

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

## 第82回会合議事録

1. 日時 令和元年6月3日（月） 14:00～16:10

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（ジクワット）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

松本座長、平林座長代理、久野専門委員、栗形専門委員、本多専門委員、  
増村専門委員、山本専門委員、若栗専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

川島事務局長、中山評価第一課長、入江評価調整官、永川課長補佐、横山課長補佐、  
福地専門官、塩澤係長、宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、  
清水技術参与

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 ジクワット農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 ジクワット参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第82回食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会開催いたします。

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、お願いいたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方8名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を松本座長にお願いしたいと思います。

○松本座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（ジクワット）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、よろしくお願いします。

事務局より資料の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、ジクワット農薬評価書（案）、

資料3として、論点整理ペーパー、

また、机上配布資料といたしまして、3点ございまして、まず1点目、机上配布資料1が、義澤先生から御提供いただきました文献の概要、机上配布資料2及び3が、ラットにおける白内障の背景データに関する情報をいただきましたので、御用意しております。

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

○松本座長

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。

以上です。

○松本座長

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。

（「はい」と声あり）

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、農薬（ジクワット）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。

○福地専門官

よろしくお願いいたします。

それでは、資料2をお願いいたします。ジクワット農薬評価書（案）でございます。

前回の部会では、抄録に記載のある試験のうち、遺伝毒性試験までを御審議いただいております。今回、海外評価書に記載のある試験を追加しておりまして、その他試験及び追加部分について、御審議をお願いいたします。

では、評価書の10ページをお願いいたします。本剤の概要でございます。13行目、17行目、22行目、23行目について、渡邊先生よりコメントをいただいております。IUPAC名ですけれども、和名のところでは「a」と書いておりまして、英名では「α」となっております。抄録の方でイタリックの「a」と記されておりますので、御指摘を受けて、イタリックの「a」に修正をさせていただきました。御確認をお願いいたします。

11ページ目をお願いいたします。本剤は1行目にある構造式を持っておりまして、非選択性接触型ビピリジウム系除草剤でございます。今回、インポートトレランス設定及び飼料への残留基準設定の要請がなされておるものでございます。

12ページをお願いいたします。13行目から、動物体内運命試験でございます。こちらは追加の試験がございますので、概要をお話しさせていただきます。

また、小澤先生より、特段の意見はございませんとのコメントをいただいております。

18ページをお願いいたします。10行目から、ラットの⑤を今回追加しております。こちらは20日間混餌投与の体内分布試験でございます。19行目から結果でございますけれども、20日間投与後の残留放射能は、こちらの記載のとおりでして、ページをおめくりいただきまして、最大残留値は腎臓の0.03 µg/gとなっております。

5行目から、ラット⑥を追加しております。こちらは単回経口投与又は単回皮下投与の試験でございます。経口投与群では、主に糞中に排泄されております。皮下投与群では、主に尿中に排泄されたという結果でございます。

18行目について、中島先生より記載整備をいただいております。

22行目から、ラットの⑦の試験を追加しております。こちらはジクワットで処理された小麦のもみ殻を強制経口投与している試験でございます。胆汁排泄率は、雌雄いずれも低いという結果でございます。投与放射能は、主に糞中で排泄されたという結果でございます。

続きまして、23ページをお願いいたします。1行目、ヤギの③を今回追加しております。こちらは単回経口投与の試験でございます。尿中の主要代謝物としてBが認められたほかに、少量のEが認められております。また、糞中の主要成分は、未変化のジクワット、ほかに代謝物B、E、乳汁中で未変化のジクワット、こちらにも代謝物B、Eが認められたと

いう結果でございます。

こちらの試験ですけれども、試験の詳細が不明なため、参考資料としておりますが、投与量、それから、代謝物等の生成量も不明でございますので、削除してよろしいか御検討くださいという【事務局より】をつけさせていただいております。中島先生より、削除してもよいとのコメントをいただいております。

続きまして、25ページをお願いいたします。4行目から、ウシの②を今回追記しております。こちらは、投与放射能は主に糞中に排泄されておりました、乳汁中で未変化のジクワット、代謝物B、Eが認められたという結果でございます。

15行目から、ウシ③を追加しております。こちらはジクワット、それから、代謝物は筋肉で0.01 µg/g未満、残留放射能濃度は腎臓及び肝臓でそれぞれ認められたという結果でございます。

続きまして、30ページ目をお願いいたします。14行目から、ニワトリ④を今回追加しております。こちらは混餌投与の試験でございます、排泄物中の主要成分は未変化のジクワット、ほかに、代謝物としてB、Eが認められた。また、ページをおめくりいただきまして、卵中の残留放射能濃度は非常に低い。卵黄中の成分として未変化のジクワット、代謝物B、Eが認められたという結果でございます。

動物体内運命試験まで、以上でございます。

○横山課長補佐

恐れ入ります。今日、毒性の部分を御審議いただくこともございますので、審議済みのところではありますが、ラットの試験の概要の部分、簡単にкаいつまんで復習をさせていただきます。

12ページにお戻りください。21行目から記載がありますとおり、吸収率は、低用量投与群でも2.92と低いものになっております。また、分布でございますが、表1に結果がございますとおり、腎臓ですとか肝臓で比較的高い残留が認められております。

また、代謝物につきましては、13ページ、表2にございますとおり、ピリジン環が酸化されましたBですとかC、また、ピリジン環の開裂により生じるJが認められております。

14ページに表4がございまして、パラメータがございしますが、T<sub>max</sub>が1時間から2時間と比較的吸収は早くなっております。

このようなものでございます。お願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

今回、先ほど御説明がありましたように2回目ということで、新たに追加された試験を中心に御説明をいただきました。本日、動物体内運命等の御専門の中島先生、小澤先生、お二人とも欠席されていますけれども、御承知おきの上、確認させていただきます。

今、事務局から御説明いただいたとおりで、16ページの表6のボックス内ですけれども、中島先生から記載整備をいただきました。

それから、今回、新しく追加した試験ですけれども、18ページの（５）ラットの試験、（６）のもう一つラットの試験、ラットの試験が合わせて５件追加されております。そのうち、19ページの５行目からの試験ですけれども、ラットの試験の⑥について、一番下、18行目に、中島先生から文章の修文をいただきました。この辺は特に問題ないかと思えます。

次が、23ページの（10）ですけれども、ヤギの試験を参考資料として記載していただきましたが、中島先生から削除してもいいのではないかという御意見をいただきました。それから、小澤先生からは特に意見はございませんということでございましたけれども、中島先生の御意見を受けて、（10）の参考資料を削除させていただこうと思えますけれども、よろしいでしょうか。

それから、次が25ページですけれども、（12）と（13）のウシの試験、ここは特に御意見をいただいております。

次が、30ページの14行目ですけれども、ニワトリの試験が追加されています。

評価書については以上のとおりですけれども、何か御追加等はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

よろしければ、植物のほうの説明をお願いいたします。

○福地専門官

それでは、31ページ目の６行目から、植物体内運命試験でございます。こちらについては、今回追加した試験はございません。また、本多先生から、特段修正意見はない旨、いただいております。

続きまして、40ページをお願いいたします。８行目から、土壌中運命試験でございます。こちらは渡邊先生から、特に修正等の意見はない旨、コメントをいただいております。

41ページ目をお願いいたします。17行目から、好氣的土壌中運命試験②を追加してございます。こちらは４種類の土壌を用いております。未変化のジクワットの分解は遅いという結果が得られております。

42ページ目の３行目から６行目について、本多先生から記載整備をいただいております。

42ページの11行目から、好氣的土壌中運命試験③を追加しております。こちらについても、ジクワットの分解は遅いという結果でございます。

44ページ目をお願いいたします。３行目に、土壌表面光分解試験を今回追加しております。

47ページ目をお願いいたします。15行目、括弧が２つついておりまして、申し訳ございません。好氣的土壌中運命試験、分解物Eを用いた試験を追加しております。こちらにつきましては、土性によって、分解物Eの分解速度が異なるという結果が得られております。

続きまして、48ページ目の２行目から、水中運命試験でございます。こちらは追加した試験はございませんで、本多先生から、特段修正意見はない旨、いただいております。

また、３行目の（１）の加水分解試験でございますけれども、こちらはジクワットジク

ロリドを用いた試験でございまして、ジクワットジプロミドと化学的な性質に大きな違いはないと思われますけれども、参考資料とする案とさせていただいております。御確認をお願いいたします。

続きまして、50ページ目をお願いいたします。24行目から、土壌残留試験でございまして。追加した試験はございませんけれども、本多先生から、特段修正意見はない旨、コメントをいただいております。

続いて、51ページ目をお願いいたします。4行目から、作物等残留試験でございまして。作物残留試験につきまして、前回、本多先生よりいただいたコメントを御説明しそびれておりましたので、今回、御説明をさせていただきます。

102ページからの別紙3でございまして、113ページに本多先生からコメントをいただいております。

コメントを4点いただいております。まず①でございまして、作物残留試験結果については、抄録しか閲覧できる資料がありません。抄録の記載は、植物の分析部位の記載がなかったり、ところどころ不備があります。本来は、もとのデータを確認できればよいのですがというコメントをいただいております。こちらにつきましては、申し訳ございません。今回、もとのデータの提出がございまして、抄録の情報で書かせていただいております。御確認をお願いいたします。

また、②として、むかごは、やまのいものむかごのことかという御質問をいただいております。これはやまのいものむかごであることを確認しまして、追記をさせていただきます。

また、③としまして、この試験では、ジクワット単剤ではなく、ジクワットプラスパラコートで試験しているものが多数あります。何か注釈をつける必要がないでしょうかという御指摘をいただいております。御指摘を踏まえまして、112ページの下の方の注のところに、単剤、また、液剤であるかについて、それぞれ注を付けさせていただきます。御確認をお願いいたします。

また、④としまして、抄録では、りんごで4つのデータがあるということで御指摘をいただいております。抜けているデータを追記させていただきます。

では、ページをお戻りいただきまして、51ページの17行目から、畜産物残留試験でございまして。

52ページの1行目、②として、ヒツジの試験を追加しております。こちらはジクワットは肝臓及び腎臓中で検出限界未満であったという結果でございまして。

作物等残留試験まで、以上でございまして。

○松本座長

ありがとうございます。

植物体内運命試験、31ページからですが、本日、御専門の渡邊先生が御欠席ですので、本多先生によりをお願いいたします。今、御説明いただいたとおりで、植物につ

いては40ページの7行目にボックスがありまして、未審議のところの土壌運命試験の手前までですけれども、特に修正等の意見はございませんということですが、特によろしいでしょうか。

○本多専門委員

渡邊先生からのメールも拝見しておりますので、特段、今回は渡邊先生のほうは御意見はないということだろうと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

それで、土壌中運命試験ですけれども、何件か実験が追加されています。41ページの17行目からですけれども、好氣的土壌中運命試験の②というものが追加されていまして、この点について、次の42ページの3行目から5行目にかけて本多先生から御修文をいただきました。これは文章の修正ということで、よろしいでしょうか。

○本多専門委員

上のほうは本文の記載に合わせてですけれども、下のほうは多分事務局の勘違いだろうなということで、そういうことでよければこれでいいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

それから、42ページの(4)好氣的土壌中運命試験の③というものも今回追加されていますけれども、これについては、特に御意見がありませんでした。

それから、44ページの(6)の土壌表面光分解試験についても、特段コメント等はございませんでした。

次が、47ページの15行目からですけれども、今回追加された試験について、本多先生から特に修正等の意見はありませんということでした。

48ページ、3行目からの加水分解試験についてですけれども、ここは審議済みですけれども、参考資料として掲載しましたということですが、この点について、何か本多先生、御意見はあるでしょうか。

○本多専門委員

これしかないということでしたら、しょうがないのかなと思います。化学的な性質に大きな差異がないかどうかは私は知りませんけれども。

○松本座長

それでは、参考資料としてこの加水分解試験の(1)というものをこのまま参考資料として掲載させていただきますということで、よろしいかと思います。

次が、ここも50ページの23行目に、本多先生から特に水中分解等に関するところでコメントはございませんということでした。

次は、50ページの土壌残留試験からですけれども、この点についても本多先生、渡邊先生を含めまして、特に意見はございませんということでした。

51ページの4行目の作物等残留試験のところですが、今、事務局から御説明がありましたように、前回御指摘いただいていたのですけれども、触れられていませんでしたので、今、御説明をいただきました。ページで言いますと113ページですが、本多先生から4点ほど御意見をいただいています、①については、これ以上の資料がないということでしたが、②、③、④は、御指摘いただいたところを修文していただいていると思いますが、本多先生、先ほどの説明でよろしかったでしょうか。

○本多専門委員

記載のところで不明とかというのがあって、こういうコメントをさせていただいたのです。そこも消していただいていますし、大丈夫ではないかと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

そうしますと、次が、ヒツジの試験が今回追加されていますけれども、これについても、特に肝臓、腎臓で検出限界未満ということでしたが、御意見はありませんでした。

作物のところを通して、何か本多先生から御追加等はございますか。

○本多専門委員

特にありません。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、よろしければ一般薬理試験のほうに移っていただければと思います。

○福地専門官

52ページ目の22行目から、毒性でございます。一般薬理試験、それから、急性毒性試験については審議済みでございますが、56ページをお願いいたします。57ページの表57がジクワットジクロリドを用いた急性毒性試験の結果でございますけれども、56ページの下の部分に【事務局より】をつけさせていただいております。ジクワットは世界的にジクワットジプロミドが使用されておりますが、急性毒性試験が実施された当時は一部でジクワットジクロリドを用いた試験が実施されていたとされておりまして、これにつきましては、参考資料とする案とさせていただいております。松本先生、義澤先生、久野先生、平林先生から、参考資料でよいという旨、コメントをいただいております。

58ページ目の急性神経毒性試験は、審議済みでございます。

亜急性毒性試験を続けてもよろしいでしょうか。

59ページ目の17行目から、亜急性毒性試験でございます。まず、ラットの90日間亜急性毒性試験でございますけれども、こちらにつきまして、61ページ目を先にお願いたします。これ以降、白内障の所見がラットとイヌの試験で出てまいりまして、前回の部会の際に、白内障の所見のまとめ方について、本日、御検討いただくこととさせていただいております。山手先生、義澤先生、久野先生からコメントを頂戴しております。山手先生から、一括して「眼球病変」としてまとめて、その後に肉眼所見、眼科学的所見、組織所見

の一連の変化がわかるように記載してはどうでしょうか。また、多くの眼科学的所見については「白内障様変化」として脚注にそれを詳述してはどうでしょうかというコメントをいただいております。

また、義澤先生からは、山手先生御提案のように整理したほうがよいと思います。病理変化については「白内障様変化」ではなく「白内障」のほうがよいというコメントをいただいております。これについて、山手先生からも御同意をいただいております。

また、久野先生から、山手先生、義澤先生の修正案に賛成いたしますとのコメントを頂戴しております。

先生方のコメントを踏まえまして、ページを戻っていただきまして、60ページの表61を修正させて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でございますけれども、こちらにつきまして、62ページの表63の白内障の所見について、同じように事務局の方でまとめをさせていただいております。眼科学的所見検査のところですが、白内障様変化及び関連病変としまして、雄と雌でみられている所見が一部違うものがございまして、今、雄と雌、それぞれ分けて表の下脚注に詳細を書いているところなのですが、雌雄分けて書いた方がいいか、若しくは「等」でまとめて書いた方がいいか、御意見を頂戴できればと考えております。

続いての亜急性毒性試験は、審議済みでございます。よろしくお願いいたします。

○松本座長

ありがとうございます。

一般薬理試験からですが、ここは特に指摘がなく、57ページの表57の「急性毒性試験概要（ジクワットジクロリド）」という表がありますが、この評価自体は、ジクワットジクロリドの方で評価しているというところがあるので、このジクロリドのほうは参考資料にさせていただくということでした。このことについて、毒性の先生方からそれで結構ですということでしたが、特に御意見はありますか。よろしいですか。

ありがとうございます。では、参考資料にするということにさせていただきます。

急性神経毒性は審議済みですね。

59ページ、眼・皮膚に対する刺激ですが、眼の刺激性が軽度あって、皮膚刺激性も中ないし重度の刺激があるということと、皮膚感作性は陽性であった。そういう剤の特徴がありますという御説明がありました。

60ページの表61ですが、前回までは、所見をそれぞれ並べるといいますか、列記していただいていたのですが、山手先生から、病理所見と肉眼所見、それから、眼科学的な検査という結果があるのですが、それぞれ分けてまとめて書いてはどうかという御意見をいただきました。意見としては61ページの一番上の【事務局より】というところですが、まとめ方を今回きっちりしましょうということで、肉眼所見、眼科学的所見、組織所見、そうやって山手先生からまとめていただきました。私もこれは非常にわか

りやすいと思います。

義澤先生からは、整理の仕方はそれでいいのだけれども、用語を合わせて「白内障様変化」を「白内障」にまとめて変更したほうがいいのではないかという意見をいただいています、この点については、山手先生からも承知しましたという意見を受けているということです。

久野先生からは、山手先生、義澤先生の御意見に賛成いたしますということですが、久野先生、何かこちら辺で御追加といたしますか、御意見はあるでしょうか。

○久野専門委員

これでいいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

平林先生もよろしいでしょうか。

○平林座長代理

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、この後もそうなのですが、肉眼、眼科、それから、組織にまとめて、表を整理していただきました。

文章ですけれども、61ページの13行目から14行目に、山手先生、義澤先生から修文がありますけれども、これも今の御説明のとおりだと思います。

62ページの表63ですけれども、今、事務局から御説明がありましたが、所見自体、雄、雌、似ているのですけれども、中には少し違うところがあって、雄、雌に分けて、脚注にもその旨わかるようにまとめましたということでしたけれども、久野先生、この表のまとめ方という点で何か御意見はあるでしょうか。

○久野専門委員

雄と雌を分けることが絶対に必要かと言われると、わかりませんが、せっかく分けていただいたので、このままでどうかと考えています。

○松本座長

ありがとうございます。

山本先生、急に振って恐縮なのですが、眼のことをよく御存知かなと思ひまして、何かこの表で。

○山本専門委員

特別には。ただ、表63の脚注の2行目の「全白内障、水晶体の後部混濁及び透明化」のこの「透明化」は、白濁したものがまた透明になるわけではないですね。水晶体は透明なのですが、この透明化というのは何かと今見て思ったのですが、何でしょうか。

○松本座長

まずは、まとめ方についてはこれでよろしいでしょうか。

○山本専門委員

すごくいいと思います。前は細かくし過ぎているし、白内障は白内障でいいと思うので、とてもいいと思います。

○松本座長

わかりました。

それで、今の指摘は、透明化という話なのですからけれども、これは。

○横山課長補佐

水晶体の透明度上昇という所見としてとられています。抄録ですと、t-88ページになりまして。

○松本座長

これは雄の400 ppmの1例だけですか。これはどうしましょうか。専門でもないので取り扱いが気になるのですけれども、ただ、これは1例だけなので。

○山本専門委員

なくてもいいのでは。

○松本座長

なくてもいいかもしれませんが、いかがでしょう。削除するということによろしいですか。

久野先生、お願いします。

○久野専門委員

白内障関連ということであれば、混濁をとるべきでしょうし、これは意味不明ですので、省略してもいいと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

ということで、この「透明化」という言葉を削除するということで、お願いします。

ほかにこの表については、よろしいでしょうか。もしあれば、また後で御意見をいただければと思います。

次が、いただいたのは亜急性まででしたね。そこまでなのですからけれども、亜急性までで何か御意見はありますか。よろしいですか。

それでは、慢性試験の方をお願いいたします。

○福地専門官

では、64ページの15行目から、お願いいたします。まず、イヌの1年間慢性毒性試験でございすけれども、表65の投与群のところの単位について、久野先生から御指摘をいただいて、修正しております。

また、26行目について、先生方のコメントを踏まえ、事務局の方で修文をさせていただいております。

同様に、65ページの表66につきましても、先生方のコメントを踏まえて修正をしております。

続いて、10行目から、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちらにつきましては、前回、追加の資料要求をいただいております、こちらの回答と先生方のコメントについて、先に御説明させていただきます。

67ページ目をお願いいたします。11行目から、ボックスを設けております。まず、追加資料要求1としまして、骨肉腫、そして、甲状腺ろ胞細胞腺腫、また、ろ胞細胞癌について、本試験実施当時の試験施設、又は、本試験で用いたラット系統の背景データを提出することとしまして、申請者より、本試験実施当時の試験実施施設における背景データの提出がございました。

背景データはこちらにお示ししたとおりでございます、68ページ目に【事務局より】をつけております。骨肉腫につきましては、前回御審議の際に、本試験の雌の低用量で2例認められていることも踏まえまして、検体投与の影響としなくてよいとの御意見を頂戴しておりました。今回、雄の375 ppm投与群の発生率が背景データを超過しておりますので、扱いについて御検討くださいとさせていただいております。

山手先生、義澤先生、久野先生、平林先生より、検体投与の影響ではないと判断しますとのコメントをいただいております。

また、375 ppm投与群で見られたこちらの3例ですけれども、発生部位について確認をいたしましたので、この場で御紹介させていただきます。まず1例目ですけれども、筋肉、2例目が胸腔内、3例目が脊柱で発生をしておりました。また、5 ppm投与群の1例ですけれども、こちらは胸骨で発生をしておりました。

続きまして、68ページ目の後段部分、追加資料要求2ですけれども、甲状腺ろ胞細胞腺腫、ろ胞細胞癌の合計の発生頻度について、統計学的検定結果を示すことといたしまして、申請者より回答がございました。結果としまして、いずれの投与群においても、統計学的有意差は認められませんでしたという結果でございます。

山手先生、義澤先生、久野先生より、了解しますとのコメントを頂戴しております。

69ページの後半部分からですけれども、追加資料要求3としまして、JMPRの評価書におきまして、本試験の眼科学的検査、また、眼の病理組織学的検査において、同試験実施機関が実施したピアレビュー結果が報告されております。こちらのピアレビューの報告書について、申請者から提出がございました。

結果としまして、69ページ、70ページ目にかけて記載させていただいておりますけれども、結論としましては、15 ppm投与群では、ジクワットの投与による白内障変化は認められなかったというものでございます。

平林先生より、結果概要の(2)で事務局が記載したものについて、御修文をいただいております。

また、先生方から、山手先生、松本先生より、了解しますとのコメントをいただいております。

ります。また、義澤先生より、ピアレビューの結果を重要視しますとコメントをいただいております。

71ページをお願いいたします。そして、15 ppmは検体投与の影響ではないと判断します。理由としまして、①として、ラットの長期試験では白内障の自然発生がしばしば認められること、また、本試験での対照群でも病理組織学的に雄、雌で白内障が観察されていること。

また、②として、75、また、375 ppm投与群の試験最終期で見られた投与に関連した眼への影響は、両側性三角形後極水晶体包下混濁に特徴されるような一貫した進行性パターンであり、進行性の混濁及び完全白内障に推移した。しかし、15 ppm投与群では雄、雌で病理学的に白内障所見が見られているが、75、それから、375 ppm投与群で認められた典型的なジクワットによる眼科学的变化は伴っていないことといただいております。

また、久野先生より、15 ppm投与群の変化を毒性としない考察結果を踏まえて部会で議論したいと思っておりますとのコメントをいただいております。

こちらにつきまして、まず、先生方からのコメントを踏まえまして、66ページ、それから、67ページの表の中の白内障の所見について、亜急性の試験と同様に修正をさせていただいております。

そして、66ページでございますけれども、今回、ADIの設定根拠について、こちらの試験とさせていただいております、15 ppm投与群の白内障の所見について毒性影響とするかしないかについて、本日御審議をいただきたいと思いますと考えております。

続きまして、71ページの2行目のマウスの発がん性試験については、審議済みでございます。よろしくお願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

慢性試験、慢性/発がん性の部分は、前回議論はしましたけれども、不足データの追加要求というところがありました。

まず、64ページの16行目からの1年間のイヌの慢性試験ですけれども、表65の中の「イオン」というところと、26行目の「白内障」、これは先ほど御説明があった白内障の病変の取り扱いについてのところをもとに修文いただきました。検体摂取量は「イオン」を削除するというので、これは特に問題ないと思っておりますけれども、久野先生、よろしいですか。

○久野専門委員

はい。

○松本座長

次が、65ページの3行目からの表66ですけれども、この表66についても、今のまとめ方の変更ということで対応いただいた部分だと思います。

10行目の2年間慢性毒性/発がん性併合試験ですけれども、今、事務局から御説明があ

りましたように、一つはピアレビューが実施されているという点で、その文章を14から15行目に記載していただきました。

追加資料の要求ということがありまして、67ページですけれども、ラットの試験の中で、骨肉腫と甲状腺の腺腫と細胞癌についての背景データを示してくださいということが1点目にありました。今、事務局から御説明いただきましたように、そのうち、甲状腺の部分は特に問題ないかと思うのですけれども、骨肉腫の部分で、最高用量群375 ppm群で59例中3例が認められて、59例中3例ということなので、パーセントで言うと5%を超える発生率であったと。ところが、バックグラウンドデータを見ていくと、いずれも50例中の1例ぐらいで2%程度であって、パーセンテージが非常に高かったという点が指摘されました。

その3例の中身ですけれども、筋肉と胸腔、それと、脊柱ということで、もう一つ、5 ppmの骨肉腫は胸骨だったという御説明がありました。この辺について、まず御意見があればお願いします。

久野先生、何かお気づきの点がありましたら。

○久野専門委員

散发例というか、背景データを超えて多いのですけれども、特に一貫性ありませんし、筋肉内であったりということで、これで用量相関性とか有意差があればとってもいいと思うのですけれども、偶然というか、そういった解釈でいいかと考えておりますが。

○松本座長

ただ、用量相関性がないと言えるのかという点と、もう一つは、事務局から説明のあった部位が違ったというところもあるのでしょうか。

○久野専門委員

そういうふうに考えましたが。

○松本座長

平林先生、いかがですか。

○平林座長代理

確かに背景データは超えていて、ただ、最高用量なので悩ましいところではあると思いますが、雌において低用量で2例認められていて、これも背景データと比較すると超えているのではないかと思うので、そこもあわせて考えますと、スποラディックなことでも整理ができるのではないかと考えました。

○松本座長

ありがとうございます。

お二人の先生とも、背景値を超えているけれども、雌雄を見たり、用量を見たり、発生の部位を確認したりということから、積極的に毒性所見としてとる必要はないという御判断ということでしょうか。

ほかに。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

ただ、背景データを超えて発生しているので、今、久野先生あるいは平林先生がおっしゃったようなことは評価書に書き込んでいただいたほうがいいと思うのです。骨肉腫の発生頻度が背景病変を超えて認められたが、一つは、平林先生がおっしゃったような雌では2例認められること。もう一つは、事務局が説明したように、部位が恐らくパソゲネシスが同じかどうかはわからないのですけれども、発生部位が様々なところだということから、本専門調査会は云々という形で、やはり骨肉腫なので、丁寧に説明していただいたほうがよろしいのかなとは私は思うのですが、いかがでしょうか。

○松本座長

ありがとうございます。

どうでしょうか。特に私も所見としなくていいように思うのですけれども、久野先生。

○久野専門委員

吉田先生が言われたみたいにコメントを残すという形で配慮したということをお願いできればと思いますが。

○松本座長

では、今のように議論をしたということと、その内容について、追加表記するというところでよろしいでしょうか。

事務局、よろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○松本座長

では、まず1つ目の骨肉腫については、そういうふうに対応したいと思います。

○山本専門委員

骨肉腫の発生部位は、胸腔はどこのことですか。もう一度教えていただけますか。胸腔とおっしゃいましたね。骨肉腫は骨が変形するのですよね。胸腔は空間ですよね。どこなのだろう。

○吉田（緑）委員

よろしいですか。解剖して、ごろっと塊で出てきたので、胸腔の中に浮遊はしていないと思うのですけれども、そこからどこが発生部位かというのをげっ歯類において見るのはかなり難しいと思いますので、そこに何か書いてあれば、それを追加してもらいますけれども、少なくとも胸腔のどこか、間葉系の組織という形になるのではないのでしょうか。

○山本専門委員

わかりました。聞いただけです。ありがとうございます。

○松本座長

よろしいですか。

事務局、何か今調べたところで追加はありますか。

○山本専門委員

わからないよね。いいです。

○松本座長

よろしいですか。

また後で時間があると思うので、気になればどうぞ。

次が68ページの追加資料2というところですが、甲状腺ろ胞細胞腺腫とろ胞細胞癌の合計の頻度についてということで、申請者からは、統計学的な有意差は認められませんでしたということでした。

このことについて、山手先生、義澤先生、久野先生からは、了解しましたということですが、久野先生、何か御追加はありますか。

○久野専門委員

用量相関性がありそうな感じもするのですが、やはり有意差はないから、あえてとる必要はないかなと考えました。

○松本座長

ありがとうございます。

3つ目ですが、これは先ほど事務局からの説明にもありましたが、眼科学的な検査、それから、眼の病理組織学的検査について、ピアレビューをしてその報告書を提出することという要求でした。提出されまして、皆さんに確認していただきました。

山手先生、義澤先生からは、ピアレビューの結果を重要視しますということでした。義澤先生からは、具体的で、15 ppm投与群の白内障は、ジクワットによる眼科学的な変化は伴っていないと、そういうことまで追加いただきました。久野先生からは、当日部会で議論したいと思いますということでございますけれども、それでは、久野先生、御意見をいただければと思います。

○久野専門委員

義澤先生も松本先生も山手先生も、15は毒性としなくていいのではないかと御意見みたいですが、私も実はそれに賛成で、ピアレビューを見ると、7匹、途中屠殺と最終屠殺で14匹とも全て毒性とはとっていないのですね。確かにそれは義澤先生が言われるみたいに、進行性でない、この三角形後極水晶体包下混濁から“total cataract”に至る道筋になっていないし、加齢に関連した所見である可能性が高いと判断されておりますけれども、確かにそのとおりだと思います。両側でもないしということですね。

ですから、これは皆さんが言われるみたいに、15 ppmを毒性としないということでもいいと思うのですが、ただ、ADIと関係しているので議論の必要性があるかなと思ってこういうふうにかかせていただいたのです。私としては、これは毒性でないと考えていいと思っております。

○松本座長

ありがとうございました。

説明が抜けましたけれども、先生方にお配りしている机上配布資料の2と3にラットの白内障の自然発生の例数に関する資料をいただいています。比較的高齢になるといいますか、ラットの試験でいいますと、終盤になりますと、比較的自然発生の白内障があるのだということがわかったと思います。

というようなことですが、このラットの2年間慢性/発がん性併合試験が、今、久野先生からもお話が出ましたけれども、ADIの根拠になるものでして、その点で何か御追加、御意見、あるでしょうか。よろしいですか。

○吉田（緑）委員

ここは非常に重要なポイントなので、まず、事務局が提出した表の68-1というのは、以前のデータなのですね。これはピアレビュー前ですよ。なので、大事なことは、ファイナライズしてからピアレビューを行っているのだから、「その後、ピアレビューが行われた」と書かないと、一貫して行っているのかどうかはこの文章からは読み取れない。ですから、最終報告書が出された後、ピアレビューが行われたわけですね。そういうことがわかるように記載していただくということ。

もし先生方が今回のピアレビュー結果を採用することになりますと、眼の変化というのは本剤の特徴的な病変でもありますので、この表をピアレビュー後としてもう一回事務局にまとめ直していただいて、かつ、なぜ農薬専門調査会はこのピアレビューを妥当としたかという理由を、久野先生がおっしゃったように、丁寧に記載する必要があると思っています。

義澤先生が記載した内容を書き込むと思うのですけれども、恐らく、長期の発生をひとつめに挙げるということはないですよ。むしろ、一連の変化があるけれども、それとは違うのだということで、かつ、補足として、白内障はラットではよく老齢で認められますよと。②、①の順で書き込むというのを御提案したいと思うのですが、それをたたき台として、先生方、それを御修正いただければありがたいと思いますが、いかがでしょうか。

○松本座長

今の吉田委員からの御意見ですけれども、ピアレビューの経緯がわかるような文言を入れて、その結果をまとめるということだと思いののですが、どうするか。今までこういう例はなかったですか。例文といいますか。

○横山課長補佐

最近の例がありまして、この例では2回繰り返し実施されたピアレビューの結果を考慮して結論に至っているのだから、2回分のピアレビューの結果を表にして載せたりとか、そういったことをした例があるのですけれども、それまではピアレビューの結果を採用したと御判断いただいた場合は、ピアレビューの結果のみを所見の表として、最終的にこの表に反映するという形で扱っていただいていますので、今回のケースはそういったケースになるかと思っています。

○松本座長

ということで、今、事務局から御説明があったように、ピアレビューの結果を最終の結果としてまとめて文章にすることですけれども、それでよろしいでしょうか。

○平林座長代理

そうしますと、確認ですが、剤の投与の影響ではないと判断したということで、15 ppmの所見の眼球所見を消して、そして、脚注に、こういう所見があったけれども、ピアレビューの結果、剤の変化ではないということを義澤先生の②、①の順に書き込むというようなイメージでしょうか。

○吉田（緑）委員

脚注がいいのか、本文中がいいのか。ですから、ピアレビューの結果を採用した、その理由は、として書いてもらって、表はピアレビュー結果を反映したものにして。

○平林座長代理

だから、15 ppmの加齢変化については、特に何も表には書かないし、脚注にも書かないということでよろしいのでしょうか。

○吉田（緑）委員

先生方がよろしければ。

○松本座長

ピアレビューでは、病理だけではなくて、眼科的な試験のこともピアレビューしたと書かれていましたので、今のようなことでよろしいのではないかと私は思うのですけれども。

○平林座長代理

はい。

○松本座長

久野先生、何か御意見はありますか。

○久野専門委員

時系列をある程度重視したいなと思ったのですけれども、事務局から言われたみたいに、結果的には平林先生が言われたみたいになるなど。それでいいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

今の点、重要なので確認だけさせていただきますけれども、まとめ方はそれでよろしいですか。

○平林座長代理

はい。

○松本座長

では、今のとおりでお願いします。

あとは特に慢性試験はそれ以上はなかったのですが、よろしいですか。

よろしければ、生殖発生の方の説明をお願いいたします。

○福地専門官

では、72ページ目の5行目から、生殖発生毒性試験でございます。栗形先生より、特にコメントはない旨、頂戴しております。

16行目の白内障の所見について、先生方のコメントを踏まえて修正をさせていただいております。

続いて、73ページ目の表72ですけれども、こちらの白内障の所見についても修正をさせていただいております。

続きまして、74ページ目の9行目から、発生毒性試験のラットでございます。こちら、審議済みでございますけれども、ARfDの設定に関して、75ページ目の3行目に【事務局より】をつけております。ARfDの設定に関しましては、本剤の局所刺激性に留意して、今回の部会で改めて検討されることと前回されておりました。40 mg/kg体重/日の親動物において、妊娠6日から9日の体重について、対照群ではプラス13.6 gに対して、マイナス5.4 g、また、摂餌量について、対照群26.3 gに対して17 gと有意な減少が認められております。3日間の変化量でございますが、こちら、ARfDのエンドポイントとするかどうか、御確認をお願いいたします。

続いて、75ページ目、5行目から、発生毒性試験（ウサギ）の結果でございます。

こちらにつきまして、前回審議時ですけれども、76ページ目、栗形先生よりコメントを頂戴しております。NOAELについて、母動物では、1 mg/kg体重/日、報告書の個別表を確認すると、明らかに3 mg/kg投与群では、体重、また、摂餌量が、投与2日目、3日目と減少しています。一過性の変化で迷うところではありますが、一方、その程度からはARfDの対象になり得る変化とも考えますといただいております。

こちらにつきましても、局所刺激性に留意して、本日、改めて御検討をお願いいたします。

生殖発生毒性試験まで、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

今、御説明いただきましたように、72ページからなのですけれども、16行目の「白内障様変化」と、次の73ページの表72の毒性所見の表ですが、これは先ほど御説明いただきましたように、病変を説明いただいたまとめ方で修正していただきました。この辺については、特によろしいですね。

74ページの9行目からの発生毒性試験についてですけれども、75ページの3行目に【事務局より】というところがあって、40 mg/kg体重/日の親動物で、妊娠6日から9日の体重について、3日間の変化のために、ARfDのエンドポイントとしない案としましたが、これでよろしいでしょうかという問いかけがあったのですけれども、お返事をいただけないと。

○山本専門委員

この間、しないになったのではなかったのですか。私はそう思っているのですが。

○松本座長

恐らく確認を。

○横山課長補佐

前回の御審議の前に、既に先生方から御意見をいただいていた、1つ目は特に、ラットのほうはエンドポイントにする必要があるという意見はいただいていた、2つ目についてはなり得ると、今回も掲載させていただいていますが、そういった御意見をいただいていたのですけれども、本剤はどうも刺激性があるみたいでして、これらの試験は急性経口投与で実施されていることもありまして、そういった局所刺激による体重の変化だと仮に考えられた場合には、急性参照用量のエンドポイントとしては適切でない可能性もあるのではないかという御議論が前回ございました。念のため、もう一度御確認をお願いしたいという趣旨で、その際に、それだけお問いかけするよりは体重の変化も念のために書いておいたほうがよろしいかと思ひまして、このようなお問いかけにさせていただいた次第です。御検討をお願いいたします。

○松本座長

説明ありがとうございます。

というようなことなのですが。

○山本専門委員

お返事ができないことについて、局所的な刺激であったからどうかというのは、データからは読み取れないのではないかと。それも体重の減少だけを見てというのは、なかなか難しい御質問だと私は考えました。

○松本座長

ただ、前回の議論のときに、混餌投与と、水に溶くという随分科学的ではないですけれども、水溶剤として投与したときで、結果を見て、どうも刺激性がかなり違うと受け取る結果があったので、この試験の場合は、脱イオン水で溶解して投与したということなので、刺激性を考えなくていいのでしょうかという再確認だった気がします。栗形先生はこの前お休みだったのですけれども。

○山本専門委員

だから、口蓋が炎症を起こしたり、そういうことがあるので、刺激性があるのではないかという話ですね。

○松本座長

刺激性を考慮したほうがいいのではないですかという。

○栗形専門委員

刺激性があるから、とらなくてもいいのではないかという御質問ですね。

○松本座長

そこまでは言及していない。大事なところなので。

○栗形専門委員

いつもここは迷うところなのですけれども、刺激性がある場合に、ARfDにしていのかという事務局からの御質問でいいですか。

○横山課長補佐

海外評価書などを見ているとたまに出てくるのですけれども、強制経口投与に用いられる薬液の濃度が普段の残留農薬レベルで摂取するものに比べると、非常に高くなっていて、そういったものを無理やり投与したことで炎症等が仮に起きているとしたら、それは特段考慮しなくていいのではないかという議論を見たことがあります。混餌投与などよりも高い濃度で消化管に触れるからということかと考えておりまして、そういった観点で、何かもし御意見があればということかと考えておりました。

○吉田（緑）委員

では、もう一回ARfDの基本ということで、なぜローカルエフェクトかということ、私たちがARfDを設定するのは、飲んだときのことでないのです。大量の農薬を飲んでしまったためのARfDではなくて、食品を介して大量に食べた場合に、食べた食物からその量が残っていたとして、それを介してそういうことが起き得るか、単回による影響が起き得るか。もしそれが起き得るのであれば、それは避けようということでARfDを設定するのですけれども、本剤は、実際に経口投与のADIには関連しませんが、皮膚の投与試験が行われていて、上のほうは全部化膿性皮膚炎などで死んでいるのです。それで、どうもそこには眼の変化は起きていない。ということは、多分循環器系にはその薬物が乗る前にそういうことが起きているだろうというような、そういったプロファイルを持つものではないかというのは容易に想像ができます。また、イヌでも結腸炎等が起きていますね。

そういう色々な試験から見られるエビデンスを少しずつ拾い集めて、先生方のエキスパティーズで、この剤はそういった刺激性でない影響が起き得るのかどうか。もし単回で起きるのであれば、それは採用しなければいけませんし、見られた変化が刺激性による可能性があるのであれば、今回、急性神経毒性もございますので、上のほうは担保されていると思いますので、そのような判断で急性参照用量のエンドポイントを探していただければよろしいのかなと思います。

○栗形専門委員

吉田先生、ありがとうございました。

各毒性のプロファイルをピックアップし切れなかったところがあると思うのですけれども、今の御説明と今までの一般毒性までのプロファイルを考えると、生殖試験においてARfDにする必要はないのではないかと私は考えますが、山本先生、いかがでしょうか。

○山本専門委員

賛成します。混餌のときに口腔に潰瘍が起きたりはありますけれども、それ以外の消化管で何か炎症が起きたりというのは、ここには一切出ていないので、刺激性というのはどうだろうかと思いますが、栗形先生がおっしゃったように、考慮しなくていいのではない

かと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

毒性の先生方、久野先生、よろしいですか。

○久野専門委員

賛成です。

○松本座長

平林先生もよろしいですか。

○平林座長代理

はい。

○松本座長

ということで、事務局の最初の案でしたけれども、ARfDのエンドポイントとしないということにさせていただこうかと思います。ありがとうございました。

生殖発生毒性で、何か御追加等がありますか。よろしいですか。

よろしければ、遺伝毒性の方をお願いします。

○福地専門官

76ページ目の2行目から、遺伝毒性試験でございます。こちら、審議済みでございます。若栗先生、増村先生より、内容についてコメントはない旨頂戴しております。

4行目、若栗先生から記載整備をいただいております。

また、表75でございますけれども、77ページの一番下の段の*in vivo*の染色体異常試験の括弧内の箇所、それから、78ページの上段の部分について、若栗先生より記載整備をいただいております。

その他の試験、続けてよろしいでしょうか。

○松本座長

ここで1回切りましょうか。

短いですが、遺伝毒性について、特に大きな変更はありませんけれども、76ページの4行目、今、お話をいただきましたように、若栗先生から修文をいただきました。それから、77ページの表の一番下と78ページの一番上のところも修正をいただきました。ありがとうございました。

特に若栗先生、よろしいですか。

○若栗専門委員

内容については問題ございませんので、前回の審議を踏まえて、事務局の方で直していただいておりますので、コメント等はございません。

○松本座長

ありがとうございました。

増村先生。

○増村専門委員

4行目の修文いただいたところなのですが、「哺乳類細胞」を「哺乳類培養細胞」にさせていただいていいですか。それだけです。

○松本座長

ありがとうございます。

若栗先生、それでよろしいですか。

○若栗専門委員

はい。

○松本座長

では、「培養」を入れていただくということで、お願いします。

それでは、その他試験の方をお願いします。

○福地専門官

78ページの14行目から、お願いいたします。まず、白内障誘発機序検討試験①でございます。16行目、17行目について、松本先生より記載整備をいただいております。

続いて、79ページ目をお願いいたします。5行目、表番号が間違っておりまして、松本先生、久野先生から御指摘をいただいております。申し訳ございません。

8行目、9行目、こちらも松本先生より記載整備をいただいております。

続いて、80ページ目の2行目、3行目、また、8行目、9行目について、松本先生より記載整備をいただいております。

また、10行目でございますけれども、こちらのほう、よろしければ、通常、評価書の中では「残留放射能は」という形で書かせていただいておりますので、もとの案とさせていただきます。

続きまして、81ページをお願いいたします。3行目、松本先生より記載整備をいただいております。

続いて、12行目から表80でございますけれども、82ページの試験eの結果概要のところにつきまして、山本先生より御修文をいただいております。

続きまして、84ページをお願いいたします。7行目、8行目について、山本先生より御修文をいただいております。

15行目、松本先生から記載整備をいただいております。

続きまして、85ページの6行目、7行目について、久野先生、山本先生より、記載整備をいただいております。

また、86ページの2行目について、山本先生より記載整備をいただいております。

続きまして、86ページの14行目からのボックスでございますけれども、前回、義澤先生より抄録のこちらのメカニズム試験で引用している文献について、提出の要求がございまして、申請者より提出がございました。こちらを参考にしまして、事務局の方で、こちらのメカニズム試験のまとめを記載させていただいております。87ページ、2行目から記載

してございます。

こちらにつきまして、義澤先生から、こちらの追記で了承しましたとコメントをいただいております。

また、机上配布資料1として配布させていただきましたジクワットの文献一覧を頂戴しております。こちらを御覧いただきたいのですが、7ページ目のその他の①のヒトでの健康被害という文献がございまして、こちらのほう、義澤先生から前回の部会の際に御紹介をいただきまして、事務局の方で発注手続をとっておるところなのですが、納品に時間がかかってしまうということで、大変申し訳ないのですが、審議後になってしまいますが、届き次第、先生方に共有させていただくという形にさせていただきたいと考えております。御確認をお願いいたします。

それでは、87ページにお戻りをいただきまして、3行目につきまして、山本先生より文章中の「リボヌクレオタンパク質」、この部分が何を示すか不明瞭と思われるので、削除してはいかがでしょうか。白内障は分断されたクリスタリンが凝集することによって水晶体が白濁することは周知のことだと思いますとコメントを頂戴しております。

また、7行目ですけれども、「また、太陽光は」以下の部分ですけれども、こちら、*vitro*の試験になりますので、よろしければ、*vitro*の試験であることを追記させていただきたいと思います。

15行目について、漢字の変換ミスがございまして、松本先生より御指摘いただいております。

こちらのまとめの部分でございすけれども、今回提出された文献をもとに、いきなり文献情報を事務局の方で書かせていただいたところなのですが、こちらの文献を入れてよいかの扱いについて、本日、御検討いただければと考えております。

続きまして、88ページの8行目から、マウスの免疫毒性試験、今回追記しておりまして、こちらは免疫毒性は認められなかったという結果でございす。よろしく願いいたします。

○松本座長

ありがとうございます。

その他の試験ということで、白内障の発生機序に関する試験が幾つかございます。78ページの15行目からですけれども、私のほうから文章で気になるところだけ、この16行目、それから、次のページの5行目、9行目というあたりを修文させていただきました。特になければ、これはこのままにさせていただこうと思います。

それから、80ページですけれども、ここも言葉の修文だけさせていただいたのですが、1点、10行目の「<sup>14</sup>C-標識ジクワット」というところですが、事務局から、これはもとのままにしたいということでしたので、それで結構だと思います。

17行目も、この辺は言葉だけですので、特にこのとおりでいいと思います。

それから、説明し忘れましたが、その他試験の(1)の中にa. b. c. とある

のですけれども、これはもとは文章だったのですが、タイトルのようにしたほうがいいと思って、書式を変えさせていただきました。御説明いただいたとおりです。

81ページの3行目、これも字句の修正ということだけです。

82ページ、表80の試験eのところのですけれども、山本先生から「グルタチオン還元酵素が存在すると」と修文いただいたのですけれども、修文していただいてけちをつけるようで大変申し訳ないのですが、「グルタチオン還元酵素存在下で」という言葉が一般的かなと思いましたので、よろしければそのようにさせていただければと。よろしくお願いします。

84ページの15行、これも字句の修正だけですけれども、させていただきました。

85ページの6行目、7行目ですけれども、久野先生、山本先生から修文いただいています。

86ページの2行目も、山本先生から修文をいただきました。

この辺はこれで私はよろしいかと思えますけれども、よろしいですね。

次に、86ページ、追加資料要求ですけれども、引用文献があったので提出してくださいということで、文献を提出していただきました。そのことと、もう一つは、白内障の発生機序に関して、幾つかの試験がなされていますので、最後に＜白内障誘発機序のまとめ＞という文章をつくりましょうということになっていました。

そのまとめをしていただいて、87ページの12行目ですけれども、追加資料を要求して出された文献を、そこに文章を追加したということでございます。

文章的には、3行目のところに、山本先生から、これはよくわかっているので削除ということで修文していただきましたが、そういうことで、そういう点はありませんけれども、まとめを掲載していただきました。先ほど事務局からも説明がありましたけれども、このまとめの中に文献を引用する形で説明の文章として入れるという点で、内容をどうするかという問いかけがあったのですが、この点について、御意見をいただければと思います。

つまり、まとめの文章については、特段大きな御意見はなかったのですが、この87ページの3行目から11行目まではこれでいいのだと思いますけれども、その次のある論文を引用して書いてあるのですけれども、ここまでまとめの中に必要かどうかという点なのです。この点、何か御意見があれば、ぜひ聞かせていただきたいと思います。お気づきの点、ありますか。

この評価書全般にですけれども、もちろん論文を引用する部分はあるのですが、ここまで詳しく書いて内容を表に出したものはあまりないのかなとも思うのです。

振り方がよくないでしょうか。お気づきの点があれば。

○吉田（緑）委員

松本先生、私の理解が悪いので教えてください。87ページの第1パラのところなのですが「ラット及びイヌでみられた白内障は」というのは、これはジクワットで誘発された白内障のことを書いているのですね。総合の白内障ではないのですね。

○松本座長

そうです。

○吉田（緑）委員

となりますと、やはりここでどこかで「ジクワット投与により」と入れないと、多分、眼の病変に詳しくない人は、申し訳ないけれども、私はわかりませんでした。

次に、水晶体のGSHは維持されていたと。どこかにGSHと白内障を結びつける何か修飾語が一言あると、読む人はわかりやすいかなと。

次に、10行目に「触媒されると考えられた」と。恐らく、この触媒されることが、白内障の誘発に何らかに関連しているということが考えられたのですね。

なので、大変恐縮ですけれども、もう少し文言を追加することによって、眼毒性が専門でない方にもわかったほうがありがたいのかなと思うのですが、先生方が十分わかるよとおっしゃるのであれば、それは吉田の理解が不足していたということで、取り下げます。

○松本座長

ありがとうございます。

まず、ジクワットを投与して白内障が認められた。これは御指摘のとおりで、書くべきだと思います。

次に、GSHの話ですけれども、これも結論としては、はっきりしなかったというか、そういうところがあって、例えばその次に出ているアスコルビン酸がまた関わってくるのでしようけれども、GSHには、また、アスコルビン酸が関係していて何とかでとどンドンつながっていけばいいのですが、つながらないので、説明が非常に難しいところではあります。これはどうしましょうか。試験ごとに、これはわからなかったと書いてあるので、この点はどうなのかなと。

どうぞ。

○山本専門委員

この試験はとても古い試験ですね。今はもっと色々なことがたくさんわかっていて、手法もあるので、本当はもっとちゃんとした試験をすれば、クリアな結果が出ていると思うのです。1970年代に考えられていたものとはもう違うシステムがあるし、酸化ストレスがかかった場合には、どういう回路が働くかというのもわかっているのですが、それをそのままこの結果に当てはめても、なかなか説明ができないので、酸化ストレスなり、スーパーオキサイドができたりする可能性がこれで示唆されたというぐらいでしか言えないのではないかと思います。

個別に読ませていただきましたけれども、どう考えてもこうだ、こうだとは言えない気がするので、すごく真剣に考えてみたのですけれども、発生機序をこのたくさんの試験からちゃんと導き出すことはなかなか難しいのではないかと。だから、何となくわからないけれども、何か変化しているよみたいな書き方は、結構ベストなのではないかと実は思っていて、そうだよな、これぐらいしか書けないよなというのが、私の率直な意見でした。

難しいですね。

○吉田（緑）委員

山本先生、そうしますと、至ると認める、これは順繰りに追っているというのが3行目までですね。ですから、次は、明らかにならなかったが、これらのメカニズム試験によりこのようなことが示唆された、フルストップというようなことを、先生、適切な文言を考えていただけるとありがたいと思います。

○山本専門委員

でも、ある意味、この文章は悪くないのではないかと。わかりづらいけれども。

○吉田（緑）委員

わかりづらい。

○松本座長

でも、最後といたしますか、「その発生機序は完全には解明されなかった」と。

○山本専門委員

この試験からは絶対に解明されていないのですよ。全然。

○吉田（緑）委員

これから、こういうものもリバイスされていくと思うので、先生方はエキスパートとして来ていただいているわけですから、こういうものが示唆されるということまで、この文献等から書き込めるのであれば書き込んでいただいて、ただ、メカニズムとしては明らかにならなかったということも書き込んでいただくということで、この評価書を読んだ人が、2019年の専門調査会でどのようなことを考えたのかなということを理解できることも大切だと思うのです。

私が大変恐縮ながら申し上げたのは、結果だけを書いても、では、インディケーティッドは何というのが、この文章では私には読み込めなかったということです。サジェスティッドでもいいのですけれども。ですから、もし少しでもサジェストできるようなことがあれば、このメカニズム試験から書き込んでいただくし、こんなのでは全くわからないというならば、機序試験は行われたが、機序はわからなかったで、もうそれでとめてしまうかということになるかと思います。

○松本座長

どうしましょうか。

そうしていくと、この次の12行目からの引用文献ですけれども、あまり詳しく書く必要はないにしても、フリーラジカルとかスーパーオキシドを過剰発生させて、結果的に白内障を引き起こすと考察しているぐらいの2～3行のものはあったほうがいいのか。この評価書の中にあまり詳しく引用した文献の内容を書くことは今まであまりなされていないかもしれませんが、機序試験とかと言いながらも結構試験が古いので、やったけれども、わからなかったと書くよりも、少しこういう関係する言葉を追加したほうがすっきりするのかなと今ごろ思いましたけれども、先生方、どうでしょうか。

○横山課長補佐

文案はまた練らせていただきたいと思うのですけれども、教えていただいてもよろしいですか。87ページの14行目から記載してある、眼の組織にある内因性還元物質がジクワットのフリーラジカルを生成し、このフリーラジカルが酸素と反応してスーパーオキシドを過剰に反応させたかがわかるかどうか肝なのかと思うのですけれども、この抄録に載っている機序試験の結果で、アスコルビン酸の酸化が触媒されるとか、若干そういう結果が出ているのですけれども、ここからは全く想像できないことなのかどうかというところを教えていただいてもよろしいでしょうか。

○松本座長

山本先生、いかがでしょうか。

○山本専門委員

私はわかりません。

○松本座長

私もわからない。

○山本専門委員

有名どころでは、アスコルビン酸回路というものがあって、スーパーオキシドがあったりすると、それがうまく無毒化しているという仕組みもあるのですが、それだけではないので、ここの試験でやっているアスコルビン酸だったり、GSH還元酵素だったり、幾つかの酵素がそれらに全部組み込まれているので、その変化を単独でそれぞれ見ても多分だめなので、全部一緒くたにしてみると、その回路が動いているとか、回路が動いていても、そのストレスに対応し切れていないのだということができてくるのです。

なので、そう簡単にこのたくさんの試験からこう言えるというわけにはいかないような気がするので、その下の、これも古いけれども、引用文献のまとめられたものはなかなかいいのではないかと思うのです。

○横山課長補佐

多分、3行目から11行目に事務局が記載した文章は、本来、白内障はこういう機序で起きる可能性が言われているけれども、という前段のところが書いていないので、きっとわかりにくいのだと思うのです。何のためにこれらの試験が実施されたかというところがまとめに入ってきていないので、読んでもわからないよという御指摘なのだろうと思いますが、いかがしたらよろしいかと思ひまして。

○松本座長

結果だけここのまとめに書く以外にないのかなという気もするのですが、ただ、この論文で大事なものは、ジクワットを *vivo* でウサギの硝子体に注入したということがみそかなという気はするのですけれども。

○吉田（緑）委員

御提案なのですが、1パラ目は少し文言を丁寧に書き込むことによってわかりやすく、第2パラについては、先生方はこの論文は新しくはないけれども比較的使えるよという御意見なのであれば、また、何とからの報告によればという形にして、これを書く。そして、今までこのまとめというのは、メカニズム試験でしたことをまとめていたのです。なので、同じ文章になるかもしれませんが、それを眼のメカニズム試験の最後ですから、一番最後のところにウサギを用いた何とからの*in vivo*試験という形でこれをコピーして、これを使うというのが、比較的今までにあったようなパターンになるのではないかと思いますので、すけれども、いかがでしょうか。

○松本座長

論文をこの結果として書いたことはあるのですか。

○吉田（緑）委員

それは今まであったと思うのです。

○横山課長補佐

そんなに例はないのですが、先生方に論文の中身を精査していただいて、評価に足るものという判断をしていただいたものについては、掲載をする場合もあるという理解です。

ただ、NOAELを決めたりするような試験ではありませんので、厳密に被験物質の濃度がちゃんとはかられているとか、そういったところまで精査していただく必要はなくて、やっている手法と結論が、ある程度科学的に問題ないレベルであればということになるかとは思います。

○吉田（緑）委員

事務局にお尋ねしたいのですが、既に幾つかの国がこの剤を評価していますけれども、この論文を引用されているかどうかわかりますか。JMPRでも1993年に最初の評価がされていて、最近はアデンダムなので、メカニズムには触れていないのですけれども、もし幾つかの国際評価機関が使って、その論文を引用しているのであれば、ある程度アクセプタブルなものという可能性はあるのかなと考えてもよろしいのかなと思います。

あくまでもNOAELを決めたりするものではないので、メカニズムにおいて、これが有用だとすれば、加えることは決してものすごく躊躇されることはないように私は思います。

○横山課長補佐

まず、JMPRは引用していませんで、EPAもざっと用いた試験の一覧を見る限りは使っていないようです。

○松本座長

ということは、この評価書の試験だけをまとめることにしましょうか。

○横山課長補佐

先生方も急に文献がと言われても、中身はどんなものだろうということかと思いたいで、概要みたいなものを事務局で御作りして、それを見ていただいて、その上で、今書いてある「また」以降の文章が大丈夫かどうか見てもらうということ。

3行目から11行目のところは、もう既に出されたデータに基づくものですので、このままではわかりにくいということです。大変申し訳ないのですが、何か追記して説明するものがないかを御教示いただけないかというところです。いきなりGSHとかアスコルビン酸とかが出てくるのですけれども、それが何を言いたいのかというところを教えていただけると少し書けるのですけれども、2本立てで、事務局でも資料の整理などをやらせていただいて、先生方にはもうちょっと専門的な観点で、感想でもいいので、少し弾込めしていただけると整理しやすいのですけれども、いかがでしょうか。

#### ○川西委員

私もちゃんと読んでいないので、確かなことは言えないのですけれども、恐らく11行目まででここまでの文献でまとめようとする、結論は、その機序は解明されなかった。要するに、酸化的ストレスが原因かなとやっていったら、GSHもアスコルビン酸も、一番基本的なファクターですから、この辺でどうもその変動で説明できなかったと。

それで、ストレートに眼にジクワットを入れた、この論文としては、私の昔のこの辺の記憶で言っても、しっかりしているような気がするのです。発表者の名前は、何となく私も知っていますから。

ただ、これはとにかくモデル実験の極端な例ですから、評価書に引用するかどうかというのは考えるところかもしれませんが、結局、直にジクワットを入れれば酸化的ストレスが起きますよと。だから、そのメカニズムをこれで言っているの、それを採用するのだったらこういう書き方になるなと。一方で、それを採用しないとすると、少なくとも今集まっている文献の中で言えば、どうもメカニズムはわかりませんという結論になるのかなと。

あるいは、もっと文献を探すのかというのはありますけれども、義澤先生がこの辺は多分お詳しいのだろうと想像しますが、これが一番だと思って、ビューヤンというのですか、この人たちの仕事をまとめるのに都合がいいものを持ってきた。

だから、もしこれ以上わかりやすくしようと思うと、少しかみ砕いて解説することになるのかなと私は思いますけれども、この最後の「また」以下を入れても、結局は本当のところはよくわかりませんよねという結論にはなるのではないかと。モデル実験ではこう言えますよというところまで。だから、その辺はどちらを選択するかということで決めればいいと。

#### ○吉田（緑）委員

御提案なのですが、そういたしましたら、この資料は義澤先生が探してきたものではなくて、抄録に書かれている文献です。なので、書くとしたら、モデル動物を使ったものでは酸化ストレスとの関与が示唆されている、フルストップぐらいではないのですか。

#### ○川西委員

非常に簡潔に書くとなると、長々と12行目から以降のように、たくさん書く必要はないかもしれないです。

○松本座長

今、吉田先生に言っていたいた、モデル動物を用いたこういう実験では、フリーラジカルが関与している可能性を示唆する報告があるぐらいの、そういうほんの簡単に書くということでしょうか。

○川西委員

実験状況をちょっと書いたほうがいいかもしれませんね。ジクワットをウサギの硝子体に注入すればということまでは書くと。そうすれば、その試験によれば、フリーラジカルによってこういう白内障を引き起こすというような仮説はあると。

○松本座長

どうぞ。

○平林座長代理

そうしますと、最初に吉田先生がおっしゃったとおりで、まず、白内障が一般的にどういったことで引き起こされるかといったことを加筆すると、それが酸化的ストレスによるということが加筆されると思うのです。その上で、剤を投与した場合によくわからなかったということではあるけれども、モデル実験として、直接硝子体に注入した場合には、フリーラジカルが生成して、それが白内障を引き起こしたと彼らは考察したということを簡単に書くということでもとまるかなと思うのです。

○松本座長

どうぞ。

○山本専門委員

括弧書きのところで私が意見を言いましたけれども、白内障というのは、酸化ストレスとかフリーラジカルがあるから、クリスタリンが分断されて、凝集して、白濁するのだというのは、ざっくり言われていることなので、その原因となるフリーラジカルなり酸化的ストレスを、ジクワットを投与したことによって、それらが出ているかどうかをこの報告書は色々実験したけれども、それがうまく証明できていませんというのが実際だと思うのです。

それで、12行目からの文献があって、これがこんなふうに言っているよねぐらいで、先生がおっしゃったようにまとめるのが一番いいのだろうと。皆さんの御意見と、私は最初に読んでそう思ったのですけれども、機序と言いながら何を言っているのだろうというのが実はあったので、そういうものをしっかりちゃんと前段から書けば、なるほどなとなるのではないのでしょうか。

○松本座長

今の山本先生の御説明でよろしいかと思うのですけれども。

○川西委員

どなたか試案を書いて、事務局とやりとりをして。

○松本座長

原案を作ってください。

○川西委員

この議論で事務局にやってくださいというのも申し訳ないかもしれないから。

○松本座長

それで。

○吉田（緑）委員

平林先生。

○平林座長代理

御指名ですので。

○松本座長

平林先生におまとめいただくということで。

○平林座長代理

そのまま義澤先生に送ろうかと思います。

○松本座長

そういうことでよろしいでしょうか。

事務局もよろしいでしょうか。

では、平林先生、よろしくお願いいたします。

○平林座長代理

はい。

○松本座長

ということで、時間をちょっと使ってしまったけれども、ありがとうございました。  
一番大事なところがすっきりしてよかったです。

その他試験については、今の内容でよろしいでしょうか。特に御追加等はないでしょうか。

28日間の免疫毒性試験が行われて、免疫毒性はなかったという報告が最後にありますけれども、特になければ、次に食品健康影響評価、お願いします。

○福地専門官

では、89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。

3行目からは、ラットを使った動物体内運命試験の結果を記載してございます。吸収率、また、主に糞中に排泄された。組織中の残留放射能濃度は、主に腎臓及び肝臓で高かった。尿中には未変化のジクワットのほかに、代謝物としてB、C、Jが認められたと記載させていただいております。

8行目から、畜産動物を用いた体内運命試験の結果として、可食部における主要成分として、未変化のジクワットが認められたほか、10%TRRを超える代謝物として、B、C、Eが認められたと記載しております。

11行目から、植物体内運命試験結果でございまして、主要成分は未変化のジクワット、

10%TRRを超える代謝物として、Eが認められたと記載しております。

13行目から、作物残留試験の結果を記載しております。

17行目から、畜産物残留試験の結果でございまして、ニワトリにおける最大残留値は0.022 µg、ウシ及びヒツジでは、全て検出限界未満と記載しております。

20行目から、各種毒性試験の結果でございまして、ジクワット投与による影響は、主に体重、眼、舌及び口蓋及び腎臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかったと記載しております。

25行目から、暴露評価対象物質の設定についての記載でございますけれども、植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として、植物でE、畜産動物の可食部でB、C、Eが認められた。B及びCは畜産動物を用いた体内運命試験において、ジクワットよりも高い残留値が認められたが、ラットにおいても認められ、予想飼料負荷量における残留値は僅かと考えられた。また、Eはラットにおいて認められなかったが、急性毒性がジクワットよりも弱く、遺伝毒性試験の結果は陰性であった。このことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をジクワットと設定したという案にしております。

本多先生、渡邊先生からは、御同意をいただくコメントをいただいております。

90ページをお願いいたします。まず、ADIでございますけれども、14行目、16行目に、案1、案2と、慢性毒性/発がん性併合試験の結果から2パターン書かせていただいておりますが、先ほどの御議論を踏まえまして、案2、15 ppm投与群における眼球病変を毒性所見としない場合としまして、無毒性量0.58からADIを0.0058の案とさせていただきたいと考えております。

続きまして、ARfDの記述でございますけれども、99ページの表の89を御覧ください。こちらのほうに各試験の単回経口投与により生じる可能性のある毒性影響をまとめております。先ほどの御議論を踏まえまして、ラットの発生毒性試験、それから、ウサギの発生毒性試験の体重増加抑制と摂餌量減少につきましては、ARfDのエンドポイントとはしないという結論をいただきましたので、急性神経毒性試験の無毒性量75をとりまして、ARfDが0.75になるかと思えます。御確認をお願いいたします。

よろしくをお願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

食品健康影響評価について詳しく御説明いただきましたけれども、まず、代謝物ですけれども、10%TRRを超えるものがB、C、Eとか、残留放射能についても、代謝物についてもEが認められるということがあるのですけれども、結果的に、結論としては、評価するのはジクワットのみということでございます。

本多先生と渡邊先生からは、その辺について、結構ですという御意見をいただいております。

ます。

今、御説明いただきましたように、ADIについては、慢性/発がん性、ラットの試験の15 ppmの投与群を、先ほど御議論いただきましたように、毒性としないということでしたので、案2の0.58 mg/kg体重/日を無毒性量とするということになります。

ARfDですけれども、これも御説明いただきましたように、発生毒性の所見をとらないということで、結果的には急性神経毒性試験で得られた無毒性量の75 mg/kgを根拠に0.75ということになるのですが、この点について、特段の御意見は、このまとめ方でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしますと、この94ページからの各試験における無毒性量の比較表というところに、まず、所見については、先ほど来、白内障のまとめ方の変更がありましたけれども、それを直していただいています、ラットの2年間慢性/発がん性試験のところを案2のほうにさせていただくということと、99ページの表89についても、発生毒性の部分を削除していただく。そうさせていただこうと思います。この辺について、特によろしいでしょうか。

そうしますと、特に追加の御意見などはあるでしょうか。修文が一部残っていますけれども、よろしくお願いいたします。

結論にさせていただこうかと思えますけれども、よろしいですか。

そうしますと、ADIについてですけれども、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量である0.58 mg/kg体重/日（ジクワットイオン換算値）を根拠として、安全係数100で除した、ADIを0.0058 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の無毒性量である75 mg/kg体重（ジクワットイオン換算値）を安全係数100で除した0.75 mg/kg体重としたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○松本座長

ありがとうございます。

一部、先ほどの機序試験のところのまとめが残っていますが、その点はよろしくお願いいたします。

以上でよろしいでしょうか。

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

ありがとうございます。

まず、評価書案ですけれども、ピアレビューのところの書きぶりの修正なども大幅にございましたので、もう一度評価書案をメールでお送りさせていただきますので、先ほどの機序試験のところも含めて、どうぞよろしくお願いいたします。

日程でございます。次回の本部会でございますが、7月1日、月曜日を予定しております。幹事会につきましては、6月20日、木曜日の予定でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○松本座長

ほかに何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

ございませんでしたら、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。

以上