

食品安全委員会 農薬専門調査会

確認評価第一部会 第30回会合議事録

1. 日時 平成22年2月9日(火) 13:59~17:09

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(エタフルラリン及びベンフルラリン)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)

納屋座長、石井専門委員、臼井専門委員、太田専門委員、川合専門委員、三枝専門委員、
高木専門委員、津田(洋)専門委員、永田専門委員、細川専門委員、本間専門委員

(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)

畑江委員、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 エタフルラリン農薬評価書(案)

資料3 ベンフルラリン農薬評価書(案)

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 30 回「農薬専門調査会確認評価第一部会」を開催いたします。新年明けまして最初の会議となります。よろしくお願いいたします。

本日は専門委員の先生方 10 名に出席いただいております。津田先生が 1 時間ほど遅れてくるということで御連絡を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 2 名の先生方に出席いただいております。畑江先生が 15 分ほど遅れてくるということで御連絡をいただいております。

それでは、納屋座長、以後の進行をよろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、議事を進めたいと思います。本日の議題は農薬（エタルフルラリン及びベンフルラリン）の食品健康影響評価についてです。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、それぞれの御専門のお立場から御意見をいただきたいと思います。

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公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、お手元の資料をお願いいたします。上から順に議事次第、座席表、専門委員の名簿になります。

資料 1 が、これまで審議を行った農薬の状況一覧のリストです。

資料 2 が、本日御審議いただきますエタルフルラリンの農薬評価書（案）。

資料 3 が、ベンフルラリンの農薬評価書（案）です。

その他に 1 枚、追加資料といたしまして、津田先生からのコメントを別紙で配付しております。以上でございます。

○ 納屋座長

それでは、農薬エタルフルラリンの食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯も含め、事務局より御説明いただけますでしょうか。

なお、説明へのコメントは簡潔にいただければと存じます。迅速な審議に御協力をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料 2 をお願いいたします。

本日審議いただきます農薬エタルフルラリンとベンフルラリンなのですが、これはどちらもいわゆるポジティブリスト剤ということで、評価書評価になります。また、構造が非常に似通っていますので、同じ審議ということで事務局の方で用意した剤です。

まず、資料 2 のエタルフルラリンです。

めくっていただきまして、5 ページをお願いいたします。5 ページ目の要約部分に先生方からコメントをいただいております。

10 行目のところですが「限局性」ではなくて「巢状」ではないかという意見をいただいております。

17～18 行目のところで、これも評価書評価ということですので、基にしたアメリカ EPA の資料でこういう考察がされているということがわかるような表現がいいのではないかというコメントをいただいております。

また、22 行目のところで高木先生から、アンダーライン部分の「少なくとも母動物で毒性を示さない用量では」という追加の修文をいただいております。

それでは、まず 6 ページ目をお願いいたします。

構造式は、6. にございます。

「7. 開発の経緯」です。エタルフルラリンは、ジニトロアニリン系の除草剤です。

日本では登録はございません。アメリカではだいたひまわりなどを対象に登録がある除草剤です。コーデックスの基準値はございません。

めくっていただきまして、7 ページ目以降になります。「II. 安全性に係る試験の概要」がとりまとめられております。基にした資料がアメリカ EPA の資料で、3 種類ございます。

最初に「1. 動物体内運命試験」です。ラットとニワトリとウシの 3 種類で行っているのですが、基にした資料が非常に詳細な情報がございませんで、それぞれの試験が 10 行程度の記述になっております。

まずラットの試験です。吸収率は、全投与群で 80%前後と推定されております。投与後 7 日までに 95% TAR が糞尿中より排泄されたということです。主要な排泄経路は糞中であつたということです。

ニワトリにつきましては、32 行目の真ん中辺りですが「0.05 μ g/g 以下」という文言がございます。これは原文で文言が「以上」となっておりまして、どう考えても少しおかしいのではないかとということで、永田先生と細川先生より 8 ページの上の方にございますようなコメントをいただいております。

ニワトリの試験につきましては、組織中での残留放射能につきましては、最高値は肝臓で 0.697 $\mu\text{g/g}$ であったということでした。以下、皮膚、卵、筋肉と続きます。主要な成分は親化合物であったということでした。代謝物といたしましては B、C、D 及び E が認められております。

8 ページ目の 4 行目で、ウシの試験になります。組織中の残留放射能濃度につきましては、肝臓、腎臓、脂肪、筋肉といったところで認められております。乳汁及び脂肪中からは親化合物が検出されております。

「1. 動物体内運命試験」は以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

「要約」は、全体的なところもありますので最後にやらせていただくとして、6 ページ以降から確認していきたいと思います。

6 ページは、特に確認する内容はないかと思えます。

それから、7 ページのラットの体内運命試験につきましては永田先生から修文をいただいておりますが、これは何か補足の説明がありましたらよろしく願いいたします。

○ 永田専門委員

単なる“てにをは”の修正で、こちらの方がわかりやすいということで、変えさせていただきました。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

次のニワトリのところでは永田先生と細川先生からそれぞれコメントをいただいております、不等号は間違いではないかということで、そのように修正した方がいいというアドバイスでございますが、それはそのようにさせていただいてよろしゅうございますね。

○ 永田専門委員

はい。

○ 細川専門委員

結構です。

○ 納屋座長

ここまでの部分で、お二人の先生方、何か補足はございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

○ 永田専門委員

評価書評価で、その内容を信じる限りは問題ないのではないかと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

そうしますと、ウシも含めて、ここまでで特にこれでよろしいということでございますね。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは「2. 植物体内運命試験」以降についての御説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

8 ページの 13 行目になります。「2. 植物体内運命試験」です。豆類とらっかせいを用いまして試験が実施されておりますが、やはり基にした評価書の方に詳細がございまして、わずか、この 4 行程度の記述になっております。

残留放射能はリグニン、セルロースなどに取り込まれたということでした。

続けた方がいいでしょうか。

○ 納屋座長

続けてください。

○ 佐藤課長補佐

それでは、19 行目で「3. 土壌中運命試験」になります。

最初に「(1) 好氣的土壌中運命試験」です。この試験も詳細は不明ということでした。

推定半減期は 46 日ということです。

9 ページ目をお願いいたします。次は「(2) 嫌氣的土壌中運命試験」になります。ここでの推定半減期は 13.8 日であったということでした。

エタルフルラリンにつきましては、14 行目でございますように、土壌中で微生物によって分解され、土壌中の成分に取り込まれると考えられたというふうにとまとめられております。

18 行目は「(3) 土壌表面光分解試験」です。この試験につきましても、22 行目の最後の「4.3% TAR 以上」のところなのですが、ここも原文では、恐らく不等号が逆になっているのではないかとと思われる部分です。

この試験につきましては、推定半減期は 14.2 日ということでした。

光分解物として S、T 及び U が同定されております。

26 行目で「(4) 土壌吸脱着試験」になります。ここで 29 行目でございますが、2 桁というような数字、更に係数なのですが、単位が mL/g というものが付いておりまして、その点につきまして石井先生と臼井先生よりコメントをいただいております。10 ページ目の上半分のボックスの中にご

ざいます。

5 行目で「(5) 土壌溶脱性（リーチング）試験」になります。この試験につきましては、9 行目の事務局からのコメントにございますように、EPA では分解物についての成績が不足しているということで、参考データ扱いになっておりますので、案には<参考データ>というふうに記載しております。

この試験につきましては、10 ページ目の最後のところですが、白井先生より「参考として載せるのはいかがでしょうか」というようなコメントをいただいております。

11 ページ目をお願いいたします。「4. 水中運命試験」になります。

最初の「(1) 加水分解試験」ですが、3 種類の緩衝液を用いまして、どの緩衝液中においても安定であったということでした。

7 行目で「(2) 水中光分解試験」です。pH5 の緩衝液中で試験が行われておりまして、推定半減期は 6.3 時間ということでした。

14 行目にございますが、基にした EPA の評価書の方では、もう一つ、嫌気的条件下での水中分解試験が行われております。ただ、試験設計上、いろいろ問題があったということで、EPA の方では適切に試験が行われていないと判断されておりますので、この評価書（案）には掲載しておりません。

16 行目で「5. 土壌残留試験」になります。エタフルラリンを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施されておりまして、推定半減期は、シルト質埴壌土で 23 日、砂壌土で 28 日であったということでした。

「6. 作物残留試験」「7. 一般薬理試験」につきましては、記載はございませんでした。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでの部分で確認をいたします。

「2. 植物体内運命試験」は、この書きぶり以上は何もできないということですが、御了解いただけますでしょうか。

それから「3. 土壌中運命試験」では、白井先生から修文をいただいております。それから、9 ページのボックスの中では事務局から「化学名を見つけることができませんでした」というコメントもあります。

ここまでにしまして、白井先生、コメントがありましたらよろしく願いいたします。

○ 白井専門委員

具体的な資料がございませんもので、これ以上のことはできないのですが、少し意見と

いいですか、載せさせていただいた揮発性の試験は従来、揮発性物質というようなところで独立して試験されていないものですので、載せなくてもよろしいのではないかと思いましたが、載せるとしたら参考でいかがかということで意見をさせていただきました。

あと、石井先生の方から詳しく御説明されておりますけれども、土壌吸着に関する K_d の単位については石井先生の方がよろしいのではないかと思います。

そんなところです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

石井先生、今のところも含めてなんですが「(4) 土壌吸脱着試験」は単位が違うのではなかろうかという事務局からの確認がありまして、これはどのようにしたらよろしゅうございますでしょうか。

○ 石井専門委員

この吸着係数の単位の点は、 ml/g であろうが、 cm^3/g でも、無次元でも同じなので、別に原本が ml/g になっていれば、そんな大きな違いはありませんので、そのとおりに書いてもらったらいと思います。

この「(3) 土壌表面光分解試験」の 4.3%より大きい小さいかという話は、事務局がおっしゃるとおりだろうと思うんですが、とにかくはっきりしないのは困るんです。多分、できる量はこれ以下だったと言いたかったんだろうと私も文章を読んでいて思うんです。

あとは、これはアメリカの EPA が評価した概要だけですので、もとのデータが何も付いていないものですから、どうしようもないといえどどうしようもないんです。あまり意見の申し上げようがないんです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、まず 10 ページの「(5) 土壌溶脱性（リーチング）試験」は削除した方がよろしゅうございますでしょうか。残すのであれば、なぜ参考データかということを書いて残すのがいいのかなと思いましたが、ここはどういたしましょうか。

○ 石井専門委員

これは上の吸着係数と相関があるんですけれども、移動性があまりなかったということを示すためのデータとして入れておいても、それは一向に構わないと思います。要するに、この薬自身はあまり移動性はないんだということがわかればいいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、ここは残すという形で進めていただきます。

それから、9ページの「(3) 土壌表面光分解試験」のところは不等号が逆ではなかろうかというところなのですが、7ページのニワトリのところも逆でしょうから訂正しようということになっておりますので、訂正しておいた方がいいかと思うんですが、よろしゅうございますでしょうか。

○ 石井専門委員

といいますのは、これはここには直接出てこないんですけども、この分解物の後の光分解のところは構造式も間違っていますので、多分、タイプミスではないかと思うんです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。タイプミスだろうということですので、我々の判断できちんとしたものにするとということで、ここは訂正したいと思います。よろしく願いいたします。

それから、11ページの14行目のボックスで「評価書（案）には記載していません」という事務局のコメントがございますが、これはそのまま、これを御納得いただいたということで、記載しないでもいいということでよろしゅうございますね。

石井先生と臼井先生、よろしく願いいたします。

○ 石井専門委員

わからないので仕方がないと思います。

それで、今の話で間違っているのは、ちょうど11ページの「(2) 水中光分解試験」で主要分解物はSと書いてあるんですけども、たまたまSだったんですが、実はこれの化学名が多分間違っているんだと思うんです。化学名が「s」で始まる書き方がしてあったんですが、今どきsで位置を表示するようなやり方は、何の意味かがよくわからないので、よくよく見ると、これは「s」ではなくて「5」ではないか。要するに、アメリカの人たちは字を書くときに丸っこい字を書くものですから、sも5もタイピストが間違えたのかなと思っているんです。同じように幾つも間違っているんです。

○ 納屋座長

このSは5に変えた方がよろしゅうございますか。

○ 石井専門委員

いや、Sはこれでいいんです。後ろに化学名のリストが付いているんですけども、そこに書かれている化学名が、多分、それはsではなくて5だろうと思います。

○ 納屋座長

アメリカの評価書そのものがあまり詳しいことが記載されていないという限界だと思います。どうもありがとうございます。

ここまでのところで、ほかに議論がないようでしたら次に進みたいと思いますが、確認するところはもうよろしゅうございますか。

どうぞ。

○ 前田評価調整官

すみません、事務局からで申し訳ございません。

24 ページの別紙 1 でございますけれども、化学式といたしますか、名称が空白で、略称がずらっと並んでいるものが F から R まであるんですが、これは評価書評価の限界ということでございますが、こういった形で残した方がいいのか。それとも、例えば 11 ページにございますように、未同定分解物というふうな形にした方がいいのかというところを、もし御議論いただければと思います。

○ 納屋座長

今のコメントに対しまして、鈴木先生、何か解決策をお示しいただけませんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

いきなり来て大変なんですけれども、基本的には未同定分解物何種というふうな書き方よりは、一応、この評価書の中で扱っているんで、化学式、化学名はわからないけれども、とりあえず並べておくのは並べておいた方がいいのではないかと個人的には感じています。

代謝の先生方のところで、そうでなくてまとめてしまってもいいというのであれば別に構いませんけれども、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

すみません、お願いします。

○ 永田専門委員

私の個人的な意見では先生と逆で、わからないものは結局、構造が出ない限りは意味がないので、丸めて何個でいいのではないかと思うんです。

○ 納屋座長

細川先生、いかがでしょうか。

○ 細川専門委員

私も永田先生と同じ意見で、まず ET 等の略称の意味がわからないので、そこがある程度、わかっているれば少しは想像がつくんですが、想像がつきませんので、未同定ということでもいいと思います。

○ 納屋座長

そうしますと、F から R までは全部削除ということになるかと思いますが、それでよろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それでは、次に移ります。12 ページ以降の説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

12 ページ目の「8. 急性毒性試験」です。表 1 に結果がございますが、症状は基にした資料に記載がございませんでした。

9 行目で「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」です。眼に対しては中等度、皮膚に対しては中等度から重度の刺激性が認められております。

皮膚感作性試験では、1 つの試験では陰性でしたが、もう一つの試験では陽性であったということです。

18 行目以降が毒性試験になるんですが、基にした資料では実は詳細な記述がございませんで、そこで 16 行目のボックスにございますように、質問を投げかけております。

2. の方が、通常であれば〇〇 ppm 以上というふうには書けるところは書いているのですが、それが基にした資料になかったということで、あえて「以上」は今、付けていない形になってはいますが「以上」を機械的にほかの評価書と同じように付けてよろしいでしょうかということで、川合先生から了解というコメントはいただいておりますが、ここは後ほどほかの先生方も含めて御議論いただければと思います。

最初に 18 行目で「10. 亜急性毒性試験」になります。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」です。この試験につきましては、1,100 ppm 以上投与群で肝及び腎絶対重量の増加などが認められております。「血中酵素活性の変化」というところは「血中酵素活性の変動」という修文をいただいております。

この試験につきましては、無毒性量は雌雄ともに 500 ppm と設定されております。

13 ページの 6 行目で「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」です。この試験につきましては、雄につきましては、11 行目でございますが、1,110 ppm 投与群で腎臓重量の減少など、雌の方につきましては 2,250 ppm 投与群で体重増加抑制などが認められておりますので、無毒性量につきましては雄では 560 ppm、雌では 1,110 ppm と設定しております。

川合先生と三枝先生からコメントをいただいております。

17 行目のところに、基にした EPA の資料の翻訳文を掲載しております。19 行目のアンダーライン部分につきまして川合先生より、結局腎臓の病態が不明でしょうかというようなコメントをいただいております。

23 行目で「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」です。この試験につきましては三枝先生より、

肉眼所見なので「肝細胞」を「肝臓」という修文をいただいております。

この試験につきましては、無毒性量は、雌雄ともに 27.5 mg/kg 体重/日であると設定されております。

14 ページ目です。最初のボックスにございますように、投与量の書き方なのですが、125/80 mg/kg 体重/日の説明は原文になかったということでした。

2 行目で「(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)」になります。ここで 5~6 行目の書き方なのですが、三枝先生と高木先生より修文案をいただいております。

結果の方なのですが、5 行目で言いますと、皮膚につきましては、軽微から重度の皮膚刺激性病変として浮腫及び上皮の亀裂を伴う皮革化が認められたということでした。

亜急性につきましては、以上でございます。

○ 納屋座長

急性毒性と刺激性・感作性につきましては、特にコメントはないということによろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それから、12 ページの事務局からのコメントのところ、用量以上というふうに、わかる場合には書いた方がいいかという投げかけがございますが、これはわかる場合にはそうしていいという御回答ということによろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それから、雌雄をまとめて書いているもので、雌雄はわかれば書けるけれども、わからないものは難しいですね。そういうことで、先に進めるということによろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ラットの 90 日間亜急性毒性試験では、川合先生と高木先生から修文をいただいておりますように「変化」を「変動」にして、中身については不明であるということ、「(詳細不明)」というふうにここは修正するというところによろしゅうございますね。

○ 川合専門委員

一応、「(詳細不明)」という言葉をも記してということですよ。

○ 納屋座長

次のマウスに関しましては、川合先生と三枝先生から修文をいただいておりますように変更するというごさいますね。

○ 川合専門委員

私のコメントは実は間違っています、ビリルビンの低下というものが、もしそうであればこれはおかしいのでして、私はうっかり、そのままコピー・アンド・ペーストをしてしまったものですから、このビリルビンのことについては、もし事実であれば意味がないということで、この私のコメント自体も少しおかしいと思います。訂正いたします。

○ 納屋座長

ここの試験に関しまして、三枝先生からもコメントをいただいておりますが、何か補足説明していただけますでしょうか。

○ 三枝専門委員

今、川合先生がおっしゃってくれたんですけれども、ビリルビンの低下は毒性的にどんな意味があるかというのは、私はないと思うので、ですから、その根拠とするのはビリルビンの減少ではなくて、むしろ腎臓の重量低下ということで、ただ、川合先生がおっしゃるように、腎臓の重量低下は何を意味するかというのは、この評価書からは全然わからないんですけれども、事実としてこれがあったらということ、こういうコメントを付けました。

○ 納屋座長

それでは、ここまでのところでは修正した内容でよろしかろうということをごさいますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

90日間のイヌの試験に関しまして「肝細胞」ではなくて「肝臓」に変えた方がいいという御指摘をいただいておりますが、ごもっともだと思うんですけれども、更に何をコメントをお願いしているのかなと思いますが、よろしくお願ひします。

○ 三枝専門委員

おっしゃるとおりで、肉眼所見で「肝細胞の脂肪変性」というものはやはりおかしいので、ただそれだけです。イメージとしてはどうせ肝細胞なんですけれども、そういうことでこういうふうにさせていただきました。

○ 納屋座長

それから、皮膚の経皮毒性試験につきましては三枝先生と高木先生からコメントがあります。ここについての補足がありましたら、よろしくお願ひしたいと思ひます。

○ 三枝専門委員

高木先生と私と言っていることは一緒なので、ただ、epiderma は「上皮」ではなくて「表皮」とした方がいいのではないかという、そこだけ変えていただければと思います。

○ 納屋座長

高木先生、いかがでしょうか。何か追加の御説明はよろしゅうございますか。

○ 高木専門委員

いや、コメントはないです。

○ 納屋座長

それでは、今の「上皮」ではなくて「表皮」というところで修文をしていただくということで、よろしく願いいたします。

ここまでの部分につきまして、毒性担当の先生方、何かほかに追加コメントがございましたらお願いいたします。

よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

14 ページの 14 行目以降になります。「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」です。

最初に「(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)」です。この試験につきまして、19 行目のところにアンダーライン、波線の部分がございます。この血液生化学的検査項目の変化というところを次のマウスの試験のように詳しく書いてくださいというコメントをいただいたのですが、原文ではわずか 5 単語しかなかったということで、書きようがございませんでした。

20 行目のところに「(詳細不明)」という追加の意見をいただいております。

この試験につきましては、250 ppm 投与群で血液生化学的検査項目に変化があったということで、無毒性量は雌雄とも 100 ppm と考えられております。

15 ページ目になります。「(2) 1 年間慢性毒性試験 (マウス)」です。この試験につきましては、アメリカの EPA の資料を基に作成しております。

それで、カリフォルニアの EPA の資料の方で、実は参照 3、アメリカの EPA の資料にない所見が 1 つございまして、それを 16 行目のボックスのところに書いてございます。ボックスの上から 2 行目の「(1,500 ppm 雌での RBC ↓)」という所見です。アメリカの EPA の方を尊重する形で、

この評価書（案）にはこの所見は記載されておられません。

この（2）の試験につきましては、400 ppm 投与群の雄で ALP 増加、1,500 ppm 投与群の雌では肝比重量増加などが認められましたので、無毒性量は雄では 100 ppm、雌では 400 ppm と考えられております。

18 行目で「(3) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）」になります。この試験につきまして、21 行目のところで「肝重量増加」という追加の修文をいただいております。

この試験につきましては、25 行目以降に結論がまとめられておりますが、20 mg/kg 体重/日投与群で尿中ビリルビン増加などが認められておりますので、無毒性量につきましては雌雄ともに 4 mg/kg 体重/日であると考えられております。

16 ページ目になります。「(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）」です。この試験につきましては、追加資料の 1 枚紙でございますように、津田先生からコメントをいただいております。まだ本人が到着していませんが、追加のコメントを併せて御覧ください。

この試験では、5 行目以降でございますが、雄では検体投与の影響は認められなかったということです。別紙では 250 ppm 投与群で乳腺線維腺腫が統計学的に有意に増加したということで、無毒性量は雄では最高用量の 750 ppm、雌では 100 ppm と設定されております。

この雌で見られました乳腺線維腺腫につきまして、津田先生よりコメントが来ておまして、発がんポテンシャルは低くないというコメントです。

15 行目で「(5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）」になります。この試験で認められた、23 行目の肝細胞の所見につきましては「巣状」という修文をいただいております。

この試験につきましては、400 ppm 投与群の雌雄で巣状肝細胞過形成などが認められておりますので、無毒性量は雌雄ともに 100 ppm と設定されております。発がん性は認められておりません。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、14 ページから確認いたします。

血液生化学検査項目は「(詳細不明)」を追加するということでよろしゅうございますね。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

高木先生も、これでよろしいですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 納屋座長

それから、1年間のマウスの試験に関しましては川合先生から追加した方がいいということがあります。ここはどのようにいたしましょうか。

参照 5 というものはカリフォルニアの EPA で、少し詳しく書いてあります。それで、両方の都合のいいところを取るのではなくて、やはりきちんとなった方がいいということですね。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

ここの部分に関しましては、何か事務局から提案はありませんか。

○ 佐藤課長補佐

この 1,500 ppm 投与群の雌の赤血球数の減少につきまして、例えば本文の 8~9 行目に追加することでしょうか。

○ 納屋座長

それでよろしいですか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

それでは、川合先生、それで御了解いただけるということであれば、これを追加記載することにしていただけますでしょうか。

三枝先生、高木先生もそれでよろしゅうございますか。

○ 三枝専門委員

はい。

○ 高木専門委員

結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それから、BUN とクレアチニンの減少については書かなくていいのではないかという御提案だと思っておりますが、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

もともとの文章は NOEL で言っていますので、こういう変化があったというので記載されると思うんですけれども、毒性を考えた場合には、こういう BUN の減少とかクレアチニンの減少

はあまり意味がないと思いますので、根拠としなければいいということぐらいです。

○ 納屋座長

本文の5行目のところに記載してあるものも取った方がいいのではないかなと思うんですけども、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

取ってもいいと思います。

○ 納屋座長

毒性の先生方、皆さん、それで御異存がなければ「BUN 及び Cre 減少（性別不明）」の部分は削除の方がよろしいかと思しますので、よろしく願いいたします。

それから、イヌの1年間の試験ですが、高木先生から修文をいただいておりますので、このところの補足説明がありましたらよろしく願いいたします。

○ 高木専門委員

補足するまでもないんですけども、参照5の4ページに書いてあるので、そのまま記載しました。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

次の16ページの(5)につきましては「限局性」を「巣状」に変えるという御指摘がございました、川合先生、高木先生が御同意いただけるのであればそのようにさせていただこうと思し、それでよければ最初の要約のところも併せて同じように反映して修正するということになりますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それで(4)のラットの発がん性についての津田先生のコメントなんですが、皆様に御紹介はできるんですが、今、御本人がまだいらっしゃっていないので、これ以上の補足説明を伺うことはできないですね。

それで、ポテンシャルが低くないというコメントをいただきながら、それを念頭に置いた上で総合評価のところでも議論していただければと思うんですが、それでよろしゅうございますでしょうか。

どうぞ。

○ 三枝専門委員

実はEPAの評価書を読むと、これは2回の試験で60匹なんです。各群30匹の試験を2回やっ

ているということなので、1つ気になったのは、それぞれの試験でこういう fiber adenoma が増えているのか、足したときにそうなのかということが少し疑問に思ったんです。

それで(5)も60匹ずつを2回というような記載がありましたので、これは追跡しようがないので、その辺のところ、トータルで fiber adenoma が増えたのか、ここの1つの試験が特に多かったのかということが少し気になりました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。2回試験をやっておられて、1回目、2回目、ともに出ているのか、1回だけなのか、あるいは1回、2回、ともに出ていなくて、トータルしたときに統計学的に有意であったのか。いろんな可能性が考えられると思うんですけども、残念ながら評価書評価ではこれ以上たどることができません。評価書評価の限界、悪い例だと思いますが、それを念頭に置いた上で次に進みたいと思います。

それでは「12. 生殖発生毒性試験」の説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

16ページの28行目以降です。

最初に「(1) 3世代繁殖試験(ラット)」が実施されております。この試験につきましては、32行目でございますが、親動物では、750 ppm 投与群の雄の全世代で体重増加抑制が認められております。雌では検体投与による影響は認められておりません。

児動物でも、検体投与による影響は認められておりません。

その結果、無毒性量につきましては、親動物の雄では250 ppm、親動物の雌と児動物に対しては最高用量の750 ppm であると考えられております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

17ページ目の7行目で「(1) 2世代(7カ月間)繁殖試験(ラット)」になります。この試験につきましては、親動物では、750 ppm 投与群で肝絶対重量増加が認められております。

児動物では、検体投与の影響は認められておりません。

その結果、無毒性量につきましては、親動物で250 ppm、児動物では最高用量の750 ppm、繁殖能に対する影響は認められておりません。

ここで納屋座長よりコメントをいただいております、真ん中のボックスに書いてございます。

19行目で「(3) 発生毒性試験(ラット)」です。この試験につきましては、母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群では体重増加抑制などが認められております。

胎児では、検体投与の影響は認められておりません。

したがって、無毒性量につきましては、母動物では50 mg/kg 体重/日、胎児では最高用量の1,000 mg/kg 体重/日であると考えられております。催奇形性は認められておりません。

18 ページ目になります。「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」です。

7～8 行目に高木先生より修文をいただいております。胎児につきましては、2 胎児と 1～2 胎児という追加をいただいたのですが、すみません、事務局の方で、このもとなった数値を探していなかったもので、評価書のどの部分かを後ほど御教示ください。

このウサギの発生毒性試験につきましては、母動物につきましては、150 mg/kg 体重/日以上投与群では流産などが認められております。

胎児では、同じ投与群である 150 mg/kg 体重/日で吸収胚が軽度増加した。それから、頭骨の発達異常などが認められております。

無毒性量につきましては、母動物、胎児ともに 75 mg/kg 体重/日であると考えられております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

ここの部分に関しましては、US-EPA、連邦政府の EPA とカリフォルニアの EPA、両方を参照しているので、どちらか 1 つでいいのではないのかという思いがあつて、そういうふうなことを書いてみたのですが、カリフォルニア EPA の方により詳しく書いてあるような記載もあつたりするというようなこともあるようです。ですから、いいところを取るというのではなくて、両方をきちんと、整合性の取れた形で記載していただく分であればいいかなと思っております。

それから、ウサギの発生毒性試験につきましては、これは私ではありませんで、高木先生から修文が入っておりますので、高木先生にここの説明をしていただくのがよろしいかと思っておりますので、どうぞよろしく願いいたします。

○ 高木専門委員

さっきの数値のデータですけれども、それは EPA の 4 の資料の 68532 ページの一番右の段の真ん中ぐらいに、LOAEL が 150 mg/kg 体重/日で「variations in one or two fetuses, incomplete cranial development in 2 fetuses」と書いてあるので、その数値をそのまま入れました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。これは、150 mg/kg 体重/日ではこういうふうなことが起こったということを書いた方がいいという御指摘だろうと思えますし、出ている変化もそんなにたくさんの動物で出ているのではないんだということをより具体的に示した方がいいというお考えですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 納屋座長

それで、300 mg/kg 体重/日では出ていないんだからという、用量相関性があるような変化ではないという意味があつて追加なさったんだろうと思いました。高木先生も、今、そのようにおっしゃっていらっしゃいます。これを読まれた方が変な誤解をするということはないと思いますので、追加記載していただいた方がよろしいかと思ひます。

ここまでのところで、毒性担当の先生方、ほかによろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それでは「13. 遺伝毒性試験」の説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

18 ページの 13 行目以降になります。本間先生よりアンダーライン部分の修文を既にいただいております。

この遺伝毒性試験につきましては、親化合物の原体を用いまして、結果は表 2 にございます。

ここで 19 ページ目になりますが、表の真ん中辺りの染色体異常試験で陽性となっております。

その部分の考察が、18 ページの 23 行目に本間先生に追加していただいた修文がございます。「これはエタルフルラリン以外の影響によるものと推察された」ということで、これはカリフォルニアの EPA の方にこういう考察が載っておりました。

そういう考察を追加していただきまして、*in vivo* の試験ですべて陰性の結果であったということで「エタルフルラリン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た」というふうにまとめてございます。

19 ページのボックスで事務局より注を入れてございますが、真ん中辺りに、*in vivo* の 2 つの試験は EPA では受理できないと判断されているということで、匹数が少ないということが理由だったのですが、これらの扱いにつきましては、本間先生より除外せずに記載してもいいのではないかという意見をいただいております。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでのところで本間先生からコメントをいただいております。

それから、太田先生、本間先生からこれは記載していいのではないかというコメントをいただいておりますが、いかがでしょうか。

○ 太田専門委員

記載に関しては、参考データになりますので、入れた方がいいかと思ひます。

○ 納屋座長

お二人とも、ここは載せておいた方がいいというお考えでございます。

それから、匹数が少ないとかということが理由のようですが、*in vivo* の遺伝毒性として評価できるかどうかということに関しましてはいかがでしょうか。

○ 本間専門委員

SCEの方は、確かに一群3匹で、少し少ないような気もしますが、結果的には陰性ということで、ある種の参考データになるのではないかと思います。

それで、優性致死試験は一般にマウスを使う方が多いので、ラットを使う場合は果たしてこの10匹が少ないかどうかということの判断に困りますけれども、参考データにはなるのではないかと思いますし、陰性ですので、そういう記載でもよろしいのではないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

太田先生、いかがでしょうか。

○ 太田専門委員

これを除いてしまいますと、*in vitro* で陽性の結果が出ているということで、*in vivo* 試験がないという、こういうものは避けた方がいいかと思いますので、少なくとも、少し不十分かもしれませんが、やった限りでは陰性という、このデータは必要かと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。おっしゃることに尽きるかと思うんですが、不十分かもしれませんが、*in vivo* のデータがあつて貴重ですから、参考データではありますけれども載せておこう。それで、評価を進めようということでございます。

ここまでのところを通しまして、何かほかにコメントはございませんでしょうか。

よろしゅうございますか。

どうぞ。

○ 高橋評価専門官

すみません、大分戻って恐縮なんですけれども、先ほど代謝物のFからRまで特に削除という御指示をいただいたかと思いますが、そうしますと、例えば9ページの「(2) 嫌氣的土壤中運命試験」などで、例えば8行目辺りに「好氣的条件下では分解物F、G、I、J及びMが同定され」と書いてあるんですが、こういった部分は何種類というような形に書き換えるということでしょうか。

○ 納屋座長

石井先生、臼井先生にお尋ねするのがよかろうかと思いますが、いかがでございましょうか。

○ 石井専門委員

結局、どう書こうと具体的な名前がわからないわけなんですけど、同定はされたんですけども、そこは正直ベースで、同定をされていますが、要するにもとの原稿に記載がないから、未知ではないんですが、わからないならわからないと書いておくしかないでしょうね。

あとは、こういう資料を手に入れるときにもう少し具体的な数字のものを手に入れていただければと思うんですけども、今、事務局がおっしゃったような言い方でしか書きようがないですね。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 永田専門委員

私、さっき要らないと言いましたけれども、これは「同定」と書いてあるんです。ということは、それなりの意味があると思いますし、もしわからなくても、どのぐらいの量があればというのはさっきも思ったんですが、そうではないから必要ないかなと思ったんですけども、やはりここに「同定」と書いてありますので、これは残すしかないのではないかと、すみません、改めてもう一度思い直しました。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 細川専門委員

残すにしても、意味が何とでも取れるので、同定はされているけれども、わからないということで残すしかないのかなと思います。同定されているけれども、詳細は不明としか書きようがないですね。

○ 納屋座長

白井先生、いかがでしょうか。

○ 白井専門委員

私も最初に見たときは、例えば何種類が同定されてとか、数だけでよろしいのではないかと思ったんですが、その後、少し見てみますと、例えば光分解と土壤中とで共通するものがこんなものがあったとかというふうなことの参考になるのかなと思って、このままで特に修正はしませんでした。どうしたらよろしいかというのは、よくわかりませんが、せつかく記載されてあるからという感じもいたします。

○ 石井専門委員

もう一つ、これは次の剤もそうなんですけれども、私、こうやって見ていて、こういうデータでここへ書いて、こういうものはあまり ADI の評価に関係ないんですから、初めから見ないでいきましようという、それがいいと思うんです。

国内で登録ということがあれば、もう一回、それは再評価する。これは無駄な努力です。

○ 納屋座長

それでは、石井先生の御提案の方向でまとめていただいて、とりあえず文章をつくって、もう一度、石井先生と白井先生に見ていただくということをしてください。

よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それでは「III. 食品健康影響評価」に入りたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

お願いします。

○ 佐藤課長補佐

20 ページ目になります。「III. 食品健康影響評価」の部分です。今までのさまざまな試験をとりまとめた結果と考察が書いてございます。

このエタフルラリンにつきましては、投与による影響は、11 行目でございますが、主に肝臓で、括弧の中が大分あるのですが、血中酵素活性の変化、重量増加、巣状肝細胞過形成ということでした。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかったということです。

ラットを用いました 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験におきまして、雌で乳腺線維腺腫が増加しておりますが、生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったことから、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ということです。マウスでは発がん性は認められておりません。

発生毒性の部分の考察につきましては、納屋先生より評価書評価が明確にわかるというような修正を受けて、22 行目の後段部分から追加してございます。

高木先生からは、ボックスの中にありますようにコメントをいただいております。

さまざまな試験につきましてはの無毒性量は、22 ページ目の表 3 にまとめてございます。この試験の最小の無毒性量は、ラットの 1 年間の慢性毒性試験の雄の 3.9 mg/kg 体重/日になります。これを基にいたしまして、安全係数 100 で除した値を ADI の案にしております。

21 ページ目にアメリカ EPA の日本で言う ADI の算出の根拠を示してございますが、アメリカの方はイヌの 1 年間の 4.0 mg/kg 体重/日という値を用いております。ラットではなくてイヌを使った理由は、本文には特段書いてございませんでした。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

20 ページの 12 行目の「巢状」に関してはもう解決済みということで、確認する必要はないと思います。

20 行目からにかけて、私は自分たちの評価ではない、米国の評価ではこうなっているというふう
に書いた上で、それで我々はそれを受けてどういうふうの評価したんだということがわかるような
書き方に変えた方がいいという提案をしております。これは評価書評価だということがわかるよう
にするという意味合いがあつて、そういうふうにしております。

それで、高木先生からもコメントをいただいております、親動物で特性が出ないところでは催
奇形性はないということを書いた方がいいということはございますが、高木先生、ここは何か補足
説明はございませんでしょうか。

○ 高木専門委員

そういうふうに書いているものは、参照 5 の 9 ページの真ん中辺りに、カリフォルニア EPA も
そういうふう判断して「ethalfluralin is not a developmental toxicant in the absence of
maternal toxicity」と書いてあるので、そちらの方が無難な表記かなと思って、そう書きました。

恐らくウサギの胎児で見られた異常は母動物の毒性によってもたらされた可能性が高いとは思
うんですけども、100%そうかといいますと、それも少しわからないところなので、このように
書いた方が無難かなと思って書きました。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。生殖のところを見ますと、150 mg/kg 体重/日はこのようなことが
あるけれども、300 mg/kg 体重/日では何も書いていない。これが 300 mg/kg 体重/日でも同じよう
にあったのかどうかというのが非常に大きなポイントになろうかと思えます。それと、もし 300
mg/kg 体重/日であったとしても、これを奇形と考えるかどうかという判断がまた別に出てきます。

それで、今、ここに記載されている結果からだけでは、有意差もありませんし、催奇形性ありと
いう判断をするだけのデータはありませんし、EPA やカリフォルニア EPA も催奇形性ありという
判断をしております。

ですから、これは私の個人的な見解ですけども、もし高木先生がおっしゃるような書き方をす
れば、母体毒性が出るところでは催奇形性があるのかというふうに誘導するような誤解を生じる可
能性がありますので、こう書かない方がいいのではないかと考えております。御議論をしていただ
ければと思います。

鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

私は納屋先生の見解を支持するところです。やはり、私は催奇形性は明瞭にあるとは思えないので、母体に毒性が見られる用量で催奇形性があったかのような書き方は不正確だろうと思っています。カリフォルニアの EPA は全般的に少しオーバージュッジメントをすることが多いので、その辺のところはワシントンの EPA の方で言っているところに従う方が常識的かなというふうに考えています。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

高木先生、いかがでしょうか。何かいただけませんか。

よろしゅうございますか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

念のため確認なんですけど、先ほどのウサギの発生毒性試験のところを高木先生から、これは 18 ページのところなんですけれども、胎児の例数の話を書いてあるところが **Federal Register** のところとおっしゃられたようなんですけれども、そこを探しても出てこないんです。

○ 高木専門委員

532 ページの右のカラムの真ん中辺りです。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。結構です。

○ 納屋座長

高木先生も催奇形性があるということをおっしゃっているわけではありませんので、御了解いただけただけだと思います。

それから、マウスの 2 年間の試験で見られた腫瘍に関しまして、このポテンシャルを考えた上でどう評価するか。ちょうど津田先生がお見えになりましたので、御意見を伺った上で評価を進めた方がよろしいかと思えます。

少しお待ちください。

津田先生、今、エタフルラリンの評価を行っておりまして「III. 食品健康影響評価」に進んでおります。

それで、津田先生からいただいた追加のコメントとして「良性腫瘍とは言え 250 ppm で腫瘍を発生させるのは、発がんポテンシャルは低くはない」というコメントがありましたので、これは我々ではこれをどのように取り扱っていいかわからないので保留にしたまま、ここまで来ていて、今、この最終的な評価を進めようとしております。

遺伝毒性がネガティブということなので、通常のやり方でいけば安全係数 100 というふうなお話にならなくて、今から進むところで、まだそこまで至っておりませんで、これからその評価をしようというところで、今、お見えいただいた状況です。

いきなりコメントをお願いしますと申し上げるのも大変酷なんですけど、どうぞよろしくお願いたします。

○ 津田（洋）専門委員

書いた理由は、私、化学発がんを長くやっておりますけれども、普通、濃度が低くても 500 ppm とか、その辺りなんです。これは 2 年食べさせていますけれども、250 ppm の場合は頻度がわからないんですが、有意差ありということで幾らかできているわけです。発がんポテンシャルは無視できないというふうに考えています。それを十分勘案した評価にしているんだと考えています。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、それを踏まえた上で先に進めたいと思いますが、今、ADI 設定のところに来ておりまして、評価書（案）では最も低い無毒性量 3.9 mg/kg 体重/日、これはラットの 1 年間の慢性毒性試験から得た無毒性量ですが、これを安全係数 100 で除して 0.039 mg/kg 体重/日を ADI にするという案ですが、ここについての議論を進めたいと思います。

この安全係数 100 でよいかどうかというところが、多分、津田先生の御見解と多少異にするのではないかなと思うんですが、いかがでしょうかといっても、多分、またあれですね。

津田先生、御見解をお示しいただけますでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

前から申し上げていますように、これは発がん物質であるという見地から言えば、100 では小さいと考えています。

○ 納屋座長

非遺伝毒性発がん物質であっても、100 では不十分だというお考えであるということですね。

○ 津田（洋）専門委員

何度も申し上げていますが、発がん物質があるか、ないかということが問題であって、非遺伝毒

性がある、ないということは、発がん性試験を実施した後では問題ではないんです。

ただ、ここではアグリーメントが法律かはわかりませんが、非遺伝毒性物質であれば ADI が設定できるということで進んでおりますので、それにあえて私は反対しません。その後で発がん物質があるということを見逃すわけにはいかない。そういう意味であります。

それで、これは Fisher です、もともとバックグラウンドは低いです。SD ですとかなりバックグラウンドがありますので、できやすいとかという議論もあると思うんですけども、Fischer は 2 年飼っても自然発生の乳腺腫瘍はそうはないです。

○ 納屋座長

ありがとうございました。

廣瀬先生、この辺りのところで何か追加のコメントとかをいただけませんか。

○ 廣瀬委員

いつも申し上げているとおりのことしか私は言えませんが、発がんポテンシャルが高いか、低いということですけども、何でこの剤がこれだけのデータで発がんポテンシャルが低くないと言えるのかどうかがよくわからないんです。

それで、一般的に発がんポテンシャルということになりますと、どれだけの用量で、悪性腫瘍がどのくらい出て、あるいは良性腫瘍がどのくらい発生して、更に 1 匹当たりの腫瘍の個数がどのくらいか。そういうことを総合して言うわけですけども、ここの結果を見た限りではわからないんです。統計学的に乳腺線維腺腫が有意に増加したということだけですので、これだけで発がんポテンシャルをどうのこうのというのはなかなか難しいだろうという気はします。

それから、無毒性量が設定できるかどうかということは、以前から言っているように、ここの食品安全委員会、あるいは国際的にも非遺伝毒性発がん物質であれば閾値が設定できるということになっておりますので、それは御了解いただきたいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

若干追加しますと、これは発がん性に関して EPA ではピアレビューもやっていて、一応、カテゴリー C、possible human carcinogen に classify はしています。

それで、 Q_1^* という話のところも計算されておまして、 $8.9 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/日)}^{-1}$ という数値も出しています。ですから、発がんの危険性、リスクに関しては、EPA はちゃんと認識している。その上で通常の、今、廣瀬先生が説明されたような話のところでは安全係数をかけて使用できるという経過

をたどっているように思います。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

廣瀬先生のおっしゃられることはまさにそのとおりで、全く同じ考えです。わからないということで、ですから、私はそのまま機械的に 100 でいくよりももう少し考えてほしいということを行ったので、データが不確実なんです。

それから、EPA で決まったとかといっても、ここは日本ですから、きちっと初めから考え直すべきです。

○ 納屋座長

津田先生の御提案は、この部会だけにとどまらず、日本全体のリスク評価に対する御提言だろうと思いますし、食品安全委員会で研究テーマとして不確実性をどうトライしたらいいのかという研究も進んでおりますので、そちらの流れとも併せながら調整していく必要があろうかと思いますが、ここは従来どおりの判定基準で進めさせていただければと思います。どうぞ御了解ください。

それで、御提案の安全係数 100 で得られた 0.039 mg/kg 体重/日というものをこの結論とさせていただきますと思いますが、いかがでしょうか。

よろしゅうございますか。

どうぞ。

○ 前田評価調整官

確認ですけれども、アメリカの方が LOAEL をイヌの方で 4.0 mg/kg 体重/日を取っているんです。それで、先ほどの 3.9 mg/kg 体重/日というものは血液生化学所見で詳細不明ということですので、LOAEL が詳細不明。もしかしたら、ビリルビンの減少なのかもしれないわけでございますので、そういう場合を本当に LOAEL として取っていいのか。アメリカでさえ取っていない、アメリカは影響量でも拾っているんですが、それでも取っていないものを日本で毒性量として取るかどうかということについて、もし御議論いただければと思います。

私はどちらかという、イヌの方はアメリカの 4.0 mg/kg 体重/日という方がきちんとした毒性が出ていますので、そちらが LOAEL ではないかというふうには考えております。

○ 納屋座長

大変貴重な御意見、ありがとうございます。私もごもつともだとは思いますが。

ただ、我々は詳細なデータを持っておりません。それで、評価書評価の限界でもありますし、値は近似しておりますけれども、より安全サイドに立った評価をせざるを得ないのかな。これが評価

書評価の限界ではないのかな。少なくとも、私、これは個人的な見解ですけれども、そのように思っております。

ほかの御意見の先生方もいらっしゃるかと思いますので、また御意見を伺えればと思いますが、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今、LOAELあるいはNOEL、そこがEPAの場合で少しあいまいなのではないかという話だったんですけども、基本的にEPAの書きぶりは確かに、先ほど三枝先生も少し言及されておりましたが、NOEL、NOAEL、両方の話を使っているんです。最終的には、大体はFederal Registerのところ、つまり、全国民に報告する話のところでNOAELの形に全部切り換えています。

それで、状況に応じて考えなければいけない部分もあるかとは思いますが、EPAの書き方でNOELというものは、基本的にNOAELを意味すると解釈してほとんど問題ありません。これは、動物用医薬の方ではそういうふうを確認した上で議論を進めているように、この前のところで聞いた覚えがあります。ですから、そんなに心配はしなくてもよいでしょうし、それから、恐らくEPAの審議の過程では、もう少しデータ等々についてきちんと審議した上でNOAELを決めているのではないかというふうに想像できます。

ただし、このイヌの4.0 mg/kg体重/日のところがADI設定のための根拠になった理由がどこを見ても表れていないんです。それからしますと、一番低いNOAELをADI設定の根拠にするというのが今までこの委員会では取られてきたので、あえてイヌの話にして、それで、どういう理由を書きますかというところで悩むよりは単純に行きましょう。それで3.9 mg/kg体重/日の話を取った方がいいのではないですかというのが事務局の方と私の間で話した内容でした。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、今の件はそれでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ということで、この部会での結論として、ADIは0.039 mg/kg体重/日ということにさせていただきます。

それでは、今後の進め方についての説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、エタルフルラリンにつきましては、先生方からいただいたコメント、更に今日御議論いただいた内容で修文をしまして、再度、評価書を先生方に御確認いただきまして、幹事会の議題

にしたいと思います。

すみません、あと1点、確認なのですが、実はエタルフルラリンとベンフルラリンは構造がほとんど一緒でして、代謝物が共通のものがございます。エタルフルラリンの24ページ目の別紙に代謝物/分解物略称がございまして、ここで見ていきますと、最初のBという代謝物はベンフルラリンのCに相当します。それで、CはベンフルラリンのDに相当いたします。大分飛んで、SがベンフルラリンのFに相当いたします。

多分、幹事会で並んで議題にすると思うんですが、代謝物で同じものがございまして、例えばここを、記号を上から順に機械的に付けていきますけれども、併せた形にした方がいいのかどうかということがございまして、先生方の意見を伺いたいです。

○ 納屋座長

代謝の先生方、いかがでしょうか。

○ 細川専門委員

併せますと、この場合はたまたま一致しましたけれども、やはり剤によって変えた方がいいと思います。併せた後でごちゃごちゃになるよりは、ちゃんと剤ごとに明確に分けた方が後々、いろんな形で逆にわかりやすいのではないかと思います。

○ 佐藤課長補佐

それでは、変えないということで。

○ 鈴木調査会座長

評価書に従いましょう。

○ 納屋座長

それでは、そのようにいたします。

この剤に関しましては、これで終わりにさせていただきます。

あの時計で15時25分まで休憩とさせていただきたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それでは、どうぞよろしく願いいたします。

(休憩)

○ 納屋座長

それでは、次の剤の評価を始めたいと思います。次は農薬ベンフルラリンの食品健康影響評価についてです。経緯を含め、事務局より御説明いただけますでしょうか。

なお、説明へのコメントは簡潔にさせていただきますよう、お願いします。迅速な審議に御協力をお願いします。

○ 高橋評価専門官

資料3の方になります。

まず、3ページの「審議の経緯」でございます。先ほどのエタルフルラリンと同じく、ポジティブリスト制度に伴う暫定基準が設定されている農薬でございます。2008年3月に諮問が来ております。

5ページの「要約」の部分に川合先生からコメントをいただいているんですけども、こちらは食品健康影響評価の方とリンクしますので、そちらの方で御議論いただければと思っております。

それでは、剤の概要等で、6ページでございます。

「6. 構造式」は、先ほど佐藤の方から説明したとおりでございます。

「7. 開発の経緯」でございますが、こちらは米国で芝のほか、食用作物アルファアルファ、レタス等、多数の作物に登録がございます。日本の方では「食用作物には」ということで、芝の方に登録のある、ベスロジンという剤で登録がございます。

続きまして、7ページでございます。今回、評価の基にしましたものは米国の資料。それから、カリフォルニアEPAの資料も参照しております。

標識体としましては、標識位置が不明でございますが、14Cで標識したものをを用いております。

それでは、7ページの下から「1. 動物体内運命試験」でございます。

その前に、事務局のミスがございまして、参照資料の番号、2と3が入れ違った形になっておりまして、お送りした資料の耳の番号と本文中の番号がずれておりまして、特に細川先生、高木先生の方からすべて修正いただきまして、大変申し訳ございませんでした。今回直しました参照番号と、こちらのお配りしている資料の耳の番号は合っておりますので、そちらで御説明させていただきたいと思っております。

改めまして「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) ラット」の試験でございます。こちらは情報量はあまりないんですけども、まず17行目の血漿中放射能の $T_{1/2}$ でございますが「54~63日」という表記でございました。こちらにつきましては、8ページの方に細川先生、永田先生より、恐らく時間ではないかというようなコメントをいただいております。

主要排泄経路としましては糞中でございます。糞中に73~75%TAR、尿中に13~17%TAR、そ

れから、胆汁中にも 6~13% TAR が出ております。糞中には、親化合物のほかに微量のニトロ基の還元代謝物が出ております。その他、広く代謝を受けているものと思われま

それから、尿中の方には親化合物は認められず、同定されているものとしましては代謝物 B。そのほかにも 100 種以上、広く代謝を受けているというふうを考えられました。

「(2) ウシ」の試験でございます。混餌で実施されております。

乳汁中に 0.006 μ g/g 程度の残留が認められました。その他、肝臓、腎臓、脂肪にわずかな放射能が認められております。こちらにつきましても、広く代謝を受けているということが推定されますが、いずれも 5% TRR より低いというような量でございました。

「(3) ニワトリ」でございます。こちらは 0.2 ppm と 15 ppm という用量で実施されております。

それぞれ卵、肝臓、それから、原文の方で皮膚/脂肪となっておりましたものを「又は」ということで修文をいただきました。3 か所ございますが、最後の 21 行目のところは直し忘れてしまったんですけれども、3 か所の「及び」を「又は」に変更させていただきたいと思

残留としましては、卵、肝臓、脂肪、それから、皮膚といったものに放射能が認められております。親化合物としましては、皮膚、卵に認められております。代謝物はそれぞれ 10% TRR 未満でございました。

「1. 動物体内運命試験」は以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

ここまでの部分でお願いいたします。

○ 細川専門委員

これはどう考えても時間なんです、ただ確かめようがありませんので、カットするのが一番無難な策ではないかということで、これは削除した方がいいと思います。特にここで $T_{1/2}$ が書いてあるろうが、なかろうが、あまりデータに影響しませんので、削除でいいと思います。

○ 納屋座長

永田先生、いかがでしょうか。

すみません、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

多分、毒性の方の話とかそういうようなところから見ても蓄積性を疑わせるような話ではないので、常識的に考えると、これは日ではなくて時間だろうと思っていたんですけれども、なくてもいいですか。

○ 永田専門委員

前の、さっき終わった剤の方は構造で非常に出ますので、基本的にあまり変わらないと思うんです。それから判断しますと、前のものは7日までに吸収したものが大体出ていますので、そうしますと、これはやはり時間だと思うんです。

ただ、細川先生もお話しされて、私も前のときはこれ以上は以下にしろというふうにはコメントしたんですけれども、これは迷って、今、相談したんですが、前の剤では $T_{1/2}$ を変えていないので、合わせるという意味もあるんですけれども、合わせなくてもいいとは思いますが、なくてもいいのではないかというのがさっき2人で話したコメントです。

それからしますと、この下の吸収率が先ほどの剤に比べるとやたら低いですね。それで、構造的に側鎖が炭素数の単純に4つと、それから、二重結合があるものだけですね。それからしますと、ほとんど吸収率に関しては構造的に言って変わらないような感触はあるんですけれども、この値は少し気になるというところで、現実的にこれ以上は調べようがないので、このまま載せるしかないのかなというふうに考えました。

それから、私がコメントで訂正をお願いしたところですが「約100種以上」というものは、実は私は100種程度というふうな形でコメントを出したと思うんですが、原文は以上という表現ではなくて100種類ぐらいというニュアンスだったと思うんです。ですから、ここの「約100種」というのであればいいんですけれども「以上」は取った方がいいかなと思います。

ウシのところも「構成成分」を変えたんですけれども、明らかに代謝物ですから、こういうふうに変更させていただきました。

それから、ニワトリのところの皮膚/脂肪も、私は迷ったんですが、恐らく皮膚の下に脂肪が付いていますのでそういう表現になったということで、私は「又は」というふうなコメントをさせていただきました。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。とてもわかりやすい御説明でした。

それで、7ページの(1)の $T_{1/2}$ は削除で、それ以外のところは両先生方の御指摘どおりに修文するというので進めていただければと思います。

ほかにございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それでは「2. 植物体内運命試験」以降の説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

8 ページの下から「2. 植物体内運命試験」でございます。

あまり情報がないのですけれども、アルファルファとレタスを用いた試験が実施されております。

アルファルファの方では、放射能の約半分がリグニン、セルロース及びタンパク中に取り込まれて、そのほかは極性の異なる多数の化合物が認められたという結果でございました。量的には 10% TRR 以下ということでございます。

レタスにつきましては、親化合物が 1.3%TRR 認められたという結果でございました。

続きまして「3. 土壌中運命試験」でございます。

こちらに入る前に、9 ページの下のところ、先ほどのエタルフルラリンの方でも石井先生から御提案があったんですけれども、こういった資料の少ないものをどのように記載するかということは、あちらと併せまして、また御相談をさせていただければというふうには考えております。

まず「(1) 好氣的土壌中運命試験」でございます。こちらは好氣的土壌中条件下で半減期が 20～86 日でございました。分解物としては C が認められております

それで、臼井先生の方から、植物体内及び土壌に関する追加資料から、C のほかに F、それから、D、I というようなものが載っているというような文献を御紹介いただきました。

「(2) 嫌氣的土壌中運命試験」でございます。嫌氣的条件下での推定半減期としましては 12 日ということでございました。

「(3) 土壌表面光分解試験」でございます。光の当たった土壌表面での半減期としましては 12.5 日でございました。

それから、土壌中で少なくとも 26 種の分解物が生じた。一応、基にした評価書の中で、この記載のあるところに土壌表面光分解試験と、それから、後ろに出てきます「4. 水中運命試験」の「(2) 水中光分解試験」のところで、この記載がございましたので、一応、この試験のところにそういった記載をさせていただいているところでございます。

それから、いずれも 10%TRR を超えなかった。明確に同定されているものとしては、ここに掲げた 9 種類が存在したということでございました。

そのことを含めて、石井先生の方からコメントをいただいております。

10 ページで「(4) 土壌吸着試験」でございます。こちらは非常に大きな吸着係数で、土壌中で移動性は極めて低いというふうに考えられました。

続きまして「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。結果としましては、緩衝液中で安定でございました。

「(2) 水中光分解試験」でございます。推定半減期としましては、5.5～9.9 時間でございました。代謝物に関する情報は、先ほどの土壌表面光分解試験と共通の記載でございます。

それから、嫌気的水中での推定半減期の記載もございまして、こちらは 38 時間ということでございました。

21 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いる内容でございますが、こちらはベンフルラリンの参照 3 の 32 ページのところトリフルオロ酢酸に関するところが突然記載されているということで、少し気になりましたのでボックスで入れさせていただきました。

続きまして「5. 土壌残留試験」でございます。半減期としましては、22～79 日という結果でございました。

それから「6. 作物残留試験」は、国内につきましては提出されていないという状況です。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

ここまでのところに関しましては臼井先生と石井先生にいろいろと手を入れていただく必要があるのかなと感じておりまして、この辺りの書き方がまた大分変わる可能性がありますか。

○ 高橋評価専門官

先ほどのエタルフルラリンもそうなんですけれども、こういった情報の少ないものを今後の話も含めて、それで土壌と水をまとめてしまうとありますと、環境中運命なり新しい言葉もまたつくらなければいけないが、さてというようなところはございますけれども、どうでしょうか。何か具体的に先生からいい案があれば、この場で少しヒントをいただきまして、また考えさせていただきたいと思います。

○ 納屋座長

石井先生、臼井先生、いかがでしょうか。

○ 石井専門委員

これだけではなくて、国内の登録の農薬もですが、そんなに環境面をここで議論しなくてもいいではないでしょうかというのが私の基本的な提案なんです。勿論、植物の代謝、動物の代謝は当然関係しますのでやらなければいけないんですけれども、土の中でできたものが植物に吸収される、あるいは植物の表面で光分解物ができる、そういう意味で関係はあるんですが、本当に 1 項目ずつ起こして書かなければいけないようなものではないかというふうに思うんです。けれども、従来どおりやるほうが、あまり考えなくて、そのまま書けばいいので、一番楽なんです。

それで、この剤も土壌中の、私がひっかかったのは、26 種類の分解物というものが一体、全部で 26 なのか、それぞれ 26 見つかったのか、そこがよくわからないものですから、こういうデータではどうしてもそこははっきりしない。でも、26 見つかったも、それが 20 であっても、それはどう

という意味があるんだと言われたら、大したことはないんです。

それで、主要な9つはこういうものだったということさえわかればいいので、あまり深く考えることもなかろうとは思いますが、環境データの取扱いをこの委員会でどうするんですかというところが、例えば飲料水の評価とかなどで地下水とか河川水などの評価をしなければいけないとかそういうことになってきますと、それはそれで意味があるんですが、一般的にはあまり、この環境データというものは、暴露評価をやるときには必要かもしれませんが、特にADIの評価には影響しない。そういうふうに思ったんです。

それで将来、急性参照量とか、それから、アメリカやヨーロッパでやられているように、いわゆる暴露の評価をする場合とか、いわゆる規制をするための基準値とは分けて考えようということまで発展していけばそれなりに意味が出てくるんですけれども、今の段階で残留基準だけをつくるのなら、あまり要らないかなというのが私の意見です。

○ 鈴木調査会座長

その辺のところでは特に石井先生からまたお教えいただかなければいけないと常々思っていたところなんですけれども、基本的には確かに食用の資料に限って我々が今、議論をしているということになれば、環境の問題というものはなかなか議論しにくいところもありますし、ほかの省庁でそれはやってくれるから、そちらに任せようというような意見もあるのかもしれません。半分そう思うんです。

しかし、今回の場合のものは特に、今、先生が話されていたところと、事務局からもう一つコメントされている、10ページの21行目の話のところ少し気になっているところでして、やはり土壤中とはいえ、残留物のレベルがどうなのかというようなことと、この場合、よく読んで見てもどうもわからないところがあるんですけれども、この構造中のトリフルオロメチルのところ、ベンゼンにくっついているところは、主な代謝あるいはマイナーな代謝のところでもう動かないという話を書いてありながら、rotational crop ですから、これは後作ですか、そののところに限ってトリフルオロ酢酸が出てくるという話を書いてあって、トリフルオロ酢酸というものは有機フッ素化合物の中で珍しく毒性があるんです。骨とか歯に対して大理石のような白斑ができたりいろいろするというような話があって、そうしますと、どういうふうにしようか。

これが日本で全く使われていないというのであれば、前の剤はそうだったと思うんですけれども、今日のものであれば食用では使われていませんけれどもという話だとしますと、どう考えたらいいのかと思っていました。それで、石井先生に特にその辺りの判断をお聞きしなくてはとっていた次第なんですけれども、よろしくをお願いします。

○ 石井専門委員

これと似たような剤で、トリフルラリンというものは日本でも畑作の除草剤として割合よく使われていて、ですから、全く構造的には、まず側鎖の炭素の数がわずかに違うだけで、基本的には同じもので、ですから、代謝物だって共通のものが多分できると思うんです。

それでトリフルオロ酢酸の、分解すれば CF 結合というものはなかなか切れませんから、多分、そのまま土の中に残る。それで、これが繰り返し大量に使われるようになれば、一体、それはどこへ行くかというのは多分調べていないと思います。

○ 鈴木調査会座長

水の方にたまるという記載はあります。

○ 石井専門委員

酢酸でそのままですから、酸性物質は大体、水に溶けますから、地下へ浸透するのと、それから、ある程度、ガス状態に、フッ素が 3 つ付いているとかなり蒸気圧も高くなって、でも、フッ素が 3 つ付いているということは、酸としてもかなり強くなっているでしょうから、そういう意味ではどちらへ行くのか。要するに大気の方へ出ていくのか、地下水の方へ行くのかということところは少しいろいろ試験してみなければならぬでしょうけれども、フッ素の入っている農薬というものは最近幾つもありますので、それはまとめて、また別の議論をする必要はあるかもしれません。

それで、この剤につきましては、確かにトリフルオロ酢酸の問題は書いてあったのは知っているんですけども、それで普通の代謝試験をやると、そんなにたくさん、問題にするレベルになっていないものですから、でも、これを繰り返し使ったらどうなるかという問題は確かにあります。

○ 鈴木調査会座長

なかなか明確にどうしろという指示がないので弱ったと思っているんですけども、考え方としては、非食用の話のところではそれなりに正式にいろいろ議論される日が来るでありましょうから、我々は食用に限って議論を進めればよいというふうにしますか。

○ 石井専門委員

これは多分、直接使った作物よりも後で使う、栽培する、いわゆる後作物と言われているものに対する影響で、そのときに、今、実は後作物に対する残留性については、試験は一定の条件の下でしなければいけないことになっているんです。ただ、それは主に親化合物を相手にしているものですから、こういう代謝物についてどこまでそれを要求するか。これは登録申請の窓口での話でもあると思うんです。

それで最近、そこら辺の整理を農水省さんの方もされるおつもりがあるのかどうか、あるような感じもするんですけども、そこところは私も情報はよく知らないんですが、でも、これについては、もしかしたら現にある農薬、日本のトリフルラリンという農薬に対してこういうデータを要

求するという手も一つはあるんです。

しかし、さっきの剤は日本での登録はないからそれはできないんですけども、この剤そのものは国内で芝生では使われていますから、当然、それに関連してデータのある程度の開示を求めるということもできますね。だけれども、その辺りはやはり事務局の間で、関係省庁がありますので、協議していただかないと、ここで何をしろと言っても動かないでしょう。

○ 佐藤課長補佐

環境中の話なのですが、トリフルオロ酢酸関係のもっと詳細な情報が欲しいということで、非食用農薬の登録はございますから、農薬抄録は農水省の方にあると思います。それを出していただく、提供していただくような手段はあるかと思うんですけども、そういったことをやって詳細な情報を更に入手して、このトリフルオロ酢酸部分の話をするということになると思うんです。

○ 納屋座長

それでは、ここはペンディングにして先に進めてもいいのか。ここが結局しないと ADI 決定に行かないのかという判断を、今、とりあえずしなければいけないですね。

○ 石井専門委員

私は、とりあえずはこの剤特有のお話ではないので、先に進められたらいいのではないかと思うんです。

○ 納屋座長

そういうことですので、それはそれで進めていただいて、データが出ればまた報告していただくということで、先に進みたいと思います。

それで、この書きぶりについては、環境中の運命についてはあまり詳しく書く必要はないんだという御提案をいただいていますので、それに合ったような形で修正をすることができますか。修正なさいますか。なさるのであれば、またそれを石井先生と白井先生に見ていただければと思うんですが、その辺りはどう進められますか。

○ 石井専門委員

ここに書いてある程度で済むのなら、これでいいのではないですか。

○ 納屋座長

結論が出たようです。ありがとうございます。

どうぞ。

○ 白井専門委員

私がコメントさせていただいた『Metabolic Pathway of Agrochemicals』に載っているものは、植物体内の代謝の記載がほとんどないものですから何かないかなと思って見たんですけども、結

局、古いデータですし、具体的な記載はないけれども、こういう代謝物があったということですので、それは評価書には記載しなくていいだろうということで、少し参考程度に、動物で認められているような化合物も一部あるようだというふうなことで記載させていただいたので、石井先生もおっしゃっているように、今後考えないといけないことかもしれませんが、具体的には載せなくてもいいのではないかと、評価書の方に追加という形での記載はしなかったんです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。でも、せっかくですから、追加記載できるのであればしていた方がよろしいのではないのでしょうか。これを見ますと何か教科書的なものに記載されているような事実であれば、むしろ積極的に書いていただくのも一向に構わないのではないかと思いますので、事務局の方で問題がないようでしたら、むしろ記載していただいてもよろしいのではないかと感じましたけれども、いかがでしょうか。

○ 臼井専門委員

これは、例えば EPA など、あるガイドラインに従って実験を行って、その結果を載せているわけだと思うんですけども、この書籍にある結果は必ずしもそうではないのではないかと思います。

ですから、その辺の取扱いをどうするかということはあるように思いまして、多分、私はガイドラインに従っていないのではないかと、追記とか修正ではなくてよろしいのではないかと、思ったんです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、臼井先生の御判断を尊重して、記載はしないということにさせていただきたいと思います。

以上のところで、ほかに御議論がないようでしたら先に進みたいと思います。よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それでは、お願いいたします。

○ 高橋評価専門官

11 ページからでございます。「7. 一般薬理試験」は、記載がございませんでした。

「8. 急性毒性試験」でございますが、表 1 に示してございますとおり、毒性自体は弱いという結果でございます。

川合先生から症状の記載のコメントをいただいておりますが、これ以上の情報はございませんで

した。

「9. 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。

眼に対して軽微な刺激性、それから、皮膚に対して中等度の刺激性が認められました。

皮膚感作性につきましては、Buehler 法で陽性の結果でございました。

それで、このカリフォルニア EPA と US-EPA の資料の関係につきましては、先ほどのエタルフルラリンでおよそ整理していただいたかと思えます。

それでは「10. 亜急性毒性試験」まで続けさせていただきます。12 ページでございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。こちらの①、②、③とございまして、脚注にも書いてございますが、どうもロットが違うもので、用量設定も少しばらばらなんですけれども、一応、まとめた形で記載がございましたので、1 つの形に記載しております。

それで、表 2 で、ない用量のところは斜線を引ながら記載させていただきました。結果は、この表 2 にございますとおりです。

川合先生の方から一部コメント等をいただいているんですが、こちらが色素の本体までわからない状況でございました。

それから、川合先生からの御指摘で、事務局からの理解で、この 500 ppm 以上のところの「腎皮質尿細管上皮細胞再生」の後に「(慢性腎症)」と入れていただきました。別途、アメリカの評価書の 250 ppm 以上のところの所見としまして慢性腎症というものが明記されておりましたので、こちらとの関係を後ほど御教示いただければと思います。

それで、結果としましては、腎、肝への影響がありまして、無毒性量としましては、雄で 50 ppm、雌の方はもう少し上までしか用量をやっておりますので、250 ppm 未満という結果でございます。

それから、15 行目のところでございますが、EPA の方はまとめた形で、無毒性量が雌雄とも 50 ppm という結果でございました。

13 ページの「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。こちらは三枝先生の方から修文をいただきました。それで一部、川合先生の方から、この色素の関係は既に修文で入れていただいたような状況でございます。それから、三枝先生から御指摘がありました、雄の脾臓となっていた部分は雌雄の間違いでございましたので、訂正させていただきました。

結果としましては、25 mg/kg 体重/日のところで雌雄の脾臓の、ここはヘモジデリンを追加したと思います、ヘモジデリン色素沈着が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であるというふうに考えられました。

「(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)」でございます。皮膚の刺激等の所見が認められました。

それから、一般状態に関する検体投与の影響は認められませんでした。

したがって、全身に対する無毒性量としましては最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられました。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、11 ページから確認をしてみたいです。

「8. 急性毒性試験」では、症状の記載がないということで、これはやむを得ませんね。

それから「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」に関しましては、特にここはよろしゅうございますね。

それで、下のボックスの中のものは、先の化合物でもう解決済みということでよろしゅうございますね。

12 ページですが、これは腎臓の所見について被験物質かどうかはわからない。何も記載がないということで、やむを得ませんね。

それで、表 2 の中に「(慢性腎症)」と 500 ppm で追加して記載していただいております。その 250 ppm からも慢性腎症というものがあるので、ここを少し整理する必要があるかと思うんですが、どのようにしたらよろしゅうございますでしょうか。

○ 川合専門委員

ですから、結局、500 ppm の所見も慢性腎症の一環の文章ですから、そういうことがわかるようにと思って少し補助的に言葉を加えただけです。いろんな経過の中でいろんな変化が出てきますから、これだけ全く別というようなことではなくて、一緒ということがわかっていただければと思います。

○ 納屋座長

ここの所見は慢性腎症の一部ということがわかるような補足説明ということですので、それはそのまま残していただく方がよりわかりやすいのかなというふうに感じましたが、ほかの先生方はいかがでしょうか。それでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

そういうことですので、表 2 は 500 ppm のところの「(慢性腎症)」はそのまま残していただくということで進めたいと思います。

それで、この試験では EPA は雌雄とも 50 ppm と言っていますけれども、雌は 50 ppm の実験はやっていないので、これは皆さん無視されたということでよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それから、13 ページのイヌの 90 日の試験では「ヘモジデリン沈着」という言葉をきちんと書いたということですがけれども、三枝先生、何か追加の補足説明がありましたらお願いいたします。

よろしゅうございますか。

○ 三枝専門委員

特にありません。

○ 納屋座長

川合先生、ここはよろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

結局、ヘモジデリンであると思いましたがけれども、念のために私もコメントで書いております。

○ 三枝専門委員

資料にはヘモジデリンと明確に書いてありました。

○ 川合専門委員

確認だけです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

高木先生と津田先生、この部分に関しまして、ほかにコメント等はございませんでしょうか。

○ 高木専門委員

特にありません。

○ 津田（洋）専門委員

結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 三枝専門委員

実は、非常に細かいことなんですけれども、12 ページの 17 行目のボックスの「【事務局より】」のところなんですけど、ここでラットかどうかかわからないという表現があるにもかかわらず Fischer ラットと明確に出ていますので、これは実は根拠はどこだろうと思って、私の見た限りではわからなかったんです。

「8. 急性毒性試験」の経皮と吸入においても、ニュージーランドホワイトとか、Fischer とかの

根拠がどこにあったかが私は探せなかった。

それから「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」もニュージーランドホワイトが探せなかったんですけれども、どこにあったかを教えていただけますか。

○ 納屋座長

それでは調べていただいて、後でわかった段階でまたお答えいただくということでお願いいたします。

ウサギの経皮に関しましてですが、ここも特にコメントはございませんようではございますけれども、問題がなければ先に進みたいと思います。亜急性毒性までのところでほかにコメントがございましたら、よろしくお願いいたします。

よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

14 ページからでございます。

「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。結果としましては、125 mg/kg 体重/日の雄と 25 mg/kg 体重/日の雌で ALT の増加、肝臓の類洞細胞に色素沈着が認められているということで、無毒性量が雄で 25 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日という結論でございます。

それから、カリフォルニアの EPA の資料に一部、この 25 mg/kg 体重/日の所見が US-EPA の方にはない情報がございましたので、どのように取り扱ったらいいかということでコメントをさせていただいております。具体的には、これが入りますと少し無毒性量が変わってくるという結果でございます。雄の方が下がる可能性がございます。

それで、三枝先生、川合先生の方からコメントをいただきました。

「(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。こちらにつきましては、2,500 ppm のところで腫瘍が認められたというところで、原文の方は、この用量が過剰であったというようなことがあるんですけれども、こちらにつきましては高木先生、それから、別紙で配付させていただきました津田先生からもこの点についてコメントをいただいております。

全体的な結果としましては、15 ページの表 3 に記載しております。血液系への影響、それから、肝臓、腎臓への影響等が認められます。無毒性量としましては 10 ppm ということでございました。

それから、腫瘍の方につきましては表 4 にまとめさせていただきましたが、甲状腺、肝臓への腫

瘍が認められました。

15 ページの下の方でございますが、カリフォルニア EPA の所見は少し取り方が異なっておりまして、それに従ってまとめますと、このボックスの中の表のような形になります。

表 3、それから、こちらにつきましては、川合先生から修文をいただいているところでございますが、全体としてどのように整理していくかということを少し御議論いただければと思います。

同じく、このカリフォルニア EPA の資料の中で、川合先生からのコメントの一番下でございますが、参照 4 の 2 ページのところにあります膀胱でしょうか、移行上皮乳頭腫、尿細管線腫の取扱いをコメントいただきました。

16 ページの「(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)」でございます。結果としましては 1,500 ppm のところで、この泌尿器症候群というものは川合先生からのコメントをいただいているかと思いますが、その他雌の方で ALT、ALP の増加、それから、肝臓への影響等が認められました。一部、三枝先生から修文をいただいているところでございます。

無毒性量としましては、雄で 300 ppm、雌で 50 ppm でございました。

こちらにつきましても、カリフォルニア EPA でここに記載しなかったような幾つかの所見がございました。こちらにつきましても、この 300 ppm の雌雄の所見を採用しますと、雄の NOAEL が 1 つ下がるということになるかと思えます。

泌尿器症候群のコメントは、こちらにも川合先生の方からいただきました。

17 ページのところにも、その関係の続きのコメントが記載しております。

ここまでは以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、14 ページから確認をしてみたいです。

まず、11. の「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」です。カリフォルニア EPA の評価を取り入れるのであればどうなるというところで、肝比重量増加は加える。それで、ALT についてはなくてもいいという御意見と「増加」の間違いではないかという御意見がございますので、この取扱いはいかがいたしましょうか。

どうぞ。

○ 川合専門委員

この ALT の話は、実際は誤記だったんですか。私は全然気がつかずに、これは ALT だったら意味がないと思って簡単に書いたんですけども、後から見てみますとこれは違っているというようなことから、三枝先生の御意見を確認すれば自動的に答えが出てくると思うんです。

○ 三枝専門委員

先生、それは確認できないです。確かにカリフォルニア EPA では decrease とは書いてありますが、**decrease** だったら全然意味がないので、それで EPA の方は **increase** なんです。ですから、多分これは **increase** の間違いだろうと私は勝手に想像しただけで、根拠はありません。

○ 川合専門委員

それで意味づけが随分違いますから、こういうときが一番困りますね。

というわけで、とりあえずよくわからなかったら、事務局の提案でいかなければ仕方がないかなとは思っているんです。

○ 納屋座長

肝臓の重量については特に問題ないと思いますが、ALT を記載するかどうかですね。記載するのであれば「増加」というふうにしなければなりません。それで、連邦政府の方の EPA では「増加」にしてあって、カリフォルニア EPA は「減少」にしているということのようです。

でも、オーバーエスティメートとしがちなカリフォルニア EPA がミスをしているという感じはありますね。

○ 三枝専門委員

これは比重量ですから、セットで意味が出てくると思うんです。

○ 納屋座長

「減少」と書くよりも「増加」と書いておいても別に支障はないでしょうし、肝臓に対する影響があるということは肝比重量増加でも認めていることですから、ここは「ALT 増加」としてそのまま残すという方がよろしいのではないかと思います、それでよろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、そのようにしていただけますか。

それから、次の (2) に移りたいと思いますが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ここは、高木先生から用量が過剰であったというところを削除するよというコメント。それから、津田先生からも追加のコメントが来ておりまして、やはり用量についてのコメントをいただいておりますので、追加のコメントがありましたら、よろしく願いいたします。

○ 津田 (洋) 専門委員

読んで、なぜ上の用量は無視するのかということ自体がわからない訳です。よくよく考えても、そういうふうに判断すること自体、この評価をした委員会か人かは知りませんが、科学的に

信用できないという印象を受けました。

○ 川合専門委員

私も同じことを考えて、実は 16 ページを変えたんですけれども、いずれにしても用量は高くしても、幾ら高過ぎるにしても、こういう事実が判明した以上、勝手に都合が悪いから消しましょうとかという感覚に、第三者から見た場合にはこれは困りますから、何らかのコメントはやはり考えないといけないと思います。

ですから、最高投与量の出た量が実際に使われる、例えばこの場合は ADI でも構いませんが、そういうものからもすごく離れていて、安全域を考える場合に十分だろうとか、何らかのコメントを入れてやらないとおかしい、姿勢が問われると思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

ここは、米国 EPA ではこういうふうに考えているということを書くのは事実でいいと思うんです。そこから先、我々がそれを同意するかどうかというのは全く別物だという御議論だろうと思います。

それで、ここでは「用量が過剰であったためと考察された」という文章は少なくとも適切ではないので削除すべきということかと思いますが、それでよろしゅうございますでしょうか。

○ 川合専門委員

つまり、今、議論になっているような所見まで含めた形で残していただければ、私は構わないと思います。EPA のコメントは同意していないという雰囲気が伝わるようにお書き願えれば構わないと思います。

○ 鈴木調査会座長

若干追加しておきますと、腫瘍の頻度の表とかそういったものがありますね。そういったところからしますと、EPA の解釈は解釈で、我々としてはそこに十分に頻度の評価ができるものがあるので、それに基づいてハザード・アイデンティフィケーションとハザード・キャラクタライゼーションをやりました。日本ではやはり発がん性のことについて無視はできませんし、ハザードとしてちゃんとあるというふうに見ました。そういう解釈で悪くないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

2 年間のラットの試験について、全体でまだ十分議論していないと思いますので、川合先生、ほかのところでもまたコメントがありましたら、よろしく願いいたします。

○ 川合専門委員

私は繰り返し同じコメントばかり書いているんですが、用語につきまして少し確認しておきたいと思います。大変不思議な診断名が書いてあると思うんですけども、これはいわゆる雄ではないような用語でございます。

今はラットですか。ごめんなさい、間違えました。それでは、いいです。

○ 納屋座長

ラットの2年間の試験で、今、11.の(2)について確認をさせていただいておりますが、そのほかにコメントがありましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○ 津田(洋)専門委員

表3の「肝細胞過形成」というものは、コメントにも書きましたけれども、意味がわからないんです。

○ 高橋評価専門官

すみません、失礼しました。事務局の翻訳ミスがありまして、これは **hepatocellular hypertrophy** でした。

○ 津田(洋)専門委員

肥大ですね。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 納屋座長

「過形成」と書いてあるところを「肥大」に修正していただきますようお願いいたします。

どうぞ。

○ 三枝専門委員

あと「尿細管上皮細胞核肥大」とありますけれども、資料に「**karymegally**」とあったので「肥大」というよりは「巨核化」の方がいいような気がするんです。

○ 納屋座長

今の御指摘は、表3の100 ppm以上のところだと思います。「尿細管上皮細胞核肥大」と書いてあるところは、今、おっしゃったように「巨核化」に修正していただきますようお願いいたします。

それでは、ラットでは一応、確認できましたので、マウスの方で、先ほど川合先生からコメントをいただきましたので、よろしくようお願いいたします。

○ 川合専門委員

しつこくて申し訳ございません。診断名のことにはこだわっているだけでございまして、要するにマウスの場合でも慢性腎症に近いものがありますから、そうしたものと理解した方がいいだろうと思います。書いてある特殊な動物の特殊な疾患を連想するような用語は、この場合は避けておいた方がいいだろうと思ひまして、あちらこちらに同じことを書きました。申し訳ございません。

○ 納屋座長

ここは「腎症」だけでよろしいんですか。

○ 川合専門委員

いわゆるラットなどの慢性腎症みたいなものと同じかと言えば、多分、カテゴリー的には同じだろうと思いますけれども、そここのところで言葉をいろいろたくさん使うのもなんですから、軽く腎症というふうに私はしてもいいかなとは思っています。

○ 鈴木調査会座長

今の話は「urologic syndrome」の話ですね。これは病理の先生方、何と訳すのが一番正確なのか。その辺のところ、もし訳語が定着していないようであれば英語をそのまま書いておくというのは、前にそういう処置をしたこともあったような気がするんですけども、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

私は個人的に言えば、そもそも、その診断名自体も真意が問われるんだと思います。病理の評価書辺りはいろいろ見たんですけども、そういう診断名は私は十分に探すことができませんでしたから、これは使わない方がいいだろうと思います。

○ 鈴木調査会座長

評価書評価であるところから、勝手に書き換えるわけにもいかないんで、一応、何か腎臓に関連する病変があるので、その辺のところを、EPAではこういう言葉を使って診断しているという意味合いで、もし urologic syndrome でイメージが湧かないというようなことであれば、逆に言いますと、英語のものを書いておくしかないかなというふうには思うんです。

かえって書き換えてしまうと、それで本当に正しいのかという話にもなるような気がするんですけども、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

妥協案ですけども「マウスの腎症」くらいを付けておくかですね。

○ 納屋座長

今のところの確認をさせていただきたいんですが、16 ページの 5 行目の記述で、1,500 ppm 投与群の雄で、腎臓の所見として「マウスの腎症」というふうにするということでしょうか。

どうぞ。

○ 三枝専門委員

実は私、この **urologic syndrome** というものは何も想像できなかつたんです。この言葉から何を言いたいかはわからなくて、それで実は先生方がどういうふうなイメージを持ってこられるか、今日はそれを一つ知りたくて来たんですけれども、高木先生、いかがですか。何か具体的にこんなものではないかとかはありますでしょうか。

○ 高木専門委員

ネコの症状は調べて出てきたんですけれども、マウスでどうかというのはわかりません。

○ 川合専門委員

もともとはネコ辺りで、これは尿結石に関連して出てくる病態を指すものみたいです。ですから、私も結石とかそういうものはないかなと思って、この資料を見たんですけれども、あまりそれが前面に出てくることではありませんから、多分、ほかの動物で言われている診断名の病態とは少し違うだろう。いわゆる慢性のネズミの疾患の言葉で十分だろうと私は理解しているんです。

○ 納屋座長

結石が主とする変化であるとするならば、腎症とするのもあまりよろしくないので、腎臓に対する影響が見られた。それで、原著では **urologic syndrome** と書いてあるというふうを書くしかないと思うんですが、いかがでしょうか。評価書評価で、我々はこれ以上詳しいことにアクセスできませんということを確認にそこに書いておいた方がいいような気がします。

○ 川合専門委員

ただ、あちらこちら、この用語が出ていましたね。要約のところでもあれば、最後のところにありますから、1 か所だけだったらそれでもいいんですけれども、あちらこちら同じような調子で出てくると、やはり同じにならないと困りますからね。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

症候群と言いますとわけがわかりませんので「尿路系障害（**urologic syndrome**）」と書いたらどうですか。

○ 納屋座長

いかがでしょうか。とてもいい御提案をいただいて救われたような気がしますが、御異存がなければそのようにさせていただきたいと思います。よろしくお願いたします。

それでは、マウスの2年間の試験そのものにつきましては、これ以上の議論はございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それでは「13. 生殖発生毒性試験」をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

すみません、戻って恐縮なんですけど、15 ページのボックスのところからカリフォルニア EPA の方で、例えば 2,500 ppm の雄で肝臓の所見、単細胞壊死とか膀胱上皮が上の表 3 には入っていないような所見がいろいろございまして、最大公約数を取るという形でもよろしいのでしょうか。

○ 川合専門委員

要するに、表を合わせたトータルのものをつくるというわけですね。

○ 高橋評価専門官

それでよろしいですか。

○ 川合専門委員

やむを得ないです。それで両方の資料を総合して評価するとなれば、それは切らないとあれですから、ピックアップして入れざるを得ないとは思いますが。

○ 納屋座長

先ほどの化合物のときの議論もそうだったんですが、連邦政府の EPA と、カリフォルニア州の EPA と記載が違って、カリフォルニア州の EPA の方がやや過剰に取り過ぎていますね。それを踏まえた上で我々は先ほどから評価をしてきておりますので、ここも同じような形で取り扱うことになると思います。どうぞよろしくをお願いいたします。

どうぞ。

○ 三枝専門委員

大したことではないんですけども、先ほどのカリオメガリーがあったということと、それから、今、議論にあった中の参考として移行上皮乳頭腫というものがあるので、この辺が実は私、かなり気になっていたんです。karyomegally といいますと、やはり染色体の方に異常があるということと、それから、後ほど変異の方で伺いたかったんですけども、カリフォルニアでは一部の試験を unacceptable である。その辺のところ、どうも、この辺が気になってはいたんですけども、調べようがないので、どうということはないんですけども、これも含めて表に入れていただければと思います。

○ 納屋座長

それでは、今の御指摘のところを反映して修正していただきますようお願いいたします。

○ 前田評価調整官

1点よろしいですか。15 ページの一番下の行の「腹腔内うっ血減少」というものは毒性と見るべきかどうかなのですが、ここだけ気になったので、お教えいただけますか。

○ 納屋座長

恐らく、これは削除して差し支えないと思いますが、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

こういう不思議な用語が評価書に載ること自体、我々としては恥ずかしいですから、これは取っ
ておいてください。

○ 津田（洋）専門委員

もとの英語を聞かせてください。何ページのどこでしょうか。

○ 高橋評価専門官

確認でき次第、お知らせいたします。

その間に、先ほどのラットとマウスの系統のわからないものというところの話なんですけれども、
こちらは、まず参照 2 の 97 ページ以降にこちらの参照した資料番号がずっと載っておりまして、
一方で、この参照 3 の 10 ページ以降、それぞれ表が出ております。

それで、例えば 11 ページの 90 日の rodent の試験でございますと、中段の 44050001 という番
号がこの後で、少し探すのが大変なんですけれども、それぞれ、この後の参照番号と全部一致して
おりまして、この番号が参照 2 の 101 ページの一番上にございます。

ですから、事務局のコメントの書き方も悪かったんですけれども、ここに「Fischer」というよ
うな形で明記がありますので、ラットがわからないというのは、うちがよけいなことを書いたので、
すみません、失礼いたしました。

○ 三枝専門委員

ありがとうございました。

○ 納屋座長

腹腔内のうっ血の件は、御了解いただきましたでしょうか。

○ 三枝専門委員

全然わかりません。表現が、まさに腹腔うっ血が low incidence とか、そういう書き方なので内
容はさっぱりわかりません。

○ 高木専門委員

少しわかりませんが、上に RBC 減少とあるので、もしかしたら貧血を反映した所見なの
かもしれないです。

○ 三枝専門委員

肺の慢性炎症と結び付いた文章なので、呼吸がつかなくてうっ血といいますか、呼吸がつかないので頑張るといふ、その結果かなとも思ったんですけども、それでしたら incidence は上がるのではないか。それで、実際のところはわかりません。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

恐らく腹腔内臓器の貧血だと思うんですけども、書いていないので、削ったらどうですか。

○ 納屋座長

削りましょう。この一言が消えても特に評価に影響しませんので、既にこの用量では貧血ということもそこに書いてありますので、こここのうっ血のところは削るようにいたしましょう。

それでは、次に進みましょう。お願いいたします。

○ 高橋評価専門官

17 ページの「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。親動物では、1,000 ppm で慢性進行性腎症、肝臓、腎臓への影響が認められました。

児動物では、5,000 ppm で低体重が認められております。

一部、納屋先生から修文をいただいておりますが、無毒性量としましては親動物で 100 ppm、児動物で 1,000 ppm という結果でございました。

「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。こちらは、母動物で 475 mg/kg 体重/日で体重減少、または体重増加抑制が認められております。

胎児の方では、検体投与による影響は認められておりません。

無毒性量としましては、母動物で 225 mg/kg 体重/日、胎児の方では最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日であるというふうに考えられました。催奇形性は認められておりません。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。母動物で 225 mg/kg 体重/日で妊娠 6～19 日に体重増加抑制、それから、摂餌量減少が認められました。

胎児では、検体投与の影響は認められておりません。

無毒性量としましては、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 225 mg/kg 体重/日でございました。催奇形性は認められませんでした。

それから、こちらカリフォルニア EPA の所見でございますが、100 mg/kg 体重/日で母動物の糞便量の減少等が認められたという所見がございました。それから、最高用量のところでは流産等の所見が認められております。

こちらにつきましては、納屋先生、鈴木先生からコメントをいただきました。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

12. の(1)につきましては、腎臓の所見は毒性の専門の先生方の御判断に委ねたいということで丸投げをしておりますので、どうぞよろしくお願ひしたいと思ひます。

(2)につきましては、カリフォルニア EPA の判断はこれまでもずっと採用して、ずっとやってきておりますので、追加していただくということがよろしいと思ひます。

(3)につきましては、100 mg/kg 体重/日のところで母動物の便が少なくなったりした。ここは摂餌量が低下しておりませんので、この便が少ないということは無視してもいいと思ひますが、無視したら何でおまえは無視したんだと言われるのか嫌なので、それでは取りましようかということになってしまったんです。

それで、鈴木先生とはこういうふうなことでメールのやりとりをやっておりました。どちらでもいい所見なんです。ただ、評価書評価ですから、より安全サイドに立てば母動物の無毒性量は1段階下がりますということをおし上げています。その辺りの御判断をしていただければと思ひます。どうぞよろしくお願ひいたします。

まずは腎臓のことにつきまして、毒性の先生方のコメントをいただきたいと思ひます。いかがでしょうか。

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

先生の御提案でいいと思ひます

○ 納屋座長

ほかの先生方も、それでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それでは、雌があつたので少し気にはなつたのですが、許していただけますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、雌雄で慢性腎症と書いてもいいということですので、そのように変更していただけますようお願いいたします。

それから、ラットの発生毒性試験については特に議論はないと思ひますので、ウサギの母動物の

無毒性量をどう取り扱うかということについての御議論をいただければと思いますが、鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

結論から言えば、どちらでもいいです。それで母親のところ、これは 10%アラビアゴム液に懸濁して投与しているので、腸管に何か変な影響はあるかもしれないと思うんですけども、それにしても便通があまり進行する方の側ではなくて、とまっている、とどまっているという話ですから、何か変ですね。

いずれにしても、最高投与量のところ、明らかなだというのは本文も、カリフォルニア EPA も言っていますので、そこが影響があるというのは明らかなんですけれども、全体で見た場合に、ここで母親の NOAEL が 1 ドーズ下がったとしても大勢に影響はないので、特に構わないと思います。カリフォルニア EPA ではこういう評価をしているというふうな書き方にすれば、それで足りるのかなというふうに思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、今のところは、カリフォルニア EPA では母動物の無毒性量は 50 mg/kg 体重/日と判断しているというふうに書いていただくというふうにしたいと思います。

そのほかにありませんでしょうか。

ございませんようですので、それでは「13. 遺伝毒性試験」のところをお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

18 ページの下から「13. 遺伝毒性試験」でございます。本間先生から御修文、表の方も併せていただいております。

結果は表 5 の方に記載いたしました。一応、すべて陰性という結果でございます。

ただ、一部、acceptable ではないといえますか、そういった判断をされているような試験もございますが、先ほどのエタルフルラリンの方で参考になるというようなコメントをいただきました関係から、すべて記載しております。

以上でございます。

○ 納屋座長

それでは、遺伝毒性に関しまして、太田先生、よろしくをお願いいたします。

○ 太田専門委員

先ほど三枝先生から unacceptable の問題がということがあったんですけども、ここに 3 つ書いてあります。EPA では acceptable ですけども、カリフォルニア EPA では、個々のプレートの

カウント数がないからということで **unacceptable** と書いてあります。

これはどういうことがといいますと、通常は試験の、トリプリケート (**triplicate**) でありますので、3枚のデータがあって、その平均値として表をつくるんですけれども、多分、これは平均値だけのデータを出したから、だから **unacceptable** というのは少し乱暴だと思うんですけれども、これも評価書をこうやっているのではないかと思うんです。

それで、2番目のところで、これは変法です。確かに通常のガイドラインに書いてある方と違いますので、それは参考になると思うんです。それで **unacceptable** というのは、これも行き過ぎではないかと思えます。これをもって陰性ということは言えないかもしれませんが、参考データにはなるかと思えます。

3番目の **SCE** ですけれども、確かに雄で実施されていない、雌だけということで、それは不十分かと言われればそうかもしれませんが、雌で3匹でやって、その状況で陰性ということは言えるだろう。

それから、用量の妥当性。これは通常、用量の設定試験がやってあると思いますので、それはたまたま手に入っていなかったから **unacceptable** というふうに解釈しておりますけれども、そういうことで、**EPA** で **acceptable** としているので、特に問題はないかと思っております。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

本間先生、いかがでしょうか。

○ 本間専門委員

今の太田先生のおっしゃられたことと全く同じ意見です。データはすべて使われております。

1点、表5に誤記があります。前回、見落としました。**UDS** 試験ですけれども、これは「**mg/mL**」になっていますが「**μg/mL**」の間違いです。こんな高い濃度はあり得ません。

それだけです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。お二人の先生ともに、カリフォルニア **EPA** が **unacceptable** としたことについて、そうする必要はないという御判断を示していただきました。すべて、これは我々としても評価できるんだという御判断だと思います。

特になければ次に進みたいと思いますが、ここまでのところで何かコメントはございますでしょうか。

よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それでは「III. 食品健康影響評価」をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

20 ページでございます。

本日やったところなのでざっと行きますが、動物体内運命試験の結果、吸収率としましては 19～30%。主要排泄経路は糞中ではございました。

それから、8 行目で、先ほど修正いただきましたのを受けまして「約 200 種の代謝物が存在すると考えられた」と修正させていただきます。

植物体内運命試験の結果で、親化合物の残留はわずかであったということでございます。

13 行目以降の毒性試験の結果で、影響は主に肝臓、具体的な所見としましては、肝細胞及び類洞細胞内色素沈着、肝細胞過形成でございます。腎臓は、この「泌尿器症候群」は先ほどの用語に訂正させていただきたいと思えます。それから、硝子滴形成等ではございました。繁殖能に対する影響、それから、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったという結果でございます。

17 行目以降に、認められたがんの記載をしております。

そうしますと、先ほどの移行上皮乳頭腫もここに追加した方がよろしいでしょうか。後ほど御教示いただければと思えます。

いずれにしましても、遺伝毒性メカニズムとは考え難くということで、閾値を設定することは可能であったというふうに考察しております。

それから、暴露評価対象物質はベンフルラリンのみではございました。

結論としましては、最小の無毒性量はラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちらの 0.5 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除しました 0.005 mg/kg 体重/日を ADI と設定しております。

それで、川合先生から 2 点ほどコメントをいただいております、まず 20 ページのボックスの下でございます。この ADI の記載のところに LOAEL の所見を追加する方がわかりやすいのではないかというコメントでございます。従前、こちらの表 6 の方に一応、LOAEL の所見が書いてあるということから省略してきた経緯はあるかと思うんですけども、御議論いただければと思えます。

それから、23 ページのところでございます。この括弧で、例えばこのページの表中でございますと、ウサギのところに「(催奇形性は認められない)」と書いている所見の関係の括弧を取るという御指摘でございますが、こちらは基本的には無毒性量に関連して、LOAEL の所見を括弧なしで書かせていただいております。それで、括弧は特に LOAEL というよりは、催奇形性であればトータ

ルの考察的なもので、ただ、ここで重要だということで、括弧で書いております。

戻りますが、22 ページの例えばラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の2つ目の行でありますが、ここもがんのことを括弧で書いているんですけども、こちらも上の方の用量で認められて、LOAEL の所見というふうに必ずしも一致しませんので括弧で、従前からそういう書き方をしていたという経緯でございます。書き方等を御議論いただければと思います。

以上でございます。

○ 納屋座長

それでは、確認いたします。

20 ページの17～20 行目にかけて移行上皮のことを追加した方がいいのではないかという確認ですが、これはいかがでしょうか。毒性の先生方、御判断をお願いしたいと思います。

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

私は入れてほしいです。

○ 納屋座長

ほかの先生方も、それでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ということですので、追加していただきますようお願いいたします。

それから、表6やその次のところの書きぶりに関しまして川合先生から御要望が出ておりますが、ここは川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

今の事務局の御説明で我々はわかるんですけども、第三者が見た場合に、何で括弧してあるかというのはどこにも書いていませんから、見方がわからなくなると思います。そういう点で一度お聞きしたいから、括弧の話はこだわって見たんです。

本当は、腫瘍性であるからと区別をして書くのではないんでしょう。腫瘍性であろうが、非腫瘍性であろうが、毒性所見としたものはこのリストに挙げるというのが本来であろうと思いますから、それだけの意見です。

○ 高橋評価専門官

少しほか部会といいますか、ほかの調査会等も参照して、少し調べた後にまた御提案させていただきたいと思います。

○ 川合専門委員

いろんなところと整合性を合わせていくといいですね。よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

23 ページのウサギの母動物の無毒性量は変更になりましたので、よろしくお願いいたします。

それから、ほかに確認することはなかったでしょうか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

ターゲットのところで、先にあれしてしまいましたけれども、20 ページの「肝細胞過形成」というものは先ほど「肝細胞肥大」になったと思いますから、それを直してください。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 納屋座長

津田先生、よろしくお願いいたします。

○ 津田（洋）専門委員

22 ページのマウスのところですが「肝臓の結節」と書いて、下に（雌で肝臓の腺腫及び癌）というのはどういう意味なのですか。ラットのところと少し整合性がない気がします。

○ 納屋座長

津田先生、ここのマウスのところはどのように書けばよろしゅうございますでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

この 16 ページのマウスの記載を見ますと「肝細胞の多発性巣状過形成」と書いてありますけれども、これは adenoma のことではないかと思うんです。

ですから、ここのところも少し見落としていましたけれども、この 16 ページの「肝細胞の多発性巣状過形成」というものはどういう病変か、きっちりとしなければいけませんね。

○ 三枝専門委員

表現は multifocal hyperplasia です。

○ 高橋評価専門官

先生、こちらの 16 ページの 6 行目のところにございますとおり、300 ppm 以上投与群の雌で肝臓の結節という所見が見られたので、一応、ここは LOAEL の所見ということで雌の方の結節を書かせていただいている、先ほどの川合先生のわかりにくいというのもあるんですが、腫瘍は 1,500 ppm で、その次の 8 行目にございます雌の肝臓の腺腫及びがんというものを受けて、この括弧内に書いているということで、これはわかりにくいかもしれません。

○ 三枝専門委員

16 ページに入っていないのがおかしいんです。今、おっしゃった表現が 16 ページの中に入っていないので違和感があったのではないんですか。

○ 高橋評価専門官

16 ページの 6 行目の後ろから、この「300 ppm 以上投与群の雌で肝臓の結節が認められた」というのがあるんです。

○ 三枝専門委員

ですから、その結節といったものは、表で言う腺腫及びがんのことなのか。

○ 高橋評価専門官

それとは別のつもりで書いております。

○ 納屋座長

少し確認したいと思います。16 ページの 6 行目からのところでは、肝細胞に関する記載を取って、ここは 8 行目のところに書いてあるではないかということによろしいのでしょうか。

もし、それでお許しいただけるのであれば、300 ppm 以上では肝臓の結節が認められたというの
は残して、その上の肝臓の所見は削除するということでまとまるのかなと思いましたが、それによろしゅうございますか。

○ 津田（洋）専門委員

肝結節にはいろいろあるんですけれども、やはり adenoma だと思うので、はっきり書いた方がいいと思います。

○ 納屋座長

ですから、それは 8 行目のところに「肝臓の腺腫及び癌が発生した」と書いてございますので、我々はそれはちゃんとわかっているということによろしいのでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

私が言ったのは、300 ppm の書きぶりの結節というものです。

○ 三枝専門委員

この結節が、イメージが adenoma を言っているのか、hyperplasia を言っているのかというのがあれなんです。

○ 納屋座長

重要なポイントですね。

○ 津田（洋）専門委員

この肝臓の結節は、歴史的には hyperplastic nodule ということでスタートしたんですけれども、後で会議等がありまして、neoplastic nodule、腫瘍結節というふうになって、その後、腺腫になっ

たという経緯がありますので、肝細胞に関しては、結節は腺腫またはがんということになります。発がん過程でそれ以前の早い時期の病変では、いわゆる enzyme altered focus というふうになるので、結節という言葉は極めて広いんですけども、それしかわからなかったら腺腫またはがんか、どちらかということになります。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

参照 3 の 14 ページのところにマウスの発がん試験の記載がございまして、最後のところで腺腫/がんというふうに書いてありますから、今のような書き方になって悪くはないのかなというふうに思います。

結節についての話は、肝結節のことで 223.5 mg/kg 体重/日ですから、最高用量のところの話が書かれているのではないかと思います。

違いましたか。LOAEL ですから、223.5 mg/kg 体重/日ですと中間ですか。

何か違っているところを見えていますか。合っていますね。

○ 佐藤課長補佐

評価書が違っています。ドーズがずれています。

○ 鈴木調査会座長

今、私が読んだところが正しいんですね。

○ 佐藤課長補佐

1,500 ppm 以上なんです。

○ 鈴木調査会座長

言っていただけますか。

○ 佐藤課長補佐

先生が言っていた方がいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

評価書が用量の記載が間違っている可能性がありますから、もう一度、事務局の方で検討した上で正確な話をしようと思っておりますけれども、一応、腺腫/がんという記載で問題はなからう。津田先生の説明でよいのだらうと思います。

○ 津田（洋）専門委員

結節が肝細胞であるならば、その 2 つのどちらかしかないと思います。

○ 鈴木調査会座長

「liver nodules」となっていますから、恐らく肝細胞腫ですね。

○ 納屋座長

そうしますと、8行目の書きぶりのところを少し修正して、300 ppm と 1,500 ppm の雌で肝臓の腺腫及びがんが発生したというふうな書きぶりになるのでしょうか。それで、その場合でも統計学的な有意差はなかったという形でここを修正するというにさせていただきますようお願いいたします。

それで、表 6 に戻って恐縮ですが、マウスのところは統計学的有意差がなくてもこういうことを書くんですね。それは構わないんですね。

○ 高橋評価専門官

何度も戻って恐縮なんですけど、先ほどの肝臓の腺腫及びがんなんですけど、参照 4 の 3 ページの下から 4 行目のところからこのことが書いてあるんですけど「for the high dose female group」になっているので、今、納屋先生に訂正いただいたものと、300 ppm 以上の雌で肝臓の腺腫及びがんというふうに修正いただいたかと思うんですけど、こちらの文章からしますと、腺腫及びがんは、この high dose の 1,500 ppm というふうに読み取れます。

○ 津田（洋）専門委員

これを見ますと、雌では有意差がないということですね。そう言いながら、その後に「urinary」とあって、これも有意差がないんでしょう。意味はわかりませんが、そこまで書いてありますね。有意差がなければ書かないというのなら「There were no statistically significant increases in epithelial cell tumors in kidneys nor urinary bladder, however the low incidences of transitional cell papilloma and tubule cell adenoma or carcinoma were predominantly found in 2500 and 5000 ppm groups (compare to the congener, trifluralin)」ということがわざわざ書いてあるので、私はひょっとして、この尿路系に発がん性があるかと勝手に思ったんですけども、この「predominantly」という意味が少しわからないんです。有意差なのか、書いただけなのか。

それで結論として、次の文章で「Tumors are possible adverse effects」としてあるんです。

○ 納屋座長

すみません、付いていけないものですから、今のは泌尿器に関しての最高用量での所見を化合物の影響ではないかもしれない。それから、肝臓に関する変化は最高用量だけですね。

○ 津田（洋）専門委員

マウスの方ですね。すみません、さっき言ったのはラットの方なんです。

○ 納屋座長

整理いたしますと、マウスの方が参照 4 の 3 ページの一番右下のところ、adenoma と carcinoma

には有意差はなかったというふうを書いてあって、それはこの 16 ページの 8 行目の記載ときっちり合っておりますね。

それで、問題となっているのは 300 ppm の結節。これは結節ということであれば adenoma であろうということになって、この記載が 300 ppm が本当に正しいのかどうか。1,500 ppm のことも言っているのかという御提案が事務局からあって、それを今、確認しているということによろしいですね。

○ 鈴木調査会座長

雌について言いますと「liver nodules」というものは 300 ppm でやはり LOAEL の根拠にされているので、これは資料 3 の 14 ページの枠の中の最初の行のところにあります。

○ 津田（洋）専門委員

肝臓で結節をつくらずに hyperplasia を起こすというのはよほどおかしいことで、肝臓がうんと全体に大きくなってはいけません。だけれども、nodule として認識しているので、これは結節性の変化で、adenoma かがんなんです。多分 adenoma だと思うんですが、いずれにしてもそこがわからないので、adenoma またはがんとして扱っていいと思います。有意差がないと言っているのなら、それはないです。

○ 納屋座長

非常に米国の資料の書き方がシンプル過ぎて、なかなかたどることはできないんですが、今、事務局で調べてくださっていて、300 ppm と 1,500 ppm では結節がある。それで、1,000 ppm では adenoma と carcinoma がある。それで、1,000 ppm の方についての adenoma と carcinoma については、有意差はないということが記載されている。これだけしかないんです。ですから、そのことをそういうふうを書くしかないですね。

ですから、300 ppm は「結節」というふうを書いて、「腺腫と思われる」というふうに日本語訳を付けるというのはいかがでしょうか。

それによろしゅうございますか。

（「はい」と声あり）

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 廣瀬委員

それは危険ではないですか。評価書評価ですから、やはり、それは評価書に沿った記述の方がいいと思います。

○ 納屋座長

そうしますと、300 ppmのところは結節にとどめておいた方がよろしいということですか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 納屋座長

よろしいですか。

○ 津田（洋）専門委員

ただ、結節は何かと言われますと、答えようがないですね。

○ 廣瀬委員

これはしようがないですね。

○ 納屋座長

農薬抄録で古いものがあって、非食用か何かで使っているかで、そこに何か書いてあるということはあるんですか。

○ 高橋評価専門官

非食なので、農水省に出されているものには、多分、この長期試験は出ていないと思います。

○ 納屋座長

そういうことですので、ここは結節。それで、上では adenoma と carcinoma ということを書いて、統計学的な有意差はなかったということにさせていただきたいと思います。

それで、しつこいようですが、表 6 はどうしますかということなんですが、ここの書き方も少し考えていただいて、御検討いただければと思います。

○ 川合専門委員

いずれにしても、今の話でネーミングが一見違うみたいですが、実際は同じものが、2種類ありますから、あれは原案を生かすとしても、脚注かどこかでやはり少し断り書きか何かで補足していかないと誤解を受けますので、評価書の読者にもわかりやすい仕方をお考え願いたいと思います。同じカテゴリーで用語が2つもあると、多分、第三者はわかりませんから、それを補足する形で何かコメントを入れておいてください。

○ 納屋座長

最後の表のまとめの体裁に関しましては、また検討課題ということで進めていただければと思います。よろしく願いいたします。

それでは、ADIに関しましては御提案のとおりでよろしゅうございますでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、ADIに関しましては、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量0.5 mg/kg 体重/日を基に安全係数100で除した0.005 mg/kg 体重/日ということで幹事会に提案させていただきたいと思います。どうもありがとうございます。

そのほかに何かございますか。

どうぞ。

○ 前田評価調整官

1点確認ですが、20ページの川合専門委員の意見の最後の行の「具体的に判断のカギとなった所見を具体的に記載すべき」というところについては、記載するという方向でよろしいのでしょうか。記載しないということでもよろしいのでしょうか。

○ 納屋座長

検討課題ということで、表現方法を検討していただけるという先ほどのお答えで、とりあえず、今回はこれでいいのかなと思っておりました。御容赦いただければと思います。

○ 納屋座長

これで今の剤の審議は終わりましたので、あとは事務局にお返ししたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

それでは、ベンフルリンにつきましては評価書に大分訂正がありますので、訂正した後にまた御確認をいただきたいと思います。

全体的な話は、すぐというわけにはいかないかもしれませんが、また整理次第、お伝えさせていただきます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

以上でよろしいでしょうか。何かほかにございませんでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

すみません、今後の会議の日程です。

当部会につきましては、次回は3月3日を予定しております。

次回の幹事会は、今週金曜日の2月12日です。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

ほかにないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

どうもありがとうございました。