

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第6回会合議事録

1. 日時 令和3年2月15日（月） 14:00～16:53

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- （1）農薬（MCPA）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

小野座長、佐藤座長代理、石井専門委員、太田専門委員、楠原専門委員、
小林専門委員、杉原専門委員、高木専門委員、永田専門委員、藤井専門委員、
本多専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

納屋専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員

（事務局）

小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、
中井専門官、塩澤係長、藤井専門職、町野専門職、瀬島専門職、川井技術参与

5. 配布資料

- 資料1 農薬に関する専門調査会での審議状況一覧
- 資料2 MCPA農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 資料4 食品安全委員会での審議等の状況
- 机上配布資料 MCPA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6回農薬第四専門調査会を開催い

たします。

先生方には、お忙しい中、御出席いただき、ありがとうございます。開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを利用して行います。

本日は、農薬第四専門調査会の専門委員の先生方12名、専門参考人1名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは佐藤委員長と川西委員が出席の予定です。佐藤委員長は少し遅れて御出席の予定です。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いいたします。

○小野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（MCPA）の食品健康影響評価についてです。

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

まず初めに、事務局より資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密または企業の知的財産については、漏らすことのないよう、お願いいたします。

資料でございますが、お手元に、議事次第、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、農薬に関する専門調査会での審議状況一覧、資料2として、MCPA農薬評価書（案）、資料3として、論点整理ペーパー、資料4として、食品安全委員会での審議等の状況。

また、机上配布資料を1点御用意しておりまして、重版の際に主に審議いただく箇所のほかの部分についていただいたコメントについては、この資料にまとめさせていただいております。各パートの御説明の折に併せて御説明させていただきます。

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、お知らせいただけますでしょうか。よろしいですか。

なお、本日はWeb会議形式で行いますので、そちらの注意事項を3点お伝えいたします。

1点目、カメラは基本的にオンにさせていただきますようお願いいたします。また、マイクは発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただくようお願いいたします。対面の会議と同様でございます。

2点目、発言時の内容となりますが、御発言いただく際は、まずお手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。万が一、映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙手機能を使用して挙手いただければと思います。

次に、事務局または座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして冒頭にお名前を発言いただいた上で御発言を開始いただき、発言の最後に「以上です」と御発言いただいて、マイクをオフにしていいただければと思います。

3点目、接続不良時ですが、会議中、通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまった場合は、カメラ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のカメラのボタンの部分をクリックしていただくとオンオフができます。

それでも状況が変わらず、議論の内容が分からない状態が続くようでしたら、お手数ですが、チャット機能を使用して状況を御連絡ください。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

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、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。

○小野座長

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。ありがとうございます。

それでは、農薬（MCPA）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。

○藤井専門職

では、資料2、農薬評価書案「MCPA」を御覧ください。

初めに、表紙の【事務局より】でございます。今回はインポートトレランス設定の要請に関して第3版の評価をお願いするものとなっております。

また、4つ目のポツですが、本剤は今回第3版でございますが、まだ暫定基準が設定されているものでございます。初版審議の際には、抄録のほか海外評価書としてEPA及びAPVMA、豪州の評価結果が参照されているところでございます。初版審議後にJMPRの評価書が2012年に公表されておりまして、今回第3版ですが、JMPR評価書に基づき試験成績の追記等を行ったところでございます。

本剤の審議の経緯につきましては、6ページに記載のとおりでございます。第3版関係

というところで、昨年11月に厚生労働大臣から要請事項説明を受けたものでございます。

本剤の概要につきましては、11ページに記載しております。

用途は除草剤となっております。

5行目から、有効成分の一般名について記載しております。MCPAにつきましては、いわゆる酸としてのMCPAのほかに、ナトリウム塩であるとかエチル、ジメチルアミン塩、また、エチルヘキシルエステル体というものがございます。後ほど御説明いたしますが、国内また海外でそれぞれ登録されている有効成分に違いがございまして、この辺りを包括的に記載しているというところでございます。

小野先生から、21行目のところのエチルヘキシルエステル体の脚注につきまして修正の御提案をいただいております。今回、ナトリウム塩の1水化物につきまして、国内で2014年9月25日付で有効成分として失効しておりましたので、その点を脚注で追加したことによるものでございます。

分子式、分子量、構造式等は、13ページに記載のとおりでございます。

また、14ページに開発の経緯について記載しております。先ほど御説明したとおり、ナトリウム塩1水化物については国内で有効成分として失効していることを確認しまして、開発の経過から記載を削除しているところでございます。国内では、MCPAのナトリウム塩とMCPAのエチル体が有効成分として用いられております。米国では、MCPAのほかに、ナトリウム塩、ジメチルアミン塩、また、エチルヘキシルエステル体が有効成分として用いられております。

15ページから、安全性に係る試験の概要でございます。

初めに、標識体の記載について、7行目、8行目のところを御覧ください。後ほどヤギの代謝試験で出てきますが、代謝物Oを用いた標識体について、杉原先生から、代謝物Oなので記載ぶりが「¹⁴C-O」と書くと分かりづらいので、「¹⁴C-代謝物O」としてはいかがでしょうかという御提案をいただきまして、事務局で修正を行っております。

また、15ページの18行目から動物体内運命試験の記載でございますが、その上の【事務局より】に記載しておりますとおり、今回、JMPR評価書を参照しまして、ラットの代謝試験について2本、また、ラット、イヌ及びヒトにおける薬物動態学的パラメータの比較の結果、また、ヤギ、ニワトリを用いた結果についてそれぞれ追記等を行っているところでございます。

動物体内運命試験について簡単に御紹介と、いただいたコメントのところを御説明いたします。

まず、ラットのMCPA①の試験ですが、血漿中薬物動態学的パラメータは表1のとおりでございます。今回、抄録を確認しまして、AUCの記載があるものについてはほかの試験を含めまして評価書中に追記を行っております。こちらはいずれの先生方からも確認いただいているところでございます。

吸収率については、16ページの5行目、6行目に記載のとおり、90%前後という算出が

されております。

分布については、血漿、全血、腎臓、肝臓等で比較的高く認められたという結果でございます。

また、16ページの22行目から、代謝の記載についてでございます。

ページをおめくりいただいて、17ページの5行目から8行目にかけてでございます。尿中の主要成分と代謝物に関する記載でございますが、こちらは机上配布資料1を御覧いただきたいのですけれども、前版までの記載ぶりのところでございますが、今回、楠原先生、杉原先生、また、永田先生から、より分かりやすい記載ぶりへの御提案というところでそれぞれ修正案をいただいているところでございます。

引き続き、17ページの15行目からは④の排泄でございます。

まず、尿及び糞中排泄試験の結果について、17行目から記載のとおりでございます。

楠原先生から、20行目、21行目のところの「投与後24時間の尿中排泄率は」という記載のところ、次の18ページの表4の数字と異なってもいいのでしょうかというコメントを頂戴しております。17ページの20行目、21行目の下線部ですが、こちらは尿及び糞中排泄試験の結果として記載がされております。一方、表4については胆汁中排泄試験として、異なる投与群により実施された結果についておまとめいただいているものとなっております。御確認いただければと思います。

続きまして、18ページの4行目から、胆汁中排泄試験の結果について記載をしております。

こちらの7行目から、結果の記載ですが、机上配布資料1に、今回、楠原先生と杉原先生からいただいたコメントについて記載させていただいております。具体的には楠原先生から、結果に関しまして胆汁中排泄率の値を本文中に書いてはどうかという旨の御提案をいただいているところでございます。

18ページの14行目から、ラットのMCPA②の試験です。こちらは血漿中薬物動態学的パラメータを表5として追記しております。

また、19ページの本文では、21行目から23行目にかけて尿中代謝物であるとか、高用量単回投与群の糞中での主要成分に関する記載を追記しております。

20ページの上のボックスを御覧ください。今回、楠原先生から、表5に関しまして1点コメントをいただきましたので御紹介いたします。「表5ですが、16ページにあります表1の結果と半減期が大分異なっています。C_{max}は用量を反映もしくは同等。AUCレベルでは10倍変わるということはない」というコメントをいただいております。

【事務局より】としまして書かせていただいておりますが、表1、こちらはMCPA①のラットの試験ですが、投与後120時間までの血漿中放射能濃度に基づいて計算値が示されております。一方、表5ですが、こちらは海外評価書から記載しているものですが、投与後168時間までの血漿中放射能濃度に基づいてパラメータが算出されているものでございます。

具体的に半減期が大きく異なるというところの詳しい情報は海外評価書にも書かれていなかったのですが、御参考までに、JMPR評価書の657ページには、以下のとおりとしまして、投与後12時間で尿中に投与放射能の大部分が排泄された結果とこのパラメータでの半減期の結果とで不一致があるという記載がされておりましたので、御紹介させていただきます。御確認をお願いいたします。

続きまして、21ページに行っていたら、4行目から、ラットのMCPA③の試験です。こちらは今回、JMPR評価書から追記を行っております。こちらの血漿中薬物動態学的パラメータは表8に記載のとおりでございます。

楠原先生からは、 $T_{1/2}$ の第3相のところの脚注の記載の誤りについて御修正いただきました。

結果については表8のとおりでございます。

続きまして、22ページ1行目から、ラットのMCPA④の試験です。こちらと同じくJMPR評価書から追記を行っております。こちらは妊娠ラットを用いた試験となっております。胎児の血液と羊水も同時にそれぞれ採取されたというものでして、各試料における羊水におけるAUCは表9に記載のとおりでございます。

評価書の23ページに行っていたら、6行目からの(6)、ラットのMCPAのジメチルアミン塩とEHE体を用いた試験結果でございます。こちら血漿中薬物動態学的パラメータを表12として追記を行っております。

この試験の結果に関しまして、杉原先生から2点コメントをいただいております。23ページの22行目の網掛け部分ですが、MCPAのジメチルアミン塩が尿及び糞中に検出されなかったという記載の部分ですが、ジメチルアミン塩なので検出がそもそもされませんということで、本文の記載から省いてはいかがでしょうかという御提案でございます。

また、その下の23行目のところ、MCPAのジメチルアミン塩がラット体内においてMCPAに代謝されるという記載のところですが、こちら「溶解によってMCPAとなり」という記載ぶりではいかがでしょうかという御提案をいただいております。

こちらはいずれも初版評価時に記載された内容でございますが、1点目に関しましては後ほど御紹介をします小麦の代謝試験でも今回同様の記載ぶりについてコメントをいただいておりますので、併せて御確認、また、御検討いただければと思います。

続きまして、24ページの4行目から、イヌの試験でございます。こちら血漿中薬物動態学的パラメータを、今回、追記を行っております。

また、この試験に関しては、楠原先生から1点コメントをいただいております。机上配布資料1の2ページ目に記載しております。御紹介いたします。尿中への排泄量が低下し、糞中への排泄量が増えているので、投与量の増加に伴って、吸収の飽和が生じているという方向で記載するのはいかがでしょうか。確かに、割合として糞中は高い数字ではありますが、尿中には34%と結構な量が排泄されていますので、あえて「主に」と記載するほどでもないように思いますというコメントでございます。

ページをおめくりいただきまして、25ページ3行目から、今回追記を行いました、ラット、イヌ及びヒトにおける薬物動態学的パラメータの比較の結果でございます。

パラメータは表15のとおりでございます。

こちらの結果としましては、イヌでは、ラット及びヒトに比べて半減期が長く、排泄が遅いと考えられたという記載ぶりとしております。

こちらの試験ですが、【事務局より】で1点事前にお伺いをさせていただいておりますが、JMPRとEPAでは、本試験結果に基づくイヌにおけるMCPA排泄能の低さが、毒性試験におけるイヌの高感受性に関与しているのではないかという考察を行っております、イヌの毒性試験成績をADIの設定に用いることは適切ではないという評価がされております。

一方、本試験結果は海外評価書に基づく記載でして、リスク管理機関から本試験に係る原著が提出されておらず、パラメータの算出に係る詳細等が不明確であることから、この評価書案では食品健康影響評価に対する考慮は行わない案としておりました。

こちらは、杉原先生からは、事務局案に賛同いたしますというところで、イヌの腎臓のOATの基質特異性で排泄が悪いのではないかと思いますというコメントをいただいております。

永田先生からは、議論の余地ありというコメントをいただいているところでございます。

25ページの15行目から、ヤギの試験でございます。こちらは前版までEPAの評価書に基づいて記載されておりましたが、より詳細な情報が得られましたので、表16を含めまして記載の整理等を行ったところでございます。

杉原先生、永田先生から御確認をいただいております。

26ページの17行目から、代謝物Oを用いたヤギの代謝試験でございます。こちらは今回追記したものでございまして、結果は表17のとおりでございます。

標識体の記載については、先ほど御説明したとおり、杉原先生からのコメントに基づきまして修正を行っております。

また、表17の表記についても杉原先生から御修正いただいているところでございます。

また、27ページ10行目からのニワトリの試験、こちらにもJMPR評価書から情報の追記等を行ったところでございます。

動物代謝までは以上となります。よろしくお願いたします。

○小野座長

ありがとうございました。

あちこちコメントをいただきましたので、順番に見ていきたいと思っております。

まず、11ページ目で脚注の番号が間違っていたのは、事務局、これで合っていますよね。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長

多分大丈夫だと思いますので、本体のほうに入っていきたいと思います。

まず初めに、15ページ目です。杉原先生から網掛け部分の修正がありますが、杉原先生、これでよろしいですか。

○杉原専門委員

ありがとうございます。結構です。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

16ページ、AUCの記載については、先生方は事務局案に御同意ということですので、よろしいかと思えます。

それから、17ページに行きまして、5行目、6行目辺りですかね。ここの修正案について、机上配布資料という形で先生方、楠原先生、杉原先生、永田先生からコメントをいただいています。重版であるということからこのような形で残しておいて、次回再評価の際に反映という形になるということですが、それで先生方、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

永田先生が挙手されております。

○小野座長

永田先生、よろしくお願ひします。

○永田専門委員

内容は以前に見たということがあるのですけれども、これをよく見ると、抄録の中には実際に経路を直接同定していないのです。加水分解して、そしてその原点のところの加水分解をしたものに要するに外れたものが出たから、要するにMCPAが出たから、だからそうだろうという推定の上でなっているのです。そうすると、7行目からの「Lが生成され」とは断言できないのです。という意味でコメントを提出させていただきましたけれども、恐らく楠原先生も同じ考えではないかと思えます。ほぼ同じ訂正文でしたので。一応コメントだけ申し上げます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

修正自体は次回評価のときに反映という形で、今の本文はこれでよろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

ありがとうございます。

では、今の評価書はこの形にさせていただきたいと思えます。

それから、17ページの下のほうです。楠原先生から、下線部について表4の数字と異なっていてよろしいのでしょうかというコメントをいただきましたが、事務局から説明がありました。楠原先生、これはよろしいですか。

○楠原専門委員

結構です。胆汁中のほうが具体的な表の数字があつて、そちらにも尿中とあつたのでどうしても目が行ってしまいました。

○小野座長

ありがとうございます。

では、こちらは事務局案でよろしいということ。

次に、18ページの7行目、8行目辺りですかね。こちら先生方から修文案をいただいておりますが、机上配布資料という形でまとめさせていただいております。

こちら先生方、よろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

では、こちら今回は評価書の記載はこのままとさせていただきたいと思ひます。

それから、20ページの上のほうに楠原先生から、表1と半減期が大分異なっているという指摘がされていて、事務局からJMPR評価書の記載が紹介されましたが、原著があるわけではないという状況なのでこういう数字だったとしか言えないのかもしれないですけれども、楠原先生、ちょっとコメントをいただけたら。

○楠原専門委員

カルボン酸タイプのもので、比較的血漿中の半減期はどの時間を、消失相でどの時間を区切っているか比較的同じ数字になるのかなと思ひていましたし、あと、この後、半減期に基づいてイヌの感受性を議論するかもしれないと思ひたときに、半減期をどのぐらい真剣に考えるかというところでちょっとコメントさせていただきただけです。ですので、測定しているところも違いますし、どの点で半減期を求めているか分からないということですので、このままで結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

確かに数字的には違うのですが、どうしても原著があるわけではないし、今、先生がおっしゃられたように、測定しているところも違えば等いろいろ条件が違いますので、結果はこうであったという形になるかなと思ひます。

では、先のほうに進みまして、23ページの一番下のほうの「MCPA-DMA及び」という網掛けのところの記載ですが、杉原先生から、ジメチルアミン塩なのでそもそも検出がされませんので省いたほうがよろしいということですが、杉原先生、ちょっと説明をお願い

できますか。

○杉原専門委員

塩なので、多分溶けたら検出されないというか、このジメチルアミン塩では検出されないということでちょっと書かせていただきました。この点については植物のほうで中山先生も指摘されていて、第3版ですのでこのままでも結構です。

以上です。

○小野座長

植物のほうも同様の記載がされている部分があるということで、今日は中山先生はいらっしゃらないので、本多先生、いかがでしょうか。永田先生はその後で。

○本多専門委員

御指摘のとおり、ジメチルアミン塩の場合は検出できないと思いますので、削除でもいいかなと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

永田先生、お願いします。

○永田専門委員

僕は残したほうが良いと思うのです。なぜかという、最終的にはそうなるかもしれないですけども、投与した剤がこの形ですから。だから、一応このものは同じようになるけれども、僕はデータを残したほうが良いと思っています。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

検出されなかったという、そもそも検出されないものが検出されなかったと書いてあっても間違いではないですよ。ですので、重版であるということもありますけれども、記載を今回はこのままにさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

ありがとうございます。

それから、その次の文章もそれに関連しますが、「以上のことから、MCPA-DMA及び」というところを「MCPA-DMAは溶解によりMCPAとなり、」という記載にしてはどうですかということですが、こちらはいかがでしょうか。今の文ですと、代謝によってという後ろのほうにつながってしまいますけれども、そもそも代謝ではなくて溶解でなるのですかという意味からすると、今の文章だとちょっと間違いということなのですかね。

お願いします。

○杉原専門委員

この「代謝」というのがつくるとちょっと気持ちが悪くなるのです。

○小野座長

そうですね。

○杉原専門委員

はい。こちらのほうは第3版でもあるのですけれども、修正したほうが気持ちがよくなると思います。

以上です。

○小野座長

こちらは永田先生、何かコメントがあったらお願いします。

○永田専門委員

過去のほかの剤で、今、杉原先生がおっしゃったように、代謝ではないのだけれども、分解なのだけれども「代謝」と表現してある箇所、剤が今まで何かあったのです。私も今この話を聞いて「うーん」と思ったのですが、今回のこの版はこのままで置いておいたほうがいいかなと思います。

以上です。

○小野座長

そうですか。

楠原先生、何かコメントはございますか。

○楠原専門委員

私からは特にはないです。

○小野座長

ありがとうございます。

本多先生は。

○本多専門委員

特に。ちょっと微妙ですけれども、このままでもいいのかなと思ったりもします。直すのもありかなと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、杉原先生はちょっと「うーん」という話でしたが、ほかの先生方はこのままでも御了承いただけたようですので、今回はこのままという形にさせていただきたいと思えます。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

ありがとうございました。

では、先に進みたいと思います。

次のところでコメントをいただいたのは、25ページの下のほう、イヌの代謝の試験に関連して、JMPRなどではイヌの動態の関係からADIの根拠としなかったといった話で、杉原先生は有機アニオントランスポーターの話に記載していただきまして、それから、永田先生は議論の余地がありということですが、順番にコメントをいただきたいと思いますが、杉原先生、ちょっと説明をお願いいたします。

○杉原専門委員

イヌで尿中排泄が悪いのは何でだろうかということで、トランスポーターの基質特異性、種差ではないでしょうかということを書いたのですけれども、この試験に関して事務局からは、原著が提出されておらず詳細が不明確であるということで採用しないということでしたので、それでしたらその事務局案に賛同しますというふうに答えさせていただきました。この辺も含めて永田先生も議論していただければと思います。

○小野座長

では、永田先生、よろしく願いいたします。

○永田専門委員

私も最初、事務局案に賛成と書いて、次の日にもう一回に見たら、いや、最終的にはADIの決定がこれに決まってしまうのですよ。そうすると、ヨーロッパとか欧米で決まっている値の最大で二桁違うのです。事務局がおっしゃるように、データがなければ我々もエキスパートジャッジができないので、それはそれでいいと思うし、結果的に事務局の案に賛成しますが、問題なのは、今言ったように非常に日本だけ違うADIの低い値を決めるということにおいて、いわゆる我々エキスパートの意見を残さなくてはいかんだろうということで議論の余地がありとさせていただきます。

では何が必要かということなのですけれども、むしろ私は、事務局にどういうものが、事務局の想定として何と何が必要かという意見があれば、まずそれを述べていただきたいと思うのです。よろしく願いいたします。

○小野座長

事務局、今の永田先生からの質問に何かお答えがあればお願いします。

○横山課長補佐

事務局のほうでは、JMPRですとかEPAが評価に使った元の資料、そちらのほうは十分確認できないことと、ADIは既に一旦設定されているものを見直すということですので、しっかりデータに基づいて御判断いただく必要があるかと思いましたが、【事務局より】にお示ししたとおり説明させていただいたのですけれども、一つ御提案としては、リスク管理機関もしくは申請者のほうに、この海外評価書に記載のある試験成績が入手可能かどうかということを確認してみるというやり方も一つあるかと思うのですけれども、いかがでしょうか。もしそちらの内容を見ていただいて御判断いただけるようでしたらそうい

った方法もあるかと思いますが、いかがいたしましょうか。

○永田専門委員

もしできればぜひそれをやっていただきたいと思います。私としては、やはりイヌのデータの個々の個体のデータを見たいのです。それは半減期がどのくらいのばらつきがあるのかということを含めてです。

それから、代謝産物が実は中を見ていくと未同定のものもどうも薄層でやるとあるみたいで、全体的にやはり代謝の速度が非常に遅いというところですか。この辺のもうちょっと詳しいデータがあれば目を通して、それで判断する。最終的にこの手の化合物で構造の似ているものはイヌでは排泄が遅いと。ほかの実験動物に比べて非常に外れているというデータを示されて、だからイヌを使うのは不適當だというような意見みたいですね。その原因は、文章を見てみると、先ほど杉原先生がおっしゃった有機アニオン系のトランスポーターに原因があるのではないかというような論文を引用してそういう文章が書いてあるのです。

私は実はトランスポーターは専門ではないので、楠原先生にお伺いしたいのです。イヌとヒトのトランスポーター、場合によっていろいろあると思うのですが、その種差はどのくらいあるのですか。それはどのくらい分かっているのですか。

○楠原専門委員

イヌの種差については正直分らないです。機能解析はほとんどされていないので、例えば、遺伝子をクローニングされてどうだったかという解析も全然されていないので、腎クリアランスとしか評価しようがないかなと思います。

私もこれは気になってはいたのですが、根拠資料を本試験結果というのは表15の話で、ここに書かれている、例えば、その半減期とかはもう既にほかの章で記載されていることであるのですよね。そういう理解でよろしいですか。あるいはヒトのデータが海外評価書に基づく記載なのでしょうか。例えば、ラットの半減期もイヌの半減期もこの直前とかにも45時間というのは出てはいるのです。

○永田専門委員

これは全て海外評価ですね。

○楠原専門委員

根拠資料と言っているときには、例えば、前の24ページにイヌの結果が示されていますけれども、これの根拠資料のことを先生はおっしゃっているのですか、あるいは事務局がおっしゃっているのですか。

○永田専門委員

私としてはそうですね。これのもうちょっと過去のデータを見たいという意見です。

○楠原専門委員

そうすると、ここで根拠資料がないので言及しないということは、24ページの(7)のデータについても言及すべきではないということにはならないのですか。そのスタンスが

統一されていればいいのですけれども。

○横山課長補佐

すみません、もう一度補足させていただいてよろしいでしょうか。

○楠原専門委員

はい。

○横山課長補佐

24ページの(7)と25ページの(8)につきましては、こういった情報については、JMPRもしくはEPAの評価書に記載のあるものを抜粋して記載しておりますが、先ほど永田先生がおっしゃったように、個別別のデータ等に当たっていないので、そういったものを確認せずにADIの値まで変えてよいものかどうか躊躇した、そういう議論をしていただいているものか躊躇したということなのですけれども、そういった御説明でよろしいでしょうか。海外評価書に記載のある情報でしたら、評価に使うということについては委員会決定のほうで評価に用いてよいということになっておりますので、評価に使うことは可能です。ただ、それに当たりまして詳細な情報が欲しいのではないですかというふうにお伺いさせていただいたつもりなのですけれども、どの程度の情報があれば判断いただけるものかというの先生方に御意見いただければと思います。

○楠原専門委員

そうすると、例えば、45時間±何時間という数字が得られていて、イヌではほかの動物種に比べて明らかに半減期が長いということが結論づけられればよいということになりますか。

○永田専門委員

これは今、説明があったように、EPAの内容をそのままトランスファーしているというだけなのです。我々がこれを評価するとき、やはりこの評価した生データを見て実際にそうだという同意が得られればこれを認めることができますけれども、さっき言ったように非常に微妙なADIに係るところは、やはり我々はその生データを見て判断するのが必要だというのが私の意見なのです。

○楠原専門委員

私は今年度から参加したのですけれども、これまでも個別のデータに切り替えて議論をされてきた上でのことだということによろしいのですか。

○小野座長

必要があればという。先ほどの事務局の話の繰り返しになってしまいますけれども、今、評価書に記載しているのは、海外の評価書から拾える範囲の情報であって、もうその範疇で評価が可能であると。イヌの感受性が高いという海外での評価に同意であるということであればそういう評価をしても構わないと。

○楠原専門委員

なるほど。

○小野座長

もしそういう判断をするのに、やはり元データ、ローデータかどうかは分かりませんが、元データを確認しないまま海外の評価を踏襲するのはちょっとやり過ぎであろうと考えるのであれば、元データがない段階ではそういった判断をしないという形で通常進めておりますので、先生方が今ある情報から海外で評価されているようにイヌの感受性が高く、イヌの試験をADIの設定に使うべきではないと判断されるということであれば、現状、そういう形での評価もすることも可能です。

○楠原専門委員

どうもありがとうございます。

私個人の考えとしては、これは私たちがADIを、ハーモナイゼーションを取らなくてはいけないというものでないというふうに理解しましたし、もし申請側が現状のADIではいろいろな理由で困るということであれば、欧米と同じようなADIに設定するための根拠を自主的に出してくるべきであると思います。この評価書自身は今回新たにこの記載が採用されてADIが設定されたわけではなくて、もう既に前回の結果としても公開され、先方に返答されているもので、それに対して特に何らアクションがなかったもので、事務局の案として、詳細は不明ですので特にADIが大きくなる方向に議論を進めなくてもよいのではないかということに関して、私は同意いたします。

○小野座長

ありがとうございます。

永田先生も今の意見でよろしいですか。

○永田専門委員

私はもともとこの議論をしていただくと。議事録に残していただければそれで僕は結構だと思いますので、事務局側に最終的には同意いたします。

○小野座長

杉原先生は。

○杉原専門委員

データがもしもあれば、イヌで尿中代謝とか排泄が悪いという事実は明らかになると思いますけれども、その後、毒性の先生方のほうにそれと毒性との関係というものはやはり吟味していただく必要はあるかと思えます。けれども、今、楠原先生に言われたように、今の設定しているADIで支障がないようでしたら、今回こういう議論はあったということで取り上げて、次回のときにはどうなるか分かりませんが、取り上げて、変更とかをする必要はないかと思えます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

では、現状、その元資料、原著に当たる資料がない段階では、ここの試験の記載につい

ては海外評価書をベースにしていますので今のままとしますけれども、ADIの設定自体には反映しないという形にさせていただきたいと思います。

(8)の試験というのは1匹とかの試験なのですかね。何匹とは書いていないですか。突然聞いたりしてすみません。

○藤井専門職

事務局です。

海外評価書を見た限りでは、今評価書案に記載の情報までしか得られなかったと思います。

○小野座長

ないですか。

○藤井専門職

はい。

○小野座長

ラットの系統とかそういうのも何にも情報がないのですか。

○藤井専門職

はい。

○小野座長

分かりました。

ということで、ちょっと(8)の試験はそういった背景情報もほとんど入手不可という状況ですので、今のような対応にさせていただきたいと思います。

先に進みたいと思います。26ページの【事務局より】に関しては、杉原先生と永田先生が確認しましたということで、これではよろしいのではないかと思います。

その先、杉原先生から幾つか修正された部分がありますが、それ以外にコメントいただいていませんので、動物代謝については以上だと思いますが、動物代謝全般を通じて何かコメントし忘れていたりとかということはありませんか。先生方、大丈夫ですか。よろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

それでは、事務局より植物の部分、本多先生からは特にコメントありませんということですが、説明を一応お願いいたします。

○藤井専門職

では、評価書案28ページの5行目から、植物体内運命試験でございます。今ほど座長から御紹介いただいたとおり、こちらは本多先生からは特段のコメントはない旨いただいております。

今回、このパートですが、JMPR評価書から小麦の代謝試験を1本追記しております。追記しているのは評価書案33ページの33行目からになります。ジメチルアミン塩とEHE体を用いた小麦の代謝試験でございまして、JMPR評価書にのみ記載があったものでございます。

結果については、表29にまとめているとおりでございます。こちら先ほど御議論いただいたとおり、ジメチルアミン塩の未変化体が認められなかったという記載に関しまして、中山先生から5行目から6行目にかけてのところは記載不要ではないかという御意見をいただきましたが、先ほどのラットのところでも残すというところを御確認いただいたので、こちらについても基本的に認められないという前提かと思えますけれども、記載の修正の必要がないかというところを念のため御確認いただければと思います。

また、35ページの5行目から9行目にかけて、MCPAの植物体における主要代謝経路について、前版まで水稲と小麦それぞれのところに記載がございまして、今回記載をまとめる形で御提案をしております。

中山先生から1点コメントをいただきまして、代謝物C、D及びFの生成に関しまして、「加水分解」に関する記載を入れてはどうかというところでございます。事務局で確認を行いまして、特に代謝物FがMCPAの側鎖の加水分解により生成するということですので、それが明確となるように記載を修文させていただいております。こちら御確認いただければと思います。

あとは、36ページの8行目から環境の部分になりますが、まず、土壌中運命試験について今回追加されたデータはないところでございます。

また、38ページの15行目から、水中運命試験でございまして。こちらデータ追加はございませんでしたが、抄録に記載があって前版まで評価書に記載がされていない試験成績がございましたので、そちらは確認の上、追記を行っております。

具体的には、39ページ1行目からのMCPAとエステル類を用いた加水分解試験、また、40ページの6行目から、同じくMCPAとMCPAのエステル類を用いた水中光分解試験でございまして。こちらで先生方から特段意見はいただいております。

また、その下の40ページの14行目から土壌残留試験ですが、今回新たに追加されたデータはないところでございます。

ページをおめくりいただいて、41ページの2行目から、作物等残留試験に係る【事務局より】でございまして。今回、海外での作物残留試験でお茶のデータが追加されておりますので、そちらは41ページの13行目以降に追記を行っております。MCPAの最大残留値は、散布7日後に収穫した茶（葉）の0.051 mg/kgであったというところでございます。

また、ウシの畜産物残留試験成績についてJMPR評価書を参照し追記を行っております。杉原先生からは、こちらを確認しましたというコメントを頂戴しております。

畜産物残留試験については、41ページの21行目から記載のとおりでございます。

結果は別紙5に示されているとおりでございます。

毒性の前までは以上となります。よろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

先ほど言いましたように、本多先生からは特にコメントはございませんということですが、34ページ、35ページに、中山先生からコメントをいただきました。34ページのほうは、先ほどの動物代謝のところと同じですので、基本的に今回はこのままとする形にしたいと思いますが、35ページの中山先生からの指摘による修文は、一応、中山先生には事務局から確認いただくということで、もし本多先生、何かコメントがあったらよろしくお願いいたします。

○本多専門委員

特にございません。この修文案のとおりでいいのではないかと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

では、このような修文案でよろしいのではないかとということです。これ以降、土壌、水中運命試験等について、一部試験の記載が追加されておりますが、先生方からは特にコメントはいただいておりませんので、何かもしコメントのある先生がいたら挙手をお願いしたいのですが、よろしいでしょうか。

では、特に追加のコメントはないようですので、先に進みたいと思います。

そうしたら、毒性の部分の説明をお願いいたします。

○藤井専門職

では、評価書案42ページの下半分のところから御説明をいたします。

毒性の部分ですが、【事務局より】としまして、今回、ARfDの設定に関しまして、所見の発生時期等の追記を行っております。

また、毒性の部分につきましても、JMPR評価書を確認いたしまして、情報量の観点から、EPAの評価書で書かれていなかった所見のうち、具体的な情報があるものを中心に追記等を行っております。

また、試験成績の追記も行っております。そちらは42ページのボックスの下のところに記載のとおりでございます。

また、後ほど御紹介いたしますが、既にEPA評価書に基づき評価済みの試験について新たな情報の追記を行いましたが、EPAの評価結果と異なるNOAELが設定されている試験がございましたが、今回重版であるということと海外評価書に基づく記載というところで、やはり報告書であるとか試験の詳細なところが不十分であるということもございまして、また、試験の無毒性量の見直しによってADIに影響を及ぼさないと考えられる場合はNOAELの見直しは行わないというところで御提案を行っております。

こちらは、佐藤先生と小野先生からいずれも御了解をいただいているところでございます。

43ページの1行目からは一般薬理試験ですが、結果は表37に記載のとおりでございます。また、45ページに参りまして、6行目からは急性毒性試験の結果についてまとめております。

10行目からは急性毒性試験の(1)として、今回、一部情報の追記等を行っております。MCPAを用いた結果ですが、表38のとおりでございます。ラット、マウスでは経口のLD₅₀が700台から900台という値となっております。

続きまして、48ページには、MCPAエチルの純品の試験結果をまとめております。

次の49ページには、同じくMCPAエチルの急性毒性試験結果、50ページにはナトリウム塩、製剤のデータをまとめているところでございます。

また、51ページの5行目から、ジメチルアミン塩の結果について表42のとおりですが、こちらは今回、海外評価書からより詳細な情報がある結果につきまして、経口、経皮、吸入の試験をそれぞれ追記を行っております。

また、同じくEHE体につきましても、経口、経皮、吸入の試験でより詳細な情報がございましたので、それぞれ追記を行っているところでございます。

53ページの9行目からは、代謝物Oのラットを用いた急性経口毒性試験についてJMPR評価書から追記を行っておりまして、結果は表44のとおり、LD₅₀は2,000超という結果でございます。

53ページの17行目から、急性神経毒性試験でございます。急性神経毒性試験については、MCPAとジメチルアミン塩とEHE体でそれぞれ合計3本ございまして、既にEPAの評価書から記載済みでございましたが、一部所見の情報の追記等を行っているところでございます。

また、56ページの1行目からでございますが、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験についても、今回、一部情報の追記を行っております。特に、ジメチルアミン塩とEHE体の結果につきまして、前版まで評価書に記載がされておりましたので、今回、JMPR評価書に基づいて記載をしております。一部EPAの評価書にも結果がございまして、被験物質であるとか供試動物に関する情報が不明確な部分もございまして、そういったところの情報が書かれていますJMPR評価書に基づいて本文の記載をしたというところで、佐藤先生、石井先生、小野先生ともに御了解をいただいております。

眼・皮膚刺激性試験についてですが、ジメチルアミン塩の結果については11行目から記載のとおり、眼に重度の刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性が認められております。

EHE体の試験結果ですが、眼・皮膚に対して軽度の刺激性が認められたというものでございます。

小野先生からは、こちらの5行目のところに「ウサギ(品種不明)」と書いておられますところは「系統不明」のほうがよいのではないかという御提案をいただいております。ほかの評価書も「品種」と記載していただきましたでしょうかというところで、過去の評価書の記載例を確認いたしました。必ずしも統一がされてはいなかったのですけれども、ラット、

マウスでは「系統」という表現を使っているもの多くて、一方、家畜であるとかニワトリ、ウサギについては「品種」という表現を使っているものも多いというところでした。

56ページの20行目からは皮膚感作性試験の結果です。DMA体、EHE体について、それぞれ57ページの2行目から記載しておりますが、結果は陰性であったというところがございます。

亜急性の前までは以上となります。よろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

急性毒性の部分は、事務局のほうで詳細が分かる部分について追記いただいておりますが、先生方から特にコメント等はいただいております。よろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

ありがとうございます。

それから、急性の神経毒性試験がMCPAとDMA体とEHE体とありますが、こちらも詳細の追記をいただきましたが、先生方からは特にコメントはいただいておりますので、これで御同意ということによろしいですかね。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

そして、56ページの、どちらでもいいといえばどちらでもいいのですけれども、ウサギのところに「品種不明」と書いてあったのですけれども、毒性試験ですと通常は「系統不明」と書くのかなと思ってコメントしたのですが、事務局に調べてもらったところ、ウサギについては統一されてなくて「品種」と書いている例も多々あるという話でしたので、そうであれば重版であるということもありますのでこのままとしたいと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

ということで、こちらはコメントしましたが、このままとさせていただきたいと思えます。

この先はまだ説明されていないですよね。説明をお願いいたします。

○藤井専門職

では、57ページの9行目から、亜急性毒性試験でございます。

その前に、上に【事務局より】がございますが、いつものとおりですが、混餌で行われた反復経口投与試験における投与初期に認められた体重増加抑制について、同時期に摂餌量減少が認められ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、ARfDのエンドポイントとしない案としております。こちらは、毒性の先生方から同意をいただいております。

亜急性のところにつきましても、各試験で情報の追加等を行っております。

57ページ10行目からの(1)、ラットの90日間亜急性毒性試験、MCPA①でございます。

結果については表49のとおりでございますが、【事務局より】としまして、この試験を含めましてほかの試験もそうなのですが、ビリルビンの減少という所見名の記載がございます、減少であるということから毒性所見から削除する案としております。こちらも毒性の先生方から御同意をいただいているところでございます。

また、亜急性を含めまして以降の試験です。表中の肉眼所見の記載についても削除させていただきます。

ページを飛んでいきますが、61ページの3行目からの(5)、マウスの90日間亜急性毒性試験でMCPAエチルを用いた試験でございます。

こちらは、62ページの3行目から【事務局より】でお伺いをしておりましたが、800 ppm投与群の雄の体重増加抑制につきまして、同用量では投与初期に摂餌量減少が認められておりませんが、増加抑制の程度が僅かと考えられましたので、ARfDのエンドポイントとしない案としております。こちらも毒性の先生方から御同意いただいております。

あとは、64ページに行ってください、8行目からの(7)、イヌの90日間亜急性毒性試験のDMA体を用いた試験でございます。

こちらの18行目にMCPA換算の無毒性量の値がございます、以降の試験も同様ですが、有効数字三桁での記載に修正をしたというところで、先生方から御同意、御確認をいただいております。

あとは、66ページの3行目から、今回追記を行いました試験として、(9)28日間亜急性毒性試験のラットでの代謝物OとMCPAを用いた試験でございます。

試験結果については、表64に記載のとおりでございます。代謝物Oの投与群では12,000 ppm投与群の雌雄で尿量減少、尿比重増加等が認められております。代謝物Oの無毒性量は雌雄とも2,000 ppmであると考えられたというところでございます。一方、MCPA投与群では、2,000 ppm投与群で体重増加抑制等が認められておまして、代謝物Oの毒性がMCPAに比べて弱いと考えられたという記載案としております。

続きまして、67ページ6行目から、90日間亜急性神経毒性試験としてMCPAを用いた試験、また、DMA体、EHE体を用いた合計3本の試験が続いております。

事前にお伺いができておりません、この場でお伺いをさせていただいて恐縮なのです

が、これら3試験につきまして、今、試験名としては「亜急性神経毒性試験」と書いているのですが、海外評価書を確認いたしまして、JMPRまたEPA評価書ともに、これらの試験について亜急性毒性試験と亜急性神経毒性試験のいわゆる併合試験という形で行われているという記載がございましたので、よろしければ、試験名についてそれぞれ、「90日間亜急性毒性／神経毒性併合試験」という形に修正をさせていただければと思います。

また、MCPAを用いた(10)の試験ですが、今回、毒性所見を表66として整理を行っております。

また、【事務局より】の②としまして、この試験はJMPRでは、500 ppm以上投与群の雌雄における副腎皮質の脂質の増加、雌における体重増加抑制等に基づいて試験の無毒性量50 ppmという評価がされております。先ほど御説明をしたとおり、本試験の無毒性量の見直しによってADIに影響が及ばないと考えられまして、また、海外評価書からの参照というところで50 ppm投与群で認められた所見の詳細を含めまして不明確なところもございまして、今回、初版時のEPAの評価結果に基づく無毒性量のままとする扱いでどうかと御提案をさせていただきました。

こちらは、高木先生、小野先生からは事務局案に同意しますというコメントを頂戴しております。

石井先生からは、副腎の変化を毒性として取らなくてよいでしょうかという御意見。

また、同じく佐藤先生からも、JMPR評価書の699ページに記載があります副腎の脂質増加の具体的な例数をお示しいただきまして、500 ppm以上の雌雄の毒性所見に副腎の脂質増加を記載したほうがよいのではないかと御提案をいただいております。

こちらの扱いについて御検討いただければと思います。

続きまして、69ページに参りまして、2行目からの(11)、MCPA-DMA体を用いた亜急性神経毒性試験でございます。

こちら【事務局より】としまして、70ページの3行目のところでお伺いをさせていただいております。JMPRでは、600 ppm投与群の雌でのクレアチニンの増加を毒性所見としまして、本試験の無毒性量を60 ppmと評価されておりますが、先ほどと同様の理由から、評価書案では600 ppm投与群における毒性所見の修正を行わない案としておりました。

こちらは、高木先生、小野先生からは事務局案に同意しますというコメントを頂戴したところでございます。

また、佐藤先生から、6,000 ppm投与群では雌雄ともに有意差がついていますが、600 ppm投与群では雌のみ軽微な変動、しかし用量依存的な高値で有意差がついているようです。記載は不要と思いましたがというコメントをいただいております。

石井先生からは、所見の詳細が不明確というのが、腎臓の重量であるとか病理組織学的変化がないということでしょうかというコメントをいただいているところでございます。

その下の5行目からのMCPA-EHE体を用いた試験については、表70の中の所見の整理を行ったものでございまして、先生方から追加のコメント等はいただいているところ

ございます。

あと、72ページの22行目から、(15)としてラットのMCPA-EHE体を用いた亜急性経皮毒性試験について追記を行っているところでございます。

亜急性までは以上となります。よろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

57ページからですね。【事務局より】の確認があった部分で、57ページ、58ページに関しては、先生方いずれも御同意ということでよろしいかと思えます。

コメントのあったところを見ていきたいと思いますが、62ページの【事務局より】に関してもARfDのエンドポイントとしないということで、先生方に御同意いただいていますのでよろしいかと思えます。

そして、事前には確認がなかったのですけれども、事務局より本日確認ということで、(10)の試験です。90日間の亜急性神経毒性試験、11、12まで同じですけれども、その試験に関しては亜急性毒性試験と神経毒性試験の併合という形で実施されているということで、亜急性／神経毒性試験という記載にさせていただきたいということですが、先生方、これでよろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

では、御同意いただけましたのでよろしいかと思えます。

では、10、11、12に関しては、亜急性／神経毒性試験という記載にさせていただきます。

次に68ページに行きまして、(10)の試験です。毒性所見なしと現在の評価書ではそのようになっている500 ppm以上の雌雄で、JMPRでは副腎皮質の脂質増加というのが毒性所見とされているということで、佐藤先生の回答に詳しく記載していただいています。僕と高木先生は事務局の扱いに同意という形で、佐藤先生と石井先生は記載をしたほうがよいということでしょうかね。

佐藤先生、コメントいただけたらと思います。

○佐藤座長代理

実際の報告書を読ませていただいて、インシデンスまでしっかり出ていて、EPAとJMPRでちょっと判断が異なるところなのですが、この評価書案のほうでもJMPRを引用しているということがしっかり書いてあるので、ここを考慮しないのはちょっとしんどいかなと思えました。また、副腎の重量の、この試験では低下ですけれども、増加等と認められている試験がマウスの試験でもありますので、ここは500のところに入れておいたほうが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。

石井先生はいかがでしょう。

○石井専門委員

私も同じ意見ですけれども、佐藤先生が書いてくださったように、JMPRの報告書、評価書のほうにこれだけ丁寧にきちんと数字も出ていますので、毒性と取ってもいいのではないかなと思って記載させていただきました。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生はいかがでしょう。

○高木専門委員

私は、42ページにあるように重版評価の際の原則に従って、毒性の可能性はあるけれどもこのままでいいのではないかなと考えました。皮質の脂質増加ということですが、どういう毒性を意味しているのかというのはちょっと分からないということもあって、このままでいいのではないかなと思いました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

僕も毒性ではないと言いたいわけではなくて、事務局の提案どおりADIに絡む部分ではないので、あえて変更は要らないという、そんな感じでコメントさせていただきましたが、佐藤先生、石井先生が言うように、しっかりとインシデンスも分かる状態であるということもありますので、高木先生、毒性ではないというふうに言いたいわけではないのですよね。

○高木専門委員

ないということではないのですけれども、どういう毒性なのかがちょっとはっきりしないかなと。

○小野座長

多分、報告書を見てもメカニズム的には分からないという点はあるのかなという気はしなくもないのですけれども、ここは記載しておいてもよろしいかなと。JMPRの評価書を参照した上で、これだけしっかりJMPRの評価書に書いてあるのは確かですので、こちらについては記載するという形にさせていただきたいと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

では、事務局はこの500 ppmの副腎皮質の脂質増加については表に記載して、無毒性量

については50 ppmというふうになるかと思いますが、こういう形にさせていただきたいと思います。よろしくお願いします。

では、70ページに行きまして、こちらは同じようにJMPRの評価書で600 ppmでクレアチニンの増加というのが取られているというものでありますけれども、高木先生と私はこれも事務局案どおりということで、佐藤先生からは、こちらについては記載不要と思いましたがということ。そして、石井先生からは質問ということで、所見の詳細が不明確というのは、腎臓の重量や病理組織学的変化がないということでしょうかという質問がありますが、基本的にはそういうことだと思いますが、佐藤先生、こちらをまたコメントいただけますか。

○佐藤座長代理

佐藤です。

こちらも有意差がついてはいたのですけれども、データを見る限り特段取り上げて、ここでEPAとJMPRの判断の違いを相殺するような値でもないかなと思いましたが。ほかの試験でも腎臓に対しての毒性所見を挙げられていますのでよろしいだろうと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

石井先生、いかがでしょうか。

○石井専門委員

私も結果的には取らないと。特に毒性として取る必要はないかなと思ったのですけれども、一応、この剤の特徴としてクレアチニンの変化というのは共通してどの試験でも認められる変化なので、一応、丁寧に考察はしておいたほうがいいのかと思って確認した次第です。

ただ、有意差はついていますがけれども、大きな変化ではないので、毒性とは取らないという方向で問題ないと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生も特にこちらについては取らないということですのでよろしいですね。

○高木専門委員

はい。

○小野座長

では、こちらはクレアチニンの増加のみという形でもありますし、事務局が書いてあるように他の変化はないらしいという形ですので、こちらは記載はしないという形にさせていただきたいと思います。

では、その先については、細かい修正等を事務局でされていますが、先生方から特にコメントいただけていないので、慢性毒性の説明はまだですね。

では、慢性毒性の部分の説明をお願いいたします。

○藤井専門職

では、評価書案72ページの30行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

こちらについても各試験の毒性所見のところ、肉眼所見の削除を含めまして情報の追記等を行っているところでございます。

また、74ページの17行目からのラットの2年間の併合試験、MCPA②については、試験条件で一部詳細な情報がございましたのでその辺りと、また、平均検体摂取量がEPAとJMPR評価書で若干違うようなところもございまして、その辺を併記する形とさせていただいております。

慢性毒性及び発がん性試験全体につきまして、先生方から追加のコメント等はいただいているところでございます。

事務局からは以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

慢性、発がん性の部分は、今説明がございましたように、記載整備を事務局でさせていただいていますが、先生方から特にコメントいただいているということで、今もしコメントがあればお願いしたいのですけれども、特によろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

では、追加でコメントはございませんようですので、生殖発生毒性試験の部分の説明をお願いいたします。

○藤井専門職

では、77ページの4行目から、生殖発生毒性試験でございます。

初めに、5行目からは、(1)3世代繁殖試験、ラットのMCPAを用いた試験でございます。

初めに、こちらの試験で1点、事務局から事前にお伺いをさせていただいておりますが、78ページの上のボックスのところでございます。1,000 ppm投与群の雌で投与1週以降に認められた体重増加抑制につきまして、こちらは同時期に摂餌量減少が認められておりませんが、体重測定が週1回の実施でございまして、また、増加抑制の程度が軽微と考えられたことから、ARfDのエンドポイントとしない案としております。

こちらは、藤井先生からは事務局案に同意しますと。

小林先生からも、有意差はありますが、その判断でよろしいと思います。投与10週においても有意差がありますが、僅かな程度ですので、同様に考えてよいと思いますというコメント。

また、納屋先生からも、事務局の判断を支持しますというコメントを頂戴しております。

事務局から追加でお伺いして恐縮なのですけれども、こちらの3世代繁殖試験、1977年、非GLPと記載しておりますが、こちらは試験実施施設がIBTLでございまして、親委員の先生から、再評価を含めまして今後、IBTLで実施された試験であるということで、試験の扱いについて確認してほしいというところがございまして、この場で御説明をさせていただきます。

この3世代繁殖試験と次の1世代繁殖試験については抄録に記載がある試験でございまして、初版審議時には特段、試験実施施設云々という御議論はいただいておりませんが、次の1世代繁殖試験が3世代繁殖試験の補足的な意味で実施されております。その1世代繁殖試験の結果も踏まえて、この3世代繁殖試験の試験成績については評価可能といえますか、データが問題ないというような御判断をいただいて今の評価書案の記載ぶりのとおりにおまとめいただいているところでございます。IBTLで実施された試験の全てを評価に用いないというような、そういったこれまでの農薬専門調査会での取り決めはないところで、抄録に記載があれば個別、ケース・バイ・ケースで御判断をいただいているところかと思っておりますけれども、こちらもそういった試験実施施設で行われているというところで、今後に向けて何かコメント等をいただければと思います。

評価書の説明を続けさせていただきます。

78ページの21行目から、ラットの2世代繁殖試験でございまして。こちらは海外評価書に記載があるものでございます。

ページをおめくりいただいて、79ページのところに【事務局より】を記載させていただいております。こちらの平均検体摂取量につきまして、JMPR評価書により詳細な情報がございましたので、記載を修正させていただいております。こちらはいずれの先生方からも御同意をいただいているところでございます。

また、藤井先生からは1点御指摘をいただきました。F₁世代の450 ppm投与群の「雌雄」における体重増加抑制でございまして。79ページの5行目から6行目にかけて、今回事務局で追記を行いましたが、親動物の雄の無毒性量への反映を失念してございまして、その点、御指摘をいただいたところでございます。事務局で修正を行っております。御確認いただければと思います。

続きまして、79ページの17行目から、ラットのMCPAを用いた1世代繁殖試験でございまして、こちらは今回追記を行っております。

結果については表86のとおりでございまして。無毒性量として、親動物で450/300 ppm未満、児動物で750/500 ppm未満、繁殖能に対する影響は認められなかったというものでございます。

藤井先生から、この児動物の無毒性量の記載に関しまして、今、「115 mg/kg体重/日」という記載にしておりますが、57.0ではないでしょうかというコメントをいただいております。こちらは、事務局のほうではJMPRの評価書に基づきまして115という値を入れてい

るところでございますが、表85の平均検体摂取量の中でP世代の最も低値でしょうかという御意見をいただいておりますので、扱いについて御検討いただければと思います。

ページをおめくりいただきまして、81ページの3行目から(5)、ラットの1世代繁殖試験、MCPA-EHE体でございます。こちらも今回追記を行っております。

毒性所見は表88に記載のとおりでございます。

藤井先生から、14行目の部分、親動物の無毒性量の雌の値に誤記がございまして、修正いただいております。

また、表88についても、表の右側のF₁(離乳後)というところが抜けておりまして、藤井先生から追記いただいております。

また、この試験は藤井先生から2点御質問をいただいております。82ページの上のボックスに記載しておりますが、F₁動物(離乳後)の雄の結果についてでございます。1,600/1,070 ppm投与群の体重増加抑制と摂餌量減少の後に「投与1及び2週」と書いてはどうかという御意見と、摂餌量減少については1,200/800 ppm投与群から認められていませんかという旨の御質問でございます。こちらの所見の発現時期については、ARfDの設定に当たりまして事務局で追記を行っておりますが、繁殖試験の親動物については、通常、P世代でのみ記載をしているところでございます。また、混餌投与試験において体重増加抑制を伴わない摂餌量減少については、毒性学的意義が不明確でもあるため、通常、毒性影響と御判断いただかないところが多くて、評価書案を作成する段階で事務局のほうで本試験の最高用量投与群の毒性所見としてのみ摂餌量減少を記載してしまったところがございます。こちらの扱いについて御検討いただければと思います。

続きまして、82ページの2行目から、発生毒性試験に参ります。ラットのMCPA①の試験です。こちらに【事務局より】としまして、以降、ラットとマウスを用いた発生毒性試験で認められた着床後胚死亡率増加についていずれもARfDのエンドポイントとするというところで先生方から御同意をいただいております。

17行目からのMCPA②のラットの発生毒性試験については、ページをおめくりいただいて、まず本文5行目のところですが、納屋先生から、本試験結果の催奇形性は認められなかったという記載が前版まで抜けておりまして、今回、御追記いただいております。

また、その下の【事務局より】としましてお伺いをさせていただいております。母動物での妊娠6～8日に認められた体重増加抑制と摂餌量減少について、JMPRではARfDのエンドポイントと評価をしておりますが、いずれも程度が僅かと考えられましたので、この評価書案ではARfDのエンドポイントとしない案として御提案をしております。こちらはいずれの先生方からも事務局案に御同意をいただいております。

その下、83ページの8行目から、ラットの発生毒性試験のMCPAエチルを用いた試験でございます。

14行目のところの「胎児では」というところの着床後胚死亡率増加という部分に関しまして、藤井先生から、統計学的有意差がないので、後ほど出てきますが、マウスの発生毒

性試験での記載に合わせて「統計学的有意差なし」という記載を入れてはいかがかという御提案をいただいております。こちらは初版審議時に今の書きぶりにおまとめいただいているところでございますので、念のため、扱いについて御確認、御検討いただければと思います。

続きまして、84ページに参りまして、1行目から、ラットの発生毒性試験のMCPA-DMA体を用いた結果について記載しております。

【事務局より】としまして、17行目からボックスがございますが、185 mg/kg体重/日投与群の母動物で妊娠6～7日に認められた体重減少と摂餌量減少につきまして、程度が僅かと考えられましたが、体重の減少が認められることからARfDのエンドポイントとする案としております。こちら、いずれの生殖の先生方からも事務局案に御同意いただいております。

その下ですが、藤井先生から、この試験の185 mg/kg体重/日投与群の胎児における所見について、胚・胎児死亡の増加に加えて、生存胎児数の減少も認められていますというコメントを頂戴しております。こちらは、初版審議時に参照しましたEPA③という資料にもこの生存胎児数の減少について記載がございましたが、初版審議時に現在の記載ぶりにおまとめいただいていたということから、事務局では追記をしなかったところがございます。JMPR③の記載、また、EPA③の記載をそれぞれ評価書の中に、ボックス内に記載をさせていただいておりますので、こちら、念のため扱いについて御検討いただければと思います。

85ページに参りまして、2行目から、ラットの発生毒性試験のMCPA-EHE体を用いた結果でございます。

こちら【事務局より】としまして、妊娠6～7日での体重減少及び摂餌量減少について、先ほどと同様に体重の減少が認められることから程度は僅かと考えられましたが、ARfDのエンドポイントとしたというところがございます、先生方から御同意いただいております。

85ページの17行目からは、マウスの発生毒性試験について記載をしておりますが、86ページの28行目からの(13)、マウスの系統間での比較試験についてを御覧ください。

ページをおめくりいただいて、87ページのところの【事務局より】で御確認を1点お伺いしておりました。こちらの試験ですが、結果は表90に記載のとおりでございます。マウスが系統としては3つ使われておりますが、C3H/HeマウスとddYマウスの胎児で認められた14肋骨増加につきまして、C3H/Heマウスでは母動物に毒性影響が認められない用量で認められたということも考慮しまして、ARfDのエンドポイントとしてはどうかと考えました。ただ、抄録では単回ばく露の影響とは言い切れないとの説明がされておりましたので、扱いについてお伺いをした次第でございます。

こちらは、藤井先生から、少なくともC3H/Heマウスでは母動物に毒性影響のみられない用量で認められたことから、ARfDのエンドポイントとしてよいと思います。14肋骨（過

剰肋骨)は形態的な変化であるので、発育遅延に起因するものではないと考えられますというコメントをいただいております。

また、小林先生からは、「単回ばく露の影響とは言い切れない」を支持する判断ができないので、ARfDのエンドポイントとしてよろしいと思いますというコメントをいただいております。

納屋先生からも、抄録及び原著を確認しましたが、単回投与の影響ではないとする科学的根拠が示されていないので、ARfDのエンドポイントとした事務局の判断は適切と考えますというコメントをいただいているところでございます。

また、この試験に関しまして、藤井先生から追加のコメントをいただいております。ICRマウスの1,620 ppm投与群の14肋骨増加について、投与の影響を否定できないと思いますというところでございます。

【事務局より】としまして書かせていただきましたが、この試験は初版審議時に特段の議論は行われておりませんが、本試験における14肋骨の発現頻度についてはそのボックス内に記載したとおりでございます。抄録では用量相関性がない変化と考察がされております。

また、<参考>として続きに記載をしておりますが、(11)また(12)のいずれもマウスでの発生毒性試験、MCPAとMCPAエチルにおける14肋骨の発生頻度でございます。表でお示しをしておりますとおりでございます。こちら、いずれの試験においても初版審議時に14肋骨を毒性所見と御判断いただいております。特段の議論も行われていないところでございます。なお、MCPAエチルを用いた試験では、抄録では、14肋骨の発生頻度には系統差、背景データのばらつきがあつて、関連のある異常が認められず催奇形性的な意味は乏しい旨の考察がされているところでございました。

こちらの(13)のマウス系統間の比較試験については、混餌投与で行われているところでございます。ほかのマウスの発生毒性試験については強制経口投与という違いはございますが、MCPAについてはラットの代謝試験におきましても投与後速やかに排泄されるというところが動態の試験からも認められているかと存じますので、そういったところも併せてこの14肋骨増加をARfDのエンドポイントとしてよろしいかというところと、ICRマウスでの14肋骨増加の扱いについても御確認いただければと思います。

あと、発生毒性試験については、ウサギの試験が88ページの2行目から①、16行目から②として記載をしております。

89ページの11行目に【事務局より】で、②の試験について1点お伺いをさせていただいております。この試験の母動物の無毒性量について、初版審議時にはEPAの評価書に基づきまして30 mg/kg体重/日という評価がされております。一方、JMPRの評価書では30 mg/kg体重/日投与群での1例の流産と床敷きへの出血が認められたということに基づきまして、母動物の無毒性量を15 mg/kg体重/日と評価されているところでございます。この試験についても報告書を確認できないということも踏まえまして、母動物の無毒性量に

ついて見直しを行わない御提案とさせていただいていたところでございます。

こちらは、藤井先生、小林先生、納屋先生いずれも事務局案に御同意の旨コメントを頂戴しております。

長くなりましたが、生殖発生毒性試験については以上となります。よろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、最初から見ていきたいと思えます。

まず初めに、77ページの3世代繁殖試験ですが、【事務局より】のARfDのエンドポイントとしませんでしたということについては、先生方御同意ということによろしいかと思うのですが、今事務局から説明がありましたように、この試験がIBTLという試験施設で行われたものであるということで、その取扱いについてどう考えるかという部分も含めてもしコメント等がありましたら。

納屋先生が詳しい気がしますが、お願いします。

○納屋専門参考人

納屋です。

ここはGLPでいろいろ問題があって、EPAでここでやったデータは全て再確認しろとか、かなり厳しいコメントがついてやり直しをたくさんやられたところなのです。そういうことが事前に分かっていたら参考資料に落としたのかなという気もいたします。

ただ、今年に入ってからですか、農薬の再評価制度が始まるので、そのときに御判断いただくのも一つの手かなとは思いますが、個人的にはこれは参考資料に落としてもいいのではないかなと思っております。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

今の納屋先生のコメントも参考という形で、藤井先生、コメントがありましたらお願いします。

○藤井専門委員

藤井です。

抄録のデータを見ましたところ、特に気になったのは繁殖能力の交尾率が全体的に低いというのと、あと、児動物の生存率が全ての群が。コントロールが低く、投与群でも全体的に非常に生存率が低いということで、ちょっと信頼性に欠けるのではないかなというデータだと思いました。納屋先生のおっしゃるように、参考資料がよろしいのではないかなと考えました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

小林先生、コメントがございましたら。

○小林専門委員

私は今年メンバーにさせていただきました、このIBTLのデータの扱い方が、こういう背景があるのかということを知ったということもありますが、今、納屋先生や藤井先生の話聞きまして、特に藤井先生が今おっしゃったことも踏まえて、今、抄録を見ますと、コントロール群での死亡率がそこそこ高いというところで、やはり参考資料にするなり何なりするという扱いは必要かなというふうに今感じました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

恐らく、2世代の試験とか1世代の試験が幾つか記載がされ、今回追加されて追記された部分もあるのですが、試験成績として出されているのが、この3世代とその次の1次世代繁殖試験、3世代試験の確認試験のような形と記載されていますが、それのみで、それ以外は海外評価書ベースで事務局で記載いただいたものだという形になるのだと思うのですが、こういった状況でこの3世代繁殖試験は今回はこのままでよろしいのですか。今回もう参考資料に落としたほうがよろしいですか。どうなのでしょう。もし何かこうしたほうが良いというコメントがございましたらお願いします。

納屋先生、お願いします。

○納屋専門参考人

納屋です。

今回、3世代試験を参考資料にしますと、その次の(2)の確認試験も必要なくなってしまうので、今、座長から御発言があったように、取りあえずここはそのまま残しておいて、再評価制度で再評価を行うときにばっさり落とすというのが一番適切なやり方なのかなと感じましたが、いかがでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生と小林先生も御同意いただきましたので、そのような形にさせていただきたいと思います。今回は今のまま残すという形で、議事録に残す意味もありますけれども、再評価の際には、今、試験成績として提出されていない2世代とかほかの試験の成績を必ず提出していただけるような形にさせていただければなというのが。

事務局、何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、机上配布資料のほうに個別の評価書の記載についてのコメントをいただいておりますが、様式としましては再評価に向けてのコメントがあれば記載していただくという部分もございまして、そちらのほうに3世代繁殖試験についてはIBTLで実施された試験であるということと、あと、交尾率ですとか生存率に若干の問題点があるように思われるので、再評価でのデータの提出に際しては、この試験で出すかどうかというところをよく検討する必要があるというようなコメントを残すということによろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

先生方に御同意いただきましたので、そのような形でぜひ残していただけたらと思います。よろしくお願ひします。

それでは、先に進みたいと思います。

79ページに行きまして、こちらは先生方は、事務局からのコメントに対して御同意いただいておりますのでよろしいかと思ひます。下側の藤井先生からの指摘も事務局で修正されていますので、これはよろしいですね。

その次の80ページの(4)の試験の無毒性量の記載ですか。兎動物の記載について藤井先生より、57、P世代の最も低い値を採用すべきではないかというコメントで、事務局からは御検討くださいということですが、藤井先生、こちらの説明をお願ひできますか。

○藤井専門委員

藤井です。

確かにJMPRにはこの記載なのですが、(5)の1世代繁殖試験の兎動物の換算値はP世代の90.3になっているのです。115というのはF₁世代の換算値というか摂取量であるかなと思ひました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということですが、こちらは納屋先生はいかがでしょうか。

○納屋専門参考人

納屋です。

私はここを全く見落としておりまして、事務局の見解を聞いてから判断させていただきませんかでしょうか。

○小野座長

はい。

事務局は多分、JMPRの記載をそのまま拾ってきたと言うような気がしますが、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

そのとおりです。この部分は評価書評価の試験でして、これは推測なのですけれども、児動物の哺育29日に影響が出ているということで、JMPRとしてはこのF₁世代の摂取量の状態で影響が出たと考えた可能性があるかなと思ひましてそのまま記載しましたが、農薬専門調査会としましては、各世代のうち一番低い摂取量を通常は採用していますので、農薬専門調査会としてはこういった所見が認められた場合に115ではなくて一番小さな57.0を採用すべきということをもし確認いただけるようでしたら、それに修正することで問題ないかと考えておりますが、事務局の当初の案としましては、海外評価書の値をそのまま書いたというものでございます。

○小野座長

ということで、納屋先生、どちらを支持されますかということですが。

○納屋専門参考人

御説明ありがとうございました。

悩ましい問題なのですよね。評価書評価のときには、評価を行った国際機関の評価を尊重するというのが今までの姿勢でしたので、ですから事務局は115とお書きになられた。ところが、我々の判断基準によると、藤井先生が御提案なさっている57.0のほうが正しいということもよく理解できます。

そこで、私の勝手な提案なのですけれども、これは1群12匹であり1世代繁殖試験であるから参考資料という扱いにして無毒性量を書かないという解決策はいかがかなと思って御提案をさせていただきます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということですが、藤井先生、いかがでしょうか。

○藤井専門委員

藤井です。

無毒性量は児動物のほうが親動物より高いので、どちらが書いてあっても、115のままでも57.0にするにしても、どちらでも問題はないのかなと思います。

以上です。

○小野座長

状況が分からないかもしれないですけれども、小林先生、コメントがございましたらお願いします。

○小林専門委員

小林です。

私は最初に見たときに、F₁世代イコール児動物で、事務局の評価書にそのまま従うということで115で無難かなというふうに最初は思ったのですが、藤井先生の考えに対してそ

うだなと思いますし、その後の納屋先生の本かないというのもちょっと悩ましいところな
のですけれども、そうだなと思えるところもあって、答えがちょっと難しいのですが、先
生方の御意見も含めて考えていただければという答えしかできません。

以上です。すみません。

○小野座長

これは事務局に聞いても分からないと言われそうなのですけれども、今の試験は、事務
局の推測ではありますけれども、哺育29日だからF₁世代の摂餌量を持ってきたのではない
かという説明がされましたが、その次の(5)のMCPA-EHEの試験、1世代も試験デザ
インとしては同じですね。児動物、やはり哺育29日の体重増加抑制があつて、こちらは90.3
というP世代の、逆に一番低い値を取っていますよね。こちらは何でこっちを取ったので
すか。JMPRの評価書にそう書いてあると言われたらそれもあれですけれども。

○横山課長補佐

失礼しました。

こちらの(5)もJMPRのものをそのとおりに記載をしております、私がさっき(4)
のほうでもしかしたらちょっと申し上げたのが推測が過ぎているかもしれません。すみま
せん。

○小野座長

納屋先生が御提案になったその1世代の今の(4)の試験は参考にしておけばという話
もあつたのですけれども、MCPAについてはほかの試験がもちろんあるのでこちらは参考
でもいいと思いますけれども、EHEは次の(5)しか試験がないので、これは参考にしな
いで残したほうがいい気がするのですけれども、納屋先生、どう思いますか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

御同意ということで。

なので、ちょっと試験自体は残すということで。どちらにするかということのも決め事とい
えば決め事なのですけれども、評価書ベースという扱いであるということから、(4)も
(5)もJMPRの記載のとおりという形で、詳細のデータが見られない段階ですので、そ
ういう形で今のままということにしたいと思いますが、先生方、いかがでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

では、御同意いただきましたので、そのような形にしたいと思います。ありがとうございました。

○横山課長補佐

すみません、座長、よろしいですか。

○小野座長

どうぞ。

○横山課長補佐

そうしましたら、評価書を見た方が、この世代だともうちょっと小さな数字があると、藤井先生と同じような疑問を持たれる可能性があるかと思いますので、脚注かどこかにJMPRの採用している無毒性量をそのまま記載したということが分かるように記載しておいてもよろしいでしょうか。

○小野座長

はい、よろしいです。お願いします。

(同意の意思表示あり)

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○小野座長

では、先に進みたいと思います。

次は、今ちょっとお話した(5)の試験ですけれども、こちらは藤井先生から、表のほうですね、摂餌量の減少について発生時期を記載してはどうでしょうかということで、事務局からは記載する場合としない場合でこんなふうな整理にしておりますという説明もございましたが、藤井先生、いかがでしょうか。ちょっとコメントいただけたらと思います。

○藤井専門委員

藤井です。

細かくて大変申し訳ございません。この点は事務局の丁寧な御説明で承知いたしました。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、基本的に急性参照用量の設定に絡む部分について記載するという一方で、全て記載すると大変なことになってしまいますのでということで御理解いただけたらと思います。

では、先に進みたいと思います。

(6)の発生毒性試験については、着床後胚死亡率増加についてARfDのエンドポイントとすることについて、先生方から御同意ということですので、よろしいかと思えます。

その次の(7)の試験についてはARfDのエンドポイントとしない、これは体重増加抑制ですけれども、しないということについて先生方からいずれも御同意いただいております。

す。

それから（８）の試験について、ここは記載に関して、着床後胚死亡率増加について、（１１）、（１２）の試験の記載と合わせて、統計学的有意差がないことを（１１）、（１２）では括弧して記載してあるので同様に記載してはいかがですかということですが、こちらは記載したほうがよろしいですかね。

○横山課長補佐

藤井先生が挙手されています。

○小野座長

藤井先生、よろしく申し上げます。

○藤井専門委員

これも細かくて大変申し訳ございません。重版ですので、どちらにしても影響ということではよろしいかと思えます。

○小野座長

ほかの先生でもコメントがあればお願いします。特によろしいですか。

納屋先生、お願いします。

○納屋専門参考人

納屋です。

今、藤井先生はもう変更しなくてもいいということをおっしゃいましたけれども、86ページの（１２）の試験では、「死亡増加傾向（統計学的有意差なし）」としているので、これと一緒に合わせておいたほうが、再評価のときにも、ほかの評価をされる先生方は分かりやすくいいのではないかなと思いますので、この83ページの（８）も（１２）の表現と同じように記載を修正したほうがいいのではないかなと思います。御検討いただければと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

小林先生、いかがですか。

○小林専門委員

それでよろしいと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、先生方、同じように有意差がないのに記載してあるところないところがありますと、再評価の際にもなぜという話になってしまうと思いますので、こちらは記載をするということにしたいと思います。

そして、着床後胚死亡率増加のところだけグレーになっていますが、骨化遅延は有意差

はあるのですか。

小林先生、お願いします。

○小林専門委員

抄録を見ますと、骨化進行度のところで胸骨分析の数と仙尾骨の減少が有意に減少しているというところがデータとして載っております。

以上です。

○小野座長

では、有意にということ、有意差なしは着床後胚死亡率増加のところだけでよろしいですか。

○小林専門委員

はい。

○小野座長

「傾向」は入れたほうがいいのですか。

○小林専門委員

はい。

○小野座長

では、ほかの試験と合わせて「傾向（統計学的有意差なし）」という形でお願いします。事務局、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

かしこまりました。

○小野座長

よろしくお願いします。

では、その先に進みたいと思います。

次の(10)の試験は、急性参照用量のエンドポイントとしましたという体重減少ですね。先生方から御同意いただいておりますのでよろしいかと思えます。

(12)の試験は、記載の整備で先生方からは特にコメントをいただいております。

(13)の試験です。マウスの系統間比較の試験について、C3H/Heマウスでは、胎児の14肋骨増加が、これは急性参照用量のエンドポイントとしましたということについて、先生方からいずれも御同意、エンドポイントとしたほうがいいという意見もいただいております。

藤井先生からは、ICRマウスについては同様の所見の記載がないですが、投与の影響としてデータが88ページに示されていますが、おそらく最高用量ですね、1,620 ppmの85匹という、こちらについては投与影響ではないかということだと思えますが、藤井先生、今のような感じでちょっとコメントをいただけたらと思えます。

○藤井専門委員

藤井です。

抄録に記載されております用量相関性がない変化というのは、否定されるのは低用量だけだと考えますので、高用量は否定できないと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

納屋先生、こちらはいかがでしょうか。

○納屋専門参考人

納屋です。

今、藤井先生がおっしゃったように、そういう御意見に同意いたします。

したがって、表90には第14肋骨増加を追加したほうがいいのかなど。

○小野座長

ICRマウスにですね。

○納屋専門参考人

はい、ICRマウスです。そう思います。

以上です。

○小野座長

小林先生、いかがでしょうか。

○小林専門委員

私も藤井先生と納屋先生の意見に同様に、やはり最高用量の1,620 ppm、この14肋骨の増加というのはやはり毒性だと考えるべきだと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ほかの系統でも認められているという部分もありますので、そうしたら最高用量のICRマウスのところも並びで14肋骨増加を記載という形にさせていただけたらと思います。

この試験はこれぐらいでよろしいですかね。参考で、ICRマウスではMCPAエチルの試験でいろいろ書いてありますが、このMCPAエチルの試験も300 mg/kg体重/日で増加傾向は見られるようですので、これは影響としてはあるのかなというふうに僕は見ますけれども、記載ということでもよろしいかと思います。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

ありがとうございます。

では、先に進みたいと思います。

(14) と (15) はウサギの試験ですね。

次のページのコメントは、先生方いずれも事務局からの質問に対して御同意ということ

ですのでよろしいかと思えます。事務局から記載整備の追加をされていますが、特に追加のコメントはいただけていないようです。

では、ここまでですが、今、何か追加のコメント等がございましたらお願いします。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○藤井専門職

事務局からちょっと聞きそびれましたので確認させていただければと思います。評価書88ページのICRマウスの14肋骨増加につきまして、＜参考＞のところに記載しましたMCPAエチルの最高用量の有意差があるものについても、今は毒性所見として記載されていないのですが、こちらを所見として追加をするという御判断でよろしかったでしょうか。

○小野座長

これは要するに（12）の試験ですね。

○横山課長補佐

はい。86ページの（12）の試験です。

○小野座長

12番の試験の所見が、88ページの参考に記載されているMCPAエチルのところが、この（12）の試験のインシデンスを示したものですので、こちらは、今、（12）には14肋骨増加は記載がされていないところですが、こちらも記載したほうがいいのかどうかということですかね。そういう質問ですが、先生方、いかがでしょうか。記載をするという場合は「同意」を挙げていただければ。納屋先生は首をひねっていますが、よろしいでしょうか。

では、皆さん同意ということですので、（12）の試験も記載していただけたらと思います。最高用量ですね、300mg/kg体重/日。

事務局、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長

納屋先生、どうぞ。

○納屋専門参考人

納屋です。

88ページの【事務局より】のところの一番下の脚注なのですが、Fisher検定と書いていますよね。

○小野座長

はい。

○納屋専門参考人

「（）：腹数、*： $p < 0.05$ （Fisher検定）」と。これはFisher検定をやるから出るので。決してFisher検定はお勧めではないし、フォールスポジティブを出すというのが生殖試験

をやる人間にとってはほぼ常識的な考え方です。

だから、通常であれば有意差がつかない可能性が十分高いということを一言だけ申し上げておきます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということですが、有意差がついているということで記載を追加するという形で、事務局、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長

では、そのようにさせていただきたいと思います。

ウサギの試験は特によろしいですね。

では、生殖発生毒性の部分はここまでですので、遺伝毒性の部分の説明をお願いしたいと思います。事務局、よろしくをお願いします。

○藤井専門職

すみません、事務局です。

生殖のところでもう1個だけ確認をいただきたいのです。

○小野座長

どうぞ。

○藤井専門職

84ページのラットの発生毒性試験、(9)のDMA体を用いた試験で、84ページの下ボックスにあります、藤井先生からの生存胎児数減少も認められていますというコメントの扱いについてお願いできますでしょうか。

○小野座長

失念しておりました。申し訳ございません。

藤井先生から(9)の試験ですね。生存胎児数減少も認められておりますということで、藤井先生、ちょっと説明をお願いいただけますか。

○藤井専門委員

藤井です。

評価書に記載されておりましたので書いたほうがいいのかないかと思いましたが、重版ということなので変更がなくても。胚・胎児死亡の増加と生存胎児数の減少というのは同時に起こるものなので、影響としては前版の記載でよろしいかなと思います。

○小野座長

当該の用量はいろいろな所見がもう既に記載されていますので、あえて生存胎児数減少を入れてももちろん間違いではないですけれども、今のままでもよろしいのかなという気

がしますが、ほかの先生方もよろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

では、こちらの記載は今の記載のままという形にさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

では、遺伝毒性の説明をお願いいたします。

○藤井専門職

では、評価書案89ページの13行目から、遺伝毒性試験でございます。こちらですが、【事務局より】としまして今回、こちらもJMPR評価書を参照しまして、MCPAとMCPA-EHE体を用いた*in vivo*の小核試験について追記を行っております。

こちらは今回、太田先生から、遺伝毒性項目の事務局追記内容について確認・了承しました。追記による全体評価への変更はありません。また、修文や追加コメントも特にありませんといただいております。

また、安井先生からも、遺伝毒性部分の追記内容について確認しましたが、特段のコメントはありません。事務局案に同意しますとコメントを頂戴しております。

MCPAを用いた結果については表91のとおりでございます。

また、MCPAエチル等を用いた結果は、92ページの表92に記載されております。

91ページの21行目からの【事務局より】で1点お伺いをさせていただいております。

MCPAのジメチルアミン塩とEHE体、国内で登録がないものですが、初版審議の際にこれらの試験結果については参考資料という形で表中に記載されておりましたが、ほかの毒性試験と同様に評価資料という扱いとして、参考という記載を今回削除させていただいております。JMPRでは、これらの結果も考慮してMCPAイオンに遺伝毒性はないという結論がされているところでございます。

また、評価書94ページには、代謝物Oの細菌を用いた復帰突然変異試験について、JMPR評価書から追記を行っております。結果は陰性というものでございます。

遺伝毒性試験についての説明は以上となります。よろしく申し上げます。

○小野座長

ありがとうございます。

事前に太田先生、安井先生からは特にコメントはございませんと回答いただいておりますが、太田先生、一言お願いできますか。

○太田専門委員

太田です。

先ほどの【事務局より】のことも含めまして、特に問題ないと考えておりますので、この評価書どおりで結構だと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

安井先生、お願いします。

○安井専門委員

安井です。

一部の *vitro* の染色体異常試験で陽性が出ているのですが、今回の追記で、*vivo* の小核試験で陰性ということを確認しました。特段のコメントや修正はありません。事務局の提案どおりでいいと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

vitro は一部陽性ですが、*vivo* で陰性が確認されているということで御同意いただきましたので、今の事務局案で結構だと思います。

それでは次に、食品健康影響評価の部分に行きたいと思います。事務局から説明をお願いします。

○藤井専門職

では、評価書案の95ページを御覧ください。食品健康影響評価でございます。

5行目から、ラットの動物体内運命試験、MCPAを用いた結果について記載がございます。今回、評価書の本文中、各試験記載の修正、また追記等を行った関係から、食品健康影響評価におきましても、この該当箇所について記載を一部修正しております。

7行目からの「体内では」というところで、血漿の後に腎臓、肝臓、脂肪等で比較的高い残留放射能が認められたと今回記載を修正しまして、永田先生から、その部分につきまして「認められたが、組織蓄積性は認められなかった」という形で記載の御修文をいただいているところでございます。

また、その下の12行目からは、MCPAエチル、ジメチルアミン塩、また、EHE体を用いたラットでの動物体内運命試験の結果について記載しております。これらの化合物はラット体内で速やかにMCPAに代謝されることが示唆されたという記載案でございます。

また、その下は、イヌにおける動物体内運命試験の結果について、前版の記載のとおりとしております。

また、17行目からは畜産動物、ヤギ及びニワトリにおける結果を記載しておりまして、今回、ヤギでは乳汁において代謝物Lが10%TRRを超えて認められたという記載を追記しております。

20行目からは、MCPAを用いた植物体内運命試験の結果について、前版までの記載に基づいたものとなっております。

また、その下の25行目からは、MCPAエチルを用いた結果を踏まえた記載がございます。

28行目から、MCPAジメチルアミン塩及びEHE体を用いた植物体内運命試験の結果について追記を行っております。

30行目の部分、ジメチルアミン塩なので、表現の削除をしてはどうかという御提案を中山先生からいただきましたが、本文の記載に合わせてこのままとさせていただければと思います。御確認をお願いいたします。

33行目からは作物残留試験の結果でございます。今回、海外における結果を追記しております。また、ウシの畜産物残留試験の結果についても追記を行っております。

96ページの6行目から、「各種毒性試験結果から」ということで前版の記載のとおりでございますが、MCPA投与による影響として、主に体重の増加抑制、肝臓の肝細胞肥大等及び腎臓腎機能障害及びこれに関連した腎病変に認められたという記載、発がん性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったという記載としております。

その下の10行目から、発生毒性試験の結果について記載をおまとめいただいているものでございます。

こちらの15行目から16行目にかけての二重下線部でございますが、「また」として、マウス及びウサギを用いた発生毒性試験では、母動物に毒性が発現する用量においても胎児に対する影響は認められていないという記載で、前版までにおまとめいただいておりますが、今回、小野先生から、後ほど出てきますが、ARfDの設定根拠試験となり得るマウスの発生毒性試験の系統間比較試験では、C3H/Heマウスで、母動物に毒性影響のみられない用量で胎児に対する影響が認められていますが、この記載のままでよろしいでしょうかという御意見をいただいております。こちらの記載ぶりについて御確認、御検討いただければと思います。

その下の21行目からは、ばく露評価対象物に係る記載でございますが、今回、全体的に最近の書きぶりに合わせまして記載を追記しているところでございます。10%TRRを超える代謝物として、植物ではCの抱合体を含むものとI及びOが、畜産動物では代謝物Lが認められております。代謝物C及びLはラットにおいても認められております。代謝物I及びOはラットで認められていませんが、代謝物Iが代謝物Cのグルコース抱合体であり、代謝物Oは代謝物Cの酸化により生じる高極性の物質であると考えられた。また、代謝物Oの急性毒性及び亜急性毒性の結果、MCPAに比べて弱く、復帰突然変異試験の結果は陰性であったとしまして、以上のことから、農産物、畜産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をMCPA（MCPA、MCPAナトリウム塩及びMCPAエチルを含む。）と設定したという記載案でございます。

本多先生から、24行目から25行目の部分で「グルクロース抱合体」という誤記でございますが、その点を御修正いただいております。

こちらは、【事務局より】としまして1点お伺いをしていたしました。ばく露評価対象物質については今御説明をしたとおり、初版審議時に設定がされておりますが、一方、海外ではジメチルアミン塩であるとかEHE体も使用されておりました、今回、海外での作物残

留試験における分析対象も踏まえまして、そういった海外で登録のある有効成分も含む形に修正をしたほうがよろしいかというところでございます。

杉原先生からは、修正でよいと思いますというコメントをいただいております。

また、本多先生からも、化合物を限定して括弧内に追記をしてはどうかという御提案をいただいております。

事務局からの追加で1点お伺いできればと思うのですが、今、記載案としましてMCPAの括弧の後にもう一度MCPAが出てくる形となっております、MCPAが2回出てくるのが紛らわしいといえますか、分かりづらい部分もございますので、本多先生からの御修正案のとおり、化合物を限定して括弧内に何々を含むという形にさせていただき、括弧内の冒頭のMCPAは削除させていただくほうがよいのではと考えておりますので、こちらも御検討いただければと思います。

97ページに参りまして、4行目からADIに係る記載でございますが、こちらは前版までの記載のとおりでございます。0.0019 mg/kg体重/日をADIと設定したというものでございます。

その下の8行目からはARfDに係る記載でございます。

初めに、24行目からの【事務局より】を御覧いただければと思います。今回、ラットを用いた急性神経毒性試験で、具体的にはMCPAのジメチルアミン塩、また、EHE体の試験でございますが、それで毒性量が得られておらず、具体的には本文の13行目からですが、ラットを用いた急性神経毒性試験（MCPA-DMA）の雌において無毒性量が設定できず、最小毒性量はMCPA換算で143 mg/kgという値でございました。

また、ラットを用いたEHE体での急性神経毒性試験の雌雄においても無毒性量が設定できず、最小毒性量がMCPA換算で160 mg/kg体重という値でございます。他方、ラットを用いた急性神経毒性試験、MCPAを用いた試験では無毒性量として、雄で200 mg/kg体重、雌で150 mg/kg体重が得られているというところでございます。

これらに関しまして、また【事務局より】のボックス内に戻りますが、①として、EPAでは、このMCPAを用いたラットの急性神経毒性試験との投与後のFOBの測定時間の違いを考慮して、MCPAジメチルアミン塩の試験での最小毒性量143 mg/kg体重を根拠に、安全係数1,000で除して、乳幼児を含む一般の集団のARfDの設定根拠としているところでございます。

一方、JMPRでは、EPAと同様に、急性神経毒性試験のジメチルアミン塩、またEHE体の試験で無毒性量が得られないという評価が行われておりますが、MCPAの試験については無毒性量150 mg/kg体重という評価が行われております。JMPRでは、ラット用いた発生毒性試験の無毒性量60 mg/kg体重/日を根拠にARfDを0.6 mg/kg体重と設定がされているところでございます。

今回、JMPR評価書から、急性神経毒性試験、ジメチルアミン塩の試験の最小毒性量143 mg/kg体重で認められた運動失調の程度は軽度とされていることから、仮に追加の安全係

数を3と設定してもARfDは0.47 mg/kg体重と算出されます。マウスを用いた発生毒性試験の系統間の比較試験から14肋骨の増加を取りまして、ARfDを安全係数100で除した0.32 mg/kg体重と設定しましても、0.47と0.32の比較から、マウスの発生毒性試験を根拠として設定すれば安全性は担保されるのではないかという御提案をさせていただいております。

こちらの事務局からのARfDの案につきまして、毒性の先生方から御同意をいただいているところではございます。

ここですみません、事務局から1点、御相談といたしますか御確認をいただきたいのですが、今御紹介をしましたラットの急性神経毒性試験の合計3本については海外評価書にのみ記載がされておりました、国内の申請者についてはそのデータを持っていないということから抄録には記載がされておらず、あくまでも海外評価書の記載に基づいて安全係数の考慮を行ったという背景がございます。

抄録の99ページには、国内の申請者は本剤について神経毒性を有するおそれがないという考察をしております、そういった考察から急性神経毒性試験であるとか亜急性神経毒性試験については試験未実施ということが書かれているところではあるのですが、海外でこういったデータがあるということ、また、EPAでは本剤について神経毒性があるという評価もされておりますので、ARfD案については先生方に御同意をいただいているところではあるのですが、この急性神経毒性試験を含めまして、やはり海外で実施された、海外のメーカーが持っているデータについて原著の確認が必要であるかどうかというところを含めて少し御意見をいただければと存じます。

食品健康影響評価について事務局からの説明は以上となります。よろしく願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

頭から見ていきたいと思えます。

まず初めに、中山先生からのコメントは、先ほどの評価書の本文と同じコメントですので、本文の修正は今のままということにしましたのでこれでよろしいかと思えます。

その次に96ページに行きまして、ばく露評価対象物質の記載の部分について、今、「MCPA (MCPA、MCPA云々)」と書いていますが、括弧内のMCPAを除いてという形にしたいという事務局からの提案でしたが、それも含めて、本多先生からちょっと1点、「グルクローズ」は「グルコース」だろうということ、恐らくそうだと思いますが、意見をいただいておりますのでコメントをいただけたらと思います。本多先生、いらっしゃいますか。どうぞ。

○本多専門委員

事務局からお話いただきました「MCPA (MCPA、MCPA塩類～)」の1個目のMCPAは除いてもいいのではないかと思います。後半部分は私が提案したものに変えていただくということで御同意をいただいているのかなと思いますので、そちらのほうがいいのかな

と個人的には思っています。

○小野座長

事務局、MCPA塩類のほうは本多先生が提案いただいた97ページのほうの記載にするという話でしたよね。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長

ということですので、そのようにお願いします。

ちょっと飛ばしてしまいましたけれども、96ページの15、16行目です。もともとの評価書案は、マウス、ウサギの発生毒性試験では、母動物に毒性が発現する用量においても胎児に対する影響は認められていないという記載になっていますが、先ほどの系統間比較試験という試験で、系統によって違いましたけれども、C3H/Heマウスでは母動物に毒性が発現しないで胎児への影響は認められているという状態でしたが、この記載がちょっと不一致なのではないかなと思ったのですけれども、どのように記載するのがよろしいかというのが、もし何か御意見があればと思うのですが、生殖関係の先生方、いかがでしょうか。

納屋先生、お願いします。

○納屋専門参考人

納屋です。

座長の御指摘のとおりであります。ですから、ここはこのままにしておくのは極めてよろしくないと思います。したがって、「また」の後の「マウス及び」というのをまず取る必要があると思います。ウサギでは。

○小野座長

ウサギはいいですね。

○納屋専門参考人

事実ですね。これはいいです。だから、ウサギはそのまま残すとして、マウスをもう少し丁寧に書く必要があるのかなと思いました。マウスを用いた試験が3つ行われていて、そのうちで、3つというか結果としては5つになりますけれども、そのうちのC3Hを用いた試験ではこうではないけれども、ほかの試験ではこうだったというふうに丁寧に書いた上で、それで18行目に続くときに、母動物に毒性が発現しない用量では出生児に対して影響を及ぼす可能性は少ないと考えられたということが受け入れられるかどうかだと思います。そこにかかってくると思います。C3Hを用いた系統間の比較では最高用量で何も出てなくて子供に影響が出たというのが問題になっているのですよね。そこをどう捉えるか。これをやはり重く捉えるのであれば、この系統間の試験においても追加の係数を用いるということもまた考慮しなければならなくなるのかもしれない。皆様で御議論いただければと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生、いかがでしょうか。お願いします。

○藤井専門委員

藤井です。

この1系統だけが母動物に毒性が発現しない用量ということです。14肋骨は骨格変異でありますので、骨格変異はみられたが催奇形性は認められないという表記を一つ入れたらいいかなと私は思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

小林先生、いかがでしょうか。

○小林専門委員

この15行目、16行目の二重線のままでマウスとウサギのことを1行でまとめるのはやはり難しいと考えますので、セパレートした形でもうちょっと詳細を書くということに同意いたします。

以上です。

○小野座長

ということなので、取りあえずマウスに関してはウサギと並びではなくて、ウサギについては今のままで構わないですので、マウスについては記載を事務局で検討いただけたらと思うのですけれども、お任せしてよろしいですか。事務局、どうぞ。

○横山課長補佐

分かりました。マウスでは骨格変異は認められたが異常はなかったということかと思うのですけれども、先ほど納屋先生のおっしゃったC3H/Heマウスですか、こちらの系統だけ母動物で毒性がないところで胎児に影響があるのですけれども、その重大性をどう考えて、ここに書き込む必要があるかないか。ラットのほうが母動物で毒性が発現する用量でという記載があるので、ここに書き込む必要があるのか、もしくは、マウスは骨格変異までなので、そこまでラットほど頑張って書かなくても、変異しかなかったということだけ書けばいいのか、すみません、私もまとまっていないのですが、その重大性のトーン感を教えていただきましたら作文いたします。

○小野座長

ということですが、このC3H/He系統のみということになりますけれども、母動物に影響はない用量で、骨格変異とはいえ一応胎児への影響があったという、これがどれくらいヒトへの外挿性といってもなかなか難しい部分はあるとは思いますが、どれくらい重要視すべきかということだと思いますが、先生方、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

すみません。私のほうで申し上げてすみません。一つは、このC3H/Heマウスでは母動物に影響が認められないところで認められたが、ほかの系統では認められなかったというような、事実を書いて少し補足するような形でよろしいか、もうちょっと何か工夫するかという観点での御意見をいただければと思います。

○小野座長

御提案いただける先生はいかがでしょうか。

納屋先生、お願いします。

○納屋専門参考人

納屋です。

今、事務局から説明がありました追記がとても適切かなと思いました。私自身は過剰肋骨については全く重きを置いていません。それは今までの調査会でずっと申し上げてきたとおりでありますし、いずれこれは生まれて大きくなれば消失していくということが確認できておりますので、特段の問題があるような所見ではないと考えております。

したがって、今、事務局がおっしゃったとおりのようなことを書いて、したがって、18行、19行の結論を変えないというのが一番スマートなやり方ではないのかなと思います。

以上です。御検討いただければと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生、いかがでしょうか。お願いします。

○藤井専門委員

藤井です。

私も納屋先生と同様に、過剰肋骨についてはそれほど重要な催奇形性につながるような変化ではないとは思っております。でも、実験がされてこの結果が出ておりますので、系統差というものもあると思うのですけれども、これは骨格変異がみられる。先ほど申し上げましたが、催奇形性は認められないという結びに。骨格異常と骨格変異を横並びにするのではなくて、骨格変異が認められるけれども、催奇形性は認められないというような書き方がいいのかなと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

事務局、分かりましたでしょうか。

○横山課長補佐

はい、作文してみます。文案を御確認いただければと思います。ありがとうございます。

○小野座長

小林先生、何かコメントがございましたらお願いします。

○小林専門委員

私も過剰肋骨は催奇形性だというふうに思ってもいませんし、小野先生が先ほどおっし

やいましたように、このバックグラウンドで出てくる自然発生の過剰肋骨がヒトに外挿できるかということも考えますと、納屋先生、藤井先生がおっしゃったことに同意いたします。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

では、所見としてそんなに重きを置くわけではなくてという、そういう意見だと思いたすので。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

そんな感じでちょっと作文して見ていただければと思います。よろしくお願いします。

ということで、今の96ページの記載についてはそのような形でよろしいかと思いたす。

97ページに行きまして、ADIですね。こちらは今、既に設定済みで、イヌを用いた1年間の慢性毒性試験の結果から求められています。こちらについては先ほど、変更しないで行かろうという話でしたので、このままとさせていただきたいと思いたす。

急性参照用量に関して、事務局案は、今ちょっと議論になっていたマウスの系統間比較の、発生毒性試験の無毒性量を基に設定する案になっていますが、一方で、神経毒性について今の評価書の記載案では安全係数3を設定しても、この発生毒性から求められた急性参照用量で十分にカバーできるということの案になっておりますが、一方で、神経毒性についてEPA等では、この剤は神経毒性があるのではなかろうかという判断がされているのに対して、申請者のほうでは神経毒性はないという形で提出されているということです。今、評価書に載せている急性神経毒性試験、神経毒性試験の結果はいずれも海外評価書の記載をこちらに持ってきたものであるということについていかがなものかということ、少し毒性の先生方に御意見をいただきたいなということでしたが、石井先生、どうですか。

○石井専門委員

石井です。

個人的にはですけども、一応、海外の評価書等では神経毒性があると言われていて毒性と捉えているわけですけども、最終的にこのマウスを用いた発生毒性試験の結果でそれよりも低いARfDが設定できているということで、安全性は担保されると。まさに書いてありますけれども、この説明があればそれで問題ないのかなと私は思って見ていました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

私もこの内容でいいかと思います。神経毒性については割とLD₅₀に近い用量で実験が実施されていますけれども、神経毒性があったことの否定はできないと思うので、このままの文章でいいかと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

佐藤先生はいかがでしょうか。

○佐藤座長代理

佐藤です。

事務局案に同意です。

○小野座長

ありがとうございます。

先生方いずれもこの剤の、海外の評価書から持ってきている試験は概要しか分からない部分がありますけれども、この剤は神経毒性はあるというふうに考えておられますか、それとも、一応日本では申請者がないと言っているということですが、いかがですか。

佐藤先生、どうぞ。

○佐藤座長代理

急性神経毒性試験の所見を見ると、歩行異常とか協調性の消失があるので、神経毒性はあると思います。なので、リクエストして報告書をチェックしてもいいかなと思います。

○小野座長

急性神経毒性の結果だけではなく、急性毒性試験の所見などもかなり広範な神経毒性を示唆するような変化が記載されている状況かなと僕は思うのですけれども、ちょっとその辺は、急性参照用量の設定は、今、先生方が御同意いただきましたように、発生毒性試験の結果から設定する形で安全は担保されるのではないかとということで御同意いただきましたけれども、事務局から何か、申請者に、なぜ神経毒性がないと言えるのだと聞いてもらうとか、ちょっと対応していただいたほうがいいかなという気が僕はしていたのですけれども、先生方、その辺はどうですか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

御同意いただきました。

事務局、それは可能なのですか。

○横山課長補佐

そうですね、なぜ神経毒性がないと考えたかという確認に加えて、入手可能であれば神

経毒性の試験、特に急性神経毒性試験と、あと、除外している反復のほうですね、亜急性の神経毒性試験でしょうか。説明するか、もしくは試験が入手可能であれば出してもらうという形で対応をまずは確認してみるということではいかがですか。

そして、その際なのですけれども、国内で登録があるのがMCPAナトリウム塩とMCPAエチルですので、その点については比較的確認しやすいと思うのですが、海外でしか登録がない塩ですとかエステルに関しましてはどこまで対応可能かというのはリスク管理機関の意見も聞きながら確認するというところでよろしいでしょうか。

○小野座長

分かりました。今回はそのような形でよろしいかと思えます。

そして、評価自体はこのまま今の評価書案で急性参照用量を設定するという形で、先生方、よろしいですか。いかがでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

御同意ということではよろしいですか。

事務局、何かコメントがありますか。

○横山課長補佐

今の御意見で念のためということかとも伺ってはいたのですが、仮に原著が出てくるようなことがありますて、内容を確認したら考えが変わるという可能性もあるかと思ひまして、念のため、そういった原著が出るかどうかですとかを確認の上確定していただくことではいかがかと思ったのですが、その辺はいかがですか。

○小野座長

そういうことであれば、それは念のため確認という、そこまで一応保留ということで、先生方は反対する人はいないと思うのですが。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

では、今、事務局から申出がございましたように、一応申請者に確認いただくということですので、その結果を待って、現時点では評価書案は事務局案で御同意いただいておりますけれども、確認した結果を待って、もう一度同意いただけるかどうかを一度議論することにはしたいと思います。

そうしたら、神経毒性だけではなくて何かほかの試験についても同時にデータが入手可能かどうかというのを確認していただけたらと思います。

○横山課長補佐

はい。そうしましたら、イヌの議論もありましたし、入手可能なものがあれば提出してもらって確認していただくということによろしいですか。

○小野座長

はい、それでよろしいかと思えます。どれぐらい急いでいるかどうか分からないですけれども、今回なかなか入手できないということであれば、少なくとも再評価の際にはそろえていただきたいということは伝えてもらうということで、そういう感じで申請者に確認を取っていただいて、その回答を待って最終的な結論を出すということにしたいと思えます。

○横山課長補佐

かしこまりました。

そうしましたら、確認の結果を次の調査会で御確認いただくということと、評価書案につきましてはどこまで審議済みかをきちんと整理いたしまして、手戻りがないように御審議いただけるように準備したいと思います。よろしく願いいたします。

○小野座長

了解です。

それでは、この剤については今の説明のとおりちょっと保留ということになりましたので、今後の対応について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

今も御説明させていただきましたとおり、確認をいたしまして評価書案は整えたもので、回答がいつ出てくるかによって御覧いただく時期ですとか、どのような形で御覧いただくかを工夫して御確認をお願いさせていただきたいと思っております。またメールで御連絡させていただきますのでよろしく願いいたします。

○小野座長

では、それをお願いいたします。

それでは、この後の議題は「その他」ですね。

○横山課長補佐

そうしましたら、事務局から資料4を御説明させていただきたいと思えます。資料4、1枚紙1ページの資料でございます。お手元でございますでしょうか。

こちらは「食品安全委員会での審議等の状況」で、前回の調査会以降の動きについて御報告いたします。

まず、リスク管理機関からの意見聴取といたしまして、1番に記載の5剤がございました。

また、2番に記載の6剤につきまして、リスク管理機関に評価結果の通知をしております。ありがとうございました。

以上になります。

○小野座長

審議状況について説明がありましたが、何か御質問等がございますでしょうか。

では、特にないようですので、続いて説明をお願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、日程でございます。

次回の調査会ですけれども、3月31日水曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

今説明がございましたとおり、次回は3月31日ということですので、よろしくをお願いします。

それでは、以上ですけれども、先生方から何かございますでしょうか。特に大丈夫でしょうか。

それでは、本日はありがとうございます。本日の会議はこれで終了とさせていただきますと思います。

以上です。ありがとうございました。

以上