

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第63回会合議事録

1. 日時 令和元年8月26日（月） 14:00～15:56

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（シフルフェナミド）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)

本間座長、長野座長代理、與語座長代理、加藤専門委員、代田専門委員、高橋専門委員、玉井専門委員、西川専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、吉田（緑）委員、川西委員

(事務局)

小川事務局長、中山評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、福地専門官、塩澤係長、宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、海上技術参与

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	シフルフェナミド農薬評価書（案）（非公表）
資料3	論点整理ペーパー（非公表）
資料4	農薬専門調査会の運営等について
机上配布資料	シフルフェナミド参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第63回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

内閣府におきまして5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

本日は、評価第四部会の専門委員8名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席の予定でございます。

まず、人事異動について御報告申し上げます。

7月8日付で事務局長の川島が退職いたしまして、後任として小川が着任しております。申し訳ございませんが、本日は少し遅れて出席させていただく予定でございます。

それでは、以後の進行を本間座長にお願いしたいと思います。

○本間座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（シフルフェナミド）の食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡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、よろしく申し上げます。

事務局より資料確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として農薬専門調査会での審議状況一覧、資料2としてシフルフェナミド農薬評価書（案）、資料3として論点整理ペーパー、資料4として農薬専門調査会の運営等について、こちらは6月の幹事会で御審議いただいた内容につきまして、事務局から御説明させていただきます。

また、机上配布資料を3点御用意しております。

机上配布資料1が、ウサギの催奇形性試験に関する確認事項に対する回答、机上配布資料2が、この後、事務局のほうから御説明させていただきますが、重版の審議の際に作らせていただく資料です。

また、机上配布資料3が、ラットの急性神経毒性試験に関する参考資料になります。

資料については、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いただければと思います。

○本間座長

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（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」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、報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関す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、御報告申し上げます。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、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専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○本間座長

先生方、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。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○本間座長

それでは、議題に進みます。

本日は、議題である農薬（シフルフェナミド）の食品健康影響評価についての前に、農薬専門調査会の運営等について、事務局より報告があると聞いております。

事務局よりお願いします。

○永川課長補佐

資料4のほうになります。こちらの内容につきましては、事前にメールで御連絡させていただきましたところでございますが、幹事会での審議、了承事項でございますので、改めて御報告させていただきます。

昨年3月の幹事会において、農薬の評価の一層効率的かつ効果的な実施のため「農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について」に基づく調査会の運営等の見直しをお願いさせていただいておりましたところですが、再評価制度の開始まで2年を切りましたところ、より効率的・効果的に農薬評価を進めるために、改めて円滑な運営に向けた見直しにつきまして、6月20日の幹事会で事務局のほうから提案させていただきまして、御了解をいただいたものでございます。

具体的には、一番下の下線部となりますが、重版剤の取り扱いについて、1点追加となっております。

その上ですが、重版剤につきましては、追加された試験に係る部分、ARfDやガイダンスが整備され新たに判断が必要な部分、具体的には暴露評価対象物質の設定、ADIの見直しにつながる肝肥大の取り扱い等になりますが、こちらを中心に御審議いただくようお願いしてきましたところ、今回、それ以外の御意見、食品健康影響評価に影響を及ぼさない修正、再評価時に留意すべき点等は、審議当日は別紙として資料配付のみの対応として、議事録には残すという対応とさせていただくという内容が追加となりました。

この別紙としました内容につきましては、事務局から御紹介するなどにより議事録に残し、再評価など、評価書の記載全体を改訂する際に、まとめてその御意見について審議することとさせていただくことを考えております。

農薬専門調査会の円滑な運営に関し、今後とも御協力のほど、よろしく願いいたします。

なお、本日は、事前に御連絡させていただいた上で、机上配布資料2にいただいたコメ

ントをまとめさせていただいております、追って事務局からの御紹介等をさせていただきます。

事務局からの御説明は以上です。

○本間座長

専門委員の先生、何か御質問はありますでしょうか。よろしいですか。

では、そのようにお願いします。

それでは農薬(シフルフェナミド)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、資料2をお願いいたします。シフルフェナミドの第3版でございます。

表紙に【事務局より】を記載しておりますが、今回はインポートトレランス申請(ホップ)に係る評価依頼に関して、第3版の評価をお願いするものです。今回、新たに提出した試験と急性参照用量の設定について、中心に御検討をお願いします。

また、ADIの設定根拠になっておりますイヌを用いた1年間慢性毒性試験とラットを用いた2年間の併合試験で、最小毒性量では肝肥大が認められておりませんので、肝肥大ガイドランスに沿った見直しは行っておりません。

経緯でございますが、3ページをお願いいたします。

第3版の関係でして、2019年5月にインポートトレランス設定要請に関連しまして、厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請のあったものでございます。

8ページをお願いいたします。

このものの構造式ですが、28行目にあるとおりのものでございまして、アミドキシム骨格を有する殺菌剤です。灰星病に防除効果を示すとされておりますが、作用機構は解明されていないというものになります。

10ページ、お願いいたします。

動物体内運命試験につきまして、試験成績といたしましては、今回、新たに提出されたものはございません。

加藤先生からは、特にコメントなしといただいております。

11ページ、お願いいたします。

10行目からの「分布」のところですが、事務局のほうで、ほかの剤との記載ぶりの横並びに関連した修正だけさせていただいております、具体的には、消化管につきまして、23行目にありますとおり、内容物を含む値ということでしたので、18行目の「残留濃度の高い組織は」という記載の部分から「消化管」を抜かせていただきました。

これに関して與語先生から、組織分布パターンに関する記述から削除したのですかというコメントをいただいたのですが、お答えといたしましては、今、御説明させていただいたとおりになります。

16ページ、お願いいたします。

16ページの4行目に表6がありまして、抄録にAUCの値がありましたので、追記させていただきます。

動物については、以上になります。

○本間座長

事務局から今指摘があった2点についてですけれども、與語先生、よろしいですか。

○與語座長代理

事務局の説明で結構です。

○本間座長

あとは、16ページの追記ですけれども、これも問題ないと思いますので、では、次に行ってください。

○横山課長補佐

18ページ、お願いいたします。植物体内運命試験でございます。

やはり今回、新たに追加されたデータはございません。

代謝経路でございますが、各作物のところに記載されていたものについて、植物の主な代謝経路といたしまして、植物体内運命試験の記載の最後にまとめさせていただきます。

具体的には21ページをお願いいたします。

17行目からのとおり記載をまとめさせていただきましたが、與語先生から、異性化による代謝物Bが認められるということ、あと、代謝物Bは抱合化されないということで、21行目からの「代謝物は更にグルコース抱合体を形成すると考えられた」というところは、具体的に記載を修正して、代謝物Bが入らないように、抱合化されたものH、K、Oと追記させていただきました。御確認いただければと思います。

また、21ページの一番下に【事務局より】で記載させていただきましたが、土壌中運命試験につきましても、新たに提出されたデータはございません。

22ページの水中毒試験についても同様です。

24ページ、土壌残留試験も、特に追加はございません。

24ページの12行目からの作物残留試験ですが、今回、ホップのデータが追加されましたので、別紙4に追記しております。

20行目からの最大残留値の記載ですが、ホップの乾燥球果の値が一番大きいものとなりましたので、2.25 mg/kgと修正しております。

別紙のほうの記載についてもコメントをいただいております、67ページをお願いいたします。

67ページ、まず、表の中のしろうり、今回、適用拡大とは別に追加されたデータがありまして、そちらを追記しているのですけれども、使用量の記載に誤りがありまして、乾先生に御修正いただいております。

また、與語先生から、こちらは参考情報としていただいているのですけれども、「水和

剤」と表記されていますが、実際に使用されている製剤としては顆粒水和剤もありますという御説明をいただいております。

また、68ページの脚注につきましても、「WP：水和剤」の記載のみしておりましたが、與語先生からEC(乳剤)もありますという御指摘をいただきまして、確認しましたところ、やはり乳剤がありましたので、その旨「EC：乳剤」との追記をいたしました。

その際に製剤の濃度を確認しましたところ、海外で使われている製剤の濃度が不明であることが判明いたしまして、水和剤の「10%」というのを削除させていただきました。申しわけございませんでした。

評価書の本文のほうにお戻りいただき、25ページになります。

推定摂取量につきまして、表16でございますが、体重と摂取量が変更になっておりましたので、再計算させていただきました。

具体的には、すみません、行ったり来たりですが、69ページをお願いいたします。

69ページの別紙5、上のおり記載されていたものを、下のほうの2つ目の表のように体重と摂取量の数字を改めました。ところが、すももの残留値が1桁間違えておりましたので、乾先生に御指摘いただきまして、修正させていただきました。そのため、合計の値も修正させていただいております。

25ページにお戻りいただきまして、表16のほう、乾先生の御指摘を踏まえまして修正をさせていただきます。

残留まで、以上になります。

○本間座長

ありがとうございました。

21ページの事務局の修正に関しては、與語先生、こちらでよろしいですか。

○與語座長代理

はい。結構です。

○本間座長

あと、今、指摘がありました25ページの推定摂取量ですけれども、乾先生のコメントを踏まえての修正案としては、乾先生、こちらでよろしいですか。

○横山課長補佐

今日は御欠席です。

○本間座長

わかりました。ありがとうございます。

與語先生も、先ほど修正がありました67、68ページの修正に関して、よろしいですか。

○與語座長代理

事務局の説明どおりで結構です。

○本間座長

ありがとうございます。

それで、これで植物まで終わりましたので、次に、一般薬理のほうをお願いします。

○横山課長補佐

25ページの7行目からです。

まず、毒性のパート全体について【事務局より】で御説明させていただきましたが、①のとおり、今回新たに追加された試験は、急性神経毒性試験と28日間亜急性経皮毒性試験の病理組織学的検査が追加されました。

また、先ほど御説明したとおり、肝肥大ガイダンスの見直しは行っておりません。

表17、一般薬理試験の結果概要になります。マウスの自発運動量ですが、500 mg/kgの投与で自発運動量減少という結果が出ておりました、追加試験の結果ですと、500は最大無作用量で、1,000で影響が出るというような結果が出ております。

26ページのほうにお移りいただいて、腎機能のところですけれども、500 mg/kgの投与で全投与群で尿量の減少、追加の試験でより下の用量まで実施されまして、150で尿量の減少が出て、50は最大無作用量であったという結果が得られております。

26ページの下の方の【事務局より】のボックスですが、2点お伺いしております、1点目ですけれども、マウスの自発運動量減少につきましては、片性での結果のため急性参照用量のエンドポイントとしなかったこと。

②につきましては、尿量減少が認められているのですけれども、反復投与試験で同様の影響が認められていなかったため、エンドポイントにしないと伺いさせていただきました。

これに関連しまして、長野先生から、自発運動量につきましては、使用動物数が多いので無視しにくいという御意見をいただいております。追加試験との総合評価により最大無作用量を250 mg/kg体重とする選択肢があるという御意見です。

ただし、ARfDのエンドポイントとすることの可否については議論が必要と考えますということで、理由は、ラットの経口投与のLD₅₀値が5,000 mg/kg体重超となっており、急性毒性が低く、その試験では自発運動量以外には影響は認められていないという御意見です。

②の尿量に関しましてはARfDのエンドポイントになる可能性があると思いますという御意見で、理由といたしましては、尿量減少の作用機序に関する検討でも、150 mg/kg体重以上の単回投与で尿量と腎血流量の減少が示されているということです。

川口先生からは、両方ともエンドポイントにしないことに同意しますという御意見です。

高橋先生からは、自発運動量につきましては、エンドポイントとしないことにはできない、エンドポイントとすべきという御意見をいただいております。片性だけの結果であるということは、理由としては弱いという御意見です。

②の尿量に関しましてはARfDのエンドポイントとすることも考慮すべきと考えますという御意見です。この機序はCOX-I、IIの阻害と考察されていて、比較的短時間で生じ、その後、回復することが記載されています。ラットの反復投与試験で影響がみられないの

は、観察時間が異なることが原因ではないでしょうかという御意見です。

西川先生からは、自発運動量についてはARfDのエンドポイントとしなくてよいという御意見で、尿量については要議論ということです。

尿量に関連いたしまして、先生方の御意見にありましたが、その他の試験のところを御覧いただければと思います。51ページから52ページになります。

すみません。【事務局より】で実は間違いがありまして、44ページの12行目に新たにデータが追加されたという【事務局より】をつけてしまっているのですが、今回、新たなデータはございませんので、訂正させていただきます。

51ページ、52ページにお戻りいただきまして、①、②の試験があります。

①の試験は、麻酔下ではございますが、単回の投与、雄の試験ですけれども、こちらで150 mg/kgと1,000 mg/kgで腎血流量の減少があつて、尿量が減少するという結果が得られております。

②のほうはシクロオキシゲナーゼの影響を見た試験でして、結論としまして、シクロオキシゲナーゼ I と II を抑制することにより腎血流の減少が起きたのではないかという結論とされていますので、こちらも御検討の際に御考慮いただければと思います。

続きまして、27ページにお戻りください。

急性神経毒性試験は、既にコメントもいただいておりますが、LD₅₀がラットの経口で5,000超という値になっております。

川口先生からいただいていたのですが、ラットの急性経口毒性試験で認められた所見は26分で発症していたというものだそうです。

28ページの3行目から急性神経毒性試験の結果がございまして、こちらが今回、追加提出されたものでございます。

おめくりいただきまして、29ページに記載がございまして、事務局案といたしましては、最高用量2,000でも影響なしという文案で出ささせていただきました。

長野先生から、運動活性について、ARfDのエンドポイントへの採用の可否を議論しておく必要があると考えますという御意見をいただきました。理由といたしましては、1日目の立ち上がり活動数及びケージの床の面の活動数に、雄の中及び高用量投与群で統計学的に有意な減少が認められているということ、マウスの一般薬理試験でも自発運動量の減少が認められているという御意見をいただいております。

データのほう、まず、抄録のほうで御確認いただければと思いますが、毒性A-11の1ページをお願いいたします。

失礼しました。まず、11-2のほうです。長野先生の御指摘は毒A-11-2のページの上半分ぐらいに情報がありまして、立ち上がり活動数とケージの床の面の活動数のデータがありまして、有意差が再現性を持って認められているのが、雄では400以上で有意差がありませんという御指摘をいただいております。

ただ、ちょっと気になりましたのが、前のページ、毒A-11-1を御覧いただきますと、活

動量のほうはほとんど変化はないのですが、どちらかというところ、増える方向での変化がありまして、立ち上がり回数ですと400以上で上昇のほうの有意差がついているということがありまして、これらをどのように考えたらよろしいか、御検討いただければと思います。

急性まで、以上になります。お願いいたします。

○本間座長

どうもありがとうございました。

ここの部分は、ARfDの設定の根拠となる、今日のポイントとなるところですので、重点的にここで審議したいと思います。

今、議論がありましたように、ARfDの設定の根拠となるものとして、今、3点挙げられています。1つは自発運動量の減少、2つ目は尿量減少、そして、3つ目は、今ありました急性神経毒性における運動活性、この3点について、ARfDの設定の根拠になるかどうかをそれぞれ議論したいと思います。

まず最初に、25ページ、26ページに戻っていただいて、自発運動量の減少に関しては、ARfDのエンドポイントとするべきではないという事務局案でしたが、ほかの先生からいろいろ意見が出ております。1人ずつ先生から御意見を伺いたいと思います。

まず、長野先生、お願いします。

○長野座長代理

一般薬理試験での自発運動量ですけれども、2つ試験をしていて、両方の試験とも高い用量で自発運動量の減少があるということで、やはり再現性があるという点からしても否定できないと考えました。

○本間座長

わかりました。ありがとうございます。

川口先生は今日は休みですので、高橋先生、お願いします。

○高橋専門委員

私も、今、長野先生がおっしゃられたことと同じように考えております。

○本間座長

わかりました。

西川先生は逆の意見ですけれども、いかがでしょうか。

○西川専門委員

基本的に急性毒性が弱いということを考えると、雄だけの試験における自発運動量の減少というのは、それだけで否定するわけにはいかないと思うのですけれども、急性神経毒性試験でも無毒性量は2,000 mg/kg体重となっていますので、そういうところから総合的に考えると、自発運動量はいいのかなと思いました。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

吉田先生、御意見いただけますか。

○吉田（緑）委員

確かに今までは、今、西川先生がおっしゃってきたように、薬理試験というよりも、多分、キーとなるのは急性神経毒性試験だと思うのですが、2,000という、2グラムみたいな投与を一気に強制経口にされてネズミはどうかと思いますと、本当にこれが神経毒性でないということは、先生方、御納得なのでしょうけれども、今、事務局から説明があったように、確かに下がっているのもあるのですけれども、上がっているのもあるので、そうすると、全部上がっているのもエンドポイントとして今までとってきたかなと思っていたので、そのあたりも、先ほど本当に西川先生がおっしゃったように、総合的に御判断いただくのがよいのかなと思っています。

本当にこの剤がそういったことであるのかなというのは、私はこの剤の全体からは思っておりましたが、微妙なラインなので、高いところですけども、ARfDを置くというのも一つの御判断かなとは思っています。

以上です。すみません。

○本間座長

ありがとうございます。

では、これはまずここで置いておいて、次の尿量減少について、また御意見をいただきたいと思えますけれども、こちら長野先生、お願いできますか。

○長野座長代理

こちらのほうも2つ試験をやっていて、同じように尿量の低下がある。かつ、メカニズムの試験で血流量の低下によるということがはっきりしていますので、影響ということでは間違いなかなと。しかし、やはり毒性として捉えるかどうかというのは、私としてもどちらの選択肢があるかなというところであります。

○本間座長

高橋先生。

○高橋専門委員

先ほどの急性神経毒性のこともそうなのですが、一般毒性試験の中で観察されなかったということはあり得ると思うのですけれども、それはみられなかっただけの話であって、恐らくこのように、ある毒性兆候というか、そこにフォーカスを絞った形で見たときにこのように見えたということで、しかも、後の試験のほうで、一応、そのメカニズムも考察をしているということであるならば、影響としてとることは妥当だと考えます。

○吉田（緑）委員

メカニズム試験について、先生方に御確認をいただきたいのは、これは強制経口ではないのですよね。十二指腸の中にシリンジで投与しているという、この状態が果たして残留農薬の毒性評価で起き得るかということ先生方には考えていただきたい。

これは医薬品ではございませんので、そういう状況が起き得るのかなということで、確

かにこれはメカニズム試験としてはあるのですけれども、大変恐縮ながら、食品安全委員会が要求した試験ではなく、最初からついてきた試験でございますのでということも、先生方の情報としてはお渡ししておいたほうがいいのかと思います。

以上です。

○本間座長

では、これはメカニズムとしてはそれほど適切なメカニズムではないと考えてよろしいですか。

○吉田（緑）委員

ですから、最初から、食品安全委員会ができたときに、もうこの剤はその前に登録が終わっていて、審議に上がったときに、多分、西川先生もいっぱい御存じだと思うのですが、もう既にいろいろなメカニズムが行われているような試験も一緒にあわせて出てくるので、我々がこの試験、こういう考察をしてもらったりというものももちろんありますけれども、そうではなくて、最初からついてきたものもあるので、そうなってくると、なぜこれを要求したか、今となってはもうわからないというのものもあるというのは、古くからされている先生は御存じのことかなと思います。

以上です。

○本間座長

西川先生、御意見をお願いします。

○西川専門委員

基本的にこの所見も急性毒性は弱いということから考えると、あまり積極的に毒性と考えてよいか、そこを慎重に判断すべきだと思うのですが、ただし、一般薬理試験で150 mg/kg体重以上で尿量の減少が見られ、さらに、メカニズム試験なので、投与方法は経口ではないのでしょうけれども、150という量に一致するような形でCOX-I、COX-IIが阻害され、腎血流量が減少し、尿量が減少したというようなストーリーを想定できるわけなので、高橋先生、長野先生がおっしゃったとおり、明らかにこれは薬理作用に影響されたものであると考えられるのですが、それを毒性としていかどうかというのは、確かに躊躇します。だから、そのあたりを議論していただきたいと思います。

○本間座長

最初のポイントにしても、2番目のポイントにしても、なかなかARfDの設定の根拠のエンドポイントととしてとるには難しいような感じがしますが。

では、次に、急性神経毒性試験の運動活性について、ARfDのエンドポイントとしてとったほうがいいのかという長野先生の意見をまず聞いて、3つあわせて議論したいと思います。よろしくをお願いします。

○長野座長代理

これは先ほどの机上配布資料3を御覧ください。

1枚目の表は雄における運動量の測定データで、上と下と分かれておりまして、Highと

Lowがあって、Highは高い位置での光に対する遮断量による行動量、つまり、立ち上がりの検査データです。それから、下半分、下4列、これはLowと書いてありまして、これは低い位置、すなわち床面での運動量のデータです。

測定1は6分おきに測っておりまして、一番右側にトータルの数字が出ております。これを見ますと、1Mが対照群ですが、その後の2Mは変化ありませんが、3Mと4Mというのは、上の立ち上がり、あるいは床面での運動量ともに低下があって、有意差が出ているということで、先ほどの一般薬理での行動量の減少と勘案して、これについてどうなのか考えないといけないというデータだと思いました。

しかし、一応、私は指摘してはいるのですが、確かに有意差を持って低いというデータではあるのですが、その途中のデータは6分、12分、18分と時間ごとで書いてありますけれども、上のほうの立ち上がりのほうで有意差があるのは12分のデータだけなのです。それから、下の床面については、54分のデータだけ有意差があって、それも実は対照群がここだけやけに高く、それで出たような有意差のようで、あまり用量との関連がないのかなという気がしました。

あと、2枚目なのですが、2枚目がそのデータをグラフ化したデータです。左のほうがHigh beams、すなわち立ち上がり、右側がLow beams、すなわち床面での運動量です。

一番高いデータは、一点破線（—・—）のグラフです。

右側の床面での運動量は一番下のところなので、確かに下のほうかなという気がします。しかし、両方のグラフを見ますと、結局、このデータというのは、試験を開始したときに高く、対照群、投与群ともにだんだん下がっていくというグラフでありまして、ざっと見て、それほど投与による影響がはっきりしているのかということ、私はあまりはっきりしていないという感覚であります。

ということで、ぜひ議論していただければということで提案しました。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、この毒性についてですが、高橋先生、今の長野先生の御意見ですけれども、どうお考えですか。

○高橋専門委員

数値だけを見ていると、有意差が認められる時点と用量の関係がわかりにくいけれども、グラフにして見ますと、恐らくこれはケージを変えているはずですよ。普段いるケージから測定ケージにかえて、LowとHighのところでの運動を見ている。だんだん慣れてきてこうなっているということで、こういう時間経過とともに、最初は恐らく探索行動をしているのですが、そこで慣れてきて、30分ぐらいのところで大體落ちついて、そこから実際に動いている、動いていないということだと思えるのですけれども、そう見ると投与との関係というのは薄いかもしれないと思います。

○本間座長

ありがとうございます。

西川先生、どうでしょうか。

○西川専門委員

特にこの試験について、詳しい知識があるわけではないのですが、恐らく2人の御意見が妥当なところだと思います。どうも明確な毒性としなくてもよいのではないかという気がします。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

吉田先生、今日は毒性の先生が少ないので、よろしくお願いします。

○吉田（緑）委員

急性神経毒性試験のところですよ。私は、どうも一つの方向の毒性という形では見えてこないのかなということを思っていたのですが、1つこれとは別に気になっていたのが、キネティクスのところ、今回、雌雄差が若干ありますよね。C_{max}とか、腎臓の影響も雄は α_{2u} グロブリンが出ていたりというのがあるので、キネティクスに何か毒性に結びつくようなことがあるのかなということを思っていたのです。今、ちょっと前のほうを読んでいたのです。

今日はいらっしゃっているので、動物代謝の先生にこの剤についてお伺いするのもよろしいのではないかと思います。キネティクスは毒性の入り口ですので、いかがでしょうか。雌雄差ということについて、もし先生方からコメントがあれば。

○本間座長

どうでしょう。急には無理かな。

雌雄差というのは、今のデータではなくて、ほかのどの部分のデータですか。

○吉田（緑）委員

これは腎臓とか、今回、薬理試験のところは雄でしかしていないので。

○本間座長

雌雄差がわからないということですね。

○吉田（緑）委員

そうなのです。なので、ただ、今回、若干 α_{2u} とかも出ていますし、今回の剤が殺菌剤だということとか、いろいろ今考えておきまして、COXのことにもかかわるのですけれども、そういうことで何かキネティクスのほう、あるいは薬理学のほうから何かそういった毒性にかかわるようなコメントをいただくとありがたいのかなと思って、今、思わず振ってしまったのですが。

○玉井専門委員

1点、特徴としては、これは基本的に糞中排泄、胆汁中排泄が非常に多い剤なので、腎臓の影響は出にくいのではないかという気もするのですけれどもね。腎臓にそれほど行っ

ていないのではないかという気はします。

○本間座長

雌雄差に関しては、データが非常に不足しているので、議論はなかなか難しいのではないかと思います。

それでは、今、3つのエンドポイントについて、ARfDの設定の根拠になるかということ、を議論しましたけれども、1つずつ考えて、どれを選ぶべきか、また、どれもすべきではないかということ、を、総合的に今の3つのポイントを、今、意見を受けた上でまた再度考えたいと思います。

実際の数字としては、もし最初の自発運動量の減少をとるとすると、これが1,000で出ていますから、次の500がARfDになります。尿量減少に関しては150で出ていますので、その次の80がARfDの根拠となりますし、運動活性につきましては、今、長野先生から説明があったこの表をもとにすると、400を毒性ととれば80になるという、そういったような状況になります。

多少数字は違うということ考えた上でそれぞれ議論したと思いますが、まずは、最後の急性神経毒性試験の運動活性について、これはもともと事務局としてはARfDの根拠としませんでした。これについては、長野先生からもそれほど大きな根拠はないというよ説明でしたけれども、再度ちょっとお願いできますか。

○長野座長代理

有意差はあるけれども、やはりデータとしては不確かなデータなので、少なくとも急性参照用量のエンドポイントとしてとった場合にはちょっと弱いのかなと思います。

○本間座長

ありがとうございました。

ほかの先生も、このエンドポイントを強く急性参照用量の根拠ととるということはどうでしょうか。そんなに難しいですか。

○高橋専門委員

長野先生がおっしゃったとおりでいいです。

○本間座長

これはプライオリティーが低い、そういった考えでよろしいですね。

それでは、最初の2点ですが、まず、自発運動量の減少ですけれども、こちらに関しては、長野先生からまた御意見いただきたいと思います。

○長野座長代理

私は排除するのは難しいなと思いますが、自信を持ってエンドポイントにしたほうがいいというほどの意見ではありません。ただし、もしもととしたらば、最初の試験では500まで変化が出ていて、次の追加試験では250と500、1,000もやっていて、そして、500では変化がなかったというデータなので、両方の試験を勘案してとるならば、250がNOAELというようとり方だなと思います。しかし、エンドポイントとしてとっていいかどうかは、

私もいまだによくわかりません。

○本間座長

でも、先ほどの運動活性よりはプライオリティーが高いと考えてよろしいですか。

○長野座長代理

と、私は思います。

○本間座長

高橋先生、どうでしょう。同じ意見ですか。

○高橋専門委員

難しいですね。長野先生がおっしゃるところは、妥当なというか、今、ここから考え得ることは長野先生がおっしゃるようなところかなと思います。ARfDのエンドポイントとしてということになったときには、とっていいのではないですか。250ぐらいかなという。すみません。判断にちょっと迷いますが。

○本間座長

西川先生、どうでしょうか。

○西川専門委員

最初のコメントのとおり、尿量減少をARfDのエンドポイントとしなくてもいいと思います。

○本間座長

尿量のほうですよ。次に尿量に行きますから。

○西川専門委員

ごめんなさい。今は自発運動ですね。自発運動については、エンドポイントとしなくてもいいと思います。

○本間座長

わかりました。

では、自発運動量に関しても、先ほどの運動活性よりは多少重みが高いけれども、基本的にはエンドポイントとする根拠は薄いというような御意見だと思います。

尿量減少に関しては、では、長野先生、こちらはやはりかなり高いプライオリティーを持つと考えてよろしいですか。

○長野座長代理

これも同様に、影響は間違いないと思うのですが、とっていいかどうかはよくわからない。そういう意味で、吉田先生に、このような場合、多分、薬理作用があるのだと思うのですが、そのようなものは急性参照用量のエンドポイントとしては適切なのかどうか、教えていただきたいと思います。

○吉田（緑）委員

まず、エビデンスについて確認をしたいのですが、確かに薬理試験では尿量の減少というのが起きているということはあります。ただ、毒性のプロファイルとしてどうか

としますと、90日のラットが比較的高用量まで投与していますね。18,000 ppmまで投与していて、これでも尿検査はしているはずなのですが、1,800 ppmで出てきているのは α_{2u} グロブリンの変化であって、その上ですと腎毒性に関することは出てくるのですが、ここで尿量をはかっているはずですが、あとは、尿量が減少すれば必ず比重は上がってきたりしますが、そういった変化は見えてきていないというのが90日から見えてくることではないかと思うのですね。

これは最高用量が600から800 mg/kgですから、十分、この尿量、強制経口との違いということですが、ということなのかなと。150とすると、さらに1,800ぐらいですけれども、そういうことは一切見えてこない。

恐らく2年でも慢性毒性で調べているはずですが、最高用量の5,000がそのあたりに当たるのでしょうかね。そういうところでも尿検査をしているはずですが、見えてこないというのが毒性から見えてくる腎臓への影響かなと。腎臓への影響があることは確かですが、尿量の減少ということでは、単回に投与して何も見えてこない。それが促進した結果、何かアドバースな影響を起こしているようなことは、腎臓はターゲットではあるけれども、どうも同じようなパターンのことは見えてきていないかなと私は見ておりました。

何よりもこれはNOAELではなくてNOEL判定なので、本当に今までも薬理試験を使うときは慎重に判断をしてきたと思うのですけれども、この剤の毒性プロファイルからして、これをとるべきかなというのは、個人的には私はそういう意見を持っております。

○本間座長

高橋先生に聞きましたか。

○高橋専門委員

今、吉田先生がおっしゃったこと、アドバースとしてはという御意見はわかりました。

1つキネティックスの面からですが、玉井先生、加藤先生で、薬理試験のほうで、先ほど吉田先生がおっしゃったように、十二指腸に直接入れている方法において、この剤というのは、経口投与のように酸性側の胃を通過して吸収されるのと、いきなりアルカリ性側の腸に投与される条件では、体への吸収のされ方というのは変わるものではないでしょうか。これが消化管への吸収ということでアーティフィシャルな系であるならば、この影響というのはちょっと考えたほうがいいとは思いますが。

○本間座長

西川先生、御意見をお願いできますか。

○西川専門委員

尿量減少がこの剤の薬理作用によって引き起こされているらしいということは言えるだろうと思うのですが、それが本当に毒性なのかと言われると、なかなか難しいです。

それで、ちょっと気になったのは、これは雄ラットだけでメカニズム試験をやっているのです。ということは、何か α_{2u} グロブリン関連の初期の変化を見ているような気もしない

でもないのです。そこがよくわからないのです。

○本間座長

もしそれであれば、毒性としてとるべきではないと。

○西川専門委員

そういうことです。必要がないと思うのですね。

○本間座長

こう考えると、3つとも余り決定的な根拠はないということになりますね。どれかに決めるか、それとも、事務局案どおり、全てARfDの根拠としないという、そういった意見もあると思いますが。

とりあえず後でまた考えるということで、これ以上ここで今話してもなかなか進まない
ので、また次の何かエンドポイントが出てくるかもしれませんので。

では、次に行きます。

○横山課長補佐

そうしましたら、29ページをお願いいたします。亜急性毒性試験の部分になります。

まず【事務局より】で御説明させていただいているのですが、13行目からのボックス内
ですけれども、投与初期に反復経口投与試験で体重増加抑制がみられた場合でも、混餌投
与で実施された試験で同時期に摂餌量減少が認められている場合には、摂餌忌避の可能性
が考えられると考えましたので、急性参照用量のエンドポイントとはしてごさいません。

まず、29ページの15行目からのラットの90日間の亜急性毒性試験でございませう。

30ページの表21の内容は、毒性の発現時期、急性参照用量の御検討をいただくに当たり、
追記いたしましたのと、様式的に最近の評価書では記載していないという部分だけ、事務
局で修正させていただきました。

1点、雄の1,800 ppmの硝子滴沈着につきましては、 α_{2u} の場合、確認されている場合の
所見は、最近の評価書のまとめ方では、毒性所見としては整理せず、こういったものがあ
ったけれども、ヒトへの外挿性は低いという意味で本文中に記載するというまとめ方をし
ていただいていますので、それに沿った修正をさせていただきます。具体的には30ペ
ージの1行目から3行目に本文中の記載をしております。

31ページを御覧ください。

この試験に関連しまして【事務局より】であらかじめお伺いさせていただいたのですが、
投与初期に、雌ですけれども、体重増加抑制が認められまして、摂餌量減少は毒性所見と
されていなかったため、少し詳しく確認いたしましたところ、毒性所見とされていないの
ですが、投与1日に摂餌量の減少が認められ、摂餌忌避の可能性を考えまして、ARfDの
エンドポイントとしなかったということでお伺いさせていただきます、先生方から御了
解をいただいております。

31ページの2行目からのマウスの試験ですが、所見については、表23の内容を若干修正
しております。

長野先生からは、7,000 ppm投与群の雌雄とも、統計学的に有意な体重減少、摂餌量減少が認められていますが、摂餌忌避と推定されるので、ARfDのエンドポイントにはならないと考えられますという御意見をいただいております。

33ページの表25につきましては、所見の体重ですとか、摂餌量の発生時期の追記だけ行っております。

33ページの10行目からの亜急性神経毒性試験につきましては、亜急性神経毒性は認められなかったという結果でございます。

【事務局より】で、やはり体重増加抑制についてお伺いさせていただいております、摂餌量減少が毒性所見とはされておられません、投与1週に認められておまして、こちらもARfDのエンドポイントとしないということについて、先生方に御同意いただいております。

34ページの5行目から28日間亜急性経皮毒性試験でございます。

こちらは病理組織学的検査のみ追加されております。

ガイドラインに示されている検査項目で実際されていないものがあったということで、保存されていた組織の検査をしたというものと説明がされておりました。いずれも影響はなく、無毒性量は本試験の最高用量1,000 mg/kg体重/日というところに変更などはなかったという結果でございます。

亜急性は以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

この中で、事務局からの修正案につきまして、ほかの先生方からは特に問題のあるようなコメントはありませんでしたけれども、ほかの先生、これでよろしいでしょうか。

(委員首肯)

○本間座長

ありがとうございます。

では、次をお願いします。

○横山課長補佐

34ページの一番下から、慢性毒性及び発がん性のパートになります。

イヌは特に修正等はありませんでした。

35ページの14行目から、ラットの2年間の併合試験になります。

表29の内容については、若干修正しております。

続いて、36ページの11行目から、マウスの試験につきましては、37ページの表32、死亡例につきまして、雌のほうで症状が認められているものがありましたので、念のため追記させていただきまして、投与初期の変化はなかったということは確認いたしました。

死亡例の増加の後ろの所見の2行目「退色」というものを追記したのですけれども、どこの部位の退色か不明であるというコメントを西川先生にいただきまして、「皮膚」と追

記させていただきました。御確認ください。

38ページの【事務局より】ですが、投与1週の体重増加抑制につきまして、摂餌量減少も若干あるということでお伺いさせていただきました。ARfDのエンドポイントとしないということで、先生方から御了解をいただいております。

長期の試験については、以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

こちらに関しても、事務局の修正案に対して、ほかの先生方から特に大きなコメントはありませんでした。

西川先生もこの「皮膚」ということでよろしいですか。

○西川専門委員

結構です。

○本間座長

ありがとうございました。

では、次に、生殖発生毒性のほうをお願いします。

○横山課長補佐

38ページ、7行目からになります。

コメントいただいているのが、40ページの2行目からの発生毒性試験でございます。

【事務局より】①②で事前にお伺いさせていただきました。

①につきましては、流涎が投与初期から認められていることについて、妊娠6日で認められたのが1例のみであったということで、ARfDのエンドポイントとしなかったとお伺いさせていただきました。

②につきましては、被毛汚れの発生ですが、やはり妊娠6日ですと1例のみということで、エンドポイントにしなかったということでお伺いさせていただきました。

中島先生、代田先生から同意します、川口先生からも同意しますということですが、専門の先生方の御意見を重視したいと思いますという御意見をいただいております。

40ページの17行目からのウサギの発生毒性試験でございます。

まず、22行目の網かけのところ、4例に初期及び後期の胎児吸収が認められたという点につきまして、おめくりいただきまして、代田先生から、“Resorption”は評価書に記載のとおり「吸収」の意味ですが、子宮外に認められているものもあるので、死亡胎児を指しているのではないのでしょうかということで、確かに胎児死亡があることを確認いたしました。こちらにつきまして、今回、急性参照用量の設定に関連いたしまして、何か修正など必要かどうかという観点で御確認をお願いできればと思います。

41ページの25行目にボックスをつくらせていただきまして、事前に2点お伺いさせていただきました。

【事務局より】になりますが、①胎児で外表、内臓、骨格に異常が認められますが、母

動物に毒性の認められる用量における変化と考えまして、ARfDのエンドポイントとしなかったということ。

②につきましては、軟便が認められまして、妊娠6日に認められたのが1例ということで、ARfDのエンドポイントにしなかったということでお伺いさせていただきました。

また、その下から次のページにかけて、参考ということで海外での評価の状況について記載させていただいておりますが、①といたしましては、42ページの一番上に行きますが、EFSAのほうの急性参照用量の設定ですけれども、投与初期の母動物に認められた体重減少、有意差はないようなのですが、こちらを根拠にARfDが設定されています。

用量といたしましては、(4)の②の試験のほうの用量に該当しますが、NOAEL 5 mg/kg 体重/日を設定根拠としております。イヌの反復投与の試験で認められているのですけれども、大脳空胞化とのマージンに配慮したというような記載もございました。

②はオーストラリアのAPVMAですけれども、こちらは母動物の体重増加抑制、摂餌量減少と、胎児における骨格変異／異常をエンドポイントとしたというものです。

中島先生からは、最初に伺った【事務局より】の①及び②、これらについて同意しますということでもいただいております。

代田先生から、まず、①といたしまして、胎児で認められた異常をエンドポイントにするかという点について、散発的な出現なので偶発的異常ではないかと考えられますということ。骨化遅延も認められていまして、こちらの骨化遅延については、母動物に体重増加抑制などが認められているので、エンドポイントとしないことに同意しますという御意見をいただいております。

2つ目の事務局からのお問い合わせは軟便に関してなのですが、御参考として御説明させていただいた内容も考慮いただきまして、代田先生からの②のお返事は、体重増加抑制は有意差がないので、エンドポイントとする必要はないと考えますという御意見。摂餌量は投与初期から有意差が認められていますが、報告書のTable4になるかと思うのですが、こちらの“Day 6 of gestation”というので有意差がついているデータがあるのですが、こちらは投与前後のいずれのデータでしようかという御質問をいただきました。

こちらに関しましては、机上配布資料1を御覧いただければと思うのですが、コメントをいただいてから可能な範囲で調べられたものになります。報告書の回答の部分の2パラ目にありますとおり、報告書の結果の部分に、英文の2行目の最後のほうに“the first day of treatment”というのが括弧で“(Day 6 of gestation)”となっていますので、この記載から考えても、投与の影響と考慮しているのではないかという説明がなされました。

また、下から2パラ目の「また」という日本語のところですが、試験実施施設の責任者からも回答を得ていまして、当日から翌日までの飼料差分（妊娠6日の場合、妊娠6～7日）であるという確認はしているとのことでした。

ただ、SOPの突き合わせとか、そういったものは時間的にできなかったもので、現在得

られている情報についてはこちらのとおりになります。御確認いただければと思います。
続けまして、評価書案の42ページになります。

(4)のウサギに関しましては、特段の急性参照用量に関連したような影響はないという試験結果になっております。

以上になります。お願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

基本的には事務局案どおりということですが、40ページの流涎と被毛汚れはエンドポイントとしないということで両先生とも了解しております。

41ページの内臓異常と軟便についても、エンドポイントとしないということで了解しております。

あと、42ページの代田先生の2番目の質問に対する回答としては、今の事務局案の御説明でよろしいですか。

○代田専門委員

今の回答ですと、投与初日に投与を受けたことが摂餌量の有意な減少につながっているということが確認できたのではないかなと思うのです。ということで、そうすると、摂餌量の減少をエンドポイントとしたほうがいいかなと考えております。

○本間座長

そうですね。これに関して、確かに少し議論が必要かと思えますね。

具体的な資料はどれを見ればいいのでしょうか。

○横山課長補佐

該当ページを御紹介します。少々お待ちください。

毒A-114ページを御覧いただければと思うのですが、こちらは抜粋したデータではあるのですが、摂餌量の7日というのが妊娠6日から7日のデータになるのですかね。これが60以上で有意差がありますというものです。

体重については、6～18というような区間になりますと、有意差がついてくるというもので、毎日の結果には有意差はなかったという結果になっていることを確認しております。

○吉田（緑）委員

すみません、本間先生。ウサギですよ。この間、BfRの方が来たときに、餌はとると言っていましたかね。これは単なるインフォメーションですが、横山さん、覚えていますか。BfRの方が来たときに。

○横山課長補佐

刺激の影響のことですか。

○吉田（緑）委員

どうでしたか。

○本間座長

摂餌量は有意差がある、体重抑制は有意差がないということですか。

○代田専門委員

そうですね。区間の体重にすると有意差が出てきますが、1日分だと有意差がないという御説明をいただきました。

○本間座長

では、摂餌量の減少をARfDの根拠とするかどうかということによろしいですね。

○代田専門委員

そうです。

○本間座長

これまでそれをとったことはなかったような気がするのですが、ほかの先生、毒性の先生はどう思われますか。摂餌量の減少を急性参照用量にするという。

○吉田（緑）委員

今回のように全く刺激性も何もないのであれば、例えば、これは強制経口ですので、著しく摂餌量が減少したりというのはとってきたと思うのですが、このように若干刺激性があるような剤というのは、例えば強制経口であっても、それが体重へも反映しているというような、体重であれば非常にクリアなのですけれども、摂餌量ですよね。摂餌量は、ウサギの試験ではいかがなのでしょう。比較的難しいのかなというような気はいたします。

○本間座長

わかりました。

ほかの毒性の先生、どうでしょう。長野先生、どうでしょう。

○長野座長代理

やはり摂餌量だけでは弱いような気がするのです。当日の体重に変化がないというのは、なくてもいいとは思いますが。試験全体では体重が落ちていきますので、そういう意味では、摂餌量の減少に伴う体重の減少はあったのでしょうか。ただ、摂餌量の減少だけで急性参照用量のエンドポイントとしては、私は弱いと思います。

○横山課長補佐

先ほど抄録で詳細なデータがわかりませんでしたので、報告書のほうで御紹介させていただきます。

お手元のタブレットをお開きいただき、ファイル名が毒17 催奇形性妊娠 6日～28日目までというファイルをお開きいただきまして、PDFファイルの34/185ページにまず摂餌量のデータがございます。

6日から投与開始と先ほど説明がありましたので、6日ですと若干有意差のある減少がありまして、最高用量ですと6日から、その下の60 mg/kgですと7日に有意差がついていきます。減少の度合いは300が一番大きくて、初日で40グラムぐらい落ちている。まず、そういうデータになります。

一方、体重につきましては、PDFで32/185ページになりまして、毎日の測定結果ではな

くて6、8、10にはなりますが、それぞれの測定結果、若干高用量になりますと、増加ぶりは同じぐらいですね。すみません。有意差のない変化でして、次のページを御覧いただきますと、6～18、18～29というような、あと、6～29ですね、こういった区間での増加量の検定の結果がありますが、そちらですと有意差がついてくるというような結果となっております。摂餌量の減少と体重の変化の関係を御覧いただければと思うのですけれども、お願いいたします。

○代田専門委員

よろしいでしょうか。

今、御紹介いただいた増加量のところのもう一つ前の31のところは2日おきに測った実際のデータがあって、この区間の統計解析が行われているといいと思うのですけれども、それを見ていただくと、グループ4のところは、6～8の間にかけて体重は落ちています。ウサギですので、落ちているといっても、全体の体重の大きさから比べると僅かですけれども、ほかの群が同じか増えきみだというところで落ちていて、その原因が恐らく摂餌量の減少に起因しているのだろう。

ただ、これは統計解析をしても、6～8のところは体重増加量は有意差は出ないかなという程度のもので、今、御議論があったように、体重に反映されるほどのものが初日から出ていたわけではないということではないかと思えます。ただ、続けると下の群まで影響が出てくる、そういったプロファイルだと思います。

○本間座長

摂餌量が減っているのに体重が減らないという理由。減っているのですか。

○代田専門委員

減っていますが、検定をすると統計学的な有意差は出ない。

○本間座長

代田先生としては、急性参照用量の根拠としてはどうでしょうか、今の総合的に。

○代田専門委員

今日はなかなかこうだと言いきれないものが多いようなのですけれども、今までの評価の仕方から考えると、摂餌量の減少だけでとるというのはなかったように思います。

○本間座長

わかりました。ありがとうございます。

では、摂餌量の減少に関しては、急性参照用量の設定根拠としてはとらないということで進めていきたいと思えます。

あと、事務局からありました参考で、EFSAとオーストラリアのARfDのエンドポイントの設定の根拠に関して、代田先生のほうから少し御意見をいただけないか。

○代田専門委員

EFSAに関して、イヌで認められた大脳空胞化のマージンというところは、私も専門ではないのですけれども、体重減少に有意差がないということで、今もお話ししましたよう

に、従来の考え方からいくと、あれは毒性と判定はしないということだと思います。

それから、②のほうも、そこに書きましたように、母動物の体重増加抑制などが認められているので、骨化遅延に関しては二次的な影響と判断されるのかと考えました。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、発生毒性まで、よろしいですか。最後にまたARfDのことを話しますけれども、では、遺伝毒性からお願いします。

○横山課長補佐

評価書案の42ページをお願いいたします。

今回追加されたデータはございません。遺伝毒性につきましても、まず、原体につきましては全て陰性ということで、特段問題のないものでございます。

原体についての結果は表37でございます。

43ページの14行目、今回の御審議の際に参照しやすいように事務局で書いた農薬抄録のページが間違えておりましたので、修正させていただきます。今日の御議論が終わりましたら、削除いたします。

以上でございます。

○本間座長

特にないようですので、次のその他の試験をお願いします。

○横山課長補佐

44ページをお願いいたします。

12行目のところに、事務局ボックスで、先ほども御説明させていただきましたが、今回、尿量に及ぼす影響が新たに追加されたと記載がございますが、これは誤りでございまして、追加されてはならず、既存のデータばかりでございます。申しわけございませんでした。

その他の試験といたしましては、イヌで認められました脳空胞化に関する検討がなされておりました、考察といたしましては、45ページの1行目にありますとおり、GABA-Tの阻害剤のピガバトリンと類似性があるのではないかというような考察がされておりますが、GABAの作動性ですとか、そういったものについては結論が出ていないというようなものかと思われまます。

47ページの25行目、西川先生から、脳空胞化に関する検討試験のまとめが必要というコメントをいただきました。

今回の急性参照用量の設定にこういったまとめが必要ということの意味でのコメントかどうかという点、お聞かせいただければと思います。

また、腎臓の尿量に関しましては、先ほどの繰り返しになりますが、51ページの18行目から検討試験がありまして、①、②のとおり検討がなされているというものになります。

以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

47ページの脳空胞化に関する検討の試験ということで、これは西川先生としては、ARfDとは特に関係ないと。

○西川専門委員

いや、先ほど説明があった42ページ、EFSAでイヌで認められた大脳空胞化とのマージンに配慮してNOAELを決めているということから、関連は多少あると思っております。

このコメントをしたのは、メカニズム試験の後にまとめを書くことが通常ですので、それは今後、再評価の際にも作成していただければいいと思うのですが、関連して、EFSAのARfDの設定の際にイヌの大脳空胞化を配慮しているということがあったからコメントしただけです。

以上です。

○本間座長

先ほどの議論でこれはとらないということになりましたので、それは必要ないと考えてよろしいですか。

○西川専門委員

いや、EFSAでどうしてイヌに認められた大脳空胞化を配慮したのかという点ですね、ARfDの設定に際して。

○本間座長

それに関して、今、代田先生のほうから、特に重要な所見ではないと。

○代田専門委員

すみません。発生毒性ではないので、イヌのほうは。

○横山課長補佐

事務局のほうで御参考に記載した内容に関連してかと思しますので、少しEFSAの評価書の記載を御紹介しますと、ARfDの設定根拠、先ほどのウサギの試験の5 mg/kg体重/日にすれば、90日のイヌの脳の影響までマージンが460倍あるから大丈夫だという記載がされていて、特段に単回でイヌのほうでとる、とらないということに詳しく書いてあるものではないのです。

○西川専門委員

だから、なぜイヌの大脳に認められた空胞化をARfDの設定の際に配慮したのかということ。だから、こういう変化がもっと初期に認められているものなのではないかということなのです。

○吉田（緑）委員

EFSAは事細かにガイダンス、あるいはガイドラインというものをつくって、それに当てはまるか、当てはまらないかということをととても丁寧にされている機関なので、そのうちのどれかにこれが当てはまるのだと思うのですが、ただ、EFSAのサマリーを読みますと、大脳の空胞化が単回で起きるというインフォメーションはなかったと繰り返しますと

ということが書いてあるのでだったと思うのです。

ただ、キネティクスの方を先生方御覧いただきますと、今回は珍しくイヌの単回の試験がございまして、脳の分布ではなくて、ほとんど胆汁中というようなこともございますので、恐らくどこかの国がこれに関しまして要求を出す、あるいはメーカーがあらかじめそれを見越して試験をしてきたのかなど。2000年ですので、食品安全委員会ができる前なので、我々はわからないのですけれども、どこかの国が気にされたのかなどというのは何となく想像はつくということです。

○本間座長

西川先生、よろしいですか。それで納得されましたか。

○西川専門委員

いいも悪いも、EFSAで余り根拠のないことを配慮したと、そういうことですよ。大したことではないので、これ以上議論は必要ないと思います。

○本間座長

ありがとうございます。

食品安全評価の前まで終わりましたが、最初の問題に戻っていただいて、急性参照用量を設定するかどうかということ、先ほどの3つのエンドポイントを考えて、最終的な結論を出したいと思います。

私、座長としては、毒性の専門家ではないのですが、どれもなかなか設定根拠としては薄いのではないかと思います。個人的には事務局案どおりで設定しないということによりよいのではないかと思いますけれども、ほかの毒性の先生から、最終的な意見として意見をお願いしたいと思います。

長野先生、どうでしょうか。

○長野座長代理

自発運動、尿量ともに、確かに毒性としてはとりづらいということで、今回、採用しないという点には同意します。ただ、どこかにそのようなことを書いておいたほうがよいような気がするのですが、いかがなんでしょうか。すなわち、とらなかったということですね。

○本間座長

今までそういった記載もしたのですでしたか。

○横山課長補佐

そうですね。影響が出ているが、エンドポイントにしなかった場合に、2通りありまして、1つは、この薬理の表の脚注に理由を記載する場合と、かなり大きな話ですと、食品健康影響評価のところ、こういうものもあったけれども、こういった理由でこれはエンドポイントとする必要がないと思ったので、というような流れで書くケースもありますが、薬理ですと表の脚注ぐらいに書いておくケースが多いかと思います。

○本間座長

わかりました。

まだそう決まったわけではないので、高橋先生、お願いします。

○高橋専門委員

ARfDのエンドポイントとしないという選択もあると思いますが、その場合、理由が難しいなと思います。薬理的に腎臓に影響がある場合に、これを否定する場合はどのようにしたらいいのですかね。これは多分、メカニズムとしては明確だとは思いますが。

だから、これがもしARfDのエンドポイントとしないとした場合は、ほかの試験の結果をもってということですかね。

○吉田（緑）委員

我々はトキシコロジカル・エバリュエーションをしているのであって、薬理の判定をしているわけではありませんので、ここは明確に、今はもうこの薬理試験は要求をしていません。ということは、この薬理試験は、確かに薬理作用を見るという面では、例えばキネティクスに関連して情報としてあるのかもしれませんが、私は、そういう扱いの試験だということを先生方は御存じだと思ってお話をしたのです。けれども、やはりトキシコロジカルプロファイルがどうかということを最初に御覧いただきながら、単回における影響があるかどうかということを見ていただく。

これは単回であるものを必ず見つけ出さなければいけないというものではなくて、ヒトがそのような暴露をしたときに、そういった懸念があるかどうかということを見るためのARfDであるということ、ARfDのそもそもの目的というものが、私は、高橋先生が御理解されているのはちょっと違うのかなと思っております。

○高橋専門委員

この場合は、毒性機序がわからないものというのはいっぱいあって、その機序による影響であるかわからないけれども、結果をアドバースエフェクトとして見るというのがありますよね。

この場合の例えば尿量の減少というのは、一応、実験結果があって、薬理試験ではありますが、作用機序としては共通なので、そういう意味で言った場合にはヒトでも起こり得ると思うのです。

○吉田（緑）委員

すみません。私たちは、いろいろな種類のラットやマウスや、イヌでの毒性試験でヒトへの毒性の外挿性をとってきたわけですが、その中で、この薬理作用に結びつくような毒性というのはあったのでしょうか。

それが突拍子もなくそこで出てくるとなると、そうしたら、今までの毒性試験というのは何ら意味がなくなってしまうよね。尿量の減少というものが本当に真の意味の毒性であるならば、そのほかの毒性試験では全く見えてこなかったということになってしまうと、では、これだけのバッテリーの毒性試験というのはどうなのだろうか。

私は、先ほど西川先生がおっしゃったように、我々はこれをどう解釈するかということ

で、西川先生はこれは雄ですよということも気づかれたし、あるいは α_{2u} もこの剤では沈着が出てきますねと、我々はそういうところからエキスパートジャッジとして導き出してきたと思うのですが、この1個だけをピックアップして、これこそまさしく毒性だというような考え方は、大変恐縮ですけれども、残留農薬の毒性評価では今まであまりしてこなかった。

恐らく薬理試験から引っ張ってきたものというのは、自発運動がどうしても否定できないよね、これはARfDを設定したいのだけれども、ほかに適切な試験がなく、ここからというようなパターンで薬理試験を用いてきたと私は記憶をしているのですけれども、長野先生、いかがでしたか。

○長野座長代理

腎臓の血流量のほうなのですからけれども、私は毒性には結びつかないなと思っています。というのは、雌でも腎臓の空胞化、あるいはBUNの増加等がありますので。

ただし、血流量の変化があったときに、腎臓の慢性影響は多くは糸球体に出てくるのですよね。ところが、尿細管なので、多分違うなというような見方です。したがって、今回はとらなくてもいいと私は今は考えております。

○本間座長

高橋先生、どうですか。

○高橋専門委員

そういうことであれば、とらなくていいです。

ただ、起こり得る、起こり得ないということで、先ほどヒトへの外挿ということになりましたが、それはやはり動物実験である限り難しいとは思いますが、作用している分子のところまで見つかっているということは、そこは外挿性があるものではあると私は思います。ただ、毒性か、そうではないかというところは、今、長野先生がおっしゃったことでいいと私も納得いたします。

以上です。

○本間座長

西川先生、いかがでしょうか。

○西川専門委員

基本的に、ARfDといえども単なる影響ではなくて、毒性影響をエンドポイントとすべきであるというのは、皆さん同じ意見だと思うのです。今回見られた尿量の減少が毒性か、単なる影響かというのは、そこを議論していただきたいということで要議論ということにしたのですが、結局、突き詰めると、薬理作用による影響が有害影響につながる場合もあるわけですよ。だから、どこで線を引くかみたいな、そういう議論は、いずれARfDの知見が積み上がった後、途中でいいのですけれども、議論をしていく必要があるかなと思いました。今回は皆さん大体納得されているので、毒性ととらなくてもいいのかなと私は思いました。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、毒性の先生の中で、今回はARfDを設定しないということで意見がまとまったと思います。

ただ、最初に長野先生から意見がありましたように、毒性とは見るが、とらなかつたというような記載を何らかの形で脚注にでも入れていただきたいと思います。

長野先生としては、3つのエンドポイントとも全てそうすべきだとお考えですか。それとも、どれか。

○長野座長代理

薬理試験の2つだけでいいかと思います。

○本間座長

薬理試験というと。

○長野座長代理

つまり、薬理試験における雄マウスの自発運動、それから、雄ラットの尿量の減少について、先ほどの事務局案のように一般薬理試験の表の下の脚注にでも入れたらどうでしょうか。

○本間座長

ほかの先生はどうですか。それでよろしいでしょうか。

○西川専門委員

結構です。

○本間座長

では、事務局のほう、そのように脚注を入れるようにお願いします。

○横山課長補佐

記載の内容といたしましては、程度ですか。なぜエンドポイントとしなかつたという点なのですか。

○長野座長代理

例えば、単に「有害影響としなかつた」程度ではまずいでしょうか。

○本間座長

なるほど。無作用量だけれども、有害影響とはしなかつたということですか。最小作用量を毒性とはとらなかつたということで書くということですか。

○長野座長代理

そうですね。単に「有害影響と考えなかつた」という程度ぐらいしか書きようがないような気はするのですけれどもね。

○横山課長補佐

わかりました。「毒性影響とは判断しなかつた」ということで、さらっと書いておくと

いうことでよろしければ。

○本間座長

それでよろしいですか。これまでとの整合性はどうか。

○横山課長補佐

書いたものがあるように思います。もう少し何かありましたら、調べた上で記載いたしますが、今の御意見ですと、影響は何らか見られたけれども、有害な作用と考えるほどのものではなかったという議論があったということで、議事にも残っておりますので。

○本間座長

よろしくをお願いします。

それでは、53ページの食品健康影響評価に移りたいと思います。よろしくをお願いします。

○横山課長補佐

食品健康影響評価、53ページでございます。

最近の記載ぶりに合わせまして、動物体内運命試験のところ、代謝経路というよりは、認められた代謝物、あと、吸収率、こちらの追記をさせていただいております。

15行目からの植物体内運命試験につきましては、最近、暴露評価対象物質の選定に関するガイダンスをお定めいただきまして、暴露評価対象物質の選び出しに関する記載ぶりのガイダンスがありまして、それに沿って10%TRRを超えるものは何かということで、きゅうりに限定せず、全ての作物について記載したほうがよろしいという意図での與語先生からのコメントを受けまして、修正させていただいております。

21行目からは、作物残留試験成績、最大残留値、ホップの値でございましたので、その点、修正させていただきました。

また、28行目の甲状腺の所見につきましては、ろ胞細胞肥大、ラットのみの所見ということで、長野先生に御追記いただいております。

54ページの1行目から3行目につきましては、異常が出た場合は食品健康影響評価に記載しておりますので、ウサギでは異常があったけれども、ラットでは特に認められず、催奇形性がなかったという旨の追記をしております。

4行目からは、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物がなかったということをも明記いたしました。

17行目からはARfDに関する記載でして、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったという御議論をいただきましたので、このままの記載でよろしいかと考えております。

急性参照用量については設定の必要なしと、54ページの一番下の行に記載してございます。

食品健康影響評価については、以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

與語先生、長野先生から修正の意見があり、それを事務局において反映しました。これでよろしいでしょうか、2人とも。

○與語座長代理

結構です。

○本間座長

ほかに、食品健康影響評価について、何か御意見等ありますでしょうか。よろしいですか。ARfDのことに関しても、設定する必要はないということで結論しましたけれども、よろしいですね。ありがとうございました。

それでは、本日の審議を踏まえて、シフルフェナミドの1日摂取許容量(ADI)につきましては、以前の結論と同じとして、イヌを用いた1年間慢性毒性試験における無作用量である4.14 mg/kg体重/日及びラットを用いた2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験における無毒性量である4.4 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.041 mg/kg体重/日、そして、急性参照用量につきましては、単回投与等により生ずる可能性のある明らかな毒性影響は認められなかったため、ARfDの設定は必要ないとするをしたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○横山課長補佐

評価書(案)につきましては、修正したものをもう一度先生方に御覧いただいたほうがよろしいでしょうか。

○本間座長

そうですね。

○横山課長補佐

それでは、メールでお送りさせていただきますので、御確認のほど、お願いいたします。

続きまして、机上配布資料2について御説明させていただいてもよろしいでしょうか。

○本間座長

はい。

○横山課長補佐

今回の剤につきまして、いただいたコメントのうち、事務局のほうで、今回追加された試験、または急性参照用量に関連した部分、食品健康影響評価に及ぼすものに該当しないもので、次の改訂時、再評価といった場合に参照して、そのときの修正に役立てるものと区分したものとしましては、机上配布資料2に収載させていただきました。

簡単に内容の御紹介をさせていただきたいと思います。

いただいたコメントといたしまして、まず、1 ページ目の 1. の (1) ラットの動態試験に関しましては、記載の修正について御意見をいただいておりますが、腸肝循環が示唆されたことについて、理由がわかりやすくなるようにということで、もう少し記載をしたほうがよいというような御意見。

また、植物体内運命試験に関しましては、残留濃度に関する修正の御意見。

また、下から 2 番目のカラムから毒性試験になりますが、ラットの亜急性試験に関しましては、臓器重量、比重量のみのものに対する考え方、あと、同じラットの 90 日の試験で、病理の所見名「肝胆管肥大」に関する修正案を複数御提示いただいております。2 ページ目の西川先生の御意見も同じ所見名についてです。

また、2 ページ目の 3 行目からのイヌの 1 年間の試験につきましては、ほかの肝臓の器質的な変化を伴わない ALP の増加について、川口先生から、もう少し補足の説明をしておいたほうがよろしいのではないかというような御意見。

あとは、2 年間の併合試験につきましては、硝子滴の記載ぶりに関する御意見。

併合試験の血液のパラメータですとか、やはり臓器重量、比重量に関する扱いについての御意見。

下 2 行目は、病理所見に関する肉眼的病理検査における結果についての記載があったのですが、病理組織学的検査があるので、そういった内容を踏まえた記載にしたほうがよろしいのではないかという記載。こちらは代田先生からも同様の御意見、修文をいただいております。

また、2 ページの一番下のほうから、臓器重量、比重量のみの変化の際の考え方。

3 ページに参りまして、こちらは病理組織学的検査結果を踏まえた記載ぶり。

また、こちらは有意差を踏まえた F₁ 投与群における所見の扱いに関する御意見。

また、3 ページの中ほどにつきましては、記載ぶりがちょっとわかりにくいので、もっとこうしたほうがよろしいという記載ぶり。

一番下につきましては、やはりこちらにも臓器重量に関する扱い。

4 ページ目の 2 つ目も臓器重量。

その下のウサギの発生毒性試験に関しましては、所見の記載ぶりかと思えます。

また、イヌの脳の空胞化に関しましては、まとめのような記載を今後は記載したほうがよいのではないかというもの。

4 ページの一番下、甲状腺腫瘍の発生と精巣間細胞過形成に関するメカニズム試験のまとめの文章ですが、こちらは腑に落ちませんという御意見をいただいたのですが、次の改訂のときにどのような考慮をしたらよろしいか、御意見をいただければと思います。

また、5 ページの 14 の (3) の 2 行目のところ、コメントアッセイは遺伝毒性なのですが、メカニズム試験の一つとして今は記載されておりまして、今後の改訂のときに扱いについて整理が必要であろうというもの。

イヌの血清ALPの由来、こちら、川口先生の先ほどのコメント、イヌの試験で器質的な変化が伴っていなかったということに関連して、御覧いただいて修文などをいただいているというものになります。

最後、6ページ、こちらはよりわかりやすい記載ぶりについて、御提案いただいているものです。

なお、具体的に、再評価の際に、この試験に関してこういった配慮をしたほうがいい、留意点はこうであるといったような御提案に関するコメントについてはなかったかと思いますが、何かございましたらお願いいたします。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

これらのコメントは、今後の再評価に利用されるということです。専門委員の先生、よろしいですか、このような形で。

どうぞ。

○西川専門委員

何が腑に落ちないのかも書かずに曖昧なコメントをしたので、ちょっと説明させていただきます。ラットの精巢間細胞過形成に関するメカニズムについて、結論的にテストステロンの代謝、排泄に対するネガティブフィードバック、これが肝臓の薬物代謝酵素によって引き起こされているとあるのですが、その前のほう、血中テストステロンに変化が認められなかったと読めるのですよね。どうしてこれがつながるのか、腑に落ちなかったのです。

○長野座長代理

これは49ページの16行目の「これらのことから」ですよね。これというのは11行目から15行目の「認められた。」という、ここまでを指している文章であって、その間に「血中テストステロン及び精巢中のP450量に変化は認められなかった」という文章が飛び込んできてしまったから、わけがわからないようなことになるので、多分、これは15行目の「血中テストステロン」の前に、例えば「なお」というようなことが入れればいいような気がします。いかにも16行目の「これらのことから」が15から16行目の文章のように見えてしまうのですよね。

○西川専門委員

いや、それもあるのですけれども、テストステロンの代謝に影響したというのであれば、血中テストステロンの量に変化がなかったというのは何か矛盾しないですか。

○長野座長代理

そうだと思いますが、要するに、この文章があるからわかりづらくなってしまって、ただ、LHは上がっていますので。

○西川専門委員

だから、わかるのですけれども、それがなぜテストステロンの代謝に対するネガティブフィードバックの結果ということが言えるのですか。LHは影響が結構大きいと思うのですよ。

○本間座長

わかりにくい文章に関しては、今後の再評価のときにまた。重版ものですので、そのときにまた議論をしていただいて、修文するなり、追加データを出すなり、コメントしていただければと思います。

○代田専門委員

もう一点、先ほどのウサギの件で、再評価のときに、データのまとめ方としまして、6、8、10と2日おきに測定をされているので、体重増加量は2日おきのものをまとめたようなものを出していただけると、評価しやすいのではないかと思います。よろしく願います。

○本間座長

追加のコメントということですね。

わかりました。ありがとうございました。

では、以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。

本部会につきまして、次回は9月30日月曜日の開催を予定しております。また、幹事会につきましては、9月5日木曜日の開催を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○本間座長

ほかに何かございますか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上