

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第78回会合議事録

1. 日時 平成30年12月17日（月） 13:59～16:12

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（1-メチルシクロプロペン）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）

松本座長、義澤座長代理、久野専門委員、栗形専門委員、本多専門委員、
増村専門委員、山手専門委員、山本専門委員、若栗専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田（緑）委員

（事務局）

川島事務局長、中山評価第一課長、横山課長補佐、濱砂課長補佐、岩船係長、
宮崎係長、一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、
海上技術参与

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 1-メチルシクロプロペン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 1-メチルシクロプロペン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

ただいまから、第78回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。
本日は、評価第二部会の専門委員の先生方9名に御出席いただいております。
食品安全委員会からは、2名の委員が出席予定でございます。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事を進めます。

今日の議題は農薬（1-メチルシクロプロペン）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。

〇 〇〇

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として、農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2として、1-メチルシクロプロペン農薬評価書（案）。

資料3として、論点整理ペーパー。

また、机上配布資料を5点御用意しています。

机上配付資料1が、〇〇から御提供いただいた、ラットの発生毒性試験の体重、摂餌量のグラフ。

机上配付資料2が、そのデータです。

机上配付資料3が、今回、経口投与のイヌの亜急性の試験と、ラットの2世代繁殖試験が追加提出されましたが、これらで用いている検体について確認した回答書になります。

机上配付資料4は、シクロデキストリンに関して、〇〇から御提供いただいた資料。

机上配付資料5が、経口投与で実施された試験の検体摂取量、有効成分換算値を御用意しております。

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。

〇 〇〇

みなさん、よろしいでしょうか。

続きまして、事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

〇 〇〇

本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、御報告申し上げます。

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。

以上です。

〇 〇〇

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは農薬（1-メチルシクロプロペン）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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

御説明いたします。資料2でございます。

表紙にボックスを設けていますが、今回はすもも、バナナ等の適用拡大申請に係る評価依頼に関して、第2版の評価をお願いするものです。

今回新たに提出された資料は、下に記載のとおりでございます。イヌを用いた90日間亜急性毒性試験と、ラットを用いた2世代繁殖試験につきましては、問い合わせを行ったところ、後から追加提出されたものでございます。詳細については、各論の試験の御説明の際に御説明させていただきます。

また、食品安全委員会でARfDの評価を始めて以降、今回が初めての審議となりますので、今回はARfDの設定についても御審議いただくものとなります。

また、前回評価以降、評価書の記載様式が変わった部分については、記載整備などで反映をしております。

3ページは、これまでの経緯です。

1-メチルシクロプロペンは、過去に1度、評価をいただいております。今回は第2版となりまして、適用拡大申請として、すもも、バナナ等について作物残留試験、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験、ラットを用いた2世代繁殖試験成績等が提出されております。

8ページは、本剤の概要です。2行目に用途が記載されておりますが、本剤は植物成長調整剤として使用されます。構造式は、24行目に記載のとおりです。

27行目から開発の経緯が記載されておりますが、本剤はエチレン受容体でエチレンと拮抗することで、エチレンの生理活性を阻害し、劣化等を遅延させる作用を有すると考えられています。

本剤は気体で存在している物質でございます。製剤に水を加えることで、本剤を暴露する部屋の中にこれを充満させて使用するという方法のものでございます。

今回の適用拡大申請は、すもも、バナナ等についてです。

10ページの1行目以降が安全性に係る試験の概要でございます。

13行目から動物体内運命試験が記載されております。この点については、○○からは特段のコメントはありませんとコメントをいただいております。

31行目の表1の値につきまして、○○から御指摘をいただいております。100 ppmの雌の全血の数値についてですけれども、農薬抄録と報告書で数値が異なっておりましたので、報告書の値を記載しました。

動物体内運命試験につきましては、事務局からは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

今日は、実は動物代謝の御専門の先生が2人とも御欠席でいらっしゃいますけれども、○○から、11ページの1行目ですが、0.775というのはどういう数字でしょうかということで、報告書の値を記載しましたという事務局のお返事です。

このことについて、その後、了承いただいているのですか。これはこれで終わりということでもよろしいですか。

報告書の値を記載しましたということですので、これが回答になっていると思います。

ほかの先生方から、動物体内運命試験について何かありますか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、植物体内運命試験のほうへお願いします。

○ ○○

御説明いたします。

12～14ページにかけまして、植物体内運命試験、水中運命試験、光分解試験及び作物残留試験について記載されております。○○、○○から、特段の意見がない旨のコメントをいただいているところです。

13ページの22行目から作物残留試験について記載されています。その上に【事務局より】のボックスを設けております。

今回、バナナ、キウイフルーツ、すもも及びりんごの作物残留試験が追加されたため、32ページの別紙3に追記をしております。

今回追加された試験の結果は、全て定量限界未満であったため、本文中の最大残留値に関する記載は修正しておりません。

30行目から推定摂取量の記載でございます。

こちら、今回の試験は全て定量限界未満でございましたので、計算には含めておりませんが、食品の摂取量の値が更新されておりましたので、新しい数値で計算し直しているものでございます。

植物体内運命試験等につきましては、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

植物体内運命試験等につきまして、特に○○、○○から御意見はないということですが、この剤は今までの農薬とは違う部分があって、特殊な剤だと思うのですが、○○、よろしいでしょうか。

○ ○○

特に問題はないと思います。

○ ○○

わかりました。ありがとうございました。

それでは、次の一般薬理試験をお願いします。

○ ○○

14ページの12行目から一般薬理試験でございます。

○○からコメントをいただいております、上に書いているボックスでございます。

1-メチルシクロプロペン¹は2版ものですが、非常に特殊な剤です。1-メチルシクロプロペンの評価に利用できる試験が極端に少なく、吸入試験を根拠にしていることと、評価書には、厳密な意味でのADI、ARfDは求められていないとしつつ、亜急性吸入試験をもとにADIを提示していることなどです。

また、米国、欧州ではADI等の設定は不要とされており、EFSAにつきましては、ADIの値について、2018年に見直しを行っているということでございます。

本剤の初回の審議は、農薬専門調査会の体制が発足して間もないころに行われていることでもありますので、事務局に時間をかけた説明をよろしく申し上げますということでコメントをいただいております。

まず、毒性の各論に入る前に、26ページの食品健康影響評価で、初版のときのADIの設定はどのようにしていたかというところにつきまして御説明させていただければと思います。26ページの32行目からの記載をお願いいたします。

食品に残留する農薬の安全性を評価するための試験は、原則として経口投与で行われるが、本剤の有効成分が気体であるという物理化学的性質により、経口投与が困難なため吸入暴露での試験が実施された。ただし、動物体内運命試験における組織残留率並びに尿及び糞中排泄率から、本剤の経気道吸収は最大でも10%程度であると推測された。したがって、試験方法等の制限があるものの、吸入暴露試験から得られた毒性による食品健康影響評価は可能と判断した。

食品安全委員会農薬専門調査会は、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と考えた。しかしながら、作物残留試験の結果、1-メチルシクロプロペン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、と結論づけられております。

それに加えて、下のなお書きでございますけれども、「吸入暴露試験で得られた無毒性量の最小値であるラットを用いた90日間亜急性吸入毒性試験の0.95 mg/kg体重/日から敢えてADIを算出するとすれば、安全係数1,000（種差：10、個体差：10、短期試験のため：10）で除した0.00095 mg/kg体重/日が得られる」という評価をいただいているところでございます。

では、毒性のところに戻っていただきまして、まず14ページの一般薬理試験でございます。

15ページの表9の腎臓のところにつきまして、山手先生から投与による影響なしで良いと思いますということでコメントをいただいております、事務局で修正をさせていただいております。

急性毒性試験が、15ページの4行目からでございます。

9行目の表10の脚注について、〇〇、〇〇からコメントをいただいております、修正をさせていただきます。

16ページの8行目に【事務局より】のボックスを設けております。

急性経口毒性試験は、1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体を用いているため、ARfDの検討には用いず、吸入試験から得られた検体の摂取量を用いる案といたしましたという点につきまして、全ての先生から御同意をいただいているところでございます。

また、初版審議時にシクロデキストリン包接剤の経口投与の毒性学的意義について考察することとの要求事項が初版当時になされておりました、ボックスの下のほうの【事務局より】に記載させていただいております。

当時の回答を要約いたしますと、製剤は水に触れると、気体の1-メチルシクロプロペンを発生するため、投与した検体は胃や腸の中で1-メチルシクロプロペンが気体として発生して、一部は水などに溶け、一部は消化管内の空間に気体として存在することになり、それから吸収される。また、それらの一部は食道を経て体外へ排出される。

製剤の急性経口毒性試験は、このような複雑な系を対象としており、その解釈は困難であり、体内への摂取量が定量できないので、作物残留に伴うヒトへの経口暴露による毒性の評価に本試験を用いることは適当でないと考えたとの回答でした。

17ページの2行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験についての記載がありますが、特段のコメントはいただいております。

急性毒性試験等につきまして、事務局からは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

14ページの下的一般薬理試験から御説明いただきました。

まず、コメントをいただいたところですが、15ページの表のところですが、〇〇から投与による影響なしでよいのではないかと御指摘をいただいて、このとおりに直っていますけれども、何か御追加等がございますでしょうか。

〇 〇〇

いえ、この剤は腎臓毒性があるのかなという意味合いを含めた記載かなと思って、ほかの吸入毒性試験をみましたが、このような変化が出る所見ではないので、それであったらもう省いてもいいという判断をさせてもらったのですが、いかがでしょうか。御判断をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、これでよろしいですか。

〇 〇〇

それでいいと思います。

○ ○○

特に意見がなければ、○○の御指摘のとおり、投与による影響なしということにさせていただきます。

次が16ページの表の脚注の星4つのところなのですけれども、私から指摘させていただいたのですが、これは字句というか、言葉の修正程度のことなので、これで特によろしければ、このとおりにさせていただきますかと思えます。

今、事務局から、16ページの下ボックスの一番下なのですけれども、【事務局より】というところで、当時といいますか、初期の調査会で、毒性学的意義について考察することという要求事項を出してあって、その回答について御説明いただきました。普通の農薬と違って、非常に特殊な使い方をしていて、経口投与ですと、どこでこの気体が発生するかがわからなかったり、いろいろと複雑なことがあるという御説明があったのですが、この点について何か御質問等がございますでしょうか。当時、こういうやりとりをしたということだと思いますが、特によろしいですか。

では、今の事務局の御説明のとおりということで御理解いただいたというふうにいたします。

眼・皮膚に対する刺激性云々も、特になかったということです。

ARfDについて、急性経口毒性試験の結果は用いずに、吸入試験から得られた摂取量を用いる案としましたというARfDの根拠の話ですけれども、これはいずれの先生方からも特に異論はございませんでしたので、事務局の提案どおりということにさせていただきます。

ということで、この急性のところについてはもうよろしいでしょうか。

よろしいようですので、亜急性試験のほうをお願いします。

○ ○○

17ページの10行目から亜急性毒性試験でございます。

11行目から、今回追加された、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験です。

18ページの8行目に【事務局より】のボックスを設けております。

本試験は、EFSA評価書におきましてADI及びARfDの設定根拠とされていますが、抄録に収載されておらず、○○、○○から入手しなくてよいかとのコメントをいただき、問い合わせたところ、追加提出されたものでございます。

本試験は経口投与で行われていますが、被験物質として、1-MCP/α-シクロデキストリン複合体が用いられています。内容の御確認とともに、ラットを用いた急性経口毒性試験と同様に、ADI及びARfDの検討には用いないこととしてよいか、扱いについて御検討いただければと思います。

本試験における1-MCP/α-シクロデキストリン複合体の経口投与の毒性学的意義については問い合わせをしております、回答書を机上配付資料3としてお配りしております。

記載の内容を要約いたしますと、本試験は、EFSAにてADI及びARfDの評価に用いられ

ていることから、経口投与による試験はADI及びARfDの評価に適していると考える旨の回答がなされています。

また、急性経口毒性試験が行われたときの製剤と、今回のこのイヌの試験で用いられた製剤の同等性につきましても問い合わせをしております、②として回答がなされております。

まず、急性経口毒性試験で使ったものについては3.3%の含有率である旨、今回出てきたイヌの試験については、含有量が違うことと、製剤としてのその他の成分が若干異なるというような回答がなされております。

また、この試験につきましても、〇〇からシクロデキストリンについての資料を提供いただきましたので、机上配布資料4としてお配りしております。

また、〇〇からは表12の脚注につきましても、b、c、dは記載しない方がすっきりしますが、いかがでしょうかとのコメントをいただいております。

この試験につきましても、検体の摂取量を有効成分に換算した値を机上配布の5としてお配りさせていただいております。

18ページの10行目から、ラットを用いた90日間亜急性吸入毒性試験について記載されています。19ページの14行目及び表14の中につきましても、〇〇から「脾赤色髄」を「赤脾髄（脾臓）」へ御修正いただいております。また、表14の「脾肥大」は肉眼所見であるため削除しております。

20ページの最初のボックスでございますけれども、〇〇から表14の波下線部について「この所見のイメージが湧いてきません。専門委員の先生方のご意見を伺いたいと思えます」とのコメントをいただいております。「好酸性組織構造増加」という部分でございます。【事務局より】のところにも記載させていただきましたが、原文では“an increased incidence and amount of intracytoplasmic eosinophilic structures consistent with hyaline droplets in the epithelium of the cortical tubules”と記載されております。

亜急性毒性試験につきましても、事務局からは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

今回、イヌの混餌の90日の亜急性試験が追加されています。

まず、追加された試験についてですが、指摘のところから先に進めさせていただこうと思えます。

18ページの表中ですけれども、これは〇〇からでしたか。「肝炎症混合」というところと、「精子細胞変性」というところを御指摘いただいておりますが。

○ ○○

説明すればいいですか。

○ ○○

はい。これでよろしければ。

○ ○○

英語ではミックスしていると書いてあるのですが、読んだだけでは何かわからないので、単純に「炎症細胞浸潤」として、脚注にどんな細胞が出ているかを記載すれば、表としてはすっきりすると思いました。

○ ○○

ありがとうございました。

それともう一つ、○○から御指摘をいただいて、脚注にaからdの記載があるのですが、ないほうがすっきりすると思いますがということですが、事務局にまずお聞きすればよろしいでしょうか。

○ ○○

こういった色素沈着などが認められたときに、どういったものかをできるだけ記載するようにしていて、例えば、肝細胞褐色色素沈着について、括弧でヘモジデリン、リポフスチン、胆汁色素というふうに書くと、若干すっきりするかと思うのですが、どのような記載ぶりがよろしいか御検討ください。

○ ○○

○○、何か。

○ ○○

表のほうはこのままにしておいて、必要ならば脚注もこのまま置いておけばどうでしょう。私は記載しないほうがすっきりするかなと思ったのですが、これまでいろいろ特殊染色されていた場合は書いていましたので、それに準じてこのまま置いておくということでもいいと思います。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、これまでの慣例に従ってということで、残させていただきます。

8行目の下のところに【事務局より】というところがあって、○○と○○から、EFSAの評価書について、この抄録に収載されていないけれども、資料を入手したほうがいいのではないかという御指摘をいただいて、ほんの何日か前であったと思うのですが、事務局に届いたものを送っていただきました。

なかなか時間もなくて、十分見ることができなかった先生もいらっしゃると思うのですが、その資料について何かコメントはございますか。資料を御覧になって、何か気づいたところがありますか。

要約は、①の90日間亜急性毒性試験というところに入っていると思うのですが、今の御指摘だけでよろしいですか。

もう一点は、評価にこの資料を使うかどうかということも御判断いただければと思うのです。

○ ○○

この机上配布資料3の件ですね。

○ ○○

そうですね。私は内容の説明を間違えました。申しわけありません。もとに戻ります。

1-メチルシクロプロペンの確認事項に関する回答書という御説明を、先ほど、事務局からいただいたのですけれども、全体的にはきっちりとした内容ではない気がするのですが、先生方は御感想というか、何かありましたら教えていただければ。

○ ○○

つかみ切れていなかったので、事務局にもう一度、この机上配布資料3の説明をお願いしますか。申しわけないです。

○ ○○

では、机上配布資料3を御説明させていただきます。

本剤の経口で行われている試験につきまして、新しくラットを用いた2世代繁殖試験と、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験が出てまいりました。その毒性学的意義につきまして、考察してくださいということで、確認させていただきました。

回答といたしましては、机上配布資料3の表面の1問目ですけれども、ここが一番下の段落でしょうか。「2006年のEFSAでの評価でも」と始まる段落でございますけれども、この中段あたりの「しかし」以降で始まるところが、回答の要約といえますか、回答の中心になる部分かなと思われまます。

ここを要約いたしますと、今回、新たに出てきた資料については、EFSAのほうでADIの設定根拠ということで評価がなされていて、ADIが0.02と設定されている。そういうことから、EFSAでも使用されているので、経口投与による試験というのがADI及びARfDの評価には適しているのではないかというふうに考えている旨の回答があったものでございます。

もう一つは、裏面ですけれども、②といたしまして、こちらにつきましては、当時行われたラットを用いた急性経口毒性試験の被験物質と、今回新たに出てきた2試験の被験物質について、その異同について、何か違うものであるのかということについて問い合わせをいたしましたところ、②のとおり回答がなされております。

まず、有効成分の含量が異なるという点と、あとは製剤として有効成分とシクロデキストリンのほかに、その他で含まれている成分が若干異なるということのようでございますけれども、今回、新しく出てきた試験のほうが、1-メチルシクロプロペンとしては濃度が高いものが使用されているという旨の回答がありました。

○ ○○

それで、ポイントとしては、要するに、吸入試験での評価はしていたけれども、今回は経口の試験が出されたということですよ。それをもって、ADIの設定がこの2世代試験も含めて可能ではないか。

さらに、裏面でいけば、有効成分がこちらの2つの試験のほうがより高いですという理

解でいいのですね。いっぱい言葉があつてすみません。ポイントはそういうことですね。

○ ○○

濃度が高いというところです。

○ ○○

わかりました。

となると、後から疑問になるのでしょうかけれども、ADIもARfDも検討対象になるのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

これはどこで取り扱うかなのですけれども、ただ、今、事務局が言いましたように、2006年のEFSAの評価でもこうだったという感じで、細かく考察して、こう考えるというような意見ではなかった部分が一つ気になるなとは思いますが。

それと、冒頭でも事務局から御説明があつたのですけれども、この剤は普通の農薬のようにほ場でまくのではなくて、ある部屋でくん蒸するといいますか、噴霧するような格好で作物の中に取り入れるというやり方をするものなので、その製剤自体を経口投与するところについても考えないといけない。

○ ○○

実際、植物の残留もあまり残っていないですよ。そこら辺も含めて、議論を再度していただければ。

○ ○○

一応、ここはそういうことにしておきますけれども、結局、1番についてはイヌの経口投与の試験ですけれども、一応、評価に用いるということは。

○ ○○

用いるというか、用いてもいいのではないかという議論もしてもらえばというぐらいでいいです。

○ ○○

どちらにせよ、書きぶりも含めてこれは最後のところでひっかかってきますよね。

○ ○○

最後でいいのではないですか。

○ ○○

最後にしましょうか。どうぞ。

○ ○○

事務局にお尋ねしたいのですけれども、今のイヌの試験は表を作っていたのですが、この比較というのは基礎飼料に対しての比較表ですか。それとも、デキストリン100%の比較でしょうか。

○ ○○

検体摂取量ですよ。

○ ○○

そうではなくて、表12に、イヌで認められた毒性所見とありますよね。でも、実際はこのものが含まれているのは4%ですよね。

だから、残りは α -シクロデキストリンなのですけども、17ページの13行目を見ると、基礎飼料と100% α -シクロデキストリン飼料のコントロールが2つあるのですが、この比較の表はどちらとの比較での表なのか。これは単にお尋ねでございます。

と申しますのは、どうやって比較したかによって違うのです。

○ ○○

統計検定はどちらの対照群に対してやったかということですよ。

○ ○○

はい。

○ ○○

確認いたします。

○ ○○

よろしく申し上げます。

○ ○○

では、確認はしていただいて、次へ進めさせていただきます。

(2)の亜急性の吸入毒性試験についてですけども、19ページの14~15行で、○○から「赤脾髄(脾臓)」と修正いただいています。

この点については特によろしいですか。ありがとうございます。

表14のボックスの中ですけども、「肉眼所見のため」というものがあって、100 ppmの雄に出てくる「好酸性組織構造増加」というところについて、○○から御指摘いただいて、先ほど事務局よりこういう意味でしたということだったのですが。

○ ○○

わかりづらかったので、もし可能でしたら「硝子滴様構造物の増加」ぐらいにしておいてもらうのはいかがでしょうか。

○ ○○

好酸性小体のことですよ。

○ ○○

そういう意味だと思うのです。

○ ○○

海外では“eosinophilic body”という用語は使わないので、好酸性小体のことだと思います。

○ ○○

「好酸性小体の増加」で同意していただけるのであれば。私も同じです。本体は○○が言ったものだと思います。

○ ○○

病理の先生方は、「好酸性小体」でいいのではないかということですので、もうそれで。

○ ○○

そうですね。「腎皮質尿細管上皮の好酸性小体の増加」でお願いしたいと思うのです。

○ ○○

今、○○からはっきり言っていただきましたけれども、そのように修正をお願いいたします。

亜急性については、今、調べていただいています。指摘いただいたのでは今のところですけれども、ほかに御追加等はございますか。よろしいですか。

ないようですので、次の生殖発生の方に行ってよろしいですか。ちょっと待ちますか。

○ ○○

先ほど、御質問いただいた検定のやり方なのですけれども、まず、基礎飼料に対して、シクロデキストリンだけを投与した群を含めて統計検定をして、それに加えて、シクロデキストリンだけのコントロール群に対して投与群の検定を実施して、どちらかに有意差がある、もしくは数字に差がある場合は評価書にそのように記載をされていて、今の段階で、シクロデキストリンによる影響をこの評価書の表は排除しているのかという御質問だと思うのですが、そこに今、お答えすることができないので、確認をもう少しさせていただきます。

○ ○○

わかりました。

では、確認していただいて、次の生殖発生毒性の方に移らせていただきます。

○ ○○

では、生殖発生毒性試験でございます。

20ページの3行目から生殖発生毒性試験の記載になっておりまして、4行目から、今回追加された、ラットを用いた2世代繁殖試験について記載されています。

21ページの1行目に、【事務局より】のボックスを設けております。

本試験は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験と同様に追加提出されました。本試験も経口投与で行われていますが、被験物質として、1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体が用いられています。

内容の御確認とともに、ラットを用いた急性経口毒性試験と同様に、ADI及びARfDの検討に用いないこととしてよいか、扱いについて御検討いただければと思います。

本試験における1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体の経口投与の毒性学的意義につきましては、問い合わせをしております、先ほどのイヌを用いた90日間亜急性毒性試験と同様の回答がなされています。

○○から、2世代繁殖試験について、ほかの試験と合わせた対応で、事務局案でよいと考えますとの御意見をいただいております。

この試験につきましても、検体摂取量につきましては、机上配布資料5としてお配りさせていただきますところでは、

21ページの3行目から、ラットを用いた発生毒性試験について記載されています

12行目の、体重増加抑制が認められた時期につきまして、〇〇から、妊娠9～12日には抑制ではなく促進なので、「以降」は不要ではないかとのコメントをいただいております、修正をしております。

22ページの2行目及び5行目に記載の「脾肥大」につきましては、「脾暗色化」へ修正しております。これにつきましては、報告書では300 ppm暴露群で認められた所見は、5例に暗色化、2例に肥大とされていたため、例数5に合わせて「暗色化」へ修正いたしました。〇〇、〇〇、〇〇からは御同意をいただいております。

また、机上配布資料1としてお配りしておりますけれども、この所見の体重増加抑制、体重の変化と摂餌量の変化につきまして、グラフを御提供いただいております。その数値につきましては、机上配布資料2として表をお配りさせていただきますところでは、

生殖発生毒性試験につきまして、事務局からは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今、事務局から御説明いただいたとおりで、今回追加された試験ですけれども、21ページの1行目のボックスのところ、ADI及びARfDの検討には用いないこととしてよいかという質問がありまして、それに対して、〇〇から、事務局案でよいと思いますというお返事をいただいております。

この点、何か御追加はございますか。よろしいですか。

〇 〇〇

正直、なぜEFSAがこの経口投与を評価にしたのか、その過程が私は今はわからなくて、そこがこの審議会で先生方と討論ができ、私が納得する先生方の御意見をいただいた上で、EFSAのように評価対象とするかしないかが決まってくるのかなと思っています。

ですから、この生殖試験だけを評価対象とするとかしないとかではなくて、先ほどのイヌの90日も含めてどうするのか決めていかなければいけないのかなと思っています、本日、参加しています。

〇 〇〇

先ほどの90日とこの2世代繁殖試験について、事務局のほうは、要するに、経口投与でヒトが暴露されることはないので、用いなくてよいのでしょうかというのが議論のポイントなのですよね。そういうことですよね。

〇 〇〇

事務局のほうから、今回の経口投与の扱いをすんなり受け入れていかどうか悩んだ点というのは、1つは、シクロデキストリンで包接した有効成分を使っています、それを基礎飼料に混ぜて投与しているので、普段の原体をそのまま混ぜているのとはちょっと違

う状態であって、さらに、初版の審議のときに、16ページの一番上の表にございます急性経口毒性試験だけは、有効成分の濃度が違うのですけれども、やはりシクロデキストリンの複合体という形で、このものを経口投与して実施された試験がございまして、その際に、当時、普通の農薬が残留した食品を食べるのと比べて、この試験のやり方はどう考えたらいいのだということ、要求事項として確認していました。

その回答が16ページの下の方からありまして、おめくりいただいて一番下から2番目のパラと、その次の一番下のパラを御覧いただきますと、作物残留に伴うヒトへの経口暴露による毒性の評価に本試験結果を用いることは、妥当ではないのではないかとというふうに、これは申請者の考察なのですけれども、そういうものが一旦出されております。

前回の審議の際には、これを見て審議を進められたという経緯もありまして、今回、提出された資料について、この有効成分が作物に残留した状態のものをヒトが食べるときと、今回提出されたシクロデキストリン包接体を使った経口投与の試験と同じような条件と考えて、評価いただいてよろしいものかどうか、事務局では判断できないと思いましたが、御審議、御検討いただきたいというコメントにした次第です。

○ ○○

わかりました。

ということは、限りなくこういう経口投与の可能性が低いということが、議論でしっかりしていただければ、私は用いなくてもいいのかなと。ただ、その場合には、この食品健康影響評価のところ、今、言われたようなことを簡潔に述べておく必要があると思いました。ちょっと先走って申しわけありません。

○ ○○

いえ、大事なところなので、皆さんが聞きたいところだと考えています。ただ、私も先ほど言いましたように、使い方は気化というか、くん蒸するような使い方ではあるのですけれども、不純物が全てとは言いませんが、少しは可食部のほうに、作物のほうに行かないと言い切れるのかどうか、少しは行く可能性はないのだろうか。そこのデータが実はないのだと思うのです。ゼロとは言いきれないのかなと。

○ ○○

ゼロとは言いきれないですね。

○ ○○

だけれども、限りなくゼロに近いというか、ないだろうという認識なのかなと私は思っているのですが。

○ ○○

今のことを頭に入れながら、一応、議論を進めていただいて、最後に食品健康影響評価のところすべきではないかと思うのですけれども、いかがですか。

○ ○○

そうですね。一応、そこまでにしておいて、次に進めさせていただきます。

細かな指摘のところですが、21ページの13行目に、〇〇から御修文をいただきました。これはもうこれでよろしいですか。

〇 〇〇

このままで。

〇 〇〇

ありがとうございます。

暗色化肥大については、先ほども御説明いただいたように、肥大が2例で暗色化が5例だったということで、このように直しましたということです。

22ページのボックスの中ほどに、私から脾臓の暗色化をどうして書いたのですかと質問したのですが、実は発生毒性試験では病理をみないので、こういう肉眼所見も書くということだそうですので、これは今の修正のとおりでよいかと思います。

ということで、特に指摘はありません。一応のところはこれでよろしいですかね。

次に、遺伝毒性試験の説明をお願いします。

〇 〇〇

22ページの11行目から遺伝毒性試験の記載でございます。

23ページ1行目の表18の二重下線部について、〇〇から御修正をいただいております、「+S9」と書いていたところを「+/-S9」と修正をいただいております。

遺伝毒性試験につきましては、以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

遺伝毒性試験は1項目だけあって、そのことについて〇〇から御修正いただきましたが、ここは特段、御追加はありますか。よろしいですか。ありがとうございます。

特にないようですので、次の海外評価のほうをお願いします。

〇 〇〇

すみません。

〇 〇〇

どうぞ。

〇 〇〇

その前に、先生方に一つみていただきたいのは、用量と毒性発現の吸入暴露と、今回のデキストリンでどういう差があるかというのは、ある程度見えてきていると思うので、次のところに行く前に先生方に見ていただきたいと思います。

事務局が机上配布資料5で、有効成分に換算した表を出してくれていますけれども、これで見ますと、比較するものが少ないのですけれども、例えば、2世代の繁殖試験の投与期間というのは大体3か月程度ですから、90日の試験とほぼ同じことが雄では起きる可能性が高いと思うのです。多分、この1,000 ppmという吸入毒性の試験の用量と、2世代の20,000 ppmというのは、有効成分換算でいくとほぼ同じような摂取量なのですけれども、

毒性の所見としてはどうなのかなと。

吸入毒性試験ですから、多分、刺激性等ということの所見も普通はあるのですが、今回はそれよりもむしろ吸収された結果の毒性も出てきておりますので、そのあたりが同じなのか、違うのかということもあわせてみていただければありがたいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

吸入と経口のところの用量を含めて、症状についてということなのですが、具体的にはこれはどうなるのか。

○ ○○

先生が血液が御専門なので、どうも吸入だと血液への影響といいますか、ヘモジデリンの沈着ですとか、脾臓への影響などが出てくるのですが、どうもこのデキストリンでのものだと見えてこない。血液の影響というのは吸入で出てきますけれども、多分、一回どこかで吸収されて、循環に乗って出てくると思うのですが、経口だと見えてこないのが私にはどうもわからなかったのも、もし御専門のところから何か御示唆していただければ、ほかの先生方にも非常に有益ではないかと思うのです。

○ ○○

確かに、ラットの吸入の亜急性の試験で、赤血球の低下がみられているのですが、程度がそんなに強いものではないのです。もちろん、統計学的有意差がありますけれども、そう強いものではなかったと思うのですが、それに対して組織はというと、私はよくわからないのですが、何か吸入と経口とで影響の違いのメルクマールになるところというか、そういうことでお気づきの点はありますか。

あえて言えば、吸入でも発生毒性でも脾臓の所見があるところが、貧血と少し関連はあるのかなとは思ったのですが、ほかの所見がないのでわかりにくい。

○ ○○

これは何か溶血毒みたいなものがあるのですか。ヘモジデリンも多く出ているし、それが肝臓、腎臓で増殖されたような傾向もあるので、吸入も経口もそういうものがあるのかなと思うのですが。所見としてあるわけですから、髄外造血とか、溶血毒まではいかないまでも、そういう赤血球、ヘモグロビン、ヘム等の減少などがありますので、それが脾臓の所見あるいは肝細胞の若干の腫大あるいは色素沈着、脾臓においても、色素沈着による恐らく核肥大ですね。そこら辺があるのかなと思うのですが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

イヌもラットも血液系への影響は共通していると思いますが、1点、イヌの試験を見ていて、精巣がちょっと違う感じがします。

ちなみに、 α -シクロデキストリンの毒性で言えば、経口投与の場合、大体下痢が出てき

まして、吸収されて、腎臓などに微小な空胞が出てくるというのは、大量投与では出てくる所見なのですが、今回はその所見もみられていません。だから、 α -デキストリンの直接的な影響はないと思います。

問題なのは、シクロデキストリンは静脈内投与したときは問題になるのですが、経口はあまり問題ないと私は認識しています。

○ ○○

ありがとうございます。

どうぞ。

○ ○○

私も同じ意見で、どちらも溶血の症状が出ているのではないかと思います。ビリルビンが上がっていますし、髄外造血ももちろんそうですから、経口でも同じような効果があるのかなと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

今のお話も、赤血球を何らかの形で壊して、その影響が組織でもみられるということだと思うのです。

○ ○○

私もそう思ったのです。ただ、その現れる用量なのです。イヌはデキストリンとまぜた複合体しかなく、ラットは2種類、繁殖毒性と吸入毒性があるのですが、出る用量が、繁殖毒性は血液検査等はしておりませんが、GLP試験で最近のものですから、病理はみているはずなのですが、何ら出てこないのです。

○ ○○

これは病理検査はやっていましたか。

○ ○○

病理検査GLPは、テストガイドライン上は、繁殖試験は少なくとも最高用量はしますね。血液検査はしないと思うけれども、最高用量は多分、ガイドラインに入っていたと思います。

少なくとも、臓器重量も出てきていないということは、どうも繁殖試験を見る限り、デキストリンの複合体のほうが、同じ用量でも毒性が見えてきていないということは、毒性のプロファイルとしては、用量を考えなければほぼ同じようなことが出てきているのだけれども、発現量としては違いがある可能性はどうなのだろうかと思いつつ、私はこの表を見ていたのです。

○ ○○

これは組織が出されていないというのが問題ではないかという意味ではないのですか。

○ ○○

恐らく試験の実施年は2016年ぐらいですから。

○ ○○

ついこの間ですよ。

○ ○○

だから、病理検査はやっているはずなのです。それに書いていないということは、出てきていないのであれば、私もオリジナルレポートを見ていないのでわからないのですが、もし20ページの表16の内容が確かだとすれば、共通して出てきているのは体重増加抑制だけです。

ということは、ひょっとしたら、 α -シクロデキストリンの複合体だから、 α -シクロデキストリンそのものに毒性がないことは、今、先生方がおっしゃったとおりなのかもしれないのですけれども、複合体になったことによって、1-MCPの毒性の発現というのはどうなっているのだろうと思ってしまった次第なのです。

○ ○○

組織はないですけれども、この繁殖試験で脾臓の暗赤色化（肥大）というのものもあるようですので、そこら辺を含めれば、吸入試験のほうの脾臓の重量増加あるいは臓器所見の変化と結びつけても、ある程度スペキュレーションになりますけれども、いいのかなという気はするのです。

どうぞ。

○ ○○

脾臓の暗色化は、2世代繁殖試験には出ていないですよ。

○ ○○

出ていません。

○ ○○

発生毒性試験に出ているのですよね。これは、妊娠6～19日の間だけしか投与していないので、投与期間が全く違う。多分、今、話題になっているのは2世代繁殖試験のほうですので、脾臓はこちらのほうでは変化があるとは書かれていないと思います。

○ ○○

そこら辺の所見は、今、御指摘のように、私もわからないところがありますけれども、その用量がADIを設定する上で問題があるようでしたら、議論しないといけないと思うのですけれども、そうでなければ、先ほど出ていますような議論のポイントを踏まえて進めてもいいような気がするのです。ただ、申しわけないですけれども、○○が。

○ ○○

対照群と高用量群は病理検査をしていました。脾臓をみる限り、所見はとられていません。

個人的な感じでは、テーブルを見ていて、所見数が少ない気がするのです。多分、病理評価者が違うのではないかという気がします。脾臓の所見は、“capsular fibrosis”と“lymphoid hyperplasia”が1例ずつぐらいです。

○ ○○

先ほど、用量の話が出ましたけれども、発生毒性のほうは、算出した値が17.6 mg/kgと出ているのですね。2世代繁殖のほうとは用量がちょっと違うようです。

○ ○○

恐らく問題は、今回新しく提出した α -シクロデキストリン複合体との経口投与において、吸収やそういうところも含めて同じかどうか、1-MCPそのものと同じかどうかというところなのですよ。今日は2人とも先生方がお休みなので、お尋ねのしようもないのですが。

○ ○○

ただ、今、事務局から今の点については問いかけているのですよね。問い合わせ中ということではないですか。

○ ○○

動態ですか。

○ ○○

経口投与での毒性の意味については問い合わせ中ですか。

○ ○○

その回答が、先ほど御紹介させていただいた机上配布資料です。

○ ○○

すっかりしなかったということですよ。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

手元の資料でこれは評価しないとしようがないのかなという気もするのですけれども、もう少し資料を要求するか。

○ ○○

もう少し資料を要求するということは、追加試験を要求するお話になりますよね。多分、手元にデータはないはずですから。

○ ○○

今の議論になっているのは、経口と経気道で現れ方が違うという理解ですか。ファーストパスエフェクトなのではないですか。吸収率はよくわからないけれども、特にこういう反応性の高いものだと、肝臓を1回通ると全然違ってきてしまう気がするのですが。

○ ○○

ここの評価書にあるところのデータをもって、何とか評価をすること以外にないのかなというか、そうせざるを得ないのかなと思いますけれども、そういう進め方でよろしいですか。どうぞ。

○ ○○

ちょっと確認なのですけれども、これは農薬のガイドラインの上において、いわゆるセ

ットなどと言いますけれども、それはちゃんとそろっているという理解でいいのですか。

○ ○○

基本的にはそろっていないです。農薬のガイドラインで求めているのは、長期試験とかそこら辺もないといけませんので。

○ ○○

吸入というのと、多分、一過性に吸収されるというだけの。

○ ○○

そうですね。吸入試験をやったということについては、このもの自体は固体ではないので、もともといたし方なかったということで、試験としては使わざるを得ないという一面はあるかと思えます。

また、今回出てきたものも、経口でも投与できる経路を探したらこれであったということなので、精いっぱいはやっているということで、あとはこのデータをどう使うかというところになりますので、データパッケージ自体は足りてはいませんが、前版の評価において、そもそも残留量が極めて低いので、特に問題ないと判断していただいているところも御考慮いただいてもよろしいかと思えます。

こちら、食品安全委員会のほうでは、出されたデータの範囲だとどう判断になるかという観点で御判断いただければよろしいかと思えます。残留量が低いので、基準値をどうするかといった点については、この後、厚生労働省のほうで検討されますので、このパッケージを見る限り、こういう判断であろうというような点で御議論いただければよろしいかと思えます。

○ ○○

そこだけお聞きしたかったところなので、わかりました。

○ ○○

ここにある手持ちの資料で何とか評価をして、あとは、今、試験が足りないという部分がありますけれども、それは追加の係数とかそういうことでカバーするというやり方かなと思えます。

時間を使わせて申しわけありません。ありがとうございました。

ということで、一応、考え方として、今、出てきたように、ここにある資料をもってできるだけ解釈して、評価をするということで進めさせていただこうかなと思えます。ありがとうございました。

それで、遺伝毒性まで進みましたので、海外評価という点についてお願いします。

○ ○○

23ページの5行目から海外における評価で、24ページに、【事務局より】のボックスを設けております。

EFSAにおける評価について、2018年のピアレビューの結果に基づき、記載を修正しました。

また、EFSAの評価でADI及びARfDの設定根拠となった、ラットを用いた2世代繁殖試験及びイヌを用いた90日間亜急性毒性試験につきましては、〇〇、〇〇から、入手する必要はないかとのコメントをいただいております、問い合わせの上、入手し、先ほど御議論いただいたとおり、追記をさせていただいております。

また、〇〇から、不純物として遺伝毒性発がん物質が含まれる点について海外評価書で議論されています。個人的には記載したほうが良いと考えますとのコメントをいただいております、23ページの25行目からの波下線部を追記いただいております。

この点につきましては、初版審議時に要求事項が出され、24ページの下に記載のとおり回答がなされておりました、当時、了承がなされております。

25ページに回答の本文が載っておりますけれども、この回答の中段あたり、「両異性体の最低作用量は」と始まる段落中に記載の誤りがありましたので申し上げます。

「LOEL75 mg/kg体重/日に、種内、種間の要因として100、LOELからNOELを外挿する要因として10、総計10,000倍の安全マージンの適用」としておりましたが、10,000倍には10倍足りませんで、「データが示す発がん性の確かさを考慮した追加の係数10」というものがこれには含まれておりました、その記載が漏れておりました。大変失礼いたしました。

もう一つ誤記がございまして、25ページの一番下の段落の「委員会では」で始まるパラグラフですけれども、「委員会では最低許容リスクレベルを5%Benchmark doseに不確定係数10,000を適用してそれぞれ0.06 mg/kg体重/日」と書いておりましたが、これは「0.006 µg/kg体重/日」、次の「1.28」につきましては「1.28 µg/kg体重/日」の誤りでございます。大変失礼いたしました。

「海外における評価」につきまして、事務局からの説明は以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

まず、EFSAのところですが、23ページの25行目から、〇〇から修文いただいておりますが、この点について追加がありましたら、御説明いただけるでしょうか。

〇 〇〇

先ほど、事務局から御説明がありましたとおり、不純物として遺伝毒性発がん物質が含まれるということで、初版の評価書にはそれについての記載が最終的に残っていなかったわけですが、今回、事務局から初回審議時の議事録のほうで一応、議論されていて、リスクが非常に低いということで、懸念がないということで了承されているという御説明があったところだと思います。

私のほうとしましては、EFSAの資料について、今回、新しく2018年のピアレビューの資料35がついていまして、そちらの記載の要約的なものを追記したらいいのではないかと、修正案として出させていただいたということでございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

詳しくここに追加していただいているのですが、事務局のほうから、この書きぶりとい
いますか、何かありましたら。

○ ○○

御指摘のとおり、EFSAの評価書で記載がなされているところでございますけれども、
特段これまでの評価書の書き方といたしましては、こういった形で不純物にかなり踏み込
んだ形で記載した事例がないように思います。記載するといたしましても、ここまでかな
り踏み込んだ、細かい数値を書くのは難しいのではないかという印象を持っております。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

少し補足してもよろしいですか。

ふだん、原体混在物につきましては、一般的には長期の試験とか、原体混在物が含まれ
ている状態で試験が実施されていますので、それらの結果をもって総合的に御判断いた
だくようにしていただいている部分がございます、原体混在物の情報だけ特出しでこのよ
うにはあまり扱っていないということがございます。

今回は、確かに長期の試験はないのですが、遺伝毒性試験自体は、ガス状のもの
ではあるのですが、それで実施されていることもありまして、それとの関連でどのくらい
か。

それと、初版の審議の際に、この点については一応、議論されていることも御確認いた
だきまして、今回、どの程度注意すべきものであるかという点について、まず御議論いた
だきたいのと、さらに、ここに記載するとして、EFSAのほうの暴露、食事の摂取量の使
うデータですとか、そういったものと日本のデータが違うようなこともありまして、EFSA
の細かい数字まで記載する必要があるかどうかというところです。もしかしたら、数字の
ところは少し省略して記載することもあるかと思うので、その点についても御確認いた
だければと思います。お願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

細かい数字までは今までは書いていないという御説明がありました。それと、原体には
不純物が含まれた状態で試験をしているということもあって、結局、ここに御追加いた
だいた文章の最後は、「安全上の懸念は低いとしている」というところが一番のところかな
と思えるのですが、事務局からすると、何か短い文章で、特に安全上の懸念は低いとし
ているぐらいなところですか。

○ ○○

事務局が心配しているのは、これはあくまでEFSAの判断だということで先生には書き
おろしていただいているのですけれども、では、日本はどう考えるのだということも含め

て御議論いただく必要があるのかなと思ったからです。

○ ○○

なるほど、わかりました。

これはどうでしょうか。

○ ○○

初回審議時のときも、要求事項に対して回答いただきまして、納得しており、不純物が入っていますが、懸念は低いですねということになったと思います。

確かに、記載が全く抜けていますので、不純物が入っているのはちゃんと議論して、懸念は低いとしたということは、記載しておくほうが、次回の審議時に、またあれをやったのかなという話になるかもしれませんので、入れておいたほうがいい気はします。

この数字については、不純物量について農薬抄録の記載と、EFSAのものは若干違うというお話を○○がされておりますので、そこら辺の数字のほうは、もう一度考えてということになるかもしれませんが、繰り返しになりますが議論はして、懸念は低いという結論を出したというのは、記載しておいていただくほうがいいと考えます。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方、どうでしょうか。よろしいですか。

事務局、よろしいですか。どうぞ。

○ ○○

遺伝毒性のパートのところに書くのは難しいだろうと思っているので、EFSAの評価書の引用という形で、少なくともこの不純物云々について無視しているわけではないという、食品安全委員会としても把握はしていて、EFSAのほうで懸念が低いという議論があったこともちゃんと押さえていますという意味で、簡略化した形でも入れておいていただくのはいいのかなと思いました。細かいMOEとかの数字については、確かに省いてもいいかなと思います。

○ ○○

1点、重要なポイントなのですが、これは遺伝毒性発がん物質ではないので、遺伝毒性がある及びげっ歯類において発がん性が認められている。これは刺激性もございまして、出ているところが前胃、食道といったような、どちらかというところと最初に触れられる場所なのです。なので、そこについてはEFSAも述べていないと思いますので、ジェノトキシックアンドカルチノジェニックなので、そこは明確にかき分けていただければありがたいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、よろしいですか。

○ ○○

今回、EFSAの評価の内容ということでの御指摘ですので、基本的にはその内容として記載するという事で、事務局のほうで確認しますので、何かもしございましたら、再度、御相談させていただきます。

○ ○○

わかりました。それでは、そのようによろしく申し上げます。

ということで、海外における評価というところは特に何かありますか。よろしいですか。

そうしましたら、食品健康影響評価に行っているのでしょうか。宿題が残っているのですが、一応、食品健康影響評価に行きましようか。

○ ○○

では食品健康影響評価は26ページからでございます。

25行目から、暴露評価対象物質についての記載でございまして、農産物中の暴露評価対象物質を1-MCPと設定する案となっており、○○から御同意をいただいております。

27ページの3行目から、ADI及びARfDについての記載でございまして、「経口暴露による厳密な意味でのADI及びARfDを求めることはできないと考えた。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」とする案としております。

また、ARfDの参考となる値につきまして、ラットを用いた急性吸入毒性試験の検体摂取量と考えられる47.7 mg/kg体重から求める案1と、ラットを用いた発生毒性試験の300 ppm暴露群の検体摂取量と考えられる17.6 mg/kg体重/日から求める案2を用意しております。

23行目に【事務局より】のボックスを設けており、吸入毒性試験における体重測定は、暴露後1週及び2週に行われており、影響が認められていませんが、ラットを用いた発生毒性試験の1,000 ppm暴露群において、妊娠6～9日に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたため、これらエンドポイントとする案2も作成しましたという点につきまして、○○、○○、○○、○○、○○からは案1を、○○からは案2を支持する旨のコメントをいただいております。

○○からはいずれの試験もARfDの算出対象にならないのではないのでしょうか。急性吸入毒性では2週間観察期間で毒性所見は得られていません。1,000 ppm暴露下で毒性所見が認められていないのかかわらずARfDを算出する必要があるのでしょうか。発生毒性試験では3日間の摂餌量減少と体重増加抑制の評価であり、単回投与による影響と違いきれませんとのコメントをいただいております。

○○から、発生毒性試験について、妊娠6～9日の摂餌量はかなり減少していますが、同時期の体重増加抑制は有意差があるものの僅かです。摂餌量減少はARfDのエンドポイントとなり得るのでしょうかとのコメントをいただいております。

また、体重及び摂餌量についてグラフを御用意いただきましたので、机上配布資料1と

してお配りしています。また、体重及び摂餌量の表を机上配布資料2としてお配りしております。

食品健康影響評価については以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局からは、書き方の整備ということで修正いただいている程度で、26行目に、○○から、暴露評価対象物質について、事務局案でいいですというお返事でしたけれども、これは特に追加はございませんか。

○ ○○

特にありません。

○ ○○

ありがとうございます。

それで、案1、案2について幾つか質問をいただいているのですが、まず、28ページの○○までは、実は経口のデータがない状態で。

○ ○○

その前に、ADIのことでちょっといいでしょうか。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

ADIで、先ほどの議論を踏まえれば、ここのEFSAが、海外の評価書では摂餌量ではなくて経口投与の試験を使っているわけですね。ですから、それをあえて使わなかったことを書く必要がないのでしょうかという提案なのです。

要するに、暴露経路としては吸入であるということと、それを科学的に人体への影響を評価するのであるならば、ラットの2世代繁殖試験、イヌの90日間の試験ですかね。これは経口投与ではないのですか。EFSAは吸入毒性を使っているのですか。ごめんなさい、勘違いしていますかね。

○ ○○

EFSAの2018年の評価でございますけれども、まず、ARfDの設定根拠としましては、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験ですけれども、経口だと思います。

○ ○○

これが経口なのですね。わかりました。大変失礼しました。

ということは、ADIはこのままでもいいということですね。

○ ○○

よろしいですか。

○ ○○

はい。ちょっと勘違いしていました。すみませんでした。

○ ○○

では、もとに戻ります。

27ページからの【事務局より】というボックスの中で、○○までのところは、経口のデータがない状態でお返事をいただいています。そういうことで、答え方に若干のそごがあり、もしかしたら「いや、違う」というふうになるかもしれませんということだけ御説明させていただいておいて、○○からは、体重増加抑制についての資料もいただいているので、この点の御説明をいただけるでしょうか。

○ ○○

まず、1つ訂正させてください。

案1に賛同しません。○○も書いていますけれども、1週間目の体重抑制をもってして、そのARfDを算定する根拠にしているので、案1は賛成できません。

案2についても、こちらにも○○が書かれていますけれども、6日から投与が始まって、9日目の体重が抑制されている。摂餌量もすごく減っていて、このとんでもないグラフがありますけれども、摂餌量はぐんと減っていますが、体重は有意差はあるけれども減っていませんし、その後の3日でまた増えてしまっているのです、本当に一過性の影響であると思われるので、この剤についてはARfDは要らないというか、設定できないのではないかと私は思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ちょっと整理しますと、まず、最初に案1のことで回答をいただいて、そのときにこの摂餌量の表などを送っていただきました。ありがとうございました。

このことで、まず案2のほうですけれども、これはARfDの根拠にはならないということがこのときの答えだったことが一つ。それで、今、あったように、案1のほうも根拠にならないのではないかという意見をいただきました。

○○に先に行きますけれども、このコメントをいただいています、全く同じでして、説明をしていただけるでしょうか。

○ ○○

もし誤解していたら訂正したいのですけれども、まず、発生毒性のほうは、今、○○がおっしゃったみたく、私もこれは単回投与による影響にするにはやや弱いのではないかと感じています。

急性吸入毒性試験は、評価書の16ページだと思うのですけれども、毒性が出ていないのにどうしてARfDなのかなと思ってしまったのですが、生データまでここは行ってないので、もし見落としているものがあれば、先生方にコメントをいただければと思ったのですけれども、いずれにしても、どちらもARfDの根拠になる所見がないように読み取ってきたのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

私の勘違いかもしれないのですが、これだけ3日間ですが、がくっと減少したものは、摂餌量に関しては今まではとってきませんでしたか。

○ ○○

摂餌量の話ですか。

○ ○○

摂餌量の減少。これは抑制ではなくて減少になりますよね。

○ ○○

摂餌量は何かがくっと落ちていますよね。でも、それを食べたというか、本人たちの影響はそんなに大きく出ていないと私は思っているのですが、摂餌量が減少したからARfDの根拠になると考えるのが私の疑問です。

○ ○○

整理しないといけないので、2つのことが一緒に動いているので、まず、発生毒性は第2案のところなのですから、お二人の先生はこのことは毒性にならないのではないかとということなのですが。

○ ○○

ARfDは、単回投与で大きく影響が出るものについて、ARfDの算定根拠になるのが大前提にあると思います。ですから、投与が始まって3日目の体重が少し減っていることが発生毒性の結果なので、それには当てはまらないのではないかとというのが根本にあって、グラフを御参考に図を作りましたが、それは○○も同じで、単回投与の影響とはこの結果からは考えにくいというのが、多分、私と○○の意見だと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

あと、摂餌量は私、個別で見てみたのですが、摂餌量の減少があまりはっきりしない動物と、半分ぐらいになっている動物と、全く食べない、ゼロみたいな動物が3匹ぐらいいて、これは何だろうと思いつつながら、平均でいうと23%の減少としか書いていないのですが、個体で見るとかなり幅があって、そういうことから、体重が伸びない、全く同じ推移をしていた、食べなかった動物が3~4例いたと思うのですが、そういうものを含めて、先生方が急性参照用量の単回投与といいますか、大量投与の影響にならないというふうに御判断されたということですか。

○ ○○

急性参照用量の設定に当たって、一番考えなければいけないのは、この剤は急性参照用量を設定すべきものかどうかということと、その次に、設定するエンドポイントがあるかないか、あった場合はどれを選ぶかというステップです。

ただ、この次世代に関しましては、催奇形性は出ていないので、それに関しては今回は考慮しなくていいというスキームだと思うのですが、○○、何かフォローがあれば。

○ ○○

例えば、急性毒性の値が出ているわけでもないし、ARfDとADIをごちゃ混ぜにするつもりはないのですけれども、反復投与にしても、どうもはっきりした影響はないというか、影響は小さいのではないかと私は捉えているのですけれども、別に事務局の肩を持つわけではないのですが、一応、前回のときも、きっちりしたADIを求めることはできないけれども、あるデータであえて求めるのであればというか、設定するのであれば、このようになりますというふうな断りの上でつくっているというか、ADIを設定している部分があるのです。

だから、今回のARfDも、確かにしっかりした根拠になるものを見つけて、それで設定すればいいし、そもそもLD₅₀というか、致死量が1,000 mgなのだろうかということもわからないわけで、そういうところから無理を承知であえてつくるとすれば、こういう数字を拾います以外になくて、こういう値にしてはどうかというふうにまとめているのではないかと私は理解しているのですけれども、事務局、今の私の言ったことは間違っていないですね。

○ ○○

そうですね。急性参照用量については、その剤のプロファイルから、あるデータで設定していただくということで、もうちょっとつけ加えますと、今回の剤については、検討するに足るデータが十分でないので、設定できないという判断もあるかとは思いますが。

今、御説明するのがよいかわからないのですけれども、先ほど、○○から御質問いただいた、吸入試験を使わないことについて行き違いがあったのではないかと思いますので、まず、その点を確認していただいた上で、どのデータを使って議論していただくか、もう一度、再確認をしていただければと思うのです。

このものは特殊なものではあるのですけれども、食品中には、定量限界未満ではありますが、ごく微量は残留します。ですので、農薬をヒトが食品経由で摂取する場合は、吸入ではなくて経口で摂取します。

前回、吸入の試験でADIを決めていただいたのは、このもの自体がガスで、当時、経口投与できちんと試験をすることができなかつたので、吸入で評価されました。

一方、今回は、シクロデキストリンを包接したもので、反復投与試験、すなわち、今回はイヌの90日間の亜急性試験と、2世代繁殖試験が新たに提出されました。このものは、シクロデキストリンを使っているとはいえ、経口投与で一応、投与はしていますので、口の入り方としては同じです。

ただ、シクロデキストリンを包接したものを、普通のりんごとかそういったものを食べるのと同じとみなして評価してよろしいかどうかという点について御議論いただきたいとお願いしていた次第であるということで、その上で、吸入毒性試験しか使わないというふうに、今、御議論の流れでそうなっているかと思っておりますので、その場合は、吸入毒性の試験の中からどのデータを使うかという点に着目して御議論いただければよろしいかと思

ます。

なお、EFSAのほうは、急性参照用量もシクロデキストリン包接で使った、混餌の経口投与のイヌの90日の試験のときに、体重増加抑制が出ているということで、そちらを根拠にしています。

事実関係はよろしいでしょうか。

なおなのですけれども、今後、評価書が世の中に出ていくときに、経口の試験があるのに何で使わなかったのかという質問も出るかと思しますので、使われない場合には、その理由をどこかに書いておくのがよろしいのかなと思います。

もうちょっとさかのぼりますと、最初はもうちょっと申請者に聞いたほうがいいのではないかという御意見もあったかと思うのですけれども、このシクロデキストリンで包接された被験物質というものが、通常、りんごとかそういったものでヒトが摂取するのと比べて、毒性的にどうなのだという点については、今回、十分な回答が出てきていません。ですので、もし確認するとすればその部分で、データをつくるということではなくて、考察をさせることは選択肢としてはあるかと思しますので、念のため、確認のため申し添えます。

事実関係をもう一度整理させていただきました。お願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

それに関連して、また議論を蒸し返すようなのですけれども、一応、デキストリンで混合した形で、経口投与はしているわけですね。ということは、発がん試験なんかは要らないのかなというイメージで先ほどお聞きしたのです。要するに、そういうセットもそろえてもらったほうがわかりやすいのではないのでしょうかというのは、そこまでも必要ないですよという議論も必要になってくるのですか。

○ ○○

そこについては、今、出ているデータはここまでであるということ。あと、残留量がごく微量であるという前回までの審議結果を考慮していただいてもよろしいのかなと思っていました。

○ ○○

わかりました。では、そこらも含めて。

○ ○○

さらに、毒性のハザードについて特定していただく必要もありますので、データが足りない部分については、安全係数で補っていただくことは可能かと思います。

○ ○○

よく理解しました。

○ ○○

ありがとうございます。

結局、まずは経口の試験の結果を尊重するというのか、重視するというのか、そういう立場で進めるかどうかということもあると思うのです。

○ ○○

それで、この机上配布資料3の回答書の一番下のところで、「経口投与による試験はADI及びARfDの評価には適していると考え」と書いてあるのですが、これはどのように解釈したらいいのでしょうか。申請者のほうからこう出てきているというのは、それも含めて議論しないといけないということですか。

○ ○○

これはあまり深い意味がないのではないかという気がするのですが。

○ ○○

今回、経口のデータは当初は出てきていなくて、EFSAの評価書にあるということで、情報があるなら見ますよということで問い合わせたところ、提出されたということで、リスク管理機関としても準備の時間があまりなかったのではないかと思います。

ですので、このものの投与経路についてどう考えるかと問うたのですけれども、あまり検討する時間もなかったのかなと思われまので、もし整理が必要であれば、今日、先生方にお集まりいただいて大変申しわけないのですけれども、そこがないと評価できないという御意見も、一つ、今日の会議の結論としてはあり得るかなとは思っております。

○ ○○

私は、ここの申請者自身のADIとかは出してきましたよね。自分たちの報告書の中で、これが最後の一文にあるということは、何か意図することがあるのではないかと思いますので、やはりきちんと聞いた上で、この部会で議論すべきかなという気がするのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

どうでしょうか。

○ ○○

先ほど、事務局が言われましたけれども、こちらから要求しなかったらデータが来なかったわけです。データが出てこない状況で、もう一回、いろいろ審議をしなければならなかったわけですね。この回答書を見ると、時間がなかったにしろ、ピントがずれていると思うので、きちんとした回答も要求したほうがいいのかと思うのですが、いかがですか。

○ ○○

その意味はあると思うし、我々もそのデータが短い期間に来たところもあって、ちょっと混乱している部分もあるのですけれども、今の話の根底には、1つは、経口投与の試験をできるだけ評価に使ったほうがいいだろうというお考えを先生方はお持ちだということではないですか。

○ ○○

いや、そういう意味ではないです。あくまでも経口投与による試験を評価するのだったらこういう理由、しないのだったらこういう理由という、あるいは吸入毒性との違いをちゃんと申請者も細かく分析して出してきてくださいと。その上で、私たちは、やはりこの剤は吸入でやりましょうとか、経口のほうがよりベターですよという話になると思うのですけれども、やるべきだという意味ではなくて、評価資料が十分ではないという気持ちなのです。そこだけです。

○ ○○

けれども、先ほど、事務局から説明があった、係数とかいろいろなことで補える部分は補うという方法になるかとは思いますが、○○、何か。

○ ○○

同じような剤というか、気体で使うような剤の前例みたいなものがあるのでしょうかということは聞きたかったのですけれども、経口だと、動物体内運命試験などもはっきりしないような感じでありますよね。同じように扱っていいのかというのもちょっと疑問ですし、前例があるならそれに倣ってみたい形にもできるかなとは思いますが。

○ ○○

ガス化して使うもので、最終的に吸入毒性試験だけからADIを決めたものはありません。ですので、前例となるような、御紹介できるようなものはありません。

○ ○○

○○、何かありますか。せっかくなので、意見を言っておいていただければ。

○ ○○

経口毒性も評価をすると考えたときに、提出されたデータを横並びにして考えたときに、それでもADI、ARfDを決めるだけのポイントがあるのだろうかという疑問はちょっと残ります。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、何かお考えはありますか。

○ ○○

一応、ADIとARfDを決めるとしたらということですよ。私が一番最初に疑問に思ったのはそこなのですが、決めるとしたらどれで決めるかということですよ。どうしましょう。

○ ○○

まとめるのが難しいな。

○ ○○

EFSAはイヌの90日間の経口投与試験でARfDを決めているのですよね。

○ ○○

そうです。

○ ○○

ということになると、その見解というのはもうちょっと示されないといけないのではないのでしょうか。

○ ○○

それを私は忘れたわけではなくて、最後にとにかく見解をきっちりお聞きしたほうがいいですよねということと言わないといけないなどは思っているのですけれども、せっかくお集まりなので、いろいろな先生方の考え方をここで聞いておいたらどうかと。

○ ○○

事務局に確認したいのですが、イヌの90日の試験でのARfDの設定の根拠は体重増加抑制でしたか。これは1週間に1回しか体重を測っていないと思うので、投与1週間後のデータですよ。投与初日に1回投与で出るかどうかというのは疑問のような気がするのです。レポートを見たら1週間でした。

○ ○○

失礼いたしました。

EFSAの評価書自体に「体重」と書いてあるわけではないのですけれども、1週目の影響を考慮してこの値を採用したということは書いてありまして、この剤の中で1週目に出てきていて、急性参照用量のエンドポイントになり得るものとしては、体重と摂餌量しかないかなと思っています。すみません。ちょっと間の説明が抜けていました。

○ ○○

結局、どこの機関も、これだけのデータから値を設定しようとする、無理くりに出さなければいけない。無理くりというのは無茶という意味ではなくて、ひねり出さないと値は出てこないのではないかな。そういう延長線上にまた経口試験をできるだけ使おうという無理もあるということかなと思うのです。

○ ○○

確認なのですけれども、食品健康影響評価の27ページの6行目まではオーケーで、今、御議論いただいているのは、あえてADIと同じように設定するというところですよ。今回、事務局が概算の推定摂取量として推定してもらっていますけれども、一番高い用量は、1～6の対象に0.017 µgで、これをキログラムにすると0.01 µg/kg体重/日。

これが恐らく、ヒトが一番高い暴露量であろうと、いろいろな拡張とかしなくてもこの程度なものであろうというので、前回もこのあたりは十分議論をさせていただきながら、あえて設定するとこういう量だけれども、その上に一番大切なことは書かれていて、ヒトの健康被害があるだろうという量と暴露量を比較しても、暴露量をはるかに少ないですよということは既にも書かれているので、「敢えて」というところで、いつものようにデータがなくても、もし設定するとしたらこんなところだというぐあいなのではないでしょうかというように私は思っています。

なので、確かに投与1日目のものがあればそれはいいでしょうけれども、その中で一番もってもらいたいと思ったら変ですが、もってもらいたい根拠としてはどのあたりでしょうかということを、先生方に御覧いただければありがたいなというように私は思います。

○ ○○

ありがとうございます。

私もそのように思いますけれども、何とかして見つけ出さないと仕方がないというところなのです。

○ ○○

私も今の御意見に反対するわけではないのですけれども、この机上配布3のところに「評価には適している」と書かれているのです。これはもう無視していいのですか。

○ ○○

はい、無視です。これは申請者の意見なので、申請者の意見を我々は何で聞く必要があるかということ。

○ ○○

聞くという意味ではなくて、よくわからないということなのですが。

○ ○○

聞くではなくて、それを確かめる必要がありますか。我々は我々の判断なのではないでしょうか。

○ ○○

いや、それは資料が十分に出てきていないという裏づけではないかと思うのですが。

○ ○○

ですから、資料が十分に出てきていないということは、それは安全係数で。

○ ○○

ないのですね。では、先生方がおっしゃられるならば大丈夫だということですね。

○ ○○

だから、それは先生方自身で、それぞれの御専門性に自信を持って、この資料は不足である。だから我々はこうするのだというようなことを示していただいて、その根拠を書いただければよろしいのではないかと私は思うのですが。

○ ○○

その根拠になる資料が、申請者が足りていないのではないのでしょうかと私は言っているだけなのです。

○ ○○

というのは、先生がおっしゃるのは、発がん性がないとかそういうことですか。

○ ○○

いえ、それではないです。ここで「適している」と書かれた根拠を裏づけるような資料は必要ではないでしょうかねということなのです。

○ ○○

これを拝見する限り、「適している」というのは、EFSAで評価したからこの資料はということですよ。それは申請者がそう考えたということですよ。なので、EFSAはEFSA、うちはうちでございませぬ。EFSAはヨーロッパとしての国の評価で、これは日本としての国の評価ということになりますので。

○ ○○

もちろんそれはよくわかっているのです。EFSAでもARfDを出すときにそれを用いていますので。先生は委員の方なので、それでいいのですよと言うなら、これで評価を進めても構いませんけれどもね。

○ ○○

そういうことを申し上げているつもりは毛頭なくて、一方、今日、事務局は申し上げませんでしたけれども、ADIも残らないものなのだからいいよねという評価をEPAではしているのです。EFSAは、新たに資料を求めてこういうことだったということなので、では、どう考えますかは先生方の御専門性だということ、私は重ねてお願いしているだけです。

○ ○○

それでしたら、私は申請者の意見をもう一遍聞きたいというのが本音です。それは要らないというのが○○の御意見ですので、このまま進めてもらっても構いませんけれども、座長の判断にお任せします。

○ ○○

申請者にもう一遍、ちゃんとした答えを提出するよということとは言えますよね。だから、今回は我々も資料を見る時間があまりなかったこともあったので、そのことを含めて、もう一度、申請者にちゃんとしたものをくださいという意思表示をすることは構わないと私は思うのです。

ただ、新しいデータが出てくるわけではないので、今の机上配付資料3のところをもうちょっとちゃんとと言うだけであって、新しいデータが出てくるわけではないので、そういう要求はするにしても、どこかで何か先生方が納得できる試験の納得できる数字をどこかから拾い出さなければしょうがないということかなと私は思っているのです。

○ ○○

お任せします。私は○○の意見もわかります。私は若干、心にまだ不安があるということだけです。

○ ○○

わかりました。

今、私が申し上げたようなことで進めてよろしいですか。○○、何か。

○ ○○

全然関係ないかもしれないのですけれども、何を対象にしているかというのがこれでまた不明確になってしまって、例えば、農作物を栽培されることを対象にしているのか、あ

るいは吸入暴露とか、あとは合剤、つまり、噴霧者ですよ。そういうことになると、実際は残らないのに評価しなければいけないところに「敢えて」という文面なので、何とかひねり出そうとはしているのですけれども、実際、ほかの国は「必要でない」と言っているところもありますし、あまりかけ離れた値もどうかなと感じてはいるのです。

○ ○○

海外はあれですよ。例えば、食べ物からではなくて、暴露を受ける人の健康影響評価みたいなものとか、環境の評価とか、いろいろなものを評価しますよね。

それに対して、もちろん作物とかで土壌のこととかは考察していただくのですけれども、食品安全委員会の場合は、あくまでも消費者が摂取するところのことを評価して、ADIとARfDを求めるところになるので、そこに特化して考えた方がいいのだと私は思いますけれども、せっかくなので、○○、今までの議論で何かありましたら。

○ ○○

動物のほうの話はあまり詳しくないのですが、暴露形態として、本来は食物についているものを直接食べて、我々の体がどうなのだというのを判断するのにもかかわらず、一つは吸引でやっており、もう片方はシクロデキストリンのついたもので、では、実際の挙動がどうなのだというところがはっきりわからないのです。

例えば、シクロデキストリン複合体の動態などがあれば、多分、少しは専門の皆様の御判断を仰げる気はするのですけれども、そういうものも出てきていないので、なかなか難しいというのは聞いていて感じました。

○ ○○

それも含めて判断しなければならぬのだろうなと思っているのですけれども、増村先生は何か。お気づきになったところだけで結構です。

○ ○○

遺伝毒性は*in vivo*の小核試験をやられているのですけれども、これは吸入でやっています。デキストリンでやったデータはないですから、それをやってくれというのもなかなか無理がある。なので、遺伝毒性については*in vivo*は吸入のみという状態です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、今までのことに対しての追加はありますか。

○ ○○

ADIは、ここに書かれているとおりで別にいいのではないかと思います。

ARfDについては、あえて設定しないというので別に構わないと個人的には思います。

案1の急性吸入毒性試験は、毒性がどこにあるのかが先ほどから見つけられないのです。

事務局の方に聞けばよかったですのですけれども、私も勘違いしていましたが、急性吸入毒性試験で、毒性があるところが見つけれられないので。

○ ○○

なくてもいいと思いますが。

○ ○○

ARfDはどうしてこうなるのかなというのもあって、ARfDは別にあえて決めなくていいと個人的には思います。

○ ○○

○○、もういいですか。

○ ○○

また蒸し返してしまうのですけれども、ファーストパスエフェクトを考えると、吸収で強く出るのが当たり前で、経口で出ないのも当たり前で、さらにそこにいろいろな複合体をつければもっと弱くなるのも当たり前で、では、吸入だけ考えたときにすごく毒性が弱いから、そんなに積極的にARfDなどを決めなくていいのかなという印象は残ります。

ただ、先ほど、事務局から御説明があったとおり、検出限界以下でも残るものは残るということを考えると、出されたデータから経口も含めて評価するというのも一案だと思うのですけれども、どちらかいいのか、正直、まだわかりません。

○ ○○

ありがとうございました。

○○、何かありますか。もういいですか。

○○、何かありますか。よろしいですか。

○ ○○

いや、もう先生の御判断にお任せします。

○ ○○

1つは、配布資料3の回答書について、これは何と表現するのでしょうか。もう少し練ったというか、十分な考察をしてくださいというような。

○ ○○

特に、一番最後の「適している」というところの根拠として、吸入試験との関連でより科学的な記述をしてくれというのが私は一つです。

あとは、吸入とできれば経口での薬物代謝みたいなものがわかれば一番いいですよ。

○ ○○

今、○○が見つけてくれたのですけれども、これは出しますか。

○ ○○

初回時回答書というものがあって、タブレットのナンバー100です。それを見ると、追加資料要求事項の5番。

○ ○○

初回回答書。

○ ○○

はい。一番下です。

○ ○○

1ですか、2ですか。

○ ○○

1のほうです。それをあけると、追加資料要求事項の5というものが、シクロデキストリン包接剤の経口投与の毒性学的意義を考察することという宿題を出しているのです。

○ ○○

何ページですか。

○ ○○

27ページになります。これは急性毒性試験のお話ですが、間違いありません。27ページです。

今回は時間がなかったので、あまり適切に答えられていないのですが、せめて今回の90日の経口投与毒性試験に関しても、きちんとした回答をいただきたいというのが正直な感想です。

○ ○○

でも、これは吸入の話をもとに、経口の意義ということですよ。

○ ○○

急性経口毒性試験の話ですね。

○ ○○

もう少し詳しい考察をしてくださいとか、そういうことですか。

○ ○○

○○から今、御指摘いただいた内容は、初版の審議時の急性経口毒性試験が包接体で実施されていて、それに対して当時、確認した内容で、評価書ですと、16～17ページに記載して御紹介したつもりだったのですけれども、ちょっと時系列がわかりにくかったですか。

17ページですけれども、そこでは「作物残留に伴う人への経口暴露による毒性の評価に用いることは適当でない」と申請者自身が言っていて、一方、今回は用いてもいいというふうに考えを変えてきている部分もありまして、そこは不明点です。

さらに、経口の試験は、そもそも吸入の試験もパッケージ全部を満たしているわけではないのですが、経口の試験はその一部でもなくて、さらに2試験だけで、○○が先ほどおっしゃったように、遺伝毒性試験も吸入でしかカバーしていませんし、動物体内運命試験も吸入の情報しかないので、この吸入毒性と経口で今回やった試験の高用量のブリッジみたいなものがないのかなと思いますので、そこら辺を含めた説明でしょうか。

○ ○○

そうですね。今、お聞きしていてわかりやすかったと思ったのですけれども、ブリッジというところがすごく大事かなと。いずれにしても、2つしか経路はなくて、あるものは経口もあるけれども、あるものはないというふうになるのです。

それと、代謝がどうなるかという細かいところもよくわかっていないというか、データがないですね。そういうこともあるので、今の事務局の説明でいいと思います。その辺がわかるように回答してくれというようなことを聞くということでもよろしいですか。進め方が悪くて、時間がかかって申しわけありません。

ということで、一応、追加の説明をしていただく要求をするということが一つと、今日、せっかくこういう会議を持たせていただいて、データが十分ではないけれども、そこから何とかARfDを引きずり出したいという作業かなど。数字は幾つもないのだと思うのですがけれども、そういうことが宿題で残ってしまいましたけれども、こういうところで事務局に返してよろしいですか。

今、申し上げたとおりで、結論には及びませんでしたけれども、本日の審議を踏まえ、今の点について、追加の要求といいますか、質問をさせていただくということで事務局に整理していただいて、対応していただきたいと思います。

もしこれで特に御意見が先生方からなければ、今後の進め方について、事務局より御説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、要求事項の内容について、先生方に一旦、今日の審議を踏まえた評価書の修正版と一緒に送らせていただく必要はないですか。要求事項の内容だけ確認させていただきます。

○ ○○

はい、そうしてください。

○ ○○

そのときに、先ほど、○○のほうから、経口投与のところ、シクロデキストリンの影響がどう出ているかという点の御質問もあったかと思うのですがけれども、そこについても必要に応じて申請者のほうに確認を出してもよろしいのかと思いましたが、その点も含めて、申請者に確認する内容についてメールで御確認させていただきますので、よろしくをお願いいたします。

○ ○○

よろしくをお願いします。

○ ○○

そうしましたら、よろしければ、日程でございます。

次回は、本部会の開催は1月21日月曜日を予定しております。また、幹事会につきましては、1月25日金曜日を予定しております。よろしくをお願いいたします。

○ ○○

ほかに何かございますでしょうか。

座長の不備で、いろいろ余計な時間を使わせて申しわけありませんでした。

ごさいませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

た。

以上