

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第二部会 第26回会合議事録

1. 日時 平成21年9月8日(火) 14:29～16:52

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(オキシフルオルフェン)の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

柳井座長、今井田専門委員、玉井専門委員、津田(修)専門委員、布柴専門委員、
根本専門委員、山手専門委員、與語専門委員

(他部会からの出席委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

長尾委員、廣瀬委員、見上委員

(事務局)

大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、山下評価専門官、
高橋評価専門官、高畑係長

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 オキシフルオルフェン農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

それでは、ただいまから「農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催いたします。

本日は専門委員8名に出席いただいております。確認評価第三部会より鈴木専門委員が出席されております。食品安全委員会からは3名の先生方に出席いただいております。

以後の進行は、柳井座長にお願いいたします。

○ 柳井座長

ただいまから議事を進めていきたいと思っております。本日の議題は「農薬（オキシフルオルフェン）の食品健康影響評価について」でございます。

本日御出席の鈴木先生と親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただきまして、それぞれの御専門の立場から御意見をちょうだいしたいと思います。

開催通知等で御案内のとおり、本日の会議につきましては非公開で行いますので、御承知置き下さい。

それでは、事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料の方をお願いいたします。上から順に議事次第、座席表、専門委員名簿になります。

資料1が審議状況のリストです。

資料2がオキシフルオルフェンの農薬評価書（案）でございます。

以上でございます。

○ 柳井座長

では、農薬オキシフルオルフェンの食品健康影響評価について、議事を始めたいと思っております。経緯も含めて事務局から御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

資料2の3ページを御覧ください。審議の経緯でございます。本剤はポジティブリストに係る残留基準が2005年に告示されております。2007年に厚生労働省の方から食品健康影響評価について要請がございました。一部書類が足りない等がありまして、その準備に手間取りまして、本日の審議に至っております。

5ページを御覧ください。ボックスの中に與語先生の方から、本剤の日本訳の仕方についてのコメントをいただいております。いろいろな呼び名が出てくるようではございますけれども、こちらの評価書の記載としましては、厚生労働省の残留基準の告示の名称に準じて記載する形を取らせていただいております。

それでは、6ページから「Ⅰ．評価対象農薬の概要」でございます。本剤の構造式は6に示したような形のフッ素の付いたジフェニルエーテル系の化合物でございます。こちらは除草剤でございます。作用機序としてはプロトックス阻害で植物を枯死させるというものでございます。国内での登録はございません。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されております。

7ページの「Ⅱ．安全性に係る試験の概要」でございます。本評価書は米国の資料、豪州の資料に基づいて策定した、いわゆる評価書評価の剤でございます。各種運命試験に用いた標識体としましては2種類、標識位置のわからないものとして、合計3種類の記載をさせていただきます。

それでは、「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) ラット」でございます。玉井先生の方から修文等をいただいております。本剤の

T_{max} は 6 時間後でございました。消失は二相性を示しまして、 α 相で 9~13 時間、 β 相で 26~32 時間という結果でございました。

排泄でございますが、48 時間で 82~98% が排泄されまして、70~90% が糞中、10~30% が尿中に排泄され、主要排泄経路としましては糞中 でございました。吸収率が直接求めるような試験が実施されておられませんのでしたので無理くりですが、尿中排泄からの吸収率をここに記載しております。その点につきまして、玉井先生から、敢えて書くならばという形で修正案をいただいております。

組織分布でございます。脂肪、肝臓、副腎、甲状腺といった組織に分布が認められました。代謝物としましては、親化合物、19 種類の代謝物が認められ、糞中には主要成分として親化合物でございました。代謝経路としましては *o*-脱メチル化、窒素の還元、ジフェニルエーテルの開裂が考えられました。

続きまして「(2) ウシ」の試験でございます。結果は表 1 に示してございますとおりで、オキシフルオルフェンとのその異性体の残留でございますが、脂肪にわずかに、高用量で腎臓にわずかに検出されておりますが、ほとんど検出されないという結果でございました。

「(3) ニワトリ」でございます。結果が 9 ページの表 2 に示してございますが、卵には検出されておられません。先ほどと同じく脂肪の方に少し放射能が認められました。表中と本文につきまして、玉井先生の方から修文をいただいております。

動物体内運命試験は、以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございます。それでは、順に点検していきたいと思います。まず 5 ページ目です。重要なことですが、本剤の呼び名が若干違うということをお話先生の方から御指摘いただきました。事務局からは暫定基準設定時の名称ということで説明がありました。お話先生、これはよろしいですか。

○ 奥語専門委員

これで結構だと思います。今後のことになると思うんですけども、農薬で ISO 部会というのがあって、日本でも部会がありますので、もしも今後使うときなどは、そういうのが使われるといいかなと思う程度で、これは先ほどの話で厚生労働省の残留基準の告示からということで、このままで結構です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。引き続き 7 ページを御参照ください。「II. 安全性に係る試験の概要」ということで事務局から説明がありましたが、特に御指摘はないということです。

次の「1. 動物体内運命試験」で「(1) ラット」では、玉井専門委員の方から幾つかの修文をいただきました。玉井先生の方から質問もありましたので、概要の説明をお願いしたいと思います。

○ 玉井専門委員

ここに書いてあるとおりで、吸収率が 10～30 と書いてあるだけではわからないので、確かに海外評価書を見てもそのとおりに書いてありましたし、尿中排泄率から出ているので、できればそれを確認してもらって、この程度の文にすればいいのではないかと思います。

その他に言葉と 9 ページの表 2 は多分写し間違いだと思いますので、それを訂正していただければ結構です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。確認するというので、事務局は対応をお願いします。

8 ページの 8 行目で、これはジフェニルエーテルが正しいということで訂正をいただきました。これはよろしいですか。

○ 玉井専門委員

はい。

○ 柳井座長

他の先生方で動物体内運命試験のラットについて、問題はありませんでしょうか。無ければ、次の「(2) ウシ」「(3) ニワトリ」ですが、特に御指摘はありません。先ほど玉井先生の方から表 2 について数字の訂正をいただきました。これは直っていると思いますので、よろしいですね。

では、引き続き植物体内運命試験について説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

9 ページの「2. 植物体内運命試験」でございます。こちらは参照した資料にほとんど情報がございました。唯一あったのが EPA の資料にトマト、タマネギ、モモを用いた植物体内運命試験が実施され、その結果から暴露評価対象化合物は親化合物のみとされたという情報のみでございました。

與語先生の方から、その他に植物体内で速やかに代謝されないということを記載するべきかというコメントをいただいております。「Pesticide Manual」の方にも同じような記載があったことを事務局の方で確認しております。

「3. 土壌中運命試験」でございます。こちらにつきましては、最初に事務局の方からコメントをさせていただいていますが、EPA の資料が表中と本文中とで数字が若干一致しない部分がありました。そのために一応 EPA の評価書の本文の数値を基に記載しております。そこにつきましては、與語先生の方からコメントをいただきました。

10 ページ「(1) 好氣的土壌中運命試験」でございます。半減期の方は表 3 に示してございますが、非常に分解し難いという化合物でございました。分解物としましては少量の G が検出されております。二酸化炭素が最大で 5% 発生しました。ここを修文いただいております。

「(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験」でございます。こちらにつきましても各標識体としても半減期は 603、504、554 日という長い結果となっております。こちらでは二酸化炭素は、ほとんど発生しないという結果でございました。また、分解物は同定されておられませ

ん。與語先生の方から一部コメントをいただき、修文をさせていただきました。

「(3) 土壤表面光分解試験」でございます。30日間太陽光を照射した試験でございます。こちらになりますと推定半減期28日という形で短くなってまいります。二酸化炭素の発生が最大で8.1%程度。個々の代謝物は10%を越えるものはございませんでした。土壤結合性放射能につきましても10%以下でございました。

「(4) 土壤吸脱着試験」でございます。やや情報が少ないんですけれども、吸着係数としましては8.5~228ということで、砂土ではやや移動性が認められたが、他の土壤では移動性は低かったという考察がされておりました。こちらにつきまして、與語先生から試験方法等をコメントいただきました。「Pesticide Manual」の方のKocを確認いたしまして、2,891~32,381という数字が確認されております。

「(5) 土壤溶脱試験」でございます。こちらの結果、砂土以外の土壤では10.2 cmより下に浸透がなかったという結果でございました。エージングしたカラムでも移動性はごく低いという考察になっております。分解物は認められておりません。

「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」でございます。各種の緩衝液を用いて試験が実施されていますが、加水分解に対しては安定でございました。分解物としましてはFのみが最大で1.7%検出されております。

「(2) 水中光分解試験①」でございます。こちらにも光がありますと半減期が短くなりまして、各種標識体で6.2、7.5というような数字となっております。分解物は多数検出されておりますが、親化合物と分解物Eを除きまして、いずれも10%未満でございました。

「(3) 水中光分解試験②」でございます。こちらは與語先生の方から修文をいただいておりますが、結果としましては①の試験とほぼ同じような結果となっております。

「5. 土壤残留試験」でございます。海外の圃場で実施された試験でございますが、推定半減期としましては53日、58日といった数字が算出されております。化合物B、C、Dにつきましても半減期はそれぞれ37~61日と算出されました。

與語先生の方からコメントをいただきまして、「Pesticide Manual」の方に半減期の情報がありますということでいただきまして確認しましたところ、半減期として5~55という数字が記載されておりました。

13ページ「6. 作物残留試験」につきましては、国内において作物残留試験は実施されていないということでございます。以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。9ページの真ん中の「2. 植物体内運命試験」から審議したいと思っております。この項目では與語先生の方から暴露評価対象を親化合物のみとした理由として、植物体内で速やかに代謝されないことを記載するかということをお聞きいただいているのですが、事務局の方から「Pesticide Manual」に植物体内で速やかに代謝されないとの記載があったということですが、與語先生、この辺りをどう表現したらよろしいですか。

○ 與語専門委員

基本的にこの化合物の情報があまりにもないものですから、私も論文とかをずっと調べていきましたが、それでも出てこないです。実際にこの2行しか植物体内運命試験では情報がないということがあって、その中で唯一書いてあります「Pesticide Manual」のところには、速やかに代謝されないということがあったので少し文章を工夫していただいて、そのことを書くくらいしか対応方法がないかなと考えております。

○ 柳井座長

事務局の方で少し練っていただいて、それを與語先生に確認していただくということをお願いしたいと思います。

「3. 土壌中運命試験」に関してもデータがあまりなくて、事務局の方から説明があったのですが、この辺を與語先生からお願いします。

○ 與語専門委員

基本的にEPAの方では、実際に測定した試験結果とシミュレーションモデルを使った結果と2つを採用して考察をしています。ここにありますように、本文中の数値と一致しないということは、シミュレーションモデルで、プリズムイグザムというのがあるんですけども、そのモデルで計算するためのパラメータに使ったものなんです。そのために使ったものがあって、そのMRID番号で見ると、それも異なっているので、出典は多分違うということから考えると、確実に一番書いてあるのはこの本文中にあります記述になりますので、事務局がしているように本文中の記述を整理して、こういうふうに表示ということよろしいかと考えております。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、10ページに行きまして「(1) 好氣的土壌中運命試験」に関しましては、與語先生の方から10行目のところで、「最大」というのを補っていただきましたが、これはよろしいですか。

○ 與語専門委員

これをお願いします。

○ 柳井座長

「(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験」に関しても、24行目に「分解物は同定されなかった」ということを與語先生の方から追記するように修文をいただきました。これもよろしいですね。

○ 與語専門委員

結構です。

○ 柳井座長

「(3) 土壌表面光分解試験」については、11ページの6行目で10% TAR未滿を以下に修文するというので、與語先生の方から御指摘をいただきました。これも特に問題ない

ですね。

○ 與語専門委員

問題はありません。

○ 柳井座長

「(4) 土壤吸脱着試験」でございます。14行目で與語先生の方から質問をいただいています。この質問につきまして、事務局から「Pesticide Manual」を引用したという返答があったのですが、この辺の説明をお願いします。

○ 與語専門委員

ここはEPAの③という資料に頼るしかないんですが、非常にややこしい文章で、この試験結果は信用できないけれどもというのがまず前提にあって、その上で、「ただし、」ということで、このEFEDでいくと、それ以前の信用できるデータがこの結果を裏づけていると書いているんです。非常にややこしくて、かといってこれを外してしまうとほとんど情報がない状態です。

ですから、「Pesticide Manual」にもある程度このKocの値もありましたし、少なくとも最終的なEPAで言っている結論は信用できると言っているので、そこを信頼して、事務局の書いたようにして書いていただくことと、その「Pesticide Manual」であるKocの値を並列で書くと、もしかしたら関連したデータに取られるといけないので、うまく工夫して、そこも書かれればよいかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。「(5) 土壤溶脱試験」については、特に御指摘はありません。

「4. 水中運命試験」の「(1) 加水分解試験」「(2) 水中光分解試験①」は、特に御指摘はありません。

「(3) 水中光分解試験②」で與語先生の方から、21～22行目にかかるような修文をいただきました。21行目の方では数字の訂正をいただいております。これはどういうふうに理解したらよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

英語の方を呼んでいくと、そこだけ順番が逆になっていてトリックみたいになっていたので、多分誤解されたのだと思うので、その数字が直っていること。あとは分解が認められなかったとまでは書いていなくて、こちらの方が正確な表現かなと思うので、修文していただければと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、「5. 土壤残留試験」につきましては、12ページの30行目に與語先生の方から、若干のデータの記載がありましたということで御指摘をいただきました。これはよろしいですか。

○ 與語専門委員

これに関しては難しく、フィルディスペーションという言葉なんです。ディスペーシ

ョン自身がどういう形でやっているかはわからないところもあるんですけども、今、実際に本文から行くと、砂土と埴壤土で明確に書いたものがありますので、この5～55という5という短い方の基になるものが見当たらないというのがありますので、私としては事務局の書いた形でそのままにしておいて、また私の方で調べて、もしもそういう確実な半減期が短いデータが出たときには、事務局の方に言って修文をしてもらうようにします。

○ 柳井座長

わかりました。では、事務局の記載されたとおりのことで、もし追加する必要があるれば追加していただくということでお願いいたしたいと思います。

それでは、次の一般薬理試験から御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

「7. 一般薬理試験」は、参照した資料に記載はございませんでした。

「8. 急性毒性試験」以下、この先の毒性試験の関係で、まず事務局の方からボックスの中を書かせていただきました。

毒性試験ですけれども、純度の異なる原体が用いられております。EPAの資料によりますと、古い毒性試験は純度の低い71ないしは85といった原体が用いられておりまして、現在は純度の高い98%の原体が、EPAの方は登録もこれでされているという記載になっております。新しい原体を用いては、急性毒性試験、ラットの亜急性毒性試験、ラット及びウサギの発生毒性試験と遺伝毒性試験を実施されたという記載がございました。

オーストラリアの資料の方には「純度の高いオキシフルオルフェン原体では、純度の低い原体と、亜急性毒性試験、あるいは発生毒性試験において、毒性に顕著な違いは認められなかった」という記述がございました。これらを何か評価書に盛り込む必要があるでしょうかということ事務局の方から問いかけさせていただいております。

津田先生、山手先生の方からコメントをいただきまして、個々に記載しておけばいいのではないかとコメントをいただきました。

それでは、中身の説明でございます。まず「8. 急性毒性試験」でございますが14ページの表4でございます。いずれも毒性は低いという結果でございました。一部EPAの試験で詳細がわからなかったんですけども、この評価書の方にはオーストラリアの資料に基づいて記載をいたしました。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。刺激性につきましては、眼・皮膚ともに認められなかったという結果でございます。皮膚感作性につきましては一部修文をいただいているんですが、非常に低い感作性を示したという結果でございました。

先生、一旦切りますか。

○ 柳井座長

一旦区切ります。それでは、13ページの「9. 急性毒性試験」を御参照ください。ここで事務局の方から問いかけがありまして、純度の異なる原体が各試験で用いられていると

いうことに関しまして、これらを評価書に盛り込む必要があるかということにつきまして、津田先生と山手先生の方からコメントをいただいています。津田先生、説明をお願いします。

○ 津田（修）専門委員

まず1つは、オーストラリアの資料にある「純度の高いオキシフルオルフェン原体では、純度の低い原体と、亜急性毒性試験、あるいは発生毒性試験において、毒性に顕著な違いは認められなかった」を盛り込むべきかを聞かれたわけですが、どちらにしても純度が書いてあれば、そのデータを評価するということになると思いますし、実際に亜急性を見ても同じではないですね。ですので、それを書いてどういう意味があるかということで、書かなくてもいいのではないかと。

ただ、形式はできるだけそろえた方がいいとは思いますが、どうして71%という低いのを使ったんだろうと思われることがあって、もし書くんだったら、どこかに少し書いた方がいいかもしれないなど。他では一番前に規格を書くことがあるんですが、6ページに一般名だけが書いてありますが、ここに純度と入れて、本当はこれなんだけれどもという書き方もあるかなと思ったんですが、なくてもいいかもしれないと思いました。以上です。

○ 柳井座長

山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

私も今、津田先生が言われたように、各試験に純度が書いてあれば、それで評価は十分できるのではないかと思いますので、そういう意味合いのことを返答しておきました。

○ 柳井座長

わかりました。お二方とも同じような御意見ですね。

引き続きまして、14ページの2行目で事務局の方から、EPA①の資料では試験された動物種を始め、詳細がわからないということですね。APVMA②の資料の記載されていない試験結果も示されているということですが、資料に示されているもののみ記載しましたということでございます。

山手先生の方から、限られた情報しかないもので、これでいいと思いますというコメントをいただきました。情報量が限られているということで仕方がないですね。他の先生方はいかがでしょうか。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」では、10行目で表現を津田先生の方に修文をいただきました。津田先生、よろしいでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

原文に忠実にというだけです。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、引き続き「11. 亜急性毒性試験」から説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

14 ページの下の方「11. 亜急性毒性試験」でございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」でございます。こちらは純度 98% の原体で実施された試験でございます。結果、15 ページの表 5 に示してございますが、まずこちらの表は米国の評価書に基づいて記載した毒性所見の表でございます。所見としましては、肝臓、副腎、貧血が認められております。腎臓にも少し所見が見られております。EPA の方ですと無毒性量としまして、1,500 ppm が無毒性量として求められております。

山手先生の方から色素についてコメントをいただきまして、表中の方はリポフスチンということで訂正いたしました。

豪州の評価書に基づきますと少し結果が違っておりました、16 ページの方に結果を示してございます。大筋の毒性プロファイルは一緒ですけれども、1,500 ppm のところに豪州の方が所見を取っております。血液の関係の所見、尿量、尿比重、甲状腺に関する所見が毒性影響として取られております。500 ppm が豪州の評価書どおりの記載ですと NOEL、無影響量ということで記載がございましたので、1,500 ppm の所見につきまして、当部会として影響とすべきか否かを御検討いただければと思います。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」でございます。こちらは純度 72.5% の原体で実施された試験でございます。用量を示してございまして、週を追うごとに少しずつ用量を増やしたという試験でございました。結果は 17 ページの表 7 に示してございませぬ。貧血、肝臓、副腎等への影響が認められまして、最高用量 800 ppm で所見が見られましたので、この試験としましては無毒性量が取れないという結果でございました。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③」でございます。こちらは純度 72% の原体でございます。結果は 18 ページでございませぬが、毒性プロファイル的には、先の試験とほぼ同じでございます。無毒性量としましては、200 ppm という結果でございました。山手先生から標柱の修文をいただいております。

「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。こちらは純度 72.5% の原体で実施された試験でございます。結果は 19 ページの表 9 でございませぬ。高用量から貧血の所見が認められております。下の方で肝臓の所見等が認められております。こちらの試験につきましても 200 ppm で所見が認められまして、無毒性量が取れないという結果でございました。

事務局の方からコメントをさせていただいたんですけれども、摂餌量の減少については原文で追いつけない部分がありまして、雄の方は中用量からの影響と記載しております。その点につきまして、津田先生と山手先生の方からコメントをいただきました。

「(5) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)」を用いた試験でございます。こちらは純度 75% の原体を用いて実施されまして、結果としましては投与量 1,500 mg/kg 体重/日ですけれども、肝臓への影響が認められております。皮膚の変化も認められました。無毒性量としましては、1,500 mg/kg 体重/日未満という結果でございました。

「(6) 28日間亜急性吸入毒性試験(ラット)」でございます。こちらは原体純度は非常に低い23.5%という記載でございます。毒性としましては高用量、中間用量とも肝臓に影響が認められております。それを受けまして、無毒性量は0.13 mg/L未満という結果でございました。

山手先生の方から試験期間についてのコメントをいただいております。資料の方を確認しましたところ、表題は90日間となっているのですが、本文中は4週間ということなので、そちらに沿った記載とさせていただきます。

豪州の方は同じ吸入毒性試験について、これは修文をいただいているんですけども、肺の出血についての考察がされております。

亜急性毒性試験は以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。14ページから順を追って検討していきたいと思っております。14ページは特にないです。

15ページの表5で、まず用語の点で山手先生から御指摘がありました。6,000 ppm以上の雌雄で腎皮質尿管上皮の色素沈着につきましては、この色素については表5のオーストラリアの試験の表の方にはリポフスチンと記載があるので、それをむしろリポフスチンで統一してはどうかという御意見でございます。これは山手先生のおっしゃるとおりだと思います。

この米国の表5につきましては、無毒性量が1,500 ppm以下という結論でございまして、15~16ページの豪州の試験のテーブルに関しましては、最も大きな差は500 ppmが無毒性量となっております。こちらその後1,500 ppmのところでは豪州の方が雌雄で幾つかの異常所見を記載しております。

例えば雄の1,500 ppm以上ではMCH、MCVの減少とか、甲状腺及び上皮小体の重量増加、雌では尿量増加と尿比重減少などを影響毒性所見として拾っています。まずどちらがこの委員会では採用すべきなのかという点につきまして、御意見をちょうだいしたいと思います。津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田(修) 専門委員

正直に言って評価するデータがない。出てきているものだけですので、よくわかりません。

○ 柳井座長

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

今、津田先生が言われたように、本来なら生データをきちんと書いて、発生率、その所見をきちんと比較して判断しないといけないと思うんですけども、これを見る限りでは正直なところ評価が難しいので、このまま残しておくしかないような気がします。

先ほどのリポフスチンの件でちょっとだけコメントを追加させていただきたいんですけ

れども、確かにこの腎臓の尿細管上皮の色素沈着は、我々は色素沈着と言えバリポフスチンとヘモジデリンを大体想像するんですけども、そうは言ってもヘモジデリンの場合は溶血性、血液が溶けていくような疾病とか、あるいは鉄の代謝異常を反映している。リポフスチンの場合は体重が非常に落ちたり、体全体が消耗していく悪液質というものを反映するので、リポフスチンがきちんと確認されているのであれば、この EPA の方もリポフスチンと書いた方がいいだろうということで、そうしてくださいという意見を書きました。以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。お二方の先生に伺ったところ、データも少なく、生データも参照できない現状では非常に難しいということですが、今井田先生、いかがでしょうか。

○ 今井田専門委員

どう判断していいかわからないというのが正直なところでして、評価するものがないので、判定のしようかなない感じがします。

○ 柳井座長

ADI 設定に関してはどちらを選んでも問題はないということなんですが、どうしましょうか。むしろ豪州の方がかなりシビアに取っている状況ですが、何もない状況でしたら豪州を取るのも一つの方法かなと思います。強いてどちらかを選べということでしたら、厳しく取っている豪州を採用するというので、この場の共通認識にしたいと思います。

16 ページの「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」です。これは用量がどんどん変わってくるという非常にわかりにくい試験でございまして、17 ページに所見がありますが、特に問題となる表現もないということです。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③」についても 18 ページに所見があります。表 8 でございますが、山手先生の方から表中の用語について修正いただきました。修正した点は 5,000 ppm の雄と 1,000 ppm 以上の雌にありますように、腎移行上皮肥大／過形成という所見ですが、移行上皮ということからすると、腎盂であろうという判断をしていただきまして、腎盂に変えた方がいいという御意見です。それは確かだと思いますので、変えていただいております。よろしいでしょうか。

○ 山手専門委員

はい。

○ 柳井座長

「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」に関しても、19 ページの表 9 に所見がテーブルで示されております。その中でまず用語の訂正ですが、3,200 ppm の雌雄で「不同赤血球」を「大小不同赤血球」と修文していただいております。

もう一つ、事務局からの質問でございまして、摂餌量減少が認められた群については、原文で非常に不明確な表現がありまして、その結果、雄の摂餌量減少を中用量投与群以上としましたということでございます。津田先生と山手先生の方から、特に生データが確認

できない現状でしたら、こういう表現でよろしいのではないかとコメントいただきました。よろしいでしょうか。

「(5) 28日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)」に関しましては、特に御指摘はありません。

「(6) 28日間亜急性吸入毒性試験(ラット)」に関しましては、事務局の御説明のとおり非常に低い純度で行われた試験であるということ。あと山手先生の方から御指摘がありましたように、EPAの評価書では90日間吸入毒性試験となっているのが、実際は28日間ということと、肺出血に関して豪州の所見及び評価と異なる点についての疑義を御指摘いただいております。この90日間吸入毒性試験が実際は28日間であったということで、これはEPAの評価書の間違いだということは明らかだと思います。

もう一点、山手先生からの肺出血に関する所見が豪州とEPAで異なる点。これについては山手先生の方から御説明をいただけますか。

○ 山手専門委員

まず90日の件に関しては、多分EPAが記載の間違いをしているんだろうということで、私もそう思います。肺の出血に関しては、要するに豪州の方ではすべてEPAが雄で暴露群で肺出血があったと記載していますけれども、豪州ではこれも含めて、すべて溶媒に起因するという判断をしている。これをどう判断するかということは議論をしておいた方がいいのかなということで記載しておいたんですけれども、実際に雄に関しては対照群は10分の1例に対して、これは中間用量は10分の7になるんでしょうか。最高用量群は10分の6ということで、確かに雄は多いかなという気がします。そういう意味では、EPAの記載はこのまま残しておいてもいいのではないかとというのが私の考え方です。以上です。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。その下の豪州のところの考察ですけれども、溶媒に起因するものと考えられたということはよろしいでしょうか。

○ 山手専門委員

要するに豪州はこういう判断をしているんですしたら、これでいいだろうと。EPAの記載はこのまま影響があったと考えるのがいいのではないかとするのは、EPAと同様に私もそう思いますという意見です。

○ 柳井座長

わかりました。そうすると山手先生としてはEPAの考察を採用すべきだということですよ。よろしいですね。

○ 山手専門委員

ここは議論をしたということでいいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。他に先生方はいかがでしょう。あまりにもデータがないですけれども。

○ 與語専門委員

20 ページの「(6) 28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)」ですが、この純度 23.5% は、これはもしかして原体ではなくて製剤を使っていないですか。ゴールと書いて 2E はもしかして製品の名前と製剤の名前かもしれないので、そこが気になったところです。

○ 柳井座長

ありがとうございました。他にはよろしいでしょうか。製剤の可能性はあると思いますので、御確認をお願いします。

それでは、引き続き「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

20 ページの下「(1) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。純度 71.4~73.8% の原体で実施されました。高用量の投与につきましては、徐々に投与量を減らす形で試験が実施されております。結果は表 10 に示してございます。貧血の所見、肝臓への所見等が認められております。無毒性量としましては 100 ppm という結論でございました。

山手先生の方から鼠径ヘルニアについての薬物投与との関連をお問い合わせいただいているんですけれども、参照している資料の方には記載がございませんでした。

豪州の方の評価書ですが、こちらには 600 ppm の所見としまして、ここは修文をいただいているんですけれども、甲状腺の関係の記載がございました。最終的な NOAEL としては mg/kg 体重/日で書いているんですが、同じ 100 ppm で NOAEL が取れているんですが、こちらの甲状腺の所見についての取扱いを御検討をお願いいたします。こちらにつきましては山手先生の方からもコメントをいただいています。

「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」でございます。純度 82.2%、85.7% の原体で実施されております。投与量につきましては表 11 に示したとおり、週を追うごとに量を変えた試験構成となっております。結果としましては検体投与の影響と考えられる所見がなかったという結論でございます。

無毒性量としましては 1,600 ppm、発がん性なしという結論ですけれども、ここは修文をいただいておりますが、EPA の方としては発がん性の評価には不適切であるというコメントがされております。豪州の方も同じ試験がございまして、こちらもやはり試験終了時には原体投与の影響により変化は認められずということになっております。済みません。同じ試験だとすると、無毒性量が 40 だと合わないので確認が必要です。

山手先生の方からコメントをいただいています。

「(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)」でございます。純度 87.5% の原体を用いて実施されております。結果としましては、200 ppm 最高用量で肝臓の影響等が認められております。200 ppm のところで肝細胞腺腫とがんの合計が増加したという記載がございます。ここにつきましては、山手先生の方からコメントをいただいております。

実際に数字としましてはあまり詳しい情報がないんですけれども、机上配付しておりますオキシフルオルフェンの海外評価書の参照 2 の 20 ページの 3.6 という試験でございます。

この括弧の中に実際の陰性対照群、溶媒対照群と 200 ppm 投与群の合計数、腫瘍発生数の頻度が記載しております。それを事務局よりということで書かせていただいております。無毒性量としましては 20 ppm でございました。

豪州の方は、投与に関連して腫瘍は認められなかったということで結論をしております。無毒性量は同じ 20 ppm という結論でございます。

ここまで以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、20 ページの 25 行目の「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の「(1) 2 年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。1981 年に実施されて、かなり古い試験でございます。

21 ページ目に山手先生から御指摘がありまして、それは鼠径ヘルニアに関して偶発的なものか薬物に起因したものかということをお質問いただいたんですが、事務局の方からは資料には記載がなかったということです。はっきり言いまして調べようがないということですが、山手先生、いかがいたしましょうか。

○ 山手専門委員

確かに資料には記載がないということは私自身も確認しているんですけども、イヌの試験ですので非常に数が少ないということも含めて、これが本当に検体の影響なのかどうかは議論をしておいた方がいいかなというのが 1 点です。

例えば鼠径ヘルニアですから、これがもし検体の影響があったと考えるならば、何らかのそういう筋肉の弛緩とか激しい嘔吐、激しい下痢、あるいは腹腔内にガスがたまったりする。そういうものが薬効としてあるのならば起こり得る変化かなと。ただ、イメージとしては検体の影響は考えにくいというのが私の意見です。実際、死亡したということで、ただ単にこういう記載になったのかというのがあります。ですから、記載がないということで、たたき台の記載はこのままで私はいいいと思います。

もう一点、私も見落としていたんですけども、これは雌 1 例が原因不明で死亡となっておりますが、参照 2 の 18 ページを見ていただくと、これはミッド・ドーズ・フィーメルと書いてあるので、これは群が違いますね。ですから、中間用量で雌が 35 週で死亡して、ハイ・ドーズの雄がヘルニアで死亡したという記載になると思います。議論のしようがないんですけども、可能性であることを考察しておく必要があるだろうということで、今日話し合っていたきたいということでコメントとして挙げました。以上です。

○ 柳井座長

まず投与量がどうなのかということについては、事務局の方で。

○ 山手専門委員

投与量はミッド・ドーズで記載間違いをしておりますが、修正していただければいいです。

○ 柳井座長

もう一つ、鼠径ヘルニアの取扱いですが、鈴木先生、いかがですか。

○ 鈴木調査会座長

腹腔内臓器の鼠径ヘルニアで、しかも八十何週のところでは高用量で1例。私もあまり付帯的な状況がないのでわからないんだけど、どうも見ていると腸管が鼠径部においてきてという話が起るような必然性はあまり感じないんです。偶発だろうと思うんですけども、EPAでもこのことについては毒性の評価では触れていないので、鼠径ヘルニアについては、それで考えてやむを得ないのではないかと思います。

○ 山手専門委員

私も行き着くところはそういうことになると思うんですけども、例えば先天的に鼠径部が弱くてヘルニアを起こすというのだったら、もっと早い時期で起きるんですが、1年間投与の83週という後半の方で出ているので、同じことを言いますが、一応議論はしておいた方がいいだろうということです。

○ 柳井座長

どうもありがとうございました。これについては今のデータを基に、可能性は議論したということで収めさせていただきます。

もう一つ、所見で豪州の方の雌雄の投与群で、所見として甲状腺ろ胞萎縮とび慢性C細胞過形成を伴ったリンパ急性の甲状腺炎が検体投与の影響として認められたという表現がありまして、EPAの方は特にそれを所見として拾っていないという異なった立場なんです。これをむしろ所見として、表10の方に組み込む必要があるのではないかと山手先生の御指摘ですか。

○ 山手専門委員

今の点についてコメントをした意味を話させていただきます。1つは英文に忠実に各所見が並列ではなくて、実際にこの修文のようになっていますということを確認していただけたと思います。ですから、これはこれでいいと思います。

問題点としては2つあると思います。1つは、豪州がこの甲状腺の変化を取ったということは、16ページのところで豪州が90日間の毒性試験で甲状腺と上皮小体の重量増加を毒性として取っています。ひょっとするとこの関連を含めて、彼らはこの90日間亜急性毒性試験の1,500 ppmの甲状腺の重量増加を意味ありと取ったのかなというのが1つ。

もう一つは、病理学的にはリンパ球性甲状腺炎と言え、イメージするのはヒトの橋本病のような自己免疫性疾患のイメージがあります。もしそれが薬物によって起こるようだったら、これは重篤な変化ではないかというのが1つ気になります。そういう意味では生データで発生頻度、その所見の程度が確認できたら一番いいと思います。多分甲状腺にリンパ球が偶発的に入っている変化を取っただけだと私は思うんですけども、それほど自己免疫性のようなものではないと私自身は推測するんですが、その意味も含めて、自己免疫性の可能性もゼロではないということも含めて気になるということです。

ですから、議論をしていただきたいのは2点です。豪州は甲状腺を取っているというこ

とは、先ほどの 90 日間の試験とつながっているのかなというのが 1 点。もう一つは、自己免疫性の疾患ではないということを議論していただきたいです。以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。甲状腺の病変に関する 2 つの疑問点について、これが 90 日間から続いている一連の変化であると考えられることができるという可能性として、薬物影響によって起こった現象であるという点につきまして、いかがなものでしょうか。今井田先生、いかがですか。

○ 今井田専門委員

これも生データといえますか、ちゃんとしたデータがないので憶測でしかコメントできないんですけども、確かに甲状腺の前の臓器重量の変化とこれが関連しているかもしれませんが、これは 2 年間のデータとして甲状腺の臓器重量があったかどうかというのはわからないんです。関連があったとしても、恐らくこれは甲状腺にリンパ球が入っていくというのはあり得ることだろうと思いますし、山手先生が心配されているような、ヒトでいう橋本病に相当するような免疫を関与したものであるということを考えるよりは、普通の炎症細胞の浸潤として起こっているだろうという方が可能性としては高いとは思いますが、詳しいデータがないのでわかりません。最初の甲状腺の変化を取るか取らないかというのは難しいところで、より安全面を考慮した場合かもしれません。

○ 柳井座長

ありがとうございました。生データを参照できない現状では、どちらもと取れないのが正直なところだと思います。

○ 鈴木調査会座長

山手先生の指摘されたのは、特に短い方の話は 16 ページの表 5 の話ですね。

○ 山手専門委員

そうです。

○ 鈴木調査会座長

これはラットの方の話で、今、問題になっているのは表 10 のイヌですね。この甲状腺については若干解説しなければいけないことがあると思っています。代謝の実験のところでは実はラットでやった試験なんですけれども、甲状腺に若干たまる傾向があります。これはジフェニルエーテルでして、ジフェニルエーテル系の薬物は甲状腺の話は割とよく起こります。ただし、この場合ラットとイヌでは様子が違うだろうと思っています。

ラットの場合、ジフェニルエーテル系はターゲットが肝臓で、と大体見えると思うんですが、酵素誘導が結構あるみたいで、これはプロトックス阻害の問題とどういうふうに関わるか、つまりヘム合成の話の問題で結構ややこしい問題があるんですけども、一見肝機能亢進のような増が見えることがあります。そういう場合だとラットの場合はサイロキシン・バインディング・グロブリンが遺伝的にないものですから、かなり血中の甲状腺濃度も下がってしまって、そのことで下垂体からのフィードバックによって甲状腺が腫れると

いう経緯が働くことがあります。

ただ、この剤はジフェニルエーテル系の問題の中では、甲状腺に関する影響が比較的小さいように見えていました。それとイヌの問題を比べてみますと方向が逆です。加えてイヌの場合、このサイロキシシン・バインディング・グロブリンはありますから、仮に酵素誘導があつて壊されることがあつても、あまりこの変化は甲状腺には来ません。したがって、ここではラットの場合とイヌの場合は、パラレルな現象あるいは関連のある現象としてとらえなくてもいいだろうというのが第1点です。

このリンパ球の浸潤等の問題のところはどういう変化なのかは私にはよくわからないんですけれども、いずれにしてもこれはどちらかというと安全の側に立って、この豪州で取っている所見を取ったらいかがかなと。取っても基本的に NOAEL の設定にはあまり関係ないですね。決定的にこの病変が意味するところはわかりません。悪影響なのか、それとも単なる毒性の変化なのかもわからないので、安全側に立って、取っておいたらいかがかなと。ごく弱い根拠としては、この剤が一部ラットで甲状腺にたまる傾向があるよという、その程度の根拠です。いかがでしょうか。

○ 柳井座長

鈴木先生から、豪州で問題とされた 600 ppm 投与群で認められた甲状腺の変化をむしろ表 10 の方に加えるべきではないかという御意見ですが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。先ほど御説明があつたように、現時点ではわからない点が多い。

○ 山手専門委員

確かにこのイヌの甲状腺炎という所見は非常に少ないイヌで出ているという意味では気になっていたのですが、それで本当は生データ、発生率、所見が見たいというのが本音だったんです。もしこれを取るのだったら、先ほどの 16 ページのラットの甲状腺の重量もひょっとしたらもう一度考えないといけないかなと。あるいは考えるべきかなと、思ったんですけれども、鈴木先生の方でサイログロブリンの結合能がイヌとラットで違うということもありましたので、この 90 日間はこのままで保留にしておいて、イヌの方では加えるという御意見に賛同します。以上です。

○ 柳井座長

他にいかがですか。

○ 津田（修）専門委員

この中に加えることは、山手先生あるいは鈴木先生がおっしゃったことと同じことだと思うんですけれども、この書き方で EPA と豪州は別々に書いていますね。EPA の中に豪州のものを入れてしまうというのは問題があるので、これはこれで一言、豪州ではこのように言っているという書き方の方が正確ではないかと思います。

○ 柳井座長

方法論ですが、それでよろしいですか。そういうことでお願いします。

○ 山手専門委員

基本的にはそうだと思います。

○ 柳井座長

では、引き続きまして「(2) 2年間慢性毒性／発がん性試験(ラット)」についてでございます。これも1978年の試験で非常に古い試験でございます。ここで問題になっていたのは、22ページの12～13行目にありますように、結果として発がん性は認められなかったが、この試験については評価には不適切であったということがEPAの評価書の方にはっきり書かれておりますので、これは津田先生の御修文のとおりだと思いますが、よろしいですか。

○ 廣瀬委員

今の件ですけれども、発がん性の評価には適当ではないというのはわかるんですが、どうして不適切なのかということです。恐らくこの試験は最高用量が低かったんだろうと思うんですけれども、その辺りのことも説明に加えておいていただければありがたいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。いかがでしょうか。

○ 津田(修)専門委員

用量が低過ぎたと原文にそのように書いてありますので、廣瀬先生のおっしゃるとおりだと思います。

○ 柳井座長

それでは、最高用量が低過ぎたことから、この試験は発がん性の評価には不適切であると見なされたという表現でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

○ 山手専門委員

確認ですけれども、この剤に関しては、ラットの発がん性試験は成立したものがないという理解でいいんですね。

○ 柳井座長

ラットでは発がん性はないとはっきり書いてあって。

○ 山手専門委員

発がん性試験は成立していないということなので、unacceptableと書いてあるので、この剤のラットの発がん性試験は全く評価に値しないという理解でいいのでしょうかという確認です。

○ 廣瀬委員

ちょっと強過ぎるんですね。

○ 津田(修)専門委員

今の廣瀬先生のことがここに入るのは非常にいいと思います。ということは、この用量群ではなかったということになりますから、全く成立していないわけではないということではないのでしょうか。

○ 廣瀬委員

ただ、この表現だと確かに発がん性試験がマウスしかないのではないかとということで誤解を受ける可能性がありますので、その辺をうまくまとめられればいいんですけども。

○ 津田（修）専門委員

実はダーマルも、これはアクセプタブルではないんですね。ですけども、書いていない。あまり重要ではないけれども、発がんのところは重要だと思ったんです。表現が気になったんです。

○ 柳井座長

実際にこのラットの発がん性試験は評価には使用しているわけですから、その辺で EPA あるいは豪州もこれを基にして評価している現実があるものですから、それをどう考えるかですね。あとはそういう表現を誤解のない表現にさせていただくということが必要かもしれないです。

○ 山手専門委員

この 17 ページの英文を読んでいると、長々といろいろな理由で、一応はラットの発がん性の再試験を要求しなかったこととか、NOAEL は十分導き出せるようなことが書いてあるので、そこら辺をどこかに加えるべきかと思います。食品健康影響評価の辺りでもいいと思うんですけども、そこら辺は事務局で考えていただければと思います。17 ページの 3 の 5 辺りに書いてありますので、御検討ください。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 今井田専門委員

今のことで、EPA 資料の 18 ページの真ん中辺でしょうか。この段の Chronic Toxicity-Dog があって、その上になります。そこにこれに関する文章があって、「This study is classified unacceptable because no treatment-related toxicity occurred in the study and because there were a number of deficiencies in this 1977 study which would not meet current guideline requirements.」という表現があるんです。

ですけども、「The study was, however, adequate to determine a NOAEL value.」ということで、NOAEL はできるけれども、現在のガイドラインでちょっと合わないところがあるという表現ですね。この辺をくめるような文章があればよろしいかと思うんです。

○ 鈴木調査会座長

端的にお話をしようと思うんですけども、基本的に最高用量が低いということから、ハザードとしての発がん性はこの試験では確認できていないということですね。ただ、実質的に長期間を測ったときに、がんに関しては、この実験群に関しては出ていなかった。

確かに現行のガイドラインと比較すると適合しない部分があるけれども、NOAEL の設定はできるだろうと考えた。そのようなことで、この意味合いとしてはいいですか。

○ 山手専門委員

今、今井田先生が言われた 18 ページの件と、私が言いかけたのは 17 ページの 3.5 の Chronic Toxicity のところの 6 行目に、最後の方から、「because a NOAEL could be established」更に「because toxicity occurred in the chronic dog」と書いてありますので、より低いイヌの用量では毒性はイヌで取られているということもありますので、そこも含めて書いてもらえればいいと思います。要するに、NOAEL は他の試験を含めて決定できるということだと思いますので、そういう文言を入れてもらえればいいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。この辺は整理していただいて、誤解のない表現にすることで、先ほどの今井田先生と山手先生のアドバイスを参照していただくということでよろしく願います。

引き続きまして、山手先生の方から豪州の所見についてコメントが出ています。20 行目ですね。この説明をお願いします。

○ 山手専門委員

これは豪州が 12 か月のいろいろな変化を毒性所見と取っていることに対して、一方 EPA ではそういう所見を取っていないということを私の方で解釈したいということだけです、これはこれでいいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。引き続きまして「(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)」でございます。これも 1977 年の試験でありまして、ガイドラインについては随分変わっているということですね。

23 ページ目で、山手先生の方から非常に重要な御指摘をいただいています。豪州の評価書では、腫瘍の増加はなかったとの記載になっていると。肝腫瘍の発生に有意差があったのか、または数を表示できないかということですが、事務局の方でその下にありますように、検査個体数分の腫瘍発生数は陰性対照群及び溶媒対照群で、それぞれ 47 分の 1 及び 47 分の 0、200 ppm 投与群で 52 分の 8 となっていますということですが、こういうことからすると、有意差については、記載はなかったと思うんですけれども、その辺をどうとらえるか。腫瘍の増加傾向ははっきり見られると思うんですが、いかがでしょうか。今井田先生。

○ 今井田専門委員

統計学的に有意な差があるかどうかというのは重要だと思うんですけれども、どうでしょうか。山手先生に聞きたいんですけれども、具体的な数字を盛り込んだ方がいいということですか。

○ 山手専門委員

もしわかるのであればという条件です。1 つはそれを見たら 200 ppm なので、その中間と低用量には多分なかったのではないと思うんですけれども、そういう意味では用量相関性がないんです。

それと同時にもう一つ聞きたかったのは、腺腫と腺癌の数の割合がどうなのかというのが具体的にわかれば評価しやすいかなという理由でコメントをしたんです。豪州は用量相関性がないという点で、腫瘍が関連した発生はなかったとなっていると思うんですけども、実際は腺腫と腺がんはきちんと分けて、そのトータルという評価をすべきかなというのが私の考え方で、それに基づいてどうするかということを議論したかったんですけども、このところは EPA の記載と同時に、この合計の数がもしあれば記載しておいて、EPA で書いているように肝臓の腫瘍の合計値が増加したというのは、とどめておいてもいいかなと思うんです。以上です。

○ 鈴木調査会座長

若干解説しないといけないのですが、EPA の 20 ページと 26 ページ以降のところをつないで読まないで、このマウスの話ははっきりしなくなってきました。いずれにしても、そこに事務局で書いてくれたような発生率の話があって、山手先生の御指摘のように hepatocellular adenomas と carcinomas が 3 で頻度が出てあります。これは Q_1^* を計算する根拠に使っているということで、これは発がん性ありの話にしています。

26 ページのところに、「possible human carcinogen」という評価がされています。したがって、 Q_1^* で閾値用量みたいなものを計算する話の根拠に使っているということをまず御理解していただきたいと思います。ちなみにこのところで、陰性対照の 47 分の 1 と、200 ppm の 52 分の 8 を用いて、 2×2 分割表のカイ二乗検定をやると、カイ二乗は 10 コンマ何という大きな値になりまして、これは明らかに有意差があります。以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。鈴木先生の方から御指摘のあった 26 ページ目のピュアレビューの結果も併せて考えることになると、確認された明らかな発がん性があるんですけども、possible human carcinogen であると。

○ 山手専門委員

そういうことになりますと、合計の後に具体的な数字を入れていただいて、最後は有意に増加したという言葉を入れていただく方がいいのではないかと思います。ただ、私としては用量相関性がなかったというのは、入れない方がいいでしょうか。そこは気になりますけれども、議論をしてください。純粹にがんの合計で、括弧して何例が有意に増加したという表現にしておいていただければと思います。

○ 柳井座長

これは具体的な例数は 20 ページに中間の方がいないということですが、有意差検定はこちらにも書いていないんですけども、有意な有意差が認められたと書くには評価書に有意差検定がないから、そういう意味では困りますね。

○ 鈴木調査会座長

それは気になさることはなくて、私はさっき計算したので、有意差がありますよ。有意差がなければ、この Q_1^* の計算とか、そういう話は持ってきませんから、それはあったとし

て全然問題ないと思います。

○ 柳井座長

では、評価書たたき台として有意差ありと書くことができると認識しました。そうなる
とマウスでは肝腫瘍の増加が認められたという結論でよろしいかと思いますが、よろしい
ですね。

今の重要な問題を含みますが、今のところで特に御指摘がなければ、時間も押してきま
したので、次の「13. 生殖発生毒性試験試」の説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

23 ページ「13. 生殖発生毒性試験」でございます。大谷先生は今日お休みですけれども、
26 ページに書かせていただきましたとおり、事務局の原案どおりで特に問題ないというコ
メントをいただいております。

試験の中身でございます。23 ページの「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。
純度 71.4% の原体を使った試験でございます。結果は表 12 で、まず、最初のもので米国
の評価書に基づいて記載しております。親の方では体重、肝臓、腎臓への影響が認められ
ています。児動物の方は低体重ですとか、腹当たりの生存児数の減少ということで、無毒
性量としましては、親動物、児動物とも 400 ppm ということで取れております。

一方で豪州の方の評価書に基づいた結果でございますが、その下のところに記載してお
ります。児動物は同じですけれども、所見で細かいのを見ると違いますが、母動物の 400
ppm のところで、腎盂鉍質沈着を取っておりまして、親動物の無毒性量が 100 ppm という
ことになっております。こちらにつきましては、先ほど同様にどちらをこの部会の所見と
するか御検討いただきたいと思っております。

25 ページ「(2) 発生毒性試験 (ラット) ①」でございます。こちらは純度 98% の原体
を使って実施しておりまして、母動物、胎児に検体投与の影響は認められなかったとい
うことで、無毒性量は最高投与量の 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性
は認められておりません。

「(3) 発生毒性試験 (ラット) ②」でございます。純度 71.4% のものを用いた試験で
ございますが、こちらは母動物最高用量で死亡または切迫と殺、いろいろな臨床所見が認
められております。その下の用量 183 mg/kg 体重/日でも赤色分泌物、軟便等が認められま
した。胎児では最高用量 841 mg/kg 体重/日のところで早期胚吸収されて、生存胎児が存在
しなかったという結果でございます。183 mg/kg 体重/日においても早期胚吸収率の増加、
低体重が認められました。同じく血管の変異、骨格変異等が認められております。無毒性
量としましては母動物、児動物とも 18 mg/kg 体重/日であると考えられました。

「(4) 発生毒性試験 (ラット) ③」でございます。こちらは検体純度は不明でございま
した。母動物の方は最高用量で死亡が認められております。150 mg/kg 体重/日への影響が
認められました。胎児の方も 150 mg/kg 体重/日で早期胚吸収等が認められました。無毒性
量としましては、母動物、胎児とも 15 mg/kg 体重/日であると考えられました。

「(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ①」でございます。こちらは検体純度 98%でございます。母動物では最高用量で死亡、流産等が認められております。その他、臨床所見は一般状態の症状は認められております。

胎児の方では同じく 90 mg/kg で後期胚吸収、腹当たりの生存胎児数の減少が認められました。無毒性量としましては、母動物、胎児とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられました。こちらにつきましては、催奇形性は認められませんでした。

「(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②」でございます。検体純度 94%でございます。こちらにつきましては、125 mg/kg 体重/日まで試験が実施されておりました。母動物、胎児とも検体投与による影響は認められなかったという結論でございます。

生殖発生毒性は以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、順を追って検討していきたいと思っております。

まず問題となりますのは、24 ページに示しましたように、米国と豪州の所見を書いた表 12 があるわけですが、こちらの方の親動物の所見で米国の方は 400 ppm 以下は雌雄とも毒性所見なしということで、無毒性量が 400 ppm 以下となっておりますが、豪州の方は 400 ppm 以上のところで腎盂の鉍質沈着という所見を拾ってしまっていて、そのために無毒性量が 100 ppm となっているという、この差をどういうふうに理解して、どちらを採用すべきかを議論していただきたいと思っております。

勿論米国の方も腎盂の鉍質沈着という所見はあります。それは 1,600 ppm 以上です。この米国と豪州がどのような観点から毒性所見として鉍質沈着を採用したかという観点がよくわからないのはあります。しかしながら、データがない現状ですが、これはどういうふうに考えるかということを経験していただきたいのですが、津田先生、いかがですか。

○ 津田 (修) 専門委員

先ほどと同じような判断をしていったらいいのではないかと思います。つまり、どちらに決めるという根拠がないので、併記しながら、より安全な方を採用して評価をしていくということ以外にないと思っております。

○ 柳井座長

ありがとうございました。そうしますと、先ほどと同じ方針で処理するとなれば、豪州の方がより低い投与量の毒性所見を拾っているということで、ただ腎盂の鉍質沈着というものの性格がどのようなものかも、この用語を見ただけでは理解できないという点があります。その点は山手先生、どう考えていますか。

○ 山手専門委員

この剤の毒性をどうとらえるかということに集約すると思うんですけども、確かに他の毒性試験を含めると、肝臓、腎臓、造血系に何らかの影響を与えているなど。ましてこの繁殖試験では腎臓にいろいろな変化があって、個々所見を取っているのが伺えます。鉍質沈着ですのでダイレクトな変化とすれば、カルシウムやリンとかそういう代謝異常も一

つ考えるべきでしょうけれども、毒性の方を見るとリンやカルシウムの動きがあまりないので、そういうものではなくて、多分何らかの変性に伴う、いわゆる異栄養性の石灰沈着のようなものかなととらえる方が、この所見はいいかなと。

そういうことになると、他の腎臓のさまざまな所見と関連したものの流れの一つかなという印象を受けます。そういう意味では確かに腎臓に幾つかの所見がありますので、その流れの中で豪州でも、腎盂の鉍質沈着は毒性としてとらえられたのかなという印象があります。本当はこれも今、津田先生が言いましたように、生データに立ち返って、きちんと発生頻度、所見を見たいと思うんですけれども、できない限りにおいてはより厳しい評価をする方がいいかなと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

大局的な観点からすると、例えば腎臓がこの剤ではターゲットであって、90日間亜急性毒性試験も評価書18ページの(3)の試験では雄、雌ともに腎臓に鉍質沈着が1,000 ppm以上で認められているという状況がありますから、妊娠期間中の問題で雄の方はあまり関係ないんですけれども、もしかすると雌などでは多少、これは水分の問題の保持のところが非常にややこしくなるので、腎臓のところに影響が出やすくなるというのは一般の妊娠時の話のところ。

あるいは保育などでミルクがたくさん出るところでは、そういうのがありますから、もしこういう所見があれば、こういうのは一応取っても悪くないだろうと言うことで、本当のところはわかりませんが、先ほど津田先生がまとめてくださったように、これについては安全側に立って400 ppmの所見を取るというふうにしておけばよいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。他になければ、遺伝毒性試験の御説明。

○ 鈴木調査会座長

発生毒性試験のところ若干あります。(4)の試験をどうするかと思って悩んでいたんですけれども、オーストラリアで評価に使っているようなので、しょうがないかとは思っているんですけれども、ラットの系統や数もわからない、原体の純度もわからないというので悩んでいます。実際は半分冗談めいた話をしておきますけれども、この剤がもし日本で登録があって、評価しなくてはならないということになると、とてもややこしい問題が多分起きたらと思うと思います。

なぜかという、最初にこのローム・アンド・ハースで開発されて、その後マクテシム・アガンというのがジェネリックでかけているんです。そうなった場合に日本だと同等性の問題とか、ものすごくややこしい話が起るんです。これは幸い日本の登録剤ではないので、半分は良かったなと思っています。

それはさておき、これはどういうふうにしますか。なくてもいいような気もするし、あっても別に特に問題はないと思っています。

○ 柳井座長

系統が不明、匹数も不明、純度も不明となると、何を見ているのかわからなくなってしまうので、もしよろしければ削除しても。

○ 鈴木調査会座長

参考とかですね。

○ 柳井座長

参考にした方がいいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

豪州では記載されているわけですので、参考にしておいた方がいいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。

○ 山手専門委員

(6) も同じですか。

○ 鈴木調査会座長

ただ、(6) は割と純度の高いものを書いてありますから。

○ 山手専門委員

わかりました。

○ 柳井座長

ありがとうございました。他に生殖発生毒性関係で、特に大谷先生の御指摘もなかったのですが、委員の先生方の御指摘が他になれば、次の遺伝毒性試験の説明をお願いしたいと思います。

○ 高橋評価専門官

26 ページの下から「14. 遺伝毒性試験」でございます。結果が 27～28 ページにわたって表で記載してございます。

まず表 13 でございます。純度 96～99% の原体を用いた試験結果でございます。こちらの方では復帰突然変異試験の 4 つ目の試験で一部陽性が認められております。表 14 の方は純度 71～73% の原体を用いたものがございしますが、遺伝子関係の変異原性試験を一部陽性の結果が認められております。

26～27 ページにかけて記載させていただきましたとおりで、トータルとしては、オキシフルオルフェンは生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものということで記載させていただいております。以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。遺伝毒性試験に関して、布柴先生、全体をまとめていただけますか。

○ 布柴専門委員

私自身も本当は生データが見たいというのは確かにありまして、表 13 の純度 96~99% までで出ている 4 つ目の陽性というのは、これを読む限りでは最も高い析出している濃度で出ているということが書いてあるだけで、恐らく最高濃度のところでぼんと上がっているということなのではないかと推測できるということです。それほど大きな問題ではないのではないかとと思うのですけれども、なにぶんデータが見られないので、そういう判断でいいかと思います。

対象のところが全部不明になっていますけれども、実際に書かれてはいないんですが、A mes と書いてあるので、*Salmonella* と書いていいのではないかと思うんです。実際にどういう、TA98 なのか 100 なのかということに関しては全然書かれていないのでそれはもう書かずに、*Salmonella typhimurium* だけを書いてもいいのではないかと思います。

表 14 の方です。これがもっと気持ち悪くて、純度 71~73% のもので陽性というのが幾つか出ています。それで例えば上 2 つに関しては、一番上のものは先ほどのと同じで、インソルブルなドーズのところに出ているということが記載されている。2 つ目のものに関しては、これはひょっとしたら出ているのかなという気もするんですが、いろいろなストレインで出ているということが書かれています。そういうのを付け加えておいた方がいいのかなという気もしています。

その次の遺伝子突然変異試験に関してですけれども、マウスリンパ腫細胞のものは 1.95 ~40 のドーズを取っているんだけど、no dose response と書かれているので、その中のドーズのどれかでぼんと上がっているという感じではないかと推測します。

一番最後の小核試験ですけれども、1.19 mg/kg 体重/日と書いていますが、「up to 1.19」と書いてあるので、多分ドーズを取って陰性と言っているので、これは信用できるだろうなと思います。

結論的には事務局で書かれているような、微生物の試験で幾つか怪しげなものもありますけれども、最終的には小核で *in vivo* でネガティブということなので、こういう系でいいのではないかと判断しました。以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

表 14 の上の対照のところの不明、不明は。

○ 布柴専門委員

これも *Salmonella* でいいと思います。

○ 柳井座長 わかりました。遺伝毒性試験は問題となるような遺伝毒性はないという結論ということで、次のマウスの発がん性試験については、肝臓で腫瘍の増加が認められたことも踏まえて、閾値が設定できるかという点について、議論をしていただきたいと思います。遺伝毒性なしということなので、結論としては閾値は設定できると考えられますが、いかがでしょうか。

○ 布柴専門委員

済みません1つだけ。この71~73%の原体と純度の高いものというのは、実際に使用するというようなことを想定した場合に、どちらを使うことになるんですか。

○ 柳井座長

與語先生、いかがですか。

○ 與語専門委員

一般的にはこの70%という低い原体を使うことがあまりないと思います。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

27ページですが、小核試験をはじめ *in vivo* の試験では結果がすべて陰性であるということが書いてあるんですが、*in vivo* で小核以外は何かありましたか。

○ 布柴専門委員

in vivo は小核だけです。

○ 津田（修）専門委員

これは *in vivo* ですか。

○ 布柴専門委員

in vivo で書いてあります。

○ 津田（修）専門委員

in vivo での UDS は、つまり増殖だけを見るという議論がありますね。この場合は *in vivo*。

どこに書いてありますか。

○ 布柴専門委員

22ページですね。

○ 津田（修）専門委員

in vitro、UDS と書いてありますか。

○ 布柴専門委員

真ん中辺りです。表の上から6つ目です。

○ 津田（修）専門委員

私が見ている28ページは *in vitro* になっていますよ。*in vivo* は1つだけありますね。詳細は不明。

○ 布柴専門委員

とにかくこれしかないので、判断のしようがない。

○ 津田（修）専門委員

発がんが見られていなければいいんですが、見られた場合に少なくとも先生のおっしゃるように Ames の結果が疑わしくて、なおかつ小核というのは血液中で作用発現しない場合

には、検出力はそんなに高くないということもありますね。そのようなことを考慮するとその場合はここまで言い切れるのでしょうか。

○ 布柴専門委員

先ほども言ったように、71~73%の方でポジティブが多くて、少なくとも96%とか99%の高純度の方に関しては、恐らく陽性に出ているものも1つドーズが出ているだけと書かれているので、純度の高い原体は多分ネガティブなのではないかということは言えるんですが、71~73%の場合にそのものではなくて、不純物として含まれているものの中に、ひょっとしたらポジティブになるようなものがあるかもしれないということは否定できないというところはあります。

ただ、71~73%のものに関しても、どの程度が本当にクリアーに dose dependent にポジティブになっているかというのがはっきり記載されていないので、この部分は判断しかねるというのが正直です。マウスリンパ腫細胞に関しては、no dose response ということがたしか書いてあったと思いますので、それはいいとして、Ames に関してはそういう記載がほとんどないので、頭を抱えていました。そういう意味で、どちらが使われるのか。

○ 奥語専門委員

この表現でいいのかわかりませんが、EPAの2番目の資料のオキシフルオルフェンの参照3です。一番最初の構造式のあるところの一番下を見ていただくと、technical registration というのがあって、要するに70%だったのを99%まで増加させたということで、これは最初はすごく低かったのを近年では純度を高めていると書いてあると理解すれば、今回の判断は九十何%の方でいいのかなと思います。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

発がん性は真ん中の用量ではないかと思うんです。87%か何かではないですか。

○ 柳井座長

発がん性はかなり古い年代の試験なので。

○ 津田（修）専門委員

不純物があって、それが取り除かれたというのならいいけれども、それではなくて、例えばいろいろなことをやって、検出力にも問題があって、あちらでは出て、ここでは出ないということになると慎重でなくてはいけないし、確かに先生のおっしゃるように高純度のところがこれだけやっても出なかったらいいんだと言えるのも思うのですが、どうなんでしょうか。私自身もよくわからないところです。

○ 鈴木調査会座長

先ほど、日本の登録だとすごくややこしいことになるよという話をしたのは、そういう部分もあって、現状ではインポートトレランスであるし、先ほど奥語先生が指摘してくださったように、ローム・アンド・ハースのものもアガンのものの非常に高純度なものが現

在も使われているということから考えて、なおかつ残留農薬のレベルの話が暴露水準であるということを見ると、ここはあまり神経質に考えなくてもいいのかなと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。よろしいですね。

○ 今井田専門委員

これは、結局 UDS 試験は *in vivo* の試験なんですか、*in vitro* の試験なんですか。表の上と下で同じ UDS 試験とあって、上は *in vivo*、下は *in vitro* が入っているので、これは整合性を持たせなくていいんですか。

○ 布柴専門委員

この EPA の表にも両方とも書いてあるんです。詳しいことは一切書かれていないので、信用するしかしょうがない。

○ 今井田専門委員

両方あっていいのであれば、それでいいと思うんですけども、表としてみると整合性が取れていないような気がするんです。

○ 根本専門委員

この表を見てみますと、上の方の *in vivo* にしているのは処理濃度、投与量。これを見ますと *in vivo* の実験ですね。

○ 鈴木調査会座長

今の EPA の資料の参照 2 の 22～23 ページに今のところが書かれていまして、22 ページの方は高純度のもので、ここでは真ん中辺に *in vivo*、ラット UDS というのがあって、今の根本先生の御指摘のとおり 2,000 mg/kg 体重/日の話が *in vivo* で投与されています。

次のページを見ますと 71% のものがあって、*in vitro* の UDS 試験があります。これは投与量が 25 μ g/mL となっていますから、これはやはり *in vitro* だね、という話になると思います。

○ 柳井座長

その辺は後で御確認いただいてよろしいですか。

では、時間が押してきましたので、肝心なところを議論しなくてはいけないと思います。遺伝毒性はないという結論なんですけど、それに準拠してマウスで発生した肝細胞腺腫及びがんの発生頻度の増加をどう考えるか。発生機序は遺伝性メカニズムとは考えがたいということから、評価に当たって閾値を設定することは可能であるということが考えられます。いろいろと議論はありましたが、その閾値設定は可能であるということで提案したいのですが、これについて御意見がありましたら。データが非常に限られている現状ですが、EPA、豪州の結論も参考にして総合的な考察したところ、閾値設定はできると考えられます。

それでは、事務局の方から食品健康影響評価について、説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

29 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。

動物体内運命試験において、主要排泄経路は糞中でありました。主要代謝経路はここに示したとおり、玉井先生から一部修文をいただいております。

標的臓器につきましては、血液、肝臓、腎臓ということでございました。今、結論をいただきましたとおり、生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかったと結論しております。

マウスの肝腫瘍につきましても、遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、閾値設定が可能ということで記載してございます。

植物体内運命試験の情報はほとんどございませんでしたが、EPA の結論に従いまして、暴露評価対象化合物オキシフルオルフェン(親化合物のみ)という形で記載しております。ここにつきましては與語先生から修文を含めたコメントをいただいております。

17 行目以降、無毒性量の取れなかった試験について、いろいろと記載してございますが、長期、複数の試験があることから、それぞれの動物で無毒性量は取れていると判断しております。

最小の無毒性量ですが、31 ページの表 23 で御確認いただきたいと思っております。食品安全委員会で空欄になっておりますところが、米国と豪州で NOAEL の取り方が違っていたものでございます。

まザラットの 90 日間の亜急性毒性試験①でございますが、14～15 ページの試験でございます。こちらは豪州の方を採用したということで、食品安全委員会の NOAEL としましては、46.7 mg/kg 体重/日と 50.4 mg/kg 体重/日という理解でございます。

2 年間慢性毒性／発がん性併合試験でございます。こちらは 22 ページの記載でございます。こちらにつきましては EPA の方の結論を採用したと理解しましたので、食品安全委員会としましては 57.0 mg/kg 体重/日と 72.6 mg/kg 体重/日を取るという理解でございます。

2 世代繁殖試験につきましては、24 ページでございますが、オーストラリアの方を取るということで、食品安全委員会としましては 8.4 mg/kg 体重/日と 7.7 mg/kg 体重/日を採用したという理解でございます。

32 ページの一番下、マウスの発がん性試験です。こちらは幅で記載してあるというような形でございますので、通常の食品安全委員会の記載に従って、雄 3.0、雌 4.0 ということで記載したいと思っております。

33 ページのイヌでございます。こちら豪州で小さい方を雌雄トータルで取っておりますが、食品安全委員会としては別々に取るという今までのやり方で、雄 3.0、雌 3.0 と記載したいと思っております。

これらを総合しますと、一番小さい NOAEL としましては、イヌの慢性毒性試験は雌の 3.0 mg/kg 体重/日と、マウスの 32 ページのところの 2 年間発がん性試験の雄の 3.0 mg/kg 体重/日が同じ値で、いずれも参照の値となっております。これに安全係数 100 で除した 0.03 mg/kg 体重/日を ADI として提案しております。以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。まず食品健康影響評価についての記載ですが、幾つかの修文がありました。29 ページの 5 行目「経口投与後の」を追記していただきました。

玉井先生の方から、前にもあった用語の訂正ですが、6 行目「ジエチルエーテル」を「ジフェニルエーテル」と修文する。これは問題ないと思います。

毒性試験の標的臓器については、そこに書いてありますように血液、肝臓及び腎臓ということによろしいかと思えます。遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験については、マウスの雄で肝細胞腺腫及びがんの発生頻度の増加が認められた。しかしながら、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたいと。それで閾値を設定するという表現によろしいかと思えます。

與語先生の方から 14 行目で「植物体内運命試験を含む」という追記をするということですが、與語先生、よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

それをお願いいたしたいと思えます。

○ 柳井座長

それ以下はラットの 90 日間亜急性毒性試験②で、雌雄で無毒性量設定ができなかったことに関して、より低い用量で実施された 90 日間亜急性毒性試験③で無毒性量が得られているということとか、幾つかの試験についての無毒性量が設定できなかったことに対する説明を書いていただきました。

結論としましては ADI は設定できるということで、どの無影響量を採用するかということに関しましては、事務局の方から説明いただきましたように、イヌの慢性毒性試験の 2 年間混餌投与と、マウス発がん性試験の 2 年間で 3.0 mg/kg 体重/日という無毒性量が得られていますので、安全係数 100 で除しました 0.03 mg/kg 体重/日をこの委員会での ADI として提案したいと思えますが、いかがでしょうか。

○ 今井田専門委員

文章の問題だけです。11 行目の「発がん性試験において、マウスの雄で肝細胞腺腫及び癌の発生頻度の増加」という表現ですと、腺腫も発生頻度が増加し、がんも発生頻度が増加したように取られかねないので、これは腺腫及び癌を足した合計の腫瘍の発生頻度が増加したということなので、合計という言葉を入れた方がいいかと思えます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。英語ではコンバインドですか。

○ 今井田専門委員

腺腫及び癌の合計した腫瘍の発生頻度が増加とか、そういう表現。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

○ 山手専門委員

表 23 のところですが、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の米国のところで、発がん性は認められないと書いてあるんですけれども、これは津田先生が修文されたように発がん性の評価には不適切と書いてあるので、表現は変えていただきたいです。

結局、豪州はラットの 2 年間の試験に基づいて 12 か月の甲状腺の重量の減少と肝細胞肥大を取って 2.5 mg/kg 体重/日としたということですね。これは先ほどもう少し説明しないといけなかったんですけれども、私自身はその 12 か月の変化が 24 か月の時点が出ていないので、適用範囲なので、これは毒性所見と取らないでもいいのではないかとということで、22 ページがそういうコメントになります。追加しておきます。以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。ただ、EPA も発がん性は認められていないということははっきり書いているんですけれども、その試験が投与量では不適切だったというのはコメントとして入れる必要がありますが、その辺はどういたしましょうか。

○ 山手専門委員

そういうふうに書いてありましたか。アクセプタブルではなくて。

○ 柳井座長

「There was no treatment-related effect on carcinogenicity in the rat study.」と書いてあったので、EPA の 20 ページの 3.6 の Carcinogenicity のところですね。

○ 山手専門委員

これはマウスですね。

○ 柳井座長

ラットのところではないですか。

○ 山手専門委員

中間のところですね。

○ 柳井座長

「3.6 Carcinogenicity」の一番下のところに表現があります。EPA は、発がん性はなかったのですが、試験そのものについては用量設定に問題があるということを言っているのではないかと私は理解しているのですが、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

EPA でそのように書いてあるのであれば、このまま残していただいてもいいかと思いません。

○ 柳井座長

他に御意見はありませんでしょうか。どうぞ。

○ 北條評価課長

EPA の評価書の参照 2 の 1~2 ページに HAZARD CHARACTERIZATION という項目がありまして、そこに評価のアウトラインが記載をされております。今の発がん性のことについては、2 ページの 3 段目に「Oxyfluorfen is classified as a category C, possible human car

cinogen」云々とありますので、EPAとしては発がん性の可能性のあるものという評価だろうと思います。

○ 鈴木調査会座長

そのことについては、先ほど若干説明しました。ただ言葉が足りなかったんですが、EPAは現在、possible human carcinogenとlikely human carcinogenという形のカテゴリゼーションを行っています。possibleの場合は一種類の実験動物でがんが認められた場合に、そういうふうに分類すると聞いています。2種類以上出てくるlikelyという形に評価が変わるんだそうです。

そういうことはこの会の中でも議論をしたつもりだったんですけれども、マウスの肝臓の腫瘍性の変化のところを用いて、 Q_1^* というような係数を計算するのに使っているという比較的近代的な対応が取られている剤でございます。

○ 柳井座長

マウスに関してははっきり言うとテーブルの方でも、雄で肝細胞腺腫及びがんの増加となっています。

○ 山手専門委員

結局、米国のところで、ラットの発がん性は発がん性が認められないという記載があるので、これはこれでいいと思うんですけれども、その一方でunacceptableと書いてありますので、この委員会ではどうするかという表現ですね。たたき台の31ページのラットの2年間慢性毒性試験に何を入れるかということになると思います。発がん性試験は成立していないという表現になるのかなと思いますけれども。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

ここにはこのとおりで、発がん性はこの実験では見られなかったもので、なしと書いて、用量が低過ぎたために発がん性試験としては不適切であるが、低用量で認められないということはデータとしてありますので、さっき廣瀬先生がおっしゃったように、用量が低過ぎるためということを書いておけばいいのではないのでしょうか。

○ 柳井座長

文章のところで、ラットの2年間の発がん性試験では発がん性は作用が認められなかったが、用量設定には疑問が残ったと。その文章を考えていただければ。ラットでの発がん性はなかったとEPAも言い切っていますので、時間がもう来てしまいましたので、かなり議論をし尽くしたと思いますので、よろしいでしょうか。

○ 北條評価課長

もう一点、先ほどのEPAの参照2に、HAZARD CHARACTERIZATIONの1ページのところに例の検体が古くは70%くらいで、最近のものについては98%になっているといったような下りがありまして、更に現在使われている農薬は高純度な方を使っているといったような

ことも書かれております。

そういう古いデータと新しい剤を使ったデータが混在しているような記載がありますし、先生方の議論でもいろいろありましたので、例えばこの辺のところをうまくサマライズして、評価書の安全性試験の冒頭に若干注釈的に入れておいた方が、読み手としてはわかりやすいのではないかと思います。試験成績の要になっているところについては、追加的に発生毒性とか遺伝毒性、これは高純度のものを使ってやられているということで、多分幾つか催奇形性を疑わせるような所見であるとか、遺伝毒性の方で若干疑義があるようなところがあって、追加的に多分やったのではないかと想像されますので、この辺をうまく使って入れ込んでおいた方がわかりがいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

開発の経緯のところにも今のようなことを書き込んでおけば、役に立つのかなと思っております。

○ 柳井座長

ありがとうございました。どうぞ。

○ 前田評価調整官

29 ページの食品健康影響評価の 23 行目から下の表現で、NOAEL を 3.0 mg/kg 体重/日ということで設定されているんですけども、オーストラリアの 2 年のラットの 2.5 については、特に記載をここでせず 3.0 という表現でいいのかどうかというのを疑問に思いました。

○ 山手専門委員

それに関しては、先ほど 22 ページのところ、私の方でオーストラリアの試験は入れなくてもいいのではないかとということで議論をさせていただいたんです。それが実際に EPA の文章の中にも 7~9 ページにそういう意味合いのことが書いてありますので、一応議論はしてあるので、あえて最後のところに入れなくてもいいのではないかと思います。

○ 津田（修）専門委員

31 ページでは、この委員会としては 2.5 ではない方を取るということを決めましたので、特別問題ないと思います。

○ 柳井座長

他によろしいですか。それでは、この剤の進め方について、事務局の方から説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

本日は ADI の設定をいただきました。評価書の方は大分修文がありますので、まとめた形でまた先生の方に御確認をいただくことになると思います。よろしく願いいたします。それが整い次第、幹事会の方に報告したいと思います。以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。他に事務局からよろしいですか。

○ 佐藤課長補佐

今後の予定です。本部会は、次回は10月6日、12月1日を予定しております。年内はそれで終わりになります。1月からはまた日程調整をよろしくお願いいたします。

幹事会は今週金曜日の11日に予定されております。以上です。

○ 柳井座長

長らく真剣な議論をしていただきまして、ありがとうございました。これで本委員会を閉めさせていただきたいと思っております。ありがとうございました。