食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第70回会合議事録

1. 日時 平成29年12月13日（水） 14:00～16:34

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（クロロタロニル）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)

西川座長、長野座長代理、與語座長代理、石井専門委員、加藤専門委員、川口専門委員、久野専門委員、代田専門委員、高橋専門委員、中塚専門委員、吉田専門委員

(専門参考人)

玉井専門参考人

(食品安全委員会)

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

(事務局)

川島事務局長、吉田評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、諧係長、一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、薩摩技術参与

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	クロロタロニル農薬評価書（案）（非公表）
資料3	論点整理ペーパー（非公表）
机上配布資料	クロロタロニル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第70回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員は11名、専門参考人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3名の委員が出席の予定でございます。

冒頭でございますが、人事異動について御報告を申し上げます。

11月16日付で専門職の小林が異動いたしまして、後任として藤井が着任しております。

○藤井専門職

藤井と申します。どうぞよろしく申し上げます。

○横山課長補佐

よろしくお願ひいたします。

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（クロロタロニル）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、よろしくお願ひいたします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○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、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2、クロロタロニル農薬評価書（案）、

資料3、論点整理ペーパー、

机上配布資料は3点御用意しております。

机上配布資料1と3がウサギの発生毒性試験に関するもの。

机上配布資料2がラットの腎臓と胃で認められた腫瘍の発生機序に関するものでございます。

資料は以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○西川座長

続きまして、「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日食品安全委員会決定）」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事務局から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を申し上げます。

本日の議事について確認書を確認しましたところ、議事（1）の農薬クロロタロニルに関連して、平成15年10月2日委員会決定2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に太田専門委員が該当しており、太田専門委員から既に確認書が提出されてい

ます。また、それ以外については、本日の議事について、同委員会決定に規定する事項に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○西川座長

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。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、同委員会決定2の(5)では、2の(1)に該当する専門委員は調査審議等に参加させないということになっております。したがって、太田専門委員はクロロタロニルの審議には御参加いただかないこととなりますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

それでは農薬(クロロタロニル)の食品健康影響評価について、経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料2をお願いいたします。

まず、経緯でございますが、6ページをお願いいたします。

2011年及び2017年に厚生労働大臣から、暫定基準の設定と本基準の設定に関しまして評価の要請がございまして、本部会で11月8日に、まず1回目の御審議をいただいたものでございます。

今回は、前回未審議の部分から御審議を始めていただければと思います。

11ページは、このものの構造は24行目のとおりのものでございまして、フェニル系の殺菌剤で、病原菌の原形質や酵素タンパクに作用し殺菌効果を示すと考えられているものでございます。

13ページ、1. 動物体内運命試験でございます。

こちらは、前回の部会で御審議いただいた部分ではありますが、追加のコメントをいただいておりますので、その点を中心に御紹介させていただきます。

15ページ、親化合物の試験でございます。

11行目からの②分布のところですが、13行目の記載の部分「腎臓における放射能の残留時間」というところは「滞留時間」のほうがより適切ということで御修正いただいております。

18ページ、胆管カニューレを挿入したSDラットを用いた試験でございますが、11行目からの記載で、高用量の200 mg/kg体重投与群の吸収速度が、50 mg/kgに比べて2倍であったことに関連いたしまして、「消失経路の変化又は胆汁排泄における能動輸送機序の飽和によるものと考えられた」という考察が書いてあったのですけれども、そこまで論じる

ことができないのではないかという御意見を玉井先生からいただきまして、削除しております。御確認いただければと思います。

続きまして、21ページの3行目からの(7)ラット⑦の試験の①分布の内容です。

表15のデータの確認をしていただきまして、内容の修正をしておりました。それを踏まえまして、本文の12~14行目の修正をしたものでございます。御確認いただければと思います。

26ページの2行目から(15)の試験です。

胆管カニューレを挿入したラットに、ほかのラットから採取した胆汁を投与したという試験でございます。

10~11行目の記載で「クロロタロニル代謝には腸肝循環の関与が大きい」という考察の部分ですけれども、そこまで論じることにはできないのではないかという御意見をいただきまして、削除しております。御確認いただければと思います。

1. 動物体内運命試験については以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

1. 動物体内運命試験については前回既に審議済みですが、その後、追加のコメントをいただいておりますので、そこを中心に見ていきたいと思っております。

まず、15ページの13行目に「残留時間」ではなくて「滞留時間」と、より適切な用語への修正案が出ておりまして、これは加藤先生からいただいたものです。玉井先生、これでよろしいでしょうか。

○玉井専門参考人

結構だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

次が、18ページの13~14行目にかけて、要するに、これは書き過ぎという点から、玉井先生からいただいたコメントです。加藤先生、それでよろしいでしょうか。

○加藤専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

21ページはラットの試験ですけれども、表15の修正に合わせて本文も修正したということで、それが12~14行目に該当します。特に問題ないと思うのですけれども、加藤先生、これでよろしいでしょうか。

○加藤専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

次が26ページで、これは(15)ラット⑮の試験ですが、先ほどと同様に、少し書き過ぎている点から、10～11行目を削除の御提案を玉井先生からいただいております。これについては加藤先生、いかがですか。

○加藤専門委員

そのとおりでよいと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

1. 動物体内運命試験については以上かと思いますが、そのほか、何かお気づきの点があればお願いいたします。

ないようでしたら、続きまして2. 植物体内運命試験についてです。

これは未審議ですので、少し時間をかけて議論したいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

37ページの23行目からになります。

まず、24行目の(1)レタスの散布で実施された試験になります。

25行目の網かけのところに「SC製剤」とありましたのは、與語先生の御指摘を受けまして「SC剤」と修正しております。

この試験では、主な代謝物として、Iが認められております。代謝物Iは動物のラットでも認められた代謝物でございます。

38ページの2行目からの(2)にんじんの試験で、こちらでも散布で実施された試験でございます。

代謝物Iが10%TRRを超えて認められました。ほかに代謝物II、III、IVが認められております。

39ページの(3)トマトの散布で実施された試験です。

代謝物としてI、II、IVが認められておりますが、いずれも10%TRR未満という結果でございます。

表38に関連いたしまして、40ページのボックスの中で先生方から御意見をいただきました。この表38なのですけれども、もともと案を御提案したときには、JMPRの評価書の内容と抄録の内容の両方から数字を持ってきてまとめていたのですけれども、まとめてはいけぬ数字をまとめていたことがわかりまして、代謝物IIとIVにつきましては、抄録にしか情報がありませんでしたので、抄録の情報をもとに再度、見直しをしてまとめたものでございます。その抄録の情報からまとめたということで、クロロタロニルと代謝物の値は、有機相中放射能に対するTRRの値を記載いたしました。この点につきまして、40ページ一番上の脚注に追記することで、わかるようにいたしました。

また、表中の数字の桁、あと「葉茎」という記載を「茎葉」という記載に、先生方の御

指摘を受けて修正しております。

40ページの5行目、一番下の(4)セルリーの試験ですが、まず6行目の「屋外に移植し栽培された」というところは、先生方の御指摘を受けて、栽培条件を追記しております。御指摘については、41ページの3行目からのボックスの内容のとおりでございます。

41ページの8行目、(5)いんげんまめの散布で実施された試験です。

代謝物としてIとⅢが認められておりますが、いずれも定量限界未満という結果です。

42ページの5行目、(6)りんごの試験で、葉と果実に塗布されて試験が実施されております。

オートラジオグラフィーで、塗布した部分からの放射能の移行がないことが確認されました。

42ページの15行目から(7)きゅうり、トマト、豆及びとうもろこしの滴下による試験でございます。

こちらオートルラジオグラフィーで移行を調べていますが、植物体内部への移行が認められなかったという結果です。

42ページのその下、25行目の(8)きゅうり、トマト及びとうもろこしの試験です。

こちらは土壤に混和して、オートラジオグラフィーにより移行性が調べられましたが、やはり移行は認められなかったという内容です。

43ページの3行目から(9)後作物(レタス、にんじん及び豆)で試験が実施されております。

また、44ページの5行目からの(10)後作物(春小麦、にんじん及びレタス)でも試験が実施されております。

これらにつきまして、44ページの3行目からの大きなボックスに、先生方から御意見をいただいております。この試験は土壤に薬剤を施用して、しばらくの間インキュベートした後で作物を植えているということで、いわゆる後作物試験のようなもので、ちょっと条件がきついということで、モデル試験のようなものだと與語先生から御意見をいただきまして、まず試験自体を後作物の試験ということで表題を変えて整理し直しました。そのことから、吉田先生から記載場所を植物体内運命試験の最後に持ってきたほうがよいのではないかという御意見をいただいて、場所も移動しております。

また、このようなモデル試験のようなものを用いた際の食品健康影響評価の書きぶりについても注意が必要だという御意見もいただいております。

内容といたしましては、代謝物I、代謝物IIが認められております。

44ページの5行目からの(10)の試験につきましては、おめぐりいただきまして、まず4行目からのボックスですけれども、吉田先生からコメントをいただいております。3行目の網かけのところについて、抄録からは確認できないという御意見で、こちらは報告書も確認して、このように記載したものでございます。

與語先生から「抄録におけるR1とR11の違いが分かりませんでした」というコメントを

いただきましたが、これについてはR1とR2のようでした、2連でサンプルがあるという
意味でございました。御確認いただければと思います。

内容ですけれども、45ページの8行目から、まず土壌中の主要成分は分解物Ⅲであった
という内容です。その後、11～13行目を吉田先生に「収穫時の植物体中には」ということ
で御追記いただきました。これは、46ページの表42の内容を御追記いただいたものかと思
うのですが、このものは土壌の分析の結果でして、ここの「播種時」、「収穫時」という
一番左の列のところに「レタス」、「にんじん」、「小麦」とあるのは、レタスを植えた
土地、ニンジンの地面という意味ですので、45ページの11行目は「収穫時の土壌試料中
には」という文章、また、12行目の最後は「一方、分解物Ⅳは土壌試料中には検出されな
かった」と修正させていただければと考えております。御確認いただければと思います。

また、20～21行目の網かけの部分ですけれども、吉田先生からその下のボックスにあり
ますとおりの「代謝物は抱合体だけではない」ということで御修正いただきました。

また、22～23行目の波線の部分ですけれども、数字を今回、事務局のほうで修正した理
由について問い合わせいただきまして、これにつきましては、もともとは抄録の650ペー
ジの表なのですが、水相の加水分解におけるエーテル層に移行した成分の値を書いてしま
っていたのですけれども、水相の値といたしましては、46ページの表43にまとめましたと
おり、水相中に出てきたものをまとめた数字がありましたので、それを表43に書いており
まして、それをこの本文中にも書いたというものでございます。御確認いただければと思
います。

また、表43の「もみ殻」は、吉田先生に御削除いただいております。コメントとして、
47ページの5行目からいただいたコメントに沿って修正させていただきました。

47ページの14行目から3. 土壌中運命試験でございます。

まず、ボックスで御意見を伺ったのが、抄録に載っている試験のうち、一部評価に用い
るには適切ではないと考えられたものについて、評価書案には記載しなかった点をお伺い
させていただいたものでございます。先生方から御了解いただいております。

まず、15行目からの(1)好氣的土壌中運命試験①でございます。

内容としましては、主要分解物としてIが生成し、推定半減期は10.3～36.5日という内
容でございます。

47ページの18行目以降に、記載の修正などを先生方からいただいております。48ペー
ジの1～2行目についても、説明が不十分であったところについて記載をいただいております。

49ページ、一番上の(2)好氣的土壌中運命試験②の試験でございます。

分解物Iが主要な分解物で、そのほかⅢ、Ⅳ、Ⅴが認められております。11行目は吉田
先生に御削除いただきました。

17行目から(3)好氣的及び好氣的湛水土壌中運命試験でございます。

こちら、分解物I、Ⅸ、Ⅷが認められております。

33行目から（４）好氣的及び好氣的／嫌氣的湛水土壌中運命試験で、こちらの結果は表45のとおりで、親化合物のほか分解物Ⅰ、Ⅱが認められております。推定半減期は5.77～10.3日と算出されております。

50ページの11行目から（５）土壌吸着試験で、こちらにつきましては、結果が51ページの一番上のとおりでございます。軽埴土については、水層中のクロロタロニル濃度が平衡状態に達しなかったもので、算出されていないというものでございます。

51ページの4行目から（６）カラムリーチング試験（熟成土壌）でございます。

こちらにつきましては、吉田先生から17行目の網かけのところの数字を御修正いただいたのですけれども、もう一度報告書を確認しましたところ、どうも68.6ではないかと思われるのですけれども、御確認いただければと思います。

27行目から4．水中運命試験で、まず（１）が加水分解試験①になります。

結果といたしましては、pH 9ですと分解が早くなりまして、21日で分解するというものでございます。

52ページの5行目から（２）加水分解試験②で、分解物といたしまして、pH 9で分解物Ⅰ、Ⅱが認められております。

16行目から（３）水中光分解試験（蒸留水）で、分解物Ⅰが認められております。東京、春の換算ですと、半減期は41.7日と算出されております。

27行目から（４）水中光分解試験（自然水）で、分解物としてⅠ、Ⅱ、Ⅸが認められております。53ページに半減期がありまして、東京、春換算で0.35日と算出されております。

53ページの9行目から5．土壌残留試験で、結果は表47のとおり、1～50日ぐらいという結果でございます。

20行目から6．作物等残留試験でございます。

クロロタロニルを分析対象として試験が実施されております。最大残留値は、ももの42.5 mg/kgになります。ももは果皮で、可食部は54ページにありますとおり、荒茶の5.2 mg/kgです。

54ページの上のほうのボックスにありますとおり、先生方に事前に御確認いただきまして、53ページの26行目の数字は「154」ではなくて「42.5」に戻していただければと思います。こちらは、作物残留試験を実施した条件が登録に合っているかどうかという観点でもう一度確認いただいたものです。

54ページの6行目から（２）畜産物残留試験でございます。

まず①ウシ①の試験で、クロロタロニルと代謝物Ⅰの混合物で試験が実施されており、クロロタロニルの残留は少なく、代謝物Ⅰが主に検出されているという結果でございます。

おめぐりいただきまして、55ページの②ウシ②の試験で、こちらはクロロタロニルと代謝物Ⅰをそれぞれ摂取させて、試験が実施されております。

この試験では、未変化のクロロタロニルの残留は低くて、代謝物Ⅰを投与した群と同程

度認められておりました。

17行目からは、混合物で、代謝物Ⅰだけを分析対象として実施された③ウシ③の試験です。

56ページの④ウシ④は、こちらも混合物で試験が実施されております。

残留まで、以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、まず37ページからですが、25行目に「SC製剤」とあるところが、正確には「SC剤」ということで、與語先生のコメントを踏まえて修正がなされています。38ページも同様です。

39ページの(3) トマトの試験ですが、これについては40ページの3行目からのボックスで、【事務局より】という当初のコメントを踏まえて、吉田先生と與語先生から御意見をいただいたところですが、事務局から説明がありましたように、当初は抄録とJMPRの両方を合わせたような記載にしていたものを、代謝物Ⅱ及びⅣは抄録にしか記載のないものであることから、表38の記載を整理し、さらに脚注に「b：有機相中放射能に対する割合」という追記をしたということです。

これについては吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田専門委員

コメントに従って直していただきました。どうもありがとうございます。これでいいと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

40ページの6行目は、與語先生、吉田先生からコメントをいただきまして、記載整備がなされております。

43ページの(9) 後作物(レタス、にんじん及び豆)、その次の(10) 後作物(春小麦、にんじん及びレタス)の試験ですが、これについて、44ページの3行目からのボックスに吉田先生、與語先生からコメントをいただきまして、この2つの試験は正確には後作物の試験であるので、それを明記したほうがよいという御意見が出ておりました。

まず、吉田先生に、追加のコメントがございましたらお願いいたします。

○吉田専門委員

特に追加はなくて、この後作物試験扱いで構わないと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

與語先生はいかがでしょう。

○與語座長代理

モデル的な試験ではあるのですが、後作物試験扱いのほうがよいかと判断してお

ります。

○西川座長

ありがとうございます。

さらに、44ページのボックスの中に、吉田先生から、これらの試験は植物体内運命試験の最後に持ってくるのがよいのではないかということと、もう一つは、食品健康影響評価の作文を行う際に考慮してはどうかという御意見でしたが、これについてはこれから見ていくことにしたいと思います。

特に違いはございませんか。

○吉田専門委員

ないです。

○西川座長

ありがとうございます。

次が45ページで、4行目からのボックスに、まず吉田先生から、3行目の網かけ部分について確認のコメントが出ておりまして、これは事務局から説明があったように、報告書に基づいた数値であるということだったのですが、吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

これで問題ないと思います。

○西川座長

與語先生からは、これはR1とR11ではなくてR2ですね。ということで、御了解をいただいております。

45ページの細かい追記等の修正は省略して、11～13行目に、吉田先生のコメントを踏まえて「収穫時の植物体中には分解物Ⅰ、Ⅱ及びⅤ」云々という記載があるのですが、事務局からは、実はこれは植物体中ではなくて、土壌試料中であるという説明があったのですが、これについて、吉田先生はいかがですか。

○吉田専門委員

土壌中ですね。承知しました。

○西川座長

「植物体」を「土壌試料」に直すということによろしかったですね。

○吉田専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

同じページの20行目についてですが、25行目からのボックスに、吉田先生から代謝物は抱合体だけではないと思われましてというコメントを踏まえまして修正がなされております。特に問題はないかと思います。

あと、22～23行目にかけても、吉田先生のコメントを踏まえてですか。これは事務局案

ですか。

○吉田専門委員

この修正に関しては、どうしてこの数字になったのかがよくわからなかったので説明を求めて、説明をいただきましたので理解しました。

○西川座長

事務局からは、表43に合わせた修正をしたということですよ。ありがとうございます。

46ページの表43については、次の47ページの5行目からのボックスにありますように、吉田先生からのコメントを踏まえた修正がなされております。特に「もみ殻」については値がないので削除するという事になっているかと思えます。

続きまして、3. 土壌中運命試験については、まず14行目からのボックスで、抄録にある「土壌中におけるTPN (DAC-2787) の分解とその分解微生物」については実際の土壌中での分解を反映していないと考えられたために、評価書案には記載しなかったことについて、吉田先生、與語先生からそれでよいという御意見が出ております。

あとは、47ページの10行目以下にも、與語先生、吉田先生から追記等の記載整備の御意見が出ておまして、そのように修正されているかと思えます。

48ページの表44は(1)好氣的土壌中運命試験④ですが、これはタイトルに「非滅菌」を明記したほうがよいという、與語先生の御意見を踏まえて修正がなされております。ありがとうございます。

51ページ、(6)カラムリーチング試験(熟成土壌)という試験で、17行目に数値の修正が吉田先生からなされていたところですが、事務局からはもとの68.6%TRRでよいのではないかという説明があったのですが、吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

ちょっと時間がなくて、これはまだ確認できていないので、これから確認させていただいて、問題があるようでしたら発言させていただきます。

○西川座長

よろしくお願ひいたします。

それでは、今回、数値の訂正等の修正は適切になされているかと思えます。

次に、53ページの(1)作物残留試験についてですが、25～26行目にかけて、それは次の54ページの4行目からのボックスにある吉田先生のコメントを踏まえてですが、これも一旦、修正の御意見が出ていたのですが、結局、これはもとの「42.5」という数字でよいということですね。

○吉田専門委員

もとの数字に戻していただいて構いません。

○西川座長

ありがとうございます。

ということで、一つ御確認いただいているところですが、以上で植物体内運命試験と環

境に関する議論は終了したかと思えますけれども、何かお気づきの点はあればお願いいたします。

ないようですので、次に進めていただきます。説明をお願いします。

○横山課長補佐

56ページをお願いいたします。

17行目の7. 一般薬理試験以降、毒性については前回審議をいただいたのですけれども、本日、食品健康影響評価の御議論をいただく際に、また御覧いただくであろう情報について簡単に説明させていただきます。

まず、56ページの31行目からの急性毒性試験結果概要ですけれども、表48にありますとおり、親化合物のLD₅₀はとても大きい値となっております。

おめくりいただいて、57ページ以降にも情報がありますが、いずれもとても大きい値となっております。

一方、59ページをお願いいたします。

表49にありますとおり、代謝物Ⅰと代謝物Ⅲの試験がございまして、LD₅₀代謝物Ⅰですと、332～562が経口のLD₅₀となっております。

60ページの表49の一番下の行が代謝物Ⅲになりまして、こちらはまたLD₅₀が5,000超ということで、弱いものとなっております。

60ページの6行目から(2)単回経口投与毒性試験(ラット)①というものがありまして、こちらは雌雄各4匹を使っています、投与24及び96時間に2匹ずつ屠殺している試験で、単回強制経口投与で、腎臓の病理を中心に観察している試験でございます。

この試験で、180 mg/kg体重以上投与群の雌においてごく軽度の近位尿管上皮細胞空胞化が認められたという結果となっております。

おめくりいただいて、61ページの(3)単回経口投与毒性試験(ラット)②で、こちらは、1群20匹の試験で、24時間と96時間に10匹ずつ屠殺しているものです。

投与量が20、60、250 mg/kg体重で、最高用量の250まで検体投与の影響は認められなかったというものでございます。

後ほど14. その他の試験の中で腎臓の病理が単回投与で出てくるという試験がございますので、まず御説明させていただきました。

続きまして、62ページの10行目(2)90日間亜急性毒性試験(ラット)②でございます。

63ページをおめくりいただきまして、表の中の40 mg/kg体重/日以上雌雄の所見の「尿管皮質ニュートラルレッド陽性封入体」につきまして、「近位尿管曲部上皮ニュートラルレッド陽性封入体」がよいのではないかという御意見をいただいております。御確認いただければと思います。

また、63ページの10行目から(3)90日間亜急性毒性試験(ラット)③の試験です。

まず、64ページの3行目のとおり、ニュートラルレッド陽性封入体のところを「皮質尿管」と御修正いただいております。

また、6～12行目の網かけの部分ですが、この試験では回復群が置かれておまして、その結果の情報がなかったのが、今回追記させていただきました。40 mg/kg体重投与群における所見については、回復期間終了後にも認められたというものでございましたので、情報を記載しております。

その下の19行目からのボックスにありますとおり、1つ目のコメントは病理の所見に関するもの、2つ目に【事務局より】で回復期間の情報を追記した旨を説明させていただきましたところ、長野先生からは特に必要がないというコメントもいただいておりますが、扱いについて御検討いただければと思います。

反復投与試験でございますが、親化合物の試験のほかに、68ページを御覧いただくと、代謝物Ⅰの試験がございます。

親化合物では、腎臓での所見がとても目立っていたのですけれども、68ページの表62を御覧いただくと、貧血ですとか肝臓の所見が認められるものでございます。その下に、代謝物Ⅰのイヌの試験もございます。

また、70ページには代謝物Ⅲの試験も実施されております。代謝物Ⅲのほうは比較的毒性が弱いという結果かと思われまます。

72ページから長期の試験でございますが、親化合物のほかに代謝物Ⅰ、Ⅲの試験もございます。

83ページの3行目から、2年間の代謝物Ⅰ、ラットの試験でコメントをいただいておりますが、表88の網かけのところは、長野先生から、84ページのボックスのとおりコメントをいただいておりますが、最高投与量のところの網かけの貧血とか血液生化学的検査の結果の所見ですけれども、その下の用量でも同じ所見が認められているので、整理したほうがよいのではないかというコメントをいただきました。

この所見なのですけれども、83ページの脚注にありますとおり、最高用量では死亡率が非常に増加したということもあって、30 mg/kg体重/日から20 mg/kg体重/日に、半数について用量を下げて、残りについては投与29週以降、対照飼料に切りかえて、被験物質の投与を取りやめたということもあつて、検査期間が試験の終了時ではなくて、投与21週とか、途中であるということもあって、最高用量と次の用量の間を二重線にして、その下の用量以上とは書かずに、それぞれの用量の記載というまとめ方で作ってみたものでございます。内容について御確認いただければと思います。

84ページの5行目からの、イヌの代謝物Ⅰの試験でございます。

12行目からの最小毒性量で認められた所見につきましては、よりプロファイルが明確になる所見を選んだほうがよいということで、雄で赤血球数増加、雌で体重増加抑制に修正していただいております。

一般毒性は以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

56ページからの毒性試験に関することですが、これは前回の部会で既に審議済みです。ただし、それ以降に追加コメントとして提出されたところを中心に見ていきたいと思えます。

まず、63ページは前の62ページからの続きですが、表52について、63ページの8行目からのボックスに、長野先生から尿細管に関する所見のより正確な記載ということで御意見をいただいております。これの追加説明をしていただけますか。

○長野座長代理

原文のほうでは、下の8行目からの括弧に書きましたように、封入体がある場所は、腎臓における“cytoplasm of the epithelial cells of the proximal convoluted tubules”という記載がありましたので、「近位尿細管曲部上皮ニュートラルレッド陽性封入体」のほうが正確だということでコメントしました。

○西川座長

ありがとうございます。

より原文に忠実な訳にしたということですね。よろしいでしょうか。

○長野座長代理

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

64ページの3行目についても用語の問題ですけれども、「皮質尿細管ニュートラルレッド陽性封入体」という所見に修正するということですが、よろしいですかね。久野先生、いかがですか。

○久野専門委員

はい、結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

64ページの6～12行目については、事務局追記ということで、このラットの90日試験の回復期間における所見も追記してはどうかという説明があったのですが、これについては19行目からの下のボックスに、長野先生から回復期間後の情報は必要がないと思えますという御意見が出ておりますが、長野先生、御意見をいただけますか。

○長野座長代理

特に回復期間の情報は、このADIの設定にはかかわりがないと思ったのですけれども、別にあっても困るわけではありませんので、このままで結構です。

○西川座長

情報は多いほうがいい気がしますので、この追記は適切かと思いますが、いかがですか。よろしいですか。どうぞ。

○吉田委員

ぜひ先生方に見ていただいて、私もこれは残しておくべきだと思います。

というのは、普通、回復するのですけれども、実を申しますと、64ページの7行目です。近位尿細管上皮の過形成が残っているのです。これは非常に今後の発がん性も含めて重要な情報だと思うので、私はぜひここは残していただければありがたいと思います。

○西川座長

そうですね。発がんの標的臓器が腎臓であることも含めて、これがあつたほうがよりメカニズムを理解しやすいかと思います。ありがとうございました。

あとは83ページでしょうか。これは、ラットの代謝物Ⅰにおける2年間の慢性毒性試験です。

表88に関して、84ページの3行目からのボックスに、長野先生から、一番高い用量の雄、雌における貧血等の所見は、その下の用量群の雌と重複しているので、発生時期を書く必要がなければ削除して、いつもどおりの記載にしてはどうかという御意見が出ておりましたが、これも長野先生、お願いします。

○長野座長代理

事務局からさっき説明がありましたように、用量が途中で変更されたので、時期がわかるように両方を書いたという説明で納得しました。

○西川座長

ありがとうございます。

したがって、この表88は、一番高い用量とその下の用量の群は二重線で区画されていて、下の量の15/10 mg/kg体重/日の用量については「以下」という記載はないので、この記載で内容がほぼわかると思いますので、よろしいかと思います。ありがとうございました。

84ページのこれは、イヌの代謝物Ⅰに関する慢性毒性試験です。

12～13行目に、無毒性量のエンドポイントとして、グルコースの増加等ではなくて、もう少し毒性プロファイルがわかるように、赤血球の減少等にしてはどうかということで、これはもつともだだと思いますので、そのように修正したいと思います。ありがとうございました。

以上ですね。

では、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

86ページをお願いします。こちらについても前回、御審議を一度いただいた部分でございます。

親化合物のほかに代謝物Ⅰ、代謝物Ⅲの試験が実施されております。

コメントを頂戴しておりまして、95ページの5行目からの(13)発生毒性試験(代謝物Ⅰ、ウサギ)でございます。

こちらは5.0 mg/kg体重/日投与群の胎児で、早期吸収胚の増加が認められておりまして、こちらは単回投与の影響と考えると前回御議論いただきまして、無毒性量は2.5 mg/kg体

重/日が、代謝物 I の単回投与による影響の中では一番小さいNOAELとなるものでございます。

前回の審議では、この試験は抄録に載ってしまして、その前の94ページのラットのほうの代謝物 I の試験はJMPRでしか試験がなくて、これら2つで認められた吸収胚を単回投与の影響と考えるかどうかについて御議論いただきまして、ラットのほうは報告書もないのと、妊娠0～19日に投与されているということもあって、判断がかなり難しいと御議論いただいたのですけれども、JMPRのほうでは当然、レポートまで見て、ラットとウサギの両方を含めて見た上で、結果的にウサギのほうのデータを急性参照用量の設定根拠にしているという状況も踏まえて、ウサギの5.0 mg/kg体重/日の吸収胚については、単回投与の影響と考えますと御議論いただいた経緯のある部分でございます。

95ページにお戻りいただきまして、代田先生から、ウサギの早期吸収胚数の増加について、着床数に対する割合（早期胚死亡率）に有意な増加がありますかということで、急性参照用量の設定に関する場所なので、念のため確認をされるということで、コメントをいただいたものでございます。

机上配布資料3が、このウサギの試験の着床数と早期吸収胚数について、統計検定、SteelとFischer検定を実施したもので、結果的に有意差はなかったというものでございます。

ちなみに、机上配布資料1のほうで、このウサギの試験の着床数などの成績についての報告書のサマリーをコピーしたものでございまして、内容について御確認をいただければと思います。

発生毒性試験については以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

この生殖発生毒性試験についても前回審議済みです。したがって、特に議論すべきところはないのですが、一つだけ、95ページです。ウサギの代謝物 I に関する発生毒性試験について、15行目からのボックスに、代田先生から、ウサギの早期吸収胚数の増加について、有意差があるかどうかの確認がありました。事務局から説明がありましたように、有意差はなかったということです。

代田先生、追加のコメントをお願いします。

○代田専門委員

データをもう一度確認しましたところ、生存している胎児の数はむしろ高い群のほうで平均値でいきますと多くなっていたものですから、着床数が多かったために死んでいる動物が増えたのではないだろうかと思ひまして伺ってみました。

なかなか判断の難しいところなのですけれども、確かに胚死亡率の群で高くなっていることは事実で、影響であることは間違いのないと思うのですが、それを急性影響とするかどうかということが非常に難しいと思った次第です。

先ほど、有意差がないというお話でしたが、この表1のデータにしたがって有意差検定

が行われたのでしょうか。

○横山課長補佐

率というのが算出されてい wasn't でしたので、率自体が今回、改めて算出されて、統計検定がやり直しされたというものです。

○代田専門委員

そうですか。

机上配布資料1のほうをみてみますと流産ですとか、親が死んだ動物で数えられたものについては、こちらのほうでは算入されていないようなのです。統計解析の結果というのは、それは入れた状態で計算された結果なのではないでしょうか。そこのところをもう一度確認をさせていただきたいのです。

○横山課長補佐

ちょっとお時間をいただきたいです。

○西川座長

少し時間がかかりますよね。わかりました。

では、確認していただけますか。

どうぞ。

○中塚専門委員

机上配布資料3を見ると、これは流産のウサギも入っています。計算に入れています。

抄録を見ると、流産4例で、最後まで生きていた母親が9例なのです。ですから、9例で統計しないといけないのに、これは14例でやっている。いただいているもう一つの資料を見たら、それも有意差はぎりぎりですよ。そういう形で、Steel検定なので、用量相関を全然見ていないわけです。どれかの群で多重比較なので、有意差はないと言うけれども、個人的にはあるのではないかというのと、もう一つは、この検定には**Early Resorption**を入れているのですけれども、「**Resorptions**」の一番左に入れている意味がわかりませんが、「**Empty Sites**」の数がハイドースしかないのですけれども、それが入っていないのです。それを入れると、ハイドースは早期吸収胚はほとんどあるのに、対照群は一例しかないという形なので、これはもう一回やり直していただいたら、Steel検定でも絶対に有意差は出るはずですよ。

○西川座長

どうぞ。

○代田専門委員

もともと、これはとりましようということで議論が進んだところで、確認をしていただくということでお願いをしたので、確認は一応はしていただき、恐らく有意差が出てくることだろうということで、最初の議論どおりの結論でいくということで私はいいのではないかと思います。ありがとうございました。

○西川座長

統計検定はともかく、前回の部会で、仮に検定の結果がまだ不明だとしても、毒性としましょうということになったはずですから、一応その前提で進めたいと思います。ありがとうございました。

次が遺伝毒性試験ですね。お願いします。

○横山課長補佐

96ページで、まず記載ぶりですけれども、98ページの表の中の「擬陽性」は手偏なし（疑陽性）です。事務局でも過去の例などを調べました。先生、ありがとうございました。

100ページに石井先生からコメントをいただいています、表106の中の代謝物Iの優性致死試験と、101ページの中ほどに試験があるのけれども、3本の試験のうち、1本で陽性の結果が出ております。

これにつきましては、100ページの本文の6行目からで「1試験で3週目の交配で有意差が認められたが、ラットを用いたより高用量で実施された試験では陰性であった」と説明をいただいて、結論として代謝物Iに生体にとって問題となる遺伝毒性はないとおまとめいただいたところではあるのですけれども、石井先生から、JMPRとEPAはこの試験については陰性という判断をしております、その理由が見当たりませんということで、何かわかりますでしょうかということで御照会いただいたものです。

事務局のほうでも、ほかに評価書がないとか、随分調べたのですけれども、理由が載っているものはございませんで、これ以上の情報はございませんでした。申しわけございません。御確認いただければと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、今の点について、石井先生から追加の説明があればお願いいたします。

○石井専門委員

今、事務局が説明してくれたとおりののですけれども、この代謝物Iの優性致死試験ですが、1つだけ陽性が出ていて、まとめ方としては、もう一つの試験が陰性であることと、それよりも少し高い用量で行っているラットの試験も陰性であるということで、生体にとっては問題にならないだろうという判断で先週まとめさせていただきました。

ただ、調べたところ、このJMPR、EPAがどちらも陰性という結果を示していましたので、少なくともデータを見る限りでは、陰性とは判断できないデータでしたので、理由がわかればと思ったのですが、もし理由がわからないのであれば、表の下の脚注のbのところに、JMPR、EPAでは陰性と判断しているという旨を加えてみるのはどうかと考えてはいるのですけれども、どうでしょうか。

○西川座長

遺伝毒性に関する専門家はもう一人、増村先生も入っていますよね。増村さんの意見はどうなのでしょう。

つまり、JMPRとEPAがこの試験を陰性と評価しているにもかかわらず、この食品安全

委員会でこれを陽性と判断していいかどうかは、確かに躊躇しますけれども、御意見はなかったのでしょうか。

○横山課長補佐

評価書案につきましては、最初に事務局案から御提案したときにこのままの記載だったのですけれども、基本的に前回の審議の折に、陽性について御疑問をおっしゃるコメントがなくて、今回、石井先生からその点をいただいたという経緯ですので、増村先生からは特に追加のコメントなどはいただいていません。

○石井専門委員

実は、増村先生のほうにもこの旨を伝えてありまして、増村先生のほうも、EPAとJMPRは陰性ですねということは確認してもらっていますが、その理由についてはわからないというところは、2人で話はしております。

○西川座長

増村先生は、この試験だけを見て陽性としか判断せざるを得ないと言っているのでしょうか。

○石井専門委員

少なくとも先週の段階まではそういう判断でしたので、恐らくそういう答えだとは思うのです。

○西川座長

したがって、お二人ともデータ自体は陽性と判断しておりますので、この表中では陽性として、脚注にEPAとJMPRでは陰性と評価しているという追記を、石井先生の御提案どおりにしてはどうかと思います。

○横山課長補佐

仮に追記するといたしましたら、EPAとJMPRでは陰性と判断しているが、何週目かに有意差のある変化が認められたので、食品安全委員会農薬専門調査会は陽性と判断したというように、理由を書いてはいかがでしょうか。

○西川座長

そうですね。もう少し詳しく書いたほうがいいと思っています。

石井先生、よろしいですね。

○石井専門委員

はい。

○西川座長

では、そのようお願いいたします。

それでは、続いての14. その他の試験は未審議ですので、少し時間をかけて見ていきたいと思います。よろしく申し上げます。

○横山課長補佐

104ページをお願いいたします。

10行目から、まず（1）の試験です。これは、プロベネシドを前処理して試験が実施されたものでございます。こういった試験も実施されております。

次のページに結果がありますけれども、プロベネシドはクロロタロニル尿中代謝物の尿細管からの能動的分泌を機構的に阻害したと考えられたというものでございます。

105ページの18行目から（2）反すう動物の臓器及び組織における代謝速度（*in vitro*）の試験で、極性代謝物の大部分はグルタチオン抱合体であることが確認されております。

その下の（3）の試験につきましては、結果といたしまして、106ページの上のほうにありますとおり、クロロタロニルの代謝でGSH抱合体が生成されていることが考えられております。

106ページの6行目から、（4）の試験でございます。

肝臓及び腎臓のグルタチオン含有量に対する経時変化が検索されました。肝臓のGSH濃度、クロロタロニル投与9時間後までに20%、18時間後までに40%減少したが、それ以降は対照群と同様の濃度まで回復しているというものでございます。

18行目から、腎臓中DNAとの共有結合検索をされた試験がございまして、共有結合しないと考えられたとされております。

28行目からの試験では、放射能分布が確認されまして、オルガネラ画分中の放射能の54.5%がミトコンドリア画分に結合していたというものです。

37行目から、GGT阻害剤の作用を検討したもので、おめくりいただきまして、結果がございしますが、クロロタロニルの主要代謝経路として、グルタチオン抱合が関与すると考えられております。

14行目からの試験は、代謝物VIの分布試験でございます。経口投与において代謝物VI（モノチオール体）はさらにグルタチオン抱合を受け、吸収前にチオール体に分解されたと考えられております。

33行目から（9）の試験で、こちらの結果は108ページまでにわたっておりますが、クロロタロニルのグルタチオン抱合体（代謝物VI）はチオール同族体（代謝物VII）へ代謝され、腎毒性を示すと考えられております。

13行目は（10）の試験でございます。

同じように、グルタチオン抱合体（代謝物VI）はチオール同族体（代謝物VII）へ代謝されるという内容のものでございます。

30行目から（11）反復投与における腎臓中蓄積に係る検証がされたもので、シミュレーションモデルによる検討が実施された結果、腎臓中の蓄積はないものと考察されております。

109ページの3行目から（12）無菌ラットにおける代謝経路検索がなされてございまして、無菌ラットの尿中における代謝物VIIの含量は、無菌ではないラットの2%以下であったということで、腸内細菌が代謝物VI（グルタチオン抱合体）を経由するクロロタロニルの代謝に影響を及ぼすことが考えられたとされております。

14行目から(13) 肝臓及び腎臓における酵素誘導能検索試験(ラット)でございます。
GSTの有意な増加が認められておりました、肝臓、腎臓の酵素が誘導されることが考えられたとされております。

110ページのボックスについては、テーブル1に用いたデータについての説明でございます。

111ページの2行目から(14) 肝臓及び腎臓における酵素誘導能検索試験(マウス)でございます。

この試験の条件において、肝臓、腎臓の酵素は誘導されていないという結果となっております。

112ページのボックスについても、用いたデータについての説明です。

112ページの4行目から、腎細胞増殖への影響が検討されております。

PCNA染色標識細胞の出現率が非常に低かったというもので、上皮過形成が認められた雄の投与群においてもPCNA染色が認められなかったことは、染色時期が細胞増殖時期と一致しなかった可能性が考えられたとされております。

23行目から(16) 腎臓の病理組織学的検査①というのものが、単回から4回投与までの強制経口又は混餌投与による腎臓への影響が、①～⑦まで試験がございまして、検討されております。

まず、112ページの(16)の試験からですが、これは1、2、3、4日の混餌投与又は経口投与の実施で、病理の検査が実施されているものでございます。

結果といたしまして、2日間以上の強制経口投与で、近位尿細上皮空胞変性が認められております。

【事務局より】ボックスですけれども、2日間で認められたので、急性参照用量のエンドポイントとした旨を御説明させていただいております、久野先生、川口先生からは同意という御意見をいただいておりますが、長野先生からは、ほかの試験で1回の投与の結果もあるので、あえてこれを取り上げなくてもよいのではないかという御意見をいただいております。

113ページの10行目から、②の試験でございます。

こちらは、114ページのボックス内を御覧いただければと思いますが、もとの案では、1回の投与で過好酸性単球増加症の影響が認められたので、急性参照用量のエンドポイントとしたということでお問い合わせさせていただいたものでございます。先生方から、エンドポイントとしてよいという御意見をいただいております。

また、長野先生から病理の用語につきまして、「過好酸性単球増加症」は適切ではなくて「近位尿細管における単細胞壊死」のような言い方がよ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、適切な表現ぶりについて御指示いただければと思います。

114ページの2行目から③の試験でございます。

こちらは、1日又は2日の強制経口投与で実施されておりました、やはり1日で病理の

所見が認められるというものでございます。

115ページの2行目からの④の試験で、2日又は4日の混餌投与、又は2日間の強制経口投与が実施されておりました、病理の所見が認められているものでございます。

115ページの16行目から⑤の試験で、こちらは単回で実施されておりました、病理の所見が認められております。

116ページの7行目の網かけがあるところの所見につきまして、「好酸性化」ではどうかという御意見をいただいております。こちらは、JMPRに記載のあった試験ですけれども、原語のほうでは“increases in eosinophilic cells”という記載でした。どのような記載にしたらよろしいか、御指示いただければと思います。

116ページの13行目から⑥の試験で、こちらも単回で試験が実施されておりました、こちらは用量が高くて1,000 mg/kg体重なのですけれども、病理の所見が認められております。

117ページの9行目から⑦の試験です。これは13日間の投与の試験でございます。

投与4日後に近位尿細管空胞変性が認められたというもので、2週以降はまた別の所見が認められたものでございます。

17行目から(23)腎細胞増殖の評価がなされており、腎細胞増殖が前検査時点、7日後から認められておりました、投与7日後に細胞増殖が最大となり、その後、経時的に減少したという結果でございます。

118ページの8行目から(24)の試験で、前胃と腎臓への影響検討がされております。

経時変化が検討されておりました、9行目からありますとおり、前胃では投与4日以降、刺激性変化が発現したというもの。腎臓では投与7日までは近位尿細管曲部上皮の変性を特徴とした変化、投与2週以降では近位尿細管曲部上皮過形成及び尿細管肥大を特徴とした変化がそれぞれ認められたというものでございます。

119ページの5行目から(25)胃、十二指腸及び腎臓の病理組織学的検査を目的とした試験です。

腎臓のPCNA染色細胞数が用量依存的に増加しているというもの。また、胃でもBrdUの染色細胞数が用量依存的に増加したとされております。

120ページの4行目(26)胃及び腎臓の増殖性病変解析試験(ラット)で、結果については表112、113にございますけれども、前胃におけるBrdU標識数は扁平上皮の再生増殖部で高い陽性率を示し、腎臓の近位尿細管曲部上皮におけるPCNA標識細胞数は投与7日(175 mg/kg体重/日投与群)又は14日(15 mg/kg体重/日投与群)をピークに徐々に減少する傾向を示したとされております。

121ページの4行目から(27)の試験です。

こちらは*in vitro*の試験です。内容につきまして「接種区」という記載は不適切ということで、「添加群」に御修正いただいております。

ラットの胃腸粘膜表面の細胞中の細菌がクロロタロニルのグルタチオン抱合体及び同様

の挙動を示す極性代謝物への代謝に寄与していると考えられております。

その下の19行目からの試験も *in vitro* の試験でございまして、こちらも、加藤先生から21行目に追記をいただいております。

「腸壁から吸収される物質は未変化のクロロタロニルではなく、代謝物であると考えられた」とされております。ただ、代謝物は同定されていないというものです。

121ページが一番下から次のページにかけては、クロロタロニルと代謝物VIの比較でございます。

クロロタロニルで胃の所見が認められているのですけれども、VIでは認められておりませんで、胃粘膜に対する局所的なクロロタロニルの慢性刺激があるのではないかと考えられております。

表114中の網かけのところについては、「近位尿細管上皮」という追記をしてはどうかという御意見をいただいております。長野先生から原語をお問い合わせいただきまして、【事務局より】のところに記載してございます。

123ページが一番上から(30)食道及び胃の細胞増殖活性検索試験がなされており、イヌの食道と胃では細胞増殖活性に対する影響が認められなかったというものでございます。

13行目から、親化合物とその下の代謝物Iの細胞形質転換試験が実施されてございまして、形質転換誘起性は有さないという結果でございます。

また、机上配布資料2をお願いいたします。

ラットで腎腫瘍と前胃腫瘍がありまして、それについての発生機序を記載してはどうかということで、まとめの文案になります。今、親委員の先生から一部修正案をいただきましたので、読み上げさせていただいてもよろしいですか。

○西川座長

どうぞ。

○横山課長補佐

<腎腫瘍の発生機序のまとめ>のほうなのですが、今ある記載の最後の「細胞増殖が関与していると考えられた」の後に「尿細管障害の機序について、GSH抱合体-メルカプツール酸体から、C-Sリアーゼ (B-リアーゼ) によって生じるチオフェノール体の持続的暴露が関与していると考えられた」としてはどうかという案をいただきました。内容について御審議いただきたければと思います。

また、記載するといたしましたら、目立つように書くとしますと、123ページが一番下のところに、発生機序のまとめというように、わかりやすくして追記してはどうかと思いますので、御検討いただければと思います。

以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

104ページからです。最初のほうは特にコメントはいただいているのですが、まずは

113ページです。8行目からのボックスに、その前のページからの(16)腎臓の病理組織学的検査①について事務局より、この試験については2日間以上の強制経口投与で行ったものであるが、近位尿細管上皮の空胞変性が認められたことから、ARfDのエンドポイントとした。それでよいかということだったのですが、久野先生、川口先生からはそれでよいという御意見です。ただし、長野先生からは、この試験を必ずしもARfDのエンドポイントにしなくてもよいのではないかと御意見が出ておりました。

長野先生、追加のコメントをお願いします。

○長野座長代理

この(16)の試験は4日間投与です。それに対して、その後の(17)とか(18)の試験では、1回投与で明らかに腎臓の変化が出ておりますので、わざわざこれを書かなくてもいいのではないかとというのが私の意見です。

○西川座長

この試験を用いなくても、単回投与の試験があるので、わざわざこれをARfDのエンドポイントの設定に使用する試験と考えなくてもよいということですが、いかがでしょうか。結論的にはどちらでもいいと思うのですが、御意見をお願いします。

久野先生、いかがですか。

○久野専門委員

結果は矛盾しないわけですから、入れてもいいですし、どちらでもいいと思います。

○西川座長

そのほかに御意見は。川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

どちらでもいいと思います。

○西川座長

高橋先生、いかがですか。

○高橋専門委員

どちらでもいいのですけれども、(18)の試験のほうが、単回ということと、時間を追って詳細に見ているということもありますので、こちらでどうでしょうか。

○西川座長

基本的にどちらでもいいということですので、できればこの試験についてはARfDのエンドポイントのための試験とはせずに取り扱いたしたいと思います。ありがとうございます。

戻って恐縮ですが、112ページの19行目です。「PCNA染色が認められなかった」は恐らく変だと思しますので、「PCNA染色陽性率の上昇」とか、そういう表現にしたほうがいいと思います。

次が113ページに戻りまして、17行目です。これは用語の問題ですが「過好酸性単球増加症」ともとの記載があったのですが、これについて、114ページ冒頭のボックスに、この所見をARfDのエンドポイントとすることについては、久野先生、川口先生

はそれでよいとのことですが、これについても長野先生は、そうしなくてもよいという御意見です。さらに、用語についてもその下のボックスにコメントが出ています。

長野先生、追加のコメントをお願いします。

○長野座長代理

前回の私のコメントとしては、単に言葉として「過好酸性単球増加」ということ自体がおかしいので、所見として毒性とは考えられないのでエンドポイントとしなくてよいという意見でしたけれども、久野先生のほうから、用語自体がおかしいという意見が出てまいりまして、それで意見が変わりまして、これは腎臓の近位尿細管の上皮の障害を示す変化ということで、今回はARfDのエンドポイントとしたほうが良いと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それではそうするとして、この用語についてはいかがですか。

○長野座長代理

久野先生に何かいい用語を教えてください。

○西川座長

お願いします。

○久野専門委員

恐らくアポトーシスを示すような、あるいは変性を示すことだと思えるのですが、適切な言葉がすぐには思い浮かびません。

○西川座長

もともとの用語は、「単球」というのは“monocyte”なので、これは明らかに間違いだと思います。もとの原文を見ますと、“single hypereosinophilic cells”で、単一好酸性細胞、「化」をつけるかどうかは別として、そのような言葉になるのではないかと思います。恐らく意味するところはアポトーシスのようなものだと思います。

したがって、いつものようにそういう用語にして、括弧書きでもとの英文を追記する文にしたいと思います。ありがとうございました。

そうすると、次に116ページですが、これも(20)腎臓の病理組織学的検査⑤ですけれども、7行目に「好酸球」と書いてあって、これも9行目からのボックスにありますように、事務局で調べていただいたところ、“increases in eosinophilic cells”なので、好酸性細胞の増加ですね。したがって、好酸性細胞の増加として、これももとの英文を括弧書きで追記することにしたいと思います。

次が117ページでしょうか。これは前のページからの(21)病理組織学的検査⑥に関するもので、117ページ7行目からのボックスに近位尿細管の空胞化をARfDのエンドポイントとしたが、それでよいかということについて、4名の専門委員あるいは専門参考人からそれでよいという御意見が出ておりますので、そのようにしたいと思います。

あとは121ページの(27)ラット胃腸粘膜細胞によるクロロタロニルの代謝 (*in vitro*)

ということで、これは加藤先生から、8～13行目にかけて修正の御意見が出ております。「接種区」を「添加群」に修正するということですが、加藤先生、追加説明をお願いできますか。

○加藤専門委員

「接種区」とはあまり言わないと思うのです。ただ「添加群」はいいのかよくわからないのですが、「添加」と書いておけばわかるかなぐらいです。

○西川座長

ありがとうございます。

「接種」というのは確かにあまり適切でないような気がしますが、それにかえて「添加群」という言葉でよろしいでしょうか。*in vitro*にお詳しい方に御意見をいただければと思うのですが、振って恐縮ですが、玉井先生はいかがですか。

○加藤専門委員

「存在下」のほうがわかりやすいのではないかとということです。

○西川座長

「存在下」ですね。わかりました。

では、とりあえずそのように修正したいと思いますけれども、事務局でも同様な記載は今までしていたと思いますので、それと整合性を合わせる形でお願いしたいと思います。ありがとうございました。

あと、121ページの21行目に、加藤先生からパーセントの追記がありました。ありがとうございます。

次が122ページの表114について、これも用語の問題ですが、これは当初「腎巨大核」だったのでしょうか。それに対して久野先生、長野先生から御意見が出ておまして、長野先生は「近位尿細管上皮巨大核」のほうがよいという御意見です。それでよいと思うのですが、長野先生、追加はございますか。

○長野座長代理

前回の久野先生から「近位尿細管上皮巨大核」がいいという意見があったので、私はそれに賛成しました。

○西川座長

よろしいですね。どうぞ。

○久野専門委員

それでいいと思うのですが、82ページとかほかの毒性試験のところ、例えば表87とかで使っているのが、整合性などから「腎巨大核」にしようと考えました。

○西川座長

そうですね。多分「腎巨大核」ではどこの細胞の核が巨大になっているかがわからないので、この評価書を通して、先ほどの「近位尿細管上皮」を加えてよいと思います。ありがとうございました。

残りは机上配布資料2についてですが、14. その他の試験で、腎臓と前胃における腫瘍発生に関するメカニズム試験が結構たくさんやられていますので、そのまとめを書いたほうがいいということで、腎腫瘍については主に細胞増殖が関与しているということで、さらにそれに追加して、尿細管障害の発生機序として、GSH抱合体以降に引き続く反応によって、チオフェノール体ですか。

○横山課長補佐

手書きのものをお配りしてもよろしいですか。

○西川座長

できればそのようにお願いします。

そういう機序の関与が示唆されることは追記をするという説明だったと思います。

(手書き資料配付)

○西川座長

より正確に追記した部分が記載されていますので、これを見ていただいて、これでよいかを御確認いただければと思います。

非常にわかりやすく記載されていると思いますが、よろしいですね。

前資料についても、下から2行目の「本剤の有する粘膜持続的な前胃扁平上皮」というのは読みにくいこともあって、多分、持続的な前胃粘膜扁平上皮ということですよ。そのように修正したいと思います。

それで、これを14. その他の試験の最後に2つを持っていくか、一応、腎臓と前胃に分かれていますので、腎臓は腎臓、前胃は前胃の最後に持っていくという両方の考え方があられるのですけれども、事務局としてはこれらをまとめて2つとも、14. その他の試験の最後にとということだったのでしょうか。

○横山課長補佐

一番目立つのがそこかと思いました。仮にもうちょっと関連深いところとなりますと、胃と腎臓を一緒に試験している部分が結構多くございまして、例えば、120ページの(26)に増殖性病変解析試験というものがあって、胃と腎臓でやってありまして、この後は代謝などの話になるので、中に入れ込むとすればこの試験の後になるかと思っていたのです。

○西川座長

わかりました。

胃と腎臓の両方を解析している試験もあるということで、今の説明では何ページのどのあたりになるのでしょうか。

○横山課長補佐

121ページの3行目でいかがと思ったのですが、その下に*in vitro*で代謝の解析をしていますので、121ページの28行目以降でいかがでしょうか。

○西川座長

そうですね。in vitroも当然含まれると思いますので、121ページの28行目の下に、先ほどの発生機序に関する追記をしたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、そのようにしたいと思います。

最後の部分ですけれども、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

先生、少し時間もたっていますが、御休憩などはよろしいですか。

○西川座長

そうですね。その前に、吉田先生に確認していただいたことがありましたけれども、いかがでしたか。

○吉田専門委員

確認できました。私が1つ見落としていたので、もとの値で大丈夫です。

○西川座長

ありがとうございます。

では、休憩ですか。休憩なんかやっている場合ではないと思うのですけれども、どうですか。

○吉田委員

続けていきましょう。

○西川座長

そうですね。では、恐縮ですけれども、一気に最後まで行こうと思いますので、よろしくをお願いします。

○横山課長補佐

承知しました。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

もし先生方に御賛同いただければということなのですが、115ページと116ページのただの文言のところだけでございます。

(20)と(21)の試験は「病理組織学的検査」となっているのですけれども、尿検査でNAGとかGGTというと、非常に近位尿細管にセンシティブなマーカーも測っております。例えば「腎臓の単回投与における腎臓への影響検討試験」のようなもので、病理だけでは

ないことがわかるようなものに変更するのはいかがでしょうか。

○西川座長

病理組織学的検査だけではなくて、尿などを含めて影響を見ているので「腎臓への影響検討試験」は非常に適切だと思います。よろしいですね。

では、そのように試験名を変更したいと思います。ありがとうございました。

○中塚専門委員

同じページで、コメントではないですけども、116ページの一番下の行に「GGT活性」とありますよね。これを149ページの「GGT」の略を見ると「γ-グルタミルトランスフェラーゼ」となっているのですけれども、これはヒトでよくやる「γ-GTP」とは違うわけですか。肝臓の逸脱酵素とは違うのですか。

○吉田委員

腎臓の刷子縁にあります。

○中塚専門委員

このGGTというものもあるのですか。

○吉田委員

腎臓の刷子縁にあります。

○中塚専門委員

腎臓のものですか。

○吉田委員

私の記憶が正しければ、腎臓の刷子縁にもあります。

○山添委員

GGTはガンマグルタミルトランスペプチダーゼです。

○吉田委員

ペプチダーゼ。

○中塚専門委員

ペプチダーゼですよ。

○吉田委員

だから、冊子にあるのは別で用語をつけておかないとだめですね。

○中塚専門委員

そうです。用語が正しいのかが不安です。

○吉田委員

確認します。

○西川座長

それでは、確認の上、適宜修正をお願いします。

では食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

まず、記載の整備もあるのですが、食品健康影響評価のところ、ADIと急性参照用量の設定について御説明を申し上げてもよろしいですか。

○西川座長

お願いします。

○横山課長補佐

このものなのですが、先ほどから毒性試験などを御覧いただきましたが、親化合物のほかに代謝物ⅠとⅢの試験が実施されておりまして、特に代謝物Ⅰにつきましては、毒性も親よりも値が小さいですし、プロファイルも違うということがありまして、これらについてもADI若しくは急性参照用量を設定する必要があるかどうかについて御議論いただければと思います。

具体的には、129ページの<案2>のところに記載しておりますが、今のところの試験のNOAELから拾ってまいりましたADIと急性参照用量の案を記載しております。親化合物につきましては、ADIが0.018 mg/kg体重/日、急性参照用量が0.6 mg/kg体重というものでまず挙げております。

具体的には、ADIにつきましては慢性の長期の試験でございます。

急性参照用量でございますが、こちらは腎臓の影響が認められまして、それは単回でも認められることから、この数字を拾ったものでございます。

具体的には144ページで、まず腎臓の病理組織学的検査①から始まる部分がありまして、こちらは先ほど、試験名を変えたほうがよいという御指摘をいただいたものですとか、2回以上の投与で認められたものは特に挙げなくてもよいということがありましたので、整理が必要なため、後ほど整理させていただきますが、内容といたしましては、175 mg/kgを投与しますと、単回でも病理等の変化が出るというものです。

一方、この表のうちの上のほうに単回経口投与毒性試験①、単回経口投与毒性試験②というものがありまして、①のほうでは20、180、1,000の投与量で、雌の180で病理の所見が出ているというものです。

②の試験ですと、最高用量が250、その下が60となっているのですが、250でも影響がないというものです。この数字は無毒性量若しくは影響がない最大の用量を記載した数字です。

これらの175では影響が出そうで、250では出ないという情報もあるけれども、180で出たというものもあって、無毒性量として影響が出ている量から一番近い低い値が60であるという状況になっております。

これらを踏まえまして、案といたしましては145ページ、表の次のページのADI設定根拠資料のところがございますが、こちらにこれらの単回投与試験と腎臓の検討試験の総合評価ということで、60を無毒性量としてはどうかという案で作成しております。

まず、こちらで一回切らせていただいてもよろしいですか。

○西川座長

ADI についてはよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。ADIについては、まず親化合物についてですけれども、133ページの表115に無毒性量の一覧がありまして、このうちのラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験①では、無毒性量が0.7となっております。134ページに、0.7という試験があります。

その上の用量が2.7になっておりまして、ラットの長期の試験はほかに2本ありまして、②の試験では、雌雄は違うのですけれども、2.08という数字が出ておりまして、ラットの最小の無毒性量は2.08ではないか。

137ページ、一方でマウスの長期では2年間発がん性試験②で1.86という数字がありまして、これが最小の値となりますので、案としましてはこの1.86を100で除した0.018を129ページで御提案しております。

○西川座長

食品健康影響評価の詳細を見ていく前に、どういう考え方でADIあるいはARfDを設定すべきかについて議論をしたいと思います。

ポイントは、代謝物 I が親化合物に比べて毒性が強い点になるかだと思います。

まず、129～130ページにかけて、<案2>として、親化合物と代謝物 I を分けて、それぞれADIを設定する案が示されています。

まず、これについて、それがよいかの御意見をいただきたいと思います。

中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

私は対象が2つあるなら、2つに分けたほうが良いと思います。

○西川座長

ということで、案については賛成ということではよろしいですか。

それでは、それぞれの案に従ってADI及びARfDを設定することになるのですが、まず事務局から丁寧に説明していただいたのですけれども、ARfDにつきましては、単回投与による腎臓の変化に基づいて、動物種はラットですけれども、無毒性量60 mg/kg体重/日が一番小さい値ですので、それを安全係数100で除した値、すなわち0.6 mg/kg体重でどうかという提案です。

親化合物については、ラットにおける幾つかの所見を総合的に判断した一番小さい無毒性量と、マウスの試験における一番小さい無毒性量を比較した場合、マウスの発がん性試験②における値が一番小さいので、それをADIの設定根拠にしてはどうかという提案がありました。

それについてはいかがでしょうか。親化合物に関するADI及びARfDの設定についてです。

幾つか御意見をいただいているのですが、とりあえず考え方を整理する必要がありますので、それについて御意見があればお伺いしたいと思います。

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

結論としては、ARfDをNOAEL 60 mg/kgから出すことに賛成です。ADIについても、マウスの慢性の1.86 mg/kgをNOAELとして出すことに賛成です。

○西川座長

それでは問題があるという御意見があれば、ぜひお願いいたします。

特に反対意見がないようですので、一応そのような形でまとめたいと思います。

それでは、代謝物 I についても説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

代謝物 I ですが、130ページのとおり案を記載しております。

まず、急性参照用量のほうを御覧いただこうと思います。146ページをお願いいたします。

表118に、単回投与により生ずる可能性のある影響ということでピックアップしております。先ほども発生毒性試験のところで御確認いただきましたが、ウサギの「児動物」とありますが「胎児」です。申しわけございません。胎児の5 mgで早期吸収胚の増加がありまして、無毒性量は2.5です。

ちなみにラットのほうでも15で早期吸収胚がございまして、無毒性量は5という結果もございまして一番低い無毒性量が2.5となっております。130ページにお戻りいただくと、この2.5を根拠に100で除した0.025をまず提案しております。

ADIのほうですが、140ページからの表116を御覧ください。

最小の無毒性量は、3世代繁殖試験の雄の0.75になります。その理由が、その上の4.5 mg/kg体重/日の用量で、親動物と児動物の体重増加抑制だけがあったというものです。

一方、140ページのラットの2年間慢性毒性試験を御覧いただきますと、無毒性量3という値がとれています。その上の用量が15から12、途中で用量を変更しているのですけれども、体重増加抑制を含めた種々の毒性が出ている状況です。

同じラットで、より長期投与した試験があるのですけれども、3世代繁殖試験のほうでは児動物にも影響が出ていまして、親動物同士ということでもなかったもので、これらを総合評価してよろしいものかどうか考えあぐねまして、今の事務局案は130ページのとおり、3世代繁殖試験の小さいほうの値を記載しているところです。仮にラットについては長期のほうの試験を採用してもよいという場合ですと、ラットの無毒性量が3.0になるのですけれども、142ページの一番下の、1年間のイヌの試験で0.83という数字がありますので、最小の無毒性量としては、仮にラットで総合評価しても0.83になるという状況でございます。

ちなみに参考のところに海外の状況をまとめているところでございますが、JMPRが131ページにありますけれども、代謝物 I はイヌの長期を採用していることと、急性参照用量はウサギで、桁の表し方が1桁ですので、見かけの数字は違いますが、根拠は同じとなっております。

EPAは親しか設定していないので、御参考になるのはJMPRとなりますが、そのような状況となっております。

まずはそこまで御説明させていただきました。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、先ほどの親化合物について、代謝物 I についてもADIとARfDの設定について議論をしていただきたいと思います。

まず、ARfDにつきましては、ウサギの発生毒性試験における一番小さい無毒性量が2.5ですから、この2.5 mg/kg体重/日を根拠に安全係数100で除した値を設定するという提案だったのですが、これについてはいかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

では、ARfDは設定できたということにいたします。

問題はADIについてですが、先ほど説明がありましたように、一番小さい無毒性量が、141ページにありますように、ラットの3世代繁殖試験における0.75です。そのエンドポイントが親動物及び児動物ともに体重増加抑制であるということで、より長期のラットの試験ではどうかといいますと、その前の140ページのラットの2年間慢性毒性試験を見ていただくと、雌雄とも3.0で、そのエンドポイントが体重増加抑制である。

したがって、ここから2つの考え方ができると思うのですが、繁殖試験に特化した所見ではなくて、一般的な状態というか、症状として体重増加抑制があるので、より長期の試験を考慮すれば、ラットとしては3.0になる可能性が一つです。

もう一つは、事務局から説明がありましたように、親動物のみでなく児動物においても体重増加抑制がみられているので、これを総合評価することが適切かどうかについて議論が必要であるかと思えます。

それを踏まえて、次にイヌの試験での無毒性量と比較しながらADIを設定することになるのですが、まずラットの繁殖試験と慢性毒性試験を総合評価していいかどうかについて、とりあえず代田先生、御意見をいただけますか。

○代田専門委員

私は繁殖、生殖発生毒性をやるものですので、そういう子供の世代にも配慮した設定をしたほうがいいという意見を基本的には持っております。

○西川座長

例えば、親動物の体重が低いことが、児動物に影響するということは十分考えられると思うのですが、それはどうなのでしょう。

○代田専門委員

前回の3世代試験のときの議論に立ち返って、果たして妥当性があるかどうかということについて見せていただかなければいけないので、少しお時間をいただければと思います。

○西川座長

それでは、中塚先生は今の点についていかがですか。

○中塚専門委員

私も代田先生と一緒に生殖発生なので、繁殖をとりたいと思うのです。

理由は質問にありましたが、親世代、子世代、3世代全てに出ているのです。ということは、それは明らかに検体投与の影響だとわかる。

それと、ラットは慢性毒性などとは系統が違いますよね。ですから、総合評価は系統が違うので難しいのではないかと思います。

○西川座長

観察された所見は似ているけれども、2世代目、3世代目にも同様の所見がみられたことは重視すべきということですね。ありがとうございます。

長野先生、今のところはいかがですか。

○長野座長代理

私は総合評価していいのではないかという意見です。というのは、3世代繁殖試験のNOAELは0.75です。でも、LOAELは4.5です。2年間の慢性毒性試験で2年投与しても3.0というNOAELが得られているわけです。そういう意味では、今の繁殖試験での4.5より下でNOAELが出ているという意味で、NOAELとして3 mg/kgを持っていった方がいいというのが私の意見です。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

先生方へのサジェスションとして、繁殖毒性試験は暴露している時期も違うのです。受精した期間からずっと絶えず母動物を通して、あとは未成熟な時期からも暴露しているのは繁殖毒性試験だけなのです。発がん性試験におきましては、ある程度のひとり立ちするような時期から投与しているということもございますので、そのあたりも総合的に先生方に御判断いただけるとありがたいと思います。

○西川座長

一言言えば、総合評価をするには慎重に議論したほうがいいということですよ。

○吉田委員

あともう一点。比較的繁殖毒性試験からADIを設定してきたことも今まであったと思います。一番低いNOAELをとってきたというのは今までもありました。

○西川座長

ごもっともな御意見だと思いますので、3世代繁殖試験での無毒性量をADIの設定根拠

にする方向に傾いていますが、長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

少し先に行ってしまうかもしれませんが、先ほど、事務局からイヌでの1年間慢性毒性試験という意見が出てまいりましたね。私は親化合物と代謝物Iを比較してみると、一番毒性の差が大きいのはイヌではないかと思います。イヌにおいて、親化合物に比べて代謝物Iが毒性が強い。

例えば142ページの一番下の、代謝物Iのイヌの1年間慢性毒性試験のNOAELを見ると、特に雄では1.8 mg/kgでも赤血球数の減少というこのプロファイルの現象が出ています。先ほどのラットの2年間慢性毒性試験では3 mg/kgがNOAELになっているという意味合いで、私はイヌが一番感受性が高いと考えます。したがって、そのNOAELである0.83を利用できると私は思いました。

○西川座長

それはごもっともな御意見ですけれども、イヌの0.83よりもラットの3世代繁殖試験のほうが若干小さいのです。したがって、若干だからどちらでもいい可能性はあるのですけれども、それを科学的に判断したいと思います。確かに、イヌの試験はJMPRもそうですね。代謝物Iについてはイヌの試験を採用しております。代田先生、確認できましたでしょうか。

○代田専門委員

今までの議論のどおりでよいかなと思う一方、先ほど議論がありましたように、3世代繁殖試験では用量の設定が0.75の次は4.5に上がっています。一方、イヌの試験ですと、その用量の幅がかなり狭くなっているのです。用量相関性に関して言えば、こちらのほうが精度が高く出ているのかとは読み取れました。

○西川座長

その差は小さいのですが、用量設定を考慮すると、イヌの試験を採用してもよいという意見でよろしいでしょうか。

○代田専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

ということで、中塚先生もそれでよろしいですか。

○中塚専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員

議論に残りますので、この値で全てのジェネレーションはカバーするというようにこの部会では御判断されたということによろしいですか。

○西川座長

ADIについてですよね。

○吉田委員

はい。

○西川座長

そのように私自身は解釈していますけれども、それによろしいですね。

(「はい」と声あり)

○西川座長

僅かな差であるので、あまりこだわりたくはないのですが、一応、そういう形で判断したと議事録に残ってもいいかと思えます。ありがとうございました。

残りの食品健康影響評価について、議論すべきところがあれば、事務局から説明をお願いします。

○横山課長補佐

それでは、124ページにお戻りいただきまして、書きぶりですとか、あとは暴露評価対象物質を御議論いただければと思います。

まず、書きぶりとしましては、124ページの4行目からがラットの試験でして、単回経口投与後の吸収率の記載をしておりますのと、腎臓では肝臓に比べて、最高濃度に達する時間が長くなる傾向が認められたということ。あと、代謝物としてI、III、VI、VII、VIIIが認められたという内容です。

11～13行目ですけれども、代謝物IについてADIなどをお決めいただくこととなりますので、代謝物Iのプロファイルについても少し記載したほうがよろしいかと思ひまして、今回追記してまいりました。

「代謝物Iのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後96時間の吸収率は、26～30%と算出された」という内容と「残留放射濃度は肝臓で最も高く、投与放射能は主に糞中に排泄された」という内容にしました。御確認いただければと思います。

14行目からは、畜産動物を用いた試験の結果を記載しております。

19行目から植物体内運命試験の結果でございます。10%TRRを超える代謝物についての記載です。

代謝物Iが、普通の代謝試験で認められた代謝物です。

また、(9)と(10)の試験なのですが、後作物の試験と修正した試験がございまして、その内容を23行目から26行目に記載してございまして、「後作物における植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてI（にんじん根部及び頂部、豆基部及びさや並び

に小麦わら)、Ⅱ(にんじん根部)及びⅢ(レタス、にんじん根部及び頂部並びに小麦穀粒及びわら)が認められた」という記載にしております。

與語先生から、植物体内運命試験中の表38の値が修正されて%TRRが変わったので、この部分の記載も変わるのではないかと御指摘をいただきました。

具体的には、39ページの表38になるのですが、クロロタロニルと代謝物の持つてくるソースを抄録に統一したというものでして、結果といたしまして、ここに記載している%TRRが有機相の中での%TRRで、全体の総残留放射能に対する割合は算出されていないのですが、ほかに水相や抽出残渣があることを考えますと、もとの数字がこのものの本当の全体に対する数字ということになります。そうしますと、特に改めて10%を超えてくるものはないということになるのですが、全体で見てしまってよいか、それとも有機相中に出ていることもあるし、ほかの試験でも出ているので、ここはあまり細かく考えないで、有機相中で評価してもよいということであれば、記載が変わるので、御指示いただければと思います。

このような形で、代謝物Ⅰ、Ⅱ、Ⅲが10%TRRを超えるというものでございます。

125ページは、基本的に吉田先生と與語先生からのこの記載についてのコメントでして、今回は後作物における扱いをどうするかという御意見に沿って、後作物の試験の結果は別に分けて記載したというものでございます。

また、125ページの1行目からは、作物残留試験成績の結果でございます。

4行目からは、家畜の残留試験でございます。

8行目からは、まずクロロタロニル投与による影響といたしまして「主に腎臓(近位尿細管上皮過形成等)及び前胃(粘膜上皮過形成、角化亢進等)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となるような遺伝毒性は認められなかった」という記載をしております。主な所見は、腎臓は近位尿細管上皮過形成、前胃は粘膜上皮過形成、角化亢進をピックアップしておりますが、代表所見として大丈夫かどうかを御確認いただければと思います。

12行目からは、腫瘍性病変についての記載です。

前胃の乳頭腫、扁平上皮癌と、腎尿細管腺腫、癌の発生頻度の増加がそれぞれ認められたという記載でございます。

126ページに参りまして、1行目から「代謝物Ⅰを用いた各種毒性試験の結果」といたしまして、記載案を作りました。主に貧血と肝臓で、イヌで肝細胞壊死がありましたので、これをピックアップしました。あとは腎臓(尿細管変性)、全ての動物種に共通していたものに腎重量増加がありましたので、ピックアップしてみました。「発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となるような遺伝毒性は認められなかった」と記載しております。

その下の5行目からのパラグラフは、暴露評価対象物質の設定に関する部分です。

植物体内運命試験において、代謝物Ⅰ、Ⅱ、Ⅲで畜産物を用いた運命試験では、代謝物

Iが10%TRRを超えて認められました。代謝物I、IIIはラットで認められておりましたが、代謝物IIはラットにおいて認められませんでした。こちらは10%TRRを超えて認められたのが、後作物の試験のうちの一つのニンジンだけであったので、暴露評価対象物質にIIは加えなくてもいいのではないかとということで記載しております。

その下の8行目からの記載で「代謝物IとIIIはいずれもラットでも検出される代謝物であるが、代謝物Iについては畜産物残留試験における残留濃度が親化合物に比べて高かったことから、暴露評価対象物質は農産物中ではクロロタロニル（親化合物のみ）、畜産物中ではクロロタロニル及び代謝物Iと設定した」というふうに案を作成しております。

吉田先生から、代謝物IIとIIIについては、モデル的な後作物残留試験成績でしか認められていないので、そこがわかるようにすべきという御意見をいただきまして、與語先生から、7行目の下線があるところに「後作物残留試験における」という文言を入れていただきました。

16行目からが親化合物のADIの設定に関する記載で、先ほど御説明させていただきましただとおりの、無毒性量の最小はラットの0.7 mg/kg体重/日なのですけれども、ラットとしては2.08 mg/kg体重/日である。その上で、マウスの2年間の発がん性試験②が1.86 mg/kg体重/日だったので、それを採用するという内容です。

127ページの1行目からは単回経口投与等により生ずる可能性がある毒性影響について、腎臓の試験で14。その他の試験の中で175 mg/kg体重で病理の変化が認められて、無毒性量が得られなかったけれども、ラットを用いた単回投与毒性試験①、②において「無毒性量60 mg/kg体重/日が得られていることから、これを根拠として、安全係数100で除した0.6 mg/kg体重」と記載してみました。長野先生のほうから、単回投与毒性試験の60 mg/kg体重がある試験の上の用量が250 mg/kg体重で、250でも影響が出てこない。この60という無毒性量がとてもわかりにくいという御指摘で、具体的にもう一度御覧いただきまして、144ページの単回経口投与毒性試験②は、60の次が250で、250でも影響が出てこないということで、無毒性量60という数字が出てこない。ただ、総合評価をすると、145ページのとおり、60という数字が出てきてわかりにくいのではないかとということで御指摘をいただいたところです。

何かもう少し用量設定などを考慮して総合評価をすると、60になるという文言を追加したほうがよろしいかどうかという点を御指示いただければと思います。

さらに続けまして、129～130ページに、親化合物と代謝物の参照用量の記載がございます。

130ページの2行目から「代謝物Iについては」という文章で、代謝物Iのほう親化合物より最小の無毒性量が低く、毒性プロファイルも異なるので、「クロロタロニルに加え、代謝物Iに関してのADI及びARfDも設定することが適当と考えられた」という文章をまず作っております。

続けて記載をしておりましたが、こちらはイヌの0.83を選ぶということで、用量設定の差

などを考慮して0.83とした根拠を追記する必要があります。案文を作りたいと思います。

8行目以降が急性参照用量に関する記載となっております、このような内容になっております。

御審議のほうをお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、124ページの6～7行目に、加藤先生、玉井先生のコメントを踏まえて修正がなされております。ありがとうございました。

11～13行目に事務局追記ということで、代謝物Ⅰの動物体内運命試験に関する追記がなされております。

23～26行目にかけては、吉田先生、與語先生のコメントに基づいて修正がなされております。

27行目のボックスですが、與語先生から39ページの表38について、数値だけを見ると、10%TRRを超過したのも見受けられるということだったのですが、事務局からは、有機相中の%で、全体の%TRRから考えると、10%TRRを超過しておりませんということだったのですけれども、與語先生はどのようにしたらよろしいでしょうか。

○與語座長代理

事務局からも説明がありましたけれども、基本的には全体の%TRRで考えたほうがいいと思いますので、それでいくと今、ざっと見てみたのですが、おっしゃるとおり、この11.2%TRRというのは、全体からしたらさらに低くなって、10%TRRを下回ってくると思いますので、事務局の記載どおりでよいと思います。

○西川座長

特に追記は必要ないということよろしいですか。

○與語座長代理

必要ないと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

125ページの12行目に「ラット及びマウスにおいて前胃の扁平上皮癌及び乳頭腫」とあったところを「乳頭腫及び扁平上皮癌」に順番を変えたということですが、長野先生の御指摘を踏まえての修正です。ありがとうございました。

126ページで、代謝物ⅠについてもADI、ARfDを設定することになったことから、1～4行目に代謝物Ⅰについての毒性プロファイルに関する概要を追記したということです。

5～8行目にかけては、先ほど議論がありましたように、後作物試験であったことを明記するというので、7行目に追記がなされております。

與語先生、吉田先生、この「後作物試験における」を追記するだけでよろしいですね。

○吉田専門委員

基本的にそれでいいと思います。ただ、後作物試験が普通の試験ではなくて、室内でクロタロニルを添加した土を何週間もインキュベートするというのは、何を目的としていたのかがわかりにくい試験なので、この値を採用していいのかも気になるところなのですが、それでも、「後作物試験」とここに明記してあって、それを評価書の各試験のところで見ると、どういう試験をやったかがわかるので、これでもいいかと思います。

○西川座長

では、この事務局の修正案のとおりにしたいと思います。ありがとうございます。

あとは、色々コメントをいただいているのですが、既に議論が終わっているところばかりかと思います。したがって、事務局案から訂正があったのは、代謝物 I におけるADI設定だけありますので、さらに何か気づかれたところがあれば御意見をお願いいたします。どうぞ。

○與語座長代理

この食品健康影響評価は多分、事務局はすごく苦労されて文章をつくられていて、代謝物 I の暴露の問題とその毒性の問題を2か所に分けて明確に書いているのは、私はそれでいいと思うのですが、ここは質問なのですが、先ほど言った126ページの5行目以降の、何を暴露評価対象物質にしたかというのを、ここでの議論だと基本的には暴露する量的なところだけで判断しているように思えるのですが、色々な評価書を思い出してみたのですが、ここで毒性のことを何か一言言っておいて、例えば、最終的には130ページに書いてあることが大きなポイントになってきて、どう書いていいか私もわからないのですが、その辺の表現はどうですか。

○西川座長

ただいまの点について、特に畜産物中の暴露評価対象物質に、親化合物に加えて代謝物 I を設定した根拠として、毒性学的事項も含めてはどうかということですが、よろしいですか。

○横山課長補佐

ここにはラットでも認められるけれども、残留量も多いし、毒性も強いと一言加えるということではよろしいですか。

○與語座長代理

多分、簡単な追記でいいと思うのです。

○西川座長

では、そのようにお願いします。

よろしいでしょうか。どうぞ。

○山添委員

確かに、親化合物と代謝物 I については、よくわからないところがあるからだと思うのです。というのは、この代謝物 I が生体内でどうしてできるのかの記述がないのです。通常のメカニズムとは非常に考えにくい代謝物なのだけれども、実際にできてくるというこ

とがあつて、しかも毒性が強いということがあるので、その辺がある意味で少し不安感を抱くので、多分「別個に設定するのが望ましい」というふうに書いたほうがいいのではないかと思います。

○西川座長

暴露評価対象物質の根拠として、代謝物が生成する。

○山添委員

どのような機序でできるかについては不明確な点があつて、しかも毒性が比較的強いということがあるので、化合物だけではなくて、この代謝物を別個に設定するのが望ましいと判断したとか、そういう程度のことではないかと思いますが。

○西川座長

ありがとうございます。

生体内で生成するメカニズムが明確になっていないのでということですよ。

○横山課長補佐

そこは悩んだのですが、結局、代謝物はラットで出てくるけれども、その代謝物がどう毒性に寄与しているかがいま一つわかりませんが、暴露評価対象物質のところは混乱を避けるために、毒性が強いことだけを書いておいて、毒性のところは、毒性が強くてプロファイルも違うことを書くことで、そういった懸念がカバーできると思ったのですけれども、いかがですか。

○吉田委員

私も事務局の記載ぶりでよろしいのではないかと考えているのです。わからないところが多い場合に、この食品健康影響評価に書いてしまうと、余計に読み手がわからなくなってしまうので、クリアなところだけを書いて、我々のジャッジを書くというのが食品健康影響評価だと思います。今回は、代謝物は決めざるを得ないものになります。

○西川座長

ありがとうございます

山添先生、それでよろしいですか。

○山添委員

いいです。ただ、皆さんの気持ちがあはつきりしないというのは、どうやってハロゲンだけの塩素が飛ぶ反応が生体でできるのかがわからないということがあるからだと思います。

○西川座長

確かに、謎の部分が多いので、評価にも一抹の不安を覚えますけれども、一応、そうであつても評価可能である。

○山添委員

生体影響はちゃんと評価されていますので、それでいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

そのほかはよろしいでしょうか。

ないようですので、それでは、クロロタロニル及び代謝物 I にそれぞれのADI及びARfDを設定することといたします。

クロロタロニルの一日摂取許容量（ADI）につきましては、マウスを用いた2年間発がん性試験②の無毒性量である1.86 mg/kg体重/日を、安全係数100で除した0.018 mg/kg体重/日とし、急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた単回投与毒性試験①及び②並びに腎臓の病理組織学的検査①～③の総合評価における無毒性量である60 mg/kg体重を、安全係数100で除した0.6 mg/kg体重とし、代謝物 I のADIにつきましては、イヌの慢性毒性試験の無毒性量である0.83 mg/kg体重/日を、安全係数100で除した0.0083 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である2.5 mg/kg体重/日を、安全係数100で除した0.025 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、その後の進め方について事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案の修正がたくさんございましたので、もう一度お送りして御確認いただきたいと思えます。

あと、発生毒性のところで御指摘をいただいた統計検定については、やり直しの上、別途、先生方に御覧いただいて、評価書の修正が必要ないかももう一度御確認いただきます。ただ、急性参照用量の判断には関係ありません。

○西川座長

念のためということですね。

○横山課長補佐

はい。念のためです。

○西川座長

それでは、続けて説明を事務局からお願いします。

○横山課長補佐

日程でございます。

本部会は、次回は1月17日水曜日の開催を予定しております。幹事会につきましては12月21日木曜日の開催を予定しております。

今日は本年最後の部会ということで、どうもありがとうございました。

○西川座長

ほかになれば、本日の会議を終了させていただきます。
1年間どうもありがとうございました。

以上