

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第三部会 第25回会合議事録

1. 日時 平成25年4月12日（金） 14：00～15：40

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（チフェンスルフロンメチル）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)

三枝座長、納屋副座長、浅野専門委員、小野専門委員、佐々木専門委員、
永田専門委員、増村専門委員

(専門参考人)

高木専門参考人

(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、堀部課長補佐、横山評価専門官、進藤技術参与、
南係長、齋藤係長、木村係長、大田係員

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 チフェンスルフロンメチル農薬評価書（案）（非公表）

資料3 チフェンスルフロンメチル論点整理ペーパー（非公表）

参考資料1 平成25年度食品安全委員会運営計画

机上配布資料1 イヌ90日間亜急性毒性試験報告書（抜粋）

机上配布資料2 イヌ1年間慢性毒性試験報告書（抜粋）

机上配布資料3 ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験報告書（抜粋）

机上配布資料4 マウス18か月発がん性試験報告書（抜粋）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただ今から第25回農薬専門調査会評価第三部会を

開催いたします。

本日は専門委員の先生方 7 名に御出席いただく予定ですが、先ほど納屋先生からお電話をちょうだいいたしまして、もう恐らくお着きになるのではないかと思うのですが、少し遅れるという御連絡でございました。

また、専門参考人として高木先生にもお越しいただいております。食品安全委員会からは 3 名の委員が出席でございます。

冒頭でございますが、事務局の人事異動について簡単に御紹介いたします。

4 月 1 日付の人事でございますが、長くお世話になりました工藤係長が FAMIC のほうに異動になりまして、後ろに座っておりますが、後任に齋藤係長が着任しております。

○ 齋藤係長

齋藤と申します。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それから、農薬班、人員増強していただきまして、もう一人ということで木村係長も着任しておりますので、御紹介します。

○ 木村係長

木村と申します。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

あとの 4 人は変わらずです。よろしくお願いいたします。

それでは、議事の以降の進行、三枝先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

それでは、本日もよろしくお願いいたします。

年度が変わりまして、本年度最初の回ですので、引き続きよろしくお願いいたします。

本日は、チフェンスルフロンメチルの食品健康影響評価についてです。開催通知でも御連絡いたしましたけれども、本日の会議はクローズドで行いますので、よろしくお願いいたします。

では、事務局から資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料確認をお願いします。

お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、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、本日御審議いただきます農薬（チフェンスルフロンメチル）の評価書（案）たたき台、資料 3 は、振り分けのときに用いました論点整理ペーパー、参考資料 1 といたしまして、年度が変わりましたので本年度の食品安全委員会の運営計画をつけさせていただきます。

この件につきましては、特段御説明差し上げるということではないのですが、内容を御覧いただきまして何か御質問等ございましたらいつでも、後ほどで結構でございます。事務局までお申し出いただければと思いますので、よろしくお願いいたします。農薬

の関係もいろいろと書き込まれておるところでございます。

それから、机上配布資料が 4 点ございます。今回、体重の増加ですとか、それぞれのパラメータについて少し詳細にデータを御覧いただいたほうが議論が早いかなと思ひまして、4 点の机上配布資料、これは報告書の抜粋でございますが、御用意させていただきました。

机上配布資料 1 は、イヌの 90 日間亜急性の試験の抜粋でございます。机上配布資料 2 は、同じくイヌの 1 年間慢性毒性試験の報告書です。それから、机上配布資料 3 でございますが、こちらはラットの 2 年間併合試験。机上配布資料 4 は、マウス 18 か月発がん性試験でございます。

本日の配布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。

○ 三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。

大丈夫なようです。

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」に基づく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

本日の議事に関します先生方の調査・審議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、先生方からあらかじめ御提出いただきました確認書を事務局で確認させていただきましたが、平成 15 年 10 月 2 日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。

○ 三枝座長

ありがとうございます。先生方、御相違ないですね。

それでは、審議に入りたいと思います。経緯も含めて、事務局のほうから説明をよろしくお願いいたします。

○ 南係長

それでは、説明させていただきます。資料 2 をお願いいたします。

まず 3 ページ、審議の経緯でございますが、本剤チフェンスルフロンメチルにつきましては、1992 年に初回農薬登録されております。

暫定基準が設定されておまして、インポートトレランス設定の要請に基づいて、今回評価要請がなされております。

6 ページ、構造式をお示ししております。

チフェンスルフロンメチルはこのような構造をしておまして、いわゆるスルホニルウ

レア系の除草剤でございます。作用機序としましては、植物の細胞分裂に必要な分岐鎖アミノ酸の生合成を阻害するというふうに考えられております。

それでは、中身を説明させていただきます。8 ページ、16 行目から動物体内運命試験でございます。

22 行目、(1) として吸収でございますが、まず血中濃度推移につきまして、パラメータは次の 9 ページの表 2 に示されております。低用量投与群では、投与後 1 時間以内に C_{max} に達し速やかに消失したということで、高用量投与群では雌雄とも 1~2 時間後で C_{max} に達しております。AUC_{inf} に雌雄間の差は認められず、増加率は用量増加率とほぼ同程度であったということでございます。

永田先生から 5 行目、コメントでございますけれども、2,000 mg/kg 投与の血中濃度推移は 26 時間にわたって一定の濃度推移を示していますが、その後急激に濃度が低下しているということ。一般的に高用量のほうが $T_{1/2}$ は大きくなるということですが、今回の場合は小さくなっているということにつきまして、メーカーに考察を要求するというコメントをいただいております。

事前に申請者のほうに確認しましたところ、以下「事務局より」にありますような回答が得られております。簡単に要約いたしますと、溶媒としてアセトン：コーン油懸濁液を利用したことが原因の一つである。投与した全量がほぼ高用量の場合は結晶状態であるところから、徐々に吸収されたためにこのような結果になっているのではないかと。その後、異物の排泄機能で急速に低下したと考えられるというふうな回答が得られております。

山添先生からのコメントといたしまして、高用量群 2,000 のほうの $T_{1/2}$ は確かに低いということで、これはそもそも消失の $T_{1/2}$ というよりは吸収のほうの半減期、すなわちここに書いている値としては不適切ではないかというふうなコメントをいただいておりますので、この $T_{1/2}$ の値の記載ぶりにつきまして、後ほど御検討いただければと思います。

7 行目から吸収率でございますが、こちらは申しわけございません、現在、67.1~90.1%としておりますけれども、途中で抄録のほうが修正された関係で、現在の値に従いますと、口頭で申しわけございませんが、76.5%~86.6%というふうに算出されます。

12 行目から分布でございますが、主要臓器及び組織における残留放射能は表 3 に示されております。

結果としましては、全身の循環系及び排泄臓器で比較的高濃度で分布し、体内からの消失は速やかであり、顕著に残留する組織は認められなかったということでございます。

12 ページから代謝でございます。

尿・糞中の主要成分は、未変化のチフェンスルフロメチルでございます。6 行目から 7 行目にかけてですけれども、現在、尿をグルクロニダーゼ/スルファターゼ処理しても分画特性等に変化がなく、グルクロン酸抱合体または硫酸抱合体は存在しないと考えられたというふうに記載しておりますが、山添先生から御意見いただいております。こちらは見えていないだけで実際に存在する可能性というのも考えられますので、文章としま

して 6 行目から 7 行目にかけては「分画特性等に変化がなかった。」というふうに切つて、その後の文章は削除してはどうかというふうな御意見をいただいておりますので、後ほど御検討のほうをお願いいたします。

代謝物の中身としましては、主に B でありますとか F 等が認められておるのですけれども、13 ページの 4 行目、永田先生からコメントをいただいておりますが、表中の値が TAR と TRR 両方記載されております。こちらは TAR 表記をメーカーに要求するというコメントをいただいておりますが、現在のところ事前に確認しましたところ、報告書には %TAR の記載はないというふうな回答が得られております。

6 行目から尿及び糞中排泄でございます。

主要排泄経路は尿中でありまして、試験群 I の低用量群及び試験群 II では 48 時間までに 85%TAR 以上が排泄されております。高用量投与群では低用量群に比べ 24 時間の遅れが認められております。呼気中には、バックグラウンドを上回る放射能は検出されませんでした。

試験群 III においても、排泄は 72 時間でほとんど完了しております。

試験群 IV では 91~100%TAR が投与後 48 時間で排出され、こちらも主要排泄経路は尿中であったということでございます。

14 ページ、9 行目、永田先生のコメントですけれども、表 5 と表 6 の 2,000 高用量群の投与における尿糞中の排泄率が異なっております。こちらサンプルを採取した時間でありまして標識位置の違いではその原因の説明をすることは難しいと考えられるので、違いについてメーカーに問い合わせさせていただきたいというふうなコメントをいただいております。

動物代謝は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。永田先生、コメントも含めて解説していただけますか。

○ 永田専門委員

事前に山添先生とも話をしたのですが、まず一番大きな問題は、私、9 ページのコメントを書いておりますけれども、パラメータのところの半減期、これが低用量と高用量では全然違って、高用量の方が消失速度が早いと。

基本的に、消失速度は本来ならば同じか、どちらかというが高用量のほうが遅くなるというのが一般的ですが、これではそのへんが矛盾しているということになります。

この剤が、では吸収等も考えたのですが、吸収がされないのかというふうなことを考えたのですが、実は 14 ページの表 5 にありますように非常に吸収がよくて、先ほどもありましたように 70%~80%。尿中排泄が高用量でも 5 割以上あるということを考えると、この結果、吸収が悪いというのではなくて、メーカーの申請者のコメントにあるように結晶状態であって吸収が悪かったということは、この実験の計画というか、やり方が悪いというふうに考えてもいいのではないかと思うのです。結晶の状態で投与するというのは、

たまにありますけれども。それと動態のパラメータを見るのであれば、真ん中の値もあったほうがわかりやすかったのかと思いましたが、資料としてはこの内容で判断する上では、 $T_{1/2}$ を高用量のやつはやはり削除したほうがいいかなというのが私の意見でありますし、先ほど山添先生もそういう形のほうがいいのではないかと指示をいただきましたので、もしできれば削除していただきたいというふうに思います。

それから、あとは大きな問題はないと思います。恐らく低用量の $T_{1/2}$ というのは吸収と若干腸肝循環があって、それで見かけ上伸びたような数値だったと思うのですが、全体的に排泄等は早いので大きな問題はないのではないかと思います。

それから、もう一つの私のコメント、13 ページです。

これは、メーカー側は、%TAR しかないと書いてありますけれども、自分のところで計算し直そうと思えばやれますので、ぜひ TAR の値に変換してここに書いていただきたい。でないと、一見すると説明の 1)、2) と小さな片文字で説明図についていますけれども、これは最初に見たときに非常に誤解を受けやすいということと、内容を見ていく限りでは TAR にしたほうが全体の動態の推移等を考えたときに理解しやすいというのが私の個人的な意見です。できれば、ここを TAR に変換して書いていただきたいと思います。

それから 14 ページのコメントは私の言いがかりで、若干実験の間はかなり結果に差があるので、そのへんの実験内容を含めてメーカー側がどういうふうに考えているのかという、要するに結果に対する評価の仕方等のスタンスを何か言ってくるかなというふうに思いましたので、これはそのつもりで聞いていただければいいかなと思います。

全体的に先ほど言いましたように排泄は早いので、そんなに大きな問題はないというふうに思いました。

以上です。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

それでは確認ですけれども、9 ページの高用量の $T_{1/2}$ の値は消去ということによろしいですか。

○ 永田専門委員

はい。

○ 三枝座長

それと 13 ページ、表 4 のこの値を %TAR に変換して書き直すということで、これは事務局のほうから申請者に要求していただけますか。

14 ページの先生のコメントに対する返事を一応出してもらおう。

○ 永田専門委員

それから、先ほど山添先生のコメントで、抱合体がここは存在しないというのを削除と言われましたが、これは削除でいいと思います。

理由は、実はグルクロニダーゼとかスルファターゼ、完全に切れないというのがあります。

すので、それを考えるとここは削ったほうが良いと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、12 ページの 7 行目のこの表現を、分画特性等に変化がなかったという事務局の御提案でよろしいということですね。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

すみません、1 点。先ほどのパラメータのところ、高用量投与群をバーにしたのですが、例えば脚注か何かで、バーの解説をしないといけないので、算出できずと書くのだと思うのですが、何か理由をつけた上で算出できずと書くべきか、単純に算出できずとしておけばよいか、そのあたりどのように整理したらよろしいでしょうか。

○ 永田専門委員

メーカー、一応値が出ていますが、正確な値は得られなかったというようなことでいいのではないかと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。山添先生、何かございますでしょうか。

○ 山添委員

吸収律速になってしまっています。吸収が終わっていないところではかっているのだから、吸収律速のために消失の半減期は測定不能というふうに書いておいてあげれば、多少は企業の人も安心するかなと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、次の植物体内運命試験に移りたいと思いますけれども、今日は田村先生が御欠席ですので、一応説明していただいて、後ほど田村先生に確認していただくというような形で進めたいと思います。よろしくお願いします。

○ 南係長

それでは、15 ページから植物体内運命試験、説明させていただきます。

2 行目、小麦でございます。22 行目から田村先生からのコメントとしまして、これまで主要な代謝物を書き込んでいたと思いますので、以降の作物同様にその主要な代謝物を御記載くださいということ、あと代謝経路につきまして御修文いただいております。

結果としては 18 行目からでございますが、小麦における主要な代謝物は B、F、J であり、その推定代謝経路は、チオフェン環のメチルエステル基の加水分解による B 及びトリアジン環の OCH₃ の O-脱メチル化による C の生成並びにそれぞれのスルホニルウレア基の開裂による F、J、L 及び E、M の生成が考えられたということでございます。

16 ページ、6 行目から (2) として、とうもろこしでございます。

17 ページ、結果でございますが、こちらも田村先生から推定代謝物代謝経路について御修文いただいております、8 行目からとうもろこしにおける主要な代謝物は F 及び M であり、その推定代謝経路はスルホニルウレア基の開裂による E、J、L の生成及び E

のメチルエステル基の加水分解による F の生成並びに J 及び L の OCH₃ の O 脱メチル化による K 及び M の生成が考えられたということでございます。

18 ページ、7 行目からだいたいの試験でございます。

だいたいの試験は 2 つありまして、まとめが後ろのほうに記載されております。まとめの記載につきましては、21 ページ、お願いいたします。

12 行目から結果でございますが、だいたひにおける主要な代謝物は B、E、L、M であり、その推定代謝経路はチオフェン環のメチルエステル基の加水分解による B の生成、チフェンスルホンメチル及び B のスルホニルウレア基の開裂による E、F、L の生成、さらに F の閉環体の I 及び脱アミノ化によるスルホン酸 H、L の OCH₃ の O 脱メチル化による M の生成が考えられたということでございます。

田村先生からのコメントとしまして、2 つ目の「・」でございますが、0 日目のトリアジンアミン L が多く、約 21% 検出されております、これは原料由来ではないでしょうか。疑問の根拠としまして、親化合物はスルホニルイソシアネートと L との反応ではないでしょうかということをお願いしております。

実際の数値で簡単に御説明いたしますが、20 ページの表 10 を御覧いただければと思います。L のカラムを御覧ください。処理後日数 0 日の植物体で、先生御指摘のとおり 21.5%TRR 検出されておりますが、7 日目にはいきますと植物体では ND というふうになっております。また、30 日にはいきますと 20.5%TRR 検出されておまして、このあたりの数値のぶれを恐らく先生も疑問に思われたのではないかと思います。こちら、現状の情報ではこれ以上ございませんので、確認をすることになるかと思ひます。

18 行目から土壤中運命試験でございます。こちら先生から代謝分解経路につきまして修正をいただいております、26 行目からですが、分解経路はチオフェン環のメチルエステル基の加水分解による B の生成等と考えられたということでございます。チフェンスルフロメチルの推定半減期は滅菌条件下で約 24~32 日、非滅菌条件下で 2~6 日と考えられたということでございます。

9 行目から好氣的土壤中運命試験（代謝物 L）の試験でございます。

16 行目、結果でございますが、L の半減期は約 34 週と算出されました。

23 ページ、5 行目です。（3）土壤表面光分解運命試験でございます。

結果は 28 行目でございますが、チフェンスルフロメチルの太陽光下における半減期は 14~18 日、暗所で 21~26 日でございます。

31 行目から土壤吸着試験でございます。

結果ですが、35 行目、吸着係数は 0.54~1.95、補正しました吸着係数は 15~71 ということでございます。

24 ページから水中運命試験、2 行目、加水分解試験でございます。

17 行目、結果でございますが、チフェンスルフロメチルの推定半減期は pH 5 で 3.8~4.8 日、pH 7 で 171~194、pH 9 で 165~191 日でございます。

24 行目から水中光分解試験（滅菌緩衝液）でございます。

結果、32 行目から、チフェンスルフロンメチルは速やかに分解され、太陽光下における半減期は 97～125 時間、遮光下でのチフェンスルフロンメチルの半減期は pH 5 で 608 時間、pH 7 で 4,400 時間以上、pH 9 で 381 時間で行いました。

25 ページでございます。（3）としまして 10 行目、精製水及び自然水中光分解試験でございます。

19 行目、結果でございますが、チフェンスルフロンメチルの半減期は滅菌蒸留水で 7.2 時間、河川水で 10.4 時間及び滅菌河川水で 12 時間であり、東京春の換算値は滅菌蒸留水で 21.1 時間、河川水で 30.5 時間及び滅菌河川水で 35.2 時間で行いました。

24 行目から緩衝液及び自然水中光分解試験でございます。

結果は 26 ページの 7 行目から記載しておりますが、推定半減期は自然水及び緩衝液とも 0.5 日、緩衝液における暗所対照区で 126 日で行いました。東京春の換算値は自然水及び緩衝液とも 0.7 日で行いました。

11 行目から、土壌残留試験でございます。

推定半減期の結果、表 12 に記載しておりますが、田村先生から 19 行目、コメントでございますが、圃場試験と容器内試験で半減期が著しく異なっているのはどうしてでしょうかということでございます。

こちら表 12 のチフェンスルフロンメチルと代謝物 L と I をプラスした半減期につきまして、半減期の期間がばらけております。抄録から読み取れる情報としまして、モデル等の計算の仕方の違い等が推定はされるのですけれども、明確な情報は不明でございますので、こちら確認が必要ではないかと思っております。

21 行目から、作物残留試験でございます。

まず、国内においてチフェンスルフロンメチル、代謝物 F、L、B 及び J を分析対象とした作物残留試験が実施された結果、全て定量限界未満で行いました。

海外におきましてチフェンスルフロンメチルを分析対象とした試験が行われましたが、こちらも全て定量限界未満で行いました。

植物環境は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

田村先生から修文いただいておりますのでこれはそのままがいいと思うのですけれども、先ほど御説明にありましたように 20 ページの表 10 の数値の確認と、今御説明があった表 12 のほ場試験の著しい数値の違いを申請者に確認していただき、その成績を田村先生に確認していただきたいと思っております。よろしく申し上げます。

それでは、一般薬理のほうに進みたいと思っております。よろしく申し上げます。

○ 南係長

27 ページから、一般薬理試験でございます。

結果は、表 13 に示しております。マウスで身繕いの回数の減少でありますとか、落下例の増加等が認められております。

28 ページ、4 行目から急性毒性試験でございます。

こちらは結果を表 14 に示しておりますとおり、ラットの経口、マウスの経口で 5,000 mg/kg 体重以上、経皮のウサギで 2,000 mg/kg 体重以上、吸入、ラットですと 7.9 mg/L 以上、下の試験では 5.03 mg/L 以上というふうな結果になっております。

小野先生から、GLP、こちらは事務局で誤記がございましたので削除いたしました。

29 ページ、2 行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験の結果、眼粘膜に対して 1 時間後に軽度の結膜発赤及び結膜浮腫等が認められましたが、24 時間以内に回復いたしました。皮膚に対して軽微な刺激性が認められております。

モルモットを用いた皮膚感作性試験におきましては、Buehler 法及び Maximization 法のいずれにおいても陰性でございました。また、CBA マウスを用いた局所リンパ節試験においても陰性でございました。

急性まで以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

特にないと思えますけれども、小野先生、削除ということで。

○ 小野専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、亜急性試験のほうお願いします。

○ 南係長

29 ページ、11 行目から亜急性毒性試験でございます。

まず、12 行目から 90 日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。

三枝先生から、匹数の修正をいただいております。

26 行目、小野先生からのコメントでございますが、BUN 増加については、他の試験から腎臓がターゲットと考えられる変化は示されないことから削除ということ。

また、浅野先生からは、1 か月のみで病理所見なしということで、表中の BUN 増加を削除いただいております。

さらに、小野専門委員、高木専門参考人先生からグルコースの低下を追記いただいております。

結果としましては、本試験において 2,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm、雄で 7 mg/kg 体重/日、雌で 9 mg/kg 体重/日であると考えられました。

30 ページ、3 行目から 90 日間亜急性毒性試験（マウス）でございます。

13 行目、浅野先生からコメントといたしまして、体重増加抑制なし、7,500 ppm 雄で糸球体腎症 3 例、有意差なしというコメントをいただいております。

現在の評価書の記載結果でございますが、10 行目から、本試験において検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 7,500 ppm、雄で 1,430 mg/kg 体重/日、雌で 2,290 mg/kg 体重/日であると考えられました。

15 行目から、90 日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。

先に 31 ページのボックスの中を御覧いただければと思います。「事務局より」といたしまして、7,500 ppm 投与群の雌での体重増加量は対照群の 56%ですが、体重は 99%と対照群と大きな差がないこと、統計学的有意差もないことから毒性所見とされていません。本所見の取り扱いについて御検討くださいということで、小野先生からはいいと思います、高木先生、三枝先生からはグラフでありますとか、データを確認したいということをお願いしております。

こちらのデータにつきましては、机上配布資料 1 といたしまして今回配布させていただいておりますので、こちらを御覧いただきながら御検討いただければと思います。

机上配布資料 1 の 1 ページ目にグラフがございます。このグラフ等を御覧いただいて御検討をお願いできればと思うのですが、浅野先生からは 7,500 ppm の雌の増加量が対照群と比較して少ないのは、この群の初期値が高かったためと考えられる。投与 1 週目に減少が認められるが、その後の体重増加曲線の推移は対照群と比較して差はないと考えられることから、毒性所見としなくてよいというコメントをいただいております。

現在の記載ぶりでございますが、30 ページの 22 行目から 7,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制並びに副腎絶対及び比重量の減少が認められたが、雌では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 1,500 ppm、42 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 7,500 ppm、208 mg/kg 体重/日であるとしております。

こちらの体重の取り扱いについて、後ほど御議論をお願いいたします。

亜急性、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは順繰りにいきたいと思いますが、まず最初の 90 日亜急性毒性試験（ラット）ですけれども、これは私がコメントさせていただいたのは、6 匹は繁殖試験のほうに回っているので、亜急性毒性試験としては 10 匹ではないかということでこういうふうにさせていただきました。

この成績について、小野先生、浅野先生もそうですけれども、BUN の削除、それから浅野先生と高木先生、グルコースの低下ということがありますが、この点について浅野先生、何か。

○ 浅野専門委員

まず、BUN に関してですけれども、これに付随した所見がないということと、1 か月目だけの所見です。ですから、これは削除していいと考えました。

それからグルコースの低下についてですけれども、報告書では程度が少ないのでと書いてあるのですけれども、コントロールを 100 とした場合 84~85%、そんなに少なくはないと考えまして、しかも後半ずっと継続してついていますので、これに関しては載せるべきと考えました。

それと SU 剤ということなので、どうしても頭の中にはインシュリンの分泌を介して血糖値が下がるのかなと思ったのですけれども、有意差がついているのはここだけです。ほかの剤、一般の医薬品についても毒性所見見てみようと思ったのですが、ちょっと古い剤が多くて PubMed のほうからはとれなかったものですから。ただ、動物試験の概要として血糖値が下がるという所見がないものですから、正常動物では下がりにくいのかなという印象は持っています。ただし、試験においては 7,500 の雄で有意差を持って後半で下がっているの、所見としては加えたほうがいいと考えました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

今の浅野先生とほとんど同意見です。BUN の増加につきましては関連する所見がないのと、ほかの試験でも腎臓が特にターゲットになるという所見がないのでとらなくてよいかなと。

グルコースの低下についても同意いたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

BUN についても同意見で、それからグルコースの低下についてもやはり 2、3 か月と両方で減ってしまっていて、とったほうがいいと思います。インシュリンとの関係について、構図が似ているということだけなので、その因果関係についてはちょっとわかりません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、この点については事務局の案でいきたいと思います。

それと次の 90 日間の亜急性試験ですけれども、この場合には体重増加抑制があるかないかということで、浅野先生のほうから体重増加抑制なしということは基本的にこの案でいいということ。

それから、7,500 ppm の糸球体腎症というのがぼこっと出てきていますけれども、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

すみません、前に BUN があったものですから、メモとして書いたものがそのまま残ってしまったもので、有意差はありませんので。

あと、長期の試験のマウスのほう、特にコントロールと比べて腎臓に所見があるということはありませんでしたので、これは削除してください。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

あと、マウスで糸球体腎症という言い方するのですか。私はちょっと奇異に思ったのですけれども、三森先生、何かコメントいただけますか。

○ 三森委員

糸球体腎症ではないですね、やはり腎炎でしょう。あるいは糸球体硬化症と思うのですが、浅野先生がおっしゃったように、もし腎毒性があればもっと長期間の投与でも出てきてよいのですが、ここだけです、インシデンタルに発生したということていくしかないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

次に進みたいと思いますけれども、イヌの 90 日間亜急性試験で、複数の先生からデータを見たいということで、小野先生と浅野先生は毒性所見としなくていいのではないかと御意見です。

高木先生、グラフを御覧になって何かコメントいただけますか。

○ 高木専門参考人

データを見る限りにおいては、毒性としなくていいのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。実は、私は逆の意見なのですけれども。例えば資料 1 の 1/15 のグラフを見ますと、先生方御指摘のように雌は最初の体重が多いです。ところが、終わったときには軽いという増加率を考えると、やはり影響があったのではないかと私は見たのですけれども、その点について小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

私、コメントを返した時点ではデータを見ないでいいのではないかと返したのですけれども、今データを見させてもらうと、三枝先生が言ったように初期の体重がちょっとその群は高い。

一番ポイントだと思うのは、ほかの群は投与開始から体重が伸びています。トップドーズの部分だけ、その後伸びてきますけれども、投与開始から体重がしばらく落ちてきます。最終的には体重には有意差はなかったということですので、イヌですので 4 匹しかいないのであまり統計学的な解析は当てになりませんので、この場合は毒性所見として作用があったものとしてとってよいのではないかとというのが今の意見です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

最初の減少のところをどういうふうに見るか。投与、検体の影響と純粹にとれば、今先生方おっしゃったような内容になると思うのですけれども、往々にしてあるのは、試験自体の慣れといいますか、最初に一過性に減った後に伸びてくるという、そう解釈したのですね。そのへんのところきっちりどっちかなと難しいところですが、少なくともこの群だけは体重は減少しているということですね。

それと、今よく雄を見てみますと、雄のグループ 4 に関しては減少です。ですから、おっしゃられたように毒性としてとるべきかなと今考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

今までの意見を聞いてみると、毒性ととってもいいかなとは思いますが、ただ、参考資料 2 のほうのイヌの 1 年間の試験を見ると、雌では同じような感じではっきりと最高用量で減少傾向が見られるのですが、雄ではどうも最高用量で増加、どっちかというコントロールよりも余計上がっているようなデータが見られるので、そこらへん、統計学的有意差はあったのは確かとしても、どれくらいばらつきというか、信頼度があるのかなというのはちょっと疑問に思っているところです。

以上です。

○ 三枝座長

今までの議論からしますと、雌で本試験の最高用量 7,500 というのを 1,500 にするほうでよろしいでしょうか。

○ 小野専門委員

私はそれでよいと思います。

○ 三枝座長

高木先生、それでよろしいですか。

○ 高木専門参考人

結構です。

○ 三枝座長

それでは、30 ページの 24 行目から 25 行目にかけての雌の NOAEL を 1 つ下げるということでお願いいたします。

それでは、慢性毒性試験に進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 南係長

31 ページ、2 行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず 3 行目、1 年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。

13 行目「事務局より」のボックスで 7,500 ppm 投与群の雄の肝重量につきましてコメントを求めさせていただきましたところ、小野専門委員からは病理変化も認められていないのでこれでいいと思いますということ、三枝先生からは記載いただいているような絶対

重量及び比重量に関するコメントをいただいております。

現在の結果ですけれども、9 行目から記載しておりますとおり、本試験において 7,500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたが、雄では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雄で本試験の最高用量 7,500 ppm、195 mg/kg 体重/日、雌で 750 ppm、22.4 mg/kg 体重/日であると考えられたということでございます。

14 行目から高木先生からコメントといたしまして、抄録の 61 ページに記載されている表で雌雄とも後期に 750 ppm 以上でグルコースの増加が認められている、こちらは影響ではないでしょうかということ、またある種のスルホニルウレアは糖尿病治療薬として知られていますが、本剤がインシュリン分泌に影響を及ぼす可能性はないでしょうかということでございます。

関連する情報でございますけれども、一般的な医薬品の SU 剤でいきますと、グルコースは恐らく低下する方向に作用すると考えられること、あとは過去に農薬として評価したスルホニルウレア剤を調べましたけれども、グルコースの増加というのが認められている剤はございませんでした。低下が認められている剤は幾つかありましたけれども、そういう情報を参考にお知らせいたします。

1 年間は以上でございます。

32 ページ、2 行目から 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。

15 行目から、まず「事務局より」というところで、毒性所見の表の記載の仕方でございますけれども、幹事会で 52 週と殺群と 104 週と殺群の毒性所見が大きく異なる場合には、別々の表を作成してはどうかというふうな御提案がございました。これを踏まえまして事務局でたたき台を作成する際に、2 種類の表を作成させていただいております。本剤につきまして、1 年間慢性毒性試験群の毒性所見の表が必要かどうか御意見をお願いいたしますということでボックスを作成させていただきました。

これに対しまして、小野先生より、この剤の場合は 1 年で認められた所見は基本的に 2 年でも認められており、独立した表は必要ないと考えますという御意見をいただいております。

この場合の 21-1 というのが 2 年の表で、次のページの 21-2 の表が 1 年の表になりますけれども、今回は 21-2 だけでいいのではないかと御意見をいただいております。

33 ページの小野先生からコメントをいただいております。本剤につきまして、2,500 ppm の雌の体重増加抑制について、こちら体重増加抑制を所見とするのであれば 500 ppm の雄の体重増加抑制も所見とすべきである。

また、コメントの 2 つ目といたしまして、500 ppm の投与群雌の血清ナトリウム減少について、500 ppm 雌では 24 か月目検査では有意差がないということから、わかりやすいように全期間平均値の統計処理により有意差が認められたと脚注があったほうがいいのではないかと御意見をいただいております。

②のナトリウムに関するコメントにつきましては、いただいたコメントを踏まえまして表 21-1 の脚注に記載させていただいております。

体重についてですけれども、こちらも机上配布資料 3 といたしまして、報告書を本日配布させていただいております。

机上配布資料 3 ですけれども、実際の体重の数値といたしますのは 14 ページから 21 ページ、そしてグラフに関しましては 23 ページと 24 ページに掲載されております。

論点としましては、2,500 は現在とっているのですけれども、500 ppm の雌雄の体重増加抑制というものを毒性とするかどうかにつきまして、机上配布いたしましたグラフでありますとか数値を御覧いただいて御検討をお願いできればと思います。

現在、32 ページの 11 行目から結果についてまとめを記載させていただいておりますが、三枝先生からは修文といたしまして、500 ppm の雄の体重属性をとった場合の結果として修正いただいております。その場合、500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が認められ、500 ppm 以上投与群の雌で血清ナトリウム減少が認められたので、無毒性量は雄で 25 ppm、0.96 mg/kg 体重/日、雌で 25 ppm、1.3 mg/kg 体重/日であると考えられた。なお、本試験において発がん性は認められておりません。この 500 の雄をとった場合、0.96 というのが ADI の設定根拠になります。

33 ページ、4 行目から 18 か月発がん性（マウス）でございます。

14 行目から「事務局より」といたしまして、こちらも体重の増加抑制、減少につきまして御検討くださいということで御意見を求めさせていただいております。750 ppm、また 7,500 ppm 投与群の雌雄で認められた体重の減少について、最大では 6%ですけれども、対照群と比較して上昇している期間と減少している期間が混在していますので、毒性学的について御検討をお願いいたしますとお尋ねさせていただいたところ、小野先生、浅野先生からは、いいと思います、了解しました、高木先生からはグラフを見せてください、三枝先生からは体重増加抑制は本剤の主毒性と考えられ、試験末期の軽度の体重抑制を影響としてよいと考えるという御意見をいただいております。

こちらの関連資料は、机上配布資料 4 といたしまして、報告書の抜粋を配布させていただいております。机上配布が多く恐縮ですけれども、この場合、グラフにつきましては 4 ページ、5 ページに掲載されております。6 ページ以降は、数値の掲載となっております。

現在は、33 ページ、11 行目から、検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験最高用量 7,500 ppm、雄 979 mg/kg 体重/日、雌 1,310 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、本試験についても発がん性は認められなかったとされておりますけれども、750 以上の体重をどうするかについて御検討をお願いできればと思います。

慢性毒性・発がん性は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、順に審議したいと思います。

まず最初に、11の(1)のイヌの試験ですけれども、私のコメントは勘違いで、雌で体重抑制があったものですから、これは全く無視していただきたいと思います。どうも、誤解しまして申しわけありません。

小野先生のほうから、病理変化も認められていないのでこれでよろしいということで、先生、何かほかにありますでしょうか。

○ 小野専門委員

絶対重量の増加は、たしか30%ぐらい増加したと思います。ある程度大きくなっているのですけれども、比重量のほうが認められていないということで、関連する病理所見もないのと、ほかの毒性試験のほうでやはり肝臓がターゲットと思われる所見もないということで、この場合はとらなくてよいのではないかというふうに思います。

○ 三枝座長

それでよろしいですか。

あと、高木先生のほうからグルコースの上昇ということですが、先ほども議論がありましたけれども、グルコースは減少するのではないかという事務局からの説明もありましたが、この点はいかがでしょう。

○ 高木専門参考人

スルホニルウレアはインシュリン分泌を促進してグルコースを下げるほうに持っていきます。この剤の場合、反対に、増加しています。ただ、人の薬でも長く投与するとB細胞が弱ってきてインシュリン分泌作用が弱るという話もあるので、そうするとこの剤でランゲルハンス島のB細胞が弱ってきてグルコースが上がるという可能性もあるかなとは思ったのですけれども、ただ組織学的には特に膵臓に影響がないということなので、そういうことはないのかなと考えております。

以上です。

○ 三枝座長

そうすると、グルコースの上昇はどこかに記載したほうがいいですか、それともこのままでよろしいでしょうか。

○ 高木専門参考人

気になるのは、雄も雌も750以上の後半のところに出てくるというのがちょっと気になる場所ですけれども、ほかに毒性所見がないということならば毒性ととるのもちょっと無理があるかなとは考えております。

○ 三枝座長

数値的にもそれほど多くないようですので、ではそれは記載しなくてよろしいですか。

○ 高木専門参考人

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、次に 2 年間の慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット）ですけれども、これは私が勝手に修文してしまったのですけれども、先生方、このデータを御覧になっていかがでしょうか。

小野先生のほうから、500 ppm の雄の体重増加抑制も所見とすべきであるという御意見をいただいていますけれども、先生、いかがでしょう。

○ 小野専門委員

私、コメントのほうに 2,500 の雌の体重抑制を所見とするのであればという書き方をしましたけれども、実際、抑制の程度、数字にしてしまうと数%しか抑制していなくて、2,500 の雌をとるのであればとわざわざ記載したのは、500 ppm の雄は最初の 1 年間ぐらいいままではずっと有意差が続くのです。その後の期間になると追いついてくるというか、有意差がなくなるのですけれども、後半の期間は動物の体重は伸びない期間ですので、だから追いついたというよりもばらばらと、その時期になると動物の体重はおよそみんな同じぐらいになってくる。前半 1 年間ずっと有意差があるということからすると、これはちょっと程度が少ないとはいえ、この剤、ほかの試験でも体重増加抑制ぐらいしかメジャーな毒性がないので、ここは毒性変化として所見としてとっていいのではないかというのが私の意見であります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

基本的に私も同じ意見です。このグラフを見ると体重が増加している、成長している時期に変化、有意差が起こっていて、雄の場合ですとコントロールが下がってきて、末期のほうですと雄の平均体重自体がかなり下がってきて有意差がつかなくなっている。それから、抄録 71 ページの有意差のつき方を見ても、先ほど小野先生が言われたように 2,500 の雌の有意差のつき方と比較したら、雄の 500 ppm のほうが顕著に有意差がついていますので、これは毒性所見とすべきと私も考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。高木先生、この点はいかがでしょう。

○ 高木専門参考人

私も前半のところは明らかに雄で減っていますので、そこは毒性所見としてとったほうがいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

そうしますと、雄の 500 ppm で体重増加抑制があったということで、NOAEL は 25 ppm ということになります。

それから、血清ナトリウムの減少の話ですけれども、小野先生からコメントをいただい

ていますけれども、全期間平均の統計処理に有意差が見られる。程度は軽いですが、こういう事実がありますので、これは先生が御指摘のようにとってもいいと思うのですが、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

はい、よろしいと思います。

○ 三枝座長

高木先生、いかがですか。

○ 高木専門参考人

とったほうがいいと思います。

○ 三枝座長

それでは、雌のほうも 25 ppm ということで、NOAEL にしたいと思います。

総合評価にもかかわってきますけれども、2年間の慢性毒性試験で雌雄とも 25 ppm が NOAEL ということでお願いします。

それから (3) の 18 か月発がん性試験 (マウス) ですが、これは意見が分かれています。

まず高木先生、グラフを御覧になっていかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

グラフを見ると、雄では最高用量で減っているように雌では最高と中用量で若干減っているように見えるのですが、ただ程度が 2 g とか 1 g とかその程度だということで程度が小さいということ。あと 350 日前後にぽこっと体重が落ちていて、原因は摂餌量が減ったためと書いてあるのですが、ではなぜ減ったかというのはよくわからないということで、そこで一度体重の連続性というのがちょっと途絶えているようなので、そういうことを考えると、ここは影響とは僕はとらなくてもいいのではないかと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今日の机上配布の 4/13 と 5/13 のグラフを見ますと、今高木先生御指摘があったように 350 日あたりで何かアクシデントがあって、その後の体重の回復なんかを見ると、ドーズによって回復が悪いということが、私はこのグラフから示唆されるのではないかと思います。

○ 小野専門委員

何でここだけぽこっと下がっているのかちょっと読んでいなかったのですが、落ち込んでいる部分の理由は、何か書いてあったのですか。

○ 横山評価専門官

机上配布資料 4 の 1/13 に摂餌量が減ったためという説明が少し困るどころにございまして、次おめぐりいただいて、摂餌量のところにもまた摂餌量が 500 から 1,000 g

ぐらい減りましたということと、その理由はわからないという。囲みの中を御覧いただければと思います。

○ 三枝座長

多分全群が落ちているので、アクシデントがあったとは思いますが。

○ 三森委員

これは GLP 試験ですよね。そうでしたら、信頼性保証で何か書くはずではないですか。これアクシデントですね、絶対に。餌、水、とらせていない。そういう記録はないのですか。

○ 三枝座長

事務局、この説明はいかがでしょうか。今おっしゃっただけしか資料はないですか。

○ 堀部課長補佐

はい、これが報告書のそのものですので、今のところこれ以上の解説はありません。

○ 納屋副座長

GLP の最終報告書を取り寄せてください、評価できません。社内試験ですから、報告書は残っているはずですが。それがないと審議できないと思います。このデータを出された段階で、相手側は多分覚悟なさっていると思います。

○ 堀部課長補佐

試験の 1 ページから最後までをこの試験に関して報告書もらったわけではなくて、体重と摂餌量に関連するところをとっておりますので、確かに納屋先生、三森先生おっしゃる GLP 関連事項のところには何が書いてあるかということは事務局でも、申しわけありません、そこまで完璧に把握できているわけではございませんので、この試験の報告書を全一からフルに出していただいて、事務局で読ませていただきます。

○ 納屋副座長

お手伝いしますよ。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。議事録に残りました。よろしく願います。

○ 三枝座長

では、報告書全部を取り寄せていただいて、それを再吟味したいと思います。よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

三枝先生、関連で、この試験に関してはそういう取り扱いをしますけれども、この試験成績に関して、例えばこれが信頼性に足りない、あるいはこれはよくわからないとなったときに、評価全体にどれぐらいの影響を及ぼすかについてはここで少し。長期の試験はラットの試験でもあって、それから顕著な兆候というのは見えていない、体重増加抑制だけでそれが全群に起こっているということですのでけれども、要するに最後までいけるのかどうかということはどうのように考えたらいいのでしょうか。

○ 三枝座長

あるデータを皆さんで審議していただいて、それで今堀部課長補佐がおっしゃったようにラットの試験もありますので、総合的に考えれば多分最後までいけると私は思いますけれども、先生方、いかがですか。

○ 小野専門委員

ADI の根拠になる数値に関しては、ラットのほうになると思いますので、さすがにこの試験の最低用量まで毒性があるとは見ないですから。

あと発がん性に関しては、確かに体重の評価に関しては問題がありますけれども、この試験結果から発がん性はないということについて言っていると思いますので、そういう意味では最後までいけると思います。

○ 三枝座長

浅野先生、高木先生、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、さっきのところに戻りますけれども、アクシデントのあった後の体重の回復の仕方とか伸び方というものを考えた場合に、この剤の影響があるかないか、それを少しディスカッションしたいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

このグラフだけを見ますと 400 日以降、上の 2 つのドーズは雌雄とも回復が悪いというか、伸びが悪いように見受けられますけれども、浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

グラフから見る限りでそのように解釈してよろしいかと思います。

数字の有意差のところも確認したいのですけれども、この比で後半の部分で有意差がついていると考えてよろしいですね。机上配布資料のほうで読んで見きわめればよろしいですね。

○ 三枝座長

あと抄録の VIII-96 ですか、ここに数値データがありますけれども。

○ 浅野専門委員

上 2 つは、やはり体重増加抑制と考えてよろしいかと思います。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

雌に関しましては、最後、上 2 つの 750 と 7,500、有意差がついていますので、毒性ととってよいと。

雄に関しても、最後のほう有意差はついていないですが、7,500 に関してはグラフで見る限りずっと下がりますのでとってよいかなと。750 に関してはちょっと微妙ではないかなという気が僕はするのですけれども、原因がわからないですけれども、体重が一過性にガツツと落ちているところで、結局どの動物も弱っていると思いますので、その弱ったせ

いで毒性が顕著に出たということがあるのかなと。もしこれがなかったら、差がないまま終わってしまったのかなという気もしなくもないのですけれども。

ということで、雌に関しては上 2 つはとる、雄に関しては僕的にはトップドーズをとればいいのかという気はします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

小野先生の言われたように、体重が減ったことによってどんな影響があったかというのはちょっとまだわからなくて、影響が満遍なくあったのか、それとも特定の部分が特に強く、水がなかったとかそういうことだったのかよくわからないので解釈が難しいですけれども、体重増加量のデータを見ると雌は最高用量、雄も最高用量のところは減っているように見えるので、最高用量は両方ともとってもいいのではないかなと思います。

ただ、雌の中用量のところはグラフでは高用量と同じように減っている感じはしますけれども、増加量で見ると有意差はついていないので、そこのところはちょっと判断が困るところですけれども、とらなくてもいいような気もします。

以上です。

○ 三枝座長

ラットの数値があるので、どちらでもいいと言えはいいのですけれども。

では、今までの先生方の意見の一つの折衷案として、雄は 750 ppm、それから雌が 25 ppm としたいと思いますけれども、いかがでしょうか、それでよろしいですか。浅野先生、よろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい、結構です。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

結構です。

○ 三枝座長

それでは、修文していただきたいと思います。33 ページの 12 行目で、無毒性量は雄は 750 ppm、雌は 25 ppm というふうに修文していただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、確認をさせてください。

増加抑制量はほんの数%ですけれども、その点も含めてとるということで。ここはよく幹事会で議論になるところなので、だめ押しの確認をさせてください。

○ 三枝座長

私、コメントで書きましたけれども、体重増加抑制というのは本剤の特徴であるという

ことも含めて考えますと、数%であっても当委員会ではそれを毒性ととったというふうに。それでよろしいですか。

○ 浅野専門委員

それと、先ほど私、雄のほうは 750 もとってもいいのではないかと申し上げましたけれども、しかもそこに有意差がしっかりついているというところで規定すれば、これを除いて雌では 750 ppm、雄では最高用量というところで増加抑制を毒性所見とするのがいいと思います。

○ 三枝座長

繰り返しますけれども、無毒性量は雄では 750 ppm、雌では 25 ppm というところでよろしいですね。では、そのようにお願いいたします。

それでは、生殖発生毒性のほう、お願いいたします。

○ 南係長

34 ページから、生殖発生毒性試験でございます。

2 行目、2 世代繁殖試験（ラット）でございます。

8 行目から、納屋先生から修文をいただいております、先行する試験では 2,500、7,500 ppm で体重増加抑制が認められていたことから、本試験の最高用量が 2,500 ppm に設定された旨。しかしながら、いずれの用量においても、ということを追記いただいております。

「事務局より」のボックスでは、F₂ 世代の 2,500 ppm 投与群雄の腎絶対及び比重量の減少についてお尋ねさせていただいておりますけれども、病理組織学的検査において関連する所見が認められなかったため、生物学的意義はないものとされており、たたき台でも影響としませんでしたということにつきまして、納屋先生から事務局の判断を支持しますという旨、八田先生から F₂ 世代の所見を取り上げる必要はないと思いますということでコメントをいただいております。

結果でございますけれども、10 行目、引き続きですけれども、いずれの用量においても検体投与による影響は認められなかったもので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも本試験の最高用量 2,500 ppm、P 雄で 175 mg/kg 体重/日、P 雌で 244 mg/kg 体重/日、F₁ 雄で 180 mg/kg 体重/日、F₁ 雌で 212 mg/kg 体重/日であると考えられております。繁殖能に対する影響は認められなかったということでございます。

16 行目から 1 世代繁殖試験でございますけれども、こちらは参考資料とさせていただいております。

17 行目にも少し記載しておりますけれども、先ほど説明させていただきました 90 日の亜急性毒性試験（ラット）におきまして、その投与終了後に 15 日間の繁殖期間を設けて試験が実施されております。

参考資料ということで、脚注のほうに 1 世代繁殖試験は一群の動物数が少ないため参考資料としたという脚注をつけさせていただいております。

こちらの脚注の理由に記載、参考資料とすることにつきまして、納屋先生から了解しました、八田先生からは、35 ページになりますけれども、この試験はなくてもよいように思います、参考資料として書くのであれば「各投与群」という曖昧な書き方ではなく、投与群の設定をきちんと記載したほうがよいと思いますというコメントをいただいております。

ということで、こちらのコメントを踏まえまして、「各投与群」というところの後に「(0、100、2,500 及び 7,500 ppm 投与群)」という旨を事務局で追記させていただいております。

結果としましては、この試験において検体投与の影響は認められておりません。

35 ページ、2 行目から発生毒性試験（ラット）でございます。

14 行目から「事務局より」のボックスでございますけれども、①と②の所見につきまして、抄録では検体投与の影響とされておりませんが、有意差のある変化であり、たたき台では影響として記載させていただきました。

こちらにつきまして、納屋先生からは事務局の判断を支持しますという旨、八田先生からも事務局案でよいという旨を御回答いただいております。

②につきましても、納屋先生から事務局の判断を支持しますという旨、八田先生からは事務局案でよいと思います、申請者が②で性比は意義のある差ではないとしておきながら、①で出た低体重の有意差を棄却する根拠を性比の変化がある（雄の減少を有意とする）ことに根拠を求めるのは矛盾していると思います、棄却する理由になりませんというコメントをいただいております。

6 行目から本試験の結果でございますけれども、母動物においては 800 mg/kg 体重/日投与群で投与 24 時間後に体重増加抑制が認められました。胎児においては、800 mg/kg 体重/日投与群で低体重、200 及び 800 mg/kg 体重/日投与群で雄の胎児数の有意な減少が認められました。また、800 mg/kg 体重/日投与群で腎乳頭が小さい胎児の発生頻度が有意に高かったということでございます。

本試験における無毒性量は、母動物で 200 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められておりません。

16 行目から (4) として発生毒性（ウサギ）でございます。

こちらは 20 行目から結果でございますが、母動物では 650 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められ、胎児では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 200 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 650 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったとさせていただいております。

生殖発生毒性は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。納屋先生、コメントも含めて解説をお願いいたします。

○ 納屋副座長

特にコメントございません。2 世代繁殖試験につきましては何もなかったのも、最高用量がこれでよかったのかというふうに誤解を受けるであろうと考えたので、このような最高用量をとらざるを得なかった理由を先行する亜急性毒性試験に求めて、だから仕方がないのよという説明書きをつけただけです。

非常に毒性は弱いので繁殖毒性もありませんし、催奇形性もありません。生殖毒性としては懸念は全くないということを考えております。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。八田先生は今日御欠席ですけれども、八田先生も同じような意見だと思いますので、修文を反映したもので進めていただけたらと思います。よろしくお願ひします。

それでは、遺伝毒性のほうをお願いいたします。

○ 南係長

36 ページ、4 行目から遺伝毒性試験でございます。

結果は、表 24 に示させていただいております。佐々木先生、増村先生から本文中の誤記の修正、また表中につきましても修正いただいております。

「事務局より」のボックス、15 行目から記載させていただいておりますが、*in vitro* の遺伝子突然変異試験、UDS 試験、*in vivo* の小核試験（ラット）は FAO、EPA の評価書から引用している試験がございます。

こちらにつきまして、37 ページに移りまして増村先生からのコメントでございますけれども、海外の評価書を引用した場合、表中の実験条件や処理濃度の情報が不足し、データを確認せずに結論を迫認するだけになります。ですので、海外資料を用いた評価については、脚注等で明示して区別できるとよいかもしれませんというコメントをいただいております。

こちらに関しまして、詳細不明である試験等でございますと、例えば詳細が不明のため参考資料とするというふうな取り扱いもしておりますので、どのように取り扱ったらよいか、後ほど御議論お願いできればと思います。

HPRT 試験の実施濃度について、増村先生から了解という旨、佐々木先生からは評価書には、原文には 7 mM とございますので、こちらを記載して括弧として計算値を記載してはどうかという御意見をいただきましたので、こちらを踏まえて修正させていただきます。

その下のコメントですけれども、増村先生から、EPA のガイドライン、Acceptable/guideline と記載されておりますが、GLP かどうかは不明でしょうかということですが、こちらはある資料で確認したところ、GLP 試験かどうかは明らかになりませんでした。

結果でございますけれども、36 ページにお戻りいただきまして、全て陰性であったこ

とからチフェンスルフロンメチルに遺伝毒性はないものと考えられたとさせていただいております。

遺伝毒性の説明は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。増村先生、FAOとかEPAの資料の扱いも含めてコメントいただけますか。

○ 増村専門委員

基本的に海外資料のほうで **Acceptable** として出ているデータにつきましては、そちらで評価されているものということで、この評価書に記載することについてはよいと思うのですが、農薬抄録で個別のデータを見て記載している試験と比べますと、細かいドーズですとかそういった情報が海外評価書のみですと記載できませんので、そのときに詳細不明ですとかそういう記載だけ残ってしまうと、ほかの抄録で評価した試験と比べてちょっとアンバランスになりますので、海外評価書で評価されているものについては、例えば脚注でそのように記載しておくとそのアンバランスさの理由づけがよりはっきりするので、あえて落とすような試験ではなかったということがはっきりするのでよいかと思った次第です。

基本的に今回の試験につきましては、海外評価書で評価された試験ということで載せておいて構わないと考えます。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。佐々木先生、いかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

HPRT 試験の表記ですけれども、EPA のほうの 34 ページでは HGPRT となっていて、FAO の 28 ページでは HPRT になっています。ですけれども、日本では HGPRT と言うのが普通ですので、HGPRT でいいと思うのですけれども。

ただ、この 2 つの試験は同じ試験なのです。どうなのでしょう、それが私はわからないのですけれども。つまり EPA のほうは 7 mM と書いてあるのですが、FAO のほうは何も書いていないのです。だから、わかりません。FAO のほうは、いつの試験かもちょっと読み切れなかったのですけれども。別のものであったとしても、日本では一応 HGPRT と書くのが普通なので、HGPRT と直した次第です。

そしてこのドーズですけれども、私は 7 mM のところの不等号を消したつもりですが、消えていないのでしょうか。消えているのですか。

○ 堀部課長補佐

消えています、すみません。

○ 佐々木専門委員

原文では 7 mM だけ書いていますので、最高用量ではないということだと思います。

これより上でやっているかもしれないですし、下もあるかどうかもわかりません。

以上です。基本的にはこれでよろしいかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、増村先生からコメントがありましたように、詳細のわからない実験については脚注にするとか、変な言い方ですが、先生、これは詳細なデータがないので、ただ EPA はこう言っているよという表現でよろしいですか。

○ 増村専門委員

このへんちょっと判断が難しいところですが、抄録の場合ですと元データの少なくともサマリーまで確認した上で載せることになっているのですが、一方で、海外評価書で一応アクセプトされているデータを引用することでアグリーされるのであれば、特に遺伝毒性試験ですと試験本数がかなり多いものですから、海外評価書ではもうサマリーテーブルしかないことが結構普通でございますので、そちらのほうで評価済みのものを受け入れるというスタンスであれば表には残すと。ただし、抄録評価のときのように個別のデータまでは条件が書き込めないですから、その書き込めなかった理由として、この試験は海外評価書での評価を受け入れて記載しているものだということがわかるような記載が一言あるといいかと思います。

○ 三枝座長

事務局のほうで、そのへんの書きぶりを工夫していただけますか。

では、書きぶりはお任せしますので、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

先生方、相談に乗ってください。よろしくお願いします。

○ 佐々木専門委員

ただ、過去の例ではそれ、やっていないですよ。

○ 堀部課長補佐

過去は、あまりそこを識別していなくて、幹事会でおまとめいただいた評価書評価の考え方にもちょっと似てくる、増村先生が先ほど御発言いただいたところと似てくるのですが、海外で評価されたものも受け入れることを前提にして書いている部分があります。受け入れていただいたものとして記載していたので、特に評価書の中で何か違うものだよということをあまりイメージはしてこなかったのですが、今の御意見踏まえて。

○ 佐々木専門委員

ですから、脚注で記載するに異存はないのですが、過去の例と整合性がとれるような書きぶりをお願いします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。今御意見いただいたので、ちょっと検討して、うまく何かできるように考えてみます。ありがとうございます。

○ 三枝座長

それでは、よろしくお願ひいたします。

かなり順調に進みまして、食品影響評価までかなりのスピードで来れましたので、このまま突っ走っていきたいと思います。

では、総合評価のほう、よろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、確認ですけれども、先ほどの点も含めて、もう先に進めてしまって問題ないという御判断でよろしいですか。

○ 三枝座長

はい。

納屋先生、お願ひします。

○ 納屋副座長

マウスの発がん性試験の体重減少の原因がただ単に給水トラブルだったとかいうふうな比較的的理解しやすいことが原因であれば、ADIのところにも行けるのですが、もしそうでないことがあれば、マウスに関しての発がん評価は問題ありませんが、それ以外のところで無毒性量を求めることの是非というのがもう一回出てくると思います。だから、それを無視して先に進んでいかということだけは、ここでまず確認していただいております方がいいのではないのでしょうか。

○ 三枝座長

今、納屋先生から御提案がありましたけれども、いつもトップで申しわけないですけれども、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

トラブルの原因が明確になって、その内容を吟味した上でということにはなると思いますが、まずそれが先決ですよ、トラブルの原因というのがね。

○ 三枝座長

トラブルの原因といいますと、本日はここでとまることになりますけれども。

○ 浅野専門委員

そういう意味ではないですね。確認して納得するという形がいいかなと思いますけれども。

○ 納屋副座長

すみません、まぜ返すつもりで言ったのではなくて、皆様に確認をしていただいたかったのは、例えばほかの原因だったらあの試験に関しては無毒性量を算出しない、ただし発がん性評価は問題ないので、それがなくてもADIにも影響しないですよ。一番下の用量が無毒性量になったとしても影響はありませんので、それを御納得した上で本日ADIを決めてくださいますかということを確認したかったのです。

○ 三枝座長

すみません、座長の勘違いで申しわけありません。

先ほども議論は少しあったのですけれども、アクシデントはあったにしても一応最後まで試験はされているということもありますし、それからラットの試験でこれよりも低い値が NOAEL の候補としてありますので、アクシデントのことを含めても本日、NOAEL を求めてもいいのではないかというふうに考えますけれども、先生方、いかがでしょうか。

○ 納屋副座長

結構です。

○ 三枝座長

では、事務局から何かありますか。

○ 堀部課長補佐

それでは、今の先生方の御提案を踏まえまして、今日のところはその点で理解が得られる回答が出ていることを前提として評価書を整えていただきつつ、マウスの試験で今つけている NOAEL の取り扱いについて再審議する必要があるかどうかは、回答が出てきた段階で先生方から御意見をいただいてどうするかということで、いずれにしましても先に進めるのはその後になりますので、今の段階ではそういう前提条件がついた上で食品健康影響評価の御審議をいただく形をとらせていただくという理解でよろしいでしょうか。

ちなみにですけれども、この剤に関して、今亜急性のラット・マウスの試験での成績の出方と、長期の成績の出方というのを比較してみたのですけれども、ラットのほうでも同じようなドーズで、長期になっても同じようなドーズでの体重増加抑制が出ている。マウスに関しては 90 日何も出ていないのです。そういう意味でいくと、18 か月の試験が欠けること、仮にこれが一般毒性に関して評価不能とされた場合に、欠けたからといって何か顕著な毒性が懸念されるからこれだけでは例えば試験の本数、全体の剤のプロファイルを見る上で十分でないとか、そういう先生方からの御異存さえなければ先に進めることは可能かと思いますので、その点だけ念のために確認いただいたほうが。

もし、例えばマウスの長期の試験でどうしても何か特徴的な所見が出る可能性があって、そのところが押さえ切れないとどうしようもないのとなってしまうと少し議論が違ってきてしまうので、その点だけ一応、議事録に残す意味でも御確認をいただいた上で先に進めさせていただければありがたいと思います。

○ 三枝座長

では、確認したいと思えますけれども、マウスの長期 18 か月の発がん性試験でこの得られている成績以外に何か出る可能性はないとは思いますが、それを踏まえて本日、ADI の設定までいきたいと思えますけれども、よろしいですか。

ありがとうございます。それでは、先生方の御賛同が得られましたので、食品健康影響評価のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 南係長

それでは 38 ページ、食品健康影響評価、説明させていただきます。

5 行目からでございますけれども、動物代謝の結果をまず書かせていただいております。

吸収率につきましては、口頭で修正させていただきましたが、こちらも 76.5～86.6 に修正させていただきます。主要排泄経路は尿中であり、48～96 時間に 90%TAR 以上が排泄されました。

尿糞中の主要成分は、未変化のチフェンスルフロンメチルでございました。植物体内運命試験の結果、主要な残留成分はチフェンスルフロンメチルであり、10%TRR を超える代謝物として B、E、F、H、J、K、L 及び M が認められました。

以降、田村先生から御修正いただいておりますけれども、植物のみに検出された H、J、K 及び M の可食部である小麦穀粒、とうもろこし穀粒及びだいず種子における残留放射能濃度は 0.01 mg/kg 未満、または検出限界値未満であったと御修正いただいております。

この趣旨でございますけれども、17 行目のボックスですが、植物にのみ存在する代謝物を明確にし、暴露評価対象物質としない理由として記載していただいております。

19 行目から作残でございますが、作残試験の結果、全て定量限界未満でございました。各種毒性試験の結果、チフェンスルフロンメチル投与による主な影響は、体重増加抑制に認められました。

発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められませんでした。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をチフェンスルフロンメチル（親化合物のみ）と設定いたしました。

無毒性量等の表は、40 ページ以降の表 25 にまとめさせていただいておりますけれども、本日の御議論を踏まえてたたき台をお送りした段階で事務局のミスがございました。

こちらは小野先生からもコメントをいただいておりますけれども、お送りした送付版での最小値は 2 年間の併合の 1.3 となっているはずだったのですが、事務局で 0.96 と記載しておりました。今回の御議論を踏まえまして、雄の 0.96 というのが最小値になりましたので、現行の記載どおり、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.96 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.0096 mg/kg 体重/日を 1 日摂取許容量と設定したとさせていただきます。

暴露量については、暫定基準の見直しを踏まえて確認するというにされております。

食品健康影響評価は、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。紆余曲折までお話しいただきましたので。

最終結論として、これでよろしいですか。

では、今御説明がありましたけれども、本剤につきましてはラットの 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験の成績を踏まえまして、NOAEL は 0.96 mg/kg 体重/日ということで、それを根拠にして安全係数 100 で除した 0.0096 mg/kg 体重/日というのを本剤の ADI としたいと思います。それで先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、ADI は決まりましたけれども、事務局から何かありますか。

○ 南係長

それでは、動物代謝、また植物代謝、そして発がん性のところ、要求するべき項目がございますので、こちら取りまとめましてまた先生方に御確認いただくために送付させていただければと思います。

評価書の修正版と要求事項の案、こちら後日送付させていただきますので、またよろしくをお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

その先ですけれども、先ほど納屋先生から御発言ありましたように発がん性の試験に関してどのように取り扱うべきなのかについては、申請者から回答が出てきた際に、これはそうすると発がんですけれども、一般毒性の先生方だけではなくて部会の先生方の御意見を賜ったほうがいいでしょうか、信頼性足り得るか否か。

納屋先生が首を横に振られているので、一般毒性の先生だけでよいということだと、納屋先生のボディランゲージを私が翻訳をいたしましたので、では一般毒性の先生方に御覧いただいて、リーズナブルな理由が来ているかどうか。リーズナブルでない場合には NOAEL を消すかどうかという御議論をいただかないといけないと思いますので、そのあたり忌憚のない御意見をいただければと思いますので、よろしくをお願いいたします。

剤は、こんなものでよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

それでは、今事務局から御提案ありましたけれども、とにかく申請者のほうにアクシデントがあったらしい、この周辺の事情を説明していただいて、それをまとめたのを先生方に見ていただいて納得できるかどうかということを確認したいと思います。よろしく願いします。

それでは、今後の進め方とかありますか。

○ 堀部課長補佐

今後の進め方は、先ほど南から御説明させていただいたとおりでございます。

あとは日程の確認だけになります。よろしいでしょうか。

次回本部会でございますが、本部会は 5 月はお休みでございます。次回は 6 月 20 日木曜日を予定しておりますので、よろしくをお願いいたします。

それから、幹事会はそんなわけにはまいりませんで、5 月も開催させていただきます。次回幹事会は、5 月 31 日金曜日でございます。どうぞよろしくをお願いいたします。

事務局から以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。先生方、何かございますでしょうか。

ないようです。

では、本日かなり早く終わりましたけれども、これで終了とさせていただきます。どう

もありがとうございました。