

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第22回会合議事録

1. 日時 令和4年12月15日（木） 14:00～15:26

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（キザロホップエチル）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）

小野座長、佐藤座長代理、石井専門委員、太田専門委員、楠原専門委員、
小林専門委員、杉原専門委員、永田専門委員、中山専門委員、納屋専門委員、
藤井専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

本多専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、栗山課長補佐、横山課長補佐、
糸井専門官、中井専門官、鈴木係長、原田係長、落合専門職、三枝専門職、
高橋専門職、町野専門職、川井技術参与

5. 配布資料

資料1-1 キザロホップエチル及びキザロホップPテフリル（総合評価）農薬評価書
（案）（非公表）

資料1-2 キザロホップエチル農薬評価書（案）（非公表）

資料1-3 キザロホップPテフリル農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 キザロホップエチル参考資料（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22回農薬第四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いたしましたように、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、農薬第四専門調査会の専門委員12名、専門参考人1名に御出席いただく予定です。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思います。

○小野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（キザロホップエチル）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、よろしくお願いたします。

まず初めに、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、お願いたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1-1として、キザロホップエチル及びキザロホップPテフリル（総合評価）の農薬評価書案。

資料1-2として、キザロホップエチル農薬評価書案。

資料1-3として、キザロホップPテフリル農薬評価書案。

また、資料2として、論点整理ペーパー。

そのほか、机上配布資料を3点御用意しております。

机上配布資料1が、評価書の記載に関連したコメント。

机上配布資料2が、回答資料。

机上配布資料3が、Pテフリルの2世代繁殖試験に関する資料を御用意しております。

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

本日はWeb会議形式で行いますので、そちらの注意事項を3点お伝えいたします。

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

2点目、御発言時でございますが、発言される際は、まず、お手元の意思表示カードの

「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。映像機能が機能しないような場合は、ソフトウェアの挙手機能を使用して挙手いただくことも可能です。

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、マイクをオンにして、冒頭にお名前を御発言いただいた上で発言を開始していただき、最後に「以上です」とおっしゃっていただいて、マイクをオフとする御対応をお願いいたします。

3点目、接続不良時でございますが、音声途切れて聞き取りにくい状況になった場合は、ビデオの表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のビデオのボタンをクリックして、オンオフをお願いいたします。それでも状況が変わらないような場合、お手数ですが、チャット機能等を利用して、状況を事務局に御連絡ください。又は再度入室をお試しいただければと思います。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくをお願いいたします。

○小野座長

御説明ありがとうございました。

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。

○小野座長

先生方、御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。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

ありがとうございます。

それでは農薬（キザロホップエチル）の食品健康影響評価についてを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。

○町野専門職

よろしくをお願いいたします。

前回の調査から引き続きの御審議となります、キザロホップエチルでございます。

まず、資料の構成も含めて説明させていただきます。

評価書案資料1から1-3を御用意しておりますけれども、資料1-2のキザロホップ

エチル、こちらは国内登録のある剤となっております、これとは別に、エステル異なるキザロホップPテフリル、こちらは資料1-3の剤でございますけれども、こちらは、海外でのみ登録されているということで、こちらを評価書評価していただいているものでございます。

こちらは、第2版時の際に、両剤について総合評価という形で御評価をいただきまして、グループADIが示されているものでございます。

今回第3版の審議をお願いしているところでございまして、前回11月24日の調査会におきまして、両剤について一通り御審議をいただいたところでございまして、ADIやARfDまで御確認いただいたところでございます。

確認事項としまして、家畜で認められた代謝物Dについて、確認事項をお出しいただき、今回その回答が提出されましたので、引き続き御審議をお願いしたいと考えております。

また、前回の審議を踏まえまして、評価書について修正をした箇所、確認いただきたいところがございますので、そちらについても御審議いただきたいと考えております。どうぞよろしくお願いいたします。

そうしましたら、早速、剤の説明について入らせていただきます。

資料1-2を御用意いただければと思います。キザロホップエチル第3版でございます。

家畜代謝試験で認められた代謝物Dの確認事項についての回答について、御審議いただければと思います。

その点以外の分野につきましては、担当の専門委員、専門参考人から特段御意見ない旨、頂戴をしておりますので、代謝物Dに関するところから御説明させていただければと思います。

評価書案をお開きいただきまして、23ページまでお進みいただければと思います。

代謝物Dについての確認事項について、4点出していただいております。

そちらは、机上配布資料の2のほうでも御用意しておりますけれども、回答について評価書に転記しておりますので、こちらを御確認いただきながら説明をさせていただきます。

まず、確認事項1ですけれども、代謝物Dについて、こちらは、動物体内での代謝産物として検出されるのかどうかという点について、抽出条件や分析条件などを確認し、考察又は実験により示すことということで確認しております。

また、乳汁からの抽出につきましては、最初にリパーゼ処理がなされているということで、なぜ代謝物Dは加水分解を受けないのか御説明することということで、お出しいただいております。

こちらについて、回答をその下に記載しておりますけれども、まず、ニワトリの試料、こちら腎臓と排泄物で代謝物Dが出ておりますけれども、こちらは、メタノールで抽出がされているということで、代謝物Dについて、キザロホップ、こちらは代謝物Bですけれども、Bのカルボン酸とメタノールが反応することで、アーティファクトとして生成した可能性があるという回答が来ております。

また、ヤギの代謝試験の乳汁の分析では、メタノールは使用していないということで、異なる理由で検出されたと考えるということでございます。

乳汁は、リボプロテイン、それから、リパーゼ、リパーゼ及びプロテナーゼKによる酵素処理後に分析をして、その結果、代謝物Dが検出されるということです。

こちらは、報告書のほうでは、Appendix4として出ております、乳汁のアセトニトリル抽出画分のHPLC分析も実施されているということでございまして、こちらの結果では、代謝物Dは検出されていないということで、代わりに脂肪酸抱合体が検出されているという回答が来ています。

そちらは、この後、抽出液をリパーゼ及びエステラーゼ処理の結果、この脂肪酸抱合体は、代謝物Bの抱合体と推察されるということでございます。

「従って」としまして、ヤギの生体内では、代謝物Bの脂肪酸抱合体として存在しているが、リパーゼ等の酵素処理の過程で代謝物Dが生成した可能性が高いと考えられましたという回答が来ております。

また、乳汁における残留試験について述べられておりまして、乳汁、リパーゼ及びエステラーゼの混合処理後に分析をしているということですが、こちらは、添加回収試験の結果があるということで、加水分解後の代謝物Bとして回収しているということですが、回収率約81%ということですが、

このことから、代謝試験に用いられているリパーゼでは、代謝物Dは、加水分解を受けにくく、残留試験で使用しているエステラーゼによって加水分解が起きるものと考えられるという回答でございます。

また「なお」としまして、代謝物D、ヤギの代謝試験において乳汁中から10%TRRを超えて検出されていますが、残留濃度が0.01から0.04 mg/kgということで、家畜への飼料最大負荷量を考慮すると、代謝物Dの最大推定残留値は、0.0003 mg/kgとなるということです。

また、乳汁における家畜残留試験におきましても、結果としては、5 mg/kg投与群で最大でも0.02 mg/kg検出されておりまして、それよりも低い0.1や0.5 mg投与群では、定量限界未満ということで、実場面で0.01 mg/kgを上回るレベルで検出される可能性は、極めて低いと考えておりますという回答が来ております。

2点目以降につきましては、評価書の23ページでございます。キザロホップエチルですね。1-23ページを、今、御説明しております。

そうしましたら、その下、確認事項の2以降ですけれども、代謝物Dが投与後に生体中において生成するのであれば、以下について回答することとなっております、2点目の確認事項ですけれども、こちらは、分析条件についてのことでして、本試験では、乳汁が検出されているけれども、Appendixのほうで検出されていない理由を示せというものでございますが、こちらは、先ほどの回答でもありましたとおり、乳汁の分析操作中の酵素反応の過程で生じたと考えられるという回答でございます。

また、3点目、こちらは、種間差ですけれども、メチルトランスフェラーゼについて述べられておりました、前回審議の際に、事前に確認した際にメチルトランスフェラーゼによって生成される可能性について、回答が来ていたこともございまして、それであるならば、ラットやマウス、イヌを用いた代謝試験でも代謝物Dが検出されない理由を説明することということでございます。

また、メチルトランスフェラーゼについて、カルボン酸にメチル基が付加されたとの報告が、ほかの化学物質でされているか調べて提示することとして、確認をしております。

回答としましては、調査の結果、カルボン酸を基質としたメチル化反応の例は確認できませんでしたということです。そのため、酵素処理の過程で生成した可能性が考えられるという回答となっています。

また「なお」としまして、ラットの代謝試験でもラットの脂肪中から代謝物Bの脂肪酸抱合体が検出されているということで、抱合体の生成過程に関して、ラット及びヤギでの差はないと考えているという回答が来ています。

最後、4点目でございますけれども、こちらは、剤による差でございます、エチルで代謝物Dが生成されるのであれば、キザロホップPテフリルのほうでも生成されるはずであるが、検出はされていないということと、また、植物代謝試験のばれいしょにつきましても、同様の傾向がみられるということで、理由を説明するようにということで確認しております。

回答ですけれども、こちらキザロホップエチルの国内の権利を持っている社は、キザロホップPテフリルについての情報を持ち合わせていないということもありまして、海外の評価書に記載された情報を基に分析を比較したという回答が来ております。

キザロホップPテフリルのヤギの乳汁中の分析におきましては、キザロホップエチルの試験で使用されたリポプロテイン及びプロテナーゼKは使用されていないということです。

また、ばれいしょのほうでも、キザロホップPテフリルは、クロロホルムやアセトニトリル溶液が使用されておりました、メタノールは使用されていなかったということで、キザロホップエチルの代謝試験でのみ、代謝物Dが検出された理由は、分析法の違いによるものだと考えるという回答となっております。

回答を踏まえまして、事前にいただいている御意見を御紹介させていただきます。

杉原専門委員から、メタノール抽出過程がある場合で検出されていることから、アーティファクトの可能性が大きく、ばく露評価対象物質に設定しなくてもよいと考えますとコメントをいただいております。

また、永田専門委員からも、回答内容は、予測していた内容に近いものだったということで、コメントをいただいております。

代謝物Dは完全にアーティファクトと言えるかどうかについてですが、これを正しく証明するためには、今回用いられた抽出・分析系に代謝物Bを加えて、代謝物Dが生成するかの証明をする必要があるということで御意見をいただいております。

一方としまして、植物のほうでも代謝物D、本当に生成されるのかということで、植物中でメチルエステル化されるような反応機構があるのかどうか、植物代謝の先生にお伺いしたいということでいただいております。

抽出法についても御意見をいただいております、エチルのほうのトマトでは、代謝物Dは検出されていなくて、ほかでは出ているということですが、異なる点は、トマトは、アセトニトリルが使われていて、大豆、ばれいしょではエタノールで抽出されているということでございます。

また、土壌中動態試験を含むほかの試験でも、最初の抽出には、メタノールは使われていないということです。エステル反応は、酸性下で触媒が存在すると容易に起こるようですということで、図をお示しいただいております。

ヤギにおける代謝産物として、乳汁中に代謝物Dが検出されていますが、この抽出では、最初にエステル分解のためにリパーゼ処理されて、その後、酢酸エチルによって抽出されている一方で、ほかの臓器については、乾燥後にジクロロメタン：メタノールで抽出されているということです。ただし、このときは炭酸アンモニウムで塩基性となっているという御意見でございます。

全部の抽出を確認していませんし、矛盾していることも多少ありますが、代謝物Dは抽出の過程で生成されているように思えますということでいただいております。

また、本多専門参考人からも御意見をいただいております。

畜産物の代謝物Dの扱いについては、動物代謝の先生の意見に沿って修正いただければということでございます。

植物代謝試験につきましても、Dが検出されている例は、いずれもメタノール抽出で、検出されていないトマトでは、メタノール抽出していないということでいただいております。

植物代謝で検出された代謝物Dについては、10%TRRを超えておらず、食品健康影響評価には関係しませんので、特段、これについての記載は必要ないと考えていますということでいただいております。

確認事項の回答に対するコメントは、以上でございます、あとは、評価書のほうにどのように反映するかということで、コメントも頂戴しておりますので、そちらを御紹介させていただきます。

29ページまでお進みいただければと思います。

29ページの6行目から、畜産動物の主要代謝経路を記載しております、こちらの②のところ代謝物Dの生成について触れていただいております。

こちらについての修正が必要かどうか、事務局から確認をしております、杉原専門委員、それから、楠原専門委員からコメントをいただいております。

どちらもアーティファクトである可能性が考えられることを追記したほうがよいという御意見をいただいております。

また、楠原専門委員からは、修文案もいただいております、上記の理由であれば、主

要代謝経路ではないので、削除でよいと思いますということで、②の記載について削除するような修正をいただいております。

ちょっと番号がずれますので、もし、修正するのであれば、15行目の④については、③に修正されるかと思われまます。

両先生のコメントも踏まえまして、アーティファクトである可能性について、各試験で触れてはどうかということで、楠原専門委員からは、修文案もいただいておりますので、そちらも御紹介させていただきます。

26ページまでお戻りいただければと思います。

まず、ヤギの試験でございますけれども、26ページの1行目に、本文中にDが出ておまして、そちらの脚注に追記をいただいております。

こちらは、回答の内容を、そのまま記載していただいているものかと考えておまして、こちらの記載についても御確認いただければと思います。

また、あわせて、事務局のほうでも、次のページでございます、表15のほうにも、代謝物Dのところに脚注bを付しまして、アーティファクトである可能性が高いと考えられるため、記載をしておりますので、こちらの記載についても御確認いただければと考えております。

また、ニワトリのほうについても、御意見をいただいております。28ページの10行目のところに、楠原専門委員から脚注に説明をいただいております。

こちらについて、念のため御確認いただきたいと考えておまして、こちらの文章ですけれども、8行目のところから御覧いただければと思いますが、追加投与群において分析された卵について記載した文章でございます、こちらの卵につきましては、確認事項の回答のほうで、特段触れられていない試料でもございましたので、念のため抽出法も御覧いただいて、御議論いただければと考えております。

抄録のページを御紹介させていただきます。お手元に抄録を御用意いただければと思います。

該当するところは、抄録の68ページでございます。よろしいでしょうか。

抄録の68ページのところに、分析フロー1というのが、卵についての分析フローになります。

こちらのフローのとおり抽出を行っておりまして、御覧いただきますと、アセトン抽出、それからジクロロメタンなどで抽出がされておまして、最後、非極性代謝物画分のところで、酵素処理がされていて、リパーゼ処理、それから、ジクロロメタン又はメチルエーテル分配抽出がされております。

この最後の酵素処理の結果、出てきたものとして、今、本文に記載していたというところでございますので、こちらも併せて脚注に記載する場合に、この記載でよろしいかどうか確認をいただければと思います。

評価書のほうにお戻りいただきまして、28ページでございます。

表17のほうにも脚注aとしまして、アーティファクトである可能性が高いと考えられた旨、記載をしておりますので、こちらについて御確認いただければと思います。

申し訳ございません、aを追加したことで、もともとあったaをbに変えていたのですけれども、表中のほうは、正しく修正されておりませんでしたので、そちらは適切に修正したいと考えております。

説明については、以上でございます。よろしく願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

前回代謝物Dの生成について、アーティファクトでないのか、そういう質問ではないですけれども、確認事項を幾つか申請者のほうに問いかけたところ、回答が得られたということで、既に先生方からは、一応回答に対してのコメントをいただいておりますが、4つの確認事項の回答について、全体を含めて御意見をいただきたいと思っております。

永田先生からお願いします。

○永田専門委員

永田です。

今、解説していただいたとおりで、申請者からの回答も、先ほど私の意見として最初に想定した思った内容に近いものが返ってきたということです。ただ、私がコメントに書いた内容で、植物での代謝ではDはどうかと。

前回、それについては、最後のほうに少し言っただけなので、特に議論ありませんでしたが、植物から抽出したDも、申請者も中に述べているように、メチルで抽出した条件です。要するに、周りは高濃度のメチルで、メチルと水溶液でしたかね、それで抽出しているのですね。

トマトは、このDは検出されていませんけれども、トマトは、ここに書いてありますように、最初にメタノールは使われていない条件でやられています。

これを考えると、ここに示した反応の式では、酸性条件だったら、カルボン酸体あるいはカルボキシルは、アルコールがあると、酸性条件で、ここに示した反応が起こることが書かれてあります。私もそう思うのですが、それで、触媒があれば、比較的簡単にエステル化がすると解説されています。

では、触媒は何かということですが、分かりませんが、最初の生体成分というのは、色々なものが入っていますので、その中の何か触媒して、これができたのではないかと、私は考えています。エステル化は、今の話で大体説明はできると思うのです。

だから、何を申したいかという、結局、植物で代謝物として抽出されたDは、これもやはりアーティファクトの可能性が高いということが言えるのではないかとということです。

場合によっては、キザロホップエチルのほうは、エチル体が、代謝産物のカルボン酸体のBに代謝されなくても、メタノールの濃度がものすごく高ければ、そのままメチルとエチルが交換するということも考えられるかなと考えていますけれども、可能性は非常に高

いと思いました。結局、証拠として、それを証明したわけではないので、スペキュレーションということになってしまうかと思います。

それで、もう一方の、ここに書いてあるように、乳汁から何でできるのかと、これが、実は、一番迷っているのですけれども、これも実験によって使われたものが、最初にリパーゼ等で加水分解されなかったものにはDは出てこないわけですね。一方、リパーゼの加水分解の過程で、メチルがくっついたのかなと考えられるわけですが、これが、私にとっては疑問で、では、メチル基はどこからくるのかなと、これがちょっと分からないですね。

ただ、調べてみると、ヒトの生体の中で、メタノールは、どのくらいの濃度があるかという、大体20 μM が、何も飲まないでも、普通に存在すると、ただ、エタノールは、もっと多いのですけれども、存在すると、書いてあります。

もう一つは、乳製品というか、牛乳の中には、メチオニンが非常にリッチであると。だから、メチオニンは、このメチルは、メチル供与体に、メチオニンの一番端っこに、水酸基にメチルがついていますけれども、このメチルは、実は、先ほどちょっと出てきました、メチルトランスフェラーゼのメチルのもともとの供与体になっているのですね。

だから、乳汁の中に、そういうものが多いので、加水分解の反応の過程で、これがこっちにくっついたのだと、これもスペキュレーションです。可能性はないとも言えないかなと、その程度で考えています。

結果的にいうと、先ほどのメタノールで抽出した場合、普通の水を使うと、大体普通の水を置いておいたら、若干酸性側に傾くのですね。二酸化炭素を吸収しますから、だから、最初に塩基性の水相にというか、溶液にしてあれば、比較的反応はいかないと思うのですけれども、今回の代謝産物の3つの実験では、そのところは、水を使ったというふうにしか書いていないです。

だから、先ほどに戻りますけれども、植物で生成されたDは、恐らく今申した機序で大量に溶媒中にメタノールがあるので、生成してきたかなと思っています。

くどいですがけれども、もう一度いいますけれども、リパーゼ処理したことで、本当にメタノールを含むというのは、これが非常に疑問であると思っています。

ただ、後で出てきますけれども、エステル化体はリパーゼで分解されにくいと、先ほどありました。しかし、細胞内あるいは血中の中にエステラーゼは何種類もあります。エステラーゼが非常に加水分解の触媒反応の加水が強いために、細胞の中に入ってくると、直ちに加水分解します。だから、もし、エステル化体があっても、体内では直ちに加水分解されほとんど検出されないというのが現状だと思います。

それが証拠に、動物体内試験で、キザロホップエチル体の濃度を見ているところがありますけれども、血中では、ほとんど検出されていないという状況です。だから、もしあったとしても、そんなに毒性影響はないだろうと考えています。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

杉原先生も、恐らくアーティファクトに生成した可能性があるとの回答を確認しましたとコメントをいただいておりますが、今の永田先生のコメントも含めて、コメントをいただけたらと思います。

○杉原専門委員

永田先生に指摘していただくまで、気がつかなかったのですけれども、最初見たときに、代謝物Dが出てきたというのは、何か不思議な反応だなとは思っておりました。

実際、キザロホップエチルがエチルエステルで、すぐに加水分解体である代謝物Bに多くが代謝されています。体内では、非常にエステル加水分解酵素が多いので、普通は、こういうエステル結合は、加水分解されるのが多いです。

今回、アーティファクトで出てきたということで、代謝物が検出された過程というのは、何となく分かりました。

今回の評価書では、検出はされているので、注釈をつけて書き込むというのでいいのではないかと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

楠原先生は、特にコメントをいただけていないようですが、いかがですか。

○楠原専門委員

もう両先生が御指摘のとおりかと思えます。私もアーティファクトである可能性が非常に高いというところに関しては、同意いたします。

先ほど御指摘いただいた卵のところは、先生方にも、ちょっとコメントをいただきたいところなのですけれども、ニワトリのほうは、メタノール抽出しているので、Dはアーティファクトであると。

卵のほうは、アセトン抽出をして、最終的に非極性代謝物画分でリパーゼ処理をしているので、この過程でDが生成した可能性が高いと思っていたのですけれども、その理解でよろしいですか。

○小野座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。

これは、28ページのところです。

○楠原専門委員

はい。それで、先ほど御紹介いただきましたように、抄録のニワトリの代謝試験の抽出画分の分析フローを見ているところなのですけれども。

○小野座長

永田先生、コメントをいただければと思います。

○永田専門委員

ニワトリは、色々実験がなされているようで、データには、ニワトリの卵の中には、検出されていないですね。されていなかったか。28ページ。

○楠原専門委員

28ページのほうに、鶏卵のほうにも検出されたという記述がありまして、これまでの議論のとおり、恐らくアーティファクトによるものだろうとっていて、それで、分析フローで、でもメタノールは使われていないのですよ。

最後の非極性代謝物画分のところで、リパーゼ処理しているの、生成するとしたら、ここかなと思っていたのですが。

○小野座長

永田先生、お願いします。

○永田専門委員

卵に関しては、今、お話ししたものと別に、最初からリパーゼ処理して、それで、オバブミンにDが検出されたというデータがあるのですね。でも、ここに出ていないですね。

それと同時に、ニワトリの場合は、腎臓から検出されたと書いてありますね。29ページの腎臓ですね。代謝物Dが腎臓で検出された。こちらのほうが問題なのですから、量も多いし、これは、よく見ると検出法が、今から、1986年で、35年前ぐらいですね、やっている分析法がTLCで分離して、それでリテンションタイムで代謝物に相当するところをかき取って、それをカウンティングするという、非常に古典的な方法なのです。

だから、後で出てきますけれども、要するに、ほかの代謝産物の可能性があるのではないかというのが、実はEFSAの評価書の中に書いてあります。

そういう非常に低濃度のものは、TLCのクロマトを見てもらうと、どこに本当にピークがあるか分からないようなTLC箇所を、あてずっぽ的にどうもかき取っているみたいで、それをカウントしているのですね。

だから、本当に代謝物Dが腎臓で代謝されるかどうか、これもはっきり分かりません。ただ、腎臓からの抽出には、リパーゼは使われていないです。

○楠原専門委員

メタノールも使われていないのですか。

○永田専門委員

メタノールも使われていないです。

○横山課長補佐

腎臓は、メタノールを使っているみたいです。

○永田専門委員

最初からでしたか、僕もどこか書いていましたね。

○横山課長補佐

抄録の69ページですね、先ほど御覧いただいたページの後に。

○永田専門委員

私のもらった抄録の69ページというのは、分からないですね。あります、すみません。

○楠原専門委員

腎臓は、メタノール抽出ですね。

○永田専門委員

メタノール抽出ですけれども、このとき、先ほどの私のコメントの中に書いたように、塩基性にしてあるのですね。

○楠原専門委員

では、分子型になっていて、解離しづらいと。

○永田専門委員

はい、だろうと、だから出なかったのではないかというふうに、私は考えました。ただし、腎臓は出ているのですね、だから、腎臓に出たのは、分析法が非常に不備というのがあって、それでほかのものを検出したのではないかという可能性もあると思います。

以上です。

○小野座長

杉原先生、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

卵についてですか、腎臓について。

○小野座長

両方ですかね。

○杉原専門委員

メタノール抽出だけれども、酸性ではないのですか、ちょっと私、抄録のほうがよく見えていませんで、69ページですか。

○小野座長

はい。

○町野専門職

ニワトリの腎臓について、69ページにフローが記載されています。

○杉原専門委員

すみません、先生方の御意見のほうに、お任せいたします。

○小野座長

楠原先生、確認できましたでしょうか。

○楠原専門委員

抄録の、今、分析フローは見ているのですけれども、これのpHが幾つだったのかというのは、どこにあるのでしょうか。仮にpHがあったとして、実際に反応効率を確認したわけではないので、否定も肯定もできない状況ということで、よろしいですか、永田先生。

○小野座長

永田先生、お願いします。

○永田専門委員

そのとおりです。ここに実際に出てこない、オリジナルの中には、実は、これ以外に試験をしてあります。それで、最後にEFSAの評価が出てきますけれども、分析法とか、抽出法が全然ばらばらなのですね。

だから、要するに統一した方法、分析方法でやっていないので、何とも言えないというのが、結果的な結論だと思います。

以上です。

○楠原専門委員

そうしておくのであれば、それであれば、全体を通して、動物代謝に関しては、Dは可能性があるという書き方であれば、否定しているものでもないもので、少なくとも腎臓については量が少ないですし、卵については、そこその量は出ていますけれども、このままアーティファクトの可能性が高いという注釈を残しておくということでもよろしいですか。

○小野座長

先生方、永田先生、同意をいただきました。

杉原先生もよろしいですか。はい、御同意いただきました。

では、先生方、いずれも確実にアーティファクトというには、何か実験が必要なのもかもしれないですけども、恐らく状況を確認した限りでは、アーティファクトであるという可能性が高いということで、御同意いただきましたので、表の脚注の記載は、いずれも、今、可能性が高いと考えられたという感じで追加されたものは、これで御同意いただいたということでもよろしいですね。

28ページの脚注だけ、可能性があるとなっているのですけれども、ほかは、何か可能性が高いと考えられたと書いてあるのですけれども。

○楠原専門委員

私の書き損じです。統一していただければと。

○小野座長

変えてあると、何か違う意味の。

○楠原専門委員

そうですね。

○小野座長

変えてあると、何か違う意味で使う気がするの。可能性が高いと考えられたと、ほかの表の脚注と同じにするのがよろしいかなと。

○楠原専門委員

はい、すみませんでした。

○小野座長

いえいえ、そう思います。

○杉原専門委員

脚注によっては、代謝物Bから生成したという言葉も入っているので、これは抜いておいて、アーティファクトでできた可能性で統一してもらえば。

○小野座長

そうですね。だから、27ページの、例えば、表15の脚注であれば「代謝物Bから生成した」という部分は削除して、「生成した」は残していいのか、抽出又は分析操作過程において生成したアーティファクトである可能性が高いと、そういった感じですね。

○楠原専門委員

このキザロホップエチル由来だということが、多分分かれば、伝わってほしいなと思います。

○小野座長

なるほど。

○楠原専門委員

全然関係のない化合物が、夾雑物として入ってきているわけではないので。

○小野座長

なくて、そうしたら。

○楠原専門委員

アイソトープで検出しているの、必ずキザロホップエチルというのは、確定でよろしいですか。

○小野座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。

御同意ということです。

○楠原専門委員

それでは、すみません、先ほどほかの先生から御提案のあったとおりで。

○小野座長

では、そのような形で、29ページの表17の脚注も同じような記載にするということにさせていただきます。

最後の29ページの主要代謝経路の記載ですが、楠原先生から②と書いてあって、代謝物Bのメチルエステル化によると、これを削除しようという案も御同意で、よろしいですか、先生方。

ありがとうございます。

では、いずれの先生方も御同意いただきましたので、29ページの13、14行目は、今、消してある部分は削除、④となっている15行目は、③という形にさせていただきたいと思います。

ここの部分については、これぐらいでよろしかったですかね、確認し忘れていないですか、事務局。

ありがとうございます。

では、先に進みたいと思います。

説明を引き続き、お願いします。

○町野専門職

そうしましたら、特段、各試験のところでお意見をいただいているところはございませんので、64ページまでお進み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。

記載ですけれども、13行目を御覧いただければと思います。

家畜代謝試験の結果として記載をしております、可食部における主な成分として、未変化のキザロホップエチルのほかに、10%TRRを超える代謝物として、B、Bの抱合体、D及びJが検出されたと、永田専門委員から修正をいただいております。

また、その下は、畜産物残留試験の結果を記載しております。

また、次のページにお進みいただきまして、65ページの1行目からばく露評価対象物質の選定に係る記載でございます。

現在の案ですと、10%TRRを超えた代謝物として、植物でB、それから、Bの抱合体、それから、家畜の可食部では、B、Bの抱合体、D及びJが、こちらも検出されたと永田専門委員から修正をいただいております。

それぞれにつきまして、まず、Bについては、ラットでも認められるが、急性経口毒性がキザロホップエチルと同等であり、植物、家畜代謝試験の結果、キザロホップエチルの残留値を上回る場合があったという記載をしております。

また、代謝物Dについてですけれども、今回の回答を踏まえまして、少し修正をしております、家畜代謝試験では乳汁における残留値がキザロホップエチルの残留値と同等又はそれ以上であったが、ラット、マウス及びイヌで認められず、試料の抽出及び分析過程で、こちらは、先ほどキザロホップエチルから生じたという修正になるかと思っておりますけれども、アーティファクトである可能性が考えられたという記載になっております。こちらについて、御確認いただければと思います。

また、Jにつきましては、その下、10行目からですけれども、ラットで認められないが、10%TRRを超えたのが、家畜の代謝試験において、ニワトリの肝臓及び腎臓のみということで、予想飼料負荷量を考慮した場合には、残留は僅かと考えられたとしております。

「また」といたしまして、作物残留試験、それから、キザロホップエチル及び代謝物Bが、畜産物残留試験においては、キザロホップエチル及び代謝物B及びDが、いずれも代謝物Bに変換して一括分析されているということを記載しております。

「以上のことから」ということで記載をしておりますけれども、前回まで案1と記載をしていたものですが、案2といたしまして、今回、事務局で新たに追記をしております。

こちらは、その下の【事務局より】ボックスの、今回追記というところを御覧いただければと思いますが、66ページに頭にあります②のところでございます。こちらは、現行の残留基準の規制対象物質が、以下の記載、キザロホップエチル、それから、キザロホップPテフリル、代謝物B、加水分解により代謝物Bに変換される代謝物を、それぞれ代謝

物Bに変換したものの和とされてございまして、そちらも参考にいたしまして、記載ぶりを畜産物のばく露評価対象物質をキザロホップエチル及び代謝物B（加水分解により代謝物Bに変換される代謝物を含む。）というような案も作成しております。

こちらを御確認いただければと考えております。

楠原専門委員、それから、杉原専門委員からは、案2がよいということで、コメントを頂戴しております。

また、永田専門委員からは、先ほど御意見にもいただきましたけれども、EFSAのほうでの評価について抜粋をいただいております、先ほど御説明いただいたとおりでございます。

説明は、以上でございます。よろしく願いいたします。

○横山課長補佐

座長、恐れ入ります。楠原専門委員は、50分に御退室ということなので、先に御意見を聞いていただいて、よろしいですか。

○小野座長

はい、了解いたしました。

それでは、楠原先生、64ページの部分と、最後65ページの案1、2に関する部分で、コメントをいただければと思います。

○楠原専門委員

前半部分は、特にコメントはございません。

御提案いただいたほうに関しましては、先ほど御説明がありましたとおり、代謝物Dは、加水分解で代謝物Bに変換されるものですので、このような記載でよいのではないかと思います。

○小野座長

案1、2は、2のほうがよろしいですか。

○楠原専門委員

はい、2のほうで。

○小野座長

了解いたしました。ありがとうございます。

永田先生、杉原先生は、いかがでしょうか。

永田先生。

○永田専門委員

実は、私、まだどっちがいいかとは、はっきり明言していません。実は、ずっと、前回の会議から考えていました。どうしようかと思い、色々資料を見ながら考えておりました。両先生、もう2案だということを言われています。それにならうわけではないのですけれども、やはりどう考えても、2案しかないなと今は思っています。

ただ、これは、私が書類を読んで見出したわけではなく、事務局からお教えいただいた

のですが、海外評価のEPAとEFSAのリスクアセスメントが書いてある内容の一部が66ページに表記されています。

EPAは、キザロホップメチルも、その対象物質に、動物の場合は入っています。

ところが、EFSAは、入っていないのですね。入っていないのですけれども、よく見ると、キザロホップエステルズとなっているのですね、ただ、これは、もう一つのテフリルと、このエステルのもを同時に評価した内容なので、そうかなと思ったのですけれども、その中に、これも教えて頂いたのですが、その一番下の「永田専門委員より」というところで、EFSAの中に書いてあった項目、英語の文章があります。これを見てもらって、これも教えてもらったのですけれども、2行目“this metabolite being considered as an analytical artefact by the notifier”と書いてあるのですね。これを見て、申請者は、アーティファクトでないかと、最初から自分で疑って、どうもEFSAに申請したような感じを受けました。そこで、全部のデータを見て、こういう記載があるかないか、内容を確認しましたが、どこにも書いてありませんでした。

それが、その下行になると、結局、先ほど言いました、動物間で、色々違うものがあるし、分析アナライズも違うということで、結果的に、4行目に書いてある“considered as the other metabolites”と書いてありますね。これは、腎臓で出たものが、そうではないかと言っているかと思います。結果的に、これは、2000年ぐらいの報告書、もう少し前だったかな、そこで出てきたものなので、国内の申請者は、恐らくこの文を見て、Dはアーティファクションにできたものというのを申請する前に知っていたのではないかというのが、私の勝手な予測なのです。

それで思ってみると、返ってきた回答が、あまりにも素直に、私の考えているとおりのことが書いてあったので、実は半分びっくりしたのですね。ほとんど、こちらが要求した内容に全然反抗しないで、そのまま素直に書かれているので、あれと、実は思いました。このところを考えると、なるほど、これを知っていたなという印象を受けました。

結局、事務局に作っていただいた2案の括弧の中に「加水分解により代謝物Bに変換される代謝物を含む」と、これを、入れていただいたのは、非常によかったと思います。ありがとうございます。これがあれば、色々な方向でも対応できるかなと思いますので、私としては、この2案で十分だと考えています。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

2案で、加水分解により代謝物Bに変換される代謝物、この記載があれば、仮にDが本当にあったとしても、ここに含まれるということですね。アーティファクトだろうと、ということですが、杉原先生、いかがですか。

御同意いただきました。

では、最終的な記載の部分は、案2となっているものにしたいと思います。

それ以外の部分は、特によろしいですか。

永田先生、お願いします。

○永田専門委員

それで、もう一度議論を戻すようになるかもしれないのですが、では、植物から出てきたDは、これはアーティファクトだということをどこかに記載しないとイケないのではないかと、今回の議論を聞いて、改めて思いました。前は、そこまで強く言えませんでしたので、コメントを入れませんでした。今日の全体の話の中を聞いていたら、やはり植物から出てきた代謝物Dもアーティファクトの可能性があるとこのものを、どこかに、それぞれの作物の抽出物質のところに入れる必要があるのではないかと考えております。

以上です。

○小野座長

それは、植物代謝のほうでDが検出されているものについて、動物代謝と同じように脚注を入れるような形でしょうか。

○永田専門委員

はい、そうです。それで、これは、植物代謝の先生方に御同意をいただかないとイケないので、その辺、お願いしたいと思います。

○小野座長

植物代謝の先生方は、いかがでしょうか。

本多先生。

○本多専門参考人

本多です。

入っていていいと思います。いずれもメタノール抽出ですので、単純にエステル交換でできていると考えるのが普通ですので、それで、先ほどの腎臓もメタノール抽出ですので、そこでエステル交換で、エステル交換は酸でもアルカリでもいくので、できていると考えることはできるので、ただ、断定はできないので、考えられるぐらいでいいと思うのですけれども、植物のほうに入れること自体は、別に問題ないのではないかなと思います。

以上です。

○小野座長

中山先生、いかがでしょうか。

○中山専門委員

私も全く本多先生と同じ考えで、確かに全くアーティファクトと断言するのは、ちょっと危険かなと思うのですが、可能性が高いというぐらいで言っておけばいいかなとは思いますが。

○小野座長

ありがとうございます。

では、植物のほうで、Dが認められているものについて、表の下に動物のほうと同じよ

うに、記載の仕方が、同じような記載の仕方であって脚注を入れていただくということにしたいと思っております。

事務局のほうで、対応をお願いいたします。

これ以外は、よろしいですかね、先生方、永田先生、お願いします。

○永田専門委員

くどくなりますけれども、結局、今回、こういう状況になったのは、やはり申請者が安易に疑いを持たずといえますか、こういうデータを出してきたというところに大きな問題があると思っております。

したがって、再評価のときに、代謝産物といっているDが、本当に代謝産物なのか、あるいはアーティフィカルに抽出の過程、反応の過程でできたのか、これを明らかにしてほしいと思っております。

それと同時に、例えば、リパーゼの場合、どういうメカニズムで、このメチルがくっついてきたかという理由を明らかにして報告していただきたい。これを強く要請したいと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

それは、何か、これは、事務局に質問ですけれども、そういうコメントがあったことは、申請者には、伝えてもらうことは可能なのでしょうか。

○横山課長補佐

再評価への申し送りということで、本日、議論いただいたということは、議事録に残りますので、そのような形で伝達できると思っております。

○小野座長

はい、了解です。

特にエステル交換のほうは、僕でもイメージがつくのですけれども、リパーゼ処理のほうは、ちょっとどういう形でメチルが入ったのかなというのは、ちょっと不思議に思いましたけれども、状況証拠からすると、アーティファクトの気がします。

では、キザロホップエチルについては、議論すべき部分は、今ぐらいでよろしかったでしょうか、事務局。

○町野専門職

ありがとうございます。

○小野座長

では、引き続き、キザロホップPテフリルの説明をお願いします。

○町野専門職

そうしましたら、資料1-3を御覧いただければと思っております。

表紙のほうに記載しておりますとおり、前回の御審議を踏まえまして、ラットを用いた

2世代繁殖試験、発生毒性試験のところ、追記、修正を行っておりますので、そちらの御確認をお願いできればと考えております。

なお、ほかの分野のところにつきましては、担当の専門委員、専門参考人から御意見がない旨、頂戴しております。

該当箇所ですけれども、ページをお進みいただきまして、30ページをお開きいただければと思います。

13行目から10.生殖発生毒性試験とありまして、(1)の2世代繁殖試験、ラットの試験からでございます。

御確認いただきたいのが、表35、30ページから31ページにかけてありますけれども、親動物の雌雄で認められております、体重増加抑制と摂餌量減少についてでございます。

こちらは、前回の審議におきまして、こちらP世代の親動物の雌雄における体重と摂餌量減少の発現時期について、DARを参照することとされましたので、資料を基に評価書案作成をしております。

こちらは、データを机上配布資料3として御用意をしておりますので、そちらも併せて御確認いただければと思います。

机上配布資料3ですけれども、3ページ、4ページのところにTable6.6-2と6.6-3で、雄のデータと雌のデータの記載がされております。

こちらを確認いたしまして、雄の摂餌量のところ、それから、雌の体重と摂餌量に統計学的有意差が認められた時点の記載がなかったということで、対照群と比べて低値となっている時期を発現時期として記載をしております。

申し訳ございません、前回気づけばよかったのですけれども、DARにおきまして、300 ppm投与群の雌雄における体重の変化、毒性所見とされてございませんで、EFSAのほうでも300 ppmで体重低下があったと記載が確認できるのは、F₁世代のみということでございました。

評価書の記載は、評価については、前版の審議の際に、オーストラリアの評価を主に参考にしていただきながら、記載をしていたものでございまして、今回、DARの評価を参照することとされたことから、審議済みではございますけれども、体重増加抑制の扱いについて、御確認をいただければと考えております。

参考としまして、評価書の31ページの【事務局より】のところに、オーストラリアの参照した評価の記載の抜粋も記載をしております。

こちらにつきまして、各専門委員から御意見を頂戴してございまして、まず、小林専門委員からDARのTable6.6-2を見ていただきまして、12週と29週の体重増加について、計算をいただいております。そちらを見ますと、900 ppm投与群で77 gの増加となっているということで、体重増加抑制は900 ppmにおける毒性所見と考えられますといただいております。

また、納屋専門委員からもP世代の雄の動物の300では、体重増加抑制が認められない

と考えますということで、表をそのように修正するのがよいとコメントをいただいております。

藤井専門委員からは、より詳細な結果の記載されたDARでは、300 ppm投与群の雄の体重増加抑制、P世代にはみられないようですということでもいただいております、雌についても触れていただいております、雌は机上配布資料3の4ページでございますけれども、そちらを見ると、有意な差ではないようなので、DARを参照して毒性所見としなくてもよいのではと思いますとコメントをいただいております。

こちらは、机上配布資料3のデータも御覧いただきながら、記載について御確認をお願いできればと考えております。よろしく願いいたします。

続きまして、その下の評価書32ページでございます。発生毒性試験、ラットの試験でございます、こちらは、前回、ARfDの設定根拠となる試験として審議をいただいたものでございまして、表36のところを御覧いただければと思いますが、肛門部汚れのところに脚注を付しております。

こちらは、前回審議の際に、ARfDのエンドポイントと判断した理由、それから、海外のEFSAの評価では、30 mgのところの肛門部汚れを毒性影響と判断しておりますけれども、そちらを判断しなかった理由について、脚注に説明を記載しております。

こちらについて、いずれの専門委員からも御同意の御意見を頂戴しているところでございます。こちらも御確認いただければと思います。

説明につきましては、以上でございます。よろしく願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

2世代繁殖試験、それから、発生毒性試験について、前回審議から変更になったという部分があるということで、2世代繁殖試験に関しては、EFSAのDARを参照していただくということで、机上配布資料3が配布されていますが、体重増加抑制がもともとは300以上のところに、これはオーストラリアの評価書を基に、もともと記載されていたようですが、DARのTableを見ると、300 ppmでは有意差がなさそうということでしょうか、コメントをいただいておりますが、一応、御説明をお願いしたいと思います。

まず、小林先生、お願いします。

○小林専門委員

小林です。

小野先生がおっしゃってくださったように、DARを見ますと、900 ppmのところでは、体重増加抑制がありまして、これは、毒性所見と考えます。しかし、300 ppmのところでは、そういうものは見られないということで、このようなコメントをいたしました。

以上です。

○小野座長

雌は、900 ppmも有意差がないように見えるのですけれども。

○小林専門委員

確かにそうですね。

○小野座長

納屋先生、いかがですか。

○納屋専門委員

納屋です。

雌について、何のコメントもしておりませんでした。まず、おわびいたします。

おっしゃるとおり、雌については、300も900も変化がないので、これは、やはり雌のほうは削除すべきですね。

雄は、300にはないので、体重に関する記載は、900のほうに移動するということになると思います。

すみませんでした、以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生は、いかがですか。

○藤井専門委員

藤井です。

私も雌については、Table6.6-3を見ますと、900 ppm群では、数値的には、対照群より低値なのですが、有意差は300 ppmも900 ppmもないようですので、毒性所見としなくてもよいのではと考えております。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

では、この体重増加抑制は、雄は300のところは削除で、900のほうに記載、雌は、抑制が見られている感じではないので削除という形でもよろしいですか。

ありがとうございます。

どうぞ。

○町野専門職

ちょっと御確認させていただければと思うのですが、御議論ありがとうございました。

雄のほうは、900のほうに体重増加抑制を移動するということとして、記載する時期としては、投与12週からということで。

○小野座長

雄は、12週からでもよろしいのですね。からというか、それ以前が分からないから、そう書くしかないですね。この摂餌量の11週以降を書いてあるのも、要するに、それ以前は分からないからということですね。

○町野専門職

はい。では、そのようにさせていただきます。

それで、雌のほうですけれども、今、体重については、毒性としないということで削除かと思うのですけれども、そうしますと、900のところ、摂餌量減少のみ残るということで、よろしかったですか、念のため、御確認いただければと思います。

○小野座長

先生方、よろしいですか、これは、摂餌量は減っているのですかね。

○町野専門職

摂餌量につきましても、机上配布資料3を御覧いただければと思いますが、4ページにございます。

○小野座長

雌は4ページですね。

○町野専門職

フードインテイクのところかと思うのですけれども。

○小野座長

この数字を見る限りでは、減っているようには、私には見えないのですけれども、先生方、いかがでしょうか。

納屋先生、お願いします。

○納屋専門委員

納屋です。

小野先生おっしゃるとおり、この表を見ると、摂餌量の減少というのは、雄も雌もないように思うのですが、評価書の31ページの4行以降の【事務局より】に、こういう理由で摂餌量を取りましたと書いてあったので、だから、では、しょうがないねと、それが根拠になっているよねということで、統計学的な変化もないけれども、あるいは、何もないけれども、事務局の汗をかいたところをそのまま同意しましょうかというのが根拠です。

以上です。

○小野座長

藤井先生、いかがでしょうか。

お考え中のようなので、小林先生、コメントをいただけたらと思います。

○小林専門委員

今、議論にありましたように、やはり数字を見ると、摂餌量減少のようには見えないというのが、正直なところですね。これ以上は、ちょっと数値を見てというところなのですが、すみません、そんなところでも、

以上です。

○小野座長

藤井先生は、いかがですか。

○藤井専門委員

藤井です。

前版では、オーストラリアのを引用していただいた内容を見ますと、詳しいことが全く分からない状態だったのですが、今回、DARの66ページのResultsのところの2行目から3行目にかけてなのですけれども“Significant reductions in males and/or female”と“and/or”になっており、引用しているTableも6.6-2しか書いていないので、差が有意なのは雄の体重のみであり、摂餌量については、6.6-2と6.6-3の表の数値を見ますと有意な差ではないので、雌雄とも毒性所見としなくてもよいのではと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

何か基の欧州のものの文章は、今、ちゃんと読んでみたら、摂餌量は、雄についてしか書いていないですね。だから、雌の摂餌量減少を取ったのは、もともとの評価書が間違っていたと。

雄についても、欧州のほうでは、ちょっと低いねという、数字を見ると、有意差はないけれども、確かに、ちょっと数字的に低いねというので、雌については、何も欧州はやっていないので、だから、雄の有意差がない、この28.5と27.2、29.7と27.3みたいな、それを低下傾向があったと言うのかどうかという話なのだと思うのですけれども、その辺りは、先生方、いかがですか、もう有意差はないから、なくていい、それとも傾向として取っておくか、納屋先生、お願いします。

○納屋専門委員

納屋です。

座長のおっしゃるとおりでして、どう見ても、何か変化があるとは思えないので、取ってしまったほうが、正直です。

これは、2世代試験をやる前に、予備試験をやって、これよりも高い用量をやっていて、それで、高い用量だったら、かなりいろんな毒性が出ているからというので、900にしていますよ。だから、900が出なくても、真面目に最初に予備試験をやっているということは分かりますので、ここの親世代の雌のところ、毒性が何もなくても、許容できるのではないかと思います、いかがでしょうか。

以上です。

○小野座長

小林先生、いかがですか。

御同意いただきました。藤井先生も御同意いただきました。

では、摂餌量は、なしということにしたいと思います。結果として、雌の900のところは、記載するものがない感じですかね。でも、雌の300 ppm以上のところに書いてある血液生化学の変化的なものは、残っていますので、別に何もなかったわけではないので、

よろしいのではないかと思います。

御同意いただきました、ありがとうございます。

では、この試験に関しましては、これでよろしいでしょうか。

結局、脚注のa、bと書いてある、これは、aだけ残るのかな、そういう感じですね。

では、次、32ページの発生毒性試験のほうに行きたいと思いますが、こちらは、前回ARfDのエンドポイントとして判断した理由について、脚注に記載したほうがよろしいでしょうという意見がございまして、事務局で記載いただいたものについて、先生方は、御同意いただいていると思いますが、何かコメントのある先生方、いますか、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

では、こちらは、御同意いただきましたので、今の事務局で準備していただいた脚注の案で採用ということにしたいと思います。

では、審議すべき部分は、この剤について、ここまでですかね。

では、総合評価の資料1-1の説明をお願いいたします。

○町野専門職

資料1-1を御覧いただければと思います。

先ほど御審議いただいた内容を含めまして、修正できればと考えております。

9ページ、総合評価のところをお開きいただければと思います。

多くの先生からコメントない旨、頂戴をございまして、5行目から前版からの記載そのままでございますけれども、キザロホップエチル及びキザロホップPテフリルはエステル部分の構造が異なるということで、それぞれ評価をしたということでございます。

代謝経路は同様であること等を考慮して、総合的に評価をしたということで記載をしております。

12行目から(1)としてキザロホップエチルの評価の要約を記載しておりまして、こちらは、先ほど御議論いただきましたばく露評価対象物質の記載のところ、案2でということで評価をいただきましたので、10ページの15行目のほうの記載が、そのまま入るかと考えております。

また、その下から、30行目からキザロホップPテフリルの評価の要約を記載しておりますが、こちらは、特段、前回の審議から修正をしております。

次のページへお進みいただきまして、24行目から総合評価でございます。

ADIとARfDにつきましては、前回御確認いただきましたけれども、ちょっと繰り返しのようになりますが、ADIにつきましては、前版の審議と同様でございまして、キザロホップエチルとキザロホップPテフリルのADIより低い値である0.009 mg/kg体重/日をグループADIと設定したと記載をしております。

「また」としまして、急性参照用量につきましては、キザロホップエチルは設定する必要がないと判断し、キザロホップPテフリルのARfDは0.3 mg/kg体重と設定されたことから、グループARfDを0.3 mg/kg体重と設定したと記載をしております。

その下からばく露評価対象物質についての記載ですけれども、こちらも案2になるかと思しますので、該当が12ページの11行目に記載しております。農産物中のばく露評価対象物質については、キザロホップエチル、キザロホップPテフリル及び代謝物B、畜産物中のばく露評価対象物質については、キザロホップエチル及び代謝物B（加水分解により代謝物Bに変換される代謝物を含む。）、魚介類中のばく露評価対象物質については、キザロホップエチル及び代謝物Bと設定したという記載になるかと思えます。

こちらも御確認いただければと思います。

総合評価につきまして、以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

先ほどの議論で、キザロホップエチルの評価については、案2という形、加水分解により代謝物Bに変換される代謝物を含むという括弧がついたものということでしたので、5ページは、案2となるかと思えますが、先生方、これでよろしいですか。

永田先生、御同意いただきました。杉原先生もよろしいですね、御同意いただきましたので、5ページは、そのようにさせていただきます。

総合評価の部分は、これも永田先生、修文案というのがありますが、案2でよろしいですね。今回の議論から、ありがとうございます。では、こちらも案2ということで。

私から質問なのですが、総合評価の評価書には、普通の評価書みたいに、最後、ADIとARfDの表とは言わないのですかね、設定根拠とか書いてある、あれはと言って分かるかどうか分からないのですけれども、ないのですか。

○横山課長補佐

すみません、今、御指摘をいただいて、はっとしたのですが、ほかの剤のまとめ方を確認して、同様にするとということでもよろしいですか。

○小野座長

もちろんです。

○横山課長補佐

そのようにいたします。

○小野座長

ということで、ADI、ARfDについては、今回議論した内容では、前回から変更がございません。

全体を通して、先生方、何かコメントはございますか。

永田先生、お願いします。

○永田専門委員

今回、前回の会議から短期間で、今回いただきました評価書をそろえていただきました事務局の方々にお礼を申したいと思えます。ありがとうございました。

以上です。

○小野座長

ほかの先生方、よろしいですかね。

それでは、ようやく結論が出ましたので、本日の審議を踏まえまして、キザロホップエチル及びキザロホップPテフリルのグループADIにつきましては、以前の結論と同じ、キザロホップエチルにおけるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である0.9 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI0.009 mg/kg体重/日と、また、キザロホップエチル、キザロホップPテフリルのグループ急性参照用量ARfDにつきましては、キザロホップPテフリルにおけるラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である30 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したARfD0.3 mg/kg体重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)

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、本日の審議の結果、多少修正が必要な部分があると思いますが、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

御審議ありがとうございました。

評価書のほうを修正させていただきます。修正については、具体的に御指示を頂戴しているところですが、事務局のほうで修正した後、もう一度先生方に御覧いただいたほうがよろしいですか。

○小野座長

大丈夫だと思うのですが、先生方、よろしいですかね、修正は事務局にお任せするということで。

御同意いただきましたので、本日の議論のとおり修正いただければよろしいと思います。

○横山課長補佐

かしこまりました。そうしましたら、もし何かございましたら、御相談させていただくということで、修正の上、食品安全委員会に進めさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

○小野座長

では、よろしくをお願いいたします。

それでは、その他の議題に進みたいと思いますが、その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。本調査会につきましては、次回は2月20日月曜日の予定となります。

す。どうぞよろしく願いいたします。

本日は、今年最後の会議でございました。先生方、どうもありがとうございました。

○小野座長

ありがとうございました。

以上でよろしいでしょうか。

先生方から、特に何かございますでしょうか。よろしいですか。

今回、この調査会は、年内最後ということで、前回も何か年内最後かとも言ったかもしれないのですが、本当に年内最後でございますので、よいお年をお迎えくださいませ。

本日は、ありがとうございました。

以上