

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

## 第80回会合議事録

1. 日時 平成31年3月20日（水） 14:00～16:39

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（メチルテトラプロール）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）

松本座長、平林座長代理、義澤座長代理、久野専門委員、栗形専門委員、  
中島専門委員、本多専門委員、増村専門委員、山手専門委員、山本専門委員、  
若栗専門委員、渡邊専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田（緑）委員、川西委員

（事務局）

川島事務局長、中山評価第一課長、横山課長補佐、濱砂課長補佐、岩船係長、  
宮崎係長、藤井専門職、一ノ瀬専門職、星川専門職、山本専門職、町野専門職、  
柳澤技術参与

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 メチルテトラプロール農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 メチルテトラプロール参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第80回食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。  
本日は、評価第二部会の専門委員の先生方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、3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を松本座長にお願いしたいと思います。

○松本座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（メチルテトラプロール）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、よろしくお願いします。

事務局より資料確認をお願いします。

○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として、農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2として、メチルテトラプロール農薬評価書（案）。

資料3として、論点整理ペーパー。

また、机上配布資料を3点御用意しております。

机上配布資料1が、ラットの90日間の亜急性毒性試験の血中濃度についての資料。

机上配布資料2が、代謝物Aの甲状腺ろ胞細胞肥大に関する考察で、この考察の中でメカニズム試験が言及されておりまして、その試験が追加で提出されましたので資料に添付しております。

また、机上配布資料3は、代謝物Aのラットの90日間の亜急性毒性試験の血液生化学的パラメーターのデータの抜粋になります。

資料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付けいただければと思います。

○松本座長

先生方よろしいでしょうか。

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。

○松本座長

先生方、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。

（「はい」と声あり）

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、農薬（メチルテトラプロール）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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○藤井専門職

資料2を御覧ください。農薬評価書（案）メチルテトラプロールでございます。

審議の経緯については3ページに記載のとおりでございます。本年1月23日に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があったものでございます。

6ページをお願いいたします。本剤の概要でございますが、用途は殺菌剤となります。構造式については記載のとおりでございます。

開発の経緯について31行目から記載をしておりますが、テトラゾリノン骨格を有する殺菌剤で、細胞内ミトコンドリア電子伝達系に作用して殺菌効果を示すと考えられているものでございます。今回、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請及び魚介類への基準値設定の要請がなされております。海外では登録されておられません。

8ページ1行目から、安全性に係る試験の概要でございます。

3行目、4行目の部分、本多先生からコメントをいただいております。この剤、ベンゼン環が2か所ございまして、当初、事務局案では「ベンゼン環の炭素を」という記載にしておりましたが、ベンジル基の環という記載のほうがよいと思いますというコメントをいただいております、修文をしております。

また、58ページの別紙1についても本多先生から御修正をいただいております。具体的には58ページの代謝物Qのところでございますが、化学名のところ、1Hと書いておりました、Hを斜体に御修正いただいております。

8ページにお戻りいただきまして、12行目から動物体内運命試験でございます。

まず小澤先生から全体的にということで、この後、御紹介します中島先生から御修文要請いただいた部分について賛同いたします。毒性所見がある腎臓に分布が高いということもありませんというコメントをいただいております。

まずラットを用いた動物体内運命試験の①吸収でございます。血中濃度推移でございますが、全血及び血漿中薬物動態学的パラメーターは表1に示されているとおりです。単回経口投与群では投与4～6時間後に $C_{max}$ となり、高用量投与群における $C_{max}$ 及び $AUC_t$ は、いずれも低用量投与群に対して用量比以下の増加であったという結果でございます。反復経口投与群では、反復投与5日までに血漿中放射能が雌雄とも定常状態となったという結果でございます。

9ページの2行目からでございます。この表1の部分に関しまして中島先生からコメントをいただきまして、当初、事務局案をお送りしたときに表1が2ページにまたがってお

りまして、一番左の資料の列のところ、全血というところがページをまたいでしまっていたためにわかりづらいこととなっております、その点に関してコメントをいただいております。ありがとうございました。

9 ページ 4 行目から吸収率でございます。投与後72時間の吸収率は、少なくとも雄で90.2%、雌で86.5%と算出されております。

9 行目から分布でございます。主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 のとおりです。単回経口投与群では消化管、血漿、肝臓、腎臓、あと坐骨神経で比較的高く認められているというものです。反復経口投与群でも血漿及び坐骨神経で残留放射能濃度が比較的高く認められたという結果です。

11 ページ 5 行目から代謝になります。血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は表 3、尿、糞、胆汁中の主要代謝物は表 4 のとおりでございます。血漿、肝臓及び腎臓中の主要成分としては未変化のメチルテトラプロールのほか、代謝物G、H、K及びLが認められております。尿及び胆汁中においては、主要代謝物として尿中ではG、L等が認められております。

その後、胆汁中の記載について中島先生からコメントをいただきました。当初「G、H グルクロン酸抱合体」という記載にしておりましたが、グルクロン酸抱合体がHのみにかかるように、かつ、多い順となるようにというところで二重下線部を付しておりますが、「Hグルクロン酸抱合体、G、V等」と修文しております。糞中の主要成分としては未変化のメチルテトラプロールのほか、代謝物G、H、L、T等が認められております。

14 ページ、4 行目からの【事務局より】の記載のとおりですが、尿、糞及び胆汁中に認められた代謝物について、ドシエではMet-B、C、Eという記載がございましたが、報告書を確認いたしまして、いずれもメチルテトラプロールの水酸化体等であることを確認しまして、評価書案ではそれぞれ代謝物T、U、Vという記載にしております。

14 ページ 6 行目から排泄となります。単回経口投与後168時間及び反復経口投与群24時間の尿及び糞中排泄率は、表 5 及び 6 に示されているとおりです。いずれの投与群でも排泄は速やかで、主に糞中に排泄されたという結果でございます。

15 ページ 9 行目から胆汁中排泄試験となります。投与放射能は投与後72時間において、雄で72.0%TAR、雌で60.2%TARが胆汁中に排泄されたという結果です。本試験並びに先ほどの尿及び糞中排泄試験における糞中排泄率から、投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられたという記載にしております。

16 ページ 5 行目からヤギを用いた動物体内運命試験でございます。投与放射能は主に糞中に排泄され、乳汁への移行は0.1%TAR未満でございました。乳汁及び乳脂肪中における主要成分としては、未変化のメチルテトラプロールが3.6%TRR～19.4%TRR認められております。組織中の主要成分として未変化のメチルテトラプロールのほか、肝臓で代謝物H、腎臓で代謝物Gがそれぞれ10%TRRを超えて認められております。

18 ページ 6 行目からニワトリを用いた動物体内運命試験です。結果については19行目から記載のとおりですが、組織及び卵中の主要成分として未変化のメチルテトラプロールの

ほか、肝臓及び脂肪で代謝物G、脂肪及び卵で代謝物Hが、それぞれ10%TRRを超えて認められたところでございます。

また、24行目の部分、括弧書きの中ですが、残留というところを中島先生に御追記いただいております。ありがとうございます。

19ページ10行目からは、ヤギ及びニワトリにおける主要代謝経路について記載をしております。

動物体内運命試験は以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

まず8ページの安全性にかかわる試験の概要というところで、3～4行目のところで本多先生から言葉の修文をいただきました。このことと58ページですけれども、今、御説明があったように代謝物Qの修文もいただきました。これはこれでよろしいでしょうか。

○本多専門委員

大丈夫だと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

それから、御指摘いただいた点を順に行きますけれども、8ページの下から9ページにかけて表1の網かけ部分のところですが、中島先生から御指摘いただいて修正をいただきました。これもこれでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

分布ですけれども、分布は今、御説明があった腸管と肝臓、腎臓、坐骨神経あたりに比較的高く分布するという御説明をいただきました。

次に御指摘いただいたのは、12ページの4行目ですけれども、中島先生からGの位置を後ろにずらすという御指摘をいただきました。これはこれでよろしいですね。ありがとうございます。それから、次が【事務局より】というのが14ページにありますが、これは特に御指摘いただいておりません。

排泄ですけれども、今、御説明がありましたように非常に排泄は速やかであるということでございます。

18ページの24行目ですが、中島先生から残留という言葉を入れたほうが良いというふうに御指摘いただきました。

それと組織中の分布ということですが、肝臓とか脂肪で代謝物のG、それから、脂肪とか卵でHがそれぞれ10%TRRを超えて認められた。そういう御説明をいただきました。

動物代謝のところでも今、御指摘いただいた点を確認させていただきましたが、これ以外に何かお気づきの点はあるでしょうか。

○中島専門委員

いえ、ございません。

○松本座長

ありがとうございます。動物代謝について特になければ、次に進みたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、植物体内運命試験の説明をお願いします。何かありますか。

○横山課長補佐

すみません、渡邊先生が1時間ほど遅れて来られるということで、もし差し支えなければ毒性から進めていただいてもよろしいでしょうか。

○松本座長

わかりました。それでは、植物の話は次にして、31ページの一般薬理試験からお願いいたします。

○藤井専門職

それでは、31ページをお願いいたします。27行目から一般薬理試験ですが、今回、参照した資料に一般薬理試験については記載がされておりました。

30行目から急性毒性試験です。まず(1)として原体を用いた急性毒性試験について実施されておりまして、結果は表22のとおりです。経口の試験ではLD<sub>50</sub>が2,000超、症状等の観察されたものもないという結果でございます。

32ページ8行目から代謝、分解物Aを用いた急性経口毒性試験について記載をしております。結果は表23のとおりでございまして、LD<sub>50</sub>が300~2,000という結果となっております。また、2,000 mg/kg体重では失調性歩行、流涎等の症状が認められており、死亡例も認められております。

松本先生からコメントをいただいております。動物種のところの雌9匹について、内訳、300 mg/kg体重では6匹、2,000 mg/kg体重では3匹がわかるように追記したほうがよいと思いますとコメントをいただきまして、表の注釈、14行目の部分、事務局で追記をしております。御確認をいただければと思います。

33ページ1行目からラットを用いた急性神経毒性試験でございます。まず10行目からの【事務局より】を御覧ください。事前に2点、お伺いをしておりました。

まず①ですが、雄で認められた振戦について用量相関性が明確でないと考えられること、また、本試験の対照群で投与15日に2/10例認められていること、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から、毒性所見としない案としておりました。

また、②として1,000 mg/kg体重以上投与群の雄で投与8日に認められた着地開脚幅増加につきまして、背景データを上回っていましたが、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、また、投与1日及び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ということから毒性所見としない案としておりました。

こちら①、②に関して山手先生、久野先生、義澤先生、松本先生、平林先生、いずれも

事務局案に了解しますというコメントをいただいております。その点を踏まえまして、本試験の結果ですが、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ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量2,000 mg/kg体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかったという記載案としております。

34ページ2行目から、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験について記載をしております。

まず刺激性ですが、結膜における発赤、浮腫及び眼脂が認められたが、48時間後までに回復し、また、洗眼による症状の軽減が認められたと記載をしております。皮膚刺激性は認められませんでした。また、皮膚感作性試験の結果は陰性でございました。

亜急性の前まで以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

一般薬理試験は記載がないということで、急性毒性試験が31ページの下からありますけれども、今、御説明にあったとおりでLD<sub>50</sub>が2,000 mg/kg以上ということでした。

それで代謝物Aの急性ですけれども、私が指摘させていただいたのは9匹と書いてあって、群によって匹数が違うので内訳を書いてくださいということで、事務局に対応していただきました。この辺は特にないと思います。

33ページの急性神経毒性試験ですけれども、振戦が認められたということが1点と、もう一つは着地開脚幅の増加があった。そういう2つの所見について毒性所見とするかどうかというところを事務局より確認があったのですが、一応、毒性の先生方皆さん事務局のとおりで毒性にしなくていいという意見でしたが、ここは特に何か御追加といえますか、よろしいでしょうか。この数値を見ますと若干統計学的な有意差がついていたり、振戦が2例にあったということがあって、その辺の毒性の影響を本文では6行目に、いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったとさらっと書いてあるのですけれども、この辺の記載ぶりもこういうところでもよろしいでしょうか。何かお気づきになることはあるでしょうか。影響自体は非常に小さいものですし、背景データとか色々考えると、特にこれ以上、追加する必要はないように思うのですが、そういうことでよろしいですか。

○吉田（緑）委員

申しわけありませんが、やはりこれは単回の試験が多くなく、その中で今回毒性が弱いとしても急性参照用量というものを決めてまいりましたので、開脚幅も減少ならまだいいのですが、広がっているということもあるので、先生方がぜひ影響としなかったことは記載をしていただかないと、この専門調査会ではされなかったけれども、次ではされたりということもあるかもしれないので、もし可能であれば私は書いていただきたいというように思うのですが、先生方が全く必要ないとおっしゃるならまた別ですけれども、いかがでしょうか。

○松本座長

何か追記といいますか、説明する言葉を加えるかという点なのですけれども、お気づきの点がありますか。

○吉田（緑）委員

単に事務局がお尋ねした①のところを、しなかったという文言を修正されれば、そのまま使えるのではないかというように私は思っていましたので、特にどなたか先生に文言を見つけていただかなくても、ほとんどこれのままでもよいかと思いますので、いかがでしょうか。

○松本座長

そういうことでよろしいですか。

○横山課長補佐

①なのですけれども、事務局から用量相関性が明確でないと記載してしまったのですが、この剤のプロファイルを改めて拝見しましたら、強制経口投与のときに必ずしも高用量になっても、用量に相関して濃度が上がっているようにも思えないのかなと思ひまして、用量相関性がないという理由を使ってもよろしいものかちょっと不安になりましたので、御確認いただいてもよろしいでしょうか。失礼いたします。

○松本座長

血中濃度の推移の話が出てきたので、義澤先生、すっきりとした。

○義澤座長代理

血中濃度ですね。単回投与での血中濃度のデータはどこかに出ていましたか。

○横山課長補佐

血中濃度というよりは、パラメーターが8～9ページに表1がございます。

○平林座長代理

何か用量のあるものはなかったでしたっけ。

○義澤座長代理

90日間試験の投与7日のデータしかないのですね。

○平林座長代理

そうですね。机上配布資料1ですかね。

○義澤座長代理

1週間のデータはあるけれども、単回投与はなさそうですね。中島先生、こういう場合はどうなのですか。単回投与でも結論と違ってきますか。

○中島専門委員

低用量に比べて高用量で吸収が低いことが見えているので、線形性がないというのはそういうことですね。

○義澤座長代理

単回投与でも同じことが言えるかどうか。言えますか。

○中島専門委員

はい。

○横山課長補佐

若しくはこの所見を見ますと、振戦のほうですと投与8時間後は1/10例しか出ていなくて、対照群とそんなに差はないと思うのですけれども、例数が多くなってくるのが投与8日とか、単回投与後すごいたってからで、この剤の $T_{max}$ は長くても8時間ぐらいまででして、その辺もし御考慮いただけるものかどうかというところも含めて御検討をお願いできればと思います。

○松本座長

神経の影響というのはこのデータからすると、15日目に増えているのですが、ここまで追うかどうか。投与して8時間後にはほとんど影響がなくて、15日目のところで少し増えている。対照群でも2例みられるというのが事務局の先ほどの説明にもあって、確かに数字は大きいですが、これは毒性としなくていいのではないのかなという気はするのですけれども。

○吉田（緑）委員

恐らく軽度であること、そして、薬物動態学的パラメーターから言ってもし出るなら初期に出てもよいはずが出ないというようなことから、毒性影響ではないと考えたというようなことになりますか。

○松本座長

そうですね。私はそのように思いました。15日目というようなところと代謝のデータを見て、毒性とは考えにくいという流れでよろしいですか。もしそれでよろしければ、そういうふうにさせていただこうと思いますが、よろしいですか。それでは、振戦についてはそういうふうにさせていただきます。

ほかに何かございますか。

○平林座長代理

着地開脚幅については、②の記載のままでいいのですか。

○横山課長補佐

着地開脚幅も投与1日ではなくて8日で有意差があるようですので、同じような理由でまとめてよろしいでしょうか。

○松本座長

2つまとめて書くということをお願いします。

ほかに何かお気づきの点がありますか。よろしいですか。

それでは、次に進めてください。

○藤井専門職

それでは、続けます。

35ページ1行目から亜急性性の試験が始まりますが、その前に34ページ10行目からのボックスを含めて御説明をいたします。

本剤では亜急性毒性試験ラット及びイヌと、イヌを用いた慢性毒性試験及びラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、メチルテトラプロールの血漿中濃度の測定がなされております。その結果についてのまとめ案を34ページ12～17行目に記載のとおり、事務局で記載をしております。そのことについて御検討をお願いしておりました。

まず義澤先生、松本先生、平林先生からは、事務局のまとめ案を記載することについて御賛成いただいております。久野先生からは、代謝の先生の御意見を伺いたいと思いますというコメントをいただいております。

12行目からの反復投与試験におけるメチルテトラプロールの血中濃度についてでございますが、ラットを用いた動物体内運命試験でもみられたように、投与量とメチルテトラプロールの血漿中濃度に線形性が認められないことから、投与量の増加に伴い吸収の飽和が生じていると考えられた。血漿中薬物動態学的パラメーターについて、ラットでは雄に比べて雌で投与量当たりのC<sub>max</sub>及びAUCの高値が認められ、イヌでは顕著な性差及び反復投与による蓄積性は認められなかったという記載にしております。

義澤先生から2点コメントをいただいております。まず①として、イヌでも血漿中濃度にラットと同様の傾向はないでしょうかというところ。また、②として吸収の飽和に加えて、薬物代謝酵素誘導に起因した血漿中濃度の低下の可能性もあるかもしれません。専門の先生の御意見を伺わせてくださいといただいております。

この血中濃度推移に関しまして机上配布資料を御用意しております。机上配布資料1を御覧ください。今回、血漿中濃度が測定されておりますラットとイヌの亜急性試験また慢性毒性試験について、1～5ページがラット90日間亜急性毒性試験、6～9ページがラットの併合試験、10～11ページがイヌの90日間の試験、12～13ページがイヌの1年間の試験という形で、それぞれ報告書から該当部分の抜粋を御用意しておりますので、結果と合わせて、また、血中濃度のまとめについても記載ぶり等を御確認いただければと思っております。

35ページにまいりまして、1行目から亜急性毒性試験となります。まずラットを用いた90日間亜急性毒性試験でございます。この試験のメチルテトラプロールの血漿中濃度については表25のとおりでございます。20,000 ppm投与群の雌雄で肝臓の重量増加、あと雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められましたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメーターの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化とする案としております。

また、17～21行目の記載に関しましてですが、【事務局より】として扱いを御確認しておりました。20,000 ppm投与群の雄で認められた好酸性滴状物については、免疫染色の結果α<sub>2</sub>u-グロブリンの蓄積によるものと考察がされており、毒性所見としない案としております。また、同投与群における腎臓の絶対及び比重量増加についても、毒性所見としない案としております。

この点について山手先生、久野先生、義澤先生、松本先生、平林先生いずれも事務局案

に同意しますというコメントをいただいております。

本試験の結果ですが、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ので、無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量20,000 ppmであると考えられたという記載としております。

36ページ2行目から、マウスを用いた90日間亜急性毒性試験でございます。こちら9行目から11行目にあり、すみません、その前に15行目からの事務局のとおりですが、この90日間亜急性毒性試験については、マウスを用いた18か月間発がん性試験の用量設定試験として実施されたものでございますが、GLP試験でございまして、動物数等がガイドラインを充足し、また、病理組織学的検査が行われているというようなことから評価資料とする案としておりました。この扱いについて御確認をお願いしておりましたが、いずれの毒性の先生方からも、評価資料扱いでよいというコメントをいただいております。

36ページ戻っていただきまして、本試験の結果ですが、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ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量7,000 ppmであると考えられたという記載としております。

37ページ2行目から、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験でございます。こちら血漿中濃度が測定されてございまして、パラメーターについては表27に記載のとおりでございます。

37ページ15行目からの【事務局より】を御覧ください。3点、御確認をお願いしておりました。

まず①ですが、1,000 mg/kg体重/日投与群の雄における体重増加抑制についてです。こちら投与0～13週の体重増加量に有意な低値が認められておりましたが、投与開始時の体重が対照群に比べて重く、また、試験終了時の体重には差がないということ。また、1年間慢性毒性試験では、体重への影響が認められていないということから毒性所見としない案としております。

また、②ですが、同じく1,000 mg/kg体重/日投与群の雄における投与6週で認められましたカリウム増加について、投与13週では認められなかったことから毒性所見としませんでした。

また、③として100 mg/kg体重/日以上投与群の雄における胸腺の絶対及び比重量減少について、用量相関性が不明確であるということ、また、いずれの投与群においても病理所見を伴っていないことから、ストレス応答反応による変化であると考察がなされており、その点に基づいて毒性所見としない案としておりました。

以上、①～③についてですが、いずれの毒性の先生方からも事務局案に同意しますという旨のコメントをいただいております。

38ページ2行目から、ラットを用いた28日間亜急性経皮毒性試験です。結果ですが、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ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量1,000 mg/kg体重/日であると考えられたという記載としております。

その下ですが、11行目から代謝物Aを用いたラットでの90日間亜急性毒性試験でございます。ページをおめくりいただいて、各投与群で認められた毒性所見は表29のとおりでございます。この試験に関しまして39ページの14行目からのボックスにありますとおり、【事務局より】として、1,000 ppm投与群の雌雄で認められた甲状腺ろ胞細胞肥大について、こちら雌雄とも軽微な肥大のみでありまして、また、雄では1,000 ppm投与群では有意差が認められていないということから、扱いについて御確認をお願いしておりました。

また、②として5,000 ppm投与群の雄及び2,500 ppm投与群の雌における小葉中心性肝細胞肥大について、こちらも有意差がないということと、軽微な肥大であることから扱いについて御検討をお願いしておりました。

山手先生、久野先生、義澤先生からコメントをいただいております。まずいずれの先生方からも①、②ともに事務局案どおりで毒性所見でよいという旨のコメントです。

順番に御紹介をいたします。まず山手先生からは、この剤はほかの試験においても小葉中心性肝細胞肥大が認められ、生化学的な肝関連パラメーターの変動がないということから適応性変化とされているということ。この試験においてはGGT等の上昇があることから、この試験での小葉中心性肝細胞肥大は軽度であっても、毒性所見として採用してもよいかと思えます。

①に関しまして、甲状腺ろ胞細胞肥大もUDPGTは測定されておりますが、肝細胞肥大との関連も考えられるので、採用しておいてもよいかと思えますというコメントでございます。

甲状腺ろ胞細胞肥大は軽度であっても機序がわからないので、この観点からも採用しておいてもよいかと思えますという御意見をいただいております。

また、久野先生からのコメントを御紹介します。まず①に関しまして、肝臓での甲状腺ホルモン代謝亢進による変化と考えることは可能ですが、詳細が不明なのでこの甲状腺ろ胞細胞肥大については、毒性と考えたほうがよいと思えますというコメントをいただいております。また、②の小葉中心性肝細胞肥大についても甲状腺の組織変化、胆道系・脂質代謝系指標の変化とあわせて考えると、所見に採用してよいと考えますというコメントをいただいております。

義澤先生のコメントを御紹介します。まず①ですが、1,000 ppm投与群の雌雄で認められた甲状腺ろ胞細胞肥大は所見とすることに賛成です。軽微な変化でも90日間亜急性毒性試験では雄で3/10例、雌で5/10例で自然発生でみられることは珍しいと思えます。特に雌についてというコメントをいただいております。小葉中心性肝細胞肥大につきましても、毒性所見として取り上げることに賛成ですというコメントです。

また、この点について山手先生から、甲状腺ろ胞細胞の形成機序について申請者に確認をお願いしますというコメントを頂戴しておりまして、今回その考察が提出されております。机上配布資料2に資料を御用意いたしております。

先に考察の概要を御紹介いたします。1ページ、2ページを御覧いただきたいのですけ

れども、この後、御紹介いたしますが、代謝物Aを*in vitro*ではあるのですが、ラットの肝細胞に処理をすることによってCARの活性化及び薬物代謝酵素誘導が認められたという結果が示されております。また、甲状腺ホルモン合成にかかわるペルオキシダーゼの阻害が認められていないということから、甲状腺への直接影響の可能性は低いと考察がなされております。

3 ページ以降、このCARの活性化であるとか薬物代謝酵素誘導、また、ペルオキシダーゼ阻害に関する試験成績報告書が提出されておりますので、評価書の49ページ、その他の試験の（2）から追加されました、代謝物Aの甲状腺ろ胞細胞機序検討試験に係る試験成績について事務局で追記を行っております。あわせてこの部分についても御紹介をさせていただきます。

50ページの1行目から①といたしまして、CAR活性化作用検討試験についてです。こちらCARアゴニスト活性については表39に示されているとおりでございます。いずれの処理区においても細胞毒性は認められなかったという結果で、また、この試験において代謝物Aはラット肝細胞においてCAR活性化作用を有することが認められ、また、その作用は陽性対照であるフェノバルビタールより強いと考えられたと記載する案としております。

その下、50ページの15行目からですが、*in vitro*での肝薬物代謝酵素誘導検討試験について記載をしております。こちらはCYPとUDPGT活性について検討がなされているものでございます。肝薬物代謝酵素誘導のmRNA発現解析結果は表40に示されているとおりでございます。3  $\mu$  mol/L以上処理区においてCYP2B1/2 mRNA及びUGT2B1 mRNAの発現の増加が認められたという記載案としております。

また、51ページ4行目から③としまして、甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害検討試験について記載をしております。甲状腺ペルオキシダーゼ活性については表41のとおりでございます。いずれの用量においても代謝物Aによるペルオキシダーゼ活性阻害は認められなかったという記載案としております。

また、以上の①～③の結果を踏まえまして、評価書51ページ16行目から代謝物Aの甲状腺ろ胞細胞肥大機序検討試験のまとめを記載しております。この代謝物Aを用いたラットの90日間亜急性毒性試験で認められた甲状腺ろ胞細胞肥大の発生メカニズムは、CAR活性化に起因した薬物代謝酵素誘導により、甲状腺ホルモンの代謝亢進による濃度低下及びそれに伴うネガティブフィードバックによる下垂体からのTSHの分泌が増加し、甲状腺が刺激されたことによると考えられた。甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害は認められなかったことから、代謝物Aによる甲状腺への直接影響の可能性は低いと考えられたという記載案としております。

こちら各試験の記載内容、また、機序検討試験のまとめにつきましても、このような書きぶりではよろしいかどうかあわせて御確認をいただければと思います。

ページ戻っていただいて40ページをお願いいたします。代謝物Aの90日間亜急性毒性試験に関しまして、松本先生からもう2点、コメントをいただいております。

まず①でございますが、表29のところ、5,000 ppm投与群の雌におけるLUC増加を記載しておりましたが、LUCについてはいわゆるフラッグ的な項目であり、2倍程度の増加は毒性指標にはなりません。また、幼若細胞の出現を思わせる所見也没有というコメントをいただきまして、表から削除する案としております。

また、②としまして網かけ部、2,500 ppm以上投与群の雌におけるGGTにつきましてコメントをいただいております。ラットのGGTは非常に低く、無処理の場合0又は1の場合がほとんどです。2,500 ppm投与群の雌の個別データでは、小葉中心性肝細胞肥大を認めるのは動物番号として末尾5、6、8番ですが、これらのGGTはそれぞれ0、3、1です。GGTが2の動物番号、末尾1番については所見がありません。同投与群の雌のGGTに有意差はありますが、平均値が1なので毒性影響とは考えがたいのではないのでしょうかというコメントでございます。

【事務局より】②にありますとおり、このGGT増加につきまして2,500 ppm以上投与群の雌におけるGGTの個体別の測定値及び小葉中心性肝細胞肥大の有無について、個体別で表を整理させていただきました。また、5,000 ppm投与群の雄でも同じくGGTの増加が認められておりまして、この点につきましてもあわせてこのまま毒性所見としてよいかどうか御確認をお願いしたいと思ひまして、机上配布資料3としまして雄の個体別のデータを御用意させていただいております。太線で囲ったところがGGTの測定結果となりまして、1ページ目が1Mと書かれたのが対照群、以下、用量が上がっていきまして、3ページ目が5,000 ppm投与群のデータとなっております。御確認をお願いできればと思います。

亜急性について以上となります。よろしく申し上げます。

○松本座長

ありがとうございました。

まずは34ページの10行目からですが、今、事務局から御説明がありましたように、亜急性のところから血漿中の薬物動態のパラメーターが書かれています。その取り扱いをどうするかということなのですが、事前の意見では先生方皆さん掲載するのはいいでしょうということなのですが、まずこの点について何か御意見ありますか。今まではこういうデータはあまりなかったと思うのです。それで確かにこういうデータがあると評価する上で大事なデータになって、非常にいいことだと思うのですが、書きぶりという言葉も変ですが、どういうふうに記載するかということと、内容をどうするかということと、各試験ごとに掲載するのかというところを考えておいたほうがいいのかと思うのですが、何かその点について御意見ありますか。

○義澤座長代理

非常に貴重なデータなので、毒性を考える上でこのデータはどこかに明記しておいたほうがいいと思います。試験ごとにこういうふうにするのか、例えば代謝のセクションにまとめて書くのか、あるいはアペンディックスの一番最後にまとめて書くのか、色々書き方があると思うのですが、これまでこういうデータは全然なかったのですか。ほかの剤でど

うされているか、まず教えていただきたいです。

○横山課長補佐

新規の化合物で比較のみられるようになりましたが、最近のこととして、今後どういうふうにまとめていくか先生方の御意見をいただきながら考えていきたいと考えているところとして、このまとめ方について御意見をいただけるようでしたら、幹事会のほうにも御意見がありましたということで上げていきたいと思います。

○松本座長

今、事務局から御説明があったように最近こういうデータが添付されるようになったということで、動物代謝の先生もいらっしゃるので、例えば代謝のところに書くとか、今、義澤先生が言われた場所も考えないといけないなとも思うのですが、何か先生方で提案といえますか、御意見があればお聞かせいただければと思います。

○山手専門委員

私もこういうデータは非常に参考になるので、大いに活用できればと思いますけれども、入れる位置というのは試験ごとに入れてもらったほうがわかりやすいかなという気もしないでもないです。そこら辺を含めて最終的にどこかでコンクルージョンをちょっと入れるとか、この辺は私もいいアイデアが。

○松本座長

ほかの先生方も多分、今の山手先生のおっしゃった内容をよく理解できていると思うのですが、義澤先生、何かありますか。

○義澤座長代理

試験ごとにやったほうが非常に見やすい、わかりやすい、理解しやすいと思います。今後どういうふうに扱うと決めておられますか。

○横山課長補佐

はい。幹事会の議論を御説明申し上げますと、今回の場合は比較的参数も算出されていまして、コンパクトに表がまとめているのですが、parameterがないときに血中濃度を記載しているような剤もありまして、さすがにそこまで情報が多いと毒性の部分の記載が頭に入ってこないというような御意見もありまして、今後こういったものをどうやってまとめていくか、評価にどう使っていくかということもリンクするかと思いますので、その辺を今後検討していつかはどうかと御意見をいただいているところです。

○松本座長

という事務局からの御説明で、必要な非常に大事なデータなので、何らかの方法で掲載しておくことは大事なことですし、ただ、評価書をどうするかというのはなかなか部会で全部まとめてしまうのも無理があるので、一応、今回はこの事務局で書いていただいたスタイルにしておいて、また幹事会で全体をどういうふうにまとめるかという意見もいただいて、そのようにするということがよろしいでしょうか。資料はもちろんこういうものを掲載するということだと思いますけれども、特に御意見がなければ今のうちにさ

せていただこうと思います。ありがとうございました。

34ページが一番下に義澤先生からイヌの血中濃度のことで、ラットとどうかという指摘がありますが、これは追加していただけますか。

○義澤座長代理

イヌの血中濃度を見ていたら、これもラットと同じように線形性が明らかでなくて、投与量の増加に伴って吸収の飽和が生じていると思いましたが、それでよろしいですか。ラットもイヌも同じような状況が起こっているということですね。

あと、よく肝細胞肥大が起こっているときに薬物代謝酵素誘導で投与量と血中濃度が逆転してしまうことを経験します。今回の場合は起こっていないと考えていいですね。例えばイヌの毒性試験を見たら、13週間試験で肝細胞肥大がないので血中濃度はほとんど飽和状態になっていますので、肥大はあまり関係ないかなと思ったのですが、いかがでしょう。

○中島専門委員

13週でAUCが逆に低くなっていて、ラットで代謝酵素の誘導がみられるので、イヌでも同じように誘導もみられる可能性はあると思います。

○義澤座長代理

ありがとうございます。

○松本座長

よろしいでしょうか。そうしましたら次が90日間のイヌの試験ですけれども、事務局から1,000 mg/kg体重の雄の体重増加抑制について毒性所見としないこととか、同じ雄で6週齢でカリウムが増加していること、それと100 mg/kgで胸腺絶対重量、比重量の減少があるということについて、毒性所見としなかったという点ですけれども、山手先生、久野先生、義澤先生、平林先生からいずれも毒性としないという、事務局のとおりでいいですというお返事でした。これで特に御追加等はありませんか。

それでは、次に御指摘いただいたのは、39ページのボックスにあるのですが、1,000 ppm投与群の雌雄でみられた甲状腺ろ胞細胞肥大の点についてと、5,000 ppmでみられた小葉中心性肝細胞肥大についての取り扱いについてですが、まず一つは山手先生からUDPGTの測定はしていないけれども、肝細胞肥大との関連も考えられるので採用してもいいという話で、その点については先ほど事務局から御説明がありましたが、机上配布資料2に回答がありまして、検討の結果、CARの活性化と薬物代謝酵素の誘導が認められたという回答があったわけですが、この点についてまず山手先生、何か。

○山手専門委員

予想したような機序が提示されたので、この回答で私は満足です。

あと、そのほかの試験のところにも追記していただいていますので、この記載で私もいいかなと思います。ありがとうございました。

○松本座長

ありがとうございます。

久野先生からは、肝臓での甲状腺ホルモンの代謝亢進による変化と考えることは可能だけれども、その機序がよくわからないということと、同じように甲状腺の組織の変化を考えると、2番の小葉中心性肝細胞肥大は採用したほうがいいのかという御意見をいただいておりますが、この点についてはどうでしょうか。

○久野専門委員

詳細の検討がよくされていますので、甲状腺の細胞肥大に関しては毒性としなくていいという説明でいいと思うのです。

あと肝臓ですけれども、これがGGTの解釈のこともあって、一つドーズを上げてもいいかなと考えているのですが。

○松本座長

ありがとうございました。

それから、義澤先生からも同じように甲状腺と肝臓の所見、肝細胞肥大について御意見をいただいておりますけれども、追加の御説明はありますでしょうか。

○義澤座長代理

単純に変化としてはあるので取り上げておくべきと思いました。メカニズムについての回答を読ませていただいて、ヒトへの外挿性がない変化というのはよくわかります。その場合に毒性試験として表に挙げておくべきなのかというのが気になっています。その辺は先生方の御意見をお聞きしたいのですが、今までは表に記載していると思うのです。

○松本座長

小葉中心性肝細胞肥大の話ですね。ごめんなさい、先に49ページの機序の試験のところに行けばよかったのですが、申しわけありません。今の甲状腺の話と肝臓の話ですけれども、先ほど事務局から御説明いただきましたように、49ページに代謝物Aの甲状腺細胞肥大の機序試験がありまして、そのことで一つは機序試験の結果、それとCARの活性化の検討試験、2番目に肝薬物代謝酵素活性誘導の試験、それと甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害検討試験を説明いただいたのですが、51ページの下4行なのですけれども、機序の試験のまとめとしてCARの活性化に起因した薬物代謝酵素誘導によって、甲状腺ホルモンの代謝亢進による濃度低下とネガティブフィードバックによる下垂体からのTSHの分泌が増加して甲状腺が刺激されたと考えられるということで、結論が非常に微妙ですけれども、そういうことから代謝物Aによる甲状腺への直接影響の可能性は低いと考えられた。こういう御説明がありましたが、ここも含めて先生方、何か御意見は。

○中島専門委員

51ページの上の表を見ていただいて、CYP2B1とUGT1A6とUGT2B1が測定されています。CYP2B1とUGT2B1で誘導が認められていますので、これはCARを介して酵素誘導が起こっているということで、肝臓への影響はこれで説明ができると思います。

甲状腺ホルモンを代謝するのはどちらかと言えばUGT2BではなくてUGT1A6なのです。こちらを見ると誘導ではなくて逆に下がっている影響が見えているので、甲状腺ホルモン

の代謝が亢進しているというのをUGT2B1を見て言うのは正しくありません。本当はUGT1A6で見ないといけないので、甲状腺ホルモンの代謝が促進してと説明するのは、ちょっと難しいかなという気がしてデータを見ていました。

○松本座長

ありがとうございます。

○山手専門委員

そうしますと残さないといけないですね。機序がわからないということですから。

○吉田（緑）委員

これはあくまでmRNAの話ですよ。それでさっき中島先生は下がったとおっしゃいますけれども、93対66はむしろ変わらないというか、確かにありますけれども、mRNAは上がるときにはばんと上がるし、そうなので、むしろこれは有意差がついているけれども、明らかに抑制されているのか阻害されているというのではなくて、あまり変わらない。本来だったらそのもののアクティビティー、活性を図ってもらいたいのですけれども、そこはわからない。大切なことは直接作用ではないということだと思ふのです。

だからむしろこの一連の①からの試験というのは甲状腺のメカニズムだけではなくて、肝肥大のメカニズムにはしっかり寄与しているだろう。なので御提案といたしましては、甲状腺ろ胞細胞肥大の機序検討の前に「肝肥大及び」というのを入れられると、フォーカスが幾つかあるなというのがわかるかなと思うことと、そういたしますとUDPGTの関連のところはそのものを測っていないのでわからないのですけれども、わからないものはわからないので、これだけのデータから判断するというので、もう少し今回の51ページの下部分をトーンダウンというか、少なくとも直接ではないのでUGT1A6が増加していないことから2相酵素の誘導については明らかではないが、可能性としてというぐらいの書き方で、少しトーンダウンするというのは中島先生、いかがでしょうか。

○松本座長

今の御説明でトーンダウンという言葉がありましたけれども、はっきりと言うことはもちろんできない。ヒトへの外挿ができないので、今、御説明があったような考えられることを書いて残しておくということによろしいでしょうか。

○吉田（緑）委員

ヒトの外挿というのはCARなので、CARについては少なくともヒトの外挿性はないというところはクリアですよ。

○松本座長

ありがとうございます。

○山手専門委員

整理させてもらったら、甲状腺ろ胞細胞肥大は残すということでいいのですか。

○松本座長

ということによろしいですね。

○山手専門委員

わかりました。

○松本座長

ということでラットの亜急性の代謝物Aについての甲状腺と肝臓の所見は、そこで一区切りさせていただきます。

40ページに戻っていただいて私から2点ほど指摘させていただいたのですが、今、御説明が事務局からあったとおりで、このLUCというのはペルオキシダーゼ陰性の大型細胞ということで、別の言い方をすると“other cells”というか、機械が分類できなかった細胞というような意味なのです。大型でペルオキシダーゼ陰性ということなので、例えば顆粒球系の幼若な細胞とかリンパ球の大型の幼若な細胞とかで、白血病とかそういう心配はないかという、ここに書いてあるフラッグみたいな意味がある項目だと思います。これが単に1が2になった程度なので、毒性の指標にはならないと思いましたので、こう書かせていただきました。この点よろしいでしょうか。

2点目のGGTですけれども、これもラットの場合、悩ましい検査項目でして、どうも肝臓の肝細胞肥大とマッチしていないのではという点を指摘させていただいたところ、事務局のほうからもっと詳しい2,500 ppmと5,000 ppmの肝細胞肥大の程度とGGTの値を示していただきました。

一つだけ追加させていただくと、ヒト用の試薬を使って測った場合検出限界は、3ユニット/Lという、ヒトの報告がされています。つまりラットは非常にGGTの測定には反応しにくいということなのでゼロとか1とか2あたりになってしまうということと、小葉中心性肝細胞肥大の所見とはどうもマッチングしていない。そういうことがあるので私が指摘したのは、2,500 ppmで統計学的有意差はあるけれども、毒性にしなくていいのではないのでしょうかということをまず一つ提案させていただいたのです。

ではそうすると事務局が出していただいた5,000 ppmもよく見ると、そんなにマッチングしていませんよねということになるのですが、これをどう解釈しましょうかというところで、私はこの5,000 ppmは何らかのごく弱い反応をしているのではないかと見てもいいのではないかとと思うのですけれども、そういう意味でこの表から言いますと2,500 ppmのGGTの影響を一用量上げて5,000にしてはどうでしょうかというのが私の考えなのですが、この点について何かお気づきの点があればぜひ御意見いただければと。

○山手専門委員

個体レベルで相関がきちんとみられて、先生の考え方が一番科学的だと思うのですけれども、そうなった場合2,500で有意差があつてとらなかったことを書かないといけなくなりますね。それをどうするかというだけなのですけれども、もちろん個体レベルで見ると相関がなかったの、関連がなかったの、2,500では採用しなかったけれども、5,000では何らかの影響があるだろうという記載になるのでしょうか。そこを検討願えればと思います。

○平林座長代理

確認ですが、2,500は統計学的有意差はあったのですか。

○松本座長

なかったですか。あったのではないですかね。0と1で有意差があった。

○平林座長代理

でもこれの注釈では「ないが」と書いてあります。

○藤井専門職

ドシエの240ページをお願いします。表の上から2行目ですが、GGTにつきまして雌では2,500 ppmが平均1となっておりまして、有意差はついております。

○松本座長

今までのGGTの結果を私も思い出しているのですけれども、こういうものはよくあるのです。0と1とかあるのです。先ほど私、ヒトの例ですけれども、検出限界3だというお話をしたのは実はそこにあって、1でも0でも2でも同じではないのかなと、そんな気がしているのです。

だけれども、5,000 ppmのGGTを見ると平均値が4になっていて、これももちろん弱いのですが、ラットが非常に反応しにくいという中で4になったというのは何らかの活性と見えますか、変化があったのではないかと見るのが普通かなと。つまりコントロールで平均が4というのはまず出てこないです。ラット、マウスの場合は。ですからそういうことで数値が少し高くなっているんで、反応性は低いからここまでしか上がらないけれども、何らかの反応があったと見るのが普通かなと思うのです。それが否定されてしまうと、GGTは肝毒性の指標にはなりませんという話になってしまうので。

○山手専門委員

先生おっしゃられることは私も理解していますし、科学的に説明されている。ただ、有意差がなかったところに文章をどう加えるかという議論をしていただければと思います。

○松本座長

そのとおりです。2500 ppmについては有意差は認められたが、差はごく僅かであり、毒性としなかったという書き方でいいと思うのですが、事務局、困りますか。

○横山課長補佐

差は僅かという御判断でよろしければ。

○松本座長

私はいいと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

○山手専門委員

座長預かりで文章を検討していただければ、専門ですのでお願いいたします。

○松本座長

では、そういうことでお願いします。

亜急性はそれでよろしいですか。

○藤井専門職

今のところで雄のGGT増加はこのまま所見としてよろしいでしょうか。

○山手専門委員

雄は2ですからね。限りなく限界値3に近いということを考えたら。

○松本座長

個体の値を見ると、やはり2とか3が全部あるというか、そういうことなので、これもなかなか僅かな違いですけれども、一応、高かったということで残すということでよろしいかと思います。

ほかにありますか。では慢性のほうに。

○藤井専門職

40ページ2行目から慢性毒性試験及び発がん性試験となります。

まずイヌを用いた1年間慢性毒性試験でございます。こちら血漿中薬物動態学的パラメーターについては表30のとおりでございます。

41ページ7行目、8行目の部分ですが、まず7行目、1,000 ppmと記載しておりましたところ、山本先生から単位の修正をいただいております。また、8行目の部分、雌雄で慢性肝細胞肥大が認められたというところです。「漫」の漢字が間違っておりまして山手先生から御修正いただいております。ありがとうございました。

この試験、【事務局より】として1点、御確認をお願いしておりました。1,000 mg/kg体重/日投与群の雌雄で赤血球系パラメーターの変化が認められておりましたが、用量相関性が不明確であると考えられましたことから、毒性所見としない案としておりました。この点につきまして、いずれの毒性の先生方からも事務局案に同意しますとコメントをいただいております。

また、松本先生からは、そもそも1,000 mg/kg体重投与群の赤血球系パラメーターのPre値がコントロールに比べて4%低いですというコメントをあわせていただいております。

本試験の結果でございますが、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もので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量1,000 mg/kg体重/日であると考えられたという記載としております。

42ページ1行目から、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちら血漿中濃度が測定されておりまして、パラメーターについては表32のとおりでございます。また、この試験、認められた毒性所見は表33のとおりでございます。

43ページ、表33の雌の20,000 ppm投与群の所見に関しまして、2点御確認をお願いしておりました。

まず①ですが、投与52週に認められた尿素及びクレアチニンの増加につきまして、投与26週までの測定値のばらつきを考慮して毒性所見としない案としております。毒性所見としない案としておりますが、同投与群で尿たんぱく及び腎重量増加を毒性所見とする案としておりますので、扱いについて御確認をお願いしておりました。

また、②としまして同じく20,000 ppm投与群の雌における腎臓の絶対及び比重量増加につきまして、同用量投与群で尿たんぱく増加が認められていることから、毒性所見とする案としております。

この点につきまして山手先生からは、まず尿素及びクレアチニン増加については有意差もあり、毒性所見として採用しておいてもよいかと思えますという御意見をいただいております。一方、平林先生、久野先生、義澤先生からは、毒性としては弱いのではないかというところ。また、背景データ内の変化であって、投与52週の対照群の値が低いと思いました。毒性所見として取り上げなくてもよいのではないかという旨のコメントをいただいております。

また、②に関しましては腎臓の重量増加ですが、山手先生、久野先生からは事務局案どおり、毒性所見としてよいのではないかというコメントをいただいております。義澤先生からは、病理所見が認められないということと、背景データの範囲内であることから、毒性学的意義は乏しいのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

また、これに関連しまして小澤先生からコメントをいただいております。Wistar Hannoverラットの雌の52週齢におけるクレアチニンの値はどれぐらいでしょうかというところ。この程度の変動であれば、たとえ最高用量で有意差があったとしてもそれほど問題はないと判断するのでしょうか。毒性の先生方に一任しますというところで、ドシエの140ページにクレアチニンの背景データの記載がございまして、評価書44ページのボックス内にも【事務局より】として記載をさせていただいております。

あわせて松本先生から1点、コメントをいただいております。今、20,000 ppm投与群の雌の所見にしております尿たんぱく増加に関しまして、ラットの尿たんぱく量には明らかな雌雄差（雌は雄の1/6）があります。この場合の差は小さく、背景値の範囲内と思えますというコメントをいただいております。これら雌の最高用量で認められた所見につきまして、扱いを御検討いただければと思います。

このラットの併合試験の結果でございますが、最高用量の雌で肝臓の重量増加、小葉中心性肝細胞肥大が認められていますが、こちら適応性変化とする案としております。また、20,000 ppm投与群の雄で腎臓の比重量増加及び腎近尿細管好酸性滴が認められておりますが、こちらも先ほどの90日間の試験と同様に免疫染色の結果、 $\alpha_2\mu$ -グロブリンの蓄積によるということが認められておまして、毒性学的意義は低いと考えられたと記載する案としております。

この試験の結果でございますが、雄ではいずれの投与群においても毒性影響は認められず、また、20,000 ppm投与群の雌で尿たんぱく並びに腎絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量20,000 ppm、雌で6,000 ppmであると考えられた。発がん性は認められなかったと記載する案としております。

44ページ2行目からマウスを用いた18か月間発がん性試験でございます。こちらの試験におきましては、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ので、無毒性量

は雌雄とも本試験の最高用量7,000 ppmであると考えられました。また、発がん性は認められなかったという記載としております。

45ページの【事務局より】をお願いいたします。事務局から2点、御確認をお願いしておりました。まず7,000 ppm投与群の雌雄及び2,000 ppm投与群の雌における体重増加抑制につきましては、14週以降の体重増加量に有意差がないということ。また、用量設定試験で行われた90日間の試験でも、いずれの投与群でも体重への影響が認められていないということから、毒性所見としない案としておりました。

また、②として2,000 ppm以上投与群の雄で認められた造血系組織におけるリンパ腫の発生頻度増加につきまして、有意差は認められておらず、用量相関性が不明確と考えられることから、毒性所見としない案としておりましたが、発生頻度が背景データを超えていることから、扱いについて御検討をお願いしておりました。

以上、2点につきまして、いずれの毒性の先生方からも事務局案に同意しますというコメントをいただいております。

山手先生からは、リンパ腫に関しましてリンパ腫の背景データが2.0～12.0%となっておりますが、ICR系マウスのリンパ腫は最も一般的な腫瘍の一つであり、この試験では用量相関性がないことを勘案すると毒性所見とする必要はないと思います。当日、議論を願いますというコメントをいただいております。

久野先生からも、②に関しまして発生頻度の増加は軽微で有意水準にも及びませんので、毒性としなくてもよいと思いますとコメントをいただいております。

義澤先生からは、リンパ腫の発生頻度には変化がないと判断します。ドシエの168、172ページ見ると、0 ppmでは5/51例、7,000 ppmでは8/51例でリンパ腫が好発する系統ですので、発生例数には差はないと考えましたとコメントをいただいております。なお、700 ppm群では20例、2,000 ppmでは17例しか病理検査が実施されていないので、リンパ腫に関する用量相関性に関しては言及できないと思いますというコメントをあわせていただいております。

慢性毒性/発がん性については以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。慢性と発がん性ですけれども、40ページからとなります。41ページの7行目、8行目に単位の修文と誤字の御指摘をいただきました。ありがとうございます。これは特に問題ないと思います。

次が【事務局より】として、1,000 mg/kg体重の雄でヘマトクリット、ヘモグロビン、RBCの減少、それから、雌でも赤血球系パラメーターの減少があるけれども、毒性所見としませんでしたということについて、いずれの先生からも事務局のとおりでいいですという御回答でした。この2点について特によろしいでしょうか。

次が2年間のラットの慢性ですけれども、1つは42ページの一番下の腎の尿細管好酸性滴という言葉が次の43ページの上にも出てくるのですが、この言葉は今までの言葉とちょ

っと違うのではないかということなのですが。

○義澤座長代理

英語では“eosinophilic droplets”と表現しているのですが、35ページの90日間、好酸性滴状物、これは全く同じものだと思います。用語をどちらかに合わせるか、あるいはよく海外で使われる硝子滴という用語にするかです。ただ、オリジナルを重視したほうがいいと思うので、90日間の所見名に合わせたらどうでしょう。

○松本座長

ということですが、それでよろしいでしょうか。35ページとあわせて修正させていただくということで、お願いします。

それと $\alpha_2$ -グロブリンもそれに続いて蓄積によるものと考えられる。これはこれでよろしいでしょうか。

その次が43ページのボックスなのですけれども、事務局からの問いかけがあって、20,000 ppmの52週の雌でみられた尿素とクレアチニンの増加、それから、尿たんぱくについて、腎重量の増加を考慮して取り扱いについてどうするかという問いかけがありました。今、御説明のとおりで、尿素もクレアチニンもたんぱく尿も重量増加とあわせて考えると毒性として採用していいのではないかという意見がありましたし、毒性はもう少し弱いのではないかという久野先生からの意見もありますし、この辺どういうふうにしたらいいかということなのですけれども、尿たんぱくについては私の意見を先に言わせていただくと、ラットの場合は雌でかなり低いので、パーセント表記の例えば30%動いた、40%動いたといっても数値的には非常に小さいものなので、背景値の範囲内というか、そう心配する数字ではないのではないかと私は尿たんぱくについては思いました。この辺まず山手先生のお考えを。

○山手専門委員

これは私だけが採用したらいいのではないのでしょうかということになりますね。ということは、私のほうが皆さん方の御意見にどう考えるかということになると思います。

私もそんなに毒性として重要な重い所見だとは思っていません。ただ、確かに腎重量、比重量が増加したということと、たとえ組織学的変化がなくても、ひょっとしたら何か糸球体の構成細胞の中、組織で見つからないような変化があったら怖いなという程度で採用しておいたらいいのではないかということです。先生方の御意見に反論するものではありませんので、採用はしないということにお任せします。

○松本座長

わかりました。ほかに御意見ございませんか。では、そういうことで。

ただ、問いかけが尿素とクレアチニンの増加と尿たんぱくで、私は尿たんぱくは心配ないのではないかと書いたのですが、尿素とクレアチニンについてはばらつきを考慮してということで、これはほかの先生方。

○山手専門委員

尿素とクレアチニンということだけで結構です。

○松本座長

採用しないということで、この3つのことは毒性と判断しないというふうにさせていただこうかなと思います。それでよろしいでしょうか。

○吉田（緑）委員

腎臓の重量のことをおっしゃったのですが、これは52週のデータですね。発がん性試験群の重量を見ますと有意差は全くない。むしろ同じということをお伝えしたいと思います。

○松本座長

ありがとうございました。御意見ありがとうございました。

それでは、今の2年間慢性/発がん性のところはよろしいでしょうか。

次がマウスの発がん性についてで、1つは体重増加抑制。この点については先生方いずれも特に事務局のお考えでいいですということでした。リンパ腫の発生頻度について、山手先生から当日議論を願いますということなので。

○山手専門委員

私も採用する必要はないですよということで、ほかの先生方の御意見も伺ってという議論ですので、ほかの先生方も採用しなくてもよいという御意見だと思いますので、いいのかなと。

○松本座長

わかりました。先生方、採用しないということでよろしいでしょうか。では、リンパ腫は採用しないということで、これで慢性と発がん性について何か追加の御意見ありますか。よろしければ植物に行ったほうがいいですか。

○横山課長補佐

慢性のところは念のためなのですけれども、43ページの表33のところを議論していただきまして、尿たんぱくはとらないということと、クレアチニンとかもとらないなのですけれども、重量だけ残ってしまっているのですが、これは残ってよろしいか御確認だけお願いします。

○松本座長

重量は絶対と比重量増加ですね。これも取らないということ。

○義澤座長代理

2年間のデータでは差がないという話だったので、いいのではないですかという話だと思います。

○松本座長

そうですね。では、これも取らないということになります。

○吉田（緑）委員

御提案なのですが、大変なのですが、取らない理由をここは書いていただいたほうがいいのではないかと思います。例えば重量については52週の懸念というのは2年間でもっと

増悪化するのではないかということですからけれども、それがいいこととか、先ほどの先生の尿たんぱくについて、ほぼ軽度な変化だということを一言なり、あとバックグラウンド、背景値内のデータということで文言が集約されるかと思うのですが、2年間の試験のことでもありますし、恐縮ですけれども、少し書き加えていただくということで、読み手にわかりやすくなるということではいかがでしょうか。

○松本座長

わかりました。今、御指摘いただいた52週の変化であって、2年の期間を考えると増悪化していないということとか、背景値といいますか、変化が小さいとか、その辺のことで文章を作るということですね。

今のようなことを並べてということではよろしいですか。

○山手専門委員

結構です。座長預かりという形で検討していただいて私はいいかと思います。もちろん事務局と話していただいて、確かにあったことを採用しなかった理由は書いておいたほうがいいと思います。

○横山課長補佐

案文を作成します。

○松本座長

よろしくお願いします。ありがとうございます。慢性はそれでよろしいですか。

それでは、植物代謝をお願いします。

○藤井専門職

評価書20ページをお願いいたします。植物体内運命試験です。

まず小麦の試験でございますが、先に21ページ5行目からの【事務局より】を御覧ください。2点、【事務局より】書かせていただいております。

まず①ですが、本試験の散布時期につきまして、報告書から播種後日数を確認し、評価書案に記載をしております。また、②として最終散布21日後に採取された試料として、ドシエでは「わら」という記載がありました。一般的に「わら」というものが乾燥させた試料を指すことから、また、本試験では試料を採取して乾燥作業を行っていないことから、評価書案では「茎葉部（成熟期）」と記載する案としておりました。

まずこの2点について、渡邊先生からは了解いたしましたというところでございます。本多先生からまず①として、このままでもよいかと思いますが、時期を日本語で書くなら茎立ち期、止葉抽出後期、水熟期あたりが妥当かと思いますがというコメントをいただいております。

また、②のわらの記載につきまして、処理日のBBCH71については出穂後、開花し、受粉も終了しておりますので、収穫日はその21日後の採取ですから、ほ場でも植物全体はほぼ枯れ上がっていると思いますので、わらの記載で差し支えないと思いますとコメントをいただいております。

この点を踏まえまして、ページ戻っていただいて本文 9 行目以降、また、表12の中、試料名をわらと修文しております。

また、中島先生から16行目にありますとおり、括弧の中「抱合体を含む。」の「。」が不要ではないでしょうかというコメントをいただきまして、こちら事務局で削除の修文しております。

この試験の結果ですが、各試料における主要成分は未変化のメチルテトラプロールであり、代謝物として青刈茎葉でA、干草でE、こちら抱合体を含むものとなります。干草及びわらでHグルコース抱合体が、それぞれ10%TRRを超えて認められたというものでございます。

22ページ 2 行目からだいたいの試験になります。こちら各部位における放射能分布及び代謝物は表13のとおりでございます。

13行目の部分、本多先生から数字の誤りを御指摘いただきました。0.987を0.974に御修文いただいております。

結果でございますが、青刈茎葉、干草、さや（未成熟及び成熟）において、主要成分としては未変化のメチルテトラプロールのほか、干草で代謝物Eが10%TRRを超えて認められたというものでございます。

また、19行目から子実に係る記載をしておりますが、主要成分として未変化のメチルテトラプロールのほか、ベンジル基を標識した処理区においては代謝物Oが10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

23ページ 3 行目のボックスにありますとおり、この試験についても播種後日数を報告書から確認し、記載をしております。渡邊先生から、その点について了解いたしましたコメントいただいております。

5 行目からりんごの試験です。結果といたしましては、各試料中の主要成分として未変化のメチルテトラプロールのほか、代謝物Aが果皮において10%TRRを超えて認められております。

24ページ 8 行目からは、植物における主要代謝経路のまとめを記載しております。

その下、13行目から土壌中運命試験でございます。

ページをおめくりいただいて、放射能分布及び分解物については表15のとおりです。結果ですが、主要成分として未変化のメチルテトラプロールが認められ、分解物Gが最大3.9%TRR認められたというものでございます。また、分解速度は非常に遅く、推定半減期はそちらに記載のとおり2,000日を超えるような推定半減期が算出されております。

26ページ 5 行目から土壌表面光分解試験でございます。主要分解物としてAが処理13日後に最大15.5%TRR～16.4%TRR認められたというものです。暗所対照区では分解物は認められておりません。

27ページ 1 行目から土壌吸脱着試験です。結果は表17に示されているとおりです。

その下、12行目からは水中運命試験の結果です。まず（1）として加水分解試験ですが、

いずれの処理区においてもメチルテトラプロールは安定で、分解物は認められなかったという結果でございます。

21行目からは水中光分解試験について記載をしております。分解物については表18、推定半減期は表19に記載のとおりでございます。主要分解物としてA、B、C、D、E、M等が認められたという結果です。こちらでも暗所対照区ではメチルテトラプロールの分解は認められておりません。

その下、2行目から主要光分解経路について記載をしております。5行目、6行目の部分ですが、③としてメチルテトラプロール、分解物D又はIの後「エーテル結合の開裂」と記載をしておりましたが、こちら本多先生からイミダートの加水分解と御修正いただいております。前回の評価第二部会で検討されたジクロベンチアゾクスと同じ構造だと思いますということで御修正いただいております。

また、その下、表18ですが、分解物EとJに関しまして本多先生からコメントをいただいております。こちらそれぞれの分解物については標識部位を含まないところで検出されるという表記になっておりましたので、表の中の記載としてNDではなくて該当なし等の表記が必要ではないでしょうかというコメントに基づきまして、事務局で29ページの1行目にありますとおり、「標識部位を含まないため検出されず」という表記としております。御確認をお願いいたします。

29ページ6行目から土壌残留試験です。結果は表20に記載のとおりです。

30ページ3行目から作物等残留試験です。まず作物残留試験ですが、こちらてんさい、りんご及び茶を用いてメチルテトラプロール並びに代謝物A、E、F、Hを分析対象化合物として試験が行われております。各最大残留値ですが、いずれも最終散布14日後に収穫された茶（荒茶）で認められております。本多先生から数字の誤りの御指摘をいただきまして、2カ所、御修正いただいております。

また、最後のところにも係るのですが、メチルテトラプロール及び代謝物の含量につきまして、暴露評価対象物質との関連から事務局でそれぞれの残留値をもとに算出し、本文中にも記載をする案としております。渡邊先生から、この点について了解いたしましたコメントをいただいております。暴露評価対象物質の選定については食品健康影響評価の部分でもコメントをいただいております。後ほど御紹介をさせていただきます。

30ページ15行目から畜産物残留試験です。こちらはメチルテトラプロール並びに代謝物G及びHを分析対象化合物として試験が行われております。乳汁試料においてはいずれの分析対象化合物も定量限界未満という結果でございました。

また、この試験は作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度から算出される予想飼料最大負荷量と比較して高い用量で投与された試験でして、一番投与量が低い3 mg/kg飼料投与群では、いずれの試料においてもメチルテトラプロール並びに代謝物G及びHは定量限界未満という結果でございました。

31ページ7行目から魚介類における最大推定残留値について記載をしております。最大

推定残留値は0.05 mg/kgとなっております。

また、その下14行目から推定摂取量について作物残留試験及び畜産物残留試験の結果、また、魚介類の最大推定残留値を用いて算出をしております。

作物残留まで以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

まず21ページに【事務局より】という質問が2点あって、散布時期についてBBCHのみと記載されていたので、日数を確認しましたということと、わらという表記について質問がありました。①、②について渡邊先生からは了解しましたということで、①については本多先生から日本語で書くならこういう言葉が妥当かという御提案がありました。②についてはわらで差し支えないと思いますということなのですけれども、本多先生、この点いかがでしょうか。

○本多専門委員

単純にだいたいのほうで色々書いてあったので、書くならこうかなということで、別に今までのやり方と合わせていただければいいと思います。

②は、あえて変えなくても同じかなと。わらでいいかなと思ったのでコメントさせていただきました。別に茎葉部（成熟期）でもいいと思います。

○松本座長

わかりました。

それを踏まえた上でですけれども、20ページの8行、9行目、12行目、16行目もわらというふうにさせていただきました。

それと「含む」の句読点を削除するという点を中島先生からコメントいただいていますけれども、これは特によろしいですか。御修文いただいたということでよろしいですか。

22ページに数値の誤りを本多先生から指摘していただきました。ありがとうございました。

次が【事務局より】というのが23ページにもあるのですが、これは渡邊先生から了解しましたということで、りんごを例にしますと代謝物Aが果皮で10%を超えて認められたという御説明がありました。

あと特になかったのですが、28ページの5、6行目に本多先生からイミダートの加水分解というふうに修文いただきました。

本多先生からもう一つは、表の中のEとJのところですが、今、御説明があったようにNDではなくて「－」という表記にして、脚注に「標識部位を含まないため検出されず」という言葉を追記していただきましたが、この点はこれでよろしいでしょうか。

○本多専門委員

多分「検出されず」ではなくて「分析せず」だと思うのです。NAになっていたと思うので、「分析せず」のほうがいいのかなと。細かいことですが、

○横山課長補佐

確認いたしまして修正いたします。

○松本座長

確認をお願いします。

次に御指摘いただいたのは30ページの9、10行目で数値が誤っていますということで本多先生から修文いただきました。ありがとうございました。

渡邊先生から食品健康影響評価にコメントしましたということですが、これは後で総合的に確認させていただこうと思います。

そこまでですね。何か落としたところはないでしょうか。先生方から御指摘を。

○渡邊専門委員

単純なタイプミスだと思うのですが、評価書20ページの4行目「乳剤に調整した」の「調整」はprepareなので「整」ではなくて「製」です。

○横山課長補佐

20ページの4行目の漢字を間違えていました。済みませんでした。

○松本座長

ありがとうございました。

ほかによろしいでしょうか。今、NAの確認をしていただいていますけれども、よろしければ45ページの生殖発生毒性に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○藤井専門職

評価書45ページをお願いいたします。生殖発生毒性試験です。

まず(1)としてラットの2世代繁殖試験です。

先に46ページ14行目からの【事務局より】をお願いいたします。この試験に関しまして、合計4点御確認をお願いしておりました。

まず①として、20,000 ppm投与群のF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>児動物で認められた体重増加抑制について、世代間での一貫性がないと考えられましたので、毒性所見としませんでした。

また、②として同じく20,000 ppm投与群のP親動物雌雄で認められた腎絶対及び比重量増加につきまして、雄では腎臓に病理所見が認められていませんが、90日間亜急性毒性試験と2年間の併合試験で、同用量でα<sub>2</sub>-グロブリンの蓄積とともに腎重量増加が認められており、毒性学的意義が低いと考えられること。また、雌では90日間亜急性毒性試験における血漿中薬物動態学的パラメーターにおいて、メチルテトラプロールの血漿中濃度に用量間の線形性が認められず、腎重量は背景データの範囲内であり、増加の程度は軽度と考えられることから、毒性所見としない案としております。

③としまして、同じく20,000 ppm投与群のP親動物の雌における甲状腺絶対及び比重量増加、また、子宮の絶対及び比重量減少、同投与群のF<sub>1</sub>親動物の雌における副腎絶対及び比重量増加について、いずれも関連する病理所見が認められないこと、また、世代間で一貫性がないと考えられたことから毒性所見としない案としております。

さらに④としまして、20,000 ppm投与群のF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>児動物の雌における胸腺の絶対及び比重量減少、また、同投与群のF<sub>2</sub>児動物の雌における脾臓の絶対及び比重量減少について、脾臓に関してはF<sub>1</sub>児動物で認められていないこと、また、いずれについても背景データの範囲内であり、胸腺に関しては対照群の値が背景データの上限値を上回っていたことから、毒性所見としない案としております。

以上、4点につきまして山本先生、栗形先生、いずれの点についても事務局案でよいというコメントをいただいております。

山本先生から①の体重増加抑制に関しまして、最高用量の20,000 ppmは非常に多量の投与量と思います。ラットを用いた90日間亜急性毒性試験において代謝物Aではありますが、5,000 ppm投与群の雌で体重増加抑制が認められています。しかし、メチルテトラプロール原体を用いたラットの90日間亜急性毒性試験では、20,000 ppm投与群の体重に変化がないことから、事務局の考えでよいと思いますといただいております。

また、③に関しまして、甲状腺についてはこの試験で病理検査をしておらず、代謝物Aを用いた90日間亜急性毒性試験では、1,000 ppm以上投与群で甲状腺ろ胞細胞肥大が認められて、毒性所見と考えられている点が少し気になりますというコメントもあわせていただいております。

続きまして、47ページ2行目からラットの発生毒性試験です。こちら試験結果については、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もので、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量1,000 mg/kg体重/日であると考えられました。また、催奇形性は認められませんでした。

11行目からウサギの発生毒性試験です。こちら各投与群で認められた毒性所見については表36のとおりです。【事務局より】として1点、御確認をお願いしておりました。48ページの上のボックスのところですが、250 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で流産が認められております。このうち750 mg/kg体重/日投与群では摂餌量減少が認められており、同投与群で流産が認められた2例のうち、1例につきましては顕著な摂餌量減少及び体重減少が認められていることから、この1例について毒性所見とする案としておりました。

このことについて山本先生、栗形先生とも、事務局案に賛同しますというコメントをいただいております。

生殖発生について、以上となります。

○松本座長

ありがとうございます。

45ページからですけれども、まず最初の2世代繁殖試験について、【事務局より】4点質問がありまして、20,000 ppmのF<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>の体重増加抑制、それから、同じくPの腎重量増加、同じく親動物の甲状腺の重量増加と子宮の比重量減少、それから、副腎の絶対及び比重量増加、4つ目が胸腺、脾臓の重量についての確認がありまして、お二人の先生からそれぞれ事務局案でいいのではないかというお返事なのですが、山本先生、何か御追加、御

意見がありましたら。

○山本専門委員

ラットが自分で本剤から代謝物Aを作ることができないのは理解できていますが、代謝物Aを生殖発生毒性試験のときに投与したときに、もうちょっとひよっとすると出るかなと思っただけのことなので、やっていないので大丈夫です。

○松本座長

少し甲状腺のことで気になりますという言葉、これは特によろしいですか。

○山本専門委員

大丈夫です。

○松本座長

栗形先生、どうですか。

○栗形専門委員

本日の一般毒の議論で同じドーズでやっておりますので、私は本日の議論を確認しながら事務局案でよろしいかなと思っております。

○松本座長

わかりました。特に事務局の書いたとおりでよろしいのではないかと思います。

次が発生毒性試験の（２）は特に影響がなかったということで、ウサギの（３）ですけれども、事務局から250 mg/kgの母動物で認められた流産について、ドシエでは投与に関係しないとしているけれども、毒性所見としたという点について問いかけがありましたが、山本先生よりこれでいいですということですのでけれども、特に追加はございませんか。

○山本専門委員

ないです。

○松本座長

栗形先生は。

○栗形専門委員

何で摂餌量が顕著に減少したのか理由がわからないので、誤投与かもしれないことは否定できないのですが、反対にそれを毒性ではないと言うだけの証拠がないので、事務局案でよいと考えました。

○松本座長

この剤の刺激性があるというようなこととか、その辺についてのお考えといいますか、解釈は何かあるでしょうか。

○山本専門委員

この動物たちの摂餌量を個別に見ると、全く食べないときがあったりとかしているのですが、多分、そうなっているのだと思うのですが、だからと言って何とも言えないというところかなと思います。全く食べないのが何日も続いている個体は何匹もいたりするので、摂餌量はぐっと減ってはいます。

○松本座長

そのことが脚注にある摂餌量が20 g以下の動物数で有意差があったというところだと思  
うのですけれども、ここをもう少し具体的にというか、詳しく何かできないでしょうか。

○吉田（緑）委員

もし表36の脚注の考え方が妥当だと御判断いただけるならば、文献もあるようですので、  
脚注に文献において摂餌量が可能性のあるとするという枕言葉をつけて、その文献を脚注  
につけるとかいうことで読み手にはわかりやすくなると思うのですけれども、いかがでし  
ょうか。

○松本座長

つまりは流産という大きなことが起こっていて、そこに何となく摂餌量の減少というも  
のがあって、その辺もう少し丁寧と言うと変ですけれども、解説的な言葉をここに加えら  
れるでしょうかという、そういうことだと思うのです。

○葉形専門委員

確かにこの脚注だけだとやっている人はわかるのですが、ただ、読むと流産と摂餌量減  
少がリンクしているように見えたり、あるいは何でこれはとらなかつたんだと誤解を招く  
可能性もあると思うので。

○松本座長

少し練っていただくということで、ほかに何かありますか。なければ次に進もうかと思  
います。結論的には原案どおりでいいということなので、その説明を考えていただくこ  
うことでよろしくお願いします。

それでは、遺伝毒性をお願いします。

○藤井専門職

48ページをお願いいたします。2行目から遺伝毒性試験です。

結果については表37のとおり、全て陰性というところでございまして、メチルテトラブ  
ロールに遺伝毒性はないものと考えられたという記載としております。

表37の中ですが、小核試験のところ、括弧の後、1群雌雄各5匹と書いておりましたが、  
増村先生、若栗先生から1群雄5匹という御修正をいただいております。ありがとうございます。

また、ページをおめくりいただいて49ページの1行目から、代謝分解物Aを用いた試験  
結果について記載をしております、結果は表38のとおりで全て陰性というところでござ  
いしました。

遺伝毒性試験は以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

48ページの表37について、一番下の小核試験のところをお二人の先生から修正してい  
たきました。これはこれでいいと思います。

特にそれ以外に御指摘はなかったのですが、何か増村先生、若栗先生、御追加ありますでしょうか。

○増村専門委員

いえ、特にありません。全て陰性でして、分解物Aは*vitro*の試験のみですけれども、全て陰性ということで問題ないと思います。

○松本座長

若栗先生、よろしいですか。

○若栗専門委員

陰性ということで問題ないと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

ということで、その他試験は先ほどやりましたので、以上ですけれども。

○横山課長補佐

49ページの11行目からの試験、光毒性だけお願いします。

○松本座長

失礼しました。では、お願いします。

○藤井専門職

49ページ10行目からその他の試験で、11行目のところ（1）として光毒性試験について記載をしております。

16行目のところ、平均光作用の後に若栗先生から（MPE）という記載、修文をいただいております。結果としては、本試験条件下においてメチルテトラプロールは光毒性を誘発しないと考えられたという記載としております。

（2）以降は先ほどの説明のとおりとなります。

その他の試験は以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。光毒性試験が抜けていました。

若栗先生からMPEの追記をいただきました。ありがとうございます。これはこれでよろしいですか。

○若栗専門委員

ちょっと簡単に説明させていただきますと、光毒性試験はOECDのガイドラインにのって行われている試験なのですけれども、その中で判定のパラメーターとしてPIFという値とMPEという値を使っております。このMPEというほうが“Mean photo effect”で日本語訳しますと平均光作用になるのですが、一般的に日本語訳はほとんど使われておりませんので、MPE若しくは“Mean photo effect”というものをに入れておいていただけると、光細胞毒性をやっている者にはすごくわかりやすいと思って追記しました。

○松本座長

ありがとうございました。

それは今、御説明になったフルネームを入れておいたほうがよろしいですか。

○若栗専門委員

どちらでも結構です。どちらかを入れておいていただけると問題ないかと思います。

○松本座長

例えば巻末に略語がありますが、そういうところに入れますか。

○若栗専門委員

どちらでも、1回しか出てこないところですし、ほとんど出てこない試験方法なので、どちらでもやりやすいほうで入れていただければ結構かと思います。

○横山課長補佐

確認して修正いたします。

○松本座長

別紙2に略称と名称というものがありますが。

○横山課長補佐

1回しか出てきませんので、本文のところでまとめます。

○松本座長

わかりました。事務局にお任せします。

それでは、ここまで各試験のことを整理してきましたけれども、何か追加等ありますか。よろしいでしょうか。よろしかったら食品健康影響評価をお願いします。

○藤井専門職

53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行目からですが、ラットを用いた動物体内運命試験の結果について記載をしております。

8行目、9行目のところ、胆汁中の代謝物の記載順については、先ほど御紹介したとおり中島先生からのコメントに基づきまして、Gの記載場所を修正しております。

13行目からは、畜産動物を用いた体内運命試験の結果について記載をしております。

17行目からは、植物体内運命試験の結果について記載をしております。こちら19行目の部分「E（抱合体を含む）」のところも、先ほどと同じように中島先生のコメントに基づきまして修正しております。

22行目からは、作物残留試験の結果について記載をしております。

また、26行目からは、ウシを用いた畜産物残留試験の結果について記載をしております。

29行目から各種毒性試験結果のまとめとしまして、メチルテトラプロール投与による影響として、主に腎臓ですが、これは先ほど所見としないこととされましたので、記載を削除させていただきまして、ウサギの摂餌量減少のみとさせていただければと思います。

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いう記載としております。

32行目からは暴露評価対象物質に係る記載としております。植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として植物でAとE、こちら抱合体を含むものです。それとHのグルコース抱合体及びO、畜産動物の可食部でG及びHが認められております。代謝物G及びHはラットにおいて認められておりますが、代謝物A、E及びOはラットにおいて認められておりません。このうち代謝物Aにつきましては急性経口毒性試験及びラットを用いた90日間亜急性毒性試験の結果から、メチルテトラプロールに比べて毒性が強い可能性が考えられております。代謝物Eにつきましては、家畜の飼料となり得る部位、具体的には小麦及びだいの干草でのみ10%TRRを超えて認められておりますが、作物残留試験において家畜の飼料の用に供される農産物での残留値は、いずれも定量限界未満でございました。

また、代謝物Oについて植物体内運命試験における残留値としましては、0.009 mg/kg以下と低いものでございました。

以上のことから、農産物中の暴露評価対象物質をメチルテトラプロール及び代謝物Aとして、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）と設定する案としております。

この暴露評価対象物質の設定に関しまして事務局から2点、御確認をお願いしております。

まず①といたしまして、今回、家禽を用いた畜産物残留試験は実施されておきませんが、申請されている作物に家禽の飼料となり得る作物がないということ。また、家禽を用いた体内運命試験での投与量というものが予想飼料最大負荷量より著しく高く、予想飼料最大負荷量での残留は僅かと考えられるということから、畜産物中の暴露評価対象物質を設定する案としております。

また、②としまして代謝物Aにつきましては、先ほど御説明したとおりラットで認められておらず、親化合物に比べて毒性が強い可能性が考えられるということから、農産物中の暴露評価対象物質に含める案としております。しかしながら、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験で認められた代謝物Aの毒性所見について、主に肝臓に認められているということ。親化合物と同様と考えられるということ。また、高用量投与群で貧血の所見が認められておりますが、その程度が弱いと考えられること。さらに作物残留試験における残留値は親化合物と比べると僅かであると考えられるということから、代謝物Aの扱いについて御検討をお願いしておりました。

また、代謝物Aを暴露評価対象物質とする場合に、ADI及びARfDを個別に設定するかどうかということについても御検討をお願いしておりました。

以上の点について、まず久野先生からは①について事務局案に同意しますといただいております。また、②としては親化合物総体として取り扱う案でいいと思いますというコメントをいただいております。

松本先生からは、②に関しまして貧血の程度は事務局コメントのとおり弱いです。代謝

物Aについては動植物代謝などを含めて、全体を通して考えた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、渡邊先生からもコメントを頂戴しております。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、こちらお配りしております農薬テストガイドラインの冊子の317ページからになりますが、それを参照しつつ、代謝物Aを暴露評価対象物質として含めるべきか否かを考えましたというところです。

まず植物体内運命試験では、りんごの果皮で10%TRRを超えているところですが、作物残留試験の結果を確認したところ、親化合物の残留濃度に比べて相当量検出されているとは考えられません。具体的には親化合物の残留濃度に対して代謝物Aの残留濃度が占める割合が数%から最大でもおよそ30%程度であり、この30%を示したのがお茶の抽出液の散布14日後のデータですが、そこでは既に親、代謝物Aともに残留濃度が低下しているという状況です。この状況で暴露評価対象物質に関する考え方の別紙1のフローに従うと、「代謝物等については考慮しない」となるのではないのでしょうかという御意見です。

ただ、毒性に関する検討においては、親化合物の毒性との相対的な強さに関して、事務局の提案にあるように、親化合物に比べて毒性が強い可能性が考えられたということから、毒性の先生方の御判断を伺いながら、暴露評価対象物質とすべきかどうかというところをコメントいただいております。

55ページ、上のところに続きのコメントがございます。メチルテトラプロールは、りんごでの代謝試験結果で示されているように、そのほとんどが作物体の付着表面に残留するようです。今回、代謝物Aについては親化合物の光転位で産生する物質なので、地上部に可食部がある作物では代謝物Aが容易に検出されると考えられます。今回、りんご、てんさい、お茶への新規登録申請ですが、今後、適用拡大によって作物が追加されることが想定される場合、残留濃度も含めながら代謝物Aの取り扱いを再度審議すべきかと思います。

また、分析法についてもコメントをいただいております。仮に代謝物Aが暴露評価対象物質に選定されたとしても、代謝物Aは親化合物と同様の抽出方法によって分析できることから、難易度は高く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。

55ページ2行目から食品健康影響評価の続きですが、各試験における無毒性量等は表42に示されているとおりでございます。

ADIでございますが、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値がウサギを用いた発生毒性試験の250 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2.5 mg/kg体重/日をADIと設定するという案としております。

また、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ことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないとする案としております。

食品健康影響評価は以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

順にいきますと、53ページの8行目、9行目に修正いただきました。もう一つは19行目にもいただきました。これは既に動物代謝で指摘をいただいたことと同じだと思います。

次に今、事務局から御説明があった29行目ですけれども、腎臓の所見がなくなったので摂餌量減少（ウサギ）だけになったということであります。

全体的には、畜産物中の暴露評価対象物質について①に事務局からコメントがあったのですが、特にこのことについてはコメント等ありませんでした。

②ですけれども、代謝物Aを暴露評価対象物質に含めるかという点ですけれども、この点について渡邊先生から非常に詳しい植物代謝の結果の解説といえますか、説明をいただきました。渡邊先生、何か今、御追加というかまとめとしてありましたら。

○渡邊専門委員

先ほど事務局から御説明いただいたとおりなのですが、テストガイドラインの322ページに別紙1というものがあまして、フローが載っているのですが、このフローを参考にしながら、評価書に書かれている結果と比べあわせながら考えてみたのですが、確かにりんごの果皮のところで代謝物Aが10%を超える濃度で検出されたという事実はあったのですが、実際にりんごだとかてんさいだとかお茶に関して残留試験の結果を見ると、てんさいは検出限界以下という結果でしたけれども、お茶に関しては検出されていることはされているのですが、親化合物と比べたときに相当量の残留という観点で考えると、そんなに相当量残留しているようには思えなかったということで、今回の試験から考えますと、恐らく残留の観点で言うと、代謝物Aに関しても特に暴露評価対象物質に入れなくてもいいのではないかと残留の観点で思いました。

ただ、その毒性のほうでコメントいたしましたけれども、急性毒性試験だとか90日間の亜急性の試験とかがたしか個別に代謝物Aに関して行われていたので、その両方の面で考えていって、最終的に対象物質とするかどうかというのを結論する必要があるのではないかとということで、このようなコメントを書かせていただいたところです。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。非常に植物のほうはわかりやすかったと私は思いましたけれども、結局、毒性をどうするかということで今まで議論してきたわけですが、もちろん原体に比べて代謝物Aの毒性というのは比較すれば強いのですが、用量を考えるとそう強い毒性と言えるのかどうかというあたりが、総合的な判断になるのかなと思うのですが、その辺いかがでしょうか。

○義澤座長代理

急毒も代謝物Aは2,000ミリで死亡していますけれども、非常に高いドーズです。90日間試験は一応1,000 ppmからろ胞肥大がみられていますが、恐らく肝肥大に関連した変化だろう。毒性らしい毒性というのは多分貧血のパラメーターなのですから、貧血のパラメーターも5,000 ppmで非常に弱いと思うのです。毒性学的な考えから言って、そんな強

い毒性かなという気がしました。こういう非常に高用量のドーズでというのが私の意見なのですけれども。

○松本座長

ありがとうございました。大事なところなので毒性の先生方にお伺いしようかと。

○山手専門委員

代謝物Aは対象に含めなくてもいいと思うのです。この剤は毒性はほとんどないというのが特徴かなと思います。

○松本座長

久野先生、いかがでしょうか。

○久野専門委員

同じで、親化合物と同等かと言われたら同等に近いということなので、総体としてという観点でフローチャートに従うといいかなと思います。

○松本座長

平林先生は何か。

○平林座長代理

特に追加はないです。

○松本座長

ほかの生殖の先生、どうぞ。

○増村専門委員

一番最後に言おうと思っていたのですけれども、遺伝毒性のガイドラインのバッテリー試験は代謝物Aについてはそろっていません。*in vivo*の小核試験がありません。

○松本座長

ありがとうございます。

○吉田（緑）委員

遺伝毒性の件ではないのですけれども、代謝物Aのポイントとしてはメカニズム試験が行われていて、最高用量はほかの変化も若干見えていますが、恐らくCARだろうということなので、ヒトの外挿性を考えると今、先生方がおっしゃっていたことはあるのかなと思います。外挿する毒性としては、かなり高用量でないと出ないということはあるのかなと。

○松本座長

ありがとうございました。

何か違う意見はありますか。10%を超えて毒性が弱いからというところだけが残っているのかなという気がしているのですけれども、今までこういう剤はありましたか。最後の評価のところで。

○吉田（緑）委員

今、先生方みんな毒性が弱いとおっしゃったことを、できればここは定型文のところなのですけれども、53ページの28行目で腎臓が消えますね。ある意味では毒性が弱くて書き

込むのは、なかなかこれは定型文なので難しいと思うのですが、ウサギにおける摂餌量減少等のみにという、「のみに」と入れることで、イヌやラットには毒性は出ていないということがにおわせられるのではないかと思いますのですが、いかがでしょうか。

○松本座長

私はその意見に賛成です。

○山手専門委員

今のような記述は私も同意いたします。本当にこのところ、各種毒性試験の結果のところからほとんどこれしか、ウサギの摂餌量減少しかありませんよというぐらいでいいのではないかと思います。

○松本座長

そこを強調してということですから、よろしいですか。強調して10%を超えていると。

○横山課長補佐

今の吉田委員の御指摘の部分は、親化合物の毒性のところなので、ちょっと別に御議論をいただきたいのですが、代謝物から先に御議論をいただいてよろしいですか。

そうしましたら、代謝物の毒性に特段心配するようなことはないレベルではないかと御議論いただいていたということですのでよろしければ、さっき渡邊先生が御紹介してくださった白いほうの322ページのフローチャートに沿っていきますと、当該代謝物等の毒性に懸念が生じるかという言葉遣いがありますので、代謝物Aの毒性については特段の懸念は認められないと考えられるということ、54ページの暴露評価対象物質の選定のところに記載して、まとめるというのはいかがかと思って伺っていたのですが、いかがでしょうか。

○松本座長

ありがとうございました。だからフローチャートの一番最後のところでNoに行くということですね。

○横山課長補佐

もちろん上のほうの残留の懸念もないですので、どちらもNoとなるかと思います。

○松本座長

いかがでしょうか。よろしいですか。

では、このツリーを参考にして、その辺を書き込んで、代謝物Aを評価の対象にしなかったというような言葉を追加する。

○渡邊専門委員

確かに10%を超えたという事実は事実なので、ここは残しつつ、残留試験のときに残留量は相当量ではなかったということもきちんと書いておいて、かつ、毒性も問題ないというような書きぶりにしておいたほうが、変な誤解は生じないと思います。

○松本座長

ありがとうございます。だから毒性も低いということと、残留量も高くないということ

を書き込むということですか。それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。大事なところなので、今のようなまとめ方でよろしいですかね。

○横山課長補佐

そうしましたら、先ほどの吉田委員からのコメントがあった53ページの29行目からのメチルテトラプロールの主な毒性の書きぶりのところなのですが、摂餌量減少減少（ウサギのみに認められた）というふうに強調してはどうかという御意見なのですが、47ページを御覧いただきますと、表36に毒性所見をおまとめいただいているのですが、摂餌量減少のほかにも所見がございますが、これらは一連の摂餌量減少に関連した影響と仮に考えてよろしいようでしたら、吉田委員の御提案のようにまとめるのもいいのかなと思って伺っていたのですが、そこら辺いかがでしょうか。

○松本座長

生殖の専門の先生にお伺いしようと思います。

○栗形専門委員

事務局案のとおりで、一連の所見で、ただ、毒性としては論文が2件引用されていますので、給餌制限下では流産が起こり得る摂餌量になっている動物がいるということだけを毒性にしたという、それしかないよということで、今の事務局案の方向でよいかと思います。

○松本座長

今のは先ほどの宿題というか、脚注のことを考えてくださいといったことが今の話も含まれていて、そういうふうに直すので、それを踏まえて暴露対象の話にも持っていくという理解でよろしいですね。

ということでよろしいでしょうか。特になければこれでADIの設定に行きたいと思います。ありがとうございます。

本日の審議を踏まえ、メチルテトラプロールの一日内摂取許容量（ADI）につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である250 mg/kg体重/日を安全係数100で除した2.5 mg/kg体重/日。また、急性参照用量（ARfD）につきましては、単回経口投与等に生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、ARfDの設定は必要なしとすると思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について事務局より説明願います。

○横山課長補佐

この剤につきましては修正が多数ございますので、もう一度メールでお送りさせていた

だきますので、記載ぶりについて御確認をお願いできればと思います。よろしくお願いいたします。

引き続き日程よろしいでしょうか。本部会は、次回は4月22日月曜日の開催を予定しております。本日が今年度最後の部会でした。1年間どうもありがとうございました。

また、幹事会につきましては3月29日金曜日に開催を予定しております。

○松本座長

ほかに何かございますでしょうか。ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上