

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

評 価 第 三 部 会 第 3 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 22 年 10 月 6 日（水） 14:00～15:52

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１）農薬（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、高木専門委員、津田（洋）専門委員、八田専門委員、佐々木専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、長尾委員、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、工藤係長、藤井係長、鈴木技術参与

5. 配布資料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 イミノクタジンアルベシル酢酸塩農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 イミノクタジンアルベシル酸塩論点整理ペーパー（非公表）

参考 1 イミノクタジン酢酸塩評価書（案）（非公表）

参考 2 イミノクタジン酢酸塩の追加資料要求事項（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 3 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、評価第三部会の先生方 9 名に御出席いただいております。津田先生は 50 分程度遅れるという連絡をいただいております。

食品安全委員会からは4名の先生方に出席していただいております。

最初に人事異動についての報告です。10月1日付けで山下評価専門官が異動しました。後任として工藤係長が着任しております。

○ 工藤係長

事務局の工藤です。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

では、以後の進行を三枝座長によりしくお願いいたします。

○ 三枝座長

それでは、本日もよろしくお願いいたします。今日は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審議をしたいと思います。あらかじめ御連絡してありますけれども、本日は非公開ということでお願いいたします。食品安全委員会の方から先生方に参加していただいておりますので、審議にもよろしく御参加くださいますようお願い申し上げます。

それでは、資料の説明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。議事次第、座席表、専門委員の名簿になります。

資料1は、農薬専門調査会で審議を行っている農薬の状況のリスト一覧です。

資料2は、本日御審議いただきますイミノクタジンアルベシル酸塩農薬評価書（案）です。

資料3は、イミノクタジンアルベシル酸塩の論点整理ペーパーです。2枚目に基準値のリストが付いております。

参考1と参考2は、前回議論いたしましたイミノクタジン酢酸塩の農薬評価書（案）とその議論に基づいて要求されます追加資料要求事項のリストになります。

以上でございます。

○ 三枝座長

資料はおそろいでしょうか。それでは、イミノクタジンアルベシル酸塩の評価を行いたいと思います。

それでは、事務局より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2のイミノクタジンアルベシル酸塩の評価書に基づいて御説明いたします。

3ページ。審議の経緯でございます。本剤ポジティブリスト制度に基づく暫定基準が設定されております。こちらはイミノクタジンとして設定されておまして、前回9月8日にイミノクタジン酢酸塩の方の御審議をいただいたところでございます。今回アルベシル酸塩として大麦、ライ麦等の基準値設定依頼が来ております。併せて畜産物への基準値設

定依頼が来ておりますので、その基準値設定に係る評価をお願いすることになります。

6 ページ。剤の概要でございます。構造式はイミノクタジンにアルベシル酸が付いたものの構造でございます。経緯としましては、前回いただいた酢酸塩と同じくグアニジン系殺菌剤でございます。作用機作も脂質生合成や細胞膜に作用して、菌の侵入を阻止するという事で、臼井先生から誤字の修文をいただいております。殺菌効果を示すものということでございます。

酢酸塩に比べて、アルベシル酸塩の方が農作物に対する葉害が軽減するという事で、より広範囲の農作物に使えるというメリットがあると説明されております。アルベシル酸塩につきましては、1994 年が初回登録でございます。海外では、アジア、中南米を中心に登録されておりますが、米国、EU での登録はないという状況でございます。

8 ページ以降「1. 動物体内運命試験」から御説明させていただきます。

「①血中濃度推移」でございます。前回同様、永田先生の方から、血中濃度推移の言葉を動力学的パラメータに修文いただきましたので、修正いたしております。こちらのメチレン鎖の方を標識した化合物での動態でございますが、結果が表 1 でございます。血中濃度の上昇は極めて遅く、 C_{max} が 6 ～ 24 時間でございました。その後は比較的速やかに減衰して、低用量で 120 時間、高用量ですと 144 ～ 168 時間で定量限界未満になったということでございます。

本日御欠席ですが、永田先生からコメントをいただいております。27 行目のボックスでございます。雌雄の T_{max} の値が異なっている理由と低用量投与群では 30 分より血液中の濃度が測定されているが、高用量投与群においては 2 時間まで血液中に検出されていない理由の解説を求めるとというのがコメントとして出されております。

29 行目以降、グアニジノ基を標識した化合物での動力学的パラメータでございます。

結果は 9 ページの表 2 でございます。こちらの方はやや T_{max} が早い結果となっております。永田先生のコメントですが、 T_{max} の増減が一定でないため、 T_{max} 及び C_{max} データの信頼性が低いということで、こちらも何らかの形でコメントを求める必要があるのではないかと考えております。

9 ページの 9 行目以降、吸収率でございます。いずれの標識体でも 5% 程度から最大 24 % 程度の吸収率という結果でございました。

20 行目以降、分布の試験でございます。①の標識体の方でございますが、結果は表 3 にございますとおり、腎臓、顎下腺、甲状腺等に広く分布いたしました。

10 ページ。こちらは違う標識体を用いて、単回投与と反復投与の試験が実施されております。結果としましては 11 ページの表 4 でございますが、同じく腎臓、甲状腺で比較的高い分布が認められております。

反復投与の結果、検体の蓄積性が示唆されたという結果でございました。

11 ページ。「(3) 代謝」でございます。

結果は 12 ページの表 5 でございますが、低用量群では主要代謝物が未同定の UK-11 と

代謝物 B でございました。低用量だと親化合物の検出は少ないという結果ですが、高用量群では親化合物が主要な成分ということでございました。そのほか高用量でも B、UK-11 が認められております。

グアニジノ基の標識の代謝物でございますが、12 ページの表 6 でございます。低用量では尿中には微量の親化合物、代謝物 B。糞中ではいずれの投与群でも親化合物が主要な成分でございました。

13 ページ。排泄でございます。いずれの標識体におきましても糞中が主要排泄経路でございました。(1) の永田先生からの修文を反映させていただいております。

14 ページ。「②胆汁中排泄」の試験でございます。永田先生から全体の回収率が低いということで、残りが臓器に残留していると考えていいのかというコメントを受けまして、抄録の方から消化管の残留量を併記いたしました。これを併せますと総回収率としまして、89～93%という結果でございます。主要排泄経路としましては糞中、胆汁の排泄は微量であ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

ありがとうございます。今日は永田先生が残念ながら御欠席なのでコメントをいただけませんけれども、今、高橋さんの方から説明がありましたように、8 ページあるいは 9 ページの永田先生のコメントについては、申請者の方に資料を提供するようにお願いしたいと思います。

もし出席の先生方で御存じだったら教えてほしいのですけれども、ラベルする位置によって、これだけデータが違うということはよくあるのでしょうか。石井先生、その辺は御存じないでしょうか。

○ 石井専門委員

変わらないということを前提に標識しているので、変わるのでは全然これは話にならないですね。普通は変わらないから、ちょっと変えてですね。確かに切れる位置が違ったりすると、それをはっきりさせるために標識位置を変えるということありますけれども。

○ 三枝座長

この辺も申請者に問い合わせた方がよろしいですか。

○ 石井専門委員

この化合物は私の担当分野でもなかなかわからないところが多いので、何でそうなるのか。つくっているところが化合物の性質を一番よく知っているだろうと思いますので、コメントをもらっておいた方がいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。ほかの先生でこれに関して何か御意見はございませんでしょうか。

それでは、この剤のそういう科学的な性質も含めて、資料を提供していただくようにお

願います。

引き続きまして、植物体内運命試験の方をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

14 ページの 15 行目から「2. 植物体内運命試験」でございます。併せて、石井先生から、38 ページの食品健康影響評価の部分で、植物体内運命試験に関連したコメントをいただいておりますので、併せて後ほどコメントをいただければと思っております。

まず、りんごを用いた試験でございます。（1）は臼井先生から本文の修文をいただいております。結果としましては、イミノクタジンアルベシル酸塩またはその代謝物はりんご汁の内部には浸透移行しないと考えられたということでございます。主要成分としては親化合物でございました。結果が表 10、11 にまとめられております。

16 ページから、りんごを用いたもう一つの試験でございます。こちら本文中、臼井先生、石井先生から修文をいただいております。こちら果実及び幼虫、葉っぱの主要代謝物は親化合物でございました。このほか果実で U1、U2 といったものが比較的多く検出されております。U1、2 につきましては、葉では 10%TRR を超えておりました。石井先生の方から（1）と（2）の試験に関連してコメントをいただいております。

16 ページの 16 行目「（3）トマト」を用いた試験でございます。こちら抽出に関して臼井先生から加筆をいただきました。

結果は 17 ページの表 13、14 でございます。主要成分としては、こちら親化合物でございました。果実では主要代謝物として U4 が 16%TRR 検出されております。そのほか、保存果実でもう一度再分析をしているんですけれども、こちら主要成分は親ということでございましたが、代謝物として U2 というものが出ております。U2、U4 につきましては、イミノクタジンアルベシル酸塩の異なるイオン形であるということが示唆されたという結果でございました。今のこの点に関して、石井先生の方からコメントをいただいております。

18 ページ「（4）小麦」を用いた試験でございます。抽出に関する修文を臼井先生からいただきました。結果としましては、麦わらで 50 mg/kg、種子で 0.89 mg/kg、もみ殻で 18.4 mg/kg の残留放射濃度が認められております。こちらにつきましても主要成分は親化合物でございました。主要代謝物としては UK-2、4 といったものが検出されております。石井先生の方からコメントをいただきました。

19 ページ「（5）植物体への吸収移行試験」ということで、土壌処理面に処理したイミノクタジンアルベシル酸塩が小麦、大豆に移行するかどうかを確認した試験でございます。結果は表 17 に示されておりますが、トータルの結果としましては土壌中に存在するイミノクタジンアルベシル酸塩が植物に吸収され、移行する量は極めて微量であり、後作物への影響はないものと考えられたという結果でございました。

19 ページ「3. 土壌中運命試験」の結果でございます。

「（1）好氣的土壌中運命試験」の結果でございますが、好氣的暗条件では分解は極め

て遅いという結果でございました。

非滅菌区では CO₂ の生成が認められました。これらの結果から、イミノクタジンアルベシル酸塩は極めて緩やかではあるが、微生物による分解を受け、CO₂ まで酸化されると考えられたという結論でございます。

20 ページの 14 行目から「(2) 嫌氣的湛水土壤中運命試験」でございます。こちらの条件下でもイミノクタジンアルベシル酸塩の分解は遅いという結果でございました。

21 ページ「(3) 土壌吸脱着試験」の結果でございます。吸着係数は非常に大きいもので、土壌に対して強く吸着されることが推定されました。

11 行目から「4. 水中運命試験」の結果でございます。

「(1) 加水分解試験」の結果がございますが、いずれの緩衝液においても加水分解に安定であったという結果で半減期は算出されておられません。

20 行目から「(2) 水中光分解試験」の結果でございます。光を当てますと半減期が最大で 8 日程度になるということでございました。主要分解物としまして 5 種類のものが認められております。

23 ページの 4 行目から「(3) 水中光分解物同定試験」で代謝物が同定されております。先ほどと同様、5 種類ということが明らかにされております。10%を超えるものとしては G というものが同定されました。

13 行目「5. 土壌残留試験」の結果でございます。表 21 に示されたとおり、圃場試験で最大 140 日程度の推定半減期でございました。

23 ページ「6. 作物等残留試験」の結果でございます。

「(1) 作物残留試験」でございますが、こちらの定量イミノクタジンアルベシル酸塩で行って、結果をイミノクタジンとして表記しております。イミノクタジンの最大値としましては、これは前回、臼井先生からこちらの提要があるということで確認をさせていただき、修文をしたのですけれども、荒茶の収穫前 7 日の 4.6 mg/kg が最大値でございました。

13 行目以降、後作残留試験の結果でございます。石井先生からの御指摘で修文しておりますが、いずれも定量限界未満という結果でございました。

23 行目「(3) 畜産物残留試験」が実施されております。可食部である肝臓、腎臓、骨格菌、皮下脂肪の分析の結果、いずれも検出限界以下という結果でございました。

24 ページ「(4) 乳汁移行試験」でございます。こちらにつきましても乳汁への移行はないものという結果でございます。

ここまで以上でございます。

○ 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

まずこの剤は、アルベシル酸と酢酸塩で、幾つかの研究者で毒性試験がやられておるん

ですけれども、違ふとまず代謝物が異なるという。ただ、最初のりんごはどうやらアメリカで散布試験をやって、その試料を半分ずつ分けて、アメリカの研究所とハンティントンのイギリスへ送って分析をやったようです。アメリカの方の研究所は酸化物とか水酸化物がたくさんできていますよと言っているのですが、ハンティントンの方は特にその分けることはやったんだけど、何を同定したとは何も書いていないんです。だから、分離はしているんですけれども、どれがどれに該当するかは全くわからない。

それから、その代謝物の方は、りんごの方は合わせても大した量ではない。ただ、どうも合わせて大した量ではないということは、分けなかったということなんでしょうね。一個一個分けずにですね。多分細かいものがいっぱいできたためによくわからないので、どうも酸化物、質量数の増加が見られていますので、それから見るとケトンが出来たり水酸化物ができたり、そういうことが多分起こったのだろうとはっきりした同定はしていませんけれども、推定をしております。

その酸化物ができたということは、その前に酢酸塩でやりました残留農薬研究所と日総さんが水稻でやった試験。それを質量数 28 多い代謝物ができていますけれども、主にこれは光の作用でできていますよと言っておるのですが、それとほぼ一致します。ハンティントンでやられた試験は、りんごについては分離はしたのですけれども、個々の分離したものについては、濃度は書いてあるんですけれども、特にコメントはしていません。

ほかにトマトなどをやっておるんですが、そちらの方ではこういう酸化物は見られていないということで、しかも代謝物が幾つもできているんですけれども、どうもお互いに親化合物になったり、周りの状況、溶液の環境によって変化をするようだと。試験をやった方の意見では、どうやらイオンの形が違ふ。親化合物の類縁だが、相互に変換するような形なものだけでも、構造はよくわからないということをおっしゃいます。

そうなるとクロマト上はその代謝物、親化合物は分かれていますので、そうなると今、測定しているのは、親が入っているのか、入っていないのかという疑問が生じてくるわけです。抽出法はこのアルカリメタノールのような抽出法を非常によく取っておりますので、その辺がこの代謝物でつかまえた未同定でも親に変わり得る代謝物が今の測定法の中で測り込めているのかどうか。そこがよくわからないです。

恐らく未同定だということで、最初的时候には同定できないものは勿論測定できないから、測定対象には多分しなかったんだろーと思います。親だけを測定していると。今の測定法では代謝物も全部入ってしまうんですよということは言えるのかどうか、この資料だけではよくわからないという疑問点があります。

日本でやった試験とアメリカでやった試験では酸化物ができていますので、ハンティントンでやったものが何でそういうものが見つからないのかがよくわかりません。トマトではそういうのはないですね。どうも酸化物ではないというようなことをおっしゃすし、そういうところから見ると、これは酢酸塩もアルベシル酸の方も結局イミノクタジンとして規制する以上は、そこら辺りをよく整理して、一体何を対象として測定すればい

いのかを考え直してみる必要があるかなと。今のままでいいのかもしれないけれども、よくわからないところがあります。ざっとした印象でございますが、そういうことでございます。

○ 三枝座長

そうすると先生がここで書かれているようなことについて、資料を要求したいと思うんですけれども、代謝物をはっきりと明記しろというような要求でよろしゅうございますか。

○ 石井専門委員

そうですね。この両方を併せて、正しい代謝物は一体何でしょうか。あるいは規制対象にしなければいけない量ができているんでしょうか。その2つに絞られてくるんです。それぞれが違うことを言われていると、これはどうしようもないものですから、全体を一回整理してもらった方がいいと思います。

○ 三枝座長

それでは、事務局の方から今、先生がおっしゃったような内容で資料を請求していただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

白井先生、いかがでしょうか。

○ 白井専門委員

私の方でも石井先生がおっしゃったことには同感ですが、この化合物が両性化合物のような感じで、極性はあるんですけれども解離しないと書いてありまして、その辺のところがこの代謝あるいは吸収移行に影響しているのではないかと思います。解離しないのであれば表面にとどまって、りんごの場合は果肉、小麦等の場合はあまり移行しないのではないかとされるのですが、ある程度体内に入って移行しているということも見受けられますので、その辺がこの化合物の物理化学的な特徴によるのかなとも思いますが、はっきりはわかりません。

土壌吸着につきましても、この化合物は $\log P_{ow}$ はそんなに多くないんです。それなのにすごく吸着が強い。通常 $\log P_{ow}$ が大きいものが吸着が強いと思ったんですが、これもイミノクタジンのプラスに荷電しているというのが影響して、そういうところで土壌に吸着しているのではないかと感じました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。資料の要求とかは特にございませんでしょうか。

○ 白井専門委員

私の方は、石井先生がおっしゃったことで十分だと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、先ほどの繰り返しになりますけれども、資料要求の方をよろしくお願いいたします。

では、一般薬理の方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

24 ページから「7. 一般薬理試験」でございます。結果は表 23 にございます。一般状態で幾つか症状が認められております。それから、摘出輸精管に関するコメントを納屋先生からいただいております。これは評価書の 34 ページのメカニズム試験では摘出輸精管に影響が見られているんですけれども、こちらでは影響なしということで、結果が矛盾をするのではないかというコメントです。

26 ページの抄録の毒 A-110 ページに申請者注があるということで書かせていただいているんですけれども、こちらはイミノクタジンアルベシル酸塩の抄録の毒 A-110 ページのところに一般薬理に関して申請者が少し脚注を付けております。摘出輸精管に関する作用に関する申請者の注ということでここに記載されておりますので、後ほどの御議論の際にこちらも併せて見ていただければと考えております。

26 ページの 3 行目「8. 急性毒性試験」の結果で、表 24 にその辺りが示してございます。それほど毒性は強くございませんが、死亡例が認められております。川合先生からコメントをいただいております。吸入試験の結果の全身褐色着色がどんな原因かということでコメントをいただきました。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」でございます。刺激性に関しては原体での試験は実施されておられません。感作性につきましては Buehler 法で陰性の結果でございました。

27 ページの上のところに参考として製剤を用いたデータを記載しておりますが、結果としましては、こちらは 40% の水和剤という剤形を用いた試験でございますが、ウサギの眼粘膜に対して可逆性の刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性が認められたという結果でございました。

短期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。先走ってしまうんですけれども、納屋先生からコメントをいただきまして、確かに後の試験と矛盾するということで、この A-110 ページの説明で先生は御納得いただけますか。

○ 納屋副座長

御納得いただいております。

○ 三枝座長

これは全然説明していないと私も思うんですけれども、この辺についても後でまた話が出てくるとは思いますが、もっと納得の行くような説明が欲しいというようなことを申請者に問い合わせてほしいと思います。

川合先生から全身褐色着色。これも私もわけがわからなかったんですけれども、どうもこの剤に色が付いているわけではないようですね。ですから、そこがわかりかねるのですけれども、これも問い合わせた方がよろしいですか。

○ 川合専門委員

そうですね。最初はこれは原体から吸入しているから、それで付いたと思うのだけれども、それで全身にというのは何だろうと思ひまして、この病態が不明ですから、回答をいただければ幸いです。

○ 三枝座長

では、この着色した理由というか、それも問い合わせさせていただきますようお願いします。

今までのところで何かコメントはございますでしょうか。

それでは、亜急性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

27 ページの 7 行目「10. 亜急性毒性試験」でございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)」でございます。結果は表 25 でございますが、主に腎臓に所見が認められております。雌雄とも無毒性量は 160 ppm でございました。

18 行目から「(2) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)」でございます。結果が 28 ページの表 26 でございますが、精巣への影響が認められております。腎症につきまして、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。

28 ページの 7 行目「(3) 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)」でございます。結果は表 27 でございますが、こちらも腎臓に影響が認められておりまして、無毒性量は先ほどの亜急性と同じく 160 ppm という結果でございました。

亜急性で一旦切ります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。酢酸塩の場合と同じように腎症という言葉で川合先生からコメントをいただいておりますけれども、これは前回の会で要求した資料が来てから、その回答待ちでよろしいですか。

○ 川合専門委員

そうですね。是非ともその回答を見たいと思います。これは不思議なことにイヌの試験が腎症なんです。なぜ気にしているかというと、こういう結果をヒトに外挿する場合に、ヒトでは極めて特殊な疾患のみで腎症という言葉が働いているから、ここはきちんと我々はどんな性質の病変かをはっきりしておいた方が将来のためになるだろうと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。高木先生、この点についてはいかがでしょうか。

○ 高木専門委員

私も同じ意見です。

○ 三枝座長

それでは、今、川合先生から御説明がありましたけれども、この腎症というものの病態をはっきり説明するということ、資料請求をこれに関してもしていただきたいと思います。

思います。

○ 川合専門委員

もし大変難しいということであれば、腎症という診断名でなく、ラットの試験のようにそれぞれの所見を並べてあるでしょう。そんな形の方がむしろ無難かもしれないと思います。とりあえず向こうにお聞きして、それで明確な答えがない場合には、対応としては個別のそれぞれの顕微鏡所見で文面をつくった方がいいだろうと思います。

○ 三枝座長

では、今、先生から御指示があったような形で質問をしていただきたいと思います。よろしくをお願いします。

それでは、慢性毒性の方をお願いします。

○ 高橋評価専門官

28 ページの 18 行目「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。結果は 29 ページの表 8 でございます。こちらにも精巣への影響が認められております。雌の方は特に所見は認められておりません。無毒性量としましては、雄で 25 ppm、雌で 75 ppm という結果でございました。

11 行目から「(2) 2 年間慢性毒性／発がん生併合試験 (ラット)」でございます。結果が 30 ページの表 29 でございます。精巣への影響、腎臓への影響が認められております。三枝先生からコメントをいただいております、この 80 ppm の雄の糸球体腎炎の毒性学的意義はないというコメントをいただきました。

30 ページの 4 行目「(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」でございます。結果が 31 ページの表 30 でございます。主に腎臓への所見が認められております。一部表中、三枝先生から追記の修文をいただきました。無毒性量としましては雄で 80 ppm、雌で 30 ppm という結果でございます。

30 ページの 12 行目、三枝先生から標的臓器の精巣への検索数のことでコメントをいただきました。

表 30 に関連しまして、31 ページの 2 行目のところで、川合先生から腎尿細管のコロイドとはということで、用語に関するコメントをいただきました。

長期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。最初に私の方の 30 ページのコメントですが、これはよく見ますと、マウスが精巣毒性は所見としてないので、恐らくこれは萎縮した精巣だけを病理検索しているということで、それで変な数字になっているのだと思います。ですから、このコメントは削除ということをお願いしたいです。

では、川合先生から慢性毒性についてコメントをいただけますでしょうか。

○ 川合専門委員

特段大きな質問はないのですが、腎臓がターゲットだから腎臓の所見をきちんとしてい

ということで、コロイドのことを確かめておきたいと思います。尿細管で出てくる尿円柱のたぐいでも通常はコロイドという表現はなかなか取らないですから、尿円柱のことであれば、それは尿円柱と書き改めたら将来的にはいいだろうと思います。

○ 三枝座長

私も先生がおっしゃったように、これは尿円柱だろうと思って見ていたのですけれども、高木先生はこの点いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

私もはっきりしないので確認したいと思います。

○ 三枝座長

では、コロイドということが尿円柱を指しているかどうかを申請者に確認していただきたいと思います。

ほかにございませんでしょうか。29ページの表28ですけれども、精巢の精子低形成と精巢上体の精子細胞不在となると、全く低形成というよりは無形成でないかという感じがしたのですけれども、その辺はいかがでしょうか。これは抄録にこう書いてあったんですか。

○ 納屋副座長

抄録に書いてあります。

○ 高橋評価専門官

毒のAの29ページの計画殺の結果のところでございます。

○ 三枝座長

形成停止というような表現になっているので、低形成よりは無形成。

○ 高橋評価専門官

29ページの表の下の方の75 ppmですべての雄の動物の精巢に精子形成の著しい低下があるので、事務局はこちらを拾って書かせていただきました。

○ 三枝座長

表の中には停止と書いてあるので、そちらの方を採用してください。あと30ページの表29で川合先生も御指摘になっていますけれども、「精囊の膿瘍／黄色腫脹」とありますが、この所見からすると、上にも輸精管膿瘍とあって感染があったことがかなり疑われると思いますけれども、川合先生、この点はいかがですか。

○ 川合専門委員

恐らくそうだろうと思います。原因ははっきりしないですけれども、考え方としては、座長が今お話しになったとおりだと思います。

○ 三枝座長

あとはその下の方で、精囊の精子肉芽腫とありますけれども、これは解剖学的にあり得ないのではないかと思います。納屋先生、どうですか。

○ 納屋副座長

三枝先生のおっしゃるとおりで、もしこれが抄録に書いてあるとすれば、やはり記載を間違えたんですね。多分イギリスの試験機関でやった報告書を基に日本で抄録をつくり直すときに申請者が間違えて記載をしたのではないかと思いますので、これは削除をされた方がいいかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。ほかに何かございませんでしょうか。

それでは、生殖発生毒性の方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

31 ページの 4 行目「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。結果の方でございますが、300 ppm の群で雄で 13 例で精巣上体及び輸精管等に精子肉芽腫が認められたという結果でございます。そのほか 50 ppm の雄の 1 例と 150 ppm の雄の 2 例でも同じく精子肉芽腫が観察されました。ただし、F1 世代の雄の 50 ppm につきましては偶発的な所見、150 ppm につきましては軽度の増加という考察がされております。

更に生殖能に関する影響としまして、300 ppm で受精率低下、妊娠率の低下等が認められております。結果が 33 ページの表 31 にまとめてございます。雄は 300 ppm で精子肉芽腫等の所見、雌では腎臓等に所見が認められました。妊娠率、着床率等の減少も認められております。

F1 の親の方で交尾成立所要日数の軽度遅延でございますが、こちらは納屋先生からコメントをいただいております。無毒性量としましては、親動物雌雄とも 50 ppm、児動物が 150 ppm という結果でございました。

コメントでございますが、31 ページに納屋先生から、本文中 9 行目以降の下線部に関するコメントです。肉芽腫の見られた動物 50 と 150 に関して、受精が成立していたのかというお問い合わせでございました。具体的なそれぞれの繁殖成績を事務局の方で追記させていただきます。

32 ページの 20 行目から納屋先生のコメントでございます。交尾成立所要日数の軽度遅延で雌雄どちらかの影響かわからないということでコメントをいただきまして、原著を確認いただいたのですが、判断が付かないということで雌雄共通の所見ということで表 31 を記載しております。

続きまして、33 ページの 3 行目からラットを用いた発生毒性試験でございます。母動物で体重及び摂餌量の減少、胎児ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったという結果でございます。無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられました。

33 ページの 12 行目からウサギを用いた発生毒性試験の結果でございます。母動物につきましては 30 mg/kg 体重/日で著しい体重減少等が認められたため、と殺をされております。生存動物につきましても 2 例で流産等が認められました。10 mg/kg 体重/日の投与群

でも 1 例で流産、嗜眠等が認められたために 19 日でと殺されております。

胎児につきましては 30 mg/kg 体重/日で骨格異常の増加が認められました。それ以下の用量では特に影響は認められておりません。無毒性量としましては母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。納屋先生、よろしくお願いします。

○ 納屋副座長

先月、問題にしました 2 世代繁殖試験では 2 用量しかなかった。やはり精子肉芽腫というのが出ていて、なかなか評価ができないという問題がありました。これも同じでして、最低用量から 50 ppm、2 世代繁殖試験では精子肉芽腫というのが出ています。残念ながら、この個体については受精させることができなかったということがあります。これが薬剤の影響なのかどうなのかが非常に大事なポイントになります。

薬剤の影響とみなすこともできるのですが、他方で対照群でも同じようなものがあったということがここに出ています。それぞれ 1 例ずつなので自然発生的な変化とみなすことは可能です。みなせるかどうかは別ですが、この実験系からみれば、対照群でも出るんだということが記載してあって、それがたまたま 50 ppm でも出たのだろうということであると判断をすれば、最低用量は無毒性量になり得ると考えますが、そういうふうに判断していいかはほかの毒性の先生方の御意見も伺いながら議論を進めるべきであろうと考えております。

ラットの発生毒性試験とウサギの発生毒性試験につきましては、特にコメントはない。試験内容として問題となるようなことはないかと考えております。

以上です。

○ 三枝座長

今おっしゃった 50 ppm で 1 つ出たと。これがなかなか悩ましい結果で、何もしなくても出ることはあるんですね。

○ 納屋副座長

精子肉芽腫が長いことかかって出れば、ラットではあってもおかしくないんだということであれば、50 ppm というところで見られた 1 例だけだから、これは偶発所見であろうというふうになると思います。そういうことであれば、この用量を無毒性量と判断するということは問題ないと考えます。

○ 三枝座長

川合先生、たくさんラットをお使いになっていると思いますけれども、今、一番痛いところは納屋先生がおっしゃったようにある程度、歳を取ったらというところで、そういう動物は多分こういう試験には使わないだろうと。

○ 川合専門委員

実際にそういう病変を持ったものかどうかに関しては最終的に調べて、結果的にそうであるとは言えるのですけれども、除外したものはないのはつらいところですね。ただ、今もお話がありましたように、長期間やっていると、これに類似した病変を持つものは低頻度でしかございません。ですから、そういうものとの異同はやはり総合的に考える以外に出口はないだろうと思います。

○ 三枝座長

高木先生、コメントをいただけますでしょうか。

○ 高木専門委員

私も同じ意見です。有意差がなくてコントロールレベルのものはあえて取らなくてもよいかなとは思っています。

○ 三枝座長

一番の問題は毒性のない用量をやっていないということだと思います。この実験が評価に値するかどうかという、そこになってくるとは思いますけれども、忌憚のないところで納屋先生はどうお考えでしょうか。

○ 納屋副座長

先の酢酸塩と違って3用量やってある。300 ppmと150 ppmと50 ppmと比較的そんなにかけ離れた用量ではない。公比2あるいは3というところで、きちんと用量段階を積んでやってあって、一番下では1例しか出ていない。用量反応があるということであれば、50 ppmで出たところは用量反応性は十分考える投与量設定になっていて1例だから、これは偶発的所見だとみなすというのは、科学的には正しいのではないかと。そういうふうなストーリーができるのではないかと思います。

○ 三枝座長

確認ですけれども、これは評価に値すると判断してよろしいでしょうか。

○ 納屋副座長

こちらのアルベシル酸塩の2世代繁殖試験につきましては、適正な試験計画で行われていて、一番下に毒性が出ているかどうかという判断は今のとおり、あるいは偶発所見と考えれば、これは評価に値する資料であると考えられます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。八田先生、いかがでございましょうか。

○ 八田専門委員

納屋先生に1つお聞きしたいのですが、異常という言葉と奇形という言葉の判別がこの委員会でどういうふうに行われているのかが気になりまして、催奇形性は認められなかったという言葉が出てきているのですけれども、催奇形性は例えば中手骨の骨化の遅延という言葉が出ています。ですけれども、データを見ると遅延ではなくて骨化していないという。遅延というと、その後に本当に骨化したのかしていないのかわからないと思います。そうすると、それは異常と取るのか奇形と取るのか。そのまま行くと恐らく低形成を起こして

しまうので奇形になると思います。それをひっくるめて、うやむやな感じがするんです。

もう一つ、骨化に関しては、例えば抄録の毒 A-83 ですね。ラットの催奇形性のところで骨格の異常で、上から 9 段目、骨格異常を持つ胎児数は 0 から 100 まででずっと行くと、100 で少なく出ています。これは骨化が進んでいると取るべきではないのかという気がします。

例えば頭蓋骨でも早期に骨化すると、頭蓋骨の異常というのが出てくるわけです。舟状頭蓋になったりとか。何となくほかのところを見ても濃度が濃いほど骨化が進んでいる。進んでいるからカウントしたら、大人の手で見たときに骨化する数に近い値が出ている。したがって、それは正常だというふうに判定しているような誤りがないかをもう一回見直された方がいいのではないかな。全部に私は見ていないので無責任で申し訳ないんですけども、そういう印象がございました。

○ 三枝座長

今のお話ですと、骨化が促進されているのではないかと。

○ 八田専門委員

正常よりも骨化する骨の数が多いだけですね。正常か異常かということですが、それは事実としてそうなのであれば、それを正常として今はカウントしていると思うんですが、果たしてそうしていいのかということです。異常な骨化という現象が実はありまして、例えば顎を使わないようにしてやりますと、早く骨化してしまって小さい顎ができてしまうとかございまして、それは奇形と取るか奇形と取らないかという話になってしまうんです。それが奇形で、機能的に奇形になっていくわけですし、もっと後で判定しなければものが言えない。この時点では異常があったかないか。正常から外れたものの数を正確に書くべきで、催奇形性が認められないという言い方はかなり薬剤に対しては好意的な判定をしているような印象を私は受けるんです。以上です。

○ 三枝座長

納屋先生、何かございますか。

○ 納屋副座長

2 世代繁殖試験のところの解釈については、特にコメントはないということでよろしゅうございますね。八田先生が今お尋ねになられたのは、評価書の 33 ページの (2) と (3) の発生毒性試験につきまして、まず最初は催奇性という言葉と異常という言葉はどういうふうに使い分けているのかというお尋ねがございました。催奇性がない場合には書くというのがこの評価書のやり方でした。私が決めたわけではなくて、私がこの調査会に参加させていただいたときからもそのようになっておりました。なぜかという理由は私にはわかりませんので、お答えできません。

催奇性という言葉と異常とはどう違うのかというお話です。奇形を誘発する作用ということで催奇形あるいは催奇形作用とか催奇形性という言葉が使われているのと同時に、胎児の検査をする中で外表異常、骨格異常、内臓異常という言葉が使われている。これらを

総合して奇形があるかないかという判断、ポテンシャルとして催奇性という判断をしています。ここまでよろしゅうございますね。

今、八田先生がお尋ねになられたのは「(2) 発生毒性試験 (ラット)」の中の最高用量の 100 mg/kg 体重/日では骨格異常を有する胎児がほかの群よりも少ない。だから、骨化が進行しているのではないかというお尋ねだと思います。これは農薬抄録の毒の A-83 というページを見ていただきますと、今、八田先生が御指摘になられたところがございます、例えば対照群ですと 30.6% という発生率に対して最高用量では 8.8%。少なくなっているから、むしろ骨化が進んでいるのではないかというふうに、これを観察しなければならないのではないかということをおっしゃっています。

その内容を具体的に示したのが次の 84 ページにありまして、例えば一番わかりやすいのが骨格異常の中の真ん中よりちょっと下のところに脊椎骨化骨核減少というのがあって、対照群から 33、次の低用量で 28、中間用量の 30 で 28 とありますが、最高用量の 100 では 1 例しかいなかった。こういったところから統計処理をすると発現頻度が最高用量で低くなって有意差が付くということですね。ですから、確かに骨化がよく進んでいるのかもしれない。なぜなのかはよくわかりません。

通常考えやすいのは、胎児体重に骨化がよく相関しますので、体重がこの群は対照群に比べて高かったのではないか。一腹の中で子どもがたくさん死んだりしますとスペースが大きくなって、子どもの発育がよくなったりすることがありますので、そうすると体重が大きくなって、そのために骨化がよく進むということは考えやすいです。

ただし、83 ページを見ていただきますと、この一番上に胎児体重というのが出ておりまして、必ずしもこの 100 mg/kg 体重/日では胎児体重が高いということではなくて、むしろ対照群よりも低いです。3.18 g という対照群の値に対しまして 100 mg/kg 体重/日では 3.08 g とやや低い。体重が低いにもかかわらず骨化が進んでいるということは、胎児の体重からは説明できないと思います。

したがって、八田先生がおっしゃるような、骨化が促進するような何らかのメカニズムが働いていたのはどうも確かなようです。ただし、それを毒性とみなすかどうかはわかりません。これを毒性とみなさなければいけないというほどの確固たる根拠はないので、とりあえずはこのままこれを支持せざるを得ないと思います。このくらいの濃度で 2 世代繁殖試験が行われていますと、生まれてきた子どもの動き、生後発達とか生後の生きるか死ぬかというところで、生後の出世児に対する影響も予測できるのですが、残念ながら投与量が 2 世代繁殖試験の方ではここまで行かないですね。ですから、これを確認するすべは現在のデータからはありませんということです。

ですから、八田先生の御指摘のような骨化を促進するような作用はあるのかもしれないということとは否定できませんが、果たしてそれを毒性と判断するほどの根拠もここにはないということになるのかと思います。よろしゅうございますでしょうか。

○ 八田専門委員

言葉足らずのところを説明していただきまして、どうもありがとうございます。私はこの会にまだ慣れておりませんので、どういう基準で判定をして記載をしていくかということもいろいろと教えていただきたいと思います。どうもありがとうございます。

○ 三枝座長

ほかによろしいでしょうか。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

1点確認ですけれども、表 31 の精子肉芽腫の P の雄の 300 ppm のみに書いてあるんですが、先ほど F1 世代の雄の 150 ppm の 2 例は軽度増加ということで検体影響ということなので、31 ページの F1 の雄に精子肉芽腫を入れるということによろしいでしょうか。

○ 三枝座長

すみません、もう一度お願いします。

○ 高橋評価専門官

31 ページのところで、F1 世代では 150 ppm 投与群の雄 2 例に精子肉芽腫が観察されというのがあって、最終的に 15 行目の結論として、150 ppm では軽度増加と考えられたというふうにございますので、今この本文中にしか入っていないくて、表 31 の方は F1 の親の所見が交尾成立所要日数の軽度遅延のみになっておりますので、F1 の雄なので、このカラムに入ってくるという理解でよろしいですか。

○ 三枝座長

ここに精子肉芽腫を入れるかどうかということですね。

○ 納屋副座長

表 31 の左の方に入れるか、右の方に入れるかということですが、31 ページのアンダーラインが引いてある 11～15 行の文章に忠実になると、親 P の 150 ppm のところに精子肉芽腫が入るような気がします。ところがボックスを見ていただくと、ボックスで書いてあるのは F1 世代の 150 ppm と書いてあるので、こちらではなくて、今、右側の雄と雌を両方とも一緒にくっ付けて交尾成立所要日数の軽度遅延になっているところをもう一つ切っていただいて雄だけの影響として、こちら側に精子肉芽腫を入れなければいけなくなる可能性もあるので、これはもう一度もとの資料を見ていただいて、どちらに入れるかを判断していただくことが必要だと思います。

○ 三枝座長

今、納屋先生から御指摘のあったように、見直してから表を再度つくり直すということをお願いします。

それでは、遺伝毒性をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

34 ページの 3 行目「13. 遺伝毒性試験」でございます。結果は表 32 に原体を用いた試験が掲載されておりますが、いずれも陰性の結果でございました。

以上でございます。

○ 三枝座長

佐々木先生、よろしくお願いいたします。

○ 佐々木専門委員

事務局からの御説明にありましたように、すべて陰性の結果でございます。ですから、特に遺伝毒性があるとは認められないですので、このままでよろしいかと思えます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

それでは、その他の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

34 ページの 14 行目「14. その他の試験」でございます。

「(1) ラット摘出臓器輸精管に及ぼす影響に関する試験」でございます。高木先生の方から引用文献を挿入してくださいということで、文献名だけ抄録の方で確認いたしました。35 ページの方に文献名は記載させていただきました。具体的な文献等の入手ができていない状況でございます。

こちらに関しましては、前回、酢酸塩のときにグアネチジン類似の作用を有するという推定に無理があるということでコメントを求めているところでございますので、納屋先生から一部修文をいただいておりますが、そのコメント等で少し文章が変わってくる可能性もございます。

35 ページの「(2) イヌにおける精巣毒性発現機序検討試験」でございます。こちらも前回と同じく、まず①の試験でアドレナリン、ノルアドレナリン等の定量をしていたり、精細管上皮の発育層の分類でその検査をしているとあるんですけども、前回、イヌの精巣に関しましては、まずこのノルアドレナリンの免疫染色が可能なのかというコメント。精細管上皮の発育層の具体的な説明を求めています。この辺が共通かと思えます。

36 ページの 6 行目から高木先生に、このノルアドレナリン低下により精巣毒性が起こるという根拠の文献が必要ですよという関係につきましても、根拠が示されていないということで、前回、酢酸塩の方でコメントを求めている状況でございます。

36 ページの「②イヌを用いた 29 日間の反復投与毒性試験が実施されておまして、テストステロン等のホルモンの変動はなかったという結果でございました。

36 ページの 24 行目から「(3) カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験」が実施されております。10 mg/kg 以上の全例で腎臓に影響が認められました。精子検査では特に投与の変化は認められておりません。

8 行目らのサルでは、腎病変存在下でも精巣に対する影響は認められなかったという部分について、川合先生からコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。酢酸塩の場合にもラットの精子肉芽腫ということで、本当にそうかという疑問が出されておりましたけれども、ここでも同じようなことだと思います。これは今、資料請求をしているところですので、その回答を見てからということになると思います。

イヌの場合は高木先生の御指摘にもありますように、本当に免疫染色はできるのかということと、先生が御指摘になっているように、ノルアドレナリン低下による精巣毒性が生じるのか。これは私は全然わかりませんが、高木先生からコメントをいただけますでしょうか。

○ 高木専門委員

私もわからないので、そういった文献があるなら知りたいと思ってコメントをしました。

○ 三枝座長

これは事務局の方から文献は請求できますか。

○ 高橋評価専門官

コメントを求める際に、併せて根拠文献等も求めることは可能だと思います。

○ 三枝座長

では、文献の方もよろしくお願いします。染色方法とかは前回の請求に入っていましたね。あとは先生方にお伺いしたいですけれども、定量して減っていないのに免疫染色でそれがわかるかと。私の経験からすると、定量の方はずっと正しくて、免疫染色は気合いの具合で変わってくることもあるんですが、川合先生、その辺はいいかがでしょうか。

○ 川合専門委員

やはり免疫染色の方の結果は、結論的にはトリッキーだろうと思います。ですから、それを優先して考えて判断するのはあまりふさわしいことではないと思います。

○ 三枝座長

津田先生、遅れてこられて何ですが、その辺はいいかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

定量は何で測ったんですか。

○ 三枝座長

これは多分イムノアッセイだと思います。

○ 津田（洋）専門委員

ELISA か何かで見ているんですか。

○ 三枝座長

あるいはラジオイムノアッセイか。

○ 津田（洋）専門委員

それと組織化学的に見て、多い、少ないと比べたら、それは明らかにイムノアッセイの方が正確です。

○ 三枝座長

あとこのいろいろな試験を見ていると、ラットの場合はイヌの場合では全く精巣毒性のメカニズムが違っているように思いますが、川合先生、いかがですか。

○ 川合専門委員

端的に申しまして、よくわかりません。このデザインをされた目的自体も、そういう点で再確認をするのだったとした方がいいと思います。現状のままですと理解ができないだろうと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。高木先生、その点はいかがですか。

○ 高木専門委員

私も種差の意見についてはよくわからないので、その辺も確認をした方がいいかと思います。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 八田専門委員

これは書き方の問題かもしれないですが、35 ページのイヌの精巣で免疫染色をしていると今おっしゃったところで、28 行目とか恐らくこの後のところもそうだと思いますが、活性は免疫染色はイムノアッセイでは局在しかわからないんです。もしかしたら、免疫組織化学と訳し間違えて、組織学的だったら酵素活性を使って反応を出しますので、ある程度活性を表すと思います。ですので、そこは昔はよく混乱して記載していたところだと思いますので、確認をされた方がいいかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それは組織化学的なものか免疫染色によるかという、その区別を併せて聞いていただけますか。

どうぞ。

○ 納屋副座長

今、八田先生が御指摘になられたところを農薬抄録で確認しました。多分、毒 A-115 ページの一番後のところが根拠になっているのかなと思います。ここではノルアドレナリン活性の低下が見られたとここに書いてあって、これを根拠として、これが評価書の方に来たのかなと思います。

これは免疫染色だけのお話ですので、先ほど三枝先生がおっしゃったように ELISA あるいはラジオイムノアッセイで測ったときには、性ホルモンあるいは精線刺激ホルモンには全然影響が出ていませぬので、その辺の総合的考察を申請者にもとめた方がいいと思います。どういうふうに結び付いているのか、きちんと根拠を示せということです。

○ 三枝座長

今、御指摘のことは酢酸塩のときには出ていなかったもので、酢酸塩についても同じような資料提供をお願いしたいと思います。あとは川合先生の御指摘の 37 ページの腎臓病と

精巢の文章は削除した方がいいと思いますけれども、その辺は川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

結局、個別の資料を見ていまして、この試験の目的ははっきり書いていないです。唐突に試験のことしか書いていないから、なぜこういう試験をしたのかという、腎臓と生殖器の関係辺りは少し確認した上でないと、このデータは利用すべきではないかと思います。

○ 三枝座長

削除となりますと先生が御指摘のように、例えば投与による変化は認められなかったと、そんな表現でよろしいですか。

○ 川合専門委員

そうでなかったら、申請者の方にこの試験の目的、なぜ腎臓と生殖器の関係をやったかという辺りを端的に付け加えていただいたりしないと、恐らく第三者がこの資料を読まれて理解できないだろうと思います。その部分は削るか、そうでなかったら、この試験の目的を少しまとめていただくというのが大事だろうと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。一連の試験について今まで審議討論してきましたけれども、資料の請求もあります、今日の段階で ADI を決められるかどうかということで少し御議論をいただきたいです。それなりの結果は出ていて、NOAEL もそれぞれの試験で出されていますので、ADI が出るかどうかということについてから議論をしたいと思います。

納屋先生、いかがでしょうか。

○ 納屋副座長

今、申請者に求めているコメントが出ない限り ADI が求まらないというものではないと思います。比較的高用量で出ている事象ばかりです。その毒性メカニズムをどう考えるのかということを知っている、ADI を求めることはできると思います。ただし、作戦として、ここで ADI を出したら申請者から回答が来ないということがあるのかなと。性善説に立っていいのか、性悪説に立つのか。そういう判断もあるかと思いますが、こういうときには坂本課長の御意見を聞いてみたいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 坂本評価課長

そこは伝え方もあろうかと思いますが、議事録が公開になるタイミング等もそうですが、ただ、回答しないのであれば、最終的な評価書にはならないよというトーンは当然あり得ると思います。ですから、本日その ADI を決めた方が審議としてうまくいくのか。あるいは回答を確認した上で考えた方がよろしいのかということで考えていただいた方がスムーズかなとは思いますが。

どうしましてももう一度となりますと、また少し記憶を戻していただく意味で時間がかかったりとかいうことがあって、本日そこができるというのであれば、そこは議論していただいて結構だと思いますし、御議論の中でメカニズムのところ少し引っかかっている

ところがあるということであれば、むしろ ADI を決めた後でそれを見て、また議論が戻りそうであれば、次回の方がよろしいかなと。そこは照会事項がなくて、その議論ができるかどうかに絞って御議論をいただければいかがかと思いますが、どうでしょうか。

○ 川合専門委員

1 つだけ。これは前の酢酸塩の場合と基本的には大変よく似ている薬です。そのときに大きな宿題が残ったでしょう。それを全然受け取らなくて、ここで ADI を決めましたといったら、その ADI がひとり歩きされるといけないなと思います。これは 2 つのコンパウンドの共通したプロフィールを我々がちゃんと受け止めた上で、納得した上で ADI を設定すべきだと思いますので、私は今回の議論の質問事項、前の質問事項に対するレスポンスを消化した上で ADI を両コンパウンドとも決めていく方が筋ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

津田先生、いかがですか。1 つの問題点は前回、津田先生から御指摘があったように、酢酸塩の場合は腎臓に発がん性があるんだよと。むしろこれは許可しない方がいいのではないかという議論がございました。それも含めまして、例えば酢酸塩の方はもう無視していいんだよと。今日審議している剤だけで話をしてもいいのではないかという考え方もあると思いますけれども、津田先生はその辺はいかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

ADI を出してしまえば、企業としてはもう終わるんです。それ以上のことは何もない。ですから、そこまで出してしまうと、これこれについて回答をしてくれとか修正をしろと言っても、きちんと出てくるということを期待しないで出すなら、それはそれでいいと思います。

大体ここを読んでも、精巢の組織化学とか何かの話がさっぱりわかりません。大体その前にこれは固定しているわけです。それで組織化学ができるかという疑問もあるし、肝細胞にノルアドレナリン活性がそんなにあるのかどうかということもよくわからない。ここに書いてあることは、私にとって全然理解できないです。

○ 三枝座長

かなりクリティカルなところに来たと思いますけれども、今、津田先生の御指摘のあったことは本当に重要なことでありますから、もし ADI を出して、それで今後の進展で全くないといったら、こちらの責任を放棄した形になりますので、川合先生の御指摘のように、そのプロフィールがはっきりしてから結論を出してもよろしいという御意見でした。それに対して、何かございますでしょうか。

小泉委員長、いかがでしょうか。

○ 小泉委員長

おっしゃるとおり、いろいろと御意見を聞いて、確認をしてから出された方がいいのではないのでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、いろいろと資料を要求してしまして、その資料が出そろったところで再度納得が行くまで審議したいと思いますので、そういう方向でお願いしたいと思います。よろしくお願いします。食品健康影響評価は今日はなしということで、大分早く終わりました。

○ 高橋評価専門官

暴露評価対象物質はどういたしましょうか。

○ 三枝座長

そうですね。実は先ほど打ち合わせのときに、39 ページの 12~13 行目で、暴露評価対象物質をイミノクタジンアルベシル酸塩及び代謝物 A と書いてありますけれども、今まで審議して皆さんお気づきだと思いますが、代謝物 B は出てきましたけれども、この代謝物 A というのはほとんど出てこないです。この代謝物 A を含めるかどうかということですが、動物代謝であり植物代謝でも出てこなかったのですが、石井先生はいかがですか。

○ 石井専門委員

イミノクタジンアルベシル酸塩とイミノクタジンは同じものでしょう。塩になっているかフリーになっているかだけの話で、A というのは親化合物のことを言っているんでしょう。

○ 三枝座長

前回の場合は酢酸塩が代謝されてイミノクタジンになってということだったんです。

○ 石井専門委員

でも、今はこの A を規制対象にしていますので、塩の違いは本来あまり意味のないことですけれども、これは代謝物と言わない方がいいと思います。毒性試験では塩の形で投与して、投与作用で主なものはイミノクタジンのフリーのものが作用しているのでしょうか、体内でも pH によってどんな塩になっているかわかりませんが、これは A は代謝物とは言わない方が。毒性試験は塩で試験をやっているんですけれども、ADI は塩で出しますか。普通はフリーの形で出すんです。

○ 三枝座長

先生の御指摘のとおりで、実は 21 行目にイミノクタジンに換算したらこうだという数字が出てくるんです。この辺の書きぶりがどうしたらよろしいかということです。

○ 石井専門委員

これとは物理化学性が違うかもしれないけれども、例えばこの間やりました MCPA でしたか。あれなども塩がいろいろなエステルがあったけれども、塩が違ってもフリーの酸で出していないでしたか。

○ 高橋評価専門官

あれの場合は、毒性試験が酸でやられているんです。これは毒性試験が塩でやられていて、その辺の違いがございます。

○ 石井専門委員

確かに毒性試験は工業用原体を使うということですので、当然これはこれでいいんですけども、普通は塩の違いは大抵無視されるんです。ものすごく意味が違えば、そういうことを書かなければいけないけれども、普通は ADI を塩の形で書くのではなくて、フリーで書いていると思いますが、どうでしょうか。

○ 高橋評価専門官

過去の例ですと、エチクロゼートがすぐ解離してしまってエチクロゼート酸になるときの暴露評価対象物質はエチクロゼート及び酸という形で、毒性の中身も全部、酸に由来することも明白なんですけれども、そんな書きぶりをした事例はございます。

○ 石井専門委員

塩によって毒性が違えば、それは別々にしなければいけないと思います。今度は実際に食品中に残留している場面を考えると、一体何が残っているかがわかりません。そうすると塩までは測定していませんから、これは換算をすると同じになりますか。

○ 高橋評価専門官

今たまたま出ている ADI がそれぞれ現時点での提案だと、換算するとほぼ同じ値になります。

○ 石井専門委員

それならば、イミノクタジンだけで規制すると後は管理上の判断ということで、ADI をそれぞれ毒性試験をされた、いわゆる原体の主たる成分で書くというのは、それはそれで別に特に問題はなさそうだと思います。

それはそれでそういうことであれば、私が気になっているのは、先ほどの私が担当しましたところの代謝のところ、りんごはあまり多くなったんですけども、2 種類の親化合物と異なる塩のものがあるんだと。これは実は小麦などは結構、親と同じくらいのレベルで残留しているんです。わからないから入れようがないんだけど、これははっきりさせるという約束をさせないと具合がわるいと思います。

そこは 2 種類の代謝物が検出されて、それは親化合物と異なるイオン形であることが示されたはいいんですが、何か一言書いておかないと具合が悪い。あるいは濃度を入れておくとか、生成量。例えば小麦の場合は U4 というのがそうですけれども、29.2% できている。トマトの場合で収穫期で 10.5% くらいできているということを抄録に書いてありますので、できたというのはわからないけれども、10% を超えるものが生成しているということだけは残しておいて、技術上どこまで可能かはわかりませんが、それはいずれははっきりさせなければいけないだろうとは思っています。

おっしゃったように試験に使ったもので ADI を書いて、それで後はイミノクタジンとしては幾らになるかということになるのかなと思います。おっしゃるとおり、この書き方はイミノクタジナルベシル酸の ADI は幾ら、酢酸塩は幾らということで、そういうやり方で行くということであれば、それで結構だろうと思います。代謝物と言うと引かかるん

です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。では、今、石井先生から御指摘がありましたけれども、このアルベシル酸塩として ADI 幾つという表現に変えていただいて、ADI が決まったわけではないですけれども、最終的には全容がわかってから ADI を決めるという方向で行きたいと思います。

今、石井先生から再度御指摘がありましたけれども、わかる範囲でその代謝物を同定して、それがどんなものかということも、先ほどもお話をしましたけれども、それもきちんと要求していただきたいと思います。

ここで終わりとなってしまいうんですが、大分早いんですけれども、今後の進め方について、事務局からお願いします。

○ 高橋評価専門官

今日いただきましたコメントの内容を整理いたしまして、また御確認をいただきたいと思います。併せて必要な部分がもし評価書の方の修正等がありましたら、併せて御確認を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。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 納屋副座長

こちらのアルベシル酸塩につきましても、今回、追加要求が出ましたが、酢酸塩の方はラットの 2 世代繁殖試験をやり直してきてくださいとまで言っていますので、すぐには回答が出てこないです。ですから、別々に ADI を決めるようなことになってしまいますので、酢酸塩を管理することと、このアルベシル酸塩として管理することを別々の方法を考えておかないといけないと思います。ADI を決めるというところもそれなりの工夫が必要だろうと思いますが、その辺のところはまた石井先生に是非お知恵を拝借したいと思います。

○ 石井専門委員

ついですが、申請者側からは適用拡大の申請が出ているんですか。それが飼料作物ですか。

○ 高橋評価専門官

大麦です。

○ 石井専門委員

麦はここに麦の試験がありますが、これは両方の塩ですか。飼料作物がどうのこうのと言っておられませんでしたか。

○ 高橋評価専門官

畜産物の基準値設定依頼も来ています。

○ 石井専門委員

畜産物、要するに餌に使うんですか。

○ 高橋評価専門官

餌に使った場合に、それを食べた畜産物の乳肉の基準ということです。

○ 石井専門委員

餌は何が餌になるんですか。牧草とかには恐らく使わないでしょうから。これを申し上げたのは、欧米では稲わらは餌にしませんけれども、日本では若干使います。稲わらを含めようとする、稲わらは実は問題の代謝物がたくさん残っているんです。親化合物と同じくらいのレベルで存在している酸化物がある。可食部は少ないから、その酸化物のことは何も触れずに来ているんですけれども、その問題を解決しないと多分具合が悪いだろうというのが1つ。

玄米中には親化合物は残留していないんですけれども、酸化代謝物は若干残留しています。お米の中で親だけ測っても何も意味もないです。お米の場合はそういうような問題を含んでいます。麦の場合はこの試験を見ると、そういうことはどうもなさそうだけれども、未知のU4と言われている代謝物が結構残っていますね。それが何かははっきりさせないと、登録してくださいと言われても困るということです。以上です。

○ 佐藤課長補佐

今、抄録を確認したところ、酢酸塩の方が稲の適用が既にあります。アルベシル酸塩の方は稲はないです。

○ 石井専門委員

アルベシル酸の適用拡大は来ていますか。

○ 高橋評価専門官

正確にはどれで適用拡大申請が出ているかは、うちの方では確認し切れない状況です。

○ 石井専門委員

でも、酢酸塩であろうがアルベシル酸であろうが、多分、水稻なら同じと考えた方がいいので、そうなると代謝物をはっきりさせてもらわないと餌の方も問題ではないでしょうか。水稻の試験はこの薬剤の所有者の会社が自らやっているの、それは自分でやったんだから納得すると思います。

○ 高橋評価専門官

畜産物の適用拡大の基になっている、何を食べさせることを想定して、今回、基準値設定依頼が来ているかを明確にした上でということでしょうか。

○ 石井専門委員

そうですけれども、日本では稲わら以外に今のところは、この剤は使うようなものはないでしょう。

○ 高橋評価専門官

畜産物の基準値設定依頼が農水省から直接来ているものと、飼料関係で米、小麦、大麦、ライ麦、大豆、てんさいを想定して、それだけ残留した餌を食べさせた場合の乳肉の基準ということで来ています。

○ 石井専門委員

てんさいなどは地上部とか、しぼりかすなどがありますね。今の問題点は酸化物の問題と U4 という問題は動物を介してやりますので、人間に直接跳ね返ってくるかどうかはわかりませんが、酸化物の場合は動物体内では生成されないです。本当は理屈から言えば、動物体内で生成されないような植物代謝物については、もうちょっと毒性をはっきりさせなさいということになるんですけれども、量が少ないから、そこまで本当に言っているかどうかということも考えられます。

○ 三枝座長

繰り返しになりますけれども、石井先生は先ほど代謝物の U とかがかなりの量があるので、その辺が一番気になる場所ですか。

○ 石井専門委員

そうですね。これが今の方法で測り込まれていますよということであれば別に構わないんですけれども、そこがわからないんです。

○ 三枝座長

その辺もはっきりさせるようにということで資料請求をしていただきたいと思います。よろしくお願いします。

ほかによろしいですか。納屋先生。

○ 納屋副座長

結構です。

○ 高橋評価専門官

納屋先生から酢酸塩の方とすごく間が空いてしまうのではないかと最初のところ、場合によっては酢酸塩の繁殖の試験以外のところだけ、精巢毒性の部分とかを先に出させて、アルベシル酸塩だけ ADI を記憶の新しいうちに出すのか、その辺はいかがいたしましょうか。

○ 納屋副座長

私は、酢酸塩は酢酸塩で回答いただく、こちらのアルベシル酸塩はアルベシル酸塩で回答をいただけるのかなと思っていたのですが、両方そろえて向こうが出してくるんですか。

○ 高橋評価専門官

そこは言い方だと思いますので、ばらばらなので、できた方から早く出すようにというのはあると思います。

○ 納屋副座長

できたものから出していただいて、アルベシル酸塩の方で毒性プロファイルがしっかりわかる。あるいは代謝物も全部同定されたということで、こちらだけ ADI を決めることはできると判断をされたのであれば、それを進めればよいと思います。酢酸塩の方は最悪、少なくとも回答が出たとしても、腎臓の発がん性の問題で追加の安全係数は必要だという議論は確定しておりますので、現状の ADI よりも 10 分の 1 以下になるのは間違いないと

思います。その辺のところで、あとは酢酸塩とアルベシル酸塩で ADI が基本的に変わってしまっていて、塩を外したところのイミノクタジン、フリーとして考えたときの管理ができるのかどうかというのが次の議論になるかと思います。

○ 三枝座長

私の記憶では、両方の ADI を決めて、その低い方をイミノクタジンの ADI とすると記憶しているんです。そうなりますと、やはり結果が出るのは酢酸塩のプロファイルがわかってからということになると思います。

○ 納屋副座長

リスク管理ができるのは両方のデータがそろわないとできないということになりますね。それぞれの単独で ADI が決めても、リスク管理はできないということになりますね。随分と整理ができました。ありがとうございます。

○ 三枝座長

そうしたら今後の進め方としましては、とにかくアルベシル酸塩だけでも早く済ましておいて、それはイミノクタジンの結果が出たというわけではなくて、一つの方の ADI は決まったけれども、最終的には両方を比較して低い方を選ぶということです。時間的にはそれぞれ別個に審議して ADI を決めても、最終的な結論は両方のプロファイルがわかった段階ということになりますので、そのように進めたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

これはあまりスマートではないかもしれないですけども、先回に酢酸塩のものをやって、参考資料 2 でちゃんと要求事項案までつくってあるから、その中で新たに試験をしなくてはならないというものについては決断が要るから時間がかかるかもわからないけれども、その他の事項について、これは早めにレスポンスをしてもらおうと今回の塩に対してもまとめるのは大変いいから、その辺りはちゃんと申請者の方にお伝えして、対応できる点については共通点も多いから、これを参考資料 2 の要求案を 1 回ぶつけてみて、早めにお答えがいただければ、全体としてはスムーズに行くんだらうと思います。そんな手順でされてはいかがですか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、そのように進めたいと思いますけれども、いかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

では、再試験もありますけれども、今、入手可能なものはどんどん集めて、それである程度集まったところで審議に入るということで進めたいと思います。よろしくをお願いします。

座長の不手際で中途半端な段階で終わってしまったんですけども、事務局から何かご

ございますか。

○ 佐藤課長補佐

今後の会議の日程です。本部会につきましては、次回は 11 月 17 日水曜日の午後の開催を予定しております。幹事会の方ですが再来週 10 月 20 日水曜日の開催を予定しております。

以上です。

○ 三枝座長

ほかにごございませんでしょうか。

それでは、大分早いですが、本日はこれで終了させていただきます。どうもありがとうございました。