

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第113回会合議事録

1. 日時 平成26年 9 月 11 日（木） 16:00～17:10

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（メソトリオン）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）

西川座長、納屋副座長、赤池専門委員、浅野専門委員、上路専門委員、
三枝専門委員、永田専門委員、長野専門委員、林専門委員、本間専門委員、
與語専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員、三森委員

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、堀部課長補佐、横山課長補佐、
丸野専門官、進藤技術参与、賀登係長、齋藤係長、木村専門職、小牟田専門職

5. 配布資料

資料 1 メソトリオン農薬評価書（案）

資料 2 論点整理ペーパー

6. 議事内容

○堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただ今から、第113回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

本日は、農薬専門調査会幹事会に所属する先生方12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名の委員が御出席でございます。

以降の進行を西川先生、よろしくお願いします。

○西川座長

それでは、議事を始めたいと思います。

本日のこの会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、資料確認をお願いいたします。

○堀部課長補佐

お手元でございますが、第113回の議事次第、座席表、幹事会の専門委員の名簿。

資料1 メソトリオン農薬評価書（案）。

資料2 論点整理ペーパーを添付させていただいております。

配布資料の不足等はありませんでしょうか。何かありましたら事務局までお申しつけください。

○西川座長

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」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。

○堀部課長補佐

本会合の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただきました確認書を確認させていただきましたが、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。

○西川座長

提出いただいた確認書について、相違はありませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○西川座長

相違なしと判断いたします。

それでは、農薬メソトリオンの食品健康影響評価についてです。事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料1に基づき、説明させていただきます。

まず、経緯につきましては、4ページになりますが、今回は第2版の御審議をお願いいたします。今回、だいたひに関するインポートトレランス設定の要請がございまして、2014年7月に厚生労働大臣より評価依頼があったものでございます。

目次の1～3ページを御覧いただければと思いますが、今回新たに提出された試験は、1ページにありますメソトリオン耐性遺伝子組換えだいたひの植物体内運命試験と、2ページの作物残留試験の一部、だいたひに関するものと、3ページ目の28日間免疫毒性試験（マウス）になります。こちらの追加された試験、あと評価書（案）を少し記載整備した部分、

それと今回、急性参照用量の設定について御検討いただきたいと思いますので、その点を中心に説明させていただきます。

まず、10ページをお願いいたします。このものですが、6. 構造式にあるようなものでございまして、トリケトン系の除草剤になります。作用機序ですが、4-HPPDの活性を阻害することにより、白化症状を発現させて枯死に至らしめるというものです。

11ページをお願いいたします。動物体内運命試験につきましては、既に1度御審議いただいていたものでございますが、代謝経路の記載ぶりなども含めて、最近の記載ぶりというものに記載整備を事務局であらかじめさせていただきました。

また、11ページの下の方にもございまして、投与群などについてもいろいろあってややこしくなっていましたので、表1を新たに追加して、投与群がどういうものかわかるように記載するなど、そういった記載整備はあらかじめさせていただいています。

特に先生方に御確認いただきたい部分は、修正履歴を残して御確認いただけるようにさせていただきます。

では、中身を御確認いただきたいと思います。

まず、14ページにコメントをいただいております。15行目のところに、事務局のほうで今回、尿中の代謝物Ⅱ及びⅢは腸管から吸収されたという追記をさせていただいたのですが、少し説明不足ということで、11行目から永田先生に補足の説明を加えた修正をいただいております。具体的には、11行目からですが、糞中に検出される代謝物Ⅱ及びⅢは、胆汁中に検出されないこと、糞中に未変化のメソトリオンがほとんど検出されなかったことから、メソトリオンが腸内微生物によって代謝されたものとかがえられる、すみません、「かがえられる」は漢字にします。また、尿中に検出された代謝物Ⅱ及びⅢは腸管から吸収された後に尿中に排泄されたものと考えられたと御修正いただいております。御確認いただければと思います。

続きまして、20ページをお願いいたします。排泄の試験に関する結果が表13に示されておりますが、この中で表13の試験群Ⅴの結果で、雌の尿中の結果なのですが、11.0という値が出ておまして、ほかの雌の値と比較すると非常に低いですが、数字の間違いではないでしょうかということで、永田先生、小澤先生からコメントをいただいております。

報告書の記載を確認しましたが、数値には間違いがございまして、今日はこれ以上御説明する材料はございません。なお、脚注にございまして、試験群Ⅴとほかの群では、多少、投与後の採取時間が違っているといった結果ではございます。

21ページをお願いいたします。植物体内運命試験になりますけれども、こちらは事務局のほうで、15行目、16行目、21行目、残留値について数字の追記などをさせていただきました。

23ページをお願いいたします。こちらはとうもろこしの試験で、14行目出芽後処理においてというように、結果が何に対する結果かわかりやすくなるように、與語先生から補足

の追記をいただいております。

24ページ、らっかせいの試験ですが、こちらは11行目、13行目と、残留量について追記させていただきます。

24ページの一番下からの與語先生のコメントは、表19の様式が見にくかったので修正するようにという御指示で、修正させていただきました。

26ページの5行目から、メソトリオン耐性遺伝子組換えだいをを用いた植物体内運命試験が追加されました。こちらは、まず、與語先生から6行目に、品種の後ろに「Event」ということで、Eventの情報を入れていただきました。コメントといたしまして、Eventを示すことで耐性機構が確定できるためということ、このEventの場合、双子葉のだいに単子葉のエンバクのHPPDを導入することで耐性を付与する作用点選択性の拡大がされているというもので、メソトリオンの、この剤の代謝には影響しないとコメントをいただいているところでございます。

試験の結果といたしましては、可食部の子実において10%TRRを超えるような代謝物は認められておりませんで、ほかの代謝物と異なるような問題となる代謝物が出ているものではないと考えられます。

具体的な結果につきまして、おめくりいただいて、27～28ページに表を作成させていただいております。

続きまして、環境の試験になりますが、こちらにも既に前回御審議いただいておりますが、30ページ、24行目にアミノ基への還元ということ、具体的に生成する分解物を追記いただきました。

続きまして、32ページ、34行目になります。與語先生から、34行目「完全には」という御追記をいただきまして、吸着には基本的に可逆性があるということ、抄録でも完全には可逆性ではないという記載があるので、正しい記載に修正していただいております。

33ページをお願いします。土壌吸着試験につきましては、3行目、用いた被験物質について記載がございましたので、追記させていただきました。

33ページの20行目ですけれども、残留濃度の最大値の記載に誤りがございましたので、修正させていただきました。

35ページ、6. 作物残留試験です。一部データが追加されたものです。海外の試験で、メソトリオン耐性遺伝子組換えだいをを用いて、メソトリオンと代謝物Ⅱを分析対象とした試験が実施されております。

最大残留値ですけれども、海外だいの成熟種実の0.025 mg/kgと、新しいデータに基づいて追記となりました。

また、代謝物Ⅱの情報ですけれども、いずれも定量限界で、国内と海外で定量限界が異なるものでしたが、ここにまとめて記載ということ、上路先生から簡潔な記載に修正いただいております。

コメントといたしまして、推定摂取量は国内の残留試験結果のみで算定するのですかと

いう御質問をいただいております、国内の残留試験結果のみでこれまでも算出させていただいているところでございます。

與語先生からは、国内の結果から算出しているということがわかるように、12行目の冒頭に国内におけると追記いただいております。

ここまでで一旦説明を終わらせていただきます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、本剤は第2版で追加試験が3つ、それから、急性参照用量の設定についてを中心に議論していきたいと思います。とはいえ、全体的にざっと見ていきたいと思います。

まず、14ページの動物体内運命試験です。永田先生から修文案が出ておりますが、何か補足はございますか。

○永田専門委員

「かんがえる」のところは漢字に変えておいてください。それだけです。わかりやすくなったと思っています。

○西川座長

ありがとうございます。

次が、20ページの表13、この数値に間違いがあるのではないかというコメントが永田先生と小澤先生から出ておりましたが、事務局の説明では、確認したところ、数値には間違いがないということです。

永田先生、よろしいですか。

○永田専門委員

そう言われれば、それ以上言えないのですが、個人的には、実験のミスか何かの間違いでこうなったのではないかと思います。理論的には余りにも低過ぎて、ほかのものとのデータが合わないというところがあります。その点、議論があったということを残していただければ結構だと思います。

○西川座長

議事録には残したいと思います。

続きまして、21ページからの植物体内運命試験については、事務局、それから與語先生から修正案及び記載整備、コメント等が出ておまして、特にはいいと思うのですが、26ページに、これは追加試験なのでしっかり見て行きたいと思うのです。與語先生から「Event」ということを追記したほうがよいということですが、これについて補足をお願いできますか。

○與語専門委員

遺伝子組み換え作物に関しては、Eventごとに耐性の機構が違っております。そういう意味で、これはただ「Jack」だけだと、どういう耐性機構かがはっきりしないということで明記したほうがよいということが1点と、その下のほうに書いてありますけれども、こ

の場合、いわゆる阻害を受けない作用点を導入したということであって、メソトリオン自体の代謝を、例えば解毒を高めるとか、そういうものではないということがはっきりしましたので、これは別に文章に入れることはないのですが、委員の先生方に御理解いただければと思いました。

○西川座長

ありがとうございました。

中身は大体わかったのですが、この「Event」というのは英文表記しないといけないのですか。

○與語専門委員

日本語で「イベント」でも大丈夫です。

○西川座長

片仮名。

○與語専門委員

片仮名でも大丈夫ですけれども、どうしましょうか。

○西川座長

ということです。よろしいでしょうか。

○堀部課長補佐

はい。

○西川座長

お願いします。

それと、環境を含めて幾つかの記載整備があって、35ページに、これも今回の追加試験の1つで、與語先生と上路先生からコメントが出ておりまして、一応コメントどおりに修正されていると思いますが、上路先生。

○上路専門委員

事務局のほうで直していただきましたが、これで結構です。

○西川座長

與語先生はいかがですか。

○與語専門委員

私も結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

その他、細かい修正案が事務局あるいは與語先生から出ておりましたけれども、御指示どおりに修正されておりましたでしょうか。

○與語専門委員

事務局の修正どおりで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、続いて、毒性について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、35ページからお願いいたします。

まず、一般薬理試験です。表24のとおり試験が実施されておりまして、もう既に審議済みのところではございますが、少し説明させていただきますと、ラットの一般状態の試験では最大無作用量が2,000となっておりますが、36ページの上のほう、マウスですと1,000 mg/kg 体重投与群で探索行動の亢進ですとか歩行異常などが認められておりまして、最大無作用量は500となっております。ほかにマウスでは経口投与で自発運動量についても検討されておりまして、最大無作用量は250という数字も得られております。

続きまして、37ページの4行目から急性毒性試験です。LD₅₀値は経口で5,000超という結果で、症状などは認められておりません。

38ページの(3) 1行目から、ラットの急性神経毒性試験が実施されておりまして、こちらでは最高用量の2,000 mg/kgでも影響がなかったという結果です。急性神経毒性も認められなかったという御判断をいただいております。

38ページからの一般毒性、亜急性から長期にかけてですけれども、おめくりいただきまして、既に審議をいただいたところですので、基本的には新たには修正していませんのですが、肉眼所見について削除をするということ、あと、今回、眼に対する影響が本剤は、メカニズムでも御説明させていただきましたけれども、4-HPPDの活性を阻害するということでクロシンの増加が認められまして、眼球ですとか角膜に影響が出てまいります。いっぱい眼の所見が出てくるのですけれども、一般状態観察の結果のものについては、今回削除させていただきました。

また、急性参照用量を御検討いただくに当たって、摂餌量減少ですとか体重増加抑制につきまして、いつから認められた所見かというものを確認して、括弧内に追記をしております。この試験ではそのような修正をさせていただいたのですけれども、1つ、表28の125 ppmのところの雄の所見で尿細管上皮硝子滴沈着増加というのがありまして、【事務局より】に書かせていただきましたけれども、125 ppm投与群では4/12例、その上の1,250 ppmでは0/12例で、12,500 ppmになると11/12例で認められて、統計学的な有意差があるということで、一番下の用量に置いておいてよろしいものか御確認をお願いしたところ、吉田先生から、一番上の用量に移動ということで御修正をいただきました。

また、雄だけで認められておりまして、α_{2u}-グロブリン沈着の可能性ということでコメントいただきました。報告書のほうを確認したのですけれども、免疫染色をして確認したというような記載がございませんでしたので、こちらの尿細管上皮硝子滴沈着の所見については、このままの形で今、記載させていただいております。御確認いただければと思います。

また、40ページの②の試験につきましても同様に修正させていただいております。

前の試験からもそうなのですけれども、眼科学的検査で確認がされている所見です。角膜血管新生など、こちらについては眼科学的検査の結果であるということがわかるように、吉田先生から御追記の修正をいただいております。

また、この試験では、表30の雌の150 ppmにあった角膜血管新生ですけれども、報告書まで確認したのですが、そういった所見が認められておりませんので、今回、削除の修正をさせていただきます。

41ページ以降、マウスの系統の例えば3行目、Alpkのものということがわかるように少し修正しております。この一連の試験の中でAlpkのものを使っているものと使っていないもの、ラットも含めて両方ありましたので、区別できるように修正したものでございます。

42ページをお願いします。9行目から亜急性神経毒性の試験が実施されておまして、亜急性神経毒性は認められなかったという結果になっております。

44ページのイヌの試験でも、特段に投与初期からの影響が認められたものはございませんでした。

44ページから併合試験、ラットでございまして。おめくりいただいて、45ページ、表37を御覧いただければと思います。46ページの上のほうに長野先生からコメントをいただいております。雄の7.5 ppm以上の所見といたしまして、一番下のほうですが、肝細胞脂肪空胞化、慢性糸球体腎症、甲状腺ろ胞性嚢胞の過形成を伴うもの、坐骨神経脱髄、こちらは発生数や程度に投与群間の差がないことから、全ての用量について投与による影響と判断しないほうがよいという御意見をいただいているところでございます。御確認いただければと思います。

46ページの11行目、(3)のマウスの試験になります。これは1年の試験でして、発がん性試験ですと18か月からということだと思っております。この(3)の試験は、発がん性試験と記載があったものについて、慢性毒性試験ではないかと長野先生からコメントいただいております。発がん性試験につきましては、おめくりいただいて(4)の試験が実施されておりますし、46ページの(3)の試験につきましては、御指摘どおり1年間慢性毒性試験と修正させていただきたいと思っております。

その際に、46ページの24行目、検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変はなかったという判断がされているものと、27行目の発がん性は認められなかったという判断、削除してもよろしいものか御確認をいただければと思います。

47ページを御覧いただきますと、(4)の試験では、発がん性は認められなかったという結論となっております。

いかがいたしましょうか。続けてよろしいですか。

○西川座長

では、一旦ここで切りたいと思っております。

まず、39ページの表28で肉眼所見等を削除することと、角膜血管新生については眼科学的検査であるということを括弧で追記するということ。

それから、1つ大きなのが、雄の125 ppm以上で認められた腎臓の尿細管上皮硝子滴沈着の増加は、その上の用量では所見がないので、一番高い用量の群のみの記載にするという吉田先生の御意見ですけれども、これは当然かと思しますので、そのようにしたいと思いますが、御意見ございますか。

○吉田専門委員

いえ。

○西川座長

あとの表も同様の肉眼所見の削除と眼科的検査の追記ですが、1つ大きかったのが、45ページのところで、長野先生、46ページの4行目からのボックスに書いてある、肝臓、腎臓、甲状腺、坐骨神経等の病変については、投与群間の差が少ない等々の理由によって影響としないほうがよいという御意見ですが、ちょっとこのあたり、長野先生、データに基づいて説明していただけますか。

○長野専門委員

最高用量と最低用量の差が約300倍あるのですが、データを見てみますと、抄録ですと、まず134ページに肝細胞脂肪空胞化が真ん中よりちょっと下のところにあります。そうしますと、有意差はMann-Whitney検定で7.5から2,500 ppmまで有意差があるのですが、その程度あるいは発生率は、ほとんど最低と最高と変わっていないと思います。

その少し下にあります慢性糸球体腎炎、これは有意差は100 ppmだけなのですが、これも最低から最高までほとんど発生率あるいは程度が変わっていないと思います。

135ページの真ん中よりちょっと上に甲状腺の上皮過形成を伴う嚢胞性嚢胞、これも発生数がコントロール群が1に対して7.5が5で、100が7で、2,500が5ということで、ほとんど変わりません。

それから、坐骨神経です。やや真ん中より下ですが、これの脱髄ですけれども、これも7.5と100 ppmでの有意差がありまして、2,500ではなくなってしまいます。ほとんどこれも投与群間の差がありません。このように最低と最高は300倍以上の差があるのですが、ほとんど発生率が変わりませんので、やはり投与による影響とは判断しないほうがいいのではないかと思います。

○西川座長

データに基づいて説明していただきましたが、ただいまの長野先生の御意見に対してどのように取り扱ったらよいか、御意見をいただけますと助かります。

どうぞ。

○吉田専門委員

1点注意しなければいけないのは、血中のチロシン濃度がもうピークに達している可能性があるのですが、必ずしも用量相関していないということを。高いところはサチュレートしていると考えてもいいと思うのです。確かにこの全部をここに載せる必要はないのかもしれないのですが、そのへんはちょっと慎重にすべきかなというのが私の意見ですので、む

しろこれはかなり低い用量から血中濃度が上がって、かなり代謝も速いようですけれども、サチュレートするということから、私はあえてここを、ほかにも眼の影響はここでは既に出ているので、少なくとも肝細胞の空胞化については引かなくてもいいのかな。

ただ、先ほどおっしゃっていた慢性糸球体腎症については確かについたり消えたりしているので、ここは要らないかと思いました。

甲状腺については、チロシンなので微妙かなと、この甲状腺が非常に読みにくい。

坐骨神経については、もしついたり消えたりしているのであれば要らないかもしれないですけれども、そこまでフォローしていなくてすみません。

以上です。

○西川座長

4つの病変について、腎臓と坐骨神経の病変については削除してもよいと。ただし、肝臓と甲状腺については、血中濃度がいわゆるプラトーに達している可能性があるので、あえて削除することもないという御意見かと承りました。

三枝先生、いかがですか。

○三枝専門委員

用量の設定が10倍とかかなり差があって、それで0.57 mgでサチュレートしているかどうかというのは。

○吉田専門委員

後ろのほうに。

○三枝専門委員

ありますか。

○吉田専門委員

これはこの試験ではないのですが、ほかの試験で、ここでは幾つか後半にあるのですが、かなり用量を変えても余り血中濃度が変わっていないというのが、これは3世代のラットの試験ですけれども、大分高い用量ですが、58ページのところあたりを見ますと、チロシン濃度が上がっても余り変わらない。ここではない、ここにはなかったですかね。

私は、チロシンで非常にラットがむちゃくちゃ感受性が高いので、ヒトへの外挿性というのは別問題として、余り用量設定だけを今回は考えないほうがいいのかなというのが4-HPPD剤に対する私の意見です。

○西川座長

そうしますと、これは第2版でもありますし、できるだけ追加試験以外のところは余り変更したくないので、一応この表37における4つの病変はこのまま残すということにしたいと思いますけれども、よろしいですか。

○長野専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

続きまして、46ページのマウスの1年間の試験、これは1年半以上の試験期間がないので、発がん性試験ではないという長野先生の御意見で、それはそのようにしたいと思います。

それに伴って、46ページの24行目と27行目の記載、腫瘍の発生があったかなかったかとか、発がん性が認められなかったかどうかという記載も削除すべきかと思いますが、いかがでしょうか。

浅野先生、いかがですか。よろしいですか。

○浅野専門委員

はい。

○西川座長

どうぞ。

○吉田専門委員

確かに私も長期とすることに賛成なのですが、27行目の発がん性は認められなかっただけ削除ではいかがでしょうか。ものすごく強い発がん剤の場合は1年で出るということはある得るかもしれないので、24行目だけは残してもいいかと思うのです。発がん性はないということで、いかがでしょうか。

○西川座長

増加した腫瘍性病変はなかったということは事実ですし、では、24行目だけは残すことにしたいと思いますが、よろしいですか。そのようにしたいと思います。

あとは記載整備等ですので、続けて説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、48ページから生殖発生毒性試験です。結果は表43で、おめくりいただいて、いろいろな所見がありますが、やはり眼に対する影響ですとか、あと児動物では腎盂拡張ですとか生後の生存率の低下、出生時の生存率の低下などが認められております。

50ページの3行目からの【事務局より】で、急性影響の確認ということで御質問させていただきました。F₂児動物の10 ppm以上投与群で生存児数の減少、F₃児動物の2,500 ppm投与群で出生時生存率の低下が認められておりまして、F₁児動物では生後22日生存率の低下のみで、出生時の生存率低下は認められていなかったもので、単回投与による影響という御提案の中には入れておりません。

次のポツですけれども、児動物で水腎症が認められているのですが、ラットの発生毒性で認められていなかったもので、これも単回で起き得る影響としては評価書で御提案しなかったということとして、吉田先生から、支持しますというコメントをいただいておりますが、御確認いただければと思います。

50ページ、こちらはマウスの2世代繁殖試験が実施されておりまして、結果は次のページをおめくりいただきまして、表45の中の結果となっております。繁殖能に対する影響は

認められないという結論をいただいていたものです。

体重増加抑制などの出る時期なども少し追記しております。

51ページの7行目から、ラットの発生毒性試験で、11行目からになりますけれども、母動物で摂餌量の低下が全投与群で妊娠6～9日以降、体重増加抑制が100 mg/kg投与群では妊娠10日以降、300と1,000 mg/kg投与群では妊娠7日以降で認められておりまして、100 mg/kgは妊娠10日以降でしたので、単回の投与によって起きるものではないと考えまして、300以上の妊娠7日以降で体重増加抑制が認められたので、300を単回経口投与の影響の量としまして、100を無毒性量として考えて、事務局として急性参照用量を提案させていただいたものでございます。

また、51ページの17行目からでございますけれども、胎児では低体重が最高用量で認められておりますが、全投与群で頸椎体未骨化などの骨格異常ですとか骨格変異、骨化進行度の低下があったのですが、骨化遅延などがあったということで、こちらは急性参照用量のエンドポイントとしては、この資料では含めた案とはしてございませんので、御確認いただければと思います。

52ページの3行目からマウスの発生毒性試験で、こちらは母動物では最高用量でも検体投与の影響が認められておりませんで、胎児では、やはり骨化遅延がございましたが、骨化遅延ということで、これも急性参照用量のエンドポイントに含めた案とはしてございません。

52ページの15行目からの試験ですけれども、29行目ぐらいから記載がございます。内臓異常ですとかそういったものは認められなかったということなのですが、骨格変異の認められた胎児の発生率が250 mg/kgで増加ということです。また、32行目の後半からになります。骨化不全などの骨化遅延が全投与群で認められたとございました。こちらにつきましても、骨化遅延などということで、急性参照用量のエンドポイントとしては含めてございません。御確認ください。

53ページ以降、遺伝毒性は審議済みのところで、全て陰性という結果です。

その他試験といたしまして、55ページ、56ページあたりを御覧いただきますと、血中チロシンの濃度測定の実験が実施されておりまして、血中チロシンが上昇するといった結果が得られております。

種々の検討が実施されておりまして、58ページの8行目からですと、生存率の低下がチロシン濃度増加に関連した変化であるというような考察もなされております。

59ページを御覧いただきまして、22行目から、ヒトの試験が実施されております。主な目的としては、血漿中のチロシン濃度の測定であるかと思われるのですが、一群男性3名に投与して試験を実施しております。用量としましては、0.1、0.5、4 mg/kg 体重で試験が実施されております。

26行目から記載がございますが、血漿中チロシン濃度は全投与群で高値を示したという結果が出ております。

一方、60ページの2行目にありますけれども、毒性学的な影響、有害事象ということで抄録には記載がございましたけれども、この投与用量のうちの最高用量の4 mg/kg 体重においても何ら認められなかったというもので、眼科検査でも影響がないという結果が得られております。

61ページをおめくりいただきまして、2行目からの28日間免疫毒性試験（マウス）ですけれども、今回追加された試験になります。

結論といたしまして、免疫毒性はないとまとめさせていただいております。内容を御確認いただければと思います。

お願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

生殖発生毒性からですね。48ページの表43についても同様の肉眼所見等を削除するという修正がなされております。

50ページの3行目からのボックスで、生存児数の減少等について、単回投与の影響としないという事務局の判断を吉田先生は支持するということです。水腎症についても同様ということです。

特に御意見なければ次に行きますが、どうぞ。

○吉田専門委員

全部肉眼所見を削られたということなのですが、そういたしますと、表43のF₃は恐らく子供しか見ていない眼球混濁が消えてしまうのですね。私は、ほかの眼以外の所見を削ることは大いに賛成なのですが、これはメソトリオンなので、眼は残しておいてもいいかと思いました。いかがでしょうか。

○西川座長

F₃についてのみ残すのか、あるいは全部残すのか。

○吉田専門委員

全部残しておいたほうが、消さないというのをとっておいたほうがいいかな。ここだけ残す理由が難しいので、それか眼科学的検査をしていないと追加をするか、どちらかだと思うのです。

○西川座長

ありがとうございます。

ただいまの吉田先生の御意見に対して、納屋先生、いかがですか。

○納屋副座長

異存ありません。

○西川座長

それでは、ほかになれば、吉田先生の御意見のとおり、この表については残すということにしたいと思います。

○横山課長補佐

では、眼科学的検査が実施されていない試験については残してよろしいですか。

○西川座長

そういうことです。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○西川座長

51ページのマウスの試験についてはどうするのですか。眼球混濁、これは一応、事務局案では削除となっていますが、ここはどうでしょうか。

吉田先生。

○吉田専門委員

多分結構眼科学的検査はしているので、していないものだけ、もし眼球混濁があったときは残すということですね。

○堀部課長補佐

はい。

○吉田専門委員

それに、ここは眼球白内障性変化というのが捉えられているので、削除しても、眼に変化があったということは見ることができるかと思いました。

○西川座長

そのようにしたいと思います。

それから、51ページのラットの発生毒性試験、これが急性参照用量のエンドポイントになりそうということで、母動物における摂餌量の低下と体重増加抑制、これが単回投与の影響の可能性があるという御説明だったかと思います。

あと、その他については単回投与の影響とは考えられないという説明があったかと思うのですが、全体を通して、納屋先生、それでよろしいでしょうか。

○納屋副座長

おおむね合意いたします。

○西川座長

どうぞ。

○吉田専門委員

これは納屋先生に伺いたいのですが、この剤はARfDを設定する必要があるのでしょうか。

○納屋副座長

よくぞお尋ねいただきました。私は必要ないのではないかと個人的には思っていますので、それを最後の総合的な議論のところでやっていただければと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

では、それは最後に回すとして、以上で生殖発生、それから、遺伝毒性についても特に問題ないということで、最後に免疫毒性の試験が追加されておりますが、これについても特に御意見はいただいておりますが、よろしいでしょうか。もちろん本試験条件下においてという条件つきですけれども、免疫毒性はないという結論で問題はないかと。

特に御意見はないようですので、続いて、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

62ページをお願いいたします。今回追加された部分を中心に御説明いたします。

12行目から、作物残留試験の結果を追記しております。だいたいの結果について、成熟種実で0.025 mg/kg、代謝物Ⅱについては定量限界未満という記載です。

16行目から主な所見で、眼と肝臓となっております、今回、免疫毒性の試験が追加されたので、ここに認められなかったというものに追加しました。

また、17行目の一番後ろですけれども、催奇形性の判断がここになかったのも、催奇形性なしと追記しました。御確認いただければと思います。22～24行目に骨格変異と骨化遅延について記載があつて、ここに奇形の増加は認められなかったことから、メソトリオンに催奇形性はないと丁寧に書いてあつたのですけれども、最近、骨化遅延ですとか骨格変異ですと、ここまで記載していないと考えましたので、簡潔な記載として17行目に催奇形性なしと記載することで修正させていただいておりますが、御確認いただければと思います。

おめくりいただきまして、急性参照用量の設定についてです。事務局案としましては、69ページの表58にいろいろ記載させていただいたところでございますが、先ほど設定の必要はないのではないかという御意見もちょうどいただいたところでございます。御検討いただければと思います。よろしくお願いします。

○西川座長

食品健康影響評価では幾つかの修正案が事務局から出ておりますが、一番大きいのは、催奇形性がなかったと一言でまとめるということですが、そのあたり、納屋先生はいかがでしょうか。

○納屋副座長

親委員の方々に異論がなければ、これでも構わないと思いますけれども、過去いろいろな事情があつたのであのような書き方をしたのだらうなと思ひながらお話を聞いておりました。

○西川座長

ありがとうございました。

それから、一番大きな点は、急性参照用量を設定すべきかどうかということについて議論をしたいと思ひます。先ほど納屋先生が必要ないのではないかという御意見を少しおっ

しゃったので、納屋先生にとりあえずお伺いしたいと思います。

○納屋副座長

単回投与によって出る急性影響を見たときに、この薬剤は非常にそういう毒性は弱いものなのだろうと見ておりました。例えばですけれども、ラットの発生毒性試験の100が単回での無毒性量になるよというお話をされていらっしゃるのですが、あえてつけなくていいのではないかというのが私のこの剤の毒性プロファイルを見たときの印象です。

○西川座長

毒性のプロファイルから判断すれば、急性参照用量は必ずしも設定する必要はないのではないかという御意見かと思います。

吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

私も、どうしてもここから見つけろと言ったときに、ヒトだと4 mg/kgまで何もなかったなというだけなのですが、実を言うと、急性参照用量については、たしかSoleckiらの論文では、4-HPPD剤でラットの試験からARfDを設定することは望ましくないと書いてある部分があったのではないかと思います。

と言いますのは、ラットの代謝はかなり高チロシン血症に、チロシン濃度が上がることで血症は別だと思うのですが、高チロシン血症によって眼や皮膚に影響が出るというのはヒトのライソゾーム疾患でもあるのですが、余りにラットは感受性が高過ぎる。毒性プロファイルからもそうなのですが、それなので、私は、あえてラットの試験からARfDを持ってくるのはそのことを考慮していないということになるのではないかともしました。特に発生ですと、今回ラットですと、投与に依存して腎臓等の変化が出ていますけれども、ひょっとしたらラットのイベントなのかもしれない、ラットで特に感受性が高かったせいかもしれないと思いますと、私は納屋先生の意見を支持します。

○西川座長

ラットはチロシンに対して感受性が高過ぎるので、動物種としては適切でない可能性があるということだと思うのです。一方、ヒトの試験もありますけれども、それについてはいかがですか。

○吉田専門委員

ヒトの試験もあるのですが、少なくとも何も出ていないということと、あとは、ヒトについてはメソトリオンと類似化合物でNTBCという高チロシン血症の、多分これは子供の病気だと思うので、治療薬として使われたいろいろな臨床データなりがあると思うのですが、それを見てもかなりヒトとラットの差は大きいと思いますので、この少なく数個しかないヒトのデータをあえて使うよりも、むしろ納屋先生がおっしゃるように、この剤は確かに複数回投与すればかなりいろいろなところに毒性が出るのですけれども、単回投与で出るという可能性は、ヒトにおいてはかなり低いのではないかと私は考えております。

この掲載されているヒトのデータは今回は用いなくても、私の意見を撤回することにな

りますけれども、ヒトのデータを用いて設定する必要はないのではないかと思います。

○西川座長

お2人から急性参照用量の設定は必要ないという御意見が出ましたが、ほかに御意見ございますか。

どうぞ。

○林専門委員

設定しないという、それは私もいいのですけれども、そのときに、どのような文章でそれを残すかということだろうと思います。今のお話を聞いていますと、毒性プロファイルという言葉が出ていますけれども、そのプロファイルの中身をもう少し含めると、あとは種差ですか。ラットでの高感受性というところをヒトとの比較で述べるという、その2点は少なくとも記載しておいたほうがいいのではないかと思います。

○西川座長

もちろん設定しないという根拠は明記しないといけないと思いますので、そのあたり、今、林先生がおっしゃったような毒性プロファイルと種差とか、それを加味する形で少なくとも一文を追記しないといけないと思います。

どうぞ。

○三枝専門委員

私は単純に考えたのですけれども、急性毒性の試験結果で症状が全然出ていない。それが2,000とか5,000でありますし、急性毒性試験でも影響がないのは2,000という数字が出ていますので、それを根拠にしてということで単純に考えていいのではないかと思います。が、いかがでしょうか。

○林専門委員

賛成です。

○西川座長

それと、EPAとカナダでは急性参照用量の設定はないですね。何か設定しなかった理由というのはわかるのでしょうか。

○堀部課長補佐

今、カナダの評価書を読んでいたのですけれども、細かいことは何も書いていなくて、単にnon acute endpoints of concern are identified as such an Acute Reference Dose is not requiredと。ですので、アキュートの懸念は同定されなかったということだけが書いてあります。すごく単純です。

○西川座長

それは先ほどの三枝先生の説明と一致していますね。では、そのような形でまとめるのがよろしいかと思いますけれども、よろしいですか。

どうぞ。

○三森委員

今、評価書を見ていましたら、64ページ、EFSAはARfDを設定しているのですね。それも0.02という値を出しているのですが、この根拠は何でしたか。

○西川座長

事務局でわかりますか。

○堀部課長補佐

ちょっと探します。

○西川座長

どうぞ。

○吉田専門委員

ここで重要なところは、EFSAでもラットを根拠にしていないという点なのですね。だから、ラットを根拠にしている国はどこもないというのがきつと裏の、皆さんはこの行間があるのだと思います。

○横山課長補佐

EFSAの評価なのですけれども、確認しますと、マウスのマルチジェネレーションスタディーを根拠にしております、アキュートのエンドポイントということでは記載がありません。具体的には、海外評価書のタブの2の9ページに繁殖の試験についてのエンドポイントは記載がされておまして、臓器重量の減少としかなくて、これは多分単回に着目したものではなくて、この試験のエンドポイントとして記載しているのではないかと思いますので、エンドポイントは不明です。

○西川座長

どうぞ。

○吉田専門委員

ひょっとしたらEFSAは、日本ではとらなかった腎盂拡張もとっている可能性がありますね。2.5 ppm、一番低い用量でもなので、若干全体を厳しくとっているのかもしれない。

○西川座長

どうぞ。

○本間専門委員

余りつつくのは悪いかと思って、余りこの場で遺伝毒性の話を出すのはどうかと思ったのだけれども、抄録の243ページ、小核試験の用量設定試験をマウスでやっているのですね。単回で4日間観察しているのですけれども、800から死亡例が見られる。最大耐量は500としている。経口です。

○三森委員

強制経口。

○納屋副座長

500でもいいですけれどもね。カットオフ値と見るか、500とするか。

○本間専門委員

これをとるかどうですね。こんなことはめったにない。

○西川座長

どうぞ。

○三森委員

マウスの発生毒性試験は当専門調査会としては急性影響が起こるようなことはないと判断しているわけですね。問題なのはラットだけであって、ラットは51ページの7行目からの(3)で11～13行目に体重増加抑制が書いてあり、これが生じない用量は100 mgということが残っているので、食品健康影響評価でこれをとにかく否定してもらえば。先ほど吉田先生がおっしゃったように、ラットはチロシンに対して非常に感受性が高いということを書いていただいて、当専門調査会としてはARfDを出す必要はないとまとめられたらと思うのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。

吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

否定するところはきっちり否定しなくてはいけないので。

○西川座長

今の三森先生の御意見のとおり、51ページの11～16行目のあたりの所見が単回投与の影響ではないというような書き方にすればよいということですか。

どうぞ。

○納屋副座長

重版物なので、ここで51ページの(3)のラットのところにいろいろと追加していただいておりますね。わざわざ急性参照用量の対象試験になるということを信じて。

○横山課長補佐

信じていないです。

○納屋副座長

その根拠が、この抄録の203ページの表だと思うのです。ここを御確認いただいて、体重の下がりが、このページの上のほうに体重というのがあって、100に対して300は98%、これをもってあなた方は急性参照用量の根拠としようとしたわけです。

○堀部課長補佐

事務局の名誉のために申し上げておけば、これはあくまでも審議のために書いたもので、先生方が明確に否定をしていただければ事務局は何の反論をするつもりもございません。

○納屋副座長

とてもいい御意見をいただきましたので、ですから、これは急性の影響だと見なくていいと、多分多くの先生方はそのように御判断なさると思うのです。それであれば、この追加記載のところを全部削除していただく。それで、表58では、先ほど終わった第112回

の資料4の35ページと同じような記載をしていただいて、関連する毒性所見なしと、単回投与によって起こる影響のことについてのコメントがありますね、エンドポイントの。あれは関連する毒性所見なしとしてラットの発生毒性試験は処理していただく。ついでにウサギも入れていただいて、ウサギの発生毒性試験も関連する所見なしというように入れていただいておけば、エンドポイントの対象試験としては一応評価はしましたよという形になりますね。

そうすると、消去法でずっといきますと、ヒトも外してくださって結構ですというお話もありましたので、マウスの小核試験の単回のデータとして、マウスとしては500というのが最終的に残ってくる。それから、ラットの急性毒性試験だったら2,000以上でしたか。そのようなものが残って、急性神経毒性試験のところのことも出ていますので、こういったところからカットオフ値であるのか、そうではなくて、やはり500はそれを対象とするのか、そのあたりに絞られてくるのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○西川座長

おまとめいただきまして、ありがとうございます。

確認ですけれども、表58にウサギの試験も書いた上で単回投与の影響ではないという説明を加えると。

○納屋副座長

入れたほうがいいと思います。ほかの試験は大体ウサギの発生毒性試験を対象としてきていますので、これだけ落とすというのは、落とす理由をまたどこかで説明しなくてはいいなくなりますので、入れておいたほうがいいと思います。入れた上で、外すよと。

○西川座長

これは2通りあると思うのですが、最初から可能性がないということをどこかに書いておいて、表には書かないという手もあると思います。

○納屋副座長

それでもいいです。

○西川座長

そのほうが、多分今までそのような取り扱いをしてきたような気がします。表に残すと可能性のある毒性影響で残ってしまいますので、ちょっとそれは、今までと違った記載はしないほうがよいかと思います。

よろしいですか。どうぞ。

○吉田専門委員

先ほど本間先生がおっしゃった小核試験の予備試験で、800で死ぬけれども、500では死んでいない。ただ、本試験も500でされていて、500は死んでいないというのも、やはり500のカットオフ値を設けていいのかなと。多分そこから吸収に立ってくるのですね。

○西川座長

確認ですけれども、急性の影響として死亡はポイントとしない。

○吉田専門委員

しないです。

○西川座長

だから、そこはちょっと違うかなと。

○吉田専門委員

本試験で500は何もなし。死んでいない。

○西川座長

そうです。

ということで、結論として、この剤については急性参照用量は設定しないということにしたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございました。

その根拠については、また事務局、それから、皆さんに御相談の上、確定していきたいと思えますけれども、やり方としては、メールのやりとりで対応できるような気がいたします。

もう結論に行ってしまいたいと思うのですが、ADIについては変更はありません。一方、急性参照用量につきましては、設定しないということにしたいと思えます。次回の第114回農薬専門調査会幹事会で御確認いただければと思います。

以上でメソトリオンの審議は終了いたしました。事務局から連絡事項を含めて何かございますか。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。この剤は次回の第114回の公開の会議で審議させていただきます。その前の幹事会の資料として、事務局で修正してみた版をお送りさせていただきますので、コメント等を頂戴できればと思います。よろしくお願いいたします。

○西川座長

少し時間を超過して申しわけありませんでした。

本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして、第113回農薬専門調査会幹事会を閉会いたします。お忙しい中どうもありがとうございました。