

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

評 価 第 三 部 会 第 1 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 22 年 7 月 28 日（水） 14:00～17:21

2. 場所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3. 議 事

（１）農薬（MCPA）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）

三枝座長、納屋副座長、石井専門委員、臼井専門委員、川合専門委員、
高木専門委員、津田専門委員、永田専門委員、八田専門委員、本間専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、村田委員

（事務局）

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐
高橋評価専門官、山下評価専門官、藤井係長、久世技術参与

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 MCPA 農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 MCPA 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、定刻になりましたので、ただいまから第 1 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の先生方 9 名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、4 名の先生方に御出席いただいております。

では、以後の進行を三枝先生によりしくお願いいたします。

○ 三枝座長

皆さん、お暑い中どうもありがとうございます。

今日から新しいメンバーで審議が始まりますので、よろしくお願いいたします。今までほぼ同じメンバーでやらせていただいたんですけれども、今回から八田先生が参加してくださいますので、先生、一言ごあいさつをお願いできますか。

○ 八田専門委員

八田と申します。初めてでございますので、いろいろとわからないことがあると思いますが、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

よろしくお願いいたします。

それでは、本日は農薬 MCPA の食品健康影響評価について審議したいと思います。

今年度からそれぞれの特徴を持たせた部会になっていて、幹事会で審議する剤の割り振りをしております。今回の MCPA は、先日の幹事会で、第三部会でやるようにという御指示がございました。それで今日皆様に審議していただきます。

今日は特別に、本間先生に遺伝毒性の助っ人として来ていただきました。よろしくお願いいたします。

親委員会の方からは、4 人の先生方に来ていただきました。先生方にも審議に加わっていただければと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、お手元の資料についての説明を佐藤さんからお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、配付資料の確認をお願いいたします。

お手元の資料ですが、上から順に、議事次第、座席表、専門委員名簿になります。

資料 1 が、これまで農薬専門調査会で御審議いただきましたリストです。

資料 2 が、本日御議論いただきます MCPA の農薬評価書（案）。

資料 3 が、MCPA 論点整理ペーパーです。

そのほかに参考資料といたしまして、参考資料 1 が、MCPA で遺伝毒性試験のうち弱陽性が認められた SEC 試験の報告書。

参考資料 2 が、本間先生からいただいた遺伝毒性レビューの論文。

参考資料 3 が、納屋先生がコメントに引用しています EPA の資料。

3 種類の資料を配付しております。

以上でございます。

○ 三枝座長

過不足はございませんでしょうか。

それでは、審議に入りたいと思います。

事務局より、順次説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、MCPA の説明をいたします。

MCPA は除草剤で、我が国では 1958 年に農薬登録があります。海外では、米国などで登録があります。

MCPA には、塩の違いにより幾つか種類がありますので、この評価書には、アメリカと日本でそれぞれ用いられていますもので試験されたものを盛り込んでおります。

今回、魚介類への残留基準値の設定が要請されております。また、ポジティブリスト制度導入に伴いまして、暫定基準値が設定されている剤です。

資料 2「農薬評価書（案）MCPA」を御覧ください。

まず、8 ページです。こちらに要約がございます。ここの部分は、最後の食品健康影響評価のところで重なる部分がございます。

三枝先生から、10 行目の病理所見について修文をいただいております。

また、川合先生から、腎臓に対する所見についてコメントをいただいております。これは各試験の腎臓について、川合先生からコメントをいただいておりますし、食品健康影響評価のところにも重なりますので、併せて御審議いただければと思います。

9、10 ページは、各塩の違いに応じて剤が異なりますので、名前がずらずらと続いております。

11 ページに「6. 構造式」がございます。

MCPA が基本の骨格でして、塩の形に応じまして、ナトリウム塩、MCPA エチル、MCPA ジメチルアミン塩、MCPA エチルヘキシルエステルがございます。

12 ページ「7. 開発の経緯」を御覧ください。

いずれも除草剤ということです。我が国では、MCPA ナトリウム塩、MCPA ナトリウム塩 1 水化物、MCPA エチルが登録されています。米国では、MCPA 本体と MCPA ジメチルアミン塩、

MCPA ナトリウム塩、MCPA エチルヘキシルエステルが有効成分ということで登録されております。

13 ページから、農薬抄録と米国の資料、豪州の資料を用いまして、安全性に係る試験の概要をとりまとめております。

最初に、動物体内運命試験でございます。ラットで MCPA を用いた試験が 2 本あります。

最初の試験は、血中濃度推移の試験です。結果は表 1 にございます。

吸収は、比較的速やかです。

吸収率は、おおむね 89～90% ということで、高い吸収率でした。

14 ページ、②分布のところ、永田先生から修文を 2 か所いただいております。4 行目と 8 行目のところです。投与 3 時間後ではいずれの投与群でも血漿、血液、腎臓と放射能濃度が高かったということです。

投与 120 時間後には、多くの組織で放射能濃度が検出限界あるいはそれ以下となったということです。

③代謝です。

結果につきましては、表 2 にございます。試料を採取した時間が違いますので、永田先生から修文をいただいております。いずれの試料につきましても、主要成分は未変化体の MCPA ということでした。尿中に代謝物 K が含まれることも推測されております。

15 ページ、④排泄です。主要排泄経路は、性別、投与量にかかわらず尿中であつたということです。表 3 にその結果がとりまとめられております。

20 行目以降が MCPA を用いたラットの 2 本目の試験になります。こちらは EPA の資料を基に作成しております。

24 行目ですが、血漿中の T_{max} は投与 2～4 時間後ということで、先ほどの 1 本目の試験と大体似たような傾向が見てとれます。

主要排泄経路も尿中ということでした。

16 ページの 26 行目に、永田先生から、代謝物 L という修文をいただいております。

MCPA を用いたラットの試験が 2 本ありますので、永田先生から、比較しやすいように表にしてはどうかというコメントをいただいております。

17 ページに表を 2 つ書いてございます。上の方の尿及び糞中排泄並びに組織残留率の試験は、15 ページの表 3 の試験に、16 ページに書いてあります EPA の結果をくっつけた表になります。

2 つ目の下の MCPA 経口投与後の体内分布の表につきましては、14 ページの②分布の試験

を表にしまして、16 ページの EPA の試験の結果を合わせて表にしたものです。

17 ページの 2 行目、イヌを用いた MCPA の試験です。投与後 120 時間で排泄された放射能は 79～85% TAR ということで、ほとんどが排泄されております。

主要排泄経路は、低用量群では尿中、高用量群では糞中になっております。

13 行目にございますが、イヌでは、ラットより MCPA 排泄能が低いと考えられたということです。

ここの「ラットより MCPA 排泄能が低い」という文言ですが、食品健康影響評価の 67 ページの 11 行目、三枝先生よりコメントをいただいておりますので、後ほどこの言葉づかいをどうするかということと併せて、17 ページも修文したいと思います。

18 ページ、(4) ラットの試験です。これは MCPA と MCPA エチルを用いまして、比較試験を行っております。

結果は、MCPA エチルは体内で速やかに MCPA に代謝されるということで、MCPA、MCPA エチルの両方を用いた結果は、同じような結果が得られております。

19 ページ、(5) ラットの試験です。これも MCPA ジメチルアミンと MCPA エチルヘキシルエステルの比較試験です。

この試験の結果につきましても、双方とも 20 行目にございますように、ラット体内において MCPA に代謝され、その後の代謝は MCPA と同様であると考えられたとなっております。

動物体内運命試験は、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

永田先生、修文をいただいておりますけれども、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

全体的に動態の感想としましては、今、お話がありましたように、非常に吸収が早くて、ハーフライフが 1 時間ちょっとであるということ。それから、代謝産物があまり出ない。ほとんど未変化体のまま 80% 前後が尿中に排泄されるということが非常に特徴的な剤かと思います。

全体的に見ると、そういう意味では、動態を非常に把握しやすい剤で、動態的なレベルで言えば大きなものではないだろうと考えております。

申請のところは、1 点、先ほど表を入れていただいたというのは、きちんと把握できなかったところがあります。16 ページに書いてあるのは、EPA 評価からの結果ですね。実際、メーカーが出してきた評価の抄録の中に同じような評価がありますので、そのところが結

果的に大きく離れていなければそれでいいと思うんですけども、そのところに、変わらなかったとか、一言コメントを入れれば、この表も意味が出てくるのではないかと思いますので、その辺を御検討いただければよろしいかと思います。大きな問題はないと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。この表のつくり具合はいかがでしょう。

○ 永田専門委員

これで結構です。

○ 三枝座長

今、永田先生から、2つの試験の中で同様の結果であるとか、あるいはまったく違うとか、そういう結論的なものを一言入れればよろしいんですね。

○ 永田専門委員

一言入れればよろしいと思います。

○ 三枝座長

それはいかがですか。入れていただけますか。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 三枝座長

では、そのようにお願いします。

ほかの先生、何かコメントございますか。

ないようですから、植物体内運命試験の方に進みたいと思います。

どうぞ。

○ 前田評価調整官

この評価の前段階なんですけれども、6ページの専門委員名簿の関係です。

2010年4月1日からの農薬専門調査会の専門委員の方々の名簿は載っているんですが、以前、農薬専門調査会幹事会で出ました意見としまして、この評価に関わりました部会についてアンダーラインを引くとか、そのようにしてはどうかという御提案がございました。取扱いにつきましては、このままでもいいのか、またアンダーラインを引いた方がいいのか、そちらについてはこの部会での御議論にお任せしたいと思いますが、現状では、従前と同じ形で掲載いたしております。

○ 三枝座長

それは後で話をすることです。よろしいですか。

○ 前田評価調整官

はい。

○ 三枝座長

では、次に進みたいと思います。

津田専門委員、どうぞ。

○ 津田専門委員

質問です。この TAR、残留率が 100% を超す値というのは変ですが、このようでもいいんですか。

○ 三枝座長

放射線ではあり得ると思いますが、先生、いかがですか。

○ 永田専門委員

数値的にはおかしいんですけども、いろんなところを総合して重ねてくると、往々にして起こるんです。特に一番多いケースは、例えば尿を 10mL だと。ところが分析するのはごく微量で、個々のところを分析して、最終的に希釈倍数をかけたときに、それで集めると、結構こういう結果になるというのはあります。

だから、よほど飛び上がらない限りは、1%、2% は仕方ない実験的なデータとして御理解いただければいいと思います。

○ 三枝座長

津田先生、よろしいですか。

○ 津田専門委員

1%、2% はそうだと思いますが、10% は高い値です。そうになると信憑性ということが大丈夫でしょうかということを専門の方にお聞きしたいということです。

○ 三枝座長

津田先生がおっしゃっているのは、15 ページの表 3 辺りでしょうか。

○ 津田専門委員

これは 101% ですね。

○ 三枝座長

それは尿で 101% で、全部足すと 105% とか、それ以上。

○ 津田専門委員

16 ページの 1 行目に 96～110 とあります。

私は全くの素人ですが、110 というのは多いなと思いました。

○ 永田専門委員

今もお話のあった 16 ページの 1 行目は EPA の評価書で、実は私も EPA のこちらの評価書はあまり信頼できないというか、データの的にはちょっとどうかなと思ったのは、ケージ洗浄液中の濃度が、先ほどの 15 ページのメーカーが出してきた資料よりずっと高いんです。これは明らかに尿がケージにこびりついて乾いてしまって、それをこのようにしているだけなんですね。

ただ、この評価の内容といいますか、記述内容は、ただ単純にこのようにしか書いていないので、本来は、洗浄液は尿中の全部にはななかないかないんですが、やはりこちらのメーカーが出してきた値が正確だと思います。

先生がおっしゃるように、全部足して 10 割になってしまったというのは問題がありますが、見方としては、どこに一番量を多く排泄しているかということ判断していただくというのが一番の目的でありますので、実験データの性格でもって、確かにあるかと思うんですが、動態的な排泄のパターン、あるいはどちらにどの程度排泄させるというのは、この値で全体的な理解はできるかと思います。

○ 三枝座長

先生、納得していただきましたか。

○ 津田専門委員

納得よりも、そういうふうですかということです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、次に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、19 ページの 24 行目以降になります。植物体内運命試験です。

最初に、水稻の水耕液処理の 1 本目の試験です。次の水耕液処理と水耕液に漬けておく処理の時間が違うという試験です。

結果は、表 8 に書いてございます。根から吸収が少しあったということです。種もみへの移行は少なかったという結果になっております。

20 ページ、水稻の水耕液処理の 2 本目の試験です。

結果は、21 ページの表 9 にございます。根から少し吸収があったということですが、種

もみへの移行は少なかったというデータです。

表 10 につきまして、石井先生からコメントをいただいております。親化合物と代謝物をアルファベットの順に並べていた表だったのですが、石井先生から、抄録にある順序に直してくださいというコメントを受けて、真ん中辺りにありますが、そのように書いております。

20 ページに戻っていただきまして、先ほどの試験の後半部分です。石井先生と臼井先生から修文をいただいております。

22 ページ、水稻の MCPA を用いて葉面塗布処理した試験です。

結果は、処理葉からほかの茎葉への移行が認められたということです。根部分への移行もわずかながら認められております。

13 行目、水稻の MCPA でポット栽培の 1 つ目の試験になります。

石井先生から、21 行目でコメントをいただいております。

この試験につきましては、玄米中抽出画分の放射能は 5.7% TRR ということでした。90%を超える TRR が未抽出残渣に存在したということです。

稲わら中の主要成分は未変化の MCPA であったということでした。

23 ページ、稲わら試料中代謝物分布を表 13 にまとめてございます。

真ん中の欄の一番上のメタノール抽出画分ですが、すみません、石井先生のコメントをこちらの方で間違えておりまして「抽出画分」だけです。「メタノール」の削除をお願いいたします。

6 行目 (5) 水稻の MCPA のポット栽培の 2 つ目の試験です。石井先生と臼井先生からコメントをいただいております。この試験は、水稻の止め葉に両面塗布した試験になります。

石井先生から修文を受けたところですが、処理量の表面から内部への移行が観察されたということです。

主要成分は MCPA で、代謝物はいずれも 2% TAR 未満であったということでした。

24 ページ、表 14 につきましても、石井先生から、代謝物の並べ方に意味があるということでコメントをいただいております。MCPA への推移と植物体内における推定代謝経路につきましては、24 ページの 9 行目以降にまとめてございます。MCPA の糖抱合化が主要なものということですが、一部は側鎖あるいはベンゼン環の酸化により代謝物 C、D、F が生成するということです。それらが糖抱合化を受ける経路もあったということです。更に、極性化合物生成及び非抽出残渣あるいは玄米の場合はデンプンへの取込みも相当量あったという修文を受けております。

25 ページ、水稻の試験ですが、MCPA と MCPA エチルを使いました比較試験が行われております。

結果は、表 15 と表 16 にまとめてございます。表 16 の方は、石井先生から、先ほどと同じように、並べ方についてコメントをいただいております。

25 ページの本文も、石井先生、臼井先生から、アンダーラインの部分でコメントをいただいております。

この試験につきましては、MCPA エチルは水稻植物体内では非常に速やかに MCPA に代謝されたということで、MCPA 処理の場合と同様の結果が得られております。

26 ページ、10 行目、水稻の試験で抱合体の加水分解試験が行われております。

この試験につきましては、抽出段階で加水分解処理を行いまして、その結果は、MCPA の抱合体も MCPA として評価されていると考えられたとまとめられております。

9 行目から小麦の試験になります。

最初に、農薬抄録にありました小麦の試験です。MCPA を用いております。

結果は表 17 にございますが、玄麦における放射能濃度は 0.003 mg/kg ということで、可食部への移行は少ないと考えられております。

その次に、臼井先生からコメントをいただいておりますが、玄麦では、未抽出残渣中のデンプン画分に 40.1% TRR の放射能が存在し、MCPA が土壌中で無機化された後、植物体内成分へ取り込まれた可能性が示唆されたということでした。

麦わらでは、11.1% TRR を占める成分が 1 種類ありましたが、同定はされておられません。それ以外の代謝物で 7% TRR を超えたものはなかったということです。

26 行目、小麦の試験です。この試験は豪州資料から臼井先生が追加をという意見をいただいたものです。この試験につきましては、オリジナルの英文の情報が少なく、試験の条件がわからなかったので、結果だけになっております。

小麦において代謝物 C が生成し、更に代謝物として 4-クロロ-2-カルボキシフェノキシ酢酸も同定されております。小麦における主要代謝経路は、糖抱合化が少ないが、水稻と同様と考えられたということです。

28 ページ、(10) 植物体ホモジネート中の MCPA エステルの分解の試験です。

MCPA エチルと MCPA アリル、MCPA ブチルの名称は、28 ページの脚注一番下を書いてございます。これを用いまして試験が行われております。

この試験につきましては、結果が 11 行目にございますが、植物体中では MCPA エステルは速やかに MCPA に分解されるとまとめられております。

植物体内運命試験は、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

石井先生、修文をいただいていますけれども、コメントをお願いいたします。

○ 石井専門委員

1つは、表を修正してもらったのは、抄録に合わせて書いていただいたんです。それは基のレポートを見ないとはっきりしたことは言えませんが、多分あの順番は、TLCのRf値の順番で書いてあるので、事務局は気をきかせて、親化合物を目立つように書いていただいたんですけれども、それよりはもうちょっと情報を多くして、Rf値の順番でせっかく書いてあるのだから、そのままにしておいてもらった方がいいのではないかと、直していただいたわけです。

もう一つは、例えば20ページの辺り、臼井先生も修文しておられるんですけれども、分析方法を書かずに、いきなり無処理だ、無処理でないと言われても、何のことか全くわからないものだから、無処理区とは何だということを書き加えたつもりで、臼井先生と同じところを直しているんですけれども、書き方がちょっと違うというので、事務局は2つとも書いてしまっているの、合わせて1つにしてもらえればいいと思います。

日本では、ほとんど水稻の除草剤で、ちょっと遅い場面で使われる除草剤で、あまり穂が出るような時期まで使うものではありませんけれども、そういうことを見越して、申請者は試験をしておるんですが、可食部にはこういうものはほとんど残留しない。われには若干残留している例もありますけれども、そういう意味では、あまり食品中に残るものではないと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

臼井先生、いかがでしょうか。

○ 臼井委員

先ほど石井先生もおっしゃいました20ページの修文については、セルラーゼ処理が行われたわけですが、その表現については、石井先生の方が情報も多いし、結構だと思います。

それと、私がおの下で、例えばそれぞれ最大46%とか11%増加したと修文の案をさせていただいたのは、糖代謝物がかなり多いということで、大体その割合がわかればよろしい

のではないかと思いますして、このパーセントを案として出させていただきました。

小麦についても少し案を出させていただきましたけれども、稲の方では糖抱合体がかなり多いんですが、どうも小麦は少ないらしいんです。ですけれども、稲のところで代謝経路に追加させていただきましたように、極性化合物とか、非抽出性残渣にかなり放射能が取り込まれているということで、それらの記述もあった方がよろしいのではないかと思いますして、提案させていただきました。

追加させていただいた 27 ページの (9) 小麦は、参照論文にはアブストラクトとしてしか書いていないもので、これ以上のことはわからないんですが、小麦と水稻の代謝が似ているのではないかとこの参考になるのではないかと、引用させていただきました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、20 ページの両先生からいただいた修文ですけれども、今のお話を伺っていると、前半を石井先生の文章で、後半を臼井先生の文章に直すということでよろしいでしょうか。先生方、いかがですか。

○ 石井専門委員

結構です。数字を入れていただいた方がはっきりすると思います。

○ 三枝座長

では、そのように事務局で訂正していただくようにお願いします。

○ 石井専門委員

私の修文案のメタノール抽出物を酸エチルではなくて「酢酸エチル」の「酢」という字が抜けています。

○ 三枝座長

その脱字のところも併せてよろしくお願いします。

それでは、土壌中運命試験の方に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、28 ページをお願いいたします。

14 行目、最初に MCPA を用いました好氣的及び湛水土壌中運命試験です。

臼井先生より、29 行目以降に修文をいただいております。この試験につきましては、主要分解物は、いずれの土壌中でも二酸化炭素であったということでした。

また、25 行目にございますが、滅菌した土壌でも試験を行っておりまして、その結果を踏まえて、いずれの土壌中も MCPA の分解は非滅菌土壌よりも遅いということで「土壌微生物」という文言が 29 行目に入っております。

29 ページの表 18 に、先ほどの試験のとりまとめ表がございます。MCPA の方が経時的に減少しておりまして、二酸化炭素が逆に増えているという表になっております。

4 行目、土壌吸着試験です。MCPA を用いております。

結果は、補正した係数は 94.2～284 という値でした。

12 行目、土壌吸着試験です、MCPA と各種エステル類を用いた試験が行われております。

臼井先生より修文をいただいております。それに合わせて、表 19 も追加しております。

MCPA で一番係数が低い値になっておりまして、エステルの方で数が多くなっております。また、MCPA ブチルで一番値が高くなっております。

30 ページ、MCPA とエステル類を用いた土壌溶脱性試験が行われております。この試験につきましても、臼井先生から修文をいただいております。

MCPA を使ったもの以外の試験では、被験物質はほとんど検出されませんで、大部分が MCPA に分解されていたということです。

移動性につきましては、土壌の種類によって大きく異なっていたということでした。

14 行目（5）湛水及び畑地土壌中の MCPA エステルの分解の試験です。

MCPA エチル、MCPA アリル、MCPA ブチルを用いました試験が行われておりまして、いずれも速やかに分解され、MCPA は検出されております。

土壌中運命試験は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

臼井先生、コメントをいただいておりますけれども、解説をお願いいたします。

○ 臼井専門委員

土壌中での分解の大部分が土壌微生物によるということがあった方がよろしいのではないかと思います。

もう一つは、土壌有機物といいますか、非抽出性の残差、土壌有機物でフミン酸とか、除草剤が分解されて、そういうものに取り込まれているらしいということなんですけど、それとエステル類の土壌吸着試験、脱着試験もそうなんですけれども、土壌中で速やかに分解されてしまいますもので、その試験は滅菌土壌を用いたということです。その記載があった方がよろしいのではないかとということで追加させていただきました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。土壌細菌が重要であるということで、滅菌土壌ということは重要なポイントだと思いますので、よろしくお願いいたします。

続きまして、水中運命試験に移りたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

では、30 ページをお願いいたします。22 行目以降、水中運命試験です。

最初は、MCPA エチルを用いました加水分解試験です。

3 つの pH で条件を変えた試験が行われていたのですが、pH4 におきましては、MCPA エチルがほとんど分解されないため試験は実施されておられません。

試験の結果ですが、表 20 にまとめてございます。いずれの試験条件でも分解物質として検出されたのは、MCPA だったということです。

生成した MCPA は、いずれの pH でも加水分解に対し安定であるという結果が得られております。

31 ページ、3 行目、MCPA を用いた水中光分解試験です。

石井先生から、8、9 行目、臼井先生から 17、18 行目に修文をいただいております。

この試験結果は、12 行目にございますが、自然水中では主要分解物は MCPA であったということでした。蒸留水及び自然水中いずれも暗所対照区でも MCPA では分解が認められておりまして、分解産物は MCPA であったということでした。

臼井先生から修文をいただいておりますが、自然環境中では光分解より加水分解による分解が優先されると考察されております。

土壌残留試験も続けますか。

○ 三枝座長

はい。

○ 佐藤課長補佐

32 ページ、土壌残留試験です。

幾つかの種類の土壌を用いまして、半減期を求める試験が行われております。

結果は、表 23 にございます。一番長いものが容器内試験の畑水分状態の MCPA ナトリウム塩を用いたもので、21 日というものでした。ほかは 10 日前後という推定半減期が計算されております。

33 ページ、作物残留試験です。

この試験は、評価書の後に付いております別紙3にとりまとめております。MCPAの可食部における最高値は、最終散布59日後に収穫した小麦の0.02 mg/kgでした。稲わらの最高値は、最終散布60日後の0.53 mg/kgでした。

続きまして、魚介類における最大推定残留値です。

MCPA ナトリウム塩ですが、水産PECとBCFを用いまして計算したところ、魚介類における最大推定残留値は0.012です。

MCPA エチルの方は、同じく魚介類における最大推定残留値は0.026 mg/kgです。いずれもMCPAの値に換算してあります。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、水中運命試験以下の各試験について、石井先生コメントをお願いいたします。

○ 石井専門委員

水中光分解試験で1行消したのは、MCPA エチルは確かに減少しているんですけども、減少して別のMCPAができていたりするので、このまま続けて説明を書かないと、減少しただけでは説明不足かなと思って、むしろ表を見てくださいという意味で消したんですが、もうちょっと解説を書いた方がよければ書きますが、表を見ればわかるかなという程度のコメントです。

私の方はそんなところですよ。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

では「表21に示されている」でもよろしいですか。

○ 石井専門委員

それでもいいだろうということです。

○ 三枝座長

続いて、臼井先生お願いいたします。

○ 臼井専門委員

私の方は、文章がわかりにくいというか、誤解されるような表現でしたので、追加させていただいたということです。

○ 三枝座長

すごくわかりやすくなったと思うんですけども、これを生かしていただきたいと思い

ます。

ほかに両先生から何かございますか。

○ 石井専門委員

今の最後の魚のところまでよろしいですか。このやり方というのは、いつまでやるんですか。要するに、緊急避難的にこういう考え方で魚介類の残留基準を決めていくんですけども、こういうやり方はいつまでやるのかなと。これはやむを得ずやっているようなやり方ですので、もう少し別の考え方、環境省の方が何かやっているのでしょうかね。生物の濃縮性とか、基準の問題の辺りの情報はお持ちではないですか。

○ 佐藤課長補佐

環境省の方は、魚ではなくて、鳥でやるというのは聞いていますけれども、魚の方の動きは、今のところ、農水、厚労、環境では特に聞いていません。

○ 石井専門委員

要するに、魚の中に取り込まれるようなことがあったから、急遽こういうことを始めたんですが、すべての農薬でこういうことをやる必要があるかどうかという問題があって、やるならやるで何かガイドラインを示して、きちんとした試験をやってはどうかというのが私の意見なので、何もないから今これをやっているわけですね。では、何もなくていいのかという問題と、そこら辺りは関係省庁の間でももう少し詰められたらいいのではないかなと思うんです。今のところデータがないからこういうやり方でやっていますけれども、いつまでもやるのでしょうかということがある。

古いものをとりあえず1回全部やってしまうのはいいんですけれども、新しく、次をどうしようかというのを考えておく必要があるだろうと思います。

○ 三枝座長

今の石井先生の御指摘は大変重要だと思うんですけれども、追々いろいろ情報が出てくると思うので、事務局の方でもそういう情報収集に励んでいただいて、新しい情報があれば、こういう委員会の中でも紹介していただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、次に進みたいと思います。一般薬理試験以降をよろしくお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、33 ページ、20 行目、一般薬理試験のとりまとめ表です。

34 ページの自律神経系の瞳孔径の試験で、三枝先生より、無毒性量についてコメントをいただいております。

また、一般状態の下から 2 行目のところで、数字が間違っていたということで直してあります。

35 ページの 6 行目、急性毒性試験になります。ここから各種毒性試験の項目がありますが、日本では登録のないもの、MCPA ジメチルアミン、MCPA エチルヘキシルエチルにつきましても試験が行われておりますので記載しております。

三枝先生からは、そういった試験も残しておいた方がいいというコメントをいただいております。

36 ページ、2 行目、急性毒性試験です。

MCPA の試験結果を表 25 にまとめてございます。

9 行目から、MCPA エチル（純品）の結果を表 26 にまとめてございます。

37 ページ、MCPA エチル（純度 92～96.8%）の結果を表 27 にまとめてございます。表 26 より値が高くなっております。

6 行目、MCPA ナトリウム塩（純度 19.5～23.7%）の試験結果を表 28 にまとめてございます。

三枝先生から、純度に関する質問がございまして、事務局の方で調べたところ、抄録の 30 ページに MCPA ナトリウム塩が 19.5%のもの、残りは水分などという記載がございました。

38 ページ、3 行目以降、MCPA ジメチルアミンを使った試験、これも純度が 52～52.1%ということでしたが、EPA の資料を基にしております、詳細な情報はわかりませんでした。

高木先生より、投与経路がなかったということで追加しております。

9 行目以降、MCPA エチルヘキシルエチル（純度 44.4～48.6%）のものを使った試験です。これも残りの成分が何か、基にした資料には詳細な情報がございました。

表 30 に結果が書いてございます。投与経路が抜けておりましたので、追加しております。すみませんでした。

4 行目以降、急性神経毒性試験のラットで MCPA を用いた試験です。神経組織投与に関連した肉眼的所見と組織学的所見は認められておりません。

結果は、表 31 にございまして、無毒性量につきましては、雄で 200 mg/kg 体重、雌で 150 mg/kg 体重と設定されております。

17 行目、急性神経毒性試験です。ラットを用いております、MCPA ジメチルアミンを用いております。

この試験につきましても、神経組織投与に関連した所見は認められておりません。

無毒性量につきましては、雄で 175 mg/kg 体重/日、雌では NOAEL は設定されておられません。

40 ページ、12 行目、急性神経毒性試験です。ラットを用いまして、MCPA エチルヘキシルエチルを用いております。この試験につきましても、神経組織の投与に関連した所見は認められておりません。

この試験の無毒性量につきましては、雌雄ともに 250 mg/kg 体重/日未満ということで、NOAEL は設定されておられません。

41 ページ、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験です。幾つかの試験がございましたので、まとめて文章にしております。

最初の MCPA のウサギを用いた眼と皮膚の試験では、眼に重度の刺激性を示したということです。

2 つ目の MCPA のモルモットを用いた試験では、皮膚感作性試験の結果は陰性であったということです。

3 つ目の MCPA エチルのモルモットを用いた試験では、皮膚感作性の結果は陰性であったということです。

4 つ目の MCPA ナトリウム塩のウサギを用いた試験では、眼と皮膚に軽度の刺激性があったということです。

MCPA ナトリウム塩は純度がかなり低いものですが、モルモットを用いた試験では、陰性であったということです。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。投与経路の追加等、いろいろしていただいたんですけども、私の方から勝手に言ってしまうと、この純度という場合に、例えばここで説明していただいたんですが、これは約 20% 溶液ですね。「純度」という言い方がいいかどうかというのが 1 つ。

ほかの先生にもサジェスチョンをいただきたいのですけれども、例えば 50% 純度というと、粉体とか、溶液ではなくて、ほかのものと混ざっていてこういうものがあるんだよという印象を受けるんですが、その辺は津田先生いかがですか。

○ 津田専門委員

私はそのまま「純度」と受け取ったものだから、どうしてここから急に質の悪いものを

使ったのかという印象を持っていまして、50%でもって純度が 50 なら半分になってしまうので、25%になってしまうということかなとは思っていました。おっしゃるとおりでございます。

○ 三枝座長

川合先生、いかがですか。

○ 川合専門委員

全く同じ意見で、やはりもう少し品質のコントロールをしないと、評価が割れてしまいますね。そういう意味で、これは教訓だと思います。

○ 三枝座長

高木先生、いかがですか。

○ 高木専門委員

私もそうなんですけれども、これは実際に使う形の剤を使っているのかなと思いました。

○ 三枝座長

ナトリウム塩に関しては、20%溶液らしいんですけれども、この「純度」という表現は、英語では何となっていましたか。

○ 高橋評価専門官

通常ですと、かなり純度の高い原体を使っているのですが、これは特殊な製剤のようであり、通常、純度は企業秘密に該当するので書いていない情報なのですが、原体として用いているものが 4 種類ぐらいある情報として書こうとしたときに、このナトリウム塩なども情報として入れておいた方がいいだろうということで、あえて書いてこういう記載になってしまっているということです。

原体としては、MCPA とエチルがいわゆる通常使っている原体に相当するようなものだと思います。

○ 納屋副座長

抄録の 30 ページを見ますと、MCPA ナトリウム塩 19.5%液剤と書いていますね。だから、概念としたら「濃度」。1.2%粒剤と書いてありますので、「濃度」という概念で皆さんにとらえていただいた方が、一般消費者に見ていただくときにも誤解は少なく済むのではないかと思います。

当然、我々の評価書というのは、公開して、パブリック・コメントを受けるものですから、誤解の上でのコメントをいただくというのは避けたいですね。そういう意味からは、だれもがこんな純度の悪いもので実験をやっているのかという誤解を受けるよりは、こう

いう製剤だとか、そういったことがわかるような工夫があった方がいいのではないかと思います。

○ 高橋評価専門官

多分、ソーダ塩は製剤イコール原体なもので、多分製法でかなり水が入ってくるものなので、そのままを製剤化しているような、ちょっと特殊な剤だと思うので、今、納屋先生が言われたような書きぶりの方がよろしいでしょうか。

○ 石井専門委員

20%というのは、多分ソーダ塩をつくったらそういう濃度になるということなので、元は、例えばほかの粒状 MCPA 水溶液などというのは、70%水溶剤というのものもあるから、もっと濃いものも多分あるだろうけれども、要するに 20%というのは製剤ですね。もし製剤ならば、それはやはり「純度」というのではなくて、「濃度」でしょうね。

工業用に一般的にメーカーに供給されるのが 20%ならば、そのときは原体が 20%のものでと言ってもいいんですけども、製剤の場合は純度と言った方がいいし、それが工業用の原体ならば純度という言い方でもいいとは思いますが、いずれが見た人にわかりやすいか。

○ 三枝座長

八田専門委員、どうぞ。

○ 八田専門委員

今のお話で、例えば表 26 からずっとありますけれども、LD₅₀が製剤の 50 の量を指すのか、原剤の 50 を指すのかがさっぱりわからなくなってしまうと思うんです。ですから、指定しないといけない。

例えば表 27 で、これは 92%からでいいんですけども、表 28 だと 19.5~23.7%と幅が出てくると何を指しているのかがさっぱりわからなくなってしまうのではなかろうかと思います。幅が出ている製品というのは、複数の製品が混ざっていると考えるとよろしいのですか。

○ 佐藤課長補佐

複数の製品が混ざっているということではなくて、恐らく分析の値にそれだけ幅があるということだと思います。

○ 八田専門委員

不安定とか、質の悪い薬剤と考えたらいいんですか。

○ 佐藤課長補佐

悪いといえますか、多分 100% でなかなか保存できないようなものだと思うんです。

○ 八田専門委員

わかりました。

○ 三枝座長

永田専門委員、どうぞ。

○ 永田専門委員

印象として、純度という概念で書かれると、いわゆる半分しかないとなると、ほかは不純物と考えますね。それで毒性が出たら、実際の中の既成分の毒性ではなくて、不純物であるという可能性もあるんです。そうすると、ここで使われている純度の高い、いわゆる MCPA のような九十何% のデータとは経過的に比較できないということになってしまいますので、やはり表記として「純度」はやめて、恐らく生成するときに、いろんな水とか賦形剤を入れたりとかでボリュームが出る。

私は農薬の専門ではないですけども、稲に農薬をかけるときに、実際は粉末でするわけですから、ほかのいろんな賦形剤が入っている。結果的にそれでパーセンテージがこういう形になるのではないかという印象はあるんですが、純度で語られると、今、言ったことが問題になるかと思います。

○ 三枝座長

私の素朴な質問は、実は永田先生と同じ考え方で、十何% 純度ということは、残りの 80% 以上が、その毒性を見ている方が強いのではないかという印象を受けるわけですね。

ですけども、解説いただいたところによると、20% 溶液ぐらいで与えて、最終的に MCPA ナトリウムとしてこういう濃度になるのではないかと、今、考えが至ったのですけども、そういうことであれば、むしろ「純度」というよりは「19.5~23.7% 溶液」とか、そういう表現の方が誤解が少ないように思うんです。

例えば表 29 で「純度 52~52.1%」とありますけれども、残りの半分は何なんだということになるので、これは「52% 溶液」とか、そういう考えでいいのであれば、その辺に統一していただきたいと思います。

EPA の方は調べようがないと思うんですけども、もし表 28 の考え方が EPA で反映されるとするならば、やはり「52% 溶液」とか、そういう表現の方がいいと思います。

納屋先生、いかがですか。

○ 納屋副座長

原体といえますか、純品そのものの急性毒性試験だと、製剤になったときの毒性試験は

違うんだということをわかるようにここに書いておかないから、誤解が出るんです。

MCPA メチルについても、純度が 96% あるようなものの実験もきちんとされているし、そうではなくて十何%しかないような実験もこの中に混在しているので、すごくわかりづらくなっているし、見る人にとっても混乱を生じてしまいますので、原体と製剤だということがわかるようにして、製剤の場合には、20% 水溶液みたいなものだということがわかる記載をしておくことが必要だと思います。

○ 佐藤課長補佐

そこは確認して、そういうふうに直します。

○ 三枝座長

よろしくお願いいたします。

あと、毒性の先生方で、今までの急性毒性について、コメントはございませんでしょうか。

納屋先生、どうぞ。

○ 納屋副座長

1 つ前に戻って、一般薬理試験のところの最大無作用量について三枝先生からコメントが出ていて、死んでいるけれども、瞳孔が開いているからいいではないかという考え方はどうも理解できないんです。事務局はこれでいいんだとおっしゃっているのですが、その根拠を教えてくださいませんか。

○ 佐藤課長補佐

事務局の判断ではなくて、抄録に書いてありましたので、その注としてここに書いただけだったんです。ここは先生方に御議論をいただければと思います。

○ 納屋副座長

事務局の判断としてこのようにしましたと、この中に書いていますよ。

○ 佐藤課長補佐

抄録の方からそのまま持ってきただけでした。すみません。

○ 納屋副座長

私は 1 つ下に下げた方がよろしいのではないかと考えております。ここは下げようが、何をしようが、ADI とは全く関係のないところなので、このままの形で出して、パブリック・コメントでまたしようもないコメントをいただくよりは、下げておいた方がよろしいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、これは 300 mg/kg 体重ということで、1 つ下げて表現していただきたいと思います。

○ 佐藤課長補佐

そのようにいたします。

○ 納屋副座長

合わせて体温のところはいかがでしょうか。体温も 1,000 mg/kg 体重が最大無作用量となっているのですが、ここも全例死んでいるんです。体温が下がらずに死んでしまったというのも変な話なんです、本当にちゃんと見ているのかというのが非常に気になります、やはりこれを最大無作用量とするというのは抵抗があります。

○ 佐藤課長補佐

そこも訂正いたします。

○ 三枝座長

津田先生、どうぞ。

○ 津田専門委員

私はウサギの経験が全然ありませんが、死んだらやはり瞳孔は開くんですか。

○ 納屋副座長

死んだら開きます。死ぬ前に開くかどうかは別です。

○ 津田専門委員

縮小の状態で死んでいたわけですね。人なら、死んだら開きますよ。閉じていたら異常ですね。何かの薬物中毒を疑うということになります。

○ 納屋副座長

体温も下がらないはずはないんです。

○ 津田専門委員

だから、その辺がちょっとわからないです。

○ 三枝座長

小泉先生、よろしくお願いします。

○ 小泉委員長

この間、メタミドホスで人がいろいろな暴露を受けましたが、あれは縮腫が特徴なんです。だから、そのまま死んだときは、縮腫のままもあり得るのかなと思いました。非常に高暴露を受けたときは、コリンエステラーゼ活性阻害のときは必ず縮腫が起きますので、そういうこともあり得ます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。表 24 の訂正はよろしくお願いします。

それでは、亜急性毒性に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 佐藤課長補佐

先生、急性毒性の方の説明はいかがいたしましょうか。

○ 三枝座長

失礼しました。神経毒性の方で、先生方コメントはございませんか。

では、眼や皮膚に対する刺激性、感作性のところもよろしいですか。

どうぞ。

○ 前田評価調整官

神経毒性なんですけれども、例えば表 31 の 800 mg/kg 体重の後肢立ち上がり回数の減少ですとか、肉眼的所見、組織学的所見は認められなかったと出ているんですが、これは神経毒性とはまた別のものという解釈でよろしいのでしょうか。

○ 三枝座長

これは機能的な検索と病理的な検索で必ずしも一致しないということがあるんですけれども、機能的にこういう減少が見られた。ただし、組織的な変化はなかったと理解していただければと思います。

ほかにないようでしたら、亜急性毒性の方に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、41 ページ、19 行目以降、亜急性試験です。

最初に、ラットの 90 日間で MCPA を用いた試験です。

結果につきましては、表 34 にございます。表中の病理用語につきまして、川合先生より修文をいただいております。

あと、抄録の方で幾つか所見がありまして、比・絶対重量減少と腎石灰沈着の減少につきまして、毒性ととらずにこの表には入れていないんですが、そのことについては、三枝先生より、OK という意見をいただいております。

また、川合先生から、雄の 2,560 ppm 投与群の最後の所見だと思うのですが、好酸性小体とは何でしょうかというコメントをいただいております。

4 行目、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の MCPA の 2 つ目の試験になります。EP A の資料を用いて作成しております。三枝先生より、7 行目と 9 行目の所見について修文を

いただいております。この試験につきましても、無毒性量が雌雄とも 150 ppm という値が設定されております。

43 ページ、ラットを用いて MCPA エチルを投与した試験です。

表 35 に結果がとりまとめられております。表中の病理所見の四角で囲んであるものについては、増加傾向、減少傾向といった所見になります。ここにつきまして、三枝先生、高木先生より修文の意見をいただいております、それを反映させた表になっております。

また、抄録の方でありました 160 ppm 以上投与群の雌で認められた腎皮髄境界部石灰沈着減少については毒性としていないということで、表には入れておりません。三枝先生より、OK という意見をいただいております。

川合先生から、先ほどの試験と同じように、好酸性小体について意見をいただいております。

44 ページ、2 行目、マウスを用いた試験になります。MCPA を投与してあります。

この試験で認められた所見は、表 36 にまとめてございます。無毒性量につきましては、雄で 800 ppm、雌で 250 ppm です。最後の雌の 2,560 ppm の所見ですが、腎臓に多核化という影響がありまして、川合先生から、次の試験と併せて、この所見についてコメントをいただいております。

45 ページの 3 行目、MCPA エチルを投与したマウスの試験です。

毒性所見につきましては、表 37 にまとめてございまして、高木先生と三枝先生より、コメントをいただいております。

また、川合先生から、先ほどの試験と併せて、多核化の所見につきまして、見解を得ておきたいと希望というコメントをいただいております。この試験につきましては、無毒性量は雌雄ともに 250 ppm という値が設定されております。

46 ページ、3 行目、イヌに MCPA を投与した試験です。

この試験につきましては、三枝先生から、検体摂取量が濃度ではなくて、絶対量の方で記載してはどうかという意見をいただいております。

また、12、13 行目のところに、高木先生、三枝先生より、所見の修正をいただいております。この試験は、2 つある試験をまとめて表にしてあります。それが表 38 になります。この試験につきましては、無毒性量は雌雄ともに 25 ppm と設定されております。

47 ページの真ん中から下辺りの四角囲いのところですが、高木先生から、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雄の腎フェノールレッド保持時間延長について、基にしたアメリカの EPA の資料は矛盾するところがあるというコメントをいただいております。

47 ページの (7) イヌの亜急性毒性試験で MCPA ジメチルアミンを用いております。

三枝先生から、48 ページの 2 行目で、尿素を「BUN」に置き換えてくださいという修文をいただいております。以下、続く試験をすべて修文しております。

また、表 39 ですが、高木先生から、所見の修文をいただいております。この試験につきましては、無毒性量が雌雄ともに 20 ppm と設定されております。

48 ページ、11 行目、イヌの MCPA エチルヘキシルエチルを用いた試験です。

高木先生から、表中の用語につきまして修文をいただいております。

この試験につきましては、無毒性量は雌雄ともに 20 ppm という値が設定されております。

49 ページ、(9) ラットに MCPA を投与した 90 日間亜急性神経毒性試験です。

三枝先生と高木先生から修文をいただいております。

4 行目の雌と雄は、事務局のミスです。すみません。

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

14 行目、10 番目のラットの 90 日間亜急性神経毒性試験です。MCPA ジメチルアミンを投与した試験になります。

この試験では、FOB 及び自発運動量に検体投与の影響は認められなかったということです。

無毒性量は、雌雄ともに 600 ppm と設定されております。

28 行目、90 日間亜急性神経毒性試験です。ラットを用いまして、MCPA エチルヘキシルエチルを投与しています。

この試験につきましては、50 ページの表 41 に結果をとりまとめております。

三枝先生と高木先生から修正をいただいております。

この試験におきましては、無毒性量は一般毒性、神経毒性双方、雌雄ともに 750 ppm という値が設定されております。

50 ページ、4 行目、12 番目のウサギを用いた 21 日間亜急性経皮毒性試験になります。MCPA を投与しています。

この試験につきましては、一般毒性の無毒性量は雌雄ともに 100 mg/kg 体重/日。皮膚に対する影響は、同じく 100 mg/kg 体重/日と設定されております。

51 ページ、13 番目の 21 日間亜急性経皮毒性試験で、ラットを使いまして、MCPA ジメチルアミンを投与した試験になります。

8 行目に数字のミスがありまして、修正しております。申し訳ございませんでした。

この試験につきましては、一般毒性の無毒性量は、最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日ということです。皮膚への無毒性量は 120 mg/kg 体重/日という値が設定されております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。たくさん亜急性毒性の試験をやっていますが、順次検討していきたいと思います。

まず、41 ページの (1) ラットの亜急性試験ですが、あとでいろいろと出てくると思うんですけども、川合先生、ラットの腎の病変についてコメントをいただけますか。

○ 川合専門委員

特にコメントらしいコメントではないんですが、実は最初に抄録を見ているときはわからなかったんですけども、この資料を見た場合に、そのプロフィールがラットとこういうものだとわかりますから、むしろそう書いてある方がわかりやすいかなと思います。

それから、腎臓につきましては、後から私のコメントを総括的にお話したいと思います。

○ 三枝座長

(1) の試験について、高木先生いかがですか。

○ 高木専門委員

特にコメントはありません。

○ 三枝座長

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

ないです。

○ 三枝座長

後で話題になるんですけども、川合先生に伺いたいのは、もしこれが $\alpha 2\mu$ グロブリンであれば、これが減少したというのは、毒性に入れるかどうか。

○ 川合専門委員

別にこれは不思議なことでもないから、なぜかというところで全部話しますが、この薬剤の毒性は主に肝臓と腎臓です。それでかなりたくさんの試験で、確かに腎機能は異常を示すパラメータはあります。

その点から言いますと、病理の方は統一的な所見は、実はあまりないんですね。それで中でも問題になるのは、色素の話なんです。それでこだわってここに書いてあるんですけ

れども、ラットの場合には、あとのイヌの話と比べてくると性格が違って、これはよくいろんな加齢によって、赤い玉がよく動いたり、薬剤によって少し減量したりしますから、これは functional alteration に随伴したものだと思いますから、プライマリーな毒性でもないと思います。

ですから、ここは正しく物の性格がわかるように、半端に書くぐらいだったら、グロブリンだという話をきちんと書いておいた方が、せつかく個別資料にも書いてありますから、それを書いていた方が読み手はわかりやすいだろうと思います。

○ 三枝座長

この表の中で、2,560 ppm の雄の最後の行の好酸性小体減少は、毒性としてどうでしょうか。

○ 川合専門委員

機能的な変化が腎臓にあるから、それに随伴したものだろうと思いますから、書いておいてもよし、書かなくてもよし。私はプライマリーな毒性ではなく、随伴したものだと思います。お書きになるんだったら、せつかく物の性格がはっきりしているから、そのタームでお書きになりたいということです。

○ 三枝座長

どちらにしましょうか。除きますか。入れておきますか。

○ 川合専門委員

入れておいても別に構わないでしょう。あまり大したプライマリーな毒性の意味を持つものではないということだけ御理解願えればいいと思います。

○ 三枝座長

では、これは雄ラット固有のものであるというコメントをどこかに入れておくということとお願いいたします。

あと、(2)の「crystalluria」を「結晶尿」とするか「尿結石」とするか迷ったんですけども、結晶尿というのはきれいな言葉なんだが、私は何となくなじみがないんです。津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

現象は同じなので、わかりやすい方を使ったらいいと思います。

○ 三枝座長

先生はどちらがよろしいですか。

○ 津田専門委員

尿結石です。

○ 三枝座長

尿中に結石がある。

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

それで結構だと思います。

○ 川合専門委員

三枝先生のコメントを見て、私も教科書を見たんですけれども、教科書とか論文でも、両方の表現があるみたいですから、このレポートの中で統一してお使いになっていけばいいかなと思います。

○ 三枝座長

では、これは「尿結石」ということで統一したいと思いますので、よろしくお願いします。

(3) のラットの 90 日の試験ですけれども、高木先生からコメントをいただいていますので、高木先生、この辺の解説をお願いいたします。

○ 高木専門委員

これを直したのは、増加傾向とか減少傾向があるところも表中に書いてあったんですけれども、これについては有意差があるところだけを書いておけばいいのではないかと判断しました。それは実際に数値を見て、例えば AST が 640 ppm 以上で増加傾向で表中にあるんですけれども、よく見ると 40 ppm でも同じ程度上がっていて、160 ppm だと、またそれがコントロールレベルに戻ってという、あまりきれいな傾向がないという例がありますので、有意差があるものだけに直すことにいたしました。

あと、脱毛が雌の 640 ppm 以上で見られておりますので、これも追記いたしました。

以上です。

○ 三枝座長

今のお話からすると、有意差のあるものだけを記載する。基本的にそういう考え方です。私も増加傾向とか、減少傾向というものも入っていたので気になったんですけれども、この表の中には有意差があるものだけを記載するという方向で訂正していただきたいと思いますので、よろしくお願いします。

好酸性小体は、先ほどのお話でよろしいですね。

(4) の実験でマウスなんですけれども、後でもまた出てきますが、ここでも尿細管上皮

の多核化といういやらしい所見があるんですが、これについては、川合先生よろしく願います。

○ 川合専門委員

実は、この病変の意味が何を示しているかよくわからないというのが正直なところですね。なぜかといいますと、これを下手にとると腫瘍性の変化ではないかということにも大きく広がりますから、無理かもしれないけれども、入れられるのなら、試験者のコメントぐらいいは入れておいた方がいいのではないかと思います。ちょっと判断がつかねる微妙な表現だと思います。

もし可能であれば、やはり試験者サイドに1回フィードバックした方がいいだろうと思います。そうでないと、えっということでお読みになる方が出てくるだろうと思います。

○ 三枝座長

津田先生、この点はいかがですか。

○ 津田専門委員

あまり見たことがないのでよくわからないのですが、多核化というのは幾つぐらいの核になっているんですか。

肝細胞だったらよくあって、これは再生機転の1つと考えますけれども、同じようなことだと思います。ですから、取っても別に腫瘍化とは違うので、誤解を招くことはあまりないと思います。

○ 川合専門委員

単なる hyperplastic なもので、反応性で少し増殖するんだという範囲でとらえられればいいけれども、ちょっとここが微妙な用語だなと思います。しつこいですけれども、確認がとれるようだったら、とっておいた方がいいかなと思います。

○ 三枝座長

高木先生、いかがですか。

○ 高木専門委員

それで結構かと思います。

○ 三枝座長

ここで大きな問題は、資料を要求するかどうかということになるんですけれども、2つの考え方があると思います。津田先生もおっしゃったように、これはある意味の再生の形であるとするならば、あともう一つ、非常に高い濃度でしか出ていないということを考慮すれば、それほど重要な所見ではないという理解もできると思います。その辺は、川合先

生いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

津田先生の御意見は大変傾聴に値すると思うんですけれども、もしそうだったら、括弧をして「(再生)」ぐらい入れてくるのだったら、私は納得できると思います。要するに、読者が妙なように理解してほしくないから、我々の判断で、これは再生なら再生を括弧をして入れておいたらどうかと思います。

○ 三枝座長

たしか抄録の中では、報告者はほとんどコメントしていなかったと思いますね。ですから、申請者そのものもというか、試験をした方もそれほど重要ではないという判断ができると思うので、一種の再生表現というような一言を入れればよろしいですかね。

○ 川合専門委員

どこかにね。

○ 三枝座長

津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

そうであるかわからないので、私、原文を読んでいないのですが、英語だと「multinucleated」になっているんですか。

○ 佐藤課長補佐

抄録の 119 ページの真ん中に表がありまして、その下の 3 行目に「多核化が認められた」と書いてあるんです。

○ 津田専門委員

だから、本当に再生かどうか、腫瘍性のこともわからないのですが、大したことではないので、そのままいいのではないのでしょうか。

○ 三枝座長

そのようにしたいと思います。

○ 津田専門委員

このところが ADI に影響するとかでもないのね。

○ 三枝座長

全然関係ないですね。では、これはそのまま残すということにしたいと思います。

(4) と (5) の尿細管上皮の多核化は、今の話で一応けりがついたということで、よろしくをお願いします。

それから、(6)の2つの実験はEPAでのものだと思うんですけども、2つの実験を1つにまとめるのに、これは私の個人的な判断だったんですが、それぞれ目標が0、3.0、12.0、48.0 mg/kg 体重/日と、ある目標を定めた試験を繰り返しているので、幅を持たせて表現するよりは、こういう目標値を書いた方が理解しやすいのではないかとというのが私の考えなんです、その辺を先生方に議論していただきたいと思います。

川合先生、いかがですか。

○ 川合専門委員

今のお話は、そのとおりだと思います。これは実験する方の都合もあるんですけども、やはり評価する方もよりわかりやすく、絶対用量できちんと出された方が、誤解を生まなくていいと思います。ですから、三枝先生の御意見には賛成いたします。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

私も賛成いたします。

○ 三枝座長

津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

用量をどちらで示すかということですか。

○ 三枝座長

表の一番左側の投与部分の表現の仕方です。

○ 津田専門委員

ppm か用量でやるかということですね。

今までは ppm でずっときたような理解でしたが、どこかにどれだけに相当するかということがあれば、たしか前に換算値があって、示してほしいと私が事務局にお願いして、出していただいたこともあります。どちらでもいいと思います。今までのものを急に変わると、わかりにくくなることもあります。というのは、今までは何 ppm のところで毒性所見がないというふうにやっていますので、それを mg/kg 体重/日にすると、かえってわかりにくくなるということもあるのではないかと思います。

○ 三枝座長

それは重々承知の上で。といいますのは、今までの表というのは、すべて先生がおっしゃるとおり、ppm で表現してあるわけなんです。たまたまこれが2つの試験を1つの表

にまとめていて、それぞれが目標値は一緒なんだけれども、濃度が違うんですね。そこでわかりにくいかなということです。

ですから、今、津田先生におっしゃっていただいたように、基本は ppm で、括弧書きか何かで目標値の 48 mg/kg 体重/日とかを併記していただくということによろしいですか。

○ 津田専門委員

その理由は、これは ppm でやったのはそのとおりの試験のデータですね。それで mg/kg 体重/日にすると、換算値があって、体重と食事摂取量からして、どんな検定になるわけですね。そうすると、そこに少し別の要素が入ってくるので、やはりもともとの投与した濃度は、しっかりと書いておいた方がいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、元の ppm での表現も残すということで、併記ということをお願いできますでしょうか。

納屋先生、それによろしいですか。

○ 納屋副座長

結構です。

○ 三枝座長

この試験で、高木先生の方からコメントをいただいていますので、その辺の解説をお願いいたします。

○ 高木専門委員

表中の字句の直しで「フェノール色素」と書いてありますが「フェノールレッド」と書いてありますので、そのように直しました。

あとは、この表では 3 mg/kg 体重のところで、雄雌ともフェノールレッドの保持時間延長と書いていますが、EPA の基の資料を見ると、NOAEL の設定が 15 ページでは雄を基にしているのに対して、14 ページの下から 8 行目では、「except male」と雄を基にしていなくて、そこがちょっと矛盾しているところで、恐らくどちらかが正しいのだと思うんですけども、どちらかわからないので、わからないと正直にコメントしました。

○ 三枝座長

これについては、事務局からもお答えがあるようなので、その辺も説明していただけますか。

○ 佐藤課長補佐

これは EPA の資料を基にして作成した部分なのですが、基にした資料が薄いドッチファ

イルの参考 5 の 14 ページに書いてある試験です。ここで下から 2 つ目の段落の 2 行目の最初のところに「except male」と書いてあります。それで雌だけなのかなと思うところなのですが、隣の 15 ページの 5 段落目の 3 行目で「遺伝子 (males only)」となっているということで、原文の矛盾がありまして、どちらが正しいのか、確かに高木先生のおっしゃるようにわからないところです。

○ 三枝座長

これは判定しようがないんですね。

お願いします。

○ 前田評価調整官

14 ページにあるとおり、3 と 12 でしか見られなくて、48 で見られていないのかということについて、これは用量相関性があると判断するのか、なしと判断するのかということなのですが、そちらとしてはいかがでしょうか。

○ 三枝座長

どうしますかね。

1 つの逃げ手としては、この前の幹事会ではありませんけれども、EPA がこう判断しているので、私たちはそれを否定する根拠もないし、肯定する根拠もないので、この際は四の五の言わずに、EPA の判断に従うというところでいかがでしょうか。文章もあいまいですし、こちらにも NO という理由もないし、Yes という理由もないので、この際は、この前の幹事会の取り決めに従いまして、EPA の判断をそのまま鵜呑みにするというところで決着したいと思います。

小泉先生、よろしいでしょうか。

○ 小泉委員長

はい。よろしくお願いします。

○ 三枝座長

では、これはもう議論せずに、EPA の判断に従うという結果だけを記載することにしたと思います。

次に進みまして、(7) のイヌの実験なんですけれども、今まで BUN としてあったのが突如 Ure に変わってしまったんですが、EPA 中の表現でも「urea」というのと「urea nitrogen」と言っているのと両方あるので、その同義語として Ure は使われると思うので、BUN ということにしたいと思うんですけれども、納屋先生、よろしいですか。

○ 納屋副座長

結構です。

○ 三枝座長

あとは、高木先生から追加のコメントがありましたけれども、先生これについてはいかがですか。

○ 高木専門委員

これは 16 ページに「ALT 増加」「PTT 延長」と書いてあるので、それを表中に追記しました。

○ 三枝座長

それは追加ということで、よろしくお願いします。

あと、(8) のイヌの実験なんですけれども、高木先生から、間質性肝炎ということですが、間質性肝炎というのはあまり聞かないんですが、これはいかがでしょうか。

○ 高木専門委員

「interstitial」と書いてあったので、それを入れたんですが、ほかの先生方に訂正していただければと思います。

○ 三枝座長

津田先生「間質性肝炎」という言葉はいかがでしょうか。

○ 津田専門委員

想像がつきません。

○ 川合専門委員

実は私ももう一度用語を調べてみたんですけれども、一般的にはこの用語はあまり使わないでしょう。病態がちょっと違うのではないかと思います。ですから、私はあいまいにしておいた方が無難かなと思います。

○ 津田専門委員

肝臓はもともと間質に乏しい組織で、もしあるとすれば portal area しかないのですが、肝炎だったら、portal area の炎症ですから、間質性という言葉を入れる必要はないし、どうしてあるのかわかりません。

○ 三枝座長

高木先生、なしでよろしいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 三枝座長

廣瀬先生、お願いします。

○ 廣瀬委員

これは基の評価書を見ると、「chronic interstitial inflammation」となっているんですね。ですから、「慢性肝炎」というのもおかしいと思うんです。恐らく、単に肝臓の間質、つまりグリソンのところに細胞浸潤がある程度の変化ではないかと想像するんです。そうすると、単に間質の炎症性変化とか、そういう記載の方がいいのかなと思っております。「慢性肝炎」となると、やはり肝細胞に壊死かあったりという変化が伴ってきますので、それとはちょっと違うものかと思っています。

○ 三枝座長

非常にあいまいな「chronic interstitial inflammation」という表現なんですけれども、恐らくは廣瀬先生が解説していただいたように、バイルダクトの周囲辺りにリンパ球が浸潤しているようなものだとは想像できるんですが、そうなるともう肝炎ではないですね。

○ 津田専門委員

グリソン鞘に炎症細胞浸潤があるのは、一般的に肝炎の所見なので、この場合、肝細胞がどうのこうの書いていないので、どちらかわからないんですが、括弧をして、グリソン鞘の炎症細胞浸潤と入れておいたらどうですか。

○ 三枝座長

そうですね。では、この表現は「肝炎」ではなくて「間質細胞浸潤」とか、そういうあいまいな表現でよろしいですね。間質というのは「間」の「質」です。

○ 津田専門委員

グリソン鞘で、portal area でいいのではないですか。間質というのは、そこしかないでしょう。

○ 三枝座長

そうですね、portal area と明言してしまってもいいですか。

○ 津田専門委員

「portal area の炎症細胞浸潤」でいいと思いますよ。

○ 三枝座長

事務局、よろしいですか。

○ 佐藤課長補佐

そうしましたら、上の表 39 にも「慢性間質性肝炎」というのが、雄と雌の 360 ppm の表の中にありますので、そこも同じようにしますか。

○ 三枝座長

そこも同じように変えてください。

次に（9）90日のラットの試験ですけれども、これはEPAの表現の中に「alterations」という表現があったので、私の方で修文させていただいたのは、「肝細胞の好酸性化及び顆粒化を伴う顕著な肝細胞オルタレーション」としたんですが、この辺は高木先生、いかがですか。

○ 高木専門委員

「オルタレーション」という言葉はあまりなじみがないので、片仮名表記でいいのかなと思いますが、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

津田先生、この日本語はあるんですか。

○ 津田専門委員

「肝細胞の好酸性変化」でいいのではないですか。生物学的には、肝細胞の壊死の1つの単細胞壊死のときは、eosinophilic necrosisとかということにつながる可能性が病変だと思うので、好酸性変化で十分だと思います。

○ 川合専門委員

私も今の御意見に賛成で、オルタレーションでいうと、言葉の響きとして、腫瘍性の変化をバックグラウンド的に思い出す方もありますから、それを支える意味で、むしろ原案の方が今の先生のお話よりいいと思います。これはかえって混乱を生むと思います。

○ 三枝座長

では、私の修文はなしということで、元に戻していただけますか。

○ 納屋副座長

すみません、よけいなことですが、修文なしということではなくて、ここは「顆粒化を伴う好酸性変化」とするのが一番スマートにいくのではないかと思います。いかがでしょうか。

○ 三枝座長

先生方はそれでよろしいですか。

では、そのように変えていただけますか。よろしくお願いします。

次に、（10）は特になかったんですけれども、（11）は言葉の間違いで、多分「lenticular」というのが「retinal」の間違いだったと思います。その辺は高木先生と私もすぐわかりました。

あとは、川合先生、「hypocellular marrow」は日本語としてどうでしょう。

○ 川合専門委員

日本語と英語の間に少し距離があるみたいですが、
「低形成」みたいなことぐらいで丸く収めた方が無難だと思います。

○ 三枝座長

もともとの事務局の方からは「低細胞性骨髄」という表現で、「hypocellular marrow」をそのまま訳していただいたんですが、
こういう言い方は、津田先生いかがですか。

○ 津田専門委員

この「骨髄細胞減少」でいいと思います。骨髄低形成と言ってしまうと、相当甚大な病変に思われるので、「hypocellular marrow」というのは細胞減少ぐらいの意味ではないか
と思います。

○ 三枝座長

高木先生、いかがですか。

○ 高木専門委員

それで結構です。

○ 三枝座長

では、これは「骨髄細胞減少」ということでお願いします。

この表はそのぐらいですね。

あとは数字の記載の間違いとかでしたので、これは訂正していただければと思います。

○ 高木専門委員

数字の間違いで、49 ページの下から 3 行目の「750 ppm」は「75 ppm」の間違いです。

あと、表 41 の 750 ppm 以上の「腎比重量減少」は「腎比重量増加」です。

○ 三枝座長

事務局、今の点はよろしいですか。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 三枝座長

では、その辺の訂正もよろしく願いいたします。

次に、11 番目の慢性毒性試験に進みたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

51 ページ、12 行目以降です。

○ 高木専門委員

すみません、もう一個だけ訂正があります。

50 ページの 21 日間亜急性経皮毒性試験の無毒性量の「100」は「10」に訂正をお願いします。

○ 三枝座長

50 ページですか。

○ 高木専門委員

50 ページの下から 1 行目の「無毒性量は 100 mg/kg 体重/日」を「無毒性量は 10 mg/kg 体重/日」にしてください。

○ 三枝座長

これは 10、100、1,000 となっていますね。

○ 高木専門委員

100 でいろいろ皮膚に影響が出ています。

○ 前田評価調整官

確認ですが「100」を「10」に変えるということでございますね。

○ 高木専門委員

そうです。

○ 三枝座長

では、これを「10」に変えてください。

慢性毒性をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

最初に、1 本目のイヌの MCPA を用いた試験です。

この試験で認められた毒性所見は、表 42 にまとめてございます。

三枝先生から修文をいただきました。

川合先生から、腎臓に対する色素沈着についてコメントをいただいております。

この試験につきましては、無毒性量は雌雄ともに 1 mg/kg 体重/日と設定してあります。

52 ページ、2 本目のイヌの MCPA を用いた試験です。

表 43 に毒性所見をまとめてございます。

三枝先生と高木先生から修文をいただいております。

川合先生からは、腎臓に対する所見につきましてコメントをいただいております。

この試験につきましても、無毒性量は雌雄ともに 6 ppm という値です。このイヌの MCPA

の 1 年間慢性毒性試験の 2 つ目の試験の無毒性量が最小ですので、今のところ、これが ADI 設定の根拠になっております。

13 行目、ラットの MCPA を用いた 2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験の最初の試験になります。

検体投与に関連して、発生頻度の増加した腫瘍性病変はありませんでした。発がん性も認められておりません。

無毒性量は、雄で 20 ppm、雌で 200 ppm と設定されております。

認められた所見につきましては、表 44 にございます。

高木先生より、1 か所修文をいただいております。

53 ページ、6 行目、ラットの MCPA を用いた併合試験の 2 つ目の試験になります。

この試験につきましても、検体投与に関連して、発生頻度の増加した腫瘍性病変はありませんでした。発がん性もなかったということです。

12、13 行目に、三枝先生より修文をいただいております。併せて表も修文してあります。

この試験につきましては、無毒性量は雌雄ともに 80 ppm という値になっております。

認められました所見は、表 45 にまとめてございまして、これは EPA の資料を基にした試験になります。

高木先生から、EPA で 80 ppm で認められた毒性所見を規定しているんですが、その部分については同意できないというコメントをいただいております。

54 ページ、4 行目、マウスの MCPA を用いた 2 年間発がん性試験の最初の試験になります。

8～10 行目にかけまして、高木先生から追加のコメントをいただいております。

この試験につきましては、無毒性量は雌雄ともに 200 ppm という値が設定されております。

認められた所見については、表 46 にございます。この試験でも腎臓に影響がありまして、川合先生よりコメントをいただいております。55 ページの上の四角囲いの中に書いてございます。

55 ページ、3 行目、マウスの MCPA を用いた 2 つ目の試験になります。

この試験で 9 行目のところですが、500 ppm 投与群の雄の体重増加抑制につきまして、三枝先生よりコメントをいただいております。

認められた所見は、表 47 にございますが、三枝先生、高木先生より修文をいただいております。

この試験につきましては、発がん性はなかったということで、無毒性量は雄で 100 ppm、

雌で 20 ppm という値が設定されております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、順番に行きたいと思います。

(1) イヌの 1 年間の試験で、また尿細管上皮の色素沈着ということで、川合先生からコメントをいただいています。先生、よろしくお願いします。

○ 川合専門委員

これは私の意見として、要約のコメントを全部変えていきました。どうも、この試験の色素沈着がドーズ・リミテッド・ファクターみたいな感じにたまたまなってしまったんですね。ということは、これの病態をはっきりしないといけないなど、責任を持って我々が評価するためには、そこが私の考え方の基本でございます。

ただ、この色素沈着のプロフィールが実ははっきりしないんですね。それこそ、イヌ属では亜急性では出ていない。それから、ほかの動物種では出ていない。どんなプロフィールなのかも判然としない。2 本目の試験の場合には、同じように出ているけれども、この実験で行ったものとどうも頻度の出方が違うみたいだ。つまり、②の試験の方は、対照群を含めて頻度が増加したような形ですから、ネイチャーとしてはバックグラウンド的にあるようなものの性質かもしれないけれども、①の試験の方は、コントロールと低用量はゼロなんですね。ですから、この試験の色素だけは、この資料を見ても全く特徴が書いてなくて、唐突にぼんと出てきたんです。

ですから、これは大変に意味深なところで、評価に当たっては、一度試験者のコメントを得た上で、判断しないといけないと思います。

ただ、結論的に申しますと、肝臓と腎臓がこれのターゲットだと言いますけれども、腎機能に関しては、各試験で同じように出ている。不思議なのは、②の試験のここだけで唐突に色素としてあいまいで、特徴としてもさりげないのが出てくる。

そうなりますと、我々評価する側としては、もう一度仕切り直しをして、考えてみないといけないし、私はプライマリーに色素沈着症がこの薬物の毒性の特徴だと言い切るには、少し早いだろうと思います。もう少し吟味してみる必要があると思います。そういう意味でございます。

ですから、腎臓に関しては、現在の段階では、腎機能の変動を全面的にうたう以外に仕方がないと思います。ですから、①イヌの試験の事実を全く無視せよとは言いませんけれども、あまりこれを大きくとらえ過ぎないように、全体の評価としては考えるべきだと思います。

います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。その点について、高木先生いかがですか。

○ 高木専門委員

私も同じような意見で、腎臓の皮質の色素沈着がどんな色素なのかというのは興味があります。ただ、それがわかったからといって、どれぐらいリスクアセスメントに役立つかというのはわからなくて、その上に書いてある BUN とか Cre とかと総合的に評価していく必要があると思います。

○ 三枝座長

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

高木先生の御意見でいいと思います。

○ 三枝座長

これは改めて総合的に議論しなければいけないと思うんですけども、確かに川合先生がおっしゃるように、機能的には BUN、Cre がはっきりと異常を示しているので、確かに機能異常はあるということははっきりしているんですが、それと病理変化とがどうつながってくるかというのは明らかでない。これは先生方、意見が一致するところだと思います。

ですから、それについては、総合的なところでもう一度議論したいと思いますので、とりあえず、この場はこれで終わりにしたいと思います。

(2) の実験もそうなんですけれども、ここで高木先生の方から甲状腺の追記がありましたけれども、これは高木先生からでしょうか。

○ 高木専門委員

これは臓器重量が絶対と比重量で増加しているということと、恐らくそれに対応しているのだろうと思いますけれども、ろ胞の過形成が認められたということで記載しました。

ただ、1 例だけなので、括弧で (1 例) と正確に記載しました。

○ 三枝座長

これは一応毒性所見としてとらえた方がよいという御意見ですか。

○ 高木専門委員

絶対とは言えないんですけども、絶対ないとも言い切れないので、一応入れておこうと思いました。

○ 三枝座長

わかりました。

あと、言葉のことです。高木先生は限局性と書かれていますけれども、ほかのところもそうなのですが、「Focal」という言葉は、普通は「巣状」と統一した方がいいのではないかというのは、今まで何回か議論されたと思うんですけれども、津田先生、その点はいかがでしょうか。

○ 津田専門委員

前の専門部会でもそういうことがあったときに「Focal」の方がいいのではないかとになりました。

○ 三枝座長

そうすると「巣状」という表現でよろしいですか。

○ 津田専門委員

書いた人がそのとおり考えているかは、また別の話です。

○ 三枝座長

高木先生、これは「Focal Hyperplasia」でよろしいですか。

○ 高木専門委員

「巣状」で結構です。

○ 三枝座長

では、これは「限局性」ではなくて「巣状」ということでお願いします。

ほかのところにもありましたので、それも改めて訂正していただければと思います。

次に、(3) ラットの慢性毒性/発がん性併合試験です。ここで高木先生から追記がありましたので、この点について、事務局の方と見解の相違があるみたいなんですけれども、その辺をお願いいたします。

○ 高木専門委員

トータルコレステロールとカルシウムが有意に 26、78、104 週と明らかに減少しているので、2,000 ppm のところに書きました。

また「低栄養による二次的影響」と農薬抄録中には書いてあるんですけれども、そうかどうか判断がつかみませんので、これはやはり評価書に書くべきであろうと思います。

○ 三枝座長

では、これは高木先生の修文どおりに入れておいていただけますか。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 三枝座長

次の（４）ですけれども、これは言葉の問題で「慢性腎症」という言葉がありますので、それを使っていたきたいと思います。

高木先生から、同意できないという御意見があったんですけれども、これも先ほどの EPA の判断に対しては、ここの委員会ではアメリカの判断は判断として受け入れようというのが幹事会で話し合われておりますので、先生、御同意いただけますでしょうか。

○ 高木専門委員

EPA の判断ということで、結構かと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、これは EPA の判断を尊重するということで行きたいと思っています。

次の（５）のマウスの試験ですけれども、高木先生から修文をいただいていますので、その点について、先生から一言お願いします。

○ 高木専門委員

これにつきましては、抄録の 168 ページの腫瘍性変化のところの表で、どうも雄の悪性リンパ腫が、見ていると、コントロールが 80 匹中 4 匹、200 ppm では 80 匹中 11 匹、1,500 では 80 匹中 10 匹と増加しているように見受けられました。

本当に増加しているのかを確認する意味で、よく用いられているコクラン・アーミテージの傾向検定を実施したところ、微妙なんですけれども、p 値が 0.0497 とぎりぎり 0.05 を切るという値になりました。

Fisher の方の検定も同時にしましたところ、Fisher の方は統計学的にネガティブな差だったんですけれども、数値的には p 値が 0.0505 と、これもぎりぎり陰性というところで、これはマージナルな変化と判断すべきではないかということで修文しました。

だから、結論の部位も発がん性はないというよりは、equivocal であったとするのがいいのかなと考えているところです。

○ 三枝座長

川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

結局、今の話は、何らかのサイエンティフィックなベースで決めざるを得ない。ということは、今の統計の話をどう解釈するかで決める以外、手がないんですね。だから、単なる表の頻度だけ見ても結論は出てこないから、代謝でのコメントの統計の数値に基づいて

判断しましょう。ほかにあまり方法はないと思います。

○ 三枝座長

バックグラウンドデータとして、その範囲に入るかどうかという点ではいかがですか。この試験だけをとらえた場合には、マージナルな変化かもしれないけれども、ICRは結構この腫瘍があるので、バックグラウンドを逸脱して、かなり多いかどうかということも考えなければいけないと思います。津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

普通、こういうマージナルというか、悩ましいデータがあったときには、背景データと比べて多いかということを決めますので、これについてのデータがないと、ここでは何とも言えないですね。

これは、バックグラウンドをもらうことはできないわけですね。

○ 三枝座長

どうですか。

○ 佐藤課長補佐

求めることはできます。

○ 津田専門委員

それか、提供してくださるコントラクトラボからいただくとか、国内のICRについて、どちらかでデータをcollectingしていただいて、決めるということでしょうか。

○ 川合専門委員

多分、ICRの生産場では、バックグラウンドデータは出ていると思いますから、それもお聞きになって判断すればいいと思います。実際、メーカーの方が出すかどうかわかりませんから、実際に直接会社の方と、もう一つは動物の生産者の方にお聞きになって、御判断いただければ幸いです。

○ 納屋副座長

このマウスの試験は2つ行われていて、1つはICRで、これはEPAの方ではデータがなく評価していない。

もう一方のB6の方では、EPAが評価をしていて、そちらの方に限っては発がん性がないという評価がもう下りている。

農薬抄録の方にしかないデータは、既に過去のどこかの委員会で評価が済んでいて、マウスにおいて発がん性はないという評価が終わっている。それがもう一回ここに出てきていて、我々が今、見たときにはこれがおかしいと再評価をし始めているという経過でよろ

しゅうございますか。事実経過を確認したいんです。

それで、抄録の中には、傾向検定のデータが付いておりませんので、高木先生が独自に傾向検定をなさった結果こうだった。それもこのような事実として考えてよろしゅうございますか。そういうことですね。

以前、同様のことがほかの確認部会で問題になって、西川先生が勝手に傾向検定をやるのはおかしいし、もともとある Fischer 検定で有意差がないものを、傾向検定であるからといって問題にするのはおかしいということがありましたので、前回の幹事会で、その剤は元の部会に戻って、もう一回再審査をしてくださいということになりました。

今、このお話がこのまま進みますと、また繰り返しになる可能性が非常に高いということをおの人に最初にお伝えしておかなければいけない。一事不再理が原則ですから、以前のどこかの評価会議で、ここのマウスの発がん性試験について、発がん性はないんだという評価を下しているのであれば、新たな事実が出てこない限り、それを覆すというのは、方法論としてもおかしいと思います。それを踏まえて御審議を進めていただきたいと思います。

○ 三枝座長

納屋先生、どうもありがとうございました。非常に重要な点だと思います。

今、先生がおっしゃられたとおりなので、私たちは表面的な数字を見て判断しなければいけないという立場にあるわけですが、そういう意味では、独自の新しい見解として高木先生には加えていただいたんですが、こういう委員会においては、それはひょっとしてはなじまないのではないかという気も私はします。

もう一つは、この成績が ADI を決めるのにそれほど重要ではないということも考えますと、この表現を残すかどうかは別として、それほどこれにこだわらない方がいいのではないかと思うんですけれども、ほかの先生方はいかがでしょう。

○ 津田専門委員

前にもそのように決めたのなら、それはそれでいいと思うんですが、我々は専門家が集まっているわけですから、このように出てきたデータで吟味するというのは、別になじまないことではないと思います。そのためにここにいるわけですから、データが何の議論もなくそのままずっと処理されるのであれば、何も専門家が暑い中集まって、時間をつぶしてやることはないのです。再吟味してもいいと思います。

○ 三枝座長

それも十分承知しているんですけれども、討議した結果が、今、高木先生もおっしゃいましたように、非常にマージナルなところで、はっきりした物言いができない場合にどうしようかということなんです。

お願いします。

○ 前田評価調整官

この MCPA につきましては、以前も 2003 年、2004 年、2005 年と 3 回農薬専門調査会で議論がされているものでございまして、清涼飲料水関係なので、このデータがそのまま使われるかどうかということは、まだわからないですけれども、そちらの経緯とか、そういったものも調べている。次の剤について議論されるときに提供するということはできます。

○ 佐藤課長補佐

実際、前回までの議事録を見たところ、審議はされておらず、要は清涼飲料水関係で諮問が来たという説明がほとんどでして、本当の審議は今日が初めてになります。

○ 納屋副座長

佐藤さんにお尋ねしたいんですが、2003 年 10 月第 1 回の農薬専門調査会では、ここのマウスの発がん性のデータはあったんだけど、問題ないという評価がされたのか。あるいはこういった資料も見ないで、淡々と事務手続きが終わっていたのか、どちらなんだろう。

○ 佐藤課長補佐

後者の方になります。

○ 納屋副座長

わかりました。それでは、私の先ほどの発言は、一部修正しなければならないと思います。だれもここのマウスの発がん性試験について、きちんとした科学的な評価を今まで行っていなかったのであれば、高木先生がおっしゃるように、背景データを求めて、背景データと比べてどうなのかという吟味も、今の段階でやっておく方がふさわしいということになりますので、私の先ほどの発言は訂正させていただきます。

○ 三枝座長

それでは、今まで議論をしていただきましたけれども、津田先生から御提案があったように、背景データを一度集めていただいて、それで再吟味するということによろしいでしょうか。

では、事務局の方で、ICR の悪性リンパ腫の背景データを収集していただいて、この腫瘍の出方が背景データを逸脱しているかどうかということの評価したいと思いますので、

よろしくお願いいたします。

○ 前田評価調整官

54 ページの 1,500 ppm のところで、先ほどの 90 日間のマウスと同じように、遠位尿細管上皮細胞多核化の所見が出ているのですが、先ほどのお話ですと、90 日間の方で多核化の確認をとるということで、こちらは 2 年間でも出ているということなんですけれども、こちらにつきましても確認をとった方がよろしいでしょうか。それとも 90 日間のみでよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

先ほどは、この多核化はさほど問題ではないという結論だったんですけれども、川合先生、いかがですか。進行していないのであれば、私はそれほど重要ではないと思うんです。

あと、やはり濃いところでは出ているので、これはそれほど問題にならないような気がするんですが、いかがですか。

○ 川合専門委員

正直言って、私は反応でこういうものをあまり見たことがなかったですから、本当にこういうことがあり得るのか、どういう意味なのかと思いました。

ただ、プライマリーに腎臓の発症のところで、ときどき変性症が起こったりする可能性も、パピローマダスの病変が起こったりすることもありますから、だからちょっと神経を使っていきたいなと思います。背景的にこういうものがあれば、また別なんですけれども、私は理解ができないから、単純な質問をいたしました。ただ、毒性学からいった場合には、ここも 1 つの毒性の場合にはなる場所かなと理解しております。

これ以上の剤がなければ、それはそれとして置いておいてもやむを得ませんけれども、もし可能であれば、何らかインフォメーションがあれば幸いだなというところです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、これは特に必要ないということですね。

○ 前田評価調整官

ありがとうございました。

○ 三枝座長

あと、私の質問で、トータルコレステロールの増加ということで、偶発的とするかどうか。減少としてあったから、表に入れておいてもいいという考え方もあるんですけれども、その辺は高木先生、いかがですか。

159 ページの表には、テキストの中に入っているようです。

○ 高木専門委員

52 週では 1,500 ppm で有意に増加していて、104 週だとあまりドーズレスポンスがなくて増加していますが、1,500 に関しては取ってもよいのではないかと思います。

○ 三枝座長

では、残すということでよろしく願いいたします。

あと、(6) マウスの実験ですけれども、体重増加抑制もいろいろと波があるようです。

28 ページの下から 2 番目のパラグラフの最後のところで有意差はなかったと、最終的にはなしという結論を出しているんですが、EPA のこれをとると、根拠としてならなくなってしまうので、腎臓変化を根拠としていただけたらいいと思います。

○ 佐藤課長補佐

腎臓の所見を根拠にするよう修文いたします。

○ 三枝座長

29 ページの最初のパラグラフの最後の行のところにも、それは EPA で言っていますので、それを根拠にしていいただければいいと思います。

○ 高木専門委員

あと、表 47 の腎臓の所見の「限局性」というのも、前にあった「巣状」に変更をお願いします。

○ 三枝座長

では、55 ページの 9 行目の「体重増加抑制」は「腎過形成」としていただければと思います。

それでは、12 番目の生殖発生毒性試験に移りたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

では、56 ページからの生殖発生毒性試験です。

最初の試験は、3 世代繁殖試験です。ラットを用いまして、MCPA を投与した試験になります。

ここでの試験で、12～14 行目のところで、50 ppm 以上投与群で見られた生存率の低下につきまして、納屋先生から修文をいただいております。

この試験につきましては、無毒性量は親動物、児動物の雌雄とも 50 ppm という値に設定されております。

20 行目の (2) 1 世代繁殖試験です。ラットを用いまして、MCPA を投与した試験です。

これは先ほどの(1)で見られた繁殖能と児動物の発育に対する影響を確認するためということで行われた試験です。

納屋先生から、確認と修文をいただいております。

この試験につきましては、無毒性量は親動物、児動物の雌雄ともに 50 ppm というものでした。

繁殖能に対する影響は認められておりません。

57 ページ、(3) 2 世代繁殖試験、ラットを用いまして、MCPA を投与した試験です。

この 3 番目の試験と 5 番目の試験、7 番目の試験、8 番目の試験につきまして、納屋先生から、GLP ではないかというコメントをいただいております、修文しております。

(3) 2 世代繁殖試験ですが、無毒性量につきましては、親動物の雄で最高用量の 450、親動物の雌と児動物の雌雄で 150 ppm という値でした。

繁殖能に対する影響は認められておりません。

(4) 発生毒性試験、ラットの MCPA を投与した最初の試験になります。

この試験につきましては、無毒性量は母動物及び胎児で 25 mg/kg 体重/日であると考えられております。

催奇形性は認められておりません。

(5) ラットの MCPA を投与した 2 つ目の試験になります。

この試験につきましては、無毒性量は母動物及び胎児で 60 mg/kg 体重/日と設定されております。

(6) 発生毒性試験のラットです。今度は MCPA エチルを投与しています。

この試験につきましては、無毒性量は母動物で 70、胎児で 25 という値に設定されております。

催奇形性は認められておりません。

(7) ラットの発生毒性試験ですが、MCPA ジメチルアミンを投与しています。

ここでいろいろ見られた所見につきまして、納屋先生から修文をいただいております。

25 行目の後ろから 31 行目に新しい文章が追加されております。

この試験につきまして、無毒性量は母動物、胎児ともに 62 mg/kg 体重/日という値になっております。

59 ページ、4 行目、(8) 発生毒性試験のラットです。MCPA エチルヘキシルエチルを投与しています。

納屋先生から見られた所見につきまして、10～16 行目にかけて修文をいただいております。

す。

無毒性量につきましては、母動物、胎児ともに 62.7 という値でした。

20 行目、(9) 発生毒性試験です。マウスに MCPA を投与した試験になります。

この試験につきましては、無毒性量は母動物で 100、胎児で 30 という値が設定されております。

催奇形性は認められておりません。

60 ページ、(10) 発生毒性試験です。マウスに MCPA エチルを投与した試験になります。

この試験につきましては、無毒性量は母動物で 30、胎児で 100 ということでした。

催奇形性は認められておりません。

16 行目、(11) 発生毒性試験です。マウス 3 種類の系統を使った比較試験になります。MCPA を投与しています。

表 48 に 3 種類の系統のマウスのまとめが書いてございます。

真ん中の C3H/He マウスの母動物だけ無毒性量が違います。あとはすべて 180 ppm という値になっております。いずれの系統でも催奇形性は認められておりません。

61 ページ、3 行目、(12) 発生毒性試験のウサギになります。MCPA を投与した 1 つ目の試験になります。

この試験につきましては、無毒性量は母動物で 50、胎児では最高用量の 125 ということでした。

催奇形性は認められておりません。

16 行目、(13) 発生毒性試験です。ウサギを用いまして、MCPA を投与した 2 つ目の試験になります。

この試験につきましては、無毒性量は母動物で 30、胎児で最高用量の 60 という値になっております。

催奇形性は認められておりません。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

納屋先生、修文をいただいておりますので、よろしくお願いいたします。

○ 納屋副座長

最初に申し上げますのは、このたたき台が完成する前に、私は事務局に無理を言ってお送りいただきました。ですから、GLP かどうかということは、まだ事務局の方で調べてい

らっしゃる最中の段階に私のときにいただいた。まだ、GLP かどうか書いていないところにつきましては、私の方で調べて、GLP ですよということを書かせていただきました。その根拠はここですということも、そこに述べさせていただいております。

GLP か否かにつきましての説明は、以上のとおりでございます。

繁殖試験につきましては、まず 3 世代試験でやって、胎児に対する影響というか、出生時に対する影響があるのかということを申請者が懸念したんだろうと思います。そのことを確認するために、追加の試験として、1 世代試験という確認試験をやった。この 2 つを見れば、最初の 3 世代試験の結果をきちんと判断できるということです。

最低用量で胎児生存率の変化というのがあるとか、ないとかという話がありますが、用量相関性がないということや、世代間での共通性がないということがあるので、そのことがわかるようにここは記載しましょうとさせていただいております。

それから、奇形に関する試験として、催奇形性試験がたくさん行われております。ラットでいろいろな代謝物のものとか、親化合物のもの、マウスについても同様のことが行われております。これらを総合しますと、母体に対する毒性が出るような用量では、胎児に対して骨格異常ですとか、骨格変異、低体重というもの等が出てくるし、胎児死亡も見られておりますが、親動物に影響のないところでは、胎児に対する影響は見られていないということがわかるような記載に修文をいたしました。そして、そのことがわかるように、食品健康影響評価のところでもまとめてその説明をさせていただいております。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

八田先生、何か御意見、コメントはございますでしょうか。

○ 八田専門委員

ほとんど納屋先生が直されたものに同意いたします。

一部、ちょっとつまらないことなんですけれども、誤字がありました。59 ページの 26 行目「着床後胚死亡率増加傾向」が「増加経口」になっています。

それと 1 つだけ、全体は納屋先生に直していただいて、初めて拝見して、このようにするんだなということを勉強させていただいたんですが、言葉で私自身がなじまなかったのは、(8) の「水頭症」を「水頭」に先生は直されています。私は奇形を扱っておりまして、「水頭」と言い切る言葉というのは、あまり聞いたことがないんです。これはここでよく使われることなのでしょうか。脳質の拡大と言った方がいいのかなと思ったんです。

○ 納屋副座長

今の「水頭症」をなぜ「症」を取って「水頭」にしたのかという御質問だと思いますので、そのことについてお答えいたします。

医学部では、これは「水頭症」とか「外脳症」と「症」をお付けになります。というのは、臨床の場では、病気ですから「症」を付けろということになっております。私がこの実験奇形学の中でならった恩師、当時の広島大学医学部の安田峯生教授ですが、動物実験で奇形を誘発している場合には、病気をつくっているではありませんと。ですから、動物実験で認められた場合には、「水頭症」とか「外脳症」という「症」を付けるのは好ましくありませんということを徹底的に教育されました。

そういう意味で、このような動物実験で起こっている場合には、「外脳症」だとか「水頭症」ということを普通は事務局でお書きいただくんですけども、その「症」を私が担当する剤に限って取っていただくようお願いしておりました。こういうことでございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。ほかによろしいでしょうか。

では、納屋先生の修文をそのままいただいて、誤字を直していただければと思います。

次に、遺伝毒性について審議したいと思います。よろしくお願いします。

○ 佐藤課長補佐

61 ページ、28 行目以降、遺伝毒性試験です。

最初に、MCPA を用いた遺伝毒性試験の結果は、表 49 にございます。ここで下から 2 つ目の染色体異常試験のヒトリンパ球の試験で陽性が出ています。

63 ページ、一番上の SCE 試験のチャイニーズハムスターの骨髄細胞を使った試験で、弱陽性が出ています。

そこで、本日御欠席なのですが、佐々木先生よりいただいたコメントが 63 ページにございます。また、他部会の先生なのですが、本間先生にも今日御審議に参加いただいたということで、64 ページにコメントをいただいております。

特に SCE 試験の弱陽性につきましては、幹事会でどの部会審議にお願いするかという時点から問題になった点でございまして、机上配付をしております参考資料 1 がこの試験本体の報告書になります。

また、参考資料 2 が、本間先生よりいただいた MCPA の遺伝毒性試験に関するレビューの論文になります。

佐々木先生と本間先生から、本文と表中の修文をいただきまして、反映しております。

結論といたしましては、MCPA につきまして、遺伝毒性はないという結論にしてございます。

65 ページ、MCPA エチルを投与した試験がございます。この試験につきましても、遺伝毒性はないと結論づけられております。

66 ページ、佐々木先生から、日本で使われていない MCPA ジメチルアミンと MCPA エチルヘキシルエチルの試験もあえて記載するのでしょうかというコメントをいただいております。

本間先生からは、ほかの毒性試験でも記載があるので、記載してもいいのではないかというコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

最後の記載するかどうかということは、せっかくデータがあるので、本間先生がおっしゃるとおり、残しておいた方がいいと思うんですけれども、いかがでしょうか。

今日は佐々木先生が御欠席で、本間先生にはほかの部会から来ていただいておりますので、コメントをよろしくお願いいたします。

○ 本間専門委員

今、事務局より説明があった 2 点、MCPA の方で陽性反応が出ていますけれども、このことに関しては、今日せっかく参考資料としてプリントしていただいたので、それを使って説明したいと思います。

このレビューは、2005 年にシンジェンタの Barry Elliot によって報告された MCPA に関する非常に優れたレビューになっています。この中のレビューされたデータには、ここの EPA の評価書に書いてあるようなデータはすべて取り込んでありますし、ここの農薬抄録に書いてあるものは取り込んでいませんが、それ以外のデータも取り込んでいます。

それ以外のデータについて、この評価書に入れるかどうかは、事務局の判断に任せますけれども、特に大きな陽性反応は出ていませんので、特に必要はないと思います。中には GLP の試験か試験でないかという情報も載っていますので、その辺をうまく使えば、この辺の空白が埋まるのではないかと思いますので、私はそこまで手が回らなかったのも、事務局にお任せしたいと思います。

試験結果の染色体異常試験のヒトリンパ球の陽性に関しては、参考資料 2 の 8 ページ、

左上の Table VI を見ていただきたいと思います。ここでは、評価書にあるように、-S9 では 500 μ g/ml まで、+S9 では 2,000 μ g/ml まで試験をしておいて、+S9 の方で陽性反応が出ています。Mitotic index と書いてあるものが細胞毒性に相当するもので、横の Aberrant cell というのが染色体異常の誘発部分です。

統計的に有意なものとしては、Experiment 1 では、4.5%、12.7% という形で陽性反応が出ていて、Experiment 2 では、6.0%、8.0% の陽性反応が出ています。

ただ、ここで細胞毒性である Mitotic index を見ていただきますと、43%、22% と 62%、40% ということです。OECD のガイドラインでは、大体最高毒性は 50% 程度までを目安にしていますので、43%、22%、40% というのは、非常に強い毒性と考えられます。特に 22% で 12.7% の染色体誘発率が出ているものに関しては、非常に強い毒性で、通常 200 の細胞を数えるところ、63 しか数えられていないということですので、こういったデータは無視してもいいのではないかと思います。

したがって、有効なデータとしては 10% 以上染色体異常を誘発するものはありませんので、ほとんどこれは非特異的な細胞毒性による影響だと考えていいかと思います。

考察ですけれども、同時に核の凝縮とかが見られるということですから、pH の低下ですとか、浸透圧とか、そういった非特異的な影響が考えられるのではないかとコメントがありますけれども、実際にはよくわかりません。ただ、細胞毒性が非常にスティーブに出るので、非常に難しい試験ではなかったかと思います。

したがって、*in vitro* の陽性結果に関しては、Weight of Evidence が非常に乏しいということで、陰性でいいかと思います。

もう一点の SCE の方は、次のページの真ん中の Table X に出ています。

実は評価書では、Experiment 1 と 2 が書いてありますが、2 というのは追加試験です。実際には 2 回実験をしております。1 回目としては、33~1,200 mg/kg までの用量、2 回目の追加試験では、1,200 mg/kg で出たということで、1,200 だけの 1 用量で Sister Chromatid Exchange を見ています。

確かに有意差がついているものとしては、1 回目の 200 mg/kg、1,200 mg/kg、2 回目の 1,200 mg/kg で出ていますけれども、誘発率としては、それぞれの 1,200 mg/kg で 1.37 倍と 1.48 倍と、陽性コントロールに比べて非常に低くて、あまり生物学的な意義はないのではないかと考えています。

もう一つ、一般毒性の先生に見ていただきたいと思いますけれども、事務局の方で用意していただいた参考資料 1 の 1 ページにサマリーが載っています。最後のサマリーのパラグラ

フに、動物の状態が少し載っています。1,200 mg/kg のボディーウェイトで投与したところ、投与後 15 分で「apathy, atony, irregular respiration, piloerection and trembling」といったような非常に強い毒性症状が現れて、60 分後には寝たような姿勢になったということになっていますので、非常に強い条件下で試験しています。

先ほど、急性毒性でマウスとラットでは LD₅₀ が大体 1,000 mg/kg 体重ぐらいだったのではないかと思いますので、これはチャイニーズハムスターですから、一概には言えませんが、相当強い毒性条件下です。恐らく SCE だと 24 時間後に試験をしますから可能ですが、小核試験だと 48、72 時間でやると、死亡するようなことになるのではないかと思いますので、あまりこれも生物学的に意味のある増加とは思えませんし、実験の非常に強い条件下ということで、それほど大きな影響ではないかと判断しています。

先ほどのレビューの 5 ページに、*in vivo* 試験のまとめが載っています。評価書では、*in vivo* の試験では最初に小核試験と書いてありましたが、実は染色体異常試験の間違いで、SCE でやったときと同じような条件下でチャイニーズハムスターでの染色体異常試験を行ったものが、ちょうど 2 番目と 3 番目の試験になるわけですが、これは陰性になっています。

更に、SCE に関しては、今、説明したものがウィークポジティブ 2 つで、幾つかやっていますけれども、用量を下げてやった実験がウィークポジティブの 2 つの下に大体ネガティブになっていますので、ここでの陽性反応も特に生物学的な意味はないのではないかと解釈で、総合的に考えますと、遺伝毒性には問題はないだろうと考えております。

ほかの剤に関しても、幾つか試験がされています。例えばエチルに関しては、染色体異常で評価書の 65 ページに弱陽性として出ています。これも染色体異常ですので、非常に強い細胞毒性に伴う非特異的な変化。その後のナトリウム塩では、DNA 修復試験で陽性になっていますけれども、これは最高用量の 8,000 μ g/ディスクだけで出ています。通常、5,000 μ g/ディスクまでの試験しかしないのですけれども、8,000 μ g/ディスクで出ているのは特に意味がありませんので、これも無視してもいいのではないかと考えています。ナトリウム塩のチャイニーズハムスターの染色体異常陽性も、やはり細胞毒性による非特異的な反応です。

66 ページには、MCPA-DMA の染色体異常陽性が出ていますけれども、こちらの方もやはり細胞毒性に伴う非特異的な影響と判断されます。

以上のことを考えると、MCPA とそれ以外の剤に関して、すべてにおいて遺伝毒性に生体にとって問題になるような影響はないと判断されますし、同じような結論は、先ほど紹介

したレビューでも報告されています。

以上です

○ 三枝座長

ありがとうございました。詳細に解説していただきまして、すごくよくわかったと思います。結論的に遺伝毒性はないということでありました。

以上でいろいろなデータを見ての審議が終わるわけですが、ここで宿題をもう一度整理したいと思います。先ほどありましたが、1つはイヌの尿細管上皮の色素沈着はどういうものかということ。もう一つは、マウスのリンフォーマの背景データを逸脱していないかということです。この資料要求をするということが1つあります。このデータがなければ、ADIを決定できないかどうかということがもう一つあります。

最初に御議論いただきたいのは、イヌの腎上皮色素沈着のキャラクタライゼーションとリンフォーマの出現率の片をつけなければADIが決められないかどうかということで、最初に御議論いただきたいと思います。

川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

同じことを繰り返すわけにはいきませんから、端的に申し上げます。

現段階でイヌの1年間毒性試験のものは、記載は記載として認めて決めるのは構わないと思います。ただ、私が言いたかったことは、この委員会がこの薬物の毒性のプロフィールを語るときに、あまり沈着症にこだわらずに、私が代案として出したように、主に見られたのは肝機能と腎機能ですと。ですから、最初の要約のところにも代案が入ってきたように、腎臓の機能異常というところを全面に出して書いておくなどとその中に含めるか、あるいは後続性の変化として、腎機能に関連した記載がいいか。それぐらいの段階で現在はまとめておくのが無難だろうと思います。

ですから、評価全体に関しては、現段階では新しい材料がある段階でもう一回考えることにしたいと思います。ですから、現段階では、大筋ではADIを決めて構わないだろうと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、リンフォーマの問題はいかがでしょうか。

○ 高木専門委員

リンフォーマにつきましては、NOAELがきちんと出ていますし、non-genotoxicというこ

となので、ADI 設定には直接関係しないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、データの要求とは別に、本日は ADI を決定してもよいという判断で、これから最終評価の方に入りたいと思いますが、いかがですか。それでよろしいですか。

では、総合評価について進みたいと思います。一応、今までの審議の上から、ADI を決定できるだろうということで、食品健康影響評価の方に入っていきたいと思います。こちらの説明をよろしく願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

では、67 ページをお願いいたします。食品健康影響評価の部分です。

今まで御審議いただきました試験のとりまとめが書いてございます。

動物体内運命試験では、吸収率は 80～90%ということでした。血中における $T_{1/2}$ は 1.4～3.5 時間で、血中濃度は速やかに減少したという特徴がありました。投与された MCPA のほとんどが尿中に排泄され、尿中に最も多い成分は未変化体の MCPA でした。

ここで永田先生より修文を受けてあります。

イヌの動物体内運命試験の結果では、ラットよりも MCPA の排泄能が遅いという部分を三枝先生より修文をいただいております。このことが毒性試験におけるラットとイヌの感受性が異なる原因の 1 つと考えられたと考察しております。

MCPA とほかの化合物を比較した動物体内運命試験の結果、これらの化合物は、ラット体内で速やかに MCPA に代謝されるということを示唆されております。

植物体内運命試験の結果からは、まず水稻ですが、試料中の主要成分は MCPA で、ほかの代謝物はいずれも 5%TRR 未満だったということです。セルラーゼ処理した試料では、代謝物 C が増えたという結果が出てきております。

MCPA 以外のもの、MCPA エチルを用いた植物体内運命試験の結果からは、主要成分は MCPA というので、植物体内において MCPA エチルは速やかに MCPA に代謝されるということをもとめてございます。

作物残留試験の結果からは、本文にありましたように、小麦と稲わらの最高値を記載しております。また、魚介類の最低推定残留値も記載しております。

各種毒性試験の結果から、MCPA を投与した場合の影響というのは、体重増加量、肝臓、腎臓に認められたということです。

ここで川合先生より、要約と同じようにコメントをいただいております。

発生毒性試験につきましては、納屋先生から、親動物に影響が見られるという趣旨の修文をいただいております。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質を MCPA (MCPA、MCPA ナトリウム塩及び MCPA エチルの含量値) と設定しております。

これまでの試験の無毒性量は、70 ページの表 51 にまとめてございます。ここで最小の NOAEL は、78 ページのイヌの 1 年間の試験です。イヌの試験は 2 つありますが、2 つ目の MCPA②の方になります。0.19 mg/kg 体重/日が一番小さい無毒性量でしたので、これを基に安全係数 100 で割った値を ADI の案として設定しております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。イヌの 1 年間慢性毒性試験の結果の NOAEL が、0.19 mg/kg 体重/日ということで、それを安全係数 100 で除した 0.0019 mg/kg 体重/日を ADI と設定したいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

あと、表現なんですけれども、実はもう川合先生にシナリオを準備していただいております。最初の 8 ページ目の要約の四角の中に、先生の提案として、最後の「結論的には、この腎臓の色素沈着は『特定の病態を示唆する沈着症』ではなく」というところなんです。最後から 2 行目のところに、腎臓として「腎機能変動とこれに随伴した腎病変」とうまい表現があるので、これを採用させていただきたいと思うんです。ただ、この「変動」という言葉がちょっとあいまいなので「腎機能低下」ではいかがでしょうか。

○ 川合専門委員

いいですけれども、クレアチニンとか、新たにですか。

○ 三枝座長

はい。

○ 川合専門委員

あと、いろいろパラメータを見ていると、用量が低下してみたり、いろいろ変動があるから、少し包括的に言いたかっただけかもしれない。

○ 三枝座長

ですので「腎機能低下」でいかがでしょうか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 津田専門委員

どうして「障害」ではいけないんですか。

○ 三枝座長

「障害」というか、変動があいまいなので「障害」でも結構ですけれども。

○ 津田専門委員

「障害」の方がわかりやすいのではないですか。明らかに窒素が上がったり、機能障害があるわけですね。だから「低下」というよりは「障害」とした方がわかりやすいと思います。

○ 三枝座長

では、括弧書きの中で「腎臓（腎機能障害）とそれに随伴した腎病変」でよろしいでしょうか。

高木先生、よろしいですか。

○ 前田評価調整官

よろしいでしょうか。先ほどの腎機能障害の件での LOAEL 所見ですが、52 ページのイヌの 1 年間の 30 ppm のところですが、クレアチニンと BUN の点については、雄では 30 ppm では有意差がなく、150 ppm で有意差がある。雌では BUN は 30 ppm では有意差なし。クレアチニンとカリウム増加は雌では見られているという状況で、色素の点は除きまして、腎機能の点で見た感じでいきますと、この 30 ppm の所見で LOAEL と見てもいいかということの確認でございます。

○ 三枝座長

腎機能障害というのは、1 つのターゲットとして腎臓があって、それがどういうものかということを説明するのであって、何 ppm とか、そういうこととはちょっと観点が違うと思うんです。今の説明でよろしいですか。

○ 前田評価調整官

そこは、有意差あり、なしというのが表 43 の中にあるんですけども、ここは 30 ppm のクレアチニンの BUN の増加というものが LOAEL 所見だということでよろしいですか。

特に検査値等については、基本的に有意差があるものを記載して、ないものは記載しないというルールがあったかと思うんです。

○ 三枝座長

ですから、今、言っているのは、標的が腎臓であって、その障害はどういうものかということを行っているのであって、それぞれの NOAEL の観点とは違う観点での話だと思います。

○ 前田評価調整官

わかりました。

○ 三枝座長

それでは、ADI は 0.0019 mg/kg 体重/日という設定になりましたので、本部会の結論といたしたいと思います。

津田先生、どうぞ。

○ 津田専門委員

あまり大きなことではないんですけれども、最初の要約にもありますが、例えば 67 ページの 34 行目、発がん性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったという文章ですが、「発がん性及び遺伝毒性は認められなかった」で十分だと思います。

前のサマリーも同じようになっています。

○ 三枝座長

今、津田先生が御指摘になったように修文していただきたいと思います。

納屋先生、どうぞ。

○ 納屋副座長

68 ページで私が追加記載したところなんですが、お願いがございます。

9 行目のところで「及ぼす可能性はないと考えられた」としてありますが「及ぼす可能性は少ないと考えられた」と修正していただけるとありがたいと思います。よろしゅうございますか。

○ 津田専門委員

バックグラウンドデータで検討した結果は、もし発がん性について、例えば結論を得られなかったとか、疑われたという場合は修文されるんですか。

○ 納屋副座長

データの可能性がゼロと断言したのではなくて、可能性は少ないと変えたんです。

発がん性のところでしょうか。私の生殖のコメントに関する御質問ではないんですね。

○ 津田専門委員

67 ページの 34 行目です。

○ 納屋副座長

リンフォーマの自然発生の背景データと比べてどうかというところの話ですね。

○ 津田専門委員

その結論が出ていないので、どうされますかということです。

○ 納屋副座長

発がん性のデータが出てきて、背景データの方が低くて、差があるよということになったときに、どう考えるのかということですね。

○ 三枝座長

この背景データはいつごろ手に入りますか。コントラクティッドカンパニーに聞くのが一番いいんですかね。

○ 川合専門委員

ブリーダー辺りだったら、割と。

○ 三枝座長

ブリーダーはそこまで見ていますかね。

○ 川合専門委員

お願いすれば、割とレスポンスでいいところが多いから。

○ 津田専門委員

ICR はよく売れているから、持っていると思いますよ。

○ 川合専門委員

持っていると思います。

○ 三枝座長

では、ブリーダーか、コントラクティッドカンパニーかに聞いていただけたらと思います。

○ 津田専門委員

あるいは厚労省関連の研究所ですね。

○ 三枝座長

高木先生のところはたくさん持っているのではないですか。

○ 高木専門委員

病理部の西川先生の方が持っているかもしれないです。

○ 三枝座長

西川先生に伺うのも 1 つの手かもしれないですね。

○ 津田専門委員

あるいはバイオアッセイ研究センター辺りがいいかもしれないですね。

○ 佐藤課長補佐

この試験を実施したのが、こちらのメーカー試験所ですので、次回の部会は 9 月 8 日に

ございますので、そのときまでには出るように準備したいと思います。

○ 三枝座長

その結果を踏まえて、もう一度最終的な文章を考えるということによろしいですか。

○ 津田専門委員

そうでないと、先ほどの話が消えてしまいます。

○ 三枝座長

では、背景データが出たところで、腫瘍の文章を考えたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 前田評価調整官

よろしいですか。70 ページからの無毒性量の比較の表でございますけれども、これもまた幹事会で議論があったものなのですが、農薬抄録を各国の評価機関と並べて記載するのがいいかどうかという点が問題提起されてございます。そちらについては、この形によろしいでしょうか。

○ 納屋副座長

前田さんにお尋ねしたいんですが、それは各部会 1 つずつの意見を聞いた上で、事務局で調整をなさりたいからお尋ねになられているのでしょうか。それとも、また別の意図があってお尋ねになられているのでしょうか。

○ 前田評価調整官

すみません。この前ここでそういう意見が出ましたので、このまま行くとすると、前例踏襲になってしまう可能性がありましたのでお伺いしました。

○ 川合専門委員

ただ、一専門委員としては、これがあるから評価するときに大変参考になっています。全体としては、また御議論になりたいと思いますが、評価に当たる者としては重宝しています。

○ 納屋副座長

前田さんから 2 つ御質問がございました。

最初に 6 ページのところで、実際に評価をした人だけにアンダーラインを付けるのは、この部会でどう考えるのかというお尋ねが 1 つ。

それから、今の 70 ページの農薬抄録の取扱いについて、ほかのリスク機関の評価書と同列に扱ってきているんだけれども、それをしない方がいいという意見が幹事会のメンバーのどなたかから出ていて、それを各部会でどういうふうに考えるかという逆の御質問をい

ただいております。

これは各部会でそれぞれ意見を聞くのは、参考意見までにとどめて、最終的にはどこかで調整をしていただくのが一番いいと思うんです。それが幹事会なのか、事務局なのかはわかりません。

以前お願いしたのは、だれがこれを評価したのかということがわかるようにアンダーラインを付けてやっていただきたいということは、事務局に投げかけたはずなんです。各部会で意見をまとめてくださいとお願いをしたのではなかったと思うんです。

ですから、先ほども最初にその質問があったので、はてなとずっと思いながら聞いていて、この農薬抄録につきましても、お前たちはどうしたいんだとまた聞かれたので、はてなと2度も思ってしまいました。

できることなら、事務局の中でここは調整して、このようにしますという提案をしていただくのが一番いいかと思います。

それからもう一つお願いしたのは、この評価書の原案をつくってくださっている方々を何とか報いたいという思いがあって、これに参加された参与さんたちの名前をどこかに載せていただけないかということも事務局にお尋ねしておりますので、これはすべて事務局にもう一度お返ししますので、御検討いただければと思います。

○ 前田評価調整官

そういった御意見をいただくことを目的としておりました。申し訳ございませんでした。

○ 三枝座長

すみません、座長に不手際で時間が超過してしまいましたけれども、本日はこの辺で審議を終わらせて。

○ 永田専門委員

すみません、ちょっと言いそびれましたけれども、最終的な評価の67ページ。三枝先生が「MCPAの排泄能が遅い」というところを修文しておりますが、私もちょっと見落としたんですが、これは「排泄が遅い」という方がいいかと思います。訂正するのは「能」ではなく「排泄が遅い」という方がいい。

というのは、実際、速度で見ると、イヌは確かに遅そうなんですけど、代謝能はイヌの方が高いような傾向なので、それを加味すると、代謝も排泄の一部と考えたら、全部それで言い切るのとは正確ではないということで、むしろ「排泄が遅い」だけにします。

それと、その下の部分で「毒性試験におけるラットとイヌの感受性が異なる原因の一つと考えられた」というのは、どこを根拠にしてこの文章が出てきたのでしょうか。どこか

に書いてあります。あるいは単なるディスカッションというか、そういうことですか。

個人的に言わせていただくと、今回出てきたデータからは、ここまでは言えないのではないかと思ったんです。

○ 三枝座長

私の記憶では、抄録のどこかにあったんです。それを多分書かれたと思うんです。

○ 永田専門委員

私の個人的な意見としては、そこまで言えないと思うんです。あくまでも考察なので、正確にここに表現する意味では、これは省いた方がいいのではないかと思います。

そういう意味で「排泄能が遅い」というのは、前の本文にも「能」となっていますので、そこも併せて訂正していただければいいかと思います。よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

確認なんですけれども「排泄が遅い」ですね。

○ 永田専門委員

「遅い」です。

○ 三枝座長

小泉先生、お願いいたします。

○ 小泉委員長

それは私も思いました、17 ページも同じように直された方がいいと思います。排泄能が悪いかいというのとは問題がちがいます。ただ、生物学的半減期が長いものは、短いものより蓄積量が高くなりますから、感受性が高くなるのは納得いく理解ではないかと思います。

恐らく慢性毒性であれば、蓄積量は圧倒的に短いものよりは長いものの方が、高いところで一定値になりますのでね。

○ 永田専門委員

それが、先ほど見て、代謝物が結構多いんですね。そうすると、実際の現物の蓄積がどれだけあったかという比較がないと、そこで単純に代謝の速度は排泄が遅いから、それが感受性に結びついているというのは言えないから、ディスカッションの中からはそれでいいかもしれないですけども、最終的な評価のところにあいまいなものはむしろ入れない方がいいかなということで申し上げたんです。

○ 小泉委員長

感受性の1つではないかなと私は思います。半減期が長いということは、蓄積限界量が高いということになりますので。

○ 納屋副座長

はっきりとした結論的なことをここの食品健康影響評価には記載する。議論があるところについては、削除するか、あるいは記載しないということがよろしいのではないかと思いますので、ここは永田先生に修文案をいただいて、それを三枝先生に御確認いただいた上で、そちらで最終化していただくというのがよろしいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○ 三枝座長

事務局、よろしいですか。

では、確認なんですけれども、17 ページと 67 ページのところで「排泄が遅い」という表現に変えることと、今、議論になったあいまいな表現を削除して、永田先生と御相談しながら最終案を決めるということをお願いしたいと思います。

それでは、今後の進め方について、事務局からよろしくお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、申請者の方に 2 つコメントがありましたので、それを至急とりまとめて、回答をいただくように手配いたします。

あと、先生方の方から、本日の修文がいろいろございましたので、それを踏まえて、先生方にメールでの御確認をお願いいたします。

できれば次回、この部会が 9 月 8 日にございますので、そのときまでに申請者からコメントがあれば、併せて御審議をお願いしたいと思います。

以上でございます。

○ 三枝座長

そのようにお願いいたします。

ほかに何かございますでしょうか。

どうぞ。

○ 納屋副座長

実は幹事会でこの剤をどこに振り分けるかというときに、副座長の林先生から、遺伝毒性が問題になるから、本間先生がいらっしゃるところがいいというお話が最初にありました。ところが、御覧のように生殖毒性試験が腐るほどあったものですから、生殖をやる部会ということで、評価第三部会に入ってきてしまいました。

結局、生殖もいろいろとたくさん試験がございましたが、問題となるのは遺伝毒性の方が多かったようでして、次回からは割り振りについても考えるか、この第三部会には、佐

々木先生お1人しかいらっしゃらないので、また臨時の助っ人で本間先生に来ていただくか、あるいは新人でどなたか有力な候補の方を選んでいただくように、事務局に併せて御検討を賜りたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

本間先生、今日は本当にありがとうございました。

それでは、今後のことについて、事務局からよろしくお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、今後の開催日程です。

既に何回か御紹介いたしましたが、9月8日にこの部会が予定されております。

次回は「イミノクタジナルベシル酸塩」と「イミノクタジン酢酸塩」の2剤併せて審議をお願いしたいと考えております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

専門委員の皆様から何かございませんか。

では、本日の審議はこれで終わりたいと思います。座長の不手際で遅れまして、申し訳ありませんでした。

どうもありがとうございました。