

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第45回会合議事録

1. 日時 平成27年4月24日（金） 14:00～15:09

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（ベンゾフェナップ）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）

上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、篠原専門委員、清家専門委員、若栗専門委員
（食品安全委員会）

山添委員

（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、
河野技術参与、賀登係長、齊藤係長、小牟田専門職

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 農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について
- 資料3 ベンゾフェナップ農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
- 参考資料1 平成27年度食品安全委員会運営計画

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第45回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方6名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、山添先生が御出席です。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

○上路座長

それでは、議事に入りたいと思います。

本日の議題は、ベンゾフェナップ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、本日の会議は非公開でございます。

事務局から、資料の確認等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 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2 農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について。

資料3 ベンゾフェナップ農薬評価書（案）。

資料4 論点整理ペーパー。

参考資料1 平成27年度食品安全委員会運営計画。

机上配布資料1 としまして、ラットとマウス、ウサギの体重と摂餌量の変化についての資料をお配りしました。後ほど審議の中で御覧いただければと思います。

また、参考資料1 ですが、本年度の運営計画について資料をつけさせていただきました。特段に御説明などは予定してございませんが、お時間のあるときにお目通しいただければと思います。

資料につきましては以上になります。不足等ございましたら、事務局までお申し付けください。

○上路座長

続きまして、事務局のほうから、食品安全委員会における調査審議方法等についてということで、専門委員の調査審議への参加に関する事項について報告をお願いします。

○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。

○上路座長

今、事務局のほうから説明がありましたけれども、確認書については相違ございませんね。

（「はい」と声あり）

○上路座長

それでは、本日の議題に入っていきたいと思います。

最初に、事務局のほうから、資料2にあります農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等についてというところで説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

資料2をお願いいたします。

幹事会と調査部会での役割分担については、資料2につけた専門調査会決定によって規定されているところです。これまで各部会では、初めて食品安全委員会が評価をするものの評価書について御検討いただくということをやっていたいてきたのですが、昨年6月から急性参照用量の設定が始まりまして、2回目以降、既に食品安全委員会が評価結果を持っていて、適用拡大などでさらに評価書を書きかえる必要がある場合、最初の審議で急性参照用量の検討をしなけりばならなくなりました。

これまでは重版、2回目以降の評価というのは全て幹事会で審議をしていただいていたのですが、幹事会のほうがとてもボリュームが多くなり過ぎているということで、4月10日の幹事会において、急性参照用量の審議をしなけりばいけない適用拡大などによる重版のものに関しては部会で御審議をいただくということが決定されて、その点がこの運営等についての中で一部改正になっています。

今回この部会に関しては、部会で審議をいただいているものの継続審議のものでございますけれども、今後、適用拡大申請などの重版のものに関しては急性参照用量の御検討を部会でお願いする可能性があるということでつけさせていただきました。

その際の評価書の見方については、重版剤をお願いする際にまた評価書の表紙などには書かせていただきますけれども、基本的に既に審議済みのところに関しては、前版までの審議を尊重していただく。例えば用語が変だとか、よほど変なところは直しますけれども、そうでないところに関しては基本的に前版までの審議結果を尊重していただきつつ、例えば急性参照用量の設定に関することだけを見直していただくとか、あるいは、そのときに追加提出された試験の中身を見直していただくとか、そのようなことをお願いしたいと思っています。

評価書をお送りする際に、この点を見てほしいとかいうことがわかるようにしてお送りするようにいたしますので、まずはこのような決定によって取り扱いが変わったということだけ御紹介させていただきます。本日の議事には関係ないので、このへんでやめさせていただきます。

以上です。

○上路座長

ありがとうございます。

資料2の2ページの一番上のところ、それと、3ページの一番上のところに、ARfDを追加して設定するというところで、今まで幹事会でやってきたものを部会におろします、部会をお願いしますということです。そのときに、今、堀部さんのほうからありましたよう

に、ARfDだけの変更の場合には、できるだけそこに限って審議をしてほしいという注文がついたと思います。これについて何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、早速、ベンゾフェナップの健康影響評価に入りたいと思います。

事務局のほうから説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、評価書（案）、資料3をお願いいたします。

まず、経緯でございますが、3ページをお願いいたします。2010年に厚生労働大臣から食品健康影響評価について評価要請がございまして、2013年に本部会で1回目の審議をいただいたものでございます。その際にADIまで御審議いただいたのですが、何点か確認事項があって、その対応をしていたものでございます。今般、確認事項の回答が出てきたのですが、急性参照用量の設定がまだされていないものでしたので、改めてもう一度御審議いただいて、急性参照用量を設定いただくというものでございます。

今日は、回答の出たところと急性参照用量の設定に関連した部分を中心に御説明させていただきますと思います。

7ページをお願いいたします。このものでは、構造が27行目からございますが、水田の多年生雑草を防除する目的で開発されたピラゾール系の除草剤になります。

9ページをお願いいたします。5行目は標識体の記載ぶりです。少し事務局で記載整備しております。

また、動物体内運命試験につきまして、今回確認事項の回答が出てきておりますが、主に確認事項を出していただきました平塚先生からは、全て内容を御確認いただきまして、特段の修正等はないという御意見をいただいております。山崎先生も、御欠席ですが、特段の意見はないという御意見をいただいております。また、篠原先生からも、特にコメントなしと御連絡を事前にいただいていたものでございます。

要求事項に対する回答でございます。10ページの上のほうにございますけれども、一部は未吸収のまま尿・糞中へ排泄されという記載が抄録にございまして、この妥当性というか根拠について質問がされました。

申請者の回答で、吸収率などの説明がされるとともに、未吸収のまま尿からも排泄されるように読める部分を少し修正されたということで、平塚先生からは了解をいただいております。

11ページの16行目になります。本剤、重水素標識体を用いた試験が実施されているのですが、重水素効果が懸念されるということで、その影響の有無について説明が求められました。また、本剤のラットにおける代謝経路につきまして、確認事項が出されまして、グルクロン酸抱合体がベンゾフェナップ還元体1であるEからのみ生成するようなマップになっていたのですが、この点、ほかのものからできるのではないかとということで確認されたものでございます。回答といたしましては、重水素効果は無視できるものということで申請者からは回答が出まして、平塚先生からは、全て満足のいく説明とい

うことではないけれども、今回のこの剤についてはいいでしょうというコメントをいただいております、12ページになります。

代謝経路につきましては、やはりEからだけではなくて、代謝物Bからも抱合体が生成するというような説明がなされました。

続きまして、13ページ、27行目からの分布ですけれども、表5につきましては、一部事務局で修正をさせていただいております。消化管と内容物、内容物込みの消化管の値で非常に高い値になっている部分もあるのですけれども、内容物は組織というものでもございませんので、最近の評価書からは、内容物を含めた結果で特に値が高くなっているような場合、混乱を生じるということもありまして、こちらの表からは抜いた記載とさせていただいております、それに準じまして、今回整理をさせていただきました。

動物体内運命試験につきましては、要求事項に対する回答などは以上になるのですけれども、1つ、14ページの6行目からのヤギの試験なのですが、内容を御確認いただきますと、表6を御覧いただければと思います。代謝物といたしまして、B、C、Hが腎臓ですとか肝臓で10%TRRを超えて認められておりまして、この中でも特に代謝物Bです。後ほど毒性試験のパートでも御紹介しようと思っているのですけれども、代謝物Bの急性毒性が若干強いということで、これらの代謝物について、どういったものかというのをどこか評価書できちんと記載しておいたほうがいいのではないかと、午前中、親委員の先生方から御指摘を受けまして、もう少し追記案を考えましたので、御検討いただければと思います。

15ページの10行目の記載です。腎臓及び肝臓における主要代謝物はB、C及びHと記載されているところなのですけれども、修正の案といたしまして、腎臓、肝臓及び全血における主要代謝物はB、C、Hで10%TRRを超えて認められたが、代謝物B及びCはラットでも認められ、代謝物Hの残留量は、1 mg/kg飼料相当投与群では僅かで、その量、0.008 µg/gであったという旨の記載をさせていただければと思います。その際に、1 mg/kg飼料相当の投与というのが、稲わらの残留試験での最大残留量が0.3ぐらいということを考えますと、1 mg/kg飼料相当での残留量が通常想定される量かと思いますが、そのことがわかるように評価書には記載を工夫したいと思います。そのように追記をさせていただければと考えております。御確認いただければと思います。

まず動物をお願いします。

○上路座長

ありがとうございます。

ヤギの前までのところで平塚先生からいろいろなコメントがありまして、平塚先生、山崎先生、篠原先生から、特にコメントはないということで了承されたと理解したいと思います。

ヤギのところの代謝ですけれども、これに関して実は急性毒性、24ページに代謝物Bというのが100とか144、ちょっと親化合物よりも強い毒性があるということで、このところをやはり何らかの形で記載しておいたほうがいいのではないかという御指摘をいただい

ております。そういうことで、先ほど事務局からお話がありましたけれども、9行目から10行目の間にB、C、Hに関するデータで事実を書いておく。腎臓、肝臓及び全血における主要代謝物。それについて、BとCはラットにおいても認められるし、Hについては、わらに残留する量を餌として入れたときでも、決してHの量は高くないというようなデータの数字を入れておきたいという提案でございます。

篠原先生、そこのところの御意見、コメントをいただきたいと思うのですけれども、何でこんなことにひっかかるかといいますと、最後のところで何を暴露評価物質にするか書かなくてはいけないところがあるのです。基本的に、ラットで認められた代謝物は暴露評価対象物質から外すということになっているのですけれども、Bについては親よりも強い毒性が出ているものですから、そこのところをきちんと15ページに、ラットからも出てくるのだよということを明記しておきたい。Hについては、今のところ、確認したらラットでは検出されていない。だけれども、実際のヤギの中の残留濃度というのは、10%を超えていたとしても非常に検出量は低いのだということを入れたいということです。

山添先生、先ほど話し合って、そのようにしたらいいのではないかということだったのですが。

○山添委員

結局、今、先生がおっしゃったように、急性毒性試験のときに本体よりも強目の値が出ているということですが、実際には稲わらの部分には検出されていない。それで、もともとの親化合物だけでいいのかどうかということを保証するために何らかの一文を入れておいがほうがいいのではないかということですね。

○上路座長

今の事務局からの提案でよろしいですか。

○山添委員

そう思います。

○上路座長

篠原先生、いかがでしょうか。

○篠原専門委員

そのことを認識しているという意味で一文入れればよろしいと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

では、そういうことで、ヤギのところの代謝物に関しては、記載の追加をするということをお願いしたいと思います。

それでは、その次の16ページ以降、植物体内運命試験をよろしくお願いします。

○横山課長補佐

それでは、植物体内運命試験です。

清家先生から、事前に特段のコメントなしと御連絡いただいていたものでございます。

要求事項につきまして、まず1つ目です。水稻で植物体内運命試験が実施されていて、結果が、おめくりいただいて、表7のとおりになるのですが、茎葉部と根部でしか試験が実施されておりませんで、可食部である玄米で試験が実施されていなかったの、その点について確認したものでございます。

やはり確認の結果、玄米では試験がなかったのですが、申請者からの説明といたしまして、本剤の作物残留試験、結果が評価書の43ページ、44ページにあるのですが、いずれも玄米においては検出限界未満という結果が出ておりまして、残留量が非常に低いということで、特段の問題がないと考えるという回答が出てまいりまして、上路先生に了解をいただいているものでございます。

また、16ページの4行目からの本文の記載につきまして、上路先生から御修正のコメントをいただきました。まず6行目、処理後の日数のところで処理1、2、4及び8日後と入れていただきました。これに合わせて、9行目処理5、10、15、22及び29日後の「後」を入れるというのと、15行目を処理29日後と修正すべきところ、修正が漏れてございました。申しわけございませんでした。修正させていただきます。

また、水稻の試験で可食部の試験がないということで、残留量がわからないということについては御了解いただいたのですが、そういった点について本文中に何か説明を入れたほうがいいのではないかと考えまして、案文を考えましたので、御確認いただければと思います。25行目の後ろのほうに10%TRRを超える代謝物は認められなかったと記載があるのですが、ここを少し修正したいと思います。案文としましては、茎葉部及び根部において10%TRRを超える代謝物は認められなかった。また、玄米を用いた検討は実施されていないが、作物残留試験の結果から、代謝物の生成量はごく僅かであると考えられたという一文を入れてはいかがかと考えましたが、御意見いただければと思います。

続きまして、17ページから土壤中運命試験になりまして、この試験についても要求事項がございました。

18ページの下の方になりますけれども、まず1つ目です。処理180日後以降の放射能の量、抽出されているものの量に変動があるので、これについて説明を求めたというもの。ベンゾフェナップの還元体1であるEからベンゾフェナップに再生するという可能性について抄録に記載がありまして、それに沿って、18ページの1行目、2行目、網かけの部分です。評価書にもそのような記載をしていたのですが、根拠が求められたもの。もう1つが、CO₂の生成量について抄録に記載があったのですが、処理何日後のデータが明確でなかったの、確認がされました。

回答といたしまして、残留量の変動につきましては、最終的にはわからないということなのですが、特に初期のほうでは高効率に放射能を検出できていて、分析の精度自体については問題ないのではないかと、上がったり下がったりが不規則だったことについては、試験後半のほうで、CO₂として試験系外に消失したものであるとか、bound residueなどがあつた影響ではないかと説明がなされました。

分解物Eから親化合物の再生成につきましても説明されまして、可能性があるというような説明でございました。

CO₂につきましては、処理後200日までの積算であるということが説明されました。

これにつきまして、上路先生からは了解をいただいております。

それに伴いまして、18ページにお戻りいただきまして、4行目です。CO₂の生成量についての記載で、処理180日後とあるのですけれども、説明で処理後200日とございましたので、処理後200日に修正させていただきたいと思います。

また、Eの可逆的酸化によるベンゾフェナップの再生成につきましては、回答を踏まえてそのとおり、記載の修正などはしてございません。御確認いただければと思います。

水中運命試験については特にございませんで、20ページの30行目から土壌残留試験をお願いいたします。これについては今回の抄録に追記されましたので、評価書にも追記させていただきました。

まず(1)といたしまして、親化合物であるベンゾフェナップを処理して、ベンゾフェナップと分解物B、Eを分析したデータがございました。21ページの表9のと通りの結果でございます。当初、親化合物の推定半減期だけの記載だったのですけれども、上路先生から御指示いただきまして、ベンゾフェナップと分解物の含量での半減期も算出されました。結果については表9に追記しております。

また、先生方にお送りしたときに記載していなかったのですけれども、21ページの8行目、(2)の試験といたしまして、分解物のBとEを処理して、ベンゾフェナップと分解物BとEを分析対象として実施された土壌残留試験がありましたので、追記をさせていただきました。これにつきましても、処理した分解物から生成した分解物ですとか親化合物を含みで推定半減期が算出されておりましたので、そちらの値を記載させていただいております。

22ページの1行目からが作物残留試験になりまして、こちらは既に審議済みでした。内容については特に変更しておりませんが、記載だけ修正をして、整えさせていただいたものでございます。

以上になります。お願いいたします。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、植物のところからですけれども、16ページの一番最後のところ。この試験は可食部、玄米のほうの分析をしていませんで、それに関する知見を、後ろのほうの残留試験をもとにして25行目から追加すると。茎葉部では10%TRRを超えるものはなかったし、残留試験をやった結果、可食部での残留量もごく僅かであったことを追記したいということでございます。

植物のところはそれでよろしいでしょうか。いいですね。

土壌のところは、私が出したコメントに答えをいただいておりますし、抄録が直っていま

したので、それでいいと思います。

土壌残留試験のところ、この前は記載がなかったのですが、今度、親化合物の残留試験と分解物BとEを試験材料として残留試験をやったときのデータが出てきました。それが追加されたということです。

22ページの作物残留試験についても、玄米での検出限界未満ということが追加されています。

ということで、環境と作物残留試験まではいかがでしょうか。清家先生。

○清家専門委員

特段大きなコメントはないのですが、全体としてというか、再生成の部分だけは気にはなったのですが、あくまで可能性というところなので、この文章でいいかなという判断をいたしました。

○上路座長

確かに抄録を見て、そういう代謝物のマップが書いてありました。それと、表10を見ると、Eから始まるのに親化合物が出てくるんですね。だから、これはなるほどなと思いました。その一つの傍証なのかなと、そんなふうに見ました。私は異存ありません。

何か先生、コメントございますか。よろしいでしょうか。

それでは、22ページの一般薬理のところからお願いします。

○横山課長補佐

一般薬理から毒性の御検討をお願いしたいと思います。

今日は藤本先生と浅野先生がお休みですが、コメントはないと御連絡いただいております。

急性参照用量の御検討に関連する内容も含めて説明させていただきたいと思います。

表11、一般薬理試験ですが、経口で行った試験がありますが、3,000で影響がないという結果です。

23ページに急性毒性試験の結果がございますが、LD₅₀は非常に大きな値となっております。

24ページ、先ほど上路座長から御紹介いただいた部分ですが、表13、代謝物の結果ですが、Bが雌で100、雄で144と非常に毒性が強いという結果になっております。

要求事項ですが、Bのほうの試験に用いられましたCMC溶媒の濃度が不明でしたので、確認の上、0.25%という回答がございましたので、脚注に追記しております。

24ページの20行目から亜急性毒性試験になります。

おめくりいただきまして、まず要求事項5についての回答がございました。腎臓重量の表で、2,500 ppm、最高用量の投与群の雌の肝重量の絶対重量です。こちらの値の記載が抄録になかったので、確認されました。雌の2,500 ppmなのですが、絶対重量がコントロール群に対して98%で有意差がないという結果が得られました。その結果、一番上の用量で絶対重量に有意差がないということで、用量相関性が認められないということで、

肝臓の重量に関する所見は雌では削除ということで提案させていただきました。相磯先生から、それでよいという御意見をいただいております。

これに伴いまして、本試験の雌の無毒性量が修正になりまして、4行目からの本文についても修正しております。

また、事前にお尋ねしていなかったのですが、表15を御覧いただきますと、2,500 ppmでは雌雄とも投与1週目からそれ以降に体重増加抑制が出ておりまして、急性参照用量の設定の観点から、こちらはどのように扱ったらよろしいか、御確認をお願いできればと思います。

今日、机上配布資料1として配布させていただきました資料を御覧いただければと思います。机上配布資料1の1ページ目がラットの体重のグラフになります。投与開始の週、1週目で雄は若干増えてはいるのですが、他の群に比べると増え方が鈍いということと、雌では若干減っているというものです。

また、2ページ目が摂餌量になりまして、最初のポイントが1週目になるのですが、最高用量群では最初から摂餌量がかなり低いというものになっております。こちらの体重増加抑制を急性参照用量のエンドポイントと考える必要があるかどうか、御審議いただければと思います。

26ページ、マウスにつきましても同様で、投与1週目から体重増加抑制がございまして、机上配布資料の3ページ目、雌雄とも1週目から非常に伸びが、1週目に特に増加が悪いという状況になっております。

4ページ目に摂餌量のデータがありますが、やはり投与の最初のポイントでかなり摂餌量が落ちているという結果になります。この点をどのように考えたらよろしいか、御議論をお願いいたします。

続けて、27ページの長期の試験に参ります。

28ページに要求事項がございまして、27ページからのイヌの1年の試験です。最高用量投与群だけ2匹、ほかの投与群は1群4匹で試験が実施されているのですが、最高用量投与群のみ2匹で実施されていたので、この2匹の投与群について本試験と同じ試験とみなして評価してよいかという点が議論になりまして、試験の実施状況を確認されました。試験自体は250 mg/kg以下の群と同時に実施されていたということで、この回答を踏まえて、相磯先生から、同一試験として扱ってもよいですという御意見をいただいております。評価書（案）については特段に修正しておりません。

念のため、29ページの表20を御覧いただきますと、ラットの併合試験では、体重増加抑制は投与4週ですとか投与5週あたりから出ているという結果。

30ページのマウスの併合試験の結果を御覧いただくと、体重増加抑制は16週とか18週ぐらいから出ているという結果も出ております。

一般毒性は以上になります。お願いいたします。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、一般薬理から急性毒性、あるいは24ページの刺激性、感作性、ここまでは特段の問題はないと思います。

その次に、亜急性毒性で一番問題になったのは、事務局のほうから指摘がありましたけれども、投与後すぐに摂餌量が減っている。それに伴った体重増加抑制だというふうに持っていていいのかどうかということだと思います。それについては、25ページのラットの試験と26ページのマウスの試験、両方とも最高用量の2,500のところはそれにひっかかってくることになりますけれども、このところについて、相磯先生、今日机上配布した資料を見ながらコメントをいただければと思います。

○相磯専門委員

ラット、マウスともに体重が投与1週で減少してしまっていて、また、摂餌量もそれぞれラット、マウスとも投与1週で減少している。これは投与後1日で起きた変化かどうかということは非常に判断が悩ましいのですけれども、やはり食の安全ということを考えて、これを1週間での、物差しのスケールは大きいのですが、影響と見ないという根拠はない。

あと、より長期の試験、2年間の発がん性、ラット、マウスともより低用量で、もっと後ろのほうで、ラットでは投与5週以降、マウスでは30 ppmで投与18～86週と体重増加抑制が出ていますので、この剤は体重増加抑制がかかるということがありますから、ここはやはり1週のデータでもARfDとして取り上げるべきだと私は考えます。

○上路座長

ありがとうございます。

そのところが一番問題で、ARfDのエンドポイントをとるのか、とらないのかというところがあるものですから。でも、今まで体重増加抑制と摂餌量の関係で随分何度かやってきたと思うのですけれども、大抵、摂食忌避みたいな形でとっていないことのほうが多かったようなこともあったと思うのです。

○相磯専門委員

それはとったり、とらなかったり。

○上路座長

赤池先生、お願いします。

○赤池副座長

原則として、これはあくまでARfD、急性参照用量として急性に起こる減少と考えたときは、摂餌量も一緒に減少している場合にはエンドポイントとしてはとらないとしてきたように記憶しています。

○上路座長

私もそのように記憶しています。

○赤池副座長

ADIとは別で、ARfDのほうの場合ですけれども。

○上路座長

この机上配布されたデータから見ますと、かなり摂餌量自体が落ちているものですから、結局、忌避反応みたいな形なのかなと思っているのです。

○相磯専門委員

それは実に悩ましいところなのですね。忌避なのか、あるいは具合が悪くて摂餌量が落ちたのかというところは非常に悩ましいところです。

○赤池副座長

毒性が出ていることは間違いのないと思うのです。ただ、急性参照用量の場合には、まさに急性ですので、投与直後に起こったかどうかというところがポイントになると思うのです。

○相磯専門委員

そのところは、これは1週間後のデータですので、はっきりとした意義づけはできないということで、今までそういう慣例でしたら外しても構わないと思います。

○横山課長補佐

今、外しても構わないというところに乗かって少しだけ補足させていただきますと、摂餌量の関係のところは、急性参照用量の設定に関するガイダンスを作成いただいているのですけれども、その中で、摂食忌避による影響でないことが明確ならばエンドポイントとしましょうという記載もありますので、それに沿っていくと、今回は本当に最初だけ摂餌量がどんと落ちているので、摂餌量とセットでとらないという御判断は過去にあったかと思いましたので、ちょっとだけ補足させてください。

○相磯専門委員

了解しました。

○上路座長

ということになりますと、ラット、マウスともにARfDのエンドポイントに相当する所見はないと判断されると思うのですけれども、それでよろしいですか。

○赤池副座長

はい。

○上路座長

よろしいですね。

○相磯専門委員

はい。

○横山課長補佐

そうしましたら、表15なのですけれども、摂餌量の減少があったということも所見として入れておいたほうがわかりやすいでしょうか。

○上路座長

体重増加抑制が入ってきていますので、それを書いておいてくれたほうが後からわかる

と思いますので、それは明確にしておいてください。

○横山課長補佐

それでは、2,500 ppmの雄ですね。体重増加抑制及び摂餌量減少で、いずれも投与1週以降として記載をしたいと思います。雌のほうは500 ppm以上で体重増加抑制が出ておりまして、摂餌量のほうは雌では500 ppmではコントロール群と数字が変わらないようですので、摂餌量は2,500にだけ入れるということによろしいでしょうか。

○上路座長

よろしいですか。了解しました。

それでは、亜急性のラットとマウスのところ、これは2つともこれでよろしいですね。

イヌのところは参考資料ということになっています。

慢性毒性のところですけども、それについて、相磯先生、このところで先生が質問されているのですが、2匹と4匹とやったものの試験の性質について問いかけたと。

○相磯専門委員

それは同じ試験の中でやったということで、大丈夫ということです。

○上路座長

では、それでオーケーですね。ありがとうございます。

ということになりますと、亜急性毒性と慢性毒性、発がん性まで終わったということになります。

30ページの生殖発生のところをお願いします。

○横山課長補佐

まず、御欠席の福井先生から、特段、コメント等はございませんといただいております。

2世代繁殖試験ですけども、31ページ、要求事項といたしまして、腎盂拡張が認められていることについて、出現頻度について統計検定の実施が求められまして、回答が出てまいりました。

また、腎盂拡張に関連して、離乳時の出生時病理検査で腎盂拡張が出ているのですけども、離乳時の生存率が低下しているという所見もあって、ここに何か関連性があって出てきているものかどうかというところを確認がされました。

この点につきまして、統計検定の結果、有意差がついたのが、F₁世代の児動物の雌の100 ppmだけで有意差がありました。その結果を踏まえて、堀本先生のほうで所見をどこからとるか整理をいただきました。当初、この試験では、1産目と2産目の結果、A群、B群というのがあるのですが、そのどちらかで結果が出ていれば影響とするという形で所見の表が整理されていたのですが、今回、AとBの再現性も確認していただいた上で、用量相関性ですとか、そういったものも御考慮いただいて、整理いただきました。

その結果、腎盂拡張につきましては、100 ppmについて影響ととればよいのではないかと御判断いただきました。また、親のF₁世代の20 ppmに腎盂拡張という所見が入っていたのんですけども、腎盂拡張はあくまで児動物で認められたものが、親でも検査したらやっ

ぱりあったというようなものであるので、児動物のほうに整理すればいいでしょうということで、親のF₁のほうにあった所見は、児動物のF₁の所見と整理の上、100 ppmで整理いただきました。

ほかの所見につきましては、受精率低下というのが親の100 ppmでありましたけれども、こちらAとBの再現性を見て御判断いただきました。児動物F₂の20 ppmの離乳時の生存率低下も同様です。ほかに、雌の親のF₁、一番右端の上です。体重増加抑制を追記していただいていますけれども、こちらは哺育期間に認められた体重増加抑制を今回、有意差はないけれども、数字がかなり落ちていたので入れましょうということで入れていただいております。いつの時期に認められたか入れなくてよいか確認させていただいたのですけれども、ほかの部分では生育期だけ認められるとかいろいろあって、特に書き分けてまで書く必要はないということで、体重増加抑制と入れておいていただければいいでしょうとコメントをいただきました。

これらの整理をしていただきまして、無毒性量につきましては、20 ppmという結果になります。

所見の表を御覧いただければと思いますけれども、腎盂拡張が出ていますが、親で影響がある用量でして、親への投与によって児に直接的な影響で出ている臨界期暴露によるようなものではないのではないかとということで御判断いただいていて、この試験から急性参照用量のエンドポイントというのはピックアップしていただいていなくて、何も設定根拠としなくてもよいと御判断いただいているものでございます。

32ページに参りまして、ラットの発生毒性試験です。この試験でも腎盂拡張が認められて、要求事項8のボックスの中の1個目です。2世代繁殖試験でも腎盂拡張がかなり低い用量から出ているという情報だったので、それとの関連があるのかどうかという点を前回少し御指摘されまして、こちらについても統計検定が実施されました。

その結果、有意差があったのが一番下の用量の8 mg/kgで、その上の用量には有意差がないということと、発生数に用量相関もなかったということで、この試験において腎盂拡張は全く所見としてとらなくていいと堀本先生から御判断いただいております。

また、骨化遅延につきましても有意差検定をして所見が整理されまして、有意差検定があったのが200 mg/kg投与群のみであったので、そこを影響と事務局案をまとめておりまして、それに対して堀本先生から了解いただいております。その内容につきましては、33ページに【事務局より】で説明させていただいております。

それと、骨格変異が40 mg/kg以上投与群で認められているのですけれども、こちらにつきましても、母動物で体重増加抑制が認められている用量ということで、エンドポイントとしませんでしたということで伺わせていただきまして、堀本先生から、特に問題ありませんと御判断いただいているところでございます。

33ページの3行目からの（3）の試験になります。こちらにつきましては特に確認事項はございませんでしたが、12行目からの【事務局より】にございますとおり、投与初期の

ほう、妊娠7～10日の増加量が対照群では増えているのに対して、投与群で減っているということです。その差はそんなに大きくなく、40 gぐらいなのですが、そういったことがございましたので、御意見を伺わせていただきました。

事務局からは、ばらつきが大きくて程度も僅かと考えられるのですけれどもと問いかけさせていただきましたところ、急性参照用量のエンドポイントとしないことについては特に問題ないと御判断いただいております。

また、33ページの7行目、体重増加抑制のところの記載が何回も修正になっておりまして、まず事務局のほうで、投与初期に減少があったことを明確に書いたほうがいいかと思ったのですけれども、減少があったのはほんの一時期で、程度も僅かで、全体的に見たら母動物に認められたものとしては体重増加抑制としてまとめておけばいいのではないですかということで、堀本先生からは、体重増加抑制でよいというコメントをいただいておりますので、それに沿って修正しております。

以上になります。よろしくお願いいたします。

○上路座長

堀本先生はお休みなのですけれども、かなり徹底的に御意見をいただいたようでございます。それにのっとり、この評価書を書き直していただきました。今までの事務局の説明について、これはちょっとおかしいのではないかなというところがありましたら御指摘ください。

相磯先生、大丈夫ですか。

○相磯専門委員

ございません。御専門の先生の御意見に異存はありません。

○上路座長

赤池先生、よろしいでしょうか。

○赤池副座長

はい。これで結構だと思います。

○上路座長

何か事務局で毒性の先生方に確認しておいたほうが良いというような事項はございますか。

○横山課長補佐

生殖発生毒性の先生からは問題ないとはいただいているのですけれども、母動物の体重増加抑制は一般毒性にも該当するかと思いますので、もし御意見があればお聞かせいただければと思います。特にウサギですね。

○上路座長

31ページ、表24の親のところに体重増加抑制があるのですね。

○相磯専門委員

これは毒性として押さえておいたほうが良いと思います。今これを毒性としないという

根拠は見つかりません。

これは忌避による摂食低下もないわけですね。

○横山課長補佐

摂餌忌避はないのですけれども、発生時期がここは記載がないのですが、投与初期、1週とか2週とかでは有意差がなくて、この有意差が出てくるのが。

○相磯専門委員

今のは急性参照用量の話ですか。

○横山課長補佐

いえ、すみません。そう勘違いしました。毒性影響とするということについては表のとおりですね。

○相磯専門委員

表のとおりでいいと思います。

○上路座長

よろしいですね。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、堀本先生が御覧いただいていますので、それに従いましてということで、修正していただいたのでいいということになります。

33ページまで終わりになりますね。その次の遺伝毒性のところです。

○横山課長補佐

34ページをお願いいたします。

御欠席の林先生からは、特段のコメントはないといただいております。

既に審議いただいている部分で、原体については、代謝物について全て陰性の結果となっております。

若栗先生から、評価書（案）については特にコメントはないという御意見で、ただし、抄録にどうも記載ミスがあるということで、事務局でも確認しましたが、間違いでございましたので、申請者には伝えさせていただきます。ありがとうございました。

○上路座長

若栗先生、よろしいですね。

○若栗専門委員

はい。問題ございません。

○上路座長

ありがとうございます。その他の試験は何もありませんね。

それでは、食品健康影響評価のほうへ移ってください。

○横山課長補佐

1度御審議いただきましたので、修正が必要な点を中心に説明させていただきます。

まず、8行目からの植物体内運命試験の結果ですけれども、先ほど水稻における結果については可食部の結果はないということでしたので、8行目の水稻の後ろに茎葉部及び根部と括弧で入れて、「における残留放射能の主要成分は未変化のベンゾフェナップであり、10%TRRを超える代謝物は認められなかった」という事実の記載にはいかがかと思いますが、御確認をお願いします。

そして、7行目までがラットの動物体内運命試験の結果なのですが、ヤギの動態の結果がございませんでしたので、7行目の後ろにヤギの結果として、組織で認められた代謝物として、畜産動物ヤギを用いた動物体内運命試験の結果、代謝物B、C、Hがそれぞれ最大で幾つ認められたということで、残留量も重要でしたので、TRRの量と残留量をあわせて記載するようにしたいと思います。

11行目、水稻を用いた作物残留試験の結果の記載がございしますが、分析対象の記載がございませんでしたので、代謝物BとEも含めて、ベンゾフェナップと代謝物BとEを分析対象化合物とした作物残留試験の結果として、いずれの分析対象化合物についても、可食部である玄米においては検出限界未満という記載にしたいと思います。これはわらでは一部検出がありますので、可食部でと記載をしたいと思います。

14行目からが毒性の主な影響についての記載になりまして、今、記載いただいているのが体重（増加抑制）、肝臓（重量増加等）及び血液（貧血）に認められたとしていただいています。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったという記載です。催奇形性については、回答を踏まえて御検討いただくということになっておりましたが、回答から判断して、催奇形性なしという判断になっておりますので、こちらはそのままの記載で催奇形性なしということになるかと思います。

17行目の2世代繁殖試験の受精率低下については、そのままになります。

ADIにつきましては、前回御審議いただいたところから回答で用量の変化などは生じておりませんので、そのままの数字、ラットの併合試験の無毒性量0.203を安全係数100で除した0.002となるかと思いますので、御確認いただければと思います。

また、急性参照用量に関しましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある影響はなしと判断されているかと思いますので、設定の必要なしという案となります。

表27につきましては、今回の回答などを踏まえて修正させていただいております。

それともう一点、先ほど作物残留試験のところで説明すべきところが1点こぼれておりました。44ページの作物残留試験の結果について、43ページ、44ページに代謝物Bというものがあって分析対象となっているのですが、これが、抽出物をアルカリ加水分解して生成したものをはかり取ったものだということなのですから、ちょっと文章がわかりにくいことに加えて、代謝物Aというのは親化合物なのですから、とてもわかりにくい記載になっておりますので、修文案としまして、抽出物をアルカリ加水分解し、生成した代

謝物を代謝物Bとして一括した分析が行われたと修正させていただいてもよろしいか、確認いただければと思います。

以上になります。お願いいたします。

○上路座長

ありがとうございました。

まずに、食品健康影響評価で7行目から8行目に関して、ヤギの体内運命試験を実際にやって、そこに代謝物が何で出てきたということを追加するということです。

篠原先生、それでよろしいですね。

○篠原専門委員

はい。

○上路座長

ありがとうございます。

その次の8行目から12行目まで、植物のところですけども、水稻に関して10%を超えるものはないということと、可食部で玄米については検出限界未満であるということ。これをきちんとわかるように整理しておくということです。

清家先生、これでよろしいですか。

○清家専門委員

はい。

○上路座長

それと、14行目以降の3行で主な影響ですけども、体重の増加抑制、肝臓の重量増加、貧血、こういう書き方がありますが、これでの確かかどうか、あるいは追加すべきものがあるかというところは、相磯先生、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

いいと思います。

○上路座長

よろしいですか。

赤池先生、ほかに何か追加すべきところがありますか。

○赤池副座長

特にございません。

○上路座長

これでよろしいですか。

○赤池副座長

はい。

○上路座長

では、それでいいということです。

トータルとして、ADIの決定については21行目から30行目まで、これは前にまとめたも

のをそのまま使う。ARfDは設定する必要がないと判断したということでございます。

それと、表27のところ、今までの審議の状況から数字を変更したということがあります。単回投与については、影響はございませんので、表はないということになります。

食品健康影響評価で抜けているところ、あるいは間違いなどはありませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、まとめさせていただきます。本日の審議を踏まえまして、ベンゾフェナップの一日摂取許容量（ADI）については、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の0.203という値を100で除した0.002という値になります。

ARfDについては、単回経口投与で毒性影響にするようなものがないということで、ARfDは設定する必要がないと結論づけられたということになります。よろしいでしょうか。

それでは、御了承いただいたということで、本当にありがとうございました。

本当にいいですね。ありがとうございます。一応確認をさせていただきました。

それでは、今後の進め方につきまして、事務局から説明願います。

○横山課長補佐

本剤につきましては、今日修正を御確認いただいた部分がたくさんございましたし、お休みの先生方もいらっしゃると思いますので、修正した上でもう一度メールでお送りさせていただきます。御確認をお願いいたします。

本剤については以上です。

日程をよろしいですか。

○上路座長

お願いします。

○横山課長補佐

今後の日程ですが、本部会につきましては、次回は5月28日木曜日、幹事会は5月15日金曜日を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○上路座長

ほかに何かございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

なければ、御協力どうもありがとうございました。