

# 食品安全委員会農薬第二専門調査会

## 第9回会合議事録

1. 日時 令和3年3月1日（月） 14:00～17:13

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（ベンタゾン）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）

浅野座長、平塚座長代理、赤池専門委員、稲見専門委員、篠原専門委員、  
清家専門委員、田中専門委員、豊田専門委員、中塚専門委員、野村専門委員、  
森田専門委員

（専門参考人）

堀本専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、入江調整官、永川課長補佐、  
横山課長補佐、中井専門官、塩澤係長、藤井専門職、町野専門職、瀬島専門職、  
吉田技術参与

5. 配布資料

資料1 農薬に関する専門調査会での審議状況一覧

資料2 ベンタゾン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 食品安全委員会での審議等の状況

参考資料1 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく  
報告について

参考資料2 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順

机上配布資料 ベンタゾン参考資料（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9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、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、新型コロナウイルス感染症のまん延防止のため、Web会議システムを利用し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の先生方11名、専門参考人として堀本先生に御出席いただく予定でございます。中塚先生が少し遅れて参加される予定です。食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

### ○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（ベンタゾン）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、よろしくお祈いします。

事務局より、資料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きましては、漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第二専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として農薬に関する専門調査会での審議状況一覧、

資料2としてベンタゾン農薬評価書（案）、

資料3として論点整理ペーパー、

資料4として食品安全委員会での審議等の状況、

参考資料1として『暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順』に基づく報告について、

参考資料2として暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順。

また、机上配布資料としてベンタゾンの参考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。不足等ございましたら、お知らせいただければと思います。よろしいでしょうか。

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

1点目、カメラですけれども、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ございます。

2つ目は発言時の内容ですが、御発言いただく際は、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。万一、映像機能が機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙手機能を使用して挙手いただければと思います。途中で挙手機能及び映像機能が機能しなくなった場合は、一度退室していただいて、再度入室していただきますようお願いいたします。

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御発言を開始していただき、発言の最後には「以上です」と御発言いただいて、マイクをオフにするという形で御対応をお願いします。

3点目は、接続不良時の内容でございますが、会議中、通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまった場合、カメラ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。画面下のカメラのボタンをクリックいただくと、オン・オフができます。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくようお願いいたします。

○浅野座長

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（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。

○浅野座長

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。

それでは農薬（ベンタゾン）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、事務局より御説明いただけますでしょうか。お願いします。

○塩澤係長

お手元の資料2農薬評価書(案)ベンタゾンを御覧いただきますようお願いいたします。

まず、表紙の【事務局より】に記載をさせていただいております。

本剤は、令和3年2月5日に開催されました前回の調査会で、抄録に記載のある試験のうち、動物体内運命試験のラット、マウス、ウサギの3試験、また、作物残留試験、一般薬理試験から亜急性毒性試験、生殖発生毒性試験について御審議をいただきました。

今回は、追記をした植物体内運命試験、土壌中運命試験、水中運命試験、土壌残留試験、畜産物残留試験、海外評価書に記載のある試験のほか、家畜代謝試験、慢性毒性試験及び発がん性試験、遺伝毒性試験、その他試験、要約、食品健康影響評価について御審議をお願いするものでございます。

5ページは本剤の審議の経緯でございます。4行目下の段落になりますが、本剤は2010

年に厚生労働大臣から、また同年に農林水産大臣から基準値設定に係る評価要請がなされているものでございます。また、2019年9月に厚生労働大臣から、残留基準設定に係る評価要請がなされているものでして、2月5日の第8回農薬第二専門調査会で御審議いただき、本日、引き続きの御審議をお願いするものでございます。

続きまして、14ページは本剤の概要でございます。まず、用途といたしましては除草剤でございます。有効成分の一般名のところに記載をさせていただいておりますが、ベンタゾンとベンタゾンナトリウム塩の2つがあるというものでございます。

化学名、分子式、分子量、構造式につきましては、14ページ、15ページの記載のとおりとなっております。

29行目からの開発の経緯でございますが、ベンタゾンはヘテロサイクリック系の除草剤であり、植物の葉緑体中で行われるヒル反応を強く阻害することで光合成を阻害し、枯死に至らしめると考えられております。

日本におきましては、ナトリウム塩が1985年9月に初回農薬登録され、海外では、ベンタゾン又はベンタゾンナトリウム塩が米国、豪州、カナダ、EU等で農薬登録されているというものでございます。

16ページ、安全性に係る試験の概要でございます。まず、12行目から14行目でございます。今回は基準値がベンタゾンとして設定されていること、また、農薬としてはベンタゾン及びベンタゾンナトリウム塩が使用されており、各種試験がベンタゾン及びベンタゾンナトリウム塩を用いて実施されている旨、事務局にて追記をさせていただいております。

16行目から動物体内運命試験でございます。篠原先生より、追加のコメントはない旨を頂戴しております。

17行目からのラットにつきましては、前回、御審議をいただいております。特段、追加のコメント等は頂戴していないところでございます。

27ページの20行目から(2)マウスの試験でございます。マウスの試験につきましても前回御審議をいただいたところでございますが、確認事項をお出しいただいております。28ページの3行目のボックスをお願いいたします。平塚先生より、ラット及びマウスの動物体内運命試験における主要代謝経路の種間差について考察することというものでございまして、今回、回答が提出されましたので、机上配布としてお送りをさせていただいております。

こちらは、電子媒体のみでの送付となっております。机上配布資料4をお願いいたします。事前に事務局からお送りさせていただいたメールに添付させていただいております。恐れ入りますが、添付ファイルを御覧いただきながら御検討をお願いできればと考えております。

回答でございますが、PDFのファイルの1ページ目と2ページ目にかけて記載がされているものでございます。回答の概要といたしましては、ラットの代謝試験とマウスの代謝試験において観察された主要代謝経路の種間差は、代謝経路の割当てを行った分析手法の

技術的問題が多いためと考えられる。この影響は種差や投与方法の違いと比較して大きいと考えられるといった回答でございます。

このマウスの試験において標準品として用いられた代謝物についてなのですが、ベンタゾンの代謝物である芳香族環が水酸化され、ヘテロ環は開環していない化合物は、本試験では標準品として比較に用いられていないということ。一方で、後に行われたラットの代謝試験「代-30」の試験においては、代謝物はHPLCにより分離され、HPLC-MSにて構造の割当てと同定が行われた。場合によっては、さらにHPLC-MS/MS分析法により代謝物同定も行われている。

よって、TLCによって行われたこのマウスの古い代謝試験にて用いられた分解産物を用いたゾーンによる割当ては、現在の技術に鑑みるとはや信頼性に欠ける。例えば、マウスの試験では、標準品の数は限られており、TLCでの分離法は1種類のみで、その当時の技術で得られる構造情報は乏しかったといえるということでございます。

また、さらにということで、マウスでの試験の信頼性は、検出された主要な代謝物画分が同定されていないことから疑問である。このことから、ピークの割当て及び代謝物の同定が当時利用可能な技術では難しかったことを示している。また、結論として、本化合物の代謝に関し、ラット及びマウスでの種間差はなかったものと推定されるということで回答が提出されております。こちらの回答について、御検討をお願いいたします。

評価書にお戻りいただきまして、28ページの5行目からウサギの試験でございますが、こちらにつきましては前回御審議をいただいております、特段追加のコメント等は頂戴しておりません。

28ページの21行目からヤギの①の試験をお願いします。家畜代謝試験につきましては、今回、御審議をお願いするものでございます。

ページをおめくりいただきまして、各試料中の残留放射能は表17に記載のとおりでございます。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、腎臓で0.024 µg/gと最も高く、次いで肝臓で0.017 µg/g、肝臓中に未変化のベンタゾン、代謝物B及びCは検出されなかったという結果でございます。

14行目からヤギ②の試験でございます。各試料中の残留放射能は表18に、認められた代謝物は表19に記載をさせていただいております。筋肉、脂肪、腎臓、乳汁及び排泄物中には未変化のベンタゾンのみが認められ、ほかに胆汁及び肝臓ではA-N-GlcAが認められたという結果でございます。

30ページの14行目から（6）ヤギ③の試験をお願いいたします。本試験は、代謝物B及びCを投与して実施された試験でございます、JMPRの評価書に記載のある試験を追加させていただいております。

おめくりいただきまして4行目から結果でございますが、表20にお示しをしております。認められた代謝物につきましては、32ページの上の表21に記載のとおりでございます。

5行目の部分、両標識体ともに投与放射能は尿及び糞中に69.9%TAR～91.3%TARと事

事務局で記載をさせていただいていた部分でございますが、平塚先生より91.4という形で御修文をいただいております。

こちらについては、事務局で表20のC投与群の尿と糞の77.5と13.8を合計する形で91.3と記載をしてしまったところございまして、91.4と御修正いただくことでよろしいか、御確認をお願いできればと考えております。

結果といたしまして、組織中に認められた代謝物といたしましては、代謝物B投与群では乳汁及び胆汁中に未変化の代謝物は認められず、複数の化合物の抱合体及び未同定代謝物が検出された。その他の組織及び排泄物中の主な成分は未変化のBであったとの結果でございます。C投与群につきましては、組織の主な成分は未変化のCであり、ほかに抱合体及び未同定代謝物が検出されたとの結果でございます。

本試験につきまして、平塚先生より御指摘を頂戴しております。20行目のボックスをお願いいたします。表20に記載をさせていただいております投与期間について、JMPR®の文章中では表の20と同じ5日又は6日ですが、JMPRの評価書中のTableのタイトルが投与期間5日又は8日となっております、どちらが正しいか御確認くださいとの御指摘を頂戴しております。

こちらはJMPRの評価書を参照して記載した試験でございます、報告書で確認することができないという状況でございます。1995年JMPR®の報告書を確認させていただきましたところ、本文中での記載は投与期間が5日又は6日との記載となっていることを確認しているところでございます。この部分の扱いについて、御検討をお願いできればと考えております。

32ページの8行目からニワトリ①の試験をお願いいたします。結果といたしましては、次のページの表22に記載のとおりでございます。ベンタゾン投与群における各試料中の主要成分として、卵、筋肉及び脂肪では未変化のベンタゾンのみが認められた。肝臓では未変化のベンタゾンが84%TRR認められたほか、代謝物A-N-GlcAが16%TRR認められたとの結果でございます。

33ページの8行目からニワトリ②の試験をお願いします。本試験は、各試料中の残留放射能濃度を表23に記載させていただいております。

また、34ページの5行目の【事務局より】でございますが、前回審議時から本試験は卵及び各種臓器における成分の%TRRが算出されていないため確認中ですということで、前回審議時に篠原先生より御了解いただける旨のコメントを頂戴しておりました。

本試験に関連して、清家先生よりコメントを頂戴しております。61ページ10行目のニワトリの残留試験②をお願いいたします。清家先生から頂戴したコメントを62ページの上のほうに記載させていただいております。畜産物残留試験として記載したニワトリ②の試験について、動物体内運命試験のニワトリ②と同じ試験と思われま。数値が妙に一致している。そうであれば、ニワトリ②では、脂肪については肝臓及び腎臓からの血液の汚染の可能性があったため記載せずとなっているのに対し、表54では記載されていますとの御指

摘を頂戴いたしました。

事務局にて改めて確認いたしましたところ、確認不足で申し訳ございません。本報告書、動物体内運命試験のニワトリ②で、ニワトリの飼育ですとか投与を実施した施設が作成した報告書であり、同じ試験であることを確認いたしております。畜産物残留試験として記載をしておりました報告書中でも、脂肪試料における血液の汚染についての記載はされていないというところがございます。

清家先生より数値が一致していると御指摘いただいた箇所でございますが、表54中にベンタゾンとして示されている数値と、33ページの表23中に代謝物Iとして記載している値が一致しているという御指摘でございます。こちらにつきましては、抄録中ではN-メチルベンタゾンとして示されているものなのですが、構造から事務局で代謝物Iとして記載をしてしまったものでございます。

今回、頂戴した御指摘について改めて確認をしておまして、先ほどの電子ファイルの机上配布資料の6ページをお願いします。同じレポートかということは、念のため申請者にも確認いたしまして、2試験は同じレポートであるとの回答を得られております。

また、代謝試験の抄録中で、N-メチルベンタゾンとして示されている各試料中の残留濃度が、ベンタゾンとしての値であるのか、又はN-メチルベンタゾンを定量しているのかという点についてですけれども、抽出液中のベンタゾンをジアゾメタンでメチル化し、N-メチルベンタゾンの形でGC/MCで定量され、最終的にベンタゾン量に換算しましたとの回答でございまして、申請者の回答としては、ベンタゾンをジアゾメタンでメチル化し、N-メチルベンタゾンとして定量している旨の回答となるかと存じます。

この回答を踏まえますと、代謝物Iとして事務局で記載をしてしまっていた数値はベンタゾンという値になるかと存じます。このメチル化は誘導体化して分析がされておりますので、このN-メチルベンタゾンとして示されている値がベンタゾンの値そのものであるのか、また、N-メチルベンタゾンも含めて量り込んで分析をしているのかというところが、現状、区別できない状況でございます。

こちら、御参考にはほかの代謝試験を含めて御説明をさせていただきますと、22ページの16行目、比較的新しい2011年に実施されておりますラットの代謝試験が提出されております。こちらの試験につきましては、誘導体化は実施されないで分析化されている試験なのですが、代謝物I、N-メチルベンタゾンは検出されていないというところがございます。

また、32ページの(7)として記載をされているニワトリの①の試験につきましても、代謝物の定量につきましては誘導体化しないで実施されているものになるのですが、こちらにつきましても、代謝物I、N-メチルベンタゾンは検出されていないというところがございます。

ニワトリにおいて、この代謝物Iが生成される可能性があるかという点の御審議をいただきますとともに、表23又は本文中の記載についてどのようにしたらいいか、御検討をお願い

いできればと考えているところがございます。御検討をよろしくお願いいたします。

34ページの7行目からニワトリ③の試験をお願いいたします。本試験の結果でございますが、各試料中の残留放射能濃度及び代謝物を表24に記載させていただいております。本試験につきましても、卵及び各種臓器における成分の%TRRが算出されておらず、確認中の状況でございました。今回、回答が提出されております。

机上配布資料4の5ページをお願いいたします。回答といたしまして、表2としてTableが記載されております。それぞれの分析試料について2段に分かれた表が記載されているかと存じます。上段がTLC上の各ゾーンの放射能比率を%で表したものの、下の段の色つきのカラムが今回の回答として提出された%TRRの値でございます。

本試験につきまして、10%TRRを超えて認められているのは、ゾーン3として記載されているものでございますが、代謝物Dが脂肪、卵黄、卵白で10%TRRを超えて認められておりますほか、ゾーン4として記載されておりますのが代謝物Fでございます。こちらは筋肉及び卵白で10%TRRを超えて検出されているというものでございます。

現在、評価書中34ページの表24には、アセトニトリル抽出画分における残留放射能の割合を記載させていただいておりますが、こちらの回答を基に%TRRで御評価いただくことでよろしいかということと、また、%TRRで御評価いただくことでよろしいようでしたら、表24の数値を%TRRの値に修正させていただくことでよろしいか、御確認、御検討をお願いできればと考えております。

35ページの5行目から畜産動物におけるベンタゾンの主要代謝経路の記載でございます。こちらは、当初の事務局案では、段落冒頭の網かけ部分の記載がなく、ニワトリの試験のすぐ後にヤギについてはということ記載が始まっております。篠原先生より、ニワトリの記述から突然ヤギが出てくるので唐突感があるのですが、「動物における代謝経路については」などのフレーズは要らないでしょうかということ御指摘を頂戴しております。事務局にて網かけ部分を追記するように追加させていただいております。御確認をお願いいたします。

また、ニワトリの部分でございますけれども、10行目から11行目に④として記載をさせていただいておりますチアジアジン環1位の窒素のメチル化による代謝物Iの生成と考えられたという旨の記載ですけれども、先ほど御検討をお願いいたしましたニワトリの試験の扱いを踏まえて修正をさせていただければと考えております。御検討をよろしくお願いいたします。

動物体内運命試験まで御説明は以上でございます。

○浅野座長

振り返ります。

動物体内運命試験で色々説明していただきましたけれども、まずは、16ページの12行目の記載は事務局に追記していただいたところですので。

最初のところが、27ページのマウスの試験の記載で、28ページの確認事項のところでは

けれども、ここに平塚先生からラット、マウスの種間差について考察することという確認事項がございました。

これについて、机上配布資料4のところで申請者側からの回答がありましたけれども、これの内容について、平塚先生はいかがでしょう。

○平塚座長代理

平塚です。

内容については、分析条件等々によって代謝物に差異があるということが克明詳細に説明されているので、私は了承できるものと思っています。

○浅野座長

それでは、特に追記するところもないということで大丈夫ですね。

○平塚座長代理

はい。

○浅野座長

ありがとうございました。

続いて、31ページの5行目は平塚先生に修文をいただいていますけれども、先ほどの事務局の説明ですと、表20の数値を足したもので91.3という数字になりましたけれども、これと投与期間の5日間又は6日間と併せて、20行目のボックスの件につきまして、平塚先生からコメントをお願いします。

○平塚座長代理

まず、31ページの6行目のところで91.4というふうに私は修文をさせていただいたのですが、先ほど事務局のほうから御説明いただいたように、表20の尿と糞を足したものが91.3ということですので、そちらにまた戻していただきたいということです。よろしくお願いたします。それが第1点です。

それから、表20の中の投与期間についてなのですが、【事務局より】というボックスの中に記載されているように、実際のところは分からないのですが、1995年のJMPRの③に投与期間が5日又は6日ということで文章中にも書かれておりますので、JMPRの⑥のTable3とTable5は恐らく誤植ではないかということで、このたたき台に書かれている内容でよろしいのではないかと判断いたしました。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、事務局のほうでその対応をよろしくお願いたします。

続いて、33ページ8行目のニワトリ②の試験ですけれども、この試験が後の清家先生の御指摘のとおり、61ページ10行目の④、ニワトリ②の試験と同一ではないかということで、御指摘をいただきましたけれども、これは同一試験ということが確認されましたので、33ページの内容につきましては、代謝物Iというのをベンタゾンに直せばよろしいのですよね。

よろしいですか。事務局から追加はありますか。ここはベンタゾンでよろしいですよ。

34ページに【事務局より】とありますけれども、%TRRが算出されていないためというのは、机上配布資料に書かれている内容で、ここにつきまして篠原先生はいかがでしょうか。

○篠原専門委員

篠原です。

それで結構だと思います。ありがとうございます。

○浅野座長

分かりました。

次が33ページの16行目に各試料中の主要成分として、「代謝物I」ではなく、「ベンタゾンが腎臓で」と続くわけですよ。それから、「未変化のベンタゾンは」というのは削除ということになるかと思います。

35ページの5行目ですけれども、篠原先生からここに突然ヤギが出てくるということで、この部分につきまして事務局に修正していただいています。この内容について、篠原先生はいかがですか。

○篠原専門委員

これで結構だと思います。ありがとうございます。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

そのほかに動物体内運命試験で御指摘又は御意見等ございますでしょうか。

清家先生、お願いします。

○清家専門委員

清家です。

35ページの中ほどの代謝経路を書かれているところで、33ページのニワトリ②の試験で「代謝物I」が「ベンタゾン」に置き換わったということで、ここの主要代謝経路のところの「④チアジジン環1位の窒素のメチル化による代謝物Iの生成と考えられた」というところは削除したほうがいいのかと思うのですが、いかがでしょうか。

○浅野座長

そうですね。ここは削除でよろしいかと思います。配布資料では、まだ削除になっていませんでしたね。④の部分は「生成と」まで削除で「考えられた」と続けばよろしいですか。その部分はいかがでしょう。

篠原先生はいかがですか。

○篠原専門委員

削除でよいと思います。ありがとうございます。

○浅野座長

平塚先生もよろしいですか。

○平塚座長代理

削除していただいて結構だと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

その他、動物体内運命試験で御意見のある方はいらっしゃいますでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、事務局、次に行っていただいて大丈夫ですか。

○塩澤係長

そうしましたら、35ページの16行目から植物体内運命試験をお願いいたします。こちらは今回追記をさせていただいた試験でございます。

まず、17行目からの水稲①及びミズガヤツリの試験でございます。結果といたしまして、浸漬5日後の植物体の各部位における残留放射能分布は表25に、植物体への吸収量は表26、植物体中の残留放射能を表27に記載させていただいております。植物体中の主要成分として、未変化のベンタゾンが高く認められた。そのほかの代謝物として、代謝物B・Glcが認められたという結果でございます。

続きまして、14行目から水稲②の試験でございます。本試験は、ベンタゾン又はベンタゾンナトリウム塩を用いて実施された試験でございます。結果は37ページの表28に記載のとおりでございます。ベンタゾン及びベンタゾンナトリウム塩の水稲への吸収及び代謝に顕著な差は認められなかった。茎葉部における主要成分は未変化のベンタゾン及び代謝物Bであったという結果でございます。

15行目から水稲③の試験でございます。こちらはベンタゾンナトリウム塩の水溶液を散布して実施された試験でございます。結果を表29及び表30に記載をさせていただいております。稲わらにおいて、代謝物Bが0.05 mg/kg、ベンタゾン及び代謝物Cは検出限界以下であったという結果でございます。籾における残留放射能の94.1%TRRが非抽出性であり、残留放射能は高分子化合物に取り込まれ、植物体構成成分中に均一に分布しているものと考えられたと記載しております。

38ページの6行目から水稲④の試験でございます。こちらにつきまして、植物体全体において処理直後に未変化のベンタゾンが72%TRR、代謝物Bは6.5%TRR検出されております。処理26日後にベンタゾン及び代謝物Bが検出されたという結果でございます。稲わらにつきましては、未変化のベンタゾンが15%TRR認められたほか、代謝物Bが4%TRR認められたという結果でございます。穀粒については、未変化のベンタゾンのみ1.5%TRR認められたという結果でございます。

18行目からピーマン及びシシトウガラシの結果でございます。結果といたしましては、ページをおめぐりいただきまして表31と表32に記載をさせていただいているとおりでございます。

39ページ7行目から大豆①の試験でございます。まず、①として記載をさせていただいております葉面処理における残留放射能分布でございます。経時的にオートラジオグラフィによる分析が実施されたものでございまして、結果といたしましては、処理35日後に98.2%TRRが処理葉に、1.8%TRRが処理葉以外の部分に認められたという結果でございます。

②といたしまして18行目から水耕法による残留放射能分布でございます。処理8日後のオートラジオグラフィの結果、ベンタゾンは根部より吸収され、葉脈を經由して植物体内に移行した。その後、抽出されたベンゼン抽出液中の成分といたしましては、未変化のベンタゾンのみが認められたという結果でございます。

③として記載をさせていただいております茎葉処理による代謝でございますが、抽出液中の成分といたしまして、未変化のベンタゾンのみが認められたという結果でございます。

12行目からの④の茎葉処理による代謝②でございますが、結果を表33に記載させていただいております。グリコシダーゼ処理後、未変化のベンタゾンが57.3%TRR、代謝物Bが7.4%TRR、代謝物Cが10.4%TRR認められたとの結果でございます。

26行目からの大豆②の試験をお願いいたします。こちらはJMPRの評価書に記載されている試験でございます。結果はページをおめくりいただきまして表34及び35に記載をさせていただいております。確認をお願いいたします。

41ページ11行目から春小麦の結果でございます。各試料中の残留放射能分布及び代謝物でございます。表36に記載のとおりでございます。主要代謝物としてB-Glcが茎葉部で27.4%TRR、乾牧草で39%TRR認められ、ほかにA-N-Glc、C-Glc、これらの代謝物の糖類抱合体が複数検出されたが、いずれも10%TRR未満であったとの結果でございます。

17行目からとうもろこしの試験でございます。こちらはJMPRの評価書に記載のある試験でございます。結果といたしましては、未変化のベンタゾンまた代謝物Bが認められたという結果となっております。

43ページの1行目からさやいんげんの試験でございます。こちらもJMPRの評価書に記載のされております試験でございます。残留放射能分布の結果でございますが、表37に記載のとおりでございます。

15行目からばれいしょ①の試験でございます。こちらもJMPRの評価書に記載がされておりました試験でございます。結果といたしまして、各試料中の残留放射能濃度は、塊茎で0.156 mg/kg、地上部で29.4 mg/kgであったという結果でございます。

23行目からばれいしょ②の試験でございます。結果といたしまして、塊茎全体における代謝物として未変化のベンタゾンが3.7%TRR、代謝物Bの抱合体が25%TRR認められたとの結果でございます。

44ページの1行目から後作物の試験でございます。こちらもJMPRに記載のある試験でございます。結果といたしましては、18行目から20行目にかけてでございますが、後作物として作付けされたレタスにおいて未変化のベンタゾンが1.2%TRRとわずかに検出され

たとの結果でございます。

23行目からの(14)大豆及びイチビ培養細胞の代謝をお願いいたします。こちらの試験につきまして、まず清家先生より御指摘を頂戴しております。代謝物の選択に無関係とは言いませんが、評価書に記載することに関して農薬メーカーさんの了解を得ているか気になりました。なお、可能な限り情報を載せたほうが良いと思っていますので、評価書に記載することには賛成ですとのコメントを頂戴しております。

本試験ですが、提出資料である農薬抄録にも記載がある試験でございまして、評価書に記載することについては特段の問題はないというところでございます。

また、後ほど御説明させていただきますが、野村先生より項目①と②は実験条件を検討している内容なので、評価書に記載は不要に思いますとのコメントを頂戴しております。

①の記載でございますが、24行目からベンタゾンに対する植物体の感受性ということで、ベンタゾン进行处理して植物体の湿重量を測定して感受性の検討がされているものでございまして、結果を表38に記載させていただいております。また、②ベンタゾンに対する細胞の感受性ということでございますが、培地の組成を検討している内容となっております。①、②の扱いについて御検討をお願いできればと考えております。

具体的な代謝でございますが、46ページの8行目から③として記載をしております。野村先生より網かけ部分でございますが、①及び②の2項目を削除した場合の案として修正しますということで、削除等をいただいているところでございます。大豆及びイチビの培養細胞にベンタゾン进行处理し、胚軸切片及び培養細胞におけるベンタゾンの代謝が検討されております。

結果といたしましては、表41及び表42に記載をさせていただいているとおりでございます。御確認をお願いできればと存じます。

47ページの6行目から各種植物培養細胞の代謝比較でございます。各種植物培養細胞における放射能分布を表43に、培養細胞系における代謝物を表44に記載させていただいております。御確認をお願いいたします。

48ページの8行目から植物におけるベンタゾンの主要代謝経路をまとめさせていただいております。植物におけるベンタゾンの主要代謝経路は、フェニル環の6位又は8位の水酸化による代謝物B又はCの生成と、それに続くグルコース抱合による代謝物B-Glc又はC-Glcの生成であり、各代謝物は単糖類又は多糖類と抱合体を形成するものと考えられたとする記載案とさせていただいております。

49ページから続けさせていただきまして、土壌中運命試験でございます。こちらにつきましても、今回追記をさせていただいた試験でございます。まず、2行目からの好氣的土壌中運命試験①(畑地条件)でございまして、結果は表45に記載のとおりでございます。

50ページの4行目から好氣的土壌中運命試験②の試験でございます。結果といたしまして、試験終了時にCO<sub>2</sub>は9.0% TAR~21.2% TAR生成し、抽出残渣中の放射能は63.8% TAR~92.5% TARであった。試験終了時に未変化のベンタゾンが2.3% TAR~18.8% TAR認めら

れたほか、分解物Iが試験終了時に5%TAR認められたという結果とさせていただいております。また、ベンタゾン推定半減期は31～45日と算出されたとする案とさせていただいております。

試験につきまして、JMPRの評価書を参照する形で記載をさせていただいた試験でございまして、JMPR評価書中では2つの試験が記載されてございまして、また、結果といたしましては、この2つの試験をまとめる形で記載をされてございまして、それぞれの試験の推定半減期が不明でございまして、評価書案でもこの2つの試験をまとめた形で記載する案とさせていただいております。

清家先生より了解しましたということでコメントを頂戴しております。土壌試験での半減期も同じような値が得られていますので問題ないと思っておりますと御確認をいただいております。

17行目から好氣的湛水土壤中運命試験でございまして。結果は、ページをおめくりいただきまして表46に記載のとおりでございまして。

51ページの10行目から水/底質系における好氣的湛水土壤中運命試験でございまして。こちらはJMPRの評価書に記載のある試験でございまして、結果といたしまして、水層及び底質中において未変化のベンタゾンが試験終了時に60%TAR以上認められた。ほかに分解物Iが水層で最大13%TAR認められたとの結果でございまして。

52ページの1行目から好氣的/嫌氣的土壤中運命試験でございまして。①好氣的土壤におけるベンタゾンの半減期につきましては、表47に結果をまとめさせていただいております。

13行目からの②好氣的土壤における放射能分布でございまして、処理60日後にはCO<sub>2</sub>が2%TAR認められ、分解物Dが同定されたとの結果でございまして。

③として好氣的土壤における分解物Dの消長でございまして、結果はページをおめくりいただきまして、表48に記載をさせていただいております。

④といたしまして、好氣的/嫌氣的土壤におけるベンタゾンの消長でございまして、結果を表49にまとめさせていただいております。

54ページの3行目から⑤土壤結合性残留の検討でございまして。7行目から壤質砂土②における放射能分布について。11行目から砂質植壤土におけるベンタゾン及びDの消長について結果を記載させていただいております。

16行目から土壤吸着試験でございまして。各土壤における吸着係数を表50に記載させていただいております。清家先生より、オクタノール水分配係数から想定される各吸着係数よりも1桁程度低い気がしますが、まあいいでしょうと御確認をいただいております。ありがとうございます。

55ページの2行目から土壤表面光分解試験でございまして。結果といたしまして、ベンタゾンの推定半減期は光照射区で13日、暗所対照区で42日と算出されたという結果でございました。

18行目からの(8)土壤菌類における水酸化試験でございまして、こちらは詳細が不明

であるため参考資料とさせていただきます。結果といたしましては、ベンタゾン  
は土壤菌類により主として分解物Bに分解され、分解物Cは痕跡程度検出されたという結果  
となっております。

29行目から土壤中運命試験（分解物B及びC）の試験でございます。こちら  
も詳細が不明であるためということで、参考資料とさせていただきます。処理直後には  
添加した分解物B及びCは高い収率で回収されたが、処理1日後には分解物Cは痕跡  
程度まで減少し、分解物Bは検出されなかったという結果でございます。

56ページの2行目から好氣的土壤中運命試験（分解物I）の試験でございます。  
こちらはJMPRの評価書に記載されていた試験でございます。試験終了時の分解物Iの  
残留濃度は0.007～0.297 mg/kgであり、1% TAR～46% TARに減少したという  
結果でございます。

10行目から水中運命試験でございます。まず、加水分解試験でございますが、各緩衝  
液中において、未変化のベンタゾンは試験終了時に95.2% TAR～101% TAR認めら  
れたとの結果となっております。

21行目からの（2）水中光分解試験（緩衝液）試験でございます。こちらの試験は  
ベンタゾンの推定半減期は63.6時間（2.65日、東京春季太陽光換算で147日）と算出  
されたという結果でございます。

ページをおめくりいただきまして、（3）水中光分解試験（自然水）の結果ござい  
ます。推定半減期は14.5日（東京春季太陽光換算で122日）と算出されたとの結果  
ございました。

15行目から17行目におきまして、水中におけるベンタゾンの主要光分解経路につ  
いて記載をさせていただきます。①としてフェニル環水酸化物を経由した分解物Lの  
生成、②チアジアジン環の開裂による分解物Mの生成及びMからDの生成であると考  
えられたとする案としてございます。

19行目から土壤残留試験でございます。こちら今回、追加させていただいた試験  
でございます。結果は表51に記載のとおりとなっております。

58ページの8行目から作物等残留試験でございます。作物残留試験につきましては、  
前回の御審議を踏まえて修正をさせていただきます。追加のコメント等は頂戴して  
いないところでございます。

58ページの25行目（2）乳汁移行試験は今回、追加をさせていただいた試験  
でございます。まず、ウシの①の試験でございますが、結果といたしまして、い  
ずれの試料においても残留放射能は検出限界未満であり、乳汁への移行は認められ  
なかったという結果でございます。本試験につきましては、報告書中に示されてい  
る残留値がベンタゾンとしての値であるかナトリウム塩としての値であるか確認  
をいたしてございまして、回答といたしまして、乳汁中の残留値についてはベン  
タゾンの値であるということで確認させていただきます。

4行目から②ヤギの試験でございます。こちらはベンタゾンと代謝物Bを投与して  
実施

された試験でございます。ベンタゾン投与群では全ての試料で検出限界未満であったという結果でございます。代謝物B投与群につきましては、一部の試料で残留が認められたという結果ございました。

59ページの16行目、畜産物残留試験は今回追加をさせていただいた試験でございます。まず、ウシの①の試験でございますが、ベンタゾンと代謝物Bを混合検体として投与された試験でございます。結果を124ページの別紙4に記載をさせていただいております。乳汁中においてベンタゾンの残留値はいずれの投与群においても定量限界未満で、代謝物Bが投与3日で定常状態に達し、最大残留値としては120 mg/kg飼料投与群における0.044 µg/gであったという結果でございます。

60ページの7行目からウシの②の試験でございます。こちらにつきまして、ベンタゾン及び代謝物Dを分析対象化合物として実施された試験でございます。結果は表52に記載をさせていただいております。各試料中の主要成分として、未変化のベンタゾンが最大で0.40 µg/g、腎臓で認められております。代謝物Dはいずれの試料においても検出限界未満であったという結果ございました。

21行目からニワトリ①の試験でございます。結果を126ページの別紙5に記載させていただいておりますが、本試験は一部最高用量の投与群のみ代謝物の同定定量試験が実施されておまして、その結果は表53に記載をさせていただいております。まず、残留試験の結果でございますが、卵中の最大残留値は1 mg/kg飼料投与群の0.0014 µg/g、臓器及び組織中の最大残留値は同じ投与群の腎臓で0.0176 µg/gという結果ございました。

一部実施された代謝物の同定定量試験の結果につきまして、表53に記載をさせていただいておりますが、本試験につきましても、ほかの動物体内運命試験の結果と同様に%TRRが算出されておりましたので確認を行っております。

こちらの結果につきましては、机上配布資料4の4ページに%TRRの数値が記載されております。結果といたしまして、10%TRRを超えて認められた代謝物といたしましては、代謝物Dが肝臓、腎臓、筋肉、脂肪で10%TRRを超えて認められたという結果ございました。

それにつきましても、表53の数値はアセトニトリル抽出画分における残留放射能に対する割合として数値を記載させていただいておりますが、回答に記載があります%TRRの数値に修正させていただくことでよろしいか、御確認をお願いできればと考えております。

61ページの④のニワトリ②の試験でございますが、先ほど御確認いただきましたとおり、本試験は家畜代謝試験のニワトリの②の試験と同じ試験ということを確認することができましたので、よろしければ本項目の記載は削除させていただければと考えております。御検討をお願いいたします。

62ページの3行目からブタ及びニワトリの試験でございます。こちらは、ベンタゾンナトリウム塩を投与して実施された試験でございます。確認いたしましたところ、残留値はベンタゾンの値として示されているということでしたので、7行目の分析対象化合物の

記載を修正させていただいております。

結果は表55に記載させていただいております。ブタにおいては10 mg/kg飼料投与群の肝臓で最大0.04 µg/g、ブロイラーにおいては同じ10 mg/kg飼料投与群の肝臓及び筋肉で最大0.02 µg/g認められた。卵黄においては、いずれの投与群においても検出限界未満であったという結果でございました。

御説明が長くなって申し訳ございません。作物等残留試験まで説明は以上でございます。

○浅野座長

御説明ありがとうございました。随分長いところ、ありがとうございます。それでは、ちょっと振り返ってみます。

最初は、35ページに戻ります。今回、追加した試験ということで17行目（1）の水稻及びミズガヤツリ、2. 植物体内運命試験であります。この部分に関しましては、しばらくコメントがなくて、44ページの22行目に清家先生、野村先生からコメントをいただいています。（14）の試験で①、②というのは評価書に記載の必要はないのではないかとということで、③からという内容で修文をいただいています。このところ、清家先生はいかがでしょう。

○清家専門委員

清家です。

通常の評価書ですと（14）以降のような項目は余り見かけないのです。通常、後作物までの代謝試験で大抵は終わっているというところですね。中身がケースによってはメーカーさんの内部資料にするぐらいの位置づけの資料だと私は見えて、それもあって、メーカーさんの了解がちゃんと得られているのかなというのがちょっと気になったというところですね。要は、（14）、（15）はあってもなくてもいい資料という状態なのですけれども、1年、2年ぐらい前にほかの剤の例のときに、私のスタンスとしてという形で言わせてもらったのが、出してもいい情報なら全部出しておくというスタンスがいいのかなと思っていまして、私のコメントとしては可能な限り情報を載せておくというスタンスがいいのかなと思っているというところでございます。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、残すというスタンスからいくとこの部分で、①、②は野村先生から実験条件の検討項目なので③から記載してはどうかという御意見がございました。野村先生はいかがですか。

○野村専門委員

野村です。

評価書の中で培養細胞を使っているというところに少し違和感がありまして、植物の培養細胞というのは植物体とは全く違う代謝系を持っているので、たまたまベンタゾン

かけたら植物体と同じ代謝が行われたよというのは、参考資料的な要素なのかなと思いました。

そうすると、そのための実験系を立ち上げているような説明の①のイチビというものが感受性を示しているような①の項目と、そこから培養細胞を作ってみようということで条件を振った②は不要かなということで、ここを消しても何ら評価書には関係ないと思います。ということで、ここを消したほうが分かりやすいと思います。

残すのであれば、③から残せば、培養細胞を使えば植物体と同じような代謝物BなりCのグルコース抱合体が得られたという情報になると思います。その実験を基にほかの培養細胞を見たら、47ページのように稲とかにんじんとかとうもろこしも同じように代謝しましたという情報提供はできるのではないかということで、この2つを残せば言いたいことは言えるのかなと思いますので、項目の①と②を消して、③と次の47ページの(15)で十分ではないかと思います。

以上です。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、2人の先生の御意見から、46ページの③から始まって(15)につながるという形で修正していただいてよろしいですか。事務局、よろしくお願いします。

その次、49ページも今回追加した試験で、50ページの15行目に事務局から対応した内容について書かれていまして、半減期につきまして、清家先生から了解しましたというコメントをいただいております。清家先生、ここは何か追加する項目はありますか。

○清家専門委員

清家です。

特段の追加はありません。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしたら、事務局案で進めていきたいと思います。

しばらくページをめくっていただいて、先ほど御説明いただいた内容につきまして、先生方から特に追加のコメントはありませんでした。

56ページからも、水中運命試験、今回追加した試験が入ってまいります。58ページに欄外も含めて修文されておりますけれども、こちらにつきましては特にコメントをいただいております。

59ページに事務局の2行目のカラムに関しては回答があつて、乳汁中への残留値についてはベンタゾンとしての値ですということでした。この部分はいかがですか。野村先生から特にありませんか。

○野村専門委員

野村ですけれども、特にありません。

○浅野座長

分かりました。

61ページの8行目にあります【事務局より】の部分は、机上配布資料4の4ページにありますとおり、%TRRが報告されているということによろしいですよ。代謝物Dに関しては、各臓器で残留値が多くなっているという内容です。

10行目の④につきましては、先ほどの33ページにありました試験と一緒に削除ということで先ほど報告がありました。この部分はよろしいですか。同意していただいてよろしいですか。

清家先生、お願いします。

○清家専門委員

清家です。

同意というのは、ここの項目④、まるごと削除というところに同意ということで、確認のために口頭で言わせてもらいます。

以上です。

○浅野座長

そうしたら、事務局はその旨の修正をよろしくお願いいたします。

平塚先生、お願いします。

○平塚座長代理

平塚です。

マイナーな点なので確認をしていただきたいということなのですが、42ページの表36の欄外のCのところなのですが、「アリル水酸化物」と書いてありますけれども、これは「アリアル」ではないのでしょうか。

○浅野座長

「アリアル」、「一」を入れる。

○横山課長補佐

確認いたしまして、適切な記載にいたします。ありがとうございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

そのほか、追加のコメントはよろしいですか。

62ページの最後の事務局のところは回答があって、ベンタゾンとしての値ということでよろしいですね。

そのほか、先生方から追加コメントはございますでしょうか。よろしいですか。

どうもありがとうございました。

そうしましたら、続いて毒性の部分の説明をお願いいたします。

○塩澤係長

63ページ1行目から一般薬理試験でございます。まず、毒性試験全般についてということかと存じます。赤池先生より、追加の修正等のコメントはありませんということで御返信を頂戴しております。

一般薬理試験でございますが、前回の調査会において御審議をいただいております、今回追加のコメント等は頂戴していないところでございます。

65ページは急性毒性試験でございます。前回御審議いただいてから、今回海外評価書に記載のある試験を追記させていただいております。具体的には67ページの一番上のウサギの試験と68ページの一番上のカラムの腹腔内のラットの試験でございます。

こちらの試験でございますけれども、69ページの1行目の部分は表の脚注として追記をさせていただいております。検体純度が不明であること、試験の詳細が不明であること等の理由から参考資料としたということで、参考資料の形で追記をさせていただいております。

また、65ページ2行目の【事務局より】に記載させていただいておりますJMPRの評価書においてベンタゾンのイヌを用いた急性経口毒性試験の記載がありますが、高用量群で嘔吐が認められ、LD<sub>50</sub>が算出されていないことから評価書案に記載しない案として扱いについて御検討をお願いしております、豊田先生より、了解いたします、参考資料として追記された2試験についても特段のコメントはありませんとのコメント、藤本先生より、記載しないということのを了承しますとのコメントを頂戴しております。御検討をお願いいたします。

また、こちらの表57につきまして、当日の御検討のお願いとなり誠に恐れ入りますが、66ページの一番下のウサギの試験につきまして、御検討をお願いできればと考えております。本試験を御覧いただくと、雌雄各1匹1例のみで実施された試験でございます、こちらにつきましても参考資料とさせていただくことでよろしいか、扱いについて本日、御検討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。

71ページの(2)急性神経毒性試験(ラット)は前回御審議をいただいております、追加のコメントは頂戴しておりません。

72ページの眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験につきましても、前回御審議をいただいております、追加のコメント等は頂戴しておりません。

一度こちらで区切らせていただきますか。

○浅野座長

ここで一回区切らせていただきます。

まず、65ページの2行目の【事務局より】のところですか。これは事務局の御提案でよろしいかと思えます。

66ページの一番下の黒白斑ウサギを参考資料とする案とか、67、68ページの今回追加した試験につきましては参考資料ですよね。参考資料の69ページの「検体純度が不明であること、試験の詳細が不明であること」で、検体純度が不明というのはいっぱいありますよ

ね。これは「検体純度が不明に加えて試験の詳細が不明であること等の理由から」ということで、この3つの試験を参考資料とするという提案ですよね。先生方、それでよろしいですか。もし、よろしければ同意の札をお願いします。

(同意の意思表示あり)

ありがとうございます。

事務局案どおりに進めたいと思いますので、あくまで69ページの注意書きは検体純度だけではなくてほかの詳細も不明であったということで、参考資料にしたいと思います。

急性に関する毒性の試験のところで追加のコメント等がありますか。大丈夫ですか。では、ないようでしたら、事務局から次の御説明をよろしくお願いします。

○塩澤係長

ありがとうございます。

続きまして、亜急性毒性試験の御説明をさせていただきます。

まず、72ページの21行目に【事務局より】として御検討をお願いしております、2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)、評価書11の(2)の用量設定試験につきまして、JMPR④の評価書にも記載がされておりますが、検査項目が限定的であり、ラットを用いた亜急性毒性試験はほかにも実施されておりますことから、評価書案に記載しない案として御検討をお願いしております、豊田先生、浅野先生より御了解いただける旨のコメントを頂戴しております。

ページをおめくりいただきまして、(1)30日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。こちらは今回追記をさせていただいた試験でございます、19行目の【事務局より】に記載をさせていただいておりますが、本試験につきましても、検査項目が限定的ではあるものの、マウスの亜急性毒性試験はほかにも実施がされていないことから、参考資料として記載する案として御検討をお願いしております、豊田先生、浅野先生、藤本先生より御同意、御了解いただける旨のコメントを頂戴しております。

結果といたしましては、10行目からの記載でございます。10,000 ppm投与群、5,000 ppm投与群で死亡が認められております。5,000 ppm以上投与群の雌雄で活動性低下ですとか体重増加抑制等が認められております。同投与群の死亡動物では、皮下組織、軟膜、肺等に出血が認められたという結果となっております。

同投与群の雌と2,000 ppm投与群の雌雄において、ほかの試験でも認められておりますPT及びAPTT延長が認められたという結果でございます。病理組織学的検査の結果、5,000 ppm以上投与群で脾臓のヘモジデリン沈着及び髄外造血、心筋の出血及びヘモジデリン沈着並びに大脳皮質及び軟膜の出血が認められたとする記載案とさせていただいております。

亜急性毒性試験につきましては、前回調査会において御審議をいただいております、

以降に各試験の記載をさせていただいておりますが、追加のコメント等は頂戴していませんのでございます。御検討をお願いいたします。

亜急性毒性試験につきまして、説明は以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございました。

亜急性毒性に関しては前回ディスカッションしましたね。

72ページの【事務局より】の部分と73ページの19行目の【事務局より】の事務局の御提案に関しましては、先生方から御同意を得られています。

73ページのマウスの試験は、内容としては不十分ですけれども、マウスの試験自体がないということと、高い用量ではありますが認められた所見は記載されているということで、参考資料として載せるということに先生方から御同意を得られています。

亜急性毒性試験につきまして、追加のコメント等がありますか。豊田先生はいかがですか。

○豊田専門委員

豊田です。

特に追加はありません。大丈夫です。

○浅野座長

ありがとうございます。

赤池先生も大丈夫ですか。

○赤池専門委員

追加のコメントはありません。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、慢性毒性試験の御説明をよろしくをお願いいたします。

○塩澤係長

79ページの14行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。こちらにつきましては、今回御審議をお願いするものでございます。

まず、(1)の1年間慢性毒性試験(イヌ)をお願いいたします。各投与群で認められた毒性所見は表73に記載させていただいております。本試験につきまして、前回審議時と今回御検討をお願いしていた事項がございまして、80ページ8行目の【事務局より】をお願いいたします。

まず、前回審議時から御検討をお願いしているところでございますが、①といたしまして、1,600 ppm投与群の雄で認められた精細管萎縮について、抄録において当該週齢及び系統に共通して認められる自然発生的なものであり、その発現率は6例中2例でございますが、背景データの範囲内であることから、検体投与に起因するものではないとの考察がされており、評価書案でも毒性所見としない案として御検討をお願いしておりまして、前

回審議時に先生方から御同意いただける旨のコメントを頂戴していたところでございます。

今回追加として、同じページの一番下のカラムでございますが、前回審議時の【事務局より】でお伺いした事項が、1,600 ppm投与群の雄の精巣で認められた各所見のうち、精細管萎縮のみについて御検討をお願いする内容となっております。同投与群では精細管萎縮に加え、6例中1例で巨細胞、同じく6例中1例で精細管変性も認められておりました。6例中3例で精巣に所見が認められているという結果でございました。

精巣の病理組織学的検査の結果、今回、机上配布資料1としてTableを準備しておりますので、よろしければ御覧いただきながら御検討をお願いできればと考えておりますが、これらの所見が認められていることを踏まえて、精巣への影響を毒性所見としないことでよろしいか、今回追加で御検討をお願いしておりました。

ページをおめくりいただきまして、先生方からコメントを頂戴しております。豊田先生より、1,600 ppm投与群個体No.20の精細管変性は片側性かつ軽微であり、精巣上部における精子減少も伴っていません。精子形成の低下が認められた2例のうちNo.21の個体は片側性です。また、同様の精子形成低下（精巣上部の精子減少を伴うもの）は100 ppm投与群にも1例、巨細胞出現は400 ppm投与群に1例認められていることも併せて考えますと、加齢性・自然発生性病変と区別をつけがたいように思いますとのコメントを頂戴しております。

浅野先生より、所見は軽微又は軽度であり、用量依存性も顕著ではないので、自然発生性の病変と考えてよいと思いますとのコメント、藤本先生より、それぞれの所見が関連して検体投与の影響とも考えにくく、自然発生的なものであるとの判断を受け入れますとのコメントを頂戴しております。

これらの精巣に認められた所見を毒性所見としないことでよろしいか、御検討をお願いできればと考えておりますのと、79ページの23行目から26行目の事務局の記載案が精細管萎縮のみについて記載する案となっております。この部分は修正させていただいたほうがよろしいか、併せて御検討をお願いできればと考えております。

80ページの②についてでございます。前回審議時にこちらも御検討をお願いしていた事項でございまして、1,600 ppm投与群の雌4例中4例で認められました乳腺の腺増殖につきまして、抄録において背景データの発現率は平均14.2%であるものの、その範囲は0%～75%と高い発現率の所見であり、乳腺と同様にホルモン感受器官である子宮に影響が見られていないことから、検体がホルモンバランスに影響を与えて腺増殖が起こったとは考えにくく、自然発生的なものであるとの考察がされておりました。評価書案でも毒性所見としない案として御検討をお願いしておりました。

前回審議時に、豊田先生、藤本先生、浅野先生より御了解、御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。委員の先生より御指摘を頂戴しております。本所見が認められた例数についてなのですが、本試験は1群6例で実施されておりますのに対し、4例中4例で認められたとなっております。確認をさせていただきましたところ、特に

雌で死亡が認められたということではございませんで、検査が実施されたのが4例であったということで、4例中4例という例数について確認させていただいていることを報告させていただければと存じます。

本試験の結果でございますが、80ページの1行目から、本試験において1,600 ppm投与群の雌雄でAPTT延長等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに400 ppmであると考えられたとさせていただいております。

81ページの2行目、2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①の試験をお願いいたします。各投与群で認められた毒性所見につきましては、表75に記載のとおりでございます。本試験につきましても、前回審議時に先生方に御検討をお願いしていた点が2点ございます。

まず、82ページ13行目のボックスの①でございますが、本試験で認められた毒性所見につきまして、発がん性群と慢性毒性群とで認められた所見が同様であることから、表を1枚にし、発現時期を記載する形とさせていただきました。ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②とマウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験につきましても、同じような記載案とさせていただいております。先生方から御了解、御同意をいただける旨のコメントを頂戴しております。

2点目といたしまして、4,000 ppm投与群の雄で見られた白内障(角膜炎)につきまして、片側性ですが、高用量で高頻度に発現をしております。毒性所見とする案として御検討をお願いしております。こちらにつきましても、豊田先生、藤本先生、浅野先生より御了解をいただける旨のコメントを頂戴しております。浅野先生より、高用量(雄)では有意差もありますので、事務局案に同意しますとのコメントを頂戴しております御検討をお願いいたします。

結果でございますが、81ページの17行目から、本試験において800 ppm投与群の雌雄で飲水量増加、APTT延長等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも200 ppmであると考えられた。発がん性は認められなかったとする記載案とさせていただいております。

83ページの2行目、2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②の試験をお願いいたします。本試験につきましても、前回審議時に先生方に御検討をお願いしていた事項がございます。

1点目につきましては、本試験の扱いについてでございますが、本試験は血液生化学的検査の検査項目や臓器重量の測定臓器が少なく、また、途中死亡例の病理組織学的検査が実施されておらず、ガイドラインを充足していないことから、参考資料として御検討をお願いしております。豊田先生、浅野先生、藤本先生より御了解、御同意をいただける旨のコメントを頂戴しております。

藤本先生から参考資料とすることに賛成ですが、本文中には「発がん性は認められなかった」としておいてもよいのではというコメントを頂戴しております。この点につきまして、他剤などは参考資料としていただく場合、発がん性についての御判断は記載をいただ

いていないところでして、本剤についても記載いただかないことによろしいか、御検討をお願いできればと考えております。

2点目といたしまして、1,600 ppm投与群の雄で認められました白内障及び角膜混濁につきまして、抄録では加齢による自然発生性病変であり、検体投与によるものではないという考察がされておりますが、2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の①の試験においても白内障が認められていることから、毒性所見とする案として御検討をお願いしております。豊田先生、藤本先生、浅野先生より御了解、御了承をいただける旨のコメントを頂戴しております。

結果といたしまして、本試験において1,600 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたと記載する案とさせていただきます。

84ページ12行目から、2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の試験でございます。本試験は、各投与群で認められた毒性所見、非腫瘍性病変は表79に、肝臓における増殖性病変の発生頻度を表80に記載させていただきます。

本試験につきましても、86ページの7行目の【事務局より】をお願いいたします。あらかじめ御検討をお願いしていた事項と、今回追加で御検討をお願いしていた事項がございます。

まず、1点目といたしまして、2,000 ppm投与群の雄で認められましたヘモグロビン及びヘマトクリットの増加、100 ppm以上投与群の雌で認められました赤血球数減少並びに平均赤血球容積及び平均赤血球血色素濃度増加につきまして、抄録では検査時期で一定の傾向を示すものではなく、生理的変動の範囲内に入るものと推察されるとの考察がされております。評価書案でも毒性所見としない案とさせていただきます。一方、PTの延長につきましては、ラット及びイヌを用いたほかの試験でも認められていることから、毒性所見とする案として検討をお願いしております。豊田先生、浅野先生、藤本先生より御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。

2点目といたしまして、2,000 ppm投与群で投与26週に認められました子宮内膜嚢胞状過形成の発生頻度増加につきまして、投与52週では用量相関性が明確でないこと、抄録において生理的及び加齢による変化であると考察されております。評価書案でも毒性所見としない案として御検討をお願いしております。こちらにつきましても豊田先生、藤本先生、浅野先生より御同意、御了承いただける旨のコメントを頂戴しております。

3点目でございますが、前回審議時に少し御検討いただいた事項でございます。2,000 ppm投与群の雌において肝臓の結節性過形成及び腺腫の発生頻度の増加が認められましたが、肝がんの発生頻度及びこれらの合計の発生頻度に増加が認められなかったこと、供試した系統のマウスでは自然発生性肝腫瘍が高率に発生することが知られており、実験施設の背景データの詳細は不明ではあるものの、こちらは高頻度であることから、発がん性は認められないとする案として御検討をお願いいたしました。前回調査会で御審議いただいた際に、評価書案に記載した表80につきましても、抄録に基づきまして結節性過形成と腺

腫を合計するような形で記載をさせていただいております。

この点につきまして、前回調査会におきまして、おめくりいただきましてページの中ほどに【事務局より（今回追加）】という部分でございますが、前回審議において発がん性評価のため、肝臓における結節性過形成及び腺腫については合計ではなく区別することと御審議いただきましたので、表80の記載を結節性過形成と腺腫を分けた記載とさせていただきまして、また、腺腫と癌の合計を設けるよう修正をさせていただいております。

こちらにつきまして、豊田先生より修正いただいた表から、雌で増加が認められるのは結節性過形成のみで、腫瘍性病変の増加はないことが確認できます。また、雌での腺腫の増加は癌と併せても背景データ（80%）より十分低いことから、発がん性は認められないと判断できるように思いますとのコメント。浅野先生より、表の修正ありがとうございますとのことで、やはり雌で増加しているのは結節性過形成であり、腫瘍性病変の増加は認められていません。また、雄の腫瘍性病変の頻度も背景データの範囲内であることから、発がん性は認められないと判断しますとのコメント。藤本先生より、了解しましたとのコメントを頂戴しております。

こちらの実験施設の背景データにつきまして詳細が不明であるところございまして、前回審議時に確認事項をお出しいただいております。記載が前後して申し訳ございませんが、今御説明した上の部分でございます。肝臓で認められた結節性過形成、腺腫及び癌について、実験施設におけるそれぞれの背景データがあれば示すことということで、確認事項をお出しいただいております。こちらについての回答は提出がされていない状況でございます。

この点につきまして親委員の吉田委員より、実験施設の背景データは現時点で回答が提出されていないところではあるのですけれども、文献や書籍に記載されている背景データも御審議にお使いいただけるのではということで御指摘をいただいております。今回、机上配布資料3として事務局で準備をさせていただいたものがございます。

机上配布資料3は、1から5ページまでがNTPの記載を抜粋させていただいたものと、6ページから9ページまでが日本毒性病理学会編の新毒性病理組織学の背景データに係るページを抜粋させていただいたものでございます。

まず、NTPの背景データにつきまして御覧いただければと思いますのは、4ページの一番下の段でございますカラムがadenoma、腺腫についての記載でございますが、34%～70%の範囲という結果となっております。また、雄の癌につきましては、5ページの一番上のカラムになるかと存じますが、幅といたしましては16～42%、5ページの下から2つ目のカラムでございますが、癌と腺腫の合計につきましては、幅といたしまして48%～80%という幅となっております。

また、机上配布資料3の8ページに毒性病理組織学の該当部分を抜粋させていただいております。8ページの下の部分に肝臓の記載がございますが、adenomaは雄で104週ですと14.0%～56%の範囲、癌ですと下から2つ目になりますが、10%～40%の範囲となって

おります。

こちらにも御覧いただきながら本試験の表80の部分でございますが、腺腫の雄の発生頻度でございますが、0 ppm投与群の4例ですと8%、100 ppm投与群の3例～4例ですと大体6～8%、400 ppm投与群ですと12～16%、2,000 ppm投与群ですと11～12例で22～24%という発生頻度となるかと存じます。こちらの扱いについて御検討をお願いできればと考えております。本剤の発がん性について御判断いただけるかどうか、御審議をお願いできればと考えております。

また、雌での2,000 ppmで認められた結節性過形成について、2,000 ppmの雌の毒性所見とするような御判断をいただくことになるようでしたら、表79の非腫瘍性病変の表に追記をさせていただくことでよろしいか、御検討をお願いできればと考えております。

長くなって申し訳ございません。本試験につきまして、もう一点追加でお願いしていた事項がございまして、87ページの中央付近に②として記載をさせていただいております。400 ppm以上投与群の雄で認められました下垂体絶対及び比重量増加につきまして、再度確認いたしましたところ、変化に用量相関性がなく、対応する病理組織学的変化も認められていないことから、毒性所見としてよろしいか、改めて御検討をお願いしておりました。

豊田先生より、毒性所見としない判断に同意しますとのコメント。浅野先生からも、毒性所見としないことに同意しますとのコメント。藤本先生より、マウスの下垂体重量で測定誤差の程度を考えると毒性所見としないとするのでよいかと思いますとのコメントを頂戴しておるところでございます。扱いについて御検討をお願いいたします。

87ページの2行目から、18か月間発がん性試験（マウス）でございます。本試験でございますが、血液学的検査が実施されておらず、検査項目がガイドラインを充足していないこと、病理組織学的検査の詳細が不明であることから、参考資料とする扱いとして御検討をお願いしております。豊田先生、藤本先生、浅野先生より御了解、御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。結果といたしましては、表82に記載をさせていただいております。本試験において、1,600 ppm投与群の雄で体重増加抑制と、雌で摂餌量減少等が認められたという結果となっております。

88ページの11行目から、82～95週間発がん性試験（マウス）でございます。結果といたしましては、89ページの1行目から、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量1,600 ppmであると考えられた。発がん性は認められなかったとする案とさせていただいております。

慢性毒性試験及び発がん性試験につきまして、説明は以上でございます。

○浅野座長

詳細な説明、どうもありがとうございました。

そうしましたら、慢性毒性試験のところを振り返ってみたいと思います。

前回検討した中で、80ページの精巢の異常について再度検討がなされております。これ

につきましては、机上配布資料1に異常が出た例数が病理所見に書かれていますので、これを見ながら内容を考えてみたいと思います。

81ページに豊田先生から御意見がありますとおり、個人的には全く賛成なのですけれども、豊田先生、もう一度この辺のコメント、見解を教えてください。

○豊田専門委員

豊田です。

対照群に出ていないということは悩ましいところだと思うのですが、机上配布資料で詳細に示していただきましたとおり、もともといずれも自然発生の病変であると思うのですが、各例それぞれ片側性だったり、軽微又は軽度というグレード1か2というところにとどまっていますし、同じ病変が低用量でも中用量でも巨細胞については出たりしますので、これを考えると、どうもこれが毒性として発現しているのではなくて、自然発生の病変がたまたま対照群では出ていなくて、ほかの群では散発的に出ているのではないかと考えた次第です。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしますと、精巣に関する所見に関しましては、毒性所見と考えられなかったということで、79ページの23行目に1,600 ppm投与群の雄で精細管萎縮が6例中2例と限定していますけれども、これ以外の先ほど御説明がありましたように精巣で認められた異常というまとめ方で大丈夫ですかね。巨細胞とか、全部所見を書いてもいいのですが、コメントを残すとしたら、雄で認められた精巣の異常に関しましては自然発生的なというまとめ方でよろしいかと思うのですが、いかがですか。

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

ありがとうございます。

この文章に関しては、「自然発生的な変化であり」の後に背景データを入れてしまうと、6例中3例とすると超えてしまうので、背景データのところは削除して、「いずれも軽微又は軽度の変化であり、用量依存性も明らかでないことから」というふうにしてはどうかと思います。

以上です。

○浅野座長

いいですね。ありがとうございます。

そうしましたら、今のところは、背景データは除いて豊田先生からいただいた内容を追記するという形で、事務局はよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

かしこまりました。

○浅野座長

よろしく申し上げます。

この試験に関してはよろしいですね。

次に、81ページの2年間慢性毒性/発がん性併合試験のところ、82ページの13行目の【事務局より】になります。前回審議したところでの眼球の変化は、前回議論したとおり、又は先生方のコメントにありますように、事務局案どおり毒性所見とするということで問題ないと思います。

84ページの10行目は、また違う試験で認められた角膜混濁と白内障については毒性として記載するというので問題ないと思います。

それから、①のほうも事務局案どおりということで問題ないと思います。

続いてマウスの試験です。85ページになりますけれども、前回のディスカッションの最後に、肝臓での増殖性病変に関する発がん性ありなしの判定に関連した表の見直しというものを作っていました。

これを見ますと、事務局で作り直していただいた表の中で、85ページと86ページに分かれていますけれども、結節性過形成が雌のところが増えて10~12と有意差がついている。そして、発がん性を判断する際の腫瘍性病変としては腺腫と癌となりますので、これについて高用量で有意差がついているのは雄の高用量になります。雌に関しては対照群と変化がないので、ここは雌については発がん性はなしという結論でいいかと思いますが、雄の腺腫が対照群で4例、高用量群で11~12例、吉田先生に背景データとして2つ資料をつけていただきましたけれども、この内容を見ると、もともと雄では腫瘍性変化が多くなるという種類ですので、高用量で有意差がついているのですけれども、もともと雄の対照群の腺腫が少ないのではないかということも含めて記載方法を変えればいいのかと思うのですけれども、豊田先生、この辺はいかがですか。

○豊田専門委員

豊田です。

施設内での背景データの本当は80%の内訳が分かるのが一番いいと思うのですけれども、それが分からない場合でも、御提供いただいたこの2つの背景データを見る限り、雄の腺腫の発生率24%というのはレンジの中に十分入っていますし、100 ppm投与群の8%というのが非常に低いケースなのだということが分かりますので、発がん性は認められないという結論とするには特に問題はないかと思います。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

逆に、先ほど表を作り直していただいて分かった雌の過形成の部分で、結節性過形成は一般所見として雌の一番高用量の部分に加えて、雌の一般所見でのNOAELが変わってくるということに関しては記載でよろしいですか。豊田先生、いかがでしょうか。

○豊田専門委員

今まで過形成を非腫瘍性病変とはしていたのですか。ただ、これ以外に所見がないということなのですね。

そうすると、書きぶりが今までとの整合性がどうかは分からないのです。

○浅野座長

これは86ページの一番上のカラムを見ると、雌の過形成に関しては、豊田先生のコメントにもありますように確実に増えていますよね。有意差もあるということで、ここの部分をもし毒性所見として加えるなら、過形成を発がん性とは別に一般所見として加えるかどうかということで、過形成の場合には一般所見で加えていたのですか。事務局、過去の事例を教えてください。

○横山課長補佐

事務局でございます。

過形成の場合は、非腫瘍性病変として、今御覧いただいている評価書案ですと表79のほうに整理していただいております。

当初、事務局のほうも、結節性過形成というのが今の病理の判断でいうとどのように判断していか分からなかったもので、増殖性病変として表80に入れたのですけれども、最近の評価書のまとめ方として、過形成と御判断いただけるものについては非腫瘍性病変としてまとめさせていただいております。

○浅野座長

ありがとうございます。

そういうことですので、これは結節性ではなく過形成という形で一般所見のほうに加えてはどうかと思うのですけれども、豊田先生、いかがですか。そういった状況です。

○豊田専門委員

分かりました。

そういった書きぶりで今まで進めておられるということなら同意いたします。癌の前がん病変とかいうニュアンスではなくて、非腫瘍性病変ということで了解いたしました。

○浅野座長

吉田先生、お願いします。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。吉田でございます。

私は、当時の分類ということもあるので、結節性と入れておいたほうが後々の方が分かると思うのです。そうすると、その後どんどん誰かがモディファイしてアルタードフォーサイ (altered foci) なんかになってしまわないように。これは1984年の試験でございますから、Nodular hyperplasiaかHyperplastic noduleかということで、これは少なくとも過形成だということでこの表に入れていただくほうが私は間違いがないかと思いますが、いかがでしょうか。

○浅野座長

添付の資料を加えました。吉田先生、ありがとうございます。

まさしくそのとおりのコメントにしておけば、今後も確認ができると思いますので、結節性過形成で表79の2,000 ppmの雌に加えるということでもよろしく願いいたします。

次に87ページの②のところですか。下垂体絶対重量、比重量に関しまして、ここの部分は毒性所見としない、病理組織変化も特にないということで、毒性の先生方から御同意をいただいています。この辺は事務局案どおりとしたいと思います。

それから、88ページの18か月発がん性試験のマウスについては、参考資料ということでもよろしいかと思えます。

その前に、藤本先生から発がん性なしというものを入れたほうがいいのではないかとありましたよね。84ページに戻ります。藤本先生から、ラットの試験で参考資料とするのは賛成で、発がん性はなかったと書いたほうがいいのではないかと。前回はディスカッションをしたと思うのですが、結局参考資料に関しましては、NOAELとか結論じみた考察じみたものは書かないというのが一般的だと思いますので、ラットの参考資料に載せて認められなかったという判断は加えないということで、以前の報告書と併せても整合性がとれるかと思えます。事務局、それでよろしいですよ。

ありがとうございました。

今、コメントがあるのはそれぐらいだと思うのですが、慢性毒性試験/発がん性試験で追加のコメント等ありますか。

○横山課長補佐

事務局から評価書の書きぶりで1点御教授いただきたい点があるのですが、よろしいでしょうか。

85ページの7行目からのパラグラフで、10行目に実験施設の背景データということで、肝腫瘍、雄、約80%、雌、約13%と今は記載しているのですが、この詳細を求めたのですが回答ができない状況ということでして、先ほど机上配布資料で文献の資料を御紹介させていただいたので、この文献の情報を記載しておくということでもよろしいでしょうか。

○浅野座長

文献の情報での記載という評価書はあるのでしたか。

○横山課長補佐

文献を記載するときは、実験施設の背景データとは書けないので、背景データと記載して、脚注に文献名を記載して、文献のデータであることが分かるような記載をしている過去の整理の例がございます。

○浅野座長

分かりました。ありがとうございます。

今回の場合もそれに相当するのではないかと思います。やはり背景データがあつての話

で、施設の背景データは分からないということなので、同じような記載方法でよろしくお願ひします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○浅野座長

ほかに追加のコメント等がありますか。大丈夫でしょうか。

どうもありがとうございました。

そうしましたら、一般毒性に関しましてはこれで終了ということになります。

続いて、生殖発生毒性は前回御議論をいただいて追加のコメントは特になかったでしたか。堀本先生からありましたか。特にないですよ。

生殖の先生方、よろしいですか。中塚先生も参加していただけていると思うのですが、追加のコメント等は大丈夫ですか。なさそうですね。

そうしましたら、続いて遺伝毒性のところになると思うので、ちょっと休憩を挟んでもいいですか。

○横山課長補佐

何分までにしましょうか。

○浅野座長

10分ほどで、16時20分でお願ひします。

○横山課長補佐

承知しました。

○浅野座長

よろしくお願ひします。

(休 憩)

○浅野座長

それでは、この後は遺伝毒性試験からでよろしいでしょうか。事務局から、遺伝毒性試験に関しまして、御説明をよろしくお願ひします。

○塩澤係長

93ページの20行目、遺伝毒性試験をお願いいたします。遺伝毒性試験につきましては、今回御審議をいただくものでございまして、前回調査会で御覧いただいた評価書から一部試験の追記を行っております。

まず、25行目の部分で、マウス肝初代培養細胞を用いた *in vitro* UDS試験、93ページの最後から次のページの1行目にかけて、マウスを用いた宿主経由試験ということで、森田先生より前回審議時に御修文をいただいております。

ベンタゾンの遺伝毒性試験につきましては、ベンタゾンとベンタゾンナトリウム塩をそ

れぞれ用いて試験が実施されておりまして、結果といたしましては、表90に記載をさせていただいております。まず、4行目からの部分を御説明させていただければと思いますが、ベンタゾン（原体）のチャイニーズハムスター卵巢由来細胞（CHO-K1）を用いた*in vitro* 遺伝子突然変異試験で弱陽性の結果が認められたが、細胞毒性が認められる濃度での陽性反応であること。

また、森田先生より御追記いただいた部分でございますが、より高純度の原体を用いてGLPで実施した試験が陰性で、再現性が示されないこと、マウスを用いた*in vivo*小核試験、*in vivo/in vitro* UDS試験の結果が陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとさせていただいております。

森田先生より前回審議時に下線部分の追記をいただいておりますのと、今回コメントとして、99ページの中ほどに記載をさせていただいておりますが、表中の各試験の項目に記載をさせていただいております「検体純度」につきまして、最終版では削除されるのであれば、弱陽性、陽性の結果が認められました2試験につきましては、脚注として検体純度を記載しておくのがいいと思いますとのコメントを頂戴するとともに、該当箇所としては98ページの下部分でございますが、脚注に検体純度を追記いただいております。

94ページの10行目から、続けてナトリウム塩のまとめでございますが、ベンタゾンナトリウム塩のチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験で陽性であったが、マウスを用いた*in vivo*小核試験及びその他の試験ではいずれも陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとする案とさせていただいております。

その下から表90の記載につきまして、前回と今回で森田先生と稲見先生よりそれぞれ御修正、御修文を頂戴しておりますので、御紹介をさせていただきます。

まず、94ページの一番下の1977年の復帰突然変異試験の部分でございます。事務局で検体純度不明と記載をしておりました点、森田先生によりJMPR等を御確認いただきまして、御追記をいただいております。ありがとうございます。

95ページの1983年の復帰突然変異試験の処理濃度・投与量欄を御覧いただければと思いますが、「+/-S9」の後に「標準プレート法」ということで手法について御追記をいただいております。本試験のほか、以降も同様の御指摘を頂戴して手法の御追記をいただいているところでございます。ありがとうございます。

こちらにつきまして、1点御検討をお願いできればと思うのですが、他剤ですと「標準」という部分は記載をいただいているところが多いところでして、本剤は「標準プレート法」としていただくか、他剤と同様に「プレート法」としていただくか、御検討をお願いできればと考えております。

続きまして、1984年の復帰突然変異試験の対象の欄をお願いいたします。大腸菌の菌株*E. coli*の菌株について記載でございます。「*hcr*」に太い下線を引かせていただいている部分でございます。前回この部分につきまして稲見先生より、また今回森田先生からもコメ

ントを頂戴しているところでございます。こちらにつきまして、ほかの試験も含めてなのですけれども、事務局が報告書に基づいて「*hcr*」、「*uvrA*」、「-」の有無について報告書に基づく形でばらばらの記載となっております御指摘を頂戴しております。申し訳ございません。

今回、森田先生より、100ページ一番上のほうのカラムの「また」以降の部分になるのですけれども、「*hcr*」の右肩の「-」についてですが、記載しなくていいと思います。「*hcr*」は「*uvrA*」の古い呼び方のようで、いずれも本来は「*hcr/uvrA*」とする除去修復遺伝子欠損を意味します。しかし、Ames試験においては*uvrA*として菌株名となっております、*hcr*も*uvrA*も同様に菌株名と捉えればいいと思いますとのコメントを頂戴しているところでございます。「-」の有無、また「*hcr*」と「*uvrA*」を統一いただくかどうか、記載方法について御検討をお願いできればと考えております。

その下の1978年の復帰突然変異試験は、JMPRの評価書に記載のある試験でございます、99ページの下【事務局より】をお願いいたします。今回、【事務局より】として、JMPRに抄録に収載されていない復帰突然変異試験の記載がございまして、抄録に収載の試験と同じ菌株を用いて試験が実施されており、全て陰性の結果であったことから、こちらについては評価書に記載しない案として扱いについて御検討をお願いしておりました。

森田先生より、抄録に収載していない復帰突然変異試験は記載の3試験のことだと思いますということで、Moriyaら及びShirasuらは論文報告であり、これらの内容の試験は報告書でカバーされているようなので、記載せずとも問題ありません。ただ、もう一報につきましては、原報告の添付がなく、処理濃度など詳細は不明ですが、今回新たにSOSクロモテストと酵母試験を追記したことからすると、記載しない必然性はありません。したがって、もう一報の1970年のレポートにつきましては記載すべきです。ただし、これも参考資料の扱いとなりますとのコメントを頂戴いたしまして、95ページの真ん中の部分に今回追記ということで、試験の追記をさせていただいております。御確認をお願いいたします。

今、森田先生に御指摘いただきましたSOSクロモテストと酵母を用いた遺伝子変換試験、95ページの下から96ページの上にかけての記載となっております3試験を今回、JMPR評価書から追記をさせていただいているところでございます。御確認をお願いいたします。

96ページの上から2つ目のカラム、1985年の遺伝子突然変異試験の処理濃度・投与量欄につきまして、処理時間の御追記をいただいております。同様に、これ以降の試験につきましても、森田先生、稲見先生から御追記をいただいているところでございます。ありがとうございます。

96ページの上から3つ目の1985年の遺伝子突然変異試験の処理濃度・投与量欄の①につきまして、森田先生より、処理は10,000 ppmまでですが、評価は1,000 µg/mlまでということで、網かけ部分の御修文をいただいております。ありがとうございます。

続きまして、1987年の染色体異常試験をお願いいたします。こちらの試験につきましても、処理濃度・投与量欄を森田先生、稲見先生より御追記をいただいております。森田先

生より、前回審議時及び今回コメントとして、2,000~5,000 µg/mlの+S9のところがございますが、2時間処理で2,000 µg/mlは処理終了8時間後、ほかの用量は処理終了18時間後標本作製ということで、コルセミド処理を含めた時間に御修正をいただいているところがございます。

稲見先生より、前回審議時でございますが、同じ部分につきまして、+S9、2時間処理後及び5.5時間又は15.5時間処理後標本作製ということで、こちらは抄録の記載を御確認いただき、コルセミド処理を含まない時間となるかと思うのですけれども、御修文をいただいているところがございます。こちらの欄はどのように修正をさせていただいたらよろしいか、御検討をお願いできればと考えております。

96ページが一番下の宿主経路の復帰突然変異試験につきまして、対象の欄のマウスの匹数についてですけれども、森田先生より、溶媒対照及び処理群の匹数を記載するように御指摘、御修文をいただいております。同様の御指摘を98ページのナトリウム塩の試験につきましても二重下線部でございますが、頂戴して修正いただいているところがございます。

97ページの*in vivo*優性致死試験をお願いいたします。処理濃度・投与量欄につきまして、投与量の単位でございますが、mg/kg体重/日ということで誤った記載をしております、森田先生、稲見先生に御修正をいただいております。

ナトリウム塩につきましてもベンタゾンと同様に各種御修正をいただいているところなのですけれども、1点御確認をお願いしたいところといたしましては、97ページが一番下のカラムから98ページの上の部分の1985年の復帰突然変異試験をお願いいたします。

本試験は森田先生より、標準プレート法ということで手法の御追記をいただいております。稲見先生より標準プレート法及びブレインキューベーション法ということで御追記をいただいております。こちらは、稲見先生に御追記をいただいた標準プレート法及びブレインキューベーション法ということで、こちらは抄録の記載に誤りがございまして、ブレインキューベーション法は実施されていないことを確認させていただいております。森田先生からも今回そのように御指摘を頂戴しているところがございますので、標準プレート法又はプレート法と修正させていただくことでよろしいか、御確認をお願いできればと考えてございます。

98ページの2011年の染色体異常試験をお願いいたします。こちらはナトリウム塩で陽性の結果が得られた試験でございます、前回、森田先生、稲見先生より+/-S9ともに最高用量の3,000 µg/mlということで御指摘を頂戴いたしまして、98ページの脚注Cとして99ページ一番上の部分でございますが、御指摘いただいた旨を脚注として追記させていただいております。この部分の「ml」が抜けておりましたので修正させていただきます。+/-S9の3,000 µg/mlの処理で構造異常を示す細胞数増加が認められたということで、脚注を追記させていただいております。誤りににつきまして申し訳ございません。御確認をお願いできればと思っております。

ベンタゾン及びベンタゾンナトリウム塩につきまして、頂戴した御指摘、御修正の御紹

介は以上でございまして、100ページの2行目から代謝物Bの細菌を用いた復帰突然変異試験並びに代謝物Cの試験でございます。表91の結果でございますが、全て陰性でございます。こちらはベンタゾンと同じように御指摘を頂戴しておりまして修正をいただいております。ありがとうございます。

遺伝毒性試験につきまして、説明は以上でございます。

○浅野座長

御説明ありがとうございました。

そうしましたら、遺伝毒性試験の最初のところに戻りたいと思います。

93ページ、94ページは文章の中で森田先生に修文していただいています。この部分は事務局の修正案で森田先生は大丈夫でしょうか。

○森田専門委員

森田です。

結構です。

○浅野座長

ありがとうございます。

次に、表90からたくさん修正をいただいております。

まず確認したいのが、95ページのカラムの2つ目と4つ目の標準プレート法というところで、先ほど事務局から質問がありましたように「標準」というのが必要かどうかという点につきまして、コメントをいただけますか。森田先生、お願いします。

○森田専門委員

報告書のほうで“Standard plate method”と書かれていましたので、標準と記載しましたけれども、標準はなくても大丈夫です。プレート法だけで問題ありません。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、以前の評価書に合わせた形で修正という形でよろしいですか。事務局はよろしいですね。

その隣のカラムなのですけれども、復帰突然変異の1984年、1985年の*E. coli*株です。ここは稲見先生、森田先生からも御指摘がありますけれども、この部分はどんな形に記載すればよろしいですか。稲見先生、お願いできますか。

○稲見専門委員

今までの報告書は統一されて書かれているのでしょうか。どちらでもいいというのが正直なところなのです。

○浅野座長

分かりました。

では、今までの報告書で統一されていることがあれば、そういう記載にしていいただければよろしいということですね。

○稲見専門委員

はい。

○浅野座長

「*hcr*」の「-」があるなしというところですかね。これは森田先生が100ページのカラムの中にありますけれども、森田先生も色々な歴史的なことから見ていただいたのですけれども、森田先生はここの部分、いかがですか。

○森田専門委員

「*hcr*」につきましては、論文等とかには割と右肩に「-」をつけているものが多いのですけれども、今回のJMPRの報告書とかによりますと、「*hcr*」だけの記載なのです。

そもそも「*uvrA*」という記載につきましても、本来はその遺伝子を欠損しているという意味合いで使われたものが菌株の名前になってしまっていますので、色々な書き方があるということで、「-」は付さなくてもAmes試験の中ではいいのではないかと思います。

○浅野座長

分かりました。ありがとうございます。

では、これは「-」を両方ともつけなくてもいいのではないかというお話でした。事務局はそれでよろしいですか。過去の例も含めて使いやすいほうでよろしいかと思います。よろしくお願いします。

95ページの下は、森田先生のコメントに基づいて赤字で記載していただいています。陰性の結果です。

あと、確認しなければいけないのが、96ページの下から3つ目のカラムで、1987年の染色体異常試験の記述で、森田先生と稲見先生の記述が若干違うところがあるので、この部分はどちらにしたらいいか御教授をお願いいたします。森田先生、よろしいですか。

○森田専門委員

ここは確認してみました。抄録の書き方はそうなのですが、実際の処理と処理時間の関係を報告書を見て確認したところ、99ページのコメント③に書かせていただきましたように、レポートを確認しますと、2時間処理した後、8時間又は18時間後、それぞれ2.5時間ずつのコールセミドの処理を含んではいるのですけれども、実際に標本作製したのは処理後8時間又は18時間後ということですので、そちらの記載でお願いしたいと思っています。

○浅野座長

分かりました。

では、この部分は8時間、18時間の記載を残すということに、事務局のほうで整理をお願いします。

97ページも最後の1985年の復帰突然変異試験ところで、これはプレインキュベーション法というものを外してよろしいということですか。このまま進めていきたいと思えます。

それから、98ページの3カラム目の右端の陽性のCの注を確認していただきたいのですが、これは99ページの1行目になります。先ほど事務局からお話がありました3,000 µg/mlにして、これはもう森田先生と稲見先生から御指示をいただいているところですので、これでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それから、細かいところを先生方に御指摘いただいて直していただいています。あとは、先生方の御意見が違ふところはなくて、総合して今、赤字に直してもらった部分でおかしいところ、又は追加で修正したほうがいいのではないかとということがありましたら教えていただけますか。事務局案でよろしいでしょうか。

稲見先生も森田先生もオーケーですね。

では、遺伝毒性の部分は事務局に修正していただいた案と、お二人の御意見をそろえた案で書き直しということでもよろしく願いいたします。

その他の試験に進んでいただいてよろしいですか。

#### ○塩澤係長

101ページの2行目からその他の試験をお願いいたします。

まず、28日間免疫毒性試験（マウス）をお願いいたします。結果といたしまして、本試験条件下では免疫毒性は認められなかったと記載する案とさせていただきます。

16行目から（2）として記載させていただいております精子への影響（マウス）の試験でございます。こちらはJMPRの評価書に記載のある試験でございます。公表文献に基づくものであり、詳細が不明であることから、扱いについては参考資料としたさせていただきます。

試験といたしましては、3か月齢の雄マウス、また母動物とその児動物に飲水としてベンタゾンを投与して、児動物の精子への影響を検討している試験でございます。結果といたしましては、5行目から9行目に記載をさせていただいているとおりでございまして、両試験において精子成熟段階の頻度の変化のみに統計学的有意差が認められたが、その変化は一樣ではなかったとの記載案とさせていただきます。

本試験につきまして、当日のお伺いとなり恐れ入りますが、本研究は投与量が低い用量で実施された試験でして、JMPRでもマウスの雄に生殖毒性がないことを確認する補足情報というものとされております。今回は参考資料として記載する案とさせていただきます。結果の詳細は不明な点もございまして、本試験は参考資料として記載いただくか、評価書に記載しないことも含めて、扱いについて御検討をお願いします。

その他の試験の説明は以上でございます。

#### ○浅野座長

ありがとうございます。

まず、免疫毒性試験に関しては特に問題ないと思います。

2番目の101ページの（2）精子への影響に関する記述は、事務局からも御説明がありましたけれども、JMPRには使用している内容ですけれども、これ以前の本文も含めて載

せるとしても参考資料です。内容的にも中途半端なところがあるのですが、この試験を載せる必要があるかどうかということも含めてコメントをお願いできますでしょうか。田中先生、お願いできますか。

○田中専門委員

田中です。

個人的な意見ですが、載せる必要はないと思っています。

○浅野座長

ありがとうございます。

そういう意見は多いと思うのですが、ほかに生殖の先生に聞きたいのですが、堀本先生はいかがですか。

○堀本専門参考人

堀本です。

これは先ほど議論されたマウスの精子への影響のところに関連した試験ですよ。これは特に問題ないような扱いを先ほどの本資料のところでやられているので。こういう状況なので私も載せる必要はないのではないかと思います。少し引かかるのであれば、余り参考資料の意味合いがないのかなと私は思っています。

○浅野座長

分かりました。ありがとうございます。

中塚先生も同じような御意見でよろしいですか。

○中塚専門委員

ちょっとコメントすると、精子への影響というタイトルがよく分からなくて、中身を見たら繁殖は見ていますけれども、コメントアッセイとか小核試験をやって、遺伝毒をやっているわけですよ。何の試験か全く分からないので、だからその他の試験だと思うのですが、GLPでもないですし、新しい試験ですが、試験の目的がよく分からないのです。ラットを用いた繁殖試験では影響ないのに必要ではないですし、何でやったのか全く分からないので、僕も削除して問題ないと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

一般毒でも精巣に異常が認められたのはイヌの試験ですし、これは外してもいいのかなと思いますけれども、反対の御意見はありますか。大丈夫ですか。

そうしましたら、この101ページの(2)精子への影響に関する試験は削除ということでお願いいたします。

最後に食品健康影響評価のところに進んでよろしいですか。よろしく申し上げます。

○塩澤係長

103ページの食品健康影響評価をお願いいたします。

3行目からの記載でございますが、ベンタゾンナトリウム塩は体内でベンタゾンとなる

こと、ベンタゾンとベンタゾンナトリウム塩の毒性は同等又は同質であると考えられることから、ベンタゾン及びベンタゾンナトリウム塩の各種試験成績を用いて評価を実施したと記載する案とさせていただきます。

6行目から、ベンタゾンのラットを用いた動物体内運命試験の結果を記載させていただきます。

13行目から、畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果でございます。可食部における主要成分として未変化のベンタゾンのほか、10%TRRを超える代謝物としてA-N-GlcAが認められた旨を記載させていただきます。

「そのほかに」以降のニワトリの記載でございますが、今回は確認事項の回答に基づきまして、代謝物Eは10%を超えないという結果であったのと、Iは認められておりませんでしたので、この部分は「ニワトリでは代謝物D及びFが認められた」という記載に修正させていただきます。

18行目から、植物体内運命試験の結果でございます。可食部又は飼料として利用される部位において10%TRRを超えて認められた成分は、未変化のベンタゾンのほか、代謝物B、事務局案は（抱合体を含む）とさせていただきます。あと、B-Glc及びC-Glcであったという記載でございます。

この代謝物Bの後の（抱合体を含む）の部分について、野村先生よりB-Glcと重複してきますとのコメントを頂戴しております。この部分ですけれども、ばれいしょの②の試験につきまして、JMPRの評価書に記載のある試験なのですけれども、Bのconjugateが10%TRRを超えて認められた旨の記載となっております。このような記載案とさせていただきますところでございますが、この二重下線部を削除いただくことでよろしいか、御確認をお願いできればと考えております。

23行目からは、作物残留試験の結果を記載させていただきます。

29行目から、畜産物残留試験の結果をまとめさせていただきます。33ページの部分でございますが、本文と併せて分析対象の記載の修正をさせていただきます。

104ページの5行目から、各種毒性試験結果からということで、ベンタゾン及びベンタゾンナトリウム塩投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（凝固時間延長）、腎臓（重量増加等）に認められた発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかったとする案とさせていただきます。

こちらにつきましても、当日のお伺いとなつてしまい恐れ入りますが、6行目の腎臓（重量増加等）の部分につきまして、本剤はイヌとラットの試験でBUNの増加も認められておりますので、BUNの増加につきましても追記をさせていただきます。腎臓（BUN増加、重量増加等）とさせていただきます。よろしいか、御検討をお願いできればと考えております。

9行目から、ばく露評価対象物質の記載でございます。植物体内運命試験、畜産動物を

用いた体内運命試験の結果、可食部、家畜の飼料となり得る部位において10%TRRを超える代謝物としてA-N-GlcA、B（抱合体を含む）、こちらについても、先ほどの御指摘と併せて修正させていただければと考えております。B-Glc、C-Glc、Eは削除させていただきまして、D及びFが認められたと修正をさせていただければと考えております。代謝物A-N-GlcAはラットにおいても認められております。ニワトリにおいて10%TRRを超えて認められました代謝物Fについてでございますが、急性毒性試験の結果、LD<sub>50</sub>が1,400 mg/kg以上から急性毒性は親化合物と同等と考えられたとする事務局案とさせていただいております。

代謝物Dにつきましては、ニワトリでのみ10%TRRを超える代謝物として認められ、予想飼料最大負荷量における残留量はわずかと考えられた。代謝物B-Glc及びC-Glcにつきましては、B及びCのグルコース抱合体であり、極性が高いと考えられ、B及びCはラットでも認められた。以上の理由から、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をベンタゾン（親化合物）のみと設定する案として御検討をお願いしておりました。

清家先生より、12行目から13行目の波下線の部分でございますが、代謝物E及びFを除外する理由を丁寧に記載したほうが良いと思いますとのコメントを頂戴しております。ばく露評価対象物質に対する考え方では、毒性は親化合物と同程度の場合、急性毒性は2,000 mg/kg 体重を超える場合は、毒性面からの代謝物の検討は不要とありますが、今回これには該当しないこと。考え方において、親化合物と毒性が同等の場合、代謝物を含めたADIを設定するとなっておりますが、今回は親化合物、代謝物とも毒性が低く、毒性面から代謝物について検討する必要がないに該当するかならうかと思っておりますとのコメントを頂戴しております。

前回審議時において、代謝物の急性毒性について、浅野座長より親化合物、代謝物とも急性毒性は低いとのコメントをいただいた記憶がありますので、例えばということで「代謝物E及びFの急性経口毒性試験の結果、親化合物と同程度であるが毒性は低い（LD<sub>50</sub>：1,400 mg/kg体重以上）と考えられた」というように、E及びFの毒性が低いかなにかについて検討をしたことが分かるようにしたほうが良いと思いますとのコメントを頂戴しております。

代謝物Eについてはニワトリで10%TRRを超えてはいないという結果となりましたので、Fについて御検討をお願いできればと考えております。FのLD<sub>50</sub>は約1,400 mg/kg体重でございまして、清家先生に御指摘いただきましたとおり、親化合物と同等というところで、LD<sub>50</sub>の2,000 mg/kg体重より小さいというところでございますが、清家先生に御提案いただいたとおりの記載案としていただくことが可能かどうか、御検討をお願いできればと考えております。

16行目の網かけ部分につきまして、野村先生より説明は必要ないと思っておりますということで、記載削除の御修文をいただいております。

20行目から各試験における無毒性量でございますが、108ページの表93に、単回投与等

により生ずる可能性のある毒性影響につきましては113ページの表94に記載させていただいております。

各試験で得られたベンタゾン及びベンタゾンナトリウム塩の無毒性量のうちの最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の9 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0.09 mg/kg体重/日をADIとする案としております。また、ベンタゾン及びベンタゾンナトリウム塩の単回投与等により生ずる可能性ある毒性影響等に対する無毒性量のうちの最小値につきましては、ラットを用いた亜急性神経毒性試験の50 mg/kg体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.5 mg/kg体重をARfDと設定する案として御検討をお願いしているところでございます。

説明は以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、103ページの食品健康影響評価のコメントを中心に見ていきたいと思っております。

103ページの16行目、EとIが削除になるという話だと思えます。ニワトリの代謝物D及びFが認められたということですね。

それから、20行目ですけれども、未変化のベンタゾンのほか代謝物B、この後にB-Glc及びC-Glcがあるので、抱合体を削るという野村先生からの御意見がありましたけれども、ここはいかがですか。削ってよろしいですか。

○野村専門委員

野村です。

グルコースの配糖体が同定されたので、ただ、ほかの抱合体があるかどうかは否定できていないのは確かにそうなのです。なので、重複しているのですけれども、抱合体を含むというものを残しておいて、含みを持たせておいてもいいかなと思いました。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかの先生はどうですか。平塚先生はいかがですか。

では、同意していただきましたので、今、野村先生からおっしゃっていただいたようにほかの抱合体を含む可能性があるということで、これは残すという形で事務局は修正をお願いいたします。

103ページの33行目はベンタゾンナトリウム塩、104ページのナトリウム塩が削られているということですのでけれども、ここは問題ないですかね。大丈夫ですか。

104ページの5行目からの毒性試験の主に見られた毒性ですけれども、6行目に腎臓に重量増加等だけ書いてあります。先ほど事務局からありましたように、BUNの増加、重量増加等、ラットとイヌで認められていますので、腎臓毒性の内容について付け加えるというのは適切かと思えます。

104ページの10行目の最後のところは「抱合体を含む」のままで進めてよろしいですか。野村先生。

○野村専門委員

いいと思います。

○浅野座長

そして、B-Glc、C-Glc、Dが来て、EとIが削除されると思います。D及びFが認められたということです。Eはいずれにしても消えますので、その次の波線の部分は清家先生から御指摘をいただいています。ありがとうございます。

清家先生の御指摘、御提案のとおり、まず、急性毒性は2,000 mg/kg体重を超えていないですけれども、2,000 mg/kg体重は一般的に急性毒性の場合は投与できる範囲が2 g/kg、農薬によっては5,000 mg/kg体重以上というのがあるのですけれども、一般的な医薬品とかでは2,000 mg/kg体重以上は投与できない。それを超えるものを急性毒性で見る必要はないという意味合いで書かれています。ここは1,400 mg/kg体重と、ベンタゾンそのものは大体同じ、ちょっと低めですけれども、これを詳しく記述するとしたら、清家先生の御提案のとおり、代謝物Fの急性経口毒性試験の結果、親化合物と同等であるが毒性は低いと、丁寧に記載されるといいのではないかという形で御指摘をいただきましたけれども、これはよろしいのではないかと思います。豊田先生はいかがですか。ありがとうございます。

清家先生もこの部分はよろしいでしょうか。追加のコメントはありますか。

○清家専門委員

清家です。

ここはせっかく前回の審議のときも今回も検討をいただいたので、その代謝物Fがどういふものだというインフォメーションを入れておいたほうがいいかなという気がしてこういう書きぶりをさせていただきました。あとの説明は事務局からの説明と全く同じです。

以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

実際にその代謝物の情報は毒性情報としては急性毒性しかないのですけれども、それで比較できる部分、同等と判断できると記述するのは問題ないと思いますので、こういった修正にしたいと思います。

それから、16行目の網かけ部分の「極性が高いと考えられ」というのは、野村先生からこの説明は必要ないということで削除されています。これが反映されています。

そのほか、この部分に関しまして、コメント等ありますでしょうか。

清家先生、お願いします。

○清家専門委員

清家です。

野村先生からの御指摘の極性が高いという部分なのですけれども、これは裏返せば蓄積性がないという部分の判断の材料の一つにもなるのです。極性が高いというところで代謝物の除外理由にしているケースがあります。

ただ、今回のケースについては、代謝物B、Cはラットで認められていて除外はできている。つまり、文章としては極性が高いという部分を除いてもちゃんと成立しているという状態ではあります。

コメントとしては以上になります。ということで、私としても特にのけても文章としては成立しているので構わないですというところではあります。ただ、理由としてつけるときがありますということになります。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

代謝されて極性が上がってきて排泄されやすいということも含めてですよね。非常に勉強になりました。ありがとうございました。

今の清家先生のコメントは議事録に残すということで、最終案としては野村先生の御指摘のとおり削除を進めたいと思います。よろしくをお願いします。

ほかにコメント等はよろしいですか。大丈夫ですか。

ありがとうございます。

そうしましたら、ADIとARfDに進みたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、ベンタゾンの許容一日摂取量（ADI）につきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である9 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI、0.09 mg/kg体重/日、また、ベンタゾンのARfDにつきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験における無毒性量である50 mg/kg体重を安全係数100で除したARfDが0.5 mg/kg体重としたいと思います。この結論でよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

御同意ありがとうございます。

そうしましたら、今日の審議を含めまして、事務局のほうで修正等を進めていただきたいと思います。

今後の進め方につきまして、事務局より御説明をお願いします。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございます。

評価書案を修正いたしまして、修正箇所が多数ございますので、もう一度先生方にメー

ルでお送りさせていただきます。御確認のほどお願いいたします。

以上です。

続きまして、参考資料1と資料4の御説明を5分程度頂戴してもよろしいでしょうか。

○塩澤係長

参考資料1をお願いいたします。

「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告についての御説明でございます。

本件につきましては、参考資料2として御準備させていただきました通知に基づく報告でございます。いわゆるポジティブリスト制度導入に伴います暫定基準が設定された剤の評価手順の手続の一つで、参考資料1を御覧いただきますと、上の表では各集団におけますEDIのADIに対する比率、下の表ですと推定摂取量に対するARfD比の最大値をお示ししております。

今回御報告をさせていただきますクロルピリホスでございますが、平成31年4月25日に開催された農薬専門調査会幹事会において既に報告はなされておりますが、その後、厚生労働省における基準値設定の手続の過程で基準値案が変更となりましたことから、今般、再度の報告がなされるものでございます。

参考といたしまして、前回報告時の資料を2ページに添付させていただいております。今回のクロルピリホスでございますが、上の表1の剤につきまして、EDIがADI比で幼小児の78.8%以下となっておりますこと、また、下の表につきまして、最大でARfDの40%以下となっているとの報告が来ております。

前回報告からの変更でございますが、EDIがADI比で国民全体でプラス0.1%、幼小児でプラス0.3%、妊婦及び高齢者でプラス0.1%という形で変更となっているものでございます。問題等がございましたら、厚生労働省に対しまして意見を言うことができるようになっております。

説明は以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

ただいまの説明につきまして、何か御意見、御質問はございますでしょうか。大丈夫ですか。

そうでしたら、続いて事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

資料4をお願いいたします。

食品安全委員会での審議等の状況について御報告させていただきます。

まず、リスク管理機関からの意見聴取が、1番に記載のあります7剤についてございました。また、2番の1剤につきまして、国民からの意見・情報の募集をしているところでございます。また、3番の4剤につきましてリスク管理機関に通知したところでございま

す。ありがとうございました。

以上になります。

○浅野座長

ありがとうございます。

ただいまの説明に何か御意見、御質問等ございませんでしょうか。大丈夫ですか。

そのほか、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。

本調査会ですけれども、次回は4月9日の日程をいただいておりますが、本日、ベンタゾンの評価を終了していただきましたので、4月9日はお休みとさせていただきます。次回は5月21日金曜日とさせていただきますたく存じます。よろしく願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

まだまだコロナは予断を許さない状況ですので、皆さん御自愛ください。

それでは、ほかに何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

特にございません。

○浅野座長

そうしましたら、本日の会議を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。

○横山課長補佐

長時間ありがとうございました。

特に質問等がないようでしたら、御退室をお願いいたします。ありがとうございました。

以上