

食品安全委員会 農薬専門調査会

幹事会 第59回会合議事録

1. 日時 平成22年1月20日（水） 13:29～17:09
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
 - (1) 農薬（TCMTB、イマザピックアンモニウム塩、スピネトラム及びピコリナフェン）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)
鈴木座長、納屋専門委員、西川専門委員、林専門委員、吉田専門委員
 - (食品安全委員会委員)
小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、見上委員
 - (事務局)
栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、高橋評価専門官、山下評価専門官、高畑係長
5. 配布資料
 - 資料1 第59回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要
 - 資料2 TCMTB農薬評価書（案）
 - 資料3 イマザピックアンモニウム塩農薬評価書（案）
 - 資料4 スピネトラム農薬評価書（第2版）（案）
 - 資料5 ピコリナフェン農薬評価書（案）
 - 資料6 スピノサド農薬・動物用医薬品評価書（案）
 - 資料7 企業申請品目に係る食品健康影響評価の標準処理期間について

資料 8 食品安全委員会での審議等の状況

参考資料 1 メトキシフェノジド農薬評価書（第 2 版）

参考資料 2 シエノピラフェン農薬評価書（第 2 版）

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、定刻になりましたので、ただいまから第 59 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

まず、新年明けましておめでとうございます。年が明けて初めての農薬専門調査会の会議ということで、昨年同様、今年もまたよろしく願いいたします。

本日は、幹事会の先生方 5 名に出席いただいております。

食品安全委員会からは、4 名の先生方に出席いただいております。

それでは、以後の進行を鈴木座長によろしく願いいたします。

○ 鈴木座長

今、事務局から新年のごあいさつがありましたが、私からも新年のごあいさつを申し上げたいと思います。今年もひとつよろしく願いいたします。

会議を始める前に、若干 12 月からの続きみたいな話があります。12 月のときに評価書（案）の書きぶりをちょっと変えて、座長の承認を得ているのか否かというところの問題がわかるようにしたんですけども、そのために各専門委員からの意見等々が評価書（案）に書かれていなくて、それを事務局から説明してもらうようなやり方をしました。

それで手配、手続としてはわかりやすかった部分があるんですが、実質上の審議が非常にうまく行きませんで、時間がかかるという無駄なところが見えてしまいました。

実は 12 月の最後のときに、その件について申し上げるつもりでいたんですけども、最後のところで焦ってしまって申し上げなかったのも、今回そのことをお詫びするとともに、事務局の方とも相談をして、元の形に戻して、各専門委員からの意見が見えるような形にして、審議の合理化を図ろうという形になっております。御了承いただきたいと思います。よろしゅうございますね。

（「はい」と声あり）

○ 鈴木座長

それでは、本日の審議を始めたいと思います。

本日御出席の親委員会の先生方におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

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

事務局より、資料の確認をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、お手元の資料をお願いいたします。

上から順に、議事次第、座席表、農薬専門調査会の名簿になります。

資料 1 が、本日御審議いただきます評価書（案）の剤のそれぞれの概要でございます。

資料 2 が「TCMTB 農薬評価書（案）」。

資料 3 が「イマザピックアンモニウム塩農薬評価書（案）」。

資料 4 が「スピネトラム農薬評価書（第 2 版）（案）」。

資料 5 が「ピコリナフェン農薬評価書（案）」。

資料 6 が「スピノサド農薬・動物用医薬品評価書（案）」。

資料 7 が「企業申請品目に係る食品健康影響評価の標準処理期間について」。

資料 8 が「食品安全委員会での審議等の状況」。

参考資料 1 が「メトキシフェノジド農薬評価書（第 2 版）」。

参考資料 2 が「シエノピラフェン農薬評価書（第 2 版）」になります。

以下、机上のみの配付になります。

机上配付資料 1 が「スピノサド評価書の修正箇所について」。

机上配付資料 2 が「ピメトロジンの追加資料要求事項」。

机上配付資料 3 が「食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 50 回会合議事録抜粋」。

以上でございます。

○ 鈴木座長

皆さんお手元に資料は整っておられるでしょうか。大丈夫ですね。

それでは、議事を進めたいと思います。効率的な審議を行いたいと思いますので、御協力をお願いいたします。

議題（1）について、まず、農薬「TCMTB」の食品健康影響評価についてです。

今日、基本的に部会から上がってきたものは 4 剤と思います。そのうちの最初のもので、特に今回は評価書評価のものが多く、その点についても御了承いただきたいと思います。

まず、事務局から御説明をいただきたいと思うのですが、一応、林先生から、この評価書評価に関して原則といたしましょうか、評価書の書きぶりといったことで御提案をいただいておりますので、最初にその話をしていただいた方がいいかなと思っております。

事務局、この順番でよろしいですか。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

では、林先生、今、お手元に資料が配られていないですか。

それでは、ちょっとごたごたしてしまいますから、その辺を準備してもらう間、事務局の方からこの件について再度説明をしていただきたいと思います。

○ 佐藤課長補佐

最初、農薬評価書（案）の「TCMTB」を簡単に御説明申し上げます。

まず「審議の経緯」でございます。3ページの上の方にまとめてございます。

いわゆるポジティブリスト制度導入に伴いまして、暫定の残留基準値が決められた剤でございます。

昨年の11月6日の総合評価第二部会で審議を受けております。

5ページ目「要約」部分になります。

ここで西川先生より修文をいただいております。見え消しの形でこれまでのとおり反映しております。

6ページ「7. 開発の経緯」でございます。

この剤につきましては、チアゾール系の殺菌剤です。アメリカ及び豪州でワタなどに登録がございます。日本では登録はございません。

7ページ「II. 安全性に係る試験の概要」が以下、とりまとめられております。

基にいたしました資料は米国資料（2006年）です。

米国の資料を参照した各種毒性試験につきましては、米国のテストガイドラインに基づき実施されている試験かどうかを確認しております。

最初に「1. 動物体内運命試験」でございます。

ラットにつきましては、2種類実施されております。

最初の方は代謝物関係の試験になっております。

12行目、回収した尿中からは、親化合物は検出されず、M4、M6といった代謝物2種類が検出されております。

20行目、ラットの2つ目の試験でございます。

標識をした剤を用いまして試験が実施されております。

速やかに吸収されまして、尿中に80% TARが排出されております。このことから、体内吸収率

は 80%以上であると考えられております。

28 行目以降にございますが、主要組織で有意な残留放射能が認められたのは赤血球及び腎臓のみであったということですが、その濃度は非常に低かったということです。

以上のことから、主要排泄経路は尿中であることが 32 行目のところにまとめてございます。

8 ページ「2. 植物体内運命試験」でございます。

メロンとトマトを対象に試験が実施されております。

メロンの方ですが、親化合物は認められておらず、M1 が主要代謝物であったということです。

トマトも同様の傾向です。

両方で M1 がそれぞれ 31.9%TRR、61.7%TRR というかなり高く認められておりますので、アメリカの評価書の方でこの代謝物 M1 について考察を行っております。それが 10 行目以降のところでございます。

14 行目、毒性部分になるのがチオシアノメチルチオ部分ではないかということで、この部分が M1 には存在しないということです。

2 番目のポイントは、M1 はスルホン酸であるため、ほんのわずかに代謝されるか、もしくは全く代謝されずに排出されるということです。

3 番目のポイントは、メルカプト基を持つ化合物では、この部分が酸化されてスルホン酸になると毒性が著しく軽減されるということです。

4 番目のポイントは、M1 の代謝物は M4 の酸化型（スルホン酸）ということで、一般の化学構造から考えて類推されますと、一般毒性は M4 と同等もしくは低いことが予想されるということです。

このため、M1 につきましては、このページの 11 行目のところに書いてございますが、親化合物による慢性毒性の明らかな要因になるとは考えられないため、暴露評価対象物質から除外できると結論づけております。

他の代謝物につきましては、31 行目に 5 番として書いてありますが、M4 及び他の代謝物につきましても、暴露評価対象物質にはしていないということがまとめてございます。

8 ページの 35 行目以降「3. 土壌中運命試験」でございます。

結果は 9 ページの 7 行目以降にまとめてございます。

好奇的土壌における主要分解物は M1 ということでした。

12 行目、土壌吸着試験が実施されております。

吸着係数は 14 行目に書いてございまして、0.99～62.7 ということでした。

17 行目「4. 水中運命試験」でございます。

最初に加水分解試験が実施されております。アルカリ条件下では、加水分解はより急速に進むということでした。

「5. 土壌残留試験」「6. 作物残留試験」は、それぞれ記載がなかったため、提出されていないということです。

「7. 一般薬理試験」につきましても、記載がなかったということです。

10 ページ「8. 急性毒性試験」でございます。

表にはまとめてごさいませんが、3 行目に、急性経口 LD₅₀は 750 mg/kg 体重ということを書いてございます。

6 行目「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。

8 行目に書いてございますが、皮膚刺激性試験の結果、重度の紅斑などが認められております。

12 行目、参考データの扱いになっておりますが、製剤を用いておりますので、参考データということだと思います。この試験も掲載しております。

19 行目以降「10. 亜急性毒性試験」の項目になります。

亜急性毒性試験は、(1) ラット、(2) 経皮のラットで実施されておまして、非げっ歯類の試験がございません。その部分のことがわかりますように、要約部分または 18 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」の 3、4 行目に、亜急性毒性試験について書いてございます。

10 ページに戻っていただきまして、20 行目のラットの亜急性毒性試験でございます。

この試験につきましては、25 行目になりますが、750 ppm 投与群の雌雄で胃の炎症などが認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm となっております。

29 行目、ラットの経皮の方でございます。

この試験につきましては、38 行目以降に書いてございますように、250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でそれぞれ Hb などの減少があったということを書いてございます。

11 ページ、血液生化学的指標の変動につきまして、1、2 行目に考察文を書いてございます。

この試験につきましては、一般毒性に対する無毒性量は、雄で 25 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日ということです。

11 行目以降「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

まず、イヌの 1 年間慢性毒性試験でございます。

この試験につきましては、表 1 を御覧になってください。最低用量の 100 ppm 以上のところで所見がございました。このため、無毒性量は雌雄とも 100 ppm 未満であるということ、無毒性量は得られておりません。

この試験につきましては、胸腺退縮、脾臓重量減少などについて、免疫毒性の考察は必要ではな

いでしょうかというコメントをいただいております。

23 行目、ラットの 2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験でございます。

この試験につきましては、27～29 行目に波線を書いておりますが、この部分につきまして、その根拠が要るのではないかとコメントをいただいております。

この試験につきましては、無毒性量は雄では 2、雌では 8 と考えられております。

12 ページの 12 行目、マウスの 2 年間発がん性試験でございます。

この試験につきましては、150 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制などが認められておりますので、無毒性量は雌雄ともに 50 ということを書いてございます。

発がん性は認められておりません。

24 行目以降「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

最初に、ラットの 2 世代繁殖試験です。

この試験につきましては、体重増加抑制の毒性所見があり、その部分に波線が引いてございますが、先生からコメントをいただいております。

この試験につきましては、最高用量の 400 ppm が無毒性量ということで設定してございます。

8 行目、ラットの発生毒性試験でございます。

18 行目以降のところをまとめてございますが、無毒性量につきましては、母動物で 25.1 mg/kg 体重/日、胎児で 76.5 mg/kg 体重/日と設定してございます。

23 行目以降、ウサギの発生毒性試験でございます。

この試験につきましては、28～31 行目の波線部分に先生からコメントをいただいております。

この試験につきましては、無毒性量は母動物では 20 mg/kg 体重/日、胎児では最高用量の 40 mg/kg 体重/日ということです。

催奇形成は認められなかったということでした。

14 ページ「13. 遺伝毒性試験」でございます。

表 3 にございますように、原体を用いて 5 つの試験をまとめてございます。すべて陰性であったということでした。

15 行目以降「14. その他の試験」でございます。

最初に、ラットの亜急性毒性試験です。これは参考データ扱いになっております。

ここで先生から、胃について「前胃」ではないかというコメントをいただいております。これは評価書評価ですので、原文を調べたところ、「胃」の英単語がそのまま書いてございました。

15 ページ、ヒトにおける暴露試験でございます。

暴露された製材作業者を対象に尿を分析してございまして、親化合物は検出されなかったというこ

とでした。

9 行目以降「15. 代謝物 M4 を用いた毒性試験」でございます。M4 は動物体内運命試験で認められた代謝物です。

かなりフルセットに近いものが行われているのですが、その理由といたしましては、17 ページの 18 行目「(11) まとめ」を御覧になってください。

M4 は動物体内運命試験の哺乳動物における主要代謝物である。現行使用はないものの、過去に農薬として使用されていたことがあったため、これだけの試験が実施されたということが書いてございます。

16 ページの 23 行目、ラットの 2 世代繁殖試験でございます。

腎臓の組織変化につきまして、「もっと詳しい記載はできませんか」というコメントをいただいております。

17 ページ「(11) まとめ」でございます。

26 行目、M4 につきましては、無毒性量を基に ADI に相当するものを計算しております。

ここで M4 について追加の安全係数を 3 とした理由について、「データはあるが無毒性量を求められないのが理由では」というコメントをいただいております。

18 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。

ここで 5 ページの「要約」の 1 段落目で、先生の方からコメントをいただいております。この部分を食品健康影響評価にも同じように反映するのかがわかりませんでしたので、反映しておりません。この部分は後ほど確認をお願いしたいと思います。

18 ページに戻っていただきまして、18 行目にございますが、この剤の投与によります影響は、主に体重及び胃腸管であったということでした。この所見についてもコメントをいただいております。

繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められておりません。

発がん性試験におきまして、ラットの雄で精巣間細胞腫、雌では甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度増加が認められたということですが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、閾値を設定することが可能であると考えられたということです。

発生毒性試験におきましても、ラットの母動物に毒性の認められる用量で骨格異常の増加が認められたということですが、奇形の増加は認められておらず、ウサギにおいては、胎児に対する影響は認められなかったということです。

各種試験の結果から、農産物の暴露評価対象物を TCMTB (親化合物のみ) と設定してあります。

各試験における無毒性量につきましては、20 ページの表 4 にまとめてございます。

ここで最後のイヌの1年間慢性毒性試験で「－」になっておりますように、無毒性量は得られておりません。

そのことを18ページの29行目以降のところに考察をまとめてございます。

無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験の2 mg/kg 体重/日ということでした。これを根拠に安全係数100で除した場合は、ADIの案として0.02 mg/kg 体重/日という値が算出されます。

一方、イヌにつきましては、先ほど申し上げましたように、無毒性量は得られておりませんので、仮に最小毒性量を基に追加の安全係数3を考慮し、ADIの案を求めますと0.012 mg/kg 体重/日ということになります。

このことから、ラットを用いた2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験を根拠にした0.02より低くなりますので、そのことを19ページの4行目に書いてございます。

イヌの最小毒性量を基に、追加の安全係数3ですから、合計いたしまして、安全係数300で除したADIは0.012 mg/kg 体重/日ということをもとめてございます。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。珍しく評価書評価でありながら、総合第二部会でやったという経緯もあって、全体としてこの評価書評価の際には、オリジナルデータにまでさかのぼることがなかなか難しい状況でございますので、その辺について、各専門委員におかれては、非常にフラストレーションが募っているという状況がございます。

そうは言っても、一応、世界的に権威のある機関がそれなりの科学的な議論を尽くして評価書をつくっているという状況ですので、それに基づいて、リスクマネジメントが既に行われているということです。日本においては、この剤について、あるいは評価書評価が行われている剤は、国内登録がないという状況も考えると、ある意味でいろんな限界を承知した上で、我々の評価書をつくらなければならない。ただ、我々も責任を丸っきり他国の機関に委ねてしまうというわけにもいきませんから、その辺のところの限界というのをわきまえないといけないということになると思うんです。

今日のところでも、専門委員の先生方から、もう少し細かいデータが見られれば、こういう質問は出てこないに違いないと思われるような意見が幾つか出てきておりますので、それらについて後に話すとして、全体的にこういった評価書評価の際に、我々としては、EPAではこのように評価しているとか、JMPRではこのように評価しているという表現を使って、我々が必ずしもそれに同意しているわけではない、あるいは同意はするけれども、根拠に乏しくて議論があったということ

サジェストするような表現で評価書（案）をこれまでもつくってきているんですが、どうもそれだけではなかなかすっきりしない部分もある。

座長代理の林先生から、こういった評価書評価の際の我々がつくる評価書（案）について、原則的にはこのようにしたらいいのではないかという意見をいただいておりますので、その辺について御説明いただきたいと思います。その上で、今、出されている議論の細かい点について審議したいと思っております。よろしゅうございましょうか。

○ 林専門委員

今、座長の方から御説明がありましたように、評価書評価というのは、私もかなりフラストレーションがたまっていた方なんですけれども、何かやり方というのをやはりもう少し考えておかないといけないのではないかということと、最初にこのポジティブリスト制度が導入されたときに、評価書評価というのは、既にでき上がって、国際的に認められている評価を十分尊重して、それを基に我々で足りない部分があれば追加するという方向でやろうということが決まっていたと思います。

今回の TCMTB につきまして、本当に直前になってしまったんですけれども、要約のところと遺伝毒性の部分だけですが、私なりにこういうふうに書いてはどうかという案をつくってみました。それを今回から使うかどうかは別にして、今後の考え方のたたき台としていただければ幸いです。

まず、私が考えたのは、今回の場合で言えば「チアゾール系の殺菌剤である TCMTB はポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国が行った評価を基に評価書評価を実施した」というやり方をまずここで明確にして、それから始めるのがいいのではないかと書き直してみました。

その次のところも「米国における評価では」云々で「試験の不足を指摘しているが、食品安全委員会では本剤の評価は可能であると判断し、評価を実施した」。

「評価に供した試験成績」ではなくて「評価に用いられた試験成績」と、米国の方で使ったんですよということをできるだけ明確にする表現に変えてみました。

「米国の評価では」として「試験結果から」ではなくて、向こうの評価としては「TCMTB 投与による影響は主に体重（体重増加抑制）及び胃腸管（炎症等、高用量投与のみ）に認められたとしている。ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験においては雌雄とも毒性学的所見はないとしている」というふうに、向こうの評価をここで引用するようにしてみました。

「また、繁殖能に対する影響、催奇形成及び遺伝毒性は認められなかったとしている。我々は、これらの評価を概ね了承するが」ということで、食品安全委員会としてのスタンスをここに少し追

加で書いてみました。「概ね了承するが、慢性毒性/発がん性併合試験において、ラットの雄で精巢間細胞、雌で甲状腺C細胞腺腫の発生頻度増加を毒性学的所見と考える」というふうに、我々の考え方をここに出してみました。

「ただし、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く」ということで「閾値を設定することは可能であると考えた」。この「考えた」のは我々なので、我々が考えたとしてみました。

まとめのところですけれども「米国の評価では、イヌの1年間慢性毒性試験に認められたALT減少等を根拠にLOAELを最低用量の3.8 mg/kg体重/日とし、もっとも強い毒性量とした。ただし、NOAELがとれていないことを理由に不確定係数として300を用い、cRfDを0.01 mg/kg体重/日としている。我々がもっとも強い毒性所見としたのは、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄、2 mg/kg体重/日であったが、安全係数として通常の100を用いると、ADIとして0.02 mg/kg体重/日となり、米国のcRfDより高くなる。従って、より低い値である0.012 mg/kg体重/日（有効桁数として食品安全委員会では2を用いている）」というので、0.01と0.012の差を一応説明して「ADIとするのが妥当と考えた」としてみました。これによって我々がどこまで考えないといけないのかということも、今まで以上にははっきりできたのではないかと考えております。この辺の書き方というよりも、私としては、その考え方というところを重視していただきたいんですけれども、これを根拠にして、今後こういうポジリス系の評価書評価については、更に効率を上げるような形で評価を進めるのがいいのではないのでしょうか、ということが提案でございます。

以上です。

○ 鈴木座長 どうもありがとうございました。非常に明解な御説明だったと思います。

御質問、その他、専門委員の方から伺いたいと思います。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

先日、林先生から送っていただいていた、ちょうど私は総合第二にいたので、随分データはないのかということも最初議論をしましたけれども、やはりこれは評価書評価なのでということで、途中から専門委員はみんな納得して評価を行っていたと思います。

確かに毎回、もっとデータはないのか、どこまで要求するのかということはいろいろなところで見られるんですが、ポジリスに関しては、ある程度このように明確にしておくことは必要だと思います。ただ、ここで全部決めてしまうのか、それともこの下に、今回はこういった形でつくるけれども、最初に専門委員によくこれを周知徹底させないと、結局はまた各部会で同じことになりまますので、こういう方向でいくなれば、何よりも各部会でしっかりこのことを周知徹底するということの浸透の方が大切かなと思います。

書かれている内容は非常に明解で、私も賛同できることが多いです。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

続いて、西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

書きぶりの問題ですから、どちらでもいいと思うのですが、評価書評価であるということ
を明記する点については結構だと思います。

ただ、米国との所見のとり方の違いとかとなると、もう少しこれは細かく書かないと、例えば当
部会ではある指標を毒性と判断しているが、米国ではそうではないとか、結構細かい点に入っ
てきますので、そこまで広げるかどうかとか、いろいろ問題はあろうと思うのですが、書きぶり
ですから、基本的にどちらでもいいと思います。

○ 鈴木座長

評価書評価の原則という点については、いかがですか。生データまで戻れないもどかしさはある
けれども、権威ある機関で評価されたものについて、我々は二次的に評価するのであるという点に
ついてはいかがでしょう。

○ 西川専門委員

やむを得ないと思っております。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

納屋先生、どうぞ。

○ 納屋専門委員

林先生の御提案に私は全く賛同しております。

過日、この案をメールでいただいたときも感動をしまして、今日から早速にこれを反映したもの
をつくっていただきたいと思った次第でございます。

評価書評価であるという限界がありますので、海外のオーソリティが行った評価を基に、それが
受入れられるかどうかということを我々が判断したんだということを明解に記載するというこ
の方が、やはり大事だろうと思います。

今回はちょっと無理で、次からというお話もございましたけれども、各部会に周知徹底するに
しても時間がかかるし、既にこれまでに評価書評価で上がっていて、幹事会上がってくる順番待ち
のものもあるでしょうから、そういったものは、この精神を基に、事務局でこの要約をもう一度
まとめ直していただいて、次の幹事会から全部このような形で上げていただく方が、むしろいいの

ではないかなと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。おおむね皆さん、林先生の御提案に御同意いただいておりますので、大変安心いたしました。

ただ、吉田先生からも、納屋先生からも、部会に周知徹底すること、いつからこれを採用するかというところについて、少し問題があるよという話がされているので、それは全くそのとおりに思っております。

ですから、直ちに今日からこの形にしましょうということになると、今日は3剤が評価書評価ですので、書き直さなければいけないことになりますから、それはちょっと無理です。それから、この剤に限っても、とりあえず林先生は考え方をお示しくださったので、要約のところだけだと思うんです。最終的な考察の部分も、当然これに適合修正しなくてはならないという部分があります。そうすると、どうしても作業の問題からすると無理なので、ここでとりあえず、この原則でいきましょうという話をお認めいただいて、幹事会の中とその後、部会にこれを周知徹底させるということが第1点。

第2点は、この文案の話のところをいつから採用するかという点なんですが、全体を考えてみると、例えば林先生の話からすると、判断が評価書に書かれている ADI が変更になったとか、そういう話ではないので、その点では、今までの話あるいは既にでき上がっている評価書（案）のところは、時間があれば、この考え方を反映するように、誤解がないように多少修正するとしても、それはそのままにしておいて、新規に評価書評価になるところから、事務局の方でこの評価書（案）をつくることを徹底していくという形にさせていただいた方が、無理がないのかなと思っているんですが、いかがでしょうか。

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

私はそれで結構です。

○ 鈴木座長

廣瀬委員、どうぞ。

○ 廣瀬委員

こういう書き方は、原則的にいいとは思いますが、これを要約に入れるのか、食品健康影響評価に入れるのかということは、少し考えた方がいいと思うんです。

というのは、要約にこれを全部入れると、非常に複雑になってきて、1回読んだだけではなかなかわからない。特にここに、米国の評価がどうのこうの、我が国ではどうのこうのというのを一緒

に入れてしまうとわかりにくいんですね。

ですから、食品安全委員会で説明する方としては、米国の評価、我が国の安全委員会での評価という詳しいことは、食品健康影響評価で書いてもらって、要約では、委員会でどうしたということだけを書いてもらえればわかりやすいし、一般の方にもよくわかるのではないかなという気がしているんですが、どうでしょうか。

○ 鈴木座長

林先生、いかがですか。

○ 林専門委員

今、ここでも、それほど私の方で付け加えたことではなくて、今までの要約の部分の表現を変えたというか、書き直し、並べ直して、少し整理をしたというところなので、情報量としてはそれほど増えてはいないと思うんです。

今、廣瀬先生がおっしゃったように、もしこの部分に、食品安全委員会としての意見を抽出して書くのだということであれば、それはまたそれで書き方はできると思います。

だから、ここの部分を食品健康影響評価のところに持って行くというのは、別に全く問題ない話だと思います。だから、その辺も、先ほど西川先生もおっしゃいましたけれども、書き方の問題がかなりの部分を占めるところでもあるので、その辺については、これをたたき台にさせていただいて、この部分はわかりにくいとか、この部分は食品安全委員会だけの意見にした方がいいとかということ、いろいろともんでいただければいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

私もひょっとして、要約と食品健康影響評価がほぼ同じ内容になってしまうのは避けた方がいいと思います。要約は要約ですので、もう少しサマライズしたものにするためには、廣瀬先生がおっしゃったように、もう少しまとめた方がいいかもしれません。

ただ、要約の3～8行目の部分は是非入れていただきたいと思います。

あと1点、別の見方を変えるのですけれども、先ほど西川先生がおっしゃった、米国と日本での評価の考え方の違いというのは、かなりいろいろなところであると思うんです。よく高橋さんがおっしゃるデフォルトを3にするとか、それはもうアメリカでは、皆さんがアグリーしていることなので、さっと3にしたりするんですけれども、例えばこの中でも「我々は毒性として」というのは、アメリカは毒性としていないのではなくて、この発がん性の評価ではちゃんと記載してあるので、その辺りの誤解を招かないように、事務局も我々評価する側も積み上げていかないといけないのか

などと思います。海外でこういうお作法になっているといますか、そういうことが決められているところについては、ちゃんとそれぞれの専門委員によく説明していただく必要があると思います。これから我々も勉強しなくてはいけないかなと思います。

○ 鈴木座長

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

今回、なぜ書き直してみようかと思ったのは、西川先生も要約のところを消しておられますけれども、どうして安全係数を 300 にするのかという説明ができないんですね。

それで向こうの方は、デフォルトか何かわからないですけれども、やはりデータを見て、不確実係数を決めているので、それを尊重したという形にしないと、300 という値がなかなか説明しづらいなということを思ったので、このような書き方だと、多分実際の部会で考えられた考え方にも沿った表現になっているのではないかと思ったんです。

○ 鈴木座長

米国と日本の毒性の考え方の違いというところでちょっと議論があったようですが、この文章としては、最も強い毒性量という形で、米国の評価でこのようにしているという客観的な話。

それから、我々のところで、ラットの 2 年の慢毒のところを最も低い NOAEL だったということをこういう表現で書いているという違いだけのことで、表現の問題というのがあるのであれば、またそれはそれで議論すればよいことという感じに私自身は聞いておりました。

もしそういう話で、多少これをひな形として、事務局でこういうものをつくっていったら、各専門部会で審議をして、具体的に内容を改める部分は改めるということをしていくというのであれば、それでよいのかなとも思っているんですが、今の話で、廣瀬先生、そういう手順でやっていけば問題なさそうだと思いますでしょうか。

○ 廣瀬委員

そうですね。原則としては、そういう形でいいです。

○ 鈴木座長

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

書きぶりだからあまり細かいことは申し上げなかったのですが、私も廣瀬先生の考えに全く同感です。要約で米国の評価はこうで、それをこの部会が同意したとか、違う所見をとったとなると、この文章の量の 3 倍ぐらい書かないと、多分正確な記載はできないと思います。

もう一つは、評価書評価でない他の評価との書きぶりの整合性といいますか、それを図るような

ことも念頭に置いた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

最後のことは、過去に行われた評価書をまた修正するという意味ですか。

○ 西川専門委員

今後のことです。

○ 鈴木座長

今までののは置いておいて、今後のところではという意味ですね。

○ 西川専門委員

書きぶりですからね。

○ 鈴木座長

細かい点については、まだ検討するところはたくさんあると思います。いずれにしても、評価書評価の原則で、我々がオリジナルデータまで見て判断しているわけではないよというところを、やはりそれなりに正しく表現する必要があるという点は、了解されたと理解したいと思いますが、それでよろしゅうございますね。

そうすると、手続としても、今後のところで新たな審議を始めるところから、事務局側でこの文案を組んで、要約と最終的な総合考察のところを変える。それから、各項目のところもそれなりの表現にするということで、作業を進めていただくという形にしようと思います。

その前に、まずここの原則については、もう一度幹事会全体と各部会について周知するという手続をとりたいと思っております。よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。最初にちょっと長くなってしまいました。

どうぞ。

○ 前田評価調整官

ひな形ということでございますので、7行目の最後のところで「判断し、評価を実施した」のところを「判断し、食品健康影響評価を実施した」という形にさせていただかないと、上から5行目のところで「食品健康影響評価」が削除されていますので、一応食品安全基本法に基づく食品健康影響評価ということを行っていただいていますので、この「評価を実施した」を「食品健康影響評価を実施した」にひな形として訂正していただければ幸いかと思いますが、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。この農業評価書が本来行っている評価というのは、食品健康影響評価

ですので、「評価」と言えばそういうことになると思いますけれども、正確を期す意味では、そういうことをきちんと書く必要があると思います。

いずれにしても、それもまた含めて検討させていただきたいと思います。よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 佐藤課長補佐

実は4つの部会のうち、3つの部会の座長の座長が今日欠席でして、部会の周知というのが非常に重要なんですけれども、どうやって周知していくのかということが。

○ 鈴木座長

どうでしょうね。もう一度何か文章を出しますか。それで各部会で評価書評価をする際に、一応もう一度専門委員に配って、こういうことですよということをもう一遍やりましょう。そういう形にしてはいかがでしょうか。

文章をつくる場所は、林先生にもお力を借りて、座長と事務局で文章をつくるという形にさせていただいてよろしいでしょうか。

○ 林専門委員

一応、今回の私の提案というのは、このメンバー全部、すなわち他の部会の座長さんには流れていることになっているので、その文章はもう見ておられると思うんです。だから、今日のこの議論だけを伝えればいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

そういうことにはなりますね。

座長さんはそれでわかったとして、専門委員のところにも伝わらないといけないから、各専門調査会をやるときに、もう一遍何かの形で伝えるということにしたいと思いますが、それでよろしいですか。よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。では、そういう形にさせていただきます。

TCMTBの評価に早速入るわけですが、先ほどから話になっているフラストレーションに関わるような問題が非常にたくさん出されてきております。一応、それぞれ原則として、基のデータといったものにさかのぼれなかったということと、事務局と私でチェックをいたしまして、このところ出されてきている部分について、原文と照らし合わせてみましたところ、ほとんどが評価書(案)に書かれているとおりにいいですか、評価書(案)は原文をかなり正確に翻訳している

ことが確認されておりますので、一応それでもどういう点で問題かということについて議論をした上で進みたいと思います。その2点をお話しした上で、議論を進めたいと思います。

11 ページ、イヌの1年慢毒のところ、100 ppm 以上のところに胸腺の退縮と脾臓の重量などの減少について、免疫毒性の考察は要りませんかということなんですが、西川先生御説明をいただけますか。

○ 西川専門委員

この試験が ADI の設定に関わる試験でありますので、ちょっと重要ななと思ってコメントをしたまです。米国では ALT の減少を指標として LOAEL を設定しているのですけれども、ひとつやはり確認しないといけないのは、胸腺退縮を米国で毒性と採用しなかったのでしょうか。

○ 鈴木座長

一応、記載はありますね。

○ 西川専門委員

記載があって、毒性と考えているわけですね。

○ 鈴木座長

記載があるということは、この場合は何とも書いていないからあれなんだけれども、常識的には毒性と考えているということでもいいんだと思います。

○ 西川専門委員

脾臓の重量減少を伴っている、ひょっとして免疫毒性はないのかなという素朴な疑問が生じるのですが、米国ではそういうディスカッションをした上で最終評価をしているのでしょうか。

○ 鈴木座長

基本的には、客観的な事実として、重量の減少、胸腺の退縮ということが記載されていますけれども、免疫毒性といったようなディスカッションや記載はないです。

○ 西川専門委員

皆さんが全く免疫毒性の懸念がないという判断に立てば、別にそれはそれで同意します。

○ 前田評価調整官

この ALT の減少というのは、本当に毒性とするものなのかどうか。これは昔で言う GPT 減少なんですけれどもね。

○ 西川専門委員

影響ではあっても、明らかな毒性はないと思いますので、追加係数 3 というのは、ある意味妥当かなと思うのですが、それ以外の所見でということになると、米国とは違う判定になりますので、ちょっと考えないといけないかなと思います。

○ 鈴木座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

たしかここは部会でも議論になったのですけれども、やはりそこは評価書評価というところに行き着いてしましまして、そこで米国、US EPA がここで毒性ととったので、その評価を受入れるということで、この試験については、そこを毒性ととりましょうという判断になったと思います。

ですから、今回は ALT の減少を毒性と考え、総合評価第二部会でも毒性といたしました。

○ 西川専門委員

それはそれでいいのですけれども、胸腺の退縮を米国では重視していないですね。その辺の考察がなされた上での話かどうかということを確認したいのです。

○ 鈴木座長

部会での考察という意味ですか。EPA での考察という意味ですか。EPA は、基本的には考察的な話はしていない。ただ、毒性としてとらえているということはあると思います。

○ 西川専門委員

それを踏まえて、部会では米国に同調したということですか。

○ 鈴木座長

そういうことです。

さまざまな現実的な側面というのを考えますと、状況によってどうしてもこれは相手の考え方が間違っているという場合に、原資料を見ないとまずいよという場合が出てくる可能性はあるんですが、そういったようなときには、原資料の提出を求めることもなきにしもあらずだとは考えています。

ただ、今回の場合のところは、基本的に日本の国内で登録されるような剤ではないというところの問題もあるので、実際上は、作物中の残留レベルが非常に低いレベルの話のところでの話ですから、その意味で若干 EPA の話が厳しめになるわけですね。仮に ALP が毒性でない。ただ、胸腺退縮の問題について、これを非常に重要な問題であって、毒性と見れば、やはり 100 ppm が LOEL になるという点では変わらないのですけれども、もしそれも含めて影響ではないということになると、我々としては、もっと上のところに NOAEL が設定できるかもしれない。あるいは 100 ppm が LOEL ではなくて、NOAEL かもしれないという話にはなるんですが、その辺りのところは科学的には決着がつかない。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

毒性所見のとり方としては、米国と日本の部会でも同じだということで、所見としては同じですから、最終的に追加係数が幾つになるかというところに関わってきますので、後で議論した方がいいと思います。

○ 鈴木座長

結果的に、どの用量が NOAEL もしくは LOAEL になるかというところの判断は変わっていないと思います。

この件は、先に進ませていただきます。

次が、11 ページの 2 年慢毒/発がん併合ラットの話で、血液所見の話になります。血小板の減少のところは最低用量で認められているんだと思います。それについては、他の血液学的指標とともに、毒性学的に意義のある変動とは認められなかったとしているという意味合いです。これしか書いておらず、根拠は書いてありません。全くそのとおりに書いてあります。

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

なぜ毒性学的に意義のある変動とは認められなかったか、その根拠がないとすっきり読めないのですけれども、その辺は部会で議論はなかったのですか。

○ 吉田専門委員

今から申し上げるのは、部会の議論ではなくて、私個人の部会に参加したときの意見です。

結局、PLT の減少はあったと思うんですが、その他の例えば凝固系に関するような変動というのは記載がないので、それがないと考えると、トータルで考えて、凝固系に変化がないということで、今回の PLT も毒性としなくてもいいのではないかということで、毒性の血液のエキスパートの先生は納得されたのではないかと思うんですが、もし必要であれば、そのようなことを追記して、説明をした方がいいのかもしれないかもしれません。確かに書き方としては評価書評価なので、乱暴なところはあると思うので、必要であれば、それを加えたとしても、特に間違ったことを申し上げているようにも思えないです。

○ 西川専門委員

この文章で不明なところが 2 か所あって、もう 1 つは、他の血液学的指標が動いたかどうかということがわかりませんね。今の話だと動いていないので、意義のある変動とは認めなかった。そうであれば、多少はすんなり理解できます。

○ 鈴木座長

原文だと、その辺のところは、他の血液学的指標とともにという書き方でちょっと端折ってありますけれども「他の血液学的指標に変化がなく」と書いてあります。ですから、それに戻す方がいい

いかかもしれませんね。それであれば納得いただけますね。

○ 西川専門委員

納得します。

○ 鈴木座長

御了解いただいたので、先に進みます。

そうしますと、13 ページでしょうか。2 世代繁殖試験のところですか。この体重増加抑制の毒性的医学的意義は不明であったということに対して、その下のところに、本試験においては親動物及び児動物で毒性所見は認められなかったのだという 2 つのことをつないで、毒性学的意義不明と毒性所見なしというのは同じことですかという質問が西川専門委員から来ております。

ここの上の「毒性学的意義は不明であった」というのは、クエスチョナブル・トキシコロジカル・シグニフィカンスという言葉が使われておりました。それを「意義は不明」という形に訳したんだと思います。

それから、親と児動物で毒性所見は認められなかったというのは、それとはちょっと違うのかもしれない。体重の変化について、なぜクエスチョナブルな部分としたかということ、この 1 点だけについての変化であって、他の時点では変化がなかったということも挙げていたように記憶しています。

納屋先生、何か追加があればお願いいたします。

○ 納屋専門委員

オリジナルが見られないのもどかしいんですけども、F2b の一過性な体重増加抑制が見られた。しかしながら、F2a ではそういうことはなかったということから、再現性がないということをはっきり言うと、非常にわかりやすかったんだろうと思うんです。

今の座長のお話を聞いたところでは、F2b の一時的な体重増加抑制に関しては、毒性学的意義はないと判断しているということが一番正確なんだろうと思いました。

○ 鈴木座長

クエスチョナブルということ「不明」というよりは「ない」と置いた方がすっきりするだろう。そうであれば、他の毒性所見は認められなかったという話についても、別の問題として考えれば、同じではないですよという意味で納得いただけますでしょうか。毒性学的意義は認められなかった。林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

この部分についても、これは評価書評価ということで、我々は不明かどうかということは、原資料がすべて手元にないので、評価できないわけですね。だから、米国では毒性学的意義は不明であ

るとしていたという表現を使うというのも必要ではないかと思うんです。

その辺は、我々が判断したのか、向こうの評価書がそう判断しているのかの部分で明確に区別して、記載しておくことが大事ではないかと思います。

○ 西川専門委員

多分訳の問題だと思うのですが、**“questionable”**が恐らくないであろうというニュアンスを含んでいると思うのです。

ですから、それを「不明」と置き換えると、ちょっとまずいかなと思います。

○ 鈴木座長

意味的には、毒性学的意義を認めることについては疑問であるという形で、なかなかあいまいな表現で難しいのですが、限りなくないという方向だと思います。だから「毒性学的意義がないとしている」ぐらいの表現になるのでしょうか。

次のところに移りたいと思います。13 ページ、(3) 発生毒性試験（ウサギ）のところ、28 行目から消化管の変化と 20 mg/kg 体重/日で 2 例、40 mg/kg 体重/日で 1 例死亡があります。40 mg/kg 体重/日の 1 例だけ検体投与に影響したものだと考えている話があるんですけども、これについて西川先生から、「OK ですか」というコメントが来ています。これも評価書の中でこういう書き方になっているということなんですが、もし何かこういうことが考えられるとしたら、ウサギの場合の経験からしてどんなことかということ、納屋先生ございますか。

○ 納屋専門委員

私もこの文章を読んだときに、20 mg/kg 体重/日と 40 mg/kg 体重/日は両方とも影響があるのではないかと、毒性発現量ではないかなと考えたんですが、これまでの経緯からいきまして、部会の判断を尊重するということになれば、それでも仕方がないかということでした。

この書きぶりなんですが、やはり西川先生から、これでいいのかという御指摘をいただくように、多少本当に大丈夫なかなというニュアンスがここに出てきております。ですから、もしここを変えたとすれば、29 行目の「2 例が死亡した」のところ、1 回切って、「40 mg/kg 体重/日投与群の 1 例では、胃粘膜の強度のびらん及び十二指腸粘膜の発赤が見られたため、この例では検体に関連した死亡と考えられた」と書けば、これは事実だろうと思うんです。

ただし、20 mg についても、私個人的には毒性発現量ではないかなと考えているのは事実ですが、部会の意見を尊重しております。

○ 鈴木座長

部会というか、EPA で書いている話があって、それ以上やはり突っ込めない。

それから、20 mg/kg 体重/日では死亡だけではなくて、流産も 2 例あるよということがあってやや

こしいんですけれども、EPA はこれを影響とはしていない。

これもやはり「考えられたとしている」にしておいた方がいいんですかね。

○ 納屋専門委員

ですから、米国ではこのように判断していると紹介しておいて、我々の判断ではないんだということがわかるようにしておいた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

これまでの議論でいいのですけれども、1 つわからなかったのは、胃粘膜にびらんと十二指腸粘膜の発赤があったから、なぜ死因と考えたのか。全く理解できないですね。これが死因であれば別ですけれども、恐らく死因ではないと思われますし、死に至るぐらいの重い毒性ですから、結果として胃にびらんができてもおかしくないわけですし、その辺が先ほど理解できませんでした。

○ 鈴木座長

ウサギは割と下痢や腸管症状で死ぬ場合がありますね。

○ 納屋専門委員

ウサギは、胃にびらんあるいは多数の点状出血が出た場合に、えさを食べなくなって、それで死んでしまうということがよく起こります。ですから、私どもはウサギの発生毒性試験をやっている人間にとっては、ここは非常にわかりやすい表現でした。

○ 鈴木座長

よろしいですか。

○ 西川専門委員

はい。

○ 鈴木座長

次の 14 ページに行きます。

その他の試験の (1) 参考データですけれども、このラットの用量設定試験の中で、胃における変化について、前胃ではないか。上皮細胞過形成ということについて、詳しく扁平上皮過形成とした方がいいのではないかという御指摘です。

これについては、資料では「stomach」としか書いていなくて「forestomach」にはなっていないんですが、常識的に考えて、これは「forestomach」で間違いなからうとは思いますが、どうでしょうか。吉田先生から何かございますか。

○ 吉田専門委員

私は「forestomach」の方がいいと思いますし、直していただいた方がよろしいと思います。

○ 鈴木座長

問題ないでしょうね。常識的に考えて、腺胃の側でこういう変化が起こることも考えられませんから、これは補ったとして、うそをついていることにはならないと思います。

16 ページ (8) 2 世代繁殖試験で、23 行目、腎臓の組織変化が認められたということなので、これについてももう少し記載できませんかというごもっともな御意見なんですが、事務局からは、評価書にこの形の書き方しかなかったという話ですが、御了解いただけますか。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

17 ページに (11) まとめがあります。27、28 行目の安全係数、不確実係数 300 に関する説明のところですが、「非げっ歯類の慢性毒性試験データがないことを理由に、追加 3」という記載について、実際は、データはあるけれども、無毒性量が求められないのが理由なのではないかという話です。現実には多分そうなんだろうが、評価書については、そこにあるように「lack of a chronic toxicity study in non-rodents」という形になっていまして、これをそのまま訳すと波線部分のような表現になるということになっているんです。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

これは私の勘違いです。この部分は M4 ですので、このままで結構です。すみません、間違えました。

○ 鈴木座長

そうですね。代謝物 M4 のことです。了解いただけたとします。

そうすると、最後の 18 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」のところについて、35 行目の「これらの結果から」のところを削除しようというのも上の方に書いてあって、表記しているからという理由ですね。

○ 西川専門委員

まさにそのとおりです。その次の文章の「したがって」の結論部分と、18 ページの 35 行目の「これらの結果から」のまとめの部分は、内容的には全く一緒ですので、どちらか削った方がいいと思います。

○ 鈴木座長

ということで、それが5ページの要約のところにも基本的に反映するということですね。これは削除してよろしいのではないかと思います。

要約のところでは議論していなかったのが、5行目の「本調査会では」という話のところを追加することと、12行目のターゲットの書き方ですけれども「胃腸管（炎症と高用量投与のみ）」となっているんですが、この「高用量投与のみ」はなくてもいいのではないかと思います。これはそのとおりだと思いますから、これでよいかと思います。

今、ざっと見ていきますと、次の剤辺りのところに出てくる、これは別のところでいろいろに議論されたこともあるんですが、aiという言葉がございまして、active ingredient、有効成分ということです。後ろに注釈も出てはいるんですが、別の剤でこれは何ですかという質問があつて、既に別の専門調査会のところで、これは常識だとか、そうではないという話のところですね。例えば14ページの1行目「16 mg ai/kg 体重/日」の「ai」は、active ingredient と御承知いただければよろしいかなと思いますが、よろしゅうございますね。

納屋先生、どうぞ。

○ 納屋専門委員

今の ai のことですが、せっかく22ページに略称を書いておりますので、「有効成分」と書いた後で括弧を付けて、今、おっしゃった「active ingredient」をそのまま入れていただくと、より理解しやすいと思います。

○ 鈴木座長

ももとの英語を書くということですね。

そうすると、一応これで全部審議は終わって、最終的に食品健康影響評価は先ほど説明いただいたように、暴露評価対象は親化合物のみで、イヌの LOAEL に基づいて、1年間で安全係数を300として、ADIは0.012 mg/kg 体重/日とするという形で親委員会の方に上げようと思いますが、よろしゅうございますか。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

まだ確認していないのが、2年間の慢性毒性試験/発がん性併合試験で、雄で精巣間細胞腫が増加して、雌で甲状腺C細胞腺腫が増加している。これは部会では有意な変化と考えているのですけれども、実際問題、これは発生頻度に有意差があったものなのではないでしょうか。

○ 鈴木座長

12ページの表2のところ統計検定の結果が出ているのではないかと思います。

○ 西川専門委員

すみません、そのとおりです。

それで、それにもかかわらず、米国でこの腫瘍の発生を採用しなかったといいますか、すべて毒性所見はなしということなので、発がん性もなしという評価だと思うのですが、その根拠は何か示されているのでしょうか。

○ 鈴木座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

我々もそのときに不思議だと思ったのですけれども、多分アメリカは毒性と発がん性を分けて考えていて、発がん性についてはここであると。ただ、毒性というクロニクトキシシティーの中にこれを含めていないというので、ADI の設定根拠にしていないんだと思うんです。

私の解釈は、以上です。

○ 西川専門委員

そうだとしますと、12 ページの先ほど座長から指摘のありました表 2 ですけれども、雄で 8 mg/kg 体重/日のところで有意に増えていますね。では、なぜ米国が NOAEL を少なくとも 2 としなかったのかという疑問が生じますね。

○ 鈴木座長

NOAEL は 2 mg/kg 体重/日としていると書いてありますよ。3~7 行目に至るところで、今の腫瘍が増えている雄で 8 mg/kg 体重/日で精巣間細胞腫、20 mg/kg 体重/日で雌の甲状腺 C 細胞腺腫が認められたので、毒性量は雄で 2 mg/kg 体重/日、雌で 8 mg/kg 体重/日。

○ 西川専門委員

これは部会の評価だと思うんですよ。表 4 を御覧になれば明確だと思うのですけれども、米国では無毒性量を雄雌とも 20 mg/kg 体重/日と評価しているわけです。

○ 鈴木座長

そうですね。向こうがそういう形の評価をしているなら、しょうがないんですね。

○ 吉田専門委員

恐らくアメリカの評価のやり方の違いだと思います。

○ 西川専門委員

こういう腫瘍は、ラット特異的なものなのでという評価なのですか。

○ 吉田専門委員

発がん性としては、この投与によって出たということはたしか書いてあったと思います。ただ、クロニクレファレンスドーズのところには、その根拠には使わないというので、これは多分この

剤だけではなくて、米国の評価書を見ると、ときどきこういったものが出てくると思います。

○ 鈴木座長

それは先ほど吉田先生が言われたように、いわゆる慢性毒性に関する問題と発がん性に関する問題を分けてしまっているから、慢性毒性のところの NOAEL という形にはこのデータを使っていないということだと思います。

○ 西川専門委員

すみません、理解できません。

○ 鈴木座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

米国の評価書を見て、そのところだけは我々は受入れられなかったもので、この発がん性のデータを評価結果に入れたということをしたんです。

○ 西川専門委員

部会の方がより正しい評価をしているのではないかということがよくわかりました。ですから、大勢には影響がないのでいいですけども、何か米国の評価の仕方に独特のものがあるのかなというところを確認したかったために、今、質問しました。

○ 鈴木座長

とりあえずは、まだ確定的な話にはなりませんので、一応違いがあるということで御了解いただけたらと思います。よろしゅうございますか。

それでは、ADI が決まったという形で。

○ 西川専門委員

問題は、イヌの試験で LOAEL とした毒性の所見が、米国では ALT の減少等。ところが、部会では胸腺の退縮ですので、その毒性学的な重みを考慮して追加係数を考えないといけないのですけれども、3 でいいかどうかということ議論していただければと思います。

○ 鈴木座長

林先生、何か御意見があればお願いします。

○ 林専門委員

何度も言うようですが、これはやはり評価書評価なので、特に今も、安全係数のところについても議論のしようがないのではないかと思います。もし、今、西川先生がおっしゃったように、毒性度、悪性度の違いが明確であれば、それはそれを根拠にして 5 とかということが言えるのかもしれないですけども、それを言うには、もう少し情報を得ないと言えないのではないかと思います。

います。

したがって、評価書評価では、これしか仕方がないのかなと思います。

○ 鈴木座長

そんな気がしますね。これはいわく言い難いところがありますけれども、評価書評価なので、やむを得ないという形で通すしかないような気もいたしますね。

○ 西川専門委員

最終的にはそうなのでしょうが、もし最初からそういう考えであれば、何も議論することなく決めてしまえばいいことですので、とりあえず議論できるところは議論を尽くして、それで最終評価が同じであったということにしないと、まずいのではないかと思います。

○ 林専門委員

それは部会の方で結構議論をされたのではないんですか。だから、我々が幹事会でまた議論しないといけないということではないのではないかと思います。

○ 西川専門委員

質問をしたのは、議論が尽くされているかどうかわからなかったからです。ですから、その部会に参加されている専門委員の方に確認の意味で伺ったのです。

○ 鈴木座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

たしかこれは EPA の評価書しかなかったんですね。例えば豪州やカナダとかあるものについては、横並びにして、どこの評価が一番丁寧に書かれていて、よりどちらがいいかということは議論を尽くすのですけれども、今回の場合は EPA のものしかなかった。

このイヌの慢毒については、随分時間をかけてどうしようかといったような記憶があります。それで結局、ALT の減少についても話しましたし、胸腺の退縮についても議論をした記憶がございます。

ただ、安全係数につきましては、評価している国が 1 つしかないものですから、これが確かに重量増加等もないので、そう大きな毒性ではないから、3 は要らないのかもしれないけれども、ではそれを 2 にしていいのかという決定的な根拠がないので、それならば、ちょっと後ろ向きですけれども、時間をかけた割には、アメリカが通常デフォルトで使っている 3 を今回は使っておこうかという結論になったのだと思います。

○ 西川専門委員

問題は、胸腺退縮という所見をどういうふうにとらえたかということです。

○ 吉田専門委員

もしこれが免疫毒性に関わるようなものだったら、恐らくアメリカでも免疫毒性という項目がありますので書かれていると思うのですが、そういうこともありませんし、また、考えてみますと、確かに脾臓というのがありますが、リンパ節等の記載もないので、恐らく免疫毒性に関わっているような可能性を米国の評価書から読み取ることはできませんでした。

ただ、この胸腺退縮というのは、雌雄とも認められている変化なので、毒性と考えざるを得ない。ですから、もし ALT の減少などで、これを毒性でないとして省いたとしても、やはり退縮は残ってしまうので、これは毒性ととらえた。ただ、これが免疫毒性に結び付くような変化かどうかということは、今回の評価書評価から評価することはできなかったということが結論になると思います。

○ 鈴木座長

納屋先生、どうぞ。

○ 納屋専門委員

表 4 のイヌの毒性所見は、日本とアメリカを両方とも共通に書くことはできなかったのでしょうか。11 ページの表 1 で書かれている毒性所見がありますね。これを日本も米国もそれぞれ毒性所見として、米国がこういうふうにしたものを部会でも受入れたということであれば、表 4 の所見のとり方が変わることがおかしいのであって、ここを一緒にしておけば、日本と米国で毒性所見のとり方の判断が変わったのかという疑問は出てこないんですよ。ここに両方とも同じことを書くということは、やってはいけないのでしょうか。幹事会としてオーバージャッジしてもいいのではないかなと思うんですけども、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

先ほどから議論になっているように、ALT の減少というのを毒性と見るかというところも議論して、その中で、今、吉田先生が説明されたように、胸腺とか脾臓については、やはり毒性だねという話になって、ALT については疑問だねという声があった。そのために「ALT 等」という形の表現は、日本の専門調査会としてはあまりふさわしくないと考えたから、こういう表現になってしまったんだと思っていましたね。

○ 吉田専門委員

もう一回米国の評価書を見せていただいてもいいですか。

○ 鈴木座長

もしかしたら議論を落しているかもしれないから、ちょっとだけ時間をいただけますか。

次の剤でも同じような話になると思うんですけども、日本の農薬登録のガイドラインからすると、多分、亜急性毒性試験が 2 種の動物で行われていないといけないという話になるんだと思いま

す。これについては、亜急性毒性の部分は、混餌経口投与と経皮毒性の試験がしかもラットの話である。だから、若干足りないデータギャップがあるんですが、実質的には評価できるよとしたのは、1年間慢性毒性のイヌのデータがあって、途中経過が押えられているから、その意味で評価できるだろうという格好で認めたという話なんです。

評価書評価の場合、こういう事例というのは結構出てくると思います。この辺のところは、追加の安全係数をかけなければ、安全性が担保できないのかということ、そうは思わないという判断が専門調査会の方でされたという話になっているんだと思います。この点については御了解いただけますか。

納屋先生、どうぞ。

○ 納屋専門委員

そういったところを最後の食品健康影響評価のところに記載することが必要だと思います。イヌの短期の試験がなくても評価ができたんだという根拠を、我々はこのことをもってそれをよしとしたということをやはり記載しておかないと、読む人にとっては、なぜこれでいいのかという疑問を抱かせてしまうのだと思います。

○ 鈴木座長

一応、要約と考察のところですね。18ページの頭の部分に、非げっ歯類の亜急性毒性試験が実施されていないと試験の不足が認められたが、本剤の評価は可能であると判断し、評価を実施した。なぜ可能なのかという理由が書いていないんですけれども、理由をもうちょっと書けということですか。書くとしたら、イヌの1年の亜急性毒性が参照できるのということを書けばいいのかなと思います。それでよろしいですか。

○ 納屋専門委員

確認なんですけれども、例えばイヌの1年間慢性毒性試験の中で、3か月とかで採血をして血液検査をしたとか、そのようなことが記載されているということで、初めて短期の試験を担保したということになると思うんです。

ですから、そこまでEPAのオリジナル資料に書いていなければ、担保できていないと思います。

○ 鈴木座長

今の話は、吉田先生が確認してくれている部分のところと重なるんですけれども、イヌの1年毒性のところ、中間の検査がされているかということを確認してほしいです。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

記載してありません。

○ 鈴木座長

では、イヌのものが使えないとしたら、他の長期毒性の中で短期間のところが確認されてあればということにはなりますね。

○ 納屋専門委員

2種の動物での、短期の3か月投与の亜急性毒性試験ですね。ですから、イヌがなければ、雄のデータがあるとかということになるかと思います。

○ 鈴木座長

実質的には、厳密な形でデータはないにしても、イヌの1年間の毒性試験はやって、1年のところで評価をして、一番低用量でも影響があったという試験なんですけど、途中のところで死ぬような話は恐らくなかったんだろうし、100 ppmのところが一番低い用量なんだけれども、そのところでの影響が1年でつかまれてしまったということは、もっと前でも影響があったと考えるしかないねという意味では、大ざっぱには、概略としては、試験は追加しなくてもいいのではないかというぐらいのことにはなると思います。

いずれにしても、EPAではそれ以上の話は要求していませんから、それを認める形にはなると思います。だから、理由を書けと言われたときに、非常に書きにくい形にはなりますね。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

通常の新規であれば、データが不足しているのは認められませんし、それは当然要求すべきですけども、たしか評価書評価で不足しているのは、随分今までもあったと思います。

ですから、先ほど林先生がおっしゃったように、不足はしているけれども、評価可能としてということを入れる必要があるのだと考えています。

例えば農薬はこのようにフルデータでいつも評価しておりますけれども、またちょっと違いますが、動物薬のように必ずしもあるわけではない場合も多いので、その場合は不足しているということは書きますし、今度の評価書評価についても不足しているということをお伝えして、でも評価したんだということを記載することでよろしいと思います。

○ 鈴木座長

原則は大体そういうところで、非常に重要なハザードに関わる情報が欠落している。絶対的なデータギャップである。発がん試験がないとか、そのような話になってきたときには、もうそれしかデータセットがないですというときには、追加の安全係数をかける形でこれまでも対応してきました。

今回のものは、その意味では、繁殖に関わる毒性試験であるとか、発がんに関わる問題、それに

についての遺伝毒性か否かについてのデータ等はあるので、一部亜急性毒性が不足しているけれども、追加の安全係数をかけるほどのことはないという判断にはなると思うんです。

ですが、その辺のところは、今、吉田先生が言われたように、データが足りなかったけれどもという話のところぐらいで押えておいて、細かい理由を書けと言われると、データが見えていないわけだから困ってしまうわけですね。だから、この程度の書き方で、今までのところも、恐らくそんなに細かく理由は書いていないはずですよ。ですから、それに合わせる形であれば、この表現でいいのかなとは思っていますが、いかがでしょうか。

○ 納屋専門委員

イヌの短期の試験がないということを理由に、追加の安全係数をかける必要はないということは書いておいた方がいいと思いますけれども、いかがですか。

だから、今もイヌの1年間の試験でNOELがないから、追加の3をかけた。これだけで十分であると。短期のイヌの試験がないことを理由に、更に追加の係数をかける必要はないと判断したという、我々の評価のプロセスをここに記載すること自体は、問題はないような気がするんですが、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

書くとする、最後ですかね。安全係数3をLOAELのところを書いている話なので、亜急性毒性試験がないから、更に追加するということは考えなくてもよいと判断したということを経済的に追加しますか。

同意されると思いますね。西川先生、どうですか。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

吉田先生はいいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

林先生もいいですね。

○ 林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

では、35行目以下のところに、イヌの亜急性毒性の試験はないが、更に追加の安全係数をかける

必要はないと判断したという形のことを書き足す形にしようと思います。

それで、先ほど原文に当たっていただいていたと思うんですが、吉田先生、もうよろしいですか。

○ 吉田専門委員

胸腺退縮の部分につきましては、両性に認められて、用量の増加とともに程度が増えているということしか記載がなくて、どのドーズだったというのは、少なくともそのセンテンスの中にはありません。

その前には 1,000 ppm のことが書かれていて、その次のセンテンスで「組織学的に認められた唯一の変化は胸腺の退縮で」となっているのですが、ただ、どうも用量依存性に程度が増えているということは、複数の用量にわたっているということだけれども、一番低い用量かどうかというのわからないという記載です。

○ 西川専門委員

そうすると、11 ページの表 1 にこうやってはっきり書いてしまうのはどうなんでしょうね。

○ 吉田専門委員

そうしますと、やはり米国の何を指標にしたかというところにある ALT を使うのがいいのかもしれないですね。ALT の減少というのが、本当に毒性指標かどうかというのは確かにわからないのですが、ALT の減少はすべてのドーズに雌雄とも認められている、ある意味では唯一の変化なので、それを記載するというのがいいのかもしれない。そうなりますと、先ほど納屋先生がおっしゃったように、最後の表についても、胸腺ではなくて、ALT にしておく方が確実であると私は意見を変更します。

胸腺の退縮については、そういたしますと、本当に 100 ppm から出てきたかどうかということが読み取れないとしたら、これを表外に記載するというのも 1 つかもしれないと思いますが、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

後でもう一遍見ますけれども、今のような形で、もし胸腺の退縮についてどの用量からかというのがはっきりしないような話であれば、ここは ALT について議論があるものの、アメリカ、EPA の見解に従ったという形にして、20 ページの表 4 を「ALT 減少等」という形にして、EPA と横並びにするという形がいいのかなと思っています。

胸腺退縮については、表 1 のところでは、ただ、1,000 ppm でははっきりしているわけでしょう。

○ 吉田専門委員

1,000 ppm は少なくともあると思います。

○ 鈴木座長

ですから、その辺のところ書き方がややこしいけれども、どうなるんですかね。ちょっと工夫させてもらおうかな。「等」ということで、一応はその中に胸腺の変化も含まれているという話で、議論はしましたという形にさせてもらおうかと思います。

林先生、それでいいですか。

○ 林専門委員

それでいいと思うんですけども、ここにきちんと書いてあるんだったら、部会でもうちょっと。

○ 吉田専門委員

恐らく、どこのドーズということが書いていなかったもので、そうなってくると、少なくとも複数の用量にわたっていることから、一番下まで入れた方がいいのではないかということになったのかもしれませんし、ちょっとそこは記憶がないのですが、この EPA の 1 パラグラフの内容を読む限り、その用量についてははっきり記載していないので、正確を期すのだったら、そのまま欄外に持ってきた方が正確かもしれませんね。

少なくとも、ALT の減少は「All doses」ということを記載しておりますので、それをを用いる方がよいようにも思います。

○ 鈴木座長

胸腺のところは、「both sexes」になっているだけですね。

○ 吉田専門委員

「both sexes」は書いてありますし、用量が上がるとともに、その病変の程度が上がっているという記載もあると思います。ですから、1 ドーズではない。

○ 鈴木座長

その前のところの話で、ロードーズとか、そういう話も出ていませんね。ミドルドーズ、ロードーズ、ハイドーズの比較がないんですね。しょうがないですね。

我々のところでの再度の判断ということで、いろいろな調整をする。ここは EPA の判断として、ALT の減少等という話が出てきていて、それについて議論はあったのだけれども、今の胸腺の話等を含めて考えると、胸腺の話は殊さら取り上げるわけにもいかないもので、横並びで ALT 減少等という話のところにしてしまおうという合意になった。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

ALT 減少が毒性かどうかというのは、やはり多くの人が疑問に思うところですので、それに加えて雄の一番低い用量で白血球の減少ということが書いてありますので、それを併記した方がいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

雄の白血球及びモノサイトの減少。「等」とするだけでは少し疑念が持たれるので「白血球減少と」ぐらいでいいですか。

○ 納屋専門委員

雌雄はそのまま残してよろしいのでしょうか。雌雄は外しておいた方がよろしいのでしょうか。

表 1 は、WBC とモノサイトの減少は雄だけなんです。

○ 西川専門委員

当然、白血球については雄だけです。

○ 納屋専門委員

だから、雄ではこうだった、雌ではこうだったという書き方をされるのか、あるいは雄雌のことを何も触れずに、白血球の減少や ALT の減少があったとするのかということは今、確認させていただいたんですけれども、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

正確に雌雄で ALT の減少、雄で白血球の減少としたらどうでしょうか。

○ 納屋専門委員

ありがとうございます。

○ 鈴木座長

そうすれば、無毒性量の記載のところも雄雌で書いて問題ないということですね。そうしましょう。よろしゅうございますね。

○ 納屋専門委員

別の場所で 1 点よろしいですか。

○ 鈴木座長

納屋先生、どうぞ。

○ 納屋専門委員

15 ページのヒトにおける暴露試験のところなんですけれども、恐らく無理かもしれませんが。調査された対象人数がアメリカの資料に書いてあれば、その人数を記載していただく方が、より理解が深まると思いますので、記載がなければやむを得ませんので結構です。

○ 鈴木座長

参照 2 の 15～16 ページにはないでしょう。

○ 吉田専門委員

あれば事務局が書いてくれていると思います。

○ 鈴木座長

問題はないと思います。

よろしければ、少し時間がかかりましたけれども、当初の評価書評価だから細かいことは言わないでちょうだいねというもくろみがあり功を奏しませんで、結構時間がかかってしまいました。どうぞ。

○ 前田評価調整官

確認なんですけれども、ラットの方で NOAEL は 2 mg/kg 体重/日がとれて、イヌの方で LOAEL が 3.8 なので、本当の NOAEL というのは 2 と 3.8 の間ではないかというのが、今後もしパブコメや厚生労働省から質問が来たときの対応として、それは 2 でやった場合は、100 で割れば 0.02 だと。3.8 でやった場合は 0.012 だと。より安全サイドに立ったデータの方をとって、LOAEL の 3.8 を採用したという説明ぶりで確認させていただいてよろしいでしょうか。

○ 鈴木座長

解釈といいますか、理解というのは、そういう点です。

今回のところはそこまで書かないし、パブコメが来たら、その辺については十分に対応できるし、林先生は、その辺のところをちゃんと書いてくださっていたわけですね。ですから、一応皆さんはそういう理解でいると思います。よろしいですか。

TCMTB については、これで終わりにしたいと思います。

次のイマザピックアンモニウム塩に移りたいと思いますが、佐藤さん、何か問題ありますか。

○ 佐藤課長補佐

人数のところを書いていないか見ているんですけれども、書いていないです。「workers」になっているだけです。

○ 鈴木座長

それでは、一応 TCMTB は終わったとして、イマザピックアンモニウム塩に移りたいと思います。

○ 佐藤課長補佐

では、資料 3 をお願いいたします。イマザピックアンモニウム塩でございます。

この資料は差し替えがございまして、先生方からいただいたコメントを食品健康影響評価だけに記載して、非常にわかりづらかったので、両方に同じ意見を反映したものを差し替えしております。

要約と食品健康影響評価はほとんど同じですので、差し替えの 2 ページ目の食品健康影響評価の方で最後は御議論いただければと思います。

資料 3 の全体を説明いたします。

3 ページは「審議の経緯」でございます。

これもポジティブリスト制度導入に伴います、いわゆる評価書評価の剤でございます。

昨年 10 月に確認評価第二部会で審議されております。

6 ページ「7. 開発の経緯」がございます。

イミダトリノン系の除草剤ということです。日本では登録がございません。

7 ページ、暫定の基準値は、イマザピックアンモニウム塩を対象に設定されておりますが、各種毒性試験などはイマザピックを用いて実施されております。

8 ページ「II. 安全性に係る試験の概要」でございます。

評価書評価の基になりました資料は、米国と豪州の 2 種類でございます。

まず「1. 動物体内運命試験」でございます。

(1) ラットを用いて実施されております。

この剤の特徴といたしましては、16 行目以降に書いてございますが、胃腸管からほとんどが吸収され、ほとんどが尿中に排泄されたということです。

尿中に主要成分は親化合物です。

その他に代謝物といたしまして、B、D が認められております。

糞中の主要成分も親化合物でした。

血中からの残留放射能は検出されておられません。

28 行目、反復投与群においても、吸収及び排泄は単回投与群と同様の傾向でした。

33 行目 (2) ヤギの試験です。

9 ページ、先ほどのラットと同じようなことでして、ほとんどが尿中に排泄されております。

代謝物といたしましては、B が認められております。

12 行目 (3) ニワトリの試験です。

ここにおきましても、標識されたイマザピックにつきましては、ほとんどが排泄物中に排泄されております。卵、血液、肝臓といったものに認められた残留放射能は、いずれも検出限界未満というものでした。

20 行目以降、代謝物 B につきましては、ヤギとニワトリの試験です。代謝物 B につきましては、ヤギの方ですと、これはイマザピックと違いまして、大半が糞中に排泄されております。

尿中における放射能の主要成分は未変化の B というものでした。

33 行目、代謝物 B を用いたニワトリの試験です。

投与されたものにつきましては、ほとんど排泄物中に排泄されております。卵、組織中に認められた残留放射能はいずれも検出限界未満というものでした。

10 ページ「2. 植物体内運命試験」でございます。

(1) らっかせいを用いて試験が行われております。

茎葉、子実、土壌試料といったものが分析されております。

表 1 を御覧になっていただきたいのですが、試料ごとに総残留放射能が親化合物、代謝物 B、C についてまとめられております。

最後の子実の部分は人間が食べる部分ですが、ここにつきましては、親化合物、代謝物 B、C というのは非常に低い値になっております。

23 行目 (2) 牧草です。

牧草につきましては、処理 15、32、49 日後に採取した飼料中には、B が主要代謝物で認められたということです。

11 ページ「3. 土壌中運命試験」が実施されております。

18 行目以降「4. 水中運命試験」が実施されております。

(1) 加水分解試験では、pH の条件に関わらず安定であったということです。

(2) 水中光分解試験では、光が当たる場合、pH の増加に伴い分解が速やかになったということでした。

土壌残留試験は記載がございませんでした。

作物残留試験は、国内における成績は提出されておられません。

12 ページ、一般薬理試験は、資料には記載がございませんでした。

「8. 急性毒性試験」でございます。

結果につきましては、表 2 にまとめてございます。

11 行目「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。

すみません、ここで誤字がございまして、西川先生より訂正いただいております。

17 行目以降「10. 亜急性毒性試験」でございます。

この剤につきましても、先ほどの TCMTB と同じように、亜急性の試験につきましてはラットだけしかないということになっております。

12 ページの 18 行目、「(1) 亜急性毒性試験 (ラット)」です。

無毒性量につきましては、最高用量の 20,000 ppm という値が設定されております。

13 ページ、「(2) 3 週間経皮毒性試験 (ウサギ)」でございます。

この試験につきましても、無毒性量は雌雄ともに最高用量の 1,000 という値が設定されております。

9 行目以降「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

最初に「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」です。

毒性所見につきましては、表 3 でございます。腹筋変性及び壊死の程度といったものにつきましては、14 ページの一番上の表 4 にまとめてございます。

この試験につきましては、最低用量 5,000 ppm のところで毒性所見がありましたので、無毒性量は雌雄ともに 5,000 ppm 未満ということになっております。

14 ページ、先生の方から、判断基準を示すことはできませんがといったコメントをいただいております。

4 行目、「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」です。

本試験につきましては、無毒性量は最高用量の 20,000 ppm。

発がん性は認められておりません。

12 行目、「(3) 18 か月慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)」です。

本試験につきましても、無毒性量は最高用量の 7,000 ppm ということでした。

発がん性は認められておりません。

20 行目以降「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

まず (1) はラットの 2 世代繁殖試験です。

タイトルの後に動物種が抜けていますので、後で括弧でラットを入れておきます。すみません。

この試験につきましても、無毒性量は本試験の最高用量 20,000 ppm ということでした。

繁殖能に対する影響は認められておりません。

29 行目「(2) 発生毒性試験 (ラット)」です。

この試験におきましても、最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日という値が無毒性量として設定されております。

催奇形成は認められておりません。

15 ページ 7 行目、「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」です。

この試験におきましては、700 mg/kg 体重/日投与群の母動物で生存率低下など、胎児で痕跡状過剰肋骨が認められましたので、無毒性量は母動物及び胎児で 500 mg/kg 体重/日であると考えられております。

16 ページ「11. 遺伝毒性試験」でございます。

5 つ試験が実施されておまして、いずれも陰性でした。

17 ページは、差し替えの 2 枚紙の 2 枚目をお願いいたします。

最初に 4、5 行目のところに、先ほどの農薬と同じように、亜急性毒性試験の考察を先生からコメントをいただいております。

15、16 行目のところに、ターゲットとなる毒性所見の臓器の話がございまして、先生の方から、

ウサギの死亡率の増加も追加してはどうかという意見がございました。

23行目のところですが、各種試験の結果から、農産物中の暴露評価対象物質として、イマザピックと代謝物 B と設定しております。代謝物 C につきましては、代謝物 B のグルコース抱合体であり、B よりも水溶性が高く、動物体内に吸収されにくいという理由で評価対象物質には含めておりません。

各試験におきます無毒性量につきましては、基の資料の 19、20 ページにまとめてございます。

ここの表を見ていただきますと、最後のイヌの 1 年間慢性毒性試験のところ、先ほどの剤と非常に似ているんですけども、無毒性量が得られていないということになります。

その部分を考慮いたしまして、先ほどの資料の 2 枚目の 28 行目以降のところを考察をまとめてございます。

ここで 33 行目のところ、1,000 ppm であれば筋肉病変を誘発されない可能性があると考えられることから、追加の安全係数は 5 とするのが妥当であるということをもとめてございますが、先生から、この 1,000 ppm 云々の文章は削除すべきかというコメントをいただいております。

これは部会では、基になった豪州資料でこういった考察をしていることから、部会では同じような評価をしているということです。

18 ページ、イヌの 1 年間の試験を基にいたしまして、無毒性量は得られておりませんので、安全係数は 500 ということで、ADI の案 0.27 mg/kg 体重/日を設定しております。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。これも評価書評価ということで、アメリカとオーストラリアの資料に基づいて評価書（案）がつくられています。

西川先生から御意見が出されておりますが、修文として誤字の問題が 12 ページにありますが、これは問題ないと思います。

14 ページの「病巣数、病変の程度の客観的基準を示すことができませんか」という御意見をいただいておりますが、資料に記載がないので、これ以上書けないということです。

これについても御了解をいただければ、要約と考察の話に集中して議論したいと思います。

○ 西川専門委員

やむを得ないので承せざるを得ないのですが、これも ADI に関わることで、文学的に「軽微」とか「ごく少数」というのは、科学的判断として本当はまずいのかなと思いますが、それ以上書かれていなければしょうがないと思いますので、結構です。

○ 鈴木座長

しようがないですね。

そうしますと、別紙として、要約の話と食品健康影響評価の話が配られていると思います。この辺のところについて、決めるべきことを決めていきたいと思います。両方を見比べながらということなんですが、若干場所は違いますけれども、まず亜急性毒性試験がラットしかやられていない。それだけでも評価が可能であるという話にしたという部分が、5ページの10行目からと17ページの4行目からのところに書かれています。これは前の剤でも議論したところであるんですが、この辺の書き方のところはいかがいたしましょうか。この形でお認めいただければ、2か所にこういう形で挿入しようと思っているんですが、よろしゅうございますか。西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

今は食品健康影響評価の4～6行のところでしょうか。

○ 鈴木座長

はい。

○ 西川専門委員

これを読むと、亜急性毒性試験はラット1種のみであるが、イヌは1年間試験がやってあるので評価できるというのは、ちょっと事実とは違っていて、ラット、マウス、イヌの慢性毒性試験が実施されていることからというのが本当の理由だと思うんです。

ですから、その辺は修文が必要ではないかなと思います。

○ 鈴木座長

より長期の毒性試験がラット、マウス、イヌで行われていることからという形でもよいのではないかな。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

その前に、これは私が修文したんですが、私はこの部会ではないので、部会ではこれでいいということとは話されたんですね。その前のところでは、確かにこれでやりましょうということとは話しました。それは議事録に残っていると思います。この部会でもそれが確認されたということで、ただ文章が抜けているんだろうと思って私は追加をしたのですが、書きぶりは直していただいた方がよろしいかと思います。

○ 鈴木座長

どうですか。

○ 佐藤課長補佐

議事録を見ると、亜急性毒性試験がラットしかないという話は、議論はされていないようです。

○ 鈴木座長

そうすると、通ってしまったんですね。

いずれにしても、これは確認評価第二部会ですから、何回かこういう評価書評価をやってきているので、その意味で多少データギャップがあったとしても、この場合だと、今、言ったような理由でより長期の実験が行われていますから、そう問題にされなかったということだと思えます。

ですから、このところこここの部分を書き足すというのは、悪いことではないと思いますが、いかがでしょうか。

○ 納屋専門委員

亜急性毒性は、ラットのための1種であり、他の動物種のデータがなかったが、ただし、イヌでは長期の試験が行われているからということと言いたかったんですね。そのように書いていただいたらよろしいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

今までは、これはどういう書き方をしていたのでしょうか。今までも評価書評価のときに、先ほど吉田先生がおっしゃったように、完璧にそろっているものでなくても評価してきたと思うんですけども、そのときにどういうふうに書いていたのか。あまり細かく書いたような記憶はないです。

だから、その辺のところも少し今後統一するのであれば、書き方、考え方を統一しておけばいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

私の記憶でも、ものすごく厳密にデータギャップについて見た上で、しかし評価できるという形の確認を必ず評価書（案）に書くとはなっていなかったように思います。

ですから、今後のところでやはりきちんと原則を踏まえて、形式を整える形にした方がいいでしょう。今回の話は、議論の経過もありますし、ここで今のような話のところを評価書に書き足すのは、悪くはないだろうと思っております。

いかがでしょうか。よろしければ、このページについては話が済んだとして、次のところに行きますけれども、よろしいですか。

17 ページのターゲットトキシシティの話ですね。

16 行目、先ほど佐藤課長補佐からも話がありましたが「死亡率の増加（ウサギ）」を書き加えたらどうかという話があったんですが、従来の書き方だと、ターゲット・オーガンのところがはっきりしているものは書いていたんですけども、死亡する、しないの話というのは書いていなかった

ような気がするんです。

○ 吉田専門委員

私もそのように思っていたのですが、実を申しますと、やはり非常に毒性が強いのか、弱いのかということの1つの重要な指標に、死亡するか、しないかということがあると思うのですけれども、例えばこれだけを主な影響はとこれを出すと、確かに用量とかにもよると思うんですが、どの剤も非常に死亡率が高かったりというのは、強い毒性ではないかと思うんです。

それを今回思いましたのは、他のげっ歯類では、この剤はあまり影響が認められていなくて、イヌ及びウサギでは結構強い毒性が出てきて、特にウサギでは発生毒性試験で、最高用量でかなり死んでいます。そういったことが、この各種毒性試験からの1パラグラフを読んで読み取れるかということなんです。

ここは、結局その前に書いていたことをぎゅっと圧縮して書くところなので、それがこの数行から読み取れるかということのことを思ったときに、私は最初に、この剤は、げっ歯類においてはほとんど毒性が認められなかったけれども、イヌ及びウサギでは毒性が認められたと書いてもいいぐらいに思っていたので、そこのところを死亡率の増加で表してみたんですが、いかがなものでしょうか。ここは皆さんの御意見に従いたいと思います。

○ 鈴木座長

疑問はごもつともな部分があります。一応、ウサギの急性毒性を見ると、経皮だからちょっとわからないんですけども、そんなに低くはないよということと、発生毒性試験のところは、妊娠のウサギに連続投与するんですね。それで出てくる影響が先ほどと同じで、消化管、肺、胃潰瘍及び発赤という形で、消化管に高用量で影響が出てくる。それからすると、本当に特異的にこの剤による変化なんだろうかというのは疑問があるところだなと思って、ウサギについて特に妊娠の雌についての死亡率、死亡を書かなければならない話なのかなと思っていた部分がある。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

今の点については、座長の意見に賛成です。

まず、この剤は非常に毒性が弱いので、非常に大量投与で試験を行っております。それでウサギの発生毒性試験についても、700 mg/kg 体重/日の極めて高用量で死亡例が出ているので、この部分は毒性学的なプロフィールを書く箇所だと思いますので、あえて死亡までは書かなくてもいいと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。

納屋先生、追加があればお願いいたします。

○ 納屋専門委員

このウサギの試験は、公比 2 でやってあるんですね。700 mg/kg 体重/日から公比 2 で落していったら、375 と 175 に落している。ところが、175、350 で何もなくて、700 で死ぬものだから、350 と 700 の間で 500 mg/kg 体重/日という中途半端な用量を置いて、結果として非常にアンバランスですけれども、高用量では、用量をたくさん振って毒性変化を抑えようとしています。その結果として、500 mg/kg 体重/日では母動物はそんなにたくさん死なない。他のところと同じ。体重増加抑制もない。胎児に対する影響もない。750 mg/kg 体重/日だけ妊娠動物が 20 匹中 8 匹ぐらい死んでいる。子どもは、その要録の痕跡状のものがちょっとばらばらと出ているということです。

ですから、この 700 mg/kg 体重/日という用量が、多分物理的に見てかなり高過ぎる用量まで上げている。でも、そこまでやらないと、毒性ガイドラインを満足しないような毒性兆候が得られないということだと思えます。

ですから、非特異的な反応だと考えれば、あえてウサギが死ぬよということを総合の考察のところで記載する必要はないのではないかなと思いますので、西川先生のお考えに賛同しております。

○ 鈴木座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

これが非常に高用量で行われている試験ということについては、私もそう思いますので、この死亡率の増加は取上げていただいていた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

決着がついたようでございます。

次の行で、ラット及びマウスでは認められなかったというのは省いた方がいいよというのは、まさしくそのとおりで、影響がある部分について書いている部分ですから、これは削除でよいと思います。

その次のところの書きぶりが若干問題になるのでしょうか。筋肉病変のところのことなんですけれども、これは吉田先生からの話ですか。ちょっと説明していただけますか。

○ 吉田専門委員

これは文章の表現がちょっと変だなと思ったので変えただけでありまして、もしここは削除した方が、私も何でここにこれだけ書くのかなと思ひまして、最初は全部削除してしまおうかと思っておりましたので、21 行目の用語があまりに平たい言い方だったので、ちょっと表現方法を直しただけです。特にコメントはありません。

○ 鈴木座長

要は、安全係数を追加で 5 かけるという話のところについての話なんですね。19、20 ページの表 6 を見てもらうと、アメリカとオーストラリアで追加係数が 3 と 5 と変わっているんですね。日本の場合は、オーストラリアに従ったということなんですよ。その辺のところの理由をどうするかという話のところ、なかなか難しい話で、とりあえずこの書き方でもしこれではまずいよという話でなければ、この形で認めていただくかと思っはいるんですが、林先生、いかがですか。

○ 林専門委員

これでいいと思うんですけども、将来的な話とすれば、アメリカではこういうふうを考えて 3 をとっている。オーストラリアはこういうふうと考えて 5 をとっている。我々としては、オーストラリアの考え方の方が妥当と考えるから、5 としたという、何かそのような論理展開でいいのではないかなとは思っています。

でも、ここではこれで結構だと思います。

○ 鈴木座長

その理由というのは、そんなはっきりしないですね。ですから、ここはこの形ぐらいで収めておく方が妥当かなと思うんですが、もし御了承いただければ、これでいこうかと思いますが、よろしゅうございますか。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

いいのですけれども、1 つ、17 ページの 33 行目に、先ほどの事務局の説明で、この文章はオーストラリアの評価書から取ったものだということいいんですけども、この全く同じ記載を要約にまで書く必要はないのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。その可能性ですね。その根拠は恐らくないんですね。

○ 鈴木座長

納屋先生、どうぞ。

○ 納屋専門委員

先ほどの剤では、追加の係数を 3、今回は 5 で、同じときに審議して、お前らばらばらではないかという御批判は必ず来ると思うんです。ですから、なぜこちらを 5 にしたかということは、もう少し何か補足の説明が必要ではないかと考えました。

そこで、13 ページのイヌの投与量を見ますと、5,000 ppm の上が公比 4 で 20,000 ppm になっていますね。ですから、公比 4 で下に落としたときよりも、もうちょっと大きな公比で 5 で落としたんだと。だから、1,000 ppm だったら、恐らく起こらないだろうという言い方をここでは入れてお

いて、この試験で見ると、公比を基に下を予測したんだということがわかるような言い方をすれば、5の追加の理由がもうちょっとでも補強できると思いました。

○ 鈴木座長

基本的には、13ページのイヌの実験で、用量設定のところが20,000~5,000 ppmの間が公比4、20,000~40,000 ppmは公比2ですね。そこは抜いて、まあ難しいですね。あまりすっきりしたあれではないけれども、オーストラリアは3よりは少なく、4を取って5だから、その一段階下の用量という、4よりは大きく取らないと安全性が担保できない。それはどうやって書くんですね。

○ 納屋専門委員

簡単に、ここは「我々が考えた」とすればいいんです。

○ 鈴木座長

それは「我々が考えた」なんだけれども、ものすごく細かく書かないといけないかどうかのところがちょっと。

事務局何かいい知恵はありますか。

○ 前田評価調整官

先ほども御議論がございましたイヌの亜急性毒性試験がないということは、ここの追加係数の議論に入れる必要はあるのでしょうか。それで3+2で5というパターンもあると思います。

○ 納屋専門委員

私もそれを考えたんですけども、先ほどの剤では、追加の係数を不要とまで記載をすることにしましたね。そこの整合性がとれなくなりますので、これは入れてはいけないだろうと思いつながら、強いて考えられる理由とすれば、試験デザインの投与量の用量段階の設定の公比を理由にすればいいかなと思いました。先ほどの剤の場合には、公比3で試験が構成されていまして、3でいいだろうという説明はできるんですね。それからいくと、こちら公比4だけれども、5にしてしまえば、まず間違いないだろうということから提案をさせていただいております。

○ 鈴木座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

すみません、1点事務局に確認いただきたいんですが、この健康影響評価の私が修正させていただきました31~34行目の1,000 ppmならば誘発されない可能性があるということは、部会が考えた文章なんですか。それともどこかの評価書に出ている文章なんですか。オーストラリアの考えですね。

○ 納屋専門委員

従ったと書けば一番いいですね。

○ 鈴木座長

それはそれでしょうがないので、要するにこの議論は、いつまで言っても根拠を示すことはできない話なので、一応、外国の権威ある機関がこう考えているということであれば、それに従うという話のことで、ただし、EPAは3で、オーストラリアは5である。5をとるという方は、通常は安全性の観点に立ってという形になるので、そのような形でオーストラリアの見解を我々はとったという形に書き改めるのが一番素直かなという気がしますね。

用量比という形を使うと、イヌの1年のところで用量比5を使って、5,000 ppmの1段階下の用量1,000 ppmでは、影響は出ないと考えられたという形になるんですが、何で用量比5なのということは説明がつかないですね。だから、それよりは外国の評価に従ってという話にした方が、すっきりするかもしれないですね。

林先生、いかがですか。

○ 林専門委員

私もその方がいいと思います。

○ 鈴木座長

廣瀬委員、どうぞ。

○ 廣瀬委員

そうすると、32行目に「軽微であり」という一言があるんです。これが軽微であるということになると、5より3の方がいいのではないかということにもなりかねませんので、「軽微であり」という言葉は削除した方がよろしいのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

それについては、オーストラリアの判断に従ったという形に書き変える話になると思うので、オーストラリアではこのような形で追加の安全係数を5としているという形にすることになって、我々の判断ではないという話になるような気がしますね。

その辺で妥協していただければ、外国の権威ある機関の判断に従ったという格好にしようかと思っているんですが、廣瀬先生いかがでしょうか。いいですか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

この文章については、後ほど座長と事務局の方で詰めたいと思います。

それから、西川先生から、この部分を食品健康影響評価で書いてもいいけれども、要約のところでは書かなくてもいいのではないかという議論がございました。これはどうでしょうか。

これを抜くと、要約ではどうなりますかね。5 ページの 18 行目からの「根拠とすることが適切であると考えられた。また、」からの話を、21 行目の「最小毒性量を用いたことによる追加の係数は 5 とするのが妥当と考えられた」ぐらいまで消してしまってもいいですかね。

○ 西川専門委員

指摘したのは、下線の部分は仮定の話なので、1,000 ppm で筋肉病変が出ることの根拠がないんですよ。だから、食品健康影響評価でディスカッションしてということは必要だと思うのですが、要約のところにはなくてもいいような気がしました。

○ 鈴木座長

私はもうちょっと上のところまで消してしまえという話だったんだけど、それは残しておいて、1,000 ppm の可能性のところだけ消せばいいよという意味ですか。

○ 西川専門委員

そういう意味で申しました。

○ 鈴木座長

どちらにしましょうか。西川先生の意見に従いましょうか。そうすれば、下線部だけ消すということですか。それで全部済んだでしょうか。

他に何か御意見ございますでしょうか。

なければ、ADI をイヌの 1 年間混餌投与の 137 mg/kg 体重/日という LOAEL に基づいて、安全係数を 500 として、ADI は 0.27 mg/kg 体重/日として親委員会の方に送ろうと思います。よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。2 つ目がやっと済みました。

休憩しますか。そのままやってもいいですよ。

○ 佐藤課長補佐

どちらでもいいです。

○ 鈴木座長

時間がちょっとかかり過ぎているし、少なくともこれはやってしまわなければしょうがないでしょう。休まなくてよろしいですか。不手際がいろいろあってすみません。

スピネトラムです。恐らくこれはそんなに時間はかからないと思います。よろしく願いいたし

ます。

○ 佐藤課長補佐

資料4「スピネトラム」の農薬評価書（案）をお願いいたします。

これは第2版ということで、もう既に評価が終わったものです。

遺伝毒性試験が1つ追加されてきておりますので、幹事会で御議論をいただければということになります。

まず「審議の経緯」ですが、3ページをお願いいたします。こちらに第1版と第2版が書いてございます。

第1版は、インポートトレランス申請ということで、輸入品対応の申請でした。

今回は第2版関係で、国内で農薬を登録するというので、新規なんですけれども、第2版ということになります。ちょっとイレギュラーな剤になります。

5ページ、先生の方から、11、12行目のところに追加の修文をいただいております。

10ページ、本日欠席されているんですが、事前にメールで、吸収率についてコメントをいただいております。第1版のときには、この吸収率は書いていなかったんですが、今回、今風の評価書に改めるために、吸収率を「(b)」という項目で新たに立てておりまして、それに対しての先生からのコメントです。

ここの部分だけなんですけど、このスピネトラム構造異性体JとLがございますので、この吸収率のコメントにつきましては、15ページの「(2) スピネトラム-L」の吸収率についても同じコメントだと思います。

本日欠席の上路先生から、植物体内運命試験、環境中の運命試験につきまして、いろいろコメントをいただいております。

最初に22ページ、29、30行目のところでコメントをいただいております。

23ページ、(3) りんごの試験ですが、15、16行目にコメントをいただいております。

24ページ、19行目(4) 水稻の試験がございますが、21行目のところにコメントをいただいております。

これはよくよく見ますと、日本語として「粒剤に添加」ということで、おかしいのではないかとということがあったので、抄録を確認しますと、実際に粒剤にこのスピネトラム-Lを添加しておりますので、抄録に合わせた表現になっております。

28ページ、(3) 土壌表面光分解試験、(4) 土壌吸着試験で、先生からコメントをいただいております。

30ページ、同じように10、11行目のところにコメントをいただいております。

すべて反映させた形にしております。

31 ページ、29 行目の (2) 後作物残留試験のところ、先生から、土壤中の分析値なのか、作物の分析値なのか確認してくださいということで、抄録を見まして確認した結果を踏まえて修文しております。

作物につきましては、定量限界未満が正しいということでした。

35 ページ、ラットの亜急性毒性試験です。12 行目と 14 行目のマクロファージにつきまして、削除してはというコメントをいただいております。

また、21~23 行目のところに、先生からコメントをいただいております。ここは順序を入換えた修文だと思えます。

マクロファージにつきましては、36 ページの表のところでも、本文に合わせて削除という意見をいただいております。

37 ページ、イヌの亜急性毒性試験につきまして、15 行目のところに考察が書いてあるのですが、「同様の变化」という文言を追加してはどうかという意見をいただいております。

44 ページ「13. 遺伝毒性試験」がございます。

アンダーライン部分の試験が追加になっております。陰性の結果ということでした。

46 ページです。ここで 5 ページの要約のところ、先生からいただいたスピネトラム投与による影響の所見ですが、ここも合わせて修文するのかどうか御議論いただければと思えます。

今回、追加された遺伝毒性試験は陰性でしたので、前回御議論いただきました ADI につきましては、変更はしておりません。

以上でございます。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

この次のスピノサドとほとんど似たような構造の剤で、開発は同じ会社です。

これについては、代謝のところ、ちょっと吸収率について議論しなくてはいけないということと、植物代謝と環境に関する問題については、上路先生の方から細かい指摘がございまして、確認を事務局でもらって、上路先生の指摘が正しかったということでほとんど終わっていますので、これについてはあまり話さなくてもよいのかなと思えます。

恐らく、24 ページの「(4) 水稻」の 20 行目の ^{14}C -スピネトラムの話のところですが、
「植穴の粒剤のところに、有効成分を含まない粒剤に添加し」という形にした方が、理解が進むのではないかということをお話ししました。それをもし認めていただければ、この環境中の植物代謝のところは済むのかなと思えます。

問題は、ここでは後作の残留試験のところですか。これも上路先生の指摘どおりの話でして、31～32 ページのところ、かぶときゅうりの後作残留の数値が上げられているんですが、これは実は土壌の残留量でして、作物については検出されていないということで、ここは削除して、すべての試験において定量限界未満であったという形に変わります。これも御了解いただけたらと思います。

毒性の話は、基本的には、両媒性の物質なので、ミエリン様のといいたいでしょうか、空胞化変性に似たような変化が網内皮系などに出てくる話があって、その辺のところの合意が議論をした上でとれば、全体的には ADI は前のときと変わっていませんので、簡単に済むのではないかと思います。

したがって、毒性の話と、その前に吸収の話に集中して話したいと思いますが、それでよろしゅうございましょうか。

どうぞ。

○ 前田評価調整官

31 ページの作物残留試験の②の海外のデータでございますが、10 行目からのスピノサドの残留データの話や「b. 作物残留試験」のスピノシン A、D、B の話なんですが、これはこの評価に直接関係するものかどうかというのは、読んでいてちょっとわからなかったもので、御教示いただければと思います。

○ 鈴木座長

これは次の次辺りのところで審議するスピノサドという剤、これは動物薬の方で審議された話のものです。それとスピネトラムの基本骨格はほとんど同じものになってきます。ですから、残留のときに何を測るのかという話のところ、これも 2 つあるんだけれども、スピノシンのところとスピノサドのところ、共通のものが出たり、いろいろする。それから、残留のデータというのは、スピノサドでやれば、スピネトラムについてあえてやらなくてもいいのではないかとこの話のところからの問題です。これはあまり問題ないと思っていたんですが、事務局の方で何か事情がわかれば、追加で説明してもらえますか。

○ 佐藤課長補佐

そこに書いてあるとおりのものです。

○ 鈴木座長

これは特に問題にはならない。實際上、測れる話のところ、ADI と MRL の話のところに関連する部分なので、こういうややこしい問題はいろいろにあるんですねぐらいの認識でよいのかもしれない。

最終的に、これは暴露評価対象化合物のところでしょうか。

46 ページの 21 行目以下辺りのところに、まとめてある部分があるかと思います。基本的には、スピノサドの残留データで読み替えてよいのではないかという形の話になっていると思います。よろしゅうございますか。

まず、吸収率のところですか。今日のところで、小澤先生からのコメントが来ていると思います。結構ややこしい話がありまして、静脈内投与の話と経口投与の話で、尿中にどのくらい排泄されるよということとか、糞中にどれくらい排泄されるよ。それぞれの代謝物がどのくらい含まれているよというデータがあって、その辺りのところから、計算で実際には推測をしている話になっています。ただ、小澤先生の指摘のように、胆汁中排泄試験をやっていないので、具体的な数値がわかりにくいよという話になっているんですけども、これについては、基本的に静脈内投与の実験と経口投与の実験とで大きな相違がなかったもので、糞中に出てきたものというのは、静脈内投与のときは一旦全部入ってから胆汁に排泄されて、腸管に出るものですから、経口投与の場合もそれと同じと考えていいだろうということで、実験していないという話になっています。

恐らく小澤先生が言われるのは、非常に簡単に書き過ぎているので、計算の根拠とかいろいろなものかわからないではないかという話になっているんだという解釈でございまして、これは修文をどこかにしてもらったのかな。修文案として、「スピノトラム-J」で排泄試験 1. の (1) の④における静脈内投与での糞中排泄率は 77.4 ないし 85.1% であり、そのうち親化合物は 6.9 ないし 16.6% であった。経口投与後の糞中の親化合物と代謝物の割合は、静脈内投与と類似していたことから、経口投与されたスピノトラムの一部は吸収された後、未変化の親化合物として排泄されたと考えられる。したがって、尿中総放射能、投与後 24 時間に排泄された糞中の代謝物由来の放射能及び投与後 24~168 時間に排泄された糞中の総放射能の合計から、経口吸収率は約 71% と推測された。スピノトラム-L も同様。」このぐらい丁寧に書けばわかるのではないかという形の修文を今、考えているところであります。

これについて若干御議論をいただいて、これは小澤先生がこれで納得されるかどうかというところもかぎなので、後ほど小澤先生には、ここで更に修文があれば、それを含めた形でお伝えする形にしようと思っているんですが、そのやり方でよければ、そうしようと思っております。

どなたにお伺いいたしましょうか。林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

小澤先生の方で、それに OK が出ればもういいのではないですか。

○ 鈴木座長

そう考えるよりほか、しようがないですね。

御了解いただいたということであれば、毒性の方の話に行こうと思います。

35、36 ページ辺りのところです。CAD の話からの問題で、西川先生の方から「マクロファージ及び組織球集簇」という表現のうち「マクロファージ」を消したらどうかというサジェスションが出てきております。

これについて、西川先生お願いいたします。

○ 西川専門委員

マクロファージというのは、組織球と一部単球という 2 つの由来があるようではすけれども、1 つの組織でマクロファージと組織球は恐らく区別できないと思います。したがって、その使い方としては、臓器によって「マクロファージ又は組織球」という用語を使うことが多いと思います。特にマクロファージについては、肺胞について使うことが多いので、そういう意味で、この 35 ページの記載の部分は「マクロファージ及び組織球」ではなくて、「組織球」だけの記載の方がいいと思いました。

同様のことが表 26 にも関係してきます。ただし、表 27 以降は、私の指摘ではないような形で、逆にマクロファージがまだ残っていますので、これは消していただきたいということです。

表 29 に至っては、組織球が消えて、マクロファージが残っているという、ちょっとばらばらなところがありますので、その辺を統一していただければと思います。

○ 鈴木座長

事務局は、この辺のところ抄録とかデータの話ではどうなっていたんでしょうか。多分この試験では、報告書のところでマクロファージと組織球両方所見としてはとっていたと思うんですよ。

○ 佐藤課長補佐

抄録と報告書を見ますと、マクロファージと組織球は分けてカウントしています。

○ 西川専門委員

ちなみに、それは 1 つの臓器についてですか。

○ 佐藤課長補佐

今、調べます。

○ 西川専門委員

それは不可能なことをやれという気がしますので、どうしても「マクロファージ」という言葉を使うのであれば「マクロファージまたは組織球」という言い方をしないと間違いだと思います。

○ 鈴木座長

吉田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員

私は「または」でつなげた方がいいかなと思っています。きっと、すごく空胞化しているような

ものは、なかなか組織球とマクロファージと形態的に言うことが多いので、確かに「及び」とすると「and」なので正しくないと思います。「or」がいいと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、マクロファージ及び組織中として出てきている部分は、今の報告書の記載等とも含めて考えると、すべて「または」という形に書き変えるということではよろしゅうございますか。結構たくさん場所が出てくるかと思いますが、簡単に置き換えられると思います。

いずれにしても、それであれば、この部分については決着がつくと思うので、意外と簡単でしたねという話にはなりますね。

35 ページにもう一か所、吉田先生から、電子顕微鏡所見の話のところ、順番を入れ替えるという修正がありまして、私も見たところ、これは順番を入れ替えた形の方が誤解はないなと思っております。内容上の問題としては問題がないようなので、これでよいのではないかと思います。それでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

37 ページ、イヌの亜急性毒性試験で血液所見の話があります。15 ページのところ、イヌを用いた1年間慢性毒性試験で同様の変化はという形で、より正確に血液に関する影響のところを記載したという形になっているんだと思います。これもこの表現があった方が正確で、わかりやすい、紛れがないと思います。

遺伝毒性試験が追加されました。44 ページにあります。これについては、この書き方でよろしいかどうか。林先生、いかがでしょうか。

○ 林専門委員

これは内容的には全く問題ないんですけども、ファイルを送り忘れてました。これは今までのルールとして、突然変異試験は染色体異常試験の前に持ってきているので、その順番だけを入れ替えていただければと思います。

○ 鈴木座長

ラットのリンパ球を用いた染色体異常試験を後ろにするということですね。

○ 林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうしますと、全部終わったということになりましょうか。

追加されたのは、基本的には染色体の試験だけということですし、ADIに変更もございません。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

1点追加したのですが、どうも反映されていないようなところが1か所あります。

5ページの要約と46ページの食品健康影響評価で両方同じなのですが、要約で見ますと、12行目のところで「マクロファージ又は組織球の集簇及び空胞化」まではいいのですが、括弧以下「(甲状腺、腎臓、精巣上体等)」。

これは上皮細胞の空胞化ですので、別に書かないと誤解が生ずると思います。

したがって、12行目の「空胞化」の後に「及び上皮細胞の空胞化(甲状腺、腎臓、精巣上体等)」という形に修正した方がいいと思います。

○ 鈴木座長

46ページと5ページの括弧書きで書いてある「(甲状腺、腎臓、精巣上体等)」の前に「及び上皮細胞の空胞化」という表現を入れるということでございますね。これは問題ないですね。

これについては、ADIは変わらないので、読み上げませんけれども、親委員会の方に上げたいと思います。御了承いただけますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

そうすると、スピネトラムまで終わって、その次はスピノサドですか。

○ 佐藤課長補佐

資料5があります。

○ 鈴木座長

すみません、ピコリナフェンです。よろしくお願いします。

○ 佐藤課長補佐

資料5「ピコリナフェン」の農薬評価書(案)になります。

「審議の経緯」が3ページの上にあります。

この農薬につきましても、いわゆる評価書評価の剤になります。

昨年度の9月、10月にわたりまして、総合評価第二部会で御審議いただいたものです。

5ページ、要約がございます。

ここの部分は、先生からコメントをいただいております。17、19、20行目辺りです。

6ページ「7. 開発の経緯」がございます。

アリアルオキシピコリンアミド系の除草剤ということですか。

オーストラリアなどで大麦などを対象に登録はありますが、日本では登録がありません。

7 ページ「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」をとりまとめております。

基にした資料は、豪州の資料、カナダの資料になります。

最初に、12 行目「1. 動物体内運命試験」になります。

「(1) ラット」の試験が行われております。

吸収率につきましては、20 行目の表 1 にまとめてございます。

22 行目、「②分布」のところになります。

分布のところにつきましては、投与 7 日後の残留放射能につきましては、いずれの組織においても総投与放射能の 0.5% 以下であったということでした。

分布につきましては、8 ページの表 2 にまとめてございます。

肝臓、脂肪、血液といったところに若干放射能濃度が検出されております。

6 行目、「③代謝」のところです。

尿中の主要代謝物は B 及びそのグルクロン酸抱合体ということでした。

排泄割合には雌雄差があったということでした。雄の方が雌よりも高いという傾向がありました。

胆汁及び脂肪中からは、雌雄ともに B が認められております。

親化合物につきましては、糞、脂肪中から回収放射能の 97~99 及び 22~52% の TRR というところで検出されております。

もう一つの標識体アニリン体の方を標識したものにつきましては、親化合物は検出されておられません。

尿中から E 及び F の硫酸抱合体が認められております。

その他に、胆汁中から C、D、F といったものも検出されております。

9 ページ、10 行目、「④排泄」の試験になります。

結果につきましては、表 3 にまとめてございます。いずれの投与群におきましても、投与後 48 時間で投与放射能の大部分、尿または糞中に排泄されたということでした。

10 ページ「b. 胆汁中排泄」の試験です。

結果につきましては、表 4 にまとめてございます。2 つの標識体を使っておりますが、この 2 つの標識体では若干差があるということでした。いずれの標識体におきましても、高用量群の方が低用量群よりも低かったということでした。

12 行目、「(2) ヤギ」の試験になります。

11 ページの 3 行目以下に主な結果がまとめてあります。

主要代謝物につきましては、B または D ということでした。

親化合物につきましては、1つの標識体の方ですが、高用量群のみ脂肪中から検出されております。

いずれにいたしましても、標識位置、投与量に関わらず速やかに吸収、排泄され、投与後48時間の尿及び糞中にほとんどが排泄されたということです。

16行目、「(3) ニワトリ」になります。

ニワトリにつきましても、23行目のところがございますが、投与量と標識位置に関わらず、速やかに吸収、排泄されたということでした。

28行目、「(4) 乳牛」の試験です。

乳牛にルピナスを60%含む飼料ということで、ここでルピナスは次ページ目の31行のところに出てきます。家畜の餌として使われている作物です。

この乳牛の試験ですが、実際に乳牛ではなくて、ヤギを用いた動物体内運命試験が先ほどございましたので、それを基に推定したことを書いてございます。

12ページのところで、例えば6、7行目辺りに括弧で数字を割るといったことが書いてございますが、ヤギの試験から乳牛を推定する際に、そういった計算を行っているということです。

14行目以降「2. 植物体内運命試験」です。

最初に「(1) 小麦」が行われております。

23行目のところを書いてございますが、穀粒への移行はわずかであるということでした。

茎葉及び麦わらの主要成分は親化合物であったということです。

代謝物としてBが認められております。

31行目、「(2) ルピナス」の試験です。

この試験につきましては、13ページの4行目のところを書いてございますが、主要成分は親化合物であったということでした。

ここで上路先生から、単位がなかったので、基の資料を調べまして、「TRR」を追記してございます。

10行目、「(3) 輪作作物」です。

30日後、11か月後にそれぞれ幾つかの作物を栽培し、植物体内運命試験を実施しております。

結果につきましては、定量限界未満であったということでした。

30行目移行「3. 土壌中運命試験」でございます。

14ページの「(2) 嫌氣的土壌中運命試験」のところで、先生からコメントをいただいております。

試験条件ですが、基になった評価書の方には記載がございませんでした。

15 ページ「4. 水中運命試験」です。

11 行目のところで、主語といますか、この剤を追加してはどうかというコメントをいただいております。

5～7 番の試験については、資料がなかったということで、他の剤と同じでございます。

16 ページ「8. 急性毒性試験」です。

表 7 に結果をまとめてございます。

8 行目「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」です。

眼に対しては軽微な刺激性があったが、皮膚に対しては刺激性はなかったということでした。

15 行目以降「10. 亜急性毒性試験」になります。

まず、「(1) 亜急性毒性試験 (ラット)」です。

結果につきましては、21 行目でございますが、無毒性量は雌雄ともに 80 ppm という値が設定されております。

17 ページ、6 行目、「(2) 亜急性毒性試験 (マウス)」です。

結果につきましては、表 9 に毒性所見がございまして、これを基に無毒性量は雌雄ともに 50 ppm という値を設定しております。

18 ページ、「(3) 亜急性毒性試験 (イヌ)」です。

表 10 にまとめておられます毒性所見に基づきまして、無毒性量は雌雄ともに 50 ppm あるという値を設定してございます。

11 行目、「(4) 4 週間経皮毒性試験 (ラット)」です。

毒性所見を表 11 にまとめてございます。これを基に無毒性量は雌雄ともに 75 mg/kg 体重/日という値を設定してあります。

19 ページ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の項目になります。

まず「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」です。

表 12 の毒性所見を御覧になってください。雄の方で最低用量の 50 ppm のところで、有意差はなかったんですが体重増加抑制が認められたので、雄の方では無毒性量は設定できませんでした。50 ppm 未満ということでした。雌では 50 ppm と設定されております。

20 行目、「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」になります。

この試験につきましては、20 ページの表 13 に毒性所見をまとめてあります。この所見に基づきまして、無毒性量は雌雄ともに 50 ppm を設定してあります。

戻っていただきまして、19 ページの 26 行目から数行のところのアンダーラインの部分につきまして、この判断でいいのでしょうかというコメントをいただいております。

20 ページに戻っていただきまして、7 行目、「(3) 18 か月発がん性試験 (マウス)」になります。
表 14 の毒性所見に基づきまして、無毒性量は雌雄ともに 40 ppm という値を設定してあります。
発がん性は認められておりません。

19 行目以降「12. 生殖発生毒性試験」になります。

まず「(1) 2 世代繁殖試験」でございます。これも動物種が抜けておりますので、後で追加します。

毒性所見につきまして、21 ページの表 15 にまとめてございます。これに基づきまして、無毒性量につきましては、親動物が雌雄で 50 ppm、児動物では、雄では 50 ppm、雌では 250 ppm という値になっております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

11 行目以降、ラットの発生試験が 2 つございます。

最初の①の試験では、無毒性量が設定できなかったため、投与量を変えまして、22 ページの 9 行目の試験を追加で行っております。

①と②の試験を総合的に判断いたしまして、18 行目でございますように、無毒性量は母動物では 50 ppm、胎児では 500 ppm という値を設定してあります。

21 行目以降、「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」になります。

この試験につきましては、38 行目のところになりますが、無毒性量は母動物で 5 ppm、胎児では 20 という値になっております。

23 ページ「13. 遺伝毒性試験」です。

4 つの試験を表 16 にまとめてございます。すべて陰性という結果でした。

これらの試験を踏まえまして、24 ページに「Ⅲ. 食品健康影響評価」をとりまとめてあります。

この剤につきましては、5 行目でございますように、速やかに吸収、排泄されるという特徴がございました。

15、16 行目でございますように、植物体内運命試験の結果、穀粒及び子実への移行はわずかであったということでした。

各種毒性試験の結果から、この農薬を投与した影響は、主に血液系 (貧血)、肝臓 (クッパー細胞内褐色色素沈着)、脾臓 (褐色色素沈着増加) といったようなものでした。発がん性、繁殖能に対する影響、遺伝毒性は認められなかったということです。

24 行目でございますように、農作物中の暴露評価対象物質につきましては、親化合物のピコリナフェンのみと設定しております。

これまでの試験を基に、無毒性量につきましては、26 ページの表 17 にまとめてございます。

この表を基に、27、28 ページにまたがっているイヌのところの 1 年間慢性毒性試験の最小毒性

量しかないのですが、雄の 1.4 という値を用いて ADI を設定しております。

24 ページに戻っていただきまして、そのことを 27 行目以降に考察でまとめてございます。

無毒性量が得られておらず、最小毒性量を基に ADI を考えておりますので、追加の安全係数につきましては、33 行目でございますように、2 と判断しております。

この理由につきましては、30、31 行目に書いてございます。

体重増加抑制だったわけでありましたが、これは検体投与による毒性所見であると判断された。この 50 ppm は毒性用量としては、無毒性量に近いというのが最初の 2 という根拠になっております。

これらを基にいたしまして、25 ページでございますように、イヌの 1 年間の最小毒性量を基に安全係数 200 で除した 0.007 mg/kg 体重/日という ADI の案を設定しております。

以上でございます。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。これも評価書評価で、基本的にはオーストラリアとカナダの評価書を用いて評価しております。

全体的には、ほとんどコメント等もございませんで、細かい疑問が植物代謝等々のところで上路先生から出されてきておりますが、これも先ほど佐藤課長補佐から説明されたような形で問題は解決していると思います。ちょっと不注意な記載だっただけだと思っております。毒性の方の話を聞いていけば、事が足りるのかなと思います。

全体的には、血液系に関する毒性がほとんどで、あと甲状腺に影響が出るという話のところの特徴かなと思います。

議論しなければいけないのは、19 ページの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験のラット、(2) の試験ですね。26 行目から 3 行ほどアンダーラインが引かれております。これについて、アンダーラインの部分は、この判断でよいかという疑問が西川先生から出されています。

ちょっと説明していただけますか。

○ 西川専門委員

表 19 を見ていただければわかると思うのですが、3 用量で実施されておりますけれども、250 ppm 中用量群以上で脾臓の褐色色素の沈着が雄雌ともあって、同時に貧血を伴っている。

19 ページの 26 行目からの記載では、脾臓の褐色の色素沈着はあるけれども、貧血がないので毒性ととらなかつたとあります。そういう考え方もあるのですが、1 つ疑問に思ったのは、どうして脾臓に褐色色素沈着がきたのかということがわからなかったのか、確認の意味でコメントしました。

○ 鈴木座長

これについては、評価書の表現というところが問題ですね。

これは先生のところですね。

○ 吉田専門委員

ここについては、たしか私のメモだと議論になりました。

それで、このときの評価書の結果として、オーストラリアをとったんだと思います。そのときに褐色色素については、確かに一番下の 50 ppm で認められたのですけれども、本来、この褐色色素沈着というのは、溶血性貧血があつて、それが脾臓で処理された結果、鉄として沈着するというのですが、貧血の兆候がないということが 1 点と、24 か月で認められなかったという 2 点をもって、これは影響としなくてもいいのではないかという議論をいたしました。

以上です。

○ 鈴木座長

多分この下線部の表現は、評価書の表現とそんなに変わらない表現になっていると思います。

いずれにしても、これはアニリンが出てくるので、血液系に影響が出るのは、ある意味では当然のようなことです。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

吉田専門委員のお答えで大体納得しているのですけれども、24 か月後だけのデータではなくて、その途中で貧血があつたとか、そういうことはなかったんですか。

○ 吉田専門委員

これは併合試験ですので、12 か月で検査をしておりますけれども、そこではその用量には、貧血は認められておりません。

○ 西川専門委員

それでは、1 年後にはないということですか。

○ 吉田専門委員

はい。1 年後の 50 ppm では、この海外の評価書には貧血というのは記載されていなかったと思います。250 ppm 以上です。

○ 西川専門委員

わかりました。

○ 鈴木座長

そうすると、特にこの部分については、表現を変更しなくてもよろしいということですね。

○ 西川専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

それから、もう一つは、このセーフティファクターを2とする。基本的には、これはオーストラリアの考え方をとっています。全く同じことを言っていて、イヌの1年間慢性毒性試験で、雄がLOAELになってしまったという表現のところで、追加の安全係数が必要だという議論で、これはたしか松本先生が非常にシャープな提案をされて、最小の2というのでいいのではないかという話で皆さん納得したんだと記憶しています。

いずれにしても、ここに書いてあるような話で、50 ppmで雌と雄で、雄ではLOAELになってしまうんだけど、雌ではNOAELであるということから考えると、ましてや5倍とか10倍とかをかける必要はないだろうということで、2倍で、なおかつ、理由は書いてありませんでしたが、それはオーストラリアの考え方を踏襲する部分にもなるという話になっていたと思います。何か御意見をいただきたいと思います。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

追加いたします。これについては、今、座長がおっしゃったように、随分議論をいたしました。

この安全係数のかけ方ですけれども、評価書の19ページの表12を見ていただければわかるように、LOAELしかとれないと申しまして、雌ではNOAELがとれている。雄でとれていないんですが、片括弧で書いてあるように、有意差のない非常に検索したイヌすべてに認められた変化ではなくて、数匹にどうも体重増加が抑制しているようなことが認められるといったようなことだったので、この雄の50 ppmというのは、影響は出ているように見えるけれども、それも非常に弱い。むしろNOAELに近いようなLOAELであるということが話し合われ、最小の追加係数である2というのを設けたと私のメモにはございます。

以上です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

その部分のところで、西川先生から「考えられた」という言葉を「判断された」という形に変えた方がよいという話がございます。これは変えて問題ないと思います。

○ 西川専門委員

これは内容の問題ではなくて、例えば5ページの要約の17行目に「考えられた」、19行目に「考えられた」、21行目に「考えられた」とあります。単純に「考えられた」という文章が3つも続くのはどうかなというコメントです。

○ 鈴木座長

内容上は特に問題はないと思います。ですから、これはそういう修辞上の問題でそういうふうにしましょうということですから、特に問題がなければ、お認めいただきたいと思います。

大筋、暴露評価対象物質は親化合物のみという形のことになっておりますし、ターゲット・オーガンのところの書き方も、血液系、肝臓、脾臓、甲状腺という形で健康影響評価と要約のところに書かれていると思います。もしこれで御異存がなければ、イヌの1年間慢性毒性試験の雄の LOEL 1.4 mg/kg 体重/日を用いて、安全係数を 200 として、0.007 mg/kg 体重/日を ADI とするという形で親委員会の方に上げたいと思います。よろしゅうございますか。

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

内容的には、これで全く問題ないんですけども、遺伝毒性のところでは先ほどと同じように、順番だけをちょっと変えておいてください。

○ 鈴木座長

前田さん、どうぞ。

○ 前田評価調整官

今日、4 剤のうち 3 剤が 100 以外の安全係数ということなんですが、基本的に LOEL を使う場合は追加が 3 で、LOEL のうち NOEL に近いものは 2 と。それ以上のものは諸外国のデータを加味するという結果になっているんですが、そういう考えでよろしいですか。

○ 鈴木座長

基本的にはどういうことかということ、一番感受性の高い NOEL は設定できていない。どこかで LOEL があったというときに、その LOEL に基づいて ADI を算出してみましょう。それと次に低い NOEL との関係で、それは安全係数 100 として、ADI を算出してみましょう。その比較において低い方をとりましょうという話になるんですが、安全係数を幾つにするのかという話が問題となるんだと思うんです。それは今のところ、例えばデフォルトで EPA のように LOEL からの場合は 3 としますという形では、我々の場合は言い切れないと思っておりまして、ケース・バイ・ケースにせざるを得ない。ですから、今回のところも剤によってそれぞれ議論をして、2 であるとか、3 であるとか、5 であるという形に落ち着いたという経過になっています。今後も恐らくそういう方向でいかざるを得ないだろうと思っています。

ちなみに、その他のデータギャップがある場合というもの、似たような形で安全係数に反映させないといけないと考えています。

どなたか他に、今の話について追加があればお願いいたします。

ということです。小泉委員長、どうぞ。

○ 小泉委員長

22 ページ 30 行目ですが、この「背景データの範囲内」というのは、最近あまり出てこないようになっている、国際機関でもこの背景値をしっかりと見直すという形のようなんですが、従来はパーセントが書かれているので、もしデータがあれば、ここに背景値のパーセントを入れていただければと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。これはどんな具合でしたでしょうか。評価書評価なので、載っている場合と載っていない場合があるんですね。あれば確かに入れておいた方がいいですね。後ほどでよろしゅうございますか。

○ 小泉委員長

結構です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。他にございませんでしょうか。

なければ、ピコリナフェンまでの部分は終わった形にさせていただこうと思います。

若干押していますから、後のところはそう議論になるようなところはないと思っていますので、大変恐れ入りますが、このまま審議をするということで御協力いただきたいと思います。

今度はスピノサドですね。よろしくお願いします。

○ 佐藤課長補佐

スピノサドは、資料 6 と机上配付資料 1 の双方の資料の用意をお願いいたします。

スピノサドにつきましては、農薬と動物用医薬品双方の専門調査会で審議される薬品でございます。最初に農薬の方で審議いたしまして、昨年 9 月に動物用医薬品の方で審議を受けました。その際に、評価書の方に若干修正がございまして、それが机上配付資料 1 になります。正誤表のような形でつくっております。

その内容は、まず、評価書の 39 ページ、最後の 21 行目のところですが「投与 1 日後に一時的な」という文言が追加になっております。

次に 40 ページ、3～5 行目にかけて、アンダーラインの部分が修正されております。その理由といたしましては、申請書に記載している内容に変更ということでした。脊椎関係の話については、より適切な文言に変更ということです。

同じく 40 ページ、13 行目、10 番の試験のアンダーラインの部分も、申請書に記載している内容を基に追記をしております。

次に 42 ページ、表の中の 1,200 ppm に「体重低下及び体重増加抑制」があったものを取って、450 ppm のところに移してあります。この理由といたしましては、非常に情けない話なのですが、農薬抄録の方に誤記があったということでした。

同じ表につきまして、空胞化の所見につきまして、ゴシック体になっているところですが、そこを修文しております。理由につきましては、机上配付資料 1 のそれぞれ最後に書いてございますが、450 ppm では胸腺リンパ球で、150 ppm ではリンパ節で所見が認められていることから集簇を追加。表記の統一を図ったということです。

43 ページの 13 行目「及び空胞細胞集簇」ということで追加してあります。理由につきましては、細胞質内空胞化と空胞細胞集簇と明記した方が望ましいということでした。

43、44 ページにまたがっている表 34、ゴシック体になっているところですが、1,350 ppm 投与群の雌雄のところ、空胞化の前に細胞質内、甲状腺 C 細胞ということで修文してございます。

また、300 ppm 以上投与群のところの雌雄でゴシック体になっているんですけども、細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇ということで修文してございます。理由につきましては、集簇に該当しない臓器のため「及び集簇」を削除。1,350 ppm 投与群のところ、また、原著を確認して甲状腺 C 細胞に修正したということです。

45 ページ、表 37 のゴシック体になっているところですが「細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇」を、表記の統一を図るために修文してございます。

46 ページ、表 39 の雄の 1,000 ppm 投与群の下から 3 つ目の「下垂体のう胞」を取ってございまして「心筋の変性」に修文してございます。理由といたしましては、抄録では「心臓の変性」となっているが「心筋の変性」が正しいのではないかと。抄録では「下垂体のう胞」は被験物質に起因する変化ではないという文があったので、それを確認したということです。

47 ページ、表 41、360 ppm 投与群の真ん中より下のゴシック体アンダーラインの所見です。これにつきましては、リンパ節マクロファージで認められていることから「及び集簇」を追加しております。

48 ページ、6、7 行目の本文中です。この試験につきましては、病理組織学的検査では、雌の一部について行われているが、雄の全例と雌の一部については行われていないので、この実験で無毒性量 NOAEL を出すのは難しいと考えられるため、その該当部分の無毒性量の表現のところを削除してあります。

同じページの表 43、240 ppm 投与群の雌のところ、下から 3 つ目と最後の所見につきまして、標記の適正化を図るために修正しております。

52 ページ、表 49 になります。スピノシン D の欄ですが、3,000 ppm 投与群の下から 1 つ目と 2

つ目のところで修文をしております。

最後になります、54 ページ、24、28 行目です。これまでの毒性所見の修文を踏まえまして、表記の統一を図るために表現を直してございます。

この修文につきましては、事前に鈴木座長の方に御確認はいただいているわけですが、幹事会の先生方には、自分が農薬専門調査会の方で審議したときの評価書と若干違っておりますので、この幹事会の場を借りて、どこが直っているのかということを中心に御説明いたしました次第です。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。大変に経過の長い剤で、動物薬の方に上げる際にも、多少もたつきがあったり、いろいろして時間がかかってしまいました。

この剤については、吉田先生が農薬と動物薬の両方に参加されていると思います。

○ 吉田専門委員

入っていないです。

○ 鈴木座長

入っていないですか。勘違いですか。動物薬の方は入っていなかったんですね。

わかりました。勘違いでした。すみません、取消します。そう思っていたので、簡単に説明してもらおうかと思ったんですが、そういうことをしなくても、要はほとんどが記載を正確にしている。特に細胞内の空胞化とか、空胞化した細胞の集簇といったような記載のところは集中的に直されてきているということで、この辺の問題については、病理の先生方が特に問題はないと感ぜられているようであれば、そのまま行こうかと思っているんですが、いかがでしょうか。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

おおむね結構だと思います。細かい点ではありますが、間違いではないですし、結構だと思います。

○ 鈴木座長

まあいいですということですね。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

文の所見はよろしいのですが、内容について若干ありますのでよろしいですか。

40 ページの刺激性試験のところ、ウサギの眼を用いたところが修文されているのですが、これはたしかなんでしょうけれども、問題はイリタント (irritant) なのかどうかということが、これを読んだ限りではわからないので、動物薬では、これはイリタントとして判断されたんですか。そ

れとも、事実だけを羅列したのみなんですか。

○ 鈴木座長

眼刺激性ですが、ここのところは48時間後に消失したという表現のことなので。

○ 吉田専門委員

たしか基準があったと思うんですけども、これが刺激性ありとする基準ならば、こういうことは一切書かずに軽度の刺激性があったと書けばいいし、それが基準に満たないのならば、刺激性はなかったと書けばよろしいのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

これはより細かく書いてあるということで、軽度の結膜発赤及び浮腫が認められたが、48時間で消えた。

○ 吉田専門委員

細かく書かれるというのは、ジャッジを書かなくてはいけないので、どっちかなというのがこの文章ではわからないと思います。

○ 鈴木座長

事務局の方でわかりますか。

○ 高橋評価専門官

今、後ろから補足してもらったんですが、特段刺激がある、ないという形での判断というよりは、原文に忠実に書いたというのが。

○ 吉田専門委員

これは、もともとはフルセットのデータからの評価ですね。だから、この刺激性試験というか、刺激があったかないかを最初に判断しなければいけないんですけども、この書き方ではちょっとわからないのではないのでしょうか。これではあるように思うので、軽度の眼刺激性があったと本来だと。

○ 高橋評価専門官

その場合の評点とかを確認して、今、御報告させていただきます。

○ 吉田専門委員

そうですね。

○ 鈴木座長

農薬の方の評価では、軽度の刺激性があったという評価をしていますから、基本的にはこの形だと軽度の刺激性ありという話になると思いますね。

一応確認の上、その辺のところ書き加えればいいと思います。

他に今のような問題も含めて、訂正されたところで御意見等があればお願いいたします。

1つ議論しておかなければいけないのは、47ページの18か月発がん性試験（マウス）の補足試験です。これについて、我々のところでは、NOAELを求めるような形の評価書にしていたんですが、先ほど説明があったように、これは発がん試験でやって、慢性毒性試験をやっていないので、NOAELを求めることは不適切であるという形の判断が動物薬の方でとられました。これは特に問題ないと思うんですが、この動物薬の判断でよろしゅうございますね。

西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

雄の全例と雌の一部で組織学的検査が行われていないので、発がん性があったかどうかは判定できないというので、これはこれでいいと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。

吉田先生もよろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

はい。ただ、何でこれを雌だけやったかというところ、最初の方で死亡率が高かった。死亡率が高過ぎると、例えば発がん性試験としては十分でないということだったので、もう一度やって、とりあえず問題になったのは雌だけだったから、雌で見たということですね。そうすると、これをもし補足試験とするならば、補足試験ということは評価に使わないという意味ですか。

○ 鈴木座長

今、説明があったように、(3)と(4)の関係の話のところになるのではないですかね。そのために(3)を補足する意味でやりました。ただ、慢性毒性試験は省略してありますという意味合い。発がん性について確認しました。それでないということなんでしょう。意味がわかりません。

○ 吉田専門委員

もし評価に使わないのであれば、これは評価に使わなかったと記載しておかないと、補足試験というのは、そういう意味であれば、私は別に。

○ 鈴木座長

他には使っているんです。ここで雌において発がん性は認められなかったという結論になっているわけですから、問題はないと思っておりました。

いずれにしても、この補足試験と書いてある試験自体については、NOAEL等々を出す必要はないというのが動物薬の方の判断でしたということで、これは西川先生の方からはOKをいただいたので、吉田先生がこれでよければ、よろしゅうございますか。

多分ややこしいので仕方ないのかもしれませんが、いずれにしても、ADIについては、我々のところで設定したものと変わっておりませんので、この後、我々も動物薬の方の評価を確認したということで、親委員会の方に上げていただきたいなと思っているんですが、それでよろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

○ 高橋評価専門官

先ほどの刺激性の関係なんですけれども、評点的には、投与後1時間で4とか、2とか、いろいろな形で最高点を付けていて、2.9/16ぐらいなんですけど、結論としては、検体は軽度の刺激性を持つものと考えられたというのが抄録の結論なので。

○ 鈴木座長

どうしますかね。軽度の刺激性が認められたというのを復活させますか。農薬の評価書の方では。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら「軽度の刺激性（結膜発赤及び浮腫）が認められた」とする。

○ 鈴木座長

どちらでもいいですよ。

○ 吉田専門委員

その結論さえ記載してあれば、私はどちらでも。

○ 鈴木座長

今の高橋さんの提案だと、13行目のところで、眼に対して「軽度の刺激性（結膜発赤及び浮腫）」という形にしたらどうかということでしたね。それが一番わかりやすいかもしれないですね。そんなに大きなあれではないし、内容的には問題ないと思います。

実際は、そういう話は動物薬の方にもう一度行くんですか。

○ 佐藤課長補佐

専門調査会の座長に、また担当を通じて確認していただくことになるかと思います。

○ 鈴木座長

では、こうしたけれどもいいねという話ぐらいで済むということですね。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

その上で了解がとれれば、親委員会の方に回すことにさせていただこうと思います。それでよろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

残りがあとわずかでございます。

1つは、タイムクロックに関する問題。もう一つは、ここを経過しないで親委員会で審議している剤の問題ということで、いずれも事務局からの説明で済むと思います。簡潔に御説明ください。

○ 佐藤課長補佐

まず、資料7をお願いいたします。「企業申請品目に係る食品健康影響評価の標準処理期間について」です。

企業からの申請ですから、国内で使う農薬の登録に伴う申請に係る健康影響評価についてですけれども、リスク管理機関から要請を受けて、1年以内に食品健康影響評価の結果を通知するように努めるものとするという内容でございます。

ただ、やはり審議の際にいろんな資料がない、考察してほしいということがございますので、そういう場合には、「2 期間の算定」のところがございますが、1年という時計を止めることができます。その間はカウントしないで、1年以内に食品健康影響評価を終わらせるという我々の目標ということになります。

そこで時を止めるために手続的に公文が必要になりますので、そういった手続でいろいろ複雑になるかと思えます。

また、追加の資料を申請者の方に要求する際についても、部会の議論をきちんと行っていただければ、後でいろんなコメントの追加などがなくなるのかなということがあるかと思えます。

資料8をお願いいたします。こちらにつきましては「食品安全委員会での審議等の状況」をとりまとめたものでございます。

1番につきましては、リスク管理機関である厚生労働省から諮問の依頼がいつ来たかまとめてございます。

2番につきましては、いわゆるパブリック・コメントの手続が終わったもの、最中のものをまとめております。

3番につきましては、リスク管理機関への通知のところも評価が終わったということで、お返ししたものでございます。

下から1つ目と2つ目の「メトキシフェノジド(第2版)」と「シエノピラフェン(第2版)」の

2つの農薬につきましては、参考資料 1、2 で評価書を配ってございます。これは適用拡大申請に伴う諮問の依頼でございまして、作物残留試験の追加しかデータが増えてございません。それを受けて ADI が変わるものではございませんでしたので、食品安全委員会の方で御審議いただいたということです。

幹事会の先生方には、いつこれが第 2 版になったのかということで、この幹事会からこういった情報も盛り込んでいくことにしたいと思っております。

続きまして、机上配付資料 2 と 3 をお願いいたします。3の方が関係の議事録抜粋版です。

昨年の 4 月に、パブリック・コメント期間中に寄せられた意見に係る審議をしたピメトロジンの剤についてです。試験データを解釈するような意見があったわけなのですが、その試験そのものについて、机上配付資料 2 にございますように、幹事会の先生方からいろいろコメントがございました。そのコメントに対する回答が申請者の方から出てきましたので、部会の方で再審議をすることが 4 月の時点で皆様に合意されておりますので、それに基づきまして、確認評価第二部会の方で審議を行いたいと思います。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。今、全体で 3 つにまとめられた話がございました。

タイムクロックについて、リスク管理機関からこちらに回ってきたときから 1 年間ということで、途中幾つかのコメントがあれば、ややこしい手続、公文を出さなければいけないということになるようですが、時計は多少止まりますという話です。我々のところは、合計で 560 剤ぐらいの農薬の審査をしなければならなくて、鋭意いろいろやってきたんですが、考えてみると、グリホシネート辺りのところで随分時間がかかったなという動きもあったりして、やはりよいものであれば、なるべく早く世の中に出さなければならないなということも感じているところなので、やむを得ないかなと思っています。

何か御質問等々があればお願いいたします。これはもうしょうがないですね。いずれにしても、今年の 1 月 1 日から既に施行されておりますので、四の五の言っても仕方がないという問題です。

その次が、メトキシフェノジドとシエノピラフェンの話ですが、これは追加のデータが作残のデータだけだったということで、既に親委員会の方で評価されております。我々のところを無視して行ったわけではなくて、こういう場合には、親委員会の方でやりますということが一応決まっておりますので、御報告までということだと思います。

これについて何か御意見があればお願いいたします。これもよろしゅうございますね。

もう一つが、ピメトロジンです。これもやっとなデータがそろってきましてということで、これは

元の審議した確認評価第二部会のところに戻っていくということですが、これでよろしゅうございますね。

そうしますと、今日用意した議論は一応終わって、予定より約30分か40分遅れてしまいました。不手際をおわびいたします。とりあえず今日のところはこれで終わりだと思いますが、事務局の方、何か説明、その他ございましたらお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

いつものように今後の会議の日程です。

幹事会につきましては、2月12日、3月16日を予定しております。

各部会につきましては、1月25日総合評価第二部会。

2月9日に確認評価第一部会を予定しております。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、本日の幹事会を終わらせていただきます。

どうもありがとうございました。