

# 食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第一部会 第33回会合議事録

1. 日時 平成25年12月6日（金） 14：00～17：00
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
  - (1) 農薬（ホサロン、メチルイソチオシアネート）の食品健康影響評価について
  - (2) その他
4. 出席者
  - (専門委員)  
上路座長、赤池副座長、津田専門委員、福井専門委員、義澤専門委員
  - (専門参考人)  
林専門参考人、平塚専門参考人
  - (食品安全委員会委員)  
佐藤委員、三森委員、山添委員
  - (事務局)  
姫田事務局長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、  
横山課長補佐、河野技術参与、南係長、丸野専門職、木村専門職、齋藤係長、  
大田係員
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 ホサロン農薬評価書（案）（非公表）
  - 資料3 メチルイソチオシアート農薬評価書（案）（非公表）
  - 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
  - 机上配布資料1 ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートについて
6. 議事内容
  - 横山課長補佐  
それでは、定刻となりましたので、ただ今から第33回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。  
本日は、評価第一部会の専門委員の先生方5名に御出席いただいております。また、

専門参考人として、林先生、平塚先生にも御出席いただいております。食品安全委員会からは3名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

○ 上路座長

それでは、議事を進めたいと思います。本日の議題は、ホサロンとメチルイソチオシアネートの2剤の食品健康影響評価についてです。

それと、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。

事務局から資料の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としてホサロン農薬評価書(案)、資料3としてメチルイソチオシアネート農薬評価書(案)、資料4として論点整理ペーパー。机上配布資料1としてダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートについて。今日御審議いただく資料3のほうの評価書のメチルイソチオシアネートなのですけれども、ダゾメット、メタムというものの代謝物となっております。さらにこのメチルイソチオシアネート自体も農薬として使われているということで、その関係について簡単にまとめたものが机上配布資料1となります。後で御確認いただきたいと思っております。

資料につきましては以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申し付けいただければと思います。

○ 上路座長

不足の資料はございませんね。

それでは、続きまして、専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告をしてください。

○ 横山課長補佐

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

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員の先生方はいらっしゃいませんでした。

○ 上路座長

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。

それでは、最初にホサロンのほうの食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯も含めまして、事務局から説明をお願いします。よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

それでは、資料2に基づき説明させていただきます。資料2をお願いいたします。

本剤ですが、資料2の評価書(案)の3ページを御覧いただければと思うのですが。

2011年8月に前回の御審議をいただきまして、その際にADIの設定をいただいて、確認事項などをいただいていたところでございます。この2年の間に確認事項の内容について先生方にメールベースで御確認をいただきまして、その御確認については全て確認いただいて御了解をいただいているところでございます。

今回その出された回答の内容を踏まえまして若干抄録の修正などございましたので、その点について反映する等の作業を事務局でさせていただきます。回答案を踏まえた記載の整備についてはさせていただいたところなのですけれども、それとは別に少し前回評価いただいたのが2年前ということもございまして、最近の評価書(案)の書きぶりからするともう少し御確認いただいたほうがよろしいかなと思われる点がございまして、審議済みの剤について大変申しわけないのですけれども、今日は少しお時間をいただいて御確認いただければと思った次第でございます。

よろしいようでしたら、御確認いただきたい内容について説明させていただければと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

では、御確認に当たって少しだけ説明させていただきます。7ページなのですけれども、本剤、ホサロンというものですけれども、有機リン剤になっておりますので、コリンエステラーゼの阻害作用などが毒性としては出ております。

御確認いただきたい点ですが、まず評価書(案)の17ページをお願いいたします。

(3)、5行目からの土壤の試験ですけれども、ここで土壤の分解物として[5]という分解物が出てまいります。この分解物[5]なのですけれども、少し評価書(案)飛ぶのですけれども、37ページを御覧いただきますと、この表34が分解物、混在物の遺伝毒性の結果の表になるのですけれども、分解物[5]につきましてAmesで陽性の結果が出ておまして、前回少しこの考え方について御議論いただいております。

この分解物[5]なのですけれども、土壤中で認められる分解物なのですけれども、植物中で認められないということで、植物には吸われないのではないかとということで前回御議論いただいております。そういった観点からこのAmesの試験自体では陽性の結果が出ているのですけれども、特段の問題としないということで御議論いただいていたものでございます。

それに際しまして、この17ページの土壤中の試験で分解物[5]がどのぐらい検出されているかという情報が抄録に明記されていなかったもので、どのぐらい検出されるものか確認がされまして、その際に微量、traceレベルで土壤中で出ているという回答が来ておりましたので、少しこの12行目ですね、明記させていただく意味で、「ほかに[5]が微量認められた」というふうに追記させていただいたものでございます。記載ぶりについて御確認いただければと思います。

なお、16ページにお戻りいただきますと、(1)の11行目からの土壤の試験が別にあるのですけれども、この18行目、19行目のところで既に分解物[5]というのは認められたという点については記載がございまして、前回御議論いただいたところでございます。

続いて御説明させていただいてよろしいですか。22 ページ、ここは表 13 の観察された症状の一番上のところですが、ここは回答に伴って今回抄録の修正がなされまして、高コリン作動性というものが「過高コリン作動性」というふうに記載整備されましたので、あわせて修正しております。

23 ページの表 14 の雌の所見についても若干そのような観点で下顎のほうの所見ですね、少し記載整備させていただいております。

続きまして、26 ページをお願いいたします。25 ページからの 90 日間亜急性神経毒性試験なのですが、この試験では 26 ページの上のほう、3 行目からございますけれども、神経毒性を示唆する行動変化が観察されていないこと、病理組織学的所見が認められていないということで、亜急性神経毒性は認められなかったというふうに御結論いただいております。書きぶりですとか考え方の問題なのですが、この試験をされた条件下で特段神経毒性は認められなかったということでこのような 9 行目のような御判断を前回いただいていたところなのですが、一方、最近本剤有機リン剤でして、有機リン剤につきましては神経系に何らかの影響があるということが既にわかっているものでもございますので、特段にこのように亜急性神経毒性は認められなかったというような記載はしない方向でどうかということではかの剤で整理いただいていることもございまして、この剤についてどのように考えたらよろしいか御確認いただければと思います。

続きまして、28 ページをお願いいたします。28 ページ、2 年間のイヌの試験で、表 24 の中に肝比重量増加という所見とっていただいております。前回影響ととっていただいていたものではございますが、最近の農薬専門調査会の判断では実重量を伴って変化しない場合に影響ととらない場合もございます。この剤では体重増加抑制も出ておりますし、肝臓の病理の変化も出ておりませんので、この比重量の増加、最近の考え方に沿っていくととらない場合もあるのかなと思われましたので、念のため確認をお願いさせていただき次第でございます。

表 24 の 1,000 ppm の雌雄の小腸の平滑筋の所見につきましては、抄録の修正に合わせて記載整備してございます。

30 ページの表 27 をお願いいたします。こちら一度御判断いただいたもので大変申しわけないのですが、表 27 で摂餌量減少が 50 ppm 以上の雌でとってあるのですが、体重増加抑制が一つ上の用量ということもございまして、げっ歯類の場合摂餌量減少は体重増加抑制の見られた用量でとっていただくということもございまして、ここ記載を修正させていただいてはどうかという提案をさせていただいているものでございます。

一般毒性までは以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、前に戻っていただきまして、動物のところは何の修正もありませんけれども、平塚先生、よろしいですか。

○ 平塚専門参考人

はい。

○ 上路座長

植物と環境のところなのですけれども、先ほど事務局から説明がありました 17 ページの 12 行目、土壌のところ分解物 [5] というものが微量認められたという書き込みをしていただきました。これに関しては 37 ページの遺伝毒性のところの土壌由来の分解物 [5]、これがなぜか試験した分解物、非常に少ないのですけれども、Ames 試験をやった陽性が出たということで、分解物 [5] というのは一体どういうものであるかということが明らかにしておかなければいけないということで多分 17 ページに書き込みされたのだと思います。先ほど説明がありましたように、[5] そのものは非常にトレースレベルなのですけれども、林先生、ここはどう解釈しましょうか。37 ページの土壌由来の分解物 [5] というのはもうデータとして残ってしまっているものですから、ここをどうしておくか。

○ 林専門参考人

先ほど事務局から御説明があったように、非常に **trace amount** であるということ、それから植物体内には移行していないということから、実際の暴露量はもうほとんどゼロに近いということで問題ないものというふうに考えます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、このところ、17 ページの 12 行目のところにせっかく書いていただきましたけれども、16 ページのほうの 18 行目に 0.7%TAR 未満と数字が出ていますので、もう 17 ページのほうはあえて入れる必要はないのではないかと思いますのですけれども、いかがでしょうか。消してもいいですか。

○ 横山課長補佐

消してもいいです。

○ 上路座長

消してください、お願いします。

その次に、21 ページと 22 ページのところの急性毒性試験の用語の修正がありましたけれども、津田先生、いいですね、事務局の直しで。何か問題が。

○ 津田専門委員

むしろ赤池先生にお伺いしたいのですが、無緊張症というのは正しいでしょうか。

○ 赤池副座長

間違いではないと思いますけれども、これは用語が大体こちらのほうに統一されているんですね。

○ 津田専門委員

そちらに統一されていますか。筋緊張の低下というのをよく見たような気がするんです

けれども。

○ 赤池副座長

多分これ筋緊張の低下を無緊張症というふうに多分直された、同じことを指していると思うんですけども。わかりやすいのはもちろん筋緊張の低下のほうがわかりやすいとは思いますが。ただ、これほかの剤でも統一されているのでしたらこちらでも結構だろうと思えます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、すみません、事務局のほうでここの用語の確認をしていただいて、筋緊張の低下あるいは筋無緊張症と、どちらかに統一してください。それは今までのを見ながらお願いします。

それとあと 23 ページの表 14、これは。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、先ほどの筋緊張の低下のところなのですが、前回審議の際にこの筋緊張の低下というのが一体どんな症状なのかということ、もともと筋緊張の低下と書いてあったんですけども、それがどんな症状かがわからないということで確認を要求した結果として申請者がこの用語に変えてきているんですけども。

○ 上路座長

受け入れますかということですね。

○ 堀部課長補佐

原語が来ていてそれを見ていただいたものと思います。ちょっと横山から補足説明させます。御検討いただければと思います。

○ 横山課長補佐

原語としては **amyotonia** となっていて、筋萎縮や筋力低下を伴わない筋緊張の低下を特徴としているというような説明が。

○ 津田専門委員

僕の経験だと筋緊張を見るときはお腹を触って腹筋の緊張で見て、筋緊張の低下と書いているように思っていますが。

○ 上路座長

もしも一番初めに書かれたように筋緊張の低下で今まで問題がなければ、それでいってはいかがでしょうか。

○ 林専門参考人

それがわからないといってメーカーにコメント出させて、それで変えてきたものをもう一度もとに戻すというのは私はいかがなものかと思えます。

もちろんそれが間違いであれば、それは正しい言葉を使うべきだと思いますけれども、もし先ほど赤池先生おっしゃったように同義語であれば、向こうの言ってきたものを使うというのが礼儀じゃないかなと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。すみません。

事務局。

○ 堀部課長補佐

回答の中でメーカー側の説明の中で、amyotonia という言葉なのか myotonia、a がつかないものなのかがちょっと峻別がつかないと。生データが残っていないので、a がついているかついていないかわからないと言ってきていて、それで一応報告書にあったものが a がついていたので、今回用語としては筋無緊張症と直したみたものの、myotonia なのかどちらかはちょっと定かではないという回答もあるので、林先生からいただいた意見も踏まえつつ、ここでどの用語を置くのがいいかというふうに見ていただくといいかなと。だから、回答ぶりとしては必ずしもすっきりはしていないので、すみません。

ちなみに、専門調査会では確かに筋緊張の低下という言葉はよく出てくるのですが。すみません、ちょっと補足です。

○ 赤池副座長

それでしたら、確かに林先生御指摘のようにこちらが尋ねて、明確にこういうものであるということがしっかりと返ってきたらばそのとおりにすべきだと思います。ただ、今のお話ですと若干回答側もあいまいなところがあるということで。そういう意味では筋緊張の低下ということで我々が尋ねたことに対してそのような少し、ある程度詳しい説明があったけれども、どちらかはっきりしないということであったのであれば、もともとの現象だけを指す筋緊張の低下でそのままとどめるということにしたらいかがでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。これで結論が出たようです。

その次の表 14、ここも直っていますけれども、これでよろしいですか。

はい。

その次に、亜急性毒性の 26 ページのところ、赤池先生、この「亜急性神経毒性は認められなかった」ということを先ほど事務局のほうからあえてリン剤についてはいらないというような言い方をされましたけれども、よろしいですか、これに対して。

○ 赤池副座長

基本的に有機リン剤で、しかもコリンエステラーゼに対する阻害作用を示していますので、投与量を上げれば神経毒性が出てくるという可能性が高い剤でございます。そういう意味で亜急性神経毒性は認められなかったという記述は、これはあくまでこの実験においてはという限定つきのもになってくるんだろうと思います。その場合、ただそれを詳しく書くというのはかえって混乱を招きますし、もともとのこの剤の薬理作用と言いますか作用機序から言いまして、神経毒性が出る可能性があるということで、ここのところは結論として認められなかったというような言及は避けておくということが適切ではないかと思えます。今までもそういう取扱いをしていたということですので、統一性も含めてとい

うことで、削除で結構だと考えます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

よろしいですね。

それでは、28 ページの表 24 のところ、「肝比重量増加」という所見を今の基準からい  
ったらこれは外すべきではないかということ。それと、「小腸平滑筋筋原線維」ですか、  
こここのところの用語を修正いただいております。

あと、その次の 30 ページのほうの表 27 についても見直しがかけております。

ここまでで何か御異存、おかしいなというところがありましたら。よろしいですか、義  
澤先生。

○ 義澤専門委員

ありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

事務局、よろしいですね。はい。

それではその次に、31 ページの生殖毒性のところからお願いします。

○ 横山課長補佐

31 ページから始まる 2 世代繁殖試験について御確認お願いしたいと思います。

32 ページの表 31 を御覧いただければと思うのですけれども。児動物で全同腹児死亡の  
増加、こちら有意差はないのですけれども、毒性影響と判断していただいた所見となりま  
す。それと、生後 4 日の調整前における累積死亡率の増加というものが認められており  
まして、このような場合、すみません、もちろん前回繁殖能に対する影響は認められな  
かったというふうにこの評価書（案）は御評価いただいているところではございますが、評  
価書のまとめ方と言いますか。

児動物でこのように死亡が出ている場合に、狭い意味で繁殖能に対する影響というと交  
尾率ですとか受胎率ですとか出産率、こういったものに着目して繁殖能に対する影響と一  
般的に言われるのかと思うのですけれども。一方、このような生後 4 日までの児への影  
響ですと、胎生期の末期のほうの母体を經由した影響というふうにも考えられるというふ  
うに御意見を賜ったことがあるということもございまして、ここの書きぶり、どのように  
考えたらよろしいものか、御意見を伺っておければそのほうがよろしいのかなと思いまし  
て伺わせていただいた次第です。

このまま「繁殖能に対する影響は認められなかった」というというふうに記載してもよ  
ろしいものか、御意見いただければと思います。

続きまして、32 ページの 12 行目からの 3 世代繁殖試験です。こちら参考資料と御判  
断いただいている試験で、理由は感染症が発生していたためということになっています。  
参考資料ですので、最近の記載ぶりですと無毒性量の記載ですとか、参考資料ということ

で繁殖能まではちょっと判断できないもありまして、こういった場合に記載を削除させていただいております。この剤の場合感染症もあって、親動物の死亡数も増加しているなどありましたので、繁殖能に対する影響という部分も含めて削除の案を御用意させていただいたのですが、このような対応でよろしいかまず御確認いただければと思います。

また、21 行目のところ、「繁殖指標に投与に関連した変化は認められなかった」ということも記載されているのですが、参考資料で感染症が出ているということもあり、ここまで書いてよろしいものかどうかということについて御意見いただければと思います。

またこの点につきましては堀本先生から、今日御欠席なのでありますが、御意見いただいております。参考資料ということで、21 行目からの「繁殖指標に投与に関連した変化は認められなかった」ということも書かなくてもよいのではないかということ。あと、19 行目から 20 行目の記載なのですが、F<sub>1</sub> 世代についての記載が重複して、感染症のため対照群を含む全群で親動物の死亡数が増加して、生存動物の全例に肺の病変が認められたということと、F<sub>2</sub> 世代で出産率が低下したという記載、重複して記載されているのですが、ここはもうまとめて記載してしまってもよい内容ではないか。具体的には 19 行目の終わりからの「親動物の死亡数が増加し、出産率が著しく低下した。生存動物の全例に肺の病変が認められた。」という案でどうかというふうに御意見をいただいているところでございます。記載ぶりについて御確認をお願いいたします。

また、33 ページ、21 行目からの (4) の試験、ウサギの試験ですが、参考資料と御判断いただいたものですので、やはり 25 行目、26 行目、削除の文案を御用意させていただきました。堀本先生から削除については構わないという御意見と。と、この (4) の試験を参考資料として判断した理由として、脚注 10 になりますが、母動物に関するデータが不足しているとだけ記載があってよくわからないので、具体的に例えば母動物に関するデータの影響がないというふうに前回御審議いただいておりますので、括弧で体重及び摂餌量等と入れてはどうかというふうに御意見いただいております。

34 ページの 11 行目から (6) のニワトリの試験についても参考資料ということで、18 行目から 20 行目削除させていただいております。

生殖発生毒性については以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、福井先生、先ほど表 31 のところに関連して、その上のほうに事務局のほうで書いていただいておりますけれども、「繁殖能に対する影響は認められなかった」という文言、これについて書いておいたほうがいいのかどうか、そこについての御判断をいただければと思います。

○ 福井専門委員

児動物の 400 ppm のところですね、ここで全同腹児死亡増加というのは、これは統計的有意差はないが毒性量と判断したと書いてあるのですが、これ統計的有意差はな

いののどうしてこう判断したという根拠がちょっとわからないので、ちょっと確認していただきたいのですけれども。

○ 横山課長補佐

抄録を御覧いただいたほうがよろしいかと思えます。抄録のデータが載っておりますのが 133 ページになります。133 ページの表 2 を御覧いただきますと、児動物のデータ、1 腹全児死亡という例数になりますが、最高用量で数字が増えているということで、これを毒性影響と判断していただいたということかと思えます。

○ 福井専門委員

この F<sub>1</sub> のところの 2 例と F<sub>2</sub> のところの 3 例ということですかね。これは生後の死亡ですので、繁殖能に対する影響は認められなかったでよろしいかと思えます。

○ 横山課長補佐

それでは、生後に認められた影響ですので、繁殖能に対する影響は認められなかったと。

○ 上路座長

はい、そういうことで確認したということで。ありがとうございます。

それともう一つ、福井先生、32 ページの下のほうに関して、(2) のデータですけれども、参考資料であるために事実だけをきちんと書くということになっていきますので、余りここまで書く必要はないのではないかという判断で消していただいています。

それで、21 行目からの「繁殖指標に投与に関連した変化は認められなかった」、ここに関してはどうのような御判断をいただけますか。

○ 福井専門委員

23 行目から 25 行目のところでしょうか。

○ 上路座長

それともう一つ、21 行目のほうのマーカールしているところ。これも。

○ 福井専門委員

削除で結構です。

○ 上路座長

先ほど事務局のほうから御提案いただきましたけれども、19 行目からの対照群を含む全群で親動物の死亡数が増加し、出生率が著しく低下した。そこでいったん切って、生存動物の全例に肺の病変が認められたと、それだけのことになりますけれども、それでよろしいですか。

○ 福井専門委員

はい。

○ 上路座長

では了解得られたということにしてください。

○ 津田専門委員

そこまで切ってしまうとこれが何の参考になるのかわからないのですが、少なくとも例

えば繁殖能に対する影響は認められなかったが、肺に病変があったので参考としたのならまだわかるのですが。

要するに繁殖能に関する変化は認められなかったというのを切るんですよね、何もなくなりませよね。

○ 堀部課長補佐

繁殖能に対しても何ら情報がないし、一般毒性に対しては動物も肺の病変で死んでしまっているの、いずれも情報は無いということですよ。

○ 津田専門委員

だったら参考にする意味もない。

○ 上路座長

確かにね。参考資料にするものの、何と言うんですか。

○ 津田専門委員

これで当然 NOAEL とかは決められるものではないですが、試験をして最高用量まで何もなかったの、それが参考になるのであれば書いておいて、だけれども、肺の病気が多かったのできちんとした評価はできないと書いてもいいし。肺の病変のためにそれさえも評価できないのであれば、これそのものを除いてもいいのではないかと思うのですが。

○ 福井専門委員

繁殖能に対する影響は認められなかったということは言えると思うですよ。

○ 津田専門委員

でしたら、それを書いて参考ということにできないですか。

○ 上路座長

参考資料の取扱いというのは、繁殖能があるとかないとかという結論に今までもっていていたのですか。

○ 横山課長補佐

両方で得られている情報から繁殖能に対する影響が、いろいろですね、ケース・バイ・ケースなのですけれども、影響が認められないと大体判断できるけれども、ちょっとガイドラインなどからは逸脱しているし、無毒性量の設定には使えないから参考資料にするという程度のものから、本当に感染症など出ていて、全然評価に使えませんでしたと書きつつ、評価書には残したというものも、いろいろその試験の内容に合わせてその都度御判断いただいております。ですので、この剤の場合は何ら影響が認められていなかったけれども、評価には使わなかったというふうに記載してこのまま残すか、削除してしまうかという御意見が今出ているのかと思うのですけれども。

○ 林専門参考人

3世代やっているのはこの試験だけですよ。だから、ほかに3世代やっていてきちんとしたデータがあるんだったらもうこれバツサリ削ってしまってもいいと思うのですけれども、これしかないの、参考程度ではあるけれども、残しておいてもいいのではないか

なというふうには思いますけれども。

○ 上路座長

ありがとうございます。

福井先生、先ほど御発言がありました、繁殖能に対する影響は認められなかったというそれを書いておいてもという話なのですけれども、33 ページのボックスの、事務局のほうは、参考資料のためそのところは削除しましたという書き方できているのですね。そういうどうも習わしということがあるみたいなのですけれども。

○ 福井専門委員

わざわざ書く必要はないという事務局の御判断でしょうかね。それでしたら削除でも結構ですけれども。というか、ちょっとこれ言い切りにくいところもあるのですね、生後とは言いましても。だけれども、狭い意味で言えば繁殖能に影響はなかったということで発言させていただいたのですけれども。ちょっと言い切れないところもあり。

○ 上路座長

ここ堀本先生から何か御意見きていますか。

○ 横山課長補佐

堀本先生は、23 行目から 25 行目は削除でよろしいと。それと、21 行目についても、感染症なども出ていることもあるので、繁殖指標に投与に関連した変化は認められなかったということも判断として書いておかなくてもいいのではないかと、削除でいいのではないかとというのが御意見です。

○ 上路座長

福井先生、よろしいでしょうか、その御判断で。

○ 福井専門委員

はい。

○ 上路座長

ということをいただきましたので。

○ 津田専門委員

結構です。これを書いたとしても評価に対して判断を間違えることはないですから。

○ 上路座長

はい、ありがとうございます。

その次の(4)と次の(6)につきましても参考資料なのでこのところの無毒性量とかあるいは催奇形性は認められなかったという文言は削除しましたということでもよろしいですね。

遺伝毒性については何のコメントもありませんけれども、林先生、何かお気づきの点ございますでしょうか。

○ 林専門参考人

いや、このままでいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価のところ、もう一度確認をお願いします。

○ 横山課長補佐

すみません、御審議済みですので、修正した部分だけ御説明します。

38 ページの 7 行目から 8 行目、畜産動物の動物体内運命試験の結果が漏れておりましたので、追記させていただきました。認められた代謝物について追記させていただいております。

あともう 1 カ所、21 行目から 23 行目にあった記載の場所を 31 行目から 33 行目に移して、少し記載整備しています。内容につきましては、この剤ではラットを用いた亜急性神経毒性試験、8 週間のものが実施されておりました。農薬のガイドラインのほうでは 90 日の試験を求めていることもあり、評価可能かどうか、この剤として毒性の評価が可能かどうかということについて前回御審議いただいております、8 週間の試験ではあるものの試験がきちっと実施されているということと。また、長期の 2 年の試験で 8 週間の試験の無毒性量を上回る用量できちんと毒性が把握されているという意味かと思うのですけれども、そういった議論をいただきまして、評価可能、ADI の設定は可能という御判断をいただいております。その内容がこの文章の 21 行目から 23 行目まで記載されていたのですけれども、8 週間の試験の無毒性量を上回る用量で試験が行われているのでというところの解釈が少し難しいかなと思ひまして、33 行目のように、より長期の試験が実施されていて、結果を総合的に判断して評価したということ。あと、例えば亜急性の試験が不足しているような場合に追加係数をかけるというような場合もありますので、ここは安全係数の追加が不要というような判断という記載に直して修正させていただいているのですが、このような記載でよろしいか御確認いただければと思います。よろしく願いいたします。

○ 上路座長

前回 2 年ほど前に食品健康影響評価で既に ADI は決まっています。表現ぶりあるいは書き直しだけです。7 行目、8 行目のところ、畜産動物運命試験の結果を追記したということです。平塚先生、これでよろしいでしょうか。

はい、ありがとうございます。

その次に、下のほうの 21 行目から 23 行目までのいわゆる安全係数をかけるかかけないかというようなことも含めて、31 行目から 33 行目までに書き直しをいたしましたという事務局からの説明です。これで問題がないかどうかを御確認くださいということです。問題ないと私は読み取ったのですけれども、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、食品健康影響評価の記載もこれでいいということになったと思います。

ホサロンにつきましては、全体、2 年前のものですから忘れてしまったかもしれませんけれども、これで一応終わったということになります。よろしいですね。

どうもありがとうございました。

それでは、続けさせていただきます。メチルイソチオシアネートのほうに移りたいと思います。説明お願いいたします。

○ 南係長

それでは、メチルイソチオシアネートでございますが、まず机上配布資料 1 というのを御覧いただければと思います。A4 の 1 枚の紙で、右肩に机上配布資料 1 と記載してあるものでございます。こちら表題、ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートについてとしておりますが、これらダゾメット、メタム、メチルイソチオシアネートにつきましてはそれぞれ農薬として登録があるものでございます。

その下の○でございますが、これらジチオカーバメイト系線虫駆除剤・殺菌剤・殺虫剤・除草剤であるダゾメット及びメタムは、土壤に含まれる水分によってメチルイソチオシアネートに分解され効果を示すと考えられております。つまり、ダゾメットとメタムの代謝分解物がメチルイソチオシアネートというふうな形になっております。

下に簡単に構造であるとかまとめさせていただいております。今回はこのメチルイソチオシアネート、代謝物でもありますので、こちらをまず御審議いただければと考えております。最終的にはこのダゾメット、メタム、メチルイソチオシアネートを御議論いただいた後に、総合的な評価というのでできればそういうような方向でお願いしたいと考えております。そちらについては各剤の評価を踏まえまして、どのように評価するかというのもまた考える必要があるかと思っておりますので、最終的な総合評価というのはまず各剤の評価が終ってからということでもまずメチルイソチオシアネートについて御審議をお願いできればと考えております。

今回の背景情報は以上になりまして、実際の評価書の中身、資料 3 をお願いできればと思います。資料 3、メチルイソチオシアネートの評価書（案）たたき台でございます。

3 ページに審議の経緯記載しておりますが、2013 年 6 月に評価要請があったものでございます。

6 ページにいただいていただきまして、まず 4 行目、用途のところ、上路先生から「殺線虫剤」というふうに御修正いただいております。

構造としては 6 に示したような構造をしておりまして、下のほうの 5 行目、開発の経緯のところの 5 行目になりますが、本剤は土壤処理により速やかにガス化して拡散し、土壤中の病原菌、害虫、線虫及び雑草種子に対して薬効を示すことが知られているということでございます。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されておりまして、今回農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：だいこん（つまみ菜及び間引き菜））がなされております。

それでは、7 ページから安全性に係る試験の概要でございます。7 ページ、10 行目、動物体内運命試験でございます。まずラットの 1 本目でございますが、薬物動態学的パラメータは表 1 に示されております。

23 行目、吸収率でございます。尿糞及び呼気中排泄試験より得られた投与後 24 時間の尿及び呼気中の放射能の合計から、MITC の吸収率は少なくとも 77.0%と考えられております。

29 行目、分布でございます。34 行目ですが、放射能は肝臓、腎臓及び赤血球への顕著な移行が認められるということでございます。

8 ページにいていただきまして、2 行目の後半ですが、こちら高い組織親和性が認められたということ、また、各組織からの放射能の消失は、血球、肝臓、腎臓、脳、脂肪組織等で緩慢であった。投与 28 日後においても 2.8%TAR が体組織に保持され、ラット体内における比較的高い残留性が示唆されたということでございます。

11 行目から、組織残留物と高分子物質への結合でございます。分布試験における投与 3 時間後の肝臓中の親油性物質の有無について、*n*-ヘキサン抽出による検討が実施されております。結果、抽出された抽出物は減圧濃縮により 97%が消失したことから、未変化の MITC と推察されております。

また、19 行目ですが、臓器及び組織中の高分子物質への結合放射能というのが表 3 に示されておるのですが、20 行目から、血漿及び血球中では約 80%TRR 以上が抽出可能であったが、肝臓、腎臓、精巣、精囊及び精巣上体+輸精管では約 30~60%TRR が抽出可能であり、これら組織中残留放射能の細胞内高分子物質への結合が示唆された。この結合残渣の形成に伴い、投与 3 時間後の肝グルタチオン量は対照群の 74%に低下していたということでございます。

9 ページにいていただきまして、6 行目から、*in vitro* 結合試験でございます。本文中、平塚先生から用語でございますとか一部御修正いただいております。7 行目ですが、肝ホモジネートの 9,000 g の上清又はミクロソーム画分と MITC との結合実験がなされております。

結果の概要でございますが、煮沸による失活化によりまして MITC 量の結合量が増加したということでございます。また、システインは失活酵素系において、またグルタチオンは *native* な酵素系と失活酵素系の両系において結合に対する抑制効果を示したということでございます。

18 行目の後半ですが、MITC の主要代謝系がグルタチオンによる抱合化であること、また MITC 投与により肝臓グルタチオンレベルの低下が認められることと本試験でやられた結果はよく一致していたということでございます。生体内低分子 SH 化合物の主成分であるグルタチオンは、*in vivo* においても MITC の生体高分子物質への親電子的な結合をグルタチオン抱合化によって抑制し、生体高分子物質を保護しているものと考えられております。

10 ページでございます。8 行目、代謝の試験でございます。こちら本文中、平塚先生からメルカプツレートにつきまして「*N*-アセチルシステイン抱合体であるメルカプツール酸」というふうに御修正いただいております。

結果でございますが、まず呼気中に排泄された放射能は  $\text{CO}_2$  を主体、84%TRR 以上とすることが示唆されております。

16 行目でございますが、尿中放射能の 74.2%TRR を占める主要代謝物は MITC の *N*-アセチルシステイン抱合体であるメルカプツール酸 (M03) と同定されたということでございます。胆汁中では MITC のグルタチオン抱合体 (M01) が 67.9%TRR を占め、微量成分として尿中の主要代謝物である M03 が 2.0%TRR、MITC のシステイン抱合体 (M02) が 4.2%TRR 認められております。

MITC の主な代謝経路は、グルタチオン抱合体形成の後、システイン抱合体を経てメルカプツール酸となって排泄される経路が考えられております。

26 行目ですが、その他の代謝経路として、 $\text{CO}_2$  形成に至る代謝系と未同定の数種類の微量代謝物の形成にかかわる代謝系が存在し、M01 の腸内細菌代謝産物に由来する可能性も考えられております。

11 ページ、11 行目から排泄の試験でございます。まず、尿、糞及び呼気中排泄でございます。17 行目ですが、投与放射能は主に尿中に排泄され、投与後 7 日の排泄率は尿中に 75.5%TAR、糞中に 2.44%TAR でございました。呼気中への排泄は投与後 1 時間で最も多く、24 時間の排泄率は 6.18%TAR でございました。

12 ページ、1 行目から胆汁中排泄の試験でございます。胆汁への排泄は投与後 24 時間で 10.6%TAR でございました。

8 行目、ラットの 2 本目の試験でございます。こちら尿の代謝物を分析した結果、MITC の *N*-アセチルシステイン抱合体であるメルカプツール酸 (M03) として排泄されることが示されたということでございます。

14 行目、ラットの 3 本目の試験でございます。17 行目、排泄パターンは雌雄でほぼ同様であった。投与後 7 日までに放射能は主に尿中に排泄され、その大部分は投与後 24 時間までに回収されております。投与 7 日後の組織中の放射能は、甲状腺及び下垂体で高いという結果でございました。

23 行目、投与後 24 時間の尿中には未変化の MITC は検出されず、主な代謝物として M03 が 65~86%TRR、ほかに 3 種類の極性代謝物が認められたということです。投与 12 時間後に摘出した肝臓について、水酸化ナトリウムで加熱処理したところ、約 70%TRR がメチルアミン (M05) を主成分とする揮発性物質に変換されたことから、放射能は MITC 又はメルカプツール酸として存在していると考えられております。

一方、投与 7 日後の肝臓では同様の処理で M05 の生成は認められず、MITC 又は抱合体として存在していないと考えられております。

31 行目の後半からですが、MITC は炭素ユニットにまで完全に代謝され、基礎代謝プールへと取り込まれることが示唆されたということでございます。

36 行目ラットの 4 本目ですが、13 ページにいただきまして、まず血中濃度推移ということで、血漿中薬物動態学的パラメータは表 7 に示されております。11 行目でご

ざいますが、農薬抄録のダゾメットでありますとか農薬抄録カーバムナトリウム塩とありますが、こちら先ほど初めに御紹介しましたダゾメットであるとかカーバムナトリウム塩の抄録の中にも MITC の試験の結果がありましたので、それらの情報は適宜評価書に追記させていただいております。

16 行目から体内分布の試験でございます。低用量及び高用量投与群とも、甲状腺、肝臓及び腎臓で比較的高い残留放射能濃度が認められております。

14 ページ、1 行目から、尿及び組織中の代謝物でございます。5 行目、低用量投与群の投与後 24 時間に排泄された尿中では、雌雄ラットとも M03 が最も多く認められ、そのほか代謝物 M07 及び M02 がそれぞれ認められております。高用量投与群においても低用量投与群と類似の代謝パターンであったということでございます。

肝臓及び腎臓中の主要代謝物は雌雄とも M02 でございました。雌雄ラットの肝臓において、M03 が 13.3～18.3%TRR 認められておりますが、腎臓では検出されなかったということでございます。

17 行目、尿糞及び呼気中排泄です。19 行目ですが、低用量及び高用量投与群とも、80%TAR 以上の放射能が投与後 168 時間以内に尿中へ排泄され、残りの大部分は呼気中から検出された。糞中への排泄はわずかであったということでございます。

15 ページの 1 行目からイヌの試験がございます。15 ページ、4 行目の後半からですが、投与後 3～6 時間後に  $C_{max}$  となり、血漿中濃度は投与 72 時間以降に 178 時間の  $T_{1/2}$  で減衰したということでございます。投与 7 日後の組織中放射能濃度は、肝臓、次いで甲状腺で高く、CSF 及び骨の濃度が最も低かった。投与 7 日後における体内残留放射能は 16～25%TAR でございました。

投与後 7 日までに、57～70%TAR の放射能が排泄物中に回収され、主に尿中に排泄されたということで、50～56%TAR、糞中への排泄はわずかでございます。約 7.1%TAR の放射能が揮発性物質として排泄されたが、 $CO_2$  の割合はわずかであったということでございます。

尿中代謝物の組成は雌雄でほぼ同様であったが、ラットとは大きく異なったという記載がございました。

動物代謝、説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

平塚先生、今非常によく事務局のほうから説明いただきましたけれども、何かほかにコメントすることございますでしょうか。

○ 平塚専門参考人

申請者の抄録の中で、まず、語句の修正というのは、特にこちらの評価書の中でメルカプツレートという言葉と、それから後ろのほうで使われていたのですけれども、ここで修正させていただきましたように、*N*-アセチルシステイン抱合体メルカプツール酸という

記載があったので、その整合をとるために一応メルカプトツール酸という言葉を使わせていただきました。統一させていただいたということです。

それからあと、表 4 の、10 ページになります。肝ミクロソーム 9,000 g 上清という、これは肝ホモジネートの 9,000 g 上清の記載ミスだと思いますので、修正をさせていただきます。S9 のことを言っていると思うので。

そんなところが修正をさせていただいた主要な点です。ほかについては特にはないのですが、ただ抄録の中の抄録代謝 8 のところで、これは誤植ということで、組織残留物（高分子物質結合）<sup>14</sup>C 分析）、投与 3 時間からという「間」の字が間違っていました。

それから代謝の 14 ページからなのですけれども、先ほど指摘させていただきました④の *in vitro* 結合実験というところのラット肝ミクロソーム 9,000 g 上清を先ほどと同じように修正していただきたいのと、それから、代謝の 15 ページ、次のページの上から 2 行目、3 行目になるのですが、実は *in vitro* の試験においてこの MITC はグルタチオン S-トランスフェラーゼによるグルタチオン抱合反応を主に受けるようですが、この書きぶりの中でグルタチオン S-トランスフェラーゼは 105,000 g 上清に存在する NADPH 依存性の酵素として知られているとなつていますが、この NADPH 依存性酵素として知られているというのは間違いだと思いますので、ここでは NADPH 依存性の酵素として知られているというのを削除ということになるのだと思います。

一応今のところ私のほうからは以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、今御指摘あったところ、申請者のほうへ抄録の修正というようなことをお願いしておいてください。お願いいたします。

ほかに動物体内運命ございませんか。

なければ、植物と環境をお願いいたします。

○ 南係長

それでは、15 ページの 17 行目から植物体内運命試験でございます。

まず、トマトの試験でございます。本文中、上路先生から幾つか御修文いただいております。こちらはデシケーターに土壤を入れまして、そちらに MITC を処理してトマトの苗を植え付けた試験でございます。

結果 31 行目からでございますが、放射能は速やかに植物体に吸収され、植付け 8 日後には植物 III の試料で 189  $\mu\text{g}$  に達し、主に葉・茎に分布した。植付け 30 日後の植物 III の試料では土壤処理放射能の約 1%に相当する 1,680  $\mu\text{g}$  が検出され、主に葉に分布したということでございます。

37 行目後半ですが、主要な放射能は硫酸塩画分に認められたということでございます。

16 ページの 3 行目からですが、土壤処理後吸引により捕集された試料では大部分は MITC の酸化により生成した硫酸塩として存在することが示唆されたということでございます。

7 行目からまとめておりますが、以上のことから、こちらの[iso-<sup>35</sup>S]MITC はトマトの根から未変化の MITC ではなく、硫酸塩として吸収されたものと考えられた。吸収された硫酸塩は還元されチオール体となり、最終的に含硫アミノ酸の生成に利用されるものと考えられたということでございます。

12 行目からのボックスで上路先生から、本文中の網掛け部分「約 1%」とした根拠を御教授くださいという御指摘いただいております。こちら申請者に確認しましたところ、<sup>35</sup>S の MITC を 400 mg こちら土壌処理しております、その S の MITC の分子量は 76.11 であると。その中の <sup>35</sup>S のモル重量パーセントは 46%となりまして、結局土壌処理した <sup>35</sup>S は 400×46%、0.46 なので、184 mg と。これと 1,680 μg を比較すると約 1%になるということで、結局こちらの数字、1,680 μg でありますとか 1%というのは <sup>35</sup>S の値ということで、通常評価書では放射能等は MITC に換算した値を記載しております、ですのでこちらの値は <sup>35</sup>S の値であるということがわかるように表でありますとか数字の脚注として追記させていただくということによろしいかどうか御確認をお願いいたします。

17 ページ、4 行目から、だいこんの試験でございます。こちらは土壌に MITC 製剤を処理しまして 45 日間培養した後に、フラスコを開封して揮発性物質を除去し、68 日間開放条件でガス抜きを行い、だいこんを播種し、68 日後に大根（葉部及び根部）を全て採取した試験でございます。

上路先生から、第 2 回目の播種に関する記載はないということで、13 行目等削除いただいております。

結果は 21 行目後半からでございますが、根部放射能の天然成分における分布を検討した結果、放射能の大部分はタンパク質となったアミノ酸で構成されていることが示唆されたということでございます。

処理土壌中の残留放射能につきましては、播種時におきまして約 75 mg/kg、だいこんの採取時で約 50 mg/kg に減少しております。だいこん播種時における土壌中の未変化の MITC 濃度は 1~2 mg/kg でございました。

18 ページ、2 行目からトマト、レタス及びからしなの試験でございます。まず *in vitro* の代謝試験でございます。こちらはトマトとレタスの葉から作成した直径 10 mm のリーフディスクをペトリ皿の蒸留水に浮かべて MITC を添加した試験でございます。

代謝物は表 12 に示されております。11 行目の後半ですが、未変化の MITC はわずかであり、多数の極性代謝物が認められた。トマト及びレタスとも、代謝物として M01 及び M02 が 11.5~25.3%TRR 検出された。また、レタスではアスパラギン酸が認められ、MITC の酸化分解で生成した CO<sub>2</sub> が固定され、L-アスパラギン酸プールに取り込まれたと考えられております。

21 行目の中ほどですが、*in vitro* 条件で植物が MITC に直接暴露された場合、未変化の MITC はメタノール不溶性の高分子と結合し、共有結合付加体を形成すると考えられております。

19 ページ、4 行目からトマトの苗の根部を介した吸収移行性の試験でございます。こちらはトマト苗の根部に MITC を 0.34 mg/L となるように処理し、葉部の放射能を処理後 48 時間まで経時的に測定した試験でございます。その結果、トマト苗の葉部の放射能は経時的に増加し、未変化の MITC 代謝物 M01 及び M02 は認められなかったということでございます。

14 行目から土壌燻蒸試験でございます。こちらチャンバーに砂壤土を充填しまして、MITC 製剤を処理し、覆土しております。その後 7 日間燻蒸した後にガス抜きを行い、そして表 13 に示されておるような各試験を行ったものでございます。

26 行目から、まずガス抜き後の燻蒸土壌中の放射能でございます。20 ページにいただきまして、ガス抜き直後に作付けを行った試験 0 日では、未変化の MITC は 0.090 mg/kg (1.4%TAR) ございました。試験 36 日及び 164 日後では、土壌中に未変化の MITC は認められませんでした。燻蒸土壌からの揮発性物質は、ガス抜き期間中で CO<sub>2</sub> が 5.6%TAR、試験 36 日の時点では CO<sub>2</sub> が 39.1%TAR 認められております。播種又は植付け後に放出された未変化の MITC は認められなかったということでございます。

表中の記載につきまして上路先生から御修正いただいております。

18 行目、植物体内の残留放射能でございますが、結果は次のページの表 15 に記載されておるのですが、揮発性物質の吸収（同化）が植物における主な吸収経路であると考えられ、土壌燻蒸後に生成した CO<sub>2</sub> が植物体内放射能の主要な供給源であるということが示唆されております。

21 ページ、4 行目からトマト及びレタスにおける代謝物の分析でございます。播種又は植付け 36 日後に採取したトマト及びレタスの茎葉では、少し飛びますが、8 行目、抽出放射能には未変化の MITC 及び代謝物 M01 又は M02 は認められず、未変化の MITC は植物体マトリックスに取り込まれなかったと考えられております。

メタノール抽出残渣の加水分解後、メタノール不溶性の高分子共有結合付加体が認められております。こちら上路先生から御追記、御修文いただいております。

19 行目、レタスの呼吸試験でございます。70 日間にわたって燻蒸土壌で栽培したレタス茎葉は暗所で CO<sub>2</sub> を放出したということでございます。MITC に由来する放射能は炭水化物として植物体の炭素プールに存在していると考えられたということでございます。

25 行目、残留放射能の特徴付けでございますが、結果は 22 ページの表 16 に記載しております。表中は上路先生から「後」の使い方につきまして御修正いただいております。

22 ページ、8 行目ですが、レタス茎葉では放射性グルタミン酸、トマト茎葉では放射性グルタミン酸及びアスパラギン酸が同定されております。

13 行目ですが、以上のことから、燻蒸土壌で栽培した植物体での残留成分は、天然物質、特に炭水化物及びアミノ酸（アスパラギン酸、グルタミン酸）で構成され、植物炭素プール及びアミノ酸プールに取り込まれると考えられております。

18 行目から土壌中運命試験、まず好氣的土壌中運命試験でございます。27 行目ですが、

土壌から抽出される放射能は処理 0 日後の 94.0%TAR から処理 10 日後には 0.10%TAR と急速に減少した。これに対し、処理 1 日後には揮発性物質として各捕集液中に認められる放射能が 71.7%TAR 認められたということでございます。

23 ページ、1 行目でございますが、CO<sub>2</sub> は処理 7 日後に最高値 4.96%TAR を示した後、約 4%TAR の水準で推移しております。

4 行目の後半ですが、大部分は未変化の MITC であり、未知成分の U1 及び U2 が認められたが、これらは標識体の不純物と考えられております。好氣的土壌中における未変化の MITC の半減期は 0.3 日と算出された。MITC の分解物は CO<sub>2</sub> のみであったということでございます。

表 18 につきましては上路先生からベンジルアミン捕集液の MITC の値について御修正いただいております。

24 ページ、1 行目の土壌吸着試験でございます。吸着係数は 0.32～0.68、有機炭素吸着係数は 27～46 と算出されております。

8 行目から水中運命試験、まず加水分解試験の 1 本目でございます。試験の結果、主な分解物は M05 でございました。pH 9 においては分解物 M06 が検出されております。未変化の MITC は推定半減期が pH 5 で 85 時間、pH 7 で 490 時間、pH 9 で 110 時間でございます。

23 行目から 2 本目でございますが、29 行目、MITC は 25℃の各 pH において約 7～70 日の半減期で加水分解された。35℃ではいずれの pH でも半減期は短くなり、温度の影響を受けることが示唆されたということでございます。

25 ページの 5 行目から、水中光分解試験の 1 本目でございます。13 行目ですが、滅菌蒸留水及び滅菌自然水における MITC は、光照射 10 日後にそれぞれ 69.6%TAR 及び 75.3%TAR に減少しております。主要光分解物質として M05 が認められ、その生成量は経時的に緩やかに増加したということでございます。MITC の推定半減期は、蒸留水で 18.7 日、東京の春期太陽光換算で 71.4 日、及び自然水で 24.9 日、東京春期太陽光換算で 95.1 日でございます。

26 ページ、5 行目から水中光分解試験の 2 本目でございます。推定半減期は表 23 に示しております。上路先生から御修文いただいておりますが、MITC は河川水中では緩やかに光分解されることが示唆されております。

17 行目から、土壌残留試験でございます。結果は次のページ、27 ページの表 24 に示しております。容器内では 2.5～11.5 時間、圃場の試験では 35.7～48.6 日でございます。

4 行目、作物残留試験ですが、MITC を対象とした作物残留試験の結果、最大残留値は処理 197 日後に収穫されたやまのいも（塊茎）の 0.062 mg/kg でございました。

植物環境の説明以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

先ほど事務局のほうから説明がありましたけれども、15 ページの先ほどの  $^{35}\text{S}$  換算というところ、ここがわかるような形で文言を書き直してください。それだけでいいですね。はい。

あとは、私のほうから指摘させていただいたところは直っておりますので、私はこれで結構です。

ほかの先生方、何か植物あるいは環境のところでお気づきの点がございますでしょうか。とにかく簡単になくなってしまうということだと思います。

よろしいでしょうか。

それでは、続けさせていただきます。事務局いいですか。では、27 ページから一般薬理のほうからお願いいたします。

○ 南係長

では、27 ページ、10 行目から一般薬理試験でございます。

結果は表 25 に記載しております。各試験で影響が認められているという結果でございます。

29 ページにいていただきまして、4 行目から急性毒性試験でございます。ラットの経口では  $\text{LD}_{50}$  が 100 オーダーということで比較的低めの値が出ております。相磯先生、義澤先生から「活発な動き」という文言につきましては「活動性亢進」というふうに御修正いただいております。津田先生からは、網掛けで示した試験と吸入の試験を除いては削除でいいのではないかと御意見をいただいております。想像するに、古いものであるとかそういった理由からではないかと思っておりますけれども、こちら後ほどコメントいただければと思います。

31 ページ、3 行目からのボックスですが、網掛けの試験はダゾメットという農薬の抄録を参照しているということ。それから、相磯先生、義澤先生から脚注にダゾメット抄録参照の記載が必要ではとございますが、こちら参照の番号としてはダゾメットの抄録の番号も入れまして、後ろの最後のページの参照のところにもダゾメットの抄録というのは記載しますので、こちら通常どおりでよろしいかどうかだけ御確認をお願いいたします。

5 行目から、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作試験でございます。ウサギを用いた試験の結果、眼に対する刺激性が認められております。また、皮膚に対する強い刺激性が認められております。11 行目、モルモットを用いた皮膚感作試験 (Maximization 法) が実施されまして、弱い皮膚感作性が認められております。また、異なる試験におきまして強い紅斑と浮腫が全例に認められ、感作性は陽性であったということでございます。

急性まで説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、29 ページの急性毒性試験のところです。津田先生のほうから、網掛けの試

験と吸入試験ですか、31 ページの一番最後に吸入がございます。それ以外は削除という御提案がございますけれども。

○ 津田専門委員

まず、GLP のデータで評価に必要な経口、経皮、それに揮発性なので吸入、これは非 GLP ですが、データがあります。削除を提案したものはそれよりはるかに前で、雌雄がなかったりという不備があるのと。

もう一つ、これを並べてみると逆のように見えますよね。多分事実は刺激性があるので、初めは活発になるけれども、死ぬようなところでは沈静その他が起こってくるんですけど、その点が誤解されるように思われます。ですから、そういうことも踏まえて、いらないものはみんな取ってしまったらということです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

義澤先生のお考えは。

○ 義澤専門委員

事前に津田先生とお話ししまして、津田先生の意見にアグリーです。ガイドライン上、古い結果はもういらないと。

私と相磯先生からダズメットの抄録を参照したことを記載してはどうかというコメントを出させてもらいましたが、現行のままでもいいと思います。

○ 上路座長

津田先生と義澤先生のほうから記載されているもので必ずしも十分なデータでないと認識されるようなものは外したほうがいいのではないかと御提案でございます。ほかの先生方、いかがでしょうか。赤池先生、よろしいでしょうか。

○ 赤池副座長

はい、削除で結構です。

○ 上路座長

福井先生、どうでしょうか。

林先生は。

○ 林専門参考人

いいとは思うんだけど、GLP で年代の新しいものまで削除の対象になっているのかなと思うので。

○ 義澤専門委員

違います。

○ 上路座長

一番初めの 1970 年の非 GLP、これは 2 つなくて、GLP の 1987 年、経口が。吸入の 1977 年の非 GLP、これだけが残るのですね。

○ 津田専門委員

そうです。

○ 上路座長

あとは全部非 GLP なんです、残すのはダズメットから持ってきた GLP のデータだけになります。

○ 林専門参考人

じゃあ結構です。

○ 上路座長

いいですか。では、削除という。

○ 横山課長補佐

念のために、今御判断いただいたところにかき回すつもりはないのですけれども。この剤 GLP の試験も補完してあるのですけれども、かなり古い試験だけで評価いただいているような剤もありまして。普段は新しい、古いということだけでは御判断いただいていることが多くございまして、系統がわからないとか情報が少ないというときに参考資料としていただく場合もございまして、念のため参考資料としても必要ないのか。例えば食品健康影響評価ですので直接は関係ないのですけれども、経皮とか皮下とか腹腔内の試験もあつたりもしまして、このへん本当に完全に削除してもよろしいのか、参考でもよろしいのか、念のため御議論いただいてもよろしいですか。

○ 上路座長

今までも非 GLP だから評価の対象にはならないというような判断はなかったと思うのですね。ですから、必ずしも GLP、非 GLP というのは一つの判断にはなるけれども、完全に削除するというふうにはなっていないと思うのです。今ありましたけれども、経皮と皮下、これについてはさっきの判断でいくと削除ということになって、その試験がなくなってしまうのですけれども、それでもよろしいですかということなのですが。

○ 津田専門委員

経皮は残るのですか。

○ 上路座長

経皮は残る。

○ 津田専門委員

最初に言いましたけれども、2つ並べたときに読者に混乱を与える。表現が2つ違うんですよ。片方は沈静化ですけれども、片方は行動の活発化なのです。そういうことも踏まえて削除と思ったのですが、もし参考にするのだったら構わないで、それを下に全部参考でまとめればそれでもいいとは思いますが。

○ 上路座長

はい、あくまでも参考ということで。

○ 林専門参考人

そのへんのところをもし決めるのであれば、遺伝毒性なんかは特にそうなのですよ。

同じような Ames の試験がズラズラと並んでいて、それ一応今は全部載せている、よほどのときは整理することありますけれども、大体残しているというのがあるので、もしこちらでそういう整理をなさるのであれば、遺伝毒性のほうもそういう整理というのが今後必要になってくるのかなというふうにはちょっと思っています。

今回なんか非常にそのへんの整理は難しく、1本だけ陽性のものがある、あと全部陰性とかいうようなものもあるし、そのへんの整理をしようと思うと結構面倒くさい話かなというふうな気もしています。だから、同じものがある、本当に同じ結果でそれで片方が non-GLP のような場合であれば、その non-GLP の試験はスパンと消してしまっても全く問題はないと思うのですけれども。そのへんのところの何か、できれば一定の大まかでもいいからルール化みたいなことはしておいたほうがいいのかと思います。

○ 上路座長

なかなか難しいですね。

赤池先生、何かお考えが。

○ 赤池副座長

確かに林先生の御指摘もそのとおりで、少なくとも古くて非 GLP であるために削除するという事は避けたほうがよろしいかもしれません。津田先生がおっしゃっている混乱を招くということですが、これはただ実際に記述されているものですので、実験事実として書かれているものを混乱を招くという理由で削除というのもちょうと理屈が合わないのかなというふうには思いますけれども。ただ、全体として見た場合、やはり削除したほうがすっきりはするのですね。

そうしますと、これは妥当なのかどうなのかわからないのですけれども、今残そうとしているものは雌雄できちっと実験がされているのですね。それに対して少なくとも例えば 29 ページの上、経口の 2 つの実験は雌雄が別の期間にされていると。次の 30 ページの経口の上の 2 つも同じです。さらに経皮にいたっては少なくとも今省こうとしているものについては片側、つまり雄のみで行われていると。あと、皮下は今ほとんど採用されませんので、これは削除しても構わない。

そういったような論拠で、というのはきちっとしたデータがあるためにそういう今の申し上げたような少し傷のあるデータについてはあえて入れる必要はないという考え方ではいかがなのでしょう。それですと。

○ 上路座長

この腹腔内というのはどうなのですか。31 ページのこの試験。

○ 赤池副座長

経口があれば、腹腔内は私は必要ないと思います。

○ 上路座長

必要ない、わかりました、ありがとうございました。

○ 赤池副座長

今までそういうデータをあまり使った経験がないのですね、と思います。ありましたか。

○ 堀部課長補佐

あれば載せています。

○ 赤池副座長

それなら載せておいても。そうしたら、腹腔内は残すということで、その上のものについては。

○ 上路座長

吸入と、あとダズメットのほうからきた網掛けの試験を残すということでいかがでしょうか。

はい、ありがとうございます。大分すっきりしたような気がしますけれども。よろしいですね。

何か事務局はやはり参考でもいいから残しておきたいというお気持ちでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先ほど林先生がおっしゃった、遺伝毒性をどう整理するかということとの関連からいくと、こっちを整理してしまうと、遺伝毒性、どう整理するかなというときに、年代見ていたんですけれども、急毒みたいなすっきりしたクライテリアで整理できないなと思ったので、ちょっと整理し切ってしまうことが本当にいいのかということ迷ったのが1つと、それから、片性だからという御発言があったんですが、ガイドライン上は実は雌だけでやればいいということになっていて、両性、必ずしも要求されていません。雄だからというのは理由としては成立するのかもしれないんですが、雌の試験だけの場合にはガイドラインに合致しているので、ガイドラインに合致していないという理由も言えないし、古くても評価に使っているのもあるし。出てきた所見は実験事実だし、さあ困った、どうしようという感じです。

例えばですけれども、なぜこれを評価に使われなかったんですかというふうに聞かれたときに、例えば74年のDonryuという系統は今ではもう使われなからというのはあるんですけれども、数字からいくと、Wistarの数字よりも低い数字が出ています。こういうものをなぜ切ったのだと問われたときに、何を根拠にして、こういう理由で切りましたということを明確に言うための理由をどこに見出そうかなというので、すごく迷っていたんです。それで、先ほど参考資料ででも残すということを御提案したところだったので、ちょっと削除、津田先生はそれでよいと言っていただいたので、削除ではなくて参考資料になるかな、ならないのかな、ならないとしたら何故かなと思っていました。

○ 赤池副座長

すみません。確かに堀部さんの説明はごもつともで、前言を翻すようで申しわけないんですけれども、はっきりと明確に削除できる根拠がなければ、多少見づらい、あるいは少し混乱を招くかもしれないということがあっても、やはりここはあくまで実験結果をしつかりと示すという表ですので、このまま残すということでいかがでしょうか。

○ 津田専門委員

いや、それほど大きく評価にはかかわりませんから、今までの経緯を踏まえながら、事務局が説明しやすいようにやっていただければ、いいんじゃないかと思うんですが。

○ 上路座長

はい。ありがとうございます。

随分いろいろの意見が行ったり来たりしましたけれども。二転三転しましたけれども、事務局の御懸念もあるかと思imasので。

○ 堀部課長補佐

なので、皮下の試験は確かに使わない試験でございますので、皮下の 2 本は、通常、評価書に記載してない試験なので切りましたと言っても説明はつくかなと思imasので、それは削除させていただければと思imasますが、その他はできれば残していただけると。

○ 上路座長

同意いただきましたので。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。いろいろ御意見いただきまして、ありがとうございます。

それでは、31 ページの刺激性と感作性の試験、これにつきましては、御意見よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

じゃ、すみません、休憩を 40 分までお願いいたします。

(休 憩)

○ 上路座長

それでは、再開させていただきます。

31 ページの亜急性からです。お願いします。

○ 南係長

31 ページ 17 行目から、亜急性毒性試験でございます。

まず、90 日の亜急性毒性試験、ラットの 1 本目でございます。

結果は 32 ページの表 27 でございます。

7 行目、【事務局より】というボックスで、40 mg/kg 体重/日投与群の雄の副腎絶対及び比重量増加について、病理組織学的変化は認められておりませんが、絶対及び比重量ともに増加していることから、影響としていることにつきましては、相磯先生、義澤先生から了承いたしますという御回答をいただいております。

32 ページの 1 行目から 2 行目にかけてまして、現在、「10 mg/kg 体重/日以上投与群の

雌雄で肝臓の中心静脈及び小葉間血管周囲に小円形細胞浸潤等が認められた」というふうに文章を記載しておりますが、三森先生から、この小円形細胞浸潤につきましては、毒性的な重要性からいいますと、それほど重くはないということもありますので、ここの文章の中に書き出す所見としましては、ほかのもの、もし重要なものがあれば、それを記載したほうがいいのではないかというコメントがございましたので、例えば、本試験でございまして、雌雄で「前胃壁の肥厚等」というふうに御修正してよろしいかどうか、また、ほかに適切な所見があるかどうか、御確認いただければと思います。

9 行目から、90 日間亜急性毒性試験、ラットの 2 本目でございます。

結果は次のページの 33 ページ、表 28 でございますが、記載のように、雄で肝脂肪変性でありますとか、雌で肝うっ血というものが認められております。

33 ページ 5 行目から、マウスの 90 日間亜急性毒性試験でございます。

表 29 に結果、記載しております、相磯先生、義澤先生から、肝実質脂肪蓄積につきましては、「肝細胞脂肪変性」というふうに御修正いただいております。また、肝実質出血につきましては、「肝出血」というふうに御修正いただいております。

34 ページの【事務局より】というボックスで、1 mg/kg 体重/日投与群の雌で認められました卵巣絶対及び比重量減少につきまして、抄録では用量との関連が明確ではなく、組織学的検査でいずれの投与群においても異常が認められなかったこと、また、別途実施した試験では同用量で卵巣に異常が認められなかったことから、毒性所見としておらず、たたき台においても、用量相関性が明らかでないため、毒性としておりません。

このことにつきまして、相磯先生、義澤先生からは、1 mg ではなく 5 mg/kg 以上を影響と判断しますと。津田先生からは、毒性としてよいと思いますというコメントをいただいております、こちら卵巣の重量につきまして、どの用量から採用したらよろしいか、御議論をお願いいたします。

この試験におきましても、33 ページの 9 行目でございますが、現在、文章では、「雌雄で肝小円形細胞浸潤等」というふうにしております。先ほどと同様に、こちらの所見名につきましても、他の所見、何が特徴的であるかどうか、御教示いただければと思います。

34 ページ 2 行目から、マウスの 90 日間亜急性毒性試験の 2 本目でございます。

10 mg/kg 体重/日投与群の雄で白血球及び好中球の増加、並びにリンパ球の減少が認められ、雌では検体投与の影響は認められておりません。

12 行目、マウスの亜急性毒性試験、3 本目でございます。

35 ページにいただきまして、まず 3 行目から、【事務局より】のボックスをお願いいたします。

1 点目ですが、臓器重量の変化について、抄録ではいずれの臓器も病理組織学的変化を伴わないことから毒性としておりませんが、たたき台では絶対重量及び比重量ともに有意な変化を示した臓器、肝、前立腺、脾について毒性所見としております。

この点につきましては、相磯先生、義澤先生からは、前立腺の 4 倍もの重量増加は本

物の変化であるかが疑わしく、他の試験で前立腺に変化がないことから、毒性とは判断しないこととしました。この前立腺重量に関する判断の是非について、部会で検討をお願いしますというコメント、肝臓と脾臓の重量につきましては、事務局案でいいと判断します。津田先生からは、オクケーというコメントをいただいております。

【事務局より】の2つ目としまして、1 mg/kg 体重/日投与群の雄の Glu 増加と、投与群の雌の白血球及び好中球増加について、抄録ではより高用量で実施された試験では認められないため、影響としておりません。

このことについては、事務局案を了承しますというふうに、相磯先生、義澤先生、津田先生からいただいております、こちらはともに現在、影響としております。

ですので、前立腺の重量の扱いについて御議論をお願いできればと思います。

35 ページ 5 行目から、イヌの 90 日間亜急性毒性試験でございます。

36 ページにいただきまして、6 行目、【事務局より】のボックスでございますが、網かけ部、こちらは 35 ページの下の方になります。0.4 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められた肝細胞空胞化及び脂肪沈着、胸腺の退縮につきまして、御検討をお願いいたします。この網かけ部分でございますが、現在は 0.4 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められた肝細胞空胞化及び脂肪沈着並びに胸腺退縮については、検体投与の影響である可能性は考えられるものの、同投与量で実施された 1 年間慢性毒性試験（イヌ）における結果を総合的に判断し、毒性影響ではないというふうに判断しております。

この点につきまして、相磯先生、義澤先生から、事務局案を了承します、津田先生からもオクケーというコメントをいただいております。

この網かけ部は EFSA の記載を参考にしております。実際のデータをちょっと御覧いただきたいと思っております。こちらは抄録の毒-36 をお願いいたします。

毒-36 の表に所見が記載されておまして、現在、事務局案で了承しますということでございますが、三森先生から、ここで認められている特に肝臓の所見については、程度についても 0.4 以下では軽微と考えられるのじゃないかということのコメントもいただきましたので、その所見の程度等からも、現在の記載のような判断が可能かどうかコメントいただきまして、網かけの部分について何かもし追加であるとか御修正というのがいただければ、後ほどこの点についてコメントをいただければと思います。

この試験では、現在、無毒性量は雌雄とも 0.4 mg/kg 体重/日であると考えられたとしております。

評価書にお戻りいただきまして、36 ページの 8 行目、ラットの亜急性神経毒性試験でございます。

雌雄で前胃粘膜の肥厚等が認められております。ただ、亜急性神経毒性は認められなかったということでございます。

37 ページの 5 行目ですが、【事務局より】ということで、通常、肉眼的病理所見は記載していませんが、神経毒性試験のため、神経系の組織ではない組織に対する病理組織学

的検査が行われていないことから、記載しておりますということにつきましては、相磯先生、義澤先生から、了承しますというコメントをいただいております。

7行目から、ラットの90日間亜急性吸入試験でございます。

最高用量におきまして、雌雄で暴露中の流涎の増加、鼻汁及び感情鈍麻などの中毒症状並びに体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められております。

17行目、ラットの1か月間亜急性経皮毒性試験でございます。

20行目ですが、全ての投与群の雌雄で胸腺絶対及び比重量減少、塗布部位皮膚の角化亢進、上皮過形成、潰瘍及び皮下の肉芽が認められ、高用量になるほど潰瘍形成が顕著となったということでございます。雄では全投与群で体重増加抑制が認められております。

38ページ、ラットの経皮試験の2本目でございます。

塗布部位の皮膚におきまして、刺激作用が認められております。また、100 mg/kg 体重/日投与群では重篤な壊死というものも認められております。一般毒性では、摂餌量の減少、体重増加抑制並びに ChE の減少、また LDH の増加、Alb の増加、及び散発的な軽度の肝臓病変が認められております。

亜急性毒性、説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、31ページに戻っていただきまして、1のラットの90日間の亜急性です。

これに関しましては、事務局のほうからの、40 mg の副腎の絶対比重量増加に対する考え方について、これでいいという相磯先生、義澤先生の御意見をいただいております。そのところで、先ほど御提案がありましたのは、32ページの2行目、この小円形細胞浸潤ですか、これはそれほど重篤なものでないので、別な所見を入れたらいいんじゃないかと三森先生からの御提案もあったということですが、これに関しまして、それでいいのか、あるいはほかのものを入れる場合には、どれを入れたらいいのかということになります。

義澤先生、お願いします。

○ 義澤専門委員

副腎の重量に関しては、事務局の御意見でオッケーだと思います。雄で133%、体重比で190%増加していますので、影響としてとらえるべきだと思います。

それから、肝臓の小円形細胞浸潤の件ですが、三森先生がおっしゃられますように、自然発生でもこういう変化は見られますので、血液生化学的パラメータも肝臓に関しても動いていませんので、それほど重篤じゃない変化であると思います。むしろ重篤なのは、「前胃壁の肥厚」です。その用語を入れたほうがいいと思います。後でも所見として出てきますが、これは胃の潰瘍の跡というふうに考えられます。だから、「前胃壁の肥厚」ということでお願いしたいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、32 ページの上のほうの文言は、修正をお願いいたします。

それと、下のほう (2) のラットの 2 本目……。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。(1) で 2 つだけお願いします。

1 つは、40 mg の投与群の雌雄に書いてある食欲不振なんですけれども、以前、「ラットの食欲不振って何」というのを言われたことがあって、すみません、チェックミスで申しわけありません。まず、少なくとも雄は摂餌量減少をとってあるので、食欲不振は要らないと思います。雌のほうに至っては、摂餌量の減少はないので、何をもって食欲不振と唱えたのかがよくわかりませんので、雌雄とも消したいんですけれども。

○ 義澤専門委員

消したほうがいいと思います。すみません。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 義澤専門委員

津田先生はいかがですか。

○ 津田専門委員

はい。

○ 堀部課長補佐

もう一つなんですけど、10 mg の雌にある飲水の増加なんですけれども、普段、飲水に関しては、特に論点にしないことが多いんですけれども、この剤に関して、特に飲水が増加していることを特筆すべき必要がありますでしょうか。

○ 義澤専門委員

特になくてもいいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○ 上路座長

じゃ、削除してください。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 上路座長

あと、所見の中で気になる文言等がございますか。よろしいでしょうか。

それでは、後ろのページの 33 ページのほうの表 28、ここについては何も御指摘がございませんけれども、これはそのままでもよろしいですね。

○ 義澤専門委員

後にもコメントさせていただいていますが、肝脂肪変性という所見が、20 mg の雄で

記載されています。肝細胞脂肪変性に関して、用語の統一をしておいたほうが良いと思いますので、「肝細胞脂肪変性」とするか「脂肪化」とするか、これまで使用されたのが多い用語に統一してください。「脂肪沈着」もあると思います。

○ 上路座長

33 ページの表 29 のところも、「肝細胞脂肪変性」ですね。

○ 義澤専門委員

はい。この評価書を見ると、「脂肪変性」と使われているので「肝細胞脂肪変性」でいいと思います。

○ 上路座長

とにかくこの抄録の中で統一をした方がよいと。

○ 義澤専門委員

そう。統一をした方がよいと思います。ちなみに、申請者の安全性の考察というのを見ると、「脂肪沈着」という用語を書いています。みんな同じ所見なので、どれかに統一した方がよいと思っています。ケース・バイ・ケースならば、「肝細胞脂肪変性」という用語でいかがでしょうか。御意見をお願いします。

○ 三森委員

この前も「脂肪化」を使っているところもありました。一番使われている用語は「脂肪変性」ですので、この用語でよろしいと思います。

○ 義澤専門委員

ありがとうございます。今回は「脂肪変性」ということで。

○ 上路座長

そうしますと、表 29 とかそっちのほうも合わせるということですね。

○ 義澤専門委員

はい。合わせてください。

○ 上路座長

そうすると、32 ページからのラットの②はこれでいいと。

その次の 5 行目からのマウスの試験ですけれども、ここについて、表 29 のところ、これで、5 mg のところが肝脂肪変性、それと次のボックスのほうに関係するんですけども、卵巣絶対及び比重量減少、ここのところの判断をどの程度から。34 ページの事務局のほうに入っているんですけども、津田先生は、毒性としてよいと思いますとお答えいただいているんですけども、これは 1 mg からなのか 5 mg からなのか、どの用量からというふうに判断されますか。

○ 津田専門委員

僕は 1 だと思ったんですが。

○ 義澤専門委員

そうですね。1 mg から、一応 5%有意で減少している傾向はございますね。相磯先生

とも話して、変化の強い 5 mg から影響と考えたほうが良いと思ったのですが、有意な変化としては動いていますので、1 mg からでも構わないと思います。

○ 津田専門委員

これ、僕も「1 でと思いました」というちょっと弱い表現をしたのは、卵巣の重量って動きやすいじゃないですか。だから、この程度の動きというのがいわゆる毒性として、例えば繁殖とかそういう専門家の先生がどう考えられたかで、もし、この程度のことはよくあることだというのだったら、義澤先生のおっしゃるように 5 mg でもいいと思うんです。

○ 上路座長

こちらのデータが 300 と 41……。

○ 義澤専門委員

ほかの長期の試験でも動いていません。だから、84%ぐらいはヒストリカル・コントロールデータの範囲内だと思いました。

○ 上路座長

福井先生、卵巣の重量変化というのは、どの程度だったら毒性として認めれば良いですか。毒-40 です。

○ 福井専門委員

5 mg で 71%と 73%ですよ。

○ 上路座長

はい。今、義澤先生、相磯先生、そこは 5 からだろうという御判断をいただいているんですけども。

○ 福井専門委員

私もそれでいいと思います。

○ 義澤専門委員

これ、種は違いますが、生殖能力、繁殖能にも影響は本剤では見られていません。

○ 福井専門委員

と思いますけれどもね。

○ 義澤専門委員

今回のこのマウスの 90 日の試験だけでの変化で、1 mg は恐らくヒストリカル・コントロールの範囲の変動だというふうに思いますので、5 mg から影響と判断したいと思います。

○ 上路座長

よろしいですね。

○ 福井専門委員

はい。結構です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、事務局はよろしいですか。表 29 のところは、5 mg 以上と。

○ 義澤専門委員

それと、あと 1 点。これは文章中のところですね。小円形細胞浸潤等はこれは大したことないので、違う用語がいいんじゃないかということなんですけれども。雄と雌と記載を変えることも……。

○ 上路座長

構わない。

○ 義澤専門委員

いいですか。

○ 上路座長

いいです。

○ 義澤専門委員

じゃ、雄の場合は肝細胞脂肪変性、雌の場合は……。

○ 上路座長

卵巣ですか。

○ 義澤専門委員

卵巣ですかね。だけれども、この試験ですし。

○ 堀部課長補佐

肝の出血かどちらかだと思います。

○ 義澤専門委員

出血ですね。どんな出血かもよくわからないのですが、どうしようもない。用語しかわかりませんので。

○ 堀部課長補佐

肝臓でそろえるんだったら、雄は脂肪変性で、雌は出血だし、あと、生殖器官ということで着目すれば、精巣と卵巣というのもあるよねという議論はしていたんですが、要は、その卵巣に関して判断を迷っていたので、肝臓かなと言っただけなんですけれども。

○ 義澤専門委員

ほかの試験でも肝臓の脂肪変性、肝臓に影響が出ていますので、肝臓で揃えたほうがいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、マウスの①は終わりと。

②のほうは、御指摘が何もないと。

③のところは、34 ページからですけれども、次のページ、35 ページのところに入りまして、相磯先生のところから、1 mg のところの前立腺の重量について御判断願いたいと思います。

○ 義澤専門委員

実際に毒-46に臓器重量の表が記載されていますが、雄の1 mg/kgで400%なんですね、実重量も体重比も。コントロールの4倍大きくなるとは信じられません。非常に疑わしく思っています。表に残さないほうが良いと思います。4倍はあり得ないと思います。

三森先生御経験は？

○ 三森委員

精囊の中の液がたまってくると大きくなるのですが、もしそうであれば、マウスの亜急性試験は3つあるわけですね。その前の用量がより高いところでも誘発されてもよいですが、発生していないですので、考えにくいですね。組織学的に異常があるわけでもないですので、これは削除してよいのではないかと私も思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 義澤専門委員

ありがとうございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そうしますと、肝絶対及び比重量増加だけにするというので、よろしいですね。

あと、その次のこのイヌのところちょっとキーになるものですから、ここの網かけ部分のところについて、これでいいのかどうか。それと、先ほどお話がありましたけれども、影響の程度ですか、これについて書き込んだほうがもう少し説得力のある文章になるんじゃないかなろうかということなんですけれども、いかがでしょうか。

○ 林専門参考人

すみません。

○ 上路座長

はい。

○ 林専門参考人

ちょっと戻っちゃうんですけども、今の試験、そういう1項目だけとんでもないデータだということで、それを否定したわけですね。そうしたら、その試験全体は大丈夫なんですか。だから、これしかないんだったらあれだけれども、マウス90日というのはほかにも試験があるわけですね。だから、これは少なくとも参考にするとかということはいかがでしょうか。

○ 上路座長

ああ、そういう手もあります。そうですね。試験自体の信頼性が十分じゃないという判断が。

○ 義澤専門委員

投与量も低い試験ですので、先生の言われるように参考データでも良いと私は思います。

○ 上路座長

そのときの参考資料にした理由はどうしますか。結果に不備があるなんて書けない。信頼性がないとかって。

○ 義澤専門委員

いや、そこまでは書けない。

○ 上路座長

書けないですか。

○ 林専門参考人

他の試験では認められていないような異常値が示されていたとかなんか。

○ 上路座長

でも、異常値が認められているということも、一つの結果じゃないですか。

○ 林専門参考人

だから、ほかに①、②、③とあるわけですよ。その①、②等でさらに高用量でも全く認められていないというような、不整合があるということなんだと思うんですがね。

○ 上路座長

それは、このマウスの試験は dd マウスとか、種が違いますよね、試験の。それによって——3 番目だけは違うんですよ、種がね。こういうところで特異的に出る可能性というのはないんですか、そういう毒性というのは。

○ 林専門参考人

そのへんはちょっと私は専門外なのでわからないですけども、数値 1 つおかしかったので、その数値だけは記載をするのはやめましょうというだけでいいのかなというのが、単純な疑問です。

○ 上路座長

それはありますね。ただし、参考として書き込むときに、どういう理由をつけて……。何か名案がないですか、義澤先生。

○ 義澤専門委員

理由ね。それとも、そのまま残しておくか。

○ 上路座長

でも、参考資料にするんだから、参考資料にした理由を書きたい。

○ 義澤専門委員

理由が必要なんですわね。

○ 上路座長

ええ。

○ 義澤専門委員

ほかの検査項目のデータを見る限りは、とてつもなくかけ離れているようなのではないと思います。だから、これも最初に戻って、やっぱり前立腺についてはおかしいということ

で、このまま前立腺を削って、残してはだめでしょうか。

○ 林専門参考人

別にそういうエキスパートジャッジがあれば、それでいいと思います。

○ 義澤専門委員

はい。そういうふうに判断したいと思います。

○ 上路座長

はい、ありがとうございます。

そうすると、その前立腺というところだけエキスパートジャッジして、これは毒性としては認めないということになりますね。

はい、ありがとうございます。

それでは、35 ページのイヌのところの先ほどの網かけの部分、9 行目から 12 行目までの記載について、南さん、11 行目の 1 年間慢性毒性試験（イヌ）というのは、10. (3) ですか。11 の試験ですか。

○ 南係長

慢性毒性試験は 11. (1)、38 ページの試験でございます——申しわけございません。そうですね。途中で、ここの。

○ 上路座長

11 行の 1 年間慢性毒性試験（イヌ）。

○ 南係長

そうですね。ちょっと途中で評価書、たたき台を修正してしまいましたので、この 10. (3) というのが間違いでございます……。

○ 上路座長

11. (1) ね。

○ 南係長

11. (1) でございます。申しわけございません。

○ 津田専門委員

すみません。僕、オーケーと言った人間ですから、これでいいと思うんですけども、見ますと、例えば毒・36 を見ると、あるとしても 2 なので、ほんのちょっとなんですよ。

○ 上路座長

そうなんです。軽微であると。

○ 津田専門委員

もう軽微な。だけれど、判断ができないのに、それより長くやっても出てないんですよ。だから、総合的にこうだという表現は非常に妥当じゃないかなと思ったんです。

○ 上路座長

わかりました。この文章はこれでいいと。

○ 義澤専門委員

このままが一番いいと思います。

○ 上路座長

よろしいですか。

○ 南係長

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、そこが終わりました……。

○ 横山課長補佐

1つ、申しわけありません。36ページの表31の2.0の雌雄の所見で、肝細胞空胞化及び脂肪沈着なんですけれども、空胞化の理由までは確認してないのかなと思うんですけれども、これも脂肪……。

○ 義澤専門委員

別々に所見を分けているんですね。だから、脂肪変性ではないということだと思います。グリコーゲンの沈着でも起こりますし、脂肪変性がものすごく強くなって、空胞、バキューレーション、バルーニングみたいに見える場合があります。これ用語を見る限りは別物として取り上げているので、このまま残すしかありません。空胞化は何ですかと申請者に質問したとしても、多分、わからないのではないのでしょうか、古過ぎて。ADIの設定には関連してこない試験ですので、あえて質問していません。

○ 上路座長

事務局、それでいいですね。

それでは、その次にラットのところの亜急性吸入、これはございません。その次、亜急性の経皮毒性、その次の1か月、これも何もございません。よろしいですか。

じゃ、亜急性全体を見て、ここまで何かほかに。申請者に対する質問事項は何もございませんけれども、いいですね。

○ 義澤専門委員

いいです。

○ 上路座長

38ページ以降の慢性毒性、お願いします。

○ 南係長

38ページの13行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず、イヌの1年間慢性毒性試験でございます。表33の中、まず所見名ですが、相磯先生、義澤先生から、「門脈周囲肝細胞脂肪変性」というふうに御修正いただいております。

25行目から、【事務局より】のボックスで、抄録では血液学的及び血液生化学的検査で統計学的有意差のある変動が見られるが、全ての投与群において供試動物の系統・週齢

における変動範囲内と捉え、毒性学的意義のないものとしております。一方、たたき台では、2.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で見られた数値の検査値（PLT、APTT、TP 及び Alb 等）については毒性所見としております。しかし、さらに低用量で認められたものについては、現在たたき台では毒性とはしておりません。この取り扱いについて、39 ページに続きますが、御検討くださいというふうにお尋ねさせていただきました。

相磯先生、義澤先生からは、TP、Alb は連動して動いている投与量で、かつ、1%有意の投与量である雌雄 2.0 mg/kg を影響と考えましたと。雄 0.4 mg/kg の TP と Alb はわずかな変化で、毒性所見として取り上げなくていいと考えますというコメントをいただいております。

津田先生からは、値が軽微で、用量相関性も明確でなく、Alb も動いていないので、とらなくてもよいと思いますというコメントをいただいております。

続きまして、39 ページの 3 行目から、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。

その上のほうに【事務局より】のボックスとしまして、以下のラット及びマウスの 2 年間の試験については、血液、血液生化学、眼科学検査、尿検査も行われており、ラットでは 1 群 10~20 例、マウスでは全例で行われており、腫瘍性病変についても検索されていることから、評価書上は慢性毒性/発がん性併合試験として記載いたしました。

この点につきましては、相磯先生、義澤先生から、了承しますというコメントをいただいております。

ラットの併合試験でございますが、こちらは飲水投与で行われた試験でございます。発がん性は認められておりません。

40 ページの上のボックス、【事務局より】として 2 点お尋ねさせていただいております。

まず、飲水量の減少につきまして、こちらは飲水投与による試験であり、また、ラットを用いた 2 世代の繁殖試験において、忌避によるものと説明されておりましたため、毒性とはしませんでした。マウスの 2 年間併合試験も同様です。御検討ください。

この点については、相磯先生、義澤先生、津田先生から、毒性としなくてよいというコメントをいただいております。

②として、50 ppm 投与群の雌で骨髄の過形成及び顆粒球産生、並びに脾臓の過形成、髄外造血亢進及びリンパ球産生の有意な増加が認められたが、一般状態、体重への影響及び血液学的検査等での変化がないことから、毒性影響を示唆するものではないとされております。このような取り扱いでよろしいかどうか御検討をお願いしたところ、相磯先生、義澤先生から、事務局案を了承しますというコメントをいただいております。

40 ページの 2 行目から、マウスの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちらも飲水投与による試験でございます。

まず、本文中でございますが、13 行目、相磯先生、義澤先生から、こちらの文章で記

載する所見としては、雌ではこの下垂体重量減少が適切ではないかというコメントをいただいております。

発がん性は認められておりません。

41 ページの上にボックスがございますが、こちらは表 36-1 と 2、2 年間と 1 年間の表を 2 つに分けて記載することにつきましては、相磯先生、義澤先生から、1 枚の表にまとめる従来の方法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。

2 つ目は、先ほど説明させていただいた点でございます。

また、42 ページの 1 行目からのボックスで、【事務局より】として 6 点お尋ねさせていただきます。

まず、1 点目ですが、200 ppm 投与群、雄の赤血球減少、網状赤血球増加、脾臓絶対及び比重量の増加については、一連の関連する所見と考えられることから、影響としました。

2 つ目、80 ppm 以上投与群のリンパ球減少、好中球増加につきましては、他の試験でも認められていること、豪州において differential blood count として影響とされていることから、影響としました。

3 つ目、その他の血液学的、血液生化学的パラメータ、尿検査結果については、一過性であり、関連する病理組織学的変化がないことから、影響としていないこと。

4 つ目、脾臓以外の臓器重量の変化について、一過性であり、関連する病理組織学的所見は認められておりませんが、絶対及び比重量ともに変動しているものは影響としたこと。

5 つ目、200 ppm 投与群の雌で認められた腎の小円形細胞浸潤について、全動物では有意差が認められておりますが、尿検査でカリウム増加が認められた 52 週と殺群では 1 例（対照群でも 1 例）であり、関連はないと考えられ、影響としていないこと。

6 つ目は、先ほどのラットの試験と同様でございますが、飲水量の減少については毒性としていないこと。

いずれにつきましても、相磯先生、義澤先生から、了承しますというコメントをいただいております。

慢性毒性/発がん性、説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

38 ページに戻っていただきまして、イヌの 1 年間慢性毒性試験のところでございます。

ここに関して、義澤先生、相磯先生からお答えをいただいておりますけれども、特別に毒性所見として書きこむような変更とか、そういうのはございませんよね。

○ 義澤専門委員

よろしいですか。

○ 上路座長

はい、お願いします。

○ 義澤専門委員

まず、イヌの1年間の試験ですが、まずこの表33のところですが、肝細胞脂肪変性で、括弧づけで部位を、「肝細胞脂肪変性（門脈周囲）」というように修正し、ほかの試験と同様の記載に合わせてください。

それと、事務局からの問い合わせで、TPとAlbの変化をどう考えるかというお話ですが、毒-82を見てください。先ほど津田先生ともちょっとお話をさせていただきましたが、相磯先生も私もこのコメントをちょっと間違えていまして、雄の0.4というのは、毒性影響という判断をします。雄の0.04に関しましては、TPだけの变化で、Albも動いていないので、わずかな変化であるということから、影響とは判断しないというふうにしたいと思います。

津田先生。

○ 津田専門委員

僕もちょっと舌足らずで、Albの動いていない0.04はとらなくてもいいという意味でしたので、0.4から。

○ 上路座長

そうすると、無毒性量が1けた下がる、0.04になるということになりますね。事務局、確認できましたか。

○ 横山課長補佐

はい。数字については確認できましたけれども、ちょっと御教示いただきたいんですけども、抄録ですと毒-82になるかと思うんですけども、TPの値、表にございまして、今、雄の話かと思うんですけども、52週ですと、0.4でも0.04でも95%という値だけでも、0.4はAlbも一緒に動いているから、こっちはとるという。

○ 義澤専門委員

そういうことです。

○ 津田専門委員

95%は非常に微妙ですよ。ですけども、測ってみると、TPってほとんど動かないんですよ。なかなか変化しにくいので、そこで肝臓にも影響があつて、Albが動いていれば、やっぱりとらざるを得ないと思うんです。

○ 堀部課長補佐

肝臓に影響のないドーズですけども、単に生化学のパラメータだけでもとりますか。

○ 津田専門委員

そうですね。その用量はそうですねですけども、Albの動きが一緒に動いていたら無視できないと思います。

○ 林専門参考人

このへんは完全にエキスパートジャジだと思うんです。だから、義澤先生たちの頭の中に入っているこの95%というような値が、本当にToxicological Relevantなのかどうか

で御判断いただくより仕方ないと思います。

○ 三森委員

よろしいですか。

ヒストリカル・バックグラウンド・データでは、この週齢で Alb、TP が変動するのでしょうか。明らかにこの数値に意味があるということでしたら、とらざるを得ないと思うのです。

○ 義澤専門委員

ここは、1989 年の試験ですね。ヒストリカル・コントロールデータは確認できますかね。

○ 横山課長補佐

聞いてみます。

抄録にも、「この系統や週齢で認められる範囲とみなし」というような説明もありますので。

○ 義澤専門委員

ちょっと確認してから判断するというのでいいですか。

○ 三森委員

雌のほうは、0.4 の 95%、これは TP だけなのでとらないということですね。

ですから、雄だけが 1 つ下がってくるということですね。

○ 義澤専門委員

そうです。

○ 三森委員

クリティカルですね、とても。公比が……。10 離れているのですね。

○ 上路座長

10 離れていますので、すごく低くなる。これが ADI の決定の数字になるので、ものすごく慎重にならざるを得ない。ですから、データをもう一度見られて、そのデータとここに書いてある抄録の結果が、抄録の書いてあるとおりで認められたならば、雌雄とも 0.4 というところに上げてよいと。

○ 津田専門委員

そうですね。だから、非常に重要なので、やっぱりここのところだけは確認すると。

○ 横山課長補佐

はい、わかりました。

○ 津田専門委員

ここは本当に ADI にかかわるので、Alb と TP も、Alb、Glb、TP という A/G 比を重ねて、3 つのパラメータについてのヒストリカル・コントロールを欲しいと。ですよ。

○ 義澤専門委員

そうです。

○ 堀部課長補佐

TP、Alb、Glb、A/G 比まで、4 項目ですね。

○ 上路座長

じゃ、その結果を見て、ここの無毒性量は決めるということにさせていただく。それでいいですね。

どうもありがとうございます。じゃ、そこはペンディングになります。

その次に、ラットの併合試験、これについては両方とも毒性としなくてもよいということで、これは事務局を了承しますと。相磯先生、義澤先生も毒性としないでもいいということですね。

○ 義澤専門委員

どこですかね。すみません。

○ 上路座長

39 ページから 40 ページの飲水投与の試験。いいですね、これはね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 三森委員

すみません、よろしいでしょうか。

義澤先生にお伺いします。ラットとマウスの併合試験、2 つ飲水投与でやっていますね。抄録の毒-63 ページを見ると、投与方法のところ、今まで強制経口を行っていたが、飲水に変えたということが書いてあるのですが、non-GLP の試験で、MITC は揮発性がありますね。それに対して完全にチェックされている何かデータを見ましたでしょうか。

○ 義澤専門委員

おっしゃるとおりです。水に溶かして、揮発性があるならば、原体自体がなくなって、少なくなっている可能性があるのでは、きちんと暴露できているかどうかという保証はできないということですね。

○ 三森委員

ポリプロピレン製の瓶を使用すると、分解は許容範囲内にあると書いてあるのですが、確認されたほうがよいと思うのです。結局、これは摂取量のところに響いてきます。

○ 義澤専門委員

そうですね。

○ 上路座長

本当に設定した量が入ったかどうかを確認するということですね。

○ 三森委員

ですから、飲水投与で何かはかってあったと。それが 90 何%ぐらいのレベルであったということでしたら、問題はないと思うのです。non-GLP なのでわからないのです。そこが今読んでいて不安になったものです。

- 上路座長  
ありがとうございます。
- 義澤専門委員  
これ、もし確認して何もない場合にどうするかなんですが。
- 三森委員  
恐らく、どのような調製をして、例えば毎日かえていたとか、そういうことであればまだ安心なのですが、1 週間、作りおきですっと飲ませたということであると、不安なことになると思います。
- 義澤専門委員  
「飲水中の検体の分解は許容範囲内にあることが判明したので」ということは何らかのデータがあるはずだということですね。
- 三森委員  
それを確認されておいたほうがよいと思います。
- 義澤専門委員  
はい。
- 上路座長  
毒-63 ページの投与方法のところについて確認をしたい。
- 義澤専門委員  
事務局、申請者に確認をしたいのでお願いします。
- 上路座長  
ありがとうございます。いいですか。
- 横山課長補佐  
すみません。今の申請者に確認する内容ですけれども、調製方法と、あと、この「検体の分解は許容範囲内にあることが判明したので」というのは、どのように確認をしたのか確認するという……。
- 義澤専門委員  
どのようなデータなのか。判明したということはデータがあるはずですので。
- 横山課長補佐  
そこを確認すればよろしいということですね。
- 義澤専門委員  
そうですね。それと、毎日調製しているか、調製方法ですね。例えば、「週 3 回調製し」って書いてあるのか。
- 上路座長  
週 3 回調製したと。
- 義澤専門委員  
いや、「毎週 1 回調製し」って書いてありますね。週 1 回ですね。

○ 堀部課長補佐

供試用の原液の濃いものを毎週 1 回調製して、それを週 3 回薄めて与えているのではないのでしょうか。だから、多分、この供試用の原液は毎週 1 回の調製でも安定であることが確認をされていて、とかいうことも出てくるので、どのレベルでどの範囲まで確認するのかをはっきりしないと、申請者が何を出していいかわからなくなると思ったので。

○ 上路座長

だから、結局、許容範囲内という、その数字ですよ。そのところを出してほしいと。

○ 義澤専門委員

なぜそう判断したか。

○ 上路座長

先にいきます。表 36-1 と 36-2 という形で、1 年間で 2 年間に分けてやったんだけど、これ……。

○ 林専門参考人

すみません。

今のところがどうもひっかかるんですけども、要するに、報告書にこうやって書いてあるわけですよ。

○ 上路座長

それを信ずるといふことかしら。

○ 林専門参考人

それで、これは non-GLP ですよ。だから、そのときのデータって、もうそんなものはとっていませんよ、ありませんよと言われても仕方ないわけですよ。そのときどうするんですか。

○ 義澤専門委員

この試験の中ではない可能性はあると思います。non-GLP ですし、かなり古い試験です。ただ、この投与方法のところ、「判明したので」というふうに書かれています。ということは、これに関しては何らかのまた別のレポートなり、別の報告書があるのではないかとということです。

○ 林専門参考人

それは本当に予備試験である程度見ただけかもわからないです。

○ 義澤専門委員

わかりませんね、それは。

○ 林専門参考人

そのデータが残っているという保証は全くないですよ。

GLP じゃないから。だから、それで一応全くデータが返ってこなかったときはどうするんですか。そのときは信じるわけですね。

○ 義澤専門委員

それしかないですよ。使えるデータは使いたいの、それしかないと思っていますが。

○ 山添委員

代謝のところの水中動態のところ、溶液中での安定性のデータが、代謝-42、後ろのほうです。その代謝-42 というところに、上に結果と書いたページがありますよね。そのところで、pH が 5、7、9 のときがあって、上に太字で時間が置いてありますね。これの何時間を見るかと。1 日だとすると、28 時間ぐらいから、次のときだと 48。pH を 5 にするのか 7 にするのかは微妙なところなんですけれども。残存をどういうふうに見るか。

通常の水、水道水だと 5 近いので、7 と 5 の間ぐらいだと思うんですけれども。それで、1 週間保存しちゃっていたら、もう分解しちゃっているし、微妙なんです。

○ 上路座長

あとは温度条件がどうかしら。

○ 山添委員

もちろん変わってくると思うんですけれども。

○ 上路座長

ただ、このときは、この試験が 25°C で試験しているんですよ、加水分解試験は。

○ 山添委員

でも、動物実験室だと……。

○ 上路座長

動物試験のときはどうやって置いてあるか。

○ 山添委員

保存の部屋と動物試験の置いている部屋と違う条件で、低いところで置いているかどうかですよ。どうしても動物の維持のときは一定温度に置いていますよね。25°C なり、ほぼこのぐらいの温度ですよ。

○ 三森委員

1 日は大丈夫ですね、これは。

○ 山添委員

1 日は許容範囲かなという気がするけれども、2 日まで置いちゃうと、半分になっちゃっていることになりますよね。

○ 三森委員

週に 3 回というと、2 日間は放置しているのですか。

○ 上路座長

いろんなことを総合的に見ないとわからなくなってきましたけれども。だから、この動物試験に投与した検体がどういう状態で、それで、許容範囲内といったときの分解は一体どれぐらいだったのかというのが知りたいところですね。

○ 山添委員

多分、もうデータはないので、恐らく、この数値から、公称値の最初の初期値の何%ぐらいまで投与されていればオーケーとするかということで判断するより、しようがないと思います。

○ 三森委員

最高用量で、血液等、赤血球の減少や赤芽球が出現してしまして、ある程度の毒性は見るができます。ですから、林先生がおっしゃったように、non-GLP なのでどこまでデータがとれるか、とれない場合のことも予測した上でディスカッションされて、これぐらいであつたら判断できるという線は出されたほうがよろしいと思います。

○ 堀部課長補佐

議論の一助になるかどうかわかりませんが、海外の評価書の中で、お手元の黄色のファイル、このファイルのオーストラリアの評価書の 4 番、タブの 2 番というものの 135 ページなんですけれども、ここの 135 ページのラットの項目の 2 つ目のパラメータに、水の中での挙動、**Drinking Water** なのでということで、少し **explanation** がございまして、それで、最後のところで、**Actual average dose of MITC** という数字が並んでいるんですね。この数字と平均検体摂取量としてうちに出されている数字が違うんです。この試験が一緒かどうかという担保が、ちょっと年代が合わないので、とり切れはしていないんですけれども、数字が合っていません。

それから、EFSA の評価書の中で、この試験とおぼしき試験の中で、どうも **correction factor** なるものを使って、ロス量を計算して、換算係数をとっているような記載が、タブ 3 の EFSA の評価書の 18 ページの MITC という項目の下のほうなんですけれども、**Rappporteur Member States** が **correction factor** を使って計算を試みたという記載があつて、飲水の投与のものが多いので、**correction factor** が **acceptable** だというような記載もあるので、各当局、一応気にはして見てはいたようなんですね。

この試験が同じものであることを前提にお話ししていますが、ちょっと今その相関性は読めないのですけれども、少なくとも飲水投与の場合に、何らかの用量補正がなされていたりとかつていうことは、もしかしたらやられていた可能性があつて。ただ、この評価書の中からこれ以上の詳細が読み切れないので、何をやったのかはわからないんですけれども、何らかの補正がなされた可能性はあるのかなと思つています。

おっしゃるように 100%だったかと言われると、100%ではなかったかもしれないので、そのへんを何か申請者に問うというのはあつても、海外ではこういう評価をしているということが、もしかしたら答えが出なかったときの落ちどころとして、納得できる理屈となってくるのかな、どうなのかなと思つました。ご紹介だけです。すみません。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうすると、EFSA の試験とか豪州の試験というのは、実際に申請者が出した報告書、この報告とは違うんですかね、試験の内容が。

○ 堀部課長補佐

一致するかどうかを調べないとわからないと言ったほうがいいんですけども。今の段階で明確に言い切れないと申し上げたほうがいいかと思いますが。オーストラリアのものに関しては 1984 年と書いてあって、評価書で今議論していただいているのが 81 年の試験ということになっているので、少なくとも年代からだけ見ると、2 つの試験が一緒だったとは思えないんですけども、ただ、飲水投与という経路に関しては同じで、各国の当局も飲水投与であって、揮発性のものであることに対するロスということに関しては、頭には入れて評価をしていたということは間違いがないのかなという……。

○ 上路座長

事実ですね。

○ 堀部課長補佐

そこだけは事実としてはあるなと思いました。

○ 上路座長

そうしますと、今問題になっている飲水投与の試験の濃度、これについては確認をします。それで、実際に豪州とか EFSA でやられている試験との整合性——整合性がとれるのかどうかよくわからないだけけれども、そういう考え方もあるんだということを落としどころとして、我々もそれを参考にすることなんじゃないかな。

それで、この問題に関しては、すぐに答えが出せるわけでもないし、どっちにしても申請者のほうに聞かなくちゃいけないので、ここはちょっとペンディングにさせていただきますか。ほかにイヌの試験もちょっとペンディングになっていますから、これはそうさせていただきます。

○ 津田専門委員

今の話を総合すると、やはり nominal と actual な投与量がどう違うかということの評価してくれないかと。と同時に、EFSA とかも含めて、申請者に頼むことはできるんですか。

○ 上路座長

できるんですか。でも、多分、いろいろなデータを持っていると思うんですけどもね、申請者は。

○ 南係長

まずは、例えば今、EFSA とオーストラリアの 2 年の記載を紹介しましたがけれども、それがまずこの抄録にある試験と同じかどうかということですよ。

○ 津田専門委員

も含めて。

○ 南係長

違うのであれば、それもまた入れなきゃいけないということになるのでそこは何らかの形で確認はしないとイケないと思います。

○ 津田専門委員

どうせ ADI に必要なさっきのヒストリカル・コントロールも聞きますから一緒に。聞けるなら、聞いてしまう。

○ 上路座長

聞いていただきましょう。

○ 南係長

先生、とりあえず申請者に聞かないといけないことは、まずは抄録に載っている飲水投与の試験において、検体の分解は許容範囲内にあるとありますけれども、その根拠となるデータがあるのかどうかということですよ。もしそれがあれば、外国の評価のような何らかの換算等ができるのであれば、そういう値の出し方というの、それは回答次第によりますけれども、あるかと思います。もう一つは、海外の評価書の試験と同じかどうか。これは申請者に聞くのがいいのかどうかはわからないですけれども、それは何らかの形で確認はしたいと思います。なので、その 2 点ですね。

例えば、もし申請者からこの分解の範囲内のデータがないと言われたときは EFSA のデータとかそういうものを参考にさせていただくということになるのか、それとも抄録が許容範囲内であると書いてあることを信頼するのか、それは回答を待ってからということになるんですか。

○ 上路座長

そうですね。そういうことになりますけれども、よろしいですか。

ありがとうございます。いずれにしても、ここのところはペンディングということになりました。

○ 義澤専門委員

もう 1 点いいですか。

40 ページのマウスの 2 年間の慢性毒性と発がん性の併合試験のところですが、文章中に「立毛、被毛光沢欠如」を消して、「下垂体重量減少」と書いていますが、これは「増加」の間違いです。すみません。反対の用語を書いています。下垂体は増加しますので、「増加」に変更しておいてください。よろしくお願いします。

○ 上路座長

そうすると、表のほうの表 36-1 とか、そこも変わってきますか。

○ 義澤専門委員

これは「増加」はそのまま。文章中だけちょっと間違えました。

○ 上路座長

わかりました。

よろしいですか。慢性毒性はよろしいでしょうか。

じゃあ、42 ページの生殖発生、お願いします。

○ 南係長

42 ページ 4 行目から、生殖発生毒性試験でございます。

まず、ラットの 3 世代の繁殖試験でございます。

10 行目ですが、親動物では全ての検体投与群の雌雄で前胃の病変（棘細胞症及び過角化症）が認められた。児動物では検体投与に関連する影響は認められておりません。ですので、この試験では親動物の無毒性量は 1 mg/kg 体重/日未満ということになっております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

18 行目、2 世代の繁殖試験（ラット）でございます。

43 ページにいていただきまして、まず 12 行目の【事務局より】のボックスでございますが、交配前期間で P 及び F<sub>1</sub> 世代の 50 等におきまして飲水量の減少が認められておりますが、これは、先ほど来ありますように、刺激臭による忌避作用であり、毒性学的意義はないものと考えられたということにつきましては、堀本先生からも了承しますということで、毒性影響とはしておりません。

また、堀本先生から、抄録の修正に関するコメントもいただいております。この 2 世代の繁殖試験におきましては、親動物においても無毒性量が得られております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

14 行目、発生毒性試験（ラット）の 1 本目でございます。

18 行目ですが、25 mg/kg 体重投与群の胎児で腎尿管拡張症が認められたが、背景データの範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられております。

堀本先生からは、本文中、また表 38 の中で、骨化遅延に関する所見について記載の修正、また頭殿長につきましても記載の修正をいただいております。

催奇形性は認められておりません。

44 ページ 9 行目でございますが、発生毒性試験（ラット）の 2 本目でございます。

こちらは母動物で体重増加抑制、摂餌量の減少、また胎盤重量の減少等が認められております。胎児においては、低体重児数の増加が認められております。

催奇形性は認められておりません。

【事務局より】といたしまして、オーストラリアの評価書では、母動物の NOEL は明確に設定できなかつたとされておりますが、評価書では EFSA の結果も踏まえまして、NOAEL を 3 mg/kg 体重/日としております。この件につきましては、堀本先生から了承しますとコメントをいただいております。

45 ページ 2 行目から、ウサギの発生毒性試験の 1 本目でございます。

先に 12 行目の【事務局より】のボックスでございますが、こちらはオーストラリアの評価書からの記載の試験でございますが、胎児で胸骨の不完全骨化というものが低用量の 1 mg/kg でも出ております。ただ、豪州のその評価書の中に、英語の記載になりますけれども、「the incidence at the high does (29/40 or 72.5%) was resported to be at the high end of the range normally observed for control New Zealand White rabbit fetuses in that laboratory」と記載されていることも踏まえまして、評価書におきましては毒性

影響としておりません。このことにつきまして、堀本先生から、了承しますというコメントをいただいております。

ですので、胎児での無毒性量は 3 mg/kg 体重/日であるとしております。催奇形性は認められておりません。

14 行目、ウサギの発生毒性試験、2 本目でございます。

本文中、堀本先生から御修正いただいております。大きな修正としまして、18 行目から 19 行目にかけて、内臓異常について記載しておったんですが、24 行目から、【事務局より】のボックスに、関連の記載がございます。こちらは内臓異常が認められており、その旨記載しておりますが、催奇形性なしと判断可能かどうか御検討をお願いしますとお尋ねさせていただいたところ、堀本先生から、ウサギ胎児における異常の型、頻度から考えて、検体投与との関連、また催奇形性を疑うようなものとは考えられなかったということで、本文中も削除いただきまして、催奇形性はなしというふうに御修正いただいております。

GLP 試験ではないですかというコメントをいただいておりますが、確認しましたところ、こちらは抄録に記載のとおり、非 GLP であるという確認が得られております。

46 ページ 2 行目から、ウサギの発生毒性、3 本目でございますが、こちらでも催奇形性は認められておりません。

生殖発生、説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

42 ページからです。堀本先生からのコメントが書いてあります。それで、3 世代の繁殖（ラット）、2 世代の繁殖（ラット）ですね。それで、そこに堀本先生の御意見が書いてありますけれども、福井先生、ラットの 2 世代、3 世代繁殖試験についてはいかがでしょうか。

○ 福井専門委員

堀本先生と同意見でございます。

○ 上路座長

その次の発生毒性試験のところで、文言の修正をいただいています。ここにつきましては。

○ 福井専門委員

43 ページの 22 行目でしょうか。

○ 上路座長

はい。骨化遅延。

○ 福井専門委員

これで結構です。

○ 上路座長

あと、表 38 のところ、胎児のほうの所見のところ、直しが入っています。これよろしいでしょうか。問題ないですか。

○ 福井専門委員

はい。

○ 上路座長

あと、ラットの発生毒性の NOAEL、3 mg としましたというところ、これもよろしいですか。

○ 福井専門委員

はい。

○ 上路座長

ウサギですね。ウサギのところ、1 番目と 2 番目。2 番目のほうに文言の修正が入っています。これもよろしいですか。

○ 福井専門委員

私はあんまりウサギは詳しくないので、堀本先生がこういうふうにおっしゃっているので、これでよろしいと思います。

○ 上路座長

生殖発生毒性全体を通しまして、ほかの先生方、お気づきの点ございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、46 ページの遺伝毒性、お願いします。

○ 南係長

46 ページ 12 行目から、遺伝毒性試験でございます。

まず、47 ページ、48 ページをお願いできればと思います。表の中、若栗先生から、復帰突然変異試験におきまして、株名の追記、方法の御修正をいただいております。

47 ページの一番下の染色体異常試験、チャイニーズハムスター V79 細胞で陽性、そして、48 ページの一番上の同じくチャイニーズハムスターの染色体異常試験で陽性という結果が得られております。

本文でございますが、46 ページにお戻りいただきまして、17 行目になります。チャイニーズハムスター由来 V79 細胞及び CHL/1U 細胞を用いた染色体異常試験は陽性であったが、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験を含め、その他の試験ではいずれも陰性であったことから、MITC に生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたということでございます。

この点につきましては、若栗先生から特段、御修正等はいただいております。

遺伝毒性、説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

林先生、コメントをお願いいたします。

○ 林専門参考人

特段のコメントはございません。染色体異常で陽性になっている部分はありますけれども、この *in vivo* の小核試験は非常に高用量まで——ほぼ LD<sub>50</sub> に近い値だと思います——試験されていて、陰性ということですので、まずここに書かれているように、生体にとって問題となる遺伝毒性はないという結論でいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

その他の試験のところをお願いします。

○ 南係長

48 ページ 4 行目、その他の試験、消化管に及ぼす影響の試験が実施されております。単回投与では、死亡でありますとか、13 行目ですけれども、胃では 50 mg/kg 体重投与群で前胃部胃底尖端に、また、100 mg/kg 体重以上投与群では全胃部全域にわたって著大な充血が認められております。腸管では空腸、十二指腸に充血斑が散見され、リンパ組織の増生が見られたとされております。

また、反復投与では、49 ページにいていただきまして、やはり死亡も認められておりますが、4 行目、剖検所見において、消化管全域に軽度の血管怒張、また、胃及び腸管に出血及び潰瘍が認められたと。胃の膨満、粘膜の肥厚、弾力性減少が認められるとともに、隣接臓器との癒着が認められたということで、7 行目ですが、MITC は 50 mg/kg 体重以上の単回投与及び 25 mg/kg 体重/日以上反復投与において、消化管粘膜に対する直接的な刺激作用があるものと考えられたということでございます。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

ここのその他の試験について、特にありませんか。

全体を通しまして何かまだコメントなど。

今残っていますのは、38 ページのイヌの 1 年間慢性毒性試験の血液関係の影響を 0.4 にするのか、その結果によって無毒性量が変わる可能性があるということ。それと、次のページの 39 ページ、40 ページの飲水投与で行われた試験の実際に体内に入った量がどれぐらいなのかという確認、それが申請者に問い合わせなければならないということになります。それが ADI の決定にも響きますので、食品健康影響評価の前でストップということになりますけれども、よろしいでしょうか。

それともう一つ、事務局のほうから最初にありましたけれども、ダズメット、メタムとか、ほかの剤と全体を通してメチルイソチアシアネートの ADI も検討するということが言われていますので、次に出てくるときには、申請者の回答と同時に、それらの剤についての検討も一緒に来るのかなと期待しているんですけれども、と思っています。

ということなんですけれども、ほかによろしいでしょうか。

ちょっと歯切れが悪くなって、すみません。

それでは、これで終わりになるんですけれども、事務局のほうでこの剤あるいは前のホサロンの剤の扱いとか、そういうものについておっしゃることはありますか。

○ 横山課長補佐

ホサロンにつきましては、評価書（案）を整えさせていただきますして、幹事会に進めさせていただきます。

また、今日御審議いただいたメチルイソチアシアネートにつきましては、今日御議論いただいた部分について評価書（案）に反映させていただきます。で、修正させていただきます。

あと、確認事項につきましては、次はこの剤については、ダゾメット、メタムが続きますけれども、2月に御審議いただければと考えております。というのは、次は1月28日に部会があるんですが、このときはコメント返しの剤が来ることが予定されておまして、そちらをやっていただければなと思っておりますので、1回あけて2月に続きをということで、そのときに可能であれば、今日いただいた要求事項、回答が返ってくるように対応したいと思いますので、よろしく願いいたします。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。じゃ、よろしく願いいたします。

ほかにはございませんでしょうか。

ちょうど5時に終わりました。ということで、ことしは今日これでおしまいでございます。

○ 横山課長補佐

すみません。ちょっと申し上げましたが、次回の本部会の開催は1月28日火曜日で、幹事会は12月13日金曜日となります。よろしく願いいたします。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。

ということで、この部会は今日で今年はおしまいでございます。いろいろお世話になりました。来年もよろしく願いいたします。よいお正月をお迎えください。