

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第44回会合議事録

1. 日時 令和7年11月10日（月） 13:56～15:31

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 農薬（フェナザキン）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）

堀本座長、義澤座長代理、安部専門委員、稲見専門委員、金田専門委員、佐藤専門委員、野村専門委員、藤本専門委員、安彦専門委員、山折専門委員

（専門参考人）

篠原専門参考人、清家専門参考人、平塚専門参考人、森田専門参考人

（食品安全委員会）

祖父江委員長、浅野委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、前間事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、櫻井専門官、塩澤専門官、中井専門官、鈴木係長、橋本係長、山守係長、貞廣専門職、藤原専門職、牧野専門職、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 フェナザキン農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料 ばく露量算出結果の報告について

6. 議事内容

○ ○○

恐れ入ります。そうしましたら、定刻より少しお時間は早いのですが、先生方皆様おそろいでいらっしゃいますので、ただいまから第44回農薬第二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まして、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会議システムを併用として、当庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第二専門調査会の専門委員10名、専門参考人4名に御参加いただく予定でございます。

〇〇におかれましては、御都合により、遅れて御出席くださると御連絡を頂戴しております。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと存じます。

〇 〇〇

それでは、議事次第に沿って議事を進めます。

本日の議題は農薬（フェナザキン）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、よろしく申し上げます。

事務局より資料の確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま〇〇から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知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いたします。

本日の資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第二専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてフェナザキン農薬評価書（案）（非公表）、資料2として論点整理ペーパー（非公表）、参考資料としてばく露量算出結果の報告について、以上を御準備いたしております。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項につきましてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしく願いいたします。

〇 〇〇

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。

〇 〇〇

それでは、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。

〇 〇〇

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。

それでは、ないようですので、農薬（フェナザキン）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。

○ ○○

よろしく願いいたします。

お手元に資料1、フェナザキンの評価書案を御用意ください。

表紙の【事務局より】ですが、今回、かんきつ、トマト等を適用とする農薬の新規登録申請及び魚介類への基準値設定の要請に係る評価依頼に関して評価をお願いするものです。国内の登録申請は今回が初めてになります。過去にインポートトレランス設定の要請がありまして、今回が第3版の評価となります。

ADIとARfDは設定済みです。今回新たに提出された試験をボックスの下のほうから次ページにかけて記載しておりますが、これらの試験について御確認いただくとともに、食品健康影響評価に影響が及ぶかどうかについて御検討をお願いいたします。

ADIの設定根拠であるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、毒性所見に肝臓の重量増加や肝細胞肥大は認められなかったことから、「農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて」に沿った見直しは行いませんでした。

そのほか、新しい評価書の標準的な記載項目及び記載順序に基づく修正を行っております。

おめくりいただきまして、5ページをお願いいたします。

審議の経緯になります。6行目より第3版関係を記載しておりまして、9月30日の食品安全委員会で要請事項説明が行われ、本日農薬第二専門調査会で御審議いただくものとなります。

おめくりいただきまして、10ページをお願いいたします。

評価対象農薬の概要です。用途は殺虫・殺ダニ・殺菌剤で、構造式は6に記載のとおりです。

7の物理的・化学的性状に今回追記を行っておりまして、特段コメントはいただいておりません。

11ページの3行目より開発の経緯ですが、本剤はキナゾリン系の剤になりまして、ミトコンドリア呼吸鎖電子伝達系Complex Iの阻害により、殺虫効果を示すと考えられております。

お進みいただきまして、12ページから試験の概要となります。

10行目から1. 土壌中動態試験です。今回新たに好氣的土壌中動態試験と土壌吸着試験が追加となっております。前版までに記載された試験について、新しい評価書の標準的記載順序に基づく修正を行っております。

○○と○○よりコメントはない旨、御連絡を頂戴しております。

追加された試験の1つ目が11行目からの(1)好氣的土壤中動態試験①になります。結果は表1に記載のとおりで、分解物としてM10とM8が認められております。

続いて、15ページをお願いいたします。

19行目からの(6)と次のページの(7)として、国内土壌と海外土壌を用いた土壌吸着試験を記載しておりまして、結果はそれぞれ表に記載のとおりです。

続いて、16ページの9行目より2.水中動態試験になります。今回新たに加水分解試験と水中光分解試験が1つずつ追加となっております。こちらについても、前版までに記載されていた試験について、新しい評価書の標準的記載順序に基づく修正を行っております。〇〇と〇〇より問題ない旨、御連絡を頂戴しております。

追加された試験の1つ目が10行目からの(1)加水分解試験①になります。結果は表8に記載のとおりで、分解物としてM10とM8が認められております。

2つ目が18ページの19行目からの(4)水中光分解試験①になります。こちらも結果は表11のとおりで、照射区でM10とM8が認められております。

お進みいただきまして、20ページをお願いいたします。

1行目から3.土壌残留試験です。今回新たに畑地のほ場試験が追加されております。結果は表13に記載のとおりで、11行目下のボックスに記載しておりますが、茨城土壌の深度0~20cmの推定半減期について、ドシエと報告書で異なる値が記載されていたことから、報告書の値を記載しておりました。こちらの試験について、〇〇と〇〇より問題ない旨、御連絡を頂戴しております。

続いて、同じページの13行目より4.植物、家畜等における代謝及び残留試験です。

13行目上のボックスについて、先生方へお送りした際の記載に誤りがございまして、申し訳ございませんが、修正を行っております。

今回新たに国内の作物残留試験と魚介類における最大推定残留値が追加となっております。

14行目からの(1)植物代謝試験については追加試験はなく、前版の誤記と思われた点の修正を行っております。そちらが①ぶどうの試験の表15、こちらが21ページから22ページにかけて記載されている表ですが、22ページの2行目下にボックスを作成しておりまして、キナゾリン環標識体の処理76日後の加水分解処理抽出残渣の値について、ドシエと報告書を確認したところ、前版でM7の値として記載されていたものがM7とM8の混合物の値であったことから、抽出残渣及び合計のM7とM8のセルを結合しましたとしておりまして、特段コメントは頂戴しておりません。

お進みいただきまして、27ページをお願いいたします。

12行目より(2)作物残留試験です。今回追加された国内の試験結果を13行目から17行目にかけて記載しております。

また、25行目下のボックスで、ばく露量に関してはリスク管理機関から報告を求めることとなったことから、使用方法の範囲内かどうかにかかわらず、最大の残留値を記載する

案としましたとしておりまして、前版で記載されていた海外の試験結果についてもその関係の修正を行っており、〇〇より問題ない旨、御連絡を頂戴しております。

27行目より（3）魚介類における最大推定残留値を記載しておりまして、特段コメントはいただいております。

植物、家畜等における代謝及び残留試験までは以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、元に戻って確認しますが、ほとんど〇〇、〇〇からは特にコメントはありませんという形でいただいておりますが、12ページから先ほどの27ページまでのところで、〇〇、〇〇、何か追加のコメント等はございますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。追加はありません。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もよろしいですね。特に追加等はありませんね。

ありがとうございます。

その他の先生方、何か気がついたところはございますでしょうか。

このところに関しましては、新しく試験を追加されたところと、特に大きな変更というところはないと思っておりますけれども、よろしいですかね。

では、27ページまで。事務局、引き続き説明をお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

続いて、28ページをお願いいたします。

1行目から5. 動物体内動態試験になります。今回新たに追加された試験はなく、〇〇よりコメントはない旨、御連絡を頂戴しております。

こちら前版の誤記と思われた部分の修正を行っておりまして、30ページをお願いいたします。

18行目からの（2）ラット、マウス及びハムスターの試験についてですが、31ページの3行目のハムスターの半減期について11行目下にボックスを作成しております。ラットとマウスの値はいずれの種でも設定されている用量の投与群の値が記載されている一方、ハムスターの値が異なる用量の投与群の値となっていたため、修正した旨を記載しておりまして、〇〇、〇〇、〇〇より同意の旨、御連絡を頂戴しております。

動物体内動態試験については以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、動物体内動態試験の記載ではハムスターの半減期のところが修正されているというところですが、これに関しましては、いずれの先生方も特に問題ないようにコメントをいただいております。

そのほか、何か追加のコメント等がありますでしょうか。よろしいですか。

では、特になさいますので、事務局、続きをお願いいたします。

○ ○○

続いて32ページをお願いいたします。

こちらから毒性のパートになります。

急性毒性試験等から神経毒性試験について今回新たに追加された試験はありません。○
○よりコメントはない旨、御連絡を頂戴しております。

こちらについても前版からの修正を行っている点がありまして、そちらが3行目からの
6. (1) 急性毒性試験になります。

12行目下にボックスを作成しておりまして、雌の試験が追加試験を含めた2試験が行われており、投与量の記載に抜けがあったため、追記を行ってまいりました。

○○からは、追加試験が行われたことを確認しました。○○からは、2試験が合体されていますので、正確に言えば雌の0と100 mg/kg体重の投与群は10匹になりますが、注釈はつけなくてよろしいでしょうかといただいております。○○からの御指摘を踏まえて、表25にbとして注釈案を追記しております。御確認をお願いできればと存じます。

お進みいただきまして、38ページをお願いいたします。

38ページの9行目より10. 生殖発生毒性試験になります。今回新たに追加された試験はなく、○○と○○よりコメントはない旨、御連絡を頂戴しております。

続いて、40ページをお願いいたします。

23行目からの11. 遺伝毒性試験と次の12. 経皮投与、吸入ばく露等試験については、追加された試験はなく、コメントもいただいております。

43ページをお願いいたします。

4行目より13. その他の試験になります。今回、解毒方法又は救命処置方法に関する試験が提出されましたが、未処置対照群に対する胃洗浄又は活性炭反復処置の効果が検討された試験であり、投与量は150 mg/kg体重のみであることから記載しない案としましたとしておりまして、○○、○○より承知しました。○○より、毒性についての追加の情報ではないので、記載しないでもいいと思いますといただいております。

原体の毒性試験については以上となります。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、32ページの急性毒性試験のところに戻って確認していきたくと思いますが、急性毒性試験で脚注の案を追加しておりますけれども、これは○○からいただいたコメントに対しての修正案という形になってはいますが、○○、この修正案についてコメントがあ

ればお願いいたします。

○ ○○

脚注を追加していただいたので、分かりやすくなってよくなったと思います。特に私からはありません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、特に何かありますでしょうか。よろしいですか。

○ ○○

○○です。

問題ないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、その他のところでいきますと、その他、追加のところでコメント等は特にないと思いますけれども、43ページのところに関しましても、解毒方法又は救命処置方法に関する試験というのが提出されていますけれども、これについては記載しないということに関しましても各担当の先生方から同意していただいているということで、記載しないことにしたいと思いますが、その他、ここまでのところ、急性毒性試験からその他のところまでで何か気がついたこととか追加のコメント等は各先生方からございますでしょうか。

ないようですので、ここまでのところに関しましては事務局案のとおりに進めたいと思います。

引き続きまして、事務局、44ページから説明をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

44ページから代謝物の試験となります。今回、代謝物M10とM12の試験が追加となっております。

1つ目の試験が3行目からの1の(1)代謝物M10の急性毒性試験になります。今回、経口投与と経皮投与の試験が提出されておりまして、結果は表40のとおりで、LD₅₀はどちらも2,000 mg/kg体重超となっております。

次のページの1行目下にボックスを作成しておりまして、【事務局より】としてテストガイドラインとの相違点とドシエでの考察を記載しております。

いただいたコメントは同じページの下のほうに記載しておりまして、○○と○○からは、評価可能と考える旨をいただいております。○○からは、1992年に実施された経口投与の試験について、ドシエで2001年に出たガイドラインからの逸脱点を記載して考察していま

すが、そもそも1992年の試験に対してそのような考察が必要なのでしょうか。また、考察をした理由が分かれば教えていただけませんかといいただいております。その下のボックスで御説明を記載させていただいております。内容としては、農林水産省のほうでドシエ様式の申請資料のガイダンスを出しております。そちらで最新のガイドラインとの相違点と考察を記載するよう定められており、ドシエ様式の剤については試験の実施年にかかわらず考察が行われているというものでございます。

続いて、46ページに2つ目のボックスを作成しております。〇〇よりコメントを頂戴しております。44ページの4行目になります。こちらに吸入ばく露と記載されているけれども、結果がありませんといいただいております。確認しましたところ、申し訳ございませんが、誤記でしたので削除を行っております。

続いて、46ページの2行目より代謝物M10の遺伝毒性試験となります。今回、復帰突然変異試験と小核試験が提出されまして、結果はどちらも陰性となっております。

表41の脚注aについて、〇〇より修正をいただいております。

加えて、表のタイトル行について、処理濃度のところに投与量の記載が抜けておりましたので、事務局で追加の修正をさせていただいております。

12行目下のボックスに次のページにかけてテストガイドラインとの相違点とドシエでの考察を記載しております。〇〇からデータを確認しました。事務局案に同意します。〇〇より、両試験ともに現行テストガイドラインとの相違点があり、並びに背景データが提示されていないとのことですが、M10の評価に懸念を与えるものではありませんといいただいております。

続いて、47ページの2行目より代謝物M10の眼・皮膚に対する刺激性試験です。結果は3～4行目に記載のとおりになりまして、7行目下のボックスで次のページにかけてテストガイドラインとの相違点とドシエでの考察を記載しております。〇〇より評価可能の旨、コメントをいただいております。

続いて、48ページの2行目より4. その他の試験です。

(1)として代謝物M12のQSARによる毒性評価を記載しております。こちらの代謝物M12がフェナザキンの二量体となっております。

今回、変異原性と急性毒性のQSARが行われまして、結果としては、6～7行目に記載のとおり、食品健康影響評価の観点において、フェナザキンと比べて特段の懸念を示す可能性は低いと考えられたとしております。

8行目下にボックスを作成しております。ドシエと報告書では、OECD QSAR Toolboxを用いた評価も記載されていますが、過去の農薬第五専門調査会の審議において、OECD QSAR ToolboxはQSARには含まれないとの御意見があったことから記載しない案としましたとしております。〇〇より、承知しました。記載しない明確な理由を専門家の先生に解説をお願いしたいです。〇〇より、OECD QSAR ToolboxはQSARには含まれないとの御意見があったことから記載しないの点、もう少し御説明いただけませんか。いずれに

せよ、本剤については、OECD QSAR Toolboxは意味のある予測を提供しなかったということのようなので、記載しない案にと賛同しますといただいております。

〇〇より頂戴したコメントに関して、下の【事務局より】で補足の御説明をさせていただいております。過去のジンプロピリダズという剤を御審議いただいた農薬第五専門調査会において、OECD QSAR Toolboxを用いた評価がリスク管理機関より提出されましたが、専門委員の先生より、OECD QSAR ToolboxはQSARではなく、機能としてプロファイラを出力するモジュールであるとの御意見があり、評価書には記載しないこととされたというところがございます。

次の49ページに2つ目のボックスを作成しております。先ほどの【事務局より】とは異なる内容で、〇〇よりコメントを頂戴しております。ここに示されたQSARによる評価はM12のみを対象としていますが、評価に用いたソフトウェアにはフェナザキンの毒性データが反映されているのでしょうか。あるいはフェナザキンも対象としてQSARによる評価を行った結果はないのでしょうか。もしフェナザキンのデータなしでM12のQSAR予測を行っているとする、少し心もとない結果のように感じます。例えばフェナザキンをQSARによって評価された予測値が本評価書案で提示された急性毒性や遺伝毒性の結果と一致又は近似することが示されていれば、構造類似体であるM12のQSAR予測結果も客観性や説得力が増すように考えますといただいております。

その下の【事務局より】で確認できた情報を記載しております。まず、ソフトウェアへのフェナザキンの毒性データの反映有無については、報告書では、Derek Nexusについては関連する情報がなく不明というところでした。こちらについては変異原性のQSARが行われたものになるのですけれども、陽性の場合アラートの元になっている構造を持つ化合物の情報が報告書に記載されるようなのですけれども、今回は陰性というところで何も記載されていないという状況です。

また、EPAのソフトウェアについては、報告書に類似化合物が記載された表がございまして、そちらにフェナザキンが記載されていないことから、フェナザキンのデータは含まれていないと考えられます。

また、フェナザキンを対象としたQSARによる評価は提出されておられません。

代謝物の毒性試験については以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、44ページの代謝物の安全性に係る試験の概要のところから確認していきたいと思います。

まず、代謝物M10の急性毒性試験のところですが、ここに関しましては、OECDガイドラインとの相違点とドシエでの考察というところで、それぞれ【事務局より】というところで確認事項が出ておりますが、これにつきまして、経口投与、経皮投与それぞれのところから出ております。この考察についてというところでのコメントで、〇〇のほうから

この考察の理由というところが出ておりました、それについての事務局の説明がありますがけれども、〇〇、この説明で理解していただけましたでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

ありがとうございます。分かりました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それを踏まえた上で、ここの考察についてはいずれの先生方も特に問題はないと。ガイドラインとの相違点について評価は可能だという判断をさせていただいておりますが、特に追加のコメント等はありませんでしょうか。よろしいですね。

では、続きましては〇〇のほうから御指摘をいただいております、44ページの4行目の吸入ばく露というところはこの試験は出ていないということで、これに関しては削除することにしたと思います。

それから、遺伝毒性につきましても、それぞれガイドラインとの相違点の考察に関しましては、〇〇、〇〇、いずれの先生方も同意していただいている。特に問題ないということですがけれども、〇〇のほうから少し補足の説明がありましたらお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

特段補足はありません。こういう理由で評価できるという回答が申請者から出されていて、それは妥当なものだと判断いたしました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、特に問題ないということで進めたいと思います。

それから、眼・皮膚に対する刺激性試験（代謝物M10）に関しましても、それぞれの相違点と考察というところに関しまして、〇〇のほうからは評価可能ということですがけれども、ほかの毒性の先生、〇〇、特に問題ないということでもよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

問題ないと思います。大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もよろしいですね。

分かりました。問題ないということで、このとおりに進めたいと思います。

それから、その他の試験というところで、QSARによる毒性評価ということで、代謝物M12のところ、事務局からの確認事項としましては、OECD QSAR Toolboxを用いた評

価については、過去の専門調査会での審議でOECD QSAR ToolboxはQSARに含まれないという判断ということで、それを踏襲した形で今回記載していないということで、その理由も明確にさせていただきたいというコメントが先生方から出ておりましたので、それについての説明がここに書いてありますけれども、これにつきまして、〇〇、この記載の内容に何かコメントがありましたらお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

事務局の最初の説明でQSARに含まれないという御意見があったことからということで引っかかってしまって、意見があっただけかと。一人誰かがそう言っただけかみたいにしてしまって質問させていただきました。本当はもう少し詳しい説明を聞きたいという気持ちはありますけれども、前回の議論でどういうことだったかということは記載していただけて分かりました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もよろしいですか。

〇 〇〇

はっきり僕もよく分からないのですが、参考までにお聞きしたいのですが、QSARの専門家の先生はどなたがおるのですか。答えられなかったら構いません。

〇 〇〇

特に今のところ。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇がおられないので、専門家ではないのですが、QSARに関してちょっと勉強したことがありますので、追加の説明になればと思って発言いたします。

OECD QSAR ToolboxはQSARという名前がついているのですが、私はこれはQSARのように予測を出力するものではないと理解しております。つまり、Derek Nexusのようなそのモデルを搭載して、例えば変異原性が“Plausible”であるとか疑わしいといった結果を出すものではなくて、過去のデータと比較してこのような類似構造があったというような比較した情報を整理して出力するツールであると理解しております。ですので、予測を出力するのがQSARという理解に立つと、これはQSARではないということになって、QSARによる毒性評価という項に記載するのは不適切であるという第五調査会での御意見だったのかなと私は理解いたしました。

説明になりましたでしょうか。

〇 〇〇

〇〇、ありがとうございます。分かりました。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、ありがとうございました。今の説明に基づくと、これまでの判断に従った形で記載しないということできたいと思います。

それから、49ページで○○から質問が出ておりまして、それに関しまして、事務局からは記載されていない、また、提出されていないということで、含まれていないだろうというような回答ですけれども、これに対しましてコメントがもしありましたらお願いいたします。

○ ○○

○○です。

私もQSARの専門家ではないので、素朴な質問としてコメントさせていただきました。

この辺の評価のフローチャートというか、ルールがよく分からなかったのも、M12のみの評価だけでもいいとは思いますが、せっかく動物実験の変異原性とかをフェナザキンそのものでもやっていたので、これをQSARの中にかけてデータが出せるのかなと思ったのですが、費用的な問題とか時間というところに相当なものがあるのであれば無理しなくてもいいかと思ったのですが、その辺を知りたくて質問させていただきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、取りあえず49ページまで終了ということにしたいと思います。

その他、追加のコメント等、各先生方から何かありますでしょうか。よろしいですか。

それでは、事務局、50ページから食品健康影響評価についての説明をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、50ページからの食品健康影響評価になります。

8行目から12行目にかけて、追加された作物残留試験の結果に基づき、修正を行っております。

ばく露評価対象については、28行目下のボックスで御検討をお願いしております。前版のばく露評価対象がフェナザキンとフェナザキンの二量体である代謝物M12となっているのですが、今回、申請者がQSARの結果などからM12を除く考察をしてきていることなども踏まえて、フェナザキンのみとする案を作成いたしました。代謝物M12は植物代謝試験で10%TRRを超えて認められ、作物残留試験でも残留が認められるのですが、毒性の懸念がないとしてばく露評価対象としないこととしてよろしいか、御検討をお願いしていたところです。

ドシエにおける考察をその下から次のページにかけて記載しておりまして、QSARの結果から毒性上の懸念がないと考えられること、分子量や脂溶性から体内に吸収されにくい

と考えられることが考察されております。

その下に海外の評価について記載しておりまして、いずれにおいても代謝物M12はばく露評価対象には含めないとされております。EFSAとHealth CanadaではM12の毒性に関する記載はなく、EPAとJMPRでは、分子量が大きく脂溶性が高いことから、体内に吸収されにくく、懸念される残留物ではないと判断されている状況です。

こちらの代謝物M12がばく露評価対象とされました初版の審議においては、当時、海外の評価はEFSAとEPAの評価書が公表されていた状況なわけですが、EPAの評価も御確認いただいた上で、M12の毒性と脂溶性に関する情報がないことから、ばく露評価対象に加えることとされました。

先生方からいただいたコメントは52ページの中頃から記載しております。

まず、〇〇からは、QSARの結果からはM12が親化合物と比較して特段の懸念がないことは賛成します。また、二量体であり、難水溶性であることから、体内への吸収は限定的であることも同意します。したがって、毒性の懸念は低いと考えます。

〇〇からは、初版のときと検討材料は大きく変わっていないように思われますので、M12は引き続きばく露評価対象のままよいかと思えます。*in silico* QSARはあくまで予測モデルであり、もしこれによって毒性を正確に判断できるのであれば、ほかの剤も同様にこのモデルで判断できることとなります。また、脂溶性が高いという点についても、初版での判断と今回で特に何も変わっていません。疎水性の性質のみから毒性がないと判断することは、依然として難しいのではないかと思います。DDTやPCBも疎水性が高い化合物ですが、毒性がないと判断することはできません。

〇〇からは、これに関して新たに追加されたデータはQSARの結果です。それにより初回審議時の議論が覆されるのかどうか。QSARの予測結果にどの程度の信頼性を置くかということかと思えます。

〇〇からは、代謝物M12のQSARによる評価が妥当であると判断されれば、事務局案に賛同します。確認ですが、代謝物M12を用いて試験を実施していないのはなぜでしょうか。標品を合成して得るのが難しいなどの理由があるのでしょうかといただいております。M12の試験に関してはドシエのほうに記載がございまして、M12は毒性試験に供試できる必要量を化学的に合成することが非常に困難なことから、*in silico* QSAR法に基づく毒性予測を実施したとされております。

また、〇〇からは、初版審議時は毒性情報が極めて少なかったため、安全側に立った判断を行ったものと思えます。その中で、初版審議時にはM12が親化合物に戻るということはなさそうと判断されています。また、海外の作物残留試験の結果を見てみると、M12の残留濃度はおおむね0.01 mg/kgより小さい、すなわちばく露量は少ないと推察できます。これらでM12をばく露評価対象から除外するようになると思えます。これに加え、脂溶性が高く吸収されにくいこと、QSARでの遺伝毒性評価結果が使用可能であると判断されれば、ばく露評価対象から除外する理由の肉づけになると思えます。加えて、同じく植物代

謝試験で10%TRRを超えて検出されたM3について、ばく露評価対象から除外する理由が記載されていません。ラットで認められたからになりますでしょうかといただいております。

その下の【事務局より】ですが、〇〇からいただいたM12に関するコメントに関して、海外の作物残留試験においてさやえんどう、ブルーベリーなどの作物の可食部で0.01 mg/kgを超えて検出されており、最大残留値はオレンジで0.13 mg/kgという状況になっております。こちらの状況も踏まえても、代謝物M12の残留量が低いとしてよいか御検討をお願いできればと存じます。

また、M3に対していただいたばく露評価対象から除外する理由に関しましては、御指摘のとおり、ラットに認められたものになりますので、50ページの22行目、前の行からになりますが、「M3及びM12が認められたが、M3はラットにおいても検出された」と追記する案を作成しております。御確認をお願いいたします。

代謝物M12に関して、事務局の案としては50ページの24～28行目に記載しておりまして、QSARの結果や体内に吸収されにくいことを理由としてばく露評価対象から除く記載としております。こちらのM12を除くかどうかとその理由については御意見が分かれているところですので、御検討をお願いいたします。

また、ADIとARfDについては前版から変更なしの案としておりまして、特段御意見はいただいております。

ばく露量については、先生方へお送りした際に記載が抜けておりまして申し訳ございませんが、54ページの3行目に評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとするとしております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、50ページの食品健康影響評価のところを確認していきたいと思いますが、ただいま事務局のほうから説明がありましたけれども、ここのポイントはばく露評価対象物質にM12を含めるか含めないかというところで、事務局案としましては含めないという形で出しておりますけれども、各先生方は少し意見が分かれているようですので、まず第52回評価第一部会の議事録のところでも専門委員で関わってこられた〇〇のほうから、この辺の経緯も含めて、今回のところのコメントも含めて説明をお願いいたします。

〇 〇〇

かれこれ10年近く前の審議だったと思うのですがけれども、私のコメントにも書いたところがあるのですが、情報が少ないので安全側に立ったような流れだったかと思っています。

そういう点で、今回、特に私の担当するところの作物残留試験の結果を改めて見たときに、確かに0.1 ppmぐらいの残留値を示す検体は幾つかあるのですが、そのほとんどが0.01 ppm以下、あるいは検出されていないというような状況ということなので、こういうとき、よく迷ってエキスパートジャッジ的な判断をすることが多いのですがけれども、

出る出ないがやはりあるとき、今回改めて見てみて、ばく露残留濃度としては低いものだろうという気はしています。

そこに、今回QSARでの遺伝毒性と急性毒性の結果が出ていまして、そこが毒性評価として使えるという判断があれば、さらにばく露評価対象物質から除外する理由にも肉づけになると思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、今の○○のコメントを踏まえた上で、○○、コメントをお願いいたします。

○ ○○

○○です。

私はM12をばく露評価対象化合物に加えたままでいいのではないかという意見ですが、第一に、私は毒性の専門ではないので、QSARの信頼性というものを評価できないのですけれども、逆に言えば、評価できないからこそそれを評価対象にしていいかどうかというほうの立場で意見として申しています。これに関しては、毒性の先生たちがQSARの信頼性がM12を外すのに足りるという判断があれば、私は何も反対意見はないところなのですけれども、QSARの専門ではない立場から申しますと、QSARのこのデータを見たところ、まず、遺伝毒性に関してはDNA結合活性をみているというところだと思うのですが、これに関しては構造からDNA結合活性というのはある程度推測してもいいかと思うのですけれども、疑問なのは、経口毒性に関して果たしてどこまでジャッジできているのかとか、QSARで評価できているのかというのが疑問だったところです。これは○○からコメントがあったところに僕も同意なのですけれども、何を使って学習データを取り入れているのかというところで大分結果が異なるのかなど。提出されているデータを見て、類似化合物と出しているものは全然類似していなくて、化合物としては全く違う化合物で、これが学習データとなっているのであれば、正しい評価はされていないというのが率直な意見です。私の専門ではない目で見ても、もしかしたら考え方を間違えているかもしれませんので、ここは毒性のQSARを扱っている先生に御判断いただければと思います。

なので、QSARに関して私は評価できないところなのですけれども、もう一つ、脂溶性ですね。脂溶性が高いからといって、これをまたばく露評価対象化合物から外していい判断材料にしていいかというと、DDTとPCBを例に挙げましたが、これは毒性自体が高い化合物なので、例として挙げるのにはどうかと思いますけれども、いずれにせよ、脂溶性が高いというのは、細胞の中への入り込みは少ないのでしょうか、いわゆる脂肪組織とか細胞膜に蓄積しやすい性質と言っていいものなので、どちらかという残留というか、長期にわたる化合物のばく露にさらされやすい性質かと思うのですよね。それがDDTとかPCBの毒性が持続してしまうという理由だと思うのですけれども、なので、この化合

物自体、M12の毒性が低ければ問題のない性質なのかもしれませんが、もし正しくM12が合成できて、ちゃんと毒性試験ができれば判断できるのでしょうかけれども、今の材料では私の意見としてはここまでかと思えます。

私からの意見は以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、QSARの毒性評価というところに関しましては、○○、この辺のところの考えをもしお持ちであれば、コメントをお願いします。

○ ○○

QSARによる遺伝毒性の予測というのは、世界中で使われている手法だと思うのですよね。だから、遺伝毒性に関しては、私は信頼性があるだろうなと思います。経口毒性に関しては分からないと思います。遺伝毒性については信頼性はあると思っています。

○○、どうですか。

○ ○○

○○です。

○○がおっしゃったとおりで、遺伝毒性に関しては、DNAとの結合というシンプルな分子メカニズムということで、予測に信頼性があるだろうということで広く使われていると私も理解しております。急性毒性、全身毒性というか経口毒性に関しては、私も分からないかなと。まだ分からないかなというのが正直な印象ではあります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

どうぞ。○○、お願いします。

○ ○○

遺伝毒性なのですが、まずDerek Nexusというのは知識ベースです。ですので、統計的な解析でもってDNA結合性があるとかないとかをみているものではありません。あくまで知識ベースでやっています。

それでもって、恐らく類似の構造物質からこの二量体、M12というものは変異原性はない。Derek Nexusは、ここでは変異原性という言葉を書いていますけれども、“mutagenicity”と“chromosomal aberration”と“genotoxicity”の3つの表現で遺伝毒性関係のエンドポイントをみています。恐らくここでみたのは、通常いう“Ames mutagenicity”をみたのだと思います。だからこそ、変異原性という言葉が使われているのだと思います。要するに、Ames変異原性はDerek Nexusによる予測では陰性であったと。それは知識ベースによるものということになります。恐らく染色体異常だとか“genotoxicity”というのを実際にみたかどうかははっきり記載していないので、そのところは分からないです。

あと、急性毒性についてはDerek Nexusではなくて、ここに書かれているEPAのソフト

ウェアを使って問題がないということだったと思うのですけれども、一般的に単量体で毒性がなくて二量体でより強い毒性が出るというのは通常考えられないので、この予測によるいわゆるQSARによる評価結果というものはある程度妥当なものと私は考えています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

どうぞ。

○ ○○

○○です。

先ほど○○が質問されたことが基本的に非常にクリティカルだと思うのですが、今回使われたOECD QSAR ToolboxはQSARではない。QSARによる毒性評価ではないということかどうかということですよ。そこがもしそうでなければ、要するに、先ほどの○○からの御説明だと、このOECD QSAR Toolboxはある程度の構造相関の予測ではあるけれども、最終的な毒性評価まではしないというような御説明だったと思うので、そうすると、そもそもOECD QSAR Toolboxによる判断は前回の議論でもそういうふうなことだったと先ほど伺ったのですけれども、QSARによる毒性評価ではないということであれば、そもそもその他試験の(1)の毒性評価というところもタイトルが正確ではないことになりまして、今まで議論してきたそこについても、毒性評価までは。変異原性のほうは、さっきお話しいただいたようにDerek Nexusでオーケーだとしても、これは毒性評価まではいかなくて、名前どおり構造相関を単に予測したというところにとどまるということであれば、今の議論は毒性評価まではできないということになって、そもそもその他試験の部分でも「による毒性評価」という表現自体も正しいタイトルではないことになって、まさに○○が御指摘されたとおりのことになるのではないかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

今、ちょっと誤解しているのかどうかよく分からないのですけれども、OECD QSAR Toolboxに関しては書いていなくて、ここに書いてあるのはそれとは違うもので行われているものの結果がここに反映されていると理解しているのですが。

お願いします。

○ ○○

今、○○が言われたとおりだと思います。48ページに書かれているように、実際に申請者は恐らくDerek NexusとEPAのソフトウェア並びにOECDのToolboxを使った結果を提出したけれども、この評価書ではOECDのToolboxの記載はしなかったということだと思います。

以上です。

○ ○○

〇〇です。

では、毒性評価が可能なQSARもきちんと行われたということになりますか。そこは私の誤解だったのですか。そうであれば、4. その他試験の(1)でこれが記載されていないことになるのではないですか。「変異原性及びUS EPA Toxicity Estimation Software Toolによる急性毒性のQSAR予測が実施された」ということで、この部分について、それ以外のことはここには記載がないですよね。

以上です。

〇 〇〇

事務局でございます。

再度御説明いたしますと、今回Derek NexusとUS EPAのToxicity Estimation Software ToolとOECD QSAR Toolboxの3種類が使われていて、そのうちのOECD QSAR Toolboxは除外したということで、2つ分は記載されているとおりのことでございます。

〇 〇〇

〇〇、理解されましたか。

〇 〇〇

〇〇です。

そうすると、先ほどの48ページの(1)に書かれている文章で、OECDというのはどれになるのでしょうか。

〇 〇〇

OECDのものはそもそも48ページの3行目から7行目には記載しておりません。

〇 〇〇

そうなのですか。分かりました。了解です。

〇 〇〇

ありがとうございます。了解していただきました。

ということで、この結果に関してはそれほど信頼性は低くはないというか、ある程度リーズナブルな評価結果ではないかということだと思えるのですけれども、その辺を踏まえた上で、前回のところも含めて、〇〇、もし何かコメントがありましたらお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

僕も本当にQSARというのは弱いのですけれども、今回QSARの結果が追加されたわけですね。先ほど〇〇とほかの先生から教えていただいたように、変異原性に関するDerek Nexusに関しては信頼できるデータであろうと。それから、今度はこちらのEPAのものでどれだけ急性毒性のリスクが少ないのか、信憑性があるのかということだと思えるのですけれども、そもそもM12というのは二量体なのですよね。そういうようなところで、単量体と二量体の毒性がそれだけ*in vivo*のデータが変わるとはあまり思えないところなのですけれども、そういうベースにしたところでも、EPAのツールを使って急性毒性が予測と

して毒性的には問題ないでしょうという結論が出されたわけなのですから、それについてそういった判断ができるのであれば、この文章でいいと個人的には思うのですけれども、その辺、急性毒性のほうのEPAの結論に対するコメントをできる方がもしあれば、ぜひいただきたいのですけれども、よろしくお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

今言われたようなところですが、海外での評価書を見ると、この剤は分子量が大きいところでの判断も含まれているということで、そういう意味では非常に毒性が出る可能性は低いのではないかなというように考えられているということですが、毒性の先生方で何か懸念等がある先生がおりましたら、コメントをお願いいたします。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

毒性の専門ではないのですが、今の分子量に関しては、過去の初版審議時のところを見させていただいて、参考にしていた論文などのデータも見てみたのですが、確かに分子量が大きくなると消化管からの吸収率が下がるようなデータは出ているのですが、600を超えた辺りからはずっと下がり続けているというよりは、20%前後をずっと横に移動しているような形で、分子量が1,000を超えても20%弱は吸収されているというデータでしたので、これをもって消化管から吸収されにくいから除外していいとはならないのかなと考えています。

医薬品などでもやはり1,000を超えるようなシクロスポリンとかといった免疫抑制剤などで経口剤はありまして、ああいったものも消化管から吸収されていきますし、ああいった脂溶性の高いものに関しては、例えば食事のときに油っぽい脂肪食などを摂取すると胆汁酸が分泌されてきて、そういったものが非常に脂溶性の高いものを溶かして消化管から吸収するというメカニズムがあるので、ここだけをもって除外できるとはなりにくいということがあります。

仮に僅かでも吸収された場合、先ほど○○からもあったとおり、非常に脂溶性が高いので、脂肪組織に蓄積するという懸念はやはりあるかと感じました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、整理をすると、代謝物M12に関しては、分子量が高くて、量も少なく、脂溶性が高いというような特徴があるということで、ある面、今、○○が言われた懸念、それから、毒性のほうからいけば分子量が大きくてということで、QSARの結果はそれほど大きな懸念はないだろうという面と両面あって、どちらを優先して判断をして、ばく露評価対象物質にするかしないかという形になると思うのですけれども、今の代謝の先生か

らの懸念に関しまして、毒性の先生、何かコメントがあれば。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

M12がどれぐらい吸収されるのかが全く分からないので、先ほど代謝の先生が言われたように、微量でも吸収される場合があるというならば、それで毒性を示すのかと。QSARの結果からはさほど毒性は出ないという結果が得られているので、どちらを考えたらいいか分かりませんね。データがないので、こういう懸念はあるけれどもね。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇とかからコメントがありました吸収性に関しては、分子量も影響するのですけれども、Log P_{ow}の値も小腸からの吸収性にも影響があると思います。脂溶性が高いほうが基本的には吸収されやすいかと思うのですけれども、やはり至適のLog P_{ow}というのがあると一般的には言われていると思います。水に溶けなくなると、脂溶性が高くてもまた小腸から吸収されにくくなるということもあると思いますので、これは二量体になることによって相当Log P_{ow}の値が高くなり、恐らくこの脂溶性のLog P_{ow}の値からだけ考えると、やはり小腸からは吸収されにくくなるのかということをおは推測しました。ところで、問題となっているのはばく露評価対象物質の選定なので、単量体と比較してどうなのかということも考える必要があるかとは思いますが、〇〇がおっしゃったように分子量が大きくても吸収される可能性はありますが、相対的に考えて、二量体が単量体よりも吸収が大きくなるということは考えにくいかと思ったのですが、その辺はいかがでしょう。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

それであれば、50ページのところは単に「脂溶性が高いことから」と書かれているので、例えば極めて高いとか、通常の高いものとは違うような表現をされたほうがよろしいかなと思いました。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

薬学的観点から言ってしまいますと、分子量とかだけが問題ではなく、薬物の吸収は三次元的な構造とかも関わって吸収されていきますので、できればさっきおっしゃったように、単量体では毒性がないものなので二量体になって毒性が出る可能性は低いと言ったほうが間違いはないと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、代謝物M12をばく露評価対象物質にするかしないかというところで、今、しないところの理由で書くという前提で話をしていますけれども、○○、今、入られましたけれども、コメントはできますでしょうか。

○ ○○

○○です。

今、入ったばかりなので、すみません。52ページの私がコメントしたところの辺りということでしょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

私はまずQSARの結果を受け入れるという前提でここのコメントはさせていただいているので、ほかの先生も書かれておりますけれども、そもそも信頼性とかも含めてQSARの結果を受け入れるかどうかというところは別に議論しないといけないとは思っているのですが、その上で、この結果からは書いたとおりの考えではおります。

QSARに関しましては、やはり個々のケースはありますけれども、予測はあくまで予測ですので、そういったところをどういった基準をもって受け入れるかというのが必要かなと。例えば適用領域がしっかり入っているのかとか、予測結果に対してモデルのほうもどの程度自信を持って結果を出しているのかというようなところから評価すべきかとは思いますが、あくまでここは受け入れた場合というコメントをさせていただいております。

○ ○○

急に振ってすみません。ありがとうございました。

今のところ、その前のところで話していたQSARの結果に関しては、変異原性に関しては信頼性はある程度確認されているだろうということ、それから、EPAのツールに関しての急性毒性もある程度この結果に関しては納得できるのではないかというようなところで毒性の先生方は判断されていると理解しています。

その辺のところを踏まえまして、今のところ、だから、対象外にするか、対象にしておいたほうがいいのかというところで、○○、今までの議論を踏まえた上でもコメントがありましたらお願いします。

○ ○○

今までの御意見、先生方皆さんのコメントを聞きまして一つ納得した点としては、単量体より二量体のほうが毒性があることはない。そのような御意見を聞いてなるほどなと思いましたので、それをどれだけはっきりと書けるかどうかは私は判断できませんけれども、化合物からそのような毒性の判断ができるのであれば、そのように書いていただければ、私は**QSAR**を取り入れてばく露評価対象化合物から**M12**を外すというジャッジをするのであれば同意いたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そのほかの先生、何か。

お願いいたします。

○ ○○

○○です。

先ほどEPAとOECDがごっちゃになってすみません。失礼しました。

一応**QSAR**の結果はある程度の毒性評価が可能ということで、それを受け入れるという最初に私がしたコメントで、それをどう考えるかということだと思えますとコメントしましたが、それは受け入れられるという議論が今までありましたので、それをメインの理由にして、その後にある分子量が大きく脂溶性が云々という文章は外したほうがいいのではないかと今思ったのですけれども、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、前提としては対象外にするけれども、その理由としてはというところのコメントということでよろしいですね。

○○、お願いいたします。

○ ○○

今おっしゃってくださった意見に賛同します。

○ ○○

今の理由のところの除外ということでよろしいですね。ありがとうございます。

そのほかの先生、何かありますでしょうか。

○○、よろしいですか。

○ ○○

○○です。

私も先ほど○○がおっしゃった急性毒性のほうの**QSAR**のことはちょっと引っかかっておりまして、ここで急性毒性のほうも含めて**QSAR**の結果から毒性が低いと予測されるのでということを書いてしまうのはどうなのかなという気が若干はしております。ただ、こ

この書きぶりとしては、QSARの結果、毒性が低いと判断されたということまでは書いていないというか、総合的にDerek NexusとEPAのソフトウェアを見たときに特段の懸念を示す可能性は低いと考えられたという書き方になっていますので、ここの書き方はそのままにしてもいいかと。脂溶性、水溶性が低いということについての書きぶりは、今まで御議論いただいたように、それだけで判断できることではないので、そこは記述を外すという御意見に私も賛成です。

以上です。

○ ○○

今のコメントを整理しますと、QSARでの急性毒性のところに関しては強くは推せないだろうと。一応前提としては対象外にするという前提で話をしているということですのでよろしいですね。

○ ○○

○○です。

明確に申し上げなくて申し訳ありません。QSARの予測、EPAのものも含めて、毒性が知られているものの構造に明らかに合致するような結果は出なかったということまでしか言っていないと思いますので、消去法ではないですけども、危ないものとは取りあえず似ていなかったというくらいの結果と捉えれば、急性毒性の面でも明らかに危ないという結果は出なかったという意味で受け入れて、この記述のままで行くのでいいかという判断であります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、あくまでも今の整理として、私の理解としては、これに関しては親化合物との比較の意味ではここで書かれているように特段の懸念はないと。これの単体というよりは相対的なところでの評価で強い毒性の懸念はないと理解しているということですのでよろしいということですね。

○ ○○

たびたび申し訳ありません。

先ほど○○がおっしゃったように、二量体のほうが単量体よりも毒性が強いということはないというバックグラウンドのお話もありますので、それも含めると、この原案どおり、代謝物に関してはばく露評価対象物質から外すという案のままでいいかと私は思っております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生、何かコメントはありますでしょうか。

では、整理しますけれども、まず今の各先生方の話を聞くと、要するにM12は取りあえずばく露評価対象からは外すということに関しましては、各先生方に納得していただいたという理解でよろしいですね。

その上で、除外する根拠の書き方というところになると思うのですが、そこで、一つはQSARの結果から親化合物との相対的なところでの毒性の強い懸念が低いということ、それから、分子量が大きくてということで、単量体と二量体の違いというところでの根拠。あと、脂溶性をどうするかというところですが、そういうところに関して、どれか1つでというのは難しいのかなと思うのですが、この辺のところを総合的に評価した結果、対象物質から外していいだろうというような根拠になると理解していますけれども、その辺、どれをメインにという部分で若干意見が分かれているという気はするのですが、毒性の先生方、何かありますでしょうか。

○ ○○

○○ですが、よろしいですか。

専門ではないのですが、ただ、総合的に評価するのがこのQSARではないかと思うので、そうすると、やはりその次の行に書いてあるのを一部取り出すというのはちょっと余計なことのような気がします。要するに、代謝物M12は分子量が大きく、脂溶性が高い、消化管から吸収されにくいと考えられるということ、多分QSARのシステムの中で既にそれも含めた予測をしているはずですよ。そうすると書かなくていいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

○○からコメントをいただければいいと思うのですが、Derek Nexusは吸収、代謝は予測には入っていません。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

では、今言われているようなことに関して、ある程度のところで出ていると思うのですが、あとは書きぶりの部分で、どれか単体での理由だけでというのは多分難しいのではないかと私は判断しております。あと、書きぶりのところに関しましては、少しまた整理をしていかないといけないのかと思うのですが、今のところ、多分内容的にはそれぞれ言われている先生方でそれほど違いはないと理解していますけれども、これだけは言っておきたいということが何かあれば。先生方、よろしいですか。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。御議論ありがとうございます。

結局、今、先生方に御議論いただいたように、最後に○○がおっしゃったような「また」以下を除くだけでも十分いいのではないかと思うのですが、違いますか。何か御意

見があったら。

○ ○○

いただいた御意見から、評価書に記載する要素としては、まずこのものについては二量体ということで、分子量も大きくて脂溶性も極めて高いというようなものであることから、親に比べると消化管から吸収されにくい。それと、**QSAR**の結果も併せると、**QSAR**の結果から特段の懸念もないという情報が得られていることも踏まえると、親化合物より毒性が強くなるとは考えられないということ。あと、○○から残留面に関しても親より高くなるというような結果も出ていないというようなことを総合すると、毒性に関する懸念がないというような御意見だったかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

分かりました。

そうすると、前回の審議のときもあったのだけれども、今回も**QSAR**のデータもありますし、総合的な判断というのがより強固な理由になると考えられますので、今、事務局から出た文章案について御同意いただければよろしいかと思えます。お願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、今、色々整理していただいたと思えますけれども、あくまでも総合的な判断というところの記載になるのかと思えますが、○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

毒性のところではなくて少し気になったところで、残留のところなのですけれども、24ページのりんごの植物代謝試験です。ここに関しては親化合物よりも**M12**のほうが**%TRR**が多いというようなデータが出ているということは出ているのですよね。残留試験に関してはりんごの試験はないというので、もしかしたらりんごでやると**M12**のほうが主要な代謝物として検出される可能性はあるという懸念は一つあります。気づいた点としてコメントしておきます。

以上です。

○ ○○

今、○○が言われたのは24ページの表17のところでもいいのですか。○○、フォローできていないのでもう一度お願いします。

○ ○○

表17に**M12**は親化合物フェナザキンよりも**%TRR**が高いというような検出をしているデータというか、これは全部ではないのですけれども、例えば処理濃度**133 mg ai/L**のときの処理後**105日**のときは**M12**のほうが高いとか、例えばその下の後期の同じ**133 mg ai/L**で**70日目**のときも**32.5%**と高いですね。このような高く検出される場合もあるというのが、りんごではどうも果実中で検出されるようなデータが取れているみたいですね。これが初版

のときになくて、第2版のときにあったのかということなのですかね。どうなのでしょう。初版のときからあったのですかね。これに関してはどこにもコメントというか、残留に関しての議論の中にはなかったもので、自分でデータを見て気づいたところですよ。それで、残留試験のほうにりんごがないので確認できないと思っていましたので、最後にコメントしました。

これが残留に関してどのようにばく露評価対象化合物の選定に関わってくるのかというのは、これまでもあったと思うのですけれども、親化合物よりも多い場合は載せないといけないみたいなことになったと思っていましたのですけれども、それほど大きな親化合物が0 mg/kgで、代謝物しか検出されないとかそういった例ではないので、その判断も難しいところですよけれども、このようなデータが出ているというのに気づいたのでコメントいたしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

これに関しまして、○○、コメントをお願いします。

○ ○○

○○です。

りんごを用いた残留試験というのが出ていないというところ、それがあればある意味先ほどの御意見に明確に答えが出る形になるかと。つまり、親化合物、M12の割合が残留試験でもしっかりみえるかなと思ったのですけれども、そもそも提出されていないというか試験が行われていないということなので、どうしても残留試験全体でみるしかなくて、かつ、これは光によって生成する可能性もある。オレンジとか植物体表面とかで生成する可能性もあって、ただ、残留試験のデータとかを見たときに、残留としては親化合物の割合よりも超えることがなかったもので、親化合物を超えるという懸念はあまりないかと私は思っています。

○ ○○

ありがとうございます。

ということですよけれども、○○、今の○○のコメントに何かコメントはありますか。

○ ○○

○○です。

おっしゃるとおり、たくさん残留試験をやっていますので、全体を見る限り、M12が親化合物を超えるというデータはありませんので、りんごが特異的な代謝をしているのかどうかはジャッジできませんけれども、全体的な残留でM12が高いという傾向はないということは言えますので、特に取り立ててM12をばく露評価対象化合物に上げるというような意見ではなくて、そのようなデータが出ていますということでコメントいたしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、今はそういう懸念を挙げていただいたというところで、それでどうのこのということはないという形で理解しています。

そうすると、今までの話を整理しますと、基本的にはM12は評価対象物質からは除外する。その除外する理由については、今まで挙げられたことを総合的に判断して初めて除外することができるだろうということで、そういう書き方にするとということによろしいかと思いますが、そのようにしたいと思いますが、それについて何かありますか。

よろしいですね。では、その方向で進めていきたいと思います。

それから、最後のM3に関しましてのところ、○○のほうから御指摘いただいておりますけれども、それに対応して事務局のほうで追記ということで、50ページにラットに検出されているという形で追記してありますけれども、この修正案につきまして、○○、コメントをお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。○○です。

私のほうは多分ラットの検出云々の話になるのかなと思って、そのような形の事務局案になっておりますので、特段修正等が必要とは思っていません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

M3に関しまして、特に先生方から何かそのほかコメントはありますか。

よろしいですね。では、この形の修正案で進めたいと思います。

それから、引き続きまして、ADIとARfDにつきましては、前回のまま変更ないということで進めたいと思います。

そうすると、本日のところで色々意見は出しましたが、本日の審議を踏まえて、フェナザキンの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前と同じラットを用いた2年間慢性毒性/発がん併合試験における無毒性量0.46 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADIは0.046 mg/kg体重/日。

急性参照用量につきましても、以前と同じラットを用いた発生毒性試験における無毒性量10 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したARfDは0.1 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）

○ ○○

よろしいですね。では、同意していただきましたということで進めたいと思います。ありがとうございます。

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。

○ ○○

御審議ありがとうございました。

それでは、本日の審議結果を踏まえまして、評価書案を修正の上、食品安全委員会に報告する予定でございます。修正の過程で先生方に御確認いただきたい点が生じた場合には、メール等で御確認をお願いさせていただければと存じます。

○ ○○

それでは、続いて次の議題でよろしいですね。ばく露量算出結果の報告について、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

ばく露算出結果の報告について御説明申し上げます。

参考資料を御覧ください。

本件につきまして、クロフェンテジンの評価結果において、ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとされたことから、消費者庁にばく露量算出結果の報告を求めたものでございます。今般、消費者庁からばく露量算出結果の報告がありましたので、御説明いたします。

参考資料の上の表では各集団におけます推定摂取量のADIに対する比率、下の表では推定摂取量のARfDに対する比率の最大値を示しております。

今回、上の表、クロフェンテジンにつきまして、対ADI比は幼児の6.1%となっているとの報告が来ております。

また、下の表、クロフェンテジンにつきまして、ARfDは設定の必要なしと御評価いただいております。ばく露量評価は実施されておられません。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

ただいまクロフェンテジンのばく露量算出結果の報告をしていただきましたけれども、それについて何か御意見、御質問はございますでしょうか。

特にないようですので、このように進めたいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、次回は12月15日月曜日午後の開催を予定しております。

以上でございます。

○ ○○

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

それでは、本日の会議はこれで終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上