

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第74回会合議事録

1. 日時 平成30年6月4日(月) 14:01~16:55

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(MCPB、テトラジホン)の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

小野座長、納屋座長代理、美谷島座長代理、太田専門委員、腰岡専門委員、
佐藤専門委員、高木専門委員、永田専門委員、中山専門委員、藤井専門委員、
安井専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

(事務局)

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

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 テトラジホン農薬評価書(案)(非公表)

資料4 論点整理ペーパー(非公表)

参考 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第74回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

内閣府におきまして、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11名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

改選の御報告をいたします。4月に専門委員の改選がございまして、座長を小野先生にお引き受けいただきまして、納屋先生、美谷島先生に座長代理をお引き受けいただいたところでございます。また、新任の先生として、藤井先生、安井先生に御参画いただいているところでございます。どうぞよろしく願いいたします。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思っております。

○小野座長

こんにちは。

このメンバーになって初めての会合、よろしく願いいたします。

それでは、議事を進めたいと思っております。

本日の議題は、農薬（MCPB、テトラジホン）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしく願いいたします。

まず初めに、事務局より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、テトラジホン農薬評価書（案）、

資料4、論点整理ペーパー、

また、参考資料といたしまして、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について、こちらは藤井先生から新たに提出されたものを御用意しております。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○小野座長

先生方、資料はございましたでしょうか。

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

○横山課長補佐

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

本日の議事について確認書を確認しましたところ、議事1の農薬（MCPB）に関連して、

平成15年10月2日委員会決定の2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に藤井専門委員が該当しており、藤井専門委員から改めて参考資料のとおり確認書が提出されています。また、それ以外については、本日の議事について同委員会決定に規定する事項に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

先生方、提出いただいた確認書に相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

そういたしますと、同委員会決定2の(5)では、2の(1)に該当する専門委員は調査審議等に参加させないということになっておりますので、したがいまして、藤井専門委員はMCPBの審議の間は御退席いただくこととなります。どうぞよろしく願いいたします。

公表した議事とは若干異なる順番になりますが、本日の審議はテトラジホン、MCPBの順に行いたいと思います。

それでは、農薬(テトラジホン)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

御説明いたします。

資料3の3ページをお願いいたします。テトラジホンについては、2012年12月に一度、御審議いただいているものとなります。

9ページをお願いいたします。農薬の概要になりますが、用途ですけれども殺ダニ剤です。一般名、化学式、分子式、分子量等は記載のとおりとなっております。

26行目の開発の経緯ですけれども、ジフェニルスルホン骨格の殺ダニ剤であり、各種ハダニ類の卵、孵化幼虫に対して高い活性を示すとされております。

10ページ、1行目からⅡ.安全性に係る試験の概要となっております。

11行目から、1.動物体内運命試験でございまして、こちらは前回御審議のときに資料の要求事項を出しているものとなります。前回提出されておりました動物体内運命試験が15ページの18行目からの試験になるのですけれども、雌雄各1匹で行われている試験であったり、現行のテストガイドラインに沿っていないため、現行のテストガイドラインに沿った試験を実施するように要求事項を出しておりました。

回答として、13行目からの試験成績が提出されておまして、事務局からとなりますが、追記したことと、既提出の試験、先ほどのラット②の試験について参考資料とした旨、コ

メントを出しておりました。

こちらについて永田先生よりコメントをいただきまして、今回追加された試験がしっかりしているので、ラット②については削除してもよいのではないかというコメントをいただいております。あわせて本日御欠席の杉原先生からも、永田先生の削除の御意見に賛同いたしますということでコメントいただいております。

13行目から、提出された試験になりますけれども、まず、14行目からが吸収になります。血漿及び全血薬物動態学的パラメータは表1に示すとおりとなっております。放射能濃度は全血に対して血漿中のほうがやや高かった。血液及び血漿中放射能濃度は、いずれの標識体でも差はなく、顕著な性差もなかったという案としております。

ページをめくっていただきまして4行目、吸収率です。低用量群で53.1%～65.6%、高用量群で48.0%～52.8%と算出しております。

9行目から分布になります。主要臓器と組織における残留放射能濃度は表2に示すとおりとなっております。脂肪、肺、ハーダー腺、肝臓、副腎等に残留放射能が高く認められております。

13ページ、3行目から代謝の試験です。尿、糞、胆汁と血漿中の主要代謝物は表3に示すとおりです。

尿及び胆汁中に未変化のテトラジホンは認められず、主要成分として代謝物 [i] が認められております。血漿中の主要成分は未変化のテトラジホン、糞中の主要成分は未変化のテトラジホンと代謝物 [d] としております。

14ページ、4行目からはラットの代謝経路のまとめとなっておりますが、①の部分について杉原先生より修文いただいております。テトラジホンのラットにおける主要代謝経路は①トリクロロベンゼン環へのグルタチオン抱合による代謝物 [h] の生成、さらに段階的な代謝による代謝物 [i] 及び [d] の生成、②ベンゼン環の水酸化による代謝物 [j] 及び [k] の生成とそれに続くグルクロン酸抱合による代謝物 [l] の生成、③スルホニルブリッジ部分の開裂による代謝物 [f] 及び [a] の生成であると考えられたとしております。

11行目から排泄の試験になりまして、尿及び糞中の排泄ですが、表4に投与後168時間の尿及び糞中の排泄率を記載しております。

投与後72時間以内に低用量投与群では83%TAR以上、高用量では84%TAR以上が排泄されており、呼気中にはほとんど排泄されておられません。主に糞中に排泄されております。

15ページ目、4行目から胆汁中排泄です。投与後48時間の胆汁中排泄率は表5に示しております。投与放射能は主に胆汁を介して糞中へ排出されると考えられたという案にしております。

18行目からラットの②といたしまして、前回提出されておりました試験成績になるのですけれども、こちらについて先ほどのボックスにございました永田先生、杉原先生のコメントに基づいて削除する案としております。

動物体内運命試験は以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

以前提出されていた試験がガイドラインに沿ったものではなかったということで、新たにガイドラインに沿った試験が実施されたということです。本日、杉原先生はお休みですので、永田先生、14ページの杉原先生の修文を含めてコメントいただけたらと思います。

○永田専門委員

14ページの修文はこれで結構だと思います。

先ほどから削除という15ページの18行以下ですが、1975年ということと、前もここに問題があると。今回、非常にしっかりしたほとんど文句のないようなデータなので、むしろここにこれを残すと質が疑われるというのが私の正直な意見で、削除したほうが良いということで提案させていただきました。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、古い試験のほうは削除ということでよろしくお願いします。

引き続きまして、植物体内運命試験のところは審議済みで、腰岡先生、中山先生はコメントございませんということですが、事務局で何か新しいことはないですか。

○一ノ瀬専門職

特段ございません。

○小野座長

腰岡先生、中山先生、よろしいでしょうか。

○腰岡専門委員

はい。

○中山専門委員

はい。

○小野座長

それでは、植物体内運命試験の部分は、特に新たなことはないということで飛ばしまして、動物の試験のほう、一般薬理の部分から説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

23ページをお願いいたします。10行目から毒性の試験になるのですがけれども、毒性については審議済みのものも含めて肝肥大ガイドラインに沿った見直しを行っております。

また、今回ARfDを設定いただくにあたって、毒性所見の発生時期、用量等を追記しております。

10行目から7. 一般薬理試験になりますが、24ページの循環器系の部分につきまして網かけしておりますけれども、「最大抽出圧」という部分について高木先生よりコメントいただいております。報告書の記載から日本語に訳すと「左室収縮期圧と左室圧上昇速度

最大値」になりますということで、こちらが適切かどうか確認願いますということでコメントいただいております。

こちらについては24ページに戻っていただきまして、網かけ部分の上に「血圧」というのがございまして、こちらにまとめる形で「最大抽出圧」という記載を削除してはどうかと考えておりまして、後ほど議論いただきたいと思います。

25ページに戻っていただきまして、5行目から急性毒性試験のデータとなっております。経口が一番小さいものでもLD₅₀が2,000以上となっております、毒性としては非常に小さいものと考えております。

27ページ、9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験につきましては審議済みとなっております、急性毒性までの説明は以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

薬理試験の循環器系の試験の部分で、試験項目に「最大抽出圧」という記載がありますが、高木先生よりこれが正しいかどうかということで、今、事務局から説明があったとおりにありますが、血圧の一部だということで、ここでの記載は「血圧」が書いてあるから「最大抽出圧」という言葉自体を削除してはどうかということですが、先生どうでしょうか。

○高木専門委員

血圧と一緒にしていただいて結構です。

○小野座長

ありがとうございます。それでは「最大抽出圧」という記載は削除で「血圧」にまとめるということにしたいと思います。

急性毒性の部分はほかにコメントはないようですので、亜急性毒性の部分の説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

27ページの14行目からお願いいたします。

90日間で行われておりますラットの試験になりますが、23行目から肝肥大ガイダンスに基づく見直しを行っておりまして、23行目からのアンダーラインの部分になるのですが、150 ppm以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、750 ppm以上投与群の雄及び150 ppm以上投与群の雌で肝重量増加が認められたが、肝毒性を示すパラメータと病理組織学的変化が認められなかったため、750 ppm以下投与群では適応性変化であると考えられたという記載にしております。

28ページ、11行目の(3)の試験になります。イヌで行われております90日間亜急性毒性試験になります。こちらにつきまして、次のページにボックスがございまして、まず、表20の一番上にございます雌雄の死亡例の記載につきまして小野先生よりコメントいただきまして、死亡例について、通常、ここまで詳しく記載してはいたしませんかということですが、申しわけありません、網かけ部分と書いておりますが、網かけになっておりま

せんでした。

こちらについて一部修正いたしておりまして、前回御審議いただきましたときに、完全に死因が特定できるものかどうかは不明だけれども、死因を示す所見として残してはどうかというコメントをいただいております。そのコメントも踏まえまして、今回追記いたしました所見が出ました日数のみを削除いたしまして、所見については残す案としております。後ほど御検討いただければと思います。

29ページに戻っていただきまして、4行目からの【要求事項2】というボックスになります。こちらについては50 mg/kgで肝胆管増生という所見が出ておりますが、こちらについて病理組織写真を提出して病変の程度について説明していただきたいということで、前回部会よりコメントをいただいている部分になります。

こちらについて回答が出ておりまして、病理組織写真につきましては所在が不明ということで提出されておられません。

報告書中の記載が以下のボックス中のように提出されておりまして、30ページの一番下の表にまとめております。こちらを御覧いただきながら御説明したいと思いますが、雄の50の投与群では発生数1、こちらがminimalで、200の投与群では2例出ておりまして、minimalとmildという所見になっております。雌につきましては50、200ともに1例ずつでminimalという所見になっておるということで、結果について当時専門委員でいらっしゃった三枝先生に回答の確認をいただいたところ、極めて軽微で、かつ用量相関性はないので、肝胆管増生は毒性影響とは考えなくて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。

事務局より、mildが認められている200 mg/kgの投与群を所見とする案として御提案しております。こちらについて、次のページめくっていただきまして、高木先生から同意いたします。

佐藤先生からも、非常に軽微な変化ということで、50 mg/kg以上に出ているのが気になりますということで、胆嚢炎もありますし、ALPの増加もあるので、mildな所見の出た200 mg/kgから毒性所見とする事務局案に賛成いたしますということでコメントいただいております。

美谷島先生から、軽度の変化ですが、200 mg/kgの所見とすることに同意しますということでコメントをいただいております。

続きまして、31ページ、2行目から(4)ラットで行われております28日間の亜急性神経毒性試験です。20行目以下に事務局よりボックスを設けて御確認いただいております。3,000 ppm投与群の雌雄でみられた肝絶対及び比重量増加について、肝毒性を示唆するほかの病理所見が認められていないのですけれども、27ページにごございます90日間亜急性毒性試験では甲状腺小ろ胞が認められている用量となっております。本試験では肝臓、甲状腺の病理組織学的検査と血液生化学的パラメータの測定は、ガイドラインで要求されていないため行っていないことから毒性所見のままとしましたということで御検討いただい

おり、コメントをいただいている先生方から、事務局案に同意いたしますというようにいただいております。

ただ、小野先生と美谷島先生より、後々のことを考えると注釈等に用量として残すことについて何らかの記載があったほうがよいということでコメントをいただきまして、31ページの17行目からの注釈になるのですけれども、ほかのラットを用いた試験で認められた影響を考慮して毒性所見と判断したということで注釈を記載しております。

亜急性毒性試験については以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、一つずつ行きたいと思います。

27ページの(1)90日間亜急性毒性試験、ラットのものですが、こちらについては事務局で肝肥大ガイドランスに伴う見直しをしていただきまして、以前は750 ppm若しくは150 ppmで認められていた肝重量の増加や小葉中心性肝細胞肥大は、今回の案では他の変化が認められていないということで適応性変化という扱いになっております。

先生方、特にコメントをいただけていないのですが、これでよろしいでしょうか。

○山添委員

肝重量の増加、肝肥大なのですけれども、通常の場合は薬物代謝酵素の誘導が起きてというようなことがあってわかりやすいのですけれども、このものについては、実は薬物はP450へ誘導されてないのです。ほとんどの代謝はグルタチオン抱合で処理をされていて、ここで起きていることは、想像でしかわからないけれども、恐らくグルタチオンの枯渇が起きていて、結局3,000のところではコレステロールやphospholipidを同化しているのは、胆汁排泄が下がっているから若干そういう傾向が見えているということで、ただパラメータとしては確かにほかに変化が起きていないのも事実で、P450とかそういうことがなくても、ほかに毒性のパラメータ、生物学的パラメータとかにも変化がない場合にはオーケーとする珍しい事例なので、今回確認しておいたほうが後々何かのときにあるので、それだけ確認のために聞いておきたかったです。

○小野座長

お願いします。

○吉田委員

山添先生ありがとうございます。ただ、小葉中心性肝細胞肥大とかその後長期の試験でいつものパターンですので、今回、申請者の人が測っていないのでエビデンスとしては何もみられていないので、みられているのは小葉中心性肝細胞肥大あるいは60%ぐらい重量が上がっているような試験もあるというようなことですので、将来的には、こういうパターンの場合は本来は薬物代謝酵素を測っていただくといいのだろうと思うのですけれども、古い試験だし、最初に審議したのがたしか数年前ということで、今回追加資料が出されたのでかかったということになりますので、ある意味では議事録にとどめておいて、エ

ビデンスがないということについては、それ以上踏み込むのはなかなか難しいかというように私は思っております。

○小野座長

ありがとうございます。

今回の場合、スペキュレーションの域を出ない部分はもちろんあるのですが、仮に代謝酵素を測っていて、誘導がかかっていないという場合であっても、ガイダンス的にはとらないということになるのですか。

○山添委員

そのところ確認しておくことだと思うので。

○吉田委員

はい。

○小野座長

そういうことですので、確認しましたということでお願いします。

続きに行きたいと思えますけれども、(2)の6か月のマウスの試験については、参考資料、審議済みということですので、特にコメントはございません。

(3)90日間のイヌの試験です。死亡例のところに非常に事細かに説明がされていて、普段こんなに説明されていなかった気がするということでコメントを出ささせていただきましたが、少なくとも日にちは要らないだろうということで、所見だけ残す形が事務局案として提出されています。これでよろしいのではないかと思うのですがよろしいでしょうか。

それから、50 mg/kg体重以上で認められていた肝胆管増生に関して、以前三枝先生より病変の程度について説明をするようにとコメントが要求されまして、できれば写真も提出するというコメントでしたが、写真は見当たらないということで、報告書の所見がどう書いてあるかが示されていますが、そこをもとに事務局案としてはminimal、1例となっている部分は所見ではないだろうということで、mild、minimalの2例が出た雄の200 mg/kg体重/日のみを所見とするという案になっております。

これに対して、先生方からは基本的に同意しますと。佐藤先生からは、胆嚢炎もありますしということでコメントをいただいておりますが、この案でよろしいでしょうか。特にコメントはございませんか。では、今の事務局案で先生方は御同意ということでよろしいかと思えます。

(4)28日間亜急性神経毒性試験も肝重量の増加が認められており、ほかの所見は認められていないという形になっていますが、もともと神経毒性試験として実施されたものなので病理変化や血液の生化学などは検査がされていないということで、ほかの試験、具体的には90日の亜急性毒性試験ラットの3,000 ppmという用量では、肝臓以外に甲状腺への影響などが認められているということで、表22に注釈を記載した上で、肝重量増加のみですが毒性影響として残すという案になっておりますが、これについて先生方は基本的に御同意ということでよろしいでしょうか。

いずれも先生方に御同意いただきましたので、事務局案どおりにしたいと思います。
では、引き続き慢性毒性試験の部分の説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

11. 慢性毒性試験、32ページをお願いいたします。3行目からイヌで行われております1年間の慢性毒性試験になります。こちらの試験につきまして事務局よりボックスを設けておりまして、1つ目ですが、本試験は審議済みですけれども、一群2匹で雑種を用いて実施された試験のため、参考資料としてよいか御検討くださいというコメントが1つ。

もう一つが、25 mg/kgで認められたALP増加について、この投与群では各群2匹の平均値は対照群に対して増加しているのですけれども、個体のばらつきが大きいと、肝重量増加の認められた125 mg/kgの所見としましたということについて御検討くださいということで、次のページをめくっていただきまして、小野先生、佐藤先生、高木先生、美谷島先生よりコメントをいただいております。いずれの先生方からも、①についても②についても同意しますというコメントをいただいております。

33ページの2行目から、ラットで行われている2年間慢性毒性/発がん性併合試験になります。前回審議いただいたときにADIとして設定された試験になりまして、肝肥大ガイドランスに基づく見直しを行っております。

12行目からになるのですけれども、網かけ部分について小野先生より修文いただいております。3,000 ppm投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示す血液生化学的パラメータの変化と病理組織学的変化が認められなかったため、適応性変化として記載しております。

34ページの8行目から事務局よりボックスを設けておりまして、こちらの試験で出ております甲状腺ろ胞腺腫について統計学的検定が実施されていないのですけれども、今回提出されました報告書を確認したところ、104週の最終と殺群にのみPeto検定が実施されておりました。ただし、ろ胞腺腫と癌の合計に対する結果として示されておりました。有意差ありとなっております。また、ろ胞腺腫については検定が実施されていなかったのですけれども、背景データとして同じく報告書に記載がありまして、詳細はわからないのですが、雄で0%~4%、雌で0%~2%と記載がございました。

こちらについて改めて、所見の増加としてよいかということで確認をお願いしたところ、小野先生、高木先生、佐藤先生、美谷島先生より、事務局案に同意しますということでコメントをいただいております。

35ページの2行目から18か月間の発がん性試験になります。こちらはマウスで行っておりまして、肝肥大ガイドランスに伴う見直しについてですけれども、13行目から記載を追記しております。こちらにつきまして、小野先生より網かけ部分の追記をいただいております。病理組織学的変化が認められなかったことから適応性変化と考えられたという記載にしております。

36ページをお願いします。こちらにつきまして、前回審議の際に要求事項として3つ目

の要求事項を記載しておりまして、表29に示しているとおりの肝細胞癌が認められているものについて、同系統マウスの背景データを提出することということで、前回コメントを出しております。

こちらにつきまして、ボックスの以下のおりの回答がございまして、当時専門委員の三枝先生より回答を確認しました。腫瘍の増加はないと判断します。評価書の記載につきましては小野先生と同意見ですということで、当時いただいております小野先生より、検定の結果、腫瘍性病変に有意な増加は認められなかったことを確認いたしましたということでコメントいただきまして、検体投与により発がん性頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったとして記載をしてはどうかということでコメントをいただいております。

こちらにつきまして、今回、事務局より、雄の肝細胞癌についてPeto検定で有意差が認められていますが、Fisher検定では有意差がなく、背景データを超えるものの、対照群における発生率も比較的高いため、検体投与の影響としない案として御提案し、高木先生、佐藤先生、美谷島先生より同意しますというコメントをいただいているところなのですが、肝細胞癌の取扱いにつきまして実際に数自体が増えていることと、35ページの表28を御覧いただきますと、好酸性型の変化も起きていることから、こちらも踏まえまして肝細胞癌の取り扱いについて後ほど御検討いただければと考えております。

慢性毒性について、説明は以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

また一つずつ行きたいと思えます。

まず、(1) 1年間のイヌの試験です。こちらは雑種犬を用いた一群2例の試験ということで、参考資料としてはどうかという事務局からの提案です。全ての先生方が御同意ということですので。

参考資料ではありますが、ALPの増加については当初25 mg/kg体重/日から毒性としておりましたが、最高用量のみでいいのではないかとということで、いずれの先生方も同意ということでよろしいでしょうか。

○納屋座長代理

事務局にお尋ねしたいのですが、これが去年提出されていたら、イヌの1年間の試験がまだ必要とされていた時期なので、ADIを決めるときに追加の係数が必要になる例だったと思うのです。ところが、今年の5月に追加資料が提出されたから、4月に農水のガイドラインが変わってイヌの1年の試験は不要になりました。だから今はここで参考資料にしても問題はないのでしょうか、ちょっとおかしいと思いませんか。後で、食品健康影響評価のところでは追加の係数が必要かどうかという議論だけはしておいたほうが良いと思えます。

○吉田委員

確かにおっしゃるとおりで、今年で得をしてしまったような感じはあるのです。ただ、

2年ほど前に小野先生たちに研究班でまとめていただいたイヌの試験だと、全ての試験に1年が追加されているわけでもなく、もちろん90日が追加されていないものもあって、たしか雑種のときもあって、総合的に先生方に全ての毒性プロファイルを御覧いただいて御判断いただいていたと思いますので、少数例ですけれども「ねばならない」という形ではなかったと記憶しております。

○納屋座長代理

わざわざ今年の4月以降だから参考資料にしましょうと提案してきたから、何を考えているかと言いたかっただけなのです。これは評価資料でもよかったのではないかと考えています。

○小野座長

事務局、何かコメントはございますか。

○横山課長補佐

事務局のほうで、もう一度この試験を見ましたところ、雑種犬で2匹ということで、データ要求の話はまた別途、農水からガイドラインが出された話ですけれども、幹事会のほうではデータの評価の話をしていただきまして、必ずしもデータがなくても、場合によっては安全係数とか中身を見ていただいた上で評価が可能であるというような御見解をおまとめいただいたこともありましたので、それでは、もちろん亜急性のデータとかこの剤のプロファイルを御覧いただいた上で、評価できるかどうかというところを御覧いただくことになるのですけれども、まずはこの試験を今の目で見ると、例数としても少ないのではないかと考えてこのような案とさせていただいたのですけれども、もし評価資料として差し支えないということであれば使っていただければと思う次第ですし、仮に、剤のプロファイルとして、この雑種の試験で事務局が申し上げたとおり参考資料とせざるを得ないということでしたらこの試験なしでも評価できるかどうかというところについて御議論いただければと思う次第です。

少し説明が不足していて申しわけございません。

○納屋座長代理

座長に一任します。

○小野座長

イヌの1年の試験は、先生方も御存じのとおり農水のガイドラインで今後は必須とされなくなったところではありますが、剤によってイヌが非常にセンシティブで、亜急性の段階でラットには何も起きていなくて、イヌだけがつつり毒性が出るなどということがありますので、そういう場合はやってくださいというのが一応のスタンスです。

では、この剤はどうかというと、90日の試験でイヌ、ラットのいずれもきちんとした評価資料として採用という形になってはいますが、これを見る限りはイヌがすごくセンシティブというわけではないだろうと。仮に1年のイヌの試験を採用としたところで、認められている影響は、1年の雑種の試験は肝重量増加とALP増加くらいしかないという部分もあ

って、90日の試験のほうでは色々な所見が認められていますし、あえてこれを評価資料としてまで残さなくても、ADI設定そのもの、それから毒性のプロファイルの評価そのものに大きく有用性があるものではないのではないかと私は判断したので、参考資料でよいかと考えたのですが、先生方でコメントがありましたらお願いします。

佐藤先生、何かコメントはありますか。

○佐藤専門委員

私も、これはn=2ですしnon-GLPでやられているものなので、参考程度には使えるだろうと考えています。

○小野座長

美谷島先生は何かありますか。

○美谷島座長代理

イヌの試験に関しましては、亜急性90日でプロファイルがみられているのかと思いましたが、これは参考扱いでいいと判断しました。

○小野座長

ありがとうございました。高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

私も、亜急性でプロファイルがみられたと思いますので参考扱いでいいと思います。

○小野座長

そういうことですので、今回、この試験に限っては参考にしたいと思います。だからといって、今後こういう試験があったら全部参考という話ではないということだけは気にしておいてください。

○吉田委員

前回の議論で、どうも90日はイヌの最高用量で死んでいるのですけれども、プロファイルからいうと、幼若性の例の動脈炎の可能性が高いし、もし本当に心出血のような重篤な、毒性で死んでいるのであればほかでも解剖で必ず出てくると思うのです。これにはいつも悩まされるのですけれども、そういった議論を前回の部会でされたかどうかは議事録にはなさそうなのですが、そういうことに先生方は言及をされなかったということで、審議済みなのでこれ以上蒸し返しませんが。

○小野座長

ありがとうございます。では、その部分は審議済みということで先に進みたいと思います。

(2) ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験ですが、こちらは300 ppmの雌で認められた小葉中心性肝細胞肥大に関しては、適応性変化である。それより上の用量で認められた変化については、毒性という形で整理されております。それについては特に先生方からコメントをいただいているので結構だと思います。

どうぞ。

○吉田委員

申し訳ないのですけれども、私の見方が悪くなければ300 ppmの雄は肝細胞の過形成が2、8、7、32、46となっているのです。それで何もなければいいのかもしれないのですけれども。

○小野座長

どこを見たらいいかを教えていただけると。

○吉田委員

もう審議済みなのであまり言いたくなかったのですけれども、抄録の144ページが計画殺で、肝細胞の過形成というのが肝臓にあるのですけれども、1、6、5、17、28。雌が3、0、2、26、26です。ほぼ全例に認められていて、149ページにトータル、全例が出ているのですけれども、肝臓の雄からいいますと、下から4つ目の項目に肝細胞過形成があつて2、8、7、32、46と。これをどうして入れられなかったか。

審議済みなので蒸し返したくないのですけれども。

○小野座長

ありがとうございます。

これは明らかに300からとるべきではないかと私は思ったのですが、先生方、データを見ていただいでどうでしょうか。

○佐藤専門委員

とるべきだと思います。

○美谷島座長代理

同じように、とるべきだと思います。

○小野座長

高木先生は。

○高木専門委員

とるべきだと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

これは明らかに見落としであろうということで、今の評価書案だと3,000 ppmのところは雌雄とも肝細胞過形成という形になっていますが、300 ppmのところからとることにしたいと思います。そうすると、今回の案で小葉中心性肝細胞肥大300 ppm雌については適応性変化としましたが、過形成も一緒にみられているということで、適応性変化ではなく300 ppmから所見という形にしたいと思います。先生方、それでよろしいでしょうか。

では、事務局、そのようお願いいたします。

それから、甲状腺のろ胞腺腫についてはPeto検定が実施されており、3,000 ppmでは有意であったという説明でしたが、それはどこを見るとわかるのでしょうか。

○一ノ瀬専門職

タイトルが「テトラ047T22-9」というファイルになるのですが、そちらの554分の483ページになります。中身のページでいくと3433ページです。

○瀧砂課長補佐

Table 13のところですか。上が品名でして、トレンドのところで見ますとプラス3つということで、それぞれ0.001以下で傾向的には有意差がみられているとなっています。

○小野座長

先生方、見つかりましたでしょうか。

○一ノ瀬専門職

これがろ胞腺腫と癌の合計による検定となっていて、ろ胞腺腫単体では示されていないのです。

○小野座長

表26はろ胞腺腫だけの表ですね。

○一ノ瀬専門職

はい。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長

ろ胞腺腫と癌の表みたいなものはどこかにあるのですか。

○横山課長補佐

癌の発生頻度が、雄は対照群で1例のみ、雌が最高用量で1例のみということで前回審議のときに作らなかったものと思われます。

○小野座長

癌を入れても多分、ほとんど変わらないということですね。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長

そういうことで、今、Peto検定されているのは癌も含めた形ですが、含めなくてもほとんど変わらないだろうということで、事務局案どおり3,000 ppmで甲状腺ろ胞腺腫の発生数増加ということでよろしいかと思いますが、先生方、どうでしょうか。よろしいでしょうか。

では、事務局案どおり、3,000 ppm投与群雌雄、甲状腺ろ胞腺腫の発生数増加ということにしたいと思います。

続きまして、(3) 18か月の発がん性試験については、事務局案では、投与によって発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。それから、640 ppm投与群の小葉中心性肝細胞肥大と肝比重量増加に関しては適応性変化ということで、削除という形で示されております。

【要求事項3】ということで、以前の調査会のほうで肝腫瘍の発生に関して背景データを提出すること、Fisher検定と実施するというを要求されまして、背景データが提出されています。検定の結果として有意差はないということで、私と三枝先生の当時の回答としては、検体投与の影響で増加した腫瘍性病変はないということではよろしいのではないかとしておりますが、先生方からは事務局案に同意いたしますということですが、これについて事務局から、表29の有意差はないものの雄の肝細胞腺腫、肝細胞癌が、最高用量の640 ppmでは増加傾向があるのではないかとということで議論してほしいという話でしたが、先生方はどうでしょうか。

高木先生、コメントいただけたらと思います。

○高木専門委員

増加傾向はあるといえばあるのですけれども、Fisher検定で有意差がないということで、私はとらなくていいと判断しました。

○小野座長

ありがとうございます。

佐藤先生は。

○佐藤専門委員

背景データも癌が増えているように見えるのですけれども、60分の8までは出ていますので、within control rangeと考えてもいいかと思えます。

もう一つ事務局から指摘があった好酸性型のfociも増えているのですけれども、この辺の関連は、今、はっきりと生データまで戻っていませんけれども、いいのではないかと現時点では思っております。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

美谷島先生、コメントをいただけますか。

○美谷島座長代理

前の審議のやりとりと今回新たに加わった判断ということで、検定の結果と発現例数、15例が19例ぐらいのところだとあえてとりづらいかなど。確かに増加する傾向としてはあるのかと思うのですが、影響としてとるかからないかという部分では、あえてとらなくていいのかなと考えました。

○小野座長

ありがとうございます。

今の意見を総合しますと、並べて見ると数的には増加しているように見えますが、あえて検体投与の影響と言い切るまでの感じではないということだと思いますので、事務局案どおりとしたいと思います。よろしいでしょうか。

○吉田委員

発がん性というのはもう少し慎重にされてもいいのではないかと私は最近、懸念を持っております。発がん性で大切なのはヒトに対する発がん性であって、マウスに対する発がん性ではないのですけれども、今回メカニズム試験も何も出てきていないしそれ以上のことはわかりません。

ただ、先ほど明らかに8試験か9試験、ヒストリカルコントロールデータは出てきているのですけれども、いつのものかもわからないようなデータですね。だから、はっきり言ってヒストリカルコントロールデータと言えるようなものではないのですけれども、その8試験、9試験を拝見しても最高が4例ぐらいで、8例というのはそこからは逸脱している。そもそもレンジの場合アッパーバウンドに近いようなものに関しては、もう少し慎重に見ていただいてもいいのかというのは、私はあまりコンサバな人間ではないのですけれども、これには先ほど何回も、短期から出ているような肥大もある。そして今回、fociも増えている、過形成も増えているという状況だけれども、ポテンシャルはあるのかもしれないけれども、発がん性までいっていないと御判断されたというのであれば、それはそれでいいのですけれども、ヒストリカルコントロールレンジだからその中におさまっていればいいというのは、むしろ平均がどのあたりにあって、どのくらいにおさまっているかということを見ていただくためのものであると思うのです。コンカレントコントロールが一番重要なポイントだというのは、どの試験でも同じだと思いますので、先生方が今回そのように御判断されたということはその御判断なのですけれども、申しわけないですが、そのことについては少し慎重であってもいいのかなというのが私のコメントです。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

ちょっとだけ補足しますと、背景データですけれども、この試験が1994年に実施されたものなのですが、同じ試験施設における1988年から1991年の背景データということを確認しました。

○小野座長

ありがとうございます。

今の事務局の説明は94年というもっと新しい時代の背景データがあれば、背景データ自体がもっと低いのではないかという補足だと思いますが、そういった観点も含めたとして、もう一度聞きますが、高木先生、特に影響でないとしてもよろしいでしょうか。

○高木専門委員

影響でないということには変わらないです。背景データを若干超えていますけれども、背景データもある程度限られた数ですし、文献で背景データもあればもっとよかったと思うのですけれども、超えているとはいえそれほど極端に超えているデータでもないので、とらないということでもよろしいかと思えます。

○小野座長

佐藤先生。

○佐藤専門委員

データを全て考慮し切れないところもあるのですけれども、このぎりぎりのデータで発がん性ありというのは少しチャレンジングだなと。もっと傍証があって、前癌病変が確実に増えていて、これはもう発がんしているだろうという証拠が見当たらないので、今回すごくグレーだけれども、言及しないというところが正直なところだと思います。もう少し投与期間を延ばせば出てくるかもしれませんけれども、今のところグレーですが、なしでいいと思います。

○小野座長

美谷島先生はどうでしょうか。

○美谷島座長代理

私は、ポテンシャルはあるのかなというのはもちろん否定するつもりはなくて、確かに肝細胞癌が3例から8例に増えているというこの事象自体で説明がつく部分もあるかと思うのですけれども、それをどこまで強く言い切れるかというところで、ポテンシャルとしてはある。書くか書かないかというところで躊躇しまして、書かないままでいいのかと考えました。

○小野座長

ありがとうございます。

ちょっと難しいですけれども、検体投与により増加したとまで書いてしまうのは書き過ぎかと。そこまではっきりとこの投与のせいと言えないという部分がちょっとあったので、これでいいかと思ったのですけれども、増加傾向があるのは確かだと思うのです。

ここの記載は検体投与によりかどうかを書かないとだめなのですか。640 ppmの雄で肝細胞癌の増加傾向があったというだけの記載ではどうですか。

○吉田委員

投与によるかどうかというポイントは書かざるを得ないのですけれども、この試験については、いずれの先生も明らかな発がん性はないと御判断いただいたので、そのことを例えば今、高木先生がおっしゃったように、背景値から超えて増えたけれどもFisher検定において陰性であること、あるいは腺腫が増えてないということを書き込むことによって、次の方がこれを読んで、なるほどそれでわかりましたということになるので、どうしてこの部会の先生方が判断されたかということに記載していただくのはいかがでしょうか。

○小野座長

非常によろしいかと思えます。

そうであれば、640 ppmの雄で肝細胞癌の増加傾向は認められたがというようにつないで、検定で有意差がないことや腺腫の増加が認められないことから、検体投与による発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったと判断したという形で記載いただけますで

しょうか。お願いいたします。

ちょっと時間がかかってしまいましたが、慢性毒性の部分はこれで終了したと思いますので、生殖発生毒性試験の部分の説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

38ページの1行目から、12. 生殖発生毒性になります。こちらについては、納屋先生、八田先生、藤井先生より特段のコメントはいただいております。

内容につきましては、15行目からのラットの発生毒性試験について、所見の発生時期について追記をしております。

26行目からのウサギの試験につきましても、所見の発生時期について追記をしております。

生殖発生毒性については以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

納屋先生、八田先生、藤井先生から特にコメントはありませんということですが、藤井先生、よろしいでしょうか。

○藤井専門委員

はい。

○小野座長

納屋先生もよろしいでしょうか。

○納屋座長代理

審議済みだから口を出さなかったのですが、せっかくお話を振っていただきましたので2世代試験についてコメントすると、最高用量が低過ぎるという感じは持っておりますが、2012年の審議のときにそういうことを言っていなかったのもどうかと思っております。

○小野座長

ありがとうございます。

しっかりと議事録に残ったと思いますので、そのような形でということです。

続きまして、遺伝毒性試験の部分です。説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

こちらにつきましても、事前に太田先生、安井先生より御連絡いただいております、特段のコメントはいただいております。

13. 遺伝毒性については、特段の修正等も行っておりません。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

特にコメントはありませんということですが、太田先生、よろしいでしょうか。

○太田専門委員

はい。

○小野座長

安井先生もよろしいでしょうか。

○安井専門委員

はい。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価の部分の説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

41ページ、食品健康影響評価です。

4行目から、動物体内運命試験について記載をしております、前回の記載であった5行目から7行目について削除いたしまして、7行目より、吸収率は低用量群で53.1%～65.6%、高用量群で48.0%～52.8%としております。投与後72時間以内に83%TAR以上が排泄され、主に胆汁を介して糞中に排泄された。尿及び胆汁中に未変化のテトラジホンは認められず、主要成分として代謝物 [i] が認められたとしております。血漿中の主要成分は未変化のテトラジホン、糞中の主要成分は未変化のテトラジホン及び代謝物 [d] であったとしております。

こちらにつきまして、杉原先生よりコメントをいただいております、了解しましたということになっております。

以降ですけれども、17行目につきまして、肝肥大ガイダンスに伴う修正で、18行目になりますが、肝細胞単細胞壊死ということで追記をしております。

21行目から、発がん性に関する記載になっておりますが、22行目、マウス18か月間発がん性試験において雄に肝細胞癌の発生増加が認められたとしておりますが、こちらについて削除する案として御検討いただければと思います。

28行目からはADIに関しての内容となっておりますが、こちらについて前回御審議いただいた内容そのままの記載としてございまして、0.013 mg/kg体重/日をADIと設定しております。

42ページ、1行目からARfDの記載でございます。テトラジホンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量は設定する必要はないと判断したとする案としております。

食品健康影響評価については以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

食品健康影響評価の部分については、動物体内運命試験の結果が新しく提出されまして、それに伴って記載の修正がされていますが、永田先生、これでよろしいでしょうか。

○永田専門委員

確認しました。オーケーです。

○小野座長

ありがとうございます。

それから、毒性関係ではマウスの発がん性試験は、肝細胞癌の発生増加は本剤投与の影響ではないという判断にしましたので、削除ということでよろしいかと思えます。

急性参照用量に関しましては、単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったということで、設定の必要はないということですが、先生方、よろしいでしょうか。

それでは、この案でよろしいということですので、本日の審議を踏まえまして、テトラジホンの一日摂取許容量（ADI）につきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である1.39 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.013 mg/kg体重/日、急性参照用量（ARfD）につきましては単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため設定の必要はなしということにしたいと思えます。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○小野座長

全体を通して追加のコメント等がありましたら、よろしくをお願いします。

特にないようですので、ありがとうございます。そのように決定したいと思います。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

テトラジホンにつきましては、本日の審議結果を踏まえて評価書を修正して、先生方にはメールで御確認をお願いします。

○横山課長補佐

すみません。確認いただいていない内容で修正するのは発がん性のところだけだったと思いますので、次の剤の審議中に事務局で書いてまいりまして、今日のうちに確認いただきまして、この剤については事務局のほうで修正ということをお願いできればと思うのですが、いかがでしょうか。

○小野座長

先生方、今の提案でよろしいでしょうか。

では、次の剤の審議の間に修正を作成いただいて、本日中に確認するというにしたいと思えます。よろしくをお願いします。

引き続きまして、MCPBの議論なのですが、冒頭に述べましたように、藤井専門委員に関しましては審議に参加いただくわけにはいきませんので、ここで御退席いただくことに

したいと思います。

ついでに10分ほど休憩を入れたいと思うのですが、よろしいでしょうか。続きの審議は10分ほど休憩しまして、あの時計で20分からということにしたいと思います。よろしくお願いいたします。

(休 憩)

○小野座長

よろしいでしょうか。時間になりましたので、続きを始めたいと思います。

引き続きまして、農薬MCPBの食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯も含め事務局より説明をお願いいたします。

○町野専門職

それでは資料2を御覧ください。農薬評価書(案)MCPBでございます。

審議の経緯としましては表紙に記載されているボックスを御覧ください。

こちら、2014年7月の第36回評価第三部会において御審議いただきまして、そこで出ました確認事項に対する回答と、新たに実施された試験成績が今回提出されましたので、そちらの審議をお願いするものでございます。

また、急性参照用量の設定につきまして報告書が提出されましたので、発生時期等追記いたしております。そちらについてもあわせて御検討をお願いするものでございます。

ページをおめくりいただきまして9ページ、評価対象農薬の概要でございます。

MCPBは除草剤でございます、28行目からの開発の経緯を御覧ください。

MCPBにつきましては、フェノキシ系の除草剤として、酸、エチルエステル又はナトリウム等の形で用いられているものになります。

33行目、国内ではMCPBエチルが登録されておりまして、今回もそちらの試験が提出されている形でございます。

このような状況で、追加資料要求事項としていたことがございまして、10ページの2行目からのボックスになります。

厚生労働省からはMCPBでの評価依頼がなされていたのですがけれども、試験成績はMCPBエチルとして、なぜそのような試験成績で評価が可能と判断したのかということをお伺いしておりました。

今回こちらの回答がございまして、回答としましてはMCPBとMCPBエチルは両者同じ物質であるため評価可能と判断したという回答でございました。

その下の【事務局より】ですけれども、厚生労働省からの回答としましてはMCPBとMCPBエチルは同じ物質との回答なのですけれども、先ほど申し上げましたとおり酸やナトリウム塩というような扱いもございまして、海外では酸やナトリウム塩で評価されているという状況もありますし、今回提出されているものもMCPBエチルで実施された試験が

提出されておりますので、評価書内ではMCPBエチルについて評価したことがわかるように整理しております。

7ページの4行目のところに小野先生から、評価書のタイトルには「エチル」は入れないのでしょうかとコメントをいただいているのですけれども、こちらは諮問としましてはMCPBエチルではなくてMCPBとしての評価依頼がなされていますので、表紙としましてはMCPBという記載にしまして、中身としてはMCPBエチルの評価をするというまとめ方にしてございます。

こちらについては、このような形なのですからよろしいでしょうか。

○小野座長

よろしいでしょうかと聞かれたので、一応先生方にコメントを聞きますが、どうでしょうか。

○納屋座長代理

よろしくありません。

○小野座長

よろしくないという意見もちょっと出ておりますが。

○横山課長補佐

過去の例なども踏まえまして、表紙のほうはわかりやすく基準値が打ってあって、厚労省から評価の依頼があった剤の名前でまとめさせていただいています。

ただ、中身では何のデータを使って何を評価したかをわかるようにということで、この中身のほうはエチルの評価をしたということでまとめさせていただくことでお許しいただけないかというのが事務局の考えです。いかがでしょうか。

○納屋座長代理

事務局にお尋ねしたいのですけれども、表紙で「農薬評価書MCPB（MCPBエチル）」ではだめなのですか。

○横山課長補佐

すみません、括弧でいけるかどうかは事務局内で確認して、注釈をつけるとか工夫する方向で確認をさせていただいてもよろしいでしょうか。

○納屋座長代理

ここは座長が言い始めているから座長にお任せします。

○小野座長

事務局で検討いただくのがいいと思うのですけれども、海外ではMCPB酸やナトリウム塩の評価をされているということですが、農薬としてはMCPB酸やナトリウム塩というのが使われる可能性もあるのですか。

○横山課長補佐

国内ではエチルのみで、酸とかが使われているのは海外のみという理解です。

○小野座長

仮にMCPBのADIをこれで決めたとして、MCPB酸やナトリウム塩も同じADIで使っているという扱いになるのですか。

○横山課長補佐

評価書の考え方としましては、データ自体はエチルのものしか出ておりません。酸とか塩とブリッジするような知見は一切提出されておきませんので、今回はエチルのADI、急性参照用量を決めていただくということになると考えております。

○小野座長

ありがとうございます。

その辺が気になったのです。エチルの評価しかしていないのに、ほかのものを同じで使っているという形になるのはあまりよくないのではないかという気もしたのです。

そうであれば、あとは、表紙のことはテクニカルな問題だと思います。それは事務局で考えていただくということによろしいかと思ひます。

では、先に進んでください。お願いします。

○町野専門職

では11ページを御覧ください。1. 動物体内運命試験になります。

こちらは追加資料要求事項がございまして、まず永田先生からは今回は特にありませんという御説明をいただいております。

追加資料要求事項としましては14ページを御覧ください。

14ページの12行目から、今回は追加資料要求事項2としまして、代謝物J及びKについて、代謝物C (MCPA) のカルボン酸構造とのエステル結合によるグルタチオン抱合を経て生成すると説明されているが、通常このような抱合体は不安定であり生成されないか、又は生成してもすぐほかの物質に代謝されるため検出されにくいと想定されることから、その生成について確認し、必要に応じて修正することとされておりました。

こちらの回答としまして、代謝経路の修正が出ておきまして抄録のIXの18ページが代謝経路の修正になります。

回答としまして、MCPAの生成に関しましてはMCPBのβ酸化により生成されますが、その過程でMCPA-SCoAを一過性の中間代謝物として経由してMCPAが生成されるほか、MCPA-SGも生成されると考えられるということで、そちらを修正する形となっております。

こちらの回答につきましては旧評価第二部会の先生方にも御確認いただいております、中島美紀先生からは、確認させていただきまして、理解しましたという御回答をいただいております。

また、今回、杉原先生からコメントをいただいております、推定代謝経路にかなり無理な部分があります、代謝物GからEへの代謝は代謝物Fを経由せず、代謝物BからCが生成するのと同じβ酸化だと思われ、御検討をお願いしますということでした。

今回のコメント回答を踏まえまして、事務局のほうで代謝経路を修正しております、

そちらは13ページの17行目からの記載としておりました。

それに対しまして先ほど杉原先生からコメントをいただきまして、代謝経路のほうを修正いただいております、そちらは14ページの2行目から修正案を記載してございます。網かけ部分が杉原先生に修文いただいた箇所になります。こちらがどのような記載がよろしいか御議論いただければと思っております。

動物体内運命試験については以上になります。

○小野座長

ありがとうございます。

前回、代謝経路について確認せよという要求事項がありまして、回答を受けて修文されたものに対して、杉原先生からさらに無理があるのではないかとということで修文案が出されておりますが、本日、杉原先生は御欠席ですので永田先生にコメントをいただけたらと思います。

○永田専門委員

正直言って、完全には理解していないのです。

非常に一般的な代謝のパスウェイとしては、ちょっと今までと違うというのがあって、先ほど山添先生とも話したのですけれども、このMCPBですね、タイトルの化合物にカルボン酸体が検出できないというのに、私は理由を色々考えたのだけれども、ちょっと違和感がある。

そこら辺が全体的にどうなっているのかというのが一つのポイントかなと思いました。ただ書いてある内容については、もしこれがはっきりするのであれば内容に関してはこれで結構だと思いますよ。

○小野座長

ありがとうございます。

山添先生も何かコメントがあったらお願いできますか。

○山添委員

そもそもエチルと区別しなければいけない理由を感じた一つの理由は、このMCPBが検出されないということなのですね。そうするとこのもともとのエチル体そのままの形で体の中に入って、エステル交換でコエンザイムAとくっついてしまえば、Bを経由しなくてもできてしまうのです。

要するに、エチルとカルボン酸、あるいはナトリウム塩とは全く生体内への取り込みが違うのであったら、別物質で扱わなければいけないのではないかとという疑問があって、最初の話の名前のタイトルのところにいったという経緯なのです。

だからこの申請者の資料が本当だとすると明らかに別にしなければいけないということになってしまうので、それを危惧したというわけです。

○小野座長

ありがとうございます。

この修文案自体はどういう整理にしたらいいのですかね。

○山添委員

申請者がこう言っているので、実際のところ毒性にかかわるかかわらないかのところはあまりないので、今のところはβ酸化でいくということさえはっきりしていて、もっと毒性の高いMCPAにいくことはちゃんとここに出ていますから、それについての経路を重要視して見れば我々としては細かいところはいいのではないかと思うのですけれども。

○小野座長

ありがとうございます。

一応杉原先生の修文案で大丈夫ですか。

では、杉原先生の修文案でよろしいのではないかと。ちょっとはっきりしない部分もあるようですが、評価上問題ないであろうということをお願いします。

では、動物代謝の部分はそこまでですので、植物体内運命試験の部分、説明をお願いいたします。

○町野専門職

では、2. 植物体内運命試験でございます。

追加資料要求事項としましては19ページを御覧ください。その下6行目からのところにボックスを設けておまして、追加資料要求事項3としまして記載してございます。

こちらは代謝物の生成割合につきまして、今回は水稻と、ネーブルオレンジ、りんごで実施されているのですけれども、それぞれ作物ごとに総残留放射能に対する割合の算出方法が異なるのはなぜかということで、理由を説明することとされておりました。

回答としましては20ページの上のボックスに記載してありまして、OECDのテストガイドラインを参考にしまして、それぞれ分析部位及び総残留放射能を算出する植物体単位を設定したという回答でございました。

中山先生からは、植物によってどの組織のTRRを測定するかについて一定の基準が設けられているということと理解しましたということでコメントをいただいております。

その下、主要代謝経路につきまして今回、中山先生、腰岡先生からそれぞれ修文案をいただいております、中山先生からいただいた修文案は二重下線部、腰岡先生からいただいた修文箇所が網かけ部分となっております。

こちら、案1、案2としておりますのは今回、腰岡先生から主要代謝経路のみ記載してもよいのではないかとコメントをいただいております、そちらは共通する主要代謝経路のみを記載する案を案1と記載しております、案2はそのほかの作物別の代謝経路についても記載する案ということで記載しております。

こちらは先生方からコメントをいただきまして、どのような記載がよろしいか御議論いただければと思うのですけれども、こちらは事務局のもともとの考えとしましては主要の代謝経路とその他の経路というのを書き分けるのがどうかと考えておりました上での記載でありまして、御提案なのですけれども、案2のほうで植物名を削除するような書き方で

はどうかと考えておりました、そちらを御議論いただければと思っております。

続きまして、3. 土壌中運命試験でございます。こちらは審議済みなのですが、21ページの好氣的湛水土壌中運命試験になりますが、26行目からのところ、分解経路のところを記載してありましたが、こちらは30行目からの【事務局より】としてボックスを設けておまして、先ほどの動物体内運命試験の経路の修正に伴いまして、回答で好氣的湛水土壌中の分解経路につきましても修正されておまして、そちらに合わせたような修正を行っております。こちらはこのような記載でよろしいか、御確認をいただければと思います。

植物体内運命試験については以上になります。

○小野座長

ありがとうございます。

まず初めに、追加資料要求事項3で作物ごとの総残留放射能の割合の算出方法について中山先生から質問が出されておりますが、これはOECDのガイドラインに従うものだという事で中山先生はよろしいでしょうか。

○中山専門委員

はい。以前もそれで了解いたしましたので。

○小野座長

ありがとうございます。

それから、植物の主要代謝経路及び作物別の主要代謝経路の記載について、腰岡先生から修正と、細かいところまでは要らないのではないかというコメントが、今、色々事務局から説明があったとおりです。

事務局の案としては、主要代謝経路を記載した後に、個別の代謝経路については現在、案2では作物名がありますけれども、作物名は削除した形で残してはどうかということですが、腰岡先生どうでしょうか。

○腰岡専門委員

今までどうしていたのかなというのが気になりました。主要な代謝経路は書かれていたと思うのですが、作物がいっぱいになったときに、一々個別のものを書いていた記憶がないのですよね。

○横山課長補佐

そうですね。全ての植物に共通だと想定される代謝経路であれば、特段に書き分ける必要はないと思ったのですが、今回の場合、作物、植物に特異なものかどうか判断し兼ねましたので、あるがままというか、見たままでこれらは共通して出てきているけれども、これらは共通ではないというもので分けて記載させていただきました。

ただエキスパートジャッジで、検出力とか散布量の差であって植物によってそんなに差は出ないであろうと御判断いただけるようでしたら、植物の名前は全部削除してしまって、こうした代謝経路があるということだけの記載にさせていただければというのが、先ほど

町野から説明させていただいた内容でございます。

いっぱい代謝物を記載しましたのは、10%TRRを超えるようなものが、ある程度は記載できる形で、記載案を作ったというものでございます。

御検討をお願いします。

○腰岡専門委員

私も10%を超えるものの代謝経路は当然書くべきだと思うのです。それ以外については、植物の種によって代謝経路は異なることがあるのですけれども、大体は同じような経路をたどるので、どうしても代謝経路、作物名は外して書いても特に問題はないのではないかなと思いますが、今までそうしていたかがちょっとひっかかってというところがあったので、こういう具合に書いたわけです。

○小野座長

中山先生、何かコメントがありましたらよろしくをお願いします。

○中山専門委員

やはり同じような意見で、そんなに植物によっては変わらないと思いますので、名前は外してもいいかなと思いました。

○小野座長

では、植物名は外した形で、10%TRRを超えるものはなるべく記載できるようにということでもよろしいでしょうか。

それから、21ページのほうです。

どうぞ。

○腰岡専門委員

すみません、ちょっと気になったのですけれども、17行目に「代謝物Cのメチル基の水酸化による代謝物Eの生成と側鎖の水酸化による代謝物Hの生成」とあるのですけれども、この側鎖の水酸化の部分は代謝物Bの側鎖の水酸化によるHだから、Cではないので側鎖の前に代謝物Bのこののを入れておいたほうで間違いはないと思います。

それと、さっきも中山委員と話したのですけれども、水酸化という言葉を使うか、酸化という言葉を使うか、色々なところに出てくるのですけれども、いつか統一しておいたほうがいいのではないかな。酸化には間違いはないのですけれども、どこかで統一しておいたほうがいいかなと思いました。

○山添委員

生化学的には酸化なので、酸化でできるところは、それが一番望ましいと思いますけれども、慣用的に水酸化と使ってきたので、古いところのは残ってしまっていると思います。

○小野座長

ありがとうございます。

そのあたりは、動物代謝の先生方ともなるべく統一していく形でお願いします。

事務局、今、指摘のあったBの側鎖の水酸化という部分はBを入れるということをお願い

します。

それから21ページ、好氣的土壤中での代謝分解経路について、これは修正が出されたということでそれに合わせた記載の修正がされていますが、腰岡先生、これはこれでよろしいでしょうか。

○腰岡専門委員

はい。いいと思います。

○小野座長

中山先生もよろしいでしょうか。

○中山専門委員

はい。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、植物代謝の関係は、これ以降はMCPBの後ろにエチルがいずれも付加されているという修正のみですので、ずっと先まで進みまして30ページから、一般薬理の部分を、事務局説明をお願いいたします。

○町野専門職

それでは、30ページからの7. 一般薬理試験を説明させていただきます。

こちらは一般薬理試験の記載につきましては結果の概要のところ、所見がみられました用量につきまして追記してございます。

ページをおめくりいただきまして31ページ目から急性毒性試験になります。

こちらは追加資料要求事項がございまして、32ページの3行目からのボックスになります。

こちらはラットの急性毒性試験（経口、腹腔内及び皮下）で認められたTic様反射という症状があるのですけれども、こちらはどのような状態を示す所見であるかということで、説明を求めておりました。

回答としましては、音に対する驚愕反射ということでしたので、そちらを回答に合わせてまして評価書のほうも記載を修正してございます。

義澤先生からは了解しますというコメントをいただいております。

急性毒性試験の内容につきましては以上になります。

○小野座長

ありがとうございます。

以前、義澤先生のほうから、Tic様反射について質問が出されて、これは驚愕反応であるということで、今回の評価書案では驚愕反射と修正されました。

先生方、よろしいですね。

では、急性毒性の部分はほかに特にコメント等はありませんので、先に進んでください。亜急性毒性の部分です。説明をお願いいたします。

○町野専門職

32ページの13行目から10. 亜急性毒性試験になります。

こちらは追加要求事項が求められている試験としましては、33ページの14行目からの90日の亜急性毒性試験、イヌの試験になります。

こちらにつきまして、要求事項としましては、34ページの3行目からのボックスに記載してございます。2つございまして、1つ目が「肝臓、腎臓、骨髄及び胸腺に投与の影響が認められていることについて、メカニズムを考察すること」。2つ目としましては、「胸腺の重量について、抄録で参考値として記載されている理由を説明すること」という要求事項でございました。

回答としましては、まず1つ目についてなのですが、肝臓及び腎臓につきましては、2,000 ppm投与群では肝臓及び腎臓において病理組織学的な所見が観察され、臓器重量の増加と生化学的検査において肝及び腎機能の異常が確認されております。これらのことから、肝臓又は腎臓に対する被験物質投与の影響が確認されていますという御回答でした。

続きまして、骨髄につきましても、投与の影響によりまして、RBC、ヘモグロビン、ヘマトクリット値が有意に減少し貧血が発現したため、その反応として骨髄の造血亢進が起きたと考えますという回答でございました。

最後に胸腺ですけれども、重量の減少につきましては有意な差がございませんでしたので、毒性影響とは考えていないという回答でございました。

こちらにつきまして、義澤先生から、了解しましたというコメントをいただいております。

2つ目ですけれども、胸腺の重量減少につきましては、回答としまして、有意差はなく毒性影響とは考えていないため、参考値として載せているという回答でございました。

小野先生からは、回答を了解しました。抄録の記載事項ですので、これ以上のコメントの要求の必要はないですということでコメントをいただいております。

こちらは御確認いただければと思います。

続きまして、その下、28日間亜急性神経毒性試験についてなのですが、35ページの10行目からボックスを設けておりまして、こちらの亜急性毒性試験を含めまして、混餌投与試験において投与初期に認められています体重減少であったり、体重増加抑制につきまして摂餌量減少を伴っている場合には摂餌忌避の可能性が考えられるということで、エンドポイントとしない案としておりました。こちらは亜急性神経毒性試験のほか、2年間慢性毒性/発がん性併合試験、マウスの発がん性試験についても同様の案としておりました。

こちらにつきまして、いずれの先生方からも、事務局案に同意しますということでコメントをいただいております。

亜急性毒性試験につきましては、以上になります。

○小野座長

ありがとうございます。

亜急性毒性に関しては、(3)の90日のイヌの試験で、以前の調査会の審議で、義澤先生と私のほうから各臓器の影響についてメカニズムの考察をお願いしたところに関しまして、回答は記載のとおりです。特にこれはこれで受け入れ可能ではないかとは思いますが、胸腺重量ですね。申請者は毒性影響とは考えていないということですが、胸腺萎縮がみられているので明らかに毒性影響ではないかなとは思ったのですが、表28のほうでは影響として入れていただいていますので、これでよろしいかと私は思っております。

先生方、何かコメントはありますでしょうか。

それ以外については、最後のほうに事務局より、投与初期にみられた体重減少については摂餌量減少を伴っているので、今回は急性参照用量の影響とはしていないということで、先生方はいずれも同意ということですので、よろしいかと思えます。

では、慢性毒性試験の部分の説明をお願いいたします。

○町野専門職

35ページの12行目から、11. 慢性毒性試験になります。

まず、追加資料要求事項がございます試験としまして、13行目からの2年間慢性毒性試験、イヌの試験になります。

追加要求事項としまして、36ページの13行目からボックスを設けております。精巣で「未成熟」というのが認められておまして、本剤の代謝物にアンドロゲンのアンタゴニストと構造の類似したものがあること、繁殖試験で精巣影響がみられていることを踏まえて、精細管萎縮ではなく未成熟と判断した根拠について説明することということで、説明を求めておりました。

回答につきましてはその下に記載しておまして、まず、3世代繁殖試験のラットで認められております、F₁の精巣の組織学的変化でございますけれども、その次のF₂世代では観察されていないということで、一貫性がみられていないという考察になっております。また、F₁での精巣の組織学的変化の発生頻度にも用量相関が認められておりません。さらに、ほかに実施しました2世代繁殖試験におきましても、精巣の異常というのは認められていないという回答でした。

それから、ビーグル犬の雄ですけれども、7～8か月齢以降に性成熟に達するとされておりまして、この間に栄養障害や発育抑制があれば性成熟に達する時期が遅れることが予測されるということでして、90日間のイヌの亜急性毒性試験の剖検時期が9か月齢ということにあたりまして、そこで2,000 ppm投与群では体重減少や貧血状態が認められているのですけれども、そちらは成育に影響を及ぼしているということでして、2年間の慢性毒性試験のイヌにおきましても、3,000 ppm投与群では90日のイヌと同様に未成熟が認められておりまして、こちらの観察された時期というのも9か月齢ぐらいのものも切迫殺例で認められていたということですので、そのように剖検時期が関係しているのではないかという考察でした。

一方で、その下の2年間の慢性毒性試験のイヌの1,000 ppm投与群におきましては、90日の2,000 ppm投与群と概ね同様の検体摂取量なのですけれども、投与後6か月、約1歳の剖検時期のものを見ますと、生殖器の未成熟は認められていないということでして、それらのことから本剤の投与において多少の発育抑制が認められまして、時間が経過すると正常に性成熟に達するのではないかとということで、被験物質が直接的に生殖器へ影響するものではなくて、発育が抑制された結果、性成熟の遅延が認められたのではないかと考えますという回答でした。

こちらにつきまして、義澤先生からは、了解しましたというコメントをいただいております。

このような回答でございますので、確認をお願いいたします。

続きまして、その下のボックスの要求事項7になります。

こちらは3,000 ppm投与群におきまして、雄雌全例、切迫と殺をしているような状況なのですけれども、そちらのと殺したものと対照群で1例死亡が認められておりまして、その原因を確認の上、必要に応じて修正することと求めておりました。

回答としましては、3,000 ppm投与群では検体に対する摂食忌避によりまして摂餌量低下が起こり、それに伴い体重が減少、衰弱し、死亡又はと殺を行ったということでした。対照群では非極限性腹膜炎が71週で認められており、1例死亡しておりまして、原因は不明というような回答でありました。

こちらにつきまして、義澤先生から、体重と摂餌量のデータを確認しまして、回答のとおりと考えざるを得ないですねということでコメントをいただいております。90日間の2,000 ppm投与群で毒性変化がみられているのに、慢性毒性試験で3,000 ppm投与群を設定した理由を確認したいですということでした。また、評価書案につきましては、3,000 ppmの所見としまして、体重減少を追記すべきでしょうとコメントをいただいております。

そのようにコメントをいただいておりますので、36ページの表31につきましては、3,000 ppmの雌雄につきまして体重減少と追記させていただいております。また、用量設定につきましては、報告書を確認しましたがけれども、最高用量を3,000 ppmに設定した根拠というのが記載されてはございませんでした。

こちらにつきまして、佐藤先生からは、了解しましたということでコメントをいただいております。

御議論をいただければと思います。

続きまして、要求事項8になります。

こちらは試験実施施設なのですけれども、Industrial Bio-Test Laboratories、IBTLで実施された試験でして、このほかにも、今回、MCPBエチルで実施された試験の中で3本、IBTLで実施された試験があるのですけれども、こちらは信頼性に疑義があることから、実施された全ての試験の信頼性についてどのように確認したか、説明をするように求めてお

りました。

回答としましては記載のとおりですけれども、記録としては残っていないということですが、当時の状況を確認しまして、農水省からIBTLで実施した3試験、2年間の慢性毒性のラット、2年間慢性毒性のイヌ、3世代繁殖試験のラットについて、有効性を裏づける資料に基づいて、資料の有効性を証明するように指示がありまして、報告書や生データを可能な限り取り寄せまして、各試験の検査項目につきまして、トレーサビリティを検証し、農水省に報告をしたということがございます。検証の結果としましては、データの一部に不自然さ、不整合、データの欠落はあったものの、全体としては評価可能と判断したということございました。なお、当時確認した生データは現在保有していないということです。

その後なのですけれども、農水省のほうでも毒性学の専門家を交えて試験結果の有効性の検証が行われたそうなのですが、その結果、3世代繁殖試験の催奇形性部分以外の全ての試験の有効性について疑義はなかったと結論をされておりまして、催奇形性部分については再実施しておりまして、こちらは評価書にも記載してございます。

それから、2年間の慢性毒性試験のラットにつきましては、念のために1991年に再試験を実施しておりまして、そちらも評価書に記載してございます。

また、3世代の繁殖試験につきましては、今回の要求事項の中でガイドラインに沿ったものを提出することとありましたので、そちらも提出されているというような状況です。

2年間の慢性毒性試験のイヌにつきましては、直近に実施した90日間亜急性毒性試験のイヌの結果と大きな矛盾はなく、適正に実施されていることを確認したというような回答でございました。

回答案を確認いただいたところ、納屋先生からは、コメントを控えます。三枝先生からは、納屋先生の問いに答えていないと考えます、コメントしようがありませんということで回答をいただいております、本試験につきまして、回答にもありますとおり、データの一部に欠落等があったという説明がございましたので、この試験につきまして参考資料とするような案としております。扱いについて御検討いただければと思っております。

こちらは事前にコメントをいただいております、高木先生、佐藤先生、美谷島先生からは参考資料とする案に同意のコメントをいただいております。

扱いについて御議論いただければと思います。

続きまして、39ページの15行目からのマウスの発がん性試験になります。こちらにつきまして、審議済みだったのですけれども、再度確認いたしまして修正を行ってございます。

説明としましては、40ページの5行目からにボックスを設けておりまして、まず1つ目が、摂餌量に関する記載が表34の中にございませんでしたが、報告書を確認しまして、減少傾向にあると考えられたことから、検体投与の影響として記載する案としてございます。

それから②ですけれども、3,600 ppmの雄のところでも小葉中心性肝細胞肥大が認められておりますが、ほかに肝毒性を示す所見がないということで、適応性変化としまして、39

ページの23行目からそちらを適応性変化とするような記載を追記してございました。

①、②ともに、いずれの先生からも同意の意見をいただいております。小野先生からは適応性変化のところの記載で、24行目に「病理組織学的」と追記するような修正案をいただいております。

こちらの記載について、御検討いただければと思います。

続きまして、40ページからの7行目、2年間慢性毒性試験ですけれども、こちらはIBTLの試験ですので、先ほどの2年間のイヌの試験と同様に御検討いただければと思います。

慢性毒性試験につきましては、以上になります。

○小野座長

ありがとうございます。

若干問題のある試験が含まれているということで、1つずつ行きたいと思います。

まず初めに、(1)の2年間のイヌの試験ですね。こちらは最高用量3,000 ppmは非常に毒性が強かったとみえて、いきなり体重ががつつり下がって死んでいます。37ページの2つ目のボックスですね。義澤先生もなぜ3,000 ppmを設定したのか理由を確認したいということですが、投与量の設定根拠に関しては、私も報告書をちょっと見ましたけれども、明確には記載されていないのでわからないという感じです。義澤先生は体重減少を3,000 ppmに記載するべきだろうということで、記載が追加されていますが、これはこの整理でよろしいと思います。

よろしいですか。

○吉田委員

その前に、今回はIBTLの試験が含まれているということで、これをデリートするのか、そこをまず議論、いわゆるIBTLがかなり問題となる時期でございますよね。だから、農薬のGLPができたのですよね。その時期に当たっている試験について、まずその中身よりもどうするかということをお判断いただいたほうが。時間も限られておりますので、私はそう思うのですが、納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋座長代理

私も今の御提案に賛成です。

以前、別の剤にもこのIBTL、Industrial Bio-Test Laboratoriesのデータがあったときに削除したことがありましたよね。ほかに別の試験があつて評価ができるから、外しましょうということがありました。

今回の試験の中で、どうしても残さなければいけないものがあれば仕方ありませんが、大体の試験がやってあつて、以前のIndustrial Bio-Test Laboratories、IBTLのデータがなくてもよいのであれば、積極的に削除したほうが良いと私は考えます。

○小野座長

ありがとうございます。

それは参考資料ともせず、ここから削除という扱いですね。ということですので、そう

いった目で先生方に意見を求めたいと思いますが、大体の試験はかわりになる試験があると。例えば、(4)のラットの2年間の試験に関して言えば、(2)の2年間の発がん併合試験があるので要らないという考えもできると思うのですが、先生方はちょっとわかりやすいほうで、そちらのラットの2年の試験はどうでしょうか。削除でいいですか。

○吉田委員

若い先生方は御存じないと思うのですが、1979年でしたっけ。EPAでGLPが。そもそも、このIBTLのところが報告書からはわからなかった。生データを見てみたら、死んだマウスが生き返っていたり、報告書の個別別表からはわからなかったものが生データにあったということが、そもそものIBTLのものであったり、テストガイドラインとかいうことではなくて、いわゆるクオリティの根幹を揺るがすことが1975年ぐらいのIBTLに起きたということが、農薬のGLPの発端だった。

これは多分どの国も同じように重要に考えているというようには私は思うのですが、納屋先生のほうが多分先輩でいらっしゃるから、もしその当時のことを。

○納屋座長代理

米国EPAに提出された試験報告書が、色々な薬剤の報告書なのに同じデータがついて出てきていたのですよ。変だなということでチェックをしたら、今、吉田先生がおっしゃったようなことがあったし、あるいはデータの使い回しをしているだけではなくて、動物が全部死んでいたりしたと。給水ノズルが外れて水浸しにして溺死させたとか、いっぱいすごいことがあそこのラボラトリーでは起こったのです。それで、EPAでは全部のデータを再点検し、何か月以内にそのデータをもう一回やり直して持ってこいということまで当時言っていたのですよ。

そういう事情を知っていたので、今回この剤についても、このスポンサーさんはどこまで再チェックをなさったのですかということをも求めたわけですね。その結果、体重と餌のデータだけは確認をしましたと。これは農水の方とともに何か一緒にされたという回答が以前来たことがありました。だから、体重と餌だけは保証できたと。それ以外のデータは保証できていないのだということまでは確認できたのです。

それで、3世代試験につきましては、どうしてもおかしいところがあるから、これは受け入れられないので、現行のガイドラインに従った2世代をやり直してくださいねということを当時、2012年にお願いして、たまたま今日お見えになられた藤井さんがSDでやり直されたので、今回はこれは評価に入れたいからということで退席いただいたということ。せっかくデビューして来ていただいたのに、不幸なことがちょっとあったわけですが、ほかの試験、イヌの2年は90日の試験と一緒に勘弁してよということでやり直しをしてありませんが、多くの試験はほとんどやり直してきているのです。

ですから、問題となるのはイヌの2年を残さざるを得ないのだけれども、それでちゃんと評価ができるかどうかポイントではないかなと思います。

以上です。

○小野座長

全て説明いただきましてありがとうございます。

実際にそのとおりで、イヌのこの2年の試験以外はかわりになる試験が実際やり直されているので、今、納屋先生が言われたとおり、ちょっとガイドラインを逸脱しているとかそういう話ではなくて、先ほどEPAの話をしていましたけれども、FDAに提出された資料もIBTLのものは6割方うそだったという、FDAが怒ったという問題が実はありまして、そもそも信用できないという部分がありますので、ほかの新しいガイドラインに従った試験がされているものに関しては削除でよろしいのではないかと私は思うのですが、先生方、どうでしょうか。

○佐藤専門委員

はい。

○小野座長

納屋先生も3世代のこの試験は削除でよろしいですね。

○納屋座長代理

はい。

○小野座長

ということで、少なくとも3世代のIBTLの試験、まだ生殖の部分に入っていないですけども、12番の生殖の(1)ですね。それから、慢性の部分で言うと、(4)の2年間のラットの試験は参考資料として残さないで削除でよろしいのではないかと思います。

ちょっと戻りまして、イヌの2年間の試験ですね。イヌの試験に関しては、90日の試験は新しいものがありますが、長いものはこれしかないということで、先ほどの剤ともちょっと何となくかぶりますけれども、これをなくしても問題はないか。新しいガイドラインではイヌの長期はもともとないという部分も微妙に加味しながら、まず中身よりも、これを削除しても構わないと思うのか、残した方がいいと思うのか、先生方にコメントをいただけたらと思いますけれども、佐藤先生、どうですか。

○佐藤専門委員

削除してしまったほうがすっきりするのではないかと私は思います。

○小野座長

美谷島先生は。

○美谷島座長代理

ちょっと気になるのは、90日の試験と2年間の試験だと、用量域がやはり低いところまで見ているのは、低いところでNOAELがとれないようなところでちゃんと見ているという前提に立てば必要なデータかと思ったのですがけれども、プロファイルとしては、90日のところで腎臓に影響があるのかもちゃんと書いてあるので、そこの特徴が捉えられるとしたら削除してもいいのかなと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生はどうでしょう。

○高木専門委員

腎臓への影響が亜急性に比べて慢毒でやや低い用量で見えていますけれども、腎臓に対する影響は亜急性で捉えられているので、削除してもいいかなとは思いますが。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

毒性のプロファイルという意味では、この剤は腎臓への影響がイヌではちょっと特徴的にみられますけれども、その辺は90日の試験でも認められているということで、そういった意味ではなくても、評価上問題はないのかもしれないですし、実はこの2年間のイヌの試験は無毒性量が求められていないということで、最終的にADIを設定する段階で影響があるかないかというのは今、判断できませんので、最後の食品健康影響評価の部分に行ったときにもう一度議論していただきたいなと思うのですが、先生方、よろしいでしょうか。

そのようなことにしたいと思えます。本来であれば、精巣の未成熟の部分についての質問への申請者の回答について、納屋先生のコメントをいただこうと思ったのですが、それも後々ということにしたいと思えます。よろしいでしょうか。

それでは、慢性の部分はほかは特にコメント等はないと思えますので、生殖発生毒性の部分の説明をお願いします。3世代の試験は削除ということになりましたので、説明は要らないです。

○町野専門職

それでは、12. 生殖発生毒性試験になります。説明としましては、44ページの今回追加された試験から御説明させていただければと思います。

こちらにつきましては、先ほどもありましたが、ガイドラインに基づく2世代繁殖試験が実施されておりまして、そちらの実施にあたりまして、留意点として3点ございまして、まず1つ目が「胎児や哺育期間における児動物に死亡が認められる場合には、心室中隔欠損の有無に留意して死因を確認すること」ということと、2つ目としまして、「心室中隔欠損は胎児貧血との関連があるとする報告があるので、離乳時に児動物の貧血の有無について検査すること」。3つ目としまして、「精巣の病理組織学的検査を全投与量で実施すること」ということで求めておりました。

留意事項3点としましては、いずれも検査の結果、観察等されませんでしたという回答でございました。

2世代繁殖試験のほうの中身ですけれども、結果としましては、44ページの表40のところに所見のほうを記載してございます。

まず、親動物の雄ですけれども、375 ppm投与群で所見が認められておりまして、雌のほうにつきましては、その下、75 ppm投与群から所見が認められております。児動物につ

きましては、最高用量の375 ppmでも毒性所見は認められておりませんで、無毒性量としましては、雄で75 ppm、雌では15 ppm、児動物では最高用量の375 ppmの毒性としております。また、繁殖能に対する影響等は認められてございませんと記載しております。

事前に先生方のほうにお伺いしていることもございまして、45ページの上のボックスからになります。P世代の375 ppmの投与群でも、雄ですけれども、腎絶対及び比重量増加が認められておりまして、同投与群のF₁の親動物の雄で副腎絶対重量及び比重量減少が認められております。

報告書では「いずれの器官にも病理組織学的検査では被験物質投与により異常所見の増加は認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた」と記載されておりました。絶対重量及び比重量ともに有意に変化しているということもありましたので、毒性所見とする案としておりました。

こちらにつきまして、八田先生からは、事務局の判断に同意しますというコメントをいただいております。また、納屋先生からは、申請者の見解を尊重すれば、375 ppmの腎臓重量の変化は毒性所見ではないことになるといふことで、ラットを用いたほかの試験において腎臓に毒性所見がないことから、腎臓重量のみで毒性所見とすることに疑問を感じます。そこで、予備試験の100 ppm投与群と500 ppm投与群で児動物に体重の低値が認められたことを根拠に、本試験の最高用量として375 ppmが設定された旨を追加するのがよいでしょうとコメントをいただいております、そちらに合わせまして本文のほうも修正いただいております。

まず、表40につきましては、P世代の親の雄の所見を削除していただいております、それに合わせて12行目、13行目につきましても、P世代の雄のところの記載を削除いただいております。また、4～7行目のところにかかけまして、予備試験の結果について追記してはどうかということで、追記をいただいております。

こちらはこのような記載でよろしいかどうか御議論いただければと思います。

続きまして、46ページ5行目からの発生毒性試験のラットの試験になります。

こちらにつきまして、追加要求事項がございまして、一番下の19行目からのボックスに設けております。

心室中隔欠損という症状が認められておりまして、こちらを生育抑制とすると判断した根拠を説明するようにとありました。

回答としましては、心室中隔欠損の発現率の増加なのですけれども、母動物に毒性が発現する用量である250 mg/kg体重の群でのみ観察されておりました、そちらは母動物に対する影響が強いということにして、具体的には体重が対照の81%、摂餌量が54%まで下がっているということとさせていただきます。このような大きなストレスが母動物にかかっておりまして、これを介した二次的変化であると考察されております。同群では胎児の死亡率も上昇しておりまして、胎児体重も低下しております。胎児の成長抑制も著しく強く、また、こういった条件では形態学的変化の正確な評価はできないと考えられますという回答でござ

ございました。

八田先生、納屋先生から、追加のコメント、要求等はございませんということでコメントをいただいております。

こちらにつきまして、その回答を踏まえて事務局で追記をしております、46ページの14、15行目に「胎児の成長抑制に起因するものと考えられた」と追記しております。

こちらはどのように結論づけていいものか、御議論をいただければと思っております。続きまして、47ページの1行目からのボックスになります。

ARfDのエンドポイントについて事前にお伺いしております、250 mg/kg体重で母動物の体重増加抑制というのが妊娠6～16日、摂餌量減少が同じく妊娠6～16日に認められておりますけれども、体重と摂餌量の測定が、妊娠6日、16日、18日、21日で測定されておまして、投与開始直後の体重及び摂餌量の変化の程度というのが確認できなかったということでして、ARfDのエンドポイントとしない案としておりました。

こちらについて、納屋先生、八田先生から、異存ありません、同意しますというコメントをいただいております。

続きまして、その下、ウサギの発生毒性試験になります。

こちらにつきましても、ARfDのエンドポイントにつきまして事前にお伺いしております、18行目からのボックスでございますが、80 mg/kg体重投与群の母動物において、投与初期に体重減少、摂餌量減少、うずくまり等の症状が認められておりましたので、ARfDのエンドポイントとする案としております。

こちらにつきまして、納屋先生、八田先生から御同意のコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験につきましては、以上になります。

○小野座長

ありがとうございます。

生殖発生毒性の部分は、納屋先生しかいらっしゃらなくなりましたが、いずれも事務局案に同意のようですが、全体を通してコメントをいただけたらと思います。

○納屋座長代理

まず3世代試験はこの評価書から全部削除するという御同意いただきましたのですが、この3世代試験の中で、子供の精巣に対する影響があったからということで、IBTLではなくて、日本国内の別の毒性研究所で2用量の追加試験をやっているのです。そこでは再現性がないという結果が出て、報告をされておりました。

なので、整理しますと、3世代試験が削除されると、そのフォローの2世代試験も必要なくなるということで、ここも削除ということでよろしいのではないかなと思います。

それから、最初の試験で色々あったので、3世代試験で色々問題があったし、あるいはラットの発生毒性試験で心室中隔欠損なんかがみられたので、これは八田先生から追加の試験を2世代試験でやり直すときには十分みるようコメントがついて、2世代試験をや

り直していただいております。

申請者としては、あまり痛い目に遭いたくないなという心情があったのでしょうか。2世代試験のための予備試験をおやりになり、その結果、最高用量が極めてマイルドな変化しか出ないような用量を最高用量になさいました。その結果、親動物にはこれといった毒性が出ないような結果が出てしまったのです。

事務局はその報告書を御覧になられて、腎臓重量が高くなったからこれを毒性としますよとなさったのですが、報告書の中で、試験責任者がこれは病理組織学的変化を伴っていないので毒性ではないとはっきり言っているのです、ではそれはそこを尊重するしかないでしょうということ、予備試験の結果、最高用量を375といたしました。その結果、親動物には出なかったけれども、それで勘弁するしかないねというニュアンスのために、2世代試験の最初のところに追加で、最高用量の言いわけじみたことを私が書かせていただいたのです。そうなれば、最高用量が無毒性量となったとしてもやむを得なかったよねという説明ができたのかなという気がいたしました。

それで、国内でやり直したラットの発生毒性試験は、多分IBTLでもやってあったのかもしれませんが、それはなかったことにされたのだらうと思います。国内でラットの発生毒性試験をおやりになられて、そこでみられた骨化遅延ですとか、あるいは心室中隔欠損は発生のおくれによるものだらうという説明がなされて、これであれば全体的に整合性がとれていくのだらうというところになります。

それから、ウサギの発生毒性試験も、IBTLのデータではなくて、これはイギリスの毒性研究所でやり直された実験でして、きちんと投与量の設定もなさっていらっしゃるし、評価もきちんとできているので、内容としては問題ないと考えているところです。

2世代に戻りますけれども、八田先生は事務局案として、腎臓の重量増加を毒性所見としてもいいよと言っていらっしゃるので、私もそこは別にこだわってはいません。これでも病理組織所見がなかったとしても、毒性にしてもいいよと毒性の諸先生方が御判断いただけるのであれば、もとの事務局案にさせていただくことに異存はありません。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

まず初めに、(3)の3世代繁殖試験で認められた精巣影響の再現を目的にした試験は削除でよろしいのではないかということでしたが、生殖の担当の先生が納屋先生しかいないので、ほかの先生方は何とも言えないかもしれないですけれども、どう思いますか。

美谷島先生、どうぞ。

○美谷島座長代理

その前後関係が特に必要ないのであれば、もちろん削除でいいと思います。残っているのがむしろ説明がつかないというか、そういう形になるのであれば削除かなと思って、今、お聞きしていました。

○小野座長

佐藤先生はどうでしょうか。

○佐藤専門委員

試験の目的がやはり3世代繁殖試験でF₁云々かんぬんということがあるので、これは必要ないということになると思います。

○小野座長

高木先生は。

○高木専門委員

私も削除で結構です。

○小野座長

ということなので、でも試験自体は成立している。せっかくやっているのだから、参考資料という形でもよろしいのではないかなと私は思うのですけれども。

というのは、先ほど納屋先生が言っていたように、2016年に実施された2世代繁殖試験、最高用量は非常にマイルドなところまでしかやっていないですよ。こちらの試験は2用量しかありませんけれども、ちょっと高い用量のデータがありますので、そういう意味で残しておいても評価上何も変わらないとは思うのですけれども、納屋先生、どうでしょうか。

○納屋座長代理

残していただいて結構です。残す場合には3世代試験を根拠に追試をやったというところだけを注意していただいて、そのあたりをうまいこと説明ができれば、残しておいて色々な情報がもらえるということは価値があるかなと思います。

○小野座長

ということで、文章の出だしの3世代試験でというのは工夫していただいた形で、情報としては参考資料として残すという形でお願いします。

ほかの部分は、事務局案でよろしいですね。

○納屋座長代理

腎臓重量を。八田先生案に合わせてもいいので、毒性の先生方に御判断いただければと思います。

○小野座長

急に毒性の先生方に振られました。2世代繁殖試験の親動物の腎臓の絶対及び比重量増加ですね。農薬抄録では。

○横山課長補佐

VIIIの138の13ページで、雄の最高用量に有意差があったということで所見にしたのですが、最大でも111%、対照群に対して11%というレベルの増加です。御確認をお願いします。

○小野座長

どうでしょうか。

なかなかこうだと判断しづらい部分があるかと思うのですけれども、直感でというか、

意見をいただけたらと思います。高木先生、どうぞ。

○高木専門委員

絶対も比重量も増加しているのですけれども、病理組織学的所見で、若干尿細管の好塩基性変化が9例から16例に増えているのですけれども、有意差はなさそうなので、毒性とあえて捉えなくてもいいかなと考えております。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

佐藤先生は。

○佐藤専門委員

ほかの試験でも腎臓にターゲットを持っていないですし、これは無理やり毒性にしなくていいかなと。納屋先生の御判断に賛成します。

○小野座長

美谷島先生は。

○美谷島座長代理

やはり重量の増加の程度ですよね。程度もそれほど顕著ではないということと、ほかの試験で同じような用量、ラットでありますけれども、ラットではあまり腎臓の影響ははっきりしないということからすると、ここだけ残す必要はないかなと私は考えます。

○小野座長

では、先生方いずれも、ここは毒性影響とするまでのものではないと。私もそう思いますので、納屋先生の御提案の修正で削除という形にしたいと思います。よろしくお願ひします。

遺伝毒性のほうに進んでよろしいでしょうか。では、遺伝毒性の部分の説明をお願いします。

○町野専門職

評価書48ページから13. 遺伝毒性試験になります。

こちらにつきまして、追加要求事項がございまして、48ページ一番下から49ページにかけてになります。

復帰突然変異試験につきまして、現行テストガイドラインに基づく再試験を実施することということで、今回、新しい試験が実施されております。試験としましては、48ページの表43に試験の概要を記載してございまして、上から2つ目の試験になります。

こちらについて、結果としましては、陰性の結果が得られております。そのような結果でございまして、回答につきまして、根岸先生、本間先生からコメントをいただいております。追加された復帰突然変異試験に問題はないということでコメントをいただいております。また、根岸先生からは、評価書の作成には、先の非GLP復帰突然変異試験の結果は削除し、今回の試験と置きかえてよいのではないかと考えますとコメントをいただ

いてございました。

評価書案としましては、今、言ったような以前出されていた試験なのですけれども、こちらは表43の3つ目の試験になりまして、こちらにつきましては参考資料というような形で記載する案としておりました。こちらにつきましては、太田先生、安井先生からコメントをいただいております、新しく実施された試験につきましては、根岸先生、本間先生に同意しますということで、評価書案の記載についても異存ございませんとコメントをいただいております。

こちら、記載について御確認いただければと思います。

また、安井先生からはその下、49ページの4行目のところ、表の番号について修文をいただいております。ありがとうございました。

遺伝毒性試験につきましては、以上になります。

○小野座長

ありがとうございます。

遺伝毒性の部分については、新たにAmes試験の結果が提出されて、太田先生、安井先生からは結果については問題はないというコメントをいただいておりますが、古い試験のほうですね。48ページの上から3つ目の試験は参考資料になってはいますが、そのまま残すのか、根岸先生から削除でもいいのではないかなという意見が出てはいますが、その辺を含めてコメントをください。太田先生、お願いします。

○太田専門委員

試験がやり直しになってはいますが、その理由が40年前の試験ということで、ガイドラインにも何もないころの試験だと。それで、データを見ると対照値の2倍を超すデータがあるのですけれども、用量が3用量しかなくて、ドーズレスポンスも判定できない。そういうことで、やり直しということでコメントが出たと思うのです。

今回、しっかり6用量やってデータが出まして、全く陰性だということ。結果に疑問はなくなりましたので、先ほどの御質問にありました、この3つ目の40年前の、これは削除してよろしいのではないかと思います。参考資料として入れるほどの理由もございませんので、そのように思います。

以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

安井先生、コメントをお願いします。

○安井専門委員

現行のガイドラインで、間違いなく陰性だということがわかったので、私も同意であります。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

古い試験をわざわざ残す必要はないと、お二人の先生方のコメントだと思しますので、以前のほうの3つ目の試験は削除ということでお願いします。

それでは、その他の試験は審議済みなので、特にコメント等はないと思しますので、食品健康影響評価の部分の説明をお願いいたします。

○町野専門職

51ページを御覧ください。食品健康影響評価になります。

まず、4行目からですけれども、動物代謝試験の結果について記載しております。吸収率、また、排泄率、主に尿中に排泄されることなどを記載しております。

続きまして、10行目から植物代謝試験の結果になります。10%TRRを超える代謝物として、B、C、G並びにC、D、E及びHの抱合体が認められたと記載してございます。

その下、作物残留試験の結果でございますが、記載のような結果となっております。

15行目から各種毒性試験の結果でみられたこととございますが、MCPBエチル投与による影響が主に体重、腎臓、生殖腺に認められたと記載しておりました。生殖腺については、その下の17行目下のボックスにも記載しておりますとおり、三枝先生から当時、大量投与による消耗の二次的な変化であり、特異的な毒作用ではないということでコメントをいただいております。今回の追加要求事項の6の回答でも性成熟の遅延は発育遅延によるものということでしたので、そちらを踏まえて生殖腺の記載は削除する案としております。

16行目の後ろから、神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかったという記載にしてございます。

20行目から、発生毒性試験の催奇形性による結果を記載してございます。「ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性影響の認められる用量で心室中隔欠損の増加が認められた。ウサギを用いた発生毒性試験において、催奇形性は認められなかった」と記載しております。

続きまして、23行目から暴露評価対象物質の記載になります。

まず、植物体内運命試験において、10%TRRを超える代謝物として、B、C及びG並びに代謝物C、D、E及びHの抱合体というのが認められております。代謝物E、G、Hにつきましては、ラットにおいても認められるということで、外しております。

代謝物Dにつきましては、ラットでは認められておりませんが、ラットにおいて認められている代謝物Iの生成過程における推定代謝物ということですので、そちら、対象としないものとしております。

また、代謝物Cにつきましては、こちらはMCPAなのですが、ラットにおいては認められているのですが、MCPBエチルに比べ、急性毒性が強いとの知見が得られていることと記載しております。MCPAにつきましては、既に評価いただいております。評価書のほう、海外評価資料等の冊子の一番後ろにとじておまして、そちらを御覧いただければと思っておりますが、急性毒性試験につきましては、結果としましては、今回のMCPBエ

チルよりもやや強い結果が得られております。

代謝物Bにつきましてはラットで認められていないのですけれども、代謝物C、MCPAですね。そちらの生成過程における推定代謝物ということでして、そちらを重要視しまして、以上のことから、農産物中の暴露評価対象物質をMCPBエチル並びに代謝物B及びCと設定する案としてございます。御確認いただければと思います。

続きまして、ADI、ARfDについてですけれども、まずADIにつきましては、52ページの5行目から記載しております。

各種試験のNOAELにつきましては、55ページの表46に記載しております。各種試験で得られた無毒性量のうち最小値が、今回新たに追加されましたラットを用いた2世代繁殖試験①の結果でございまして、1.24 mg/kg体重/日となります。これを根拠に、安全係数100で除した場合に、ADIとしまして0.012と算出されます。

一方で、57ページにマウスの試験の記載がございしますが、こちらのマウスの2つ目の78週間発がん性試験につきまして、雌では無毒性量は得られておりませんで、最小毒性量が78.6 mg/kg体重/日となっております。この試験を根拠にしまして、仮に追加の安全係数10を考慮したとしても、ADIとしましては0.078 mg/kg体重/日となりまして、ラットを用いた2世代繁殖試験のほうの無毒性量を根拠とした場合のADIの値よりも大きくなるということです。そちらをADIとしても安全性は担保されるものと考えられたという案にしてございます。

以上のことから、ADIを0.012と設定する案としております。こちらは52ページの15行目からの【事務局より】に記載してございまして、ADIにつきまして、2世代繁殖試験、新たに追加されたものをADIと設定する案としておりますが、先ほど、イヌの慢性毒性試験のところでも御議論いただいておりますので、こちらをあわせて御議論いただければ思っております。

続きまして、ARfDにつきましては17行目から記載してございまして、無毒性量のうち最小値としましては、ウサギを用いた発生毒性試験で得られた20 mg/kg体重/日であったということで、こちらを根拠として、安全係数100で除した0.2 mg/kg体重をARfDとする案としてございます。御議論いただければと思います。

以上になります。

○小野座長

ありがとうございます。

順番に行きたいと思っております。まず初めに、毒性の主な所見、イヌの生殖腺未成熟については、削除でよろしいかと思っております。三枝先生のコメントのとおりです。

その後、51ページの20行目から22行目の発生毒性試験において云々という部分、これはこの記載でよろしいでしょうか。納屋先生。

○納屋座長代理

結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

ADIの設定根拠について、現在の事務局案ではラットを用いた2世代繁殖試験の無毒性量が1.24であったというものを根拠にしております。

先ほど、後で議論と私が申し上げたのは、イヌの2年の試験は試験結果を信用できるということであれば、無毒性量が求まっておらず、最小毒性量は3.3ということになるので、90日の試験は無毒性量が求まっていますけれども、それは2.7と。仮に3.3をADIの設定根拠に並べて考えたとした場合、安全係数をどれくらい付加するかという部分にもよるのですけれども、もし安全係数を3つけるべきだということになると、微妙にラットを用いた2世代の試験よりも低くなる。2でよいということであれば、ラットを用いた繁殖試験。何が言いたいかという、数字上の遊びではなくて、それを近いぐらいの値ですという話をしたくて、そういった意味でイヌの2年の試験を参考資料みたいな形で残すべきなのか、それともばさっと削除してしまうのかというのをもう一度聞きたかったなということがあるので、あまり信用ならない試験をADIの設定根拠というのはちょっとどうかとは思いますが、資料自体としてはどう考えるかと。

○吉田委員

原文の報告書を見ました。最初のタイトルが日本語で書き出していたのでちょっとびっくりしたのですが、中が英語になっていまして、ただ不思議なのが、最高用量は全例が死んでいますよね。でも、餌はあまり減っていないのです。体重は確かに途中でコントロールが1キロぐらいがたっと減るのが雄でもあるのですが、何より不思議なのは、死因となるような所見が一切病理で捉えられていない。

確かに腎臓の変化は用量相関性があるようには見えるのですが、1例ぐらい腎臓の何かとかがあってもよいのではないかと。それさえないというのは、御確認いただければいいと思うのですが、204ページあたりから個別別の表があるのですが、どう見てもこれが死因だというような所見がイヌなのに捉えられていないというのは、どうも私としてはこの試験は大丈夫かなと思うのですが、もしイヌの経験がもっとある先生がイヌはそんなものだよと言うようならば、私は特に。

○小野座長

どうでしょうか。そもそもこの試験が信用できないという意見ですよね。高木先生、コメントがありましたらお願いします。

○高木専門委員

私もそう思います。信用できないようなデータをADIの設定に用いるのはどうかと考えます。

それから、100 ppm以上のところの所見も尿細管上皮の色素沈着なので、これを毒性ととるかどうかもちょっと問題があるということで、ラットの2世代試験のほうをADI設定に用いたほうが良いと考えます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

この試験自体も削除でよろしいですか。

○高木専門委員

ただ、ADIの値と近いところにあるという意味では、参考資料ということも考えますけれども、データの信頼性ということを考えると、削除もありかなと。どちらかはっきりは結論できません。

○吉田委員

さっき小野先生がおっしゃった、このあたりの近いところに来ましたよねということを考えますと、90日のイヌのNOAELが8.51です。でも、恐らく投与を繰り返すことによって毒性が一段強く出るだろうといいますが、これからもしこのときの、例えば10分の1とかとったとしても、最大をとったとしても、約1ぐらいのところにはまってくるよね。となると、ここはエキスパートジャッジなのですけれども、さらに長期になってイヌの毒性が一段低くなったとしても、このラットの繁殖毒性試験で得られたNOAELと、あとそれに基づいたADIでそのイヌの毒性も恐らくカバーできるというように御判断いただくのであれば、それでもできるのではないかというように思います。

あまり桁が違うような数字は出てこないのではないかと思いますので、いかがでしょうか。

○小野座長

ありがとうございます。

今の意見も参考に、佐藤先生、コメントをいただけますか。

○佐藤専門委員

どうもありがとうございます。

2年間のイヌの試験の位置づけを考えてみようと思ったのですね。これをプロファイルの参考にするのか。やはりイヌはちょっとセンシティブなので、用量の参考にするのか。用量の参考にするのだったら残しておいたほうがいい。プロファイルの参考にするのであれば、貧血の所見。血液の所見は出ていないのですけれども、貧血があっただろうなという色素沈着もあるし、腎臓も肝臓も出ているので、プロファイルだったら要らないだろうと思うのですね。

次、用量の設定根拠にするのであれば、どこかでディスカッションしないといけないですね。この試験は信頼性がない施設で行われていたという説明を聞いて、それを引用するかということは、この委員会で認めるのかなという気持ちがあります。そこまで書き込んで説明するのであれば、2世代試験のデータをとるのであるけれども、この試験を採用した場合はこうなるよと。ただ、信頼性がないよという説明が必要かなと思ったのです。であれば、要らないのではないかと。

結論から行くと、この試験は載せないでなかったことにするということが私はいと思っています。

○小野座長

ありがとうございます。

美谷島先生もお願いいたします。

○美谷島座長代理

イヌの試験を見てもみますと、やはり90日のほうの試験でちゃんと毒性病理の組織学的な所見もとられていますし、プロファイリング自体はできているだろうなど見受けられると思います。

さっき小野先生がおっしゃった、ラットの2世代試験とこのイヌの2年の試験を考えたときに、係数をどのぐらいにするかとかという議論がありましたけれども、係数2ぐらいだったら十分包括できて、ラットの試験のほうは用量が低いので十分カバーできるのではないかなと私は考えます。なので、イヌはなくてもいいのではないかなと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

先生方は特にこの2年間の試験を残さなくてもよいという意見だったので、あえて聞いたのは、先ほどから言うように、新しいガイドラインではイヌの長期が求められていないけれども、私たちの研究班で言っているのは、それはイヌの感受性が低い場合ということを書いて、この剤は90日をベースで見るとイヌの感受性は高いので、そういう状態でも要らないかという部分もあったので、敢えて聞いたのですが、やはり信頼できないデータをそのまま残すのはどうかなということと、なくても評価上は特に問題ないだろうと、安全を確保できるだろうということで、イヌの2年間のIBTLの試験に関しては削除という形にしたいと思います。

ADIの設定根拠としては、今の事務局案どおり、ラットを用いた2世代繁殖試験の1.24を採用したいと考えます。先生方、よろしいでしょうか。追加のコメント等はありませんですか。

それでは、そのような形にします。MCPBの一日摂取許容量（ADI）につきましては、ラットを用いた2世代繁殖試験の無毒性量である1.24 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.12 mg/kg体重/日。また、急性参照用量（ARfD）につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である20 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.2 mg/kg体重/日としたいと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

それでは、今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○吉田委員

すみません。先ほどのテトラジホンなのですけれども、納屋先生から最初のほうで、すっかり議論済みなので私が気にしていただけないのかもしれないのですが、イヌの試験の件で、ADIが2年間のラットのNOAEL1.39をベースに設定されたわけなのですけれども、イヌの90日のNOAELが50ですので、これは十分マージンがあるということの理解でよろしかったですか。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

テトラジホンについてはこんなにイヌがセンシティブではないのだということだったので、納得しております。どうもありがとうございます。

○小野座長

ということで、今後の進め方について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

MCPBにつきましては、多少修正もありますので、もう一度整えて先生方にお送りさせていただいてよろしいでしょうか。

あと、先ほどのテトラジホンの発がん性のところ、修正案をお配りさせていただいてよろしいですか。

○小野座長

先生方、修正案を御確認ください。

○横山課長補佐

表面の網かけのところを御確認いただければと思います。

○小野座長

このような形でよろしいのではないかと私はと思いますが、先生方、特にコメントがございましたらお願いします。

どうでしょうか。佐藤先生、どうぞ。

○佐藤専門委員

腺腫だけではなくて、前癌病変という表現のほうがもう少し適切かなと思ったのですが、ほかの先生方、いかがでしょうか。

○小野座長

美谷島先生はどうでしょうか。

○美谷島座長代理

議論の中で前癌病変というのは、あまり扱わなかったかもしれないのですが、基本的には好酸性型は少し増えているような話だったので、かえって話がややこしくなったりしませんかねというのがあって、ちょっと微妙な。私は記載自体はこのままでいいかなと思いました。

○小野座長

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

私も記載はこのままでいいと思います。

○佐藤専門委員

それでは、私の意見は取り下げます。ありがとうございます。

○小野座長

すみません。記載はあまり細々と書くのもどうかと思いますので、この形でよろしいのではないかと思います。よろしくお願ひします。

○横山課長補佐

そうしましたら、日程をよろしいでしょうか。

○小野座長

よろしくお願ひします。

○横山課長補佐

今回は、日程が変更になっておりまして、当初予定しておりました7月4日水曜日を変更しています。6月25日月曜日となりますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

幹事会につきましては、6月13日水曜日を予定しております。どうぞよろしくお願ひいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

ほかに先生方、何かございませんでしょうか。ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上