

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 二 部 会 第 20 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成24年12月5日（水） 14：00～17：05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （1）農薬（フルキサピロキサド、フェンバレレート）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

吉田座長、松本副座長、泉専門委員、腰岡専門委員、根岸専門委員、
藤本専門委員、本間専門委員

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、磯部課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山評価専門官、磯技術参与、河野技術参与、工藤係長、南係長

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 フルキサピロキサド農薬評価書（案）（非公表）

資料3 フェンバレレート農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

資料5 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について

机上配布資料1 甲状腺パークロレート放出試験（抜粋）（非公表）

机上配布資料2 フェンバレレート（厚生労働省からの回答書）（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

ただ今から第20回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日、専門委員の先生方7名に御出席をいただいております。食品安全委員会からは3名の委員が御出席でございます。

以降の進行、それでは、吉田先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 吉田座長

それでは、議事を進めたいと思います。本日の議題は、前回からの引き続き剤である農薬フルキサピロキサドと、今回審議に入りますフェンバレレートの商品健康影響評価についてです。開催通知で御案内いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元の資料の御確認をお願いいたします。まず議事次第、座席表、それから農薬専門調査会専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 といたしまして、農薬専門調査会での審議状況の一覧、資料 2 は、先ほど座長からございましたように、前回からの続きでございますが、農薬フルキサピロキサドの評価書（案）、資料 3 は、本日御審議をいただきますフェンバレレートの評価書（案）、資料 4 は振り分けの際に用いました論点整理ペーパー、資料 5 といたしまして、評価部会から幹事会に検討を依頼された案件についてということで、植物体内運命試験の記載につきまして幹事会のほうからフィードバックがありましたので、そのペーパーをつけさせていただいております。

そのほか、机上配布資料でございますが、机上配布資料 1 は、これはフルキサピロキサドのパークロレート放出試験に関する報告書の抜粋。藤本先生から、あったほうがいいよという御指摘をいただいていたものでございます。それから、机上配布資料 2 でございますけれども、こちらはフェンバレレートの評価に関しまして、後ほど、フェンバレレートの御説明の冒頭で使用するための資料でございます。

本日配布させていただいた資料は以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

○ 吉田座長

それでは、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します先生方の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。本日の議事につきまして、あらかじめ御提出いただきました確認書を確認させていただきましたが、平成 15 年 10 月委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生はいらっしゃいませんでした。

以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

先生方、特に過不足資料はございませんでしょうか。また、御提出いただいた確認書に

ついて相違はございませんでしょうか。

それでは早速ですが、議題 1 といたしまして、農薬フルキサピロキサドの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯を含めまして、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

資料 2 をお願いいたします。

本剤につきましては、前回の本部会で御審議をいただいております、今日はその続き、御審議お願いしたいと思います。46 ページのその他の試験からが未審議になっておりまして、ここからお願いしたいと思います。

まず、その他の試験といたしまして、甲状腺の重量変化ですとか、病理組織学的変化がラットで認められておりまして、具体的に申し上げますと、甲状腺のろ胞細胞過形成ですとか、甲状腺の腺腫なども認められておりまして、この影響に、メカニズムについての検討が実施されております。

まず、肝酵素誘導試験が(1) 番の試験でして、こちらは雌雄の肝ミクロソームの薬物代謝酵素の誘導が認められて、雄では用量相関性のある TSH 増加が認められたという結果が得られております。この内容につきまして、藤本先生と吉田先生から、本文の修文の御意見いただいております。どのように修文したらよろしいか、御指示いただければと思います。また、46 ページの藤本先生の修文案ですと 29 行目になるのですが、甲状腺ろ胞細胞の過形成が誘導というふうに、もともと事務局が書いた文章で「誘導」とさせていただいていたのですが、過形成は「誘発」のほうがいいのではないかという御意見を親委員のほうからいただいております、これについても御確認いただければと思います。お願いいたします。

続きまして、47 ページの試験ですけれども、(2) 番の試験で、12 行目からになりますが、甲状腺機能試験が実施されております。パークロレート放出試験が実施されました。この結果について、表 43 なのですが、結果の見方なのですが、NaCl 投与群と KClO₄ 投与群の差を比較して評価する必要があるということを藤本先生から御意見いただきまして、そういった観点かと思うのですが、この表の得られた知見について御修正いただいております。その結果としまして、フルキサピロキサド投与群はフェノバルビタール投与群と類似した所見が認められたので、甲状腺への直接的な影響ではないという結果になっております。また、藤本先生から、この実験のパークロレート投与 2 分半後にと殺というプロトコルには疑問ありですというふうに御意見いただいております。

48 ページの 12 行目から(3) 番で、肝細胞増殖反応試験、実施されております。

こちらは、まず 48 ページの 16 行目ですが、「BradU」という記載ですけれども、通常「BrdU」という記載かと思しますので、「a」のほうを削除をお願いできればと思います。この試験では、49 ページ、お願いできればと思いますが、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞の増殖亢進が認められております。また、4 週間の休薬期間を設定した場

合には増殖の亢進が認められなかったので、肝細胞への増殖亢進採用は可逆的であると推察されております。

13 行目から、こちらも用量を変えて実施したもので、50 ppm 投与により肝細胞の増殖亢進は生じないというふうに考えられております。

49 ページの 28 行目ですが、こちらも「BrdU」に修正させてください。50 ページのほうに、結果になりますけれども、この試験で肝細胞の増殖活性亢進は、雌雄とも全野で認められたが、14 日投与後では、雄では中心静脈域のみで、雌では門脈域及び中心静脈域で認められたという結果になっております。

これらの結果を総合いたしまして、50 ページの下の方、18 行目からになりますけれども、このまとめといたしまして、藤本先生と吉田先生からの御修文いただいているところでございます。こちらについても御検討をお願いできればと思います。

また、これらのメカニズム試験の結果を御確認いただきまして、こちらのメカニズム試験というのが 2 年間のラットの慢性発がん性の併合試験の腫瘍の発現についての検討かと思っておりますので、35 ページの発がん性併合試験、こちらの内容についても、必要があれば、記載ぶりなど御検討いただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、前回審議した続きということで、46 ページのその他の試験、主にラットの発がん性試験におきまして、肝臓腫瘍と甲状腺腫瘍の発生頻度が増加いたしましたので、その部分から始めたいと思います。46 ページを御覧ください。

まず、肝臓の薬物代謝酵素誘導試験につきましては、藤本先生と私から修文をいたしました。ほとんど申し上げていることは同じように思いますので、あと、かつ、過形成は確かに、薬物代謝酵素は誘導ですけれども、病理の変化は誘導というよりも誘発ということなので、「誘発」に訂正したいと思いますが、こちらについては余り御異論はないと思いますが、よろしいでしょうか。

藤本先生の御修文案を採用させていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。藤本先生の御修文案をこの部分に入れてください。47 ページの表 41 については、ですから、変更はございません。

次に、甲状腺へのダイレクトの影響を見たという試験となります。これは比較ですが、こちらは藤本先生、甲状腺の御専門ということもあって表 43 を御修正いただき、ありがとうございます。この中で残ると、PTU だとヨードの取り込みの低下が残るけれども、フェノバルと、あとフルキサピロキサドについては同じような挙動を示したということなのですが、藤本先生からの御質問としては、このパークロレート腹腔内投与して 2 分半でということなのですが、この点について、藤本先生、コメントをお願いいたします。

○藤本専門委員

疑問ですというのはちょっと言葉は強過ぎたかもしれないのですが、私も動物で

こういう実験したことはないので、ヒトだと多分 1 時間とかそういうタームでやると思うので、ちょっと何か短いのではないかなというふうに思ったという程度です。ラットでこういう試験をしているのは余りないと思うので。具体的に、では今、通常こうするというのはちょっとわからないのですけれども、2 分半でやると結構ばらつきも大きくなりやすいのに、なぜやったのかなというふうなことをちょっと思ったということですが、データとしては、いわゆる有機化阻害がどうで、阻害されているかどうかはポジコンの PTU 群できれいに阻害がされているというのが見えているデータでありますので、問題はないと思います。

○吉田座長

ありがとうございます。腹腔内だから、ほぼ IV と甲状腺への到達時間はそう変わらないのだと思うのですけれども、そういうちょっと時間のところについて、そうなのかなというところはあったとしても、この実験のデータとしては受け入れられるということで。

そういたしましたら、表 43 につきましては、藤本先生の御修文どおりに直していただくということで、本剤は直接への甲状腺ホルモン作用が、抗甲状腺ホルモン作用があるものではないということで、先生方もよろしいでしょうか。

遺伝毒性については、本剤は問題がございませんので、よろしいかと思います。

続きまして、肝臓の腫瘍が増殖したということに対するメカニズム試験ですけれども、①、②、③と行っておりまして、1,500 ppm 以上で増殖活性、ラベリングインデックスが上がっているようです、雌雄とも。ただ、この変化につきましては、4 週間程度の投与ですと、4 週間休薬すると戻るというので、最初から固定されたというよりも、やはり持続的に投与が続くことによって起きたのだらうなということを示唆するデータとなっております。

ここにつきましては、泉先生、いかがでしょうか。このような解釈でよろしいですね。

○泉専門委員

それで結構です。

○吉田座長

そういたしますと、この①、②、③の肝の増殖活性については、増殖活性が上がっているということが書いてあるので、50 ページの 6、7、あるいはほかのページにもそれぞれ書いてあるので、これ以上のまとめは要らないかと思います。

また、50 ページにつきましては、この 50 ページで藤本先生も私も書いた、この一文というのは甲状腺の腫瘍に関することなので、むしろ (3) の前に入れたほうがいいかもしれないですね。①、②、③は甲状腺ではなくて、肝臓の腫瘍はラベリングインデックスが持続的に上がっているよというデータになっていますので。藤本先生の御修文案、50 ページの 18 行目から 51 ページの 3 行目は、48 ページの 11 行目に移していただいたほうがいいのではないかと思います。藤本先生、いかがでしょうか。

○藤本専門委員

私もちょっと、それほどこれはシリアスに考えたわけではいですが、最後にまとめていただいているので。

○吉田座長

そうか、書いてあるか。

○藤本専門委員

ええ。全体をまとめられるのであれば、肝臓も書いてねという程度です。

○吉田座長

なるほど。では、肝臓についても書いてくださっているのであれば、これはこのままで。ただ、ここで甲状腺腫瘍が増えたというところまでは、藤本先生、記載していただいているので、できれば、私の希望といたしましては、私が直した部分をちょっと加えさせてもらって、51 ページの 2 行目ですが、「標的である甲状腺ろ胞細胞の過形成及び甲状腺腫瘍の誘発」というように直していただけますでしょうか。今回は腫瘍まで増えておりますので。

先生方、よろしいでしょうか。非遺伝毒性メカニズム——恐らくげっ歯類特有と思いますが——というメカニズムによるものでございます。

これで一応、本剤のデータをすべて拝見したことになりますが、事務局で少し直していただいた点といたしまして、全体を振り返る前に、35 ページのラットの発がん性試験のところへ戻りたいと思いますので、御覧ください。

本剤は、2 年間投与いたしますと、甲状腺だけでなくラットの肝細胞の腫瘍も増えるのですが、前回、雄については 1,500 ppm 以上、雌につきましては 3,000 ppm、最高用量で増えた腫瘍については有意差を持って増えているので投与群への影響としよう部会で考え、雄では 250 ppm、雌では 1,500 については、背景データを超えているけれども有意差がないし、ラットの肝臓腫瘍というのはものすごいまれな腫瘍でないで、これは投与の影響とせずでもいいのではないかという結論に至りましたので、35 ページ 19 行目から 21 行目、事務局で御修文をいただきました。こちらを御覧ください。この御修文案、直していただいた内容でよろしいでしょうか。

私から口火を切るのはちょっと僭越なのですが、私としては、この 19 行目からある「Wistar ラットでは比較的起こりやすい腫瘍であることから」というのは、別に Wistar でなくても起きますので、ここはもう削除してしまって、有意差がなかったから投与の影響とはしなくてもいいのではないかという、あっさりとしたものでもいいのかなというように思うのですが、泉先生、いかがでしょうか。この文言について、もしコメントがあれば、よろしくお願いいたします。

○泉専門委員

今、吉田先生が言われたように、はっきり有意差がなかったのというぐらいにとどめておいたほうが良いようにも思います。

○吉田座長

ほかの系統でも出ますよね。

藤本先生、いかがでしょう。

○ 藤本専門委員

そうですね、吉田先生に賛成です。

○ 吉田座長

三森先生、いかがでしょうか。

○ 三森委員

前回のときには、Wistar ラットに限らずラットではよく起こることですので、それが事務局では入ったと思うのですが、なくても別段大丈夫と思います。

ただ、19 行目の「肝細胞腫」というのがおかしいですね。

○ 吉田座長

肝細胞腺腫。

○ 三森委員

これは腺腫、腫瘍で良いのですか。

○ 吉田座長

そうです。今回、それぞれの用量で増えているのは肝細胞腺腫、アデノーマなので。ですから、正確に書くなら「肝細胞腺腫」のほうがいいと思います。ですよ。アデノーマですよ。

○ 三森委員

両方合わせなくて良いのですね。腺腫で良いのですね。

○ 松本副座長

上に 3,000 ppm のという出だしで、「肝臓腫瘍（腺腫、癌あるいはその合計）」という言葉があるのです。

○ 堀部課長補佐

すみません、36 ページ、表 30 を御覧いただきたいのですが、今御議論いただいているのは、雄の 250 ppm と雌の 1,500 ppm なのですね。なので、分解した場合には良性腺腫、肝細胞腺腫が上がっていて、それで結果的に、その腺腫、腺癌の合計も、それに引張られて上がっているということなので、この部分を文章としてどう表現していただくか。

先ほど、吉田先生に事前に御相談をしていたときには、もう合計でなくて、単独で腺腫というふうにして、良性のものが上がっているということをはっきり書いてもいいのではないかという御提案をいただいていたのですが、その辺、どのように整理させていただいたらいいかというところだと思いますけれども。

○ 吉田座長

私としては、この表 30 を見る限り、250 の雄の 4 例、1,500 の雌の 4 例が今回の議論の発生頻度なので、肝細胞腺腫というので、「腺」を入れていただくのでいかがでしょう

か。よろしいですか。

○ 三森委員

はい、結構です。

○ 吉田座長

しましたら、事務局、ここを「腺腫」にお願いします。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 吉田座長

これで一通り、前回から少し持ち越しだったものを含め、すべてのデータを拝見し終わったということになりますが、全体、最初から振り返りまして、先生方、もしもう少し追加で議論しておく必要があるというところがございましたら。

○ 三森委員

1 ついいですか。

○ 吉田座長

はい、お願いします。

○ 三森委員

46 ページの先ほどの肝酵素誘導試験のところですが、19 行目のところ、「雌雄で T₄-UDP-GT が認められた。」とありますが、これ……。

○ 吉田座長

増加ですね。

○ 三森委員

「増加とか誘導が認められた」と入れておいたほうが。

○ 吉田座長

確かに、はい。

○ 三森委員

整合性をとると、どっちなのでしょうか。上では誘導ですか。「誘導が認められた。」ですね、では。

○ 吉田座長

誘導です。ありがとうございます。

先生方、いかがでしょうか。腰岡先生、特にございませんか。遺伝毒性の先生方は、特によろしいですか。

そういたしましたらば、すべてそれぞれのデータを評価し終わったというところで、52 ページ、健康影響評価に移りたいと思います。事務局、よろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

それでは、52 ページになります。まず、動物体内運命試験では、消化管からの吸収率は少なくとも 72% でした。排泄は速やかで、投与後 72 時間で 87.3~108% TAR が尿中

及び糞中へ排泄され、主要排泄経路は糞中でした。

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、筋肉、組織などで 10%TRR を超えて検出された代謝物は、F004、005、008、010、016、024、040 という結果で、040 はラットでは認められない代謝物が認められておりました。

小麦の代謝物、茎葉ですが、F008、これは動物と共通のものですが、10.6%TRR 以上、大豆の子実で F002 が 33.4%TRR 以上、F048 が 19.9%TRR 検出されております。F048 が動物で見られない代謝物になります。

フルキサピロキサドの残留試験ですけれども、最高値は稲の穀粒の 1.96 mg/kg、フルキサピロキサドと代謝物の F002、008、048 の合計値の最高値が、やはり稲の穀粒で 1.97 認められております。

各種毒性試験の結果ですけれども、投与による影響は主に肝臓、小葉中心性肝細胞肥大がラットで、20 行目の「脂肪変性」と記載しておりますが、こちら、マウスの試験で、評価書ですと 38 ページ……。

○ 吉田座長

脂肪化ですね。

○ 横山評価専門官

はい、「脂肪化」と御修正いただいたので、「脂肪化」に修正させてください。脂肪化がマウスで、鉄沈着、イヌで認められております。甲状腺ろ胞細胞肥大/過形成、これがラットで、骨、骨化過剰、歯の白変がラットとマウスで認められております。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められておりません。

また、2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験で、ラットの肝臓で、ここは発がん性の記載なのですけれども、先ほど御検討いただきました 35 ページの記載に合わせて記載しますと、肝臓腫瘍（腺腫、癌あるいはその合計）及び雄ラット——すみません、ラットの肝臓では、雌雄で肝臓腫瘍（腺腫、癌あるいはその合計）が増えております。また、甲状腺に関しましては、雄ラットで甲状腺腫瘍、こちらも腺腫と癌の合計が増加しておりまして、メカニズム試験と遺伝毒性試験の結果から、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考えがたく、評価に当たり機序を設定することは可能であると考えられました。

農作物及び畜産物中でフルキサピロキサド、すみません、暴露評価対象物質ですが、農産物と畜産物中で、親化合物のフルキサピロキサドと設定を提案させていただきます。

各試験における無毒性量と最小毒性量につきましては、54 ページからの表 47 にまとめているとおりになります。この中で、90 日の亜急性毒性試験の雄と 90 日亜急性神経毒性試験の雌、あと 2 世代繁殖試験の親動物で無毒性量が得られておりませんが、より低用量で、かつ長期間行われているラットを用いた 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験では、無毒性量の 2.1 が得られておりまして、こちらをラットの無毒性量とすることが妥当と考えられます。

これに基づきまして ADI ですけれども、53 ページ、御覧いただきまして、一番小さな

数字が先ほどのラットの 2.1 になりますので、これを根拠に安全係数 100 で除して 0.021 という案を作成させていただいております。御検討をお願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、今回の剤のプロファイルの復習から入りたいと思います。

52 ページの 2 行目から 29 行目ですけれども、まず、動物代謝のところについては、特に代謝の関心の先生からのコメントはないわけですね。そういたしましたら、これはこの事務局案のままでということです。

次に、12 行目から 18 行目までですが、腰岡先生、この部分はいかがでしょう。よろしいですか。

では、腰岡先生がオーケーとおっしゃいましたので、この文のままで。

次が 19 行目から 29 行目、これは毒性部分ですが、松本先生に御修文いただきましたが、松本先生、この点につきましてコメントをお願いいたします。

○ 松本副座長

それはマークだけです。

○ 吉田座長

すみません、ちょっと気になったのですが、歯は骨ではないですよ。歯は歯ですよ。骨細胞でできるわけではないので、そうすると……。

○ 堀部課長補佐

骨（骨化過剰）で、括弧をいったん閉じてポツを打って、歯（白変）のほうが。

○ 吉田座長

ちょっと大変なのですけれども、すみませんが、骨でくくらない——固いのですけれども、両方とも——ほうがいいと思います。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 吉田座長

遺伝毒性もなし、繁殖に影響もなしということですね。腫瘍が非常にコモンな腫瘍ですけれども、ラットで甲状腺の腫瘍と肝臓の腫瘍が増えたと。メカニズム試験もある程度は行われているという状況です。

暴露評価対象物質ですが、こちらは今回は親化合物のみということになります。

腰岡先生、この点につきましても、親化合物ということによろしいですね。

○ 腰岡専門委員

と思います。

○ 堀部課長補佐

すみません、1 点だけ、ちょっと確認。念のための確認させてください。

今御覧いただいている 52 ページの 10 行目、11 行目のところで、畜産物の場合なので

すけれども、F040 というのがラットでは出てこない。要するに、げっ歯類では出てこないけれども家畜の動物では出てくるというものなのですが、これ実は、F024 というものと、環のフッ素の位置が 4 位についているか 5 位についているかだけの違いのものでして、F024 というのはラットでも出てくるのです。なので、そのフッ素の位置が 1 つ、4 位から 5 位にずれただけのものが仮にヤギで出てきたとしても、それを畜産物の暴露評価対象物質に入れなくていいですよということだけ、念のために確認をしておきたいなと思ったのですが。単にフッ素が 1 個、4 位についているフッ素が 5 位にずれているだけにもので、4 位のものは出てくるけれども、5 位のものはラットで出てこなくてヤギだけで出てきているので、そこだけちょっと。

もし構造、気になるようでしたら、抄録の代謝の 9 というページの一番下のほうに構造はございます。

○ 吉田座長

では、すみません、腰岡先生、もう一度ここを御確認いただきまして、代謝の 9 ですね、抄録。

○ 堀部課長補佐

はい。表があると思うのですけれども、その一番下に F024、F040 ということで、整理自体もくくってあって、右下のほうの環のフッ素が 1 個。

○ 吉田座長

点線でフッ素が、なるほど。

○ 堀部課長補佐

はい。これが 4 位につくか、5 位につくか、どちらかというだけの話なのですけれども。

○ 吉田座長

腰岡先生、いかがでしょうか。

○ 腰岡専門委員

水酸基の場合は、つく場所によって植物にはすごい影響が出ることがあるのですけれども、動物の場合、フッ素がどっちにつくかというのは、ちょっと私、わからないもので。両方に出ている可能性があるということで、代謝物としては、そんなに特に気にする必要はないのではないかと思いますけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。すみません、私が全然で。

○ 腰岡専門委員

畜産の代謝の専門ではないから何とも言えないのですけれども、影響については特に。

○ 吉田座長

山添先生、よろしくお願いします。

○ 山添委員

このフッ素の環が移動していることなのですけれども、これ、NHI シフトといって昔

から有名なもので、エポキシサイドが出たときに、後でシフトしてフッ素イオンが動くのは通常はありまして、別にこれは特殊な反応ではないので、多分オーケーだと思います。

○ 吉田座長

では、こういうパターンはよくあるということで、親化合物のみということで、安心して進めることができると思います。ありがとうございます。

続きまして、NOAEL が求められなかった試験が 2 つございますので、54 ページの表 47 を御覧ください。求められなかったのは 1 つ、ラットの 90 日の雄、亜急性神経毒性の雌、そして 2 世代繁殖試験、親動物になります。求められなかったエンドポイントというのが、実を申しますと比較的共通しておりまして、肝臓に小葉中心性の肝細胞肥大あるいは甲状腺の肥大という共通のエンドポイントが最低用量まで認められてしまったために求められないということです。

しかし、2 年間の発がん性試験におきまして、さらに低い用量まで実施されておりまして、そこでは、雄は 2.1、雌では 2.7 というところで NOAEL が求められておりますので、同じプロファイル、毒性プロファイルを示すということから、私は、事務局の御提案のように、さらに低い用量で同様のプロファイルが認められているので、これらで NOAEL が認められていないからといって、さらに追加の安全係数等を掛ける必要は今回の剤についてはないと思うのですが、松本先生、このあたりはいかがでしょうか。

○ 松本副座長

今の御説明、用量のことも考えて、御説明でよろしいのではと思いますけれども。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

同じプロファイルに関してという今の御説明でよろしいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、この 52 ページ、32 から 37 行目の書きぶりにつきましては、事務局の御提案ということで採用したいと思います。

いよいよ ADI ですけれども、そういたしますと、一番低い NOAEL というものは、これも表 47 を御覧ください。ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄の 2.1 mg/kg 体重/日でございます。こちらを安全係数 100 で除して、ADI を 0.021 mg/kg 体重/日としたいということです。先生方、この ADI の設定でよろしいでしょうか。

そういたしましたら、食品安全委員会農薬専門調査会第二部会といたしましては、この ADI、0.021 を採用したいと思います。よろしくお願いいたします。

そういたしましたら、事務局、これはもうこれでおしまい。まだありましたか。

○ 堀部課長補佐

評価書、一部、幾つか直させていただいているところがございますので、その点だけ、最終的にはきれいな形にして、先生方には念のための御確認をいただいた上で幹事会のほ

うに。修正要求事項ございませんので、そのまま幹事会のほうに上げていきたいというふうに思います。一度、先生方に最終的に御確認をいただくというふうにできればと思っております。よろしくお願いいたします。

○ 吉田座長

では、先生方、お忙しいと存じますが、事務局から最終確認の評価書案が回って送られてきますけれども、ぜひ担当の部分をお目通しいただき、あとは最終の健康影響評価も御覧ください。よろしくお願いいたします。

どうでしょう。今日はこれでおしまいというわけにいかないですね。であれば、すごいハッピーなのですから。

○ 堀部課長補佐

担当参与が入れかわりますので、ちょっとお待ちいただければと思います。すみません。

先生、さっき申し上げていたフェンバレートの経緯の話を、中身に入る前に、今の間にさせてください。

○ 吉田座長

はい、お願いします。

○ 横山評価専門官

机上配布資料 2 という資料を配布させていただいております。こちらを御覧いただきながら聞いていただけるとわかりやすいかと思うのですけれども。

フェンバレートにつきまして、当初、厚生労働省からの評価の依頼としては、フェンバレートをお願いしますという形で来ていまして、資料も今回御確認いただいた農薬抄録のみで資料が来ておりました。その中身を確認していく過程で、海外ではエスフェンバレートというものの、すみません、フェンバレートというものですけれども、こちら 4 種類の光学異性体の混合物になりますけれども、このうちの 1 つの異性体だけを主に取り出してというか、そういったエスフェンバレートのみを有効成分とする農薬が海外では使われているということが海外評価書などの情報からわかりまして、こちらの扱いをどうするかということを厚生労働省に確認した回答が、この机上配布資料 2 の別紙の裏に当たります。フェンバレート、4 つの異性体の混合物で、エスフェンバレートはそのうちの 1 つなので、フェンバレートの評価に関しては当然、エスフェンバレートも含んだ形で評価をお願いしますという形で回答が来ております。

今回用意させていただきました評価書なのですけれども、まず、抄録に収載されている情報として、提示されましたフェンバレートについての毒性試験ですとか代謝の試験の結果に基づきまして得られたものをフェンバレートの情報として、今回、資料 3 として評価書（案）をつくらせていただきました。

この後、ほかにエスフェンバレートの JMPR の評価書がございまして、その内容を確認しますと、エスフェンバレートの試験も動物代謝ですとか毒性の一般毒性、繁殖、催奇の試験があることがわかりましたので、この内容につきましては、今日の部会終了後、

このフェンバレレートの評価書の中に追記させていただきまして、そちらについても次回部会以降、内容を御確認いただき、御審議いただきたいと考えているところでございます。2 回以上にわたっての御審議となってしまうと、大変お手間をおかけするのですが、まずは、今日はフェンバレレートの試験の結果について御確認いただきたいと考えているところでございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、今日は ADI まではいかないで。では、エスフェンバレレートが終わってから、あるいはグループ ADI みたいになるのですか。それとも、それぞれ。

○ 堀部課長補佐

いえ。恐らくですが、フェンバレレートとエスフェンバレレートって構造上は単に光学異性体なだけで同じものですので、グループとか別のものというよりは、恐らく全部込み込みで 1 つのフェンバレレートとしての ADI を。ですから、そのときにどちらで、どの数字を採択するかということは、エスフェンバレレートの、例えば毒性のエンドポイントの出方ですとか、もしかすると、エスフェンバレレートの毒性のエンドポイントから ADI を決めるとなると、全体の製剤の中で活性の一番強いものがどれくらい含まれているということを考慮していただかなければいけないかもしれませんので、その辺、どういうふうに御検討いただくかというのは、次回、その資料を評価書に入れた段階で御検討いただければと思っていますけれども、イメージとしては、フェンバレレートとして 1 つの ADI を出していただければいいのかなというのがございます。

○ 吉田座長

わかりました。これはちょっと余計なことかもしれないのですが、今回、ポジティブリストということで、一応その開発の会社からの抄録は出てきたのですが、エスフェンバレレートも同じ会社ですか。

○ 横山評価専門官

今、厚労から提示されている資料には抄録はございまして、海外評価書の情報が提示されている状況です。ですので、海外評価書ですので、その情報のもとがどこにあるかということについては確認できておりません。

○ 吉田座長

恐らく、光学異性体というところなので、毒性はもうそのまま、それぞれの試験を評価していくことだけなのですが、代謝の先生方のところで、やはり合わせでやったほうが私はずっといいのかなと。

○ 堀部課長補佐

さっきのメーカーの話ですが、どこのというのは明確にはされていないのですが、JMPR のレポートを見ると、フェンバレレートと同じ会社のレポートを引用されているようなので、同一の会社ではないかとは思われます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、先生方、今回の剤につきましては、光学異性体が引き続き出てくるということなので、ADI 設定まではいかずに、フェンバレレートのみ、今日できるところまで評価を進めていきたいと思います。この件につきまして、先生方から御質問等は。

実を言うと、今年再評価で、JMPR で、エスではなくて普通のフェンバレレートを **no longer sponsor** として扱いました。まだサマリーは ADI と ARfD しかアップされていないと思いますけれども、評価をいたしましたというのを情報として御提供いたします。

そういたしますと、まず、フェンバレレート——資料 3 を御覧ください——の評価を始めたいと思います。事務局から御説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

資料 3 をお願いいたします。

まず、経緯になりますが、資料 3 の 4 ページに審議の経緯として記載させていただいておりますが、1983 年に初回農薬登録されております。2012 年 7 月に、残留基準設定に係る食品健康影響評価について、厚生労働省から要請があったものでございます。

この剤ですけれども、7 ページ、お願いいたします。7 ページの 6 番、構造式、お示したような構造のものです。合成ピレスロイド系の殺虫剤で、昆虫の中樞及び末梢神経系に作用して、反復興奮及び伝導抑制などによって異常興奮と痙攣を起こし作用するものと考えられているものでございます。

それでは 8 ページ、動物体内運命試験から説明させていただきます。

こちらですけれども、まず 8 ページに、使った標識体について 11 行目からの表で記載させていただきました。被験物質としまして、フェンバレレートの標識体とフェンバレレートの 4 つの異性体のうちの 2S-異性体、この中にも光学異性体、2S 自体がラセミ体なものですけれども、その標識体が有効成分の標識体ということで使われております。そのほかに、代謝物 O の標識体と KCN、KSCN を標識したもので試験が実施されております。

8 ページの 14 行目からラットの試験になりますが、1 ページおめくりいただいて 9 ページ、まず、血中濃度推移になります。血液中フェンバレレート濃度は、投与 1 時間後に最高濃度に達した後に速やかに減少して、16 時間後には約 0.01µg/g になり、以降減少しております。一方、血液中の SCN の濃度については、投与 6 時間後に最高濃度となるというような結果が得られております。この結果につきまして、薬物動態学的パラメータが算出されておらず、細川先生からパラメータを算出するように要求してくださいという御意見をいただいております。

ちょっと説明不足で申しわけありません。この血中濃度推移の試験は、投与群 VI というもので実施しておりまして、9 ページの上の表になりますが、2S-異性体を使って実施しております。これの血中濃度推移については算出されておりまして、2S-異性体について血中濃度推移が検討されているということになります。

12 行目からの吸収率ですけれども、これは尿中排泄率から算出した数字として 49.7～61.3 と推定されたというふうに記載させていただきました。細川先生から、10 ページの上のほうになりますが、胆汁中の排泄試験がないので、これだけで吸収率を求めるのは難しいのではないかと、特に糞中代謝物の抱合体は、吸収後に肝臓で抱合代謝を受けた後、胆汁排泄されたものと考えられるということで、尿中排泄率からだけだと正確な計算ができないのではないかと御意見かと思えます。

この吸収率の欄なのですけれども、胆汁中排泄試験がない場合に尿中排泄率から、少なくともこれだけは吸収されたと考えられるというような意味で、尿中排泄率から算出した旨を記載した上で、このように書いている剤がほかにもございまして、今回の場合、尿中排泄率からのみの計算ということもあり、文章なのですけれども、9 ページの 15 行目の記載で、フェンバレートの吸収率は少なくとも 49.7～61%と推定されたというふうに少し書き加えることで、もう少しわかりやすくさせていただければと考えているところで、どのような対応をしたらよろしいか、御審議いただければと思います。

続きまして、10 ページで、組織中濃度になります。この剤は、脂肪ですとか血液、副腎などに分布するという結果が得られております。

11 ページの 2 行目になりますが、全身オートグラフィーも検討されておまして、こちらは 2S-異性体ほかで検討されております。2S-異性体投与群ですと、脳と脊髄を除くほとんどすべての組織に分布が認められたということです。

12 ページ、代謝になりますが、糞中の主要成分は未変化のフェンバレートで、糞中にはエステル結合を有する代謝物、尿中には加水分解を受けた代謝物が認められて、尿中の主要代謝物としては代謝物 O、代謝物 K の硫酸抱合体などが認められております。細川先生から、「未変化の」というところを「未変化体のフェンバレート」というふうに修正いただいております。

13 ページになりますが、腰岡先生から、2S-異性体を使って試験した場合の代謝物として、この Ba ですとか Bb というような記載は、ラセミ体 4 つの混合物の、4 つの光学異性体を含む代謝物になっているのですけれども、2S-異性体というのはそのうちの 2 つの異性体を使って実施したものなので、その 4 種の混合物をそのまま書くのは適切ではないのではないかと御意見かと思うのですけれども、この試験、見ますと、代謝物の確認は TLC で確認しているような記載が抄録にございまして、そうしますと、どの異性体かというところまで特定できていないのではないかなと思うのですけれども、そうしますと今のように、特定はできないけれども、こういった構造のものということで、抄録の記載のとおり記載させていただくというのも一つの方法かなと思うのですが、こちら、どのように対応したらよろしいか、これも御審議をお願いできればと思います。

13 ページの 8 行目からになりますが、こちらは尿と糞中の排泄の試験です。フェンバレート 2S-異性体ですけれども、投与 6 日後までに尿糞中にほぼ完全に排泄されたという結果になっております。

14 ページは、イヌの試験が JMPR の資料に記載がありましたので、参考資料として記載させていただきました。血中の放射能濃度ですけれども、投与 2 時間後に C_{max} に達して、 $T_{1/2}$ が 0.7 日～1 日というような結果が得られております。代謝物ですけれども、O-グルクロン酸抱合体、E-グリシン抱合体などが認められております。

15 ページ、お願いします。畜産物についても代謝試験が実施されておまして、まず、(3) 番で乳牛の試験になります。乳脂肪ですとか皮下脂肪、腸間膜脂肪、筋肉で認められたのは、ほとんど未変化のフェンバレレートという結果になっております。肝臓及び腎臓では、主な代謝物として、O の抱合体、E の抱合体が認められております。

15 ページの 17 行目ですが、乳牛の試験で、こちらは乳汁中にも残留するという結果と、糞中への排泄率が 25% TAR であったという結果が得られております。

ニワトリの試験が 25 行目からになります。産卵鶏で試験が実施されておまして、脂肪と卵黄中の主な成分はフェンバレレートであったという結果です。卵黄中には代謝物 O が、肝臓中には O とその抱合体、E とその抱合体、K が認められたとされております。

16 ページになりますけれども、6 行目からのボックスの中に小澤先生から御意見をいただいております、表 6 の記載なのですけれども、クロルのほうの標識体のほうにだけフェンバレレートの数字、残留量ですね、記載しております、この数字と 15 ページの本文中の TRR の数字が合わないのではないかとということで御意見をいただいております、表 6 の全体的な情報については JMPR の評価書から持ってきた情報なのですけれども、フェンバレレートの残留量だけは豪州の、オーストラリアの資料から持ってきてまして、つなぎ合わせたがために少し齟齬が出てしましまして、ですので、小澤先生にも御相談させていただきまして、ここは JMPR の資料に基づいて書いてはどうかということで、表 6 の中からオーストラリアの資料からとってきた部分のフェンバレレートの残留濃度を削除させていただきたいと考えております。

動物については以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

今日、残念ながら動物代謝にかかわる先生がお二人ともいらっしゃらないので、私としてどこまでフォローできるかわからないのですが、恐らく一番問題は、フェンバレレートの中に光学異性体、4 タイプあるのですよね。4 タイプあって、そのうちの 2SαS がエスフェンバレレートなのですよね。2S-異性体というのは別のものなのですよね。

ということと、あと、データが古いということで、先ほどのフルキサピロキサドのようにすっきりとすべてデータが整ってくるというわけではないのですが、何とかこの資料を用いて評価ができればなというように考えております。

そういたしますと、8 ページですが、動物体内運命試験ですけれども、表 1 になります。これもフェンバレレートと 2S-異性体を投与しているということで、吸収につきましては速やかに、1 時間後には。吸収はすごく早くて、16 時間後にはもうほとんど認められな

いといったようなデータが出されているのですけれども、細川先生から申請者に薬物動態パラメータを算出するように要求してくださいとあるのですけれども、非常に資料が古いということもあり、この限られた資料だけで、今回できるところまではやってみるということにするのか、それとも、あるかどうかわからないけれども、聞けるところはどんどん聞くということにするのかというのを、ある程度共通で決めておいたほうがいいかなとも思うのですけれども、事務局から何かそのあたりについて御提案はありますか。

○ 堀部課長補佐

前回、私、この部会でも御報告をしたと思うのですけれども、古いデータをどう見るかということに関しては、もうケース・バイ・ケースで判断していくしかないですよということで、本剤につきましても、確かに御指摘のとおり古いデータでございますので、その一つ一つの試験について、評価に耐え得るものかどうかということを基本にして、古いからという理由で却下ということではなく、使えるものは使っていただくというのを原則にしていただければと思っております。

ただ、今の細川先生の要求事項に関してなののですけれども、これ、実は血液に関してはかなり経時的にデータとってあるのですよね。抄録を見ると、プロットが 6 点ないし 7 点ぐらいあるように見受けられます。

少し前の幹事会のときですけれども、幹事会にかかった剤で、幹事会にかかった段階までパラメータが、AUC だったか $T_{1/2}$ だったか何だったかの数字がわからなかったものを小澤先生が、手書きでプロットを引いていただいて、その場で計算をしていただいてというようなことがあったのですね。

これは、確かに血液のデータとしてはあるものなので、もし必要があれば提出者にトライさせてみる価値はあるかもしれません。回答が来るかどうかはちょっと保証の限りではないのですけれども、抄録の 506 ページのところにシアノ標識体でのプロットがございますので、この生の数字から、ある程度のトキシコカインेटィクスに関するパラメータというのは算出できるのかもしれないなというふうには思いますけれども、その辺、どこまでとるべきかということは、この部会として御審議をいただければありがたいです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。抄録の 495 ページからのところですね。1981 年の試験ですけれども、結構詳細には行われているので、ここから何か、申請者にあえて聞かなくても引っ張ってこられるような内容があれば、例えば、表はつくれなくても文章中に書き込むこととということでもよろしいわけですよ。

一回、今日細川先生がいらっしゃっていないので、今日は ADI を決めないということですから、もちろん聞いてもいいのかもしれませんが、ここの動態のデータから読み込めるところがあれば、そこで表はつくれなくても、文章中にもう少し丁寧に書き込むことによって、ここのあたりをクリアすることはできるのではないかと思うのですが、事務局、いかがですか。

○ 堀部課長補佐

生の数字というのがないので、先生方と御相談をしても読み込めるのは、この評価書に書いてある情報で限界だと思うのですね。ですから、これで足りないとなると、申請者は生の数字とかを持っていますので、そこから可能な範囲で検討させるということになるかと思います。今、評価書に書いてあるのは、抄録の 501 ページに書いてある情報をもとにして、501 ページの文章をもとにして記載しておりますので、これ以上はなかなか今我々が持ち得る情報からは書きづらいかなと思いますので、そこは、そうしたら、細川先生と速やかに御相談をして、いただいている情報ではこれ以上のこと書けませんよねと申し上げた上で、例えば何か追加の情報というのが、今見ている、出てきているデータからいったらこういうことはとれるはずだから、やってもらったほうがいいのではないかなとかいうような御提案をいただいて、もし必要があれば、すぐに抄録確認要求事項みたいな形で出させていただければ、次の審議のときには間に合うかもしれないなとは思ったりもしたのですが、そこは細川先生と御相談させていただくということでよろしいですか。

○ 吉田座長

細川先生がいらっしゃらないので、この状況を文面でどこまでフォローしていただけるかは少々私も不安がございます。できれば新たな試験をするというようなことはなくて、机の上で何か計算して出していただけるならそれはいいのかもしれませんが、どこまで。まあ、81 年だから、あるかもしれないですね。50 年代はないとは思いますがけれども。そうしたら、それは細川先生と決めていただいて、次回、次のエスフェンバレートをやるまでには用意していただかないと、また延びてしまいますから。あとは、細川先生が、それがなくてもこの動態のところを読む限りで、この表記でもう仕方ないねとおっしゃってくださればそれはいいです。では、それは事務局にお任せしてよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

聞かどうか、あるいは聞くとしたらこんな範囲ということも含めて、細川先生、小澤先生と御相談して対応させていただきます。ただし、すみません、回答が出てくるかどうかはちょっと保証の限りではないのと、それから、それが次の会合までに間に合うかどうかはちょっと保証の限りでないのと、申しわけございませんが。そこは、いずれにしても早急に御相談させていただきたいと思います、すみません。

○ 吉田座長

いずれにしろ、非常にでも速やかに血中濃度が上がって出ていくということは、表からも読み取れるかなというようには思います。

10 ページについては、今、横山さんから説明をいただいたということで、次に分布になりますけれども、エスフェンバレートは非常に、脂肪・血液、脂溶性が高いということで、そういうところに特徴的に来るようだという事ですね。

ラジオオートグラフィーについても、ほとんどの臓器に来るけれども、やはり 144 時

間後にはほとんどなくなっているということでしょうか。

代謝につきましては、これ、代謝につきましてもフェンバレレートそのものと 2S-異性体につきましてラベルをして、カーボン 14 でラベルをして代謝を見ているということですね。その結果が 13 ページの 4 から 6 行目に書いてありますけれども、ここについては腰岡先生からも質問をいただいているのですが、腰岡先生、この点につきまして、今回はまだエスフェンバレレートのデータが出てきていないので、非常に中途半端と言ったら変ですけれども、未消化な部分はあるのですが、お願いいたします。

○ 腰岡専門委員

異性体の話なので、ややこしいのですね。農薬は、開発されたときは異性体で、ラセミ体で売っていたのだけれども、どうも今回 4 つ化合物があるのですけれども、不斉炭素が 1 個の場合、2 種類ですよ。そうすると、ラセミ体でありながら、片一方は植物に対して活性があって、片一方はなかったりする。そういうのが出てくるものでややこしいというか。そういうことがあって、だんだん活性体だけを合成するようになったのですけれども、そうすると今度、代謝を見るときに活性体がラセミ化して不活性になる可能性がある。あるいは、ラセミ化しないで、そのまま活性体として残る場合があるということで、代謝物が、これが不活性化した代謝物か、活性のあった代謝物かいうのははっきりしないといけないので、僕はちょっと気になっていろいろ書いたのですけれども。

でも、後でまたやるというのであれば、あえてここにエスフェンバレレートの、異性体のことを書く必要があるのかなと思って。すごく話がややこしくなるのですよね。異性体はラセミ体と同じように代謝された。残留がそれぞれ異なれば別ですけれどもね。ラセミ化合物が 4 種類あって、その 4 種類がそれぞれ残留が異なれば、ちょっとややこしい話になってくるのですけれども、同じように残留する、あるいは動物に対して同じように活性があるのであれば、ここではもうフェンバレレートのための評価でいいのではないかなと。それで、例えばここに 2S とかエスフェンバレレートがあって、代謝物が同じように出たと書いてあるのですけれども、それは文章でただ単に「フェンバレレートと同じような代謝動態を示した」と書いておけば、フェンバレレートだけを評価するという意味で、すっきりするのではないかなと思うのですけれどもね。いずれエスフェンバレレートをここで評価するというのであれば、そのときは異性化したのかどうかということが非常に問題になると思うのですけれども、今 S 体の話をここに持ち込むと、すごく話が複雑になってくるのではないかなと私は思ったのですけれども、どうなのですかね。

それで、これに関してはデータがないということですので、あえてここに書いたように Ba2S とか入れる必要はないと思います。同定されていないものをわざわざ表の中に入れて必要はないのではないかなと思います。

以上ですけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

この点についてはいかがですか。全身への分布等は、よく似ていると思うのですけれども。

○ 堀部課長補佐

実際には、エスフェンバレレートの評価書、ざっと私たちも一応読んではみて、評価書に落とし込む作業を今やっている状況なものですから、ざっと見で読んだのですけれども、結局エスフェンバレレートに関して、十分な動態に関する情報があるわけではなくて、フェンバレレート投与とか 2S 体とかと比較をしながらの処理しかしていないので、そういう意味では、まとめ方としては、今ここの評価書に書いているようなものとそう変わらないようなものでエスフェンバレレートでもまとめられているだけなのですよね。

なので、そんなに動物あるいは植物代謝に関して、エスフェンバレレートを加筆したときに、すごく何か有用なデータがたくさん出てくるかという、私が持っている印象としては、期待できないと考えておりますので。そうなってくると、今の段階では逆に今削除してしまうと、またもう一度入れ直さないといけないというのもあるので、むしろ今の段階では、この 2S 体に関しても可能であれば残させていただいておいて、エスフェンバレレートをまとめさせていただいた段階で全体を見ていただいて、この情報は要らないよねということであれば、後から切っていただくほうがむしろよろしいかなと思います。今の段階では、先生から御指摘いただいたことも含めて入れておりますので、次回、エスフェンバレレートが出てきたときに、この部分に関してはもう一度、全体の整合性という意味でも御覧いただくようにしていただくのがいいかなと。正直、十分なデータが出てくるとは思えないものですから。すみません、御検討いただければと思います。

○ 吉田座長

腰岡先生、いかがですか。

○ 腰岡専門委員

わかりました。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 吉田座長

山添先生、お願いします。

○ 山添委員

多分、腰岡先生がおっしゃっているのは、後ろの代謝物の表のところにラセミと書いてあるのに、こっちのほうでは片一方しか出ないからではないかって、それは記述上の問題を指摘されているわけですよね。そういう意味ですよね。

○ 腰岡専門委員

そうですね。ラセミ化したのか、していないのかというのが……。

○ 山添委員

わからないことになっていると。

○ 腰岡専門委員

ええ、そう。

○ 山添委員

それで、例えばこの Ba にしろ Bb、今問題になっているところの後ろの別紙 1 の代謝物、分解物の略称表、68 ページかな、そのところに RS と入っているから、前を見比べると RS になるという意味ですよ。ここのところの RS を除いて立体を識別しない、つまり、ラセミ体の表示の場合にはここのところでは RS を書かなかつたら問題ないわけですよ。

○ 腰岡専門委員

代謝物としてはですね。ただし、ラセミ体でそれぞれ活性、いわゆる動物活性あるいは植物への活性、その農薬としての活性が異なれば話は別になってくるのですよね。

○ 山添委員

ただ、今回の場合には、後から出てきますように、毒性とか、それに懸念のある物質は、このうちの……。

○ 腰岡専門委員

ひっくるめて。

○ 山添委員

実は R 体のほうが代謝が遅くて、脂肪組織にたまってきて、コレステロールのコンジュゲートになるタイプなのですよ。だけど、実は S 体の話ではないと後ろに出てくると思うのですが、そういう話になるので、一つの考え方としては、完全にラセミの表示のところは全部取ってしまう。であれば、このもののところで S も入れなくて、そうしておけば、構造としては、立体は特定できないけれども、形としては矛盾はなくなるという考え方もある。だから、腰岡先生がどういうふうに満足されるかなのですけれども、どちらかのやり方かなと思いますけど、後では。

○ 腰岡専門委員

指定しないほうが形としてはわかる。ただ光学活性のまま移動している。だけど、そこに光学活性、あっちへ行ったり、こっちへ行ったりする、しかもそこで効果が異なるとなると話がややこしくなるもので、そこだけがちょっと気になって。構造上の問題はもう、先生、おっしゃられた方法ですっきり、見る人が見ればわかるというか、すっきりするのですよね。

○ 山添委員

通常、常識的な範囲の中で、こっちからならこっちで切るだろうなと思っている範囲のところは、もうそれで何も書かないで置くというやり方ですね。

○ 吉田座長

申しわけありません、何か私としては全然専門外なのですが。

○ 山添委員

いいえ、ごめんなさい。

○ 吉田座長

あと多分半年ぐらい待つと、ことしの JMPR のモノグラフが出て、ある程度の数字データも出てくると思う。エスではなくてフェンバレレートについては出てくるのですけれども。

○ 山添委員

ここをややこしくしているのは、後ろでエスフェンバレレートが出てくるじゃない。そのときの記載とうまく合わせながら、ここの表示を無駄にしないで表示できるやり方を事務局のほうで考えてもらって、立体のほうはちょっとお預けにさせていただくほうが仕事としてはやりやすいのかなと思うのですけどね。

○ 腰岡専門委員

同じ構造で番号が 4 つも出てくるのは、それはちょっとね。厳密には 4 種類ずつ書いていかないといけないことになるので。ただし、その 4 種類がすべて代謝の傾向が違うのであればややこしい話になってくるのだけれども。

○ 堀部課長補佐

エスフェンバレレートを書くときにもう少しまとめてみて、また次回のエスフェンバレレートの情報を御覧いただくときに、どうしていくのが一番いいかということ、先生方にもお知恵を拝借できれば非常にありがたいです。とりあえず今の段階では、申しわけございませんが、ペンディングに。今の状況ですと、恐らく何かこうというのは出づらいうな気がいたしますので、エスフェンバレレートの評価書をお待ちいただいて、それから最終的に記載ぶりを固めていただくような形で。申しわけございませんが、ペンディングとしていただけるとありがたいのですが、いかがでしょうか。

○ 吉田座長

先生、よろしいですか。そういたしましたら、今の議論をしっかり覚えておいて、表は今いじることもしないで、エスフェンバレレートが出てきたとき、あわせてどういう記載が一番いいのかということ、また行っていきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

すみません、ありがとうございます。

○ 吉田座長

続きまして、13 ページ、尿中及び糞中排泄ですけれども、これは尿、糞、両方に排泄されるけれども。これは若干違いますね。両方に排泄されるということでしょうが、若干尿のほうが多いのですかね、というような排泄をいたします。

イヌの試験も行われていてということですが、ここについては特に先生方からコメントはいただいていません。イヌでは糞中が多いのですかね、ということです。

引き続き、乳牛を用いた代謝試験が行われていてということで、これもやはり脂肪等に来るということですね。あと、ニワトリも同様ですね。

出てくる代謝物がここに記載されておりますけれども、こちらについても、ですから、今このところでは動かさないということできたいと思います。

ただ 1 点、16 ページ、表 6 につきましては、記載ぶりが、数字が、オーストラリアと JMPR と両方を持ってきてしまったために、数字が合わないところについては、JMPR のほうを使って、オーストラリアのほうを削除するということですが、よろしいですね、こちらで。

そういたしましたら、時間をちょっととられてしまいましたが、すみません、植物体内運命試験について、御説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

16 ページの 9 行目からになります。まず、キャベツの試験で、塗布で試験が実施されております。次のページになりますが、放射能の大部分は処理葉に存在したままで、ほかの部位への移行はわずかという結果です。主な代謝物として、抱合体を含む代謝物 O が 12.4%TRR 認められております。ほかにも認められておりますが、それらは 10%TRR 未満という結果になっております。2S-異性体のほうでは、フェンバレートで認められた代謝物のほかに、K と L が認められております。こちら、腰岡先生に御指摘いただいて、もう一度資料を見直しまして、W と X というのを K と L に修正させていただきました。

続きまして、20 ページ、インゲンマメの試験です。こちら塗布で試験が実施されまして、処理部位からほかの部位への移行がほとんどなかったとされております。残留放射能の大部分は親化合物が認められております。代謝物としまして、Bh ですか Bi、Bc、O などが認められております。21 ページにいただいた御意見については、次回以降検討させていただく課題かと思えます。

21 ページの 9 行目から、りんごの試験で、やはり塗布で試験が実施されておまして、葉と果皮の主要残留物は未変化のフェンバレートという結果で、果実で認められた代謝物としては、Bj とされております。

22 ページの 11 行目から大豆、塗布で試験がされておまして、やはり主に未変化のフェンバレートが認められております。主要代謝物としては、Bc というものが葉で最大 9.2%TRR 認められております。22 ページの 34 行目からの腰岡先生の御指摘については、修正させていただきました。

23 ページ、レタスの試験で、代謝物として O が、これはわずかに認められております。

16 行目からトマトの試験で、こちらは、残留放射能の大部分が表面洗浄液中に存在していたということで、ほとんどがフェンバレートで、わずかに 5~6%、光による脱カルボキシ分解物の Bc が認められたとされております。

24 ページの 2 行目から春小麦の試験で、こちらは噴霧で試験が実施されておまして、子実中の残留放射能は定量限界未満という結果です。

植物体内における代謝経路ですが、2S-異性体とフェンバレートの主要代謝経路はほぼ同様で、脱炭酸、CN 基の加水分解及び酸化、フェノキシ基の水酸化、エステル結合の

開裂並びそれに続く抱合体と考えられたとされております。「光励起による」というところは削除させていただきました。

続きまして土壌中運命試験で、19 行目から好氣的土壌中運命試験です。半減期ですけれども、9.5～9.9 日。分解物としては、CO₂が 10%TAR 以上認められております。

続きまして、26 ページですが、好氣的土壌中運命試験で、こちらは異性体それぞれの減衰について追いかけている試験で、比率ですね、一定で異性化が起きていないというような結果になっております。

18 行目から好氣的/嫌氣的土壌中運命試験で、半減期は 90 日以上という結果が出ております。代謝物につきましては 27 ページの表に記載しておりまして、やはり O などが認められております。

27 ページの 3 行目から土壌表面光分解試験で、主要分解物として Bh というものが認められ、半減期が 1.8～10 日程度という結果になっております。

28 ページの土壌表面光分解試験で、主要分解物として、こちらはエスフェンバレレートも試験されておりまして、主要分解物は Bh が認められております。Bh と BhSF ですね、認められております。

29 ページの 2 行目から土壌吸着試験で、こちらの試験では水層中のフェンバレレートの濃度が検出限界未満ということで、吸着係数などを算出できていないという結果になっております。

10 行目からのカラムリーチング試験ですが、放射能、下層のほうにほとんど移動しなかったということです。代謝物は O が認められております。

30 行目から水中運命試験で、pH5 ですと半減期が 129～217 日、pH9 ですと少し短くなって 64.6～67.2 という結果になっております。

31 ページの水中光分解試験で、こちら、主要分解物として Bc、O、E などが認められております。

32 ページ、こちらは自然水中の分解試験です。半減期が 3 週間程度という結果になっております。主要分解物は O です。O、E が認められております。

33 ページ、土壌残留試験です。フェンバレレートを分析対象として実施されておりまして、容器内ですと半減期が 15～90 日、圃場ですと 60～100 日という結果です。

作物残留試験は、フェンバレレートを対象として試験が実施されておりまして、最大残留値が、なつみかんの果皮で 1.91 mg/kg が認められております。

34 ページから畜産物の残留試験です。

まず乳牛の試験で、乳汁への移行が検討されております。表 18 のとおり、わずかに移行するというような結果が出ております。

次の 15 行目からの試験も乳汁中の濃度が求められております。

25 行目からの試験はヒツジの試験で、こちら、系統ですとか性別が不明でしたので、参考資料とさせていただきます。こちらですと、脂肪中の比率が若干、異性体の比率が

変わって、2RαS、2SαR のほうの異性体のほうがより速く代謝されるのではないかということが示唆されております。

35 ページでニワトリの試験です。こちらは、卵黄、卵白の濃度について分析されております。0.24～0.3μg/g という結果が出ております。

13 行目から豚とブロイラー・採卵鶏の試験で、結果については表 19 のとおり、脂肪などにやはり残留が認められております。

説明は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、16 ページにお戻りいただきまして、植物体内運命試験から始めたいと思います。

腰岡先生からいろいろコメントをいただいているのですが、事務局で適宜修正をかけてくださったようでして、まず、17 ページのコメントにつきましては、よろしいですか。一応事務局で訂正をしてくれたようですけれども、よろしいですか。

そういたしますと、次に 20 ページ、こちらについてもまた今回はわからない、このままということになってしまうのでしょうか。20 ページにつきましてのコメントについては、先生、いかがですか。

○ 腰岡専門委員

全体に対して、内容について非常に問題であったというところは特になかったと思います。さっきの異性体の話は別にして。

○ 吉田座長

一番懸案だけど。

○ 腰岡専門委員

それでずっと問題なかったのですけれども、33 ページの作物残留試験、27 行目に、これ、試験数にして 30 試験以上やっているのですよね。それで、表を見ればいいのですけれども、余りにも簡単過ぎ、こんなことを書いてあることが、実際このとおりなののですけれども、例えば、残留量として全然検出されないものがほとんどであったとかね。ほとんどではないのですけれども。一番高く検出されたのがなつみかんなののですけれども、そのほかにも結構の量で検出されているやつもあるので、この書き方、いつも気になっていたのですけれども、せっかく幾つも試験しているのに、もうちょっと、例えば何十何作物のどれだけ試験をして、その中でこれだけ残留が見つかったとかいう書き方にしたほうが。いや、これは非常にすっきりしていいのですけれども、余りにもすっきりし過ぎているかなというのがちょっと気になったところで、これでいいのだと言われれば特に何も意見はありませんけれども、そこ、どうなのかなと思ってお聞きしたわけです。

○ 吉田座長

恐らく、こちらの記載ぶりは、ほかの評価書とそろえていただいているのだと思うので

すけれども。例えば、その剤によって分析対象化合物が物すごく違ったりする場合もありますので、一度、ほかの部会にでもどうなのかということをお願いして、ここだけがそう膨れるということは全体としては望ましくないと思いますので、ちょっと事務局の中の心にとめておいていただけますと私もいいと思います。

○ 堀部課長補佐

それで、先ほどからの代謝物の光学の変換の問題なのですが、腰岡先生からも植物のところで、変換についてどうなのか。さっきの御発言もそうだと思うのですが、動物も植物も体内でどう変わっているのかなというのが一つ、多分、毒性見る上でも、エスフェンバレートの関係見る上でも、もしかしたら鍵になってくるのかなと思うのですね。なので、この部会、実は次の部会まで少し時間がございますので、その間にできるかどうかわからないのですが、一応、申請者ではない、ポジティブリストですので申請者にはならないのですが、その剤を持っていってやる方に、この体内での変換についてどう考えるか、何かもし考察を求められるようであれば考察を求めていると思うのですが、最終的にプロファイル確定させる上で有益かなというふうにならうに今議論を伺いながら思ったのですが、ここだけ、ほかのところもまた毒性見ていただいてからでしょうか、この全体として、光学活性が例えばシフトするかどうかということに関してどう考えているのかということぐらい、少し見解をとっておいたほうがいいのかもしれないなと思ったのですが、いかがでしょうか。

○ 吉田座長

確かに、今聞いておけば次のときにも役立ちますし。ただ、いずれにしろ、ピレスロイドなので、ピレスロイドに非常に特有な毒性は、毒性としては出ているのかなというようには思っております。

○ 堀部課長補佐

これで一応確認できるかどうか、ですので、ちょっと可能性、わからないのですが。

○ 吉田座長

資料がこちらにもあるかどうかはわかりませんが、そうしたら、事務局で文案をつくっていただいて、一度全員に回していただけますか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、直すべきところは適切に直していただいているということで、植物
.....

○ 腰岡専門委員

もう一ついいですか。

○ 吉田座長

はい、お願いします。

○ 腰岡専門委員

とりあえず見られるところは見ているのですけれども、畜産残留は動物代謝の先生が見られているのでしょうか。

○ 吉田座長

どういうふうになっておりましたでしょうか。

○ 腰岡専門委員

とりあえず残留ということで見ているのですけれども。

○ 堀部課長補佐

両方の先生方が見てくださっていると事務局は信じておりました。

○ 山添委員

吉田先生、いいですか。

○ 吉田座長

山添先生、お願いします。

○ 山添委員

34 ページ、今の話とはちょっと別の、25 行目からヒツジの参考資料の記載があるのですが、その文章の中で 29 行目、「飼料中及び添加回収試験の脂肪において、回収されたフェンバレートの異性体比率は 1.08 であったが、脂肪中の比率は 0.76~0.78 であり」と書いてあるのですが、最初のほうの「回収されたフェンバレートの異性体比率は 1.08」というのは、これは何を意味するのですか。

○ 吉田座長

4 種類の、ここへ出ていますよね、異性体の。事務局、こちらについて。多分抄録から……。

○ 堀部課長補佐

この後ろに書いてある $[(2R\alpha S, 2S\alpha R)/(2S\alpha S, 2R\alpha R)]$ ……。

○ 山添委員

いや、それはいいのです。要するに、脂肪中の比率はこうこうこうだったというのはいいのですけれども、前の異性体の比率というのは何の比率なのですか。これ、飼料中？飼料？

○ 吉田座長

回収した脂肪。

○ 山添委員

脂肪というのは後ろですね。

というのは、この異性体の変換率のデータと、実は、今日いかないかもしれないですけども、56 ページの一番最後のところで、(2) の肉芽腫の発現機作検討のところの最後の 2 行に、25、26 行目のところに、「ラット及びマウスの組織中に残存する放射能は、

B α 体が他の異性体に比べて全般的に高い傾向を示し」って、ずっと記載が続くのですが、実はこれ、その下のところに、8 という欄外のところの記載がありますね。その B α を読むと、2R で α S 体なのですね。

○ 吉田座長

2R α S。

○ 山添委員

2R というのは、そこのすぐ下のところに記載がありますね。一番下の欄外のところに、右側に、B α というのはこれ、2R で α 位置が S 体という意味ですよ。そうすると、この記載とヒツジでの記載は逆転しているのですよ。だから、一つはデータが間違いないかどうかということと、本当に逆転をしているのか。ごめんなさい、今ごろ気がついて。

○ 堀部課長補佐

まず、データに間違いがないかどうかは、私たちはデータを持ち得ていないので、確認のしようがないので、書いてあることをそのまま信用しているだけなのです。

それで、先ほどの 34 ページの本文中なのですけれども、これは、お手元のグレーのファイルがフェンバレレートの海外資料をまとめているものなのですけれども、このグレーのファイルの資料のタブの 5 番の 35 ページの最初のパラグラフからとってきているものでして、最初のパラグラフの真ん中ぐらいから、In all cases, the ratio of the areas of these peaks was 1.08 both for……。

○ 吉田座長

IPCS のですね。

○ 堀部課長補佐

はい、すみません。タブ 5 という IPCS の EHC95、1990 という横書きの、横に刷り上げた資料なのですけれども、これの 35/94 ページの上のパラグラフの真ん中から後ろで、そこに書いてあることとしては、both for fenvalerate in the diet and for fenvalerate recovered from the fortified control fat.と書いてあるので、主語が両方ともという表現になっていて、飼料と添加回収試験での脂肪と両方とも 1.08 だったというような表現をそのまま訳したので、訳が不適切であれば御指示をいただきたいのですが。

○ 山添委員

これ、意味がわからない。

○ 堀部課長補佐

素直にこれ、そのまま書いているので、意味がわからないのは意味わからないのですよね。なので、正直言うと、これ以上の情報が得られないので、ここ、追いかけるようがないものですから、事務局としては困っております。

○ 山添委員

この記載は、英語そのものもわからないね、確かに。しかも、今申し上げましたように、後でのデータと比率的にいうと逆になるので、ますますこのところが問題。

- 吉田座長、
片方はヒツジで、片方は。
- 山添委員
ラットとマウスの問題で、結局。いや、これがなぜ気にするかというと、さっきもちよ
っと言いましたけれども、腸間膜とかそこら辺のところの脂肪に行って、この代謝が遅い。
遅い原因がこの RS 体が原因になっている。だから、毒性とリンクしているので、ちょっ
と気になるということです。
- 堀部課長補佐
今議論になっているヒツジの試験というのは、確かに IPCS の資料からとってきている
ので、この中身に関して確認というのは難しいのですが、ただ、先ほど先生の御指
摘あったラットの試験は申請者がやっている試験なので、IPCS にヒツジでこんな情報
があるけれども、ラットをどう考えるのだというふうに聞けば。
- 山添委員
ああ、そうか、逆に聞くわけね。
- 堀部課長補佐
ヒツジと結果が矛盾しているという事実は既にもう公表されているものであって、ラッ
トの試験は申請者がやったものなので、考察をさせることはできるかなとは思います。そ
こまでいけばの話ですけれども、すみません。
- 山添委員
ちなみに、この比率の計算、多分根拠になっているのは、この灰色の資料の JMPR の
4 番目の資料の JMPR の 2 番目、2002 年の 2 番目で、ページでいうと何ページになるの
だろう。これ、ページが 631 ページ。
- 吉田座長
JMPR の 2 番目、参考資料 4 ですね。
- 堀部課長補佐
4 です。
- 山添委員
灰色の 4 の、はい。今さっと見ると、そのところにフェンバレレートとテクニカル
エスフェンバレレート、後で出てくるものの、それぞれの立体比率のコンポジションがそ
こに出ています。
- 吉田座長
このタイプ、今年また、だからもう一回出るわけですね、JMPR で評価をしました
から。
- 山添委員
そうなの。
- 吉田座長

そうです。JMPR はモノグラフを出します。Toxicology は若干遅いのですが、多分、残留のほうですと、畜産動物はトキシコロジーでは JMPR は扱わないので、恐らく FAO のグループだとすると、FAO のグループのほうが仕事が早いので、FAO のグループのほうが早目に出します。それがあると、もう少しアップデートしたのが出てくる可能性はありますよね。多分もうデータはあるのですけれども、公表されていないので。

○ 堀部課長補佐

ちょっと定かではないのですけれども、たしか Residue のグリーンの表紙の本は、春の CCPR のときに、前の年のものが議場で配布されていたように思うので、CD とかですね、思うので、多分レポートアップまで半年。アプレイザルをアドバイザーの方々が書かれたものが本になるまで半年ぐらいではなかったかと記憶しているので、早くて来年の春以降ではないでしょうか。多分、Toxicology はもう少し時間がかかっている、最近 1 年とか 2 年とか待たされているケースが多いのですけれども、Residue は、多分レポートアップ半年ではなかったかなと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。でも、いずれにしろ、ヒツジのところはそういうわけで……。

○ 山添委員

わかりません。

○ 吉田座長

わからないところは多いのですが、肉芽腫の形成のメカニズム試験として行っているラット、マウスのところに、残留放射能濃度については少しデータがある、申請者の抄録を作成した企業体を持っている可能性もありますので、一応、先ほどの代謝経路とあわせて、こちらについてはどうでしょうか。やっぱり今回の場合、光学異性体というのが非常にいろいろ問題になってきますので、非常に複雑に絡み合っていて、それがどういうふうに代謝されていて、それが動物と植物でどう違うのかとかいうことは、確かにピレスロイドとして、エスフェンバレレートも毒性プロファイルはそう大きな違いはないと思うのですけれども、もしデータを持っているなら提供していただくということで、お願いしてみるのはいかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

データだけでなく、例えば、ヒツジの試験との結果が異なっていることに関して、もし何か考察ができるのであればとか、もし可能であればというのがすべてついてしまって、ちょっとまどろっこしいのですけれども、そういうふうな聞き方をせざるを得ないかなと思っておりませんが、いかがでしょう。

○ 吉田座長

それでよろしいですよ。そのような形で、もしあればとか、もしできればということで、尋ねていただくとありがたいと思います。

そのほか、植物のところ、先生方、ございますか。

なければ、一般薬理から始めるのですが、若干休憩をしたいと思いますので、10 分、55 分から開始したいと思います。一般薬理試験からです。よろしくお願いいたします。

(休 憩)

○ 吉田座長

よろしいでしょうか。

そういたしましたら、55 分ちょっと過ぎてしまったのですが、引き続き、薬理試験から続けたいと思います。事務局、よろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

35 ページからお願いします。一般薬理試験で、結果につきましては表 20 のとおりになります。呼吸・循環器系の心電図の試験で、心電図の結果の扱いについて、37 ページになりますが、御意見伺っております。こちら、どのように扱えばよろしいか、御検討をお願いします。また血液、一番下の溶血の試験ですけれども、軽度の溶血作用と結果について記載しましたが、極めて軽度ということで、御指摘を松本先生からいただきまして、抄録の記載がごく軽度になっているということで、あわせて修正させていただきました。

急毒の結果は、38 ページの表 21 になります。

まず、原体の結果ですけれども、ラットですと 230～370 というような数字になっております。

39 ページおめくりいただいて、表 22 は代謝物 O の結果でして、親より少し弱いかというぐらいの値が出ております。

39 ページの 8 行目から、急性神経毒性の結果です。表 23 のとおり所見が出ておりまして、吉田先生に、投与何日目で出た影響かという追記をいただいております。こちら、30 mg/kg 以上の雄で着地開脚幅ですとか自発運動の増加が出ておりまして、雌では坐骨神経の脱髄ですとか、やはり前肢握力低下などが認められておりまして、これに基づいて NOAEL の設定になります。NOAEL は、無毒性量が雄で 5 mg/kg、雌で 30 mg/kg となります。

40 ページの 9 行目から、刺激感作の試験で、ウサギの眼粘膜と皮膚と、ヒトの皮膚に対する刺激性は認められておりません。感作性については Draize 法と Maximization 法が実施されまして、Draize 法では陰性、Maximization 法では陽性という結果になっております。

事務局から以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、薬理試験から始めたいと思います。事務局から、37 ページにありますけれども、ウサギの心電図への、循環器系への影響のところ質問があったのですが、藤本先生からは、症状が出ているからということなのですが、これは循環器へ

の影響での無作用量ということになると思うのですけれども、すみません、松本先生、この点につきまして、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

心電図、余り経験ないのですけれども、通常、基本的には、このⅠとⅡ、つまりⅠ・Ⅱ誘導で判断して、それで変化なければ、それで大丈夫という判断をされると思うのです。

それと、これはⅣ投与であるということとか、あと、振幅幅が一時的に動いただけなので、私も、これはあえて毒性としなくてもいいのではないかなというふうに思いました。

○ 吉田座長

藤本先生からはコメントをいただいているのですが、これは循環器への影響ということでは、よろしいですか。毒性というよりも、これは薬理試験なので。

○ 藤本専門委員

ええ、そうですね。ちょっとそう言われると、私もわからなくなった。目的はそういうことでやったのだけれども、何らかの作用が出たように書いてありますよね、この抄録の360ページ、どこでしたっけ。

○ 吉田座長

症状は出ていますね。

○ 藤本専門委員

361。これはとらないのですか、基本的に。ちょっとよくわからないけれども、事務局から聞かれると、一応見て、ちょっと答えたということなのですが。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、こちらについては、この第Ⅲ誘導についてはとらないということで薬理試験としては書きたいと思います。もし書くといいたしましたら、結果の概要で、循環器への影響はないのですけれども、症状が出たということを追記いただくかということになるかと思います。ただ、これは静脈内の投与ですので、追記したとしても、急性影響の評価とかには使うことは難しいのかなというように思います。

続きまして、37ページの血液系への影響ですけれども、溶血は極めて軽度だということなのですが、数字が出ておりますので、一応書くということで進めたいというように思います。よろしいでしょうか。

急性毒性ですけれども、急性毒性は比較的強いという結果になっております。1,000を切る用量で死亡、LD₅₀が出ております。出てきている症状は、死戦期によるものもあると思うのですが、このピレスロイドということが絡んでいることが大分多いようです。代謝物につきましても同様ですね、やはり。代謝物のほうが若干LD₅₀は高いようですけれども、同様のピレスロイド系の神経毒性が出ているようです。

急性神経毒性試験、39ページに進みます。こちらにつきましても、やはり先ほど同様、ピレスロイド系の神経症状が出ているようです。

ただ、私、日にちを追記いたしましたのは、いつ出たかということは神経毒性にとっては重要ですので、追記をいたしました。

あと、最高用量ですけれども、15 日目に解剖いたしまして、病理組織学的検査をしましたところ、脱髄が認められております。ただ、この後いたしますけれども、90 日間でもやはり 100 を超える用量で混餌で行っていますけれども、こちらでは神経毒性は同様なものが出ているのですけれども、病理組織学的な変化は出ていないので、この脱髄が本当かなというのはちょっと気になるところですが。一応頻度が、コントロールでも若干例出ているのですね。なのですが、一応頻度が増えているということで記載すべきものかなということだと思います。ただ、ピレスロイドで脱髄というのは余りないと思いましたが、ちょっとプロファイルが違うのかもしれない。

刺激性につきましては、刺激性はないけれども、感作性、モルモットの Maximization 法で感作性はあるという結論です。

薬理試験、急性毒性についてはよろしいでしょうか。

そういたしましたら、亜急性毒性試験に進みたいと思います。事務局、よろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

40 ページからです。まず、マウスの 90 日亜急性試験です。所見につきましては 41 ページの表 25 に記載のとおりになります。事務局からは、好中球数の扱いと LAP、ロイシンアミノペプチターゼでしょうか、これの扱いについて御意見を伺っております。好中球につきましては削除でよいのではないかと御意見をいただいております。また、LAP につきましても、この記載のとおりでよいのではないかと御意見かと思えます。あと、泉先生から、リンパ球の減少ですね。3,000 ppm の雌で認められたものについて御追記いただきました。あと、体重増加抑制については削除いただいております。

42 ページですけれども、イヌの 90 日の亜急性の試験です。この試験では、検体投与による影響が認められておりませんで、無毒性量は雌雄とも最高用量の 12.5 mg/kg というふうになっております。

42 ページの 10 行目からの 6 カ月の試験ですけれども、こちら、6 か月の試験ということで、ラットの併合試験の 1 番の中間と殺群という扱いで、吉田先生に、申しわけございません、修正をいただいております。

42 ページの 19 行目から、これはラットの亜急性神経毒性試験で、43 ページの表 27 に所見がございまして、やはり握力低下などが認められております。無毒性量につきましては、一般毒性については体重増加抑制などが認められておりまして、雌雄で 400 ppm。神経毒性に関しましては、握力低下などがございまして、雄で 400 ppm、雌で 100 ppm というふうにまとめさせていただいております。

43 ページの 17 行目から、亜急性吸入毒性試験では、所見の扱いについて御意見を伺っているところでございますが、検体の暴露に関連した所見は認められなかったという結果

が今得られているところです。

以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

この亜急性毒性試験、あるいは引き続き今日審議したいと思います慢性毒性試験につきまして、先生方はお気づきだと思いますが、non-GLP、かつ、かなり古い試験となります。そしてもちろん、SPF 環境下でも行っていないし、ガイドラインにも準拠していないということで、げっ歯類につきましてはかなり感染症が見られますけれども、こういう試験はもう全く評価できないよということで評価できないとするのか、それとも、そういう古い時代のものだけでも、一応フルセットはそろっておりますし、特に長期の試験は繰り返し行っているようなところがありますので、何とか見られるところまでは見ようということで、審議をするかということについて、まず先生方の御意見をお伺いしたいと思います。泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

例えばこれ、マウスの実験でも、コントロールのほうが体重が低かったりするのがありますね。それから、ラットだったと思いますが、途中、ものすごく、どーんと体重が減って、それ、全体に減っているような、これで実験なのかなというふうに思いましたね。しかし、それでも評価せざるを得ないので、相変わらず僕は有意差があれば全部とるというふうにやりました。それが正しいかどうかは別として。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

たくさん試験が走っているということで、その間のプロファイルをある程度比較することで補えるのではないかというふうには考えました。

○ 吉田座長

松本先生、いかがですか。

○ 松本副座長

今、お二人の先生がおっしゃったとおりで、私もこういうのを評価するときに、ある程度の物差しを持って見ているのですけれども、やはり倍ぐらいの開きをもって判断しないと、なかなか評価できない、難しいな、そういうふうに思いました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。例えば LDH だと、昔だと頭からずっと採血をしていきましたから、最後のほうはコントロールの LDH がとんでもなく上がってしまっているようなことがあるかもしれませんが、そのあたりは先生、この場で議論をしながら進めていきたいと思います。

三森先生、そのような形で。結構マウス肺炎とかも出ている時代でございます。

○三森委員

よろしいのではないですか。

○ 吉田座長

マウス肺炎を御覧になった先生方は、きっと半分ぐらいはいらっしゃるだろうと心強く思って、審議を進めたいと思います。

そういったしましたら、まず、亜急性毒性試験、マウスでございます。40 ページです。表 25 に毒性所見が記載されております。先生方から御修正をいただいております。特に先生方からいただいたもので、これはというものはないように、すべて採用してというように思いますけれども、事務局からの質問で、3,000 ppm に認められる好中球の増加は毒性所見としたということですが、これについては若干意見が分かれるようではございますけれども。LAP については事務局案でよろしいのではないかとというようなことですが、松本先生、これにつきまして、コメントをお願いいたします。そういう感じですよ。

○ 松本副座長

まず、白血球なのですけれども、これは、白血球数はトータルの数で恐らくパーセント表示されていて、次のリンパ球以下の数値はパーセントの変動をパーセントであらわしてあるという、そういうこと。そういうふうに理解しないと、これは成り立ちませんので、そういうことだと思います。そういうふうにして見ると、有意差が幾つかついているのですけれども、私が思ったのは、雌の白血球数が増えるということと、好中球が増えているという、そこだけ見たらいいのではないかなと。ここでリンパ球が有意に減少していますけれども、白血球が 2 倍になっているわけで、そうしますと、パーセントが減っても、これ、ひよっとすると少し増えているかもしれないという。そういう見方をすると、白血球と好中球だけを残せばいいのかなというふうに思いました。

それと、LAP ですけれども、これもなかなか判断難しいのですけれども、150%ぐらい、つまり 5 割以上増えたものをとるという、その程度の判断でいかがでしょうかという、そういうふうに思いました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

泉先生、リンパ球の減少をとってくださったのですけれども、恐らく百分率なのでというところなので、むしろリンパ球が減少したというよりもニュートロが、ノイトロが上がってしまったということではないかなというように思うので、そういった場合は、リンパ球を御記入いただいたのですが、削除してもよろしいでしょうか。いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

マウスは関係ないけれども、ラットで肉芽腫性の病変が出てくるので、リンパ球が関係しているのか、関係していないのかわかりませんが、入れておけというぐらいのつもりで書きました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、ラットのところの肉芽腫はまた今後出てきますから、リンパ球は一応削除をさせていただいて、でも一応、マウスでも肉芽腫性のリンパ腺炎が出ておりますので、同様のプロファイルであるというように思います。

また、1,000 ppm 以上では刺激反応性亢進も頻度も上がっていますので、ピレスロイド系の神経毒性が 90 日間投与でも出ているということになると思います。

続きまして、90 日のイヌに進みたい……。

○ 横山評価専門官

先生、すみません、1 つお願いしてもよろしいですか。表 25 なのですけれども、体重増加抑制、削除いただいています、抄録ですと 113 ページから 114 ページになるのですが、上の用量、3,000 ppm ですと有意差があったというような記載がございまして、1,000 を削除するだけでいいのか、もしかして上に上げるのかと。どちらか御確認をいただいたほうがよろしいのかと思ひまして、申しわけございません。

○ 吉田座長

もしこれ、私が削除したなら、1 個上に上げるのだと思います。すみません。

よろしいですか。では、イヌに進みたいと思います。イヌも 1976 年、非 GLP の試験ですけれども、特に最高用量。最高用量が若干げっ歯類に比べると低い用量設定になっておりますが、90 日では影響はなかったという結果になっております。

次に、亜急性毒性試験は、慢毒はイヌ、ラット、マウスですよね。90 日はマウス、イヌ、ラット。これ、ちょっとそろえたほうがいいのかと思ったので、次回までですが、ちょっと御検討ください。

○ 堀部課長補佐

並べ方の順番なのですけれども、動物種、同じ、例えば亜急性の毒性試験の中ですと、ラット、マウス、イヌというようなのが原則です。今回は 3 番目に、これ、消していただいたのですけれども、なぜ 3 番目にラットが来ているかというと、これは 6 か月の試験で 90 日より長いので、その動物種、同じ日数のものの動物種をまず並べて、その後長いものを入れたということで、それがその後に来ました。それから、神経毒性試験に関しては、亜急性のパッケージが終わった後を書くということでルールとしては統一をしているので、並べ方が結果的にこうなったというのが現状です。すみません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。今回、ラットにおける 90 日間試験が行われていないということになりますけれども、より長い試験で中間計画殺が行われておりますので、これで担保できるということで評価は可能というように考えたいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それから、ガイドライン上も通常、ラット及びイヌとは書いてあるのですけれども、2 種類ということだけが正確には規定されているので、マウス、イヌでも一応ガイドライン上は問題ございません。あとは、ここで御評価いただくときにラットがないと困るという

のさえなければ。

○ 吉田座長

そちらについては、今回、90 日のラットがなくても評価可能でよろしいですね。6 か月は、医薬品ですと長期になりますので、長期でお願いしたいと思います。

引き続きまして、神経毒性試験ですけれども、これは比較的新しい GLP でのガイドラインに準拠した試験になっております。こちらにつきましては、結果は 43 ページ、表 27 に記載しております。やはり高い用量と、あと 400 ppm でも雌では認められておりますけれども、急性神経毒性試験で見られたような、同じようなピレスロイド系の、例えば結果が出ております。しかし、病理組織学的な変化は出ておりません。亜急性神経毒性についてはよろしいでしょうか。

そういたしますと、亜急性神経毒性の、今まで無毒性量のところをきちっと申し上げてこなかったのですが、事務局の御提案で特に変更はないと思いますが、よろしいでしょうか。

続きまして、吸入毒性試験 28 日間ですけれども、こちらについての事務局からの問い合わせがあって、松本先生と、あと私より、それでよいのではというようなことですね。特に影響は出て、吸入毒性試験におきましても興奮症状が見られたということで、やはりこれも神経毒性があるのかなということを思います。無毒性量は、その下の 7µg/L ということになります。よろしいでしょうか。

ちょっと駆け足かもしれませんが、できれば遺伝毒性、生殖発生毒性を抜いて遺伝毒性に、今日はせっかく先生方に 2 人そろっていただいているので、進みたいと思いますので、長期の毒性試験の評価へ移りたいと思います。44 ページから、事務局、お願いいたします。

○ 横山評価専門官

44 ページの 3 行目からです。イヌの 1 年の試験です。この試験では、肝臓の肉芽腫ですとか腸間膜リンパ節の組織球浸潤などが認められております。無毒性量は 20 mg/kg という結果になっております。

44 ページ 17 行目から、ラットの 2 年間の併合試験です。SD ラットで実施されております。こちら、先ほどの 6 か月の試験を中間と殺群として御追記いただいた試験になります。腫瘍性病変としまして、乳腺腫瘍が認められております。発生頻度ですけれども、45 ページの 18 行目からの【事務局より】に表を記載しておりますが、こちらは、抄録という 149 ページの資料に基づいたもので、良性和悪性を足したもので統計検定がされている情報がありましたので、その情報になるのですけれども、これには中間と殺群の情報が入っていませんので、166 ページの全動物で判断すべきという御意見を吉田先生からいただいているところでございます。乳腺腺腫につきましては、抄録のほうでは検体投与に関連したものではないというふうに説明がありました。この扱いについて御審議いただければと思います。事務局から、あと副腎と肝臓の重量の扱いについて伺っているところで

す。こちらはたたき台では影響としないということでまとめているものでございます。

45 ページの試験ですけれども、特段にお伺いしている臓器重量と腫瘍、こちら、影響と考えられないという場合ですと、この試験で検体投与によると考えられる影響が認められないということになりますので、無毒性量——すみません、こちら、500 ppm で体重増加抑制ですね。6 か月のほうの試験で認められておりまして、無毒性量が 250 ppm という結果になります。

46 ページは、先ほどの 1 番、①と同じ SD ラットで試験が実施されておりまして、こちらは用量を上げて 1,000 ppm の試験が実施されております。こちらの試験では肉腫が認められておりまして、ただ、この肉腫ですけれども、再評価も実施されておりまして、吉田先生に 10 行目から入れていただいた表のとおりの結果になっているのですけれども、異なる部位に認められたということで、抄録のほうで検体投与の影響ではないというふうに説明がありました。これにつきましては、47 ページになりますが、泉先生からは、皮下肉腫が発生したということで、投与の影響と考えますという御意見をいただいております。

47 ページの 2 行目になりますけれども、この 2 行目から 5 行目の記載は、当初、45 ページに記載のあった①の試験では最高用量でも影響が認められておらず、②の試験で 1,000 で影響が認められたということで、2 つの試験を合わせて無毒性量 250 としてはどうかというふうに記載したものですけれども、6 か月の試験で 500 ppm の体重増加抑制影響ということでしたら、この①の試験だけで無毒性量 250 となるかと思しますので、ここの……すみません、失礼いたしました。②の試験のほうで、1,000 で 1 用量でやっていて、この試験では 1,000 で影響が見られていて、その下の用量の①の試験で無毒性量がとれているので、2 つ合わせて評価するという事で案文をつくらせていただきました。こちらでも御確認いただければと思います。失礼いたしました。

47 ページの併合試験ですけれども、この試験、中間と殺が実施されていないということで、この名称でよいかという吉田先生から御質問いただいております。この試験と 2 年間の最終と殺群で血液生化学的検査もやってありまして、発がん性試験ですとやらない、ガイドラインでは求めていることもあったので、慢性毒性/発がん性というふうに記載してしまったのですけれども、この辺、扱い、どのようにしたらいいかも御審議いただければと思います。この試験では精巢の間質細胞腫が発生しておりまして、この発生状況については 48 ページの表 32 になります。これにつきましては、過形成ですね。間質細胞過形成が高用量ですとむしろ減っていることがあるということと、これで使われた SLC の Wistar ラットがフィッシャーの 344 系と自然発生状況が極めて類似して見られ、このようなラットで見られるものだからということで、検体投与の影響でないという文案で御修正をいただいているところでございます。泉先生からは、48 ページになりますけれども、腫瘍促進効果があるというふうに考えるという御意見をいただいております。

48 ページの 15 行目から、マウスの 18 か月の試験で、こちらは 1 群当たりの匹数が現

行のガイドラインと比べて不足しているけれども、発がん性の評価は可能と判断したという旨、御追記いただいております。試験につきましても、18 か月の発がん性試験というふうに御修正いただいております。この試験では、49 ページになりますが、まず、腫瘍性病変については、発生頻度の増加したものについては認められておりません。非腫瘍性病変ですけれども、表 34 にまとめたとおりになりますけれども、吉田先生から、腸間膜リンパ節にとどまっている巨細胞あるいは小肉芽腫について、御意見をいただいているところでございます。また、肝の巨細胞肉芽腫、こちらは雌の 100 ppm で所見の表に入れたものですが、こちらは抄録ですと 235 ページの非腫瘍性病変の全動物の情報に基づいて、ここに記載させていただいたものでございます。扱いについて御審議いただければと思います。

50 ページの 2 行目から、マウスの慢性毒性/発がん性の併合試験になります。こちらの試験では、やはり腸間膜リンパ節の巨細胞浸潤などが認められておりまして、無毒性量はその下の用量の 30 ppm となります。発がん性は認められておりません。

51 ページ、マウスの併合試験になります。こちらは、表 38 の非腫瘍性病変につきまして御修正いただいているところです。やはり腸間膜リンパ節の多発性肉芽腫などが認められております。

52 ページになりますけれども、吉田先生からの御意見で、一つ一つの試験については古い試験で匹数などの問題もある一方で、複数の試験を総合して検討・評価したということがわかるような記載を案文としていただいております。この扱いについて御審議いただければと思います。

事務局から以上になります。お願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、まず、44 ページにお戻りください。1 年間のイヌを用いた慢性毒性試験です。こちらは GLP 試験で、1999 年と比較的新しい試験です。毒性のプロファイルは表 28 に記載しております。やはりイヌにおきましても神経症状が高い用量、100 だけですが、出ております。イヌなのですが、肉芽腫及び腸間膜リンパ節に肉芽腫のもとであるマクロファージ、組織球の浸潤が出ております。ただ、有意差はないのですけれども、やはり本剤のピレスロイド系ではない部分なのですが、ほかの種でも出ていることから、とるべきなのか、1 例なのでどうすべきかということはあると思うのですけれども、この点につきまして、松本先生、どうでしょう。この統計学的有意差はないが毒性影響としたという。コレステロール系も動いていないという状況でございます。

○ 松本副座長

難しい。1 例というのは難しいな。でも、イヌで 4 例中 1 ということから。

○ 吉田座長

組織球は 1 例、雌では……。

○ 堀部課長補佐

抄録の 317 ページ、御覧ください。

○ 吉田座長

そうですね、抄録 317 ページです。肝臓の小肉芽腫は、コントロールで 1、100 で軽微が 3、中等度が 1。雌では、コントロールで軽微が 2、100 で軽微が 3、軽度が 1 という、何となく増えているような。ですけれども、リンパ節の組織球浸潤につきましては、もっと微妙みたいな感じですが、ただ、ほかの動物種でも出ているので、あえて否定する必要はないのかなというような。

○ 松本副座長

そうですね。ALT の変動とか、幾つか一緒になってここに書いていますけれども、ちょっと数値がわからないので。でも、毒性としたらどうでしょうか、1 例を。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

藤本先生、いかがですか、この 1 例。

○ 藤本専門委員

そうですね。逆の考え方としては、ほかの動物ではもうその再現性、再現性って変ですが、同様に出現しているので、ここで無理にとらなくてもいいという考え方もあるかなというふうに思っていたのですが、確かにこの表を見ると、何か微妙に上がっているというところがあって、そうですね、わかりません。

○ 吉田座長

そういたしましたら、とっておいたらどうですかという松本先生の意見をとって、ほかの項目も動いている、若干一般状態の悪化のような所見も見られるので、とるということで。20 で線が引けまして、無毒性量は雌雄とも 20 となります。

続きまして、ラットですが、ラットは都合 3 つ試験が行われております。まず 1 つ目、SD ラット。いずれも non-GLP で行われました古い試験で、先生方も御覧になったと思いますが、呼吸器系の感染症が出ているような試験ではございますが、3 つの合わせ技で何とかしたいということで評価をしていきたいと思っております。

まず 1 つ目、1978 年に行われた試験ですが、SD ラットを用いております。そういったところ、45 ページの 10 行目から、乳腺腫瘍の発生率が増加したということなのですが、こちらにつきましては抄録の 166 ページを御覧ください。私は、この記載ぶりについては若干疑義がございまして、というのでコメントをしました。全動物数です。全動物数なので、確かにこれで見ますと雌の乳腺癌がコントロール、ゼロに対して 4 と増えているように見えるのですが、その上を見てくださいと、乳頭状癌という所見があって、さらに線維腺腫、これも悪性の癌になりますけれども、こちらをトータルで足しますと、どうも増えているようには思えない。今ですと、所見としては乳腺カルチノーマとして、単なるタイプの違いだけなのかなということで、今のように判断基準な

り診断基準がまだ確立されていない時期ですので、一つのインシデンスをとったら増加しているのですけれども、全体の乳腺の悪性腫瘍ということで考えますと増えていないので、ここははっきり削除で私はいいいのではないかと思います、泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

結局、最終的にどうなったかということで判断すべきなのですが、それをちょっと気がつきませんで、ここに挙げられてある 149 ページですかね、そこだけで判断してしまいましたので。その 149 ページのデータと最終的な 166 ページの計算をしても、ちょっと合わない。その辺も全くわからないし、先生が言われたように、最終的なものも腺癌と乳頭状癌と癌という、これは、こんな分け方はないので、もう評価そのものができないというふうに思います。

○ 吉田座長

そういたしますと、このもともとの 149 ページの表の根拠、頻度の出どころがわからないというところで、むしろ腫瘍性病変そのもので見るということになりますと、腫瘍は増えていないという御判断でよろしいでしょうか。きっと何か癌はあったのですけれども、分類が大分今の基準から比べるといいかげんだということにはなる。

三森先生も、こちらは増えていないということでいかがでしょうか。

○ 三森委員

はい。抄録の 166 ページを見ますと、乳腺のところは線維腺腫から癌肉腫まで、すべて乳腺腫瘍という形でとらざるを得ないですので、これは足しますと、ほとんど有意差はつかないですね。ですから、投与によって発がんが増えたとみなすのはおかしいのではないかと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、この癌のところがクリアできましたので、この 45 ページの 9 行目からについては、11 行目からは削除ということになります。発がん性はないということになります。

この試験では、6 か月間投与の 500 ppm、この 1 つ上が 6 か月間だけ投与しているのですよね。そこ体重増加抑制が出ているということなので、影響のない量というのは、250 ppm については長期まで行っているということなので、無毒性量は 250 ということになります。よろしいでしょうか。

続きまして、2 つ目の試験ですけれども……。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、編集上の問題を。1 つは、4 行目、5 行目のところに 6 か月投与で出てきた所見が書いてあって、その下、表 29 は検体摂取量で、プロトコル上の話なので、4 行目、5 行目の記載と表 29 とで位置を入れかえさせてください。

○ 吉田座長

はい。

○ 堀部課長補佐

それが 1 つと、それから、腫瘍性病変に関して全部ぱっきり切っていただいたので、増えたものはないということをルール上書かないといけないので、9 行目からのかわりに、「検体投与によってふえた腫瘍性病変はない」というフレーズをいつものように入れさせていただければと思います。

それからもう 1 点、すみません、14 行目なのですけれども、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 250 という書き方がしてあるのですね。これは 2 年の試験ですから、この 250 が最高用量であるということは間違いないと思うので、最高用量と書いてしまっていて問題ないでしょうか。

○ 吉田座長

私は単に 250 でよろしいのではないかというように思いますけれども。確かに、500 は 6 か月で終わっているんで、24 か月したのは 250 なのですが、あえてここで 250。表 29 を御覧になればわかることなので、こういう複雑な試験において、あえて書く必要はありますか。

○ 堀部課長補佐

今までのルールだと、その最高用量とされる用量で何も所見が見られなかった場合に、この「本試験の最高用量」というフレーズを入れているのは入れているのですけれども、今、先生がおっしゃったように、複雑な試験系になっているのでということで外したということが説明はできるので、それ、御判断いただければ、別に、どうしても書かなければいけないというものではないと思いますが。

○ 吉田座長

そういたしましたら、今回は非常に複雑なので、外していただいたほうがよろしいかと思います。6 か月も慢性毒性には変わらないので。

○ 堀部課長補佐

それでは、14 行目は、無毒性量は雌雄とも 250 ppm というふうに、単純に記載させていただければと思います。ありがとうございました。

○ 吉田座長

続きまして、46 ページ、2 つ目のラットの発がん性試験ですが、こちらはもう一度 SD ラットを用いましたが、今回は 1,000 ppm という高い用量ワンドーズで行っております。もちろん、この 1,000 ppm というのは、そのほかにも一過性の下肢の脱力等の変化が出ましたので、毒性量であるのですが、異なる部位に、紡錘形肉腫というオリジナルで診断をした間葉系の腫瘍が出ました。こちらにつきましては、1981 年に再評価をされているのですが、やはり確定診断には至らない。今のようなピアレビューを行っているわけではございません。免疫染色も行っているわけではありません。それでも 1981 年には、何とか少し進んだ形で診断をされているようです。

ただ、では、この腫瘍の肉腫の増加が投与による影響かということが我々にとっては一

番重要なのですが、先生方からコメントをいただいております、47 ページ、泉先生からは投与の影響ではないかということのコメントをいただいております。この点につきまして、泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

結局、メラノーマは別にして、それを除きますと、肉腫が雄の場合には 3 例になりますかね。雌の場合は、メラノーマは入っていましたかね。コントロールにないものが出たということで、やはり僕は投与の影響だと思います。

○ 吉田座長

私は、実を言うと反対の意見で、投与による影響ではないのではないかと考えています。というのは、SD ラットは結構間葉系の腫瘍は発現するのですけれども、ある意味では、これが同じオリジンの腫瘍だといいいのですけれども、例えば悪性メラニン欠乏性黒色腫と書いてあるのですが、これが腋窩と肛門周囲なののですが、これは多分、免染あるいは電顕で見ないと、悪性神経鞘腫とはわからないはずのような形態のものだと思います。特にローデントは、メラニンはございませんので。となりますと、少なくともこの再評価からわかるのは、形態が幾つかに分かれたタイプであるということから、ひょっとしたらオリジンが違うということも示唆されますし、何よりも出てくる部位がこれだけばらばらのものについて、トータルで肉腫が増えたというのは少々言い過ぎではないかなというように思うのです。このぐらいの、5 例程度の腫瘍というのは 2 年も飼っていれば出てまいりますので。特に悪性の場合は結構 1 年過ぎとかから、早い時期で出てくることも多々ありますので、私は、このスピンドル、悪性、オリジナルで紡錘形肉腫として種々のところから出てきたものは、紡錘形肉腫としてだけであれば増えたようには見えるけれども、これが増えたようには思えない。これがもし腹腔内ですと、今回は肉芽腫が出てきておりますから、嫌な気がするのですけれども、そういうことはないので、私は、これがまた組織球肉腫のようなものと嫌な気がするのですけれども、そういうわけではないので、私は、これは偶発的なものではないかなというようにのが私の意見です。

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

このバックグラウンドではゼロ。ゼロというのが、ちょっとどうしてもひっかかってしまうのです。確かに先生がおっしゃるような形にすると、表の中ではばらばら、1、1 とか、2 とかで片方がゼロという形になって、そういうふうな整理をすれば、確かに有意差はつかないという理解にはなるかとは思いますが。

なので、ですから、これ、そうですね、ここをとれば一つのカテゴリーとして、これを 5 というふうに数えること自体が間違っているということにもなるかもしれないし、先生が最初からおっしゃっているように、この実験の背景というか、そういうことも考えたときには、そのような理解でとらないということであればよろしいかと思います。

○ 吉田座長

長期を見ていらした三森先生、古い試験ですけれども、いかがでしょうか。

○ 三森委員

SD ラットですので、2 年間飼育すれば無処置でも皮下の肉腫は発生します。今回の 0 ppm 群では 1 例も出ていなかったというだけであって、通常発生するものです。それと、やはり再評価をして黒色腫が 2 例ということになりますと、残る 3 例が出たとしても、統計学的な有意性はないです。ですから、これをもって発がん性があると評価するのは、行き過ぎと思います。

本来であれば、1979 年代の、Litton Bionetics で実施されていると思うのですが、ヒストリカルコントロールデータはあるはずですので、それと比較すれば、これは投与に起因した変化とはみなせないです。そこまでやる必要性もないと思います。

ということで、投与に起因するとしなくてもよろしいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

泉先生、御了承いただけますでしょうか。いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

まあ結構です。僕も、5 としているわけじゃなくて、先ほども言いましたように 3 としていますね。雌のほうもゼロが 2 になっているというふうに判断しましたので、結構です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたらば、こちらについては、異なる部位であること、または再評価によって同一の腫瘍が 2 例。

再評価のことは特に記載しなくてもいいでしょうかね。再評価によって異なる。一応再評価によってこれが分かれたわけですから、私個人的には、ちゃんと記載したほうがいいのかというように思います。

○ 三森委員

はい、そのほうが良いと思います。

○ 吉田座長

非常に、この発がん性試験で、きちんとした先生が御覧になっているので、このデータは信頼できるというように思いますので、再評価の結果も書いて、ただ、発がん性はない。この紡錘形 5 例は検体投与の影響ではないという結論にしたいと思います。ありがとうございます。

続きまして 3 つ目ですが、ラットが終わった時点で、多分今日はマウスには至らないと思うので、できれば遺伝毒性にだけはいきたいと思います。よろしいでしょうか、先生方。

○ 三森委員

先に進まれたらどうですか。せっかくいらしていただいておりますので。

○ 吉田座長

この①と②の合わせた無毒性量のところだけ、よろしくお願いいたします。同じ系統を合わせた試験で認められた 1,000 では影響があるということで、この 1,000 は無毒性量というよりも、①と②の試験を合わせて SD ラットにおける無毒性量は雌雄とも 250 ppm としたいという 47 ページの事務局の御提案でございますが、いかがでしょうか。私は、これは受け入れられる、オーバーオール NOAEL という考え方で受け入れられるというように考えますけれども。

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

私もそれでいいと思います。

○ 吉田座長

そういたしますと、ありがとうございます、47 ページの 2 行目から 6 行目についてはこのままということで、オーバーオール NOAEL という考え方という今回の剤についてはラットについて用いたいと思います。ありがとうございます。

3 つ目のラットにいきますと、ちょっと時間がかかるので、今日は多分終わらないと思います。すみません、私の不手際で。

なので、いっぱい飛びまして 54 ページ、遺伝毒性について、事務局、御説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

まず、原体の結果につきましては、表 39 のとおりです。根岸先生から、処理時間と一群の匹数の御追記をいただきまして、申しわけございませんでした。結果は、原体について、すべて陰性という結果です。あと、本間先生の御指摘いただいた評価書の 2 つ目の、すみません、54 ページの表 39 の 2 つ目の復帰突然変異試験につきましては、1977 年のほうが正しい情報となるということが確認できました。代謝物についてなのですが、55 ページの表 40 のとおりの結果となりまして、代謝物 O が動物・植物・土壌由来の代謝物で、植物由来の代謝物の Bh と Bi について復帰突然変異試験が実施されまして、結果は陰性という結果になっております。

以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

どうもお待ちいたしました、根岸先生、遺伝毒性について、すみません、コメントをお願いします。

○ 根岸専門委員

ありがとうございます。

遺伝毒性自体は、もうこの剤は問題ないと思います。海外の評価書には、ここに記載されていないものも幾つか試験がされていたのですけれども、この抄録で評価するというこ

とで問題ないと思います。ほかにされていた試験も、特に問題になるようなものではなかったと思います。エスフェンバレレートを使った試験もしてありましたが、それも陰性でしたので、私は特に問題はないと思います。

以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

本間先生、コメントをお願いします。

○ 本間専門委員

せっかく時間とってもらったので、記録に残さなくていいのです。ちょっと気になった点は、*in vivo* の試験ですけれども、染色体異常試験と小核試験やられていますけれども、急性毒性試験の結果を見ると、ちょっと用量が低いのではないかなというような印象を受けたのです。多分、最初の染色体異常試験、25 はちょっと低過ぎて、これは余り評価対象にならないのではないかと思います。次の 75 が最高ですけれども、これも見ると、100 で死亡例が出たということで、75 を最高用量にすることは多分問題ないと思います。特にこの小核試験は 91 年に GLP でやっていますので、ちょっと用量のことは気になりますけれども、試験自体は適切に行われているので、遺伝毒性全体としては問題ないのではないかと思います。

以上です。

○ 吉田座長

代謝物 2 の遺伝毒性……。

○ 本間専門委員

代謝物も問題ないですね。

○ 吉田座長

そういたしますと、例えば今、先生から御指摘のあった non-GLP で行われた 1975 年の染色体異常試験は、non-GLP ということもありますし、用量が十分でないということで、例えば参考資料なり、デリートするということはいかがでしょうか。

○ 本間専門委員

どうでしょうかね。いや、陰性ですので、特にこれで評価が変わることはないですから、これで構わないですね。ちょっとつぶやいただけです。

○ 吉田座長

では、根岸先生、本間先生のつぶやきに対して、すみません、コメントをお願いします。

○ 根岸専門委員

いや、特につぶやきに対してはありません。

ちょっと今思い出せないのですが、どこかに染色体異常について、海外の評価書に一回出たけれども、きちんともう一回やったら、出なかったというようなことが書いてあったような気がしたのですが、今、どこだったか見つかりません。私ももう問題ないと思った

ので、余り気にしないでいたのですけれども。遺伝毒性自体に問題はないという判断でいいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、若干低くて用量不足かなという染色体異常試験はあるけれども、表 39 及び 40 ともこのままで、あと文章の記載もこのままでということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。

遺伝毒性のところが終わってしまったのですが、あと 5 分なので、次に進むというよりも、ちょっと恐縮ながら、私から次回への進め方について御提案がございます。47 ページのラットの 3 つ目の発がん性試験から始めたいと思うのですが、今回は。ただ、これは 1 回目も 2 回目も 3 回目も、それぞればらばらの腫瘍が出てまいりまして、今度は Slc:Wistar、F344 とよく似た発がん挙動を示す系統ですけれども、こちらでは精巢の幹細胞腫が増えてまいります。ただ、メカニズム試験がある程度行われていますので、メカニズム試験も今回は最初におさらいをして、あわせてこちらの評価を、(4) の 3 つ目の試験を行いたいと思います。

このときに、実際ホルモン様作用はないのですが、一つキーとなってくるのは生存率です。この精巢の幹細胞腫は、非常に体重が増えたり、あとは生存率が高かったりするとふえてくる腫瘍の一つです。なので、今回、最終は変わらないのですけれども、私、47 ページに青字で少し書きましたが、途中、非常に最高用量とサブドーズで生存率がよい時期があるのですね。ひょっとしたらそこが非常にこの腫瘍の発生に関与しているのではないかということを私も思いましたし、JMPR の評価はそういった評価になっております。

ただ、今回、通常 F344 だと 100% 幹細胞腫が出るのですけれども、今回の発生率はそこまではいきません。それは多分、肺炎になってしまったから。肺炎になって幹細胞腫になるまでに死んでしまった動物がいるので、幹細胞腫ができるに至らなかった動物がいるということが今回のノイズになっております。この辺もあわせて見ていただきたいということが、ラットについては 1 点ございます。

あと、マウスにつきましても 3 つ試験が行われておりますけれども、こちらにつきましても、先ほどの SD ラットと同様、できれば合わせ技で決めていきたいと思います。こちらについても先生方、次回までにお考えいただきたいのですが。その根拠としては、やはり古い試験であるということ、1 つの試験において匹数がガイドラインの 50 匹に満たないことということがあります。ただ、毒性あるいは毒性のプロファイルは非常に、系統は違ってもよく似たプロファイルが同じような用量で出てきておりますので、評価は可能だとして、合わせ技でオーバーオール NOEL というのを、本剤についてはマウスにもとっていききたいというように思いますが、これについても先生方、次回までにお考えいただきたい。特に発がん担当の先生にはお考えいただきたいというように思います。

すみません、座長からは以上です。

そうすると、途中になりましたけれども、これでフェンバレレートは、発がんの部分と生殖発生あるいはメカニズム試験を除いて、フェンバレレートは途中まで進んだということで、事務局にお返ししたいというように思います。

○ 堀部課長補佐

1 つだけ御確認なのですが、特に今日生殖の先生はいらっしゃらないからあれなのですが、生殖のほうでは桑形先生から、兄妹の交配がなかったかどうかは確認しておいてくださいねというのがありました。恐らくそれを審議前に確認しておいたほうがいいだろうと思うので、先ほど光学異性体の話を、いずれにしても原体所有者のほうに確認する予定がございいますので、あわせて例えば発がん性試験の中で確認しておかないといけないような事案があれば、その発生毒性のところは交配が、近いところでの交配がなされてないかということは確認をしておかなければいけないのかなと思っていたのですが、いかがでしょうか。

○ 吉田座長

発がんの先生方、特に古いデータですが、追加で聞くということは。あとは遺伝毒性の先生方も、ありますか。いいですか。

では、発がんのほうからはありません。

○ 堀部課長補佐

それから、先ほど根岸先生から御指摘あったのは、確かに EMEA の評価書の中に一つ、染色体異常で、最初の試験では異常が出たけれども、あとの試験でオーケーでしたので、いいですというようなことが、今ざっと読んだら、ございました。ありがとうございました。

返しいただいたので、あとはですから、次回までにエスフェンバレレートの話を書いて、また事前に御覧いただければというふうに思いますので、よろしくお願いします。

あと、資料 5 なのですが、もう先、評価は閉じてしまってよろしいですか。

○ 吉田座長

はい。

○ 堀部課長補佐

資料 5 なのですが、植物体内運命試験の記載ぶりについて、幹事会のほうでも議論されました。この案件につきましては腰岡先生も、その前にグループに入っていて随分御議論いただきまして、腰岡先生にはもう既に別途御報告を差し上げておりました。書き方なりをそろえていきましょうねということで、事務局でもできるだけ統一感を持って対応したいと思っております。

ただ、1 つ残ってしまった宿題といたしまして、評価書中で放射能濃度、残留濃度というような言葉の混在につきましては、先ほどのフルキサピロキサドでも、細川先生からも同様の御指摘いただいたりしていたのですが、これ、今、上路先生のワーキンググループで検討をこれから進めるところなので、それが終わってからもう一度確認しましょうねということで、評価書全体の書き方については今後検討しようということになっ

ております。

このペーパー、資料 5 につきまして、詳細を私のほうから、時間来ましたので、御説明することはいたしませんけれども、内容を御覧いただきまして、何かまた御疑問等ございましたら、何なりと申しつけいただければ、幹事会の御議論等も含めて、それから先生方の御議論も含めまして、御報告させていただくことは可能でございます。

とりあえず用意した資料の関係は以上でございますが。

○ 吉田座長

腰岡先生、この点につきましては。

○ 腰岡専門委員

ええ、ありがとうございます。要らないこと言ったから、ちょっと。

○ 堀部課長補佐

いえいえ、そうではないです。ありがとうございます。

○ 腰岡専門委員

お手を煩わせてなんですけれども。

○ 吉田座長

あと 1 点、フェンバレレートについては、もし次回エスフェンバレレートが来たら、一回その代謝もアップといいますか。私、全然素人なんですけれども、やはり一回、素人なりに頭に入れておきたいと思いますので、ぜひ次回こそは代謝の先生に、動物代謝の先生にも出ていただいて、4 つ異性体があれば、R、4S と 4R という、やっぱりわからないなりでも皆さん、こういう異性体だというようなことを、農薬には異性体が多うございますので、共通の認識にしたいというように思います。

では、事務局に、今度こそお返しします。

○ 堀部課長補佐

先生方には、座長からそのような切なる願いがあったということで、お伝えをさせていただきます。

すみません、時間超過しておりますので、次回の部会日程のみお知らせしたいと思えます。本年は、もう 12 月に入ったので本年はと申し上げてもいいと思うのですが、本部会は今年は本日で最後でございます。1 年間どうもお世話になりました、ありがとうございました。次回でございますけれども、本部会、1 月はお休みでございます。次回の部会は 2 月 20 日の水曜日を予定しております。剤はこのまま続けてフェンバレレート、プラス、エスフェンバレレートということで、準備をさせていただきますので、どうぞよろしくお願いいたします。

それから、幹事会でございますが、幹事会はまだ 1 年ありがとうございますと申し上げられませんが、12 月 12 日、来週ですございますけれども、水曜日をお願いをしておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局から以上でございます。

○ 吉田座長

そのほか、何か御意見はありますでしょうか。ございませんか。

そういたしましたら、本年最後となりますけれども、どうも先生方、長時間にわたりありがとうございました。