食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第 36 回会合議事録

1．日時 平成 26 年 7 月 10 日（木） 14:00～16:46

2．場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル 22 階）

3．議事

（ 1 ）農薬（MCPB）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、太田専門委員、小野専門委員、高木専門委員、中島専門委員、
中山専門委員、八田専門委員、増村専門委員、義澤専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、三森委員、佐藤委員

（事務局）

姫田事務局長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、
横山課長補佐、丸野専門官、進藤技術参与、賀登係長、齊藤係長、木村専門職、
小牟田専門職

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 MCPB 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 1 MCPB 参考資料（非公表）

6．議事内容

横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 36 回農薬専門調査会評価第三部会
を開催いたします。

なお、内閣府において 5 月 1 日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協

力のほど、よろしく願いいたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方 10 名に御出席いただく予定でございます。中山先生におかれましては少し遅れて来られているようで、今、確認をしているところでございます。

また、食品安全委員会から 3 名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

三枝座長

それでは、議事に入りたいと思います。

本日は、農薬 MCPB の食品健康影響評価についてです。開催通知でも御連絡しましたけれども、この会はクローズドで行いますので、よろしく願いいたします。

まずは資料の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 MCPB 農薬評価書（案）、資料 3 論点整理ペーパー、机上配布資料といたしまして、代謝物に当たるものの評価が既に終わっておりますので、評価書を参考資料としてつけさせていただきます。このものは MCPB の評価書の中では代謝物 C として登場してく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ください。

三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

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

横山課長補佐

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

以上です。

三枝座長

ありがとうございます。

先生方、確認書はよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

三枝座長

ありがとうございます。

それでは、MCPB の健康影響評価について始めたいと思いますので、経緯も含めて事務局のほうから御説明をお願いいたします。

丸野専門官

それでは、お願いいたします。

MCPB 農薬評価書、3 ページをお願いいたします。こちらに審議の経緯が記載されております。

本剤につきましては、2014 年 3 月 20 日に、厚生労働省大臣から残留基準設定に係る要請を受けているものでございます。

7 ページをお願いいたします。

本剤につきましては 6 . 構造式に示すような形になっておりまして、7 . 開発の経緯にございますが、フェノキシ系除草剤で、酸、エチルエステルまたはナトリウム塩の形で用いられているということで、茎葉から吸収されることで β 酸化酵素によって MCPA に変化し、これによりまして体内オーキシンのレベルが無秩序となって、除草活性を発揮するというところでございます。

本剤につきましてですが、厚生労働省からは MCPB という名前で評価要請を受けております。試験成績等は、6 . 構造式に示してありますようなエチルエステルのもので MCPB エチルということで実施されたもので提出されておりますので、この評価書のたたき台につきましては、厚生労働省の評価要請に沿いまして、MCPB として MCPB エチルを評価しているものです。

先ほど親委員の先生から御指摘がございまして、有効成分の一般名ということで 7 ページにありますけれども、ISO 名で MCPB エチルとされていることで、厚労省の評価要請のタイトルと齟齬が生じているのではないかという御指摘がありました。これにつきまして、事後になりますけれども、MCPB の評価要請ということで、MCPB につきまして、エチルの成績で評価が可能ということで間違いはないか厚生労働省に確認できればと思っておりますけれども、よろしければ御検討をお願いできればと思います。

三枝座長

今、御説明がありましたけれども、実際は MCPB エチルの評価ということになります。事務局から厚生労働省にその妥当性を後で確認していただくということで、今日はこれを評価したいと思いますけれども、先生方、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

三枝座長

ありがとうございます。

それでは、事務局のほうから、審議結果も踏まえて厚生労働省に問い合わせさせていただきたいと思います。よろしく申し上げます。

丸野専門官

それでは、続きに行かせていただきます。

9 ページをお願いいたします。

9 ページから、安全性に係る試験の概要が記載されております。

11 行目からでございますが、動物体内運命試験でございます。

(1) の 血中濃度推移でございますが、表 1 に血漿中薬物動態学的パラメータが整理されております。

23 行目から吸収率でございます。

25 行目ですが、MCPB の吸収率は少なくとも 93.4% と算出されたということでございます。

これにつきまして、その下のボックスでございますが、吸収率は排泄試験の尿及び組織分布試験における胃を除く組織中の残留量から計算され、82% 以上が吸収されたと抄録ではされておりますが、ケージ洗浄液中には尿中の主要代謝物が認められたとございますので、評価書案につきましては、ケージ洗浄液中の放射能を加算した値としております。

このことにつきましては、10 ページの一番上のボックスになりますが、中島先生、永田先生からは、たたき台案で同意ということで御回答いただいております。

2 行目からが分布になります。

6 行目からでございますが、低用量投与群においては、8 行目でございますけれども、主に肝臓、脂肪、腎臓に残留したということでございます。

また、9 行目以降でございますが、高用量投与群においては、12 行目ですが、雄では脂肪、肝臓及び副腎、雌では脂肪、副腎、卵巣、子宮及び膵臓に残留したということで、中島先生から修文をいただいております。

その下でございますが、 の残留放射エネルギーは、抄録の表 9 の数値から計算した値を記載しておりましたので、抄録の本文に書いてある数字とちょっと異なるということでございます。

また、 のほうですけれども、申請者に確認したところ、胃と腸には内容物が含まれているという回答でございましたので、その下の表 2 に主要臓器及び組織における残留放射エネルギーが記載されておりますが、ここから胃と腸を削除いたしました。

11 ページをお願いいたします。

4 行目から代謝でございます。

8 行目でございますが、未変化の MCPB は尿及び糞中には認められなかったということでございます。

9 行目でございますが、尿中における主な代謝物は C、こちらは MCPB の代謝物 MCPA というものになりますが、ほかの代謝物が表 3 に示されているとおり認められたというこ

とでございます。

12 ページ、3 行目からでございますが、永田先生から、このとおり主要代謝経路について修文いただいております。

9 行目から排泄でございます。

13 行目に、放射能は主に尿中に排泄されたということ、また、表 4 でございますが、尿及び糞中排泄率はこのとおり整理されております。

動物体内運命試験は以上になります。

三枝座長

ありがとうございます。

それでは、中島先生からコメントをいただけますでしょうか。

中島専門委員

分布に関しましては、雌で脂肪が高かったことの記載が抜けておりましたので、脂肪を追加させていただきました。

それと、分布が高い順番に臓器が並んでおりましたので、子宮と脾臓の順番を変えさせていただきます。

あとは永田先生の修文ですけれども、私も気になったところですので、この訂正について賛同いたします。

以上です。

三枝座長

ありがとうございます。

それでは、植物のほうに進んでください。

丸野専門官

それでは、12 ページをお願いいたします。

21 行目から植物体内運命試験でございます。

(1) に水稻の試験がございます。

13 ページをお願いいたします。

そちらに事務局コメントとして記載しておりますが、10 行目で代謝物 B について抄録に従って記載していたのですが、申請者に確認したところ、代謝物 B が含まれていたというフラクションのものが実は代謝物 B ではないということでございましたので、恐縮ですけれども、10 行目の「及び代謝物 B」及び表 5 の代謝物 B の記載については削除させていただきます。申しわけございません。

結果につきましては、表 5 に整理されておりますけれども、玄米、もみ殻、稲わら、根部分が試料として用いられておりますが、10%TRR を超える代謝物は認められないということでございます。

14 ページをお願いいたします。

(2) ネーブルオレンジでございます。

これにつきましては、16 行目から記載されておりますけれども、果皮においては主な代謝物として代謝物 C、また、C の抱合体が 35.2~63.8%TRR 認められたということ、代謝物 B 及び G も 10%TRR を超えて認められたということでございます。

15 ページをお願いいたします。

7 行目から(3)りんごでございますが、16 ページの 6 行目から搾りかすにおける代謝物分布が記載されておりますけれども、代謝物 C が主要代謝物として認められたということ、また、代謝物 E の β-グルコシド抱合体、H の β-グルコシド抱合体が 10%TRR を超えて認められております。

11 行目からはジュースにおける代謝物でございます。こちら代謝物 C、また、E の β-グルコシド抱合体、D の β-グルコシド抱合体、H の β-グルコシド抱合体が認められております。

17 ページをお願いいたします。

12 行目からが土壌中運命試験でございます。

(1)好氣的湛水土壌中運命試験でございますが、18 ページの 9 行目から、土壌中の主要分解物としては、分解物 B、C、D、L が認められたということでございます。

20 ページをお願いいたします。

表 14 に推定半減期ということで記載されておまして、MCPB の推定半減期は 3.5 時間、また、分解物につきましては、このとおりの推定半減期ということでございます。

3 行目からでございますが、(2)好氣的土壌中運命試験でございます。

こちらにつきましても、11 行目から、主要分解物としては、分解物 B、C 等が認められたということございまして、21 ページをお願いいたします。表 17 に推定半減期がこのとおり整理されております。

8 行目から(3)土壌吸着試験、こちらは代謝物 B、MCPB 酸を用いられたもので、土壌吸着試験がこのとおり実施されたということでございます。

22 ページをお願いいたします。

2 行目から 4 . 水中運命試験でございますが、(1)加水分解試験 でございます。

9 行目でございますけれども、主要成分としては、pH7.0 及び pH9.0 とともに分解物 B が認められたということでございます。

23 ページをお願いいたします。

(2)加水分解試験 ということで、こちらにつきましても、分解物については、10 行目ですが、pH9.0 で分解物 B が顕著に増加した、pH7.0 では分解物 B は僅かに生成されるということございました。

20 行目からは水中光分解試験 でございますけれども、26 行目、光照射区では滅菌自然水、滅菌緩衝液ともに、主要分解物といたしまして、分解物 M 及び N が認められたということでございます。

また、表 21 に光分解物の放射能濃度等が整理されております。

25 ページをお願いいたします。

7 行目から (4) 水中光分解試験 でございますが、9 行目から、キセノンランプ光につきましては、申請者に確認いたしまして、光強度、波長等につきまして追記させていただきました。

表 23 に MCPB の推定半減期が整理されております。

26 ページ、5 . 土壌残留試験でございます。

表 24 のとおり整理されております。

10 行目からが作物残留試験でございます。

MCPB、代謝物 B とともに、温州みかん (果皮) で最大値が得られております。また、代謝物 C も、温州みかん (果皮) で最大残留値が得られております。

植物、環境は以上になります。

三枝座長

どうもありがとうございます。

田村先生、中山先生、どちらの先生からも特段のコメントはないようですし、中山先生は今日はいらっしゃるのですか。まだいらっしゃっていないようなので、いらっしゃってからコメントなりをいただきたいと思います。

お願いいたします。

山添委員

17 ページの 9 行目で、1 つは日本語の問題なのですが、「りんごにおけるメチル基及び側鎖の水酸化による E 及び H の β -グルコシドの生成」と、これは日本語で読むと意味がよくとれないのです。多分、メチル基及び側鎖の水酸化で生成する E 及び H の β -グルコシドの生成なら、まだ意味がわかるのです。E と H ができて、それがグルコシド抱合を受けて生成する、多分そういう意味だと思うので、後で確認をしていただければと思います。

それと、それを見て、後ろを見て気がついてしまったのですが、53 ページのところに H と E が、一番右側のカラムのところに同じ構造式、化学名が書いてあるのです。多分どちらかが、hydroxymethyl ではないと思うので確認をお願いします。

堀部課長補佐

すみません。

三枝座長

確認ですけれども、今、御指摘いただいた 17 ページの 9 行目は、水酸化で生成する E 及び H と訂正していただきたいと思います。

それから、53 ページの名前は事務局のほうで確認してください。よろしく申し上げます。

丸野専門官

抄録で E と H がこうなっておりましたので、申請者に確認したいと思います。

三枝座長

では、今日は申請者が来るということなので、そのときに確認したいと思います。よろしくをお願いします。

今までのところで、よろしいでしょうか。

それでは、一般薬理以降に進みたいと思います。よろしくをお願いします。

丸野専門官

それでは、26 ページをお願いいたします。

一般薬理試験でございます。

27 ページのボックスでございますけれども、【事務局より】ということで、骨格筋の試験でございますが、抄録では *in vitro* と記載されていたのですけれども、試験方法から見まして *ex vivo* のほうが妥当と考えられたということで、*ex vivo* としております。

このことにつきまして、高木先生からのコメントでございますけれども、腹腔内投与を行った情報を加えたほうがよいということで、表中に追記させていただきました。

続いて、急性毒性試験が6行目からでございます。

28 ページ、表 26 のとおり、原体の急性毒性試験概要が記載されております。

28 ページの一番下のボックス、【事務局より】というところでございますけれども、こちらはもともとの抄録のほうで試験ごとに所見が記されていないのですが、申請者に確認しまして、表 26 のとおり所見を整理いたしました。

次の 29 ページをお願いいたします。

義澤先生からのコメントでございますけれども、Tic 様反射につきましては、ラットの経口・腹腔内・皮下投与で見られた所見として記載されているのですけれども、これは一般的な用語かということでコメントいただいております。こちらにつきましては、事後にですけれども、報告書を取り寄せて英名等も確認して、必要に応じて英名も付記する等に対応できるかと思っておりますが、御意見いただければと思います。

その下は小野先生のコメントですけれども、網かけ部分、こちらはラットの吸入試験ということで、28 ページの表 26 の一番下、吸入のところで雌の 4.52 mg/kg 体重以上で死亡例とされているところでございますが、雌は 3.24 以上で死亡例があるといういただいております。

これにつきましては、抄録中には3群の試験気中には他の群に比べ比較的大きな滴の割合が大きく、検体の被毛への付着量が他の群より多く、このことから全身における暴露量が増したと考えられるということから、3.24 mg/kg 体重の群が LC₅₀ の計算から抜かれていることから、その上の 4.52 といたしましたが、3.24 のほうが適切かどうか御意見をいただければと思います。

2行目から9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

4行目でございますけれども、皮膚及び眼刺激性については認められなかったということ。

6行目でございますが、皮膚感作性についても結果は陰性だったということでござい

す。

一般薬理、急性は以上でございます。

三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生からの Tic 様反射、これは、今日申請者が来ているようなので。

義澤専門委員

どういう症状なのかなと。ヒトとかだったらよくわかるのですが、ネズミの Tic 様反射はどんなものなのかなと。一般的なのですかね。

三枝座長

わかりません。

小野先生はいかがですか。

小野専門委員

余りネズミで聞かないですね。

義澤専門委員

ちょっと疑問に思ったもので。

三枝座長

では、これは後ほど申請者に聞いてみるということで、今、事務局から提案がありましたけれども、よくわからなかった場合は英文を併記する形にしたいと思いますが、それでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

三枝座長

ありがとうございます。

それと、小野先生から、3.24 でも死亡例があるということで、私もこのことは気になって、滴が大きいから死ぬわけではないだろうと思ったのですけれども、そのへんも踏まえて、小野先生はいかがですか。

小野専門委員

これは明らかに検体で死んだと私は判断したので、3.24 を書いておいたほうがいいのではないかと考えました。

三枝座長

事務局で記載してくれていますけれども、1つの実験でガスというか、暴露の状態が悪かったというような説明があります。これは私は余り納得できなかったのですが、小野先生はいかがですか。

小野専門委員

余りこれを理由にするべきではないと私は思います。

三枝座長

死亡例が出たのは事実ですから、小野先生御指摘のように、3.24 以上で死亡例が出たと訂正していただきたいと思います。

小野先生、これは申請者へ確認しますか。

小野専門委員

特にいいと思います。

三枝座長

わかりました。

高木先生、お願いします。

高木専門委員

単位のところで mg/kg が mg/L に。

横山課長補佐

すみません、修正いたします。

三枝座長

ありがとうございます。

吸入ですから mg/L ということで、ありがとうございました。

それでは、次をお願いします。

丸野専門官

それでは、29 ページをお願いいたします。

9 行目から亜急性毒性試験でございます。

10 行目、(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) でございます。

ボックスがその下にありますが、義澤先生、高木先生から肝臓の周辺性細胞浸潤とは小葉周辺性かということでコメントをいただいております。

その下、事務局コメントですが、申請者に確認しましたところ、周辺性細胞浸潤については門脈周囲性細胞浸潤に修正されたということです。先ほど三枝先生に御相談したところ、小葉周辺性も門脈周囲性細胞浸潤も意味は変わらないのではないかとということだったので、どのような用語が適切か、御検討いただければと思います。

義澤先生のコメントがその下にございますが、本試験は血液学及び血液生化学的検査の項目が不十分だということでコメントをいただいております。

17 行目から 13 週間亜急性毒性試験 (マウス) でございます。

小野先生から、18 行目、修文いただいております。強制経口ではなくて混餌ということでございました。大変失礼いたしました。

また、一番下ですけれども、義澤先生からのコメントで、こちらの試験も血液学・血液生化学的検査の項目が不十分だということでコメントいただいております。

30 ページをお願いいたします。

90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) でございます。

表 28 で三枝先生から 2,000 ppm の胸腺萎縮等の例数を追記いただいております。

また、300 ppm 以上のクロール減少ですけれども、三枝先生からのコメントですが、有意差はあるが-2%しかなく毒性的意義は乏しいということで、こちらは所見ととるべきかどうか、御検討いただければと思います。

次のページをお願いいたします。

ボックスがございますけれども、一番上のボックスで【事務局より】 雄の精巣、精巣上体、前立腺及び雌雄の胸腺の絶対及び比重量の有意な減少が認められているということで、評価書案では、精巣未成熟、精巣上体精子数減少及び前立腺未成熟が認められているので毒性所見としたということでございます。

先生方から、毒性所見とするということで御同意いただいております。

また、三枝先生からは、あくまでも二次的な変化ということで、了解ということでコメントいただいております。

恐縮ですが、30 ページにお戻りいただきまして、表 28、三枝先生からの表の修正案の 2,000 ppm のところで、肝絶対及び比重量増加、胸腺絶対及び比重量減少を削除いただいております。こちらは有意差がついていないということで、影響もわずかだということで表から削除していただいていたのですが、こちらについてはどのように扱えばいいか、また御検討をお願いできればと思います。

なお、抄録 - 35 ページに臓器重量の検査結果が記載されておりますので、こちらも踏まえて御検討いただければと思います。肝臓等で余り大きな影響は見られていないということかと思うのですけれども、こちらについてはまた後ほど御検討いただければと思います。

それでは、続きに行かせていただきます。

31 ページにお戻りいただきまして、【事務局より】のボックスの 300 ppm 投与群雄における体重変化につきまして、グラフを確認したところ差が認められないことから毒性所見としなかったということなのですが、小野先生からは、グラフを見る限りでは差はないと思われましてコメントいただいております。

その下の【事務局より】でございますが、申請者に確認したところ、グラフが間違いであるという報告がありまして、グラフにかわり体重変化の表が記載されました。こちらにつきましては、抄録の - 30 ページをお願いいたします。こちらに体重変化の表が記載されておりまして、これを見るところでは雌雄ともに有意差はないということでございます。ただ、雌の 300 ppm 投与群では、有意差はございませんが抑制傾向は見られるのかなということで、評価書では 300 ppm 以上で体重増加抑制としておりましたけれども、こちらはそのまま抑制傾向ということで残しております。

また、この表も踏まえて、雄のほうも、有意差はございませんが、体重影響につきましてどのように判断すればよろしいか御検討いただければと思います。

31 ページの 2 つ目のボックスでございますが、義澤先生からのコメントでございます。

精巢の所見につきましては、未成熟と判断した根拠を確認させてくださいとコメントいただいております。事務局コメントがその下にありますが、申請者からは、報告書を確認していただいて、グレード分けされているが、詳細の説明はないとの回答を得ております。

また、肝臓、腎臓、骨髄、胸腺などが毒性ターゲット臓器だが、メカニズムは何かという独り言をいただいております。

31 ページの 5 行目から 28 日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。

32 ページにボックスがございますが、【事務局より】でございますけれども、4,000 ppm 投与群の雌の前肢握力低下及び自発運動量の低下につきまして、有意な変化であったため評価書案では影響としたということ。また、体重増加抑制の認められる用量での変化のため、亜急性毒性なしとしていることにつきましては、義澤先生、三枝先生、高木先生、小野先生からは、了解という形でコメントをいただいております。

亜急性につきましては以上になります。

三枝座長

ありがとうございます。

それでは、順番に行きたいと思えます。

10.(1)の13週のラットの試験ですけれども、これは周辺性ということで、事務局から説明がありましたが、小葉周辺性、門脈周囲性、同じ場所ですので、義澤先生、どちらの言葉がよろしいですか。

義澤専門委員

代謝物の MCPA ではグリソン鞘の炎症細胞浸潤と。だから、小葉周辺性でもどちらでもいいと思うのですけれども、申請者が門脈周囲性細胞浸潤と言われるのだったら、それでよろしいのではないかと思います。

三枝座長

小野先生はよろしいですか。

小野専門委員

はい。

三枝座長

高木先生はいかがでしょうか。

高木専門委員

結構です。

三枝座長

では、今、御提案がありましたけれども、門脈周囲性細胞浸潤ということでお願いします。

それと、何分古い試験で、義澤先生のコメントにもありますけれども、血液学・血液生化学的検査の項目が不十分ということなのですが、これは 1972 年ですから。

義澤専門委員

これは古い試験なので仕方がないと思うので、これで評価せざるを得ないと思いますが、不十分だということを議事録に残しておきたいということです。

三枝座長

これで議事録に残りますので、ありがとうございます。

(2)の13週のマウスの試験ですけれども、これも義澤先生から試験が不十分であるという御指摘がありましたので、これも議事録に残していただきたいと思います。

小野先生からは、強制経口ではなくて混餌であるという修正をいただきましたので、これは修正してください。

(3)のイヌの試験ですけれども、今、事務局から説明がありました。表28に関しては、私の考えを先に申し上げますけれども、肝臓の絶対重量、比重量増加、イヌです。慣例的には有意差がなくてもいいねという話と、病変が記載してあるのだから、何もそれは載せなくてもいいのではないかという2つのどちらにしようかということで先生方の御意見を伺いたいと思います。

まず、小野先生はいかがですか。

小野専門委員

今、三枝先生が言ったように、イヌで例数が少ないので有意差が出ないのはいまのところはないと思います。ただ、病変があるので、増加したことを記載してあってもいいのかなと。これも影響だと思われるのでということです。

あと、これは事務局に質問なのですけれども、胸腺のほうは絶対及び比重量減少を三枝先生が消してありますが、農薬抄録のほうだと数字が括弧書きなのです。参考値と書いてあって、これはどういう意味なのですかね。パーセンテージだとすると、コントロールの36%とか33%と、すごく下がっていることになってしまうのです。

横山課長補佐

基本的にこの表、有意差などの変化、有意差があるものについて書いた整理なので、有意差がないからかなという推測もあるのですが、一方、肝臓は有意差がなくても書いてあるので、後で確認させていただいてもよろしいですか。何かの事情で参考にしなければいけなかったのかもしれませんが。

義澤専門委員

ちなみに、イヌの胸腺の重量はものすごくばらつきます。90日試験のイヌでしたら、本当に少ししかないものもあるし、いっぱい残っているものもありますし、試験の中でもものすごくばらつくので、そのあたりが関連しているのかもしれませんが。

堀部課長補佐

ありがとうございます。

三枝座長

肝臓と胸腺の重量の表記のことですけれども、高木先生はいかがでしょうか。

高木専門委員

私も小野先生と同じで、一応変化としてあるので記載しておいたほうがよいのではないかと思います。

三枝座長

それでは、病変もあることですので、この重量の変化はそのまま残して記載してください。よろしくお願いします。

もう一点は、クロールで有意差がついているのですけれども、98%という、これの意味はどうなのだろうと私は素朴な感覚なのですが、先生方はいかがでしょうか。

高木先生はいかがですか。

高木専門委員

2%程度なので、これを NOAEL の評価に使うにはごく軽度の変化なので、300 のクロール減少はとらなくてもよいかと思います。

三枝座長

義澤先生はいかがでしょう。

義澤専門委員

2%は僅かですので、変化としてとりあげる必要はないと思います。

三枝座長

では小野先生、そこで相談なのですけれども、96%だったらとりますか。

小野専門委員

これはクロールもそうなのですけれども、その上の 2,000 のところでとっているナトリウムも同じようなレベルですね。2%どころか 1%と。でも、表を見ると 0.01 で有意差があったことになっているので、本当にそんなに有意差があったのかどうか。

イヌの試験は 4 匹ですね。4 匹でそんなにぴたっとそろっていたのですかね。ちょっと悩ましいかなと、両方とらなくていいような気もするのです。

三枝座長

ありがとうございます。

そうしたら、どこで切りましょうかね。例えば、有意差はついているけれども 5%以上は差があるところとか。

小野専門委員

余り具体的な数値は決めたくないというのが実は正直です。後々それに縛られてしまう可能性もあるので。

義澤専門委員

クロールとナトリウムはとらなくていいような気がしますね、この程度は。

三枝座長

今、義澤先生から、クロールとナトリウムはとらなくていいのではないかという御意見がありましたけれども、それでよろしいでしょうか。

高木先生、どうぞ。

高木専門委員

クロールの雄のほうは8週も一応下がっているので、クロールはとってもいいかなと。それに関連するかどうかかわからないですけれども、腎臓の変化もありますので、最高用量のところはとってもいいかなという意見です。

三枝座長

では、最高用量のところのクロールはとるということで、先生方、よろしいですか。雄のクロールは2,000 ppm、雌も2,000 ppmということによろしいですね。

ナトリウムはいかがしますか。

小野専門委員

要らない。

三枝座長

では、ナトリウムは削除ということをお願いします。

次に、小野先生からの体重のことなのですけれども、この微妙なところで、小野先生、コメントをいただけますか。

小野専門委員

もともとついていたグラフが間違っていたらしいので、このコメントは、そのついていたグラフを見る限りは全く差がないというコメントでしたけれども、出してもらった表を見ると、事務局案は雌を先にとってあるのですかね。増加量で見ると雄も雌も2,000ではマイナスになっていますので、特に試験の後半はもう体重は基本的に伸びない週齢ですから、それを見ると、2,000の群は真ん中以降、雄も雌もどちらかというと低下している。普通だったら維持されるのが低下していると見えますので、2,000に関しては体重抑制がかかっているというのは妥当だと思います。

300のところは、増加量と数字にすると確かに雌は-0.1となりますけれども、数値的にそんなに、確かにコントロールより低いといえれば低いのですけれども、匹数の少ない試験で、これは有意差も特にあるわけではないと思います。

300は有意差はないのですね。

横山課長補佐

ないです。

小野専門委員

ないので、300はとらなくていいのではないかと思います。

三枝座長

この表を見ると、300では体重がほとんど変わっていないということで、これは6カ月でしたか。

堀部課長補佐

6カ月、スタート3カ月です。

三枝座長

3カ月スタートで増えないというのは、私の印象では影響がありそうな気がするのですが、けれども、いかがですか。

義澤専門委員

雌の300はちょっと疑わしいような気がします。ただ、大したことはないです。

イヌの毒性試験を実施していて一つ目安になるのが500gです。500g変動があるかないかというところが一つの考えるポイントになっていると思います。だから、雌の300は疑わしい。2,000は明らかだと思います。

三枝座長

高木先生、この雌の体重についてはいかがでしょうか。

高木専門委員

2,000は抑制されていまして、300は義澤先生と同じく疑わしいので、ここにあるように抑制傾向があるということに記載したらよいかと思います。

三枝座長

よろしいですか、小野先生。ありがとうございます。

それでは、雌の体重増加抑制傾向は残すということで、ですから、最終的には雄の場合にはNOAELは300ppm、雌が100ppmということになると思います。

それから、義澤先生のこのコメントはなかなか答えるのが難しいのですけれども、先生、何か。

義澤専門委員

これは、この3カ月の試験と後ろの1年の試験で両方出ている所見ですが、1年の試験のレポートを見ますと、いろいろ考察が書いてあります。ただ、その病理像を見ても、これは精巣の臓器障害が出ているかなという気がしました。ちょうどこれぐらいの若い、6カ月ぐらいから試験をしますね。そのような試験をすると変化がダブるのです。未成熟のままと精巣毒性がある化合物の場合はダブって区別が難しい感じがします。この3カ月の試験は日本で2010年にやられている試験ですので、まだ標本に振り返ることができると思います。だから、考察をしようと思えば、メーカーさんは考察ができていると思っています。

これは動物種が違いますが、代謝物のMCPAです。ラットでは精巣毒性があるのですね。だから、今回のMCPBについてもそのあたりは考察したほうがいいかと思いました。

三枝座長

ありがとうございます。

この点については後ほど申請者に質問をするということで、その回答を待ちたいと思いますので、よろしくお願ひします。

あとは、今、ラットでというお話があったのですが、先の話になりますが、このMCPBの場合は代謝物としてMCPAが出てくるのに、精巣障害がラットでは出てこない

のですね。

義澤専門委員

投与量の問題でしょうか。

三枝座長

多分。

義澤専門委員

イヌのほうはどのようなのでしょうか。データがないのですかね。

三枝座長

イヌのほうも、かなり高用量で体重増加抑制というか、そちらのほうに影響は出ていて、生育期のイヌの生殖器発育に影響を及ぼしているのではないかと、先生もおっしゃいましたけれども、私はそちらのほうの二次的な影響が強いような気がするのです。それも含めて後で申請者にコメントを求めたいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

義澤専門委員

この3カ月の試験で体重増加抑制は大体1 kg ぐらいなのです。一方、1年の試験では、途中と殺していますので、生存が危ぶまれるほどかなりのダメージを受けている。そこで精巢の未熟と言っておいて、グレードを単純に比較すると変わらないのです。ということで、本当に体重増加抑制も含めて一般状態の悪化が関連している変化なのかどうか疑わしいところもあるので、ぜひ申請者には質問させていただきたいと思います。

三枝座長

三森先生、お願いします。

三森委員

47 ページの食品健康影響評価のボックスの3)で田村先生からコメントがあるように、この剤ですが、代謝物で2,4-ジクロロフェノールの構造類似体、クロロが1個足りない形のものが代謝物で出ています。これはアンドロゲンのアンタゴニストですから、精巢毒性が起こる可能性は十分あると思うのです。ですから、体重増加抑制以外にも、精巢毒性が、MCPAのほうは明らかに出ていますし、MCPBも3世代繁殖毒性、39ページのF₁の雄でやはり精巢毒性が生じています。40ページの一番上にF₁の雄の精巢及び精巢上体の変化ということで、脚注[#]に典型的な精巢毒性の所見が載っていますので、やはり精巢が標的であることは否定できないと思います。

三枝座長

ありがとうございます。

この点に関しては、今、御指摘のあった3世代試験のときに納屋先生からコメントをいただけたと思いますので、後ほどこれについて議論したいと思います。よろしく願います。

あと、義澤先生の肝臓、腎臓、骨髄、胸腺のメカニズムはなかなか難しいと思いますが、これも申請者に聞いてみたいと思います。

義澤専門委員

あくまでも私の独り言で、見ていて疑問に思ったのでコメントさせていただきました。

三枝座長

あと、(4)の亜急性神経毒性については、体重増加抑制のみられる量で認められている症状なので神経毒性はないだろうということで先生方の意見が一致していますので、これは事務局案どおりでいいと思います。

先生方、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

三枝座長

ありがとうございます。

それでは、慢性毒性のほうに進んでいただけますか。

丸野専門官

それでは、32ページをお願いいたします。

慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

先生方に事前に報告書等も確認いただいたところなのですが、この剤ですが、慢性毒性と生殖毒性関係で、一部の試験でIBTLの試験成績が用いられております。

それでは、各試験について御説明いたしますが、11.の(1)2年間慢性毒性試験(ラット)でございますけれども、33ページをお願いいたします。

【事務局より】ということで、気管支炎及び肺炎が対照群を含む全ての投与群で認められているということで、評価できるのかどうかお伺いしていたところでございますけれども、義澤先生からは、1991年にGLP試験が実施されているので、非GLP試験であるこの試験は参考資料にすべきかもしれないということでコメントをいただいております。

また、高木先生からも同じように、参考資料扱いでもいいかと思うということでいただいております。

小野先生からは、古い試験なので仕方がないということで、評価可能としてよいのではないかとということ。

三枝先生からは、評価可能と考えるということで、慢性ネズミ肺炎という言葉があるのですが、これはマイコプラズマあるいはコリネ菌の感染が確認したいということで申請者に確認したところ、そのままなのですが、原文がChronic murine pneumoniaと記載されているということで、病理所見の詳細な説明はないとの回答を得ております。

次に、1,000 ppm投与群の雄で6及び12カ月にALTが有意に増加しているということでございますが、評価書案では対照群との比率が大きいことから毒性所見としていたのですが、これにつきましては、義澤先生、高木先生、小野先生からは、毒性とすることに同意ということでいただいております。

34 ページの一番上のところでございますが、三枝先生からは、24 カ月時には増加がなく肝臓に病理変化を認めないので、毒性所見としなくてもよいのではないかということでコメントをいただいております。

300 ppm 以上投与群の雄で腎絶対及び比重量が有意に増加しており、評価書案では毒性所見としております。

これにつきましては、義澤先生、三枝先生、高木先生、小野先生からは、重量変化は6 カ月群のみの変化であるということで、毒性所見としなくてもよいのではないかということでコメントをいただいております。

34 ページのその次のボックスでございますが、義澤先生からのコメントの で、この試験は6 カ月と12 カ月で10 匹ずつと殺している試験なのですけれども、生存率は2 年投与群のみのデータだけかということで、6 カ月、12 カ月、2 年投与群と分けて生存率を見る必要があるということで、気管支炎、肺炎の影響で実際の生存率は低いのではないかと危惧しますといただいております。申請者より表を取り寄せましたので、その下に表を張りつけております。死亡動物の死亡数及び死亡時期は、その表のとおりでございます。

の慢性ネズミ肺炎につきましては、先ほど三枝先生からのコメントも御紹介いたしましたけれども、35 ページをお願いいたします。原文はこのとおりになっていたということでございます。

が腎臓の皮髄境界部尿細管に小凝結物とは何かということで、報告書を確認したところでは、Microconcretions in tubules at cortico-mudullary junction と記載されております。先ほど親委員の先生方から、この Microconcretions については微小結石ということなのではないかということでコメントをいただきましたので、御紹介いたします。

抄録の腫瘍性変化の表につきまして、6 カ月、12 カ月投与群は死亡動物が少ないので、全動物の表示でよいが、イヌの場合は通常どおり死亡・生存・全動物に分けて作表すべきではないかということでいただいております。

上記のコメントの多くは、本試験を参考資料とするならば対応する必要はないということでコメントいただいております。

33 ページの表 31 にお戻りいただければと思うのですが、三枝先生と小野先生から、表について修正いただいております。

三枝先生から、WBC 減少等に括弧書きで影響の見られた時期を追記いただいております。

小野先生からは、肝、腎の重量影響につきまして削除の修正をいただいております。

続きまして、35 ページをお願いいたします。

2 年間慢性毒性試験（イヌ）でございますけれども、こちらにつきましても先生方からコメントと修正をいただいております。

表 33 が 35 ページの一番下にありますけれども、毒性所見ということで三枝先生から修正いただいております。全例切迫と殺の時期と例数を記載いただいております。

その下に【事務局より】ということで、脚注へも案として記載いたしました。両方記載したほうがよいか、あるいはどちらかだけでよいか御検討いただければと思います。

36 ページのボックスでございますけれども、1 つ目のボックスが【事務局より】で、100 ppm 以上投与群の雄で腎皮質尿細管上皮細胞質色素沈着の有意な増加、同投与群の雌で増加傾向が認められているが、抄録では、び漫性ではなくて多発性であったということで投与の影響ではないとしておりました。たたき台でも 100 ppm の所見は毒性としていなかったところですが、こちらにつきましては、義澤先生、三枝先生、高木先生、小野先生から、100 ppm 群も影響ではないかというコメントをいただいております。

この所見につきまして、100 ppm としたときに NOAEL が取れなくなり LOAEL が 100 ppm となりますので、御検討いただければと思います。

次のボックスでございますが、義澤先生からのコメントでございます。

3,000 ppm の途中と殺に関して、と殺週の記載ということで、こちらにつきましては、三枝先生から修正いただいた表のとおりということで、また脚注にも記載しております。

3,000 ppm の途中と殺の原因、対照群死亡例の死因を申請者に確認したいということでございますけれども、原文の報告書を確認したところ、詳細な説明はないという回答でございました。

腎臓の色素沈着はリポフスチンとの考察があるが、肝臓については考察がないということ。

フィラリア感染、消化管寄生虫（サナダムシ）が各投与群で観察されていることで、1976 年という時期を考えると仕方ないかもしれないということをお願いしております。

独り言ですということで、1976 年に実施されたラット・イヌの試験に関しては、所見名にまとまりがありません。病理結果の表を見ると、申請者がまとめようと努力しているのがわかるということをお願いしております。

90 日試験でもコメントしたように、精巣の所見を「未成熟」と判断した根拠ということです。こちらにつきましては 90 日と同じでございますが、グレード分けされているが詳細な説明はないとの回答を得ております。

2 行目から（3）2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット）でございます。

三枝先生から、3～4 行目について修文いただいております。

4 行目から、ボックスで小野先生コメントでございます。網かけ部分についてということで、11 行目でございますが、1,200 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、雄の体重増加抑制は 1 週のみとあります。

その下に【事務局より】で記載しておりますが、抄録を確認したところ、同群雄については 1～7 週まで、その後は時々有意な体重の低値が見られたと記載されております。

次のボックスでございますが、衛星群の 1,200 ppm 投与群の雌で卵巣の絶対及び比重量の増加が認められたということで、卵巣嚢胞が認められたため抄録では毒性とされていないということ、また、主群の 1,200 ppm で卵巣嚢胞の有意な増加ということで、対応する

病理所見が認められないため毒性所見としていないということでございます。

こちらにつきましては、義澤先生から、卵巣嚢に水がたまった状態だと思えますということですので、また、三枝先生、高木先生、小野先生からも了解といたしております。

38 ページの、そのもう一つ下のボックスですが、義澤先生のコメントで、死亡率が 50% 以上の投与群が多いのが気になりますが、死亡率が増加したのが 92 週以降ですので、発がん性は評価可能と考えるということでございます。

この試験につきましては、13 行目にもありますが、発がん性は認められなかったところでございます。

38 ページ、3 行目からが(4)78 週間発がん性試験(マウス)でございます。こちらにつきましても、4 ~ 5 行目につきまして、三枝先生から(52 週時に中間と殺)と修文いただいております。こちらについては先生方から特段のコメントはいただいております。

16 行目ですが、発がん性は認められなかったということでございます。

慢性毒性・発がん性試験は以上でございます。

三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、順番に行きたいと思えます。

まず最初に、11.(1)の2年間の慢性毒性試験ですけれども、最初に御議論いただきたいのは、これを評価対象とするか参考資料とするかということですが、義澤先生と高木先生からは、参考資料でもいいのではないかと。小野先生は、古いけれども仕方がないねと。私もそう思ったのですけれども、これはどういたしましょうか。

まず、義澤先生。

義澤専門委員

この試験で発がん性は評価しないということなので、古くても存在するデータを使って評価してもいいのではないかとこのように考えを変えようかと思えます。

ただし、私は死亡動物の発生状況を確認させていただいたのですが、かなり死亡率が高いというのは気になるところです。30 匹中の半数以上が死んでいますので、生き残ったもので慢性毒性を観察するという判断をせざるを得ないのかなという気がします。

三枝座長

1 点は 1976 年と、小野先生も御指摘ですけれども、この当時は動物の管理がかなり難しく、感染症が多いのは事実だと思います。そのへんも踏まえて、参考資料にすると、1 つは時間の節約がかなりできるというか、要するに話題に上がっているところを 1 つずつ潰さずに済むということもあります。

そのへんも踏まえて、高木先生、いかがですか。

高木専門委員

試験がこれしかなければしょうがないのですけれども、ほかにクリーンな状態でやられ

た GLP 試験があるので、感染症が認められたこの試験については、私は参考資料でいいのではないかと思います。

三枝座長

小野先生はいかがですか。

小野専門委員

ラットの試験は、今、高木先生が言ったように 1991 年に GLP の試験をやられていますので、そちらを評価するということで、こちらは参考資料で構わないと思います。

三枝座長

義澤先生、よろしいですか。

義澤専門委員

わかりました。

三枝座長

ありがとうございました。

では、この最初の試験は参考資料ということで、事務局が提示してくれましたデータのみということにしたいと思います。

事務局、何か。

横山課長補佐

参考資料とする理由として、感染症が認められているからでよろしいですか。

義澤専門委員

それと、死亡率が高いということ。

横山課長補佐

死亡率が高いという御意見なのですが、ガイドラインでは死亡率が 75%まで、25%生き残っていればいいということなので。

義澤専門委員

では、ガイドライン内だから問題ないということですね。では、感染症だけが理由ということですか。

三枝座長

それでは、(2) のイヌの試験に入りたいと思います。

これは事務局から御説明がありましたけれども、切迫と殺の時期を明記してはどうかということで義澤先生からも御提案いただいています。表記としては脚注にするか、表の中に入れるか、どちらがよろしいでしょうか。

義澤専門委員

今までどちらが多いのですかね。脚注のほうが表がまとまった感じがします。

小野専門委員

脚注のほうがよろしいのではないかと思います。

三枝座長

高木先生、それでよろしいですか。

高木専門委員

結構ですけれども、ほかの評価書がどうなっているか、合わせたほうがいいのかもしいです。

三枝座長

事務局に伺いますけれども、今までは脚注でしたか、表中でしたか。

横山課長補佐

そうしましたら、脚注で。

堀部課長補佐

表の脚注。

横山課長補佐

すみません、今は評価書の脚注になってしまっていてわかりにくくなっていますので、表の脚注に入れることで少し今よりはわかりやすくなると思いますので、表の脚注ということをお願いします。

三枝座長

では、そのようにお願いいたします。

それと、次が重要な点で、腎尿細管上皮の色素沈着ですけれども、先生方は皆さん 100 以上で認められるということなのですが、それについて、小野先生、コメントをいただけますか。

小野専門委員

私がコメントに書いたとおり、雄ではコントロールは全く認められていませんし、雌はたしか 1 例だけ slight な所見があったかもしれないですけれども、グレードの増強が明らかに 100 から認められていますので、これは無視するわけにはいかないかと思えます。

三枝座長

高木先生はいかがでしょうか。

高木専門委員

私も同じで、すぐ上の 300 から BUN が上がっているということで、100 はとらざるを得ないのではないかと思えます。

三枝座長

ありがとうございました。

義澤先生、お願いします。

義澤専門委員

全く同じ意見です。

三枝座長

ということで、毒性担当の先生たちが同じ意見で、尿細管上皮細胞の細胞質内の色素沈着は 100 ppm 以上で認められて、これが毒性であるということで、NOAEL は 3.3 mg/kg

体重/日未満ということにしたいと思います。

あと1点気になったのは、スタート時に5匹で始めていて、6カ月で2匹をと殺して、2年見たのは3匹しかいないのですけれども、その点に関して、義澤先生はたくさん御経験があるのですが、この数の問題はいかがでしょうか。

義澤専門委員

3匹残っているもので、それは評価できると思いますが、試験の質がやはり気になるところです。これはいろいろ寄生虫が出ていて、コントロールでも死んでいますので、そういう試験の質の問題があるのですが、そこは仕方がないような気がします。

三枝座長

1976年という時代を考えると仕方がないと思うのですけれども、一応評価はできるという御判断でよろしいでしょうか。

義澤専門委員

評価せざるを得ないと思います。

三枝座長

ありがとうございます。

そのほか義澤先生から、色素の同定ですね。

義澤専門委員

これは、腎臓についてはリポフスチンではないかと報告書に書かれていますので、それでいいのです。肝臓にも何も書かれていないのですが、多分データも材料も何もないので、これは答えようがないでしょうね。

途中と殺の原因についても、通常ならば報告書に書いておくべき事象だと思いますが、何も書かれていなかったのが質問したいと思いました。これも質問しても何も答えが返ってこないような気がします。

三枝座長

一応後ほど申請者に聞いてみますか。

義澤専門委員

聞いてみます。

三枝座長

あと、精巢に対する影響は先ほど三森先生からもコメントをいただきましたけれども、それも申請者にあわせて聞くということではよろしいですか。

義澤専門委員

はい。

三枝座長

では、次に進みまして、(3)のラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験ですけれども、小野先生から雄の体重についてコメントがありました。事務局からのこの回答でいかがでしょうか。

小野専門委員

結構です。

三枝座長

あとは、卵巣については先生方同じ意見なので、これは特に問題ないと思います。

(4)の78週のマウス発がん性試験ですけれども、これはNOAELがとれていないということで、ちょっと設定が高過ぎる気もするのですが、一応GLPで出ていますので受け入れざるを得ないと思います。

毒性試験ですけれども、先生方、今までのところで何かほかにございますか。

義澤専門委員

30ページの表28、90日のイヌの表ですが、2,000ppmのところには雄の体重増加抑制が記載されていませんので、追記してもらおうということをお願いします。

三枝座長

事務局、加えてください。よろしくをお願いします。

横山課長補佐

はい。

三枝座長

先ほど植物のところ、中山先生はいらしていなかったのですけれども、特に中山先生からコメントはなかったのですが、植物の代謝のほうで何かコメントがありましたら、お願いします。

中山専門委員

一般的なことでお聞きしたかったのですけれども、TRRを出すときに、例えば稲のほうです。13ページの表5だと、茎葉部、玄米、もみ殻、稲わらとして、その物のトータルを100としてTRRを化合物ごとに出していますね。だけれども、今度、オレンジとかりんごになると、まず、どの組織に何%移ったかを出して、それでまた物のTRRを出しているのではないかと思うのです。だから、見かけ上のTRRがこの方向だと小さくなる。これは一般的にどちらでやるものなのだろうと思って、それを聞きたかった。言っていることはわかりますか。

代謝物TRRは微量というか、割合は多いけれども実際の量は多分少しなので、結果には余り影響しないのかもしれないのですけれども、この辺は一般的にはどちらを使うものかなということで、どうやって聞けばいいですかね。

三枝座長

事務局、何か情報はありますか。

横山課長補佐

基本的には試験によって整理の仕方が違う可能性はあります。評価書は、第一義的には提出された資料に書かれている情報を書かせていただいています。今、御指摘いただいた稲とオレンジを見ますと、稲は玄米を可食部とするであるとか、稲わらであれば飼料とし

て使うであるとか、部位ごとに用途が違うので、部位ごとの総残留放射能に対して代謝物がどれだけかというのを出すことに意味があるのではないかと考えます。

一方、ネーブルオレンジは、果実ですとか果肉とか果皮をひっくるめたものを 100 とし
て解析しているのですけれども、ネーブルオレンジの場合は全てまとめて可食部という考
えに立ちまして、このように解析したと考えると妥当かと事務局は考えて、そのままの数
字を評価書に記載したものでございます。

ただ、最終的にこの%TRR を使う場面が、暴露評価対象物質などを決めていただくとき
に、代謝物の割合が一体どのくらいで生成するかという目安に使っていただくものでは
ないかと、その際に御判断に苦しむようなまとめ方の場合は、御指摘いただければ何なりと、ま
とめ直すなりというようなことをさせていただきますので、そのように御覧いただければ
と思いますが、いかがでしょうか。

中山専門委員

やはりそういう理解でやったのかなと。ケース・バイ・ケースということなのですね。
このへんは私も勉強しながらですけれども。

三枝座長

中山先生、今日は申請者が来るようですから、考え方を先生のほうから申請者に質問し
ていただければと思います。

中山専門委員

わかりました。

三枝座長

よろしく申し上げます。

先生、ほかには。

中山専門委員

ほかには特になかったです。

三枝座長

ありがとうございます。それでは元に戻ってください。

丸野専門官

すみません、(1)の2年間慢性毒性の33ページの【事務局より】の で ALT の扱い
をどうするかということで、義澤先生、高木先生、小野先生が ALT の増加を毒性とする
として、三枝先生が毒性としなくてよいとされていたところなのですから、こちらをち
よっと御検討いただければと思うのです。

三枝座長

先ほどの結論が参考資料なので。

横山課長補佐

参考資料として評価書案に記載を残すということだと、この表 31 が残りますので、
一応御判断いただければと思うのです。すみません、お願いします。

三枝座長

これは多数決で3対1ということで、3人の先生の御意見を反映したいと思います。
先生方、よろしいですね。

(「はい」と声あり)

三枝座長

では、そのようにさせていただきます。

ほかに今までのところでございますか。

それでは、生殖のほうに進みたいと思います。よろしくをお願いします。

丸野専門官

38ページをお願いいたします。

生殖発生毒性試験、3世代繁殖試験でございます。

この試験はIBTLで実施されているものでございまして、39ページ以降にこの試験の結果がまとめられております。

39ページ、15行目で、親動物で交尾率及び妊娠率の低下が認められたとありますが、40ページのボックスをお願いいたします。納屋先生からいただいているコメントでございますけれども、記載に疑問があるということで、抄録135ページの対照群の親のF₁の交尾率が45.1%、30.6%、また、その下の行で親のF₂では対照群の交尾率がa:37.8%、b:17.9%と非常に低いということで、この部分だけで見ても、この試験がずさんだということで、繁殖試験としての評価は不可と考えるといいただいております。取り扱いについて御協議いただければと思います。

5行目でございますが、2世代繁殖試験(ラット)でございます。

9行目でございますが、この試験は、先ほどの3世代繁殖試験で認められたF₂動物の精巣に対する病理組織学的な再現性を確認するため実施されたものでございまして、その下の脚注にございますけれども、F₁動物において雄のみについて実施されていることや投与量が2用量であることから参考資料とされたものでございます。

41ページをお願いいたします。

11行目からボックスがございまして、まず1つ目が【事務局より】で、親F₁の精巣上体重量の測定値について確認中ということでございまして、こちらにつきましては精巣上体の比重量が対照群の96%で、有意差は認められていないということでございました。

八田先生からのコメントでございますが、「精巣に対する病理組織学的変化の再現性を確認するために実施された」という記載に対する試験結果を記載すべきということで、その下の【事務局より】でございますけれども、抄録に病理組織学的検査において、100ppm投与群で、軽度な精細胞系細胞の変性・消失及び前立腺腔内の石灰沈着が観察されたが、これらの変化は対照群にも同様に認められ、検体投与に起因した変化とは認められなかつ

た。2,500 ppm 投与群で、組織学的検査において、検体投与の影響は認められなかったと記載されており、報告書におきましても各投与群とも一部の視野に軽度の精細胞系細胞の変性・消失、精細管の萎縮、間質水腫、前立腺腔内に石灰沈着が認められたが、偶発的な病変と認められたということでございましたので、この内容につきまして、40 ページの15 行目からの先生のコメントを受けまして、事務局追記ということでさせていただきます。

また、こちらの精細胞系細胞の変性・消失、41 ページのボックスで言いますと、八田先生の のコメントの下の【事務局より】の一番上にあるのですが、100 ppm 投与群の軽度な精細胞系細胞の変性・消失につきまして、先ほど親委員の先生方から、原語の英語は何かという御質問をいただいていたのですけれども、調べましたところ spermatid series という表現になっておりまして、その点につきまして、先ほど三枝先生から、spermatid とは精細胞ということでございますので、精細胞系細胞という表現よりかはこちらでいいのではないかという形でコメントいただいております。

続きまして、41 ページ、ボックスの でございます。

「外生殖器の発達が不十分」という記載を正確に書くべき、抄録にも具体的な結果が記載されていないのではという形でいただいておりますが、【事務局より】に記載したとおり、報告書に 2,500ppm 投与群では体格が矮小で、外生殖器の発達も不十分であり、無処置群雌に対して乗駕行動を示したが、1 例を除き交尾が成立せず、妊娠動物は得られなかったと記載されておりました。

42 ページをお願いいたします。

2 行目から発生毒性試験（ラット）でございます。

こちらにつきまして、ボックスが 15 行目にありますが、八田先生のコメントでございます。心室中隔欠損の原因が胎児の生育抑制であるという根拠が示されていないということでございまして、抄録を確認したのですが、心室中隔欠損につきましては、成長抑制の結果であるという記載のみしか見つけられてございません。申請者に確認する等、御検討いただければと思います。

続きまして、17 行目、(4) 発生毒性試験（ウサギ）でございます。

こちらにつきましては、29 行目からのボックスの【事務局より】でございますが、流産、全胚吸収の例数は報告書を確認して記載したということで、了解しましたということでございます。

(3)(4) の発生毒性試験につきましては、催奇形性は認められなかったということでございます。

生殖発生毒性試験は以上でございます。

三枝座長

どうもありがとうございました。

これはなかなか重い問題を含んでいると思いますけれども、納屋先生、よろしくお願

します。

納屋専門委員

一番最初に資料を見たときに、Industrial Bio-Test Laboratories ということだったので、これは丹念に調べなければならぬと思いました。

抄録の中身を見ているときに、非常に奇妙な数字が入っているので誤植だろうと思ったのです。間違いだろうということで報告書をお送りいただきましたところ、報告書の内容とぴったり一致しておりました。

まず、3世代繁殖試験の親の交尾率ですが、ここのボックスに書いておりますように、言い方を変えれば、何らかの環境要因の悪影響があったために、対照群の動物から交尾ができなかったと読まなければならないか、あるいは、議事録に残りますけれども覚悟の上で申し上げますが、対照群でも被験物質を暴露されていたのではないかというような疑いすら感じさせるような交尾率の成績なのです。30%とか18%とかはあり得ないです。通常は対照群は90%以上です。それが各群を見ると、第1世代、第2世代を見ると第2世代のほうがもっと悪くて、それぞれ20%にもいかないような群ばかりですね。

被験物質投与群のほうは、三森先生がおっしゃったように、検体の影響であるということとは十分にあるのですが、だからといって対照群が下がっていいということにはならないのです。対照群が下がっているから交尾率に統計学的有意差はありませんでしたが、試験としては成立していません。3世代繁殖試験については、そのような判断をせざるを得ません。

残念なことに、2世代繁殖試験をきちんとやってくだされればよかったのですが、何らかの目的に特化した試験で、十分な観察を行っていないがために、これも評価資料にはなり得ない。

したがって、この剤につきましては、繁殖毒性を評価することができないというのが私の判断です。

発生毒性試験については適切になされていると考えております。

以上です。

三枝座長

ありがとうございます。

八田先生、いかがでしょうか。

八田専門委員

まず3世代のところですが、これは歴史的な背景を私は全然知らなかったものですから、納屋先生は何で怒っているのかなと思って見ていたのですが、データを見ますとやはりおかしいですね。

ただ、私はそういう経緯というか、検査をしたところを知らなかったものですから、素直に読むと、コントロールがものすごく低いのですけれども、繁殖に影響を与えるような、生殖に影響を与えるような作用が出ているなという印象を最初のところでは受けまして、

それに対応するような結果が、私が書いた 41 ページのボックスの ですがけれども、精巣に対する検査をしたということが書いてあるのです。それに対してきちんとその結果を書いてくださいということをお願いしたら、余り影響がなかったようなことが書いてあって、それはそうなのかなということですよ。

その次、 に外生殖器の発達が不十分であるということが書いてあるのですが、私は報告書を読んだ上でこのコメントを書かせていただいているのですけれども、発達が不十分である根拠というか、それに対する結果というのが書いていないのですね。何をどうはかって、要は見た目で陰茎がちょっと小さいとか、そのような感じなのかとも思うのです。そこはきちんと科学的なデータとして出さないといけないのではないかと考えてこういう質問をさせていただいて、これはやはりこれを出してきたメーカーに確認をとるべきだろうと思います。

外生殖器のところが、今までさんざんお話に出ていたアンドロゲンのアンタゴニスト的な働きがあるのではないかとということであるのをものすごく感じさせると思うのです。

それと、ちょっと話が飛んですみません。42 ページの 15 行目で私がコメントさせていただいているのですが、心室中隔欠損の原因で、これも生育抑制、データの的に 2,500 で 7 倍ぐらい増えているのです。抗アンドロゲン剤と心室中隔欠損で因果関係があるのではないかと論文がないこともないというか、あると思うのです。それを見ると、もしかしたら二次的な影響であると言い切ってしまうのは、体重で見ると 1 g しか変わらないのです。なので、そこまで二次的な影響と言い切ってしまうと切り捨てていいのかというのがちょっと心配でしたので、その根拠を求めたと。

もう一つ言いますと、心室中隔というのは心房中隔と違って、中隔が閉じる時期はマウスで大体 13 日ぐらい、ラットだと 15 日ぐらいなのです。この時期は何が起きるかということ、大脳皮質ができる時期なのです。まさにそのタイミングで、赤血球だと脱核が起きる時期なのです。要は成熟型の形をした赤血球が出てくる時期でして、これは観察しているのが 21 日ですから、そこまで開きっ放しということは絶対におかしいです。なので、これは心奇形があると考えべきか、あるいは造血系との関係でいつかも話があったのですけれども、貧血が起きていると起きる可能性があるとか、これは結論が出ないと思います。

ただ、では、そういう血液系のところに影響があるという話が出たら二次的だという解釈も成り立つと思うのですけれども、今はそういうデータが何もありませんから、そうすると、やはり心室中隔欠損がかなり高頻度に出たということまでしか言えないのではないかと考えるのです。そこに関して、このメーカーからの解釈というか回答をとったほうがいいのではないかと考えました。

以上です。

三枝座長

ありがとうございます。

納屋先生が発言されたように、試験として信用できないというか、科学的に疑問が多いということはかなり重大なことだと思います。

あと、八田先生からも起こったことに対して科学的に説明が十分できていないということもありまして、生殖発生毒性に関してはかなり疑問点が多いということを御指摘になったと思います。この点については、もう一度全てを見た後でまた議論をしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

納屋専門委員

八田先生がおっしゃったラットの発生毒性試験で、心室中隔欠損がお母さんの影響だとか子供が小さいということのほうに持っていつていますが、これは八田先生がおっしゃるように検体の影響は否定できないと私も考えております。

したがいまして、42 ページ、11 行につきましては、「心室中隔欠損の増加が認められた。」にして後ろを切るのがいいのではないかと御提案申し上げます。

八田先生、いかがでしょうか。

八田専門委員

結構です。

三枝座長

事実を記載するというところでよろしいですね。ありがとうございます。

この点についても後ほど申請者に質問を發するのもいいかと思しますので、よろしく願いいたします。

納屋専門委員

今の私の提案が受け入れられたので、そこでもう一つ提案なのですが、催奇形性は認められなかったということも削除になると思しますので、どうぞよろしく願いいたします。

三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、遺伝毒性に進みたいと思います。よろしく願いします。

丸野専門官

それでは、43 ページをお願いいたします。

2 行目から遺伝毒性試験でございます。

表 41 で原体の遺伝毒性試験概要、また、44 ページの表 42 で代謝物 C の試験成績がまとめられておりますが、太田先生から、表 41、42 につきまして修文いただいております。

また、*in vitro* の DNA 修復試験の処理濃度・投与量でございますが、投与量につきまして申請者に確認したところ 0.226 ~ 22.6 µg/ディスクと返答がありましたので、このとおり直しております。

43 ページの 10 行目から太田先生のコメントが記載されておりますが、MCPB に関しては Ames 試験のデータが評価不能と考えるということでございます。1976 年実施の古い試

験であることを考慮しても、データに多くの不備があるため判定不能です。現行テストガイドラインに基づいた再試験を実施してもらいたいということでございます。

の用量の試験では、-S9 の対照群の試験が実施されていないということ、また、+S9 の試験で TA1537、TA1538、TA98 の最低用量で対照値の 2 倍を超える値が出ておりまして、dose-response が評価できないということ。

また、試験につきましても、高用量で-S9 の条件のみで+S9 の試験が含まれていないということでございます。また dose-response の評価ができないということでございます。

その下の小核試験につきましては、先ほども少し御紹介申し上げましたが、太田先生から表の修正をいただいたところでございます。

遺伝毒性試験は以上でございます。

三枝座長

ありがとうございます。

太田先生からデータが評価不能というコメントをいただいていますけれども、太田先生、よろしく願いいたします。

太田専門委員

抄録の 156 ページを開いていただきたいのですが、1976 年というのは Ames が論文を出したところで、これは安全性評価に使うことが始まるかどうかという時代だったのです。だから当然、用量設定とか、最高用量とか、溶媒対照、陽性対照をどうしたらいいかと何も無い時代でしたので、それはわかるということで評価したいと思います。

ただ、その上でデータが完全にネガティブであればそれではよろしいかと思ったのですが、今の評価基準から見ますと 2 倍を超えている値が出ているとか、しかも、それが最低用量で出ている。その前後の dose もないということ、再現性も見えていないということで、これではちょっと問題になるのではないかと。

発がん性がないというのは、仮に Ames が出ても大きな問題にならないと思うのですが、先ほどから、これは精巢毒性もあるということで、やはり遺伝子突然変異がないということとはしっかりデータで出しておいたほうが無難だと思うのです。そういうことで、こういうコメントを出しました。

156 ページを見ていただきますと、溶媒対照のところはとっていない NA というのがあります。それから、陽性対照でも NA というのがあります。当時は仕方なかったとしても、これでは今は評価不能で、しかも、2 倍以上の値が出ているところに関しては、やはり用量依存性を見ないと、多分結果的にはネガティブだとは予想しますけれども、これだけでは今の時代に問題なしと言うにはちょっと難しいと思っています。

157 ページのほうで、今度は溶媒対照を入れて最高用量も高くしておりますけれども、TA1535 株で一番低い 100 のところで 2 倍を超えている。当時は 3 倍ぐらいを超えたらというのがあったと思うのですが、今は 2 倍ぐらいというのが一般的ですので、そういうことを含めて、できれば再試験をしていただきたいと思います。

以上です。

三枝座長

ありがとうございます。

増村先生、何かございますか。

増村専門委員

表中の修文につきましては、太田先生の修文のとおりで賛成です。

今の Ames の評価なのですが、確かに今の基準に比べてみると大変不足の多い試験ですが、私がこれを見たときに思ったのは、評価できないとするか陰性とするかどちらかだろーと思って、今、太田先生がおっしゃられたように、恐らくきっちりやり直せば陰性になるのではないかというデータに見えるのです。なので、あとはそこをやるかどうかだと思います。確かに遺伝子突然変異の試験がこれしかないのも、もしそこを重点的に押さえておきたいというのであれば、やり直したほうがいいと思うのです。

片や染色体異常のほうにつきましては、*in vivo* の小核試験が 2005 年の GLP という新しいものが 1 本ありますので、こちらは比較的ケアが厚いのですが、なぜか遺伝子突然変異についてはずっとこの 1976 年を引っ張ってしまっているの、できれば GLP 試験できっちりしたものを出していくと、全体を評価するときにも遺伝毒性についてはよりクリアになるのではないかというのは賛成です。

あと、ちょっと関係ないですが、今日の机上配布資料 1 で出ている物質は代謝物 C になるのですね。こちらは遺伝毒性試験をかなりきっちりやられていまして、今回の評価書 44 ページ、表 42 で代謝物 C の遺伝毒性試験は 70 年代の試験が載っているだけなのですが、こういう場合は新しい試験を持ってきてしまっているものなのか。今回のケースにつきましては表 42 でもどちらも陰性なので、確認した上で現在の案で生きてもいいのですが、そのへんはどうしたらいいかと思った次第です。

三枝座長

ありがとうございます。

データの出し惜しみではないかという御指摘もありましたけれども、事務局、これは特に新しいデータは加えなくていいとかというのはあるのでしょうか。

堀部課長補佐

1 つ、出し惜しみに関してなのですが、出し惜しみではなくて、これは実は原体のメーカーが全く違うメーカーなので、両者が相互利用できていないということがあるのだと思います。

評価書に書くかということに関しては、横山さんにフォローしてもらいます。

横山課長補佐

ちょっと検討させていただきたいというのがお答えなのですが、既に公表している評価書に書いている情報ですので、うちの評価書にこういう記載があるということで、今回御評価いただいて MCPB の評価書に入れるというような方法ができるかなと今考え

ているところでございます。より新しいデータがあるということですので、よりわかりやすく記載できるように工夫させていただきたいと思っております。

三枝座長

ありがとうございました。

あと、重要な点なのですが、太田先生から御指摘いただいたように、この古い試験が評価不能であるということで、現在の GLP に沿った形で試験をやり直すということを申請者に要求することは可能でしょうか。

堀部課長補佐

はい。

三枝座長

では、太田先生も増村先生も新しい試験をぜひということなので、それは申請者に要求したいと思っております。

先ほどのところに戻るのでありますが、生殖発生毒性の試験で、これは信ぴょう性に欠けるということで、この試験をやり直すということをぜひともこの委員会の判断としてお願いしたいと思うのですが、それは可能でしょうか。

堀部課長補佐

2世代の現行ガイドラインに沿った試験をやりなさいということによろしいですか。その際に繁殖率はちゃんと確認をしてくださいということですね。

三枝座長

特に精巣に対する影響をね。

堀部課長補佐

はい。

三枝座長

そのときには、八田先生御指摘のような病理組織の変化もという要望ですが、そこまで要求できますか。

堀部課長補佐

多分2番の試験との関連だと思っておりますので、特に精巣をということと絡めて、留意事項として何らかつけるといえるのはあり得ると思っております。

三枝座長

お願いします。

納屋専門委員

2世代繁殖試験を新たにやっていたときに、特にこの剤について留意していただきたいことがあります。というのは、ラットの発生毒性試験で心室中隔欠損が高頻度に出ています。1970年代の今出てきている3世代繁殖試験におきましても、子供の哺育期間中の生存率の低下というのが出てきています。もしかしたら心室中隔欠損が理由で生まれてきた子供が死んでいる可能性があるのです。哺育期間中に子供が死んだ場合には、その死因を

確認するようにという宿題もつけて検討していただきたいと思っています。皆様方に御審議いただければ幸いです。

三枝座長

ありがとうございます。

心室中隔欠損は八田先生も御指摘なのですからけれども、今の宿題の出し方でよろしいですか。

八田専門委員

もし可能なら、胎児のほうで貧血があるかないかも、それは必ず議論になるところですね。また、貧血があったら二次的だとかいう話になってくるのです。

ただ、もしされるのであれば、どちらにしても影響を受ける可能性が多分あるところなのではないかと思います。

納屋専門委員

もし見るとすれば、お母さんが哺育して離乳しますね。生後 21 日で離乳するときには何匹かと殺して検査をすることがありますので、そのタイミングで貧血の有無を、最高用量なら最高用量でもいいのしょうけれども、確認するということは技術的には可能だろうと思っています。

堀部課長補佐

子供の貧血ということですね。前に御議論いただいた剤では、親の貧血があってという議論だったかと記憶しているのですが、今回は子供ですか。

八田専門委員

親の貧血もあるかもしれないですけども、造血の障害と心臓の形成がリンクしているという解釈があるのです。そこに GATA-1 とか共通の遺伝子が出てくるものですから、何かかかわっているだろうという予測になると思うのです。今回それが、やはり両方受けているかもしれないということですね。

堀部課長補佐

造血障害だとすると、どちらかということ子供ですね。

八田専門委員

子供ですね。二次的な影響なのかもしれないです。結論は結局それでは出せないのですけれども。

堀部課長補佐

わかりました。

三枝座長

ありがとうございます。

どうぞ。

横山課長補佐

すみません、1つ質問させていただいてよろしいですか。

先ほど、精巢、病理学的検査までと御指示いただいたのですけれども、今のガイドラインですと、生殖系の器官と標的器官の病理組織学的検査の実施については、P 及び交配に用いた F₁ 動物の高用量群と対照群、被験物質投与の影響と考えられる異常が認められる場合は、中用量群と低用量群についてもという規定があるのですけれども、これに沿って実施してもよろしいものか、もう少し何かターゲットを絞って特出しでやる必要があれば、もし可能であればお願いします。

納屋専門委員

3 世代試験の成績が正しいという前提に立てば、全群についてやるべきですね。全ての群で交尾率は低いでしょう。あのデータをもってして、もう一回やり直してくださいとお願いしているわけですから、あれは事実だということにならなければまずいのです。そうすると、最高用量と対照群だけでいいということにはなり得ないと思います。

三枝座長

ありがとうございます。

今までのところは、Ames 試験のやり直しと繁殖試験のやり直しということが出ましたけれども、毒性試験のほうに戻りますと、NOAEL が求められていないような、例えばこれはちょっと酷かもしれないですけれどもイヌの 1 年とかという問題が出てくるのですが、そのへん、義澤先生はいいかがですか。

義澤専門委員

イヌの 1 年試験ですか。ちょっとかわいそうな気がするな。

三枝座長

1 つ気になったのは、腎臓の変化が 90 日は出ていないのです。それで、長期のときに出てきているのです。だから、短い実験では出てこないけれども、長い実験で出てくるとなると、ちょっと心配になるというのがあるのです。

義澤専門委員

90 日試験では 2,000 ppm で尿細管上皮の変性とか硝子滴という、所見名は違いますが、一連の関連した変化だと思っています。

イヌの試験で無毒性量を求めるのが一番だと思いますが、そこまで今まで要求したことはありますか。

三枝座長

多分ないと思いますけれども、事務局、何かありますか。

堀部課長補佐

評価ができないということであれば再試験、先ほどの繁殖は恐らくまさにそのケースだと思います。Ames も同じことだと思います。

一方で、先ほど座長がおっしゃったような、例えば NOAEL がとれないとか、そういうことは今までは基本的に追加の安全係数で確保してきておりますので、追加の安全係数をどれぐらいにするかという御議論でカバーでき得るのであれば、3R の観点を御配慮いた

できれば非常にありがたいと思います。

それでも評価できないものまで要求することを事務局が反対するものではございませんけれども、そのような観点で御議論いただければと思いますが、いかがでしょうか。

三枝座長

小野先生、いかがですか。

小野専門委員

もちろん、例えば申請者がぜひやりたいというのなら話は別だと思うのです。追加の安全係数を食らうぐらいなら、やって明らかにしたいとかという意向でもあれば話は別なのですけれども、そうでなければ、このケースは、イヌの2年の試験、腎臓の変化を100からとるべきだと、そこは出ている所見の感じにとらざるを得ないのですけれども、100ではやはりグレードも上に比べれば低いですし、ここはLOAELとして考えていいと思うのです。だから、このイヌの試験に関しては、追加の安全係数という形で評価すれば十分安全を確保できると考えます。

三枝座長

高木先生、それでよろしいですか。

高木専門委員

結構です。

三枝座長

ありがとうございます。

それでは、特に毒性試験では追加は必要ないということで、どうもありがとうございました。

山添委員

関係ないことでいいですか。

三枝座長

どうぞ。

山添委員

代謝のところちょっと気になったことで、MCPAとMCPBの2つの資料の提出企業は違うのですか。

横山課長補佐

違います。

山添委員

そのせいかもしれないのですけれども、MCPAの代謝物からグルタチオンのコンジュゲーションを経て出る代謝物は一切記載されていないのです。ところが、MCPBの今回の評価書は、MCPAを経由してグルタチオンコンジュゲートができると書いてあるのです。しかも、その表を見ると、とてもこんなものがあると思えない構造が書いてあるのです。

その資料は抄録の - 18 ページなのですが、提案は簡単で、評価書の12ページの「グ

ルタチオン抱合による」というところの記載だけを全部取ってしまいましょうということなのです。ほかは訂正することはないです。

なぜ疑ったかといいますと、その資料の図の2の一番下のところにシステイン抱合体と書いてあります。その一番下のところで芳香環があってO-CH₂-CO-S-CH₂となっています。これはエステル結合を意味します。つまり、エステルというのは切れてしまうわけですね。こんなものが安定にあって、しかも、アセチル化を受けてどんどん行くということではなくて、たとえグルタチオン抱合を受けたとしても別の構造だと思ふのです。

しかも、もう一つ先ほど申し上げましたように、MCPAのほうからはそういう抱合体の報告はないのです。しかも、こちらのJ、Kというのは0.08%とかそんなわずかな量で、多分別の構造の、構造未知のマイナーな代謝物だと思ふのです。だから、その記述だけを削ってしまっておけば問題はないので、そういうことを提案したいと思います。

三枝座長

ありがとうございます。

今、山添先生が御指摘なのは、12ページの6～7行目にかけてですか。

山添委員

そうです。それと、実際に表3にKが入っていますので、そのところを除いてしまえばいいかと思ふます。あるいはそのときの表記としては、J、Kという代謝物で「グルタチオン抱合による」という記載がなければいいので、未知の代謝物Kでもいいかと思ふます。

三枝座長

そうすると、文章としては、例えばC及びEに由来する未知のとか、そのような。

山添委員

構造不明の代謝物J、Kでいいのではないかと思ふのです。

三枝座長

明らかな間違いはグルタチオン抱合ということですね。

山添委員

そうです。

三枝座長

事務局、よろしいですか。

山添委員

今日来てくださるのだったら一応その方に確認をして、一度そのことを精査してもらって、それで判断すればいいのではないかと思ふます。

横山課長補佐

一応抄録には同定したという記載があるようですので、確認させてください。

三枝座長

そうしますと、今までの審議経過から、皆さん、おわかりと思ふますけれども、データ

が不十分であるということでもありますので、今日は健康影響評価までは至らなくて、このへんでおしまいにしたいと思います。

丸野専門官

先生、すみません、その他の試験が残っております。

三枝座長

失礼しました。よろしく願います。

丸野専門官

44 ページの 9 行目からでございます。

14. その他の試験、(1) ラットを用いた血液学的及び血液生化学的検査に及ぼす影響で、脚注にございますが、詳細が不明ということで、参考資料ということでございます。

ボックスですけれども、義澤先生、高木先生から、コリンエステラーゼ活性に関して、対照群との比較表が必要ということで、45 ページをお願いいたします。申請者より、このとおり表が提出されております。この表を見る限りでは、赤血球のコリンエステラーゼ活性については 20%以上の阻害はないかと思えます。

以上でございます。

三枝座長

ありがとうございます。

なぜコリンエステラーゼに言及したかよくわからないのですけれども、義澤先生、独り言で何かありますか。

義澤専門委員

このデータは要らないのではないかと思いましたが、20%、全然影響はないですね。

三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

高木専門委員

血球には影響がないということで、そうすると血清のほうはどうやって下がったかというのは、ちょっと気にはなりますけれどもということです。

山添委員

これはエステル体なので、エステラーゼの阻害として、多分それだけのことで、エステルとして弱い結合能があって下がっていると考えてもいいのではないかと思います。

三枝座長

そうしますと、この表は残しておきますか。それとも、このテキストの記載だけでよろしいですか。どちらにいたしましょうか。

高木先生、いかがですか。血清コレステロールも載っていますし、血球コレステロールも載っていますから、先生の御指摘のような判断はできると思えます。

高木専門委員

せっかくあるので、残しておいてもいいかと思います。

義澤専門委員

血清のコリンエステラーゼ活性の減少というのは、これまで毒性としてとられていませんね。

三枝座長

そうです。

横山課長補佐

いわゆる有機リンのようにコリンエステラーゼ阻害としてというときは血球で見るのですけれども、肝臓の障害のパラメータとして見ていただくときに別の観点から、一般毒性の観点から見ていただくことはあるのですが、すみません、それだけしかお伝えできないです。

三枝座長

せっかく追加していただいたので、この表を残すということをお願いします。

繰り返しになりますけれども、今日御審議いただいて、データが不十分ということで食品健康影響評価は結論が出ないのですけれども、今までのところでも出されました要求の一部を、これから申請者が来てくれるそうですから、その申請者に対して質問していただければと考えるので、よろしくをお願いします。

何時ごろから。

横山課長補佐

10分ぐらいお休みいただいて、その間に会場の準備などをさせていただいてよろしいでしょうか。

三枝座長

では、あの時計で16時10分に再開したいと思いますので、よろしくをお願いします。

(休 憩)

横山課長補佐

それでは、本日は、企業関係者として日本化薬株式会社の方に御出席いただきました。

本日は、お越しいただきありがとうございます。

早速、質疑応答に移りたいと思います。

専門委員の先生方から御意見をいただきたいのですけれども、こういった順番にいたしましょうか。毒性のほうから御質問いただきますか。

三枝座長

そうですね。

では、義澤先生。

義澤専門委員

私のほうから質問させていただきます。

イヌの毒性試験、90日試験と2年間の毒性試験で生殖器の未熟という所見が認められています。2年の毒性試験の報告書を見ますと、その見解なり写真なりが載ってしまして、見させていただいたのですけれども、未熟という所見に加えて、これはこの剤の精巢に対する、造精機能に対する影響が付加されているのではないかと私は感じました。その点についてどのように考えられているかをまず1点確認させてください。まずイヌの精巢の変化についてです。

横山課長補佐

事前に申請者の方に御質問については一旦伝えて、何か報告書に情報があるかということと聞いておりまして、そのときの回答が、評価書にあるとおり、グレード分けされているけれども、報告書のほうには詳細の説明がなかったという説明がありまして、それ以外に何か申請者の方でお考えがあればということですね。

義澤専門委員

そうですね。2年の報告書のほうにはアメリカのパソロジストの見解が載っていたと思います。

よろしくをお願いします。

企業関係者

お答えいたします。

レポート、原文のほうには詳細な説明はなかったのですけれども、この剤全体として見た場合に、ラット、マウスとも高濃度群においては強い飼料摂取量の抑制だとか、それに伴う体重減少、発育の遅延などがありまして、それに伴ったものが繁殖のほうのラットにも精巢の異常とかが出ていますので、イヌのほうに出ている影響というの、摂取量の抑制に鑑みた体重の抑制、成長の抑制というところから発生している影響と見ているのです。

義澤専門委員

2年の毒性試験に関しては、10週齢までに途中と殺をするほど動物が弱っていますので、その可能性はあるかもしれませんが。90日の試験に関しては、体重増加抑制の程度はそれほど強い増加抑制ではありません。この程度で精巢の変化がおこるかどうかどうかというの、も疑問が残ります。単純に体重増加抑制の影響と考察するのはどうかなと思っています。

90日の試験につきましては、これは日本国内でつい5～6年前に行われている試験ですので、再確認は可能と思いますが、いかがでしょうか。

企業関係者

この剤についての精巢への影響というのは、先ほどの繰り返しになりますけれども、ラットにも出ているしイヌにも出ているので、この剤については、そのような作用はあるかもしれませんが、高濃度ではそのような影響が出ていますが、下の濃度には出ていないということで、そういう作用性はあったとしても、精巢への影響の無作用量というのは設定できるのではないかと評価します。

義澤専門委員

NOAEL がとれているから問題ないという見解でよろしいのですか。

企業関係者

はい。

義澤専門委員

生殖の先生からつけ加えていただければ。

納屋専門委員

ラットを用いた3世代繁殖試験ですとか、あるいはその後に追加で行われた2世代繁殖試験で精巣に対する影響は出ているのですね。イヌでも出ているし、我々としては、この剤については精巣に対する影響はかなり強く出る、それがこの剤の特徴であろうかとも考えているので、NOAEL がとれているからいいではないかというのであれば、それはそれでもいいねということで淡々と評価をすればいいかと思いますが、場合によっては追加の係数が必要になることもあり得ると思います。お答えいただかなくて結構です。

ついでに、今、生殖のほうに話を振られましたのでお尋ねいたしますが、3世代繁殖試験並びに農薬抄録で出ています資料10のラットの2年間慢性毒性試験、資料12のイヌを用いた2年間慢性毒性試験、この3本につきまして、外部に委託をされた試験ですが、その試験内容が正確でかつ完全であるということを試験委託者としてどのような方法で確認なさったのかをお尋ねいたしたいと思います。

企業関係者

その点について、それぞれの試験の精度について十分であったと信じています。委員の先生方の御判断もあろうかと思いますが、申請者としては十分その試験はされていたとは考えていますけれども、今、正確に答えることはできません。

納屋専門委員

事務局にお尋ねしたいのですけれども、今、私がお尋ねしたことを、後日、文書で回答いただくということは可能なのでしょうか。

堀部課長補佐

はい、もちろんです。それでは、その点は後日の要求事項として後刻御回答いただくということにさせていただきます。

義澤専門委員

よろしいですか、簡単な質問です。

イヌの2年間慢性毒性試験ですが、コントロール群も含めて多数死亡例が認められています。通常レポートには死因等が普通は書かれるものだと思うのですが、死因についてはどのように考察されておられますか。私がレポートを見る限りは、どこにも死因については記載がなかったように思います。

堀部課長補佐

先生、今の御質問は投与群に関するものですか。

義澤専門委員

いや、コントロール群も含めてです。途中と殺の原因と死亡例の。

堀部課長補佐

それとコントロールの死因ですね。

義澤専門委員

はい。難しいかもしれませんが、できればなぜそんなことが起こったのかというの。

企業関係者

今ここではお答えできません。

義澤専門委員

後ほどで結構です。

納屋専門委員

生殖発生毒性に関係したことでお尋ねいたしますが、よろしいですか。

ラットの発生毒性試験の胎児検査で心室中隔欠損が見られておりますが、これが催奇形性ではないと断定をされていらっしゃるの、その科学的根拠を、本日お答えいただけるのであれば今ここでお答えいただき、もしそれがだめであれば、後日文書で回答していただいても構いませんが、いかがでしょうか。

企業関係者

ここで答えられませんので、レポートを精査してみて後日お答えいたします。

太田専門委員

遺伝毒性は特に質問はありません。

義澤専門委員

これも簡単な質問です。

ラットを用いた安全性薬理試験で Tic 様反射という所見が認められていますが、これはどういう症状なのでしょう。余り聞きなれない用語ですので、もしよければ教えていただけないかと思えます。

堀部課長補佐

具体的には抄録の - 8 ページですね。

義澤専門委員

そうです。

堀部課長補佐

- 8 ページ、下から 3 行目。

企業関係者

これは音に対して非常に敏感にびっくりしたような反応を、このように表現しているものと思えます。

義澤専門委員

一般に使われる用語ですか。

企業関係者

それはちょっと。

義澤専門委員

御確認ください。

企業関係者

はい。

その場合、名前がもし不適切であれば変える必要があるとかということなのでしょうか。それとも、ただ、これはどのようなことを、このような症状として表現しているというお答えをすればよろしいのでしょうか。

義澤専門委員

適切な用語が使われたほうが今後のためだろうと思います。

企業関係者

はい。

横山課長補佐

どういう症状か御確認いただいて、必要があるとお考えであれば修正してくださいという御意見かと思えます。

中山専門委員

中山と申します。

植物の代謝についてお聞きしたいことがあります、評価書の。

堀部課長補佐

先生、ごめんなさい。申請者は評価書を持っていないので、抄録のページのほうで。

中山専門委員

抄録だと 19~29 です。

堀部課長補佐

- 19~ - 29、稲の試験ですね。

中山専門委員

はい、稲の試験になります。

稲の試験では、茎葉部とか玄米とかもみ殻というように組織ごとに、トータルを 100 として代謝物の%TRRを出しているのですけれども、ネーブルオレンジとりんごに関しては、まず組織で%TRRを割り振って、その中でまた化合物の%TRRを分けている。だから、ちょっと%TRRの出し方が違う。これはなぜそのようになったのだろうかということで、表現は難しいのですけれども、要するにトータル TRR、100%をどこに持っていくかというのが、組織ごとなのか全部なのかという出し方が違っているように思うのですけれども、なぜこういうことになったのだろうか。

企業関係者

試験機関のほうに確認して、再度改めてお答えしたいと思います。

中山専門委員

はい。

横山課長補佐

あと、動物代謝の代謝物についての御意見があったかと思いますが、いかがされますか。

山添委員

そうしたら動物代謝のところでも少しお伺いしたいのですが、資料の - 18 ページを開いていただけますか。

実はこの MCPB から MCPA という代謝物ができて、そこから、その表でかぎ括弧でとじたシステイン抱合体、グルタチオン抱合を経てと本文に記載されていますけれども、システインの抱合、メルカプツール酸ができると記載されています。

ただ、この構造式を見ますと、カルボン酸のところはエステル結合によってグルタチオンの S と結合しているような構造が書かれています。通常こういう反応は、起きるかもしれませんが、安定にはならないで切れてしまうので、こういう構造のものはないと思われます。1つはその点が、この構造が確かなのかということが1点。

もう1点は、MCPA という中間代謝物の農薬での評価書が実は 2011 年に食品安全委員会で作られているのですが、そのところでは、MCPA からこのようなグルタチオンあるいはシステイン抱合体の代謝物は検出されていないのです。こういうことがあるために、この辺のところの代謝物の同定はどの程度確信を持っていらっしゃるのかをお伺いしたい。

企業関係者

弊社のほうで把握しておりますところでは、LC-MS/MS を用いたあくまで推定ということになりますので、それ以上のことは何とも言えないのですが、試験機関とも相談いたしまして、もう一度検討してお答えしたいと思います。

山添委員

はい。

横山課長補佐

あと、2世代繁殖試験のほうで、抄録ですと - 139 ページからの試験で、精巢に対する病理組織学的変化の再現性を確認するために実施されたという目的の記載があるかと思うのですが、実際この試験の中で何をどのように検査して、どういう結果が得られたのかという点が、この抄録の記載ではわからないという御意見があったのですが、何か補足で御説明いただける点があればお願いしたいと思います。

企業関係者

抄録の 139 ページからの精巢に及ぼす影響の試験という資料 15 と書いてある試験は、その前の資料 14 の次世代に及ぼす影響試験の精巢への影響が見られているということを確認できるのか、その作用が再確認できるのかという形で国内のコントラクトラボにおいて行って、精巢への影響がどの程度、どのような所見として見られるかということで行った試験でございます。

15 の精巢に及ぼす影響試験としては、結論としては、140 ページの上から 6 行目、2)

高濃度において成長抑制が強くて外性器の発育が不十分でありということから書いてあるとおり、成長抑制がもたらされた影響が認められたということで、先ほど委員の先生からあったように、この剤は雄の生殖系への影響があるのではないかということの、高濃度ではそのような作用があるけれども、無作用量はその下の濃度、もしくはその下の濃度というところで確認できるということを求めた試験でございます。

どのような検査をしたかというのは、以降の表にあるような項目について、141～145ページにあるような項目について検査を行っております。

納屋専門委員

コメントしますと、せっかく補足の試験をやられるのであれば、どうして3世代試験と同じ系統のラットを使わなかったのかなと。ラットの試験のほとんどはSD系あるいはCD系と言われるものを使っているが、この試験だけ Wistar-Imamichi を使っていますね。何かの意図を感じるのですけれども、そうではありませんか。

企業関係者

意図と言われるものはございません。ただ、15番のほうの試験をやる試験機関が得意とする動物が使われたと理解しております。

三枝座長

1点お伺いします。

CRO とかに試験を依頼するとき、会社の結果をどなたが吟味されるかというようなシステムはお持ちですか。

企業関係者

以前といたしまして、何年か前までは弊社の研究所に毒性試験だとかを担当する部門がございまして、そちらの人間が対応しておりました。ただ、そちらの研究室が今はなくなってございまして、そこにいた研究員だった者が実は我々でして、最近是我々がそういった試験機関とのやりとりをしております。

あとは、CRO の中でもこういったことが得意というか、コンサルティングまでできるCRO もございますので、そちらのほうと相談しながらやっております。

三枝座長

もうよろしいですか。

義澤専門委員

あと1点よろしいですか。

イヌの毒性試験でいろいろな変化が出ています。これは御回答が難しいかもしれませんが、イヌのターゲットは肝臓、腎臓、骨髄、胸腺などいろいろあると思いますが、どのようにそのメカニズム等を考察されているか、お考えがあればお聞かせください。特にイヌの2年で腎臓です。報告書にはリポフスチン沈着と記載されていますが、腎臓は割と低い用量から出ていると思いますので、そのあたりのお考えがあればお願いします。

企業関係者

この剤の毒性の詳細なメカニズムについては、詳しくはよくわかりません。ただ、やった結果がこうであったとしか言えないので、申しわけないのですけれど。

義澤専門委員

何かお考えがあればと。御社の研究所で実施された試験でしたね。

企業関係者

やりましたといったら、こういう結果でしたということしかお答えできないので、申しわけございません。

義澤専門委員

わかりました。

小野専門委員

小野と言います。

- 35 ページのイヌの臓器重量の表があるのですけれども、胸腺の重量のところは括弧になっていて参考値となっているのですが、何でこれは参考値なのですか。

堀部課長補佐

イヌの 90 日ですね。

横山課長補佐

改めて事務局から確認いたします。

三枝座長

一応出そろったみたいですよ。

横山課長補佐

それでは、ほかにないようでしたら、これで終わりたいと思います。

ありがとうございました。

(企業関係者退室)

横山課長補佐

そうしましたら、今日いただいた確認事項につきまして、まず事務局のほうで何とかまとめてみますので、再度御確認をお願いできればと思います。

評価書案も同様に整理いたしますので、申しわけございませんが御確認をお願いいたします。よろしくお願ひいたします。

三枝座長

どうもありがとうございました。

台風が接近して、ひょっとしたら帰れない先生もいらっしゃるかもしれませんが、動いている間に終わりにしたいと思います。

今後の進め方について、事務局から願ひします。

横山課長補佐

今後の進め方については、確認いただきたい資料についてお送りさせていただきます。
どうぞよろしくお願いいたします。

あと、今後の開催日程についてお知らせさせていただきます。本部会につきましては、
次回は8月27日水曜日を予定してございます。幹事会につきましては、7月30日水曜日
の開催を予定しておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

また、交通機関が動かないなど何か不都合がありましたら、何なりと事務局に御連絡い
ただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

堀部課長補佐

お帰りが途中になっても構いませんので、事務局まで御一報いただければしかる
べきいろいろな手は打てようかと思いますので、よろしくお願いいたします。

三枝座長

手厚くおもてなしいただけるようですから、皆さん、御遠慮なく申し出てください。
それでは、本日はどうもありがとうございました。