

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第68回会合議事録

1. 日時 平成29年9月27日（水） 14:00～16:39

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

（1）農薬（クロルピクリン）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）

浅野座長、平塚座長代理、相磯専門委員、桑形専門委員、清家専門委員、
豊田専門委員、林専門委員、平林専門委員、森田専門委員、山本専門委員、
若栗専門委員

（専門参考人）

藤本専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、吉田評価第一課長、横山課長補佐、濱砂課長補佐、岩船係長、諧係長、
小林専門職、高嶺専門職、山本専門職、鈴木技術参与

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 クロルピクリン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、おそろいいただきましたので、ただいまから第68回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

内閣府におきまして、9月いっぱいクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は評価第一部会の専門委員の専門委員の先生方11名、専門参考人の先生1名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（クロルピクリン）の食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくをお願いします。

事務局より資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2としてクロルピクリン農薬評価書案、

資料3として論点整理ペーパーを御用意しております。

不足等ございましたら事務局までお申しつけいただければと思います。

○浅野座長

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

○横山課長補佐

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

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

以上です。

○浅野座長

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

それでは、農薬クロルピクリンの食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯も含めて事務局より説明していただけますでしょうか。

○横山課長補佐

今日は申請者を招聘していることもございまして、時間的な進め方について御提案を申し上げたいのですけれども、よろしいでしょうか。

申請者は3時以降、対応してもらえるように呼んでおります。それも踏まえまして、進め方の案なのですけれども、今日は遺伝毒性の部分と発がん性のメカニズムがとても大きな論点になると思うのですが、それを御検討いただくに当たってどういった代謝物が出るかとか、そういった点は少し御覧いただいたほうがよいかなと思いますので、動物代謝、植物、環境、残留ぐらいまでは通常ペースで御説明させていただいて、残り時間にもよるのですけれども、毒性の部分は大体どういった腫瘍が出ているかであるとか、先生方からどういった御指摘があるかという点を中心に御説明させていただいて、申請者にどういったことを質問するかということも粗々で御議論をいただいて、そのぐらいまでで大体3時かなと思ひまして、そこら辺で質疑応答を始められるような状況であれば始めるということではいかがでしょうか。

○浅野座長

今の進め方に関しての御提案、先生方よろしいでしょうか。では、そのように進めていきたいと思ひます。よろしくお願ひします。

まず経緯の説明からお願ひします。

○諧係長

資料2をお願ひいたします。クロルピクリンの初版の審議でございます。

まず初めに、本剤は土壤くん蒸剤でございますして、本剤を土壤に注入した後、土壤をポリエチレンシートのようなもので被覆をします。本剤はガス化しやすいので、ガス化させた後にシートをはがしてガス抜きを完全に行う。ガスがないことを確認した上で定植、播種等を行っていくという使い方をする剤になります。そのため、後ほど御紹介いたしますけれども、作物残留試験の結果は全て定量限界未満となっておりますし、また、植物体内運命試験も実施されていないといった特性のある剤でございます。

まず3ページをお願ひいたします。審議の経緯でございますして、こちらは1948年、非常に古くに農薬登録がされている剤でございます。厚生労働省からは、今年6月に基準値設定の食品健康影響評価の依頼が来てございます。

続きまして、6ページの24行目に構造式を載せてございまして、こちらの作用機序としては生体内のSH基を有する酵素を阻害することによる土壤病虫害、雑草等に効果を示すものが考えられてございます。

7ページからが安全性に係る試験の概要でございます。

まず8行目のところ、動物体内運命試験、ラットの試験の結果でございますけれども、まず吸収につきましては表1のとおりでございます。血漿中の T_{max} が3~4.5、赤血球が2~4.5、 $T_{1/2}$ が結晶が50~60程度、赤血球が80~120程度となっております。

27行目から吸収率でございますけれども、こちら体内吸収率は大体88.6~91.5%となっております。

8ページの6行目のところ、事務局よりというところで、こちらの吸収率についてなのですが、カニューレによる呼気の排泄物を定量的に捕集できなかったことから、経口投与

と静脈内投与の試験結果を比較して算出されていまして、さらに静脈内投与には高用量の結果がないため、尿及び糞中排泄試験から算出をして記載してございますという点につきましては、平塚先生、小澤先生から御了解をいただいております。

8行目の分布ですけれども、結果は表2のとおりでございまして、 T_{max} 付近では肝臓、腎臓、血漿とハーダー腺といったところに分布が認められてございます。

9ページ3行目のところは代謝です。まず呼気、尿、糞、胆汁及び血漿中の代謝物は表3、また、粗タンパク質画分への分布は表4のとおりでございます。いずれの試料にも未変化のクロルピクリンは検出されておりません。呼気中では代謝物D、こちら二酸化炭素になります。ほかにC、これはニトロメタンになります。尿中では代謝物Eが尿素になります。それと未同定代謝物のM1。糞中及び胆汁中は未同定代謝物のM1とM2、血漿中では未同定代謝物のM1といったものが代謝物として認められております。

11ページは代謝のところで平塚先生からコメントをいただいております、農薬抄録IX-26の試験における代謝経路なのですけれども、未同定代謝物のM1、M2からニトロメタンへ点線の矢印が引かれておりまして、その根拠についてと、M1がグルタチオン付加体の可能性について御教示くださいという御質問をいただいております。

こちら申請者に確認をいたしまして、回答が返ってきてございます。まず代謝経路につきましては、報告書と抄録にも記載されております経路図なのですが、間違いのないであろうと考えられる点を実線で、推定にすぎない経路を破線で示しました。M1とM2からのニトロメタンへの経路というのはM1、M2が未同定であることから破線で示しており、その有無を裏づける実験データというのは得ておりませんという回答をいただいております。

2点目ですけれども、M1がグルタチオン抱合体である可能性についてという点につきまして、こちらも抄録の記載に生体内成分であるクレアチニン、オルニチン、グルタチオンも含めて調べられたが、それらと一致する ^{14}C -ピークは検出されなかったという文章は、正常成分として認められなかったという意味です。手段としては、50倍濃縮尿のHPLCにおける ^{14}C -ピークとUV検出による標準品ピークとの保持時間の比較をしている。同経路の有無を論じるだけの情報は得ることができず、報告書では言及できませんでしたという回答をいただいております、また、その下に少し考察がありまして、尿中では通常、メルカプツール酸の形で排泄をされ、ただ、M1は尿で主代謝物として検出されていることから、グルタチオン抱合体ではないのではないかと推測されますという回答が来ています。

12ページから排泄の試験でございます。こちら結果が表5、表6とございまして、クロルピクリンは投与後168時間で80.2% TAR ～83.4% TAR 認められております。こちらのうち47.9% TAR ～54.2% TAR が呼気中に、20.3% TAR ～24.9% TAR が尿中に、7.36% TAR ～11.9% TAR が糞中に排泄されるとともに、呼気中に排泄をされております。

おめくりいただきまして2行目の胆汁中排泄ですけれども、結果は表7のとおりでございまして、胆汁では雄で10.3% TAR 、雌で6.83% TAR 認められています。

その下のところ、12行目からマウスの体内動態運命試験ですけれども、吸収の結果とし

ては表8に示されているとおりでございまして、 $T_{\max}$ が4.5付近です。 $T_{1/2}$ が26～42という値になってございます。

14ページ2行目から吸収率ですけれども、吸収としては80%程度となっております。

7行目から分布の試験です。こちら表9に結果が示されてございまして、肝臓、全血、血漿、肺、ハーダー腺等に $T_{\max}$ 付近では認められてございます。

その下、代謝のところの記載でございまして。こちら同定はしていませんけれども、メタノール捕集液に認められたこの前のラットの体内運命試験の結果を踏まえて、有機性揮発性成分は代謝物C、ニトロメタンです。モノエタノール/メチルセロソルブ混液に捕集されているのは代謝物D、 CO_2 と推測されたという記載になってございます。

15ページ4行目のところ、排泄試験でございまして。こちら表10に結果がございまして、投与後168時間では呼気が41% TAR ～44% TAR 程度、尿中が33% TAR ～39% TAR 程度、糞中が4.2% TAR ～6.59% TAR 程度となっております。

動物体内運命試験については以上でございまして。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

動物体内運命につきまして、平塚先生から代謝経路について11ページに質問されていすけれども、この申請者からの回答につきましては問題ありませんでしょうか。

○平塚座長代理

申請者からいただきました回答を了承いたしたいと思います。この化合物は特にグルタチオンとの反応性が非常に高いということもありまして、今回のような質問を改めてさせていただきます。申請者の回答を了承したいと思います。

以上です。

○浅野座長

毒性の内容も含めて平塚先生に教えていただきたいことがあるのですが、この6ページにあるように、この化合物はトリハロメタンに非常に似たような構造をしています。トリハロメタンは一般的にクロロホルムにしても、これがClに変わった四塩化炭素にしても、肝臓で非常に代謝を受けて活性酸素を介した肝細胞障害を起こしますけれども、この化合物に関しましては毒性試験で肝障害というものがほとんど出てこないのです。この構造から見て NO_2 というのがどういう影響をしているのか、そして経口投与の場合の代謝の仕方、その辺のところを御教示いただければと思います。よろしくお願いします。

○平塚座長代理

ニトロ基は電子吸引性置換基で、クロルも同じように電子吸引性の置換基です。したがって、この剤がタンパク質のSHを修飾するというのは、この中心の炭素原子に結合するクロルの脱離を伴ってSが結合するという置換形式でこの剤の機能が発揮されます。同様に御存じのようにグルタチオンは生体内で5ないし10 mM、組織によって違いますけれども、かなり高濃度に存在しているトリペプチドです。また、グルタチオンを補酵素として各種

の毒性物質、エポキシドのようなものを抱合・解毒するときに働くグルタチオンS-トランスフェラーゼという酵素も、私たちの細胞組織の中にはたくさんあります。

つまり、このものが生体に暴露摂取されると、まずグルタチオン抱合反応によってクロルの脱離を伴ってグルタチオン抱合体が生成するという特徴を持っているものであると考えます。

一方で、このもの自身が例えばP450による代謝によってカーボンセンターラジカルを生じ、そのラジカルが活性酸素の発生源となって生体膜脂質過酸化反応等を引き起こす可能性も考えられます。例えば投与経路によって経口投与された場合には、当然消化管吸収されていきますので、前に申し上げたグルタチオン抱合を介した代謝経路が主要な分解経路と考えられます。一方で例えば呼吸器から仮に入ってきた場合には、酸素分圧が非常に高い肺からの吸収が容易に起こると思いますので、肺のP450によってラジカル経由での活性化ということも考えられるということで、投与経路によってこの剤の毒性活性体の構造なり毒性発生メカニズムというのは違うのではないかと個人的には考えております。

以上です。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そのほかにコメントは先生方からないですか。ほかの先生方から代謝についてのコメントありますでしょうか。大丈夫でしょうか。

そうしましたら、次に進んでいただけますでしょうか。

○諧係長

15ページの17行目から植物体内運命試験でございます。こちらの試験、結果は表11のとおりでございます。植物体の抽出液の同定物はクエン酸ですとかグルコース。抽出残渣中ですとデンプンですとかタンパク質の画分に分布をしております。未変化のクロルピクリン及び代謝物Cというものは検出されなかったという試験になっております。

その下の7行目から事務局よりというところで、申請者はクロルピクリンが農作物を介して摂取される可能性は極めて低いことから、植物体内運命試験は実施せずに文献を提出してございます。こちら公表文献であることから参考資料としましたが、扱いについて御検討くださいとお問い合わせをさせていただいております。本多先生からは、このような表記で問題ないのではないかと思います。ほかにも同様な事例があるなら従前どおりでよいと思いますというコメントをいただいております。清家先生からは、この資料がこれしかない状況ですので、参考資料と扱うのが適切であると思いますというコメントをいただいております。

その下のところ、土壌中運命試験でございます。結果としましては表12のとおりでございます。こちら清家先生からコメントを17ページの下のところでいただいております。抄録の表で鉬物種やOC%などのデータから、立川土壌は火山灰土壌、埼玉土壌は沖積土壌の可能性が高いです。申請者に御確認いただけると幸いですとコメントをいただいております。

ございまして、こちら申請者に確認いたしまして、それぞれ逆であったという回答があり、現在お手元にある抄録案も既に差し替え済みのものがございます。また、これを踏まえまして16ページ11行目のところを修正し、表12も修正をさせていただいております。

もう一点、清家先生からコメントをいただいております。表12中、NDと0.00の違いを書きおく必要があると思いますので、脚注に「累積値における不検出は0.00」と記載するなどしたほうがよいと思いますというコメントをいただいております。表12の注のところ、修正をさせていただいております。

18ページ2行目、土壌吸着試験でございますけれども、こちら揮発性が非常に高いものになりますので、土壌吸着係数は算出できなかったとなっております。

10行目から水中運命試験でございます。まず1つ目は加水分解試験でございますけれども、こちら分解が認められないということが示されたので、加水分解試験は実施されなかったという結果でございます。

17行目から水中光分解試験でございます。こちら結果としては表13のとおりでございます。推定半減期は55.4及び酢酸緩衝液中では55.4、自然水では19.7時間という結果になってございます。

表13のところ、清家先生から御修正をいただいております。NDと0.0の違いを区別するために、1.0より小さくしたほうがよいと思いますとコメントいただいております。表中の未同定のところを修正させていただいております。

19ページ4行目から大気中光分解試験でございます。こちら結果としましては、分解物の経時変化は表15、そしてクロロピクリンの推定半減期は表16にございます。主要な分解物としてはD、CO₂であったという記載にしてございます。

20ページ5行目のところに土壌残留試験の結果でございます。表17のとおりでございます。推定半減期は1～5日となっております。

その下のところ、作物残留試験でございますけれども、作物残留試験の結果は全て定量限界未満でございましたので、推定摂取量も算出してございません。

作物残留試験までは以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら、まず16ページ、17ページ、清家先生から修文をいただいております火山灰の入れかえということで、これでよろしいでしょうか。

○清家専門委員

これで結構です。

○浅野座長

その前に16ページの四角の中、参考資料として扱う。資料はこれしかないの、これで適切というお考えで、この部分も問題ないですね。

○清家専門委員

実際には10ページ以上のシンポジウムシリーズという雑誌で、実際に抄録の最後のほうにつけられていて、中身としてもしっかりされていたので、ただ、位置づけ上、参考資料とせざるを得ないかなというのが正直なところでございます。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そのほか植物の代謝に関しまして、先生から追加コメントありますでしょうか。

○清家専門委員

クロルピクリンなのですが、事務局からも説明がありましたが、いわゆるガスになる成分で、散布というか灌注処理してガス抜きをする。その後に作付けをするという工程になって、つまりクロルピクリン自体が殺虫、殺菌あるいは除草の効果を全て持っているというようなケースで、つまりガスが残っている状態で作付けとか播種してしまうと植物も枯れてしまうという状態、つまりなくなった状態で農作業が始まるという剤ですので、そういった意味からしても作物残留していない。そもそもの残留試験で親化合物も出ていない、あるいは代謝物も出ていないというのは、うなずける結果かなと思います。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

ほかの委員の先生、いかがですか。

○林専門委員

確認なのですが、食品安全委員会の役割として、ここは要するにリスクを見る場所であるわけですね。このように作残が全部ゼロというかNDのような剤を評価することは、どのように考えたらいいいのかなと。

要するに通常の試験でこのものを直接体内に投与するというのが、あまりにも現実とはかけ離れているわけです。そうなってくると、その辺をきっちり考えておかないと、今日の後半の発がんだとか、その辺の議論をする場合のベースがあやふやになるのではないかと思いますので、ちょっとお伺いする次第です。

○浅野座長

いかがでしょうか。

○横山課長補佐

物としては農薬として使われるということで、今後リスク管理をどのようにやるかということになると思うのですが、それは全くゼロとして管理するのかとか、基準値0.01は打っておいて、その範囲で管理するかというふうに、どのようにリスク管理するかという議論はもちろん今後出てくるのですが、それに先立ちまして、このものというのはどういう毒性を持っているもので、どういう性質のものであるかわかった上で、リスク管理の方法が考えられます。農薬専門調査会及び食安委としましては、このものの持っているハザードの情報ですとか、出されたデータから読みとれる毒性というのはどういったものかというところについては明確にさせていただいて、評価書を作っていくという作業をまずは

やっただくのかと考えております。

○林専門委員

実際には土壌を処理して、それで全部飛ばして、ないのを確認してから作業が入るとい
うようなことで、実際には飛ばすときに当然大気汚染がその地点では起こるわけですね。
そうすると本来それは化審法の範疇になるのですけれども、これは農薬としての登録なの
で化審法は関与できないのです。だからその辺のところのリスクマネジメントということ
も少し考えておく必要があるのかなと思った次第です。

これは恐らくここで議論しても結論が出る話でもないのは十分わかっています。だから
いつもどおりのこのもののハザードのIDをきちんとやっていくというリスクアセスメン
トの最初のステップをこなしていくことに何ら問題はないと思うのですけれども、今申し
上げたような根本的なところに問題があるということは、みんなわかりながら議論したほ
うがいいのかなと思いましたので、発言させていただきました。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、その辺を理解した上でリスクアセスメントを進めていきたいと思います。
植物代謝の部分は追加でコメントは大丈夫ですか。ありがとうございました。

それでは、きょうは申請者にも来てもらいますので。

○森田専門委員

すみません、1点追加なのですけれども、清家先生から16ページ下の部分で「MeOH」
を「メタノール」と修文していただいているのですが、9ページや12ページにもMeOHと
いう記載がありますので、必要ならそちらも同様にメタノールと修文ください。

○浅野座長

ありがとうございます。これは事務局のほうで御確認いただいて、よろしく願いいた
します。

そうしましたら、毒性については申請者に質問するポイントも含めて、問題点を中心に
御説明をお願いします。

○諧係長

15時めどでというところで、まず申請者に対する質疑に関する議論で、先生方のコメン
トで申請者に確認が必要であるといった趣旨のコメントを少し御紹介させていただきます。

まず33ページをお願いします。こちら78週間の発がん性試験、マウスの試験でございま
して、こちら発がん性試験の腫瘍と癌の結果としては、表26のとおり肺ですとか前胃、ハ
ーダー腺腫が認められてございます。

その下のところ、事務局よりというボックスのところでは肺の気管支の肺胞腺腫と癌につ
いては、統計学的有意差はございませんでしたけれども、発生頻度の増加傾向が認められ、
検体投与の影響が推察されたと抄録にございまして、評価書案でも投与の影響としました
という点につきまして、豊田先生、藤本先生、佐藤先生、平林先生、浅野先生から御同意

をいただいております。

また、浅野先生からは、高用量の雌で認められている前胃の扁平上皮乳頭腫及び癌の発生頻度の増加は、被験物質の刺激性によるものと考えられますが、雌雄で認められた肺の細気管支肺胞腺腫及び癌並びにハーダー腺腫が呼気中に排出されるニトロメタンが関与すると考えてよいか。メカニズムの推測及び遺伝毒性の考察も含め、申請者の見解を確認希望しますというコメントをいただいております。

その下、相磯先生からは、この試験につきまして最高用量の雄のところで早期に多くの動物が死亡しており、本試験による発がん性の評価は難しいと判断しますとコメントをいただいております。その下に最高用量の死亡状況をまとめていただいております。本試験の雄では38匹が死亡していきまして、そのうち22匹が試験開始4週から1年の間で死亡していきましてというコメントをいただいております。おめくりいただきますと次に本試験での問題点というところで3点ほどいただいております。

1点目が、まず13週間の強制経口投与による用量設定の結果と本試験の13週までのマウスの死亡状況に著しい差があり、再現性がなく、また、NCIの発がん性試験とも一致をしないということをコメントいただいております。その下のボツのところはNCIの発がん性試験の結果をまとめて記載をいただいております。

2点目の問題点が、投与7週に最高用量の投与群を60から50に下げた際に、試験実施機関と試験依頼元との間で原因、試験継続の是非、今後の見通し等について議論されたと思いますが、そのあたりの情報が全く記載をされていない。

3点目が、報告書のパラグラフに試験の最初の2週間に合計6匹が一般状態不良あるいは死亡し、発見されたため交換をした。交換動物は同じ入荷動物から選んだと記載をされていて、これらの動物はどの群での出来事なのかが不明という、この3点につきまして申請者に原因を含めた説明をしてもらう必要がありますというコメントをいただいております。

その下の死因についてというところで、相磯先生からほとんど死因は不明なのですけれども、解剖の結果ですとか病理所見、これらのデータから一番下の「推測ですが」というところで、死因は喉頭から気管にかけて気道閉塞による窒息死で、気管内の検体が肺内に拡散して軽微な散在性の炎症病巣ができたと考えます。胃・腸管のガス貯留は気道閉塞の際にみられる口呼吸により大量に飲み込んだ空気で胃腸管が拡張した可能性を考えますとコメントをいただいております。

もう一点ございまして、38ページの遺伝毒性試験で、おめくりいただいて41ページまでお願いいたします。事務局よりというところで、2つ目のボツのところ。こちら遺伝毒性の結果ですけれども、復帰突然変異試験の一部菌株で陽性の結果が得られていますが、当該試験のエンドポイントを評価するための*in vivo*の試験もなく、どのように考えればよいか記載案を作ることができませんでしたというところで御検討をお願いしてございました。

林先生からは、bacteria specificな反応であることを否定できません。したがって、*in vivo*の突然変異試験はありませんが、「生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた」でよいのではないのでしょうかとコメントをいただいております。

若栗先生からは、マウスリンフォーマ試験とUDSの試験で陰性であることから、「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」でよいと考えますとコメントをいただいております。

森田先生からは、クロルピクリンの農薬抄録の情報だけで行うのは不十分な状況だと思います。少なくとも文献を引用した安全性に関する考察を申請者から提示してもらう必要があるのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

41ページの下から43ページにかけまして、森田先生から御考察をいただいております。個人的にはクロルピクリンの遺伝毒性については、文献情報を踏まえ、以下のように考えますといただいております。42ページの真ん中のところから、まとめのところだけの御紹介ですが、化学構造的特徴及び特にAmesを含む*in vitro*の試験での明確な陽性から、発がんのMOAとして遺伝毒性の関与を完全に否定し得ないと考えます。しかし、腫瘍はラットで認められず、マウスでのみ認められていることから、マウス特異的な状況（代謝や解毒能の違い）が関与しているかもしれません。また、細菌特異的な状況（核を有しないことやDNA修復能）も関与している可能性も考えられます。通常の生体内ではクロルピクリンの遺伝毒性的影響は限定的なものと推察されますと考察いただいております。最後43ページのところ、以上を踏まえて、②への回答としてはという点で、一方、*in vitro*染色体はS9の有無にかかわらず陽性で、この陽性は*in vivo*小核で否定されています。代謝活性化系でのAmes陽性にどう対応するかですが、肝臓での評価が原則的には考えられます。肝細胞を用いた*in vitro* UDS試験では陰性ですので、ある程度のサポートにはなりますが、*in vivo*肝UDSの知見はないのでしょうか。

こちら最初に結論としましては、追加の試験を実施する意義はないと思いますというコメントをいただいております。こちらの発がん性のところと遺伝毒性の点がコメントをいただいた状況では、質疑の内容になるかと考えてございます。

以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

今、説明していただきましたが、その前に32ページの発がん性試験、ラットの冒頭の相磯先生の御意見ですが、統計自体をやり直す必要があるということですか。

○相磯専門委員

最高用量群で死んでいる動物、これを私のほうで見たところ、吸入暴露実験で急性実験をやったときに、よく刺激性の物質で鼻づまり、あるいは喉頭の部分で気道閉塞したものは、ものすごく腸管にガスが貯留するのです。そういった所見と一致していて、肺のほうにはほとんど変化がない。あったとしてもミニマムな変化しかないのです。ということは、

動物は非常に小さい動物で30 gぐらいの動物への気管内投与、強制経口投与で、所見としても剖検所見の中に死んでいる動物は口から液が漏れているとか、誤投与とはっきり書いているものがあるのです。それがnの中に入っているわけですから、そういった動物はアクシデントとして削除してしまえば、そうすると腫瘍の発生率は上がりますけれども、評価は可能ではないかと思うのです。ということで、発がんということは、癌の発生率は上がりますが、先ほど林先生がおっしゃられたように、この剤というのは作残でほとんどゼロに近いものなので、食品から入ることがほとんど考えられないのだったら、発がん性が動物に対してあるとしても、ある程度の評価がここでできるという形で審議を進めてもいいのかなと私は思っております。

○浅野座長

今、先生がおっしゃられたように誤投与と判断されるものはもちろん除かなければいけないのですが、今のはマウスのお話ですね。その前に32ページのラットにも検定をし直す必要があるという、これは発がん性試験を割り振ったところということですね。

○相磯専門委員

そうです。これはn数が発がん性試験と慢性毒性試験と一緒にしてしまっていますので、途中で実験を切ったものはnから外して検定をやり直したほうがいいと思います。

○横山課長補佐

今の件なのですけれども、抄録のほうには全動物の結果しかテーブルがないのですが、報告書を見ますと途中殺の10例ですとか、途中死亡例は別に集計しているのですけれども、それに不足があるということでしょうか。

○相磯専門委員

抄録にそれがなかったもので、していないのかなと。そのデータが欲しいですねということで、もしそれがあればいいのだらう。

○横山課長補佐

今回はフル評価の剤ということで報告書も評価資料として提出されております。見たところ割ときれいに報告書の表も整っておりますので、まずはそちらを御覧いただいて、本当に何か新たに手を加えるべきところがあるかどうかというところで御検討いただけないでしょうか。

○相磯専門委員

これは手続上の問題だけだったと思うので、中身については報告書のほうは大丈夫だと思っています。

○横山課長補佐

できれば報告書で御覧いただければと思います。

○相磯専門委員

わかりました。

○浅野座長

ではラットは問題ないということで、マウスの発がん性試験は35ページに疑問点して幾つか相磯先生が挙げられていますので、これは申請者に確認するという事で事務局よろしいですか。

○相磯専門委員

これも事故と判断できるのだったら、申請者に聞いても多分出てこないのではないかと思います。もしそういうことがわかっているのだったら、申請者は報告書に書いているし、抄録にも出しているのではないかと思うのです。

○浅野座長

いいということですね。

○相磯専門委員

私は聞いても無駄だと思います。

○浅野座長

わかりました。では報告書、抄録の内容、マウスに関しましても、この内容で判断するという事で進めていってよろしいですか。

私自身の疑問なのですが、抄録の中で申請者はニトロメタンが関与するとあっさり発がん性のメカニズムはしっかり言わないまでも言っているだけなので、そこは確認したいなと思ったのですが、いかがでしょうか。先ほど平塚先生に確認したのは、経口投与の場合と呼吸器の入り方、そのときの化合物に対する代謝の仕方が違うという、グルタチオン抱合されると細胞障害性はかなり少ないと思いますので、それに対して呼吸器に入った場合には前胃と同じように刺激性強く細胞障害性がある、それが原因になっているのか、それが原因として、それとプラスして遺伝毒性との考察というので発がん性のメカニズムについて考察していただきたいなと考えていたのですが、いかがでしょうか。そこは聞いてよろしいですか。

○吉田委員

ぜひそのところは今回の目玉だと思いますので、どのような機序というかMOAがラットには出ていないのですが、マウスの3種類について、先生方がニトロメタンということなので、それを經由した例えばハーダー腺はこうなのかということを、ぜひ先生方が今後議論していただいて書き込める、100%はわからないでしょうけれども、ハザードとしてわかるところは書き込んでいただくということで、この剤のプロファイルが少しずつ明らかになるのではないかと思いますので、よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。その点につきましては質問させていただきたいと思います。

それから、遺伝毒性の件に関しましては森田先生にすごく御尽力いただいて、詳細な報告をしていただいているのですが、この件に関しましてもしっかりと申請者に見解を求めなければいけないと思いますので、その点どのように求めますでしょうか。先生方よろしく願いいたします。

○森田専門委員

本物質はトリハロクロメタンであり、水道水の塩素殺菌でも出てくるものとして有名です。文献的にはいろいろと検討されている物質ですので、先ほども平塚先生もおっしゃいましたけれども、構造からは塩素とニトロがあるため求電子性がありますから、恐らくDNAとの反応性はあるものと思われます。加えてAmes試験が陽性ということです。Ames陽性には非常に重みが置かれているので、対応するエンドポイントが他の試験で実施されていなくて、実施された試験では陰性だから問題ないとするのは不十分だと思います。ただ、いろいろな文献情報を加味すると、エンドポイントの問題は解決しようと類推できるのですが、それを評価書に書き込むには少なくとも文献の情報がないと何も書けない状況です。そういう事情を踏まえて、文献情報を食品安全委員会として書き加えるのか、それとも申請者からこういった情報があるので、こう考えましたということがまずあって、それを食安委で了承しましたというふうに書くのか、どのように対応を取るかで書きぶりが非常に大きく変わってくると思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

いずれにしても今までの経緯でもこの場で論文情報も含めた考察というのは専門調査会ではやらないですよ。あくまで申請者が出してきたものについて、そのデータと考察を検証して評価書に書き込んでいくということだと思いますので、これからのスタンスもありますから、しっかりと申請者にその辺の見解を伺って、それをもとにまたディスカッションしていければと思いますけれども、いかがでしょうか。

○吉田委員

申請者に文献情報の場合は、例えば人に対する情報もあわせて集めていただけると、大分これは登録から時間が経っていますから、作業者のものであったとしても人に対する情報があるのであれば。あと、文献につきましては申請者から提供された後、どのようなものが、やはりクオリティーというものを先生はきちんとしたものを集めよというのは希望として出せると思うのですが、最終的に先生方がこれは使えないよねというものは、先生方のところで最終的には省いていただくことになるのかと思いますけれども、よろしくお願いいたします。

○浅野座長

わかりました。

事務局に質問なのですけれども、質問の仕方はどのようにしていったらいいのですか。

○横山課長補佐

申請者は評価書を持っていませんので、抄録のページ、若しくはどういった試験というものを明示していただいて、御質問いただきたいのです。できれば専門家の先生のお言葉で質問をしていただいたほうが、申請者は科学的に議論を知ることができますので、可能であればそのようにしていただきたいと思います。抄録で比較的前のほうにある試験です

と、一般毒性の試験の発がん性になりますので、そちらから行くという方法と、まず一番大きな問題が遺伝毒性のAmesで陽性が出ていて、それ以上のデータがないということであれば、そこから入っていただいても構わないと思うので、そこはどちらでもよろしいかと思います。

○浅野座長

わかりました。個人的には最初に遺伝毒性の見解を求めて、それが発がん性の自分としてのメカニズムにどう反映されるのかというのを知りたいところですので、そういう順番でよろしいでしょうか。そうしたら森田先生から質問していただくという形でよろしいですか。では、そのようにしたいと思います。

○横山課長補佐

そうしましたら、しつこくて申しわけございませんが、申請者は評価書を持っていませんので、もし何か具体的に事実確認のようなものがございましたら、できるだけ抄録のほうで。すぐに見つけられないときは事務局がもちろんフォローさせていただきますので、そのような感じでまずは御発言いただきたいと思います。

あと、申請者には先生の御質問の趣旨がわからないようなときは、質問をしてもいいとお伝えしてしまっておりますので、そういった先生の質問に対する質問はあるかと思えます。ただ、全く関係のない質問の場合は適宜事務局のほうで入ります。そんな感じでよろしいでしょうか。

○浅野座長

わかりました。

では3時からですね。

○横山課長補佐

もう到着しているということですので、準備に10分ぐらいいただければと思います。

○浅野座長

その間は委員の先生方は休憩ということで、また3時からよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

それで1点、桑形先生と藤本先生からいただいていたウサギの発生の予備試験でうまく合っていない部分があるということで、報告書なども事務局で調べさせていただいたのですけれども、こちらの質問は特に必要ないですか。

○桑形専門委員

報告書にきちんと書いてありましたので、事務局の修正案を確認させていただいて特に問題ないと思いますので、改めて質問することはないと思います。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

そうしましたら、3時ちょっと過ぎぐらいに準備が整いましたらまたお声をかけさせていただきます。

(休 憩)

○横山課長補佐

本日はクロルピクリン工業会の方にお越しいただきました。質疑応答を始めていただければと思います。

○浅野座長

それでは、今回出ました質疑応答に関して始めさせていただきます。

本日はお忙しいところおいでいただきまして、ありがとうございました。

まず早速ですけれども、最初に本剤で認められました遺伝毒性の試験結果につきまして御見解を教えていただきたいと思いますので、最初に森田先生から御質問をお願いいたします。

○森田専門委員

お忙しい中、わざわざ御足労願ひましてありがとうございます。

遺伝毒性について疑問あるいは確認したいことがありますので質問させていただきます。

遺伝毒性試験はAmes試験で陽性との報告が農薬抄録でされています。内容を見ますと農薬抄録のⅧ-129に要約が書かれているのですが、WP2uvr株で弱い陽性、TA98でも弱い陽性と書かれていまおり、TA100でもS9存在下で陽性と書かれております。ここにありますTA98とTA100の反応は2倍ぎりぎりいくかいかないかぐらいの本当に弱い陽性ですが、ある程度の反応性はあると考えられます。

一方、この試験はプレート法で行われておりまして、文献等によりますとプレート法ではアガーへの直接暴露のため毒性が弱くなり、反応も弱くなるということが書かれております。一方、プレインキュベーション法では反応が強くなることが報告されています。論文による大腸菌の試験はプレインキュベーション法でやられて陽性反応が出ています。論文的にはTA100におけるプレインキュベーション法でのS9存在下での陽性が一般的に知られておりまして、本物質がAmes陽性というのは既知の事実として受け入れられています。

今、農薬等の評価において、Ames陽性というのはDNA-reactiveということで非常に重みがあります。この物質はトリハロニトロメタンであり塩素やニトロ基を有しますから、構造的にも求電子性があってDNAと反応するだろうということが容易に推察されます。

そういった状況から、このAmes陽性、特に+S9における陽性が問題とはならないことを何らかの形で説明しないと、安全性の考察に関しては不十分ではないかと考えています。*in vivo*では小核試験しかありません。陰性なのですけれども、これはいいデータだと思います。*in vitro*染色体異常試験では代謝活性化の有無にかかわらず陽性反応が出ていますので、代謝を受けて染色体異常を誘発するものとして骨髓小核の陰性だけでは不十分だとする必要はないと思います。ただ、Amesにおける遺伝子突然変異の陽性を問題ない

んだという考察を何らかの形で加えないと、不十分だなと感じています。

多く文献報告があるようですので、既存の文献あるいはヒトにおける知見等を利用して、Amesが陽性だけれども、その陽性は問題ないということを考察に加えていただければ、こちらとしても議論を進めやすいと思っている次第です。

加えて多少危惧する理由があります。それは、発がん性試験におきまして弱いながらも反応がみられていることです。ラットでは陰性なのですが、マウスで肺の腫瘍あるいは前胃の腫瘍が認められています。それらは高用量を長期間暴露したことによる可能性もあるのですが、Ames陽性における遺伝子突然変異が何らかの形で関与しているのではないかということも推定されます。そういったことの重みも踏まえて考えていただければと思っています。

以上をまずは要望という形でコメントさせていただきました。

○横山課長補佐

申請者の方には現時点での情報とかお考えとか、何か今、出しているデータに補足するものがあればお答えいただくということではよろしいですか。

○クロルピクリン工業会

御質問ありがとうございます。

御懸念のとおりでございまして、我々もそれをももちろん危惧しております。

要するにこの復帰突然変異の陽性ですけれども、まず先生のおっしゃられたとおり、全体としてはそんなに原因として10倍、20倍に増えているわけではない。そんなに強くないということ。あと、復帰突然変異試験で用量設定試験を2回実施しているのですけれども、GLPで行った試験では陽性となっていますが、まず1回目の試験ではTA100+で陰性であって、2回目でプラスになったということで、両方ともプラスでなかったということもありますし、ですからそんなに強い陽性ではないなという印象はありました。

染色体異常試験もおっしゃられたとおり陽性でしたが、強い細胞毒性があるようなところでの陽性でありまして、*vivo*の小核試験で陰性だったということで、染色体異常試験の懸念はないなと思ひまして、問題はAmesで弱い陽性が出ている点ですが、その点のフォローアップ試験としてマウスリンフォーマ試験を実施したということになっています。

このマウスリンフォーマ試験をGLP下で実施したところ陰性であったということで、このマウスリンフォーマ試験は御存じのように、突然変異誘発性と染色体異常誘発性を両方検定できる試験でございまして、その両方の試験で、しかもバクテリアではなく哺乳類の動物を用いた段階で陰性であったということで、より高次な動物での結果が突然変異誘発性が陰性であったということで、まずそこで1段階若干クリアしたかなと思っております。かつ、DNAの損傷性の試験をDNA劣化アッセイですけれども、やっております、それで陰性であった。*vitro* UDS試験でも陰性であったということで、DNA障害性につきましてもイニシエーションのところで起きていないだろうということですので、6つの試験を総合的に考察しますと、もちろんないとは言いませんが、極めて哺乳動物を*vivo*の生

態系に持っていったところでは、それほど懸念するほどの遺伝毒性を誘発しないのではないかと考えて、このような考察をしたわけであります。

○森田専門委員

ありがとうございます。

基本的に生体にとって問題がある遺伝毒性の発現はないだろうという結論は、私どもも同じように感じております。ただ、考察の記載上、Ames陽性が問題とはならないことを何らかの形で説明することが必要だと思います。例えばバクテリア特異的なものとか。

○クロロピクリン工業会

そうですね。例えば最近バクテリアのほうではニトロ還元酵素を持っていますが、ヒトではないということで、これはニトロ基を持っている基ですので、そのあたりがバクテリアに特異的に作用したのかなと。これは推測の域ですけれども、そういうことで代謝の方面が少し違うところで、哺乳類の動物を使った系ではそんなに出てくるものでは、代謝されたものが何であるかはわからないのですけれども、哺乳類のレベルでは問題ないのではないかなと、そういう意味で進めました。

最後のほうで発がんの話がありましたが、発がんのほうで出ていたということで懸念が一層強まってしまうという御指摘はそのとおりでございます。

○森田専門委員

この物質はチオールと反応しますので、生体内あるいは*in vitro*のS9等の入った系ではそれらのタンパクと反応すると思われます。さらに哺乳類の細胞では核の中にDNAが収まっている状況ですから、そこに到達するまでに反応してしまうことも考えられます。一方、バクテリアは核がなく、そのままDNAが細胞の中にある状況ですので、かなり影響を受けやすいと思われます。そういったことと文献情報を踏まえてAmesではこうであったけれども、哺乳類の細胞ないし動物体内ではこういった事象が起こる可能性は非常に少ないだろうという考察を明確に書いていただければ、非常にいいと思います。

○クロロピクリン工業会

ありがとうございます。確かにそのとおり、そのような考察に修正といいますか、検討させていただきたいと思います。

○森田専門委員

農薬抄録のクロロピクリンの安全性に関する考察のある11ページの下に、2011年カリフォルニアEPAの評価結果が出されているとありますが、そこに細かい考察が文献情報も踏まえて記載されておりますので、その情報等を考慮して安全性、遺伝毒性に関する考察をしていただければいいと思っています。

○クロロピクリン工業会

ありがとうございます。わかりました。

○浅野座長

林先生、どうぞ。

○林専門委員

追加なのですけれども、今、森田専門委員からも説明があったように、要するにどのように考察するのかというところが問題でして、できれば文献的にでも *in vivo* で UDS でも コメットでも何でもいいのですが、何か直接 DNA とインタラクトしていないような情報が見つかれば、ぜひそれを組み込んで考察を作っていただければ、食品安全委員会としても非常にありがたいというところです。

○クロルピクリン工業会

わかりました。文献を検索しまして、また補強したいと思います。

○横山課長補佐

今の遺伝毒性に関しまして、申請者の方から何か聞き忘れたこととかございませんか。念のためお伺いします。よろしいですか。

○クロルピクリン工業会

特に今のところ大丈夫です。ありがとうございます。

○浅野座長

遺伝毒性については、この辺でよろしいでしょうか。

続きまして、私のほうから、マウスの発がん性試験で認められました腫瘍に関する腫瘍形成のメカニズムに関する考察をお伺いしたいのですけれども、抄録では VIII-92、93 あたりが腫瘍性病変に関する記述が書かれているところなのです。VIII-96 が腫瘍性病変のまとめになっているわけなのですが、マウスの試験では有意差検定でもって、有意差をもって最高用量で雌では前胃の癌が増えています。乳頭腫と癌が増えています。肺におきましては細気管支肺胞癌と腺腫プラス癌の部分が増えておりますけれども、発生頻度が増加しておりますが、このメカニズムについてどのようにお考えか聞かせていただけますでしょうか。

○クロルピクリン工業会

GLP 試験ではメカニズム等ははっきりわからないのですが、病理所見として炎症がそれぞれみられました。例えば非腫瘍性病変のところ、表 9 ですが、抄録の VIII-95 に腫瘍性病変が列記されておりますけれども、肺とハーダー腺と今回、胃にみられたのですが、例えば前胃ですと扁平上皮過形成が有意に出ているという感じで、胃につきましては連続的な強制経口投与を 2 年間しておりますので、連続的な投与、刺激等々、あと、クロルピクリン本剤自身に刺激性があるということで、その刺激によるもので前胃では腫瘍が長期投与によって発生したかなと。そのように考えております。

肺のほうですが、肺も慢性活動性炎症が高用量群で有意に上がっております。こちら炎症があったということと、上のほうにあるハーダー腺も慢性炎症がみられているということで、いずれも炎症によるメカニズムである。そのように考えておまして、要するに炎症が起こりますと、御存じかと思いますが、マクロファージから $\text{TNF}\alpha$ のような炎症性サイトカインが出まして、それによって $\text{NF-}\kappa\text{B}$ というサイトカインが出て、転写因子ですね。それで発がんにつながります。そういう一般的な炎症の発がん経路が出てきているのでは

ないかと考えております。

○浅野座長

ありがとうございます。

表9でハーダー腺は炎症が、慢性腫瘍は減っていますね。

○クロルピクリン工業会

そうですね。すみません、それですが、ハーダー腺は上のほうの最高用量で死亡率が60何%、抄録で言いますとⅧ-85を見ていただきますと、死亡率が雄で63%、雌で47%で、半分近くの動物は死んでしまいますので、絶対値としては減ってしまったところがまずあって、有意差がつかなかったというところも関係して、炎症性が見かけ上、減っているのですが、炎症したものが全て炎症を超えて腫瘍に移ったと考えております。ですから減ったのではなくて、やはり炎症性はあったと考えております。

○浅野座長

ありがとうございます。

この発がん性試験に関しましては、経口投与で行っていますね。呼吸器の腫瘍が増えたことに関しましては、Ⅷ-93で腫瘍性病変の考察に関しましてニトロメタンが吸気中から入ってという考察がされていますけれども、ニトロメタンの割合はかなり大きいと考えてよろしいですか。

○クロルピクリン工業会

そうですね。我々が得た症状とニトロメタンの文献、症例となり一致していますので、実際のところ本剤が代謝されて出てくるニトロメタン、動物における主要代謝物なのですが、そのニトロメタンの腫瘍部分、実際にニトロメタン2年間吸入毒性試験で肺胞腺腫、ハーダー腺の癌が出ていますので、まさにぴったり来ますので、恐らく今回発生した腫瘍はニトロメタンによるものではないかと考えております。

○浅野座長

NTPの報告なのですけれども、ニトロメタンを吸入で試験を行っているものですね。このときに腫瘍が発生するメカニズムはジェノトキシックではなくて、刺激性によるものという考察でよろしいですか。

○クロルピクリン工業会

はい。私はそのように考えておりますが、ただ、このNTPの中ではメカニズムについての考察はされておりませんで、ただ、減少があったというだけですが、私どものほうでは恐らく炎症があって、遺伝毒性ではないという根拠ですが、ニトロメタンの遺伝毒性は数多くやられたのですが、陰性でした。したがって、炎症であると考えております。

○浅野座長

では、前胃に関しまして、呼吸器に関しまして、継続的な炎症が引き金となって腫瘍が発生した。つまりジェノトキシックではないということですね。

○クロルピクリン工業会

はい。

○浅野座長

あと、ラットとマウスで種差があるのですけれども、この辺についての考察は。

○クロルピクリン工業会

それについては残念ながら今回、幸いラットのほうではなかったのによかったのですが、どうして種差が出たか。考えられるのは投与の濃度がラットとマウスで違ったというところがあるかもしれませんが、ただ、ニトロメタンのほうでも種差があったということですので、何かあるものではないかと考えております。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

先生方からほかに質問等ありますでしょうか。よろしいですか。

○森田専門委員

発がん性とも遺伝毒性とも関係するのですが、マウスでのみ発がん性が認められていて、その発現部位が肺と前胃です。炎症性など非遺伝毒性作用によるものだろうという考察で、恐らくそれは正しいと思うのですが、一方でAmesが陽性ということもありますので、接触部位における影響も完全には無視できないと考えられます。経口投与によって前胃は接触しますし、揮発性物質ですから肺も影響を受けやすいだろうと思われます。

一方でラットの発がん性は陰性です。もちろん先ほどおっしゃられたように濃度の違いはあるのですが、ラットは陰性でマウスは陽性です。それはこの物質はグルタチオンS-トランスフェラーゼによりGSHと結合して、より活性がある脱塩素物になる可能性があるのですが、その反応性がマウスでは強いけれども、ラットでは弱いとするような考察等も文献的に可能かどうか、言ってみれば発がんに結びつく影響はマウス特異的ということが言えれば、ヒトに対する安全性の考察もよりの確になると思います。

○クロルピクリン工業会

わかりました。そのあたりの文献は調べておりませんので、少し検索して補強してみたいと思います。ありがとうございます。

○浅野座長

ほかに追加質問ありますでしょうか。大丈夫ですか。では、どうもありがとうございました。

○横山課長補佐

申請者の方から特に御質問がなければ、これで終了になります。よろしいでしょうか。ありがとうございました。

(クロルピクリン工業会退室)

○横山課長補佐

ありがとうございました。

今の2点につきましては、部会終了後、文書できちんとまとめてお聞きするような形になると思います。また一般毒性から審議にお戻りいただいて、別に確認すべきことが出てきましたら、随時また追加して確認するという流れにいたしましょうか。

○浅野座長

はい、お願いします。

○諧係長

そうしましたら、評価書にお戻りいただきまして20ページ21行目から一般薬理試験でございます。赤池先生からは修正等のコメントはありませんということですのでいただいております。

21ページの一般薬理試験を表にしてございまして、今回、経口投与の試験はこちらにはございません。豊田先生から修正をいただいております、22ページの消化管のところの摘出回腸に対する作用のところ、 10^{-4} g/mLの「以上」というところを修正いただいております、おめくりいただいて23ページの上のところ、肺に対する作用のところも暗赤色斑散在の「斑」の文字が間違っておりますので、修正いただいております。

その下のところ、まず【事務局より】というところで吸入暴露の試験が急性毒性ですとか、急性発がん性等、US EPAの評価書に記載がございました。ですけれども、経口投与量の換算ができませんでして、これらの試験項目全て経口投与によるGLPの試験が提出されておりますので、本評価書には記載をしませんでしたという点で、また、なお抄録に収載されているラットの90日の亜急性吸入毒性試験は、評価書に記載をいたしましたという点につきまして、まず豊田先生から吸入の試験とは別に、経口投与の2年間の慢性毒性のラットの試験が掲載されております、これを載せないのは匹数が少ないためでしょうかというコメントをいただいております。こちら事務局よりというところで少し説明が十分ではなかったのですが、こちらの剤はポジ剤でもなく、初版のフル評価の剤でございますので、提出をされた試験成績に基づいて基本的には評価をお願いさせていただく剤ですということで、少し追加の御説明をさせていただきます。

それ以降につきまして、藤本先生、浅野先生、佐藤先生、平林先生からは承知しましたということでコメントをいただいております、相磯先生からは経口投与量への換算ができませんが、評価書に載せてはどうですか。吸入試験は経口試験よりも詳細な呼吸器の病理検査が行われるため、本剤のように代謝物による呼吸器への影響が疑われるときは、吸入試験のデータがあれば参考になると考えますとコメントをいただいております。

山本先生からは、こちらEPAの評価書には多くの吸入試験が記載されていて、本剤は空气中に飛散する可能性が高く、呼吸器上皮から吸収されることを想定しているのでしょうかといただいております。また、今回の評価書案では呼吸器から50%程度が排出されることは記載されておりますが、ラットの換気量は2 mlぐらい、呼吸数が102/minなので、単純に計算すると0.4 ppm、6 hrs/dayであれば気体中の本剤が全て吸収されるとすれば8.8

mg/kgとなります。参考資料として記載することは無理でしょうかということでコメントをいただいております。

24ページの1行目から急性毒性試験の結果でございます。経口の試験の結果といたしましてはLD₅₀が175～220という量になっておりまして、ラットの試験では104から死亡例が出るという、急性毒性が強い剤になってございます。

おめくりいただいて25ページの表19ですけれども、吸入の単位のところ、そして、流涙の削除を豊田先生からいただいております。

25ページの3行目は急性神経毒性試験、ラットの試験でございます。結果としましては表20に示しているとおりでございまして、神経病理組織学的検査では検体投与の影響は認められてございません。本試験においては125以上の雌雄で体重増加抑制等が認められておりますので、無毒性量については雌雄ともに50 mg/kg体重であると考えられてございます。

26ページ5行目のところ、この試験につきまして相磯先生からコメントをいただいております。本試験は農薬テストガイドライン「反復経口投与神経毒性試験」を満たすものであるが、反復投与毒性試験と併合する内容ではないので一般毒性の評価はできないと判断します。臓器重量のデータがない。病理組織検査では神経系以外については肉眼的に変化を認めた部分しか病理組織検査が実施される対照群は未検査。よって表20から病理検査の一般毒性所見を削除する（対照群が未検査であるため）というコメントをいただいております。

その下、7行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験ですけれども、試験のGLPの実施の年月日が間違っております。豊田先生から御修正をいただいております。

試験の結果といたしましては、ウサギの眼のほうについて非可逆性の損傷性、皮膚に対しては強度の皮膚刺激性及び腐蝕性が認められてございます。モルモットの皮膚感作性試験では強い皮膚感作性が認められてございます。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験までは以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、まず一般薬理試験ですけれども、21ページ、22ページに概要の表があります。この中で豊田先生から修文をいただいております。どうもありがとうございます。

そして、その次に23ページの四角の中ですけれども、吸入暴露による試験等々、本評価書案に記載していないことに関しまして、記載したほうがいいのではないかと先生方もいらっしゃいますが、これは暴露量がわからないということで記載していないということです。

○横山課長補佐

まずそもそもなのですけれども、このものはフル評価というもので、暫定基準のあるものについては海外評価書の情報を評価資料として評価していただくのですが、このものについては海外の評価資料は参考資料という扱いになります。ですので基本的には出された試験成績、詳細な試験の報告書から評価していただくということがございますのと、何か参考になり得る情報があればと思ったのですけれども、事務局で見た限りでは吸入の試験については経口投与に換算した値がわからないこともあって、過去の事例を見るとそういった場合はあまり記載していないのかなというのもありまして、そもそも論ということと、中身で量がわからないということで今回は記載していないというものでございます。ですので吸入試験のほかに豊田先生から御指摘いただいた経口投与の長期の試験もあるのですけれども、これは海外の評価書にのみ載っている試験ということで参考にとどめ置くという位置づけのものでしたので、書いていないということでございます。

○浅野座長

これに関しては豊田先生から御指摘いただいた内容に関しましても、これが参考資料なので評価書のADIに反映されるものではないということですね。その点も踏まえまして、もしこの試験を載せたほうが良いという御意見がありましたら。載せなくてもいいのかなと思っているのですけれども、先ほどの呼吸器のマウスで肺の所見が出ていますので、その辺の部分というのが何か垣間見られるものがあればなと思ったのですが、参考資料として先ほどのものは申請者の説明にもありましたように、マウスの毒性所見、33ページの発がん性試験の中でも肺の慢性活動性炎症がしっかり出ていますので、これに追加して影響が出るようなものはないのかなと思っているのですけれども、毒性の先生方、いかがでしょうか。山本先生、いかがですか。

○山本専門委員

食品として考えるのであればそうだと思います。今日色々ずっと勉強させていただいて、くん蒸して地面に覆いをかぶせている。なくなった段階で播種することからすると、呼吸器系から直接入ることはないかもしれませんが、農薬の環境に係ることを審議する場所ではないので、なくてもいいかもしれませんが、危険性があるぞというところで参考資料はどうかなと思って御提案をさせていただきましたが、皆さんが要らないというのだったらそれで結構です。

○浅野座長

林先生、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

この剤は今、山本先生からお話がありましたけれども、くん蒸剤として実際に食品中の残留量がゼロということなので、そうすると環境中の評価がどうなるのか。これで先ほど林先生からの質問に対する事務局のお答えなのですが、リスク管理をどうするのか。0.01の一律基準ということを考えるという可能性も出てくるのであるならば、環境中のことも考えて吸入でのデータも一応、参考として載せておけばどうかと思いますけれども、食

品だから要らないと言われればそこまでですけれども。

○横山課長補佐

この評価書自体は食品を経由して、食品健康影響評価ということでおまとめいただきますので、経口投与の情報を重視していただくものかと思います。ただ、この剤の何か経口投与した場合にコンタクトした部分への刺激性とか、そういったものを読み解く際の参考になるという位置づけであれば、参考資料として何か記載するというのもあると思うのですけれども、基本的には経口で暴露したときの毒性。吸入ですと一般的には代謝経路とかも違うと言われているのですが、それは同じで、こういった試験からも経口投与の場合のハザードが読み取れるというような場合にこれまで記載していただいていたのかなというのと、あと、経口投与の試験がなくてどうしても吸入の試験を使わないといけなくて、経口投与換算して使ったという剤も、もちろんそれは代謝経路とかも考慮していただいたものなのですけれども、そういった剤も過去にございましたが、そのときの考え方も経口投与の毒性を考える上で吸入のデータが使えるというふうに御判断いただいた場合に記載していただいたものということを補足で説明させていただきます。

○浅野座長

いかがでしょうか。どうしても入れたほうがいいという先生は。

○吉田委員

dietary exposureということなのです。確かにこの剤は作業暴露あるいは環境中ということについてはハザードとしての懸念はあると思います。それは例えばこの業務ではないけれどもとただし書きをして、例えばこういう刺激性があるのということを書き込むことがあるのかもしれません。まずこのdietary exposure経由でのハザードをキャラクター化に、その情報が必要かどうかということをもまず考えていただく。それに必要だという場合はキャラクター化ではなくてアイデンティフィケーションしか参考の資料の場合はなりませんけれども、書き込んでいただくということになります。そのあたりは一応、短期あるいは長期発がん性までの通常のバッテリーはGLP上でそろっているので、そのプラスで必要であると先生方がお考えになるのであれば、参考資料として入れていただくこととなりますので、もう一度食品安全委員会の対象というものを考えていただければありがたいと思います。

○浅野座長

どうでしょうか。参考資料として入れる必要はないと考えているのですが、それで進めてよろしいでしょうか。

それでは、急性毒性試験の内容に入っていきたいと思います。この25ページの表の中の部分を豊田先生に修文いただいております。そして、急性神経毒性試験なのですけれども、26ページに相磯先生から。

○森田専門委員

すみません、25ページの吸入の急性毒性試験のmg/Lをppmにされているのですけれども、

これは必ずしも同じ数値になるとは限りません。

○横山課長補佐

報告書を読みましたら、ppmをむしろ事務局が勝手にmg/Lにしていたのを修正していただきました。

○森田専門委員

ppmで正しいわけですね。失礼しました。

○浅野座長

では26ページの相磯先生のコメントなのですけれども、反復経口投与ですか。これは急性のもので、そしてこの場合ですと認められた所見というのは記述して考察してもいいと思うのですが、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

わかりました。

○浅野座長

よろしいですか。

また、この年数も豊田先生に細かく見ていただいて、26ページ、皮膚感作性試験も修正されておりますので、追加コメントありますでしょうか。

ないようでしたら次の亜急性毒性試験をお願いします。

○諧係長

27ページの1行目から亜急性毒性試験でございます。

まず2行目のところ、90日間亜急性毒性試験、ラットの試験でございますけれども、結果としましては表21のとおりでございますして、本試験においては25 mg/kg体重/日の雄、10 mg/kg体重/日の雌で前胃の粘膜上皮過形成、角化亢進等が認められておりまして、無毒性量は雄で10 mg/kg体重/日、雌で4 mg/kg体重/日という結果になってございます。

27ページの下のところ、【事務局より】ということで2点ほどお伺いさせていただいております。まず10 mg/kg体重/日の雌では前胃の粘膜上皮過形成と角化亢進が認められたのは1例のみですが、4 mg/kg体重/日、そして対照群では0例でしたので毒性所見としましたという点。2つ目が25 mg/kg体重/日の雄の投与の1週で認められた体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントにしませんでしたという2点につきましてお伺いをさせていただいてございまして、全ての先生から御同意をいただいております。

28ページの2行目のところ、90日間の亜急性毒性試験、マウスの試験でございます。こちら結果としては毒性所見が認められておりませんでして、無毒性量は雌雄ともに本試験の最高用量の50 mg/kg体重/日と考えられたと今、記載をしてございます。ここの点につきまして相磯先生からコメントをいただいております。雄の50 mg/kg体重/日の精巢重量減少は、病理組織検査で対応する異常所見がないことから偶発所見とした申請者の判断を受け入れてよいかというコメントをいただいております。

続きましてその下、8週間の亜急性毒性試験、イヌの試験でございます。結果は表22の

とおりでございます。

おめくりをいただきまして、下の【事務局より】というところをお願いいたします。3点ほどお伺いをさせていただいてございまして、報告書でtremblingとtremorと記載をされている30 mg/kg体重/日の雄で認められた所見について、抄録ではそれぞれ痙攣と振戦とされていますが、国衛研の用語集ではいずれも振戦とあり、両所見は同じ1個体にみられた所見であるので、本評価書案では振戦としましたという点。

2つ目が、本試験では血液学的検査、病理組織学検査等の検査項目等には問題はないと考えられますが、動物数が1群2例の試験のため、無毒性量は設定しない案としました。

3点目が、非げっ歯類を用いた90日間亜急性毒性試験は実施されておりませんが、長期の試験があることから、この90日がなくとも評価を可能とする案としましたという点。3点をお伺いさせていただいてございます。

1つ目と3番目につきましては、全ての先生から御同意をいただいております。

2つ目の点につきましては、藤本先生からは、こちらは参考資料となるのではないかと。浅野先生からも同様の御意見をいただいております。28ページの下のところ、こちら2匹で実施された試験のため、無毒性量は設定できなかったが、本剤投与による毒性プロファイルは本試験から把握可能と考えられたことから、本試験を評価資料としたという記載にするか、参考資料とするかというところを御確認いただければと思っております。

29ページの表中でございますけれども、豊田先生から御修正をいただいております。30 mg/kg体重/日の雌雄で認められている流涎については、10 mg/kg体重/日のところへ移動をしまして、30 mg/kg体重/日のところは、雄で十二指腸、空腸、結腸、直腸のうっ血。そして雌では空腸うっ血というところを追記していただいております。摂餌量減少のところも修正をいただいております。

30ページの【事務局より】というところで、こちら新たに追加された、また、移動をした所見につきまして例数の表を載せておりますので、こちらうっ血を載せるのか、また、流涎を下げるのかという点につきまして、御検討をお願いできればと思っております。

30ページ2行目、90日間亜急性吸入毒性試験、ラットの試験でございます。結果といたしまして0.056 ppm以上の暴露群の雌雄全例で暴露中に舌なめずり、毛づくろいの増加、眼の掻きむしり及びまばたきといった臨床症状がみられましたけれども、暴露時間外には認められておりません。本試験の無毒性量は、雌雄ともに0.011 ppmであると考えられたという案にしております。

この点につきまして31ページの一番上のところ、相磯先生からコメントをいただいております。抄録のVIII-58ページの表のところ、申請者は雌雄の間で一致しない変動を検体投与の影響としない方向で考察をしていますが、クレアチニンは雄の0.056 ppm群と0.33 ppm群でそれぞれ対照群比140%と160%と投与用量に対応した増加で、かつ統計学的有意差が示されています。この変化を検体投与の影響なしと考えてよいかというコメントをいただいております。

亜急性毒性試験につきましては以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、最初に27ページ、ラットの90日間の部分で事務局からの質問に関しましては、全ての先生方から御同意いただいておりますので、次に進みたいと思います。

28 ページの 90 日間亜急性毒性試験のマウス。これは相磯先生から 13 行目、雄 50 mg/kg 体重/日の精巣重量減少は絶対重量、比重ともに有意に下がっているということ。これが病理組織検査で対応する異常所見はないということで偶発所見と判断した内容ですけれども、これはデータを見てみますか。Ⅷ-45 です。病理所見がないということと、マウスのほかの試験の状況を見て御判断いただきたいと思うのですけれども、ほかの毒性の先生方いかがでしょうか。御意見をお願いします。

○豊田専門委員

病理所見がなかったというところが一番私の判断としては大きかったのですけれども、精巣への毒性があるのであれば何らかの病変が、萎縮ですとか変性が伴ってきてもいいのかなと思いましたので、それがみられていないということで1割程度減っていますけれども、偶発所見なのかなと思いました。

○相磯専門委員

私も偶発所見と考えていますけれども、生殖発生の方で精巣のほうにこの剤が異常なしというコメントが出てくると、もっと安心してこれをそのまま受け入れていいのかなと思うのですが。

○桑形専門委員

生殖毒性では病理を見ていないのですけれども、あまり生殖能については例えば精子数が少なくてもラットは受胎してしまうので、生殖試験が出ていなかったからというのはお勧めしません。

○浅野座長

先ほど申しましたが、慢性毒性試験、発がん性試験でも精巣に対して影響は出ておりませんので、ここは偶発的な所見と判断したいと思いますが、よろしいでしょうか。では、それで進めさせていただきたいと思います。

続きまして29ページ、イヌの8週間亜急性毒性試験の対応ですけれども、痙攣と振戦の最初の部分。振戦に統一ということは全ての先生から了承をいただいております。

この試験が1群2例で無毒性量は設定しないという、これは通常の決め方ですね。そうでもないですか。

○横山課長補佐

はい、一般的には。

○浅野座長

ただ、所見として毒性の評価に必要な内容が書かれている、評価し得る内容であるとい

うこと。これについて先生方から、これも問題ないということになっていますね。評価可能とする案ということには全ての先生方が同意しています。

藤本先生と私は、無毒性量がないので参考資料なのかなというところ。これは無毒性量がなくとも毒性プロファイルを評価したという内容であれば、参考資料にしなくても載せている例というものはあるわけですね。藤本先生、そういうことですが。

○藤本専門参考人

私もそのところはわからなかったもので、そうなのかなと思ったのですが、定義だけの問題なので、むしろプロファイルを積極的に利用したいというときには、参考資料としないということなのですね。わかりました。

○浅野座長

では、ここのところは先生方よろしいですね。

あと、この所見の内容につきましてですが、30ページの事務局よりのところにあります数値を見て、また毒性の先生方にもう一度判断していただくというところですね。今、表22の中に、これは豊田先生からつけ加えていただいた、又は削除していただいた、修文いただいた内容につきまして所見を確認していきたいと思っておりますが、2例しかないので対照群では認められないものは尊重していかなければいけないと思っておりますので、まず十二指腸のうっ血につきましては雄の30 mg/kg体重/日で追加されていますね。というか豊田先生の修文で問題なところは何かありますか。

○豊田専門委員

載せていただいた表に従って、各2例しかないので対照群に出てきてしまったりするとたちまちわからなくなってしまうのですが、そうでないものについては拾っていく形でここに載せたものです。消化管への刺激が考えられる剤ですので、組織でうっ血が出ることはあり得るかなと思いました。

○浅野座長

そうしたら、修文どおりで問題ないですね。ありがとうございました。

この8週間のイヌの試験に関しまして、追加のコメントはありますか。大丈夫ですか。

続いて31ページです。ラットの亜急性吸入毒性試験の項目なのですが、相磯先生からコメントをいただいています。クレアチニンに関するところです。これは相磯先生、追加コメントをお願いします。

○相磯専門委員

これは申請者が抄録の中で、雄と雌で現れ方に違いがあるものを偶発病変として処理している傾向があるので、それはあまりにも乱暴ではないかなと。ほかの試験で例えばクレアチニンの増加がないとか、そういうことでほかにちゃんとした理由があるならばいいのですが、性差というのも毒性の1つですから、この考察だけでこれを切るのは難しいかなと思ひまして、こういうコメントをつけました。Ⅷ-58の表にあるように中間用量と高用量で明らかに用量相関があつて有意差がついている。これについて少し議論したほう

がいいのかなと思いました。

○浅野座長

わかりました。ではこれはここで議論して毒性かどうかエキスパートジャッジをしたほうがいいですね。申請者に回答を出させるというのではないですね。

いかがでしょうか。このクレアチニンに関して相磯先生おっしゃるように個人的には雌にないからとか、そんなのはあり得ないと思いますので、これを毒性と判断するかどうか、毒性の先生方、御意見をお願いします。

平林先生、いかがですか。

○平林専門委員

確かに雌にないからという理由でということでは判断はおかしいと思いますので、これ自体、かなりはっきりと用量相関性を持って上がっているようですから、雄に対しては毒性があるという判断をしてよろしいかと思います。

○浅野座長

ほかの先生方いかがですか。豊田先生いかがですか。

○豊田専門委員

同じように雌雄差だけでは理由としては難しいと思うのですが、抄録の60ページにある病理組織検査で腎臓の検索もされているということですね。そこで所見はなかったということだと思いますけれども、報告書まで見ていなかったのですが、ということと、ほかの試験で腎臓への病変は出ていなかったと思いますので、理由は雌雄差ということではなくて、組織で所見がなかったということで毒性とはしないという形になるのではないかと思います。

○相磯専門委員

私はほかの試験で出ていないので、これはほかだと病理もないので、何らかの偶発という形で処理しておいてもいいのかなと思います。

○浅野座長

藤本先生、いかがですか。

○藤本専門参考人

変化は先ほどの精巢の件もあるのですが、ほかの試験でなかったから、それもまた必ずしも正しい論理でもないような気がします。この試験の中で確かにある程度用量相関を持って動いているので、それは病理よりも感度よく動いたという可能性も常にあるわけですから、とっておくべきではないかと今、考えました。

○浅野座長

剤のプロファイルを全体的に見るに当たっては、やはりほかの試験でというのは重要なことだと思うのです。それで病理的な変化がないというのはいつもディスカッションされるところで、藤本先生おっしゃるように感度よく上がっている可能性も考えられます。あと、尿検査においても尿比重、数値は一緒なのです。特に尿量はほとんど変わらないです

よね。そういうことなのですからけれども、これを毒性所見としなくてもいいような気がするのですが、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

この剤ですけれども、雄と雌で代謝が変わる可能性はどうかのですか。もしなければ雌のほうで腎臓の変化がない。要するに血液生化学のクレアチニンの変化もないということなので、雌の所見としてはないという方向でまとめるのも1つかなと。

○浅野座長

平塚先生いかがでしょうか。

○平塚座長代理

基本的には大きな性差はないと認識しているのですけれども、それとクレアチニンとの相関がどうかというところまではちょっとわかりません。

○浅野座長

この試験でこれを毒性所見ととって、最低用量を無毒性量とする、積極的にこれを毒性と拾っていく意義はあまりないと私は思うので、これは事務局案どおりにしたいと思うのですけれども、いかがでしょうか。これで進めていきたいと思いますが、よろしいですか。

では慢性毒性試験についてお願いいたします。

○諧係長

31ページの2行目から慢性毒性試験及び発がん性試験になります。

3行目から1年間慢性毒性試験、イヌの試験でございますけれども、まずこの年号のところを豊田先生から御修正いただいております。

結果としましては表23のとおりでございまして、1 mg/kg体重/日以上雌雄で嘔吐が認められておりますので、無毒性量は雌雄ともに0.1 mg/kg体重/日であるという案にしております。

表23中ですけれども、豊田先生から御修正をいただいております、雄の5 mg/kg体重/日のPLT増加という点につきまして、こちら抄録の106ページの表に137%だったという記載がございまして、こちら追加をするかどうか御検討いただければと思っております。

その下、【事務局より】というところでございまして、1 mg/kg体重/日の雌雄の1週以降にみられた嘔吐につきまして、発生頻度が増加していると考えられておりますので、毒性所見として、また、本剤は消化管への刺激性が考えられることから、本変化をARfDのエンドポイントにしませんでしたという点。2つ目が5 mg/kg体重/日の雄の1週以降にみられた体重増加抑制について統計学的有意差はなく、その程度も僅かであることからARfDのエンドポイントになかったという点。3点目が5 mg/kg体重/日の雌の1週にみられた下痢、軟便について、消化管への刺激性が考えられることからARfDのエンドポイントとしませんでしたという3点をお問い合わせさせていただいております、全ての先生から御了解をいただいております。

その下のところ、2行目から2年間の慢性毒性試験/発がん性併合試験、ラットの試験で

ございます。結果といたしましては、検体投与に関連するような腫瘍性病変は認められておりません。本試験で雄では検体投与の影響は認められませんでした、雌では7.5 mg/kg体重/日のところで前胃のびらん/潰瘍、慢性活動性炎症及び慢性過形成が認められておりましたので、無毒性量は雄で最高用量の7.5 mg/kg体重/日、雌で0.75 mg/kg体重/日が無毒性量と考えられ、発がん性は認められておりません。

この結果につきまして相磯先生から1点コメントをいただいております。以下の抄録の表で各群の検査動物数が80になっています。発がん性試験に割り振った動物と慢性毒性試験に割り振った動物を分けて集計した上で検定をやり直す必要がありますというところで、先ほど少し御議論をいただいて、報告書を見て評価をしていただくということで御同意をいただいたと思います。

33ページの2行目、こちら発がん性のマウスでございまして、結果としては表25、そして表26に示しているとおりでございます。腫瘍性病変としては最高用量のところで肺の気管支肺胞腺腫及び癌、ハーダー腺の腺腫、雌で前胃の扁平上皮乳頭腫及び癌が認められましたので、無毒性量というのが雌雄ともにその1個下の6 mg/kg体重/日であると考えられてございます。

34ページの5行目、こちら先ほども少し御説明させていただきましたが、有意差がついていない肺の所見につきまして先生から御同意をいただきまして、浅野先生からニトロメタンのメカニズムの話、そして相磯先生からは、この試験で多くの動物が死亡しており、本試験による発がん性の評価は難しいとコメントをいただいた点。

おめくりをいただきまして、本件の疑問点についてコメントをいただきまして、死因についても御考察をいただいております。

慢性毒性/発がん性試験につきましては以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

まずイヌの1年間、31ページの年数を修正していただいております。それから、表中の血小板の増加。これを豊田先生が追記していただいております。これは抄録で確認すると137%に上がっているということですね。これは追加していいのではないかと思います。けれども、いかがでしょうか。よろしいですか。

○豊田専門委員

今までもとっていたような所見だと思いますので。

○浅野座長

それから、ARfDのエンドポイントに消化管の変化を入れるか入れないかというところなのですが、最近の状況ですと嘔吐というのはほとんどARfDに入れていないと思うのですが、この部分、1年間の慢性毒性試験が嘔吐、頻回に出ている部分をとって無毒性量の設定根拠にしていますけれども、ARfDにはエンドポイントはしない。毒性の先生方から全て同意は得られているのですが、この部分はこれで吉田先生、御意見をいただい

てよろしいですか。これでよろしいですか。

○吉田委員

イヌあるいは今回、非常に刺激性が眼にも皮膚にも強いということで、ARfDというのはそもそも混入事件のためのものではなくて、たまたま非常に大きなスイカとかメロンの中に基準値以上のものが入ってしまったときにどう考えるかというための値でございます。

ただ、嘔吐なり下痢については2タイプの考え方があって、直接刺激によるものが1つ。もう一つは1回吸収されて、全身影響として出た消化管への影響。その御判断は先生方がされるべきで、今回のものが刺激性によるものとすればARfDのエンドポイントとはなりませんし、これが1回吸収された結果、出たという全身症状への一端と考えるのであれば、幾ら強くて弱くてもARfDの設定根拠となります。なので、その場合はどちらにしろ、それを評価書内に書き込んでいただきたいというのが私のお願いでございます。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

この剤につきましては局所刺激性が強い。全身回ってからという判断ではなくて、刺激によるものという解釈は皆さんよろしいかと思しますので、この部分は事務局案どおりということでお願いいたします。

続いて2年間慢性毒性。この辺は先ほどディスカッションしたところですね。この部分に追加のコメントはありますか。ラットとマウスの発がん性試験の部分です。大丈夫ですか。藤本先生、何かありますか。

○藤本専門参考人

1つコメント的なことなのですが、今、相磯先生が非常に細かく報告書の中身のデータを見せていただいて、我々はこの場で抄録の訂正をするまではないということは前からあったのですが、報告書の生データまで本当に見るとまあまあわかるわけですが、その報告書の生データのまとめ方自体はいま一つ、先ほどの事故での動物をnに入れているとか、そういうあたりは相磯先生まで厳しく見ることはなかなかないのですけれども、どうなのでしょう。生データまで見て我々が判断することまではなかなか期待されていなくて、報告書のまとめの表を見るとか、そこが問題だというのは何らかの形で指摘してもいいのかなと思ったりしました。

○浅野座長

ありがとうございます。でも可能な限り生データまで見て評価してください。先生おっしゃるとおり、申請者がしっかりと抄録を作るというのは当たり前の話だと思いますので、その辺は機会があればまた質問したりとか、初版の場合にはしていきたいと思います。

ほか内容に関してはよろしいでしょうか。

○相磯専門委員

今回の場合は先ほどのマウスの発がん性の死亡例なのですが、明らかにgavageの

プロセスによって死亡したという死因になっているものがn数に元々の報告書には入っている。こういったものはまずいなというのを藤本先生はおっしゃられているということなのです。抄録のまとめ方以前の問題で、それもあるのですけれども、報告書そのものが確実に病理の個体を全部見ないとわからないというものは、ちょっと勘弁してくださいねと言いたいところであります。

○横山課長補佐

もちろん先ほどお伝えしたのは、報告書を見たら表まで載っているのです、そちらを見ていただけるのならと御紹介したのであって、さすがに個体別表から先生方に洗い出してもらうというのは時間的な制約もあるかと思いますので、最初に御覧になって、こういう情報がないと評価できないよというお気づきの点は、評価書をお送りして早目に御連絡いただければと思います。

今回の場合は集計し直すとか必要に応じてやりますけれども、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

先ほどもマウスの発がん性試験、死亡数は明らかに誤投与と考えられるものについてはnから、特に早期の14週以前に死んでいるものについては削除したほうが私はいと思います。

○吉田委員

相磯先生、それは抄録からですか。

○相磯専門委員

そうですね。

○吉田委員

そうしたら、これは私の見方なのですけれども、ADIやARfDに関与するものは、できれば丁寧に見ていただきたいというのが希望であります。ただ、抄録が間違えても抄録はGLPの縛りはございませんので、そこは先生方御存じだと思うのですけれども、GLPで縛りがあるのは報告書でございますから、そこに間違いがあったらそれはいけないことです。ただ、抄録に関しては便宜的に出していただいているものです。ただ、物によってはポジリスのように抄録しかないようなものもありますので、そういう場合は抄録で御判断いただくことになるのですけれども、基本的な考え方はそういうことでした。

ただ、今回の相磯先生の御要望は、そこまで立ち戻っていただかない、もう一回提出していただかないと例えば評価が適切に行われえないというならば、それは必ず申請者のいることですから、してもらおうということを要求することになると思います。

○浅野座長

よろしいですか。

○相磯専門委員

結局、もともとの報告書のどこまでを有効匹数にするかというところに問題があるので、それは私のほうがあくまでも推測でこれは事故死であろうと判断して、この試験は成立し

ている。もしこれが毒性でばたばたと14週までにたくさん死んでしまっているものであるならば、ほかの試験との整合性、要するに予備実験との生存率、体重の伸びと全く異質の試験がここで行われてきている。要するに予備試験では全くこれは死亡動物もいなければ体重の伸びも何も症状もない。NCIの先に行われている発がん性試験との食い違いも出てきている。

○吉田委員

NCIの試験は異なる試験なので、それは比較を一概にするのは難しいように思います。溶媒のこともあるでしょうし、系統のこともあるでしょうし、なのでこの試験としてもう一度確認、一応GLPだし、QAUもついているし、判子の押されたものですから、この試験自体の信憑性が疑われるというのならば、もう一度精査をするようにとして、この評価は一旦ペンディングにして、特にマウスは発がん性もございますし、今回の遺伝毒性のものと絡みまして非常に重要なポイントになると思いますので、全部見直していただくことになると思います。それが必要であるところの専門調査会が判断した場合は、それをしていただくことになります。この毒性プロファイルをハザードとして判断するのにそれが不可欠であるとされた場合は、そのような御判断をいただくことになると思います。

○浅野座長

今、出ている内容で腫瘍がつかまっているわけですね。これというのは相磯先生からしたら納得のいかない結果のまとめ方になるのですか。すなわち先ほど吉田先生がおっしゃられたように、申請者に対して、このGLP試験の内容に関して全て報告し直すことが必要。そうしないと判断できないという内容とお考えでしょうか。

○相磯専門委員

結局、今から報告し直しを求めたとしても、答えは出てこないというふうに思われるのですけれども。

○浅野座長

この報告書から、この剤の毒性プロファイルが評価できるかできないかのところだと思うのですが、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

発がん性ありというところでは評価はできると思います。

○浅野座長

それと発がんしている臓器ですよね。だからそれ以上を求める必要はないと思うのですけれども、いかがでしょう。

結局、今、答えが出ないとおっしゃっているのですよね。その上で腫瘍が発生している部位が評価できるという内容ですよね。だからこの報告書としていかがですか。

○相磯専門委員

腫瘍の発生している部位と、発生していることについては多分大丈夫でしょう。ただ、発生率については疑問でしょうね。要するに統計検定がかかって、うまく有意差が出るか

出ないかといったところも変わってくるでしょうけれども、一応プロファイルとしてはとれると思います。

○浅野座長

プロファイルとしてとれる、先ほどさらにメカニズムについては申請者に質問をしておりますので、これで進めたいと思います。

次に生殖発生毒性試験のところをお願いします。

○諧係長

36ページの2行目から生殖発生毒性試験でございます。

その下のところ、2世代繁殖試験、ラットの試験でございます。毒性所見は表27のとおりです。この試験では親動物では5 mg/kg体重/日のところで前胃の粘膜上皮過形成等が認められておりまして、児動物では検体投与の影響は認められておりません。無毒性量は親動物、雌雄ともに1 mg/kg体重/日、児動物では本試験の最高用量の5 mg/kg体重/日を無毒性量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行目から発生毒性試験、ラットの試験でございます。結果は表28でございます。本試験では30 mg/kg体重/日の母動物で流涎等が認められておりまして、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められておりません。無毒性量としては母動物で5 mg/kg体重/日、胎児では最高用量の30 mg/kg体重/日と考えられておりまして、催奇形性は認められておりません。

37ページ、1行目の事務局よりというところで、30 mg/kg体重/日の母動物に認められた体重増加抑制及び摂餌量減少について、消化管への刺激性による二次的な変化と考えられることから、ARfDのエンドポイントとしましませんでしたという点につきましては、全ての先生から御了解をいただいております。

また、表中の網かけ部分のところですが、前胃壁の肥厚について、この所見につきまして堀本先生から、一般毒性試験の場合は肉眼所見は含めないと思いますが、発生毒性試験の場合は通常は病理組織学的検査をしないので、剖検所見も含めていましたか。これまでの経緯を御確認願いますとコメントをいただいております。こちら病理がないときには、こういったものもこれまではとってきた例はございます。

桑形先生からは、個人的には発生毒性試験のように病理組織学検査まで実施しない試験種では、毒性として考えられる肉眼的所見は残したほうがよいと思います。一般毒の結果から、前胃壁の肥厚は本剤の毒性プロファイルの1つと挙げられますとコメントをいただいております。

その下の4行目のところですが、発生毒性試験、ウサギの試験でございます。こちらいずれも検体投与の影響が認められておりません。無毒性量は母動物及び胎児ともに最高用量の10 mg/kg体重/日でして、催奇形性は認められてございません。

38ページ、この試験につきましてコメントをいただいております。堀本先生からは、同じ用量設定試験の10 mg/kg体重/日と本試験の10 mg/kg体重/日で所見があまりにも異な

ることから、この違いが生じた原因や本試験の母動物の死因と用量設定試験での死亡例の原因が同じなのか異なるのかなどの考察は欲しいというコメントをいただいております。

桑形先生からは、10 mg/kg体重/日というのは母動物への影響が出るか出ないかのボーダーと考えられます。抄録には記載がありませんが、報告書には予備試験での死因と本試験でみられた死因の違いについて記載があります。本評価書では報告書を引用し、考察を足してはいかがでしょうかとコメントをいただいております。

山本先生からは、この試験に対する堀本先生の御意見に賛成ですとコメントをいただいております。

その下の【事務局より】というところで、桑形先生の御指摘を踏まえまして報告書の予備試験と本試験の死因の相違について、本試験では粘膜に対する本剤の刺激性によるものであり、予備試験では本剤の直接的な影響ではなく、投与ストレスによるものと考察がございましたので、37ページの8行目から15行目のところの文章の修文案を下に記載させていただきます。どのような記載にすればよいか御検討をいただければと思っております。

生殖発生毒性試験につきましては以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

コメントがあったのが37ページの表です。前胃壁の肥厚ということで、これは肉眼所見なので表の中に入れるべきかどうかという点だと思いますけれども、これは生殖発生の中で病理検査をやらないもので特徴的なもの、しかもこの剤の特徴として胃には刺激性があって変化を及ぼしますので、一般所見としても書いた事例が過去にもあるということでもよろしいのではないかと思いますけれども、桑形先生、山本先生、よろしいですか。では、これは残しておくということでよろしくお願いいたします。

そして、38ページ、堀本先生以下コメントをいただいているところ、桑形先生の修文案をいただいています。事務局から修文の案をいただいているのですけれども、内容についてはまず先生方に御理解をいただいたということでもよろしいですか。同じ用量で所見が違うということに関して。ただ、これをここに記載するかどうかについてなのですが、これはディスカッションしてこの内容がわかったというところで、できるだけ短く、より簡潔に入れられればと思うのですけれども、先ほど事務局から修文案と言っていたのは、最後の部分を入れるということですか。その前の文章も入れるということになりますか。

○諧係長

今、事務局よりと書かせていただいておりますのが上の「本試験において」というところで、こちらは投与ストレスの二次的影響というところで報告書中で考察がございましたので、その部分をなるべく詳しくはこちらに記載させていただきます。その下のところで棒線が引かれているところが、現在、本文中で書かれているところからプラスアルファしたところですが、こちらは予備試験は粘膜に対するクロルピクリンの刺激

性による変化と考えられたという記載をさせていただいてございます。

○浅野座長

ということは、37ページの「本試験において、いずれの投与群の」というところの下に、最後の文章を加えるということでもいいのですか。いかがですか。

○桑形専門委員

今の事務局の文案は、37ページの8行目から15行目までを全て入れ替えるということだと思います。ただ、今、御説明があったように少し冗長というか、詳し過ぎる感じもするので、これを骨子にしてもう少し簡易に記載してもいいのかなと、拝見して思いました。

経緯を説明しますと、農薬抄録が私的には不適切というか、抄録には著しい体重の減少と書いてあっても、報告書を見ると有意差がなかったり、もともとウサギのオイルの実験はとても難しいので、予備試験は対照群の体重がちょっと伸びが悪かったり、色々なことが加味される状況の中で、抄録だけは華々しく書き過ぎたために、それだけを読むと予備試験と本試験の10 mg/kg体重/日の変化が全く違うように読みとれるような状況だったのです。せっかく報告書にきちんと書かれていましたから、もう少し詳細に書いたほうがいいのではないかと御提案をさせていただきました。ですからこの後、事務局の案をもう少し簡易にすることで、ここはよろしいのではないかと思います。

○浅野座長

ではよろしいですか。具体的にはこれを短目に、簡潔にするという内容にしたいと思います。

○吉田委員

桑形先生に質問なのですが、投与のストレスっていかがでしょうか。そうしたら全て強制経口なので、全ての動物にストレスがあるので、このあたりは本当に投与のストレスなら書き込むべきですし、そうでないならばあまり今までこういう文言は使ってこなかったと思いますので、これは死亡した動物のことですよね。予備試験のことではないですね。よろしくお願いします。

○桑形専門委員

ウサギは本当に難しいので、この文章の中から本当に毒性と捉えられるものだけを記載して残す案を提案したいと思います。

○浅野座長

よろしくお願いします。

生殖発生に関してほかに追加コメント等はありませんでしょうか。

ありがとうございます。そうしたら最後、遺伝毒性のところをお願いします。

○諧係長

38ページの4行目から遺伝毒性試験でございます。

39ページのところです。3行目から13行目まで若栗先生から御修文をいただいております。

その下の表29のところも若栗先生から修正をいただいております。40ページの下のところのコメント、修正についてというところで、復帰突然変異試験、染色体異常試験、ともに複数回行っておりますが、同一試験中における確認が目的であることから、結果は最終的な判定だけの記載とするほうがわかりやすいと思います、変更しておりますというコメントと、41ページの上のところ、マウスリンフォーマ試験とUDS試験の濃度1.657 g/cm³でグラム単位に換算しました。ほかの試験との比較がしやすいと思いますというコメントをいただきまして、表29を御修正いただきました。ありがとうございます。

その下の事務局よりというところで2点、お伺いをさせていただいております。

1点目ですけれども、参照35と36、表29中で言うと39ページの一番下の復帰突然変異試験のところと、40ページの一番上の復帰突然変異試験の文献の参照36と書いてあるところですが、参照29の試験では得られていない大腸菌の情報があり、抄録に吸収されていることから評価書案に記載しましたが、扱いについて御検討くださいとお伺いをさせていただいております。林先生からはこちら詳しい試験条件などは不明で、参照29では*E. coli*の試験が含まれていませんが、この論文の情報を含めるのは反対です。これまでも文献情報は食安委の評価に堪え得るものなど、特別な場合を除き用いてこなかったと思います。今回もその原則にのっとるのがよいと考えますといただいております。

若栗先生からは、ガイドライン的には*E. coli*が入っていますが、1990年の試験はGLPで行われており、陽性の反応が出ているため*E. coli*のデータでなくとも評価は可能であると考えます。文献は実験の質がわからないことから、今回は文献の結果を載せる必要はないと思いますということでコメントをいただいております。

森田先生からは、こちらについてはほかの先生に伺ってくださいといただいております。ただ、大腸菌についても表記していることは何らかの方法で示すこと。例えば表の欄外あるいはテキストフッターは、ガイドライン菌種であること及び陽性知見であることから重要なことと思いますといただいております。

2つ目の点につきましては、先ほど御説明をさせていただきましたとおりでございます。陽性が一部認められる中でどのような表記をすればよいかという点につきまして、先ほど申請者も含めてディスカッションをいただいた部分でございます。

遺伝毒性につきましては以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

まず39ページに若栗先生に修文していただいたところ、本文の部分はこれでよろしいでしょうか。

○林専門委員

先ほど申請者に考察をお願いしたわけです。だからそれを含めたような形で、もう少し整合性のとれた評価書に仕上げるのがいいのではないかと思います。だから今ここでこれを色々議論したとしても、再度やり直しということになるので、申請者の報告を待ってか

らここは作文したほうがいいのではないかと思います。

○浅野座長

わかりました。では申請者のレポートを待って、ここの部分は仕上げていくということ
でよろしいですか。

そうしたら、食品健康影響評価の発がん性の判断はそうですね。結局、同じことにな
りますので、申請者のコメントが返ってきたところでもう一度ディスカッションすること
にしたいと思います。

そうしたら、今後の進め方について事務局からお願いします。

○横山課長補佐

本日は御審議ありがとうございました。御審議いただいたところまで御確認いただいた
点については、評価書を修正します。要求事項は大きく2点ございましたので、発がんメ
カニズムと遺伝毒性についてどう考えるかという点は、文書でもきちんと出しますので、
文案を作成しまして評価書案の修正と合わせて、お手数ですがけれども、もう一度先生方に
御確認いただければと思います。この剤の御審議自体は回答が返ってきてから継続で再開
していただくということで、お願いできればと思います。

○浅野座長

どうもありがとうございます。今のような段取りで先生方よろしいでしょうか。

追加のコメント、質問等、先生方からありますでしょうか。

ほかにございませんでしたら日程をよろしくお願いします。

○横山課長補佐

次回は、本部会は10月20日金曜日、幹事会は10月12日木曜日を予定しております。どう
ぞよろしくお願いいたします。

○浅野座長

ほかに何かありますか。

ございませんでしたら、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。

以上