

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第66回会合議事録

1. 日時 平成29年8月9日（水） 14:00～15:58

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

（1）農薬（ダイアジノン）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）

浅野座長、堀本座長代理、桑形専門委員、清家専門委員、豊田専門委員、林専門委員、
森田専門委員、山本専門委員、若栗専門委員

（専門参考人）

赤池専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、吉田評価第一課長、吉岡評価第二課長、横山課長補佐、濱砂課長補佐、
岩船係長、諧係長、小林専門職、高嶺専門職、進藤技術参与

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 ダイアジノン農薬・動物用医薬品評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第66回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

なお、内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、

御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方9名、専門参考人として赤池先生に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

最初に、事務局より人事異動について御報告申し上げます。

評価第一課長であった関野が異動いたしまして、7月11日付で吉田が着任しております。

○吉田評価第一課長

吉田でございます。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

また、評価第二課長であった鋤柄が異動いたしまして、7月10日付で吉岡が着任いたしております。

○吉岡評価第二課長

よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（ダイアジノン）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料確認をお願いします。

○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、農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2、ダイアジノン農薬・動物用医薬品評価書（案）（非公表）

資料3、論点整理ペーパー（非公表）

資料4、評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について、先の幹事会で確認された事項について御報告申し上げます。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○浅野座長

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づいて、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

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、御報告申

し上げます。

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。

○浅野座長

先生方、御提出いただいた確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

ありがとうございます。

それでは農薬（ダイアジノン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めて、事務局より説明いただけますよう、お願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、資料2をお願いいたします。ダイアジノン第2版の御審議をお願いするものでございます。

今回は、ARfDの設定に係る評価をお願いいたします。

新たに提出されましたラットの急性神経毒性試験、また、最新の海外評価書に記載のございました染色体異常試験、内分泌かく乱物質スクリーニング試験につきまして、評価書（案）に追記をしてございます。

ADIのほうは前版の御審議で設定いただいておりますが、その設定根拠でありましたラットを用いました2年間慢性毒性/発がん性併合試験におきまして、LOAELで肝肥大の所見が認められていないことから、肝肥大ガイダンスに沿った見直しを行っておりません。

今回、新たに提出されました海外評価書、JMPRの③とEPAの②でございしますが、こちらに記載されている各試験でございします。こちらにつきましては、評価書に記載するに当たりまして、以下の方法で整理しました。

1番目といたしまして、新たな海外評価書にしか記載されていない試験については追記をいたしました。

2番目といたしまして、初版におきまして、海外評価書に基づき御判断いただいている試験につきましては、新たな海外評価書で現在の評価書の記載とは異なるLOAEL又はNOAELの判断がされている場合、また、毒性所見が投与数日で認められている等、ARfDを御検討いただくに当たり、有用な情報がある場合について記載をしてございます。

発がん性、繁殖能に対する影響及び催奇形性につきまして、初版と異なる判断がされているものはありませんでした。

評価書をおめくりいただきまして、5ページをお願いいたします。

今回の第2版関係の経緯でございします。

2017年5月24日に、厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があったものでございます。

13ページをお願いいたします。

28行目に構造式を示してございます。このダイアジノンでございますが、有機リン系の殺虫剤でして、コリンエステラーゼ活性を阻害することによって殺虫活性を示すというものでございます。

15ページをお願いいたします。

ここから安全性に係る試験の概要でございます。

まず、1. 動物体内運命試験でございますが、先生方から特段コメント等はありませんというコメントをいただいております。

このまま植物のほうに行かせていただいてよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。

○高嶺専門職

ありがとうございます。

それでは、22ページをお願いいたします。

10行目から2. 植物体内運命試験でございますが、環境も含めまして、本多先生から特に意見はございませんとコメントを頂戴しております。

26ページをお願いいたします。

9行目から好氣的土壤中運命試験の1つ目の試験でございます。11行目に清家先生と平林先生から御修文をいただいております。

30ページをお願いいたします。

4行目から6. 作物残留試験でございます。

こちらにつきましては、前版までだいこんの葉部を最大残留としておりました。今回、新しい作物残留試験は提出されていないのですけれども、改めて再検討しました結果、こちらは、だいこんの使用回数が使用方法を逸脱していたということから、最大残留値を畑わさびの残留値に修正をしております。

修正後の値でございますが、畑わさびの根と根茎部における0.04 mg/kgでありました。こちらは清家先生に御確認いただき、問題ありませんといただいております。

環境までは以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

最初に、動物の体内運命試験、こちらに関しましては、平塚先生、小澤先生からは特段のコメントがありませんでした。ここの部分に関しまして、お気づきの点がある先生がおりましたら、お話をいただけますか。大丈夫でしょうか。

では、続きまして、植物体内運命試験の22ページのほうに入りたいと思います。

今回、追加されたデータはないのですけれども、記載の整理と修文を先生方よりいただいております。

清家先生から修文を幾つかいただいておりますけれども、この内容につきまして、問題ありませんでしょうか。

○清家専門委員

はい。特に問題ございません。

○浅野座長

ありがとうございます。

そして、30ページも少し修文がされておりますけれども、追加で清家先生、特にありませんか。

○清家専門委員

最近の評価書に特に多いというか、使用回数は登録の使用方法でない場合にはあまり載せないという、使用方法に準じた形での値を載せるという方向になっておりますので、それに準じた形であるということで確認しましたので、これで問題ありません。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、特に問題ありませんようですので、修文を反映させた後に確定したいと思います。

今度は、一般薬理試験、毒性のところの御説明をお願いします。

○高嶺専門職

それでは、41ページをお願いいたします。

17行目の下に【事務局より】としてボックスを作成してございます。毒性につきましてはADI決定済みでございますが、最近の記載に合わせまして、平均検体摂取量の追記等、一部修正をしてございます。

また、今回、ARfDを設定いただくに当たりまして、毒性所見の発生時期、用量等を追記してございます。

18行目の下のボックスでございます。毒性全般につきまして、赤池先生から修正等のコメントはありませんといただいております。

19行目から7. 一般薬理試験でございます。

結果は、表38に記載してあるとおりでございます。こちらの一般薬理試験につきましては、今回、ARfDのエンドポイントとしているものはございません。

42ページの一番下、角膜及び結膜に対する作用でございますが、おめくりいただきまして投与量のほうを豊田先生から修正をいただきまして、相磯先生からも御確認をいただいたものでございます。

43ページの5行目から8. 急性毒性試験でございます。

9行目の下のボックスでございます。【事務局より】といたしまして、症状発現用量が不

明であったものは最小の投与量で発現したものとみなし、単回経口投与等により生じる可能性のある影響として整理しましたとしております。

佐藤先生、平林先生から了解しましたとコメントをいただいております。

表39でございますが、44ページの上のマウスの1つ目の試験、その下のマウスの2つ目の試験、豊田先生と平林先生からそれぞれ御修正のほうをいただいております。

45ページの4行目から、ダイアジノンの原体混在物に関する結果でございます。

表40にその結果が記載されておりますけれども、46ページのD-Ⅲの試験物質でございますが、こちらは表の中を豊田先生に御修正いただきまして、相磯先生にも御確認いただいたものでございます。

46ページの3行目から急性神経毒性、ラットの1つ目の試験でございます。

この試験におきまして、脳及び赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性は測定されておらず、この試験の無毒性量は一般毒性に対する雄で100 mg/kg体重未満となっております。

47ページの3行目から急性神経毒性試験、ラットの2つ目の試験でございます。こちらは今回追加された試験でございます。

5行目からでございますが、本試験は、ラットにおける急性神経毒性試験①、先ほど御紹介しました試験ですけれども、そちらで実施されなかったアセチルコリンエステラーゼ活性阻害に関する知見を得るために実施されたとされておりまして、同じ試験施設で実施された試験でございます。

本試験の結果でございますが、48ページの2行目から記載がございます。100 mg/kg体重以上投与群の雌雄で脳及び赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性阻害、こちらは20%以上の阻害が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも2.5 mg/kg体重であったと考えられたとされております。

表42の雄で認められております500 mg/kg体重の振戦につきまして、平林先生から発現時間の修正をいただいております。

48ページの8行目の下、豊田先生からコメントをいただいております。観察期間は4日間ですが、本試験として扱ってよいでしょうか。

相磯先生からは、この試験の表題ですけれども、急性神経毒性試験（ラット①）の追加試験という整理でどうでしょうか。抄録もそのようになっていますと御意見をいただいております。

ガイドラインにおきましては、観察期間は14日間とされております。追加試験におきましては、投与群が1又は2群と、試験条件がガイドラインに沿っていない試験もございますが、評価資料と御判断いただいた例もございます。この試験の扱いについて御確認をお願いできればと思います。

48ページの23行目から（5）急性神経毒性試験、ラットの4番目の試験でございます。

49ページの22行目の下のボックスでございます。

本試験は、前版の御審議の際、前版の評価書（案）からEPAの①の評価資料に基づいて記載された試験でございます。

EPA①では、赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性につきまして、全投与群の雌と150 mg/kg体重以上の雄で20%以上の活性阻害が認められたとしておりまして、この評価書（案）でもそのように記載をしてございます。

今回提出されましたJMPRの③という評価書でございますが、こちらでは2.5 mg/kg体重の投与群の雌において、投与9時間後に認められましたアセチルコリンエステラーゼ活性の阻害は投与3及び24時間後には認められていない。また、雄においても認められていないということから、異常値であるとしまして、本試験のNOAELを2.5 mg/kg体重としております。

2つ目のボツでございますが、この試験は、EPAにおきましてはサプリメンタリーとされておりまして、無毒性量が2.5 mg/kg体重未満とされているものでございます。こちらの評価書たたき台では、EPAの評価書のままとする案としておりますが、このままでよいかということで御確認をお願いしていたものでございます。

藤本先生、佐藤先生、平林先生から、このままでよいという御意見をいただきまして、平林先生からは加えまして、食品健康影響評価の記載どおり、ラットを用いた急性神経毒性試験における無毒性量は2.5 mg/kg体重近傍であるという事務局の解釈に同意しますとコメントをいただいております。

また、藤本先生からはもう一つ、この試験の表題のほうに書いてあります補足試験という記載ですけれども、こちらは不要ではないかと思えますと。これまでも補足的に実施された試験はありましたけれども、わざわざ書いていなかったと思えますと御意見をいただいております。

過去の例で同様の記載、補足試験と記載しています例はございますので、記載について御検討いただければと思います。

50ページのボックスの中でございますが、豊田先生、相磯先生、浅野先生からは、ラットのほかの急性神経毒性の結果も勘案して、JMPR③と同様、この試験のNOAELは2.5 mg/kg体重としたほうがよいのではないかと御意見をいただいております。

豊田先生、相磯先生、浅野先生の御意見に基づきまして、49ページの14行目から修文案のほうを記載してございます。こちらの試験のNOAELについて御検討いただければ幸いです。

51ページをお願いいたします。

7行目から（7）急性遅発性神経毒性試験①の試験でございます。

12行目に豊田先生から御修正をいただいております。この御修正については、相磯先生からも御確認を頂戴してございます。

28行目から（8）急性遅発性神経毒性試験②の試験でございます。

36行目に豊田先生から御修文をいただいております、相磯先生からも御確認をいた

いております。

加えまして、相磯先生から血漿コリンエステラーゼ活性の測定時期も投与後、7、14及び21日となっていますとコメントをいただいております。

急性毒性試験関係は以上でございます。

よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら最初のほうに戻りまして、まず一般薬理試験では、豊田先生に確認をいただいて、43ページの数値が訂正されております。

急性毒性試験のほうに関しましても、ところどころ豊田先生に細かく見ていただきまして、その数値が変わっていると思います。

この部分に関しまして、豊田先生、大丈夫でしょうか。

○豊田専門委員

問題ないと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

それから、急性毒性試験結果の混在物についても、相磯先生も御確認いただいたものが正確な数値に変更されております。

46ページの急性神経毒性試験からなのですけれども、47ページです。今回、追加された試験、2015年のGLPの試験に関しまして、豊田先生から観察期間4日間ということで、本試験と扱ってよいですかということがありましたけれども、これは先ほど事務局より説明がありましたとおり、この試験の内容に従って判断されるということなのですが、今回、今までの試験でアセチルコリンエステラーゼが測っていなかったものをしっかりと確認したという試験だと思うのですけれども、これでこのまま追加したいと思うのですが、いかがでしょうか。

○豊田専門委員

①の試験でコリンエステラーゼを測っていなかったもので、それを改めて測るために追加して行った試験というふうに抄録のほうに書いてありましたので、このままの記載だと、ぱっと見では独立した試験にも見えてしまうのではないかと思ったので、何か追加試験なり、補足試験なりあったほうがわかりやすいのかなと思ったのですけれども。

○浅野座長

47ページの5行目から本試験はと書いてありますね。補足試験というか、今の内容を。

○豊田専門委員

本文中に書いてあるということですか。それでしたら大丈夫だと思うのですけれども、ただ、観察期間を4日というのは問題にならないということでもいいということですか。

○浅野座長

ガイドラインに従っていない試験でも評価可能である内容であれば問題ないと思うのですけれども、いかがでしょうか。

赤池先生、いかがですか。

○赤池専門参考人

従うことが望ましいですけれども、この場合は、やむを得ないのではないのでしょうか。

○浅野座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員

むしろ、①よりも②のほうがずっと意味があって、というのは、①ですと、まず今回の一番センシティブエンドポイントのコリンエステラーゼを測っていませんから、はっきり言って①は使えませんね。なので、多分追加してきた。

そして、一番大切なことは、かなり細かく、事務局に後で加えていただきたいのですけれども、いつの時点でアセチルコリンエステラーゼを測ったかということを記載しておかないと、これが14日後ですと、14日間もずっと下がったままということになりますから、コリンエステラーゼをいつ測ったかというのを書き込んでいただきたいのですけれども、むしろ動態のところを見ますと、どのあたりで T_{max} になっているとか、半減期かということを見ますと、多分4日間ぐらいで大体消えて低くなってしまうので、非常にいいタイミングで測っているのです、この試験は非常に重要な試験だと、先生方には、まず見ていただければいいのかなと思うのです。

JMPRでは、コリンエステラーゼのタイムコース試験という名称で2006年では記載されています。

○浅野座長

ありがとうございました。

では、この試験におけるコリンエステラーゼ測定時間というのを追記していただけますか。表に症状が出ているのは書いてありますね。プロトコールとしてという意味ですから、これは症状が出ている時間が書いてあるのでよろしいという判断でいかがでしょうか。

吉田先生、これでいかがですか。

○吉田委員

確かに書いてあるのですが、いつ測定したかというプロトコールは、この表からはわかりますか。それであればいいのですけれども、以前も書いていただいたものがあって、だからこそ意味があるというのがあると思いますので、だから5日であっても、この試験は十分価値がある評価にというようにコリンエステラーゼについては見るべきではないか。別にほかのことを、このコリンエステラーゼだからというように思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

これはプロトコールとして、本文中の最初の部分にいつ測定したというのは事務局のほうで記載可能ですか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

そうしましたら、それを記載していただけるようお願いいたします。

続いて48ページのほうにも、雌雄とも豊田先生の修文をいただいております。

それから、49ページのところなのですが、結局、2.5 mg/kg体重というところ、これで、48ページの（５）の補足試験の部分で2.5 mg/kg体重というのが、これは無毒性量ですか。JMPR③の判断に基づくということになりますと、49ページの四角にある【事務局より】というところになります。アセチルコリンエステラーゼの活性阻害について、2.5 mg/kg体重投与群において、投与9時間後に有意な活性阻害が認められているというところを踏まえまして、EPAのほうでは2.5 mg/kg体重未満、そして、JMPRは結局、最終的にはNOAELを2.5 mgとしています。

この部分の記載について、毒性の先生方から2.5 mg/kg体重というのは大体、無毒性量として、全ての試験を総括しても無毒性量に近いところ、無毒性量としてとるか、又は無毒性量が2.5 mg/kg体重近傍であるという解釈か、どちらかになるかと思うのですが、これはどちらかに決めたほうがいいのですね。

結局、2.5 mgという無毒性量というのが、体重近傍であるという少し曖昧な言い方になると思いましたので、全ての試験を総合して2.5 mg/kg体重と、JMPRと同じような判断を私はしたのですが、その部分については、2.5 mg近傍という形の言い方というのはどうなのでしょう。

豊田先生は、どちらのほうが。

○豊田専門委員

私は今回、以前の評価で使っていたEPAの①番というのは詳細な、どの時点で測ったかとか、どれくらいの減少があったかというのが書かれていなかったと思うのです。

今回追加されたJMPRの③番で詳細な表があつて、そこで3時間、9時間、24時間と測っていて、9時間のところだけで極端な変動があったということで、それでJMPRのほうでは異常値であると判断したと思うのですが、そのデータの表を見ますと、私も異常値と判断していいのではないかと思いますし、また、今回追加された、申請者から加わった②番の試験ですか。そちらでも2.5で測っていて、コリンエステラーゼの阻害の程度も、テーブルで出ていますけれども、やはり2.5の群では下がっていないということです、それをあわせて評価すれば、今回、2.5を無毒性量と判断していいのではないかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

今日は毒性の人間が豊田先生と私しかなくて、2人とも同じ意見なのですから、特に、今、追加していただいた47～48ページの今回追加された試験ですね。これで2.5 mg/kg体重、先ほど吉田先生からありましたように、これに測定した時間を加えた上で、2.5 mg/kg体重以下では毒性所見なし、コリンエステラーゼの阻害活性なしということで、総合的に判断して無毒性量2.5 mg/kg体重としていいのではないかと考えているのですけれども、ほかの先生方、いかがですか。

どうぞ。

○吉田委員

赤池先生にお尋ねしたいのですけれども、JMPRの①の資料の50ページに、脳の各部位も測っていて、確かに20%というのが9時間に出ているのですが、ほかの部位に出ていなかった。こういう表はどのように見ればいいのかというのを、せっかくの機会なので。赤池先生にいつもお尋ねするばかりで。

○赤池専門参考人

該当するページをもう一回おっしゃっていただけますか。

○吉田委員

JMPRのタグの1の50ページです。table 20になります。これだと思うのですけれども、もし、私の見ている表が違っていたら御指摘ください。

○赤池専門参考人

この表だけで判断するのは非常に難しいのですけれども、逆に言うと、この表だけで見る限りは、やはり異常値というようにみられます。といいますのは、この剤は不可逆的なコリンエステラーゼの阻害薬ですから。としますと、ある時点だけで突然効果が出るというのは非常に考えづらい。単回投与ですから、ある一定のタイムコースに従って阻害が出て、新しい酵素がだんだんできてくると活性が戻ってくるという時間経過をとるはずですよ。

そうしますと、3時間後でも既に変化が出ていないといけませんし、また、24時間後でも、ある一定の阻害作用というのは残っているはずですので、そういったものがないということですから、それはどういう異常なのかというのは、実験的なエラーなのか、たまたまこの動物に異常があったのか、そういったことはわかりませんが、ただ、正常に実験が行われて、動物も正常な状態で、この剤の作用を見たという結果とは非常に考えがたいと思います。

○吉田委員

といいますと、やはり150は明らかに抑制がきっちり出ているけれども、2.5というのは、脳でも部位によっても違うし、なかなか、確かにプラズマも下がっているんで、コリンエステラーゼとしては何らかの抑制は出始めているけれども、アドバースという、私たちのクライテリアにしている20%以下の抑制というようには見えにくいというように見てもよろしいのですか。

○赤池専門参考人

そうです。この剤が脳の中でそんなに分布に変化があるとは考えづらいのですけれども、ただ、傾向で見ると、中脳で変化が比較的に出やすいのかなというようには見てとれます。ただ、それにしても、やはり、ここの値は非常に異常だと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

今の先生のコメントも含めまして、やはり、これは2.5 mg/kg体重というのを無毒性量として判断したいと思います。よろしいでしょうか。

では、それでお願いいたします。

そして、51ページの急性遅発性毒性試験のところ、豊田先生に非常に細かく見ていただいて、数値の訂正等が行われています。これに関しては問題ないと思うのです。

そのほか、急性のところでお気づきの点がありましたら御発言ください。大丈夫でしょうか。

そうしましたら、続けて御説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、52ページの32行目から10. 亜急性毒性試験でございます。

53ページの15行目から90日間の亜急性毒性試験、ラットの2つ目の試験でございます。

54ページの7行目から8行目にかけまして、豊田先生に御修文をいただいております。

2,500 ppm投与群の「雌雄」と書いておりましたが、雄のみで脳のアセチルコリンエステラーゼの活性阻害、200 ppm以上投与群の、こちらが雌雄になりまして、雌雄で赤血球アセチルコリンエステラーゼの活性阻害、雌で脳のアセチルコリンエステラーゼの活性阻害がみられたと御修正をいただいております。

相磯先生から、2,500 ppm投与群の脳アセチルコリンエステラーゼの活性阻害は雌雄でもあるようですとコメントをいただいております。

【事務局より】といたしまして、54ページのボックスの中にJMPRの③、14ページのTable 4を記載しております。この表によりますと、赤血球の場合ですが、250 ppm以上で雌雄とも20%以上のアセチルコリンエステラーゼの活性阻害が認められています。

脳でございますが、雄につきましては2,500 ppmのみで、雌につきましては250 ppm以上の投与群で20%以上の活性阻害が認められております。豊田先生に御修文いただいたとおりかと思われますが、御確認をお願いいたします。

55ページの26行目から（5）といたしまして、42日間亜急性毒性試験、ラット3つ目の試験でございます。

56ページの10行目の下【事務局より】といたしまして、300 ppm投与群の雄で認められました脳アセチルコリンエステラーゼ活性阻害率は14%でありましたので、本文のほうの記載を修正してございます。先生方から御了承いただいております。

12行目から（6）といたしまして、90日間亜急性毒性試験、イヌの1つ目の試験でございます。

57ページの9行目の下にボックスがございます。【事務局より】といたしまして、10 mg/kg体重/日投与群の雌雄で、投与2日以降に認められました嘔吐につきましては、発現が散発的であったことから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということでお伺いをしていました。先生方から御了解をいただいております。

59ページをお願いいたします。20行目から(10)といたしまして、21日間経皮毒性試験、ウサギの2つ目の試験でございます。

本文中、相磯先生と豊田先生から御修正をいただいております。

相磯先生からJMPR③の記載に基づき修正をいただいております。100 mg/kg体重/日投与群の雄が第1週、こちらは3日と6日ですけれども、4匹が死亡しております。第1週の終わりに投与量を50 mg/kg体重/日に下げているというコメントをいただいております。

60ページの9行目から(12)90日間亜急性神経毒性試験、ラットの1つ目の試験でございます。

25行目の下から【事務局より】としてボックスを作っております。雌の脳アセチルコリンエステラーゼ活性阻害につきましては、125 ppm以上の投与群で認められていることから、本文のほうを修正しております。こちらにつきましても、先生方から御了承をいただいております。

61ページの2行目から90日間亜急性神経毒性試験、ラットの2つ目の試験でございます。

15行目に網かけをしてございまして、こちらは無毒性量0.3 ppmですけれども、平均検体摂取量を0.018 mg/kg体重/日と記載しております。

こちらでございますが、豊田先生から表の65では、雌雄で異なる無毒性量、こちらはJMPR③による検体摂取量を書いているのですけれども、なので、どちらかに合わせたほうがよいと思いますと御意見をいただきまして、表65のほうの記載を本文に合わせまして、0.018 mg/kg体重/日に修正をしております。

亜急性毒性試験は以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

亜急性毒性試験の最初の部分、52ページから始まりますけれども、54ページに豊田先生から修文をいただいております。ここは豊田先生の御指摘どおり、直っていると思います。

そして、2,500 ppmの投与群の脳のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害です。これは相磯先生から御検討、意見をいただいているのですけれども、豊田先生の御指摘のとおり、先ほど事務局より御説明のあったとおりでよろしいかと思います。

これは、豊田先生、よろしいですね。

○豊田専門委員

はい。

○浅野座長

次は56ページです。これは、脳のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害率が14%ということで修正をいただいています。

57ページがARfDのエンドポイントの設定になるかどうかというところですがけれども、10 mg/kg体重で投与2日以降に認められた嘔吐というのが、発現が散発的であったということ。これでイヌの試験に関しましてはARfDのポイントとしないということで、皆さんの同意が得られています。

59ページは、相磯先生、豊田先生により、正確な数字に修文していただいて整えられていると思います。

60ページも、事務局に確認していただいたことを専門委員の先生方から全て確認をいただいています。

61ページの部分で、豊田先生から表の65の内容と記載方法が異なっているということで、これは表の65のほう、0.018 mg/kg体重と修正していますので、これでよろしいでしょうか。

○豊田専門委員

はい。

○浅野座長

あと、ほかに気づいた先生方はいらっしゃいますでしょうか。亜急性毒性試験に関しまして大丈夫でしょうか。

そうしましたら、慢性毒性試験のほうをお願いします。

○高嶺専門職

62ページの16行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

こちらにつきましては、先生方からは特にコメントを頂戴しておりません。最近の記載ぶりに従いまして、評価書の記載を一部修正したところがございます。

生殖発生毒性に続けてもよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。

○高嶺専門職

ありがとうございます。

66ページの3行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。

66ページの24行目から2世代の繁殖試験、ラットの2つ目の試験でございます。

こちらの試験ですが、67ページの一番上です。こちらの試験の脚注について、堀本先生から御意見をいただいております。この試験ですが、ウイルス感染による試験成績への影響が不明なため、評価に用いることは適切ではないと判断したので、参考資料にしたのではないですかという御意見をいただいております。

お戻りいただきまして、66ページの一番下の脚注を御覧いただきますと試験動物数がガイドラインに即していないため参考資料としたとしております。この脚注でございますが、

ガイドラインでは、試験に用いる動物につきまして、原則として雌雄同数としとなっておりますところ、この試験、雄のほうが雌の半分の数となっております、そのことで、前回の評価書のたたき台では記載されていた内容でございます。

前回の御審議におきまして、SDAウイルス感染が全ての群で高頻度に認められており、感染への影響が不明瞭なため、適正に評価ができないと判断したという理由で、参考資料とするのが妥当と御判断をいただいたものでございまして、本文にその旨が追記されております。29行目～31行目にかけての文章でございます。

参考資料とした理由が本文に記載されておりますので、脚注を削除する案を作っておりますが、こちらの記載について御確認をいただければと思います。

67ページの15行目から発生毒性試験、ラットの2つ目の試験でございます。

24行目の下にボックスを作っておりまして、【事務局より】といたしまして、100 mg/kg 体重投与群の母動物で妊娠6～10日に認められました体重増加抑制ですが、ARfDのエンドポイントとしておりますということでお伺いをしております。先生方からは御了承をいただいております。

68ページの1行目から発生毒性試験、ウサギの1つ目の試験でございます。

こちらにつきましても、14行目から【事務局より】といたしましてボックスを作っております。40 mg/kg 体重/日の投与群の母動物における振戦、異常行動等につきまして、妊娠7日以降に認められているので、ARfDのエンドポイントとしましたとして御意見を伺っております。先生方から御了承をいただいております。

生殖発生毒性試験は以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

最初に説明していただいた慢性毒性試験と発がん性試験、こちらに関しましては特に先生方からの御指摘はなくて、事務局のほうでアセチルコリンエステラーゼ活性の測定がなかったというのが追記されております。

そして、生殖発生試験のほうですけれども、66ページの脚注の部分です。これは堀本先生から御指摘をいただいて、この試験の妥当性に関しましてというのが、ウイルス感染による試験成績への影響、これがメーンということで、この脚注をなくすというところで提案していただきましたけれども、これに関して、この形でよろしいでしょうか。御意見はありますでしょうか。

豊田先生、お願いします。

○豊田専門委員

これでいいと思います。

○浅野座長

どうぞ。

○山本専門委員

質問させてください。そもそも、これを参考資料に載せてもいいのですか。感染して、実験自体が要らないのではないか。これは再版なので、前の御判断かと思いますがけれども、基本的に自分が実験したら、これはしたけれどもだめだったと、ここに載せるものではないと思う。それは、これまでの慣例に従うという形もあるかと思いますが、参考資料にもならないのではないかと思いますのですが、個人的な意見としてです。

○浅野座長

どうぞ。

○林専門委員

私も今の御意見と同じように感じて、発言しようと思ったところです。

○浅野座長

これに関しましては、どうですか。

お願いします。

○堀本座長代理

この点については、前回のときの委員会でかなり議論したのです。これ自体が評価資料として申請資料の中に含まれていたものですが、委員会の中では、参考資料として評価しなくていいのではないかという判断をしたので、それ以下に落とすということは、あえてしなかったということです。

ということで、評価の委員会の中では、一応、参考資料として、あくまでもこういう試験が行われているということで残したという経緯があるということです。

これまで落としたということがあれば別ですが、一応残しておこうかということで、前回が残したという経緯だったと思います。

○浅野座長

どうぞ。

○林専門委員

これを残したのは何となく私も覚えているのですけれども、今回少しひっかかった点は、GLP試験でありながら、これだけウイルス感染というようなことが発生した試験自体を成り立たせたとして報告しているのが非常に不思議だなという印象を少し持ましたので、今後のこともあるので、こういう試験の取り扱いというのは本当にどうするのかという素朴な疑問からです。

○浅野座長

どうぞ。

○堀本座長代理

この試験報告書の中で、多分、私の記憶ですけれども、ウイルス感染が発生していても、繁殖能の評価をするには問題ないと判断したという形で、あくまでも試験責任者のほうが判断して、これは十分評価できるという形で出てきていたということです。。でも、我々委員の中では、あくまでもこの結果を見た段階で、その例数とかを見て、これではやはり

評価には値しないだろうということで、参考資料という形で、あくまでも残したという経緯だったと思います。

○浅野座長

どうぞ。

○林専門委員

それ1つとしては、ここに書いてあるように、本試験を評価に用いることは適切でないと判断したという、もし残すとすれば、その辺の書きぶりをもう少し考えることはできないのですか。ウイルス感染だとか、その辺も含めてですけれども、評価すべき内容があったので、参考資料としたというような、結論的には参考資料としたということを書くだけで、評価に用いなかったとかなんとかと言うと、評価に用いないような資料を一生懸命検討しているのかというようなことにもなりかねないので、少しこの書き方を変えればいいのかと思います。

○浅野座長

どうぞ。

○吉田委員

多分、今までは、なぜ評価に用いなかったかを脚注で書いていて、今、脚注に書き入れていただいていたと思いますので、ただ、SDAの味方をするわけではないけれども、例えばセンダイウイルスのようにばたばた動物が死ぬといったようなものではないですね。若い先生は感染症をほとんど御存じないかもしれませんけれども。

○浅野座長

この試験の中で、一応、評価に用いることはというか、後半の部分を残すとすると、参考資料にした以上は、まず2世代繁殖試験についての影響はなかったという判断があったのですか。その上で、ただしウイルス感染症の頻度が高いため、それ以下の「調査会においては本試験の評価に用いることは適切ではないと判断した」というところの前に、やはり一応、「ウイルス感染はあっても判断できた」という文言が入る必要があるのかなと思ったのですけれども、いかがですか。

○堀本座長代理

書きぶりをほかのと合わせるのであれば、親動物、児動物ともに検体投与による影響は認められなかったという形にしておいて、それで、脚注に合わせるのであれば、脚注のところで、「P世代のSDAウイルスの感染の発生があり、その影響が不明だったため、参考資料とした」という形で脚注に落としたらいいのではないのでしょうか。書きぶりを合わせるとすれば、そういうようになると思います。

ばたばた死んで評価しているわけではなくて、感染がこれだけ出ていたという報告が入っていたので、これがどれだけ影響しているのかということが判断できないということで、そういう意味で今の書きぶりを、ほかのものに合わせるのであれば、脚注の形で落とす。最後のここに書いてあるものを、不明だったために、参考資料としたという形に落とせば

いいのではないかと思います。

○浅野座長

どうぞ。

○林専門委員

今のところ、書きぶりとしては、28行目の文章で、「検体投与による影響は認められなかった」でフルストップにして、それを26行目のアンダーラインの文章の前に持って行って、あとは全部消してしまう。そして脚注に、先ほど堀本先生がおっしゃった部分を書き加えておくということではいかがでしょうか。

○浅野座長

今、林先生の御提案が一番すっきりいくと思うのですけれども、それで、事務局のほうで整理していただいてよろしいでしょうか。

○高嶺専門職

はい。

○浅野座長

では、よろしくお願いします。

続いて、67ページの【事務局より】のところ、全体としては、アセチルコリンエステラーゼ活性が測定されなかったという文章を記載していただいた上で、24行目以降の四角の中、ARfDのポイントとしたというところの体重増加抑制、この部分を加えられた。これは委員の先生方から御賛同をいただいています。

68ページのところ、これもそうですね。ARfDのエンドポイントとしたというところですよ。

生殖発生毒性に関しまして、追加のコメント等ございますでしょうか。先生方、大丈夫でしょうか。

ありがとうございました。

そうしましたら、遺伝毒性のところをお願いいたします。

○高嶺専門職

68ページの26行目から13. 遺伝毒性試験でございます。

おめくりいただきまして、12行目の下のボックスでございます。

林先生から遺伝毒性の部分を一部添削させていただきましたと御意見をいただいております。遺伝毒性に関しましては、それぞれのエンドポイントについて評価をすることはしなかったもので、それになりましたということで、7行目の文章を削除いただいております。内容に関しては、追加試験、結果も含め問題ありませんとコメントを頂戴しております。

森田先生から、大腸菌を用いたDNA修復試験は、枯草菌の系ともUDSの系とも異なるため再現性がなくというのは適切ではありませんし同じくというのもあまり適切な表現ではないと思いますということで、5行目に修文をいただいております。

また、4行目にも弱い陽性という修文をいただいております。

CM871株の10 mg/mLの弱い反応でもって、こちらは、ほかは全て陰性であったのですが、ダイアジノンのDNA損傷性は極めて弱いということを記載する必要はないと思いますということで、7行目、林先生の御指摘と同じ箇所の削除をいただいております。

遺伝毒性試験の結果は表61にお示ししてあるとおりでございますが、表中、森田先生と若栗先生から修正をいただいております。

70ページの真ん中のほうにございます、染色体異常試験、試験名を網かけにしているものでございますが、2002年の試験でございます。こちらは今回提出されましたJMPR③の評価書に記載があったもので、今回追記をしたものでございます。結果は陰性でございました。

71ページの4行目の下のボックスです。表の脚注について森田先生から御意見をいただいております。陽性の定義はCsが0.1以下です。3,160 µg/mLは、この値、0.12で定義に合っておりません。この試験での陽性的反応は、DNA修復能の違いを反映したものではなく、菌の生育に関する感受性の違いと思われましてということで、表の脚注の2行目「3,160及び」という文言を消していただいて、3行目に「弱い陽性」と修文をいただいております。

2行目の修正につきましては、若栗先生からも同じ御指摘をいただいております。

5行目の下のボックスで【事務局より】といたしまして、お問い合わせをさせていただいております。JMPR③、今回提出されました評価書でございますが、公表論文、pre-GLP等、信頼性に欠けるとされた試験、新たな知見が得られない試験について追記しませんでしたということと、既に記載されている試験につきましても、より詳細な情報が得られたものについては修正をしましたということで、先生方から御了承をいただいております。

若栗先生からは、加えまして、最後に記載しております*in vivo*のSCE試験でございますが、70ページの表の下の2つでございます。1990年に雌雄が10～100 mg/kg体重で試験が行われておりますが、USEPAでは、雌は用量が不十分のため、“unaccepttable”との記載があるということでございます。

1993年に雌を高用量で試験し直しており、EPAとAPVMAでは1990年と1993年の両試験を記載しているということで、こちらの雌の高用量を記載した上で陰性の評価を記載するほうがよいかと考えますというコメントをいただきまして、御修正もいただいております。

こちらの*in vivo*のSCE試験でございますが、前版の評価書では1990年と1993年の試験の投与量を同じ欄に記載しておりましたが、今回、評価書を作成するに当たりまして、1993年の試験の投与量を誤って削除しておりました。大変申しわけございません。こちらの2試験は別の報告書ですので、欄を分けて記載しております。御確認をお願いできればと思います。

遺伝毒性試験は以上でございます。よろしくお願いいたします。

○濱砂課長補佐

すみません。1点だけ、表の61で先ほど御紹介いたしました染色体異常試験2002年のと

ころの処理量なのですけれども、単位がmg/mLとなっていますが、これはμg/mLですので、修正させていただければと思います。申しわけございません。

○浅野座長

ありがとうございました。

遺伝毒性の項目に関しましては、今回、一部追記した試験も含めまして、専門委員の先生方から色々御指摘をいただいております。これに従って、事務局のほうの修正というのがなされているかどうか、少し御確認をいただきたいのですけれども、追加のコメントはありますでしょうか。

林先生、いかがでしょうか。

○林専門委員

とにかく結論として、内容的には問題ないのですけれども、私が削除した7行目の部分とも関連するのですが、この試験というのは確かにGLPで行われているのですけれども、あまり使われている試験ではない。非常にリサーチ・オリエントなものでやっただろうと思います。

結局、最終的に陽性になっているのは、この試験だけなのです。この試験だけで陽性なのに、最終的な評価としては、生体において問題となるというような枕詞がついているのです。ただ、これはそもそも農薬のテストガイドラインのスタンダードバッテリーにも入っていない試験ですし、内容的に見ても弱いということがわかる結果なので、このものについては、ダイアジノンに遺伝毒性はないものと考えられたという表現を使ってもいいのではないのかと思っています。

これは第2版ということもありますので、その辺をどこまで突っ込んだ記載修正をしてもいいのかというのはあるのですけれども、次回にかかるものでもこれと同じような状況が幾つか出てきていますので、少しその辺のところは整理しておいてもいいのかなと感じています。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、今、69ページにある結論の部分、林先生、森田先生に修文いただいているところの記載ぶりに関しては、これでよろしいということでもいいですか。

○林専門委員

上はこのままでいいのですけれども、9行目～10行目のところです。そこの書きぶりを、私はダイアジノンに遺伝毒性はないものと考えられたと単純に言い切りたいのですけれども、ほかの委員の皆さんの御意見も聞いてみたいと思います。

○浅野座長

では、その点、森田先生、いかがでしょうか。

○森田専門委員

ダイアジノンは、一般的には遺伝毒性評価が相反している剤です。少なくとも、ここで

見る資料だけではほとんど陰性なのですが、公表論文では様々な影響が報告されています。*in vitro*知見が中心のそれらをどう評価するかも議論の対象となり得るのですが、食品安全委員会では基本的に農薬抄録並びに海外の評価書を基本的にGLPで行われたものについて評価するという観点からいけば、ここに出されているデータから評価する範囲内では明確な陰性と言えます。ここでのDNA修復試験における大腸菌での10 mg/mLでの陽性というのはほとんど無視できる知見だと思います。その観点から、林先生が言っておられたように、「生体において特段」という枕詞はなくてもいいと思います。

○浅野座長

では、同じところなのですから、若栗先生、お願いいたします。

○若栗専門委員

今、森田先生と林先生が既におっしゃられているのですけれども、この試験自身がなかなか上がってくるような試験系ではないというのも一つなのですが、陽性になっているところが10 mg/mLというすごく濃い濃度である。そこだけでぎりぎり出ているのかなという数字なので、少なくとも今回のこの結果だけを見ると、これだけをもって影響があったというのも言い過ぎと感ずるところはあります。ただ、今までの経緯からしますと、どこかで陽性が1つでも出てくると、最終評価として生体において特段とという枕詞がついていたというのも事実なので、なかなか難しいと思います。

○浅野座長

どうぞ。

○林専門委員

事務局にちょっとお伺いしたいのですけれども、これは、これまで生体において特段問題となるというような枕詞をつけたのは、ガイドラインで標準的な試験とされた以外の試験の場合でもこういうふうに書いていましたか。

○横山課長補佐

私の記憶の範囲では、書いていたと思います。

○浅野座長

今、先生方の御意見もそうなのですから、やはり、これだけの遺伝毒性試験をやっている中で、1つ一番高いドーズで弱陽性という判定が出ている中で、生体において問題となる遺伝毒性はないという枕詞がつく、つかない、個人的にはついても遺伝毒性は問題にならないという感じはするのですけれども、ここで特段を除いていただいているのですけれども、この記載ぶりをそのまま進めるという形でもよろしいですか。

○林専門委員

まだガイドラインが確定していないので、この辺のところは、その場でのケース・バイ・ケースベースで判断していけばいいと思います。だから、今、座長がおっしゃったように、このまま残しておいても特に何か問題があるというわけではないので、ちょっと将来的なことを見過ぎたきらいはありますので、私はお任せいたします。

○浅野座長

では、今回の評価書（案）に関しては、特段を除いた、生体に対して問題となるというのをつけたままでいきたいと思います。お願いします。

では、最後、その他の試験のところ。

どうぞ。

○吉田委員

申しわけない。事務局に申し上げたいのですけれども、71ページの四角のところ、pre-GLP等信頼性というのはおっしゃらないでいただきたい。一般にnon-GLPとpre-GLPは違いますから、私たちはpre-GLPで、GLPの施行前でもいっぱい使ってきて、それが必ずしも信頼性というわけではないので、pre-GLPイコール信頼性に欠けると思われるのも困りますので、これは皆さんへのリマインドだけでございます。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

どうぞ。

○若栗専門委員

すみません。あと1点、表61の70ページの一番下の記載を変えていただいたところなのですけれども、1993年のほうのGLP試験は、恐らくこれは雌だけで試験されているのではないかと思いますので、御確認をお願いします。

○浅野座長

表の最後の部分、これは雌だけでよろしいのですね。

○高嶺専門職

はい。

○浅野座長

それで、今、70ページの表の中にも雌だけの記載があって、その前に1群雌雄5匹になっているので、ここを確認して修正してください。

では、そのほか、よろしいでしょうか。遺伝毒性に関しましては大丈夫ですか。

ありがとうございます。

それでは、その他の試験のところの御説明をお願いします。

○高嶺専門職

72ページの3行目から14. その他の試験でございます。

4行目から（1）番といたしまして、ヒトの急性投与試験でございます。

こちらは、現在の事務局案のARfDの設定根拠の試験となっているものでございます。こちらは前版で既に御審議いただいた試験ではあるのですけれども、前回の審議時にはARfD設定に使用することというのが想定されていなかったもので、審議済みではあるのですが、今回、再度御確認いただければと思います。よろしく願いいたします。

この試験でございますが、成人男性ボランティアを使った試験でございまして、1群7

例で行われており、最高用量のみ1例の試験でございます。

結果でございますが、11行目に書かれておりまして、平均の赤血球コリンエステラーゼ活性については、投与前値の13%以上の阻害は認められなかったというものでございます。

0.21 mg/kg体重投与群におきましては、投与前値の5～11%の阻害でありましたが、投与5日と15日後に対照群に対しまして、統計学的に有意な阻害を示したというものでございます。

この群では、平均では20%以上の阻害が認められていないのですが、2人の被験者に20%以上の赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害が認められておりまして、そのうちの1例、1人は投与5日後に投与前値の20.5%阻害、もう一人は投与の4時間と5日及び8日に投与前値の20～21%の阻害が認められたという試験でございます。

20行目から本試験の結果を書いてございますが、0.21 mg/kg体重投与群の2例に赤血球コリンエステラーゼ阻害が認められたので、無毒性量は0.20 mg/kg体重であると考えられたとしております。

73ページを御覧いただきまして、3行目の下に【事務局より】といたしまして、0.21 mg/kg体重/日の投与群におきまして、投与4時間後から、これは1人なのですが、赤血球のコリンエステラーゼ活性の阻害が20%以上認められたため、ARfDのエンドポイントとしましたとしてお伺いをしておりました。先生方から御同意いただいております。

この試験ですけれども、お戻りいただきまして72ページをお願いいたします。

親委員の先生から御意見を頂戴しております。この試験、0.21で赤血球のコリンエステラーゼ阻害が認められて、無毒性量が0.20ということなのですが、NOAELとLOAELの値が0.01 mg/kgしか違っていなくて近過ぎるということで、明確にどこから毒性とするか判断が難しいのではないかと御意見。

また、この剤の薬理作用ですけれども、この剤、T_{max}が3時間となっております。それも考慮しますと、投与して数時間後に影響が出るはずであって、大体4時間後あたりに出ればいいのかと思うのですけれども、0.21 mg/kgで5日ですとか15日に出てくるというのは、この剤の作用ではないのではないかと、ばらつきによるものではないかという御意見をいただいております。

ですので、この試験の無毒性量等について、もう一度御検討いただければと考えております。よろしく願いいたします。

73ページにお進みいただきまして、12行目から今回、追記した試験でございます。(3) 内分泌かく乱物質スクリーニング試験でございます。

結果につきましては、表の64にお示ししたとおりでございます。

74～75ページにかけまして【事務局より】といたしまして、ボックスを作っております。こちらの試験ですが、過去の剤で表にまとめた例がございましたので、本剤についても同様に整理をいたしましたということで、記載ぶりについてお伺いをしておりました。

先生方からは御了解をいただいております。浅野先生から、本剤は内分泌かく乱作用

を持たないという結論を記述する必要があるのではということで、JMPR③の記載がありましたので、結論部分について御紹介をいただいております。

この浅野先生の御意見に基づきまして【事務局より】として追記案を作成いたしました。ヒトが食品由来で暴露する濃度において、ダイアジノンにエストロゲン様、アンドロゲン様又は抗アンドロゲン様作用は認められなかったということでございます。こちらの記載について御検討をお願いできればと思います。

下のボックスでございますが、藤本先生から3点、御意見を頂戴しております。

まず1点目ですが、アンドロゲン受容体結合アッセイの結果の欄、こちらは結合性ありと。こちらの結果ですけれども、3回試験が行われておりますが、1回目が疑わしいで、2回目、3回目が結合ありですので、結合ありでよいでしょうということを御指摘いただいております。

2番目といたしまして、アロマターゼ阻害試験の結果の欄、今は「不確実」と書いてあるのですけれども、「アロマターゼ阻害が疑われる」と御修正いただいております。

3番目といたしまして、ステロイドホルモン産生に及ぼす影響試験、こちらだけ単位が μM になっているということで、 M に統一してくださいということで、御指摘は表64に反映済みでございます。

豊田先生から、74ページが一番上の試験、アンドロゲン受容体結合アッセイの最大無作用量のところですが、網かけをしております、 10^{-4}M より少ないとしております。こちらでございますが、 10^{-5}M ではないかと御意見をいただいております。

相磯先生からは、こちらについては 10^{-4}M 未満と考えますということで、1回目の実験で 10^{-4} はequivocal、2回目で 10^{-3} mol/L と 10^{-4} がbinderと判断されていきますと御意見をいただいております。

その他の試験については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

その他の試験の中で、最初に72ページ、急性の投与試験、ヒトのところでの内容なのですが、これが非常に悩ましいところで、前回の初版でも議論されて、最終的には 0.20 mg/kg 体重、これが無毒性量という結論になっています。

今度、ARfDを考えるに当たって、これは単回ですので、単回でどの部分で異常が認められるかというところがポイントになってくると思いますけれども、先ほど事務局から御説明があったように、 0.21 というのが一応5日目で有意な低下を認める。5日目と15日目という非常に遅い時間なのです。

○瀧砂課長補佐

ちょっと説明があれで申しわけございません。実際に 0.21 mg/kg で出た2人の所見、何時間目から出たかということなのですが、14～16行目にございまして、1人は投与5日後に阻害されて、もう一人は投与4時間、5日、8日という形で減少しているといっ

たものでございます。失礼いたしました。

○浅野座長

ありがとうございます。

0.2の投与量で、これは確認の意味で後から追加した用量なのですが、この用量では、これも7例やっているのです。この群では一例もコリンエステラーゼの阻害活性が20%を超えるものはなかったということで、これは実際に毒性が出ていないのは0.2で間違いないと思うのですが、0.21の位置づけですね。これが少し不安なところもあって、親委員の先生から御指摘もあったところだと思うのですが、これで実際0.20というのは出ていない。だから、無毒性量という点では間違いないと思うのですが、0.21というのをどう判断するかというところを、これは議論済みなのですが、もう一度皆さんとお話をして、どうでしょうかというところなのです。

これは、出ている時間の問題が1つはあると思うのです。1例なのですが、投与5日後に認められている。それから、ほかの1例で4時間後、5日後と、4時間、 T_{max} の近辺で認められているので、これはいいのかと思いますけれども、そうした場合には、結局0.20で影響はなかったから、0.20が無毒性量という結論でよろしいかということの確認だけしたいと思うのですが、先生方、御意見いかがでしょうか。

赤池先生、この辺、どうでしょうか。

○赤池専門参考人

前回議論をしたときには、こういう結論になったのです。ちょっと私もその経緯を忘れましたのですが、悩ましいところです。多分ヒトであるということで、その差が20%を超えたということを重視して毒性と判断したのではないかと思います。

ただ、御指摘のとおり、経時変化を考える限りは、本来であればもっと早くに、1例は4時間で出ているということなのですが、これも4時間で出て、その後、出てというか、20%を超えて、その後、1回下がって、また時間がたって上がったという、これはあくまで実験結果としてはそういうことになっています。

○浅野座長

どうぞ。

○吉田委員

多分、これも海外評価書資料なので、豪州の資料の6のタグの89ページ中の14～15ページを御覧いただくと、そちらに赤血球、その前のページにプラズマが出ているのですが、これはヘルシンキ宣言に基づいた試験なので、比較的新しい試験なのですが、まず先生方に考えていただきたいのは、これは動物実験とは違いまして、ヒトに、ボランティアの方々に投与しますので、まず悪影響が出るだろうという量は絶対投与はしないだろうということなのです。

ただ、プラズマも下がっていますので、投与の影響としては見えているだろうと思うのですが、なので、例えばここで無毒性量という動物実験で言うような用量を使っ

ていいのか、最大用量でも影響が出なかったと見るべきなのか。多分、そういうボランティアに投与する場合は、特に有機リン剤ということもありますので、かなり慎重に投与されているはずなので、最高投与量でも影響がなかった。

0.3の方もお一人ですけれども、この方についてはあまり、プラズマはある程度下がっているのですけれども、赤血球については、ほとんど前値と比較しまして、1例ですけれども、あまり変化はないなというようなことも見えてはくるのです。

そう思いますと、しこたまデータのあるげっ歯類というのも1つ上で、脳のコリンエステラーゼが抑制されているという量もわかっているという動物実験もあるというので、そのどちらをとられるか。確かに、急性参照用量の場合はヒトをとるというようなことをガイダンスには書いてありますけれども、そのあたりは先生方、これだけ急性神経毒性試験でコリンエステラーゼがかかっておりますので、どちらの試験を用いるのが最も信頼性があるかということは先生方に御議論いただいた結果でお決めいただければいいのではないかと考えております。

○浅野座長

ありがとうございます。

雌雄ともにデータがそろってコリンエステラーゼの阻害活性が認められる及び無毒性量が得られているというのはラットの試験ですね。今、ラットで2.5 mg/kgという投与量、これの場合には、ARfDを算出する場合には100が安全係数になりますので、0.025と、数値的にはあまり変わらないのです。ただ、その判断として、先ほど来ディスカッションされていますヒトの急性投与試験で0.2ではそういう影響自体が出ていないという、無毒性量ではないということで、ADIの設定根拠の比較にもなっていますので、これを使うかどうかというところ、いかがでしょうか。どちらを使うべきかというところです。

もう一度、赤池先生、よろしいですか。

○赤池専門参考人

いや、まだ迷っていますけれども、ただ、20%というので見た場合に、非常にぎりぎりであるということですね。時間経過も含めて、なかなか素直に作用が出たというのはちょっと考えづらい点はあると思います。

そういった意味では、根拠にはしないほうがいいのかもしいですね。

○浅野座長

では、ARfDの設定根拠としてはすっきりと、ラットのほうのデータがそろっている、しかもコリンエステラーゼの阻害活性がはっきり認められている試験の中での無毒性量、これを2.5 mgというのをとって、安全係数100ということで設定をするという考え方で、ほかの先生方、よろしいでしょうか。これのほうですっきりしますね。

ただし、後から出てくるとはと思いますが、78ページの22行目、こっちはADIですけれども、設定根拠のところで、ヒトの試験でのコメントが入っているのです。このときに、無毒性量というのは一応書いてあるのですが、これは残してもよろしいでしょうか。

どうぞ。

○吉田委員

先ほども申し上げたのですが、無毒性量という言葉を使うのか、例えばここまで投与しても影響がなかったということを、無影響量ではないですね。今回は、プラズマは、0.3の方は1例ですけれども下がっていますから、プラズマは使いませんが、NOELだったら多分あるのかもしれないのですが、NOAELとなった場合には用語をこういうケースで使っているのかどうかということを少し先生方には、多分、ヒトの臨床試験等の御経験のある先生が何人かいらっしゃると思うのですが、どうのように考えるかということで、ここの記載ぶりを少し変えていただいたほうが、よりラットのほうが一貫性があるのか、そういったような何らかの説明を少し加えていただいたほうが丁寧かなと思います。よろしくお願いします。

○浅野座長

今、御指摘があったように、ちょっと分けましょう。急性毒性用量ですね。ARfDの部分に関しましては、先ほど赤池先生からもコメントをいただきましたように、ラットの試験というのが雌雄しっかりとデータも出ていますし、毒性と判断できる用量というのもしっかりとれた上で2.5 mgというのが無毒性量と判断できますので、こちらの記載で進めたいと思います。

ただ、ADIのところでヒトの用量が出てきます。ADIのところは、ラットにおける2年間の発がん性試験、慢性試験、これが0.1 mgという非常に低い値ですので、この値はいいのですけれども、78ページの22行目のところの書きぶりなのですけれども、先ほど、無毒性量なのか、無影響量なのか、はたまた判断の基準というのをどうしたらいいのかというところでいった場合に、コリンエステラーゼの阻害が20%を超えた場合というのは毒性と判断しますね。ですから、この部分は無毒性量という前版の記載でいいのではないかと私は思っているのですけれども、いかがでしょうか。

○林専門委員

よろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。

○林専門委員

ちょっと専門外なのですが、これは0.3では出ていないですね。それで0.21のところも、72ページの文も非常に気になるのですけれども、お二方の値だけで20%を超えている。だから、本当に1人の値が非常に前面に出てしまって強調されているというようなことがあると思うのです。平均では、それは出ていない。

というようなことを考えると、先ほどの全体評価のところもそうなのですけれども、ここもこの書きぶりというのを少しマイルドにしたほうがいいのかなと。前回の議論をよく覚えていないので何とも申し上げられないのですけれども、やはり1人でも20%以上の阻

害があったというようなことになると、これはまた色々と突っつかれることにもなりますね。だから、それが本当にいいのか。7人のうち1人だけのデータで、それをこういうふうに決めていっていいのかどうかというのはちょっと難しいところだなと思います。

○浅野座長

では、赤池先生、お願いします。

○赤池専門参考人

まず、コリンエステラーゼの阻害については20%を超えて、なおかつ有意差があれば毒性とみなす。これはずっとこれで行って来ましたし、もちろん、機能の変化とか、そういったことで考えた場合には、まだまだ現れる阻害ではありませんけれども、一応、ここまでだったら安全で、これを超えたらリスクが生じる可能性があるという意味で毒性とみなすということになっていたと思いますので、ここは、20%を超えれば毒性とするということは、このとおりで結構だろうと思います。

一番のポイントは、このケースの場合には有意差はないのです。しかも平均値で見れば、到底20%に行かないというところで、やはりヒトであるということから、個々の例を見て、その個々の例について20%を超えたものがあったので、それを毒性と見るという判断を恐らく前回はしたのだと思います。ですから、そのところは今回どうするかというところで、吉田先生の御質問も、そういった場合に、1人で出たものを毒性とするのですかということで、先ほど言いましたように、単純に20%を超えたら毒性とするわけではなくて、あくまで有意差を持って変化があつて、なおかつ20%ということが一応、今までの毒性とみなす根拠というか、ルールになっていますから、そういう意味ではこれは外れているのです。そこは非常に難しいところになってきて、その1例の重さをどう考えるかということになってきます。

先ほど、少なくとも急性参照用量の場合に外していいのではないかと言いましたのは、時間経過がなかなか意味を持って、毒性と考えるのは難しいのではないかということで外したという、なかなか難しい判断ですけれども、外してもいいのではないかということで私は申し上げました。

ただ、それをそのまま延長していくと、ADIの根拠としてもなかなか難しいと言え、では、何でADIはいいのですかということにはなってきますので、そのところは、前回もこのところは随分議論したのだと思うのです。多分、前回は1例でもヒトだからということで意味があるという判断をしたのだと思いますので、それを今回、簡単に覆す、簡単ではないですけれども、覆していいかどうかというのは今も迷いつつ申し上げていますけれども、ただ、今、ここで全体として、前回は前回ですけれども、今回は1例ということが、先ほど言いましたように、経時変化とか、そういったようなことも見た場合には毒性とみなしがたいという判断であれば、私は今回外すというか、毒性とみなさないという判断でもよろしいかなと思います。

○林専門委員

あと、もう一点よろしいですか。

○浅野座長

はい。

○林専門委員

もう一つの論点としては、食品安全委員会としての評価のときに、ヒトの場合、一人一人のデータというのは重要だと思いますし、それはきちんと見ていかないといけないと思うのですが、やはりマスを対象にして評価するのか、個を対象にして、インディビジュアルを対象にして評価するのか、その辺のところの委員会のスタンスとして何か少し持っておく必要はないのかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○赤池専門参考人

ただ、例えばイヌの場合でも、やはり1例ではっきりした変化が出た場合には毒性とみなすということもありますね。ですから、これは全体も見るとし、個も見るとし、その都度、状況によって判断するということはせざるを得ないのではないかと思います。

ただ、今回の場合、問題になっているのは、私は個を見ることの問題ではなくて、その個の中のデータが毒性としてみなせるかどうかという、そちらがポイントだと思います。そういったときに、毒性とみなせないかなという話なのではないでしょうか。

○浅野座長

ありがとうございます。

大変貴重なディスカッションができたと思いますけれども、今、赤池先生が最後に言われたように、個のデータというのを考えたときに、やはり毒性と判断するに足る材料というのはないのかなと考えます。

ですから、この場合、書きぶりとしては、無毒性量は今、0.2になっていますけれども、今、確実に確認できているのは、0.21までは毒性ではないと判断していいのではないかなと思うのですが、0.3は1例しかないのです。これを入れていいのですか。ほかは7例ずつ行われているのです。

どうぞ。

○吉田委員

書き方としては、最高用量の0.3まで影響は認められなかったという書き方というのもあると思うのです。

○浅野座長

一番、それがすっきりしますね。0.3まで見てはいるので、これでよろしいですか。0.3 mg/kg体重まで、コリンエステラーゼ阻害に関する毒性兆候が認められなかったという書き方でよろしいですか。もっといいのがあれば。

では、赤池先生、書き方としていいのがあれば。

○赤池専門参考人

ただ、これは19行目までは残すのですか。

○吉田委員

浅野先生、赤池先生に、できれば動態学的なところも含めた文言を考えていただくというのはいかがでしょうか。

○浅野座長

全ての文章をもう一度見直してということですね。19行目まで残す、残さないも含めてということですね。

ですから、これはあまり細かく何時間後にどうこうというのではなくて、投与後の経時的变化のプロファイルも踏まえというような感じでよろしいですね。だから、結果の部分はもっと全体的にスリムにしまして、それで結論として0.3 mg/kg体重まで毒性学的影响は認められなかったという、あまり無毒性量はというような書き方よりも、そちらのほうがよろしければ、それがいいのではないかと思います。

○赤池専門参考人

そうですね。平均赤血球コレステロール活性は0.3 mg/kgまでは20%以上の阻害は認められなかったという表現でよろしいのでしょうか。

○浅野座長

そうですね。

事務局のほうで何かありますか。

○横山課長補佐

今の御議論ですと、0.3は1例だけれども、一人の方の出方を見て、そこまで毒性影響はなかったというふうにまとめてよいということで、あとはタイムコース、それぞれ0.21で出たものについては、時間の経過などと動態の情報などを総合的に考えると、毒性学的に意義のある変化ではなかったというようなまとめ方を、この試験については、まず行うということではよろしいですか。

○浅野座長

はい。

赤池先生、それでよろしいですか。

○赤池専門参考人

はい。それで結構です。

○浅野座長

はい。お願いします。

ほかに、この試験に関しましてはよろしいですか。

事務局から何か。

○濱砂課長補佐

すみません。今の20行目、21行目のような無毒性量は特に記載しないということではないのでしょうか。

○浅野座長

はい。

○濱砂課長補佐

わかりました。

あと、食品健康影響評価のほうにはねてくると思うのですが、これは0.3で何も出ていない中、ラットでとったときに何でラットをとるのか、逆に0.3をとらなくて、0.21までは大丈夫となった場合に、0.21でヒトのほうが低いのに、高いラットのほうをなぜとるのかということはどういうふうに考えたらいいかなというのも考えておりました。

○浅野座長

0.3までですね。毒性的意義がなかったというところで、今回、ヒトで調べてなかった。

○横山課長補佐

そうすると、今、濱砂が申し上げたあたりは、食品健康影響評価のところ、なぜラットの値をとるのかというのをさらに御議論いただいた上で、その御議論の内容を踏まえて、まとめていくというような形でよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。

どうぞ。

○赤池専門参考人

0.3 mgは、1人だけのデータですね。こういった場合に、実際にデータとして採用できるのですか。つまり、極端なことを言うと、これは今、ほかは複数のヒトで見られているからいいですけども、本当に極端な例を考えると、各投与1人ずつ実験をした。それで、それぞれ結果が出て、ばらばらであったというようなことがあり得ると思うのですけれども、そういった場合、実験として成り立たないのではないかと思います。

そういった場合に、0.3を1例だけで出たものについて、これをほかの投与量と同じように扱って、毒性が出たとか出ないとかという判断は非常に難しいのかなと。

○浅野座長

どうぞ。

○吉田委員

そういたしますと、御提案ですが、7例を用いた0.21までは、有害影響は認められていないとして、1例ではあるが、0.3についても赤血球の値は認められなかったと書き分けるというのも一つの手です。1例ということはちゃんと情報として載せるので。

○赤池専門参考人

私は、そのほうがいいのかなと思いますけれども。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、結論として、本試験においては0.21までは毒性学的影響のある変化は認められなかったということと、さらに1例のみではあるがという追記。これについて、0.3 mgの投

与に関しても毒性学的変化はなかったというのをつけ加えていただいてよろしいですか。

では、続きまして、73ページですね。内分泌かく乱物質スクリーニング結果、今回、追記した試験の中で、一覧表で記載していただきました。

そんな中で、表の中に先生方から修正していただいたものがあるのですけれども、これに関してはよろしいですか。今の事務局の提案に従って、豊田先生、大丈夫ですか。

○豊田専門委員

気になったのが、最初のアンドロゲン受容体結合アッセイの最大無作用量でして、最初 10^{-4}M よりも小さいという表記になっているのですけれども、2回目、3回目では 10^{-4} の濃度で結合性ありとなっていますので、その1段下の用量でよいのではないかなと思ったのですけれども、これは当初、どうしてこういう表記だったのでしょうか。

○浅野座長

これは、事務局のほう、わかりますでしょうか。

○高嶺専門職

当初、事務局で 10^{-4} より小さいと書いたのは、 10^{-4} で影響がbinderと記載されているのですけれども、その下の用量が 10^{-5} である確信がなかったというか、濃度の範囲が $10^{-10}\sim 10^{-3}$ としか書いてありませんので、10倍、10倍ではないかと思われたのですけれども、確信がなかったので、このような記載とさせていただいたものでございます。

○豊田専門委員

わかりました。私もそれで、刻みがもしかしてわからないのかなと思ってクエスチョンにしておいたので、そういうことであればいいのですけれども、ほかの試験は、刻みはちゃんと書いてあったのですか。

○濱砂課長補佐

すみません。そこを確認して、あわせて修正したいと思います。

○豊田専門委員

よろしくお願いします。

○浅野座長

どうぞ。

○吉田委員

ここにつきましては評価書評価ということになりますし、これがこの剤のプロファイルにとって、今回のプロファイルにとってはそう大きな、たまたまやったらこんな結果だったという程度のことではないかというように記載で、御判断でよろしいのではないかと思います。

○浅野座長

わかりました。

そうしたら、あと、藤本先生からの御指摘も反映されていると思いますので、この一連の試験に関しましては、総合的な判定というのはいらないのですね。では一応、こういう

実験をやったと、ちょっと私のほうから総合的に陽性とか陰性もあったので、内分泌かく乱作用を持たないという結論、JMPRのほうでは、ヒトの用量ではというような、ヒトに暴露されるような用量ではという考察がありましたので、ここは省いて、このまま一覧表を出すということでよろしくお願いします。

そうしましたら、食品健康影響評価に進んでよろしいですか。

では、よろしくお願いします。

○高嶺専門職

76ページからⅢ．食品健康影響評価でございます。

20行目からでございますが、植物で認められました代謝物について整理をしております。

水稻におきましては、未変化のダイアジノンのほか、代謝物として、B、D、M1、M10及びM11が10%TRRを超えて認められております。

こちらの網かけの部分でございますが、清家先生から必要ですかというコメントをいただいております。M12とM13につきましては、合算で7.2%であり、10%TRRを超えないと考えられたため、削除をしております。

りんご及びだいこんにおきましては、未変化のダイアジノンのほか、代謝物B及びBの抱合体が10%TRRを超えて認められております。

また、ほうれんそう、トマト、いんげんまめ及びケールでは、未変化のダイアジノンのほか、代謝物B、M1及びM2が検出されたというものでございます。

77ページの2行目からでございますが、こちらは最大残留値の作物を修正いたしまして、畑わさびの根、根茎部における0.04 mg/kgであったとしております。

77ページの24行目から植物体内運命試験と、畜産動物を用いました動物体内運命試験の結果でございます。

10%TRRを超えて認められました代謝物につきまして、代謝物BとDはラットで認められております。代謝物M1でございますが、こちらは水稻におけます植物体内運命試験におきまして、最大で親化合物と同程度検出されておりますが、ほうれんそう、トマト、いんげんまめ及びケールを用いました試験におきましては、親化合物と比較しましても残留量が少なく、この割合から作物残留試験における可食部及び飼料利用部位におけるダイアジノンの最大残留値を考慮しますと、M1の残留量は僅かであると考えられたとしております。

M2につきましては、畜産動物を用いた動物体内運命試験において、ダイアジノンより残留濃度が低く、畜産物の残留試験におきまして、予想飼料負荷量でダイアジノンの残留量を考慮しますと、代謝物M2の残留量は僅かであると考えられたとしております。

代謝物M10及びM11につきましては、親化合物より極性が高いと考えられたとしております。

清家先生から、こちらについて御確認いただきまして、作物残留試験等の資料から確認しましたということで、この文案でよいと思いますという御意見をいただいております。

これらの結果から、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質のダイアジノン、

こちらは親化合物のみと設定したとしております。

6行目、平林先生から御修文をいただいております。

22行目ですけれども、こちらは豊田先生から御修文をいただいております。

30行目からは、今回、ARfDに関する記載でございます。先ほど、ラットにおきます急性神経毒性試験につきましては無毒性量が得られなかったとしておりました④の試験ですけれども、2.5 mg/kgと無毒性量を御判断いただきましたので、そちらにいたしまして、先ほどのヒトの試験もあわせまして、こちらのほうの書きぶりは御検討いただければと思います。

おめくりいただきまして、ADIでございますが、前回と変わらず、0.001 mg/kg体重/日で、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験を根拠としております。

ARfDにつきましては御議論をお願いしたいと思います。

以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、76ページ、四角の部分ですね。清家先生から網かけ部分で、これは御指摘に従って削除でよろしいでしょうか。

○清家専門委員

はい。

○浅野座長

それから、77ページの部分。この部分も清家先生より御指摘がありますけれども、この文面でよろしいですか。

○清家専門委員

結構だと思います。代謝物M1、代謝物M2というところで少し気になって、特に見直してみたのですが、特にM1については、親化合物の大体20から5分の1程度になっている。つまり、作物残留試験の結果からすると、0.00 ppmというところからすると、多分、代謝物は検出されなくなるだろうというレベルになるというところ。

また、M2のほうについても、同じく畜産物残留試験とかの結果を見ると、多分、これも検出されなくなるだろうというレベルになると判断しましたので、この文章でいいかなと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、次に78ページの、ちょっと修文されておりますけれども、22行目のADIの記載なのですが、先ほどからのディスカッションですと、22～25行目は必要なくなりますね。すなわち、26行目、ADIの設定の根拠に関しましては「食品安全委員会農薬専門調査会」というところから始めて、すっきりとこれでいいと思うのですが、よろしいですか。22～25行目は削除ということでよろしいですか。

それから、30行目からのARfDの記載に関しましても、ヒトの試験の項目は入ってきませんので、また、ダイアジノンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響については、ラットを用いた急性神経毒性試験においてということにつながてよろしいですね。無毒性量2.5 mg/kg体重が得られていることからというか、これは一般的なARfDの記載の仕方でもうなりましたか。

○濱砂課長補佐

まず、ヒトの試験を入れないということの場合は、各試験で得られた無毒性量の記載で、ラットの急性神経毒性試験の2.5であったかどうかとか、そういう形になるかと思うのですけれども、そういった場合に、評価書に書く、書かないは、また別にあるかと思うのですけれども、先ほど少しあれなのですけれども、ヒトで0.21まで見ていて、ラットのほうを2.5で、さらに高いところになっていて、そのところはヒトのほうで0.021ですか。それとの比較をどういうふうに考えたらいいかなのというのをちょっと御議論いただければと。すみません。

○浅野座長

ADIのところは0.1ですね。

○濱砂課長補佐

ラットの2.5を根拠に0.025をARfDとする場合、ヒトでは0.21までしかわかっていなくて、10で割ったら0.021でさらに低くなってしまうので、そのところをどう考えたらいいかなというのを伺えればと。

○浅野座長

どうぞ。

○林専門委員

私の理解では、先ほどのヒトのデータは0.3まで毒性影響はなかったという最終的な結論ですね。そうであれば、今のこのところ、ヒトに関する記載は全部外してしまっているわけなので、ラットのほうのデータだけで評価をただけでいいのではないかと思うのです。

○横山課長補佐

すみません、ありがとうございます。

先ほど赤池先生のほうから、0.3は1名だけの限定的なデータだということはきちんと言及したほうがよいというふうに御指示をいただいたので、ちょっと使いにくい値なのかなと勝手に思ってしまったのですけれども、そこは全体的に見て、0.3まで大丈夫という前提で考えていいのか、もう少し食品健康影響評価のところに書き足す必要があるのか、ちょっと悩んでいたという次第なのですが。

○浅野座長

どうぞ。

○赤池専門参考人

先ほどのヒトのデータに関する検討で、結局、個々のデータについても、タイムコースの問題とか、そういったようなことで、毒性とはみなさないということになったと思いますので、結論として、0.3 mgまで含めて、0.3 mgは1例でしかやっていませんので、ほかの複数例をやったものと同列には扱えないということは入れての話ではありますが、ここの検討の結論としては、ヒトでの提示されているデータについては、毒性とみなされるような変化はなかったという結論だったと思います。

ですから、それであれば、食品健康影響評価のところ、ヒトに関しては、急性参照用量でも省いて差し支えないのではないのでしょうか。というか、かえって中途半端に入れるとややこしくなるように思うのです。

○浅野座長

お願いします。

○吉田委員

今、赤池先生からヘルプのコメントをいただいたところを、ヒトの試験のところにもう一度、農薬専門調査会はとして結論をしっかりと書き込むということにすれば、食品健康影響評価のところ、記載する必要はないというように思いますけれども、いかがでしょうか。

○赤池専門参考人

私もそれに賛成です。

○浅野座長

今の進め方でよろしいですか。

どうぞ。

○吉田委員

文言のところで、すみません、72ページの14. その他の試験で、急性投与試験となっているのですが、急性投与はあまり意味がわからないので、単回投与にされたらいかがかと思うのですが、いかがでしょうか。

○浅野座長

まさにそれがよろしいと思いますが、御異論はありませんね。「単回投与試験（ヒト）」でお願いいたします。

ほかに、御意見、コメントがある先生はいらっしゃいますでしょうか。

事務局も、今の内容で大丈夫ですか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

では、結論に行ってよろしいでしょうか。

どうぞ。

○林専門委員

できたら、今の最後の食品健康影響評価のところの文言を決めてしまうことはできない

ですか。もう決めてしまったほうがいいような気がするのですけれども。

○浅野座長

食品健康影響評価のところの最後、78ページのARfDのところですね。

○林専門委員

はい。

○浅野座長

ダイアジノンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響についてというか、これは通常の見方はどんなになっていましたか。

○林専門委員

ここの31行目の一番冒頭の「て、」があって、それから、33行目の「ラットを用いた急性神経毒性試験における無毒性量は2.5 mg/kg体重であると考えられた」だけが残って、そのほかのところは要らないというので、今風の書き方になるのではないかと思います。

○浅野座長

そうですね。すなわち、ARfDの設定根拠がラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量2.5 mg/kg体重であったことからということですね。

よろしいですか、その文章は。

では、その形でお願いいたします。

では、この評価書、今日の結論について進めてよろしいですか。

事務局、何かありますか。

○吉田委員

浅野先生、結局、急性神経毒性試験、ラットは4つとも無毒性量は2.5だったということですね。だから、そこは非常に繰り返しやったけれども、そのところに無毒性量が引けたということですね。かつ、同じエンドポイントで。

○浅野座長

そうですね。

だから、実際にこれを書くときは、②、③、④、⑤においてというような感じなのか。

事務局、いかがですか。

○濱砂課長補佐

はい。そこは「②～⑤」と。

○浅野座長

それにおいて、無毒性量2.5 mgが得られたことからということで。

ほかに追加のコメント等はよろしいですか。結論に行ってしまうていいですか。

では、本日の審議を踏まえて、ダイアジノンの一日摂取許容量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である0.1 mg/kg体重/日を安全係数100で除したADIが0.001 mg/kg体重/日、また、急性参照用量

ARfDにつきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験②～⑤で得られた無毒性量2.5 mg/kg体重を根拠とし、安全係数100で除した0.02になりますか。

○瀧砂課長補佐

0.025になります。

○浅野座長

0.025 mg/kg体重としたいと思います。これでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、事務局のほうから御連絡をお願いします。

○瀧砂課長補佐

ありがとうございました。

それでは、先ほど、ヒトの単回投与試験の記載ぶりのところ以外は特にあれなのですが、その試験だけ記載が変わって、確認方法はいかがいたしましょうか。お送りするとか。

○浅野座長

どういうふうにしましょうか。

○瀧砂課長補佐

一度、赤池先生と相談して、また座長とも相談させてください。

ありがとうございました。

○浅野座長

よろしくお願いします。

それでは、そのほか。

○横山課長補佐

資料4をお願いいたします。評価部会から幹事会に検討を依頼された案件についてというものでございます。

8月2日の幹事会において確認が行われた事項について報告させていただきます。

免疫毒性試験における無毒性量の記載についてということで、評価部会のほうから免疫毒性試験の検査項目が非常に少なくなっているのですけれども、これまでの記載で、体重増加抑制など、一般毒性と考えられる所見の変化が認められたときに、そちらの一般毒性に係る無毒性量も記載しておりまして、記載ぶりについて、本当にその無毒性量を書く必要があるかということで幹事会に検討が依頼されたものでございます。

結果といたしまして、基本的には、試験の内容をきちんと御覧いただいたその部会で、エキスパートジャッジで御判断いただくということなのですから、基本的な考え方と

いたしましては、免疫毒性試験の検査項目が少ないということに留意しつつ、記載ぶりを考えていただくということで、その状況から考えて、一般毒性、免疫毒性とも無毒性量自体は記載しないで、認められた影響をその用量とともにわかるように書いていくというようなことで考えると確認されました。

記載例といたしましては、下半分にありますとおり、免疫毒性に対する影響が認められないような場合で、一般毒性に関する影響が認められた場合は、その認められた影響の用量と、例えば体重増加抑制というようなものを明記しつつ、免疫毒性が認められなかった場合の判断といたしまして、本試験条件下と限定しつつ、免疫毒性が認められなかったというメッセージはちゃんと書こうというふうになりました。

一方、その下のポツについては、何も影響が認められなかったときはこういう記載にするというもの。

一番下に関しては、免疫毒性に関する影響が認められた場合、エキスパートジャッジで、その都度、どういう記載ぶりにするかというのを御検討いただくということにはなりましたが、記載例の一つといたしましては、認められた影響をそのまま用量とともに書いていくというような記載も一つあるという形で御議論いただいたものでございます。

以上になります。

○浅野座長

ありがとうございます。

本件に関しまして、御質問、コメント等ございますでしょうか。大丈夫ですか。

免疫毒性に関して無毒性量というのが、一般毒性の無毒性量も書かれていたということもありますので、このような決定になりました。

そうしましたら、事務局からほかに何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、日程でございます。

本部会につきましては、次回は8月30日水曜日、幹事会は8月24日木曜日の開催を予定してございます。

どうぞよろしくお願いいたします。

○浅野座長

ほかに何かございますか。大丈夫ですか。

ございませんようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

本日はどうもありがとうございました。

以上