

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第39回会合議事録

1. 日時 平成26年9月12日（金） 14:00～16:58

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（メタム）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、相磯専門委員、篠原専門委員、清家専門委員、林専門委員、
平塚専門委員、藤本専門委員、若栗専門委員

（食品安全委員会）

三森委員、佐藤委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
丸野専門官、賀登係長、齊藤係長、木村専門職、小牟田専門職

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 メタム農薬評価書（案）（非公開）

資料3 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（非公開）

机上配布資料2 メチルイソチオシアネート評価書案（非公表）

机上配布資料3 ダゾメット評価書案（非公表）

机上配布資料4 メタムアンモニウム塩のイヌ1年間慢性毒性試験報告書抜粋（非公表）

机上配布資料5 メタムアンモニウム塩の回答書（非公表）

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39回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

なお、内閣府において5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、評価第一部会の専門委員9名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席しております。

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、本日の議事に入りたいと思います。

本日の議題は、農薬メタムの食品健康影響評価です。

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、よろしくお願いいたします。

事務局より、資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

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 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2 メタム農薬評価書（案）。

資料3 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、これらの関係などがわかるような資料として配布しています。

机上配布資料2として、既に御審議いただいております、メチルイソチオシアネート評価書案。

机上配布資料3として、ダゾメットの評価書案。

机上配布資料4として、メタムアンモニウム塩のイヌの嘔吐の発生頻度を御確認いただくための資料。

机上配布資料5として、メタムアンモニウム塩の確認事項を出してありまして、それに対する回答書がまいりましたので、そちらを配布しております。

机上配布資料6として、ラットの発生毒性試験の体重の変化について、後ほど少し御議論をいただきたい点がございますので、報告書の情報を配布させていただきます。

以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○上路座長

続きまして、事務局のほうから「食品安全委員会における調査審議方法について」ということで、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を行ってください。

○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はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○上路座長

今、事務局のほうから説明がありましたけれども、提出いただきました確認書について、相違はございませんでしょうか。

○林専門委員

これは問題にはならないと思うのですが、資料の一部に財団法人の安評センターのデータが含まれています。実際に行われたのは1986年なので、私が安評センターに移るかなり前のデータということですが、一応そういう名前が資料の中に出ているということだけ、お含みいただければと思います。

○上路座長

今、林先生のほうから御説明がありましたけれども、先生が行かれる随分前のことですので、今日のこの部会への御参加には影響しないと判断しますので、ぜひこの場にいらしていただきたいをお願いします。よろしいでしょうか。

それでは、メタム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、事務局より説明をお願いします。

○木村専門職

それでは、説明させていただきます。

まず、机上配布資料1をお願いいたします。両面印刷の1枚の紙になります。今回はメタムの審議ということですが、既にダゾメットとメチルイソチルシアネートについては一度、第一部会で審議をいただいております。本日、メタムを審議して、最終的には全て評価いただいた後で総合評価をお願いするということで、以前からご説明しているものとなります。このものについては土壤に含まれる成分によって、MITC、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いることから、総合評価をする予定ということで、以前より説明させていただいているものです。

それでは、資料2の評価書案をお願いいたします。5ページをお願いいたします。＜審議の経緯＞ですが、メタムにつきましては先ほどの資料にもあるとおり、メタムアンモニウム塩、メタムナトリウム塩、メタムカリウム塩というものに分けられていまして、アンモニウム塩につきましては1964年、ナトリウム塩につきましては1993年に国内で初回の農薬登録がされております。また、海外で使われているカリウム塩というものがあるということになります。メタムにつきましては、2013年6月に厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価についての要請がなされております。

7ページ、要約につきましては、食品健康影響評価にあわせて後ほど修正させていただきます。

きます。

10ページ、こちらは6. 構造式にあるようなものになっていますが、28行目からのボックスで、林先生、篠原先生から構造式のスタイルを統一したほうがいいというようなコメントをいただいております。11ページに案として示しております。メタムにつきましては、ジチオカーバメート系化合物に属する土壤くん蒸剤でありまして、土壤中で速やかに分解し、主にMITCとなり、このガスが土壤中に拡散して生体内のSH酵素を阻害することにより、殺菌、殺虫、除草効果を発揮すると考えられているというものです。

12ページから、安全性に係る試験の概要となります。

まず、メタムアンモニウム塩についてとなります。

10行目、1. 動物体内運命試験、まずは(1)吸収の①血中濃度推移となります。本文中、篠原先生からコメントをいただいております。修正させていただいております。薬物動態学的パラメータは表1に示されているとおりで、特に顕著な性差は認められませんでした。

13ページ、1行目から②吸収率となります。尿、呼気及びカーカス中の放射能の合計値から吸収率は少なくとも80.4%以上であると考えられました。

7行目、(2)分布となります。

8行目から①全身オートラジオグラフィーの結果となります。単回投与24時間後では甲状腺、胃内容物、胃、鼻腔及び肝臓に高い放射能が認められました。反復投与における放射能の残留性には、単回投与との間に顕著な相違は認められなかったとさせていただいております。

21行目から②組織内分布となります。主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表2に示されているとおりで、甲状腺、肝臓、胃及び腎臓の濃度が比較的高いという結果となりました。

14ページの2行目から(3)代謝となります。血漿、肝臓及び尿中代謝物は表3に示されているとおりとなっております。単回投与群の尿中代謝物としては、G、F、E及びHが同定されております。

15ページの6行目、ボックスで平塚先生から、抄録のグルタチオン抱合体の構造式が誤っているので修正することというコメントをいただいております。配布させていただいている机上配布資料5の34ページ、1番最後の紙になります。そちらに申請者のほうから修正が出てきておりまして、抄録もこちらの修正に伴い、現在配布している抄録は差し替えさせていただいております。

15ページの16行目から(4)排泄の試験となります。

17行目、①尿、糞及び呼気中排泄となります。結果は表4に示されているとおりで、主に呼気及び尿中から排泄されたという結果となっております。

16ページの11行目、今度は②尿及び糞中排泄の試験となります。投与後168時間における尿及び糞中排泄率は表5に示されているとおりで、主に尿中に排泄されたというような

試験結果となっております。

動物代謝は以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

まず、最初に10ページの構造式のところです。林先生、篠原先生、11ページにアンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩ということで一応、統一されて記載がされていますけれども、これでよろしいでしょうか。

○林専門委員

一応、統一されているので、これでいいと思います。書き方は結構それぞれの方の趣味にもよるところがありますので、統一されておればいいのかなと思いますけれども、いかがですか。

○上路座長

篠原先生、よろしいですか。

○篠原専門委員

はい。

○上路座長

ありがとうございました。そういうことにさせていただきます。

それから、動物体内のところですが、篠原先生の12ページのメタムアンモニウム塩は直したということではよろしいかと思います。よろしいですね。

○篠原専門委員

はい。

○上路座長

15ページの平塚先生からグルタチオン抱合体の構造式、机上配布の一番後ろのページに直されたということで、 CH_2 ですか。メチレンのところは2つになる。この修正でよろしいでしょうか。

○平塚専門委員

グルタミン酸になっているということで、いいです。

○上路座長

ありがとうございました。

動物のところはそこだけですけれども、ほかに平塚先生、全体でよろしいでしょうか。

○平塚専門委員

私のほうからは特にありません。

○上路座長

篠原先生、よろしいでしょうか。

○篠原専門委員

ございません。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、植物と環境をお願いします。

○木村専門職

16ページ、20行目から2. 植物体内運命試験となります。

21行目(1) キャベツの試験となります。キャベツ及び土壌中残留放射能の推移は表6、処理99日後における残留放射能の抽出結果は表7に示されているとおりとなっております。葉部及び根部ともに放射能の残留は少なく、抽出法により残留物質の特徴を検討したのみで代謝物の同定には至らなかったという結果となっております。

18ページの3行目から(2) だいこんの試験となります。だいこん及び土壌中残留放射能の推移は表8、処理99日後における残留放射能の抽出結果は表9に示されているとおりとなっております。結果はキャベツと同じく代謝物の同定には至らなかったという結果となっております。

19ページの4行目から3. 土壌中運命試験となります。

(1) 好氣的土壌中運命試験①となります。66.9~68.5%TRRが揮発性成分として排出され、主成分は有機溶媒可溶性分解物であったという結果となっております。未変化のメタムアンモニウム塩、分解物B及びCは検出されませんでした。

18行目から(2) 好氣的土壌運命試験②となります。結果としてはエタノールに捕集された揮発性成分はMITCのみということとなっております。

29行目(3) 土壌吸着試験①となります。結果としてはメタムアンモニウム塩の90%TAR以上がMITCに分解されたため、土壌吸着係数を求めることはできなかったとなっております。

20ページの7行目(4) 土壌吸着試験②となります。土壌吸着パラメータは表10に示されているとおりの結果となっております。

20行目から4. 水中運命試験となります。

加水分解試験①となります。メタムアンモニウム塩はCS₂に変換して分析されております。推定半減期は表11に示されているとおりとなっております。

21ページの1行目(2) 加水分解試験②となります。メタムアンモニウム塩及びMITC含量をMITCとして分析しております。メタムアンモニウム塩及びMITC含量の推定半減期は表12に示されているとおりとなっております。

12行目(3) 水中光分解試験①となっております。分析についてはメタムアンモニウム塩をCS₂に変換して分析したとなっております。結果は、推定半減期は表13に示されているとおりとなっております。

22行目(4) 水中光分解試験②となっております。メタムアンモニウム塩はMITCに変換し、MITCとして測定されております。各試験水中における推定半減期は表14のとおりの結果となっております。

22ページの2行目（5）水中光分解試験③となっております。こちらは本文中に上路先生から修正をいただいております。自然光分解物の推移は表15及び表16、自然水中の自然光下分解試験における推定半減期は表17に示されているとおりの結果となっております。

23ページの7行目5．土壤残留試験。

8行目（1）土壤残留試験①となっております。推定半減期は表18に示されているとおりの結果となっております。

20行目から（2）土壤残留試験②となっており、推定半減期は表19に示されている結果となっております。

24ページの9行目から6．作物残留試験となります。MITCを分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、MITCの最大残留値は、ほうれんそう（茎葉）の0.014 mg/kg、メタムアンモニウム塩換算で0.024 mg/kgという結果となっております。

植物、環境は以上となります。

○上路座長

ありがとうございます。

植物及び環境と非常に分解性が早くて、揮発したり、いろいろな形に分解するというところで、残留性は非常に低いという結果です。植物のほう、あるいは環境のほうで、清家先生、何かありますでしょうか。

○清家専門委員

データとかを拝見しましたら、特段指摘するようなことはありませんでした。

○上路座長

私も指摘はございません。ただ、私が見落としていて、19ページの10行目と24行目、処理後の時間というのは処理24時間後とか、時間がきちんと正確に指定できるようにということで直してきていますので、10行目のほうは処理24時間後にということと、24行目のほうも処理8時間後までのという修正をしていたと思いますが、抄録はそうになっていますか。

○横山課長補佐

揮発性成分ですので、24時間まで仮にとっていたとしたら処理後24時間ということで、確認いたします。

○上路座長

そのところを整理してみてください。

○横山課長補佐

24時間の1点の値の場合は処理24時間後と記載して、24時間までのものを集めているときは処理後24時間で修正させていただきます。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

ここでいいと思うので、24ページの一般薬理に入ってください。

○木村専門職

それでは、24ページの16行目から7. 一般薬理試験となっております。結果は表20に示されているとおりとなっております。

26ページの4行目からのボックスにあるとおり、相磯先生から所見名を1つ修正いただいております。

26ページの6行目から8. 急性毒性試験となります。結果は表21に示されているとおりとなっております。LD₅₀については3桁くらいのものという結果となっております。

28ページの3行目に相磯先生からコメントをいただいております。胃内充血及び胃内出血は胃粘膜充血及び出血としてはどうかというものと、誤字の修正で血管内ほう沫という修正をいただいております。また、〇〇巣と〇〇斑との区別が不明であるということで、統一できるのであれば、〇〇斑という用語に統一してはどうかというコメントをいただいております。

5行目、MITCのマウスを用いた急性毒性試験が実施され、結果は表22に示されているとおりとなっております。LD₅₀は200弱というような結果となっております。

29ページの3行目9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験となっております。皮膚には腐蝕性が認められ、眼粘膜に軽度の刺激性が認められたという結果となっております。皮膚感作性は陽性という結果です。

急性毒性は以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

一般薬理試験のところで、相磯先生から中枢神経系の真ん中くらいですか、挙尾反応等。

○相磯専門委員

挙尾反応の次に鼻中枢興奮性と書いていますけれども、鼻はとってください。中枢興奮性の反応として認められた症状として記載されています。

○上路座長

等で全部くくって問題ないですね。

藤本先生、ほかに表20で、結果の概要で所見の表現等、おかしいところでお気づきの点はありますか。

○藤本専門委員

特にありません。

○上路座長

赤池先生、これでよろしいですか。

○赤池副座長

相磯先生の訂正のとおりで結構で、ほかは特に問題はございません。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、その次の急性毒性試験の26ページ以降です。28ページのボックスに入ってい

ますけれども、相磯先生、これはどうですか。胃内充血及び胃内出血を胃粘膜充血及び出血としてはいかがかということですか。

○相磯専門委員

これは粘膜の充血と出血にしてはどうですかという提案です。普通に考えたら、そうだと思います。

○上路座長

わかりました。御指摘のとおり直してください。

その次の吸入、気管内ほう泡沫。

○相磯専門委員

これは気管内泡沫で「泡」がダブっていますので、ダブった片方をとるだけです。

○上路座長

これは漢字をとりますか、平仮名をとりますか。

○相磯専門委員

普通はどちらを使っているかで。

○三森委員

すみません、平仮名だと意味がわかりません。泡沫は漢字のほうだと思います。気管内の中に泡が貯留しているという意見です。

○横山課長補佐

漢字のほうで表記をさせてください。

○上路座長

平仮名のほうを削除ですね。

下から3行目の巢と斑という字ですか。これを斑のほうに統一してはいかがかということで、斑が出てくるのはここだけですね。そうすると、腺胃粘膜黒色斑、肝白色斑ということですね。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

藤本先生、それでいいですか。

○藤本専門委員

結構です。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、こここのところはオーケー。表22は何もコメントが入っていません。刺激性・感作性のところも何も入っていないということで、一般薬理と急性毒性のところではかに見落としはありませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、次の亜急性毒性のほうに移ってください。お願いします。

○木村専門職

それでは、29ページの11行目から10. 亜急性毒性試験の記載となっております。

12行目、(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①となっております。各投与群で認められた毒性所見は表23に示されているとおりとなっております。

21行目、ボックスで相磯先生から投与溶液の調整や投与溶液の安定性などについて質問があり、明確な回答が得られない場合は参考データとして扱ってはどうかと。浅野先生からも②の試験と比較して毒性所見が全く異なるため、参考データとしてはどうかというコメントをいただいております。

こちらは申請者に確認をしたのですが、古い試験であり、非GLPの試験でもあるということで、詳細は不明だという回答をいただいております。こちらは相磯先生からいただいたコメントをもとに参考資料とするという結論でよいかどうか。御確認をお願いいたします。

23行目から(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②となります。結果は表24に示されているとおりとなっております。13行目からのボックスの中で、相磯先生から前胃粘膜肥厚とは具体的に粘膜のどの部分でどのような変化かということで申請者に確認したところ、前胃の角化亢進が見られたことから粘膜上皮と考えられるというような回答をもらっております。所見名の修正等が必要かどうかも含めて御検討をお願いいたします。

結果としては5 mg/kg体重/日以上投与群の雄で胸腺絶対及び比重量減少等、10 mg/kg体重/日以上投与群の雌で前胃角化亢進及び粘膜肥厚等が認められたので、無毒性量は雄で2.5 mg/kg体重/日、雌で5 mg/kg体重/日となったとさせていただいております。

31ページの1行目から(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①となっております。こちら11行目のボックスで、先ほどのラットの①と同じようなコメントをいただいております。

32ページの2行目のボックスで藤本先生からも同じように参考データとしてはいかがかというコメントをいただいております。こちら状況は先ほどのラットの①の試験と同じものですので、同じく参考資料としてよいかどうかを御検討いただければと思います。

13行目から(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②となります。結果は表26に示されているとおりで、50 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で前胃角化亢進が認められたことから、無毒性量は雌雄とも10 mg/kg体重/日であると考えられたとさせていただいております。

32ページの3行目からボックスがあります。こちらは亜急性毒性試験が、ラットとマウスのみで行われており、ガイドライン上では非げっ歯類、通常イヌを用いた試験をやることとされているのですが、こちらは実施がされていないということで、ただ、1年間のイヌの慢性毒性試験は32ページの6行目から実施されており、そちらを含めて評価が可能かどうかということで、事務局からお問い合わせさせていただいております。

藤本先生、浅野先生からは評価可能と。相磯先生からはプロファイル等がわからないの

で難しいということで前回、要求事項を出しておりました、今回、机上配布資料5として3～4ページ目に申請者からの回答が来ております。

机上配布資料5の3ページにつきましては、この後にイヌの1年間慢性毒性試験で死亡が見られており、その死亡例の考察もあわせて求めていますので、まずは死亡例について、どのような所見があったか。その真ん中より少し下のほうですね。13週のときに見られた所見ということで3ページ目に書かれております。13週については嘔吐であったり、流涎であったり、体重の変化、増加抑制、低下が見られたということが書かれており、4ページの最後のパラグラフで、血液も検査しておりました、血液パラメータのデータも示されております。その後、考察ということで、13週の生存例ではどのような所見があつてということで考察がされております。こちらを踏まえて13週の試験がないものを1年の試験で代替できるかどうかということも含めて御検討をお願いできればと思います。

亜急性毒性試験は以上となります。

○上路座長

最初にラットの①に関して相磯先生から参考データとして扱うことを提案しますということと、浅野先生からもそのほうがいいということで、ここに書いてありますとおり、試験溶液の調整とか安定性とか、そういう試験の方法自体に明確さがいいということで、このデータを参考データにしたほうがいいのかという結論だと思うのですが、相磯先生、そういうふうに理解してよろしいでしょうか。

○相磯専門委員

これは前回8月のこの会議の中で机上配布資料5として配られたものの中に、これに対する回答が8月21日付けで来ています。そこを見ますと、報告書に用時調整ということが記載されています。投与液中のカーバムの量、安定性について、これも設定濃度のラットで102～106%、マウスで103～108%というふうにちゃんと設定濃度に沿った溶液が調整されていると記載されています。そして、調整液の安定性についても24時間安定であることが確認されている。したがって、本試験の無毒性量50 mg/kg体重/日を担保できると考えられますという回答をいただいているのですが、これについては事務局、いかがでしょうか。

○木村専門職

これは前回配った資料なのですが、その資料の7ページ等では年数が1998年の試験となっております、先方が②の試験と間違えたというか、②についてはこういうものがわかっているということで、その後に確認したところ、①についてはわからないという回答が得られております。

○相磯専門委員

わかりました。これは参考データとするしかないです。

○上路座長

藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

そういう理由がないと、ここまで毒性量が違うのは非常に不思議だなと思ったのですが、そのあたりにあるのだらうということで納得なので、参考資料でよろしいと思います。

○上路座長

ありがとうございます。ということになると、ラットの②の試験だけを評価資料として残していただくということになりますけれども、その中で粘膜肥厚のところに相磯先生からコメントが入っています。

○相磯専門委員

このままでも、これは理解できたからいいのですけれども、正しく言えば、粘膜上皮角化肥厚なのでしょうね。このままでいいような気がしますけれども、三森先生、これはいかがでしょうか。すみません。

○三森委員

上皮と答えているので、粘膜上皮肥厚でよいのではないのでしょうか。

○相磯専門委員

では、上皮にしておきましょう。ありがとうございます。

○上路座長

では、そこは直してください。ラットの亜急性毒性試験につきましてはこれだけですけれども、藤本先生、これでよろしいですか。①と②をあわせて、①を落として、②だけを残し、②の所見の一部を直すということですが、ほかにお気づきの点は。

○藤本専門委員

今、話が出ていたのですけれども、落とすというのは。

○上路座長

ここに載せておいて、参考資料とするということを書いて、その参考資料とした理由として、先ほどあったように試験の方法が明確でないということを書くということです。

○藤本専門委員

そこが参考資料にもならないというか、要するに用量設定にほとんど信頼性がないということであれば、完全に削除するという考え方もあるのかなということを今。

○上路座長

でも、今まではデータがあるときは参考資料としながら、なぜ参考資料としたかという理由を書いて残しておいたほうが多いのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○林専門委員

今までは割とそうしてきたと思うのですけれども、今回の場合、浅野先生のコメントにもあるように、所見が全く違うわけですね。その違うというのをわかりながら参考資料として残しておく必要があるのかどうか。GLP試験として、きちんとした試験が②として存在しているので、今回のように所見があまりにも違う場合は、もう完全に削除してもいい

のかなと思います。

○上路座長

あとは考え方だけです。事務局から何か説明できますか。

○横山課長補佐

先生方の御判断で、どちらのケースもあるかと思imasuので、いずれにしても、こちらでこの試験の扱いについて議論をいただくということで。

○上路座長

あくまでも参考資料なので、どちらでもいいです。そんな無責任なことを言ってはいけませんね。

赤池先生、どうぞ。

○赤池副座長

やはり参考資料はデータを見るときに、そちらも参考にして総合評価ができるという性格のものだろうと思います。ただ、このケースの場合は先ほどから御指摘がありますように、毒性も大分違うということで、むしろ支援するというよりも混乱を招くおそれもありますので、削除してしまったほうがよろしいのではないのでしょうか。

○上路座長

三森先生はいかがですか。

○三森委員

今の御議論はラットとマウス共通ということでしょうか。

○林専門委員

まずラットです。

○三森委員

マウスの場合は、後の発がん性試験で、用量設定が低いという議論もありまして、このマウスでは100 mgで死亡例が出ていますので、これを参考資料から外してしまうと、後で評価に困ってしまうということがあったものですから。今はラットの話ですね。

○赤池副座長

私も29ページの10. 亜急性毒性試験の(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①の部分のみを申し上げます。

○上路座長

全体をまとめますと、表23の試験は試験そのものを全て削除ということにさせていただきますね。

(3) のマウス①も参考資料になっているのですが、これも決して、毒性プロファイルが同じとは言えないのですが、先ほど三森先生から死亡例があるので、これは落とすのは慎重にというような御発言だったと思うのですが、どうでしょうか。

三森先生、マウスの長期の試験のデータを評価するのに参考になるかもしれないということで、今はここに残しておいて、長期の試験を見て、この(3)の試験を使わなくても

評価できたという場合には、表25の試験を落とすという方向でいかがですか。

○三森委員

37ページの18か月発がん性試験（マウス）の用量設定が低かったのではないかというところについて、うまく話がまとめれば、31ページの表25はなくても別段構わないと思います。そうしないと、亜急性のラットは参考から外して削除しているわけですから、マウスの亜急性だけなぜ参考として残しているのかという形で矛盾が出ます。ですから、そのへんがありますので、発がん性試験のディスカッションの後で決められたらいかがですか。

○上路座長

発がん性試験のところの用量設定が低いものですから、そのところをクリアすれば、ここは外してもいいかもしれないという考えでよろしいでしょうか。

○三森委員

そういうことで私はよいと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、(3)のマウス①の試験は現段階では参考資料扱いにするけれども、最終的にこれを残すかどうかは後の試験を見てからということにしたいと思います。相磯先生、それでよろしいですね。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

(4)の試験ですけれども、ここについては何のコメントもついておりません。

32ページで、事務局から、いわゆるイヌのデータがないのだけれども、本剤の評価が可能であるかどうかを御検討くださいということで、藤本先生と浅野先生は、評価が長期の試験で代替可能でいいという御判断をいただきました。

相磯先生につきましては、申請者からの回答をいただいていますけれども、やはり難しいですか。

○相磯専門委員

このイヌが早い時期に死亡するに至った原因が全くつかめません。この回答書では、毒性がほとんどつかみ切れていないです。そこをどうしましょうかというところです。回答が机上配布資料5の3ページですか。

3ページの死亡・切迫と殺例」という記述の中で、これらの動物では投与1日目から嘔吐及び流涎が認められ、死亡または切迫と殺動物では振戦、高弓反射、横臥、起立困難、苦悶または脱水が認められたとなっています。

少し飛ばしまして、病理組織学的変化ですけれども、100 mg/kg群の雄3例、雌2例の肝臓の小葉中間帯～中心部肝細胞にズダンⅢ陽性の軽度～中等度の空胞変性が認められた。雌雄各3例に胃粘膜上皮の軽度な増生、雄の全例に前立腺の腺組織萎縮、雌の全例に子宮

萎縮が認められた。15 mg/kg群においては、雄3例、雌2例に肝臓の単細胞壊死、単核細胞浸潤が認められ、雌雄各1例ずつに肺出血及びうっ血が認められた。また、雌雄各3例に胸腺の退縮が認められた。同群雌雄各1例ずつについて、瀕死時に行った血液生化学検査の結果、対照群に比しGOT、GPT、ALTの増加が認められたと、死亡・切迫と殺動物の説明がされています。

4ページを見ていただきますと、ここではっきり書かれているのは、病理組織学的変化としては肝臓ですけれども、これについては脂肪染色して染まる軽度～中等度の空胞変性と15 mg/kg群で肝臓の単細胞壊死、単核細胞浸潤といった程度のものです。これの所見グレード等がはっきりしないので、それほど強いものなのかなと思って考えていたのですが、4ページを見ますと、考察のパラグラフが3つあって、真ん中のパラグラフの後ろから3行目あたりです。

投与13週時点においては、検体投与に関連する肝臓の病理組織学的変化が認められる可能性は低い、または、少なくとも52週と殺時と同等な変化であったと申請者は推察する。13週試験での肝臓の病理組織学的変化は非常に軽い、程度が低いと考察しています。そうすると、では、この動物は何で死んだのか。

考察の最初のパラグラフの後ろから4行目、上述の肝障害の他に嘔吐の際の被験物質の気管からの誤飲が重要と考えられると書いてありますが、この誤飲を関係するような肺の所見が全くないです。出血が雌雄各群に1例認められるだけで、何でこの動物が死ぬほどの変化に至ったのかというものが全く出てきていないということが非常に気になります。

それから、血液生化学的検査については、13週の時点では実施されていなくて、これは1年の試験の最後の時点での検査になると思いますので、13週時点での血液生化学的検査データは全く参考にならない。したがって、13週でのイヌを用いた試験の毒性プロファイルはほとんど押さえられていないと思います。

○横山課長補佐

すみません、1つ補足させてください。今、血液生化学的検査について相磯先生から御説明がありましたが、5週目、13週目について血液検査、血液生化学的検査が実施されています。抄録ですと血液生化学的検査はⅧ-59ページにございまして、雌の最高用量ですと、13週の時点で肝臓関係のパラメータが動いているというデータが出ています。御確認いただければと思います。ダウ・ケミカルの方の抄録をご覧ください。Ⅷ-59ページです。

○相磯専門委員

雄の3 mg/kg投与群で総ビリルビンが26週で対照群の39%、TGが71%といったところが下がっていて、GOT、GPT、ALPがいずれも26週、52週で上がっていますね。LDH比のデータがある。少なくとも雄の3 mg/kg群には、血液生化学で毒性影響があると言えます。雌の3 mgはGOTで、GPTは3 mgでは上がっていません。だから、雄雌ともに3 mgで恐らく肝毒性がある。15 mg群は雄の方ではほとんどはつきりしませんけれども、雌でははつきりと毒性変化が各項目に出ていると思われます。

ただ、13週での値が雌のGOTだけです。15 mgだけなのか、GOTとGPTとALP、LDH、総ビリルビン。

○横山課長補佐

この表は、主に有意差ですとか影響のあったものについて表に書き出しております。検査はどうも抄録の記載ですと、5週、13週、26週、52週とやっていて、記載のない週については多分何も影響がないので、記載していないのではないかと思います。

○相磯専門委員

その13週で影響があったのは雌の15 mg/kg群だけですか。では、なぜ、ほとんどの動物が13週までに死んでしまったのかというのが疑問です。

○三森委員

雌100 mg/kg投与群では投与3週までに全例死亡しているので、13週の血液検査はできないですね。その前に死亡していますので、血液生化学的検査は実施できないです。

○相磯専門委員

そうですね。

○上路座長

そうしますと、表27の慢毒のデータでカバーできませんか。死亡またはと殺の投与3週までと、3 mgの投与1時間以降という嘔吐がいつから始まったのかという発生時期を確認して書いてありますので、これが書いてあれば、亜急性のデータに代用することはできないでしょうか。

林先生、どうぞ。

○林専門委員

専門分野ではないのですけれども、今のところで一応13週も一部のパラメータは見ているというような記述もあるし、1年の試験で確かに死亡がどうして起こったのかというのは、なかなか説明が難しいと思うのですが、今ここでその90日なりの試験を要求しないといけないのか。要求して、どれだけの情報がこれにプラスされるのかなということを考えると、この1年の試験でも、浅野先生も藤本先生もこれでいいのではないかとおっしゃっておられるので、何とか評価はできるのかなと思うのですけれども、これはエキスパートジャッジになると思うので、あくまで参考の意見として聞いていただければと思います。

○上路座長

相磯先生、どうぞ。

○相磯専門委員

13週までの時点での雌の生化学データがございます。それは大体肝臓を標的とするような毒性データが出ています。雌については、今、三森先生から御意見をいただきましたように、13週までに早い時点でみんな死んでしまっていますので、5週以前ですか、何週でしたか。そこについてのデータはないけれども、13週ではもう検査できなかったということで、13週時点での毒性影響はある程度押さえられる。しかし、その死因に係るものは、

わからない。なぜ死んだのかというところが疑問です。そこは残るけれども、とりあえず評価はできるのかなど。これは申請者も考察の最後のところに書いていますように、肝臓での変化は軽いものだと書いていますので、では、なぜ死んだのかというところが最後まで疑問として残ります。

○上路座長

先生からの御発言ですが、三森先生、今、問題になっているイヌの亜急性毒性試験がやられていないのだけれども、1年の慢毒の試験で評価が代替できるかどうかという視点から見て、今、林先生あるいは相磯先生がまとめられて、大体結論に近づいてきていると思うのですが、こういう判断でいかがでしょうか。

○三森委員

毒性プロファイルは十分これで理解できると思いますが、やはり100 mgではとても動物がもたないということですね。死因はわかりませんが、末期的な瀕死期の状態の神経症状のようなものも出ていますし、特定はできないけれども、投与によって生じことは間違いないですので、そのへんのところでしょうか。

あとは15 mgで劇症肝炎に近い変化が生じているわけですので、相当の肝障害があったということですね。残念ながら病理組織的にはあまり明確な変化は出ていなかったということだと思いますが、逸脱系酵素がこれだけ上がっているわけですので、かなりの重症な肝臓障害があったとみなしてよいと思います。ですから、さらに亜急性毒性試験を追加実施してもらわなくても十分これで評価ができると私も思います。

○上路座長

ありがとうございます。

相磯先生、今の最終的なまとめを。

○相磯専門委員

三森先生のお考えでいいと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

ということになりますと、事務局からの確認事項に対しての答えは出たと思います。本当はイヌも亜急性毒性試験をしなければならないのですけれども、それが抜けているということはちょっとと思いながらも慢毒のほうで代替できるということにしたいと思います。

それでは、その次に慢毒のほう、32ページから御説明をお願いします。

○木村専門職

それでは、32ページ、5行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験となります。

6行目（1）1年間慢性毒性試験（イヌ）の結果となります。こちらは原案ではADI及びARfDの設定根拠となる試験とさせていただいております。結果は表27に示されておりとなっております。

33ページの5行目からボックスをつけさせていただいております。相磯先生からのコメ

ントにつきましては、先ほど御確認いただいた死因の考察というところです。

【事務局より】で、嘔吐及び流涎というものが発生しているのですけれども、その発生時期を確認して、その得られた結果が机上配布資料4で個別別表を配らせていただいております。1301と1303という個体にVomitingという嘔吐が出ているのですが、その発生時期はまばらではあるのですが、出ています。こちらが単回投与の影響ととるか、とらないかということですね。イヌは嘔吐もしやすい動物ではあると思いますので、そういうのも踏まえて、どのような御判断をしたらよいかということで御確認いただければと思います。

現時点の案としましては、3 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐、流涎等が見られたということで、無毒性量は雌雄とも0.5 mg/kg体重/日とさせていただきます。

34ページの2行目から（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）となります。結果は表28に示されているとおりとなっております。

35ページの3行目のボックスをお願いいたします。【事務局より】からの問い合わせで、腫瘍性病変について、抄録では発生頻度に統計学的有意差はないということ。また、背景データと比較しても高いものではないということで、自然発生性の変化と考えられたとされておりまして、発がん性なしという評価書（案）をつくらせていただいていた。それに対して、まず先に浅野先生としては36ページのボックスの最後のほうですけれども、有意差もない、背景データと比較しても差がないということで、発がん性なしで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。

35ページの真ん中辺り、相磯先生からのコメントですが、背景データで引用している内容、ラットの系統について確認する必要があるということで、特に（2）の文献について確認する必要があるということで、こちらは確認したところ、相磯先生が言うF344NではなくSDラットだったという確認がとれました。

申請者への要求として①～④まで出されております。

①につきましては机上配布資料5の23ページになります。こちらは前回配布させていただいたものをもう一度つけさせていただきます。体重増加抑制の推移がわかる表が載っているものとなります。

②の要求としては、総タンパク値の減少についてということで、こちらは机上配布資料5の5ページとなります。考察の根拠となる文献の引用ということで要求を出されておりましたが、結論としては根拠となる文献の確認はできなかったと。現在、試験実施機関も存在しないということで、試験責任者の見解が得られないということでした。ということで考察がされており、52週での減少は被験物質投与に起因するものではないという申請者の考察がなされております。

③の要求事項として、血糖値の増加が出されておきまして、こちらは机上配布資料5の11ページとなります。具体的にデータの表も載せられており、結論としては有意差で認められた高値は程度が変動の範囲内であり、用量反応性も認められていない。また、継続的な高値が観測されていないということと、経時的変化用量反応性の一貫性がないというこ

とで、検体投与の関連性は低いというような考察がなされております。

④の要求事項の精巣重量につきましては、机上配布資料5の20ページになります。こちらは考察としてはFischerのラットが精巣の間細胞腫をほぼ100%発生するという事で、腫瘍が大きくなることにより、精巣重量が増加したと。また、精巣重量で有意差の見られた個体については精巣重量が1つだけ飛び抜けて高かったということで、それが原因ではないかと。何らかの個体要因により精巣肥大の程度が大きかったのではないかとという考察がなされております。というものが相磯先生の要求事項に対する回答となります。

本文に戻っていただいて、現時点の結論としては10 mg/kg体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、線胃粘膜過形成等が認められたということで、無毒性量は雌雄とも2.2 mg/kg体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかったとさせていただいております。

36ページの2行目から(3)18か月間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)となります。結果は37ページの表29のとおりとなっております。

37ページの7行目からボックスで、相磯先生から、36ページの16行目からの網かけ部分を修正したということでコメントをいただいております。

②として、用量設定について、本試験の最高用量が低過ぎるということ。

③の要求事項として、前胃粘膜の限局性増生と乳頭状過形成についての考察を求めるということで、こちらは机上配布資料5の28ページになります。前胃扁平上皮乳頭状過形成について良性腫瘍の可能性も含めて発がん性についての再考察で、もし発がん性があるという場合は閾値が設定できるかということで要求事項を出しておりまして、回答としては、まず標本は既に破棄されているということで、病理学的変化の評価を行った上で非腫瘍性病変と判定したということで、報告書の抜粋がこちらに添付されております。また、前胃上皮過形成については可逆性の病変である可能性が高いということで、本剤の催腫瘍性はないという結論には変更がないという考察がなされております。

38ページのボックス中の④の要求事項で、背景データについてです。引用文献の背景データがB6C3F1マウスのものであるかということですが、こちらは確認したところ、同じものであるという確認がとれました。

⑤は、診断用語についてということで、血管腫と血管内皮腫の区別をしているかどうかということについては、机上配布資料5の31ページになります。こちらでも試験実施の部門が存在しないということで明確にはわからないが、一般的な基準で判定を行っていたと考えられるということで、添付資料としては毒性病理組織学というものの抜粋ページがありますが、結果としては区別して判断されたものと考えられるということとなっております。

評価書の38ページのボックスの下の方です。浅野先生から、こちらは前回の部会の審議が終わった後にいただいた回答ですが、確かに用量設定が低過ぎるという懸念はあり、前胃粘膜の乳頭状過形成についての記載が良性腫瘍の可能性はありと。これが腫瘍と判断されれば、投与量が低過ぎるという懸念はなくなるが、発がん性ありということで遺伝毒

性の結果を含めた記載の修正が必要となります。ただし、刺激性のある剤ということで、長期にわたる刺激性による原因があると考えられて、閾値はとれる所見であるというようなコメントをいただいております。

本文、原案では37ページの1行目からですが、結果としては、原案は25 mg/kg体重/日投与群の雌雄で前胃扁平上皮乳頭状過形成等が認められたということで、無毒性量は雌雄とも5.0 mg/kg体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかったという記載にさせていただいております。この判断でよいかどうか御検討をお願いいたします。

慢性毒性試験は以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、大分皆さんに検討していただきましたけれども、32ページのイヌの慢性毒性試験です。ここについては先ほど、亜急性毒性試験成績としてこれが代用できるかどうかという観点から話を進めました。嘔吐にしても、その時期がどの時期からか、ARfDに関係するということもあって、発生時期を確認して事務局のほうで書き加えてくださったということで、それでいいと思います。

1つ気になるのは、藤本先生からいただいた、この嘔吐の考え方、これをいつからにするか。それによってARfDの無毒性量が一段下がる可能性があると思いますという一言が書いてありますが、ここの御意見をいただきたいと思います。

○藤本専門委員

私は生データがないところでこのコメントを書いたのですが、投与期間中全例で継続的またはという表現があったので、そういう可能性があるのではないかとありますが、実際に机上配布資料4を見ると、確かに0、1のあたりでちょっと、ぱぱっとなってますけれども、そういうのはずっと後でも同じような感じで出てくることもあるのを見ると、そこまで言えないのではないかと思います。

この剤の刺激性などを考えると、そういうことがあってもいいのではないかと先入観はあるのですが、データだけを見ると、あまりそこを言えないのかなということで、元々のとおりでいいと思います。

○上路座長

これ自体は毒性所見として入れておかなくてはいけないけれども、ということですね。

○藤本専門委員

この試験の全体としては見えてくるわけですが、ARfDのことは下げる必要はないだろうという判断です。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、相磯先生のコメントのところ、まだ申請者からの回答が必ずしも十分ではないというのがありますが、先ほど審議されていますから、よろしいですね。

○相磯専門委員

先ほどのもので、もう終わっています。

○上路座長

発生時期の確認ということで書いていただきましたけれども、こういう書き方をプラスするということで、表27に事務局から書いてくださいましたが、これでよろしいですね。3 mgのところは嘔吐の発生時期、ここが引っかかってくると思います。

○林専門委員

これは別にこのとおりで間違いではないと思うのですが、ここを書いてしまうと、全動物にこの投与1時間後以降に認められたというような印象を与えてしまうのではないかと。もしそうであれば、先ほどおっしゃったように継続的だったら、それは根拠資料になる可能性もあるのだけれども、実際に今、机上配布を見せていただくと、もっとばらばら、ぽつぽつというところなので、何かちょっと書き方の工夫がいるのかなと思いました。

○上路座長

事務局のほうで何か意見はありますか。

○横山課長補佐

投与期間を通して散発的に認められた、でいかがですか。

○上路座長

散発的だったらいいですね。投与1時間以降、散発的に見られたということでもいいですね。そうすると、イヌの試験はこれでいい。

ラットのところですが、相磯先生が申請者に要求した事項に対して、十分ではないというお考えだと思います。

○相磯専門委員

ラットの2年間の試験ですね。申請者への要求事項の①で、この試験の用量設定、抄録Ⅷ-67に投与用量の設定根拠として、4週間の用量設定試験で、25、50、100、200で強制経口投与を行って、雄の25 mg/kg体重/日投与群、雌の50 mg/kg体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。したがって、慢性毒性発がん性試験の最高用量は25 mg以下と思われるかと記載しています。要するに、この体重増加抑制が判断根拠になっている。

そして、3か月のほうの用量設定試験でFischerを使って、5、10及び20 mg/kgの投与量で強制経口投与を実施した。10及び20 mg/kgの用量で体重の減少または減少傾向が認められた。したがって、本試験では10 mg/kgを最高用量として、以下、公比4.5で行ったと書いております。

そうすると、この慢性毒性/発がん性併合試験の投与量の設定根拠は体重だけになります。そこで申請者にこの1年間の試験の体重の推移を示していただきました。その結果が机上配布資料5の23ページです。表を見ますと、雄では10 mg/kg群で16週までに対照群との差は全くありません。雌で10 mg/kg群、最高用量群で13週で、11週から96%、16週まで96%となっています。

雌で若干の体重増加抑制が13～16週くらいまでの間にあるのですが、これも雌の最高用量での体重増加抑制もそれほど大きいものではないと思えるのですが、この結果から見て、この実験の慢性毒性/発がん性併合試験の用量設定が妥当であったかどうかというところで疑問に思いました。

最終的に24ページを見ても、104週までいって、100週のところで雄の10、最高用量で対照群の96%、雌の10、高用量群で対照群の95%とほとんど体重には差がないというところ です。

○堀部課長補佐

用量設定と試験の結果に関して、少しだけ補足をさせていただければと思います。用量設定も釈迦に説法な話なので今さら私が申し上げることでもないのですが、用量設定試験において何らかの徴候が出たところから用量設定するということであって、それで長期投与したときに結果的に何も出なかったということをどう解釈するかというのはあると思うのですけれども、何も出なかったから試験として成立していないというのは、素人が議論を伺っていると、やや違和感があります。

実際にこの剤においては、ラットの系統が違うので単純には比較できないという御意見はあるかもしれませんが、90日の亜急性試験において10 mgでは前胃の角化亢進等の毒性所見が見えていたものでもありますし、その用量がガイドライン上、最高用量として設定されることに素人の私は何ら違和感を覚えていません。

結果的に、その際に体重は変化しなかったというのは確かなのですが、ガイドライン上最高用量は腫瘍以外の原因で対照群に対して有意に死亡率が増加せず、何らかの毒性影響が認められる用量とするというのがガイドライン上の規定なので、その書きぶりと申請者が言っている予備試験の考察からいくと、この試験のそもそもの想定された用量設定はガイドラインの文言からだけだと、あながち間違っているように素人には読めないです。

ただ、毒性試験上、そんなことではなくてテクニックとか、そういうのがあるのだと思うので、そこはエキスパートジャッジの範囲だと思うのですけれども、用量設定が妥当だったかと言われると、ガイドラインを読めば、素人には用量設定は適切だったと言わざるを得ないとも思えてくるのですが、多分それは私が間違っていると思うので、そこらへんを御解説いただけるとありがたいです。

○相磯専門委員

今、事務局から御説明がありまして、農薬のガイドラインから見たら、そういうことが言えると思います。しかし、発がん性試験は一般的に動物の生理的な大きくホメオスタシスを大きく崩さない最大耐量。できるだけ多くの量を与えて、発がん性があるかどうか。そのときに余りにも動物の恒常性が崩れるような用量を与えると、それは問題でしょうということで、最大耐量MTDを超えないところで大体その用量設定がされます。

たとえガイドラインに従ったように、軽い変化があるからといって、その用量で試験をした場合、これはいくらやってもがんが出てこないというのは容易に想像できることで

ありまして、許す限り高い用量でやって、発がん性があるかどうかをチェックするというのが普通の発がん性試験と私は認識していますけれども、いかがでしょうか。

○三森委員

このメタムですが、元々が土壌くん蒸剤で、室温で気化してしまいます。蒸気になるような状態で皮膚の腐食性が激しい物質です。先ほどの皮膚の刺激性や眼粘膜刺激性からみても明らかに刺激性のある物質ですので、90日の試験を見ても胃の粘膜に対する刺激性が明らかに出ているわけですから、用量を上げていくのはかなり難しいと思います。上げれば動物は死んでしまうと思いますので、申請者はそのへんのことも考えて、この10 mgという値を出したと解釈していたのですが。相磯先生がおっしゃるのは、総論的にはおっしゃるとおりだと思いますが、用量設定が難しかったのではないかと思います。

出てきたデータを見まして、10 mgで何も生じないとみなされます。毒性学的な所見が何も出ないということでしたら、それはそうですねということになりますが、評価書の35ページの表28-2や、34ページの表28-1を見ますと、10 mgでは十分な毒性所見は見られておりますので、ここで評価して問題ないと思います。用量が足りないのもっと上で実施なさいということまで持って行って、最終的にADI設定にどこまで有益な情報が得られるかということ、動物が死んでしまったということ、おしまいになるかと思えます。そのへんのことを御検討いただいた上での判定をしていただけたらと思います。

○上路座長

三森先生に御説明いただきましたけれども、この剤は非常に扱いにくい剤であることは確かです。急性毒性が非常に強いし、先生がおっしゃったように、ちょっと濃度を高くしてみると、死亡を始め、それ以外のいろいろな重篤な症状を起こしてしまうということで、この申請者は投与量というものを考えたという判断だと思います。

相磯先生が、発がん性試験としての用量設定としてはいかがなものかというのは当然の御意見だと思いますけれども、剤の特性から見て、この用量設定についての考え方の御意見をいただければと思います。いかがですか。

○相磯専門委員

気化しやすく用量設定が難しいということで、ここまでしかやれなかったということでした承するしかないでしょうね。

○上路座長

赤池先生はいかがでしょう。

○赤池副座長

同じ考えです。

○上路座長

藤本先生はいかがでしょう。

○藤本専門委員

先ほどありましたように、用量設定根拠となるときに、もう一つ上の20で体重減少があ

るということでしたので、その判断でいいのではないかと思います。

○上路座長

こういう発がん性を見ることに対して、用量設定に対する妥当性、それをどう判断するか、もう仕方がないということでしょうか。

○藤本専門委員

ですから、この薬剤のメカニズム的なものを追究するということが最終目的であれば、そういう必要はあるのかもしれないですけども、そこが最終目的ではないということなので、そこまでは求めなくてもいいのかなと思います。

○上路座長

そういう結論になりそうですが、ほかの先生方はいかがですか。発がん性試験の用量設定について十分な検討を行いましたということが議事録に残ったということで、相磯先生、いかがですか。

○相磯専門委員

それでよろしくお願いします。

○上路座長

ありがとうございました。

それでは、ラットの発がん性のところは一応、了承ということになります。

(3)のマウスの発がん性について、相磯先生から。

○木村専門職

相磯先生から要求が出されておりました、総タンパク値の減少、血糖値の増加、精巣重量について御確認をいただければと思います。

○横山課長補佐

評価書(案)の35ページの内容についてです。

○木村専門職

ボックス中で、今、①についてのコメントはいただきましたので、②、③、④についても。②につきましては、机上配布資料5の5ページ目です。

○上路座長

申請者からの回答に対しての相磯先生のコメントをいただきたいということですね。

○相磯専門委員

総タンパク量の減少については、申請者の回答を了承します。対照群の値が下がったために投与群のほうが高くなったという回答です。

○上路座長

血糖値の増加について。

○木村専門職

血糖値は11ページになります。

○相磯専門委員

この血糖値は机上配布資料5の11ページ、問題になるのは雌の52週の10 mg投与群の有意な増加。それから、104週の2.2 mg群と10 mg群の有意な増加ということになります。そこで申請者からは簡単な回答をいただいているのですが、まず2年間のラットを飼育しますと、加齢性病変によるノイズが出てきまして、その104週の血液生化学データはあまり参考にならない。52週も同様でありまして、それほど厳密に考えるというのもどうかと私は思っています。

そして、52週の雌の10 mg/kgの有意差がついているのは、平均値とSDの幅を示したデータも示していただいているのですが、これはどこにあるのかな。

○堀部課長補佐

多分、17ページのTable16-2でしょうか。12週のグルコースの雌ですね。

○相磯専門委員

そうですね。このグルコースの雌、10 mg群でGLUの項目を見ていただきますと、平均値が117.19、±SDが15.70。それに対して対照群が99.68、±SDが16.67。対照群の幅で見ますと、大体ほとんどの動物がその範囲に入ると言われる2SDをとって見ますと、コントロールの平均値は100±2SDで133.02になります。この範囲の中に10 mg/kg群のグルコースの117.19の数値も入りますので、大体これもこの幅の中で見ていいのかなということになります。

104週の2.2 mgと10 mgの値ですが、これも2.2 mgのところには104週の118.2は、104週の対照群の2SD値の中に入りますが、10 mgは2SDから少しオーバーします。しかし、その前の78週を見ますと0.5 mg/kg投与群で142.24という数字が出てきています。こういった数字が出るということは、このくらいまでグルコースの値が変動してもいいのではないかと。2年のデータでそこまで厳密にとらえる必要はないのかなと思って、グルコースについては投与の影響はなしとしてもいいのではないかと私は思っています。

○上路座長

あと④の精巣重量のところ。

○木村専門職

こちらは机上配布資料5の20ページになります。

○相磯専門委員

精巣重量につきましても、これはラットの精巣に頻発する間細胞腫によるものと考えていいと思っています。20ページの回答の下から4行目に動物番号03150が左精巣重量7.11 gという高値を示したため、平均値を比較した際に精巣重量の増加が検出されたものと判断する。それで、この動物は右精巣重量も上がっていましたと書いています。

この動物は恐らく病理の個体データを見ていただきますと、間細胞腫という診断名がついていると思います。そのほかの精巣の病理組織変化はないと思いますので、これはもう精巣の間細胞腫によるものと、私は判断してもいいのではないかと私は思っています。

○上路座長

事務局のほうは、今の相磯先生からのコメントでよろしいですか。ありがとうございます。

(3)のマウスについては、相磯先生から17～19行目まで、ここについては消すべきではなかろうかと出されています。それでよろしいですね。

○相磯専門委員

これにつきましては、免疫組織化学、免疫で染めている部分については陰性の結果が出たとしても、それだけでその現象がないとは言い切れない。要するに確認できなかったと改めるのが正しいのかなと思っています。

○上路座長

相磯先生も浅野先生もそうなのかもしれませんが、ここでも用量設定が少し低過ぎるのではないかとこののですが、これは先ほどの議論で御了解いただけると判断してよろしいでしょうか。

○相磯専門委員

ただ、今回は体重ではなくて、別の毒性症候でした。それでいいのでしょうか、というところです。

○上路座長

マウスのさっきの試験はいくらでしたか。先ほど31ページの亜急性毒性の100 mgのところ、このデータは参考資料にするけれども、このデータを残すか残さないかということが残っていましたが、ここで36ページの用量設定との関係を見ていただくと、どうしても濃度が高くなってしまうと死んでしまうというところの判断材料かと思います。

○相磯専門委員

ただ、90日のマウスで50 mg/kgでやって毒性所見なしですね。評価書の31ページです。

○上路座長

これは試験方法が必ずしも十分ではないというので、このデータは参考資料にするということに先ほど議論されましたので、これは使えない。

○堀部課長補佐

②の試験をご覧いただければ。

○相磯専門委員

そうすると、角化亢進。

○堀部課長補佐

角化亢進が50で出て、ただ、残念ながら、その下は公比が5あるので、25近傍のところで何かが起きたかは、この試験からだけではよくわからない。用量設定根拠になっているのは、流涎だったり、床にあごをすりつけるような行動という行動学的あるいはクリニカルサインで用量設定をしたということで、先ほどのラットよりも少し問題は複雑かなと感じます。

一方で、先ほどの三森先生の御発言だと、25で何ら毒性徴候が出なかったわけではない

ということは、先ほどのラットの議論とも共通なのかなとも感じます。

○相磯専門委員

でも、その前に、この試験で本当にここで発がん性がなかったかどうか。病理組織診断の検証をした上で、これが腫瘍となれば、この濃度より発がんしたと。クロとするならばね。ただ、そこで閾値が設定できるかどうかというところに議論が移ると思いますけれども、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

繰り返しになりますが、それは今回の回答で、過形成しか見られなかったので腫瘍性病変はなかったと。古い試験でサンプルも、もう何もありませんというような話だったのかなと思います。

○相磯専門委員

申請者からの回答が机上配布資料5の何ページになりますか。

○木村専門職

28ページになります。

○相磯専門委員

28ページの（回答）の2つ目のパラグラフで太字になっているところを見ますと、下から3行目に角化亢進も伴って腔内に乳頭状に増生する過形成病変。これは申請者の回答の参考として、つけてきている毒性病理学の記述は、27ページの右下の乳頭腫papilloma（写真21）のところになります。

組織学的特徴のところを見ていただきますと、角化を伴う扁平上皮が乳頭状に増生しとあります。過形成と比較して間質の樹枝状分岐が多い。過形成よりもはっきりとした乳頭状の構築が見られるということが乳頭腫を診断する特徴となっています。そして、その少し後ろを見ますと、浸潤性増殖は認められない。異型性も乏しいとなっています。

これにつきましては、鑑別診断として、扁平上皮癌に比し細胞異型や核分裂像は乏しいとなっていて、異型があるということは悪性腫瘍との鑑別点があります。こういう記述を申請者がつけてきている診断の根拠を見てみますと、この変化は扁平上皮乳頭腫である可能性が強いのだと私は判断しています。それは標本を見てみないと何とも言えませんけれども。

もしこれが扁平上皮乳頭腫となりますと、たとえ設定用量が低いとしても腫瘍がはっきり出ている。より高濃度であれば、さらにはっきりする。ここで異型性がないということで、悪性に行く可能性はかなり低いのではないかと。扁平上皮乳頭癌に行く可能性はかなり低いのではないかと思います。

私の考えは以上です。

○上路座長

三森先生、何かコメントをください。

○三森委員

これは1994年に実施されたGLP試験で標本はないということです、この報告書から評価するしかないと思います。クライテリアについて、教科書に書いてある文章から行けば、今回の報告書で乳頭状過形成は良性のパピローマの可能性はあるかもしれませんが、そこから先には私たちは入ることができません。このような最終報告書がGLPにのっとって提出されてきておりますので、ここで評価せざるを得ないと思います。

どうしても納得できないということであれば、もう一回、再実験してもらおうということになりますけれども、再実験していただいて、これが腫瘍であったところで最終的なADI評価に何か変わることが出てくるかどうかということも頭の中に入れてながら検討していただけたいと思います。後ほどの御議論で遺伝毒性試験のことがございますが、遺伝毒性試験では特段問題となる遺伝毒性がないわけですので、催腫瘍性があったとしても閾値はとれるわけです。

今回の18か月のマウスの試験では、下の5 mgでは毒性所見がないわけですので、閾値がとれます。したがって、ADI設定はできるわけです。25 mgの乳頭状過形成が乳頭腫という形で腫瘍となったとしても閾値はとれるわけです。一方、とても危ない発がん性がある薬剤であって閾値もとれないということであれば、専門調査会として、十分な議論をされた上で結論を出さなければいけないと思いますが、やはり総合的に考えていかざるを得ないのではないかと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

相磯先生、今、三森先生に解説をいただきましたけれども。

○相磯専門委員

私も、腫瘍性プラスという可能性も含めて、そういった場合でも閾値はとれるとは思っています。1つの書き方としては、用量設定はすみません、もうちょっと考えさせてください。

○上路座長

では、少しここでお休みしましょうか。すみません、4時までお休みにしてください。

(休 憩)

○上路座長

36ページのマウスの慢性発がん性試験のところでは先ほどちょっと言いかけたのは、相磯先生が文章の書き直しを追加とか、そういうものがあるという御発言だったと思いますが、いかがですか。

○横山課長補佐

VIII-101ページに病理所見があります。

○相磯専門委員

今、休み中にいろいろとディスカッションしまして、これの扁平上皮限局性増生を見ますと、これが25 mg/kg群で1例、雌の25 mg/kg群で4例。これはもし扁平上皮乳頭状過形成を腫瘍とした場合に先ほど申し上げた増生という所見が前がん病変ということになりますと、前がん病変としても非常に数が少ないということで、いずれにしても、これについては扁平上皮乳頭状過形成が対照群で雄1例、25 mg/kg群で雄4例。それから、雌では対照群には発生がありませんけれども、5 mg/kg群で1例と24 mg/kg群で5例ということで、非常に僅かな増加でありますから、多少その乳頭状過形成に対する診断の疑義があるにしても、現在その病変が標本を確認できないという状況の中で、これについては発がん性、催腫瘍性なしとしておいてもいいのではないかと思います。

遺伝毒性もないようですし、三森先生、いかがですか。

○三森委員

私としては異論はございません。

○上路座長

ありがとうございます。

藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

異論はありません。

○上路座長

それでは、事務局のほうから37ページのボックスの中で、確認が済んでいないところがありますか。

○木村専門職

38ページのボックスの⑤になります。血管腫と血管内皮種の用語は、申請者の主張では区別をしているということですが、どのように御判断をすれば、よろしいでしょうか。机上配布資料5の31ページに回答がございます。

○相磯専門委員

血管内皮腫という診断用語ですが、これは通常、良性和悪性と分けて記述するのが普通です。この記載だと陽性なのか悪性なのか、どちらかがわからないということで、肝臓などで所見をとっている血管腫と同じようなカテゴリーに固めていいのかどうかというところで聞いてみたのですが、もう既に標本の確認もできないという状態ですので、これはどうしようもないというところですね。このまま別の所見として残しておいて、そのままにしておいていいと思います。

○上路座長

そうしますと、今、全体の最後の慢毒のところまで、イヌとラットとマウスのところは用量設定が非常に低いけれども、これもやむを得ないということ。発がん性についてはないということで、最終的な決着がついたと思います。ここの試験でほかに何かよろしいでしょうか。事務局はいいですか。

○横山課長補佐

先ほどの亜急性試験のマウスの①の試験の扱いについて御確認をお願いします。

○上路座長

これは100 mgと非常に投与量が高いところでやっていますが、この試験を残しておくかどうか。先ほどのマウスの36ページの用量設定のところ、少し低いところで始まったのですけれども、これも説明がついたと思いますが、そうであれば、31ページのマウスの①の試験は削除できるのではないかと思います。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

相磯先生、いいですか。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

では、31ページのマウスの①は削除してください。ありがとうございました。

その次に、生殖発生ですね。

○横山課長補佐

今日御用意した資料を最後までご覧いただくことは無理のような感じになってまいりましたし、生殖発生毒性の先生方は今回お二人ともお休みですので、先に進めていただければと思います。

○上路座長

それでは、生殖発生のところは、実は先ほど事務局のほうで一番初めにお話がありましたけれども、このメタムはダゾメットとか前の一連の化合物と最終的に一緒に評価することになっていきますので、まだまだもう少しお付き合い願わなくてはならないということです。やれるところをやってくださいとのご要望ですので、40ページの13. 遺伝毒性試験をお願いします。

○木村専門職

それでは、40ページの19行目から13. 遺伝毒性試験となります。

結果は41ページの表32に示されているとおりとなっております。表中、若栗先生から投与量やラット「肝細胞」との修正をいただいております。結果としましては、1つ陽性の試験があるものの *in vivo* で行われた小核試験とその他の試験はいずれも陰性であったということで、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えてられたとしております。

遺伝毒性は以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

若栗先生、よろしいでしょうか。

○若栗専門委員

今、事務局のほうから御説明いただいたとおりで問題ございません。

○上路座長

ありがとうございます。

林先生は何か。

○林専門委員

追加のコメントはありません。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、41ページの14. その他の試験を説明してください。

○木村専門職

41ページの13行目14. その他の試験となります。

14行目（1）腺胃部粘膜上皮過形成の発生機序に関する検討の試験ということで、2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で見られた腺胃部粘膜上皮過形成が見られたことから、その機序を明らかにする目的で行われた試験となります。

42ページの14行目のボックスで、相磯先生から申請者に対して、考察をしている根拠となる文献を引用してくださいということで要求が出されております。引用文献が提出されない場合は、下線部を付した部分の削除が必要ですよということです。

こちらは机上配布資料5の26ページの（回答）にあるとおり、申請者からの回答では、引用されている文献が古く、記載を確認することができなかったということで、申請者の考察のみが記載されている状況となっております。本文の取り扱いについて御検討ください。

その他の試験は以上です。

○上路座長

相磯先生、これは引用文献がないと。提出されなかったということで、あくまでも8行目以降は申請者側の推察ということになると、必ずしもきちんとした考察にはならないので削除ということですか。

○相磯専門委員

これは回答を見ましても、申請者の答えはちょっと受け入れ難い、考えにくいものです。したがって、削除が適当だと思います。

○上路座長

8～12行目までは削除ということになります。

○木村専門職

下線部を削除ということは、5～7行目でよろしいでしょうか。網かけ部は説明の①、②の部分だと思います。

○上路座長

どうしてですか。

○堀部課長補佐

8行目から下というのは、文献的なものを引用しているメカニズムの部分ですけれども、その引用を受けた形で5～7行目は、粘膜への刺激性に対する防御反応だと結論をつけている部分なのですが、このデータからどこまで言えるのか。

○相磯専門委員

このデータからはメカニズムに関するものは一切言えません。要するに粘膜が増加したというだけの今までの知見をただなぞっているだけで、この試験そのものを削除してしまうのが適当だと思います。

○上路座長

そういう選択をされましたけれども、藤本先生はいかがですか。

○藤本専門委員

メカニズム試験は時々、やっても何もわからなかったとか、何のためにこれを行ったのかというのが出てくるのですけれども、一応残していると思うので、考察は全部削除して、結果だけ書いておくということでどうかと思います。

○上路座長

林先生はいかがですか。

○林専門委員

藤本先生の御意見に賛成します。

○上路座長

そうすると、5行目の認められなかったまでは事実で、相磯先生は。

○相磯専門委員

残すとする、5行目の句点までですね。

○上路座長

そこまでですね。そこから下は削除。

○林専門委員

先ほど遺伝毒性のところでは追加のコメントはないと申し上げたのですけれども、今もう一度見直してしましたら、一番下の*in vivo*の小核試験の投与経路が腹腔内投与になっています。食品安全委員会では経口投与をメインに考えるということですが、今回の場合は腹腔内投与しかデータがないということで、これを使って評価をすればいいのではないかと考えます。

一般的な話ですけれども、経口投与と腹腔内投与の場合には、腹腔内投与のほうが試験自身のセンシティブティは高くなるという傾向にありますので、十分評価可能だと考えます。

○上路座長

これはこのまま、こういう試験条件ということで、ありがとうございます。

先ほど、生殖発生毒性試験の38～40ページの発生毒性試験のウサギのところまでは、今度、堀本先生が出ていらっしゃったところでもう一度審議させていただくということにな

ります。

全体を通して、御意見、コメントはありますか。事務局はよろしいですか。

食品健康影響評価はどうしますか。先ほどおっしゃったように説明できるところまで。

○横山課長補佐

生殖発生毒性試験のところを飛ばしていますので、アンモニウム塩について、今日は食品健康影響評価を確認いただくことはできないので、もしお時間を許していただけるのであれば、次のメタムナトリウム塩を少し見ていただければと思います。

○上路座長

では、そうしてください。お願いします。

○木村専門職

それでは、43ページをお願いいたします。こちらは今度は2として、メタムナトリウム塩の評価書となります。

8行目から1. 動物体内運命試験。

9行目から(1) ラット①となります。

① 吸収について、17行目から、血中濃度推移の結果となります。結果は表33に示されているとおりで、雄に比べて雌で高い血漿中濃度が認められております。

27行目から、吸収率の試験となります。こちらは32行目から始まるボックスで、記載は44ページの一番上からですが、事務局のほうで最初はMITCについては消化管内での代謝等もあると予想されることから、必ずしも吸収によるものではないと考えまして、吸収率の計算に含めませんでした。平塚先生、篠原先生より、含めなかった理由を教えてくださいというコメントでした。山崎先生からはメタムの見かけの吸収率の算出の際の呼気中放射能については、合計が100%を超えたとしても加算するものだというようなコメントをいただいておりますので、こちらは足したもので再計算するという事でよいかどうか、コメントをいただければと思います。

44ページの2行目② 分布となります。結果は表34に示されているとおりで、甲状腺、肝臓、腎臓及び肺で比較的高い濃度が得られたという結果になっております。

14行目から③ 代謝の試験となります。結果は45ページの表35に示されているとおりとなっております。代謝物としては、E、Gが同定され、腎臓中では雌雄ともEの残留放射能が高いという結果となっております。

11行目、平塚先生から修正をいただいております。

21行目④ 排泄の試験となります。投与168時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表36に説明されているとおりで、低用量投与群では主に尿中、高用量投与群では主に呼気中に排泄されたという結果となっております。

46ページの8行目(2) ラット②となります。

① 吸収ですが、こちら先ほどと同じようなコメントをいただいておりますので、MITCを含めた値で再計算してよろしいかどうかをコメントいただければと思います。

17行目② 分布の試験となります。結果は47ページの表37に示されているとおりとなっております。肝臓、皮膚、骨格筋などで比較的高い濃度が認められたということになっております。

15行目から③ 排泄の試験となっております。こちらは平塚先生から本文中の修正をいただいております。結果については48ページの表38に示されているとおりとなっております。また、その後ろの本文中、篠原先生からコメントをいただいております。事務局で修正をしております。御確認をお願いいたします。

動物代謝は以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

吸収のところでMITCのトラップ部分を加算しなかったと。これに対して平塚先生と篠原先生から、含めるべきではなかろうかというコメントです。

平塚先生、それでよろしいでしょうか。

○平塚専門委員

私は含めていただいたほうがいいのではないかと思います。

○上路座長

では、事務局のほうで、このところは山崎先生からもありましたけれども、単純合計が100%を超えてもいいから、きちんと加えてください。データはあるのですね。

○木村専門職

データは、評価書中に記載されているデータを足し合わせています。

○上路座長

そうですね。では、そうしてください。

篠原先生から48ページの4行目に修正が入っています。これは直していただいたということで、47ページの16行目は平塚先生から、事務局のちょっとした間違いを直されております。それでよろしいですね。

それでは、植物のほうをお願いします。

○木村専門職

48ページの13行目から2. 植物体内運命試験で、まず(1)だいこんの試験となります。本文中、51日を49日ということで、上路先生から修正をいただいております。根及び葉における放射能分布は表39に示されております。結果として、メタムナトリウム塩及びMITCは検出されず、同定された代謝物はなかったという結果になっております。

49ページの9行目(2) トマトの試験となります。成熟果実及び茎葉における放射能分布は表40に示されているとおりで、こちらでも同定された代謝物はなかったという結果となっております。表中、上路先生に数字の修正をしていただいております。

27行目から(3) はくさいの試験となります。葉における放射能分布は表41に示されているとおりで、こちらでも同定された代謝物はなかったという結果となっております。

50ページの15～17行目につきまして、下の19行目からのボックスで上路先生から下線部について、その具体的根拠を示し、必要であれば見直しをしてくださいということで、その下の申請者からの回答が来まして、それを基に事務局で修文案をつくりましたが、先ほど上路先生から、16行目は代謝されたでストップして、それ以降は削除ということでコメントをいただいております。そのように修正させていただければと思います。

51ページの2行目から3. 土壌中運命試験となります。

(1) 好氣的土壌中運命試験です。好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表42に示されているとおりとなっており、主要分解物はMITC、そのほか、水抽出画分に分解物Dが認められております。メタムナトリウム塩の推定半減期は23分であったとなっております。

23行目、こちらは表題のほうを上路先生から、好氣的という記載を追加していただいております。(2) 好氣的/嫌氣的堪水土壌中運命試験となります。

52ページの4行目からのボックスで、好氣的を追加した理由として、嫌氣的条件にする前に薬剤を添加しており、23分間は好氣的条件であったということで、嫌氣的とくくることには疑問があるということでコメントをいただいております。

結果については表43に示されておまして、主要分解物はMITC、ほかに分解物Dが認められております。メタムナトリウム塩の推定半減期は23分という結果となっております。

52ページの24行目(3) 好氣的土壌中のDT₅₀(分解物C)の試験となります。結果は表44に示されているとおりとなっております。

53ページの2行目から4. 水中運命試験となります。

(1) 加水分解試験①となります。緩衝液中の推定半減期は表45に示されているとおりの結果となっております。

12行目から(2) 加水分解試験②となります。有機溶媒画分ではMITCが、水溶性画分では分解物I及び分解物Cが認められたという結果となっております。

22行目から(3) 水中光分解試験①となります。有機溶媒画分ではMITC、分解物K及びJ、水溶性画分では分解物K及びIが認められたという結果になっております。

54ページの3行目から(3) 水中光分解試験②となります。各試験水中における分解物は表46、推定半減期は表47に示されているとおりとなっております。推定半減期は東京春季太陽光換算で69.3分(滅菌蒸留水)及び66.7分(河川水)という結果となっております。

55ページの2行目から5. 土壌残留試験となります。推定半減期の結果は表48に示されているとおりの結果となっております。

12行目から6. 作物残留試験の結果となります。メタムナトリウム塩及びMITCを個別に分析した最大残留値は、ピーマンの0.008 mg/kg及びほうれんそうの0.045 mg/kgでありました。メタムナトリウム塩及びMITCの含量の一括分析による最大残留値は、みずなの0.07 mg/kgという結果になっております。

植物、環境は以上となります。

○上路座長

ありがとうございました。

植物と環境のところをあわせて、清家先生、何かコメントはありますか。

○清家専門委員

上路先生の修正案は、特段こちらはコメントもありませんし、この案でよろしいかと思っています。

○上路座長

ありがとうございました。

私のほうから出させていただいたコメントは直していただきましたので、それで結構です。ここまで終わりにしたいと思います。

55ページの一般薬理からお願いします。

○木村専門職

55ページの23行目から7. 一般薬理試験となります。結果は56ページからの表49に示されているとおりとなっております。こちらは特段コメントはいただいておりません。

57ページの4行目から8. 急性毒性試験となります。結果は58ページからの表50に示されているとおりとなっております。マウスのほうがラットに比べて若干低いLD₅₀となっております。

相磯先生から、表中の一番上の経口投与、SDラットの所見や58ページの下から3つ目の経皮投与のウサギの部分の所見ですとか、いくつか修正をいただいております。

59ページの5行目から9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験となります。ウサギの眼粘膜及び皮膚に対して、ごく軽度の刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性及び感作性が認められたという結果となっております。

12行目からボックスの【事務局より】で、抄録では製剤の既提出試験成績で読み替え可能であると記載されており、その結果を記載したということに対して、相磯先生からは了解しましたというコメントをいただいております。

急性毒性は以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、一般薬理のところと、あわせて急性毒性の表49と表50の結果の概要あるいは症状のところ、表現的なもので気になるところがありましたら御指摘ください。

赤池先生、57ページの自律神経系のところはこういうふうを書くのですか。電気刺激収縮を抑制とか。

○赤池副座長

これは*in vitro*の実験ですので、摘出した輸精管をノルエピネフリンですとか電気刺激を加えて収縮をさせる。それに対する抑制作用を見たということですので、こういった書き方しかできない。結構このへんはややこしいのが上にもありまして、例えば、ページは変

わかりますけれども、電撃痙攣などでも、これは閾値以下の電撃ショックを加えたら1/8で痙攣が起こったとか、その次のペンテトラゾール作用もそうですが、きちんと中身を見ないと、こちらの表だけでまとめるとわかりにくくなってしまうというところがあります。

ただ、これ以上の書き方は難しいかなと思いますけれども、相磯先生はいかがですか。

○相磯専門委員

やむを得ないと思います。

○赤池副座長

多分わかる人が見れば、わかるという形になってしまうのだろーと思います。

○上路座長

58ページの表50のところで、相磯先生から直しをいただいております。これでよろしいでしょうか。下のウサギの前胃（？）粘膜びらんのところで、「胃非腺部」を「前胃」に直して下さっていますね。

○相磯専門委員

恐らく前胃だと思いますので、クエスチョンをつけているのですけれども。

○上路座長

このクエスチョンは。

○相磯専門委員

私のクエスチョンです。多分前胃だと。それは確認をとっているわけではないので、クエスチョンをつけておきました。

○上路座長

藤本先生、ここは。

○藤本専門委員

わかりません。

○上路座長

胃非腺部、前胃ですか。

○横山課長補佐

ここが当たっているかすら、わからないのですけれども、変なところを言ったらすみません。原語のほうが、**eroded mucosa in the aglandular area of the stomach with clots**。この緑の海外評価書のタブの5の14ページの一番下のパラグラフの真ん中へんです。**Acute Dermal Exposure**というところからラビットの経皮の試験が始まります。ここらへんです。

○上路座長

何と訳しますか。

○相磯専門委員

確かに胃非腺部なのですから、ウサギに前胃があったかどうかは定かではないので、これは確認した上で改めてお返事を申し上げます。すみません。

○上路座長

では、事務局のほうで相磯先生と最終的な結論を出してください。お願いします。要確認ということにしてください。

それでは、59ページの9. の刺激性・感作性までよろしいでしょうか。

○堀部課長補佐

59ページの刺激性・感作性のところですが、9行目でウサギの眼粘膜及び皮膚に対してごく軽度の刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性及び感作性と、皮膚の刺激性が2回出てきております。正しくは、眼粘膜に対してごく軽度の刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性及び感作性ですので、先ほどデータを当たった限りでは最初の皮膚に対してを削除で間違いないと思いますけれども、「ごく」をつけるところを確認しますので、適切に直させていただきます。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、59ページの亜急性のほうをお願いします。

○木村専門職

59ページの14行目から10. 亜急性毒性試験。

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)の試験となります。結果は60ページの表51に示されているとおりとなっております。無毒性量は雌雄とも2 mg/kg体重/日という結果となっております。

60ページの5行目から(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)となります。結果は表52に示されているとおりとなっており、無毒性量は雄で3 mg/kg体重/日、有効成分換算値として1.26 mg/kg体重/日、雌で30 mg/kg体重/日、有効成分換算値として12.6 mg/kg体重/日となったとされております。

61ページの2行目から(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)となります。本試験においては、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったという結果となっております。

亜急性毒性試験は以上となります。

○上路座長

ありがとうございます。

ここにつきましては、ラット、マウス、イヌということで、先生方のコメントはついておりません。何かお気づきの点はありますか。意外にナトリウムになると弱くなるのですね。そういう気がいたしました。急に弱くなったって感じです。

それでは、61ページの慢毒のほうをお願いします。

○木村専門職

61ページの11行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験となります。

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)となります。こちらは原案ではADIの設定根拠となっている試験となります。結果としては、2.00 mg/kg体重/日投与群の雄にALPの増加が認め

られ、雌では毒性所見はなしということで、無毒性量は雄で0.75 mg/kg体重/日、雌で最高用量2.00 mg/kg体重/日であると考えられたとさせていただきます。

22行目から（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）となります。

35行目のボックスで【事務局より】で、良性乳腺腫瘍の発生頻度について毒性所見としなかったということ。また、2番として、精巣間細胞腫の発生頻度について、全動物の結果をもとにたたき台を作成したということについて御検討をお願いしていました。藤本先生、相磯先生から共に事務局案で了承ということでコメントをいただいております。

結果は、無毒性量としては雄で0.8 mg/kg体重/日、雌で2.4 mg/kg体重/日であり、発がん性は認められなかったとしております。

62ページの2行目から（3）18か月間発がん試験（マウス）となります。

結果は63ページの表53に示されているとおりで、無毒性量は雄で3.2 mg/kg体重/日、雌で0.8 mg/kg体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかったとさせていただきます。

慢性毒性は以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

（2）のラットの試験のところで事務局からの問いかけに対しまして、良性乳腺腫瘍、精巣間細胞腫に対して、事務局案で了承ということになっております。文章が出されて、無毒性量が設定されています。

イヌとラットとマウスのところで特にコメント等はございますでしょうか。

○相磯専門委員

1つだけ。63ページの表53のマウスの18か月発がん性試験。これは雌のほうでアミロイド沈着ですけれども、3.2 mgの群で腎糸球体だけがアミロイド症になっています。これは糸球体だけだったら、アミロイド沈着に直しておいたほうがいいと思います。同じ用量の全身性アミロイド症というのがあります。これは全身に來ているので、症でもいいかなと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

ほかに藤本先生はよろしいでしょうか。

○三森委員

抄録を見ると、プロメール・アミロイドーシスとなっています。糸球体アミロイド症と記載されているので、忠実に書くしかないと思います。

○上路座長

よろしいですか。

○相磯専門委員

そういうものなのでしょうか。

○藤本専門委員

区別があるのですかね。

○相磯専門委員

わかりませんね。

○上路座長

慢性毒性のところはこれで3つ終わりということです。

生殖発生毒性のところは63～67ページの上まで、ここは堀本先生と福井先生がいらっしやらないので、ここは飛ばさせていただきます。

67ページの遺伝毒性のところをお願いします。

○木村専門職

67ページの2行目から13. 遺伝毒性試験となっております。結果は表59に示されているとおりとなっております。

68ページの5行目から【事務局より】ボックスで、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験についてですが、表中では陽性として脚注に追記をしたということについて、若栗先生から抄録の表中の記載に誤記があるということで、報告書を確認させてくださいということで報告書を確認いただきました。

69ページのコメントで、報告書を確認いただいた後のコメントがあります。結論としてはS9-では陰性という判定、S9+については現在の事務局の記載で問題ないということでコメントをいただいております。この後、メールで林先生からも事務局案でよいのではないか。または試験自体を削除しても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。

2として、オーストラリア④の25ページにある復帰突然変異試験については、評価書の濃度の記載に誤記があるということで、抄録にもオーストラリア評価書にもそれぞれGLPで行われている別の復帰突然変異試験があるということで、削除してもよいのではないかということで、表中削除ということで修正をいただいております。結果としましては、陽性になるものはいくつかありましたが、メタムナトリウム塩に生体にとって問題となる遺伝毒性はないという結果となっております。

遺伝毒性は以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

若栗先生、修正を入れていただきましたけれども、コメントがありましたら。

○若栗専門委員

コメントの前にもう一カ所修正がございましたので、そちらのほうをお願いいたします。表59の一番初めの試験、DNA修復試験〔1986年、GLP〕ですけれども、処理濃度・投与量のところが μg /プレートになっておりますが、これは μg /ディスクです。次の試験のほうは豪州の評価書から出ておりますが、こちらは記載がプレートとなっております。こちら

はわかりませんので、このままということをお願いします。

簡単なほうからいきますけれども、3つ目の復帰突然変異試験の削除の件です。今、事務局のほうから御説明いただきましたように、豪州の評価書内に誤記が目立ちますので、非GLP試験でもありますし、そのほかにGLPでちゃんとした試験がやられております。そちらの試験も誤記の多い試験も全て陰性ですので、あえて誤記の多い不確かな試験を残しておく必要もないかなということで、そちらのほうは削除していただきたいと考えております。

もう一つのほうの試験ですけれども、68ページの上から2つ目、遺伝子突然変異試験。チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた試験ですが、こちらは農薬抄録と豪州の評価書の両方に記載がございました。誤記が目立ちましたので報告書のほうをいただきまして、内容を精査いたしました。

その結果が69ページに取りまとめてございますが、S9-の試験に関しましては事務局のほうからも御説明いただきましたように、判定はネガティブということで問題はないかと思えます。S9+のほうの試験ですけれども、これはGLP試験ではございますが、質があまりよくないかなという箇所が何カ所か見られまして、試験は3回やられてございます。

1番初めの試験は、試験成立の条件が満たされておられませんので、もう試験は成立していないということになっております。この試験が成立はしていないのですけれども、判定の条件からしますと、ぎりぎりプラスになってくるという結果にはなっています。ただし、陽性対照が十分に反応していないと判断できる数字となっています。

2回目の試験ですが、これは試験は成立しております、判定もネガティブという判定にはなるのですけれども、抄録のほうにもありましたが、報告書のほうでも、陽性対照が十分に反応していないという試験で、試験ができていない。報告書のほうを確認しますと一部でコンタミのプレートが認められておりました。

それを受けまして、3回目の試験を行っております。3回目の試験では、試験は成立しております。判定もネガティブではございます。ただ、途中のところで高めの数字が出ていところが何回かありますけれども、この濃度につきましては成立していなかった前の2回の試験のところと一緒に見ると、再現性があまりとれていないです。陽性対照はしっかり出ておりますが、この3回目の成立した試験の最高濃度では毒性がかなり強くて、ぎりぎりのところで突然変異の判定がネガティブになるような数字でございました。

豪州のほうの評価書ですけれども、毒性の強かったところで陽性反応があったという記載がありますが、これは多分3回の試験全てを鑑みての記載だと思います。と申しますのは、先ほど来申しておりますように、ちゃんと試験が成立しております3回目の試験だけを見ますと、ネガティブのほうの判定基準を満たしていることになりますので、判定はネガティブとなります。

ただ、この試験を全て鑑みるだろうということで、この豪州の結論及び初めに事務局が記載していただいた毒性の一番高いところでのみ陽性反応がちょっと見られたというよう

な記載を支持いたしました。しかしながら、陽性対照の値が安定していなかったり、コンタミが見られたりということで、あまりGLP試験としては質がよくない、評価がしにくい試験だったなということを加えておきたいと思います。

以上です。

○上路座長

かなり詳細に検討いただきまして、ありがとうございます。

林先生、コメントをお願いします。

○林専門委員

若栗専門委員のほうで非常に詳細に見ていただきまして、このCHOの突然変異試験ですが、私の感覚からいけば、これは陽性とこの表中に書くべきではないと考えています。この試験はGLP試験ですので、それを軽々に削除というのも難しいのかもしれませんが、この表中にこういう突然変異の試験系で陽性というようなことが書かれてしまいますと、あと*in vivo*の試験系で同一エンドポイントを持ったもので陰性がないので、見方によれば、かなり重要な意味を持つてくる。

ただし、この陽性というのは、今、若栗専門委員から説明があったように、試験が3回行われていて、その1回目、2回目は試験が成立していない。要するにポジティブコントロールが反応していないというのは、試験成立していないと見ざるを得ないです。そうすると成立している3回目の試験だけですけれども、その結果は陰性ということになると、やはりここで陽性コールをするのはかなり無理があると考えます。

逆にもしこの試験をどうしてもここに残すのであれば、陰性として逆に脚注に今、若栗専門委員がいろいろ考察してくれたようなことをまとめて書く。もしくはGLP試験ではありませんけれども、この試験自身を評価に値するものでないというエキスパートジャッジで除いてしまう。そのどちらかかと考えます。

そのほかの点については、今の若栗専門委員のコメントに追加するものではありません。

○上路座長

そうすると、遺伝毒性試験全体として見た場合に、この遺伝子突然変異試験がなくても要件として成り立つのですか。

○林専門委員

これは成り立つと思います。ジーンミュートーションのほうに関しましては、その前のほうでAmes試験が何本もやられていまして、それが全部陰性という結果になっています。その上のDNAの修復試験に関しましては陰性。突然変異に関してはラットの初代培養肝細胞を使ったUDS、これは遺伝子突然変異を直接見ているわけではないのですが、それでも陰性ということで、このものがDNAに傷をつけないとは言えると思いますので、全体の評価としては遺伝毒性なしということで大丈夫だと思います。上のヒトリンパ球で陽性というのがありますけれども、それに対しましては、きちんとした*in vivo*の同じエンドポイントを見た試験があって、その*in vivo*のほうで陰性の結果が認められていま

すので、これについても、この結論にあるように、生体にとって特段問題となるようなものではないと考えることができるかと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

若栗先生、今、林先生からの説明がありましたけれども、CHOの遺伝子突然変異試験は削除ということによろしいでしょうか。

○若栗専門委員

確かにあまり質がよくないという意味ではそのとおりですけれども、一応GLPでやられて、3回目の試験結果だけを見ると陰性は陰性なので、陰性という記載で入れておいてもいいかなという気もします。なぜ陽性で記載したかといいますと、遺伝子突然変異は細胞毒性がかなり生じるような高い濃度で陽性になる結果というのは、*in vitro*のところではま見られておりますので、それほど陽性という判断でも気にするようなものではないということと、今、林専門委員のほうからお話がありましたように、UDSのほうでも陰性という結果が出ておりますので、ほ乳類細胞を用いた試験でちゃんともう一つ別にやられている試験で陰性の結果が出ているということをあわせますと、問題はないだろうと判断はできるかなと思いました。

○上路座長

残した場合、陰性と書いておくかどうか。

○若栗専門委員

そうですね。難しいと思いますので、どうしましょう。

○三森委員

昨日の幹事会でもありました。このような場合には陰性と書いて、脚注にサイトトキシックな用量で変異があったというような書き方をされていたので、そのような形でどうでしょうか。

○上路座長

林先生、よろしいでしょうか。

○林専門委員

これは陰性としておいて、脚注に少し文章を考えさせていただきたいと思うのですけれども、若栗専門委員がここまできちんと見てくれていますので、このへんのエッセンスの部分をもとめて1行もしくは2行目程度で書いてみたいと思います。

○上路座長

それでは、林先生が御提案くださるということで決着がつけました。遺伝子突然変異試験は残しておいて、陰性とするということでまとめさせていただきます。

その次に1つ残っているのですけれども、その他の試験については何のコメントも出ておりませんが、よろしいですね。

全体を通しまして、メタムナトリウム塩については特段の御意見がなければ、ここで止

めさせていただきたいと思います。1つ残ったのが生殖発生毒性試験です。次回メタムカリウム塩もやって、2ページだけですけれども、これと食品健康影響評価を整理して見直すということになります。

ちょうど5時ですので、今日は終わりにしたいのですが、これでよろしいですか。宿題がいっぱい残ってしまいましたけれども、次に回していただきたいと思います。

事務局のほうから何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

今後の開催日程についてお知らせいたします。本部会については、次回は10月29日水曜日の開催を予定しております。幹事会につきましては10月8日水曜日を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

以上です。

○上路座長

ほかに何かございませんでしょうか。

なければ、本日の会議をこれで終了させていただきます。ありがとうございました。