

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

## 第85回会合議事録

1. 日時 令和元年10月10日（木） 14:00～16:07

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（ベンズピリモキサン、ビキサフェン）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)

松本座長、平林座長代理、義澤座長代理、小澤専門委員、久野専門委員、  
本多専門委員、増村専門委員、山手専門委員、山本専門委員、若栗専門委員、  
渡邊専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、吉田（緑）委員

(事務局)

小川事務局長、中山評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、福地専門官、  
塩澤係長、宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、海上技術参与

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 ベンズピリモキサン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 ビキサフェン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料1 ベンズピリモキサン参考資料（非公表）
- 机上配布資料2 ビキサフェン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

ただいまから、第85回食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方11名に御出席いただいております。

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、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

○ 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（ベンズピリモキサンの、ビキサフェン）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、資料確認をお願いします。

○ 〇〇

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、ベンズピリモキサン農薬評価書（案）。

資料3として、ビキサフェン農薬評価書（案）。

資料4として、論点整理ペーパー。

また、机上配布資料を4点御用意しております。

机上配布資料1-1と1-2が、ベンズピリモキサンに関する参考資料。

机上配布資料2-1と2-2が、ビキサフェンに関する参考資料となります。

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。

○ 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

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を申し上げます。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○ 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。

（「はい」と声あり）

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、農薬ベンズピリモキサンの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯を含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

よろしくお願いたします。それでは、資料2をお願いたします。

農薬評価書（案）ベンズピリモキサン、初版でございます。本剤は、前回の部会で食品健康影響評価の前まで御審議をいただいております、その際に追加資料要求事項が提出されまして、そちらの回答が提出されまして、御審議をお願いするものでございます。

今回、追加試験が提出されまして、*in vitro*の代謝試験、*in vitro*の分解性試験の2つについて、その他の試験に試験結果を記載しております、また、考察について追記をしております。

3ページ目をお願いたします。審議の経緯でございますけれども、本年6月に評価要請がなされておりました、新規の稲の登録と畜産物、魚介類への基準値設定依頼に係るものでございます。

6ページ目をお願いたします。本剤の概要ですけれども、構造式は28行目のとおりでして、新規骨格の殺虫剤でございます。詳細な作用機序は不明ですが、水稻ウンカ類・ツマグロヨコバイ幼虫で特異的に脱皮異常を引き起こすことで、殺虫効果を示すと考えられているものでございます。

それでは、評価書の26ページをお願いたします。また、机上配布資料1-1を御用意いただけますでしょうか。机上配布資料1-1の一番最後のページに代謝マップがございまして、こちらを御覧いただけますでしょうか。前回までに御議論いただいた内容ですけれども、本剤の毒性の特徴というのが、ラットやマウスで尿や泌尿器系の臓器で結晶が認められておりました、高用量では、閉塞性腎症などの病理変化が認められるというのが特徴の剤でございます。尿や泌尿器系の臓器で認められる結晶ですけれども、こちらの代謝マップの真ん中にある代謝物M5、こちらのマグネシウム錯体との結晶によって、閉塞性腎症などの病理変化が起きると考えられているものでございます。

こちらの腎臓への毒性ですけれども、げっ歯類で認められておりました、イヌでは認められていないという結果となっております、こちらの種間差が、前回大きく御議論をいただいた内容になります。また、親化合物から右下に行きます代謝物M4でございますけれども、こちらは玄米に比較的多く残留する代謝物でございます、M4をラットに投与した場合に、親化合物を投与した場合とは違う毒性が発現するという点が議論になりました。動脈への鉍質沈着ですとか動脈炎、また、骨髓造血低下などが高用量で認められておりました、こちらにも発現機序について御議論をいただいたところでございます。

評価書の26ページにお戻りいただきまして、御議論を踏まえまして、追加資料要求事項

でございますけれども、まず、原体と代謝物M4の毒性発現の種間差について、代謝経路、代謝物M4で認められた動脈鉍質沈着などの発現機序を考察した上で、種間差について、代謝物M4とM5の関連を含めて考察することが1点目でございます。

27ページをおめくりいただきまして、2点目としまして、1の結果を踏まえて、原体と代謝物M4の毒性発現のヒトへの外挿性について考察すること。

3点目としまして、代謝物M4の生体における遺伝毒性について考察すること。この3点について、追加資料要求事項が提出されております。

それでは、机上配布資料1-1の1ページ目からお願いいたします。こちらが提出された回答書になります。

おめくりいただきまして、2ページ目をお願いいたします。今回、各種動物の肝ミクロソームを用いた*in vitro*の代謝試験が行われまして、そちらの結果になりますけれども、表1-1が反応1時間後の値、表1-2が反応時間24時間後の結果となっております。こちらを御覧いただきますと、いずれの動物種でも主要な代謝物は、M1、M2でして、この閉塞性腎症に関連するM5の生成量に差はないという結果が得られております。また、代謝物M4ですけれども、ラットでは認められておりませんが、マウス、イヌ、ヒトでは検出されているという結果でございます。こちらの結果から、代謝物のプロファイルに顕著な種間差はないという結果が得られております。

続きまして、3ページ目をお願いいたします。2つ目の試験ですけれども、胃の中の条件となるように、pH 2の酸性条件下で1時間インキュベートした分解性試験が実施されておりまして、表2がベンズピリモキサンと代謝物M4を投与した場合の結果でございます。ベンズピリモキサンを投与した場合には、代謝物M3が僅かに認められております。一方で、代謝物M4を投与した場合には、速やかに代謝物M7になるという結果が得られております。

こちらの結果から、代謝物M4は、ラットでは検出されておりますが、こちらの結果からわかりますように、分解速度が非常に速いので、検出されないだけで、ラットにおいても生成している可能性があるという結果が得られております。

続きまして、M4についての毒性所見に関する発現機序でございますけれども、おめくりいただいて、4ページ目をお願いいたします。今回、動脈鉍質沈着、動脈炎、変性/壊死、骨髄造血低下について、それぞれ考察されておりまして、鉍質沈着、動脈炎、変性/壊死については、閉塞性腎症に関連する二次的な影響と考えられたとされております。また、骨髄造血低下については、著しい摂餌量低下、強い全身毒性に起因する二次的な影響と考えられたとされております。

こちらの結果ですけれども、先ほどの分解性試験のところで、代謝物M4が親化合物よりも分解速度が速いという結果が得られております。そのことから、4ページ目の下から4行目からの考察ですけれども、分解が早いことによって、親を投与した場合よりも代謝物M5を生成する量が多いために、動脈鉍質沈着などの二次的な変化があらわれたという考察がなされております。

続いて、5ページ目ですけれども、種間差についての考察です。5ページ目の3段落目の部分になりますけれども、今回、代謝物のM5については、生成量に動物種で差はないという結果が得られておりまして、生成量の差ではなく、その結晶を生成するかというところで毒性発現に種間差が認められるということが記載されております。ラットでは、イヌやヒトに比べて、尿の濃縮率が高いことなどから、ラットでは尿中で代謝物M5の結晶化が生じたのに対して、イヌでは濃縮がされなくて、結晶化がされなかったことが理由と考えられたという考察となっております。このことから、2番として、ヒトへの外挿性ですけれども、ヒトはイヌと同様にラットと比較して尿の濃縮率が低いので、結晶化が生じにくく、腎毒性がヒトで発症する可能性は低いと考えられると考察されております。

続いて、6ページ目をお願いいたします。3点目としまして、代謝物M4の生体における遺伝毒性ですけれども、今回の*in vitro*試験の結果から、M4を投与した場合にも代謝物M7、M5と代謝されることがわかりまして、親を投与した場合と代謝物が変わらないと考えられることから、親化合物と異なる毒性を発現する可能性は低いと考えられるということ。また、親化合物のマウスの*in vivo*試験の結果が陰性であることから、M4においても同様の結果が得られることが想定され、Ames試験の結果もあわせて、遺伝毒性に関する懸念は低いものと推察されると考察されております。また、今回、*in silico*による解析が行われておりまして、そちらの予測からも陰性という結果が得られているというところでございます。

それでは、評価書の27ページにお戻りいただけますでしょうか。先生方からいただいたコメントですけれども、〇〇から代謝物M4の毒性所見に関する発現機序について、その他の試験に発生機序の説明や動物種間差について、重要なポイントを追記してはどうでしょうかとコメントをいただいております。これを受けまして、その他の試験に今回提出された*in vitro*の2つの試験、また、考察について追記をいたしまして、先生方に事前に御確認をいただいたところでございます。

こちらの部分ですけれども、〇〇から幾つか御意見を頂戴しておりまして、修正したもので御説明させていただければと思います。机上配布資料1-2をお願いいたします。こちらは行番号を振り忘れてしまって大変申しわけございません。

まず、こちらの試験は、今回、その他の試験に追加しておりまして、と申しますのが、種間差に関するまとめの考察ですとか、M4の毒性に関する考察とあわせて、その他の試験に追記したという案にさせていただいたところですが、〇〇から今回追加された試験が非常に重要な試験ということで、代謝の項目に移したらどうかという御意見をいただいております。その点について、本日、御確認をいただければと思います。そして、代謝の試験に移した場合ですけれども、こちらの机上配布資料1-2では、その他の試験ということで追記をさせていただいているのですが、代謝の試験に移した場合、(2)の追記部分ですけれども、*in vitro*で今回、代謝試験をやった目的を(2)の最初の4行に追記をさせていただいております。

おめぐりいただきまして、3ページ目の追記部分でございます。こちらは代謝の試験に移した場合に、代謝全体のまとめということで、事務局案を記載しております。ベンズピリモキサンと代謝物M4の代謝における種間差のまとめとしまして、まず、代謝試験によってベンズピリモキサンの主な代謝経路が代謝物M1、M2の生成と考えられたこと。また、M4についてはラットでは認められていないけれども、分解性試験の結果、M4の分解速度が速いので、M4がラット体内で生成されたとしても検出されない可能性があること。また、マウス、イヌ、ヒトの肝ミクロソームでは検出されていることから、ラットにおいてもM4が生成し、M7を経由して、M5が生成する可能性が高く、代謝経路に種間差はないと考えられたとの案としております。こちらについて御確認をいただければと思います。

続きまして、4ページ目をお願いいたします。ベンズピリモキサンの腎臓への毒性影響の種間差についての考察を記載している部分です。こちらの上から8行目、9行目の箇所「糸球体ろ過量が小さく老廃物の排出能が低いことから」を削除した案としておりますけれども、こちらについて〇〇から、糸球体ろ過されないと、そもそも老廃物は血中に残って、腎尿細管には移動しないのではないかという指摘がされまして、こちらを削除した案としております。

最後の「以上のことから」、「ヒトには外挿されないと考えられた」の削除部分でございますけれども、こちらについては、イヌとヒトでは全く同じ代謝経路ではないということと、スルホンアミド系の抗菌薬では、動物でもヒトでも閉塞性腎症を起こすという報告があるという指摘をいただきまして、ここまで強くは言わないほうが良いという御意見をいただきました。そのため、その上の3行の追記部分ですけれども、ヒトの肝臓においてもM5は生成されているものの、イヌとの尿の濃縮率の類似性を考慮して、病理変化がヒトで起きる可能性が低いと考えられたという案としております。

その下が、代謝物M4の毒性影響に関する考察でございます。こちらの上から6行目の二重下線部分、「高カルシウム血症に起因した」という部分について、〇〇から追記をいただいております。

それでは、評価書の27ページにお戻りいただけますでしょうか。先生方には、こちらの事務局の修正が入る前のものについて、事前に御確認をいただいております。〇〇から、今回の回答についてわかったこととして、代謝における質的な種間差が認められないこと。また、動脈鉍質沈着などの所見が二次的な影響と考えられること。イヌでは、結晶生成が認められず、泌尿器系への影響が認められていないことなど、これらを踏まえて、ヒトはラットに比べて尿の濃縮率が低いことなどから、ベンズピリモキサンによって腎毒性を発症する可能性は低いと考えられたということによろしいでしょうかというコメントを頂戴しております。

〇〇、〇〇、〇〇から、評価書案を確認いただきまして、御了解をいただいております。

〇〇から、胃内条件を模した酸性条件下でのアセタール環の加水分解試験が提出されたということで、代謝物M7になることを確認した等、回答を了承しますとコメントを頂戴し

ております。

遺伝毒性部分ですけれども、〇〇から回答の内容を踏まえて、代謝物M4について、追加の遺伝毒性試験は不要と考えますといただいております。分解試験において、M4が酸性条件下で速やかに加水分解されること。また、*in vitro*の代謝試験において、M4はラットで検出されないが、マウス、イヌ、ヒトでは検出されること。また、原体のマウスの*in vivo*試験で陰性の結果が得られていること。また、M4の復帰突然変異試験が陰性であることから、M4について、生体において問題となる遺伝毒性の懸念はないと判断しますといただいております。

〇〇から、*in vitro*の代謝試験において、ヒトにおいてM4が確認されているということで、回答について了承しますとのコメントを頂戴しております。

〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から、コメントはない旨を頂戴しております。

こちらの遺伝毒性の部分ですけれども、今回、*in silico*の解析結果が提出されておりました、〇〇から、こちらの結果について、遺伝毒性部分に追加するかどうかといった御意見を頂戴しております。そちらについて、少し御説明をさせていただきます。

こちらのベンズピリモキサン、食品安全委員会回答書というファイルがお手元にあるかと思しますので、御用意いただけますでしょうか。こちらの試験報告書の3番と4番が*in silico*の今回提出された報告書になります。2つのモデルで実施をしております、報告書の3がDerek Nexusというモデルを使ったものでして、報告書の4がOECD QSAR Toolboxを使ったものになります。こちらの結果から、こちらは親化合物と代謝物M4について解析をしております、結果は全て陰性という報告書になります。こちらにつきまして、今回、提出された報告書の妥当性も含めて、どういった追記をするかという点について御審議をいただければと思います。

すみません、1点、御説明をしそびれてしまいました。評価書の33ページをお願いできますでしょうか。代謝物M4の毒性の発現機序に関する考察を受けまして、動脈鈣質沈着、動脈炎、骨髓造血低下について、それぞれ表22の注に二次的変化と考えられたという考察を追記させていただいております。御確認をいただければと思います。

よろしく願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

今、事務局から御説明がありましたように、この剤は一応、審議自体はひととおり終わっているのですけれども、前回、確認事項ができました。今、御説明のあったとおりなのですけれども、腎臓を中心とした毒性があるのですが、その毒性発現について種間差、種差が認められるので、代謝物を含めて考察してほしいという点が1つ。代謝物としては、M4という物質が主に色々と毒性がありそうなので、その点についても代謝のプロフィールを含めて考察してほしいということ。特にM4の代謝物の毒性発現について、ヒトへの外挿性はどうかということ。それと、遺伝毒性について考察してくださいという、大きく言い

ますと3点ありまして、そのことについては、今、詳しく御説明をいただきましたけれども、机上配布資料1-1で御説明をいただいたとおりでございます。

これは事前にお送りいただいたので、先生方も御確認をいただいていると思いますけれども、まず、委員の先生方から順番に言いますと、〇〇から、ラットのM4の亜急性の試験で認められた毒性所見について、発現機序について、これをまとめて追記してはどうかという御意見がありました。その説明を今していただいたのですけれども、この点で、まず〇〇、今の事務局に説明をいただいた点については何かありますか。

〇 〇〇

追記していただいて、それぞれ生じている閉塞性腎症に起因した高カルシウム血症に関わる一連の病変の流れがわかりやすくなったのではないかと思います。私は、これで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。私もここに意見を書かせていただきましたけれども、整理されていて、すごくわかりやすくて、追記したらいいのではないかなと思いました。

〇〇はどうでしょうか。よろしいですか。

〇〇も何か御追加はありますか。よろしいですか。

一応これは意見をいただいておりますので、〇〇からその代謝について確認していただきましたけれども、何か追加はございますか。

〇 〇〇

特にございません。ヒトの細胞を用いた代謝もやってもらえるのだなど、非常に喜んでおります。以上です。

〇 〇〇

〇〇もよろしいでしょうか。

〇 〇〇

はい。十分受け入れられる結果だと思います。

〇 〇〇

〇〇、その遺伝毒性についての件ですが、全体的な話を今させていただいているのですけれども、特に御意見はあるでしょうか。

〇 〇〇

27ページにコメントをさせていただいたとおりで、現在の報告書案のおりで、特に追加試験は必要ないと考えます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがでしょうか。

〇 〇〇

追加資料に対してのコメントをいただきまして、追加試験等から十分に確認できるので、

これで結構だと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、今までの内容についてはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

○ ○○

特に私から申し上げることはないと思います。

○ ○○

○○もよろしいでしょうか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

○○もよろしいですか。

一応、我々からの追加資料要求事項についての机上配布資料1-1にある部分は、先生方に御理解いただけて、これで十分という結果かと思えます。それをどういうふうにするかということなのですが、机上配布資料1-2の最初はその他の試験のところに *in vitro* ですが、今回追加された試験がその他の試験の(2)と(3)が追記されていますけれども、この説明も今していただいたとおりなのですが、この点についてはいかがでしょうか。お気づきの点がありましたら。

1点は、机上配布資料1-2の1ページは、イヌにおいては変化が認められなくて、種差があったけれども、肝ミクロソームの代謝の試験からは、代謝物のプロファイルに種間の質的な差はなかったという結果になっています。

次の試験ですけれども、種間差のまとめが3ページに書かれているのですが、結局、ラットにおいても代謝物M4が生成されるけれども、代謝経路の種間差はないという点の追記があります。この点は、これでよろしいでしょうか。

その次の4ページの上のほうで、19行目あたりから「腎毒性の種間差の機序として」というところですが、若干の修正があって、M5の濃縮が生じなかった可能性が考えられるという点と、もう一つは、ヒトでの外挿性かどうかというところですが、全くないということではなくて、今回起きたような腎臓に関する病理学的な変化が、ヒトで起きる可能性は低いと考えられたというまとめ方になっているのですが、この点については何か御意見がありましたら。

○ ○○

最後に「外挿がされないと考えられた」という記述を断定するよりも、修正された内容のほうが、私はいいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はどうですか。

○ ○○

この修正でいいと思います。

○ ○○

○○もよろしいですか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

わかりました。○○もよろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

ということで、まず試験のまとめとしては、その他の試験の記載としては、これでいいのではないかということ。もう一つ、次に代謝物M4の毒性影響についてというところで、○○から、高カルシウム血症という言葉の追記の部分をいただいております。それで、先ほど説明があったのですが、高カルシウム血症の2行下なのですけれども、原体及び代謝物M4を投与した場合に生じる代謝物に種間での質的な差はなく、というところを追加いただいておりますが、この点について、○○、これはもうこのままで。

○ ○○

これで結構だと思います。

○ ○○

○○、何か追加はありますか。特によろしいですか。

○ ○○

特にありません。

○ ○○

ということで、今回追加された試験が2つ、*in vitro*の試験があったわけですが、評価の内容といたしますか、結論はこういうふうに見えるという結果についての文章がここにありますけれども、これはこれでよろしいですか。

○ ○○

結構なのですけれども、1つだけコメントなのですが、今回この評価書ではなくて、申請者からの申請書類も含めて、閉塞性腎症という言葉が使われているのですけれども、これ自身は非常にわかりやすく問題ないのですが、新しい毒性病理学を私は執筆させてもらったのですけれども、ここでは一応、逆行性腎症という言葉が使われているので、同じものであるということを理解した上で、閉塞性腎症を使ってもらえれば、ということで、議事録だけに残してもらえれば、結構です。細かいことで申しわけないです。

○ ○○

用語としては、文章としてはこれでいいけれども。

○ ○○

問題ありません。ただ、新しい毒性病理では、逆行性腎症という言葉として定義されているので、同じもので結構です。コメントだけをさせていただきます。

○ ○○

ありがとうございます。

記載ぶりについてでしたか。

○ ○○

代謝のデータを前に持ってくるということ。

○ ○○

*in vitro*の代謝試験を2つ。

○ ○○

今の御説明は、先ほど事務局から若干追加があったのですが、とにかく、その他の試験のところにも今の代謝の話が入っているのですが、場所を移動するということですね。

○ ○○

はい。場所を代謝試験のところにも移動するかどうかなのですが、具体的には、評価書の15ページをお願いいたします。動物体内運命試験のラットの次になります。15ページ目の19行目までがラットの試験の話でして、こちらのヤギの試験の前に、*in vitro*の代謝試験と分解性試験を入れまして、その下に、代謝における種間差のまとめを入れてはどうかというものになります。

○ ○○

今の追加した試験についてですが、15ページの19行目の次に移して、代謝の話として、まとめてしまえばどうかということですが、そこでよろしいですか。

○ ○○

今の文章は、流れとして、机上配布資料1-2の1ページの(1)を入れるということですか。

○ ○○

机上配布資料1-2の14の(2)と(3)と3ページの下の方にあります、「<ベンズピリモキサン及び代謝物M4の代謝における種間差のまとめ>」という部分を15ページのヤギの前に挿入してはどうかという御提案です。そのときに、M4ができる、できないという話が出てくるのですが、その点については、机上配布資料のほうの3ページが一番下のまとめのところに入っていて、一方、15ページのラットの体内運命試験では検出されていないということもありまして、そこがごちゃごちゃにならないように、15ページの13行目からのパラグラフの書き出しに、「ラットを用いた動物体内運命試験①及び②の結果から、」というような文言を入れて、これは①と②のまとめにして、その下にヒトですとか、イヌの細胞を用いた試験の内容を書いて、これらの結果を見ると、M4が出るらしいというような、まとめになるような流れでいかがかと考えるのですが、御確

認ください。

○ ○○

その流れの中で、もし入れられるとした場合、ここに毒性試験で閉塞性腎症等があったというのも加えるのですよね。となると、流れが読みづらいなと思ったのです。

○ ○○

机上配布資料1-2の1ページの(2)を移すのですけれども、その冒頭の4行として、この試験をやった理由を追記したのです。

○ ○○

流れが読みやすければ、私は代謝の先生が言われるように、15ページに入れていただいても結構ですけれども、毒性試験の結果を踏まえてというのだったら、その他のほうが読みやすいのかなと思っただけです。そこら辺はお任せします。私の個人的な好みですので、座長にお任せします。

○ ○○

これは代謝の話がメインにはなっているので、代謝のところへ移しても、それはそれでいいかなと。ただ、先生が言われるように、病理の所見が出てくるので、そこだけがちょっと気になるのですが。

○ ○○

そこで、うまく文言を入れていただいとということでしたら、私も代謝のところ結構です。

○ ○○

わかりました。そうすると、代謝のところ、その流れがわかるような文章にさせていただいて、今の15ページのところに入れるということによろしいですか。

○ ○○

実は、私も○○と同じことを感じたのです。机上配布資料1-2の1ページの(2)の最初の4行ですね。これをやはり工夫していただかないと、何か唐突なのだよなという気がするのです、その工夫次第です。

○ ○○

この4行を削除したら、だめなのですか。それがすっきりすると思う。

○ ○○

代謝の試験に入れていただくなら、本当は削除なのでしょうけれどもね。

○ ○○

すっきりするような気がします。

○ ○○

つまり、評価書を最初から読んでいくと思うので、いきなり、えっ、90日間亜急性、亜急毒かよ、ということになりかねないかなと感じたということです。やはり個人的な感想です。

○ ○○

○○、御提案なのですが、ただ、時間経過だと、確かに追加資料として出てきたということですね。なので、机上配布資料1-2の1ページの(2)の今回追加された試験の下線部が終わった後の下、*in vitro*代謝試験が追加試験として実施されたとかを書けば、経緯はわかりますよね。いかがですか。そうすれば、時間的な経緯がわかるのであれば。そうでないと、M4、M7、M5というルートは、この代謝のところには一言も出てこないのです。そうすると、一番重要なところがわからない。

○ ○○

全く同感です。というのは、体内運命試験は経口投与なので、胃酸で速やかにアセタールの分解が起こっているということが、多分含まれているのです。それに対して、追加されたヒトのミクロソームは酸性条件下ではないのです。論点が必要に2つ違うことが同じセクションに入ってしまうような気がするので、それで違和感を感じるということも、一応、代謝をやっている者としてはあります。本当にそこをどううまく書くかな。ちょっと悩んでしまうのですけれども、その問題さえ解決されればと思っています。

○ ○○

確かにちょっと強引な部分がありますね。

○ ○○

そうですね。強引と言えば、強引なのです。ただ、この追加試験は、肝代謝に質的に問題となるような種間差がないということを言いたいわけですね。そういうことがわかるようにというのが1つと、あとは経口投与なので、胃酸での分解が入っているという、つまり、代謝の体内運命試験はそうですね。そこがごっちゃにならないような書きぶりになれば、問題ないのではないかなと思います。

○ ○○

そう、まとめられますかね。

○ ○○

そこら辺をまとめてみていただいて、私も座長預かりで結構です。申しわけないです。

○ ○○

でも、流れからすると、その他に入っているもいいのかなという気もするし。

○ ○○

そもそも論を申し上げますけれども、今回なぜ、動物体内運命試験があるかと言うと、毒性に結びつく情報としてあるというのは、いつも○○がおっしゃっていることなので、そうだとすると、これがそろったという、これは多分、今回の腎毒性に関して、キースタディーですね。なので、収まりのいいように、ぜひ○○にも御協力をいただいて、種差がないということと、M4、M7、M5に行くということを別に記載して、文章を分けていただくということも十分可能ですから、そのあたりでぜひ御協力をさせていただいて、私としては、そのほうが読み手に、こちらの経路ができたということがよくわかると思うのです。

私が申し上げたかったことは、その点です。

○ ○○

ありがとうございます。

ただ、そういうふうにすると、食品健康影響評価のところでしょうか。どこかに総まとめの文章が必要になりませんか。代謝のところにも全部持って行ってしまうと、その代謝のことと、毒性の機序といいますか、こういうことでこうだったということは、食品健康影響評価には要らないですか。

○ ○○

今、事務局が御提案している案としましては、机上配布資料1-2の4ページのところに2つ、毒性影響の種間差というところと、代謝物M4の毒性影響についてということで作成しております、これはこのまま、その他の試験の尿結晶成分の分析の後に続けて記載してはどうかという案で御提案してまして、ここの中に代謝の結果も踏まえているような内容にしているつもりではあるのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

わかりました。その他のところで、そういう完結している言葉があるので、こう判断したというのが書かれているのであれば、食品健康影響評価のところは要らないと思います。それはそれで、私はいいと思います。

○ ○○

そうしましたら、今いただいた御意見を踏まえまして、*in vitro*の試験は代謝のパートでよろしいですか。場所は代謝のパートに移すということと、代謝のパートで、いきなり毒性試験の結果は書かないという方向で、一旦おまとめしたものをもう一度、先生方に御確認いただくということによろしいでしょうか。

○ ○○

それで私はいいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、事務局に今のようにまとめていただいて、確認させていただくことにします。これは大事なところなので、追加等はよろしいですか。

そうしましたら、まずは本文のところで、修正のところを確認させていただこうと思います。16ページの動物代謝のところですが、表8の中に。

○ ○○

先生、すみません、そちらはまだ説明しておりません。

○ ○○

先生、もし可能であれば、遺伝毒性のところをお願いします。

○ ○○

新しい試験、今回示された試験で*in silico*の試験があつて、それをどういうふうに取り扱うかというところがあるのですが、これはどういう説明でしたか。追記しましょうということですよ。場所は39ページになるのでしょうか。

○ ○○

事務局のほうで、先ほど御説明を申し上げましたのは、39ページのところに遺伝毒性のパートがあるのですけれども、この代謝物のところについて、*in silico*では、こういった情報が得られているというようなことを記載してはどうかというふうに○○から御提案がありまして、今日、先生方の御意見を伺いながら、記載するかどうかも含めて、御議論をいただければと考えているところです。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

QSARのデータがついていまして、一応見せていただいたのですが、私は記載する必要はないと考えています。先ほど、27ページに、M4に関して、私のコメントを書かせていただいたのですけれども、QSARについては触れませんでした。今回のケースでは、QSARのことに言及しなくても判断可能と思います。あとは農薬のテストガイドラインですとか、食品安全委員会でこのQSARのデータをどういうふうに扱うかというところについて定まっていないと思います。今回はQSARを使わなくても判断できますので、現行のままの評価書で問題ないと私は思っています。

○ ○○

ありがとうございました。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○に賛同いたします。逆に*in vitro*の試験、その他試験が提出されずに、*in silico*のデータだけを出されても、ちょっと考えてしまうところがありますが、今回の考察を読んでいきますと、本当に最後のところで、考察プラス、これもありますよ、ぐらいの書き方なので、特に今回は必要ないかなと考えます。

○ ○○

ありがとうございました。

何か、ほかの御意見をお持ちの先生はいますか。

○ ○○

せっかくあるデータなので、参考データとして入れておいたらいけないのかなという気がするのですけれども、ほかの剤も多分、今後出てくるような気がするので、その辺はどうなのですか。

○ ○○

まず、QSARにも色々モデルがあるので、今回出てきているのは、Derekのほうは、基本的にはAmes試験の予測なのです。陰性だろうと予測されますと。実際にM4のAmes陰性の試験データが今回はありますから、実データがある以上、予測しましたというものをあえて書く必要はないかなというのが大きい理由です。もう一個のOECD

QSAR Toolboxのほうは、Ames試験以外の試験の予測モジュールもあるのですが、今のところ、遺伝毒性のQSARの中で、ある程度の信頼性というか、学習データのボリュームとして信頼性があるのは、やはりAmesでして、それ以外の試験については、もちろん計算結果としては出るのですけれども、実データがなくても*in silico*でというほどの信頼性は、まだないと思っています。今回については、M4のAmesの実データがあるというのが大きい理由です。

○ ○○

わかりました。ありがとうございます。

○ ○○

ほかに何か、お気づきの点がありますか。御専門の先生にそう言っていただいていますので、今回は*in silico*のデータは記載しないで、評価書を作るということになるかと思えますけれども、それでよろしいですか。

そうしますと、回答については、それでよろしかったでしょうか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

では、次をお願いします。

○ ○○

食品健康影響評価に入ります前に、1点、事務局から修正させていただきたい箇所がございます、16ページをお願いいたします。ヤギの代謝試験の表8でございますけれども、こちらのフェニル標識体のほうの結果のところですが、全乳、無脂肪乳、乳脂肪、肝臓、腎臓のM5の値に脚注「c」がつけられているところですが、こちらの「c」がM16を含む値というところで、17ページに記載をしているのですけれども、こちらはドシエでは、このような記載になっていたのですが、報告書を確認いたしましたら、M16を含むのが腎臓のみでございます、気づくのが遅れてしまいまして、大変申しわけございません。こちらは全乳から肝臓までの注の「c」は削除させていただきまして、腎臓だけにM5の「c」を残すという形に修正をさせていただければと思います。

17ページの「c」の注ですけれども、M16を含む値というところで、M16の後ろに括弧で、最大7.9%TRRというふうに入れさせていただければと思います。

それでは、食品健康影響評価に入らせていただきます。

44ページから、お願いいたします。

まず、4行目から、ラットの体内運命試験の結果を記載しております。

16行目から、畜産動物を用いた体内運命試験の結果。

21行目から、植物体内運命試験の結果を記載しております。

24行目から、作物残留試験の結果。続いて、畜産物残留試験の結果を記載しております。

36行目から、毒性試験の結果を記載しております。

37行目の波下線部分、肝細胞肥大等の部分です。〇〇から、前回審議の際にいただいたコメントですけれども、肝細胞肥大がある場合、最近ではメカニズム試験を申請者が自主的に行っていることが多いような印象を受けますということで、申請者に依頼することも含めて、部会の判断に委ねますとコメントを頂戴しております。

また、44ページ目の37行目、38行目の網掛け部分ですけれども、「尿路系の結晶形成による」という部分について、〇〇から、この被験物質の特徴ですので、あったほうがよいと思いますと追記をいただいております。

続きまして、45ページ目の5行目からですけれども、2世代繁殖試験の結果を記載しております。

9行目から、暴露評価対象物質についての記載をしております。今回、植物体内運命試験、畜産動物を用いた運命試験の結果から、10%TRRを超える代謝物としまして、植物でM4、畜産動物の可食部でM1、M2、M5、M6が認められております。このうち、M1、M2、M5、M6については、ラットで認められております。

続いて、代謝物M4についての記載が13行目からありますけれども、今の案では、M4はラットにおいて認められずと書かせていただいておりますが、今回追加された試験から、M4はラットでは検出されておりましたが、生成する可能性があるということが示唆されましたので、こちらの記載ですけれども、「代謝物M4はラットにおいて生成する可能性があると考えられるが、」と修正させていただければと思います。

続きまして、M4について、ラットを用いた急性試験の結果からは、毒性がベンズピリモキサンと同程度又は強いと考えられたことから、農産物の暴露評価対象物質をベンズピリモキサン及び代謝物M4、畜産物、魚介類中の暴露評価対象物質をベンズピリモキサンと設定したとの案とさせていただきます。

先生方から、前回審議時にいただいたコメントですけれども、15行目の網掛け部分、「同程度又は強い」について、〇〇から「同質の病変ですが、その程度は強い」と思いますとのコメントを頂戴しております。

また、〇〇、〇〇から、暴露評価対象物質の設定について同意しますとのコメントを頂戴しております。

続きまして、20行目からですけれども、各試験における無毒性量、単回投与等により惹起すると考えられる毒性影響について、表35、47ページからになりますけれども、こちらと49ページの表36に整理をさせていただきます。こちらの結果から、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はイヌを用いた1年間慢性毒性試験の2.68 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.026 mg/kg体重/日をADIと設定する案としております。

また、単回経口投与により生じる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の10 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg体重をARfDと設定する案としております。

よろしく願いいたします。

○ ○○

ありがとうございました。

最初は16ページの表8ですけれども、この中にある「c」という肩番を削除したいということと、次の17ページに、その「c」の脚注がありますけれども、M16を含む値の後に最大7.9%TRRという言葉を追記しますということでした。ここは特によろしいですね。

食品健康影響評価ですけれども、45ページに○○から、甲状腺の病変について、申請者に依頼することを考えてはどうかという意見があったのですけれども。

○ ○○

次に審議します、ビキサフェンについては、それがなされているのですけれども、絶対にやりなさいということではないので、最近ではメーカーのほうでも当たり前のように肝細胞肥大があって、甲状腺ろ胞上皮が肥大したら、UDPGTの関係でみられるのが当たり前かなと思ったので、別になくとも構いませんけれども、一応コメントだけをさせていただきましたので、結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、次に2つ目ですけれども、44ページの37行目のところに「尿路系の結晶形成による」という言葉を入れたほうが、この剤の特徴だし、わかりやすいという話なのですけれども、○○はどうですか。

○ ○○

私も賛成です。わかりやすいと思います。

○ ○○

ありがとうございました。それでは、これを追記させていただきます。

45ページの9行目からの体内運命試験のところですが、13行目、代謝物M4はラットにおいて生成すると考えられるが。

○ ○○

すみません、代謝物M4はラットにおいて生成する可能性があると考えられるが。

○ ○○

ありがとうございました。今説明された言葉に修正したいという点がありましたけれども、これはよろしいでしょうか。

15行目の網掛け部分ですけれども、「同程度又は強い」と考えられた。毒性が原体と同程度又は強いと考えられたという点なのですが、○○から、そう思いますということですが、

○ ○○

90日間の試験を見たら、ちょっと強いくらいです。だから、強いという言葉は非常に厳しい言い方なので、「同程度又は強い」という、このままの表現でいいと思います。

○ ○○

この程度については、この書き方でよろしいでしょうか。ありがとうございます。それでは、そういうふうにさせていただきます。

○○と○○から意見をいただいておりますが、了解しましたということですので、これで食品健康影響評価とさせていただきますけれども、全体を通して、何か追加等の意見はありますか。よろしいですか。

○ ○○

先生、説明をしましたか。33ページ。

○ ○○

申しわけありません。1点、触れるのを忘れました。33ページの表の脚注の部分です。ここの説明を事務局に先ほどしていただいたのですよね。この点に触れていませんでした。

脚注に今、何度も出てきたことですがけれども、閉塞性腎症に起因する腎機能低下があって、そういうことで動脈鉍質沈着があったこととか、カルシウムとリンのバランスの異常による二次的な変化があった、あるいは造血系への抑制というのは、摂餌量の減少などが原因であるという、先ほどの回答の中の部分ですがけれども、これをそれぞれ機序がわかりやすいように、表22の脚注に追加するという意見を○○からいただいております、追加させていただきますけれども、この点について、特にこれでよろしいでしょうか。非常にわかりやすくなっていると思います。

よろしければ、以上で。

○ ○○

すみません、○○教えてください。この脚注なのですがけれども、「c」の鉍質沈着が二次的变化、次の動脈炎が高カルシウム血症、これは逆さまではないですか。鉍質沈着が高カルシウム血症で、動脈炎は。○○、これで総論的によろしいのであれば、私はよろしいのですがけれども、むしろ鉍質沈着は高カルシウム血症ですよね。○○が加えてくださったと思うのですがけれども、脚注の「c」の鉍質沈着は単に二次的变化で終わっているのですが、「d」の動脈の変性のほうが高カルシウム血症で、○○、よろしいですか。何か私は逆さまのように思ってしまったのですがけれども、先生に後でもう一回、病理学的チェックをしていただくということで、よろしくお願いします。

○ ○○

ごめんなさい、聞き取れなかったのですがけれども、高カルシウム。

○ ○○

脚注の「c」は、ずっと書いてあって、これは鉍質沈着に対するもので、二次的なのですがけれども、「d」のほうの大動脈炎、変性/壊死は、最後の次の次の行で、高カルシウム血症に関連した二次的变化なのですがけれども、病理学総論的にそうなのかなと。壊死/変性が高カルシウム血症で起き得るといえるのかなと。

○ ○○

そこは非常に微妙な表現になると思うのですけれども、恐らく一番わかりやすいのは、血中のカルシウムが上昇して、傷害のあった細胞のところに、カルシウム中心の鉱物質が沈着するというのが普通だと思うのですけれども、ここの大動脈炎あるいは動脈変性/壊死というのも、その前駆段階でひょっとしたら、カルシウムが沈着し始めていたのかなと、私は理解をしていたのですけれども。

○ ○○

そうしたら、この鉱質沈着のところにも高カルシウム血症と入れないと、ということですか。

○ ○○

言葉としてですか。

○ ○○

専門的に高カルシウム、異栄養性かどうかというところですか。

○ ○○

わかりました。そのほうが丁寧だと思います。「c」のところですね。入れてください。

○ ○○

よろしいですか。そうしたら、「c」のところに高カルシウム血症という言葉を入れていただくということをお願いします。

ということで、本文はよろしいでしょうか。特に無毒性量、ADIについては、今回は及んでいないと思うのですけれども、ARfDについて、単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響等という欄が49ページにあります。ここを見ていただいて、今日御議論をいただいた中から、ウサギの発生毒性試験の無毒性量は10 mg/kg体重/日、影響がみられたのは30 mg/kg体重/日ということになります。これでよろしいですか。

よろしければ、本日の審議を踏まえ、ベンズピリモキサンの許容一日摂取量（ADI）につきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験における無毒性量である2.68 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI 0.026 mg/kg体重/日。

また、急性参照用量（ARfD）につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である10 mg/kg体重/日を安全係数100で除したARfD 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）

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明願います。

○ ○○

そうしましたら、評価書案を修正いたしまして、メールでお送りさせていただきますの

で、再度、御確認のほど、よろしくお願いいたします。ありがとうございました。

○ ○○

ちょっと休憩しますか。

では、20分まで休むということによろしいでしょうか。よろしくお願います。

(休 憩)

○ ○○

それでは、再開しましょうか。

ビキサフェンについてですけれども、事務局、お願います。

○ ○○

それでは、資料3をお願いいたします。農薬評価書ビキサフェン（第2版）でございます。今回は第2版ということにして、急性参照用量の設定について御検討をお願いするものになります。今回新たに提出された試験がございまして、表紙のボックスの中の一番下のところに記載しておりますので、こちらについても御審議をお願いいたします。

審議の経緯を御説明いたします。3ページをお願いいたします。このものは、第1版につきましては、2011年に評価第一部会のほうで御審議いただきまして、2012年に厚生労働大臣のほうに答申しておりまして、今回は第2版ということで、インポートトレランス設定の要請、本年6月に要請の説明がございまして、本日、評価をいただくものです。

剤の概要を御説明いたします。7ページをお願いいたします。ビキサフェン、本剤は殺菌剤でございまして、化学名、分子式、分子量、構造式は記載のとおりでございます。本剤はミトコンドリア内の電子伝達複合体Ⅱのコハク酸脱水素酵素を阻害することにより殺菌効果を示すものと考えられているものでございます。日本では、農薬として登録はございませんで、海外で登録されているものになります。

続いて、試験の概要に移らせていただきます。

まず、9ページをお願いいたします。動物体内運命試験でございますが、今回新たに追加されたデータはございません。○○からは、特段の御意見はない旨をいただいております。

今回、追記の試験はございませんけれども、13ページをお願いいたします。9行目、10行目のところを最近の記載ぶりに合わせて、事務局のほうで修正させていただいております。動物体内運命試験については以上でございます。

続けてよろしいでしょうか。

○ ○○

お願います。

○ ○○

続いて、15ページ、17行目から植物体内運命試験でございます。今回、ばれいしょとト

マトの試験が追加されております。

まず、ばれいしょの試験ですけれども、17ページをお願いいたします。11行目からでございます。12行目のところ、本文ですが、〇〇のほうから、「栽培」と記載したものが一番無難かと思えますということでコメントをいただいております、修正をいただいております。こちらについて、ほかの試験も同様に修正をいただいております。

試験の結果ですけれども、18ページの表14にみられている総残留放射能から代謝物について、まとめております。主な成分としましては、葉部、塊茎ともにビキサフェン親化合物でございます、塊茎のほうで10%TRRを超える代謝物としまして、M44とM45の合計、M47について認められております。残留量としましては、0.001 mg/kg以下という結果でございます。

こちらは表中につきまして、〇〇から御意見をいただいております。ジクロロフェニル標識のところ、代謝物のM42～M47のところをNDと記載しているのですけれども、こちらはラベル部位を持たないということでして、NDではないほうがよいのではないかといただいております。初回審議の際にどのような扱いだっただかということも御質問されておりますけれども、特段の議論等はございませんで、こちらの表14につきましては、「該当せず」という形で修正をしております。御確認いただければと思います。

続きまして、19ページをお願いいたします。2行目から、トマトの試験でございます。

3行目は、先ほどと同様でございます。

結果としましては、表16に記載しております。こちらも主な成分としては、ビキサフェンでございます、10%TRRを超える代謝物は認められておりません。

21行目のところ、植物体中における主要代謝経路を記載されておまして、今回の追加の試験に合わせまして、修正をしております。先生方からは、こちらについてコメントはございません。

続いて、23ページから土壌中運命試験でございます、土壌中運命試験、次のページに水中運命試験を記載しておりますけれども、新たに追加されたデータはございませんで、〇〇から、作物残留試験まで特にコメントはない旨をいただいております。

続きまして、24ページの28行目のところで作物等残留試験でございます、今回、作物残留試験が幾つか追加されております。結果は別紙3にまとめさせていただいております。そちらを踏まえまして、最大残留値の記載を修正しております。

33行目のところですが、ビキサフェンの最大残留値は、ラディッシュの値に修正しております。こちらは代謝物M21の最大残留値も測定されておまして、そちらもラディッシュの値に修正をしております。御確認いただければと思います。

続いて、6行目から畜産物残留試験でございますが、こちらは今回追加された試験ではございませんが、最大残留値の記載がございましたので、ニワトリ、ウシともに事務局のほうで追記をさせていただいております。

〇〇から、ニワトリとウシの試験どちらもですけれども、本文と後ろにまとめておりま

す別紙4の中で、単位の表記が異なっているところがあるということですのでいただいております。こちらにつきましては、60ページの別紙4をお願いいたします。最近の記載に合わせて、こちらの別紙4の単位を本文のほうと合わせる形で修正させていただきました。御確認いただければと思います。

作物等残留試験までは、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

ここまでで、まず確認させていただきます。動物体内運命試験から御説明をいただきましたけれども、特に追加されたデータはありませんということで、○○からも特に意見はないということでしょうか。

ただ、書きぶりの修正がありまして、今、事務局から御説明がありましたけれども、13ページの9行目、10行目、最近の書き方に修正させていただきましたということです。

次に、植物体内運命試験についてですけれども、今回追加された試験がありまして、17ページにばれいしょが追加されています。ここで○○から「栽培」という言葉に字句の訂正をいただきました。実は15ページの小麦のところにも同じような表現がありまして、16ページにもありますけれども、「栽培」という言葉に修正をいただきました。ありがとうございました。

18ページの一番下に、○○からNDではなくて、NA又は－（対象外など）と書くべきではないかということで、事務局から「－：該当せず」という書き方に変更しましたと。この辺は特によろしいですか。

○ ○○

よろしいですか。実は、ほかの部分にも結構あって、表12、表18、表19、20、21、22、23、そのジクロロフェニル標識の代謝物のM42～M47が全部NDになっていて、私は、実は全体の部分を修正されたほうがいいのではないかという意味でコメントをしたつもりだったのですけれども。

○ ○○

失礼いたしました。確認いたします。

○ ○○

事務局でこの後、確認をお願いいたします。

19ページにトマトの試験が追加されていますけれども、ここも3行目に「栽培」という言葉にさせていただきました。

先ほど、事務局から説明がありましたけれども、今回のこの試験の追加に合わせて、19ページの21行目からの5行ほどですけれども、修正点がありますが、何かこれに御追加、気づいた点はございましたでしょうか。特によろしいですか。

○ ○○

特にありません。

○ ○○

ありがとうございます。

あとは土壌中運命試験、水中運命試験も今回追加されたデータがなくて、特にコメントをいただいていません。

作物等残留試験ですけれども、24ページに今回、試験が一部追加されたので、それに沿って修正をいただきました。この辺は特によろしいでしょうか。

25ページの畜産物残留試験のところですが、○○から、別紙4で単位が混在しているという指摘をいただきました。

60ページに表があるので、修正されているかと思えます。

ニワトリの試験について、13行目、14行目に事務局で追記していただきました。もう一点は、24行目、25行目もそうですけれども、追記していただいておりますが、この辺について、特によろしいでしょうか。よろしければ、動物と植物代謝の部分までは終了したということで、次をお願いします。

○ ○○

26ページから、毒性試験でございます。

まず、【事務局より】といたしまして、今回、ARfDの設定の御議論をいただきたいということで、毒性所見の発生時期、用量等の追記を行っております。また、急性神経毒性試験が新たに提出されましたので、追記しております。

ADIの設定根拠としまして、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②（雄ラット）ですけれども、こちらは最小毒性量で肝肥大等が認められていますが、同用量で甲状腺ろ胞細胞肥大等が認められていることから、肝肥大ガイダンスに沿った見直しを行いませんでした。

○○から、②について了解しましたといただいております。

○○から、毒性を中心に見ましたが、特段新たなコメントはありませんということでいただいております。

4行目から急性毒性試験でございます。

まず、表24にまとめておりますが、経口のところに投与量を記載させていただきました。2,000 mg/kg体重でも、症状、死亡等は認められていない、毒性の弱い剤となっております。

続いて、14行目から、急性毒性試験が今回追加されておりますので、追記しております。

結果としましては、次のページの表25にまとめております。1,000 mg/kg体重以上投与群の雌雄で活動量減少及び体温低下等が認められておまして、無毒性量は雌雄ともに250 mg/kg体重という結果となっております。また、急性神経毒性は認められなかったと記載しております。

こちらにつきましては、抄録に収載されていないことから、報告書を参照して記載しております。そちらについては、先生方に御承知をいただいております。また、2,000 mg/kg

体重投与群の雄、1,000 mg/kg体重以上投与群の雌で立ち上がり回数の減少が認められておりまして、こちらは統計学的有意差はございませんけれども、同投与群におきまして、活動量減少が認められることから、投与による影響と考えまして、毒性所見とする案としておりまして、御確認をお願いしております。

〇〇、〇〇、〇〇から御同意の御意見をいただいております。また、〇〇からは、ばらつきが大きいので、当日議論をお願いいたしますといただいております、データを机上配布資料として御用意させていただいております。

机上配布資料2-1をお願いいたします。こちらは急性神経毒性試験の立ち上がり回数、投与当日のデータでございます。1ページ目、2ページ目がそれぞれ雄と雌のサマリーのデータでして、“REARING”というところが立ち上がり回数でございます。今、事務局案では、まず1ページ目の雄ですけれども、一番右の最高用量のところ、0.8というところで有意差はないのですが、下がっているかなというところで、毒性所見とする案としております。

続いて、2ページ目、雌ですが、こちらにつきましても、“REARING”について、右から2番目と1番目ですね。1,000 mg/kg体重と2,000 mg/kg体重になるのですが、そちらは対照群と比較しまして、2.2、1.8という結果でございます、半分くらい下がっているのかなというところでございます。

3ページ目以降、個別別表を用意しております、まず雄でございます。一番左のところから“REARING”の結果でございます。3ページ目が対照群、次が250 mg/kg体重、5ページ目が1,000 mg/kg体重でして、2,000 mg/kg体重が6ページ目となっております。御確認いただければと思います。

続いて、7ページから雌のデータでして、同じく対照群がございます。8ページから250 mg/kg体重でして、9ページが1,000 mg/kg体重、0回という答えも見受けられるかと思っております。10ページの最後が2,000 mg/kg体重の雌のデータでございます。ばらつきがみられますけれども、こちらを御覧いただきながら、御議論をいただければと考えております。よろしく願いいたします。

急性毒性につきましては、以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。26ページの急性毒性試験からです。今回、神経毒性試験が追加されまして、今、御説明があったとおりですけれども、私は当日議論をお願いいたしますと書いたのですが、先生方の意見を見る前に書いたもので、今、事務局から説明をいただいて、そのデータを見ていましたけれども、ばらつきが大きいのですが、有意差はないけれども、毒性にするという判断を先生方はされているので、私は特にこれを毒性にしないというほどの意見を持っているわけではないので、これは事務局案のとおりにするということで、結構だと思います。ありがとうございました。

特に急性は、それ以外で指摘はありませんので、亜急性のほうに進んでください。

○ ○○

28ページから亜急性毒性試験でございます。

まず、90日間ラットの試験でございますが、5行目のところを最近の記載ぶりに合わせまして、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、TSH濃度を測定している旨、追記をさせていただいております。

亜急性につきましては、ページをおめくりいただきまして、29ページの13行目から、イヌの90日間の試験でございます。こちらは投与方法が誤りでしたので、強制経口に修正しております。

亜急性につきましては、追記は以上でございます。

○ ○○

慢性のほうも行きましょうか。

○ ○○

続けて、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

こちらはARfDの設定につきましては、30ページ、12行目からお願いいたします。2年間の併合試験、雌ラットの試験でございますが、結果が31ページにわたっておりますけれども、表33にまとめられておりまして、2,000 ppmのところでは体重増加抑制が認められておりまして、そちらの発現時期を記載しております。こちらの体重増加抑制につきましては、当投与群の摂餌量減少は毒性所見とはされていないのですけれども、投与5日に有意に減少しておりまして、その後も減少傾向にあるということから、摂食忌避による可能性があると考えて、こちらはARfDのエンドポイントとしない案として、先生方に御検討をお願いしておりました。

○○から、体重増加抑制の程度も小さいことから、事務局案でよいとコメントをいただいております。○○、○○、○○からも御同意の御意見をいただいております。

(3)、(4)と続きますけれども、今回追加した箇所はございません。

説明は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

28ページからの亜急性からです。5行目ですけれども、最近の書きぶりに修正いただきました。

29ページの14、15行目ですけれども、記載が違ったので、修正いただいております。

ラットの2年の慢性/発がん性併合試験ですけれども、表33の下ですね。その2,000 ppmでみられた体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとするかどうかということでしたけれども、先生方はいずれもエンドポイントとしなくてよい、忌避があるのでという御意見でした。これは特に御追加はないですか。よろしいですか。

亜急性、慢性については、特段の修正とかはございませんということで、次をお願いします。

○ ○○

それでは、33ページの10行目からお願いいたします。生殖発生毒性試験でございます。

まず、2世代繁殖試験でございます。結果が表39にまとめられていまして、2世代の親の雌動物の2,500 ppm投与群で体重増加抑制が認められておりまして、そちらは発現時期を追記しておりました。〇〇から発現時期について修正をいただいております、そちらはそのように修正をしております。御確認をいただければと思います。

続きまして、その下、発生毒性試験、ラットの試験でございます。12行目～16行目のところ、みられている所見について、発現時期、用量等、追記をしております。こちらについて、体重減少、増加抑制と摂餌量減少が投与初期から認められておりますので、ARfDのエンドポイントとなるかどうか御検討をお願いしておりました。その旨を35ページの9行目からのボックスにまとめております。

体重変化について、ボックスの中の表として、おまとめさせていただいておりますが、75 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で有意差をもって体重減少が認められておりまして、摂餌量も減少しているという結果でございます、こちらについて、75 mg/kg体重/日からの体重と摂餌量の減少をARfDのエンドポイントとする案として御検討をお願いしておりました。

〇〇、〇〇からは、事務局案に御同意の御意見をいただいております。

続きまして、11行目から、発生毒性試験、ウサギの試験でございます、16行目、17行目は発現時期と記載をしております。

続いて、表40に毒性所見をまとめられておりまして、こちらも発現時期を記載させていただきます。

【事務局より】としまして、ARfDのエンドポイントについて、2点御確認をお願いしておりました。

1点目につきましては、400 mg/kg体重/日投与群の母動物において、妊娠6～8日にマイナス0.08 kgと僅かですけれども、統計学的に有意な体重減少が認められておりましたので、ARfDのエンドポイントとする案としている点。

②としまして、100 mg/kg体重/日投与群の胎児において、骨化遅延が認められておりますけれども、母動物に影響がみられないという結果でございます、骨化遅延ということから、ARfDのエンドポイントとしない案として、お伺いをしておりました。

こちらにつきまして、〇〇、〇〇からは、どちらも御同意の御意見をいただいております。また、〇〇から、その下に1点御意見をいただいております、本文中の母動物の無毒性量は100 mg/kg体重/日となっておりますけれども、本評価書の46ページの表45に各試験の無毒性量をまとめておりますが、そちらですと、記載が25 mg/kg体重/日となっております、齟齬があるということで御指摘をいただいております。

こちらにつきましては、37ページの一番上のボックスに記載しておりますけれども、初版の審議の際に100 mg/kg体重/日の母動物の所見につきましては、毒性所見としないことと御審議をいただいております、母動物の無毒性量100 mg/kg体重/日と御審議をいただ

いておりました。表45の記載が誤りでしたので、46ページの表45につきまして、ウサギの発生毒性試験の母動物の無毒性量を100 mg/kg体重/日と修正させていただいております。申しわけございませんでした。御確認をいただければと思います。

生殖発生毒性試験につきましては、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

33ページからですけれども、表39につきまして、○○から投与日の日数に誤記があるのではないかと指摘をいただきましたので、修正をいただいております。指摘をありがとうございました。

8行目からの発生毒性、ラットの試験ですけれども、ここは日数を追加しただけだと思います。

35ページに【事務局より】というところがありまして、妊娠6～8日に体重と摂餌量の有意な減少があって、75 mg/kg体重/日以上をARfDのエンドポイントとしました。この点については、○○、○○ともに、それで結構ですと。エンドポイントとすると、いうことで了解しましたということです。これでよろしいですね。

その次が、発生毒性のウサギですけれども、若干日数の修文がございます。36ページに【事務局より】、2つの点の確認がありまして、1つは、妊娠6～8日に僅かだけでも、統計学的に有意な体重減少が認められたので、ARfDのエンドポイントとしましたということで、これはいずれも○○も○○も了解しましたということです。

2番目です。100 mg/kg体重/日の胎児で骨化遅延がみられたけれども、この用量で母動物には全く毒性がなかったということなのですが、その点も含めて、骨化遅延であることから、エンドポイントとしなかったということで、これも2人の先生から異論はないということなのですが、○○、何か御追加はよろしいですか。骨化遅延をよくみられるのだと思うのですけれども、母動物に全く影響がないということなのですが。

○ ○○

体重も減っているし、餌も食べていないので、そういう影響から、胎児の成長遅延の中の1つとして考えればいいかと思えます。

○ ○○

ありがとうございました。では、この2番の骨化遅延についても、ARfDのエンドポイントとしないということにさせていただきます。

ボックスの下ですけれども、○○から、表40のところで、100 mg/kg体重/日の肝絶対重量増加と糞排泄量減少を追加する必要はないかということで、46ページだと思えますけれども、まず1つは、用量が間違っていたので、修正したというのがあるのですけれども、これはどうなっていましたか。この点についてはどうですか。

○ ○○

無毒性量につきましては、初版の審議の際に、母動物については、100 mg/kg体重/日と

いうふうに御審議をいただいております。

○ ○○

ありがとうございます。初版審議のときにそうだったということなのですが、それでよろしいでしょうか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございました。

ほかに生殖発生毒性のところでは追加はよろしいですか。

そうしましたら、遺伝毒性のほうをお願いします。

○ ○○

37ページ、2行目から遺伝毒性試験でございます。今回、追加の試験等はございませんで、○○、○○からもコメントはない旨をいただいております。

○ ○○

全て陰性で、コメントはないということでもよろしいでしょうか。ありがとうございました。

それでは、その他の試験をお願いします。

○ ○○

その下、その他の試験でございます。今回、追加した箇所としましては、38ページの14行目からの(2)28日間反復経口投与毒性試験①(ラット)の試験でございます。26行目～28行目のところにみられている所見につきまして、用量と発現時期を追記させていただいております。御確認をいただければと思います。

説明は以上です。

○ ○○

38ページの字句の修正のみということですが、何か気づいた点とかはございますか。よろしいでしょうか。

そうしますと、全体を通しまして、何か審議漏れと申しますか、追加することとか、お気づきの点はありますか。よろしいですか。

それでは、食品健康影響評価のほうをお願いします。

○ ○○

40ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

今回、最近の記載ぶりに合わせたところもございまして、6行目から、ラットの動物体内運命試験の結果を記載しておりますが、7行目～11行目のところは最近の記載ぶりに合わせまして、主要代謝物等、追記させていただいております。

17行目から、植物体内運命試験の結果を記載させていただいております。10%TRRを超える代謝物として、M44とM45の合計、M47が認められたが、残留値はいずれも0.004

mg/kg以下であったという記載をさせていただいております。御確認をいただければと思います。

23行目から、作物残留試験の結果を記載させていただいております。今回の追加に合わせて、最大残留値の記載を修正しております。

また、28行目からは、畜産動物の残留試験でございますが、こちらも最大残留値の値を記載しております。

〇〇から、単位の表記の御意見をいただいておりますが、先ほどと同様でございます。

ページをおめぐりいただきまして、41ページ、7行目からが暴露評価対象物質の記載でございます。前版までの記載としては、16行目～21行目の記載がされておりました。前版では、現在、暴露評価対象物質の考え方をおまとめいただいておりますけれども、それよりも前に御審議いただいたところでしたので、今回の植物体内運命試験の結果と合わせまして、記載ぶりを修正したのが、7行目～15行目になっております。みられた代謝物、8行目、9行目に記載をさせていただいております。9行目の後ろから選定理由について記載しております。代謝物M23につきましては、M21の抱合体であるということ。代謝物M21、M42、M43はラットにおいて認められておりましたけれども、代謝物M21につきましては、畜産物残留試験におきまして、親化合物よりも残留値が高く認められておりましたので、その旨を記載しております。

代謝物M44、M45、M47につきましては、ラットにおいて認められておりませんが、植物体内運命試験の結果から、残留値は僅かと考えられましたので、そちらを記載しております。

以上のことから、農産物中の暴露評価対象物質をビキサフェン（親化合物のみ）、畜産物中の暴露評価対象物質をビキサフェン及び代謝物M21と設定する案としております。こちらは設定の案は、前版と変わっておりません。

〇〇から御意見をいただいております。植物体内運命試験の結果から、主要残留物がビキサフェンであること、10%TRRを超える代謝物は認められておりますけれども、残留濃度が低いということから、暴露評価対象物質、農産物中のものは親化合物のみを選定することは妥当だと考えられますという御意見をいただいております。

一方としまして、本農薬につきましては、土壌中半減期が1年以上と長く、残留性が懸念されることから、後作物でも実施されておまして、そのうち、ヒトが食する作物では、全般に残留濃度が低いですが、畜産用飼料に供される部位では、とりわけM21の残留量がビキサフェンよりも高い濃度であるというところの御意見をいただいております。EPAのリスク評価書の中にも代謝物M21がビキサフェンと同様の毒性を有することを想定しているとの記載があるということ。実際にその畜産物の試験の結果から、肝臓中の残留がビキサフェンよりも10倍程度高くなっているということから、畜産物では代謝物M21も合わせて暴露評価対象物質と選定する案に賛同しますと御意見をいただいております。

〇〇からも、特に問題ないかと思っておりますということで、いただいております。

続きまして、急性参照用量につきましてですけれども、表46を御覧いただければと思います。48ページでございます。毒性影響としましては、記載の3試験ですけれども、そのうち一番低い用量としましては、ラットの発生毒性試験、真ん中の試験の母動物で認められております体重への影響が一番低い用量となっております、こちらを設定根拠として、安全係数100で除した0.2 mg/kg体重を急性参照用量と設定する案で考えておりました。御確認を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。

○ ○○

ありがとうございました。

40ページの食品健康影響評価についてですけれども、今、御説明がありましたように、3行目から、7行目から、17行目から、この3つの段については、最近の書きぶりであろうふうに修正しましたということでした。

25行目からの残留値の話ですけれども、ここは今回の結果に合わせて修正しましたということでした。

29行目からですけれども、畜産物の残留試験で最大残留量をこのようにビキサフェンと代謝物M21について、最大残留量をここに記載しましたということでした。

○○から確認してくださいという単位の確認の話ではありますが、これは先ほど来、済んでいるかと思えます。

41ページの7行目からですけれども、植物体内運命試験と畜産動物を用いた体内運命試験の結果です。1つ、農産物中の暴露評価対象物質を親化合物のみとしたという点。畜産物中の暴露評価対象物質は親化合物と代謝物M21としたという説明がありました。

○○から御意見をいただいていますけれども、賛同しますということで、○○もこれでいいのではないかということですが、○○、○○、これでもうよろしいでしょうか。

ありがとうございます。以上のことと、今回、ARfDを設定しないといけないのですけれども、48ページの表46を見ていただいたらいいのですが、今、事務局から御説明がありましたように、一番小さい値は、ラットの発生毒性試験の母動物で認められた体重減少、増加抑制が75 mg/kg体重/日で認められていますので、この試験の20 mg/kg体重/日を無毒性量とすることになりますけれども、ここままで何か御追加とか御意見はあるのでしょうか。特によろしいですか。

ADIについては追加の部分がございませんので、前回の審議のとおりということになると思います。

特に追加等の御意見がありませんでしたら、ADIとARfDの決定をさせていただきます。よろしいでしょうか。

それでは、本日の審議を踏まえ、ビキサフェンの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②における無毒性量である1.98 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した、ADI 0.019 mg/kg体

重/日。

また、急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である20 mg/kg体重/日を安全係数100で除した、ARfD 0.2 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）

○ ○○

ありがとうございます。

以上でよろしいでしょうか。なければ、その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

まず、評価書案につきましては、こちらは事務局のほうで修正をすることでよろしいでしょうか。

○ ○○

いいと思いますけれども、よろしくお願いします。

○ ○○

では、そのようにさせていただきます。

また、机上配布資料2-2の御説明をさせていただいてもよろしいでしょうか。今回は急性参照用量の設定と追加データの部分を中心に御審議をいただきまして、それ以外のパートについて御意見をいただいたものについて、ここに書き出させていただきました。主に修正をしたほうが、よりよい記載になるであろうというようなコメントをいただいているものでございます。これらにつきましては、次回に評価書を改定する際に、事務局のほうで内容を確認いたしまして、修正等をさせていただきます。ありがとうございました。

○ ○○

ありがとうございました。

以上でよろしいでしょうか。

○ ○○

今の机上配布資料2-2のところ、○○から、下の2つですけれども、御指摘をいただいています。14日間反復経口投与毒性試験、要するに肝薬物代謝酵素活性と甲状腺ホルモンの件で、基質として何を使って測定しているのかというのは、実は私も昔からそう思っていたのです。何度か実はちらっと申し上げているとは思いますが、これは伝統的に何となく、かかわらずにスルーしているのです。これを機会に何とかしていただけないかというのをお願いしたいのですけれども、どうしたらいいですか。

○ ○○

今後、新しく作成する評価書につきましては、御指導をいただきながら、きちんと書けるようにさせていただきます。ありがとうございます。

○ ○○

よろしいでしょうか。

事務局から何かございますか。

○ ○○

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11月11日月曜日。幹事会につきましては、10月25日金曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○ ○○

ほかに何かございますでしょうか。

ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上