

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第16回会合議事録

1. 日時 令和4年4月18日（月） 10:34～11:44

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（メトプロムロン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

平林座長、義澤座長代理、久野専門委員、栗形専門委員、小嶋専門委員、古武専門委員、杉山専門委員、八田専門委員、安彦専門委員、山手専門委員、渡邊（栄）専門委員、渡辺（雅）専門委員

（専門参考人）

中島専門参考人、松本専門参考人、山本専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、高山評価調整官、栗山課長補佐、横山課長補佐、糸井専門官、中井専門官、原田係長、落合専門職、三枝専門職、高橋専門職、町野専門職、宮木係員、川井技術参与

5. 配布資料

資料1 メトプロムロン評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 メトプロムロン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第16回農薬第三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、新型コロナウイルス感染症のまん延の防止のため、Web会議システムを利用して御参加いただく形で行います。

本日は、農薬第三専門調査会の専門委員12名、専門参考人3名に御出席いただいております。専門参考人といたしまして、中島専門参考人のほか、今回は前回審議に御参加いただいております松本専門参考人、山本専門参考人にも引き続き御参加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、以後の進行を平林座長にお願いしたいと思っております。

○平林座長

改めまして、どうぞよろしくお願ひいたします。

それでは、議事を進めます。

本日の議題は「農薬（メトプロムロン）の食品健康影響評価について」です。

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

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又は企業の知的財産については、漏らすことのないよう、お願ひいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第三専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてメトプロムロン農薬評価書案、

資料2として論点整理ペーパー、

机上配布資料を6点御用意しております、

机上配布資料1が松本専門参考人からのコメント、

机上配布資料2がメトヘモグロビンのデータ、

机上配布資料3が確認事項に対する回答、

机上配布資料4が松本先生からいただいた机上配布資料、

机上配布資料5が小澤専門委員からのコメント、

以上は前回の会議でもお配りさせていただいたものです。

また、今回、机上配布資料6といたしまして、ウサギの発生毒性試験の胎児吸収胚のデータを新たに御用意させていただきました。

資料としては以上でございます。不足等ございましたら、お申し付けいただければと思います。よろしいでしょうか。

本日はWeb会議形式で会議を行います。注意事項につきましては、第15回会合でも御説明されておりましたが、第16回会合から御参加の先生方もいらっしゃると思いますので、簡単に3点御説明させていただきます。

まず1点目、カメラは基本的にオンにさせていただくようお願いいたします。マイクは、

発言されないときはオフにさせていただいて、発言のときだけオンにさせていただくようお願いいたします。

発言時でございますが、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。お手元にカードがない場合は、ソフトウェアの挙手機能を使用して挙手いただくことも可能です。事務局又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、冒頭にお名前を御発言いただいた上で御発言を開始してください。御発言後はマイクをオフにいただければと思います。

3点目、接続不良時でございますが、議論内容が分からないような状態が続くようでしたら、お手数ですがチャット機能などを使用いただきまして状況を事務局までお伝えください。また、切断されてしまった場合などは再度入室をお試しいただければと思います。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくようお願いいたします。

○平林座長

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。

以上です。

○平林座長

先生方、御提出いただきまし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（メトブロムロン）の食品健康影響評価について」を始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明をお願いします。

○町野専門職

よろしくようお願いいたします。

資料1を御覧いただければと思います。農薬評価書案（メトブロムロン）でございます。

経緯を御説明いたします。3ページをお願いいたします。審議の経緯でございますけれども、本年1月に厚生労働省から要請事項の説明がございまして、昨年度末の3月に1回目の御審議をいただきまして、今回、2回目の御審議をいただくものでございます。前回の審議ですけれども、慢性毒性試験、発がん性試験までと、あとは遺伝毒性試験について御審議をいただきましたので、今回、引き続き、生殖発生毒性試験、その他の試験を御確認いただきまして、最終的に食品健康影響評価の御審議をお願いできればと考えております。

農薬の概要について御説明いたします。6ページをお願いいたします。用途は除草剤でございまして、化学名、分子式、分子量、構造式は記載のとおりでございます。

開発の経緯でございますけれども、メトブロムロンは尿素系除草剤でございまして、光化学系IIのプラストキノンによる電子伝達を阻害することで雑草を枯死させると考えられているものでございます。海外でもヨーロッパにおいて登録がございまして、今回、農薬登録申請の新規申請がなされているものでございます。

お進みいただきまして、7ページをお願いいたします。各試験の概要でございます。

まず1. 動物体内運命試験でございますけれども、こちらは審議済みでございまして、今回、古武専門委員、中島専門参考人から特段の意見はない旨を頂戴してございまして、ほかにコメント等はないところでございます。

続きまして、ページをお進みいただきまして、16ページの17行目から、2番としまして植物体内運命試験でございます。こちらに関しましても前回審議済みでございまして、渡邊栄喜専門委員から、追加の意見はございませんという旨を頂戴してございまして、

そのほか環境中の試験に関しましても特段ございませんで、ページをお進みいただきまして、24ページ、17行目のところから一般薬理試験、毒性の試験になります。

まず、義澤専門委員から、追加のコメントはございませんと頂戴してございまして、

一般薬理試験でございますけれども、事務局で新たに追記した箇所がございまして、26ページをお願いいたします。3行目、4行目に脚注を追記してございまして、前回一般薬理試験に関しまして循環器系、呼吸器系、腎機能に関する影響試験で認められた結果につきまして、毒性学的な意義が不明と考えられたことから、ARfDのエンドポイントとしなさいと御判断いただきまして、そちらが評価書案でも分かるようにしてはどうかということで、脚注にその旨追記をさせていただいております。こちらにつきまして、松本専門参考人から確認の旨を頂戴してございまして、こちらの記載について御確認をいただければと思います。

それからほかの毒性試験につきまして審議済みでございまして、事務局のほうで追記した箇所、30ページをお願いいたします。亜急性毒性試験の前のところでございまして、今回、メトヘモグロビン増加に関する評価についてということで記載案をお示しさせていただいております。前回の審議で、メトヘモグロビンの増加について、各試験で測定がされてございまして、どこから毒性とするかということで御審議をいただいたところでございました。

各試験どのように判断したかというのが分かるように、評価書案にこのような形でまとめを記載してはどうかということで、今回、記載案を示させていただいておりますので、こちらを御確認いただければと思います。

2行目からでございますけれども、本剤の毒性試験において認められましたメトヘモグロビンの増加につきまして、農薬第三専門調査会は、残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方を参考に、各群における平均値のほかに、個体別の

測定値ですとか試験実施施設の背景データ、対照群の値、統計学的有意差の有無を考慮して総合的に判断を行ったというような旨でまとめさせていただいております。

こちらにつきまして、久野専門委員、小嶋専門委員、平林専門委員、山手専門委員、松本専門参考人から、確認、御了解の旨頂戴をしております。こちらを御審議いただければと思います。

そのほか毒性試験につきましては、生殖発生毒性試験の前まで御審議済みでして、事務局での追記事項、それから専門委員、専門参考人から追加の修正等は特段いただけていないところでございます。

まずはここまで御審議いただければと思います。よろしくお願いたします。

○平林座長

ありがとうございます。

では、まず、審議済みではございますが、動物体内運命試験について、コメントはないと伺っておりますが、大丈夫でしょうか。よろしゅうございますか。

その次、植物体内運命試験についても審議済みでございまして、特にコメントはないということでございますが、よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

そうしますと、追記がございまして、急性毒性試験のところの判断に追記をしております、26ページでございますが、こちらにつきましては、松本先生からは確認されたという御意見をいただいておりますが、ほかの毒性の先生方もこれでよろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

続きまして、30ページ目、メトヘモグロビンの増加に関する評価について、事務局から追記をしていただきました。これにつきましても先生方から皆さん御了承の御意見をいただいておりますけれども、追加のコメント等ございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

そうしますと、ほかに何かお気づきの点、言い忘れた点等ございますか。特にないようでしたら、生殖発生毒性のほうに進めたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

では、事務局、よろしくお願いたします。

○町野専門職

そうしましたら、40ページをお開きいただければと思います。5行目からが12. 生殖発生毒性試験でございます。

まず1つ目の試験としまして、2世代繁殖試験、ラットの試験でございます。結果は下から次のページにかけての表46にまとめられてございまして、無毒性量ですけれども、親動物ではP世代の雌雄で15 ppm、F₁世代の雄で50 ppm、雌で15 ppm、児動物は雌雄とも最高用量の150 ppmであると考えられたという記載案としておりまして、生殖能に対する

影響は認められなかったと記載をしております。

41ページの2行目から、事務局から事前に3点お伺いをしております。まず1点目でございますけれども、15 ppm以上投与群のF₁親動物の雌におきまして、MCV増加が認められております。こちらは15と50 ppm投与群において統計学的有意差が認められておりますけれども、5%未満の変化であること、それから、RBC、ヘモグロビンですとかヘマトクリットなどの関連性のパラメータに変化がみられないことから毒性所見としない案として御提案をしております、こちらはいずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

また、2番目といたしまして、15 ppm以上投与群のF₁親動物の雄における脾臓のヘモジデリン沈着でございますが、用量相関性がないことから毒性としない案としておりました。こちらにつきましても、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見頂戴しております。

また、3番目でございます、こちらはヘモグロビン増加についてでございます。ヘモグロビン増加につきまして、ヘモグロビンのデータを机上配布資料2として御用意しておりますので、そちらと併せまして御確認いただければと思います。

机上配布資料2の15ページからが2世代繁殖試験のデータでございます。まず、15ページのところがP世代の雄、16ページが雌、17ページがF₁世代の親動物の雄、18ページが雌のデータとなっております。

毒性としているところでございますけれども、150 ppmのところでは雌雄ともに有意差が認められておりますけれども、雄のデータですとどちらも1を切るようなデータでございます、一方で雌のほうはどちらの世代も1.8ぐらいで有意差がついているということでございまして、毒性としているところとしては、雌のほうだけ、今はまとめさせていただいております。

また、こちらがARfDのエンドポイントとなるかどうかでございますけれども、こちらは測定時期が投与開始6.5か月後ということでございまして、現時点では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、エンドポイントになるかどうかにつきましては、いずれの専門委員、専門参考人からも、変更しない案で御同意の御意見を頂戴しているところでございます。こちらを御審議いただければと思います。

続きまして、評価書案にお戻りいただきまして、41ページの4行目からお願いいたします。ラットの発生毒性試験でございます、結果は、次のページの表47におまとめしております。無毒性量としましては母動物で10 mg、胎児で30 mgであると考えられたとまとめられておまして、催奇形性は認められなかったとしております。

こちらは事務局から事前に4点御質問させていただいております。まず1点目でございますけれども、補正体重増加量についてでございますが、報告書を確認いたしまして、補正体重増加率ということでございましたので、評価書案では補正体重増加率というふうにまとめまして、脚注でどのように計算しているかというのを記載させていただいております。

す。こちらはいずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

また、その体重でございますけれども、どこから毒性とするかということでございますが、30 mgの母動物におきまして、25%の減少がみられるということ、それから90 mgですと統計学的に有意な減少も出ているということで、30から毒性とする案とさせていただきます。また、併せて摂餌量につきましても、グラフのデータしかないところがございますが、30 mg以上投与群で10%以上の減少がみられる時期があるということでございまして、30からどちらも毒性とする案として御提案させていただきます。こちらにつきましても、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

3番目といたしまして、体重増加量と摂餌量減少について、ARfDのエンドポイントとなるかどうかでございますが、詳細なデータがないことから、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。いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

4番目といたしまして、90 mgの胎児で認められております胸椎ダンベル状椎体、それから13肋骨未骨化についてでございますけれども、こちらは発育遅延を示す所見ではないかと考えまして、母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少に伴う二次的変化を考えまして、ARfDのエンドポイントとしない案として御提案をさせていただきます。

こちらはまず、山本専門参考人から御意見を頂戴しておりますけれども、90 mgのところの胎児の体重をみると減少していないということでございます。ドシエ138ページにデータがございますので、そちらを御確認いただければと思います。

胸椎ダンベル状椎体及び13肋骨未骨化が発達遅延を示す所見であったとしても、胎児体重を指標にすると発達遅延を誘発するとは考えにくいということでございまして、本試験からはっきりと分かりませんが、発達遅延とは言い切れないかと思っておりますと御意見を頂戴しております。

43ページにお進みいただきまして、栗形専門委員から御意見いただいておりますけれども、胸椎ダンベル状椎体は正常でもよく発現するという。それから、13肋骨未骨化も肋骨欠損ではないために発達遅延と考えますと御意見を頂戴しております。ARfDの対象にするには本実験では難しいと考えますとコメントを頂戴しております。

また、八田専門委員からは、胸椎ダンベル状椎体、13肋骨未骨化については発育遅延としてよいと思っておりますとコメントを頂戴しております。

また、安彦専門委員からは、ドシエの320ページを御覧いただければと思います。こちらで胸椎ダンベル状椎体を持つ胎児がみられた腹数について、用量依存的に増えているということですが、一腹当たりのダンベル状椎体出現頻度はあまり上がっていないということでございまして、状態のよくない母体の出現頻度が上がり、その二次的影響で骨化遅延個体の頭数が増えたと考えますというふうにコメントを頂戴しております。こちらは様々御意見を頂戴しておりますけれども、胎児で認められました所見につきまして、ARfDのエンドポイントとなるかどうか、御審議をいただければと思います。

続きまして、43ページの2行目からウサギの発生毒性試験でございまして、結果を表48にまとめてございます。無毒性量は母動物、胎児とも30 mgであると考えられた、催奇形性は認められなかったとする案としております。

こちらは事務局から1点お伺いをしておりまして、100 mgのところの胎児で認められております生存胎児数減少について、ARfDのエンドポイントとする案として御提案をしておりますけれども、同用量群の母動物におきまして、死亡ですとか体重減少等も認められておりますことから、エンドポイントとなるかどうか、御検討をお願いしております。

まず、山本専門参考人からでございますけれども、早期吸収胚がかなり増加していることから、投与開始時の影響が大きいと思われましてということで、エンドポイントと考えることは可能かと思ひますとコメントを頂戴しております。机上配布資料6にデータを御用意しておりますので、そちらを御確認いただきながら御紹介できればと思ひます。

机上配布資料6の1ページ目にサマリーデータを御用意しておりまして、生存胎児数が大分減り出すということで、3行目辺りにお示ししております。早期吸収胚につきましては、下のほうに進んでいただきまして、“resorptions”というところがございまして、その“early”というところが早期吸収胚のデータとなっております。コントロールと10 mg、30 mgはいずれも8、100 mgのところは17となっております。

続きまして、栗形専門委員からのコメントを御紹介させていただきますけれども、多くの死亡胚・胎児が早期吸収胚であることから、ある程度、胎児の死亡時期は限られるということでございますが、100 mgで母動物にも死亡、体重減少等が観察される用量ということで、二次的な影響もあったのではないかと考えられるということでございまして、ARfDのエンドポイントにすることは難しいと思ひますとコメントを頂戴しております。

また、八田専門委員からは、仮に早期吸収胚が統計学的に明らかに増加したのであれば、早期吸収胚の増加をARfDの根拠として採用してもよいと思ひますといただいております。しかし、有意差が認められるのは生存胎児数だけということでございましたけれども、こちらは報告書のほうを確認いたしますと、早期吸収胚のところ、統計学的処理が実施されていないということでございまして、先ほど机上配布資料6でお示しましたデータのみとなっております。

安彦専門委員からは、試験成績で個体別のデータまで御覧いただいております。個体別のデータも机上配布資料6の2ページから御用意しております。安彦専門委員のコメントを御紹介いたしますと、最高用量群の早期吸収胚18個体のうち、多くの個体が2腹に集中しているということでございまして、データですけれども、100 mgのところは机上配布資料6の5ページでございまして、多い個体がこちらのデータですけれども、一番左端に個体番号が書いてございますが、63番であったり74番というのが早期吸収胚が多く認められている個体かなと思ひますが、このようなところを御覧いただいております。この2腹の母体状態が大きく悪化したことによる二次的な影響と思ひますということでコメントを頂戴しております。母体のデータでございまして、一般症状の個体別データはご

ざいませんが、体重のデータがございましたので、そちらも机上配布資料の6ページから100 mg投与群の各母体の体重についてデータを御用意しております。

6ページ、7ページ、8ページが体重のデータ、9ページからが体重増加量のデータとなっておりまして、最後に12ページには子宮重量と体重データを計算しているデータもございましたので、そちらも御用意をしております。

このようなデータを御用意しておりますので、こちらの生存胎児数減少について、ARfDのエンドポイントとなるかどうか、御意見を頂戴できればと考えております。

生殖発生毒性試験につきまして、以上でございます。よろしくお願いいたします。

○平林座長

ありがとうございました。

では、お戻りいただきまして、2世代繁殖試験について、これは事務局から3点御質問がございましたが、いずれの質問に対しても先生方は御同意ということでございます。特にここに追加はございませんでしょうか。

特にないようでしたら、次に42ページ、発生毒性試験に移りたいと思います。ここでは4点御質問をいただいておりまして、そのうちの1から3までは特に先生方、御異論ないようございまして、最後のARfDのエンドポイント、あるいはこの所見が発育遅延を示す所見であるかどうかといったようなところかと思っておりますので、まず、山本専門参考人から御意見を頂戴できますでしょうか。

○山本専門参考人

山本でございます。ほかの3人の先生がエンドポイントにならないとおっしゃっていますので、特段異論をすることではございませんが、私としては、母体の摂餌量が減っているのも理解し、それから幾分補正体重が減少しているのも考えた上で、胎児の体重が全く変化していなかったということを根拠としてこのように御意見を申し上げました。

これまでこのような肋骨の未骨化とか、こういったことが発達遅延のあかしであるということは皆さんがよくおっしゃっていたので理解はしております。ただし、そのときは胎児体重も減少していて、だから発達遅延であるというふうにおっしゃっていたので、それも考えた上で、今回はほかにほとんど何ら毒性の所見がみられないにもかかわらず、ここだけ出てきたので、これがエンドポイントになるのではないかなと思いましたが、でも、情勢としてはエンドポイントにならないというところかなと思っております。

以上です。

○平林座長

いや、これは多数決で決めるものではございませんので。

ほかの先生方、御意見ございませんでしょうか。栗形先生、いかがですか。

○栗形専門委員

栗形です。山本先生、御意見ありがとうございます。山本先生がおっしゃったとおり、大体、胎児体重が低くなると骨化遅延が起きるので、それが非常に分かりやすいのですけ

れども、実際は胎児体重が落ちていなくても骨化遅延というか、普段認められている骨化が認められないということはよくございます。もし骨化に何かこの剤の影響があるとする
と、ここの部位ではないところにあってもいいのかなと思いますし、やはり私といたしま
しては、一番起きやすいところに起きていて、胎児体重までは影響はなかったけれども、
少し発達が遅れているのかなというふうに私はデータを読みました。

それから、ARfDの対象になるかということなのですからけれども、やはり骨の発生の一連、
ソマイトから椎骨とか肋骨、肋軟骨になる一連の発生から考えますと、1回で起き得るか
というやはり難しいかなと私は判断いたしました。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

ほかの先生方はいかがですか。八田先生、いかがでしょうか。

○八田専門委員

八田です。私も栗形先生が今お話しされたことと大体同じです。特にARfDの設定の根
拠ということに関して言うと、影響が出ているのは出ていると考えていいかなと思うので
すけれども、あまりふさわしくない所見なのかなと考えました。

○平林座長

ありがとうございます。

安彦先生はいかがですか。

○安彦専門委員

安彦です。ありがとうございます。私も事務局案に賛同ということで書かせていただき
ました。やはりコントロール、未投与群で6腹とかなりの数が出ているということが難
しいところかなと私も思っております。

確かに胎児体重の影響がないように見えるというのは御指摘のとおりなのですが、
個人的な考えとしては、これは個別別の体重まではさすがに出ないで、全体の平均
しかないということで、このぐらいの差だと漏れてしまうということもあるのではないか
と思っています。

コメントに出ささせていただきました脚注cのところ、これは増えているのはむしろダンベル
状椎体がみられた腹の数のほうで、それにほぼ比例するような感じで増えているという
ことで、もともと母体の状態のばらつきで1匹とか2匹、ダンベル状椎体が出るようなこ
とはあるのだけれども、この状態のばらつきが何となく底上げされて、この剤の影響によ
って状態の悪い母体が出やすくなったようなことで、それによって影響を受けたのではな
いかということについてはこの基データを見たところから感じた次第です。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

山本先生、いかがでしょうか。

ありがとうございます。

そうでしたら、ここは事務局案どおりとさせていただければと思います。ありがとうございます。

続きまして、(3)のウサギの発生毒性についてでございます。これにつきましては、事務局から100 mg/kg体重/日投与群において認められた生存胎児数減少について、ARfDのエンドポイントとしましたけれども大丈夫ですかという御意見でありまして、ここも少し御意見が分かれているようなので、御意見を頂戴したいと思いますが、まず、山本先生からお願いできますか。

○山本専門参考人

山本です。すみません。これについては撤回します。

○平林座長

撤回ですか。

○山本専門参考人

はい。撤回です。皆さんの御意見も考えて、今日の事務局からの御意見も拝見して、エンドポイントにはならないというほかの3名の先生方の御意見に同意させていただきますので、撤回します。

○平林座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、御追加のコメント等はございますでしょうか。よろしゅうございますか。

安彦先生、お願いします。

○安彦専門委員

山本先生、どうもありがとうございます。今回、基データのほうを拝見してコメントをつけさせていただきまして、まず1つ、訂正なのですが、早期吸収胚18個のうち12個がと書きましたが、これは13個の誤りでした。

この基データのほうを見ますと、とにかく多くの吸収胚がこの2腹、63と74に集中していると。ほかの個体の着床数とか生存胎児数を見ますと、それほど影響を受けているように見えないということもあって、死亡する個体もいるほどのドーズですので、この63、74の2匹がかなり影響を受けて、それによって胎児がみんな死んでしまったのではないかなと考えた次第です。

あと、ARfDのエンドポイントの件なのですが、EFSAが例えば摂餌量ですとか体重の増加抑制ということのエンドポイントに取っているということですので、そちらにしたら適当なのではないかなと個人的には感じた次第です。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

そうすると、つまり、安彦先生の御意見だと、生存胎児数の減少は取らなくていいけれども、摂餌量が減少したとかそういったことについては取ったほうがいいのではないかという御意見ですか。

○安彦専門委員

そうです。胚の吸収が早期ということで、山本先生がコメントいただいたように、早期の投与開始時の影響というのは何かしらあるのではないかと思います。ただ、それを反映するようなエンドポイントが何かないということになると、はっきり言えることがないような気がするのですけれども、EFSAとしては、摂餌量とか体重増加を取っているということでしたので、そちらを取るという方法はないのかなということを感じた次第です。

以上です。

○平林座長

ありがとうございました。

葉形先生、いかがでしょうか。

○葉形専門委員

葉形です。すみません。安彦先生の声あまりよく聞こえなかったのですけれども、EFSAは餌と体重をARfDの対象にしているから、我々も本試験でというか、安彦先生はそれを対象にしたほうがいいのではないかという御意見でよろしいでしょうか。

○安彦専門委員

音声が悪くて申し訳ありません。EFSAがということでは特にないのですけれども、投与の影響を見るということで、早期の影響ということで摂餌量、体重増加抑ということを取る方法がもしあるのであれば、取るとすればむしろ生存胎児数ではなくてそちらかなという気がしております。

以上です。

○葉形専門委員

葉形です。机上配布資料6の6ページが例えば母動物の体重の個別データで、0、2、4、6、7というのが妊娠日ですよね。この試験の投与量の開始が6からなので、6のところは投与開始前で、7が投与翌日になりますが、平均値を見ましても投与前が2,374 gに対して、投与7日が2,368.94 gで、この後、机上配布資料の7ページ、今度は8日がなくて妊娠9日で2日後になりますが、減ってはいるのですけれども、投与開始はこんなものかなというふうに葉形は考えます。すなわち、あまり積極的にARfDの根拠になるほど体重は減っていないのではないのでしょうかというふうにも思いますが、八田先生、いかがでしょうか。

○八田専門委員

八田です。今ちょっとこれを拝見してみて、例えば6からでもいいのですけれども、それに対して7、8、9というところは体重の減少とか増加抑制でもいいのですけれども、これは有意に減少していると言っていいのですかね。私はないような気がするのです。葉形

先生がおっしゃっているように、この数字を見ますと確かに少しずつ減っていると言ってもいいのかなとは思いますが、急性の影響というよりは、だらだらと投与期間にわたって少しずつ食事量が減っていったという感じで、急性参照用量として影響を見ていくようなそんな差が、これは統計はされていないのですかね。

○平林座長

表48を見ますと、体重減少と増加抑制については妊娠14日以降と書いてございます。

○八田専門委員

ですので、いわゆる急性というよりは、だから、影響としてはあると思うのですが、ARfDの設定の根拠にするという意味合いでは私はあまり積極的に採用しなくてもいいのではないのかなと考えました。

○平林座長

山本先生、挙手されてましたよね。

○山本専門参考人

体重はドシエの324ページに表がありまして、そこに有意差が妊娠14日目に出ていることが出ています。摂餌量はいきなり減っていますが、摂餌量の減少だけでいかないですよ。前にここに表をつくったのですけれども、すごくがんと減っているのです。みんな減っていますけれども、100 mg/kgですごく減っているのです、摂餌量減少は急激にしているのですけれども、でも、それがARfDのエンドポイントとはならないと思うので、そうすると結局、エンドポイントにはしにくいかなと考えます。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

安彦先生、いかがですか。

○安彦専門委員

音声大丈夫でしょうか。色々ありがとうございます。私は14日以降というところが投与時期からさほど離れていないというふうに思ってしまって、これは取れるのではないかと思ったところがあるかと思えます。確かに直後ということと言うと、さほど変化はしていないということで、これは申し上げましたけれども、ARfDのエンドポイントにはしにくいかなということに同意いたします。ありがとうございます。

○平林座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがですか。毒性の先生方もよろしゅうございますか。

では、この点につきましては、ARfDを根拠にしないということで、事務局案とは違いますね。そこは直していただきたいと思えます。

ほかに生殖発生毒性で言い残したことは何かございますでしょうか。特にないようでしたら、では、事務局、審議済みではございますが、遺伝毒性のほうの説明をお願いいたし

ます。

○町野専門職

ありがとうございます。44ページをお願いいたします。2行目からが遺伝毒性試験でございますけれども、審議済みでございますして、今回、杉山専門委員、渡辺雅彦専門委員から特段コメントを頂戴しておりません。

○平林座長

ありがとうございます。

杉山先生たち、よろしゅうございますでしょうか。大丈夫ですか。

では、続けてください。

○町野専門職

そうしましたら、47ページをお願いいたします。10行目からその他の試験でございますして、まず1つ目の試験が4週間反復投与、それから9週間回復試験、ラットの試験でございますして、こちらはラットにおける精巣と赤血球への影響を確認する目的で実施がされております。認められた所見は次のページの表52におまとめしておりますして、250 ppmで血液の影響ですとか、50 ppmからも網状赤血球の増加などが認められております。精巣につきましては、検体投与による影響は認められなかったという結果でございます。

47ページの21行目から27行目にかけての本文でございますけれども、義澤専門委員から記載整備をいただいております。

また、所見に関しまして、48ページの7行目からの【事務局より】を御覧いただければと思います。2点お伺いしておりますして、まず1点目としまして、トータルビリルビン、ナトリウム及びクロール増加について、背景データの範囲内でほかに関連する所見が認められないことから毒性所見としない案として御提案をしておりますして、こちらにつきまして、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

また、2番目としまして精巣への影響についてでございますけれども、精巣管変性が50 ppm投与群で1例、250 ppmで2例認められておりますけれども、試験実施施設の背景データの範囲内であり、毒性所見としない案として御提案をしております。こちらにつきましても、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

また、義澤専門委員から表53のデータは4週投与終了時点での所見であることが分かるようにしたほうがよいということで御意見いただいておりますして、事務局のほうで48ページの4行目に脚注でその旨追記させていただいております。

休薬の結果につきましては、47ページの25行目の後ろから記載をしておりますして、認められた毒性所見のうち、血液学的検査及び生化学的検査による所見は投与終了4週、8週で実施した検査において認められず、脾髄外造血亢進については、休薬により回復したということで記載をしております。こちらについて記載を御確認いただければと思います。

続きまして、49ページに2つ目の試験、Hershberger試験でございますして、メトブロンムのアンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用について検討されております。結果としま

しては、10行目の後ろから書いてありますけれども、メトブロムロンはアンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用を有しないと考えられたとまとめております。こちらについては特段御意見を頂戴していないところでございます。

その他の試験につきまして、以上でございます。

○平林座長

ありがとうございます。

まず、4週間反復経口投与9週間回復試験でございますが、表52はこの4週間投与直後の所見がまとめられているというところで義澤専門委員から御追記をいただいております。ありがとうございます。事務局からの質問は1と2と2つございますが、いずれも先生方から御同意の御意見をいただいておりますが、特に追加の御意見はございますでしょうか。ございませんでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、その他試験については、その後、Hershberger試験等もございますが、特に御追加の御意見等はございますか。

ありがとうございます。ないようでしたら、事務局、続けてください。

○町野専門職

そうしましたら、50ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

まず4行目からラットの動物体内運命試験の結果をおまとめしております。吸収率は低用量で少なくとも82.1%、高用量で少なくとも69.2%で、残留放射能濃度につきましてはT_{max}付近では肝臓、腎臓、膵臓、副腎及び血球で高いと記載しております。また、主に尿中に排泄されるということでございまして、尿中に未変化のメトブロムロンは認められず、主要成分としては記載のような代謝物が認められておりまして、糞中につきましては未変化のメトブロムロンが認められず、代謝物については代謝物VII、そのほかにIIIなども認められているということでございます。

また、血漿、肝臓、腎臓中の成分でございますけれども、未変化のメトブロムロンが僅かに認められ、主要成分としてはI、III、Xが認められたという記載をしております。

14行目からが植物体内運命試験の結果でございますけれども、主な成分としては、未変化のメトブロムロンが認められたほか、10%TRRを超える代謝物としまして、I、III、XVI、XVIII、XIXが認められたと記載をしております。

17行目からが作物残留試験の結果でございますけれども、メトブロムロンと7種類の代謝物、I、II、III、XVI、XVII、XVIII、XIXを分析対象化合物として実施されておりました、いずれの作物におきましてもメトブロムロン、代謝物の残留値は定量限界未満であったと記載をしております。

また、20行目から各種毒性試験の結果を記載しております、まずメトブロムロン投与による影響ですけれども、主に血液、溶血性貧血に認められたと記載をしております。こちらにつきまして、事務局から御質問しております、検体投与による影響としまして脾

臓や肝臓などでも造血亢進であったりヘモジデリン沈着などが認められておりますけれども、貧血の二次的変化と考え、記載しない案として御提案をしております。こちらにつきまして、久野専門委員、平林専門委員、松本専門参考人、山手専門委員、義澤専門委員、小嶋専門委員から、御同意の御意見を頂戴しております。

また、21行目に記載してはありますが、神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったとまとめておりますが、こちらは神経毒性についての記載につきまして、51ページの上のところで事務局から今回御確認をお願いしております。前回の審議におきまして、急性神経毒性試験の結果としまして、明らかな急性神経毒性は認められなかったと御判断をいただいております。こちらは食品健康影響評価におきましても、本剤の影響として神経毒性は認められないとの記載をしてもよいかどうか、念のため御確認をお願いしております。

こちらは久野専門委員、小嶋専門委員、平林専門委員、山手専門委員、松本専門参考人から御意見を頂戴しております。記載してもよいということで頂戴しております。山手専門委員からは、急性神経毒性試験を含め、神経毒性を示唆する所見はないと思っておりますとのコメントも頂戴しております。

続きまして、51ページの2行目からばく露評価対象物質に関する記載でございます。まず、植物体内運命試験におきまして、代謝物I、III、XVI、XVIII、XIXが10%TRRを超えて認められております。そのうち代謝物I、IIIにおきましては、ラットにおいても認められまして、毒性試験も急性経口毒性試験、亜急性毒性試験が実施されておまして、結果、メトブロムロンと同程度というふうに記載をしておまして、遺伝毒性の結果もいずれも陰性ということでまとめております。

また、代謝物のXVI、XVIII、XIXはラットでは認められない代謝物でございますけれども、代謝物XVIが代謝物III、代謝物XVIIIが代謝物I、代謝物XIXがメトブロムロンのそれぞれグルコース抱合体ということでございますのと、代謝物I、III、XVI、XVIII、XIXは作物残留試験でも分析されてございまして、そちらの結果、全ての作物において定量限界未満であったということもございまして、そちらを記載しております。

以上を踏まえまして、農産物中のばく露評価対象物質をメトブロムロン（親化合物のみ）と設定する案として御提案をしております。

こちらにつきまして、渡邊栄喜専門委員から、ばく露評価対象物質の選定根拠については、本パラグラフで適切に整理されているので同意しますと御意見を頂戴しております。

申し訳ございません。1点修正ですけれども、6行目の後ろのほうで点が1つ多くございましたので、そちらは削除させていただければと思います。

続きまして、12行目からがADI、ARfDに関するところでございます。まず、ADIにつきましては表13、ARfDは表54にまとめてございますので、まず、表53を御覧いただければと思います。55ページと56ページにまとめてございます。そのうちラットとマウスの28日間亜急性毒性試験を御覧いただければと思います。それぞれのページの一番上でござい

ますけれども、結果としまして、無毒性量が設定できておりませんが、ほかのより低用量で長期間実施された試験、ラットですと2年間慢性毒性試験、マウスですと24か月の発がん性試験がそれぞれ実施されてございまして、無毒性量が得られているという結果でございまして、そのことを踏まえてラット及びマウスにおける無毒性量が得られていると考えられたとしております。

申し訳ございません。51ページにお戻りいただければと思いますけれども、最後のところ、ラットにおける無毒性量は記載しておりますけれども、こちらはラット及びマウスの誤りでございましたので、そちらを追加させていただければと思います。

それを踏まえまして、表53を御覧いただきますと、最小値となりますのがイヌを用いた1年間慢性毒性試験の0.46が最小となりまして、これを根拠として安全係数100で除した0.0046をADIとするとして御提案をしております。

続きまして、ARfDですけれども、こちらは57ページに表54としてまとめております。先ほどウサギの発生毒性試験につきましてはARfDのエンドポイントとしないと御判断いただきましたので、こちらは削除させていただければと思います。また、イヌの1年間慢性毒性試験のところでございますけれども、前回の審議におきましてハインツ小体につきましては蓄積性なども考えられるということで、ARfDのエンドポイントには適さないのではないかと御意見も頂戴しておりましたので、こちらは削除で御提案をさせていただいております。

今の案ですと、イヌの1年間慢性毒性試験でみられておりますメトヘモグロビンの増加をエンドポイントとしまして、1.59を100で除しましたARfD、0.015で御提案をさせていただいております。

こちらのメトヘモグロビン増加につきまして、事務局から事前にお伺いをさせていただいております。52ページまでお戻りいただきまして【事務局より】を御覧いただければと思います。今回、単回投与におきましてメトヘモグロビン増加の影響を確認した試験が提出されていないということでして、反復投与で早くても4週時の測定結果となるということで、こちらはどのように判断するかということで前回は御審議いただいたところでございます。

前回、イヌの1年間慢性毒性試験のところエンドポイントと一旦するというところで御判断いただいたところでございまして、そのように整理してよいかということで御審議をいただければと思います。

コメントを御紹介させていただきます。久野専門委員からは、事務局案に同意の御意見を頂戴しております。

また、松本専門参考人からは、この考え方でよいということ、それから、今回新たに体内分布の特徴として、血球に結合して減衰が遅い、それから、メトブロムロンの投与により各毒性試験においてメトヘモグロビン上昇がみられますけれども、いずれも程度は低いと考えられる。ただし、経時変化など短時間内のメトヘモグロビン変動は確認できていな

いということで御意見を頂戴しております。なお、慢性毒性/発がん性試験、生殖発生毒性試験の実施年がかなり古いものが含まれることにも注意が必要と思いますと御意見頂戴しております。

また、山手専門委員からは、イヌでも御意見いただいておりますけれども、単回投与で起きるかは正直なところ分からないということでございますが、メトヘモグロビンは1回の投与でも毒性量であればそのような反応が生じると考えますという御意見を頂戴しております。

また、義澤専門委員からは御提案に賛成、単回投与による可能性を否定できるデータはないということで御意見を頂戴しております、個人的には起こらないと思いますがともいただいております。

平林専門委員からは、このデータを根拠にするのは難しいとは思いますが、否定もできませんので、安全側に立った判断ということで、同意しますと御意見を頂戴しております。

また、山本専門参考人からは、個人的には、投与4週時の変化をARfDのエンドポイントとするのは賛同できませんとコメントを頂戴しております。

また、小嶋専門委員からは、事務局案に同意いたしますということでコメントを頂戴しております。こちらはこのようなコメントを頂戴しておりますけれども、メトヘモグロビンの増加についてどう判断するかということで御意見を頂戴できればと思います。

食品健康影響評価については以上でございますけれども、58ページをお願いいたします。別紙1に渡邊栄喜専門委員から化学名の修正を2点ほどいただいておりますので、そちらを御紹介させていただきます。

事務局からの説明は以上でございます。よろしく願いいたします。

○平林座長

ありがとうございます。

では、食品健康影響評価、50ページにお戻りいただきまして、まず、各種毒性試験の結果からの記載でございます。血液、溶血性貧血に認められたということでまとめられておりますが、それ以外に二次的と考えられるような脾臓ですとか肝臓の所見等は記載しなかったという事務局案になってございまして、その案につきましては、先生方から御同意をいただいております。よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

続きまして、神経毒性が認められなかったというおまとめをいただいておりますが、これにつきましても、明らかな急性神経毒性は認められなかったということを急性神経毒性試験の結果から判断を私どもでしたと前回してございまして、それに基づいて記載がされておりますけれども、改めまして皆様方にお伺いしたところ、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。これもよろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

その次、ばく露評価対象物質の選定根拠につきましては、渡邊先生のほうから適切に整

理されていて同意ということをお願いしております。特に追加はよろしゅうございますか。
ありがとうございます。

そうしますと、まずADIの根拠につきましては、これはこれでよいかと思いますが、そこについては特に御意見は頂戴していません。

次に、ARfDの根拠でございます。これにつきましては、前回、暫定的に認めてもよろしかろうというような御判断を頂戴したところではございますが、改めまして、まず、松本先生、御説明をいただけますでしょうか。

○松本専門参考人

松本です。少し追加を含めて御説明させていただこうと思います。

追加と言いましたのは、メトヘモグロビンについて、全てのデータを私のほうで確認させていただきました。そうしますと、ラットについては全体をざっと見てということなのですけれども、コントロールに比べて高用量群で約1%の上昇がみられるということ。それから、イヌでは5%前後の増加がみられています。

このラットに比べてイヌが5倍ぐらい高いということですが、メトヘモグロビンについては前回の机上配布資料1のとおり、還元能力には種差があって、マウス、ラットはヒトより高い還元能を有する。つまり、ラットの場合、およそ5倍程度還元力が強いという説明の文章だったと思います。

もう一つイヌで厄介なのは、メトヘモグロビン代謝に関連するCYB5R3遺伝子の欠損がよく知られていることです。そういう御説明をさせていただきました。つまり、ラットとイヌで5倍程度の還元力の違いがあるのではないかということなので、この遺伝子がメトヘモグロビン値に関連する可能性をまず考えなければいけないと思いました。今御説明しました点について確認したところ、遺伝子が関与して異常に数値が高くなるということはないか。つまり、動物の種差がそのまま表れているものではないかという判断をしました。

メトヘモグロビンについては、これまでのARfDの考え方と同様に、程度は弱かったりするのですけれども、今回の場合は影響とするという判断が妥当ではないかと私は考えました。

それにはもう一つ、経時変化を見れば決定的なことが言えるのでしようけれども、そういう試験データもありませんので、その辺のことを含めて、以前、食品安全委員会でご講演いただいたSolecki先生のお考えなども含めて、程度は弱いけれども、これを毒性と判断してはと思いました。

もう一点言いそびれましたけれども、イヌで5%程度の変化がみられたのは4週のデータなので、何とかぎりぎりこれを使えるのではないかというのが私の考えでございます。

以上でございます。

○平林座長

ありがとうございます。

ほかに御意見はございませんでしょうか。山本先生。

○山本専門参考人

山本でございます。個人的にはと書きましたので、あくまで個人的意見なので、皆さんの専門家のないデータで判断する御意見に異論はありません。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

ほかに何か言い残したこと、この際言いたいことはございませんでしょうか。山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

山手です。今、松本先生が本当に科学的に理路整然と説明されましたので、特にその御意見に私も同意いたします。

私が前回お話ししたのは、今回はメトヘモグロビンですけれども、例えば一酸化炭素中毒などにおいては一気に高濃度を吸収するとカルボキシヘモグロビンができて、ほとんど死に近いような状態が起きるとということが教科書的には書かれていますので、この剤においても、やはり1回、2回、3回、4週という時点の測定が一つのポイントになりますけれども、1週間以内においても起きていたのではないかなということ、これを採用するというのでいいのではないかと考えています。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

ほかの先生方もよろしゅうございますでしょうか。

そうしましたら、ARfDも事務局案どおり、このイヌの結果を使って、イヌの慢性毒性試験のデータですけれども、データ自体は4週目のデータを使っておりますが、100で除した0.015 mg/kg体重をARfDにするということにさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

そうしますと、改めまして、本日の審議を踏まえて、メトブロムロンの許容一日摂取量(ADI)につきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験における無毒性量である0.46 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI、0.0046 mg/kg体重/日、また、メトブロムロンの急性参照用量(ARfD)につきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験における無毒性量である1.59 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したARfD、0.015 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございました。

そうしますと、多少の修正がございますが、それは事務局のほうで整理していただいて、確認できればと思います。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

今日の御審議分の修正については全て御確認をいただいているかと思うのですが、もう一度先生方にメールでお送りしたほうがよろしいですか。

○平林座長

いかがでしょうか。特に大丈夫かとは思いますが、よろしゅうございますか。

よろしいようでございますので、お願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

そうしましたら、事務局のほうで修正いたしまして、食品安全委員会のほうに進めさせていただきたいと思います。何かございましたら、座長、座長代理にまた御相談させていただければと思います。ありがとうございました。

○平林座長

よろしくお願いします。

そうしたら、そのほか事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。次回の本会合につきましては、6月27日月曜日を予定しております。5月につきましても、5月30日月曜日の御予定をいただいておりますが、本日、本剤について審議を終えていただきましたので、5月はお休みで、次回は6月27日月曜日となります。どうぞよろしく願います。

日程について、以上でございます。

○平林座長

ありがとうございます。

そのほか事務局から何かございますか。

○横山課長補佐

特にございません。

○平林座長

ございませんでしたら、本日の会議を終了とさせていただきます。御協力ありがとうございました。

○横山課長補佐

どうもありがとうございました。御質問など特にございませんようでしたら、御退室のほうをお願いいたします。先生方、ありがとうございました。

以上