

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第一部会 第34回会合議事録

1. 日時 平成21年9月18日（金） 15:32～17:40

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（アセフェート）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）

上路座長、相磯専門委員、赤池専門委員、佐々木専門委員、田村専門委員、  
西川専門委員、平塚専門委員、義澤専門委員

（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）

廣瀬委員、村田委員

（事務局）

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

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 アセフェート農薬評価書（案）（非公表）

資料3 アセフェート 専門委員からのコメントとりまとめ（非公表）

6. 議事内容

○ 上路座長

まだ皆様はお集まりでございませぬけれども、たくさん問題がありますので、始めさせていただきます。

それでは、アセフェートの食品健康影響評価について始めたいと思います。事務局の方から御説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

まず最初に確認ですが、実は食品安全委員会における調査審議方法について、決まりごとがございます。今回はアセフェートのコメントの内容を皆さんにも御議論いただくわけなのですが、このコメントを作成するに当たって、そのデータを作成した研究所に所属している先生がおりまして、その先生につきましては審議に参加できないというのがルールになっております。ただし、座長の許しがあれば審議に参加して、意見を述べることができます。ですので、座長の方から適宜指摘をしていただければと思います。

○ 上路座長

わかりました。具体的に言いますと、今日、御出席いただきました林先生のところでいろいろな試験をされております。そのデータを使って、この回答をされておりますけれども、特に遺伝毒性のことに关しまして、林先生から是非とも御意見をいただきたい。参考意見をいただかなくてはいけないところが多々あると思います。

そういうことで、必要に応じて林先生の方に説明なりをしていただいて、データそのものではなくて、物の考え方等の御意見いただければと思いますので、林先生の御出席をお願いしたいと思いますけれども、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○ 上路座長

それでは、よろしく願いいたします。事務局の方からアセフェートに関する説明をお願いしたいと思います。

○ 高橋評価専門官

資料の確認をしていなかったんですけども、アセフェートは評価書の資料 2、コメントのとりまとめという形で資料 3 という横表を添付してございます。

アセフェートは 2 社の原体メーカーがありまして、これまでも 2 倍のデータを評価していただいたところです。メーカーに対するコメントもそれぞれのメーカーに対して別々にコメントを出したところ、今回は共通する話が多いということで、2 社が協力して、「追加資料の提出について」というファイルを 1 冊つくってきました。イレギュラーですが、評価書ではなく、資料 3 を中心に今日の議論をさせていただきたいと思います。

資料 2 の 4 ページで、審議の経緯をざっと御説明させていただきます。本剤は初回登録が 1973 年で、現アリスタの登録でございました。その後、清涼飲料水の諮問がされた後、2008 年 7 月に厚生労働省よりポジティブリスト関係の諮問がまいりました。

2008 年 8 月にこちらの部会で 1 回目の審議をしていただいているんですけども、このときは抄録の整備状況があまりよろしくなくて、なかなか込み入った議論ができないままに抄録の修正を中心としたようなコメントをメーカーの方に 1 回返しております。それを踏まえて、きれいになった抄録で今年の 2009 年 4 月に評価をしていただきまして、今日回答がされているコメントが出された結果でございます。

資料 3 につきまして、事務局からの説明はざっとさせていただいて、先生方の方の議論

を中心にしていただきたいと思います。まず資料に入る前に、今回は資料2の評価書自体にも若干コメントをいただいているんですけども、そちらにつきましては今回のコメント回答の了承を反映するものがありますので、今日の議論が終わった後、それを踏まえて評価書の方を修正させていただきたいと思います。

この表ですけれども、回答資料番号というのは「アセフェート安全性評価の追加資料の提出について」という資料のタブの番号に対応してございます。資料要求事項というのがこの調査会でコメントをした内容でございます。

評価書、今回の資料2に該当するページと試験番号を真ん中のコラム。それに対して、各先生から今回事前にお送りしていただいたコメントが一番右側のコラムに記載してございます。

まず1-①というコメントでございます。こちらは丸紅に対して出されたコメントでございます。イヌの亜急性試験の脾臓の色素沈着の色素を確認することということで、義澤先生を中心に出されたコメントでございました。

それと同じような中身で、2ページの1-②がアリスタに対して出されたコメントです。こちらは肝臓の色素沈着について確認しなさいという、どちらもイヌの試験に対する色素の確認のコメントでございます。回答の概要としましては、溶血性貧血に起因したヘモジデリン沈着ということで、回答が返ってきております。

1-③はマウスの試験に関する色素沈着の色素の確認というコメントでございます。こちらにつきましても、義澤先生を中心に関心コメントをいただいております。こちらも色素としましてはヘモジデリンということでございます。ただ、肝臓についてはイヌとは考察の機序が違っていて、先ほどの貧血でしたが、こちらは肝細胞障害の過程の出血をマクロファージが貪食して、ヘモジデリンが出てきたというような考察になっております。

3ページの2-①でございます。こちらはアリスタのマウスの発がん性試験の鼻と肺の病変について、原体アセフェートの影響かどうかを考察せよというコメントです。これはNOAELが取れていないので、必要に応じて追加試験も実施することということでコメントをしております。

マウスの発がん性試験で丸紅のものにつきましても、同じく肺と鼻に病変が見られておりまして、こちらにつきましてもアセフェートの影響かどうかを考察せよというコメントでございました。今回アリスタの方から、用量を下げた試験は追加実施はされておられません。追加試験については未実施でございます。鼻と肺の所見につきましては、吸入の刺激によることが原因だというコメントでございます。オートラジオグラフィで経口的に摂取した場合の鼻への分布があるかどうかは問いかけはしてはいたんですけども、そちらは未実施で、吸入だと申請者の方はコメントをしてまいりました。

混在物12のトリメチルホスホロチオエートが、この病変に関連した可能性はないかということで聞いているんですけども、こちらについては物質そのものとしては肺への影響があつて細胞障害性があるという報告があるそうですが、今回このアセフェート自体では

動物代謝で特に認められていないこと。混在物の含量も文献で認められている影響量よりは低いということで、特にこれが影響しているということではないのではないかという考察が提出されております。

4 ページの 2-②のコメントでございます。こちらは鼻の腫瘍に関するコメントを求めています。診断名等の確認ということです。義澤先生の方から資料 3 ということでコメントをいただいたものを記載していますが、その後、机上配付させていただいております 1 枚紙で、相磯先生の方から資料 3 追加ということで配付させていただきました。併せて確認ください。

コメント回答の概要としましては、鼻の腫瘍、今回ブロックが残っていたものについては見直しをしております。腺腫、鼻腔、神経上皮腫、扁平上皮癌、横紋筋肉腫は確認されたということでございました。ただ、機序としては嗅上皮の変性が見られて、それが吸入で見られるような所見と一致しているということから、吸入性の直接的な刺激によって細胞の活発な再生が原因というようなことで、がんについてのコメントがございました。

5 ページの回答資料番号 3 でございます。こちらにつきましては、アリスタ、丸紅とも共通してマウスの肝臓のがんが見られたということ。それから、*in vitro* の遺伝毒性試験で幾つか陽性が見られているということから、*in vivo* の UDS 試験、マウスを用いたものを要求しておりました。

こちらに対する回答ですけれども、*in vivo* によるマウスの UDS 試験の実施は今回はされておられません。それに代わる考察としまして、*in vitro* のマウスの小核試験、有性致死、*in vivo* のマウス骨髄の染色体異常試験、UDS 試験で陰性だったので、生体にとって問題になる影響がないというような考察がされております。

6 ページの回答資料番号 4 です。アリスタ、丸紅ともマウスを用いた発がん性試験で見られた肝細胞癌の発がんメカニズムの考察というものでございます。こちらの考察としましては、肝細胞毒性に対する代償性変化でがんが発生した。しかしながら、閾値がある反応であったというような考察でございました。

続きまして、5-①の回答でございます。要求としましては、イヌの 1 年間慢性毒性試験で見られた血管周囲多細胞浸潤という所見名の適切な用語への修正ということでございます。今回は回答されたんですが、相磯先生のコメントを受けまして、更にメーカーに確認したんですけれども、今回の回答であるような「この細胞浸潤は」から「時折プラズマ細胞も含まれていた」は報告書の記載そのまま、これ以上の記載はないということでございました。

この所見名についてはメーカーの方で検討した際には、今回は血管周囲炎症性細胞浸潤ということで訂正がされているんですけれども、「血管周囲多細胞性浸潤（好中球を主として一部プラズマ細胞を含む細胞浸潤）」というような言葉も検討はしていたようでございます。

7 ページの 5-②の試験でございます。こちらは丸紅のマウスの 18 か月発がん性試験で

見られた「鼻腔上皮変性／再生」という、この鼻腔上皮の種類を問い合わせておりました。こちらにつきましては、嗅上皮ということが確認されましたので、併せて必要な箇所の修正がされております。

回答資料番号6でございます。植物代謝試験のメタミドホスの扱いは、アセフェートに換算した値ということで確認が取れております。義澤先生の御指摘どおり、回答書の方の病理所見名の再確認についてという標題は間違っておりますので、修正をするように伝えたいと思います。

8ページの回答資料番号7。こちらが抄録全体を適正に見直すということで、細かな指摘をしておりました。修正をしたということで、先生方の方から了解というコメント。一部、義澤先生からのコメントがございますが、了解をいただいております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。義澤先生、相磯先生を中心にいたしまして、コメントが出されたということですが、これに関しまして、義澤先生と相磯先生、かいつまんで結局まだ何が不足して、何を要求するのかということをお簡単に説明いただけますでしょうか。

○ 義澤専門委員

順番でよろしいですか。まず1-①です。予想していたとおりの回答だと思うんですが、まずこの化合物は溶血性貧血がどうして起こるのかということをお疑問に持ちました。どこの文章を見ても、そのことが書かれておりませんので、何らかの考察が必要ではないかと思いました。

その次にイヌの毒性試験で、単に用量相関性が認められないから色素沈着は毒性学的意義が小さいんだというコメントを書かれていますが、例えば病変の程度を評価したりとか、その辺も加味して本来は評価すべきだと思うんです。勿論そういうふうにお評価されていると思うんですが、そのところをお確認したいなと思います。この点は相磯先生からもコメントがあると思うんですが、いかがですか。

○ 上路座長

相磯先生、お願いします。

○ 相磯専門委員

義澤先生がおっしゃることはもっともだと思います。この出てきた回答を見ますと、やはり毒性学的な意義が小さいというような表現がかなり目立ちます。これに非常に引っかかりを感じる。イヌの脾臓の色素沈着については、申請者の方から確実に溶血性貧血という考察をしているので、毒性学的な意義は十分にあるのではないかと思います。これを意義が小さいというのは考え直していただきたいなというところなんです。

○ 上路座長

今、義澤先生と相磯先生から、その色素沈着についてのメーカーからの回答に対して、まだ不十分ということですが、それに対する考察をきちんとやりなさいという注文

ですね。こういう現象が起きたと。鈴木先生、何かございますか。

○ 鈴木調査会座長

なかなか難しい問題ですが、実際上はこのヘモジデリンができてくる経過のところ、病理所見とか血液学的所見の話から客観的に、こういう経過であろうということだけは言っているわけです。義澤先生が言われるように、何で溶血性貧血がこの剤によって起きるのかということになると、これは普通の状態でも溶血性貧血はどういうふうにして起こるのか。その他に再生不良性の話にしても、他にもいろいろあるんですけども、その辺りをきっちり極めるとなると、ものすごく大変な話になってしまうので、そこまで要求する必要があるのかなど。

要するにこれはアセフェートによって起きた現象であろうということがわかって、なおかつ溶血性であるということが合理的であるというのであれば、それはそれでいいのではないか。

問題は相磯先生が言われるように、これが毒性学的な意義があるのかないのかということのところの問題でして、これは毒性学的に意義があると思えるべきだと思うわけだし、そうするとデータを見た上で毒性学的意義というのは、どこからが悪性なんだという話をこの点についてきっちりできれば、ある意味では回答は修正してもらってもいいかと思っただけなんですけれども、西川先生、その辺のところはどうですか。

○ 西川専門委員

全く同じ意見です。これ以上追究しても、的確な回答が得られないと思います。有機リン剤で貧血が起こるとするのは他の剤にもありますので、メカニズムが厳密にはわからないにしても、同じようなメカニズムで起こっている可能性が高いと思います。

○ 上路座長

赤池先生、有機リン剤として見た場合に、この観点で何かコメントはございますか。

○ 赤池専門委員

特にございませぬ。

○ 上路座長

義澤先生、どうぞ。

○ 義澤専門委員

回答書に資料として添付されてきたものを見ますと、オキシダントによる溶血性貧血の事例があるんです。もしかして、そういう可能性を彼らは考えているのかなということも考えまして、先ほどみたいなコメントをさせていただきました。

○ 上路座長

ありがとうございます。結局、毒性学的に意味があるのかどうか。意味があるんだったら用量反応性が取れるものかどうかということまで行くんですか。

○ 鈴木調査会座長

基本的には貧血が起きているのは事実。それも恐らく溶血性であろうというのも事実。そうだとすると、それが健康に対してどのくらい悪影響なのかが評価できればよい。それで用量反応関係は必ずしも言わなくてもよくて、影響が出ていないところをどことするかの話が見えれば、特に問題はない。

今のオキシダント関係の話のところは、実は義澤先生が若干指摘されているように、イヌで感受性が高いように見えるという話があります。特にハインツ小体などが出てくるような場合は、イヌはかなり感受性が高いものですから、そのことが念頭にあったのかなという感じです。ただ、断定はしていませんね。考察を求められたので、苦し紛れに考察したのかなという感じではいます。

○ 上路座長

相磯先生の方で、今、鈴木先生がコメントされたことに対しまして、何かございますか。

○ 相磯専門委員

特にはありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、今の色素関係のところは、それでよかったということにしたいと思います。

その次の肝臓の色素沈着についての見方も、今と同じような考えと見てよろしいでしょうか。義澤先生。

○ 義澤専門委員

イヌの肝臓のヘモジデリン沈着については、彼らはこれも溶血性貧血に起因したものだとか考察しています。私も恐らくそうだろうと思うんですが、一方、ラットの方では肝障害に起因したものだろとうとしています。考察について違いがあるんですけども、そこで引っかかるところがありました。

イヌでも肝臓の障害があるんです。小葉中心性の炎症というのが認められているんですが、それらとの関連性はどう考察すべきなのかなというのが一つ疑問です。

○ 上路座長

そういう疑問に対して、答えられる範囲なんでしょうか。

○ 義澤専門委員

答えられると思うんです。

○ 上路座長

ADIと関係ないと言ったらあれですけども、コメントに対して、またこちら側がコメントをした場合に要求することはできると思います。相磯先生。

○ 相磯専門委員

私の方からは、回答書に標本の保存が期間10年を過ぎているということから、色素沈着は確認できない。しかし、最終報告から回答書をつくっていると記載されています。そこで回答の中にこの肝臓の色素沈着が細胞内皮、細胞内に認められたとか、あるいは多くが

血管周囲の炎症性細胞浸潤の類、またはその近くで認められていたと。ここまで踏み込んだ記載が最終報告書にされているのかどうか。本当にこれは最終報告書に基づいた記述なのかどうかを確認させていただきたい。

回答資料の5-①にもコメントを付けておりますけれども、血管周囲の細胞浸潤については「主に好中球から成り、時折プラズマ細胞も含まれていた」というふうに、かなり踏み込んだ細胞の種類まで特定しています。その辺のところを報告書によったとする根拠を示していただければ、こちらでも安心して評価できる。

○ 上路座長

鈴木先生、今の相磯先生からの御意見が出ていますけれども、こういうことに対して抄録をまとめたときに、その報告書に対して疑問を感じたということへの質問はできるわけですね。

○ 鈴木調査会座長

実際上は今回の回答書の中に、これは1-②というものなんだけれども、イヌを用いた1年間の慢性毒性試験の話で、回答の2パラ目のところかな。本試験の最終報告書によるという話を書いてあって、これは今の相磯先生の話だと病理所見の話とか、そういう表が出てきているけれども、本当に最終報告書にそれが書いてあるのかどうか確認したいという意味だったんですか。

○ 相磯専門委員

そういうことです。

○ 鈴木調査会座長

それはこのところに書いてある記載が信用できないという意味ですか。

○ 相磯専門委員

そこまでは言いませんけれども、確認してみたいと思いました。

○ 鈴木調査会座長

どうでしょうか。私はこういうところの話について、メーカーが意図的に隠しているとか、そういうことは考えにくいと思っているんですけれども、どうしても確認しなければ話が前に進まないのかというところをもう一度しつこくお聞きしたいです。

○ 上路座長

西川先生、こういう問題が起きたときに、結局ADIを決めるリスク評価をするときに、どこまでのデータを要求しなければならないとお考えですか。

○ 西川専門委員

難しいと思うのですが、最終報告書を見ることはできるのですか。

○ 高橋評価専門官

今回、抄録評価になりますので、今、食安委の手元にはございません。ただ、メーカーの方にはすべてそろっているという状況です。

○ 西川専門委員

疑問に思っている専門委員の方もおられますので、事務局で確認して、またその後でもいいかと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 上路座長

相磯先生、いかがですか。信用し切れませんか。

○ 相磯専門委員

信用し切れないというよりは、本当にここまでわかるものなのかなというのがちょっと。

○ 鈴木調査会座長

要するに相磯先生が言われている、見たいということの根拠は、イヌの場合とマウスあるいはラットの場合とで、肝臓における色素沈着に関する機序の記載の仕方が違うよというところについての疑問で、最終報告書にこう書いてあるなら、これを確認したいという意味ですね。

○ 相磯専門委員

率直に言いますと、普通、肝臓の色素沈着という所見を報告書に取り上げるときは、デポジット・オブ・ピグメントというくらいの所見名をさっと書いて、細網内皮の中に認められたという表現は恐らく出てこないのではないかと。類推が結構入った結果の回答になっているのではないかという気がするんですけども、これは単に私の推測です。

○ 上路座長

いろいろな疑問を抱かれているのはもとの報告書の方で確認していただいて、それは事務局の方にあるみたいですから。

○ 高橋評価専門官

事務局にはないので、取り寄せないとないです。

○ 上路座長

その部分があれば取り寄せていただいて、それを相磯先生に見ていただくということでもよろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

それ以上のことはできませんし、そこまで要求すべきかどうか迷っているところです。

○ 上路座長

では、もう少し考えてください。

○ 鈴木調査会座長

所見上の問題から、いろいろ出てくるんだろうと思うけれども、色素沈着の頻度とか程度とかいう話は、恐らく今の抄録の話のところ十分に評価ができていると思うんです。その機序のところ不安であるというような意味であれば、ここの部分はこの変化が先ほどと同じで、薬物に由来しているということは確かな話だと思うし、悪影響としてとらえて、その閾値がちゃんと設定できるのかという話のところでは話が付くのであれば、見てもらうという話はしたとしても、それがなければ前に進めないという話ではないような気もするんですが、その辺はいかがですか。

○ 相磯専門委員

そのとおりだと思います。

○ 上路座長

義澤先生の方からは、今の一連の流れでいいですか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 高橋評価専門官

今、メーカーの方に即 FAX を入れられるかどうかを確認して、入れてもらえれば、今の記載についてはこの場で、相磯先生に確認していただきたいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、2 ページの肝臓のところまで終わりました。今度は肺ですね。義澤先生から出ています。

○ 義澤専門委員

丸紅さんの方で、ピュアレビューをされているんですけども、それを読みますと、肺のヘモジデリン沈着については周囲組織に明らかな障害性の病変は認められなかったと記載されています。

一方、この申請者の回答では、肺の細気管支炎や炎症発生頻度が増加した。気道の炎症性変化による出血に起因したヘモジデリン沈着だろうと回答をされていますので、矛盾するかなと思いました。吸入毒性試験のことを引用しているんですが、この試験は吸入試験ではありませんので、その引用が正しいのかも疑問に持ちます。

○ 上路座長

3 ページの真ん中で、その下のところに相磯先生から、この試験自体が経口投与試験であるという取り上げ方をしていますね。吸入ではないということだと思うんです。2 番目のイヌの毒性試験で観察されたというところですね。イヌで経口ですね。

もしも ADI を決定する以上、呼気で入ってくるよりも、いわゆる餌として入ってくるのが問題であるという感覚ですね。それはそれでいいですね。そうすると、この吸入のデータの結果の位置づけは、それほど高くはないのではなかろうかと判断するんですか。

○ 鈴木調査会座長

そういう意味ではなくて、考察のところで吸入試験の話があったり、あるいは吸入による影響だと言っているんで、その辺のところで若干の混乱があるんだと思います。上路先生が言われるように、ADI を決める上では、経口摂取をして、経腸管的に吸収されたものの影響を見るという形が一番原則ではあるんですが、今回は特に肺あるいは鼻のところで見られている変化について、混餌経口投与ではあるんだけど、多分、粉末状になったものが鼻から吸入されて肺まで到達して、そこで障害を起こしているということをメーカー側は言っているんです。それが本当にそうなのかという点で、そうでないという話とは、今の義澤先生の話は絡み合わない。

恐らくそれは考察のところでは吸入毒性の話を出してきている部分と、そこは取らない方がいいよと言っている話だと思っていて、それとは違って、ここに出てくる肺の病変が餌中に含まれているもの、あるいは餌の微粉末といったようなものが鼻から吸入されて、そこで肺にまで鼻腔も含めて、何らかの障害を起こしている可能性が本当にあるのかないのかというところを見ておいた方がいいだろうと。

その場合、一つ参考になるのは、餌からこの剤が揮発して、それを吸い込んでいる。そういう可能性があるのかについても考えなければいけないんですけども、調べてみたところ、蒸気圧が3コンマ幾つかける $10^{-5}$  Paで、比較的低いんです。ですから、あまり揮発しないだろう。そうすると、もし何か影響があるとすれば、その餌の微粉末と一緒に吸入されたという可能性はあるかもしれないというようなことを考えています。

それについては1-③の2というところに、安評センターでマウスの一部のパラフィンブロックについて病理検査をしてくれているのがあって、その中の9~10ページ辺りが肺の病変です。この肺の病変は、私は病理が完璧に読めるわけではないんですけども、どうも反応が起きているのが肺胞の中だよという印象があるので、この感じだと気道を通じて何か入ったかなと思っはいるんですけども、その辺りは病理の専門の先生方に御議論を併せていただきたいと思っています。

○ 上路座長

1-③の2ですか。

○ 義澤専門委員

この像を見ると、確かに吸入試験などに見られる肺胞マクロファージが食べて、ヘモジデリンが沈着しているのと一緒だと思います。ただ、このデータを見ると低ドーズからヘモジデリン沈着が増えていきますね。低ドーズでは、肺には炎症とかそういう病変は増えていなかったと思うんです。そこが非常に矛盾するところではないかと思っています。

この安評センターの報告書を見ますと、肺胞マクロファージ、ヘモジデリン沈着が認められている周囲に炎症とか、そういうような病変は認められませんでしたというコメントがあります。そこも矛盾するところで、疑問に思っているところです。

○ 鈴木調査会座長

低用量のところでは炎症性の反応がある。炎症性と言っはいいかわからないんですけども、これは安評センターの話ではなくて、追加資料要求事項1-③のところではマウスを用いた発がん性試験の話があって、試験1のところには表があります。

そこで見ると暗色素含有肺胞マクロファージというのが一見、用量相関的に一番低用量のところから増えているように見える有意差があるということになっていますから、それは雄も雌も同じような傾向があるし、その他の問題ですね。マクロファージの集簇の問題とか、肺胞のヒヤリノーシスであるとか、好酸性の異物の問題、あるいは上部気道の話で、鼻腔のところの鼻炎の話とかを見ていくと、私には一連のつながりがあるようには見えない。

そうすると、この問題のところは、もし軽微的な試料の微粉末の吸入によるような可能

性が高いのだとすれば、どこからが悪影響と取るのか。あるいはこの話のところで、このデータをもって ADI の設定のときに使うというのは本当にいいのかといったような議論になるのかなという話になるんだと思っていました。

○ 上路座長

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

組織写真を見ますと、確かにヘモジデリンを貪食したマクロファージがあって、その周囲には安評センターが報告しているように大きな変化はないと思います。したがって、恐らく鼻腔から上気道辺りの出血性の変化が二次的にこういう影響を与えている可能性が高いと思います。肺に何かあってヘモジデリンが沈着したような感じではない。鈴木先生のおっしゃるとおりだと思います。

○ 上路座長

相磯先生、どうぞ。

○ 相磯専門委員

鼻からこの餌等の原体を含んだものを吸引して肺まで入り込むといった場合には、恐らく気管支肺炎とか、気道終末にかなり強い変化が出てくると思います。

鼻腔の中にも鼻腔の変化は回答書を見ると、鼻腔の嗅上皮を中心に変化であるわけですが、もっと鼻腔の近く、扁平上皮の鼻前庭とか呼吸部の変化がもう少ししっかりととらえられてもいいのではないかと。その部分に餌の残差とか、そういったものもあってもいいのではないかという印象を持っています。

この仕事ですが、この試験結果をそのところは餌として経口投与したけれども、これは吸入による結果だから、あるいは吸入の影響がないといったところは、幾ら議論をしても、なかなか結果が出てこないと思います。もう素直に経口投与してやった結果がこうなったと理解した方がいいのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

経口投与の実験であることは事実なんです。だけれども、肺のところできている病変が病理学者の目から見て、もし腸管から血液まで吸収されて血行性に肺に来て、それで起こる変化だとしたら、こういう形の変化が起こるのかということ。もし経鼻的に入ってきたら、この病変というのは合理的なのか。そのところの話を詰めていただきたいと思っているんです。

ですから、当然これは混餌経口投与でやった試験ですから、そういう形になるんですけども、混餌経口投与といっても全部が腸管経路で影響が出るとは限らない。呼吸器系の話のところにも影響が及ぶ場合があるわけですから、それらを見た方がいい。

もう一つは、この病変は肺とかその辺だとコントロールが低頻度だけれども、出ていますね。それで濃度が高くなるにつれて発生頻度が高くなっているということを見ると、この剤の影響であるというのは否めないこともかなり明らかだというふうに見えます。そう

すると、ここのところで一番低いところから悪影響があったとなれば、この分について NOAEL は取れないという形になって、未満ということになりますね。

それでも、この部分のところを ADI 設定のときにどう使うか。これは ADI 設定のところでは今のような経鼻的な問題であろうとすれば、この実験としては NOAEL はこうなんだけれども、ADI 設定のためには使わなくてもいいのではないかという判断ができるのではないか。筋書きはそんな形ですけれども、病理関係の先生方でもう一度。

○ 上路座長

評価書の何ページになりますか。

○ 高橋評価専門官

48～49 です。

○ 上路座長

表 24 からですね。義澤先生も相磯先生も 50 ppm というところでもう既に見られているので、無毒性量はいずれも 50 ppm 未満という形を取られていますね。47 ページのナンバー 5 のところです。

○ 義澤専門委員

コリンエステラーゼの変化も見られていますから、無毒性量は 50 ppm 未満が確実です。

○ 上路座長

両方ともコリンエステラーゼ活性阻害がありますか。

○ 高橋評価専門官

49 の試験の方で、表 25 の試験は 50 ppm の所見は色素沈着だけなので、併せてコリンエステラーゼをどう考えるかはあるんですけども、そこが吸入的なのか経口的なのかということで、マウス全体の NOAEL の考え方に少し影響があるのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

いずれにしても、肺のところまで含めての気道の病理所見は、アセフェートに起因する変化である。それについてはどなたも同意されていると思います。ですから、時間がもったいないというようであれば、とりあえずは一番低い 50 ppm のところも今は悪影響と考慮しておく。つまり NOAEL は 50 ppm 未満という格好で、後でもう一度戻りましょうという話ではいかがですか。

○ 上路座長

ありがとうございます。相磯先生、そういう提案に対してよろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

義澤先生もそれでよろしいですか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

そこは後からもう一遍戻るといふことにしたいと思ひます。

それでは、マラソンの比較の試験ですけれども、ここについて義澤先生からコメントが入っています。

○ 義澤専門委員

これも先ほどと同じ色素沈着ではないですけれども、肺の病変とか、それに関連しますので、後で議論をした方がいいのではないですか。

○ 上路座長

わかりました。

○ 鈴木調査会座長

まだ1-③の中で、肝臓に關しての話は全然ディスカッションしていないような気がするんです。要するにイヌのところの説明とマウスのところの説明で若干違つたことを言っているように見えるので、これをどうとらえるかといふことですね。イヌの溶血性はよいといふような形で、さっき議論をしていたんだと思ふんですけれども、マウスの方は肝細胞の障害があつて、それによつて炎症が起きてといふような形のところを強く言われているので、それはどうなるのと思つていたんです。

○ 上路座長

これは義澤先生の方から、溶血性貧血の可能性ですか。

○ 義澤専門委員

マウスの他の肝臓の病理所見を見ていますと、このように回答書に書かれているような考察は可能だろうと私は予想していました。そのとおりの回答だと思ふんですが、一方でイヌでは溶血性貧血云々といふ議論をされていますので、マウスも溶血性貧血が関係ないといふことも考察すべきなのではないかと思つた次第です。

○ 上路座長

これはデータに対する考察だけでよろしいですか。なぜといふことですね。

○ 義澤専門委員

今あるデータの中で考察していただければと思ひます。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 相磯専門委員

まずアリスタ社の方の試験ですけれども、単核細胞浸潤と肝細胞肥大、肝細胞の巨大核、肝細胞核内封入体が認められています。これについては肝臓の変化を炎症と関係づけているんですけれども、これらの所見と単核細胞浸潤との関わり合ひは、本当に關わっているのかといふところが知りたいところです。

もう一つが、丸紅社の方ですけれども、これは組織色素沈着、肝細胞の巨大細胞化巨大核、好塩基性細胞巢だけが認められて、炎症といふ言葉が出てきていないんですが、2社

とも病変の発生する背景を炎症に求めていいものかどうかは疑問です。

○ 鈴木調査会座長

これはまた西川先生にもお伺いしたいと思うんですが、先ほどの追加資料の話で、安評センターのやった報告書の話をしました。この中にマウスの肝臓のブロックから切り出して、新しく染めた写真が何枚か載っています。

これは特に色素関係の話の問題がありまして、やはり血管の周囲の方に何か細胞が集まっています、なおかつベルリンブルーなどで染めると青くできますから、これは鉄関係の話だし、恐らくこれはここで色素が沈着するヘモジデリンが出ている話につながるんだろうと思うんです。こういう形の話だと、これは肝臓での変化であるし、一旦吸収されたものが肝臓まで行って、その途中で血行性にこの辺りで何か起こっているのか。その辺のところの細かいことはわからないにしても、もとの報告書に言っていた話をある程度、裏づけている変化ではないかと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 上路座長

西川先生、今の流れでいかがですか。

○ 西川専門委員

マウスの肝臓ですね。残念ながら写真が不鮮明なので断定はできないのですが、確かに青く染まっているような気がするのですが、局在については判定できません。左のHEと同じ切片であればいいのですが、そうかどうかはわかりません。

○ 上路座長

義澤先生はどう判断されますか。

○ 義澤専門委員

この写真では難しい気がします。

○ 上路座長

相磯先生、コメントをお願いします。

○ 相磯専門委員

マウスの肝細胞に直接障害がある場合、リポフスチンとか、そういったものも染まってくるのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

シュモールとかチール・ニールゼンでは陰性という話になっていて、ベルリンブルーだけ陽性という話だから、割と鉄関係の話かなとは思っているんです。西川先生が言われるように、右の写真と左の写真が同じ視野とも思えないので、何となく肝細胞の中にもあるねと見えるところはあるんです。

先ほどの義澤先生のこういう回答は予想していたという話からすると、恐らくマウスでは、見えたことを素直に書くとこんな形になるよという意味なんだと思うんです。イヌの場合とはそれがちょっと違っているという形で、平たく認識するしかないのかなとも思うんですが、その辺りはいかがでしょうか。

○ 義澤専門委員

いろいろと疑問は残るところですが、今あるデータで申請者から出てきた回答を見る限りは、そう考えざるを得ないかなと思います。そう考えなかったら、先に進まない。こういう言い方をしているのかわかりませんが、それが本心です。

○ 鈴木調査会座長

さっきから何回も言っているけれども、この変化が薬物に由来する変化であることは間違いないから、その辺のところでは機序が完璧にわからないというのは、これはよくあることなので、しかもイヌとマウスとラットでちょっと違って見える変化があったというのも、これもまた仕方がないのかなとは思っているんです。

○ 上路座長

非常に難しい判断だと。事実は事実として、こういうことがありました。だけれども、その考察にはなかなかこちらにも認めがたいですということだと思っただけだけれども、どうなんでしょうね。そこまで完璧に納得のいく考察を求めること自体が難しくなってきましたかと思ったりするんですが、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

できれば、この部会の病理の先生方の間で議論をしていただいた方がよいと思います。私はどちらかと言えば繁殖の方が専門ですから。

○ 上路座長

私もここは全くの素人ですので、これに関して色素沈着で、動物種によつての違いと、肝臓と溶血性貧血、脾臓とか、いろいろなところのあれが入っていますので、そこを議論していただくということにしたいと思います。そういうことを言っても、議論をしていただいて、あるいはどういう形で最終的に。

○ 鈴木調査会座長

私と義澤先生の議論の中で、マウスとイヌでは違う機序があるかもしれないと考えざるを得ないところまでは行ったんですけれども、それはあくまでも私と義澤先生の話でして、その他の病理の先生のお二方が同意されるか否かということで、この部会の意見が決まるのではないかと考えています。どうぞ議論をしてください。

○ 上路座長

ありがとうございます。相磯先生、どうぞ。

○ 相磯専門委員

イヌの肺とマウスの肝臓は、恐らく機序は違うのではないかと思います。

○ 上路座長

その機序を明確にするということが先ほども鈴木先生がおっしゃったように、農薬の場合に必ずしも完璧に作用機序までが明らかにできないことも多いだろうということでしたね。そこまでを要求することは困難だろうなという御提案だったと思うんです。

○ 鈴木調査会座長

もう一つは、いずれも高用量の側のところで、ハザードとして、こういうことが起こるというのは間違いがないことでして、それはお認めいただけるだろうと思うんです。そのときに今、相磯先生がイヌとマウスでは機序が違うと思うと言われたけれども、私はその辺のところの根拠はよくわからないし、その辺のところはわからないと、ハザード・アイデンティフィケーションができなかったのかということ、そういうことはないでしょう。

その意味で今度はハザードのキャラクター化ですね。用量反応があって閾値がある話だろうか。あるいは具体的に閾値がつかまれたのだろうかという話のところ、もしそのハザードの話がイヌでもマウスやラットでもつかまれているんだとすれば、次はそういうところに行くんだと思うんです。

その際にメカニズムが完璧にわかっていなければ安全性が担保できないかということ、そういうこともないだろう。その意味で、どこまで我々が要求して、機序の解明を要求しなければならないか。それはなぜかという話をしておかないと、果てがないということになると思います。

○ 上路座長

義澤先生、私は鈴木先生の考え方で行かざるを得ないと思います。本当はできるだけ作用機構が全部わかって、こうだからこういう現象が起きるんだよということを説明して、それを基にしてADIまで行けばいいんですけども、それができないこともいっぱいあるということをも認識しながら、だけれども、先ほどから言っている、なぜこういうことが起きるのか、あるいは生物種間での違いとか、そういうことをある程度認識した上で行かざるを得ないねということなのかなと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 義澤専門委員

理解できます。

○ 上路座長

相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

それはそのとおりだと思います。ただ、このマウスの肝臓が本当にこれで炎症性変化があるのかと言われると、写真を見ながら、どうかなというところですよ。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 義澤専門委員

先ほどの鈴木先生のお考えは非常によくわかります。ただし、最初にメーカーから出てきた書類の方に考察できるところは考察していただいたら、こういうことはなかったように思うんです。その辺はいかがでしょうか。

○ 上路座長

それはそのとおりだと思います。一番初めにお話がありましたけれども、2つのメーカーさんから別々に出てきたものを作って、前回やっとならぬと1つに並んで評価したものですから、

そういうところでは非常に不満のあるものだと思いますし、この剤は世界中で使われている古い剤で、よくないことだと思うんですけども、そのまま行ってしまっているという事実もあります。そういう議論があったということは、ちゃんと申請者の方にお伝えしておけばと思います。

では、宿題が幾つか残ったような気もするんですけども、前に進ませていただきたいと思います。3ページの上の「2. 回答書には」は義澤先生からですが、肝臓所見と炎症との関係について説明が欲しいと。

○ 義澤専門委員

これは先ほどのので結構です。

○ 上路座長

ありがとうございます。その次の2-①の回答です。「有機リン剤マラソンと同様に」云々は、義澤先生の方からいろいろなことを書いていただいて、先生自身、御不満ではないかと思うんですけども。

○ 義澤専門委員

結構です。

○ 上路座長

ここで何か問題点になるところ、ここは押さえておかななくてはいけないという箇所はございませんでしょうか。

その次に4ページです。相磯先生からラットのところで、オートラジオグラフィーなどを用いて、どこで問題が起きているのかということで、剤の分布量などを調べておけということですが、これに関してはいかがですか。

○ 相磯専門委員

オートラジオグラフィーは私から出したものではないのですが、一応、私が代表して出したという形になっていると思います。回答書の中で申請者の方から、ラットを用いた動物代謝試験の結果から、アセフェートについても血流を介した鼻腔の分布も想定されると書いています。

しかし、2-①の回答書を見ますと、各組織の分布量はわずかであるといったことから、マウスに経口投与した場合でも *in vivo* への分布はわずかであると想定される。こういうふうに書いている理由として、これは腸管からの吸収による血行性の鼻腔へのアセフェートの分布ではなくて、鼻から吸引したための試験結果であるということに持ち込む根拠として言っているわけですけども、このところについては実際に鼻腔にどのくらい分布されているかはわからないので、もしこういう考察で話をするのだったら、しっかりとした鼻腔でのアセフェートの沈着量等を調べる必要があるのではないかと思います。

ただ、これについては要求事項としていたオートラジオグラフィーによる定性的なもの以上に、定量的なものが必要になってきます。これについては実施もかなり難しいし、要求してもなかなか難しいのかなとは思っています。

言いたいところは、こういう根拠のない仮説を幾つか並べた上で、鼻腔の腫瘍発生等、あるいは嗅上皮を主体として見られるような病理組織変化をこの餌の検体の吸引によるものと結論づけていることに疑問を感じるというところです。

○ 上路座長

ありがとうございます。報告書のとりまとめの仕方なのではないかと思うんです。私も前にこの剤で、植物代謝や土壌中からの吸収のところ考察の仕方が非常に不満だったことがあるんです。できないなら中途半端な考察はやめてほしいということですね。

○ 相磯専門委員

言ってみれば、そのとおりです。結局わからないと言ったところで、いろいろなことを述べられているんです。

○ 上路座長

義澤先生、ここは相磯先生から、もう無理だと、これ以上求めてもだめだという話ですけども。

○ 義澤専門委員

多分何も出てこないでしょうね。

○ 上路座長

わかりました。鈴木先生、ここままでいいですか。

○ 鈴木調査会座長

多分大丈夫だろうと思います。ここも1の前の方でやっていたところと同じで、病変自体がアセフェートによって起こるんだということについては、どなたも認めていることだと思いますから。

○ 上路座長

それでは、4ページの最後の義澤先生の方から2年間の慢性毒性のところ、これもいいんですか。考察すべきではないでしょうか。

○ 義澤専門委員

結構です。もし、私が申請者であった場合、この論文を考察に用いるであろうと思ったので、参考までに記載させてもらいました。

○ 上路座長

わかりました。その次のところはUDS、これは遺伝毒性のところですね。佐々木先生から出されたコメントだと思いますけれども、これに対して、回答に何かございますか。

○ 佐々木専門委員

今回の回答ですけれども、一体何を書いているか、私はわからなかったんです。これはそもそもUDSをこちらは要求したんですけれども、やるのかやらないのか、できるのかできないのか。とにかく何を言っているのか全然わかりません。

確かにマウスの肝のUDSなので、これはラットに比べるとかなりしんどいと思うんです。ただ、実施例がないかというのと、それで調べてみると、私がコメントで付けたような、食

品安全委員会の化学物質・汚染物質専門調査会で例があるんです。これは実際に GLP で試験をやったわけではないんですけども、Ashby らの論文が実際にありますので、もしできないというのであれば、このとおりにやってくれればいいと思うんです。

確かに今回はラットの肝の UDS が出てきていますが、先ほどからの御議論からでもそうですけども、マウスの場合はいくまで肝臓が標的臓器なんです。ですから、その肝臓で遺伝毒性がないということを担保して欲しいわけです。もしラットで担保するのであれば、鼻腔だと思います。

ですから、そういう意味では UDS に別にこだわる必要はないと思います。それこそトランスジェニックマウスのミューテーションでもいいですし、コメントでもいいです。UDS にこだわる必要はなくて、マウスの肝臓でできれば何でもいいと思います。

○ 上路座長

この UDS 試験ということを要求してしまったんですね。佐々木先生が例として出してしまったために、そこだけに UDS をやらなくてはいけないということで、あちらも必死になったと思うんです。その UDS について本当にやれるのかどうかというところの情報とか、そういうものがあるのか。

○ 佐々木専門委員

実際にジクロロメタンで例があるんです。

○ 鈴木調査会座長

私も事務局からこの論文の話を知ったので一応調べてみたんですけども、私の図書館では残念ながら、金を払わないと細かい本文までは手に入らなかった。ただ、アブストラクトは取れたので、アブストラクトで見たんですけども、*in vivo* となっていますが、トリチウムチミジンをどういうふうに動物に投与したのかどうか。培養細胞の段階で投与したのかというのがわからないんです。

追加資料に付いてきている資料の中で、これはラットの話でしたか。「*unscheduled rat DNA synthesis in rat liver cells in vivo*」というのがあります。

○ 佐々木専門委員

この場合もラットにアセフェートは打っていますので、*in vivo* は *in vivo* だと思うんです。

○ 鈴木調査会座長

それでいいんですか。実際上は肝臓を。

○ 佐々木専門委員

細胞を使ってもいいと思います。ですから、動物にトリチウムチミジンを打って、それで切片を切れば一番いいんですけども、できなければ完了したもので。

○ 鈴木調査会座長

マウスで実際に動物にトリチウムチミジンを打ってやったんですけども、あれは実際にやると結構厄介ですね。なかなかできる場所があるかどうか疑問だなと思った。そうで

はなくて、これが培養細胞にした段階でトリチウムチミジンをかませるのであれば、割とやりやすいから、それを *in vivo* の UDS と言うんですか。

○ 佐々木専門委員

*in vivo/in vitro*とは言っていますけれども、データがないよりは、ネガであれば遺伝毒性はないことは一応担保されますから。

○ 鈴木調査会座長

*in vivo/in vitro*であれば割とやりやすいのではないかとは思いますが。

○ 佐々木専門委員

ジクロロメタンがどちらでやっているか、私もわかりません。

○ 鈴木調査会座長

もう一つは、確かに言われるように肝臓に腫瘍が出たのはマウスであって、マウスの肝臓で *in vivo* で UDS なり何なりの遺伝毒性がないというのを確かめると。ラットでやっているとこの話は、これは適用できないと言われるんですけども、その辺のところはどうなんでしょうか。

○ 上路座長

林先生、ここら辺はどうお考えでしょうか。

○ 林専門委員

座長の許可を得てということになると思うんですけども、考え方を話しさせていたきたいと思います。これは遺伝子突然変異の方は Ames 試験で陽性というような結果もありますけれども、これは非常に高用量のところの話であって、全体として見た場合にこれは陰性だろうと考えていいと思います。

では、実際に *in vitro* で何が起きているのかというと、やはり染色体異常をエンドポイントとする部分だろうと考えます。そうすると今度、その *in vitro* で起きている現象というのが本当に *in vivo* でも起こるのか。特にマウスの肝臓で起こるのかどうかということを見る必要が出てくるわけです。

マウスの例えば UDS ということを要求されたんですけども、それは非常に理にかなった要求であったと思います。ただし、ラットと違ってマウスの方は確かにこういう論文はあるんですが、技術的に非常に困難である。うちの研究所でもこれは実際に報告はしていないんですけども、やった経験はあります。*in vivo/in vitro*の方法なんですけれども、細胞を回収してきたときの細胞の生存率がラットだと普通は 90% を超えるくらいあるんですが、マウスの場合はどうしても 50% を超えるところまでも持っていけないというような状況で、それで試験を強行することはできると思うんですけども、出てきた結果を評価、解釈するのが非常に困難になってくるだろうということがあります。したがって、技術的にこれは非常に困難だろうというのが 1 点。

今、佐々木先生もおっしゃったように、特に UDS だけでなくもいいと思うんですけども、トランスジェニック動物を使う場合には、それはエンドポイントがジーンミューテ

ーションということになりますので、今は *in vitro* の方でも、それはまず否定されていると考えていいと思うので、やはりターゲットとすれば DNA の損傷性か染色体異常を直接見るということになるかと思います。

そうすると、あとは最近よく使われるのはコメットアッセイというようなことになるんですけども、このマウスの肝臓ではかなり炎症性変化が認められています。そういうものがある場合には、フォールス・ポジティブの結果を出す可能性がかなり強いことが最近、国際的にも言われていますので、それについても試験をやったとして、その評価、解釈がかなり難しくなってくるのではないかと考えています。

あとは一般的な話になるんですけども、*in vitro* のエンドポイントが染色体異常がドミナントだということになれば、それを一般的に *in vivo* で評価されている手法、要するにターゲットは違うんですけども、一番暴露がされやすい骨髄細胞を用いた評価で陰性であったということを考えると、実際に *in vitro* で起こっているような変化はなかなか起こらないのではないだろうかというのが私の考え方でございます。

したがいまして、試験をこれ以上要求してもいいんですけども、今度は逆に出てきたときに、その解釈にまた非常に困るのではないかとということ。要するに後はきちんとバリデートされた試験系が存在しないということを少し付け加えさせていただきたいと思いません。以上です。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。UDS の試験自体が非常に難しいということと、染色体異常といった場合に *in vitro* から *in vivo* へ持って行って、マウスのときに骨髄細胞を使うというのが一般的だから、ここの結果でマイナスであれば、この剤に対しての評価はできるのではないかと先生の御意見ですけども、佐々木先生はいかがですか。

○ 佐々木専門委員

私はちょっと引っかかるところが、例えば肝発がん物質でニトロソアミン系は、肝臓では肝臓がんが出ることになっていきますけれども、骨髄の小核はネガティブになります。そういう例もありますから、安全性と言われると、心配なことは心配です。

○ 上路座長

その安全性がどこまで担保できるかですね。

○ 林専門委員

その場合に、今度はラットでは実際に肝臓での UDS の試験がされていて、それは陰性なわけですね。本当にラットとマウスの種差。確かに一般毒性の方でも差があるものはあるようですけれども、それをどこまで評価しないといけないのかなというところは少し御議論をいただいた方がいいかと思います。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 田村専門委員

今のお話で教えていただきたいんですが、*in vitro*では陽性が出ている。長期毒性試験でも出ているということですね。*in vivo*の遺伝毒性試験では出ない。このときの*in vivo*の毒性試験の濃度の設定が低過ぎるとか、*in vivo*の毒性試験の濃度の設定の根拠が一体どういうふうになっているのか、ガイドラインとかそういうのがあれば教えていただきたいです。

○ 佐々木専門委員

一般的には遺伝毒性の場合ですと、例えば小核試験などであれば最大耐量ですから、相当高いところだと思います。

○ 林専門委員

この剤の場合、マウスの単回経口投与のLD<sub>50</sub>が約300 mg/kg体重です。この評価書の54ページを見ていただくといいんですが、小核試験というのが2つやってありまして、一方は最高が50 mg/kg体重ですが、もう一つの方は300 mg/kg体重までやってあります。この場合は少しストレインが違いますので、どれだけそれで読み込めるかはわかりませんが、少なくともこの300 mg/kg体重はかなり高い用量で、今、佐々木先生がおっしゃった最大耐量もしくはそれに近いものだと考えることができると思います。

○ 上路座長

林先生がいろいろなコメント、あるいは佐々木先生が考え方を示されましたけれども、遺伝毒性という立場だったらどうなりますでしょうか。

○ 西川専門委員

専門ではないのであまり深いことは申し上げられませんが、確かに気になるのは、小核試験を2つやってあるのですが、単回投与であるということ。それから、骨髄のみをターゲットにしているということ。それらの点は大丈夫かなという気はします。ただし、他に代わるいい試験方法があれば別ですけども、その辺はよくわかりません。

○ 林専門委員

今の質問に対しては、確かにこれはケミカルによって差があることはありますが、一般的な話をすると、単回投与で非常に高い用量までやるのが検出感度は一番高いと言われております。

○ 上路座長

鈴木先生、いかがですか。

○ 鈴木調査会座長

もうほとんどないんですけども、追加で提出されているアセフェートの*in vivo/in vitro*のUDS、不定期DNA合成試験ですが、これについても最高投与量が500 mg/kg体重までやってありますから、かなり高いところまでは見てあると言えらると思います。これは田村先生に対しての話です。

○ 上路座長

そうすると、この遺伝毒性試験に関して、佐々木先生のお考えもおありですけども、

マウスの肝臓のがんを十分に遺伝毒性であるかどうかという判定をすることの是非は可能と判断していただけるでしょうか。

○ 佐々木専門委員

悩ましいところですね。

○ 上路座長

もしそれを担保しようとしたら、どういう試験を要求されますか。

○ 佐々木専門委員

確かにエンドポイントは違うんですけども、トランスジェニックマウスを用いたミュレーションアッセイでもいいと思います。

○ 上路座長

それは方法的には簡単ですか。

○ 佐々木専門委員

簡単ではないです。そういう意味では、私はできません。

○ 上路座長

ある程度こちらから、こういうやり方をというふうに提示しないと、答えられないと思うんです。

○ 佐々木専門委員

これは実際にやられています。

○ 林専門委員

方法的には可能です。それとバリデーションもかなり行われています。

○ 上路座長

これを要求するかどうか。ここが ADI を決めるときに一番の基になりますから。

○ 佐々木専門委員

エンドポイントは違うんですけども、これがネガであれば安心はできるんです。

○ 上路座長

そうですね。

○ 鈴木調査会座長

わからない話があるんですが、難しい質問かもしれないけれども、ザ・ベスト・サイエンス。つまり当代の一番進んだサイエンスでという話のところがリスクアセスメントにはよく言われるんです。その際にこのデータセットというのは、とりあえずベストサイエンスでやられた試験と考えることができるのか。それとも今、佐々木先生が言われているようなマウスを使わないと、そこまでやったとは言えないのか。その辺のところについて、ちょっと。

○ 佐々木専門委員

個人的には林先生と見解が違うんですけども、遺伝毒性があると思うんです。弱いですが、ある。私はそれが前提なんです。しかも肝臓で出ているというのであれば、

その肝臓で何か悪さをしている可能性があって、がんが出ている可能性がある。そうであれば、遺伝毒性的な悪さをしていないことを担保しないと、安心はできないのではないかという感じがするんです。

もしそこで肝臓を使う方法が全くないのであれば、それは仕方がないと思うんですが、エンドポイントは違うけれども、バリデートされた方法はありますので、それで別にいいというか、エンドポイントは確かに林先生が言われるように違うんですが、そこも林先生と見解が違うと思いますが、私は微生物のミューテーションはポジだと見ています。弱いけれどもポジであれば、ミューテーションでもいいかなという感じがするんです。

○ 上路座長

この試験はどれくらい大変ですか。西川先生、教えてください。

○ 西川専門委員

お金もかかりますし、期間的にも OECD だと 28 日間です。私どもも幾つかやったのですが、それでも検出できないようなものもあるというので、13 週間投与でやったりするんです。ですから、期間についてももっと検討しないといけないのですけれども、大ざっぱにそのような期間を見込む必要があると思います。

○ 佐々木専門委員

13 週でやるか 28 日でやるかによって、試験結果が大分違ってきます。○ 上路座長  
そこまでの試験を要求するかどうか。そこまでの安全性を担保するか。

○ 佐々木専門委員

ですから、そこのところは、前の発がん性の方の議論と一緒にってくるんです。ヒトへの外挿という意味で、この発がん性がどのくらいの危険性があるのか。もしマウスの肝臓がんがヒトへの外挿で全く問題にならないよという御議論になるのであれば要らないと思いますけれども、相当やばいよということであれば、やはり何らかの形で担保した方がいいと思うんです。その辺はどうなのでしょう。マウスの発がん性はどの程度のあれがあるのか。

○ 鈴木調査会座長

それについては回答資料 4 の問題が、今の佐々木先生に対する回答になるかもしれません。そちらに進んでみませんか。

○ 上路座長

回答資料 4 ですか。

○ 鈴木調査会座長

6 ページです。アリスタへの要求事項 3 と丸紅への要求事項 5 で、マウスの 2 年間発がんで見られたところで、これは発がんメカニズムについて考察せよという話になっています。これを病理の専門家の方たちは、割と遺伝毒性とは関係ないがんであると考察していて、それを了解されているように見えるんです。そうであるとすれば、佐々木先生の話はある意味ではそんなに心配しなくてもいいよという話につながる話になるかもしれません。

ですから、その辺りで義澤先生と相磯先生と西川先生から御意見を伺った方がいいと思います。

○ 上路座長

相磯先生、どうぞ。

○ 相磯専門委員

今のところは遺伝毒性かどうかというのはわからないことなんですけれども、ラットの鼻腔の腫瘍は非常に珍しい腫瘍が、しかも数は少ないんですけれども、腫瘍としては通常考えられない数が出てきているということを考えると、経口投与でできた鼻腔腫瘍ではありますが、発がん性ありとは言わないけれども、発がん性の危険性というものは考えておく必要があるのではないかと思います。

マウスの方でけれども、これは確かに申請者が回答されているように、最大耐量を超えた用量域で発生しています。しかし、マウスが犠牲になって肝臓がんができたというハザードのメッセージはきっちり受け取って、安全性の評価に使った方がいいのではないかと考えます。マウスの発がん性については最大耐量を超えた投与による腫瘍発生、あるいは高用量投与による腫瘍発生ということを明記すればいいのではないかと考えますけれども、いかがでしょうか。

○ 上路座長

発がん性があるということは事実ですね。それは明記すると。

○ 相磯専門委員

マウスの方はあると思います。ただ、ラットの方は可能性は、発がん性ありとははっきり言えないんですけれども、疑わしい。

○ 上路座長

義澤先生、いかがですか。

○ 義澤専門委員

マウスの肝臓は 1,000 ppm という莫大な量ですので、実際にこれがヒトに暴露されるということは、まずは考えられないと思います。マウスの発がん性試験、肝臓の腫瘍は起こりやすいので、その信頼性も疑問視されるところがあるんですけれども、これは必ずやらなければいけない試験ですので、この結果をどう考えるかです。

そのときに一番重要なのがメカニズムになってくるんです。申請者はプロモーション作用ということを言われていますけれども、本当にプロモーション作用かどうか疑問が残るところがあります。

これは個人的な見解ですが、私は医薬品の申請に今まで携わってきたんですが、医薬品の申請ならば、例えばメカニズム試験なり肝臓のプロモーション作用の試験なりが要求される可能性があると思います。ただし、このアセフェートでそこまで要求すべきかどうかというのは、私には判断が付きません。

○ 上路座長

ありがとうございます。高用量域では見られると。西川先生の方からお願いします。

○ 西川専門委員

基本的に今の義澤専門委員の意見と同じです。表 24 を見ても、表 26 を見ても、一番高い用量だけに発生頻度が有意に上がっているということで、こういうパターンは通常プロモーターによる肝腫瘍の増加のパターンに一致するわけですがけれども、かといって、それでプロモーション作用だけで説明が付くかということ、それだけのデータはそろっていないと思います。

したがって、本来なら何らかのメカニズム試験をやらなくてはいけないと思うのですが、何をどこまで要求するかについては考えがまとまっておりません。

○ 上路座長

ありがとうございます。問題点としても、高用量で発がんするという点だけは共通だと思うんです。それが果たして遺伝的なものであるかどうか。これを確認する必要があるか、できるのかできないのか。今ある試験よりも更に要求してでも、その試験を要求するのか。あるいは林先生がおっしゃったように、今のデータで一応、発がんがないというような回答にしているのではないかとも思えたんですけれども、そここのところをどうするかということだと思います。鈴木先生、どうでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

まだ直接の答えは私も出せないんですけれども、経過をもう一度お話ししておきます。丸紅が後発で毒性試験も含めてやるようになったという経過があります。それより前はアリスタのデータだけで評価をされていました。そのときにマウスの発がん性、肝臓におけるがんはその当時から見つかったんですけれども、先ほど義澤先生も言われたように、マウスではよく起こることでもあるし、恐らく自然発生性のものだろうということで、ほとんど意味も解されていなかったんだと思います。

ところが丸紅がやったら、マウスで同じように高用量ではあるんだけれども、雌で肝臓にがんが出てしまった。そうすると考え方としては再現性があったという話になるので、これは無視できないぞという経緯になったんだと思います。

ただ、もう一つ可能性としては、偶発性の自然発生性の発がんが 2 回続けて起こってしまったというふうにも解釈できるわけです。ただ、これはどちらも水かけ論になるだけで、決定的な証拠は得られないと思います。ですから、それで何らかの知恵を出して、少なくともこのがんが仮に剤によってできたんだという方に傾いたとして、機序は遺伝毒性にはよらないということがどうしても必要だという話になるんです。

そういうようなところからすると、病理の先生方としても形態だけ見て、これが遺伝毒性に基づくものなのか。それともそうではないのかというのは、恐らくかなり判定しろといたら悩むだろうし、できないというのが実際だろうと思いますから、その辺りになるんだと思います。

一応、今までのところで集まっているデータを見た場合に、林先生は先ほど言われたよ

うにトータルで見れば、このデータで遺伝毒性がないと見てもいいのではないかと聞かれているように聞こえました。佐々木先生は、これはもともと遺伝毒性はあると見ておっしゃるので、その辺のところの見解の相違をどうするか。私たちにはなかなか立ち入れないようなところもあって、弱ったなと思いました。ですから、佐々木先生と林先生の間でもう一度議論をしていただかないと、私たちもわからないなと思っています。

○ 上路座長

結構そこなんです。遺伝毒性でどうなるかによって、閾値が取れるかどうかとか、それが決まってしまうので、そこの御判断です。

○ 林専門委員

1点だけ。これは他の部会との整合性ということですが、添加物専門調査会で評価のためのガイダンスを考えているんですけども、その中で遺伝毒性がん原物質の定義を一応しておきまして、発がん性が認められて、なおかつ *in vivo* で遺伝毒性が認められるということというような定義になっています。そして、願わくば、がんができたのと同じ部位で見られるということが括弧書きで付いています。

したがって、この物質につきましても *in vitro* で遺伝毒性があるということは明白だと思います。ただし、それが本当に *in vivo* で発現しているかということ、その発現していることを疑わせる証拠がないということで、私は先ほどのような発言をさせていただいた次第です。

○ 上路座長

林先生のおっしゃるのは、動物種あるいはその部位が同じであることであれば最適なんだけれども、今回はマウスの肝臓とか、本来そういうところの試験が本当は欲しいんですね。

○ 林専門委員

本当はそうです。でも、今回は現行のガイドラインに従えば、*in vivo* の試験は造血幹系の小核試験だけで評価しているわけです。今回のものにつきましては、ラットですが肝臓の UDS の陰性の結果もあるし、これはがんとは直接絡まないと思うんですけども、次世代への影響に対する優性致死のデータも付いているというようなことも考え合わせると、相対的に見て、これ以上求めてもこれ以上のデータはなかなか出てこないのではないかとというのが私の個人的見解です。

○ 上路座長

ありがとうございます。そういう見解が出たんですけども、佐々木先生のお考えはいかがですか。

○ 佐々木専門委員

私は肝臓のデータがあった方がいいというのは、どうしてもあります。

○ 鈴木調査会座長

あった方がいいというのは、絶対にそれがないとだめということですか。

○ 佐々木専門委員

絶対とは言いませんけれども、あつた方が安心はできると思います。

○ 鈴木調査会座長

それはそうですね。

○ 上路座長

それはすべて先生方の意見はそうだったと思うんですけれども、そのところのお考えですが、なかった場合には評価できませんか。

○ 佐々木専門委員

なかった場合は、あとは病理の方との兼ね合いになると思います。結局マウスの発がん性がどの程度ヒトへの外挿という面で意味があるのかということになると思うんです。

○ 鈴木調査会座長

マウスとヒトは、結果論としてはそんなに相関性が高いとは言われていないと思います。

○ 義澤専門委員

ただ、その場合でも、例えばさっき言いましたように別途の試験のデータをもって、そのように判断している場合が多いと思います。

○ 鈴木調査会座長

その他にも幾つかのこれまでの試験のところから、データを集約して見ているような部分もあるように思いますから、言われるように確かにマウスの場合は自然発生性のがんの頻度がすごく高いので、その辺のところの評価の際になかなか難しい部分があります。

○ 上路座長

西川先生、また抽象的な話ですけれども、こういう毒性関係あるいは遺伝毒性も含めて、リスク評価として、どこら辺までのデータが確保されていれば、ADIを求めるところに持って行っていいという御判断ですか。

○ 西川専門委員

まずマウスの肝腫瘍については、医薬品ですとマウスのがん原性試験そのものがあまり意味のないことになっていて、それに代わってトランスジェニック動物の試験を推奨しているという経緯があつて、実際にマウスの腫瘍そのものにどれだけの意味があるか、確かに疑問があるわけです。

ただ、義澤専門委員が言われたように、何らかのメカニズム試験をやつて、それがプロモーション作用であることをはっきりさせることが多分大事になってくると思うのです。さもないと要約に書いてあるように、発生機序が遺伝毒性メカニズムによるものとは考えがたいとは言い切れなくなってしまうんです。そうすると閾値が取れないということになってしまつて、遺伝毒性があるかないかは非常に重要なポイントだと思います。

○ 上路座長

佐々木先生のお考え、あるいは病理の先生方や西川先生のお考えをまとめても、結局どこに行くのかなという不安があるんですけれども。

○ 鈴木調査会座長

林先生と佐々木先生のところでの話がなかなか決着が付かない状況になっていて、さっき言ったようにベスト・サイエンスとして、現状でどこまでをやればという話のところにも最終的には尽きるんですけれども、西川先生、義澤先生を含めて、どうしてもメカニズムの問題がもう一つないと、これは安心して ADI を決めることができないとなるのであれば、どのような試験が最も適切かという話になるんだと思うんです。

そういう形で、ここの委員の皆さんがメカニズム試験を絶対にやるべしと合意されるのかどうかですね。そこを確認の上で前に進んでいただければと思います。

○ 上路座長

メカニズムの試験と佐々木先生がおっしゃったような遺伝毒性の試験を要求するのかわかりかねますね。病理の先生方はどうなんでしょうか。作用メカニズムのところまで求められますか。あるいはその試験方法。

○ 西川専門委員

最も厳密に言えば、BigBlue マウスとか Muta マウスを使って *in vivo* の遺伝毒性を見て、かつ細胞の増殖活性なども見れますから、総合的に評価ができるという点がありますけれども、お金がかかるとか、いろいろな問題がありますので、その辺をどのように考えるか。

○ 鈴木調査会座長

お金がかかる問題はあまり考えなくていいんです。本当にリスクがあって、どうしても確かめなければならないということになれば、そこは考えなければいけない。そのリスクがどれほどのものかというところの問題で判断が付くというのであれば、お金の問題とは別にやらなくてもいいよという話もあり得るということですよ。

○ 西川専門委員

ですから、判断できないので、ファザースタディーとして、例えばそういうものをしてはどうかという提案ですが、これ以上のファザースタディーがなくても評価できるのであれば、だれも困らないわけですね。その判断が難しいわけです。

○ 廣瀬委員

今まで肝臓に腫瘍ができて、それが遺伝毒性かどうかという判断は、原則的に小核がマイナスということで、たとえ染色体異常がプラスであっても小核がマイナスであれば、非遺伝毒性の発がん物質ということになっていたと思うんです。

この剤の場合は、それに加えて、ラットですけれども、肝臓で UDS でこれも出ていない。マウスの小核も出ていないということになると、それだけでも非遺伝毒性の可能性が強くなると思うんです。

肝臓の発がん性ですけれども、これはマウスのそれも雌だけです。発生がコントロールで 1 で、がんが 12 例ということで、必ずしも、さほど強い発がん性があるということでもないし、過多性でラットにも前がん病変が増えているという所見はないです。そうになると、これが遺伝毒性で発生したということ自体、非常に考えにくいと思うんです。

更にメカニズム試験が要るかどうかということですが、先ほどプロモーション試験がどうのこうのということがありましたが、プロモーション試験をやっても、これは特に新たなプロモーションが出たよということだけで、発がん性があるからプロモーションが出るのは当然なことで、それはメカニズム試験には特にならないと思うんです。

細胞増殖とか酵素誘導とか、マウスでは肝臓にかなり毒性があるので、活性酸素とかいうものになるかとは思いますが、最低限ここで遺伝毒性がないよという結論だけ出れば、それで私自身としては、いいのではないかという気がしています。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 西川専門委員

今の廣瀬先生のお考えがこれまでの部会の方針であったということは、そのとおりだと思うのですが、今回新たに佐々木先生がそれでいいのかという疑問を投げかけておられると思うのですが、それを考慮する必要はないという判断であれば、問題はないと思います。

○ 廣瀬委員

それを考慮するという事になると、今までの非遺伝毒性、遺伝毒性の発がん物質の判断基準が全く変わってくるという可能性もありますので、その点については遺伝毒性の先生の方で考えていただくしかないのではないかと思います。この剤だけの問題ではなくて、非常に問題が大きくなります。

○ 上路座長

ありがとうございます。先ほど、他の食品添加物ですか。そこで検討があったと。

○ 林専門委員

添加物の方でその評価のガイドラインを作成中で、そこで言っているのがとにかく *in vivo* での陽性というものが遺伝毒性がん原物質の一つの条件であるということは明確に述べられています。

今、廣瀬先生がおっしゃったように、これまでも確かにケース・バイ・ケースのエキスパートジャッジではあったんですけども、小核試験だけの陰性で *in vitro* の染色体異常の陽性というものをネグレクトしてきたというか、それでもゴーを出したものはたくさんあるわけで、それを今ここで大きくかじ取りをするのかどうかというようなどころになるんだろうと思うんです。

私個人としては、今までのライン上を進むべきではないかと思っていますし、特に今回の場合には *in vivo* の試験が今までより多くなされていて、それですべて陰性の結果になっているわけですから、ここで更に何かを求めるということは、今までの流れからして、かなり大きく違うことをするという事になるのではないかと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。佐々木先生、今お二人の先生から出されましたけれども、非常

にいろいろな面で不安なり、より安全性を高めるという意味で先生の御提案があったと思うんですが、今までの食品安全委員会での検討の基準が今お二人の先生のお話しされたものと考えますので、そういうことから考えますと、この 53～54 ページの試験の結果で見て判断するということがいかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

そういうことでしたら。

○ 上路座長

本当にいろいろな形で御提案をいただいたことはありがたいと思います。それでよろしいですか。

○ 佐々木専門委員

はい。

○ 上路座長

他の先生方で遺伝毒性に関してはよろしいですか。

○ 相磯専門委員

次のところですけども、先ほど事務局から FAX をいただきまして、記載されていることは間違いがないことを確認しました。

○ 上路座長

わかりました。あとは事務局の方で次のところへ。ペーパーがもうないんですか。

○ 高橋評価専門官

6 と 7 は了承されているので、あとは 5-①だけやっていたらと思います。

○ 上路座長

5-①は義澤先生の方では了解しましたということですが、相磯先生の方からはいかがですか。

○ 相磯専門委員

先ほどお話ししたように、確認しました。

○ 上路座長

一応全部終わりました。そうしますと、先生方からのコメントがある程度まとめられたということになります。特に病理のところはまだ考察の仕方が不十分だということもあるかもしれません。事務局としては今日のこれを基にして、評価書をもう一遍書き込むということを言っていまね。修正し直すということですね。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 上路座長

そういうことを伺っておりますけれども、鈴木先生、この次の進み方について御提示いただければと思います。

○ 鈴木調査会座長

今の説明でほとんど尽きておりまして、このコメント対応のところであらかた御了承いただいたので、今度は農薬評価書の方の書きぶりを今日のコンセンサスに基づいて変えなければならない。それを変えた上でもう一度集まっていただいて、ADIを決めるという形にならざるを得ないと思います。今日のところはかなり複雑な議論もありましたし、変えるのに多少時間が必要だと思いますが、この場でさらっとやるわけにはいかないだろうと思います。

○ 上路座長

事務局の方はこれを書き直していただいて、それに対して、先生方に一遍戻していただくのでしょうか。

○ 高橋評価専門官

書き直して、次回の部会で確認いただいて、最後に食品健康影響評価のところを固めていただいた上で、ADI決定というのがいいのかなと思います。

○ 上路座長

わかりました。何か申請者の方へどうしてもここは聞いておきたいというようなことはありますか。

○ 西川専門委員

申請者ではないのですけれども、58ページに随分前に出したコメントが出ていまして、ヒトの試験の扱いをどうするかということですが、これは28日試験で男性だけだったのですか。それにもかかわらず、この前の幹事会でこれに基づいてADIを設定したということもありますので、それも含めて、次回に検討いただければと思います。

○ 鈴木調査会座長

若干解説をしておかないといけないんですけども、あれはカーバメート系の話ですから、様子が違うんです。コリンエステラーゼの阻害のところも一過性のものですし、短期の話と長期の話がほぼ変わらないだろうという話で試験を採用した。または、有機リンの場合はこれまでの経緯の中で結構いろいろな条件が出されていますから、それに併せて見る必要があると思います。

○ 西川専門委員

一番最後の表を見ていただくとわかりますように、2005年にJMPRでヒトの試験に基づいて評価をしています。次回で結構ですから、その辺を含めてご議論いただければと思います。

○ 鈴木調査会座長

JMPRだけではなくて、EPAも我々と同じ見解を異にする部分があります。その辺を含めて、この次に議論をしないといけないなと思います。今日もし議論ができればしようかと事務局では話していたんですけども、無理ですから、この次の話をしたらいいかと思います。

○ 上路座長

他に先生方から御意見はないでしょうか。非常に議事進行がまずくて、すみませんでし

た。

先ほど、鈴木先生あるいは事務局の方から御説明がありましたけれども、今日出された意見について、評価書の中でもう一遍整理をしていただいて、それで次回なり次々回になるかは知りませんが、そのときに ADI を決めるところまで行ければと思います。よろしいでしょうか。

事務局の方から、他に何かございますでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

会議の日程は先ほど紹介いたしましたので、特にございません。

○ 上路座長

それでは、他にはないようですので、本日の会議をこれで終了させていただきます。長いこと本当にありがとうございました。