

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第193回議事録

1. 日時 令和5年11月15日（水）10:00～11:42

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）動物用医薬品及び飼料添加物（サルファ剤）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）

赤沼専門委員、新井専門委員、井上専門委員、今井専門委員、植田専門委員、川本専門委員、佐々木専門委員、高橋専門委員、平田専門委員、森田専門委員、山中専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

小林専門参考人、杉山専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、浅野委員

（事務局）

及川事務局次長、前間評価第二課長、寺谷調整官、守岡評価専門官、木庭評価専門職、中評価専門職、糸井係長、橋爪技術参与、山口技術参与

5. 配布資料

- 資料1 「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）」に係る確認書について
- 資料2 意見聴取要請（令和5年11月15日現在）
- 資料3 （案）動物用医薬品・飼料添加物評価書「サルファ剤」
- 参考資料1 「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和2年5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会決定）

参考資料2 推定摂取量（厚生労働省提出：サルファ剤）

参考資料3 食品健康影響評価において(Q)SARを活用して変異原性を評価する場合の手引き

参考資料4 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について（オルメトプリム）

6. 議事内容

○森田座長 お待たせいたしました。定刻となりましたので、ただいまより第193回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は山田専門委員が御欠席で12名の専門委員が御出席です。

専門参考人として小林専門参考人、杉山専門参考人に御出席いただいています。

去る10月1日付をもちまして、各専門調査会の専門委員の選任が行われ、本日は選任後の最初の会合となります。

まず初めに、食品安全委員会の山本委員長から御挨拶をいただきたいと思います。よろしくお願いたします。

○山本委員長 皆様、おはようございます。食品安全委員会委員長の山本でございます。

このたびは、専門委員への就任を御快諾いただきありがとうございます。食品安全委員会の委員長としてお礼を申し上げます。

既に岸田内閣総理大臣から令和5年10月1日付で食品安全委員会専門委員としての任命書がお手元に届いているかと思えます。専門委員の先生方が所属される専門調査会あるいはワーキンググループについては、委員長が指名することになっており、先生方を肥料・飼料等専門調査会に所属する専門委員として指名させていただきました。

肥料・飼料等専門調査会は、獣医学、薬学、毒性学、体内動態等の分野が御専門の計13名の専門委員で構成されており、肥料・飼料や動物用医薬品のうち抗菌性物質、飼料添加物と共通の物質等に関する食品健康影響評価を担当いただいております。

これまでに本専門調査会では多くの飼料添加物等の食品健康影響評価を行っていただいております。近年は暫定基準が設定された動物用医薬品等に係る評価を行っていただいているところ です。

さて、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、科学的な知見に基づき、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。専門委員の先生方におかれましては、この大原則を御理解の上、それぞれ専門分野の科学的知見に基づき、会議の席で御意見を交わしていただきますようお願いいたします。

通常、私どもが考える科学は、精密なデータをもとに正確な回答、真理を求めていくものです。一方、御承知のようにリスク評価は多数の領域の学問が力を合わせて判断していく科学、レギュラトリーサイエンスの一部であると考えられています。リスク評価において、あるときは限られたデータしかない場合でも、その限られたデータに基づいて何が言えるのかを突き詰め、その範囲内で何らかの回答を出すことが求められることもあることを御理解いただきたい

と思います。

なお、本専門調査会をはじめ、食品安全委員会の審議につきましては原則公開となっております。先生方のこれまでの研究から得た貴重な経験を生かした御発言によって、また、総合的な判断に至るまでの議論を聞くことにより、傍聴者の方々にはリスク評価のプロセスや意義を御理解いただけ、情報の共有にも資するものと考えております。

食品のリスク評価は、国の内外を問わず強い関心が寄せられています。専門委員としての任務は、食品の安全を支える重要かつ意義深いものです。専門委員の先生方におかれましては、国民の期待に応えるべく適切な食品健康影響評価を科学的にかつ迅速に遂行すべく御尽力いただきますよう重ねてお願い申し上げます、私からの挨拶といたします。どうぞよろしく願いいたします。

○森田座長 ありがとうございます。

続いて、議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○前間評価第二課長 承知しました。

まず、議事の確認の前に、10月1日付で行われました専門委員の改選について御紹介いたします。お手元の委員名簿を御覧ください。委員名簿にございますとおり、肥料・飼料等専門調査会は13名の専門委員から構成されております。今回、本年10月1日付で新たに4名の専門委員に御就任いただいております。私から名簿の順番でお名前を御紹介させていただきますので、恐れ入りますが、新たに就任された専門委員の先生におかれましては、簡単に一言御挨拶いただければと思います。

それでは、名簿の順に申し上げます。

赤沼専門委員でございます。

○赤沼専門委員 赤沼です。遺伝毒が専門です。よろしくお願いします。

○前間評価第二課長 新井専門委員でございます。

○新井専門委員 農研機構動物衛生研究部門の新井です。専門は家畜生理学です。今回の選任で7年目です。よろしくお願いします。

○前間評価第二課長 井上専門委員でございます。

○井上専門委員 国立衛研の井上です。どうぞよろしくお願いいたします。専門は、一応この委員会では代謝というふうに仰せつかっているのですが、本当は毒性病理を専門としております。よろしくお願いいたします。

○前間評価第二課長 今井専門委員でございます。今井専門委員は10月1日付で着任された専門委員でいらっしゃいます。

○今井専門委員 公益財団法人実験動物中央研究所の今井でございます。どうぞよろしくお願いいたします。専門は毒性病理学あるいは発がん性等、実験動物を使った毒性試験全般を担当させていただきます。どうぞよろしくお願いいたします。

○前間評価第二課長 植田専門委員でございます。

○植田専門委員 ヤマザキ動物看護大学の植田でございます。よろしくお願いいたします。専門は公衆衛生ということで参加させていただいております。よろしくお願いいたします。

○前間評価第二課長 名簿の次は川本専門委員でございますが、入室が遅れているようですので、後ほど御挨拶いただければと思います。

続きまして、佐々木専門委員でございます。

○佐々木専門委員 東京農工大学農学部獣医薬理学研究室の佐々木です。どうぞよろしくお願いいいたします。専門ですが、研究としては薬理、それから薬物動態を主に研究しております。どうぞよろしくお願ひ申し上げます。

○前間評価第二課長 高橋専門委員でございます。

○高橋専門委員 一般財団法人残留農薬研究所毒性部の高橋でございます。よろしくお願ひします。専門は生殖発生毒性となっております。どうぞよろしくお願ひします。

○前間評価第二課長 平田専門委員でございます。平田専門委員は10月1日付で着任された専門委員でいらっしゃいます。

○平田専門委員 岐阜大学の平田と申します。専門は病理学です。よろしくお願ひいたします。

○前間評価第二課長 森田専門委員でございます。

○森田座長 独立行政法人製品評価技術基盤機構の森田です。専門は遺伝毒性です。よろしくお願ひいたします。

○前間評価第二課長 次の名簿ですと山田専門委員ですが、本日は御欠席です。山田専門委員は10月1日付で着任された専門委員でいらっしゃいます。

それでは、次の名簿で、山中専門委員でございます。山中専門委員は10月1日付で着任された専門委員でいらっしゃいます。

○山中専門委員 農研機構動物衛生研究所の山中です。専門は飼料の安全性、それと家畜の中毒です。

○前間評価第二課長 吉田専門委員でございます。

○吉田専門委員 東京農工大学の吉田と申します。専門は病理ですが、評価書の中では一般毒性や発がん性を主に見させていただいております。よろしくお願ひします。

○前間評価第二課長 また、先ほど座長から御紹介いただいたように、専門参考人として小林専門参考人と杉山専門参考人に御出席いただいております。

本日、食品安全委員会からは冒頭御挨拶いただきました山本委員長と浅野委員に御出席いただいております。

また、事務局からは、及川事務局次長、寺谷調整官、守岡評価専門官、中評価専門職、木庭評価専門職、糸井係長、橋爪技術参与、山口技術参与が出席しております。

なお、糸井係長は10月1日付で着任いたしましたので、一言御挨拶申し上げます。

○糸井係長 10月1日付で着任いたしました糸井と申します。どうぞよろしくお願ひいたします。

○守岡評価専門官 それでは、議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は「動物用医薬品及び飼料添加物（サルファ剤）の食品健康影響評価について」及び「その他」でございます。

本調査会は、ウェブ会議を併用して公開にて開催いたします。ウェブで出席されている先生

方におかれましては、発言を希望される際には、カメラに向けて手を振っていただくか、赤い挙手カードを御活用ください。

また、座長より全員に対して同意を求める場面もあるかと思いますが、同意する場合は手で大きな丸をつくらせていただくか、青い同意カードをカメラに向けていただければと思います。

皆様のリアクションを見ることができるよう、カメラも常にオンにさせていただきたいと思っています。

次に、資料の確認でございます。本日の資料は、議事次第、委員名簿、議事次第に記載した資料1から3、参考資料1から4及び机上配布資料1から7でございます。

資料に不足等はございませんか。

それでは、議事、資料等の確認は以上でございます。

○森田座長 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」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。

○守岡評価専門官 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日委員会決定の2の(1)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。

○森田座長 提出いただいた確認書について相違はございませんか。

ないようですね。ありがとうございます。

それでは、議事の(1)「動物用医薬品及び飼料添加物(サルファ剤)の食品健康影響評価について」に入らせていただきます。

事務局から説明をお願いいたします。

○木庭評価専門職 御説明いたします。

資料ですが、まず、資料3の評価書案を御覧ください。青字で記載している内容が今回のコメント照会を受けて修正した場所で、赤字の記載がそれ以前に修正をした箇所でございます。

まず5ページをお開きください。こちらは前回審議済みの部分でございますが、森田座長から、CAS番号を追記したほうが良いという御意見をいただきましたので、青字で追記しております。その後、さらに御意見いただきまして、現在「一般名及びCAS番号」という記載をしておりますが、「一般名(CAS番号)」と修正させていただきたいと思っています。

また、構造式につきましても、アミノベンゼンスルホンアミド基が左側になるように向きをそろえることができればそろえたいと思っております。

お進みいただきまして、7ページからの食品健康影響評価でございますが、こちらは毒性試験等の審議が終わった後に御審議いただきたいと思っております。

11ページを御覧ください。表1の海外評価状況でございます。こちら前回審議済みではございますが、赤沼先生から御指摘いただきまして、青字にて少し表現を修正しております。

続きまして、12ページの表2を御覧ください。スルファジアジンにつきましては、遺伝毒性試験の結果を入手することができませんでしたので、(Q)SARによる予測を実施しております。そして、この予測結果について、本日専門参考人で御出席いただいております杉山先生に仮判

定をお願いいたしました。その結果、知識ベース、統計ベースともに陰性（信頼性高）ということで、陰性という仮判定をいただいております。

15ページをお開きください。15ページの11行目から17行目まで(Q)SARに関する結論を記載しております。こちらは16ページの10行目から記載しておりますが、赤沼先生から、「適用範囲内の予測であり、憂慮すべき警告構造は無かった」という記載について、必要ないのではないかという御意見がありましたので、現在この文章は削除する案としております。また、森田座長からも、この記載は必要ないという御意見をいただいております。

続きまして、12ページの表3を御覧ください。遺伝毒性試験については、前回審議いただきましたが、一部赤字で追記修正をしておりますので、こちらの記載についても御審議いただきたいと思っております。

最後に16ページをお開きください。36行目から森田座長からの御意見を記載しておりますが、今回追記したスルファメトキサゾールの復帰突然変異試験について文献を1つ紹介いただきましたので、参照55に加え、56として追記をしております。

そして、この後さらに森田座長から御指摘いただきまして、スルファモイルダプソンのマウスリンフォーマ試験が現在記載されておられません、実施されているはずという御意見をいただきましたので、厚生労働省に確認しましたところ、入手できそうなので追記する予定でございます。この資料の内容につきましては、後日、この試験報告書と評価書案への記載について御確認いただきたいと思っております。

ここまで遺伝毒性の記載について、その他問題ないか御確認いただければと思っております。

一旦座長にお返しいたします。

○森田座長 ありがとうございます。

それでは、評価書案の最初から遺伝毒性まで確認をしていきたいと思っております。

まず、評価書案の5ページです。これは審議済みなのですが、一覧表にCAS番号を加えていただくのと、構造式の書き方をなるべく統一した位置関係にさせていただくことにしたいと思います。

続きまして、12ページ以降の遺伝毒性についてです。事務局から説明がありましたとおり、スルファメトキサゾールのAmes試験の知見が今回新たに加わりました。その参照はNTPのウェブサイトだったのですが、サマリー的な論文がありましたので、それを追記させていただきました。これはまた後で述べますが、その論文の中には、スルファメトキサゾールに関しまして、トランスジェニックを用いた発がん性試験がなされているという情報がありましたので、別途それも加えていただくようお願いいたしました。

遺伝毒性の表につきましては、12ページから14ページにかけて赤字で修正している箇所について、マウスリンフォーマ細胞をマウスリンパ腫細胞に置き換えていただいております。

15ページに行きまして、上のところですが、スルファモイルダプソンという物質につきましては、マウスリンフォーマ試験のデータがあるという情報を見つけたので、確認したところ、ありますということでしたので、これも後ほど追記させていただきます。

それで、最後に15ページの11行目からの記載の確認をしたいと思うのですが、その前に、そ

れに関して重要となります12ページの表2、(Q)SARツールによる予測と判定ということで、この後、杉山専門参考人に解説をいただきたいと思います。それに先立ち、赤字で修正した部分について御了解いただけますでしょうか。表3の12ページから14ページにかけてとなります。

特段御意見ないですね。了解いたしました。

では、杉山先生、よろしく願いいたします。

○杉山専門参考人 杉山でございます。私から(Q)SARツールによる予測と判定の結果につきまして、簡単ではございますが、御説明申し上げます。

まず、お手元の12ページに書いていますとおり、*in silico*での評価はツールとしては知識ベースと統計ベース、2つを使いますということです。

今回の対象剤、スルファジアジンにつきましては、両モデルとも結果は陰性というふうに予測できるというものなのですが、その詳細につきまして、まず知識ベースですが、本被験物質につきましては、この知識ベースにおいて変異原性アラートが認められないというような解析結果であったというところで、●●●で陰性の予測が妥当というふうに判断しています。

一方、統計ベースにつきましては、●●●、最終的にはprobability、平たく言えば陽性と考えられる確率という言い方も簡単に言えばできるのかもしれませんが、probabilityにつきましては●●●という、今回の統計ベースで使ったケースでは、1.8.0.5というモデルではその数値ということにとどまることから、陰性の予測が妥当ではないかというふうに回答申し上げます。

私からは以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの(Q)SARツールによる予測と判定という件に関して、知識ベースと統計ベース2つの予測モデルを用いまして、2つとも陰性ということから仮判定いただき、最終的な判定として陰性となっておりますが、これについて遺伝毒性の専門家をはじめとしてコメント等ございますか。

特段ないようなので、これは陰性評価としたいと思います。ありがとうございます。

それでは、陰性ということで、評価書案の15ページ、11行目から17ページにかけての記載ぶりについて審議したいと思います。山田専門参考人、今はもう山田専門委員ですね。山田専門委員と赤沼専門委員から語句の修正等をいただいております。この修正内容で妥当かと思いますが、コメント等ございますか。

特段ないようですね。この赤字の修正の内容で進めていきたいと思います。ありがとうございます。

では、遺伝毒性の項まで終了したということで、事務局から引き続き説明をお願いいたします。

○木庭評価専門職 続きまして、評価書案の表4、各種毒性試験について御説明いたします。この試験のうち幾つかの試験を机上配布資料2に抜き出しておりますので、机上配布資料2も併せて御覧いただければと思います。

まず、机上配布資料2の1ページ目、スルファジミジン、マウス2年間慢性毒性/発がん性併

合試験でございます。こちらは評価書案では21ページに記載している試験でございます。机上配布資料2の1ページ目にTable 4、2ページ目にTable 5を原著から抜き出しております。

御意見があったのは、雌の甲状腺濾胞細胞過形成のNOAELについてでございます。事務局案では43をLOAELという案を記載しております。この根拠はTable 5の300ppmで有意差がついているためでございます。

そして、井上先生から、Table 5を見ると1,200ppmには有意差がついており、その間の600ppmにはついておらず、さらにTable 4で所見がみられたのは91分の4例ですが、発生率が44%と記載されている、発生頻度から考えると、300ppmは有意とは言えないと考えますという御意見をいただきました。さらに、平田先生からも、91分の4という発生率から、Table 5のp値、0.0002という有意差は出ないように思いますので、Table 4に基づいて判断するのが妥当と考えるという御意見をいただきました。Table 4は1ページ目に抜き出しております。この所見について、NOAELを幾つに設定すべきか御審議をお願いいたします。

続きまして、机上配布資料2の3ページ目を御覧ください。スルファジミジンのラット4週間亜急性毒性試験でございます。こちらは評価書案の22ページに記載している試験でございます。こちらは甲状腺濾胞細胞肥大のNOAELについて御意見がありました。事務局案では、10 mg/kgで1例みられているので、NOAELを5としております。

そして、井上先生から、顕著に増加しているのが50以上、それ以下は発生しているが生物学的に有意か疑問という御意見をいただきました。御参考ですが、JECFAはこの試験においてNOAELを5と判断しております。こちらについても、どの用量をNOAELと判断すべきか御審議をお願いいたします。

次に、机上配布資料2の4ページにお進みください。スルファモイルダプソンのラット182日慢性毒性試験でございます。こちらは評価書案の28ページに記載している試験でございます。こちらはNOAELの数値についての御意見ではなく、根拠所見についての御意見でございます。事務局案では、ヘマトクリット値やヘモグロビンの低下、リンパ球数増加を根拠所見として記載していますが、井上先生から、150以上の群では用量相関性がないように思いますと御意見をいただきました。また、脂肪変性について発生頻度を見たところ、追記したほうが良いという御意見をいただきました。そして、平田先生からも、脂肪変性については追記すべきという御意見をいただきました。

ヘマトクリットとヘモグロビンについては、机上配布資料2の4ページに抜き出しております。脂肪変性については5ページに抜き出しております。これらの所見を記載すべきか御審議をお願いいたします。

最後に、机上配布資料2の6ページを御覧ください。スルファメトキサゾールのマウス26週間慢性毒性試験でございます。こちらは評価書案の18ページに記載している試験でございます。この試験について、井上先生から、トランスジェニックマウスでみられた所見を評価で採用するならば、トランスジェニック群と野性型群でみられた所見の種類や程度を比較し、甲状腺の変化に遺伝子改変の影響があるかを確認した上で、脚注で説明すべきという御意見をいただきました。

Table 3に原著を抜き出しております。こちらにトランスジェニック群と野性型群の所見がみられた動物数が記載されております。スルファメトキサゾール、SMXの400という欄同士で比較いただければと思います。そして、原著ではこの両群において統計学的に有意な差はなかったと記載されております。この試験の記載について、これで良いか御確認をお願いいたします。

以上、ここまで御審議をお願いいたします。

○森田座長 ありがとうございます。

では、事務局からのコメントの順番に基づいて審議をしていきたいと思っております。

まず、21ページのスルファジミジンの2年間慢性毒性/発がん性併合試験です。これはいただいた机上配布資料2の1ページ目から2ページ目にかかるところです。現行の案では、LOAELを雌の43にしているところですね。これは混餌投与量でいきますと300ppmに該当するところですが、それが妥当かというコメントを井上先生、あるいは平田先生からいただいております。この点につきまして、井上先生、平田先生、追加で何かコメントございますか。

○井上専門委員 ありません。なので、客観的にみていただいて、事務局の問いのように、この所見についてどこをNOAELとすべきかということについて御意見をいただければ良いかと思っております。

ちなみに、改めてデータをみておりますが、統計学的有意差が1,200ppmなので、171 mg/kg体重/日以上で認められているということから、私としては、NOAELは下から2番目のドーズで良いのではないかと思います。ほかの先生はいかがか御意見を伺ってみたいと思っております。

以上です。

○森田座長 御確認ありがとうございます。

確かにこの論文そのものに誤植等不適切な記載がどうも見受けられるので、先生のおっしゃるように考えるのが一番良さそうということですね。それに基づきますと、Table 4の発生の例数並びにTable 5の統計学的処理から見ますと、171 mg/kg、1,200ppmから有意と取るのが良いのではないかということで、ここはLOAELですか。

○木庭評価専門職 事務局です。1,200から毒性と取る場合は、600ppm、86 mg/kgがNOAELとなります。

○森田座長 そうですね。86をNOAELとする。NOAELとLOAELはどちらでしたっけ。

○木庭評価専門職 NOAELとなります。

○森田座長 NOAELですね。そう考えたいと思っておりますが、御意見いただけますでしょうか。

お願いいたします。

○今井専門委員 今、机上配布資料2で事務局から御説明いただいて、赤で囲まれているのは雌のデータに関して囲まれていて、今の議論は雌に関してでしたが、上のほう、Table 4の1行目に関しては雄のFocal follicular cell hyperplasiaの記載があって、そちらに関しては1,200ppmから影響が発現しているようにも見えるので、雄と雌で評価を分けたほうが良いのかなというふうに1つ思いました。雌の評価に関しては井上先生に賛成ということが1点です。

それともう一点、今まで議論の俎上に上がっていなかった内容で大変恐縮なのですが、評価

書案の22ページ、該当するところが一覧表にまとめられているところですが、今議論の対象になっているのは上から3つ目のカラムで間違いないでしょうか。それで、参照されているのが36という、こちらの会議場ですとタブレットにありますし、既にお送りいただいているファイルの中にもあったかと思うのですが、その文献を見ますと、該当するところは論文で言うと163ページなのですが、161ページにTable 2があつて、そちらはneoplasmsという一覧表になっていて、それを見ると。

○木庭評価専門職 今井先生、すみません。事務局です。今この机上配付資料2の最初に抜き出している試験は、評価書案で言いますと21ページのスルフアジミジンの2つ目の試験、2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。この机上配付資料に抜き出しているのは参照35から抜き出しております。

○今井専門委員 すみません。失礼しました。それでは、今の一連の話は後回しといいますか、削除していただければと思います。よろしくをお願いします。

ただ、22ページの上から3つ目の資料に関しても後で確認させていただければと思いますので、どうぞよろしくをお願いします。

○森田座長 ありがとうございます。

前半の今井先生のコメントからは、雄のNOAELを別に考えたほうが良いのではないかといいことで、これも86ですか。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 今、先生がおっしゃったとおり、もし雌も1,200以上を毒性と取るのであれば、雌雄ともにNOAELは86です。

それから、1点、病理の先生に御確認いただきたいのが、Table 4の1,200ppmの雌のところ、発生頻度が94分の5で5%、次のページのTable 5を見ると、有意差のp値がそれより上の群と同等のレベルでついています。このデータについては様々な記載ミスなどがあって、信頼性がどうかというところはあるのですが、統計学的な計算の結果を信じて1,200以上を毒性と取るか、その辺御意見をいただいたほうが良いかなと思います。

以上です。細かいですが、すみません。

○森田座長 ありがとうございます。確かに少し奇異な感じを受けてしまいます。

統計処理をサポート的に見ることはもちろん必要なのですが、実際の発生例数からいきますと、1,200ppmからが明確に発生しているというふうに、発生の起点だというふうに捉えても良いかと私は考えていますが、この考えについて先生方はどのように捉えていただけますでしょうか。すなわち、ここでの甲状腺濾胞細胞過形成が明確に認められているのは1,200ppmからということで、NOAELはその1段階下の600ppm、86 mg/kg 体重/日ということについて、御了解いただけますでしょうか。

ありがとうございます。特段反対の御意見はないようですので、ここの部分はNOAELを雌雄ともに86 mg/kg 体重/日ということにしたいと思います。ありがとうございました。

続いて、評価書案22ページの一番上です。同じくスルフアジミジンのラット4週の試験の甲状腺濾胞細胞肥大の用量についてです。机上配付資料2の3ページを御覧ください。ここに

Table 2 が記載されていて、肥大の発現例数が10、25、50 mg/kgにおいて、14分の1、15分の2、15分の11となっています。50は明らかに増えているのがみてとれます。そして、10と25ですと母数が14と15で1例違いますが、発生例数は1あるいは2となっていて、10より下の用量では発生例数は一件もないという状況です。この知見の中で、現状、事務局案では1例認められた10を毒性と捉えて、NOAELは5というふうにしています。

井上先生からは、顕著に増加しているのは複数例みられた25 mgというふうに捉えて、NOAELは25の下の10からで良いのではないかというコメントでございます。

○木庭評価専門職 森田座長、すみません。井上先生の御意見は、顕著に増加しているのが50以上で、25をNOAELという御意見でございます。

○森田座長 そうですね。ごめんなさい。間違えていました。25をNOAELとしてはということでございます。要するに、50から毒性ということですよ。

これに関しまして、先生方、コメント等ございませんか。

お願いいたします。

○今井専門委員 先ほどは2年間の試験の結果の議論だったのですが、2年間試験をしますと対照群にも多少の変化が認められるので、先ほどの最終評価としては、有意差があるかないかということも含めて、明確な変化があるところを毒性がみられた変化として判断したと思うのですが、今回の4週の試験に関しては、机上配布資料2の3ページ目にありますように、コントロールもなく、5 mg/kg 体重まで変化がないという状況の中で、毒性病理の専門の先生方に御議論いただきたいと思っておりますのは、何かしら真っ白ではない、変化がありそうだとということで10 mg、25 mgの1例、2例も所見として記録をしたのだという見方もあるかなと思っております。私としては、この試験に関しては、10 mgまで変化があるところの試験を実施した人は判断したというふうにごく簡単に考えるという考え方もあるのかなと思っておりますが、いかがでしょうか。

○森田座長 ありがとうございます。要するに、1例でも出たという重みがあるという意図の御発言だと思います。

この4週間の試験の甲状腺に関する事項につきまして、ほかにコメント等ございませんか。吉田先生、お願いいたします。

○吉田専門委員 井上先生と今井先生の両方の意見は実は正しくて、ケース・バイ・ケースで判断しないといけないところだと思います。

ラットの系統によるのですが、もともとhypertrophyに見えるような系統もありまして、そういうのはコントロールのレベルが少し高くて、それを発生頻度と取るかどうかのようなこと、実際の毒性試験の病理をみていると悩むようなところなのですね。

あとは、統計がなされていないようなのですが、恐らく統計をやると50からしか有意差がつかなくて、評価書上は少し増えているが、50ppm以上を毒性と取るというような評価をするほうが妥当なのかなという感じはします。もちろん疑わしい変化が10と25にあるのも同意します。どちらかという私は、NOAELは25かなというふうに思っています。

○森田座長 ありがとうございます。

たまたまこのTable 2にはhypertrophyの隣にhyperplasiaのデータもあって、なかなか関連

性をどう受け取るかは様々だと思うのですが、その観点も含めると、50からを毒性と取るのが良いようなふうに私も考えていますが、hyperplasiaの観点から何かサポートできるようなことはありますでしょうか。

吉田先生、お願いいたします。

○吉田専門委員 恐らく4週間試験でhypertrophyとhyperplasiaをしっかりと区別して取るのはかなり難しく、どちらかの用語に統一をして、実際に軽微な程度の軽い変化があるというふうにするほうが普通なのかと思います。Hypertrophyは濾胞の大きさが小さくなって細胞が肥大することで、hyperplasiaは数が増えるということなのですが、この試験で正確に判断できたかというところはなかなか少し難しいかなと思うのですが、200ppm以上でhyperplasiaを疑うような所見が認められるので、変化の出る、出ない辺りは50なのかというふうに思ったりはします。

○森田座長 ありがとうございます。

それでは、座長からの提案ですが、ここのNOAELを25として、その下の所見を甲状腺濾胞細胞肥大/過形成というふうにしてはどうでしょうか。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 ありがとうございます。先ほどの吉田先生のコメントにもありましたとおり、検査のときに両者を見比べるのが難しいのではというお話もあったところではあるのですが、得られたデータからは区別が難しいというところが伝わらないというか、そういう状況でもありますので、恐らくhyperplasia、hypertrophyの見分けがつかないということは調査会で分かった上で、やはりエビデンスに基づいて、50でみられたhypertrophyのみを所見としてここに記載したほうがよろしいかと思います。

表に書く所見はLOAELの用量でみられた所見だと理解していますので、ここではhypertrophyのみにするのはいかがでしょうか。

○森田座長 そうですね。確かにおっしゃるとおりですね。hyperplasiaの所見はサポータティブに考えたということで、決定的な所見ではないというふうにするべきだということと理解いたしました。

では、先ほどの私の提案の過形成は取消しさせていただいて、所見としては細胞肥大ということで、あと、それに関してNOAELは25とすることに関して御了承いただけますでしょうか。

ありがとうございます。では、NOAELは25で、所見としては細胞肥大ということで、この表はまとめていきたいと思います。ありがとうございました。

続いて、スルファモイルダプソンのラットの182日ということで、評価書の28ページの真ん中辺りです。そして、机上配布資料の4ページです。ここでヘマトクリット、ヘモグロビンの低下とリンパ球数増加について、これは必要ないのではないかと井上先生の御意見です。この点に関しまして、追加の発言などコメントはございますか。

では、まず井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 ありがとうございます。このデータを精査した経緯というか背景は、サルファ剤に共通する貧血に関連する所見について精査しなければいけないと思ってデータの詳細を

見た次第です。それで、机上配布資料2の4ページの表6を見たときに用量相関がないように見えたので、ここはほかの先生にも御意見を伺うべきかなと思って意見を出しました。ですので、ほかの先生の御意見をお聞かせいただけたらと思います。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

続いて、吉田先生、よろしいですか。

○吉田専門委員 関連する変化を病理の表で見ますと、5ページの表9が同じ剤でよろしいのですね。脾臓の所見で3行目にヘモジデリン沈着という記載がありまして、Y群、Z群で18例中18例と18例中16例と認められるので、少し溶血性の変化があるのかなというふうにも読めます。

それから、1番目の剤の表の中に、少し薬は違うのですが、脾臓でRed pulp hematopoietic cell proliferationが上の用量で認められていて、これも恐らく貧血に対する反応なのですね。ということで、貧血に対して病理で少し変化がありそうなのですが、実際の赤血球などヘマトクリットの数値はすごく微妙で、このみで取るかというところ微妙なところです。ただ、病理と血液のデータで少し関連性はありそうだという点がコメントです。

○森田座長 ありがとうございます。

そのほかコメント等ございませんか。

ないようですね。

では、まずヘマトクリット、ヘモグロビン低下並びにリンパ球数増加について、その所見を毒性と捉えて、ここは40がNOAELとなっていますが、この所見は非常に微妙ということで。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 ありがとうございます。先ほど吉田先生が机上配布資料2の5ページの表9をみて御発言いただきましたが、私はこちらをケアしていないで血液のデータのみでコメントしていたところがあります。先ほど皆さんと確認したとおり、脾臓のヘモジデリン沈着が明らかにY群、150 mg/kg群で増えていることから、これも所見として評価書案の表に入れた上で、用量相関性については微妙なところがありますが、ヘマトクリットと血色素を併せてこのまま残してはいかがでしょうか。そして、NOAELは40ということでいかがでしょうか。つまり、脾臓の所見を足して貧血の傾向がみられるということを示すことになるかと思います。御意見をお願いいたします。

○森田座長 ただいまの御意見は、NOAELは40のままで、所見としてヘマトクリットやヘモグロビンの低下に加えて、まずはヘモジデリン沈着をここに加えてはどうかという意見ですね。リンパ球数増加はそのままでもよろしいですか。

吉田先生、お願いいたします。

○吉田専門委員 リンパ球増加は、4ページの表6の総白血球数のことですか。それとも、ここにディファレンシャルカウントがついていたということですかね。

○木庭評価専門職 事務局でございます。表6で言うと総白血球数のことでございます。これが本文中ではリンパ球数と表現されていたので、本文の記載を評価書に記載しました。

○吉田専門委員 なるほど。そうすると、本文のリンパ球数増加は表からは確認できないということなので、どちらで取るかですが、表が正しいとして、総白血球数と書いたほうが良いかもしれませんね。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

では、ただいまの御意見をまとめると、今議論している表6の所見に関しましては、ヘマトクリット、ヘモグロビンの低下、ヘモジデリン沈着の増加、リンパ球を総白血球数増加という形にして、この先に進めるということによろしいでしょうか。

吉田先生、お願いいたします。

○吉田専門委員 すみません。ヘマトクリットとヘモグロビンということなので、表6の四角の枠がずれているのですね。赤血球のところにかぶっているんで、ヘマトクリットと血色素濃度がヘマトクリットとヘモグロビンなので、数字が少し低く見えるということですね。お願いいたします。

○森田座長 ありがとうございます。

では、ここは、ヘマトクリット、ヘモグロビンの低下、ヘモジデリン沈着増加、総白血球数増加というふうに記載整備をいたします。

残された1つの論点は、肝細胞の脂肪変性ですが、これを加えれば良いのではないかということだったかと思います。机上配布資料2の5ページ目に赤枠で囲っていただいているのがそのデータです。これも確かにコントロールから用量の増加とともに増えていますが、これも加えることにつきまして、コメント、御意見等ございますか。これもNOAELを40とするという観点からすると、Y群150での11からが毒性で、40における発生例数7、15例中の7は毒性ではないということです。

今井先生、お願いいたします。

○今井専門委員 机上配布資料2の5ページの表9を見ますと、今御指摘の肝細胞変性に関しては、150 mgから少し増えているように見えることに加えて、その下の核濃縮あるいは核空胞化など、肝細胞に対して何かしら変化がありそうなので、こちらは井上先生が言われるように採用して良いのかなと思いました。

ただ、巣状壊死というところが評価書案の28ページに書いてあるのですが、巣状壊死の一例一例を採用するのが良いのか、その上にある肝細胞壊死がコントロール4に対して8例、12例と150、600 mgで増えているので、そちらを記載したほうが良いのかなというふうにも思いましたが、いかがでしょうか。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの発言につきまして、コメント等ございますか。

吉田先生、同意ありがとうございます。

そのほか。

(専門委員より同意の意思表示あり)

○森田座長 ありがとうございます。

では、ここの部分は、脂肪変性は赤字のように追記して、その下の行の巣状壊死というところは壊死のみで良いのかな。肝細胞の脂肪変性、核濃縮、核空胞化及び壊死ということで、巣状を取れば良いということですね。

○今井専門委員 肝細胞壊死。

○森田座長 そうすると、少し待ってください。肝細胞のというふうにはまず頭にあって、その後、脂肪変性、次の核濃縮・核空胞化。

○今井専門委員 すみません。座長がおっしゃいましたように、評価書案の頭のところに肝細胞のとあるので、よろしいですね。

○森田座長 なくても大丈夫ですか。

○今井専門委員 肝細胞とつけなくても良いかと思いました。失礼しました。

○森田座長 ありがとうございます。

では、今井先生がおまとめいただいた表現で記載して、NOAELは40ということにしたいと思います。御了解いただけますでしょうか。

特段御意見ないようですね。ありがとうございます。

では、続きまして、評価書案の18ページにお戻りいただいて、スルファメトキサゾールのマウス26週ということで、机上配布資料2の6ページ、最後のページです。トランスジェニックの試験なのですが、トランスジェニックにみられた影響が、要するに遺伝子改変による影響がないことを確認したというコメントを脚注につけてはどうかという井上先生からのコメントでございます。もっともな御指摘だと思いますが、事務局から、こういった記載があったので、原著では遺伝子改変の影響はないということで確認できましたので、井上先生のコメントを採用して、脚注に適切なコメントを付したいと思いますが、御了承いただけますでしょうか。

(専門委員より同意の意思表示あり)

○森田座長 ありがとうございます。

では、井上先生のコメントに沿った対応をしていきたいと思います。ありがとうございます。

時間が結構超過していますが、事務局から引き続いて説明をお願いいたします。

○木庭評価専門職 続きまして、表4の18ページ、スルファメトキサゾールのマウスの発がん性試験の部分を御覧ください。トランスジェニックマウスによる発がん性試験を4つ追記しております。4つ追記したのですが、このうち参照57の試験は総説でありまして、参照29がその原著となりますので、参照57の試験については削除したいと思います。

その下、参照58と59の試験について、この記載でよろしいか御審議をお願いいたします。

そして、33ページまでお進みください。16行目から高橋先生のコメントを記載しております。現在の記載案ですと、動物数が不明であることを理由に参考資料とする案としております。高橋先生からは、OECDガイドラインには、動物数以外にも多くの要件があるので、その他の試験全てがOECDガイドラインに完全に準拠しているとは言えない状況だと考えるので、参考資料とすることについては再考しても良いのではないかと御意見をいただきました。

説明短いですが、一旦座長にお返しいたします。

○森田座長 ありがとうございます。

では、18ページにあります表4に追記したトランスジェニックマウスでの発がん性試験の記載内容について審議したいと思います。

まず、真ん中辺りにあります参照57として記載された情報に関しましては、総説から持ってきたというもので、原著論文はその上の参照29に由来するものだというので、ここは削除するというのでございます。

そのほか参照58、59による記載にあるp53のノックアウトとTg.ACマウスの強制経口投与並びに参考としていますTg.ACの経皮投与についての記載がありますが、この内容についてコメント等ございますか。

特段ないようですね。では、この記載に沿った形で記載したいと思います。

続きまして、33ページにあります高橋委員からの動物数不明を理由に参考資料とする案についてはどうしますかという御質問ですが、これにつきまして、追加コメント、御意見等ございますか。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 ありがとうございます。動物数不明ということで、個人的にはその点で信頼性が低くなってしまわないかと考えております。なので、もちろんテストガイドラインどおりに実施された試験が古い試験情報だとなかなかないところではありますが、動物数不明の場合は、やはり参考扱いのままとして、PODの根拠とはしない。ただし、毒性のプロファイルというか、そういうところの確認としては採用する。参考に見る。あと、テストガイドラインどおりに実施していなくて動物数が少ない場合は、個別の試験条件によるかと思いますが、きちんと動物数が少なくても毒性所見が得られているなど、その辺の信頼性を先生方に評価していただいた上で採否を個別に判断するのが良いのではないかと思います。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

基本的には動物数不明を理由に参考資料とするのは原則オーケーだが、個別に細かく見る必要があるという御意見だと思います。

ということで、今回のケースにつきましては、動物数不明を理由に参考資料とするというふうにしたいと思います。御了承いただけますでしょうか。

ありがとうございます。では、参考資料という形で、この評価書案は進めていきたいと思えます。

あと、評価書案の18ページに戻っていただきたいのですが、スルファメトキサゾールにつきまして、トランスジェニックを用いた発がん性試験が幾つも実施されています。なぜなのだろうとっていて、様々な文献をみていますと、スルファメトキサゾールに関しましては、1973年に発がん性試験が行われて、甲状腺腫瘍が見つかったという論文があることが分かりました。Amesが陰性なので、その当時はnon-genotoxic carcinogenというふうに捉えられていたようです。それらも踏まえまして、2000年頃にICH等々でトランスジェニックマウスの活用が言われ出した頃で、それに基づいてこういった調査研究がなされたという一連の流れだと私は理解い

たしました。

この中に、発がん性試験の情報がこの表には加わっていないのですが、その情報を加えるべきかどうかという点について議論していただきたいと思います。

ざくっと言いますと、甲状腺の腫瘍が認められたということがその論文の結論です。資料がない中での議論となってしまいますが、そういった情報をこの表に書き加えるかどうかということで、私としては、その情報があるということが分かった状況の中では、記載するのが良いと思っているのですが、どうでしょうか。

お願いいたします。

○今井専門委員 僕は会議室にいて、この会議が始まる前に座長と少し話をしていた中で幾つか文献の確認もしたのですが、座長が今おっしゃいましたように、スルファメトキサゾールの文献に関しては手元で見つけることができなくて、再度事務局等で確認していただいて、追記する方向で、より丁寧にこの専門調査会で確認したということ追記していただいても良いのかなというふうに思いました。

ただ、その背景としては、仮に腫瘍性の病変が認められたとしても、遺伝毒性の総合評価で遺伝毒性に特段問題になる結果がないということ踏まえているので、NOAELの設定は可能ですので、それを踏まえた上で記載して良いのかなというふうに思いました。

あと、それに加えてというか、それに関連して、先ほど私が少し先走ってお話をした内容になるのですが、評価書案の22ページのスルファジミジンに関する参考資料として事務局で参考資料36も準備していただいて、その内容が22ページの上から3つ目のカラムの2年間慢性毒性/発がん性併合試験になるのですが、こちらの文献、先ほど少しお話しした36の161ページの一覧表を見ると、follicular cell adenocarcinomaがコントロールでも170例中1例、0.5%にあるのですが、投与群1,200と2,400ppmでは、そのn数が少なくなった87例、88例の中でそれぞれ6例の甲状腺の腫瘍性病変が認められているので、この辺りも評価書案の22ページ目に1行記載するのみで、あと本文などには特に追記の必要はないと思うのですが、対応していただけたらどうかな、それも一つの考え方かなと思いましたが、御確認をいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○木庭評価専門職 よろしいでしょうか。この試験で発がん性がみられたことについては、脚注のfで記載しております。脚注fは31ページに記載しております。

○森田座長 なるほど。事務局のコメントを理解いたしました。当然その腫瘍が認められた用量は、ここに書いてある細胞の過形成よりも高い用量ということだから脚注に持ってきているということですね。

○木庭評価専門職 そのとおりでございます。

○森田座長 ありがとうございます。

今井先生、どうでしょうか。事務局のコメントにつきまして。

○今井専門委員 ありがとうございます。脚注を確認できていなくて先ほどの発言をしましたが、確かに評価書案の中で記載されているので良いと思ったのですが、腫瘍性病変ということで、ほかの今まで議論していた甲状腺の対照群にもみられるが、どこから影響として取るかと

いう内容と基本的には変わらないと思うので、なぜこれは腫瘍性病変を脚注にしたのかなというところが、そこをあえて脚注にする必要があるのだろうかということも少し感じたのですが、脚注にされた背景ってありますか。

○木庭評価専門職 事務局でございます。この表には、NOAELとその根拠所見を記載することになっております。この発がんについては、LOAELよりも高い用量でしかみられておりませんので、脚注に説明を記載しました。

○森田座長 井上先生、どうぞ。

○井上専門委員 ありがとうございます。今の事務局の御説明は、この表にはLOAELでみられた所見のみを載せていると私は理解していて、それでよろしいですか。

○木庭評価専門職 そのとおりです。

○井上専門委員 そうすると、LOAELに相当する用量で甲状腺腫瘍がみられなかったために載っていないということかと思うのですが、その場合、この試験でみられた甲状腺腫瘍の発生の記載について、もし書くならばどうするのが良いのかというところは少し相談しなければいけないのではないのでしょうか。書く必要性、書くならばどう書くかというところかと思えます。

それから、ついでで申し訳ないのですが、先ほど森田先生から御提案のあった18ページに1973年で確認されたスルファメトキサゾールの甲状腺腫瘍が確認されたという発がん性試験の記載を載せるかどうかについて、私としては、試験の質を評価していただいた上で、信頼性が担保されている試験であれば、その結果を追記するということがよろしいかと思えます。ただ、条件がプアだったりした場合は、掲載については検討したほうが良いかと思えます。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

私としましては、1973年の発がん性の知見につきましては、信頼性などを含めてプアだというふうに考える場合は、当然参考扱いにして記載すべきだと思っています。ただ、これのみ発がん性試験をトランスジェニックマウスで実施している理由が、やはり一般の人たちには少し疑問に思うところがあるので、それを踏まえると、発がん性試験がなされたという情報自体は必要じゃないかなと考えています。書きぶりも踏まえて、どのようにこの表に組み込んでいくかということは、また改めて相談をさせていただければと思います。よろしく願いいたします。

それと、前半の井上先生のコメントの発がん性の所見について、どうこの表中に盛り込むかという問題につきましては、ほかの先生方。

事務局から挙手が出ましたので、よろしく願いいたします。

○木庭評価専門職 事務局でございます。この脚注 f の記載につきましては、以前、動物用医薬品専門調査会で御審議いただいたイソシンコメロン酸二プロピルという評価書の記載を参考としております。このイソシンコメロン酸二プロピルという成分の評価書で同様に、高用量でのみ発がん性がみられていたことについて、この脚注 f のような形で記載しておりましたので、それに倣ったものでございます。

○森田座長 ありがとうございます。

今井先生。

○今井専門委員 先ほど事務局から説明いただきましたように、この評価書案の表にはNOAELの根拠になった所見を記載するという原則にのっとっていらっしゃるのですが、私、すみません、fの脚注を見逃していたので先ほど発言しましたが、この剤、スルファジミジンに関しては、この脚注の対応でよろしいかというふうに思いました。

ただ、先ほどから話に出ているスルファメトキサゾールの発がん性試験の結果については、また確認いただくということになるのかなと思いました。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

では、この発がん性試験の脚注の記載のまま、ここは進めるということで了解いたしました。ありがとうございます。

では、事務局は説明をお願いいたします。

○木庭評価専門職 引き続き、表4の説明でございますが、今まで御説明した以外にも赤字や青字で様々な修正をしております。細かい説明は割愛させていただきますが、このとおりの修正でよろしいか、御審議をお願いいたします。

また、32ページの30行目、コメントの④を御覧ください。グループ評価を行う理由の一つとして、甲状腺への毒性が共通しているということがあったのですが、甲状腺に影響がみられていない成分については考察を記載すべきという御意見がありました。

また、その下、⑤のコメントですが、合剤による試験など参考資料しかない成分が幾つかございます。この参考資料でみられた所見について、サルファ剤に起因するのか確認したほうが良いという御意見がありました。

合剤に用いられる成分につきましては、全て評価済みでしたので、評価書等から毒性試験の概要を抜き出して机上配布資料3を作成しておりますので、こちらを御確認いただければと思います。

続きまして、机上配布資料7を御覧いただけますでしょうか。こちらは先日メールで追加送付させていただいた資料でございます。この机上配布資料7に、評価書案の中でグループ評価をする理由についての記載を抜き出しております。紙資料をお送りした時点から少し修正が入りましたので、追加で机上配布資料7という形で差し替えを送付させていただきました。

まず、先ほどのコメントの④につきまして、甲状腺に影響がみられていない成分につきましては、サルファ剤に共通する構造の最小単位であるアミノベンゼンスルホンアミドを用いた毒性試験において、甲状腺に影響がみられていることから、構造から説明できるのではと考え、追記いたしました。このことに関する追記が6行目から10行目でございます。そして、先ほどのコメント⑤合剤についての考察ですが、16行目から22行目に追記しております。

そして、机上配布資料7の4行目から6行目にかけて、動態、残留についてグループ評価できる理由を記載しておりますが、こちらの詳細については、机上配布資料5と6を御確認いただければと思います。机上配布資料5と6につきましては、前回の調査会で使用したものと内容は同じでございます。

以上、評価書案の毒性試験の記載について、そして、机上配布資料7の記載について、この記載で良いか御審議をお願いいたします。

○森田座長 ありがとうございます。

では、まず簡単なほうで、評価書案18ページから32ページにかけての赤字、青字による修正に関しまして、コメント等ございますか。修正は基本的に赤字ですかね。

文言の修正については特段ないようですね。これは了解したということとしたいと思います。

続きまして、グループ評価に関する理由についてです。ただいま事務局から資料の提示がありましたように、机上配布資料7及びサルメの知見についてもということもありますが、この点につきまして御意見、コメント等ございますか。

佐々木先生、お願いいたします。

○佐々木専門委員 机上配布資料7で先日事務局から聞かれた件で、5行目なのですが、この記載でサルファ剤は尿から未変化とアセチル体が出ると断定して書いてしまっているのですが、サルファ剤は様々な剤があるので、一般的にはサルファ剤といえばアセチル化と言われているのですが、抱合体もあるし、場合によっては胆汁排泄したりする比率が高いものもあつたりするので、書いていくと切りがないので、主として尿排泄で未変化体とアセチル体だということを書いて、剤など動物種によっては若干違いもあるという含みを入れる程度で、少しそこを直したほうが良いかなと思いました。例えば、主としてと入れるなどですね。それは事務局から確認するように言われたので、そうしたほうが良いかなと感じます。よろしく願います。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの発言の確認としては、サルファ剤は主としてという、サルファ剤の後に主としてを入れたので、良いということでしょうか。

○佐々木専門委員 そうですね。書いていくと切りがないと思うので、一般的には代謝物としてはアセチル体が有名だし、ただ、動物種によって若干違うし、なので、主としてと入れておくことでどうかなということが私の意見です。

○森田座長 主としては、腎臓の前に持ってくるのが良いということで良いですね。

ありがとうございます。そのように対応いたします。

そのほか机上配布資料7並びにグループ評価することに関しまして、コメントございますか。一応グループ評価するということの了解は、この剤の最初の頃に確認していただいておりますが、それに関連する書きぶりをどうするかになるかと思えます。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 ありがとうございます。グループ評価するということについては同意していますが、やはり毒性情報が私から見ると非常にプアな状態で実施しているということは認識した上で評価するべきかなと思いました。

そして、合剤について云々は私からのコメントだったのですが、合剤の結果であっても可能な限りサルファ剤単独の影響があるかどうかを見極めたらどうかということで、私自身もできる限り確認をしてみました。その結果、私の視点からいうと、合剤の結果が必ずしもサルファ

剤単独で起きていると言い切れる状況のデータがないということで、やはり合剤の試験から得られた結果は参考扱いにしかならないなど。そうなりますと、やはり毒性情報が乏しい。甲状腺への影響、貧血への影響が共通ということは知られているということを書いています、確認できない剤もあります。そういうことから、やはり構造から攻めて妥当性の説明を詳しく書いたほうが良いのではないかと考えています。既に甲状腺については事務局から新たに共通の最小単位のアミノベンゼンスルフォンアミドの試験を探してくださって、それで甲状腺についてはというところを説明いただいているところですが、先生方にお聞きしたいのが、貧血についてもう少し共通所見なので考察したほうが良いのではないかと考えております。

それで、少し個人的に気になるのは、評価書の中の表の最後のスルファモイルダプソンという物質です。この物質は評価書案の6ページに構造式があるのですが、私は構造の専門ではないので、もしお分かりになる方がいらっしゃれば教えていただきたいのですが、一番左のアミノ基のついている位置がほかのものと異なります。もっと言うと、甲状腺への影響は確認されていません。一方で、貧血については、先ほど皆さんと確認した結果、貧血の所見は得られているということがあります。この少し構造の違うものが1つ紛れているということもあって、貧血に対するグループ評価の妥当性というところも説明が必要かなと考えていて、評価書案の7ページの脚注に葉酸合成阻害の機序について説明いただいている、パラアミノ安息香酸との拮抗によりというふうに書いています。この競合的拮抗に関わる構造について先生方と確認したほうが良いかなと考えて、意見を申し上げております。伝わったかどうか分からないのですが、いかがでしょうか。

○森田座長 ありがとうございます。

基本的に、基本骨格はスルフォンアミドということになっていますが、それはもちろん、アミノ安息香酸が葉酸の代謝に関わってくるわけですが、それと類似の構造を持っているということで拮抗的に作用して代謝を阻害、結果的にプリン合成を阻害するという一連の剤の作用機序となっていることは疑いがないというふうに考えています。

確かにスルファモイルダプソンは、ほかのと比べるとスルフォンアミドという構造の部分が若干異なっているのは確かです。これは動物用医薬品ですので、それぞれの開発企業は基本的に薬効を保ちつつ、毒性が低いもの、あるいは例えば合成においてそれが容易なもの、そういった形で開発を当然進めていくわけですが、基本骨格が同じであっても、付随させる官能基等によって目的とする薬効に違いがあったり、発現する毒性によっても当然異なってくる、同じグループに属するからといって全く同じ毒性所見を示すとは限らないのは、これもまた明らかなことです。いかに定性的にそれらをグループとしてまとめて、共通の毒性はこうだよ、それをグループとしてまとめることに大きな問題はないですねというところをこの評価書には書き込めれば良いと考えています。

最終的には、今、定性的な評価と申しましたが、グループとしてのNOAELを算定するに際しては、個々の剤において一番厳しい、一番低いNOAELから持ってくるのは周知のことと思います。

以上の観点を踏まえまして、グループ評価における書きぶりをどうするかという観点から、

机上配布資料7についてコメントいただければ良いかと思いますが、この机上配布資料7の改訂版が出たのは昨日ですので、先生方、十分に目を通されている時間はないかと思いますが、現在考えられている状況で結構ですので、コメント等があればよろしく願いいたします。

今井先生、お願いいたします。

○今井専門委員 井上先生からのコメントの中で共通している所見として貧血傾向がみられるところを加えるというところも、確かにこの剤の性質からするとそうなのかなという気も少ししつつ、今、評価書案、先ほど事務局からも説明がありましたが、NOAELの根拠になっている所見が並んでいて、血液に対する影響はほとんど認められなくて、評価書の取りまとめとしての総合評価をするという文章の中で、そのみまた新たに出してくるのは少し難しい面もあるのかなということを感じています。

ですので、何か井上先生の御意見を反映する手があれば良いですが、私個人的には、現時点で机上配布資料7で示されている内容が妥当な原案かなというふうに感じているという意見でコメントさせていただければと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○森田座長 ありがとうございます。

そのほかコメント等ございませんか。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 たびたびすみません。今井先生、御意見ありがとうございます。

グループ評価の妥当性で毒性の所見を並べてみるということに関して言うと、残念ながらこの評価書案に書いてくださっている表がLOAELでみられた所見しか並んでいないので、それで甲状腺の影響あるいは貧血に対する影響が全て並んでいる状態ではないのではないかなと思っています。そういうわけで、その貧血について深く言及することが難しい状況はあると思います。

ただ、個人的に気にしているのが、机上配布資料7の11行目、12行目で、共通の毒性所見として甲状腺、体重、貧血ということで、これを引き合いにしていることから、もしこの貧血も類似性を理由とするならば、少し説明があったほうが良いのかなと思って、先ほどコメントした次第です。

それから、すみません。森田先生、もう一度同じことをお答えいただくことになってしまうかもしれませんが、葉酸の合成阻害においても、甲状腺のペルオキシダーゼ阻害においても、鍵となるのは構造的にスルホンアミドの部分ということなののでしょうか。それともアミノベンゼンスルホンアミドになるのでしょうか。少し細かいのですが、もし御存じだったら教えていただけたらと思います。そこを妥当性の押しにするべきかなと思っています。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

○木庭評価専門職 事務局でございます。よろしいでしょうか。もう時間が予定超過しておりますので、次回に持ち越しということではいかがでしょうか。

○森田座長 時間が押しているようなので、先ほどの井上先生の御質問にありましたパラアミノ安息香酸との拮抗によるというところで、私がアミノスルホン酸アミドというふうに申し上げ

げましたが、アミドまで関係するのか、アミノスルホン酸のみで対応できるのかというところまでは確認しておりません。その辺はまた別途調べて回答できればと思いますので、御了承ください。

それでは、議論が伯仲していますが、もう今回時間が予定を超過しているということで、この後は次回ということにさせていただければと思います。

次回以降、調査会で審議を続けてお願いすることにしたいと思いますが、事務局は作業をよろしく願いいたします。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

○森田座長 それでは、議事の（２）「その他」に入らせていただきます。よろしく願いいたします。

○糸井係長 はい。「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告（オルメトプリム）について、御報告いたします。

こちらにつきまして、参考資料４を御覧ください。これはポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が設定されている物質のうち、リスク評価が終了したものについて厚生労働省が暫定基準の見直しを行うときに基準値案等について報告することになっているものです。

参考資料４にありますように、今般、厚生労働省よりオルメトプリム１成分の報告を受けております。こちらは４ページのとおり、資料等から確認されたNOAELと現行のリスク管理をもとにした推定摂取量を比較して十分な余裕があると判断され、いわゆるポジティブスキームの３の（３）の①の区分に該当すると御判断いただき、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、食品健康影響は無視できる程度とされた成分でございます。

今回、厚生労働省の部会において検討された基準値案でございますが、５ページに記載されておりますように、食品健康影響評価を踏まえ、現行の値を維持する案とされました。

具体的なものにつきましては、８ページのとおりですが、このような値でオルメトプリムの残留基準値を設定することとされましたので、御報告いたします。

○森田座長 ただいまの御報告についてコメント等ございますか。

ないようですね。

その他、事務局からございますか。

○守岡評価専門官 いいえ、ございません。

本日はこの後、非公開で第194回専門調査会を予定しております。時間がございませんが、11時45分から始めさせていただければと思います。

○森田座長 ありがとうございます。

これで第193回「肥料・飼料等専門調査会」の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして、閉会いたします。どうもありがとうございました。