

食品安全委員会農薬第五専門調査会

第6回会合議事録

1. 日時 令和2年12月16日（水） 14:00～16:44

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

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）

代田座長代理、乾専門委員、宇田川専門委員、加藤専門委員、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、
中井評価専門官、塩澤係長、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
机上配布資料	ポリオキシ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6回農薬第五専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中、御出席いただき、ありがとうございます。

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、Web会議システムを利用して行います。

本日は、農薬第五専門調査会の専門委員の先生方9名、専門参考人3名が御出席の予定でございます。

食品安全委員会から3名の委員が出席でございます。

本日は、本間座長の御都合がつかないとのことですので、以後の進行を代田座長代理にお願いしたいと思います。

○代田座長代理

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。

開催通知でも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、よろしくお願いいたします。

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

ただいま座長代理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、本会合により知ることとなった個人の秘密また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いたします。

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、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、

机上配布資料1は、確認事項に対する回答、

机上配布資料2は、前回の確認事項の回答を御用意しております。

机上配布資料3は、ラットの6か月の亜急性毒性試験の情報の抜粋です。

机上配布資料4は、マウスの2世代繁殖試験の体重のデータとなります。

資料につきましては、以上でございます。不足等がございましたら、お申し付けいただきたいと思います。不足がある先生がいらっしゃいましたら、挙手でお知らせいただけますか。大丈夫ですね。

なお、本日は、Web会議形式で会議を行いますので、注意事項を3点お伝えいたします。

一つ目、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くよ

う、お願いいたします。対面の会議と同様でございます。

二つ目は、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。万が一、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けます。

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、退室していただいて、再度入室を試みていただきますよう、お願いいたします。

次に事務局または座長代理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、御発言を開始いただき、発言の最後に以上ですと御発言いただいて、マイクをオフにする形で御対応をお願いいたします。

三つ目は、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、聞き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況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。

○代田座長代理

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。

以上です。

○代田座長代理

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。よろしいでしょうか。

それでは、議事に入りますが、お送りした議事とは異なる順番となりますが、本日はポリオキシン複合体について審議を行った後、ポリオキシンD亜鉛塩及びポリオキシン複合体の食品健康影響評価について審議を行いたいと思います。

それでは、農薬ポリオキシン複合体について、経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。お願いします。

○塩澤係長

それでは、資料3をお願いいたします。農薬評価書（案）ポリオキシシン複合体でございます。

ポリオキシシン複合体につきましては、前回の令和2年10月23日の農薬第五専門調査会で、10. 亜急性毒性試験まで御審議をいただきましたので、今回、引き続きの御審議をお願いいたします。

また、前回調査会において確認が必要とされた試験、各確認事項についての回答、あと、事務局で前回の審議を踏まえた追記等を行わせていただいた箇所がございますので、それらについて、御確認、御審議をお願いしたいと存じます。

6 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。おさらいとなりますが、本剤の用途といたしましては、殺菌剤でございます。

化学名につきましては、6 ページ、9 行目から8 ページにかけてお示しをしているとおりでございます。

8 ページに分子式、分子量、構造式をお示しさせていただいております。

9 ページ、10行目からの記載をお願いいたします。前回御確認をいただきまして、ポリオキシシン複合体原体中には、11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、●●●●、●●●●、●●●●が含まれている。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%であるとさせていただいております。

10ページにございますボックスを御覧ください。ポリオキシシン複合体に関しまして、2点、確認事項をお出しいただいております。

1点目といたしまして、ポリオキシシン複合体原体中に含まれる11種類のポリオキシシン類の各成分のうち、有効成分に該当するものが何であることを示すことというものでございまして、回答が提出されております。机上配布資料1として御準備をさせていただいております。評価書（案）と併せて御覧いただけたらと存じます。

机上配布資料1の2ページをお願いいたします。上のほうに回答1として記載をされている部分でございます。回答の概要といたしましては、ポリオキシシン複合体原体中に含まれる11種類のポリオキシシン類のうち、力価検定菌に活性を有する成分は、ポリオキシシンA、B、G、H、J、K、L、Mの8成分である。よって、有効成分はこの8成分であるというものでございます。

こちらを確認いただきまして、與語先生より、以前、紹介いただいた農薬検査所報告、Polyoxinの生物学的定量法において、ポリオキシシン成分間で、明らかに微生物に対する力価に種間差が見られます。そのため、検定菌に活性を有する成分だけを有効成分とすることはできないと思いますとのコメントを頂戴しております。

與語先生のコメントの中で記載いただきました農薬検査所報告は、机上配布資料2として御準備をさせていただいております。

有効成分が何であるかという点につきましては、農薬登録を行っている農林水産省にも確認をいたしましたところ、農林水産省としても、この8成分であると判断しているとの回答が得られております。

原体として御評価いただいていることと、また、登録をしているリスク管理機関である農林水産省が、この8成分が有効成分であるということで判断しているとのことでございまして、こちらの回答の御確認をお願いしたいと考えております。

続きまして、確認事項2に移らせていただきます。ポリオキシン複合体原体中の有効成分の規格値及び通常値が力価、ACI-1157に対する力価を用いてポリオキシンBに換算した値として示されていることから、以下を説明することといたしまして、原体中に含まれるポリオキシン類の各成分の重量比が一定となるよう管理がされているか。

2点目といたしまして、各種毒性試験の被験物質として使用された農薬原体と農薬の製造に用いる農薬原体のポリオキシン各成分の重量比が同等であるかというものでございます。

こちらの回答は、机上配布資料1の2ページに記載されております。

①でございますが、回答といたしましては、菌による発酵生産のため、厳密なコントロールは難しいが、製造実績は長く、製造工程もずっと安定しているので、生産されるポリオキシン類の重量比は安定レベルにあるということで、例として表1に五つのロットの分析結果がまとめられております。

また、②の点でございますが、全ての毒性試験に用いられた原体ではないものの、表2に各種毒性試験に使用した農薬原体の有効成分と、あと、表1の5バッチの平均値を比較しておりまして、両方に大きな差はないことから、毒性試験の被験物質と農薬製造に用いる原体のポリオキシン各成分の重量比は同等であると考えているとの回答でございました。

こちらは先生方に御確認をいただきまして、代田先生より、回答2には繁殖試験に用いられたロットの成分比が示されていません。評価対象試験に用いられている全てのロットが回答2のとおりなのか、確認をお願いいたしますとのコメントを頂戴しております。

回答の表2に示させている毒性試験のデータについては、代田先生に御指摘いただきましたとおり、一部でございまして、後ほど御紹介をさせていただければと思いますけれども、西川先生からも慢性毒性及び発がん性試験のところで、同様のコメントを頂戴しているところでございます。

また、與語先生より、①に対するコメントとして、表1で示された結果は、微生物の系統番号が同じものを使っているのでしょうか。また、この農薬としてのポリオキシンの発酵生産の過程において、今後も系統や製造方法の同等性、すなわち、今回のような生産が担保されると理解してよいでしょうか。

②に対しまして、毒性試験で使用したポリオキシン成分の重量比がほぼ同等であることは理解できましたとのコメントを頂戴しております。

通常、毒性試験の原体と製造に用いられる原体との同等性というのは、リスク管理機関

において確認されているところでございます。今回、力価で原体の規格が示されていたため、念のため確認いただいたということかと存じます。

確認事項2につきましても、農薬登録を行っている農林水産省に確認をしたところ、①の重量比が一定となるよう管理がされているかというところにつきまして、製造方法及び原体力価の管理を行っており、この管理によって原体の品質は一定に保たれていると考えている。また、申請者の提出資料からも各成分の構成比による大きな違いがないことが示されていると考えていますとの回答でございました。

また、②につきましても、毒性試験の原体と農薬の製造に用いる原体と同じ製造方法で製造がされており、申請者の提出資料からも各成分の構成比に大きな違いはないと考えていますとの回答でございました。

先生方から御指摘いただいたように、全ての毒性試験について、重量比が同等であることが確認できるようなデータは示されておきませんが、農薬登録において原体の製造方法も農林水産省が確認しているところでございます。力価の管理ではあるものの、原体の品質は一定となるよう管理がされておりまして、毒性試験に用いられた原体と農薬製造に用いる原体は同じ製造方法で用いられており、重量比は一定ということで、リスク管理機関において確認をされているというところでございます。

長くなって申し訳ございません。御確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

今、事務局から御説明申し上げた内容につきまして、御不明な点がございましたら、お答えさせていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。與語先生、お願いいたします。

○與語専門参考人

與語です。

すごく詳しく説明していただいて、よく分かりました。

一つだけ、もしも分かればの範囲なのですが、回答1で、農林水産省もポリオキシンA、B、G、H、J、K、L、Mの8成分であって、それが有効成分であると考えたということでしたが、その理由みたいなものは何かおっしゃっていましたでしょうか。

以上です。

○横山課長補佐

申し訳ございません。理由まで、詳しいことは聞いていないのですが、一般論から申し上げますと、病原菌に対する有効性の観点から決めているものかと思います。有効成分を8成分としたということのみ、情報を得ているところでございます。

○與語専門参考人

與語です。

よく分かりました。

それから、全体としても、要は品質管理の観点から、複雑なもの、いっぱいポリオキシンが入っているけれども、一定の品質が保証されていることも分かりましたので、よく理

解できました。

以上です。

○代田座長代理

事務局から回答案の御紹介がございましたけれども、これにつきまして、御同意をいただけますでしょうか。ほかに御意見がございましたら、頂戴したいと思いますが、いかがですか。西川先生、どうぞ。

○西川専門委員

がん原性試験についても、試験をした原体の中身が分かれば教えていただきたいということだったのですけれども、これが明らかにできない理由は何かあるのでしょうか。

○代田座長代理

事務局、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

お答えいたします。もともこの原体は、力価の部分で製造管理をきちんとやっているということで、押さえられております。がん原性試験に用いた原体の力価については、抄録に記載があったかと記憶してございます。

一方、重量で管理できているかという点につきましては、今回の審議に当たり、質問をした部分でございまして、5ロットの結果が得られているので、力価と重量比の関係は常に一定だということを説明するために、資料を出してきたということで、必ずしもそういった分析結果が存在しているわけではないということかと考えられます。

○西川専門委員

分かりました。ありがとうございます。

○代田座長代理

ほかに御質問がなければ、続けてお願いいたします。

○塩澤係長

そうしましたら、10ページ、2行目から開発の経緯をお願いいたします。こちらは、前回のおさらいとなりますけれども、本剤はヌクレオシド系の殺菌剤でございまして、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ものでございます。

今回、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ほか、ポリオキシン複合体につきましては、農薬取締法に基づく農薬登録申請がされているものでございます。

12ページを御覧いただければと思います。安全性に係る試験の概要でございます。

10行目から動物体内運命試験でございます。こちらは前回までに御審議をいただいております、今回、加藤先生、玉井先生より新たなコメントはありませんということで、頂戴しておるところでございます。

続きまして、19ページをお願いいたします。14行目から植物体内運命試験でございます。

植物体内運命試験につきましても、前回御審議をいただいております、乾先生、與語先生より特段のコメントはありませんということで、頂戴しているところでございます。

23ページの土壌中運命試験、24ページの水中運命試験、26ページの土壌残留試験につきましても、前回御審議をいただいております、今回、追加の御説明等は頂戴していないところでございます。

26ページ、12行目からの作物残留試験をお願いいたします。

作物残留試験につきまして、確認事項をお出しいただいております。18ページの下事務局よりを御覧いただければと存じます。確認事項といたしましては、作物残留試験における残留濃度は、記載のAKI-3に対する力価を用いてポリオキシシンBに換算した値として示されているが、ポリオキシシン各成分の残留濃度の重量濃度で算出可能か示すことというものでございます。

回答は先ほど御覧いただきました机上配布資料1の4ページの上のほうに、回答3として記載がされております。内容としましては、作物残留試験で求めた残留濃度は、ポリオキシシンBに換算した値であり、残留濃度に対するポリオキシシン各成分の寄与率が求められないため、各成分の残留濃度を重量として算出をすることはできないということでございます。

與語先生に御確認いただきまして、全てポリオキシシンBに換算しているため、ポリオキシシン各成分の残留濃度が算出できないことが理解できるとともに、これ以上のデータ要求は難しいと判断しましたとのコメントを頂戴しております。

また、当日の御確認になり恐れ入りますが、13行目は「ポリオキシシンBを分析対象化合物とした」、16行目は「ポリオキシシンBの最大残留値は」とさせていただいておりますところですが、今回の残留値はB以外の成分も含めて定量がされておりますことから、「ポリオキシシンB」という記載を「ポリオキシシン複合体」という記載に修正をさせていただきまして、ポリオキシシンに脚注として、ポリオキシシンBの力価に換算した値として算出されている旨を追加させていただきたいと考えております。

こちらに関連いたしまして、52ページから別紙3で作物残留試験の結果をお示しさせていただいております。表の一番上の項目の「残留値」の下「ポリオキシシンB」とさせていただいている部分につきましても、「ポリオキシシン複合体」と修正をさせていただきまして、また、ポリオキシシンBの力価に換算した値として算出されているものも、表の脚注として追加させていただくことで、修正させていただきたいと考えております。そのような対応でよろしいか、御確認をお願いしたいと存じます。

作物残留試験までの御説明は、以上でございます。

○代田座長代理

ありがとうございます。

ここまでのところですと、今の「ポリオキシシンB」を「ポリオキシシン複合体」に修正して、脚注で説明をするという変更が確認箇所だと思いますが、與語先生、この対応につき

まして、いかがでしょうか。

○與語専門参考人

與語です。

結論から申し上げれば、今、事務局から提案がありました対応でよいと思います。26ページも最後の別紙3もそれでよいと思います。

あとは、先ほど最初のところで、事務局から説明がありましたけれども、品質管理上できていることもありますので、このままでよいかと思います。

以上です。

○代田座長代理

ありがとうございます。

乾先生はいかがですか。

○乾専門委員

乾です。

事務局の説明で問題ないと思います。

以上です。

○代田座長代理

ありがとうございます。

それでは、そのように御対応をお願いいたします。

それでは、続けて、次をお願いいたします。

○塩澤係長

ありがとうございます。

続きまして、26ページ、21行目から一般薬理試験でございます。

まず毒性試験全体についてでございますが、高橋先生、川口先生、久米先生より、今回追加のコメントはない旨、頂戴しております。

一般薬理試験に戻らせていただきまして、一般薬理試験につきましては、前回御審議をいただいております、今回も追加のコメント等は頂戴していないところでございます。

29ページをお願いいたします。10行目から急性毒性試験でございます。急性毒性試験につきましても、前回御審議をいただいております、今回、追加のコメント等は頂戴しておりません。

31ページの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。こちらにつきましても、前回御審議をいただいております、追加のコメント等は頂戴していないところでございます。

このまま亜急性を続けさせていただいてよろしいでしょうか。

○代田座長代理

お願いします。

○塩澤係長

32行目の2行目から、亜急性毒性試験でございます。

(1)の90日間亜急性毒性試験(ラット)でございますが、こちらは前回御審議をいただいております、11行目からの部分、20,000 ppm投与群の腎比重量増加を毒性所見とすることで、御審議をいただいたところでございます。

御審議いただいた内容について、脚注3として「20,000 ppm投与群の雌雄で認められた腎比重量増加について、比重量のみの増加であったが、雄では尿潜血が認められること、6か月亜急性毒性試験(ラット)及び2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)においても腎臓への影響を示唆する変化が認められていることから、検体投与による影響と判断した」という脚注を追加させていただいております。御確認をお願いいたします。

後ほど御紹介をさせていただければと思いますが、6か月の試験に関連するコメントといたしまして、美谷島先生より、この脚注の記載場所について、本文中に記載してもいいように思いますということで、コメントを頂戴しておるところです。後ほどまた御紹介をさせていただきたいと思いますが、記載場所についての御検討をお願いできればと考えております。

16行目からの6か月間亜急性毒性試験(ラット)、33ページ、2行目からの6か月間亜急性毒性試験(マウス)の試験につきまして、前回御審議いただいた際に、これらの試験では誤投与による死亡が多く認められること、また、用いられた原体のポリオキシンB換算の力価が抄録に示されている規格値を下回るものであること等の理由から、評価に用いないこととしてはどうかとの御審議をいただきました。

一方で、ラット、マウスとも90日間亜急性毒性試験及び2年間慢性毒性／発がん性併合試験と、一貫した毒性がみられているかどうかの検討に必要な情報である可能性が指摘されたことから、改めて扱いについて御検討いただくこととしていただきまして、今回、御検討をお願いできればと考えております。

西川先生より、ラットの試験も投与に起因する誤嚥性肺炎による死亡・瀕死例が半数程度みられることから、マウス同様に参考資料でよいと考えます。その際、他試験においても腎臓が毒性の主たる標的であることを考慮すると、尿中蛋白の増加をあえて毒性としないとすることは避けるべきだと思います。胸腺及び脾臓の比重量増加は、報告書にも少し触れられているように、肺炎の二次的影響が示唆されますが、評価書に記載するかは考え次第ですとのコメントをいただきました。

美谷島先生より、本剤による腎臓の変化自体の毒性プロファイルは明らかになっておりませんが、最終的に食品健康影響評価において腎臓に影響があった旨を記載していることもあり、本試験の情報も残しておいたほうがよいと考えますというコメントがございました。

また、先ほど御説明させていただいた脚注の部分ですが、こちらに示したように、ほかの試験も踏まえて本試験の腎臓に対する影響が記載されており、事務局案に同意します。結果的に影響と判断するのであれば、脚注ではなく本文中への記載でもいいようにも思い

ますとのコメントを頂戴しております。

この2試験の扱いにつきまして、御検討をお願いするとともに、西川先生に御指摘いただきました尿中蛋白について、前回雄ではなく雌であったということで、机上配布資料3として、1ページ目に抄録の該当部分、2ページ目に報告書も御準備させていただいております。所見としていただくかどうか、また、どの用量から所見としていただくか御検討をお願いできればと考えております。また、胸腺と脾臓の重量増加についても、併せて御検討をお願いできればと考えております。

亜急性毒性試験につきましての御説明は、以上でございます。

○代田座長代理

それでは、ここで一旦御確認や御検討をお願いすることによってよろしいでしょうか。続けますか。

○横山課長補佐

ここで一旦御議論いただければと思います。お願いいたします。

○代田座長代理

ただいまのところだと、試験の脚注の部分の取扱いをどうするかということと、前回から審議をすることになっております、両試験の取扱いということになるかと思うのですが、まずは西川先生、御説明いただいてもよろしいでしょうか。

○西川専門委員

前回の議論で、6か月のラットの試験を参考資料にするか、あるいは削除という意見もあったと思うのですが、とはいえ、毒性のプロフィールからみて、他の試験とある程度似通った変化があれば、残したらどうかという意見があったと思います。

したがって、私の意見としては、これは参考資料に残して、尿蛋白については、机上配布資料3にもありますように、雌の高いほうの二つの群で有意に増加しているということもあって、これは腎臓に関連する変化だと言えますので、これを追記してはどうかと思います。

以上が私の意見です。

○代田座長代理

ありがとうございます。

美谷島先生からもコメントをいただいておりますので、いかかでしょうか。

○美谷島専門委員

美谷島です。

今、西川先生がおっしゃられたこととほぼ同意かもしれませんが、残しておいたほうが良いと思っておりまして、前回も発言させていただきました。どちらにしても、マウスの試験と併せて参考資料の扱いのほうが良いのではないかと考えております。

私が申し上げたかったのは、腎臓の変化というのは、それ以上の長期の試験を見ても、毒性所見の意味合いというか、それを定義できるような病理組織学的な所見などが全く見

つかっていないのです。なので、気持ち悪いというか、それを消すこともできないし、かといって残しておいて意味があるのかということもあるのですけれども、古い実験で、しようがないけれども、取りあえずこういう実験があつて、腎臓のパラメーターとしてこういうものがありましたということは、ちゃんと残しておいたほうがいいと思っています。

私が申し上げた脚注にするか、本文にするかという意味は、脚注の記載がちゃんと毒性と判断したとしっかり書いてくださっていたから、それだったら本文みたいな扱いではないかと感じただけでして、例えば腎臓の影響を示唆する変化が認められたぐらいで止まっていたら、脚注で納得できたのですけれども、判断したまで書いていると、脚注よりもむしろ本文ではないかという、印象を申し上げた次第です。

以上です。

○代田座長代理

ありがとうございます。

つまりこれを毒性影響とするかどうかというところで、そういう書き方が脚注になるか、本文になるかということではないかと思います。

両先生ともこちらの2試験を参考資料とすることで御意見をいただいていますけれども、いかがでしょうか。まず参考資料とすることについて、ほかに御意見がございましたら、お願いいたします。特にないようですので、両試験は参考資料ということにさせていただきたいと思います。

その上で、幾つかの尿蛋白の変化について追記をするということ、ここの影響と判断したところを脚注にするか、本文にするかということになるかと思うのですが、御意見がございましたら、お願いいたします。まず尿蛋白についての記載を追記するということではいかがでしょうか。

美谷島先生、尿蛋白の所見もここに入れるということで、いかがでしょうか。

○美谷島専門委員

美谷島です。

所見自体は記載があつてよろしいかと思っております。別にそれは削除する理由もないですし、やはり腎臓が怪しいというのは一貫しておりますので、記載はあつたほうがいいと思っております。

○代田座長代理

分かりました。

そうしましたら、参考資料とするということと、腎臓に対する影響に関連した変化として、尿蛋白の項目を入れるということで、脚注についてはいかがでしょうか。

西川先生、脚注にするか、本文に入れたほうがいいのか、御意見があつたらいただきたいと思います。

○西川専門委員

どちらでもいいと思います。それ以上の意見はありません。どちらでもいいです。

○代田座長代理

そうですか。

そうしましたら、事務局の原案どおりやらせていただくことでよろしいでしょうか。よろしければ、そのようにお願いいたします。

ほかにここで議論しておくことはありましたでしょうか。

○横山課長補佐

特にありません。

○代田座長代理

玉井先生、お願いします。

○玉井専門委員

玉井です。

今の内容とは関係ないのですが、32ページの脚注の2と4は同じ言葉が書いてあるように見えます。「(以下同じ。)」だから、変に感じるのですが、これでよろしいのですか。

○横山課長補佐

すみません、4のほうが必要になるかと思います。ありがとうございます。修正いたします。

○塩澤係長

34ページ、4行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験の御説明に移らせていただきます。

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)の試験でございます。結果といたしましては、12行目から記載をさせていただいております。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させていただいております。

17行目からの(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)をお願いいたします。本試験でございますが、一群雌雄各45匹で実施をされておりまして、投与26週及び53週に雌雄各6匹を中間屠殺しております。

23行目から25行目にかけて、発がん性評価に用いた動物数を記載いただいております。

こちらの試験につきましては、前回審議時になりますが、事務局よりで先生方にお伺いをしていたものがございます。35ページの6行目下のボックスをお願いいたします。

二つお伺いをしておりまして、1点目、発がん性評価に用いた動物数は、報告書を確認し、各群に該当数を記載しましたということで、先ほど御説明させていただきました34ページの23行目からの部分について、記載させていただいております。

川口先生から、御了解いただける旨のコメントを頂戴しております。

2点目といたしまして、本試験はGLP施行前の試験でございます。現行の発がん性試験ガイドラインと比較して十分な動物数が確保されていないものでございます。高用量ま

で投与した短期及び長期投与試験において、腎臓以外に毒性兆候が認められていませんということで、本剤がラットにおいて発がん性を有する可能性は極めて低いと判断することが可能かどうか、また、本試験を評価資料とすることが可能かどうか、御検討をお願いしております。

川口先生よりポリオキシシンD亜鉛塩と同様に評価をすることでいいと思いますとコメント、西川先生より前回審議時になりますが、D亜鉛塩よりもましであるので、評価資料とせざるを得ないが、結論はD亜鉛塩と同じにすべきだと思いますとのコメント、高橋先生より現行のガイドラインを満たしておりませんが、評価可能と考えます。最終計画殺、110週と112週の動物数を記載すると、読者の助けになるように思いますが、いかがでしょうかというコメント、美谷島先生より事務局案に同意します。本試験を評価資料とするに当たり、評価に用いた該当数を記載し、どのような試験条件であったのかを明記しておく必要があると考えますとのコメントを頂戴しております。

高橋先生、美谷島先生から頂戴したコメントに基づきまして、34ページの脚注6として、最終計画殺の動物数の記載をさせていただいております。このような追記をさせていただくことでよろしいか、御確認をお願いしたいと存じます。

また、今回、西川先生より、がん原性試験に用いた原体について回答されていませんが、分かりましたらお教えくださいということで、先ほど西川先生よりコメントも頂戴し、御確認いただいたところでございますが、個別の同等性は確認されているということで、御確認いただいたところかと存じます。

また、ラット、マウスともにそれなりの検査動物数であるので「明らかな」は不要かと思えます。逆にポリオキシシンD亜鉛塩の試験は検査動物数があまりにも少なく、死亡動物のケアも不適切であることから、遅きに失しましたが「明らかな」の復活を御検討くださいとコメントを頂戴しております。

行ったり来たりで恐縮なのですが、資料2のポリオキシシンD亜鉛塩の評価書（案）を御覧いただきたく存じます。

24ページの20行目から2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）の試験でございます。結論が25ページの4行目、5行目の部分でございます。本試験条件下において、発がん性は認められなかったと御審議をいただいております。

8行目からは、2年間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）の結果でございます。前回御審議いただいた際に、本試験条件下において、発がん性は認められなかったとするよう、御審議をいただきました。

25ページ、27行目から33行目でございます。ラット及びマウスの発がん性についてということで、2年間慢性毒性／発がん性併合試験について、GLP施行前の試験であり、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。しかしながら、高用量まで投与した短期及び長期投与において、体重への影響以外に毒性兆候が認められていないこと、遺伝毒性試験の結果から、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

から、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、お認めいただくこととさせていただきます。

当初、事務局で御提案したときは、各試験の結論の部分、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案とさせていただいておりましたが、27行目からのまとめの記載をいただくことで、試験条件や動物数が不十分であったけれどもということで、御確認していただくことが可能ということ、また、明らかな発がん性は認められなかったという記載ですと、明らかでない発がん性を示唆する所見が認められているのではという誤解が生じる可能性があるということ、各試験の結論のところは、本試験条件下において、発がん性は認められなかったとしていただきまして、まとめの部分で試験条件が不十分であることを明確にするようにということで、御審議をいただいたところでございます。

よろしければ、D亜鉛塩の評価書につきましては、変更せず、前回御審議いただいたとおりとさせていただければと考えているところでございます。御検討をお願いしたいと存じます。

恐れ入ります、複合体の評価書にお戻りいただきまして、本試験がラットにおいて発がん性を有する可能性は極めて低いと御判断いただけるかどうかというところを含めて、御確認、御議論をお願いしたいと考えているところでございます。

36ページの2行目から、2年間慢性毒性／発がん性併合試験(マウス)を御覧ください。こちらも状況としてはラットと同様でございまして、7行目から9行目に発がん性評価に用いた動物数を記載させていただいております。

ラットと同じ事項について、事務局よりとして検討をお願いしておりまして、川口先生より発がん性評価に用いた動物数の記載について、御了解いただける旨のコメントを頂戴しております。

また、評価資料の扱いですけれども、ラット同様に、ポリオキシシンD亜鉛塩と同様に評価することでよいと思いますとのコメント、西川先生よりD亜鉛塩よりもましであるので、評価資料とせざるを得ないが、結論はD亜鉛塩と同じにすべきと考えますというコメント、高橋先生、美谷島先生からは、ラットと同様に評価に用いた該当数を記載し、どのような試験条件であったのかを明記しておく必要があると考えますとのコメントを頂戴しておりまして、36ページの下の部分、高橋先生、美谷島先生からのコメントに基づき、脚注で最終計画殺の動物数を追記するよう修正させていただいております。こちらについて御確認をお願いいたします。

結論といたしましては、36ページの15行目から、本試験において、雄ではいずれの投与群においても毒性影響は認められず、48,000 ppm投与群の雌で胸腺絶対及び比重量増加並びに脾絶対及び比重量減少が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量48,000 ppm、雌で4,800 ppmであると考えられた。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させていただいているところでございます。マウスについても、

発がん性を有する可能性は極めて低いと御判断いただくかどうか、御検討をお願いいたします。

また、ラット、マウスともに、発がん性を有する可能性は極めて低いと御判断いただけるようでしたら、西川先生から結論の部分の「明らかな」は不要ということでコメントを頂戴しております。各試験の結論の部分の「明らかな」は除かせていただきまして、また、本試験、複合体につきましても、D亜鉛塩と同様にラット及びマウスの発がん性についてということで、まとめを記載いただくことでよろしいか、御検討をお願いできればと考えております。

もしおまとめいただく場合なのですけれども、基本的にD亜鉛塩と同様の記載とさせていただいてはどうかと考えているところなのですが、D亜鉛塩ですと、体重への影響以外、毒性兆候が認められていないこと、生体において毒性となる遺伝毒性はないものと考えられたことからというところが記載をしている部分ですので、複合体はこの部分をどのような内容で記載させていただいたらよろしいか、御議論等をお願いできればと考えております。

慢性毒性及び発がん性試験につきましての御説明は、以上でございます。

○代田座長代理

発がん性試験で御紹介いただいた試験について、評価できるかどうかというところが一つ議論になるかと思いますが、先生方からの御回答を拝見しますと、皆さん採用してもいいのではないかと御意見を頂戴しているかと思いますが。それを前提に考えてまいりますと、例数が少ないなどの問題点があるかと思うのですけれども、その辺について、脚注で対応ということでやっていただきましたが、まずはこのような対応でよろしいでしょうか。

御意見をいただいた高橋先生、いかがでしょうか。

○高橋専門委員

ありがとうございます。

事務局で御対応いただいたように、脚注で記載された形で結構だと思います。

以上です。ありがとうございます。

○代田座長代理

美谷島先生もこれでよろしいですか。

○美谷島専門委員

試験の概要、匹数が具体的にどこかに書いてあればいいと思っていましたので、この形で私はよろしいかと思います。

以上です。

○代田座長代理

もう一つ、事務局から御提案がありましたのは、「明らかな」という記載について、ポリオキシシンD亜鉛塩のほうは「明らかな」という当初の記載を削除する代わりに、全体と

してのまとめのところで、この評価について書かれているということで、審議が済みであります。同様にこちらもまとめの形で対応するというので、「明らかな」というのは、誤解を招く可能性がなきにしもあらずなので、取ってはどうかという御提案なのですが、西川先生、いかがですか。

○西川専門委員

まず最初に、ポリオキシンD亜鉛塩の評価書というのは、まだ修正可能なのですか。

○代田座長代理

いかがですか。

○横山課長補佐

審議済みではございますが、これまでの審議の中に入れていただける状況ではございません。

○西川専門委員

コメントしてよいということだと理解しますが、D亜鉛塩の25ページにラット及びマウスの発がん性についてのまとめの記載があるのですが、最後の部分に「発がん性を有する可能性は極めて低いと判断した」とあるのですが、これは試験そのものの動物数が少ないということ、死亡動物については全くケアされていないこと、本来ならこれは参考資料でもおかしくない試験なのです。それをもって発がん性を有する可能性は極めて低いと判断するというのは、書き過ぎだと思います。まだ修正可能なら「極めて」を取ったほうがよろしいかと思います。御審議ください。

○代田座長代理

複合体のところの考え方を決めた後で、最後のまとめをどうするかということと関連するかと思いますので、今の先生の御意見は承っておくとして、まず初めに複合体のほうで、そういったまとめ方はいかがかというところは、いかがでしょうか。

○西川専門委員

特に修正の必要はないと考えております。

○代田座長代理

「明らかな」という文言を外してもよろしいということですか。

○西川専門委員

外した上でのことです。

○代田座長代理

追加のまとめは要らないという御意見ですか。

○西川専門委員

追加のまとめも、D亜鉛塩同様、加えてもよいかと思います。

○代田座長代理

今度は追加のまとめのところの議論になるかと思うのですけれども、まとめの中身をどうするかということで、D亜鉛塩の問題と一緒にしてくるかと思いますが、複合体のほ

うでは、D亜鉛塩のほうに書かれている内容と全く同じではないので、こういったことが必須かということになるかと思うのですけれども、この辺はいかがでしょうか。どうぞ。

○西川専門委員

多少違うにしても、大筋同じような内容で構わないと思います。そうすると、先ほどのD亜鉛塩との差をつける必要があるという気がしてきます。複合体については、今、申し上げたとおりで結構だと思います。

○代田座長代理

例えばD亜鉛塩に書かれている判断の文言で、実際にこういった症状があったかということは、こちらの複合体に合わせるということでしょうか。お願いします。

○吉田（緑）委員

吉田でございます。

先生方、聞こえますでしょうか。

西川先生、コメントありがとうございます。

例数が少ない、あと、検査していない動物もいるというのは、困ったものだというのは、私も同感です。ただ、食品安全委員会全般、ほかの化学物質を扱う専門調査会でどのように扱っていらっしゃったかということを少し御紹介したいと思います。

例えば添加物は毒性が低いという特徴がございますけれども、動物用医薬品あるいは飼料添加物等でも発がん性試験を提出してこない場合がございます。ただ、そのときは、全体の毒性を見まして、例えば肝臓に炎症があったり、毒性の兆候がそれらの短期試験であるかということも総合的に御勘案いただいて、多少表現は違うかもしれませんが、短期毒性試験から見て発がん性を及ぼす可能性は低いのではないかという記載ぶりをしていただいたところでございます。

本剤、ポリオキシシンD亜鉛塩及び複合体を拝見しましても、先生方も御覧になったように、36,000 ppmというのは4%です。よく栄養障害が起きなかったぐらいの高用量で、毒性があまりみられていないというのが本剤の特徴ではないかと私は思っているのですが、今までほかの化学物質を扱う専門調査会で、そのような御判断をされているということを御紹介したいと思います。

以上でございます。

○代田座長代理

ありがとうございました。

そうしますと、ポリオキシシンD亜鉛塩のほうは審議済みということで、一応先生方に前回議論をいただいて、御評価をいただいているところですので、この試験が評価の対象になることについては、先生方にも御同意いただいているのではないかと思います。その上で、ここの「極めて」という言葉を入れるかどうかということになるかと思いますが、いかがでしょうか。その辺のところで、御意見はございますでしょうか。総合的な判断をした結果、発がん性についてはネガティブな結果であろうというまとめになっております

が、「極めて」というのはいかがかというのが、西川先生の御意見だと思います。

川口先生、どうぞ。

○川口専門参考人

川口です。

「極めて」という表現は強過ぎるので、外したほうがいいと思います。

○代田座長代理

ありがとうございます。川口先生からも、外したらどうかという御意見がございました。

「極めて」を入れない場合と入れた場合とで、印象の程度が大分変わってくると思うのですが、これを入れないことで、事務局で何か問題はありますでしょうか。

○横山課長補佐

今、先生がおっしゃったとおり、印象の問題です。ここはエキスパートジャッジの範疇かと思いますので、決めていただければと思います。

○代田座長代理

今、ポリオキシンD亜鉛塩のほうに移ってしまいましたけれども、こちらの「極めて」という表現を取ることにについて、御異議がありましたら、お知らせください。

川口先生、同意ですね。

先生方から同意をいただきましたので、議事の論点とは外れてしまいますけれども、これを取るということで、メモをしておいていただいて、後ほどこちらの議論のときに、再度確認をしたいと思います。

戻りまして、複合体のほうにまいりますけれども、複合体のほうで入れるとしたら何がよいかという事務局からの宿題をいただいたのですが、いかがでしょうか。ここはどなたかの先生と御相談いただいて、コメントを書いていただくということでよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

事務局でございます。

今、座長代理から御紹介いただいた点は、ポリオキシンDのまとめのところで記載されている文章のようなものを、複合体に入れるという点でございますけれども、若干書換えが必要かと思われますのは、もう一度、ポリオキシンD亜鉛塩の評価書の25ページの文案を御覧いただければと思うのですが、ここの30行目から31行目「しかしながら、高用量まで投与した短期及び長期投与において、体重への影響以外に毒性兆候が認められていない」という部分を御議論いただいているのですけれども、一方、複合体のほうでは、先ほど腎臓の重量なども御覧いただいたかと思うのですが、若干臓器重量の変化が認められております。ですので、ここの部分は、臓器重量以外の毒性兆候と言ってよいのか、体重と臓器重量以外の毒性兆候が認められていないと記載をしてしまってもよいものかどうか、御検討いただければと思います。

今、親委員の先生からコメントをいただきましたが、体重や臓器重量以外の器質的な変

化は認められていないと、先ほど美谷島先生から御意見がありましたが、そういった記載ぶりではいかがか、御議論いただけますでしょうか。

○代田座長代理

ただいま事務局から御提案がございましたけれども、そうしたコメントをつけて、「明らかな」という文言を外すという方向でいかがでしょうか。御同意いただけますでしょうか。

○西川専門委員

いいと思いますけれども、そうすると、まとめの部分も臓器重量の変動があるので、「極めて」は取ることになるのでしょうか。

○横山課長補佐

そのように考えております。

○西川専門委員

了解です。

○代田座長代理

川口先生からも御同意をいただきました。

今、検討事項、確認事項などがあったかと思いますが、ほかに何かございますでしょうか。議論しなければならないところはありましたでしょうか。お願いします。

○根岸専門委員

根岸です。

今、ポリオキシンD亜鉛塩を基に、複合体のほうの文章をつくるとお話になったと思うのですが、この前のD亜鉛塩の遺伝毒性試験は「生体において問題となる」という修飾語が入っているのですが、今回の複合体は、遺伝毒性は全て陰性で、遺伝毒性はないと評価書にも書いてありました。そこの書きぶりも変更していただいたほうがいいのではないかと考えます。

以上です。

○代田座長代理

そのようにお願いします。よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、そのように修正させていただきます。ありがとうございます。

○代田座長代理

ほかに議論すべきところがなければ、次をお願いいたします。

○横山課長補佐

恐れ入ります、事務局です。

ポリオキシンD亜鉛塩の「本試験条件下において、発がん性は認められなかった」という記載ぶりにつきましては、先ほど事務局から説明させていただきましたが、まとめのところで記載していただくことで、記載ぶりについても、このような内容でよろしいですか。

○代田座長代理

御同意いただきました。

○横山課長補佐

ありがとうございます。お願いいたします。

○代田座長代理

それでは、次の生殖発生毒性試験をお願いいたします。

○塩澤係長

37ページの2行目から、生殖発生毒性試験でございます。

中島先生より、前回より変更はありませんということで、今回、追加のコメントのみを頂戴しているところでございます。

3行目からの2世代繁殖試験（マウス）でございます。

こちらは前回審議時に、事務局よりとして、2点お伺いしていた事項がございます。38ページの10行目下の事務局よりのボックスをお願いいたします。

①といたしまして、本試験は検体投与群が2用量でございまして、ガイドラインを充足していませんが、最高用量12,000 ppmで、OECDのテストガイドラインの限度試験で用いられる用量、1,000 mg/kg体重/日を超える用量で実施され、無毒性量も得られていることから、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、結論の部分でございしますが、本試験条件下では繁殖能に対する影響は認められないとする案とさせていただいております。

前回審議時に中島先生、宇田川先生より、この点、御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。

代田先生より、前回審議時に12,000 ppm投与群で影響が認められているので、不十分な用量設定です。他剤の評価を参考にする必要があります。繁殖能力に関しては、12,000 ppm投与群でも影響は認められていないので、評価可能と言えますということで、コメントを頂戴しております。

代田先生の御指摘のとおり、OECDのテストガイドライン、1,000 mg/kg体重/日以上で毒性が見られなかった場合、数段階の用量を用いた完全な試験は不要とされているのに対して、本試験は影響が認められておりまして、その点に関する御指摘かと存じます。他剤の評価を参考にする必要があるとの御指摘を頂戴しておりまして、他剤の評価を確認いたしましたところ、多くはございませんが、無毒性量が得られているなどの理由からの御判断をいただいているケースがあるところでございます。繁殖能に対する影響は認められないと判断いただくことが可能かどうか、また、8行目から9行目の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させていただくことでよろしいか、改めて御検討をお願いできればと考えております。

今回、代田先生より、38ページの下からページをまたいでおり恐縮ですが、39ページの上にかけて、複合体の評価なので、無毒性量については、ほかの試験で用いられた原体と

の同等性を確認して、採否を判断する必要があると考えますということで、コメントを頂戴しているところでございます。この点につきましては、最初のところで御審議いただきましたとおり、同等性が確認されているということで、御確認いただいたところかと存じます。

ページをお戻りいただきまして、事務局よりお伺いしていた点の②をお願いいたします。本試験の120 ppm投与群のF₁親動物雌で投与4週、5週、7週に統計学的有意な体重増加抑制がみられましたが、対照群と比較して僅かな変化であり、生育期間の増加量に有意な差が認められないことから、毒性所見としないとさせていただいております。前回審議時に中島先生、宇田川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。

代田先生より、120 ppm投与群の雌は、対照群より初体重が大きいにもかかわらず、4週で有意な低値が認められていますので、一過性の体重増加抑制があったのかもしれませんが、この間の12,000 ppm投与群の体重増加量は、平均体重の比較で対照群を上回っているため、用量に依存した変化ではないと考えられます。また、120 ppm投与群の4～7週の増加量は対照群と同様なので、影響としないとの事務局判断に同意します。ただし、生育期間の増加量に有意な差は認められないという点では、12,000 ppm投与群も同様です。初体重が低い12,000 ppm投与群については、区間ごとの増加量を比較すると、影響の有無がもう少し明らかになるのではないのでしょうかということで、コメントを頂戴するとともに、2行目から3行目の網かけの部分、御修文をいただいております。

F₁親動物の雌の体重のデータでございますが、今回、机上配布資料4としてデータを抜粋するとともに、増加量を算出してまとめさせていただいております。

こちらを代田先生に御確認いただいておりますが、39ページの②の部分でございますが、F_{1b}の有意な体重低下が体重増加量の変動とは関連のない時期に見られているので、必ずしも直接の影響とは言えないかもしれませんが、12,000 ppm投与群では、投与0週での低値の傾向がキャッチアップすることなく継続して認められていることから、影響と考えてよいでしょう。哺育期間中の体重や生存率などの状況が示されていないので、離乳までの経過が不明ですとのコメントを頂戴しているところです。御検討をお願いできればと考えております。

続けて、御説明させていただきます。

前回審議時に二重下線部のところ、具体的には37ページの9行目からの段落でございます。胎児の外表及び骨格検査につきまして、代田先生より観察例数が少ないので、影響の評価は難しいですとのコメントを頂戴しております。

当初の事務局案といたしましては「投与の影響は認められなかった」とさせていただいておりましたところ、「観察例数が少ないため、投与の影響を評価することは困難であると考えられた」という形に修文させていただいております。このような修文でよろしいかどうか、御確認をお願いいたします。

続きまして、波下線部についてでございます。具体的には38ページの4行目から5行目、

児動物において、12,000 ppm投与群のF₁及びF₂雌雄で体重増加抑制が認められたという記載案とさせていただいている部分でございます。

前回御審議いただいた際にコメントを頂戴しておりまして、哺育時体重はリッターユニットで統計処理がされていないようなので、有意差がつきやすくなっているかもしれません。リッターユニットで評価し直すことができないようでしたら、F_{1b}については、120 ppm投与群の体重も投与の影響と考える必要がありますとのコメントを頂戴しております。

恐れ入ります、こちらの児動物の体重でございますが、抄録ですと、70ページの表中に記載がございます。お手元でもし御覧いただけるようでしたら、そちらも御覧いただきながら御検討をお願いできればと考えているところでございます。

前回審議時にリッターユニットでの統計の実施が可能かどうかというところを確認事項としていただきまして、回答が得られております。報告書に個体データが添付されておらず、1977年という実施年度が古い試験成績であり、ラボから生データを入手することも困難であるため、腹単位で統計検定は実施できないという回答でございました。

前回御審議いただいて、さらに代田先生より、哺育期間中の母動物の体重変化を示すこと、哺育期間中の児動物の体重の変化について、児動物の体重に影響を及ぼす可能性のある要因を考察し、それを踏まえ、毒性学的意義を考察することという確認事項をお出しいただいておりまして、こちらの確認事項に対する回答は、机上配布資料1の4ページ、回答4として記載がございます。

回答の概要といたしまして、哺育期間中の母動物の体重変化を示すことということに対する回答といたしましては、最終報告書には哺育期間中の母動物の体重データが認められないので、提示は困難であるとの回答がございました。

哺育期間中の児動物の体重の変化について、児動物の体重に影響を及ぼす可能性のある要因を考察し、それを踏まえ、毒性学的意義を考察することという確認事項に対する回答といたしましては、当該試験については、通常実施されている哺育児数調整に係る記述が認められないので、哺育児数調整は実施されなかったと判断されるという回答でございます。

また、マウスの乳頭数10と平均生存産数を比較することによりまして、児動物につきましては、12,000 ppm、1.2%群となっておりますけれども、産児数が乳頭数を上回っておりますことから、母乳の供給が不十分であったと推測される。1.2%、12,000 ppm投与群のF₂児動物につきましては、乳頭数と産児数が同程度でございまして、母乳が十分に供給された状況だったと推測されるにもかかわらず、児動物の体重が生後6～12日に有意な低値となったことから、被験物質投与の影響が児動物の体重増加抑制に及んだ可能性も否定できないと考えられると回答がございました。

こちらの回答を先生方に御確認いただきまして、宇田川先生より、確認事項の回答に対し、通常、哺育児数を調整する実験条件下において、哺育児数調整を実施したか否かの明確な記録のデータが研究の記録や報告書に残っていないようですので、哺育児数調整が実

施されなかったと確定するのは難しいと感じました。また、腹単位での統計検定が行われていないので、児動物において12,000 ppm投与群のF₁及びF₂で体重増加抑制が認められたとの記載案に同意しますとのコメントを頂戴しております。

代田先生より、哺育期間中の母動物の体重は評価に必要ですとのコメント、母動物の体重が示されていれば、哺育の負荷を推定できたかもしれません。生存率に差があってもいいように思いますが、世代間の相違も説明できるので、回答を了承しますとのコメントをと頂戴しております。

現時点での事務局案といたしましては、38ページの6行目からでございます。本試験における無毒性量は、親動物、児動物とも120 ppmであると考えられたとさせていただいております。また、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記載する案とさせていただいております。

この点について、評価いただくことが可能かどうかという点と、あと、評価いただくことが可能である場合でございますが、無毒性量についてどのように御評価いただくか、御検討をお願いできればと考えております。

○代田座長代理

御説明ありがとうございました。

私からのコメントが結構たくさんあったので、まず私から意見を言わせていただいてもよろしいでしょうか。

2用量であったということで、確かにガイドラインには準拠していないのですけれども、この試験は古い試験でもあり、NOAELも得られているということで、従来のそういった試験での判断に合わせて評価の対象としてもよいだろう。特に繁殖能に関しては、高用量でも問題がなかったので、繁殖能に対する影響はなしとの評価でよいのではないかと考えております。

無毒性量のところなのですけれども、回答をいただきまして、確かにF₁世代とF₂世代のところで有意差があるというのは、こういった説明でよいと思います。リッターサイズの調整、子供の数の調整がどうかということは、文章には書かれていないのですけれども、離乳をした時点での子供の数と腹数等から推測しますと、そのままつけて子供が減っていくのを見ていたという試験ではないかと考えます。そうしますと、回答案のとおりでよいというのが私の感想でございます。

母動物の哺育期間中の体重がデータとして全く出ていなかったのですけれども、文章を読みますと、特段母動物の異常は書かれていないので、一般状態に異常がないということで、このところは、母動物に対する毒性を考慮する必要はないというのが感想です。

本当は発生毒性試験をやってから話をしたほうがよかったですね。繁殖試験のところで議論をさせていただいたのですけれども、中島先生、宇田川先生、いかがでしょうか。中島先生、繁殖能の関係の評価としては、使えるということではよろしいでしょうか。

○中島専門参考人

繁殖能については、先生がおっしゃったとおり、これでよろしいのではないかと思います。体重増加については、どういう背景があったか、なかなか推測がつかないので、たたき台にあるように、事実を記載しておくことでよろしいのではないかと自分は考えました。以上です。

○代田座長代理

ありがとうございます。

宇田川先生、いかがでしょうか。

○宇田川専門委員

私も同様でございまして、繁殖能につきましては、2用量ですけれども、結果として加えてよろしいのではないかと考えていますし、中島先生がおっしゃったように、体重増加の辺りに関しても、細かいことは古いので分からないので、事実を記載していただくのが一番だと思っております。

○代田座長代理

ありがとうございます。

そうしますと、事務局の修正案で意見の一致を見たことになるかと思いますので、続けて、発生毒性試験の御紹介をお願いいたします。

○塩澤係長

ありがとうございます。

39ページ、2行目からの発生毒性試験（ラット）でございまして。

○横山課長補佐

すみません、西川先生から挙手をいただいています。

○代田座長代理

西川先生、お願いいたします。

○西川専門委員

十分理解していないところがあって、変なコメントかもしれませんが、37ページの10行目から11行目「観察例数が少ないため、投与の影響を評価することは困難である」という記載があるのですが、これは要するに発がん性の試験においても観察例数が少ないのは同様で、それにもかかわらず、一応発がん性があるか、ないかという評価をしているわけです。胎児の外表及び骨格検査において、調べた動物にそういう変異等があったかどうかというのは、分かりますでしょうか。

○代田座長代理

事務局に代わってお答えしてもいいですか。検査の結果は出ています。出ていますけれども、調べている腹数がとても少ないので、それが自然発生のものであるかどうか、判断が付きません。発がん性試験と違う点は、これから御紹介いただく発生毒性試験のところで、胎児に対して例数をもって細かく調べられているので、ここで影響がなかったと断じるよりは、こちらに任せたほうがよいのではないかというのが、私の意見です。

○横山課長補佐

事務局です。

ちょっとだけ補足させていただきますと、2世代繁殖試験は、胎児を帝王切開して、外表ですとか、骨格の検査を行うというのは、発生毒性試験で確認されている内容でして、ここは昔のやり方で、こういうこともやっているけれども、評価をしていないという記載ぶりをしていただいているということでございます。

○西川専門委員

了解です。発がん性のときに、観察例数が少ないことが問題になったけれども、発がん性あり、なしを評価したということと、整合性が取りづらいと思って質問しましたけれども、今の説明で了解です。

○代田座長代理

ありがとうございます。

それでは、発生毒性試験の説明をお願いいたします。

○塩澤係長

39ページの2行目から、発生毒性試験（ラット）をお願いいたします。

本試験の結果といたしましては、6行目から8行目にかけて、本試験において、母動物及び胎児ともに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、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量、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する案とさせていただきます。

40ページの3行目から、ウサギの発生毒性試験でございます。

こちらの試験の結果でございますが、7行目から、本試験において、1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物で、死亡、軟便、体重増加抑制及び摂餌量減少が、胎児で手指骨第4中節骨の及び第5中節骨の骨化遅延が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児ともに250 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させていただきます。

こちらの試験につきまして、12行目下の事務局よりをお願いいたします。前回審議時に検討をお願いしていた事項がございます。1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた軟便につきまして、妊娠8～10日に認められたのが13例中1例のみであったことから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。また、同投与群の母動物で妊娠9～11日に認められた有意な摂餌量減少につきまして、有意な体重増加抑制は妊娠7～20日の累積で認められているのみであることから、ARfDのエンドポイントとしない案とさせていただきます。扱いについて御検討をお願いしておりました。

前回審議時に、代田先生、中島先生、宇田川先生より、御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。御確認をお願いできればと考えております。

以上でございます。

○代田座長代理

ありがとうございます。

特に事務局案に反対という意見はなく、全員同意しますということですが、追加はございますでしょうか。

特になければ、生殖発生毒性試験はこれで終わりにしていただいて、次の遺伝毒性試験に移っていただきたいと思います。お願いします。よろしいですか。

○横山課長補佐

失礼いたしました。事務局内で確認ができているかどうか、今、話していたところだったのですが、続けさせていただきます。

○代田座長代理

お願いいたします。

○塩澤係長

大変失礼いたしました。

遺伝毒性試験をお願いいたします。41ページの1行目からでございます。

結果といたしましては、表26にお示しをしておおり、全て陰性という結果でございます。結果は表26に示されているとおり、全て陰性であったことから、ポリオキシン複合体に遺伝毒性はないものと考えられたとする案とさせていただきます。

お戻りいただきまして恐縮でございますが、40ページの13行目下のボックスをお願いいたします。根岸先生より、ポリオキシン複合体評価書（案）の遺伝毒性の項目について、前回は訂正等のコメントはありませんと回答しましたが、抄録の数値を見直していただきまして、追加のコメントをいただいているところでございます。

ポリオキシン複合体の2010年の復帰突然変異試験のデータについてでございますが、溶媒対照の2倍にはなりません、かなり用量依存的な増加傾向が見られます。ポリオキシンD亜鉛塩の評価書において、復帰突然変異試験①の陰性に増加傾向（2倍未満）という脚注をつけたことを考えますと、こちらの評価書にもつけることになるのではないのでしょうか。ポリオキシンD亜鉛塩の場合は、ほかの試験で弱くても陽性結果があるので、この脚注をつけることに納得したわけですが、構造類似体のポリオキシン複合体でも細菌特異的な変異原となる可能性はあります。根岸先生の御意見としては、個々の試験において、陽性か、陰性かの判定をするという立場に立てば、試験結果としては陰性のポリオキシンD亜鉛塩の復帰突然変異試験①の陰性結果の脚注は必要なく、したがって、複合体のほうもこのままでいいのではないかと思いますとのコメントを頂戴しております。

本間先生よりコメントを頂戴しておりまして、ポリオキシン複合体の2010年の復帰突然変異試験は陰性で結構です。ポリオキシンD亜鉛塩につきましては、既に議論済みですので、そのままで問題ないかと思いますとのコメントを頂戴しております。

根岸先生より再度コメントをいただきまして、ポリオキシン複合体の2010年の試験の陰性は問題ないとのこと、ポリオキシンD亜鉛塩の試験結果についての表記の問題だけです。いただいた資料に、D亜鉛塩のほうもまだ評価書（案）とされていたので、変更してもよ

いかと思いましたということで、結論として変わるものではありません、このままで問題なければ結構ですということで、コメントを頂戴しております。

遺伝毒性試験につきましては以上ですけれども、その他の試験もこのまま続けさせていただいてよろしいでしょうか。

○代田座長代理

お願いします。

○塩澤係長

恐れ入ります。そうしましたら、42ページの2行目から、その他の試験でございます。

4行目からの(1)各種細菌に対する影響試験①でございます。

下のほうの事務局よりのボックスを御覧いただければと思いますが、本試験ではポリオキシンDも試験に用いられて実施されておりますが、当該結果はポリオキシンD亜鉛塩の評価書(案)に記載させていただいております。

結果といたしましては、ポリオキシンB及びポリオキシンLのMICは、全ての菌種で400 µg/mL以上であり、各種細菌の発育に影響を及ぼさないと考えられたとさせていただいております。

43ページの1行目から腸内細菌に対する影響試験②でございまして、結果は表28にお示しをさせていただいているとおりでございます。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させていただく案としてございます。

その他の試験の御説明は以上でございます。

○代田座長代理

ありがとうございました。

遺伝毒性試験のところは、陰性で構わないということで、複合体のほうは特に問題がないということでよろしいでしょうか。根岸先生、よろしいですか。

○根岸専門委員

根岸です。

長々とコメントしてしまったのですけれども、複合体のほうは完全に全部陰性で2倍になっていません。復帰突然変異試験では、コントロールよりも2倍以上になれば陽性ということなので、なっていないので陰性ということでもいいのですけれども、前回のD亜鉛塩のときに、2倍までなっていないくも増加傾向があるからということで、脚注がついたものですから、もしかしたらと思って見なおしてみましたら、2倍までいかなくても増加傾向があるというデータでしたので、同じように脚注が必要かと考えたのですが、本来ならどちらでも私は要らないと思っています。前回のときも発言したのですけれども、陰性のままで、脚注も何も要らないという立場なのですが、前のものと合わせるとすればという提案をさせてもらいましたが、陰性ということについて、特に問題ありません。前回のものは審議済みで、このままでも結論に変わりはないわけですから、いいのではないかとということで了解しました。

以上です。

○代田座長代理

分かりました。ありがとうございます。

それでは、原案どおりということで、お願いいたします。

そうしますと、食品健康影響評価に移るわけですね。

○塩澤係長

44ページを御覧いただければと思います。食品健康影響評価でございます。

4行目から動物体内運命試験の結果をまとめさせていただいております。吸収率、分布、排泄、体重の結果を記載させていただいております。

19ページから、植物体内運命試験の結果をまとめさせていただいております。

21行目、22行目の部分でございますが、事務局の御提案は、表面洗浄液を含まない10%TRRを超える代謝物を記載する案となっております、與語先生より、トマトのように果皮まで食べる場合でも表面洗浄液は含めないという判断でしょうかということで、OECDのテストガイドラインも御確認いただきまして、表面洗浄液を分けて分析するのは、農薬の果肉への浸透力を知るため、または土壌等の植物の部位とは関係ない場合には、最低限の洗浄が認められている程度であり、一般には表面洗浄液を含めて作物残留量とすることと理解していますという御指摘を頂戴しております。

21行目「植物における主要成分は未変化のポリオキシシンBで、ほかに代謝物Kが10%TRRを超えて認められた」ということで、與語先生のコメントに基づき修正をさせていただいております。御確認をお願いいたします。

また、ただしとして、本剤をトマトに処理した場合、表面洗浄液を含めても可食部（果実）における代謝物Kの残留量は、最大でも0.01 mg/kg程度であり、ばく露評価対象物質にする必要性は低いと思われますということで、コメントを頂戴しているところでございます。

26行目からが作物残留試験の結果でございます。別の試験のところでも御確認いただきましたが、「ポリオキシシンB」という部分は「ポリオキシシン複合体」ということで、記載を修正させていただきまして、ポリオキシシン複合体の分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ポリオキシシン複合体の最大残留値はきく（葉）の3.3 mg/kgであったとさせていただきます。

28行目から各種毒性試験の結果でございます。「ポリオキシシン複合体投与による影響は、肝臓（重量増加、T.Bil増加等：ラット）及び腎臓（重量増加等：ラット）に認められた」とさせていただきます。肝臓の記載の部分なのですが、先ほど御審議いただきました6か月の亜急性毒性試験で認められた所見でございます。参考資料とする扱いで御審議いただきましたので、この部分の記載につきましては、削除させていただきまして「ポリオキシシン複合体投与による影響は、腎臓（重量増加等：ラット）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった」とさせていただきます。

ただくことでよろしいか、御確認いただければと思います。

31行目から「ポリオキシシンBを用いた植物体内試験の結果、10%TRRを超える代謝物は認められなかった」という部分でございますが、先ほどの植物体内運命試験の部分で與語先生に頂戴したコメントを踏まえまして「10%TRRを超える代謝物としてKが認められたが、代謝物Kはラットにおいて認められ、植物体内運命試験の結果から残留値は僅かであると考えられた」ということで、與語先生から頂戴したコメントに基づきまして、修文させていただきます。こんな修文でよろしいか、御確認をお願いできればと存じます。

3行目から下「ポリオキシシンA、K及びLの植物体内運命試験は実施されていないが、各ポリオキシシンの植物における代謝経路は、ポリオキシシンBと同様に、ポリオキシミン酸部位、ポリオサミン酸部位及び糖部分の加水分解であり、最終的に核酸部分が生成され则认为られたことから、農産物中のばく露評価対象物質をポリオキシシン複合体（親化合物のみ）と設定した」とさせていただきます。この部分について、前回、事務局よりで御検討をお願いしておりました。

ポリオキシシン複合体原体中に含まれる主な有効成分のうち、AとKとLで植物体内運命試験は実施されておりません。ポリオキシシンA、K、Lにおける主要代謝経路もポリオキシシンBと同様であると考えられることから、農産物中のばく露評価対象物質をポリオキシシン複合体（親化合物のみ）とする案でよろしいか、御検討をお願いしていたものでございます。

前回審議時に乾先生より、A、K、Lの代謝経路はBと同様と考えて問題ないと判断いたします。ただ、A、K、Lからの代謝物の量が10%TRRを超えないかどうかは分かりませんが、代謝物のほとんどが表面洗浄液で検出されるようなので、可食部には存在しないと考え、ポリオキシシン複合体のみをばく露評価対象物質とする案に賛成しますとコメントを頂戴しております。

與語先生からは、植物体内運命試験を御審議いただいたときの回答のとおりですということで、A、K、Lの代謝がBと同様とならない場合でも、ここで記載しているポリオキシシン複合体というものが、ポリオキシシンA、B、K、L等の全てのポリオキシシンを含めると考えれば、ばく露評価対象物質としては問題ありません。

理由として、植物体内運命試験において、可食部における主要残留成分であるポリオキシシンBとしているものでも、最大0.6 mg/kg（レタス）ですということで、また、作物残留試験では一部を除いて、ほとんどが検出限界以下の結果となっていること、さらに動物体内の排泄も極めて速いと考えられること、以上のことから、ほかのポリオキシシン類が同程度残留したとしても、それらの合値の食品中から摂取される推定摂取量は極めて少ないと推測されます。ただし、ポリオキシシンA、K、Lも含めてばく露評価対象物質となる場合、これらの毒性データがないことが気になりますとのコメントを頂戴しているところでございます。

ばく露評価対象物質として、ポリオキシシン複合体（親化合物のみ）とさせていただきます。とでよろしいか、御審議をお願いできればと思います。

下の確認事項5をお願いいたします。前回、確認事項をお出しいただいておりまして、作物残留試験における残留濃度は、AKI-3に対する力価を用いてポリオキシシンBに換算した値として示されているが、一方で、各種毒性試験の検体摂取量はポリオキシシン複合体原体の含有量から算出をされております。ADI/ARfDがポリオキシシン複合体原体含有量から算出された検体摂取量に基づき設定された場合、ばく露量の算出とADI/ARfDとの比較をどのように行うか説明することということで、確認を行いましたところ、回答が提出されております。

机上配布資料1の6ページをお願いいたします。回答といたしましては、作物残留試験におけるポリオキシシン各成分の残留濃度を重量換算で示すことはできない。このため、ばく露評価において食品からの摂取量をポリオキシシンBに換算した量として算出することしかできず、ADI/ARfDがポリオキシシン複合体原体含有量から算出された検体摂取量に基づき設定された場合、ADI/ARfDと比較を行うことができない。

一方で、ADI/ARfDをポリオキシシンBに換算した量として設定された場合は、ばく露評価において摂取量とADI/ARfDを比較することが可能であると考えたとの回答でございました。

各成分を力価で測っているのですけれども、●●●が回答の下の表に示されております、●●●とされております。そこから考えると、作物残留試験で得られたポリオキシシンBで換算した残留濃度、Bの力価として測ることが、●●●ため、安全側に立ったリスク管理が可能と考えているとの回答でございました。

こちらの回答を事前に御確認いただきまして、與語先生からコメントを頂戴しております。46ページの上の部分でございます。ポリオキシシンの作物残留濃度は、力価を利用して全てポリオキシシンBに換算しているため、ADIやARfDをポリオキシシン複合体の含有量（重量）から算出した場合、直接的に比較ができないことが分かりましたということで、御確認いただいております。

また、回答の記載にあります●●●ことから、ポリオキシシンBで換算することで、●●●●●ことが理解できました。一方、作物に残留するポリオキシシンの成分比が原体における成分比と異なる場合、各成分の人畜毒性が大幅に異なると、必ずしも安全側に立つとは言えないと思いますとのコメントを頂戴しております。

考え方の提案ということで、御提案いただいております、確認事項5に記載されたように、作物における残留量は重量比では安全側に立っている。また、農作物が限定されるものの、推定摂取量は極めて限定的であると推測される（要算出）。したがって、安全側に立っても、このようにばく露量が極めて少ないことから、たとえ成分比が異なっても、ADIをベースにしたリスク評価は可能であるという考え方です。

一方、きくの葉で最大3.3 mg/kgの残留が認められたものの、ARfDの設定は必要ないため、考慮する必要はないと判断するとのコメントを頂戴しております。

推定摂取量ですけれども、事務局よりとして、下に記載させていただいております。試

算を行っております。御確認いただければと思います。

この回答に関連いたしまして、御検討をお願いできればと考えているのですが、先ほど御説明したとおり、リスク管理機関からは、Bで換算した値でADI/ARfDが設定されれば、摂取量との比較が可能であると考えたとの回答がございましたが、與語先生に御指摘いただきましたとおり、ポリオキシン各成分の毒性と力価の関係ですとか、植物体内におけるポリオキシンの各比率についての情報等は、現在示されておりません。ADI/ARfDを力価に換算した値として設定することは適切ではなく、ADIはポリオキシン原体の投与量から算出される値として御設定いただくことでいかがかと考えておるところでございます。その場合、作物残留試験の残留濃度がBの力価に換算した値として示されておりますので、リスク管理機関の回答にもありましたとおり、ADIとの比較を単純に行えないことになってしまうのですが、ポリオキシン複合体の毒性は低いと御判断いただけるかどうか、また、推定摂取量のごく僅かであると御判断いただけるようでしたら、健康影響に生じる可能性は低いと考えられるのではというところでございます。

ただ、申し上げたとおり、リスク管理機関において推定摂取量の算出とADIの比較を行う際に、単純に比較できない点に留意する必要があるということを評価書に記載いただくことでいかがかと考えているところでございます。ADIを重量として設定いただくか、また、重量として設定いただく場合、摂取量との比較に関する留意点を、評価書に記載させていただくことでよろしいか、どのように御評価いただくかというところについて、御検討をお願いできればと考えております。

こちらで一度区切らせていただいてよろしいでしょうか。

○代田座長代理

ありがとうございました。

まずはこの部分について検討を進めたいと思いますが、初めに與語先生からいただいた修文などがございます。44ページの21行目から22行目、44ページの31行目の終わりから45ページの2行目までのところの修文ですが、與語先生、このような修文でいかがでしょうか。

○與語専門参考人

與語です。

2ページ分の修文は、事務局の案どおりで結構です。

以上です。

○代田座長代理

ありがとうございます。

次に、今、議論となりました作物残留試験では、ポリオキシンBの力価を基にその値が出され、一方で、こちらのほうでは重量比で出されているので、比較をすることが難しいのではないかと御説明でございました。ADIを設定することについて、どういった考え方で設定していくか、御意見をいただければと思います。引き続いてになりますが、與

語先生、いかがですか。

○與語専門参考人

先ほど事務局からすごく丁寧に説明をしていただいて、さらに提案もしていただいたのですけれども、46ページの上の枠の中に考え方の提案というものがあるのですが、私としては、いわゆるばく露量で何とか論理展開できないかという基本的な立場に立っています。これを書いたときには、今回の確認事項の回答が来る手前のところだったので、本来だったら、ここも修文しなければいけなかったかもしれませんが、事務局から最初の頃に説明があったように、品質管理上は非常にきっちりしていることが分かっているので、その不安はかなり拭うことができると思っています。

そのところがさらに追加された上で、今、力価で測定していると言いますけれども、力価で換算したときのポリオキシシン複合体の重量というのは、ポリオキシシンBを使った力価で換算すれば、●●●と私は理解をしていて、事務局で推定してくださった推定摂取量も含め、極めて摂取量が限定的であるという考え方から、いわゆるADIをベースにしたリスク評価が可能だということを私はここで書かせていただいたことと、先ほどARfDに関しても、毒性評価のほうで設定の必要はないと結論しているので、たとえきくの葉で、今、言ったものとは違う、最大3 mg/kgという1 ppmを超える残留があったのですけれども、それでもARfDの設定の必要がなければ、そのところを問題視する必要もないだろうという、いわゆるばく露側からだけで何とか論旨を組み立てられないかということで、提案させていただきました。

以上です。

○代田座長代理

ありがとうございます。

與語先生から、今、量的なもので設定をしてはどうかという御提案をいただいたわけですが、これに関してほかに御意見はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

なければ、この御提案に従って重量ベースでADIを設定していくということで、進めていきたいと思います。

作物残留試験はポリオキシシンBの力価で出されていて、複合体に含まれているそれぞれのポリオキシシンの毒性について明確な差が明らかになっていないので、ADIと作物残留試験の結果との比較が難しくなるのではないかということで、事務局からリスク管理当局に対して、注意喚起をするようなことを付け加えてはどうかという御提案をいただいたわけですが、その辺りについて意見はございますでしょうか。

よろしければ、そのような方向で進めていただきたいと思います。

事務局から追加とか、何かございますか。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございます。

今、與語先生からばく露量が少ないのでという御意見をいただいたところでございます

が、実際、ばく露量が何%だからいいとか、そういう評価書のつくり方をしているものではありませんし、今後の適用拡大とか、そういったものもありますし、何%だからという言い方だと難しいと考えております。

先ほど事務局から説明したことの繰り返しになるのですが、複合体ということで、有効成分は8種類と説明されていますが、作物中でこういった比で残るか、各成分の毒性の強弱がどういった関係にあるかということは、本来分かっていないときっちり計算できないかと思うのですが、先生方に評価書を御覧いただいて、仮にどれかがたくさん残っていたとしても、そんなに毒性は強くないので、心配する必要はないのではないかと御判断いただけることが前提にはなるのですけれども、食品安全委員会としては、得られている毒性試験の方は原体の重量で摂取量が計算されていますので、その数値でADIを設定して、厚生労働省にお返しする。リスク管理機関である厚生労働省が基準値を設定する際には、作物残留試験がBの力価に換算された重量でしか得られていないことは分かるので、単純に比較できるものではないということはよく考えて、基準を設定することになると思います。

食品安全委員会の毒性試験のNOAELに該当する数字は、原体の重量に基づく値で摂取量が計算されていますので、そちらでADIを設定していただいて、リスク管理機関での基準値設定に当たって摂取量の計算をするのですけれども、その際には作物残留試験が力価で換算したもので値が出ているということを十分に留意して、比較をすることになると思います。リスクが大きいとか、小さいとか、そこら辺をきちんと留意してやっていただくという観点を評価書のどこかに記載してはどうかということを御提案させていただきたいと思います。

もしそのような考え方で御了解いただけるようでしたら、評価書ですと、47ページの7行目から8行目、ばく露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとするとしておりまして、食品安全委員会でADIを設定した後、厚生労働省で暫定基準値の見直しをするのですけれども、その際に摂取量を計算して確認するのですが、留意する必要があるということを記載してお返ししてはどうかと考えているところでございます。

原案につきましては、事務局で記載してみたものがございまして、先生方にメールでお送りさせていただき準備をしているところですので、いかがいたしましょうか。

○代田座長代理

今の御提案ですが、まずはメールで送っていただきまして、送っていただいている間に意見を頂戴したらどうかと思いますので、送信をお願いいたします。

皆さん、今の状態で御覧いただけますでしょうか。

○横山課長補佐

今、メールを送信しました。

○代田座長代理

追加の文章を御覧いただきまして、そういった対応でよろしいかどうか、事務局案について御意見をいただきたいと思います。

ADIの部分は、後半の部分なので、どの試験にするのかというのは、この後、入ってくるところですけれども、その後の複合体原体の投与量から算出された値であるのに対し、作物残留試験の残留量はというところです。こういう文章を追記することについて、御意見などはございますでしょうか。

皆さん、受信されましたでしょうか。まだの方がいらっしゃいましたら、お知らせください。

この文案で追記することに御同意いただけますでしょうか。皆さんからの御同意をいただきましたので、そのような対応をお願いいたします。

それでは、後半のところがまだ残っていますので、後半部分の説明をお願いいたします。

○塩澤係長

46ページの2行目からお願いいたします。各試験における無毒性量等の部分でございます。

各試験における無毒性量等は、48ページの表29にお示しをさせていただいております。上から二つ目のラットの6か月の亜急性毒性試験につきましては、参考資料とするよう、本日御審議いただきましたので、表から削除させていただきたいと存じます。

46ページにお戻りいただきまして、ラットにおける無毒性量の記載でございます。ラットにおいての後の6か月の亜急性毒性試験に係る部分の記述に関しましては、記載を除かせていただきまして、90日間亜急性毒性試験における無毒性量は117 mg/kg体重/日であったが、より長期で実施された2年間慢性毒性／発がん性併合試験において無毒性量294 mg/kg体重/日が得られており、最小毒性量では同様の所見が認められていることから、これらは用量設定の差によるものであり、ラットにおける無毒性量を294 mg/kg体重/日とすることが妥当であると考えられたとさせていただいております。

9行目からは、マウスにおける無毒性量のうち、最小値の記載でございます。2世代繁殖試験の無毒性量は17.6 mg/kg体重/日であり、最小毒性量は1,650 mg/kg体重/日であった。最小毒性量で認められた毒性影響は体重増加抑制のみであり、その程度は軽度であること、より長期で実施された2年間慢性毒性／発がん性併合試験における無毒性量は641 mg/kg体重/日であることから、マウスにおける無毒性量を641 mg/kg体重/日とすることが妥当であると考えられたとする記載案とさせていただいております。

以上から、食品安全委員会農薬第五専門調査会は、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量250 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した2.5 mg/kg体重/日をポリオキシン複合体の許容一日摂取量（ADI）と設定したとさせていただいております。

また、ページをおめくりいただきまして、ARfDについてでございますが、ポリオキシン複合体の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、急性参照用量（ARfD）は設定する必要があると判断したとして、御提案をしているとこ

ろでございますが、ADIを設定していただくことでよろしいか、また、設定いただくことになりましたら、どのようにするか御検討をお願いしたいと考えております。

御説明は以上でございます。

○代田座長代理

ありがとうございました。

ただいま御説明がありまして、ADIをウサギの発生毒性試験の無毒性量を基に設定するという御提案でございますが、御意見がございましたら、お願いいたします。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。

複合体とか、Bとか、難しい部分で、與語先生もありがとうございます。與語先生がおっしゃっていたばく露量が少ないというだけではなくて、恐らくヒトへの毒性も弱いという両方で、リスクというのはハザード掛けるエクスポージャーでございますので、両方が弱いということが、重要なベースになると思いますので、普通は書き込まない記述の御提案でございます。

44ページの各種毒性試験のところ、複合体はいずれの毒性試験でも毒性は弱くということをもし一言書き込んでもよろしいと先生方に御判断いただけるならば、44ページで與語先生が御提案してくださったことを、食品安全委員会からの評価の考え方ということでお示しできるのではないかと思いますのですが、いかがでしょうか。確かにADIも2.5と非常に高い値なのは分かるのですが、毒性が弱いということは、どの成分であってもあまり強くはないということがにじみ出せるかと思ひまして、御提案でございます。御検討いただければ幸いです。

○代田座長代理

御提案は、44ページの28行目辺りに付け加えてはという御提案でしょうか。

○吉田（緑）委員

そうです。

以上です。

○代田座長代理

毒性全般として、弱いという記載を追記してはどうかという御提案ですが、ほかの先生方、いかがでしょうか。

事務局、どうぞ。

○横山課長補佐

水を差すようで申し訳ないのですが、毒性が強い、弱いというのは、何を基準にみたいなことが若干あるということと、過去の評価書の記載を見たのですが、この剤よりもADIの値が大きいような剤でも、弱いという記載はされていなくて、例えば影響として主に体重増加抑制が有意に認められたとか、そういった記載をしている例がありました。

過去の記載例に沿って記載するとしましたら、44ページの28行目以降の記載なのですね。

れども、ポリオキシン複合体投与による影響は、腎臓（重量増加等：ラット）のみに認められた。あとは、先ほど御意見をいただいた器質的な変化はなかったとか、そういうことだと思います。腎臓（重量増加等：ラット）のみに認められたぐらいの書き方でいかがかと思いますが、御検討いただいてもよろしいでしょうか。

○代田座長代理

具体的にみられたものを記載したほうが、明確になるということだと思うのですが、「のみ」といった文言を追記することによって、限定的な影響だということを表したいということですが、いかがでしょうか。それで御同意いただけますでしょうか。

それでは、事務局で、そのような修正をこの部分にお願いいたします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○代田座長代理

ほかに御意見がなければ、複合体のほうは、これで最終的な結論のところまでいったかと思いますが、続いて、ポリオキシンDに移るということによろしいですか。

それでは、ポリオキシンD亜鉛塩で、残っている食品健康影響評価です。

こちらは先ほどの議論で、25ページの33行目のところにある「極めて」という文言を削除するということでございます。

あとは残りの部分ですので、食品健康影響評価のところだと思います。御説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。事務局です。

ポリオキシンD亜鉛塩につきましては、31ページの食品健康影響評価、ADIの数字とARfDを設定する必要がないというところまでは御議論いただいております、複合体の御議論を終えていただいて、複合体のほうの議論で共通するような記入とか、そういうものがないか念のため確認した上で、ADIの設定に進んでいただくということで、お進めいただいていたところでございます。食品健康影響評価につきましては、どういった毒性であったかということと、ADIとARfDの設定のところを中心に御説明させていただきたいのですけれども、よろしいでしょうか。

○代田座長代理

そのようにお願いいたします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○塩澤係長

資料2のポリオキシンD亜鉛塩の食品健康影響評価、31ページをお願いいたします。

○町野専門職

失礼いたしました。事務局の町野でございます。

御説明させていただきます。

ポリオキシシンD亜鉛塩の評価書の31ページになります。食品健康影響評価でございます。

毒性としましては、16行目から各種毒性試験の結果について記載をしております。ポリオキシシンD亜鉛塩投与による影響につきましては、体重に認められたとしていただいております。こちら先ほどの「のみ」となるのではないかと思います。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しております。

その下でございますけれども、ポリオキシシンD亜鉛塩（親化合物のみ）と設定したという記載とさせていただきます。

ADIにつきましては、29行目から記載をしております、90日の亜急性毒性試験における無毒性量の最小でございますけれども、2世代繁殖試験における無毒性量等を総合的に御判断いただきまして、ラットにおける無毒性量は729 mg/kg体重/日が妥当と御判断いただいております。

そちらが最小となりますので、そちらを設定根拠といたしまして、安全係数100で除した7.2 mg/kg体重/日を許容一日摂取量と設定したとなっております。

その下、ARfDにつきましては、設定する必要があると判断したということで、御審議をいただいているところでございます。

簡単ではございますが、以上でございます。

○代田座長代理

ありがとうございます。

今、事務局からお話があった、何か共通すべきところがあるかどうかということになりますが、先ほどの「のみ」という言葉を入れるかどうかということですが、いかがでしょうか。こちらはそういった言葉を入れる必要がないようにも思えますが、御意見はありますでしょうか。

ポリオキシシンD亜鉛塩の31ページの16行目からです。「体重（増加抑制：ラット）に認められた」という記載になっておりますが、「体重（増加抑制：ラット）のみに認められた」とする必要があるかどうかです。いかがでしょうか。西川先生、お願いします。

○西川専門委員

実際、併合試験として実施したラットの試験は、血液の検査が各群2例ずつしかやっていないような試験であるもので、きちんとした慢性毒性を見ていないと思われます。したがって、ここで結論をとして体重の増加抑制のみとはっきり書かないほうが、むしろいいと思いました。

以上です。

○代田座長代理

ありがとうございました。

○横山課長補佐

議事録に残ることもありますので、念のため補足させていただきますが、西川先生がおっしゃった点等は、ポリオキシシンD亜鉛塩の評価書の24ページを御覧いただければと思うのですけれども、よろしいでしょうか。24ページの25行目のところに「一群雌雄各2匹においてBSPによる肝機能検査が実施された」とあるのですけれども、そのほかの検査項目は、中間屠殺群全てで血液生化学的検査をやっているようですので、2例しか検査をやっていないということではないと思います。BSP検査というのは、普段あまりやらない検査かと思うのですけれども、そちらを2例やっているということだと思しますので、念のため補足させていただきます。

○代田座長代理

そうしますと、ここのところはいかがいたしましょうか。この試験だけに限っていえば、この剤だけに限っていえば、特に「のみ」を入れて強調する必要もないようにも思われるのですけれども、いかがでしょうか。

事務局、そろえる必要はありますでしょうか。

○横山課長補佐

そろえる必要は特にございませんので、西川先生に言及していただいたとおり、試験をちゃんとやっているかどうかとか、そこら辺も含めて、御判断をいただければと思います。

○代田座長代理

西川先生、いかがでしょうか。

○西川専門委員

やはり「のみ」は書かないほうがよいかと思います。

○代田座長代理

分かりました。

それでは、原文どおりということで、御提案に御同意いただけますでしょうか。ありがとうございます。

そうしますと、これでADIの設定も両方終わったわけですが、この次はどういったことにすればよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、両方の剤のADI、ARfDの値を設定する、設定しないということになるかと思うのですけれども、御確認をいただければと思います。

○代田座長代理

ポリオキシシンD亜鉛塩の評価書に関しましては、若干の修正がありますけれども、軽微なものですので、御対応をお願いいたします。

本日の審議を踏まえまして、ポリオキシシンD亜鉛塩の許容一日摂取量につきましては、ラットの繁殖試験の無毒性量729 mg/kg体重/日を根拠としまして、安全係数100で除しました7.2 mg/kg体重/日を設定することといたします。

なお、ARfDについては、設定しないということに決まりました。

ポリオキシン複合体につきましては、修正箇所が幾つかございますけれども、ADIにつきましては、ウサギの発生毒性試験の無毒性量250 mg/kg体重/日を安全係数100で除しました2.5 mg/kg体重/日のADIと設定することといたしました。

（「はい」と声あり）

○代田座長代理

今後の進め方について、御説明ください。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございます。

そうしましたら、評価書（案）の修正箇所などがございますので、もう一度整えまして、メールでお送りさせていただきたいと思っておりますので、御確認いただければと思います。

あと、ポリオキシン複合体の食品健康影響評価の記載で、各種毒性試験の結果から腎臓の重量増加のみと御紹介したのですが、ほかにも胸腺とか、脾臓の重量の変化もありますので、記載ぶりを工夫したものでお送りさせていただきますので、その際に御確認をお願いできればと思います。申し訳ございませんでした。

評価書については、そのように修正させていただいた後、食品安全委員会に進めさせていただきたいと思っております。ありがとうございました。

○代田座長代理

それでは、そのように進めていただくよう、お願いいたします。

○横山課長補佐

よろしければ、次に資料5の御説明を申し上げたいのですが、よろしいでしょうか。

○代田座長代理

お願いします。

○横山課長補佐

お手元の資料5を御覧いただければと思います。1ページの資料でございます。食品安全委員会での審議等の状況について、御報告申し上げます。

1点目、リスク管理機関からの意見聴取があった剤でございますが、ここでございます12剤について、意見の聴取がございました。

また、リスク管理機関の評価結果は、ここに記載のあります4剤について、通知をしてございます。ありがとうございました。

以上でございます。

御質問などはございますでしょうか。

ないようでしたら、日程を御連絡申し上げてもよろしいでしょうか。

本調査会につきましてはですが、次回は1月21日木曜日の開催を予定してございます。

本日は、今年最後の調査会でございました。先生方、どうもありがとうございました。

○代田座長代理

ありがとうございました。

○横山課長補佐

それでは、座長代理に閉会をお願いしてもよろしいでしょうか。

○代田座長代理

不慣れなところばかりで申し訳ございませんでした。

それでは、これもちまして、本日の調査会を終了させていただきます。皆さん、御退室ください。ありがとうございました。

以上