

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 確認評価第二部会 第29回会合議事録

1. 日時 平成22年2月16日（火） 14:00～16:52

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（ノルフルラゾン及びピメトロジン）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、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、林専門委員

(食品安全委員会委員)

長尾委員、廣瀬委員、見上委員

(事務局)

栗本事務局長、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 ノルフルラゾン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 ピメトロジン農薬評価書（案）（非公開）
- 資料4 海外評価機関の評価を基に作成する評価書の記載について
- 参考資料 ピメトロジンの審議経緯について（非公開）

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

それでは、定刻になりましたので、ただいまから第29回「農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催いたします。

本日は専門委員の先生方7名に御出席いただいております。また、確認評価第三部会より鈴木専門委員と林専門委員に御出席いただいております。食品安全委員会から3名の先生方に御出席いただいております。

それでは、以後の進行を柳井座長によりしくお願いいたします。

○ 柳井座長

皆様、よろしくお願いいたします。それでは、議事を進めさせていただきます。本日の議題は御案内のとおり「(1) 農薬(ノルフルラゾン及びピメトロジン)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お立場から御意見をちょうだいしたいと思います。

開催通知で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、よろしくお願いいたします。

事務局から資料の確認をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、机の上の資料をお願いいたします。上から順に、議事次第、座席表、専門委員の名簿、審議の状況をまとめたリストが資料1になります。

資料2「ノルフルラゾン農薬評価書(案)」。

資料3「ピメトロジン農薬評価書(案)」になります。

ピメトロジンにつきましては、専門委員の先生方のコメントを別紙で用意しております。

そのほかに資料4を用意しております。

最後に参考資料で「ピメトロジンの審議経緯について」です。

以上です。

○ 柳井座長

それでは、議題に入りたいと思います。農薬ノルフルラゾンの食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯を含めて事務局より御説明をお願いいたします。

○ 山下評価専門官

説明いたします。ノルフルラゾンは除草剤でございます。いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴って、2008年3月25日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

昨年12月1日に開催された前回の本部会において、途中まで審議を行っております。本日は発生毒性試験以降の審議をお願いしたいと思います。

評価資料につきましては、事前に送付しておりますけれども、前回の審議のものは反映した形で送っております。各専門委員の方々から御意見をいただいておりますので、見え消しにして作成してございます。では、内容につきまして説明させていただきます。

13ページの20行目「12. 生殖発生毒性試験」がでございます。

「(1) 3世代繁殖試験(ラット)」がでございます。こちらの試験でございますが、24～

25 行目にかけて記載しておりますけれども、本試験の F<sub>1a</sub> 動物は 9 か月間の慢性毒性試験及び 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験に使用されております。本試験につきましては、試験の詳細が不明でございまして、ただ投与による繁殖能に対する影響はいずれの投与群でも認められなかったということでございます。

14 ページの 6 行目に「事務局より」というボックスを書いております。EPA は先ほどの 9 か月の慢性毒性試験と慢性毒性/発がん性併合試験の試験から NOAEL を設定しておりますけれども、試験成績の記載は少なく、繁殖能への影響は認められないとだけ書かれているということで、詳細は不明です。このデータにつきましては、参考データとするのが適当ではないかということで提案をさせてもらっております。

その上に豪州の評価を少し書いてありますけれども、こちらの方も詳細は記載されていませんでした。そういったことで、参考データというようにしたいと考えておりますけれども、これにつきまして、大谷先生からでございますが、「参考データで結構だと思います」とコメントをいただいております。

なお、豪州の方の評価ですけれども、繁殖能の低下、生存率の低下、胚吸収の増加が認められたというようなことが書かれております。

「(2) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。匹数は不明ですけれども、混餌投与によって実施されております。表 7 を見ていただくとわかりますが、毒性所見が記載されております。親動物につきましては 750 ppm 以上投与群で肝及び腎絶対重量の増加、肝細胞肥大といったものが認められておまして、無毒性量は 150 ppm と考えられております。児動物につきましては、1,500 ppm で出生児死亡とか死産児の増加などが認められておまして、無毒性量は 750 ppm と考えられております。繁殖能に対する影響は認められなかったという結果でございます。

15 ページに米国の評価がございます。こちらにつきましては 6 行目に書いてありますけれども、繁殖能の無毒性量は 750 ppm としてあります。児動物というのが繁殖能というふうにここでは記載されております。

「(3) 1 世代繁殖試験 (マウス)」でございます。こちらの方は最高 340 ppm で投与しているんですけれども、親動物、児動物とも最高用量で毒性の影響が認められていません。したがって、本試験につきましては、最高用量 340 ppm が無毒性量と考えられます。繁殖能に対する影響は認められなかったということでございます。

「(4) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。こちらは母動物で 100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められております。胎児では 400 mg/kg 体重/日投与群で第 10~13 胸椎分節及び第 14 痕跡状過剰肋骨が認められたということですが、対照群との間に統計学的有意差は認められなかったということでございます。これらの骨格変異は母動物からの二次的な影響と考えられたということでございます。

母動物につきましては、無毒性量が 100 mg/kg 体重/日未満ということで、無毒性量が求められておりません。胎児につきましては、最高用量の 400 mg/kg 体重/日と考えられてお

ります。

「(5) 発生毒性試験(ウサギ)」でございます。こちらの方は母動物で 60 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び流産が認められております。胎児では同じく 60 mg/kg 体重/日投与群で低体重、統計学的に有意な前頭骨及び第 16 尾骨化遅延等々が認められております。これらは母動物の二次的な影響と考えられております。

本試験において 60 mg/kg 体重/日投与群で母動物で体重増加抑制、胎児でも低体重等が認められておりますので、無毒性量は母動物、胎児ともに 30 mg/kg 体重/日であると考えられております。こちらにつきましては、専門委員の先生から修文をいただいております。

10 行目に「事務局より」ということでボックスに記載させていただいております。豪州では骨化遅延を 30 mg/kg 体重/日投与群から認められているため、胎児の NOAEL が低く設定されています。これにつきましては、有意差検定がなされたかどうかは全く不明ということでございます。NOAEL について御検討をお願いしたいということでございます。

大谷先生から有意差検定の情報がないということから、事務局案で結構ではないかというコメントをいただいております。

ここで 1 回切ってよろしいでしょうか。

○ 柳井座長

それでは、繁殖関係について、順に審議したいと思います。まず 13 ページの「(1) 3 世代繁殖能試験(ラット)」でございます。これは 1975 年に行われた古いデータでありまして、説明にありましたように、EPA、豪州とも NOAEL 等はあるんですけども、詳細が不明であるということでございまして、参考データにするしかないということを提案されています。大谷先生の方からも、参考データで結構だというコメントをいただいております。

鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

若干話をしておかないといけないと思っているんですけども、3 世代繁殖試験は古い時代には、まれに見られることがあったんです。徐々に世代数は 2 世代までではないか、更に最近では、1 世代の拡張した試験でやれば繁殖に関する次世代に対する影響はわかるのではないかとというように、徐々にプロトコルが変わってきている状況がございます。

この試験はある意味では原則的な試験でして、親の代から薬物暴露を受けた動物、子どもを使って発がん試験をやる。ある意味では経胎盤の発がん試験みたいな感じの話になってきますが、その後もずっと薬物の感作がありますから経胎盤だけというわけではないんですけども、要するお腹の中にある次代に感作されたものを使ってやっています。しかもこの場合は  $F_{1a}$  という記載があることからすると、 $F_{1b}$  というのがあって、2~3 のところで継代をするのは非常に手間ひまがかかる。しかも 1 群が 40 匹でやるという話ですから、大変な問題だと思います。

ただ、この当時、動物を飼育する環境が世界的に見ても、そんなに整っていたとは思わ

れないので、このくらい動物を持っていないと継代ができないという事情もあったと推測されます。細かいことはわかりませんが、そういったようなことからすると、データを詳細に見ることができないので、この場合はあくまで参考にとどめる形の判断でやむを得ないのかなと思っています。歴史的に見ると非常に興味がある試験ですけれども、やむを得ないと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。ほかに先生方から追加のコメントはないでしょうか。林先生、お願いします。

○ 林専門委員

私もこれは参考データとしてやむを得ないと思うんですけども、これはあくまで評価書評価ですし、今後はこういう古いデータ、不完全なデータが増えてくるのではないかと思います。そういう場合にも評価書評価として、我々は評価していかないといけない。そういう場合にどこまでを参考データとするのかを少し考えておかないといけないと思います。何もかも参考データになってしまう場合も想定されるので、その辺のところは少し頭の片隅に置いて慎重に判断していく必要があるのかなとは思っています。

○ 鈴木調査会座長

説明が足りませんでした。今回の場合は、その次の(2)に1994年の明らかにGLPでやったとわかる試験があって、そのためにこの3世代の試験を省いたとしても、評価上は問題はなかろうと考えたからです。

確かに林先生の言われる部分はあるんですけど、何でもかんでもやみ雲に参考にというわけにはいかないところが今後出てくると思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは「(2)2世代繁殖試験(ラット)」に関して審議したいと思います。これも結論としては繁殖能に対する影響はなかったということでございますし、親動物にも毒性が出ております。これにつきましては、何か御意見はありませんでしょうか。山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

特にないです。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 前田評価調整官

1点確認ですが、この出生児死亡数や死産児数が増加しているんですが、これは特に繁殖能に影響は認められなかったという結論でも問題はないものでしょうか。素人なもので御教授いただければと思います。

○ 鈴木調査会座長

出生児の死亡あるいは死産があるという話がちょうどボーダーラインのところでした、

剤が子どもに対して効いていれば、これは胎児毒性といったような形で評価すべきところになりますし、実際上の妊娠維持機構みたいなところに効いているのであれば、繁殖毒性というふうにも考えられる。

ただ、これはこの記載からはどちらとも判断が付きません。その辺はまさしく評価書評価の話の話を信じるしかなくて、繁殖毒性はなかったと書いているので、それをとりあえず認めましょうという話にしかなくなっているのだと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、15 ページの「(3) 1 世代繁殖試験 (マウス)」でございます。これもかなり以前の試験でございまして、結論としては非常に短い、繁殖能に対する影響がなかったということでございます。これについて何かございますか。

○ 鈴木調査会座長

若干お話をしておかないといけないのですが、これはトップドーズが 340 ppm できて、マウスの方の 2 年間の発がん試験等で見ますと、いわゆる LOAEL のドーズに設定されています。LOAEL といっても死亡とかはなくて、肝臓がちょっと腫れるくらいのドーズだと思っています。

2 世代繁殖試験の方が投与期間が短いのですけれども、その結果、結局ハザードも何もトップドーズでつかまれていない。その意味では用量設定がこれで本当によかったのかなというところはあるんですけれども、一応トップドーズのところまで影響がなかったということは確認できますので、これはそのまま残してもいいのかなと。状況によってはトップドーズはハザードがつかまれていないので、参考にするという手もあると思うんですが、とりあえず残して、トップドーズまで影響がなかったということを確認しましたというくらいの試験になるのだと思います。

○ 柳井座長

ほかにありませんでしょうか。それでは「(4) 発生毒性試験 (ラット)」。これは 1972 年の試験でございます。大谷先生から 20 行目にありますように、100 mg/kg 体重/日以上という「以上」を修文していただいております。この点につきましても修文ということでよろしいですね。ほかによろしいですか。

引き続きまして、「(5) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。これにつきましては、やはり大谷専門委員の方から 35~36 行目で用語の訂正があります。まず「第 1 中手骨」と「前肢第 5 中節骨」と「頸骨近位骨端」というような用語の修正でございます。この点につきましても問題はありませんね。

この試験に関しましては、16 ページの 10 行目に事務局からの質問がありましたように、胎児の NOAEL が低く設定されている。本調査会でも胎児の NOAEL を御検討くださいということですが、大谷先生からのコメントでは、NOAEL については豪州では有意差検定についての情報がないことから、事務局案で結構だということでございます。これについて、鈴木先生の方から追加のコメントをいただけないでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

先ほどのラットの話と重なる部分があって、今の統計検定の話については後で触れるとして、全般的に若干変異あるいは成長不良的なものが胎児で見られているんですけども、これについては例えば（４）のラットの実験は 400 mg/kg 体重/日という繁殖毒性のトップドーズの 3 倍くらい高い用量を使っただけの実験で、母親に影響が出ています。ですから、発生の栄養的な部分の二次的な波及という形に考えていいだろう。同じ考え方がウサギでもトップドーズで子どもに影響があるのは二次的なと書いてあるのは、そういう意味合いだと解釈していいだろうと思います。

また、統計検定がはっきりしないオーストラリアの話は、これをそのまま採用するわけにはいかないのだから、アメリカの方を採用したという形になっているのだと思います。恐らくこれについても本当は評価書評価なので、EPA はこのように評価しているとして、我々はそれを受け入れたという形の記載にしないといけないのだと思っております。林先生、その辺はどうでしょうか。

○ 林専門委員

前回の幹事会でひな形のようなものも検討してはいるんですけども、これはその前から始まっているものですから、これはこのまま行くより仕方ないのかなとは思いますが。ただ、評価書評価ということで、我々は実際の全例を見ているわけではないので、EPA の評価とか豪州の評価を我々がそれなりに妥当と考えるかどうかというところがキーポイントだと思いますので、その辺を念頭に置きながら書いていけばいいのだろうと思います。

今回の部分も今、鈴木先生がおっしゃったような書き方が本来の書き方ではあると考えますけれども、ここまで来ているので、これについてはこのまま最後まで進められたら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す。ほかにありませんか。

それでは、遺伝毒性試験の説明をお願いします。

○ 山下評価専門官

16 ページの 12 行目「13. 遺伝毒性試験」でございます。こちらにつきましては、表 8 にあるように、復帰突然変異試験から UDS 試験まで 4 試験、*in vitro* で行われておりまして、すべて陰性という結果でございました。下のボックスに書いておるんですけども、復帰突然変異試験及び遺伝子変換試験の最高処理濃度でも細胞毒性は認められなかったということですが、500  $\mu$ g/プレートよりも高い用量までが必要であったとコメントをされているということでございます。

*in vivo* での試験が実施されていないということで、遺伝毒性はないという結論でよろしいのでしょうかという質問を投げております。

17 ページ。それにつきまして、布柴先生から御意見等を伺っております。そもそも Ames 試験と *in vitro* 染色体異常、*in vivo* 小核試験は必須ではないのかということで、ガイ

ドラインを満たしていないと思うのですが、それでよいのかという御意見を伺っているところです。

事務局の方のコメントとして、現在の要求はこうですということを書いた上で、本剤の海外のデータ要求に基づいて試験が実施されておりますので、評価年も古いということで、試験の実施年は更に古い、現在のデータセットとは異なっていますということを書いております。これ以上の資料を入手することはできないということで記載させていただいております。

これにつきまして、布柴先生から「遺伝毒性はすべて陰性であったことから、ノルフルラゾンに遺伝毒性はないものと考えられたと言うしかないように思います」というコメントをいただいております。

「もし過去に事例があったら、それも併せて評価していただければと思います」というコメントもいただいているので、過去にこういう事例があったかどうかを少し調べてみました。

評価が終わっているようなものでは見つからなかったですけども、まだ審議中のものでラクトフェンというのがあります。こちらにつきましては、*in vitro* でやられた試験のみがあるというもので、こちらにつきましても、今のところは書き方としては *in vivo* 試験では実施されていないが、問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという記載になっているという状況です。

以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、布柴先生の方から総括をして、この遺伝毒性試験が妥当なものかどうかということも含めて解説をいただきたいと思います。

○ 布柴専門委員

今、言っていたように、私としては少なくとも、例えば微生物の試験でも十分高濃度までやられていないということで、これより上のドーズで出てこないという確証はないわけですから、本当のところを言うと、自信を持って大丈夫ですというのは言いにくいのが正直なところです。

今日は林先生もおられるので、御意見をお伺いしたいなと思うのですけれども、すくなくともここに書かれているように、すべて陰性であったことからという、すべて満たされている試験が行われた結果、すべて陰性であったというような文言ではなくて、ある意味、今おっしゃいましたような、例えば *in vivo* の実験はやられていないとか、最高濃度まで十分には実験されていないかという含みがある。あるいは私がここに書きました、実施された濃度におけるということを書くのはどうなのかと考えていましたが、いかがでしょうか。

○ 柳井座長

今回、評価書評価ということでございまして、こういう変異原性試験でガイドラインを

満たさないケースについてどう考えるかということも含めて、林先生、コメントをお願いします。

○ 林専門委員

難しいですね。このデータギャップの点もあるし、先ほど事務局の方から紹介のあったものについては、私は *in vitro* の方がもう少しきれいに陰性であったというような状況だっているんですけども、今回の場合は確かに今、布柴先生がおっしゃるように、少なくとも現行のガイドラインを満たしている試験ではないというようなことは言えるかと思えます。ただし、何度も言うように、評価書評価の限界もありますし、1977年というと、それこそ Ames 試験がまだ確立される前の時代ということもあるので、そのころの *Saccharomyces* の試験に対して、とやかく言っても始まらないのかなと思いました。

本当にこういうものはきちんとしようと思うと、それこそ現行のガイドラインに従って、試験を全部やり直せということしか言えないんです。それが言えないのであれば、米国なり豪州がこれだけではないと思うんですけども、これとそのがん原性等のすべてを総合的に評価して ADI を決めてきたんだと思うんですが、それを認めるか認めないかというような話になるかと思えます。

この場合であれば、ここに書いてあるような、少なくともこの試験条件下で陽性を示唆するような結果は得られていないということから、これまでになされた評価を認めざるを得ないのかなと私は考えました。

多分一番問題は、*in vivo* の試験がなされていないところかと思うのですが、それにしても一応ここに出ているような *in vitro* の、確かに最高用量は少し低いのですが、陰性のデータがそろっているということから、それも認めざるを得ないのかなと考えます。確かに難しい問題だと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。先ほどお話が出ましたラクトフェンに関しては、何か御存じないでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

教えてほしいんですが、14 ページのガイドライン 84-2、MRID 00072974 はどういうガイドラインでしょうか。いただいた資料の EPA のガイドラインを満たしていないと書いてあるところのガイドライン。

これは 1977 年と 1985 年に行われていますが、EPA が出している 1978 年のガイドラインが、「Environmental Protection Agency Proposed Guidelines For Registering Pesticides In The U.S.; Hazard Evaluation: Humans Domestic Animals, Federal Register August 22, 1978.」

これは 1975 年に既にパブリック・コメントを出しているデータですね。これに何が書いてあるかということ、例えば今の問題になっているミュータジェネシティー (mutagenicity) のところで読みますと、まず 1 つの試験ではどのような試験をもっても変異原性というも

のを正しく検出できないのでということで、最低3種類を併せて8個の試験をしなさいということが書かれています。

その中には、例えば Ames だと、ベースペアのサブスチューション (base-pair substitution) だとさまざまなものが入っていきまして、TA98 とか、それまで入れなさいという感じのことが書かれているだけでなく、その1つに例えばクロモソーム・アバレーション (chromosome aberration)、その他のところでは *in vivo* の試験を必ずやらなければいけないように書かれています。これはガイドラインの中にあります。

そして、今のデータですけれども、このプレートで見るバクテリアの試験ですと、例えばこんなふうを書いてあります。最高ドーズはバクテリアの増殖に対して抑制があるところが見られなければいけないし、レンジは1,000倍取って、間隔は5倍としなさいとか、プレインキュベーションをする場合には半分のバクテリアが死ぬくらいまで上げなさい。用量から言うと25から50 mg/mL にしなさいときちんと書かれています。

多分こういうことが全部できた上で、あまりにもひどいので、EPA はこうすべきだったと書いて、しかも EPA はこれに関してネガだということを一言も言っていないです。発がん性に関してはカテゴリーC、あるいは「possible human carcinogen」とした上で、なぜ認めているかということ、ヒューマン・エクスポージャーがあまりにも低いから、ヒトに対するがんの可能性は少ないだろうということでこれを認めているだけです。

ですから、それをもって我々がミュータジェネスティーがないと言えるかどうか。つまり私たちは二次評価をしているわけですから、この二次評価の中をそのまま読めば、彼らはミュータジェネスティーがないとは一言も言っていないです。カルチノジェンシティー (carcinogenicity) はポッシブル (possible) だと言っているわけです。

ただ、ヒトに対する暴露が低いと言っているだけでしょう。そして、ちょっと不思議ですが、イヌのデータを持ってきて ADI を決めて、私にもよく理解できないところがあるのですが、そういつているだけです。これを我々が認める。これは当時の評価かもしれません。今の評価、今の我々が見てもバッテリーを組まなければいけない。最低3種類であって、布柴先生がおっしゃったように、*in vivo* も入っていないといけないという状況を見て、よしとするんですか。私はできないと思います。つまり、もっと正確に言えば、ADI を設定できないということだと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。非常に真摯な御意見をちょうだいしました。ADI 設定が不可能ではないかという御意見ですが、この点に関して、林先生はいかがでしょう。

○ 林専門委員

これは何度も言うように、評価書評価なので、今、津田先生がおっしゃったように米国がどういう理由でどういうふうに評価したかということは、この我々の評価書の中にもきちんと書いた方がいいと思います。それを我々が認めるかどうかということかと思えます。

今ここでガイドラインのことをあまり細かく言っても、それを満たしていないのはわか

っているので、あとはデータ自身を眺めて、それから本当にその遺伝毒性の危険性をどこまで考えないといけないのかというのが恐らくこのチームに任された判断だろうと考えます。

今このデータを見る限り、確かに Ames 試験においても最高用量が 500  $\mu$ g/プレートということで、それは今のガイドラインからすれば低いのは明らかなわけですが。しかしながら、チャイニーズハムスターの CHO 細胞での染色体異常、UDS というような指標の異なった試験が行われていて、最高用量は現行のガイドラインを満たしていないけれども、それなりの用量までは試験がしてある。そして、それがすべて陰性であったということから、少なくとも強い遺伝毒性、変異原性というものはないであろうということは確かだと考えます。

この用量自身が今、実際に農薬が残留して、ヒトが暴露される量から考えても、それが原因となって、がん、または遺伝病が引き起こされるというようなものではないだろうということは推測できるのではないかと私は考えまして、今、全体的に EPA の評価を支持してもいいのではないだろうかという考えを持っております。

○ 柳井座長

ありがとうございます。ほかに御意見はありませんでしょうか。この試験で遺伝毒性試験の解釈について、非常に議論の余地があると思います。ある程度、評価書評価という点からして、EPA のデータの判断の信頼性も考慮しながら判断するしかないと思います。ほかの先生方から何かございますか。

そうしますと、食品健康影響評価を審議することができるかどうかということですが、その辺も含めて総合的に考えますと、本剤については遺伝毒性のデータについては完全ではないですが、食品健康影響評価についてはある程度可能だと私は考えますが、ほかの先生方はいかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

若干、林先生の御意見に追加する部分があります。この剤のがんに対するリスクを考えると、長期の毒性試験の中では ICR マウスの最高用量の雄だけで肝臓に、しかもさまざまなタイプの腫瘍性の変化ですね。がんとか、そういったものを混ぜて有意差が付いたという形の話があるわけで、ICR のところは比較的自発発生のがんも多いところから、これが果たして本当にこの剤に起因したのかどうかはよくわかりません。いずれにしても有意差があったという書き方にしかありません。

Q<sub>1</sub>\*の話は、この時点ではまだアプライズ (uprise) されていないところがありますし、この剤が明確にヒトに対してどのようながん原性があるかも、先ほど津田先生が言ったような明確な表現はないのではないのかと思っています。現状だと 1 種類の動物種でがんが見つかっただけという話だと、そんなにものすごく強いリスクがあるというふうに EPA では今は判断していないと思いますから、そういったことも勘案する必要があるだろうと思います。

変異原性試験も確かに *in vivo* の小核試験がないのは気になるころではあるし、高用

量の問題をやっていないところはあるけれども、*in vivo*の長期の毒性の発がんなどの状況を考えると、そんなにもものすごく神経質になる必要もないのではないかと考えています。

○ 津田（修）専門委員

私が言ったのは、例えば2か所出てくるんですが、EPAの資料2の2ページ、下から3個目のパラグラフで、「norflurazon was classified as a non quantifiable “Group C” or possible human carcinogen」というように明記されていまして、もう一か所のリスクアセスメントの方もそのようになっていると思います。ですから、結論的にEPAはそのようにしている。

○ 鈴木調査会座長

化合物としてのクラシフィケーション（classification）は、この1996年の時点でこういう形にはなっているけれども、ADIは決めているわけですから、特にその意味では問題はないかと思えます。現状では最近のカルチノジェン（carcinogen）の評価、クラシフィケーションというのは、EPAは大分変わってきていますから、これがそのまま続くのが妥当かどうかは、私は疑問に思っています。

○ 柳井座長

先ほどのEPAの資料の4ページの下の方から5ページの上の辺りですけれども、「However dietary exposure to norflurazon residues in foods is extremely low」という表現です。

○ 津田（修）専門委員

無いのではなくて、低いからという理由で言っていて、変異原性がないとも言っていないんです。それをここで採用するならいいです。例えば動物薬などでも実際に、先生方は御存じかもしれませんが、そういうときに消毒剤などはとても残らない場合には、ADIは決められないけれども、決める必要がある。それはあり得ると思います。

ただ、EPAの評価と違うことで、EPAは変異原性がないとは言っていないのに、ここでないと言えるかどうか。

○ 柳井座長

わかりました。津田先生の御指摘と先ほどの議論がかみ合わなかったのは、まさにこの点だと思います。鈴木先生も先ほど総合的に見て、EPAの判断をというような表現をされていたので、その辺は同じことを津田先生も認識されているのではないかと思うのですが。

○ 鈴木調査会座長

表現の仕方の問題でしょう。この剤に変異原性があると明確に書いてしまうわけにはいかない。EPAもそんなことは一言も言っていない。それは私も認めています。ただ、現状からして、ADIを決められる状況にあります。リスクはそんなにもものすごく高いものではありませんという話をしているわけですから、その辺でいいだろうと思っていたんです。

○ 柳井座長

そういうヒトへの暴露の可能性が非常に低いということもEPAも判断して、総合的に食

品健康影響評価が可能だという共通認識を持ちまして、食品健康影響評価が可能かどうかということ議論したいと思います。どうぞ。

○ 布柴専門委員

そうした場合に、例えば評価書の文章として、どう書くかが大事ではないかと思えます。総合評価としてするとはいいとしても、そこのところはきちんと含めておかないと、満たされたものだということで評価したと後で見えたのでは、やはり問題かなと思えます。

○ 林専門委員

私としては、今、布柴先生が17ページの一番下に書かれているように「結果は表8に示されているとおり、実施された濃度における遺伝毒性試験はすべて陰性であったことから、ノルフルラゾンに生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた」といういつものお決まりの文言でどうでしょうか。

○ 柳井座長

布柴先生、いかがでしょうか。先ほど布柴先生の方で提案されていたように思ったのは、*in vitro*試験は実施していないことをはっきり明記することをおっしゃっていましたが、その辺はいかがでしょうか。

○ 布柴専門委員

こういう感じの文章で、少なくともここで実施されているようなことを断りとして入れておくべきだろうということと、*in vivo*の試験は実施されていないということは書かなくていいですか。私はあった方がいいような気がします。

○ 林専門委員

その辺も微妙なところですけども、布柴先生がここに書かれたように「結果は表8に示されているとおり」というようなことと、「実施された濃度における遺伝毒性試験はすべて陰性であった」ということ。それをまとめて、生体にとって特段問題となるものはないという書き方でもいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

どうして *in vivo* がなかったというのは書けないんですか。実施された濃度の範囲内で、かつ *in vivo* の試験は実施されていないけれどもということは、評価書としてオープンになったときに戻しとかありますか。

○ 鈴木調査会座長

基本的に *in vivo* の方がかかってくる場所は小核試験、つまり染色体異常が関わる話のところだと思います。この染色体異常試験のところではトップドーズが1 mg/mL (+S9)、500 μg/mL (-S9) という話が果たしてどうだったのか。その上でトランスジェニックな変化がないと十分言えるのであれば、ここはネガティブとなっていますから、それがどのくらい信用できるのかによって *in vivo* のデータが絶対に必要かどうかということが出てく

るような気がします。

ですから、その辺のところがこの遺伝毒性の専門家から何らかのコメントがあればというのが1つ。そういったような状況を踏まえた上で、*in vivo*の小核試験がないものも生体にとって特段のという形にするのか。その辺りが問題になると思います。

今、林先生とお話をしていたのは、それとも先ほどから言っているようなEPAの判断はこうである。我々はそれを妥当と考えたという形に書いてしまえば、布柴先生が心配されているような、我々がこれを全部受け入れて、これで正しい、変異原性もなかったと判断したと誤解されるような話はなくなる。

そうしてもいいんだけど、そうすると書き直すところがすごく多いという話になって、従来の形の範囲内で修正をするとどういうことになるかなど。歯切れの悪い答えで申し訳ないんですけども、その辺でもう一度御議論願いたいと思います。

○ 柳井座長

遺伝毒性のところでは *in vitro* 試験は実施していないということを明記するかどうか。あるいはEPAの判断を採用したということにするか。そういうような選択があるわけですが、先生方はいかがでしょう。

先ほどからの流れですと、本試験は古いスタイルで書くということで進んでいますので、私としては *in vitro* 試験は実施していないが、利用可能なデータに基づいて判断をするというような意見をはっきり明記した方がいいのではないかと思うんですけども。

○ 津田（修）専門委員

このデータから見て、先生は遺伝毒性はないものだと判断をされますか。私は評価書どおり受け入れるのであれば、用量は低かったし、*in vivo*はされていないが、この試験では陰性であった。これがEPAの書き方だろうと思います。

○ 鈴木調査会座長

一般的な形で変異原性、遺伝毒性がなかったという形の評価をしないで、あくまでこの実験に限っての結果を記載するだけにとどめる。その後のところを評価書として、我々はどう利用するかを書きぶりですね。そこら辺が問題だと思うんです。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 布柴専門委員

EPAの方も変異原性はなかったとは書いていないんです。変異原性を示すような証拠は得られなかったと書いてあるだけです。そこの言い方で、日本語でなかったと言ってしまうと、ないということを断定的に決めてしまうことになるような気がします。そこは書きぶりを厳密にした方がいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

布柴先生の御意見としては、EPAの表現に忠実に、証拠がなかったととどめておくということによろしいですか。ここである程度、方針が決まりましたら、細かいところは担当

の先生で詰めていただくのですが、その辺が決まらないことには書きようがないので。

○ 布柴専門委員

いい言葉が見つからないです。

○ 柳井座長

言葉は後で詰めていただいて、方針を決めていただきたいです。

○ 鈴木調査会座長

大筋では評価書評価の書きぶりは今後の話ということにはなるんだけれども、この剤についての話で、この遺伝毒性試験の項目に限って、EPAでは遺伝毒性について、こう評価しているという書き方をしても、そんなに違和感がないような気がします。そうしておけば、皆さんが心配しているような、我々が遺伝毒性がなかったと言い切っているかのような印象を与えることはなくなります。かつての文章評価の中にも既に各項目のところでおわからないときは、EPAでこう評価しているとか、豪州ではこう評価しているという書き方を採用している部分がありますから、それでもし話が通じるのであれば、そうしておいた方がいいのかなと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

○ 布柴専門委員

基本的にそれでいいと思います。今、文言を考えていたんですけれども、すぐに出てこないで、基本的には私もそれでいいと思うんですけれども、とにかく、ないことを認めてはいないということが入っていればいい気がします。

○ 柳井座長

ありがとうございます。それでは、今までの議論をまとめますと、遺伝毒性試験に関しましてはEPAの評価を引用しながら、結論としてはすべて陰性であったということではなくて、陽性の証拠がなかったというような表現をしていただいたということで、案を書いていただいて、あとは布柴先生と林先生に最終確認をお願いしたいということでございますが、よろしいですか。

○ 前田評価調整官

そういたしますと、変異原性を示すデータがなかったということをもって、この閾値を設定することは可能というのは、これは食品安全委員会としての判断になると思うんですが、閾値設定可能はEPAからの伝聞ではなくて、食品安全委員会の判断という形で記載されるんですか。そこを御議論いただければと思います。

○ 柳井座長

非常に重要な点を御指摘いただきました。先ほどのEPAの総合判断をすべて受け入れるということだと、発がん性についてはポテンシャルであるが、ヒトへの暴露の可能性は非常に低いところを我々は非常に重要な情報だと考えまして、共通認識としているんですが、よろしいでしょうか。

○ 津田（修） 専門委員

1つだけわからないのは、EPAのロジックがわかりません。非常に低いと言っていて、イヌのNOAELからADIを決めているということが私にはわかりません。本当に普通に言うなら決められないとしておいて、ただし、実行期間が非常に低いからいいだろうといってくるなら構わないんですが、ここでそのロジックに乗るのは私には納得できません。

○ 柳井座長

議論がどんどん袋小路に入ってしまったんですが、議論はいろいろな観点からEPAのロジックも含めて議論できたと思います。健康影響評価について入れるかどうかということも、先ほどかなりシビアな御質問をいただきました。その点も皆さんの共通認識をある程度得られたと考えております。EPAでの判断も緩和しながら、総合評価をする健康影響評価に入ることは可能だとは私も考えているんですが、いかがでしょうか。津田先生、よろしいですか。

○ 林専門委員

座長、先ほどの文章案ですけれども、17行目「結果は表8に示されているとおり、*in vivo*の試験はなされていないが、現行のガイドラインを満たしていないが、実施された*in vitro*試験において陽性を示唆するようなデータは認められておらず、ノルフルラゾンに特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた」。少し「てにをは」を直します。よろしいですか。

○ 柳井座長

ありがとうございます。布柴先生、よろしいですか。

○ 布柴専門委員

はい。

○ 柳井座長

ほかの先生方、よろしいですか。それでは、そういう文章で、もう少し「てにをは」を直していただいて、この評価書（案）の遺伝毒性の表現としたいと思います。どうもありがとうございました。

それでは、食品健康影響評価ですが、何度も何度も先ほどから出ましたように、評価書評価であるという点から、かなり私どもも判断をする情報に限界があるということは認識しながらも、EPAあるいは豪州も含めて健康影響評価を実施しているという点を考えますと、本剤についても健康影響評価は可能であると考えておりますが、この点はよろしいでしょうか。

今まで非常に時間をかけて、重要な点について議論を進めてきたと思います。それでは、食品健康影響評価について説明をお願いします。

○ 山下評価専門官

それでは、18ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。

動物体内運命試験の結果、経口または静脈内投与されたノルフルラゾンは投与後96時間

の尿中に投与量の 18.5～28.4%、糞中に 65.3～79.5% 排泄された。体内吸収率につきましては、18.5% 以上と考えられた。13 種類の代謝物が同定され、ノルフルラゾンの代謝経路はまず①N-脱メチル化（代謝物 B）、②グルタチオンによる塩素原子の置換、③芳香環のグルタチオン抱合、④水素による塩素原子の置換の 4 つがあると考えられたということです。動物体内運命試験の結果、親化合物及び代謝物 B の可食部への移行は、最大で 0.08  $\mu$ g/g であった。

植物体内運命試験の結果ですが、ノルフルラゾン、代謝物 B 及びその抱合体が同定されたということを記載されております。代謝経路ですが、B の生成及び一級アミンを経由した抱合であると考えられた。

各種毒性試験結果から、ノルフルラゾン投与による影響は、主に肝臓（重量増加等）、腎臓（尿細管変性等）及び甲状腺（重量増加等）に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。マウスを用いた発がん性試験において、雄では肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及びがんの合計が統計学的に有意に増加したが、遺伝毒性は認められなかったことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。発生毒性試験において骨格変異は認められたが奇形の発生はなく、催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をノルフルラゾン（親化合物）及び代謝物 B と設定したというふうにさせていただいております。

各試験における無毒性量ですけれども、表 9 に示してございます。21 ページの表 9 の中で、ラットの 3 世代繁殖試験がありますが、こちらは先ほど参考データとさせていただいたものです。こちらの記載については 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験と同じというような記載があったので、無毒性量のところに同じことを記載させていただいております。通常であれば参考データについてはここから削除することをこれまでやってきたということですが、検討していただければと思います。

18 ページに戻りまして、各種試験の無毒性量の最小値はイヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験の 1.53 mg/kg 体重/日であった。一方、ラットの発生毒性試験でございますが、母動物において無毒性量が設定できなかったということで、最小毒性量は 100 mg/kg 体重/日とございました。仮にこの最小毒性量を根拠として安全係数を 1,000 として算出した場合、0.1 mg/kg 体重/日となります。

イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験を根拠として、安全係数 100 ということで計算しますと、0.015 mg/kg 体重/日となりまして、これより先ほどのラットの試験は大きくなったということで、1 日摂取許容量 ADI は 0.015 mg/kg 体重/日と設定しても安全性は十分担保されると考えられたということでございます。

食品安全委員会農薬専門調査会は、イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験から安全係数 100 で、0.015 mg/kg 体重/日を ADI と設定したという記載にさせていただいております。

19 ページに ADI 設定根拠を記載させていただいております。米国と豪州についても同じ

ように記載させていただいておりますけれども、アメリカの場合、無影響量が 1.58 mg/kg 体重/日となっております。これは雌の値が採用されております。

8 行目に「事務局より」ということで、米国では雌の検体摂取量が NOEL に採用されているということを書いております。

豪州ですが、イヌの 6 か月間亜急性毒性試験の記載はありませんでしたが、ADI 設定の根拠となっております。実はこれも 22 ページを見ていただくとありがたいのですが、一番下にイヌ 6 か月間亜急性毒性試験がございまして、豪州のところは斜線を引いております。これは別の記載がなかったということなので斜線ですが、一応これを ADI の設定根拠にしておりますので、この記載の仕方についても少し検討していただければと思います。

9 行目に與語先生から御質問が出されております。「『各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物をノルフルラゾン（親化合物）及び代謝物 B と設定した』は了解しましたが、その後の文章が親化合物の投与についてだけ書かれており、代謝物 B に言及していないのは、この代謝物 B を評価対象物質にした理由が動物代謝であるからでしょうか。もしも植物であれば、代謝物の毒性試験も求められることになるのでしょうか」というようなことが質問としてありました。

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、食品健康影響評価について審議したいと思います。まず重要なポイントとしては、17～21 行目辺りだと思います。マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫、肝細胞腺腫及び癌の合計が統計的に高い値を示したということと、遺伝毒性が認められなかったということからという表現も含めて、この辺りは表現が非常に難しいことだと思います。むしろ先ほどの議論からいいますと、遺伝毒性は認められなかったとは言いがたいところがありますので、この点を表現を改めなくてはいけないと思っています。

また、EPA の報告書にありますように、本剤の人体への暴露量が極めて少量と想定されるということも重要なインフォメーションだと思いますので、ある程度盛り込まなくてはならないと思います。

もう一つ、26～32 行目の「一方、ラットを用いた」云々につきましては、むしろ削除した方がいいのではないかと考えていますので、その辺も含めて是非御意見をいただきたいと思っています。

最初の重要な点ですけれども、マウスを用いた発がん性試験で肝細胞の腫瘍が有意に増加したことから遺伝毒性がなかったということから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価に当たって閾値を設定することが可能であると考えられたという表現等も含めて、これでいいのかという御意見をちょうだいしたいのですが、いかがでしょうか。津田先生。

○ 津田（修）専門委員

前のところの表現との絡みですから、私よりも専門の先生に言ってもらってからの方がいいかもしれませんが、EPAのとおり書くとしたら、単に発がん性が認められたと記入した方がいいですね。あと遺伝毒性のことは特別書かなくて、しかしながら非常に低かったので、ヒトに対する発がんのリスクは極めて低いだろうとEPAが言っていると。

例えばですけれども、これは0.015 mg/kg 体重/日でしょう。次にやる剤は0.043 mg/kg 体重/日で、それより高いんです。何を根拠に非常に低いと言っているかは、私にはよくわかりません。

○ 柳井座長

布柴先生、この表現ですけれども、いかがでしょうか。津田先生のおっしゃることもよくわかるんですが。林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

今の津田先生の御意見は確かにいいんですけれども、食品安全委員会として、これまでずっとやってきた方法としては、何らかの形で発がん性が認められた場合には、それが非遺伝毒性、要するに遺伝毒性メカニズムに基づくものではないということを言って、それで初めて閾値を仮定し、ADIの設定という形でこれまでやってきているんです。

今、先生がおっしゃったのは非常に革新的なもので、もし今後やるのであれば、その用量だけの話で済ませてしまうということにもなりかねないので、やはり今の場合にはこれまで食品安全委員会でやってきたルールで、この場では評価しておいた方がいいのではないかと考えます。

ここで2つあって、これは発がんの専門の先生、廣瀬先生にお伺いしたいんですけれども、このマウスの肝臓、要するに雄だけで出ている変化は自然発生的なものでもこういうことが起こると私は理解していたのですが、そういうことも踏まえて、更に先ほども言いましたように、生体にとって問題となるような遺伝毒性があるとは考えられないということから、閾値を設定してもいい、ADIを決めていってもいいという論旨の展開をするのがいいのではないかと考えています。

その裏には、確かにヒトに対する暴露量がここで行われているような試験で用いられる量と比べてはるかに低いものであるということは重要と考えます。このことはバックグラウンドにはあるんですけれども、これまでもそれはあまり書いていなかったもので、今、私が申し上げたような書き方をするといいのではないかと考えます。

○ 柳井座長

わかりました。たたき台の案で、今までの表現に準じて記載するということですね。よろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

若干補足的な話をしておきます。現状でのEPAの発がん性に関するクライテリアは少し変わったという話をしました。1種類の実験動物でがんが認められた場合とか、複数の実験動物でがんが認められた場合の話をベースに、1種類だけだと「Likely Human Carcinog

en」、2種類を超えると「Possible Human Carcinogen」という形の分類にする。

その際に外国では、日本のように遺伝毒性発がんかどうかというのはあまり問題にしていない。Q<sub>1</sub>\*といったような確率的な問題を計算しまして、ヒトにとってどのくらいの発がんのリスクがあるかということ推定する指標を計算するのが最近の流れになっています。残念ながら、この剤については1996年の評価でそこまでに至っていないんです。それは先ほど津田先生が指摘されたような形で、カテゴリーCか何かにされているんですけども、現状で考えるとこれだけのデータだけからすると、「Likely Human Carcinogen」くらいにしか考えられないだろうという話は1つあります。

それと今、言ったようなことに加えて、林先生が説明されたように日本の場合の特性を考えると、遺伝毒性発がんなのか、それともそうではないのかというところで閾値が設定されるか、されないかと決まって、いろいろとしているものですから、このデータを基にして、どこら辺まで言って大丈夫か。

その辺のところはもし遺伝毒性の先生方からかなり大丈夫だと思うよという話が聞かれれば、その方向で行ったらいいと思うし、がんのことについては先ほど林先生から廣瀬先生に、マウスの肝臓が自然発生性のものとどのくらい区別が付くのかという話で質問が投げかけられたと思うんですが、そういったことをどういうふうに勘案すればいいのかと、素人にわかるように説明してくれということになるんでしょうね。その辺で書き方が決まるのかなと思います。

背景の曝露が非常に少ないということからすれば、こういうハザードか起こり得る確率は非常に低いとは思っているので、ADIを設定しても問題はないと思っています。

○ 柳井座長

ありがとうございました。いかがでしょうか。廣瀬先生、どうぞ。

○ 廣瀬委員

マウスの発がんですけども、ICRマウスの雄だけで肝臓の腺腫と腺癌の合計が増加したということで、恐らくは自然発生の腫瘍が投与によってエンハンスされたんだらうとは思いますが、証拠は何もないのでわからない。ほかの肝臓の所見があるかどうかということを見ても、ここでは肝臓の腫大があるということで、酵素誘導があるかどうかはわかりませんし、はっきりしたことは言えないだろう。

マウスだけでラットにも出ていないということで、ヒトに対するリスクは当然非常に低いとは思いますが、したがって、後は遺伝毒性のところを判断をしていただきたいですが、先ほど林先生から提案があったように、これだけのデータから考えて、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないということを書いていただければ、私自身はそれほど大きな問題ではないだろうなという印象を持っております。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、廣瀬先生からのコメントもいただきまして、マウスにおける雄においてのみ自然発生性の肝腫瘍との区別がなかなか付きがたいような、エ

ンハンスされた可能性もあるという腫瘍についての見解ですが、明らかな遺伝毒性がなかったということも加えまして、今までのような表現ですね。発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価には閾値を設定するのは可能であるという結論にさせていただきたいと思います。

細かい表現につきましても御意見を後からいただいて、整理をする必要があるとは思いますが。いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

1つ確認ですけれども、暴露のことは特に言わないですね。ヒトに対して非常に暴露が少ないから危険性があるかどうか。そういうことは触れないということですか。

○ 柳井座長

今までの表現を踏襲すると、あまり触れてはいないということですね。よろしいですか。

○ 廣瀬委員

リスク管理の方のことですので、触れない方がいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

わかりました。

○ 鈴木調査会座長

それはEPAの方の文書に数値を示さずにそのような暴露数値が低いというような表現があっただけだから、もし我々はその辺りのことをしっかり評価しようとするれば、データに基づいて、そこは本当に低いことを確認しないと云えないのだと思います。そのデータがあればということだけでも、なかなか難しいのかもしれないです。

○ 柳井座長

その点は先ほど、津田先生が御指摘されたところです。あとについてはよろしいでしょうか。無毒性量の最小値がイヌを用いた6か月亜急性毒性試験の1.53 mg/kg 体重/日であるということ。それに基づいてADIを設定したということでございます。

先ほど私の方で言いました、表現があまりにも長くなるので、26～32行目は必要かどうかという点ですけれども、いかがでしょうか。イヌの6か月間で無毒性量の最小値が得られたということでシンプルにした方がいいのではないかと思いますので、もしよろしければ御同意が得られましたら、26行目の「一方」から32行目の「安全性は十分担保されるものと考えられた」は削除させていただきたいのですが、よろしいでしょうか。

時間がかかり押してきていますが、19ページを見ていただきたいと思います。與語先生から御指摘をいただいておりますので、この点をお願いします。

○ 與語専門委員

これは私の解釈の問題だけですので、今の結論に影響するわけではないんですけれども、確認ですが、これは代謝物Bに関して毒性のことを言及していないのは、これを動物代謝なら出てくる種の代謝物なので特に気にしなくてもいいのかなと思ったんですけれども、これはもしも動物ではなくて植物だけに出るのだとすると、代謝物の毒性試験は求められ

てくることになるのですか。

○ 鈴木調査会座長

原則はそうです。その場合、どこまで毒性試験を求められるかもケース・バイ・ケースで、通常は急性毒性と変異原性試験辺りまでは、もし植物に固有の代謝物であることになると求められることになります。

○ 柳井座長

あと1点は、21～22ページ目の表9に表現です。豪州のところで実際にデータがなかったりするので斜線を引いてありますが、これを必要に応じて不明という表現にしたらいかなと思っていますが、よろしいでしょうか。

○ 根本専門委員

1つだけ確認していただきたいんですけども、マウスの発がん性ですが、豪州とアメリカと同じ実験だと思えます。オーストラリアの方はノン・マリグナント (non malignant) と書いています。アメリカの方はマリグナントがあるということです。それから、こちらの評価書の訳として、統計学的に有意という表現は、今ざっと見た限りではないんです。そういうこともありますので、そこら辺を確認していただきたいと思えます。

アメリカが10ページで、今おっしゃったようなカルチノジェン・ポテンシャルの文章ですね。オーストラリアの方は3ページで、ノン・マリグナントと書いてあるわけです。カルチノジェン・ポテンシャル、アメリカの方で言うと、インクリースド・インシデンス (increased incidence) なんです。インシデンスをインクリースしたということだから、自然発生も出てきていることを意味するのではないかと思うんです。

○ 柳井座長

ありがとうございます。肝腫瘍も含むということで、もう一点は何でしょうか。

○ 根本専門委員

マリグナントということです。アメリカの方は両方入っているという文章ですけども、オーストラリアの方はノン・マリグナントと書いてあります。

○ 柳井座長

統計学的に差があったということでしょうか。その辺はADI設定に大きな影響を与えるものではないので、もう一回確認していただいて、とりあえずよろしいですか。

では、最後にADI設定について結論を審議したいと思います。

○ 佐藤課長補佐

統計学的に有意という文章は、参照3の11ページの一番最後のパラグラフに書いてあります。これは試験を考察している部分ですけども、そこにマウスの肝臓の腫瘍のことが書いてありまして、そこに統計学的にという文言がございますので、ここから評価書(案)をつくっております。

○ 柳井座長

統計学的に有意差があったということはEPAの評価書に書いてあるということでございます。

ます。

それでは、ADI 設定に関してですが、明らかなようにイヌの 6 か月混餌投与を基にして評価をするということですが、米国と豪州と評価書のたたき台では、若干端数が異なっておりますが、これはそれぞれ大きな差はないと考えております。

説明がありましたように、1.53 mg/kg 体重/日、イヌの 6 か月混餌投与、安全係数は米国と豪州と同じ 100 ということで、ADI は 0.015 mg/kg 体重/日ということで提案させていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、この剤につきましても、非常に多くの議論をしていただきまして、また評価書評価ということで非常に限られた情報しかないということをご理解いただきまして、ADI を設定させていただきたいと思います。

○ 前田評価調整官

その後の別紙 1 でございますが、代謝物 B が暴露対象になっているんですけども、名称が脱メチルノルフラゾンだけで化学名がないのですが、これは評価書評価ということでこの名称でいいということよろしいですか。番号が付いていないんですけども、22 ページの次のページです。

○ 柳井座長

與語先生、いかがでしょうか。

○ 與語専門委員

今すぐに化学名が思い浮かばないので、必要であれば後で調べます。

○ 柳井座長

よろしいですか。

○ 山下評価専門官

確認させていただきたいのですが、21 ページの表 9 ですけども、ラットの 3 世代の繁殖試験がありますが、こちらの方は EPA の評価でも参考になったんですけども、繁殖能に対する影響は認められないというようなことが書いてあったのですが、参考になったので、ここの部分を表から削除するかなと思ったのですが、それでよろしいでしょうか。それとも繁殖能に対する影響は認められないというような部分は残した方がよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

表現が不正確だと思いますので追加します。米国、豪州はこれの評価に使っているわけですから、ここの表の中から米国と豪州の話は削除するわけにはいきません。食品安全委員会の部分だけこれを空白にして、「(参考)」とするという形でいいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。そのようにいたします。

では、この剤の進め方について、御説明をお願いします。

○ 山下評価専門官

この剤について、進め方を説明させていただきます。いろいろと修正等をする必要がありますので、それを修正した上で、幹事会に上げていきたいと思っております。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、50分まで5分間、トイレ休憩をさせていただきたいと思えます。

(休 憩)

○ 柳井座長

それでは、時間となりましたので、再開させていただきます。  
どうぞ。

○ 佐藤課長補佐

先ほどのノルフルラゾンの食品健康影響評価のところ、遺伝毒性云々の書き方について林先生からメモをいただきまして、今、それを踏まえた修文のコピーを配りますので、その文言でいいのか、御確認いただければと思います。

あと、18ページ目の「III. 食品健康影響評価」のところ、先ほどの議論で25～32行目のところで「ラットを用いた発生毒性試験の母動物において無毒性量が設定できず」云々ということで、数行削除という結論になったかと思うのですが、ここは、この発生毒性試験で無毒性量が設定できなかったことに対する考察部分として、ほかの評価書でもこういった考察部分を書いてございますので、ここは残すか、残さないか、もう一度御議論いただければと思うんです。

○ 柳井座長

すみません、下の方の27行目からのあれは、かなり説明が長くなっていたので削除するという提案を私の方でさせていただいたんですが、今までの評価書に準ずるということでしたら残すということで、私の提案を撤回させていただきたいんです。  
どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

まだ、そこまで急いで言わなくてもいいです。少し議論した方がいいような気がするんです。

要は27行目以下の話なんです、これは一応、評価書評価ということからしますと、この発生毒性に関してEPAは何もこんな考察はしていないんです。我々がこういう考察をしているので、そこのところはあえて書くのかというような話で、確かにLOAELしかない試験が幾つかある場合に、一応、それについてという話は従来書いてきたんですけども、今回の場合、それをもう一遍、神経質に書きますか。LOAELのところは100 mg/kg 体重/日なんでしょう。ですから、あからさまに非常に大きい数値での実験なわけで、ここで仮に

追加の安全係数 10 を足して 1,000 で割ったとしても非常に大きい NOAEL になるのはわかっているわけですから、これをあえて書きますか。これは無駄ではないかという柳井先生の話は、私はもっともだと思っていたんです。

ですから、必ずしも従来の形式がどうだからということは抜いて、この剤について、あえてここをもう一遍書くのかという話のところで考えていいのではないのかと思っているんです。なくても、一応、これで議論した形跡が残るわけですから、それはそれで済ませてもいいというふうな気がしているんですけれども、林先生、その辺についていかがですか。

○ 林専門委員

私も、今の鈴木座長の御意見に賛成です。

○ 柳井座長

私の認識としては、評価書評価の場合はかなりシンプルに表現すべきだというのを前に林先生の方から提案をいただいていたのが頭にありました。いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

私もその方がいいと思いますけれども、もし、今の間を取りまして、この各試験の無毒性量だけなので、各試験の毒性量を勘案してとか何か言って、イヌの無毒性量が一番小さかったという表現をすれば、LOAEL、NOAEL ともに入れているということで、複雑なことを書かないで済むのではないのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

35 行目の「食品安全委員会農薬専門調査会は」の次に、今のような部分を足すということですね。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。

それでは、津田先生の御提案どおりということで、折衷案になりますけれども、よろしくお願いします。

あとは林先生の御提案のところ、林先生、御説明をお願いしたいんです。

○ 林専門委員

先ほど言ったことを何とか短く書いたら何かこんな感じになるのかなということで、要するに雄では自然発生として認められているようなもののところに統計学的な有意差はついていたけれども、更に生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられることから、遺伝毒性メカニズムではないということで閾値を設定することが可能であるということできるだけ原文を生かしながら書き加えたものです。是非、この辺はもう少しいい日本語にさせていただければと思います。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 山手専門委員

先ほどから確かにマウスの肝臓の腫瘍のことで話が出ていて、これは前回の専門調査会で、私は実際、対照群も含めて何例ぐらいになるのか、調べてあれば表にしてくださいということを言った記憶があるんですけども、それがあればこういう自然発生という言葉も生きてくると思うんですが、私はこの文意からすると、ここに「雄における自然発生として認められる」という文章は要らないのではないかと思うんですけども、その方がむしろはっきりして、しかも統計学的に有意差が出ていますので、もとの文章の方がいいような気がいたします。

○ 津田（修）専門委員

私もそう思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

それでは、18行目の「雄における自然発生として認められる」は削除させていただいて、あとは林先生の御提案の文章としたいのですが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 柳井座長

どうもありがとうございました。

それでは、本日予定しました次の剤の御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

資料3のピメトロジンでございます。併せて参考資料をお配りさせていただいて、この審議の経緯を一応書いたものでございます。

まず審議の経緯でございますが、資料3の4ページを御覧ください。ここにございますとおり、本剤はこちらの部会で2008年9月に審議をいただきまして、その後、2009年1月に幹事会を通りました。

それで、2009年3月からパブリック・コメントをやっておりました。そこで本剤のADI設定の根拠となったラットの併合試験のNOAELの取り方についてコメントが出されました。

その関係で、パブリック・コメントの回答案作成ということで幹事会の方で審議いただいていたんですけども、向こうが示してきた資料の妥当性等を含めて追加資料を求めて、その上でこちらの部会で審議をしていただきたいということになりましたので、本日の審議に至っている次第でございます。

そうしましたら、実際のパブリック・コメントに直接関わる部分のほかに、代謝の部分で幾つかコメントをいただいておりますので、順番に御説明させていただきたいと思っております。

一応、剤の概要をざっと説明いたします。7ページで、本剤はピリジンアゾメチン系の殺虫剤でございます。それで、日本の登録がございまして、暫定基準が設定されている剤

でございます。

今回、農薬抄録、米国の評価書、それから、豪州の評価書に基づいた資料を整理しているところでございます。

まず、いただいたコメントを説明させていただきたいと思いますが、ラットの動物体内運命試験において、8ページに玉井先生からコメントをいただいております。

こちらにつきましては、抄録中で動物種が雄となっているところと雌となっているところがあり、若干のそごがあったということで御指摘いただいているんですが、雄となっているものが1か所のみなので、一応、雌という整理でやってきております。念のために最終化する前にメーカーの方に確認したいと思っております。

9ページで、同じく動物体内運命試験の関係でコメントをいただいております。

それで、この代謝物のTARと排泄率の抄録の記載箇所がわからなかったという御指摘なんですけれども、これは2つの試験をまとめた形で記載させていただいております。

具体的に排泄のデータというものが、この農薬抄録のm-27とm-70ページ、こちらをまとめた形で記載しております。それから、代謝物のTARにつきましてはm-33とm-73ページという、この2つの試験をまとめた形で記載しております。もうパブリック・コメントに入ってしまった関係から、ページも全部削除してしまっていて少しわかりにくかったと思うんですが、申し訳ございませんでした。

同じく動物体内運命試験の関係では、12ページでございます。イヌを用いた動物体内運命試験の関係で、こちらの表3の血液中のピリジン環の標識の方の血液中の $T_{1/2}$ の $\beta$ 相の半減期についてコメントをいただいております。

○ 玉井専門委員

すみません、多分、これは私の勘違いで、私のコメントがおかしいと思うのですが、そうではありませんでしたか。

○ 高橋評価専門官

いえ、抄録もこの数字になっているのは間違いありません。

○ 玉井専門委員

それでは、抄録を見ていただければいいです。

その次のm-60ページの図を見ながら考えたのですけれども、私、血液と血漿を取り違えていて、すみません、これは私の勘違いでした。基本的には、ここにあるコメントは少しおかしくて、血漿中濃度はm-60ページで見る限り非常に低い。ですから、多分、これがm-60の下図でこの半減期が来ていると思うのですけれども、この図が血漿中濃度が低くて、血液中濃度がターミナルフェーズとか最終フェーズまで横に行っていますので、多分、この12ページの表3の結果は計算どおりに来ているんだと思います。

私が血液と血漿中を勘違いして、少し変なコメントをしてしまいました。失礼しました。

○ 根本専門委員

10<sup>17</sup>でいいんですか。

○ 玉井専門委員

10<sup>17</sup>というのは、いいか、悪いかは別にして、m-60 ページの三角の印が真横に行っているんで、これをまともに計算したらこういう数字になるんです。ただし、これを残すかどうかは、この m-59 ページにそういう数字が書いてあるので、これを残すか、残さないかは私もわからないんですけども、私の書いている、半減期がおかしいというのは、すみません、間違えました。

ですから、10<sup>17</sup>時間というものは意味がないような気もするんですけども、ただし、評価書評価となると、こうなるんですか。よくわかりません。

○ 高橋評価専門官

こちらは申請者がいて、日本の登録もございます。

○ 玉井専門委員

多分、計算上、この三角のデータを持ってくれば、こうなっても不思議はないのんですけども、ですから、意味があるか、ないかは、今はわからないんですけど、そういうことです。

○ 鈴木調査会座長

ピリジン環ラベルの方が全体に組織中の残留が長いです。

○ 玉井専門委員

多分、そういうことだと思います。蓄積性が高いと思います。

○ 鈴木調査会座長

それで、確かにこれはフラットですから、まともに計算すると 10<sup>17</sup>というような数値は出るかもしれませんが、天文学的な時間ですから、意味がないような気もします。

○ 玉井専門委員

そういうときは、どういう表現をすればいいのか。代替案がなかったんで、この数字でいいかなと思っているんです。

○ 鈴木調査会座長

血漿の方が算出不能となっているのもよくわかりません。

○ 玉井専門委員

これはきっと、この m-59 ページを見る限りは検出限界以下の数値を持っているので、信用ならないということでしょうね。ですから、これもそう書いてある以上は仕方ないのかとは思ったんですけども、一応、問題提起はしておこうと思ったんです。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。

○ 玉井専門委員

ですから、私のコメントの中にある「数十時間と見積もられる」というものは私の勘違いで、間違いということですよ。すみません。

○ 高橋評価専門官

そうしますと、とりあえず、記載はこのままでよろしいでしょうか。

○ 玉井専門委員

私に代替案がないので、これでよろしければ、このままで結構です。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、続けて御説明させていただきます。

14ページでございます。該当ページは抄録の m-55 ページの部分になるんですけれども、こちらにある未同定代謝物の量が多いということでコメントをいただいております。

動物体内運命試験に関係していただいたコメントは、以上でございます。

○ 柳井座長

ここまでで議論が必要なところは議論するというのですが、先ほどの少し気にかかっていた 12 ページの玉井先生の  $\beta$  相半減期の表現はこれでよろしいということで、数字は間違っていない。その意義についてはクエスチョンですが、よろしいですね。

先生、今までの御指摘のほかの点は、事務局の説明でよろしいですか。

○ 玉井専門委員

雄と雌のところは、もし確認いただければ、それで安全かと思えます。

もう一つ、最後の 14 ページの未同定代謝物という点ですけれども、これは確かに抄録にそう書いてありますので、それでいいといえはいいんですが、非常に大量の代謝物があって、それが未同定というので、通常、これでよろしいんでしょうかという、これは自分でも答えはないんですけれども、そういうコメントです。

○ 柳井座長

ありがとうございます。御指摘をしていただいたというところでとどめさせていただきます。

それで、今日は 17 時までしか時間がないものですから、あと、重要なパブリック・コメントに対する検討ということがありますので、それに説明を集中していただきたいと思いますが、よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、34 ページからのラットの併合試験がその該当試験になります。

具体的な内容は 35 ページの下から書かせていただいているんですけれども、当初のこちらの幹事会を含めての結論は、すみません、前後したんですけれども、34 ページで、100 ppm の雌の変異細胞巢の増加をもって、雌の NOAEL を 10 ppm としているというところがございます。

具体的な変異細胞巢の発生頻度は、35 ページの表 22 で 14 例。傾向検定で有意差がついているという状況です。

これに対して出された意見なんですけれども、まずパブリック・コメントとして出された意見でございます。ボックスの下から 3 行目以降にありますとおり、まず 100 ppm と 1,000 ppm のところの肝細胞増殖巢の発生頻度は、背景データの範囲内であったということ。

それから、36 ページでございます定量解析をしまして、有意差が認められたものが 1,000 ppm と 3,000 ppm であったというようなことをもって、100 ppm は無毒性量というふうに判断できるというようなコメントが来ております。

それに対して、この定量解析試験の妥当性等を確認するためのコメントを幹事会の方で要求しまして、出されたものが、37 ページの中段のところからの【追加資料要求事項】ということで、1) から 6) までを求めています。

まず、これについてのそれぞれの回答でございますが、まず 1) の検査動物数の違いが出ているという点ですけれども、100 ppm の動物で、見ていただく数字としましては 35 ページの表 22 と 36 ページのボックスの中の表 2 を見比べていただければいいんですが、この 100 ppm、表 22 では 14 例となっているんですけれども、定量解析をして、肝細胞増殖巣を有する動物は 13 例となっているということで、この理由なんですけれども、これは再試験の定量解析試験をやったときに、13 例しか肝細胞増殖巣を有する動物が見つからなかったということで、ここに一連の差が出ているということでございます。

それから、3,000 ppm につきましても、もともとの発生頻度としましては 35 例ということだったんですが、定量解析の方は 32 例となっております。この差でございますが、定量解析は中間と殺のものは特に今回検査しなかったということで、3,000 ppm につきましては 3 例が中間と殺で見られた動物ということで、検査をした最終と殺動物ではこちらにあります 32 例だったという説明が提出されました。

2) で、この定量解析のための試験で、肝細胞増殖巣を 4 つの種類に分類した結果が 38 ページの表 1 に示されました。

3) の定量解析試験の操作手順ですけれども、非常にシンプルな、通常の手法かと思いますが、今回、こちらに示された手法で試験が実施されたということでございます。

4) で、定量解析の母数として「検査動物数」、もしくは「肝細胞増殖巣がみられた動物数」を母数にして再解析しなさいというコメントでございます。

その結果は 39 ページの表 1 が、まず検査動物数を母数に用いた解析の結果でございます。それから、下の表が肝細胞増殖巣が見られた動物数を母数にした解析の結果でございます。

5) のところで、この統計検定で、以前は Peto の検定で実施されていたんですけれども、その妥当性を含めて検討しなさいというコメントを受けまして、今回、39 ページの表 1、先ほどの母数を変えたものは Dunnett と Fisher、両方をやった結果がここに示されております。それで結果としましては、1,000 ppm と 3,000 ppm のところに有意差のマークが散在しているという結果でございました。

それから、6) で、こちらが当初、2008 年のこちらの確認評価部会の段階で出されていればこういうことにならなかった可能性もあるんですけれども、その理由としましては、当初、これは旧残留農薬安全性評価委員会（安評）での審議を受けた剤でございまして、そのとき、回答資料という形で別ファイルにしていたものがうまく抄録に盛り込まれな

ったというようなミスといたしますか、そういう手違いがあったということが説明されております。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。そうしますと、35 ページのパブリック・コメントにおいて寄せられました意見ということですね。それから、追加資料要求を含めたところに検討していきたいというふうに考えております。

そうしますと、35 ページのところでは肝細胞増殖巢の取扱いが一つの焦点になると思います。恐らくメーカーの方から出された意見だと思いますが、肝細胞増殖巢に関しては背景データの範囲にあるということと、更に解析を行ったところ、検定方法も Peto から Fisher とかほかの検定方法に変えたところ、有意差がなくなったというような内容だと思いますが、また定量解析についても有意差がなかったことから、むしろ無影響量は 100 ppm であるという意見が寄せられました。

この点について、まず議論しなくてはいけないんですが、前回審議したときにはいらっしやらなかったんですけども、山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

肝細胞の変性巢ということで、これは前がん病変としてとらえられる意見もありますので、非常に重要な肝臓の所見だと思います。

要するに、最初に審議したデータと、もう一度再調査、あるいは一部審査漏れのあったデータを評価すると、この 100 ppm のところの雌の有意差はほとんど問題にならない、自然発生の範囲内だろうという意見だと思います。このデータを見る限りでは、その最終的な申請者の結論で私はいいいと思います。

ただ、少し確認しておきたい点は【追加資料要求事項】での回答にあります①のところですけども「別の病理学者が再度鏡検した」というのは、これは事務局にお聞きしてもあれかもしれませんけれども、これはもう一度ピアレビューしたというような意味ではなくて、多分、もともとの資料を見直して、1 例が集計ミスみたいなものがあつたのかなという印象を受けています。

これはいいです。私のコメントとして議事録に残しておいていただければ、本当にピアレビューでしたら、また評価の価値は高いと思うんですけども、ここにいただいた資料を見る限りでは、そういうものではないのかなという気がいたします。

あと、②の母数となる対照数が減ったというところも、恐らく統計処理をする上で間違っって中間と殺の動物を入れたのかなという、そこら辺は試験に対する姿勢が気になるころはあります。

それ以外の提出された資料に関して、再評価を含めて、私はこの雌の 100 ppm が無影響量になるのかなという気がいたします。

以上です。

○ 柳井座長

廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

今、初めて表を見ているんですけども、1つ気がついたのは、標本をヘマトキシリン・エオジン（HE）染色をして定量解析しているのですが、本来、これは GST-P 陽性、グルタチオン-S-トランスフェラーゼの胎盤型で染めればもっとはっきりした結果が得られたのではないかなと思いますので、HE 染色の場合は空胞がたくさんあったりして、非常に増殖巣の鑑別が難しいので、一般的にはあまりやらないんです。ですから、その辺が少し問題かなとは思いましたが、一応、慣れた病理学者がやっているということではないかなと思いました。

確かに、雌で変異肝細胞巣のインシデンスは有意差を持って上がっているんですけども、表 1 の単位面積当たりの増殖巣の数、あるいは面積がほとんどコントロールと差がないということですので、総合的に判断すれば、この用量、100 ppm では肝臓の変異巣は増加していないのではないかと判断できるかと思います。

○ 柳井座長

ほかの先生方で、今までのこの肝臓の変化についての追加資料を含めた御意見をちょうだいしたいんですけども、布柴先生、いかがでしょうか。ラットで肝臓腫瘍が出ているということなんですが、それと、遺伝毒性については前回議論したとおりなんですが、よろしいですか。

○ 布柴専門委員

たしか、遺伝毒性はネガティブだったと思うんです。  
それで結構です。

○ 柳井座長

根本先生、よろしいですか。

○ 根本専門委員

はい。

○ 柳井座長

玉井先生もよろしいですか。

○ 玉井専門委員

結構です。

○ 柳井座長

與語先生、よろしいですか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

林先生、いかがでしょうか。

○ 林専門委員

特にコメントはございません。

○ 柳井座長

そうしますと、追加資料あるいはパブリック・コメントでの申し立てに基づいて、もう一回、部会におろして審議させていただいたということなのですが、おおむねメーカーの方から出された追加の資料については認めるということですが、よろしいですか。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今ので私もいいと思うんですけども、そうしますと、この評価書（案）も書き直しをしなくてはならないですね。今のだとしますと、要するに雌の 100 ppm のところ、表 21 のところで変異肝細胞巢の話が上に上がる話になりますし、何よりも NOAEL が変わってしまうんだと思うんです。無毒性量は雄雌とも 100 ppm という形になるんだと思います。

それで、そのことによって更に適合修正が全体の評価の中に及びますから、最も低い NOAEL がどこに行くかをもう一回確認した上で全体の評価という話になるのではないのでしょうか。

○ 柳井座長

そういう流れになるというふうに御説明いただきました。

こういうパブリック・コメントと、あと、追加資料によって、一応、公表されたような形で修正するということについては特にどうなんでしょうか。

○ 高橋評価専門官

評価自体の変更は、データに基づいてまた御評価いただければ問題ないかと思います。

○ 柳井座長

そうですね。新しいデータも出てきたということですね。

そうしますと、まず最小の無影響量からですね。

○ 高橋評価専門官

先生、すみません、その前に、この個別試験のところなんですけれども、表 21 の変異肝細胞巢は確かに 100 ppm から上に上げるだけでいいんですが、表 22 の変異肝細胞巢の有意差のマークが残ってしまうので、何らか本文に入れるかをしないと少し都合が悪いと思っています。

書き方によっては、100 ppm の雌で変異肝細胞巢の増加が有意に認められたが、定量解析の結果、有意差が認められなかったことから、そんなような文章を追加するかどうかを御検討いただければと思います。

○ 柳井座長

そうですね。その辺を修正する必要があるとは思いますが。

どうぞ。

○ 山手専門委員

それに関しては、申請者の方から提出された追加資料をここに付け加えるというのはいかがでしょうか。それでいいのではないですか。それで説明になると思うんです。

○ 高橋評価専門官

そうしますと、最初のパブリック・コメントで出された 36 ページの表辺りでよろしいんですか。それとも、この解析をし直した 39 ページの表でしょうか。すみません、どの辺りを載せたらよろしいですか。

○ 山手専門委員

どの表を載せるかということですか。ですから、私の案ですけれども、このもともとの表 22 はこのまま残されて、こういう状態だったということで、これを最後の「15. その他の試験」に入れるということではないですか。結局、この雌の 100 ppm は影響がないと判断されたというような、今、全体をどうまとめていいかはわかりませんが、一遍検討されたらそれでいいと思うんです。

○ 柳井座長

今「15. その他の試験」に追加試験というような形で入れるということで御提案いただいたのですが、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

これは、農薬抄録の修正は勿論かかってくるんですけれども、メーカーとしては農薬抄録のどこにこの修正データを出すんでしょうか。それによって、その他の試験にしたらいいか、それとも、このラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験のところ項目を起こして、肝細胞増殖巢の統計検定というものを入れるのか。どちらかにしかならないとは思っております。

○ 高橋評価専門官

今、見ますと、ラットの併合試験の続きの 78 ページ辺りから、この試験の中に盛り込んで修正がかかっております。78 ページからずっと 80 ページまでのところで、今、評価書の方のボックスの中に入れてきたような表がそれぞれ入ってきているかと思えます。

○ 柳井座長

そうしますと、整理しますと、評価書（案）たたき台の値も、前のデータも残して、表も残すということですね。そして、新たに追加された、このパブリック・コメントなども必要なんですか。要らないわけですね。

それでは、追加されたということを明記して、もしあれでしたら、その他のところに一つの追加試験としてまとめていただくというのも一つの手かと思うんですけれども、それは先ほど山手先生の方から提案があったことなんです。

どうぞ。

○ 林専門委員

今、鈴木座長と話をしていたんですけれども、これはあくまで追加データということなので、今回配られている、この評価書（案）たたき台のような形で、追加データというこ

とがわかるような形でこういうふうに四角く囲んで、その中に今回のデータをずっと並べて、それに評価をしたような形に整え上げてしまった方が良いのではないかと思います。これまでの評価書はそのまま残して、それに更に新しいデータが追加されて、そのデータを評価した。それで最終的な結果はこうなったというふうにしておくと、その経緯もわかりますのでいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

私も同意見なんですけれども、経過がわかるような形で修正するということで考えていきたいんですが、よろしいでしょうか。

どうぞ。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

あとは、その辺を少しとりまとめていただいて、もう一つは、先ほど廣瀬先生の方から御指摘のあった GST-P で肝細胞増殖巣を検査するかというようなことなんですけれども、先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

いえ、それは、それがベストだという話だけで、これからやれというような話では全くありません。

○ 柳井座長

わかりました。

あと、もう一つ重要なことは ADI 設定を提案しなくてはいけないということなんです、50 ページの表 30 を見ていただきますと、一番低い無影響量としましては、これはどうなりますか。

○ 山手専門委員

併合試験が ADI の設定に関わっていたんですから、それでほかの試験と併せると、NOEL はどれが一番低くなるんですか。

○ 高橋評価専門官

まず、2 年間の併合試験で「農薬抄録」というカラムのところですけども、雌が 0.43 mg/kg 体重/日になっていますものが、今、1 ランク上がりましたので、4.45 mg/kg 体重/日に変更になります。それで、その結果ですと縦に見ていただきますと、一番小さいものがラットの 2 世代繁殖試験の P の雄の 1.30 mg/kg 体重/日という値が無毒性量としては最小になってきます。

○ 柳井座長

今の御説明でよろしいでしょうか。2 年間のところは米国と豪州とほぼ同じ値になるということでございます。それで、最小の無影響量が 2 世代繁殖試験の P の雄の 1.30 mg/kg 体重/日ということでございます。

そうしますと、公比 100 で除しますと、ただ、米国と豪州との若干の差が出てくるとい

うことですね。米国はラットの2年間発がん性試験。そして、豪州はイヌの慢性毒性試験をADI設定の根拠としております。

そうしますと、今までのやり方としますと、提案できるものは2世代繁殖試験の最小の無影響量の1.30 mg/kg体重/日をADI設定の根拠とするということではよろしいでしょうか。そうしますと、ADIは0.013 mg/kg体重/日というふうになりますけれども、よろしいですか。少し、この辺は念には念を入れて確認したいと思うんです。

どうぞ。

○ 高橋評価専門官

最終的にはいかがでしょうか。

○ 柳井座長

すみません、皆さんに見ていただいて、本当によろしいかどうかということで、米国の方では2年間の慢性毒性/発がん性併合試験をADI設定の根拠としているんですが、雄の方が0.38 mg/kg体重/日となっていて、農薬抄録の方が雄の方は3.73 mg/kg体重/日なんですが、その辺の食い違いがありましたので、その辺を。

あと、豪州の方もイヌの試験の方の最小無影響量が雌雄とも0.57 mg/kg体重/日なんですが、農薬抄録の方では雄が5.33 mg/kg体重/日、雌が5.03 mg/kg体重/日となりまして、そして、米国の方は、雄は5.33 mg/kg体重/日ですが、雌も5.33 mg/kg体重/日です。かなり同じ資料を基にして判断しているんですが、少し取り方が差があるということ。

どうぞ。

○ 前田評価調整官

このデータからの推測でございますが、アメリカの場合は、35ページの表22の100 ppmで雄の変異肝細胞巢が16出ている。これが0 ppmの場合の10に比べて有意差があるというふうに見て、雄の10 ppmをNOAELというふうにとったというふうには推測されると思います。

それから、オーストラリアの場合で、イヌの1年間慢性毒性試験を取っていますので、34ページでございますけれども、こちらの200 ppmは、この評価書(案)では「毒性所見なし」となっておりますが、ここに毒性があつて、NOAELを20 ppmというふうにして、もう一ランク下のデータを取っているということでNOAELを算定されているというふうには類推されますが、一応、この評価書(案)でいきますと、先ほどの1.30 mg/kg体重/日というものが一番低い数字になるという形になると思われま。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

少し時間をいただいて御確認いただいていたんですが、1.30 mg/kg体重/日をADI設定の根拠にするということではよろしいでしょうか。ほかに御意見がなければ、この2世代繁殖試験のPの雄の1.30 mg/kg体重/日をADI設定の根拠とさせていただきますので、ADIは0.013 mg/kg体重/日ということで提案させていただきたいと思ひます。よろしいでしょ

うか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、この剤の進め方について御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

すみません、その前に、暴露評価対象物質の関係で與語先生からコメントをいただいていますので、そちらも若干、御審議いただきたいと思います。

○ 柳井座長

失礼しました。

○ 高橋評価専門官

48 ページと、すみません、別紙と分かれてしまって恐縮なんですけれども、コメントをいただいております。

まず、本文の 48 ページの方ですが、ヤギの代謝物 C の関係でコメントをいただきました。

事務局の判断としましては、もともと組織全体の放射能が最大で 2.0% TAR。その最大で 44% TRR ということで、あまり量が多くないのではないかとこのように解釈しております。

それから、作物の関係で、別紙の方に主要代謝物の K と M の関係で、天然物であるということのコメント。それから、代謝物 J がばれいしょの塊茎で 11% TRR 検出されているということで、前回の議論で対象外になった理由なんです、こちらは特段、議論はしていないんですけれども、評価書(案)の 19 ページを見ていただきますと、23 行目なんです、放射能の量としましては 0.006 mg/kg 体重/日ということで、塊茎中の実際の放射能濃度としては非常に低いということがここに示されておりますので、その数字等も勘案されたのではないかと推察しております。

それから、土壌の主要代謝物 F と P についてのコメント。

それから、水中運命試験に関しての代謝物 B と G へのコメントを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。

與語先生、お願いします。

○ 與語専門委員

最初に、ヤギの代謝物 C のことは了解しました。要するに、基本的には TRR で考えるものの、TAR で見てみますと全体的に非常に低いのでということで、ここでは主要代謝物の中に入れなかったということですね。

あと、それ以外の別紙で示した部分は、要するに私の主張は、この農薬の場合、作物、土壌、水、動物と非常に代謝が多彩になっていて、そういうものがあつたので、一応、注

意して見てみたというのがあります。それで見てみたんですけども、基本的にはここにいろいろと書いていますが、どれとして大きく問題になるものはないんですけども、先ほどのJのことが少し気になったので、そこだけ少し確認をしたかったというところですので、先ほどの事務局の回答で結構です。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

あと、最後は48ページの「III. 食品健康影響評価」の表現につきましても、無毒性量の最小値がラットの2世代のPの雄で1.30 mg/kg 体重/日というふうに書き直していただきまして、安全係数につきましては前回取り決めしましたように、100で除するというところでよろしいかと思っておりますので、その変更につきましてもよろしく願いいたします。

どうぞ。

○ 前田評価調整官

確認でございますけれども、一応、この評価書をつくるに当たって、アメリカの資料と、オーストラリアの資料と、農薬抄録を基に評価をしたというのが冒頭に書かれているわけでございますが、一応、農薬抄録のデータを基に安全係数を設定して、アメリカやオーストラリアがLOAELを設定したところまで確認をしなくて、そういったADIの設定の仕方をするという結論でよろしいんですね。

私としては、先ほどのアメリカとオーストラリアのLOAELについて、今日は資料がないわけですから、確認ができていないわけですね。それをせずに、この農薬抄録の修正のみをもってADIを変更するというやり方でいいのかどうかということについて若干疑念を生じたものでございます。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

一応、前のときにも見ているわけですし、それから、先ほど前田さんがこういうふうには推測するという話をしたんですけども、要するに問題は何かといいますと、NOAELは設定できているということですから、その意味では、一番低い用量がもしLOAELになっていてとかですと見ないといけないということにはなるんですけども、エンドポイントに関する解釈、見解の相違だけで、恐らくはそう問題ないだろうという判断で前に進めて大丈夫だと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。よろしいですね。

そうしますと、一応、これでこの剤につきましても審議は終わらせていただきたいと思っております。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

多分、これはパブリック・コメント対応の話が残っているのではないかなと思います。  
部会はこれでいいんですか。

○ 柳井座長

はい。一応、また幹事会に上げればよろしくて、その剤の進め方についてお願いします。

○ 高橋評価専門官

すみません、評価書は先ほど言われたように、追加資料の盛り込み方はイレギュラーになりますので、また案をつくりまして御確認いただきたいと思います。

それで、具体的なパブリック・コメントの回答案でございますが、これらを受けて ADI が変わったということを回答することになると思いますので、具体的な審議は幹事会の方にさせていただくことになるんですけれども、そのたたき台を作成しました段階で、一応、幹事会の先生と併せて送付させていただきたいと思いますので、またその際に何かありましたら御意見等を承ればと思います。

以上でございます。

○ 柳井座長

もう時間がなくなりましたけれども、その他の議題としては何かございますでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

すみません、それでは、資料 4 をお願いいたします。これは先週金曜日の幹事会で使った資料でございます。

先ほどのノルフルラズンのように、いわゆる海外の評価書を基に評価書を書いて評価を行うという評価書評価が非常に多くなっております。それで、細かい具体的な情報を入手することができませんので、非常にある意味でフラストレーションがたまるような評価なわけなんですけど、1月の幹事会で林先生の方から、こういった評価書評価についてはだれがこういった考察を行ったのか、判断をしたのかがわかるような書きぶりをしていったらいいのではないかという提案がございました。

そこで、やはり個別の農薬の特質を踏まえてどういった考察を盛り込むのかということとは個別に審議することになると思いますが、例えば 1 ページ目の真ん中に書いてあるようなことが考えられるのではないかとまとめたものです。ノルフルラズンのように、遺伝毒性で *in vivo* の試験がない場合といったようなもの、どんどんそういったケースが増えてきますので、これは例ということでございます。

それで、評価書評価を行っているということで、3 ページ目に要約の例が書いてございます。灰色でマークしてあるところを、これから評価書評価の評価書（案）をつくる場合にこういった定型文として盛り込みたいと考えております。

例えば 3 ページ目の要約部分は「米国及び豪州における評価では、・・・」というところがございますが、9 行目と 12 行目に例がございました。試験が不十分、足りないといった場合もございまして、詳細がないんですが、彼らのガイドラインに基づいて試験はアクセ

プトされているといったことがわかれば、そういったことを「・・・」の部分に書いていきたいと思っております。

3 ページ目の 20～22 行目でございます。これは既に評価書評価を行っている農薬で、やはり判断に困った場合がございます。米国ではこうなっているということを書いたらいいのではないかとということで審議を受けている剤がございます。そこからこういう例があったということで引っ張ってきたものです。

4 ページ目になります。「II. 安全性に係る試験の概要」の部分になります。

2 行目でございますように、米国及び豪州が行った評価を基に評価を行ったということがわかるような一文を定型文として追加したいと思っております。

27 行目でございますように、代謝物の毒性についても既にとある農薬についてはこういった書きぶり、米国の考察を盛り込んでいる例がございます。

6～7 ページ目の毒性の部分です。四角で囲っているようなところに、既にとある農薬ではこういった海外の評価機関の考察を記載している例がございます。

8 ページ目の「14. その他の試験」になりますが、具体的にもう審議が行われている農薬の例を、記載ぶりを書いてございます。

9 ページ目の「III. 食品健康影響評価」のところですか。

先ほどの要約と同じですが、評価書評価を行ったことがわかる定型文をグレーの部分で盛り込んでいきたいと思っております。

最後に 11 ページ目の表で、これは無毒性量をまとめた表です。ここのタイトルも「各評価機関における評価結果及び」という文言を追加して、評価書評価を行ったということがわかるようにしたいと思っております。

先週の幹事会では、こういった方向性でまとめていきたいと思いますということで、それでは、いつからこれを適用するのかということだったのですが、さかのぼって審議が終わった全部の評価書を書き直すのは大変でしょうということで、できるだけ早くこれを取り入れて書いていってくださいというようなことを事務局の方にはお願いがございました。

簡単ですが、以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。ほかにはありませんでしょうか。

ほかになれば、今の御説明でよろしいですね。

それでは、ほかになれば、長らく御審議いただきましてありがとうございました。本日の確認評価第二部会につきましては閉じさせていただきます。

どうもありがとうございました。

○ 佐藤課長補佐

すみません、次回の日程を報告し忘れまして、3月9日を予定しております。

○ 柳井座長

わかりました。

それでは、どうもありがとうございました。