

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

評 価 第 一 部 会 第 35回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成26年2月27日（木） 14：00～16：50

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（1）農薬（ピラゾスルフロンエチル、セトキシジム、ダゾメット）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）

上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、津田専門委員、福井専門委員、
山崎専門委員、義澤専門委員、若栗専門委員

（専門参考人）

林専門参考人、平塚専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、
横山課長補佐、河野技術参与、木村専門職、南係長、齊藤係長、大田係員

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 ピラゾスルフロンエチル農薬評価書（案）（非公表）

資料3 セトキシジム農薬評価書（案）（非公表）

資料4 ダゾメット農薬評価書（案）（非公表）

資料5 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料1 ウサギ発生毒性試験まとめ（堀本専門委員より）（非公表）

机上配布資料1 確認事項関連資料

机上配布資料2 ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートについて
机上配布資料3 メチルイソチオシアネート評価書案（修正済み）

6. 議事内容

○ 横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第35回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方7名に御出席いただいております。また、専門参考人として林先生、平塚先生にも御出席いただいております。食品安全委員会からは、佐藤先生はちょっと遅れて来られますが、3名の先生方が御出席の予定です。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

すみません、1点、申しわけございません、今日の議事次第ですけれども、当初、福井先生、御出席を御予定いただいていたんですけれども、今日、徳島の空港、天候の悪化のために飛行機が飛ばないということで、こちらへお越しいただくことができなくなり、御欠席となりました。

以上となります。

座長、よろしくお願いいたします。

○ 上路座長

それでは、本日の議題に入りたいと思います。

本日は、ピラゾスルフロンエチル、セトキシジム、ダゾメットの3剤の食品健康影響評価についてでございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行います。

事務局から、資料の確認をお願いしたいと思います。

○ 横山課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料1といたしまして農薬専門調査会での審議状況一覧、資料2としてピラゾスルフロンエチルの農薬評価書（案）、資料3としてセトキシジムの農薬評価書（案）、資料4としてダゾメットの農薬評価書（案）、資料5として論点整理ペーパー、あと参考資料1なんですが、ダゾメットのウサギの生殖発生毒性に関して堀本先生におまとめいただきました資料を配付させていただきます。

また、机上配付資料1、こちらはダゾメットについて事前に確認した事項についての資料をご用意しております。御説明の際に紹介させていただきます。

また、机上配付資料3といたしまして、既に昨年御審議いただいておりますメチルイソチオシアネートの評価書案を御用意させていただきました。

資料は以上になります。不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただきますようお願いいたします。

○ 上路座長

続きまして、事務局のほうから、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づく必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○ 横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

○ 上路座長

今、事務局のほうから御報告いただきましたけれども、提出いただいた確認書についての相違はございませんでしょうね。

それでは、議事に入りたいと思います。

最初に、ピラゾスルフロンエチルについて、経緯も含めまして事務局のほうから御説明願いたいと思います。

○ 横山課長補佐

それでは、資料2に基づき説明させていただきます。

ピラゾスルフロンエチルですけれども、こちら、3ページに審議の経緯がございますが、2012年12月の本部会で御審議いただきまして、ADIを既に設定いただいております。

前回審議いただいた際に確認事項が何点か出されまして、そちらの回答が出てまいりまして、回答内容については先生方に既に御確認いただき、御了解をいただいております。回答に伴って評価書（案）の修正などが必要になった事項につきましては、先生方に個別に御確認いただきまして、既に修正を済ませたところなんですけれども、御確認いただく過程で、やはり部会で御確認をいただきたい、御意見をいただいたところですか、あと、今回、食品健康影響評価の記載ぶり、少し御検討いただきたい点が出てまいりましたので、その点を中心に、今日は主に評価書の書きぶりについて御確認いただければと思って、御審議をお願いする剤でございます。

まず、評価書（案）の修正した部分について御説明させていただきます。

16ページをお願いいたします。

マウスの代謝の試験なんですけれども、抄録に情報があつたにもかかわらず排泄に関する情報が記載から漏れてございまして、16行目、17行目に追記させていただきました。

こちらは、糞と尿中に投与後48時間ですと、雄では102%、雌では83.0%が排泄されておりまして、そのうちの雄ですと71.4%、雌ですと66.1%が糞中に排泄されたというような記載を追記させていただいたんですけれども、先ほどちょっと座長から、17行目、「主に糞中に排泄」として括弧で書いているのがちょっとわかりにくいんじゃないかとい

う御指摘をいただきまして、どこが主な排泄経路か書くのが通例でしたので、このように書かせていただいたんですけれども、糞中に雄で71%、雌で66%出ているということから糞中が主な排泄経路というのは自明ですので、もう少しシンプルに書くとしたら、17行目の記載を「このうち、糞中に、雄では71.4% TAR、雌では66.1% TARが排泄された」というような記載ぶりもあるかと思しますので、どのような記載がよろしいか、御確認いただければと思います。

続きまして、25ページをお願いいたします。ラットの亜急性毒性試験です。

表14を御覧いただければと思うんですけれども、表14のうち、6,400 ppmの雌雄のクレアチニンの増加というのがあるんですけれども、こちら、雄のほうで、一番下の用量から有意差をもって増加が認められたという結果になっておりまして、ここをどの用量から影響とするかということの確認が必要ということで要求事項が出されていたものでございます。

具体的には、抄録の8-27ページを御覧いただければと思うんですが、血液生化学的検査の結果がございまして、雌のほうは一番上の6,400 ppmだけ有意差がございまして。

一方、雄なんですけど、100 ppmから有意差がついておりまして、用量相関性などは、前回御覧いただいたデータが上段の117、117、100、117というデータですね、こちらを御覧いただいて御審議いただきまして、どこから影響をとるのがよいのか、この情報だけではわかりにくいということで、要求事項を出して確認しましたところ、報告書のほうの数字のまとめ方が、この表の脚注にあるんですけれども、0.6とか0.7というような実数字を小数点以下1桁でまとめて、まず計算していたと。そうすると、このように全然増減の差が出ていないような数字になるのですが、小数点以下3桁まで表すと、コントロール群が0.555に対して0.660であるとか、0.745であるとか、ちょっと細かい数字まで見ると差があるのではないかと。そのように細かい数字まで見てコントロール群に対するパーセントを出したのが、そのクレアチニンの欄の下欄の括弧つきのほうの数字ですというのが説明で、いずれも有意差はつくんですけれども、6,400 ppmで数字が大きくなっているということで、回答といたしましては、雄でも6,400 ppmを影響と考えるというような回答が出てきております。

なお、100 ppmから6,400 ppmまで全ての数字が、一応、背景データの間には入っているというような説明でして、相磯先生、義澤先生から「6,400 ppmを影響として部会の審議で先生方の御意見を伺ってください」という御意見をいただいていたところでございます。

これに対して津田先生からは、「最高用量の6,400 ppmを影響としてよいのではないか」という御意見をいただいております、今回の評価書（案）としては6,400 ppmを影響ということで御用意させていただきました。このようなまとめでよろしいか、御確認いただければと思います。

続きまして、29ページをお願いいたします。マウスの発がん性試験です。

8行目の所見で、「空胞化変性」と書いていたものにつきまして、「空胞変性」というように記載整備をいただいております。

15行目から生殖発生毒性試験なのですが、この試験は既に審議済みであったんですが、一番上の用量が、ガイドラインでは最高用量を1,000か若しくは母動物か児動物で影響が出る用量まで試験をやって繁殖への影響を見るというようなガイドラインになっておりまして、それに比べると低い用量で試験が実施されていて、母動物にも児動物にも影響が出ていないという結果が得られておりましたので、念のため予備試験の結果を脚注に記載させていただきました。これは、最近幹事会で用量設定についてどのような議論があったか教えてほしいというような御質問が出るようなこともあって追記させていただいたものでございます。可否も含めて御確認をお願いしていたところで、今日、御欠席なんですけれども、堀本先生、福井先生からは、特に御意見はないというようにいただいているところでございます。

同様に、30ページの（2）の2世代繁殖試験につきましても、脚注に用量設定の根拠を記載させていただきました。

続きまして、30ページからの（3）ラットの発生毒性試験です。おめくりいただきまして、表25を御覧いただければと思います。

この試験におきまして、胎児で骨格変異ですとか骨化遅延などが認められているんですが、統計検定が実施されておりませんで、前回の審議の際に統計検定を実施するという要求事項が出されまして、その回答が出ております。その回答の内容を御覧いただきまして、福井先生、堀本先生におまとめいただきました所見の表が表25となっております。

先生方におまとめいただいた後で、事務局のほうで抄録に合わせて一部骨化不全を骨化遅延から抜き出して記載しましたところ、「骨化遅延に含めておけばいいので修正の必要はない」とコメントいただいたというやりとりが、この「事務局より」以降に記載してございます。この部分については、元々堀本先生、福井先生におまとめいただいた内容に戻させていただきます。

このように御確認いただいているんですけれども、表25の胎児の欄を御覧いただければと思うんですが、50 mg/kg、一番下の用量で骨化遅延が認められるというような結果になっております。無毒性量が得られなかったということもございましたので、ADIの数値、安全係数がどうかですとか、その点、念のため御確認いただく必要があるのではないかと考えたので、御審議をいただきたいと考えております。

具体的には、食品健康影響評価のところを御覧いただくと数字が見やすいんですが、37ページを御覧いただきますと、ADIの設定根拠といたしましては、イヌの1年間慢性毒性のNOAEL 1 mg/kgを根拠に安全係数を100で除したものが、前回の御審議で設定いただいたもので、今回、発生毒性試験、37ページの一番上の試験になるんですけれども、50 mg/kgの用量で無毒性量が得られないという結果が出ております。これにつきまして

は、ADIの設定根拠となる用量が1 mg/kgで、今回、無毒性量が得られなかったのは50 mg/kgと幅がありますので、この幅を考慮すれば、安全係数が必要かどうか、そこについて御確認いただければと思います。

評価書（案）の記載といたしましては、34ページにお戻りいただきまして、34ページの28行目から32行目に、今回、無毒性量が得られなかったことについて補足の文章を追記させていただきました。無毒性量が得られなかったが、最小毒性量で認められている所見が骨化遅延で奇形が認められていないということ、より低用量で長期間検討されたラットの試験がありまして、2年間の併合と2世代繁殖で無毒性量も得られているというような説明を入れさせていただいたところでございます。

この文章に関しまして、堀本先生から文案についてはこれでもよろしいという御意見なんですけれども、胎児の発生毒性に関する考え方に関して、2世代繁殖試験の児動物の無毒性量を比較の対象、補足の情報として出してくることについては理解できますが、2年の慢性毒性の試験、こちらは繁殖試験の児動物を観察する場合とは、ちょっと見ているポイントが違いますので、ここまで書いて無毒性量が得られているからと書くことがいいのかどうかということについては、ほかの先生の御意見も伺って、部会の判断でよろしいと思いますというような御意見をいただいているところでございます。記載ぶりについて、御確認いただければと思います。

発生毒性のほうをもう1点御説明しないといけないところがございます。行ったり来たりで申しわけございませんが、32ページをお願いいたします。

ウサギの試験が31ページの下のほうからあるんですけれども、この試験も、最高用量で、母動物、胎児とも影響が認められない試験でしたので、脚注に用量の設定の根拠を記載させていただいております。記載ぶりについては、一部、堀本先生からご修正いただきました。

すみません、34ページの食品健康影響評価にお戻りいただきまして、先ほど、28行目から御説明させていただきましたが、もう1点、17行目、肝臓の所見の主な所見に空胞変性を御追記いただいております。あと、7行目は少し事務局で記載整備をさせていただいております。

修正させていただいた点、あと、今回のラットの発生毒性試験の胎児での毒性量が設定できなかったことについて、御確認をお願いできればと思います。よろしくお願いいたします。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、前のほうから確認をさせていただきます。

動物体内運命試験のところで、16ページの16行目から17行目のところの排泄に関しての記載、これの追加をしましたということで、文章上の、どうやったら読みやすいかということだけです。

平塚先生、ここはどうしましょう、事務局の案でいいですか。何となく、私、読んでい

て、17行目に「主に糞中に」というので、「うん？」というようになったんですけども、いかがでしょうか。

○ 平塚専門参考人

私はこれでいいと思っていたんです。

○ 上路座長

じゃ、事務局案で結構です。はい、わかりました。

植物体内運命試験はこれでよし。一般薬理もよし。急性毒性もよし。

亜急性毒性のところで、26ページの表14、左側のところです、クレアチニンの増加というのが一体どこなのかということで、先ほど、抄録の8-27でしたか、これで見えていたでいて、どこからを所見としてとるのかということで、雄雌ともに6,400からということに今回修正して出されました。ここについて、相磯先生、義澤先生から「部会の先生方の御意見を伺ってください」ということでしたが、津田先生は「6,400からでいい」ということですので、ここについて、これでよろしければ、それでオーケーということになりますけれども、よろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい、いいです。

○ 上路座長

津田先生もよろしいですね。

○ 津田専門委員

はい。

○ 上路座長

すみません、ありがとうございます。

それと、先ほどおっしゃっていませんでしたけれども、一応確認だけ。ADIの設定根拠がイヌの慢性毒性とされていますので、28ページの表20、この雌のほうの1 mg/kg、これが無毒性量になるということで、これはよろしいですね。何も意見が出ていけませんので、これでいいということだと思います。

その次に、29ページの相磯先生、義澤先生のほうから用語のところで、空胞化変性の「化」を除いたということでした。

それと、事務局のほうで、30ページの予備試験の1世代繁殖試験の結果から用量が設定されてといったように、なぜこの用量で繁殖試験をやったのかという理由づけを書いたということで、これは今まで書いていなかったのではないのでしょうか。

○ 横山課長補佐

堀本先生からも実は御質問をいただいているんですけども、まず、農薬のガイドラインですと、用量設定については繁殖も催奇も同じなんですけれども、親の動物か胎児又は児動物のいずれかで毒性が出る用量を最高用量として実施しなさいという規定があります。若しくは最高用量を1,000 mg/kgとして実施しなさいというのがございます。たまに母動

物でも兎動物でも影響が見られていない試験がございまして、そういった場合に、十分高い用量まで試験がなされたかどうかという点について、用量設定が妥当かどうかという点、幹事会でたまに御質問をいただくケースがございまして、この部会ではこのようなケースは初めてなんですけれども、そういった際に、予備試験の結果ですとか、用量設定根拠ですとか、そういったものを本文中若しくは脚注に記載させていただいて説明していただくというケースがいくつかございまして、それに倣って今回記載させていただいたものでございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。30ページの一番下のところに書いたのがそういう理由だということになります。ここはこれでいいんですね、それ以外は。

あと、31ページの表25のところの骨化不全、これは骨化遅延の中に含まれるということで事務局から先ほど説明がありましたけれども、「骨化不全」という言葉は除くということでオーケーということだと思います。ここは、堀本先生と福井先生ともに御覧いただいて、御了承いただいているから、それでいいということになると思います。よろしいですね。

それと、遺伝毒性、ここは何も書いてありませんから、ということで、この剤、確認だけということなんで、ここまですで何か……、よろしいでしょうか。

それでは、食品健康影響評価のところだけでもう一度確認したいと思います。

17行目のところの空胞変性、これを追記して下さったということが1つ。

それと、28行目から32行目まで、ここについて、ラットの発生毒性試験の胎児での無毒性量が得られなかったことへの説明文章を追記したということです。ただ、このところで、後ろのほうの、2年間、慢性毒性/発がん性、このところに関する記載が必要かどうか、これは堀本先生はむしろ要らないんじゃないかという御意見だと思います。これに関して、どうお考えでしょうか。

○ 津田専門委員

堀本先生と同じで要らないと思います。胎児に対して影響が出ているわけですから、ですけれども、こちらでは出なかった。胎児のそこだけでいいように思っています。

○ 上路座長

そうすると、30行目の「また」の前までですね。それでよろしいですか。

事務局、それでいいですか。

○ 林専門参考人

すみません、もう一度、変更をはっきりさせてください。

○ 横山課長補佐

28行目から、「ラットを用いた発生毒性試験の胎児によって無毒性量が設定できなかったが、最小毒性量で認められた毒性所見は骨化遅延であり、催奇形性は認められていない。また、より低用量で長期間検討された2世代繁殖試験（ラット）では、無毒性量」、

これは、今、長期のものが書いてありますので、2世代繁殖試験の無毒性量を入れさせていただいて、具体的には、36ページになりますが、P世代の雌雄で28.3、35.3、F₁では32.9、40.5と、50より下でとれているということになりますけれども。

○ 上路座長

そうですね、ちょっと……

○ 横山課長補佐

そうですね、一番下の例えば28.3 mg/kgを得られているというように記載しますか。

○ 津田専門委員

一番下のところを取っておけばいいと。

○ 上路座長

2年間慢性毒性/発がん性併合試験、そこを外すということですね。

○ 津田専門委員

ですから、より低用量で長期間検討された2世代繁殖試験（ラット）では、無毒性量28.3 mg/kgが得られている」という文章になる、これでいいと思います。

○ 上路座長

そうですね。林先生、よろしいですか。

○ 林専門参考人

最初の文章をもう一度明確にしてください。ごめんなさい、ちょっとついて行けてないので。

○ 横山課長補佐

28行目から、「ラットを用いた発生毒性試験の胎児において無毒性量が設定できなかった（50 mg/kg未満）が、最小毒性量で認められた無毒性量は骨化遅延であり、催奇形性は認められていない。また、より低用量で長期間検討された2世代繁殖試験（ラット）では、無毒性量28.3 mg/kg体重/日が得られている」。

○ 上路座長

ありがとうございます。50が28.3よりも上だということね。林先生、よろしいですか。ありがとうございます。

それ以外に何かお気づきの点、よろしいでしょうか。

それでは、これはもう既にADIが決められていますけれども、もう一度確認させていただきます。「各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち、最小値はイヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量1 mg/kgであったことから、これを根拠として安全係数を100で除した0.01を1日摂取許容量と設定した」ということになります。それでよろしいでしょうか。

はい、ありがとうございました。

○ 横山課長補佐

先生、すみません、1点だけ。申しわけございません、6ページをお願いできますか。

6ページ、基本的に食品健康影響評価の修正を反映して修正させていただきます。例えば11行目の、小葉中心性肝細胞肥大のところ、今日追加いただいた所見が入っておりませんので、追加いたします。

あと、16行目から、今日御審議いただいた24行目の記載までなんですけれども、最近、食品健康影響評価のほうに記載があればわかる内容で、できるだけ要約はコンパクトに書くようにということで、評価書の整理上の問題なんですけれども、要約にはあまり書かないように整理をさせていただいていますので、ここは要約からは削除させていただきたいと思います。すみません、事務局がご用意した案が間違えておりまして、そのように整理させていただきたいと思います。

○ 上路座長

はい、お願いします。

それでは、ピラゾスルフロンエチルについてはこれでよろしいでしょうか。

よろしければ、次の剤に移りたいと思いますけれども、事務局からちょっと説明してください。

○ 横山課長補佐

では私のほうから説明させていただきます。

当初、座長と御相談させていただいた際に、まず、ピラゾスルフロンエチル、こちらは既にADIが設定されていますので、一番先に審議して、次は要求事項に対する回答の御審議のセットキシジムを審議していただいて、最後にダゾメットという順番かということで御相談させていただいて、資料もそのように設定したんですけれども、今回、セットキシジムについて御審議いただく場所がかなり多うございまして、であれば、ダゾメットのほうを、今日先に御審議いただいて、1剤すっかり上げていただいたほうが。今日、実は、本部会、本年度最後の部会になりますので、ちょっと区切りのよいところを目指すということで、座長からダゾメットを先にしてはどうかという御指示をいただきましたので、御提案させていただきます。

○ 上路座長

いずれにしてもダゾメットというのがMITCとダゾメットともう1つ、3つがそろわないと、それをワンセットで幹事会に乗せていくということですので、もう既に1月からダゾメットが積み残しで来ています。だから、最後にしたほうがいいんじゃないのという考えでいたんですけれども、実際にセットキシジムの評価書を今回整理していただきましたら、いろんなところでかなりきちんとした審議をしなければいけないということが見えてきましたので、先ほど事務局からお話がありましたように、今日がうちの部会が最後の部会になりますので、1剤をきれいに終わらせてという気持ちであります。

ということで、ダゾメットのほうを先にやりたいと思いました。これでよろしいでしょうか。

いずれにしても先ほど言いましたとおり、このダゾメットというのは、12月ごろにや

ったMITCともう1剤と3つがワンセットで幹事会に出ていくものですので、ADIだけは決めておきながらも、最終的な決定にはならないということになります。

ということでダゾメットのほうの説明をお願いしたいと思います。

○ 南係長

それでは、資料4、ダゾメットの評価書（案）をお願いいたします。

先ほど座長からもありましたとおり、こちらメチルイソチオシアネート等と関連しますので、説明の前に、机上配付資料2という1枚紙をお願いできますでしょうか。

机上配付資料2、表題としまして「ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートについて」というものでございます。

こちら、ダゾメットとメタムというものは土壤中でメチルイソチオシアネートに分解され、効果を示すと考えられております。先般、メチルイソチオシアネートについては一度御審議いただいております。最終的にはこれら各剤を評価いただいた後に総合的な評価というものをお願いできればと考えております。ですので、本日はダゾメットを御審議いただきまして、この後、メタムを御審議いただいた後に、最終的には一本の評価書にまとめて総合評価をお願いできればと思いますので、そのような方向を考えておるということを初めに説明させていただきます。

それでは、評価書、資料4、ダゾメットをお願いいたします。

3ページ、審議の経緯でございますが、2013年6月に評価要請がございました。先般の第一部会では審議できませんでしたので、そちらを消させていただきます。今回初めて御審議いただくものでございます。

5ページ、要約でございますが、こちら、食品健康影響評価に合わせて後ほど修正させていただきます。

6ページ、評価対象農薬の概要でございます。

ダゾメットは、6に示しましたような構造式を持っておりまして、ジチオカーバメート剤でございます。土壤に含まれる水分によってメチルイソチオシアネートに変換され、殺菌効果、殺線虫効果、除草効果を示すと考えられております。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請、（適用拡大：だいこん（つまみ菜及び間引き菜））がなされております。また、ポジティブリスト制度導入に基づく暫定基準が設定されております。

7ページをお願いいたします。安全性に係る試験の概要でございます。

2行目から8行目、事務局で削除しておりますが、MITCの情報はMITCの評価書にまとめましたので、こちらは削除させていただいております。

10行目から動物体内運命試験でございます。

19行目、血漿中濃度推移でございます。薬物動態学的パラメーターは8ページの表2に示されております。血漿中濃度は、雌ラットのほうが雄ラットに比べ高かったという結果でございます。

7行目、吸収率でございますが、ダゾメットの単回投与後の吸収率は低用量で少なくとも

も92.8%、高用量で少なくとも96.4%であると考えられております。

15行目、体内分布の1本目の試験でございます。7日間、反復経口投与した試験でございまして、結果は次の9ページの表3に示しております。結果としましては、甲状腺、肝臓、腎臓で比較的高い分布を示すという結果が得られております。

3行目から、体内分布試験の2本目でございます。こちらは単回投与又は15日間反復経口投与して168時間の濃度を見たものでございます。結果は表4でございますが、やはり甲状腺、肝臓、腎臓というところに比較的多く分布しております。

10ページ、2行目から体内分布の3本目、こちらは単回経口投与した試験でございますが、結果としましては、膀胱、肝臓、腎臓、甲状腺というところに比較的高い濃度で分布したという結果でございました。

11ページをお願いいたします。

2行目、尿、胆汁及び組織中代謝物でございます。

8行目ですが、尿中の代謝物としてMITCのN-アセチルシステイン抱合体である、M5及びMITCのシステイン抱合体が酸化され生成したピルビン酸誘導体と推定されるM4及びMITCのシステイン抱合体のM2というものが認められております。こちらは平塚先生からシステインの文字について御修正いただいております。いずれの尿中代謝物も酵素加水分解の影響を受けず、グルクロン酸抱合体は検出されなかったということでございます。胆汁中では、ほとんどが未同定代謝物でございました。M4が僅かに検出されております。肝臓及び腎臓中ではM2及びM5が認められております。

12ページの3行目から、平塚先生からコメントいただいております、「多くの未同定代謝物がありますが、それら代謝物の中には、原体から生成が予想されるメタム、S-メチルメタム並びにそれらのオクソン体の生成は認められませんでしたでしょうか。また、代謝物M4の構造がピルビン酸の誘導体であると想定した理由を根拠資料とともに御教示ください」というコメントをいただいております。

こちらは事前に申請者に確認しましたところ、報告書中にメタム、S-メチルメタム及びそれらのオクソン体の生成の記載はなかったと。また、M4に関しましては、報告書からは想定域を出ませんが、添付のとおり、代謝物M4のマススペクトル及びシステインは肝臓中でピルビン酸に代謝分解されることが知られていることから想定したとの記載があるということで、こちら机上配付資料1をお願いいたします。

机上配付資料1に日本語で書いたものの英語部分がこの四角で囲った部分になります。こちらは報告書の抜粋でございます。また、2ページには、その参考としたスペクトルが記載されております。一応、こういう回答が出されておりますが、追加で確認が必要であるかどうか、後ほど御議論をお願いできればと思います。

12ページ、5行目から、尿及び組織中代謝物でございます。尿中には、M5、M4、M2が認められております。肝臓及び腎臓中ではM2が認められております。

14ページをお願いいたします。

2行目、尿糞及び呼気中排泄でございます。

5行目ですが、単回及び反復投与後の総排泄率はいずれも90%TAR以上であり、主に尿中に排泄されたということでございます。呼気トラップには22～32.7%TARが認められております。

20行目、尿中排泄でございます。投与後24時間の尿中排泄率が表9に示されておりますが、約50%TARということでございます。

15ページ、1行目から胆汁中排泄でございます。投与後48時間の胆汁中排泄でございますが、胆汁中には6.45～8.24%TARの排泄が認められております。

動物代謝の説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

12ページに戻っていただきまして、平塚先生からの要求事項に対して、申請者の回答をいただいております。

平塚先生、ここはどのように……

○ 平塚専門参考人

前回、この机上配付資料1をいただいたと思うんですが、その裏にあるフラグメンテーション等から確認して、申請者の回答を了承したいと思います。

○ 上路座長

あと、全体を通しまして、動物体内運命試験でほかにコメント等はございませんでしょうか。

○ 平塚専門参考人

私のほうはありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。山崎先生は。

○ 山崎専門委員

特にありません。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、植物体内運命試験のほうをお願いします。

○ 南係長

それでは、15ページ、11行目から植物体内運命試験でございます。

12行目、トマトの試験でございます。上路先生から播種の時期、また19行目「トマト体内にはほとんど取り込まれず」という部分を削除いただいております。

22行目ですが、トマト果実及び茎葉中に未変化のダゾメットは認められず、茎葉中に痕跡程度のMITCが検出されたのみであり、明確な代謝物同定はできなかったということでございます。

16ページ、2行目、上路先生から「トマトへの取り込みを考察するためにも土壌の分析結果を示してください」というコメントをいただきましたが、申請者からは「報告書に記述はありませんでした」という回答を得られております。

4行目、はつかだいこんの試験でございます。こちらも同様に、上路先生から「葉部」という御追記と、「ほとんど取り込まれず」というところは削除いただいております。

13行目、中ほどですが、収穫終了時の土壌中残留放射能は3.26 mg/kgであり、大部分は不溶性フミン画分に認められた。はつかだいこん根部及び葉部に未変化のダゾメットは認められず、葉部に痕跡程度のMITCが検出されたのみであり、明確な代謝物同定はできなかったということでございます。

17ページ、3行目から、はくさいの試験でございます。こちらも「播種2日前」というのを上路先生に御追記いただいております。

10行目後半からですが、未変化のダゾメット及び参照化合物に相当する放射性成分はいずれも0.001 mg/kg未満であった。この参照化合物というものに関しまして、上路先生から「抄録6－50ページに対象化合物と参照化合物と記載されているが、これらは同じものか、具体的に何か」というコメントをいただいております。確認しましたところ、英語の原文では“the reference compound”ということで同じものでございます。具体的には、こちらに記載した3つの化合物であるということでございます。

11行目の参照化合物という記載なんですけれども、通常使われない言葉でもありますので、未変化のダゾメット及び代謝物に相当する放射性成分はいずれもというように修正させていただければと思いますので、御確認をお願いいたします。

17行目でございますが、ダゾメット処理土壌で栽培した植物体の残留放射能は微量であり、主に土壌中分解生成物MITCの取り込みによるものと考えられた。MITCは植物の構成成分の官能基と反応し、大部分は広範な異なる特性を持つ物質になると考えられたということでございます。

18ページ、土壌中運命試験、2行目、好氣的土壌中運命試験でございます。

11行目の後半ですが、酢酸エチル捕集液中の揮発性物質はMITCであった。

13行目、処理土壌から酢酸エチル抽出された放射性成分の大部分は未変化のダゾメット及びMITCであった。ダゾメットは時間経過とともに減少し、半減期は13.6時間であった。MITCは時間経過とともに増加したが、大部分は揮発したということでございます。ダゾメットは好氣的土壌中において急速にMITCに分解し、生成したMITCは土壌から揮発することが示唆されたという結果になっております。

19ページ3行目から、水中運命試験、4行目、加水分解試験の1本目でございます。

12行目ですが、ダゾメットの加水分解によって生成したMITCは時間の経過とともに増加したということでございます。

18行目、緩衝液中におけるダゾメットの推定半減期はpH3及び5で約6時間、pH7で2時間並びにpH9で1時間であったということでございます。

20ページ、1行目から、加水分解試験の2本目。主要分解物としてはMITCが認められております。

11行目、ダゾメットはpH4から9において半減期0.5日未満で速やかに加水分解されたという結果になっております。

21ページをお願いいたします。

5行目、加水分解試験の3本目でございます。ダゾメットは全てのpHにおいて7時間未満の短い半減期で加水分解することが示唆されております。

22ページ2行目、水中光分解試験でございます。

13行目ですが、光照射区の河川水及び緩衝液中において未変化のダゾメットは急速に減少し、3時間後でそれぞれ54.5及び56.3% TARとなり、1日後には少量となったということでございます。また、初期分解物はMITCということでございます。また、M20、M19というものも試験期間を通して認められております。

23ページをお願いいたします。

5行目から土壌残留試験でございます。ほ場試験におきましては、ダゾメットの推定半減期は3.9又は7.5日、容器内の試験では0.2時間又は0.4時間という結果でございました。

23ページ15行目から作物残留試験でございます。ダゾメット及びMITCの含量、MITC換算値の最大残留値は散布35日後に収穫いただいたこん（つまみ菜）の0.613 mg/kgであったということでございます。

植物・環境の説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。植物体内運命試験と環境中の運命試験でございますけれども、修正したところは直していただきましたが、それで結構だと私は思います。

動物体内運命試験から環境のところまで、何かお気づきの点ありますでしょうか。なければ次に進んでください。

24ページからの一般薬理試験です。お願いします。

○ 南係長

24ページ、4行目から一般薬理試験でございます。

表22の中の一般症状、受動性というところに網かけしております。こちらについて、次のページに相磯先生、義澤先生からコメントをいただいております。

25ページ3行目のボックスでございますが、「相磯先生、義澤先生より」ということで、「受動性はおかしな用語です。申請者に受動性が見られたとはどのような症状か確認をお願いします。また、閉眼（眼裂の低下）についても単純な記載の誤りと思いますが、確認しておいてください」ということで確認しましたところ、机上配付資料1の5ページをお願いいたします。一番下に小さく数字を手書きで書いているページでございます、こちらのpassivityというのが受動性に当たるかと思えます。また、閉眼につきましては、その下の言語になるかと思えますが、こちらはどのような用語がよろしいか、後ほど御確認を

お願いいたします。

25ページ、5行目から、急性毒性試験でございます。

急性毒性試験の結果は26ページの表23に記載しております。ラットの経口投与では、雄で550、雌で710 mg/kg体重というLD₅₀値が得られております。

表中、津田先生から、一番下の、皮下のところ、「四肢の姿勢」という言葉を御削除いただいております。

また、27ページの皮下の「四肢姿勢」も御削除いただいております。また、「運動器衰弱」というところも御削除いただいております。

網かけの痙性歩行 (trembling gate) について、相磯先生、義澤先生から「吸入試験で観察されたこちらの症状は「振戦」でもいいように思いますが、ほかにいい用語はないでしょうか」というコメントでございます。こちらはどのような用語がよろしいか、御確認をお願いいたします。

5行目から、急性神経毒性試験でございます。

投与後数時間以内に、流涎、流涙及び立ち上がり回数の低下、また全ての投与群の雌雄で自発運動量の低下が認められたが、これらは投与7日後及び14日後には認められなかった。また、神経病理学的検査においても検体投与に関連した影響は認められなかった。急性神経毒性は認められなかったとしております。

28ページ、6行目から、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。眼刺激性試験におきましては、検体投与1時間後にのみ縮瞳が観察された。また、結膜に軽度の発赤が認められたが、72時間後には消失し、軽微な結膜浮腫が投与1時間後にのみ認められた。皮膚刺激性は認められなかった。また、皮膚感作性試験 (Maximization法) が実施され、結果は陰性であったということでございます。

急性毒性は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、24ページの一般薬理の試験の結果、表22のところですけれども、相磯先生と義澤先生のところから受動性という言葉、これについて、あるいは閉眼というんですか、眼裂の低下、これについてもということで、何か具体的におかしいとか、あるいはこう直したほうがいいという御意見は。

○ 津田専門委員

passivity、これはIrwin法であります。採点法もありますので、別に不思議ではありません。このとおりでいいと思います。

○ 上路座長

このままで結構ですか、はい。

○ 津田専門委員

あと、眼裂の低下と閉眼はどちらでも良いと思います、前はトーンス乃至は眼瞼下垂、と言う言葉が用いられたことがあったのですがこれは眼瞼挙筋の麻痺による特別な用語で

すので、だめだったんですが、この表現でしたら、どちらでもいいと思います。

○ 上路座長

そうすると、相磯先生、義澤先生から何か。

○ 義澤専門委員

閉眼でいいですよ、先生。

○ 赤池副座長

閉眼でよろしいんじゃないですか。

○ 上路座長

閉眼でいいと、はい。

事務局のほう、それでよろしいですね。じゃ、いいですね、表22は。

表23に、津田先生のほうから修正をいただきました。これと、相磯先生、義澤先生から「振戦」でもいいように思いますがという言葉でしたけども、津田先生、ここは……

○ 津田専門委員

これは難しいですよ。多分、後ろがちょっと突っ張ったような、こういう歩き方をしているのを表していると思います。痙性歩行はspastic gaitにとられるので、痙攣性とか硬直性とか、先生、何かいい言葉はないですかね。

○ 赤池副座長

けいれん様歩行とか、けいれん性歩行……、けいれん様歩行のほうよろしいですかね。

○ 津田専門委員

けいれん様ですね。

○ 上路座長

それでよろしいですね、相磯先生、義澤先生。

では、ここの用語の修正はいいですね、ここまで。はい、ありがとうございました。

あと、急性神経と皮膚、ここのところはこれでオーケー。

それでは、この28ページの真ん中まで、御検討いただいたということにしたいと思います。

それでは、その次の亜急性をお願いいたします。

○ 南係長

それでは、28ページから亜急性毒性試験でございます。

15行目、「事務局より」のボックスで、以下の混餌投与による試験の検体摂取量について、飼料の安定性試験の結果に基づき換算がなされている場合は、換算値を記載いたしましたとしており、相磯先生、義澤先生から「了解しました」というコメントをいただいております。

18行目、90日間亜急性毒性試験でございます。本文中、事務局修正としまして、28行目、「浸潤」を「変性」に修正しておりますが、これは次のページの表で相磯先生、義澤先生から御修正いただいたものを踏襲したものでございます。

29ページをお願いいたします。7行目、「事務局より」ということで、2点、お尋ねさせていただきます。

まず、1) 雌ラットでTP及びアルブミンの統計学的有意な減少が全用量で見られますが、抄録では最も値が低い最高用量の360 ppm投与群を検体の影響としております。たたき台においても同様に360 ppm投与群を毒性所見としました。こちらにつきまして相磯先生、義澤先生から雌ではアルブミンとTPの両方が減少している360 ppm群だけを影響としていいと思います。ただ、雄のほうはアルブミンの減少が見られず、TPにもそれほど大きな減少が見られないので、毒性として取り上げる必要もないと判断しますということで、表の中、180 ppm以上のTP、雄、こちらを削除いただいております。

30ページのボックスの中、津田先生からでございますが、津田先生は、1) につきましては、雌については肝臓に病変が認められた180 ppmからTPとアルブミンを毒性と見ていいと思いますというコメントをいただいておりますので、こちらTPとアルブミンの減少をどの用量からとるべきか、御議論をお願いいたします。

29ページのボックスの中、「事務局より」の2) でございますが、肝細胞の脂肪浸潤につきましては、肝重量増加が認められた雄60 ppm以上投与群及び雌180 ppm以上投与群であわせて毒性所見としております、こちらについて、相磯先生、義澤先生からは事務局案を了承しましたというコメントをいただいております。

また、表中の肝細胞脂肪浸潤につきましては、メチルイソチオシアネートと同じ表現ということで肝細胞脂肪変性に修正いただいております。

30ページ、2行目から、91日間亜急性毒性試験（マウス）でございます。こちらは試験の詳細が不明なため参考資料としております。結果としましては、貧血様の症状でありますとか、肝臓の重量増加が認められております。

10行目、90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。

31ページをお願いいたします。

14行目の「事務局より」のボックスですが、400/200 ppm投与群の投与90日後の雄及び投与47日以降の雌において、ヘモグロビン、赤血球及びヘマトクリットの減少率は僅かなものの、統計学的有意差が認められることから毒性としております。この取り扱いについて御検討くださいということで、先生方からコメントをいただいております。

相磯先生、義澤先生からは事務局案を了承いたします。雌雄とも400/200 ppm投与群で赤血球数の減少が見られることから、血液毒性として取り扱うのが妥当と考えますと。

津田先生からも確かに雄は極めて軽微ですが、3つのパラメーターがそろっているのもので、毒性ととってよいと思いますというコメントをいただいております。

その下、相磯先生、義澤先生から事務局にお願いということで、病理組織所見で認められた脾臓のヘモジデリン沈着について、所見の程度に違いはなかったか申請者に確認してくださいと。

32ページのボックスの中、上から4行目後半ですが、申請者への確認で群間に所見の程

度の差がないことを確認できれば、雄のヘモジデリン沈着は投与の影響が明確とは言えない。雄の貧血所見は雌より弱い点から見ても、この脾臓のヘモジデリン沈着は表28から削除が適当と判断しますというコメントをいただいております。

申請者に確認しましたところ、表の中に記載しておりますが、個体別データから確認されたグレードを記載しております。こちら、グレードも踏まえまして、雄の脾臓ヘモジデリン沈着は削除でよろしいかどうか、御確認をお願いいたします。

32ページ、2行目から、90日間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。

11行目、肝細胞脂肪変性（小葉中心性）というのは、次のページの表で、相磯先生、義澤先生から御修正いただいたものを踏襲しております。亜急性神経毒性は認められなかったとしております。

認められた所見は33ページに記載しております。33ページ、表30でございます。こちららは相磯先生、義澤先生から用語を修正ということで、肝細胞脂肪変性（小葉中心性）というように修正いただいております。

33ページ、7行目、21日間亜急性吸入毒性試験（ラット）でございます。

結果としましては、検体投与に関連した毒性所見は認められておりません。相磯先生、義澤先生から「この試験は病理組織学的検査が実施されていません。その旨を記載する必要はありませんか」ということで、追記させていただきました。

16行目、21日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）でございます。

投与群が2用量のため、参考資料とさせていただきます。10 mg/kg体重/日以上で検体を塗布した部位に紅斑及び浮腫が認められております。また、皮膚の肥厚、硬化及び変色が観察され、100 mg/kg体重/日投与群では、壊死を伴っており、雌雄各1例では皮下出血が観察されております。

亜急性の説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。28ページに戻っていただきまして、表25のところです。

TPの減少について、雄の180 ppm以上のところを消すというような相磯先生、義澤先生の御意見、それと、津田先生から、あ、これは雌ですね、ごめんなさい、雌について、360になっているのを下げて、180から毒性と見てよいという2つの意見が出てきております。ここについて御見解を御説明いただきたいと思います。

まず、最初の雄のほうのTPの減少、ここについては、義澤先生ですか、相磯先生ですか。

○ 義澤専門委員

8-40に血液生化学的検査の具体的なデータが出ています。

上が雄の値、下が雌の値です。雄について言えば、TPが180で5%有意な減少、360で86週ですかね、93%、これは1%有意の減少です。雄に関して言えば、肝臓の脂肪細胞変性の所見が60 ppmから出ているんですけども、ここでは総蛋白の変化が認められていな

い。もちろんアルブミンの変化も認められていないということで、TPの変化も僅かな量であるし、アルブミンの変化も認められていないということから、雄については削除したほうがいいのではないかとこのように考えました。

一方、雌については、アルブミンもTPも減少しているんですけども、360 ppmで影響と判断すべきかなと思いましたが、津田先生、御意見をお願いしたいんですが。

○ 津田専門委員

まず、雄については、義澤先生のおっしゃるとおりでいいと思います。雌について、360からとるか、180からとるかということですよ。360と180の間に、その下になりますと全期間出ているときもありますけど、難しいんですけども、全部にあるんですけども、僕は180と360に明確な境を引くことができなかった。確かに雄の場合には出ていないんですけども、やはり肝臓に変化があれば出るだろうと、それがあるところから取って見たらどうかということですが、義澤先生、どうしよう。

○ 義澤専門委員

肝臓の変化と言うんだったら、どうして何でという話になるので、それを省いて考えたらどうなのかなというように思うんですが、逆に60を切る理由は何でしょう。

○ 相磯専門委員

よろしいですか。雌のほうで、総蛋白が20 ppmから減少していますね、有意に。これも大体、4%から5%ぐらいの減少で、60 ppmになると43週で92%と、かなりというか少し落ちています。それを考えると、この180の94%、43週、それから86週の95%の減少というのは本当の変化なのですかと。何かヒストリカルな正常範囲の変動内にほぼ近いような、そんな感じがするんですけども。

○ 上路座長

180も60も大して変わらないと。

○ 相磯専門委員

はい、大して変わらないと。ただ、360になると、43週、86週、それぞれ10%近く落ちていますので、それからあとアルブミンも落ちているということで、これは明確な変化として取り上げといたほうがいいんじゃないかなと私は思いました。義澤先生とも、そういう話になっていたと思います。

○ 上路座長

津田先生の御意見として、180から毒性と見てよいのではないかとこの御判断なんですが、そのところの用量反応的なものとして180と36とは……

○ 津田専門委員

やはり、さっき言ったみたいに明確に引けないんですけども、もし、ほかの先生の御意見を聞けるのなら。つまり、全部ヒストリカルコントロールの中にあるわけですよ。

○ 上路座長

そうですね。

○ 津田専門委員

あっちを立てればこっちがたたないので、極端なことを言えば、雌を切っても大きな影響はなさそうだけど、アルブミンも一緒に動いているのが気になるとか、ちょっと僕も判断ができないので……

○ 上路座長

三森先生お願いします。

○ 三森委員

難しいと思うのです。360だけ取って、その下を却下するのと、その下は取って、60でカットするのも根拠が明らかなでないのです。病理所見で毒性が出ており血液生化学のアルブミンと総蛋白はほとんどヒストリカルコントロールレンジに入っているので、無視してもよいのではないかと思います。そうしないと、どちらも立たないですね。

○ 津田専門委員

そうしましょう。

○ 上路座長

雌の360、これも全部取ると。

○ 津田専門委員

みんな取っちゃう。

○ 上路座長

はい。よろしいですか。

○ 津田専門委員

よろしいです。

○ 上路座長

はい。そうすると、文章上の変更はありませんか。ないですね。じゃ、表25のTPとアルブミンのところは、これは360あるいは雄のほうの180、これは削除ということになります。

○ 林専門参考人

すみません、もう一度今のところをクリアにしてください。結局、何が残って、何が残っていないのか。

○ 上路座長

今、TPとアルブミンは全ての投与群のところは全部消えると。そこについては、もうほとんど変化がそれほど大きなものは認められないということで、全部削除しますということです、よろしいでしょうか。

それと、残っているのは、表25のところの60 ppm、肝細胞脂肪変性、これはMITCのときの表現に合わせたということですね、ということでもいいんですね。

○ 南係長

はい、というコメントをいただいております。

○ 上路座長

はい、ありがとうございます。それでは、ここのラットの亜急性毒性は終わったということ、マウスは参考資料であるということ、それとイヌの亜急性毒性、31ページの表28のところですか。ここのところのヘモグロビン、赤血球ですか、この減少率に関して、血液毒性として取り扱うのが妥当と考えます。それと、津田先生からも、この3つのパラメーターは揃っているのもので毒性として扱っていいということで、これはこのまま残るということになります。

それと、その次に、ヘモジリデン沈着、これについての影響ですけれども、これは申請者の回答を見ていただきまして、相磯先生、義澤先生から雄の200/400、これは消えるけれども、雌はこのまま残るという御判断をいただいています。これでよろしいんですね。

その次の32ページのほうのラットの亜急性神経毒性、これは赤池先生、これでよろしいですか、修正等がされましたけれども。

○ 赤池副座長

こちらの肝細胞脂肪変性等は、義澤先生、相磯先生のほうで御確認いただいてもよろしいのではないのでしょうか、表30のところですね。

○ 上路座長

相磯先生、義澤先生、よろしいですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。ここについてはこれだけです。

その次の33ページのラットの亜急性吸入毒性、これは文章を9行目から10行目のところに「病理組織学的検査は実施されていない」という追記をいただいています。これについて、今までこういうことは書いていましたか、ほかの評価書に。

○ 横山課長補佐

そうですね、ガイドラインに示されているものを書いていないときは、こういった条件で評価したということがわかるように記載している例はあります。

○ 上路座長

では、相磯先生、義澤先生、それでオーケーでよろしいですね。ありがとうございます。

それと、(6)のウサギの経皮毒性試験、これは参考資料ですけれども、これはコメントが出されておりません。

ここを通しまして、亜急性毒性試験のところ、いくつかコメントが入っていましたが、一応御了承を得られたということでいいと思うんですけど、ほかに何かお気づきの点、よろしいでしょうか。

それでは、その次を続けていいですか。はい、じゃ、お願いします。

○ 南係長

34ページ、7行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず、1年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。表32の中で、150 ppm、雄で肝ヘモジデリン沈着、また、50 ppm以上、雌で肝ヘモジデリン沈着、こちらは今、所見として記載しております。

こちらに関連しまして、次のページにコメントをいただいております。

35ページ、1行目から、「事務局より」というボックスで、肝臓のヘモジデリン沈着については、さまざまな程度の沈着が対照群を含め全動物（雌雄各6例）に観察されておりますが、有意差はないものの、より顕著に認められた投与群（雄：150 ppm、雌：50 ppm）を毒性所見としております。この取り扱いについて御検討くださいとお願いしましたところ、相磯先生、義澤先生からは事務局のご判断でよいと思います。明らかに雄：150 ppm、雌：50 ppmを境にして所見の程度が変わっていると、津田先生からは貧血などの見られない50 ppmの軽度のヘモジデリン沈着は毒性ととらなくてもよいと思いますとコメントいただいております。

その下、「事務局より」でございますが、申請者からヘモジデリンの沈着のグレードを加味した統計検定結果が提出されております。その結果、雄では150 ppm、雌では50 ppmと150 ppmに有意差が認められたということでございます。

このような情報を踏まえまして、ヘモジデリン沈着について、雌雄どの用量から採用すべきか御確認をお願いできればと思います。

35ページ、2行目から、2年間慢性毒性試験（ラット）でございます。

こちら、最終と殺群の病理組織学的検査における対照群雌の結果が欠損し、正確な評価が困難であることから、参考資料としております。

36ページ、3行目ですが、病理組織学的検査において全ての投与群で肝細胞の巣状壊死及び混濁性腫脹並びに糸球体腎炎等が観察されております。

相磯先生、義澤先生からこの試験を評価書から削除することを提案します。この試験の病理組織所見（肝臓の単細胞壊死、混濁腫脹）の信憑性は疑問で、次の試験でも肝臓や腎臓の変化が再現されていません。毒性評価上、誤解を招く可能性が高いので、削除することを提案するというコメントをいただいております。

こちらは、参考資料のまま残すか、評価書から削除するか、御検討をお願いいたします。

36ページ、8行目から、2年間慢性毒性試験（ラット）2本目でございます。

まず、事務局から、申しわけないんですけども、17行目に検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったと記載しておりますが、こちらは慢性毒性試験を取り扱っておりますので、腫瘍に関する記載を削除させていただければと思います。17行目削除をお願いいたします。

表35につきまして、相磯先生、義澤先生から所見名の修正等をいただいております。

37ページをお願いいたします。

2行目、「事務局より」のボックスで、まず1)でございますが、TP、アルブミン、グ

ロブリン、TG及びコリンエステラーゼの減少について、80 ppm投与群の雌では14週のみ有意に減少しており、320 ppm投与群でも投与期間を通して認められているものではありません。

また、2) としまして、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット減少について、最高用量で投与期間を通して認められますが、数パーセントの減少です。

こちらたたき台では、影響として表に記載しておりますが、取り扱いについて御検討くださいとお願いしましたところ、相磯先生、義澤先生から、まず1) については、昨年秋の部会におきましても、慢性毒性試験で初期に認められた一過性の変化を毒性影響とした記憶がありますということ、2) について、軽微な変化ですが、貧血が毒性として見られるので、このまま影響として残しておいたほうがよいと思います。ただし、体重増加抑制の影響の可能性もありますというコメントをいただいております。また、津田先生から1) 2) とともに毒性としてよいと思いますということで、こちら、現在のところ、表中そのまま残しております。もう一度、御確認だけお願いできればと思います。

37ページ、4行目でございますが、2年間発がん性試験（ラット）でございます。文章中、相磯先生、義澤先生から用語の修正をいただいております。38ページですが、発がん性は認められなかったということでございます。

38ページ、5行目から、18カ月間発がん性試験（マウス）でございます。

こちらも本文中、相磯先生、義澤先生から、16行目につきまして、NOAELの根拠となる代表所見の記載の変更をいただいております。

19行目ですが、発がん性は認められなかったということでございます。

表38の中、相磯先生、義澤先生から、こちら所見名の修正をいただいております。

39ページをお願いいたします。

この試験に関連しまして、「事務局より」でございますが、320 ppm投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度が僅かに増加していますが、有意差は見られておりません。また、肝細胞癌は、いずれの投与群においても増加しなかったことから、発がん性なしとしております。このような取り扱いでよろしいか、御検討ください。なお、肝細胞小増殖巣は有意に増加しておりますというようにお尋ねさせていただきましたところ、相磯先生、義澤先生から、事務局の御提案でいいと思います、津田先生から、悪性化している様子もなく、統計学的有意差もないので、発がん性なしとしてよいと思いますというコメントをいただいております。

それを受けまして、現在、発がん性なしとしているところでございます。

説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。34ページのイヌの1年間慢性毒性試験、ここからです。肝ヘモジデリン沈着、これについて、雄の150、雌の50 ppm以上というところの所見を、その投与量でいいのかどうか、そこについての御検討をお願いしたいと思います。

35ページの表、事務局のほうから説明していただきましたけれども、統計検定の結果が出されています。雄については150、雌についてはその下の50というところなんですけれども、いかがでしょうかということなんです。

○ 津田専門委員

義澤先生、相磯先生の御意見でいいと思います。

○ 上路座長

義澤先生、相磯先生の意見でよい、ということは、表32はそのままということですね。

○ 津田専門委員

そうです。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。はい、ありがとうございます。

次の35ページの2)を参考資料にして、表を削除したらいいのではないかという御提案をいただきました。事務局の考え方として、参考資料に入れるかどうかの判断というのは、何をもってやっているのでしょうか。

○ 林専門参考人

それなりに何か示唆をしているような情報のある場合には参考資料とするけれども、それも疑わしい、またデータの信憑性がないというようなものについては、これまでは外してきたのではないかと思うんです。

○ 上路座長

オーストラリアでこのデータを使っているんですか。そういう意味で載せたということだというように思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 横山課長補佐

まず、事務局では最終的な判断はできませんので、基本的に抄録などを見て、これは豪州で評価資料として扱っておりましたので、ガイドラインなどに照らすですとか、普段御覧いただいている評価資料と比べて不備があるようなものについては、ちょっとその点がわかるような記載で参考資料としてまず書かせていただきます。そこから評価書に載せる必要があるか、ないかとか、どう扱うかというのは、専門の先生方に御判断いただければと思う次第ですが。

○ 上路座長

先生方の御判断で、ということになれば、これは豪州の資料として採用しているんですよね。オーストラリアのほうのADI設定に入っている、だからだと思います。科学的知見として採用するには、とてもじゃないけれどもというお考えだと思いますので、相磯先生、義澤先生は削除することを提案しますということで、これにかわるほかのデータがあるから、いいじゃないかという御判断だと思います。林先生、どうしましょう。

○ 林専門参考人

専門の義澤先生、相磯先生の御意見に私は従いたいと思います。

○ 義澤専門委員

豪州の資料を見ても、文章だけの記載ですので、詳細が見えにくいところもあると思うんです。それに比べたら、より新しいデータでGLPで行われた試験がきちんと2本もありますので、それで十分評価できるのではないかなと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。まだ事務局は納得されていないような……。

○ 横山課長補佐

ちょっとだけ御説明させていただきますと、オーストラリアのADIの設定根拠がこの試験で、後で追えなくなってしまうので、一応参考資料で書いておいたほうがわかりやすいかなと思ったものです。

○ 上路座長

56ページの一覧表の中にADI設定根拠のところのオーストラリアのところが、この試験ですね。

○ 義澤専門委員

そういう理由があれば、参考資料として記載しておいたほうが後々のためだと思います。

○ 上路座長

よろしいですか。

○ 林専門参考人

残すのに別に反対するわけではないんだけど、ここの部会の見解として、このデータというのは信憑性が低いとはっきり言うのかどうかは別として、何か書いておかないと、最後でまた、おかしくならないですか。

○ 上路座長

35ページの下のところ、なぜ参考資料にしたかという、このところに理由を入れておけばよろしいんでしょうかね。相磯先生、義澤先生からいただいた病理学的所見の再現性を見るには、必ずしも十分ではないとか。誤解を招くというのも、ちょっと書きにくいでしょうから、36ページのボックスに書かれている中身で、あまり問題のないような形で35ページの下のところを書いていただくというようなことでいかがでしょうか。

○ 林専門参考人

あとは、新しくGLPで実施された試験があるということも1つの重要なファクターだと思います。

○ 上路座長

そうですね。それでよろしいですね。はい、ありがとうございました。

それでは、この2)の試験は参考資料として残すということにしたいと思います。

その次のラットの2本目と言ったらいいのか、1本目と言ったらいいのか、2本目について、血液関係のところですけども、事務局の考え方について、相磯先生、義澤先生、津田先生から、毒性としてよいということで、表35に記載されたのは、そのままでよいと

いう御判断だと思います。それでよろしいんですね。

○ 林専門参考人

ちょっと専門外なんですけれども、ここについて2点あります。

1点は、先ほど事務局のほうで、「これは発がん性試験ではないので」ということで削られた17行目の文章なんですけれども、これはあくまで検体投与によって腫瘍性病変が認められなかったと事実が記載されているだけなので、削除しなくてもいいんじゃないかなというように思いました。

それからもう1つ、これはラットの試験ですよ。ラットの試験の場合は、これまで大体、統計学的な有意性のあるものを重視してテーブル中に書き込んでいた、イヌの場合には、かなり例外的なものがあって、その統計結果とこの表中は合わないことが多かったんですけれども、これはラットの試験で、それなりの動物数も使っているわけですので、統計学的な有意性というのをもう少し考慮するのがいいのではないかな。もし、しないのであれば、単にここの脚注に書いてあるような「統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた」だけではなくて、どうしてそのように考えたのかを少し追記しておいたほうが、後で見直したときにわかりやすいのではないかなというように思いました。

○ 上路座長

ありがとうございます。まず、1点目の36ページの17行目の部分なんですけれども、腫瘍性病変が認められなかったという記載について、この試験自体が発がん性試験ではないからという説明だったような気がしたんですけれども。

○ 南係長

この試験、抄録ですと8-67ページの試験になるんですけれども、まず、試験動物数につきましては、1群、雌雄各20匹ということで、通常、発がん性試験で用いる50匹には足りていないということで、8-79ページ以降、確かに腫瘍性病変についても発生頻度が記載されておるんですけれども、これまでの評価書からすると、発がん性試験はやはり匹数等も踏まえて発がん性試験と考えられるものについて、腫瘍のある、なしについて記載してきたということです。本試験が発がん性試験というように言えるかどうかということもあると思うんですけれども、そうでない場合も、腫瘍について検査されていれば書くというように、今後そういうような取り扱いもありうるかと思いますので、やはり腫瘍についての結果があるのであれば、17行目のような記載を残したほうがいいのかどうか、そのあたり少し御意見をお聞かせいただければ幸いです。

○ 義澤専門委員

この場合は、4番目の2年間発がん性試験の投与量が80 ppmなんですね。50匹使ってきたんがガイドライン上やられているんですけれども、今、林先生が言われた慢性毒性試験のほうは、20匹、匹数は少ないんですけれども、投与量が4倍の320 ppmなんです。だから、4倍も高い濃度を与えて、なかったということは、どこかに記載しておいたほうがいいかなというように思いました。

○ 三森委員

1群20匹を使用して慢性毒性試験を実施しているのですが、生存率が75%ぐらいあるんですね。ですから、かなり生存しており、この条件下で腫瘍性病変も見られているわけですので、林先生がおっしゃるような形で残しておいたほうがよいと思います。用量も高いところまでやっていますから。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

○ 三森委員

発がん性を評価しているのではないですが、2年間本剤を投与して腫瘍性病変は発生してきているけれども、コントロールに比べて有意な差はないということは大事なことだと思うのです。義澤先生がおっしゃったように、2年間の発がん性試験を実施していますが、用量が低いんですね。80 ppm までなので、かなり高用量で2年間の慢性毒性試験を実施していますから、現象だけ書くことについては問題ないと思います。

○ 上路座長

現象のみ。そうすると、これは元に戻していただくということになります。

それともう一つ、何でしたっけ、林先生からの表 35 のところの統計学的有意差、1) 体重増加抑制のところですか。このところ。

○ 林専門参考人

それだけじゃなくて、雌のほうにももう一つあったかな。

○ 上路座長

肝変異細胞巢、これは何ページになるんでしょう。

○ 林専門参考人

68 ページ。

○ 上路座長

例えばどういう書き方がよろしいですか。

○ 義澤専門委員

この試験では、コントロールの雌で 3/20 例出ていて、問題になっている 320 ppm で 7/20 例出ているんですね、これをどう考えるかです。有意差は認められていない。ただし、この 320 ppm というのは、マウスは感受性が高いんですけども、同じような変化が認められているということですね。私たちは、有意差が認められていないですけども、そういうことを考えたときに、これは影響ととるべきかなと判断したんですがいかがですか。

○ 相磯専門委員

私も、今、義澤先生がおっしゃられたように、肝臓の変異細胞小増殖巢、これについては対照群雌 3 例に対して、5 ppm、中間用量は 28 ppm は、ほとんど対照群と同じ幅で動いています。ところが、320 だけが 7 匹と、対照群の発生率の約 2 倍強に増えている。

ここは安全性を考えるんだったら、影響として見ておいたほうがいいかなと判断しました。

ちなみに申請者のほうも、この 320 ppm、雌の肝臓の変異細胞数、小増殖巣の増加を検体投与の影響として抄録に入っています。

○ 林専門参考人

そのようなエキスパートジャッジがあるのであれば、別に私はここにはそれほど固執はしません。

○ 相磯専門委員

よろしいですか、もう一つは、雄の 320 ppm 群の体重増加抑制ですね、これに関しても抄録の 8-68、上に雄ラットの体重変化の推移のグラフが載っています。これを見ますと、白抜きの四角が 320 ppm の雄ですか、その上がコントロールなんですね。だから、この 320 ppm の雄だけが試験開始からずっと対照群よりも低いということが示されていて、これもやはり影響と、統計的には有意ではないけれども、投与の影響と見てよろしいんじゃないかと思います。

○ 津田専門委員

僕もそう思います。統計の仕方によっては有意差が出ると思います。だって、もし同じもののだとしたら、これだけ全部下に出る確率はないんですもの。

○ 上路座長

文章の中に、68 ページのところのグラフの下のところ、低い傾向にあり、検体投与の影響であると考えられたというのが申請者からの記載で、これをそのまま使ったということだと思います。よろしいでしょうか、林先生。

○ 林専門参考人

それでいいと思いますけど、じゃ、何のための検定かなと。もう、これ以上、議論するつもりはありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

さっきの腫瘍性病変を消す、消さないなんですけれども、抄録の 79 ページから 84 ページまでに腫瘍性病変の発生頻度の表が載っているんですが、見ていただけるように、かなりの部分にグレーがかかっています。この部分に注釈がついていまして、検査組織等に問題があつて対照群と比較することが困難なので統計解析は実施していないということが記載されています。真ん中の用量に関しては、あまり腫瘍性病変とかについてきちんと検査された形跡がありませんが、腫瘍性病変が認められなかったと記載していいかどうか、念のためにもう一度だけコメントをください。臓器によっては見られていると思いますけれども、全てについてそう言い切れるか。最高用量で出ていないんだからいいという解釈もできるかと思いますので、念のためにコメントいただければと思います。

○ 上路座長

はい、ありがとうございます。ちょっともう一度見直してください。

腫瘍性病変の発生頻度、79 ページ以降です。

○ 堀部課長補佐

検査組織の数などに問題があって、対照群と比較できないという、わざわざ注釈がついているので、それをもって 17 行目、記載しておいていいかどうかをあわせて御検討いただければと思います。

○ 上路座長

認められなかったと断定していいかどうかですね。

○ 義澤専門委員

高用量群については、臓器は全部一応検査されていますよね。タイプとかそのへんはないですけども、検査すべき臓器は……

○ 津田専門委員

そうですね、全部検査されているから、ないところは上がってないと。だからいいんです。これはもうやる必要がない。あるところはやっている、最高用量と。

○ 義澤専門委員

320 ppm はきちんと評価できていると思うので、いいんじゃないでしょうか。

○ 上路座長

という判断です。最高用量のところで一応は評価していると。それで、その評価というものが対照群とほとんど変わらないというデータなので、ここに書かれた腫瘍性病変は認められなかったという結論でいいんじゃないかというのが最終的なお答えだと思いますけれども。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○ 上路座長

はい、ありがとうございます。

○ 前田上席評価調整査官

もう 1 点確認よろしいですか。36 ページの下から 4 行目の肝変異細胞巣ですが、次の後のほうの試験で変異肝細胞巣が出てくるんですが、ここは肝変異細胞巣という表現のままで……

○ 義澤専門委員

用語を他と合わせてください、すみません。

○ 前田上席評価調査官

どちらがよろしいですか。変異が先のほうがよろしいですか。

○ 義澤専門委員

どっちが多いですか。

○ 堀部課長補佐

普通に出てくるのは、変異肝細胞巢のほうが多い気がします。

○ 義澤専門委員

じゃ、それに合わせてください。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 南係長

17 行目のところなんですけれども、先ほど、義澤先生からも、次のラットの 2 年間発がんよりも高用量でやっていて腫瘍ができていないことも結構重要なことだというようなコメントもありましたので、確かに表題が慢性毒性試験ということで、ほかの発がん性試験と多少違うということもありますので、先ほどの分、例えば冒頭になお、次の 2 年間発がん性試験（ラット）より高用量で実施されているが、検体投与により発生頻度に増加した腫瘍性病変は認められなかったと、少し……

○ 上路座長

具体的に正確な書き方をしたいと。

○ 南係長

そうですね。あと、今までのところとは少し違うという部分を出す意味でも、そういった枕言葉ですかね、理由を書くというのはいかがでしょうか。

○ 上路座長

いかがでしょうか。

○ 義澤専門委員

それでいいと思います、区別できるんなら。

○ 上路座長

区別できていいと思います。

○ 林専門参考人

それに、もし可能であれば、「最高用量において腫瘍性病変は認められなかった」というように書いておかれたら、その部分は統計検定も全部できているので、より正確になるのではないかと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 赤池副座長

それでしたら、むしろ最高用量と書かずに、「320 ppm においては」としっかりと書いたらいかがでしょう。

○ 上路座長

はい。そうですね、ほかの試験はもっと低いところでやっていますから。ありがとうございます。

そうしますと、ここでいいですね。17 行目の腫瘍性病変のところは、濃度を入れてき

ちんと書き直すということで。下のほうの 37 ページの（４）のところは修文されていて、そのまま。その次の 38 ページの（５）のところも、用語の統一をしていただいたということになります。

事務局のほうで、38 ページの（５）の試験で、何か先生方に聞かなければいけないところ、もう一度確認してください。

○ 南係長

こちらにつきましては、39 ページのボックスのほうで、肝細胞腺腫と癌につきまして御判断をお願いしましたところ、先生方からは発がん性なしでいいというコメントをいただいております。表 38 の中は、これまで同様、所見の修正をいただいているところでございます。

○ 上路座長

はい、わかりました。よろしいですね。

○ 三森委員

よろしいですか、確認させてください。38 ページの表 38、雌の 320 ppm ですが、2 ポチのところ、変異肝細胞でとまっていますね。「巢」も消去しているのですか。変異肝細胞巢ですから、入れなければいけないです。

○ 義澤専門委員

そうです。

○ 三森委員

そうすると、37 ページの 14 行目のところも、「巢」が消えていますね。違いますか、消えてないのですか。

○ 堀部課長補佐

消えています。

○ 三森委員

じゃ、「巢」を入れてください。

○ 上路座長

すみません、ありがとうございます。あと、大丈夫ですか。

それでは、慢性毒性・発がん性試験のところまでよろしいでしょうか。

○ 南係長

すみません、1 点だけなんですけれども、34 ページのイヌの 1 年間の試験におきまして、肝へモジデリン沈着について御判断いただいたんですけれども、こちらは有意差がないというマークを今つけているんですけれども、検定の結果、有意差がありますので、こちらのマークを消させていただければと思います。

○ 上路座長

これが ADI の設定根拠候補ですね、ありがとうございます。

よろしいですか、ここまで。

それでは、ちょっとここで一休みさせていただいてよろしいですか。じゃ、4 時まで一休みしましょう。

(休 憩)

○ 上路座長

再開させてください。

それでは、39 ページの生殖発生毒性のところからお願いいたします。

○ 南係長

それでは、39 ページ 2 行目から生殖発生毒性試験でございます。

3 行目、2 世代繁殖試験（ラット）でございます。

40 ページ、表 40 に結果を記載しておりまして、網かけの肝細胞脂肪沈着の「沈着」につきましては、相磯先生、義澤先生からほかの試験に合わせて「変性」としてはどうかというコメントをいただいております。こちらは「変性」と修正することによろしいか、御確認をお願いいたします。結果、繁殖のほうに対する影響は認められておりません。

40 ページ、8 行目から発生毒性試験（ラット）でございます。

本文中、堀本先生から御修正いただいております。結果としましては、母動物の毒性量は 3 mg/kg 体重/日、胎児では 30 mg/kg 体重/日、催奇形性は認められなかったとしております。

17 行目からのボックスでございますが、堀本先生から事前にいくつかお尋ねをいただいております。まず、胎児の骨格検査の「変異」「発育遅延」について、どのような所見が何例認められたか明確にすること。胎児の「矮小個体出現数」について、どのような個体を矮小個体と判断したのか基準を示すこと。胎児の体重について、矮小個体のものも含めた結果（数値）であるか説明すること。矮小個体が認められた腹数を示すことということで、下に申請者の回答を記載しております。

1) につきましては、机上配付資料といたしまして、7～10 ページのところに詳細な記載をしております。

2) でございますが、矮小個体の定義につきましては、腹当たり平均胎児重量の 75% 以下の胎児という回答でございました。

41 ページに行っていただきまして、3) 体重でございますが、個体別データを確認したところ、矮小個体の数値も含めた結果でした。

4) 矮小個体は、10 mg/kg 群では検査母動物数 22 腹中 4 腹、30 mg/kg 群では 21 腹中 3 腹で認められたという、腹数についても回答が得られております。

堀本先生から、本文中の修正理由としまして、胎児の矮小児の増加につきましては、施設の背景データは不明ですが、用量との相関性がなく、出現頻度に有意差がないこと（対照群 1 例に対して 10 mg/kg 群では 4 例、30 mg/kg 群では 3 例）、両群の平均胎児体重

にも統計学的有意差がないこと、骨化遅延を示す所見がないことなどを勘案すると、検体投与による影響と判断する根拠がないと考え、無毒性量を 30 というように御修正いただいております。

41 ページ、2 行目から、発生毒性試験（ウサギ）の 1 本目でございます。

本文中でございますが、堀本先生から御修正いただいております、まず、6 行目、母動物の 75 mg/kg 体重/日投与群で死亡、50 mg/kg 体重/日以上投与群では下痢、鎮静及び一般状態の悪化が認められ、胎児では 25 mg/kg 体重/日以上投与群で着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められております。また、最後の「催奇形性は認められなかった」という部分を削除いただいております。こちらにつきましては、食品健康影響評価のところで後ほど説明させていただきます。

14 行目から、ウサギの発生毒性試験の 2 本目でございます。

こちらは、先ほどの試験で胎児に対して無毒性量が得られなかったことから、低用量での試験が実施されております。

本文中、堀本先生から、まず、22 行目につきましては、ほかの試験と合わせるために「着床後胚損失率」というように修正いただいております。こちらでの胎児の無毒性量は 12.5 mg/kg 体重/日というのが得られております。「催奇形性は認められなかった」というところは削除いただいております。

28 行目、ウサギの発生毒性試験 3 本目でございます。

42 ページに行っていただきまして、本文中、堀本先生から、母動物の死亡（1 例）を御追記いただきまして、胎児で「着床後胚損失率の増加及び」を御追記いただいております。こちらも「催奇形性は認められなかった」を削除いただいております。

42 ページ、13 行目から、ウサギの発生毒性試験 3 本の総合評価として、無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったとしております。

こちらにつきましては、堀本先生から「総合評価の記載の必要性和催奇形性に関する記載については要検討」というコメントをいただいております。

18 行目の「事務局より」のボックスにつきましては、総合評価の胎児の無毒性量に関してですが、堀本先生から、こちらは 15 というように御修正いただいております。

19 行目、堀本先生からのボックスですが、母動物 45 mg/kg 体重/日投与群で認められた死亡について、投与過誤によるものとの記載がないか確認すること、また、投与に関連したものと評価された根拠について記載があれば示すことというコメントをいただいております、申請者に確認したところ、報告書に記述はなかったということでございます。

その下の堀本先生よりですが、ウサギの試験の総合評価を行う際に用いるとわかりやすいかと思い、ウサギの発生毒性試験 3 本の所見をまとめた一覧表を作成してみましたということで、こちらは、本日、参考資料 1 としてお配りしております。

参考資料 1、表の形で記載されております 2 枚の A4 の紙でございます。こちらは堀本

先生に御作成いただきまして、1 ページ目には母動物の 3 本の試験をまとめた結果を御記載いただいております。2 ページ目には、胎児の結果をまとめていただいております。

1 ページ目、母動物なんですけれども、これで見ますと、例えば下から 3 つ目のカラム、着床後胚損失率という左の項目のところがありますが、右のほうに見ていきますと、25 のところ以上からこういったものが、網かけということで影響として有意差をもって認められているという結果でございます。それに伴って、その下の生存胎児数も有意差をもって減少していると、こういう結果になっております。

一旦評価書 42 ページにお戻りいただきまして、堀本先生よりの 2 ポツ目、一番下のところでございますが、発生毒性試験の結果から得られたウサギ生存胎児のデータからは、催奇形性を示唆する所見は認められませんでした。また、ラットでもそのような所見は認められておりません。43 ページへ行っていただきまして、しかし、ウサギの試験では 25 mg/kg 体重/日以上用量で胚・胎児死亡の増加とそれに伴う生存胎児数の減少が見られており、特に 25 mg/kg 体重/日の群では、母動物に明らかな毒性が見られない用量で胚・胎児死亡の増加（45%）が見られており、この剤の胚・胎児致死作用が示唆されますが、このような場合に催奇形性に関する記載を行うか否かについて確認したいと思っておりますというコメントをいただいております。

こちらが 42 ページの最後の総合評価のところ、今、「催奇形性は認められなかった」と記載しているんですけれども、堀本先生のコメントといたしましては、このような胎児の死亡の影響が出ている場合に、催奇形性は認められなかったと記載できるかどうか、そのあたり御議論をお願いしたいという趣旨だと思われまます。

これまで胎児死亡が多い場合につきまして、やはり奇形という所見が出ていない場合は、「催奇形性は認められなかった」と記載されている剤もあるんですけれども、堀本先生の御懸念としましては、確かに奇形の所見は出ていませんが、今回胎児死亡が比較的多いものについて、催奇形性なしと書けるかどうかというところでございます。

例えば奇形が認められた場合は、「このような奇形が認められた」というような事実のみ評価書には記載しておるところでございます。ですので、そのような例も踏まえまして、今回の場合、奇形が出ていないので、「催奇形性は認められなかった」と記載するのか、若しくは「死亡が認められた」というような事実を記載するのか、その記載ぶりにつきまして御議論をお願いできればと考えております。

発生毒性試験、説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。39 ページのラットの 2 世代繁殖試験です。これは、用語のところですから、これはいいと。

その次の 2) のラットの発生毒性試験です。胎児で 3 として取ったんですけれども、これに対して堀本先生からは、41 ページのボックスのところ、3 じゃなくて、無毒性量は 30 ではないかという御判断をいただきました。これでいいのかどうかを御確認願

たいと思います。そういうことですね。

○ 南係長

私、申し忘れたんですけれども、福井先生からは、本剤につきまして特段コメントはございませんという意見をいただいているところでございます。

○ 上路座長

ということで、堀本先生の御意見に同意ということ、堀本先生からいただいたコメントに対しての御意見ですね。

○ 南係長

現状の評価書は、堀本先生は示唆されておりますので、堀本先生のコメントを踏まえて、特段コメントはございませんということです。

○ 上路座長

じゃ、お2人から、この無毒性量が、初めは母動物と胎児3だったのが、胎児は30に直したということに対しての了解という御意見だと思います。

相磯先生、義澤先生、特に御意見、問題ないですか。よろしいですか。

○ 義澤専門委員

ございません。

○ 相磯専門委員

御専門の先生のご判断ということで。

○ 上路座長

林先生、よろしいですか。

○ 林専門参考人

最終的にここをどう書くかですよね。だから、堀本先生が御懸念のように、「催奇形性は認められなかった」で結んでしまっているのか……

○ 上路座長

そこじゃなくて、もう一つ手前、40ページの胎児の、今まで無毒性量が母動物と……

○ 林専門参考人

ごめんなさい、ここはオーケーです。

○ 上路座長

ありがとうございます。じゃ、これはいいとして、(3)のウサギの発生毒性試験、この修正もいいということ。その次の(4)、(5)はいいと。

最後の、今、林先生が御指摘になった総合評価の必要性、記載の「催奇形性は認められなかった」というところに対して、先ほど事務局から言われましたように、死んだという事実をきちんと書くのか、催奇形性なしという形でまとめていいのかというところだと思いますけれども、いかがでしょうか。御専門の先生がいらっしゃらないので、ちょっとあれなんですけれども……

○ 南係長

補足で、以前、評価部会から幹事会に検討を依頼する事項というのがいくつかあるんですけれども、平成 24 年 9 月 27 日の幹事会でその案件がありまして、その際は、「催奇形性の有無の記載方法について」という案件があがりました。

○ 堀部課長補佐

お手元のガイドライン集の後ろのほう、緑のガイドライン集の赤いタブで農薬専門調査会関連資料というタブがあると思うんですけれども、そこの 51 ページを御覧いただければと思います。

○ 南係長

このときも、やはり堀本先生と似たような御懸念なんですけれども、内容のところ、発生毒性試験において母体に影響のある用量でのみ奇形が認められた場合には、これまで評価書本文中では「母体に影響が認められる用量で奇形が認められた」という旨を記載し、食品健康影響評価においては「催奇形性は認められない」旨の記載は行ってきたが、例えば母体毒性の認められる用量であっても、胎児死亡等が認められる場合には、生存胎児に奇形が認められなくても催奇形性があったと考えなければならないのではないかという観点から、その催奇形性の有無について評価書にどのように記載したらよいかという事項が依頼されました。

審議の結果でございますが、リスク評価において催奇形性の有無を判断することは、その後のリスク管理を考える観点から重要であり、評価書には従来どおり催奇形性の有無について記載するということとされました。

ただし、幹事会に検討を依頼された案件のように、高用量で奇形（あるいは胎児死亡等）が認められているが、より低用量では認められない場合には、催奇形性の判断として「催奇形性なし」とすることは適切ではなく、母動物に影響の認められる用量での奇形あるいは胎児死亡の事実が認められたという記載とすることが妥当とされたということが検討されたという事案がございます。

このような事案を踏まえまして、事実記載とするか、「なし」とするかというところの御参考といただければと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうすると、幹事会のほうで検討された結果を元にしますと、死亡の増加というものについて、そういう事実が認められたという記載が妥当とするという判断ですよね、幹事会では。ですから、その旨で書きますと、ここの「催奇形性は認められなかった」という記載は書けないということになりますよね。

堀本先生からの御懸念への回答と同じような事実を、結果としてそこに書いていくということになるかと思えますけれども、いかがでしょうか。先ほどのテストガイドラインの 51 ページのところから出しますと、そういうことになります。よろしいでしょうか。

そうすると、「催奇形性は認められなかった」という記載はできないということになります。ということで、事実直してください。林先生、よろしいですか。

○ 林専門参考人

その場合に、今、43 ページの上から 3 行目にあるような堀本先生の胎児死亡の増加（45%）が見られており、この剤の胚・胎児致死作用が示唆されたというのは、あったほうがいいんじゃないですか。

○ 上路座長

そこまでですかね。増加が見られただけなのかなと思ったんですけども、胎児致死作用が示唆された、そこまで示しますか。

○ 林専門参考人

私は、さらに、この範囲で催奇形性を示唆する所見は得られなかったと書こうかと思ったんですけど、そこまで言うと、言い過ぎになるかもしれないので、先ほどのあたりまでは書いておいたほうがいいのかと思いました。

○ 上路座長

「この剤の胚・胎児致死作用が示唆された」と。

○ 林専門参考人

これは事務局に聞いたほうがいいのかもわからないですけど、今までどういう書き方をしていましたか。

○ 南係長

今まで、事実、例えば骨格奇形というのが認められた場合は、骨格奇形が認められたという事実記載のみです。

○ 林専門参考人

認められたほうは、それでいいんですけども、今回の場合は認められてないので、その場合にどういうように書くのかなと。

○ 堀部課長補佐

死亡が認められているという事実を書くということだけだと思うんですけども。だから、「胚・胎児致死作用が示唆された」ということ書いてしまうと、そこまで専門調査会として言えるのであれば、書いていただいてもいいかもしれませんが、そこは事実を超えたディスカッションの範囲に入ってしまうので、そこまで書くかどうかは専門調査会としての検討が必要ではないでしょうか。

むしろ、死亡が認められたというのは実験から出てくる事実ですので、今までの書き方だと、そこまでとめているというのが実態です。

○ 林専門参考人

そうなんですけれども、今回、これ 45%ってすごい値ですよ。だから、「胎児死亡の増加（45%）が認められた」でも構わないかとは思いますが。

○ 上路座長

それは事実ですね。では、そのような記載に変更していただくということになります。

生殖毒性のところはここまでですけども、堀本先生、福井先生がいらっしゃるけ

れども、ほか、お気づきの点は、よろしいでしょうか。

なければ、遺伝毒性に移ってください。

○ 南係長

それでは、43 ページ 2 行目から遺伝毒性試験でございます。

こちら「事務局より」というボックスで、豪州の評価書におきまして、下記の記載のように遺伝毒性に関する懸念が記載されていることから、豪州評価書を再精査し、現在、評価書（案）に記載されていない試験について追記いたしましたということで、表 42 の網かけの部分を追記させていただきまして、林先生、若栗先生に再検討をお願いいたしましたところでございます。

その結果、下の「若栗先生、林先生より」というところでございますが、L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験において、-S9 では陽性ですが、+S9 では陰性であること、また、同じ細胞を用いた姉妹染色分体交換試験では 79 年の非 GLP 試験では陽性ですが、-S9 では最低濃度のみの有意差であり、+S9 では用量相関性が認められておらず、また 80 年に行われた GLP 試験では陰性であること、さらに *in vitro* の UDS 試験につきましては弱陽性ですが、*in vivo*、*in vitro* の UDS 試験では陰性であることから、総合的に判断すると、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論してよいかと考えます」というコメントをいただいております。

「事務局より」としまして、こちらは先生のコメントを踏まえて、本文のほうも修正させていただきましたが、こちらの記載につきまして御確認、後ほどコメントをいただければと思います。

46 ページ、7 行目からなんですけれども、MITC の試験の結果につきまして、若栗先生から御追記いただいております。

47 ページに関連コメントを記載しております。

1 行目、若栗先生からダゾメットの代謝物として MITC のデータ記載がありましたので、追記しました。御確認ください。

「事務局より」といたしまして、MITC のデータにつきましては、メチルイソシオシアネート（MITC）評価書（案）にまとめて記載させていただいております。本評価書への記載について御確認くださいとさせていただきました。

こちらは若栗先生の追加のコメント、記載漏れで申しわけないんですけれども、追加で暴露評価対象物質をダゾメット及び MITC としておりますが、MITC の記載が本評価書になくてもよいでしょうか。これまでの取り扱い等を踏まえて御確認くださいというコメントをいただいております。

通常は、やはり代謝物の試験がある場合は、こちらに代謝物の結果も記載しておるんですけれども、本剤につきましては、最終的にメタムであるとか、MITC とあわせて 1 本の評価書という形、総合評価をすることを考えております。ですので、この部分につきましても、MITC の部分にまとめて記載されることとなります。ほかの毒性試験につきまし

ても MITC のほうに全てまとめて記載させていただいておりますので、ダゾメットの評価書においては記載しないということでどうかと考えますけれども、そのあたり、よろしいか、御確認お願いいたします。

遺伝毒性、説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、遺伝毒性試験のところ、若栗先生のほうから、全体を通してコメントいただければと思います。

○ 若栗専門委員

今の MITC の件ですけれども、前のほうでも MITC のほうに全てまとめてということでしたので、こちらの表 43 は、すみませんが消していただければと思います。

本体のほうの試験ですけれども、ちょっと複雑になっておりまして、一番初めにいただいたときには、抄録の試験のみの記載となっております、その抄録の試験といいますのが、網かけのついていない試験でございます。その試験の中で、45 ページの初めに網かけのついていない試験、突然変異試験のところ、陽性反応が出ておりました。それにつきましては、46 ページのほうの *in vivo*、*in vitro* の UDS 試験で陰性が出ておりますので、こちらの試験から判断しまして、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという結論にいたしました。

その後、豪州の評価書に記載されておりました内容の追記をいただきまして、それにつきまして、コメントだけさせていただきまして、それが 43 ページのところに載っております。その際に、本文中への記載を怠っておりましたので、今回、事務局のほうで、そのコメントをもとに記載していただいたんですけれども、逆にこちらのコメントがちょっと細かく書き過ぎたようで、本文中に入れていただくにはわかりにくい内容になってしまっているようです。なので、豪州のものを記載するということであれば、ちょっとこのコメントを、今すぐには難しいんですけれども、もう少し簡単なわかりやすい形で書き直させていただきたいと思います。

ただ、内容につきましては、先ほど事務局のほうから御紹介ありましたように、最終的には「ダゾメットに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた」というような結論でよいかと思っております。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうしますと、若栗先生、今、書き直しをもう少し簡略化するとか整理してというのは、全体を見てということですか。

○ 若栗専門委員

44 ページのところの事務局のほうで、我々のコメントから書き直していただいたところの部分を、かなり細かく記載していただいておりますので、ざっと今読んで、逆にわかりにくい説明になってしまっているかなと思うところがございます。なので、もう少しわ

かりやすいように簡単に記載できればなと考えております。

○ 上路座長

林先生の御意見は。

○ 林専門参考人

最終結論としては、今の若栗委員のものでいいと思います。これ、全体のプロファイルとしましては、*in vitro* で少し陽性の結果もあるんですけども、それはほとんどのものが代謝活性化系非存在化であって、代謝活性化の系を加えることによって陰性に大体なっています。

それで、1 つちょっと気になるのは、45 ページの、先ほど若栗委員のほうからも説明があった上から 4 つ目の試験ですけども、これも実際にデータを見てみますと、かなりデータの質が悪いとしか言いようのない試験でして、用量相関も明確ではないですし、再現性もあまりよくないというようなこと、それからコントロール群でのそもそもの細胞毒性が 50%ぐらい出ているというような、そういう条件下でのデータなので、これもあまり信用できないかなと考えております。

それで、全体としては、先ほど若栗委員のほうからあったように、「生体にとって特段問題となる遺伝毒性はない」ということでいいと思うんですけども、少し大胆な提案をさせていただきますと、43 ページのボックスの中の「事務局より」というところにも書いていますけれども、豪州のほうの評価書の中にも、要するにこれは **not clear cut** だというようなことを書いてあるんです。確かにこれ非常にコンプリケートしてしまっていて、これが入ることによって余計、全体のプロファイルが見づらくなっているということはあるかと思います。

したがいまして、我々もきちっとこのオーストラリアのデータも見せていただきましたので、その上で、この追記していただいたオーストラリアの評価書からのデータをもう一度全部削ってしまって、元の形に戻したほうがすっきりするのではないかと考えるんですけども、いかがでしょうか。少し御議論いただければと思います。

○ 上路座長

表 42 に豪州評価書の情報を追記していただきましたけれども、このデータの信頼性が必ずしもよくないということで、御専門の先生方からは、これをあえて入れておく必要があるのかどうかということと、そうしますと、当然、43 ページの下のほうの 4 行目のところからの文章も少し変更になるかもしれませんよね。それは御了承いただけますか。

結局、最終的には「ダゾメットに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた」ということが最終結論であって、あとのことはもう一度見直して書き直すということなんですけれども、御同意いただけるかどうかですけども、よろしいでしょうか。

○ 林専門参考人

このアンダーラインを付してあるところが、豪州の評価書から持ってきた部分ということですよ。だから、このアンダーラインのところを外してしまえば、元のデータに基づ

いた文言というように考えてよろしいんですか。

○ 南係長

はい、そのような形になっております。

○ 林専門参考人

それであれば、その元の文章に戻してしまえば、作業としては一番簡単ですし、ここで文言の調整も行われたということになると思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうしますと、今、林先生から御提案ありましたように、43 ページの 4 行目以降の下線を引いた文章、44 ページもそうですけれども、その部分と、42 ページの網かけの部分、これを全部削除していただくということに御同意いただければということでございます。

よろしいでしょうか。若栗先生も、それでよろしいでしょうか。

○ 若栗専門委員

内容的には、この議事録のほうで豪州の評価書の内容も審議して、そちらのデータからも「ダゾメットに生体にとって問題となる遺伝毒性はないという結論は得られた」ということが残ると思いますので、抄録のほうに記載されているデータだけでもよいのではないかと考えております。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、今、審議していただいたような形に修正をお願いしたいと思います。46 ページの代謝物の MITC の部分も、MITC の評価書の中に書き込むということになります。よろしいですか。

そうしますと、ダゾメット全体、ほかに何か御意見がなければ……、事務局のほう、よろしいですか。

○ 横山課長補佐

1 点、御確認をお願いしたい点があります。

33 ページの 7 行目、(5) の 21 日間亜急性吸入毒性試験についてなんですが、先ほど、病理組織学的検査が実施されていないという記載について御質問いただいて、ガイドラインに沿っていない場合は書いていますと答えしたんですけども、ガイドラインで求められている事項が記載されていないこともありますので、参考資料とするという整理をさせていただいてはどうかと。すみません、先ほどちょっと思い浮かなくて申しわけないんですけども、その点、御確認いただきたいのと、その下の 16 行目からの (6) の今度は経皮の試験なんですけれども、参考資料として整理させていただいているにもかかわらず、無毒性量を記載しておりまして、いずれにしても経皮なので、ADI の設定には関係はない値ではあるんですけども、評価書の整理上、削除させていただいてもよろしいですか。

具体的には、34 ページの 2 行目の「ほかに、検体投与の影響は認められなかった」で

とめる、あとは削除で修正させてください。

○ 上路座長

よろしいですね。33 ページの（５）は参考資料であると。理由として、病理組織学的検査が実施されていないということ。それと、（６）のほうは、34 ページの 2 行目からの無毒性量に関する記載、ここは削除するということになります。

ということで、あと、お気づきの点、よろしいでしょうか。

それでは、48 ページの食品健康影響評価のところに移ってください。お願いします。

○ 南係長

48 ページ、食品健康影響評価の概要を説明させていただきます。

経口投与後の吸収率は少なくとも 92.8%と考えられた。

6 行目、中ほどですが、放射能の排泄は主に尿中であり、その大部分は投与後 24 時間以内に排泄された。また、主に CO₂ 及び COS/CS₂ として呼気中への放射能排泄が認められた。尿中には、投与量及び性別にかかわらず、MITC の N-アセチルシステイン抱合体である M5 が最も多く認められ、次いで M4、M2 等の代謝物が検出された。

11 行目後半ですが、ダゾメット処理土壌で栽培した植物の果実、茎葉及び根部において未変化のダゾメットは認められず、痕跡程度の MITC が検出されたのみであった、こちらは上路先生から残留基準値が 0.5 mg/kg 程度あることから、残留量が微量とは言いがたいということを踏まえて御修文いただいております。

17 行目、作物残留試験の結果、ダゾメット及び MITC の含量（MITC 換算値）の最大残留値は、だいこん（つまみ菜）の 0.613 mg/kg であった。

20 行目、各種毒性試験結果から、ダゾメット投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（貧血）、肝臓（重量増加等）及び脾臓（ヘモジデリン沈着等）に認められた。

神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響―「催奇形性」につきましては削除させていただきます―繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

催奇形性につきましては、先ほど胎児死亡の事実を記載するということでございましたので、この 23 行目と 24 行目の間に、ウサギを用いた発生毒性試験において胎児死亡、所見としましては、着床後胚損失率及び生存胎児数の減少が認められたと、そういう事実を記載させていただきます。

また、ラットにおいては催奇形性は認められなかったと、こちらは通常動物ごとに記載していることもございますので、そのような記載とさせていただければと思います。

24 行目でございますが、植物体内運命試験において 10%TRR を超える代謝物は検出されなかったが、未変化のダゾメットは検出されず、検出された成分は MITC のみであったこと、ダゾメットは土壌中で速やかに MITC に分解し植物体に取り込まれると考えられること、MITC の急性毒性がダゾメットよりも強いことから、農産物中の暴露評価対象物質をダゾメット及び MITC と設定したとしております。こちらは上路先生から、下線

の部分、急性毒性の関係等を御追記いただいております。

各試験における無毒性量等は表 43 に示しておりますが、90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の雄について無毒性量が設定できなかったが、より低用量で実施された 90 日間亜急性毒性試験（ラット）、また、より低用量かつより長期で実施された 2 年間慢性毒性試験及び 2 年間発がん性試験において、それぞれ無毒性量が得られております。

35 行目でございますが、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.4 mg/kg 体重/日であったことから、食品安全委員会農薬専門調査会は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.004 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定したとしております。

なお、50 ページでございますが、暴露量については当該評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとしております。

説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。動物の先生方、書き方はこれでよろしいですか。

あと、20 行目から、毒性の先生方、先ほどのウサギの催奇形性のところの記載の方法、それと毒性の所見の書き方、よろしいでしょうか。

それと、亜急性神経毒性のラットの雄について、無毒性量が設定されていません。28 ページですけれども、無毒性量が雌で 13 mg/kg 体重未満という値ですけれども、それよりも低いところでほかのものが設定されているからいいんだというような整理をしています。

表 43 を見ていただきますと、イヌの 1 年間慢性毒性の雌の 0.4、これが ADI の根拠になったものでございます。これをもとにしてということですから、御意見ございませんか、あるいは何か抜けているもの、よろしいでしょうか。

○ 林専門参考人

これ、最終的には 3 剤で総合的な評価書にするわけですね。そういうときに、暴露評価対象物質の部分だとか、そういうようなものは、それぞれの剤についても書いてあって、また総合的にも書くということで、この評価書が今後総合的なものをつくる段階で変わるというか、削除とか、そういうようなことはないと考えていいんですね。

○ 横山課長補佐

今、考えておりますのは、それぞれの剤のそれぞれのデータに沿って考えた場合、こうで、それぞれの剤の名前がついた評価書があって、総合評価として、こう判断したと書くことを考えております。

今、例えば御質問いただいた MITC に関しては、どの物質からも出るということも踏まえて、この剤でも暴露評価対象物質にしているというようなこともありまして、これは総合評価した場合でも暴露評価対象物質になるのではないかとはいっているところなんですけれども、いずれそれぞれの剤のまとめと総合評価というような組み合わせ

で取りまとめたいたと考えているところです。

○ 上路座長

前回の幹事会でも同じようなものがありました。そのときにも、暴露評価対象物質をどうするのかというので、総合評価の中と両方載せていましたから。

○ 堀部課長補佐

なので、林先生のお尋ねの最後のところで、この評価書の中身が総合評価の中で変わることがあるかということなんですが、この評価書はパーツとして使いますので、このまま残ります。これを総合評価の段階で書き替えるというのではなくて、3 つ別々に並べた上に、さらに傘がかかるという形だと御理解いただければと思います。

○ 林専門参考人

それで理解しましたが、そうしたときに、遺伝毒性もそうだし、ほかのところもそうなんだけれども、MITC に関する部分、先ほどもテーブルを削除しましたよね、遺伝毒性のところは。だから、それは何か、その MITC、代謝物に関してはそちらを参照するとかいうような文章はどこかに入っているんでしたっけ、一番頭かどこかに。

○ 横山課長補佐

そうしましたら、それは総合評価のほうにそのことが含まれるような文案を考え、例えば毒性試験、代謝物として出る MITC についても含めて評価したというような形になるようにまとめるんですかね、ちょっとまた文案、最後の総合評価についてはもちろん御審議いただく際に御意見をいただければと思うんですけども、今日、いただいた御意見を踏まえて、そういった案をつくれればなというように思います。

○ 堀部課長補佐

例えばダゾメット及びメタムの代謝物として MITC が生成され、ダゾメットやメタムの評価の中でも MITC についても参照はしているが、全てのデータは MITC 評価書にまとめているとか、何かそんなようなことを総合評価に一言書けばいいのかなと思いますので、また文面は、先ほど横山が申し上げたように御相談させていただければと思いますが、そういうことで書いてないよということが頭でわかるようにはできればと思います。

○ 林専門参考人

了解しました。

○ 上路座長

この剤、ダゾメット自体、食品健康影響評価までまいりましたけれども、そうすると、まとめをしなくてはいけないんですよ。

○ 義澤専門委員

1 点、確認してください。催奇形性は認められなかったという記載はいいんですか、ウサギのほうでは消えるんですよ。

○ 上路座長

ラットについてはという、その動物種によって切り分けるという言い方をしていました。

○ 義澤専門委員

だから、この書き方も変わってくるわけですね。

○ 上路座長

はい、変わってくるということです。

それでは、ADI の設定まで行ったということで。食品安全委員会では、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量、0.4 mg/kg 体重/日をもとにしまして、安全係数 100 で除した 0.004 mg/kg を ADI と設定いたしましたということでございます。よろしいでしょうか。この EU とか豪州、この値は幹事会に行くとき消えるんですね、全部。

○ 横山課長補佐

消えるのは 49 ページ、50 ページの本文に書いてある情報は消えまして、あと 51 ページからの表のほうに情報が残りますので、そちらは参照できるようになります。

○ 上路座長

わかりました。

それでは、今日のスケジュールは、本当は 3 剤なんですけれども、ちょうど 2 剤でいい時間になりました。はい、何か。

○ 横山課長補佐

帰り仕度をしていただいているところを申しわけないんですが、今日は 2 剤上げていただきまして、あと、セトキシジム、今日はもう難しいという座長の御判断かと思います。

引き続き継続で御審議いただくのですが、次回までに調べておくことなどがございましたら、御指摘いただければ、次回スムーズに進められるのではないかと。

例えば 1 つ、既に山添先生から、59 ページ、60 ページに追加で実施された CYP の誘導について調べた酵素誘導試験が実施されているんですけれども、例えば 60 ページの 17 行目以降に出てくる CYP2b11 はイヌにはない遺伝子ということで御指摘いただいていて、多分分析用のプローブと混同しているんじゃないかなというように、ほかの試験でもそういうのがあるということで御指摘いただいております、その確認を、まず、する予定であります。

ほかにも、例えば ADI の設定根拠になるであろうイヌの 1 年試験の所見などについて確認しておくことがあれば、お願いいたします。

○ 義澤専門委員

イヌの 1 年試験で、肝細胞のすり硝子様腫脹変性が低用量から雄は出ているんですけれども、その個体が本当に血液化学的影響がなかったかどうかをちょっと確認したいんですよ。

○ 横山課長補佐

すみません、何の影響か、もう一度、血液生化学的影響ですか。

○ 義澤専門委員

そうです。

- 横山課長補佐
じゃ、個体別で整理するということですね。
- 義澤専門委員
そうです。それをちょっと確認したい。
- 横山課長補佐
例えば血液生化学的影響の中で、特にポイントとなるパラメーターはございますか。
- 義澤専門委員
ALP でしょう……。いくつかあります。
- 堀部課長補佐
肝臓関連のパラメーターで、例えば ALT、Alb とか、GDT とか……
- 義澤専門委員
γ-GTP。
- 堀部課長補佐
あとトリグリとかコレステロールとか、肝臓関連のものでいいですか。
- 義澤専門委員
肝臓関連のもので結構です。
- 堀部課長補佐
タンパク系は……
- 義澤専門委員
いません。
- 横山課長補佐
では、個体ごとに整理するということで、はい、やります。
- 上路座長
いろいろ宿題を出していただきました。
そうしますと、今日は 2 剤を終わったということで、ほかに事務局から何かございませんか。
なければということなんですけれども、最後の締めを事務局のほうからお願いします。
- 横山課長補佐
すみません、ピラゾスルフロンエチル、今日、御審議いただきまして、こちらは評価書の修正をいただいているんですけども、その修正を踏まえて事務局のほうで修正して、そのまま幹事会に進めさせていただいてよろしいでしょうか。それとも、一度お送りして御確認いただきますか。
- 上路座長
それほど大きなあれはないですね。
- 横山課長補佐
それでは、そのまま幹事会に進めさせていただきます。ありがとうございました。

セトキシジムは、今いただいた確認事項を確認して、準備ができ次第、次回、御審議いただけるように整えさせていただきます。

そして、もう 1 剤、ダゾメットですけれども、御修正いただいた部分がありましたので、修正させていただいたものをメールでお送りして御確認いただいてよろしいでしょうか。

○ 上路座長

はい、お願いします。

○ 横山課長補佐

それでは、よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

あとは今後の御連絡だけさせてください。

今後の開催日程ということなのですが、先ほども座長からございましたように、本部会、本年度と言っても 2 月の末なので、あと 3 月だけの話なんですけれども、本年度は最後ということでございます。2 年の期間でございすけれども、そちらでも最後ということになります。本当にどうもありがとうございました。

次回以降の部会の日程等につきましては、また改めて調整をさせていただきますので、その節はよろしくお願いいたします。

幹事会につきましては、3 月 12 日水曜日が今年度最後でございすので、幹事会メンバーの先生方、どうぞよろしくお願いいたします。

ちょっと触れましたけれども、農薬専門調査会は、4 月が専門委員の改選の時期に当たります。本部会の関係でございすけれども、津田先生には農薬専門調査会を 3 月で御卒業いただくということになりました。引き続き、肥料・飼料等専門調査会の専門委員ということで、食品安全委員会とすれば引き続きお世話にはなるんですけれども、農薬のほうは、ちょっと改選の時期がずれている関係もございまして、本日をもって御卒業という形になります。

先生、一言何かお願いします。

○ 津田専門委員

いろいろ長い間、どうもありがとうございました。大変勉強させていただきました。どうもありがとうございました。

○ 堀部課長補佐

改めまして、お礼を申し上げます。どうもありがとうございました。

事務局からは以上でございす。

○ 上路座長

ありがとうございました。今日、最後ということで、2 年間、本当にありがとうございました。また、お会いすることがありましたら、と言ったらいいいのかしら、何と言ったらいいいのかわかりませんが、よろしくお願いいたしますと思います。

ほかにございませんでしたら、本日の会議は終了させていただきます。ありがとうございました。