

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

幹 事 会 第 57 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 21 年 11 月 13 日（金） 13:30～18:44

2. 場 所 食品安全委員会中会議室

3. 議 事

（１）農薬（プロピリスルフロン、塩酸ホルメタネート及びイソキサフルトール）
の食品健康影響評価について

（２）その他

- １）メソトリオンに係るリスク管理機関からの照会について
- ２）ピリミノバックメチルの食品健康影響評価に関する審議結果（案）について
の御意見・情報の募集結果について
- ３）１－メチルシクロプロペンの食品健康影響評価に関する審議結果（案）に
ついての御意見・情報の募集結果について
- ４）グルホシネートの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての
御意見・情報の募集結果について
- ５）ホルペットの食品健康影響評価について

4. 出 席 者

（専門委員）

鈴木座長、上路専門委員、納屋専門委員、西川専門委員、林専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、見上委員

（事務局）

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、
高橋評価専門官、山下評価専門官、高畑係長

5. 配 布 資 料

- | | |
|--------|--------------------------------------|
| 資料 1 | 第 57 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要 |
| 資料 2 | プロピリスルフロン農薬評価書（第 2 版）（案） |
| 資料 3 | 塩酸ホルメタネート農薬評価書（案） |
| 資料 4 | イソキサフルトール農薬評価書（案） |
| 資料 5－1 | 食品健康影響評価に関する照会について（第 309 回食品安全委員会資料） |

- 資料 5－2 メソトリオンの食品健康影響評価に関する疑義照会に対する回答について
- 資料 5－3 メソトリオン農薬評価書（案）
- 資料 6－1 ピリミノバックメチルの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について
- 資料 6－2 ピリミノバックメチル農薬評価書（案）
- 資料 7－1 1－メチルシクロプロペンの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について
- 資料 7－2 1－メチルシクロプロペン農薬評価書（案）
- 資料 8－1 グルホシネートの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について
- 資料 8－2 グルホシネート農薬評価書（案）
- 資料 8－3 グルホシネートの暴露評価対象物質について
- 資料 9 ホルペット農薬評価書（案）

6. 議事内容

○佐藤課長補佐

定刻になりましたので、ただいまから第 57 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。本日は幹事会専門委員 6 名の方に出席いただいております。食品安全委員会から 4 名の先生に出席いただいております。

それでは、以後の進行を鈴木座長にお願いいたします。

○鈴木座長

では、本日の議事を始めたいと思います。本日御出席の親委員の先生方におかれましても審議に御参加いただき、それぞれ御専門のお立場から御意見をいただきたいと思います。

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公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局から資料確認をお願いいたします。

○佐藤課長補佐

それでは、封筒に入っている分厚い資料をお願いいたします。上から順に説明いたします。

議事次第、座席表、専門委員の名簿です。

資料 1 が本日審議いただく農薬の概要です。

資料 2 がプロピリスルフロンの農薬評価書（案）と追加コメントです。

資料 3 「塩酸ホルメタネートの農薬評価書（案）」。

資料 4 「イソキサフルトールの農薬評価書（案）」。

資料 5－1、資料 5－2、資料 5－3 まではメソトリオン関係の資料です。

資料 6-1、資料 6-2 はピリミノバックメチル関係の資料になります。

資料 7-1、資料 7-2 は 1-メチルシクロプロペンの関連資料になります。

資料 8-1、資料 8-2、資料 8-3 はグルホシネート関連の一連のセットになります。

資料 9「ホルペット農薬評価書（案）」。

その他に先生方には手持ち参考として、クリップどめの机上配付資料が別にあります。

以上です。

○鈴木座長

資料はお手元に届いておりますでしょうか。非常にたくさんあります。

一部手元に届くのが非常に遅くなっていて、恐らく専門委員の方々におかれては、全部に目を通す時間がなかなか難しかったのではないかと思います。そのような意味合いで、今日のところは会議の席上で十分に資料を見るだけの時間をとるような形をとりたいと思っております。

大まかに言いますと 2 つのタイプに分かれると思います。資料 3 までは従来どおりの形でして、評価書をつくって ADI を設定するという話。それ以降の問題は恐らくその他のプロコメ等によって緊急対応しなければならない、あるいはその対応をしなければならないといった内容になるかと思います。

議題 1 を始めたいと思います。農薬プロピリスルフロンの食品健康影響評価についてですが、事務局より御説明をお願いいたします。

○佐藤課長補佐

それでは、資料 2 と資料 2 追加コメントの 2 つ用意をお願いいたします。

農薬評価書プロピリスルフロンの説明をいたします。この農薬につきましては最初に 3 ページを御覧になってください。そこに審議の経緯がとりまとめられております。2009 年 6 月に厚生労働省より評価の依頼が来ております。内容につきましては基準設定が新規の水稲、魚介類の基準値設定依頼の 2 つになります。本年 9 月に総合評価第二部会で審議されております。

6 ページ 6. に構造式が書いてございます。

「7. 開発の経緯」にございますように、スルホニルウレア系の除草剤です。

7 ページに「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」をとりまとめております。動物及び植物体内運命試験などにつきましては、3 種類の標識体を用いて実験が行われております。

9 行目に事務局より注意がございます。ラットの系統の名前につきまして通常の Wistar ラットと違うということで、詳しい品種名を書いております。

11 行目、まず最初に動物体内運命試験でございます。結果につきましては表 1 にございます。23 行目にございますが、血中放射能の大部分が血漿中に分布していることが示唆されたということです。これはプロピリスルフロンが血漿タンパクへの結合率が高いためと考察されております。

8 ページ目におきまして吸収率の項目です。7 行目にございますように、低用量群では 9

0%前後、高用量群では20%強という値でした。

10 行目は分布でございます。消化管及びその内容物を除いて臓器、組織中残留放射能濃度は血漿より低い濃度で推移したということです。その後、血漿とほぼ同速度で経時的に減少していることが表に書いてございます。

9 ページ目は代謝の試験になります。低用量群、高用量群ともに尿中への親化合物の排泄量はわずかということでした。主要代謝物はB、C、D。糞中では親化合物もありまして、代謝物がB、C、J、K、Oとなっております。胆汁中では親化合物は検出されておらず、主要代謝物はDでした。

血漿、肝臓及び腎臓中では残留放射能の大部分は親化合物であったということでした。

10 ページ目は排泄の試験です。11 行目にございますように、投与後168時間後でほとんどのものが糞尿中に排泄されております。主要排泄経路は糞中でのございました。

11 ページに胆汁中排泄試験が書いてございます。9 行目にございますように、胆汁中排泄率は雌雄ともに40%弱という値でございました。

12 行目、*in vitro*で血漿タンパク結合率の測定試験が行われております。プロピリスルフロンにつきましては血漿タンパクに対して強い親和性が示されたということでした。20 行目以降にございますように、血漿に結合した結合型は細胞膜を透過できないことから、他の臓器や組織に移行し難く、その結果、消化管を除く臓器及び組織中放射能濃度が、血漿に比べて低い値で推移したと考察されております。

12 ページ目4行目以降は植物運命体内運命試験の結果です。稲に対して試験が行われております。

10 行目にございますように、処理放射能の大部分はわらに留まったということでした。主要代謝物は、わらではB、P、Wということでした。

12 ページ目21行目以降は土壌中運命試験が実施されております。13 ページ目3行目に書いておりますが、プロピリスルフロンにつきましては急速に消失したという結果になっております。

13 ページ目11行目は土壌吸脱着試験でございます。17 行目にございますように、脱着係数が233~650という値でした。

14 ページ(3)は、分解物Pにつきまして土壌吸着試験が行われております。分解物Pは体内運命試験の植物の方での主要な代謝物です。動物でも若干認められているものです。そういうわけで分解物Pにつきまして(3)の試験が行われたものと思われます。吸着係数は75~254という値でございました。

7 行目以降に水中運命試験が実施されております。17 行目にございますように、主要分解物はPとUということでした。温度に依存し経時的に増加したということです。その他に10%TARを超える分解物は認められておりません。

15 ページ目は水中光分解試験の結果がまとめてあります。主要分解物はU、Y、Z及びBというものでございました。

18 行目は分解物 P の水中光分解試験が実施されております。速やかに光分解し 4 日で未検出となったということでございました。

26 行目は土壌残留試験でございます。親化合物の他に分解物の B、P、U、Y、Z を分析対象化合物として試験が行われております。結果につきましては表 12 にまとめてございます。

10 行目は作物等残留試験の結果です。最初に作物残留試験でございます。プロピリスルフロンの代謝物 B、P、W を分析対象にしました試験が実施されております。結果はこの評価書（案）の後ろの別紙 3 に表でまとめております。いずれも定量限界未満という値でした。

17 行目、魚介類における最大推定残留値の結果でございます。水産 PEC につきましては 0.062、生物濃縮係数につきましては 63 という値が計算で得られております。

17 ページ目、一般薬理試験の結果が表 14 にまとめられております。

18 ページ目に「8. 急性毒性試験」がまとめられております。表 15 がプロピリスルフロンの原体の結果でございます。その下の表 16 が代謝物の P と W の結果でございます。

13 行目は刺激性と感作性の試験の結果でございます。ウサギの眼粘膜に対してごく軽度の刺激性が認められたということでした。

21 行目以降は亜急性毒性試験の結果でございます。ここからは資料 2 の追加コメントに西川先生からのコメントが出ておりますので、これと併せて御覧になってください。

最初にラットの 90 日間亜急性毒性試験でございます。19 ページ目、20,000 ppm 投与群の雌で心臓及び腎臓の比重量が増加した。同様の变化は後ほど出てきます 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雌雄においても観察されたということです。ここにその所見について考察云々が書いてございまして、8 行目の後ろの方ですが、これら重量増加の毒性学的意義は低いと考えられたと部会では結論づけられております。ここに対して西川先生からコメントが出ております。

(2) 90 日間マウスの亜急性毒性試験でございます。この試験につきましては雌ではいずれの投与群でも認められておりませんが、雄の方ではあったということで、無毒性量は雄では 2,000 ppm、雌では最高用量の 7,000 ppm と設定されております。

28 行目、イヌの 90 日間亜急性毒性試験です。この試験につきましても西川先生よりコメントをいただいております。追加資料の 2 ページ目になります。この試験につきましては 20 ページ目を御覧ください。表 20 に毒性所見をまとめてございます。これは部会の結論なんです、13 行目以降に事務局よりボックスで部会の判断を解説しております。ボックスの下 3 行に 3 つ所見がございしますが、Hb 減少などです。これを毒性としておりません。ここについて西川先生よりコメントをいただいております。

15 行目 11. は慢性毒性試験及び発がん性試験の項目になります。まず最初にイヌの 1 年間慢性毒性試験になります。21 ページ目の表 22 にこの試験の毒性所見がまとめられております。この結果に基づきまして、無毒性量につきましては雄では 350 ppm、雌では 40 ppm と設定されております。

14 行目以降はラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験になります。この試験につきましても追加資料の 3 ページ目にありますようにコメントがあります。

この試験につきましては 22 ページ目 7 行目に 6,000 ppm 以上投与群の雄、20,000 ppm 投与群の雌で心臓と腎臓の比重量の増加が認められたという所見が書いてございます。この所見につきましては 12 行目にまとめてございますが、これらの重量増加の毒性学的意義は低いと考えられたと部会では結論がまとまっております。ここに対してコメントが今回来ております。この試験で発がん性は認められておりません。

18 行目はマウスの 18 か月発がん性試験になります。この試験ではいずれの投与群でも毒性所見は認められておりませんので、雌雄ともに最高用量の 7,000 ppm が無毒性量として設定されております。発がん性は認められておりません。

23 ページ目「12. 生殖発生毒性試験」の項目です。まず最初にラットの 2 世代繁殖試験になります。表 26 が認められた毒性所見のまとめになります。これに基づきまして、無毒性量につきましては親動物、児動物ともに 2,000 ppm という値が設定されております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

23 行目はラットの発生毒性試験です。この試験につきましては 24 ページの 14 行目以降にまとめが書いてございます。母動物ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかった。胎児では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で短小過剰肋骨の発生頻度増加が認められたということで、無毒性量は母動物では最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日、胎児では 100 mg/kg 体重/日と設定されております。

19 行目はウサギの発生毒性試験になります。この試験ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったということで、最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日が無毒性量として設定されております。催奇形性は認められておりません。

28 行目以降は「13. 遺伝毒性試験」になります。まとめにつきましては 25 ページの表 27 が親化合物についての結果です。いずれも陰性です。その下の表 28 が代謝物の P と W の結果です。いずれも陰性でありました。

26 ページ目以降は今までの結果を基に食品健康影響評価がとりまとめられております。28 行目以降にここの部分の結論がまとめてございまして、プロピリスルフロン投与による影響は主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）及び血液（血液、イヌのみ）ということでした。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったということです。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をプロピリスルフロンのみと設定しております。ここでアンダーラインが書いてございますが、その考え方について事務局より注を下のボックスで付けてございます。

27、28 ページ目に、これまでの試験の無毒性量及び最小毒性量をまとめた表 29 が掲載されております。この表で無毒性量の最小値であるイヌの 1 年間慢性毒性試験が、28 ページ目の表にございます。一番最後になります。ここで得られた雌の 1.11 mg/kg 体重/日が

最小ということで、これを基に ADI の案を 0.011 mg/kg 体重/日と設定しております。

以上でございます。

○鈴木座長

どうもありがとうございました。スルホニルウレア系の ALS 阻害に基づく除草剤ということで、稲の問題などがあるというのはちょっとあれなんですけど、いずれにしてもウサギも含めてげっ歯類は毒性が極めて弱くて、種差があってイヌは感受性が高いかなという話になっているかと思います。

論点として 2 つぐらいに絞りたい。1 つは西川先生から出されてきている、これはざっと見ますと NOAEL の設定には直接影響はなさそうなので、表現をどうするか。あるいはエンドポイントで動いている部分をどの程度の書き方にするか。明らかな毒性ととらえるのか、それともここにあるような毒性学的意義はないがということとの関連をどうするかという、3 つともそういう話になるんだと思います。

もう一つは事務局の方から最後のところで暴露評価対象化合物について、親化合物のみとしているんだけど、特に植物体でのみ見つかるような W という代謝物について、どう考えたらいいのかというところ。その 2 点に絞りたいと思っております。いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

どちらから先にやりますか。順番からいくと植物代謝ですね。

○上路専門委員

事務局からボックスの中に質問をまとめていただきました。ありがとうございます。それで P と W ということなんですけれども、W は 29 ページの別紙 1 の一番下を書いてあります。N-グルコシドの抱合体という形ですので、抱合体ですので排泄されるというもので、特別に評価対象物質にする必要はないと思います。それが 1 つです。

P に関しては動物代謝でも少し見てもらいたいけれども、これは毒性の先生方に P は全部含めた形で評価していただくので、いいだろうと思います。

P と W を評価対象物質に入れるのか入れないのかなんですけれども、後ろの別紙 3 の残留試験の中でみんな定量限界以下であるという結果が出ております。今までと言ったら少し語弊があるんですけれども、可食部に出なければ 10%を超えていてもあまり気にしていなかったんですが、最近 2、3 回前から稲、わらも非常にきちんと評価しなければいけないような状態になってしましまして、そのときに 12 ページで稲、わら、もみがどうしても 10%を超えているということで P と W が問題になったと思います。

ですけれども、先ほど言いましたとおり作物残留試験で定量限界以下であるということ、それと急性毒性値でほとんど無毒性で、親化合物自体、急性毒性がほとんど認められないような状態なんですけれども、そういうことで毒性もないし遺伝毒性もないということで、これは私が判断するよりも毒性の先生の御判断なんだと思いますが、私はあえて入れる必要はないと思います。

そのときに多分事務局でもそういう判断がされたんだと思うんですけれども、事務局の

質問というのはその今の理由、親化合物だけとした理由をここに書く必要があるかないかということなんですね。先生、そういうことですね。

○鈴木座長

そうです。

○上路専門委員

そうすると、上の方に稲体でどれぐらいPとWが見つかったというのがわかった。そしてその下には定量限界未満であったということが書いてありますので、あえて入れるならばP、Wについては毒性的に評価対象にするほどの強さではないという一文が、どこかに入っていればいいのかなと思います。それだけです。

○鈴木座長

どうもありがとうございました。大体混乱するのは10%TRRを超えると、基本的には評価対象化合物にしましょうという話になるんです。ところが、今回の場合のように数値上代謝試験のところで10%TRRだとしても、現実に残留している部分、一番最初に投与した量と最後に残っている量がどれくらいかというところを見ないと、単純に数字だけ見て、これは規制対象にすべきであると考えてしまうと無用の混乱を生ずることになる。その意味で先生が言われた残留部分が検出限界以下という話があったんだと思います。

意味合いとしては、従来は可食部だけで考えればよかったんですけども、最近は飼料用の稲という問題が出てきまして、わらに残っている場合というのがかなり問題になる可能性が出てきている。その意味で事務局からは慎重な対応をとということで言われたんだと思います。

今のお話を伺っていると、この書き方で特に何か理由を書かなくても十分に理解できるように思うんですが、毒性の話をあえてPあるいはWについて、親化合物に比べて無視できるとか弱いとかということを書き加える必要があるでしょうか。その辺のところで吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

部会のときは特に問題にならなかったと思うんですが、毒性といっても急性毒性しかやっていないですね。ですから、それであえてここに云々というのは書き過ぎなのではないかと思います。この評価書の中に情報は出ているので、私はあえてというのはちょっと。

○鈴木座長

あくまでケース・バイ・ケースで考えないといけない、かなりややこしい代謝物が出てくる場合があるので、その場合には親化合物と同等なぐらいたくさんの種類の毒性試験をやってもらわないと、判断がつかない場合が今後は出てくるかもしれないんですけども、このものについて言うならば、急性毒性と変位原性試験によって推測されるところからすれば、かなり毒性は低いと思われるので、それ以上は毒性の試験はやらなくてもいいだろうと思うのと、そういう情報からすると今、吉田専門委員から言われたように、毒性が弱いと本当に言っているのかということになると、必ずしもそうも言えないので、そのままの

形で読めばわかるだろう。西川先生いかがですか。

○西川専門委員

吉田専門委員の意見に同意します。

○鈴木座長

ありがとうございました。そうするとこの評価対象化合物については、ほぼ終わったと思います。

○小泉委員長

ちょっとよろしいですか。いわゆる毒性評価については10%以上を対象とするという一応の原則がありますね。

○鈴木座長

はい。

○小泉委員長

その場合、暴露評価というのは管理機関でやることですね。

○鈴木座長

違います。暴露評価は実は我々のところでやることになっているんです。MRLは管理機関が決めるんです。

○小泉委員長

どれだけ残っているかとか、それは私は管理機関でやることだと思っているので、毒性評価でそういった代謝物が出てきたときの生体影響のみを考えればいいのではないのでしょうか。事務局でその辺がわかったら教えてください。

○鈴木座長

まず事務局からお願いします。

○佐藤課長補佐

農薬専門調査会で行っているのはリスク評価ですので、ハザード評価と暴露評価が含まれているものだと思っていたんですが、多分小泉委員長は何かしらの誤解をされているのではないかと。我々のリスク評価を基に、管理機関が管理措置を決定するのがMRLということになるかと思います。

○小泉委員長

私は化学物質すべてにおいて暴露評価とか有効性評価はすべて管理機関でやると思っています。農薬だけが違うのかもしれませんが、暴露評価は一応リスク評価のときにしますけれども、具体的に責任としてやるのは管理機関だと思っています。

○鈴木座長

上路専門委員、どうぞ。

○上路専門委員

私がずっと今までやってきた考え方として、食品安全委員会というのはリスク評価機関である。リスク評価である以上、暴露と有害性を両方見る。こちらは言い方が違っていて

影響評価物質です。あちらの方は規制対象物質なんです。だから物の考え方が少し厚労省と食品安全委員会は違うと判断します。

○小泉委員長

私も本来、リスク評価をするためには暴露評価をしないとおかしいのではないかと思っていたのですが、そうではない。暴露評価は管理機関でするんだからと言われたものですから、私はそういうふうにならずにずっと判断していたので、ここに出てきたものはとりあえず評価をする必要があるのではないかと思います。

○鈴木座長

評価をしていいと今、意見を変えられたわけですね。

○小泉委員長

そうではないです。暴露量の評価というのは添加物にしても、他のものにしても、それは管理官庁でやると聞いているんです。

○鈴木座長

それは経過からすると非常に大きな誤解でして、この専門調査会が発足したときに、実は1年以上にわたって厚労省と激論が交わされた事柄であります。当初何を厚労省が誤解したのかというと、暴露評価を行いますという表現を、厚労省は我々がMRLを決めると言っていると誤解したんです。

それは違います。暴露評価と規制のレベルを決めるということは全く違っていて、そこは薬食審の監督するマターですから、そういうことですよという話をしてやっと合意に至りまして、ですから厚労省の方では薬食審でMRLが決まりますと、こういうふうになりましたけれども、よろしゅうございますねという話で、我々のところに戻ってくるというプロセスをとっている形になっています。

それは当初のところで、この農薬専門調査会が暴露評価をやるということについて決められた経緯の中で、明らかにそうなっておりますので、我々としては今後も暴露評価についてはきちんとやらなければいけないと思っていますし、それは単に暴露レベルという話のことだけではなくて、今ここで問題になっているように、評価対象化合物を何とするかという点を決めるのは、実は農薬専門調査会の先決事項だろうと思っています。

これはちょっと今日は間に合わないと思うんですが、事務局をお願いをしておきたいんですけれども、多分 JMPR 辺りでリスクアセスメントに関わって、暴露評価をどこまでどうやるのかという話について決められたものがある。あるいは勉強するとわかるといった書類があるように聞いていますから、その辺りを探していただいて、一度きっちり議論をしたいと思っています。一応世界的な流れとしてもこういう形になっていると思うんですが、今日は従来どおりの形でやらせていただこうと思っていますけれども、小泉委員長、よろしゅうございますか。

○小泉委員長

私の方でも確かめてみますけれども、ただ10%と言いながらそれを何も書かないという

のは、おかしいのではないかと私は思います。ならば、その 10% というのは例え超えたとしても、書く必要がないということですか。

○鈴木座長

経過をもう少しお話すると、従来我々のところで理解していたのは、食用の部分についてという形でこの暴露評価を見ていたんです。ところが、このところに来て事情が変わってきてまして、一番最初に問題になったのはシジミでしたけれども、それと類似のような話が飼料用作物で出てきてまして、我々が食べないようなところのもの、例えばわらを牛に食べさせて、そうすると肉とかミルクとかにいろいろ残留物が出てくるのではないかという話になって、可食部の米の部分とわらの部分で代謝のパターンが大幅に違っていて、今回の W にしてもそうなんですけれども、わらの方では 10% TRR を超える。これをどうするという話が新たに提案されたということだと思うんです。

ただ、実際上の問題は杓子定規に 10% TRR を超えれば、何でもかんでも全部規制対象にしなければいけないか、規制対象というのは我々の分析評価対象ですけれども、評価対象にしなければいけないかということ、必ずしもそうは言えないだろう。実際に残留しているレベルを見た上でということを含めて考える必要があると思っていますけれども、この点については先般の総合第二のときに、評価対象物質に関わる原則というのを幹事会あるいは全体で勉強会を開きたいという提案をしておりますので、その辺のところを時間をとらせていただきたいと思っています。

それまでのところ、今、わらで出てきた 10% を超えるという問題について、上路先生からは特に書き加える必要はないだろうというお話だったんですが、上路先生、更に何かおっしゃることがあれば。

○上路専門委員

何となく 10% を超えた場合には残留分析の対象にするという、昔からの習わしがずっときたことは事実だと思います。だけれども、今回のように実際に植物代謝の中で 10% を超えていたとしても、作物の残留試験で全く検出限界以下というものに対して、果たして 10% を超えたから一律にそれを評価対象物質にするのかということには、ケース・バイ・ケースで考えていかなければならないのではないかと思います。

○小泉委員長

私が言っているのはそういう意味ではなくて、座長の言われたことはよくわかります。ただ 10% 以上は取り上げて記述するという原則的なものがあるわけでしょう。そうすると、それを取り上げて書いて、検出限界以下なので恐らく健康に問題はないだろうとか、そういう記述をきっちり書いた方が一般の人については、何でこれを取り上げていないんだろうと変な誤解を受けないと私は思います。

○鈴木座長

どうされますか。今回のこの剤に関しては動物の飼料にという話はまだはっきりわかっていないんですけれども、今後のところの問題もあって、わらのところではあるけれども、

10%TRR を超えたことについて書きますか。その上でこれは可食ではないとか、残留のレベルから見て特段毒性を心配する必要はないということを書きますか。あるいはどこかにト書きのような形で注意書きを加えるか、それともなくてもいいのではないかといういずれかに落ちるとは思うんです。

○上路専門委員

半年ぐらい前だったと思うんですけれども、前にもそういう剤があって、そのときには毒性的に親化合物から比べて3分の2ぐらいしか毒性値がないからということを書き、ト書きで植物代謝の下に書いた記憶があります。有機リン剤だったと思うんですが、それは植物体内運命試験の中のト書きで欄外に書いた気がしています。確認をしてください。

○前田評価調整官

提案でございますけれども、26ページの26行目の「定量限界未満であった」の次に代謝物P及びWは10%の残留があったけれども、今回の評価対象としなかったという表現を入れるというのが1つ考えられるんですが、いかがでしょうか。

○鈴木座長

北條評価課長、どうぞ。

○北條評価課長

恐らく管理機関の方でこの評価書を基に基準値を設定することになりますので、読み手としてはそういう理由を書いていただいた方が、わかりはいいかなと思います。したがって、いわゆる残留性はなかったということと、急性毒性ではありますが、毒性も弱かったということで、10%を超えているけれども、対象としなくてもいいだろうと書いていただければ、わかりやすいと思います。

○鈴木座長

前田さんと北條さんから示唆があったんですけれども、この委員会としては昨今の飼料作物にわらが入ってくるような状況を考えて、読む人の理解のために、どこかにわらに関してWが植物独特の代謝物で10%TRRを超えている。しかし、残留分析では検出限界以下であったので、評価対象化合物にはしないということを書く場所ですけれども、上路先生のサジェスションでは植物代謝のところではあったんですね。それに書いておけば食品健康影響評価のところは前田さんからもあったように、26行目辺りのところに定量限界未満であったというのは一応書いてあるわけですし、分析対象評価には親化合物のみとするという話も一番最後のところにありますから、ここであえてもう一度書くのも、植物代謝のところでもいいかなと思うんですが、いかがでしょうか。林先生、いかがですか。

○林専門委員

今日は少し遅れましてすみません。今の点なんですけれども、書く場所とすれば植物体内運命試験の部分か、もしくは作残のデータのあるテーブルの下脚注かのどちらかかなと思います。だから、逆に別紙3の作残のテーブルの下に今のお話を脚注として付け加えておくというのも、ここで検出限界以下だという値が示されているので、この場所でもい

いのかなと思います。

○鈴木座長

そうですね。読む人の立場になったときに、どこに書いてあると一番わかりやすいかということだろうと思うんです。確かに作残のデータのところにト書きで書くというのも手ですね。あと植物代謝のところ。林先生は総合評価のところよりは、その2か所の方がまだましだということをおられるわけですね。

○林専門委員

ここで実際に最終的には親化合物だけを対象にするというのがこの委員会の結論なので、そこよりかは、それを説明する部分に書いておいた方がいいのではないかと思います。

○鈴木座長

上路先生、いかがですか。

○上路専門委員

私は植物体内運命試験の中で10%を超えたということが問題なので、このところを書くのが一番わかりやすいのではないかと思います。

○鈴木座長

林先生、上路先生は今のような御意見だそうです。

○林専門委員

私もその意見に全然反対するものではありません。

○鈴木座長

ありがとうございます。そうすると、今の形で植物体内運命試験のところに代謝物Rに関して先ほど述べた記載を追加するという形で、この問題には決着をつけたいと思います。小泉委員長、それでよろしいですね。

○小泉委員長

結構です。

○鈴木座長

西川先生の問題ですけれども、簡単に3つともまとめてやってください。

○西川専門委員

重大なポイントでないので簡単に御説明しますけれども、資料2の追加コメントを見ていただきますと、1ページ目にラットの90日間亜急性毒性試験、3ページ目にラットの2年間の併合試験がありまして、両試験で心臓及び腎臓の比重量の増加があるということで、ただし組織変化がないということから毒性学的意義は低いという記載があります。この所見をどう考えるかですけれども、単なるマクロ所見を毒性ととっていることから考えますと、この比重量の増加の方がはるかに私は意義が大きいと思います。したがって、これを安全サイドに立って毒性と評価した方がいいのではないかとというのがコメントの内容です。

○鈴木座長

これはこの事例に限ってと考えるとよろしいですね。いつでもというわけにはいかないで

すね。

○西川専門委員

ケース・バイ・ケースだと思います。

○鈴木座長

そうしますと、書きぶりとしてはどうすればいいですか。

○西川専門委員

最終的な無毒性量が若干違ってくるのですが、そこに反映させたらいいのかなと思います。御検討ください。

○鈴木座長

これは90日亜急性のところでは、雌のNOAELがもしこれを毒性ととると、雌雄とも2,000 ppmという形になる。これは吉田先生の部会でしたか。

○吉田専門委員

そうです。ここのところについては随分議論をいたしました。結論といたしましては、ラットにつきましては最高用量が同じです。確かに2回とも最高用量は同じで20,000 ppmです。これは非常に毒性が弱い剤でして、雌だけだったと思うんですが、また同じように出ているので、投与による影響の可能性は否定できないけれども、90日で出たことが2年間でも出てくるから、投与との関連はあるのかもしれないですが、それによって何ら器質的な変化が出ない、あるいは心臓ですとそれによって例えば肺循環器系とかそういうことありませんし、心肥大というようなミクロ所見も出てこないの、毒性影響ではないのかということになって、たしかこれは否定したのだと思っています。

○鈴木座長

もう一つ加えると20,000 ppmというのはあからさまに2%ですから、すごい高濃度での投与だということもあって、そこでわずかに比重量が低下する程度の話、器質的な変化がないというものを、これをあえて毒性ととるのかという議論もあったかと記憶しております。この剤ではなかったかもしれないです。

○西川専門委員

比重量の点でなくて、腎重量の増加です。特に腎臓では電顕でないとわからない所見もあるわけですから、このケースでは当てはまらないとは思いますが、そういうことも想定した方がいいのかなと考えたわけです。

○鈴木座長

どうしますか。非常にコンサバティブな立場に立つと、ここのところが完璧に毒性ではないと言い切れない可能性があるという表現になるのかなと思います。若干部会の方にまた戻さなければいけないとは思いますが、吉田先生、もしその辺で了解が得られるのであれば。

○吉田専門委員

コンサバティブにとれば、これはとるということになると思ったんですが、ただ、もし

腎臓で何か変化があれば、恐らく 2 年間 20,000 ppm という 2% の量で何らかの形で組織に出てきていだろうと、特に糸球体の変化なら必ず尿細管に出ますし、尿細管だけの変化でも恐らくつかまるのではないかと考えまして、この部会では毒性とはとらなかったんです。

○廣瀬委員

私も原則的にそういう考え方でいいと思うんです。特に肝臓で随分ディスカッションをしたことがありますけれども、それは肝臓だけでなく、心臓あるいは腎臓でも同じような考え方でいいと思います。

この剤では先ほども説明がありましたように、比重量が増加しているということだけで他に何も影響が出ていないわけです。ですから影響ではあろうけれども、毒性にとる必要はないと思います。もしこれをまた毒性にとりだすと、すべての臓器で全部また比重量を毒性影響にとることになって、また最初に戻ってしまうんです。ですから、やはり今までどおりの評価を原則的に貫いていった方がいいと思います。

○鈴木座長

西川専門委員、どうぞ。

○西川専門委員

先ほどの説明の中でも申し上げたのですが、マクロ所見だけでも毒性ととっている現状があるんです。

○廣瀬委員

それはそれで改めていけばいいと思うんです。また別の話です。

○西川専門委員

それと、組織変化がなければ重量が上がっても毒性とはとらないという考えですね。

○廣瀬委員

原則的には比重量と実重量が増加したものについては、毒性にとっていこうという方向性です。

○西川専門委員

この場合は体重の変化がないにもかかわらず、比重量が増加しています。

○廣瀬委員

実重量が増加していないわけですね。

○西川専門委員

そうです。ですから比重量が増加したということは、私は非常に意味があることだと思います。体重の変化とは関係なく増加しているということですね。

○廣瀬委員

私も昔はそういう意見だったんです。でもやはりここに来ていろいろディスカッションしているうちに、比重量と実重量が増加している場合の方が、やはり意味があるなと。自分でも大分それはいろんなケースを見て実感してきているんです。

○西川専門委員

これも取り決めにすればいいことですが、まだ取り決めの状態ですので、それを早く決めてほしいということを何度も申し上げているんですが、例えば今の廣瀬先生のお考えがすべての臓器に当てはまるかどうかとか、いろいろ考えないといけないと思います。今まで検討してきたのは肝臓についてだけだったはずですが。腎臓についてはそれこそ光顕でわからない電顕的な変化も勿論あるわけですから、それでも毒性は毒性なわけですね。

○廣瀬委員

それはどこの臓器も同じことだと思うんです。電顕的に表れた変化まで毒性にとると、これはすべて毒性になってくる可能性があります、そのところはやはり光顕レベルというのを重視していかなければいけない。

○鈴木座長

議論は尽きないと思います。恐らくトキシコロジーの今後の進歩というものに委ねられる部分があると思います。

○西川専門委員

今そういうジャッジをするのであれば、今後必ずこういうジャッジをすることになりますね。

○鈴木座長

そこもまた言えないです。

○西川専門委員

そうしないとおかしいではないですか。

○鈴木座長

見直せばよいことです。

○林専門委員

専門ではないんですけれども、この議論は食品安全委員会が始まった初期にありまして、そのときには重量変化というのは絶対重量と相対重量が動いたときに、とにかくとろうということで、それ以外のケース・バイ・ケースで判断するときには、その理由というか説明をきちっとできるような場合に、それを付けてとるとというのが一応の取り決めだったと思うんです。

だから、それは今後も続けていくのか、もしそれを変えないといけないのであれば、もう一度その議論をきちっとして、コンセンサスをとる必要があると思うんです。だから現在はまだこれまでのルールにのっとって評価しておくというのがいいのではないかと思います。

○鈴木座長

ありがとうございました。納屋専門委員、どうぞ。

○納屋専門委員

吉田先生のところでは多分個別データというか、かなり詳細な報告書を基に評価されたんだと思うんです。これは新規の化合物の申請ですから十分なデータがあつて、レビュー資料だけではなかったんだと思うんです。その結果で比重量の変化は毒性学的な意義は低いと判断をされたんだらうと思うんです。

ただ、それしか書いていなかったら、これは毒性学的意義はないと同義語だと私も思ったんです。ところが 22 ページの 6 行のタンパクの変動に関しては、明確に「毒性学的意義はないものと考えられた」と書いておきながら、そのすぐ下では「意義は低い」という使い分けをされたので、西川先生も低いというのは何かあると判断されたのではないかと私は推察してしまっただけです。ですから、ここの「低い」と判断したのが「ない」と同義語であるのであれば、ここは「ない」と書いた方がいいと思うんですけれども、そこはどうでしょうか。

○吉田専門委員

意義がないというのは何行目ですか。

○納屋専門委員

22 ページの 6 行のところでは「血漿タンパクの変動に毒性学的意義はないものと考えられた」と述べていますね。

○吉田専門委員

そうしたら、同じ表現にしてください。

○納屋専門委員

同じ表現にすれば誤解がないと思うんです。両方ともないのであれば、低いと書かずにないと書いた方がはっきりしたのではないかなと思うんです。

○吉田専門委員

ちょっと待ってください。22 ページの 6 行目はタンパクとアルブミンですね。毒性はないです。次の毒性学的意義は低いというのは腎臓と心臓です。それを納屋先生は同じにしろと。

○納屋専門委員

ここで用語として差別をされているので、腎臓だとか重量変化に関しましては毒性学的意義がないとまでは考えていないんだと。何かあるかもしれないという可能性を残しているととられるのではありませんか。

○吉田専門委員

それはだれもわからないのではないですか。タンパクとアルブミンの変化につきましては我々の部会ではないと結論しました。これはないです。ところが、この腎臓につきましてはないということは、少なくとも投与の影響の可能性は残っているという上に書いてあります。でも毒性学的意義はないと言い切れるかどうかというのは、それはわからないのではないですか。

○納屋専門委員

そうしますと、ここは毒性発現量と判断しなければならなくなるという西川先生の意見に全く一致することになりますね。

○西川専門委員

毒性がなければ「ない」とははっきり言っておかないとだめでしょう。

○吉田専門委員

投与の影響であるけれども、毒性ではないということであるならば、例えば likely という言い方もあるのかもしれませんが、日本語で断定しなければいけないのであれば、それは毒性である可能性は極めて低いとか、それはイコールない。それは国語の問題もある程度あると思うんですけれども、こういう場合はこういう表現をするというのを決めていたかかないと、事務局もつくるときに非常に困ってしまわれると思うんです。

○林専門委員

日本語の話なんだけれども、このところは後ろに「考えられた」が入っているので「毒性学的意義はないと考えられた」で私はいいのではないかなと思うんです。だから、それを我々がいろいろデータを基にしてそう考えたということなので、「ない」でもいいのではないかと思います。

○廣瀬委員

アルブミン、グロブリンのところは何でこのケースだけこういうふうに詳しく書いてあるのか、すごく奇異に感じるんです。以前は他の所見がなくてもアルブミンが増加した場合に毒性ととっている場合はあると思うんです。何でここではアルブミンが増加して、グロブリンが減少して、A/G比が増加しているようなものについて、それを詳しく説明して毒性学的意義はない、あるいは低いでもいいんですけれども、そうした理由がよくわからないです。

○吉田専門委員

こちらについては血液の専門の先生がこのように書かれていて、我々もそれに同意したということです。その後これを全員に回覧して、この部会では認めたという経緯で事務局よろしいですね。修文をしていただいた後、全員に回していますね。それで特に異論がなかったということで、それで決めたと思っています。

○鈴木座長

恐らく今の吉田先生の御説明で問題はないと思うんですが、実際は更にもう一歩突っ込んで、それではこの血液系のアルブミンとかグロブリンあるいはトータルプロテインについて、評価書に書きますかというところまで突っ込んで議論しなかっただけで、残ってしまったということだと思います。だから、これはあったとしても別にそんなに影響ではないと言っているわけだから、問題ではないんです。

○廣瀬委員

ただ、影響にしたりしなかったりという場合がありますので、それは他の血液のいろいろなマーカーの状態によっても違うんだらうと思うんですけれども、どうもこれだけ見て

いると評価がぶれているような気がするので、一言申し上げただけです。

○吉田専門委員

もう一度確認いたしますけれども、2年ですと何回も血液をとったり、検査回数がありますので、例えば一言 22 行目の 1 行目で「A1b 増加及び Glob 減少が認められ」と書いてありますが、そのこのところにもし説明をするならどの程度であったかとか、どの頻度であったかを書き込むことによって、その下の文章につながりがいいように今後は文章を気を付けていきたいと思います。

以上です。

○鈴木座長

大体が決着がついてきているんですが、西川先生の話がなかなか悩ましい部分が残っています。

先ほど林先生あるいは廣瀬先生から示唆がありましたように、一応、本専門調査会としては絶対重量と相対重量が動いた場合とか、そういうような形の取り決めはこれまでもございますので、今回に関しては取り決めがないという状態ではない。

○西川専門委員

絶対重量と相対重量が動いたら毒性ととるというのも、根本的に見直していただきたいのです。

○鈴木座長

その点については先ほど、トキシコロジーの進捗を待つところという表現をしましたのは、そういう意味合いです。實際上どこで毒性と線引きをするか、これは今後の問題です。

○西川専門委員

補足しますと、例えば肝臓ですと実重量と比重量が上がれば確かに肝臓がはれていることになりますけれども、それが毒性か適応かというのが大きな国際的な問題なのです。ですから、その辺をもう少し根本的にディスカッションした方がいいと思います。

○鈴木座長

今回のところは違う臓器であるけれども、一応部会のところでの議論を尊重する形にしていいのかなと思いつているんですが、西川先生、それではいけないですか。

○西川専門委員

一番最初に申し上げましたように重大なコメントではないので、できるだけ早く済ませたいと思います。

○鈴木座長

ありがとうございました。今後の問題として議論を続けることについては承知いたしましたので、そういうふうにさせていただこうと思います。そうしますと大体合意がとれました。

それで 28 ページのところにイヌの 1 年間混餌での 1.11 mg/kg 体重/日ですが。

○西川専門委員

コメントの中で1つスキップしたものがあります。追加コメントの2ページにイヌの90日間試験があつて、この所見ととらなかつたものをどのようにするかということですが、統計学的に有意差がないのは、イヌの4匹の試験ですので、これはあまり重視する必要はなく、むしろ他の所見との関連性を含めて総合的に判断した方がいいというのが私のコメントです。

○鈴木座長

エンドポイントごとの有意差云々よりは、他の総合的なエンドポイントの動きを見て評価すべきだということで、これは具体的にはそうするとどうなるんですか。

○西川専門委員

例えばヘモグロビンの減少は赤血球とかヘマトクリットが減少しているわけですから、当然これは関連する所見だと思います。その他も同じです。

○鈴木座長

これらを表の中に加えた方がよいという意味ですね。

○西川専門委員

「事務局からのコメント」はそうであつたのですけれども、私の回答は「入れた方がいい」ということです。

○鈴木座長

吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

今、事務局から資料をいただきまして、イヌの90日の血液のデータは血液生化学の専門の委員と、私は病理が出身なので、普通だと3点セットであるべきヘマトクリット、ヘモグロビンが下がっていれば書けばいいとしか思っていなかつたんですけれども、なぜ申請者の方が毒性とされたかという辺りを随分やりとりをしたときに、イヌの正常値というものがあるのではないかと。それから外れていないので、毒性としなくてはいいいのではないかとという説明がされたと思います。

つまり、イヌで統計的有意がないとすぐに個別データを追うのは悪いことではないけれども、個別データが2SDを逸脱していたときに、変化としてしまってもいいのかということがあつて、部会で話し合つたときに、これも随分話し合つたと思うんですけれども、そのときにイヌの正常値から外れていなければいいのではないかとということで、これらの検査項目については正常範囲であろうということで、正常範囲内におさまっているのではないかとということで、これをあえて毒性としなくてもいいのではないかと。

例えばヘモグロビンの減少はその正常範囲内にあるとしても、例えばWBCあるいはヘマトクリット減少ということで貧血傾向はとらえられるから、それでいいのではないかとという説明がされていて、それを基にこれらの項目を抜いたのだつたと思っています。部会の議論はそうでした。

○鈴木座長

ちょっと見解が異なってくる話で、単純に言えば統計的に有意差がなければ問題がないという話のところ、それはいわゆる平均±2SD の話を超える個体がいるからという形で申請者が毒性としていた。それはないだろうという話にとりあえずはいったんだと思います。

そのときにいわゆる正常値の範囲というのが、必ずしもこの形ではなかなか決め難いのではないのということを、血液がお得意な先生の方から細かい説明がいろいろありまして、それで部会では納得されたとなっています。西川先生、それはどうしますか。

○西川専門委員

イヌの正常値というのがそもそも何かわからないし、ここの事務局の記載にあるように、背景値がむしろ重要なのではないですか。その施設のイヌについてのデータでしょうから。イヌ一般の正常値というのは何ですかね。

○鈴木座長

イヌについて言うと、いろんな品種、雄雌、年齢といったものによって、非常に膨大な背景をもって正常値を決めようと思えば決められるんですけども、実際上はほとんど不可能なんです。その辺りでなかなかこういう話がうまくいくようであまりいかない部分がある。

○西川専門委員

ですから、この申請者は、背景値を引き換えに出してきているのではないですか。

○吉田専門委員

私がちゃんと十分フォローできているかどうかは、専門でないのわからないところもあるのですが、例えば人の正常値というものとは、まるっきり背景値と言っても全くNが違いますから、そういうものでというのはそのラボの背景値だけでは判断ができないのではないかとというのが、委員のコメントとしてありました。

ただ、毒性のプロファイルは大きく外れていることはないのではないかとということで、例えば主にコメントとしてやりとりをしたのは、ヘモグロビンの減少ということなんですけれども、あとは血球関連で一番アーティファクトを受けにくいのがヘモグロビンだという話がありましたが、その貧血だといった個体にはたしかヘモグロビンは変化がなかったということもあって、全体として見てこのような表の結果になったんです。

ちょっと抄録を見てこちらで判断したいと思いますが、この幹事会でもしこれを全部また域にするというならば、それはその判断だと思いますけれども、少なくとも血液生化学の専門家の意見を総合第二部会では受け入れて、これらはあえてここに記載しなくてもよいのではないかと結論に至ったということになります。

○西川専門委員

その血液の方というのは、動物実験のことを御存じですか。

○鈴木座長

物すごく詳しいです。

○西川専門委員

イヌの試験が4匹で行われていることは気づいていますか。

○鈴木座長

勿論です。

○西川専門委員

統計学的有意差が非常に重要だということですね。今までそんな評価をしてきましたか。

○鈴木座長

統計学的な評価がというよりは、総合的に考えてという意味だったと思います。

○西川専門委員

総合的に考えたらヘモグロビンの減少は当然関連があるのではないですか。

○鈴木座長

個別に見たり、変化の値がそんなに大きな変化ではなかったと思います。記憶では九十何%という話のところで見ていたと思います。

○廣瀬委員

そうなってくると、これはこのイヌに貧血があったのかどうかということにまたなってきますからね。もし貧血だとすると、やはり赤血球とヘモグロビンとヘマトクリットの3つそろっていないと、なかなか貧血と言えなくなりますので、ヘモグロビンだけが正常値ということがあり得るのかどうかという問題になってきます。

○鈴木座長

結構複雑で正色素性何とかという話になってくるんですけども、細かく見ていかないといけないんです。そこまでやってもしょうがないなと思いながら、あまり今日のところは非常に審査すべきことが多いものですから。

先ほどから言っているのは、NOAELには特に問題がないと考えられること、仮にここに出てきているヘモグロビン、ALT、PLTの話を除いたとしても、その他の血中に関する指標とか肝臓に関する指標は含まれているので、入れなくても罪にはならないなと思っているんです。

○廣瀬委員

一応減少はしているわけですね。

○吉田専門委員

実を申しますとあまりこれは言いたくなかったのですが、抄録で例えばヘモグロビンの低下があると書いてあっても、実際に抄録にはそれがちゃんと記載していなくて、個別データまで見ないとわからないといった抄録になっておりまして、非常に苦労をしながら基データを見ながら評価をいたしました。

かつ有意差はイヌの場合はないことも多いんですけども、その値で低下傾向もないのにもかかわらず、たった1匹の動物で影響があるとかいう評価を、この90日のイヌだけなんですけど、されていたので、この90日のイヌは随分時間をかけて審査をしました。ですから、大変恐縮ながら90日に対しては非常にわかりにくい抄録でありました。

○鈴木座長

このメーカさんはどちらかというと、かなり神経質に毒性の指標、エンドポイントの動き、影響等をとる傾向が強いところなので、こういうことが起きたのかなと思っていたんですけども、いずれにしてもこれは部会で相当審議をした上でのことでもあるので、なおかつ NOAEL に影響を及ぼすようなことでもないので、今回はこのところで打ち切って、部会の審議を受け入れるという形にしておきたいと思うんです。

○吉田専門委員

ただ、例えばこの評価書を読んだだけでは 1 ポイントの下がり方がどうかがわからないので、そこをちょっと今度事務局と話して、ちゃんとそこを記載して誤解がないようにしたいと思います。この記載のままでは確かに、この評価書だけを読んだ人は誤解と思うので、もう一回見直します。

○廣瀬委員

トータルの所見を見ると他に MCH、MCV、骨髄の造血能の亢進等がありますので、貧血はあったということによろしいですね。

○西川専門委員

評価書だけを読めば、これは何の問題にもならなかったのですが、事務局からわざわざ括弧を付けて書いてあって、これはよく見なければいけないなと思って見たら、それもそうだなと判断したわけですが、細かい点は今、説明をいただきましたように、別にこだわるということは全くありませんので結構です。

○鈴木座長

ありがとうございました。どうやら決着がついたようでございます。

西川先生、もう一つの 2 年間慢毒発がんのラットの件は、先ほどの最初の方のものと同じですね。

○西川専門委員

同じですから結構です。

○鈴木座長

そうしますと全体として健康影響評価に移ってよろしゅうございますね。28 ページ、イヌの 1 年間の慢性毒性試験で、雌の 1.11 mg/kg 体重/日という NOAEL が最も低い NOAEL のようでございます。これを根拠にして ADI を決める。発がん性、催奇形性はないので安全係数は 100 とするという形で上に上げたいと思います。よろしゅうございましょうか。

どうもありがとうございました。時間が大幅に過ぎてしまいました。では次に塩酸ホルメタネートです。これは今、事務局の方から話があると思いますけれども、8 月末に一旦上げていたんですが、委員長から質問状がまいりまして、再度審議したという形の問題でございます。質問状についてはこの前の幹事会でも説明いたしました。その辺のところは事務局から簡単に触れながら、どこをどう直したという形に限って簡単に説明をしていただけだと思います。

○佐藤課長補佐

今、座長の方から説明がありましたように、8月に評価の考え方について内容を確認してくださいと食品安全委員会の方から指示がございまして、それに基づき幹事会の先生方にいろいろ御検討をしていただいたものです。

この塩酸ホルメタネートにつきましては、影響はコリンエステラーゼ活性阻害です。その場合には通常20%云々というような毒性所見のとり方に基づいてADIを設定してきております。ただ、この塩酸ホルメタネートにつきましてはポジティブリスト剤ということで、海外の評価書の評価をもとに当農薬専門調査会で評価を行ってきておりました。もともとなったアメリカの評価書では、ベンチマークドーズという考え方に基づいてADIを設定しております。そこについての考え方を確認してくださいという内容で、もう一度検討していただきました。

評価書で変わった部分を中心に説明いたします。まず5ページ目に要約がございしますが、これは一番最後の食品健康影響評価の部分の要約ですので、後ほど併せて説明いたします。

評価書で大きく変わったところは15ページ目10行目に「14. その他の試験」というものがございします。これはアメリカの評価書でベンチマークドーズを用いて計算した値をもとに、当初はADIを設定したわけなんですけど、その考え方をもう一度確認したところ、この剤につきましてはカーバメート系の農薬ということでして、幹事会の先生プラスそういった毒性所見に詳しい専門の先生方も参加していただきまして打ち合わせを行いました。

その結果、通常の有機リン系の農薬と違いまして、カーバメート系は非常に反応が可逆的で早いということがございます。そこでこの評価書案の19、20ページ目を御覧ください。ここで各毒性試験の無毒性量の比較の表が、他の農薬と同じように掲載されております。ここで通常は急性の毒性試験は掲載しておりません。しかしながら、カーバメート系であるという特徴にかんがみまして、急性毒性試験も盛り込んでおります。そのためラットの一番最初に急性神経毒性試験が入っております。通常他の農薬では急性毒性試験は入れていないんですが、この剤に限って入れてあります。

この試験の無毒性量は一番小さい0.1 mg/kg体重という値でしたので、これにもとづいてADIを設定したらいいのではないかとということで、17、18ページ目の食品健康影響評価のところを変更しております。ADIの値が変わったということで、幹事会の先生方に打ち合わせをしていただいた後に開かれた総合評価第一部会の方にも、この考え方を報告しております。

非常に簡単ですが、以上でございます。

○鈴木座長

今の話のところが経過というか変わったところの話ということなんですけど、大多数の先生方に打ち合わせのときにも来ていただいておりますし、我々としては今の説明で十分わかるのですけれども、特に落としたようなところ、あるいは全体として議論を更にしておいた方がよいところなどがあれば、御指摘いただきたいと思います。

幾つかもう一度確認だけしますが、カーバメート剤であって非常に短期の毒性が回復しやすい。アセチルコリンエステラーゼとの結合が可逆的で代謝も極めて早い。したがって、短期の毒性試験の成績をもって長期の毒性の影響を推測することは十分にできるというのが第一点。

第二点はこの剤を当初評価したときには EPA の評価に従いまして $BMDL_{10}$ というのを使った。これは LOAEL しかないという状況のところ、20 ページのラットを用いて親動物と子どもに与えてというところで、ベンチマークドーズを用いて得られた値を使うという話を、文書評価でもあるので踏襲していたんですけれども、それはどうだろうか、最初に言ったような短期の話のところ、代用がつくのであれば、いろんな毒性試験をもう一度見直して、NOAEL がとれている試験があるかどうか、ベンチマークドーズで得られた LOAEL との比較を行った場合、NOAEL というのが十分に安全性を担保できるかどうかというようなことで、さまざまなデータをもう一度見直したところ、急性神経毒性の話のところに使えるデータがあるのではないかとということになって、最終的にはこのデータを用いる。

そうなったときにベンチマークドーズその他で考えると、LOAEL をもとにしていますから追加の安全係数とかややこしい話がいろいろ出ることもあったんですが、そういったものも解消されて安全係数は 100 でいいだろうというところに落ち着いたものです。

その間の経緯は評価書の 17 ページ 28 行目以下書いてあるところがあります。17～27 行目までが前のところの話でして、ここの書きぶりを比較するとどういうふうに議論が行われたのかというのが理解できるかと思います。どなたか御追加等々あれば。林先生、お願いします。

○林専門委員

これも専門ではないところなんですけれども、いろいろ議論をして、要するに計算ではなくて実際のデータをできるだけ使って評価しましょうというスタンスを貫いたということと、食品の影響評価を見るのは長期毒性をもって最終的に評価するんだけど、どうしてこの場合はアキュートの毒性試験を使ったかということに関して、その説明がここに書いてあるように付けることができた。

要するにこのもの自身のターゲットとしては、コリンエステラーゼの活性阻害であることが明らかになっているので、それでカーバメート系であることを勘案すれば、それは先ほど座長もおっしゃったように可逆的であるし、非常に一過性の変化であるということで、それは連続に投与したとしても各投与による影響が評価されるだけということも考えられるので、単回投与で十分評価可能であろう。その単回投与の方が今の場合 NOAEL が低かったということがあって、その一番低い NOAEL を採用して評価を行った。

安全係数をどうするのかという議論もかなり出たのは記憶しているんですけれども、最終的には今のようなことを考えると、通常どおりの種差 10、個体差 10 の 100 で十分であろうという結論になって、こういう値がプロポーズされたものと理解しております。したがって、なかなかこれ以上いろいろ議論するところはないのかなと考えています。

○鈴木座長

上路専門委員、どうぞ。

○上路専門委員

この剤は総合評価第一部会で検討させていただいておりました。ですから、最初に出したベンチマークドーズで評価するというのも、総合評価第一から出たものですが、幹事会で見直しをした結果、もう一度、総合評価第一で検討しました。その結果、幹事会で提案された問題に対して異論はないということになりましたので、それ以上のことは幹事会の方でお任せするという事です。

○鈴木座長

ありがとうございました。今のような状況でほとんど問題はないと思います。当初のところ、イヌの長期の毒性で NOAEL がとれているのに、それを使わないのはなぜだという話もあったように思います。

それは今の説明のように可逆的な変化であるから、短期のものでちゃんと推測ができるということで否定された。使わなくてもよいという話になった。最も感受性の高い実験を根拠にすればよいという話になったと承知しております。

もしこれ以上の御意見がなければ、18 ページに書いてありますようにラットの急性神経毒性試験で得られている 0.1 mg/kg 体重の NOAEL を根拠にして、安全係数 100 で除して 0.001 mg/kg 体重/日を ADI として親委員会に上げたいと思っております。御了承いただけるでしょうか。

どうもありがとうございました。そうしますと若干時間を取りたいと思います。今日は 5 時半までで、林先生は 5 時までですね。結構この次いろいろ議論がまた白熱しそうな雰囲気なので、もう一つイソキサフルトールはどうしますか。

○佐藤課長補佐

すみません、その他議題のところでパブリック・コメント関係が 3 剤、その他にも 2 剤ありますので、イソキサフルトールをまず後回しにして、その他から始めた方がいいのではないかと。その前に休憩を若干とった方が、先生方の集中力が続くかと思います。

○西川専門委員

事務局の意見ですけれども、これは何回も後回しになって 3 回目ぐらいですかね。

○鈴木座長

やはり優先順位的なものを考えたときに、パブリック・コメントまで行っているものを対処しないわけにはいかない。そこのところで結構ややこしい問題も出ている。ですからちょっと時間がかかるというのと、イソキサフルトールは何回も確かにあれなんですけれども、基本的にはこれはどうなっているんですか。4-HPPD の話だし、やろうと思えばやれるけれども、後の問題が。

○佐藤課長補佐

それでしたら一番最後でいいのではないですか。時間が余ったらイソキサフルトールを

やるということで、順序を変えるだけで最後までいくということであれば効率的です。

○林専門委員

イソキサフルトールを休憩時間でやりましょうよ。

○鈴木座長

そうするとパブコメとかその辺の話は全部やってしまわなければならないから、今日はかなり時間が延長することになります。それでもよければ。確かに事前にかなり前から資料は渡っています。

○上路専門委員

随分前に見直した記憶があります。

○鈴木座長

特に大きな問題はないというのは皆さん御承知だと思っはいるんですけども。

○佐藤課長補佐

では、休憩なしでやるということでよろしいでしょうか。

○鈴木座長

休憩なしでちょっとやってみましょうか。

○佐藤課長補佐

事務局の方からの説明は大分簡素化いたしまして、先生方から病理の所見を中心にコメントをいただいておりますので、それを順にページを送って審議していただくということでもよろしいでしょうか。

○鈴木座長

一応化学構造がイソキサゾール構造を持っていて、4-HPPD 阻害剤で除草剤である。4-HPPD 阻害剤ですから、当然高チロシン血症といった話のところがターゲットになって出てくるはずである。とりあえずそういう話のところで動物代謝、植物代謝のところで特に注意をしなければならない話があれば。

○上路専門委員

ありません。

○鈴木座長

ということでしたが、それでは病理の話とさせていただきたいと思います。

○佐藤課長補佐

すみません、植物体内はいいということで、動物体内ですか。病理からでしょうか。

○鈴木座長

病理からでいいです。

○佐藤課長補佐

一番最初にコメントが出てくるのが 19 ページ「(4) 42 日間亜急性毒性試験(ラット)」に対して、病理試験についてコメントが 20 ページのボックスにあります。

○西川専門委員

これは大した問題ではなくて訳の問題ですけれども、厳密には「角膜上皮下の間質線維芽細胞反応」であり、他の言葉を使いたい人がいれば別に全然こだわりません。

○鈴木座長

吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田専門委員

私も今、西川先生がおっしゃった言葉でよろしいと思います。

以上です。

○鈴木座長

これは決まりましたね。次のところに。

○西川専門委員

21 ページ表 15 で雄の一番低い用量で肝絶対重量増加がありますが、これは毒性とはとらないのではないかと思います。事務局から上の用量で肝臓の変化があるので、取るという結論になったということです。これはこれでいいと思います。

○鈴木座長

一応コメントはしましたが、了承しますということですね。

○西川専門委員

そうです。それから、21 ページの下から 3 行目に、これは肝比重量があって更に絶対重量も増えているので、なぜ毒性所見ととらなかったのか。ちょっとディスカッションしていただきたいと思います。

○鈴木座長

あまりディスカッションしたくないんです。なぜかと言うと経皮毒性なものですから、とりあえず ADI 設定のところは関係ないということで、あまり議論したくないなと。

○西川専門委員

毒性ととるということであれば問題はないと思うのですけれども、さもないと理由を知りたいです。

○鈴木座長

何か理由はありましたか。

○納屋専門委員

私の部会なんですけれども、全然覚えておりません。議事録があつたら確認してください。毒性ととっていただいても構わないと思います。

○鈴木座長

経皮毒性なので特に問題はなく、1,000 のところの「適用性の反応であり」以降を削ってしまって、無毒性量は 100 mg。

22 ページに吉田先生から修文があります。これはときどき問題になっている、マクロの所見よりは組織病理的な所見を、こういう場所では書いた方がふさわしいという修文だと思います。そういうことですね。

○吉田専門委員

はい。

○鈴木座長

西川先生もよろしゅうございますね。

○西川専門委員

はい。

○鈴木座長

24 ページの表は単純に国語の問題といえますか、「体」という字を「帯」という形に変えていること。それから、コレステロール肉芽腫の後ろに「神経、筋組織」という形が 17 ページの 500 mg/kg 体重/日のところと 20 mg/kg 体重/日のところに加えられております。これも特に問題はないと思いますが、よろしいですね。

○西川専門委員

はい。

○鈴木座長

そうすると、さまざまな代謝に関わる問題ですね。やはり 4-HPPD とチロシンの代謝に関わる問題、薬物酵素、甲状腺に対する影響などがいろいろ行われた後で、34 ページまで飛んでしまいます。前の話は一応全部合理的であると専門委員の間では理解されたものと思います。食品健康影響評価の 11 行目「主に肝臓（肝細胞の肥大等）及び眼（角膜混濁等）に認められた」ということで、4-HPPD 阻害剤ですからこういう形の話と前の話と矛盾していないと思います。なおかつこれらはチロシンの蓄積に起因するものということ、マウス、イヌよりもラットで、雌よりも雄で感受性が高いということ、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性はなかったという形になっています。これは非常にすっきりしているのではないかと思います、いかがでしょうか。吉田先生、いかがですか。いいですね。

○吉田専門委員

はい。

○鈴木座長

30 行目以降は 27 行目以降に対するコメントなんでしょうか。マウスの 28 日間亜急性では雄の無毒性量が設定できなかったけれども、LOAEL が 29 mg/kg 体重/日。ところが 90 日亜急性では NOAEL がとれているという話なんです、吉田先生、特にこのことを書かなくてもよいという意味ですか。ADI を決めるに当たってどれをどう使うかという話で、マウスの場合は亜急性の雄が LOAEL になってしまっているんだけど、より長期のところでは NOAEL がとれているというコメントです。

その次のページでまたまたちょっとややこしくて、ウサギの発生毒性の話とラットの 2 年間慢性毒性発がんの話で、これを比較すると、という話で結構ややこしくなっています。ウサギの発生毒性では LOAEL が 5 mg/kg 体重/日となっていて、追加の安全係数が必要

なんだけれども、これは追加の安全係数 10 をかける必要があるだろうというので、ここのウサギの発生毒性の LOAEL から計算した推定 ADI というのが 0.005 mg/kg 体重/日になります。

ラットは実験的に NOAEL がとれておりまして、0.5 mg/kg 体重/日というのがあります。この場合は安全係数 100 で ADI が計算できるんですけども、そうしますと 0.005 mg/kg 体重/日となります。そうするとウサギとラットは同じだから、これをどちらも ADI 設定の根拠にすればいいのではないかという書き方がこの評価書の書き方になっています。

それに対して 1 つは事務局からの話になるんですが、ウサギの LOAEL から ADI を求めるときの追加の安全係数を事務局では 3 としていたんだけど、吉田先生はこれは 10 をとるべきだという問題が論点の 1 つ。

2 つ目の話は西川先生の方から出ておりまして、あえてウサギの LOAEL から推定した ADI をここに書く必要はなくて、実験データがあるラットだけでいいのではないかという、2 つの違った意見が出されていることになります。

まず簡単なのはウサギのデータを書く必要があるかどうか。林先生いかがですか。

○林専門委員

私は書かなくてもいいのではないかと。

○鈴木座長

納屋先生は発生毒性なので。

○納屋専門委員

3 にしてしまっているのを 10 で計算した方がいいという御指摘はもっともです。ですから、ウサギをもとに決めた場合でも同じ値になるんだということを書いておいて、でも発がん性試験のデータから求めたという言い方をするのも 1 つあるのかなと思います。

○鈴木座長

結論は変わらない。どちらも同じ値であるということですね。

○廣瀬委員

ちょっと待ってください。今の安全係数のことですけれども、以前は 3 であって、これは事務局の考えとして 10 にしたということですね。

○納屋専門委員

これは部会の中で 1~10 の間で何かをとろうという議論をいたしました。そのときに部会の結論として 3 が適切であろうということにして、3 で計算したらこうなるとなったと思います。ですから、事務局が最初から 3 でどうですかという御提案をいただいたということではありません。

○廣瀬委員

それが 10 に訂正されたのは。

○納屋専門委員

10 した方がいいというのは吉田先生からの新しい提案です。

○吉田専門委員

違いますよ。恐縮ですが。

○鈴木座長

私は 35 ページの網かけの部分は吉田先生の修文となっていたから、種差、個体差、追加のところを 3 から 10 に直したというのは、先生の提案かと思っていました。違うんですか。

○吉田専門委員

枠を読むとそれは事務局よりとなっておりますので、それは事務局に。

○納屋専門委員

もう一回確認しますと、部会では 3 で計算した。ところがこの評価書案を幹事会に上げるときに、事務局の方で 3 ではなくて 10 の方がいいのではないかという、新しい提案をいただいたということです。

○佐藤課長補佐

そのとおりです。

○納屋専門委員

わかりました。その 10 という提案に関しましては、私は異存はありません。10 の方がいいだろうと思います。

○廣瀬委員

それは安全サイドで見ればそうかもしれないです。それから、こういう場合には 1~10 ですね。それで先生のところの部会の場合は恐らくこの試験のマージンというか、それをとって下の用量ということで、同じような評価は前に LOAEL がとれない場合に、やはりその下の用量の値を参考にして、10 ではなしに例えば 3 分の 1 だとか 4 分の 1 にしていたと思うんです。

○鈴木座長

まさしくそのとおりでして、26 ページ「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」というのが 13 行目から出てきています。それによると用量設定は 0、5、20、100 となっていて、4 ないし 5 というのは公比になっています。ですから、その意味で部会では用量設定を考えて 3 ぐらいでいいだろう。要するに 5 よりも 1 段階低い用量をとった場合に、影響はないだろうという推測が成り立つという考え方でしたんだと思います。

○廣瀬委員

そういう考え方で ADI を設定している場合があるんですね。

○鈴木座長

あります。ですからその意味では、実は座長と私が 10 でいいですと言ってしまったからあれなんだけれども、部会の方の審議を尊重するとすれば 3 のまま残しておくというのは悪くはないんです。そうするとどちらを書くのかというややこしい判断がなくなって、最も低い NOAEL という形で決めることができますから、どうなんでしょう。今の廣瀬先生の御指摘もあるし、やはり用量設定のところから考えてはどうですか。5 より 1 つ下の、例

えば4分の1だとすると約1 mg/kg 体重/日ぐらいのところまで実験をやったとして、影響はほとんどないのではないかと思われるんですけれども、それを同意されますか。

○吉田専門委員

今回、母動物には影響の出ていない量で胎児でということもありますけれども、ウサギ云々よりも慢毒発がんが一番低いNOAELがとれているんですから、特にウサギがこのままでも、あえてウサギのNOAELについて議論する必要はないと思うのですが、それはありますか。恐らく一番厳しいものにしたって慢毒発がんと同じわけですから。

○鈴木座長

そうです。だからその意味で部会の見解を尊重すれば、安全係数3でいく形に直しておいてもらえれば、ここの10をあえてかける必要がなくなって、最も低いNOAELを用いてADIを設定する。その方がすっきりしますね。今、吉田さんが言われたように追加の安全係数をかけるにしても、1~10の間のことでしょうし、10をとったとしても慢毒のところと同じことになります。担保はされている。よろしゅうございましょうか。やや不安がないわけではないんですけれども、一応部会の方で審議もされておりますし、今のようところで多分大丈夫だろうと思います。

もしよろしければ若干直りますが、ウサギの話は消えますね。ですから、35ページの8~12行目は消えて、「一方、ラットにおける」という話はなくて。

○佐藤課長補佐

ラットが根拠の場合はいいんですが、ウサギで最小毒性量しかないという文言は残ると思います。

○鈴木座長

LOAELですね。

○佐藤課長補佐

無毒性量がとれていないというのは書いておく必要があると思います。

○鈴木座長

今までの話からすると一応書いてあるので、その辺のところは書いておく必要があるかもしれません。あるいはそのまま不確実係数3という形にして、そのまま文章を残すというのも手ですけれども、その方がいいですか。

○廣瀬委員

その方がわかりやすいです。

○小泉委員長

ちょっと待ってください。従来LOAELのときは、他の委員会では10なんでしょう。

○鈴木座長

それはうちでは必ずしもそうではないです。

○小泉委員長

農薬だけがちょっと変わったことをやられると困ります。

○廣瀬委員

違います。1～10の間で決めるということです。

○小泉委員長

LOAELのときは大体10だったと思います。

○鈴木座長

必ずしも10と固定的な話ではありません。

○小泉委員長

でも3だって不確実ですね。だから、やはり安全側に立つべきだと思います。

○廣瀬委員

長期の試験がない場合には10をかけたりしますけれども、この場合はかなり信頼性の高い長期の試験もあるわけですから、必ずしも10にしなくていいと思います。

○小泉委員長

この最後の評価の35ページに、その3を残すという問題が起きたのだと私は申し上げたのです。だから評価を書かないのであれば、例えば10 mg/kg 体重/日であるというところで切るのであれば、それはそれでいいかと思います。

○納屋専門委員

いかがでしょうか。新しい提案ですけれども、ウサギに関する追加の不確実係数を3あるいは10として、両方併記しておいて、それでもなおかつ発がん性試験を根拠にしますと書いておく。これでいかがでしょうか。

○小泉委員長

メソトリオンのときはADI設定の動物実験を3つも書いているのです。書いたり書かなかったり、一体どうなっているのかと私は思います。この場合は慢性毒性でADIを決めるというのであれば、発生毒性のことは書く必要はないのではないですか。

○鈴木座長

従来のところでは、ADIを決める際に個々の実験のNOAELから、通常的安全係数を用いてADIを算定して行って、その中で最も感受性の高いと考えられる試験の成績を用いてADIを決めていた。その際に2つ3つの試験で同じADIにたどり着く場合があって、その場合は幾つかの試験をそのまま併記するというやり方をとってきていますから、そういう意味でメソトリオンの場合は幾つか、たまたま偶然にということなんでしょうけれども、根拠の試験になったということです。ですから、その辺は幾つ載っていても問題はないと考えています。

○小泉委員長

私が言っているのは、ADIが0.005 mg/kg 体重/日でどちらもそれが同じ値であるならばいいですが、3でかけると0.005 mg/kg 体重/日にはならないですね。そうするといわゆる安全側でないデータになるから、それをわざわざ書く必要がありますかということなのです。

○鈴木座長

事務局で書いた方がいいと考えていたのは、恐らく LOAEL というのがあって、NOAEL が設定されていない試験がある。そのことについて通常の場合、追加の安全係数をかけるなどして ADI を試算するわけですが、そのことと、ここではそれはちゃんとやっています。それでもし 10 を用いれば慢毒と同じことになるんですが、3 を用いればこの値は慢毒よりも高くなりますから、自動的に最も低い NOAEL に基づいて ADI を決めましたという経過がよくわかるから、ここに書いておいた方がいいという意見だったんですね。

○佐藤課長補佐

そうです。

○鈴木座長

林先生、お願いします。

○林専門委員

私は先ほど小泉委員長がおっしゃったように、これを根拠にしないのであれば別に書く必要はないと思うんです。下の ADI もラットの 2 年間混餌だけで出しておく、別に問題はないのではないかと。もし何か質問でも来たときには我々は答えるすべはもっているわけですから、それをすべてここに書いておく必要はないのではないかと。

○廣瀬委員

最近の例は LOAEL しか出ていない場合は、やはりその LOAEL が一番低い NOAEL で担保できるかということ、大体書くことになっているんです。

○鈴木座長

確かにそうですね。

○廣瀬委員

だからやはりこれもウサギの試験で LOAEL しかとれていないということで、何らかの説明は入れておいてもらった方がいいと思います。

○西川専門委員

ウサギの試験で無毒性量は出せなかったということは書かないといけないと思うのですが、それを根拠として最大の安全係数 1,000 を適用しても、ラットの試験と同じであったみたいな説明をすればいいですね。

○佐藤課長補佐

では、その旨で修文して、また皆さんにメールで確認していただくということでよろしいですか。

○鈴木座長

最も訂正が少ない形の書き方が、今の最後の西川先生の提案だろうと思います。西川先生、その場合は勿論 ADI 設定根拠のところにはウサギの数値等々も入れないですね。

○西川専門委員

入れない方がいいと思います。

○鈴木座長

大体決まりましたかね。そうすると割とすっきりすると思います。いかがでしょうか。これで上に上げてよろしゅうございましょうか。

どうもありがとうございました。御同意いただいたと思われましますので、親委員会の方に上げたいと思います。どうもありがとうございました。

どうしますか。若干休憩しますか。そのまま続けてやってもいいですか。ちょっとトイレ休憩を5分ぐらい入れましょうか。

○佐藤課長補佐

どちらでもいいです。

○鈴木座長

では5分ほど休憩いたします。35分からスタートいたします。

(休憩)

○鈴木座長

35分になったので、始めていいのではないかなと思います。

次の議題はメソトリオンからでいいんですか。この順番でいいんですね。では、説明をお願いします。

○佐藤課長補佐

資料5-1、資料5-2、資料5-3の3種類の資料をお願いします。

メソトリオンにつきましては3月に評価がすべて終わったということで、公文の形で厚生労働省に通知しております。現在、厚生労働省でMRLを設定するために審議会で議論が行われている最中でございます。資料5-1の4、5ページ目に、その審議会の分科会で議論をしているところで疑義が生じたということで、この公文の内容の照会が来ております。

公文の中身ですが、大きく2点ございます。最初にラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験に関しまして、最小毒性量の雄において認められた毒性所見は軽度な変化であり、無毒性量は最小毒性量に近い値であると考えられると評価書にあります。ここにつきましてこれら所見について、いずれも本剤投与によるものなのか、これを軽度な変化と判断するに至った根拠を教えてくださいという内容が来ております。

また、ここの投与量が0.48 mg/kg 体重/日という値なんですが、最終的にADIの設定根拠になったのがラットの3世代繁殖試験の無毒性量です。これが0.3 mg/kg 体重/日です。ここの0.48と0.3であまり差がない投与群でこのような変化が認められることについて、ADIの設定の考え方を教えてくださいということになっております。

2番がこれとまた別の内容でございまして、ラットで認められた眼への障害に関する照会になっております。ラットとマウスでは種差がございまして、ラットでは眼障害というのが低用量で起きております。そういったことを踏まえまして、最後の段落にありますよ

うに ADI の設定にラットの試験を選定した理由、血漿中チロシン濃度と眼障害との関係、ヒト反復投与時の血漿中チロシン濃度及びチロシン代謝酵素の遺伝的欠損に伴うハイリスクグループへの食品健康影響評価の考え方について教えてくださいという内容になっております。

こういう疑義照会が来ておりますので、実は昨日行われました食品安全委員会で、こういった形で議論するのかという手続について議論が行われております。それが資料 5-1 の最初のページになります。

結論だけ申し上げますと、下から 2 つ目のパラグラフの一番最後のところに、委員会事務局から各委員に個別に確認し、合議体において確認することが適当である旨の意見があったということとして、当農薬専門調査会で議論をすることになっておりますので、今日このメソトリオンにつきましの疑義照会の回答案をつくることを議題にしております。

資料 5-2 が疑義照会に対する回答案でございます。回答案を作成するに当たりましては、一つひとつの毒性所見を吟味していく必要がございましたので、部会で審議を行った先生方にはやはりもう一度見ていただくことが適当と思ひまして、その部会の先生方に打ち合わせの形式でこの回答案の作成をしていただきました。

評価書と併せて御覧になってください。評価書の 35 ページ目に「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」がございました。表 33 の雄の 7.5 ppm 以上のところの枠の中にいろいろ所見がございました。この所見をつぶさに吟味していただきまして、その考え方を 1 ページ目の回答以下に書いてございます。

2 ページ目の下に 2. がございますが、これは先ほどの照会の中にありました 0.3 と 0.48 という摂餌量の値のマージンの狭さに対する考え方をまとめたものでございます。

4、5 ページ目がラットで認められた眼障害等のメソトリオンの血漿濃度と、ヒトへのハイリスクグループへの考え方をまとめた回答でございます。

時間の関係上、文章の読み上げをいたしません、この回答案につきましてこの場で御議論をいただければと思います。

○鈴木座長

かなり端折った形での説明ではございました。いずれにしてもこの部会でメソトリオンは結構長いこと時間をかけて議論をしております、しかも 4-HPPD 阻害剤という話で。

○林専門委員

すみません、ちょっと質問を 1 ついいですか。これは親委員会の方で昨日いろいろ議論されたことだと思うんですけども、今日の初めの話にもあったように、ここは一応リスクアセスメントをして、それを厚生労働省に返して、向こうはマネジメントをするという大きなスキームだと思うんです。そのスキームの中で考えた場合に、我々が一応結論を出したもののについて、確かにサイエンティフィックなことで議論をされるのは結構ですけども、その辺のすみ分けというのはきちっとしておかないと、今後こういうことがどんどん起こると、我々がここで議論していること自身の意味合いが薄れていきかねない。食品

安全委員会は一切をしているんだというレッテルを貼られかねない。

そういうことを考えると、ここで安易にサイエンティフィックな立場でお答えをしますよというのは1つだけれども、本当にそれでいいんですかというのを、これは事務局もそうだし、親委員会の先生方にも御質問をさせていただきたい点でございます。それがきちんと納得できない限り、なかなか私は中の議論に入りたくないというのが正直なところです。

○鈴木座長

それについては私自身も文書でこういう話が上がってきたというのは、ちょっと穏やかではないという表現はしました。昔といってもつい最近のことですけれども、シメコナゾールという農薬を御存じでしょう。覚えていると思います。これがレニン-アンジオテンシン系の阻害剤というところがあって、実は閾値のある腎臓での催奇形性が繁殖試験で見つかるという話のところがあって、そのメカニズム試験に対して薬食審からクレームがついた点がございます。それは文書で上がったものではございません。それについては水面下の話でしたので、説明をして了承をしてもらうことが実際はありました。

その程度であれば、今回の話も林先生がむきになられるほどのことではないと思うんですが、今回はそうではなくて文書が来てしまったから、それでどうなるのということなんだけれども、あまり敵対しても仕方がないのでというところがあって、私自身はとりあえずこの形にとしたんですが、もし今のような話に対して親委員会あるいは事務局として、特にこれは課長辺りの考え方になるんでしょうか。その辺のところを含めて御説明をいただかないと、林先生が議論に参加していただけないのではないかと思いますので、よろしくお願いいたします。

○北條評価課長

ちょっと席を外していたものですから、冒頭に多分資料5-1で経緯を説明させていただいたと思います。

今回、厚生労働省から内容の確認を疑義照会ということで、文章で来ておりますけれども、もともとそういう照会はいわゆる評価の内容であるとか表現といったものの解釈をする場合に、5-1の別紙で定めました手続によって行うということで進めさせていただいているということでございます。

厚生労働省の審議会で、基準値を設定するときの議論の中で評価書の内容について検討がされたと理解しておりますが、その中で2点ほど疑義といいましょうか、解釈で不明の点があったということで照会がなされていると聞いております。評価の内容がおかしいとかそういうことを問うているのではなくて、どうしてそういう結論になったのかを確認したいということでお出しになったと聞いております。

通例ですと疑義照会の手続については、事務方の方で専門委員の先生方あるいは食品安全委員会の先生の御意見を聞きながら、その御指摘の解釈についてはこういうことだということを文書なりでお返しするというところでございましたけれども、今回の照会につい

ては科学的な評価の内容に係るところでございますので、今日のような手続をとらせていただいております。

○鈴木座長

我々の評価に対して何か根本的に誤っているとか、そういう意味合いではなくて、何でこういう ADI を決めているのか、それが単純に理解できない。だからその意味で質問をさせてほしいということだったんですね。これは厚労省の医薬食品局食品安全部長の名前で、事務局長あてに出された文書が来ているという結構大げさな話ですね。手続上はこうやらないとだめなんですか。

○北條評価課長

手続上、やりとりするのは事務方の事務局長と、向こうは食品安全部長となりますので、そこ同士の文書のやりとりという形式にはなるわけです。

繰り返しになりますけれども、内容がサイエンスベースのところになりますので、やはり専門の先生方の御意見を聞いた上で回答をさせていただきたいということで、今日こういう場をつくっているということでございます。

○鈴木座長

林先生、どうでしょうか。今のような説明で納得されますか。

○林専門委員

納得していないですけれども、時間ばかり進むので仕方ないので進めていただいているんですが、本当に今後こういうことが度重なるようであれば、我々がやらなくて薬食審で全部評価してもらえばいい話なんです。

○鈴木座長

全くそれはそのとおりのところでして、実は既に公開されているベースでアセタミプリドで MRL が出てきている。薬食審のパブコメがかかっているんですけれども、その中で我々が決めた親化合物のみという評価対象化合物の話が、実際は代謝物も入れるという話になってしまっている。これは我々が本来先決事項として決めるべき評価対象化合物というのを、我々に相談なく変えてしまったという話になるので、この辺のところも少し誤解があるのではないかと。そういうところを 1 回きちんと担当者間ですり合わせをしないといけないと思っているんです。いずれにしても、その後の善後策の問題とか、林先生が言われるように出てくる問題は多分これだけではないと思います。

○林専門委員

だから、その辺というのは担当者レベルのすり合わせで本当にいいのか、やはりこれは極端な話をすれば、食品安全委員会の生命にかかっていると思うんです。だから本当に今後ともこういうふうに食品安全委員会が出した評価書について、向こうから評価の内容に対してクレームが出てくるようでは、本当に我々の存在価値がなくなってしまう。

その辺というのは今日の最初の話にあったように、リスクアセスメント側とリスクマネジメントのすみ分けをやるために、この食品安全委員会というのができたとは私は理解して

いるので、それが今また崩れてきている。向こうがリスクアセスメントのところまで口を出してきているというのは、やはりそれは何かおかしな方向に向かっているとしか考えられないので、今日はこのまま進めていただいても結構ですけれども、今のこの点に関しては、もう少しきちっとした見解を私は親委員会の方でも出していただく必要があると考えています。

○鈴木座長

ありがとうございました。小泉委員長、どうぞ。

○小泉委員長

今、林専門委員の話は親委員会の話です。親委員会の言うべきことではないかなと思っております。

私はいわゆる疑義ということで評価の云々ではなくて、疑問に思うところがあるのを照会してきたということで、課長が言われたように、そのことを否定するとかいう問題ではないと思います。ですから自信を持ってその結果についてはっきりと答えられれば、それはそれでいいわけであって、それが答えられなければ、やはりこちらに誤りがあったと素直に認めてもいいのではないかと私は思っています。

○鈴木座長

客観的に見れば疑問があった。もっと言うと彼らにはよく理解ができなかった。それは我々が悪いのか彼らが悪いのか、どちらが本当のことなのかはわからない。とりあえず理解に達しなければリスクアセスメントもマネジメントも前に進まないわけですから、今回の話は課長から説明があったように疑義照会である。わからないからという話のことに對して、我々が誠心誠意答えましょうという形でとりあえず。

全体のリスクアセスメント、マネジメントに関わる問題については、先ほども少しお話ししましたけれども、1回我々の専門調査会でも少し場所を設けたいと思います。その上で親委員会の方にも提言をしていきたいと考えております。それでよろしゅうございましょうか。

それでは、内容の方に移っていききたいと思います。これは照会事項1の最初ところというのが、最小毒性量 7.5 ppm で認められた毒性所見が軽度な変化であり、無毒性量は最小毒性量に近い値であると考えられたことの根拠を教えてくださいという意味になると思います。いろいろ所見がどうであるという話が出されてきておりますので、個別的にそれらを全部もう一度検討したという話になります。

1. (1) については、眼球の変化が主体としてラットの各種の毒性試験の最小毒性量で観察されておりまして、この毒性自体が鋭敏な毒性指標であると考えられております。これらについてラット2年間の 7.5 とその上の 100 ppm 以上、これはかなり間が飛んでいるんですけれども、その間のところを比較しますと発生頻度が低い、病変の程度も軽い、角膜炎などについては付随している動物の頻度というのは高くはないという話から、7.5 というのは 100 などと比べると変化は軽度であると考えられるという話です。実際は結構やや

こしくて。

○佐藤課長補佐

机上配付資料 1 を御覧いただければ、毒性所見はまとまっています。

○鈴木座長

机上配付資料 1 によりますと、2、3 枚目辺りのところに 2 年間慢毒発がん試験の結果が表としてまとめられているものがあります。評価書では 0、7.5、100、2,500 ppm という形のものが 1 つの試験、0、1.0、2.5 ppm というものがもう一つの試験という形で、別立てで記載されていると思います。

これは 2.5 ppm までの試験が眼に主体を置いた試験になっておりまして、毒性試験全般の指標が必ずしも調べられていない。体重変化と眼のことが主体である。ですから、慢毒の話が評価できるのは 7.5 ppm 以上ということになると思います。一応眼だけについて見れば、2.5 ppm というようなところでは軽微どころかほとんど変化が出てこないという話になっていますし、その意味で 7.5 ppm の変化というのも 100 ppm などと比べれば頻度、病変の程度ともに低いという形になっている。

その他のところのエンドポイント等々ですが、体重増加抑制の話が多少ややこしいんですけれども、物すごく単純に考えると 6 ページに体重増加抑制の表があるんですが、7.5 ppm 以上では一応長期になってきて、結構それなりの増加抑制が見られるんだけれども、2.5 ppm までのところでは体重の変動率等々を考えると、余り大きな変化だとは言えないところがあって、恐らく本当の NOAEL というのは要するにその他の臓器のところでのデータがないので、はっきりさせられないのですが、2.5 ppm と 7.5 ppm の間に NOAEL があるんだろうと考えられるのは、問題はなかろうという話になっているんだと思います。いずれにしても、2.5 ppm というのを NOAEL と断定できないという部分があって、ややこしいところになっています。

非常に慎重に議論をしましたという話が、この資料 5-2 の 1 ページの下のところの (1) ~ (6) までのところに解説がございます。これは 4-HPPD 阻害による高チロシン血症の影響を考えますに、まずメラニン代謝の話から甲状腺ホルモンへの経路、カテコールアミンへの経路、ホモゲンチジン酸の経路の流れの中で、4-HPPD が阻害されると高チロシン血症が出てきますから、今、言ったような臓器に恐らく影響が出てくるんだろう。

それから、ヒトの高チロシン血症などと言われているような、肝臓とか神経に関する影響といったことも視野に入れて腎臓の問題、副腎の問題、肝臓の脂肪空胞化、甲状腺ろ胞、坐骨神経の脱髄、その他に TP、Alb の問題、これは恐らく血液の話と腎臓の話を念頭に置いたんだと思いますけれども、こういうことも慎重に審議いたしました。

その結果、これらについて高チロシン血症の影響を完全には否定できないけれども、また一方で投与による影響とも言えない。そういう可能性もあるという形で回答書をつくっております。

最初の 1. に関わる問題について御議論いただきたいと思います。吉田先生、今の説明で

何か追加はありますか。

○吉田専門委員

特にございませんですが、慢毒のところで体重増加抑制につきましては非常に今回は死亡率が高く、対照群も含め投与群では80%を超えるような死亡率でした。更に2.5と1 ppmについては例数が少なく、体重を比較するにはデータとしては不足しておりましたので、それらを比較することは科学的に問題があるのではないかと私は思いました。

以上です。

○鈴木座長

西川先生、いかがですか。

○西川専門委員

この回答でいいと思います。

○鈴木座長

そうしますと先に進んで、2. メソトリオンの4-HPPD阻害によりもたらされる高チロシン血症のエンドポイント、これは一番大きな眼に対する問題だと考えているという話になっています。

ラットの2年慢毒では7.5 ppmで眼に対する影響はありました。26週以降のところでは病変の悪化はなくて、比較的早い時期に出てきたらそのままですよということ、それから、実質的には用量反応曲線を考えると低用量域で勾配が急であるということ、それで毒性量と無毒性量の差が小さくなります。それからすると、ラットの繁殖毒性の無毒性量と慢毒の0.3 mg/kg 体重/日と0.48 mg/kg 体重/日という間が狭いように見えるけれども、0.3 mg/kg 体重/日を無毒性量としてとって妥当でしょうということが書いてあります。

これについては多分部会で話したときに、繁殖毒性のところの比較的近い用量で眼の影響がどうなんだという議論もしたように記憶しています。その辺でも割と比較的きれいに7.5 ppm 辺りでは影響は出るけれども、それよりちょっと下では影響は出ませんという成績だったように思います。いかがでしょう。この2番目の書き方もこれくらい書けば大体理解してもらえそうでしょうか。もし問題があればまた後で戻す形にします。

照会事項2の問題です。これはチロシンの代謝の種差と毒性の問題、ヒトへの外挿の話のところで、高チロシン血症の人たちが、もしかするとハイリスクグループに相当するのではないかという意味合いだったと思うんですけども、事情を話しておきますと諸外国ではチロシンの代謝に限って見た場合、酵素は幾つかあるんですが、チロシンアミノトランスフェラーゼの話と4-HPPDの話で欠損している人の話など含めて、ラットとマウスとヒトとで比較をすると、血中濃度の高まり方というのはラットが非常に著しいけれども、マウスとヒトは非常に類似している。

仮に下の方に書いてありますが、眼の影響が出てくる閾値というのがどの種にも共通して1,000 μ Mである。ラットではそれを軽く超えてしまうんですが、ヒトの場合、マウスの場合にはそれを超えることはないというのがありまして、わずかにそういった酵素を先天的

に欠損している、人たちが血中濃度が高くなるという事例があるという話になっていました、諸外国ではラットはあまりにも鋭敏過ぎるので、代謝が似ているマウスのデータを基に ADI を設定するという形のことがとられております。

それに対して我々のところは、マウスとヒトとが本当に同じかどうかというのがなかなか難しい論議がある。チロシン代謝に関して言えば同じかもしれないけれども、その他のエンドポイントを考慮すると必ずしもそうではないかもしれない。その意味では一番鋭敏なラットを用いた方が安全性は担保できるという考え方で、基本的には ADI を設定したという形になっています。

その辺のところは今、お話したとおりとなっていると思うんですが、いずれにしても少なくとも酵素欠損の方たちはあらかじめ血中濃度が高くなっているという話があって、それ以上高くなることは考えられないので、この人たちがハイリスクグループにはなりませんということも含めて、ここの照会事項 2 にはまとめてあります。

若干端折り過ぎましたが、内容はそういう話のことです。言い落としたところなどありましたら御追加いただきたいと思います。一番最初にヒトの先天性代謝欠陥の話の文献を見つけていただいて、いろいろしたのは吉田先生だったような気がします。

○吉田専門委員

私の手元に 2 冊のメタボリックディジーズの教科書がありましたので、それを見ました。確かに米国あるいはカナダでは、4-HPPD 阻害剤につきましてはラットは高感受性過ぎるのでマウスを使うということが明記されておまして、OECD のガイダンスドキュメントでもそういうことがしっかり書かれています。

ただ、確かにそれはそうかもしれないけれども、部会では一定の閾値を越せばヒトでも眼に障害でることは、メタボリックディジーズの本にも書いてあるように明らかなので、一番センシティブではありますが、マウスでなくラットを使おうということになりまして、このような評価をいたしました。

ですから、非常に低用量域で勾配が立ってしまったというのは、ラットが非常に感受性が高い動物であるからということを反映しているのだと思います。エンドポイントは眼となると思います。

以上です。

○鈴木座長

御追加いただきました。林先生、4 ページをお読みいただいて、ラットを用いたという話はこの書き方で理解されるでしょうか。

○林専門委員

要するに感度の高い方を使ったということなので、その説明はできているとは思いますが。リスクを考えた場合にどうかはわかりませんが、それは別ですが、向こうの方に対する説明はこれでいいのではないかと思います。

○鈴木座長

西川先生、いかがでしょうか。

○西川専門委員

非常によく書けていると思います。

○鈴木座長

納屋先生、お願いします。

○納屋専門委員

問題ないと思います。特にハイリスク集団に関しても安全係数 100 で十分に安全性が担保できると明記してありますので、とても結構だと思います。

○鈴木座長

上路先生、よろしいですか。

○上路専門委員

はい。

○鈴木座長

とりあえず合意いただいたので、この形で厚生労働省に対応していただきましょう。恐らく非常に冷静に淡々と書いてありますから、感情的な反発があってもいろいろしたものではないというのは理解されると思いますし、今後も御意見があればいつでもどうぞと言うのかどうするのか、その辺りは先行きの話にしようと思っております。よろしゅうございますか。

○西川専門委員

結論はいいのですが、評価書の表 33 を見ますと雄の 7.5 ppm 以上でもものすごくたくさん所見があって、それが恐らく疑問につながったと思います。これを見ますと、例えば腎臓のマクロ変化というのは慢性糸球体腎症でくれるものだと思いますし、肝臓の変化でもマクロ変化も脂肪空胞化でくれるし、結構所見としてはまとめてしまうと大したことないと思います。

だから、こういう記載の仕方を考えても残るものがあるのであれば、いかにそれが軽度であるかを説明しないと、また同じようなことが起こる可能性があると思います。

○鈴木座長

この場合のところは先ほど少し言葉で説明しました、チロシン代謝の異常がどういうところに影響を及ぼすと考えられるかというターゲットの問題とか、そういうことを部会でかなり最初の段階で話しておりましたので、それらと併せて病理所見を慎重に見たという意味でございます。

確かに先生が言われるように、統計的に有意差がないのにとはいろんなことを考えると書き過ぎの部分もあるんです。その意味でこの評価書案と回答案のところでは、以下の所見については本剤による高チロシン血症の影響とは必ずしも考えられないという書き方にしております。その辺りは事務局の方から担当の方にまたうまく説明していただきたいと思います。

○吉田専門委員

これは総合評価第二部会で審議いたしましたので、やはり今のところは素直な反省といたしまして、明らかに毒性のものだけを書き込み、可能性のあるものは欄外にするというこの調査会での前提を外れたものだったので、このような疑義を招いてしまったことは反省としてございますので、今後はそういうことがないように、きちんと説明すべきは説明して、評価書に盛り込んでいけばいいなと私個人は思っております。

○佐藤課長補佐

今、西川先生から質問のあった 7.5 ppm の雄の所見なのですが、回答案に書いてあることを評価書案の 53 ページ目以降に盛り込んでいないんですが、一つひとつの毒性の所見についてはこう考えたということで追加をしております。

○鈴木座長

評価書の 53 ページは回答書の部分を基本的には継ぎ足したということですね。

○林専門委員

質問なんですけれども、この評価書をこうやって書き変えるというのはいいんですか。要するにこれはパブコメは終わっていますね。だから書き変えたということは、もう一遍パブコメをやるという意味ですね。

○佐藤課長補佐

結論の ADI が変わっていないので、パブコメが必要だとは思っていなかったんですが。

○林専門委員

これだけ 1 ページにわたって新しい文章が入っていれば、一般の方は皆さん御存じないわけですね。そういうことを思うと、これはやはり手続論になってしまいますけれども、一度決めてパブコメをもらった評価書というのは、余程のことがない限りは変えない方がいいと思うし、変えるのであれば変えるなりの手続をとった方がいいのではないかなと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○鈴木座長

私もそう思います。今までのところが例えば適用拡大とかいろんな話のところがあれば、その都度パブコメをやってきていましたか。かえってなかったらというわけにはいかないでしょう。

○佐藤課長補佐

これまでの疑義照会で評価書の文言、例えば 1 行程度を削除するというような修正はあったんですが、パブコメは行っていません。今回は毒性所見に係る丁寧な説明を事務局で追加しているんですけれども、これをここに本当にこのまま入れるのかどうか、林先生が先ほど注といった形で入れた方がいいのではないかなということもありましたので、この形で追加するののかも踏まえて議論いただければと思います。

○鈴木座長

こちらの不手際もあって議論すべき内容だったようです。林先生には非常に重要な点に

気づいていただいて、ありがとうございました。さてどうしましょうか。

○小泉委員長

すみません、よろしいでしょうか。パブコメにかける、かけないは親委員会の業務ですので、それは評価について検討していただければと思います。

○林専門委員

わかりました。それでは、親委員会の方できっちり議論してください。

○北條評価課長

これまでの取扱いは、例えば適用拡大のようなケースで作物残留試験とか、追加試験があったとしても ADI が変更されないようなケースについては、改めてのパブリック・コメントの手続はしておりません。パブコメについては現状そういうことで整理をさせていただいております。

先ほどの林先生の御指摘の点については例えば表 33 の 7.5 ppm の所見がございますので、そこに注釈として入れておくとかいうのはあるのかなと思うんですが。

○納屋専門委員

すみません、ちょっと確認させていただいてよろしいでしょうか。既にパブコメも終わって農薬評価書として 2009 年 3 月に出たものを、3 月の時点で書き直すというのは適切ではないので、もし改訂をするとすれば、いつ変えたかということがわかるように、時系列をちゃんとわかるようにして、ここが変わりましたとしないと、いろいろと混乱すると思います。

○北條評価課長

いい御指摘をありがとうございました。手続的には過去こういう照会があったケースでは、いつ照会があって、それについてどこで議論をして、その照会をいつ返したというのを審議経過のところに一応入れさせていただいておりますので、それによって経緯がわかるということとしております。

○納屋専門委員

今のに関連しますと、厚生労働省から確認事項が来たということも公開して、それに対する答えはこういうふうにしたんだというのを、ホームページに掲載することで足りるのではないかと思います。

○北條評価課長

先生のお話というのは、評価書に経緯がわかるようにという意味ではなくてですか。別途そういうことを公開したらいいのではないかというお話でしょうか。

○納屋専門委員

はい。2009 年 3 月にこの評価書が出ている。それに対して今年 11 月に厚労省からこういう問い合わせが来た。それに対する回答として食品安全委員会からこのようなものを出したということを、時系列がわかるようにすべてホームページに掲載しておけばいいという提案です。

○北條評価課長

先ほどの林先生と西川先生の御指摘で、確かに表のところにずらずらと所見が書いてあって、あたかも今回の厚生労働省の指摘のように、かなりいろいろな所見があるということは、そこは毒性が強く出ているのではないかと誤解をされると思われますので、少なくとも表 33 には脚注なりで注釈を打っておく方が誤解はないのではないかと思います。となると、評価書を一部修正することになるので、そうすると審議経過のところに修正した経緯を入れておく必要があるということでございます。

○鈴木座長

バージョンアップした農薬評価書を差し替えないといけないので、その辺りのところをきちんとやる形にしようと思います。

○上路専門委員

評価書の書き方として、私は毒性は素人ですからあれなんですけれども、53 ページ以降に厚生労働省に対する回答という意味で、事務局は書き込んでいただいたんだと思いますが、今までこういう書き方はなかったと思うんです。私は非常に違和感があります。やっと食品健康影響評価というのがだんだん少しずつ修正しながら形が決まってきたのに、全く新たな詳細を入れていくというのが本当にいいのかどうかについても、検討いただければと思います。

○北條評価課長

その点について私の考えですけれども、評価書は ADI の変更というのは基本的にないわけですから、若干誤解のあるところは先ほどの表の修正のように最小限にしておいて、あとは記録としては事務局同士のやりとりの文書が残るわけですから、それで担保することになると思っています。

○鈴木座長

端的に言うと、評価書にこの部分は書き残さないで、やりとりの話を納屋さんが言ったような形で別文書として公開しておく。その方がいいですね。

○北條評価課長

勿論、誤解を与えないように若干内容とか表現を修正しておく必要は一部あるかもしれないのですが、回答書そのものというのは余りよくないかなと思います。

○鈴木座長

表 33 のト書き自体も今のような経過措置の中に書いておけば、特に評価書自体をいじらなくてもいいような気はします。その方がすっきりしている。今回の場合は先ほど小泉委員長から言われたように、我々が間違っているのであれば、真摯にそれについては反省すべきだという話があったんですが、そういうこともなくて、非常に真面目に議論した結果、多少わかりにくいところがあった。真面目に所見をたくさん広げ過ぎてしまったために、これは影響があるのではないかと誤解を与えたという内容だと思いますから、その点からすると特に傷があるという話にはならない気がします。ADI も変わっていない。とす

ると評価書はあまりいじらない。

経過を先ほど納屋さんが言ったような形できちんとして、厚生労働省からいただいた文書、我々がつくった回答書を含めて公開する。林先生、いかがですか。その形がすっきりするかと思うんです。

○林専門委員

それでいいと思います。できるだけ評価書自身には触らない方がいいと思います。

○鈴木座長

ありがとうございました。大体コンセンサスに達したように思います。

そうしますとメソトリオンはこれでよろしいかと思います。次はピリミノバックメチルです。

○山下評価専門官

パブリック・コメント関係の対応でございます。まずピリミノバックメチルについてなんですが、パブリック・コメントをやったところ、1通のコメントが寄せられました。その概要と回答案をつくっておりますので、その説明をさせていただきます。

資料6-1を見てください。御意見でございますけれども、毒性試験の詳細をすべて公開した上、提案されたピリミノバックメチルの ADI 0.02 mg/kg 体重/日を再検討すべきであるということでございます。

理由としては、食品衛生研究で ADI は 0.009 mg/kg 体重/日となっている。こちらは農薬専門調査会では 100 ppm 以上の投与群の好中球比率の増加、リンパ球比率の低下というのがあるんですけれども、これを影響と見ていないということなんですが、食品衛生研究では影響と見ているというのが背景にあるかと思います。

もう一つ理由2ということで書いてあるんですけれども、腫瘍関係、特に LGL 白血病を強調しておりますが、LGL 白血病については無投与群で発生頻度が 7/60、雌では 9/60 という高い数値があるので、これで有意差がないと判断されているのではないかとということで、3番目のところに書いてあるんですけれども、低濃度投与群の試験を再度実施すべきではないかという御意見でございました。

回答案でございますが、理由1、理由2に書いてある毒性試験なんですけれども、これは恐らく同一試験と思われます。試験の詳細は別紙のとおりということで、3ページ以降にそれを付けてありますが、これで血液学的検査については4ページ、腫瘍については11、23ページ辺りに載せております。

御指摘に対する回答としては、100 ppm 以上の投与群で好中球数の増加、リンパ球比率の低下が認められることに関しては、農薬専門調査会は 100 ppm 以上投与群におけるこれらの変化は、投与期間を通じて認められたものではなかったことから、一時的なストレス反応であると判断したということを書いていきたいと考えました。したがって、無毒性量は 100 ppm という判断になっております。

理由2に書いてあります、LGL 白血病の発生頻度が高いという御指摘について書かせて

いただきましたけれども、F344 というラットを使っているんですが、この系統は他の系統のラットに比べて LGL 白血病がよく発生することが知られているということで、文献を利用させていただきまして、発生率はその文献によると 20～50% という報告があったので、これと比較すると LGL 白血病の発生頻度は決して高いものではないと判断しています。

先ほどの 7/60 あるいは 9/60 というのを単純にパーセントに直すと 12%、15% となりますので、そんなに高くないということでございます。そういうことで、LGL 白血病は対照群と有意差のある最高用量群のみを検体による影響と判断したということで、ADI の設定は妥当ということで再検討の必要はないと考えるということを書きました。

これについて御審議をお願いします。

○鈴木座長

ありがとうございました。1999 年公表の ADI 0.009 mg/kg 体重/日と比べると、今回の ADI が約 2 倍強になっているという話のところが根っこにあるようでございます。一応これについては、後ろにある別紙も含めて公開するわけですね。

○山下評価専門官

はい。その予定です。

○鈴木座長

林先生、何か御意見ありますか。

○林専門委員

別紙を含めて公開となると、これは私どもの研究所のデータでバイアスがかかっているので発言は避けたいんですけども、考え方としてこういう生データというか、報告書の公開というのは大丈夫なんですか。多分これの知的財産権は製造元にあると思うんです。だから、それをこういう形で公開することに関する是非は親委員会の職務なんだろうけれども、その辺はよく考えていただきたいと思います。

○山下評価専門官

こちらは抄録というレベルのものになっていまして、一応こういう形で抄録の形の公開はメーカさんに了解を得たところでございます。

○鈴木座長

私はさっきちらっと聞いたのはどういうことかということ、農薬抄録についてのホームページ上の公開というのは、メーカさんの好意によって知的財産権を侵害しない範囲で公開されている。今回ここに付けた話というのは、実は抄録そのものです。そうすると、このパブコメを出した人は本当は自分で見ればいいんです。その意味でもう一遍この抄録の話を別紙として付けてやるのか。

これを御覧になったらいかがですか。それに基づいて説明をするとというやり方でも悪くはないという意味だったんです。どうしますか。それではやはり不親切ですか。

○佐藤課長補佐

まだ抄録が公表されていない段階ですので、パブコメを出した方は見られないです。

○鈴木座長

林先生、そういうことだそうです。

○林専門委員

そうしたら、本当にメーカサイドの方の了解が得られているのであれば、それはいいのかもしれないですけども、その辺は非常に怖いですね。

○鈴木座長

一応、過去の事例をお話しますと、農薬抄録の公開の中で見ていただくとわかるんですが、意外と代謝に関わる場所はべたべたと消してあります。これはいろいろ合成とかそういうところでノウハウがたくさんあって、特許との関連もあってということらしいんですけども、毒性のあれからすると、せめて代謝マップぐらいは出してと思っているんですが、それが出ていない。毒性に関しては今までホワイトアウトというか、べたで塗られた例というのはほとんどなかったと承知しています。ですから、一応こういうことでいうのでメーカに事務局から問い合わせをすることとして。

○山下評価専門官

もうしてあります。一部修正してあります。全く抄録のままというわけではないです。

○林専門委員

どこを修正されたんですか。これはうちの報告書の一部ですね。

○山下評価専門官

抄録にはメーカさんのコメントといいますか、そういう部分もあったので、そういうところは取ってあります。

○鈴木座長

具体的にはないようでございますけれども、とりあえず何らかの形でこのデータについて、メーカとしては何 ppm で見られた肝臓の変化は、薬による影響とは考えられないというコメント付けていますので。

○林専門委員

それはそれでいいんですけども、要するに財団法人食品農医薬品安全性評価センター1995年報告書作成というのがきちっと書かれているんです。その中身を勝手に修正されて公表するというのは、財団の長としては納得しかねるところはあります。それをメーカさんが了承しておられるんだったら致し方ないと思いますけれども。

○鈴木座長

これはどうなるのでしょうか。基本的には公表されるべき抄録をここに持ってきて、その抄録のところに今、林先生の言われた安評センターで1995年に報告したものを抄録の形にして、報告書そのものとは違った解釈が抄録では書き加えられていた。それについて書き加えたところはとりあえず外しましたという説明ですね。

○山下評価専門官

そうです。

○鈴木座長

吉田専門委員、どうぞ。

○吉田専門委員

今回はこのパブコメに対するコメントがどうかということですね。この回答で私は十分ではないかと思って、あえてこちらを付ける必要はないのではないかと思います。

○高橋評価専門官

すみません、最初の意見のところに毒性データの詳細をすべて公開した上でという意見が来ておりまして、プロパモカルブ塩酸塩のときにやはり同じになったときに、書きぶりがあまりよくないのかもしれないんですけども、あくまでこれは抄録ベースでメーカの方に、抄録はいずれ公開されるものなので、公開するときの抄録のつもりでつくってもらったものとして準備してもらったものを付けています。

○吉田専門委員

それならそれでいいのかもしれませんが、このコメントの方が何を求めているのか。1～3のことを求められているならば、それに対して丁寧に答えればいいですし、問題は毒性データの公開が目的で、この方はコメントを出されたんですか。

○鈴木座長

公開ということではなくて、聞きたいのは1～3なんです。そのときに昔のADIでは0.009 mg/kg 体重/日だった。今回は0.002 mg/kg 体重/日で倍ぐらい高くなっている。それが問題なんです。それが妥当かどうかについてこちら側が回答する際に、その根拠になったデータも示してもらえればもう一遍見ます。だからデータを見せてくださいと言っているんです。しょうがないんです。こういうときに、まとめた形だけで我々はこう考えましたというのでは納得してもらえないので、抄録までの話は出さざるを得ない。

○林専門委員

お願いベースなんですけれども、この試験機関等を削除していただけますか。食品安全委員会の責任においてこれを出したということにさせていただかないと、もし文章がどこかでも変わっているのであれば、我々は責任を持てません。

○鈴木座長

それが合理的ですね。農薬専門調査会でこういう形にしますという話ですから、特に報告書作成年、試験機関は削除してもいいのではないですかね。

○吉田専門委員

1点よろしいでしょうか。少し気になりますのは、例えば私たちの評価というのはいろんな試験のセットで評価をしているのに、一部が出ることによって全体が見えにくくなかないかということは、懸念として評価する人間としてありますので、その辺りも公開されるときは、他にもいっぱい毒性試験はあるわけですから、その上で評価をしたので、その辺りにつきましても私の疑問としては申し上げたいと思います。

○鈴木座長

一応、評価書というのが公表されて、それに対するパブコメなので、全体はとりあえず見えているというのが1つ。ですが、この人たちが毒性試験データの詳細をすべて公開した上でというのは、どこまでの範囲をしてやればいいのか、抄録全体を全部見せろとは言っていないと思うんです。だから、今の解釈はこのADIが決まることになった話のところで、特にこの人たちが問題にしている3点と問題になっているデータを示してやれば、とりあえずはいいのではないかという解釈なんです。

○納屋専門委員

農薬抄録が公開されるのはいつごろになりますか。それまで待てないのでしょうか。

○佐藤課長補佐

そうするとパブコメの意見に対して回答ができない。すべてが終わってからでないと抄録を公表していないです。

○北條評価課長

確かに林先生の御懸念の問題というのはあると思います。知的財産権の問題もあると思うので、この辺の手続的なところは少し確認した上で、このデータ部分の公表の是非、公表するとしてその出し方あるいは出すとしても関係者の合意がないと、食品安全委員会単独で出すというのもなかなか難しいのではないかと思いますので、少し手続的なことも含めて確認をさせていただきたいと思います。したがって、こちらの回答の本文を少し御確認いただければと思います。

○鈴木座長

この手続上の問題については若干事務局預かりという形になろうかと思いますが、このパブコメに対する回答として書かれていることについて、あるいはこの資料の大多数がこれで具体的に説明するものになっていると思うんですが、それについては問題はなかろうと思っています。西川先生、この書きぶりはどうですか。

○西川専門委員

大体いいと思うのですが、1点、回答の2つ目の段落で一時的なストレス反応であると判断しましたと確定的に書いてあるんですが、ストレス反応である可能性が高いと判断したとかの方がいいのかなと思います。

○鈴木座長

典型的なストレスの状態のときに見られる話ではあるんですけども、ストレス反応の可能性が高いと書きますか。吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

評価書内にはストレスという文字は記載されていないので、やはり少しマイルドにすべきかなと思います。

1点、私も他のコメントとしてはLGL白血病のことですけれども、この引用文献は古いです。2005年辺りにLGL白血病がどんどん年数とともに増えてきて、今なぜWistar Hannoverにシフトしているかというものの論文がありますから、是非それを。ちょっとこの論

文は古いです。

○鈴木座長

その点については吉田先生の方から事務局にその論文を教えてあげてください。

○吉田専門委員

ときどき LGL は増えるので、2005 年にたしか年数ごとに LGL が米国だけみたいですがけれども、増えてしまったという論文はあると思うので、何かのときに使えると思います。お送りします。

○山下評価専門官

よろしくお願いします。

○鈴木座長

差し替えるという形にするわけですね。それで大体問題はなさそうでしょうか。

○納屋専門委員

すみません、一番最初の意見の毒性試験データの詳細をすべて公開した上と書いてあることに対して、回答する必要があると思うんです。パブコメでそこまでやるのか、情報公開法に基づいて資料請求されるのであれば、しかるべき時期というのがあるはずなので、そこについては切り分けてちゃんと回答した方がいいと思います。

○北條評価課長

それは今、申し上げたように、手続等の確認をした上で多分回答ぶりが変わってくると思いますので、それに応じて付け足さなければいけないと思います。

○鈴木座長

そうですね。頭書きに今のような、やがて全面的に公開されるけれども、とりあえず以下の理由に直接関係のある部分についてのみ示すというような形の書き方ですね。それでよろしいでしょうか。よろしければ、この議題についての議論を終わりにしたいと思います。

○山下評価専門官

それでは、次に行ってよろしいでしょうか。

○鈴木座長

どうぞ。

○山下評価専門官

次は 1-メチルシクロプロペンでございます。コメントを 2 通ほど提出されております。

こちらのコメントはまず意見・情報 1 ということでございまして、こちらの評価結果につきましては、厳密な意味での一日摂取許容量 (ADI) を求めることはできないとしているんですが、これと食品健康影響評価は可能と考えられたという部分を書いてありますけれども、この関連がわかり難いということで、混乱を生じる可能性があるので修正案を提案させていただきますということでございます。

内容としては、中ほどのところに「Ⅲ. 食品健康影響評価の修正案（関係部分のみ）」

ということで、原文と修正案を記載させていただいております。要約部分の修正案も出していただいておりますので、それも書き込んであります。内容としては、なお書きで暫定 ADI というのを出すとすればという記載があるんですけども、その部分を一緒にして評価結果にするような修正案となっております。

回答案としては、まず第一番目に評価結果イコール ADI となるとは限りませんということで、ADI は設定できないというのも評価結果として当然ありますということを書いております。その上で、本剤の評価結果というのは経口暴露による厳密な意味での ADI を求めることはできない。これが評価結果だという記載にしております。

説明としまして、本剤の評価に当たっては経口投与による慢性毒性試験等がなく、厳密な意味での ADI を求めることはできませんでしたが、吸入暴露による試験結果から、体内吸収率は最大でも 10% 程度ということで、制限はあるものの毒性の評価は可能であると判断し、吸入暴露試験を根拠として算出した値を参考を示していますということで、これはあくまでも参考ということで理解願いますという書き方にしております。

しかしながら、この ADI を求めることはできないとの結論が、この 1-MCP がヒトに対する安全性に懸念があるとの誤解を生じさせるおそれがあると考えますので、少し記載を変えたいということで「Ⅲ. 食品健康影響評価」の後段部分を修文したいと提案させていただきました。

内容としては、一番下から 2 行目ところなんですけれども「しかしながら、作物残留試験の結果、1-MCP の残留量は極微量であり、農薬登録申請における使用方法で適切に使用される限りにおいては食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は極めて低いと考えられた」。この文章をなお書きの前に追加しまして回答したいということでございます。

要約部分につきましては、こういった部分は必要ないので原文のままとさせていただきたいという回答でございます。

同じような関係で、意見・情報 2 がございます。こちらはまだ少し誤解があるのかなという感じに思いましたので書いております。こちらの提案としては、提案された ADI に同意しますとか、欧州連合の科学委員会と同じ試験資料に基づき、同一の ADI を 1-MCP に対して設定されました。賛同しますという意味のことでございます。少しここら辺は誤解があるのではないかとということで、右側の回答欄には 1 番で書きましたように、あくまでも参考であることを御理解願いますという一文を入れさせていただいて、回答は意見・情報 1 の回答を参照願いますということにしております。

なお、1-MCP について ADI を設定しているとは限らない評価機関もありますので、海外における評価を評価書に追記しますということで、評価書の 17 ページに書くとすれば、こういう感じで書くのかなということで提案させていただいております。評価書の 20 ページに先ほどのわかりにくいところを補強するために、しかしながら云々というのを付け加えた案を示させていただいております。

以上、審議をお願いします。

○鈴木座長

ありがとうございました。今、事務局からの回答案について説明があったんですが、今日実は議論をする中で、私の解釈と事務局の解釈がかなり食い違っているということが判明いたしました。ですから、これは事務局からの提案ということできちんと議論をしたいなと思います。

どこが食い違うのかということなんですが、基本的にはパブコメの人たちは厳密な意味での ADI を求めることはできない。でも食品健康影響の評価は可能だ。これは矛盾しないかという意味なんです。2 番目の人はこの文章を読んで ADI が決まったと解釈できる。それは歓迎しますと言っているんです。そのことについてどうなのかという話なんです。

私たちがこの議論をしたときに、厳密な意味では決められないけれどもねという話であって、ADI が決められるのかという話については暫定的なもの、provisional という話をヨーロッパの方で使っていますけれども、それを暫定的と訳して、決まります。暫定的とはいえ ADI が決まれば決まったんです。ですから、私はその解釈でいいと思っているんです。

厳密な意味で決められないという表現というのは、ADI の本質にもとる問題です。もともと ADI というのはそんなに厳密なものであるわけがない。そういう議論は記録はされませんでしたけれども、少なくとも小澤先生と私の間では、この議論の際にそういう話をしております。ですから、その辺りの状況を踏まえて専門委員の方たちに御意見を伺いたい。1 つはそれです。

2 つ目は先ほどから問題になっている評価書の書き直しの件です。これについてどうしたらよいかという 2 つの点について、集中して議論をしたいと思います。

これは基本的には吸入毒性での試験しかなくて、非常に紛糾したものです。決めなくてもいいのではないかということと言われる方もいたんですけども、もともと厚生労働省からは ADI を決めてくださいという諮問が来ているわけですから、決められませんという回答を返すわけにはいかない。そういう事情もあってかなり苦慮した内容になります。

どなたから議論をしていただきましょうか。吉田先生。

○吉田専門委員

この 1-MCP は随分時間をかけて議論をいたしました。やはりポイントは今、座長がおっしゃったところです。私も鈴木先生の御意見でいいのかなと思います。決まったものは決まったので、例えばその他に変わるようなデータが出たときは、また変わりますけれどもねという話をそのときにしたのではないかと考えております。

2 つ目につきましては、別に加えなくても今のままで私はいいいのではないかと思います。

○鈴木座長

西川先生。

○西川専門委員

私はこの回答は非常によく書けていると思います。1 点気になるのが最後の方で「暫定 ADI」と書いてあるのですが、18 ページの評価書に追記する部分の最後の方にも EFSA で暫

定 ADI としてこういう数値を示しているとありますけれども、これは本当に ADI だったのですか。TDI と書いてなかったですか。

○鈴木座長

ADI です。provisional ADI と書いてあります。

○佐藤課長補佐

英国の方は TDI と原案に書いてありました。

○西川専門委員

そうでしょう。TDI でしょう。どちらですか。

○佐藤課長補佐

TDI です。

○西川専門委員

でしょう。確かこの前の会議でそういうふうに説明を聞いたと思います。

○鈴木座長

EFSA ですか。

○佐藤課長補佐

英国です。その後 EFSA の方では ADI という言葉を使っています。

○西川専門委員

暫定というのは temporary ですか、provisional ですか。provisional ADI なんて定義はないのではないですか。

○山下評価専門官

済みません、机上配付資料 3 の 2 枚目に EFSA の評価があります。

ちなみにもう一つ机上配付資料 4 というものがありまして、こちらが英国の資料でございまして、2 ページ目裏側にそういうものが書いてあるということでございます。

○西川専門委員

EFSA で provisional ADI というのはどこにあるのですか。

○佐藤課長補佐

EFSA ではないです。明確に ADI と言っています。

○西川専門委員

それならわかるんです。私が問題にしているのは、暫定 ADI という言葉を使っていることが、ちょっとまずいのではないかなということなのです。

○鈴木座長

議論の中でどこかで provisional というのを高橋さんが読んでくれて、provisional というのが書いてあって、provisional というのは暫定と訳すんですよという会話をした記憶があるんです。今回の資料の中でそういう言葉がないのであれば、その方がすっきりしますね。暫定的なという話はない。この provisional というのは先の方を見越してという意味ですから。

○西川専門委員

provisional というのは TDI にしか付けない修飾語です。ですから provisional ADI なんて言葉はないんです。ですから使わない方がいいと思うんです。

○佐藤課長補佐

評価書の 18 ページ目の一番最後の行で「暫定 ADI」と書いてあるんですけども、これは「暫定 TDI」にした方がいいということでしょうか。

○西川専門委員

EFSA の評価のまま、暫定を取ればよろしいのではないですか。

○山下評価専門官

すみません、後段のなお書きのところは、英国により原案が示されたということで書いてあります。その前に EFSA では ADI と設定していると実は書いてあるんです。

○西川専門委員

そうしたら、最後の暫定 ADI は間違いですね。これは厳密には TDI ですね。

○佐藤課長補佐

はい、TDI です。

○鈴木座長

若干混乱があるので、もう一度きちんと確認をしたいと思います。

今、一番最後に西川先生が言われた暫定 TDI は、何ページの何行に書いてある話のことになるんですか。

○佐藤課長補佐

18 ページ目のグレーで塗ってある部分の一番最後の行です。

○鈴木座長

EFSA はどうでしたか。先ほどの文書からすると、ちゃんとした ADI ではないですか。2005 年の 10 of 46 の 2.10. からすると「The ADI is 0.0009 mg/kg bw/day」になっていますね。だから TDI ではない。暫定という言葉もない。ADI です。

○佐藤課長補佐

EU の評価方式はラポータ (rapporteur) という国を決めて、そこに原案をつくっていただいて EFSA で最後に評価します。今回ラポータになったのがイギリスですので、原案をつくったわけです。原案の段階では暫定 TDI という言葉を使っていたんですが、EFSA の最終結論では ADI という言葉に置き換わっているんです。

○鈴木座長

だから今の経過でラポータカントリーのイギリスが provisional TDI を提案して、それが EFSA では ADI に変わっているということですね。ですからその辺をどこまで書くかで、現実には ADI という形で通用しているわけです。そうですね。

○佐藤課長補佐

農薬の評価書なので、TDI という言葉を使うのかどうかというのもあったので、暫定 AD

I という言葉を使って混乱を招いてしまったということだと思います。

○鈴木座長

1つの混乱はそここの用語の問題がある。ただ、それと同時に暫定的なものであるにせよないにせよ、厳密な意味で ADI を決めることができないということと、ADI は決まっているという話のところ、そういう暫定的という話があって、厳密な意味でというのと暫定的という話がともにバッティングしているんです。その辺りのところで実態を考えると、ここを出した基準というのは、ADI として我々は考えていますという意味だったと思います。だから、決められないという形の方に傾いた意見ではなかったと、私はあのときの議論を承知しているんです。西川専門委員、どうぞ。

○西川専門委員

要するに経口投与をした試験がないのに、それを ADI と呼ぶのはやはり厳密な意味では間違いだと思います。吸入試験のデータを利用して ADI のような数値を出すことであると理解していますので、暫定の代わりに「あえて」と、先ほどの評価書の追記のところにもあったのですけれども、「あえて ADI を算出するとすればこうである。ただし、それは厳密な意味での ADI ではない」ということとは矛盾しないと思うんです。

○鈴木座長

要するに今の厳密な意味で決められないというのは、あくまで部分否定であるという意味合いですね。それであれば ADI は安全係数なり何なりを用いて、実用上差し支えない値が計算できますという意味ですね。

○西川専門委員

多少ニュアンスは違うのですけれども、これはやはり ADI と呼ぶべきではないと私は思います。つまり、反復経口投与の試験データに基づいた値ではないので、吸入毒性試験で ADI を出せるということに違和感があります。

○鈴木座長

これについてはいろいろなところで議論があると思います。経口的な食物などの ADI のときに實際上吸入毒性試験しかないような場合、こういう形の処置というのが一応慣行としてとられています。ヨウ化メチルなどのときにもよく似た議論をしました。たまたまヨウ化メチルの場合は、吸入剤みたいなものに混ぜて経口投与をやるということもできたので、両方併せて見てということになります。今回はそれがなかったので紛糾したんです。

実際上は肺のところで吸入された場合に、全部が体に入るわけではないという話、それで最大でも 10% ぐらいという話がどういう根拠かという話があって、実際摂取量を計算する際に 10 分の 1 に見積もる。つまり全部が吸収されたことになると NOAEL が高くなってしまっているので、それだと安全側にやると問題がある。で、それをした。

ルートが変わっているんで、それに対して追加の安全係数みたいなものをかけなければいけないのではないかという議論もされた。その中での話ですから、基本的には ADI は決まると考えて差し支えないものです。

勿論経口的な実験がされていて、それを基に ADI が決められればベターなんですけれども、そういう状況にない。実際そういう実験ができない。この場合は多分経口的な摂取も試みたんですけども、腸管からの吸収がほとんどなくて毒性が検出できなかった。そういうこともあって、吸入毒性の話を基にこういう形の ADI を求めましたということになっています。

実際はこれはポストハーベストでエチレン受容体に対する相互作用の話のこととして、残留レベルというのはほとんど問題がない。それで仮に ADI あるいは残留レベルについて決まらないとしても、そう大きな問題は恐らくないのではないかとと思われるような部分もあります。ですが、一応 ADI を決めている国もあるので、我々が決めないというわけにはいかないという状況のところがあると思います。

○西川専門委員

そういう意味から言いますと、ADI を決めるとしても恐らく添加物と同じように ADI not specified というカテゴリーに近いと思うんです。

○鈴木座長

その件に関しては、実はこの剤が我々のところに来た時点で、かなりどうするという根本的なそもそも論の話等々があって、ADI を決める方向で議論がずっと進んできましたので、今になってそういう話をしてもちょっとそれはまた問題で、今後のところが問題になるかと思っています。

実際はこの使い方のところで、農薬なのかという話が実はあるんです。食品添加物としてこのポストハーベストの話は扱えばいいのではないかという話をすると、食品添加物のカテゴリにこの剤の使用目的というのが入らない。それでどうしても農薬でやらざるを得ない。農薬としてやった場合に農薬のガイドラインからすると、かなりギャップがあるという話があって、その辺が非常に長いこと時間がかかったという話になっているんです。

○見上委員

ちょっとよろしいですか。西川先生がこだわっている暫定という言葉、何かいい言葉を見つけた方がいいような感じがするんです。

○西川専門委員

「あえて設定するとすれば」とか。暫定はまずいと思うんです。

○鈴木座長

確かに言葉の問題はあるんです。あるんだけど、一旦ここで「あえて」にせよ「暫定」にせよ ADI という形で表現すると、これは基本的には ADI ですよという形で通用するという意味だと私は思います。

○西川専門委員

それは反対です。他の方の意見も聞いてください。

○上路専門委員

やはり「暫定」にしたって「あえて」設定したって、いろんな言葉を使ったとしても AD

Iとして数字が出た以上は、その前後は読めないのではないかと思います。だから、ADIを設定するしないというところの方がむしろ問題であって、もし暫定でも何でもADIを出してしまったら、もうそれはADIだと第三者は判断すると思います。

○鈴木座長

納屋先生、どうぞ。

○納屋専門委員

上路先生の御意見を尊重するとすれば、厳密な意味でのADIは求まらないというのが結論でありますとはっきり書いておいて、ただ、参照値としてこういうものが出せますという言い方をする以外ないのかなと思いました。

○鈴木座長

そうですね。いずれにしても言葉を言い換えたとしても何としても、本質のところはそんなに変わらないわけで、厳密な意味での経口の毒性のADIというのは求められないけれども、これらについて毒性学的に許される範囲のモディフィケーションをいろいろした場合には、あえてADIをつくるとすればこういう形である。そういうふうに言ってしまえばこれはADIとして、世の中では通用しますということですね。

○北條評価課長

別の調査会の事例ですけれども、今のような場合に参考として下の方に記載をするというやり方で、それをもって管理機関に1つの目安を示すというやり方をやっているものもあります。

○鈴木座長

いずれにしても、あえて示すとすればという形で、それが参考になるかどうかはわからないけれども、それを基準にしてリスクマネジメントの方で考えるしかないので、我々としては答申できる話というのは、ここまでという形で問題ないのかなと。

一応コンセンサスとして今回のデータだけから考えると、厳密な意味ではADIは決められない。だけれども、あえて決めるとすれば安全係数や吸入量といったものも勘案して0.009 mg/kg 体重/日という値になる。西川先生、それでいいですか。

○西川専門委員

先ほどの課長の意見がもっともだと思います。どこかに参考として記載すればいいかなと思います。

○鈴木座長

参考としてという言葉を入れるか入れないかというのもあるんだけど、別に入れなくても構わないと思っています。先ほど西川先生が言われていた、あえてADIを算出するとすれば、これこれであるという形で構わない。

○西川専門委員

その辺の記載は、それほどこだわりはないです。

○鈴木座長

わかりました。大体決着がついたのでしょうか。上路先生、何かコメントはよろしいですか。

○上路専門委員

結構です。

○鈴木座長

そうすると 1-MCP については今のような対応にします。この場合、評価書と追記の部分はどうか。バージョンアップしたという形で何らかのことはするのか、それとも先ほどと同じような形で、パブコメの対応のところの経過をきちんと評価書に書く話、それから、内容をこういふことであるという話の部分を評価書ではなくて、これに類する格好で公表するのか。

○北條評価課長

それは通常のパブコメでいただいたものに対する回答として、いつも別添に付けて公開しています。それと審議経過に記載しますから記録は残ります。

○鈴木座長

ということは、評価書にはここの部分は、今日書いてある話は書かないということですね。

○北條評価課長

それはもし必要があれば、20 ページは事務方の案ですが、修文をしていただいても結構です。

○鈴木座長

20 ページだけではないんです。17、18 ページにもあるんです。この 17、18 ページの話というのは外国の事例なので、この辺のところについてはどうするか。

○佐藤課長補佐

17、18 ページの部分は、まだ議論していないと思うんです。先ほどのメソトリオンと違いまして、食品安全委員会にパブコメをして意見が来たので、その回答をどうしようかという段階です。評価書はこの場で議論していただければ、その議論を忠実に反映した形で変えることはできる段階です。

○鈴木座長

まだできるわけですね。食品安全委員会のパブコメだからということですね。メソトリオンは薬食審からの話だった。

○佐藤課長補佐

はい。

○鈴木座長

そうすると、ここの海外における評価の話と 20 ページの書き方ですね。追記がしてある部分。それから、今の ADI の話のところ、暫定 ADI を算出するとすればという 20 ページの一番最後のパラグラフの言葉を、少し変えるということを含めていかがでしょうか。今

のような経過からすると、海外における評価などについても評価書に書き加えてあった方がわかりはいいです。

修文をいただいた部分も、現実にはヒトに健康影響を及ぼすようなことはないという暴露レベルの話を追記することと、ADI についてあえて決めるとすればという表現にすることで誤解をなくす。それでよろしゅうございますか。吉田先生いかがですか。

○吉田専門委員

はい。

○鈴木座長

西川先生もよろしいですね。

○西川専門委員

結構です。

○鈴木座長

ということで、17、18、20 ページの網かけの部分、それと一番最後のパラグラフのところを変えるという形で、このコメント対応を終わらせていいですか。事務局の方で何か問題はありますか。大丈夫ですか。

まだあと2剤あります。とりあえず1-MCP に関しては業務は終わったという形にさせていただきます。

○山下評価専門官

グルホシネートです。こちらは3通ほどいただいております、代謝物Zというのを暴露評価対象物質に追加すべきではないかというのが2つほど来ております。それから、試験成績の関係についての御質問があります。そういったことで、まず1番の方なんですけれども、こちらは代謝物Zを評価対象物質に追加すべきだという御意見で、遺伝子組換え植物に直接散布されるということから、毒性が低くても規制対象にすべきではないかという意見でございます。後の方にもでてきますが、上の方から順に回答案まで説明させていただきます。

こちらの回答案としては、代謝物Zについては動物体内でも生成される。それから、各種毒性試験からグルホシネートと比較して毒性が弱いと考えられるということで、評価対象物質に入れなくても安全性を担保できるという判断をしましたという回答案になっております。

2-1 なんです、試験成績の数がグルホシネートPとグルホシネートで大きく異なる。向こうの数え方としてグルホシネートPでは15、グルホシネートでは38確認されているということ。代謝試験でグルホシネートはたくさんやられています。その他にヤギ、鶏の代謝試験がPにはないということ。急性神経毒性試験、発達神経毒性試験がグルホシネートでは実施されているけれども、Pではされていないという御意見です。

こちらの回答といたしましては、農水省が農薬を登録する際に試験成績を要求しているんですけれども、それに基づいて成績を出してきているんだということをまずは書いてお

ります。なお、局長を通じてこれは試験成績を要求しているんですが、一部の試験については合理的な理由がある場合は除外を認めていますということで書いてあります。グルホシネート P については、局長通知に基づいて試験成績が整備され登録申請されたということを書いております。その中で神経毒性試験、急性遅発性神経毒性試験、90 日間の反復吸入毒性試験、21 日間反復経皮投与試験については合理的な理由があるということで、提出が除外されているということを書いております。

もう一つ、発達神経毒性試験というのがあったんですが、こちらは局長通知の方から要求の対象外となっているということを書いております。専門調査会はこれらの試験成績より食品健康影響評価を実施した結果、追加試験は不要であり、評価可能であると判断しましたという書き方にしております。一方のグルホシネートについては遺伝子組換え植物に特有な代謝物 Z についての試験など、海外の規制当局のデータ要求に基づき試験成績が作成されたものと思われるという推定で書いております。

ヤギ、鶏の代謝試験なんですけれども、農水省の要求によって 1 種類（通常、ラット）ということで要求されているということを書いて、そのラットの試験成績が提出されているので、動物体内動態の評価は可能であると判断したという書きぶりになっています。

2-2 なんです、こちらはグルホシネート P の試験成績は少ないんですけれども、安全性の担保は十分かということで質問が来ておりまして、一方でグルホシネートの方は無駄な試験があったのではないかという問いかけがされているところです。

こちらの回答といたしましては、先ほどの 2-1 の回答のように、必要十分な試験成績で食品を通じた健康影響評価を行っているという回答にしております。グルホシネートについては海外の規制当局の要求により作成されたものと思われまますという回答になっています。

続いて 2-3 なんですけれども、代謝物に関する試験数が違うのはなぜかというようなことも書いてあるんですが、回答ぶりとしては同じようにグルホシネートの場合、海外の規制当局の要求により、多数の試験成績を提出したものと思われるという書き方です。同じところで代謝物 Z は遺伝子組換え体に特有のように思われますけれども、それ以外の代謝物は共通しているのでしょうかという質問で、こちらについては代謝物 Z については特有な代謝物と思われまますという回答、それから、他の代謝物についてはほぼ共通していると考えられるという回答案にしております。

3-1 ということで、ADI についてこれは ADI を今回 0.0091 mg/kg 体重/日と設定してあるんですけれども、もう少し上の 0.014mg/kg 体重/日が妥当ではないかということで提案がなされております。これはいろいろ比較検討されておりまして、1 つは薬物動態の比較、毒性所見の比較、NOAEL の比較ということでされておりまして、別紙を付けておりますが、薬物動態、特に NOAEL の比較については個別の試験成績を比較して検討をしているということでございます。

回答につきましては、ラセミと P を比較することについては含まれる成分が異なること

から、単純に比較することはできないと考える。それから、個々でやっている試験については試験の実施時期が大きく異なることや、試験条件が異なることから、個々の試験を単純に比較することはできないという答えぶりになっております。

グルホシネート P とラセミを両方含めた形のグルホシネートの食品健康影響評価については、ラセミ体であるグルホシネートと活性本体の L 体を、選択的に含有する P と同一のものとして併せて評価することができないことから、個別に評価をした上で毒性が最も強く表れる、グルホシネート P に基づく評価を適用することが適当であると判断したものですという書き方になっております。

最後に 3-2 でありますけれども、こちら代謝物 Z について書いてあるんですが、グルホシネート耐性遺伝子組換え作物に係る暴露評価対象物質には、少なくとも代謝物 Z を加えることが適当と考えますという御意見でございます。この理由としては、現行の食品添加物等の規格基準における規制対象物質との整合性、代謝物 Z の毒性及び動物体内動態ということで書いてあります。

回答といたしましては、まず暴露評価対象物質というのは作物ごとに決めるものではなくて、作物全体に対して決めるものだと考えているということをやっております。先ほど言ったように、遺伝子組換え作物が云々というわけではありません。

代謝物 Z の毒性のことを言っているんですけれども、親化合物と比べて弱いと判断したということと、動物体内で代謝物 Z がグルホシネートに再変換されるということをここに書いてあります。その再変換される割合を見たところ 10% 前後ということで、多くてもそんなものだったので、割合は低いと考えられるということ。それと、代謝物 Z の毒性試験なんですけど、この代謝物 Z のグルホシネートの変換を含んだ試験であると考えられることから、判断を見直す必要はないと考えますという回答になっております。したがって、暴露評価対象物質に代謝物 Z を対象に加える必要はないということを記載しております。

なお、この検討に当たって、他の代謝物までいろいろ検討してみました。資料 8-3 というのがあるんですけれども、そちらを見ていただくとありがたいんですが、代謝物 B というのが重要であるということが考えられましたので、この代謝物 B についても暴露評価対象物質にすべきかどうかを検討していただきたいと思います。こちらはパブコメの対応とは別に分けて検討していただければと思います。

まずパブコメ対応の方からお願いをしたいと思います。

○鈴木座長

どうもありがとうございました。結構ややこしい話になっています。全体としては意見 1、2-1、2-2、2-3、3-1、3-2 ということで 5 つある形になります。そのうち意見 1 と 3-2 というのは共通していて、代謝物 Z を評価対象化合物に入れるべきだという話になっているのかなと思っています。

意見 2-1 と 2-2 というのは実際に評価に使った試験の数が大分違っているの、その辺りがどうなっているのということですから、これは物すごく難しい問題でもなさそうで

す。3-1はADIがもっと高いのではないかとということで、結構たくさんの資料が付いてきている話になると思います。代謝物Bの話は後ほどやるとして、とりあえず代謝物Zを評価対象化合物とすべきかどうかという点について、これは多分3-2の話が割とわかりやすいのかなと思うんです。

○上路専門委員

いろんな御意見をいただいたみたいですが、4ページの意見・情報3-2にまとめられている回答で、全部言い切れているのではないかと思います。確かに作物によっては親化合物と比較しても、決して代謝物Zが少ないとは言いきれないものもあります。けれども、この剤自体が物すごく作物の代謝運命では確かにTRRで出てくるけれども、作物残留試験としては0.0何ppmということで、量的にすごく少ないというのが1つあります。

それと、Zが出てきても毒性を比較してみました。資料8-3に代謝物Bと代謝物Zを併せて、勝手に評価書を見ながらやってきましたけれども、決して毒性が強いとは言えません。それから、Zがラットの中で見つかったということなんですが、そうしますとラットの毒性試験の中で既に代謝物Zも含めて評価をしているから、あえてZを評価対象物質に加える必要はないという事務局の回答で私はいいと思います。

○鈴木座長

ありがとうございます。この件について毒性の先生方の方で何かサポートされるような意見はございますでしょうか。吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

私も事務局案でよろしいのではないかと思います。

○鈴木座長

Zは含めないということですね。西川先生、いかがですか。

○西川専門委員

それでいいと思います。

○鈴木座長

納屋先生、いかがですか。

○納屋専門委員

構いません。

○鈴木座長

大体決まったようでございます。Zに関しては私自身も上路先生の説明で納得しております。

その次なんですけれども、2-1とか2-2なんです。これは一応ここに書いてあるような経緯があって、必ずしもグルホシネートPとグルホシネートとで全部試験の数が同じになるわけではないという話を書いてあるんですけれども、これは上路先生、何かわかりやすく説明することはできますか。

○上路専門委員

事務局が書いてくださったことぐらいしか、私も答えられないと思います。

○鈴木座長

これが事実としてこういうふうになっているので、それについてどうにもできないですね。

○上路専門委員

グルホシネートというのもののすごい歴史があって、世界中で使われているということですから、それに伴って試験が増えたんでしょうということぐらいしか。グルホシネート P というのは、農水省の局長通達で求められている試験にはのっとっているということだと思います。

○鈴木座長

そうしますと、2-1 に関しては少なくともこういう形の書き方以外には、書きようがないという話になるのかなと思います。いかがでしょうか。いいですね。

2-2、グルホシネート P の安全性の担保は十分かという話ですが、これは試験がグルホシネートに比べると少ないと言っているんだけど、要するに毒性評価に必要な試験はみんなやられているということですね。だから問題はないと思うんですが、グルホシネートの試験が多過ぎて、動物愛護上問題があるのではないかとことを言っているんですけども、これは歴史の成せるわざであって仕方がない話ですね。これ以外に書きようがないと思うんです。

2-3 も代謝物に関する試験数が違うのはなぜか。これもこれ以外には書きようがない。ただ代謝物 Z に関して言うと、組換え体だけで出てくる代謝物ですね。それ以外のところはほぼ共通と考えていいのではないですかという話になっているので、そう問題はない気がします。ここまではいいですね。

3-1、ADI は我々が決めた 0.91 mg/kg 体重/日を根拠として 0.0091mg/kg 体重/日ではなくて、ラット 2 年間発がん試験の 1.4 mg/kg 体重/日を使うべきだという話なんですけれども、理由が薬物動態、毒性所見、NOAEL を比較して 1.4 を使うべきだという意見が寄せられています。それに対してはどうでしょうか。もう少し詳しく見ないといけないでしょうか。

先ほどはざっと話が進んでしまいましたけれども、3-1 の詳細というのは別紙で寄せられております。これはわかりやすく言うと、どういうことになるのかな。ラセミ体とグルホシネート P の関係のところが、実質的にラセミ体の方が倍になっているんですか。

○上路専門委員

私も記憶がはっきり出ないんですけども、グルホシネート P の方が毒性値は倍ぐらいだったと思うんです。どうしようかという話になったときに、前の幹事会だったと思うんですが、できるだけグルホシネート P とグルホシネートを同一の値、ADI へ持って行けないかという議論をしたような気がするんです。ということで、厳しい方になったということだったと思います。その過程を忘れてしまってすみません。

○鈴木座長

大筋は今のような話だったと私も思っているんですけども。

○山下評価専門官

先ほどの関係は、グルホシネート評価書を2枚めくってもらってiiiに総合評価というところがあるんですけども、そこに書いてあります。両者の総合的な評価としてL体を選択的に含有し、毒性も強く表れるグルホシネートPに基づく評価を適用することが適当であると判断し、グルホシネートPで設定した0.0091mg/kg体重/日を、グルホシネートのADIと設定したとしております。

○鈴木座長

基本的にはD体とL体が、記憶ではラセミの方は1対1で含まれているのではないですか。それで薬効の問題のところではL体の方なので、グルホシネートPとしてきちんと生成されたものの話だと、量的には半分で効く。だから倍の活性がある。毒性も基本的に似た形になるという話になるんです。

そこまではいいんですけども、現実にはADIをどう設定するのという話になって、グルホシネートそのものとグルホシネートPと2つあるので、どうしようとなって、評価書第一部としてグルホシネート、第二部としてグルホシネートP、それで総合評価として合体した評価書グルホシネートというのをつくったという経緯なんです。

ややこしいのは仕方がないんですけども、ここでは先ほど上路先生が説明されたように、活性の本体のL体で毒性に関しても見ざるを得ない。昔混乱した議論があって、ラセミ分割ができて別々に評価対象化合物にできるという話がされた時期もあったんですが、実際は無理だという話になったんです。そのことがあってどうするのとなったときに、やはりL体で規制するしかないのではないかとこのころに落ち着いたと私の理解ではそうなっているんですけども、違っていませんか、合っていますか。上路先生、どうですか。

○上路専門委員

先生が最後におっしゃったところは、ちょっと私も記憶にないです。

○鈴木座長

これは議事録か何かを見ればわかるような気はするんですけども、いずれにしても評価書のグルホシネートの総合評価に書いてある話では、両者の総合的な評価としてL体を選択的に含有し、毒性も強く表れるグルホシネートPに基づく評価を適用するのが適当であると判断し、グルホシネートPで設定した0.0091mg/kg体重/日を、グルホシネートの一日許容摂取量と設定したという話に間違いはないように思います。

○山下評価専門官

強い方を取ったということです。

○鈴木座長

それ以外にやりようがなく、ここで意見をくださった方たちの主張に対して、この形で答えになっているんですか。

○山下評価専門官

単純に比較することはできないということをつくってあります。

○鈴木座長

難しいですね。吉田先生、この辺はどう思いますか。ラセミ体とL体だけの話のところ
で、毒性試験が幾つかあって、その分のところを並べて比較してみるというやり方が成り
立つのか成り立たないのか。事務局では単純な比較は難しいと言っているし、私たちもそ
ういう意見だったように思うんです。

○吉田専門委員

今までこういった剤の比較は幾つかしてきましたね。やはり単純な比較はできないとい
うので、この事務局の回答以上になかなかスパンと切れるようなものではないと思います。
単純な比較は今までもできなかったし、そういうものは何剤かありましたね。

○上路専門委員

意見・情報 3-1 の右側の回答ですけれども、含まれる成分が異なるということと、成分
の比率が違う。そこはすごく大きいと思います。比率という言葉を入れてください。

○鈴木座長

それからすると、ADI 設定の根拠としてグルホシネート P のデータを用いたというのは、
国民の健康影響を考える場合に十分に合理的であると言わざるを得ない。この形で返して
よろしいかと思うんですが、いかがですか。

○納屋専門委員

お尋ねの件は、2 世代繁殖試験の ADI からではなくて、がん原性試験を使うべきだとい
う御指摘ですので、そこに対する回答をしていないですね。それも加えて最も低かったの
がこうだからと答えなければいけない。誠実さが無いと言われるかもしれません。

○鈴木座長

今のところを考慮すると、どういうことになるのでしょうか。別紙の資料でいうと 2 ペ
ージ目「3. NOAEL の比較」の①と②で、ラット 2 年の話とラット 2 世代の話があって、表
が 2 つ付いています。そのうちのグルホシネート P だけであれば比較ができるということ
になるんですか。

○納屋専門委員

グルホシネートの表を見いただいてもいいんですけども、そういうことをこの方はお
っしゃるのではなくて、グルホシネート P の 2 世代繁殖試験の ADI を基にするよりも、ち
よっと高い 2 年間のラットの試験の NOAEL を基にした方がいいと言っていて、発がん性試
験のデータを使った方がいいんだということや、いろんな理由を付けていらっしゃるん
です。

我々の回答というのはそうではなくて、ラセミ体とL体を見て、L体のデータからとっ
たんだという回答をしているので、答えがずれているんです。だから、今の答えはこの答
えでそのまま残した上で、更にL体の中で最も NOAEL の低かったものを選びましたという

回答を追加することが必要だと今、提案いたしました。

○鈴木座長

これは最近の話のところだと考えると、基本的には LOAEL として同一の種の場合一番低くて、なおかつ NOAEL としては LOAEL 未満のもので、一番高いところを選んでいいというのが普通の今の我々のやり方です。それからすると、用量のことも勿論考えなければならぬと思うんです。

○山下評価専門官

すみません、これはグルホシネート P の評価結果がありますので、そういったところを引用すればいいような気がするんです。

○佐藤課長補佐

グルホシネート P の評価書 2-21 ページに食品健康影響評価があります。真ん中より下のところに、食品安全委員会農薬専門調査会は、各知見で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 2 世代繁殖試験の 0.91 mg/kg 体重/日を採用と書いてあります。

2-22 ページに無毒性量の比較をした表があります。一番下にラットの 2 世代繁殖試験がありまして、0.91 mg/kg 体重/日の投与量を探していただきますと F₁ 世代、これは子どもの無毒性量をとっています。そういうことを考慮して、幹事会では 0.91 を採用しようとなっています。今、言ったようなことは幹事会の議事録に残っていますので、それをパブリック・コメントの回答に追加すればいいと思うんですが、いかがでしょうか。

○納屋専門委員

鈴木先生が御指摘になったのは、2 年間のがん原性試験の NOAEL の 1.4 mg/kg 体重/日と、今の 2 世代繁殖試験の 0.91 mg/kg 体重/日で、0.91 でなくても 1.4 がとれるのではないかと。そこをもう一回考えた方がいいのではないかと御指摘だったと思うんです。

○佐藤課長補佐

それは幹事会で 1 回議論済みで、今、私が説明したんですけれども、いかがいたしましょうか。

○鈴木座長

このときは一番低いことから、しかもそのときのものが恐らく繁殖毒性で F₁ だという話があって、生物学的なフェーズが違ふからということもあったのかもしれませんが。ちょっとわかりません。ただ、いずれにしても子どもの世代から恐らく半年ぐらいまでは進行するので、その意味では長期毒性の話と比較するのは悪くはないです。特に雄の場合は子どもを産まないから。そこら辺をどうするかですね。

実際上は繁殖毒性の一番小さい LOAEL が 7.3 mg/kg 体重/日になるんですか。それで、慢毒発がんの LOAEL が 13.7 mg/kg 体重/日、LOAEL としては 7.3 mg/kg 体重/日の方が小さくて、あるいは 6.4 になるのかもしれないんだけど、それに近い NOAEL はどうなんだという格好で見ると、慢毒の方は 1.4 で繁殖の方が 0.91。そうすると慢毒の 1.4 mg/kg 体重/日でも悪くはない。

この話をするとすると、もう一遍議論し直しですね。そのときの議論をよく見た上で、繁殖試験の毒性のところを取らざるを得なかった理由、これは1つは全体で最も低いNOAELだというのがあるんですけども、繁殖毒性として生殖のフェーズの問題を考えた上で、この時期の話をとったということになるのか。余りはっきりしないですね。

○佐藤課長補佐

今はパブリック・コメントの回答案の意見・情報3-1の議論です。意見を提出された方は薬物動態の比較、毒性所見の比較、NOAELの比較という3つの理由でADIを変えた方がいいのではないですかと言っているので、簡単に理由を否定するだけの回答案にしたらどうですかというのが事務局案だったわけなんです。

○鈴木座長

ちょっと整理が必要ですね。まず1つ、グルホシネートとグルホシネートPのうち、どちらのものをADI設定の根拠に使うかという点では、グルホシネートPを使うというのは問題ないですね。

その次が、この人たちが言って納屋先生がいみじくも指摘された、繁殖毒性のNOAELよりは慢毒のものをを使う方がふさわしいのではないですかという話のところ、これは弱りました。吉田先生、何かいい知恵はないですか。

○吉田専門委員

そのときのメモを見ますと、どれでNOAELをとるかということで、部会は2年でとられたんですか。

○佐藤課長補佐

部会は1.0 mg/kg 体重/日付近の試験が実際4つありまして、4つまとめて総合的に勘案して1にしましょうというのが部会の結論でした。幹事会では繁殖の子どもに影響が出ているから、それを採用したらどうかということで0.91 mg/kg 体重/日になったという経緯です。

○吉田専門委員

並べて1というのは、ちょっと乱暴かなと思うので。

○鈴木座長

論理からすると、最近のところでそういう同一種内での一番低いNOAELの決め方というのは、一番低いLOAEL未満で一番高いNOAELという格好で決めていると思うんです。この場合はそれと決め方がちょっと違うんです。これは全体で見て一番低いところに行って、理由としては要するに繁殖の実験で子どもが絡んでいる問題だからというところが理由になったんです。これは納屋先生どうですか。

○納屋専門委員

今の鈴木先生の御説明を文章にして、子どもに対する影響を重視したということを一言付け加えれば、御納得いただけるのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○鈴木座長

一応素直ですね。その議論にしたがっての経過を書くとしたら、そういうふうには書けない。今のような形にして対応しましょうでよろしいですか。

○上路専門委員

結構です。

○鈴木座長

西川先生、いかがですか。

○西川専門委員

結構です。

○鈴木座長

ということであれば、一応このパブコメ対応についてはそれなりに終わったという形になると思います。

もう一つ、代謝物 B について規制対象にする、評価対象化合物にすべきかどうかという話が事務局から出されてきています。これは資料 8-3 の一番最後のところにエクセルのファイルが載っているかと思います。いずれにしてもこれは部会で多分議論になっておりまして、代謝物 B に関してはかなり毒性は弱いと確認されたのだと思います。この表には亜急性毒性のところでは代謝物 B のデータが入っていないと思います。

○山下評価専門官

ちょっとそこを説明させていただきます。

亜急性毒性試験で 28 日間のラットの試験がありますけれども、これはグルホシネートは 90 日でございますので少し違いまして、代謝物 B だけでございます。別に 90 日のラットの試験がございます。それはグルホシネートは 522、574 mg/kg 体重/日、代謝物 B が 546、570 mg/kg 体重/日となっておりますので、修正をお願いします。

○鈴木座長

いずれにしてもそういう話からして、経口毒性の急毒、物化性の話、その他の動物での毒性といったことを親化合物と比較すると、代謝物 B の毒性はどちらかと言えば低いという形で合意されたと思います。それで余り問題にできなかったんですけども、今回の話は代謝物 B の残留が結構高い。一番高いものでりんごの果実で 89% TRR の大部分とか、トマトでも 65.6%とか、数値だけ見るとぎょっとしてしまうような数値があって、毒性が低いという話のことで棄却できるのか。

ただ、これは先ほど上路先生が言っておられたんですけども、実際上の残留の問題と併せて見ないと、TRR の 10%を超えたからという形で単純に評価はできないという話になるんだと思います。その辺のところは親化合物の残留の問題、代謝物の残留等を含めて、ちょっと上路先生、解説をしていただけないでしょうか。

○上路専門委員

事務局の方からこういう代謝物 B を加える必要はないかどうかという御提案がありまして、もう一遍見直させていただきました。資料 8-3 に私なりに、先ほど間違いが見つかり

ましたけれども、まとめてみました。

植物代謝を見ますと、非常に代謝物 B が多いということです。先ほど鈴木先生が御指摘されましたけれども、TRR の親化合物がほとんどないのに B だけが残っているということで、むしろグルホシネートを代謝物質にしないかという気も、残留の点から言えばそんなふうにも見えてしまうんですけれども、そういうことで作物残留試験の結果からだけ言ったならば、あえて B を加える必要はないと考えました。

だけれども、本当にそうなのかといったときに、ここから毒性の先生方の御判断をいただかないといけないんですけれども、全く毒性がないと言い切っているのかどうか、そのところはデータから見て急性毒性も弱いですし、生殖毒性なんかも親と比べると、亜急性がちょっと親化合物と同等ぐらいの毒性が見つけられているということで、これはもう少し検討していただきたい。むしろ毒性の先生方の御意見をいただきたいと思います。

○鈴木座長

どうもありがとうございました。一応、前の議論のときには毒性は弱いという形、そのもう一回前の話ではデータが不十分で亜急性毒の話の評価が足りなくて、必ずしも毒性が弱いとは言えないという評価をしていた時期が一時あったかと思うんですけれども、最終的には毒性が弱いという話でこれは評価対象にしなかったんだと思います。

今の話でもう一度データを見直していただいて、その辺りのところについては吉田先生、西川先生、いかがですか。

○吉田専門委員

すみません、まず上路先生がつくられた亜急性毒性の比較の表なのですが、これはグルホシネートと代謝物 B ですね。山ほど試験があるので、例えばグルホシネートの 1-33 の最初の 90 日間のラットの毒性試験だと無毒性量は 4.1 と 39 mg/kg 体重/日。2 つ目が多分、上路先生が書かれた 522 と 574 mg/kg 体重/日ですね。

○上路専門委員

私も毒性のデータを必ずしも十分に読み切っていないんですけれども、無毒性量といったときに毒性所見が得られなかったものは書いていないんです。毒性であると記載されたものだけ入れていったというところがございます。ですから、必ずしも完璧なデータではないかもしれません。

○前田評価調整官

1-34 ですが、(2) のラットの 2 番目の試験ですが、これは無毒性量が得られていないので不満がついているんです。ですから 522、574 mg/kg 体重/日より低いと解釈してよろしいのではないのでしょうか。

○吉田専門委員

その上を見ると、もっと低いですね。

○鈴木座長

これは実際上は (2) が非常に高用量の側で実験をやっているとして、併せて見ていくと一

番低いところ 4,000 あるいは 500 ppm という形の部分になってきて、やがて 64 ppm のところで NOAEL が設定されている。これは合わせ技にして見ていいんだと思います。ですから、そういう部分もいろいろあるんですけれども、代謝物 B についていかがかという話になります。

○吉田専門委員

とりあえずラット、イヌを拝見する限り、グルホシネートそのものよりも無毒性量は高いようです。低くはないようです。

○鈴木座長

だけど、そんなにものすごく毒性は弱いとも言えないんですね。

○吉田専門委員

毒性がないというものではないです。

○鈴木座長

仮に同等ぐらいと考えて置いたとして、それでこの代謝物 B を評価対象化合物にするのかどうかという話になるんだと思うんです。その辺のところだと、1 つは TRR でかなり大量に残っているという話、親化合物はかえってほとんど残っていませんという話になって、実際に作残のところを考えると、要するに残留を考えたときに、親化合物だけで評価したらどうになってしまうのかということ、実は代謝物のところでは結構残っているという話になるわけです。だけれども、現実は何のくらいの作残のレベルなんですか、検出限界以下なんですか。

○山下評価専門官

作残のデータは 1-62 ページから出ています。

○上路専門委員

全体には低いんです。0.0 何 ppm ですから、親も B も。ただし、親よりも B の方が多いものもあるというくらいのもんです。

○鈴木座長

とすると、暴露の実態あるいは残留レベルを見るときに、親だけを見ておけば安心だとは必ずしも言えないわけですね。

○上路専門委員

安心か安心でないかと言われると、ちょっと苦しいんですけれども、濃度がすごく小さいので作残で検出されるかといったら、親も子どもも本当に微々たるものだと思います。

○鈴木座長

ということは B を仮に評価対象に入れたとしても、そのために非常に使い勝手が悪いような事態というのは考えられないですか。

○上路専門委員

考えられないです。でも、それだけやはり分析の対象が増えます。でもそれはリスク管理側が考えることです。

○鈴木座長

この件に関しては、與語先生は多少疑問を呈してられたのではなかったでしたか。極めて極性が高いので、動物に関して言うとあまり影響は考えにくいというのと、小分子なのでこれを規制対象あるいは評価対象にするのに、若干ためらいがありますみたいな書き方をされたような気がするんです。

今日はこの評価対象に関して最初から荒れ模様の議論になっておりまして、先行きのところで余程しっかり勉強をして、我々が行う暴露評価というのはいかなるものかをきちんと意思統一をする話にしていけないといけないと感じていたんです。

このグルホシネート P、グルホシネートの代謝物 B の問題は、部会の議論では毒性の問題から見て問題ないのではないかという形にしたんですけれども、事務局の方はここで評価対象にした方がよいと感じたというか、我々に提案してきたところというのは、どこが一番大きい問題だったんですか。

○山下評価専門官

資料の概要に書いているんですけれども、①、②でありまして、代謝試験で植物体内で 10% TRR を超えているというのと、毒性面では弱いと言い切れないのではないかということから提案させてもらっています。

○鈴木座長

非常に悩ましい話をするかもしれません。我々が暴露評価の対象化合物とした場合、リスクマネジメントの機関もしくは薬食審でさまざまな事情を考えて、暴露評価化合物と我々がしたものうちの 1 つを落とすことはあり得るんだそうです。法律上も許される。それはあくまで現実対応の問題として過剰な対応であれば、それから、我々が出した評価から見て安全性が担保されるのであれば、そういうことはやってもいい。逆にあちらさんが新しく評価対象化合物を決めるというのは、我々の了承を得ていないわけですからちょっと問題がある。その辺のところは善後策を講じなければいけない。

今回の場合は暴露評価対象として B を加えておいて、薬食審の判断に委ねるという格好だとまずいですか。

○吉田専門委員

ちょっとよろしいでしょうか。またもとに戻りますけれども、1-38 から B の毒性試験のデータがございます。今ごろ言うのは何なんですが、少なくともラットの 90 日では最高用量まで影響が出ていない。ですから、ここは毒性がない。それから、マウスについても最高用量でない。イヌについてもない。

すみません、もとに戻って恐縮なんですけれども、ただ 28 日のラットで出ていますが、これは 1 群 5 匹のデータなんです。恐らく予備試験のようなものだとすると、肝臓辺りに毒性がないことはないような感じはあるんですけれども、どうもこの 13、14、15 の 90 日までのデータを見る限りはないです。生殖試験はいかがですか。

○納屋専門委員

親化合物と比べて特段に毒性が強いということではなくて、むしろ親化合物よりも毒性は弱いです。発生毒性試験をラットとウサギで行ってありますけれども、親化合物よりも毒性は弱い。ですから、事務局で何を根拠にして毒性は弱くないと判断されたのか、具体的に提示していただいた方が理解しやすいと思います。

○鈴木座長

一応、前の部会もしくは幹事会のコンセンサスは、代謝物 B については毒性は弱いとコンセンサスを得ていたと思います。ですから今回検討された結果、無視できないという話のところで残留レベルの話はわかります。それは前の幹事会でも話題になったところです。ちょっと違うのが、今、納屋さんから言われた毒性が弱いとは言えないという評価のところなんです。

データから見ると、この代謝物 B の毒性というのは親化合物に比べて弱いというのは確かなように見えます。弱いという点については御同意いただけますか。皆さん合意していただけたようなので、そうするとこれを評価対象にするか否かの話に行くんだと思うんです。

○前田評価調整官

この資料 8-3 は親化合物との比較での弱いではなくて、絶対的な毒性量として弱いかどうかということの表現かなと私は理解していました。少なくとも最高用量で何も出ないという試験は幾つかありますけれども、それでもやはり幾つかの試験は NOAEL を設定できるような試験があるということで考えれば、毒性量として親化合物の比較ではなくて、絶対的に弱いとは言いきれないという意味で入れられたのではないですか。

○鈴木座長

それは余り意味がないんです。実際上は親化合物を比較してという格好でいいんだと思います。要するに普通物あるいは本当に Virtual Safe Dose ではないけれども、全く毒性があるとは考えられないような化合物の比較をしているわけではないので、これは親化合物との比較で問題はないと思います。だから、問題はこの B を分析対象にしないと、かなり健康影響に対しての問題が担保ではないのかという話になる。

その場合、1 つは TRR の 10% を超えている。だけれども、それは残留レベルで見た場合には極めて低いレベルである。そのようなときに、とりあえず親化合物のところでの残留で見なければ事足りるのか。今回ややこしいのは親化合物がほとんど残らなくて、代謝物 B がかなり残っているという話があって、これは私よりは上路先生の方が絶対に正しいと思うんだけど。

○上路専門委員

わかりません。本当に観念的な言い方ですと、親も代謝物 B も代謝試験自体は数字は出てきていますけれども、作物残留試験自体がものすごく低いレベルであって、もし B を外して親だけにしても、直ちに健康影響に問題になるようなことにはならないと私は判断します。

○鈴木座長

そうするとやはり、前のときの幹事会で議論した点をあえて変える必要はないということになるのかな。

○前田評価調整官

最近の剤で、8-3の2ページ目にも與語先生にお書きいただいているんですが、エトフェンプロックスの例で代謝物も込みで暴露評価対象物質としたということから考えますと、この例もBも入れるべきではないか。

○鈴木座長

エトフェンプロックスはどこが問題だったかというと、飼料作物の問題があったからです。わらのところの代謝物と可食部の米の代謝物のプロフィールが全然違っていた。それがあって加えられたものです。ですから、今回の話とはちょっと違うんですね。一般化はできない。

基本的には分子量も小さいし水溶性も高いので、植物だと長期間経てば吸収はされるんです。ただ、動物の場合は逆に極性が高いとほとんど吸収されませんから、その意味ではあまり問題はないのかなと思います。

いかがでしょうか。大体議論も尽きたような気がします。非常に問題があって、今後評価対象化合物を決める際には、もう一度個別に議論をしなければいけない部分が残るんですけれども、今回の場合は毒性があまりにも強いとは言えない話のところですから、前回の幹事会で決めた話に従いましょう。したがって、Bは分析対象にはしない。総合評価のところを親化合物と設定したという形だけに直すということですね。

○山下評価専門官

実は評価書の中にBが入ればというのがあって修正しているんですけれども、そこは削除するという形になります。

○佐藤課長補佐

今の議論を踏まえて、Bをなぜ外したかという理由を逆に一文ぐらい追加が必要になるかと思うんです。我々に評価書におけるBの考え方が、食品健康影響評価には全然書いていない状況なんです。

1-53ページ目にグルホシネートの食品健康影響評価があります。ここで代謝物Bについて今かなり議論していただいたようなことが、文章としてどこにも出てこないんです。それを追加した方がいいでしょうか、それともこのままでグレーの部分を取ってしまうか。

○鈴木座長

上の方で大体書いてあって、ここの今の網かけのところは代謝物Bを暴露評価対象化合物に加えるということの話なので、これはなくていいのではないですか。

○高橋評価専門官

それは切るのはたしかなんですけど、Bは先ほどプロピリスルフロンでも検出限界であったということだけでも、Bを入れないということを明記しました。ここもそういう意味

でBを入れないということだけを追記する必要があり得ますかという質問です。

○鈴木座長

なかなか難しいところですね。書くとすれば毒性は低い話のところ、作残のところでは非常に低いレベルであること、その2点ぐらいになると思うんです。とりあえず書いておけば親切ですね。上路先生、いかがですか。

○上路専門委員

先ほどの剤と同じような形で植物運命試験の中で TRR は高いんだけど、毒性的には問題がないのという注をなお書きでしておけば、それでいいのではないですか。

○鈴木座長

大分ごちゃごちゃしましたが、今のことでこのグルホシネート関係については決着がついたのでしょうか。よろしゅうございますか。先生方いいですか。

どうもありがとうございました。そうすると、これで終わりではないんですね。もう一つホルペットです。これはそんなに難しい話ではないと思っていたんですけども、経過をちょっと事務局の方から御説明ください。

○佐藤課長補佐

昨日行われた食品安全委員会の議題にホルペットをしております、パブリック・コメントの募集を開始しようとしておりましたところ、評価書の42ページ目の真ん中にグレーで2行ほど書いてある文章があります。胎児では16～18日投与群の後期吸収胚で心血管系の奇形が認められ、小型胎児の発現頻度が対照群より有意に増加したという文章があります。こういう文章があって、いきなり最後のところで催奇形性は認められなかったというには理由が足りないということで、考察を丁寧に書いたらいいのではないかという意見をいただきました。

それで事務局の方でいろいろ調べたんですが、ここに書いてあります小型胎児の発現頻度が対照群より有意に増加したというところが、抄録等を確認したんですけども、なかなか修文ができないような状況でして、もともとホルペットにつきましてはウサギの水頭症の関係で一度登録がなくなって、今回また新しく登録を取り直そうという剤ですので、発生毒性試験のウサギを中心に抄録と報告書を確認していただいた方が、我々は修文しやすいのかなと思っています。

○鈴木座長

若干ちょっと歯に衣がかかったような表現で、もう少し端的に言うと、経過も若干話すと、ホルペットがウサギに出た水頭症のせいで1回登録がだめになっているんです。それは構造上の問題からサリドマイドと似ているという話もあって、ウサギで出た大きい奇形だしというので問題にされたんです。

その後いろいろ調べていくと、このウサギでの水頭症というのは実は自然発生のものであるとの考えに至ったんです。このデータについては大谷先生にも確認していただいております、自然発生だという話になって、復活したという点について安心していただければ

す。

ところが、昨日のところで指摘を受けて事務局でいろいろ調べてくれたら、抄録にはこのように書いてあるんだけど、報告書を見るとこのようなデータがない。だから、これは一体何なんだという話になってくる。実際上はもう少し細かくて、恐らくここに書いてある話だと不整泉門と書いてありますが、泉門の閉鎖不全みたいな形で穴が開いて見えるようなものとか、幾つかこの抄録に載っていないような記載が、報告書の中に見つかったということがあったみたいなんです。

それでどういうふうになっているのかという話なんだけど、事務局の方では大分怒り心頭でして、チェックする機関のところは十分にやっていないんだから、そこに差し戻して、もう一度きちんとしたものをつくらせるべきだと言うんだけど、そこまで事を荒立てなくてもというか、従来報告書と抄録の間の不整合とかいろんなことがあって、それらについて委員の先生から我々はチェック機関ではないんだという文句はもらいながら、ある程度仕事をしてきた経緯もあるので、この辺のところはそんなに気色ばんで大上段に振りかぶって戻すという形ではなくて、穏便に我々のところでもし再評価という形のことをした上で書き直せば、その方がいいのかなと。

ただ、手続としてこのところが違っているという話で、これをどうするか。親委員会の方で質問があって書き変えろという話を受けて、今、言ったような事情を考えると、もう一度部会に差し戻すかという話になるんですかね。その上でこの書きぶりをきちんと変えるという話になるのかなと思うんです。

○納屋専門委員

言外にお前調べろよと言われているような気がしますので、私の宿題として預からせていただこうと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

○佐藤課長補佐

すみません、机上配付資料 5 と机上配付資料 6 を見てください。具体的にどこが違うのか説明いたします。机上配付資料 5 が抄録の抜粋です。机上配付資料 6 が報告書になります。

机上配付資料 5 の 202 ページの真ん中辺りにアンダーラインで 2 行書いてある部分があります。ここに小型胎児の発現頻度云々という文章が書いてございます。一方、机上配付資料 6 の 11 ページ目を開きますと、下の方にアンダーラインの箇所が 2 か所ございます。V 群の母動物の後期吸収胚云々のところが抄録と対応するかと思うんですが、小型胎児云々という用語が出てこないんです。それで事務局は、はたと困り果ててしまったという状況です。

○吉田専門委員

こちらにはないものが抄録に出てくるんですね。

○納屋専門委員

机上配付資料 6 の 11 ページが事実という前提で解決をさせていただきます。今、初めて

見たので、これは多少どこかで誤解するかもしれませんが、基本的には後期吸収胚というのは子どもで、子宮の中で子どもが死んでいる。死亡の時期が妊娠期間の比較的后期で、そういう死亡胎児について見てみたら、多数の神経血管系の奇形がありましたと書いてありまして、それが事実だとすれば、死亡胎児ですから胎児死亡ということで、生きている胎児の奇形を見るというものではないんです。

本来奇形の検査というのは生きている子どもに奇形があるのかないか、奇形があっておなかの中で死んでしまっているものは、普通はカウントしなくて死亡胎児という1つのくくりになっているんです。だから、そのことがわかっている人だったら抄録の方にそんなことは書かない。何も知らない人が書いてしまったというのがあります。

死亡胎児が多数いたというのもどこにもなくて書いたんだったら、どこかの器官の小型化か、その辺か何かのところをどこかで間違えて、そちらに転記したのかなと。こちらは推察です。そうすると、今の評価書の中にある言葉はすべて削除するのが適切であると判断いたします。

○吉田専門委員

ちょっとよろしいでしょうか。この抄録にあって報告書になかったというのですが、そもそもこの評価書は抄録をもとにつくっているんですね。ですから、それは委員の責任ではないですね。だから、この抄録が正しくなかったことがそもそもの事務局が困ってしまったという。

○佐藤課長補佐

そうです。困ってしまって専門委員の先生方にも評価をお願いできないような状況になってしまったので、どうしようかということなわけです。

○鈴木座長

いずれにしても、親委員会でこの表現については検討を要するという形で来たわけでしょう。ウサギの奇形に関する表現については、親委員会から来たのではないですか。

○佐藤課長補佐

食品安全委員会から来たのは、ここの考察の部分を書いてくださいと。ただ、考察を書くに当たって抄録と報告書にずれがあれば、書きようがないというのがこの段階です。

○鈴木座長

そこが応用動作になるんだと思います。その意味で質問があって調べたところ、事務局では当然扱い切れなくて幹事会に相談をした。そのところどういう対応にしましょうという話になったという手順でいいのではないですか。問題はないと思います。

その話からすると、大筋の解釈としては納屋先生が言われたような話に落ち着くのか、あるいは違う話になるか知らないけれども、いずれにしてもここのところの表現を変えますという話にならざるを得なくて、それはまたそれで幹事会で済む。

○北條評価課長

ですから、部会の評価の問題とかそういうことではなくて、ここの記載以外にも上の表

47 の記載も間違っていたりいたしまして、したがって生データから抄録の反映のところで大分ミスしているかもしれない。要するに、再点検をこのものについてやってもらう必要があると考えます。その上で改めて先生方に御検討いただくという手続を踏みたいということでございます。

○吉田専門委員

再点検というのは抄録と評価書ですか。

○北條評価課長

生データもです。

○吉田専門委員

では、これは抄録の評価ではなくて生データからの評価に変えるということですね。

○北條評価課長

要するに企業サイドに、もうちょつときちっと抄録と生データの確認をするように依頼せざるを得ないだろうということです。いずれにしても、先生方も我々も抄録をベースに評価をやっているわけですから、そもそもの生データからの転記とか記載が間違っているとすれば、これは評価の根底に関わってしまうので、その部分は同じ試験で2か所出てしまっているということは、確率的に他のところにももしかするとあるかもしれないわけです。ですから、要するに抄録の点検をやはり指示せざるを得ないのではないかということです。

○吉田専門委員

確認したいんですが、今回は抄録なので仕方がないと思いますけれども、本来は我々は確かに抄録は参考にしますが、GLPの縛りがあるのは報告書なので、報告書を基に評価をしているというのが原則だと思っておりますけれども、その考えは間違っていますか。抄録を基に評価ですか。

○鈴木座長

それは先生の考え方でいいです。特に登録の剤に関しては。

○吉田専門委員

それぞれのデータセットがある場合はですね。でも今回みたいな間違いは困りますよということです。

○鈴木座長

時々メーカーの側で古い報告書に基づいて抄録をつくる際に、現代風に用語を変えるとかいろんな話があって、その手続のことを一切触れずに抄録を変えてしまう場合がある。それはまずいですよ、報告書ではこうなっています。申請者の解釈がこうですという形の、分けた書き方をしなさいという指導はこれまでもしてきました。

今回の話は生データから抄録をつくる際の恐らく初歩的なというか、何か専門外のミスが重なっている。その辺のところをどうするかなんだけれども、今の話からするとメーカーまで差し戻しをして全部再チェックをした上で、抄録を提出し直せとするのか、我々の側

である程度助け舟を出すか、それで済まないということであれば、もう一遍やらざるを得ないんだけど、どうしますか。言い方によっては窓口のところでのチェックが甘いという話も出てくるとは思うんですが、現状でそれを言っても始まらないような気がするんです。そんなに専門家がたくさんいるわけではないので。

こういうことを材料にして、全体として審査の質が上がっていくようなことを考えるしかないんだと思っているんだけど、先ほどの納屋先生の自己犠牲的な表現もあったんですが、その話のところがいつまでもそれで済むというわけでもないと思うし、今回の話はとりあえずどこで落としますかという話になると思います。

○北條評価課長

この問題はしたがって、どちらかというと事務局と申請者といいましょうか、この評価の要請をしてきたサイドとの問題だろうと思います。やはりデータの信頼性に係るところなので、ある程度きちっとチェックは指示をせざるを得ないと我々は思っております。したがって今回はその報告をさせていただくということで、追ってこの部分の評価について改めて確認をお願いしたいと思います。

○鈴木座長

今日はそうするとどこまでやればいいですか。

○佐藤課長補佐

これで終わり、こういう問題が生じたのでホルペットの審議はなかなかこれ以上進まないという報告です。

○鈴木座長

それも変ですね。どこかで事務局に汗をかいてもらって、實際上どこがどうなんだという話をして、今の北條課長の表現であれば、恐らくはメーカーと事務局との間でもう少し詰めたやりとりをしてということでした。そういう作業をしてもらった上で、なるべく早くにこちら側に上げてくるという形にしてもらおうということだと思いますけれども、それでいいですか。

○佐藤課長補佐

こちらの方で申請者に、まず報告書と抄録を突き合わせていただくという作業をやっていただきます。

○鈴木座長

上路先生、何かありますか。

○上路専門委員

結構です。

○鈴木座長

吉田先生はよろしいですか。西川先生、納屋先生もいいですね。

それでは、一応今日予定していた議事はみんな終わったように思うんですが、その他のところ、事務局の方で何かあれば。

○佐藤課長補佐

今後の会議の日程です。まず幹事会です。

次回は12月8日になります。1月は15日、2月は12日、3月は16日を予定しております。

他に部会の予定です。11月25日に総合評価第一部会、12月1日に確認評価第二部会が予定されております。

以上でございます。

○鈴木座長

他にございませんか。なければ、今日のところはこれで終わりにさせていただこうと思います。1時間も遅れてしまいまして申し訳ありませんでした。