

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第45回会合議事録

1. 日時 平成27年 5 月 29 日（金） 14:00～16:21

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- （1）農薬（ベンゾビンジフルピル）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）

西川座長、長野副座長、井上専門委員、加藤専門委員、佐々木専門委員、
玉井専門委員、中塚専門委員、與語専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員、山添委員、三森委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
海上技術参与、山原専門職、賀登係長、齊藤係長、小牟田専門職、小田嶋係員

5. 配布資料

- | | |
|----------|--------------------------|
| 資料 1 | 農薬専門調査会での審議状況一覧 |
| 資料 2 | ベンゾビンジフルピル農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料 3 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 資料 4 | 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について |
| 机上配布資料 1 | フルアジホップ評価書案抜粋 |
| 机上配布資料 2 | ベンゾビンジフルピルの確認事項に対する回答 |

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、第45回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

なお、内閣府におきまして5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、

御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方 8 名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは 3 名の委員が出席です。

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬ベンゾビンジフルピルの食品健康影響評価についてです。

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。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料 1 として農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料 2 としてベンゾビンジフルピル農薬評価書（案）。

資料 3 として論点整理ペーパー。

資料 4 として評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について、こちらは後ほど説明させていただきますが、御用意しております。

机上配布資料 1 といたしましてフルアジホップ評価書案抜粋、こちらも後ほど報告させていただきたい事項がございます。説明させていただきます。

机上配布資料 2 といたしまして、本剤についてあらかじめ申請者に確認した事項についての回答が出ておりますので、用意させていただきました。

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。

○西川座長

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」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

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告いたします。

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。

○西川座長

御提出いただいた確認書について、先生方、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、農薬ベンゾビンジフルピルの食品健康影響評価について、始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○山原専門職

それでは、資料2と机上配布資料2を御用意ください。農薬評価書ベンゾビンジフルピルの御審議をお願いいたします。

まず、3ページの1行目、審議の経緯を御覧ください。こちらは2014年12月に、とうもろこし、だいず等を対象にインポートトレランス設定の要請がなされており、2015年2月に、厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請がございます。

5ページの要約につきましては、食品健康影響評価に合わせて修正をいたします。

7ページの構造式を御覧ください。この剤は、ピラゾールカルボキサミド系の殺菌剤でございます。国内では農薬登録をされておりませんで、海外ではブラジルで登録されております。先ほど御紹介いたしましたとおり、今回、インポートトレランス設定の要請がなされています。

8ページ安全性に係る試験の概要でございます。

2行目から7行目にかけまして修正がございますが、こちらは部会から幹事会に検討を依頼された件といたしまして、修正の経緯も含めて後ほどの議事で御説明申し上げます。

同じページ、10行目から1. 動物体内運命試験でございます。

血中濃度推移の試験の1つ目、17行目、全血及び血漿における薬物動態学的パラメータは表1のとおりでございます。

24行目以降が血中濃度推移試験の2本目でございます。結果につきまして、各投与群の薬物動態学的パラメータは表2で整理させていただいております。

9ページを御覧ください。8行目以降、玉井先生よりコメントをいただいております。こちら、表2のパラメータでございますが、 C_{max} のところに注釈をつけてくださいというコメントをいただきまして、事務局修正をいたしております。

加藤先生より、玉井先生のコメント以外には特にありませんということ、また、注釈をつけることにつきましても、御指示いただいております。こちらは御確認いただければと思います。

同じページ、11行目、③の吸収率でございます。こちらは大変恐れ入りますが、わかりやすくするという観点から事務局で修正をさせていただけたらと思います。胆汁中排泄試験で得られた投与後48時間の尿という書きぶりになっておりますが、「得られた」と「投与後」の間に「経口」と入れさせていただければと思います。

吸収率の結果につきましては、13行目から14行目でございます。低用量投与群で79.0～81.1%、高用量投与群で60.7～61.7%となっております。

17行目以降が分布の試験でございます。主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表3のとおりでございます。

いずれの投与群におきましても、腎臓及び肝臓で残留放射能濃度が高かったという結果になっております。

10ページの9行目以降、定量的オートラジオグラフィの結果でございます。主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表4のとおりでございます。

放射能濃度は投与1又は5時間後に肝臓、ハーダー腺、副腎等で高濃度を示しましたが、72時間後には著しく減少いたしました。放射能の体内分布に、標識体、性別及び投与量の違いによる明らかな差は見られませんでした。

それでは、13ページを御覧ください。3行目から消失の試験でございます。まず、単回投与の結果ですが、臓器及び組織からの放射能の半減期は表5のとおりでございます。低用量投与群では雌より雄の方が長い傾向を示したが、高用量投与群では性差は認められなかったという結果になっております。

13ページの表5の一番下の注釈を御覧ください。こちらは*印といたしまして、回帰曲線の適合度が低く、 R^2 が0.7以下であることからということで記載をさせていただいております。こちらは親委員より、0.7という数字で棄却をしているのですが、その判断基準があるのかどうかということ、また、それが無いようであれば削除してもよいのではという御意見をいただいております。念のため、残すかどうかを含めて御確認いただければと思います。

14ページの3行目、消失の反復投与の試験でございます。臓器及び組織からの放射能半減期は表6に整理しております。臓器及び組織中からの放射能の消失半減期は臓器間で差が大きく、血漿で最も短く、精巣で最も長いという結果になっております。

19行目以降が代謝の試験でございます。尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表7で整理させていただきました。

未変化のベンゾビンジフルピルは糞中及び血漿中で認められまして、尿及び胆汁中では検出されませんでした。

尿中では、代謝物E、L、S、J、G等のほか、グルクロン酸抱合体といたしまして代謝物I-gluc、E-gluc、J-gluc等が認められています。

7行目以降でございますが、糞中では、胆管カニューレを挿入したラットでは代謝物Cのみ、挿入していないラットでは代謝物Jのほか、代謝物E、N、O、G等が認められています。開環代謝物でありますQ、R及びSは雄のみで見られまして、硫酸抱合体であります代謝物K-sulは雌のみで認められました。

13行目以降でございます。胆汁中では、代謝物J-glucのほかに、E-gluc、C-gluc等が認められました。代謝物B-gluc及びM-glucは雌のみで認められています。

16行目、血漿中でございます。こちらは最高濃度を示した代謝物は雄でJ、雌でBという結果になっております。

17ページを御覧ください。5行目以降から排泄の試験でございます。尿及び糞中で検討されました試験が3本ございます。

9行目、尿及び糞中の排泄率は表8でまとめさせていただきました。いずれの投与群でも尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄されたという結果になっております。

2本目の試験が18行目以降でございます。こちらの結論といたしましても、尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄されたとなっております。

18ページの2行目以降が3本目の試験でございます。こちらの結論といたしましては、投与放射能の尿及び糞中への排泄率は、単回投与及び14日間反復投与で同様の傾向にあり、主に糞中に排泄されたとなっております。

12行目からは胆汁中の試験でございます。尿、糞及び胆汁中の排泄率は表11のとおりです。低用量投与群では68.5～76.1%TAR、高用量投与群では47.3～56.5%TARが胆汁中に排泄されました。ベンゾベンジフルピルは主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられ、腸肝循環が示唆されております。

動物代謝試験は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

8ページの6行目から7行目は、たしか前回の幹事会で合意されたように修正したというところかと思えます。

8ページから9ページにかけての表2ですが、この表に玉井先生のコメントに従って脚注cを追加したということです。

加藤先生から、それで問題ないという御意見が出ております。

9ページの12行目、吸収率ですけれども、「投与後」の前に投与方法「経口」を追記するという事務局の修正案が説明されました。特に問題ないかと思えます。

13ページ、単回投与の消失の試験で、表5の脚注に相関係数の数値が書いてあるのですが、この数値をもって適合度が低いか高いか判断が難しいということなので、この数値の部分削除するということです。それでよいかと思えますけれども、相関係数というのは多分nによって有意かどうかは変わってくると思います。厳密には有意差検定するという方法もあると思うのですが、そこまでやる必要はないということで削除ということがよいかと思えますけれども、よろしいですね。ありがとうございます。

あとは特にコメントいただいていたかったと思います。

動物代謝の関係で何か気づかれた点がありましたら、お願いいたします。

よろしいですね。

それでは、植物体内運命試験から。

どうぞ。

○山添委員

9 ページの表のところで投与量1 mg/kg体重の T_{max} で3.04と1.00と書いてありますが、これは静注の場合で大丈夫ですか。

○横山課長補佐

1 mg/kg体重は経口投与で、前のページが見切れていて申しわけございません。

○山添委員

こちらは単回経口投与、失礼しました。では、結構です。

○西川座長

よろしいでしょうか。ありがとうございます。

植物体内運命試験から作物残留試験まで説明をお願いいたします。

○山原専門職

では、19ページの3行目から御覧ください。

2. 植物体内運命試験の春小麦の試験でございます。

春小麦試料中における代謝物の結果につきましては、表12で整理させていただいております。主要成分といたしましては未変化のベンゾベンジフルピルでございました。

18行目以降、本多先生よりコメントをいただいております。BBHC31の表現ぶりにつきまして、抄録に合わせたような書きぶりはいかがかということで御提案いただきました。事務局において修正しておりますので、御確認いただければと思います。

また、表12、ページ数で言いますと20ページになります。わらのデータの中で、本多先生よりNDを追記いただくように御修正いただいております。こちら、事務局のミスではございますが、欄外の注釈にもNDを追記させていただければと思います。

同じページ、5行目以降、トマトの試験でございます。結果につきましては、表13で取りまとめております。いずれの試料におきましても、主要成分は未変化のベンゾベンジフルピルでございました。

20行目以降、本多先生よりコメントがございます。トマトは1つの果房に複数の果実がつくことから、どこの果実か具体的に示した方がよいということで「最初の」という修文を8行目にいただきましたので、修正をしております。

21ページの4行目、だいたいの試験でございます。だいたひ試料中における代謝物につきましては表14で整理しております。青刈り及び干し草では、主要成分は未変化のベンゾベンジフルピルでございました。青刈り及び干し草における主要代謝物はCであり、その大部分がグルコース抱合体及びマロニルグルコース抱合体でございました。種実では、ピラゾール標識体に特有な代謝物Vが検出されております。

22ページの5行目以降を御覧ください。こちらは代謝経路の書きぶりでございます。本多先生、與語先生より、それぞれ修正意見をいただいております。こちらは適切な修文を御検討いただければ幸いです。

続きまして、22ページの15行目以降3. 土壌中運命試験でございます。

好氣的土壤中運命試験が2本ございまして、推定半減期は509日と考えられています。
20行目、具体的な数字の修正を與語先生からいただいております。ありがとうございます。

23ページの2行目以降、好氣的土壤中運命試験の2本目でございます。こちらの推定半減期は表15で整理させていただきましたが、いずれも500日以上という結果になっております。

ベンゾビンジフルピルは全ての土壤におきまして緩やかに分解されて、分解物として処理365日後にBが検出されております。

與語先生より、数字の御修正をいただいております。

また、こちらは網かけ部を2つ設けておりまして、2つ目の網かけ部、こちらは事務局案生きということで御提案をさせていただいております。

本多先生のコメントを御覧ください。実はこちら、抄録の書きぶりに少し抜けがございます。抄録上ではデータが「.2」と表示されておりまして、これが0.2なのか1.2なのかわからないことになっておりました。報告書を確認いたしまして、こちらは1.2ということを整理解いたしましたので、事務局案のままの数字で御提案をさせていただきました。

同じページ、18行目、好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験でございます。こちらは22行目、インキュベートの期間につきまして、與語先生より御修正をいただいております。ありがとうございます。

また、5行目、6行目につきましても、本多先生より修正案をいただいております。

結果につきましては、10行目以降、推定半減期はいずれも1,000日以上と考えられている試験でございます。

15行目以降、土壤吸脱着試験でございます。吸着係数及び脱着係数は表16で整理させていただきます。

続きまして、25ページの2行目4. 水中運命試験でございます。

加水分解試験の結果、ベンゾビンジフルピルはいずれの緩衝液中においても安定で、分解物は検出されませんでした。

12行目以降、水中光分解試験でございますが、推定半減期は表17に整理させていただきます。

本多先生より、21行目、27行目、より記載をわかりやすくするという御趣旨で修正をいただきました。

続きまして、26ページの6. 作物残留試験でございます。

ベンゾビンジフルピル、代謝物C及び代謝物V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。結果につきましては、別紙3のとおりでございます。59ページから79ページまでがこちらの結果でございます。79ページの4行目を御覧ください。こちらは表全体を本多先生から御修正いただきました。79ページの4行目以降、本多先生のコメントを整理解させていただきます。こちらは事務局で修正をしております。後ほど御確認

いただければと思います。

植物代謝、環境、作物残留試験は以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

まず最初は19ページの春小麦の試験について、5行目から6行目ですが、本多先生から、抄録どおりの記載にしてはどうかというコメントが出ております。

與語先生、よろしいですか。

○與語専門委員

それで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、20ページ、表12ですが、ここにNDという記載が抜けていたので、それを追記して、その意味、検出されずを脚注に追記するということです。これは問題ないかと思えます。

それから、20ページ、トマトの試験、8行目に、これは20行目の本多先生のコメントを受けての修正ですが、トマトは1つの果房に複数の果実がつくので、そのどれかをはっきりさせるために最初の果実という「最初の」を加えるということですが、與語先生、これでいいですか。

○與語専門委員

これも正しいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

次が22ページ、だいずの試験ですが、5行目から8行目に本多先生の修正案、10行目から20行目に與語先生の修正案が出ておまして、どちらも内容的には間違いはないかと思えます。與語先生に聞くのもちょっと変ですけども、どちらがよろしいですか。

○與語専門委員

本多先生の方が正確だと思うので、そちらをとってもらえたらと思います。私、開裂と開環を間違えて最初に理解して、後で修正文を送ったのですが、本多先生の方が正確だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、本多先生の修正案を採用したいと思います。

あと、22ページの20行目とかに数値の修正が出されております。與語先生、ありがとうございます。

23ページ、好氣的土壌中運命試験②ですが、9行目にやはり数値の修正が與語先生から出されております。

その9行目の後の方について、これは本多先生のコメントにもありますように、抄録では数値が「.2」と書いてあって、それがわかりにくいということがあったのですが、よくよく書類を確認すると実際は1.2であったということで、後半の部分はそのままにしたいという事務局の説明だったのですが、與語先生、いかがでしょうか。

○與語専門委員

私も原本を確認して、そうなっていましたので結構です

○西川座長

ありがとうございます。

あと幾つか数値の修正がありまして、好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験に関するのですが、24ページの5行目から6行目にかけて本多先生の修正案が出ております。

これについて、與語先生、いかがでしょうか。

○與語専門委員

本多先生の修正どおりで結構かと思います。

○西川座長

ありがとうございます。では、そのようにしたいと思います。

あと、25ページ、水中光分解試験について、21行目と27行目に、これもやはり本多先生から、この記載の方がわかりやすいのではないかと、誤解を招くことがないのではないかとという御意見が出ておりましたが、これについても、與語先生、いかがでしょうか。

○與語専門委員

基本的に本多先生の直しでよいと思うのですが、同じ25ページの21行目ベンゾビンジフルピル処理区、これも「のみ」はいらないのですかね。同じことであれば必要ないような。

○西川座長

そうですね。27行目で「のみ」が削除してあるので、21行目も「のみ」を削除した方がよいと思いますけれども、問題なければそのようにお願いします。

○與語専門委員

あともう一点、31行目ですが、先ほどのところを直すのであれば、ここも同じように直した方がよいと思うのです。

○西川座長

それをお願いいたします。

あとは特に作物残留試験について、59ページからの大きな表なのですが、79ページに本多先生からのコメントがまとめて記載されています。このような内容から表を修正したということですが、與語先生、それでよろしいでしょうか。

○與語専門委員

この修正の方がわかりやすくいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

次に、急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○山原専門職

では、26ページの22行目を御覧ください。8. 急性毒性試験でございます。

ラットを用いた急性毒性試験が実施されておりまして、結果は表18に取りまとめております。経口投与の雌でLD₅₀が55という数字が出ています。

また、6行目以降、代謝物C及びVにつきましても急性経口毒性試験が実施されておりまして、結果は表19のとおりでございます。2,000以上と高い数字が出ております。

続きまして、13行目、急性神経毒性試験、ラットを用いた試験でございます。こちらはARfDの設定根拠としている試験でございます。

各投与群で認められました毒性所見は表20のとおりでございます。

一般状態観察における症状は、全て投与日及び投与2日後に認められましたが、神経病理学的検査では、検体投与に関連した影響は認められませんでした。このことから、事務局案では明らかな急性神経毒性は認められなかったとさせていただきまして、先生方に【事務局より】のボックスで御相談を差し上げておりました。急性毒性試験で認められました症状とあわせて、この場でまた改めて御議論いただければ幸いです。

【事務局より】のボックスで、明らかな急性神経毒性は認められなかったという表現ぶりにつきまして、事前にいただきましたコメントを御紹介させていただきます。山手先生からは、この記載でよいと思います、長野先生からも、事務局案に同意いたします、井上先生からは、本文中網かけをしておりますところにつきまして、具体的な修文案をいただいております。

続きまして、28ページの13行目以降9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

ウサギの眼に対して中等度の、皮膚に対して軽度の刺激性が認められております。

29ページをおめくりください。マウスを用いた皮膚感作性試験では、陰性という結果になっております。

急性毒性関係は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

急性毒性試験については、特にコメントをいただいております。

急性神経毒性試験について、この試験から急性神経毒性がないと言っていいのか、あるかもしれないのかということについて特に議論をしていただきたいと思います。

確かに表20を見ますと神経毒性を疑うような所見が複数見られております。それから、その前の急性毒性試験においても経口投与によって協調運動失調とか間代性痙攣という所見があつて、神経毒性を疑うような所見があります。神経毒性があるかないかについては重要なところですので、そこを議論していただきたいと思いますのですが、御意見をお願いいたします。

長野先生からは事前に明らかな急性神経毒性は認められなかったという事務局案でよいというコメントでしたが、いかがでしょうか。

○長野副座長

当初は神経毒性自体がないという意見で私はいいと思ったのです。その理由は、これはLD₅₀が55 mg/kg体重で、今回、急性神経毒性試験をやった用量が80 mg/kg体重と30 mg/kg体重ということで致死量に近い用量であること。それから、異常な症状が1日目と2日目だけでありまして、その後は消えてしまうということで一時的なものという観点から神経毒性はないという結論でいいかと思いました。

ただ、事務局から話がありましたように、あるいは、ここで出ている変化の異常歩行とか、LD₅₀の試験では間代性痙攣とか協調運動失調という所見が出ているという面で、一時的な変化でも神経毒性としてとるということでしたら神経毒性という観点から毒性を捉えてもいいかと思いました。

○西川座長

ありがとうございます。

そのほか御意見ございますか。

なければ、今の長野先生の御意見に従って修正したいと思いますけれども、そうしますと、神経毒性に関しては無毒性量、雄雌どのようになりますか、長野先生。

○長野副座長

表20を見ますと、雄の方では80 mg/kg体重では活動性低下だけということです。活動性低下だけでは神経毒性をとるのはきついかないということで、雄に関しましては神経毒性は最高用量の80 mg/kg体重でもない。それに対して雌の方では、30 mg/kg体重まで異常歩行が見られますので、雌に関しては神経毒性の起きた用量は30 mg/kg体重以上であって、毒性がない用量は10 mg/kg体重だと思います。

ただし、一般毒性に関しましては、雄に関しては80 mg/kg体重だと思います。

○西川座長

一般毒性に対しては、雄は30 mg/kg体重ですね。

○長野副座長

失礼しました。雄に対しては30 mg/kg体重/日、雌も同じですね。

○西川座長

そうですね。ありがとうございます。

それでよろしいでしょうか。この部分は事前にいただいた井上先生のコメントとも関連するのですが、そうしますと、一般毒性につきましては雄で30 mg/kg体重、雌で10 mg/kg体重ということになり、一方、神経毒性の無毒性量は雄で80 mg/kg体重、雌で10 mg/kg体重となりますけれども、よろしいでしょうか。

特に反対意見はないようですので、そのようにしたいと思います。

続きまして、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○山原専門職

29ページの5行目以降を御覧ください。90日間亜急性毒性試験、ラットの試験でございます。

各投与群で認められた毒性所見は表22で整理しております。

750 ppm以上投与群の雄で体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大等、雌で体重増加抑制等が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも100 ppmであるという結果になっております。こちらは長野先生より修正いただきました。ありがとうございます。

また、同じページの24行目以降【事務局より】のボックスで、この試験で認められました体重増加抑制をARfDのエンドポイントとすべきかどうかにつきましても事前に御相談をしております。山手先生からは、事務局の判断に同意します、長野先生からも、同意します、井上先生からも、承知しましたというコメントをいただいております。

また、井上先生からは、表22の網かけ部分の所見でございますが、こちらは投与の直接影響ではなく、摂餌量や食事効率低下による二次的な影響だと思います、削除してもよいと思いますというコメントをいただきました。御確認をお願いいたします。

続きまして、2行目以降、90日間亜急性毒性試験、マウスの試験でございます。

各投与群で認められました毒性所見は表24でございます。

300 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制、結腸及び直腸粘膜過形成等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも100 ppmであるという結果でございます。こちら所見につきまして、長野先生に御修文いただきました。ありがとうございます。

31ページの3行目以降【事務局より】のボックスを御覧ください。この試験につきましても体重増加抑制が認められておりまして、こちらをARfDのエンドポイントとしないことにつきまして、事前に御相談をしております。山手先生からは、コメント②を御覧ください。事務局の判断に同意いたしますということ、長野先生からは、事務局案に同意いたしますというコメント、井上先生からも承知しましたというコメントをいただいております。

また、井上先生からコメントといたしまして②、③、④ということで、表24のそれぞれの所見につきまして、削除してはどうかということでコメントをいただいております。

少し順序が前後いたしますが、同じボックスの山手先生のコメントの①を御覧ください。こちらはマウスの試験ですが、結腸及び直腸粘膜過形成というものが認められております。申請者に対し、マウスに限ってこのような所見があることについて聞いてくださいということでコメントをいただきました。こちらは同様のコメントを発がん性試験の方でも山手先生からいただいております、そのコメントの回答を含めて後ほど御紹介したいと思います。

続きまして、同じページの5行目以降、90日間亜急性毒性試験、イヌの試験でございます。

各投与群で認められた毒性所見は表25のとおりでございます。

375 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められていますので、無毒性量は雌雄とも30 mg/kg体重/日であるという結果になっております。

32ページの3行目以降を御覧ください。【事務局より】ということで、嘔吐を検体投与による影響としないことについて事前に御相談をしております。山手先生からは、イヌは嘔吐が多く、この解釈でよいと思いますということ、長野先生からも、事務局案に同意する、井上先生からも承知しましたというコメントをいただいております。

また【事務局より】の2つ目といたしまして、ALPの取り扱いにつきまして、事務局案では750 mg/kg体重/日投与群の雌雄で増加としました。こちらにつきましても御検討くださいとお願いをしましたところ、33ページになります。山手先生からは、750 mg/kgで採用してもよいと思いますというコメント、長野先生からは、影響としない方がよいというコメント、井上先生からは、有意で高度な増加なので記載してもよいというコメントをそれぞれいただいております。こちら後ほど御議論いただければ幸いです。

また、井上先生から、この試験は体重増加抑制が認められておりまして、そちらの時期を事務局で記載したところがございますが、そちらに違和感がありますということでコメントがございます。井上先生のコメントの①の中ほどの矢印で事務局の考え方を補足させていただいております。今回は、1週間の体重増加抑制でございます。また、1週間刻みでそれぞれデータをとっているのですが、投与開始日から8日後までと投与8日後から15日まで、投与15日から22日までと体重増加量の抑制傾向が継続していることから「投与1～8日以降」という形で記載を差し上げております。こちらの記載ぶりにつきましては、どのような書きぶりがよいかということにつきましても御議論いただければ幸いです。事務局といたしましては、「投与1～8日以降」というよりかは、この場で訂正して恐縮でございますが、例えば投与1週以降という形で表記するのがよいのではないかとこのことを御提案させていただきます。

また、井上先生から、摂餌量減少の時期につきまして、②、③としてコメントをいただいております。こちらは修正をさせていただきます。

また、井上先生から、表で申し上げますと、32ページの網かけをしているところがございます。カルシウム減少につきまして、こちらは削除してもよいと思いますというコメントをいただいております。

続きまして、33ページの2行目以降、90日間亜急性神経毒性試験、ラットの試験でございます。

34ページ、各投与群で認められた毒性所見は表27のとおりでございます。

400 ppm以上投与群の雄及び500 ppm投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められておりますので、無毒性量は雄で100 ppm、雌で250 ppmであると考えられました。

亜急性神経毒性は認められなかったとさせていただきます。こちらは長野先生に修正いただきました。ありがとうございます。

また、こちらの試験、【事務局より】ということで12行目以降、体重増加抑制をARfDの

エンドポイントとしないということにつきましても事前に御相談しております。山手先生、長野先生、井上先生から、事務局の解釈でよいとコメントをいただいております。

続きまして、14行目以降、こちらは代謝物Vを対象にいたしました28日間亜急性毒性試験、ラットを用いた試験でございます。

いずれの投与群でも検体投与による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12,000 ppmであると考えられたという結果になっております。

亜急性毒性試験は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、29ページからです。まず（1）のラットの90日試験について、14行目から15行目に長野先生からのコメントに従って修正がなされております。これは問題ないかと思えます。

表22にその試験の毒性所見がありますが、体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしなかったという事務局の考え方に対して3名の委員から、それでよいというコメントが出ております。

あとは、井上先生から1,500 ppmの雌における総タンパク、アルブミン、A/G比の減少について、直接的な影響ではなくて二次的な影響なので削除してもよいという意見が出ていますけれども、削除しなくてもよいということですね。削除した方がよいということですか。どちらですか。

○井上専門委員

削除するということです。

○西川座長

それは二次的影響だからですか。

○井上専門委員

はい。

○西川座長

この表中では二次的影響も含めて所見としているわけですので、削除するのはまずいと思います。

長野先生、いかがですか。

○長野副座長

最高用量だけの变化ですし、やはりTP、アルブミン、A/G比が相当下がっていますので、書いた方がいいと思います。

○西川座長

そのようにしたいと思います。

○井上専門委員

ちょっと先生方に御意見を聞きたいのですけれども、例えばこの同じ試験のグルコース、

抄録だとt-25ページです。事務局案ではグルコースについては特に触れていないのですが、グルコースに関して雄の最高用量と雌の中間用量以上で有意に下がっていますが、このような変化についてはどうしますか。

○西川座長

これは私は書くべきだと思いますけれども、長野先生、いかがですか。

○長野副座長

私は、グルコースの場合には、まさに体重とのかかわり合いがありますので、先ほどのTPとは話が違うなと思います。TPは本当に消耗によるものかどうかというのはわからない。それに対してグルコースは体重が下がっていますし、こうした場合に一緒に下がるとするのは大変よくある現象なので、そういう意味で、私はグルコースは書かないと思います。

○西川座長

そうすると私の説明と矛盾しますけれども、体重増加抑制に関連する影響とはいえ、グルコースの低下を書きおいても悪くはない。

○長野副座長

書いてはいけないわけではありませんので、それはそれで私は承認いたします。

○西川座長

そうであれば私の発言に一貫性があることになりますのでいいのですが、そのようにしたいと思います。

ほかに何かありますか、井上先生。

○井上専門委員

今の先生方の御意見でよろしいです。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

それから、30ページのマウスの90日試験について、長野先生から9行目に追記の御意見が出ておまして、このようにしたいと思います。

それから、31ページの3行目からの【事務局より】のボックスで、これも先ほどと同様に体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしないということについて3名の委員から、それでよいという御意見が出ております。

そのほかにマウスの試験、90日試験もそうですが、発がん性試験でも結腸、直腸に粘膜上皮の過形成という所見が出ておまして、確かにこれは特異的な変化のように考えられますので、山手先生から申請者にメカニズムについて確認をしたのですが、これは机上配布資料2で一言「不明です」ということです。やむを得ない点もあるのですが、結果として山手先生はやむを得ないという御判断かと思いますが、できれば会議で議論してほしいというコメントが出ておりました。

まず、不明であるからわからないというのはやむを得ないと思うのですが、その点につ

いて御意見をいただければと思います。

○長野副座長

私、何でラットに出なくてマウスだけかというのは今のところ何の証拠も持っておりません。

○西川座長

私の経験でも、こういうことはほとんど経験がないのでよくわかりませんが、何か御存じでしたら御意見をお願いしたいと思います。

仕方がないということで、しょうがないですね。そのようにしたいと思います。

あと、31ページの3行目からのボックスの井上先生のところにそのほか3つのコメントが出ておまして、表24の試験について、雄の最高用量500 ppmで認められたクレアチニンの増加は軽微で組織所見を伴っていないから削除してもよいというコメントが出ておりますけれども、ちょっとこれを補足していただけますか。

○井上専門委員

これ以上のコメントはないのですが、t-34ページの表を見ると、雄の最高用量クレアチニンは106%で有意に増加となっているのですが、この程度の増加であれば、有意差はあっても特に毒性学的意義はないのではないかと。しかも、病理組織学的な所見もないということで、このように意見しました。

○西川座長

これが、もし先生の血液検査の結果だったらどう思いますか。無視されますか。

○井上専門委員

はい。自分が担当した試験であってもこのように判断します。

○西川座長

担当ではなくて、先生の血液で調べてクレアチニンが有意に増加している、それを無視されますか。

○井上専門委員

ヒトの検査と毒性試験のジャッジは違うと思うので、私の検査がというところと言うと、ちょっと違うと思います。

○西川座長

わかりやすく説明しただけで、明らかな毒性所見、腎毒性のマーカーでしょう。その最高用量で有意に上がっているものをなぜ削除するのですか。

○井上専門委員

では、クレアチニンだけ上がっている場合、考えられる毒性というのは。

○西川座長

組織であらわれなくても血液であらわれる腎毒性だってあるわけでしょう。タイミングもありますし。

○井上専門委員

そうしますと、毒性学的意義というよりも、最高用量で有意差がついたものについては所見として必ず上げるというルールでよろしいでしょうか。

○西川座長

それはリスク評価の原則ではないですか。

○井上専門委員

各変化を毒性とするかどうかをジャッジするのが私たちの仕事だと思っているのですが、私も、この程度の変化であれば毒性としなくてよいと考えています。

○長野副座長

食品安全委員会のスタンスで考えた場合には、できるだけ安全サイドから見るとというのが基本だと思っているのです。そういうときに、明らかに消せるものはいいのですけれども、明らかに消しにくいものがありますね。今回の場合でも、私は、クレアチニンにしろ、カルシウムにしろ、本当に毒性かどうかはわからないけれども、消すだけの理由はない。そういう場合には残すというスタンスかと私は思っています。

したがって、まず有意差が出た場合、例えば用量反応関係がないというような明らかな理由。あるいは、統計的な有意差がないというような場合以外は、できるだけ有意差が出れば採用するというのが基本かと思います。

○西川座長

しかも、この所見は腎障害を示唆する結構明確なマーカーですね。そのような所見について、有意であっても軽度であるからとか組織所見を伴っていないからという理由で削除するというのはちょっと問題かと思います。

○井上専門委員

食品安全委員会でのルールということでしたら、今後、従いたいと思いますが。

○西川座長

違います。毒性評価の基本中の基本ではないでしょうか。

○井上専門委員

すみません、最後に1点だけ。

クレアチニンだけ上がっていて、BUNなどほかのマーカーが上がっていない場合も、片方だけでも毒性と考えるということではよろしいでしょうか。

○西川座長

もちろんそうです。

○井上専門委員

承知しました。

○西川座長

次に、胸腺重量の減少、これについても補足していただけますか。

○井上専門委員

これも35ページの臓器重量の表があるかと思うのですけれども、絶対重量だけの減少に

なっていると思います。私はこれは、ここに書いたとおり、体重などが減少した場合、胸腺というのはよくそれに伴って小さくなる場合があると思いますのでこのようなコメントをしましたが、先ほど先生がおっしゃったように二次的な影響も記載するというのであれば、削除するということは別にやらなくてもいいと思います。

○西川座長

ただ、これは比重量に有意差がないということですね。

長野先生、御意見いただけますか。

○長野副座長

体重比は有意差がありませんので、そういう意味では実重量だけの変化という捉え方があります。そうしますと、今、井上先生がおっしゃったように、これは削除してもいいと思います。

○西川座長

比重量に有意差はないということですか。

○長野副座長

実重量だけの変化ですね。そういう意味で、体重比で有意差がないのだと。

○西川座長

わかりました。絶対・比重量の両方が変動しないと毒性としないというルールからいけばとらないということで、胸腺の重量については。

比重量は傾向があるのですか。

○長野副座長

比重量は35ページに出ていますが、100 ppmから見ると92%、85%、88%なのですね。そういう意味で有意差がありませんし、用量とのかかわり合いが少ないように思います。

○西川座長

わかりました。絶対・比重量、両方ともが動いていないので削除ということでいいと思います。

それから、300 ppm雌のカルシウムの増加、これについても補足できますか、井上先生。

○井上専門委員

34ページに表がありますがけれども、カルシウムの増加については有意差がありで104%あるいは105%の増加です。先ほどのクレアチニンと同様の考え方なので、先ほどの議論の結果としては、私の意見はなしということになると思います。

○西川座長

先ほどのクレアチニンとは意味合いが違いますね。クレアチニンというのは明らかな腎障害のマーカーです。カルシウムはそうではないので、そこは区別して考えていただきたいと思います。

長野先生いかがですか。

○長野副座長

抄録の34ページに出ていまして、300 mg/kgが104%、500 mg/kgが105%で、あまり用量とは対応していないのですが、ただし、投与量は300と500なので、このぐらいの変化でも採用しても私はいいいのではないかと思います。

○西川座長

ということは、削除しないということですね。

○長野副座長

削除しなくてもいいと思います。はっきりした変化ではありませんね。

○西川座長

増加の程度は確かに数%で大きくはないのですが、有意でもあることですし、これはそのまま残したいと思います。

次が31ページのイヌの90日試験について、32ページの3行目からのボックスに事務局から、嘔吐を検体投与の影響としなかったことについて意見が求められております。3名の委員からは、それでよいというコメントが出ております。

それから、【事務局より】の2つ目の確認事項として、アルカリホスファターゼについてJMPR等では検体投与の影響ではないとしているのですが、農薬抄録では750 mg/kg体重/日群の雄のみで増加していると記載されているということで、このことについてどう考えるか事務局から問いかけがあったわけです。それに対して山手先生と井上先生からは、採用してもよい。山手先生は、ASTやALTが増加していないこともあって、それほど重要な所見ではないと思われるが、採用してもよいという御意見です。井上先生も同様かと思えます。

長野先生は影響としない方がよいという御意見ですが、長野先生、御意見をお願いします。

○長野副座長

私が今回、ALPについて採用しなくていいと考えた理由は、今、抄録の33ページにある表には投与前値からデータが出ておりまして、雄の場合、投与前値が171なのです。今回、投与13週に190で有意差が出たということで書いてあるのですが、対照群は前値が125から99に下がっているということで、この有意差は対照群の値が下がったというのが理由だと思います。そういう意味で、採用しなくていいと私は考えました。

○西川座長

今の長野先生の説明を聞いた後で、井上先生、御意見をお願いいたします。

○井上専門委員

正直、ALPの変化というのは判断が難しいのですけれども、恐らく今までの評価のときは、長野先生、プレトリートメントと比較してというお話だったのですが、それでも増加しておりますし、雄で有意に差がついておりますので、今までの流れで言いますと、今回はとることになるのかなと考えています。

○西川座長

意見が分かれて、私は長野先生の意見を支持したいと思うのですが、そうすると2対2でどっちとも言えないということになりますけれども、1つ、JMPRでこれを影響としていないという点から、やはりあえて毒性とする必要もないかと思えますけれども、いかがでしょうか。

はい。

○井上専門委員

結論は違うのですが、山手先生のコメントの一部にありますように、ASTとかALTとか肝臓の変化がないので、とらなくてもいいと思います。それぐらいの変化だと思います。

○西川座長

譲歩していただいたような感じですが、一応採用しないという意見が多いので、そのようにしたいと思います。したがって、このALPについては削除ということにしたいと思います。

あと、33ページの一番上のボックスの②、③に井上先生から摂餌量減少についてのコメントがあり、それに対して修正したという事務局の説明だったのですが、適切に修正されていますでしょうか。井上先生、確認をお願いします。

○井上専門委員

雄は中間から1～8日、雌は中間から1～15日となっていますので、大丈夫だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、④が雄375 mg/kg体重/日以上群におけるカルシウム減少について、有意な減少であるけれども、先ほど同様に軽度な減少であるので削除してもよいという御意見でしたが、とりあえず長野先生、御意見いただけますか。

○長野副座長

これは抄録の44ページに出ているデータで、375 mg/kg体重/日と750 mg/kg体重/日がほぼ同じ程度で下がっているというデータです。これも否定するだけの要因がない限りは、まずは載せておいた方が私はいいと思っております。

○西川座長

という御意見ですが、井上先生、いかがですか。

○井上専門委員

それ以外のカルシウム減少に関連する所見がなくても、先ほどの議論をもとにすると載せるということになるのかもしれないのですが、1点確認させていただきたいのですが、例えばこの剤の特徴というところで考えたときに、動物は違うのですが、マウスについては増加で、イヌに関して減少となっているのですが、剤の特徴を考えたときにどう考えるかということはいかがでしょうか。

○西川座長

長野先生、いかがですか。

○長野副座長

確かにおっしゃるとおりです。再現性がないという意味では切る選択肢もあるかと思えます。

○西川座長

でも、動物の種類が違うので、反応が逆になる可能性はあり得るかと思えます。そういう観点からいけば、わざわざ削除しなくてもいいような気はします。各動物で一貫して同じ方向に動かなくてはならないということもないと思えますので、一応これは削除したいと思えます。

次に、ラットの亜急性神経毒性試験について、34ページ、5行目から6行目に長野先生から数値等の修正がなされています。適切な修正かと思えます。

この試験で認められた体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしないということについて事務局から意見の伺いがありまして、3名の専門委員から、これでよいという御意見が出ておりますので、そのようにしたいと思えます。

あとは特になかったかと思えますので、次に、慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○山原専門職

では、35ページの9行目以降をご覧ください。

まずは1年間慢性毒性試験、イヌの試験でございます。こちらは500 mg/kg体重/日投与群の雄で体重増加抑制並びに同用量投与群の雌で体重減少及び体重増加抑制がそれぞれ認められておりますので、無毒性量は雌雄とも250 mg/kg体重/日という結果になっております。

18行目以降【事務局より】のボックスで、嘔吐につきまして検体投与による影響とはしないことにつきまして、事務局より御相談させていただきました。山手先生、長野先生、井上先生より、事務局の判断でよいとコメントをいただいております。

続きまして、36ページ、2行目の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。こちらはADIの設定の根拠とさせていただいているものでございます。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）につきましては表30、甲状腺の腫瘍性病変の発生数は表31にまとめております。

腫瘍性病変といたしまして、600 ppm投与群の雄において、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生数の有意な増加が認められております。この発生率は、試験実施施設における背景データの範囲を上回っていたことから、検体投与の影響と考えられております。

また、100 ppm以上投与群の雄及び400 ppm投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められておりますので、無毒性量は雄で25 ppmであるという結果になっております。

ページをおめくりいただきまして、7行目の表31でございます。恐れ入りますが、修正

をよろしくお願いいたします。表中の投与群（ppm）の数字、雌でございますが、原案では0、25、100、600となっておりますが、この600を400に御修正よろしくお願いいたします。申しわけございません。

9行目以降【事務局より】のボックスで御相談をしております②でございます。雄の100 ppm群における小葉中心性肝細胞肥大は有意差があるため毒性所見といたしました。農薬抄録及びJMPRとも毒性所見とはしておりません。ADIに直接関係する用量なので御検討をお願いいたします。このことにつきまして、山手先生からは、明らかにあると思いますと、ほかの毒性所見がないので、適応性変化として捉えるにしても頻度が高いと思います、議論願いますとのコメントをいただいております。長野先生からは、事務局案に同意いたしますとコメントいただいております。井上先生からは、ALT、ALP、ASTなどの肝障害マーカーは低値を示しているということから、個人的にはこのような肝細胞肥大は毒性としないと考えますが、食安委での今までの評価方法を踏まえて当日先生方の御意見を伺いたいとコメントをいただいております。こちらは御議論いただければ幸いです。

また【事務局より】で御相談した3番目といたしまして、体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしないことにつきましては、山手先生、長野先生、井上先生からは、事務局案を支持しますとコメントいただいております。

その下のボックスでございます。長野先生から、表30-1と30-2につきまして、それぞれ御修正をいただいております。まず表30-1、37ページの上の方になるのですが、甲状腺ろ胞細胞腺腫増加は表から落としてください。こちらは修正させていただきました。

また、表30-1、30-2、それぞれ網かけを設けさせていただきましたが、WBC、Neu、Lym及びEos減少は毒性所見としない方がよいとコメントをいただいております。こちらもあるわせて御検討いただければと思います。

続きまして、38ページの3行目、80週間発がん性試験、マウスの試験でございます。検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められませんでした。

本試験におきまして、200 ppm投与群の雌雄で結腸及び盲腸における単純性粘膜過形成等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも60 ppmであるという結果になっております。発がん性は認められませんでした。

この試験に関しまして、6行目以降【事務局より】のボックスで、全ての検体投与群でハーダー腺腺腫の発現率が増加傾向にありましたが、発現率に統計学的な有意差が認められないこと及びハーダー腺で非腫瘍性病変が見られなかったことから、検体投与による影響としませんでしたと御相談を差し上げました。

山手先生からは②のコメント、ハーダー腺腺腫は自然発生腫瘍として一般的ですので、この解釈で問題ないと思います。試験施設の背景データがあればよりよいと思います。また、Peto傾向検定を行っていますので問題ありませんとコメントをいただきました。

その下、矢印で事務局より補足させていただきます。ハーダー腺腺腫の背景データは、発生率は雄で5.5%以下、雌で2.5%以下となっております。この試験で認められたハーダー腺

腺腫の発生率はこちらの背景データを上回っていますが、統計解析の結果、有意差はついていないという結論になっています。

長野先生からは、このことにつきまして、同意いたしますとコメントをいただいております。井上先生からも、承知しましたとコメントをいただいております。

慢性毒性/発がん性試験は以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

まず、35ページのイヌの慢性毒性試験からです。18行目から【事務局より】ということで嘔吐を影響とするかどうかについて検討の依頼が出ておまして、3名の専門委員から、検体投与による影響としないということでよいという意見が出ております。これは問題ないかと思えます。

それから、36ページのラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験、これがADI設定の根拠となる試験ですけれども、37ページ、表30-1について、まず【事務局より】ということでヘマトクリットについて、これは確認したということで問題ないかと思えます。

37ページの9行目からのボックスの②ですが、雄の100 ppm群における小葉中心性肝細胞肥大は有意差があるために毒性所見としたということについて、山手先生、長野先生からは、それでよいという御意見が出ております。一方、井上先生からは、ALT、ASTを含めた肝障害マーカーは高値ではないということなので、適応と考えられる肝細胞肥大であるので個人的には毒性としないと思うということですが、まずこのあたりを議論したいと思えます。

ルールからいきますと、小葉中心性肝細胞肥大は毒性として判断してきたという経緯がありますので、そのルールどおりに判断したいと思えます。それが本当に正しいかどうかについては別途ルールづくりをしていただければと思うのですが、そのような状況なので、小葉中心性肝細胞肥大はこの場合は毒性としたいと思えますけれども、井上先生、いかがですか。

○井上専門委員

それでよろしいと思えます。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、38ページの③も体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしないということについて、3名の専門委員から、それでよいという御意見が出ております。

その下の1行目からの長野先生のコメントで、甲状腺ろ胞細胞腺腫をこの表、非腫瘍性病変に加えるのは確かに間違っていますので、削除ということで問題ないかと思えます。

2つ目ですが、白血球等の変化は毒性とせず、削除してもよいのではないかという御意見が出ておりますが、これについてちょっと補足をお願いできますか。

○長野副座長

データは抄録のt-72ページに表があります。この表の真ん中あたりに白血球数があるのですが、雄のデータを見ると、14週では既に25 ppmまで有意差が出ております。対して数字は全部同じで84%です。それから、53週のデータですが、今この報告書では最高用量だけということになっているのですが、データを見ますと25 ppmまで有意差が出ております。すなわち有意な低下が出ております。そうしますと、このまま表に入れてしまうと最低用量の25 ppmまで影響が出たという結果になります。そうしますと今のADI自体が変わってきてしまうということで、本当にこれが毒性影響として捉えられるかどうかと考えたときに、私は2点考えたのです。

1点は、13週間試験のデータを見ると、これより高い用量で13週間をやっておりますが、13週間の試験では高い用量で投与しても白血球系に影響がない。そうすると、この試験では14週から下がっているというデータがあるが、それとかみ合わなくなってくる。

あと、ほかの評価、JMPRの場合には白血球数については毒性としては捉えられておりません。そうしますと、やはりこれをもってADIの根拠にするのはきついということで、白血球系の変化は採用しない方が私は賢明と思いました。

○西川座長

ありがとうございます。

これを採用してしまうと、実は一番低い25 ppmまで所見を認めないといけないことになる。そこは置いておいて、まずこの所見自体を毒性としていいかどうかについて、井上先生、コメントをお願いします。

○井上専門委員

これについては事前コメントするときには特に何も言わなかったのですが、25 ppmについては、この白血球系の変化はところどころのタイムポイントで有意差はあるのですが、最終的には有意差がついていないようなので、どちらかというと最高用量だけが持続的に有意な低下あるいは低下傾向が見られているようなので、最高用量だけ書いておいてもいいのかなという気はしています。

ただ、これは長期の試験の血液というところなので、そこを考えなければいけないのかなとも思っています。

○西川座長

事務局案でよいということですね。

○井上専門委員

そうですね。あえて消さなくてもというところだと思います。

○西川座長

そうすると、下の用量まで同じような所見があるということについてはいかがですか。

○井上専門委員

それは先ほど申し上げたように、最高用量群については持続的に有意な減少が多発して見られているのですが、25 ppmについては、例えば白血球数であれば14週と53週

だけとかいうことになっているので、一時的な変化と捉えて毒性とはせず、最高用量の変化だけをとるというように考えます。

○西川座長

先ほどおっしゃった最終的には有意差がついていないというのはどういうことですか。

○井上専門委員

例えば、白血球数で104週だと有意差がなく、対照群との差がないのです。好中球に関してもそうなので、だから、ターミナルのポイントでということなんです。

○西川座長

これはよく申し上げることですけれども、104週の時点での血液検査というのは、生存動物を恐らく10匹ぐらいずつピックアップして、それで検査しているのですよ。53週は全例検査しているので、どちらの意味が大きいかわですね。だから、最終的にどうのこうのというのは、この104週を含めた時点では物を言わない方がいいと私は思うのです。

○井上専門委員

それで、先ほど最初にコメントをしましたとおり、これは長期の試験なのでということをおっしゃいました。ただ、変化としては最高用量で高頻度に見られているというところで、もしこの所見を消すということであれば、特にコメントはございません。

○西川座長

長野先生の意見でよいということですか。

○井上専門委員

はい。

○西川座長

何か無理やり持っていつているような気がして自分でも反省しているのですが、本当にそうであれば削除していく方が、これは極端に無毒性量が小さくなるし、JMPRの評価とはかなりの違いが出てくるということもあって、この所見については採用しないという長野先生の意見を支持したいと思います。

どうぞ。

○長野副座長

あと、今、雄の話をしたのですが、雌も確かに白血球数は104週だけ最高用量に有意差があるので、それらしく見えるのですけれども、もしも雄を切るのでしたら、雌も同じように切っておかないと筋道が立たなくなると思います。そういう意味で、やはりJMPRの見解に近い格好で両方、雄雌ともに白血球系の変化は切った方がいいと思います。

○西川座長

そうしますと、表30-2の雌の400 ppm群における好中球と好酸球の減少、これは削除ということにしたいと思います。

それから、マウスの試験、38ページからですけれども、ハーダー腺腺腫を統計学的に有意な増加でなかったのが検体投与の影響としなかったという事務局案に対して、山手先生、

長野先生、井上先生から、それでよいということです。

山手先生から、できれば背景データをというコメントがあったのですが、報告書に記載があつて、実はそれを見ると背景データを若干上回る発生率だったのですが、そもそも統計学的有意差はないという変化ですので、これは投与の影響としないということでよいかと思ひます。

それでは、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○山原専門職

では、39ページの8行目以降を御覧ください。12. 生殖発生毒性試験でございます。

まずは2世代繁殖試験、ラットの試験でございます。

各投与群で認められた毒性所見は表34でございます。

親動物及び児動物とも600 ppm投与群の雄及び250 ppm投与群の雌で体重増加抑制等が認められました。無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも100 ppmであるという結果になっております。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きます。

9行目以降のボックスを御覧ください。中塚先生より、表34に網かけをしておりますが、考え過ぎかもしれませんが、ラット発生毒性試験での胎児胸腺の形態異常、こちらは次の試験で詳細に触れたいと思ひますが、検体投与の影響となると、この脾臓の所見ともども、本剤が次世代の免疫系に影響する可能性がありますとコメントをいただいております。

また、代田先生より、発育卵胞数の減少、こちらは所見としてとっておりますが、これは影響と考えられます、事務局案でよろしいと思ひますと、事務局案をサポートするコメントをいただいております。

続きまして、41ページの1行目、発生毒性試験、ラットの試験でございます。

母動物では30 mg/kg体重/日投与群で妊娠6日から運動失調、円背姿勢、腹臥位、活動性低下及び立毛が認められております。また、同用量投与群では体重増加抑制及び摂餌量減少が妊娠7日から投与期間を通して認められております。胎児では、30 mg/kg体重/日投与群で低体重が認められております。また、同用量投与群では第1及び第2頸椎体未骨化及び第5胸骨分節不完全骨化、前肢第5基節骨未骨化並びに後肢左踵骨未骨化が認められております。こちらは中塚先生に修文いただきました。ありがとうございます。

結論といたしましては、本試験における無毒性量は母動物及び胎児とも15 mg/kg体重/日であると考えられたと、催奇形性は認められなかったとさせていただきます。

14行目以降【事務局より】のボックスで2点御相談をしております。

まず1つ目が、胸腺形態異常の発現率が15 mg/kg体重/日投与群では胎児単位で、30 mg/kg体重/日投与群では胎児単位及び腹単位で増加していますが、ほかの関連する所見の発現頻度に増加が見られなかったことから、検体投与による影響とはしませんでしたと御質問をさせていただきました。

このことにつきまして、山手先生、代田先生、中塚先生より、胸腺形態異常とは具体的にどのような所見を指しているのか申請者に聞いてくださいというコメントをいただいております。

おります。

また、中塚先生より、ほかにつきましても御質問をいただいておりますが、こちらにつきましては【事務局より】の②の御質問とあわせて後ほど御紹介させていただきます。

次に42ページの上段、②を御覧ください。もう一点、事務局より御相談いたしました内容としましては、30 mg/kg体重/日投与群におきまして、腎盂及び尿管の重度拡張、横隔膜限局性重度菲薄、胸腹部内臓逆位が1例認められまして、内臓異常を有する胎児数及び腹数が有意に増加しておりますが、それぞれの発現率は背景データの範囲内と抄録上されていることから、検体投与による影響とはしませんでしたと御相談さしあげました。

代田先生からは、事務局案を了承しますというコメントをいただいております。中塚先生からは、申請者に幾つか確認をしてくださいとコメントをいただいております。

中塚先生の御質問と申請者側からの回答につきましては、お配りしております机上配布資料2を御覧ください。今、御説明申し上げました試験に関する御質問をNo.2～5にわたって整理させていただきました。

まず、No.2の質問とその回答を御紹介いたします。胸腺の形態異常は胸腺頸部残留とも呼ばれている内臓変異と理解してよいかという質問に対して、申請者は、胸腺の形態異常は胸腺頸部残留ですと回答しております。

また、胸腺の形態異常を抄録上では他の関連所見の発現頻度増加がみられなかったことから、胎児発生における生物学的意義はないと整理しているのですが、このことにつきまして、以下3点説明してくださいと質問をいたしました。

1つ目が「他の関連所見」とは具体的に何か。

2つ目が、胸腺頸部残留の有無と胎児体重の関連性について、胎児の個別データを用いて解析してくださいということ。

3つ目が、背景データの範囲を超えて、かつ用量相関性と統計学的有意差を伴って増加しているにもかかわらず、検体投与の影響としないとした根拠について説明してください。

申請者からの回答は、まず1つ目が、上皮小体などの頸部の器官に異常が見られなかったことを意味しています。

2つ目の質問に対しましては、添付資料でデータを提出いただいております。

3つ目の質問に対しましては、胎児の低体重と胸腺頸部残留の間には明確な関連性はありませんでしたという説明と、あわせて、このボックスの一番下の方の行になりますが、したがって、本試験で見られた胸腺頸部残留は、胎児の発育状況とは無関係な偶発的な所見ということを申請者から回答いただいております。

続いての質問です。30 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた内臓奇形、特に心室中隔欠損など、内臓逆位については背景データでは認められていません。検体投与との関連性について説明してくださいと投げかけましたところ、申請者からは、心室中隔欠損は検体に起因する変化ではなく、自然発生した血管や肺の異常に起因するものだという回答をいただいております。

資料をおめくりいただきまして、最後の質問でございます。こちらは報告書におきまして試験実施施設の背景データを引用しておるのですが、一部、どの系統のラットを使ったものか明記されていないものがございましたので、そちらを確認させていただきました。こちらは質問と回答をあわせて先生方に御相談いたしましたところ、代田先生からは、特に追加コメントはありませんと回答いただいております。中塚先生からは、こちらの回答につきましても、後ほどコメントいただけますと幸いです。

それでは、評価書の方にお戻りください。42ページ、2行目、ウサギを用いた発生毒性試験です。

20 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で妊娠13～21日に体重増加抑制が、胎児では検体投与による影響は認められなかったとさせていただきます。無毒性量は母動物で10 mg/kg体重/日、胎児で本試験の最高用量35 mg/kg体重/日であると考えられたという結果になっております。催奇形性は認められなかったとしております。

その下、11行目以降【事務局より】のボックスで、後期吸収胚は検体投与による影響とはしませんでしたと整理させていただきます。このことにつきまして、中塚先生、代田先生より、事務局案を了承しますとコメントいただいております。

発生毒性試験は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、39ページからです。ラットの繁殖試験について、40ページの9行目からのボックスに中塚先生と代田先生のコメントが出ておまして、代田先生のコメントに関しては、事務局案でよろしいという結論です。一方、中塚先生については、胎児胸腺の形態異常、脾臓の所見、このような所見が次世代の免疫系に影響する可能性があるということですが、中塚先生、補足説明をお願いできますか。

○中塚専門委員

これは事務局案とか評価書を変えろという意味では全然なくて、感想だけを書いただけなのです。ですから、このコメントは無視してください。

○西川座長

議事録に残りますので、ありがとうございましたと申し上げます。

次が41ページ、ラットの発生毒性試験について、まず胸腺の形態異常に関して、これは山手先生、代田先生、中塚先生からコメントが出されておりますけれども、これについて机上配布資料2で確認の内容と申請者からの回答がまとめられております。

中塚先生にこの回答について妥当かどうかというところを中心に御意見いただきたいと思うのですが、よろしく願いいたします。

○中塚専門委員

この回答を読ませていただいて、2、3、4、5なのですけれども、2と5は問題ないのですが、間の3と4に対する回答は回答になっていないというか、明らかな間違いがあ

るということが1つ。

具体的に言いますと、要するに胸腺の頸部残留は内臓変異なので、それが即催奇形性の指標とはならないというのが諸外国の考え方なのです。ただ、どちらかというと日本の考え方は、胸腺の頸部残留、内臓変異が増えると一般的には用量を上げると催奇形性が出ますよというのをとっている施設が多いですね。特に胸腺の頸部残留については、ある日本の1施設ですけれども、いろいろな催奇形性物質を使って頸部残留が増えると心室中隔欠損、ほかの内臓異常が増えるとか、あるいは骨格異常が増えるとかいう形で、変異の上昇というのは意味のある変化だと捉えているわけです。ですから、全然無視して書かないというのは、多分これは山手先生も代田先生も、これを無視するというのは論外。少なくとも胸腺の形態異常の出現、形態異常と書くよりも、胸腺の頸部残留、これは先天異常学会の用語ですので、それを使って、その頻度が増加するというのは絶対書かないといけない変化です。

ただし、それが催奇形性に結びつくかということ、私が心配してコメントしたのは、要するに関連する変化は何ですかと。山手先生も同じような質問をされていますけれども、回答は上皮小体だと。これは完全にナンセンスな変化で、解剖された方はわかると思うのですが、上皮小体の形態変化をどうやって見るのですか。もちろん上皮小体の異常なんかバックグラウンドに載っていないですし、誰も見たことがないですよ。ですから、それに関連する変化がないので、これは発生学的に意義のある、あるいは毒性学的に意義のある変化ではないというのは答えになっていない。

私は反対に、関連する変化とするのは、発生学的に考えると、確かに上皮小体もそうなのですけれども、心血管系の異常だと思います。要するに、第三鰓弓から発生するわけですね。そうすると、胸腺と上皮小体もそうですけれども、心血管系なのです。血管系の異常が出る。血管系の大きな異常が出て心室中隔欠損が出るというのが、発生学的に考えると関連する変化なのです。それで内臓奇形の考察では、1例のみの出現の頻度をもってバックグラウンドの範囲内だということで投与の関連としていないですけれども、複合奇形でごまかしているもの、そこには本当に中隔欠損と上行大動脈と肺動脈のトランスポジションが起こっているということは重篤な奇形が起こっている。2例です。それも2匹から。

全体的にも統計学的有意差があるので、関連する変化といたらこちらなのですよ。それを回答は全然無視して上皮小体のことしか言わないし、心室中隔欠損は関係ないと言っているのですけれども、それを関係ないとしている根拠のデータが全然合っていないのです。個別に見ていたら時間がなくなりますけれども、全然複合奇形といっても違う奇形のものを持ってきて、だから心室中隔欠損は関係ないというのは回答になっていない。

なっていないのですけれども、ただし、私が最後のお助けに出したもののなのですが、バックグラウンドですごくページの多い方を見ると、中隔欠損もほかの心血管系の異常もよく見られる変化ですから出てくるので、一応そこからすると、この頻度というのはバックグラウンドの範囲内という形で意味のある頻度ではないと思います。胸腺の頸部残留の毒

性学的意味というのを話し出すと、それこそ生殖発生ワーキンググループをまたしないといけないぐらいの感じなのですけれども、要するに、その頻度の上昇というのははっきりしていますから、それは書いていただいて、ただし、催奇形性を示唆する所見はないというのは事実ですので、そういう形で落ちつけられれば、代田先生も私も同じ考えだと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

申請者の回答、特に3と4については納得できないという御意見でしたが、結論として背景データを考慮するとその範囲内であるので、試験の判定についてはこれでよいということになりますか。

○中塚専門委員

はい。

○西川座長

それで、最後に催奇形性は認められなかったとあるのですが。

○中塚専門委員

これはこれで結構です。

○西川座長

大丈夫ですか。それでは、そのようにしたいと思いますけれども、回答不十分なところはどうしましょうか。再度確認した方がよろしいでしょうか。

○中塚専門委員

41ページの8行目、これこれで低体重が認められた。後ろに骨化観察の結果を述べていますけれども、その「また」の後ろに同用量投与群では胸腺頸部残留、で、あと、ずらずらと後ろが認められたと入れていただけると。

○西川座長

それでよろしいでしょうか。上皮小体と無理やり関連づけて説明しているのは誤りであるという御意見だったのですけれども、そのあたりは申請者に再度確認する必要はありませんか。

○中塚専門委員

全然あきれて物が言えないので、聞かなくても結構です。

○西川座長

そうですか。ちなみに、上皮小体の組織所見というのは一般毒性ではきちんと見ているので。

○中塚専門委員

甲状腺と一緒に見ますね。

○西川座長

そうです。だから、見られないことはないと思います。

○中塚専門委員

組織ではね。ただ解剖で胎児の上皮小体が見られますかということなのです。

○西川座長

組織ではないということですね。

○中塚専門委員

はい。

もう一つ私が気にしていたのは、ファロー四徴症というものがありますね。それに対して、ヒトのディジョージ・シンドロームというものがあるのです。確かにそれは胸腺の頸部残留を含めて、胸腺のハイパープレージアと上皮小体の異常もあるのですよ。それは機能障害で、それプラス一番大きいのは心血管系の異常を出すというのがディジョージ・シンドロームなのです。そういう有名なものを無視して上皮小体しか書かないというのに腹が立つし、発生をわかっていないという形で、後で申請者に対するコメントをお渡ししますよ。お伝えください。

○西川座長

よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

そうしましたら、この試験は、今、中塚先生から御指示いただいたとおり、30 mg/kg体重/日の胎児で胸腺の頸部残留を入れるということで、これは胎児では15からも出ているのですけれども、30だけでということですね。ありがとうございます。

○西川座長

ありがとうございます。よろしくお願いいたします。

あとは全て解決したかと思うのですけれども、42ページの上の方のボックスの②の確認事項について、腎臓、横隔膜等の所見が1例に認められたが、背景データの範囲内だから投与の影響としなかったということについて、中塚先生から幾つか。これはもう回答に含まれていますね。

○中塚専門委員

先ほどの話です。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、42ページ、ウサギの発生毒性試験について、後期吸収胚に関することで投与の影響としなくてよいかということについて、中塚先生、代田先生から、それでよいという御意見が出ております。

続きまして、遺伝毒性試験についてコメントをお願いいたします。

○山原専門職

では、42ページの13行目以降を御覧ください。13. 遺伝毒性試験でございます。

試験結果は表35におまとめしております。全て陰性でした。ベンゾベンジフルピルに遺

伝毒性はないものと考えられたとさせていただいております。

また、43ページの10行目以降、こちらは代謝物Cと代謝物Vを用いた遺伝子突然変異試験を実施しておりまして、結果は表36におまとめしております。全て陰性でございました。

表35と表36をあわせて、森田先生より修正をいただいております。

コメントが44ページの9行目以降のボックスでございます。処理時間、投与回数、標本作製時期を明確化してくださいとコメントいただきまして、事務局で修正をさせていただきました。御確認をいただければと思います。

また、同様のコメントを佐々木先生からもいただいております。45ページの上のボックスでございます。森田先生のコメントに同意します、その他のコメントはありませんといただいております。

また、同じ45ページのボックスの上の③でございますが、森田先生より、検体濃度の数字の丸め方のルールがよくわかりませんとコメントをいただいております。【事務局より】の③といたしまして御回答を差し上げております。桁が大きい方から有効数字3桁を採用していますので、この場合でしたら1,010 $\mu\text{g/mL}$ とさせていただきましたとコメントいたしました。

遺伝毒性は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

森田先生から処理時間、投与回数等のことについて、細かいことではあるけれども、もう少しはしっかり記載した方がよいというコメントが出ておりまして、事務局で確認してそのように修正されているということです。

その他、幾つかありましたけれども、その修正に対して佐々木先生から、森田先生のコメントに同意するという御意見が出ておりますので、佐々木先生、よろしいですね。

○佐々木専門委員

そのとおりなのですが、1つだけ森田先生に同意できないところがあります。森田先生は細かいことと書いていますけれども、これは決して細かいことではないということです。特に陽性であれば、出ちゃったから文句ないだろの世界で済むのですが、陰性の場合ですので、これは非常に重要な情報になりますから、細かくないです。これが抜けているのは問題だと思います。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

特に陰性の場合には、こういう細かい情報も必要であるということで、事務局の方でよろしく願いいたします。

続きまして、その他の試験について説明をお願いいたします。

○山原専門職

45ページの2行目以降を御覧ください。14. その他の試験といたしまして、甲状腺への影響検討試験がなされております。こちらはラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験におきまして、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたため、行われたものです。同様の実験がその他4本ございます。

こちらの試験、ボックスといたしましては46ページになります。【事務局より】といたしまして、体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしなかったことにつきまして御相談さしあげましたところ、井上先生から、承知しましたとコメントいただいております。

47ページでございます。こちらは4本の試験の結果をまとめた考察が23行目以降になされております。ベンゾベンジフルピルが甲状腺におけるT₃及びT₄の生合成系に直接作用するのではなく、肝UDPGTの誘導によりT₃及びT₄がグルクロン酸抱合を受けて胆汁中への排泄が促進され、代償的にTSHが産生されて甲状腺ろ胞細胞の増殖及び腺腫を引き起こしたと考えられた。ベンゾベンジフルピル投与による甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生メカニズムは、肝薬物代謝酵素の誘導による二次的なものと考えられた。

山手先生から、こちらの「可能性」というところをもう少し強めた表現にしてみてもいいかかと御提案をいただいております。

同じ47ページの31行目以降、28日間免疫毒性試験、マウスの試験も行われておりまして、結果といたしましては、いずれの投与群においてもベンゾベンジフルピル投与に関連した影響は見られなかったと、本試験条件下では免疫毒性は認められなかったとさせていただいております。

その他試験は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

甲状腺への影響に対する幾つかの試験と免疫毒性試験が実施されておりまして、まず、46ページの2行目からのボックスにラットの甲状腺への影響検討試験、この試験で認められた体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしなくてよいかという事務局の質問に対して、井上先生は、それでよいという回答です。

あとはほとんどコメントがないのですが、47ページ、肝UDPGT比活性に対する影響試験で23行目からの文章中、26行目に、こうこうこういう理由で甲状腺の腺腫を引き起こした可能性が考えられたというところ、もう少し明確に「引き起こしたと考えられた」という記載にしてはどうかという山手先生の御意見が出ておりまして、確かにそれでよいかと思えますけれども、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○三森委員

資料を見させていただいたのですが、確かにUDPGTが誘導されてきているのですが、誘導の上がり方が大したことないのですね。その割にはTSHのレベルの上がり方が明確なので、今回の試験では甲状腺への直接影響はペルオキシダーゼ活性に対する影響試験

だけなのです。もう一つ、甲状腺の直接作用だったらばヨードの取り込み阻害をしなければいけないのですが、今回、申請者の方ではそこまではやっていないのです。ですから、可能性というところまでで、断定まではできないのではないかと思います。

山手先生は47ページの26行目で「可能性」を取った方がということですがけれども、さらに今のヨード取り込み阻害試験もやってあって、陰性であれば、こういう結論から「可能性」は外していいのではないかと思います。ですから、ちょっと御議論いただけませんか。

○西川座長

ありがとうございます。

確かにヨードの取り込みに関する試験はなされていないので、肝UDPGTの誘導だけでは説明し切れないという御意見です。今の御意見を伺った後では、やはり「可能性」を残した方がいいような気がしますけれども、長野先生、いかがですか。

○長野副座長

そうですね。確かに「可能性」を残しておいた方がいいと思います。

○西川座長

よろしいですか。それでは、今の点については、元の事務局案のとおりしたいと思います。

続きまして、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○山原専門職

49ページでございます。動物体内運命試験の結果、経口投与後48時間の吸収率は、60.7～81.1%と算出されております。

次に8行目、主に胆汁を介して糞中に排泄されること。

続きまして、10行目、特定の臓器及び組織への残留は認められなかったということ。また、尿、糞及び胆汁中における主要成分は、代謝物E、L、S、J、C及びグルクロン酸抱合体のC-gluc、E-gluc、I-gluc、J-gluc等であったこと。

続きまして、13行目以降は植物体内運命試験の結果でございます。10%TRRを超える代謝物といたしまして、だいたいの試験で見られました代謝物Cが干し草で最大12.1%TRR、代謝物Vが種実で最大47.4%TRR認められたということを記載いたします。

17行目以降、こちらは作物残留試験の結果でございます。ベンゾベンジフルピルの最大残留値は、大麦における0.95 mg/kg、代謝物Cはぶどうにおける0.23 mg/kg、代謝物Vの最大残留値はえんどうまめにおける0.026 mg/kgでした。

22行目以降、こちらは投与による影響を記載させていただいております。主に体重（増加抑制）、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大）及び大腸（結腸の粘膜過形成等）に認められたとさせていただいております。

また、こちらは先ほどの議論で神経毒性は完全に否定されないということでしたので、この原案から落とさせていただきます。繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺

伝毒性は認められなかったとさせていただきます。影響の所見名につきましては、長野先生、井上先生から御修文をいただいております。ありがとうございます。

27行目以降、こちらは腫瘍の発生機序につきましてです。腫瘍の発生機序は、遺伝毒性メカニズムによるとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。この中に井上先生より、その理由を明記してみたいかがかと御提案いただいております。

31行目以降、暴露評価対象物質についての記載でございます。可食部におきまして10%TRRを超える代謝物として代謝物Vが認められたが、代謝物Vは急性毒性試験におけるLD₅₀値が2,000 mg/kg体重超であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をベンゾビンジフルピル（親化合物のみ）と設定したとさせていただきます。

大変恐れ入りますが、実は代謝物Cも10%TRRを超えております。こちらの結果につきましては、同じページの15行目、だいの干し草で検出されております。こちらはマメ科の干し草ですので飼料利用も考えられますので、こちらの方に追記をさせていただけたらと思います。

なお、代謝物Cにつきましては、11行目を御覧いただければと思いますが、動物体内からも検出されておりますので、評価対象物質とはしないと、いつもの書きぶりで整理させていただけたらと存じます。

続きまして、37行目以降、ADIの設定に係るところでございます。52ページ、表39も併せて御覧になっていただければと思います。こちらは長野先生より所見名に修正をいただいております。

また、口頭で大変恐縮でございます。試験の数で言いますと2つ目の試験、90日間亜急性神経毒性試験の無毒性量と最小毒性量、こちらは数字の記載ミスがございます。まず無毒性量ですが、雌7.48としておりますが、こちらは19.2、最小毒性量を雌19.2としておりますが、こちらは38.0の誤りでございます。長野先生、ありがとうございます。

こちらの一覧表を御覧になっていただければと思いますが、ADIの根拠といたしましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.21 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.012 mg/kg体重/日を一日摂取許容量とさせていただきます。

50ページの3行目からはARfDの検討でございます。こちらは表40とあわせて御検討いただければと思います。54ページでございます。こちらは長野先生よりコメントがございます。②と③です。イヌの試験、こちらはARfDのエンドポイントとしない方がよいと思いますとコメントをいただいております。後ほど御検討いただければと存じます。

いずれにいたしましても、こちらの一覧表から見出されますのは、ラットを用いた急性神経毒性試験の10 mg/kg体重/日が最小値ですので、これを根拠といたしまして、安全係数100で除した0.1 mg/kg体重を急性参照用量とさせていただきたいと考えております。

食品健康影響評価につきましては以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、49ページの23行目に複数の方の御意見により、主な毒性として大腸の結腸における粘膜過形成等、これはマウスに限ったことですが、これを追記することです。これは問題ないかと思います。

24行目の神経毒性については、先ほど議論しましたように、否定できないということから削除することです。よろしいですね。

それから、28行目にラットの甲状腺腺腫について、そのメカニズムを書いた方がよいということで、肝薬物代謝酵素の誘導による二次的なものと考えられというのは、先ほどの議論でありましたように、これだけでは説明できないということですので、むしろ書かない方がよいと思いますが、井上先生、いかがですか。

○井上専門委員

おっしゃるとおり、先ほどの議論を踏まえて削除していいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、先ほどの結腸の粘膜過形成ですが、要約のところには「マウス」という言葉が抜けていますので、これは追記していただきたいと思います。

あとは特に。

○長野副座長

言葉なのですが、私は「結腸の粘膜過形成等」と書いたのですが、それでも、「大腸」と書いてありながら括弧内でまた「結腸」と書くのもおかしいのかなという気がしておりますので、単に「粘膜過形成等」の方がいいような気がします。

○西川座長

そう思います。これは結腸だけではなくて直腸にもあったのですね。ですから、「結腸の」というのは削除した方が、より正確かと思います。

その他、中塚先生の胸腺頸部残留についてはもう既に議論済みだと思いますので、よろしいですね。

あとは特に議論を残したところはないと思うのですが、全体を通して何かございましたら、御意見をお願いいたします。

どうぞ。

○中塚専門委員

細かいところで専門外なのですが、54ページの急性神経毒性試験で雌の後肢握力低下とあるのですが、後肢はハイドースだけで、下のドースで前肢が出ているのです。そうしたら、これは前肢に直した方が。

○西川座長

54ページの表40、急性神経毒性試験の雌の所見、後肢握力低下というのは前肢ではないかということですか。

○中塚専門委員

30 mgで前肢で出ていますね。後肢は80 mgだけなのです。

○西川座長

ということで、これを削除すればよろしいですか。

○中塚専門委員

後肢を前肢に変えるということです。

○西川座長

事務局、確認いただけましたか。

○横山課長補佐

この記載ですけれども、無毒性量の上の用量、最小毒性量の所見を書くべきところ、事務局は両方とも書いてしまっておりまして、今の中塚先生の御指摘も含め、確認して修正させていただきます。ありがとうございました。

○西川座長

ありがとうございます。よろしくお願いいたします。

そのほかよろしいでしょうか。

どうぞ。

○中塚専門委員

ちょっと質問があるのですが、ここの剤のターゲットは肝臓だと思っていたのですが、余り酵素誘導も強くないのですね。そういう場合、肝臓重量の増加というのは見られないのが普通なのですか。

なぜこういう質問をしたかという、40ページの2世代繁殖試験で私が脾臓に網かけして脾臓が気になったのは、脾臓は実重量と体重比両方落ちているということで記載されている。それはいいのですが、肝臓が、これは体重減少があるので実重量の増加は僅かなのですけれども、対照群で上がっているのですよ。比重量では完全に有意差がついて、私はどちらかというと、この脾臓をとるなら肝臓の方がターゲット的にはいいのではないかと思って、そういうへんてこなコメントをしたのです。一般毒性で肝臓重量は全然上がっていないのはわかっているのですけれども、酵素誘導があって肝臓重量に全然変化がないのは普通なのですか。

○西川座長

それは普通ではないと思います。だから、これは少し特異的な変化のような気がします。

○中塚専門委員

ありがとうございます。

○西川座長

そのほかよろしいでしょうか。もしもないようでしたら、結論に移りたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、ベンゾビンジフルピルのADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である1.21 mg/kg体重/日を安全係数

100で除した0.012 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、ラットを用いた急性毒性試験の無毒性量10 mg/kg体重を根拠として安全係数100で除した0.1 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、今日いただいた御意見を評価書に反映いたしまして、修正しましたものをもう一度先生方にお送りして、御確認いただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○西川座長

よろしくお願いいたします。

それでは、議題（２）のその他に移ります。事務局より何かございますか。

○堀部課長補佐

本日、資料４として幹事会での検討結果について１つ御報告がございますので、資料を御用意させていただきました。

先ほどベンゾピンジフルピルの評価書の冒頭のところで西川座長から既に御紹介をいただいておりますけれども、各種体内運命試験の冒頭で放射能濃度、代謝物濃度の記載につきまして、従前の記載ぶりについて、ある部会で、これではちょっとおかしいのではないかということがございました。具体的には、資料４のちょうど中ほどにございますけれども、１つは、放射能濃度の単位としてmg/kgですとかμg/gの単位を表示していることが科学的に正確でないのではないか、また、これらの試験というのは放射能濃度の測定をするものではなくて、放射線量をはかることによって薬物濃度を算出するのが目的なので、値として放射能濃度という示し方は違和感があるので〇〇（農薬名）濃度（有効成分当量濃度）とするのが本来のあり方ではないかという御意見をいただきました。

幹事会には【具体的な提案】ということで部会からの御提案をいただいたところでございますが、【審議結果】の最終行にございますように、最終的には、部会から御提案いただいたものを一部変更いたしまして放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）から〇〇（農薬名）の濃度に換算した値として示したという記載ぶりでこれからいきましょうということで幹事会で御決定をいただいたところでございます。

本日の評価書もそのように修正したところでございますけれども、今後の評価書については全てこの表記になるということを御報告させていただきます。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、続けていただけますか。

○横山課長補佐

それでは、机上配布資料1をお願いいたします。フルアジホップについて、御報告とおわびをさせていただきたいと思います。

本剤ですけれども、評価第四部会で御審議いただきまして、5月15日の幹事会で審議いただいたものでございます。その際に、畜産物の残留試験の記載が評価書から漏れていたことが判明いたしまして、幹事会でこの漏れているものについて追記して、幹事会の御担当の先生方に御確認をいただき、その上で食品安全委員会に進めさせていただきました。

ただ、こういった内容を記載させていただきましたということにつきまして、今日、御報告させていただきたいと思います。また、このような記載漏れということがございまして、その点についておわびさせていただきたいと思います。

内容ですけれども、机上配布資料1の48ページの(2)で①乳牛と②産卵鶏の試験が実施されておりました。フルアジホップと、代謝物Dがフルアジホップ酸になるのですけれども、その抱合体を対象として分析されていたという結果でございます。

この内容につきまして、食品健康影響評価は84ページになりますけれども、こちらの下から2パラグラフ目に結果を追記させていただいております。

おめくりいただきまして、85ページという該当のページになるのですけれども、そこに暴露評価対象物質が選定されてございます。暴露評価対象物質としましては、親化合物のほか、代謝物D、これは酸体ですけれども、こちらももともと選ばれておまして、この判断には影響がなかったというものでございます。

また、後先になりますが、114ページに該当する部分、後ろから2ページ目でございますけれども、畜産物残留試験の結果については、こちらに表として記載させていただきました。

内容につきましては以上です。報告させていただきます。

○西川座長

ありがとうございます。

畜産物残留試験について漏れがあったということで、御担当の専門委員の方々に急遽まとめいただいたというところです。

與語先生、何か追加はありますか。

○與語専門委員

私も十分確認していなくて申しわけなかったです。この修正で結構です。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、そのほか何かございますか。

○横山課長補佐

それでは、日程についてお知らせいたします。

本部会につきましては、次回は8月3日月曜日、幹事会につきましては6月17日水曜日の開催を予定しております。

なお、次回本部会は8月になりますが、7月と8月は政府の取り組みといたしまして夕活というもの、勤務時間を有効に、なるべく朝早く来て前倒しで仕事をして、夕方は早く仕事を終えて有効に使うということでゆう活と名づけられているらしいのですけれども、そちらの取り組みをさせていただくことになっておりまして、部会も、開始は2時のままで4時15分終了を目指して効率よく頑張れということで指示されております。

先生方におかれましては、中途半端な時間になってしまうこともありますけれども、事務局も効率よく進めていただけるように努力したいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

実はそれを目指して、今日、何とか4時15分までに終了しようと思ったのですが、残念ながら少し延びてしまいました。申しわけありません。

それでは、ほかになれば本日の会議は終了いたします。どうもありがとうございます。