

メチルテトラプロールに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について（案）

1. 実施期間 令和元年 5 月 2 2 日～令和元年 6 月 2 0 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 2 通
4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会農薬専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬専門調査会の回答
<p>【意見 1】</p> <p>①急性神経毒性試験で、投与 8 日後以降に振戦や着地開脚幅増加が認められているが、これらは投与 1 日後（または T_{max}）で見られなかったからと毒性ではないとしている。しかし、遅効的に影響が出る可能性を否定できるものなのか。そもそも 1 日後で影響見られていないからという理由で、それ以降に見られた影響を否定できるのであれば、投与 1 日後まで検査すれば十分ということになってしまう。投与 14 日後まで検査する意味を否定している気がする。</p> <p>また、着地開脚幅増加については、1000 mg/kg 以上で統計的に有意差があり、かつ背景データも超えているにもかかわらず、対照群が背景データより低かったという理由からも毒性影響ではないとしている。施設の通常値より対照群の値が低かったのなら、投与群も含めて本試験全体で下がるのではないか。にもかかわらず投与群では反対に背景データを超えているのだから、かなり明確な増加が認められているのではないか。</p> <p>②ラット 90 日間亜急性毒性試験の結論部分で、本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったと記載がある。しかし、腎臓で見られた影響が雄ラットに対しては毒性であるのは事実であることから、「本試験において毒性影響は認められなかった」というのは不正確ではないか。「本試験において人に対して毒性的意義のある影響は認められなかった」</p>	<p>【意見 1 について】</p> <p>①について ラットを用いた急性神経毒性試験 [8.(2)] において、1,000 mg/kg 体重以上投与群の雄で投与 8 及び 15 日に振戦の増加傾向が認められましたが、投与 8 時間後（T_{max} 付近）で増加傾向が認められないこと、対照群でも投与 15 日に 2/10 例認められていること、試験実施施設における背景データでも 4 試験中 1 試験で投与 1 日に 2/10 例認められていることを総合的に判断して、毒性所見としませんでした。</p> <p>同用量以上投与群の雄で投与 8 日に認められた背景データを上回った着地開脚幅増加について、対照群の値が背景データを下回っていたことに起因して統計学的有意差がついたと考えられることのほか、投与 1 及び 15 日では統計学的有意差はなく、所見の発現が一時的であることから、毒性所見としませんでした。</p> <p>また、急性毒性試験及び反復投与毒性試験の結果、メチルテトラプロール投与による神経毒性は認められませんでした。</p> <p>②について ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10.(1)] において、20,000 ppm 投与群の雄で腎絶対及び比重量増加並びに腎近位尿細管上皮好酸性滴状物が認められましたが、免疫組織化学的検査の結果、増加した好酸性滴状物はα_{2u}-グロブリンの蓄積によるものであり、これは雄ラット特有の沈着物であることから、食品安全委員会農薬専</p>

ではないか。また、一般論として、貴委員会の評価書に記載されている無毒性量は、その試験における試験動物に対する無毒性量なのか、それとも、その試験で得られた無毒性量のうち人に関連する無毒性量なのでしょうか。

③イヌを用いた 1 年間の試験を慢性毒性試験と記載しているが、貴委員会ではイヌの 1 年間の試験で慢性的な毒性を把握できると考えているのでしょうか。

④ラット 2 年間慢性毒性/発がん性試験で見られた尿蛋白の増加について、対照群 0.770 mg に対して投与群 1.22 mg ですが、この変化の程度は小さいと記載されています（2019 年 4 月版）。尿蛋白の 60%の増加は小さい変化なのでしょうか。

⑤植物固有の代謝物 A について、反復投与試験の結果から毒性の懸念はなく、暴露評価対象としていない。しかし、急性毒性は親化合物より強いことから、評価対象に加えるべきではないか。A は茶で相当量検出されており、慢性毒性の懸念はなくとも、急性毒性の観点から評価する必要があるのではないか。親化合物について ARfD を設定しないとしても、代謝物 A については、急性経口毒性試験の無毒性量が 300 mg/kg であることから、設定を検討すべきではないでしょうか。

門調査会は、これらの腎臓の変化のヒトに対する毒性学的意義は低いと判断し、当該試験における毒性所見としませんでした。また、各試験の無毒性量はヒトに対する毒性学的意義も考慮して決定しています。

③について

食品安全委員会では、リスク管理機関である農林水産省が農薬登録申請時に求めている「農薬の登録申請において提出すべき資料について（平成 31 年 3 月 29 日付け 30 消安第 6278 号農林水産省消費・安全局長通知）」に基づく試験成績を用いて、食品健康影響評価を行っています。

メチルテトラプロールにおいては、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験 [11.(1)]、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11.(2)] 及びマウスを用いた 18 か月間発がん性試験 [11.(3)] に基づき、慢性毒性及び発がん性の有無に対する評価を行いました。

なお、イヌの慢性毒性試験の取扱いについては、「農薬の食品健康影響評価におけるイヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験の取扱いについて（平成 29 年 12 月 21 日農薬専門調査会決定）」を参照ください。

④について

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 20,000 ppm 投与群の雌で認められた尿蛋白増加について、変化の程度は投与 52 週：対照群 0.770 ± 0.364 mg に対して投与群 1.22 ± 0.886 mg と小さく、データのばらつきが大きいことも考慮して、毒性所見としませんでした。

⑤について

代謝物 A は植物中で 10%TRR を超えて認められ、ラットにおいて認められていないが、

a. 作物残留試験における残留値は親化合物と比べて低く、相当量の残留はないと考えられたこと、

b. 代謝物 A を用いたラットの 90 日間亜急性毒性試験 [10.(5)] における毒性所見は主に肝臓で認められ、親化合物を用いた反復投与毒性試験で認められた所見と同様であるとともに、高用量投与群で認めら

	<p>れた貧血の程度は弱く、毒性について特段の懸念はないと考えられたことから、「農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方（平成 25 年 6 月 27 日農薬専門調査会決定）」に基づき、今回の農薬登録申請の範囲において、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をメチルテトラプロール（親化合物のみ）と設定するとともに、食品健康影響評価において、メチルテトラプロールについてのみ ADI 及び ARfD 設定の検討を行いました。</p>
<p>【意見 2】 評価第二部会の 2 日前に追加資料が提出されているようです。通常、部会で審議を行い、不足資料等があった場合に追加資料の提出を求めるのではないのでしょうか。評価の透明性を高めるためにも、優先審査に該当したからといって、審査プロセスを変更すべきではないと思います。</p>	<p>【意見 2 について】 メチルテトラプロールについては農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号）第 3 条第 6 項で定める優先審査に該当するものとしてリスク管理機関から評価要請を受けたものではありません。</p> <p>通常、食品安全委員会農薬専門調査会においては、調査審議が効果的・効率的に行われるよう、事前に評価書案たたき台を専門委員に送付し、記載内容等について確認後に調査会での審議を行っています。</p> <p>調査会の審議においては、専門委員から事前に寄せられた意見及びリスク管理機関から提出された考察資料等を全ての委員で共有しています。</p> <p>今回の追加資料提出は、メチルテトラプロールの食品健康影響評価にあたり、専門委員から、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験（代謝物 A）[10.(5)]において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で認められた甲状腺ろ胞細胞肥大に関して、肝細胞肥大との関連も含めて、代謝物 A 投与による作用機序の考察が必要であるとの意見が寄せられたことから、リスク管理機関宛てに考察の提出を依頼しました。その結果、2019 年 3 月 18 日付けで考察資料のほか、代謝物 A の甲状腺ろ胞細胞肥大機序検討試験成績が提出されたものです。</p> <p>また、その議論の内容については、「食品安全委員会の公開について」（平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定）の 3 に基づき、食品安全委員会のホームページ上に議事録を公開しています。</p> <p>なお、農薬専門調査会の運営等については、「農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について（平成 24 年 7 月 24 日農薬専門調査会決定）」で公表しており、評</p>

	価手続きの透明化を図っています。
--	------------------

※頂いたものをそのまま掲載しています。

【林専門参考人より】

(意見 1-④について)ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における尿蛋白増加を毒性所見としないことについて、投与群の平均は、対照群の平均と標準偏差の 2 倍の合計 (平均+2sd) よりも小さいことも考慮できると思います。