

食品安全委員会 農薬専門調査会

総合評価第二部会 第34回議事録

1. 日時 平成21年10月9日（金） 14:00～17:37

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（ピコリナフェン及びアミノエトキシビニルグリシン）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)

小澤座長、泉専門委員、小林専門委員、代田専門委員、藤本専門委員、松本専門委員、
吉田専門委員、若栗専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

長尾委員、畑江委員、廣瀬委員

(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、山下評価調整官

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 ピコリナフェン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 アミノエトキシビニルグリシン農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 34 回「農薬専門調査会総合評価第二部会」を開催いたします。

本日は、専門委員の先生方 8 名に御出席いただいております。○○は電車が遅れておりますので遅れるという連絡をいただいております。

確認評価第三部会より鈴木専門委員が出席されております。

食品安全委員会からは 3 名の委員の先生方に出席いただいております。

それでは、○○、以後の進行をよろしく願いいたします。

○ ○○

それでは、農薬の審議でございます。本日の議題は「農薬（ピコリナフェン及びアミノエトキシビニルグリシン）の食品健康影響評価について」でございます。

本日御出席の鈴木先生並びに親委員の先生方におかれましても審議に御参加いただき、それぞれ御専門の立場から御意見をいただきたいと思っております。

開催通知で御連絡申し上げましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしく願いいたします。

まず、事務局より資料確認をお願いいたします。

○ ○○

それでは、机の上の資料をお願いいたします。

上から順に、議事次第、座席表、専門委員の名簿になります。

資料 1 が、農薬の審議状況一覧です。

資料 2 が、ピコリナフェンの農薬評価書（案）。

資料 3 が、アミノエトキシビニルグリシンの農薬評価書（案）でございます。

追加資料といたしまして「食品健康影響評価の『主要な毒性影響』の記載について（案）」が 1 枚紙でございます。

その他に、資料番号はございませんが○○よりいただいたコメントも 1 枚紙で配付しております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、議事を始めたいと思いますが、順番も含めて事務局からお願いします。

○ ○○

ピコリナフェンが前回の継続審議で、繁殖から始まるんですが、○○が遅れて来ますので、審議

の剤の順序をひっくり返して、資料3の方からお願いいたします。

審議に入る前に簡単に御説明がございまして、追加資料をお願いいたします。追加資料が1枚紙でこういったものがあるかと思いますが、これは9月の幹事会で説明した資料でございます。

農薬の評価書(案)のそれぞれ最後の方に食品健康影響評価を書いております。そこでターゲットになりますものを臓器だけ書いておりましたが、そこに毒性の所見を書いてはいかがかという意見がございました。

事務局の方でいろいろ検討したんですけれども、具体的に割り切ってこうということはなかなか決めづらいものがございます。ただ、1枚目の真ん中辺りにゴシック体で書いてありますように、大まかなルール、こういったものを決めてはいかがかということで、幹事会の先生方に方向性については合意をいただいております。

これにのっとりまして、裏の方になります。裏の方が実際に幹事会で審議いたしました剤なんです、それぞれの剤について臓器の後に括弧づけて毒性所見とか動物種を書くというようなことになるかと思っております。これを踏まえまして農薬評価書(案)の方を作成しておりますので、念頭に置いていただければと思います。

以上でございます。

○ ○○

どうもありがとうございました。

そうしましたら、審議に入らせていただきたいと思っております。今日は、先ほど御説明いただいた事情によりまして、農薬アミノエトキシビニルグリシンの食品健康影響評価についてから始めたいと思っております。

それでは、経緯を含めまして、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、資料3の方からになります。

まず3ページを御覧ください。「審議の経緯」でございます。

本剤は、2005年にポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が作成されております。

それから、2008年3月に厚生労働省から評価の要請を受けているんですけれども、一部、提出された資料に不足がございましたので、その整備に時間を取りまして、本日の審議となっております。

6ページの「I. 評価対象農薬の概要」で、構造式は6. に示したような構造でございます。

「7. 開発の経緯」で、本剤は土壌微生物由来の植物成長調整剤でございます。ACC合成酵素を阻害して、エチレン生合成の抑制によって果実の成長を遅延させるというものでございます。

基準値は、りんご、なし、ももといった果樹への暫定基準値が設定されております。また、日本

での登録はございません。

それと、基準値としましてはアミノエトキシビニルグリシンの基準値ということで厚生労働省の告示がされているんですけども、各種試験につきましてはアミノエトキシビニルグリシン塩酸塩というものが用いられております。

それでは、7ページから中身の説明に入らせていただきます。

本評価書は、米国の資料と豪州の資料をもとに作成いたしました。

それから、各種運命試験は、グリシン部位を炭素で標識したものをを用いて実施されております。

まず「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) ラット①」でございますが、こちらはEPAの資料に基づいて記載してございます。

単回投与をしまして、親化合物は投与後48時間で約50%が吸収されたということでございます。主要排泄経路としては尿中ではございました。体内分布は肝臓及び脾臓に分布が見られました。

「(2) ラット②」でございます。こちらは豪州の資料から記載しております。

こちらは低用量、高用量で単回投与の試験が実施されておまして、吸収率としましては80%以上で、やはり排泄は尿中が主要でございました。その他に呼気中への排泄が認められております。

主要代謝物としましてはC、それから、極性物質、未同定代謝物が認められました。親化合物自体は少量でございました。それから、後ほど出てきますりんごの主要代謝物Bといったものもラット体内で1.6~4.3% TAR 検出されているということでございました。雌雄の排泄及び代謝パターンは類似しております。

「(3) マウス」で、こちらはEPAの資料から記載してございます。

マウスの方は、投与後48時間で60%程度が吸収されて、排泄も投与後168時間で92%ということでございました。主要排泄経路は尿中で、ラットと同じでございます。体内分布も肝臓、脾臓、腎臓といったもので、ラットと大きな差はない分布状況でございました。

EPAの試験中には、この(1)と(3)を比較した形で、ラットにおける吸収、排泄、代謝はマウスに比べて低かったという記載がございましたので、その旨を書いておりますが、(2)と併せると必ずしもこういうふうには言えないのかなという点が少しございます。

先生、代謝はどうでしょうか。

○ ○ ○

いいです。ありがとうございました。もし、今の御説明でなかったらしようかなと思ったんですけども、今のような次第で7ページの15~16行目は読まずに飛ばしていただいたということでですね。

何か先生方から特によろしいでしょうか。

すみません、少しだけ、B が後で出てくるので、どういうものかというのを御説明させていただくと、6 ページの構造式を開けていただきまして、一番左側に 1 級アミノ基が出ておりますけれども、ここにアセチル化が起こる。それが B でございます。それが後ほど暴露対象化合物の件も併せて出てきますので、少し頭の片隅に置いていただければと思います。

以上でございます。

よろしければ、植物ですね。お願いします。

○ ○○

そうしましたら、8 ページの「2. 植物体内運命試験」でございます。りんごの果実を用いた試験が実施されております。果実または葉に塗布した試験でございました。

結果は、総処理放射能の分布につきましては表 1 の方に低用量、高用量の結果が記載してございます。

これを見ていただきますと、投与 0 日はほとんど洗浄液中に 99.0%TRR 出てきているんですが、28 日ぐらいになりますと表面洗浄液で半分ぐらいになりまして、果肉や果皮の方への移行が見られるというのが本剤の特徴でございます。

それで、表面洗浄液中の主要成分は親化合物でございました。果肉中の親化合物は少なく、2% TRR 未満ということでございます。それから、主要代謝物が先ほど御説明がありました B というもので、こちらの処理 7 日後に 6.3%TRR、28 日後には 13.2%TRR に増加してくるというような傾向でございました。一部、○○の方から修文をいただきました。

それから「3. 土壌中運命試験」「4. 水中運命試験」「5. 土壌残留試験」については参照した資料に記載がございませんで「6. 作物残留試験」は国内のものがないという状況でございます。

以上でございます。

○ ○○

どうもありがとうございました。

○○、修文もいただいているようですが、何か御追加があればよろしくお願いします。

○ ○○

先ほど○○がおっしゃったように、B という化合物ですけれども、この TRR だけで見ますと何かすごく増えているような気がするんですが、他の代謝物も出ていまして、実際の濃度で見ますと 7 日から 28 日まで変わらないので、7 日というのをに入れておいた方がよろしいのではないかと考えて追記しました。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございました。

いろいろな他の代謝物というのものも。

○ ○○

はい。他の代謝物というのは C ですか。B がターミナルですね。それで先ほどの構造式の、B というものはこちらのエーテルの方からのものですね。そちらの方ですけれども、グリシンの方、カルボン酸の下のところに NH₂ とある、そこがアセチル化しているものが C という代謝物ですけれども、ラットでは出ていますね。

○ ○○

ラットでは出ています。

○ ○○

それで、Bの方が植物代謝の方で出ているという形になっています。

○ ○○

そうですね。共通のアセチル化酵素がやっているのかどうかという、そこまでは読めませんが、それを何とかうかがわせるような気もしますね。同じような合成が増えているということですね。

ありがとうございました。

他によろしければ、毒性に進ませていただいてよろしいかと思いますが、お願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、9 ページでございます。

「7. 一般薬理試験」については、参照した資料に記載がございませんでした。

「8. 急性毒性試験」でございますが、表 2 に結果が示されてございますとおり、毒性は低い物質でございます。

「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。刺激性に関しましては、眼、皮膚とも軽度な刺激性でございました。感作性につきましては、陰性の結果でございます。

そうしましたら、亜急性まで続けてよろしいでしょうか。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

それで、亜急性に入る前なんですけれども、今回の試験はあまり評価書の情報が多くなかったんですが、いずれも動物の系統、性別、匹数等が不明というような試験がかなりございまして、評価書中にはそういう記載になってございます。

他の部会でもそういったもので評価をしていいのかというような議論がときどき出てくるんですけど、それぞれの試験のところに EPA のガイドライン番号が記載されておりまして、それに準拠した試験ということなので、それぞれガイドラインを確認しますと、日本の試験、OECD の試験等にのっとりた形ですので、ある程度、きちんとした形の試験がやられているのではないかということはどうかがうことができる状況です。

そこに対しまして、〇〇の方から評価可能であるというふうなコメントをいただいております。続きまして、10 ページの「10. 亜急性毒性試験」でございます。

まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」でございます。

結果は表 3 の方でございますが、体重への影響、それから、肝臓への影響が認められております。無毒性量としましては、雄の方では 6 ppm で、無毒性量は取れませんでした。それから、雌の方は 6 ppm で、無毒性量が取れております。

本文中、それから、ボックスの方にコメントがございますが、ALT、AST の低下についての御議論でございます。11 ページで、当初、事務局の方から、このボックスの中段の 2 つ目のボツのところ、これを毒性と取るのかという問いかけをさせていただきました。〇〇、〇〇の方から、結論としましては毒性と取らなくていいのではないかというコメントをいただきまして、先ほどの 10 ページのところも修文をさせていただいております。

その他、〇〇の方から白血球の所見の記載の方法、それから、肉眼所見の整理の仕方等でコメントをいただいているところでございます。

それから、EPA の方の評価書を見ますと、もともと、この表 3 の方は豪州の資料に基づいて記載しているんですが、もう少し上の方までしか影響を取っておりません。雄の方は影響等が全くないという判断でございます。雌の方につきましても最高用量のみの所見を取っておりまして、それぞれ無毒性量は最高用量と、雌がその下の 25 ppm のところで取っているようでございます。

そこに対しまして〇〇の方から、12 ページのボックスの中になりますが、より厳しく取るということでコメントをいただいております。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」で、もう一つ、ラットの亜急性毒性試験が実施されております。

こちらにつきましても、ALT、AST の方は毒性でないということで整理をさせていただきました。

その他、結果は表 4 の方でございますが、肝臓への影響が認められております。無毒性量としましては、雌雄とも 0.4 mg/kg 体重/日ということでございました。

それから、豪州の方でございますが、これは AST の低下を取っておりまして、その下の 0.2 mg/kg 体重/日のところを無影響量という形で設定しております。

13 ページで「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。

こちらにつきましては、投与用量も具体的に用量段階を踏んだ形での記載がございませんでしたが、影響の見られた用量としましては 23.4 mg/kg 体重/日のところで雄の臨床症状、体重の影響で、一部、〇〇から修文をいただいています。それから、脾臓及び腎臓の比重量の影響、精巣の萎縮が認められております。雌につきましても同じ用量だと思えますけれども、臨床症状等が認められております。無毒性量はそれぞれ検体摂取量で、雄で 9.5 mg/kg 体重/日、雌で 9.6 mg/kg 体重/日でございます。

「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。

こちら投与用量の詳細が不明なのでございますが、影響の見られた用量としましては、1.2 mg/kg 体重/日のところで体重増加抑制、それから、子宮重量の減少等が認められております。無毒性量としましては雌雄とも 0.6 mg/kg 体重/日というふうに考えられました。

「(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)」でございます。

こちらはいずれの投与群でも毒性所見が認められなかったということで、最高用量が無毒性量として設定されました。

以上でございます。

〇 〇〇

どうもありがとうございました。

亜急性毒性に関しまして一通り御説明をいただいたところですけれども、一番問題になるのが ALT、AST の低下ということでございますが、事務局からの問いかけが何か所にもあるんですけれども、11 ページに問いかけがありまして、〇〇、〇〇から、低下であるので毒性とせずともよいのではないかという御意見をいただいております。

何か御説明あるいは御追加などがございましたら、どうぞ。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

特にございませぬ。今までも ALT、AST は取ってこなかったんですが、今回、〇〇からコメントをいただきまして、よかったかなと思っております。ただ、なぜ取らなかったかはやはり書いておくべきだと思います。

〇 〇〇

ということで、〇〇に何でということをして 11 ページのところを書いていただいているようですが、何かございましたらよろしく願いいたします。

〇 〇〇

いえ、特にございませんけれども、動物種がラットだけで見られたこと。他の動物種を使った実験は少ないんですが、そういうところも含めて、毒性にしなくていいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、他の先生方から御異存がなければ、この ALT、AST の低下を毒性としないということによろしいかと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

ありがとうございます。

そうしましたら、あとは 11 ページの、今、見ていただいているところですが、このボックスの一番下のところで○○から幾つか修文してはいかがでしょうかという御意見をいただいておりますが、これについていかがでしょうか。

お願いします。

○ ○○

表 3 の 125 ppm に関しては「腎臓退色」というのはなくてもいいのではないかと。ただ、肝臓及び腎重量増加というのは私は消したわけではなくて、どちらかにすればいいのではないかと思います。

雌の「肝臓退色」も、肝臓及び腎重量増加というものがあれば、これは消してもいいのではないかと思ったんです。

それと「胃巣状変化」というものは私自身が知らないもので、どういうものを言っているのか。これがどういう意味があるのか。もし意味があるのなら、そのまま記載した方がいいと思います。

それから、「白血球減少」は私が勘違いしまして、リンパ球の depression と書いてあるんですけども、depletion と間違えたんですが、これは白血球減少にリンパ球減少というものを入れたらいいのかどうか、そこは判断していただきたいと思います。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございました。

これは是非、毒性の先生方から御意見をいただきたいと思うんですけども、いかがでしょうか。まず腎臓と肝臓の退色についてで、ここはどうしましょうということなのですが、○○、どうぞ。

○ ○○

今までは、組織所見があればあえて肉眼所見は、その毒性を非常によく表しているようなもの

外はいいのではないかというので、それに対しては〇〇の御意見に賛成です。

それで、リンパ球ではなくて、やはり白血球ではないでしょうか。これは豪州の 16 ページに leukocyte と書いてありますので、よろしいかと思えます。

また、肝臓と腎臓の重量につきましては、恐らく豪州のレポートが数字の誤りで、50 ppm という数字を使っているのです、これは恐らく 25 ppm の誤りだと思えば、25 ppm から肝臓及び腎臓の重量が上がっているということで、1 つ下がるということになるのではないかと思えますが、これはあくまで想像の域になってしまいます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

他の先生方からはいかがですか。何かございますか。

そうすると「退色」という表現は、肝臓、腎臓通じて削除でよろしいのではないかという御意見ですか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

御異存のある、そうではなからうというような御意見があればあれですが、よろしいでしょうか。

それから、leukocyte であろうということでございますが、これは〇〇、どうでしょうか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

あとは腎臓ですか。

〇 〇〇

胃です。

〇 〇〇

これはどうでしょうか。

〇 〇〇

これは私もわかりません。削除でいいと思えます。

〇 〇〇

わかりました。

どうぞ。

○ ○○

今の WBC の結論はどうなったんですか。

○ ○○

結論は「WBC 減少」で、括弧書きはなしです。

○ ○○

私が思ったのは、これはラットなので、リンパ球は 8 割ぐらいを占めるんです。ですから、白血球の減少というのは多分、パーセンテージを見てやって、リンパ球が減ったので、親切にこう書いてあるんだと思うから、そうすると○○が指摘されたように「WBC 減少（リンパ球減少）」の方が親切なんです。

○ ○○

それでは、親切な方にします。

○ ○○

それでいいというお声もありましたので、そのようにさせていただきます。すみません、ありがとうございました。

そうすると「胃巣状変化」は仕方がない。どうしましょうか。

○○、何かございますか。

○ ○○

わかりません。

○ ○○

どうしましょうか。それに相当する英語はあるんですか。

○ ○○

本文の中には、ストマック・フォーサイ (stomach foci) という表現はあります。

○ ○○

どうしましょうか。ストマック・フォーサイはそもそもどういうものをいうのか。

すみませんが、○○、何か御存じないですか。

○ ○○

恐らく、前胃の粘膜が少し盛り上がったというようなものではないかなとは思いますが、よくわかりません。

○ ○○

こういう日本語を残しておいた方がよろしいですか。

○ ○○

ストマック・フォーサイという言葉自体がおかしいですけれども、削除してしまったらどうですか。

○ ○○

それでは、先生方もこれは自信を持ってお勧めできないということであれば削除ということよろしいのではないのでしょうか。すみません、ありがとうございました。

そうしますと、ここの言葉の問題はよろしいのでしょうか。

あとは○○から、この評価の仕方に関してより厳しい豪州案を取りたいと思いますということで、NOAELに基づいてきっちり書くということですが、私はそれでよろしいのではないかと思うのですけれども、先生方よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

ありがとうございます。

他に亜急性毒性で議論しておかなければいけないことというのは、何かございましたらお願いいたします。

どうぞ。

○ ○○

評価書(案)の13ページで私が修正してしまったところなんですけれども「(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」です。これは体重増加と両方あるようなので、もともとの原文でもいいのかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると「体重増加抑制」をそのまま残すということですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

わかりました。ありがとうございます。

あとは、この辺でポイントになるのが、そもそも後の精巣萎縮、あるいは副腎の病理組織変化ぐらいでしょうか。そういうところかなと思いますが、それ以外に何か先生方からよろしければ、慢性毒性に進んでいただければと思います。よろしく申し上げます。

○ ○○

そうしましたら、14 ページから「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

最初のところに〇〇から、この慢性毒性試験がラットのみですが、これでよいのでしょうかというコメントをいただいております。

それに関係しましたコメントを事務局からも入れさせていただいております、少しページが飛ぶんですけども、21 ページを御覧ください。【事務局より】というボックスの2つ目のポツでございます。

この剤は最初に説明しましたとおり、菌由来の物質でございます、EPA の方は「Biochemical Pesticide」という区分をさせていただきます、毒性試験成績の要求が一部免除されているという剤でございます。その関係で、恐らく単純にその基準でいきますと、亜急性まででいいみたいなんです、これが自主的に長期の方まで出ているという状況のようでございます。

単純に日本のデータ要求と比べますと、イヌの慢性毒性、それから、マウスの発がん性がないということで、最終的にADIをどうするかというときにまた御議論をいただきたいと思っております。

そうしましたら、14 ページの方に戻らせていただきます。「(1) 1年間慢性毒性試験（ラット）」でございます。

情報量が少ないんですけども、最高用量で体重増加抑制とか、雄の方で精巣の萎縮が認められております。それから、雌では慢性腎症が認められまして、無毒性量としましては0.7 mg/kg 体重/日ということでございます。雄と雌の所見の取り方が混乱しておりましたので、〇〇の方から修文をいただきました。

「(2) 2年間発がん性試験（ラット）」でございます。

こちらは〇〇から修文をいただいておりますとおり、投与に関連した腫瘍性変化として、7.0 mg/kg 体重/日の用量で、雄で精巣間細胞腺腫、雌で副腎褐色細胞腫の発生頻度増加が認められたという結果でございます。

その他、一般毒性としましては7.0 mg/kg 体重/日のところで臨床症状、体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は0.7 mg/kg 体重/日という結果でございます。

15 ページの方に表5として毒性所見をまとめてございます。〇〇、〇〇の方から修文をいただいておりますが、ここがございますとおり、精巣への影響、それから、白内障とかそういったものが認められております。

表中に関しまして、〇〇の方から「精巣小型化・軟化」という肉眼所見を省略してもいいのではないかと。それから、精巣萎縮と重量の関係を整理した方がいいというようなコメントをいただいております。

以上でございます。

○ ○○

どうもありがとうございました。

これは先ほど御説明いただいたように、データのパッケージ不足といいたまいますか、微生物由来なので、EPAでは「Biochemical Pesticide」というんでしょうか、その基準ですと亜急性まででよろしいということですが、少し自主的に追加されている。慢性毒性、より長期の試験が行われてはいるものの、マウスあるいはイヌの1年といったものがないということでありまして、それは後ほど御議論をいただきたいと思います。

15ページの表5に戻りますけれども、ここは○○と○○から修正をいただいております。

○○、雌の「精巣小型化・軟化」は省いてもよいかというのがありますが、ここは直していただいたとおりでよろしいですね。

○ ○○

小型化すると間質に浮腫が来ますので、軟化しているような表現になっているのかなと思って「精巣萎縮」はあってもいいかなと思います。

それから、絶対重量及び比重量減少ということであれば、場合によっては「精巣萎縮」もなくともいいかなというふうに考えているだけです。同じようなことが何回も出てくるという感じがしました。

○ ○○

ありがとうございます。

二重下線部ということで付けていただいておりますけれども、他の先生方、いかがでしょうか。何か御意見があればと思いますが、このいただいた修文でよろしければ、このようなことでさせていただきたいかと思っておりますけれども、○○からも御意見をいただいておりますので、そちらの方でもよろしいですか。

○○、どうぞ。

○ ○○

私からは特にありません。15ページの表5のところからそれぞれ腫瘍の発生頻度を引きましたのは、たしか今まではあまり毒性所見に腫瘍の発生頻度を入れてこなかったと思ったので、それが文章中に書かれていますので、いいのかなと思って省いただけです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、そういうことでよろしいのかと思うのですが、他の先生方、何か御追加あるいは御質

疑がございましたら、是非、よろしく申し上げます。

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

そうしますと、生殖発生毒性試験の方に進んでいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、15 ページの「12. 生殖発生毒性試験」でございます。すみませんが、○○の方からコメントをいただいたものを別紙で机上の方に配付させていただいております。要約部分を含めて修文いただいているんですが、今回の 15 ページからのところを併せて御覧いただければと思います。

まず「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」で、結果が 16 ページの表 6 に示してございます。こちらは EPA の評価書に基づいて記載した結果でございます。

先生から修文をいただきましたものは、妊孕率のところの書きぶり、それから、精巣への影響に関して追記をいただきまして、結論として生殖能には影響がなかったというような修文・追加をいただいております。

具体的な所見でございますが、この表 6 を御覧いただきますと、親動物の方では雄の方に精巣及び精子への影響が認められております。その他、肝臓への影響が認められております。

児動物につきましては、胸腺重量の低下等がございます。その他、F₁、F₂ とも生存率の低下とか性成熟の遅延、それから、脾臓重量の減少といったものが認められております。

無毒性量としましては、親動物の雄が 0.8 mg/kg 体重/日、雌の方が 2.5 mg/kg 体重/日。それから、児動物につきましては 2.5 mg/kg 体重/日。それから、生殖能に関して、一応、この精子形態の変化を生殖能の影響というふうに記載いたしまして、無毒性量を 4 mg/kg 体重/日というふうに記載しております。

それから、17 ページの上のところの豪州の結果でございます。具体的に EPA との違いは、例えばこの表 6 の親動物の 2.5 mg/kg 体重/日の雄で見られています門脈周囲性肝細胞空胞化を、豪州ではその下まで、0.8 mg/kg 体重/日まで取っているということ。

それから、児動物につきましては 4 mg/kg 体重/日で見られています低体重等を、その下の 2.5 mg/kg 体重/日まで取っているというところでございます。

ただし、豪州の方は結論としまして無影響量ということで結論を出しているようでございます。

「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。

親動物は、10 mg/kg 体重/日のところで糞便量の減少、体重増加抑制等が認められました。胎児の方では、同じ用量で低体重、骨化遅延が認められましたので、無毒性量としましては 2.2 mg/kg 体重/日というふうに考えられました。

それで、記載は何もしていないんですけれども、催奇形性はなかったという結論を追記してよろしいでしょうかという問い合わせをさせていただきたいと思います。

それから、その下の 20 行目のところから EPA の結果が書いてあるんですけれども、これが用量が 8.06 mg/kg 体重/日とかが書いてあるんですが、これは恐らく、この検体の純度が 80% ぐらいでございますので、その換算した値なのかなと思いますが、詳細まで確認できなかった状況でございます。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。

こちらにつきましては、母動物で 0.7 mg/kg 体重/日のところで体重増加抑制と摂餌量の減少が認められております。胎児の方は、その下の用量の 0.4 mg/kg 体重/日より上のところで奇形 (右肺葉欠損) が認められました。発生頻度とか腹当たり、その辺の詳細はわかりませんでしたので、奇形の有無について詳細な考察はあったという事実のみを記載しております。

無毒性量としましては、母動物で 0.4 mg/kg 体重/日、胎児で 0.2 mg/kg 体重/日であるというふうに考えられました。

以上でございます。

○ ○○

どうもありがとうございました。

○○からいただいたコメントが別添に載せていただいております。それを見ながらということですが、○○、何か御追加等がございましたらお願いいたします。

○ ○○

コメントをお送りするのが遅くなりまして、別添になって御覧になりにくいかもしれませんが、お許してください。

まず 2 ページ目の 8 行目のところの「低下した」というのを消し忘れておりましたので、それを消していただきたいと思います。

ここの修文は、P 世代の雄動物といいますか、雌雄ともになんですけれども、交配をさせた結果、交尾率と、子どもができた雌の数が減ったという事実がございました。

米国の EPA の方の評価書では、雌雄ともの影響としてこういうことが書かれているんですけれども、実際にデータを見てみますと、今までも御紹介がありましたように、精巣に対する影響が認められておまして、この試験では精子検査もしております。その結果、精子の運動率が低下してい

たり、形態を観察すると異常精子が増加していたり、あるいは精巣の増生のところに影響があったり、精巣から出てきた精子が成熟していく過程の精巣状態の中で細胞が死んでしまって、来ていない細胞が増えているというような組織所見が認められているということがありましたので、もう少し交尾率や妊孕率の低下の因果関係がわかるような形で考えまして、順番を入れ替えて、このように修正いたしました。

ただ、ここにも書いてありますように、統計学的な解析をしますと、この交尾率と妊孕率は必ずしも有意差という形では出てこないようでした。ただ、値はかなり低くなっておりますし、ここでのバックグラウンドデータから見ても低いということで、影響として取られるということでもよろしいのではないかと思います。実際に Dose Finding Test のところでも似たような変化が出ておりますので、親世代にだけ認められた生殖能の異常ですけれども、これは影響として取ってよろしいのではないかというふうに判断いたしました。

ただ、F₁の世代、子どもの世代になりますと、交配関係には影響が認められません。しかし、精巣及び精巣上体の重量に低下が認められたり、あるいは精子運動率、これも有意差がないんですけども、バックグラウンドデータと比べると、その下限よりもう少し下、下限ぎりぎりぐらいのところになっていましたので、ここに追記させていただきました。

器官重量のところなんですけれども、豪州の方は表として出ておりますものがほとんど相対重量、比重量として出ておまして、なかなか文章と実際の表との対応がこちらの評価書からは難しかったのです。

主な毒性の代表というものは、今まで御紹介がありましたような器官に加えて、あと、胸腺の萎縮というものが結構見られています。胸腺の方は組織学的な検査をしますと、胸腺リンパ節の、depletion と書いてありましたから、なくなってしまった。胸腺リンパ球減少というふうに書いてありました。英語では depletion になっていましたので、結構、変化としては大きいのかなというふうな印象を持っております。

そんなところで、生殖能力に対する影響は 8 mg/kg 体重/日 に出ているというふうな判断でよろしいのではないかと思います。要旨のところをそれを反映した形で書いております。でも、8 mg/kg 体重/日というのは一番高いドーズで、それ以下の用量では認められていない、生殖能力ということでは影響がないので、無毒性量が得られているという書きぶりにはしてみました。

次に「(2) 発生毒性試験 (ラット)」ですけれども、先ほどの事務局からの御質問では催奇形性なしということではよいかどうかということでした。ここでは、所見の種類が全く出てこないんです。それで、例えばどんな骨格変異だったのか。それが、どういう種類のものが重なり合っているのか。単独で出ているのか。そういうことが情報としてはわかりません。

それから、豪州の方が化骨遅延、EPAの方は骨格変異ということでした。豪州の化骨遅延ということであれば、毒性も出ていますので、胎児で低体重も出ているということで、奇形ではないと判断してよろしいかと思えます。EPAの方に関しては、所見を見てみないと確定的なことは申し上げられないのではないかと思います。ただ、先ほど御紹介がありましたように、純度で補正してこの用量になっていて、国によって所見を化骨遅延と取るか、変異と取るかという差だけで、あたかも別々の試験のように見えているのであれば、もし同一の試験であるということであれば、私は今の判断でいきますと、化骨遅延として取られているものであれば、奇形なしでよろしいのではないかと考えております。

それから「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」ですが、これはどこの評価書でも肺葉の欠損ということで、催奇形性ありという評価になっております。肺というものは発生する過程で芽となるといいますか、bud ができて、そこから発生していくわけですが、その片側のところが多分、bud ができるところで既に何か異常が起こっているということで、奇形が起こる要因というものはかなり限られたときに起こっていて、結果としてその後に発生が進まなかったというような所見ではないかと思われまます。

そういうことで、奇形はあったということですが、時期が限られている変化であるということと、先ほどの御紹介にありましたように、用量が親動物に対する無毒性量と近いところである。それから、無毒性量が得られているということ。ウサギだけで観察されている変化で同様な変化が他の動物では認められていないというようなことも併せて、このような要約の書き方でよろしいのではないかと考えております。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございました。

一つひとつお答えいただいて、また御説明いただきまして、非常に明快にいただいたのではないかと思います。

先生方から今の御説明その他で何かございましたらと思えますが、いかがでしょうか。

○○、どうぞ。

○ ○○

2世代繁殖試験、それから、ラットの発生毒性試験については問題ありません。

それから、ウサギの発生毒性試験についても、大筋で肺葉の欠損。これは恐らく、私などですと肺葉の分葉異常の中に含まれているもので、ウサギの場合、結構、自然発生の問題としてよく出てくる話なので、これがたまたま紛れ込んだのではないかという疑いを持って見ているんですけど

も、いずれにしても、出てきたという事実について書いておくという話であるという形で、それは了承しようと思っています。

恐らく、この剤によって起こったというふうには見えない。ただ、残念なことに細かいデータがないんです。ですから、これは幾らここで話をしたとしても決着が付きませんので、この程度の話でよいのではないかと考えています。

○ ○○

ありがとうございます。

1 か所だけ、(2) のラットの催奇形性の点なんですけれども、これは一文「催奇形性は認められなかった」という文章を入れますか。最終的にどうしましょうか。(2) の「(参照 4)」の後ですか、前ですか、わかりませんが「催奇形性は認められなかった」という結論を入れるかどうかということで少し御説明いただいたかと思うんですけれども、どうしましょうか。

どうぞ。

○ ○○

ここの(案)のところ、参照 4 を引いているところの文章ですと、化骨遅延があるということでした。化骨遅延ですが、低体重が認められておりますので、ここの場合には「催奇形性は認められなかった」と入れてもよろしいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、事務局、よろしいですね。

○ ○○

そうしますと、先ほど EPA の純度と説明したものと全く同じかどうかの確認が取れないので、ラットは 2 本書いておくのかどうか、どうしましょうか。

○ ○○

純度で計算することはできないでしょうか。

○ ○○

ダイレクトな資料がないんですけれども、それに EPA の資料ではないんですが、例えばオーストラリアの資料の 38/52 ページといったところに、繁殖に使われた Test Material の情報がございます。そこを見ますと、ロット番号と 82.1% といったような検体純度の記載があるんですが、EPA の方は、この表形式だけで非常に情報量が少ないものですから、同一であることの確認が取れない状況です。

○ ○○

これは、EPA の評価書の参照 3 です。

○ ○

はい。

○ ○

このページ数は。

○ ○

15/26 ページの中段辺りに development のラットとあります。

○ ○

prenatal development です。

○ ○

そうです。

○ ○

EPA の評価書の 19 ページのところに書いてあるのではまずいんですか。

○ ○、どうぞ。

○ ○

19 ページの一番下のこれは、2 世代です。

○ ○

これは 2 世代です。ごめんなさい。

○ ○

2 世代のラットに関して純度が 82%というのは、オーストラリアの方もそうですし、EPA もそう純度は同じですから、それでいいんですけども、催奇形性の話がどうのというのはわからないんです。

○ ○

どうぞ。

○ ○

確定的なことは何も情報がないのですが、参照 2 の 7,598 ページのところに全体の試験の結果をまとめた表がございます。そこをみますと、先ほどのウサギの試験の場合は、そこに developmental malformations ということで、あった場合にはこういう書き方がされているんですけども、その上のラットのところにはそういう書き方はされていません。だからといって、私どもの委員会でそれをどういうふうに取り扱うかというのは、また違う議論になるかもしれないんですけどもね。

○ ○○

すみません、わからないのだったら、例えば化骨遅延で、括弧して何とかの評価書よりと書くのはいけないんですか。

○ ○○

そうですね。それでどうでしょうか。

どうぞ。

○ ○○

用量が同じだったらいいんですけれども、用量が違うものですからね。

ですから、私からの御提案としては、私のところにも書かせていただきましたけれども、両者をそれぞれ記載しておいて、書かれていることをそのとおりに書く。それ以上のことは何もできないのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

EPA と計算の仕方が違うんです。多分、mg/kg とかの計算の仕方がそれぞれ国によって違うから、同じかどうかはわかりませんし、私も○○の御意見に賛成です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、そのようなことでよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○ ○○

ありがとうございます。

他にはよろしいでしょうか。よろしければ、遺伝毒性試験の方へ進めさせていただきたいと思えます。よろしく願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、18 ページの「13. 遺伝毒性試験」でございます。

本文中に記載された試験名等、○○、○○の方から修文をいただいております。

結果としましては、すべて陰性という結果でございました。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

ここは〇〇、何かございますか。

〇 〇〇

修文に関しましては、他の評価書と語彙を合わせる形で直してございます。

内容的には、今、事務局から御紹介がありましたように3つの試験で、*in vitro*が2つ、復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を使った遺伝子突然変異試験。あと、*in vivo*の小核試験を行っておりまして、すべて陰性という結果になってございますが、先ほど来、他の先生方からも御指摘がありますように、細かいデータは一切ございませんで、用量につきましても、たしかこれは豪州の方でしたか、どちらかの方に、この用量までやってネガティブというような記載しかございませんので、それを信じますと、すべて陰性という結果になってございます。

以上です。

〇 〇〇

どうもありがとうございました。

そうしましたら、これはこれ以上言うことは何もできないですね。

それでは、その他の試験ということでよろしくお願いいたします。

〇 〇〇

「14. その他の試験」でございます。

まず「(1) 免疫毒性試験」でございます。先ほど〇〇の方から、繁殖の方で胸腺の萎縮等が見られているという関係でやられたのかもしれませんが。雌ラットを使った試験でございます。

結果としましては、ヒツジ赤血球に対する一次抗体反応の低下が認められた。それに対する無毒性量は5 mg/kg 体重/日であるというふうに考えられたという結果でございます。

「(2) レポーター遺伝子アッセイ」が実施されております。こちらにつきましてはエストロゲン、アンドロゲン阻害剤の有無にかかわらず、レポーター遺伝子活性に変化は認められなかったという結果でございます。

19ページのところに〇〇からコメントをいただいておりますので、それぞれ結果が陰性ということで、精巣等の萎縮が認められるということですが、直接のホルモンの影響でないということを記載してくださいというコメントをいただいておりますので、恐らく、この(2)の一番下にこの旨を追記するのがいいのかなというふうに考えております。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

ここに関して、何か先生方から御追加等はございますでしょうか。

〇〇、(2) について何かございますか。

よろしく申し上げます。

〇 〇〇

すみません、私、この「14. その他の試験」のところを見落としておりまして、よけいなことを書いたんですが、これを書いてあればそれで結構だったということです。

勿論、ここは以前にも申し上げたことがあるんですけども、少し、なぜ行われたかという意味合いは文章に入れてもらう方がいいのかなという、実際の評価書にそれは書いていないんですけども、それは思っていますので、今、御説明いただいたように、少し入れていただく方がいいかと思えます。

1点、修文よろしいでしょうか。今のところの、評価書(案)の18ページの29行目で「エストロゲンまたはアンドロゲン阻害剤」となっていますけれども、これは「エストロゲン、アンドロゲン、またはそれらの阻害剤」です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

この試験から言えることは、本剤は受容体のリガンドになるということではない。そういうことが言えるということですね。

〇 〇〇

そうです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

他の件で、免疫毒性などで何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

どうぞ。

〇 〇〇

今の免疫毒性の点に関しましては、やはり抗体産生能が落ちているというような変化が認められていますので、要約のところにもそういうことを盛り込む必要があるのではないかと意見を述べさせていただきました。

それから、今のレポータージーンアッセイのところなんですけど、これは親化合物を使って実験が行われているんですけど、主要な代謝物がどの程度関与するかが気になる場所なんですけど、この辺のレベル的な面から行きますといかがでしょうか。

〇 〇〇

この主要代謝物というのは、最初の方に御説明したかどうかはあれですけど、6ページの「6. 構

造式」の1級アミノ基2か所が両方ともという代謝物ではなくて、ターミナルのエーテル結合の先の末端の1級アミノ基のアセチル化体と、アミノ酸部分の1級アミノ基のアセチル化体の、この2つの代謝物なんです。

それで、末端側がBで、アミノ酸のアミノ基のアセチル化体がCという代謝物なんですけど、どうなんでしょうか。原体になかったときに、こういう化合物のアセチル化体を受容体に結合するようになるというのはあまりないのではないかという気もいたします。でも、全く証拠がないのでわかりません。

ですので、残念ながらここでは、代謝物に関しては何か付け加えることはできないと思うのですが、今、先生からいただきましたように、SRBCに対する一次抗体反応の低下ということを食品健康影響評価のところ一文入れるということでございますね。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

今、〇〇の免疫毒性のことを食品健康影響評価にも入れるべきということなのですが、この試験は他の毒性試験を調べると非常に高い用量で行われているということ。そして、これよりはるかに低い用量で体重増加抑制等も認められておりますし、明らかに免疫毒性というようなものなのかということなので、それは非常に強い毒性のエビデンスなので、それを書くほどのデータは他の一般毒性でも得られておりませんし、確かに胸腺重量の低下もありますが、それでもやはり一般毒性が出ている用量なので、それについてそこまで書くのはどうなのかというような懸念を私は持っております。

〇 〇〇

ありがとうございます。

一般毒性のところ胸腺重量というものもどこかには書いてあったような気がするのですが、胸腺重量ですか。

〇 〇〇

そうなるような用量では、そういうことは起き得るのではないかと思うんです。

〇 〇〇

そうすると、いかがですか。免疫毒性というような言い方をして書くのはどうかということですか。

何か〇〇の方から、ここはあるというようなことはございますか。

どうぞ。

〇 〇〇

先ほど御紹介がありましたように、この抗体産生能を調べる試験が行われた理由というのが、やはり特に繁殖試験のところで胸腺の萎縮というものが認められて、ただ、〇〇がおっしゃるように、かなり強い毒性があって、全身症状が低下したようなときには胸腺や脾臓が小さくなってしまおうというのはしばしば見受けられる所見です。

ただ、そういう状態で、この免疫毒性試験と申しますか、これは抗体産生能を調べる試験ですが、それが行われたというわけではなくて、確かに投与量は高いんですけども、でも、臨床症状とか削瘦とかは確かに見受けられていますね。

気になりましたのは、長期の試験ですとどうしても加齢をしていきますので、胸腺が小さくなって見にくいというところもあったものですから、繁殖試験で出てきたデータに基づいてこういう試験が行われていたというので、それを紹介するのはよいことではないかと考えていたわけですけども、確かに御指摘のように、高い用量であるということから考えて、それから、臨床症状も出ているということから行きますと、このフローを要旨に入れるというところまではしなくても、ここに書いていただければよろしいのではないかと思います。

〇 〇〇

どうもありがとうございました。

それでは、そのようなことでこの評価書は作成させていただきたいと思いますが、よろしければ食品健康影響評価のところに、まとめに入りたいと思いますが、よろしく申し上げます。

〇 〇〇

そうしましたら、20 ページで、アミノエトキシビニルグリシンの食品健康影響評価でございます。

前段は、動物体内運命試験の結果を説明してございます。それで、恐らく関係してくるところをかいつまんで説明しますと、7 行目で、りんごにおける主要代謝物 B はラットにおいても 5% TAR 未満検出されたというところ。

それから、9 行目以降の「りんごの主要代謝物は B であり、果肉で最大 13.2% TRR 検出された」というところが、少し間を飛ばしてしまうんですけども、20 行目の「暴露評価対象物質を親化合物のみとした」というところがダイレクトに結び付かないので、何らか、この間をつなぐ言葉、もしくは上の方の部分の修文が必要なのかなというふうに考えております。

具体的な毒性所見で、12 行目以降に書いてございます。〇〇から修文を、この腫瘍の考察部分で、高用量ということを明記していただきました。

その他、空胞化等の肝臓への影響、精巣に対しては萎縮等ということで所見を記載してございます。それから、ウサギの肺葉欠損につきましても記載してございますが、無毒性量があったということをつけ足しております。

それから、追加で配りました〇〇からいただいたコメントの紙の要約のところ「繁殖試験では雄親動物の精子運動能に低下が認められたが、無毒性量が得られている」といった、同じような文章をこちらの食品健康影響評価にも追加した方がいいのではないかと考えております。

最終的な結論ですが、無毒性量の比較の表は 22 ページの表 8 にございます。食品安全委員会の結論としまして、一番右のカラムに書いてございますが、ここで一番小さい値としましては、23 ページのウサギの胎児に右肺葉欠損が出たというようなことを受けて、胎児の 0.2 mg/kg 体重/日という値が最小になっておりますので、とりあえず、これに安全係数 100 を除した形で 0.002 mg/kg 体重/日を提案しております。

それで、先ほど申し上げましたとおり、長期試験のデータギャップがありますので、安全係数の妥当性について御議論いただければと思います。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

毒性関連所見あるいは用量に関しては〇〇から御修文いただいているということと、毒性関連所見と申し上げたのは、精子運動率の低下についてここに盛り込むということとさせていただきたいと思うのですが、暴露評価対象物質なのですが、確かに先ほど事務局から御説明いただいたように、20 ページの 10 行目で「りんご果実における主要代謝物は B であり、果肉中で最大 13.2%TRR (0.5 mg/kg) 検出された」ということでありまして、10%TRR を超えるではないかという議論が出てくるわけですが、そういうことが書かれていて、幾つかの毒性試験の結果が 10 行ほど書かれ、各種試験結果から、農産物の暴露評価対象物質を親化合物のみと設定したということで、ここは何かワンクッションといいますか、説明が要るのではないかとございまして。

これに関しましては、例えば代謝物 B というものを実際につくって急性毒性を見たとか、亜急性毒性を見たとかというような試験があつて、ほとんど毒性がないとかというようなことになるのかどうかもありますけれども、残念ながら、この評価書にはそういうことは書かれていないということとであります。

ただし、本剤は動物体内運命試験の中で、評価書（案）たたき台の 7 ページの 25～27 行目に「回収放射能の大部分は代謝物 C、極性物質及び未同定代謝物であり、親化合物は少量であった。りんごにおける主要代謝物 B (『2. 植物体内運命試験』参照) は、2.25 mg/kg 体重投与群で 1.6～4.3% TAR 検出された」ということで、動物体内でも間違いなく検出されるんだということなので、各種毒性試験で見られた所見は B の毒性も含むんだということが言えてくる。

そういうことであれば、動物体内にも B が検出されたことから、暴露評価対象物質は親化合物の

みでもいいのではないか。こういう論理も成り立つのではないかと思うのですけれども、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

私も、これに関しては代謝物 B というものを作物残留でやってあるのかと思って見ていたんですけども、親化合物しかやっていないんです。確かに私も、ここの「(2) ラット②」のところで代謝物 B をやっていますね。それで 4.3% TAR が最大だということで、その理由でやらなかったのかなとも思って見たんですけども、それでいいかどうかは別としましても、りんごとかネクタリンとか、割合、かなりのものですね。アプリコットとかピーチとかをやっているんですけども、あと、MRL が 0.2 mg/kg 体重/日になっているので、そういうので代謝物についてはやっていないのかしらとも思ったんです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そういうことでよろしいのかな。それについてはどうなんだということを、疑義を呈するところはどこにもないわけなので、ある意味、どうしようもないといえどどうしようもないところもあります。

どうでしょうか。他にそれ以上、主要代謝物 B を暴露評価対象物質に入れる根拠は見当たらないので、どうでしょうか。書かないものを、つまり、B は動物体内にも検出されるので暴露評価対象物質とはしないという一文を書くのも少しおかしいような気もしますが、その辺りは事務局、これはどう対応したらいいんでしょうね。議事録に残っているからいいということにしますか。

どうぞ。

〇 〇〇

何かしら、やはり理由は一文入れていただいた方が、後で評価書を読む人には親切だというのがございまして、今、〇〇から提案があったような、動物代謝の方でも認められているという文言では不適切というのであれば、もう少しいろいろ文案を練る必要があるのかと思います。

豪州の資料、原文をいろいろ見たんですが、〇〇がおっしゃるように、代謝物 B の作物残留試験は行われておらず、親だけです。それでは、代謝物 B のデータはあるのかどうかというのを見ると、申請者の方からは特にデータは提供されておられませんので、恐らく豪州はそこで評価をするということをしていないのかなと思います。

そういうことは評価書（案）には書けませんので、豪州の資料の、例えば 8/52 ページ目の一番上の方なんですけれども、「15 種類の作物残留試験を行って検出限界以下だった」というような一文が書いてありまして、これ以上の詳細はわからないんですが、先ほど〇〇の方からも 0.2 mg/kg

体重/日という MRL がありますので、そういったところからいろいろ勘案して理由を考えていくのかなと思います。

すみません、だらだらと話してしまいました。

○ ○○

どういたしましょうか。平均残留レベルが低いこと。何でしょうね。少し文案をうまく考えなければいけません、事務局から、この親化合物に絞ったという理由を何か一文書いておいた方がいいということであればそのようにしたいと思いますけれども、どうしましょうか。

どうぞ。

○ ○○

もしかしたら、トータルで定量している可能性もあると思うんです。液体クロマトグラフィーで測っているの、それは勿論、アセチルの方でも入るでしょうけれども、ですから、この抽出が、豪州の資料の 10/52 ページの表の下から 5 行目のところで、radio activity というのはピール (peel) とパルプ (pulp) ですね。それで水で抽出して、その後、0.1 規定の水酸化ナトリウムで抽出していますね。ですから、切れて液クロで測定となると親の形で取れるのではないかと思うんですけれども、あまり量的な兼ね合いとかが出ていないので少しわかりかねますが、もしかしたら、それも一緒に含めて見ているかもしれません。

ただ、詳細がないので少しわかりかねますけれども、勿論、本来は別々にも測れますから、でも、この分析法でいっているんだとすると、トータルでみていることになります。

○ ○○

アセチルが切れてしまっていますね。それで、今、ハイドロオキサイドですからね。どうなのでしょう。

○ ○○

何か、その辺があるかもしれません。

○ ○○

それで、今、御指摘いただいた文章の下から 4~5 行目辺りに 0.1 規定の水酸化ナトリウムということで、radio activity ですものね。もうそうなっていますから、確かにそうかもしれませんね。

○ ○○

更に HPLC で見えていますね。

○ ○○

最後の行はどう読みますか。「The identity of measure metabolite (metabolite 7)」というの

は何でしたか。

○ ○○

metabolite 7 というのは、たしか B でしたか。

○ ○○

たしか、これは B ですね。ですから、この一文が少しひっかかりまして、ただ、こういう文章は書いてありますけれども、B が幾つあったかというのはわからないわけですね。

metabolite 7 を LC/MS/MS ではかったんだけど、なかったということなのかもしれません。

○ ○○

でも、このアイデンティティは構造を決めるときといいますか、NMR が入っていますからね。その辺の分析法の詳細がわかれば、もう少しクリアーになると思うんです。

○ ○○

ですから、確におっしゃるように、このアルカリで抽出したというところを見る限り、トータルである可能性は大きいですね。そうすると、日本語にされた「りんご果実における主要代謝物は B であり」はいいとして、13.2%TRR というのは、相当する評価書の場所はどこになりますか。

○ ○○

豪州資料の今のページの辺りです。10/52 ページから 12/52 ページです。

○ ○○

次の表、Table 9 です。それから、下から 4 段目のところです。

○ ○○

パルプの metabolite 7 ですか。

○ ○○

はい。

ただ、これはロードーズでのディストリビューションと濃度を見えていますね。それで、これは 7 というものがたしか B ですから、これはちゃんと調べていますね。

○ ○○

調べています。

どうぞ。

○ ○○

すみません、12/52 ページの表の下の 2 行目の「metabolite 7 accounted」云々の文章というのは、今の量の御議論の中ではどのような感じの内容になるのでしょうか。

○ ○○

12/52 ページの表の下の文章ですか。

○ ○○

そうです。

○ ○○

脚注の更に下ですね。

○ ○○

それはどこのことですか。

○ ○○

12/52 ページの表の脚注 1~3 の下に 1 パラグラフ、The TRR 云々がありますね。

ごめんなさい、その下のパラグラフの「metabolite 7 accounted」ですね。これが 14.85%。

○ ○○

ですから、やはり調べなくては、日本でしたら 10%以上は調べますからね。

○ ○○

ですから、これは間違いなくそうですね。ということは、どうでしょうか。毒性評価は動物体内で B も生成していることから、暴露評価対象物質は親化合物のみとされたというような一文を書くしかないですか。

どうぞ。

○ ○○

今の豪州の資料の 8/52 ページで、先ほど補佐が説明してくれたところなんですけれども、少し読み切れない部分がいろいろあって、この辺、○○にお力を貸していただきたいと思っています。

1 パラグラフ目と 3 パラグラフ目のところに、STMR という言葉とか RAC という言葉が出てきている部分があります。それで、3 パラグラフ目の真ん中辺りのところに 37 個のりんごのサンプルを 21 日に集めて、それは 125 g ai/ha でまいたものからのあれなんですけれども、3 つのサンプルだけがこの原体を検出限界を超えて得られたという話を書いてあるところがありまして、それからすると、これは RI ではなくて実際の作残かなと思って見たりするんですが、その辺はほとんどないというふうに読むのか。

ただ、両方ともまじってはかられたものだとすると、実際上は親化合物と代謝物がまじっていて、親化合物の方でもほとんど出てこないんだから代謝物の方もないんだらうという話になってくると、親だけでもいいのかなと思ったりするので、これは正しく読めているかどうか分からないものですから、その辺を教えていただきたいと思っています。

○ ○○

それでいいと思うんですけども、ですから、やはり3個しか出ていないんです。それも定量限界以下ということでよろしいと思うんですけども、少し思うのは、何で代謝物を見なかったのかというのが、私もこの原文の方を見ていて思ったんです。

メタボライトを調べるときは丁寧にやられると思うんです。こちらで7で、代謝物Bですけども、それも見ていますからそれはよろしいんですが、ただ、やはり親しか見ていないような気がいたします。

13/52 ページのところにメソドロジーが出ているんですけども、そこでも親だけを見ているんです。普通ですと、代謝物を親にして見たときは、代謝物も含めてとか、親に換算してとか、何か書くと思うんです。それが何も書いていないので、親だけを見ているのではないかと思うんです。

○ ○○

アセチルというものはないですね。

どうぞ。

○ ○○

すみません、専門外ですが、多分、ここは親だけなのか、メタボライトを入れるかで重要なところなので、このオーストラリアからいただいたものは「JAPANESE POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLS」と書いてあるので、オーストラリアに直接問い合わせさせていただいた方が、ここは我々のリスク評価のところよりもその後にはきっと重要なところだと思いますので、問い合わせさせていただくことはできませんか。

○ ○○

恐らく、厚生労働省経由で確認してもらうことになると思います。可能だと思います。

○ ○○

でも、このところは重要なところなんですね。

○ ○○

それでいきますか。動物体内で生成するという事で逃げてしまう手もあるかもしれませんが、確かに○○がおっしゃられるように「JAPANESE POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLS」と書いてありますから、そう言っている以上はサポートしてもらった方がいいかもしれませんね。

○ ○○

お願いするだけですからね。

○ ○○

お願いするだけですけれども、そうすると、手続的にはどうなりますか。問い合わせを待つ、更にもう一回ですか。

○ ○○

通常の追加資料要求事項みたいな形を厚生労働省に出すという形です。

○ ○○

ただ、やはり、このラットの主要代謝物 B というものを見ていますね。ラットではできないといえますか、毒性では C ができていて、それで 4.3% TAR ですか。ですから、そういう意味では、ここで評価しても毒性がやられているということではいいかもしれませんね。

○ ○○

そうかもしれません。これは悩ましいところですね。

それでいけるとすれば、ただ、今までもそういう論理で、動物体内でできていて、込みで毒性評価をしているということはありましたね。4.3% TAR もできているということなので、当然、上の方のドーズでもやっているということですからいいのかなという気もしますが、それでいきますか。

並行してということもあり得ますね。問い合わせをしていただいて、ただ、いずれにしても、もう一回、この部会でやらなければならないでしょうね。

もう一回やるということではいきますか。問い合わせをしていただいて、どうしても回答が得られなければしょうがないから、先ほどのような動物体内で生成するというロジックでいく。もうやるだけのことはやったといえますか、それが一番、最もやるべきことはやったということになるとは思いますが、補佐はいかがですか。それでいいですか。

○ ○○

はい。それでは、厚生労働省の方に、豪州に問い合わせてくださいということをお願いします。

○ ○○

それでもう一つ、この剤に関しては重要な問題があって、データパッケージ不足なんです。ですから、追加の安全係数をかけるとすれば幾つにするかということ議論しておかなければいけないわけです。

これに関しては、○○からいろいろと御意見をいただいているのでしょうか。いかがでしょうか。

○ ○○

すみません、その前に 1 つお聞きしたいんですが、先ほど○○がおっしゃっていた Biochemical Pesticide をもう少し説明していただいてもいいですか。

○ ○○

実は、原文にはわずかししか書いていないんですが、アメリカの参照 3 と書いてある資料の 2 ペー

ジの「BACKGROUND」の2行目のところに「soil microbes」というのが書いてあるのがあります。

あと、豪州資料、豪州の参照4では、35/52 ページ目の「Introduction」の最初の一文に書いてあります。

○ ○○

すみません、それは使われる頻度が非常に限られているということですか。

例えば以前やりましたような、ポストハーベストのような薰蒸剤だったりすると、海外は長期は要らないとかがありましたね。そういうことではなくてですか。

○ ○○

今、事務局の方から説明があったのは、この剤の起源が *Streptomyces* の起源であってというような話の部分だけしかなくて、法規制上、何でそういうふうな剤の場合、それから、使われ方にもよるんでしょうけれども、毒性試験が exemption されるのか。そののところは何も書いていないんです。その辺は法律で調べたり、いろいろ調べないとわかりません。

○ ○○

でも、オーストラリアでは実際に、安全係数をデータ不足ということでかけているんですね。

○ ○○

その辺も私は知識が足りなくて、アメリカの場合とオーストラリアの場合で、そのカテゴリー自体があるのか、ないのか。それから、日本の場合、こういうカテゴリーはないですね。ですから、一応、一般の農薬と同じで考えるしかないと思っているんですが、その辺りが、アメリカの場合には試験は少なくともいいということになっているんでしょうけれども、我々としては、それは認めるわけにはいかないですね。

○ ○○

この EPA の 2005 年が新しいと思うんですけれども、3 か所ぐらいに「Data Are Inadequate」云々という文章が出てきますね。例えば 6 ページの上から 2 行目の「EPA concluded rat」のところですが、ヒトに対するポテンシャルの評価には inadequate となっていて、同じ文章が 3 か所に出てくるとするのは、本当にこれで ADI を設定していいんでしょうかという気がするんです。その理由も書いてあるわけですからね。

○ ○○

確かに、ここには遺伝毒性に関する判断を下すに十分な材料が足りないというようなニュアンスのことが一文書いてあるんです。こんなことを書かれてしまうと評価できないということになってしまいます。

○ ○○

どうでしょうか。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

やはりデータが不足しているのは明らかですから、確かに長期は1つありますけれども、いつもの1年のイヌもないですし、18か月以上のマウスもありませんので、データ不足ということで安全係数は掛けざるを得ないのではないのでしょうか。

私が申し上げたのは、今回、やはり一番、毒性の特徴としては精子の形成のところに出ているので、それが比較的、全体にこの試験の用量はあまり高い用量ではないのですけれども、例えば今まで母親に認められたけれども、胎児にとかということなんです、もしウサギの試験で、親には認められないけれども、胎児にだけ認められたというなら、そういう意味でということはいいのかなというのは別であったのですけれども、後者につきましては、先ほど○○から、これはウサギにはときどき背景的にも出るということなのでいいということなのかもしれませんが、私はその専門でないので、そこに対してはどうなのかというのは少し思ったので、コメントを寄せました。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、これはもうデータパッケージ不足ということで追加の安全係数をかけさせていただく。それから、並行して暴露評価対象物質の根拠に関して豪州に問い合わせさせていただくという作業をする。

そうしますと、追加の安全係数ですが、理由は慢性毒性試験に用いられる動物種不足、これに尽きるわけですが、幾つをかけるかということなんですけれども、最大値 10 ということになるかと思うのですが、何か御意見をいただけるようでしたらと思います。

○○は、自動的に追加係数をかけますかですか。10 をということではないわけですね。

○ ○○

マックス 10 ですからね。

○ ○○

マックス 10 ですから、どうでしょうか。

どうぞ。

○ ○○

逆に、追加の安全係数を低くする根拠が何かあればいいんですけれども、ないような気がするんです。

○ ○○

そうですね。そのロジックでいきますか。

確かにそうですね。

どうでしょうか。追加の安全係数として、慢性毒性試験に用いられる動物種不足により、追加の安全係数を 10 としたということで、安全係数の判断の値としては、各試験で得られた無毒性量の最小値がウサギを用いた発生毒性試験における 0.2 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠とし、更に慢性毒性試験に用いられる動物種不足を考慮して、追加の安全係数 10 を含め、安全係数 1,000 で除した 0.0002 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定した、というような文章になるのではないかと思いますけれども、先生方、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

補佐は何かありますか。よろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

今の文章の中に、データ不足なわけですがけれども、今あるデータで安全係数を増やしたことによって ADI の設定が担保されるといいますか、要するにそういった毒性のプロファイルから、更に毒性試験を追加しなければ判断できないわけではないというような意味合いのことを入れる必要があるのではないかと思います。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

それは全然必要ないです。要するに、データギャップがあると言っていて、今あるデータセットから自動的に ADI を設定すると、安全係数 100 でやると、今のところに 10 倍高いところに ADI の設定が来るんですけれども、それが不安なわけでしょう。

それで、他の動物実験があれば、もしかしたら、今、見ているところよりも感受性の高い部分があるかもしれない。それで 10 倍にしたらという話で、どのくらいまで行くかということなんですけれども、そのこのところの感受性の高い部分が、今、追加の安全係数 10 をかけることによって、恐らく更に、今の一番根拠にしていた 0.2 mg/kg 体重/日の 10 分の 1 の 0.02 mg/kg 体重/日が NOAEL になるというようなことと、ある意味で言えば今回の話というのは同じようなところに来るんですけれども、今までの経験上からした場合にそういうような場合はほとんどなくて、今の時点で一番

低い話近辺というふうに経験上は考えて大丈夫でしょう。

ですから、追加の安全係数をかけてとりあえず ADI を求めるという形で、ヒトに対する外挿性は十分に担保できていますということになっていきますから、そののところはあまりこういう評価書に書く必要はないということです。従来のところでもデータギャップがあって、追加の安全係数をかけた事例はたくさんあります。そのときにも、今、心配されたような話については何ら説明したことはありません。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

ですから、今回、ここでも問題になった、要するに我々がガイドラインにしているものに沿っていないといえますか、それに対してデータギャップがあるということですね。ですから、その部分というのは、これまでも確かに剤の種類などによってもあったわけで、そこはあまり説明していなかったわけですか。それはデータギャップといえますか、そういう表現で終わっているということでしょうか。

○ ○○

基本的にデータギャップがあって、追加の安全係数を幾つにしますというところまでしか説明していないです。その追加の安全係数が何で必要かというのは、今のデータギャップの場合が農薬の場合は一番多いです。

○ ○○

わかりました。

○ ○○

ありがとうございます。

これは議論のしようがないところではないかと思うのですけれども、強いて考えるならば、慢性毒性試験のガイドラインを満たすような動物種、すなわち、このデータセットプラス、イヌあるいはマウスのデータがあったときに、更に現在アベイラブルなラットの試験の NOAEL の 10 分の 1 というようなことがあるのか、ないのか。結局はそういうことなんだろうと思うんです。もし 10 分の 1 というものがあればそういうことで、我々が今、まず本当にバーチャルに 10 をかけようと言っていることと、それが科学的に根拠があるわけで、その作業をやろうということなので、これはもう説明しようがないのではないかと思います。

ですので、先ほど○○がおっしゃられたように、特にそういう追加の安全係数がこういう理由で担保できるんだという議論は残念ながら入れられないということでもいいと思うのですけれども、御

納得いただけますでしょうかということのも変ですが、いたし方ないのではないかと思います、マックスの10を掛けるということです。

そうすると、これは今のところ、豪州と同じ判断をするということになるわけですね。それで、あとは暴露評価対象物質についてお問い合わせをいただくということですが、何か事務局から、手続上、こういうところを委員会でもう少し議論しておきたいというようなことはございますか。よろしいですか。

もうデータギャップのことはしょうがないですし、暴露評価対象物質については、どうしてもないではないですけれども、もし豪州から満足できる回答が得られないということであれば、代謝物Bが動物体内に検出されるということは何らかの形で文章にするということになるんだろうと思いますけれども、他に何か事務局のお立場でこういうことが必要ではないかということがあればお願いいたします。

どうぞ。

○ ○○

今の○○の御意見なんです、確かに安全係数を1,000にするところの説明書きとしては、データギャップということの10で説明が足りると思うんですが、そもそも、このセットで食品健康影響評価が可能だと判断したという、もっと前段のところに対して、例えばハザードベースでマウスの発がんが見られていない。それから、イヌの慢性毒性が見られていない。そういう部分を含めて、食品健康影響評価をこのパッケージで食品安全委員会としてできましたという意味合いでの○○の御提案のような文章の追加はあってもいいのかなという気がしなくもないんですが、1-MCPの非常に少ないパッケージのときに、たしかこちらの部会でやっていただいたと思うんですが、あれはあまりにも少ないもので評価が可能であるというような一文を入れたりしたという事例はございます。それ以外にそういう、このパッケージで多分できますということを書いた事例は特にはなかったと思います。

ただ、ギャップであった部分が、亜急性の動物種が足りないとか、軽微といいますか、何といいますか、臓器が重くてという、その辺はあるんですけども、すみません。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

それはすごくもっともな御意見で、これは評価に足るデータではなかったかというのは、むしろ必ず付けなければいけないぐらいのものだというように私は思っています。

なので、それは冒頭の部分でもどこでも、データは不足しているけれども、それぞれの個々のデ

一タについても不十分なところがあるけれども、それでもこういう理由で評価可能と考えて評価したということを必ず入れるべきだというように思います。特にポジティブリストなり、評価書評価をする場合は、それはとてもいい意見だと思って拝聴しました。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、少し文案が難しいところがありますが、1-MCP を持ち出されるお気持ちも非常によくわかるんですけども、あれは吸入暴露だったという経緯があるんです。それが非常に大きかったことなので、なかなか、その類推で今回のこの剤について対応するというのはなかなか難しいところはありますが、ハザードデータとしてマウス発がんが見られていない。その発がんにこだわるのもどうかという気もします。

どうぞ。

○ ○○

あと、イヌの慢性がありません。

○ ○○

イヌの慢性がないのは、つまりどういうことでしょうか。

○ ○○

種差があれなんです。

○ ○○

種差が見えないんですか。

○ ○○

ガイドライン上は、長期に関してはげっ歯類と非げっ歯類を要求してまして、非げっ歯類がないということです。

○ ○○

そうです。ですから、それが先ほどのむしろネガティブな側面ですね。データギャップとしてはこうだということで、ポジティブな側面、つまり。

○ ○○

一応、長期があるといいますか、ラットについては慢性毒性/発がん性がある。そして、急性毒性と亜急性毒性についてはげっ歯類2種と非げっ歯類1種でやられている。そのぐらいでしょうか。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

ただ、急性毒性については若干データが足りないですね。投与ルートがさまざまな話のまぜこぜでこういう形にしてあるので、このデータギャップというのはガイドラインから逸脱して、全くありません。要するに、長期にわたる影響が見られていません。それから、がんに対する問題についても不十分ですというような話以外に急性毒性でも、あるいは代謝のところにしてもそうなんですけれども、データとしてはもっとちゃんとしたデータが欲しいのは欲しいんです。

ただ、言われるように、ポジティブリスト制になってきて、どうしても外国から作物が輸入されてきたときに検出されたらどうなるのかというようなところを考えると、とりあえず手持ちの問題でADIをつくらざるを得ない。そのときに、このデータセットしかありませんと言われて、どうやってつくるのかということになったときに、やはりデータギャップがあるからだめだというわけにはいかないでしょう。それで、どこまでの話ならできますということを含めて追加の安全係数という形のところで、これは正確にはサイエンスの領域ではなくて、ポリシーの領域での話になっているんです。これは仕方がないといえば仕方がない。

時が経って、これがもっと重要な問題であって、データが蓄積されてくれば、また再評価すればいいということになるんですけれども、残念ながら日本の場合、法律を改正してくれないと Active Integrated の再評価はできないことになっているんです。ですから、これは絶対に法律を変えるべきだというふうに思っています。

○ ○○

ありがとうございます。

今の問題は非常に重要な問題だと思うんですけれども、残念ながら今日のところはデータギャップを持ち出す、今の慢性毒性のところのげっ歯類 1 種しかないというところなんですけれども、それを逆の見方をすれば、慢性毒性はげっ歯類 1 種であるが、評価をしたので、本委員会では一日許容摂取量を求められると考え、評価を試みたとか、それは何かうまい文章を考えていただくとして、そういうことは書いてもいいような気もいたします。

それで、追加の安全係数をかけるというのは先ほどのデータギャップという、再三の議論がありましたように、動物種不足ということではいけないのではないかと。委員の頭の中では、要するに慢性毒性でイヌがあったときに、ラットよりも 10 倍高い感受性が果たしてあるのかというようなことを何となく頭に置きながらお考えいただければということだと思います。

そうしますと、この剤はこれ以上議論をしましても特に何も出てこないと思うので、継続審議とさせていただきますということしかないと思いますが、これを機に何か先生方から、これだけはということがあれば休憩の前に伺っておきたいかと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

そうしますと、本剤は残念ながら今のような次第にて、問い合わせるべきところが1つあるという
ことで、継続審議とさせていただきたいと思います。

少し、10分ほど休憩を取りますか。

○ ○○

はい。

○ ○○

16時5分ぐらいまで休憩にいたします。よろしくお願いいたします。

どうもありがとうございました。

(休 憩)

○ ○○

よろしければ、継続審議になっておりました「ピコリナフェン」の食品健康影響評価について、
始めさせていただきたいと思います。

これは前回、途中まで審議させていただいているのですが、時間切れで途中で打ち切ったという
ことでございます。経緯も含めて、事務局よりまた御説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、説明させていただきます。

前回、9月1日でございますけれども、慢性毒性試験/発がん性試験まで審議をしていただきました。
今回は未審議の部分を中心に議論いただきたいと思っております。

こちらの方につきまして、実は9月1日の審議の後、オーストラリアの資料を中心に精査しまし
て、より正確、詳細にという形で記載した部分がございますので、既に一度見ていただいたところ
も、そういった点で少々修正を加えております。そういうこともありまして、皆さんにまた見てい
ただいたりしております。

そういった修正点を中心に、審議していただいた部分も先に説明させていただいた後、まだ審議
していない部分を審議させていただきたいと思います。

それでは、資料の6ページでございます。

化学名のところは、○○から、ピコリナフェンの由来がわかりやすいという形で修正をいただい
ておりますので、このように修正をさせていただいております。

7ページ「7. 開発の経緯」の中で何々系除草剤ということで、前回「ピリジンカルボキシアミド

系除草剤」とさせていただいていたわけですが、この由来がなかなかわからなくて、オーストラリア資料などにも出てこなかったということでした。ここにつきましては、〇〇からこういうふうにした方がいいのではないかとということで提案をしていただきました。「アシル」と書いてありますが、先ほど修正をしていただきたいということでしたので「アリアルオキシピコリンアミド系」と修正させていただきたいと思っております。

「1. 動物体内運命試験」でございます。

8 ページに表 2 がありますが、精査して付け加えたりした部分もございます。本文の方も正確にということで、修正をさせていただいております。

表 2 の部分でございますけれども、数字がありますが、10 未満の濃度は小数点以下 2 けたで切っておりますし、10 以上のものについては 3 けたで合わせて記載することにしております。

「③ 代謝」のところも正確にということで記載しております。

11 ページ「(2) ヤギ」の部分も、本文を正確な表現に変えております。

12 ページ「(3) ニワトリ」も同じでございます。

追加して「(4) 乳牛」を書いておりますけれども、13 ページの「2. 植物体内運命試験」の「(2) ルピナス」というところで、前回ルピナスはなぜ使ったんだろうということがありまして、資料を見ていたら、豪州資料の中からルピナスを飼料として使う乳牛の試験が書かれておりました。この乳牛の試験の中で、〇〇から、肝臓等の資料も調べてあるので、代謝試験の最後に入れたらどうかということで、「(4) 乳牛」ということで、代謝試験の中に記載しました。

これにつきましては、代謝というにはちょっと物足りないのかもしれないんですけれども、主に残留濃度のことが記載されておりますので、もし必要だったら議論していただければと思います。

同じように、正確に記載したという部分がずっと続いておまして、15 ページ「(3) 水/底質系における運命試験」の中では、表 6 をつくり変えました。同じようなことを書いているんですけれども、正確に記載するというので、表をつくり変えております。

18 ページ「(2) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (マウス)」の、19 ページの表 9 で多少記載を修正しております。

【事務局より】の①ですが、1,000 ppm 以上のところにハインツ小体増加というのがありまして、これは 1,000 ppm 投与群のみ有意差があるということで、ここに記載して、2,000 ppm のところを削除させてもらいました。

②ですが、2,000 ppm の雌のところ「脾絶対重量、比重量及び対脳重量比増加」ということで、有意差は雌で 2,000 ppm のみということだったんで、1,000 ppm のところから削除して上に移したということです。

③ですが、1,000 ppmのところ、前回雄の1,000 ppmのところは例数が10分の1ということで表から削除されたんですけども、雌の方でも1,000 ppmのところでは例数が10分の2、2,000 ppmでは10分の3ということで、頻度として低いということなんですが、このままでいいかどうか、もう一度検討していただければと思っております。

④ですが、雌の2,000 ppmのところは肝クッパー細胞内褐色色素沈着と、雌の1,000 ppmのところは肝細胞空胞化というものがあるんですけども、肝細胞空胞化は例数が1,000 ppmで10分の2例、クッパー細胞色素沈着は2,000 ppmで10分の9例ということで、高いところに記載したということで修正しておりますので、検討していただければと思っております。

20 ページ「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」の表 10 で甲状腺の所見について、〇〇に確認していただいて、修正しております。

10 行目の【事務局より】の 2) に書いてあるように、肝臓重量の増加は有意差なしということになっておりました。豪州では影響としていますが、肝臓重量は有意差なしということで、2,500 ppm のところを削除してございます。

21 ページ「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」の本文の真ん中辺りに、原文から取ったものを正確に記入してございます。

なお、表 12 の血液関係のところ「RBC、Hb 及び Ht 減少」と書かれておったんですけども、有意差はなかったの、ここは削除したという形にしておりますけれども、少し検討していただければと思います。

甲状腺関係のところは、一応〇〇に確認していただいております。

以上、前回審議していただいたところで修正した点を説明しましたので、ちょっとだけ検討していただければと思います。

〇 〇〇

ありがとうございました。

まず、名前のところでございますけれども、これは〇〇に見ていただいて、確かに「アリアルオキシピコリンアミド系」と評価書に書いてあるようでございますが、これは要するに芳香環のアリアルなので伸ばすということですね。

〇 〇〇

そうです。

〇 〇〇

その他、幾つか〇〇から御指摘いただいたところはありますでしょうか。

〇 〇〇

では、私の方から。

これはピコリンとって、最初のピリジンのところにモノメチルピリジンのところですか。それがピコリンとていまして、それを中心にしていると思うので、この名前は何か系というのは付けた方がよろしいと思ったので付けました。

その次は動物代謝のことですね。

○ ○○

動物代謝のところは、私から申し上げます。

これは最初に有効数字を出していただいていたんですけども、それもちょっと無理があるのではないかなという気がしましたので、少し直していただいて、10未満の濃度は少数以下2けた、10以上は3けたに合わせていただいています。

こういうふうに対応しましたというものは、評価書には載らないですね。

○ ○○

載らないです。

○ ○○

要するに、妙な少数以下幾つにしたとか、そういうことが載らなければ、その方がいいと思いますね。

それから、今ちょっと慌てて追加していただいた乳牛のところを見せていただいたんですけども、確かにこういうことが書かれています。12ページです。

動物体内運命試験はこのくらいですかね。大筋で大きくひっくり返るようなところはなかったかと思えます。

○○、植物体内運命試験のところはいかがですか。何か変えていただいたところがありますか。

○ ○○

特別に大きな変わりはないです。ただ、輪作のところも、前文の方で通常散布量の何倍と書いてありましたので、使いました輪作のところの100 g ai/haのところも通常散布量の2倍使っているんですよという程度のことで、あとは少々直した程度で、大きな直しはありません。

○ ○○

ありがとうございました。

あと御説明いただいた、どうぞ。

○ ○○

乳汁のところの試験は、確かに残留関係なんですけれども、ここに作物残留の方が出ていなくて、植物体内運命試験の後だとちょっと変な感じもしますし、作物残留をやっていないで蓄水産物をど

こかに入れるとしたら、それを作物残留の後にでも起こすか、そのようなことになってしまうので、代謝の後にでも入れておいたらいいかなのと思ったんですが、その辺はいかがでしょうか。

○ ○○

私はこれでいいのではないかなと思います。というか、他に入れようがないという気もします。

○ ○○

入るとすれば、確かに言われるように作残のところと同じようなところに入れるという手もあるんですけども、実際にこのデータを見ると、動物代謝のデータというには、わけのわからない残留だけしかやっていないのでどうかなと思うんですが、一種の連想ゲームですかね。動物のデータだからという形で、こちら側にくくっておいて悪くはないかなとは思っています。

○ ○○

そうですね。私もそのように思います。

○○、よろしいですか。

○ ○○

はい、結構です。

○ ○○

よろしければ、その後説明いただいた亜急性のところはいかがでしょうか。先生方から何かここは違うとか、そのようなことがあればお願いいたします。あるいは直していただいて、新たに議論すべきポイントが現れたということがあれば、御議論いただきたいかと思うんですが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

それでは、前回の調査会で御説明いただいたところは、このようなことでよろしいということですので、23ページの「12. 生殖発生毒性試験」からということで、よろしくお願いいたします。

○ ○○

それでは「12. 生殖発生毒性試験」に入ります。

10行目「(1) 2世代繁殖試験」でございます。

ラットを用いた混餌投与による試験が実施されております。

250 ppm 以上投与群の親動物の雌雄で脾褐色色素沈着増加及び髓外造血亢進等が出ております。児動物の雌雄でRBC、Hb及びHt減少等が認められております。

これにつきましては、24ページの表15を説明させていただきます。

表15は、事務局の方で修正させていただきました。有意差検があり、なしでもって、有意差の

ないものを切ったという形の修正を加えております。

250 ppm のところで有意差がわからないというところは、発生頻度について数字を記載させていただいております。

こちらの表につきましては、前回の審議のときに〇〇からいろいろ修正等をいただいておりますが、血液学的検査、特に児動物のところですが、RBC、HB 及び Ht 減少というものを今回事務局の方で削除するような形で修正させていただいておりますが、前回の案のとおりでよいという〇〇のコメントがあるんですが、ここについては議論していただきたいなと思っております。これを受けた後、先ほどの 23 ページの文面は、場合によっては変わってくるということでございます。

無毒性量は、親動物及び児動物で 50 ppm であると考えられたということで、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果でございます。

25 ページ「(2) 発生毒性試験 (ラット) ①」でございます。

妊娠 6～19 日に強制経口投与をして発生毒性試験が実施されております。母動物において 1,000 mg/kg 体重の投与群で有核赤血球増加及び MPV 減少が認められ、500 mg/kg 体重/日以上投与群で投与初期の摂餌量減少を伴う体重減少が認められた。100 mg/kg 体重/日でも RBC、Hb 及び Ht 減少等々が認められております。

なお、ここで〇〇による修文をさせていただいております。

また、〇〇から、MCHC 増加の取扱いについては、調査会で議論をいただきたいということでコメントをいただいております。

胎児の方は、1,000 mg/kg 体重/日投与群で胸椎椎体二分骨化が認められたということです。

本試験において、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形成は認められなかったということでございます。

〇〇から、先ほどの MCHC 増加のことで、削除してもよいのではないかと考えるというコメントをいただいております。

〇〇からのコメントもありますが、既に先ほど本文中で修正を加えさせていただいております。

次に 26 ページは「(2)」と書いてありますが「(3)」に修正をお願いします。

「(3) 発生毒性試験 (ラット) ②」でございます。

先ほどの①の試験において、未満というのを付け忘れたかもしれませんが、無毒性量が設定できなかったのも、投与量を下げて、追加試験が実施されております。本試験において母動物、胎児に検体の影響は認められなかったということで、50 mg/kg 体重/日が無毒性量と考えられました。催奇形成は認められなかったということでございます。

先ほどの①と②の結果から、無毒性量は母動物で 50、胎児で 500 mg/kg 体重/日であると考えら

れたということでございます。

〇〇からは、①と②から得られる無毒性量は案のとおりでよいというコメントをいただいております。

カナダの件でNOAELが異なるということで、27ページの一番上の方に、〇〇からコメントをいただいております。「胸椎椎体二分骨化の取り扱いの違いによるものと思われる」ということで、無毒性量の取り方でNOAELの取り方が異なっているということです。

27ページ「(3)」は「(4)」に修正をお願いします。

「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。

妊娠 6～28 日に強制経口投与して行われております。

母動物では 50 mg/kg 体重/日の投与において軟便、液状便などの症状が認められております。また、20 mg/kg 体重/日以上投与群では、体重増加抑制、血液関係の異常が認められております。

胎児においては、50 mg/kg 体重/日投与群で、着床後死亡胚胎児数及び胚胎児死亡率の増加傾向が認められたということです。これらの変化はいずれも背景データの範囲内の変動であったが、予備試験においても高用量群で認められていることから、検体投与に関連した変化であると考えられたとなっております。また、胸骨分節の癒合を有する胎児頻度の増加が認められているんですけども、この変異は母動物に対する毒性による二次的変化と考えられたとなっております。

本試験において、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられたということでございます。

ここの記載ぶりにつきましては、〇〇から、記載の順番を整理した方がよいということで修文がしてあります。

以上でございます。

〇 〇〇

どうもありがとうございました。今日は生殖発生毒性試験から再開ということでございます。

今、かなりの分量を御説明いただいたのですけれども、〇〇、御追加等がございましたらよろしくをお願いします。

〇 〇〇

先ほど経緯の御説明がありましたように、一旦この評価書(案)をいただきまして、コメントをお出しして、前回審議を行いまして、ちょうど生殖発生毒性試験の前のところで終わって、今日は再開ということで、新たに評価書(案)をおつくりいただいております。

前回の評価書(案)には、私のコメントなどが記載されているんですが、今回の評価書(案)の 24 ページの表で、線がいろいろ引かれている部分につきまして、私が入れているものと、恐らく先

ほどの御説明がありましたように、事務局で御確認になって入れられた分とが混在しております。

できれば、このように後から御確認をいただいたような場合には、私のコメントの線と事務局との線とを仕分けしていただけますと、だれの意見かというのがはっきりしてきて、審議がしやすくなるのではないかと思いますので、よろしく願いいたします。

前回のもものと比べまして、事務局の方で修正していただいた点で気がついたところだけ申し上げますと、まず評価書の 24 ページの表 15 でございます。親動物 500 ppm の「親 : F₁、児 : F₂」というカラムの雄のところのヘモグロビンが削除になっていて、同じところの 250 ppm 以上というところの Ht 減少というものがここに入ってきていますが、上段の 500 ppm のところにもこれがまだ残っていますね。残っているのは、私の元のままです。

それから、同じ F₂ の児動物のところ、以前の評価書（案）のときには RBC、Hb 及び Ht 減少という所見が 250 ppm 以上のところにあったんですが、それを消して、RBC 減少というのを 500 ppm でとっていただいております。

雌の方も、所見のドーズの移動がありまして、RBC、Hb、Ht 減少というのを消していただいて、500 ppm のところに RBC 及び Ht 減少というものだけが移動しております。

この辺りが、私がコメントをお出しした後で、事務局の方で追加に修正していただいた点ではないかと思えます。

ここの移動については、先ほど御説明がありましたように有意差があるかどうかということで、自動的に移動していただいたようなんですけれども、生物学的あるいは毒性学的にどうかということについて、是非ここの部分につきましても、〇〇の御意見をいただきたいと思えます。

血液のところは、そういうことで御専門の先生に御追加していただくことといたしまして、私が修正いたしましたところは、例えば摂餌量の減少というところに、親動物 500 ppm 摂餌量減少で「保育期」というのが始めにあったんですが、どうも時期を見ても「育成期」が妥当であろうと考えました。時期を呼ぶときに、生まれた子どもについて保育何週という呼び方をする場合もございますので、恐らくそういうことで「保育」と書かれていたのではないかと思います、実際にこの動物は「育成期」であると考えられます。

あとは、そこでコメントをしまして、器官重量で対照群との間に有意差がなく、これは取らなくてもいいのではないかとこのものは移動いたしました。

最初の血液のところについてはそういうことで、この問題については、〇〇の御意見を伺って、それに従って判断をするのがベストだと考えております。

発生毒性試験でございますが、これはここにあるとおりにしております。体重増加抑制というか、もう少し体重減少の因果関係がわかるようにして、摂餌量の減少を伴う体重減少という書きぶ

りに変えました。

ここの「胸椎椎体二分骨化遅延」という表現なのですが、これはここに書きました「胸椎椎体二分骨化」ということで、骨化遅延ではありますけれども、こういう名称がございますので、こちらに変えてはいかがかと考えております。

催奇形成なしということで、よろしいと思います。

26 ページの「発生毒性試験（ラット）②」ですが、これは先ほど御説明がありましたように、母動物に対する無毒性量を求めるために行われた試験です。①と②の発生毒性試験を合わせた形で評価するというのでよいのではないかと考えております。

カナダでは、先ほどの胎児の骨格の所見を取っていなかったものですから、それで胎児の無毒性量がこちらの無毒性量と違って、1 段上の 1,000 mg になっていたのであろうと考えます。

ウサギのところですが、これはもともとの文章をこのようにわかりやすく記載順を変えていただいておりますので、これでよろしいのではないかと思います。

もう一つ、追加で言い忘れてしまったんですけれども、24 ページの表 15 に戻ります。

病理組織学所見について例数を記載していただいております。確かに有意差があるのか、ないのかわからなくて困る部分も多いんですけども、対照群にも認められる変化というのが比較的多く含まれているのではないかと思います。対照群での頻度というのがあると、こういう投与群での頻度の意味が我々にもよく伝わってくるんですが、伺いましたところ、対照群でのデータは出てこないということでした。

そうなりますと、むしろ例数を入れると、対照はゼロだったように誤解されるおそれはないだろうかというところがありますので、むしろここは例数をわざわざ入れなくてもよろしいのではないかなと考えております。特にこういった所見というのは、今、認められています血液に対する影響を反映したものではないかと思っておりますので、例数を入れなくてもよろしいのではないかなと考えております。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございました。非常に分量の多いところをありがとうございます。

今、先生方には表 15 を開けていただいていると思っておりますので、私が気づいたところを申し上げます。右側のカラム「親：F₁、児：F₂」のところの雄ですが、親動物 500 ppm で Ht 減少。250 ppm でも同じ項目が出ているんですけども、下は Hb ですか。

○ ○○

ヘモグロビンです。確認しました。

○ ○○

これはヘモグロビンですね。では、ここはHbに直していただくということですね。すみません。

それでは、○○から御意見をいただきました血液に関するところを先に議論するのがいいかなと思うのですが、○○いかがでしょうか。

○ ○○

表15を見せていただいて、原文の方も見ました。

まず、MCHCなんですけれども、これは一番大きく動いたのは3%で、それ以外は有意差があるんですけれども、「slightly but statistically significant」という言い方なので、まず親動物の中にMCHCの増加という言葉が4か所全部に出てくるんですが、これは省いてもいいのではないかと思います。

もう一つ、WBCとリンパ球の増加という言葉が親の雌で出てくるんですけれども、これもちょっと程度が低いので、この2つを消していいと思います。

F₂の雌のPLT増加とMCHの増加がありますけれども、ここまで全部消してしまってもいいのではないかと思います。

「親:F₁、児:F₂」の児動物の右側のカラムの雄ですけれども、雄は250 ppm以上で「RBC、Hb及びHt減少」と「WBC及びNeu増加」はありますので、消えていますけれども、これを残して、RBCを残すので、500 ppmのところにあるRBC減少を消すということになるかと思います。

その隣の雌は、500 ppmには「RBC及びHb減少」「MCH及びPLT減少」というのがありますけれども、250 ppmのところは小さいので、このとおり削除していただいたらいいんですけれども、その上で「及び」と「減少」が幾つも出てくるので「RBC、Hb、MCH及びPLT減少」としたらいいと思います。

そういうことで、この剤の貧血が起こって、貧血に対応をする幾つかなの変化が出てくるというところの特徴は、これで十分出ていると思いますので、そういうことでいかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。今の御意見ですけれども、○○、それでよろしいでしょうか。

○ ○○

よくわかりました。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございました。

そうすると、MCHCの記載についてもこれでよろしいということで、調査会で議論したということになります。

それから、その他の御修文もこれでいいのかな。

頻度については、私は全く素人でよくわからないのですが、対照がゼロと誤解されるのではというのは、私は非常にもっともだなと思うんですけども、他の先生方いかがですか。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

これを書くのは大変だったと思うのですが、これを書くと、他は何で書いていないのかということにもなりますので、消された方がよろしいのではないかと思います。

〇 〇〇

そうですね。では、そういうことが先生方の御意見ということなので、頻度については消していただくことになるかと思います。

〇 〇〇

今の頻度は、一応検討していただくという意味でここに入れさせてもらったんです。実際には入れない予定でいました。

〇 〇〇

なるほど、わかりました。では、実際に「たたき台」が取れるときにはなくなるということで結構でございます。

他に議論をすべきところは、何か残っていますでしょうか。よろしいでしょうか。

(3) にしていただいた発生毒性試験のところは、胎児の NOAEL の違いというのは、〇〇から御説明いただいたとおりですし、(4) についてもよろしいわけですね。

先生方から、何か御質疑あるいは御追加はよろしいでしょうか。

〇〇から何かございますか。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

あえて言うとならば、(2) の胸椎椎体二分骨化は、確かに評価書の外国語にはそう書いてあるので、それでいいんだけど、素人目で見ると、これは奇形ではないのかと思われる可能性があって、それだったら既に説明されているので、骨化遅延であるという話は、ここでは了解されたということによいと思うんですが、もともと脊椎骨の椎体のところの化骨中心というものが、本来は 1 つのはずなんだけれども、それが 2 か所にできてきて、やがて時間が経つと 1 つになってしまう。実際は化骨中心のところだけのことでして、形態的にはちゃんと椎骨の椎体というものができている。ですので、奇形ではありません。一応、それはもう一遍念のために言っておきます。

あと (1) の 14 行目以下のところの記載は、表 15 の内容に従って変えないといけないだろうと思います。それは事務局にらせていただいていた方がいいですね。

(「はい」と声あり)

○ ○○

ありがとうございました。最後のところは、もう表の上でしっかり御訂正いただいているので、事務局の方で文案を練っていただくということで、よろしく願いいたします。

そうしますと、遺伝毒性試験に進ませていただきたいかと思えます。よろしく願いいたします。

○ ○○

28 ページ「13. 遺伝毒性試験」でございます。

こちらの試験は表 16 にあるように、復帰突然変異試験、染色体異常試験、遺伝子突然変異試験、小核試験がなされておりますけれども、すべて陰性ということで、遺伝毒性はないものと考えられたということでございます。

【事務局より】ですが、カナダでは、復帰突然変異試験の用量がこれこれということで、豪州と同じ試験か不明でしたということでコメントをしておりますけれども、○○と○○からコメントをいただいております。

更に 12 行目以降、○○からコメントをいただいております。処理時間については表中に加えたということと、2) で細胞の株名が付記されているのですが、これは必要ないのではないかと思いますということで、○○の御意見を伺いたいというコメントでございます。

○○からは、できれば記載していただける方がありがたいというコメントが来ております。

細胞名について、例えば CHO などを入れてきているということでございます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。最後のお話ですけれども、要するに CHO としてということは、28 ページの表 16 のように、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞という場合には CHO ということで、亜株の名前を通常入れないで書くのがこれまでのスタイルだったという意味合いなわけですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

同様に、その下の K1BH4 という亜株名も入れないということだそうなのですけれども、○○、この点はいかががでしょうか。

○ ○○

これは報告書等を書いてある場合は、今までも入れてきておりますし、Ames 試験の菌名ですとか、動物の系統名などのように、どれで試験をしたかということがはっきりわかっている場合には、な

るべく記載しておく方が、こちらにもちょっと書いておりますが、例えば試験が新旧で出てきて、結果が明らかに違うような場合に、明らかに同じ細胞株で違うデータなのか、それともやはり細胞株が違うから、なるほどこういう結果なんですかということがわかるかなと思いますので、評価書の方にも入れておいていただけるとありがたいかと思います。

○ ○○

わかりました。ありがとうございます。

そうしますと、ここは同じ CHO なんですけども、2つの異なる株が使用されている。試験は違うんですね。染色体異常と、もう片方は HGPRT の突然変異試験をやっているということなので、これは試験の内容が全く違うわけですが、やはり違う皿株を使ったということは、入れた方がいいということですね。

○ ○○

少なくとも、報告書などで書いてあるとおりの書き方をしておいていただけると、どの程度までのものを使っているかということがはっきりするかと思います。

○ ○○

わかりました。ありがとうございます。

○○、どうぞ。

○ ○○

従来の書き方だと、ここまではあまり書かないんですけども、この試験に限って言った場合に、皿株までの話のところを書かないと何か誤解を生ずるとか、そういったようなことがあるんですか。

○ ○○

恐らく誤解はないと思いますが、例えば別の試験を同じような名前の細胞株でやって、全く違う結果が出たときに、それが明らかに同じ細胞を使って2回の試験で違う結果が出ているのか、それともあるものに対しては非常にしやすいものを使って出ているのかということがはっきりすると思います。それをはっきりさせるために、もし評価書に記載するだけでまた元まで戻るといった必要がなくなるのであれば、なるべく一度見ただけですべてがわかるような記載の仕方の方がいいかなと考えたわけです。

○ ○○

今、言われていることは非常によくわかるんですけども、この実験に限って言うと、そういった実験が2つあって、違っているとかなんか話もないみたいに見えるので、そこまで言わなくても陰性だという結果については保証されているのかなと思っていました。

従来、今、言われたような話のところ、それは Ames 試験などのところでは、感受性の違うもの

があったりいろいろしますから、そういったものは書いてきていたと思いますし、今回のものでもし混乱がないのであれば、ほんのちょっとだけだけれども、スペースの節約という意味でも、今まではあまり書いていなかったし、書かなくてもいいのかなと思っているんです。

どうしても書かないといけないということであれば、それはそれで構わないと思います。

○ ○○

どうしてもということではないんですが、私は自分が試験の結果を見るときでしたら、ある方が見やすいなということでございます。

○ ○○

手元にある前回の評価書で、9月1日の本部会での評価剤で「プロピリスルフロン」というものがあります。これは議事録ではカットなのかもしれませんが、そこにはチャイニーズハムスター胚由来細胞（CHL/IU）と書いてあるんですね。IUというのは亜株に相当しますか。

○ ○○

一般的に日本でCHLといいますと、このCHL/IUを使用しています。

○ ○○

なるほど。そうすると、CHLの場合は、CHL/IUまで書くのが正式ということなわけですね。

そうすると、CHL/IUと書いてあったのは、亜株をわざわざ書いたということとはちょっと性質が違う。一般的にCHLといたら、CHL/IUだということなんですか。

○ ○○

日本で一般的に染色体異常で使うチャイニーズハムスターの胚由来の細胞といいますと、一般的にCHL/IUという株です。

○ ○○

わかりました。

○○、どうでしょうか。

○ ○○

なかなかややこしい問題で、基本的にはこの手の実験にプライマリーカルチャーの細胞を使うわけではないので、その意味では株化された細胞を使っている。それが常識になっていると思いますし、今さっき○○が言われたみたいに、実験結果に矛盾があるような場合で、しかもそれがどうも使っている株によって起こっているのかもしれないとか、ある実験だけ非常に異様に高い値が出て陽性の結果になっているけれども、それは使った細胞株の特性であるとか、そういった場合には亜株まで書くという形にしておいて、それ以外のところは、一応チャイニーズハムスターの胚由来の細胞とか、卵巣由来の細胞ということがわかれば、それでいいのではないかなと思うんですが、それで

はだめですか。

○ ○○

何を知りたいかによると思うんです。私としては、そういうところまで知りたいなということがありますけれども、それは逆に他の方が必要でないというのであれば、特に必要ないかもしれないと思います。

ただ、この剤では書かないけれども、あの剤では書くということであれば、逆に全部統一してしまう方が、見やすいのは見やすいと思います。

○ ○○

逆に書かないということがベースで、書かなければならないのは、ある意味では例外であるという形で、なぜ書くかという話は、今、説明したような形で書くという格好にすれば、一般の人にはそれで十分かなと思ったりもするんですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

そういう方針でということであれば、勿論問題ないと思います。

○ ○○

一応ここでそういう議論もしていますし、今後のところでも恐らく問題がある剤のときには、そういう指摘がきっと議論の中でされると思いますから、その辺で一応コンセンサスが取れたという形にさせていただくとありがたいなと思っています。

○ ○○

○○、どうもありがとうございました。

それでは、ここは CHO ということにさせていただきたいと思います。

それ以外の御議論で、今回遺伝毒性は陰性ということで、特に問題はないと思いますが、○○、何か他にございますでしょうか。よろしいでしょうか。

○ ○○

特にございません。すべて陰性で、遺伝毒性はないものと考えられます。

○ ○○

ありがとうございました。

そうしましたら、これで一通り項目は見させていただいて、評価書も直していただくところは微妙にあるかと思いますが、一通りのところは終わったかと思います。

食品健康影響評価をまとめていただいてよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

では、お願いいたします。

○ ○○

それでは「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ピコリナフェン」の食品健康影響評価を実施したということで書いております。

動物体内試験の結果、経口投与されたピコリナフェンは速やかに吸収、排泄された。尿、糞及び胆汁中への排泄率、体内分布については、標識位置の違いによる違いが認められました。しかし、いずれの組織においても、投与7日後の残留放射能濃度は0.5%TAR以下であったということです。なお、ピリジン環に標識した投与群では、肝臓、脂肪、腎臓で放射能濃度は比較的高かった。主要成分は、糞中では親化合物、尿、胆汁、脂肪中ではBであったということです。アニリン環に標識した群では、血液、肝臓、心臓、肺、腎臓及び脾臓で高かった。主要代謝物は、尿中ではE及びFの硫酸抱合体、胆汁中ではC、D、Fで親化合物は検出されなかったということでございます。ピコリナフェンのラット体内における主要代謝反応は、アミド結合の解離、アセチル化、水酸化等であると考えられた。

小麦及びルピナスを使った植物体内運命試験の結果では、穀粒または子実への移行はわずかであったという結果でございます。

各種毒性試験から、ピコリナフェン投与による影響は主に血液系、肝臓、脾臓及び甲状腺に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかったということでございます。ウサギとラットの試験から、催奇形成はないと考えられたということになっております。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をピコリナフェン（親化合物のみ）と設定したということでございます。

各試験における無毒性量等は、表17に示されています。

ここで試験の無毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1.4 mg/kg 体重/日ということであったことから、これを根拠として、安全係数という記載にしておりますけれども、下の方に「【事務局より】」とあります。

雄では最低用量までの体重増加抑制が認められておりまして、NOAELが設定されていないということで、安全係数100としておりますけれども、ここについては検討が必要でございますので、検討をよろしくお願ひしたいと思います。

なお、31、32ページに、豪州、カナダの評価について記載しておりますけれども、同じイヌの慢性毒性試験を設定根拠としているんですが、豪州では安全係数を200、カナダでは100としております。

31 ページの 7 行目に【事務局より】に、豪州で安全係数を 200 とした理由を書いております、〇〇からは、豪州の案を支持したいというコメントをいただいております。

なお、追加の 2 をかけているんですけれども、公比が 3 なので、3 を追加するというのも 1 つの案ということでコメントをいただいております。

よろしく申し上げます。

〇 〇〇

どうもありがとうございました。今、食品健康影響評価について本剤の毒性プロフィールに関しては血液系の毒性ということ、その他をまとめていただいたところでございます。

それから、暴露評価対象物質は親化合物のみということですが、ADI の設定の作業に移るのはよろしいのではないかと思うのですけれども、事務局から御説明がありましたとおり、イヌの慢性毒性試験、評価書でいうと 21 ページに載せられている 1 年間慢性毒性試験では、雄の NOAEL が設定できていないということでございます。そういうことなので、追加の安全係数を入れなければいけないのではないかということが考えられるわけです。その議論をさせていただきたいということであります。

〇〇から御意見をいただいております、それが 31 ページにございますけれども、これについて御説明いただけませんか。よろしく願いいたします。

〇 〇〇

申し上げます。

私は、やはりこれは豪州の案で、カナダはイヌの慢性毒性試験の一番低い用量で認められる体重増加抑制について、毒性とっておりません。しかし、豪州では 1 例 1 例を見た限り、やはりこれは減少ととって、それは投与の可能性は否定できないということととっておりますので、私は豪州の案を支持したいと思います。

そういたしますと、今度は毒性量がとれないということになるので、では追加の係数をどうするかということで、カナダは 2 をとってトータル 200 ということにしています。

何で 2 なのかということに記載する必要があるのですが、カナダが 2 だから 2 というのも、豪州という機関でそのように評価したなら、それを支持するというのであれば 200 でいいのかもしれないんですが、以前にたしか繁殖試験でやはり NOEL がとれなくて、LOEL で判断したときには、公比をもってということをお〇〇が提示されて、それを採用したことがあったので、それを踏襲することになれば 3 ですけれども、それ以上の深い根拠がない 3 です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

他に何か御意見がある先生がいらっしゃいましたら、どうぞ。

○ ○○

一応念のために申し上げます。

21 ページの 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の体重増加抑制の一番低いところを毒性とするということを皆さんで確認しておいていただきたい。それは平均値で見ると差がないんですという話です。だけれども、その分を構成している 4 匹のうち 3 匹で高用量で見られたものと同じ程度の体重増加抑制があるから、これは個別別に見た場合、やはり薬物の悪影響があったとオーストラリアでは理解している。この見解でいいんですねということを最初に確認する。

もう過ぎてしまっているの、皆さん確認していることだと思うんですけども、念のためにまず 1 回その辺をそれぞれの先生にお聞きした方がいいかなと思いました。

○ ○○

ありがとうございました。

○○、どうぞ。

○ ○○

大切なことを申し上げ忘れませんでした。

今、○○がおっしゃったように、このイヌの慢毒の一番低い用量で認められた体重増加抑制は、毒性としては、今この剤の毒性プロファイルであります貧血傾向ですとか、甲状腺といったメインの毒性でなくて、それ以外の部分が出ているということで、毒性としては非常にきついというか、強い毒性が一番低い用量まで出ていないということも、例えば 2 にするか、3 にするかという、いわゆるマージナルという部分だと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

そうありますが、素人ながら 21 ページの文章を見せていただくと、イヌの試験で 4 匹しかないということで、4 分の 3 例のイヌに認められているということです。ここには「影響と考えられた」とは書かれていますけれども、これは悪影響という書きぶりをした方がいいのかどうなのか、そういう議論は今まであったかと思うんですけど、そこはどうなのでしょう。21 ページのアンダーラインの付いている文章です。影響だけれども、毒性ではないという意見もいろいろな剤であったかと思うんです。

○○、どうぞ。

○ ○○

でも、今まで体重増加抑制は、やはりアドバースとしてきたと思うんです。

○ ○○

そうすると、この評価書の「検体投与の影響と考えられた」という文章はいかがでしょうか。

○ ○○

「毒性と考えられた」ということでしょうかね。

○ ○○

やはりそうですね。

ということなのですが、どうでしょう。それを文章中にも明確にしておいた方がよいのではないかと気がするんですが、どうですか。

○○、どうぞ。

○ ○○

多分、ラットなども慢性毒性などで体重増加抑制が出てくる場合は、一応平均して物を見るのが通例なので、大体 10%を超えるかどうかということが目安になっていたと思います。今回のイヌのものは、やはり個別別にきちんと臨床診断をして、影響があったか、なかったかということを見るという形の方が望ましいと私自身は思っているのですが、それからすると、高用量で見られたものと同じぐらいという表現というのは、やはり影響があったと言わざるを得ない。

ただ、悪影響かどうかという話のところは、本当はマージナルと言われたのが正しいので、考え方としては、悪影響とせざるを得ない。一応、と殺時には 10%ほど減っていたという記載がありますから、その意味では、今回は悪影響としますよとせざるを得ないのかなと思っています。

○ ○○

書きぶりの問題ですね。

○○、どうぞ。

○ ○○

前回、この剤のいろいろな腫瘍を見ますと、恐らく 40~80 ppm 辺りが大体無毒性量で、その上の量が大体毒性量になっているということを見ますと、恐らく本当に今回イヌで認められたのは、本当にぎりぎりのところなのだろうと思います。追加です。

○ ○○

ありがとうございます。やはり「悪影響」という 3 文字を書くのにはちょっと気が引けるような気もしまして、悩むところですね。ですから影響なんですけれども、そこの文章は考えるとして、今のセーフティーファクターの追加に関しましては、50 ppm という所見がマージナルであるということですが、豪州の追加の安全係数を踏まえてとかというのも変なので、先ほどの公比という御意

見、私としては、1つの理由として評価書に書く際には立つのではないかという気もするのですが、あとは委員会の考え、決定として決めるしかないですね。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

今、〇〇が言われた 50 ppm 前後ではないかということは、私も全く同じように考えているんですけども、そうすると2か3かという議論よりも、最小ファクターの2を使うという言い方もあるのかなと思いました。

〇 〇〇

どちらが合理的かということと、カナダではこの影響を悪影響とは見ていないといったような状況も考えると、まさしくどこに。確かに追加の安全係数をかける場合に、例えば1.5倍とか、そういう話は通常言いませんから、一番少ないもので2。それは極めてNOAELに近い量と判断したという形のことであれば、今の〇〇のような表現も使えるかと思います。

これらは、実際はケース・バイ・ケースで、これから先もいろいろにその都度理屈を考えなければならぬということで、苦しいところがあるんですけども、どちらでも構いません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

最初、2倍というのをとるときに、私としてはなかなかいい理由立てが頭に浮かばなかったんです。ですから、先ほど〇〇が言われた話というのは、非常に胸に落ちまして、いい表現だなと思っています。

〇 〇〇

ありがとうございます。確かにそうだなという気がいたします。

ですから、追加の安全係数を云々という文章のところですが、最小の係数2を追加の安全係数とし、安全係数200を採用することにより、ADIは0.007 mg/kg 体重/日という文章がいいのかなと思うところなのですが、いかがでしょうか。

〇〇、何かありましたらお願いします。

〇 〇〇

今の御意見で非常にサイエンティフィックにも響いていいかと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

ADI の設定のときも、公比に関しては全く意見はありませんので、体重増加抑制に関しては賛成です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ですから、体重増加抑制は、今まで先生方からマージナルという言葉が出てきて、そのうまい訳語が私の頭に出てこないの、そこをうまく日本語にさせていただき修飾語を付けて、最小の係数 2 を追加し、安全係数 200 で除したという文章にさせていただきということでしょうか。

30 ページの 26 行目のところです。ここは「食品安全委員会農薬専門調査会は」とずっときまして、マージナルの修飾語を入れていただくのですが、正直に書けば 50 ppm 投与群の体重増加抑制はマージナルな毒性であったことを考慮し。

〇 〇〇

もうちょっと具体的に〇〇が書いておられます。「毒性量としては、無毒性量に近いものと考えられたので」という形で、マージナルがとれるのではないかと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。50 ppm は無毒性量に近いものと考えられるので、最小の係数である係数 2 を追加し、安全係数 200 で除した 0.007 mg/kg 体重/日を 1 日許容摂取量 (ADI) と設定したという結びになるかと思います。

事務局、今の最後の部分はよろしいでしょうか。

〇 〇〇

先ほどの 50 ppm は、毒性量としては無毒性量に近いものと考えられるのでどうのこうのという一文を入れてつくるということで、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

そのとおりでございます。26 行目からの文章は「各試験の無毒性量の最小値」という書き方をしていますはずいんですね。ですから、どうでしょうか。

イヌの 1 年間慢性毒性試験の雄で 50 ppm の体重増加抑制が見られた。この 50 ppm は、毒性量としては無毒性量に近いものと考えられるのでとか、そういうことを書かなければいけないでしょうね。

無毒性量に近いものと考えられたことから、最小の係数である 2 を追加し、安全係数 200 で除したということになるのではないかと思います。

どうぞ。

○ ○○

無毒性量に近いということでしたら、4匹中3匹で体重が20%とか10%減少するという事で、メインの毒性ではないけれども、毒性が認められた。それをもって追加係数にという形で決められたケースが今まであったかどうかというのは調べないといけないんですが、最小用量で毒性が出るということは、本当に閾値があるかどうかというところの議論はしなくてもよろしいのですか。閾値設定が可能であるという表現は、食品健康影響評価の中には、普通は発がん性があっても、遺伝性の発がん性がなければ閾値設定は可能であるということが前提にあって、その後、NOAELを設定して、そこから安全係数で割るという手順なんですけれども、その閾値設定は可能ということも書かれた方がいいかなとは思いますが。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、どうぞ。

○ ○○

閾値といいますより、もともと体重増加抑制等については閾値があるということが大前提なので、むしろそれよりも、この体重増加抑制が、先ほどおっしゃったように有意差がなく、非常に軽微と言ったら変ですけれども、強い毒性ではないというところだと思うんです。もし強い毒性であったら、必ずカナダもとっていたはずですから、それをとって、有意差がないというのは、今までやはり毒性としては平均値でなく、イヌの場合は体重の前の値と比較してのことですので、そういったニュアンスのことを書き込んでいただくのはいかがでしょうか。

イヌというのは、いつもこういうことで悩みが多いですけれども、10匹なら何とかあったと思うんですがね。

○ ○○

要するに、これは確かに統計検定では、統計学的有意差は認められていないんです。ですが、調査会の判断としては、これは毒性とらざるを得ないという判断が間に入っています。

ですので、確かに閾値という御議論はもっともな御疑問だとは思いますが、体重増加抑制というのは、毒性学の常識だというのもちょっと変な言い方ですが、閾値がとれることを大前提とした所見であるのでということだと思うんです。

今のようなことは当然書かなくていいと思うんですけれども、弱い毒性というのも変ですね。

○○、どうぞ。

○ ○○

ですから「無影響量に近い」としか言いようがない話になります。

一応手順としては、21 ページのところ、今、前田さんが心配するような話のところを議論としてはクリアした。平均で見ると有意差はないんだけど、4 匹中 3 匹に体重増加抑制があって、その程度の高用量と同じぐらいだから、これを毒性ととるんだということをここで確認しているので、その前の段階では、メインの問題として、血液系の毒性とか、そういったものは勿論一番低い用量で出ていない。つまり、そちらの方の反応では、勿論閾値があるという意味合いでの議論になっていたと思うんです。

体重増加抑制については、基本的に閾値にあるエンドポイントですから、あまりこちらもそこまでは言わなかったんですけども、多分閾値がとれるということについて、発がん性のように神経質に書く必要はないだろうと思っています。

○ ○○

ありがとうございます。

今、○○に触れていただいた 21 ページのところは、検体投与の影響という、影響であるけれども毒性ではないという議論を散々してきた立場からすると、やはりちょっと気になるんですね。これを毒性ととるわけですからね。

なので、微弱ではあるがという枕詞が必要かどうかはわからないんですけども、検体投与に依存する毒性所見であるということは書いた方がいいのではないかなと思うんですが、いかがでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○ ○○

先生方、みんな一斉にうなずいていただいたので、その文章を使っただけならいいかなと思うんですが、いかがでしょうか。そこを書いた上で、最後の食品健康影響評価のところでは、いつものような各試験の無毒性量の最小値がということは書けないので、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験における 50 ppm 投与群の雄において体重増加抑制が見られ、検体投与に依存する毒性所見であると考えられた。しかし、この 50 ppm は毒性量としては無毒性量に近いものと考えられるのでという運びで書いていただくしかないのではないかと思います。

これは 1 回先生方に勿論回覧になると思うので、見ていただいて、詰めるということではいかがでしょうか。そうしますと、最終的に ADI は 0.007 mg/kg 体重/日ということになると思います。

先生方、何か御意見ございますか。

○○、どうぞ。

○ ○○

ADI について、デイリーですから「/日」は要らないと思います。

○ ○○

今までどうしてましたか。

○ ○○

ずっと付いていました。

○ ○○

全部付いていましたね。

○ ○○

確かに「日/量」なのでないんだけど、実際数字だけいく場合は、やはり 1 日当たりの意味合いですから「/日」があっても悪くはないです。

○ ○○

デイリーですからね。

○ ○○

デイリーだからといっても「/日」はあっても悪くはないという気がするんだけどね。

○ ○○

英語はどうなっていますか。ないですか。

○ ○○

実を言うと、先月の JMPR で「/日」を取りなさいといちいち言われたんです。日本は日本ですけどもね。

○ ○○

なるほど。これはまた事務局でもお考えいただくとして、どうぞ。

○ ○○

もう一個お伺いしたい点がございまして、評価書 33 ページの発生毒性試験①で、他の国の母動物は閾値が出ていないんですが、これは特に ADI 設定とかには関与なく、催奇形成の有無だけを見るところで、ここの部分は考慮しなくてもよろしいのでしょうか。

○ ○○

これは議論の中で既にクリアーしましたが、①番目と②番目の試験を合わせて母親の NOAEL を求めるという形で考えるという話になっています。

○ ○○

そうでしたね。ですから、これは数値を入れていいんですか。

○○、ここはいかがでしょうか。33 ページでございまして。

○ ○○

①と②を合わせて数字が出てくるものですので、①は①、②は②なのですが、総合評価として出るということです。

○ ○○

そうですね。ごめんなさい、私もちょっと混乱してしまいました。①と②の合わせ技なので、そういうことです。すみません、ありがとうございました。

ということで、本委員会の(案)としての ADI 設定はこれでよろしいのかと思うのですが、その他に何か御意見がございましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

そうしますと、評価書は後ほど各先生方にもう一度見ていただくとして、今後の進め方について、事務局から御説明をよろしくお願いいたします。

○ ○○

本日 ADI を評価していただきましたので、農薬専門調査会幹事会に報告したいと思います。

農薬評価書(案)につきましては、御指摘のところが新たにありましたので、修正させていただきたいと考えております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。それでは、そのようをお願いいたします。

以上でよろしければ、その他、事務局から連絡事項等をよろしくお願いいたします。

○ ○○

○○が JMPR の方に出張に行かれておりまたので、簡単に感想だけお願いいたします。

○ ○○

先月 9 月 16 日～25 日まで、WHO の本部で開かれました JMPR に行っていました。

また詳細につきましては、なるべく私が覚えているうちに先生方にお話ししたいと思うのですが、今回は新規剤 3 剤と再評価剤 5 剤ということで、8 剤について WHO サイドのトキシコロジーパートとしては評価をいたしました。また詳細についてはお知らせしますが、ここで評価したものもあり、お示しするときは食安委の評価とどの辺りが違ったかということについてお話ししたいと思います。

今回、トキシコロジーのパートの中で一番熱心にディスカッションが行われたのが Acute Reference Dose (急性参照用量) と、発がん性における Mode of Action のフレームワークの考え方と、ヒストリカルコントロールデータをどう扱うかという 3 点を、それぞれの剤について熱心にディスカッションが行われました。

その他、FAO との合同におきましては、最近化学物質の規制全体が厳しくなったということもとらえて、不確実性をどう透明化するかということがガイダンスとして出されておりました。

あと、前の 9 月 14 日と 15 日は、OECD が主催した Acute Reference Dose のエキスパートグループのミーティングにも参加いたしました。それにつきましても、後日、御説明申し上げたいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。○○、どうもお疲れ様でございました。

あとは、本部会の予定、その他をよろしく願います。

○ ○○

本部会の次回の日程ですが、11 月 6 日に予定しております。年内はそれで終わりです。年が明けからの日程調整は、またよろしく願います。

幹事会は、来週 10 月 14 日に予定されております。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。日程の方は、もう問い合わせのあったものですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

わかりました。では、各先生よろしく願います。

他にございませんでしたら、本日の会議はこれで終了させていただきます。

どうもありがとうございました。