

食品安全委員会農薬第五専門調査会

第4回会合議事録

1. 日時 令和2年9月28日（月） 14:00～16:20

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを使用）

3. 議事

（1）農薬（ポリオキシシン（ポリオキシシンD亜鉛塩及びポリオキシシン複合体））の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

本間座長、代田座長代理、乾専門委員、宇田川専門委員、加藤専門委員、久米専門委員、高橋専門委員、玉井専門委員、西川専門委員、根岸専門委員

（専門参考人）

川口専門参考人、中島専門参考人、與語専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員

（事務局）

小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、福地専門官、中井専門官、塩澤係長、小倉係長、藤井専門職、町野専門職、瀬島専門職、海上技術参与

5. 配布資料

- | | |
|---------|--------------------------|
| 資料1 | 農薬に関する専門調査会での審議状況一覧 |
| 資料2 | ポリオキシシンD亜鉛塩農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 資料4 | 食品安全委員会での審議等の状況 |
| 机上配布資料1 | ポリオキシシン複合体農薬評価書（案）（非公表） |
| 机上配布資料2 | ポリオキシシンD亜鉛塩参考資料（非公表） |

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第4回農薬第五専門調査会を開催いたします。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス感染症のまん延防止のため、テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席についてに基づき、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。

Web会議システムを利用した専門調査会につきましては、事務局の経験が浅いところでございますので、不慣れな部分も多く、議事進行に支障が生じる場合もあろうかと存じますが、何とぞ御理解、御協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、農薬第五専門調査会の専門委員の先生方10名、専門参考人の先生方3名に御出席いただいております。食品安全委員会からは、佐藤委員長、川西委員が御出席でございます。

まず、事務局の人事異動につきまして御報告申し上げます。

8月3日付で専門官の中井が着任しております。一言、御挨拶申し上げます。

○中井専門官

中井と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を本間座長にお願いしたいと思います。

○本間座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（ポリオキシシン（ポリオキシシンD亜鉛塩及びポリオキシシン複合体））の食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いします。

事務局より資料の確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

ただいま座長から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないようお願い申し上げます。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第五専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として農薬に関する専門調査会での審議状況一覧、

資料2としてポリオキシシンD亜鉛塩農薬評価書（案）、

資料3として論点整理ペーパー、

資料4として食品安全委員会での審議等の状況、

また、机上配布資料を2点御用意しております。

1点目、机上配布資料1ですがポリオキシシロ複合体農薬評価書（案）。複合体につきましては、次回以降、御審議いただく予定でございますが、こういった剤かという情報を得ていただくこともあろうかと思われましたので、本日、机上配布資料といたしまして準備したものでございます。毒性の内容については今日は御審議いただかないものと考えておりますので、御参考資料として御利用いただくこととなるかと思います。

また、机上配布資料2といたしましてポリオキシシロD亜鉛塩参考資料を御用意しております。机上配布資料2は3点ございまして、2-1が回答資料、2-2が発生毒性試験のデータ、2-3がやはり確認事項の回答でございます。

以上、机上配布資料は4点御用意してございます。不足等ございませんでしょうか。あったら挙手などをしていただいて、お知らせいただけますでしょうか。よろしいですか。

本日はWeb会議の形式で行いますので、Web会議の注意事項をお伝えさせていただきます。

1点目、カメラは基本的にオンにさせていただきますようお願いいたします。また、マイクは発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただきますようお願いいたします。これは対面の会議と同様でございます。

2つ目は発言時の内容となります。御発言いただく際は、まず、お手元の意思表示カードの挙手と記載されたほうをカメラに向けてください。映像機能が機能しなくなるなどの障害がございましたら、ソフトウェアのほうの挙手機能を使用して挙手いただければと思います。カメラをお持ちでない先生もいらっしゃると思いますので、その先生におかれましても、ソフトウェアの参加者の欄の御自分のお名前の横に挙手のボタンがあるかと思っておりますので、そちらで挙手していただきますようお願いいたします。また、発言したいことがあるというふうにお声がけいただいてもよろしいかと思います。よろしくをお願いいたします。

発言ですけれども、挙手などで意思表示をしていただきました後、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして冒頭にお名前を発言いただいた上で発言を開始いただき、発言の最後には以上ですとおっしゃっていただいて、マイクをオフにするという対応をお願いいたします。

3つ目は接続不良時の内容となりますが、会議中、通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況となってしまった場合、カメラ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のカメラのボタンをクリックいただくとオンオフができます。ビデオの開始という言葉が出ているかと思っておりますので、そこをクリックいただくとオンオフができるというものです。

それでも状況が変わらず、議論内容が分からない状態が続くようでしたら、お手数ですがチャット機能を使用して状況を御連絡ください。予期せず切断されてしまった場合には、再度入室をお試しいただくようお願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくお願いいたします。

○本間座長

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○本間座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。よろしいですね。

ありがとうございます。

それでは、農薬（ポリオキシシンD亜鉛塩）の食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局より説明をお願いいたします。

○町野専門職

よろしくお願いいたします。

まず、ポリオキシシンについて御説明させていただければと思いますので、資料3を御用意いただければと思います。ポリオキシシン（ポリオキシシンD亜鉛塩及びポリオキシシン複合体）というふうに表題に記載しているものでございます。

こちらは、今回、厚生労働省からの評価依頼としましては、ここに記載のとおり、ポリオキシシン（ポリオキシシンD亜鉛塩及びポリオキシシン複合体）という形でまとめて評価依頼が来ております。データとしましては、ポリオキシシンD亜鉛塩と複合体とデータパッケージがそろっておりまして、登録に関しましては国内の登録はそれぞれポリオキシシンD亜鉛塩と複合体で登録があるという状況でございます。

そのような状況も踏まえまして、まずは、ポリオキシシンD亜鉛塩、複合体それぞれで食品健康影響評価まで御審議をしていただきまして、両剤の御審議をいただいた後に最終的な結論を御審議いただくような進め方でどうかと考えておりまして、今回はまず、ポリオキシシンD亜鉛塩の評価について御審議をお願いしたいと考えております。

そうしましたら、ポリオキシシンD亜鉛塩の評価書のほうに入らせていただきます。資料2をお願いいたします。

まず、審議の経緯で、3ページをお願いいたします。初回農薬登録が1970年となっております。それから、今年の8月に厚生労働省のほうから要請事項の説明がありまして、今

回、農薬第五専門調査会で御審議をいただくものとなっております。

続いて、5ページから本剤の概要でございます。用途は殺菌剤となっております。化学名、分子式、分子量、構造式等は5ページ、6ページに記載のとおりでございます。

開発の経緯ですけれども、本剤の作用機序としましては、病原糸状菌の細胞壁構成成分でありますキチンの生合成系におきまして、キチン合成酵素を拮抗阻害することにより殺菌作用を示すと考えられているというものでございます。

先ほど申し上げたとおり、国内では1970年に登録されておりまして、海外でも米国、カナダ、ニュージーランド等で農薬登録されているというものでございます。また、暫定基準が設定されております。

続きまして、7ページから試験の概要でございます。

今回、ポリオキシシンD亜鉛塩ですけれども、各種運命試験に関しましては、亜鉛塩ではなくてポリオキシシンDの遊離体を用いて実施されております。そのようなこともございましたので、ポリオキシシンD亜鉛塩を投与した場合と動態的に違いがないのかどうかというところを事前に事務局から確認をしております、その回答が提出されております。机上配布資料2-1として御用意しておりますので、そちらを御覧いただければと思います。

まず、確認内容1としまして、動物に関しましては、ポリオキシシンD亜鉛塩は酸性下において塩が外れてポリオキシシンDになるという回答を得ておりまして、動物の試験の中では、供試動物であるラットの胃液が酸性ですので、そこで反応しまして、胃中で直ちにポリオキシシンDになると考察されております。このようなことから、ポリオキシシンDとポリオキシシンD亜鉛塩を投与した場合では、その動態に違いはないと考えるという回答が出ております。

なおとしまして、各種毒性試験に関しましては、ポリオキシシンD亜鉛塩を用いて実施されておりますことから、遊離した亜鉛の安全性も含めて評価されていると考えるということでございます。

また、確認事項2としまして、こちらは植物に関してでございます。亜鉛の動態も踏まえて考察をしていただいております、亜鉛の残留についても触れていただいております。

回答としましては、植物の表面に種々の微生物が生息しており、その代謝産物としてアルコール類や有機酸等を産生していることが知られているということで、実際にポリオキシシンD亜鉛塩を処理した場合でも、その植物体上の微生物により産生された有機酸等によりポリオキシシンDになるという考察が出ております。

そのようなことから、実際にポリオキシシンD亜鉛塩を処理した場合でも、実際に代謝分解を受けるものはポリオキシシンDで、同じとなるという回答でございます。

一方としまして、亜鉛の残留量についてですけれども、2ページ以降に詳細な計算をされておりますけれども、実際に登録されている農薬の実使用、実処理量を含めて、散布液の全てが可食部にのみ付着し残留した場合の最も残留した最大想定残留量を算出したという回答を受けまして、結果としましては、4ページの一番下のパラグラフですけれども、

亜鉛につきましては食品安全委員会の肥料・飼料等専門調査会で評価されておりまして、こちらで上限値が0.63 mg/kg体重/日とされておりまして、こちらと比較しましても、推定した亜鉛の摂取量は0.2%で、厚生労働省の出しております、国民健康・栄養調査結果における亜鉛の摂取量、1人1日当たりの8.3 mgに対しまして0.8%程度であったという計算がされております。

このような結果から、薬剤散布液の全量が可食部のみに付着し、その全てが減衰することなく残留した場合の過大評価においても、可食部の亜鉛残留量は亜鉛摂取量上限値や1人1日当たりの亜鉛摂取量に比べ十分に低いことから、ポリオキシシンD亜鉛塩由来の亜鉛摂取によって人への健康影響が生じるリスクは非常に低いと考えられるという回答が出ております。

こちらの回答を事前に確認していただいております、玉井先生から亜鉛塩につきましては、本剤の水溶性が高いこと、水溶液（特に酸性）ではフリーのポリオキシシンDになるということで、この評価で適切と判断しましたといただいております。御確認いただければと思います。

続きまして、評価書案8ページ、動物体内運命試験でございます。こちらにつきまして、玉井先生、加藤先生から特にコメントない旨、頂戴しております。

結果の概要ですけれども、まず、ラットの試験でございます。血中濃度推移ですけれども、結果は表1にまとめておりまして、ポリオキシシンD投与後の放射能は、投与量及び性別にかかわらず、投与後約1時間でC_{max}に達しまして、半減期は約2時間であったという結果でございます。

こちらの結果に関しまして、玉井先生から1点確認をということでございます。評価書案の表にAUCの値を記載しておりまして、こちらAUC_{0-t}で最終測定時間までのAUCということで抄録にも記載されております。その最終時点というのが96時間後ということなのですが、ほかに抄録の中には0～10時間までのAUCも計算されております。そちらのほうが値としては大きくなっているという状況でございます。普通に計算すれば長時間測定したほうがAUC値は大きくなるはずということで、どうしてそうなるのかという御質問をいただいております。

こちらは、資料準備中には間に合わなかったのですが、机上配布資料2－3という形で準備しております。机上配布資料2－3を確認いただければと思います。

確認事項1が今回の回答になるものでございます。理由としましては、AUC_{0-t}というのは、測定データが得られているポイントまでを用いてAUCを算出した結果だったということでして、例えば6時間までの測定データで10時間がNDになっている場合は、6時間までの測定結果に基づいてAUCを算出しているということです。

一方で、10時間までのAUCというのは、数値がNDかどうかにかかわらず、10時間までのデータで計算しておりまして、10時間がNDの場合はゼロとして計算しているということで、その場合、6時間から10時間までの積算値というのは、10時間までのAUCには足さ

れているという状況で、そのため高値になっているという回答が出ております。

こちらを踏まえすと、評価書案表 1 の脚注なのですが、 AUC_{0-t} の最終測定時間（投与 96 時間後）までの AUC と記載をしているのですが、実際のところは 96 時間までの AUC ではないという回答かと思しますので、こちらは少し修正が必要かなと考えております。御意見いただければと思います。

続きまして、8 ページ 18 行目から吸収率でございます。今回、吸収率は少なくとも 2.8% ～ 3% と算出されております。

9 ページの分布でございます。分布としましては、投与 1 時間後の残留放射能濃度は主に消化管で高い結果となっております。次いで腎臓、腸間膜リンパ節で高いような結果となっております。分布に関しましては、投与量及び性別による差は認められなかったと記載しております。

続いて、18 行目から代謝でございます。今回、尿、糞、血漿、肝臓、腎臓に関しまして、代謝物は測定されております。結果は次のページの表 3 と 4 に記載をしております。まず、尿及び糞中の主要成分ですけれども、こちらは代謝物 F となっております。ほかに未変化のポリオキシシン D 及び代謝物 B が認められております。血漿、肝臓、腎臓に関しましては、未変化のポリオキシシン D は認められておりません。主要代謝物に関しましては、血漿、腎臓では F、肝臓では B という結果でございました。

こちらを踏まえて、26 行目から主要代謝経路ですけれども、側鎖の開裂による代謝物 F の生成及びピリミジニル結合の開裂による代謝物 B の生成と考えられたと記載しております。

続きまして、10 ページの 8 行目から排泄の試験でございます。結果は表 5 にまとめておりまして、投与放射能は投与後 48 時間で 90% TAR 以上が糞中に排泄されているという結果でございます。

動物体内運命試験は以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、前に戻っていただいて 7 ページの各種運命試験についてですけれども、ポリオキシシン D 亜鉛塩体と遊離体については動態で差はないという基本的な考えですけれども、これに対して、玉井先生、加藤先生、よろしいでしょうか。

（同意の意思表示あり）

○横山課長補佐

同意のカードを掲げていただいております。

○本間座長

ありがとうございます。

問題ないというところで、8ページのボックスの中のAUCの記載ですけれども、玉井先生、こちらの説明でよろしいでしょうか。あと、事務局からありましたように、表の脚注の部分をどう書くかということですが、御意見いただけますでしょうか。

どうぞ、お願いします。

○玉井専門委員

玉井ですけれども、もしよろしければ、抄録を見ていただくとありがたいのですが、抄録の終わりのほうのM-12というところで、ここに表1というものがあって、表1の一番下のほうにAUC_{0-10hr}、AUC_{0-t}という2つの値があって、評価書はこのAUC_{0-t}という値をそのまま使われているので、値が正しければ問題ないということで特にコメントなしとしたのですけれども、AUCというのは血中濃度、面積ですので、なぜ10時間までよりもより長時間と思われたAUC_{0-t}のほう小さい値になるかということです。

例えば、一番左の値で言いますと、AUC_{0-10hr}が0.427で、その下がAUC_{0-t}のtが最初は96時間という長い時間なのに何で0.406と小さいかという疑問で問いかけしました。

今のお答えでも、なぜ小さくなるのか理解できなくて、同じように面積を計算すれば、0-10hrも0-tも少なくとも同じになってもいいのではないかと思いますのですけれども、今の答えはそれを説明できないのではないかと思います。

実際に私もこのデータを基に計算してみたのですけれども、AUC_{0-10hr}というのはきちんと通常の計算方法で0.427という値になりました。したがって、0.406というのはどうやってできたかです。もし、この値の求め方が違うと、評価書の値もおかしくなるので、今の答えでは納得がいかない。

○本間座長

さっきの回答だと、これは96ではなくて6時間ではないかという感じだったので、それでも計算は合いませんね。

○玉井専門委員

6時間というよりも、最終的な血中濃度が出た時間までと書いてあるので、そうすると10時間まで出たことになるのです。したがって、合わないのではないかと思います。

事務局、そういう答えですよね。検出された時間までのAUCを出していると書いているのですよね。

○横山課長補佐

事務局で想像したのが、NDとなった場合に0-10の場合は検出限界の値を入れたのかなと思ったのです。

一方、0-tのほうは、検出限界に至る前の数字までを拾っているのです。そこでもしかしたら違いが出たのかなと推測していたのです。

○玉井専門委員

ちょっと分かりにくかったのですけれども、例えば、AUC_{0-10hr}の0.427という値がM-12の表1にあります。実際にこれは10時間までの濃度で計算すると0.427になるということ

は確認できました。

0-tというのは、検出された時間までの値ということでしたよね。ということは、10時間までは検出されているので、この0.427よりも小さくなるという根拠が分からなくて。

加藤先生、どうですか。そう取れませんか。

○加藤専門委員

私も、これがなぜ0-tのほうが小さくなるのかちょっと分からないです。

○玉井専門委員

この0.406という値が今の話だと説明できないのではないかと思うので、この値がこの評価書に載るのは、もしかしたら間違った値になるおそれがあるということをちょっと懸念します。

○本間座長

これはAUC_{0-t}ではなくてAUC₀₋₁₀にしてこの値を入れるということだったら、特に問題はないですか。

○玉井専門委員

AUC₀₋₁₀だったら計算はそのまま素直に行くので、0.406の代わりに0.427という値を入れて、その形に入れ替えれば多分合っていると思うのです。

○本間座長

では、このテーブルの下にAUC_{0-t}をAUC₀₋₁₀にして、0-10のM-12の表1の値を入れるということでどうでしょうか。

○玉井専門委員

そうすると、数字としては信頼できるものになると思います。0.406の算出方法がはっきり分かりませんでしたので、そういう意見になります。

○本間座長

事務局、それはどうでしょうか。

○横山課長補佐

失礼いたしました。

評価書のほうは、0-10のほうを記載させていただくこととして、AUC_{0-t}の計算方法はもう一度確認をしておきます。

○本間座長

よろしくお願いします。

ここの部分は、それ以外はないですね。

それでは、11ページの植物体内運命試験からお願いします。

○町野専門職

植物体内運命試験でございます。

まず、(1)としましてレタスの運命試験でございます。結果は表6、表7に記載をしております、残留放射能濃度は外葉部の表面洗浄液中で最も高いデータとなっております。

す。主要成分としましては、未変化のポリオキシシンDのほかに、代謝物Bが10%TRRを超えて認められたと記載しております。

12ページ4行目からトマトの試験でございます。結果は表8、表9に記載しております。こちらでも残留放射能濃度は果実では表面洗浄液中で最も高いというデータでございます。果実中の主要成分としては未変化のポリオキシシンDでございます。こちらでも代謝物Bは認められておりますけれども、10%TRR未満という結果でございます。

続きまして、13ページ、ぶどうの試験でございます。こちらにしましては、結果は表10、表11にまとめております。残留放射能濃度につきましては、果実では表面洗浄液中で最も高いというデータでございます。それから、果実の主要成分でございますけれども、こちらは未変化のポリオキシシンDでして、いずれも表面洗浄液中にのみ認められたという結果でございます。そのほか、代謝物Bが10%TRRを超えて認められております。

3試験を踏まえまして、14ページの5行目、6行目に植物における主要代謝経路を記載しております。ピリミジニル結合の開裂による代謝物Bの生成であると考えられたという結果でございます。

続きまして、8行目から土壌中運命試験でございます。(1)としまして、好氣的土壌中運命試験でございます。好氣的土壌における放射能分布は次のページの表12にまとめております。非滅菌処理区におきまして、放射能は経時的に減少していて、二酸化炭素が増加しております。

次のページの1行目から、與語先生から、本剤は畑及び芝で使われるということで、土壌中の分解経路の記述を入れてはいかがでしょうかというコメントをいただいております。そちらは、14ページの29行目、30行目のところに主要分解経路として側鎖の開裂による分解物Fの生成及びピリミジニル結合の開裂による分解物Bの生成と考えられたという追記をしております。御確認いただければと思います。

続きまして、15ページの6行目から土壌吸着試験でございます。ポリオキシシンDの分解が速く、測定不能であったという結果でございます。

続きまして、その下の11行目から水中運命試験でございます。

まず、加水分解試験の結果でございます。18行目のところに誤記がございまして、数字を乾先生、與語先生から御修正いただいております。結果としましては、次のページの3行目から、滅菌緩衝液におけるポリオキシシンDの推定半減期はpH4では301日、pH5では231日、pH7では32.5日、pH9では9.1日とそれぞれ算出されたという結果でございます。

続きまして、8行目から水中光分解試験でございます。推定半減期にしましては、次のページの表13にまとめております。

16ページの25行目からの暗対照区の記載でございますけれども、乾先生からpH9でも分解が抑制されていると思いますというコメントをいただきまして、27行目のところで照射区に比べていずれの試験水中でも分解が抑制されたと修正をしております。御確認いただければと思います。

続きまして、17ページの7行目、土壌残留試験でございます。今回、4つの土壌を使いまして、容器内試験、ほ場試験が実施されておりまして、推定半減期は容器内で2日、ほ場で1日以下という結果でございました。

8行目の採取地不明のところは、與語先生から、当時の研究所は東京都小平市にありましたが、報告書に記載がなければ仕方ありませんねとコメントをいただいております。また、11行目のほ場試験の処理量は抜けがございまして、乾先生から9,000 g ai/haの濃度区分でも行っているという御指摘をいただきまして、追記をしております。

続きまして、18行目の作物残留試験でございます。ポリオキシシンDを分析対象化合物として作物残留試験が実施されております。結果は後ろの別紙3にまとめておりまして、ポリオキシシンDの残留値は、登録又は申請された使用方法においていずれも定量限界未満という結果でございます。

毒性試験の前まで以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、植物体内運命試験、14ページの29行目、與語先生からの追記ですけれども、こちらに関して、乾先生、こちらでよろしいでしょうか。

○乾専門委員

はい。

○本間座長

ありがとうございます。

あとは、15ページ18行目は乾先生、與語先生から修文いただきました。ありがとうございます。

それと、16ページ27行目も乾先生から修文いただきました。與語先生、これもよろしいですか。

○與語専門参考人

はい。

○本間座長

ありがとうございます。

17ページは、與語先生と乾先生から1つずつ御意見いただいておりますけれども、採取地不明というのは、事務局、これでよろしいですか。與語先生は情報があると言っておりますけれども。

○與語専門参考人

與語です。

たまたま調べたらそういうものが分かっただけなので、事務局が書いてあるとおり、採取地不明のままで結構です。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

與語先生、11行目の9,000というのも乾先生の御意見でよろしいでしょうか。

○與語専門参考人

はい。

○本間座長

ありがとうございます。

これで植物体内運命試験は終了しました。

○與語専門参考人

1点よろしいでしょうか。

ページが戻ってしまって申し訳ないですが、7ページに机上配付資料2-1の説明があって、植物代謝のほうは私は全然返事をしていなかったのですが、これに関しては、植物表面のポリオキシシンDの話と亜鉛の残留量の両方の話、この回答書みたいなものがあるのですが、それで了解しましたので、私はそれで大丈夫です。

以上です。

○本間座長

すみません。乾先生のほうも。

○乾専門委員

大丈夫です。

○本間座長

ありがとうございます。すみません、忘れていました。

それでは、17ページの一般薬理試験をお願いします。

○町野専門職

それでは、17ページの一番下の一般薬理試験でございます。

一般薬理試験につきましては、ポリオキシシンD亜鉛塩ではなくて、ポリオキシシンD遊離体で実施されている旨が報告書からありましたので、そちらに合わせて、評価書案ではポリオキシシンDのラット、マウス、モルモット等を用いた一般薬理試験と記載をしております。こちらは、美谷島先生から承知しましたといただいております。

結果につきましては、表14にまとめておりまして、影響なしという結果が多いようなところでございます。

続きまして、20ページの10行目をお願いいたします。急性毒性試験でございます。

11行目に関しましてもポリオキシシンD亜鉛塩のところを、美谷島先生からこちらはD亜鉛塩でよいかということをお願いしております、再度確認いたしまして、こちらの急性毒性試験に関しましては、D亜鉛塩で実施されております、その旨、御説明させていただきます。

結果としましては、21ページの表15にまとめております。まず、経口の試験ですけれど

も、LD₅₀は雄で15,000超、雌で10,000～15,000という高い用量の結果となっております。毒性は弱いものとなるのかなと思います。ほかの経口の試験もございますけれども、こちらは詳細が不明ということもございまして、参考資料という形でまとめております。続きまして、経皮、腹腔内、皮下、吸入の試験を記載しております。

続いて、23ページの8行目から、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。まず、刺激性の試験ですけれども、試験の結果、眼に対して結膜の発赤、浮腫、眼脂が認められておりまして、処理7日後には消失しております。皮膚に関しましても、紅斑及び浮腫が認められておりまして、処理72時間後には消失したという結果でございます。

また、皮膚感作性ですけれども、Maximization法では陽性の結果、局所リンパ節増殖法では陰性の結果となっております。

亜急性毒性試験の前まで以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

こちらは特に大きな問題はないと思いますけれども、試験の検体についてですが、こちらのほうがポリオキシシンD亜鉛塩と記載されておりますが、実際にはポリオキシシンDとして整理したということで、美谷島先生からは承知しましたという意見がありますが、ほかの毒性の先生はこれでよろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○横山課長補佐

同意のカードを掲げていただいています。

○本間座長

ありがとうございます。

あと、20ページのボックスの美谷島先生からの意見は、亜鉛塩で実施されたということで、事務局のほうはよろしいですね。分かりました。

あとは、特に大きな問題はないと思いますので、23ページの亜急性毒性試験からお願いします。

西川先生、よろしくお願いします。

○西川専門委員

細かいことですが、表15の中に観察された症状として元気消失という所見があるのですが、元気というのは自覚症状であって、ラットがI'm not fineと言っているわけではないので、これは他覚的な所見に直したほうがいいと思います。いろいろな言い方があると思うのですが、活動性の低下といったようなものになるかと思います。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

表15の真ん中ぐらいの元気消失を活動性の低下ということで修文をしたいということですが、ほかの先生、いかがでしょうか。よろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○横山課長補佐

同意のカードを掲げていただいています。

○本間座長

ありがとうございます。

では、事務局のほうはそこを修正してください。

ほかによろしいでしょうか。

それでは、亜急性毒性試験をお願いします。

○町野専門職

そうしましたら、23ページの19行目から亜急性毒性試験でございます。

まず(1)としまして、90日のラット①でございます。投与量は表16のとおりでございます。結果としましては、20,000 ppm投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量減少がございまして、雌ではいずれも認められないということから、無毒性量が雄では2,000 ppm、雌では最高用量の20,000 ppmであると考えられたとしております。

こちらの体重増加抑制、摂餌量減少につきまして、事務局から御検討をお願いしております。24ページの4行目からのボックスの①でございます。

こちらのデータを表にまとめておりまして、体重は投与7週頃、摂餌量に関しましては9～11週の間で有意差を持って減少が認められておりまして、それを踏まえまして毒性影響とする案としております。程度に関しましては記載のとおりで、体重でマイナス7%、摂餌量でマイナス8%というところもございましたので、扱いについて御検討をお願いしておりました。先生方からは、久米先生、美谷島先生、川口先生、高橋先生のいずれも毒性影響とする案に御賛成をいただいております。

また、②としまして20,000 ppm投与群の雄の肝絶対及び比重量の統計学的に有意な減少というものが認められているのですけれども、程度を見ましても軽度と考えられることでしたり、病理組織学的検査等において肝臓に影響は認められなかったことから、毒性影響としない案として御提案しておりまして、久米先生、美谷島先生、川口先生からは毒性影響としないことに御同意をいただいております。高橋先生からは、病理組織学的な影響はありませんが、摂餌量・体重の減少と関連が疑われますというコメントも頂戴しておりまして、御議論いただければと考えております。

続きまして、その下(2)90日のラットの②の試験でございます。

結果は次のページの3行目で、いずれの投与群においても毒性影響が認められなかった

という結果でございますけれども、報告書からも病理組織学的検査の詳細、どんな所見が何例認められたかという結果が不明なところもございます、参考資料とする扱いとして御提案をさせていただいております。久米先生、高橋先生、美谷島先生、川口先生から、参考資料に御同意をいただいております。

続きまして、その下の（３）も90日のラットの③の試験でございます。こちらの試験に関しましても参考資料とする案としておりまして、こちらの試験とその次のページに書かれております（４）のマウスの90日の試験も同様でございますけれども、動物数がテストガイドラインを充足していないことですか、こちらも病理組織学的検査の詳細が分からないということもございましたので、参考資料とする扱いとしておりまして、久米先生、高橋先生、美谷島先生、川口先生からは御了解をいただいております。

続きまして、26ページの10行目をお願いいたします。（５）6か月間のウサギの亜急性毒性試験でございます。

結果としましては、10,000 mg/kg体重/日投与群で肝細胞の混濁腫脹が認められたという結果でございますけれども、こちらの試験に関しましても病理組織学的検査につきまして詳細が不明ということもございまして、参考資料とする扱いを御提案しております。

評価書としましては、非げっ歯類を用いた亜急性毒性試験がないことになるのですけれども、イヌを用いた1年間の試験がございまして、そちらは投与13週におきまして、血液学的な検査ですとか血液生化学的検査、尿検査及び眼科学的検査等が実施されておりますことから、本剤の評価を可能とする案として御検討をお願いしておりました。

久米先生、高橋先生、川口先生から御了解をいただいております、美谷島先生からも、イヌの試験で13週に加えて、一部検査項目は26週でも実施されていることから、非げっ歯類の評価を可能としてよいと考えますとのコメントをいただいております。

亜急性毒性試験につきまして、以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、亜急性毒性試験ですけれども、まずは1番の90日間の亜急性毒性試験のラットですが、こちらは事務局から2点で、1点目は体重及び摂餌量の減少を毒性と取るかどうかということ、2点目として20,000 ppm投与群の雄において、肝の絶対及び比重量の減少を毒性と取るかどうかということで、1番については事務局案としては毒性影響とする、2番に関しては毒性影響としないということですが、久米先生、美谷島先生、川口先生、高橋先生からは事務局案に同意するということをお願いしております。

高橋先生のほうは2番目として、病理組織学的な影響はありませんが、摂餌量・体重減少と関連が疑われますと書いてあります。これは基本的に同意していると考えてよろしいでしょうか。

○高橋専門委員

はい、同意しております。

○本間座長

ありがとうございました。

次ですけれども、90日間のラットの亜急性毒性試験に関しても、病理組織の検査の詳細が不明であるということから参考資料とするということに対して、ほとんどの先生から事務局案の意見に同意するという。その次の（３）（４）の90日間の亜急性毒性試験ラット及びマウスに関しても、こちらも参考資料とするということに対して全ての先生から同意するという意見をいただいています。

さらに、（５）の6か月間の亜急性毒性試験のウサギについても、参考資料とすることによって同意して、その代わりとして次に議論するイヌを用いた1年間慢性毒性試験で評価を可能とするということを含めて了承したということになっております。

毒性の先生、今のことでよろしいですか。

西川先生、よろしくお願いします。

○西川専門委員

結論はいいのですけれども、ラットの③の試験とマウスの試験に病理組織検査として脾臓の所見がずらずらと書いてあるのです。脾臓だけです。その所見自体を見ても、つかみどころのない所見ばかりで、最終的に病理組織検査の詳細が不明であることから参考資料にしたのであれば、こういう所見も削除したほうがいいのかと思います。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

ほかの先生、今の御意見はどうでしょうか。

西川先生、今のは評価書の中の個々の部分を削除することですか。

○西川専門委員

評価書の25ページでいけば11から12行目、26ページでいけば5行目から7行目のところ
です。

○本間座長

2番目のパラグラフということですね。

ほかの毒性の先生はどうでしょう。同意していただけるなら同意の札を。よろしいですか。

（同意の意思表示あり）

○横山課長補佐

同意のカードを掲げていただいています。

○本間座長

ありがとうございました。

事務局のほうは、今、西川先生から御提案がありました（３）（４）の２番目のパラグラフを削除するという方向でよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

かしこまりました。ありがとうございます。

○本間座長

それでは、27ページの慢性毒性試験をお願いします。

○町野専門職

27ページの２行目から慢性毒性試験でございます。

（１）としましてイヌの１年間の慢性毒性試験でございます。いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量36,000 ppmであると考えられたという記載としております。

続きまして（２）ラットの２年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちらの試験ですけれども、まず１群が36匹という試験でございまして、途中で半年ごとに何匹かを屠殺していくような試験をしております、こちらを16行目から20行目に記載しております。

それから、21行目のところ、発がん性評価に用いた匹数としまして、各群の屠殺数を記載しております。

そういう状況もございまして、事務局のほうから事前に御確認をお願いしております、この動物数がガイドラインといたしましては一群各50匹としておりますけれども、そこに足りていないというところがございますが、抄録のほうに発がん性評価に供した各群の動物数は統計解析に必要な動物数は確保されているとの記載もございましたので、発がん性について評価可能とする案としてございまして、扱いについて御検討をお願いしておりました。

川口先生、高橋先生からは事務局案に御同意の御意見をいただいております、美谷島先生からは、24か月の検査動物数は中間用量群以上で7～9匹と明らかに少ないという状況で、発がん性を評価したとは言えない例数であると考えます。しかし、18か月の計画殺も含めた結果から判断し、用量依存的に変化している所見もなく、実質的には発がん性の評価が成し得ているとしてよいのではないかと考えますとのコメントをいただいております。

西川先生からも、検索動物数はガイドラインを満たしていないが、統計検定は可能であるので評価可能としているという部分に関しまして、がん原性検出に必要とされる動物数とかけ離れて少ない状況で、統計検定に要するn数と分けて考えるべきですという御意見をいただいております。また、この試験は病理組織検査の詳細が不明であることから、参考扱いと先ほどお伝えしましたラットの90日と同じ施設で同時期に実施されており、より長期の試験のみを評価対象とすることには疑問が残りますというコメントもいただいております。

こちらは次のマウスの併合試験も同様の状況でございまして、こちらは１群30匹とさら

に少なく、発がん性評価に用いた匹数も14行目から17行目に記載しておりますように1桁のような状況でございます。

こちら先生方から同様にコメントをいただいております。美谷島先生からはこちらの試験に関しましては、とても発がん性を評価したとは言えない例数であると考えますというコメントもいただいております。ただ、検査対象となる匹数が本文中に記載されていますので、実験条件下で得られた発がん性の結果であることが示されていればよいのではないかと考えますというコメントも頂戴しております。

事務局のほうから、最初にガイドラインの動物数というところで御説明をさせていただいたところで、少ないというのはそうかなと思うのですが、結果としましては、どの先生からも用量依存的に変化している所見もないというコメントもいただいていた。亜急性のラットの試験の結果を見ますと、こちらでも病理組織学的な検査が実施されておまして、そのような試験のデータから本剤の発がん性というところで御議論をいただければと考えております。その上で扱いについて再度御検討をお願いできればと考えております。

発がん性試験の説明まで以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、27ページからの慢性毒性試験及び発がん性試験ですけれども、最初の1年間の慢性毒性試験のイヌに関しては、先ほどの亜急性のところでも議論した資料がなかったのですけれども、こちらであるので評価可能ということで問題ないと思いますけれども、問題は2番目、3番目のラット及びマウスを用いた発がん性試験です。どちらも非常に動物数が少なく、ちょっと評価が難しいのではないかとということですが、事務局としては評価可能とするということを考えているようです。

これに対して、まずラットのほうですけれども、川口先生、高橋先生、美谷島先生からは評価可能ということで、美谷島先生からは匹数が少なく難しいのだけれども、用量依存性がないということから評価が可能であるという意見です。西川先生のほうは、可能かもしれないけれども、発がん性試験としての体をなしていないのではないかとという意見があります。

同じく、マウスに関しても非常に問題がある試験ですけれども、こちらに関して高橋先生、川口先生は評価可能、美谷島先生に関しては、これはちょっとさらに問題がある試験で評価は難しいのではないかとということですが、条件を記載して評価してもよろしい。西川先生に関しても、やはり問題のある試験で、ちょっと匹数が足りないのではないかとということです。

まず、西川先生のほうから、この試験の信頼性を含めて御意見いただけますでしょうか。

○西川専門委員

このラット、マウスの試験については、動物の数からいって信頼に足るものではないと

思います。その理由としては、現在のがん原性試験に必要な動物数は1群50匹以上となっているのです。それは、できるだけ発がん性を拾うという目的でその動物の数が設定してあるのですけれども、申請者、事務局の説明は統計検定ができるから評価可能としていますが、 n が3以上あれば統計検定はできるのです。それは理由にはならないということが一番頭に浮かんで、こういうコメントを出したのです。

もう少し追加しますと、 n 数が著しく少ない上に、死亡例の解析が多くなされていないということも問題です。それから、コメントに書きましたように、この試験と同時期、同施設で行われたラットの②の試験ですが、これは病理組織学的検査の内容が不明であるので参考資料、つまり、同じ人が病理診断したとは限らないのですけれども、どうも病理診断そのものについても少し疑いがある。さらに、遺伝毒性のほうで少し疑義があるようなやり取りがあったので、なおさらがん原性はきちんとやらないと危ないという考えからこのようなコメントを出しました。

もう一点、がん原性以外にも、慢性毒性試験について投与6か月、18か月という時期に各群2匹について肝機能検査を実施している。つまり、これは慢性毒性試験の体もなしていないと考えざるを得ないのです。ですから、この試験自体には大きな問題が幾つかありますので、それを踏まえて御議論をお願いしたいと思います。

○本間座長

マウスのほうも同じ意見でしょうか。

○西川専門委員

マウスのほうは血液を採って検査をしていないのでいいのですけれども、数的に言えば、さらにラットよりも悲惨な状態だと思います。

○本間座長

ありがとうございました。

今日は美谷島先生は欠席です。ほかの毒性の先生は、今の西川先生の御意見に対して、何か御意見をいただけますか。

高橋先生、お願いします。

○高橋専門委員

高橋です。

今の西川先生の御意見はごもっともだと思いますが、試験自体も古い試験で、1976年で非GLPでということで、この当時の試験としては仕方がないと思うのですけれども、その場合、西川先生はこれを参考資料とされたほうがいいのかというお考えでしょうか。

○西川専門委員

いや、その結論については議論の上で判断したいと思います。

○高橋専門委員

確かに現行の試験からすると数が少ないので、発がん性の検出力ということでいったら不十分なものではあると思います。

評価ができないのかということ、ラットのほうはいいと思うのですが、いかがでしょうか。

○西川専門委員

先ほども言いましたように、この試験と同じ時期に同じ施設で実施したラットの90日試験は、病理組織学的検査の詳細が不明なことから参考資料になっているのです。がん原性試験というのは病理組織所見が生命線なので、そこを非常に心配に思っているのです。

○高橋専門委員

そうすると、参考資料ということで。

○横山課長補佐

1点だけ補足してもよろしいでしょうか。事務局でございます。

今の病理の検査結果についてなのですけれども、同じ年代にやった亜急性の試験のほうは何の個体で何が出たかというのが分からなくて、評価書に記載した所見は本文に書いてあったのみでして、詳細が分からないというふうに脚注に記載させていただいたのですけれども、長期の試験のほうは一応個体別に表が出ていまして、どういった病理の所見が何で出ているのかというのは御確認いただける状況なのですけれども、それをもってしても不明という御意見でしょうか。

○本間座長

お願いします。

○西川専門委員

多分、先ほど言いましたように、病理組織検査そのものがどうも曖昧なところがあって、ちょっとそこが心配なのですけれども、結論として遺伝毒性にさしたる懸念がなければ、例えば、ラット、マウスともに本試験条件下において明らかな発がん性は認められなかったというような記載にとどめるのであればオーケーだと思います。

○本間座長

ありがとうございました。

川口先生、御意見はありますか。

○川口専門参考人

抄録のほうの記載を今、確認しておりました。T-51あたりが腫瘍性病変ということで記載されているのですけれども、西川先生に質問なのですが、この表を見る限りでは死亡例もある程度検索しているように見えるのですけれども、ほかに何かの記載で死亡例の検索が不十分だということを捉えられたのでしょうか。

○西川専門委員

今、手元に抄録がないのですけれども、抄録を見た際に死亡例の多くの取り扱いが不明であるということが書いてあったのです。

○川口専門参考人

そうですか。その記載はちょっと見つけれなかったのですが。

○西川専門委員

事務局に確認していただいたほうがいいと思うのですけれども。

○本間座長

事務局、どこの場所か分かりますか。

○川口専門参考人

見つけました。T-48の下の注釈です。試験途中で死亡が発見された動物に対しては組織学的検査が実施されていないが、報告書にはその理由の記載がないという一文があります。

○西川専門委員

そうです。そこです。

○川口専門参考人

なるほど、分かりました。

やはり病理がちゃんとされていないような印象ですね。それを確認しました。

最後に、西川先生がおっしゃったとおり、遺伝毒性と絡めて評価できる方向でというのが落としどころではないかと思います。

○本間座長

分かりました。

では、西川先生のほうも、問題のある試験だけでも、遺伝毒性がなければ評価可能であって、発がん性には問題ないという結論でよろしいということでしょうか。

○西川専門委員

全く問題がないかという点。

○本間座長

発がん性が認められなかったというような書きぶりだったのですけれども。

○西川専門委員

もう一回繰り返しますと、本試験条件下において明らかな発がん性は認められなかったというような記載が妥当かなと思います。

○本間座長

ありがとうございます。

それは、ラットとマウス両方ともその書きぶりによろしいでしょうか。

○西川専門委員

それでいいと思います。

○本間座長

では、最初に少し意見のあったマウスのほうは参考資料にするというのはなしで、両方とも一応評価可能ということで今のような。

○西川専門委員

同じようなものだと思います。同じような扱いでいいと思います。

○本間座長

分かりました。

それでは、事務局のほう、また後で遺伝毒性のほうは議論しますけれども、今のラットのほうの最後の部分で、発がん性は認められなかったと書いてありますが、本条件下において発がん性は認められなかった。同じく（３）の最後の文章も同じような形で修文をしていただくということによろしいですか。

○横山課長補佐

かしこまりました。

○本間座長

お願いします。

それでは、また遺伝毒性は議論しますけれども、基本的には発がん性は今の毒性の先生は全て同意されたということで、本条件下においては発がん性は認められなかったということで御意見をいただきました。

それでは、30ページの生殖発生毒性試験をお願いします。

○町野専門職

30ページ、生殖発生毒性試験でございます。

まず（１）２世代繁殖試験でございます。こちらの試験に関しましても、１点事務局から御検討をお願いしておりまして、本試験の検体投与群が２用量という試験でございます。こちらガイドラインを充足していないのですけれども、最高用量が10,000 ppmで700～800 mg/kg体重/日投与されておりまして、テストガイドラインの限界試験用量は1,000 mg/kg体重/日ですけれども、それに近い用量で実施されていることもございまして、評価資料とする案とし、用量設定の妥当性が不十分だった場合の他剤の評価を参考にしまして、23行目、本試験条件下において繁殖能に対する影響は認められなかったという案として御検討をお願いしておりました。

宇田川先生、中島先生からは事務局案に同意の御意見をいただいております。また、代田先生からは、性成熟観察が行われていない点、いずれの世代も平均リッターサイズが小さいため観察数が少なくなっている点が気になりますが、評価可能と考えますというコメントをいただいております。ただ、観察腹数の少ない帝王切開のデータは参考程度の扱いとするのが適当と考えますということで、こちらは本文中の12行目から16行目の記載を修正いただいております。

結果としまして、無毒性量は最高用量の10,000 ppmという結果でございます。

続きまして、31ページの２行目から発生毒性試験でございます。まず、ラットの試験ですけれども、本試験の結果ですが、母動物の1,000 mg/kg体重/日投与群で胃の境界縁肥厚が認められておりまして、そちらの扱いについて事務局から御検討をお願いしておりました。

最初にお送りした案ですと、今回、胃の境界縁肥厚が増加しているのですけれども、肉眼的病理所見ということですが、病理組織学的検査が実施されていないこともございまして、毒性所見とする案としておりますが、混餌投与で実施されております90日のラ

ットの試験とか2年のラットの試験で、同程度の用量の投与で同じような影響が認められていないということもございまして、扱いについて御検討をお願いしておりました。

宇田川先生からは、妊娠期には代謝や免疫系の変化など、生体側の反応が非妊娠時と異なっているので、亜急性毒性試験や慢性毒性試験の結果とは別に考えて、毒性所見と捉えてよいのではないのでしょうか。病理検査が実施されていませんで、毒性所見を科学的に否定できないと思いますというコメントをいただいております。

中島先生からは、24例中20例で認められているので有意な所見としてはいかがでしょうかというコメントをいただいております。代田先生からは、刺激性が認められているので、強制経口投与で影響がみられたものと考えられますというコメントをいただいております。

こちらは、強制経口投与により影響がみられたものとして定義する場合の案として、31ページの11行目から代替案を追記しております。1,000 mg/kgの母動物において胃の境界縁肥厚が認められましたが、強制経口投与による検体の刺激性の影響である可能性が考えられることから毒性所見と判断しなかったというところを追記いたしまして、無毒性量としては、母動物、胎児とも最高用量の1,000 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったという代替案でございます。こちらの胃の境界縁肥厚の扱いにつきまして、御議論いただければと思います。

続きまして、32ページ2行目から、ウサギの発生毒性試験でございます。こちらは800 mg/kg体重/日投与群の母動物で妊娠7日で死亡が1例認められておりますけれども、こちらは検体投与による影響ではないと考えられたとしておりまして、無毒性量としましては、母動物及び胎児とも最高用量の800であると考えられた。催奇形性は認められなかったという提案をしております。

事務局より1点御検討をお願いしておりまして、800 mg/kg体重/日投与群の母動物における体重増加量につきまして、下の表にまとめておりますけれども、妊娠6～9日に0.04 kg減少が認められておりまして、投与期間中（妊娠6～18日）に対照群と比べて抑制傾向が認められておりますけれども、統計学的有意差は認められず、僅かな変化と考えたことから毒性所見とはしない案として御検討をお願いしておりました。

これがちょっと分かりにくい表となっておりますので、最後の6～18日の妊娠期間のところは事務局で計算したものを記載しております。

代田先生からは、確かに増加抑制の傾向が認められますが、有意差の認められない軽微な変化なので、事務局の提案に同意しますという御意見。宇田川先生も、事務局案に御同意をいただいております。

中島先生からは、抄録では800の体重増加不良を有意と取っていますということでした、抄録に統計についての記載がないということですのでけれども、統計はどのような手法で行ったのかですとか、最終的な体重増加量に統計的有意差はないのかという御質問をいただいております、事務局のほうで体重増加量のデータを机上配布資料2-2として御用意しております。お手元に御準備いただければと思います。

こちらの1ページ目が、まずウサギの体重のデータのグラフとなっております。

2ページ目が体重の値のサマリーとなっております、平均値となっております。

3ページ目が体重増加量のデータとなっております。体重増加量に関しましては、体重を測定した日、3日ごとぐらいで実施されているのですけれども、各測定区間の増加量を報告書ではまとめておりまして、中島先生から御意見いただいております最終的な増加量というものは報告書ではまとめられていないという状況でございます。

いずれも報告書のほうでは、統計学的有意差は認められなかったという結果でございます。こちらを御確認いただきまして、体重のデータの扱いについて御議論をいただければと思います。

生殖発生毒性試験まで以上でございます。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、30ページから生殖発生毒性試験で、最初に2世代繁殖試験ですけれども、こちらは検体投与が2用量であり、ガイドラインを充足していないということですが、評価資料とするかどうかということで、宇田川先生、中島先生、代田先生から評価可能ということで意見をいただいています。

代田先生からは、30ページ6行目から18行目まで修文の意見をいただいています。ほかの先生、この修文の意見でよろしいでしょうか。

○宇田川専門委員

はい。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、2番目は発生毒性試験ですけれども、こちら事務局的ほうから1,000 mg/kgの母動物において、胃境界縁肥厚の統計学的有意な増加ということですが、こちらを毒性と取るか取らないかということで、2つの修文をいただいたのですけれども、宇田川先生、中島先生、代田先生からは、こちらのほうは有意な所見として取られたらどうでしょうかという意見をいただいております。

ほかの毒性の先生、こちらに関して御意見もしくは反対意見はございますでしょうか。よろしいですか。

西川先生、よろしくお願いします。

○西川専門委員

これは刺激による可能性もあるのですけれども、病理組織学的検査はしていないということから、浮腫なのか過形成なのかよく分からない。そういうときはやはり毒性と考えたほうがいいのかと思います。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

高橋先生、お願いします。

○高橋専門委員

私もやはり病理組織学的検査をしていないということで、これは毒性としたほうがいいと思います。また、強制経口でというのは、強制経口投与の場合、やはり高い濃度のものがばく露されていますので、それは混餌とは影響が違うと思いますので、毒性と捉えるのがいいと思います。

○本間座長

今の混餌と強制経口投与の違いですけれども、事務局のほうで何か一般的な考え方があると聞いていますが。

○横山課長補佐

事務局です。

最近、ここ2年ぐらいの間に評価されている過程でいただいている御意見なのですけれども、残留農薬の評価をしていただいていることを踏まえていただくと、混餌投与のような形態でヒトが摂取するようなことが考えられまして、一方、強制経口投与ですと、投与液の濃度が極端に高い場合に、その要因のために刺激が出るという場合は、混餌投与などほかの試験でどういう所見が認められているかとの関係性なども御確認いただいて、本当に強制経口投与のときにだけ出る高い濃度での影響の場合は、あまりADIとか急性参照用量の設定の際には御考慮いただかないという場合がありますので、その点だけ補足として説明させていただきます。

○本間座長

ありがとうございました。

今の事務局からの意見ですけれども、今回の場合、それに相当するかどうかということも含めてまた御意見をいただきたいのですけれども、代田先生、いかがでしょうか。

○代田座長代理

データを見てみますと、この試験に限って出ている変化かなということと、刺激性のところで見てみますと、かなり刺激性のところで明確な変化があるということで、刺激性によるものではないかということでこういう意見を出しました。

西川先生がおっしゃるように、もちろん病理学的な検査をやって、これは刺激性によるものかどうかというのを見ることも重要ではないかと思います。通常は生殖発生毒性試験では、親動物の病理組織学的検査があまりやられていないので、マクロでの所見ということで見ているのだと思います。

それで、宇田川先生のほうから、妊娠中には生理的な変化があって刺激性などの変化が起りやすい可能性もあるのだという御指摘だったのですけれども、先ほどの繁殖試験のところを見てみますと、帝王切開をされています。そちらのほうでは混餌投与をして700mg超を投与していますけれども、何も所見が書かれていなかったのも、これは強制経口投

与によるものなのかなと思った次第です。

そうしますと、今のここの書きぶりですと、刺激性は取らないのだという理解を受けてしまう可能性もあるかと思うので、これが刺激性だという可能性が高ければ、この書きぶりをもう少し強制経口投与による変化であるということを前面に押し出すような書き方にしたほうがいいのではないかなというのが私の意見です。毒性影響としないということです。

○本間座長

では、代田先生としては毒性影響としないという意見ですか。

○代田座長代理

そうですね。混餌投与をしたところで出ないということで、食品健康影響評価という観点から考えると、この変化というのは取らなくてもいいのではないかなと考えております。

○本間座長

西川先生、お願いします。

○西川専門委員

ADIはともかくとして、急性参照用量というのは単回に大量に摂取した場合の影響を見ているわけで、まさしく強制経口投与に近いような気がするのですが、その辺りはいかなのでしょうか。

○本間座長

お願いします。

○代田座長代理

この試験は、発生毒性試験は解剖の前日まで投与が続いているので、かなり近いところまで積み重なったものが出ているのではないかなと理解しておりました。

○本間座長

ということは、最初の1回だけではないということですね。

○代田座長代理

そうですね、急性毒性のところではそういった胃の所見というのは、流涎のようなものは出ていますけれども、胃に何かが起こったというものはなかったように思ったのですが、いかがでしょうか。

以上です。

○本間座長

高橋先生、御意見はないですか。

どうしましょう、取りますか、取りませんか。

○高橋専門委員

通常は西川先生がおっしゃっているように、これは見ていないので毒性として取ります。

ただ、先ほど食品健康影響評価の場合にはそういうものは考慮しないで、700 mg/kgの

混餌では出ていないということであれば、刺激性だと判断してもいいのかなと思います。ただ、強制経口とした場合の書きぶりとしては、今の案ですと強制経口だから出た、手法に問題があるような印象を受けるので、検体の濃度なりなんなり、高濃度とか何とかということが入っていたほうがいいようにも思います。

以上です。

○本間座長

今の意見だと、毒性所見としないけれども、この書きぶりを少し変えるという意見でしょうか。

○高橋専門委員

そうです。

○本間座長

分かりました。

川口先生、お願いします。

○川口専門参考人

川口です。

刺激性にとどめるということによろしいかと思います。

○本間座長

分かりました。

西川先生も今の考えでよろしいでしょうか。

○西川専門委員

いや、組織がないので毒性かどうか分からない。それしか言いようがないです。

○本間座長

私として、今、事務局から意見がありましたように、最近の食品安全委員会での考え方としては、強制経口投与、しかも高濃度におけるものは刺激性と考えて取らないということが主流と考えていますので、こちらに関しては毒性所見として取らないという形で文章を作りたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

西川先生、お願いします。

○西川専門委員

確認ですけれども、先ほども言いましたように、ADIと違って急性参照用量は単回で大量に摂取した際の影響を見ているわけです。それは混餌よりも強制経口投与のほうが近いような気もするのですが、それで現れた刺激性は全て影響としないということなのですか。それだけ確認したいです。

○本間座長

事務局、先ほどの考えというのは、どうですか。

○横山課長補佐

急性参照用量については、西川先生のおっしゃるとおり一度に大量の食品を摂取して、

それによって結果的に農薬をたくさん摂取してしまったときを想定しているのですけれども、急性参照用量は基本的に農薬の原液を事故のような状態で飲んでしまったときを評価するというよりは、食品経由でたくさん食べてしまったときのことを考えていますので、そんなに急に濃度が高くなるということではないかなというのが1点ございます。

ただ、一方、西川先生がおっしゃったように、病理をやっていないので、本当にこれが刺激によるものかどうか分からないというところが専門家の御判断であるならば、この試験自体は所見と取っていただいて、食品健康影響評価のADIなりの設定のところで考えるかどうかというところを考察していただくという方法もあるかと思います。

ちなみに、この所見は先ほど代田先生が1回で出るようなものではないと御解説くださったと思いますので、ARfDには関連しないのかなと思って伺っておりました。そういたしますと、今回はADIの設定に関係するかどうかという御議論になるかと思います。そういった点から、食品健康影響評価のところで考察していただくという案も一案としてはあるかと思いますが、その辺も含めて御検討いただければと思いますが、いかがでしょうか。

○本間座長

西川先生、お願いします。

○西川専門委員

今の事務局の御意見はごもっともなのですけれども、以前あったメタミドホスみたいな事例もありますよね。故意に混入するとか。そういうものも恐らく食品安全委員会はきちんと見ていかないといけないと思うのですが、その辺りはいかがでしょうか。

○横山課長補佐

ただ、あくまで製剤をそのまま飲むというものではなくて、ギョウザとかに混入とかそういうことですね。

○西川専門委員

そうです。

○横山課長補佐

その濃度が今回の強制経口投与の濃度に匹敵するぐらいあるかということかと思うのですけれども、そういったことは一般論として申し上げますと、食品経由で摂取した場合、この強制経口の投与で出るほどの濃度には上がらないのではないかという考えの下で申し上げました。

○本間座長

西川先生、どうでしょう。

○西川専門委員

そういう故意な混入というのはあり得るので、そこも恐らく食品安全委員会の守備範囲だと思うのですけれども、それは別にして、先ほどの前胃の肥厚については、やはり病理所見が分かっていないので毒性とすべきだなとまだ思っています。

○本間座長

分かりました。

今の西川先生の意見と事務局からあった折衷案を考えて、元のとおり毒性所見としてこの文章を書くということで、ADIの設定の根拠にするかどうかというのは健康影響評価のときにまた考えるということでよろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○横山課長補佐

同意のカードを掲げていただいています。

○本間座長

ありがとうございました。

では、そういう形で進めさせていただきます。

3番目の発生毒性試験のウサギですけれども、こちらについては、800 mg/kgの母動物の体重増加ですけれども、毒性所見とはしないということに対して、代田先生、宇田川先生から同意しますということで、中島先生からは御意見をいただいていますけれども、先ほどの事務局の説明で御理解いただけましたでしょうか。

中島先生。

○中島専門参考人

ここに書いてあるのですけれども、どこの場所で統計所見を取ったのかが分からなかったのです。つまり、何日目のデータを比べて有意差はなかったとしたのかということをお伺いしたいのです。

○本間座長

データのポイントですね。

これは、6～18週ということではないということですか。

○横山課長補佐

事務局です。

評価書の32ページにあります体重増加量の事務局が作成した表ですけれども、このうち、0～3、3～6、6～9、9～12、12～15、15～18の3日ごとの増加量に関しては統計検定が実施されており、有意差はないというものです。6～18というのは、投与期間の合計の増加量を御覧いただきたいという考えで事務局が増加量を計算しただけで、統計検定は実施しておりません。よろしいでしょうか。

○本間座長

中島先生。

○中島専門参考人

これを統計検定するとどんなようなことになるのでしょうか。

○本間座長

すみません、もう一度お願いします。

○中島専門参考人

増加量について、統計検定はされていなかったということですね。

○本間座長

これは今、事務局からありましたように、申請者がやったわけではなくて、事務局のほうで計算したということですよね。ですので、特に統計はしなかったということですよね。

○横山課長補佐

そのとおりです。

○中島専門参考人

分かりました。

○本間座長

よろしいでしょうか。

御納得いただいたということで、これで生殖発生毒性試験は終了で、次に遺伝毒性試験をお願いします。

○町野専門職

33ページ、2行目から遺伝毒性試験でございます。

結果は表21にまとめておりまして、復帰突然変異のところで根岸先生、本間先生より御修正をいただいております。コメントとしましては35ページの5行目から記載をしております。

まず、本間先生から、1993年の復帰突然変異試験は、申請者は溶媒対照が低いため、2倍以上の増加を示したことで検体投与の影響ではないと判断しているようですが、2倍以上の誘発がいずれも観察されておりまして、用量依存性もあることから陽性と判断しますということでコメントをいただいております。用量設定試験でも同様な傾向がありまして、再現性もあるということです。また、2010年の復帰突然変異試験におきましても、2倍以下ではありますが、陽性傾向が見られることから、本剤は本質的に細菌に対して突然変異誘発性を持つと考えられますというコメントをいただいております。

一方、哺乳類細胞のHPRT試験では陰性であったことから、この突然変異誘発性は細菌に特異的な反応と判断しますというコメントをいただいております。

本剤は、細胞壁構成成分であるUDP-Nアセチルグルコサミンと類似した構造であり、哺乳類細胞には取り込まれないものと理解しています。可能であれば、申請者に本剤が細菌で突然変異を誘発するメカニズムと、それが哺乳類細胞で起こらないこととするものの考察を求めてくださいというコメントをいただいております。

根岸先生からも、細菌を用いた復帰突然変異試験の結果につきましては、1993年の試験結果は本間先生と同様に陽性と判断されると思います。ただ、2010年の結果に関しましては、データだけを見れば陰性との判断でいいのではないかと考えますといただいております。申請者への考察を求めることは賛成ですということです。

こちらについて回答が出ておりまして、机上配布資料 2－3 をお願いいたします。メールでお送りしていたかと思えます。

机上配布資料 2－3 の 1 ページ目の真ん中より下の確認事項 2 としているところでありまして、回答 2 と書いてあるところがございます。

T-5.2 というのが 1993 年の試験でして、こちらで多くの菌株で 2 倍以上の変異コロニーが検出されておりますけれども、変異コロニー数は顕著な数ではなく、ほとんどが背景データの変動範囲内で、背景データは 2 ページ目に記されております。主な原因は、背景データの平均値よりも明らかに低い値で出たことによるものという回答です。

T-5.3 というのが 2010 年のもので、こちらはプレート数を増やして実施しておりまして、その結果、2 倍以上の増加は認められなかったけれども、株によっては最大 1.8 倍の増加が認められて、陽性と判断されない程度の微弱な突然変異が示唆されたということです。

それに対して、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験も実施されておりますけれども、こちらは突然変異誘発性は全く認められなかったという結果もありまして、原核生物で認められた弱い突然変異誘発性は、真核生物においては誘発されないものと推測されるということです。DNA 除去修復機能が欠損した細菌において誘発される僅かな突然変異は各種 DNA 修復機能を備えた高等生物の細胞では速やかに修復されるものと考察されております。こちらを御確認いただければと思います。

遺伝毒性試験については以上でございます。

○本間座長

ありがとうございます。

こちらのほうは、私は Ames 試験を見たところ、1 つの試験において 2 倍以上の誘発、もう一つの試験においても 2 倍までは至らなかったのですが、弱い陽性反応が見られたということから、基本的にこれはバクテリアに対しては突然変異誘発性を示すのではないかと思います。ただ、構造を見ると、核酸のアナログで、たしかこれは取り込まれて細胞壁の構成に関わっているのではないかと思いますので、特に哺乳類動物に対する外挿性はないのではないかと考えています。特に、HPRT の突然変異試験においては全く反応を示さなかったことから、こちらは哺乳類への外挿性はないと考えて陰性としております。

染色体異常試験においても陽性が見られていますが、こちらは上位の *in vivo* の試験においても陰性ですので、こちら問題ないと考えて、最終的には生体に対する遺伝毒性はないものと考えましたということです。

机上配布資料の申請者からの意見ですが、私が期待していたメカニズムに関しては特に書いていないですが、基本的にはさっき言ったように哺乳類細胞に対しては外挿性がないので、遺伝毒性はないと考えています。

根岸先生のほうから何か御意見がありましたら、お願いします。

○根岸専門委員

根岸です。

基本的には、今、本間先生がおっしゃったことで同意できると思うのですが、私がコメントで書きましたように、データの数値だけを見れば、2010年のほうは陰性としてもいいのではないかなと考えておりました。先生の修正されたものも、陰性とされて、弱い陽性結果が出ていると脚注で書かれていますので、そういうふうにしていただければいいかなというふうには思います。

申請者に問われたことに関しては、ちょっと的外れな返事が来ているような気はいたしますけれども、これ以上の説明は彼らとしてもできなかったのかなと考えます。哺乳類細胞、ヒトに対しての変異原性というか、遺伝毒性というのはないと考えてもいいのではないかと私も考えます。

一つ、今の議論に関係するところではないのですが、追加で私が表の中を訂正した数値が間違っておりましたので、事務局のほうにまた変更していただきたいと思います。1976年のデータなのですが、もう一度見直してみましたら、-S9が100～10,000 µg/プレートで合っていて、+S9のほうは100と1,000というふうに変えてみましたので、そういうふうに変えていただけたらいいと思います。評価書の1976年のT-84というところが-S9と+S9で100と1,000で試験が実施してありました。

○本間座長

すみません、ちょっと聞き取りにくいので、後で事務局のほうにメールで修正を送っていただけますか。

○根岸専門委員

+S9は100と1,000で行われているだけで、私のほうが間違っていました。

先ほどの議論については、本間先生が修正されたのでいいと思うのですが、修正された文章、8行目の陽性というところは、弱い陽性反応だけでいいのではないかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○本間座長

8行目の陽性または弱い陽性反応は、陽性だけでいいということでしょうか。

○根岸専門委員

陽性ではなくて、弱い陽性反応があったというものでいいのではないかと私の印象として思うのです。

○本間座長

分かりました。

2倍を超える弱い陽性ですから、弱い陽性でよろしいと思いますので、弱い陽性反応ということにいたします。

○根岸専門委員

陽性という言葉があるとちょっと強いので、データにおいて問題となる遺伝毒性はないというときに、弱い陽性反応が見られたがというほうがいいと思います。

以上です。

○本間座長

同意します。

事務局はその修文をお願いします。

○横山課長補佐

事務局からですけれども、今の本文の8行目の弱い陽性への修正ですけれども、表中は陽性になっているのですけれども、1993年の試験は陽性の御判断をいただいています、ここにも何か脚注をつけたほうがよろしいですか。

○本間座長

これは陽性ですから陽性です。

本文と表が合わない駄目だということですか。

○横山課長補佐

多分混乱します。

この2つの試験を総合すると弱い陽性という御感触ですか。

○本間座長

そうですね、陽性が1つと陰性で注意があるのが弱い陽性ということで、それで私としては陽性または弱い陽性としたのです。

どうぞ。

○根岸専門委員

私としては、陽性反応もデータを見ればやっと2倍の数値は出ているところはあるのですけれども、そんなに強い陽性という感じではないので、全体として見て弱い陽性反応でいいのではないかなと判断したのです。

○本間座長

事務局のほうは、表の中の書きぶりに弱い陽性と書くことは今までもありましたか。

○横山課長補佐

すぐに確実なことは申し上げられませんが、評価書で弱い陽性という表現はしていたことはあります。脚注か表の中かは確認させてください。

○本間座長

もし、表の中に陽性ではなくて弱い陽性と書くことができるのであれば、それでも構いません。

○横山課長補佐

承知いたしました。過去の事例を確認いたしまして、御相談させてください。

○本間座長

そうしたら全体的に弱い陽性にしてください。もし、難しいようでしたらこのままでお願いします。

根岸先生、よろしいですか。

○根岸専門委員

結構です。

○本間座長

お願いします。

先ほど発がん性のことで少し遺伝毒性が問題ではないかということが西川先生から御意見ありましたけれども、西川先生、今の遺伝毒性の結論に関してはどうでしょうか。

○西川専門委員

Amesが陽性であっても、それが細菌特異的であるということが断定的に言えるのであれば、発がん性は全く問題ないと思います。

○本間座長

ありがとうございました。

では、今のとおりでお願いします。

それでは、35ページのその他の試験をお願いします。

○町野専門職

35ページ7行目からその他の試験でございます。

(1) 4週間免疫毒性試験でございます。結果としましては15行目に記載しておりまして、本試験条件下において免疫毒性は認められなかったという結果でございます。

その下は(2)としまして、腸内細菌に対する影響試験でございます。結果は表22に記載をしておりますが、ポリオキシンD、ポリオキシンB及びポリオキシンLを用いて実施されておりまして、MICは全ての菌種で400 µg/mL以上であり、腸内細菌の発育に影響を及ぼさないと考えられたという結果でございます。

その下の(3)も腸内細菌に対する影響試験でございます。こちらはポリオキシンD亜鉛塩で実施されておりまして、結果は表23に記載されているとおりでして、ポリオキシンD亜鉛塩のMICは全ての菌種で128 µg/mL以上であり、各種腸内細菌の発育に影響を及ぼさないと考えられたという結果が出ております。

こちらにつきまして、特段先生方からコメントはいただいております。

その他の試験は以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

こちらは特にコメントはないようですけれども、何か追加で御意見、コメントがありましたら、よろしくお願いします。よろしいですか。

特にほかにないようでしたら、38ページの食品健康影響評価をお願いします。

○町野専門職

38ページの食品健康影響評価でございます。

4行目からはまず動物体内運命試験の結果を記載しておりまして、吸収率や分布の成分、それから排泄のデータの結果を記載しております。

12行目からは植物体内運命試験の結果をまとめておりまして、主な成分としては未変化

のポリオキシシンDのほか、10%TRRを超える代謝物としてBが認められたと記載しております。

14行目からは作物残留試験の結果でございまして、登録又は申請された使用方法においてポリオキシシンDはいずれも定量限界未満であったと記載しております。

16行目からは各種毒性試験の結果を記載しております、ポリオキシシンD亜鉛塩投与による影響は体重と胃の境界縁肥厚というふうに記載しております。こちらは先ほど御議論がありましたので、この記載でよいか、御確認をお願いできればと思います。また、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかったと記載しております。発がん性に関してもこの記載でよいか、御確認いただければと思います。

20行目からはばく露評価対象物質に関する記載でございまして、10%TRRを超える代謝物としてBが認められておりますけれども、代謝物Bはラットにおいても認められたことから、農産物のばく露評価対象物質をポリオキシシンD亜鉛塩（親化合物のみ）と設定したとする案としております。

その下からADIの記載でございまして。無毒性量等は表24に記載しております。

こちらは先ほどのラットの胃の議論に合わせまして、毒性所見としなかった場合ということで案2を御用意しておりますけれども、先ほど毒性と判断して食品健康影響評価のほうで少し御議論をするという形かと思ひまして、今、毒性とする案ですと案1のほうになるのですけれども、25行目からですが、ラットにおける無毒性量の最小値は90日の雄における119 mg/kg体重/日であり、最小毒性量は1,170 mg/kg体重/日という結果でございまして。最小毒性量で認められた毒性影響は体重増加抑制、摂餌量減少のみということで、その程度は軽度であるということ、より長期で実施された慢性毒性/発がん性併合試験では最高用量はこのような結果ですけれども、そちらにおいて体重及び摂餌量減少への影響を含め、毒性影響は認められていないこと、発生毒性試験における無毒性量は300であることから、食品安全委員会農薬第五専門調査会はラットにおける無毒性量は300が妥当であると判断したと記載しております。そちらから、ADIに関しましては、安全係数100で除した3 mg/kg体重/日を設定したという案としております。

こちらは胃の扱いの評価書の書き方によっては少し変わるかと思ひますので、お願いできればと思います。

また、ADIに関しましては、39ページの18行目に事務局から1つ御検討をお願いしておりました。ADIの設定につきまして、今回はラットの90日の試験ですとか発生毒性試験の最高用量で影響が認められておりますので、ADIを設定する案としております。

一方で海外を見ますと、海外では設定の必要なしとされる評価結果もございまして、ことから、扱いについて御検討をお願いしておりました。指針にまとめていただき、根拠を示した上でADIの特定は必要ないと判断することもできるというものもございまして、そちらの抜粋をしております。

川口先生からは、ADIの設定は可能で、事務局案に同意しますというコメントをいただいております。御議論いただければと思います。

ARfDに関しましては、39ページ14行目から記載しておりますが、単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、ARfDは設定する必要がないと判断したという記載としております。

説明は以上でございます。よろしくお願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

特に修文はないのですが、最後のADIの問題は、今日この部分は決着したほうがいいのですか。

○横山課長補佐

最終的には複合体を次回以降御覧いただいて結論を出していただくのがよろしいかと思いますが、今日の御審議の内容について食品健康影響評価に反映すべき議論があれば、この場で御議論いただいたほうが、記憶も新しいうちがよろしいかなと思うのです。

先生が御懸念されているのは胃の刺激かどうかの扱いかと思うのですが、先ほどの御議論を繰り返させていただきますと、所見自体は毒性と取っておいて、ADIの設定に用いるかどうかというところだったと思うのですが、用いたほうがよろしいか、用いなくてよいのではないかとこのところを御議論していただけるようでしたら、その結果を踏まえて次回までに事務局のほうで修文案を作成いたします。

○本間座長

もう一つ確認なのですが、海外のADIを設定していないということですが、これは何か理由があるのか。それとも、食品安全委員会ではないということもあり得るのか、どうなのですか。

○横山課長補佐

まず食品安全委員会の農薬のほうの指針ですが、代謝や排泄が極めて早くて残留性が低い場合で毒性が低い場合は、ADIの特定は必要ないと判断することもできるという指針を作成していただいておりますので、そういった判断もあり得るかとは思いますが。

ただ、この剤自体の毒性のプロファイルなどを御議論いただいて御決定いただくものかと思えます。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、先ほどの胃の肥厚ですが、こちらは毒性とは取るけれども、ADIの設定根拠とはしないということで先ほど話が進みましたけれども、その形でよければ、次回までにそういった形の修文を事務局にお願いして、次回結論を出すということにしたいと思えますけれども、毒性の先生、よろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○横山課長補佐

同意のカードを掲げていただいています。

○本間座長

ありがとうございます。

では、事務局は今言った意見で、毒性とは取るけれども、ADIの設定根拠とはしないという形で修文をお願いします。それで次回にADIを決定したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について事務局から説明をお願いします。

○横山課長補佐

すみません、1点だけ、食品健康影響評価の記載の中で質問させていただいてもよろしいでしょうか。

事務局が39ページの3行目からのとおり案を記載させていただいたものについて特段の御意見をいただいているのですが、1点、親委員の先生から質問をいただいた点がございまして、御意見をいただければと思うのですけれども、3行目から4行目にかけまして、90日の亜急性神経毒性試験の雄の無毒性量が119で最小毒性量が1,170とちょっと幅が広い。

一方、長期の試験では最高用量で毒性影響が認められていないということで、長期の試験もNOAELの総合的な判断の対象に加えているのですけれども、ちょっとあまりにも実施された年代も違うような試験でもありまして、これも加えてしまってもよろしいものかというところを念のため御意見を今頂戴できるようでしたらお願いしたいと思います。

○本間座長

西川先生、お願いします。

○西川専門委員

慢性毒性試験のところで申し上げましたように、この慢性毒性/発がん性併合試験そのものがどうも普通ではない。つまり、血液を調べたのが各群2匹とかで、とても慢性毒性試験の体をなしていないのです。したがって、それをADIの根拠に関連付けるのは、やはりまずいかなと思います。

○本間座長

ありがとうございました。

ほかに毒性の先生から御意見ありますか。今の西川先生の御意見に同意されますでしょうか。

そうすると、修文をするということですか。

○横山課長補佐

そうしますと、2世代繁殖試験で729という無毒性量がありますので、そこと合わせて考慮するという形の修文案を作っておきます。

○本間座長

では、それをお願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

もう一点よろしいでしょうか。遺伝毒性試験の先ほどの表中の弱い陽性の記載例ですが、弱い陽性若しくは弱陽性というような結果をAmesの結果で記載していただいた例がございました。比較的最近、2018年とか2020年にあるようです。

○本間座長

それが2倍を超えて陽性という点で弱い陽性と言っているのですね。それは分からないですか。

○横山課長補佐

申し訳ございません。中途半端な情報でした。ちょっとじっくり今回と同じ条件かどうか確認いたします。

○本間座長

2倍をやっと超えたぐらいで弱い陽性と言っているのだったら、今回と一緒にするので、そのような形で問題ないと思います。

○横山課長補佐

確認いたします。申し訳ございませんでした。

事務局からは以上でございます。

○本間座長

ありがとうございます。

與語先生、お願いします。

○與語専門参考人

與語です。

基本的なことの理解なのですが、確かに西川先生がおっしゃったみたいに、食品安全委員会なので、いろいろな形で口に入ってくるものの毒性評価はすごく大事で、そこはすごく理解しているのですが、私たちは農薬としてのポリオキシシンDのリスク評価をやっていく中で、農薬として実際に農作物に一定量処理して、それが口の中に入ってくることを想定してADIもARfDも考えてはいるのですが、我々、ばく露評価する側として、そういうちょっとイリーガル（違法）というかギョーザなどに注射器で混入されるようなことも想定してやらなければいけないのですか。そこが、さっきの議論で頭の中が整理できていないものですから、そこだけ確認したかったのです。

以上です。

○本間座長

事務局、こちらは違いますね。

○横山課長補佐

それは事件ですので、結果的に食品安全委員会でARfDが打ってあれば、それを用いて安全かどうか、人が食べてどうかという判断に用いられているかと思うのです。混ぜられるかもしれないというところを前提に考えて参照用量を作るというよりは、残留基準の設定に当たって、農薬を散布したときに残留する農薬のことを今は念頭に置いて指針なども作成していただいたと事務局のほうは思っていたのです。

○本間座長

局長、お願いします。

○小川事務局長

事務局長の小川ですけれども、先ほど御指摘いただいた件について申し上げれば、食品安全委員会におけるリスク評価は、農薬であれば除草とか殺虫など、ある特定の目的を持ったものなわけです。したがって、それに必要な限りにおいて、こういう使い方をするという前提で審議をしていただくということになりますので、例えばフードアタックとかテロとか、要は故意で人に危害を与えようとする場合の影響というものではなく、あくまでも農業に使う場合において、できた作物に人への健康影響があるかないかという観点での評価をいただいているというふうに御理解いただければと思います。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

今の局長からのお考えでよろしいですね。そういう認識でよろしく願いいたします。

あと、事務局から今後の進め方について説明してください。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

そうしましたら、本剤につきましては本日御審議いただいた内容を踏まえた修正をさせていただきます。その次の審議では複合体のほうを御審議いただきますので、複合体の評価書をお送りする際に、併せて本剤のポリオキシシンD亜鉛塩の評価書の修正案もお送りさせていただきますので、御確認をお願いできればと思います。

○本間座長

それでは、そのようお願いします

○横山課長補佐

そうしましたら、次の議題に進めてもよろしいでしょうか。

○本間座長

お願いします。

○横山課長補佐

食品安全委員会での審議等の状況になります。資料4を御覧いただければと思います。

まず、リスク管理機関からの意見聴取は、今回御審議いただいたポリオキシシンも含めまして6剤ありました。

また、2番のところに記載しておりますが、カスガマイシン、前回の調査会で御審議いただいた剤ですけれども、意見・情報の募集を行っております。

3番のリスク管理機関への通知でございますが、先生方に多数の農薬を御評価いただきまして、9剤の農薬について通知してございます。ありがとうございました。

○本間座長

以上、事務局から説明がありました。何か御意見、御質問はありますでしょうか。

與語先生、お願いします。

○與語専門参考人

與語ですけれども、今の話を聞いていると、今回お送りいただいた資料はまだ持っていたほうがいいのでしょうか。

以上です。

○横山課長補佐

次の剤を御審議いただくときに資料まで戻っていただくかなのですけれども、もし、厳重に管理いただくことが可能であれば、そのままお持ちいただければと思います。一度お返しいただいた場合、次は本剤の資料についてはお送りする予定はございませんが、先生からこれを送ってほしいという御要望がありましたら、それに合わせて適宜お送りさせていただきますので、一度お返しいただいても構いません。よろしいでしょうか。

○與語専門参考人

與語ですけれども、了解しました。

以上です。

○本間座長

では、先生方、よろしくをお願いします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程についてお知らせいたします。

本調査会につきましては、次回は10月23日金曜日の開催を予定しております。次回の開催形式でございますが、先日9月14日になりますが、事務局長名で先生方に御連絡をさせていただいておりますとおり、感染防止策を徹底しながら対面での開催を前提として準備を進めさせていただきたいと考えております。先生方の御都合につきましては、本日もしくは明日までにメールで改めて、対面の実施の場合に御参加いただけるものかどうか、御都合について改めてもう一度伺わせていただきますので、お返事いただけますと幸いです。

事務局からは以上でございます。

○本間座長

よろしいでしょうか。

その他、事務局から何かございますか。

○横山課長補佐

特にございません。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上