

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第25回会合議事録

1. 日時 令和6年3月8日（金） 14:00～14:50

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 農薬（フェンメディファム）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）

平林座長、義澤座長代理、小澤専門委員、久野専門委員、小嶋専門委員、
安彦専門委員、山手専門委員、渡邊（栄）専門委員、渡辺（雅）専門委員

（専門参考人）

杉山専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、紀平評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、
柴田室長補佐、糸井専門官、落合専門官、鈴木専門官、駒林係長、原田係長、
山守係長、藤原専門職、石井技術参与、沖山技術参与

5. 配布資料

資料1 フェンメディファム農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第25回農薬第三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、Web会議システムを

併用として、登庁又はWebにて御参加いただく形で行います。

本日は、農薬第三専門調査会の専門委員9名、専門参考人1名に御出席いただいております。

食品安全委員会から1名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は農薬（フェンメディファム）の食品健康影響評価についてでございます。

開催通知等で御連絡いたしましたとおり、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いたします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

〇 〇〇

ただいま〇〇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いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、座席表、農薬第三専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として、フェンメディファム農薬評価書案。

資料2として、論点整理ペーパー。

以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

それでは、本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項についてはWeb会議形式の際と同様になりますので、よろしくお願いたします。

〇 〇〇

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。

〇 〇〇

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します。

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。

〇 〇〇

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、農薬（フェンメディファム）の食品健康影響評価についてを始めたいと思

ます。

経緯も含めて、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○ ○○

それでは、資料1、フェンメディファム評価書案（第2版）を御用意ください。

フェンメディファムは除草剤で、てんさい、とうき等に使用します。

今回、再評価の対象とされています。

表紙の【事務局より】にも記載しておりますとおり、前回の審議からの継続となっております。前回、多くの部分を御審議いただきまして、原体の経皮投与、吸入ばく露等試験、あとは代謝物及び原体混在物の試験、また、それ以降の部分が未審議ですので、今回御審議をお願いいたします。

また、前回の審議において、90日間亜急性毒性試験（ラット）④の扱いに係る議論の中で、本剤はカーバメート系の農薬であり、ChE活性を測定していることから参考資料として残すべきとの御意見があったことを踏まえ、脳又は赤血球ChE活性測定が実施された試験について、ChE活性測定が測定されたということと、その結果について追記する案としております。御検討をお願いいたします。

まず、審議の経緯ですけれども、4ページをお願いいたします。

第2版関係は4行目からでございます。2023年3月に再評価に係る食品健康影響評価について要請がございまして、2月1日に第24回第三専門調査会で1回目の審議をいただき、本日2回目の御審議をいただくものでございます。

評価対象農薬の概要は9ページからございます。

構造式等は記載のとおりでして、開発の経緯は次の10ページの2行目です。フェンメディファムはカーバメート系の除草剤であり、植物体内に吸収され、蒸散流によって移行し、同化作用及びヒル反応を阻害することで枯死させると考えられています。現在までに日本、ヨーロッパ各国、米国等で登録されております。

では、前回御審議いただいた部分でまだ文言が確定していない部分がございますので、そちらの御検討をお願いいたします。

まず、29ページです。

動物体内動態試験のラット③の記載なのですけれども、29ページの27行目から30行目を御覧ください。高用量投与群と低用量投与群のAUCの値について、高用量投与群のAUCの値が投与量比より低値になっていることについて、それを踏まえた考察の記載が色々御意見をいただいているところでございます。

前回の審議後の事務局の修正案としましては「低用量投与群に比べて高用量投与群ではより高い割合でフェンメディファムが糞中に排泄されたものと考えられた」としていただいておりますけれども、いただいたコメントは次の30ページの上のボックス内を御覧ください。

まず、○○から、「低用量投与群に比べて高用量投与群では吸収率が低いと考えられた」ではいかがでしょうかといただきました。

また、そのコメントを踏まえまして、〇〇より、もう少し高用量投与群で糞中に排泄されたフェンメディファムの割合が高い旨を加えてはどうかということで、少し御議論いただければと思いますといただいております。

御意見を踏まえまして、29ページの29行目の破線部に吸収率が低いということを追記する案としております。このような文でいかがかということをお検討いただければと思います。

続きまして、こちらも前回審議済みの部分なのですが、毒性試験でChE活性測定について追記した部分について御説明いたします。

まず、35ページの23行目をお願いいたします。(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)③です。35ページの26行目から27行目に「本試験において赤血球ChE活性が測定された」と追記しております。

その次、36ページの5行目から6行目にかけて「赤血球ChE活性の測定において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかった」と追記しております。

この点について、15行目の下に【事務局より】ボックスがございますけれども、このような追記をしたことにつきまして、先生方から同意しますということをお願いしております。

また、ほかの部分でも同様の追記をしております。37ページの8行目、(4) 90日間亜急性毒性試験(ラット)④、参考資料ですが、11行目に赤血球及び脳ChE活性が測定されたということ、また、16行目、17行目に「赤血球及び脳ChE活性の測定において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかった」と追記しております。

続いて、40ページの6行目をお願いいたします。

(7) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)です。こちらも8行目、9行目に「赤血球ChE活性が測定された」と追記しております。また、11行目、12行目に「赤血球ChE活性の測定において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかった」と追記しております。

続いて41ページの4行目、(8) 18週間亜急性毒性試験(イヌ)、これは参考資料です。こちらも「本試験において赤血球ChE活性が測定された」と追記しております。9行目、10行目なのですが、「赤血球ChE活性の測定において、投与3及び13週時にのみ低値がみられたが、経時的な関連性はなく、毒性影響とは考えられなかった」と追記する案としております。

このような3週、13週に低値が認められたけれども毒性影響とは考えられなかったとすることにつきまして、この13行目下のボックスがございますとおり、先生方にお伺いをしてはいたしましたが、先生方はいずれも事務局案に同意しますということをお願いしております。

次に、42ページ20行目をお願いいたします。(2) 1年間慢性毒性試験(ラット)②です。こちらも「本試験において赤血球ChE活性が測定された」と追記してはいて、次の

ページ3～4行目に「赤血球ChE活性の測定において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかった」としております。

次は44ページの7行目から(4)2年間発がん性試験(ラット)の②です。11行目に本試験において赤血球ChE活性が測定されたことを追記してありまして、17行目、18行目にいずれの投与群においても毒性影響は認められなかったとしております。

次に48ページの2行目、(2)2年間慢性毒性試験(イヌ)です。こちらは「本試験において赤血球及び脳ChE活性が測定された」と追記してありまして、9行目から13行目ですが、「赤血球ChE活性の測定において、1,000 ppm投与群の雌で投与26及び78週時に対照群と比較して約19%の低値が認められたが、投与開始前も約18%低値であったこと、ほかの測定時点における変化は対照群と比較して10%未満であったこと及びいずれの投与群においても統計学的有意差はなかったことから、毒性影響とは考えられなかった」と追記する案としております。

このようなことでよいかということについて、17行目下の【事務局より】ボックスで事前にお伺いをしてございました。先生方から事務局案に同意しますといただいております。

また、〇〇より、イヌの試験ですので個別評価が重要で、対照群との比較より投与前の値との比較を重視すべきと思いますということで、事務局案に御同意という御意見をいただいております。

前回審議済みの部分については以上になります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、まず29ページにお戻りいただきまして、この文言の確定していなかったところですね。

〇〇、これでいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

とてもよく直していただいて、これで私はよろしいかと思っております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇からのコメントも吸収率が低いということが書かれておりましたし、これで確定ということでよろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

そうしますと、その次がChE活性を測定したということと、その結果を追記したということでございます。35ページの90日間亜急性毒性試験(ラット)の試験、40ページの90日間のイヌの試験、41ページの18週間亜急性毒性(イヌ)の試験と追記されていて、この41ページにつきましては、一過性に低値がみられましたけれども、経時的な関連性はなく毒

性影響とは考えられなかったというところで、先生方からは皆さん御同意をいただいておりますが、よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

それから、42ページの1年間慢性毒性試験（ラット）、44ページの2年間発がん性試験（ラット）、48ページの2年間慢性毒性試験（イヌ）の試験で、ここにつきましては、個体ごとでも比較をしたというような文言を追記されていまして、先生方から御同意いただいておりますが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

特段のコメントではなくて、イヌの試験なので、個別で0週と比較すれば全く問題はないという意見です。

以上です。

〇 〇〇

この文言でよろしゅうございますね。

〇 〇〇

そうです。もちろんこれで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、先生方からは御同意をいただいておりますので、そうすると、御説明いただいたところはそこまでですかね。

では、続いて御説明をお願いします。

〇 〇〇

では、未審議の部分に移ります。

56ページの4行目をお願いいたします。経皮投与、吸入ばく露等試験です。

まず（1）急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）です。試験の概要は次のページの表69にございます。こちらについては、前版で記載されていた試験のうち、今回提出されなかった腹腔内投与の3試験、皮下投与2試験及び経皮投与2試験を削除する案としておりまして、そのような扱いでよいか伺っておりました。こちらは先生方から事務局案に同意しますといただいております。

また、58ページの下の方のボックス、【事務局より】の①と②とございますが、一部OECDテストガイドラインとの相違点があったものがございまして、飼育室の温度が少し低かったですとか、用いた動物の週齢が少し高かったといった相違点がございましたけれども、先生方からはいずれも評価可能と考えますといただいております。

続いて、59ページ1行目からは眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験です。

こちら、事務局から伺っているのは、9行目下のボックスにございますが、OECDガイドラインとの相違点があったことについてです。眼刺激性試験について、段階的投与ではなく3匹同時に投与したですとか、鎮痛処置が行われていないということ。皮膚刺激性試

験についても、段階的投与ではなく3匹同時に投与したということ。皮膚感作性試験については、温度がガイドラインの規定の範囲外であったことや、一次感作において用いた溶媒についてですとか、二次感作に用いたパッチの大きさ、初回惹起の対照群に溶媒のみを処置している、2回目の惹起は初回惹起の2週間後に行われているといったものですか、あと、動物の投与時齢が不明、温度等の違いがあったというようなことがございましたけれども、いずれも先生方からは評価可能と考えますといただいております。

また、眼刺激性試験について、前版では投与1時間後洗眼した試験について記載されていたのですが、今回は提出されておらず、削除する案としました。この扱いについても事務局案に御同意をいただいております。

続きまして、未審議の部分としましては62ページをお願いいたします。

代謝物及び原体混在物の試験です。

まず1. 急性毒性試験、経口投与試験で代謝物M1の試験です。結果の概要は表71のとおりです。こちらで事務局から伺っていたのは、OECDガイドラインとの相違点についてです。用いた動物数が多いことですか、あとは化合物情報の記載なしということでしたけれども、先生方からは評価可能と考えますといただいております。

続いて、62ページの11行目から代謝物M1の遺伝毒性試験です。概要は次のページの表72にございます。こちらでもOECDガイドラインとの相違点がございまして、本試験の扱いについて御検討をお願いしておりました。

〇〇からは、事務局の取扱いに同意しますといただいております。

〇〇からは、原案のままでも結構ですが、化合物情報がないことを註で明記してもよいかと考えますといただいております。

その下、【事務局より】に報告書に被験物質についてどのような情報があったかというのを調べて記載してありまして、依頼者から提供された固体のサンプルを用いた程度の情報しかなかったのですけれども、註を書くのかどうかということと、仮に書くとしてどういった内容を記載したほうがいいのかというのを御議論いただきたく思っております。

続いて63ページ5行目、その他の試験、QSARによる毒性評価です。こちらは当日で恐縮なのですが、評価書への記載の方法、記載内容について本日御検討いただきたく思っております。

まず、当初の事務局案ですが、こちらに記載のとおりですが、概要は表73にございまして、提出された報告書に記載された内容をそのまま転記したというものになっております。

こちらについて、〇〇からコメントをいただいております。64ページの4行目の下のボックスです。QSARシステムで“Plausible”や“Equivocal”となる場合、安全側に立てば当該毒性について陽性とする方針もあり得るかと思えます。QSARデータについては現在のところ参考という理解でよろしいでしょうかといただいております。

もともと事務局としても参考というところで記載をしていたところなのですが、

今回、変異原性のほか、肝毒性や皮膚感作性についてもQSARによる解析が行われておりますが、正確に毒性を判断できるのかという精度の面もあるかと思えますし、今回は原体混在物等の毒性の確認のために行われているものでして、報告書に書かれた結論としても、親化合物以上の毒性学的懸念を示す可能性は低いと考えられたという簡単な結論のみとなっている状況でございます。

ということで、一案としましては、この表73のような細かな記載をするのではなくて、報告書に記載されているように親化合物の毒性を超えるような懸念を示す可能性は低いと考えられたというような簡単な文章を記載するにとどめるというのではいかがかなと考えておきまして、どのように評価書に記載するのがよいのかというのを御検討いただきたく思っております。

食品健康影響評価の前までは以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。

では、未審議部分について、まず56ページにお戻りいただきまして、経皮投与、吸入ばく露等試験というところでございます。表が次の57ページにありまして、試験結果が提出されなかったものについては削除という扱いにしていますが、それについては先生方からは御同意を頂戴したところです。また、試験方法についてもガイドラインからの逸脱等がございますが、これにつきましても評価可能という御意見を頂戴したところです。

先生方、何か追加はございますか。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

続きまして、59ページの眼と皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験ということでございます。これにつきましても事務局案に先生方から御同意を頂戴しているところでございますが、何か追加はございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

そうすると、12. その他の試験の公表文献については審議済みでございます、次が62ページ、代謝物及び原体混在物の部分に行きます。

急性毒性試験につきましては表71にまとめられておりまして、OECDのガイドラインとの相違点等はございますが、本試験の取扱いについては評価可能ということを先生方に御同意を頂戴しているところでございます。よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

それから、遺伝毒性試験でございますが、これについては○○も○○も御同意いただいているところですが、○○、化合物情報のないことを註で明記というようなことを御提案いただいているかと思えますが、少し御説明いただけますか。

○ ○○

こちらは事務局様より化合物情報の記載なしということが書いてございましたので、そのようなコメントをいたしましたけれども、回答として今回掲げているような内容という

のは、恐らくこれまでの報告書でもあまりこういう書きぶりはされていないのかと思いますので、現状のままでよいのではとは考えております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしゅうございますか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、追記なしということをお願いします。

それから、3ポツのその他の試験、今回追記のところですね。構造活性相関（QSAR）による毒性評価の書きぶりについて、これは今回追記されましたので、先生方からの御意見としては○○らの御意見を頂戴しているところですが、それも踏まえてどのような記載ぶりにしたらよいかということでございます。

一案として今挙げていただいているのは、解析結果を細かく表に上げたというような状況でございますが、あくまでもこれは参考データということですので、こういったものをなくして文言だけにするというような御提案を頂戴したところですが、先生方、いかがいたしましょうか。

まずは、御意見をいただいた○○から御説明いただけますか。

○ ○○

○○です。

生殖発生のところでもないのに意見をさせていただきましたけれども、今回新しく追記された部分ということで、今後のことも考えて御意見をいただいたほうがいいのかなと思った次第です。

QSARに関しましては、今後、*in silico*の評価というのは、こういった微量の不純物ですとか混在物というものについては特に大事になってくるかと思われまので、活用していくということは重要かと思うのですけれども、特に毒性の中でも変異原性とそれ以外で研究の進展に差があるといいますか、変異原性に関しては随分検討がされていると理解していますけれども、例えば肝毒性やそれ以外の様々な毒性に関して、変異原性と併記するような形で細かい内容を出すことは現時点で少しどうなのかなと感じたところです。

ですので、御提案いただいたように、このように変異原性と併記した形で細かな結果を表記するのではなくて、現時点では参考ということで簡単な結果の記載にとどめるというのは私是一案かなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

事務局は今回文言だけでという記載で、結論から申し上げますと、私もよいのではと思っております。

細かい点を申し上げますと、先ほど〇〇からも御説明がありましたけれども、確かに変異原性については実際にICH-M7の医薬品の不純物における変異原性評価でも社会実装されているところからも、ほかの毒性よりも精度が高いということは事実かと思いません。

さらに、このデータ、今回の表73だけの話を申し上げますと、実際に原体につきましては実試験もあるというようなこともありますし、代謝物M1もAmes試験の実試験で陰性がある。あと、混在物につきましては、先ほど事務局からも御説明がありましたけれども、混在物としてのAmes試験の陰性という結果もありますし、アラートの細かいことに関しては報告書に書きづらいというところもベンダー様と契約もある中、我々が知る限りのこのデータから見ても懸念は低いということで、今回、特にこのフェンメディファムのここに書かれているもの自体の遺伝毒性についてはない、若しくは懸念が低いということでまとめることはできるのですけれども、今後のことを考えて、参考という簡単な文章での記載にとどめるという形で私はよろしいかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、何か御追加はございますか。

〇 〇〇

特に追加はございません。

基本的に原体が色々試験をやってしっかり陰性であるということ、そこに代謝活性化もちゃんと含まれているわけで、かつ代謝物M1については実際の試験で陰性となっているので、今後の扱いということで確かに参考という処理をしておくのがよいのかなというのは同じように思った次第です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

毒性の先生方はいかがでしょうか。

〇 〇〇

先生方の意見に賛成です。参考に記載しておくこと、これが一番いいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生方もよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

〇〇、何かありますか。

〇 〇〇

いえ、特にありません。

〇 〇〇

何だかきょろきょろされていたから。分かりました。

ありがとうございます。

そうしましたら、事務局の御提案どおり、表は載せずに文言だけというようなことで、参考として載せていただくという方針でお願いしたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

そうしましたら、次は食品健康影響評価についてお願いします。

〇 〇〇

では、65ページをお願いいたします。

食品健康影響評価です。

まず、5行目の下の【事務局より】ボックスで2点お伺いしております。

①としまして、過去のテストガイドラインに基づき実施された試験があったことに関しては、御審議の結果を踏まえて記載をいたします。

続いて②ですけれども、評価に用いた試験成績に関して、本剤に係る神経毒性試験、発達神経毒性試験は実施されておらず、ドシエにおいて下に記載のとおり考察されています。農水省の通知においては、神経毒性を示唆する所見がない等の条件を満たす場合は試験の提出を要しないとされておりまして、通知の内容に沿ってドシエにおいて考察がなされておりまして、この試験が実施されていないことの妥当性について御検討くださいとしておりました。

いただいたコメントは66ページのボックスの真ん中より少し下のところでございます。

まず〇〇より、神経毒性の存在を疑う所見が明らかではありませんので、各神経毒性試験の提出は必要ないように思われます。

〇〇より、妥当だと思います。

〇〇より、妥当と判断します。

〇〇より、試験を実施しなかった理由については受け入れてもよいかと思います。専門調査会で審議願います。

〇〇より、この剤は神経毒性を有していないと思えますので、神経毒性試験（急性、亜急性、遅発性）を実施しない理由は納得しました。

〇〇からは、2世代繁殖試験（ラット）②では児動物の機能検査は行われていないようです。ドシエでは分娩から離乳までの行動異常を記録したとありますが、行動に関する記

載は報告書にも特に見当たりません。神経毒性を示唆する所見がないとする基準は何かあるのでしょうかといただいております。

その基準につきまして、御参考に農林水産省の通知では具体的にどのように記載されているかというのをその次の【事務局より】にお示ししております。

それを踏まえまして、その下の【〇〇より】にございますが、コメントをいただいております。発達神経毒性については、繁殖試験での所見が判断の上で重要と思いますが、報告書の“clinical observations”の記載はいずれも簡単なもので、ガイドラインにて推奨される機能検査への言及もありませんでした。所見がなかったのか、観察を行わなかったのかの確認ができず、発達神経毒性試験が不要である根拠とすることに違和感を覚えた次第です。当日議論できますと幸いですといただいております。御検討をお願いいたします。

続いて、67ページの2行目から各試験の概要を記載しております。

まず、植物代謝試験の結果が2行目から次の68ページの1行目にかけてございます。

その次に、作物残留試験の結果が2行目から5行目にございます。

続いて、家畜代謝試験の結果を6行目から10行目に記載しております。

11行目から18行目に動物体内動態試験の結果を記載しております。

19行目から各種毒性試験結果についてですけれども、フェンメディファム投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（溶血性貧血、MetHb血症等）、肝臓（色素沈着等）、腎臓（色素沈着等）及び脾臓（色素沈着、髄外造血等）に認められた。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なかった。ヒトにおける知見について、フェンメディファムの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す所見はなかったとしております。

続いて、25行目からばく露評価対象物質についてです。植物代謝試験において、代謝物M3が10%TRRを超えて認められたが、M3はラットにおいても認められる代謝物であることから、農産物中のばく露評価対象物質をフェンメディファム（親化合物のみ）と設定したとしておりまして、前版のままの記載案としております。

続いて29行目から、8週間亜急性毒性試験（マウス）及び90日間亜急性毒性試験（イヌ）において無毒性量が設定できなかったが、より低用量かつ長期で実施された78週間発がん性試験（マウス）、2年間発がん性試験（マウス）及び2年間慢性毒性試験（イヌ）において、それぞれ無毒性量が得られている。

33行目からADIですけれども、各試験で得られた毒性量のうち最小値は、ラットを用いた長期投与試験の総合評価の結果である2年間慢性毒性/発がん性併合試験の4.60 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0.046 mg/kg体重/日をADIと設定した。

また、その次、38行目からですが、フェンメディファムの反復投与により溶血性貧血が認められたが、単回経口投与等により貧血等の毒性影響が生じる可能性は考えにくく、ARfDは設定する必要がないと判断したとしております。

ARfDの設定につきまして、前版審議でどのような議論が行われたのかというのをその下の【事務局より】にお示ししております。前版の審議では、ARfDの設定に当たり、溶血性貧血が単回投与で生じる可能性について議論され、反復投与で認められたメトヘモグロビン、赤血球、ヘマトクリットの変化量を踏まえると、単回投与で生じる可能性は低いと考えられたことから、ARfDは設定不要と判断されましたということで、ARfDについては今回も前版と同様として設定する必要がないと判断したという案としておりまして、これについて先生方からは御同意をいただいております。

御説明は以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、まず65ページにお戻りいただきます。

【事務局より】のボックスで、過去のテストガイドラインに基づき実施された試験があったことに関しては記載する案にしたということ。それから、評価に用いた試験成績に関して、主に神経毒性の試験が実施されていないことについての記載ぶりですけれども、これについても先生方からは基本的には御同意を頂戴しているところかとは思いますが、まず○○、コメントがありましたね。お願いします。

○ ○○

神経毒性試験が行われていないことの説明に関して、私がコメントさせていただいたのは、発達神経毒性試験もされていないと。発達神経毒性試験に関しては、生殖発生毒性試験、繁殖試験で影響がみられていないので行わなかったという御説明かと思うのですけれども、私が報告書を見た限りですと、繁殖試験の中でそれほど詳細な児動物の行動試験のようなこと、行動を見たような記録というのがどうも見当たらないということで、これは見たけれども所見がなかったということなのか、それともそれほど見ていないということなのか判断できないなと思った次第です。

現在のTG416の中でも、機能試験を行うことで発達神経毒性試験に代えることができるということを記載はしていますけれども、その中では機能試験の内容も幾つか例示はされていますので、そういったガイダンスに例示されているような試験についての記載があれば、そこでは所見がなかったので発達神経毒性は行わなかったということで納得ができるのですけれども、そういったことではなかったのでコメントさせていただいた次第です。

とは言いましても、ラット2世代繁殖試験というのも少し古いものだったかと思えますし、現在のガイダンスに照らして記載されているものがないということをもって、それを発達神経毒性をやらない根拠にするのはどうなのだというのは少し無理筋の要求かなというところは私も考えておりまして、今後、再評価ということがなされていく中で、そういったことについても注意をして結果を上げていくということを心がけてもらえればなと考えてコメントした次第です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今日は○○がいらっしゃらないし、○○もいらっしゃらないので、毒性の先生方でコメントを頂戴できればと思うのですけれども。

やっぱり○○かな。

○ ○○

○○です。

○○が問題提起してくださったのはよく分かります。試験自体がやはり古いので、どうしても現状のガイドラインと比べたらきちんと記載されていないところもあると思うのですけれども、今あるデータでどう考えるかが一番重要だと思いますので、今のところ可能性は低いと思ったかどうかだと思います。本来は要求すべきだと思うのですけれども、そこまでは多分できないと私は思いました。○○のコメントはごもっともな話だと思います。今後、色々な剤で同じような状況が出てくると思っています。

これぐらいしか私は言えませんが、以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も審議願いますというコメントをいただいていたので、いかがでしょうか。

○ ○○

これに関しては、神経学的な行動というのをどのように捉えるかということも含めて、試験のやり方によっては難しい面もあるのかなと思います。実際にこれはChEを若干下げるといところ、毒性の範囲ではないのですけれども、もし脳のほうにもChEを下げるようなことが毒性レベルであれば、行動異常が出る。そこら辺を解釈すれば、書かれているような発達神経とか、こういう毒性試験はやるべきだという意見が出てもおかしくないと思います。

ただ、今回手元にある資料を見る限りにおいては、いわゆる神経系の動物の行動異常というのは読み取れないというか、ないのかなと思います。なかなか表現は難しいのですけれども、私がこの剤を判断する上では、今回はこの試験を行わなかったということは許容できるかなと思います。

あまりお答えになっていないかもしれませんが、以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、追加はありますか。

○ ○○

○○です。

発達に関してはあまり詳しくないので、あまりコメントできないので、申し訳ありません。

○ ○○

いえ、神経毒性一般に関してこれでいいですよと先生は御同意いただいているところですが、特に追加はないですね。

○ ○○

はい。特にありません。

○ ○○

○○もよろしゅうございますか。

○ ○○

私も成熟動物については神経についての所見は全く出ていないということは言えるのですが、発達段階の動物についてはと言いますと、やはりはっきりしたデータがないということなのでしょうが、繁殖毒性試験で一切出ていないということで、今回は大丈夫だろうというか、これで追加というのもなかなか難しいので、これで問題ないということではよろしいかと思えます。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

先生方、ありがとうございます。

今あるデータでどこまで行けるかということが大事という○○の御指摘は確かにごもつとも存じます。確かに今ある情報から判断する限り、先生方からいただいたように今回の結論で妥当ということになるかと存じますので、再評価ということで、今後、例えば前回の審議でヒトの疫学に関する御審議等がありましたけれども、そういった新しいデータが出てくる中でまた評価がより精緻になっていく面はあるかと思えますので、今回の再評価に関してはこの結論に私も同意いたします。ありがとうございました。

○ ○○

ありがとうございました。

○○、こんなまとめでよろしゅうございますか。

○ ○○

御議論ありがとうございます。

先生方にしっかりと考察していただいて、先生方のおっしゃるとおりだと思います。この導き方で考察していただければ、現段階では最大限だと思いますので、どうもありがとうございます。本来でしたら、皆さんがおっしゃるとおり、やはりきちんと証拠は欲しいところだと思います。ただ、この剤に関しましては、周りの状況証拠、全て発達神経毒性に関する懸念というのがかなり低そうだという専門家のジャッジが出たということで、議論していただいたことが大事だと思います。どうもありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしましたら、そこまで終わったので、次が68ページです。これは代謝物等のお話ですが、このところは○○ですかね。この書きぶりでよいですか。

○ ○○

○○です。

この書きぶりでよろしいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、対象物については特に記載の変更はないようですが、○○、大丈夫でしょうか。

○ ○○

はい。この書きぶりで結構だと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、次が69ページのARfDを設定する必要がないと判断したというところまでございまして、これは先生方の御同意を頂戴しているところかと思いますが、何か言い忘れたこと、思いついたことはございませんか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、ここまで終わりましたので、事務局、続きをお願いします。

○ ○○

食品健康影響評価も全て先ほど御説明させていただきましたので、ADIとARfDの御確認をお願いいたします。

○ ○○

そうしますと、本日の審議を踏まえ、フェンメディファムの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である4.60 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.046 mg/kg体重/日、また、フェンメディファムの急性参照用量（ARfD）につきましても以前の結論と同じでありまして、フェンメディファムの反復投与により溶血性貧血が認められましたが、単回経口投与により貧血等の毒性影響が生ずる可能性は考えにくく、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないとしたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

（「はい」と声あり）

ありがとうございました。

そうしましたら、今後の進め方について事務局より説明をお願いします。

○ ○○

御審議ありがとうございました。

本日の審議結果を踏まえて評価書を修正しまして、先ほどのQSARのところの記載ぶりなどがございますので、先生方にはその辺りの修正箇所はメールで御確認をお願いいたします。その後、評価書案を食品安全委員会に報告する予定でございます。

○ ○○

よろしく願いいたします。

そうしますと、その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、次回は4月24日水曜日、午後の開催を予定しております。

○ ○○

以上でよろしかったでしょうか。

そうしますと、ほかに事務局から何かございますか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

ないようでしたら、本日の会議はこれにて終了とさせていただきます。

先生方、どうもありがとうございました。今年度は最後で、来年度またよろしく願いいたします。

以上