

食品安全委員会農薬第五専門調査会

第5回会合議事録

1. 日時 令和2年10月23日（金） 14:00～17:00

2. 場所 食品安全委員会 会議室

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、美谷島専門委員

（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、吉田（緑）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、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 | ポリオキシシン複合体農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料4 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 資料5 | 食品安全委員会での審議等の状況 |
| 参考資料1 | 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」 |

に基づく報告について

参考資料 2 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順
机上配布資料 ポリオキシン複合体参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第5回農薬第五専門調査会を開催いたします。

本日は、農薬第五専門調査会の専門委員の先生方11名、専門参考人の先生方3名に御出席いただく予定です。中島先生はWeb参加でいらっしゃると思いますが、少し遅れて御参加されると御連絡をいただきました。

食品安全委員会からは3名の委員が参加の予定でございます。佐藤委員長が少し遅れて参加の予定でございます。

さて、本年4月以降、オンラインで農薬に関する専門調査会を開催してきたところですが、9月14日付の食品安全委員会事務局長からの事務連絡にてお知らせいたしましたとおり、10月12日から、感染防止策を徹底しながら対面での専門調査会の開催に戻す運びとなりました。また、所属組織又は住居若しくは勤務する道府県において、新型コロナウイルス感染症拡大防止対策として、東京への移動自粛、居住又は勤務する地域における移動自粛等が定められることにより、登庁による御出席ができない旨の文書を御提出いただいた専門委員、専門参考人におかれましては、Web会議システムにより参加していただくこととなります。

対面会議開催に関しては、新型コロナウイルス感染症の防止策を事務局としてしっかり講じていく所存でございます。事務局の取組を一部御紹介させていただきますと、現在使用している会議室及び使用器具は、事前に消毒させていただいております。皆様には、会議室に入室する際に検温及び手指の消毒をお願いいたしました。当然、スタッフも同様に検温及び手指の消毒を行っております。皆様に事前にメールで送付いたしました留意事項、具体的には、過去2週間、海外に行った者、濃厚接触者、具合の悪い者、に該当するスタッフもおりません。会議室を十分換気するとともに、皆様には1メートル以上の間隔を開けて着席いただいております。

新型コロナウイルス感染症予防のため、事務局から参加者の皆様にはお願いです。会議中ですが、マスクの着用をお願いいたします。また、一度会議室を出られた場合は、入室前に再度手指の消毒に御協力をお願いいたします。最後に、ないことを祈っておりますが、調査会開催後2週間以内に新型コロナウイルスに感染した又は濃厚接触者になった場合は、速やかに事務局まで御連絡を頂戴できれば幸いです。

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します。

○横山課長補佐

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、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にお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、座席表、農薬第五専門調査会専門委員等名簿のほか、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としてポリオキシシン複合体農薬評価書（案）、

資料4として論点整理ペーパー、

資料5として食品安全委員会での審議等の状況、

参考資料1として『暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順』に基づく報告について、こちらは後ほど御説明させていただきます。

参考資料2として暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順。

また、机上配布資料を5点御用意しております。

机上配布資料1と2が、複合体に関連しまして確認事項に対する回答。

机上配布資料3と4が、マウス2世代繁殖試験の参考資料です。

机上配布資料5ですが、やはり複合体に関して確認事項に対する回答がございましたので、配布させていただいております。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。よろしいでしょうか。

なお、本日はWeb会議システムを利用して参加されている先生方もいらっしゃいますので、そちらの注意点を3点お伝えいたします。

1つ目は常時の内容となりますが、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してくださいようようお願いいたします。対面の会議と同様でございます。

2つ目、発言時の内容となりますが、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。万一、映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙手機能を使用して挙手いただきます。なお、途中で挙手機能及び映像機能が機能しなくなった場合は、一度退室していただき、再度入室を試みていただきますようお願いいたします。次に、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、冒頭にお名前を御発言いただいた上で、御発言を開始いただき、発言の最後には「以上です」と御発言いただいた上で、マイクをオフとす

るという御対応をお願いいたします。

3つ目は接続不良時の内容でございますが、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になってしまった場合、カメラ表示を切ることによって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。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。どうぞよろしくお願いいたします。

○本間座長

それでは、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。よろしいですか。

それでは、農薬ポリオキシシン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を始めたいと思います。

まず、農薬ポリオキシシンD亜鉛塩について、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

それでは、資料2をお願いいたします。

ポリオキシシンD亜鉛塩農薬評価書案でございます。こちらは前回、食品健康影響評価まで御審議をいただいておりますけれども、審議を踏まえまして、事務局のほうで整理をしたり、新たに追加したところ等がございますので、そちらについて御検討をお願いするものでございます。

おさらいですけれども、剤の概要について御説明いたします。5ページをお願いいたします。用途でございますけれども、殺菌剤でございます。化学名、分子式、分子量は記載のとおりでして、構造式が次の6ページに記載をされております。ポリオキシシンD亜鉛塩ですけれども、こちらは病原糸状菌の細胞壁構成成分であるキチンの生合成系に作用することで殺菌効果を示すものと考えられております。

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登録されております。また、ポジティブリスト制度に伴う暫定基準が設定されております。

次のページをお願いいたします。試験の概要でございます。まず、動物体内運命試験でございます。こちらは御確認いただきたいところが7ページの血中濃度推移でございます。表1に記載しておりますAUCですけれども、こちらは前回の審議の際に計算方法について再度事務局で確認することとされておりまして、再度確認を行っております。そちらを確認しますと、AUC_{0-t}は検出が得られた最終測定時間までのAUCとして計算されていたものでして、報告書のほうも確認しますと、10時間よりも短いところで検出が最後になっている個体が多いということございまして、そのほかにAUC₀₋₁₀が計算されているのですけれども、それよりもAUC_{0-t}のほうが小さくなっているという状況でございました。

こちらは先生方に事前に確認いただいております。玉井先生からのコメントを御紹介いたしますと、ポリオキシシンDのAUCの算出方法について、具体的算出方法が部分的に不明確な部分もありますが、大小関係が必ずしもそうならないことは分かりましたといただいております。不明確な部分というのは、血中濃度が部分的にNDとなった場合のAUCをどう計算したかということですが、いずれも統一されて計算しているので、本回答で御了解とコメントをいただいております。

新たなコメントとしまして、ポリオキシシン複合体のほうも今回確認いただき、それを含めて御意見をいただいております。複合体の中に10時間よりもかなり長時間にわたって血中濃度が検出される場合があるということございまして、その場合は、10時間までのAUCとしてしまうと体内動態特性を示す数値として必ずしも適切ではないということでございます。したがって、前回、AUC₀₋₁₀を記載しておりますけれども、AUC_{0-t}を採用したほうがいいのではないかと御意見でございます。

こちらは加藤先生からも玉井先生のコメントを踏まえて同様のコメントをいただいております。ポリオキシシンDやBに関して、血中濃度推移がとても不思議な感じがするということですが、NDになった後、血中で検出可能になる個体が多いということでございます。腸肝循環の結果とも考えにくいような挙動ですが、この値が真実だと認識して考えざるを得ないと思うというコメントです。

NDであった時間をどのように扱ってAUCを計算しているのか疑問が残るということですが、少なくともポリオキシシン複合体の評価書案を見る限り、投与後10時間よりも長く血中に存在しているものが多いということで、玉井先生と同様に、AUC_{0-t}を採用したほうが動態を示すのに適切かと思いましたがコメントをいただいております。

両先生方のコメントを踏まえまして、表1の一番下、AUC₀₋₁₀を記載しておりましたけれども、AUC_{0-t}を記載しまして、脚注に検出が得られた最終測定時間までのAUCというふうに修正をしておりますので、御確認いただければと思います。

動物体内運命試験につきましては、以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

こちらに関しては、今説明がありましたAUCの部分についてですけれども、玉井先生、加藤先生、追加のコメントがありましたらお願いしたいのですが。

○玉井専門委員

これで結構です。

○本間座長

加藤先生はよろしいですか。

○加藤専門委員

はい。

○本間座長

ありがとうございました。

またこれは複合体のときに確認いたしますので、よろしくお願いします。

では、次をお願いします。

○町野専門職

続きまして、11ページをお願いいたします。

植物体内運命試験でございますけれども、こちらは環境中のところも含めまして、乾先生、與語先生から、コメントない旨を頂戴しております。

以上でございます。

○本間座長

分かりました。

こちらも特にないということで、続けてください。

○町野専門職

そうしましたら、17ページをお願いいたします。

毒性試験でございますけれども、高橋先生と久米先生から、コメントない旨を頂戴しております。

こちらは今回御確認いただきたいところとしましては、22ページの亜急性毒性試験までお願いいたします。

亜急性毒性試験でございますけれども、23ページをお願いいたします。(3)、(4)、次のページに(5)としてラットとマウスとウサギの試験、こちらは参考資料として前回御審議いただきました。理由としましては、いずれも病理組織学的検査の詳細が不明であることから参考資料としていただいております。前回審議の際にラットとマウスの試験につきまして、今、見え消しで表現しておりますけれども、病理組織学的検査の詳細が不明であることから、本文中に脾臓の所見を記載していたのですけれども、こちらを削除するように整理いただきまして、そうしますと同じ理由でウサギの試験に関しましても削除したほうがよいのかと思ひまして、御確認をお願いしておりました。

美谷島先生、川口先生からは、削除して、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったと修正することに御同意をいただいております。西川先生からは、ラットとマウスの病理組織検査を削除した理由として、脾臓のみの毒性か否か判断に迷う全く同じ病変が列挙されていたため、あたかも特異的な変化であると誤解されかねないので削除を御提案したということとして、ウサギの試験ではそのような懸念がないので、このままでよいと思いますとコメントをいただいております。

事務局のほうで整理の仕方が悪くて大変申し訳ございませんでした。認められた病理組織学的検査の所見を削除してしまうと、何もみられなかったような試験にも見受けられてしまうかなというところもございまして、新たな御提案をさせていただければと思うのですけれども、前回削除した所見につきましては一度戻していただきまして、ラットとマウスのところを新たに、例えば20行目の「認められた」の後に、「認められたが、毒性学的意義は不明であった」というような形で、毒性か否かが判断できなかったようなところを表現できればと考えておりまして、そちらのような修正ではいかがかと考えております。そちらを御検討いただけますと幸いです。

亜急性毒性試験につきましては、以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

今、事務局から説明がありましたように、23ページのラットの90日間亜急性毒性試験、次のマウスの90日間亜急性毒性試験に関しては、単にここを削除するだけではなく、認められたが、毒性学的な意義はないと考えられたということですか。

○横山課長補佐

毒性学的な意義は不明であったというような記載ぶりではいかがかと思いますが。

○本間座長

毒性学的な意義は不明であった。分かりました。

(4)についてもそのような形にするということで、さらに(5)に関しても、こちらの網かけの部分ですね。西川先生から、この部分は残したほうがよいという意見が出ましたので、こちらに関しても同じように、今説明があったように、毒性的な意義は不明であるということでしょうか。それをつけるということですか。

○横山課長補佐

こちらにつきましては、今回御審議いただければということで。

○本間座長

分かりました。

では、それは私の意見ですけれども、同じような形でまとめていただければと思いますが、これに関して、まず西川先生、今の形の修正案でどうでしょうか。

○西川専門委員

コメントは既にしたとおりで、ラットの③、マウスの試験において認められた脾臓の所

見というのは全く同じです。極めて奇異ですね。ですから、病理組織検査の詳細が不明であることから参考資料としたということを考えれば、この所見はないほうがいいと思います。あれば独り歩きする可能性があります。この剤に特異的な腓臓の病変ということになる可能性もあるので、それを否定するために削除をお願いしました。

一方、ウサギのほうはそういう懸念がないこと、参考資料であることから、その理由が組織検査の詳細が不明であることとなっていますので、別にあってもおかしくないかなと思いました。

以上です。

○本間座長

今の事務局案についても、あまり賛成できないということですか。

○西川専門委員

すみません。もう一回お願いします。ちょっと声がよく聞こえにくい。

○本間座長

今の事務局案のように、最後にですね。

○西川専門委員

だから、それも残さないほうがいいという意見です。

○本間座長

残さないほうがいいということですね。分かりました。

ほかの先生はいかがでしょうか。美谷島先生。

○美谷島専門委員

今のお話をお聞きしていて、前回欠席だったので申し訳ないのですが、事務局の皆様を確認なのですが、先ほどおっしゃっていたのは、この記載ぶりだと何もなかったかのように伝わってしまうから、所見としては残したいという御意向ですか。

○横山課長補佐

そうですね。趣旨としましては、何も書かないと、病理組織学的な所見が何もなかったかのような記載に思えてしまうのではないかと思いますので、一案として御提案させていただきます。

食い下がるつもりはないのですが、例えば病理組織学的な検査結果については詳細不明であったと本文中にも記載するというようなことで判断していないということが各試験のところを見て分かるようにしてはいかがかという御提案を、修正して御提案させていただきたいと思うのですが、いかがでしょうか。

○西川専門委員

腓臓の細かい所見がなければ、まあいいかなと思います。これは恐らく腓臓だけに限って、ラット、マウスは全く同じ所見。これが本当であればいいのですが、他の試験と並べて見ても、腓臓だけにそういう病変が来るとはとても思えない。したがって、腓臓の病変はないという意見をしたのですが、事務局の意見は、病理組織検査の詳細が不明で

あった、これを本文に繰り返して記載するということですか。

○横山課長補佐

一案といたしまして、当初は、認められたものは認められたものとして記載して、意義がないとか意義が判断できなかったという書きぶりでいかがかと思ったのですけれども、脾臓についてはそれすらも書く必要がないということかと思いましたので、であれば、詳細が不明であり評価ができなかったというような記載をしてはいかがかという御提案です。

○西川専門委員

それでもいいですし、そもそも参考資料にした理由が組織検査の詳細が不明であったということなので、それはダブるような気がしますけれども、ダブっても支障なければ、それはそれで大丈夫かと思います。

以上です。

○本間座長

それでは、(3)と(4)のことですけれども、今の事務局の意見に関してはよろしいということでしょうか。繰り返しになるようでということの意見ですけれども。

○西川専門委員

くどいので、本来は単に削除というのがすっきりするかと思うのですけれども、別にくどくても問題なければ、間違いではないですし、いいかなと思います。

○本間座長

ほかの先生もそれでよろしいでしょうか。

分かりました。それでは、(3)と(4)に関しては、今、本文中に事務局のほうからお話があった、病理組織学的検査の詳細は不明であったと、そういった文言を入れるということで、よろしくお願いします。

(5)ですけれども、こちらに関してはこのまま残すということが西川先生の意見と考えていますけれども、それでよろしいですね。

○西川専門委員

ラット、マウスに見られたような大きな支障はないということから、残してもよいと思ったのですが、これを削除してしまうと、先ほど事務局から説明があったように何の毒性もないということになってしまって、それでも問題なければいいのですけれども、何らかの所見があったということから、残してもいいのかなと考えました。

○本間座長

削除して、今言った事務局の意見をここにも入れるということもあると思いますけれども。

○西川専門委員

ここでの事務局の意見をもう一度すみません。

○本間座長

病理学的な組織を検査したけれども、その詳細は不明であったということここにも入

れるということ。

○西川専門委員

くどいのがいいのであれば、別に構わないと思います。

○本間座長

ほかの先生はいかがでしょう。今、西川先生のほうから、これを残すか、それともそのまま取るか、そしてそれにさらに事務局案でのさっき言った文言をまたここに入れるかということになると思いますけれども、川口先生、どうですかね。

○川口専門参考人

(3)と(4)は、脾臓の所見を除いて、もう一度、組織学的な検査は不明であったからということを加える。(5)については、同じことですが、肝臓の所見を残して、認められたが病理が不明であるというふうに、書きぶりは一緒にしておくといいと思います。

○本間座長

高橋先生、それでよろしいですか。

○高橋専門委員

川口先生と同意見でございます。

○本間座長

美谷島先生もよろしいですか。

○美谷島専門委員

書いてあってもいいのですけれども、やはりほかの(3)と(4)と同じような扱いがよろしいかと思います。

○本間座長

では、意見がまとまったということで、(5)についてもさっきと同じような書きぶりをお願いしたいと思います。ありがとうございました。

それでは、慢性毒性試験をお願いします。

○町野専門職

それでは、24ページの10行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

修正というかコメントをいただいたところにつきましては、次の25ページの(2)ラットの併合試験と(3)マウスの併合試験でございます。両試験、前回審議の際に試験の動物数について御議論いただきまして、本文の書きぶりとして、ラットですと20行目、21行目のところ、「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」とすることで御審議をいただきました。

こちらにつきまして、美谷島先生、川口先生から御同意の御意見をいただいております。

マウスも同様でして、次の26ページに同じように記載をしております。

それから、事務局のほうで今回新たに26ページの13行目、ラット及びマウスの発がん性についてということでまとめを記載することでいかがかと思ひまして、記載をさせていた

できました。前回の審議の結果を含めて、2年間のラットとマウスの試験につきまして、GLP施行前の試験で、現行のガイドラインと比べて十分な動物数が確保されていないということですが、高用量まで投与した短期や長期の試験におきまして、体重への影響以外に毒性兆候は認められていないですとか、前回のときは遺伝毒性試験の結果についても触れていただきまして、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたことも記載をしまして、本剤は発がん性を有する可能性は極めて低いと判断したという記載でまとめてはどうかということで御提案させていただきました。

こちらにつきまして、西川先生、美谷島先生、川口先生からは御同意をいただいております。

こちらのまとめを記載することにつきまして、御審議をいただければと思うのですが、1点新たに御検討をお願いしたいところがございます。前回各試験につきまして明らかな発がん性は認められなかったと記載いただいたのですが、親委員の先生からコメントをいただきまして、明らかな発がん性は認められなかったとすると、明らかではない所見が何かみられているのではないかという誤解を生むような表現でもあるのではないかとございまして、まとめ方について御提案なのですが、今回、まとめを新たに起こさせていただきます。そちらで十分な動物数が確保されていないということで、条件が悪い試験だったということは記載しておりますが、発がん性の評価に関しましては、本剤は発がん性を有する可能性は極めて低いと判断したと記載させていただきますので、こちらのまとめを記載したことから、「明らかな発がん性は」の「明らかな」というところは書かなくてもよいのではないかとございまして、削除する案でいかがかと考えてございまして、こちらについても併せて御検討をお願いできればと考えております。

慢性毒性試験及び発がん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、今の修正部分ですね。25ページの20行目の網かけ部分、そして、26ページの9行目、10行目の網かけ部分の修正と、あと、新たに事務局から13行目から始まるラット及びマウスの発がん性試験についてのパラグラフですね。こちらに関しては、この状態では全ての先生から御同意いただいたということでよろしいかと思います。さらに今、事務局から説明がありましたように、新たな修文の文章の中から「明らかな」という言葉を削除するという提案がありましたけれども、こちらに関しては今回初めて出ましたので、ほかの毒性の先生、その意見でよろしいでしょうか。「明らかな」という部分を削除することによろしいですか。

特に異議ないようですので、事務局案どおりで、ここは「明らかな」を外して、このままということでお願いします。よろしいですね。ありがとうございました。

それでは、次をお願いします。

○町野専門職

続きまして、27ページをお願いします。生殖発生毒性試験でございます。

中島先生から、修正はない旨、頂戴をしております。

今回追記した部分としましては、（２）ラットの発生毒性試験でございます。27行目、28行目の網かけ部分ですけれども、母動物で胃の境界縁肥厚が認められましたが、こちらは肉眼的病理検査であることが分かるように追記をしております。

こちらにつきまして、代田先生、宇田川先生、美谷島先生、川口先生から御同意の御意見をいただいております。

生殖発生毒性試験につきましては、以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

今の修正の文章について、ほとんどの先生から同意の意見がありましたけれども、こちらもうよろしいですね。

ありがとうございました。

どうぞ。

○西川専門委員

確認なのですが、この所見がマクロの所見であるから毒性としないということなのですが、刺激性に基づいて生じた病変であるにしても、この病変の内容が分からない。可能性を考えると、これは投与期間がどのぐらいなのか。母動物に投与した期間を確認していないのですけれども。

○横山課長補佐

妊娠6日から19日の14日間ぐらいです。

○西川専門委員

14日間、2週間ですか。

○横山課長補佐

はい。

○西川専門委員

そうすると、肥厚の中身ですが、単なる浮腫性に肥厚しているわけではなくて、上皮が過形成を起こしている可能性も当然あるわけですね。それを含めて無視するということではよかったですか。

○横山課長補佐

前回の御意見では、こちらは肉眼的病理検査の結果ではあるけれども、今、西川先生がおっしゃったとおり、肥厚であるのか、浮腫とかそういうものであるのか、病理をやっていなくて分からないので毒性所見としておこうということで御判断いただきましたので、ここに所見として記載しております。

ただ、肉眼的病理検査の結果であるということは明記したほうがよいのかなと思いまし

て、追記の御提案をさせていただいた次第です。

○西川専門委員

だから、毒性影響と考えるわけですがけれども、最終的にADIの根拠にはしないということですね。それでいいかどうかを確認しているのです。今後も同じようなことがあれば自動的にそうなるということになりますので。

○横山課長補佐

承知いたしました。それでは、食品健康影響評価のところでもう一度御議論いただくように考えておりましたので、それでよろしいでしょうか。

○西川専門委員

結構です。

○本間座長

よろしいでしょうか。そういうことでお願いします。

それでは、次に、遺伝毒性試験のほうをお願いします。

○町野専門職

28ページ、16行目から遺伝毒性試験でございます。

こちらにつきましては、22行目「復帰突然変異試験において弱い陽性反応が認められた」と記載しているところでございますけれども、前回御審議の際に、次のページの表21に各試験をまとめておりますが、復帰突然変異試験の記載につきまして、過去の審議剤も含めて表現ぶりを確認するように御審議いただいております。事務局のほうで確認いたしましたところ、最近評価した剤で「弱い陽性」という形で表現されているものについて確認しましたところ、対照群に比べまして2から数倍の増加が認められた場合に弱い陽性と表中若しくは表の脚注に記載されているケースがございまして、それらのケースですけれども、一部の株で増加がみられた場合ですとか、用量相関性が明確でない場合などに総合的に御判断いただいているのかなという形でございました。

そちらを踏まえますと、2010年の復帰突然変異試験①ですけれども、こちらは今、結果としては陰性で、脚注に一部の株で弱い陽性であった旨を記載いただいておりますが、増加に関しましては2倍未満ということもございまして、こちらの網かけ部分の最後、「弱い陽性」としているところを「増加傾向（2倍未満）」と記載するような形ではどうかと事務局のほうで考えておりました。

また、本文のほうももう少し記載を詳細にすることで、具体的には復帰突然変異試験②で陽性という御判断をいただいておりますが、そちらで陽性反応が認められたが、復帰突然変異試験①及び③の結果を総合的に判断して、弱い復帰突然変異誘発性と考えられたというような記載でいかかということで御提案をさせていただきました。

根岸先生からコメントをいただいておりますが、そちらですと、①の2010年の試験、明らかな増加傾向が認められるのがTA1535 (+S9) とTA1537 (-S9) で、そのほかは用量相関性が明確ではないということですので、①の試験は陰性との判断で、脚注は必要ないので

はないかという御意見でございます。本文のほうは御提案した記載に御同意をいただいております。こちらは表現の整理になりますけれども、記載について御検討をお願いできればと考えております。

遺伝毒性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。

今のことについて、根岸先生のほうから少し御説明をお願いできますでしょうか。

○根岸専門委員

ここに記載したとおりなので、追加でコメントをすることはないのですけれども、いかがでしょうか。

○本間座長

分かりました。

根岸先生は脚注を要らないとおっしゃいましたけれども、この2つの試験は、私としては、明らかな陽性というのはおかしいですけれども、陽性だと思います。というのは、2倍以上、2倍以下というのは、あくまでも陰性対照によってぶれますので、2010年の試験においても非常に再現性がよく、しかも用量依存性の反応があって、それがたまたま2倍を切るような状況ですので、これに関しては、例えばこの表を見て単純に陽性が1つ、陰性が2つで、多数決で陰性というような捉え方をさせていただきたくないということであって、これに関しては明らかにAmes試験においては陽性だと考えられます。

ただ、その陽性が、哺乳類細胞や生体にとっては外挿性がないということをここに置いていますので、これは私としては陽性と考えてもよろしいのではないかと思います。ただ、考え方としては、やはり弱い陽性ですので、【事務局より】にありますように、脚注の中にこういった形で「+/-S9で増加傾向（2倍未満）」としていただいたほうが親切かなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○根岸専門委員

一応、本間先生が言われたように数値を見たのですけれども、私は用量相関性があまりはっきりしないかなと考えたので、このように記載したほうが良いのではないかと考えました。試験する者としては、やはり2倍というところで線引きをしますので、この試験に関しては陰性として判断するかなと思いました。ただ、全体の流れとして、増加傾向として記載したほうが良いということであれば、特に反対することはないのですけれども。

○本間座長

Ames試験は基本的に5菌株のうちの1つでもそういった傾向が、例えば2倍以上であれば陽性と判断するということになっています。今、用量依存性がないと言いましたけれども、先生が書いていますように、少なくともTA1535と1537に関してはありますので、こういったことを考えると、これを陰性と完全に言うことは難しいのではないかと思いますので、こういった情報を加えるということでいかがでしょうかということです。

○根岸専門委員

そうしますと、私もそこを書きましたけれども、1535と1537に関しては用量相関性が少しあって、2倍まで行っていないということなので、もし細かく書かれるとすれば、その2株では2倍には行かないけれども増加傾向があったというような書き方を脚注にしてみたらいいかなと思います。

○本間座長

それでdの脚注を見ていただきますと、98も少しあるのではないかとあって、1535と98と1537で弱い陽性、増加傾向ですか。そういった形であればと思っていたのですが、これでよろしいでしょうか。

○根岸専門委員

はい。

○本間座長

ありがとうございました。

では、こちらに関しては、事務局の記載案ということでよろしくお願いします。

○西川専門委員

最終的にどうなったかフォローできていないのですけれども、本文では弱い陽性反応。ところが、表では陰性とするのですか。

○本間座長

ですから、この中では、陽性の反応は1つあるのです。これを陽性と取ったということです。

○横山課長補佐

補足いたします。

本文中の記載ぶりですね。30ページの【事務局より】の3ポツ目に本文の記載案を御提案していますが、一つ一つの判断の結果は陽性と陰性になるのですけれども、かぎ括弧のところに記載をさせていただいたとおり、「復帰突然変異試験②で陽性反応が認められたが、復帰突然変異試験①及び③の結果を総合的に判断して、弱い復帰突然変異誘発性と考えられた」というような総合判断をしたという記載ぶりでいかがかという御提案です。

○西川専門委員

そうすると、表21はどうなるのですか。陽性ですか、陰性ですか。

○横山課長補佐

②は陽性です。

○西川専門委員

今まで①の話をしていたのですよね。

○横山課長補佐

失礼しました。①は陰性です。

○本間座長

陰性だけでも、要するに増加傾向は認められるということです。

○西川専門委員

だけでも、さっき説明のあった【事務局より】の3ポツで、ちょっと僕も混乱していますけれども、要するにOECDの判断としては、陽性、陰性、判定不能の3つしかないのです。ですから、判断が難しいのであれば判断不能みたいなことにしたほうがよいのかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○本間座長

別にここでOECDの基準を出すことはないと思いますけれども。科学的な議論をする場ですから。

○西川専門委員

それは一つの目安だから。

○本間座長

目安だから言っているのです。しゃくし定規に考えないでほしいということです。

○西川専門委員

だけでも、弱い陽性って何ですかと前に聞いたことがありますよね。それがイコール陰性となってしまうのはおかしいのではないですか。

○本間座長

陰性なんて言っていないです。これは陽性なのです。Ames試験は陽性なのです。

○西川専門委員

だったら陽性と表に書かないといけないのではないですか。

○本間座長

表には書いてあるではないですか。

○西川専門委員

①の話ですよ。

○横山課長補佐

すみません。事務局の説明が十分届いていないのかなと思ったのですが、①は陰性で、脚注に「+/-S9で増加傾向（2倍未満）」。2倍未満なので、単体で見た場合は陰性というふうに書いてはどうかという御提案です。

○西川専門委員

脚注dの説明は、今手元にある評価書から少し変わっているのですね。

○横山課長補佐

今の脚注の波線部分について、30ページの2ポツ目のところで修文案を御提案している次第です。前回の御審議の内容でなかったところでしたので、見え消しなどをするのは差し出がましいかと思ひまして、分かりにくい記載になったのかと思います。申し訳ございません。

○西川専門委員

それで、28ページの22行目、これはどうなりましたか。

○横山課長補佐

そちらにつきましては、30ページの【事務局より】の3ボツ目、かぎ括弧内の記載を御提案してしまして、「復帰突然変異試験②で陽性反応が認められたが、復帰突然変異試験①及び③の結果を総合的に判断して、弱い復帰突然変異誘発性と考えられた」でいかがかという御提案です。

○西川専門委員

要するに、①の試験は陰性とするのですか。総合的に判断して陰性というのは分かりますけれども、①の試験はどのようなのですか。

○本間座長

ですから、さっき西川先生がおっしゃったように、OECDの基準からすればこれは陰性です。ただ、我々専門家が見る限りにおいて、この反応は2倍までは到達していませんけれども、再現性のある、用量相関性のある反応性が認められますから、これは脚注には残そうということです。

○西川専門委員

別に専門外だからどっちでもいいやと言えましょうけれども、何かしっくりこないですね。きちんと修正したものを見てからではないと、ちょっと判断が難しいので、できればこの会議の間でお願いしたいと思います。

○横山課長補佐

きれいにしたものを御用意してお配りいたします。

○本間座長

では、それはまた後で。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

私は今、本間先生が書いてくださっている丁寧な記載をしていただくというのは大変ありがたいと思っております。よろしくお願いいたします。

以上でございます。

○本間座長

ありがとうございます。

では、次をお願いします。

○町野専門職

そうしましたら、31ページをお願いいたします。

その他の試験でございますけれども、（2）の試験につきまして、少し修文しております。前回までポリオキシシンBとポリオキシシンLについても記載をしていたのですが、こちらは複合体の有効成分でございましたので、今回こちらの評価書案からは削除いたしまして、複合体の評価書のほうに記載することで整理させていただいております。

また、事務局のほうで確認しまして修正をお願いしたいのですけれども、こちらは腸内細菌に対する影響試験と記載をできてしまっているのですけれども、腸内細菌以外の細菌も試験していたものでございましたので、こちらは表題と本文を「各種細菌に対する影響試験」という形で整理させていただければと考えております。

その他の試験につきましては、以上でございます。

○本間座長

こちらにも特に問題ないと思いますが、よろしいですね。

それでは、食品健康影響評価をお願いします。

○町野専門職

それでは、33ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

まず、今御用意している案ですと、17行目、胃への影響につきまして、ADIの設定根拠として適切ではないと判断されたことから、削除をしております。

美谷島先生、川口先生からは御承知の御意見をいただいておりますけれども、先ほど西川先生からコメントがございましたので、こちらについても一度御確認いただければと考えております。

現在の案ですけれども、ADIに関しましては、その下の25行目から記載をしております。こちらにも前回御審議いただいたとおりで、胃の境界縁肥厚につきまして、ADIの設定根拠に用いるのは適切ではないということで、そちらの考察を記載しております。胃の境界縁肥厚につきましては毒性所見と判断していただきまして、一方、ラットを用いたほかの混餌投与試験において、胃への影響は確認されていないということ。それから、高濃度の検体を強制経口投与したことによる刺激性の影響である可能性が考えられたことから、ADIの設定根拠に用いるのは適切ではないと判断したというような記載案を御提案しております。

こちらにつきまして、代田先生のほうから、ポリオキシシンDについても刺激性があることが分かるように御修文をいただいております。そちらの修文案を34ページの2行目から記載しております。こちらにつきましても、併せて御審議いただければと考えております。

また、現在のところですが、11行目から「ラットにおける無毒性量のうち」と記載しておりますが、最小値が90日間亜急性毒性試験の雄の119、こちらの最小毒性量が1,170であったということですが、こちらでみられた所見というのが、体重増加抑制及び摂餌量減少のみであり、その程度が軽度であること。それから、2世代繁殖試験において雄の無毒性量729が得られていることから、こちらを総合的に判断して、ラットにおける無毒性量は729とする案としております。

こちらにつきまして、念のため御確認をお願いしております。90日の試験と2世代繁殖試験につきまして総合評価する案としておりますけれども、こちらの2試験は実施年度にかなり開きもございますので、総合判断してよいか、御確認をお願いいたします。

事前のコメントとしまして、美谷島先生と川口先生からは総合評価が可能というコメントをいただいております。御審議いただければと思います。

それを含めて、現状の案ですと、ADIにつきましては729を安全係数100で除した7.2、また、急性参照用量につきましては、設定する必要がないと御提案させていただいております。

御説明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、健康影響評価ですけれども、先ほどの胃の肥厚の問題です。以前こういった議論をされたと思いますけれども、こちらの事務局案と代田先生からいただいた修文案に関して、ほかの先生の御意見をいただきたいと思います。西川先生、これでよろしいですか。

○西川専門委員

先ほども申し上げたように、刺激性のあるものを強制経口投与した際に前胃、腺胃の境界辺りに肥厚が来る、それはよくあることですが、その内容といいますか、組織所見が過形成であってもADIの根拠としないことでよかったですかという確認です。もしそうであれば、それは問題ありません。

○本間座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

今回、まず、代田先生、この所見にお気づきいただきありがとうございました。皆さん用量を一回見ていただきたいのですけれども、いずれも我々がしていますのはダイエタリーリスクアセスメントですね。これは一般の化学物質のように高用量までということではなくて、植物あるいは畜産物を介して農薬を人が摂取したときにどのような毒性影響が出るかということを先生方には御評価いただいているということでありまして、この胃の変化がもしも混餌投与で2年間あるいは90日、かなり高用量まで行っていて、こんな高用量を食品を介して消費者の方が食べるとは到底思えないような10,000 ppmとかいう投与量もありましたけれども、それで認めているならばディスカッションをしていただく必要がありますが、この剤は、眼及び皮膚に刺激性があるということは明らかでございます。次に、これは強制経口でしか認められていないということ。ウサギはラットと違いまして、境界縁というのは一番センシティブなところというように病理の教科書には書いてございますし、多分これが続けば前胃のほうに行くような所見だと、肉眼ではございますけれども、そう考えるのが多分素直なのではないかと私は思いますので、私は、代田先生の御修文案は非常に丁寧に書かれているのではないかと。

繰り返しますけれども、ダイエタリーリスクアセスメントでありまして、本来は混餌が一番望ましいので、次のページに記載されておりますけれども、2～3年前に評価をした

国々、ヘルスカナダなどですけれども、そちらでも事務局が記載したような判断をされているということでございます。そのこともいろいろ御覧になりながら御評価いただければありがたいと思います。

以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

西川先生、どうぞ。

○西川専門委員

素直じゃなくてすみません。結局、用量を考慮して、高い用量の強制経口投与でみられた所見は毒性であるとしても、ADIには使わない。それでいいですね。分かりました。今後もそうしましょう。

○本間座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○代田座長代理

強制経口投与でみられた変化を使わないという考え方は、かなり広げた考え方かなと思うのですが、今回の件に関して言えば、ほかの同程度の濃度の混餌投与の試験では出てこない。だけれども、この試験だけで出てきた。しかも、刺激性があるということで、このものについて食品健康影響評価という観点からいくと、ADIの設定には適切ではないだろうという判断であって、すべからく、これからはそうしましょうというような結論にはなかなかならないのではないかなと私は思います。

○西川専門委員

強制経口投与試験の無毒性量をADIの設定根拠に使わないという確認をしたわけではないのですよ。これだけ高い用量を強制経口投与した際に出てくる胃の病変ですね。それは根拠としない。そういうことですよ。それを確認したのです。

したがって、強制経口投与の試験は全てADI設定の根拠にしないというわけではないはずです。

○本間座長

その認識でよろしいですか。

この場合においては、これは根拠にしないということでよろしいということと。

○西川専門委員

もちろんいいです。

○本間座長

代田先生の修文案に関しても、皆さん、よろしいでしょうか。

○西川専門委員

僕はいいと思います。

○本間座長

ほかの先生もこちらでよろしいですね。

ありがとうございました。

あと、2番目のラットの無毒性量については、90日間亜急性毒性試験ではなく、2世代繁殖毒性試験のほうを使うと、事務局案はそういった意見ですけれども、こちらもよろしいですか。

ありがとうございました。

ほかに食品健康影響評価について何か御意見ございますでしょうか。

それでは、ADIとARfDの設定については次の剤を検討した後で戻ることにして、次に、もう一つの複合体のほうをお願いしたいと思います。よろしくお願いします。

○横山課長補佐

恐れ入ります。先ほどの亜鉛塩のほうの遺伝毒性の記載が御準備できましたので、今お配りしてよろしいでしょうか。

○本間座長

はい。それをやってしましましょう。ありがとうございます。

○横山課長補佐

机上配布資料6として配布させていただきました。1ページ目の本文の記載ですけれども、7行目、8行目の網かけ部分です。「復帰突然変異試験②で陽性反応が認められたが、復帰突然変異試験①及び③の結果を総合的に判断して、弱い復帰突然変異誘発性と考えられた」。

また、脚注の記載ですが、28ページ、表の下の5行目になります。「TA1535, TA98及びTA1537株の+/-S9で増加傾向（2倍未満）」、表中については「陰性」という記載のままです。

御確認をお願いいたします。

○本間座長

西川先生、この記載ぶりですけれども、よろしいでしょうか。

○西川専門委員

いいと思うのですが、細かいことですが、脚注の順番、多分cとdが逆になっているのではないかと思いますので、そこは直してもらいたいと思います。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

では、この修正案をお認めいただいたということで、遺伝毒性試験についてはこれで完了したと考えます。ありがとうございました。

それでは、複合体のほうをお願いします。

○塩澤係長

そうしましたら、資料3、農薬評価書（案）ポリオキシシン複合体について御審議をお願いいたします。

ポリオキシシン複合体でございますが、まず、審議の経緯を御説明させていただければと思います。3ページをお願いいたします。

本剤でございますが、1968年に初回の農薬登録をされているものでございます。経緯といたしまして、D亜鉛塩と同様でございますが、本年8月に厚生労働省より要請事項説明がなされておりまして、今回御審議をいただくものでございます。

5ページをお願いいたします。評価対象農薬の概要でございます。

用途は殺菌剤でございますが、化学名は5ページから、ちょっと長いのですが、7ページにかけてお示しをしておりでございます。

分子式、分子量、構造式につきましては、7ページ、8ページに記載のとおりでございますが、8ページの10行目からの部分について御覧いただけますようお願いいたします。

ポリオキシシン複合体原体中には、12種類のポリオキシシン類、ポリオキシシンA、B、G、H、J、K、L、M、●●●、●●●、●●●、●●●が含まれております。

また、ポリオキシシンA、B、K及びLの主要4成分が重量で約20%を占め、4成分合計の力価への寄与率は約80%を占めるというものでございます。

この部分につきまして、與語先生より、ポリオキシシンA、B、K、Lで重量比20%であるものの、力価への寄与率（殺菌作用）が80%を超えていることから、体内運命、環境中挙動及び人畜毒性の評価対象はこの4成分でよいと考えたのでしょうか。また、上記の4成分以外を含む各成分の重量比の記載はどこにあるのでしょうかという御指摘を頂戴いたしました。

ページをおめくりいただきまして、9ページの【事務局より】として記載をさせていただいてございます。農薬抄録におきまして、原体の成分組成といたしまして、有効成分の含有量の規格値がポリオキシシン類の成分の力価を、ポリオキシシンBの力価に換算した値として示されてございます。ポリオキシシンA、B、K及びLの4つのポリオキシシン類で力価の80%を占めることから、今回評価対象として、この4つのポリオキシシンを記載する案とさせていただいていたところでございます。原体中に含まれる各ポリオキシシン類の重量に占める割合でございますが、事前の資料の準備に間に合わず確認中としておりましたが、回答が提出されております。

恐れ入りますが、机上配布資料5を御覧いただきますようお願いいたします。Webで御出席の先生におかれましては、昨日13時12分に事務局よりお送りさせていただきましたメールの添付ファイルで御覧いただきますようお願い申し上げます。申し訳ございませんが、事前にお送りした紙媒体の資料には含まれていないものでございます。

御説明させていただきますと、1ページ目の回答1と書いてある部分の下からの記載でございますが、回答の概要といたしまして、ポリオキシシン複合体原体中にはポリオキシシンAが●●●、Bが●●●、Kが●●●、Lが●●●、Hが●●●、Gが●●●、Jが●●●、

Mが●●●、●●●が●●●、●●●が●●●、●●●が●●●含まれているとの回答でございます。

また、農薬抄録におきまして12種類のポリオキシシン類が含まれていると記載のありました部分について誤りがあったとの回答が提出されてございます。この12種類という部分、正確には11種類で、●●●が含まれていなかったというものでございます。

こちらの回答を踏まえまして、評価書8ページにお戻りいただきまして、10行目からの記載、12種類のポリオキシシン類とさせていただいていたところを11種類に修正させていただくとともに、括弧内の●●●の記載を削除させていただきたいと考えております。

○横山課長補佐

恐れ入ります。今の重量の●●●等の値ですけれども、社内分析値となりますので、御紹介させていただきます。

○塩澤係長

恐れ入ります。こちらについて御確認をお願いできればと思います。

続きまして、9ページ、2行目から開発の経緯でございます。本剤はヌクレオシド系の殺菌剤で、病原糸状菌の細胞壁構成成分であるキチンの生合成において、キチン合成酵素を拮抗阻害し、正常発芽を阻止することで殺菌作用を示すと考えられているというものでして、D亜鉛塩と同様の作用機作を持つものとなっております。

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ますのと、複合体につきましては、今回、農薬取締法に基づく適用拡大の申請がなされております。

続きまして、安全性に係る試験の概要でございます。10ページをお願いいたします。

各試験を御説明させていただく前に、先ほど與語先生から頂戴した御指摘にも関連する部分ではあるのですが、本剤は原体の有効成分の規格はポリオキシシン類の各成分の力価をBの力価に換算した値で管理されておまして、また、これから御説明させていただく各種試験につきまして、動物体内運命試験はポリオキシシンA、B、K、Lの4つで実施されております。植物体内運命試験、環境関係の試験は、ポリオキシシンBのみでの実施となっております。また、作物残留試験につきましては、Bの力価に換算した値で残留濃度が分析をされております。毒性試験は、複合体原体を投与して実施されているものでございまして、各分野の試験で用いられている検体が様々となっております。これから各試験を御審議いただく中で、何か整理が必要となる事項など、課題とか何かございましたら御意見を賜れたらと考えているところでございます。よろしくお願いいたします。

そうしましたら、9行目から動物体内運命試験のラットでございます。先ほど御説明させていただきましたとおり、ラットの体内運命試験につきましては、ポリオキシシンA、B、K、Lの4つでそれぞれ実施をされております。

結果の概要でございます。まず、吸収、血中濃度推移でございます。血漿中薬物動態学的パラメータは表1に記載のとおりでございます。いずれの投与群においても、投与後1～3時間でC_{max}に達し、T_{1/2}は1～5時間、C_{max}及びAUCはポリオキシシンA投与群で、ポ

リオキシシンB、K、Lよりも低値であったという結果でございました。こちらは表1の血漿中薬物動態学的パラメータの値、D亜鉛塩で先ほど御審議いただきましたと同様でございます。

11ページに【事務局より】として設けさせていただいております。事前に御確認をいただきました際には、 AUC_{0-10} という時間で御確認する案として御提案させていただきましたが、玉井先生と加藤先生に御指摘をいただきまして、複合体の中には投与後10時間以降もかなり長時間にわたり血中濃度が検出されている場合があり、10時間目までのAUCが体内動態毒性を表す数値として必ずしも適切ではなく、長時間までの値で考えるべきと判断されますということで、AUCの値としては、 AUC_{0-t} 、検出が得られた最終測定時間までのAUCとして記載するのが適切であるという旨の御指摘を頂戴しておりまして、D亜鉛塩と同様でございますけれども、表中又は本文中の記載を修正させていただいております。御確認をお願いいたします。

続きまして、11ページ、6行目から吸収率でございます。

結果といたしましては、12ページの3行目、表2にお示ししているとおりでございます。4行目から5行目の記載につきまして、吸収率は $[^{14}C]$ ポリオキシシンAに比べて $[^{14}C]$ ポリオキシシンB、K及びL投与群で高く、高用量投与群に比べて低用量投与群で高値を示したとする記載案とさせていただいております。こちらの4行目、5行目の記載につきまして、親委員の先生より、表2の内容に即した記載としてはいかがかという御指摘を事前に頂戴しております。この部分の記載ですが、よろしければ、吸収率は $[^{14}C]$ ポリオキシシン投与群間で差があり、低用量投与群における吸収率は、ポリオキシシンA及びB投与群に比べて、ポリオキシシンK及びL投与群で高かった。高用量投与に比べて低用量投与で高値を示したという記載に修正させていただくことはいかがかと考えております。当日のお願いとなり恐縮でございますが、御確認をいただけたらと存じます。

続きまして、11行目から分布でございます。主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表3に、血中移行率につきましては14ページの表4にお示ししているとおりでございます。 T_{max} 付近の残留放射能濃度は主に消化管で高く、次いで腎臓、肝臓、膀胱で高く認められたという結果でございます。

血球移行率でございますが、低用量投与では $[^{14}C]$ ポリオキシシンBで最も高く、34.9～56.5%であった。高用量投与では、いずれの投与群においても20%未満であったという結果でございました。

続きまして、14ページ、9行目から代謝でございます。今回、尿、糞及び胆汁、また、血漿、肝臓及び腎臓を試料として代謝物が測定されております。

結果は、ページをおめくりいただきまして、表5、表6にお示しさせていただいております。表5でございます。尿、糞、胆汁中の主要代謝物は $[^{14}C]$ ポリオキシシンA投与群で代謝物I、ポリオキシシンB投与群でJ、ポリオキシシンK投与群でN、ポリオキシシンL投与群で代謝物Oという結果でございました。

血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は、尿、糞及び胆汁中と同様、I、J、N、Oであったという記載とさせていただきます。

ページをおめくりいただきまして、表6の記載についてでございます。被験物質ポリオキシシンBの一番下の行になるのですけれども、1,000 mg/kg体重の雌の腎臓の代謝物の欄、Jの隣の括弧が抜けておりました点、加藤先生に御修正をいただいております。ありがとうございます。

ページをお戻りいただきまして、14ページ、20行目から主要代謝経路の記載でございます。ラットにおけるポリオキシシンA、B、K及びLの主要代謝経路は、ポリオキシシンAについては、①側鎖の開裂による代謝物Iの生成と、それに続くポリオキシミン酸部位の加水分解による代謝物Jの生成、②ピリミジニル結合の開裂による代謝物Kの生成、ポリオキシシンBについては、①側鎖の開裂による代謝物Jの生成、②ピリミジニル結合の開裂による代謝物Kの生成、ポリオキシシンKにつきましては、①ポリオキシミン酸部位の加水分解による代謝物Dの生成と、それに続く側鎖の開裂による代謝物Oの生成、②側鎖の開裂による代謝物Nの生成と、それに続くポリオキシミン酸部位の加水分解による代謝物Oの生成、ポリオキシシンLについては、側鎖の開裂による代謝物Oの生成とする案とさせていただきます。ありがとうございましたところ、こちらは21行目、22行目の網かけ部分の記載に関連いたしまして、加藤先生より①の側鎖の開裂も加水分解であるということで、これまで動物体内運命試験では加水分解を開裂に書くことのほうが多かったので、ポリオキシミン酸部位の開裂でよいように思います。また、植物の部分と用語の統一をする必要があるかもしれないとのコメントを頂戴するとともに、該当箇所について御修文をいただいております。ありがとうございます。御確認をお願いいたします。

続きまして、17ページの3行目から排泄でございます。結果は表7にお示しのとおりでございます。こちらの表につきましても、K投与群の1,000 mg/kg体重の合計の欄、加藤先生に数値の御修正をいただいております。

結果といたしましては、投与放射能は投与後96時間で尿及び糞中に90%TAR以上が排泄された。ポリオキシシンA投与群及びB投与群では主に糞中に、ポリオキシシンK投与群では低用量で尿中に、高用量で主に糞中に、ポリオキシシンL投与群では低用量で主に尿中に、高用量では尿と糞に同程度排泄されたという結果でございました。

18ページの5行目から胆汁中排泄でございます。こちらはBのみの結果となっております。表8に結果を記載させていただきます。投与放射能の胆汁中排泄率は0.4%TAR以下であったという結果でございました。

動物体内運命試験まで、御説明は以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

まず最初に、事務局から説明がありましたように、本剤は複合体であって、試験によって対象物質が異なりますので、それを少し確認しながら進めていただきたいと思います。

まずは10ページの動物体内運命試験ですけれども、こちらは主にA、B、K、Lを中心として試験をされています。

11ページにAUCのことで修文があります。こちらに関してはさきの亜鉛塩と同じと考えています。表の修正はこのとおりでよろしいかと思えますけれども、このことに関しては先ほど議論されましたので、特に追加のコメントはありますか。

○玉井専門委員

特にありません。これで結構です。

○本間座長

加藤先生もよろしいですか。

ありがとうございます。

あと、今、追加で12ページの4行目からですか。私、細かく修文案を確認していなかったのですけれども、先ほど説明があった事務局の修文案で、玉井先生、加藤先生、よろしいでしょうか。

○玉井専門委員

これはポリオキシシンBとAが低いということを言いたいのですか。例えば、1,000 mgのときのBの吸収率が雄ではKよりも高い値で出るので、そんなふうになんか直さなければいけないのかなと思って聞いていたのですけれども。

○塩澤係長

ポリオキシシン類で差が認められたということをまず記載させていただいて、御指摘のとおり高用量群には当てはまらないため、低用量群ではA及びBに比べてK及びLで高かったというような記載とさせていただくことはいかがかと考えているところでございます。

○玉井専門委員

低用量と高用量で分けて書くということなのですか。それだったらこの数値そのままでするので、それをどう書くかだけです。ただ、このままだと18.2のほうが14.8よりも大きいので、なぜわざわざ書くかなという気はしたのですけれども、確かに高用量というのは実際には吸収されていない部分が多いので、これを低用量と同じように考えるのは実はおかしいかもしれないので、低用量に限って記載されれば、明らかにKとLは高いと思いますので、そのような表現をされてもいいと思います。

○本間座長

加藤先生、いかがでしょうか。

○加藤専門委員

低用量のほうだけそう書かれるということであれば、そのような記載で結構だと思います。

○本間座長

すみません。もう一回さっきの文章を言っていただけますか。

○塩澤係長

再度申し上げます。

吸収率は¹⁴Cポリオキシン投与群間で差があり、低用量投与群における吸収率は、¹⁴CポリオキシンA及びB投与群に比べて、¹⁴CポリオキシンK及びL投与群で高かったとさせていただきます。

○本間座長

よろしいでしょうか。

○玉井専門委員

その後の高用量とかの話はしないということなのですか。

○塩澤係長

高用量投与群に比べて低用量投与群で高値を示したという部分につきましては、そのままの記載とさせていただくことを考えております。

○玉井専門委員

了解しました。

○本間座長

よろしいですね。ありがとうございました。

それでは、14ページ、21行目からの網かけ部分と、加水分解を開裂にするという修文案ですね。加藤先生からいただきましたけれども、こちらもこれでよろしいですか。

ありがとうございました。

それと、表6の簡単なミスと、表7の下のポリオキシンKの数値のミスですね。こちらのほうも修文いただきまして、ありがとうございました。

今までの動物体内運命試験ですけれども、ほかに何かコメントありますか。よろしいですか。

どうぞ。

○與語専門参考人

1つよろしいでしょうか。そこに入る前の8ページのところで事務局に御説明いただいたので、このとおりで結構だと思います。

ただ、これで私が分かったことは、先ほどの複合体、Aから始まってMとかずっとあるのですけれども、それぞれのコンテンツが多少ぶれるというのがあるみたいですが、いずれにせよ、全体でポリオキシンで同定できているのは●●●行かないぐらいのところですね。その中の20%というかなり大きな量がこの4つだということがすごく分かったので、イメージとしてすごくつくれたなということと、●●●を切るようなところが全体のポリオキシンで今分かっている部分で、そのうちの20%というすごく大きな部分がこの4つだということで、それで80%の力価で考えられるということで、すごくそれでイメージがはっきりしたので、いいかなと思いました。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

では、植物体内運命試験をお願いします。

○塩澤係長

18ページ、14行目から植物体内運命試験でございますが、先ほど御説明をさせていただきましたとおり、ポリオキシシンBを用いた試験のみとなっております。

まず、15行目からレタスの試験でございます。結果といたしましては、表9、表10に記載のとおりでございます。残留放射能は外葉部の表面洗浄液で最も高く認められ、主要成分といたしましては、いずれも未変化のポリオキシシンBで、その多くは表面洗浄液又は浸漬水中に認められたという結果でございます。また、主要代謝物といたしまして代謝物Kが認められましたが、いずれの資料においても10%TRR未満という結果であったという記載とさせていただいております。

19ページの7行目からトマトの試験でございます。

まず、11行目の網かけ部分でございます。試料採取に係る記述、與語先生より、「最終処理14日後に成熟果実及び葉部を採取して」とさせていただいておりました部分、未成熟果実も一緒に収穫しているためということで「成熟」という記載を削除させていただいております。ありがとうございます。

結果といたしましては、表11、表12にお示しさせていただいておりますとおりでございます。残留放射能は、果実では表面洗浄液中で最も高く認められて、葉部では浸漬水中で最も高く認められたというものでございます。果実及び葉部の主要成分は、いずれも未変化のポリオキシシンBであり、その多くは果実では表面洗浄液、葉部では浸漬水中に存在したとさせていただいております。この「果実では」と「葉部では」という部分でございますが、與語先生から、適切な記載にということかと思えます。御追記いただいております。ありがとうございます。

続きまして、20ページ、9行目からぶどうの試験でございます。

結果は、ページをおめくりいただきまして、表13と14に記載をさせていただいております。残留放射能は、果実及び葉部のいずれにおいても表面洗浄液で最も高かったという結果。また、果実及び葉部における主要成分は、いずれも未変化のポリオキシシンBであり、そのほとんどが表面洗浄液中に認められております。また、そのほかに同定された代謝物といたしまして、代謝物Kが認められましたが、いずれの試料においても10%TRR未満であったという結果とさせていただいております。

ページをおめくりいただきまして、21ページの9行目からの記載をお願いいたします。今回提出された3つの植物体内運命試験を踏まえたまとめの部分でございます。植物におけるポリオキシシンBの主要代謝経路は、ピリミジニル結合の開裂による代謝物Kの生成であると考えられたとさせていただいております。

また、10行目から14行目の記載についてでございます。【事務局より】でこの部分、先生に御検討をお願いしておりました。植物体内運命試験についてはBのみの実施となっております。

おりまして、ポリオキシシンA、K及びLでは実施されておられません。

農薬抄録におきまして、植物代謝経路を、Dの試験も含めてですけれども、各種代謝試験の結果から、ポリオキシシンは共通してポリオキシミン酸部位、ポリオキサミン酸部位及び糖部分の加水分解、開裂が主反応として進行し、最終的に核酸部分が生成されると考察されておりまして、事務局案として10行目から14行目に記載をさせていただく案としておりました。

この点につきまして、乾先生より、代謝物が生成する経路としてはA、K、LもBと同様だと思いますので、問題ないと判断いたしますとのコメント。

與語先生より、一般に体内運命試験は実測なしに予測することは極めて難しいと思います。ましてや動物における結果で植物代謝を推測することは困難と考えます。特にポリオキシシンBの場合、%TRRは低いものの、極めて多くの代謝物が存在するため、動物代謝から予測することはかなり難しいと思います。そのような状況ですが、農薬抄録で得られて、各種代謝試験を考察して、植物においてポリオキシシン類全般に代謝経路に違いがないと推測しています。可能であれば、ポリオキシシンA、K、Lの植物中代謝について、文献情報でもよいので何か情報があれば示してほしいです。又は、ポリオキシシン類の代謝は生物種によらず申請者が示している3か所が主たる代謝部位であると結論又は予測できるような情報ではないでしょうかとの確認事項を頂戴いたしまして、回答が提出されております。

先ほど御覧いただいた机上配布資料5を御覧いただけますようお願いいたします。回答といたしまして、2ページ目の回答3として記載されている部分でございます。

まず1点目、A、K、Lの代謝を推測するような文献情報についてなのですが、構造の類似性から、A、K及びLの植物体内における代謝を推定していますが、これらの植物代謝に関する文献等は持ち合わせていないとの回答でございます。

2点目、申請者が考察している生物種によらず3か所が主たる代謝部位であると結論、また予測できるような情報についてなのですが、ポリオキシシンB、D、A、K、Lの基本骨格が同じで、少し置換基が異なっていますが、動物代謝試験では類似の代謝であることから、多少の置換基の変化はポリオキシシンの代謝にあまり影響しないと推測しています。また、植物代謝試験でもBとDの代謝は類似していることから、基本骨格が同じA、K及びLの植物代謝もポリオキシシンB及びDの植物代謝と類似の代謝になると推測していますとの回答でございまして、具体的な情報は示されていないという回答でございます。御検討をお願いいたします。

植物体内運命試験につきまして、御説明は以上でございます。

環境関係も続けさせていただいてよろしいでしょうか。

○本間座長

どうぞ。

○塩澤係長

そうしましたら、22ページの2行目から土壤中運命試験でございます。

7行目、8行目の網かけ部分でございます。與語先生より、インキュベートの条件、非滅菌と滅菌で記載を分けるよう御修文をいただいております。この点、もしよろしければD亜鉛塩の評価書も同様に修正をさせていただければと考えております。

結果といたしまして、好氣的土壤における放射能分布は表15にお示しのとおりでございます。非滅菌土壤区における主な成分といたしましては、未変化のポリオキシシンB、分解物J及びKが認められたという結果でございます。

ページをおめくりいただきまして、ポリオキシシンBの推定半減期でございますけれども、非滅菌土壤で0.57日、滅菌土壤で49.9日と算出がされてございます。

続きまして、23ページ、11行目から土壤吸脱着試験でございます。

こちらの結果は表16にお示しさせていただいているとおりでございます。

24ページ、1行目から水中運命試験でございます。

(1)の加水分解試験でございます。結果といたしまして、滅菌緩衝液中におけるポリオキシシンBの推定半減期は347日(pH4.0)、178日(pH5.0)、19.3日(pH7.0)、8.32日(pH9.0)と算出されたという結果でございます。

その下、22行目から水中光運命試験でございます。

水中光照射により推定半減期、ページをおめくりいただきまして、25ページの表17に記載のとおりでございます。

25ページの3行目、分解物の記載につきまして、事務局でFのみの記載としてしまっておりましたところ、乾先生から「+K」ということで御追記をいただいております。ありがとうございます。

14行目から土壤残留試験でございます。

19行目、20行目の結果の記載につきまして、「各土壤における推定半減期は容器内で1日又は2日、ほ場で約1日又は7日」という記載と事務局案ではさせていただきましたところ、前段の土壤の順に対応するよう、乾先生、與語先生から御修文をいただいております。

続きまして、23行目から作物残留試験でございます。今回、先ほど御説明させていただいたとおり、ポリオキシシンBを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されております。残留値といたしましては、ポリオキシシンBの力価に換算した値をBの重量で表しているような数値で示されてございます。

結果は、51ページからの別紙3に記載をさせていただいております。ポリオキシシンBの最大残留値は、最終散布3日後に収穫した、きく(葉)の3.3 mg/kgであったという結果とさせていただいております。

こちらにつきましても、26ページ、2行目下の【事務局より】をお願いいたします。作物残留試験の分析値にポリオキシシンB以外の成分が含まれているかについて確認を行いまして、回答が提出されております。こちらは机上配布資料1として準備をさせていただいております。

回答の概要といたしましては、机上配布資料1の1ページ目の下のほうのパラグラフでございますが、今回用いられた定量法は、ポリオキシシンB成分のみを分析しているのではなく、ポリオキシシンB成分以外の検定菌に活性を示すポリオキシシン類も同時に分析することが可能である。よって、Bとして定量されている残留濃度に、B以外の成分は含まれているということでございまして、補足の確認を行いましたところ、A、B、K、Lも活性を持つものでございますので、分析法としてはこれらも含めて定量することが可能なものであるということを確認させていただいております。御確認をお願いいたします。

作物残留試験まで、御説明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、18ページの植物体内運命試験に戻っていただきたいと思います。これから主にポリオキシシンBを使って試験をされています。

ページをめくっていただいて、19ページの11行目と16行目の網かけ部分と修正ですけども、こちらは與語先生のほうから修正いただきました。ありがとうございます。

次に、21ページの下ボックス部分、事務局のほうから、ポリオキシシンA、K及びLの代謝経路に関しては、11行目にあるような記載をしたということによろしいかということに関して、乾先生からは同意しますということです。與語先生からは少しコメントと、その後、情報が出てきましたので、こちらに関してコメントをお願いしたいのですけれども、與語先生、お願いします。

○與語専門参考人

結論から申し上げますと、乾先生と同じで、事務局の表現どおりで結構です。

それで、事務局のほうからお示しいただいた机上配布資料5の裏側にあるように、文献もないですし、実際の実験データもないということで、どうやって推測したかを細かに書いてくださっていて、それでもう一度私のほうで抄録の代謝系とかをいろいろと調べてみると、こういう形になってくるのかなと思いましたので、最初に結論を言いましたけれども、乾先生と同じで問題ないというふうに判断いたしました。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、次に行きます。22ページ目から土壤中運命試験ですね。

こちらの7行目の網かけ部分を與語先生に修文いただきました。ありがとうございます。

ページをめくっていただいて、25ページ目の3行目、こちらは乾先生から修文をいただきました。

また、19行目も、半減期の記載方法について、乾先生、與語先生から、こちらのほうがよろしいのではないかという提案がありました。事務局のほうもこの記載の方法でよろしいですね。

ありがとうございます。

最後、作物残留試験ですけれども、事務局から、ポリオキシシンB以外の成分が含まれるかについての回答ですけれども、こちらの回答に関しては、乾先生、與語先生、何かコメントをいただければと思います。

○與語専門参考人

では、まず與語のほうからですけれども、机上配布資料1とかを見せていただいて、1969年ですが、この時期の一つのこういう農薬のいわゆる定量分析の方法として、一応幾つかの作物で試されて、その相関性なども見ているという点で、こうやってやっているのだというのが分かりましたし、B以外のものも少し見ながら見ているというのもありますので、私としては、これで結構かなと思います。

以上です。

○本間座長

乾先生、よろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○本間座長

分かりました。同意いただいたということで、ありがとうございます。
どうぞ。

○與語専門参考人

1点だけよろしいでしょうか。先ほど動物代謝のほうで少し懸案になっていたことなのですけれども、21ページの13行目の「ポリオキサミン酸部位及び糖部分の加水分解」とある、この表現は統一して「開裂」にしたほうがよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

動物代謝と同じ解釈でよろしければ。

○與語専門参考人

私はよろしいと思うのですけれども。

○本間座長

では、こちらもそういうふうに。

○與語専門参考人

広く捉えることができますので。

○本間座長

分かりました。「開裂」に換えていただきたいと思います。よろしいですか。

ありがとうございます。

あと、確認を忘れましたけれども、22ページのこちらの修文も、さっき事務局からありましたように、Dのほうについてもこういった形で修正するというので説明がありまし

たが、これもよろしいですね。

○與語専門参考人

大丈夫です。

○本間座長

ありがとうございます。

毒性の前まで終わりましたので、これで休憩します。55分から始めますので、10分間休憩しましょう。よろしくお願いします。

(休 憩)

○本間座長

時間になりましたので、そろそろ始めたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、26ページ目の一般薬理試験から、事務局のほうから説明をお願いします。

○塩澤係長

そうしましたら、4行目からの一般薬理試験をお願いいたします。

まず、8行目下の【事務局より】に記載をさせていただいております。本試験の検体については、ポリオキシン複合体ではなく、ポリオキシンBが使用されていることから、評価書案では検体はポリオキシンBとして記載をさせていただきました点について、川口先生から御了解いただける旨、コメントを頂戴しております。

結果は表18にお示しのとおりでございまして、影響なしというような結果が多いところでございます。

続きまして、急性毒性試験について御説明を移らせていただきます。

28ページの9行目下からのボックスをお願いいたします。毒性のパート全体として、代田先生よりコメントを頂戴しております。毒性試験に使用されている複合体の間でポリオキシンBとしての力価にばらつきがあります。ポリオキシンB単独の評価ではありませんが、ほかの複合体の評価で主成分の力価を記載した評価書はないでしょうかという御指摘を頂戴しております。

ページをおめくりいただきまして、【事務局より】として前例等を確認させていただきまして、特に主成分の力価を記載しているような例はございませんでした。代田先生の御指摘、各毒性試験の抄録の該当ページにおきまして、検体の純度が病原菌に対する力価で示されているところかと存じます。また、差も認められているというものでございます。毒性試験を御評価いただく上で何か整理が必要となる事項がありましたら、先生方に御意見を賜れたらと考えているところでございます。御確認よろしくをお願いいたします。

そうしましたら、29ページ、1行目から急性神経毒性試験でございます。

結果につきまして、表19にまとめさせていただいております。経口の試験でございますが、LD₅₀、雄ですと下の2つになりますけれども、21,000、27,300、雌で2,000超、21,200、

22,500という値となっております。

経口の試験に続きまして、経皮の試験、腹腔内、皮下、静脈内、吸入の試験を記載させていただいているところでございます。

続きまして、31ページをお願いいたします。6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。眼刺激性試験につきましては、刺激性は認められなかったという結果と、結膜の発赤、浮腫及び分泌物が認められたが、投与48時間後には消失したという結果が得られております。

皮膚刺激性試験につきましては、いずれにおいても刺激性は認められなかったという結果でございました。

皮膚感作性試験につきましては2試験実施されておまして、陰性又は陽性という結果となっております。

亜急性毒性試験の前まで、御説明は以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

一般薬理試験、急性毒性試験、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験ですが、特に大きなコメントはありませんでしたけれども、28ページ目の下のボックスに代田先生から、評価書はないでしょうかということ、前例はありませんでしたということですが、これはしょうがないですね。これ以上は。

あと大きなコメントはないかと思っております。

西川先生、どうぞ。

○西川専門委員

細かいことですが、30ページの下の方に洗顔行動とあるのですが、これは恐らく毛繕いのような行動だと思うのですが、実際に洗顔しているわけではないので、洗顔様行動とかにしたほうがいいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○本間座長

なるほど。そうですね。では、事務局のほう、そこは洗顔様行動という形で修正をお願いします。

ほかによろしいでしょうか。

ないようでしたら、31ページ、亜急性毒性試験をお願いします。

○塩澤係長

31ページ、18行目から亜急性毒性試験でございます。

まず(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。結果といたしまして、26行目から20,000 ppm投与群の雄において尿潜血及び腎比重量増加が、同投与群の雌において腎比重量増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも2,000 ppmであると考えられたとする案とさせていただいておりますが、【事務局より】として御検討をお願いしております、31行目下から次のページにかけての【事務局より】のボックスをお願いいたします。

20,000 ppm投与群の雄において尿潜血が認められ、同投与群の雌雄において試験実施施設の背景データを超える腎比重量増加が認められたことから、いずれも毒性所見とする案といたしましたが、腎比重量増加は対照群と比べて6～7%程度と軽度であること、また、病理組織学的検査において腎臓への影響が認められないことから、扱いについて御検討をお願いしておりまして、川口先生から、6か月間のラットの亜急性試験、2年間慢性毒性/発がん性併合試験にもみられる所見であることも踏まえて、毒性所見とする事務局案に同意しますとの御意見。西川先生から、比重量の増加のみでは毒性としないとするルールから、特に雌では毒性としないとの御意見。高橋先生から、毒性所見とするのが適切と考えますとのコメント。美谷島先生より、ラットの反復投与試験に共通して腎臓への影響を示唆する変化が認められており、発現する用量域も重複していることから、本試験の変化についても毒性変化としてよいと考えますとのコメント。久米先生より、事務局案に賛成いただける旨のコメントを頂戴しているところでございます。御審議のほどお願い申し上げます。

続きまして、2行目から6か月間亜急性毒性試験（ラット）でございます。

結果といたしまして、10行目から、本試験において1,000 mg/kg体重/日以上投与群の雄で腎絶対及び比重量増加が、10,000 mg/kg体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量増加並びにALP、T.Bil及びT.Chol増加が認められたことから、毒性量が雄で100 mg/kg体重/日、雌で1,000 mg/kg体重/日であると考えられたとする案とさせていただいておるところではあるのですが、本試験につきましても【事務局より】といたしまして幾つか御検討をお願いしておりました。

15行目下からの【事務局より】をお願いいたします。まず1点目でございます。本試験は100 mg/kg以上投与群の雌において、対照群と比較して高い頻度で死亡が認められております。この死亡について、抄録と報告書中では、誤飲による肺炎又は窒息死によるものと考察がされておりまして、死亡例全例で肺膿瘍、気管支肺炎又は肺水腫が認められていることから、検体投与による影響としない案として御提案をさせていただいておりまして、川口先生、高橋先生、美谷島先生、久米先生より、御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。西川先生より、投与群のみの半数ほどが誤嚥により死亡したのであれば、試験自体の信頼性を疑いますとの御指摘を頂戴しております。

2点目といたしまして、1,000 mg/kg体重/日以上投与群の雄で認められたとされておりました尿中蛋白増加についてでございますが、抄録において、腎臓及び膀胱の病理組織学的所見に差が認められないことから、ラット尿中に正常でもみられる表皮細胞によるものとの考察がされておりまして、毒性所見としない案として御提案をしておりました点、川口先生から、雄で認められたということに基づき、詳細な御検討をいただき、コメントを頂戴していたところでした。西川先生より、尿中の細胞成分が尿蛋白を増加させるとする文献があればお教えくださいとの確認事項を頂戴しております。高橋先生より御同意いただける旨のコメントを頂戴しておりまして、美谷島先生から、この変化が、組織学的所見を

伴わないということからも毒性としない案には同意します。細胞が尿中に混在することで尿中蛋白に影響が出るのか、その考察自体には疑問を持っておりますとの御指摘を頂戴しているところでございます。久米先生からは、御同意いただける旨のコメントを頂戴しておるところでございます。

西川先生より頂戴した確認事項につきまして回答が提出されております。御紹介をさせていただきます。机上配布資料2として準備をさせていただいているものでございます。

1 ページ目の回答1と記載のある部分から下でございます。まず、報告書中の考察ではということで、雌の1,000 mg、10,000 mg/kg群で蛋白が多くみられた以外には雌雄ともに投薬群と対照群との間に差は認められなかった。対照群にも投薬群にも時に蛋白及び潜血反応の陽性例が認められたが、鏡検所見としては鋸歯状の赤血球や表皮細胞などがみられたとされていること。

また、その次の段落の3行目からでございますが、腎の病理組織学的検査では腎糸球体や腎尿細管の障害を示唆する所見はみられないことから尿中の上皮細胞が尿蛋白の増加の直接的な原因とは考えがたい。また、本試験では尿量の測定をしていないため、尿量で補正した定量的な評価ができないこと。あと、少数例であったことなどが考察されております。

冒頭で、雌でということでは始まっているのですけれども、最後のパラグラフとして、抄録の記載に誤りがあり、増加がみられたのは雄ではなく、雌の誤植であったためということで、ページをおめくりいただきまして、2 ページ目に修正後の抄録の記載が示されているところでございます。有意差が認められたのは、1,000及び10,000の雌であった旨、表中の記載、あと、申請者注として統計検定を実施したところということで記載がされております。

こちらの回答を事前に毒性の先生方にお送りさせていただきまして、御確認いただきました。西川先生より、回答を拝見しましたが、要するに該当する文献はないが、光学顕微鏡レベルで腎臓に変化がないから尿蛋白の増加は毒性ではないとする考察に変更するということですね。光学顕微鏡レベルで異常はないが、電子顕微鏡レベルで尿蛋白の原因となる腎糸球体基底膜の変化が見つかる場合もあり、そういうことを引き合いに出さなくとも、尿蛋白増加は即毒性とすべきです。また、誤投与による死亡例が多い試験であり、生存例であっても誤投与の影響が本剤の毒性を修飾している可能性も否定できないことから、この試験を参考資料とすることも御検討くださいとの御指摘を頂戴しているところでございます。

また、事前に先生に資料をお送りするタイミングの関係から、評価書に反映できておらず申し訳ございません。川口先生からも御確認いただいた結果、御返信を頂戴しております。口頭で誠に恐れ入りますが、御紹介をさせていただきます。

尿中蛋白の増加につきまして、腎臓の重量変化は両性にみられていること。雌にみられた尿蛋白増加は病理組織所見、硝子滴沈着など血液生化学検査の尿素窒素増加（クレアチ

ニン(ニ)は測定していない)を伴っていないが、本剤は腎臓毒性(重量増加)が共通病変であることにより、検体投与の影響としたほうがよいと思います。また、回答書より尿量を測定していないとあり、尿の採取方法の詳細の確認が必要だと思いますとのコメント。また、尿は定性検査なのか定量検査なのか、抄録では不明であり、多分、定性と思われます。定性検査はプラス・マイナスや目安量によって示されるデータであり、これについてどのように数値化し、統計解析をしたのか、抄録ではDunnettのパラメトリックで行っていますが、ノンパラメトリック解析が必要かもしれないとの御指摘を頂戴しております。

また、西川先生からも、参考資料としてはいかがかという旨のコメントを頂戴しておるところでございます。川口先生からも、参考資料とする扱いに同意しますという旨のコメントを頂戴しております。御紹介をさせていただきます。

こちらにつきまして、雄として御検討をお願いしていた事項、雌の所見であったということで申し訳ございませんが、申請者回答を踏まえ、御議論のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

続きまして、評価書33ページのボックスにお戻りいただきまして、3点目でございますけれども、1,000 mg/kg体重/日以上投与群の雄で認められた胸腺及び脾臓の絶対及び比重量増加につきまして、病理組織学的検査が認められないことから、検体投与による影響としない案とさせていただきます。また、同投与群で認められた腎臓の絶対及び比重量増加につきましては、病理組織学的検査は認められませんでした。ラットを用いた90日間亜急性毒性試験においても重量の増加が認められるため、毒性所見とする案とさせていただいておりました点について、川口先生、高橋先生より、御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。美谷島先生におかれましては、胸腺及び脾臓重量の増加につきましては、血液学的に関連する変化も生じていないことから、毒性とはしないとの考え、事務局の案に同意します。腎臓につきましては、ほかの反復投与試験にも共通していることから影響としてよいと考えますとのコメントを頂戴しております。西川先生より、腎臓、胸腺及び脾臓の絶対及び比重量増加は毒性とすべきですとのコメントを頂戴しております。御議論のほど、よろしくお願いいたします。

先ほど御説明させていただきましたとおり、本試験の扱いにつきまして、西川先生、川口先生より参考資料としてはどうかとのコメントを頂戴しているところでございます。こちらにつきましても、今回併せて御検討をいただけましたらと考えております。参考資料とすることによろしいようでしたら、脚注にその旨を追記させていただければと考えているところでございます。御検討をよろしくお願いいたします。

続きまして、34ページ、2行目から6か月間亜急性毒性試験(マウス)でございます。こちらにつきまして、【事務局より】の①を御覧いただければと思うのですが、本試験は、血液生化学的検査が実施されておりません。ガイドラインを充足していないため参考資料とする案として御提案、扱いについて御検討をお願いしております。川口先生、高橋先生、美谷島先生、久米先生より、事務局案に御同意いただける旨のコメントを頂戴

しております。

結果といたしましては、6行目、7行目でございます。10,000 mg/kg体重/日投与群の雌雄で副腎絶対及び比重量増加が、雄で脾絶対及び比重量増加が、雌でRBC、WBC、Ht、Hb減少が認められたという記載案とさせていただきます。

【事務局より】の②でございますけれども、10 mg/kg体重/日以上投与群の雌で認められた赤血球及びヘモグロビンの減少、100 mg/kg体重/日以上投与群の雌で認められたヘマトクリットの減少について、用量相関性が明確でなく、約7,000 mg/kg体重/日を最高用量として実施された2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）において同様の変化が認められていないことから、いずれも10,000 mg/kg体重/日のみ毒性所見とする案として御検討をお願いしております。川口先生、高橋先生、美谷島先生、久米先生より、御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。御検討をよろしくお願いいたします。

続きまして、34ページ、10行目から90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。

ページをおめくりいただきまして、2行目から結果でございますが、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、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させていただきます。

亜急性毒性試験につきまして、説明は以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

31ページ目からの亜急性毒性試験ですけれども、ここはかなり議論が必要かと考えます。

まず（1）の90日間亜急性毒性試験（ラット）ですけれども、事務局としては、20,000ppmで認められた腎の比重量増加を毒性所見とすることにしましたということですが、川口先生、高橋先生、美谷島先生、久米先生からは、事務局案に同意するということですが、西川先生からは、ルールということで、これは毒性ではないのではないかという意見をいただいています。

西川先生、御意見をお願いいたします。

○西川専門委員

別に毒性ではないと言っているわけではなくて、ルール上、毒性としないということであつたと理解しております。

○本間座長

これはほかの毒性の先生。私もこの辺のルールについては。

川口先生、どうぞ。

○川口専門参考人

今回のデータをまず情報共有しておきたいのが、（1）の90日間では106%程度の軽微な上昇であつた。しかも比重量のみということです。同様にラットのほかの試験を見てみますと、（2）6か月のラットの場合は比重量で128%ほど出ている。さらにちょっと先に行きますが、ページをめくりまして、36ページ（2）2年間のラットでは121%の比重量の

増加があります。なので、数字の違いも審議しながら、毒性とする、しないというのも考えたほうがいいかと思います。

○本間座長

ありがとうございました。

高橋先生、御意見をお願いします。

○高橋専門委員

ルールとして、西川先生がおっしゃっているように比重量のみということでは、しないということなのですが、【事務局より】で記載がありますように、尿潜血という情報もございますので、それを併せると、毒性としたほうがいいのではないかと考えます。

○西川専門委員

尿潜血が認められたのは雄だけのはずです。

○本間座長

美谷島先生、お願いします。

○美谷島専門委員

西川先生がおっしゃるように、ルールとしては、この試験においては毒性ではないという考え方はもちろん理解しているのですが、全体的に見てみると、雌雄ともに絶対重量ないし相対重量が微妙に増加しているというところはずっと一貫してラットでつかまっていますので、この試験だけをあえて外す意味が僕は逆にないかなと思ったので、雄と雌の同じ用量域では何かしら腎臓に影響があるのではないかというコーションは出していいのかと思って、僕はどちらも毒性というふうに取っていいのかと考えました。

○西川専門委員

結論はどちらでもいいのです。この試験で毒性としなくても、説明があつたように、他の試験で雌でも腎毒性がある可能性は高いわけですから、これを取りたいのであれば別に取ればいい。どちらも反対しません。

○本間座長

分かりました。ありがとうございます。

それでは、西川先生のほうからも、毒性と取ること御同意できたということで、こちらは事務局案どおりに毒性の所見とするということでいきたいかと思います。ありがとうございました。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

先生方の御判断で、今までは比較的比重量は取ってこなかったこともありますので、今、川口先生、高橋先生、美谷島先生がおっしゃって、西川先生も同意されたので、こういうことなので、今回は毒性と考えましたということを脚注にでも記載しておく、読み手がよく分かるのではないかと思います。

恐らく分布を考えても腎臓に分布をしておりますので、オーバーロードが起きているの

だろうなというようなことをモードオブアクションとしては推察をいたします。

以上です。いかがでしょうか。

○本間座長

ありがとうございました。

脚注の文言については事務局のほうで考えますか。どうしますか。

○横山課長補佐

そのような対応でよろしいようでしたら、事務局のほうで作成いたしますが。

○本間座長

毒性の先生、よろしいですか。

では、事務局にお任せして、後で確認するということでもよろしいですね。ありがとうございます。そうしてください。

それでは、2番目の32ページ目からの6か月間亜急性毒性試験（ラット）です。

こちらは事務局から3点確認事項がありました。1つ目は最初の死亡例です。こちらは誤投与によるということで、検体投与による影響としなかったということですね。2番目は尿蛋白の増加。こちらは事務局としては毒性所見としない。3番目として、1,000 mg/kg 体重以上の雄でみられた胸腺及び脾臓の絶対重量の増加。こちらは検体投与による影響としない。一方、腎臓のほうは毒性とするという意見が出ました。

西川先生を除いて、後で川口先生は少し意見が変わりましたが、ほとんど同意されたのですが、そもそも西川先生にしては、この試験自体が、誤投与によるものが多くて評価するに値しないというか、参考資料とすべきではないか、さらにそのことに関して川口先生からも、参考資料として扱ってもよろしいのではないかとということですが、西川先生、やはりこれは参考資料とするべきと考えますか。

○西川専門委員

コメントした以上の追加のコメントはありません。これで全てです。

○本間座長

川口先生、お願いします。

○川口専門参考人

抄録の表現を共有したいのですけれども、T-40です。下のほうの検査項目の2段落目です。死亡例は、投与後の突然死が各群に認められ、特に10,000で多かったと。これの剖検所見では肺充血が多く、誤飲による窒息死と考えられた。あと、肺炎とかということもあります。この辺の文章を読み取って、誤投与の可能性が高いというふうに判断してよろしいのですかというところを共有しておきたいなと。

○本間座長

どうぞ。

○西川専門委員

誤投与の可能性は高いのですけれども、少し気になるのは、コントロール群ではそれが

ないのです。だから、そこがちょっと不審なところかなと思います。

○美谷島専門委員

よろしいでしょうか。私も見てきたのですけれども、ここは今、雌だけ取り上げていますが、雄を見ると、コントロールを含めて30%ぐらいの誤投与が出ている。誤投与と言っていいかどうか、死亡が出ていまして、そもそも試験で、例えば雄60匹中20匹弱誤投与で死んでいるような試験であって、雌はたまたま高用量側に傾いていますけれども、それでちょっと気になったのは、粘稠性が高くて、高用量側の投与に、もしかしたら少し技術的な要因が含まれていたのかもしれないですが、基本的には誤投与が出やすいような実験だったり状況だったりしたのかなと思ったので、僕はここをあえて毒性としなくていいのかなと考えました。

○本間座長

参考資料にするという観点ではどうでしょうか。

○美谷島専門委員

西川先生もおっしゃいましたし、やはり20%ぐらいラットの経口投与に誤投与してしまうような実験というのは、今だったらあまり考えられないかなと思ったので、僕は参考資料の扱いでよろしいかと思っております。

○川口専門参考人

ちなみに、その後のマウスのほうもかなり死亡例が多い。同じ機関でやられていますね。そのマウスのほうは参考資料になっていることを考えると、やはりラットのほうも参考資料扱いにしていたほうがベターではと思います。

○本間座長

参考資料の理由がマウスのほうはちょっと違いますけれどもね。

○川口専門参考人

そうですね。

○本間座長

では、参考資料にしたほうがいいのではないかという意見が少し増えてきましたけれども、高橋先生、どう思いますか。

○高橋専門委員

私も参考資料でいいと思います。

○本間座長

では、こちらは皆さん、参考資料とする扱いでよろしいですかね。試験としてはなかなか正式に評価するのが難しいということです。

参考資料とした場合も、今言った2と3の尿中蛋白の問題は解決しなければいけないね。こちらは西川先生からは毒性とすべきという意見ですけれども、これはやはり毒性としたほうが妥当でしょうか。

○西川専門委員

この試験を参考資料としない場合はそういうふうに判断すべきだと思ったのですが、誤投与によって肺に感染が広がって膿瘍なんかができているような場合、胸腺とか脾臓に影響が出てもおかしくないですね。だから、参考資料としない場合には、やはり胸腺、脾臓の重量増加も毒性と判断すべきかなと思ったのですが、参考資料とするのであれば、どちらでも結構です。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、3番目の絶対及び比重量の増加に関することに関しても、西川先生は事務局案に今の流れでは同意されますでしょうか。参考資料とするということで。

○西川専門委員

参考資料にすると、無毒性量の記載はなくなるのですね。だから、ちょっとその辺り、どういう修文になるか、また確認させていただきたいと思います。

○本間座長

ほかの先生で3番目の比重量の増加を、胸腺と脾臓に関してはしない、腎臓に関してはするという意見は、皆さんそれに同意されていると思いますけれども、それはよろしいですね。

では、最後の記載をどうするかということを考えればよろしいですか。

○西川専門委員

胸腺、脾臓については、マウスの長期試験においては無毒性量の判断根拠にもなっているのですね。だから、ちょっとこれは簡単には無視できないかなと思いました。

○本間座長

分かりました。いずれにせよここは参考資料ですので、そちらのほうでまた議論するというところでよろしいですね。

では、2と3に関しては事務局案どおりですけれども、最初に関してのことは参考資料とするということでよろしいですね。脚注の理由はどうでしょうか。

○横山課長補佐

まず参考資料とする理由としては、誤投与による死亡が多かったという理由でよろしいでしょうか。

あと、胸腺と脾臓の重量については、参考資料ではありますが、認められた所見については記載していただいております。今、西川先生からは、マウスでも出ているので無視できないという御意見だったと思うのですが、一応残してはおきますか。

○西川専門委員

個人的には残したほうがいいと思うのですが、皆さんの御意見を総合的に御判断いただければと思います。

○本間座長

美谷島先生も影響と取ると言っていたのでしたっけ。違いましたか。腎臓を取るのです

か。

○美谷島専門委員

腎臓は取っていいと思います。試験として共通していますので。免疫系の組織、脾臓とか胸腺が大きくなるほうだったので。例えばストレスとかもっと重篤な毒性とは直接関連しないことも想定できることから、僕は取らなくていいと考えていました。

○本間座長

ここは残しますか。

○横山課長補佐

腎臓の重量については毒性とする。尿蛋白も毒性。胸腺、脾臓は、ちょっと御意見が分かれているところではあるのですが、ほかに肺炎などが出ていることもありますし、特にこれを検体投与の影響として取り上げなくてもよいというような御意見もあったかと思うのですが、そのような整理でよろしいでしょうか。

○本間座長

どうぞ。お願いします。

○川口専門参考人

37ページのマウスの2年間の試験のところで、胸腺と脾臓の重量変化は取っているのですが、胸腺は増加、脾臓は減少で取っているのですが、折衷案ではないですけれども、胸腺のほうだけラットは残しておくというのはありますか。脾臓は確かに感染症の影響等で腫大するかもしれないので、胸腺のほうだけはマウスに合わせて残しておくというのはいかがでしょうか。

○本間座長

胸腺のほうだけは残すということですが、ほかの先生、どうですか。よろしいですか。

○美谷島専門委員

美谷島ですが、胸腺重量が大きくなったことの毒性学的な意義ということを考えたときに、どういったことがあるかということ。僕は、例えば白血球が増えているとか、ほかのリンパ系組織に影響があったとかというのだったら当然取るべきだと思うのですが、それだけがぽつとあったときに、重量だけというのは、毒性学的意義としては低いのではないかなと考えたので、僕は取らないほうがいいかなと考えています。残しても残さなくてもいいのですが、意義は低いかなと考えております。

○川口専門参考人

マウスのところも同様な考え方で、これを毒性と取るべきかどうか審議したほうがいいのかもわからないので、それと併せて検討したらいかがでしょうか。

○本間座長

次のマウスのところですね。長期のマウスですか。では、それはそのときに整合性をとるということでよろしいですか。ここは基本的には取らないということで行きますか。そ

うすれば向こうも取らないということになると思いますけれども。

○西川専門委員

そこは次を聞いてから考えます。

○本間座長

分かりました。ありがとうございます。

では、こちらは事務局案どおりにということでお願いします。

○美谷島専門委員

あと、尿蛋白は影響とするかどうかというところをまだしっかり話していないと思うのですけれども、これは影響とするのですかね。もちろん腎臓の重量は影響と取って、尿蛋白だけ雌で出ていたというのですけれども、やはり見てみると、n数がもっと多いうちの3例とか4例しかやっていなくて、たまたま見てみると、このときは定性的な変化で2+が3例いたとかそういう形で見ているのですが、これはこの後の24か月のラットの試験では、定性的にやって尿蛋白に影響が出ていないのですね。同じ用量域で、もっと高いところでやっているのに尿蛋白に影響が出ていないのを、ここだけ影響として取るのは僕はおかしいかなと思ったので、なくていいかなと考えました。

○本間座長

先ほどの議論では取らないということになったと思いますけれども。

○美谷島専門委員

取らないということになったのですか。ごめんなさい。それだったらいいです。

○西川専門委員

そういうふうにはなっていないと思いますよ。尿蛋白はやはり重要です。

○本間座長

先ほど、西川先生。

○西川専門委員

そこを同意した覚えはありません。

○本間座長

すみません。尿蛋白は議論していませんでしたっけ。参考資料とするのだったらいいかと言ったのは。

○西川専門委員

そもそも尿蛋白が増加した理由として、表皮細胞の混入があった。表皮細胞って皮膚ですよ。コンタミとしか思えない。そんなものによって何で尿蛋白が増えるのかなという疑問から確認したのです。

該当する文献がない以上、光顕レベルで変化がなくなつて、糸球体の基底膜が変化すれば蛋白が尿に漏れるのです。そんなことを別に言う必要もないのですけれども、毒性でないと言い切る理由は何もないのです。だから、尿蛋白の増加は当然毒性と判断すべきかと思っています。

○本間座長

どうぞ。

○美谷島専門委員

西川先生がおっしゃるのは、例えば本当に糸球体の濾過とかに影響があって尿蛋白にちゃんと出てくるような実験系だったら、僕は当然取るべきだと考えるのですが、先ほど申し上げたように半定性的な試験であり、かつ、例えば2年間の毒性試験でもうちちょっと高い用量をやったときに、尿円柱の増加とか、上皮細胞が出てきてとか、尿路系に何らかの影響が出てきたり、糸球体の基底膜が肥厚したとかがあれば、それはこの時点で毒性というコーションを出していくべきだと思うのですが、それがこの先のより長い実験でなかったということが一つ事実としてあるとすれば、ここであえて毒性と踏み込む必要はないのかなというのが私の考えです。

○本間座長

お願いします。

○吉田（緑）委員

ネズミを扱っていた先生に、ラットはもともと尿蛋白陽性ですよ。

○西川専門委員

それが有意に増えることが問題だと。有意というか2倍以上に増えているのです。

○吉田（緑）委員

増えているのですが、今先生方がおっしゃったようにn数が。

○西川専門委員

ですから、試験の条件が不十分であるから参考資料にするという方向になっているのですが、それを参考資料にするかどうかは別にして、これを毒性かどうかと判断する場合に、尿蛋白の増加が毒性でないと否定する根拠はないではないですか。だとしたら毒性と取るべきというのが僕の意見です。

○吉田（緑）委員

よろしいでしょうか。コンシステンシーというところを美谷島先生はおっしゃっていたと思うのですが、もしこれが毒性であれば高用量で必ず出るはずが、高用量かつ持続的な投与によって出ないというのを、やはり御判断いただくべきところだというように私は思います。

○西川専門委員

いや、美谷島先生がおっしゃったのは、長期試験で出ていないでしょうということだと思うのです。だけれども、これは試験ごとに判断すべきだと思うのですよね。

○吉田（緑）委員

あと、さらにGLP試験できちんとやった2005年の試験がございますね、これでは出ていますか。

○西川専門委員

ですから、試験ごとに判断しないといけないので、この試験はこの試験だけで判断しないといけないのです。長期試験で出なければもっと短い試験は意味がないのだったら、見る必要がないではないですか。

○吉田（緑）委員

大変恐縮ですけれども、これは多分、お互いの考え方の違いが。

○西川専門委員

これは一応毒性と判断して、しかも、試験自体は参考資料にするということを合意されているのだから、あまり重要なことではないと僕は思いますけれどもね。そこを毒性ではないという判断に持っていくのはちょっと強引過ぎると僕は思います。

○代田座長代理

一般毒性の専門ではない者が発言するのも恐縮なのですが、実は最初の8ページに私のところで、ポリオキシンBとしての力価が検体によって随分違っているということを書かせていただいたのですが、この試験に限って言いますと、ラットとマウスの（2）と（3）の試験については、ポリオキシンBとしての力価が長期の試験に比べると低くなっているということが出ておりまして、同一に考えることがいかなものかなと。ここでの審議は重量で考えている試験ですけれども、原体の中の組成というのが大きく違っている部分があるかもしれないので、同一に考えられるのかどうか。そのところを考える必要があるかなと思っているのですが。

○本間座長

どうぞ。お願いします。

○横山課長補佐

事務局からですけれども、今、代田先生に御指摘いただいた点は、被験物質の管理に関する点もあるかと思いますので、総合的な評価のときに御議論いただければと思うのですが、今、お話を伺っていますと、32ページの（2）のラットの試験と次の34ページのマウスの試験は、投与液の粘稠性が非常に高くなって、誤投与が非常に多いと。試験が十分にできていない状態で、一つ一つの所見を先生方に御判断いただくのが大変困難な状態になっているのかなというふうに伺いましたので、この試験は評価に使わないというのも御判断の選択肢の一つかと思うのですが、いかがでしょうか。

○本間座長

所見の記載を削除するということですか。

○横山課長補佐

試験自体を評価に使わないということで、評価書から削除というのも選択肢の一つかと思います。この試験がどういうものであったかというのは、本日の議事録に残りますので、その点について御検討をお願いできればと思います。

○本間座長

参考資料でもなく、（2）と（3）をここから削除ということですね。そうすれば議論し

なくても済みますけれども、どうですか。

高橋先生、どうぞ。

○高橋専門委員

今のお話もいいと思います。実際にこの投与方法とか、私はこれはどうやって投与したのかなと実は疑問に思っていて、高用量のところは10 gで、投与用量が10 mLということは、1 mLあたりに1 gという状況なのですね。そのような疑問はあるので、評価しないという御判断でもいいように思います。

○本間座長

どうでしょう。それでよろしいですか。そこで無駄な議論をするのも。

○代田座長代理

それに私も賛成なのですが、1つは抄録の72ページに規格値というものがございまして、これを見ますと、原体の成分組成の規格値はポリオキシシンBとして●●●と書いてあるので、それから見ましても、この2つの試験は使っている原体も、規格値、外れ値のものを使っておられるようですので、外すという考え方でもよろしいのではないかと思います。

○本間座長

よろしいでしょうか。

どうぞ。

○川口専門参考人

今の代田先生の示したデータ等を具体的に確認させてください。該当の試験が、●●●というところが規格外だと。その●●●というのはT-40に載っているのですけれども。

○代田座長代理

T-42です。T-42がこの試験のポリオキシシンBで、その前に抄録の72ページに。

○川口専門参考人

72ページに●●●というのが規格で書いてあって。

○代田座長代理

はい。原体の成分組成という項目がございまして、ここに含有量として規格値が●●●となっています。そうしますと、その規格値を下回っているので、この試験自体、申請者がどういうお考えでこれを使われたのかよく分からないのですけれども、下回っているからということです。

○川口専門参考人

確かにT-40では●●●になっています。ありがとうございます。

なので、外す方向で同意します。

○本間座長

皆さん、特に異論がなければ、ここのラットと次のマウスの試験は外すということで、よろしいですか。

では、そうしましょう。ありがとうございました。

それでは、あと残ったのが34ページの（４）90日間亜急性毒性試験（イヌ）ですけれども、これは特に意見がありませんでしたので、ここまですべて終わりたいと思います。

今日は思ったより時間がかかってしまったのがありますので、一旦ここで中断しましょう。いろいろまた話さなくてはいけないことがありますので、事務局のほうに話を移します。よろしくお願いします。

○横山課長補佐

本日はすみません。事務局の不手際でお時間が少し足りない状況になってしまいました。次回、引き続き御審議いただきたいのですけれども、せっかくお集まりいただいたこともございますし、次回の御審議までに確認しておくべきところがございますたら、この場で御意見をいただいて、確認が済んだ後でもう一度お集まりいただくということではいかがかと考えております。先生方、お気づきの点があれば御意見いただきたいのですけれども、お願いいたします。

○美谷島専門委員

1つよろしいでしょうか。美谷島です。

今の試験を外すということは、基本的に私は同意なのですが、ただ、90日間からその次に2年の試験に飛ぶのですね。そのときに、例えば腎臓で一貫して変化がみられたという言いぶりとか、6か月のときには増殖性病変はもちろんなくて、その先のがん原性試験というのがあまりしっかりしたがん原性試験ではないので、一応そこでも見ておいたよというコーションが1つ要るかどうかというところは、僕は1回議論したほうがいいかなと思っていました。

別に削除してしまっても、細かい議論のところはどうでもいいと思うので、流れとして必要か必要ではないかというところは議論していいのではないかと考えます。

○本間座長

議論するということは、削除できないということですね。

○美谷島専門委員

細かい所見があろうがなかろうがというか、要は増殖性病変がより長い試験をちゃんと見据えて、要るのか要らないのかというところは、もうちょっと慎重にしたほうがいいかなと考えました。

○本間座長

事務局、お願いします。

○横山課長補佐

承知しました。ちょっと事務局がよくない提案をさしあげました。

次回御審議いただく資料としましては、試験は残したものと、こういった点で御意見がありますというところは残しておきます。プロファイルなどを見ていただくときに次回お使いいただいて、その結果、一貫したプロファイルが出ているかどうかというところを含めて、再度御判断いただく。改めて御判断いただくという形でよろしいでしょうか。

○美谷島専門委員

よろしくお願いします。

○本間座長

いずれにしても議事録には残りますので。

どうぞ。お願いします。

○川口専門参考人

さっきのポリオキシシンド亜鉛塩のほうのADIを最終的に決めるときに、複合体と併せて議論していくということになっていたかと思うのですが、まず、その認識でよろしいのですかね。

○本間座長

ADIを設定するということになればですね。まだそこまで、その議論も必要だと思います。設定するかどうか。

○川口専門参考人

分かりました。EPA等はADIの設定必要なしとしているので、その辺も含めてですか。

○本間座長

はい。

○川口専門参考人

分かりました。ありがとうございます。

○代田座長代理

申請者に問い合わせさせていただきたい点があるのですが、生殖発生毒性試験で2世代繁殖試験が行われていまして、事務局からのお問い合わせで、児動物の体重に影響があるのではないかとこの疑問を発生して、回答としては、細かい検定はこの試験ではできませんから、これでやってくださいということだったのです。ただ、例えば親動物の状況とかそういった情報があれば少し影響と検体投与の関係が推測できるのではないかと考えたのですが、哺育期間中の母動物の体重推移などのデータが見当たらないので、あったら欲しいと。あるいは、そういう児動物の体重に対する影響に関連したような情報があったら欲しいということを伝えていただければと思います。

○横山課長補佐

かしこまりました。

○本間座長

ほかに何か必要な宿題とかがありましたら、事務局のほうに言ってください。よろしいですか。

○與語専門参考人

1つだけ簡単なことでよろしいですか。今の毒性の試験の中で純度という言葉がずっと使っているのです。その純度の意味が、もしも分かれば教えてほしいと思います。これはもしかしたら、先ほど事務局に見せていただいた机上配布資料1を読むと、このポリオキ

シンは、Aからずっとあるのですが、このABDは違うABDだと思うのですけれども、それは全部普通に足し算すればそれで力価になるということを証明している論文なののですけれども、その総和の量のことを純度と言っているのかなと思ったのですが、そこがはっきりすると、それがどういう意味なのかというのが分かってくると思いますので、よろしくお願いします。

○横山課長補佐

承知いたしました。

純度につきまして、これは何かというもの。原体の純度を何で管理しているかということ。あと、各毒性試験の検体摂取量。こちらは多分、複合体原体の重量で出しているかと思うのですけれども、これらの関係です。ADIを出していただくとすると、mg/kgで検体摂取量、重量のほうで出していただくとしますので、それと各毒性試験に用いた検体の混合比というか、どの割合でポリオキシシンのいろいろな成分が入っているかという関係を明確にしておくということでよろしいでしょうか。

○與語専門参考人

そこまで言おうかと思ったのですけれども、あまりに複雑過ぎるので言わなかったのですが、実を言いますと、これは製剤でも試験をやっているのですね。製剤のところでは、普通、我々の製剤というと、今事務局がおっしゃった重量比でやりますので、ここで10%製剤、50%製剤となっているということは、重量比でやっているのだけれども、その内訳を見ると、100,000 Ambu/gというものが書いてあるのです。全部の製剤がそれになっているのです。

だから、何を指標にして重さの部分と力価の部分をちゃんと出しているのかが分からないのと、実際、力価を求めるのに幾つかある微生物のうちのある微生物の、それもあるストレインだけでやっているのですけれども、それとやると、ポリオキシンABD、どのABDか分かりませんが、それを見るとかなり物によって力価の差があるのです。10倍どころではない差があるのです。

そのような状況の中でやっているのです、力価の部分と重量比の部分をどう考えているのか、僕も一生懸命考えてみたのですけれども、ちょっと思い浮かばなかったのです。そこは複雑過ぎて質問していいか分からなかったので遠慮していたのですが、すみません。ありがとうございます。

○本間座長

ありがとうございます。

そこはADIを計算するときに非常に重要なポイントになりますので、よろしくお願いします。

○横山課長補佐

かしこまりました。

作物残留試験も力価のほうで換算していますので、そちらとの関係もですね。ありがと

うございます。

○本間座長

それでは、これに関しては特にならなければ、次は議事のその他ですけれども、事務局のほうで何かありますでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、1点説明させていただきます。

○小倉係長

「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について御説明をさせていただきます。参考資料1と2を御覧いただければと思います。

本件につきましては、参考資料2の通知に基づく報告でございます。

いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴います暫定基準が設定された剤の評価手順の手続の1つとして、参考資料1の上の表では、各集団におけますEDIのADIに対する比率。下の表では、推定摂取量に対するARfD比の最大値を示しております。

今回、上の表、1の剤、カルタップ塩酸塩、チオシクロラムシュウ酸塩及びベンスルタップにつきまして、EDIがADI比で幼小児の17.6%以下となっていることの報告が来ております。また、下の表、1の剤につきまして、最大でARfDの80%以下となっていることの報告が来ております。もし問題がございましたら、厚生労働省に対しまして意見を言うことができるようになっております。

以上でございます。

○本間座長

以上、事務局から説明がありましたが、何か御意見、御質問はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、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

資料5の御説明をさせていただきます。1枚紙で資料5がございます。食品安全委員会での審議等の状況について御説明いたします。

1にございますように、国民からの意見・情報の募集、今、2剤について行っております。また、2、リスク管理機関への通知にございますとおり、記載されています5剤につきまして、結果を通知させていただいております。先生方、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が、何か御意見、御質問はございますか。

それ以外に何かありますでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、日程でございます。

本調査会につきましては、次回は11月18日水曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○本間座長

では、続きの議論は11月18日から行いますので、よろしくお願いします。

その他、事務局から何かありますか。

○横山課長補佐

ございません。

○本間座長

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございます。

以上