

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第21回会合議事録

1. 日時 令和4年11月24日（木） 14:00～16:38

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- （1）農薬（キザロホップエチル）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

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

（専門参考人）

高木専門参考人、本多専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

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

5. 配布資料

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

資料1-2 キザロホップエチル農薬評価書（案）（非公表）

資料1-3 キザロホップPテフリル農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 キザロホップエチル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから第21回農薬第四専門調査会を開催いたします。
先生方には、お忙しい中、御出席いただきありがとうございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを利用して行います。

本日は、農薬第四専門調査会の専門委員の先生方10名に御参加いただく予定です。

〇〇におかれましては、少し遅れて御参加されると御連絡を頂戴しております。

また、専門参考人2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 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（キザロホップエチル）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いたします。

それでは、まず初めに、事務局より資料の確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま〇〇から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないよう、お願いたします。

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

資料1-2として、キザロホップエチル農薬評価書案。

資料1-3として、キザロホップPテフリル農薬評価書案。

資料2として、論点整理ペーパーを御用意しております。

また、机上配布資料として2点ございまして、机上配布資料1がコメントを記載したものの。

机上配布資料2が〇〇からの御質問に対する回答の資料となっております。

資料は以上でございます。不足等がございましたらお申し付けいただければと思います。よろしいでしょうか。

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

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

2点目、御発言時でございますが、お手元の意思表示カードの「挙手」と記載された赤いほうをカメラに向けてください。また、ソフトウェアの挙手機能を使用して挙手いただ

くことも可能です。

次に、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を御発言いただいた上で発言を開始していただき、最後に「以上です」とおっしゃっていただき、マイクをオフにする形で御対応をお願いします。

3点目、接続不良時でございますが、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は、ビデオの表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のビデオのボタンをクリックいただくとオンオフができます。それでも状況が変わらず、議論内容が分からないような状態になるようでしたら、チャット機能などを御利用いただきまして状況を御連絡ください。また、再度入室についてもお試しくださいようお願いいたします。

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。

○ ○○

説明ありがとうございました。

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について、平成15年10月2日食品安全委員会決定に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○ ○○

本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

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

○ ○○

先生方、御提出いただいた確認書に相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、農薬（キザロホップエチル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

よろしくようお願いいたします。

それでは、評価書の説明をする前に、構成について説明をさせていただければと思います。

今回、キザロホップエチル及びキザロホップPテフリルということで、資料1-1から1-3で御用意しております。

といいますのも、前回の審議の際に、キザロホップエチルとキザロホップPテフリルについて、エステル部分の構造が異なる化合物ということで、それぞれ独立した毒性試験等が行われているということで、同一のものとして合わせて評価できないことから、個別に

評価していただいております。

その上で、両者の動物体内、それから、植物体内での代謝経路は同様であること等を考慮していただきまして、総合評価という形で両者のグループADIを決めていただいているという経緯がございます。

今回新たに追加された試験成績の御評価をお願いしたいのと、ARfDの設定がまだですので、こちらも両者それぞれ個別に評価をした上で、ADIと同様にグループARfDという形で評価するような形で今回記載をまとめておりますので、こちらの御審議をお願いできればと考えております。よろしくお願いたします。

そうしましたら、それぞれの評価に入らせていただきます。

資料1-2から御覧いただければと思います。農薬評価書のキザロホップエチル（第3版）となります。

審議の経緯を御覧いただければと思います。4ページから5ページにかけてでございます。

第3版でございますけれども、5ページにお進みいただければと思います。

今回、適用拡大としまして国内のだいずやブロッコリーなどについての評価依頼と、それから、インポートトレランス申請がされてございますので、そちらについて要請が本年の10月になされておまして、本日御審議をお願いするものとなっております。

ページをお進みいただきまして、11ページをお願いいたします。

対象農薬の概要でございます。用途は除草剤でございます、有効成分の一般名を御覧いただければと思いますが、キザロホップエチル、それから、キザロホップPエチルということで記載がされております。

といいますのも、次のページの6. 構造式を御覧いただければと思いますが、キザロホップエチルはラセミ体となっております、そのほかにR体を有効成分としたキザロホップPエチルというものも海外で使用がございまして、そちらを併せて御評価いただいているものとなっております。

その下、今回から7. 物理的・化学的性状を記載しております。Pエチルのほうにつきましては海外評価書から記載をしております。御確認いただければと思います。

13ページをお願いいたします。

開発の経緯でございまして、キザロホップエチルはフェノキシプロピオン酸系除草剤ということでして、脂肪酸生合成の初期段階の酵素でありますアセチルCoAカルボキシラーゼを阻害して、マロニルCoA生成・脂肪酸生合成を阻害して効果を示すと考えられているものでございます。

国内では1989年に登録されてございまして、海外でも先ほど御紹介しましたキザロホップPエチルという形で米国等に登録されているというものでございます。

次のページを御覧いただければと思います。

安全性に係る試験の概要でございます。

まず、1. 土壌中動態試験でございます。今回新たに追加された試験成績はございませんで、新しい評価書の標準的記載順序に基づきまして、各試験について記載を修正しております。

〇〇、〇〇から御意見はない旨を頂戴しております。

各試験ですけれども、(1)の好氣的湛水土壌中動態試験から修正後という形で結果を表1にまとめてございます。

(2)、(3)、(4)につきましてもそれぞれ修正をさせていただいております。

18ページの29行目です。(5)といたしまして、分解物Bの土壌吸脱着試験でございますが、補正した脱着係数に誤記がございまして、そちらは修正した上で修正後もおまとめしているという形でございます。

続きまして、19ページの14行目から水中動態試験でございまして、こちらも新たに追加された試験はございませんで、修正をしております。

〇〇、〇〇から、こちらも御意見ない旨を頂戴しております。

続きまして、23ページをお願いいたします。

1行目から土壌残留試験でございます。こちらは今回新たに追加された試験成績はございませんが、抄録のほうにキザロホップエチル、分解物B及びEを分析対象化合物とした土壌残留試験が記載されてございましたので、評価書に追記しております。結果は表9-2におまとめしているものでございます。

こちらは、〇〇、〇〇から御意見ない旨を頂戴しております。

環境動態試験につきましては以上でございます。

〇 〇〇

説明ありがとうございます。

環境動態試験については、先生方から特に御意見はございませんということで、記載様式が改訂になりましたので、記載が修正されていますが、先生方、よろしかったでしょうか。何か追加でコメント等ございましたらお願いします。

特によろしいでしょうか。

では、特に問題はないようですので、先に進みたいと思います。

今度は代謝ですね。お願いします。

〇 〇〇

よろしく申し上げます。

25ページにお進みいただければと思います。

植物、家畜等における代謝及び残留試験でございます。

今回の状況ですけれども、24ページにお戻りいただいて、【事務局より】に記載をしております。植物代謝試験については、今回新たな追加試験はございませんで、作物残留試験が新たに追加されてございます。それから、家畜代謝、畜産物残留試験につきましても追加の試験がございます。

こちら〇〇、〇〇から御意見ない旨を頂戴しております。

まず、植物代謝試験でございますが、こちらは試験の名称を修正したのみでございます。28ページまでお進みいただければと思います。

7行目から作物残留試験でございます。今回提出されています国内の試験、それから、今回から海外の試験が提出されてございまして、結果は別紙3、4にそれぞれおまとめしております。

分析でございますけれども、全てキザロホップ（代謝物B）に加水分解して実施されてございまして、残留値はキザロホップエチルと代謝物Bの含量として示されている旨、本文中に記載がされてございます。

結果としましては、国内のほうは最大残留値に変更はございまして、18行目から海外の結果を記載しております。いずれも定量限界未満であったと記載しております。

続きまして、29ページにお進みいただければと思います。

家畜代謝試験でございます。今回新たに追加された試験でございます、ヤギとニワトリがそれぞれ追加されてございます。

まず、①としましてヤギの試験でございます、3行目のところ、〇〇から実施試験に用いた頭数について修正をいただいております。

結果としましては、次の表14、表15におまとめしてございまして、10%TRRを超えて認められた代謝物としましてはBとDが認められたという旨を本文に記載しております。

こちらに関連しまして、〇〇から御意見を頂戴しております。代謝物D（代謝物Bのメチルエステル化によるDの生成）について、ヤギ、ニワトリ、ウシについて代謝産物となっているが、動物体内動態試験においてラット、マウス、イヌでは検出されていないということでございまして、動物体内で代謝物Dが生成されるのか問い合わせたいという旨、御意見を頂戴しております。

こちらはリスク管理機関に確認いたしまして、回答が提出されてございます。机上配布資料2を御覧いただければと思います。

机上配布資料2でございますけれども、1ページ目の回答でございます。代謝物Dが動物体内で生成する経路についてでございますが、回答としまして、代謝物Dはラット代謝では検出されていないということですが、ヤギの乳、ニワトリで排泄物、腎臓から検出されているということでございますが、投与されたキザロホップエチルは、キザロホップ（代謝物B）に加水分解された後に、メチルトランスフェラーゼによるメチルエステル化で代謝物Dが生成されたと推察するという回答が来ております。

メチルトランスフェラーゼは全身の細胞や血液中に広く発現していることが知られているという説明でございます。

一方で、推察といたしまして、ヤギの場合は反すう動物特有の腸内細菌によるメチル化によって生成した可能性も考えられるという回答でございます。

こちらはこのような回答でございましたので、御確認、御審議いただければと思います。

評価書のほうにお戻りいただきまして、31ページ7行目を御覧いただければと思います。

ニワトリの試験でございます。10行目、11行目のところ、残留放射能に対する追加の特徴付けを行う目的でということ、追加投与群に関する説明でございますけれども、〇〇から、下線部について「未同定代謝物等」と記載がありましたとコメントをいただいております。こちらは記載ぶりをこちらに修正することでよろしいかどうか、確認をお願いできればと思います。

続きまして、17行目、18行目のところ、排泄物中に認められた投与放射能の値でございますけれども、〇〇、〇〇からどの値を使ったのかということでコメントをいただいております。

こちらは事務局のほうで確認をいたしまして、排泄物の%**TAR**の値につきましては、報告書のほうで全羽の平均値がございましたので、そちらを引用する形で**92.2%**TAR****と記載させていただいております。

〇〇から各群の範囲で記載しなくてよいかということでもコメントをいただいておりますけれども、こちらは記載ぶりについて御確認をお願いできればと思います。よろしくお願いたします。

続きまして、32ページに進んでいただきまして、結果を記載しております。**10%**TRR****を超えて認められた代謝物としまして、代謝物**B**、**B**の抱合体、**J**が認められております。

6行目のところに下線を引いておりまして、卵子でございますけれども、こちらは〇〇から「卵」に修正してはということでございます。

こちらは報告書のほうを確認いたしますと、原語としまして“**Ova**”ということで、と殺時にニワトリ中にあった卵ということで、抄録でも卵子と記載されておりましたので、評価書案のほうで書き分けていたところでございますけれども、こちらは同様に「卵」としてしまってもよいかどうか、御意見をいただければと思います。

また、〇〇から代謝物**J**についてコメントをいただいております。代謝物**J**も動物の代謝酵素によって生成すると思えるということでございます。代謝物**B**から**C-C**結合の中に**CH₂CH₂**が挿入される代謝反応は考えられませんということです。ただし、脂肪酸合成経路が関与したのであれば生成してくるかもしれませんということで御意見をいただいております。

続きまして、33ページにお進みいただければと思います。

14行目から畜産物残留試験でございます。こちらは今回追加された試験でございます。

〇〇から、先ほどの代謝物**D**のことに関連いたしましてコメントをいただいております。畜産物残留試験につきましては、キザロホップエチルと代謝物**D**を代謝物**B**に変換しまして一括で分析がされてございまして、実際にこの試験でキザロホップエチル、こちらは代謝物**D**ですけれども、検出されたのかということで御質問をいただいております。

こちらリスク管理機関から回答が提出されてございまして、もう一度机上配布資料2

を御覧いただければと思います。

回答としましては2ページ目でございます。

代謝物Dが検出されている可能性について説明がされておりました、ヤギとニワトリの代謝試験の結果から、キザロホップエチルは乳牛の乳、脂肪、ニワトリの肝臓、筋肉、脂肪から、また、代謝物Dは乳牛の乳、ニワトリの腎臓から検出される可能性があるということでございます。

しかし、畜産物残留試験の最大残留値を考慮すると、両化合物がニワトリの脂肪以外の試料において定量限界以上検出される可能性は低いと考えられますという回答でございます。

一方としまして、ニワトリの脂肪中からはキザロホップエチルが検出されている可能性が高いと推察しますという回答でございます。

こちらの回答について御確認いただければと思います。

各試験の結果としましては、33ページ、34ページにおまとめしております。ウシの試験が16行目から、ニワトリについては34ページの11行目から記載をしております。

また、34ページの31行目を御覧いただければと思います。

推定摂取量を今回から追加しております。推定摂取量を計算いたしまして、結果は次のページの表18にまとめてございます。こちらについてコメント等はいただけていないところでございます。

植物、家畜等における代謝残留試験につきまして以上でございます。よろしく御願いいたします。

○ ○○

説明ありがとうございました。

家畜代謝に関しては、まず初めに、29ページに○○よりコメントをいただいております。畜産物残留試験の代謝物Dについてですが、こちらは机上配布資料という形で回答が寄せられていますが、○○、この回答でいかがですか。

○ ○○

○○です。

代謝のところの説明がないので、本当は両方やった後に話をしたほうが分かりやすいかなと思っていますけれども。

○ ○○

それでしたら、後でもう一度。

○ ○○

一つ、基本的には何がおかしいかという、代謝のところのデータで代謝産物にDが出てこないということです。ところがここに出てきている。

もう一方は、このコメントを出した後に、もう一度よく海外評価書を見ると、Dが検出されている試験場は全部日本以外でした。あとの代謝産物のところで試験されているのは

日本国内です。

それで、データはいずれのデータも1986年と1987年で同じ時期に別個にやられている。時期が同じなのです。もう一つ、頂いた資料をよく見ると、オーストラリアの評価書の1996年のものが載っているのですけれども、そこにはDが出てこないのです。だから、ここでDが出てきたのにほかの動物種に出てこないというのはちょっと納得がいかず、今回このようなコメントをさせていただきました。

後でまとめてお話ししたいと思います。よろしいでしょうか。

以上です。

○ ○○

分かりました。

では、先に進みたいと思います。

次に31ページのほうです。○○より「未同定代謝物等」と記載がありましたというコメントをいただいています。○○、これは本文もこのとおり修正したほうがよいという意味でしょうか。

○ ○○

抄録ですかね。追加の特徴付けというもののなぜそれを行ったのかという説明に未同定代謝物等の構造解明みたいなことが書いてあったと思いますので、そこを書いてみたのですけれども、残留放射能の解明というのでもいいと思います。

以上です。

○ ○○

では、本文は今のままでよろしいということですか。

○ ○○

あまりそこまで重要なところではないと思いますので、そのままだでも結構です。

○ ○○

ありがとうございました。

では、ここは現在の事務局案どおりのままとさせていただきます。

それから、その下のボックスです。18行目から、○○、それから、○○からもコメントをいただいています。92.2% TARと本文中にあるものは、先ほどの事務局からの説明で全羽の平均値だということですが、幅で書いたほうがよいということでしょうか。

○○、コメントをいただければと思います。

○ ○○

いえ、これはたまたま3群データがあったのですけれども、その1つの数字と平均値が等しかったので。

○ ○○

それだけを抜き出して書いてあるかと。

○ ○○

それで一部だけ抜き出してくるのかと勘違いしたところがありまして、僕はそれで納得がいきましたので。

○ ○○

では、平均値でよろしいということですね。

○ ○○

はい。失礼しました。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、こちらは平均値の現在の記載のままとさせていただきます。

それから、32ページ、本文中に卵子とあるものについて、○○から「卵」ではないかというコメントをいただきましたが、先ほど事務局からあったとおりの感じで、体内にあるから卵子という区分けをするのが一般的なのかどうか分からないですけれども、ということでしたが、○○、これはいかががいたしましょうか。

○ ○○

今、先生がおっしゃられたように、一般的に使われているようでしたらコメントをつけなくてもいいのですけれども、あまり使われていないようでしたら、卵子というところにどういうものかという説明を加えたほうがいいのではないかと思います。

○ ○○

こちらはほかの先生で何かコメント等はございますでしょうか。

これは、一般的に卵子と言っているかどうかというのは事務局も分からないですよ。

○ ○○

そうしましたら、対応案としまして、評価書はより分かりやすく、6行目の記載は分析された「卵」にして、脚注でと殺時ニワトリ体内にあった卵というような記載でいかがですか。

○ ○○

ということですが、よろしいですか。

○ ○○

結構です。それか、子がついたのを意味するようだったら、その説明というのを脚注みたいなのもいいかと思います。

以上です。

○ ○○

でも、これは抄録では卵子となっているのですよね。だから、脚注をつけるのでも、本文は卵子のままでいいのではないですか。本文は卵子で、脚注にと殺時ニワトリ中に入った鶏卵と。本文を卵にしたら、脚注も要らない気がするのですけれども。

先生方、そんなにこだわる部分ではないと思いますが、ちょっと御検討ください。

それから、○○から、代謝物Jについても、先ほどのDの話と同様ですかね。生成する

とは考えにくいというコメントをいただきましたが、これも後でまとめて動物代謝が終わって。

○ ○○

○○です。今お話しします。

○ ○○

では、お願いします。

○ ○○

コメントして、その先に脂肪酸合成経路かもしれない可能性がありましたけれども、その後、先ほど言いましたように、資料をよく見ると、No.M29のニワトリの代謝のところの32ページに全く同じように脂肪酸の代謝の中に入って、それで2つのカルボンが付加されたと彼らはディスカッションし、正確なことを言っていますので、これは確かだろうと思います。

それともう一つ、後で議論になるテフリルはニワトリだけ出てきているのです。ほかの動物は出てこないのですけれども、両方の化合物でニワトリだけ出てきているというのは、特にニワトリの酵素がこの化合物の基質と合ったのかなと判断しましたが、これは間違いないかなと今は思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

ということで、こちらはニワトリが特異的というのですか。そういう代謝が進みやすい動物種だったということのようでありました。

それから、次の33ページに行きまして、畜産物残留試験ですが、これはウシの乳汁にも代謝物Dが検出されたように記載されていますがということで、これについても申請者より回答が来ておりますが、○○、こちらはいかがでしょうか。

○ ○○

これは後でまとめて。

○ ○○

分かりました。代謝物Dの話は後でということですね。

それ以降については、推定摂取量も含めて先生方からコメントはいただいていないですが、何か追加で御意見、コメント等ございますでしょうか。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

32ページの6行で卵子というお話がありましたので、余計かもしれませんが、ちょっとだけ参考として述べさせていただきます。

基本的には卵子というのは発生学用語で示す言葉で、精子と対になる言葉です。これは

卵母細胞が核を1つなくして卵子になって、精子とくっついて、次に受精卵となるという過程のときに使う言葉でございまして、畜産学で言うところの卵であれば、卵子ではなくて卵と記載するほうがより正確だろうと思ひまして、発言をさせていただきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということですので、こちらは「卵」と記載するようにお願いいたします。

それでは、先に進みたいと思ひます。

次は動物体内動態試験の部分の説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、評価書案35ページをお願いいたします。

7行目から動物体内動態試験でございまして。今回新たに追加された試験成績はございませんけれども、一部記載の整備等を行っております。

まず(1)、ラットの試験でございまして、8行目のところ、○○から実施年度について御意見をいただいております、そちらの記載を修正しております。

あわせて、32行目のところ、抄録に記載されている試験のページについても誤りがございましたので、修正をさせていただきます。ありがとうございました。

36ページの15行目も同様でございます。

また、24行目から26行目につきましては、全身オートラジオグラフィの試験条件を追記させていただきます。

ページをお進みいただきまして、37ページをお願いいたします。

表20の卵巣が漏れていたところ、追加をしております。

38ページにお進みいただきまして、代謝でございますが、こちらは○○から分かりやすいように二重下線部の修正をいただいております。

また、10行目から12行目のところ、事務局から未知代謝物の検討試験の実施について記載を追記しております。

そちらに関連しまして、22行目、23行目のところ、一部修正をしております。

また、39ページをお願いいたします。

表22でございますけれども、一部誤記がございましたので事務局のほうで修正させていただきます。

続いて、40ページをお願いいたします。

10行目の胆汁中排泄試験でございますけれども、14行目から16行目のところ、机上配布資料のほうにコメントをいただいておりますので、そちらは机上配布資料1におまとめしております。

机上配布資料1を御覧いただければと思ひます。

こちらは、重版の際に今回の審議以外のところでコメントいただいたものについて机上

配布資料1としておまとめしまして、次回以降の審議の際に確認することでいかがかということでおまとめしております。

今のところ、キザロホップエチル評価書案の記載に関連したコメントとしているところでございます。

〇〇、〇〇からそれぞれいただいております、〇〇からは胆汁中の%TARの値について御指摘をいただいておりますのと、〇〇からは尿中だけではなく糞中も胆汁排泄の寄与を述べているということで書いたほうがよいとコメントをいただいております、こちらは机上配布資料としておまとめしております。よろしければ、次回以降の審議の際に確認することとさせていただければと思います。よろしく願いいたします。

評価書案のほうにお戻りいただきまして、41ページにお進みいただければと思います。

(2)のラットの試験でございます、こちらは特段修正等いただいております。

(3)のラットの試験、(4)のラットの試験につきましても修正はいただいております、これ以降、(5)から(7)まで特段修正等はいただけていないところでございます。

動物体内動態試験につきまして以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

動物体内動態試験は、最初の(1)の試験で年度の修正等を〇〇からいただいております。

あと、今、事務局から説明がありましたとおり、机上配布資料のほうに掲載されているコメントについては次回の評価のときにとということでしたが、〇〇、〇〇、この机上配布資料1のコメントについてはよろしいですか。

ありがとうございます。

それぞれの試験については特にコメント等はいただけていないですが、先ほどの代謝物Dの話ですね。こちらの結果と併せて、〇〇、もう一度コメントをいただければ。

〇 〇〇

〇〇です。

大半は先ほど申しましたけれども、先ほどのコメントを出して、実は回答にあるようにメチル化はメチルトランスフェラーゼで起こることは起こりますが、カルボン酸体にメチル化が起こるということは、私はみたことがありません。大体起こるのはCo-ファクターからメチルがアルコール基、OH基という方向は、私はみたことがあるのですけれども、カルボン酸体にメチル化が付くのは抱合反応で1つだけで、グルクロン酸抱合反応がグルクロン酸を抱合するという報告はありますが、それ以外は私の経験の中では知りません。まずそれがおかしいなと思い、この問題(代謝物Dが本当に動物中で生成されるのか)を考えました。

それで、今の代謝のところのラット、マウス、イヌは国内の分析ですが、やった中で、全くこのDの話が出てこない。先ほど言いましたように、先ほどのヤギとかニワトリとか

ウシは、先ほども申しましたように行われた年度がほとんど同じなのです。その2つの研究施設で違っているということに非常に違和感がある。基本的に、先ほどあったように、ニワトリが進化的には結構種が離れていますけれども、ヤギとかウシ、あるいはイヌの間は非常に似ていますので、同じようなものが普通は出てくるはずなのです。だから、そこでDというのは本当かなと疑いました。

先ほども私はカルボン酸体にメチル化されるかどうか経験上知らないと言いましたけれども、可能性は否定できないのです。だから、確定的にDがないというのは断定できないのです。もう一つの疑問点を述べますと、もう一度資料を見ていると、ヤギの乳汁からDが検出されたときの抽出方法は、一番最初にリパーゼで処理をして、それでエステルを加水分解する反応を行った後に酢酸エチルで抽出しているのです。それ以外の臓器の大半は酢酸エチルで直接抽出されているのですが、ヤギの乳汁はリパーゼで処理している。リパーゼは今言ったようにもともとエステル化合物を加水分解する消化酵素なので、ここでリパーゼを使ったものから抽出してメチルエステル体が検出できるかという疑問が起ってきます。

それで、別のところの実験の中で、先ほど言いましたヤギを使った資料M28の中に同じような実験がしてあります。いわゆる最初にリパーゼで処理して、それで出てきたものが何かというと、要するに酢酸体です。カルボン酸体を全てそれで定量するという方法で、このときにメチル体はほぼ加水分解されているということで、どうも全部の量をカルボン酸体でもう一斉検出しているようでした。

先ほどのもう一つの質問、ニワトリにおいて残留性が、Dは直接検出されていなくて、今言いましたように、リパーゼ処理によって加水分解してまとめてカルボン酸体で検出しているのです。要するにBで検出してあります。ということは、乳汁の最初に抽出するときにリパーゼを使えば、もしそこにエステル体があったらDはすでに加水分解されるのではないかと考えたわけです。

もう一つは、メチルエステル体をどういうふうにして同定したかということなのですが、これは今言ったニワトリの資料の資料M29の61ページにその分析法が書いてあります。スタンダード試験をどうしたかということ、ジアゾメタンをBに加えてメチル化エステル体にしたものを行っているのです。それで、同定は何でやったという、一緒にTLCを流して、これで移動した距離が一緒だから、Dはメチル体だろうということがここに書いてあります。

何が言いたいかというと、本来は、Dを取ってきてMSをやるべきなのです。MSのピークがどこに出るか等を含めてMS等で分析して、それで同定するのが正確な方法なのですが、それがされていません。一方、先ほどのカルボンが2つ真ん中に入って、脂肪酸合成経路に入っていくのではないかという話をしましたが、これは先ほど言いましたように、MSのデータもあるしぴたり合いますので、これは間違いのないと思うのですが、Dではこれがされていないのです。

私がこれにこだわる理由は、最後の評価のところにDの名前が書かれるわけですが、本当にDがあるかどうか、私は非常に疑問を持っています。だから、これを最後の評価の中に書き込むのであれば、もう一度きちんとDの同定をMSまで使ってやっていただきたいというのが私の意見です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

代謝のほかの先生方は、今の○○のコメントについていかがですか。

○○。

○ ○○

とても納得いたしました。エステル体がそのまま出てくるといのは、不思議な反応だとは思っていて、どちらかといえば加水分解されていくのが普通の代謝反応なので、測定の際にメチル化が起きたのではないかなと私も抽出方法とかを見たのですが、今、先生が言われたようにリパーゼで分解をした後、酢酸メチルで抽出みたいに書いてあって、よく分からないなと思っていて、あまり深く調べておりませんでした。どうもありがとうございます。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

私も○○に指摘されるまでその点は全く気づいていなかったのですが、○○の御指摘はごもっともかなと思います。

○ ○○

ありがとうございました。

○○、お願いします。

○ ○○

さっき最後まで言いませんでしたけれども、実は、リパーゼの加水分解は可逆的なのです。可逆反応。最初はそう思ったのです。でも、後で出てくると思うのですけれども、Dを評価した実験が出てきますよね。そこでリパーゼ処理したらほとんどDは消えているのです。だから、リパーゼがどうかというのは分からないのですけれども、データの中で出てくる実験の間で違いがあるのか。

その特異的なのは、資料M28の中に、先ほどのヤギのデータ、家畜の残留のデータが出てきました。そのデータは今言いましたファイルの中の初めのほうに入っています。ところが、これを下のほうにもうちょっと下げてみると、今の申したのは、12月8日にやられたのがこの評価書の中で含まれているのです。その後、資料の後ろのほうの83ページに同じ実験がしてあるのです。同じヤギを使ったもう一個の実験が。そのデータの中にはDが出てこないのです。だから、同じ施設の実験の中で同定した代謝産物はまちまちで

あり、もう一度よくデータ比較してみましたところ、矛盾が生じました。もう一度言いますけれども、やはりここはDを同定してほしい。MS等で、うまくできるか分かりませんが、それをしない限りは、先ほども言いましたように、後の健康評価にDを書くのはちょっと難しいのではないかと考えています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

ということですが、事務局、Dを同定してくださいと申請者にお願いできるのですか。

○ ○○

まずは、今、○○から御指摘いただいた分析の手法により出てきてしまったものではないかという観点でもう一度説明をするか、どうしても説明できないなら再実施も含めて検討してもらおうというような形ですかね。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

申請者として一番楽なのは、先ほど言いましたように、MSのデータ等があればそれを出す。要するに、今まで出されたデータでは代謝産物がDであるという確信が持てない。断定できない。だから、もしデータがあれば、それを出すように要求したほうがいいと思います。それが出なければ、やはりそこをもう一度やってもらうということが必要だと考えています。

○ ○○

Dの構造がMSで確認できれば御納得いただけるということなのですか。確認されているものが出てくれば。

そうなのですね。分かりました。では、その確認ならできるかと思います。

○ ○○

確認というより、データを出してほしい。

○ ○○

だから、確認できるデータを出してくださいということですね。

○ ○○

確認は我々のほうでやるということなのです。

○ ○○

Dができていることを確認できるデータで、それが例としてはMSのデータということですよ、○○。

事務局、その方向でよろしいでしょうか。

○ ○○

かしこまりました。

○ ○○

では、Dについて、今言った対応で事務局で検討いただくということになりますが、先に進みたいと思います。

今、代謝の部分の説明が終わりましたので、今度は毒性のところですね。急性毒性からだと思いますが、説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、49ページをお願いいたします。

13行目から急性毒性試験等でございまして、急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性試験につきまして、ARfDを設定いただくに当たりまして、今回毒性所見の発現時期、用量等を追記しております。

まず、(1)として急性毒性試験でございます。結果は表40におまとめしております。ラットとマウスで実施された試験となっております。海外評価書のほうにキザロホップPエチルを用いた急性毒性試験が記載されてございましたので、そちらを表40に今回追記しております。

そちらの追記した50ページのラットの試験でございますけれども、○○、○○から所見の修正をいただいております。

次のページに○○からのコメントを記載してございまして、アルビノラットということで、こちらの”discolored”は退色ではなくて変色がよいということでございまして。次の文で鼠径部、顔面の被毛の変化を詳しく説明しているので、この文は不要かもしれませんとも頂戴しております。

こちら、所見の記載ぶりについて確認いただければと思います。

また、次の【事務局より】でございますけれども、今回追加しておりますPエチルの試験につきまして海外評価書から記載してございまして、詳細が不明ということでございまして。こちらをARfDのエンドポイントとするかどうかの扱いについてでございますけれども、評価書に記載してございましてEFSAのほうではARfDの設定根拠とされていないということ、それから、ほかにARfDを評価しておりますEPAやカナダ等におきましても、ARfDは設定不要と評価されていることから、エンドポイントとはしないことでおまとめしております。

こちらにつきまして、○○、○○、○○、○○から御同意の御意見を頂戴しております。

続きまして、(2)の一般薬理試験でございますが、こちらは経口での試験が実施されてございませぬので、特段修正しておりませぬ。

52ページ4行目から亜急性毒性試験でございます。

まず(1)の90日間の亜急性のラットの試験でございます。結果を表43におまとめしてございまして、1,280 ppm投与群の雌雄で体重、摂餌量の変化について発現時期を追記しております。こちらにつきまして、体重増加抑制につきましては、体重の変化、摂餌量の変化の程度、また雄につきましては摂餌忌避の可能性も考えられるということで、

ARfDのエンドポイントにはしないことで記載をしてございまして、こちらは各データも確認いただきまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御同意の御意見を頂戴しております。

続きまして、(2) 90日間亜急性毒性試験、ラットの試験でございます。こちらは海外評価書から記載しているものでございまして、表45に記載されております体重増加抑制につきまして、発現時期不明ということで記載をしております。

55ページにお進みいただきまして、(3) 90日のマウスの試験でございます。こちらでも表47の所見につきまして、体重と摂餌量の変化について投与13週から認められておりましたので記載しております。

(4) としましてマウスの試験、こちらはPエチルを用いた試験でございます。こちらについては、特段ARfDに関する記載の整備をしておりません。

また、(5) のイヌの試験についても、ARfDに関するエンドポイントについて記載はないところでございます。

続きまして、慢性毒性試験、発がん性試験でございます。

57ページの2行目から1年間のイヌの試験でございます。こちらでも特段ARfDに関する点は修正しておりませんで、2年間のラットの試験、発がん性のマウスの試験につきましても、ARfDに関する所見は認められていないところでございます。

(3) のマウスの試験でございますけれども、58ページの15行目のところ、匹数について誤記がございましたので、事務局で修正をしております。

生殖発生毒性試験の前までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

毒性試験、急性毒性のところキザロホップPエチルのデータが今回追記されています。

〇〇から、追記された試験についてですか。〇〇から修正をいただいておりますけれども、追記された試験の中の”discolored”は退色ではなくて変色ということ。それから、次の文章の鼠径部、顔面被毛の変化についての文章は不要かもしれませんということですが、〇〇、コメントをいただけますか。

〇 〇〇

こちらは顔面及び鼠経部被毛の変色として訳したところですが、その後の文章で鼠径被毛の濡れ、それから、鼻・眼周囲部の赤色汚れと書いてあるので二重かなと思ったのですけれども、詳しく説明しているということで、事務局案のままでもよいかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、今、〇〇から修文いただいておりますけれども、今の修正の感じで、〇〇もよろしいですね。

○ ○○

はい。それで結構です。

○ ○○

ありがとうございました。

こちらも含めてARfDのエンドポイントとしますかということで、これはしないと先生方いずれも御同意いただいています。

それから、その先の試験も、一部ARfDに関して所見の発現時期等の追記がされていますが、(1)の90日試験についても、投与0日から体重増加抑制が認められていますが、摂餌量減少も併せて認められていることから、ARfDのエンドポイントとしないということで先生方いずれも御同意いただいています。

それ以降の試験も、誤記の修正が一部ありましたが、それ以外の先生方から特にコメント等はいただいています。

何か追加でコメント等はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、先に進みたいと思います。生殖発生毒性の部分、説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、59ページをお願いいたします。

20行目から生殖発生毒性試験でございまして、今回、追加の試験はございませんけれども、発現所見の発現時期、用量等を追記しております。

(1)としまして2世代繁殖試験、ラットの試験でございまして。結果は次のページの表57に記載がございまして、事務局のほうでP世代の雄で認められております体重増加抑制について、投与21日以降ということで追記してございます。

事務局のほうから1点お伺いをしてございまして、400 ppm投与群の児動物で認められております生存児数減少についてでございます。こちらは程度が僅かという点、それから、同時に低体重も認められているということで、発育遅延による影響を考えまして、ARfDのエンドポイントとはしないこととおまとめしてございました。一方で、P世代の雌の親動物の所見をみていただきますと、同用量で毒性所見は認められていないこともございましたので、こちらの扱いについて御検討をお願いできればと思います。

事前にいただいているコメントといたしましては、○○、○○、○○から、ARfDのエンドポイントとしないことに御同意をいただいております。○○から変化が明確でないということも御意見いただいております。

続きまして、61ページの2行目をお願いいたします。発生毒性試験、ラットの試験でございまして。こちらの試験は、表58を御覧いただければと思いますけれども、開腹群と哺育群という2つの群が設けられてございまして、それぞれの所見をまとめるような記載となっております。

こちらで認められております、まず100 mg以上の投与群の母動物において摂餌量減少が出てございます。こちらにつきまして、体重に統計学的に有意な差が認められないよう

なこともございまして、ARfDのエンドポイントとしないことでおまとめしてございました。

一方で、62ページの真ん中のところに体重と摂餌量の変化を表にしておまとめしてございますけれども、統計学的有意差はないものの、体重の減少も認められているような用量でございましたので、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。

こちらにつきまして、〇〇、〇〇、〇〇からARfDのエンドポイントとしないことに御同意をいただいております。〇〇から、僅かな減少ということで御意見を頂戴しているところでございます。

また、2点目といたしまして、開腹群の300 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められてございます生存率低下、14肋骨についてでございます。こちらは同用量の母動物におきまして体重増加抑制が出てございまして、投与期間中の体重増加量は対照群比でいうと69%ということもございまして、母動物に対する毒性による二次的影響と考え、ARfDのエンドポイントとはしないことでおまとめしてございます。

こちらにつきましても、〇〇、〇〇、〇〇から御同意の御意見を頂戴しております。

続きまして、62ページの2行目でございます。ウサギの発生毒性試験でございます。

6行目、7行目に体重増加抑制と摂餌量減少の発現時期について記載をしております。

次のページにお進みいただきまして、1行目からもう一つのウサギの発生毒性試験でございます。海外評価書から記載をしております。4行目、5行目にこちらも体重増加抑制と摂餌量減少の発現時期について分かる範囲で記載をしているということでございます。

生殖発生毒性試験まで以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

生殖発生毒性試験についても、新たに追加された試験はございませんということで、ARfDのエンドポイントにするかしないかという部分が確認事項です。

まず初めに、(1) 2世代繁殖試験については、400 ppmで生存児数の減少が認められたものについては、先生方はいずれもARfDのエンドポイントとしなくてよいと思えますということですが、何か追加でコメント等はございますでしょうか。

今、事務局から説明があったように、P世代では親動物での毒性所見が認められていないということのようですが、ARfDのポイントとしなくてよろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○ ○○

御同意いただきました。ありがとうございます。ということで、エンドポイントとしないというもとのコメントのとおりとしたいと思います。

(2) の発生毒性も2つ、①100 mg以上の摂餌量減少、それから、開腹群の300以上の胎児で認められた生存率低下、14肋骨についてARfDのエンドポイントとはしないと回答いただいておりますが、こちらもよろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○ ○○

御同意いただきました。ということで、こちらも最初にコメントいただいたとおり、ARfDのエンドポイントとはしないということとさせていただきます。

それ以降の試験は、所見の発現時期等が追加されていますが、いずれもARfDのエンドポイントとはならないということで、先に進みたいと思います。

遺伝毒性試験の説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、63ページをお願いいたします。

11行目から遺伝毒性試験でございます。今回追加の試験はございませんで、最近の評価書のまとめ方に従いまして一部記載を修正しております。

それに関連しまして、○○から、染色体異常試験のところ、修正をいただいております、そちらは表59のほうに反映しております。

また、○○からは特段修正、コメントはない旨を頂戴しているところでございます。

遺伝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す。

遺伝毒性試験についても新たに追加された試験はございません。一部記載の修正等がございますが、先生方から、○○から記載の修正をいただいておりますが、それ以外で何か追加でコメント等はございますでしょうか。

大丈夫ですか。ありがとうございます。

では、今の事務局案のとおりでよろしいということですので、先に進みたいと思います。

11. 経皮投与、吸入ばく露等試験という部分です。お願いいたします。

○ ○○

64ページの3行目をお願いいたします。経皮投与、吸入ばく露等試験でございます。今回から経口以外の試験につきましてこちらの項目におまとめしております。

結果は表60におまとめしておりますけれども、死亡例について追記しております。

65ページにお進みいただきまして、19行目からその他の試験でございまして、こちらはメカニズム試験が記載されてございますか。特に修正等はしていないところでございます。

続きまして、68ページをお願いいたします。

代謝物の試験について今回からこちらにおまとめしております。追加の試験等はございませんで、1ポツとしまして動物体内動態試験、こちらは代謝物Dを用いた試験が記載されてございます。

続きまして、69ページの16行目をお願いいたします。2ポツ目として急性毒性試験等でございます、急性毒性試験につきまして表64におまとめしております。こちら、代謝物BとCを用いたマウスの急性毒性試験が海外評価書に記載がございましたので、今回から追記してございます。

こちらにつきまして、〇〇、〇〇から御了解の旨、頂戴しております。

70ページの3行目、代謝物Dの遺伝毒性試験をおまとめしております。特段修正等はしておりません。

食品健康影響評価の前まで以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

経口以外の試験、それから、代謝物に関する試験が、今説明いただいたとおりですが、先生方から特にコメントはいただいているようですが、先生方、今、何かコメント等、質問等ございますでしょうか。よろしいですか。

特に追加の質問等ございませぬようですので、代謝物Dの問題が多少ありますが、一応食品健康影響評価はその部分以外の部分は議論できると思いますので、進みたいと思います。

食品健康影響評価の部分の説明をお願いいたします。

〇 〇〇

そうしましたら、72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。

3行目からのところは今回の追加試験について記載してございまして、6行目の植物代謝試験の結果につきましては最近の記載ぶりに修正をしております。

また、10行目から作物残留試験の結果でございまして、国内と海外、それぞれ今回の試験に合わせて記載を整備してございます。

14行目、17行目は畜産物残留試験、家畜代謝試験の記載でございますので、こちらは代謝物Dの議論が済んでからかと考えております。

24行目からは動物体内動態試験の結果のまとめでございまして、吸収率の追記等を行ってございます。

お進みいただきまして、73ページの3行目からばく露評価対象物質でございますけれども、こちらは代謝物Dのことがございますので、御説明のみとさせていただきます。現時点で代謝物BとDとJについてそれぞれ記載をおまとめしてございました。

続きまして、18行目をお願いいたします。ARfdに関する件でございまして、表66に結果をおまとめしております。

83ページを御覧いただければと思います。

単回経口投与等により生ずる可能性がある毒性影響としまして記載してございまして、急性毒性試験の2試験を記載してございます。どちらも高い用量で実施されてございまして、最小毒性量のみとなつてございまして、低いほうがラットの急性毒性試験となります。

結果を御覧いただければと思いますけれども、50ページまでお戻りいただければと思います。

対象となっているラットの試験は一番上の試験でございまして、一番低い用量833 mg/kg体重のところでも、自発運動低下、うずくまり姿勢、緩歩行、削瘦、立毛が出てございます。こちらは無毒性量を設定できておりませんが、認められた一般症状が雄で10例中3例、雌が10例中1例、それ以外の立毛、削瘦、自発運動低下、うずくまり姿勢は全例、10例中10例で認められているというような状況でございまして、いずれも投与24時間までに徐々に回復し、正常状態に回復しているということが報告書で報告されてございますのと、ほかの毒性試験におきまして単回投与による生ずる可能性がある毒性影響が認められないことを総合的に判断いたしまして、記載案としましては、無毒性量はカットオフ値以上になると考え、ARfDを設定するとすることでおまとめしてございます。

こちらにつきまして、74ページにお戻りいただければと思います。1行目からその旨を記載しているところでございます。

こちらにつきまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御同意の旨を頂戴しているところでございます。

食品健康影響評価につきまして以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

先ほども言いましたとおり、代謝物Dの取扱いがまだ決まっていますので、動物代謝の部分、ばく露評価対象物質の部分はペンディングという形になりますが、本剤はADIは設定済みですので、ARfDについて議論したいと思います。

今、事務局から説明がございましたとおり、急性毒性試験におけるLOAELが833というところから無毒性量はカットオフ値以上と考えてよろしいかということについて、先生方からはいずれもARfDの設定の必要はなしということで御同意いただいておりますが、このような結論でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、本剤については、ARfDについてはカットオフ値以上ということで、設定の必要はなしという結論にさせていただきたいと思います。

食品健康影響評価そのものは、代謝物Dの扱いが決まってからということにしたいと思っております。

〇〇、お願いします。

○ ○○

先ほど申請者への要求事項を言いましたけれども、MSのデータ、MSも必要ですけれども、代謝物B、カルボン酸体を直接乳汁に混ぜて、それで同じような抽出方法をして、Dができるかできないか、これをみてほしいのです。追加でその要求をいたします。

以上です。

○ ○○

確認が必要な内容について、後ほどまた細かくメールか何かでやり取りさせていただいてもよろしいでしょうか。

それで、試験の中の一つ、ニワトリの試験でMSで分析しているデータが見つかりまして、報告書の該当ページなど、次の剤の御説明をしている間に事務局から先生方にお送りしますので、御覧いただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

取りあえずそれを送付いただいでということをお願いします。

では、この剤、キザロホップエチルのほうについてはこれで取りあえず終了ということ、引き続きキザロホップPテフリルの評価書の議論に入っていきたいと思いますが、よろしいですか。

では、事務局、説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、資料1-3を御覧いただければと思います。キザロホップPテフリル農薬評価書案でございます。

表紙の【事務局より】を御覧いただければと思いますけれども、今回新たに追加されたデータはございませんということですが、ADIは設定済みでございます、こちらもARfDについて設定いただければと思います。

また、肝肥大ガイダンスに沿った見直しも行っていないということでございます。

審議の経緯を御覧いただければと思います。3ページをお願いいたします。

2版関係からキザロホップPテフリルは追加されてございまして、そのときにPエチルとグループで評価がされてございまして、4行目からが今回の第3版関係となっております。

11月に追加資料となっておりますのが、後ほどラットの発生毒性試験のところ、御議論いただきます点で、リスク管理機関のほうに今回のARfD設定に当たりまして何か詳細なデータが分かる資料がないかということで問合せをいたしまして、そちらの資料が出されたものでございます。

続きまして、剤の概要を御説明いたします。9ページをお願いいたします。

こちらはキザロホップPテフリルということでございまして、化学名、分子式、分子量、構造式は記載のとおりとなっております。

10ページに物理的・化学的性状を今回追記してございまして、こちらは海外での登録し

かないということもございまして、海外評価書から分かる範囲で記載しております。

開発の経緯を御覧いただければと思いますけれども、こちらも同様にフェノキシプロピオン酸系除草剤ということで、オーストラリア、EU等で登録がされてございます。作用機序も一緒でございます。

続きまして、11ページにお進みいただければと思います。

安全性に係る試験の概要でございまして、12行目の【事務局より】でございまして、フルフリル基の炭素を標識したものが使用されてございまして、こちらが抜けておりましたので追記をしております。

各試験でございます。

まず土壌中動態試験でございます。こちらは追加のデータはございまして、新しい評価書の記載順序に基づきまして、修正後のおり記載を修正しております。特段コメント等はいただいているところでございます。

15ページまでお進みいただきまして、水中動態試験でございます。こちらも同様に修正をしております。特段御意見等は頂戴していないところでございます。

16ページへお進みいただきまして、4行目から土壌残留試験でございます。一部誤記がございましたけれども、そちらは確認して、事務局で修正した点も含めて、修正後のおり記載を整備しております。こちらも特段はコメントいただいているところでございます。

環境動態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す。

こちらも新しい試験等はございまして、記載の様式の修正のみのようですが、先生方、何かコメント等はございますでしょうか。事前にはコメントはいただいているようですが、よろしいですか。

では、特にないようですので、先に進みたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、17ページ7行目からお願いいたします。植物、家畜等における代謝残留試験でございます。

こちらも追加されたデータはございまして、(1)から植物代謝試験でございまして、こちらは修正等をいただいております、20ページを御覧いただければと思います。5行目から8行目に植物における代謝経路を記載してございまして、こちらについてコメントを頂戴しております、そちらは机上配布資料1におまとめしております。

机上配布資料1を御覧いただければと思います。

下段のキザロホップPテフリル評価書案に関連したコメントということで、4ポツの代謝試験、(1)の植物代謝試験のところでございます。代謝物K、Mの生成について、○ ○○から「フェノール基の脱離による」を加える案で御意見をいただいております。

こちらもしよろしければ次回の審議の際に確認することでいかがかと考えております。よろしく願いいたします。

続きまして、評価書のほうにお戻りいただきまして、20ページでございます。作物残留試験、後作物残留試験の記載がされております。

21ページから家畜代謝試験でございます。こちらにつきましても、〇〇から代謝物Dについてコメントをいただいております。先ほど御紹介いただいたとおりですけれども、こちらでは代謝物Dが確認されていないということでございます。ニワトリにつきましても先ほど御意見をいただいたとおりで、代謝物Jはニワトリ特異的な代謝物かということで併せていただいております。

動物体内動態試験の前まで以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

植物代謝試験については、〇〇は本日いらっしゃらないのですが、コメントをいただいた分については机上配布資料1のほうに記載のもので、次回以降ということですが、〇〇、これは次回でも大丈夫ですか。

〇 〇〇

〇〇です。

私の意見としては大丈夫ではないかと思えます。

〇 〇〇

ありがとうございます。間違いとかではないですから大丈夫ですね。では、こちらは次回以降ということで。

それ以外は、先ほど〇〇がキザロホップエチルのほうでコメントいただいたのに関連しますが、テフリルのほうでは代謝物D、キザロホップメチルが検出されていないというのは矛盾するのではないかというコメントをいただいております。

それ以外は特にコメント等はいただいておりますが、先生方、よろしいですか。

〇〇、何か追加でコメントはございますか。

〇 〇〇

〇〇です。

Dがもしあるのであれば、ここにDを書き込まないと、後ろのほうの食品健康影響評価のほうにDを入れないと、前のものと代謝産物は同じですから、本当は大きな矛盾が出てくると思うのです。だから、どうしてもDの本体が本当にあるのかどうか、代謝産物は前とここも含めてははっきりすべきだと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということですので、こちらは置いておいて先に進みたいと思います。

動物体内動態試験の部分、説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、22ページをお願いいたします。

20行目のところ、動物体内動態試験でございます。新たに追加されたデータはございませんで、最近の評価書のまとめ方に従って修正をしております。

○○から、特にコメントない旨を頂戴しております。

(1)、(2)につきましては特段ございませんで、(3)をお願いいたします。30行目からの記載でございますけれども、反復投与に関する記載について試験条件を事務局のほうで修正させていただいております。

その次、(4)につきましても特段修正等はいただいているところでございます。

動物体内動態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す。

動物体内動態試験についても新たな追加のデータはないということで、○○からは特にコメントはありませんと事前にコメントをいただいておりますが、ほかの先生からも特にコメントはいただいておりますが、よろしいですか。何か追加でございますか。大丈夫ですか。

ありがとうございます。

では、特に追加のコメント等はございませんようですので、先に進みたいと思います。

急性毒性のところ、説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、25ページをお願いいたします。

5行目から急性毒性試験等でございます。こちら追加のデータはございませんで、今回、Pテフルルにつきましては評価書評価ということでして、海外の評価資料から発現時期、発現用量等が分かるところを記載してございます。

(1)の急性毒性試験でございますけれども、ラットの試験について表17におまとめしてございます。いずれも発現時期は不明となっておりますけれども、所見は一番低い用量の888から出ているということでございます。

続きまして、その下20行目から亜急性毒性試験でございます。

まず(1)28日間のラットの参考資料でございます。こちらは表18に体重増加抑制、摂餌量減少(発現時期不明)と記載してございます。また、1,000 ppm以上のところで記載がございます肝褐色につきましては、肉眼所見、それから、誤記ということで事務局のほうで削除してございます。御確認いただければと思います。

続いて、9行目から90日間の急性毒性試験(ラット)でございます。表19に所見をおまとめしてございますけれども、2,500 ppm投与群の雌雄におきまして体重増加抑制、摂餌量減少が出てございまして、こちらは発現時期不明ということで記載してございます。

27ページの1行目の【事務局より】でございますけれども、こちらの体重と摂餌量の変化につきまして、混餌投与による試験ということで詳細なデータが不明というコメントがあります。また、参照したEFSAにおきましては、ARfDの設定根拠とされていないことも含めまして、ARfDのエンドポイントとしないことでおまとめしておりました。

こちらにつきまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御同意の旨を頂戴しております。

その下3行目から、こちらにもマウスの32日間の亜急性毒性試験、参考資料でございます。表21の所見につきまして一部修正をしております、こちらにも体重増加抑制、摂餌量減少が認められておりますけれども、発現時期不明ということで記載しております。

(4)のマウスの3か月間の試験につきましては、表23におきまして50 ppm以上のところで死亡が1例出ておりますけれども、こちらは50 ppmのみで認められた所見ということを補足で記載しております。

(5)といたしまして、4週間の亜急性毒性試験(イヌ)、こちらは参考資料とされているものでございます。2,250 ppm以上のところで一般症状の変化が出ておりますけれども、こちらは発現時期不明でございます。

その下、13行目から(6)としまして90日間急性毒性試験、イヌの試験でございます。表21に所見が記載されておりますとおり、1,800 ppm以上のところで下痢等の一般症状の変化、それから、雄では体重増加抑制、摂餌量減少が出てございます。

こちらの所見につきまして詳細が不明ということと、参照したEFSAの評価におきまして設定根拠とされていないことから、ARfDのエンドポイントとしないことでおまとめしております、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

31ページの2行目からお願いいたします。慢性毒性試験、発がん性試験でございます。

(1)の1年間のイヌの慢性毒性試験でございます。表27を御覧いただければと思います。1,500 ppmのところでは雄の所見に下痢というのがございます。こちらにも発現時期不明ということで詳細が不明でございます。

こちらにもEFSAのほうで設定根拠とされていないことからエンドポイントとしないことでおまとめしております、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

(2)のラットの試験につきましても同様でございます、表29に体重と摂取量減少について所見がございますが、いずれも発現時期不明となっているものでございます。

(3)としまして、18か月間の発がん性のマウスの試験でございます。こちらは該当するARfDのエンドポイントとなるような所見は認められていないところでございます。

34ページの1行目のところ、最近のまとめ方に合わせまして記載を追記してございます。

続きまして、34ページの10行目でございます。神経毒性試験を今回からおまとめしております。

(1)の急性神経毒性試験でございます。認められた所見としましては、800の雄で死

亡、それから、一般症状の変化等が出てございまして、同じ用量の雌雄では摂餌量減少、体重増加抑制が出てございます。また、「並びに」としまして16行目の後ろからFOBの変化が雌雄で出ているということで御評価いただいております、無毒性量は雌雄で400と記載されてございます。

こちらの800で認められておりますFOBの変化等が投与3時間後に出ているということでございましたので、そちらはARfDのエンドポイントとすることでおまとめしております。

こちらにつきましても、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見をいただいております。

また、それぞれ専門委員から、EFSAでの評価、オーストラリアでの評価で所見のとり方が違うということで、EFSAのほうでは雌は無毒性量が800で評価がされているようだという御意見をいただいております。御確認いただければと思います。

生殖発生毒性試験の前まで以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

急性毒性、亜急性、慢性、発がん性、神経毒性の説明をいただきましたが、いずれも評価書評価ということで詳細は分からないというのがございますが、神経毒性試験以外の試験では、大体は摂餌量減少を伴う体重増加抑制ですかね。及び下痢などが出ていますが、いずれも発現時期がどうも不明ということで、急性参照用量のエンドポイントとはしないという形で先生方からいずれも御同意いただいております。よろしいでしょうか。

最後に説明いただいた急性神経毒性試験は、投与3時間後からFOBの変化が認められているということで、急性参照用量のエンドポイントとするということで先生方に御同意いただいております。

この試験については、これも評価書評価なのですけれども、EFSAの評価書では雌は無毒性量800という評価がされていて、豪州では無毒性量400という評価がされているようなのですが、実際のところ、データがないので、どちらの評価が正しいとかというの分からないのですけれども、先生方、いかがいたしましょうか。

○○、コメントがありましたらお願いします。

○ ○○

はっきりしたデータがないので何とも言えないのですけれども、このまま事務局案どおりでいいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしいですか。

ということで、確認のしようがないので、事務局案のとおりということにさせていただきます。

よろしいですか。先生方、追加で何かコメント等はございませつか。大丈夫ですか。それでは、先に進みたいと思います。生殖発生毒性試験の部分、説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、35ページをお願いいたします。

2行目から生殖発生毒性試験でございます。こちらARfDを設定いただくに当たりまして、発現時期、用量等を追記してございます。

(1) 2世代繁殖試験、ラットの試験でございます。こちらは表34に所見をおまとめしてございまして、事務局から2点お伺いをしております。

まず1点目といたしまして、親動物の雌雄で認められております体重増加抑制と摂餌量減少につきまして、こちら詳細が不明ということと、EFSAにおいて設定根拠とされていないことから、ARfDのエンドポイントとしないことでおまとめしております。

こちらにつきまして、○○、○○から御同意の御意見を頂戴してございまして、○○からも御同意をいただいておりますけれども、参照11とされているもの、こちらは後ほど発生毒性試験のラットのところで御説明いたしますが、追加で提出されたDARの評価書も御覧いただいております、そちらも引用してはどうかという御意見をいただいております。こちらをみると発現時期は11週以降のようですということとでございまして、エンドポイントとしないことと御対応いただいております。

続きまして、②でございまして、2点目としまして、900 ppm投与群の児動物において認められております生存児数低下、水頭症、無尾等でございますけれども、こちらは母動物毒性による二次的影響である可能性を考えまして、ARfDのエンドポイントとはしないことと御対応いたしました。

こちらにつきましても、○○、○○、○○から御同意の御意見を頂戴しております。

続きまして、3行目をお願いいたします。発生毒性試験（ラット）でございます。結果としましては、前回の審議の際に表35をおまとめいただいております、どちらも無毒性量30と御了解いただいております。

先に所見のほうでございまして御意見を御紹介できればと思います。机上配布資料1をお願いいたします。

100 mgのところ母動物で認められております子宮重量の減少につきまして、○○から「妊娠子宮重量」ということで御意見をいただいております、こちらよろしければ次回の審議の際に確認することとかがかかと考えております。御確認いただければと思います。

評価書のほうにお戻りいただきまして、37ページでございます。

こちらに関して、事務局から3点でございますけれども、まず、EFSAにおいて本試験がARfDの設定根拠とされているということもございましたので、リスク管理機関に詳細が分かる資料等の提出を求めてございます。そうしましたところ、資料として参照11と

しているもの、EFSAの評価時のDARが出されました。

こちらを踏まえて3点お伺いしております。

まず1点目としまして、100 mgのところでは認められております母動物の体重増加抑制についてでございます。妊娠9日の体重が対照群と比べて程度が僅かと考えまして、ARfDのエンドポイントとしないことにおまとめしておりましたけれども、妊娠6～9日の体重増加を見ますと、マイナス2 gと減少してございまして、対照群はプラス8 gということでございますが、そういうこともございましたので、扱いについて御検討をお願いしてございます。

こちらにつきまして、〇〇から、僅かな差なのでエンドポイントとしないことに同意という御意見をいただいておりますのと、〇〇からも事務局の判断を支持するという御意見をいただいております。〇〇からも、DARを御覧いただきまして、体重増加抑制が妊娠後期のほうは顕著ということで、エンドポイントとしなくてよいという御意見を頂戴しております。

2点目といたしまして、胎児で認められております着床後胚損失率増加等の所見につきましてでございます。こちらにつきましては、同用量の母動物で死亡等の重篤な症状が認められておりますので、母動物毒性による二次的影響の可能性があると考え、ARfDのエンドポイントとはしないことにおまとめしております。

こちらにつきましても、〇〇から母毒性が強いということで御同意の御意見をいただいております。また、〇〇からも御同意の御意見を頂戴してございまして〇〇からも同様に御同意の御意見をいただいているところでございます。

続いて、3点目といたしまして、100 mg投与群の母動物で認められております一般症状の変化についてでございます。こちらは、EFSAの評価におきましては、肛門部の汚れにつきまして30 mgのところでも25例中8例認められるということでございまして、relevantな変化であるということ、それから、投与初期にも僅かではあるが認められるという点、100 mgのところでは約半数が死亡する用量であるということから、30をこの試験の最小毒性用量としまして、ARfDのエンドポイントとしても評価をしております。

こちらにつきまして、前回の審議におきましても、本試験の毒性につきましてはオーストラリアとEFSAの評価を御覧いただきましてオーストラリアの評価結果に基づいて評価していただいているところでございましたけれども、結果の詳細が分かる資料として参照11の資料を提出されてございますので、試験の無毒性量とエンドポイントにつきまして御検討をお願いできればと考えておりました。

事前にいただいている御意見を御紹介できればと思っておりますけれども、〇〇からは、DARの結果をみたところ、多数のパラメーターのデータが掲載されているけれども、100でみられている多くの項目は30においては明らかな変化がないとみて、母動物の無毒性量は30と考えますと御意見をいただいております。

また、〇〇からも、EFSAのドラフトのほうでの結論は無毒性量30となっているとい

うことをございますが、30で認められる着床後胚損失率は対照群よりも低いか同程度なので、ラポーターは肛門生殖器付近の汚れを毒性とは判断しなかったものと考えます。これに対して、EFSAのほうでは母動物に対する無毒性量は10とオーバージャッジしている。その理由については100 mgの死亡を挙げているということをございますが、しかしながらと御意見をいただいています、30の胎児体重が対照群と同程度であることや、胎児の奇形に関する観察で異常がないことから、ラポーターの判断である母動物に対する無毒性量30を支持するという御意見をいただいております。

また、〇〇からも、肛門部の汚れの所見につきましては、対照群でも25例中2例みられていて、関連性が明確ではないということ、母動物の体重増加量について影響がみられないことから、NOAELは30でよいと思いますと御意見をいただいております。また、ARfDに関しましては、100 mgで認められた症状、それから、死亡が急性ばく露による毒性影響であると判断すると、エンドポイントとしてよいと思いますという御意見をいただいております。

こちらは無毒性量はいずれも30でよいという御意見かと思っておりますけれども、ARfDのエンドポイントにつきましても100ということになるかというところで、一度御確認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。

38ページの2行目をお願いいたします。ウサギの発生毒性試験でございます。こちらの結果としましては、16行目に記載されてございますとおり、本試験では最高用量の20で影響はみられないという結果でございますが、6行目から用量設定試験の結果が記載されてございまして、そちらについてみられた所見について用量と発現時期を記載してございます。

12行目の後ろのところに〇〇から修正をいただいているのと、その下、〇〇から50 mgの死亡の個体も1例いるということで追記をいただいております。

事務局から2点でございます。

用量設定試験の25 mgの試験で死亡が1例出ているということで、11行目の後ろのところに25 mgのところを記載してございまして、いずれの専門委員からも御了解をいただいております。

2点目としまして、先ほど御説明しましたとおり、本試験で検体投与による影響は認められておりません、用量設定試験におきまして出ている所見、体重増加抑制、流産、死亡がございますけれども、そちらの発現時期を御覧いただきますと、いずれも単回による影響と考え難いということも考えまして、ARfDのエンドポイントとしないことでおまとめしてございました。

こちらにつきましても、いずれの専門の先生からも御同意の御意見をいただいております。

生殖発生毒性試験につきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

こちらにも新しく追加された試験はございません。

(1) 2世代繁殖試験ですが、こちらは体重増加抑制、摂餌量減少などが認められていますが、発現時期は不明ということで、先生方からいずれもARfDのエンドポイントとしなくてよろしいのではないかという回答をいただいておりますが、追加でDARのほうには発現時期は11週以降という記載があるようでありまして、これは今、表中は発現時期不明になっていますけれども、11週以降で確認できたということであれば記載してはどうかと思いますが、どうですか。

(同意の意思表示あり)

○ ○○

御同意いただきましてありがとうございました。○○もありがとうございました。では、こちらは確認ができたということで、11週以降という記載を表の中に入れていただければと思います。エンドポイントとしないことの理由が明確になるとと思いますので。

それから、事務局からの②900 ppm投与群の児動物において認められた影響は、母動物の毒性による二次的影響であろうということについて、先生方はいずれも御同意いただいております。ARfDのエンドポイントとしないということで、よろしいかと思いますが。

(2) 発生毒性試験については、事務局から説明がございましたように、EFSAのほうでは30 mg/kg体重/日で認められた肛門部の汚れを影響としてARfDのエンドポイント、30を最小毒性量という形でしているようですが、DARを先生方に確認いただいた上で、いずれの先生方も30は毒性としなくてよろしいのではないかというコメントだと思いますが、聞いてみたいと思います。

○○、コメントをいただけますか。

○ ○○

○○です。

ラットの発生毒性の③のところですよ。

○ ○○

そうです。

○ ○○

100 mgで肛門部の汚れがあつて、これを毒性と捉えて、なおかつARfDのエンドポイントにしたというEFSAの判断が我々として受け入れられるかどうかということだと思います。

それで、私、38ページのボックスに、EFSAの評価はオーバージャッジであつて、フィンランドが多分これを最初に評価しているのですが、フィンランドのドラフトレポートのほうがより科学的であると考えて、フィンランドの判断を支持しますとお答えしたとこ

ろであります。

というのが、30 mgでみられた肛門周囲の汚れというのが25例中8例とドラフトレポートの中にはあります。ただし、だからといって胎児の死亡が増えたのかとか、胎児に奇形が増えたのかとか、そういったことは全くありませんでした。したがって、30 mgでみられた肛門生殖器の周囲の汚れというのは、お腹の中の子供に対する悪影響を反映したものではないと私は判断いたしました。そういうことから、EFSAが30 mgで毒性が出ていると判断するというのは適切ではないと考えた次第です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も同様の御意見かと思いますが、コメントをいただければと思います。

○ ○○

○○です。

○○とほぼ同じなのですが、ここにコメントしましたが、肛門部汚れの所見が対照群でも2例出ていまして、程度が分からないということと、100 mgではほかの色々な死亡につながるような所見がたくさん出ておりますが、30 mgでは出ていないので、○○がおっしゃるように、30 mgについては恐らく悪影響にはならないかと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ついでで申し訳ないのですけれども、○○からは子宮重量のところに妊娠子宮重量という修正のコメントをいただいておりますが、それは次回以降という扱いのようですが、よろしいですか。

○ ○○

○○です。

次回以降でいいのですが、コメントだけさせていただきたいのですけれども、子宮という臓器はエストロゲン応答の臓器なので、一般毒性試験と区別をしたほうが良いと思いついてコメントさせていただきました。

○ ○○

ありがとうございます。全くそのとおりだと思います。

では、○○、コメントをお願いいたします。

○ ○○

③ですけれども、"Draft Assessment Report"の中身を見ますと、母動物のクリニカルサインということで、肛門部の汚れが30 mg/kgでみられるということですが、それ以外の9つのクリニカルサインを読みますと、それを発現している個体というのは0か1個体にすぎませんので、30 mg/kgは毒性所見だと考えなくていいというのが私の考えです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、先生方いずれも判断としては、30は肛門部の汚れというのはあるようではあります、毒性とは取らなくてよろしいのではないかとということで、ARfDのエンドポイントとしては無毒性量が30という形で取るということにさせていただきたいと思えます。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

海外評価書の数少ないデータの中で評価していただいて、本当にありがとうございます。

先ほど○○から御説明いただいたとおりの内容でこの毒性の評価は適切な評価ではないかと思えますけれども、ちょうど気になるのは、表35の100 mgの群の死亡例です。これが一般毒に比べても例数が多いのですけれども、これを先生方はどう判断されるか。EFSAの報告書はこの辺は詳しく書いていないのです。だから、先生方には非常に御苦労された評価をしていただいているのですけれども、ポイントとして違うところは、この発生毒性試験と神経毒性試験の800でも1例死亡しているのです。これが単回ですけれども、強制経口投与なのです。ほかの一般毒性というのは、長期、中期を含めて混餌投与というところで、投与形態は違うのですけれども、この辺で、やはり100 mgでこれだけ死亡が多いというのが一つの理由として考えられるのかなと思ったのですけれども、死亡例数が多いというのが気になったものですから、先生方の中で何かコメントをいただければなと思ひまして、よろしくをお願いします。

○ ○○

ということですが、先生方、何かコメントがございましたら。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

おっしゃるとおりでございまして、これは予備試験をきっちりやりまして、親動物が死なないような用量を最高用量として試験設計をするべきだったものを、大きな失敗をしたのではないかと評価をせざるを得ないのです。したがって、25匹の妊娠動物を準備して、そのうちの10匹が死んだり、瀕死になったりするような、その用量での催奇形性に関する評価も、本来はかなりのノイズが入っていて、正確には評価ができないと考えるべきだと思います。この試験は大失敗のいい見本だと思います。

お答えになったかどうか分かりませんが、私の個人的な見解です。以上です。お許しください。

○ ○○

ありがとうございました。そういうことですね。

結果として、先生方の評価として、30 mgというのは無毒性量として十分取れるのではないかということで、その案に同意したいと思います。どうもありがとうございました。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

この試験の100 mgのところについて、事務局からの問合せの②では、母毒性が強いので、ここはARfDのエンドポイントにしなかったという事務局の御判断があって、それに同意するとお答えしたと思います。

③については、○○と私で意見が異なっておりまして、○○は100の肛門周囲の汚れをエンドポイントにしてもよいのではないかとコメントされておりますが、私としては、②と同じように死亡が出るような重篤なところの用量である所見はエンドポイントにしないほうがよいのではないかと考えておりますので、このところの調整を座長にぜひもしていただければなと思って、今発言をさせていただきました。どうぞよろしく願いいたします。

○ ○○

すみません。飛ばしてしまいました。②に関してはエンドポイントとしないのは、○○も②の回答には事務局案に同意しますと書いてあるようなのですけれども、要するに、○○としては、この試験はARfDのエンドポイントではないという判断でしょうか。

ありがとうございます。理解いたしました。

ということですが、○○、いかがですか。お願いします。

○ ○○

ちょっとまとまっていないところなのですけれども、2世代試験の900 ppmの児動物についてエンドポイントとしないということだと思います。

○ ○○

今は2世代試験ではなくて、(2)発生毒性のラットのほうです。

○ ○○

発生毒性試験ですね。

○ ○○

そうです。

もうちょっと整理すると、事務局からの質問の②というのは、この試験の胎児で認められている影響についてはエンドポイントとしませんでしたということで、それについて先生方はいずれも御同意いただいたのです。これは母動物の影響から来る。死亡が大きいぐらいですから。

今、調整が必要という言い方は変ですけれども、調整が必要なのは、③で質問があった親動物のほうです。母動物の肛門部の汚れ等について、30は毒性ではないというのは、

これも先生方に御同意いただきました。100で認められている母動物での影響について、これは急性参照用量のエンドポイントとするかしないかということで、〇〇はこの試験で認められた所見そのもの全てが、死亡も起きるようなドーズですので、急性参照用量のエンドポイントとしてふさわしくないであろうという御意見でした。先生方はいかがでしょうということですが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

先ほど勘違いをしておりました。すみません。

ラットの催奇形性試験についてなのですけれども、やはり半数、25分の10匹死んでしまうような用量では確認が明確にできないのではないかと私も思います。それで、エンドポイントとしないということに同意させていただきます。

〇 〇〇

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

100 mg/kgというのはやはり非常に高い濃度なので、エンドポイントとしないというところで私も考えています。

以上です。

〇 〇〇

了解しました。

では、この試験は急性参照用量の評価には適さないだろうというのが先生方の御意見で、エンドポイントとしないと。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

先生方、御負担をおかけして申し訳ございません。

事務局の素朴な心配を伺ってもいいでしょうか。あまりデータがしっかり入手できないということで大変申し訳ないのですけれども、そういう状況ですので、海外の評価結果が受入れ可能かどうかという観点で評価書評価ということで御評価いただくということなのですが、100は死亡が出ているような用量で、ちゃんと評価できるような用量では既にないのではないかという御意見については理解したつもりではあるのですけれども、一方、100だと、究極の毒性というか、死んでしまうというのが出ていまして、ほかに急性参照用量のエンドポイント、後ほど見ていただくことになるのかと思うのですけれども、2-50ページにエンドポイントを今挙げておりまして、この発生毒性試験を取らないとなりますと、かなり高い用量が次の候補になってきておりまして、25匹中10匹、死亡時期などは分からないし、反復投与の結果ではあるのですけれども、こういった結果がある中で、もうちょっと高い用量で設定してしまってもよいものかというところが悩ましいかなと思いついて、あえて御意見をいただきたいなと思った次第です。

ちなみに、海外で急性参照用量の評価をしているのがEFSAだけでして、豪州のほうも評価書は入手できているのですけれども、1996年の評価結果でして、ADIは評価されているのですが、ARfDはどうも評価していないということで、報告書まで見て急性参照用量を評価している海外評価機関がEFSAしかないというような限定された条件がございまして、大変申し訳ないのですけれども、念のため、この試験を取らないとなるといいエンドポイントがもうちょっと上のほうになってしまうということもお考え合わせていただいた上で、少しまた御議論いただければなと思った次第です。申し訳ございません。

○ ○○

という事務局からの御説明も、評価書評価であるということも追加で検討いただければと思うのですが、いかがですか。この試験をエンドポイントとしないと、恐らく10倍以上高いARfDになってしまう。

○○、お願いします。

○ ○○

先ほど死亡例の多さを示して、皆さん混乱してしまったかもしれないのですけれども、要するに100 mgでは強制経口では死亡する投与量なわけですよ。ですから、これは問題なく急性参照用量の対象にはなるのではないかと思います。要はその後の30 mgの所見というのが単回で出る毒性用量とするのか、それは毒性ではなくて30 mgがARfDの無毒性量として取れるのかということ今御議論いただいたと思います。

ですから、試験自体の用量設定というよりも、100 mg/kg体重投与したら死亡する、これだけの毒性が出るということは、これは毒性用量として、ARfDは単回で出る毒性用量として、100 mgは毒性用量、そして、その次が30 mgが無毒性量なのか、10 mgが無毒性量なのかということで、先生方の御議論で30 mgがARfDの設定根拠の無毒性量になったと理解してよろしいのではないかと思います。よろしく願いいたします。

○ ○○

ということですが、いかがでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○ ○○

御同意いただきました。

色々お考えがあると思いますが、この100は半分死んでしまうのですから、明らかに危険なのは危険ですよ。それを無視してもっと高い用量でARfDを設定してしまうというのはあまりよろしくないのではないかと思います。通常ARfDの考え方からすると適さないという部分はあるかもしれませんが、ここの100は明らかに毒性用量である。30であれば大丈夫という判断にさせていただきたいと思います。

ちなみに、この剤はLD₅₀は1,000とかなのですけれども、これは妊娠しているから強

く死亡が出るのですか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

参照11を見ておりますと、74ページなのですが、発生毒性試験の予備試験でTable 6.6.8で、100 mgで5匹中1例死亡、200 mg以上は全例死亡なのですが、100 mgの死亡の時期が文章中にありまして、妊娠11日と書いてあるので、妊娠6日から投与開始だと思いますので。

〇 〇〇

単回で死んだわけではないのですね。

〇 〇〇

5回投与後に死亡したようです。200 mgの死亡も、妊娠9～13日の間にとあるので、3～7回投与後に出たと思います。

だから、これを見ますと、単回で死亡が出ているわけではないような結果ではないでしょうか。

〇 〇〇

了解しました。反復でということですね。

〇 〇〇

はい。毒性は強いかとは思いますが。

以上です。

〇 〇〇

了解しました。ありがとうございます。

ということで、この試験は、繰り返しになりますけれども、100はARfDのエンドポイントとするということにさせていただきたいと思います。

それから、(3)発生毒性試験(ウサギ)については、本試験では影響が認められてなくて、予備試験、用量設定試験の結果が記載されています。用量設定試験の25でやはり死亡が1例ということで記載されています。これは事務局ですね。用量設定試験のほうは発現した影響は単回による影響とは考えられないので、エンドポイントとしませんでしたということで、先生方からいずれも御同意いただいておりますが、よろしいですか。

ありがとうございます。こちらの試験はエンドポイントとしないということにさせていただきたいと思います。

では、先に進みたいと思います。遺伝毒性の部分ですね。お願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。39ページをお願いいたします。

4行目でございます。遺伝毒性試験でございます。

こちらにつきまして、今回新たに追加されたデータは出てございませんで、〇〇、〇〇から追加の修正、コメントはない旨、頂戴しております。

以上でございます。

続けてよろしいでしょうか。

そうしましたら、40ページにお進みいただきまして、3行目から経皮投与、吸入ばく露等試験をおまとめしております。こちらは記載整備のみとなっております。

また、41ページにお進みいただきまして、代謝物の試験をおまとめしております。こちらも急性毒性試験の概要について表38に記載してございまして、特段修正等はしておりません。

以上でございます。

○ ○○

遺伝毒性のところは追加がないということで、○○、○○からは特にコメントはございませんといただいております。よろしいですか。

経皮投与、吸入ばく露等試験、それから、代謝物の急性毒性試験について40ページ41ページにございますが、こちらも特に新しい追加等はございませんで、先生方からも特にコメント等はいただいております。

よろしいでしょうか。何か追加でございますか。

では、よろしいようですので、食品健康影響評価の部分に進みたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、42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。

4行目からの記載でございますけれども、植物代謝試験の結果をおまとめしているところでございます。

こちらにつきまして、○○からコメントをいただいております、前版までの記載としましては「可食部において」ということでおまとめいただいておりますけれども、可食部以外のところで認められた代謝物につきましても記載してはどうかということで修正をいただいております。

こちらは、○○から、可食部ではないとの認識で、あえて追加の必要はないのかなということでコメントもいただいているところでございますけれども、前版まで可食部ということで御議論いただいているところでございますが、現在、飼料の御評価もいただいている関係もございまして、今、植物全体で見られた代謝物について御評価いただいていることが多いかなということも考えまして、もしお許しいただけるようでしたら、可食部以外のところで認められた代謝物も記載してはいかがかと考えておりますので、こちらの記載ぶりについて御確認をお願いできればと考えております。よろしくお願いいたします。

そちらに関連いたしまして、次の43ページの12行目からでございます、農産物中のばく露評価対象物質について記載していたところでございまして、○○から代謝物Cについて追記をいただいておりますので、こちらも併せて御確認いただければと考えており

ます。

28行目からお願いいたします。単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響を表40におまとめしております。

50ページまでお進みいただきまして、表40を御覧いただければと思います。先ほど御審議いただきまして、発生毒性試験のところのエンドポイントは母動物30ということで、案1のほうになるかと思えます。エンドポイントとして、今、肛門部汚れのみ記載をしてございましたけれども、こちらはほかの一般症状についても記載するのがよろしいのかどうか、念のため御確認いただければと思います。

案1ですと、本文の44ページの7行目から記載しているとおりでございまして、30を根拠として安全係数100で除した0.3を急性参照用量と設定したという記載になるかと考えてございます。

説明については以上でございまして。よろしくお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございました。

まず初めに、○○から、本日はいらっしゃいませんが、植物代謝試験の結果で可食部以外でも10%TRRを超えた代謝物も記載したらどうかという修文をいただいています。

○○からは可食部以外はあえて必要ないのかなということでしたが、今、事務局からございましたように、餌として使ったりする場合があって、近年は可食部以外も記載しているというような話でしたが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

そういうことでしたら、○○の修文どおりでよいかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、○○の修文のとおりという形で、可食部以外の部分も記載するという形にさせていただきます。

それから、この剤についてもADIについては設定済みです。

ARfDについて、先ほど議論があったとおり、単回投与により生ずる可能性のある毒性の表40というのがございますが、先ほど議論した発生毒性試験のARfDに関連するエンドポイントの所見として、肛門部汚れというのしか今記載していないのですけれども、それ以外の一般毒性についても記載したほうがいいのかということなのですが、これは実際の発現時期というのは分からないですよね。

○ ○○

不明でございます。

○ ○○

先生方、この記載はどうしたらいいですか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

この所見を残すことは、ほかのところの整合性を考えるとちょっとおかしいところもありますが、やむを得ないという高度な判断からすれば、これ以外にないかなと。これ以上のものは書けないのではないかなと思いますが、いかがでしょうか。

〇 〇〇

分かりました。

〇〇、いかがでしょうか。御同意。〇〇も。

ということですので、変に書かないほうがよろしいかというコメントがあったかと思えますので、現在の表40の形でよろしいかと思えます。

ということで、ARfDにつきましては無毒性量30と評価していただきましたので、案1のほうになるかと思いますが、先生方、健康影響評価の部分、全体を通して何か追加でコメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

評価書の記載ぶりなのですけれども、発生毒性試験の100なのですが、発生時期が分からない中でエンドポイントとしていただいたということもありますので、2-37ページの表35の脚注あたりに、死亡を含めて重篤な影響がみられていることと発生時期が不明であることもあるので、この用量を急性参照用量のエンドポイントにしたというようなことを記載しておいたほうがよろしいかどうかです。

それと、30でも8/25例で肛門部汚れがみられているけれども、ほかに特段影響も認められていない用量なので、この用量については毒性所見と判断しなかったというようなことを記載しなくてもよろしいか、念のため御確認いただけますでしょうか。

〇 〇〇

ということですが、先生方、御同意というのは記載したほうがいいのかということですか。

〇 〇〇

〇〇です。

今、補佐がおっしゃったお話を脚注に書いていただいたほうが分かりやすいと思えますので、私は今の事務局の提案に同意いたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生方もそれでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、先生方はいずれも記載したほうがよろしいのではないかとということでしたので、記載する形でお願いしたいと思えます。

では、この剤についても、結論まで行きましたが、ちょっと戻って、先ほどの代謝物Dについて事務局からメールが先生方に送られているかと思うのですが、これは今議論できるのですか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

先ほどの毒性の議論のときにデータがありました。MSは間違いなくあります。スタンダードと代謝産物をほぼ100%やっていますので、それは間違いないと思うのですが、先ほどリパーゼの話をしました。コメントの中に糞尿中はリパーゼを使っていないというお話です。実は先ほど言わなかったのですけれども、ニワトリの腎臓からの抽出にもDが検出されているのですけれども、これにはリパーゼは使われていないのです。そこは非常に私の中でも矛盾している。

一つの可能性は、先ほども少し話しましたが、抽出のときに何かの反応で合成された可能性は否定できない。それは先ほどから何度も言うように、データの中で試験をした事業所の間、あるいは実験の間にデータの内容、要するに代謝産物の検出が一致していないのです。これはやはりまずいと思うのです。

それから、先ほど言いましたように、今の2つ目のテフリルについて、代謝産物のDが全く出てこないのです。これを両方一緒にやった理由は、いわゆる代謝産物と同じだからというものが一つの根底で、今日同時に審議に上がったと思うのですけれども、そうすると、仮にエチルのほうでDが代謝産物としてあったと。今やったテフリルのほうはないというのは、これはまた矛盾しているのです。

それから、やぶ蛇になりますけれども、植物代謝産物にDがあったとなっています。では、どの植物から検出されたかという、じゃがいもとてんさいなのです。それは最初にやったエチルのほうです。こちらのほうに植物の代謝産物でじゃがいもとてんさいで検出されたとなっています。ほかは検出されていないのです。今やったテフリルのほうは、じゃがいもからはDは検出されていないのです。

代謝経路を考えると、いわゆる加水分解を受けて、いずれの剤もまずBができて、それからさらに代謝されるというパスウェイだと思うし、酢酸エチルでやる場合はさらにエステル化される。これもBを介して起こるとというのが一つの必ず通るステップだと思いますので、そうすると、この2つの間の代謝産物が合わないというのは非常に矛盾する結果になると思います。そこを含めて、DのMSは確かに私も確認しました。抽出についてやはりもうちょっと検討して、先ほど言いましたように、例えばB、カルボン酸体をサンプルに入れて、それで同様の抽出をやって、Dだけが、あるいはほかのものができるか。あるいはエステル体のキザロホップエチルを臓器に加えて、それで代謝産物ができる、いわゆるDができるかどうか。これを確認していただきたいというのが私の希望であります。

以上です。

○ ○○

ということなのですが、事務局、よろしいですか。

○ ○○

そうしましたら、各試験の各サンプルの抽出条件と検出状況といったものをもう一度整理して、本当にDが出るか考察を行うか、それとも必要な試験を実施して証明するかのいずれかという御意見であるということですか。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

それでいいと思うのですがけれども、考察しても、先ほど机上配布資料2の回答内容を見たら、私に言わせればほとんど納得できる回答内容にはなっていないのです。非常に表面的に取り繕ったような回答で、何もサイエンティフィックなバックグラウンドの回答には思えないのです。だから、その辺を含めて、恐らくディスカッションしろと言っても、そのレベルの回答しか来ないと思うのです。だから、一番確実なのは、きちんとしたデータを出せと。これに私は限ると思う。

以上です。

○ ○○

ということですが、事務局。

○ ○○

リスク管理機関に連絡を取ってみます。現在、机上配布資料でお配りしたものにつきましては、コメントを頂戴してから本日までの期間が短かったこともございまして、その範囲内で準備されたものと承知してございまして、どういった対応が可能か、リスク管理機関のほうに少し連絡をして確認したいと思います。

○ ○○

要するに、○○は、Dはアーティファクトで本当はできていないのではないかということなのですよ。

○ ○○

私の今の見解とすれば、アーティファクトの可能性は高い。ただ、代謝産物であれば、今のテフリルの中にも入ってこないとおかしいという両方の矛盾をはらんでいるということなのですが、そうですね。

以上です。

○ ○○

了解しました。

ということですので、その辺りも含めて、本当に検出されたのかということを示すようなデータを出すなり、説明するなりしていただきたいということだと思います。

Dの問題は相変わらずさらなる検討が必要ではありますが、総合評価の評価書のほうも

議論しても時間的に大丈夫ですか。

○ ○○

ADIとARfDの設定については、御審議をお願いできればと思います。

○ ○○

では、説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、資料1-1を御覧いただければと思います。

総合評価でございますけれども、8ページを御覧いただければと思います。

冒頭でも説明しましたとおり、キザロホップエチルとPテフリルにつきまして、成分の構造が異なるということで総合評価をいただいているものでございます。

(1)のキザロホップエチル評価の要約、次のページの(2)のキザロホップPテフリルの評価の要約としましては、今御審議いただきました内容を踏まえて修正を考えてございます。

ですので、(2)のキザロホップPテフリルの評価の要約のところを御覧いただければと思いますけれども、9ページの下の36行目から記載しています案1ということでございますので、そちらを記載することになるかと考えております。

それを踏まえまして、10ページの11行目から総合評価でございますけれども、ADIについては前版から記載に修正はございませんで、18行目からARfDについてでございますが、案1のほうになりますと、キザロホップエチルの急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断し、キザロホップPテフリルのARfDは0.3 mg/kg体重と設定されたことから、キザロホップPテフリルのARfDである0.3 mg/kg体重をキザロホップエチル及びキザロホップPテフリルのグループARfDと設定したという記載になるかと考えております。御確認いただければと思います。

30行目からのばく露評価対象物質につきましては、代謝物Dの問題がございますので、こちらはペンディングとさせて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す。

ただいま御説明いただきましたとおり、キザロホップエチルの評価の要約の部分は多少修正が入るかもしれないということで、キザロホップPテフリルの評価の要約については、今記載の内容、一部、試験の記載が修正になっていますが、前版とほとんど同じという形になろうかと思っております。

先生方、何かコメント等はございますでしょうか。

ADIについては、いずれの剤についても前版と同じ設定済みということですので、総合評価されたADIも同じ。それから、急性参照用量については、キザロホップエチルについては設定の必要はない。キザロホップPテフリルについては0.3と設定されたので、キザ

ロホップPテフリルのARfDを採用するという形になっておりますが、こちらも先生方、何かコメント等はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

最後のばく露評価対象物質の部分については、代謝物Dについての扱いが決まってからということになるので、最終化については代謝物Dの取扱いが決まらなないと決定できないのですが、一応本日の審議を踏まえまして、キザロホップエチル、キザロホップPテフリルのグループADI、グループ許容一日摂取量については、キザロホップエチルのラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である0.9 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI0.009 mg/kg体重/日。また、キザロホップエチル及びキザロホップPテフリルのグループARfD、グループ急性参照用量につきましては、キザロホップPテフリルにおけるラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である30 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したARfD0.3 mg/kg体重をARfDと設定させていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局、御説明をお願いできたらと思います。

○ ○○

評価書案ですけれども、本日、御議論いただいた内容について修正をして、もう一度何らかの形で御確認をお願いしたいと思います。

まずは以上です。

○ ○○

では、代謝物Dの関係はどうしますか。

○ ○○

まずは確認をいたします。

それで、日程に進んでもよろしいですか。

○ ○○

分かりました。いいです。

○ ○○

次回は12月15日木曜日を予定しております。こちらにつきましては、準備ができるようでしたら本剤を引き続き御審議いただければと思うのですけれども、回答なりなんなりがこの日程に間に合うかどうか、確認が必要です。

○ ○○

ということですので、12月15日に間に合うように回答が得られれば、12月15日にこの続きをとということということですね。

得られなかった場合はどうしますか。

○ ○○

得られなかった場合は、ほかに審議の予定は今のところございませんので、次は2月20日の開催となります。

○ ○○

ありがとうございました。

ということで、代謝物Dの回答が得られなかった場合は、今回は年内最後ということになる予定ですので、どうなるか分からないですけれども、得られた場合は御連絡があると思いますので、よろしく願いいたします。

本日の議題、キザロホップエチルについての審議はここまでとさせていただきます。

その他、先生方から何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

ほかには事務局から何かございますか。

○ ○○

先ほどの日程の続きなのですが、資料の送付等につきまして、メールで御連絡を差し上げますので、よろしく願いいたします。

○ ○○

ありがとうございました。

ということですので、先生方、よろしく願いいたします。

それでは、結構時間がかかりましたが、本日の審議はこれにて終わりとさせていただきます。ありがとうございました。

以上