

食品安全委員会 農薬専門調査会

評価第三部会 第 2 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 22 年 9 月 8 日（水） 14:00～16:39

2. 場所 委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（MCPA、イミノクタジン酢酸塩及びイミノクタジンアルベシル酸塩）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）

三枝座長、納屋副座長、石井専門委員、臼井専門委員、川合専門委員、
佐々木専門委員、高木専門委員、津田（洋）専門委員、永田専門委員、八田専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、長尾委員、畑江委員、廣瀬委員、見上委員

（事務局）

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、
高橋評価専門官、山下評価専門官、鈴木技術参与、藤井係長

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 MCPA 農薬評価書（案）（非公表）

資料 3－1 イミノクタジン酢酸塩農薬評価書（案）（非公表）

資料 3－2 イミノクタジンアルベシル酸塩農薬評価書（案）（非公表）

資料 4 審議農薬の論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、定刻になりましたので、ただいまから第2回「農薬専門調査会評価第三部会」を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方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5名の先生方に出席いただいております。

では、以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

○ 三枝座長

今日は雨の中、お集まりいただきましてありがとうございます。第2回目なんですけれども、初めて全員がそろうと思ったんですけれども、残念ながら津田先生が急きょ御欠席ということで、前回の持ち越しがありますけれども、今日もよろしくお願いします。

親委員の先生方にも議論に参加していただきますようお願い申し上げます。

それでは、資料の確認をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

では、お手元の資料をお願いいたします。上から順ですが、議事次第、座席表、専門委員の名簿になります。

資料1が「農薬専門調査会での審議状況一覧」をとりまとめたリストになります。

資料2が本日御審議いただきます「MCPAの農薬評価書（案）（非公表）」。

資料3-1が「イミノクタジン酢酸塩農薬評価書（案）（非公表）」。

資料3-2が「イミノクタジンアルベシル酸塩農薬評価書（案）（非公表）」。

資料4がMCPAからイミノクタジン、2種類の塩の概要をまとめました論点整理ペーパー（非公表）です。

そのほかに机上配付資料といたしまして、イミノクタジン酢酸塩のマウスにおけます24か月慢性毒性試験の報告書を配付しております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。資料は皆さんおそろいでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

すみません、座長。資料3-1のイミノクタジン酢酸塩の遺伝毒性試験の分につきまして、今日御出席の佐々木専門委員がデータ作成に関係していたということがございます。

審議の方には参加できないのですが、佐々木先生の発言が特に必要であるこの委員会

が認めた場合に限り、当該委員、佐々木先生は意見を述べることができますので、その点御留意くださるようお願いいたします。

○ 三枝座長

承知いたしました。佐々木先生、審議に加わるというか、御意見は何いますので、その点よろしくをお願いいたします。

それでは、まず最初に、前回積み残しというか、追加資料を請求しました MCPA の方から審議したいと思います。その点を佐藤さんの方から説明、よろしくお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料 4 をお願いいたします。1 ページ目、2 ページ目に前回の審議のポイントをまとめてございます。

前回主に審議いたしましたのは、6 番目の遺伝毒性試験の部分です。佐々木先生が御欠席ということで、本間先生に御出席いただきまして元の資料、報告書レベルのものを基に御確認いただいております。

2 つの試験で陽性が出ておりますが、①の染色体異常試験の方は細胞毒性に伴う非特異的な反応。2 つ目の SCE 試験の陽性につきましては、同用量で実施された染色体異常試験では陰性ということで、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断されております。

また、7 番目にありますように、MCPA の ADI の案は決まっておりますが、大きく 2 つのコメントが出ております。1 年間のイヌの長期試験の腎臓に見られました色素沈着について、2 年間の慢性毒性/発がん性試験の悪性リンパ腫の背景データの提出というものがございました。本日の評価書には回答案を反映しております。

資料 2 の方をお願いいたします。8 ページ目の要約部分ですが、9 行目と 10 行目のところですけれども、9 行目の「投与による影響は主に体重」という書き方なのですが、ほかの剤との横並びを見まして、「体重（増加抑制）」と修正しております。すみません、括弧が抜けておりますので、修正をお願いいたします。

また、10 行目、「腎機能障害とこれにと随伴した腎病変」とございましたが、当時の議事録を確認いたしますと「付随」という言葉が適切ではないかということで修正しております。

46 ページ、47 ページをお願いいたします。慢性毒性試験の項目です。46 ページ目の 15 行目、イヌの慢性毒性の 1 つ目の試験で、表 44 の雄と雌の真ん中の投与の 3 mg/kg 体重/日の投与群のところの 2 つ目のボツ、腎皮質尿細管色素沈着という所見がございます。

25 行目の 2 つ目の 1 年間慢性毒性試験、イヌの試験におきましても、47 ページ目の表 4

5におきまして、30 ppm以上投与群の雄、雌でそれぞれ最後の黒ポツの近位尿細管上皮細胞色素沈着重篤化という所見があります。これについて前回、追加資料要求事項ということで、色素について説明をお願いしますというコメントが出されております。

ボックスの中に回答がございます。試験が2つありまして、最初に実施された1999年①につきましては、概要はあまりわからなかったというような回答でした。もう一つ、1986年に実施されました2つ目の試験につきましては、リボフスチン関係のものではないかということで回答いただいております。

川合先生から、2つ目の試験でそういう答えがあるのであれば、毒性所見の表45にリボフスチンというものを加えてはどうかというコメントをいただいております。

48ページ目の一番上に廣瀬先生の方からコメントをいただいております、表45の150 ppm投与群の雄の上から3つ目の所見、甲状腺ろ胞巣状過形成の「巣状」を「限局性」にしてはどうかという意見をいただいております。

49ページ目、(5)マウスの発がん性試験の1つ目です。ここで前回、雄の方で悪性のリンパ腫の発生頻度の増加傾向が認められまして、高木先生の方から傾向検定で0.05ぎりぎりだということでした。そこで背景データの提出をお願いしますというコメントが出されました。

回答の方ですが、50ページ目のボックスでございます。マウスの2年間発がん試験が実施されましたラボの背景データを見ますと、2.5～15%という背景データが得られたということでした。当試験につきましては、200 ppm投与群、1,500 ppm投与群での発生頻度は14%、13%ということで、背景データの範囲内にあるということでした。川合先生からこの回答は了解いたしますというコメントをいただいております。

51ページ目、マウスの2年間発がん性試験の2本目の試験になります。ここで廣瀬先生より、まず本文中ですが、4行目、5行目、腎尿細管上皮限局性過形成等という用語にしてくださいというコメントをいただいております。

表49の毒性所見の500 ppm投与群の雄、雌の雄の方では500 ppm投与群の一番下、雌では100 ppm以上投与群のところですが、腎尿細管上皮巣状過形成の「巣状」を限局性にしてくださいというコメントをいただいております。

60ページ目に食品健康影響評価がございます。ここの部分は要約と同じように27行目、28行目に2か所修正がございます。

27行目の体重の後に「（増加抑制）」の修正をお願いいたします。

61ページ目の2行目の暴露評価対象物質の書き方の部分です。幹事会の場合ですが、上路

先生の方から食品中ということではなく、諮問が来ているものについて丁寧に農産物と畜産物と書き分けてくださいという意見がございましたので、それに合わせて修正しております。

70 ページ目、各毒性試験の無毒性量をまとめた試験です。横になって見づらいのですが、米国の ADI の結論部分、NOAEL 4.4 mg/kg 体重/日を安全係数 U F で 1,000 で割っておりますので、0.004 mg/kg 体重/日の間違いでした。これは原文を確認しております。

前回出されました追加資料要求事項の回答案と主な修正部分の説明は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、順次進めたいと思います。

最初にイヌの尿細管上皮のことですけれども、川合先生、この回答でいかがでございましょうか。

○ 川合専門委員

結構です。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

結構なんですけれども、1つだけ用語のことで、「色素沈着の重篤化」と書いてありますけれども、「重篤化」というのはよく使うものなんですか。「増加」ではいけないんですか。

○ 三枝座長

重篤化というのは、何かがあって、それがひどくなるという意味です。先生のおっしゃるのは、色素沈着があったとか、増えたとか、そういう表現の方がよろしいということ。

○ 川合専門委員

これはもともと背景的に多分あるでしょうね。

○ 三枝座長

少しはあると思うんです。

○ 川合専門委員

ですから、そういう意味で私はいいかなと思ったんです。

○ 三枝座長

では、高木先生がおっしゃったように、増加したとかそういう表現でいかがでしょうか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 三枝座長

では、そのように訂正していただきたいと思います。

用語のことは後にしまして、先にマウスの発がん性試験の腫瘍のデータなんですけれども、高木先生の方からボーダーではないかという御質問があって、背景データが提供されたんなんですけれども、この点、高木先生いかがでございましょうか。

○ 高木専門委員

背景データの範囲であるということで、これで結構です。

○ 三枝座長

それでは、これでいいということで、表現の方もこれでよろしいですか。

○ 高木専門委員

結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 佐藤課長補佐

すみません、座長。高木先生からの御発言で、色素沈着の重篤化という部分を今抄録を確認いたしましたところ、コントロール群合わせまして 150 ppm で 6 匹ずつ、同じような頻度で出ております。軽微、軽度、中程度、重度ということでグレード分けしております、それが用量が上がるにつれて重度の方が増えているということでしたので、重篤化の方が適切ではないかと。

○ 三枝座長

高木先生、いかがですか。

○ 高木専門委員

では、それで。

○ 川合専門委員

わかりました。OK です。

○ 三枝座長

御納得いただけたようですから、では、重篤化そのままをお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 納屋副座長

49 ページのところで確認したいことがあって不規則発言になりますけれども、お許してください。前回の審議の折に、(5) のマウスの試験についての傾向検定については、申請者が行ったのではなくて、高木先生が行われたのだというお話が出たんですが、これは今回、申請者に内容を確認したときに、申請者自身で傾向検定もやってきてここにこのような数字が付いたという理解でよろしいでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

申請者は傾向検定は実施しておりません。高木先生のものです。

○ 納屋副座長

そういうことであれば、傾向検定については、食品安全委員会で独自に行ったということがわかるような記載をしておくことが必要ではないかと思うんですけれども、御議論いただければと思います。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 三枝座長

今の納屋先生の御発言は非常に重要だと思いますので、食品安全委員会の方で計算してこうだったという表現でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

では、そのように直していただきますようお願いします。

○ 佐藤課長補佐

わかりました。

○ 納屋副座長

これは前回も私は個人的な見解として申し上げたんですが、農薬専門調査会のほかの先生の中には、傾向検定、Fischer の直接確率で有意差がないものについて傾向検定をやる必要はないということをおっしゃっている先生もいらっしゃるんです。ですから、ここの部分は次の幹事会でこのようなことをやったということがいいかどうかという是非について確認をしていきたいと個人的には考えておりますので、そのことがわかるような形で幹事会に上げていただきたいので、よろしくお願いいたします。

○ 高木専門委員

1つだけよろしいですか。今の傾向検定のことなんですけれども、なぜやったかという理由の1つとして、ヒトの疫学のデータがありまして、ここのMCPAと悪性リンパ腫の間に因果関係があるという論文が1つあったので、それで気になって傾向検定を実施したということです。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 納屋副座長

今の高木先生の御発言も含めてここに書いていただいて、それでもなおかつ幹事会の先生方の中には必要ないとおっしゃるのか、この場合だったら必要だよねと考えてくださるか、そういうふうな材料にもなりますので、是非そこも含めて記載して幹事会の方に上げていただければと思いますので、三枝先生とか皆様方に御審議いただければと思います。

○ 三枝座長

では、今、納屋先生からの御発言のとおり、理由も含めてこの評価書には記載する。幹事会の方には、こういう理由がある場合にはどのようにするかというようなことをこの部会から幹事会に問い合わせるというような形にしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

津田先生御欠席の連絡を先ほどいただいたのですが、30分ぐらい遅れて来られるということです。

○ 三枝座長

では、今日は全員出席ということでよろしくお願いします。

あと、もう一点、これは廣瀬先生に伺いたいのですけれども、限局性と巣状の言葉の解説をしていただければと思うんですけれども、よろしくお願いいたします。

○ 廣瀬委員

急に解説と言われても非常に困るんですけれども、前回の農薬調査会では「focal」をすべて巣状に訳すというような話だったのですけれども、臓器によって巣状と言ったり限局性と言ったりすることがあるんです。特に甲状腺の場合には毒性病理の教科書にも名前として限局性過形成ということになっていますし、もう一つ、腎臓でもあまり巣状という言葉は使わなくて、やはり限局性の過形成、腎臓の尿細管ということに慣例上もなっておりますし、評価書的にもなっておりますので、少なくともこの評価書の甲状腺と腎臓に関しては巣状よりも限局性が適切ではないかなと考えているところです。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。そうすると、この言葉は臓器によって分けた方がいいという理解で。

○ 廣瀬委員

臓器だとか、所見名によって分けた方がいいのではないかなと思います。ですから、ケース・バイ・ケースでやっていくべきではないかな。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。では、今、御解説いただきましたように、臓器も含めての限局性という言葉でこの評価書は表現したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

あとは総合評価の方の表現の話なんですけれども、先ほどお話にもありましたように、例えば肝臓の場合は肝臓肥大とかという所見があるわけで、影響を体重（増加抑制）、腎臓の場合は表現の問題ですけれども、随伴を付随と直していただきましたけれども、これについて委員の先生方から何か御意見はございますでしょうか。

○ 廣瀬委員

1 ついいですか。「付随した腎病変」になると、腎機能障害ということが最初にあって、そのために起こった腎病変というような、どちらが先になるのかなというようなことがありますので、方法としては、「腎機能障害とこれに関連した腎病変」とかそういう方がわかりやすいかなとも思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

今の廣瀬先生のお話は、結果こうなったというのではなくて、並列的な意味というとらえ方でよろしいでしょうか。

廣瀬先生、いかがですか。

○ 廣瀬委員

やはり腎臓の何らかの病変が起こって本来だとそのために機能障害が起こるということになりますので、このままだったらそれが逆みたいな印象を受けるんです。それとも「腎病変とそれに付随した腎機能障害」ということでもいいかと思うんですけれども、どうでしょうか。

○ 三枝座長

川合先生、いかがでございましょうか。

○ 川合専門委員

結論から言いますと、どちらでも構わないんです。前回の原案はかなり不自然でしたから、それを改めるという意味で随伴したとかという表現で私は書かせてもらったんですから、同じ範囲のディスカッションだと思いますから、特にこだわりはない。ただ、機能異常が先なのか、病変が先なのかというのはアンノウンのままですから、それを踏まえて日本語を選ばれたらいいと思います。

○ 三枝座長

川合先生はこのままでもよろしいということ。

高木先生はいかがでございましょうか。

○ 高木専門委員

どちらが先かというのははっきりしているわけではないので、例えば「腎機能障害と腎病変」というふうに並列に書くというのも1つかなと思うんです。

○ 三枝座長

例えば腎病変というとかかなりあいまいな表現なんですけれども、先ほどの尿細管色素沈着の重篤化とか、そちらの方との絡みはいかがでしょう。

川合先生、いかがですか。

○ 川合専門委員

率直に申して結論は出てこないと思うんです。なぜかといいますと、前回の案のところの不自然さから比べれば相当にインプルーブされていますから、あとはどちらが先かという話は、本当ならば時系列に病変を解析していない限り出口はございませんから、私はどちらを記録として残されてもこだわりません。

○ 三枝座長

納屋先生、どうぞ。

○ 納屋副座長

座長お困りのようなので、「腎機能障害、腎病変」というのも1つの案かもしれませんし、座長が気にしていらっしゃるのは腎病変というのをもう少し具体的に書けないかなということですので、そのことでリポフスチン等の沈着の増加とかということを書くことが適切なかどうか。私は専門外なのであまり立ち入っては言えないです。

ですから、ここはもう座長の好みに任せてもいいかなとは思うんです。三枝先生、いかがでしょう。

○ 三枝座長

では、助け舟として廣瀬先生に、この具体的な病変を書いた方がいいのか、腎病変のま

までいいのか、その１点だけ伺いたいんです。

○ 廣瀬委員

要約ですから、あまり詳しい病変は入れなくていいと思うんです。ですから、「腎機能障害というこれに関連した腎病変」ならば特に不自然なところはないと思うんですけれども、どうですか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、今、すごくいい表現をしていただきましたので、「腎機能障害とこれに関連した腎病変」ということで収めたいと思います。それでよろしいでしょうか。では、そのようにお願いいたします。

今までの議論を含めまして、ADIには影響するような新しい理由もないので、ADIはこのままでいいと思うんですけれども、皆さんこれでよろしいでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○ 三枝座長

では、MCPAのADIは前回皆様の御承認をいただいたように、0.0019 mg/kg 体重/日ということで決定したいと思います。

今後の進め方についてよろしくお願いします。

○ 佐藤課長補佐

では、納屋先生、先ほどの腎臓の所見の書き方について必要な修正を加えまして先生方にまたメールでの御確認をお願いいたします。その後、食品安全委員会の方に御報告をいたします。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 佐藤課長補佐

すみません。幹事会です。

○ 三枝座長

いいですか。それでは、今日、新しい剤の審議に入りたいと思います。最初の方でお話がありましたけれども、2剤予定しておりますけれども、時間的にはなかなか難しいと思いますので、今日はそのうちの1剤に集中して審議していただきたいと思います。

事務局からお話もありましたけれども、イミノクタジンは2剤ありますけれども、酢酸塩の方が毒性も強そうだし、データも割と古そうなのでこちらからやりたいという御希望

がありました。私もそれで構わないと思うので、本日はイミノクタジン酢酸塩の方の審議をまずしていただきたいと思います。

それでは、事務局の方から御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料 3-1 という方がイミノクタジン酢酸塩でございます。構造のところだけ後ほど資料 3-2 のアルベシル酸塩と比べて見ていただければと思うんですけども、まず資料 3-1 の 3 ページを御覧ください。「審議の経緯」でございます。

本剤は 1983 年にイミノクタジン酢酸塩の方が初回登録されております。

2003 年 7 月、食品安全委員会の立ち上がりの日に清涼飲料水としての評価要請が来ております。このとき特段の資料が付いていないということから、それぞれ個別剤の農薬としての審議の際にこちらをやるという整理が付いておりまして、今回 2010 年の 1 月でございますが、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ございましたので、本日に至っております。

残留基準値でございますが、こちらはイミノクタジンという形で設定されております。その中にアルベシル酸塩、酢酸塩を含むといったような形の基準値の現状のポジティブリストが設定されております。

剤の概要でございます。資料 3-1 の 8 ページ、お手数なんですけど、資料 3-2 の 6 ページを御覧ください。こちらは 6 番のところに構造式がございます。四角で囲んだイミノクタジンの部分が共通でございまして、横に付いている塩になっている部分が酢酸塩でありますとか、アルベシル酸塩というものになっております。先ほど申し上げましたように、酢酸塩が先行して開発されました。

「7. 開発の経緯」でございますが、グアニジン系の殺菌剤でございます。資料 3-1 の 8 ページでございますが、臼井先生から一部「侵入」の字が間違っておりましたので修文をいただいております。

今回は清涼飲料水のほか、暫定基準の審議、適用拡大、大麦、ライ麦、レタス、キャベツ等の適用拡大、畜産物への基準値設定ということで要請がなされております。

それでは、具体的な試験成績の方の御説明に入りたいと思います。9 ページからでございます。イミノクタジン酢酸塩でございますが、標識体は 2 種類用いまして各種運命試験が実施されております。

まず、「1. 動物体内運命試験」の「①血中濃度推移」でございますが、結果は表 1 の方に示してございます。こちらにつきまして、永田先生の方からコメントと修文をいただい

ております。

剤の概要としまして、吸収が悪く、排泄が遅いという特徴。 $T_{1/2}$ の値が重要ということで、 α 相、 β 相、 γ 相ということでそれぞれの数字を訂正いただいておりますので、表中の方を追記いたしております。

表1の表題でございますが、永田先生の方から「動力学パラメータ」ということで修文をいただいております。これまでほかの評価書ですと、「薬物動態パラメータ」もしくは「血中、全血中放射能濃度推移」というような言葉を用いてきておりますので、この辺の言葉の使い方はまた後ほど御議論いただければと思っております。

10ページでございますが、消化管からの吸収率は8.2%と算出されております。

「(2) 分布」でございます。結果は表2にございますとおりで、吸収率は悪いんですけれども、経口投与した後、組織の移行性は高い。組織から血漿濃度より高い濃度で検出されているという結果でございました。また、全体の30%が腎臓に分布しているというのが特徴でございます。

11ページ、尿中、糞中の代謝物の同定でございます。6行目にございますとおり、糞中では代謝物A(イミノクタジン)とB(モノデアミジン体)でございました。尿中はAは検出されませんで、Dというものが主要代謝物でございました。

続きまして、腎臓中の代謝物の検索でございます。こちらは腎臓中の主要成分としましては、15行目にございますとおり、A及びBでございました。

11ページの下の方でございますが、「(4) 排泄」の試験でございます。

まず「①尿及び糞中排泄」試験でございます。72時間で90%以上が尿中及び糞中に排泄されました。結果は表4の方にございますとおりで、主要排泄経路は糞中ということでございました。

「②胆汁中排泄」試験が実施されております。こちらは胆汁中の排泄率、表5にございますとおり、寄与は小さいということでございました。こちらの標識体は2種類でございますが、尿中の排泄率でやや差が認められるという結果でございました。動物体内運命試験は以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

永田先生、コメントをお願いいたします。

○ 永田専門委員

この剤に関しては、今までの剤あるいは薬物の感覚からするとかなりずれているような

体内動態を示すというのが私の正直な感想です。それを言いますと、非常に吸収は悪いんですが、血中濃度にマキシマムに達する速度は非常に早い。これは理解できないです。

本来ならば吸収が悪いのは C_{max} あるいは T_{max} は随分遅く上がってくると思ったんですが、これは 0.5 時間ぐらい T_{max} 、 C_{max} 上がっている。これはデータのな不十分な点もあるのかなと思ったんですが、実は次の剤についても同じような傾向なので事実だろうと。ただ、その理由は非常にわかりにくいということを前提にお話をさせていただきたいと思います。

まず、9 ページ、私の訂正のところを御覧いただきたいのですが、実は先ほど薬物動態学パラメータか血漿中の放射能推移という表現を今まで使っていたと言われていたんですが、1 つは抄録の中に力学的パラメータという項目が書いてありまして、最初は実は私も体内動態パラメータか薬物動態パラメータかと言いたんですが、これは薬ではないので薬物動態パラメータと書くのは抵抗がありましたので、ここでは抄録のとおり力学的なパラメータと、恐らくパラメータの方が表現的にはいいと思うんです。

推移でやれば、例えば血中濃度はどう下がっているのかという、抄録のもう少し詳しいデータが当てはまるべきで、ここはいわゆるパラメータと書いていただいた方が正解かと思います。

この表なんですが、先ほど言いましたように T_{max} です。まず、経口投与 0.2 時間。これでもうマックスになる。実はこれはあまり意味がないんですけれども、静内投与は T_{max} が上がっている。これは血中にぼんと入れればその時点で T_{max} になるのは当たり前なので、これは表現は無理だと思いました。

ところが、実際の抄録のデータを見ますと、運命試験の 17 ページにあるんですが、今言いましたように吸収は悪いといえ、血中濃度の C_{max} に達するのは非常に早い。この理由をはっきり言ってわかりません。ただ、次の剤の抄録に載っているんですが、後でまた出てきますけれども、これは血中、静注で投与すると後で胆汁あるいは尿中への排泄量が出てきますが、実はこれは先に行ってもらって、今述べましたところは 12 ページの表 5 に胆汁、尿、糞中の排泄というのがあります。この排泄されないのはどこに行ったかということなんですけれども、これは体内に残ったということです。

もう一つ、糞中に 9.9% TAR というのはどういうことかという、これは恐らく腸管を通して、腸管から排泄されているのではないかと考えざるを得ないです。この辺が非常にこの剤の理解できないというか、難しいところかなと思いました。

そうすると、これは私のあくまでもスペキュレーションですけれども、いわゆる吸収が悪い理由は、1 つは腸管に吸収されてもすぐに腸管から排泄されているのではないかとい

う可能性があるかなと思いました。

したがって、いろいろ考えたんですけれども、この表 1 で重要なのは、経口投与の β 相が静注の γ 相に当たる。いわゆる体内から正確な消失速ではないかと思いますので、この辺のところを実際の会社の方に確認していただいた方がいいかなと思いますので、その点お願いしたいと思います。

あとは腎臓等に非常に強く蓄積するというのが特徴で、吸収される量が少ない。結果的には量的には少ないので、動態的にそういう性質のものでデータの的にはある程度きちっとできますので、後半の最終的な ADI の評価にはこのままでいいのかなと思いました。

大まかですけれども、大体以上になります。ほかに関しては大体問題はなかったと思います。

以上です。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。1 点なんですけれども、この動力学パラメータというのは、普通に使われる言葉でしょうか。

○ 永田専門委員

普通に一応動力学的というのは使います。ただ、我々が薬をやっている場合は薬物力学とか薬物動態という表現が一般です。本来ならば体内動態パラメータという方がいいのかなと思いますけれども、今まで使っているほかのとがありますから、一応はそちらに合わせていただければいいかと思います。

○ 三枝座長

先生のおっしゃるように放射能濃度推移というよりはパラメータの方がよろしいと思うんですけれども、ただ、ほかの部会でこういう表現をしているかどうかというのは幹事会の方で統一した見解にしたいと思いますので、一応この体内動態力学とか、先生から言葉を提案していただいて、それを幹事会で審議したい。それで各部会の共通の言葉にしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 永田専門委員

わかりました。

○ 三枝座長

あともう一点、腸管から吸収されてすぐ排泄されるというのは、普通はあり得るんでしょうか。

○ 永田専門委員

あります。トランスポーターが恐らく関わっていると思うんです。ただ、これはグアニジン、いわゆるアミノ酸に部分的に似ているので、むしろグアニジンのトランスポーターで吸収されなかったと最初に思ったんですけれども、逆に排泄されていますので、排泄型のトランスポーターに関わっている可能性は十分あると思うんです。

チャージがあるので、恐らくトランスポーターか何かで濃度的に出されているのではないかなと一応考えております。

○ 三枝座長

その場合は吸収された分は血中に比較的早く行って、また局所的な分が排泄されるとか、そんな考え方ですか。

○ 永田専門委員

それもスペキュレーションで、例えば薬物でも p 糖タンパクは比較的強く腸管で発現しますし、薬物の排泄にかなり関わってきますので、腸管だけではないんですけれども、そういう例がありますので、どれだけ吸収されたのがどれだけの速度で排泄されたかというのは、いわゆるスペキュレーション以上は出ないということです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。ほかの委員の先生方で何かございますでしょうか。ないようです。それでは、次に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、13 ページから「2. 植物体内運命試験」でございます。まずはイヌリンゴを用いた試験でございます。浸透移行性を見た試験が①としてございます。

試験設計が複雑でございましたので、表 6 に書いてございます。結果としましては、8 行目、9 行目にありますとおり、塗布された放射能は付着したまま残留し、ほとんど移行性は見られなかったという結果でございます。

同じイヌリンゴの試験で代謝試験、代謝物の同定等をした試験でございます。13 ページの 18 行目以降でございますが、一部臼井先生、石井先生の方から修文をいただきました。こちら結果としましては、表面洗浄分画に多くの放射能が分布していたという結果でございます。

主要成分は A（イミノクタジン）、代謝物 M5 といったものが同定されております。

浸透移行した残留物は、葉及び果肉、果実内部で、ほとんど代謝変換されなかったことが示唆されたという結果でございました。

表 8 の部分に石井先生から抽出放射能の修正分として、「A（イミノクタジン）」という

ところを加筆修文いただいておりますが、主要成分として A がかなり残っているということがこちらから見受けられます。

「③光分解試験」でございます。植物表面に主要代謝物 M5 が光によって生成するものであるかというのを確認した試験でございます。結果としましては、15 ページでございますが、主要分解物は M5 であることが確認されております。M5 というのが A (イミノクタジン) より 28 分子が大きい代謝物というような推定がされております。

ここにつきましては、石井先生から、この M5 の分子量決定に関する参考ということでコメントをいただきました。

9 行目から水稻を用いた試験でございます。こちら石井先生、臼井先生から修文をいただいております。結果は表 9 の方でございます。玄米中への移行はわずかでございました。玄米中には 58% 抽出されないという成分がございました。このことから、移行した残留物は植物組織内に取り込まれると考えられております。

主要代謝物としましては、UK-10 というものが玄米中で 13.3% 検出されております。こちらの UK-10 は、代謝物 A (イミノクタジン) より 28 分子大きい代謝物ということで、代謝物 G または G' という設定がされております。玄米中の残渣中に脂質 14.6% が含まれるという結果でございました。

16 ページでございますが、石井先生からコメントを記載しております。この UK-10 の残留に関するコメントでございます。本剤は畜産物の諮問が来ておりますので、こちらについて十分御検討いただければと思います。最終的な暴露評価対象化合物の選定にも関連すると思いますので、御議論よろしくお願いいたします。

16 ページの (3) でございますが、水稻の植物体への吸収移行を見た試験でございます。土壌中に散布したイミノクタジンがどのように植物体に移行するかというものでございますが、17 ページの表 10 のところに結果が出ております。散布後 26 週で植物体を植え付けております。結果としましては、代謝物 A がここに示されたような量出てきております。

戻って恐縮なんですけれども、16 ページの一番下のところに石井先生からこちらの土壌から吸収された値というのが一律基準の 0.01 ppm を超えているということでコメントをいただいております。

17 ページ、3 行目以降、「3. 土壌中運命試験」の「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」の結果でございます。

一部、先生から修文をいただいておりますが、結果としましては、分画中の約 97% が代謝物 A ということでございました。石井先生からのコメントとしましては、土壌残留が長

ということ、それに関する分析についてコメントをいただいております。

18 ページ、「(2) 好氣的土壤中運命試験」でございます。こちらにつきましてもほとんどが A (イミノクタジン) という形で検出されております。推定半減期としましては、3.5 年という非常に長い結果でございました。

18 ページの下、21 行目から土壌溶脱試験でございます。結果としましては、水で溶脱する放射能は極めて微量という結果でございました。

19 ページ、土壌吸着試験、2 本やられておりますが、1 つ目の試験でございます。一部白井先生から加筆をいただいておりますが、非常に吸着が強いという結果でございました。その大部分がフミン画分に存在しているということが確認されております。

(5) の方ですが、こちらでは土壌への吸着が大きく、水相中の濃度が測定できなかったという結果でございました。

19 行目以降、「4. 土壌残留試験」でございます。結果は表 13 に記載してございますが、水田で最大 100 日程度の半減期という結果でございました。

20 ページ、「5. 作物等残留試験」でございます。まず「(1) 作物残留試験」でございます。イミノクタジン酢酸塩で分析を行って、イミノクタジンに変換したという結果でございます。最大残留量としましては、稲わらで 10.6 mg/kg、可食部としましては、みかん(果皮)で 2.8 mg/kg という結果でございました。

14 行目から「(2) 後作残留試験」でございます。結果は表 14 に記載しておりますが、先ほど石井先生から定量限界が甘いのではないかというコメントをいただいておりますが、いずれも定量限界未満という結果でございました。

24 行目から畜産物の残留試験でございます。29 行目から筋肉及び脂肪では、すべての採取試料においてイミノクタジン酢酸塩の残留値は検出限界未満という結果でございました。全体的な結果を表 15 に示してございます。一部腎臓、肝臓で残留値が出ております。

7 行目以降「(4) 乳汁移行試験」でございますが、こちらはすべての試料において検出限界未満という結果でございました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。石井先生、コメントをお願いいたします。

○ 石井専門委員

まず、イヌリンゴの試験、A というのに「(イミノクタジン)」というのを付けましたのは、せっかく親化合物ぐらいいは名前をちゃんと書いておいた方がいいのではないでしょ

うかというだけの意味です。そんな深い意味はありません。A と書くと代謝物のようなイメージになるので入れてみたんです。

最近はいヌリンゴのようなものは試験には使いません。リンゴはリンゴとしてちゃんとそういうのを使いますので、昔はなかなか材料が手に入らなかったので近い植物を使ったということです。

全体を通して困ったなと思うのは、代謝物があまりできないんですけども、リンゴと水稻を比べますと何が違うかということ、お米の方は浸透移行というのはしないものですから、薬がかかったところには残っていますけれども、お米の例えば玄米にまで移行するようなことはほとんどない。困ったことに、玄米の場合は親化合物は検出されていないんですけども、代謝物がわずかに検出されている。そういう場合にどうしたらいいかなという問題が1つと、先ほどえさの問題が事務局から説明がありましたけれども、稲わらにはこの代謝物がたくさん親よりも残っているということがあった場合に、さてそれをどうしようかということがあります。

いヌリンゴと水稻ではいずれも、いヌリンゴでは U5、稲では UK-10 というのを同定してしまして、いずれも質量数が親よりも 28 大きいというところまでは一致しているんですけども、推定している化合物は違います。

これもまたどちらが正しいのかなという問題が、どちらも正しいかもしれませんが、ここがこれだけではよくわからない。もともとこの化合物自身は日本曹達という会社が開発したのではなくて、大日本インキという会社がもともとつくったものを日本曹達が買い取ったものですから、その辺の関係で買い取った後どの程度のことをおやりになったかわかりませんが、日本曹達さんも独自で試験をやっておられるのがありますので、そこら辺り対象物が一体どれが本当でどちらも本当なのか、そのところをよく調べないといけないだろうと思います。

それはこの後のもう一つのイミノクタジン製剤とまた違うんです。これはよけい困るんですけども、どうしたらいいかなというところが非常に悩ましいところです。

先ほど検出限界のことを言いましたけれども、例えば 17 ページのところにコメントで 0.03 ppm は甘いのではないかという話の基になるのが、20 ページの後作の残留のところきゅうり、にんじんで 0.03 ppm 以下と書いてあるんですけども、実は土壌残留性、環境省の考え方が登録されている作物に対する影響と、登録されていない作物に対する影響では考えたが違います。

どう違うかということ、登録されていればある程度基準が決まっています。登録されてい

ないものは基準が決まっています。だから、そうなってくると厚生労働大臣の定める数値 0.01 ppm は適用されるとどうもなっているようですので、きゅうりは多分登録したと思うんですけども、にんじんがどうだったかよくわかりませんが、そういうところで 0.03 ppm で分析していたのでは甘いかなと。もっと低いところでちゃんと分析しないという意味です。

そういうふう古い剤で今の目で見るといろいろ幾つか問題が出てくるなというのが私の意見です。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。先生、それでは、代謝物の情報を請求した方がよろしいでしょうか。

○ 石井専門委員

これはもう一つの方を含めて、本当は一体何が残っているのでしょうかということをもう一回考察してもらいたいです。

○ 三枝座長

では、これは事務局の方から追加資料を請求していただくようにお願いします。

石井先生、もう一点は、残留の 0.03 ppm ということで、この試験は改めてやっていただいた方がよろしいですか。

○ 石井専門委員

多分、ここに出されている以外に試験もあるんだろうと思うんですけども、作物として何を使ったらいいのか、まずそこがわからなければいけないです。何でもいからやってみて出ませんでしたではあまり意味はない。やはりこの薬は土の中に残っているものですから、私も何がいいとは言い切れません。せめて 0.01 ppm 以下であることを証明されておいた方がよろしいでしょう。これは農水省さんの方でもそういう要求を多分されていると思いますので、この委員会でやるかどうかはよくわかりませんが、それは事務局とよく御相談をしてということになると思います。

○ 三枝座長

それに関しても追加資料があれば請求するということで。

○ 石井専門委員

そうですね。もっとほかにデータがあるようであれば出しておかれたらよろしいかと思うんです。

○ 三枝座長

それでは、事務局の方から、今、石井先生から御指摘のあったことについても追加資料の請求をしていただきたいと思います。

白井先生、コメントをお願いします。

○ 白井専門委員

私の方からは、イヌリンゴ、水稻の表 8、表 9 に表面洗浄液と溶媒抽出液という区別がされておりますが、それがどんなふうな方法でされたか簡単にあった方がよろしいのではないかと思います。実際の抽出はもう少し複雑にされているようですが、この程度、メタノールで抽出したとかそういうのがわかればよろしいのではないかなと思います。

あと、先生もおっしゃいましたけれども、イヌリンゴと稲とで表面洗浄液と溶媒抽出液との比率が違うとか、光分解も関係しているらしいとか、化合物の同定が難しい、なかなかできていないとか、そういうふうなところに問題があるというのは同感でございます。

この酢酸塩はかなり強電解性があるとかということ。解離しやすくて水中ではほとんど A (イミノクタジン) で存在するというのが特徴。それが吸収、移行、代謝に影響しているのではないかなとは思いました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○ 石井専門委員

この両方の剤の試験の共通項をくくってみますと、どうやら試験をした土地によって違っているのかなと。というのは、日本とアメリカで試験をやった試験からは酸化物として同定されているんです。それもいろいろある。イギリスのハンチントン研究所でやったものはそれが出ないんです。ということは、どうやら緯度が関係するかなと。要するにお日様の光が強いとできやすくてというふうにすべてつじつまを合わせようとするとういう解釈もできるなとは思いました。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 白井専門委員

後ろのアルベシル酸塩の方は物理化学的性質から言うとほとんど逆に解離しないとされている。ですから、親化合物としてアルベシル酸でそのまま存在しているというのが酢酸塩との違いのように思いました。

○ 三枝座長

今、先生方のおっしゃったことに関する資料とかというのは要求した方がよろしいでしょうか。例えば石井先生のおっしゃった光分解とかそちらの方面のデータを追加するとかはよろしいですか。

○ 石井専門委員

光分解は一応やってはあるんです。要求されているのは水中光分解。これは全部の資料で要求されていますので、それは全部やってあるんです。残留の影響でやっているのは、いわゆるドライフィルムと言っていて、乾かした薄膜状にして光を当てたときに酸化物ができている。ところが、ハンチントンさんの方ではあまりそういう酸化物はできていないと言っているんです。そこも言っていることが違う。それはなぜそうなるのかなと。

今おっしゃったように、塩が相手によってかなり挙動が違うのかなという気もするんです。そのところはつくっているメーカーさんでないとなかなかそういう細かいところかわからないだろうと思ひまして、そういうところを説明はきちんとしてもらった方がいいだろうと思ひます。

○ 三枝座長

事務局で石井先生のおっしゃったような塩による差とかというデータは手に入りますか。

○ 高橋評価専門官

確認してみないと。多分通常の試験のパッケージにはないと思ひますので、どの程度、補足試験とか作用性の基礎データとしてメーカーが持っているか確認しないとわからない。

○ 石井専門委員

あとこれから毒性を評価されますけれども、塩によって違うのならば毒性が違ってくるかもしれないという話も起こり得ますね。

○ 三枝座長

それは毒性の方に入ってからまた議論したいと思ひますので、よろしくお願ひします。

では、なかなか結論が出ないとか、進展が難しいところに来てしまいましたので、それは一旦置いておいて次に進みたいと思ひます。一般薬理の方をお願ひいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、21 ページから「6. 一般薬理試験」でございます。結果は表 16 でございます。こちらはアルベシル酸塩の方では精細管の作用を見た試験がございますが、酢酸塩の方では特にそういった試験はございませんでした。一般状態、血圧の辺りに若干影響で出ております。

22 ページの下のところから急性毒性試験の結果でございます。結果が表 17、2 ページにわたって記載してございます。親化合物としては劇物相当の値でございます。

24 ページ、高木先生からコメントをいただいておりますが、経皮毒性、23 ページの中段のところでございます試験ですが、経口試験よりも LD_{50} が強いという結果でございます。

24 ページ「8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。刺激性につきましては、原体の試験が実施されておりましたので、参考として製剤データを 8 行目から記載してございます。

まず、原体の皮膚感作性でございますが、こちらは陰性でございました。25% の液剤を用いた眼と皮膚の刺激性の試験でございますが、眼に対して重度の刺激性、皮膚に対して中等度の刺激性という結果でございました。

こちらは川合先生からもコメントをいただいているんですけれども、これまで従前の取扱いとしましては、原体データを基本的にこちらの評価書に書いておりますので、原体データがない場合に参考として製剤を記載しております。

製剤を参考としております理由は、製剤化するときはこちらに界面活性剤等が入ってございまして、その影響がどの程度かというところが推測できないということで参考としているんですけれども、取扱いについて御検討いただければと考えております。

以上です。

○ 三枝座長

それでは、一旦ここで議論に入りたいと思います。まず最初に高木先生の方から LD_{50} で経口よりも経皮の方がというお話がありますが、その辺を議論したいと思います。

高木先生、よろしくお願いします。

○ 高木専門委員

経皮で 2 つ試験が実施されていて、1 つは SD ラットと Wistar ラットで、SD の方は LD_{50} が雄で 191 mg/kg 体重、雌で 63 mg/kg 体重で、Wistar の方は雄で 1,500 mg/kg 体重以上、雌で 1,400 mg/kg 体重。同じ経皮の中でも 10 倍ぐらい違いがあつて、低い方の経皮の LD_{50} は、ほかの経口の LD_{50} より低いということで、一体この差は何に起因するのかということで、検体のロットなのか、それともラットの系統差なのか、それとも毛をそったときの状態とかというようなものなのかということを考察していただきたいということです。

もう一つ、気になったのは、これだけ経皮で LD_{50} が低いと、作業者に対する警告をする必要があるのではないかとということで、抄録のずっと後ろの方、安全性の考察の 2 ページ目のところに作業者に対する安全性という表があるんですけれども、そこでは急性経皮毒

性の項目があって、急性経皮毒性のラットで LD₅₀ は 2,000 mg/kg 体重以上と書いてあるんです。それがこれを適切に反映していなくてうそを書いている可能性があるのではないのでしょうか。

あともう一つの可能性としては、ほかに急性経皮の試験を実施しているのではないか、それはどちらなのかということも確認していただければと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。多分、川合先生のコメントもそこに関連すると思うんですけども、川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

どちらかというと今の先生のお話の方が大変重要で、実際にどんなものを使って何が本当にデータとしてあるのかというのをもう一回確認してみないと出口はないだろうと思います。

いずれにしても、実際に現場で使う剤と若干組成が仮に違うとしても、やはり出た現象自体は重いと思いますので、そのつもりで取扱いいただければと思います。今の高木先生の御意見は本当だと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、経皮の詳細なデータを請求して、その結果についての申請者のコメントを付けてもらうということによろしいでしょうか。

○ 川合専門委員

しつこいようですが、これはある意味で本当に事実が書かれているかどうかよくわからないという側面もございますので、こうきちんと陳述をとっていかないと、これは我々としての責任が逆に問われることになると思いますので、ここは陳述をいただきたいと思います。

○ 三枝座長

それでは、事務局の方からこの経皮毒性に対してのデータを請求していただくようお願いします。

○ 納屋副座長

毒性の専門外の人間で口をはさむのは僭越なんですけど、高木先生に御指摘いただいた経皮の LD₅₀ が SD 系ラットだけ特別に強いということがありますね。経口投与を見ると、SD 系と Wistar 系で系統差はありませんが、経皮暴露のときだけ Wistar 系が非常に強い。これは本当に系統差があるとすれば、動物体内運命試験も果たしてあのデータは信用してい

いのかどうか。

永田先生が御指摘になったものは Wistar 系ラットを使った 3 mg とか 30 mg 投与したときの体内動態運命試験データで、あそこでも理解ができないようなことがいろいろあって申請者に確認すべきだというようなこともおっしゃっていましたので、植物体内運命試験でデータを追加するとかということだけではなくて、これから毒性試験は見ていくところで、動物体内運命のデータも含めて、あるいはここはこういった系統差が本当にあるかどうかということも含めてこれから審議を進めていかなければならないのではないかなと思いますので、提案させていただきました。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。非常に重要な点ですので、特にだれが見ても思うんですけれども、SD と Wistar でこんなに違うのかというのは、まずあり得ないというか、その辺も含めて今後の審議の内容について精査したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、亜急性毒性の方に進んでいただけますか。

○ 高橋評価専門官

24 ページの下からでございます。(1) ラットを用いた試験でございます。こちらは SD ラットを使った試験でございますが、結果は次のページの表 18 にまとめてございます。いずれも古い試験であまり詳細なデータがないという結果でございました。

三枝先生、川合先生から慢性腎症の頻度等のデータがないということでコメントをいただいております。古い試験で今回報告書まで戻る確認はできておりませんが、あまりデータがないのではないかという予測はつきます。

(2) も同年代に行われたマウスの試験でございます。こちらにつきましても、慢性糸球体腎炎という記載がございますが、あまり詳細なデータがないという状況でございます。同じく三枝先生から参考データの取り扱いではいかがかというコメントをいただいております。

26 ページの(3) イヌにつきまして、3 本の試験が実施されております。まず、一番最初の試験でございますが、250～25 ppm までの用量で実施されておまして、250 ppm では 6 週目に全例が切迫と殺されるという結果でございました。

最低用量の 25 ppm でも体重増加抑制、後ほどコメントをいただいております腎症等が出ておまして、無毒性量が設定できないという結果でございました。

見にくくなって恐縮なんですけれども、この 26 ページの下から川合先生からのコメント

をいただいております、このイヌの腎症という診断名に関するコメントをいただいております。

続きまして、イヌの2本目の試験でございます。こちらが先ほど無毒性量が設定できなかったということで追加された試験でございます。0、5、10 ppmということで実施しておりますが、5 ppmの雄で精巣の絶対重量及び比重量、精細管の萎縮が認められたということで、この試験としましては、雄の無毒性量がまた設定できないという結果でございます。雌につきましては、特段所見が認められませんでしたので、10 ppmで無毒性量が設定されております。

2番の試験を受けまして、更に最低用量の確認のための追加試験が実施されております。こちらは今度は雄だけ8匹を用いてやった試験でございますが、最低用量はまた同じく5ということで実施されております。こちらにつきましては、最高用量での腎臓、精巣への影響のみでございましたので、この試験の無毒性量としましては10 ppmという結論でございました。

3本合わせた結果としまして、ここでは雌雄とも10 ppmということで提案させていただきます。

こちらにつきまして、納屋先生からのコメントをいただいております、NOAELの取り方、納屋先生の方からは1年のイヌの結果とも合わせまして5 ppmではないかというようなコメントをいただいております。

同じく28ページの上のところのボックスでございますが、三枝先生と川合先生からコメントをいただいております、腎症の診断名に関するコメント、NOAELにつきましては、雄で総合的に10ということで、こちらはコメントをいただいております。

亜急性毒性試験は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。なかなかデータが不十分ということもあって議論があると思いますけれども、まず、川合先生、お願いいたします。

○ 川合専門委員

いろんなところでいろんなことを書いたんですけども、この剤ももう一つの方も含めて腎臓の用語に関して確認しておかないといけない。

大変安易に腎症という名前が用いられている。実は人の場合には腎症というのはあるんですけども、例えばIgA腎症とか、糖尿病腎症とか、ある程度病態がきちっと定義されている。それに対して、イヌ辺りでは教科書的に大分網羅して調べたんですけども、安

直に腎症という名前を診断名として用いているのはほとんどございません。そういう点から、言葉を大事にしないと示す病態が違ふと思いますので、原著の原語をきちんと1回レビューしてください。各レポートの腎に相当するもの。

イヌでは慢性腎症的なものというのはあまりバックグラウンド的にないんですけれども、ネズミの中でもラットの診断名とマウスの診断名は違いますね。マウスの方はより踏み込んで慢性糸球体腎炎とかという名前で書いてありますけれども、ラットの方は慢性腎症というような言葉になっていますから、示しているものが何かにしないといけないなと思います。

実験動物の場合、たまたまバックグラウンドにいろんな腎炎が出たりするんですけれども、きちんと原著に戻って、どんな診断名であるかを整理して対応を考えてみたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。川合先生もおっしゃったとおりで、この言葉というのはいろいろ定義上難しいんですけれども、1つの問題は、抄録を見ますと報告をした人がわかっていないのではないかな。

○ 川合専門委員

私も実はそう思っているんです。

○ 三枝座長

そういう場合に事務局が多分お手上げ状態になってしまうんですけれども、1つの聞き方として、ここで使っている腎症、例えば最初の実験のラットの腎症はどういう病態かというような問い合わせでよろしいですか。

○ 川合専門委員

構いません。事務局では当然対応できないと思いますから、向こうの方に実際のところを問い合わせた上で診断基準をきちんと一度御提示いただけたら大変こちらとしても対応しやすいですよと付けてください。

我々は実験動物の診断名というのはときどき無神経になるんですけれども、最終的にはエンドユーザーであるヒトの安全性に影響することですから、やはり病態を示す言葉は大事にしていきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

そのようにしていただいて結構です。

○ 三枝座長

津田先生、何かコメントは。

○ 津田（洋）専門委員

特にありません。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、今、川合先生が御指摘されたような言葉の意味とか、何を表現しているか、それを事務局の方から申請者の方に確認していただきたいと思っています。

○ 川合専門委員

幸い病理はレトロスペクティブができるんです。なぜかといいますと、どこのコンタクトのラボでも病理標本を保管していると思いますから、そういう点で議論が大きくなった場合には標本に戻るということも可能だと思います。ですから、強気で押していただきたいと思っています。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今度は腎臓ではなくて精巣病変についてコメントをいただきたいと思うんですけども、川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

精巣病変はここに書いてある言葉じりに関しては特に意見は述べませんけれども、後から納屋先生からお話もあろうかと思うんですけども、なぜ起こったのかということは同じ種類の変化で考えていいのかという辺りも私としても確認しておきたいなと思っています。

○ 三枝座長

今のコメントからすると、動物によって違う。その差異を明らかにするという。それは標本まで戻った方がよろしいですか。

○ 川合専門委員

可能であればですけども、メーカーとしてきちんと考え方を持っていてほしいということです。

○ 三枝座長

高木先生、精巣病変についていかがですか。

○ 高木専門委員

特にありません。

○ 三枝座長

津田先生、いかがですか。

○ 津田（洋）専門委員

標本まで見ろということですか。

○ 三枝座長

この程度の表現でよろしいか、標本まで戻った方がよろしいか。

○ 津田（洋）専門委員

私自身はたいていだめだと思うので、求めることはしませんけれども、あればそれはありがたいです。

○ 三枝座長

それでは、事務局の方で、できれば写真くらいまでは要求していただけますでしょうか。

○ 川合専門委員

グレーディングが気になるんですけれども、軽微であるとか、軽度であるとかというんだけど、それはどんなような病変のものをそういうふう to 定義づけているかがわかれば我々の理解としては随分進むと思いますから、それも重ねてついでに聞いてください。

○ 三枝座長

これは納屋先生の御指摘とも関連してくるんですけれども、確かに軽度、中度、中程度、これによって 5 になるか 10 になるかという分かれ目になってきますので。これももし絵で示していただければ判断できると思うんです。

○ 川合専門委員

写真でこれがこうでと記していただければ、我々としては一番楽なんです。

○ 三枝座長

もし可能であれば、そちらの方の資料も請求していただけますか。あと、精巢毒性については慢性の話の後でよろしいですか。

それでは、慢性の方に進んでいただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、28 ページからでございます。「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」の慢性毒性試験でございます。結果としましては、本文中だけ表が特にないんですけれども、精子に低形成が認められた。現在のところ 25 ppm ということで記載しておりまして、無毒性量は雄で 10 ppm、雌で特に所見が認められませんでしたので 25 ppm という結果でございました。

納屋先生の方からコメントをいただいております、この 10 ppm の取扱いに関するコメントでございます。こちらの具体的な所見の発生数、先ほどの話にありましたグレード分けした表を記載してございます。

5 ppm のところは検体摂取量を追記してございましたが、こちらですと 0.2 mg/kg というのが 5 ppm になった場合にその検体摂取量になりますので、ADI の方に若干関わってくる値ということでございます。

28 ページ、14 行目からラットの併合試験の結果でございます。毒性所見は表 21、腫瘍に関するものを表 22 にまとめております。

非腫瘍性病変の方でございますが、腎臓、精巣等に所見が見られております。この 100 ppm の雄のところで見られています精管精子肉芽腫というのがこの剤の特徴的な所見でございます。

29 ページの下ところに川合先生から副腎の腫大、肥大、上皮小体の腫大、肥大というものの用語の確認のコメントをいただきました。

腫瘍に対してこの本文中は 30 ページの表 22 のみに記載してございますが、後ほど食品健康影響評価の方に白血病と褐色細胞腫の考察を記載してございます。それに関連して三枝先生の方から御意見をいただいておりますので、後ほど先生の方からお話をいただければと思っております。

30 ページ、(3) がマウスの発がん性試験でございます。2 年間投与した試験でございます。表 23 の方が非腫瘍性病変、表 24 の方が腎上皮の腫瘍の発生頻度の結果でございます。

マウスにつきましても、腎臓で所見が見られております。

無毒性量としましては、10 ppm ということでございます。

表 24 の腫瘍に関しまして、津田先生からコメントをいただいております。この 7/30 という数字の由来でございます。合わせまして、この試験のマウスの 24 か月の慢性毒性試験の報告書を机上配付させていただいております。こちらにも書かれているんですけども、30 という数字ですが、70 週のところからこの病変が出てきた。本試験は非常に死亡率が高く、最終と殺時に 95% 程度まで死亡が上がっているということもあります。

30 は 70 週以降を加算したという結果でございますが、机上配付資料の 15 ページと下に打ってあるところに生存率の表がございまして、56 週辺りから急激に生存率が落ちてきているというのが 1 つ目。

19 ページのところに腫瘍の発生の表がございまして、70 週以降から初発してずっと上がってきているというような結果でございました。

具体的な生存の数値でございますが、21 ページに生存数の表がずっと後ろの時期まで書いてあるんですけれども、69 日という一番下のカラムのところ、上から対照群と下に向かって高用量になっているんですけれども、34/64、死亡数がございまして、ここで 30 匹生き残ったというのが 30 の数字の根拠でございました。そういったものがマウスの試験の結果でございます。

長期毒性試験は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。実はお話を伺っていて積み残しがあったことに。私の方の問題なんですけれども、急性毒性の方の参考データとするか、これを評価対象にするかというのを決めるのを忘れておりましたので、川合先生、まずそこに戻って御意見を伺いたいですけれども、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

結局参考データにするかどうかというのは実は私もよく判断ができなくて困るんです。要するにこういうことだと思います。ある程度プリミティブなデータにしても、我々として情報として発信すべき内容であれば、それは扱うべきだろうと思います。そういう観点にするより答えはないと思います。ですから、私はここは参考データにするのはどうかなという気がします。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。このままでよろしいですか。

○ 高木専門委員

私も同じです。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 納屋副座長

また毒性の専門外の人間が僭越なことを申し上げます。眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性。原体そのものの食品健康影響評価のときに本当に必要かどうかということを考えると、参考データでもいいわけですね。でも、これまで参考データに全然してこなくてきちんと評価をしたという形で評価書に残っています。ですから、製剤だけあえて参考データにする必要はなくて、参考データと書いてあるのを取ってしまって、両方とも同じように評価をしましたという形でも差し支えないのではないかなと思ってコメントさせていただきました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。これは川合先生と同じ御意見でございます。ですから、製剤のものも参考データではなくて評価の対象ということで、内容はともかくとして残したいと思いますので、よろしくお願いします。

高木先生と川合先生から古い non-GLP のラットとマウスの試験も一応評価対象ということで私の意見は取り下げるということでやりたいと思いますので、よろしくお願いします。

慢性の方に戻りますけれども、慢性試験の結果、川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

慢性毒性と共通してですか。

○ 三枝座長

コメントをいただいたことからでも結構です。1つは副腎の肥大か？、腫大か？

○ 川合専門委員

どうも病理屋をやっていると言葉に物すごくこだわりがあるんですけれども、肥大と腫大とかというのは病理学的には区別されるべきものですから、どちらかというと腫大を使った場合には生理的なもののたまっている場合には使いませんし、ですから、病態の意味するものが違いますから、どちらかを原典で御確認くださいませ。両方書いていくと何を考えているのかと逆に我々がおしかりを受けてしまいます。

○ 三枝座長

あと、1つ問題点は、肉眼所見と組織所見が混ざっているというようなこともあると思うんですけれども、その辺を区別して表現していただければと思います。

高木先生、コメントはありますでしょうか。

○ 高木専門委員

私もどういうふうに使い分けているのか確認していただければと思います。

○ 三枝座長

あと、慢性毒性試験全般に関してはいかがですか。

お願いします。

○ 津田（洋）専門委員

発がんのところでもよろしいですか。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

実は私メールで送りましたが、全員メールで送ったら、サーバーがどうも嫌いらしくて届いていません。今、もう一度秘書から事務局に送っているんですが、内容は腎発がん性についてです。

腎がんの発生率は 300 ppm でこのデータによると 7/30。見たところ低いようですが、腎がんのバックグラウンドというのは零点何%の低さです。めったにない。それがここまです上がっているというのは、投与した剤の発がんポテンシャルはかなり高いと思う。しかも、300 ppm は今までの多くの農薬の何千 ppm ではないですね。そういうことから考えて、ポテンシャルは十分高いということを認識する必要があります。

そうしてみると、マウスとラットに出ています。マウスは両性に出ている、最終と殺の方でみると、ラットは雄、雌、全動物 1/64 ずつ。マウスの方は、雄が 7/79、雌が 1/78。一見低いように見えますが、私自身の経験から自然発生の腎腫瘍はめったに見たことがないので、ある信頼を置けるコントラクトラボの自発生率を見たら、F344 で 3/2,648。雌もほぼ同じ。要するに、二千何百分の幾つ、零点何%です。雌の方ももっと低い零点零何%。マウスについても二千幾つ分の 1。零点零何%である。それが 1 というのは、有意差は出ませんが、十分意味のある数字だと解釈した方がいいと思います。

脳腫瘍と腎腫瘍はめったに見つからない。脳腫瘍 1 匹発生したら「何だ」ということになる。この場合、自然発生ではなくて、投与したものが 1 でも意味があるととるべきであります。

ラットは混餌 300 ppm で全動物で雌雄とも 64 分の 1。マウス混餌で雄切迫と殺で 6/60、全期間で 7/79。雌が 1/78。これを見ると、有意差はマウス 300 ppm で出ているだけですが、雌雄と雄マウスの結果は統計上無視されている。今言ったように、統計上無視ですけれども、生物学的には意味がある。しかし、自然発生腫瘍は両方とも低くて、先ほど言ったように零点零何%。ここに古い文献ですけれども、Pathology of the mouse と Maronpot 氏のデータを書いています。

どんなことがあっても 1% は絶対に超えません。そういうことから見て、これはそのまま看過するべきではないというのが私の意見です。肝臓だとか肺には自然発生というのは結構多いです。マウス等ではたくさんある。それから考えると、それらの 1/10 または 1/100 ぐらいの頻度しかない。それがかなり上がっているということは、専門家として見逃すべきではないというのが私の意見であります。

その機序として、当然この申請者は気がついていて、腎の発生機序に関する試験をやっ

ていて、PCNA ラベル率を示しているが、それでは発生機序に関する答えにはなっていないわけです。がんと腺腫を PCNA で鑑別できたというけれども、これは荒唐無稽でありまして、できるはずはないわけです。腫瘍というのは非常にヘテロジーニアスですから、あるいろんなところで高かったり低かったりしています。相対して高いというだけの話である。

結果的には勿論非変異原性ですので、ADI が定められるという約束事でいけばそうですがけれども、単にここの最初の評価書に遺伝子毒性のメカニズムではないのでということが適切ではないかと私は前から何遍も言っています。非遺伝毒性物質ですので ADI の設定ができるという言葉ならばいいけれども、メカニズムというような言葉は取るべきというのは私の意見で、もう一つは、このようにポテンシャルが高い。めったにできない腎腫瘍を押し上げているという化合物を安全係数はいつものように機械的に 100 でやるのは私は反対です。本来私はこれは農薬として使うにも非常に危険な化合物であると考えます。むしろ使わないべきだと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。明快な御説明で反論のしようがないところだと思います。

あと、先生に伺いたいのは、副腎の腫瘍はいかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

副腎も珍しいです。これは 300 ppm でたくさん死んでいるのは毒性が強くて上はなかったんですけれども、もし 600 ppm とかといったらもっと上がってみんなびっくりするようになぐらだった可能性はあります。ただ、それよりも先に毒性が勝っていて死んでしまっているということだと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。ほかに御意見はございませんでしょうか。津田先生から御説明がありましたように、これは非遺伝的なメカニズムであるけれども、発がん性はある。

○ 津田（洋）専門委員

これは私繰り返して言いますが、非遺伝毒性だから安全だということではなくて、現にがんができています。それは遺伝毒性であろうと、非遺伝毒性物質であろうと、結果は同じことです。がんの原因は遺伝子の変異です。ただ、その物質が決められた突然変異原性の検査において陽性を示さないというだけです。しかし、腎がんを発生するに至るどこかの遺伝子に変異を起こしていることは間違いないわけです。

ですから、非遺伝毒性メカニズムということは評価書に使うべきではない。非遺伝毒性であるからどうのこうのというのはわかります。それが 1 つと、このイミノクタジン酢酸

塩に関しては機械的に 100 やるのは反対です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、事実は事実として受けとめて、次の生殖毒性の方に移りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、31 ページ「11. 生殖発生毒性試験」の「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。結果は 32 ページの表 25 に示してございます。

所見としましては、妊娠率の低下、産児数の減少といったものが見られておりまして、その確認のために未処置の雌と投与した雄を交配させて確認試験をしております。雄の交尾能力自体は正常でございましたが、精子数の減少傾向が見られ、結果としまして妊娠率等の減少が生じました。ただ、優性致死を示す遺伝毒性は認められなかったという結果でございました。

最終的な病理等の検索の結果、雄の精子肉芽腫に起因する精液過少症によるものというような考察がされております。

無毒性量としましては、親動物、雌雄ともに 10 ppm、児動物では特段の所見は見られませんでしたので 200 ppm ということでございました。

納屋先生からコメントをいただいております。示したとおり 20 と 200 ppm という 2 用量の試験でございました。これに関するコメントをいただいております。

32 ページ「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。こちらにつきましては、納屋先生から修文をいただいております。10 mg/kg 体重/日の胎児死亡率の上昇、こちらを胎児の影響としてとりまして、母動物の方は最高用量の 10 mg/kg 体重/日が無毒性量、胎児につきまして 5 mg/kg 体重/日が無毒性量ということで修文をしています。

33 ページに納屋先生のコメントがございまして、母動物に毒性がないけれども、児動物で死亡が出ていることで安全係数のコメントをいただいております。

33 ページの (3) はウサギの試験。こちらは 2 本行われておりまして、最初の試験でございます。いずれの投与群でも母動物、胎児とも毒性が認められなかったという結果でございます。こちらに関しまして、納屋先生の方から評価可能な試験かどうかということでコメントをいただきました。

(4) の試験でございます。こちらは先ほどの用量を含みまして 12 mg/kg 体重/日を最高用量とした試験が実施されております。8 mg/kg 体重/日のところで母動物に所見が認められております。したがって、無毒性量としましては、母動物で 4 mg/kg 体重/日、胎児

は特段の所見が認められませんでしたので、12 mg/kg 体重/日という結果でございました。

催奇形性に関する所見は特に認められておりませんでした。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

納屋先生、コメントをお願いいたします。

○ 納屋副座長

そもそもこの剤をこの部会に振り分けた理由が、まさに2世代繁殖試験で影響が出ているということが理由でした。そこで問題になったのが精子肉芽腫というものでして、それが繁殖能力にも影響しているということがわかりました。この2世代繁殖試験だけでは精子肉芽腫のメカニズムとかわかりませんので、振り返って亜急性毒性試験ですとか慢性毒性試験、ラット、イヌを拝見させていただいていると。イヌでは精子低形成というのが精巣で出ている。ただし、メカニズム試験をやられているけれども、ラットの場合とは説明がつかない。ラットは別のメカニズム試験で精巣上体における精子肉芽腫ができる理由を説明しようと言われていたということがありました。

よくよく見てみると、イヌの亜急性毒性試験の無毒性量の取り方までおかしいのではないかというのは精巣に対する影響を見ていくとそういうふうに戻って行って、専門外のところであえてコメントをさせていただいたというわけでございます。

そもそもこの2世代繁殖試験は非GLPでやっている。しかも2用量しかやっていない。ガイドラインからも逸脱しているし、GLPにも合致していない。こういうデータで本当に評価していいのかという思いが非常に強くあります。

イヌの試験などですと、自覚症状があると追加試験とか申請者がやっているんです。ウサギの試験につきましても2つ試験をやって、何とか1つをごまかそうというか、前をカバーしようということをしているにもかかわらず、この2世代繁殖試験についてはほったらかしのまま、これはデータギャップがあると考えております。

ラットの発生毒性試験につきましては、最高用量で何ら影響が出ていない。お母さんに対する影響が出なければいけないとガイドラインで言っているにもかかわらず、そういう用量を設けていない。この試験は自分たちは自覚症状がないと見えて追加もやっていない。繁殖毒性がある。それが繁殖に影響する用量は十分確認したいけれども、2用量で十分な確認ができない。こういうふうな問題がこの剤につきましてはございます。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。端的に言って、こんなデータは評価に当たらないという判断でよろしいですか。

○ 納屋副座長

少なくとも2世代繁殖試験は、現在の基準に合ったものでやり直すべきだと考えております。

○ 三枝座長

事務局の方から試験の追加ということで、それは要求できるのでしょうか。

○ 高橋評価専門官

可能です。

○ 三枝座長

では、今、納屋先生から御指摘のあった試験は少なくともやり直すというか、新たに試験をするということで要求したいと思いますので、よろしくお願いします。

八田先生、いかがでしょうか。

○ 八田専門委員

私も例えば第2世代のラットの試験で200と20、この間に1つ入れるべきだろうなという印象を持ちました。

実はここだけではなくて、この剤全体の試験を通してすごく疑問に感じているのがありまして、それは摂餌量、食べる量が減ってきていますね。それはそこに剤を混ぜていますので、投与量が引き起こす摂餌量に影響されてしまっていて、実験としては2変数あると思う。互いに絡み合って、非常に汚いデータが出てくると思います。実験のデザインとして最低な組み方をしてあると思います。

ずっと投与は1日に、例えば無毒性量というのはこの会に来て初めて知ったんですが、1日に体重当たり何mgを投与する。それで出ない量という1日当たりというふうに決めていますので、そうすると、200ppmでどれでかで50%以下ぐらいまで摂餌量が減っていますから、最初に食べて後は影響が出なくて、あまり食べなくて少しずつしか食べていなくて、それは急性毒性なのか、慢性毒性なのか、一体何を見ているんだろうという気がいたしまして、最初からずっと見ていますとみんなそうなんです。根本的に実験の組み方というのを考えるべきではないかという印象を持ちました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。両先生から発生毒性及びこういう世代試験というのはかなり不備であるという御指摘がございましたので。

○ 納屋副座長

八田先生が飼料添加で投与した場合にだんだん食べなくなったときに体重 kg 当たりの 1 日量の摂取量としての計算ができない、あるいはそれにまたノイズが出るのではないかというお話がございましたが、常に一定の濃度で被験物質がえさに添加されていて、それを 1 週間に 1 回ぐらいの頻度か 3 日に 1 回ぐらいの頻度で摂餌量というのをはかっています。その摂餌量を計算することによって、その試験期間中どのぐらいその動物がその検体を摂取したかという数字を出して、それを基にそのときの投与量はこうでしたと、だから NOEL はこの mg/kg 体重/日になりますという計算をしているということによろしゅうございますね。

ですから、例えば非常に苦味だとかまずいだとかあって忌避があってねずみが食わない。そういうこともあるんですが、そうすると、飼料摂取量というか、検体摂取量は非常に少なくなる。これはえさ、摂餌量から計算を求めていますので、そんなに試験期間中を通じてずっと同じ量を摂取していたかどうかというのは別として、期間中の検体摂取量を体重 kg にしたというのは正確な数字が出てきているというふうに御理解いただければと思います。

○ 八田専門委員

強制にそれだけ別で投与してコントロールする必要はないということですか。

○ 納屋副座長

例えば摂餌量が減るので、今度は濃度を上げて、いつも 1 mg/kg 体重/日を投与したいという実験もやろうと思えばやれるんです。それは 1 週間ごとの摂餌量を見て、その次の週に量を増やすとか、濃度を増やすということをやったらできるんです。現にそういうふうなことをやっている発がん性試験等もございますが、農薬の場合にはそういうことをやっているのは非常にまれでして、一般的には濃度一律として試験の最初から最後までずっと通されているというのが一般的だと思いますが、もし違っていたら高橋さん、補足説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

先生の御解説どおりです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

毒性はなんですか。メカニズムは。

○ 納屋副座長

メカニズム試験をやっていますが、メカニズム試験からはメカニズムを解明するには至らなかったというのが結論だろうと思います。だから、私は食品健康影響評価のところはそういうふうに修文をさせていただいております。

○ 津田（洋）専門委員

精子肉芽腫などは外傷でもない限りそんなには起こらないでしょう。

○ 納屋副座長

どこかの輸精管の平滑筋を使った *in vitro* の試験から無理やりこうではないかということの説明しております。今、そこに触れましたけれども、そういう検討試験がこの後出てきますし、一般薬理の試験の項目の中にも輸精管に対する影響のところを追加してくださいと事前に連絡していたと思うんですが、まだ反映されていないようなので御確認いただければと思います。

○ 三枝座長

実は津田先生の御指摘及び納屋先生の御指摘で、先に進めていかどうか迷ってしまったんですけれども、一応先に進ませていただいて、やった試験も先生方に評価していただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

では、次の遺伝毒性試験に進みたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

1点確認なんですけれども、2世代の繁殖試験をラットで実施すれば発生毒性試験の方はよろしいということですか。

○ 納屋副座長

ここで問題にしたのは、ここにある11の(1)2世代繁殖試験は評価資料にはなり得ないということです。少なくともこれはきちんとしたものを出不ないと評価しませんということを申し上げました。

次にラットの発生毒性試験は、最高用量で何も出ていない。でも、これ以上実験をやらないのであれば、リスク管理の観点から言うと、追加の安全係数が必要になるのではなかろうかという提案をさせていただいております。

ウサギの試験につきましては2つの試験があって、最初の試験は評価できないけれども、次

の試験は評価しても差し支えないという判断です。

○ 三枝座長

先生、それでは、ラットの発生毒性試験は追試験は要求しなくてよろしいですか。

○ 納屋副座長

本日は幸いにもオリジナルの報告書というものを御準備いただきましたので、それを見せていただきました。通常であればその中に本試験の投与量設定の根拠というものを記載していたのが一般的であります。そのためには予備試験をやって、このような予備試験の結果から最高用量はこうしましたということを書くんですが、そのことすらも記載がございました。

したがって、ラットの発生毒性試験については、最高用量が妥当かどうかということも評価できない。お母さんに何も無い。でも、子どもは死んでしまうね。怖いという印象を受けますね。というのが印象です。

○ 三枝座長

今のお話を伺っていると、追加実験を要求した方がいいと思うんですけども、納屋先生、いかがですか。

○ 納屋副座長

本来は申請者がこの試験が正当だということを正々堂々と主張なされればいいんですが、それができないのであればより高い用量での試験をやっていただくということが必要になるかと思えます。

○ 三枝座長

では、この委員会としては追加実験を要求するということで、申請者に連絡していただきたいと思えます。

どうぞ。

○ 前田評価調整官

抄録の毒 A-101 ページのところで、先ほど納屋先生に御指摘いただきました 1981 年の発生毒性試験の催奇形性試験がございますが、投与量の設定根拠の件につきまして、上から 7～8 行目ぐらいのところがございますが、一応予備試験として 30 mg/kg の投与ということで一度試験を行われて、その後、最高用量 10 でされているという記載はこちらの 101 ページにございますけれども、やはりこれだと不十分ということでございますでしょうか。

○ 納屋副座長

ありがとうございます。私が見せていただいたのは、厚生労働省から届けていただいたオリ

ジナルのラットの発生毒性試験の報告書を見ました。ここには予備試験のことは一切触れていなかった。すみません。抄録の方には予備試験のことが紹介されていたということなので、これとは別に予備試験の報告書もあるんだろうと思います。

今、御紹介いただいたところを見ますと、30 mg/kg 体重/日では投与量としては過剰過ぎるということはわかります。だからといって 10 mg/kg 体重/日でいいということにはならないですね。それで 10 mg/kg 体重/日をやったんだけど、10 mg/kg 体重/日は何も出なかったからこれで勘弁してねという実験ですから、やはり本試験そのものは今の基準から考えるとガイドラインを満足しないと思います。よろしゅうございますでしょうか。

○ 前田評価調整官

ありがとうございました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、遺伝毒性に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしました、34 ページで「12. 遺伝毒性試験」でございます。結果は表 27 の方にございますが、染色体異常試験①の 1983 年に実施された試験の+S9 のところで弱陽性の結果が出ております。その他の試験はすべて陰性の結果でございましたので、評価書の案としましては、生体にとって問題になる遺伝毒性はないものと考えられたという記載をしております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。会議の冒頭にお話がありましたけれども、一部の試験に佐々木先生が関わっておられるということで、解説をしていただくのは苦しいというか、ただ、一般論として先生に全体の評価をしていただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 佐々木専門委員

まさか 30 年前の仕事がこうやって振りかかってくるとは思わなかったです。本当に因果応報です。

今、事務局の方から御報告がありましたように、CHO を用いまして染色体異常試験で非常に弱い陽性が出ております。陽性といいましても、数値を見る限り非常に弱いです。もう一つの染色体異常試験②は、細胞種が違います。CHL です。用量を見ていただきますと、陰性で出ていきます CHL の方が用量が高いところで陰性が出ています。そういったこともありまして、これは弱い陽性ですけれども、特に問題となるような再現性はないものと思われま。

また、更に同じ染色体異常というものをエンドポイントとする *in vivo* の試験であります小核試験においても、これはマウス、ラットともに陰性ですので、CHO 細胞における非常に弱い陽性の結果というものは特に問題となるような結果ではないと思われます。

ですから、評価書としても事務局原案のとおりでよろしいかと思えます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。全体を見まして評価していただきましたけれども、遺伝毒性は特にないという評価でございました。

それでは、その他の試験に移りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 納屋副座長

すみません。口を挟んでよろしいですか。今、事務局で御準備いただいた文章表現の中に、CHL だとより高い濃度までやっていて陰性だと佐々木先生におっしゃっていただいた。それも加えた方がより説得力があるのではないかと思います、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

佐々木先生、それでよろしいでしょうか。

○ 佐々木専門委員

どこまで私が言っているのかわからないのですけれども、入れた方がより説得力があると思います。

○ 三枝座長

では、納屋先生が指摘してくださったように、追加の記載をお願いいたします。

それでは、先ほども話題に出しましたが、メカニズム試験等についてその他の試験についてお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、35 ページからでございます。まず、ラットの摘出、修文いただいておりますが、輸精管に及ぼす影響に関する試験というものでございます。こちらのイミノクタジンがグアネチジンに構造的に類似しているということで、グアネチジンが精子肉芽腫を誘発するというような観点から実施された試験でございます。

摘出精細管を用いた試験でございます。結果としましては、精細管に有意な収縮の減弱が認められたという結果でございました。考察としましては、輸精管交感神経に作用し、筋収縮抑制作用を示すと考えられたという結論で、ここを一部納屋先生の方から修文をいただきました。

高木先生から引用文献を追加くださいということで、現在のところこのボックスのところに記載させていただいておりますが、最終的に脚注か何かで記載したいと考えております。

続きまして、イヌの毒性作用発現に関する試験でございます。ビーグル犬に 28 日間のカプセル投与をして、各測定をしてございます。精巣中のカテコールアミンとテストステロンを測定しておりますが、変化は認められなかったという結果でございます。

精細管上皮の発育相は A～C 相に分類してはかっておりますが、B 及び C 相に有意な減少が認められたという結果でございます。

中間用量 1.25 mg/kg 体重/日以上 of 群の全例で精巣間細胞のノルアドレナリン活性、これは免疫組織学的染色をしてございますが、その低下が認められたという結果でございます。

電子顕微鏡的検査では精子に影響が認められております。

これらを踏まえまして、考察としましては、グアネチジン様作用による末梢交感神経の抑制、修文いただきまして、セルトリ細胞の恒常性機能低下、精細胞の分化過程の異常というようなものが原因だというような結論にしております。

37 ページのところに納屋先生からコメントをいただきまして、本文中、テストステロンの部分に関する文章は削除いたしております。高木先生からこちらにつきまして根拠となる文献が必要だというコメントをいただきました。

続きまして 37 ページ、こちらからマウスの腎毒性のメカニズム試験でございます。まず、1 番としまして、発現機序について検討しております。強制経口投与 6 日間で試験をしております。病理学的に観察をいたしまして、全例で近位尿細管の上皮に小空胞、大型ライソゾームの増加が認められたといった結果でございます。

38 ページ、PCNA 染色を用いた試験でございます。先ほど既に御説明いたしましたマウスの発がん試験の腎腫瘍につきまして、PCNA 染色で病理検索をした。津田先生の方からもコメントをいただいております試験でございます。

その結果、例数が前と合わないんですけれども、雄の 2 例で腺癌、ほかの雌を含む 5 例が腺腫という診断がされております。更に PCNA の免疫組織学的な検索をしております。それで尿細管の分化状態を検討しております。

結果としましては、300 ppm の群で PCNA の濃染及び淡染細胞の増加を認められて、高度の尿細管の再生と緩解が繰り返されているということが示唆されました。

次に尿を用いた復帰突然変異試験が実施されております。こちらにつきましては、いずれにおいても陰性の結果でございます。

in vitro の代謝試験がここで実施されてございます。イミノクタジンの代謝に関して 9,000 g の上清画分及びミクロゾーム画分の酵素系が直接関与しているという明確な証拠は得られなかったということの試験でございます。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。先ほど来いろいろ議論がありますけれども、1つずつ追っていき
たいと思うんですけれども、精子肉芽腫の輸精管に対する、これによると平滑筋の収縮が悪く
なった。それで精子肉芽腫ができた。引用文献によると、輸精管ではなくて精巣上体になっ
て、輸精管とこれが結び付くかどうかというのはわかりませんし、津田先生御指摘のように、
そんなもので精子肉芽腫ができるのかなという疑問もあります。その辺で川合先生、何かコメ
ントはありますか。

○ 川合専門委員

それ以上の意見はございませんけれども、やはり我々としてはなぜかというところをもっと
大事に書いてほしいなと思います。その点を少しフォローアップしていただけたらいいなと思
います。

○ 三枝座長

高木先生、いかがですか。

○ 高木専門委員

私もそういう事実があったことは事実として、ただ、それが本当かどうかについては判断で
きないということだと思います。

○ 三枝座長

津田先生は追加で何か。

○ 津田（洋）専門委員

要するに、今、高木先生が言われたとおりで、あったことは確かで、そのメカニズムはわか
らないです。普通、でヒトすとどこかにぶつけたとかけがをしたとかということで精子が精巣
より外へ出ると強い異物反応が起こるんですが、これはそれと似ているのか、全く別の機序か
についてはわからない。

○ 三枝座長

ということで、この試験ではメカニズムはわからないのではないかとというのが皆さんの意見
だと思います。

納屋先生、どうですか。

○ 納屋副座長

皆様のお考えと一緒にございます。13の（1）の試験ではグアネチジン類似の薬理作用を有
するというけれども、そういうことはどこでも調べていないんです。輸精管の収縮反応を抑制

するというのをたまたま比較対象としてこのグアネチジンを置いているだけで、それ以外のことは何も調べていないのに、あたかもそれで薬理作用は一緒だと話をしているんです。それはよろしくない。

次のイヌのところも、29行以下の文章はすべて削除すべきであろうと。これは申請者のコメントを丸のみした内容ですので、我々はそう考えていない。だから、ここで載せるのは実験事実だけを載せて、そこから先の彼らの推定には無理があるということを食品健康影響評価のところできちんと書くべきだろうと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。あと、高木先生が疑問を投げかけておられる免疫染色だけでわかるかどうかという、これは私も同感なんですけれども、高木先生、その辺はいかがでしょうか。

○ 高木専門委員

私も気になったので、そういう根拠になる論文があるのかと思ってコメントを出したので、それについてはよくわからないということです。

○ 三枝座長

この辺も納屋先生が御指摘になったとおりで、事実と申請者が勝手に考察していることと区別した方がいいように思います。

川合先生、こういう染色だけで活性がわかるものですか。

○ 川合専門委員

私の少ない経験の中からではほとんどインポッシブルです。1つの可能性を検索するという意味ではいいんですけれども、アンノウンのメカニズムをそれですべて代用してうまくいったケースはまれだろうと思います。その点でいくと、もう少し事実を重ねてみないといけないと思います。現段階では説明は難しいなというのが私の心証でございます。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 廣瀬委員

精細管上皮の発育相（A～C相）となっていますけれども、一般的にステージ分類ですね。1～7ではなくてA～Cの相というのはこの時期ではそういう分類をやっていたんですか。よくわからないです。

○ 三枝座長

廣瀬先生がおっしゃるようにラットとかマウスでは1から何とかという分類はしていますけれども、実は私もこのA～Cとかそういうのは知らなかったんですけれども、どなたか御存じ

ないですか。

○ 津田（洋）専門委員

普通はこういう精巣毒性があったときに、どこで起こっているかというのをきちっと調べるべきです。できなかったのか知らなかったのか分かりませんが、廣瀬先生の言われるとおりです。

○ 三枝座長

この辺もなかなか疑いがふつふつと沸いてくるんですけども、申請者には A～C というのはどういうものを示しているかということを問い合わせさせていただきたいと思います。

○ 廣瀬委員

ノルアドレナリンの免疫染色は本当にできるのかどうか。聞いたことがないです。

○ 三枝座長

では、今の廣瀬先生の御指摘のように、ノルアドレナリンの免疫染色ができるかどうか。それによってテストステロンの産生の強弱を判断できるかというのも併せて問い合わせてください。

マウスの腎の腫瘍については、先ほど津田先生から御解説があったとおりでいいと思うんですけども、PCNA のこれだけで腫瘍のことは言えない。ただ、細胞は増えているかどうかだけの判断ですので、これは根拠にはならないと思いますので、その辺も申請者の意見を聞いてほしいと思います。

あと、津田先生に先の話なんですけれども、安全係数を余分に考えた方がいい。それは納屋先生の方のこともあるんですけども、どのくらいがよろしいかというのは案がありますでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

先ほど触れましたけれども、自然発生を押し上げたと仮定しますと、結果に出ている 7/30 と自然発生を比べると 1,000 倍ぐらい違います。ですから、少なくとも 1,000 は必要だと。

○ 三枝座長

1,000 というのは 100 のほかに 1,000 ですか。

○ 津田（洋）専門委員

100 に更に 10 の意味です。合計で 1,000 は最低限必要だと思います。あるいは私自身の考えとしては、これは農薬としてはそもそも危険だということもあります。

○ 三枝座長

納屋先生は先ほどの胎児に影響があったことで、もしあれを採用するとすれば、安全係数は

あと幾つかけたらよろしいですか。

○ 納屋副座長

2世代繁殖試験が2用量でしかなくて、用量反応が十分確認できないということと、ラットの発生毒性試験の最高用量でお母さんに何も出ていなくて子どもが死んでいるということを考えたなら3かなと思っていたんです。今、津田先生が追加が10必要だとおっしゃったので、この3は10の中に含まれるので、10をかけるのであればもうそれ以上の追加は必要ないと考えております。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今まで先生方といろいろ討論しながら審議を進めてきたんですけれども、審査する内容が乏しかったということと、追加の資料がかなり必要であるということと、本日はADIを決めるには至らないと思うんですけれども、皆様いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

私は賛成しますと言おうと思いました。

○ 三枝座長

廣瀬先生、お願いします。

○ 廣瀬委員

追加の安全係数についてはここでというよりも、もう少しデータが出そろってから議論すればいいと思います。追加の資料で先ほど精巣のところの写真を要求するという話があったと思いますけれども、ついでにラットとマウスの2年間慢毒/発がん性試験の腎病変。例えばラットですと腎尿細管の腫大だとか変性だとか、特にのう胞化というような所見があります。マウスでものう胞形成という所見があります。

こののう胞化というのが本当に単なるのう胞なのか、あるいはのう胞腺の腫瘍もありますので、そういう腫瘍あるいは前がん的な変化である可能性も否定できないので、そういう写真もついでにいただければ、本当にラットで発がん性があるのかないのかという判断にも役立つと思いますので、それをお願いしたいと思います。

○ 津田（洋）専門委員

そう言おうと思っていたんですけれども、多分前がん病変はあると思うんです。いわゆる遠位尿細管というと難しいかも知れませんが、1個の尿細管の上皮の増生はだれでも見える話なので、あるのではないかと思います。そこまでも見ればかなり頻度は高い。要するに、肝臓で言うとGST-P陽性巣が前がん病変として一応リスク因子として評価されていますので、その

意味においても尿細管上皮の過形成を見るべきだと思います。ここまで出たらそういうことを予測してきちっと見て出すべきだと思います。

○ 廣瀬委員

ここに尿細管上皮の腫大というのがあるんですけども、ひょっとしたらこの腫大がそういう前がん病変である可能性も否定できないと思います。ですから、そういう前がん病変も中心として病理標本をもう一回見てもらうということが必要だと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今日、一連の中で言葉の整理もできていないということもありましたので、今の御意見も含めて言葉の整理とその言葉が言っているものがどういう病像を示すかという写真も要求したいと思います。

特に腎臓については、すべての病変について写真を要求するということをお願いしたいと思います。

○ 川合専門委員

しつこいようですけれども、腎症という言葉を用いられているんですけども、原典にかえられてその定義、その説明が難しい場合にはそういうあいまいな言葉ではなくて、所見名で整理してほしいと思います。

この評価書の中で腎症という言葉は避けて、部分的には用いられている診断名で書いた方が我々としては統一的な理解ができるかと思います。

○ 廣瀬委員

イヌの腎症も写真を要求したらどうですか。

○ 三枝座長

それは要求したいと思います。事務局、よろしいですか。

イヌの腎臓の、イヌでいう腎症はどういうものかという写真も含めて要求するということも忘れないでお願いいたします。

なかなか実験データが不満足であるというのは明らかになってきたんですけども、次回御審議いただくもう一つの剤についてもそういう懸念がなきにしもあらずで、次回までに次の剤についても同じような要求ができるかどうか、いかがですか。来月だと無理ですか。

○ 高橋評価専門官

来月までに御準備をするということですか。

○ 三枝座長

今、指摘があったようなことも、来月審議する予定の剤についても要求できるかどうか。

○ 高橋評価専門官

現段階で。

○ 三枝座長

はい。答えが出てくるかどうかはわからないんですけども、それとも審議した後で次の剤についてはこれだという区別をした方がよろしいですか。津田先生、その辺はいかがでしょうか。

今日審議した剤についてはいろいろ不足があるわけですけども、次に審議する予定の剤も同じ会社から同じようなものが出てくると考えられますので、今、次の会議用に資料を要求するか、それともそれとは別に、別の剤として審議して、それでまた追加の資料を要求するか、どちらがよろしいでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

私は別の方がいいと思います。また問題が出てくると思います。一緒にできない部分はいっぱいあると思います。

○ 三枝座長

川合先生はいかがですか。

○ 川合専門委員

実は私は評価書の範囲からして見ると、かなり共通した性格の問題点がたくさんあると思うんです。ですから、その点では考え方は2つありまして、もうこの際片一方の方も今回はディスカッションを踏まえて確認をして、それで併せてきつく申請者の方に申し入れをするというのも手だろうと思います。それは事務局の御判断だろうと思います。

特にメカニズムのことに關しては、どんな試験をしたらいいかまでぐらい踏み込まないといけないと思います。多分、生殖関係のことが同じような薬効メカニズムで説明しようとしていますから、共通的なことも確認して。もう一つの塩の方は極めて簡単に問題点だけ確認して、それでぶつけられればいいだろうと思います。

○ 三枝座長

確認ですけども、次の剤については、審議の後で追加資料を要求するということですか。それとも今日指摘されたようなことについてあらかじめ要求しておいた方がいいという、どちらでしょうか。

○ 川合専門委員

手順は同じだと思いますけれども、この2剤はあまり間をあげずに審議をして、今回の分は今回で、更にもう1剤やった場合にはこうでしたというぶつけ方でも構わないから、それは事

務局の御判断に任せます。

要するに日を置かずしてこの2剤の我々のコメントをお伝えして追加実験の確認等をするということではいかがでしょうか。

○ 三枝座長

わかりました。今日の分は今日の分として追加の資料を要求して、次の剤については審議を行ってそのときに指摘されたことを追加するという方向でいかがでしょうか。それでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

では、一応今日はここで終わりにして、今まで出ました資料要求を申請者の方に要求したいと思います。次回、審議がありまして、そのときにまた指摘された資料を申請者に要求するというような手順でいきたいと思います。よろしいですか。

○ 高橋評価専門官

先生、すみません。1点確認なんですが、今、川合先生の方からメカニズム試験は具体的にどんな試験をやらせるかというような御発言があったと思うんですが、今日、メカニズムのフォローアップが必要というような形でコメントをいただいたんですが、具体的にラットの精巢、イヌの精巢について、もしくはマウスの腎病変、それぞれ追加の試験が必要だというような形のコメントにすべきでしょうか。

○ 川合専門委員

私に言わせると、メカニズム試験、もっと大きいのは生殖試験が本当にこれで世の中にこの剤を問うだけのものがあるかということを我々としては最優先に考えるべきではないかと思うんですけども、先生、いかがですか。

○ 納屋副座長

全く賛成でして、2用量しかないデータではADIを認めることはできないということに尽きるんでしょう。ちゃんと3用量の試験をやられて、多分20と200とその間が幾何平均で設けられて追試をやられるんでしょうけれども、そのデータがあったらADIが決まるかというのと、やはり川合先生がおっしゃるように、今、現有で我々が見せていただいているメカニズム試験だけではメカニズムはわかっていないというのが私どもの結論だと思います。

ですから、どういう試験をやればいいのかというのは我々が向こうのメーカーさんに指示を出すのではなくて、メーカーさん御自身が考えて問題解決をなさるべきものだと思います。

○ 三枝座長

今の話からしますと、とにかく過不足のないデータをそろえて提出していただいて、もう一度審議をするという方向で進めたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

まだ時間はあるんですけれども、今後の進め方で資料請求してそれがいつ返ってくるかわからないです。

○ 納屋副座長

1年先でしょう。すみません。口をはさんでしまいました。もしもこれから2世代繁殖試験をおやりいただくとすれば、準備からレポートアップまで考えると1年以上はタイムラグが出てくると思います。ですから、その間は多分これは審議は進まないだろうと思います。

○ 三枝座長

時間はかかるかもしれませんが、なるべくきちんとガイドラインに沿ったデータを出していただいて、それで再審議ということで進めたいと思います。

今日は全然結論は出なかったんですけれども、次回以降の進め方について事務局から何かありますでしょうか。次回の審議は予定どおりするとしまして。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、まずコメントを早急にまとめさせていただきまして、次回の審議の際にそれを横に参考で置くような形で審議をしていただければと思います。

○ 三枝座長

あといつものとおり、資料請求の原案を先生方に回覧していただいて意見を求めています。よろしくお願いいたします。

親委員の先生方から何かコメントはございますか。

○ 小泉委員長

この評価とは関係ないんですが、3ページを見ますと、2010年1月28日に評価要請が来ています。既に9か月近く経っていて、あと3か月で結論が出るか心配しております。勿論、要請している間はストップです。

○ 三枝座長

今、委員長からありましたように、時間がないので次にはきちんとデータを出していただいて審議しないと時間切れということになりますので、よろしくお願いいたします。

それでは、その他、事務局からお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、今後の会議の予定です。当部会につきましては、次回は10月6日水曜日を予定しております。幹事会の方は10月20日水曜日を予定しております。

以上でございます。

○ 三枝座長

委員の先生方から何かございますか。

○ 津田（洋）専門委員

先ほど申し上げましたけれども、評価の要約のところで気になっているのですが、がんがあった場合、腫瘍があったときに、「腫瘍についても発生機序が遺伝毒性メカニズムとは考え難く」というのが出てくるんですけども、これは非常にあいまいな表現ですので、「遺伝毒性は認めなかったので ADI の設定は可能とした」とする方がいいと思います。

遺伝毒性があればそれが発がんの全部のメカニズムを説明するわけではないので、科学的には不正確な表現だと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、そのように修文していただきます。お願いします。

では、結論は出ませんでしたけれども、今日の委員会はこれで終了したいと思います。どうもありがとうございました。