

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第 41 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 11 月 28 日（金） 13:56～16:24

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル 22 階）

3. 議事

- （１）農薬（ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネート）の食品健康影響評価について
- （２）農薬(メトラフェノン)の食品健康影響評価について
- （３）その他

4. 出席者

（専門委員）

上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、浅野専門委員、篠原専門委員、清家専門委員、
福井専門委員、藤本専門委員、堀本専門委員、若栗専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、三森委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
丸野専門官、河野技術参与、吉田技術参与、木村専門職、賀登係長、齊藤係長、
小牟田専門職

5. 配布資料

- | | |
|----------|--|
| 資料 1 | 農薬専門調査会での審議状況一覧 |
| 資料 2 | タゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネート農薬評価書（案）
（非公表） |
| 資料 3 | メトラフェノン農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料 4 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 机上配布資料 1 | ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートについて（非公開） |
| 机上配布資料 2 | メトラフェノン回答書-1（非公表） |
| 机上配布資料 3 | メトラフェノン回答書-2（非公表） |

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、先生方がおそろいですので、少し早いですが、ただいまから第 41 回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方、10 名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは 2 名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

○上路座長

それでは、本日の議題を始めたいと思います。本日は、農薬ダズメット、メタム及びメチルイソチオシアネートの食品健康影響評価とメトラフェノンの食品健康影響評価についてでございます。

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

事務局のほうから、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 ダズメット、メタム及びメチルイソチオシアネート農薬評価書（案）。

資料 3 メトラフェノン農薬評価書（案）。

資料 4 論点整理ペーパー。

机上配布資料 1 といたしまして、ダズメット、メタム、メチルイソチオシアネートの簡単な比較表を御用意しております。

机上配布資料 2 といたしまして、メトラフェノンの回答書。

机上配布資料 3 といたしまして、繁殖試験で認められました精子異常に関する背景データを御用意しております。

資料につきまし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ください。

○上路座長

続きまして、事務局のほうから「食品安全委員会における調査審議方法について」に基づいて必要となる、専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告をお願いします。

○横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたと

ころ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○上路座長

先生方、御提出いただいた確認書については、相違はございませんね。

(「はい」と声あり)

○上路座長

それでは、ダゾメット、メタム、メチルイソチオシアネートに関してでございます。これについてはもう既に何か月間か御審議をいただいております。ある程度の方向性は出ていると思います。最終的にどういう形で評価書をまとめていくのかということになるかと思っています。

事務局のほうから、経緯も含めて説明をいただけますでしょうか。

○木村専門職

それでは、資料 2 をお願いいたします。ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートの農薬評価書（案）となります。

こちらは先ほど座長からお話がありましてとおり、何度かにわたって御審議をいただき、前回それぞれの剤の ADI 及び ARfD については値の確認まで終わっております。本日はどのようなまとめ方にするかというところを御審議いただくこととなっております。

まず、案 1、案 2 について、それぞれどのようなものかというのを簡単に御説明いたしたいと思います。

資料 2、案 1 の総合評価、3 枚ほどの薄い資料をお願いいたします。内容を説明する前に、まず 1 枚めくっていただいて、ii ページの 8 行目のところです。先ほど、座長、副座長とお話をしたところで修正をお願いしたいのですけれども、この剤は何度も御議論をいただいているとおり、水の存在下で MITC に容易に分解されるということで、前回の御議論でも最終的には暴露評価対象物質は MITC として、それをもとにグループ ADI、ARfD を設定するということが御議論いただいたところだと思いますが、こちらに植物体内で MITC が存在するということを明示的に入れたほうがいいということで、事務局のほうで読み上げますが、この文章を入れてはいかがかと思います。

8 行目ですが、水の存在下で MITC に容易に分解され、植物体内では概ね MITC として存在すると考えられることを考慮してというような明示的に植物体内で MITC がほとんど残留するということがわかるように文章を入れてはいかがかということで、こちらについても御確認をお願いできればと思います。

それでは、まず、案 1 についてです。案 1 は前回御議論をいただいたものをベースに作成したものになりますが、これまでのほかの剤の総合評価と同じような整理の仕方となっ

ております。第一部、第二部、第三部、それぞれの農薬評価書において ADI、ARfD をまずは設定する。暴露評価対象物質についてののみ、総合評価に記載するという文言を入れて、第一部、第二部、第三部の中では、暴露評価対象物質は設定をしないということになっております。

例えば、ダゾメットを御覧いただければと思いますけれども、第一部、ダゾメット、1-39 が食品健康影響評価の部分になります。24～28 行目の部分ですね。こちらの暴露評価対象物質の部分を書かずに、その下の注釈のところにありますが、暴露評価対象物質については総合評価において設定するというような注釈を入れると。こちらは二部、三部のほうも同じような整理として注釈をつけてはいかがかというような案となっています。

案 1 の iv ページの 35 行目から総合評価として、暴露評価対象物質は MITC として、総合的な評価としては MITC に基づく評価を適用するのが妥当という文言の上、それぞれのグループ ADI、グループ ARfD を MITC の値を用いるというようなものが案 1 となります。

続きまして、資料 2（案 2）になります。こちらは前回の議論でそれぞれの剤について、ADI、ARfD を設定すると、その基準が何本もあるように見えてしまっているから、そのようなまとめ方は問題があるのではないかという懸念があったことで作らせていただいた案となります。

こちらはまとめ方としては、それぞれ、まずダゾメット、メタム、MITC のプロファイルというものをまとめた上で、iv ページの 25 行目からの（４）食品健康影響評価（総合評価）という形で暴露評価対象物質は MITC と設定し、MITC に基づく評価を適用するのが適当だという文言を書いた上で、グループ ADI、ARfD は MITC を用いたもので設定すると。

その後、5 ページの 16 行目から、なお書きですけれども、ダゾメット及びメタムのそれぞれについて、ADI 及び ARfD を参考値として示すということで、後ろに「設定した」ではなく、「考えられた」という形で参考値として、それぞれ記載をしております。

こちらはいわゆる今までの評価書のⅢ．食品健康影響評価という部分を全てこちらに持ってくるということから、viii ページの 2 行目の【事務局より】ボックスですが、こちらの案を採用する場合は、第一部から第三部の食品健康影響評価の部分及び ADI、ARfD の表については重複するということから、削除することとしてはどうかということで、案を作らせていただいております。

案 1、案 2 の説明は以上になります。よろしくお願いします。

○上路座長

ありがとうございます。

今、前回の検討の状況に加えて、事務局のほうで検討いただいた案 2 を御説明いただきました。どういう形でまとめていくのが一番わかりやすいのか。あるいは後から使うことに戸惑いがないのかというようなことも考慮していただきながら、どちらにしましょうかということをご皆さんで御検討いただきたいと思います。どこからにしましょうか。

赤池先生から、まず最初に。

○赤池副座長

最初に確認ですけれども、案1の場合も案2の場合もそうしますと、それぞれの評価書はそれぞれで残すと。ただ、案1の場合には最後のまとめている部分はそれぞれの評価書の中に残っていて、案2の場合は最後の部分が総合評価のほうに合わさってくると、そういう理解でよろしいですね。

そうしますと、これはあくまで私個人の意見ということですが、今までの議論が案1で進んでまいりましたし、また、それぞれのまとめたものだけが案2のように、こちらに移ってくるということになるのと、それぞれを見た場合に見にくくなるのかなというように思いますので、どちらでもいいと言え、どちらでもいいのですけれども、両方を比較した場合に私個人の考え方としては、案1のほうの方がわかりやすいのではないかと。それから、これまでの議論もきちんと踏まえているのではないかとということで、案1でいいのかなというように思います。ただ、これはそれぞれの先生方でいろいろと御意見があるかと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

では、藤本先生。1も2も全く同じことを言っているのです。いかにして、わかりやすくするか。それだけのことだと思います。

○藤本専門委員

私も今、赤池先生がおっしゃったように、やはり一部、二部、三部を見たときに、まとめの部分が全部飛んでしまうと何かわかりにくくなるので、案1でいいのではないかと思います。

ただ、言葉として最後のまとめの部分の食品健康影響評価という言葉を使うのがいいのか、ちょっとそこは思いがあるのですけれども、基本的には案1でよろしいのではないかと思います。

○上路座長

浅野先生。

○浅野専門委員

案2のほうで、例えば、それぞれの評価書の中にさらに重複してもまとめが入るというわけにはいかないのですか。それぞれの評価書にはしっかりとまとめをきちんと入れたほうがいいと思いますので、どちらかというと案1が賛成ですけれども、なおかつ1つのまとめの中にそれぞれの評価書の要約というものがデータつきで入ったほうが見やすいかなと感じたものですから、ただ、基本的には案1で賛成です。

○上路座長

堀本先生はこの前御欠席ですね。振っていいのかしら。相磯先生もこの前、お休みでしたね。

○相磯専門委員

申しわけございません。欠席いたしました。

○上路座長

初めてごらんになって、いかがですか。

○相磯専門委員

案1は全体をまとめた薄いほうですね。私は個々の薬剤、ダズメット、メタム、メチルイソチオシアネートそれぞれでどういう毒性が出るのかというものを見るときに、それぞれで最後の評価まで完結していたほうが参照しやすいかなと思います。したがって、今のところは案1のほうがいいかなと思います。

○上路座長

清家先生。

○清家専門委員

わかりやすいという点でいくと、シンプルにいったほうがいいかなと思っていますので、1のほうがいいかと思っています。

○上路座長

篠原先生。

○篠原専門委員

私も前回欠席だったので、途中の経過がわかっていないです。内容は同じだということにはわかったのですが、1のほうがシンプルかなという印象は持っています。

○上路座長

では、堀本先生も御欠席でしたが。

○堀本専門委員

経緯は事務局のほうから説明していただいていますので、大体は理解をしているのですが、案2のほうが事務局の力が入って、作り方の意図が伝わるのですが、それぞれの剤を評価してきた上では、それぞれの剤を考えると、やはり1のほうが実際に審議した側としては、わかりやすいのではないかと。

○若栗専門委員

ほかの先生方もおっしゃっておられるように、それぞれの剤でひととおりデータがあるほうが、後からも見やすいかなという気はしております。

○上路座長

ありがとうございます。

大体出そろったように思いますけれども、御参考に三森先生と山添先生はいかがでしょう。

○山添委員

評価部会の御判断に従います。

○上路座長

三森先生がこの前、後から単剤で見た場合に評価ができなくなつては困るねという御指摘をされましたけれども、それは今回まとめたにしても、最後にちゃんとそれぞれの剤をきちんと評価しているということがわかるような形で残すということになっていると思いますので、案1も案2も同じだと思いますが、そういうまとめにはなっています。それは御了解いただけたと思います。

ということで、せっかく御苦労いただいたのですけれども、事務局は今の流れで御了解いただけましたでしょうか。

もう一つ、先ほど事務局のほうから言われました、総合評価の一番上の8行目ですか。水の存在下でMITCに容易に分解されるということと、植物体内では概ねMITCとして存在するとはっきり、なぜMITCの評価でまとめるかというところを明確化するためにここを入れたということで、こういう文章を入れていただきました。清家先生、この前の植物のMITCで残留するということが明確になったほうがいいですね。

ありがとうございます。では、追加することには問題ないということでございます。

何か事務局で御意見はありますか。

○堀部課長補佐

事務局に対して、いろいろと御配慮をいただきまして、ありがとうございます。事務局はあくまでも議論のたたき台を作ったわけですので、どうぞ御心配なくというのが、まず御礼でございます。

ただ、1つ気になったのが、藤本先生が先ほど、食品健康影響評価という言葉を使っていいかということをおっしゃったので、それを何かの形で解消できないものかと思って、いろいろと議論をしていたのですけれども、もし差し支えなければ、藤本先生が先ほど気になるとおっしゃったのが、どうしてなのかというところをもう少し詳しく教えていただけると頭の整理ができるのかなと。どこに行くかということの規定するものではないのですけれども、今、少しそこだけが引っかかりました。

○藤本専門委員

事務局案2を見たときに、プロファイルという書き方でまとめられていますね。総合評価の中で最終的に食品健康影響評価を行うわけですから、そのもとになる3つのセットのデータの中に同じ言葉が出てくるのは、引っかかると言えば、引っかかる。どうでもいいと言えば、どうでもいいのですけれども。

そういうことで、そこは剤の性質をあらわして、剤のプロファイルということになるのかもしれないですが、毒性プロファイルをそこでまとめたという形で、最終的に健康影響を総合評価したというほうが論理としてはいいかなと思うのですが、各評価書のスタイルとして今までもそういうふうにしてきたので、いいのかなという気もしています。

○上路座長

今まで最後に食品健康影響評価という言葉が残ったのですけれども、今度の農薬評価書は、案1は最後に食品健康影響評価という言葉が出てこないです。案1のivページも総合

評価だけです。今までずっと食品健康影響評価という形になっていたのですが、これでいいのですか。

○堀部課長補佐

総合評価をしていただく大表紙をつけるときは、今までだとかいう形です。この剤で言うと、第一部、第二部、第三部のところに食品健康影響評価が出てきて、その大表紙として、この薄いのがつくときには、こちらは総合評価という形でタイトルとかもつけているのが、今までのグループで ADI とかを出していただいたときのまとめ方と、これは案 1 の場合だと、本当にグループ ADI をつけていただくこれまでのやり方と全く変わらないスタイルで、この 3 部と薄い表紙をつけていただくと、今までのグループ ADI と完全に同じまとめ方になります。

○上路座長

よろしいでしょうか。

それでは、決まったようですので、案 1 という形で整理をしていただきたいと思います。相磯先生からコメントが出ていましたけれども。

○木村専門職

相磯先生のほうからコメントで 2 ついただいていますので、御確認をお願いいたします。

まず、ダゾメットの評価書になります。ダゾメット評価書の 1-46 ページ、いつもつけている ADI の表のところですが、イヌの 1 年間慢性毒性試験の雄です。肝へモジデリン沈着を追加いただいています。こちらはこのダゾメットの ADI の設定根拠が雌の肝へモジデリン沈着をもとにして 0.4 をベースにしたということで、明示的に書いたほうがいいのではないかという意図で追加というような指示をいただいております。

メタムのほうについても 2-70 ページ、マウスの 90 日間亜急性毒性試験の表のほうですね。雌雄で、等でまとめてしまったものですが、前胃粘膜角化亢進及び上皮過形成というものを外出して明示するというような修正となっております。こちらは相磯先生から修正の御提案ということです。

○相磯専門委員

これはメタムのほうですけれども、マウスだけではなくて、ラットの 90 日試験でも ADI のエンドポイントが雌雄で前胃粘膜の角化亢進になっていますので、これを入れておいたほうがいいと思ひまして、提案しました。

○上路座長

どうもありがとうございます。

それでは、今、御検討いただきましたように、御意見をまとめた結果、ダゾメット、メタム、MITC をまとめてグループで決定したということです。案 1 の 5 ページにありますけれども、ADI につきましては、イヌの 90 日間亜急性毒性試験の 0.4 を根拠にしまして、100 で除した 0.004 mg/kg 体重/日。ARfD については、マウス及びウサギでの一般薬理で 10 という無毒性量に安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重になると思います。それでよ

ろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○上路座長

問題ないですね。それでは、このような決定をさせていただきます。

今後につきまして、事務局のほうから御説明願いたいと思います。

○横山課長補佐

評価書（案）を整えたものを先生方に御確認いただきたいと思いますが、その前に1点、今、中身を見ていて座りの悪いところがあって、申しわけありません。第一部の評価書のダゾメットの1-39ページをお願いしてもよろしいですか。

先ほど事務局のほうから暴露評価対象物質に関しまして、30行目のところに脚注のマークをつけて、脚注に暴露評価対象物質については総合評価において設定するというふうにまとめさせていただいた旨を説明させていただいたと思いますが、脚注の位置など、どこにつけても座りが悪くて、今、考えたのですけれども、一番最後の1-40ページの9行目、ADIの設定について説明した後に、「なお、暴露評価対象物質については総合評価において設定した」のように書かせていただいたほうがわかりやすいのかなと。今さらに申しわけないです。

○上路座長

そうすると、全てメタムのほうも同じような書き方になりますね。それは整理してください。お願いします。

○横山課長補佐

このダゾメット、メタム、メチルイソチオシアネートの評価書（案）ですけれども、もう既に何回も御覧いただいていますので、あとは記載整備などを事務局のほうでさせていただいて、もう一度、先生方にお送りして、御確認をいただく必要はございますか。

○上路座長

ございますか。もう何度も見せていただきましたので、もう結構です。私が言っていないのかな。すみません、よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

○藤本専門委員

1点よろしいですか。これは総合評価をされた剤というか、グループADIの剤は、私は今まであまり知らなかったのを教えていただきたいのですが、これは実際にレギュレーション側としてはこういう評価書が出たときに、残留農薬のレベルはMITCを測定するというのがこの中に含まれるのですか。でも、グループADIは通常は別々のもので同じカテゴリーのものだから足し合わせるというのは、この場合はちょっと違いますね。ターゲッ

トになる物質は一つしかないという意味でのグループ ADI になっているわけですね。

議論が終わった後ですみません。例えば、一番気になるのは、まとめてある表で、ダゾメット、メタム及び MITC の ADI 及び ARfD となっていると何かよくわからないような気がして、これは結局 MITC 換算でのという意味ですね。

○上路座長

残留分析に関しては、ダゾメットにしてもメタムにしても、全部 MITC で分析します。だから、残留分析は MITC がもとで、MITC 換算。

○藤本専門委員

それは、この表現でも問題ないと。

○上路座長

問題ないと見ていいですか。

○堀部課長補佐

そういうふうに私たちは理解をしまして、確かに先生のおっしゃるとおり、何を使ったかはわかりません。ダゾメットを使っても、メタムを使っても、結局分析が MITC でやられてしまうので、ダゾメットを使って基準値を超えているのかどうかは、実際には測定上も全くわかりません。ですので、逆に、もうこれらは全て一括して、この値で管理してくださいねというメッセージになりますので、一括してこの値で管理されると御理解をいただければと思います。グループというのはそういう意味を持っておりますので、そこは伝わっていると思います。

○上路座長

この剤については、あとはよろしいですか。

事務局はこれでよろしいですか。本当に長い間、ありがとうございました。

○堀部課長補佐

最初は去年の 12 月と書いてあるので、1 年間かかりました。ありがとうございます。

○上路座長

最後まで来ました。ありがとうございます。

それでは、次の剤のほうに移りたいと思います。資料 3 のメトラフェノンでございます。

早速審議に入りたいと思います。事務局のほうから御説明をお願いいたします。

○木村専門職

それでは、資料 3 のメトラフェノンをお願いいたします。

3 ページに審議の経緯がございます。本剤は 2014 年 7 月に、りんご、ぶどう等でインポートトレランス設定の要請が来ています。2014 年 9 月に厚生労働大臣から残留基準値設定に係る食品健康影響評価について要請がなされたものとなります。

5 ページの要約につきましては、食品健康影響評価に合わせて修正させていただきます。

6 ページ、本剤メトラフェノンは 6. 構造式にあるようなベンゾフェノン系殺菌剤となっております。作物表面における糸状菌の成育、葉面の浸食、呼吸器及び孢子形成を阻害し、

殺菌効果を示すと考えられております。先ほど御紹介したとおり、インポートトレランス設定の要請がなされているものとなります。

7 ページからⅡ．安全性に係る試験の概要となります。

12 行目から 1．動物体内運命試験。

まずは（1）ラットの① 吸収、a．血中濃度推移の試験となります。薬物動態学的パラメータは表 1 に示されているとおりとなっており、血中における T_{max} 、 C_{max} 及び $T_{1/2}$ に性差は認められませんでした。

25 行目から b．吸収率の試験となります。投与後 72 時間までの尿、胆汁、消化管及び組織の放射能の合計から、吸収率は低用量群で少なくとも 88.7%、高用量群で少なくとも 15.0%と算出されております。

8 ページの 1 行目から② 分布の試験となります。

まずは a．単回投与の試験となります。主要臓器及び組織における残留放射能濃度は、表 2 に示されているとおりとなっております。消化管、肝臓、腎臓及び血液で高い濃度が認められたほか、高用量群では脂肪に比較的高い濃度が認められております。

16 行目から b．単回及び反復投与の試験となります。最終投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は、表 3 に示されているとおりとなっております。肝臓、血液及び腎臓に比較的高い放射能濃度が認められましたが、メトラフェノンの蓄積性は低いものと考えられております。

こちらは 7 行目からの【事務局より】ボックスで、概要書と報告書の数値が若干違うところがあったということと、概要書には TAR の情報しか記載されていなかったということで、基本は報告書のデータに基づいて作成したということを書いております。これは同じように数値が不一致というものがほかにも出てきていますが、ほかについても全て報告書のデータをもとに作成しております。

9 ページの 9 行目から③ 代謝の試験となります。尿、糞、胆汁及び組織中における代謝物は表 4 に示されているとおりとなっております。

10 ページの 4 行目から、【平塚専門委員より】というボックスで、「ラットにおけるメトラフェノンの推定代謝経路」中の、グルクロン酸抱合体のグルクロン酸構造の誤記を修正して下さいとコメントをいただいております。こちらは申請者に伝えたいと思っております。

表 4 について、メトラフェノンと代謝物の単位なのですが、%TAR 又は%TRR ということで、それぞれメトラフェノンと代謝物の書きぶりが多少違っていましたので、事務局のほうで修正をさせていただいております。

12 ページの 9 行目から④ 排泄の試験となります。

a．尿及び糞中排泄の試験となります。投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されているとおりで、投与放射能は主に糞中に排泄されております。

13 ページの 3 行目から b．胆汁中排泄の試験となります。投与後 72 時間の胆汁、尿及

び糞中排泄率は表 6 に示されているとおりとなっております。投与放射能は主に低用量群では胆汁中、高用量群では糞中に排泄されたとなっております。

13 ページの 15 行目から (2) ヤギの試験となります。各試料における残留放射能分布及び代謝物は表 7 に示されているとおりとなっております。投与放射能は主に尿又は糞中に排泄されており、乳汁中の残留放射能濃度は 0.005 未満～0.010 µg/g でありました。

14 ページの 16 行目から (3) ニワトリの試験となります。各試料における残留放射能分布及び代謝物は、表 8 に示されているとおりとなっております。投与放射能は最終投与後 24 時間に 86.3%～95.5% TAR が排泄物中に排泄されております。卵中残留放射能は投与開始約 9 日後に定常状態に達しております。

動物体内運命試験は以上となります。

○上路座長

ありがとうございます。

10 ページに平塚先生からの化学構造に対する修正の文章が入っています。それは事務局から農薬抄録の見直しということで申請者に御連絡するということになりました。

篠原先生、動物体内運命試験で何かお気づきの点はございませんでしょうか。

○篠原専門委員

大丈夫だと思います。

○上路座長

どうもありがとうございます。これで結構でございます。

何か気がつかれたところはありますか。大丈夫ですか。

それでは、植物体内運命試験をお願いします。

○木村専門職

それでは、15 ページの 13 行目から 2. 植物体内運命試験となります。

(1) 小麦の試験となります。小麦における放射能分布は表 9 に示されているとおりとなっております。代謝物として G、L、N、Y 及び Z が認められましたが、いずれも 10% TRR 未満でありました。そのほか、未同定代謝物 1 及び 2 が 10% TRR を越えて認められたが、複数の成分からなる代謝物でありました。こちらは上路先生から、1 及び 2 ということで修正をいただいております。

16 ページの 19 行目から (2) ぶどうの試験となります。メトラフェノンよりも極性の高い物質が少なくとも 3 種類含まれており、残留量はいずれも 9% TRR 以下であり、このうち 1 種類は代謝物 AG であると考えられたと。こちらは本文中、上路先生からいくつか修正をいただいております。また、11 行目からのボックスですが、代謝物 AN については AG と同じものだということで、本文中の 6 行目も AN ではなく AG ということで修正をいただいております。

17 ページの 13 行目から (3) きゅうりの試験となります。果実、果肉、果皮及び地上部植物体のいずれにおいても主要な放射性成分は未変化のメトラフェノンで 6.5～

95%TRR であり、代謝物はほとんど検出されませんでした。

24～25 行目、上路先生から追記いただいております。メトラフェノンは、植物体内において主に脱メチル化、酸化、フラン環形成、抱合化により代謝されると考えられたとしております。

28 行目から 3. 土壌中運命試験となります。

(1) 好氣的土壌中運命試験①となります。メトラフェノンの好氣的条件下における推定半減期は 182 日（壤質砂土）、289 日（埴壤土）、365 日（砂壤土）でありました。

18 ページの 7 行目から (2) 好氣的土壌中運命試験②となります。メトラフェノンの好氣的条件下における推定半減期は 639 日でありました。

20 行目から (3) 嫌氣的土壌中運命試験①になります。メトラフェノンの嫌氣的条件下における推定半減期は 14.9～15.1 日という結果となっております。

34 行目から (4) 嫌氣的土壌中運命試験②となります。

36 行目に窒素気流下ということで、上路先生から追記をいただいております。

主要分解物としては、分解物 J、L 及び E がそれぞれ最大 5.2、8.1 及び 6.5%TAR 認められております。メトラフェノンの嫌氣的条件下における推定半減期は 8.1～8.2 日でありました。

19 ページの 12 行目から 4. 水中運命試験となります。

13 行目から (1) 加水分解試験となります。こちらは清家先生から、概要書との整合性という意味でだと思っておりますけれども、単位の修正をいただいておりますが、21 行目からの【事務局より】ボックスで、これまで mg/L を使用しておりますので、こちらはよろしければ、単位を mg/L にさせていただければと思います。

結果として、いずれの緩衝液中においても、メトラフェノンの分解は認められず、安定であったということになっております。

23 行目から (2) 水中光分解試験（緩衝液）となります。緩衝液中におけるメトラフェノンの半減期は両標識体の結果を合わせて算出し、3.1 日と推定されております。

20 ページの 8 行目から (3) 水中光分解試験（自然水）となります。自然水中におけるメトラフェノンの半減期は 2.6 日と推定されております。

24 行目から【事務局より】ボックスで、滅菌自然水の pH について、報告書に基づいて pH 8 と記載したということについて、清家先生から確認しましたとコメントをいただいております。

26 行目から 5. 土壌残留試験となりますが、こちらについては参照した資料に記載はありませんでした。

29 行目から 6. 作物残留試験となります。海外において、りんご、ぶどう等を用いてメトラフェノン並びに代謝物 G、L 及び Z を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、結果は別紙 3 に示されているとおりとなっております。

メトラフェノンの最大残留値はホップの 34 mg/kg、代謝物 G、L 及び Z の最大残留値は、

小麦又は大麦のわらでそれぞれ 0.07、0.11、0.30 mg/kg でありました。可食部での代謝物 Z を分析対象化合物とした試験が大麦の穀粒で実施され、こちらは元案が L 及び Z でしたが、L は分析されていませんでした。こちらは上路先生から修正をいただいております。

最大残留値は最終散布、こちらはさっき上路先生とお話をしたのですが、修正をお願いしたいのですけれども、最終散布 35～42 日後で 0.02 mg/kg で、35～を復活させていただければと思います。

7 行目、上路先生からのボックスで、可食部の分析は代謝物 Z のみではということで、こちらはそのとおりでしたので、修正させていただければと思います。

下の【事務局より】ボックスの 8 行目からですが、可食部である穀粒の結果について、代謝物 G ではなかったため、可食部試料において代謝物 G を分析対象とした作物残留試験は実施されなかったというような文章を追記したほうがよいかということに対して、清家先生から、実施して不検出なのか、実施しなかったのかを区別するためにも記載したほうがよいというコメントをいただいております。こちらは L のほうも分析していなかったということなので、記載するとしたら、G 及び L となるかと思います。

植物、環境は以上となります。

○上路座長

ありがとうございます。

植物のほうでは、私のほうから指摘したのはそのまま修正をいただいておりますので、ありがとうございます。環境のほうにもついても問題はございません。

19 ページの水中運命試験のところで清家先生、15 行目の単位ですけれども、今まで環境の単位で mg/L ということでやってきたので、そういうふうにしたいという事務局のほうからの御提案ですけれども、いかがですか。

○清家専門委員

概要書のほうに µg/mL、ごめんなさい。今、気づきました。間違いです。mL でした。

○上路座長

mg/L ということでよろしいですね。

もう一つ、21 ページの作物残留試験のところで、この表をすごく必死になって見ていたのですけれども、分析が G、L、Z と書いてあったのですが、Z はかなりいろいろなところでやっているのですが、L、G というのが可食部で、いわゆる穀粒でも分析していないという値で、L、G については分析していない。結局、可食部で分析したのは Z だけですね。ここまでは了解しました。

56 ページの表にちょこっと書いてありますが、L、G に関して書いてあるところがここしかないのですよ。ここしか記載がないので、分析していないということなので、結局穀粒、可食部は Z しか分析していないという結論になってしまいますね。

○横山課長補佐

【事務局より】の最初のボックスは間違えておりました。すみません。

1 点、21 ページの 4 行目、Z は大麦の穀粒で実施されと先生に御修正いただいたのですが、どうも小麦の穀粒もあるみたいです。3～4 行目を可食部での代謝物 Z を分析対象化合物とした試験が小麦及び大麦の穀粒で実施されと記載すれば、網羅できます。もとの事務局案がおかしかったので、すみません、ありがとうございます。

○上路座長

ありがとうございます。では、可食部での代謝物 Z を分析対象化合物とした試験が小麦及び大麦ということですね。

それでは、21 ページの急性毒性からお願いします。

○木村専門職

それでは、21 ページの 10 行目から 7. 一般薬理試験ですが、こちらは参照した資料に記載はありませんでした。

13 行目から 8. 急性毒性試験。

14 行目、(1) 急性毒性試験（ラット）となります。結果は表 10 に示されているとおりとなっております。

22 ページの 1 行目、(2) 急性神経毒性試験（ラット）となります。こちらはいずれの投与群でも毒性所見は認められませんでした。急性神経毒性は認められなかったとさせていただきます。

9 行目から 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験となります。眼粘膜に対しては軽度の刺激性、皮膚に対する刺激性はなし、皮膚感作性については陰性という結果となっております。

急性毒性試験は以上となります。

○上路座長

ありがとうございました。

赤池先生、この急性毒性試験あるいは神経毒性試験、いわゆる単回投与における影響はないと判断してよろしいですね。

○赤池副座長

そのとおりです。ないと判断して結構です。

○上路座長

ありがとうございます。

毒性の先生方、ほかに御意見はないでしょうか。LD₅₀ が 5,000 以上ですから、ここだけ見る限りは、本当にほとんど問題ないと言えます。

それでは、22 ページの 17 行目から亜急性のほうをお願いします。

○木村専門職

22 ページの 17 行目から 10. 亜急性毒性試験となります。

18 行目、(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）となります。

こちらは動物の匹数のところですね。22 行目からのボックスで相磯先生から、20,000 ppm では雄 4 匹、雌 6 匹で実施されたということで、脚注に記載してはどうでしょうかとコメントをいただいております、事務局で脚注のほうに記載しております。

各投与群で認められた毒性所見は、表 12 に示されているとおりとなっております。

無毒性量は雄で 5,000 ppm、雌で 1,000 ppm となっております。

8 行目からのボックスで相磯先生からのコメントですが、肝門脈周辺部細胞質空胞化については、投与の影響ではあるが、毒性所見ではないと考察していますが、この所見を毒性所見とする事務局案に賛成ですということでコメントをいただいております。

23 ページの 10 行目から (2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①となります。結果は表 14 に示されているとおりとなっております。

24 ページの 9 行目からのボックスで【相磯専門委員より】ですが、雌の腎臓毒性の所見として 10,000 ppm 以上に腎絶対及び比重量増加、5,000 ppm 以上に BUN の増加を追記しましたということでコメントをいただいております。理由として、腎重量については、雌 10,000ppm 以上で比重量は有意に増加、絶対重量も有意ではないが用量依存的に増加しているということ。BUN の増加につきましては、5,000 ppm、10,000 ppm は統計的に有意かつヒストリカルの上限値を越えている。20,000 ppm については有意ではないが、数値としては増加が認められているということで、5,000 ppm 以上、1,000 ppm についてもヒストリカルの上限値に相当するが、SD が大きく、臓器重量等に影響がみられていないということで、毒性所見から外しましたというコメントをいただいております。

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験での動物にも腎毒性の発現を考える必要があるというようなことでコメントをいただいております。

表 14 のほうは網かけ部ですが、藤本先生から 5,000 ppm 以上投与群の雄の TP 増加を削除ということで修正をいただいております。

無毒性量につきましては、雌雄とも 1,000 ppm であると考えられております。

25 ページ、相磯先生から雌の BUN について作表をいただいておりますので、添付させていただきます。

25 ページの 2 行目から (3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②となります。本試験においては、いずれの投与群でも毒性影響は認められませんでした。

13 行目から (4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①となります。こちらは肝絶対及び比重量増加や小葉中心性肝細胞肥大が認められたということで、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm となっております。

26 ページの 9 行目から (5) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②となっておりますが、こちらはいずれの投与群でも毒性所見は認められておりません。

20 行目、(6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) となります。こちら肝絶対及び比重量増加等が認められているということで、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられております。

28 行目から（7）28 日間亜急性毒性試験（イヌ）となります。こちらは動物数が少ないため、参考資料となっております。500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で僅かな体重減少並びに肝絶対及び比重量の増加が認められております。

27 ページの 5 行目から（8）28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）となります。結果は表 19 に示されているとおりとなっております。無毒性量は雄で 1,500 ppm、雌で 5,000 ppm、亜急性神経毒性は認められなかったとさせていただきます。

21 行目から【事務局より】のボックスで、概要書のほうではタイトルが 90 日間となっていました、報告書や試験条件等から、28 日間としましたということについて、浅野先生と藤本先生から了解ということでコメントをいただいております。

28 ページの 1 行目から（9）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）となります。こちらの試験においては、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められませんでした。

亜急性毒性試験は以上となります。

○上路座長

ありがとうございます。

22 ページに戻っていただきまして、1 つ目の 28 日間のラットの毒性試験ですけれども、これについては相磯先生から、実施した匹数についてコメントがあって、追記しましたということ。

もう一つ、23 ページの 8 行目、肝門脈周辺部細胞質空胞化についても事務局案で結構ですというコメントをいただきました。相磯先生、ここはいいですか。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

どうぞ。

○三森委員

表 12 の肝門脈周辺部細胞質空胞化というのは、どの細胞かわからないです。これは肝細胞ではないのですか。

○相磯専門委員

これは報告書を読むと、肝細胞だと思います。

○三森委員

誤解を招くので、肝細胞を入れたほうがよいのではないのでしょうか。

○相磯専門委員

おっしゃるとおりです。肝門脈周辺部肝細胞空胞化。

○上路座長

ありがとうございます。

10 行目以降の（2）のラットの試験ですけれども、その中で 24 ページのボックスに相磯先生からのコメントが入っています。これに対して BUN の増加を追記しましたという

ことです。これに対して相磯先生から、ここの御説明をいただいています。

○相磯専門委員

雌に腎臓毒性があるのではないかとあって、いろいろと所見を追記しました。概要書の IV-84 ページを見ていただきたいと思います。表 5-3、臓器重量というのがあります。ここで投与終了時の腎臓の雌。これは私が勘違いをしまして、10,000 ppm から増加と思っていましてけれども、5,000 ppm、10,000 ppm、20,000 ppm で体重比に星がついていまして、増加が見られます。

絶対重量ですけれども、星がついていないのですが、対照群に比べて 1,000、5,000、10,000、20,000 ppm と投与濃度に応じて増加が見られます。比重量は確実に 5,000 ppm から増加で、絶対重量については、どこから増えたかはわからないという状況です。評価書案の表 14 の腎重量についての記載はペンディングにさせていただいて、比重量だけは確実に増加していると。

BUN は、評価書案の 25 ページにオリジナルの英文の報告書からそのままコピーして張りつけたものです。BUN のところを見てみますと、これは雌のデータですけれども、対照群は平均値が 17.5、1,000 ppm が 23.3、5,000 ppm が 24.8、10,000 ppm が 24.1、20,000 ppm が 20.3 ということになっていまして、1,000 と 5,000 と 10,000 ppm で有意差のマークがついています。

10,000 ppm の 23.3 という数字は有意差のマークはついているのですが、この四角で囲んだカラムの一番下の Laboratory Reference のレンジがヒストリカルなレンジに相当します。このレンジの上限値が 23 なので、これは 1,000 ppm は上限値ぎりぎりですけれども、正常範囲内に入っているとみなせば、NOAEL はとれるかなと。20,000 ppm はヒストリカルなレンジ内ですが、ほかの状況証拠から考えて、有意差はないけれども、これを毒性影響としてとらえておいたほうがいいのではないかとあって、今、提案をしております。

尿タンパクですけれども、抄録の 83 ページを見ていただきますと、これも雌ですが、投与終了時、対照群は 19.0 で、1,000 ppm が 15.0、5,000 ppm が 28.0、10,000 ppm が 19.5、20,000 ppm が 28.7 と、これも対照群に比べて 5,000 と 20,000 ppm では増加しているように見えます。

私が一番気になったのは、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験です。評価書案の 32 ページに、これも英文報告書の表からとってきたものを張りつけておきました。ここに病理組織所見で、亜急性、亜慢性、慢性の間質性、慢性腎症といった所見の発生率が記載されています。数値は NAD が変化がない動物数。Minimal が非常に軽い最小の変化。Slight が軽い変化。Moderate が中等度。Marked が強い変化というグレーディングをされています。

雄のほうでコントロール、75 匹中に Minimal が 12 匹、軽度が 19 匹、中等度が 10 匹、強いが 4 匹、合計 45 匹に発生が見られています。ラットの 2 年間の慢性毒性/発がん性試験での慢性腎症の発生率は大体この程度です。それに比べて雌の対照群は 75 匹中に

Minimal が 13 匹、Slight が 4 匹、Moderate が 1 匹、Marked が 0 匹で、合計は 18 匹。雄に比べて、慢性腎症は雌に発生数、グレードも弱いというのが通常のラットの発生状況です。

投与群を見ますと、雄の一番高いところを見ますと、Minimal が 6 匹、Slight が 13 匹、Moderate が 40 匹、Marked が 12 匹、合計 71 匹に出ています。雌の一番高用量群を見ますと、75 匹中に Minimal が 1 匹、Slight が 18 匹、Moderate が 39 匹、Marked が 13 匹、合計 71 匹。

雄と雌とで最高用量群での慢性腎症あるいは間質性腎炎の発生率がほとんどグレードも同じということは、雌でもかなり腎毒性が出ているという状況が見られます。この慢性毒性/発がん性試験の最高用量群が雌では 20,000 から 10,000 ppm に途中で落としています。

先ほどの 90 日間の亜急性毒性試験の最高用量群が、雌では 20,000 ppm、その下のドーズは 10,000 ppm、さらに 5,000 ppm からは先ほど見ましたように BUN の増加を疑うという状況が出ていますので、BUN につきましては最高用量での増加が統計的に有意ではなくて、用量相関もはっきりはしないのですが、腎臓毒性として取り上げておいていいのではないかと思って、こういう提案をしています。

それから、腎重量ですけれども、5,000 ppm から比重量だけが上がっていて、絶対重量はどこから変化が出ているか、増加しているかはよく見えないので、これは考えてみると絶対重量は記載する必要もないのかなと。あるいは記載するとなると、どこから記載していいのかは判断がつかないところです。

評価書案で腎臓の絶対及び比重量増加を 10,000 としましたけれども、私の意見としては、とりあえず今のところは 5,000 ppm で腎臓の比重量増加と修正をかけたいと思っています。90 日でもラットの雌に腎臓毒性が出てくるという可能性がかなり強いと考えるので、これを毒性として、取り上げておいたほうがいいと思います。

以上です。

○上路座長

ありがとうございます。

相磯先生のほうから、まず 1 つ、腎臓に対する所見が出てきました。もし入れるとしたら、どの段階から入れるのかについて、浅野先生、コメントをください。

○浅野専門委員

今、相磯先生から御説明いただいた内容について、90 日でも腎臓に障害が懸念されるのではないかという点は私も懸念するのですが、BUN の取り上げ方として、やはりヒストリカル範囲にあって、さらに用量依存性がないというところ。しかも 1,000 では 20,000 ppm と比べて数字が少ないですね。そこは、私はとれませんでした。

この BUN に関しては用量依存性と 20,000 ppm で有意差がなく、さらにヒストリカルデータのだ真ん中にあるということで、これは毒性所見としてとるべきではないのではないかという気持ちでいます。

重量に関して、所見の取り上げ方、毒性の判断の仕方として、この 90 日間亜急性毒性試験では、その後に慢性毒性試験にみられるような腎毒性がはっきり見えてきますので、90 日間では、雄のほうにより見え方がはっきりしていたというところの所見をきちんと上げていけばいいのではないかと私は考えて、この腎臓所見に関しては今までのルールどおりのとり方をしています。

以上です。

○上路座長

ありがとうございます。

藤本先生の御意見はいかがですか。

○藤本専門委員

今のお話を伺って、重量のほうは最初、全然書いていなかったですね。比重量はプロファイルを長期の試験も含めて考えて、ここでも有意差があるので、それはとっておくということで、確かに BUN の扱いはドーズ・レスポンスを考えると、とらないということかどうかと思いました。

○上路座長

ありがとうございます。

相磯先生、今お二人の先生からお話を聞いていると、どうも腎臓の重量については、浅野先生は何も要らないのではないかと。

○浅野専門委員

BUN です。

○上路座長

BUN はとらなくてもいいのではないかとという御意見です。それについていかがですか。

○相磯専門委員

まず、長期の慢性毒性/発がん性で、要するに雄では対照群でもかなり強い変化も出てきて、発生数も多い。これが雌では自然発生でほとんど強いものが出てこなくて、出たとしても弱いものが少し。これが投与群で雄と並ぶくらい強く出るということは、雄に比べてラットの雌でかなり強い毒性が出ると。そうすると、90 日のほうでも、それを示唆する兆候があるのだったら、少しここで議論をする必要があるのではないかと。

腎重量ですけれども、通常この部会では、比重量単独では毒性所見としないと。そうすると何かほかに合わせ技として、BUN、病理組織所見あるいは絶対重量の変化が出ていたといったものが、毒性として取り上げるのだったら必要になってくるかなと思って、いろいろとデータを出してみたわけです。

皆さんとの議論で、もう毒性として取り上げないという議論をしたということがあれば、いいと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

今、相磯先生から、そういう御意見がありましたけれども、先生が非常に気にされているところで、いわゆる2年間の慢性毒性で出ているので、多分この亜急性でもその兆候があるのではないかと御意見だと思います。それは2年間のところで明確に示されれば、それでいいのではないかと御意見をまとめるのはいいですか。

○相磯専門委員

ここで議論をした上で、それでもいいと思います。

○上路座長

藤本先生も浅野先生もそういうことは十分お考えの上ということだと思います。それと重量に関しては食安委では、絶対重量と比重量の両方が上がらないと、毒性所見ととらないということから来ていると思います。そういうことであれば、ここはあえて雌についてはとらないとまとめることで問題ないですね。

○相磯専門委員

私はそれでいいと思います。親委員の先生の御意見も伺ってみたいと思います。

○上路座長

親委員の先生の御意見をということですので、よろしくお願いします。

○三森委員

BUNについては、最高の20,000 ppmでヒストリカル・コントロールレンジの中に入っていて、用量依存性がないですね。腎重量も比重量だけで絶対重量は動いていませんので、90日の試験ではそのレベルであったということで、2年間慢性毒性/発がん性試験では明らかに腎毒性が出ていますから、それで十分だと思います。ここは従来どおりの農薬専門調査会のルールどおりでいけばよろしいと思います。

今、座長がおっしゃったように、腎重量は雌ではとらない。BUNはヒストリカル・コントロールレンジの中に入っているのとらないという形でよいと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

相磯先生、よろしいですか。

○相磯専門委員

了解しました。ありがとうございます。

○上路座長

藤本先生から出ているTPの増加はいかがですか。

○藤本専門委員

これは概要IV-82の表に総タンパク量が出ていますが、見ていただくと一応、有意差が5,000 ppmからついてきます。あまりこだわることはないのですが、回復試験の後の値が7.1というところであるとか、回復試験での20,000 ppm群の変化がないというあたりを考えると、これはとらなくていいのかなと考えました。

○上路座長

ありがとうございます。

有意差とは言えないので、毒性所見としてとる必要はないという御判断だと思います。
そこは浅野先生、相磯先生、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

了承しました。

○上路座長

浅野先生、よろしいですか。

○浅野専門委員

有意差はありますね。

○上路座長

有意差はついているのだけれども。

○浅野専門委員

数値的に判断して、ということですね。用量依存性もない。20,000 ppm で上がっているということでもないので、了承します。

○上路座長

ありがとうございます。ここまでいいですね。

25 ページの(3)、(4)、(5)のマウス、(6)のイヌ、ここまで何のコメントもありません。(7)は参考資料です。ここまで何もございませんけれども、よろしいですね。
ありがとうございます。

27 ページの(8)のラットの亜急性神経毒性のところで事務局のほうからのコメントに対して、浅野先生と藤本先生から了解ということです。90 日なのだけれども、28 日ではないかと。わかりました。いいですね。

28 ページの(9)につきましても、何のコメントもついておりません。

全体を通して、亜急性毒性試験については、これでおしまいだと思います。

赤池先生、ここで単回投与に関して、何か気になるところはございますか。

○赤池副座長

問題になるものはございません。

○上路座長

ありがとうございます。

トータル 9 本の亜急性の試験が出ていますけれども、特にございませんでしょうか。

○三森委員

1 点、確認させてください。24 ページの表 14 です。5,000 ppm の雌の 4 つ目のボツですが、これも直してくださるということによろしいですか。

○上路座長

お願いします。

○堀部課長補佐

20,000 ppm の雄も同じですね。

○三森委員

これもそうです。

○上路座長

ありがとうございます。

ひと休みしましょうか。

では、あの時計で 30 分までお休みにしてください。お願いします。

(休 憩)

○上路座長

それでは、次に移らせていただきます。

28 ページの慢毒のところからお願いします。

○木村専門職

それでは、28 ページの 10 行目から 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験となります。

11 行目から (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) となります。

19 行目からの【事務局より】ボックスをお願いいたします。①として、500 mg/kg 体重/日投与群雄の肝比重量に、同投与群の雌で肝絶対及び比重量に有意差が認められていますが、用量相関性が明確でないため、毒性所見としませんでしたということに対して、浅野先生、相磯先生、藤本先生から了解しますというコメントをいただいております。

【事務局より】ボックスの②が 20 行目にありますが、こちらと関連するのですが、18 行目に相磯先生から ALP の増加で無毒性量を 1 つ下げるという提案をいただいております。

この ALP 増加について、20 行目からの【事務局より】ボックスですが、概要書において 4 匹中 2 匹における高値のためという説明があったことから、毒性所見としなかったということにつきまして、浅野先生からは雌雄とも有意差の認められる測定ポイントにおいて対照群の数値が低くなっていること。突出して高い数値を示す個体により平均値が高くなり、有意差が認められたと判断をするということで、毒性と判断しなくていいというコメントをいただいております。

藤本先生のほうからは、ALP 値について 2 匹の高値が認められ、投与前から高めだったということ。投与前 ALP 値が投与群全般に高い傾向があり、投与前値からの比較という点で見ると用量相関がないということで、毒性としなくていいというようなコメントをいただいております。

相磯先生からは 29 ページのボックスの上の【相磯専門委員より】のところですが、ALP の増加については、雄の 500 mg/kg 体重/日については 9 か月と 1 年で増加と判断。雌の 500 mg/kg 体重/日については 3 か月と 1 年で増加と判断したほうがいいということで、

理由として、Pre 値よりも増加した数字を太字で示したということで作表をいただいています。

雄については4匹中3匹でALPの値が試験3か月から増加し、その後、減少に転じることが、1年の時点で2匹は依然として高値が続いている。雌についても統計学的な有意差はないが、雄と同様の傾向が見られており、3か月から増加して6か月には収まり、一貫性の変化で4匹中3匹にこの変化が見られているということで、理由が書かれております。こちらはどのように扱えばいいかということについて、御議論をいただければと思います。

30ページの2行目から(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)となります。こちらはADIの設定根拠の案としている試験となります。結果、各投与群で認められた毒性所見は表21、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表22に示されているとおりとなっております。

31ページ、表21-1ですが、浅野先生、相磯先生から修正をいただいております。

11行目、ボックスで相磯先生からです。肝臓の病理組織所見について、雌の肝細胞好塩基性変化と肝細胞好酸性変化、表の網かけをしている部分ですが、これについては、好酸性変異増殖巣と好塩基性変異増殖巣である可能性があるということで、申請者に確認の必要があるということで、確認した内容につきましては、32ページのボックスの【申請者回答(抜粋)】に示させていただいております。

結論としては、好塩基性変異細胞巣及び好酸性変異細胞巣という用語を使用するという事で、用語の修正の提案がされております。また、これらの好塩基性あるいは好酸性変異細胞巣という肝臓の顕微鏡所見は、ラットにおいて潜在的な前がん性の増殖性肝細胞病変と考えられているということで回答をいただいております。詳細につきましては、机上配布資料2として配布させていただいております。

続きまして、相磯先生より表21-2ということで、腎臓の病理組織所見についてコメントだけということです。慢性腎症の増加については雌雄とも間質性腎炎などの腎臓毒性が強く影響しているように思うということで、褐色色素沈着については事務局案の取り上げ方で賛成ということで、下の表は先ほど相磯先生からコメントをいただいております。

33ページの表21-2についてです。こちら相磯先生から修正をいただいております。4行目からのボックスにあるように、雌の小葉中心性肝細胞肥大を5,000 ppm以上に修正ということと、小葉中心性肝細胞肥大及び壊死としていたものが肝細胞壊死と誤解される可能性があるということで、小葉中心性肝細胞肥大及び小葉中心性肝細胞壊死と修正するということで、こちらはあわせて事務局のほうで表21-1も修正させていただいております。

藤本先生からは、表21-2について、不要ではないかというコメントをいただいております。

篠原先生からですが、こちらは雌の所見についてだと思いますが、概要書の12か月の欄を見ると、TPについては有意差がなく、Albについては5,000 ppmでは変化がなく、

20,000 ppm では減少しているということになります。こちらは概要書IV-198 ページに表がありますので、数値を確認していただいて、どのように取り扱えばいいかを御議論いただければと思います。

8 行目から表 22、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度の表となります。事務局のほうで Fisher 検定だということが抜けておりましたので、追記させていただいております。また、相磯先生から報告書に合わせて、表の数値を修正いただいております。

34 ページの 3 行目から【事務局より】ボックスで、概要書のほうでは小葉中心性肝細胞過形成という言葉が使われていたのですが、小葉中心性肝細胞肥大と原語をもとに記載したということについて、浅野先生、相磯先生、藤本先生から了解ということでコメントをいただいております。

本文に戻っていただいて、31 ページの 1 行目からです。最高用量の投与群の雄において肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められております。NOAEL につきましては、無毒性量につきましては 5,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm と考えられたとしております。

34 ページの 5 行目から (3) 18 か月間発がん性試験 (マウス) となります。各投与群における毒性所見は表 24、腫瘍性病変の発生頻度は表 25 に示されているとおりとなっております。7,000 ppm 投与群の雄において、肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められております。

こちらは三森先生から、表 25 の肝臓の雄で、肝細胞腺腫・癌合計のほうにも有意差がついていますので、こちらは合計についても有意な増加が認められたというような用語を入れたほうがいいかどうかを本部会でも御議論をいただいたほうがよいのではないかとということでコメントをいただいておりますので、こちらについても確認をお願いいたします。

無毒性量につきましては、雌雄とも 250 ppm であると考えられたとしております。

35 ページの 6 行目、【事務局より】ボックスです。①につきましては、び慢性肝細胞肥大について、概要書には分散性とあるが、報告書の原語をもとに、び慢性と記載したと。

②については、報告書のデータに基づいて数値を作成したということで、浅野先生、相磯先生、藤本先生から了解ということでコメントをいただいております。

慢性毒性は以上になります。

○上路座長

どうもありがとうございます。

28 ページのイヌの慢性毒性試験からです。このところで無毒性量を 150 にするのか、500 mg/kg 体重/日にするのか、そのところについて ALP の増加というところで御判断をいただきたいと思います。

相磯先生からは、ALP は 500 ではなくて、増加が認められたので、無毒性量は 150 mg/kg 体重/日が適切ではないかというお話だったのですが、いかがでしょうか。これは 28 ページの 20 行目からのボックスに関係してくるのですね。

○相磯専門委員

そうです。28 ページの 20 行目【事務局より】のボックスです。500 mg/kg 体重/日投与群の雄で ALP の増加。これは概要書で 4 匹中 2 匹における高値のためという説明がされていて、毒性所見とされていません。

評価書案の 29 ページに ALP の数値で、29 ページは雄ですけれども、Pre 値、3 か月、6 か月、9 か月、1 年のターミネーションの時期を追って、各個体別に拾い上げてみました。0 mg/kg 群の 4 匹の数値がそれぞれ載っていて、その下に平均値と SD と検査匹数。その下に 50 mg/kg 群、4 匹の各数値と平均値、SD、Mean。150 mg も同様の 4 匹の数値が載っています。

500 mg/kg 群を見てみますと、4040 という動物、4041 という動物、4042 という動物、4043 という動物の 4 匹を使っています。右端のターミネーションのところで見ますと、平均値が 143 で統計的に有意差がついていますが、これは一見すると 4040 と 4041 の上の 2 匹だけの数値で引っ張って有意差がついているように見えるのですが、Pre 値から順を追って経時的に見ていきますと、404 はが Pre 値が 144 から 168 に 3 か月で増加しています。

6 か月で 178、9 か月で 190 と順に増加をしていって、1 年のターミネーションで 159 に落ちる。4041 では Pre 値が 147、3 か月で 162、6 か月で 262、9 か月で 319 と増加して、ターミネーションで、1 年で 222 に落ちてくる。

4042 という動物は Pre 値が 113、3 か月で 135、6 か月で 102、9 か月で 114、ターミネーションでは 93。この 4042 は投与 3 か月時点だけの増加。

4043 については、Pre 値が 119 からほとんど増加がなくて、逆に減少しています。

これは対照群で 0 mg/kg、1040、1041、1042、1043、この各動物とも Pre 値から比べてずっとターミネーションにかけて減少している。こういう状況を見ますと、500 mg/kg 群の少なくとも 3 匹については、Pre 値よりも投与後 3 か月の時点で上昇があって、2 匹については投与後 9 か月までは増加を続ける。1 年の時点では減少するけれども、まだ Pre 値よりも高いという状況が残っていると。1 匹については対照群と同じように増加がなくて、時間系列とともに減少していくという状況です。これを見ていきますと、投与の影響によって ALP は、雄では増加する。しかし、一過性であるという状況で見えてきます。

150 mg/kg 群、その 1 つ下の用量では、3042 の 1 個体だけが 4 か月時点で増加して、9 か月までは少し上がっていますが、1 匹だけの変化ということで、雄 500 mg/kg 群は、ALP は投与の影響で増加していると見ていいのではないかと思います。

ちなみに 30 ページの雌も同じような表を載せています。雌の 500 mg/kg 群の 4541、4542、4543 の動物の 3 匹。これが Pre 値よりも 3 か月だけで増加している。これも対照群は一貫して時間経時とともに ALP の数値が減少しているということで、これも投与の影響として見ていいのではないかと思います。

この変化を毒性影響とするかどうかは疑問ですけれども、これまでこの調査会で一過性

の変化も毒性影響としてとらえていたというところから考えると、雄雌ともに 500 mg/kg 投与群での ALP は影響として取り上げたほうがいいのではないかと考えています。

ただし、このイヌの試験で ALP 以外に γ -GTP とか ALT、AST、肝重量、病理組織変化もないという状況で、それほどむちゃくちゃ高く、雄の 2 匹は少し上がるのですが、ALP の数値がそれほど大きな変化ではないというものを毒性影響としてとるかどうかが。調査会の中で適応性変化という概念がまだ定着していないという状況で、これを毒性としないという判断をしていいかが迷っています。

これを毒性とするならば、提案するように雌雄とも 500 mg/kg 体重/日から ALP の増加があると。無毒性量はその 1 つ下ということになると思います。これを毒性とするかしないかというところを審議していただきたいと思って、こういう提案をしました。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

浅野先生、藤本先生、500 mg/kg 体重/日での一過性の変化、これを毒性影響と判断していいのかどうかに関して、今の相磯先生の御意見に対しての御意見をお願いします。

○浅野専門委員

今、相磯先生が問題提起していただいた内容だと思います。最後にもおっしゃいましたように、ALP だけの変動、しかも一過性の変化。こういったものを毒性としてとるかどうかというところの大事なディスカッションだと、私もとらえています。

ただし、この部分に関しましては、私自身は毒性ととらえませんでした。やはり 500 mg の雄は 2 例、特に 9 か月ですと、これだけ大きく 319 という数字に上がっています。こういった数字ではほかの全部の動物が動いているとそうでもない。4042、4043 に関しましては、低いレベルでの推移をしています。同様に雌のほうの 50 mg/kg 体重/日を見てみますと、2543 という動物は 1 例だけ、この数字よりも高い数字を示して、9 か月目に 333。

そういうところから考えますと、この ALP とほかの何らかの所見、血液生化学的、病理的な所見が付属して見られた場合、それが有意だったら完全に毒性と判断していいと思いますが、しかも一過性でいずれもターミネーションでは下がってきているということもありますので、投与の影響ではあると判断しますけれども、毒性と判断しなくてもいいと考えています。

○上路座長

ありがとうございます。

藤本先生からは。

○藤本専門委員

今の御意見のとおりだと思います。確かにコントロールはきれいに加齢とともに減少が見られているのに、投与群では比較的、確かに上昇傾向が見られるということで、何らかの影響があったのではないかとすることは考えられるのですが、浅野先生がおっしゃったように、特に個体差が大きいということとか、経時的な変化が一定しないということも含

めて考えると、それを毒性影響ととらえるほどではないと判断するという事でいいのではないかと思います。

○上路座長

ありがとうございました。

3人の毒性の先生方から御意見をいただきました。先ほど相磯先生も、どちらにとったらいかががわからないというような御意見だったと思います。全体として、500、150 mg/kg 体重/日というのは確かに検体投与の影響はあるのでしょうけれども、毒性所見として判断するほどでもないだろうというような結論だと私は受け取ったのですが、それでよろしいでしょうか。

○相磯専門委員

それでいいと思います。

○上路座長

ありがとうございます。事務局、それでいいですね。

それでは、その次の(2)のラットでございます。これがADIにかかわってくるところです。ここについても31ページの11行目からのボックスでございます。ポツの3つ目で「申請者に確認の必要あり」とありましたが、これは32ページに申請者の回答をいただいています、これ以上のことは出てこないのではないかと思います、これで御了承いただけますか。

○相磯専門委員

いただいた回答で十分です。前腫瘍性の変化の所見に修正ということで。

○上路座長

わかりました。それ以外の肝絶対重量、比重量増加は5,000の雄、20,000 ppmではなくて、1つ下におろしたということですね。

○堀部課長補佐

31ページのボックスの相磯先生のコメントのところですね。

○上路座長

そうです。これは浅野先生からの修正はどこですか。

○木村専門職

相磯先生と同じ修正をいただいています。

○上路座長

そうですか。では、浅野先生も相磯先生も同じということでよろしいですね。

○木村専門職

浅野先生からの修正は、20,000 ppm 投与群に肝絶対及び比重量増加の削除ということと、小葉中心性壊死及び肝細胞倍数性の削除ということでいただいています。5,000 ppm 以上の雌のところの修正については、相磯先生の21・2で小葉中心性というのを明記したほうがいいということで、こちらは事務局があわせて修正させていただいたものです。

○上路座長

ありがとうございます。

表 21-2 については、浅野先生、よろしいですか。

○浅野専門委員

はい。

○上路座長

32 ページの表 21-1 はコメントだけということですから、いいのですね。

○相磯専門委員

これは先ほどの 90 日のところで済みました。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

表 21-2 のほうに移ります。ここにいくつかのコメントが出ていますが、藤本先生から表 21 について、21-2 は不要というコメントが出ています。まず、そこからやったほうがよいような気がするので、お願いします。

○藤本専門委員

これはどういうことだったのかなと思って、特に 52 週の結果に特異的なものがないのであれば、通常そのわかりやすさのために出さないというようなことが以前からあったと思うので、そういう意味で少し、今の浅野先生の肝絶対及び比重量増加とか消えてしまったところがあるのですが、基本的に 1 年間で出て、その後に消えてしまうような毒性所見があるようには見えないので、不要ではないかと思いました。

○上路座長

ありがとうございます。

21-1 と 21-2 で比べていただきまして、1 年間で 2 年間で特段に違った毒性所見がある場合には 2 つ並べるけれども、特段に違ったものがない場合には、2 年のものだけを残すということで今まで来たと思います。浅野先生、いかがですか。

○浅野専門委員

これは見逃していました。52 週と 2 年間で毒性のプロファイルはあまり変わらないと思いますので、削除でよろしいと思います。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

相磯先生、よろしいですか。

○相磯専門委員

はい。重なっていると思います。

○上路座長

それでは、表 21-2 に関しては削除ということでお願いします。

コメントをいただいていますけれども、21-1 に関係してくるようなコメントはございま

せんか。21-2 を消してしまうものですから、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

21-1 ということでしたので、1 つ質問させてください。21-1 の表の肝細胞好塩基性と肝細胞好酸性変化ですけれども、変異細胞巣であるという説明がありましたが、用語についてはこのままでよろしいかどうか、御確認をお願いします。

○上路座長

相磯先生。

○相磯専門委員

これは申請者のほうから、好塩基性変異肝細胞巣と好酸性変異肝細胞巣という回答が来しています。これでいいのかなと思います。

○上路座長

浅野先生はいかがですか。

○浅野専門委員

これは申請者の回答のとおりに変更したほうがいいと思います。好塩基性変異細胞巣は、肝を入れたほうがいいですか。全体の所見だから好塩基性変異肝細胞巣ですね。

○上路座長

ありがとうございます。

そうすると、ラットの2年間の試験はこれでおしまいですか。

○相磯専門委員

33 ページの篠原先生からのコメントが残っていると思います。

○篠原専門委員

IV-198 ページの表を見ると、24 か月のところも Alb、TP、GGT は有意差がついていないように見えるのです。

○相磯専門委員

そうですね。TP と Alb は有意差がついていませんね。

○篠原専門委員

Chol は確かに上がっていますので、正しいのですけれども、ほかは抜いたほうがいいと思います。

○上路座長

表 21-1 の雌の 5,000 ppm の TP、これは上がっていないですか。

○横山課長補佐

総タンパクのほうは途中、3 か月、6 か月、18 か月に有意差がついていたので、とった次第ですけれども、最終的には 24 か月でついていないので、ここを重視するということであれば、削除になります。いかがでしょうか。

○上路座長

削除でいいですか。Alb のほうは。

○横山課長補佐

Alb のほうは申しわけありません。事務局が勇み足で取りました。

○上路座長

あと Chol は。

○相磯専門委員

これはとったほうがいいのでしょうか。18 か月まで変化としてあるわけですね。

○堀部課長補佐

先生、それは総タンパクの話です。

○上路座長

Alb は外すということですね。総タンパクについては篠原先生は残しておきたいと。

○篠原専門委員

そう判断するのであれば、残すほうがいいと思います。

○上路座長

では、残しておいてください。では、Alb だけを外す。ありがとうございます。

残っていた 33 ページの表 22 については、3 人の先生方から了解したということによろしいですね。

マウスの発がん性試験に関しても 3 人の先生方が了解したと。それで事務局のほうで何でしたか。

○木村専門職

35 ページの表 25 を御覧いただければと思います。34 ページの本文中 14～15 行目で腺腫の有意な増加というものに触れているのですが、肝臓の雄で腺腫と癌の合計についても有意差がついていますが、そちらのほうは本文中に入れたほうがよいかどうかということをお議論いただければと思います。

○藤本専門委員

入れていただいたので、よろしいと思います。

○上路座長

ほかにお気づきの点はありますか。

なければ、慢性毒性まで終わったということで、生殖発生毒性をお願いします。

○木村専門職

それでは、35 ページの 8 行目から 12. 生殖発生毒性試験となります。

9 行目、(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) となります。結果は表 27 に示されているとおりとなっております。無毒性量は親動物の雄で 500 ppm、雌で 1,000 ppm、児動物の雌雄で 1,000 ppm となっております。

表 2713 行目のボックス【堀本専門委員より】ということで、繁殖能に対する影響は認められなかったという結論についてですが、表中にもあるとおり、精子の形態異常率の増加等が認められているのに、そのことについて考察をせずにこのような結論をするのに抵

抗がありますということでコメントをいただいております。

本日、机上配布資料3として配布しています資料ですが、この2世代繁殖試験が2002年の試験なのですが、試験時期というかデータについては2006年12月～2011年9月のデータということで、時期は一致していないということと、こちらの資料については検査動物数、形態異常等の詳細があまりはっきりしていないということで、単純比較ができるかどうかということもわからないということですが、申請者から出された背景データとなっております。

本試験でF₁の雄の精子の形態異常が2.09%認められておりますが、背景データは2ページのボックスの一番下を見ていただければと思いますが、平均が3.309%、背景データの範囲が1.38～8.17%ということで、単純比較できるのであれば、背景データの中に収まっているというようなこととなっております。こちらについてもこの資料を踏まえて、どのような判断とすればいいかということについて、御議論をいただければと思います。

37ページの2行目からのボックス【事務局より】ですが、10,000 ppm投与群のP世代の雌で投与1週以降に体重増加抑制というものが認められていますが、摂餌量減少を伴う変化であったことから、ARfDの設定根拠とはしませんでしたということについて、浅野先生から了解しますということでコメントをいただいております。

37ページの4行目から(2)発生毒性試験(ラット)となります。母動物及び児動物ともに検体投与に関連した影響は認められませんでした。催奇形性は認められなかったとしております。

13行目から(3)発生毒性試験(ウサギ)となります。結果は表28に示されておりです。無毒性量は母動物で50 mg/kg 体重/日、児動物で350 mg/kg 体重/日、催奇形性は認められなかったとさせていただきます。

生殖発生毒性試験は以上となります。

○上路座長

ありがとうございます。

35ページからの生殖発生毒性試験ですけれども、堀本先生から36ページにコメントが出ています。表27で雄の網かけ部分の所見に関係して、繁殖に対する影響は認められなかったという結論に持っていくのに、何らかのコメントがなければ堀本先生としては受け入れがたいということだと思います。御説明をいただけますか。

○堀本専門委員

概要書のIV-264の試験データ、事務局はこちらを説明しないで背景データだけを説明されたのですが、もとのデータを見ていただきたいのですけれども、表5-6-1という親動物の精子検査及び卵巣検査結果の一番下の異常形態率なのですが、親動物のデータは0.05から0.2なのに、対照群でもF₁でも0.2、0.07、0.1とほとんど出ないところが、この試験では2コンマ何パーセントの異常が出ているということからいけば、当時のこの基準で行けば、恐らく非常に高い値が出ているのだろうなとは見えるのですけれども、今回出さ

れた背景データのデータを見ると、この当時と見ているものが、恐らくかなり基準が変わっているのではないかという気がします。

単純にはできないのですが、評価書のところで、できれば、36 ページの 2 ～ 3 行目「各投与群で認められた毒性所見が表 27 に示されている」の次に、10,000 ppm 投与群の F₁ 世代の雄で精子異常形態率の増加等が見られたが、受胎率、妊娠率、産児数等には検体投与による影響は見られなかったと一言入れておいて、最後に繁殖能に対する影響は認められなかったと結論づけたほうが、何も言わないで、いきなりこれというののもちょっとあれかなと思います。

○上路座長

結局、表 27 にこういう所見があるのにということですね。

○堀本専門委員

繁殖試験の中で出ているのに何も言わないで、いきなりというのはあれかなというので、一言入れておいて、最終的な結論としては、繁殖能に影響はないという形に持ってくればいいのではないかと思います。

○上路座長

繁殖能を判断するほかのファクターで投与による影響はなかったから大丈夫ですよという説明をいただければいいという御判断でした。ほかの先生方、堀本先生からの判断内容を出されましたけれども、いかがですか。福井先生。

○福井専門委員

はい。

○上路座長

事務局、この繁殖能に対する影響は認められなかったという判断はそのまま残す。それを残すための説明文章をきちんと書いてくださいという堀本先生からの御指示ですので、それは入れていただいて確認をお願いするということにさせていただきたいと思います。

堀本先生、それでよろしいですか。

○堀本専門委員

はい。

○上路座長

ありがとうございます。

ラット、ウサギの発生毒性試験については、堀本先生と福井先生、これでよろしいですか。

それでは、38 ページの遺伝毒性をお願いします。

○木村専門職

それでは、38 ページの 2 行目から 13. 遺伝毒性試験となります。結果は表 29 に示されているとおりとなっております。表中、若栗先生から小核試験、1 群の動物数を修正いただいております。また、事務局のほうで CD-1 マウスとしていたのですが、通常は ICR マ

ウスと記載しているため、事務局修正をさせていただいております。

結果は全て陰性であったことから、メトラフェノンに遺伝毒性はないものと考えられたとしております。

遺伝毒性は以上となります。

○上路座長

ありがとうございます。

若栗先生、コメントをお願いします。

○若栗専門委員

今、事務局のほうから御説明いただきましたように、試験の結果は全て陰性となっておりますので、本剤には遺伝毒性はないものと考えられたという結論になっております。

1点お願いしたいのですが、抄録の166ページのCHO細胞を使った突然変異試験のところの表題が復帰突然変異になっておりますので、そこが復帰ではなくて前進のほうなので、例えば事務局で作っていただいた表中の遺伝子突然変異試験のようなタイトルに変えていただければと思います。

以上です。

○上路座長

申請者のほうへの修正をお願いいたします。

○横山課長補佐

伝えます。

○上路座長

次に、その他の試験をお願いします。

○木村専門職

39ページの1行目から14. その他の試験となります。

2行目、(1) 28日間免疫毒性試験(ラット)となります。本試験において免疫毒性は認められなかったという結果となっております。

15行目から、こちらは三森先生から、発がんイニシエーション活性のほうが良いのではないかと。概要書のほうからイニシエーターと引っ張ってきたのですが、原語のほうがいニシエーションになっていましたので、こちらはイニシエーションに修正させていただければと思います。ラットの試験となります。メトラフェノン投与による発がんイニシエーション活性を評価するために行われた試験となります。

結果につきましては、26行目からあるとおり、メトラフェノンに発がんイニシエーション活性はないことが示されたという結果となっております。

30行目から(3) S期反応試験(ラット)となります。こちらはメトラフェノン投与による肝細胞増殖能を評価するための試験となっております。結果は表32に示されているとおりとなっております。20,000 ppm 投与群の雌雄で細胞増殖能亢進等が認められております。こちらは事務局のほうで記載整備をさせていただいております。

41 ページの 2 行目から (4) 肝酵素誘導能の検討 (ラット) となっております。メトラフェノン投与による肝薬物代謝酵素活性化能及びペルオキシソーム増殖誘導能を検討するために行われております。結果としましては、メトラフェノンは肝薬物代謝酵素合成を誘導するのが、ペルオキシソーム増殖を誘導しないことが示されたとしております。

その他の試験は以上となります。

○上路座長

ありがとうございます。

その他の試験が 4 本行われておりますけれども、ここについて何かコメント等がありましたら。特別にございませんか。

ないということで、全体を通しまして、何か御意見等がありますでしょうか。非常に順調にきましたが、よろしいでしょうか。申請者への要求事項は何も残っていないですね。

それでは、食品健康影響評価をお願いします。

○木村専門職

それでは、42 ページのⅢ．食品健康影響評価になります。

4 行目から、動物体内運命試験の結果、吸収率は低用量群で少なくとも 88.7%、高用量群で少なくとも 15.0%、主に低用量群では胆汁中、高用量群では糞中に排泄されたという結果となっております。臓器及び組織中残留放射能濃度は、 T_{max} 付近では主に消化管及び肝臓で高かったが、速やかに減少し、蓄積性は認められませんでした。未変化のメトラフェノンは、糞、肝臓、腎臓及び脂肪に認められたが、尿及び胆汁中からは検出されませんでした。主要代謝物として、G、I、J、L、P 及び Z 並びにこれらのグルクロン酸抱合体が認められております。

12 行目から、畜産動物、ヤギ及びニトワリを用いた動物体内運命試験の結果となります。10%TRR を超えて検出された代謝物は、R/AD、AB/AC/V、AJ、AK 及び AL でありました。

15 行目から、植物体内運命試験の結果となります。各試料中残留放射能の主要成分は未変化のメトラフェノンであり、代謝物として Z、L、Y などが認められたが、いずれも 10%TRR 未満でありました。

18 行目から、海外における作物残留試験の結果となります。メトラフェノンの最大残留値はホップの 34 mg/kg、代謝物 G、L 及び Z の最大残留値は小麦又は大麦のわらでそれぞれ 0.07、0.11 及び 0.30 mg/kg でありました。代謝物 Z の可食部における最大残留値は、大麦の穀粒で 0.02 mg/kg でありました。こちらは本文中の上路先生の修正に伴って、事務局で修正しております。

24 行目から、メトラフェノン投与による主な影響となります。投与による影響は主に肝臓（重量増加、小葉中心性肝細胞壊死等）及び腎臓（間質性腎炎等）に認められております。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められませんでした。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験及びマウスを用いた18か月間発がん性試験において、肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられました。こちらは先ほど、腺腫と癌の合計も本文に記載するというものでしたので、こちらはそのように修正させていただければと思います。

31行目から、暴露評価対象物質になりますが、農産物中の暴露評価対象物質をメトラフェノン（親化合物のみ）と設定しております。

各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の24.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.24 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定した。

また、メトラフェノ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、急性参照用量を設定する必要があると判断したとさせていただいております。

その下、ADI、ARfDについて、各国の設定状況を参考として記載させていただいております。

以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

本文の中で何かありますでしょうか。

○相磯専門委員

1つよろしいですか。25行目、毒性試験の結果ですけれども、腎臓の所見で間質性腎炎等とあります。これは2年間のラットの試験だと思います。これは間質性腎炎/慢性腎症として上がってきている所見ですので、/慢性腎症を入れていただきたいと思います。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

ほかにお気づきの点はございませんでしょうか。

○山添委員

言葉の問題だけで、41ページの16行目、メトラフェノンは肝薬物代謝酵素合成を誘導するは、間違いはないですが、通常は薬物代謝酵素を誘導ですので、合成は削除してください。

○上路座長

そうですね。ありがとうございます。

ほかに見落としはないでしょうか。

そうしますと、ADIについてもUSEPAともEFSAとも同じですね。ARfDも同じということで、非常にわかりやすい結果と言っていいのかわかりませんが、このような感じです。

特段なければ、まとめたいと思います。メトラフェノンの ADI につきましては、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の 24.9 をもとにして、安全係数 100 で除しまして、0.24 mg/kg 体重/日ということにしたいと思います。急性参照用量については、設定の必要はないということになるかと思います。

以上でございますけれども、問題ないでしょうか。今までの苦しかったのは何だったのでしょうかという感じですが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○上路座長

それでは、本日は結果がいっぱい出まして、本当にありがとうございました。

事務局のほうから最後に、これからのことをよろしくお願いします。

○横山課長補佐

まず、剤の進め方について、今、御審議をいただきましたメトラフェノンにつきましては、若干評価書に修正がございましたので、修正の上、先生方に再度御確認のため、メールでお送りさせていただきます。また、抄録の不備の御指摘については、事務局のほうで適宜対応させていただきます。

メチルイソチオシアネートのグループは、評価書案はもうお送りしません。事務局のほうで適宜修正して幹事会に進めさせていただきますので、よろしくお願いいたします。

以上です。

○上路座長

どうもありがとうございました。

○横山課長補佐

今後の開催日程について、お知らせいたします。本部会につきましては、年内はもう一回ございます。次回は 12 月 19 日金曜日の開催を予定しております。幹事会につきましては、12 月 3 日水曜日の予定でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

以上になります。

○上路座長

どうもありがとうございました。