

食品安全委員会農薬第一専門調査会

第12回会合議事録

1. 日時 令和5年1月20日（金） 10:00～11:44

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 農薬（チフルザミド）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）

小野座長、美谷島座長代理、義澤座長代理、井上専門委員、小澤専門委員、
栗形専門委員、杉山専門委員、清家専門委員、祖父江専門委員、平林専門委員、
堀本専門委員、本間専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

中島専門参考人

（食品安全委員会）

山本委員長、浅野委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、井上評価情報分析官、
寺谷評価調整官、栗山課長補佐、横山課長補佐、糸井専門官、中井専門官、
鈴木係長、原田係長、落合専門職、三枝専門職、高橋専門職、町野専門職、
山口技術参与

5. 配布資料

資料1 チフルザミド農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○栗山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第12回農薬第一専門調査会を開催いた

します。

先生方には、お忙しい中御出席いただきまして、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス感染症のまん延防止のため、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。

本日は、農薬第一専門調査会の専門委員13名、専門参考人1名に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

先般、食品安全委員会の常勤委員1名の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。

このたび、食品安全委員会委員長に再任されております、山本委員長でございます。

○山本委員長

皆様、おはようございます。食品安全委員会の山本でございます。

1月7日付をもちまして委員に再任されまして、それから、1月10日の食品安全委員会で引き続き委員長に推挙いただきました。引き続きよろしく願いいたします。

再任に当たりまして、一言御挨拶申し上げます。

食品安全委員会は、リスク評価機関としての独立性と中立性を確保しつつ、科学的知見に基づいて、客観的で公正な立場から食品健康影響評価を行うことを掲げております。より科学的に妥当性の高い食品健康影響評価の実現に向けて取り組んでまいりますので、よろしく願いいたします。

食品安全委員会がリスク評価を始めましてから、7月には20周年を迎えます。これまでに既に3,100を超える評価書が作成されております。農薬に関する専門調査会では、最も多くの評価書を作成いただいております。どうもありがとうございます。

農薬第一専門調査会では、評価の指針や考え方など、農薬全般に関する事項等について調査審議を実施していただいております。今後、ちょうど本日からとなりますが、農薬の再評価に係る個別の農薬についても調査審議を実施していただきます。

専門委員及び専門参考人の皆様方におかれましては、それぞれ専門の分野の科学的知見や経験を踏まえ、引き続き積極的に専門調査会での審議に御参画いただきますようお願い申し上げます。私からの御挨拶とさせていただきます。

どうぞよろしく願いいたします。ありがとうございました。

○栗山課長補佐

ありがとうございました。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思います。

○小野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（チフルザミド）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、よろしくお願ひいたします。

では、まず初めに、事務局より資料の確認をお願ひいたします。

○栗山課長補佐

では、ただいま座長から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないようお願ひします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第一専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、チフルザミド農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

以上でございます。

不足等がございましたら、事務局までお申しつけください。

なお、本日はWeb会議形式で行いますので、そちらの注意事項を3点お伝えします。

1つ目、カメラは基本的にオンでお願ひします。

また、マイクは、発言者の音質向上のため、発言しないときはオフにさせていただくようお願ひします。

2つ目は、御発言いただく際は、まず、お手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。

万が一、映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙手機能を使用して挙手をお願ひします。

途中で挙手機能、映像機能が機能しなくなった場合は、一度退室していただきまして、再度入室を試みていただきますようお願いいたします。

それから、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにしまして、冒頭にお名前を発言いただいた上で御発言を開始いただき、発言の最後には「以上です」と御発言いただいて、マイクをオフとする形で対応をお願ひします。

3つ目です。接続不良時ですけれども、会議中、通信環境等、聞き取りにくい状況になってしまった場合は、カメラ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のカメラボタンをクリックいただくと、オン・オフが可能です。

それでも状況が変わらず、議論内容が分からない状態が続くようでしたら、お手数ですが、チャット機能を使用して状況を御連絡ください。予期せず切断されてしまった場合は、再度入室をお試しいただくようお願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。

よろしくお願ひいたします。

○小野座長

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。

○栗山課長補佐

それでは、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いたします。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただきました確認書を確認したところ、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でした。

○小野座長

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。

ありがとうございます。

それでは、議事農薬（チフルザミド）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○糸井専門官

それでは、資料1と書かれましたチフルザミド評価書案を御覧ください。

今回は、農薬取締法に基づく再評価に関して、第4版の評価をお願いするものです。

今回の審議で、現行のOECDテストガイドラインとの主な相違点及びドシエでの考察を【事務局より】に記載しております。当該試験を評価書に記載するかなどの試験の取扱いについて御検討をお願いいたします。

なお、本剤のこれまでの審議状況は表紙に記載しておりますが、初版は2012年に審議しており、そこでADIの設定、2016年の第2版でARfDが既に設定されております。

今回追加された試験としましては、急性経口毒性試験（ラット）、復帰突然変異試験、公表文献報告書が追加されております。

続きまして、審議の経緯でございますが、5ページをお願いいたします。

第4版関係というところで、昨年9月に農林水産大臣から評価要請がなされておりました、関係書類の接受としましては、追加された試験だけでなく、これまでに提出されている試験成績書が全て提出されております。昨年の10月に食品安全委員会のほうで要請事項説明がなされております。

続きまして、11ページ、評価対象農薬の概要でございます。本剤の用途は殺菌剤、化学名、分子式等につきましては評価書案に記載のとおりでございます。

12ページ、開発の経緯でございますが、チフルザミドは酸アミド系殺菌剤でございます。1997年に初回農薬登録が日本でなされております。海外では中国、ブラジル等において登録されております。

ここで1点、当日の修正で恐れ入りますが、「酸アミド系殺菌剤で、」の後に、まず開発の経緯で「米国モンサント社によって開発された」とあるのですけれども、現在の原体が承継されている会社を記載したいということで、「現在は日産化学株式会社によって承継されている」という文章を追記させていただきたいと考えております。

13ページからは安全性に係る試験の概要でございます。本剤、試験成績が全て提出されておりますので、全ての項目について一旦御説明させていただきます。

土壌中の動態試験につきましては、今回新たに追加された試験成績はありません。記載は新しい標準的記載順序に基づいて記載しております。

與語専門委員からは、修正案どおりで結構ですといただいております。

まず、好氣的湛水土壌中動態試験でございますが、内容は14ページの表1のとおりでございます。認められた分解物等は記載のとおり、推定半減期は620日、976日というものでございました。

続きまして、(2)の好氣的土壌中動態試験につきましては、15ページ表2にまとめております。こちらの推定半減期は1,000日と長いものとなっております。

続きまして、(3)の土壌表面光分解試験でございますが、16ページの表3のとおりでございます。

続きまして、土壌吸着試験の結果は表4にまとめております。

土壌吸脱着試験につきましては、17ページの表5にまとめております。

これらの試験について、内容の修正点は今回ありませんでした。

続きまして、17ページの2.の水中動態試験ですが、こちらについても新たに追加された試験成績はございません。記載の内容は標準的記載順序に基づいて修正しておりますが、まず、加水分解試験の内容を表6にまとめておりまして、認められた分解物はない、検出されずということでございます。

18ページ、水中光分解試験でございますが、19ページの表7に概要及び結果をまとめております。

続きまして、土壌残留試験でございますが、こちらにも追加された試験成績はございません。内容は、20ページ表8、土壌残留試験成績として今回まとめております。

続きまして、21ページからは、4.の植物、家畜等における代謝及び残留試験でございますが、こちらにも新たに追加された試験成績はございません。

植物代謝試験が3つの作物で行われていまして、まず、21ページの①水稲でございます。結果の概要としましては9行目、主成分は未変化のチフルザミドであったという内容です。

あと、代謝物については10行目ですが、代謝物[2]と[3]が検出されたが、10%TRRを超える代謝物は認められなかったという内容です。

また、13行目から、放射能は茎葉部に存在し、放射能の移行性は低かったとまとめております。

続きまして、22ページの②の小麦でございます。こちらにつきましても、結果の内容としましては、22ページ15行目、主要な残留成分は未変化のチフルザミドで、こちらは代謝物[3]が、玄麦中ですけれども、最大で11.7%TRR認められております。

18行目ですが、チフルザミドでは処理部位からの移行性が低く、可食部中の残留性は低いと考えられたという内容でございます。

23ページ、③らっかせいでございますが、こちらの結果も同じで、16行目、主要残留物は未変化のチフルザミドであったということ、また、18行目から、代謝物は[2]と[3]が少量検出されておりますが、10%TRRを超えてはいなかったというところです。

また、24ページの一番上ですが、処理部位からの移行性は低いという結果でございました。

続きまして、作物残留試験の概要でございますが、24ページの22行目、最大残留値は稲わらで17.3 mg/kg出ておりますが、可食部では玄米で0.48 mg/kgでございました。代謝物[2]も測定しておりまして、玄米では検出限界未満ということです。稲わらでは最大で0.74 mg/kg認められております。

25ページ、海外の結果につきましては、高麗人参で試験が行われております。

続きまして、25ページの8行目から(3)の後作物残留試験が実施されておりまして、水稻栽培後にはくさいなどを栽培して試験が実施されておりますが、小麦のわらで0.40 mg/kg出たという結果を15行目に記載しておりますが、そのほかの作物についてはいずれも検出限界未満であったという内容でございます。

続きまして、家畜代謝試験でございますが、ヤギとニワトリで行われておりまして、概要を説明いたします。

25ページの29行目から、投与放射能は主に糞中に排出されるというような内容でございます。

また、32行目、乳汁、臓器及び組織中の主な成分としては未変化のチフルザミドが認められている。10%TRRを超える代謝物は代謝物[2]及び[8]が認められております。

続きまして、27ページの②のニワトリの試験、こちらは①と②がございまして、①のほうでは、11行目ですが、こちらも投与放射能は排泄物中に87.9%^{TAR}~94.5%^{TAR}認められたという内容と、14行目ですが、放射能濃度は腹部脂肪で高いというような内容が記載されております。

続きまして、28ページの③ニワトリ②の試験でございます。こちらも10行目、排泄物中にほとんどが排出されておりますという内容でございます。

13行目から、こちら主要成分としましては未変化のチフルザミドが最大であったという内容でございますが、10%TRRを超える代謝物は代謝物[2]及び[15]でございました。

続きまして、29ページにヤギとニワトリにおける主要代謝経路をまとめております。9行目からでございますが、幾つか代謝経路がございまして、【事務局より】でございますが、②のところ、「トリフルオロメチル基の脱離」と書かれていたのですが、そのトリフルオロメチル基がチアゾール環にもございまして、区別のために修正してはどうかということで事前にお伺いさせていただいておりまして、中島専門参考人より、ここは「~~O~~脱トリフルオロメチル化及びその後の抱合化」と記載してはいかがでしょうかと。畜産物の残留試験につきましても同じ内容でいただいております。

小澤専門委員からは、主要代謝経路に関する中島専門参考人の御意見に賛同しますとい

ただいております。

続きまして、30ページの畜産物残留試験でございます。こちら、ウシとニワトリで試験がなされておりました、ウシのほうは5行目、チフルザミド並びに代謝物[2]及び[8]を分析対象として試験が実施されておりますが、乳汁における最大残留値につきましては、9行目、チフルザミドで3.11 µg/g、代謝物[2]では0.87 µg/gでございました。

そのほか、組織中における残留については、15行目で、チフルザミドで6.28 µg/g、こちらは脂肪でございます、16行目、代謝物[2]はそれを超える8.00 µg/gが肝臓で認められたりしているというような結果でございました。

ここで、【事務局より】でございますが、17 mg/kg飼料相当投与群の乳汁での最大残留値を記載している12行目、13行目の記載につきまして、投与13日の値と記載されておりましたが、別紙5にも残留結果をまとめておりますが、代謝物[2]は投与22日が最大値だったことから、記載のとおり修正をしております。ここについて御確認をお願いいたします。

②につきまして、ニワトリの試験でございますが、こちらはチフルザミド並びにアルコール体ということで、代謝物[2]と[15]をまとめて測った畜産物残留試験が実施されております。

卵につきましては、28行目にチフルザミドで0.38 µg/gで、アルコール体については0.46 µg/gでございました。

また、組織中における残留値につきましては、32行目、チフルザミドで0.89 µg/g、アルコール体は肝臓で0.45 µg/gという結果でございました。

続きまして、31ページの③乳汁移行試験でございます。こちらの試験につきましては、9行目でございますが、チフルザミドは検出限界未満であったという結果でございます。

13行目からは(6)の魚介類における最大推定残留値でございます、こちら、今回提出されておりますドシエに水域PECの値が記載されておりましたので、その内容で修正しております。

19行目に【事務局より】ボックスを作成しておりますが、與語専門委員より確認しましたということで事前にいただいております。

続きまして、20行目のボックスでございますが、推定摂取量につきまして、再評価につきましては、評価後にリスク管理機関から当評価結果を踏まえた推定摂取量報告を受けることとして削除する案にしております。

代謝試験までにつきましては以上でございます。

○小野座長

説明ありがとうございました。

土壌中動態試験から畜産物の残留試験まで説明をいただきました。

土壌中動態試験、水中動態試験は、評価書の様式が変更になったので、それに合わせた修正がされておりますが、内容としては特に変わらないということで、先生方から、與語先

生から修正案どおりで結構ですといただいておりますが、それ以外特にコメントはいただいておりますがよろしいでしょうか。

清家先生、よろしいですか。

○清家専門委員

清家です。

特に問題ないと思いますので、事務局案で結構です。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

それから、土壌残留試験がありまして、植物代謝のほうは様式の変更もないので、従来の評価書の記載から変更になった部分はないようですが、先生方からも特にコメントはいただいております。

29ページの下の方のヤギとニワトリ、畜産動物の主要代謝経路について中島先生から御修文いただいておりますが、このような修文で小澤先生も賛同しますということですが、よろしいですか。特に追加のコメントはございませんか。

それから、30ページの畜産物残留試験につきまして、今、事務局から説明がありましたように、12行目、13行目ですか。チフルザミド、代謝物[2]が最大で認められた日にちが、これは元の記載が間違っていたということですかね。代謝物[2]は投与22日だということとで修正がされておりますが、これはこの修文でよろしいでしょうか。

小澤先生、大丈夫ですか。

(小澤専門委員より同意の意思表示あり)

○小野座長

ありがとうございます。

では、御同意いただきましたので、この修文でよしとさせていただきます。

それから、その次のページに行きまして、乳汁移行、それから、魚介類の最大推定残留値に関しては水域PEC値というのが示されていたので、ドシエに基づいて修正がされたということで、與語先生からは確認しましたといただいております。

それから、推定摂取量の記載に関しては、先ほど事務局から説明がありましたように、再評価の剤については評価結果を踏まえてリスク管理機関から報告を受ける形になるということで、今までは食品安全委員会のほうで計算をして記載されておりましたが、この部分は削除ということですが、先生方、よろしいですか。質問等がございましたら。大丈夫でしょうか。

では、ここまでのところ、追加で何かコメント等ございましたら挙手をお願いします。よろしいでしょうか。

それでは、特に追加のコメントはございませんようですので、先に進みたいと思います。
32ページの動物の体内動態試験からです。続きの説明をお願いいたします。

○糸井専門官

お願いいたします。失礼いたしました。

32ページから動物体内動態試験でございますが、まずラットの試験で、①吸収につきまして、血漿中の薬物の動態学的パラメータは表23のとおりでございます。T_{max}が低用量では4～12時間、高用量では48～72時間というような結果でございます。

続きまして、33ページの分布につきましては、チフルザミドについては、9行目、血液及び組織中の放射能濃度は僅かで、検出された放射能の合計は0.3%TAR未満であったという結果でございます。

排泄につきましては、17行目、投与後168時間で尿及び糞中にかなりの部分が排泄されるというような結果でございました。特にそのうちでも70%TAR～90%TARが糞中から排出されるという結果でございます。

こちらのラットの試験につきまして、34ページに【事務局より】を作成しておりまして、最新のOECD417との相違点につきまして、ドシエでなされた考察について記載しております。こちらの試験が、①動物数が3匹で実施されておりまして、テストガイドラインでは4匹となっている点について、提出資料の中では個体ごとの分析結果のばらつきは僅かであることなどから妥当性を損なうものではないのではないかと考えられるということが記載されておりまして、本試験の取扱いについて御検討をお願いいたします。

続きまして、ラットの②の試験でございますが、分布につきましては表25に主要組織の残留放射能濃度をまとめておりますが、14行目です。T_{max}付近で採取された肝臓、副腎、甲状腺、脂肪等では、組織中放射能濃度が比較的高かったが、投与168時間後の組織中の放射能濃度は僅かであったというような特徴でございました。

続きまして、35ページの代謝でございますが、代謝につきましては表26に記載しているとおりで、記載されたような代謝物が認められているという結果でございます。

36ページでございますが、ラット体内における代謝の経路をまとめていまして、こちらについて、先ほどの家畜のときと同じ内容で、トリフルオロメチル基について、中島専門参考人から「O-脱トリフルオロメチル化」とすれば、こちらもしっかりして、かつ区別もできるのではないかと思いますといただいております。小澤専門委員から御意見に賛同しますといただいております。

続きまして、排泄でございますが、37ページの5行目ですが、結果としましては尿及び糞中へ85.3%TAR～92.0%TARが排泄されるという結果でございました。

続きまして、11行目の(3)のラットの③の試験でございます。

①吸収率が書かれていまして、18行目から、吸収率は低用量群では91.9%～93.7%、高用量群では31.1%～59.0%であったという内容でございます。

こちらの低用量群での記載につきまして、胆汁中排泄試験の結果が表29にあるのですけ

れども、そちらの結果から計算した値に修正しております。

続きまして、②の代謝でございますが、胆汁中の代謝物につきまして38ページの表28にまとめております。

続きまして、排泄につきまして、これまでの試験と同じように糞中で排泄されるというような結果が書かれております。

表29の数値につきまして、表中の尿、糞などの数値をまとめて計算したものの合計値に修正しております。表中の値の和となるように修正しましたというところです。

ラットの動物体内動態試験につきましては以上でございます。

○小野座長

説明ありがとうございました。

こちら新しいデータというのは特に提出されておられません。先生方からも事前にコメントはいただいているようですが、34ページです。【事務局より】のボックスの中に記載があるとおり、これは再評価で独特ということになるかもしれないですが、現行のガイドラインと提出されている試験結果で相違がある場合には、それが評価に影響を与えるかどうかに関して申請者のほうで議論されて提出がされています。先生方には、それを参考に、個別の試験を評価にそのまま採用してよいのか、何か問題があるかといったことを議論いただければと思いますが、こちらの試験については動物数が3匹で実施されているということですが、申請者のほうではばらつきは僅かなので特に問題ないと判断しているわけですが、先生方、こちらについていかがでしょうか。

小澤先生。

○小澤専門委員

小澤です。

申請者の言っているように、ばらつきもそんなに大きいものではないようですし、テストガイドラインとはちょっとだけ外れているところがありますが、私はこれでよいと思っています。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

中島先生、いかがでしょうか。

○中島専門参考人

私も同じ意見です。

○小野座長

ありがとうございました。

ということで、当該試験に関しましては特に問題ないということで、御同意いただいたということで先に進みたいと思います。

次は36ページの代謝経路です。ラット体内の代謝経路については、先ほどの記載と同じ

「**O**・脱トリフルオロメチル化及びその後の抱合化」と修正されています。これは先ほどと同じですので、よろしいかと思えます。

それから、37ページの吸収率のところの数字です。表29の結果から修正がされています。これはこれでよろしかったですか。大丈夫ですか。ありがとうございます。

それ以外は特に事務局からのコメントも先生方からのコメントもいただいていないですが、何か追加でございますでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、御同意いただきましたので、いずれも現在の事務局案のとおりとさせていただきます。

では、次に毒性の部分に進みたいと思います。急性毒性試験からです。39ページから説明をお願いいたします。

○糸井専門官

それでは、39ページ、一番上のボックスをお願いいたします。今回、ラットの急性経口毒性試験が追加されましたので追記しております。また、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験、神経毒性試験については、今回新たに追加された試験成績はありませんというところです。

事前にいただいたコメントとしまして、小野専門委員、平林専門委員、井上専門委員から、現時点での意見はございませんということをお願いしております。

美谷島専門委員からは、記載いただいた事務局案について妥当であると考えましたといただいております。

急性毒性試験でございますが、内容は表30のほうにまとめておまして、3行目、4行目、5行目のところに今回追加された試験の結果をまとめております。

40ページの表の中の一つ下の行でございますが、マウスの試験につきまして、観察された症状のところ、これまでの評価で投与翌日には消失と記載されていたところがありましたが、報告書の内容を改めて確認したところ、投与後2日が正しいということでしたので、その内容で修正しております。

また、急性毒性試験につきまして、40ページのボックスですが、OECD420との相違点及びドシエでの考察について記載しております。こちらは使っている動物の週齢が不明ということで、テストガイドラインでは8～12週齢を用いるということになっているというところです。こちらについては、当時のガイドラインに準拠し、試験の妥当性が損なわれるものではないのではないかという考察がなされております。本試験の取扱いについて御検討をお願いいたします。

義澤専門委員からは、試験結果を採用することに賛成ですといただきました。

続きまして、一般薬理試験につきまして、40ページの表31にまとめております。

ここで切らせていただきます。

○小野座長

分かりました。

それでは、今、急性毒性試験と一般薬理試験について説明をいただきました。

急性毒性試験は何試験か新たなデータが追加されておりますが、事務局案で特に問題ないと思われま。先生方からも特にコメントはいただいておりますが、よろしいですね。

40ページのICRマウスの試験に関して、症状の観察時期が追加されています。こちらも報告書のとおりだと思いますので、よろしいかと思ひます。

40ページの【事務局より】ボックスの中にございますように、現在のOECD420との相違点が記載されていますが、毒性試験は多くのものは近年ガイドラインに試験項目が追加になったりしている場合があったりして、特に急性毒性試験は大きく変わっていますので、当時のガイドラインに準拠して特に問題ないと思ひますと申請者も言っていますが、義澤先生も特に問題ないということで、私も特に問題ないと思ひますが、先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。ということで、こちらについては評価に採用するというひで特に問題はないかと思ひます。

薬理試験については特に先生方からコメントをいただひいていないので、事務局案どおりで結構だと思ひますが、先生方、何か追加でコメント、質問等ございましたらお願いしま。す。

よろしいですか。

では、先に進みたいと思ひます。亜急性毒性試験から説明をお願いいたしま。す。

○糸井専門官

41ページの亜急性毒性試験でござひますが、まず90日間のラットの試験でござひます。こちらにつきましては、結果は表33にまとめられておりまして、低い用量では体重増加抑制や小葉中心性肝細胞空胞化などがみられております。

42ページの【事務局より】ボックスで、こちらの試験について確認したところ、肝細胞増殖への影響についての記載がありましたので本文中に追記しております。こちら、評価書への記載の要否について御検討くださいということで事前に伺ってしまして、義澤専門委員より事務局の御提案に賛成ですといただひいております。

内容は41ページの追加したところでござひまして、8行目からござひます。結果は16行目に記載してしまして、BrdU標識肝細胞数の有意な増加が認められたが、軽度であり、また、例数が少なく、検体投与との関連は不明であったという結果でござひます。

この亜急性毒性試験につきましてのOECDガイドラインとの相違点については、42ページの下ボックスに記載しております。こちら、機能検査がなされていないことや血液学的検査の項目が足りていないこと、甲状腺ホルモンの測定をしていないことなどの相違点がござひまして、申請者からは、例えば生殖関係のところについては、臓器の病理所見の結果から問題ないのではないかということなどが検討なされております。

義澤専門委員より、この試験の結果の記載は必要だと思ひます。検査してない項目を表の脚注に記載してはどうでしょうかといただひいております。

続いて、43ページの2行目からマウスの試験でございます。こちらのほうでも肝細胞増殖への影響について提出資料に記載がありましたので、5行目と6行目、11行目と12行目にそれぞれ記載しております。BrdU標識肝細胞数に有意な増加は認められなかったという結果でございます。

また、この試験の結果につきましては表35にまとめておまして、低い用量では体重増加抑制や、雌の2,500 ppm以上のところでは尿細管拡張などの所見がみられております。

続いて、44ページ5行目から90日間のイヌの試験でございます。こちらの結果は表36にまとめておますが、まず1つ、【事務局より】ボックスを45ページに作成していただき、中に書かれているもので、有意差検定の実施有無が不明であるが、投与の影響と判断したと書かれているものにつきまして、報告書を再度確認いたしまして、まず歩行異常については検定が実施されておませんでした。副腎皮質空胞化及び過形成については、Fisherの直接確率検定が用いられているということでしたので、注釈をその旨で修正しております。

義澤専門委員より、事務局の御提案に賛成ですといただいております。

また、ガイドラインとの相違点につきましては、①、②でございますが、血液生化学的検査でマーカーになっているオルニチンデカルボキシラーゼの測定がなされていないことや、精巣上体、子宮及び胸腺の重量測定がされていないということがありまして、こちらについては、マーカーについては同系統のマーカーであるALTやASTが測定されていることなど、また、臓器の重量を測定していないというところについては、いずれの臓器にも病理組織学的検査で異常が認められていないことなどの考察がなされております。

義澤専門委員より、この試験の結果の記載は必要だと思います。検査していない項目を表の脚注に記載してはどうでしょうかといただいております。

続いて、慢性毒性試験につきましては45ページの4行目からで、まず1年間のイヌの試験でございます。こちら、結果は表37にまとめておまして、3点事前にお伺いしておりますが、46ページの6行目からのボックスです。

1,000 mg/kg体重/日投与群で歩行異常が認められておまして、そちらが表中に漏れていたため今回追記しております。

また、②有意差検定の実施有無について、こちら不明であるがという点がありましたので、確認しました。眼球振盪は検定未実施のため、注釈を修正しております。

③1,000 mg/kg体重/日投与群での軸索及びミエリン変性の程度の増加について、注釈に発現動物数が記載されていましたが、頻度の増加は明確でないことから、程度の増加に係る注釈に修正したというところがございます。

事前に確認いただきまして、義澤専門委員からは①～③事務局の御提案に賛成ですといただいております。

こちらの試験について、ガイドライン等の相違点については、精巣上体及び子宮の重量測定が未実施というところで、考察については、これらの臓器に病理組織学的検査で異常

が認められていないことなどから、妥当性が損なわれることはないのではないかという考察でございます。

義澤専門委員より、この試験の結果の記載は必要だと思います。検査していない項目を表の脚注に記載してはどうでしょうかといただいております。

続いて、8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。こちらの結果は、47ページの3行目、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったというものでございます。また、毒性所見としましては4行目、100 ppm以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞脂肪化が認められたということでございます。

ガイドラインとの相違については14行目からのボックスでございまして、血液凝固に関する項目の検査がなされていないことや、子宮の重量測定がなされていないこと、涙腺、凝固腺、膣の病理組織学的検査がなされていないことがあります。これらについても、肉眼的病理検査で異常所見がみられないことなどから妥当性が損なわれることはないというような考察がなされておりました。

義澤専門委員より、この試験の結果の記載は必要だと思います。検査していない項目を表の脚注に記載してはどうでしょうかといただいております。

続きまして、18か月間発がん性試験（マウス）でございます。試験の結果は48ページの5行目で、発がん性が認められなかったという結果でございます。

こちらの試験について、この試験で検体投与による影響は認められなかったというところで【事務局より】ボックスを作成しております。本試験において、最高用量においても毒性影響が認められませんが、90日間亜急性毒性試験における500 ppm投与群の雄での体重増加抑制、雌での僅かな体重増加抑制及び腎の病理組織学的変化といった試験結果から、当該用量を最高用量に設定したとされておりました。用量設定の妥当性について御検討くださいと事前にお伺いしております。

義澤専門委員より、90日間雄の体重増加抑制からマウス発がん性試験高用量の設定は仕方ありません。本来ならば、マウス予備試験で500～2,500 ppmの間の投与量を実施すべきだったと思いますといただいております。

ガイドラインとの相違点につきましては、涙腺、凝固腺、膣の病理組織学的検査を実施していないという点でございまして、こちらも肉眼的病理検査で異常所見がみられないので、標的臓器とは考えられないのではないかというような考察がなされております。

義澤専門委員からは、この試験の結果の記載は必要だと思います。検査していない項目を表の脚注に記載してはどうでしょうかといただいております。

ここまでで一旦切らせていただきます。

○小野座長

ありがとうございました。

本剤は、今、見て分かるとおり、肝臓、腎臓が毒性のターゲットという感じの剤であります。いずれの試験も実施年度が若干古いこともありまして、現在のガイドラインと比

べて検査項目として足りていない部分がございますが、義澤先生からはいずれの試験も記載は必要、評価に必要ということだと思いますが、それに併せて、検査していない項目を表の脚注に記載してはどうでしょうかと意見をいただいたのですが、これを全部書こうとすると大変なことになってしまうと思うのですが、義澤先生、いかがですか。

○義澤座長代理

義澤です。

検査していない項目を脚注にと記載しましたが、検査していない項目に関しても、恐らく毒性はないと思います。あえて1つずつ書く必要はないと思います。1991年実施の毒性試験の場合、今回指摘の検査項目をすべては実施していなかったと思いますので、脚注に書かなくてもいいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

毒性のプロファイルから見てこの検査は必要だと思われるような検査項目があれば、もしかしら記載したほうがいいのかなどという気はしましたが、今のガイドラインと比べて検査項目とされていない部分は、いずれもこの剤の毒性のプロファイルからすると、恐らく検査をしても影響はなかったのではないかなと考えますが、ほかの先生方、いかがですか。

平林先生。

○平林専門委員

今の考え方でいいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

美谷島先生もよろしいですか。

(美谷島座長代理より同意の意思表示あり)

○小野座長

御同意いただきました。

では、そういう形でさせていただきたいと思います。

堀本先生、お願いします。

○堀本専門委員

堀本です。

今の考え方で別に異論はないのですけれども、これは再評価資料ですよ。それで、今、小野先生が判断されたようなことというのは、この評価資料の中に再評価をしてこうだったということを反映させなくていいのかなと。これは最初の再評価なので、今言ったように再評価は最新のガイドラインに従って、最新の科学のレベルで評価をしたのですよとい

うような記載が必要なのかなと思っています。そうすると、再評価の時点でこう判断して特に問題ないと判断したということがこの再評価資料の中に反映されているほうがいいのかと考えています。要するにこれが前例になるので、再評価で何を評価したのでどういうふうになったのかというのは明確にしておいたほうがいいのではないかと考えて意見を述べさせていただきました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

堀本先生のおっしゃるとおりな気もいたしますが、それをどのような形で示すのがいいかという部分だと思うのです。1つずつそれを記載していくとかなり大変なことになってしまうような気がするので、先生方、今の堀本先生の御意見に何かコメント等はございませんでしょうか。

事務局はどのように考えていますか。

○横山課長補佐

先生方の御意見も頂戴できればと思いますが、案としましては、一つ一つの項目について記載するのは、この剤の場合は一般毒性の部分までは特に必要ないなというような御意見だったことも踏まえすと、全体を通して御確認いただいて、例えばガイドラインに則していない試験もあったけれども、こういう理由でこの剤の評価は可能と考えたみたいなことを食品健康影響評価に書いていただくというのも一案かなと思って伺っていました。この点も御検討いただければと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

いかがでしょうか。個別の試験について一々書いていくと大変な感じだと思うので、もちろん個別の試験でキーになるような評価項目が落ちている、その場合はもしかしたら再試験を要求するのかもしれないのですけれども、個別の試験で書いたほうがいい場合はそこに書くにしても、最終的にオーバーオールに提出された試験成績が評価に当たり採用可能であると判断されたものが評価書に残っているという考えであれば、最終的な食品健康影響評価の欄にそういった、現時点の最新のガイドラインに合わせると項目が足りない試験もあるがみたいな、そこまで書くかどうか分からないですけれども、評価に当たって十分な試験成績が得られていると判断したみたいなことを書いてはいかがかなと思ったのですが、先生方、いかがでしょうか。何かコメントがございましたら。よろしいですか。

では、文章自体はもう少し事務局で練っていただいて御提案いただくということで、まだこの剤も議論は全部終わっていないので、もしかしたら個別の試験について何か注釈なりに書いたほうがいい試験がまだ残っているかもしれないですけれども、もしなかった場合は、最終的に食品健康影響評価の欄にオーバーオールで書いてもらうという形にしたいと思っています。

堀本先生、ありがとうございました。

では、慢性毒性試験、発がん性試験についても、この剤については特に亜急性の試験と同様かなと思います。項目は足りない部分がございますけれども、評価に当たっては特に問題ないであろうと。

それから、18か月のマウスの発がん性試験の投与量設定は義澤先生からコメントをいただいておりますが、もっともかもしれないですが、これはこれで採用でよろしいのではないかと思います。

先生方もよろしいですか。

ありがとうございます。

堀本先生、お願いします。

○堀本専門委員

もう一点、細かいことなのですが、表中の先ほどの毒性のところの脚注で、投与の影響として判断した「投与の影響」というのが、他のものを見たら「検体投与の影響」とかというのも入っているのですが、できれば、投与の影響というのは、検体でなくても投与の影響が出るような場合もあるので、検体投与と入れておいたほうが。

○小野座長

検体投与の影響のほうがいいですね。

○堀本専門委員

細かいところですが、気がついたので、すみません。

○小野座長

ありがとうございます。

ここは、ほかに関しても、ちゃんとは把握していないのですが、検体投与の影響のほうがよろしいかと思っておりますので、そのように全体を通して。この評価書は投与の影響となっているように見えますので。

ありがとうございました。

ほかはよろしいでしょうか。

では、先に進みたいと思っておりますが、48ページの神経毒性試験、神経毒性試験はニワトリの試験が1本だけですね。説明をお願いいたします。

○糸井専門官

48ページ9行目から神経毒性試験でございます。

急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）が実施されておまして、本試験の結果は14行目に記載のとおりでございますが、検体投与による影響は認められなかったというような内容でございます。

下のところにボックスを作成しておりますが、チフルザミドについて、急性神経毒性試験、亜急性神経毒性試験及び発達神経毒性試験が実施されておらず、ラットの反復投与試験等で特異的な神経毒性の所見はなく、既知神経毒性物質との化学構造の相関もないため、

急性神経毒性試験等の実施は不要と判断したとの説明が提出資料ではなされておりました。

イヌを用いた1年間慢性毒性試験においては、軸索及びミエリンの変性等の神経系の毒性所見が認められていますが、初版の審議において、最高用量での変化・影響であること、ラットの反復投与試験等で特異的な神経毒性の所見がみられず、イヌの試験結果から投与日数に依存すると考えられることから、急性又は亜急性神経毒性試験の実施は要求しないと議論されておりました。

急性神経毒性試験、亜急性神経毒性試験、発達神経毒性試験を実施しないことの妥当性について、改めて御確認をお願いいたします。

義澤専門委員から、イヌ毒性試験では90日間試験で300 mg/kg (雌)、1年間試験で1,000 mg/kg (雌雄) で歩行異常がみられています。ラット90日間試験では10,000 ppmでは神経毒性はありません。2年間試験では投与量が低いことから、投与量延長による神経毒性の発現はみられません。ラットでもっと投与量を増加して試験を実施すると神経毒性が発現する可能性も捨て切れませんと事前のコメントをいただいております。

試験の実施について御確認をお願いします。

○小野座長

ありがとうございました。

本剤はニワトリの急性遅発性神経毒性試験が実施されて、特に検体投与の影響は認められなかったということで、急性神経毒性試験、亜急性神経毒性試験及び発達神経毒性試験は実施されておりませんが、一方で、イヌの用いた試験では、高用量ですが、神経の病理変化が認められているということで、義澤先生からは、ラットでももっと高用量でやると出るかもしれませんみたいにコメントいただいておりますが、義澤先生、これはやったほうがいいのですか。

○義澤座長代理

実施する必要はないと思いますが、ラットで認められていないこと、投与量延長によって出てくる毒性だという記載がされています。ラットの2年間の投与量は低いので、神経毒性は投与量を上げたら出てくる可能性はあるかもしれません。ただし、この剤は有機リン剤のような神経毒性の可能性がないので、あえて私は神経毒性試験を実施する必要はないと考えています。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

もっと高用量で2年間とか投与すると、やはり神経毒性が出る用量よりもっと低い用量で肝毒性とか腎毒性とかが出るような気がするのですが、ADI又は急性参照用量の設定にとってキーになるような用量で出るとは思えないのですけれども、ほかの先生方、いかがですか。

美谷島先生は。

○美谷島座長代理

美谷島です。

今、先生方のおっしゃられたとおりで、神経毒性に関しても何もなかったわけではなくて、イヌでしっかり出ているなというのがまず一つあったので、この書き方でいいのだろうかとちょっと懸念していたのですが、基本的に先程の初版の審議の内容でも高用量と実際にラットでみられているような用量を切り分けて判断したということが納得できましたので、この記載に関しては私はこれでいいと思いました。

○小野座長

ありがとうございます。

平林先生もよろしいでしょうか。

○平林専門委員

平林です。

私も追加の意見はございません。

○小野座長

ありがとうございました。

急性神経毒性と亜急性神経毒性試験はそれでいいのですけれども、発達神経毒性はちょっと違う気がするのですけれども、こちらはどうか。

堀本先生。

○堀本専門委員

堀本です。

根拠のところ繁殖試験等の結果も反映させて判断するのが良いかと思います。一般毒性の話しか出ていないので、そこも入れてトータル的に判断したということになると思うのですけれども。

あと、1つ質問ですけれども、今のガイドラインで神経毒性は必要なのですか。急性毒性とかはしなくてもいいのですか。

○小野座長

ほかの試験で示唆されるとか、有機リン剤のようにそもそもターゲットがそういう場合だとか、必ずしろということではないです。

○堀本専門委員

分かりました。ありがとうございます。

以上です。

栗形先生、いかがでしょうか。

○栗形専門委員

栗形です。

発達神経毒性は積極的にやる試験ではないと考えていますので、やはり生殖毒性試験で何か危惧されてさらに一般毒に戻ってということになると思いますので、発達神経毒性に

については、堀本先生がおっしゃったとおりに生殖毒性も含めてオーバーオールで、必要はなかったと判断したという記載がよろしいかと思えます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、生殖毒性の試験の議論はこの後ですけれども、そちらの結果も含めて、発達神経毒性は特に実施しないことで先生方に御了承いただいたと思えます。ありがとうございました。

では、先に進みたいと思えます。生殖発生毒性試験です。こちらにも新たに追加されたデータはございませんということですが、事務局から説明をお願いいたします。

○糸井専門官

まず、2世代繁殖試験につきまして49ページの3行目からでございます。

結果につきましては、50ページの表42にまとめられておきまして、親動物におきましては小葉中心性／中間帯肝細胞空胞化などの所見がございます。児動物につきましては体重増加抑制がみられております。

こちら、ガイドラインとの相違点をボックスにまとめておきまして、膈開口及び包皮分離日齢の確認せずや性周期の確認せずなどの相違点がございます。提出された資料の中では、繁殖能に関する指標に影響が認められなかったということで、妥当性が損なわれることはないのではないかという考察でございました。

葉形専門委員からは、考察の中で出てくるその他の試験で内分泌系への影響を示唆する所見は認められなかったという点について、その他の試験とは何でしょうかということ。また、繁殖能に影響がないから問題がないという回答は不適切です。なぜこれらの検査項目が追加されて、現在はデータが求められているのかを加味して丁寧な回答を求めます。申請者にはもう少し丁寧な回答を希望いたします。ガイドライン改正の意図を加味した回答と考察が必要であると考えます。どの試験のどの項目から該当データがなくても問題がないかと考えているのか、あるいはどの点については推察の域を超えないなど、しっかりと不足分について考察していただいたほうがよいと考えます。上記のような回答を許容すると何でもよくなってしまふことを懸念しますといただいております。

堀本専門委員からは、51ページでございますが、どの試験のどのような結果に基づいているのかを明記してくださいという点と、ガイドラインの改訂により追加された測定項目が何を評価するために求められているのかを理解して、測定されていない、それぞれの項目についての評価結果を考察してくださいといただいております。

続いて、2行目から発生毒性試験（ラット）でございます。

こちらのほうでは、母動物につきましては、結果は5行目のところでございますが、脱毛、流涎、体重減少などの所見が認められておきまして、胎児では低体重が認められたというような内容でございます。催奇形性は認められなかったとまとめていただいております。

ガイドラインとの相違点はボックスに記載しておりまして、投与期間が妊娠の6～15日というところ、ガイドライン上は、着床からと殺予定日の前日までということで、通常ラットの場合は妊娠6～20日という期間を与えているというところがございます。こちらの考察は、器官形成期に投与しても検体投与に起因した奇形の増加は認められなかったことから、本試験において無毒性量の設定及び胎児の発生・発育への影響は適切に評価されていると考えられるというような考察がなされております。

また、甲状腺ホルモン測定、甲状腺重量測定、病理組織学的評価を実施せずという点や、肛門・生殖結節間距離を測定せずなどの相違点がありまして、内分泌系への影響に関する評価が未実施であるが、本試験及びその他のラット毒性試験において、いずれの評価項目においても内分泌系への影響を示唆する所見は認められなかったことなどから、妥当ではないかということで考察がなされておりました。

薬形専門委員からは、投与されていない時期に何が発現する可能性があるのかを加味した考察が必要だということと、ガイドライン改正の意図を加味した回答と考察が必要であるという先ほどの繁殖試験と同様のコメントをいただいております。

堀本専門委員からは、ガイドラインの改訂により追加された投与期間が何を評価するために求められているのかを理解して、投与されていない期間の影響について考察してくださいという点と、どの試験のどのような結果に基づいているのかを明記して丁寧に考察してくださいということをお願いしております。

続いて、52ページの発生毒性試験（ウサギ）でございます。4行目、母動物では体重減少などが認められておりまして、胎児では低体重が認められたという内容でございます。催奇形性は認められなかったとまとめていただいております。

ガイドラインとの相違点につきましては、こちらにも投与期間が妊娠の7～19日である点。こちらの考察につきましては、器官形成期に投与しても検体投与に起因した奇形の増加は認められなかったということで、妥当なのではないかという考察がなされておりました。

薬形専門委員からは、投与されていない時期に何が発現する可能性があるのかを加味した考察が必要です。

堀本専門委員からは、ガイドラインの改訂により追加された投与期間は何を評価するために求められているのかを理解して、投与されていない期間の影響について考察してくださいといただいております。

生殖発生毒性試験につきましては以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

先生方からはいずれも、現在のガイドラインとの相違点についてもっと丁寧な考察をいただきたいというコメントを、いずれの試験についてもいただいておりますが、そちらはコメントをいただきたいと思うのですけれども、前提として、この3つの試験は評価に使うこと自体はよろしいという判断でございましょうか。

栗形先生。

○栗形専門委員

栗形です。

評価に使うかよろしいかは申請者の答えにもよると思うのですが、なぜこういうコメントをしたくなってしまったかという理由は、今までこの第一で申請者が事務局のほうにどうしたらよろしいですかと質問されて、それに事務局が丁寧なたたき台を作ってくれていて、こうやっていくのかと私も理解していた中で、今回、直接トライしてきた再評価のこの回答を見ると、何だか温度差があるかなと感じて、このまま行ってしまうのだったらこのままでもいいのかなとも思うのですが、最初なのでこんなのでいいのですかと先生方へ御意見も聞きたくてコメントしました。

以上です。

○小野座長

ちなみに、この剤は事前相談されていないのですよね。

○横山課長補佐

こちらはされていない剤となります。

○小野座長

ということですが、堀本先生もコメントをいただければと思います。

○堀本専門委員

堀本です。

私は栗形先生と同じようなコメントになっているのですが、基本的には生殖発生毒性試験のガイドラインが一番大きく変更されていて、検査項目の追加が非常に多いので、再評価の時点ではきちんとその辺のところを最新のガイドラインというか最新の科学のレベルで再評価をしましたよという作業が必要なのかなと思っていますので、その辺が再評価の作業の第一段階としては必要なコメントかなと考えています。

発生毒性のところは、基本的にガイドラインの変更は、要するに催奇形性の評価から発生毒性の評価に変わったと理解していただいたほうが良いと思うのです。だから、そういう意味で、狭い範囲の投与の影響ではなくて、もう少し広げたブロードな発生毒性という広い毒性をみる試験に変わったんだよという基本的な考え方の理解をやはりしておいてもらったほうが良いのかなと思っています。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

そうすると、こちらは申請者にもう少し先生方からコメントをいただいたような項目について丁寧な回答をいただいてからでないかという御意見でしょうか。

堀本先生、お願いします。

○堀本専門委員

全体の再評価は進めていただいていると思います。回答は出してもらって、回答次第で疑義があった場合には、ここで検討していただくという形にして。でも、この会議は進めていただいていると思います。

以上です。

○小野座長

栗形先生はいかがですか。

○栗形専門委員

栗形です。

最初の小野先生からの質問に関しては、評価は可能ではないかと個人的には考えております。進め方としては、堀本先生の御意見に私も賛同ですし、申請者からの答えは別途いただいております。進め方としては、堀本先生の御意見に私も賛同ですし、申請者からの答えは別途いただいております。

以上です。

○小野座長

これはどれくらい丁寧に議論する必要があるのでしょうか。どれくらいのディスカッションというか、どういった議論をするというのですか。例えば2世代繁殖試験については、①は栗形先生のその他の試験とはというのは、確かにどの試験を指しているのか分からない部分はもちろんあるのですけれども、②～⑥はガイドライン改訂で追加された項目なのですか。ただ、繁殖能自体には影響はなかったというものは、それはそれで妥当な考え方な気もするのですけれども、それだけでは足りないですか。

堀本先生、お願いします。

○堀本専門委員

要するに、従来は繁殖能だけ見ていたということですよ。それが不十分だからガイドラインを改訂してこういう項目を追加したということなのですよ。そうしたら、今の小野先生の論理でいけば、ガイドラインを改訂する必要はなかった。結果オーライだったらいいよねと。そうではなくて、これだけでは不十分で、ほかの影響も出てくる可能性もあるので、こういう項目もみなくてはいけないですよという形で専門家の会議で追加されたという部分ですよ。だから、その部分をきちんと、ほかの試験の結果や同様の剤の情報などを含めてきちんと考察していただく。要するに今実施するのと同等のレベルできちんと再評価の時点で担保していますよということが必要かと考えています。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

栗形先生はいかがでしょう。

○栗形専門委員

堀本先生が丁寧に御説明してくださったので、特にございません。

以上です。

○小野座長

分かりました。各項目について、繁殖能の点だけではなくて、ほかの試験なりほかの剤なりの情報から検討して、影響はないだろうということを議論してほしいということですね。

よく理解しました。確かに2世代繁殖のところに書いてある精子のパラメータとか精巣の病理とか、影響があっても繁殖能に全く影響がないことはよくありますので、そのとおりかなとは思いますが。

ということで、事務局から今のような感じで申請者にコメントを求めていただいてもよろしいですか。

○横山課長補佐

かしこまりました。

○小野座長

恐らくこれはドシエのほうにその議論をしてもらってアップデートして提出してもらうのですか。

○横山課長補佐

ドシエのほうは、基本的に作りといたしまして、評価側の要請によって修正するというような性質のものではないらしいです。

○小野座長

ないので、これはこの指摘について回答という形で送っていただくということですか。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長

堀本先生、お願いします。

○堀本専門委員

堀本です。

その前に議論に出たように、再評価でいただいて我々が判断して問題ないということであれば、先ほど小野先生が言われたように、ガイドラインに従っていない部分はあるけれども、我々は問題ないと判断したというような形をこの部分に関してはまとめた形でそれぞれの試験のところで書いておけばいいのかなとは思っています。

以上です。

○小野座長

だから、それは回答をいただいた上でですよ。

○堀本専門委員

そのつもりです。

○小野座長

了解いたしました。

恐らく問題はないであろうというのは先生方の印象というか現時点での判断ですが、それも回答いただいた上で最終的な判断をするということにさせていただきたいと思います。

その部分は置いたとして、本文の記載は特にコメントはいただいていないですけれども、現時点では今の事務局案でよろしいでしょうか。

では、本文の記載については、現時点では今の事務局の案のとおりとさせていただきたいと思います。

では、先に進みたいと思います。遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○糸井専門官

52ページの遺伝毒性試験をお願いいたします。

試験の概要については53ページにまとめておりまして、真ん中あたりの3行が追加されております。復帰突然変異試験の結果はいずれも陰性という結果でございました。

また、報告書を確認いたしまして、53ページの一番下のUDS試験につきましては、処理濃度の記載が測定された濃度範囲ではなくて広く書かれていましたので、修正しております。ほかの行の記載と合わせております。御確認をお願いしますということで事前に送付しております。

また、ガイドラインとの相違点につきましては54ページの真ん中のところにまとめておりまして、3つありますが、テストガイドラインでは3枚のところ、用量当たり2枚のプレートを使用という点や、分裂中期細胞観察数がテストガイドラインでは1動物当たり100以上というところ、50である点。また、小核試験につきまして、幼若赤血球観察数がガイドラインでは1動物当たり2,000以上というところを1,000というような内容の相違点がございました。いずれも考察としましては明らかな陰性であるということなどから、妥当なのではないかという考察でございました。

本試験の取扱いについて御検討をお願いいたします。

遺伝毒性について以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

杉山先生、本間先生からいずれもコメント等はございませんということですが、今、事務局から説明があった逸脱のある試験も今のまま採用でよろしいということでしょうか。

本間先生。

(本間専門委員より同意の意思表示あり)

○小野座長

同意いただきました。

杉山先生もそれでよろしいですか。

○杉山専門委員

それで結構でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

○小野座長

では、こちらはいずれも問題ないということで、今のまま採用。あとは特に修正等はありませんということで、事務局案のとおり、陰性ということにさせていただきたいと思っております。

では、先に進みたいと思っております。経皮投与、吸入ばく露等の部分です。その他の試験も併せて説明をお願いします。

○糸井専門官

54ページの3行目からでございます。

まず最初、急性毒性試験でございますが、結果は表44にまとめております。

次に、55ページの3行目から刺激性及び皮膚感作性試験が行われておりまして、こちら、5行目と6行目のところを修正しております。内容はボックスのとおりでございますが、皮膚刺激性について、“slightly irritating”の結果でしたので、報告書のとおり内容を修正しておりますので御確認をお願いいたしますということで伺っておりまして、義澤専門委員より承知しましたといただいております。

また、55ページ、その他の試験が12行目から書かれておりまして、ほかの試験で認められている肝細胞空胞化につきましてメカニズム試験が実施されております。

まず、①として回復期間との比較が行われておりまして、56ページでございますが、1行目から2行目です。回復群において回復性が認められたというような内容でございました。また、代謝試験につきましては、結果は13行目です。カルボン酸体よりアルコール体が主要代謝物であったというような結果でございます。

また、19行目からコハク酸デヒドロゲナーゼ活性測定がなされておりまして、結果は57ページ、チフルザミド及びアルコール体、代謝物でございますが、コハク酸デヒドロゲナーゼ活性を阻害することが示されたという内容でございます。

肝細胞空胞化のメカニズムにつきましては5行目からまとめていまして、回復性が認められること、また、空胞形成は肝コハク酸デヒドロゲナーゼの阻害を含む脂質生合成がかく乱された結果、肝臓からのトリグリセリド移行が阻害されることに起因すると考えられたという内容でございました。

次に、12行目から公表文献における研究結果をまとめております。こちらにつきましては再評価ということで農林水産省のほうから提出されておりますが、内容としましては、データベースを用いて2006年4月1日から2021年3月31日を検索対象期間とした公表文献検索が実施されております。検索によって55報の公表文献が収集されておりまして、評価目的との適合性などに基づき検討された結果、食品健康影響評価に使用可能とされる公表文献は認められなかったという結果でまとめております。

こちらにつきましては、まず、農林水産省のほうで公表文献の収集、選択等のためのガイドラインという文書が出されておりました、それに基づいて整理された公表文献報告書が提出されております。

公表文献報告書ですが、第1段階、第2段階というところで評価目的との適合性評価がなされておりました、第1段階については表題と要約による適合性を確認していて、明らかに評価目的に適合しない文献はそこで除外されています。その残ってきた第2段階に進んだものが公表文献報告書のほうにリストされております。そこでまた全文による適合性に基づく分類がなされておまして、明らかに評価目的に適合しない文献はそこで除外されるということでございます。

公表文献報告書のほうで、今回は評価目的との適合性から採用する文献はないのではないかとありますが、何かほかに専門委員又は専門参考人のほうからこういう文献もあるということであれば採用して、今回検討することにするということで、公表文献の取扱いを第一専門調査会決定で決めておりますので、そういう文献があれば、今回それも御指示いただければ確認したいと思います。

以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

経皮、吸入ばく露等の部分は、皮膚に対しての刺激性は認められなかったと以前の版には書いてあったのですが、報告書を確認したところ、“slightly irritating”だったということで、その部分は修正がされています。これについては結構だと思います。

その他は特に先生方からはコメントをいただいていませんが、今の公表文献の部分が従来の評価書と違う新しい部分でございますが、記載の仕方も含めて、先生方、何かコメント等ございましたら挙手をお願いします。

よろしいでしょうか。この剤については、文献調査の結果、評価に当たって使用可能と判断される公表文献はなかったということになってはいますが、特に追加でコメント等ございませんでしょうか。

では、ないようですので、先生方は御同意いただいたということで先に進みたいと思います。先ほど事務局からございましたように、申請者に実施してもらって、農水省のほうでさらに文献について整理していただいて提出されてくる形になってはいますが、それとは別に、再評価の剤については先生方のほうでこういった文献を評価に使うべきではないかというのがあれば、事前に事務局に御提案いただけたらと思いますので、よろしくお願いたします。この剤だけではなくて、今後の剤です。ということで、よろしくお願いたします。

では、先に進みたいと思います。代謝物の試験ですね。

○糸井専門官

代謝物の試験、58ページからでございます。代謝物[4]及び[5]について、こちらは土壌

のほうで出てくる代謝物でございますが、急性毒性試験と遺伝毒性試験がなされております。急性毒性試験の概要は表47にまとめられております。

ガイドラインとの相違点は1点ありまして、6週齢で投与しているというところがございます。こちらは当時のガイドラインに準拠していて、試験の妥当性が損なわれることはないのではないかという考察がなされておりますが、本試験の取扱いについて御検討くださいということで伺っておりまして、義澤専門委員からはデータの採用は必要だと思いませんといただいております。

遺伝毒性につきましては表48にまとめておりますが、いずれも陰性という結果でございました。

食品健康影響評価の手前までは以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

代謝物の試験について、先生方、特にコメントはいただいているのですが、この案のままでよろしいでしょうか。

急性毒性試験は当時のガイドラインに準拠していて、そもそもLD₅₀が5,000 mg超ということですので、このまま特に問題なく対応ということではよろしいかと思えます。

遺伝毒性試験も特に問題はないですね。

では、食品健康影響評価のほうに進みたいと思えます。説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

座長、よろしいでしょうか。

先ほど生殖発生毒性の部分で、考察を新たにとるという御判断をいただきまして、考察の内容で評価結果に影響は出ないだろうということではあるのですが、御確認いただいて、何らかの不確実性や評価書に書き込むべき点、懸念点などが生じる可能性がゼロということではないのであれば、ADIとARfDの設定については継続して次回御確認いただいた後ということかと思えますが、いかがでしょうか。

○小野座長

食品健康影響評価の部分は、先ほど言ったように、特に問題はなかったとしても、オーバーオールで問題はなかった旨の記載も追加してもらいたいということですので、後ほどその部分は事務局で検討いただくのと併せて、回答いただいた上で議論するほうがよろしいかと思えます。

○横山課長補佐

そうしましたら、本日はばく露評価対象物質について御検討をお願いしたいのですが、よろしいですか。

○小野座長

では、その部分だけ説明をお願いいたします。

○糸井専門官

食品健康影響評価でございますが、60ページにつきましてはこれまでの御審議いただいた修正を付け加えております。

また、60ページの一番最後の36行目からのところでばく露評価対象物質を記載していますが、37行目、畜産動物では代謝物[2]、[8]及び[15]が10%TRRを超える代謝物ということでございます。こちらはラットにおいても検出される代謝物であったということで、これまでの評価では、親化合物のみをばく露評価対象物質とされております。

ここについて追記していきまして、ボックスですが、61ページです。第3版の審議においてはいずれもラットで認められる代謝物であることから親化合物のみとされましたが、ウシの残留試験では肝臓及び腎臓で親化合物を超えて代謝物[2]の残留が認められ、ニワトリの残留試験では肝臓及び卵で親化合物を超えるアルコール体、こちらは代謝物[2]と[15]をまとめて測っています。その残留が認められています。

予想飼料最大負荷量は、肉牛で16.9 ppm、産卵鶏で2.47 ppmと算出されており、当該濃度で代謝物[2]の残留は多いと考えられることから、ばく露評価対象物質に追加した案としております。

なお、ニワトリの代謝試験②において代謝物[2]はいずれの部位でも残留が認められますが、[15]は肝臓以外の部位では残留が僅かであるため、[2]のみを追加しましたという案でございます。

清家専門委員からは、畜産物中のばく露評価対象物質に代謝物[2]を加えることについて、事務局案に同意します。ニワトリにおける代謝物[15]について、家畜代謝試験において、肝臓以外の部位では残留が僅かであることを確認しましたので、代謝物[15]を加えない案に同意しますといただきました。

與語専門委員からは、事務局の提案どおりで結構ですが、代謝物[2]の毒性データはありますでしょうかといただいております。

この点は、代謝物[2]の毒性データについては提出資料中にはありませんでした。また、本剤は海外評価書もありませんので、[2]の毒性試験については確認できませんでしたということでございます。

あと、食品健康影響評価について、62ページの2行目、ばく露量についてのことは、当評価結果を踏まえて報告を求めることとし、確認することとするということを追記しております。

以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

ばく露評価対象物質として、以前は親化合物のみであったのが、代謝物[2]を加えるという案になっていきまして、先生方、清家先生、與語先生から御同意いただいておりますが、何か追加でコメントはございますか。

小澤先生はよろしいですか。

(小澤専門委員より同意の意思表示あり)

○小野座長

御同意いただきました。

中島先生もよろしいですか。

(中島専門参考人より同意の意思表示あり)

○小野座長

ということで、代謝物[2]も追加ということで、先生方、御同意いただきました。

それから、與語先生からもコメントをいただいておりますが、毒性データは残念ながらこちらは提出いただいていないということで、構造式的にはどうなのですかね。多分[2]は親化合物とほとんど同じ物質ですよ。親化合物と比べて生体反応性の強い置換基がついているとか、そういうことはないですよ。

○糸井専門官

アルコール体ということで、OHがくっついているということです。

○小野座長

では、恐らく水溶性が高くなって、親化合物よりは毒性は弱いかなみたいな、勝手な推測ですが、少なくとも毒性が強くなるような置換基が追加とかはないということですよ。

ということで、その先の毒性の部分の記載については、先ほど申しましたように申請者にコメントを求めて、その結果を待ってから議論したいと思います。

ということで、本剤については、進め方について事務局より説明をお願いいたします。

○栗山課長補佐

そうしましたら、先ほど御指摘いただいた点、リスク管理機関のほうに追加の資料要求をすることとしまして、次の審議に向けて、評価書案を本日の審議を踏まえた形で準備していきたいと思います。

○小野座長

よろしく願いいたします。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○栗山課長補佐

それでは、日程でございますけれども、次回の農薬第一専門調査会の予定につきましては、また日程、開催方式等、追って御連絡させていただければと思います。

○小野座長

先生方からほかに何かございますでしょうか。

小澤先生、お願いします。

○小澤専門委員

ありがとうございます。

本当に細かいことなのですけれども、1つ教えていただきたいことがありまして、当該箇所ですら質問すればよかったのですが、これは何ページになるのかな。慢性毒性試験及び発がん性試験の項目のちょっと上に【事務局より】という質問のボックスがあるのですが、その2つあるものの中の下のほうです。①血液生化学的検査でオルニチンデカルボキシラーゼの測定せずというところがありますが、事務局の方、フォローできますか。

○横山課長補佐

場所は確認できました。

○小澤専門委員

私の質問は、同系統のマーカーであるALT及びASTは測定されていると書かれていますのでけれども、非常に私の昔の知識で恐縮なのですが、間違っていたら御教示いただきたいのですが、ALT、ASTというのは恐らく肝臓の逸脱酵素であるというのは正しいと思うのですが、オルニチンデカルボキシラーゼというのは性質が違うマーカーのような気がします。発がんに関わる腫瘍プロモーションとか、そういうことのマーカーのような気もするので、その認識は間違っていますか。その点を確認したくて質問させていただきました。いかがでしょうか。

以上です。

○小野座長

これはガイドラインで測定は要求しているのですでしたか。お分かりになる先生はいらっしゃいませんか。

○義澤座長代理

通常のイヌの毒性試験で測定する項目でしょうか。

○小野座長

見たことはない気がするのですが。

○義澤座長代理

そうだと思います。

○糸井専門官

失礼します。

ガイドラインの409でございますが、オルニチンデカルボキシラーゼが入っておりますので、測ることになっております。

○小澤専門委員

小澤です。

オルニチンデカルボキシラーゼが測ることになっているということであれば、なおさら重要なことかと思うのですが、事務局の方が書いていただいたALT、ASTと同列に比較できるみたいな、その点を御教示いただければいいと思います。今ではなくても結構

ですので、メールでも個人的に教えていただくということでも全然構いませんので、すみませんがよろしくお願いします。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。要求項目だということでした。

通常の逸脱酵素として測定をしているのか、それ以外の意味づけがあるのかというのが小澤先生の質問だと思いますが。

○小澤専門委員

そのとおりです。

○小野座長

こちらは、先生方、お分かりになる先生はいらっしゃいますでしょうか。

○糸井専門官

1点修正させてください。

ガイドライン409でございますが、検査項目として提案されるものは以下のとおりであるという中にありました。必須項目ではないということです。よろしくお願いします。

○小野座長

恐らく測っている試験はあまりない気が僕はするのですけれども、一応挙げられているということですよ。

美谷島先生、お願いします。

○美谷島座長代理

ほとんど測ったことはないのですけれども、多分細胞増殖マーカーというか、先程、小澤先生は癌に関係するかもとおっしゃって、確かにALT、ASTは逸脱酵素で肝障害マーカーなので、問いかけと答えが全然違ってしまっているのかもしれないですね。もしこの酵素を測るのであれば、細胞増殖を見るようなマーカーになっているかと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

○小澤専門委員

美谷島先生、ありがとうございました。

私も多分そうではないかなと思ったものですから、質問させていただきました。ありがとうございます。では、よろしくお願いします。

○小野座長

もしALT、ASTに対応するというか、同じ意味づけでないマーカーであったら、この回答は適切でないということになるかと思うのですけれども、事務局で確認して、生殖発生のところはコメントをいただくことになりますので。

浅野先生、お願いします。

○浅野委員

ありがとうございます。

先ほど美谷島先生からおっしゃっていただいたように、私自身もあまり見ていない酵素だったのですけれども、調べてみますと、肝細胞癌や胃癌といったときに活性が上がってくるマーカーとして知られているような酵素ですので、ALT、ASTと直接関わってくる、逸脱酵素との関連で考察するものではなくて、その後に発がんの徴候がみられていないというところにつながってくると思うのです。だから、それにプラスして肝障害が起こって、その後発がんするというようなものと結びつけていくのかなと思ったのですけれども、ALT、ASTと直接結びつけるのはあまり適切ではないという感じではあると思います。

ですから、あくまで細胞増殖のマーカーですので、発がんの徴候がみられていないところの考察と結びつけが適切かなと感じます。

どうもありがとうございます。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、こちらも事務局から申請者というカリスマ管理機関にオルニチンデカルボキシラーゼはALT、ASTに対応するものでないので、改めて考察を求めていただけますか。

承知しました。

○小野座長

よろしく願いいたします。

なんでしたら、今、浅野先生が言っていただいたようなことも併せてお伝えいただいても結構だと思います。

小澤先生もありがとうございました。

ほかに何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、ないようでしたら、以上をもちまして第12回農薬第一専門調査会を閉会いたします。どうもありがとうございました。

以上