

食品安全委員会 農薬専門調査会

幹事会 第60回会合議事録

1. 日時 平成22年2月12日（金） 13:29～16:53

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（イソキサフルトール、シアゾファミド、ジチアノン、ピリダリル、アシフルオルフェン及びラクトフェン）の食品健康影響評価について

(2) その他

1) グルホシネートの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について

2) 海外評価機関の評価を基に作成する評価書の記載について

4. 出席者

（専門委員）

鈴木座長、上路専門委員、小澤専門委員、納屋専門委員、西川専門委員、林専門委員、吉田専門委員

（委員）

小泉委員長、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、山下評価専門官、高橋評価専門官、高畑係長

5. 配布資料

資料1 第60回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料2-1 イソキサフルトール農薬評価書（案）

資料2-2 イソキサフルトールの神経毒性に係る考察について

資料2-3 食品安全委員会第317回会合議事録（抜粋）

資料3 シアゾファミド農薬評価書（第4版）（案）

資料4 ジチアノン農薬評価書（案）

資料5 ピリダリル農薬評価書（第4版）（案）

資料6 アシフルオルフェン農薬評価書（案）

資料7 ラクトフェン農薬評価書（案）

- 資料 8-1 グルホシネートの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について
- 資料 8-2 グルホシネート農薬評価書（案）
- 資料 9 海外評価機関の評価を基に作成する評価書の記載について（案）
- 資料 10 食品安全委員会での審議等の状況
- 参考資料 1 シフルメトフェン農薬評価書（第 2 版）
- 参考資料 2 アゾキシストロビン農薬評価者（第 3 版）

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 60 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

本日は、幹事会の専門委員の先生方 6 名に御出席いただいております。小澤先生は遅れていらっしゃるということです。食品安全委員会から 3 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お願いいたします。

○ 鈴木座長

では、本日の議事を始めたいと思います。本日御出席の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。事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

今日は非常に分厚い資料ですみません。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、本日審議する農薬の概要になっております。

資料 2-1「イソキサフルトール農薬評価書（案）」。

資料 2-2「イソキサフルトールの神経毒性に係る考察について」。

資料 2-3「食品安全委員会第 317 回会合議事録（抜粋）」。

資料 3「シアゾファミド農薬評価書（第 4 版）（案）」。

資料 4「ジチアノン農薬評価書（案）」。

資料 5「ピリダリル農薬評価書（第 4 版）（案）」。

ここで追加資料で 1 枚紙、ピリダリルの遺伝毒性に対する追加のコメントを配付しております。

資料 6「アシフルオルフェン農薬評価書（案）」。

資料 7「ラクトフェン農薬評価書（案）」。

資料 8-1「グルホシネートの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意

見・情報の募集結果について」。

資料 8-2「グルホシネート農薬評価書（案）」。

資料 9「海外評価機関の評価を基に作成する評価書の記載について（案）」。

資料 10「食品安全委員会での審議等の状況」。

参考資料 1「シフルメトフェン農薬評価書（第 2 版）」。

参考資料 2「アゾキシストロビン農薬評価書（第 3 版）」となっております。

その他に先生方に机上配付のみになりますが、ドッジファイルにまとめたグルホシネートの関連資料、その他にクリップでとめておりますイソキサフルトール関連資料がございます。

以上でございます。

○ 鈴木座長

若干付いていけなくて、先ほど崩してしまったものだから、多分全部あったかと思うので大丈夫だと思うのですが、皆さんはいかがでしょう。よろしゅうございますね。

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。今日は資料が多いので、よろしく御協力いただきたいと思います。

まず議題 1 です。イソキサフルトールの食品健康影響評価についてですが、事務局から経過その他を御説明いただきたいと思います。

○ 佐藤課長補佐

資料 2-1、2-2、2-3 をお願いいたします。イソキサフルトールにつきましては、昨年 11 月の幹事会で審議されまして、その結果が 1 月 21 日の第 317 回食品安全委員会に報告されました。

その結果、イソキサフルトールの評価書、資料 2-1 の 24 ページを御覧ください。24 ページの表 17「2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見」がございます。ここで 500 mg/kg 体重/日の一番上に「異常歩行、後肢運動制限」といった所見。その下の雄の 20 mg/kg 体重/日の下から 3 つ目に「坐骨神経軸索及びミエリン変性」といった所見がございます。それにつきまして、食品安全委員会がこの部分を確認と言われております。

第 317 回食品安全委員会の議論につきましては、資料 2-3 の 4~5 ページにマーカーで色付けしてありますので、それを御覧になってください。イソキサフルトールにつきましては、海外の評価書を基にしました評価書評価でございまして、基になった資料が EPA、アメリカ、カナダ、豪州でございます。その神経毒性に関する部分は机上配付で配ってございます。海外の評価書を基にいたしまして、資料 2-2「イソキサフルトールの神経毒性に係る考察について」ということで、あらかじめ先生方に見ていただいた資料がございます。

以上でございます。

○ 鈴木座長

今、御説明があったように、このイソキサフルトール 4HPPD 阻害剤で、つい先ごろメソトリオンという薬で薬食審から意見が戻ってきて、かなりみっちり議論をした剤でございます。

簡単に言いますと最終的には、種差はあるんですけども、高チロシン血症が生じてくるところが非常に特徴的な剤として、特にまた剤とは関係がないヒトの高チロシン血症、遺伝性のアミノ酸代謝異常ですが、その中の一部には確かに神経症状を呈する場合があるというようなこともあって、この分のところとの関係はあるんですが、いずれにしましても神経毒性がないとこの評価書では書いてある。

この意味合いは、神経毒性を検出するための試験では試験毒性は検出されなかったという話が明瞭にあるので、その分が書かれていた。ところが2年の慢性毒性の話になってくると、今、補佐が説明してくれたように若干保養異常とか神経の形態的な問題が出てくる。これは対照群でも勿論出ているもので、評価書によれば最高投与群で非常に明瞭な有意差もあるという話だったわけです。

評価書のところで、外国ではいずれも自然発生の問題との区別が必ずしも明確には付かないという話になっておりまして、その分について、どういうふうに表現をすればよいかという話になるんだと思います。

吉田先生から御意見をいただいております。案の34ページの四角の中にその辺の問題が書かれていると思います。また、資料2-2に今、言ったような話がまとめて書いてあります。似たような話ですので、議論の簡便を期すということだと、評価書(案)の34ページの部分を集中的に審議すればよいかと思っております。

吉田先生、この件について簡単に説明していただけますか。

○ 吉田専門委員

今回神経毒性が認められなかったということを書き込むことで、今まで明らかな神経毒性、いわゆる神経毒性物質というものであれば書き込む必要があると思うのですが、明らかな神経毒性かどうかは、この剤についてははっきりいたしません。それはEPAの評価書でもそうですし、私がこの34ページで3つのポツを付けておりますけれども、それが理由です。

しかし、これらの変化が増えたことは、我々の評価書でも毒性としております。ということは、明らかな神経毒性物質ではないけれども、概して神経に対して何らかの影響があるということは否定できないというように私は考えました。そういうことから、私は神経毒性という言葉は削除すべきではないかというのが結論です。ですから、食品健康影響評価のところと最初の要約6ページの2つから、神経毒性という言葉は削除すべきだと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。大体似たような話に行くのだと思います。西川先生、

病理のお立場から。

○ 西川専門委員

今の意見とほとんど同じです。一番重要なのは神経毒性を評価する試験において、明らかな神経毒性はなかったということ。それにもかかわらず、恐らく自然発生的に生じる神経病変を増強したという傾向は当然認めざるを得ないので、その点は考慮して、その「神経毒性が認められなかった」という記載については、やはり削除すべきかと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。私自身もこの剤に関わる慢毒の神経症状に関しては、吉田先生、西川先生と見解はほとんど同じです。問題はこの評価書の書きぶりをどうするかということですが、一番簡単なのは今、提案にあるように、34 ページと最初の要約で、例えば 34 ページだと 14 行目で「神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった」となっているけれども、ここから「神経毒性」を削除してしまうだけで済むのではないかという話が 1 つ。

あるいはもうちょっと神経質に書いて、先ほどの神経毒性を特異的に検出する試験では、神経毒性は検出されなかったものという形で、慢性毒性において自然発生のものと類似した神経症状が高用量で増加した。神経毒性がなかったとは言い切れないということまで書いて、非常に細かく書くべきか。基本的には「神経毒性」を削除してしまえば特に問題はないような気もするんですけども。

○ 吉田専門委員

私も今回の評価書については同意見です。ですから、今後、評価書をどういうふうに書き込んでいくかということは、また別件で討議すべきことであって、今回のこの剤については削除だけでよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

そういう形にすれば、基本的に ADI その他のところには関係ありませんので、一番簡便な修正になるかと思うんですが、事務局の方はそれでは具合が悪いですか。廣瀬先生、今のような形に評価書を修正するというので、親委員会の方で疑問とされた点は解決できるでしょうか。

○ 廣瀬委員

私自身の意見も同じですので、それで結構だと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、この剤については話が比較的簡単に済みました。評価書評価のことですから、外国でどういうふうに評価しているということの書きぶりは、今後更に検討する話にはなると思います。この件については終わったらどうなりますか。親委員会にもう一回上げるんですか。

○ 佐藤課長補佐

修文をかけたまま、報告をすることになります。

○ 鈴木座長

わかりました。では、これは今の2か所から「神経毒性」という言葉を削除するという対応でよろしいかと思えます。どうもありがとうございました。

その次がシアゾファミドの話になります。事務局から説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

資料3のシアゾファミドになります。この農薬につきましては、適用拡大の申請を受けた評価ということでして、第4版目になります。

今までの審議の経緯は、3～4ページにございます。今回の部分は4ページの3行以降に第4版関係でまとめてございます。キャベツとはくさいの適用拡大、にんじんとパパイアのインポートトレランス申請が来ております。

そこでその関連の作物残留試験の追加、更には遺伝毒性の試験が一部追加になっておりますので、幹事会での御議論ということになります。

追加になった部分だけ中心に説明をいたしますと、まず7ページをめくってください。要約部分です。ここでターゲットになっている臓器の毒性所見の書き方について、先生からコメントをいただいております。食品健康影響評価の部分も同じようにいただいておりますので、そこで御議論をいただければと思います。シアゾファミドにつきましては、殺菌剤ということで既に第4版になります。

14ページ。上路先生の方から、植物体内運命試験関係で幾つか意見をいただいております。

15ページの「(1)好氣的土壤中運命試験」でも修文をいただいております。

22ページの「(2)急性神経毒性試験(ラット)」の9行目で、西川先生より修文をいただいております。

24ページの「(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」の12～13行目で、西川先生より修文をいただいております。

26ページ「13. 遺伝毒性試験」です。23～24行目のアンダーラインをしております遺伝子突然変異試験が追加になってございます。

その結果につきましては、27ページの表18です。上から3つ目のアンダーラインの試験ですが、陰性という結果でした。親化合物以外にも推定代謝物のUにつきましては、表19の一番最後になります。復帰突然変異試験が追加になっております。陰性という結果でした。

以上のことから、前回まで第3版までの結論、ADIの数字には影響を及ぼすような試験はございませんでした。

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。既に何回か幹事会を通過しております。今回のところでは最近の評価書の書きぶりに合わせた書き方、ターゲットのところをより正確に詳し

く書きましようという部分と、遺伝毒性試験で追加提出されたものがあります。その2点が一番大きい問題かと思えます。それについてもそう大きな問題ではないと思えますから、時間はそんなにかからないのではないかと思います。

まず、そういうところで最初に植物の話で、上路先生から御指摘があった部分があります。

○ 上路専門委員

修正されているので、それで結構です。

○ 鈴木座長

私は最近あまり酒を飲まないのだからわからないんだけど、フリーワインとワインは何が違うんですか。

○ 上路専門委員

濾過しただけのものをフリーワインと言って、フリーワインとジュースがどう違うのかと言われると、私もちょっとわからないです。

○ 鈴木座長

何か説明があるようだったら。

○ 上路専門委員

フリーワインというのには抄録で脚注が付いていました。私もそれだけではわからなかったです。

○ 鈴木座長

脚注か何かを入れておきますか。もし事務局でつかんでいるようだったら。

○ 佐藤課長補佐

抄録を見ますと、フリーワインの方は上路先生がおっしゃったように濾過しただけで、ワインの方は濾過して、更に圧搾したと書いてあるだけです。

○ 鈴木座長

常識かもしれないんですが、知らない人もいるといけませんから、脚注にしましょう。

ターゲットの話は後でお話をするとして、内容に関わりそうなのは遺伝毒性の話だと思います。追加提出されたものについての話が幾つかあるのかもしれませんが。これについて、林先生から何かコメントがあれば。

○ 林専門委員

追加の試は陰性の報告ですので、全く問題はありません。修正されていますので、これで結構です。

○ 鈴木座長

さて、そうするとターゲットの書きぶりが2つほど。西川先生と吉田先生で若干違う話になっているけれども、どちらを取りましようかという話で済むと思います。西川先生。

○ 西川専門委員

腎臓が標的で比重量の増加があるのは共通ですが、尿の変化が結構目立つかなと思って

コメントしただけですのでどちらでもいいのですが、吉田専門委員の「ラットのみ」というのは、両方にかかるのですか。

○ 吉田専門委員

今回、私も腎臓に見られた変化がラットだけだったようなので。

○ 西川専門委員

マウスの18か月の発がん性試験で、腎臓の重量増加があります。

○ 吉田専門委員

でしたら、そのラットは削除。

○ 鈴木座長

そうすると書き加える項目はどうしますか。重量増加は両方で共通しているんですけども、西川先生は尿変化を取られていて、吉田先生は病理組織変化の好塩基性の尿細管ですか。

○ 吉田専門委員

亜急性と2年間で共通しているのは尿の変化なので、尿の変化を取った方が毒性のプロファイルになると思います。

○ 鈴木座長

腎重量の増加、尿の変化。西川先生、それでよろしいですか。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

これは2か所ということで、28ページの波線で書いてある部分もそういう形にすることで、これも決着が付いたように思います。ADIに変更はございませんから、この形で親委員会の方に送ることになると思います。よろしゅうございましょうか。

○ 前田評価調整官

単純な記載ミスかもしれないですが、24ページの表15のラットの雌です。腎比重量の増加が5,000 ppm以上と20,000 ppmの両方で出ているので、どちらかが絶対重量で、どちらかが比重量かと思いますので、これは確認して直させていただくということでよろしいでしょうか。

○ 鈴木座長

20,000 ppmと5,000 ppmで、20,000は脳と肝、それに腎臓があって、5,000は脳と肝はなくて腎という形になっています。もし腎臓の比重量だけということであれば、脳及び肝の比重量増加が20,000 ppmに来て、5,000 ppm以上が腎比重量増加となる可能性もある。確認の上で、どちらかの話に修正をする。どうなっていましたか。

○ 吉田専門委員

抄録によりますと、相対重量の増加は雌では5,000 ppmから認められているので、20,000 ppmの腎だけを削除すれば大丈夫そうです。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。そうすると脳及び肝比重量増加が 20,000 ppm で、腎臓が消えます。5,000 ppm の腎比重量増加がそのまま生きるという形になります。吉田先生、それでいいですか。事務局もいいですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

もう一回繰り返しますが、ADI は変更になっておりませんので、この形で親委員会の方に上げたいと思います。どうもありがとうございました。

その次に、ジチアノンです。事務局から説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

では、資料 4 をお願いいたします。ジチアノンの農薬評価書（案）になります。この剤につきましては、まず審議の経緯です。3 ページの上の方に「審議の経緯」がまとめてございます。

適用拡大のネクタリン、とうがらしのインポートトレランスの申請を受けまして、その評価ということになっております。確認評価第一部会で 2 回にわたって審議を受けまして、今日の幹事会の議題になっております。

6 ページ。「7. 開発の経緯」にございますように、この剤につきましてはキノン系の殺菌剤です。

7 ページ。「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」がまとめられております。基にした資料は農薬抄録、JMPR 資料になります。

まず最初に 12 行目以降「1. 動物体内運命試験」です。ラットを用いまして、試験が行われております。 T_{max} 、 $T_{1/2}$ につきましては、表 1 にございます。 T_{max} は雄雌ともに 6 時間ということでした。 $T_{1/2}$ の方は 2 相に分かれておりまして、 β 相の方がかなり長いということでした。

「b. 吸収率」につきましては、大体 40% 前後ということでした。

30 行目「②分布」になります。各組織が投与 6 時間後の放射能濃度が最も高かったということでしたが、その後、減衰しております。全血中より放射能濃度が高い組織は、消化管、腎臓、肝臓という順でございました。

8 ページの 16 行目「③代謝」になります。尿中、糞中ともに親化合物は検出されて降りません。尿中には 15 種類の代謝物、糞中には 25 以上の代謝物が存在していたということです。いずれも認められた量は少なかったということでした。

34 行目「④排泄」になります。結果につきましては、9 ページの 2 行目以降にございますが、排泄は速やかで 48 時間でほとんどの排泄されております。主要排泄経路は糞中でありました。

9 ページの 15 行目「(2) ラット②」です。こちらの試験は先ほどの 1 つ目の試験と同

じょうな傾向でした。

10 ページの 32 行目「(3) ヤギ」になります。11 ページ。糞中、尿中に合わせて 70% を超える放射能が排泄されております。組織中では、腎臓、肝臓といったところにわずかに認められております。筋肉からは検出されなかったということでした。高用量の方は筋肉でも見つかっておりますが、非常にわずかであったということです。

12 行目「(4) ニワトリ」になります。

16 行目にごさいますように、投与量のほとんどが排泄物中に排泄されております。

27 行目以降「2. 植物体内運命試験」になります。

最初に「(1) りんご」でごさいます。12 ページの 6 行目に書いてごさいますが、処理果実及び処理葉中の主要な成分は親化合物であったということでしたが、表面洗浄液中のみに検出されたということです。

10 行目「(2) オレンジ」になります。これも先ほどのりんごと同様に放射能の大部分は表面洗浄液中に存在したということでした。

27 行目「(3) ほうれんそう」になります。ほうれんそうにつきましても、りんご、オレンジと同様に放射能の大部分は表面洗浄液中に存在したということでした。

18 行目「(4) 小麦」になります。各部位の分析結果ですが、表 7 にまとめてごさいます。可食部であります穀粒部分は最終散布 35 日後で 1.91 mg/kg という値でごさいました。

14 ページの 8 行目以降「3. 土壌中運命試験」になります。まず最初に「(1) 好氣的土壌中運命試験」がいろいろな土を用いまして、実施されております。

半減期につきましては 24 行目にごさいますが、4 種類の土でそれぞれ 10~33.7 日という値でごさいました。

33 行目以降「4. 水中運命試験」が実施されております。最初に加水分解試験でごさいます。pH が高くなるほどジチアノンは分解が速やかであったという結果になっております。

10 行目「(2) 水中光分解試験(緩衝液)」です。

14 行目にごさいます推定半減期は、1.2 時間未満と計算されております。

「(3) 水中光文献試験(自然水)①」、「(4) 水中光文献試験(自然水)②」が行われております。(3) の推定半減期は 20.5 分、(5) は 3.6 分ということでした。

16 ページの 6 行目「5. 土壌残留試験」になります。推定半減期は一番右側の欄にごさいます。一番長いもので 15 日ということでした。

14 行目「6. 作物残留試験」になります。これは国内の登録とインポートトレランスの申請にごさいますので、国内の作物残留試験と海外の作物残留試験の両方にごさいます。国内で栽培される農作物につきましては、最高値は可食部では最終散布 14 日後の収穫したネクタリンの果実部分ということでした。

17~18 ページの半分まで「7. 一般薬理試験」の結果が掲載されております。

18 ページの 5 行目以降「8. 急性毒性試験」です。経口の方は LD₅₀ は 3 けたのオーダーになってごさいます。

20 ページ「10. 亜急性毒性試験」になります。

まず最初に「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」が実施されております。この試験につきましては、15 行目にございますが、無毒性量が雌雄ともに 180 ppm という値が設定されております。

18 行目「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」です。この試験につきましては、無毒性量は雌雄ともに 200 ppm という値でした。

26 行目「(3) 28 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」です。この試験では、無毒性量は雌雄ともに 15 mg/kg 体重/日、神経毒性は認められておりません。

21 ページの 3 行目「(4) 21 日間急性経皮毒性試験 (ラット)」です。この試験につきましては、無毒性量は得られておりません。

21 ページの 15 行目以降「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の項目になります。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」です。認められました毒性所見は 22 ページの表 12 にございます。この毒性所見に基づきまして、無毒性量は雄では 200 ppm、雌では 40 ppm となっております。

21 ページの 20 行目以降、アンダーライン部分で、統計学的有意差がなかった所見につきましても、表 12 に加え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。

22 ページの 3 行目「2 年間慢性毒性試験 (イヌ)」になります。この試験では、無毒性量は雌雄ともに 40 ppm と設定されております。

15 行目「2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」になります。

20 行目で先生から修文をいただいております。この試験の無毒性量は雌雄ともに 20 ppm が得られております。18 行目にございますように、腎細胞腫瘍が認められておりますので、別途メカニズム試験が行われております。

23 ページの 7 行目「(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」になります。この試験の無毒性量は雌雄ともに 20 ppm、発がん性は認められておりません。

24 ページの 3 行目以降「12. 生殖発生毒性試験」になります。まず最初にラットの 2 世代繁殖試験です。この試験につきましては、親動物では無毒性量は雌雄ともに 200 ppm、児動物では検体投与の影響は認められておりませんので、最高用量の 600 ppm になります。繁殖能に対する影響は認められておりません。

16 行目「(2) 発性毒性試験 (ラット)」です。この試験の無毒性量は母動物、胎児ともに 20 mg/kg 体重/日と設定されておまして、催奇形性は認められておりません、

25 ページ「(3) 発生毒性試験 (マウス)」になります。この試験では母動物、胎児ともに 3.3 mg/kg 体重/日が無毒性量になっております。催奇形性は認められておりません。

「(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①」と「(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②」が行われております。両方共に催奇形性は認められておりません。

26 ページ「13. 遺伝毒性試験」になります。表 16 が結果になっております。26 ページの表の一番最後の欄の「復帰突然変異試験④」、27 ページの上から 2 つ目の「遺伝子突然

変異試験②」、「染色体異常試験」が陽性という結果でしたので、26 ページの 11 行目以降、本文部分に考察を書いております。結果といたしまして、生体内で問題となるような遺伝毒性は有しないと考えられたと考察がまとめられております。

28 ページ「14. その他の試験」になります。

14 行目以降、腎臓に対するメカニズム試験が幾つか実施されておまして、先生の方から項目をまとめ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。

29 ページの 19 行目「28 日間混餌投与試験」ですが、30 行目以降の最後のパラグラフ部分で、先生より「一因として」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。

30 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」になります。本試験におきましては、ジチアノン投与における影響は、腎臓、肝臓ということでした。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められなかったということです。

発がん試験におきまして、ラットの雌に腎腫瘍の発生が認められましたが、遺伝毒性試験の結果及び腎毒性試験の結果から、発生機序に遺伝毒性メカニズムが関与している証拠はなく、閾値を設定することは可能であると考えられたということです。農産物中の暴露評価対象物質はジチアノン、親化合物のみということです。

これまでの毒性試験の無毒性量につきましては、32 ページの表 17 に 3 ページにわたってまとめられております。この中で一番最初の無毒性量は 32 ページのラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で雌雄ともに 1 という値でしたので、これを基に 100 で割りました値を ADI の案として設定しております。

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。幹事会では最初の話になると思います。主としてというか、代謝関係のところや植物、動物、環境に関する問題のところでは、特にコメントはなかったですけども、上路先生に伺いますが、植物、土壌、環境中で動物代謝と異なるような代謝物は、何か気にしておかなければいけないものはありましたか。

○ 上路専門委員

私も植物の方は親化合物がほとんどということで、あまり気にしていなかったんですけども、動物の方はどうでしたか。主要代謝物 A、B が 10% くらい残っていますけれども、A、B は何でしょうか。でも、尿中に排泄されるものですから、あとは内臓に存在しているのは非常に零コンマ幾らという値ですから、代謝物としてはそれほど問題ないと考えていいのだと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、いずれも仮に残ったとしても、植物の方でも 10% TRR を超えるようなものはないということで、問題にしなくてよさそうですね。

○ 上路専門委員

はい。

○ 鈴木座長

毒性の方に移っていきたいと思います。どこからやろうかな。亜急性のところは問題なくて、慢毒から最終的には腎臓にがんが出るものですから、その部分との関連ということになると思います。

まず 21 ページを見ていただきたいと思います。イヌの 1 年間慢毒試験で西川先生から指摘がございます。1 つは、200 ppm 群の雌にこの肝と腎の接待及び比重量増加傾向が認められたという部分を表 12 に加えるか加えないか。

その下のところの書きぶりを吉田先生から、すっきりした形の提案がございます。この 200 ppm 投与群に有意差はないけれども肝、腎の絶対比重量の増加を加えますか。従来は 2 つの指標が動くと言影響と取るという形だったから、その点で西川先生、御提案かなと思っています。

○ 西川専門委員

この剤の毒性の標的は腎臓と肝臓であって、それよりも高い用量の 1,000 ppm でも同じ指標といいますか、腎臓、肝臓の絶対・比重量の増加があるので、統計学的有意差はないとしても、これは各群 4 匹のイヌの試験ですし、加えた方がいいのかなと思いますけれども、どちらにしても大勢に影響のないことではあります。

○ 鈴木座長

吉田先生、御意見をいただけますか。イヌであるからということも含めての他の動物と共通のターゲットとして。

○ 吉田専門委員

恐らくこれは有意差がないからといって欄外になっているだけのことなので、毒性であるということは明らかなので、個人的には表にあった方がすぐにわかるので、私は表中をお勧めしてきたのですが、それは今までの評価書の書き方のルールということでもいいです。

○ 鈴木座長

表に入れた場合には、文章は書かなくてもよくなりますね。納屋先生。

○ 納屋専門委員

私の部会で審議しましたので、何か言わなければいけないでしょうけれども、部会するときには私は毒性のところは 4 人の専門委員の先生方がいらっしゃるの、あえて私がよほどおかしいと思わない限り、口は出さないようにしておりました。

今の御提案の方でこれを処理していただくということに関しましても、異存は一切ございませんので、そのようにしていただければと思います。

○ 鈴木座長

イヌであるし、この肝臓及び腎臓がターゲットであるということも考えると、肝、腎の絶対比重量の増加傾向は、表の中の雄の 200 ppm に書き加えて、記載からは外すという形

にして、40 ppmで雄雌とも毒性所見なしという形の表になると思います。よろしゅうございますね。

○ 林専門委員

表中に書き加えることについては特にコメントは差し控えますけれども、その場合に統計学的に有意差のあった項目とない項目がわかるような書き方は必要ではないかと思いません。

○ 鈴木座長

ト書きで書くか、わかるようにする形。そういったのは今までありましたね。

○ 佐藤課長補佐

表の一番下に注を入れています。

○ 鈴木座長

林先生、よろしいですね。そうすると23行目以下で200 ppm以上の投与群の雌で肝細胞肥大等として、「RBCの減少等」と差し替える形になっています。更に肝臓や腎臓というのもなくていいのではないかということです。私もこれは吉田先生の提案ですっきりするのではないかと思います。

○ 吉田専門委員

今までこういう書き方をしていなかったので準じたというだけですが、この剤の共通の毒性のプロファイルは肝臓だけでなく腎臓も強いので、腎の色素沈着の方がいいかなとも思っているんです。もしよろしければ、腎臓でもいいのかなと。そうなってきましたと、1,000 ppmの雄もできれば腎臓に。

○ 鈴木座長

表に記載があるので、その中の主なものが書いてあって外れていなければ。腎臓についてもターゲットだというのは理解が進んでいるので、それはどこかに大体出てくる場所だから、ここであえて全部書かなくてもいいのではないかと考えていました。

○ 吉田専門委員

勿論そうですけれども、できれば一番強い毒性を書くのがいいかと思えます。でも、これ以上の論議は、どうのこうのというものではありません。

○ 鈴木座長

絶対こうでなければならぬという話ではないと思います。一応病理的には最も強い変化があったところを最初に書くという原則はあると聞いています。ここで提案のあったところで、更に追加して腎臓の話を書くようにしますか。西川先生の判断に委ねたいと思います。

○ 西川専門委員

私は座長の意見で、このままでいいと思います。

○ 鈴木座長 それでは、今日のところは前のときの修文という形にさせていただこうと思えます。

22 ページは「600 ppm 投与群の雌で死亡率が低下し、また」という話です。死亡率の低下は書く必要はないということですね。これは了解だと思います。

あとは先がんとの方の話に行きます。28 ページの「14. その他の試験」があつて、現在(1)～(4)という形が評価書(案)で出されていた話になると思います。抄録の方を見ますと、その他の試験で実はコメントアッセイとか DNA 共有結合試験。これは 27 ページの「表 16 遺伝毒性試験概要」に加えられてしまっているものがあるのですが、これもその他の試験として抄録で扱っておりました。内容的に見て、コメントアッセイとか DNA 共有結合試験の話は陰性であった。

ただ、DNA 共有結合試験はややこしい部分もあるのでどうかなと思つているところではありますが、表の中に入れましたということのようです。一応それを踏まえて、抄録にある試験の一つずつ書いてきた形になっているんですが、目的を見ると(3)と(4)はどちらも腎臓のがんの機序絡みの話で、(3)は傷害性についての話と胃がんの機序についても見たところがあります。

○ 吉田専門委員

これは私のミスタイプで、胃ではなくて腎です。

○ 鈴木座長

ここは最初のときは(3)は、どちらかというところと傷害性に重心を置いた試験というふうにとまっていたと思います。いずれにしても(4)は細胞増殖に関わる実験ということで、これらをまとめてしまった方がいいのではないかとというのが吉田先生の御提案だと思います。どうでしょうか。吉田先生から説明をいただけますか。

○ 吉田専門委員

今、座長がおっしゃったとおりです。部会の内容は尊重したいと思つたのですが、今回は腎臓に発がんがあつたので、その他の試験をされたと思いますので、まとめた方が最後の書きぶりも書きやすいのではないかとおもうので、変えました。

特に腎毒性試験という名称で中身がわかるかというところ、なかなか中身がわからないので、僭越ですけども、7日間混餌投与試験というような書き方をしました。この言い方がよろしければ採用していただきますし、もっと適切なものがあれば、それに変えていただいてもいいかと思つています。

最初の部分は確かに傷害性ですけども、後半の2つも増殖だけではなくてアポトーシスも見ています。傷害も同時に見ておりますので、やはり個人的には一緒に書いた方がいいのではないかと考えております。

以上です。

○ 鈴木座長

西川先生、御意見をお願いします。

○ 西川専門委員

まとめ方ですから、どちらでもいいと思うのですけれども、納屋先生に聞かれた方がいい

いのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

議論の様子とかその辺りをお願いします。

○ 納屋専門委員

これは2008年と2009年で2回やっています。2008年に1回やって、どういう理由でやめてしまって、もう一回出てきてやったかということをよく覚えていませんので、2回目にここをやったときにどういう議論をしたかというのを正確に今お伝えできません。そのときの審議のメモとかがありましたら、教えていただけませんか。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 西川専門委員

今、確認中ですが、まとめ方の問題ですが、私としては吉田専門委員の方がよりすっきりしてわかりやすいと思います。

○ 鈴木座長

私自身も基本的にはどういう形でも問題はないように思っています。参照すべき試験、抄録にある部分がどれに相当するかがはっきりわかるような対象があれば、ここで目的から考えて、最終的には同じところに行き着くので、何の試験がという格好で問題はないと思っています。

実際にはこの問題は細かいことですが、食品健康影響評価の20～21行目に若干関連してきます。腎腫瘍の発生が認められたが、遺伝毒性試験及び腎毒性試験の結果からと書いてありまして、これは(3)と(4)を別のものとして考えていたから、こういう形の書き方になっています。その意味でもしまとめてしまうと、ここは軽い修文が必要になります。

○ 納屋専門委員

すみません。経緯がわかりましたので、高橋さんから説明していただけますか。

○ 高橋評価専門官

この1回目の審議のときに吉田先生が書き直してくださった(3)の腎毒性試験が提出されていて、人毒性試験の①と②がありました。その際にコメントが腎の関係で付きまして、そのコメントを受けて追加された試験が(4)の増殖活性の試験の7日と28日ということで、当初はとにかく追加試験は後の番号を立てて書いたというだけで、あまり項立てについて深く考えていたところはないかと思います。

○ 鈴木座長

吉田先生、そういうことらしいです。いずれにしても、これをまとめたとしても、罪にはならないと思います。ですから、これはまとめる形の話にして、大胆なことがしてあって、(3)の①で腎毒性試験①を7日間混餌投与試験にした方がいいのではないかという話になってきているんだと思います。これも項目との関係でこうなるというだけですね。

○ 吉田専門委員

そうです。どちらでも。

○ 鈴木座長

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

これは大項目自身が腎発がん機序に関する試験なので、①からの小項目を特に言うことはなくて、どういう試験が行われたかということで7日間混餌ということが書かれている方が明解ではないかと思います。私も吉田専門委員の修文に同意します。

○ 鈴木座長

これが多分29ページの腎細胞の細胞増殖活性試験の項目を考えると、(3)のいきなり①と②の間に何か項目を立てた方がいいような気がします。

○ 吉田専門委員

もしよろしければ、例えばそのまま腎に対する傷害性試験とかでもいいですし、後半と名前が同じになって混乱しやすいというならば。

○ 鈴木座長

目が混乱していたようで、29ページの③でその下はaとbになるんですね。その①がわからなくて混乱して発言してしまったんだけど、これであれば①～③となっているわけだから、問題はないですね。

わかりました。こちらの混乱でした。この形にしたいということでもよろしいかと思えます。ここで最後のところの修文で「腫瘍発生率の増加の一因として」を「一因として」という形にしてあります。これは西川先生、御了承いただけますか。

○ 西川専門委員

いいと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。残るは遺伝毒性です。2つあります。1つは陽性の反応が出ているので、この件について、林先生から解説をいただくというのが1つ。

2つ目は、先ほどお話をしたコメントアッセイとDNA共有結合試験のところをその他の試験のところに詳しく書いておいた方がいいのかどうかという判断。その2点です。林先生、よろしく申し上げます。

○ 林専門委員

少し陽性反応が認められていますけれども、ここに考察されているように、これを特に取り上げて問題とするようなものではないと思います。

26ページの5行目「コメントアッセイ及びin vivo UDS試験」と書かれていますけれども、コメントアッセイのところに腎のターゲットとしたコメントアッセイと付け加えておくのがいいのではないかと思います。

DNA共有結合試験も行われておりますので、少し順番が違うふうになるかもしれませんが

が、ここの第1パラグラフの最後のところに腎をターゲットとしたコメントアッセイ及びDNA共有結合試験が実施されたとまとめておくといいと思います。

16行目ですけれども、「また、腎細胞の細胞増殖活性試験の結果も併せて考えると」とありますが、細胞増殖活性は遺伝毒性とは直接関係ないので、これは入れてしまうと少しややこしくなるかと思います。したがって、ここの部分も「肝UDS試験及びin vivo試験ではすべて陰性であったことを併せて考えると、生体にとって」というようにつなげておいた方が読みやすくもなるし、その方が内容を表現しているのではないかと思います。

今のように腎をターゲットとした遺伝毒性が行われているということは、表の上でそれなりに非常に大事なことでもありますので、それを30ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」に何かそれがわかるような書き方に修文をするのがいいのではないかと考えます。今、その修文の案を持ってきていないので、考えてみます。

○ 鈴木座長

それで内容的には大体了解できると思うんですが、コメントアッセイの詳細あるいはDNA共有結合試験の詳細をその他の試験として特に書く必要はない。書かなくてもいいですか。

○ 林専門委員

それも書き方だけの問題だと思います。今の遺伝毒性のくくりの中にすべて盛り込んでおいて、最終的に食品健康影響評価のところ、それを少し明示するということが十分ではないかと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。他の剤では状況によって、その他の試験と併記することが行われていたものですから、今回は陰性でもあるし、今のような腎をターゲットにしたという話が文章として出てくれば、特に項を立てる必要はないということによろしゅうございますね。

全体的には問題になるようなところは終わったかと思いますが、納屋先生、いかがですか。

○ 納屋専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

そうすると「Ⅲ. 食品健康影響評価」に行きますが、今のコメントアッセイについての記述ですが、恐らく20行目辺りに更に追記されることになるだろうと思います。修文は林先生、よろしくをお願いします。

ADIを決めるということで、これは比較的わかりやすく、一番小さいNOAELの値がラットの2年間慢毒/発がん併合試験で得られておまして、これを基にADIを設定する。がんは認められているものの、遺伝毒性メカニズムではないということを考えると、安全性については100でよいだろうという話になって、2年の慢毒、混餌のところ、1 mg/kg体

重/日の NOAEL に対して安全係数 100 で除して、0.01 mg/kg 体重/日を ADI として提案したいと思います。

先ほど最初に上路先生から確認がされたと思いますが、評価対象化合物は親化合物のみということでもよろしいかと思ひます。以上のことを親委員会の方に上げたいと思ひます。よろしゅうござひますか。

○ 林専門委員

今の修文のところではすけれども、30 ページの 20 行目の最後のところで「遺伝毒性試験」の前に「腎を用いた」という言葉を入れて「腎を用いた遺伝毒性試験で陰性結果が得られており」の後ろを消してしまつて「発生機序に遺伝毒性メカニズムが関与している証拠はなく」に続けてしまふということではいいのではないかと思ひます。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

○ 西川専門委員

それに関連してではすけれども、腎発がん機序に関する試験もやつていますので、21 行目の「腎毒性試験」という言葉に加えて、今のような試験を加えた方がより正確ではないかと思ひます。

○ 林専門委員

文章を 2 つに分けてしまつた方がいいかもしれませぬね。

○ 鈴木座長

西川先生の御意見は腎発がん機序の試験をどこかに入れて、林先生の御提案の話に加えておくという意味ですな。

○ 西川専門委員

はい。このままだと「腎毒性試験」という言葉が残つてしまふので、そうではなくて、「腎発がん機序に関する試験」が正しいと思ひます。

○ 鈴木座長

今の林先生の御意見は、「腎を用いた遺伝毒性試験で陰性の結果が得られており」という形になつて、腎毒性試験は削除されてしまつたんだと思ひます。

○ 西川専門委員

それはちょっとまずいのではないかと思ひます。

○ 鈴木座長

それを足しておいた方がいいというのが西川先生のお話で、林先生、それはよろしいですな。

○ 林専門委員

いいではすけれども、その場合にどういふ書き方をするかで、単に腎毒性試験の結果だけではよくわからないのではないかと思ひます。どういふメカニズムがわかつたので、今の腎をターゲットとした遺伝毒性が陰性であることと併せて、発生機序に遺伝毒性メカニズ

ムはなくて、閾値が設定できるというところへ持っていかないといけないですので、その書き方だけを考えないといけないと思います。

○ 鈴木座長

一応確認すると、腎発がん機序に関してはどうも細胞傷害性があって、再生が絡んでいるよという話辺りが遺伝毒性の機序とは違うという話になると思います。その辺を要領よく書くとすると、どのような形になりましょうか。吉田先生、西川先生。

○ 吉田専門委員

私だとしたら、林先生の文章で、「得られており」、21行目は「腎発がん機序の結果から」でもよろしいのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

林先生がおっしゃるのは、「腎発がん機序の結果」のところをもうちょっとはっきり言ってくれということだったと思います。

○ 吉田専門委員

確かにこれは傷害が絡むことが発がん機序からは得られるんですけども、それだけかという、本当にそうかどうかはこれだけの試験ではわからないので、そこで傷害性だけと書き込んでしまうと、あたかも腎発がん発生が傷害だけかという書き方になってしまうので、発がん機序の結果からとしか書きようがないのではないかと思います。その細かいところは前に書いてあります。

○ 西川専門委員

今の意見に賛成ですので、さっき「一因として」という言葉を入れたと思います。メカニズムはそれだけではわからないということであるので、発がん機序に関する試験の結果からということでもいいのではないかと思います。

○ 林専門委員

では、再々修文ですけれども、先ほど「及び腎毒性試験の結果から」を消しましたが、そこを「腎細胞障害に伴う増殖がその機序の一因と考えられ、少なくとも発生機序に遺伝毒性メカニズムが関与している証拠はなく、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えた」ということでどうでしょうか。

○ 鈴木座長

そうですね。私も似たようなことを考えていまして、腎障害の話から非遺伝毒性メカニズムが示唆されとか、そんなことでも言えばいいのかと思っていたんですけども、病理の先生方、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

内容的にはそういうことだと思いますので、事務局と座長にお任せしたいと思います。

○ 鈴木座長

林先生の修文を後でいただいて、事務局と座長の預かりということにさせていただこうと思います。それで上に上げて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。

○ 前田評価調整官

修正点ですが、28 ページの 16 行目ですけれども、この腎発がん機序の試験ですが、ラットの 2 年慢毒で「雄で慢性腎症の悪化」と書かれていますが、この 2 年慢毒は雌雄で慢性腎症の悪化が出てございます。23 ページの表 13 で、雄では 600、雌では 120 で出ております。

もう一点けれども、28 ページの 17 行目「胃発がん機序」になっていますが、これは「腎発がん機序」ということでよろしいでしょうか。

○ 鈴木座長

雌雄で慢性腎症の悪化という形にすればいいでしょうか。後ろの部分は先ほど修正をいたしました。「胃」はタイプミスということでした。

○ 前田評価調整官

それから、1 点御質問です。20 ページの「(3) 28 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」ですが、31~32 行目の立ち上がり回数と自発運動量の減少ですけれども、これは一般毒性に関連した影響であるということで神経毒性は認められなかったという結論になっていますが、これは具体的に一般毒性に関連した影響はこの読み方がわからなかったのも、もし解説をお願いできればと思います。

○ 鈴木座長

どなたか解説できる方はございますか。

○ 吉田専門委員

これはそのときの部会の納屋先生でないと、私たちは資料をいただけていないので。

○ 納屋専門委員

60 mg/kg 体重で強制経口投与ですね。これは他の試験は混餌経口投与でやられていますので、同じ体重換算をしてもいろいろと違いますが、 C_{max} とか T_{max} を考えると、これが 60 mg/kg 体重が毒性発現用量であってもおかしくはありませんので、そういうことであれば一般毒性に関連した変化であるというふうに部会では皆さんは御判断をされたのではなかったかと思えます。

○ 鈴木座長

特に神経系にターゲットがあって出てきた症状、特異的な神経症状というよりは、ある意味で大量の毒性発現が他のところにも見られるようなものを投与したときに、一般的に出てくる非特異的な症状であろうと考えたということですね。よろしゅうございますか。

○ 前田評価調整官

ありがとうございました。

○ 鈴木座長

もうなければ、この件については上に上げるということにさせていただこうと思います。その次がピリダリルになると思います。よろしく申し上げます。

○ 佐藤課長補佐

資料5「ピリダリル農薬評価書（第4版）（案）」になります。これも先ほどの第4版の農薬と同じでございまして、既に3回議論が行われた剤です。これに対しまして、未成熟インゲンなどの適応拡大の申請がございまして、それを受けての評価になります。

7ページに要約がございまして、10行目にターゲットになる臓器が書いてございまして、この部分でこういった毒性所見を書いたらいいかということで先生方に意見をいただいております。食品健康影響評価も全く同じですので、そこで御議論をお願いできればと思います。

ピリダリルにつきましては、8ページに構造式が書いてございまして、殺虫剤ということですので。

先生方からいただいた意見ですが、15ページの「6. 作物等残留試験」で上路先生から修文、追加の文章をいただいております。

17ページの16行目に原体混在物の意見をいただいておりますが、意味がわからなかったもので、すみませんが後で教えてください。

19ページの4行目「(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②」です。ここで13～15行目で修文の意見をいただいております。

また、事務局の説明にあります、4行目のタイトルの後に「高純度品を用いた試験」と書いてございまして、これは特段、他の試験と比べて、際立って高純度といった意味ではなく、特段意味はないということでした。

22ページの3～8行目。これは表16「2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見」にございまして自発運動量増加と立ち上がり頻度増加に対する考察部分がなかったということで、追加の意見をいただいております。

25～26ページ。代謝物J、Kにつきましては、今回追加の遺伝毒性試験がありました。そのために第4版にもなったんですが、この幹事会での議論になります。代謝物J、Kにつきましては、追加資料1枚紙でコメントをいただいております。食品健康影響評価の部分ですが、本文も併せて御議論いただければと思います。

27ページ「15. その他の試験」の①～③につきまして、修文をいただいております。

29～30ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」がございまして、ターゲットの臓器の毒性所見は先ほどの要約部分と同じでございまして。

30ページの最初の方に総合的な考察ということで、追加の意見をいただいております。

8行目、本文の方の毒性所見と用語が違ったということで修文をいただいております。

13～25行目の二重のアンダー線に対して、先ほどの追加のコメントをいただいております。

代謝物の遺伝毒性の結果につきましては、御議論いただかないとわからないのですが、A

DI の案につきましては変更はないと思っております。

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。これはかなり最初のころに審議されて、既に第4版になっているということでございます。特に適用拡大の話がありますから、それに関連する問題が1つ。あとは遺伝毒性関係で追加のものがあって、それらについて原体混在物と代謝物との話で少し議論をしないといけないところがあるかと思えます。また、メカニズムに関連するところの問題も若干議論をしないといけないところがあるかと思えます。

植物のところでは上路先生が書かれたところがありましたね。

○ 上路専門委員

それは今お話がありました適用拡大というところで、未成熟インゲンと開発の経緯の一番初めに書いてありますので、それに関係して15ページは作物残留試験のところでは適用拡大の申請がされているということで入れました。これは他の評価書の中に入っていますので、やはり合わせた方がいいだろうということです。未成熟インゲンというのは何だろうと思って見ていたら、大豆とサヤインゲンなんです。大豆とサヤインゲンが追加になっておりました。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。特にそれ以外には問題はないということですね。

○ 上路専門委員

はい。

○ 鈴木座長

毒性の関連のところに行きます。17ページで吉田専門委員から「原体混在物の構造が推定されない略称にすることについて」ということです。

○ 吉田専門委員

私はこれは別に皆さんに問いかけたのではなくて、事務局がここにコメントを書いてあって、それに対して私はよくわからなかったもので、どうなんですかということで、別にどうこうということではありません。事務局が最初のバージョンはここにいろいろと書かれていたので、それに対する私の素朴な質問だけです。ですから、ここは特に審議していただく内容ではないと思えます。

○ 鈴木座長

専門調査会の委員としては、状況のある程度承知しておいた方がいい部分があります。農薬抄録もメーカーの好意によってホームページで公開されています。ただし、知的財産権に関わるような問題については、当然ホワイトアウトで公開されていません。それらのことをいろいろと聞いてみますと、特に特許に関わるところで混在物が具体的にばれてしまうと、あっという間に製法とかその他のことがばれてしまう話があって、これを例えば我々の審議のときにおいても具体的な名前を出してしまうと、我々の議論はやがては公開

されてしまいますから、その辺のところでは慎重に扱ってほしいという状況があります。この件については、いずれのメーカーに関しても我々としては今まで平たく扱ってきていますから、そういう事情があるということで御了解いただければと思います。

事務局の方からこの件について、そのこと以外に追加することはございますか。今のいいですね。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

では、これは一件落着ということにさせていただきます。

19 ページで、これはどうしようかなと思っているところがあります。「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」で、13~15 行目に書いてあるテストステロンとエストラジオールの若干の低下について、削除という話が委員から来ております。説明していただけますか。

○ 吉田専門委員

今回は適用拡大だけではなくて、若干毒性試験の追加もあったので、これを機に最初の審議剤で書き方がおかしいところを直したらどうかなと思うので入れました。これを入れましたのは、確かにこれはある意味では総合考察に入れるべきところであるので、ここからはとりあえず削除したというだけのことです。

○ 鈴木座長

表 13 にこのことについては書いてあるので、記載として、あえて取り上げることもない。また、総合考察としてどこかで議論した方がいいという意味合いだということですね。これは了解していただけますか。納屋先生、いかがですか。

○ 納屋専門委員

全然問題ないです。

○ 鈴木座長

西川先生もよろしいですか。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

では、ここは削除という形にさせていただきます。

次に 22 ページで、神経症状に関する話が 2 年間慢毒/発がんラットの項目で追加されています。これは先ほどのイソキサフルトールのところの問題と関連してのことかなと思って見ていたんですけども、本剤は特異的な神経毒性を有するものではないという話について追加がされています。吉田先生、何か。

○ 吉田専門委員

もし神経毒性に関してコメントがあったらということで追加をしたものなので、今まで

はあえて神経毒性に関して詳細に記載してこなかったもので、これは今後の問題ということですから、この表 16 の中に既に入っているの、今までのスタイルを踏襲するということであれば、これは削除でも私はいいかなのと思っております。今後の検討課題ということで、先生方に今後検討していただければいいかと思っております。

○ 鈴木座長

部会での結果は確かにおっしゃるように表 16 に記載されていて、そういう認識があったに違いないことはうかがえるかと思えます。第 4 版ということでもありますし、どうしてもここに加えなければならないという話があればいいけれども、なければ、この修正はなくてもよいかなど。そうすると御了解が得られたようなので、この部分は特に追加しないという形で対応させていただきます。

遺伝毒性試験のところに移ります。24～26 ページまでですが、代謝物、原体混在物、その他の試験が結構追加されております。その件について、最終的に 30 ページの食品健康影響評価でもある程度触れなければならないということで、結構ややこしい話になっていますが、林先生、この辺をお願いします。

○ 林専門委員

原体混在物、代謝物をどう扱うかというのは、本当は改めてきちんと議論する必要もあるかと思うんですけども、ここでは結論的に言うと、どれを取っても特に問題となるようなものにはならないというのが私の結論です。

今日お配りした追加資料ですけれども、その追加資料は 24 ページの 31 行目に今日のファースト・パラグラフが入ります。これは要するに原体についての部分になります。セカンド・パラグラフ以降は原体混在物と代謝物についての説明ということになりまして、この辺の部分をもう少し簡略化した書き方に変えました。

少し読ませていただきますと「原体混在物 I、II、III について細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、I の TA1535 株で弱い陽性が認められている。しかし、この陽性反応は、用量相関性も再現性も明確でなく、チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験においても陰性であったことを考え合わせると、生体にとって問題となるものではないと考えられた。

代謝物については、C、J、K について細菌を用いる復帰突然変異試験をはじめ多くの試験が実施されており、一部の菌株で陽性結果が認められている他、K についてはほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験においても陽性結果が認められている。ただし、J においては培養細胞を用いる突然変異試験及び *in vivo/in vitro* UDS 試験において陰性であり、K についても培養細胞を用いる突然変異試験及びげっ歯類を用いる小核試験の結果も陰性であった。これらを総合的に考えると、代謝物に関しても生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた」というように書き直してみました。これで少しはすっきりしたのではないかと考えます。

○ 鈴木座長

まとめのところは今の形で、ほぼすっきりしたのかなど。特に表 21 のところで代謝物 K などを見ると、陽性、陽性、陽性と出てくるので、ぎょっとしてしまうところもあるのですが、よく考えみると最終的に *in vivo* の小核試験などで、特に染色体との関係ですが、陰性でもあるから問題はなかろうという流れになっているのだと思います。

この件について、病理の先生方はいかがでしょうか。がんとの関係ということになるかと思えます。問題はなさそうだと思います。念のため、今の先生の修文は 30 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」の部分に当てはめればいいですか。

○ 林専門委員

これまでの書き方からして、この 30 ページは全部削除して、これも先ほどの遺伝毒性のところの考察として持って行ってしまえばいいのではないかと思います。30 ページについてはこれまでどおり、生体にとって特に問題となる遺伝毒性は認められなかったという文章だけが入れば、それでいいと思います。

○ 鈴木座長

今、先生が読んでくださったのは、25 ページの 2 段落目をこの形にするということになりますか。

○ 林専門委員

そうです。25 ページの 4 行目以下にするか、もしくは原体混在物と代謝物の表の後ろの方がいいのかなと思います。

○ 鈴木座長

ということだそうでございます。いずれにしても、25 ページの 4～22 行目までの話を今、読み上げていただいたところにして、最初のパラグラフのところは先生は読まれなかったんですけども、これも含めてということですか。

○ 林専門委員

ごめんなさい。もう一度明確にします。24 ページの 30 行目の「結果は表 20 に示されているとおり、染色体異常試験以外は陰性であった」で止めてしまって、それ以下の 31～36 行目を削除してしまいます。

表 20 の下に今回御提案させていただいた第 1 パラグラフを持ってきます。現在の 25 ページの 4 行目から最後までを削除して、本日提案の第 2 パラグラフと第 3 パラグラフを表 21 の後ろに入れていただきます。それで 30 ページにある 13～25 行目は、いつもの表現に変えてしまうという提案です。

○ 鈴木座長

遺伝毒性試験に関しては、生体にとって特段問題となるものではないと考えられたという話くらいでよいということですね。事務局の方は把握できましたでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

30 ページで幾つか意見のやり取りがあったようですけれども、遺伝毒性に関しては食品健康影響評価は結論だけで、その前のところで試験結果の要約と考察的なものを 24～25 ページに足すという形になります。よろしゅうございましょうか。そうすると、一番大事なところは片付いたと思います。

○ 前田評価調整官

1 点用語の問題でございしますが、先ほど林先生にいただいた御意見ですと、林先生の追加資料の 4 行目が「不定期 DNA 合成試験」という言葉ですが、24 ページの実際の 29 行目は「UDS 試験」という言葉を使っていますので、それはどちらかに統一していただければ非常にわかりやすいかと思えます。

○ 林専門委員

その辺は事務局で統一してください。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。多分 UDS という形に統一されると思います。これ以外のところでまだ議論すべきところが残っておりますので、先に進めさせていただきます。遺伝毒性に関連する話はよろしいですね。

もう一つは「15. その他の試験」のところで、全体として内分泌系に対する影響を調べた試験がございします。27 ページの「15. その他の試験」の (1) の①～③に吉田先生から修文をいただいております。これは結論が前の書き方でははっきりしていなかったのですが、今回の場合は例えば①の試験ですと「ピリダリルはエストロゲン、アンドロゲン及び甲状腺ホルモンレセプターに対する直接作用はないと考えられた」という結論。

②の性ホルモン合成系に関しては、 $3\mu\text{M}$ 以上で精巣という細かい話があつて、 $17\beta\text{-HSD}$ 活性の阻害を介したテストステロン合成阻害であることが明らかになったと同時に付け加えられたのが「アロマターゼ活性阻害は認められなかった」という話になっていると思います。非常にすっきりしたのではないかと思います。吉田先生、何か追加することはありますか。よろしいですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

③は何でしょうか。

○ 佐藤課長補佐

すみません。間違いです。

○ 鈴木座長

そうすると、(2)として脂肪酸代謝に関する影響等々があつて、これについては影響はなかったことになっていると思います。それらを受けて、30 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」の 2 行目以下、この性ホルモン測定の結果に関する項目で本剤は内分泌系の影響は重篤でないと考えられたという話の間に考察をしていただいております。

読ませていただきますと「それらの結果と各種毒性試験で得られた結果より、ピリダリルは脂肪組織及び脂肪を含む器官・組織に比較的高く残留することから、副腎、卵巣、肺等の脂質含量の高い臓器へ脂質代謝異常を誘発したと考えられる。したがって、ピリダリルは軽微ではあるが、ステロイドホルモン生合成系の阻害作用を有すると結論した。しかし、本剤により阻害作用は軽微であり、本剤の内分泌系の影響は重篤でないと考えられた」となっています。

代謝のところを調べますと、確かに脂肪組織への分布、長期間で濃度が高くなることは書いてあるのですが、あまり具体的な話が見えていない。そういった臓器で果たして脂質代謝異常が誘発されたのかどうかについて、私はデータが見つからなかった。

「したがって」というところで、ステロイドホルモン生合成系の阻害作用という話に果たしてこれがつながっていくのかどうかというところがあって、この辺りはあまり言わないで置いて、前の形の方がいいのかなと思ったりもしているんですけども、吉田先生、何か御意見はございますか。

○ 吉田専門委員

いきなり本剤は内分泌系の影響は重篤でないという前の形ですと、その説明がないので、私のこの修文は抄録の最初の概要の部分と、今までの毒性試験のところをがちゃんこして記載したので、これは不十分なところは訂正していただいいていいんですけども、この脂質代謝異常という言葉につきましては、各種でいわゆるリピドーシス副腎ですとかに関連するように脂肪蓄積が見られておりますので、資質代謝異常という言葉でも私はいいいのかなと思って、その言葉を使わせていただきました。もし、もっと適切なものがあれば、訂正していただければいいと思います。

27 ページのところ、その内分泌系への影響がいわゆる直接的なレセプターへの影響ではなくて、恐らく「弱い性ステロイド合成系に影響に与え」というようなマイルドな言い方でもいいのかもしれませんが。

ただ、1点気になるのは、軽微なという言葉を使ってしまったのですが、まだどの程度軽微なのかと言われるとつらいのですが、少なくとも重篤な影響ではないだろうと。それぞれの結果から強いエビデンスが得られているわけではないので、よくよく調べたら、こういったような性ステロイドの合成系が阻害されているのかもしれないというような結果だと思うので、そこをもう少しいい表現があるなら、それはそれでいいのですが、前の書き方では不十分なのではないかと思います。以上です。

○ 鈴木座長

脂質代謝の異常は、リピドーシスがあるから脂質代謝異常が起きたのではないかという話。しかし、これはどこかで明確にそう書いてあるところもない。実際は脂肪酸の代謝に対しての影響だと、影響はなかったということが書いてあって、それがどういうふうにつながるのか。

○ 吉田専門委員

もし脂質代謝異常という言葉に座長が引っかかっていらっしゃるならば、例えば「脂質の蓄積があり」とか、そういうことでもいいです。ただ、今回の毒性のプロファイルの特徴として、肺にも副腎にも卵巣にもそういった空胞化が認められていて、それは恐らく脂肪だと思われるので、そういうところを私は言いたかったです。

○ 鈴木座長

そのことは29ページの32行目から書いてあります。それ以上の話が特に解明されたようには抄録からは読み取れない。ホルモンの合成系は19ページの90日の試験で、雄のテストステロン、雌のエストラジオールが高用量で低下するという話があることと、今、メカニズムのところではレセプターを介する話ではなさそうだという話。それから、 17β -HSD 活性阻害に関わっている可能性があるという話ですが、特に脂肪を含む組織に本剤が分布して残留するところと結び付けてしまうと、ちょっと難しいかなと。

○ 吉田専門委員

それならば、そこは全部削除していただいて、今までの書き方ですと、「これらが実施されたが、それらの結果、本剤の内分泌の影響は重篤でないと考えられた」。これでは懐疑があると思うんです。私が一番書き込みたいのは、ステロイド合成系の阻害があったのではないかというメカニズム試験の結果をここに一言盛り込みたかったというのが一番です。

座長の誤解があるようなので申し上げたいですが、今までの書き方だと結論に導くには、間が抜けているのではないかというのが私の意見です。もっと適切な表現があるならば、それで埋めていただければいいですけども、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

恐らく27ページの「15. その他の試験」の①、②辺りを若干用いて、適切な表現にする。脂肪組織に残留するところから云々はなくてもよさそうで、ホルモンの生合成、性ホルモンに測定に関する試験が実施されたので、その分について例えばホルモンレセプターに対する直接作用ではなくて、 17β -HSD 活性阻害が示唆されたという形の話にしておけばいいかと思っていますけれども、それでよろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。そこがないと間が空き過ぎています。

○ 鈴木座長

いずれにしても修文が必要だと思います。座長預かりにさせてもらっていいですか。小澤先生、突然だけれども、今の議論のところ。

○ 小澤専門委員

確かに座長がおっしゃるように、脂肪組織及び脂肪を含む器官への残留が高いということは確かですけども、それをこの文脈の中に落とし込むのは難しいというか、前後がつかないのかなと思っています。

ただ、吉田先生のおっしゃることも非常にもっともで、何か根拠を一言やはり入れるべ

きだろうということなので、その軽微、軽微でないという問題もあるんですけども、下線を引いていただいた中に結局、性ステロイドの合成阻害作用は弱くというその一文でいいのではないかという気がして伺っていました。

ですから「性ホルモンの測定に関する試験が実施された。しかし、性ステロイド合成阻害作用は弱く、本剤の内分泌系の影響は重篤ではないと考えられた」くらいで流したらどうかと思いますが、いかがでしょうか。あとは座長預かりで私は結構かと思います。

○ 鈴木座長

吉田先生、いかがですか。いいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

若干補足すれば、表 19 の 90 日亜急性のところではステロイドの減少が見られるのは 3, 500 ppm だけということですから、やはりその意味では非常に弱い作用と見ていいと思います。若干預からせていただきましたが、これでよろしいでしょうか。

全体としては ADI に関しては変わりませんので、この形で上の方に上げさせていただこうと思うのですが、前田さん、もういいですか。

○ 前田評価調整官

はい。

○ 鈴木座長

では、これでこの剤についても終わりにさせていただこうと思います。この時計で 25 分まで休憩させてください。

(休 憩)

○ 鈴木座長

そろそろ時間になりました。皆さんが戻っておられるようなので、再開したいと思いません。事務局はよろしいですね。

とちってしまいまして、ピリダリルのところで 2 つほど確認を取っておかなければいけないことが残っておりました。

1 つはターゲットの書きぶりのところをうっかり議論するのを忘れてしまいまして、西川先生と吉田先生から少しずつニュアンスの違う修正案が出てきているんですけども、これについては、今、話し合われたようで、西川先生の方が詳しいし正確だろうということで、吉田先生は西川先生のもよいということでしたので、もし他の委員の方に異存がなければ、西川先生の文案をお借りして、要約と食品健康影響評価のところを修正させていただこうと思いますが、よろしゅうございますか。

もう一つ、これはピリダリルのところでこれまでの評価書を見てきて、書きぶりをもう

少し変えて、総合考察的に毒性の評価をするような部分を入れたりして、体裁を変えてみてはいかがかという提案が事務局の方に来ておりまして、私もそれを見せていただきました。

なるほどという部分もあるし、これまで約 200 剤で、こういう本格的な調査とか評価書評価とか、重い軽いのある部分もあるので、なかなか難しいなと思っておりまして。その辺のところでは今後の課題、評価書の構成、中にどういったようなことを付け加えなければいけないかというところを、機会を設けて検討したいと思っております。提案された方とは既にそういう形の扱いにさせてほしいということで了解されております。とりあえず報告させていただいて、ピリダリルについては審議は終わったという形にしようと思っております。よろしゅうございますね。

次の審議ですけれども、アシフルオルフェンとラクトフェンの話があるのですが、これは評価書評価の話で構造的には非常に類似したもので、両方とも一緒にやらないといけないと思っているのですが、今日どうしてもこれらの他にグリホシネートに関する議論と、先月、林先生から御提案がありました海外機評価機関の評価を基にして評価書をつくる場合にもう少し形式化した表現をつくるべきではないかという提案があって、その文案ができています。

そういうことからすると、この 2 つはどうしてもやっておかなければいけないところですので、そちらの方を先にさせていただこうと思っております。参考資料は後ほど事務局から説明があると思いますのが、説明だけで済む話ですので、後にほんの少しだけ時間をいただこうと思っております。時間が十分にあれば、またアシフルオルフェンとラクトフェンの方に戻る形にさせていただこうと思っております。よろしゅうございますね。

そうであれば、まずグリホシネートについてのパブコメ対応の話になると思います。事務局から説明をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料 8-1 と 8-2 をお願いいたします。その他に机上配付ですが、ねずみ色のドッジファイルに参考になる資料。その他にイソキサフルトールの机上配付資料のクリップを外していただきますと、机上配付資料の 2 と 3 が出てきます。これらを基に御審議いただければと思います。

グリホシネートにつきましては、パブリック・コメントに対しまして、3 通意見が来ております。昨年 11 月にこの幹事会におきまして、その回答案に対しての議論が行われたところですが、資料 8-1 を 2 枚めくっていただきますと、アンダーラインとグレーになっている部分が前回の資料から抜けておりました。この部分は意見ではなく理由に当たるということで取っていたものなのですが、やはり意見につきましてはそういったすべてのものがなければ、なかなか真意が伝わらないのではないかということで入れたものです。

ここの部分を見ますと、家畜の餌につきまして、遺伝子組換え作物が利用されているということがございましたので、事務局の方で座長と相談しまして、遺伝子組換え作物の餌

につきまして、我が国でどうなっているかということで資料をいろいろ集めました。

その上で上路先生に御相談に乗っていただきまして、代謝物を暴露評価対象物に加えるのか、加えないのかにつきまして、机上配付資料の2番、3番という形で、この議論の基になるようにということで修文を幾つか相談に乗っていただいた次第です。

会議の資料として配っております資料8-1の意見情報の1番、最初のページです。この部分の回答案は空欄になっていますが、もともと評価書にありました暴露評価対象物をどういうふうにするかということで回答が変わりますので、空欄ということになっております。事前に上路先生と相談した内容は机上配付資料の方に見え消しで入っておりますが、これを基に御議論いただければと思います。

評価書自体が非常に分厚くて申し訳ないので、机上配付資料3の変わった部分だけをつくってありますので、それを基に御覧になっていただければと思います。イソキサフルトールのクリップを外して、英文を取った後にございます。

前回の幹事会では、遺伝子組換え作物自体が商業ベースで日本に国内にないということまでは、先生方に資料を用意できたのですが、輸入された遺伝子組換えが餌の利用としては我が国で、かなりの部分が利用されているところまで資料を用意できませんでしたので、今回そういった部分が抜けておりましたので、改めて再審議をお願いすることになりました。この間の11月から間が空いてしまったのですが、引き続き御審議をお願いしたいと思います。

以上でございます。

○ 鈴木座長

基本的には、経過では親委員会を通過したパブコメをした上で、その件でこの場所でも議論をしたんですけども、そのパブコメの対応のときに、評価資料8-1の一番最後の部分が抜けていて、議論が非常に不十分な形になってしまった。そのときの話が部会も含めて若干相談を受けまして、私と上路先生でかなり突っ込んだ議論をいたしました。部会の議論では組換え作物中に非常に大量に出てくる代謝物Zについて、確かに議論したんです。ところがZの組換え作物に特有のものであるというようなことから、本邦では組換え作物をつくるようなことがないので、問題はなかろうと。

もう一つは、Zの毒性を見たときに親化合物と比べて毒性が強いとも言えないこともある。外国ではなぜかZを規制対象にしているんだけど、我々としてはこれを必ずしも評価対象にしなくてもいいのではないかとこのところで議論が終わってしまった。

その後、パブコメをきっかけにして、もう一度考えてみると、指摘どおり組換え作物が結構輸入されていて、どのくらいなんだという資料も事務局で用意してもらったし、そうだとすると、これらが飼料にも使われるという話もあって、Zを無視するわけにはいかないのではないかとこの話になっていったんです。

Zと親化合物の関係とか、そういったようなところでも結構元に戻るとかいろいろな話があって、そういったことについても上路先生とは議論をいたしました。よく考えてみる

と、外国と横並びで Z、あるいは先生との議論の過程でもう一つの B という代謝物についてもどうなんだという議論があって、その辺りを評価対象にして提案した方がよいのではないかというところに落ち着いたということになっています。それが幹事会側からの経過説明になると思います。

これから先のところで、いろいろな資料等もございますから、まず上路先生にその辺りを使って説明していただいて、議論に入ろうと思います。よろしくお願いします。

○ 上路専門委員

全体につきましては、鈴木先生からお話しされたとおりです。今日、机上に置かれましたグルホシネートの審議関係資料の中の代謝の 195 ページ、グルホシネートの推定代謝分解経路というものが載っています。この中に動物、植物、土壌、光、想定代謝物というような形で載っています。

P に星印が付いているのが遺伝子組換え体ができるというもので、グルホシネートから Z ができる。それは意識的にアセチル化するような酵素を入れてあるということです。組換え体特異的なものです。それが植物体にはグルホシネートよりも Z の方が非常に多い割合で残留してくるとというのが植物体内運命試験の結果として出てきています。

Z から今度はグルホシネートに戻るのかどうか。これは今日の資料に載っていましたが、動物として Z からグルホシネートに戻るという経過もかなり多くなっています。一般的な、いわゆる組換え体ではなくて非組換え体の場合には、A から Z には行かないで、A から B が主要経路です。組換え体の場合には、A から Z、Z から A、さらに A から B という形になります。グルホシネートの非組換え体の場合は B、組換え体は Z が主要代謝物ということです。

それでは、Z を実際に一番初めに部会で検討したときに、Z をどう扱ったかというのは、先ほど御説明がありましたけれども、日本国内で組換え体を栽培することはないから、この Z を念頭に置く必要はない。暴露評価対象物質にする必要はないという議論が行われていました。

それですと来ていたわけですがけれども、先ほど説明がありましたとおり、日本で使われている家畜飼料のかなりの部分は、大豆、なたね、トウモロコシに関しては輸入品がほとんどです。輸入品は非組換え体を分割して、非組換え体だけが入ってくるのではなくて、ほとんどが組換え体であるというような資料もいただいております。

ですから、そういう組換え体の中に当然 Z がたくさん残ってきているということも想定されるわけです。それが動物体内で Z がそのまま、あるいは Z がグルホシネートそのものに分解することもあるということです。そういうことから言いますと、こちらのパブコメの方の回答にも出ていますが、やはり Z というものを全く評価対象物質から無視することはできないよということになります。

では、Z は全く毒性がないのかと言いますと、整理をしていただきましたけれども、農薬評価書のグルホシネートの修正案の 1-6 ですね。食品健康影響評価のところの「食品に

おける主要代謝物は」からですけれども、Zについてラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験とウサギの発生毒性試験で毒性所見が認められています。これは親化合物から比べると弱いものですが、植物体内運命試験の中では主要な、むしろ親化合物よりも主要な代謝物として残留しているということにもなりますので、やはりこの中で特に組換え体ですが、評価対象物質として主要代謝物としてのZ、B等を加えておくことが妥当であるという判断になりました。

そういう結論になったんですけれども、それは先ほど鈴木先生からお話がありましたとおり、いろいろなデータを基に判断をさせていただいたということになります。鈴木先生の方から追加をお願いします。

○ 鈴木座長

私の方からは、今の説明に対して特に追加する話はございません。外国の場合、組換え作物をつくっていけば、このZに関しての問題も素直に評価対象にする話になったんでしょうけれども、その辺が我々としては早とちりをした。輸入を通じて穀物が入ってきているところを見落としていた。だから、外国でZやBを評価対象にしている以上、我々としてはそれをやらなくていいと言うわけにはいかないだろうと。

実質的にどのくらいの話になるかというところは、薬食審でどう扱ってくれるかというところに最終的にはお任せしたいと思っているんですが、我々として評価対象化合物をどうするという点については、従来の意見を変更して、ZとBを評価対象化合物にするという形で評価書を変更したいと思っております。大筋はそんなところですが、小澤先生、何か御意見をいただければ。

○ 小澤専門委員

今、上路先生と座長の話を伺いまして、それでよろしいと思っております。

○ 鈴木座長

結構これから先もまだ遺伝子組換えに対する剤などが幾つか出てくると思いますから、その辺りのところでも慎重に作業をしなくてはいけないという話にはなると思います。

西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

特に異存はありません。

○ 鈴木座長

林先生、いかがですか。

○ 林専門委員

特に加えることはありません。

○ 鈴木座長

吉田先生、納屋先生いかがですか。

○ 納屋専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

そうすると、結論的には Z と B を評価対象化合物にするということで、具体的な話に移っていかねばいけないかと思います。グルホシネートの農薬評価書が厄介なことになっておりまして、三部作といいますか、第 1 部と第 2 部、ラセミ体と P 体の話で、更にそれらをまとめた、つまりグルホシネートとして諮問が来ているものですから、それらについてまとめた形の 2 枚紙の報告三部作になっているんですね。そのところでどうするかという話になるんだと思います。

これについては、例えば総合的な評価書のところですね。資料 8-2 の最初のところで総合評価として、それぞれ第 1 部、第 2 部に示されているとして、(1) がラセミ体、(2) がグルホシネート P の総合的な要約で、総合評価として書いてあります。このところに評価対象化合物として、Z と B という言葉をこちらに足しておく必要がある。それぞれどうしてかというようなどころについては、これは P の方は関係ないんですが、ラセミの方にある程度細かく書かなければいけないのかなと。これは食品健康影響評価のところでいいですか。

○ 上路専門委員

今日の修正案のところで、第 1 部の方から説明された方が簡単だと。机上配付資料 3 です。

○ 鈴木座長

机上配付資料 3 にまとめてありまして、傍聴の方にはお気の毒かもしれないんですけども、ここの総合資料のところでグルホシネートを厚労省に通知する際に、基本的には ADI の値だけ出せばいいのではないかというような意見もあるんですが、最近のところでの議論、リスクアセスメントとして、食品安全委員会農薬専門調査会は何をなすべきかというところ、評価対象化合物を選定して、それを通告すること。ADI を設定することという話が、大分煮詰まってきた状況でもありますから、ここで議論として Z と B を評価対象化合物にするということになれば、これをどこかに書かざるを得ないということになります。上路先生もそういう御意見でして、やはりそれはちゃんと書きましょうという形になっております。

一番最後のところに暴露評価対象化合物については、各種毒性試験及び作物残留試験の結果から、グルホシネート親化合物並びに代謝物 B 及び Z と設定したという形で、大きくりのまとめをしましょう。当初書かれていた B とか Z について、例えば (1) のラセミ体の評価の要約のところにその理由がいろいろ書いてあったところがあります。それを第一部の方に移す。あるいはグルホシネート P のところについては、植物における主要代謝物の B の件については云々というところを B のところに移すことになるのかな。全体としては代謝物 B と Z を評価対象にするという形に変えたいという話になっているんだと思います。

これについてはどうでしょうか。上路先生、事務局から若干説明をしてもらった方がいいですか。

○ 上路専門委員

その総合評価の書き方で、今まで ADI だけでしたが、そこにこのグルホシネートの検討の結果という暴露評価対象物質もちゃんと書いておいた方がいいのではないかという私自身の考え方もあります。もしこの場でそういう方向であるならば、今後とも総合評価のところに ADI と同時に暴露評価対象物質を何にするかを入れていくということになりますので、これはこの場で検討していただなくてはいけないことだと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。実際には食品健康影響評価のところを見ますと、どの剤についても評価対象化合物については親化合物のみとするとか、加えた代謝物の何とするという形で、従来も書いてございます。ですから、今回ここでこういう形の話をするというのは、決して従来のやり方から逸脱しているとか、そういう話ではございません。

また、原則というような点からしても、要するにリスクアセスメント、評価の段階で 2 つ仕事があるという話は FAO などのところでもきちんとそういう指摘がされておりますので、それにのっとって仕事をしていけばいいのかなと思っております。上路先生とか私が個人的な好みでそういうふうに言っているわけではございませんで、世界的な決まりごとと考えていただくとありがたいです。

林先生、何かありますか。

○ 林専門委員

特にコメントはないです。それでいいと思いますけれども、1 つだけ教えてください。机上配付資料 3 の修正案の 1-3 の一番最後の行で、先ほど座長が読まれたところですが「グルホシネート親化合物（親化合物）並びに」の「並びに」という言葉はどういうふうに取りばいいのか。要するにこれは親化合物+B+Z という意味だと思うんです。それを何かもう少し明確に示す日本語はないのかなと。並びにというと、そうとも取れるんだけれども。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 前田評価調整官

法令用語で言いますと、大きいものと大きいものつながりが「並びに」、小さいもの同士のつながりが「及び」でございます。ですので、代謝物 B と Z は「及び」でつながる。代謝物と親化合物を並べるときには「並びに」という形で使っておりますので、意図するのは林先生のおっしゃるものと同様でございます。

○ 鈴木座長

基本的に英語で言えば全部「and」だということですね。

○ 林専門委員

わかりました。それで皆さんが納得されるのであれば、特に文句を付けるようなつもりはございません。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。結構ややこしい話になります。よろしゅうございますか。
小澤先生、この件に関してはいかがですか。

○ 小澤専門委員

今のでわかりました。

○ 鈴木座長

その他のところになりますが、まとめて書いたところは ADI を決めました。暴露評価対象化合物も決めましたという形が大きくりのまとめの評価書になっています。第一部のグルホシネートのところとグルホシネート P では、この資料によりますと関係のある部分は基本的に食品健康影響評価の書きぶりになっていると思います。

ここは例えばラセミ体の 1-6 のところでは、大きく言って 2 か所の話があって、Z について上の 3 パラグラフのところ、この Z がグルホシネート耐性遺伝子組換え作物に特異であったということと、それ以外に非組換え作物と同様の B、F も認められたという代謝試験の結果が書いてあります。

下の方から 2 パラ目のところで、B と Z の毒性に関する記述と残留レベルについての解説が書いてあります。そういうところからすると、ここではグルホシネートと代謝物 B、Z を評価の対象にするという記載になっています。

ここで落ちてしまっているのは、各国で Z、B を評価対象にしているよという話ですが、これはなくてもいいですね。議論の中でそういう話をしたという話で足りるのだと思います。上路先生、そこはいいですね。

○ 上路専門委員

はい。こういう場合には、今までそういうことはなかったですね。

○ 鈴木座長

評価書評価では別ですけどもね。そうすると、こういう修正をしなくてはいけない。グルホシネート P に関してはどうなっているのかな。特に問題はない。

こういう評価書の修正をしたいという形を私と上路先生の方から提案したいと思ってるんですが、その他の幹事会の先生方、これは御了解いただけるでしょうか。林先生、いかがですか。

○ 林専門委員

結構だと思います。

○ 鈴木座長

西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

ということで、評価書を修正するという形になります。その次の問題がパブコメに対し

て、どういうふうに対応するのかという話が出てきます。変わったのは、評価対象化合物がパブコメの指摘を受けて検討した結果、変えざるを得なくなったという話なので、パブコメの回答の中でその旨をわかるように回答をしてやれば、もう一度パブコメをやるというようなことは必要ないのではないかと考えているんですが、この辺りのことについて、親委員の方の判断もお聞きしなくてはいけないと思っていますけれども、小泉先生、いかがでしょうか。

○ 小泉委員長

パブコメ期間中はまだ評価書ができ上がっていないわけですから、ここで議論していただいて、それを修正して、また親委員会に出していただくということでもいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

1回通っていますしね。ありがとうございます。そういう形にさせていただくとすると、問題はパブコメの文案を事務局から提案していただくことになるのかな。それでいいのかどうかを若干議論したいと思います。

○ 佐藤課長補佐

今、傍聴者にも配っておりますが、机上配付資料2をお願いいたします。代謝物Zに係る意見が別々の方から2つ来ております。

まず最初のページの「意見・情報1」という意見です。意見の概要は前回と変わっておりませんので説明は省きますが、この方の2パラ目の3~4行目辺りで書いてございます。「輸出国での無秩序な使用を誘発することが懸念されます。従って、代謝物Zを暴露評価対象物質に追加すべきではないかと考えます」というのが意見を出された方の言い方ことだと思われま

それに対して回答案ですが、右の欄のアンダーラインの部分です。評価書の方に書かれております植物体内運命試験のデータを引用しまして、Zのプロファイルを述べております。植物組換え体の作物を用いまして試験を行ったところ、Zがかなり残っていることが上10行くらいにまとめてございます。非組換え作物の方ではZは認められていないので、代謝物Zは遺伝子組換え作物に特有の代謝物であるということです。

そこでこの方の意見を尊重いたしまして、代謝物Zを暴露評価対象物質に加えるというように結びになってございます。

2枚目のページの裏の真ん中から下「意見・情報3-2」になります。この方は先ほどの1番の方とは別でございまして、1の上を書いてございますが「グルホシネート耐性遺伝子組換え関連作物（穀類、豆類、種実類及びてんさい）に係る暴露評価対象物には少なくとも代謝物Zを加えることが適当と考えます」という意見でございます。

その理由といたしましては、現行の食品添加物などの規格基準、残留基準のことですが、その規制対象物質の生合成を取るためということになっております。現行の作物残留への基準値につきましては、海外におけるグルホシネート耐性遺伝子組換え作物における使用

作物残留自体を考慮し、Zが規制対象になっているということです。

2番目ですが、毒性試験のことが書いてございまして、非常に長いのですが、まず代謝物Zの毒性試験を見ますと、親化合物に比べて弱いとは言いつつも、「しかしながら」のところに書いてございます。代謝物Zの雄ラットにおける体内運命試験が別途ありますが、これにつきましては体内で代謝物Zが親化合物のグルホシネートに変換されるということがございます。

そういったことを考えた上で、家畜の餌にグルホシネート耐性の遺伝子組換え作物を使った場合、Zからグルホシネートに一部が変換されるのではないかと述べております。そういった場合に、家畜を介したグルホシネートの間接的暴露のリスクを増大させるのではないかとということで、それを踏まえまして、代謝物Zを暴露対象化合物に変えるべきというのが意見の趣旨です。

それを踏まえまして、回答案を前回と比べて修正しております。まずラットの体内で代謝物Zがグルホシネートに変換されるということにつきましては、変換率は10%程度でした。他のグルホシネートを使った毒性試験では、体内でできた代謝物Z由来のグルホシネートも含めて毒性試験の所見を見ておりますので、その部分は評価していると考えられます。

遺伝子組換え作物につきましては、国内では商業ベースでは栽培されておりませんが、海外から輸入された大豆、菜種などが我が国に輸入されて、これらから油を取った搾りかす部分が家畜の餌として利用されているということです。

その絞りかすについて、Zがどのくらい残っているのか。それを食べた家畜の体内でどのように暴露されるかという具体的なデータはございません。しかし、代謝物Zは遺伝子組換え作物内でかなり多く生成されることを考えますと、Zを暴露評価対象物質に追加した方がいいのではないかとということで修正をしております。

大分端折ってしまいましたが、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。上路先生、何か追加がございましたら。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

質問等々があればということになりますが、基本的には先ほどから話をしていますけれども、Zを評価対象化合物としますという形の書きぶりが回答になっていると思います。これはBについては言及していないんですが、Bについてパブコメでは言われていないので、それについて回答をする必要はないという観点ですかね。

○ 佐藤課長補佐

そうです。

○ 鈴木座長

小澤先生、いかがでしょうか。

○ 小澤専門委員

今の御説明でよろしいのですけれども、1点だけ注意しておかなくてはいけないと感じたことは、毒性に関することがニュアンスも含めるようなことですが、今、説明をいただいたところでは、毒性のことには触れられていないですね。

ただ、もうちょっと前のときの御説明では、Zも若干の毒性はあるよという御説明があったので、そここのところではいろいろな資料をつくる時に、そごがないように注意しなければいけないと感じました。

以上です。

○ 鈴木座長

ZあるいはBのところが親化合物に比べると、それほど強くはないが毒性がないわけではないという表現ですね。それでZなどについて見れば、相当大量に残っているからという話があって、それらの海外の話のことになると思うんですけれども、この書き方だと確かに毒性についての話は、評価対象にするか否かは残留レベルが非常に多いのかどうかということと、もう一つはFAOの表現を借りれば、親化合物と代謝物、要するに当該対象候補の相対的毒性と書いてあります。

それに基づいて決めるべきであるという形にしてありまして、相対的に毒性というのは何なのかというのがあまりはっきりしない。非常に悩ましいところはあるんですけれども、毒性を省くわけにもいきません。上路先生、何かいい知恵はありますか。

○ 上路専門委員

総合評価のところに書かれているような、毒性的に非常に弱いけれども、親化合物と比べると低いけれども、毒性所見が認められているのであり、なおかつ遺伝子組換え体で非常に多く生成されるのでというようなくらいしか書けないのではないのでしょうか。あまり具体的にも書けないような気がします。

○ 鈴木座長

データがそんなにもすごくあるわけではないし、机上配付資料3のグルホシネート、ラセミ体の1-6で、このBのところをとりあえず抜いた格好の話で、Zの毒性に触れるくらいでいいのかなという感じですが、よろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

林先生、いかがですか。

○ 林専門委員

それなりに毒性が懸念されるからこそ評価対象物質になっているので、今のこの書き方でも十分それは読めるのではないかと思います。評価書の方にはそれはきちんと書かれるわけだから、それをパブコメの回答として特に書かなくてもいいのではないかという気

はします。

○ 鈴木座長

私もそんな気がしてきました。評価書にはちゃんと書きますし。

○ 小澤専門委員

かえって混乱させるような発言をしてしまいましたけれども、読み上げていただいた回答では、特にZの毒性についてははっきりとは言っていません。ですから、Zの毒性について言及するのは、今、座長が読み上げられた机上配付資料3の1-6ページで書かれていることだけにすればいいと思います。すみません。

○ 鈴木座長

パブコメには書かなくていいですか。

○ 小澤専門委員

パブコメには書かなくていいと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。どうやら合意に達したと思います。決めておかなければいけないことはこのくらいかと思うのですが、事務局はこれでよかったですか。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、グルホシネートに関してはパブコメの回答をするということで、とりあえず終わるということですね。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

何かございますか。

○ 吉田専門委員

このZを評価対象に加えるということで、グルホシネートのももとの評価書(案)ですと、例えば親化合物については一覧表で表42に記載していますけれども、それは入りませんか。

○ 鈴木座長

今までの話のところだと、表の中にはあまり入れていません。評価対象として代謝物を入れるという話が総合評価のところにあったときに、大体は急性毒性試験と変異原性試験の辺りのところで代謝物の実験データを評価することが多くて、それについてはまとめの表には通常は入れていません。よろしいですか。

各試験のところ、例えば資料8-2の1-45辺りを見ていただきますと、発生毒性試験では代謝物BとZのラット、ウサギなどの試験ですね。46についても続いておりますけれども、試験が出ている形にはなっていますから、評価はしている。

○ 吉田専門委員

本当に弱いですね。

○ 鈴木座長

あまり強くないですね。最初するときには、日本でつくられていないわけだし、これは暴露の危険などはないのではないかと。毒性も弱いし、外国で規制対象にしているわけがわからないという話ですり抜けてしまったんです。ところが指摘を受けて、もう一度考えてみると、作物として輸入されているものがあるって、食品として我々の口に入ることもあるからという事情がやっと飲み込めたということになります。よろしゅうございましょうか。

○ 見上委員

食べ物としては口に直接入っていないけれども、回りまわって。

○ 上路専門委員

畜産物とかから。

○ 小泉委員長

そのまま入りますか。

○ 鈴木座長

実際は飼料用の米の問題などで、今後の議論は結構ややこしい問題が出てきます。ポジティブリストなのでやむを得ない部分があるんですけどもね。

一応御了解いただいたということで、大変長くかかりましたけれども、グルホシネートについては審議が終了して、パブコメの回答が公開できる運びになりました。どうもありがとうございました。

その次の問題ですけれども、先ほどお話をしましたように、海外評価機関の評価を基に作成する評価書の記載について。これは先月、林先生から提案をいただいて、ペンディングにしておいた部分でございます。それについて審議をしたいと思います。事務局の方から説明をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料9をお願いいたします。鈴木座長から説明がございましたが、先月の幹事会で林先生から評価書評価の場合には、だれが考察したのかははっきりわかるようなということで、TCMTBという農薬につきまして提案をいただきました。

個々の農薬の特質を踏まえて、どのような考察を引用してくるかということはその場で考えなければいけないのですが、真ん中辺りに書いてありますように、例えば安全係数が100でない場合ですとか、腫瘍性病変が認められた場合とか、いろいろあります。個々に審議することになると思います。

それ以外に例えば定型的に書き込める部分が幾つかあるのではないかとということで、事務局の方で用意した資料です。御存じのように農薬は4部会でございますので、この幹事会で定型文についてはこの方向でよしという方向性が得られれば、各部会での審議される評価書評価の剤につきましては、評価書の書き方を順次改めていくことにしたいと思ってお

ります。

めくっていただきまして、「(案) 農薬評価書 ○○○」。2 ページ目ですが、マーカー部分がコピーの調子がよ過ぎて真っ黒になっていてすみません。目を離して読んでいただければと思います。マーカー部分が定例に書けるのではないかという様式の部分です。

まず要約の部分です。「チアゾール系殺菌剤である「○○○」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、米国及び豪州が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国及び豪州における評価では、・・・ことから(であったが)、食品安全委員会農薬専門調査会では本剤の評価は可能であると判断した」ということは書けるのではないかということです。

吉田先生から追加の意見をいただいております。評価可能であることの判断を定型文で記載することはいいのではないかということで、その記載例を上に記載例 1、記載例 2 といて書いてございます。

記載例 1 の方は、試験が足りない場合のことを書いてございます。記載例 2 の方は、試験の詳細がわからない場合。使った動物の種類、匹数、雌だか雄だかわからない場合があるかもしれませんが、例えば評価を行った米国では自らのガイドラインに基づいて、すべて試験をアクセプトしたことがわかっているということがあった場合には、評価可能と書けるのではないかということです。

2 ページの 21 行目に四角で囲んだ部分がございます。ここは各部会で評価を行っている農薬でも既に主体がわかるように「米国では」と書いている例がございます。その部分を書いたものです。吉田先生から過去形ではなくて現在形という修文をいただいております。

4 ページ「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」です。

1 行目に「米国及び豪州が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した」という定型文を入れてはどうかと考えております。

27～29 行目には、部会で審議中の農薬ですが、代謝物について米国の考察をこのように載っている例があるということで示してあります。

6 ページ以降、毒性試験になります。例えばラットの併合試験で 16 行目でございます。これはとある農薬の例ですが「米国では」というような考察を引用している部分がございます。

7 ページに行きますと、ウサギの発生毒性試験の 8 行目で、米国の考察を既に掲載している農薬の例がございました。

8 ページの 23 行目、9 ページの 2 行目で、評価の主体となった考察を入れてございます。

10 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」です。マーカー部分を読み上げますと、先ほどの要約と同じような定型文を入れてございます。「農薬「○○○」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、米国及び豪州が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国及び豪州における評価では、・・・ことから(であったが)、食品安全委員会農薬専門調査会では本剤の評価は可能であると判断した」という定型文を入れては

どうかということです。

30行目に「各評価機関の評価結果及び」ということで、一番最後のページにございますが、無毒性量をまとめた表の表題を書いてはどうかという提案です。米国とか豪州とかカナダと入っている場合に、各評価機関における評価結果ということがわかるようなタイトルの変更という趣旨です。

定型文につきましては、先ほど申し上げたように、できるだけ評価書評価の評価書に書き込んでいきたいと思っております。それ以外の部分は、ケース・バイ・ケースで考察が必要な部分はその都度、どういうふうに書いていったらいいのかを試行錯誤で取り組んでいきたいと思っております。

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。既に評価書ができているものなどから、例を一部拾い出して、今回お示しいただいた形になっていると思っております。全体としては、やはり評価書評価のことですから、どこが評価したのかがはっきりわかること。それが評価できるか否かを我々はどう判断したのかということ。更にその際、最終的な結論として、外国の権威ある機関が評価したことを我々は妥当と考えるのかどうか。妥当ではないとなる場合もあるわけで、その場合はどういうふうを書くか。そのことが実は抜けています。それは応用動作として考えればいいのかなどは思っているのですが、御提案いただいた林先生、全体としてのお話があれば。

○ 林専門委員

全体として何かこういうものがあれば、今後かなりスムーズに行くのではないかと思います。1つだけ細かい言葉の使い方ですけれども、何か所も出てくるのですが、米国ではとか豪州では何々であると判断したとなっておりますが、これはしているという方がいいと思います。

今、座長がおっしゃったようなことと、1ページ目のこういうポイントがあるよという辺りについては、やはり考え方を順次示していった方がいいと思うのですが、今ここですべてこれを決めてしまうわけにもいかないと思っておりますので、できるところからやっていく姿勢でいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それぞれ担当されている部分の例示があると思っております。何か一言ずつ御意見をいただいて、林先生から言われたようにこれをひな形にして、今後のところを具体的に考えていけばという話のものにしていきたいと思うのですが、上路先生から。

○ 上路専門委員

まとめていただいて、ありがとうございます。特に植物体内運命試験のときに、どれくらいの量の代謝物が残るのがいつでも問題になっていたんですけども、その代謝物が

毒性があるのかないのか。それが暴露対象物質にすべきなのかどうか。それをどこまでまとめるのが非常に難しいと思います。

今回御提示いただいたのは、4ページのところに、初めに代謝物の説明をされるけれども、毒性に対しても書いているんです。果たしてここがいいのかどうか。私はここは疑問です。ここではこういうものができてきているだけだと思います。後ろの各種毒性試験の結果から毒性が評価されるのであって、確かに代謝機構までは出せますけれども、それ以上のところは、ここに書くのがいいのかどうか疑問です。

○ 鈴木座長

これは確かにおっしゃるとおりで、1つの例示ということで、この場所が必ずしもふさわしいとは思われない。どこかに書かなければいけないことは確かですね。

○ 上路専門委員

それは勿論です。

○ 鈴木座長

当面のところは、そういう意味合いで御了解いただくしかないのかなと思っております。小澤先生、どうぞ。

○ 小澤専門委員

私は今、上路先生がおっしゃったことと全く同じことを感じたので、おっしゃっていただいてよかったと思います。動物体内運命試験の専門とする者として、無理やり言うのであれば、先ほど植物体内運命試験で問題になった M1 は、動物の体内で出ないということなんですけれども、それは別に定型としていただくことはないと思ったので、以上です。

○ 鈴木座長

結構細かい話だとデータがなかったり、いろいろと悩ましいんです。

○ 小澤専門委員

おっしゃるとおりで、そういう細かい話は今しても仕方がないと思うので、結構です。

○ 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

評価書評価であることが明確にわかるような記載になったので、とてもいいと思います。記載方法については、異存はございません。ただ、例えば7ページにたまたまウサギの例示が書いてあるんですが、私がお願いしたのは内容のことなんです。例えば「米国では検体投与に関連した死亡と考えている」と書いてありますが、そうでないケースがよくあるんです。どう考えてもこれはおかしいのではないかと思うけれども、データがないから、それ以上のことが確認できなくて、仕方なく EPA の考えを認めることが結構あります。そういう場合にオリジナルデータをできるだけ取るような努力をしていただきたいというのが、また別のお願いとしてございますので、御検討いただければ幸いです。

○ 鈴木座長

リスクアセスメント上、書くことができない、どうしても必要だということで、データ要求ということも全くできませんと言っていますので、今後の剤の特質によって考えなければいけないと思います。今の判断のところは、私も研究したんですけども、この剤に起因したものなのかどうなのかで判断がわかれることがあって、その場合はこちらに書いていないんですけども、例えば関連した死亡と考えられている。我々はそれを認めた。あるいは我々はそれを認めなかった。どちらかの話できっちり書くような形がここには隠れているんだと思います。そういうことでよろしいでしょうか。

○ 納屋専門委員

そうなんです。特にデータをつかったメーカーさんに出してくれというのではなくて、EPAが判断したということを書いていますので、EPAがその根拠を持っているだろうから、その辺のドキュメントとかを出していただくと非常によくになるので、むしろ日本とアメリカがトラスト・ミーと言っているくらいなので、信頼関係をもっともっと築いていただいて、EPAの資料をできるだけアクセスしやすいような環境づくりをしていただきたいというのが先ほどの要望の一つです。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。それでは、西川先生。

○ 西川専門委員

同じで、評価書評価である旨を明記することは非常に大事だと思います。その評価書とどういう判断が違っていかも明確に書くべきだと思います。具体的な点については、ケース・バイ・ケースでやっていくしかないと思います。

1つ確認したいのは、こうした評価はあと幾つくらい残っているんですか。

○ 佐藤課長補佐

相当数です。

○ 西川専門委員

わかりました。

○ 鈴木座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

私は特にコメントは先に述べさせていただきましたので、大分わかりやすくなったと思います。更にいい評価書になるように、専門委員も含めて努力をしていければと思います。以上です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。最後に林先生でまとめてください。

○ 林専門委員

もうこれ以上まとまらないと思うんですけども、確かに主体、だれが言っているのかということは、やはりはっきりしていくことと、最終的にはこの食品安全委員会での判断

をきちんと示していくという2つに尽きると思います。その部分がこれで少しでも明確にはなると思いますので、あとは西川先生もおっしゃったようにケース・バイ・ケースで、いろいろなことを考えていかないといけないだろうし、判断していかないといけないと思いますけれども、一歩前進ということで私は評価したいと思います。

○ 鈴木座長

これで大体コンセンサスが取れた。問題はこれをいつからやるかという話ですが、なるべく可及的速やかにという言葉を使っておきたいんです。今、既に評価書をつくっている部分の話とか、いろいろとごちゃごちゃしたこともありますし、過去に遡及して直すとなると、これはまた大事の話になるので、できる限り早くという形にとどめたいと思いますが、それでよろしいですか。

○ 林専門委員

過去にさかのぼるのは非常に大変だと思うので、それはやめた方がいいと思います。今後できるだけ、やりやすい剤からでもいいと思うので、試しにやってみてほしいと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。どうぞ。

○ 見上委員

林先生がおまとめになったのはそのとおりで、非常に結構な話ですけれども、今日お配りした資料2-3は、食品安全委員会の議事録ですけれども、その4ページを見ていただきたいと思います。

これは何かというと、4ページのところで廣瀬先生がおっしゃっていることは「神経毒性の有無を確認する必要があるので」、要するにEPAにしても豪州にしても確認して、納屋先生がおっしゃったように、あるものか、ないものをその都度、本委員会の方で確認して、それでまた農薬専門調査会に戻すのは非常によくはないことだと思っているので、その辺をある程度この7項目をまとめるときにも、どの程度だったら最後までEPAに言ってやるかやらないと、その都度こういう問題が出たときに食品安全委員会本体自身も大変な思いをするので、是非その辺は考慮しておいていただければありがたいと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。先生の議事録の発言を読ませていただきまして、非常に心強く思っていて、一言お礼を申し上げなければとっていたところでしたが、言い落としました。申し訳ありませんでした。

いずれにしても、この試験のところは我々の審議をできる限り正確に、あるいは漏れないようにということをやっているつもりですけれども、神様ではないので、全部完全にはいかない。そういうときに得てしてこういうことが起こる。

イソキサフルトールの話は4HPPDの話で高チロシンの話が念頭にあれば、この辺は出てきた資料について見れば、今日は比較的簡単に済ませてしまいましたけれども、結論はで

きるのかなと半分は思っているのですけれども、先生の言わせるように資料が必ずしも事細かに出てくるわけではございませんから、その辺のところも含めて、今後なるべく上の委員会の方で問題だというふうに思われぬように努力をしたいと思えます。どうも御指摘をありがとうございます。

他にはよろしいですか。

○ 前田評価調整官

資料9の7項目でございますが、先ほどの見上委員の御説明でいきますと、この5番目の裏が必要かなと思えます。通常、専門調査会で毒性影響としている所見が影響とされていない場合というのもここに入るのではないかとここでございますけれども、その神経毒性の点は、まさにその点だと思えます。

○ 鈴木座長

バイスバーサという言葉になるんだと思えます。これはあくまでも例として挙げてあるだけで、7項目だけとは私は思っておりません。先ほどもケース・バイ・ケースとお話がありましたけれども、剤によってこの辺りは随分変わるものだと思いますから、とりあえず主語がはっきりして、我々はそれを認めるのか、認めないのかというところをやりますよというふうに解釈いただきたいと思えます。それでよろしいですか。

他にございますか。

○ 吉田専門委員

評価書評価だけではなくて、今、見上先生がおっしゃったことは最もだと私も思っておりまして、すべての評価書について、何をターゲットにして評価したか。すべてにおいて神経毒性はどうだったのか、催奇性はどうだったのかということ項目を全部挙げて、内分泌も含めて記載できるように、すべての評価書をそうしてもいいのかなと思っておりますので、これからどういう評価書にするかということを経営的に考えていただければと私も思えます。

○ 鈴木座長

先ほどピリダリルのところで提案があったという話をしました。今回は時間がないので、そういう話は先送りにさせていただきましたけれども、海外の評価書などを見ると必ず書いてあることが幾つかあって、そういった項目ごとのまとめとか、いろいろなものを我々も今後どう取り入れていくかということを考えないといけない時期がそろそろ来たのかなと。二百数十剤をやってきて、やっとそれなりによい点、悪い点が見えて、反省するべきは反省するところに来たのかなということを感じています。

林先生、いかがですか。

○ 林専門委員

今の吉田先生の御意見はごもっともだし、座長もおっしゃったように、評価書自身のフォーマットを今後検討していくのは大事だと思います。その手始めとして、私はこの評価書評価の方が形式化しやすいのかなというところから切り込んでいったので、また評価

書でない新規剤についても考えていく必要はあると思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。ほぼ意見が出尽くしたように思います。この件については終わりにしたいと思います。

あと2剤ですが、どうしましょうか。その前に報告しなくてはいけない剤がありますね。事務局から。

○ 佐藤課長補佐

報告は2~3分で終わります。

○ 鈴木座長

それでは、審議をするかどうかの話で、今やるかやらないかということですね。審議をするとすると、この2剤は側鎖のところが違っていて、アシフルオルフェンがラクトフェンの代謝物になる関係ですので、両方ともやっってしまうないと決着が付きません。今、4時40分ですけれども、どうしますか。これはややこしい話になるので、10~20分では済まないです。

評価書評価という点があるので、非常に下世話な話をすれば、今日決めなければならないというわけでもないと思っていますが、そういうことを言うてはいけませんか。

○ 佐藤課長補佐

他の先生方の御意見は。

○ 鈴木座長

それでは、皆さんの御意見をお一人ずつ伺います。上路先生、やりますか。

○ 上路専門委員

どちらでも結構です。

○ 鈴木座長

小澤先生はいかがですか。

○ 小澤専門委員

強いて言えば、今、座長のおっしゃる問題点を指摘していただければ。

○ 鈴木座長

一番最終的には、例えばラクトフェンの話で、基本的にこれは共通骨格がジフェニルエーテルです。実はラクトフェンの方は若干甲状腺にも影響が出るように見えるんですけども、ジフェニルエーテル骨格は実は甲状腺に親和性があると一般的に言われているんです。ただ、それについてはデータが全然ないので、それを抜いてしまっただけで議論せざるを得ないねということの頭の片隅に入れてもらわなければいけないというのが1つ。

その次の話では、基本的にペルオキシゾームプロリフェレーターだということ。そのところの話はどうしますかという議論が結構しんどいかなと。一応がんとの関係で言うと、PPAR α が絡んでがんになる場合は、ヒトの場合は感受性が低いので外挿しないでもいいということになっているんですけども、今日、長谷川隆一先生のところからセーフティー

ファクターの二次案が送られてきて、その中にペルオキシゾームプロリファレーターについての研究がありまして、それ以外の臓器だと種差についてわからないという指摘がありました。そうすると、あまり簡単に行かなくなる可能性があるんです。

アシフルオルフェンとラクトフェンの話では、プロフィールが若干違っているように見えます。ほとんど肝臓と腎臓がベースというところは似ているし、アシフルオルフェンの方がなぜかデータは多いので、こちらの方が参考にはなるかとは思っております。

例えばアシフルオルフェンについて言うと、マウスの胃で乳頭腫が出る。前胃ですかね。ラットでは胃潰瘍があるという話とか、遺伝毒性の中でどう評価するんだよというところで、よくわからないところがあります。例えばショウジョウバエを使って劣性致死の話とかY染色体の欠失の問題、優性致死とかをやっているのをどう読むのか。サッカロミセスセルビスの酵母だと思うんですが、その件があって、それがポジティブに出ていたりする。これとの関係はどうするのかということになってくると、時間がかかるかなという感じではありますけれども、不正確な話もしてしまうかもしれません。

先ほどジフェニルエーテルだよと言いましたけれども、これはプロトコフィーの Prottox の阻害であるところは、共通している話になります。肝臓での病態も結構ややこしい話になっていまして、ヘム環を持った化合物の合成が抑制されたり増えたり、あるいはポルフィリンがたまったりという話で、非常に複雑な病態が実際は予想される話になります。大筋はそんなところですよ。

○ 小澤専門委員

ありがとうございます。今、御説明を伺っていると幹事会が部会と化して、そういう深い議論をしないといけない印象を受けてしまったんですが、もともとこれは確認評価第一部会ですね。

○ 納屋専門委員

私のおりです。

○ 小澤専門委員

部会の評価はやはり尊重しなければいけないわけで、そのことを考えるとどうしたらいいのか非常に悩ましいと思いますし、評価書評価という先ほどの林先生の御意見を踏まえると、今、座長がおっしゃられたことを解決するためには、それこそデータを要求しないとだめという作業も出てくると思います。

ですから、その辺りを全部踏まえて、例えば納屋先生がどのようにお考えになるか。確認評価の座長をなさっておられたわけですから、その辺も伺わなければいけないのかなと、いろいろなことを考えました。

○ 鈴木座長

言い過ぎた部分もたくさんありまして、わかっていない話がかかなりあって、それでも外国で評価されてしまっているわけですから、それを評価せざるを得ない状況だったので、よけいなことを言いましたけれども、納屋先生は今の小澤先生の御質問に答えていただけ

ますか。

○ 納屋専門委員

きちんとお答えにはならないと思いますが、まずラクトフェンにつきましては、私が一番最初に担当させていただいたのではなくて、2007年の確認第一部会で、これは三枝先生が座長をやっていたときに一旦やったんですが、そのときにデータが足りないということで、ほぼフリーズされていたんです。それがそのまま止まっていたという経緯がございました。

それを受けて、その後にアシフルオルフェンの方が私が担当する第一部会に来た。ここでこちらが通ったので、同じ部会でラクトフェンをもう一回見てよということに来てしまったんです。ですから、データがたくさんある方を見ながら、ラクトフェンも後で見えて、両方を見れば同じような評価ができるねという形でここまで来て、今回の幹事会に至ったという経緯がございます。

ですから、必ずしも十分ではないというのはおっしゃるとおりでして、そうであればEPAにデータをもらおうよと、私は本当は言いたいです。

○ 鈴木座長

今の事情は非常に明確なんですけれども、西川先生、どうしますか。今のような事情で今日審議しますか。

○ 西川専門委員

もう時間がないんじゃないですか。

○ 鈴木座長

林先生、いかがですか。

○ 林専門委員

今のでかなり時間を食ってしまったので、本当に時間がないと思うし、これは評価書評価として非常に難しいエクササイズだと思うんです。遺伝毒性のところについてもデータギャップがあるわけです。それを本当にどういうふうに評価書評価としていくのは、いろいろと考えてはきたんですけれども、やはりコンセンサスは要ると思うので、私は次回に伸ばしていただいた方がありがたいかと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。吉田先生。

○ 吉田専門委員

私も他の先生と同じですが、鈴木座長がおっしゃっていたPPARの件については、例えばフェノバルのものとかは、我々はライクな肝腫瘍については評価をしてきましたので。

○ 鈴木座長

評価はできますよ。ただ、PPAR α のところは絡む発がんについては、ヒトには外装できないという形の評価を外国でする場合があるので、それをためらいますよという表現をしたんです。

○ 吉田専門委員

今日は時間はないと思います。

○ 鈴木座長

まだこれは序の口でして、事務局の方と先週末に会話をしていましたら、名前を言ってもいいと思うんですが、トリフェニルスズ、TPT が来るということになっていまして、やられているかよという話で、これは文献調査をして、いろいろとやるような話をしていかないと無理なのではないかという話をしています。

徐々に評価書評価の中でややこしいものが増えてきますので、その辺はまた御協力を願わなければいけない状況になっています。いろいろなところで経験がおありだと思いますので、知恵をお借りしたいと思っております。この件については、今日のところは延ばしましょう。すみません。

親委員会で審議された 2 剤についての説明を事務局の方からお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料 10 をお願いいたします。先月の幹事会以降、食品安全委員会で審議されたものの報告になります。まず最初に 1 番がリスク管理機関、厚生労働省から評価のお願いがあった剤が 4 つです。

2 番がパブリック・コメントに入ったものです。これが 3 剤ございます。

3 番が厚生労働省の方に評価が終わったということで通知をしたものです。このうち第 2 版のシフルメトフェンと第 3 版のアズキシストロビンにつきましては、作物残留試験の結果だけが追加になっておりましたので、食品安全委員会での議論で終わったということになっております。

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。何か御質問等があれば。特に問題はないですね。

積み残しが出てしまいましたけれども、今日のところはこれにて幹事会を終わりにしたいと思えます。その他のところで、今後の予定等について、事務局からお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

では、幹事会の今後の予定です。次回は 3 月 16 日を予定しております。

各部会です。まず 2 月 16 日火曜日に確認評価第二部会、2 月 22 日に総合評価第一部回、3 月 3 日に確認評価第一部会、3 月 9 日に確認評価第二部会を予定しております。

以上でございます。

○ 鈴木座長

まだはっきりはしていませんけれども、打ち合わせの中で確認第三部会を 1 回開きたいなと思っております。できたらメンバーが幹事会とかなり重なっているの、どこか幹事会の前後を使わせてもらおうかと思っております。どうでしょうか。また予定を聞かないとだめでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

3月の幹事会に先生方がどの程度出席されるかも考えて、検討したいと思います。最終的な出席の確認は3月に入ってからします。日みたいにはほとんどの先生方が出席されればいいのですが、そうでない場合がありますので。

○ 鈴木座長

わかりました。いずれにしても、そういうことを座長と事務局で話しておりまして、急遽、確認第三部会を開くことが行われると思います。よろしく御協力をいただきたいと思っています。まだ議題については確定的ではありませんけれども、今日のこういうような話で、全体として話をしておかなければいけないようなところを中心に連絡が行くと思います。よろしく願いいたします。

どうもありがとうございました。これで幹事会を終わりにさせていただきます。