

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第60回会合議事録

1. 日時 平成31年3月7日（木） 14:00～16:45

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 農薬（カルタップ、チオシクラム、ベンスルタップ）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)

本間座長、長野座長代理、與語座長代理、乾専門委員、加藤専門委員、川口専門委員、代田専門委員、高橋専門委員、玉井専門委員、中島専門委員、西川専門委員、根岸専門委員

(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、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、宮崎係長、一ノ瀬専門職、藤井専門職、町野専門職、星川専門職、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 | カルタップ農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | チオシクラム農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料4 | ベンスルタップ農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料5 | カルタップ、チオシクラム及びベンスルタップ参考資料（非公表） |
| 資料5 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 机上配布資料1 | カルタップ、チオシクラム及びベンスルタップ参考資料（非公表） |
| 机上配布資料2 | ベンスルタップ参考資料（非公表） |

机上配布資料3 カルタップ、チオシクラム及びベンスルタップ評価に関する参考資料
(非公表)

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第60回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方12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名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を本間座長にお願いしたいと思っております。

○本間座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（カルタップ、チオシクラム、ベンスルタップ）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、よろしく申し上げます。

それでは、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として、農薬専門調査会での審議状況一覧
資料2として、カルタップ農薬評価書（案）、
資料3として、チオシクラム農薬評価書（案）、
資料4として、ベンスルタップ農薬評価書（案）、
資料5として、カルタップ、チオシクラム及びベンスルタップ農薬評価書（案）として、
総合評価の案です。

資料6として、論点整理ペーパー、

また、机上配布資料が5点ございます。

机上配布資料1-1が3剤の特徴を比較したもの、

机上配付資料1-2が代謝マップ、

机上配付資料1-3が3剤の無毒性量と用量設定が比較できるもの。後ほど御説明しますが、カルタップ塩酸塩に換算した値を記載して、比較しやすいようにした資料になります。

机上配付資料2がベンスルタップの確認事項に対する回答の資料。

机上配付資料3ですが、EHC240からの抜粋になりますけれども、グループADIを設定する場合の考え方についての記載がございましたので、御用意させていただきました。

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。

○本間座長

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。

○横山課長補佐

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。

○本間座長

先生方、提出していただいた確認書について相違はないでしょうか。よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○本間座長

それでは、農薬（ベンスルトップ）の食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯を含めて、事務局より説明をお願いいたします。

○山本専門職

本日御審議いただきますカルタップ、チオシクラム、ベンスルトップにつきましては、いずれもネライストキシンをリード化合物とするものでございまして、総合評価可能かどうかという点も含めまして御審議いただきたいと考えているものでございます。

ベンスルトップにつきましては、前回食品健康影響評価の前まで御審議いただきまして、確認事項が出されておりますので、そちらといただいた御意見について御説明させていただきます。

資料4のベンスルトップ農薬評価書（案）の24ページをお願いいたします。

ラットの90日間亜急性神経毒性試験でございまして、表17の毒性所見の表の中の100 mg/kg以上の欄にあります脚注のbとdにつきまして、長野先生から、全体に係るものか読めないという御指摘をいただきました。

表17の脚注の部分に、bとdのところ、「一般状態にかかる所見の発生時期は」と追記しまして、全体に係るということがわかるようにと思ひまして、修正する案としております。記載ぶりについて御確認いただければと思ひます。

続きまして、25ページをお願いいたします。イヌの1年間慢性毒性試験でございまして、

こちらは確認事項1といたしまして、クレアチンホスホキナーゼと乳酸脱水素酵素のアイソザイム分析を実施した理由について確認されておりました。

回答の概要といたしましては、アイソエンザイムの組織への局在が異なることから、傷害を受けた組織を推測する目的で実施したということで、26週時点でクレアチンホスホキ

ナーゼの高値を示して、運動失調等が認められたことから、クレアチンホスホキナーゼの高値が脳への影響（骨格筋の変化）によるものかということで、アイソエンザイムを分析して、その結果、この高値は骨格筋への影響を反映したものであると考えられたという回答でございました。

なお、乳酸脱水素酵素の分析については、組織特異性が不明確で、生物学的意義は明確にすることができなかったという回答でございました。

こちらにつきまして、前回の御審議の際に、アイソエンザイムの変化については毒性所見としないという御判断もいただいておりますけれども、回答を踏まえて、25ページの本文の記載について、どのようにするのがよろしいか御検討いただければと思います。よろしく願いいたします。

26ページから27ページは、ラットの併合試験でございます。

27ページに確認事項について記載がございまして、本試験で精巣間細胞腫が認められておりましたが、両側性と片側性がそれぞれ統計検定が実施されておりますので、あわせて再集計の上、統計検定を実施することという確認事項が出されておりました。

回答といたしましては、再集計の結果、最高用量の90 mg/kg投与群で合わせたもので、統計学的に有意な増加が認められたという回答でございました。

27ページの表22につきまして、回答を踏まえまして、最高用量のところでは有意差の記号をつけるような修正を行っております。また、間細胞腫につきましては、評価書（案）の34ページをお願いいたします。

遺伝毒性についての確認事項の中で、精巣の間細胞腫の発現頻度増加についても考察を求めておまして、34ページの中ほどの④のところですが、回答が提出されております。

その中で、発現頻度が当該試験で50分の9例で18%でしたが、背景値が0～14%ということで、僅かに上回る程度の変化であったということ。また、間細胞増生と間細胞腫を合計した増殖性病変の個体数については、この試験では50分の10例という結果でしたけれども、背景値が1.6～34%で、その発現頻度の範囲内の変化であったということが示されております。

メカニズムに関しましては、内分泌系の乱れを示すようなほかの非腫瘍性病変は認められていないという回答でございました。

また、カルタップについては精巣間細胞腫を含む発がん性は認められていないということで、回答がございました。

これらのことから、当該所見の発現頻度の高値は、検体投与に起因した変化ではないと考えるという回答が提出されております。こちらについても、あわせて御確認いただければと思います。

また、回答にありました間細胞増生につきましても、記載するかというところにつきましても御検討いただければと思います。よろしく願いいたします。

続けてよろしいでしょうか。

それでは、29ページから生殖発生毒性試験でございます。2世代繁殖試験で、30ページのボックスのところですが、300 ppm投与群のF₂児動物の赤血球数の増加と白血球数の減少について、毒性学的意義が低いのではないかとということで前回御意見をいただきまして、再度御確認いただくこととされておりました。測定値について表にまとめております。

こちらにつきまして、中島先生からは、白血球数減少にいて有意な所見ということ、また、赤血球数の増加は造血亢進の結果と考えますということでコメントをいただいております。

続きまして、31ページをお願いいたします。ウサギの発生毒性試験でございます。こちらは前回御審議の際に、中島先生から25 mg/kg投与群の食欲減退、体重減少につきまして、投与初期に認められた場合には急性参照用量の設定根拠になるということで御指摘をいただいております。

【事務局より】といたしまして、食欲減退につきましては、投与開始日に認められた個体がなかったということ。また、体重変化につきましては、以下の表のとおりでございます。ARfDのエンドポイントになるかというところの御検討をお願いしておりました。

代田先生から、60 mg/kgでは妊娠7～10日の体重増加量に低値の傾向が認められますが、対照群との間に有意差は認められないということ。また、食欲不振は、妊娠8日にも認められていないということから、ARfDのエンドポイントとしなくてもよいのではないのでしょうかといただいております。

また、中島先生から、対照群においても同程度以上の体重減少が認められるので、ARfDのエンドポイントとしなくてよいと判断します。もし妊娠8日に対照群に比べ有意な体重減少があればエンドポイントになると考えますといただいております。

報告書を確認いたしましたところ、体重の測定日が、妊娠7日の次が妊娠10日ということでございまして、ARfDのエンドポイントとするかというところを御確認いただければと思います。

32ページから、遺伝毒性試験でございます。

33ページの確認事項3といたしまして、ベンスルタップ原体の細菌を用いた復帰突然変異試験で、復帰変異コロニーの増加傾向が認められることから、ベンスルタップ原体とネライストキシンの遺伝毒性について考察することということで出されておりました。

回答の概要といたしましては、1つ目のところで、ベンスルタップ原体の細菌を用いた復帰突然変異試験につきましては、値の最高値が試験期間の陰性対照値の許容値の範囲内であったということ。また、陰性対照値の2倍を超えるコロニー数の増加は、いずれも認められていないということから、突然変異を誘発しないと考えているという回答でした。

2つ目として、ネライストキシンの復帰突然変異試験につきましては、背景値は入手できなかったけれども、増加傾向の程度が1.1～1.7倍ということで、陰性対照値の2倍を超

えることはなかったことから、突然変異を誘発しないと考えているという回答でございました。

3つ目といたしまして、遺伝毒性につきましては、ベンスルタップ原体の Maus 小核試験で陰性の結果でございまして、ラットの代謝試験の結果から、Maus においても骨髄細胞がベンスルタップ原体、ネライストキシン、ネライストキシンの下流の代謝物に暴露されたと考えており、適切な評価系における陰性の結果が得られていることから、ベンスルタップ原体とネライストキシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えているという回答でございました。

④の精巣間細胞腫につきましては、先ほど御説明したものでございます。こちらにつきまして、原体と代謝物、ネライストキシンの遺伝毒性について御検討いただければと思います。

よろしく願いいたします。

○本間座長

説明をありがとうございました。

それでは、24ページに戻ってください。90日間の亜急性神経毒性試験の表17ですけれども、脚注に関しては、長野先生、これでよろしいでしょうか。

○長野座長代理

この脚注の修正でオーケーです。

○本間座長

わかりました。

それでは、次の25ページのクレアチンホスホキナーゼのアイソザイム分析を実施した理由ということですが、この回答の概要に関しては、西川先生、この内容で何か特にコメントはありますでしょうか。

○西川専門委員

回答は結構だと思うのですが、この回答の内容は一部追記したほうがよいかと思いました。というのは、CKの場合、MM分画の割合が増加したことから、その高値は骨格筋への影響を反映したものであると考察していますので、それは書いたほうがよいと思いますし、LDHについても、組織特異的な変動は明らかでなかったぐらいの追記をしてもよいかと思いました。

以上です。

○本間座長

それでは、今の25ページの部分は、少し文言を修正するということですか。

○西川専門委員

せっかくやった検査で、意味のある結果が得られているようですから、その点は追記したほうがよいと思います。

○本間座長

これは事務局のほうで対応できますか。

○横山課長補佐

はい。

○本間座長

それでは、終わるまでをお願いします。

次は27ページです。間細胞腫の発生頻度について、新たにここに統計的な検定として入れたと。この間細胞種の発生についてのコメントが、先ほど事務局から説明がありましたように、34ページの④に記載されています。申請者としては、これは検体投与に起因した変化ではないと判断したということですが、これについて毒性の先生、どうお考えでしょうか。

長野先生、どうぞ。

○長野座長代理

私は最高用量の90 mg/kgで50分の9。これはFisherでPが0.01で有意ということで、やはり投与による影響は否定できないと思います。

○本間座長

西川先生、どうですか。

○西川専門委員

同じです。

○本間座長

高橋先生も。

○高橋専門委員

投与の影響は否定できないと思います。

○本間座長

川口先生も。

○川口専門委員

同じです。

○本間座長

それでは、それはこのままにします。

○吉田（緑）委員

先生、この試験でだけ発がん性が出ているので、少し丁寧に記載することはいかがかと思いました。

特に、このようにマルチステージで増えていくものに対して、過形成の病変がどうだったかというのを今まで、例えば間細胞の変異巢などの頻度も書いてきたことがあるので、そういうのを記載するというのはいかがでしょうか。そう申しますのは、私が想像していたよりも発生頻度が高いのだなというのが、アッパーが14%ぐらいまでであるということなので、私はFisherでしかあまりみたことがなかったものですから、いかがでしょうか。も

し先生方に御同意いただけるならば、この表の中にとっているのは。

○本間座長

それはどこに書きましょうか。

○吉田（緑）委員

よくあるのですけれども、表22のタイトルを間細胞種だけではなくて、例えばこの場合は間細胞造成の発生頻度として、それを一応書き込むというのは、読み手にとって丁寧な情報ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

○長野座長代理

私もそのほうがフェアだと思います。

ただし文章として加えないと、何かそのままになってしまいますね。すなわち、前の26ページの11行目の文章です。現在は精巣間細胞種の発生頻度増加は認められたという文章ですが、この後ろに間細胞増生については増加がなかったという文章が加わると、何が何だかわからなくなってしまいますし、その前に書くのでしょうかね。

○吉田（緑）委員

前ですね。

○長野座長代理

90 mg/kg体重/日投与群の雄で、「精巣間細胞増生の発生増加はなかったが、精巣間細胞腫の発生増加が認められる」という文章になるのでしょうか。

○吉田（緑）委員

ジャッジは増えたということは変わらないわけです。ただ、そのことを入れておくことによって、本来だどこに発生頻度、あとはmeanというのが出てくるのが、エイジングラットでよくみられる変化でございますから、今までの書きぶりに比べたら一番フェアだとは思いますが、私は先ほどの長野先生のような書きぶりで、結論は変わらないということでございます。

○本間座長

ほかの先生も、今の長野先生の御意見でよろしいですか。それでは、そういった形でよろしいですか。

それでは、26ページの11行目のところは、今の長野先生の御意見で修文をお願いいたします。

その前に、遺伝毒性のことに関しても、④に書いてありますけれども、後で少し話しますが、これに関しては遺伝毒性はないものと考えておりますのでお願いします。

それでは、次に行きます。

30ページの白血球の抑制についてですけれども、これは中島先生のほうから、食品健康影響評価に影響を与えるという意見ですけれども、中島先生、御意見をお願いいたします。

○中島専門委員

これを見てもみますと、白血球が60%程度に減少していますので、何か骨髄抑制がしっか

りあったのではないかと自分は判断いたしました。

○本間座長

ほかの先生はいかがでしょうか。

○代田専門委員

よろしいでしょうか。

血液は専門ではないのですけれども、ほかの試験の成績を見てみますと、反復投与毒性で赤血球数が減少していたり、今の慢性毒性/発がん性のところで白血球数が減少といったことが最高用量でも認められているので、影響としてもよろしいのではないかと考えました。

○本間座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

それについては、やはり用量というものが非常に重要になってくると思うのです。白血球が減るとするのは、毒性としては非常に強い毒性と判断されますから、この300 ppmで起きたことと、発がん性の起きた最高用量を同じように判断されるのでしょうか。エンドポイントがまた一つ増えるということにもなってしまうかもしれないので、これはLOAELで認められている変化となりますから、ここは一般毒性の先生も含めて、あとは遺伝毒性の先生も含めてジャッジをしていただく必要があるのかと思います。

○中島専門委員

そうしますと、今の御意見ですと、例えばこの白血球減少をどのように考えるというバックグラウンドでしょうか。

○吉田（緑）委員

まず、白血球のうち、どちらが減っているかということをございますね。ですから、リンパ球なのか、それともというのはありますか。

○中島専門委員

それは今、ここには情報はないですね。

○吉田（緑）委員

先生が御存じのように、ヒトとは違いまして、げっ歯類ではリンパ球が8割を占めます。なので、そのあたりがどうかということですし、もし減少するのであれば、例えば胸腺等も一緒に減少していますかね。そういうのはございません。

○中島専門委員

胸腺ではなくてやはり骨髄ではないですか。

○吉田（緑）委員

骨髄です。そういたしますと、病理の変化を見ていますから、病理の変化が出てもよろしいのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○本間座長

今の御意見ですけれども、私は専門外なのですが、長野先生はどうでしょうか。

○長野座長代理

赤血球数に関しては、ヘマトクリット、ヘモグロビンが下がっていて、ほかの試験でもそうした傾向があって、試験によっては赤血球数自体も下がっていますね。そういう意味で、このデータを見ても、3週では下がっているか、あるいは同じぐらいだけれども、13週で多いという数字で、たまたまいわゆる小球性貧血のような格好になっているのかもしれないですね。

白血球のほうは、少なくとも今、骨髄への影響ということは、私はないと思います。先ほどの論理ですと、赤血球で造血亢進が起きているのであれば、それは骨髄のほうは特に問題ないということですね。

先ほどのほかの試験でどうかというと、マウスの発がん性試験の最高用量の1,000 mg/kgで減少があったので、それと同じかなということでしょうが、この試験も、3週は確かに雄雌ともに下がっている。しかし、13週では変わらない程度になっていますね。そういう意味で、特に本当の変化と思わなくてもいいのではないかと私は思います。

○中島専門委員

でも、3週齢で60%ですね。コントロールに比べると、雄のほうでは6割に減っているのので、これは自分としては、今までの先生からの説明ではちょっと納得できないです。

○西川専門委員

やはり有意な変化であるし、他の試験でも同じ変化がみられるということで、疑わしきは罰するような形で、これは毒性と考えてもいいような気がします。

○本間座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

私が気にしているのは、これを影響としないというわけではなくて、中島先生が強く懸念しているような毒性かということに関しましては、そうではないのではないかと。多分、長野先生も私もその意見だということです。免疫抑制ですとか、そういうことを示唆しているものではないというように、長野先生や私は考えているということでございます。

○横山課長補佐

御提案ですけれども、表26には所見としてそのまま入れておいていただいて、主要な所見として、食品健康影響評価に書くというのは、ほかの剤のプロファイルなども見ていただいて、後ほどお決めいただければいいかと思えます。

○本間座長

その表のどこに相当しますか。

○横山課長補佐

30ページの表26。

○本間座長

それはわかります。食品影響評価の部分の。

○横山課長補佐

中島先生が御提案されているのは、食品健康影響評価の主な所見を記載する部分、本剤投与の影響としてというところのことかと思います。

○本間座長

貧血のところをさらに。わかりました。

それでは、食品健康影響評価のときにもう一度議論したいと思います。よろしくお願いします。

次に、31ページの(3)のウサギを使った発生毒性試験で、食欲減退、体重減少をARfDのエンドポイントとするかどうかということですが、こちらに関しては代田先生、中島先生のほうから、しなくてもよいという意見が出されていますが、これはこれでよろしいですか。

○中島専門委員

はい。

○代田専門委員

はい。

○本間座長

ありがとうございます。それでは、そうさせていただきます。

32ページ、遺伝毒性試験です。遺伝毒性試験のほうは私と根岸先生のほうから、本剤、結果としては陰性なのですが、非常に弱い陽性反応が大腸菌で出たということ、あと、陽性反応のプロファイルが、代謝物であるネライストキシンと非常に似ているということから、これに関して遺伝毒性をどう考えるかということ申請者に問い合わせた結果です。

私としても、根岸先生としても、ネライストキシンに由来するような弱いAmes陽性は見られますけれども、申請者が言っていますように、その反応は非常に弱い。コントロールの2倍以下ということですが。

多少こういったものでも、私は構造を非常に重要視して見ているのですが、構造からも、特に懸念するような構造も見られませんので、恐らくこの反応は、非常に高い毒性による非特異的なものであろうと考えて、最終的には、私も根岸先生としても、遺伝毒性はないという結論にしているはずですが。

根岸先生、何か追加で。

○根岸専門委員

特に追加することはありません。申請者が言っていることで了解できると思います。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、これで全ての試験についての評価を終わります。

食品健康影響評価に移りたいと思います。よろしく願いいたします。

○山本専門職

それでは、37ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

15行目から各種毒性試験の結果に関する記載でございまして、主に体重（増加抑制）、神経系（振戦等）、血液（貧血）及び肝臓に認められたとしております。また、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったとしておりまして、先ほど遺伝毒性は認められなかったということでおまとめいただいておりますので、こちらについては残ささせていただければと思います。

こちらにつきまして、ボックスのところですが、長野先生から、肝臓に対する影響について、ラットというふうに動物種を記載しておりましたが、マウスの90日の試験ですとか、イヌの1年の試験でも肝臓への毒性影響がありますので、ラットは削除と思いますとコメントをいただいております。

また、先ほどの中島先生からいただきました血液のところにつきまして、扱いについて御検討いただければと思います。

19行目から、精巣間細胞腫に関する記載でございまして、発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり、閾値を設定することは可能であると考えられたという記載にしております。御確認いただければと思います。

23行目から暴露評価対象物質に関する記載でございます。こちらは小麦のわらで、代謝物Xが10%TRRを超えて認められ、家畜の試験が実施されていないということ、また毒性に関する情報がないということで、暴露評価対象物質とする案としておりました。前回御審議の際に、先生方からコメントをいただきまして、38ページのボックスのところですが、確認事項の4として、代謝物X、ベンゼンスルホン酸の毒性に関する情報があれば提出することという確認事項が出されておりました。

回答といたしましては、文献が提出されまして、ベンゼンスルホン酸のラット経口投与でのLD₅₀値が890 mg/kg、細菌を用いた復帰突然変異試験において、陰性の結果が得られている等の回答がございました。こちらを踏まえまして、代謝物Xを暴露評価対象物質とするかという点につきまして、御審議いただければと思います。

ADIにつきましては、ラットの2世代繁殖試験の無毒性量を根拠に0.025、ARfDにつきましては、マウスの薬理試験の最大無作用量を根拠とした0.3 mg/kgと設定する案としております。

食品健康影響評価について、以上でございます。よろしく願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、16行目からですが、こちらに先ほど中島先生から提案がありました血液（貧血）ということですが、こちらに白血球低下を追加するということがよろしいでしょうか。

○吉田（緑）委員

でも、これは認められているのは、この試験のF₂だけですね。イヌにもない、ラットのほかの試験にもない。マウスでは雄はありますけれども104週だけであって、52週はむしろ50%増えています。こういう毒性がございますというのを記載していただくところにおいて、先生方がこれが必要な毒性だとおっしゃるのであれば、私は先生方の御決定だと思うのですが、そこまで強く書くべきものなのか。それは評価書の中に既に毒性所見として入っているわけですから、どうなのだろうと。読み手に誤解がないような記載はお願いしたいと思います。

○本間座長

先ほどの意見だと、長野先生は否定的で、西川先生と代田先生は。

○西川専門委員

毒性としてもいいけれども、主な影響ではないような気がします。
なので、吉田さんの意見に賛成します。

○本間座長

高橋先生、川口先生、お願いします。

○高橋専門委員

今、西川先生がおっしゃったように、影響があると捉えるべきだと考えますが、主な影響とは、まとめる段階では記載しなくてもよいかと考えます。

○本間座長

代田先生、中島先生、よろしいでしょうか。どうでしょうか。

○中島専門委員

難しいですけども、主な影響ではないのは自分もわかっていますが、一応、私は骨髄抑制と考えましたので、そういった影響は赤血球も含めてあるのかなと感じましたけれども、先生方も、主な影響ではないので、ここには書かなくてもいいということであれば、それは結構でございます。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、このままで行きたいと思います。よろしくをお願いします。

その後のラットに関しては、長野先生のほうから削除がよろしいということですが、これはほかの先生もよろしいですか。

それでは、それはそうしましょう。

あと、遺伝毒性は認められなかったというのは、先ほど確認したとおりです。

20行目に腫瘍の発生がありましたけれども、これも遺伝毒性によるものとは考えがたくということも、特に大きな問題はないと思います。

あと、評価対象物質に関しても、これは與語先生のほうからコメントが出ていますけれども、御説明をお願いできますか。

○與語座長代理

また最終的には申請者のほうから、いろいろな毒性、経口投与でのLD₅₀値と復帰突然変異試験、あとは*in silico*だけれども変異原性が陰性ということが出ているのです。

私が今日ここで議論したいと思うところが、玉井先生が書かれている水溶性の問題があって、これは本当に水溶性が高いです。こういうものは、例えば毒性の場合、これは多分毒性の評価でいくと親とほぼ同じぐらいなのかもしれませんが、これだけ水溶性が高いときは動物への影響はどうなのかとよくわからなくて、それがそんなに大きくないということが推察されるのであれば、もしくは、最初は私はそれを関係なしにして考えると代謝物質ということを考えてのすけれども、それを外すというのものもあるのかもしれないと思って、その議論をしたいと思ったのです。

○本間座長

乾先生。

○乾専門委員

水溶性が高いという情報が、どこまで高いかということは認識していなかったのですが、その段階では與語先生が言われたように、毒性が親と一緒にということなので、暴露評価対象物質と扱ったほうがいいのかと思っていました。

○本間座長

玉井先生、いかがでしょうか。

○玉井専門委員

毒性ということに対してあまりコメントはないのですが、ただ、事務局からの表現の中に、水溶性が高いということが書いてあったので、これは吸収が低いということの意味するのではないかと思ったので、そうだとすると、これ自身は刺激性が強いということは、ちょっと調べたらどこかに書いてあったので、吸収されなくても消化管内で何か作用するということがないのかというのは、こういうのを毒性と扱うかどうかは知りませんが、その辺が気になったので、質問のような感じでコメントさせていただきました。

○本間座長

ありがとうございました。

毒性に関しては、何か毒性の専門家の方。今、言われたように、水溶性が高いということは吸収されにくいと考えてよろしいですか。

対象物質とするということでもよろしいですか。與語先生としては、言葉としてはこれでよろしいということですね。

○與語座長代理

そうですね。実際、農薬テストガイドラインの322ページを見ていただくとわかるのですが、これをどの程度追っていくかにもよるのですが、今、この代謝物Xでいくと、ステップ1のところである10%TRRをはるかに超えているというのは事実で、ただ、残留試験のデータが全くなくて、ステップ1の後半の部分がないという状態です。

毒性試験の中で、毒性に懸念が生じるかというのがあって、乾先生がおっしゃったように、値だけ見ると懸念されるのだけれども、水溶性がかなり高いという状況で、水溶性のことをあまり考えなければ、このままいくと対象物質であるという形になってくるということになります。

○本間座長

わかりました。

いずれにせよ、対象物質とするということでお願いします。

ほかに。

○長野座長代理

ということは、今、25行目の急性毒性が親化合物より強いというのは、與語先生がおっしゃっているように、ほぼ同等ですので、言葉を変えたほうが良いように思うのです。

○横山課長補佐

毒性について記載されているのは、代謝物Aについての記載です。代謝物Xについては、毒性に関する情報が不明であったという記載になっています。

○本間座長

それでは、Xの毒性はどうやって評価を書きますか。遺伝毒性は書きますか。

事務局、どうでしょうか

○横山課長補佐

24行目の冒頭のところで、毒性に関する情報の詳細は不明であったとして、今、御議論にあった刺激性の話ですとか、そこは回答に出てきていないので、そういった記載ぶりではないかかと思って伺っておりました。

○長野座長代理

ということは、25行目の文章ですけれども、急性毒性が親化合物より強いことから、代謝物AとXにつながってしまいます。それで誤解してしまいますので、急性毒性が親化合物より強かったで一回切って、したがってということを入れれば、最初の23行目からの文章と、24行目からの代謝物Aの文章がつながっていくような気がします。

○本間座長

それが、ここでは一番シンプルかもしれないですけれども、それでよろしいですか。

○吉田（緑）委員

與語先生に1点教えていただきたいのですが、代謝マップを拝見しますと、Xは動物ではいかないということになっていて、括弧でMがあるのが、Wまでなのですから、Wから何らかの形でXに行くみたいな可能性はあるのですか。それとも、Wでおしまいですか。データからはWまでの可能性しか示唆されていないのですけれども、いかがなのでしょう。

○與語座長代理

動物でXまで代謝されてもおかしくない気もするのですけれども、尿から出てくるはず

で、尿から出てこないというのがなかなか難しいと思ったのです。

どうぞ。

○山本専門職

ラットの試験なのですけれども、標識部位がベンゼン環ではない部分を標識したものでのみ実施されておまして、このWのところに行くルートに、(M)ですね。哺乳動物で行くと書いてあった根拠は推定でして、試験としてはプロバン部分を標識したものののみで実施されておまして、ベンゼン環を標識した試験は実施されておられません。

○吉田（緑）委員

標識していないから、イヌ側はわからないということですね。

○本間座長

よろしいですか。

○與語座長代理

そのデータがあればもう全然問題はないのでしょうか、ないということですね。

○本間座長

わかりました。それはデータがないということで、これ以上の議論は難しいかと思いますので、修文に関しては先ほど長野先生がおっしゃったように、急性毒性が親化合物より強かった、農作物中の評価対象物質をベンスルタップ並びに代謝物A及びXと設定したという文章にしたいと思えます。よろしいですね。

それでは、その後のADIとARfDの設定に関しては、最後の議題のほうでまとめてやりたいと思いますので、よろしくお願ひします。

引き続きまして、農薬チオシクロラムの食品影響評価について始めたいと思えます。

経緯を含めて、事務局より御説明をお願いします。

○山本専門職

資料3をお願いいたします。こちらにつきましては、前回御審議の際にベンスルタップとあわせて確認事項が出されておりましたので、そちらについて御説明させていただきます。

また、もう一点、今回コメントいただいた部分についても御説明させていただきます。

29ページをお願いいたします。ウサギの発生毒性試験につきまして、こちらの試験で体重の減少が10 mg/kg以上の投与群で認められております。

ARfDの設定に関しまして、以前御審議いただいた際に、変化の程度から10 mg/kgについてはARfDのエンドポイントとせず、30 mg/kgをエンドポイントとすると御判断いただいたものでございます。

こちらについて、長野先生から無毒性量が10 mg/kgとなる根拠が本文から読みにくいということで御指摘をいただきまして、29ページの一番下の脚注の部分ですけれども、10 mg/kgにおいては体重の変化の程度が僅かと考えられたことから、ARfDのエンドポイントとしなかったというふうに脚注を追記する案としております。記載について御検討いただ

ければと思います。

31ページ、遺伝毒性試験に関しまして確認事項が出されております。チオシクロラム原体の細菌を用いた復帰突然変異試験で、復帰変異コロニー数の増加傾向、ネライストキシンでのDNA修復試験と復帰変異試験で陽性の結果が認められたことから、チオシクロラム原体及びネライストキシンの遺伝毒性について考察することというもので、回答といたしましては、チオシクロラム原体の遺伝毒性については、復帰突然変異試験で弱い陽性の結果は得られているものの、2つ目の復帰突然変異試験で陰性であり、陽性の結果に再現性がなかったということ。また、サルモネラの復帰突然変異試験や、枯草菌のDNA修復試験等、また、ラットの*in vivo*小核試験でも陰性の結果が報告されているということで、総合的に判断して、チオシクロラム原体に生体において問題となる遺伝毒性を有さないと考えているという回答でございました。

また、②として、ネライストキシンの遺伝毒性につきましては、こちらでもマウスを用いた小核試験が実施されておまして、こちらでは小核の発現頻度の有意な増加が認められず、陰性であったということで、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えているという回答でございました。

こちらにつきまして、事前に確認いただきまして、本間先生、根岸先生から回答を了承する旨のコメントをいただいております。

チオシクロラムにつきましては以上でございます。よろしくお願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

29ページの発生毒性試験のところですけども、長野先生からのコメントにつきまして、脚注を記載したということですけども、長野先生はこれでよろしいでしょうか。

○長野座長代理

私はこの修正でいいと思います。

○代田専門委員

記憶をたどってみますと、10 mg/kgと30 mg/kgでは増加抑制が認められ始めた時期が違うために、急性参照用量にするかしないかを分けたように思うのです。

つまり、急性参照用量というのは投与して、急性影響として認められる変化ということになっておりますけれども、ここの本文を読んでいただきますと、時期も書いてありまして、8行目のところに、30 mg/kgでは妊娠の6～17日、それから、10 mg/kg以上投与群ということであると、体重増加抑制傾向が妊娠8日ということになっていたの、急性影響は、程度も軽いということもあるかと思っておりますけれども、時期として判断するものから、10 mg/kgは遅れているのでここに入っていないのではなかったかと思ったのです。

ですから、程度というよりも時期の問題でARfDにするかどうかを決めたと思うのです。違いましたでしょうか。

○長野座長代理

37ページの表28を見ますと、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響等の表ですけれども、ウサギの発生毒性のエンドポイントが体重減少になっていて、無毒性量が10 mg/kgになっているのです。

この表から、今の29ページの(3)の発生毒性のウサギの文章を見てみると、体重について書いてあるのが、12行目からの部分であって、13行目に時期が書いてありまして、30 mg/kgですと妊娠8日以降で、10 mg/kgで妊娠8日になっていて、同じ日付なのです。そうしますと、日付的には変わらないというふうに見えてしまったので、これを無毒性量10にするためには、どのように書いたらいいのかということで質問しました。

○代田専門委員

すみません。私が場所を見間違えていて、妊娠6～17日は死亡が出ていたのですね。そういうことなので、ここのエンドポイントの書き方を死亡というふうに書き直せば、体重ですと時期は同じになるのですけれども、死亡が出るということで、死亡の時期が既に妊娠の早い時期から、投与開始直後から出ているということになるのではないかと思うのですが、このときの議論はそういう議論ではなかったでしょうか。

○横山課長補佐

その議論をいただいたときの評価書を見ますと、やはり程度です。両方とも8日には体重で有意差があるのですけれども、その程度が30のほうが大きくて、これはちょっと見過ごせないということで、死亡も出るような用量ですし、ただ、死亡の時期が本当に、これがどの辺に分布しているかとか、そういったところまでは把握してございませんで、死亡が出るような用量で、かつ体重の減少が妊娠8日から出ているという御議論があったかと思えます。

○代田専門委員

わかりました。それで結構です。

○本間座長

それでは、脚注もこれでよろしいですね。

○代田専門委員

そうですね。死亡のことが本文に書かれているので、御理解いただけると思います。

○本間座長

ありがとうございます。

あとは遺伝毒性ですけれども、これに関しては先ほどのペンスルタップのところでもお話ししたとおりで、遺伝毒性が、ここには陽性という形で出ていますけれども、特に問題となるような遺伝毒性がないという結論になりました。

根岸先生、何かコメントがありましたら。

○根岸専門委員

これで結構です。

○本間座長

よろしいですか。ありがとうございました。

それでは、これで試験のほうは終わって、食品健康影響評価をお願いします。

○山本専門職

今、御審議いただきました遺伝毒性に関しまして、代謝物Aの評価書案30ページの13行目あたりに、代謝物Aは今、生体において問題となる遺伝毒性はないというふうに御判断いただいたことについて追記する場合、理由としては、小核試験で陰性ということで、どのような。投与量のみで陽性ですか。

○本間座長

ロジックとしては小核試験ではだめなのですね。

後で修文を考えます。基本的には高い濃度で起きた非特異的な反応と考えられて、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないという形にしたいと思います。

○横山課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○本間座長

よろしいですか。

○横山課長補佐

理由に、弱い陽性というのを入れてもよろしいですか。

○本間座長

そうですね。

○横山課長補佐

わかりました。

○山本専門職

チオシクラムについては以上でございます。

○本間座長

食品健康影響評価で、【事務局より】というのは、もう既に、前に議論したのでしたでしょうか。

○山本専門職

こちらにつきましては総合評価のほうで。

○本間座長

わかりました。

それでは、チオシクラムについてはこれで終了します。

ADIとARfDの設定につきましては、次の今日の議論の一番重要なところでまた議論したいと思いますので、よろしくをお願いします。

まだ1時間しか経っていませんので、続けていきましょう。

続きまして、農薬カルタップ、チオシクラム及びベンスルタップの総合評価について検討したいと思います。

事務局から説明をお願いします。

○山本専門職

資料5をお願いいたします。こちらはカルタップ、チオシクラム、ベンスルタップの3剤の総合評価が可能かどうかというところで御検討をお願いしてしておりまして、もし総合評価を行う場合の案として文案を作成したものでございます。

文案を作成する際に考慮した点といたしましては、1点目としては動物体内における代謝について、共通する点としては、代謝物Aを経由して代謝されると考えられるということ。また、尿中で代謝物E及びFが共通して認められたという点がございました。一方、多く認められた代謝物でそれぞれの剤でのみ多く認められるというものもございました。

2点目として、植物体内における代謝については、共通する点として、いずれも代謝物Aを経由して代謝されると考えられるという点がございました。

ただ、特有の代謝物として認められているものもでございます。また、親化合物の残留は低いと考えられましたが、カルタップ塩酸塩の一部の試験で、親化合物が多く認められるというものもありました。

毒性については、投与による影響が、体重、神経系では共通しているのかというところはありましたけれども、共通しないようなところもあるかと思ひまして、御確認いただければということで表紙に記載させていただいております。

総合評価について2ページをお願いいたします。先生方からコメントをいただいております。コメントはない旨の御連絡をいただいた先生方もいらっしゃいまして、また、西川先生から、総合評価が可能かどうか迷っていました。動植物代謝及び毒性のプロファイルは必ずしも同等とは言えないので、どこまでグループとして評価可能かということで、当日議論すべきという御意見をいただいております。

2ページの総合評価に関する記載ですけれども、最初のところから、これらの化合物について独立した毒性試験等が行われていることから、個別に評価して、その上で動物及び植物体内運命試験の結果、いずれの化合物もネライストキシンを経由して代謝されると考えられること、動物で認められる主要代謝物が同様であることから、総合評価を実施したというふうに記載する案としております。このような記載ぶりについて御検討いただければと思います。

また、與語先生から、個別の評価の評価書についての記載については、文章を後ろのほうに持ってきたほうが良いということで御修正をいただいております。

3ページから4ページにかけて、各剤の評価の要約を転記する案にしておりまして、ベンスルタップの部分につきましては先ほどの御審議を踏まえて修正させていただきたいと思ひます。

4ページの下のところから、ネライストキシンに関する試験の要約でして、與語先生からタイトルの部分に「毒性」と追記いただいております。

また、與語先生から、親化合物の急性毒性や遺伝毒性に関する情報があると、ネライス

トキシンの毒性の程度を理解しやすいと思いますとコメントをいただいておりますが、こちらにつきましては総合評価ということで、各剤の評価書に載っていたネライストキシンの部分を抜粋して記載しております。もし総合評価をいただけるという場合には、こちらの薄いものの後ろに各剤の評価書がつくような形になるかと思ひまして、扱いについて御検討いただければと思います。

5 ページに、ネライストキシンの遺伝毒性試験の結果をまとめる記載としております。こちらにつきましても、先ほど御審議いただきましたネライストキシンの遺伝毒性について、高い用量のみの特異的なものと考えられるので、生体において問題となる遺伝毒性はないという記載を追記させていただければと思います。

6 ページからが総合評価でございます。4 行目から、カルタップ塩酸塩、チオシクロムシュウ酸水素塩及びベンスルタップはいずれも動物体内において、ネライストキシンの代謝/分解されると記載しておりましたが、與語先生から「一旦」ネライストキシンの経路するという追記をいただいております。表現について御検討いただければと思います。

また、20 行目のボックスなのですけれども、代田先生から、ネライストキシンの代謝分解について、剤の間で代謝効率が大きく異なることはないでしょうかというコメントをいただいております。御検討いただければと思います。

11 行目からの記載なのですけれども、7 ページのボックスをごらんいただければと思うのですが、カルタップ塩酸塩では発生毒性試験の投与期間が短いこと、チオシクロムシュウ酸水素塩では慢性毒性/発がん性併合試験と3 世代繁殖試験の用量設定について、最高用量でも影響が見られないことから、ガイドラインに照らして不足が認められたということがございましたので、こちらについて総合評価に記載する案としております。

3 剤の結果を総合的に見て、カルタップとベンスルタップでは発がん性や繁殖能に対する影響について毒性影響が認められる用量まで試験が実施されておまして、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性が認められないということです。また、発がん性についてカルタップでは認められておらず、ベンスルタップで精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められておりますが、腫瘍の発生機序が遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能と考えられたと先ほど御審議いただきましたので、これらを踏まえて、不足する部分があるものの3 剤の総合的な評価を可能とする案としております。

長野先生から、こちらに同意のコメントをいただいております。

その下の部分はADIに関する記載でございます。グループADIが設定できるという場合の案として、それぞれの案のNOAELの一番低いものをADIと設定する案としております。こちらの部分について、代田先生から換算方法を示してはいかがでしょうかといただきまして、7 ページの下のところに脚注を追記する案としております。御確認いただければと思います。

14 行目のところで、【事務局より】といたしまして、本案でADIの設定根拠となってい

るのが、チオシクロラムのラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験のエンドポイントなのですけれども、こちらが他剤の同用量では認められない所見であることから、念のためエンドポイントとして適切かということをご確認いただければと考えております。

認められた所見について、慢性進行性腎症と副腎の形態変化でございまして、発生頻度の表をつけております。こちらについて、川口先生から、慢性進行性腎症は雄のSDラットの加齢性所見として好発する所見で、該当試験では腎臓の重量変化や関連の血液所見を伴っていないので、毒性学的意義はないとしてもよいかもしれませんとコメントをいただいております。

あと、長野先生からは、いずれもADIのエンドポイントとしないとするのが妥当ということで、理由として、慢性進行性腎症の有意差は、軽度な動物が最高用量群で4例多いことに起因していると考えられるということ。また、副腎は内容が不明確ということで、いずれもエンドポイントとするのは不適切というコメントをいただいております。

次の部分がARfDに関する記載でございまして、こちら各剤のARfDのうち、先ほど御説明が漏れましたけれども、カルタップ塩酸塩に換算した場合の一番低い値を根拠として、ARfDを設定する案としております。

15行目からは、暴露評価対象物質に関する記載でございしますが、こちらは現在、10%TRRを超える代謝物を記載しておりますけれども、先ほどまでに各剤の暴露評価対象物質を御検討いただきましたので、こちらの記載につきましては、それぞれの剤で御判断いただいた暴露評価対象物質について記載した上で、総合的に御判断いただいた暴露評価対象物質を記載するような案に修正したほうがよろしいという御意見をいただきましたので、よろしければ、そのような記載にさせていただければと思います。

なお、10%TRRを超えて認められた代謝物としては、A、J、K、QとXがございまして、各剤でAについては急性毒性が強いということから、暴露評価対象物質とするということ。また、JとKについては、チオシクロラムで一部作物のみで認められたことから、暴露評価対象物質にしないと御判断いただいております。Qにつきましては、分析でネライストキシシンに変換されるというふうにご考慮されるという分析で、Aに変換されるものを含むということをご記載することで含まれるのではないかとということで、Aを含んでいただければいいという御判断をいただいております。先ほどXにつきましては、ベンスルタップのほうでは暴露評価対象物質にするということで御審議をいただいたものでございます。

こちらにつきましては、暴露評価対象物質の記載等につきまして御検討いただければと思います。

9ページのところは與語先生から、代謝物Xを暴露評価対象物質にする場合には、記載についてベンスルタップ特異的なものであることを示したほうがいとコメントをいただいております。

また、植物体内運命試験の結果をここに持ってきた理由について御質問いただいております。こちらは総合評価ということで、過去の例でも、毒性に関する情報を先に記載し

た上で、暴露評価対象物質の後ろに持ってきている例がございますので、それにならってこのような順序としておりました。御確認いただければと思います。

10ページをお願いいたします。與語先生から無毒性量等の3剤をまとめた表に、急性毒性試験等の情報を含めないのでしょうかということ御意見をいただいております、机上配付資料の1-3を御覧いただけたらと思うのですが、3剤の無毒性量等をまとめた表を御用意しております、暫定基準がいずれの剤もカルタップ塩酸塩に換算した値として設定されていることから、この表の中で括弧として、無毒性量等をカルタップ塩酸塩に換算した値を付記しております。

こちらの表の中の7ページ以降なのですが、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響等について、後ろのほうにまとめた表も作成いたしましたので、御確認いただければと思います。

総合評価の案につきましては以上でございます。よろしくお願いたします。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、総合評価についてこれから議論したいと思います。

論点は幾つかあるのではないかと思いますけれども、まず、第1に、原体及び代謝物の生体における遺伝毒性の問題です。こちらに関しては、先ほど議論がありましたように、特に生体にとって問題となる遺伝毒性はないということで、問題ないと思います。

2番目としては、この3剤を総合評価可能かどうかということです。さらに、総合評価をした場合、ADI、ARfDをどのようにして設定するかといった論点だと思います。

3剤の総合評価が可能かどうかということに関しては、事務局では、それはどういった条件がそろって可能であるのかということ、資料を使って少し説明していただきたいと思います。

○横山課長補佐

まず、机上配付資料3でお配りしておりますとおり、どういった場合にグループ評価するのがよいと考えるかという点の御参考として、これによりますと、対象となる剤全ての摂取量の限度を決めて管理するような場合にこういったグループ評価をするのが適切ではないかということ。その際に考慮しないといけないのが、“mode of action”が類似しているということですか、毒性のポテンシャルですね。こういったものが“similar”であるということ、評価いただくことになるかと思っております。

この剤の場合は代謝物といったものですか、毒性のプロファイル、用量といったものを御覧いただきながら、似た傾向を示すということ御判断いただけるような場合にグループ評価していただくのかというふうに考えております。特に着目していただく点として、動物体内運命試験で生成する代謝物、植物体内運命試験で生成する代謝物、あとは本剤の毒性のプロファイルといたしましては、非常に高用量のサルやイヌなどでは、神経毒性が出ていますけれども、ネライストキシンの構造を持ったものについて、前回、赤池先生か

ら少し御解説いただいていたけれども、末梢の神経のほうに影響が出るという特徴もあるかと御意見をいただいているところがございますので、そういったところに着目して御議論をいただいているかどうかと考えている次第でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

議論の仕方ですけれども、どうでしょうか。この評価書案に従ってということは、要するにグループ評価が可能だという前提のもとでしたほうがいいのか、それとも、まずはできるかどうかということから議論したほうがいいのか。

○横山課長補佐

まずは、できるかどうかというところのご検討をお願いしたいところかと思っております。

○本間座長

それに関しては今、言ったように、代謝物の影響とか、そういった個々の部分をそれぞれの先生に話していただいてからということによろしいですか。

○横山課長補佐

それでは、事務局のほうで、このように思われますけれどもどうでしょうかというふうに、少し口火を切らせていただいて、それとはもう全然違うからとか、そこも含めて御議論をいただくようにしてはどうかと。

○本間座長

わかりました。

その議論の仕方によろしいですか。

(「はい」と声あり)

○本間座長

それでは、事務局のほうから説明をお願いします。

○山本専門職

まず、動物体内における部分なのですが、こちらは主要代謝物、いずれもネライストキシンを經由して代謝されると考えられるのですが、共通する代謝物で多いと思われるものは、代謝物EとFが尿中で共通して認められるかと思っております。

ベンスルタップとチオシクロラムは尿中の代謝のデータしかございませんというところではあるのですが、いずれも代謝物EとFは認められているというものでした。

代謝マップにつきましては机上配付資料1-2で御用意しております。また、記号だけのものとしては1枚紙で、机上配付資料1-1というものも御用意しております。

カルタップ塩酸塩では代謝物M、チオシクロラムシュウ酸水素塩では代謝物H、ベンスルタップでは代謝物Nが尿中で多く認められるというのが、それぞれの剤の特徴としてはご

ございました。

こちらを踏まえて、動物体内の主要代謝物であるとか、代田先生から御意見をいただいております代謝効率は同様かというところを御検討いただければと思っております。

植物につきましては、共通するかと思う部分として、いずれも代謝物Aを経由して代謝されるという点なのですけれども、特有の代謝物として、カルタップ塩酸塩では代謝物Q、ベンスルタップでは代謝物Xが多く認められております。

また、親化合物について、残留が低いと考えられる結果が代謝の試験では多いのですけれども、カルタップ塩酸塩のハクサイの代謝試験では、結球部で最大33.4%TRR、親化合物は認められるという試験もございまして、植物の代謝物同様と考えられるのかという点について御検討いただければと思っております。

○本間座長

わかりました。ありがとうございます。

ただいまの事務局からの御説明ですけれども、まず、第1点において、動物体内における主要代謝物及び代謝効率は同様と考えられるかということですが、こちらに関しては代謝の先生から御意見をいただきたいと思えます。

玉井先生、よろしくお願いします。

○玉井専門委員

効率はどのように答えればいいのかわからないのですけれども、主要な代謝物は共通性が高いということが言えそうな感じがするという、今、3つを正確に比較するというのはすぐにできないので、理論的に何と答えようかと困っているのですけれども、主要な代謝物は確かにAを経由した系ですかね。そのような印象を受けています。それが一つなのです。

思うには、先ほどの話に出たような、ベンスルタップに出てくるような特有の代謝物とかがありますので、それをどうするのかというところを今、考えていて、そういう点があったとしても、そのようにグループで決めているのかどうかは、私自身では判断できないところが現状です。

○本間座長

加藤先生は何か追加で御意見はございますか。

○加藤専門委員

確かに半減期が少し違うというのもありまして、同じように代謝物Aを介していくのでしようけれども、1つだけ、チオシクロラムは多分半減期も少し違うのです。

半減期のグラフをちゃんと見ていないので、どこの値をとっているか、今はしっかり答えられないのですけれども、それが少し気になるかという点があります。

○本間座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○與語座長代理

動物関係です。多分、尿中にはほとんど親化合物が残っていないというのが特徴です。あと、組織の中でもほとんど親化合物がないですね。その量的なところは、共通点はあるかと思います。

○本間座長

植物への代謝についてはどうでしょうか。

○與語座長代理

植物ですけれども、報告書とかも見てみると、代謝マップにあるように、ベンスルタップですけれども、想像でしかWとかXに行く方法がないのですけれども、結局ネライストキシンができたときにWができるというのを当たり前のように文章で書いていて、それを全然測定していないという状態です。文章を読むとそうです。

ただ、そのものを測定していないので、どうなるかわからないというのがあって、Xというのが気になるのですけれども、基本的には植物に関しても、親化合物が多く残るのは、そこに書いてあるカルタップがキャベツの結球部で多く残るということですが、これは私も理由はなかなかわかりませんが、案外光分解が早いので、もしかしたら結球部は中のほうに入っていて、光の影響を受けなくて残ってしまったのかというところもあるのですけれども、それ以外のところでいくと、同じような代謝をしているのかというような印象を持ちます。

○本間座長

なかなか難しいと思います。

○與語座長代理

ちなみに、ほかの農薬でもそういうところは若干あるのですけれども、これはもともと見つかったのがネライストキシンで、それに飾りをつけたという流れなのです。それだけだとあまりにも理由が弱いと思うのですけれど、実際にやってみると、代謝もそこにまず行くというのが見えてきていて、それを考えると、結局ネライストキシンにしてから何か起こしているのかなと。

殺虫効果はまさにそうだと言いつけているので、あと、それがヒトの毒性というか、人畜特性になるとどうなるかというのは私の中ではなかなかわからないところです。

○本間座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

與語先生にお伺いしたいのですが、私たちは直接カルタップとかそういうもので暴露されるわけではなくて、植物を介して、これの代謝分解物を介しているということを思いますと、その量の問題ももちろんあると思うのですが、もともと開発として今、Aと書かれているもので殺虫効果を効かせようとした。それにいろいろ修飾をしてということなのですね。ということは、植物の中でそれで効くということは、ほぼ植物を介してのメ

ーンとしてはAというように考えてよろしいのかどうかということです。

もちろん、いろいろなものが、代謝マップですから絶対に1本ということは、そのようなものはないと思うのですが、これをメーンターゲットのメーン化合物としてというのは、今の興語先生のお話を聞いてなるほどと思ったので、いかがでしょうか。

○興語座長代理

事務局が書いているように、気になるのはカルタップの、いわゆるキャベツの結球部の中で残るのが気になるのですが、どのぐらいか。私は全部を追い切っていないのであれですが、実際に残っている残量がどうかというのがあるのですが、基本的には先ほど言いたいいずれの場合もネライストキシンを必ず経由するという事だけははっきりしていると思います。

○本間座長

確かに代謝に関しては個々の薬剤ですので、いろいろな効率とかがあるかもしれませんが、今、おっしゃったように、我々がターゲットとするのは、最も薬剤としての効果の核となるネライストキシンだと思いますので、私としてはこれを考えれば、グループ評価できるのではないかと考えます。

あと特に、これからまた議論しますけれども、個々に出る毒性のプロファイルがネライストキシンに共通して見られるようなものであれば、ネライストキシンを中心として毒性評価をすればできるのではないかと思いますけれども、そういった意味では、今後これから毒性のことを評価していきますが、基本的にはグループ評価でいけるのではないかと思いますので、どうでしょうか。

○西川専門委員

まさにそのとおりで、グループ評価でいきたいと思っっているのですが、共通した毒性の所見が残念ながら書かれていないのです。そこは押さえないといけないと思います。

メジャーな動植物体における代謝が同じであるということは、およそ想像しますけれども、それ以外の代謝物をどうするかについて、実は目安が欲しいとコメントをしたのは、現在作成中のガイドラインでも一切出てこないのです。したがって、私はちょうどいい機会だから、グループADIをどのように評価するかについても、ガイドラインに含めたほうがいいかなという意味からコメントをしたわけです。

以上です。別にこれはグループADIを反対しているわけではありません。

○本間座長

御意見はありますか。

どうぞ。

○高橋専門委員

意見というかコメントというか、机上配付資料1-1が非常によくわかりやすいと思うのですが、ネライストキシンの構造を持っているというのはわかるのですが、ベンズルタップだけベンゼン環が2つあって、分子量も倍ぐらいあって、チオシクラムシュウ

酸水素塩はシュウ酸が毒性に関係する可能性もあるのですけれども、この資料の上では多分、一番分子量が小さいため、それがADIに反映されているような気がします。

ただ、先ほど吉田先生がおっしゃったように、私たちが摂取する場合というのは、多分植物で分解された後で残ったものであるため、このベンズルタップのベンゼン環から代謝されたものは水溶性が高くて、残らないのではないかと。そうすると、摂取する可能性があるものとしては、ネライストキシシンに近いものと考えれば、グループ評価が可能ではないかと考えます。

○本間座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○西川専門委員

今の点ですけれども、主たる毒性影響は共通しているということだけれども、細かい点ですね。肝細胞の肥大が来るとか、貧血が来るとか、腎臓に影響が来るとかというところを、どの程度まで許容するかということだと思っております。

○本間座長

今の意見をまとめますと、評価が可能ではないかということですが、毒性の記載ぶりをどういった形にするかということは非常に重要だと思っておりますが、ここで休憩して、これからどうやって進めるか少し相談したいと思っておりますので、ちょうど半分経ちましたので、ちょっと休憩しましょう。40分まで休憩します。それからまたグループ評価を前提として議論したいと思っておりますので、よろしくお願ひします。

(休 憩)

○本間座長

それでは、再開します。

先ほど話しましたように、この3剤についてはグループ評価を基本として行いたいと考えています。

重要なのは共通代謝物であるネライストキシシンの毒性プロファイルなのですけれども、それぞれの剤によってちょっと違うのかもしれないので、事務局のほうから、この3剤を比較した毒性について、まず少し説明していただきたいと思っております。

よろしくお願ひします。

○山本専門職

それでは、机上配付資料1-3に基づいて、御説明させていただければと思っております。

こちらの表につきましては、投与量と無毒性量、また最小毒性量で認められた主な毒性所見を記載していきまして、まず、1ページ目にありますのがラットの90日の亜急性毒性試験と90日の亜急性神経毒性試験でございます。認められた毒性所見としては、体重増加抑

制と摂餌量減少というものが一番低い用量では出てきておまして、無毒性量としては、カルタップのところを御覧いただきますと、30前後というもので、チオシクラムのカルタップ換算値を見ていただきますと、10前後のところ、こちらでも体重増加抑制と摂餌量減少が認められております。

ベンスルタップにつきましても、無毒性量で、カルタップ塩酸塩換算値で10~20というところで、上のところは体重増加抑制が認められております。

亜急性神経毒性試験のところを見ていただきますと、今、カルタップのところは記載がないのですけれども、最高用量の雌で後肢握力減少が認められたことから、亜急性神経毒性について認められないということではないというふうに、御審議のときに御判断いただいたものでございまして、用量といたしましては、雌ですと84.7というところで、後肢握力減少等が認められたという結果でございました。

チオシクラムにつきましては、亜急性神経毒性の最高用量がカルタップ塩酸塩の換算値ですと30前後というものでして、こちらは認められた毒性所見が体重増加抑制と摂餌量減少のみでしたが、それより上の用量は実施されていないという結果でした。

ベンスルタップにつきましては、カルタップ換算値で最高用量の127 mg/kgで流涎過多等が認められておまして、こちらでも亜急性神経毒性は認められないものではないという御判断をいただいたものでございます。

2 ページ目ですけれども、ラットの長期の試験につきましては、カルタップ塩酸塩では体重増加抑制と摂餌量減少が雄では最高用量の38.5 mg/kg、雌では20 mg/kgのところから体重増加抑制と摂餌量減少のみが認められておまして、最高用量は40 mg/kg前後なのですけれども、発がん性は認められないという結果でございました。

チオシクラムにつきましては、用量が最高用量でもカルタップ塩酸塩換算値で5~6というものでございまして、雄のみで、慢性進行性腎症と副腎の形態変化が認められたという結果でございました。発がん性については認められないという結果です。

ベンスルタップにつきましては、20 mg/kgぐらいのところ、肝臓への影響等が認められておまして、最高用量がほかのものに比べると高いのですけれども、カルタップ塩酸塩換算値で56~57 mg/kgぐらいのところ、精巣間細胞腫の発現頻度が増加しているという結果がございました。

また、2世代繁殖試験、3世代繁殖試験が2~3ページにございまして、カルタップにつきましては、ちょっと用量設定の幅が大きいのですけれども、最高用量の100 mg/kg前後のところ、親動物、児動物で体重増加抑制と摂餌量減少のみが認められております。

チオシクラムは3世代繁殖試験が実施されておまして、最高用量が換算値で7~8 mg/kgなのですけれども、いずれも毒性所見が認められていないというものでした。

ベンスルタップにつきましては、換算値で12~15ぐらいのところ、体重増加抑制等の影響が認められておまして、いずれも繁殖能に対する影響は認められていません。

3 ページの下ところが、ラットの発生毒性試験ですけれども、こちらはカルタップ塩

酸塩ですと、最高用量の50 mg/kgで母動物の死亡が19分の1例認められておりました、また、胎児は低体重と骨化遅延が認められております。催奇形性は認められないと御判断いただいております。

チオシクラムについては、母動物の60 mg/kgのところでは流涎等が認められております。体重は毒性所見を認められていないという結果でございました。

ベンスルタップにつきましては、最高用量の換算値で114 mg/kgのところでは母動物では体重増加抑制等と死亡も認められております。胎児では頸椎の椎体骨化数減少が認められておりました、催奇形性は認められていないという結果でございました。

ページをおめくりいただきまして、マウスの試験でございます。マウスも、カルタップにつきましては、体重とあとは血液系のパラメータが少し動いているというものでして、神経系の所見はなかったと思っております。

チオシクラムは、マウスの90日はございませんで、ベンスルタップにつきましては、雄では換算値で7 mg/kgのところでは血液の所見が見られているということ。雌ではその上の用量で、換算値で78 mg/kgのところでは体重増加抑制等が認められておりました、また、雄の最高用量では、200という値で死亡が1例認められております。

また、マウスの発がん性試験でございますけれども、こちらはいずれの剤でも体重増加抑制が認められておりました、無毒性量といたしましては、カルタップでは雄で10、雌で20ぐらい、チオシクラムでは、カルタップの換算値ですと無毒性量が3ぐらいで最少毒性量ですとカルタップの換算値で10程度、ベンスルタップですと、無毒性量がカルタップ換算値で2.3、2.1という値で、最小毒性量は換算値で10.8～11.3というものでございました。

また、カルタップでは、マウスの発生毒性試験が実施されておりますけれども、こちらは50 mg/kgで母動物の体重増加抑制が認められているというものでございました。

また、ウサギの発生毒性試験につきましては、カルタップ塩酸塩ですと最高用量が12 mg/kgなのですが、そちらで母動物で摂餌量減少が認められて、催奇形性は認められておりません。

また、チオシクラムでは、最高用量が30 mg/kgで、その値で母動物の体重増加抑制が認められておりました、無毒性量としては3という値。また、チオシクラムの30 mg/kgでは、死亡が5例ですとか切迫屠殺が2例というものも認められています。

また、ベンスルタップのウサギの発生毒性試験ですと、換算値でいいますと15.9 mg/kgで母動物の体重増加抑制傾向等が認められておりました、また、自発運動低下等も認められています。また、最高用量の60 mg/kgでカルタップの換算値ですと38 mg/kgで2例、死亡が認められております。

イヌの試験、非げっ歯類の試験ですけれども、カルタップではサルで実施されておりました、最小毒性量が30 mg/kgですと、こちらでのみ所見が見られているのですが、死亡や振戦、また体重増加抑制が認められています。死亡の例数が雄で4分の1例、雌で4分の2例です。

チオシクラムでは、イヌで2年間の試験が実施されておりまして、最高用量の換算値で10 mg/kg程度のところで流涎等が認められています。また、死亡例も認められています。

ベンスルタップでは、イヌの1年の試験が実施されておりまして、雄ですと最小毒性量が9.83というところで、アルブミンの減少、雌ですと体重増加抑制が認められておりまして、高い用量、一番上の用量ですと切迫屠殺例が雄で1例認められておりましたり、あとは運動失調等が認められているというものでございました。

6ページなのですがけれども、それぞれの剤のNOAELといたしましては、カルタップではサルで2年間慢性毒性試験の3.0、チオシクラムでは、ラットの併合試験の1.22、ベンスルタップではラット2世代の2.52というものでございまして、所見といたしましては、カルタップ塩酸塩のものは、先ほど申し上げました死亡や振戦、体重増加抑制、チオシクラムは慢性進行性腎症と副腎の形態変化、ベンスルタップについては体重増加抑制となっております。

御説明は以上でございます。

○本間座長

御説明ありがとうございました。

今、それぞれの剤の毒性のプロファイルを説明していただきました。共通のものとしては、体重の増加抑制、神経系の変化だと思えます。それ以外に関しては、チオシクラムでは腎臓への所見、ベンスルタップでは血液及び肝臓への所見、あと発がん性に関してはベンスルタップでは、ラットで間細胞での発がんが見られた。ただ、発がんに関しては、他の剤では用量が不足しているのではないかと考えます。

この毒性プロファイルに関しては、毒性の先生、共通の毒性を持つと考えてよろしいですか。

長野先生、どうでしょうか。

○長野座長代理

体重と神経については共通なのでしょうけれども、ベンスルタップにおける血液と肝臓の変化というのは、やはりほかとは違うと見たほうが良いと思えます。

あと、チオシクラムの腎臓については、この変化自体がクエスチョンマークかなというところだと思います。

○本間座長

ほかの先生は、御意見はほかにはないですか。

最後に説明のあったADIの設定根拠になる毒性は共通していると考えてよろしいですか。

○山本専門職

チオシクラムにつきましては、先ほど長野先生から御指摘いただきました腎臓と副腎の変化でして、ほかの剤では認められていない。このように低い用量では認められていない所見かと思えます。

○本間座長

少し違いますか。

○吉田（緑）委員

本間先生、大変恐縮ながら、試験の種類が違えばエンドポイント等も違ってくるとい
のがあります。見ているポイントが違いますので、ただ長野先生が今、おっしゃったチオ
シクラムというのが1970年代のnon-GLPの試験で肺炎があつて、随分先生方には御苦労い
ただいたような古い古い、プレGLPとも言えないような試験で御評価いただいたようなも
のということでございます。

ただ、私の感じではどちらかというとなんか神経毒性についてはげっ歯類よりも非げっ歯類の
ほうが若干感受性が高いのかなど。イヌとラットでは、かなり非げっ歯類でも違つても、
やはり同じような用量で神経毒性が見えていて、標的の化合物がネライストキシンだとい
うことを思うと、サルは結構古い試験ですけれども、結構出ているのかなと思ひました。

エンドポイントが全て同じでなければ、共通のADIがとれないというものではなくて、
あと、ADIにしても、どうしても用量比が混餌か強制かということもございませぬので、桁
が違ふかとか、それが違ふばやはり違ふだろうと思ひざるを得ないですし、その程度の緩
さで見ただけならばと思ひます。

○本間座長

ありがとうございました。

ほかの毒性の先生、何か御意見はございませぬか。よろしいですか。

○西川専門委員

最初に目安が必要だと言つたのは、今、吉田さんがおっしゃつたようなことだと思ひ
ます。

○本間座長

個々の毒性に関しては、これから先ほどの評価書のほうでまた議論しようかと思ひま
すけれども、そういう形で進めてよろしいですか。

それでは、個々の毒性の違いについては、評価書のほうでまた議論することにしましょ
う。

それでは、評価書案のほうに戻つていただきたいと思います。評価書案のほうですけれ
ども、それぞれカルタップ塩酸塩評価の要約、チオシクラムシュウ酸水素塩の要約、ベン
スルタップの要約がついていませぬ。

その前に、総合評価で、2ページ目のところで、與語先生から少し記載ぶりを変えたほ
うがいいということですが、與語先生、これでよろしいですね。

○與語座長代理

この修正でよろしければ、お願いしたいと思ひます。

○本間座長

皆さんよろしいですか。

すみませぬ、そこを忘れていませぬ。

あと、カルタップ塩酸塩の評価の要約。こちらのほうは、無毒性量の最小値はサルを用いた2年間慢性毒性試験の3.0、これを100で除した0.03がADIですね。ARfDのほうは、ラットを用いた急性神経毒性試験、マウスを用いた一般薬理試験の10 mg/kgからということです。

チオシクロラムに関しては、無毒性量はラットを用いた2年間の慢性毒性/発がん性試験で1.22、0.012がADI、そしてARfDがウサギを用いた発生毒性試験の10で0.1ということです。

ベンスルタップのほうに関しては、腫瘍の発生がありましたけれども、遺伝毒性によるものとは考え難く、閾値が設定できるものとするということで、こちらのほうは最小無毒性量はラットを用いた2世代繁殖試験における2.52を根拠として0.025で、ARfDはマウスを用いた一般薬理試験の無毒性量が30であったことから、0.3という形でまとめられています。

それ以降、ネライストキシンの毒性に関する要約があります。こちらに関しては、與語先生のほうから修文が出されています。これは、ただ毒性ということを入れたのですね。

○與語座長代理

はい。

○本間座長

わかりました。

これもよろしいですね。

5ページ目に急性毒性に関する表があって、あとは遺伝毒性の表があります。遺伝毒性に関しては、ネライストキシンに関しては弱い陽性反応が出ていますけれども、先ほど申しましたように、高用量で見られた非特異的な反応であり、生体にとって特に問題となる遺伝毒性は考えられないという形で、もし記載するのであればそういう形でここに記載していただきたいと思います。

そして、総合評価が6ページ目から始まります。こちらに関しては、少し與語先生のほうから修文の意見がありますけれども、與語先生、これはどうですか。

○與語座長代理

これに関しましては、4、5、6行目になるのですが、5行目のところに「一旦」と書きましたが、そうした意図は、要は先ほどから議論されている共通代謝物としてのネライストキシンというのを明確にしたほうがいいかなと思いついて書いたのですが、文章としては、先ほど議論の中で出てきた言葉で、「一旦」を消して「ネライストキシンを經由して代謝/分解される」とか、そのような表現のほうがよいかと思います。

○本間座長

それでよろしいですか。

それでは、了承しました。

あと、16行目ですか。

○與語座長代理

16行目は私の誤解で、「ヤチオシクラム」を追記したのですが、これは消したほうがいいかなと思いました。

○本間座長

それでは、こちらは削除で、赤の部分は削除にしておいてください。

あと、ボックスで、代田先生のほうから、ネライストキシシンへの代謝/分解について、剤の間で代謝効率が大きく異なることはないでしょうかということ、事務局から回答がされていますけれども、これは代田先生、どうでしょうか。回答はないのか。これは難しいですよ。いずれにせよ、先ほど議論したとおり。

長野先生のほうから、これは違う問題ですね。難しいですね。これは先ほど議論したとおりですのでお願いします。

7ページに事務局から出ています。ボックスの中に関しては、長野先生、よろしいですか。

○長野座長代理

事務局からの質問で、カルタップの発生毒性試験の投与期間が短い、それからチオシクラムの慢性毒性/発がん性試験と3世代繁殖試験の用量設定、すなわち最高用量が低過ぎるのではないかということについて、どうしたらいいかということでしたが、前の6ページ目の11行目から20行目にかけて、ガイドラインを充足していないけれども、ほかの試験から見て評価できるという文章が入りましたので、私はそれでいいと思います。

○本間座長

わかりました。ありがとうございました。

確かに、いろいろな試験で、試験期間が短いとか、そういったことがあると思います。

7ページの13行目のボックス、換算方法については、下にただし書きがついていますが、これも、これは多分、分子量で換算した値だと思います。

○代田専門委員

そうですね。書いておいていただくとわかりやすくなると思います。

○本間座長

次に、事務局からADIの設定根拠となるチオシクラムのラットを用いた2年間の慢性毒性/発がん性試験の併合試験のエンドポイントについて、他剤の同用量で認められない所見があることから、念のためエンドポイントとして適切か御確認くださいということで、川口先生と長野先生から意見をいただいております。

川口先生のほうから、少しコメントをいただけますでしょうか。

○川口専門委員

慢性進行性腎症の所見には、たまたまと言っていいかわかりませんが、有意差をもって増えているのが、雄の最高用量の100 ppmなのですが、先ほどから議論されている机上配布資料1-3でざっと見てもわかりますように、この最高用量100 ppmというのは非常に低い投与量の設定でして、果たしてこれが毒性学的意義を持つのかということも含めて、

もう一回、考え直したほうがいいのではないかと考えています。

それと、この所見自体がSDラットに非常に好発する所見であるということもありますし、重量の変化、血液関連所見を伴っていません。また、復習のために、チオシクロラムの抄録を見て、先ほど吉田先生からも少しコメントがありましたが、古い試験で、コントロールで肺炎で亡くなっている例が非常に多くて、それがわかるのが抄録の7の107ページなのですが、表1に、非腫瘍性病変の一覧表が載ってまして、これは死亡切迫殺の例数になります。コントロールのところを見ていただきますと、上から3つ目、腎臓のところ、検査した動物が25頭中18頭が主に慢性腎症で死んだと思われるのですが、その下、一番下に行くと肺がありまして、25例中7例が肺炎で死んでいます。肺炎のところの右側を見ていただきますと、100 ppmでも死亡例は出ているのですが、肺炎では死んでいないなどということもあって、たまたまコントロールのところ肺炎が多くあり、それで死んでしまったために、結果として慢性腎症で死んだ例が高用量で浮き出ただけではないかとも考えられます。

そういうことを加味すると、毒性学的意義はないという方向でもう一回、考え直したほうがいいのではないかという意見です。

○本間座長

ありがとうございます。

これは、長野先生の意見もそれに関連することですか。

○長野座長代理

そうです。

○本間座長

それでは、よろしく申し上げます。

○長野座長代理

慢性進行性腎症については、今、川口先生がおっしゃったように、この試験の最高用量自体がほかの試験のNOAELあるいはそれより低い用量で実施された試験ということで、やはりADIの根拠としては弱いと思いました。

あとは、副腎についても、副腎の形態変化という用語を使っています、トランスフォーメーションフィールドという用語で、わけがわからないのでこのような表現にしたわけでありまして、実態がよくわからない変化なので、これをもとにADIを設定するのは不適切であると思いました。

○本間座長

ありがとうございます。

ほかの先生、今の点について御意見はありますか。

○西川専門委員

今の腎臓の変化については、肺炎が多発して、非常に条件の悪い試験であったということが確認されたわけで、ただし肺炎については、標本を見直してみると有意差がなかった

ということで、それはいいのですが、慢性進行性腎症については、そういう余り適切でない試験でみられた変化であって、確かにあまり積極的にとりたくはないですね。程度を見ましても、特に用量に沿った程度の増加がないですね。そういうことを考えると、あまり積極的に毒性とはとりたくない所見かなと思います。

不適切な条件で実施された試験である可能性が高いので、それ以上明確なことは言えないというのが私のコメントです。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、これは無毒性量は変わりますか。どうなりますか。

○横山課長補佐

副腎も影響としなくてよいと仮に御判断いただけるようですと、NOAELが1段上がりますが、いかがですか。

○西川専門委員

恐らく、所見としてとらないほうがいと思います。全く理解不能な名称を使った所見ですので、無視してもよいかなと思いました。

○横山課長補佐

そうしますと、無毒性量が雌雄とも本試験の最高用量の100 ppmというふうに変更になります。

○本間座長

どこが変更になりますか。

○横山課長補佐

チオシクロラムの個別の評価書の中の、具体的にはチオシクロラム評価書案の27ページの4行目、100 ppm投与群の雄でというところの所見がなくなりまして、5行目からの記載が、雌雄ともいずれの投与群でも毒性影響は認められなかったので、本試験における無毒性量は雌雄とも100 ppmという記載になります。

○本間座長

では、6ですね。雌雄とも100 ppm。それでよろしいですか。

○代田専門委員

素人で恐縮ですが、ここのところに所見があるので、今のような議論を少し反映させるといったことは必要ないでしょうか。

つまり、認められたけれども、毒性影響とは考えられなかったとか、被験物質との関連性についてコメントしなくてもよろしいでしょうか。

○本間座長

長野先生、どうでしょうか。入れたほうがいいですか。

○長野座長代理

大もとの資料3の個別のほうの評価書の修正なので、入れるならば、個別の修正の先ほ

どの27ページのところに入れるということですね。それは賛成です。

○本間座長

ほかの先生も、それでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○本間座長

では、その部分に根拠を入れてください。

そうすると、これはADIが変わりますね。

グループ評価の評価書の7ページの部分はどう修正しますか。

○山本専門職

チオシクラムにつきましては、机上配付資料1-3を御覧いただきますと、次に低いNOAELの所見が、5ページにございますイヌの2年間慢性毒性試験の雄の2.11という値になるかと思いますので、チオシクラムのADIにつきましては、総合評価の7ページの記載ですけれども、4行目から5行目について、チオシクラムシュウ酸水素塩を用いた試験で得られた無毒性量のうち、最小値はイヌを用いた2年間慢性毒性試験の2.11 mg/kg体重/日でカルタップ塩酸塩換算で2.13 mg/kg体重と修正となるかと思います。

○本間座長

もう一回、8行目からですか。

○山本専門職

3行目の途中からですけれども、チオシクラムシュウ酸水素塩を用いた試験で得られた無毒性量のうち、最小値はイヌを用いた2年間慢性毒性試験の2.11mg/kg体重/日で、カルタップ塩酸塩換算で2.13mg/kg体重/日であった。

3剤を比べた記載につきまして、8行目からですけれども、各剤の無毒性量のカルタップ塩酸塩換算値のうち、最小値はベンスルタップでの1.60 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.016 mg/kg体重をグループADIと設定したということになるかと思います。

○本間座長

0.016ですね。

○山本専門職

はい。

○本間座長

よろしいですね。ありがとうございます。

では、評価書のほうに戻っていただいて、8ページの15行目、與語先生のほうから「3剤合わせると、」ということになっていますけれども、ここを少し説明をお願いできますか。

○與語座長代理

これは総合評価なのですけれども、3つの剤を合わせるとこれだけのものが出てくる。それぞれのところではその一部しか出てこないの、そういうことを追記したほうがいいかなということを書かせていただきました。

○本間座長

これもよろしいですね。

どうぞ。

○横山課長補佐

Xなのですけれども、先ほどベンスルタップのほうで暴露評価対象物質に入れるというふうに御議論いただいたのですが、これはベンスルタップの試験の中でも麦のわらでしたか、そこでしか出ていないこともあって、共通評価でここに入れる必要があるかどうか、御議論いただけますでしょうか。

○本間座長

J、K、Qですね。

○横山課長補佐

Xについてお願いします。

○本間座長

Xは植物だけでしたか。

○與語座長代理

まず、これは3剤を合わせても、要は農産物中の暴露評価対象物質だということが一つあって、それを考えたときに、Xは何に出てくるかということ、春小麦のわらに出てくるということになります。直接人間が食べるわけではなくて、畜産物を通して食べるということになるものになります。

それと、先ほど言っていた水溶性とかいろいろなことを総合的に考えると、総合評価のところでは、Xを外しても構わないというのは一つの考えだと思います。

○本間座長

どうぞ。

○濱砂課長補佐

1点伺いたいのですけれども、仮に総合評価で外すとなったときに、今後、いろいろと答申までの道を考えてときに、何を使っているかわからない中で、ベンスルタップの中にXが入っているのに、総合評価で入っていないというのは、答えとしてどういう回答をするかというのは、正直今、回答を担当する者として、結構難しいことがあって、それであればもうベンスルタップも外すということも一つの手だというふうに思っています。実際に今、與語先生のほうからもわらだけという話もありましたので、今回、家畜の話が出ていないということもあって、将来的には、この剤に関しても家畜に関するものは出てくるというふうには伺っています。そのときに、また改めて御議論いただくというのも一つの

案ですし、Xを入れるならば、両方Xを入れるか、仮にこれを入れないのであれば、ちゃんと合理的な説明を、どうすれば回答をつくれるかなんていうところで、仮に総合評価で外すのであれば、合理的な説明をどうしたらいいか。。

○横山課長補佐

少し補足しますが、仮に家畜の飼料に供するものだけで残った場合であっても、必要に応じて植物中の暴露評価対象物質に入れる必要があります。

その目的としましては、家畜の試験をやるときに、そのものを家畜に食べさせる必要があるかどうかとか、そういった検討をするときに、暴露評価対象物質になっているかどうかという情報が重要になるのですけれども、先ほどから、わからないなりに、このものはそんなに水溶性が高くないのではないかという御議論もありまして、仮に今後、家畜のことを考慮するときに、このものを被験物質として与えて、どのくらい残留するか調べる必要があるとか、家畜に残るような懸念があるとか、そういった点を少し御留意いただいて、今はわらだけの状態で本当に暴露評価対象物質にしておく必要があるかどうかというところを御検討いただくとどうかなと思って伺っておりました。

○吉田（緑）委員

すみません、事務局にお尋ねしたいのですけれども、よく国際的には、今後、こういうもので使うときには、こういうものにこういう評価対象が懸念することがあるから、そうなった場合はデータが必要だよねみたいに書くことが、モノグラフではあるのですけれども、そういった記載はここではなしですか。

○横山課長補佐

ベンスルタップの適用作物に既に水稻や未成熟トウモロコシがありまして、麦のわらの知見を水稻のわらに使わないといけないと、仮にそういうことがありますと、今、水稻のデータがあるのですが、標識体が違うからわからないということらしいのですけれども、その麦のわらの情報を、水稻にも使わないといけないのであれば、既にもう考慮すべき事項だと思います。

○吉田（緑）委員

今、決めなくてははいけないのですね。

○與語座長代理

水溶性の話に戻って申しわけないのですけれども、どのくらい溶けるかというのを見てみると、リットル当たりで1キロぐらい溶けるのです。すごく溶けるのです。

先ほど玉井先生がおっしゃった刺激性のことはちょっとわからないのですが、暴露からいくと、そんなものはそのまま尿に流れていくのかなと思う。

それから、先ほどちらっと言いましたけれども、報告書のほうを見ると、確かに分析はしていないのですが、論旨の中ではネライストキシンが出てきたときの相棒というか、相手方としてXがあるということで、議論はしているみたいですが。

○横山課長補佐

そうしますと、家畜のほうの今後、肉に残るとか、そういうのは余り考慮する必要はないということですか。

○與語座長代理

ないのではないかと思います。

○横山課長補佐

御提案なのですけれども、ベンスルタップの暴露評価対象物質の選定のところの御検討にもう一度、戻っていただきますと、ベンスルタップの評価書の37ページ、23行目から、小麦のわらでXが10%TRRを超えて認められたがというところに理由を書いていくのですが、極性が高いということを入れて、家畜の飼料に使う部位でのみ10%TRRを超えており、極性が高いということを考慮して、暴露評価対象物質としなかったという文案もあるかと思えます。

○與語座長代理

そういう文面にして、先ほどの事務局の話だと、いわゆる個別の評価書と総合評価書との齟齬があると説明がつかないということであれば、また戻って恐縮ですけれども、今、事務局がおっしゃった3つのポイントを、どうやって書き込むか具体的にはあれですけれども、ポイントを書き込めば、Xを暴露評価対象物質から外すということは可能かと思えます。

○高橋専門委員

ちょっとお伺いしたいのですけれども、先ほどの家畜に食べさせるというのは、Xそのものを食べさせるということですか。

○横山課長補佐

家畜の飼料として、残留が高くて毒性の懸念がある場合には、それを被験物質とするのですけれども、投与の仕方はカプセルとか飼料に混餌してとか、そういった方法で投与するという方法があります。

○高橋専門委員

今、ちょっと見ると、これはGHS区分で腐食性1なのです。恐らく皮膚腐食性がすごく強いので投与はできないと思えます。

○横山課長補佐

ある程度、飼料にまぜて、カプセルにして、投与するという方法は見たことがありますけれども。

○高橋専門委員

多分、あとアルカリがあったら、すごく反応してしまうと思えますので、現実的には投与が難しいのではないかと思います。

○吉田（緑）委員

ただ先生、何度も申し上げますけれども、私たちは牛ではなくて、牛を介した乳汁とかそういうものを考えるということ、先ほど與語先生がおっしゃったのだと思うのです。

○高橋専門委員

ちょっと話がずれました。すみません。

○本間座長

それでは、今ありましたように、ベンスルタップの食品健康影響評価の37ページの23行目からの部分に関しては、代謝物Xは評価対象物質から外すという形で修文をお願いします。

それでは、戻っていただいて、グループ評価の評価書の8ページのこの部分はどういった形で修文しますか。Xをとる。それはいいのか。

○山本専門職

こちらにつきましては、これまでの御議論で、各剤においてそれぞれ親化合物と代謝物Aが暴露評価対象物質とされたかと思しますので、15行目からの部分、各剤においてカルタップ塩酸塩とカルタップ、チオシクラムシュウ酸水素塩とチオシクラム、ベンスルタップと代謝物Aが暴露評価対象物質とされたということで、総合的に判断して、それらを全体の暴露評価対象物質としたということで、総合評価に関する記載について、それでよろしいということでしたら、このような形で全体を簡略化といいますか、記載させていただければと思います。

○本間座長

それでは、そのようにして、先ほどのベンスルタップとそごのないような形でまとめていただければと思います。

それでよろしいですね。

○山本専門職

あとは、代謝物Qというのが、分析の段階でネライストキシンに変換されると考えられることから、9ページの2行目から3行目の記載なのですが、代謝物Aと書いた後に、「アルカリ条件下で加水分解、酸化することによりAに変換される代謝物を含む」という注釈をつける案としておりまして、こちらの記載でよろしいかというところも御確認いただければと思います。

Xについては削除ということにさせていただければと思います。

○本間座長

今の修文でよろしいですね。

ありがとうございました。そのようにお願いします。

これで終わりましたか。まだですか。

○山本専門職

急性参照用量についても御審議いただければと思います。

○本間座長

お願いします。

○山本専門職

8ページの2行目からですけれども、机上配付資料1-3の7ページからが急性参照用量に関する毒性のまとめ表となっております、ごらんいただきますと、8ページの一番下のところですが、カルタップでは、ラットの急性神経毒性試験とマウスの一般薬理試験でNOAELが10、チオシクラムではウサギの発生毒性試験のNOAEL10、カルタップ塩酸塩換算値で10.1、ベンスルタップでは、マウスの一般薬理試験のNOAEL30、カルタップ塩酸塩換算値で19というのがそれぞれ一番小さい値になっておりまして、8ページの総合評価の2行目からの案といたしましては、それぞれを比較して、カルタップ塩酸塩の10という値とチオシクラムシュウ酸水素塩の2桁ですと10という値を根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kgをグループARfDと設定する案としております。御確認いただければと思います。

○本間座長

急性参照用量、今の毒性プロファイルについて、特にコメントはありませんか。よろしいですか。

ありがとうございます

それでは、評価書のほうに戻っていただいて、ADIはチオシクラムではなくてベンスルタップになりますか。

グループADIに関しては、これだと机上配付資料1-3の6ページ目ですね。今、チオシクラムが0.012だったのが0.06になりますので。違いましたか。説明をお願いします。

○山本専門職

机上配付資料1-3の6ページにつきましては、チオシクラムのNOAELについては、イヌの2年間の慢性毒性試験のNOAEL2.11 (2.13) という値になりまして、ADIが0.021 (0.021) となるかと思えます。

3剤並べてみたときの最小値はベンスルタップのNOAEL換算値で1.6、ADIの換算値で0.016となるかと思えます。

○本間座長

わかりました。

それでは、グループADIも今、説明がありましたように、ベンスルタップのラット2世代繁殖性試験の0.016ですね。そして、ARfDに関しては、8ページから出しています。こちらもありましたように、ラットの急性神経毒性試験、マウスの一般薬理試験、同じようにウサギの発生毒性試験が全て同じ値ですので、これから換算した0.1 mg/kg体重ということですが、よろしいでしょうか。

與語先生のほうから、10ページ目ですか。これは特によろしいですか。

○與語座長代理

9ページ、10ページでコメントしてはいますが、今日の話し合いの中で全て解決しましたので結構です。

○本間座長

わかりました。

これでよろしいでしょうか。何となく終わったような気がしますが。

○西川専門委員

細かい点ですが、2ページで総合評価とあって、また6ページに総合評価と書いてあるので、これは別にいいのですか。何か変えたほうが読みやすいのだろうなと思いました。

もう一つ、6ページの総合評価の6行目に、投与による主な影響は同様であると書いてあるのですが、各剤を見ても、主な影響はぱらぱらと並べてあるので、ここは体重増加抑制と神経系と、括弧書きでもいいので書いたほうがわかりやすいのかなと思います。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

では、そのように直してください。

どうぞ。

○高橋専門委員

特に総合評価のときに、最初に全てネライストキシンをリード化合物としてという記載がございますので、机上配付資料1-1のところが最初にあったほうがわかりやすいような気がするのですけれどもというコメントです。

1-1の化合物の式とかが最初にあったほうが。ほかの評価書のほうには、最初に化学式が書かれていますので、化学構造式があったほうがわかりやすいのではという御提案でございます。

○本間座長

私もそう思いますけれども、どうでしょうか。

○横山課長補佐

ネライストキシンと各剤の構造式ということでよろしいですか。

○本間座長

そうです。では、それを最初に入れていただけますか。

○横山課長補佐

書きぶりは検討させていただきます。

○本間座長

これは特に何か問題の、公開が難しい資料ではないですよ。

○横山課長補佐

各剤の評価書には、少なくとも各有効成分の構造式が載っていますので、あとはネライストキシンをどこに書くかということです。もちろん代謝物一覧のところには入っているのですけれども。

○本間座長

お願いします。

どうぞ。

○玉井専門委員

今のに関連してですけれども、構造式を書かれるとすれば、ここにある形が全部ばらばらなので、例えばアミノ基の書き方が上、下、横となっているので、共通性がわかりにくいのです。これはそろえることができませんかという要望です。

○本間座長

そちらも検討をお願いします。

ほかにコメント等がありますでしょうか。

○横山課長補佐

1点、評価書の書きぶりで、一つ御確認いただきたい点があります。

○山本専門職

チオシクロラムの評価書案の食品健康影響評価のところをごらんいただければと思うのですが、33ページをお願いいたします。上のほうのボックスで、【事務局より】といたしまして、御審議いただいた際に、一部の試験で十分高い用量が実施されていないということがございましたので、その用量の範囲内で発がん性と繁殖能に対する影響を判断したということをごちらの食品健康影響評価の中に記載することとされまして、記載ぶりについては、全体の試験結果も踏まえて検討するというふうに御審議いただいていたのですが、ごちらの記載につきましては、先ほど総合評価のところ、3剤の結果を総合的に見て、御評価いただけるということで御判断いただきましたので、そちらに書いてあることと合わせたような形で、こちらにも記載させていただければと考えておりますが、よろしいでしょうか。

○本間座長

皆さん、それでよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○本間座長

ありがとうございました。それでは、そのようにしてください。

ほかにはないでしょうか。

それでは、これで審議を終わります。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

まず、この評価書案についてなのですが、本日、多少修文の宿題がありまして、それをまとめたものについて御確認をお願いいたします。

○本間座長

私は見ますので、あとはほかの先生もよろしくをお願いします。

○横山課長補佐

よろしく願いいたします。

そうしましたら、日程でございます。本部会につきましては、本日が本年度最後の部会でございます。どうもありがとうございました。

次回は5月20日月曜日、もう平成ではなくなっていると思うのですが、よろしくお願い致します。

また、幹事会ですが、3月29日金曜日、4月25日木曜日の開催を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○本間座長

はい。

○西川専門委員

余計なことだと思うので、議事録からは削除していただいても結構なのですが、グループADI作成のためのガイドラインというのはどうなのでしょう。

○濱砂課長補佐

今の指針で載っていないくて、一方、ほかの添加物とかだと、グループADIに関する記載がございまして、今日お配りした机上配付資料1-3にESCの記載ぶりをもとに書いてあると思われるものがあるのですが、それを載せる形で次の幹事会でかということがあって、多分、西川先生のほうから目安ということで、線引きとかそういう御指摘があったのですが、見ている限りはなかなかある程度とか、同程度ぐらいしか書いていなくて、細かいところまではなかなかなくて、そのように結構ざくっとした話であるならば、指針の形で記載する案でどうかと思っています。

○西川専門委員

細かい記載は必要ないと思いますので、毒性及び代謝のプロファイルが同程度と考えられるものについて、グループADIを検討するということだと思います。

余計なことだと思いますけれども、よろしくお願い致します。

○吉田（緑）委員

その点いいですか。

私の意見としては、もともと添加物というのは、資料がないので、いろいろなものを含めて、グループでということ、先生もJECFAに長い間出ていらしたし、そうなのですが、農薬というのはむしろその反対。どちらかという厳しく規制しようということがありますから、実をいうと今日のチオシクロラムはメーカーはよかったねみたいに。これ1個だけしか出てこなかったら、UFは書ける場所です。でも、ほかがあるからということで、先生方は優しいから見てくださったのですが、前、グリホサートのときにしましたよね。

○濱砂課長補佐

塩違いなので、ちょっとまたものが違うかなと思います。

○吉田（緑）委員

そういった立ち位置が、JECFAとJMPRが違うように、ありますので、お優しくされなくてもいいときも多いというのを、私のコメントとして申し上げたいと思います。

管理のほうはしやすいと思うのですけれどもね。

○西川専門委員

そういう意味で、ガイドラインにグループADIを記載するかどうかを含めて御検討していただければいいと思います。

お願いします。

○横山課長補佐

よろしいですか。

それでは、今日の議事はここまでです。

以上になります。

以上