

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第80回会合議事録

1. 日時 平成31年2月20日（水） 14:00～16:12

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）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）

小野座長、納屋座長代理、美谷島座長代理、太田専門委員、腰岡専門委員、
佐藤専門委員、杉原専門委員、高木専門委員、永田専門委員、藤井専門委員、
安井専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

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

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2－1 イミノクタジナルベシル酸塩農薬評価書（案）（非公表）
- 資料2－2 イミノクタジン酢酸塩農薬評価書（案）（非公表）
- 資料2－3 イミノクタジン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 イミノクタジン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第80回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11名に御出席いただいております。
また、専門参考人として、三枝先生にも御意見をいただいたところでございます。
食品安全委員会からは、3名の委員が出席でございます。
それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思います。

○小野座長

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は農薬（イミノクタジン）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

初めに、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として農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2-1としてイミノクタジンアルベシル酸塩農薬評価書（案）、

資料2-2としてイミノクタジン酢酸塩農薬評価書（案）、

資料2-3としてイミノクタジン農薬評価書（案）、

資料3として論点整理ペーパー、

また、机上配布資料は4点お配りしています。

机上配布資料1がイミノクタジン酢酸塩とアルベシル酸塩の比較の資料。

資料2はアルベシル酸塩の資料になりますが、追加資料要求事項6への補足説明です。
植物体内運命試験の部分についての補足です。

机上配布資料3がアルベシル酸塩のウサギの発生毒性試験に関する報告書の抜粋。

机上配布資料4は、アルベシル酸塩のウサギの試験の評価書の修正案を御用意しております。

また、机上配布資料1は若干数字に誤りが見つかりまして、今、修正をしておりますので、御審議中に差しかえをさせていただきたいと考えております。

資料は以上でございます。

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。

○小野座長

先生方、資料はお手元にございましたでしょうか。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告申し上げます。

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

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

それでは、農薬(イミノクタジン)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

まず、初めに、イミノクタジン酢酸塩からだと思いますが、事務局より説明をお願いいたします。

○山本専門職

イミノクタジンにつきましては、暫定基準がイミノクタジンとして設定されておりますが、酢酸塩、アルベシル酸塩が登録されておまして、それぞれの塩を用いて各種試験が実施されておりましたので、それぞれの評価書案を作成しております。

前回、酢酸塩について食品健康影響評価の前まで御審議いただきましたので、引き続き御審議をお願いするものです。

では、資料2-2をお願いいたします。イミノクタジン酢酸塩の評価書案でございます。

13ページをお願いいたします。動物体内運命試験でございまして、審議済みの部分について、永田先生、杉原先生から、特段追加のコメントはない旨をいただいております。

続きまして、19ページからが植物、環境等の試験でございます。こちらにつきましても審議済みでございまして、腰岡先生、中山先生から、特に追加の御意見はない旨をいただいております。

28ページ、毒性につきましても、小野先生、佐藤先生、高木先生、美谷島先生、三枝先生から、追加のコメントはない旨をいただいております。

毒性の部分で、39ページのラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験をお願いいたします。前回、御審議いただいた際に、げっ歯類への亜急性毒性試験がないことにつきまして、長期の試験のほうで、投与26週で幾つか試験をされているということを御説明した際に、先生方より投与26週で認められた所見がわかるような記載ができないかということで御意見をいただきまして、投与26週で認められた所見を踏まえて発生時期の追記等を表33-1、33-2の部分で行っております。御確認いただければと思います。

生殖発生毒性試験の前までは以上でございます。よろしくをお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

ほぼ前回、審議が終わっておりますが、今、説明がございましたように、40ページですね。2年間の慢性毒性／発がん性試験で、26週の検査が行われているということで、その所見がわかるような記載に事務局のほうで脚注等の追加をいただきました。これについて、特にコメントがある先生がもしいらっしゃいましたら、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

よろしいということです。

○山本専門職

では、42ページからが生殖発生毒性試験でございます。

45ページをお願いいたします。ウサギの発生毒性試験①の試験でございます。こちらについて、前回審議時に個体別のデータまで御確認いただきまして、ARfDの設定にしまして、最高用量投与群の体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとするというふうに御判断いただいておりますが、再集計の結果が46ページからの表のとおり提出されておりますので、再度念のため御確認をお願いしておりました。

47ページのボックスの中に先生方よりコメントをいただいております。最高用量について、ARfDのエンドポイントにしてよいという御意見をいただいております。

生殖発生毒性試験につきましては以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

こちらは再集計の結果が出されまして、それに対して先生方、ARfDのエンドポイントでよろしいという御意見を皆様にいただいておりますが、何か追加のコメント等はございますでしょうか。生殖発生の先生方、藤井先生、よろしいですか。

○藤井専門委員

結構です。

○小野座長

納屋先生。

○納屋座長代理

コメントはありません。

○小野座長

ありがとうございます。

では、特にコメントはない。この案でよろしいということで、その先の説明をお願いいたします。

○山本専門職

47ページ、下のところからが遺伝毒性試験でございます。こちら審議済みの部分でございます。先生から追加意見はありませんといただいております。

続けて、49ページからがその他の試験でございますが、こちら審議済みの部分でござ

いまして、特段御意見をいただいております。

55ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。3行目から23行目にかけて、動物体内運命試験、植物体内運命試験、作物残留試験、畜産物残留試験の結果について記載しております。

24行目から27行目にかけて、各種毒性試験の結果から、イミノクタジン酢酸塩投与による影響について記載をしております、「主に腎臓、雄性生殖器」というふうに記載しております。腎臓の所見につきましては、前回、御審議いただきました部分ですが、「慢性腎症」という所見名につきましては、回答に基づき「尿細管上皮変性」に修正をいたしております。御確認いただければと思います。また、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったとしております。

28行目からイヌの精巣毒性に関する記載でございますけれども、こちらにつきましては、発生機序の試験のまとめに追記する案としておりまして、また、31行目から36行目につきましては、ラットの精子肉芽腫と繁殖試験における精子肉芽腫、受胎率低下等に関するメカニズム等の記載がございます。

こちらにつきましては、56ページの上のボックスの部分で、精巣毒性や繁殖能に対する影響の発生機序については、機序検討試験のまとめに追記する案とした旨を記載しております。また、食品健康影響評価の中の記載につきましては、最近のまとめ方に沿って修文案を作成しております。ボックスの中ですけれども、修文案といたしまして、「繁殖試験において、受胎率の低下が認められ、雄ラットに認められた精子肉芽腫に起因する精液過少症によると考えられた」という案にしております。

こちらにつきましては、納屋先生から、異存ありませんというふうにいただいております。もし修正してよろしいということでございましたら、55ページの28行目から36行目の部分をこちらの修文案にさせていただければというところを御確認いただければと思っております。

また、修文案の中の用語につきましては、御教示いただきたい点が2点ございます。1点目なのですが、今、受胎率の低下と記載しておりますが、繁殖試験の2試験のうち、所見名が受胎率の低下となっているものと、妊娠率低下という記載になっているものがございまして、改めて確認いたしましたところ、いずれも交尾雌数当たりの妊娠雌数の割合という指標でございまして、用語について合わせたほうがよろしいものかというところを御教示いただければと思います。

また、精液過少症という用語を記載しているのですが、あまり毒性のところでは何か症という用語は使わないのではないかという御指摘をいただきまして、どのような記載にするのがよろしいかという点も御教示いただければと思っております。よろしくお願いいたします。

56ページの2行目から14行目にかけて、発がん性に関する記載でございます。

10行目から11行目の二重下線部について、初回審議時に川合先生から、こちらの記載に

関しては発がん性の専門家にその妥当性について御意見をいただいてくださいというコメントをいただいております。

また、発がんに関する記載について、腫瘍の発生機序については、回答に基づいて機序検討試験のまとめ、腎臓については53ページ、副腎については54ページにまとめとして追記する案としております。食品健康影響評価の中の記載につきましては、最近のまとめ方に沿って下の事務局修文案として、「発がん性試験において、ラットの雌雄で副腎褐色細胞腫、雄で単核細胞性白血病の発生頻度増加が、マウスの雌雄で腎上皮性腫瘍の発生が認められたが、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた」という案を作成しております。

御検討をお願いしておりまして、佐藤先生より、事務局案に同意しますとコメントをいただいております。

16行目からは暴露評価対象物質に関する記載でございます。こちらは代謝/分解物Kが植物体内運命試験で10%TRRを超えて認められましたが、ラットを用いた28日間急性毒性試験が実施されておりまして、反復経口投与毒性がイミノクタジン酢酸塩より弱いと考えられること、また、小核試験及び遺伝子突然変異試験において陰性の結果が得られていることから、農産物中の暴露評価対象物質をイミノクタジン酢酸塩及びイミノクタジンと設定するという案としております。太田先生から、57ページ1行目の部分で、遺伝子突然変異試験のところに*in vivo*と追記をいただいております。

57ページの5行目以降がADIとARfDに関する記載でございまして、ADIにつきましては、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験及び1年間慢性毒性試験の無毒性量0.20を根拠として、安全係数100で除した0.002 mg/kg体重/日、ARfDにつきましては、ウサギの発生毒性試験の無毒性量8 mg/kgを根拠として、0.08 mg/kg体重と設定する案としております。

食品健康影響評価について、以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、順番に見ていきたいと思えます。まず、25行目の腎臓の所見に関しましては、前回に審議済みで、所見名が確定していますので、これでよろしいかと思えます。

28行目から36行目の記載について、メカニズム、試験の結果の考察が記載されていますが、これはそれぞれのメカニズムの試験のほうに記載がありますので、事務局案として56ページのボックス内、「繁殖試験において、受胎率の低下が認められ、雄ラットに認められた精子肉芽腫に」云々という、この2行の文章と置きかえたいという事務局案の説明でしたが、これでよろしいでしょうか。

納屋先生。

○納屋座長代理

結構です。

○小野座長

藤井先生もよろしいですか。

○藤井専門委員

はい。

○小野座長

あと、事務局からの質問で、ここの修文案では受胎率と記載していますが、本文のほうで受胎率となっているところと妊娠率となっているところがあって、用語をそろえたほうがいいのではないかとということが事務局の趣旨だと思うのですが、どうでしょうか。

納屋先生。

○納屋座長代理

受胎率のほうが、最近よく使う言葉ではないかと思うのです。昔は妊娠率というような言い方をしていたと思うのですけれども、なので、私は、個人的には妊娠率と書いてあるところも受胎率にそろえるほうがよろしいのではないかとはいいますが、藤井先生、いかがでしょうか。

○藤井専門委員

すみません。妊娠率を使っている試験はどの試験ですか。

○小野座長

43ページ。

○藤井専門委員

海外でやられているので、英語も同じように違うのか。

○小野座長

英語は同じではないですか。

○藤井専門委員

同じであればテストガイドラインに載っている受胎率がいいと思います。

○横山課長補佐

すみません。同じというのは、両者の英語が同じならという意味ですか。それとも、それぞれが受胎率、妊娠率。

○藤井専門委員

同じラボではないのですか。

○横山課長補佐

ないかもしれません。すみません。確認中ですけれども、一応定義は確認しまして、同じ定義。

○小野座長

先ほどの事務局の説明で、計算式は同じだと。

○藤井専門委員

定義と計算式が同じであれば、日本の農薬のガイドラインの受胎率がいいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

では、ここは受胎率という形でお願いします。

あと、「精子過少症」という言葉について、何とか症というのは病気みたいな感じで、ちょっと毒性変化としては使わないだろうということで、「症」を取るということによってよろしいかと思うのですけれども、先生方、それでよろしいでしょうか。

○納屋座長代理

私は構いません。藤井先生はいかがですか。

○藤井専門委員

私もそれで結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、「過少症」の「症」は外すということをお願いします。

それから、過少という言葉もちょっとなかなか使わないという意見もあるのですが、何かいい言葉がもしあれば、どうですか。

美谷島先生、どうですか。

○美谷島座長代理

もともとは精子検査か何かの精子数の減少とか、そういうところから来ているので、普通に減少、“increase”か“decrease”かということからすると、減少でいいのかなと私は思います。どうでしょうか。

○小野座長

佐藤先生、何か。

○佐藤専門委員

減少のほうがわかりやすいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、普通に減少と記載されたほうがわかりやすいということですので、精液減少と記載してください。本文の試験のほうも修正をお願いします。

それから、56ページの発がん性の部分ですね。2行目から14行目まで、非常に細かく記載されていますが、近年の評価書の記載に合わせて、ボックス内の事務局修文案に置きかえたいという説明でした。佐藤先生から同意いたしますということですが、美谷島先生はどうでしょうか。

○美谷島座長代理

私もこれでよろしいかと思います。

○小野座長

高木先生。

○高木専門委員

これで結構です。

○小野座長

佐藤先生、追加で何かコメントはございますか。

○佐藤専門委員

大丈夫です。

○小野座長

ありがとうございます。

では、事務局からの提案どおり、この修文案で変更ということをお願いします。

次のページに行きまして、57ページ、1行目に太田先生より *in vivo* と追加をいただきました。ありがとうございました。

ADI及びARfDの設定に関しましては、ここに記載のとおりですが、最終的にイミノクタジンは本日、最後に総合評価のような形になりますけれども、酢酸塩に関してはここに記載の形ということで、先生方、追加で何かコメント等がある先生はいらっしゃいますでしょうか。特によろしいでしょうか。

それでは、とりあえずイミノクタジン酢酸塩に関しましては、イヌの90日及び1年間の試験の無毒性量0.2 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.002 mg/kg体重/日、イミノクタジン換算値にすると0.0013 mg/kg体重/日となります。ARfDに関しましては、ウサギの発生毒性試験の無毒性量8 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.08 mg/kg体重、イミノクタジン換算値では0.053 mg/kg体重としたいと思います。

今後の進め方について、事務局から説明をお願いします。

○横山課長補佐

この後、アルベシル酸塩のほうをお願いします。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、引き続き、アルベシル酸塩のほうに入りたいと思います。事務局より、経緯も含めて説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

資料2-1、イミノクタジンアルベシル酸塩をお願いいたします。

ページをめくっていただきまして、4ページ、審議の経緯ですけれども、2010年1月に厚生労働省より評価依頼を受けております。2010年の10月に一度御審議いただいております。前回、それから、今回という形になっております。

11ページをお願いします。この物ですが、殺菌剤として、有効成分、化学名、分子式、分子量、構造式については記載のとおりとなっております。

開発の経緯ですが、酢酸塩と同様グアニジン系殺菌剤でございまして、酢酸塩と比較して、農作物に対する薬害が軽減して、より広範囲の作物への適応が可能になっております。今回、適用拡大といたしまして、大麦、ライ麦等の基準設定の要請がなされております。

ページをめくっていただきまして、13ページ、1行目からが安全性に係る試験の概要です。14行目からのボックスになりますが、杉原先生より、追加資料の回答に関しては、永田専門委員に賛同いたしますということで、事前にコメントをいただいております。

15行目から動物体内運命試験、(1)が吸収の試験になりますが、次の14ページで追加資料要求事項1として記載しております。2つこちらで追加資料の要求をお願いしております、1つ目が、低用量で50分、高用量で2時間ごと、血中からのイミノクタジンの検出時間が異なっている理由。2つ目が、低用量の雌雄で T_{max} が異なっている理由ということで、確認をお願いしております。1つ目は定量限界の差であるという回答がございました。2つ目につきましては、個体間のばらつきによりますということで、回答がございました。そちらについて、永田先生より回答を確認しました。内容は納得いく内容ですということでコメントをいただいております。

続きまして、4行目からが血中薬物動態試験になりますが、次の15ページで追加資料要求事項2ということで出しております、こちらにつきましては、雌雄の T_{max} の値の増減が一定でない理由ということで確認を要求しております、こちらにつきましては、個体間のばらつきということで回答が返っております。こちらにつきましても、永田専門委員より、受け入れ可能な内容ということでコメントをいただいております。

続きまして、その下のボックス、要求事項3です。標識位置でパラメータに差がある理由について、考察を求めています。こちらにつきましては、それぞれ血中動態解析を実施したところ、パラメータは同程度になったという回答がございました。こちらにつきましては、永田先生より、内容は納得いく内容ですということ、三枝先生からも、永田先生の意見に従いますというコメントをいただいております。前のページ、表2の一番下の部分になるのですが、今回、新たに全血による血中薬物動態パラメータが提出されましたので、表2に追記しております。

17ページは分布の試験の部分になるのですが、10行目から、永田先生より修文をいただいております、「検体の蓄積が示唆された」と記載しておりましたが、残留性に修正したほうがよいということで、修文いたしております。

20ページをお願いいたします。表6の尿、糞及び腎臓中の主要代謝物について記載しております。腎臓の75 mg/kg投与群の雌の値につきまして、表7、8の尿中のデータから、この値は大き過ぎると思いますということでコメントをいただいております。確認しましたところ、表6の表題のところに%**TAR**と記載しておりますが、尿、糞については**TAR**で記載されていたものの、申しわけありません。腎臓につきましては、 $\mu\text{g/g}$ の値でした。

抄録の運命の48ページを御覧いただきたいのですが、こちらより記載したものになりますが、28.1、確かに大きい値となっております。この値は後ほど御検討いただければと考えております。運命48の表ですが、上の数字が $\mu\text{g/g}$ 、括弧内が腎臓中の放射能に対する**TRR**となっております。

評価書に戻っていただきまして、22ページの上、5行目までが動物の試験となっております。

ます。

以上です。よろしくお願いします。

○小野座長

ありがとうございます。

杉原先生からは、追加資料の回答に関しては永田先生に同意いたしますということで、永田先生も、いずれの回答もほぼ受け入れ可能ということですが、今の20ページの表6に関して、どのようにしたらいいか。

永田先生、御意見をお願いします。

○永田専門委員

すみません。今、抄録のページがどこかわからなくて。

○一ノ瀬専門職

運命の48です。

○永田専門委員

いわゆるTARで言うと、この剤は非常に吸収率が悪くて、高用量でも、前のほうに書いたと思うのですが、19.7%、9.6%しかされないのに、TARではこの値というのはちょっと外れているのかなと思って、コメントをさせていただきました。今の説明で、表記が $\mu\text{g/g}$ であれば、それでいいかなと思います。

前のコメントに対しては、かなり前のコメントで、もう一度見まして、一応確認して、問題ないというふうに今回、思いました。その後、そのときに気がついたことは、先ほどの蓄積を残留性に変えさせていただきました。蓄積を見たわけではなくて、あくまでも残留性ですから、今のコメントを加えたということです。

内容的には結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

杉原先生は、追加で何かコメントはないですか。

○杉原専門委員

特にないです。

○小野座長

ありがとうございます。

表6に関しては、腎臓のところに括弧書きで単位を入れるのですか。 $\mu\text{g/g}$ です。

○永田専門委員

だから、星印か何かをして下に、脚注に。

○小野座長

脚注でいいですか。では、そのように事務局でわかるようにしてください。数字はこれで間違いはないという形でよろしいと思います。

それでは、動物代謝の部分に関しては、ほかの部分は今の修文案で結構ということで、

この先の説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

評価書22ページをお願いいたします。植物体内運命試験です。

7行目からりんご①の試験で、次のページの4行目から、りんご②の試験がございまして、こちらにつきまして、追加資料要求4ということで要求されております。内容として2つ要求されてございまして、1つ目がりんご②試験で代謝物の同一性とりんごにおける代謝物プロファイルを明らかにすることという内容です。こちらにつきましては、回答として、試料が古く同一性やプロファイルの解明が難しいため、後ほどございますが、りんご③の試験を実施したという回答になっております。

要求事項の2つ目になりますが、試料の保存安定性について伺っております。こちらにつきましても、同じくデータが古く保存安定性試験をやっていないため不明と回答がございまして、こちらについてもりんご③を提出しますというコメントがございました。

ページをめくっていただきまして、25ページがりんご③の試験になりますが、こちらにつきましては、果実及び葉のいずれにおいても主要成分はイミノクタジンであったという内容になっております。10行目に「代謝/分解物」と記載しておりますが、こちらは23ページにボックスを記載してしまっていたのですけれども、前回の酢酸塩の審議の際に、代謝物Kについては「代謝/分解物K」にしたほうがよいということでコメントをいただきましたので、そのような形でこれ以降、代謝/分解物Kという形で修正をいたしております。代謝/分解物Kにつきましては、その多くが表面洗浄液中に検出されておりますが、こちらについて10%TRR未満であったという結果になっております。

続きまして、25ページの21行目からが（4）トマトの試験になっております。こちらにつきまして、次の27ページに追加資料要求5ということで出されてございまして、U2及びU4という生成物ができておりますが、こちらがイミノクタジンとして測定されていることについて具体的に説明すること。それと、トマトの代謝のプロファイルを明らかにすることというコメントが出されてございまして、回答として、イミノクタジンの異なるイオン形であるという回答がなされております。

これに対して、下のほう、当時の田村専門委員よりコメントがございまして、「イミノクタジンの異なるイオン形である」というのは、グアニジン基の互変異性のことでしょいかということでコメントがございました。こちらにつきましても、上の回答でさらに回答がなされてございまして、グアニジン基の互変異性体であることが可能性の一つとして考えられるというふうに考察されておりますが、適切な分析法がないことから、証明する手段がないということで、コメントをなされております。

続きまして、27ページの下の方の2行目からが（5）小麦の試験です。こちらにつきまして、要求事項6として出しておりました、U4につきまして、イミノクタジンの異なるイオン形としているものの、分子量が大きく異なるという記載が抄録にあったことについて説明を求めたものになります。ボックスの中に回答を記載しているものの、先生方に確

認いただいたところ、次の29ページのボックスにあります。田村先生と今回、中山先生に御確認いただいております。やはり分子量が大きいということが何なのかが気になるということと、よくわからないというコメントがございました。

この件につきまして、再度確認したところ、机上配布しております資料2番のように補足説明がございまして、内容を御説明しますと、U4についてはイミノクタジンであると考えているというのが1点。もう一つ、分子量が大きいという $m/z440$ の物質については、試料中に含まれる植物や抽出関連成分のマトリクスに由来している物質がイミノクタジンに付加することによって形成された付加体が検出されたというふうに考えていると説明がございました。

この点につきまして、その下、中山先生より、腰岡先生とこの件について意見交換をしました。U4の構造についてはやや疑問が残るものの、推定されている化合物は安全性が確認されていることと、時間がたつと原体に戻ることを考慮すると、安全性について大きな影響は与えないのではないかとということで、コメントをいただいております。

30ページ2行目から、植物におけるイミノクタジンアルベシル酸塩の推定代謝経路の記載をしております。腰岡先生よりコメントをいただいております。前回、酢酸塩のときも同様のコメントがあったのですが、代謝/分解物Kにつきまして説明が必要ということで、4行目の後半より代謝/分解物Kについての説明を追記しております。

31ページの13行目より、土壌中運命試験になっております。それ以降35ページの最後の畜産物残留試験まで、特段の修正等を行ったところはございません。コメント等はございませんでした。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

全体を通して、特にU4について、イミノクタジンであると考えますという回答がされているようですが、腰岡先生、コメントをいただけたらと思います。

○腰岡専門委員

データが古いというか、中山さんと色々検討してみたのですが、結局よくわからない。りんごについては新しい実験をしているところもあるということで、構造式については、もうよくわからないのですが、安全性という点から見れば仕方がないねということで、そういう結果です。

もう一つ、代謝物Kなのですが、結局暗黒で植物に与えたものを、代謝の実験をしていないものですから、それも本当に光分解物か植物表面上で代謝されるのかということも非常に曖昧で、非常に何とも言えない。代謝物とも言えないし、光分解物ともはっきり断定できないところにちょっと問題が残るところですね。でも、それも安全性からみて、イミノクタジンに戻るのであれば、そこでちゃんと評価していればいいのではないかとというぐらいに考えました。結局よくわからない。

○小野座長

ありがとうございます。

新しく実施されたりんごの試験では、U2とかU4は検出されないのですか。

○一ノ瀬専門職

主に出ていますのは、親化合物イミノクタジンと代謝/分解物Kになっておりまして、表13になりますけれども、その他の微量成分が出ているというふうにはなっておりますが、大量ではないということです。

○小野座長

ありがとうございます。

いずれにしろ、ちょっと不明な部分はあるものの、大量ではないということと、問題ないであろうということによろしいのでしょうか。

腰岡先生。

○腰岡専門委員

考えました。これは塩基性の化合物でよく問題になるのですけれども、MSで分析したときに色々なものがくっついてくる可能性があるということで、多分、わからなかったのではないかと考えています。本当に代謝物の同定を中心に研究すればそれなりの結果は出るのですけれども、これはそこまで踏み込んでやっていないものですから、仕方がなかったのではないかと考えます。

○小野座長

了解いたしました。そういうことで、評価書に関しては今の修文案で結構です。そういうことですので、よろしいかと思います。

土壤中運命試験等々については審議済みということで、一般薬理試験以降の部分の説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

36ページをお願いいたします。

一番上の【事務局より】ボックスになりますが、今回、ARfD設定に関連した毒性所見の発現時期、用量等の追記を行っております。小野先生より、了解いたしましたということでコメントをいただいております。

2行目から一般薬理試験、表24に記載のとおり結果となっておりますが、37ページの下から3列目になります。摘出輸精管の試験がなされておりますが、こちらについて、次の38ページに、前回審議の際に、納屋先生より、ラットの摘出輸精管に対する作用について、後半、作用機序検討試験で出てきます14.(1)ラット摘出輸精管に及ぼす影響に関する試験の記述と矛盾しているのではないかとというコメントがございました。

作用機序検討試験ですが、電気刺激によって内因的なノルエピネフリンを遊離させて行われております。そのため、54ページになりますが、13行目の記載を「経皮通電刺激による」という追記ををする形で修正をいたしました。こちらにつきまして、38ページに戻っ

ていただきまして、小野先生、高木先生より了解しましたということでコメントをいただいております。

38ページの4行目からが急性毒性試験です。2ページ先の40ページに、急性毒性試験について追加資料要求7ということで出しておりまして、ラットにおける吸入毒性試験の結果として、症状の一つとして「全身等の褐色着色」という記載がある。これらの原因について考察することということで要求事項を出しておりまして、開口部からの分泌液が被毛及び皮膚に付着して、乾燥したものと推察されるということで、回答がございました。三枝先生に御確認いただきまして、評価書中の記載を「全身被毛褐色着色」という形で、評価書中でいくと40ページの一番上の表中の所見になりますが、修正するようにコメントをいただいております。

4行目からが刺激性、皮膚感作性試験になりますが、急性毒性試験は以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

急性毒性の部分については、38ページのボックスにあるように、初回の審議の際に薬理試験のラットの摘出輸精管の試験の結果と、メカニズム試験の結果が、基準が矛盾するのではないかと納屋先生からコメントをいただいて、試験方法が異なるということ、メカニズム試験のほうに記載を追記しましたということですが、納屋先生、何かコメントがありましたら、よろしくお願いします。

○納屋座長代理

結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

それ以降の部分は、40ページのボックスの追加要求事項7ですね。これは多分、酢酸塩のほうでも同じようなコメントが出されていて、同じ結論だったと思いますので、これで結構だと思います。

先の説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

亜急性毒性試験、40ページ16行目からをお願いいたします。

ラットで行われている90日間亜急性毒性試験につきまして、次の41ページの一番下ですが、事務局より御確認をお願いしておりまして、まず、この試験ですけれども、1,000 ppm投与群の雌で、投与1週以降に体重増加抑制が認められていますが、摂餌量減少を伴っているもので、こちらについてはARfDのエンドポイントとしませんでしたということ。もう一つが、同じ1,000 ppm投与群の雌で、肝比重量増加が認められていますが、絶対重量が減少していることから、こちらは毒性所見としませんでしたという案を、御検討をお願いしております。

こちらにつきまして次のページ、小野先生、高木先生、美谷島先生、佐藤先生より、い

ずれの先生方からも同意しますということでコメントをいただいております。

続きまして、42ページ、2行目からがイヌの90日間の試験です。追加資料要求8ということで、次のページにボックスを設けております。要求している内容としましては100 ppm投与群の限局性腎症の正確な病理所見名と病態を示すことと出してございまして、回答としては、病理報告書には限局性腎臓病症であるという病変の写真も提示されておりました。三枝先生より、この所見は「尿細管上皮の変性及び再生」とするとよいというコメントをいただいております。前の42ページの表29、網かけ部分と書いておりますが、すみません。網かけが抜けてございまして、100 ppmの一番下の所見ですね。雌雄とも下の所見です。「尿細管上皮の変性及び再生」というところを修正いたしております。

続きまして、43ページの2行目からが90日間亜急性神経毒性試験になりますが、こちらは審議済みで、10行目の部分に今の記載に合わせまして、「神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった」という形で追記をしております。

亜急性毒性試験については、以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

最初の試験はいずれの先生方も事務局から、41ページの下ボックスですね。【事務局より】の質問に対して、了解ですということで、これでよろしいかと思います。

次の(2)の試験は、三枝先生から、所見名について確認がなされて、当時病理像で確認がされたということで、これでよろしいと思いますが、何か追加のコメント等がありましたら、お願いします。

佐藤先生、何かありますか。

○佐藤専門委員

特にないです。

○小野座長

高木先生。

○高木専門委員

特にありません。

○小野座長

美谷島先生。

○美谷島座長代理

ございません。

○小野座長

ありがとうございます。

では、特に先生方追加のコメントはないようですので、慢性毒性試験の部分の説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

44ページ、2行目からが慢性毒性及び発がん性試験となっております。

44ページの下の方、22行目からですが、(2)ラットで行われております2年間慢性毒性/発がん性併合試験ですが、追加資料要求事項9ということで、46ページの中ほどにボックスを設けております。こちらは200 ppm投与群で輸精管、精巣上体、精嚢に膿瘍がみられているが、感染の疑いはなかったかということ。それと、精嚢の精子肉芽腫はあり得るのかを確認の上、用語の整理をするようにということで出されておりました、回答としては、感染の疑いはなかったということと、精嚢における精子肉芽腫について、少数例みられているということ。用語の整理については、「膿瘍」という言葉が精子肉芽腫に関連していたため、抄録の所見である「膿瘍」を「膿瘍様」に申請者註として変更するという事で、抄録の修正がなされております。こちらにつきまして、三枝先生より、回答を受容しますということ、評価書案については、肉眼所見は削除ということでいただいております、前の45ページ、波線部分になりますが、表35-1の200 ppmの肉眼の所見につきまして削除する案としております。

表35-1の80 ppm以上の雄でみられております糸球体腎炎につきまして、前回御審議の際にいただいておりますのですが、三枝先生より、雄の糸球体腎炎が衛星群の200 ppm投与群で2例、死亡・切迫屠殺群の80 ppm投与群で1例認められているだけなので、こちらについては毒性学的意義はないと考えないますということで、コメントをいただいております。

続きまして、46ページの4行目から、マウスで行われております18カ月間発がん性試験です。資料要求事項10といたしまして、47ページの15行目からのボックスに記載しております、尿細管コロイドという所見があるのですが、コロイドとは尿円柱のことかということで、用語の確認を行っております。この円柱は、コロイド様の円柱であり、コロイド円柱と呼ばれているものであるという回答がございまして、三枝先生に御確認をいただきまして、コロイドとしておりました評価書の記載を、コロイド様円柱としたほうがよいというコメントをいただいております、前のページ、表37の所見の記載をコロイド様円柱という形で修正を行っております。

慢性毒性試験までは以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

慢性毒性試験も、前回審議の際に追加要求事項が出されており、ラットの発がん併合試験のほうですね。表を1、2で分けたのは80 ppmがあるからですね。よろしいかと思います。三枝先生から、当時、申請者の回答を受容しますという回答で、それに合わせて表の整理がされておりますが、何か追加でコメントはございますでしょうか。美谷島先生。

○美谷島座長代理

これまでのやりとりを拝見して、さらに追加を提案することはございません。

○小野座長

ありがとうございます。

佐藤先生。

○佐藤専門委員

私からも特にありません。

○小野先生 高木先生。

○高木専門委員

特にありません。

○小野座長

ありがとうございました。

では、ラットの併合試験については今の事務局案のとおりで、マウスのほうの試験です。こちらでも記載の整理と、コロイドと書かれていたのは、コロイド円柱であるという回答で、コロイド様円柱と三枝先生は当時記載案を出されておりますので、これでよろしいかと思いますが、先生方、どうでしょうか。ありがとうございました。

では、こちらでも今の事務局案で結構です。よろしくお願いします。

生殖発生毒性試験の説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

48ページの2行目からが生殖発生毒性試験です。3行目からのラットの2世代繁殖試験について、特段ボックス等、いただいているコメント等はございませんが、20行目の記載に「受精率及び妊娠率低下」というものがございまして、確認したところ、先ほど御審議いただきました酢酸塩と同様、妊娠率低下という用語ですが、交尾雌分の妊娠雌数ということで、定義として同様でしたので、こちらにつきましても受胎率という形で修正をしてよろしいか、御検討いただければと思います。

記載につきましては、20行目の妊娠率低下、23行目、24行目にも中ほどに妊娠率低下というものが出てきます。よろしくお願いします。

次、49ページ、13行目からがラットの発生毒性試験です。こちらにつきまして、事務局より御確認をお願いしておりまして、100 mg投与群の母動物で認められた流産につきまして、認められた23例中2例が妊娠6日、3例が妊娠7日、8例が妊娠8日と投与初期に影響がみられましたが、本剤の刺激による可能性があるかと考えましたので、ARfDのエンドポイントとしない案といたしました。もう一つ、一方、有意差は認められないものの、体重増加抑制と摂餌量減少が投与初期から認められたので、ARfDのエンドポイントとする案として御提案をさせていただきました。

こちらにつきまして、八田先生、藤井先生より有意差が認められていないので、エンドポイントとすべきではないとコメントをいただいております。藤井先生からも、いずれも顕著な変化ではないと。納屋先生からは、原著の図と表からは統計学的有意差があることが確認できませんでしたということ。事務局が有意であると判断された根拠を当日に御教示くださいというコメントをいただいております。机上配布資料3を御用意いたしまして、下のほうの体重の変化の量です。8日の量ですが、コントロール群で11.8、最高用

量群で8.0の変化となっております。あわせて、ばらばらになりましたが、抄録。

○横山課長補佐

6Aの82ページになります。

○一ノ瀬専門職

抄録中で体重について統計検定がなされておりました、右端、100 mg投与群ですが、12日より有意差がついているという結果になっておりました、こちらもあわせて御確認をいただければと思います。

○横山課長補佐

事務局のほうでは、当初の案としまして、有意差はないのですけれども、6日から8日、8日から10日、10日まで考えるのがどうかというのはもちろんありますが、その変化量を見まして、エンドポイントとする案をつくった次第ではございますけれども、御審議をお願いできればと思います。

○一ノ瀬専門職

続きまして、50ページの2行目から、(3)ウサギで行われております発生毒性試験です。まず、一番下の【事務局より】ボックスで御説明いたします。

まず、1つ目ですが、初回審議時に抄録を用いて御審議いただいたところですが、今回、報告書が提出されて、再度確認したところ、対照群を含む各投与群で流産が認められたこと、30 mg/kgで2例が認められて、対象群とほかの投与群で1例だったということ、母動物の100 mg投与群の死亡例について、投与開始より摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められて、嗜眠とふらつきが出ていること、他の投与群を含めて生存例では確認されていないということで、審議済みの部分ではありますが、100 mg/kgより認められた嗜眠とふらつき、10 mg/kgで認められた流産の取り扱いについて御検討をお願いしておりました。

こちらにつきましては、納屋先生、八田先生、藤井先生より、検体投与の影響であるということで変更の必要はないということでコメントをいただいております。

もう一つですが、母動物の30 mg/kg投与群の死亡例について、投与初期から体重と摂餌量の減少がみられていますが、生存例では対照群と差がないので、ARfDのエンドポイントとしない案として御提案しておりました。

こちらにつきましては、前回、先月の部会の際に藤井先生より、瀕死、流産は検体投与の影響と考えられるので、これらの動物の投与初期の変化を含めて評価すべきではないかということでコメントをいただいております、その下のボックスになりますが、追加資料要求として、母動物の体重増加量、摂餌量について、死亡動物、切迫屠殺動物、流産動物を含めて再集計、統計検定を実施することということで出しておりました。

その下の表1に回答がございまして、内容としましては、次のページの中ほどの体重増加量を御覧いただきたいのですけれども、妊娠8日でマイナス73、10日から有意差がついているというものになっておりました、事務局より再集計の結果、30 mg/kgの母動物につ

いて、妊娠から8日の体重増加量と6から7日の摂餌量について有意差が認められていませんでしたということで、ARfDのエンドポイントとすべきかどうか御検討をお願いしておりました。

こちらにつきまして納屋先生より、エンドポイントにしてもいいような、しなくてもいいような、微妙な変化ですというコメントをいただいております。八田先生より、体重増加抑制の傾向は妊娠8日から確認されて、妊娠10日以降有意差を持って憎悪していますので、ARfDのエンドポイントとしてよいというコメントをいただいております。藤井先生より、全動物で計算すると、統計学的に有意差はみられませんが、数値的には類縁物質のイミノクタジン酢酸塩の高用量の結果と類似しており、当該物質でも半数以上の動物の体重減少がみられていることから、ARfDのエンドポイントに設定してよいと思いますということでコメントをいただいております。

50ページの2行目からの本文につきまして、今回、再集計がなされておりますので、机上配布資料4として修文案を準備いたしました。これまでの記載では、生存例と死亡例を分けて記載をする形としていたのですけれども、今回、再集計で合わせた形で提出されましたので、机上配布資料の6行目からの部分を修文しております。30 mg/kgにおいて死亡、体重減少、摂餌量減少、食欲不振及び冷耳が認められて、2例に流産が認められたという形で、死亡例と生存例を合わせる形で記載を修正しております。こちらの記載ぶりについても、後ほど検討いただければと思います。

生殖毒性までは以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、1つずつ見ていきたいと思います。まず、最初に2世代繁殖試験は審議済みですが、先ほどの酢酸塩と合わせて、妊娠率という言葉が使われているのを受胎率にということでした。それでよろしいでしょうか。

藤井先生。

○藤井専門委員

私、先ほどの妊娠率と受胎率を思い出しました。同じラボで、一方は古かったので、多分、妊娠率と言っていたのだと思うのですけれども、この試験は受胎率。原著を確認していないのですが、受胎率が雄で、妊娠率は雌のものを表現しているのではないだろうかと思うのですが、どうですか。

○小野座長

納屋先生、お願いします。

○納屋座長代理

妊娠率のほうは受胎率に直していいと思うのです。私は、上に受精率というものがあったのが、ここが気になったので、今、ここを調べようとしていたのですけれども、日本語になっている抄録の中には受精率と書いてあるのですよ。ですから、事務局の方は、その

言葉をこちらに移されたのですけれども、これはイギリスの受託機関でやっている実験でして、恐らくは雄側が雌にちゃんと妊娠させることができるかどうかというほうの、「受精率」ではなくて「授精率」と書くべきだったのではないかと思います。それを今、確認しようかなと思っていたところなのですけれども、事務局のほうで、後で確認して、私が言うのが正しければそのように訂正しておいてください。

そういうことで、お答えになったかと思います。ですから、妊娠率のところは受胎率に修正するし、もし「受精率」の「受」が「授」のほうが正しければ、雄側の機能をみていることになりますので、そこのところはタブレットの中に原著がありますから、原著の中に、どこかに書いてあるはずなのですよ。私はまだ見る途中だったので、確認してはいないのですが、ずっと先に進んでいるときに、ここの内容を確認できたら、また後で追加で申し上げてもいいのですけれども、どちらでも構いません。

○小野座長

では、後ほどまたお伺いします。

妊娠率に関しては、受胎率という用語の記載にさせていただいて結構ということです。よろしくをお願いします。

それから、(2)の発生毒性試験ですね。でも、また納屋先生、原著の図からは有意差があることが確認できませんでしたというコメントをいただきまして、先ほど説明があったように、机上配布3が原著の表ですけれども、こちらは何か、統計検定がされていないらしく、抄録のほうで説明があったところで、統計検定の結果があったと思いますが、閉じてしまった。もう一度ページ数をお願いいたしますか。

○一ノ瀬専門職

6Aの82。

○小野座長

82ですね。82で、最高用量群は、体重に関しては有意差がつくのが12日から、摂餌量に関しては6日から。投与初期から有意差がつくというような形。統計検定をするとこんな感じということで、改めてARfDのエンドポイントとしてはどうかと。もともとは八田先生も藤井先生も、あまり顕著な変化ではないといったコメントかなと思うのですけれども、藤井先生、どうでしょうか。

○藤井専門委員

私、8日しかみておりませんで、10日も考えたほうがよろしいですか。

○小野座長

いえ、ARfDなので、最初から出るかどうかということ、目安として、先のほうは単なる目安で。

○藤井専門委員

あと、摂餌量については、申請者が有意な差になっておりますが、原著を見ましたら、これは群飼になっていまして、例数5ケージぐらいのデータなので、ちょっと何とも、顕

著に減っている、顕著な差ではないと思いました。

○小野座長

ありがとうございます。

納屋先生、コメントをいただければと。

○納屋座長代理

私は、有意ではないけれどもここはエンドポイントにしたとおっしゃったので、統計学的な有意はないけれども生物学的に有意だとか、毒性学的に有意だというふうに事務局が判断されたのだらうなと。だから、どこのポイントをおっしゃったのですかということでお尋ねしたのですが、やはりほかの先生がおっしゃるように、そうだろうかという感じがここはしますね。特にあれでしょう。これは皮膚刺激性試験で、刺激性ありとされているようなものなので、そういうときにはやらないほうがいいのではないかという感じに受けています。

すみません。以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

あえてとらないと言うと変ですけども、エンドポイントとするべき所見とは思われないという意見だったと思います。

次の（３）の発生毒性試験ですね。ウサギのものですが、こちらについては前回の審議のときに、藤井先生より途中と殺の動物に関してもあわせて集計するべきだろうと。特に急性参照用量のエンドポイントとするかどうかということに関してですね。

改めて再集計された表、データが出されまして、その結果については、納屋先生からはエンドポイントにしなくてもよいような、してもよいようなというコメントで、八田先生はエンドポイントにしてよいと。藤井先生は、これもエンドポイントに設定してよいと思いますというようなコメントでした。実際に酢酸塩も、ウサギの発生毒性の同じような所見が急性参照用量のエンドポイントとなっているということもお含みの上、コメントいただけたらと思います。

納屋先生。

○納屋座長代理

まさにそうなのです。これはどちらでもとれるねというところなので、どちらにしてもいいよということなのです。八田先生とか藤井先生は、エンドポイントにしてもいいのではないかとおっしゃっているの、これだったら私もそちらに倣おうかなというところなのです。非常に微妙な変化だと思います。

○小野座長

藤井先生、コメントをお願いします。

○藤井専門委員

コメントに書いたとおりなのですが、もう一つの酢酸塩と死亡率、生存率と数値も非常

によく似ていて、動きも大体の下がり方、減少の仕方もほぼ同じだと思いました。

○小野座長

ありがとうございます。

そういうコメントですので、酢酸塩と合わせるというわけではないのですが、同じような、まさに同じ作用が出ているのだろうということで、こちらはARfDのエンドポイントとするという形にしたいと思います。

それから、今の（３）の試験に関しましては、当初の事務局案では、死亡例の話が書いてあって、さらに、次に生存例の話みたいな書き分けがされていたのですが、もともと途中と殺されるまでに認められている所見はほぼ同等であるということで、本日、配布された机上配布資料のような文章でまとめてはどうかという事務局案ですが、藤井先生、この文章はどうでしょうか。

○藤井専門委員

結構だと思います。

○小野座長

納屋先生はどうでしょうか。

○納屋座長代理

すみません。先ほどの「受精率」なのか「授精率」なのかを調べていて、先生のお話を聞いておりませんでした。お許してください。

○小野座長

了解です。この配布資料です。

○納屋座長代理

お任せします。同意します。

○小野座長

藤井先生は大丈夫ということですので、私も整理されてよろしいかと思いますので、この机上配布資料４のような形でお願いいたします。

納屋先生がまだ調べている間に。

○横山課長補佐

先ほどのお調べのところは、言語ですと、“induced pregnancy in female partner”だったようです。

○小野座長

そうですね。

○納屋先生 「授」でよろしいですね。「授」のほうがいいと思いますので、混乱がないと思いますので、「受」は「授」です。てへんをつけるだけです。

○横山課長補佐

雄のほうに移動ですか。今、雌のほうに書いてあるのですけれども、

○小野座長

そうです。雌ではなくて雄のほうに移動です。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、表39ですね。受精率は漢字を修正して雄のほうに移動。妊娠率は受胎率と変更という形をお願いします。

では、審議済みで新しいデータはもうないということですが、遺伝毒性試験。

お願いします。

○吉田（緑）委員

1点確認をお願いいたします。

48ページの17から18行目ですけれども、本剤、アルベシル酸塩も酢酸塩も精子肉芽腫が出るのですが、F₁雄で50 ppm投与群は偶発所見、150は軽度増加とここに書いてあるのに、その下でみると、これは一般毒性になると思うのですが、無毒性量が150で切れていませんか。無毒性量が、F₁が12.3ということは150 ppmですね。この変化は毒性だったのかどうかだけを決めていただいておかないと、内容とそごが出るので、よろしくをお願いいたします。ごめんなさい。今、気がつきました。

すみません。最終的なADIというか、NOAELにはかかわらないと思うのですけれども、その下で繁殖能が一段下がったところにありますので。

○小野座長

これは毒性ということでよろしいのですね。

納屋先生。

○納屋座長代理

何せ9年前の記憶をたどらなければならなくなるのですが、このときにそのように判断したのであれば、150 ppmでは毒性だというふうに判断していますね。そうすると、それを踏まえて無毒性量はその一つ下ということに修正しなければならないと思います。

○小野座長

一般毒性の部分ですので、毒性の先生にも、美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島座長代理

慢性毒性でも一応200 ppmで、肉眼所見でとるということからすると、150も当然出ているところの所見は共通すると思いますので、毒性ととっていいかと思われれます。

○小野座長

ほかの先生方もそれでよろしいでしょうか。

そういうことですので、多分、本文の48ページの一番下の29行目からの記載ですね。一般毒性に対する無毒性量は50 ppmという形になるのですか。

○吉田（緑）委員

F₁の雄だけ。

○小野座長

F₁の雄だけ。そうです。P、親に関しては150という形ですかね。事務局、よろしいでしょうか。そのように記載の修正をお願いします。

それでは、先の部分の説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

53ページの2行目からが遺伝毒性試験です。

太田先生より、審議済みなのでコメントはありませんということ、安井先生より、新たに追加された試験がなく、審議済みであるため、特にコメントはありませんということコメントをいただいております。内容につきましても、特段修正をしている部分ではありません。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

恐らく聞いてもコメントはないと思いますので、先へお願いします。

○一ノ瀬専門職

54ページ、1行目からがその他の試験です。2行目より、ラット摘出輸精管収縮に及ぼす影響に関する試験ということで、追加資料要求事項として11、13の2つを出しております。

まず、11につきまして、下の24行目からのボックスになりますが、精巣毒性機序検討試験で本剤は収縮抑制作用を示すと結論されているのに、一般薬理試験で輸精管に対する作用なしとされている点について、神経接合部位におけるノルエピネフリン量を減少させることが原因であるというふうに推測されていますが、神経毒性等でのエピネフリン等の減少に起因する症状が認められていない。こちらについて、本剤の摘出輸精管に対する作用について、再考察を求めるということで出されております。

回答としまして、次のページになりまして、まず、1つ目の回答ですが、α1受容体刺激作用におけるアドレナリンとノルアドレナリンの薬物差に起因するということ、もう一つが一般薬理試験のエピネフリンの濃度が高過ぎて、検体による抑制反応が打ち消されたのではないかとということで、2つの試験の結果の矛盾点はこのような可能性が考えられるということで考察がなされております。

こちらにつきまして、高木先生より回答案を了承しますということ、三枝先生から回答をいただいておりますので、この後で14の(4)と(5)の資料が追加されておりますので、一旦文章の修文が必要とされていたところなのですけれども、修文は不要ということでコメントをいただいております。

続きまして、2行目、イヌの精巣毒性発現機序検討試験です。こちらにつきましても、今のラットの機序検討試験と同じ内容として追加資料要求13を出しておりました。13につ

きまして先に御説明いたしますが、次の57ページの19行目からのボックスになります。内容としては、機序検討試験の再考察を求めたものになりまして、回答として、1つ目がイミノクタジンがグアニジン類似の薬理作用を有するとされたことについて、追加試験の結果から、本剤は $\alpha 1$ 受容体遮断作用によって輸精管の収縮が抑制されるとされているというふうに考察がなされております。

もう一つですが、ノルアドレナリン染色でノルアドレナリン活性の強弱の判断が可能なのかということでコメントを出しておりまして、こちらについては、強弱の判断はできないということで、定性のみしかできていませんという回答がございました。

2つ目の試験につきまして、前回、酢酸塩のときも同様の回答が出ておりまして、こちらは一度御審議をいただいた部分にはなります。こちらにつきまして、次のページ、59ページになりますが、三枝先生に御確認いただいた結果、54ページの20行目について、修文をしておりまして、「ラットの輸精管の交感神経に作用し、筋収縮抑制作用を示すと考えられた」という記載に修正をしております。

2つ目の回答より、55ページの18行目からの記載になりますが、「18 mg/kg体重/日以上投与群で全例に精巣間細胞のノルアドレナリン染色性の低下がみられた」という記載に修正をしております。

続きまして、59ページの2行目から、(3)のカニクイザルを用いた4週間反復投与毒性試験です。要求事項12として、次の60ページに要求事項が出されております。要求事項としては、本試験の目的と、腎病変と精巣への影響を関連させて考察していたのですけれども、こちらの妥当性を裏づける根拠資料を示すことというコメントを出してありました。内容としては、報告書で、精巣に対する毒性に先行して腎臓への影響が認められたり、100 ppm投与群における腎臓と精巣の病変の状況から「先行して」と断言することは難しいと考察されておまして、腎臓と精巣の影響は関連していると言えないという回答がございました。

ページをめくっていただきまして、61ページの2行目から、今回追加された試験になりますが、(4)ラット、イヌ、サルを用いた輸精管収縮への影響検討試験です。精子肉芽腫の発生の種差についての検討を目的とした試験となっておりまして、結果としては、ラット摘出輸精管において、イミノクタジンアルベシル酸塩は経皮通電刺激とノルエピネフリン添加による輸精管収縮をいずれも濃度依存的に抑制し、またフェニレフリンによる収縮も抑制したとなっております。

これらの結果から、イミノクタジンアルベシル酸塩は、交感神経終末におけるノルエピネフリン貯蔵顆粒の枯渇作用を持つのではなく、 $\alpha 1$ 受容体拮抗作用によって摘出輸精管の収縮抑制効果を引き起こすことと考えられた。また、この $\alpha 1$ 受容体拮抗作用はラットでのみ発現し、イヌ、サルでは発現しないと考えられたとしております。

続きまして、62ページ2行目から、こちらも今回、提出された、追加された試験となっておりまして、ラット精子肉芽腫の発現時期及び精巣に対する影響検討試験です。精子肉

芽腫の発現時期と精巣に対する影響について検討された試験でして、結果として表42に記載されているとおりになっておりますが、精巣の変化はまず、4週の10 mg以上投与群の輸精管上皮増生から始まっており、精子肉芽腫は投与17週に認められた所見となっております。

(4) 及び (5) の発現機序検討試験のまとめといたしまして、25行目から摘出輸精管収縮に及ぼす影響に関する試験において、イミノクタジンアルベシル酸塩は、ラットの輸精管に対し、経皮通電刺激及びノルエピネフリン添加による収縮を抑制したことから、 α 1受容体拮抗作用によって摘出輸精管の収縮抑制を引き起こすと考えられた。イヌ及びサルでは同様の作用は認められなかったが、精子肉芽腫の発現機序は、輸精管等の筋収縮障害に起因する可能性が考えられたとまとめております。

タイトルを25行目、精巣毒性発現機序検討試験のまとめとしておりましたが、正しくは精子肉芽腫の発現機序検討試験のまとめのほうが正しいかと思ひまして、修正してよろしいかを御検討いただきたいと思います。

その他の試験は以上です。よろしくお願いします。

○小野座長

ありがとうございます。

(1) の試験は以前から提出されたもので、これに対して追加要求事項が出されていいますが、今の説明を聞いたところ、(4) と (5) の試験が追加で提出されて、三枝先生から、それが提出されたので修文は不要だろうというコメントをいただいております。

見たところ、その他の試験は、ラットの精子肉芽腫に関する試験が今の(1)、(4)、(5)で、もう一方で、イヌの精巣への影響の試験が(2)、(3)という形だと思うので、順番を(1)、(4)、(5)を1つにして、今、最後にお話があったまとめの文章は、その(1)、(4)、(5)の一くくりの最後にまとめという形にしてはどうかと思うのですけれども、先生方、どうでしょうか。本文自体について、全体を通してコメントがもし何かありましたらお願いしたいのですけれども、先生、何かコメントはございますでしょうか。

納屋先生、何かございますか。

○納屋座長代理

結構です。

○小野座長

結構ですか。よろしいでしょうか。

佐藤先生、よろしいですか。

○佐藤専門委員

はい。

○吉田（緑）委員

すみません。前回、気づくべきだったのですけれども、55ページから始まるイヌの精巣

上皮の発育相検査は、これは単に“stage analysis”ですね。発育相云々ではないので、美谷島先生、佐藤先生にお願いして、“stage analysis”の“stage”幾つという形で、毒性病理学に沿った記載にしたほうが、発育相とかいうものは使わないので、お願いして適宜修正をしていただけたらいかがでしょうか。よろしくお願いします。

○小野座長

では、修文をお願いしてよろしいでしょうか。これは美谷島先生と佐藤先生。ちょっと相談して修文をお願いいたします。

○美谷島専門委員

検討いたします。

○小野座長

ほかは特にはよろしいですか。

では、この文章については、後々事務局とも相談して修正いただくということで、とりあえず議論はこれで大丈夫だと思いますので、食品健康影響評価の部分の説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

食品健康影響評価です。64ページをお願いいたします。9行目につきまして、残留放射能濃度は、腎臓及び消化管で最も高く、こちらは「腎臓への蓄積性」というふうに記載しておりましたが、動物体内運命試験のほうでも永田先生よりコメントをいただいておりますように、「蓄積性」を「残留性」という形で修正いたしました。

16行目ですが、石井先生より参考という形で、実施機関によって検出された生成物に差があるということで、コメントをいただいております。

17行目から「イミノクタジン及び代謝/分解物K」という形で修正を行っております。各種毒性試験から、イミノクタジンアルベシル酸塩投与による影響は主に腎臓（尿細管上皮変性等）及び雄性生殖器に認められた。発がん性及び遺伝毒性は認められなかったとしております。

26行目から、ラットを用いた2世代繁殖試験において「受精率」としてありますが、こちらは「授精率」に修正をしたいと思っております。この後、「妊娠率」を「受胎率」に修正をいたします。並びに着床数及び産児数の減少が認められ、雄ラットに認められた精子肉芽腫に起因するものと考えられたとしております。

29行目、発生毒性試験で、母体毒性が認められる用量でウサギ胎児に骨格異常が認められた。ラットでは催奇形性が認められなかったとしております。

次の65ページ1行目ですが、各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質はイミノクタジンアルベシル酸塩及びイミノクタジンと設定しております。

5行目からがADIに関する記載になりますが、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験の0.9 mg/kg体重/日であったので、これを根拠として安全係数100で除した0.009 mg/kg体重/日をイミノクタジンアルベシル酸塩のADIと設

定しております。

10行目から、案1につきましては、先ほどエンドポイントにしなくてよいという御意見がありましたので、16行目からの案2になりまして、ウサギの発生毒性試験の体重増加抑制をエンドポイントとしたものより、イミノクタジンアルベシル酸塩の単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量10 mg/kg体重/日であったので、これを根拠として安全係数100で除した0.1 mg/kg体重をARfDと設定しております。

食品健康影響評価は以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

64ページの真ん中ほどのボックスに、石井先生からのコメントで、（参考）という記載があります。これについては、腰岡先生、何かコメントはございますでしょうか。

○腰岡専門委員

特にないです。

○小野座長

ありがとうございます。よろしいかと思います。

それでは、本文についてはこれでよろしいのかなと思います。

26行目からの用語に関しましては、先ほど議論済みですので、修正いただければと思います。ADI、急性参照用量の設定に関しましては、いずれも議論済みの試験からとなっていますが、追加のコメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、イミノクタジンアルベシル酸塩に関しては、イヌの慢性毒性試験の無毒性量0.9 mg/kg体重/日を設定根拠としまして、安全係数100で除した0.009 mg/kg/日、イミノクタジン換算では0.0023 mg/kg体重/日とします。急性参照用量に関しましては、ウサギの発生毒性試験の無毒性量10 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.1 mg/kg体重、イミノクタジン換算値では0.026 mg/kg体重としたいと思います。

引き続き、酢酸塩とアルベシル酸塩の議論は終了しましたので、これをまとめた形のイミノクタジンの評価書案、本日、資料2－3について、説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

そうしましたら、机上配布資料1の数字の見直しをしたものがございますので、御審議を続けていただきながら、先生方にお配りさせていただきます。

○山本専門職

では、資料2－3をお願いいたします。今まで酢酸塩とアルベシル酸塩について御審議いただきまして、総合評価が可能かというところも含めて御審議いただければと思います。もし総合評価が可能としていただいた場合の案として、資料2－3を御用意しております。ローマ数字で記載しておりますが、下の2ページのところをお願いいたします。

総合評価といたしまして、前段として、イミノクタジンが酢酸塩又はアルベシル酸塩と

して使用されていること、それぞれの塩を用いて各種試験が実施されているため、個別に評価した上で総合評価を実施したという記載にしております。また、10行目から、イミノクタジン酢酸塩の評価の要約として、酢酸塩のほうの評価書の要約の部分をそのまま記載する案としております。

3 ページをめくっていただきまして、2 行目から（2）としてアルベシル酸塩の評価の要約につきましても、アルベシル酸塩の御審議を踏まえて修正した部分も含めまして、要約の部分をそのまま記載させていただければと考えているものでございます。

3 ページ、36行目からが総合評価をした場合の記載案でございます。まず、37行目からですけれども、イミノクタジン酢酸塩及びアルベシル酸塩の生物活性がいずれもイミノクタジンに基づくものであり、毒性試験における各塩の投与による主な影響は同様であることから、動物における毒性発現も主にイミノクタジンによるものと推察されたというような記載にしております。このことから、各塩を用いた毒性試験等の結果に基づき、イミノクタジンに係る総合評価を行ったというふうに記載しておりますが、このように記載してもよろしいか御確認いただければと思います。

また、ADIとARfDについてなのですが、今、お配りいたしました机上配布資料1を御覧いただければと思います。1 ページ目から3 ページ目までがADIの設定に係る表でございます。酢酸塩とアルベシル酸塩の各試験の無毒性量と最小毒性量で認められた所見を記載しております。認められた所見につきましては、げっ歯類ですと腎臓等で認められているかということと、3 ページ、イヌですと精巣に所見が認められているかなということもございまして、総合評価が可能かということをお確認いただければと思います。

また、3 ページの下を御覧いただきますと、現在、先ほどまで御審議いただきまして、ADIの設定根拠資料といたしまして、酢酸塩のほうではイヌの90日間亜急性毒性試験及び1年間慢性毒性試験、右側はアルベシル酸塩ですとイヌの1年間慢性毒性試験ということで、いずれもイヌで、最小毒性量で認められているのが精巣への毒性というようなものでございました。

ADIの値といたしましては、NOAELとして記載している部分ですけれども、酢酸塩のほうのNOAELの網かけにしている括弧内の数字が塩を外したイミノクタジンとしての換算値なのですが、酢酸塩のほうですと0.132という値、アルベシル酸塩のほうですと0.239という値でして、酢酸塩の0.132というほうが小さい値とはなっているというものでございます。

ただ、酢酸塩のほうの毒性が認められた用量を見ていただきますと、1年間のほうを御覧いただきますと、認められた最小毒性量のイミノクタジン換算値が0.272でございます。認められている所見が雄の精細管萎縮でございました。

こちらの所見につきましては、前回、御審議いただいた際に、10 ppmの変化、マージナルというような御意見もいただいているところでございまして、また、この0.272という

値、アルベシル酸塩の無毒性量0.239よりも少し大きい値ということもございまして、イミノクタジンとしてのADIの設定根拠として、アルベシル酸塩のほうの0.239を根拠とすることが可能かということも含めまして、御審議いただければと考えているところでございます。よろしくお願いいたします。

また、机上配布資料1の4ページ、5ページのほうに、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響と比較する表を御用意しておりまして、5ページを御覧いただきますと、先ほどアルベシル酸塩につきましてもウサギの発生毒性試験をARfDの設定根拠とするということで御審議いただきましたので、酢酸塩、アルベシル酸塩ともウサギの発生毒性試験がARfDの設定根拠指標になるかと思います。酢酸塩のほうですと、最高用量イミノクタジン換算で7.96 mg/kgで認められた体重増加抑制が最小毒性量で認められた所見になりまして、アルベシル酸塩のほうですと、イミノクタジン換算で7.98 mg/kgで、同じく体重増加抑制等が認められたというものでございました。

NOAELといたしましては、酢酸塩のほうですと、イミノクタジン換算で5.31 mg/kg、アルベシル酸塩のほうはイミノクタジン換算で2.66 mg/kgという値なのですが、こちらは用量設定の差と考えて、酢酸塩のほうの5.31というところがARfDの設定根拠となるかどうかというところも御審議いただければと思っております。

総合評価の部分につきまして、御説明は以上です。

すみません。失礼しました。資料2-3にお戻りいただきまして、5ページをお願いいたします。5ページに暴露評価対象物質に関する記載がございまして、10%TRRを超える代謝/分解物としてKが認められておりますが、こちらについては、ラットを用いた28日間亜急性毒性試験の結果、反復経口投与による毒性が酢酸塩及びアルベシル酸塩より弱いと考えられること、小核試験及び*in vivo*遺伝子突然変異試験で陰性の結果が得られていることから、農産物中の暴露評価対象物質をイミノクタジン酢酸塩、アルベシル酸塩及びイミノクタジンと設定するという案としております。

こちらにつきましても、御確認いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

まず、最初にイミノクタジン酢酸塩とアルベシル酸塩の毒性のプロファイルが同一であると考えてよろしいかどうかをコメントいただきたいと思います。本日の机上配布資料は、塩違いといっても、くっついているものは非常に分子量が違うので、換算値を並べていただきました。それから、主な毒性所見です。恐らく主な毒性所見としては、ラットの精巣、精子肉芽腫と、イヌの精巣への影響といったところが共通で、ほぼ同等ぐらいのレベルで出ているのではないかというふうに私は見たのですが、佐藤先生、どうでしょうか。

○佐藤専門委員

ほぼ同等に出ていると思います。

○小野座長

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

精巢に関しては同等な気がいたします。ただ、そのほかの、その他の臓器について、例えば腎臓ら辺は若干違うような印象を受けております。

以上です。

○小野座長

美谷島先生、お願いいたします。

○美谷島座長代理

私は、基本的には同等の変化として捉えているのですが、腎臓についてはもう少しみる必要があるかもしれません。

○小野座長

生殖発生の観点で言うと、納屋先生、どうでしょうか。

○納屋座長代理

同じようなものだろうと思います。

○小野座長

藤井先生はどうですか。

○藤井専門委員

アルベシル酸のほうでNOAELが高くて、発現の内容とか、毒性は一緒だと思います。生殖発生です。

○小野座長

ありがとうございます。

今、事務局から特に説明がなかったのですが、体内動態とかの面から見ては、何かコメントがありますでしょうか。

永田先生。

○永田専門委員

恐らく振られるだろうと思って見ていたのですが、吸収率はいずれも低いのですが、一つ気になるのは、低用量でアルベシル酸のほうで若干吸収率が高いのです。そこがちょっと気になる場所ですね。全体的には吸収率が低いので、大きく問題にならないかとは感じました。

○小野座長

杉原先生。

○杉原専門委員

同じくです。

○小野座長

ありがとうございます。

植物の代謝の部分から、何かここは違うとかはあったりするのでしょうか。

腰岡先生。

○腰岡専門委員

代謝物について、古い試験では化合物がいっぱい出てきたので、それはもう除外して、新しい試験でやったらKが主に出てきたということで、本体とKを対象とするということでもいいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

若干腎臓の部分で少し違うかなというコメントもいただきましたが、いわゆるADIだとか急性参照用量の設定にかかわっている部分のエンドポイントは同等であろうというふうに判断できますので、総合評価は可能であるということにしたいと思いますが、どうでしょうか。よろしいでしょうか。反対の先生方、特にはいないですか。

まず、総合評価自体は特に問題ないということにしたいと思います。

実際のADI、急性参照用量の値をどの試験を根拠にするかといった部分ですが、現在、配られている資料2-3では、ADIもARfDも、いずれも酢酸塩とアルベシル酸塩の低いほうを採用した形になっているのかなと思います。

事務局からの説明では、先ほどありましたように、例えばADIに関しては、机上配布資料1の3ページ目の一番下にADIという欄があって、それぞれの設定根拠が、左が酢酸塩か。酢酸塩がイミノクタジン換算値では0.132、アルベシル酸塩のほうではイミノクタジン換算で0.239という値なのですが、その上の用量ですね。最小毒性用量が酢酸塩のほうの試験では1年間慢性毒性、0.132の上の用量で0.272なので、アルベシル酸塩の試験で0.239は安全であるという値がとれているので、イミノクタジン換算値0.239で設定根拠として総合判定のADIを決めることが可能ではないかといった趣旨の説明をされたと思いますが、その意見に関しましてはいかがでしょうか。

佐藤先生。

○佐藤専門委員

同等で出ていると思います。あとはドーズの設定の仕方ですので、総合的に考えると、やはりNOAELの高いほうですね。とれているところをとっていいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

美谷島先生、お願いします。

○美谷島座長代理

今、御提案のあった1年間の慢性毒性試験でとっていくというスタンスでいいと私は思っております。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生。

○高木専門委員

私もそれで結構かと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

納屋先生、何かコメントはありますか。

○納屋座長代理

同意します。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生もよろしいでしょうか。

○藤井専門委員

はい。

○小野座長

では、同じイヌの1年間の試験であるということもありますし、みられている所見も同じですので、事務局からの御提案のとおり、総合評価におけるイミノクタジンのADI設定根拠に関しては、アルベシル酸塩のほうの試験のNOAELを採用するという形にしたいと思います。

同様に、急性参照用量に関しても、実は同じ試験、ウサギの発生毒性試験がそれぞれ根拠になっていまして、用量設定が酢酸塩のほうではイミノクタジンの換算値で無毒性量が5.31、その1つ上の用量が7.96。アルベシル酸塩のほうではイミノクタジン換算値で無毒性量が2.66ですが、その1つ上の用量は7.98という形で、ほぼ同じ用量域で、設定がちょっと違っているのが値の違いにつながっているだけという部分があるのかなという気はしますが、同様にこの場合ですと酢酸塩の5.31を総合評価の急性参照用量の設定に使ってはどうかということで、それでよろしいでしょうか。

藤井先生もよろしいでしょうか。

では、そういった形にしたいと思います。よろしくお願いします。

○吉田（緑）委員

すみません。ADIに戻って、私も先生方の御判断ということでよろしいかと思うのですが、そのことが、今、事務局が説明したマージナルとかそういうことが評価書に書き込まれているかだけはもう一度御確認いただきたいのです。

というのは、恐らく $n = 1$ とかに出た変化でも、表に入ってしまうと、それがわかりにくくなっていますので、お手数をかけますが、先生方の御判断をそれぞれの評価書、総合評価に少し丁寧に書いていただければありがたいと思います。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

事務局のほうで総合的に御判断いただいた場合の案文を作っておりますので、それを見ながら、今の委員の内容をどうやって盛り込んだらいいかを御覧いただければと思います。

すみません。

○小野座長

あと、1点コメントなのですが、机上配布資料1の表は、総合評価の評価書の後ろにつけるという形は可能でしょうか。多分、本文だけではちょっとわかりにくいのかなと。比較表があったほうが、非常にわかりやすいと思いますので。

今、机上配布資料5という形で文案を配布いただきましたので、ちょっと読んでいただいて、コメントがあればという形にしたいと思います。少し時間をとります。

(机上に資料配布)

○小野座長

どうでしょうか。

○吉田（緑）委員

すみません。先ほど事務局が配った11行目のところ、恐らくイヌを用いた最小毒性用量という、そのあたり、この量が、先ほど事務局から説明があったように、先生方がマージナルと判断されましたよということを書き込んでおかないと、用量だけの差ではないのですね。これが抄録で見ますと1例の変化であり、かつ軽微なもの。頻度は対照群と同じだけれども、軽微として1例あっただけという、そういう変化として軽度であるということが書き込まれないと、用量の差だけで説明するよりも、その程度がどうかということも一言だけ書き込んだほうがいいと思うのですが、いかがでしょうか。御提案としては「軽度な変化が1例に」ぐらいのことなのでしょうか。抄録の酢酸塩のほうの6Aの54に頻度が出ておりますけれども、確かにこれでみる限り、10 ppmは非常に軽度だということは明らかだと思うので、ここに該当する表現を入れるということを御提案したいと思います。

○横山課長補佐

今、机上配布資料5で御覧いただきました13行目のところに、12行目の中ほど、もし書いてもよろしいようであれば、「これらの試験の最小毒性用量では同様の所見が認められていること及び酢酸塩で認められた所見の程度が軽度であったことから」というふうに、ここに少し加えてはどうかと思うのですが、いかがでしょうか。

○小野座長

そうですね。今、横山さんが言った部分につけるのがいいと思います。現在、配られたものだと13行目の「所見の程度から」という形にしか書いていないのですが、そのところに記載をされるというか、「酢酸塩で認められた所見は軽度かつ1例」みたいなね。そのような形がよろしいかと思います。

ほかに追加でコメントはございますか。

○川西委員

もう既に議論が終わっていることなのかもしれませんが、農薬抄録イミノクタジ

ンアルベシル酸塩というところの開発の経過、これをちょっと見ると、最初の開発の経緯の2ページ目なのですが、塩を色々作ってみて、最適化したということが書かれているんですね。

その中でも、急性経口毒性、眼刺激性、皮膚刺激性、吸入毒性について安全性が向上したというようなことが書かれているので、あまり毒性はイミノクタジンだけというようなことの表現にしてしまうのも何なのかなと。とにかくそれでほぼわかるけれども、結局これを読む限りだと、アルベシル酸塩というのがやはり色々な意味で最適化して、塩としてはよかったのだと。

○吉田（緑）委員

確かにこれは恐らく作業者っぽいですね。経緯の2ページの2ポツですね。急性毒性、眼毒性、刺激性のところを今、先生は御指摘くださった。恐らくこれは作業者のところメインではないかと思うのですが、今、腰岡先生がおっしゃったように、新しい試験から言うと、ほぼ出てくるのは、人が食べるのは恐らく分かれた本体ということではないのですか。

○川西委員

ただ、評価書として、ほぼイミノクタジンで決まってしまうよというようなニュアンスは、だから、私は、多分、酢酸のほうがちょっと強く出ているよということが入っていればいいとは思いますが、いずれにしても、そういう側面がある。これは物性かもしれない。溶解度が全然違うし、これが色々な毒性で出たときに、違って出るのかもしれないけれども、やはり同じでみんなイミノクタジンというようなことは。

○吉田（緑）委員

先生、申しわけありませんが、そうすると、今、言っていたADIの議論がまた。

○小野座長

いいですか。そういった意味も含めて代謝の先生のコメントを聞いたというのもあるのですが、塩が違って、ローカルなエフェクトに関しては違いが出てくるという部分があるのかと思うのですが。

○川西委員

例えば私が思うのは、37行目で、イミノクタジン酢酸塩及び。

○濱砂課長補佐

多分、総合評価の資料の3ページの36行目からの部分だと思います。

○川西委員

例えばこれは「生物活性はいずれもイミノクタジンに基づくものであり」で、「主な影響は同様である」という表現でいいといえいいのですけれども、「生物活性はいずれもイミノクタジンに基づくものであり」というふうに完全に書いてしまうのはどうなのかなということとはちょっと思うところです。

「生物活性は、ほぼイミノクタジンを反映したものであり」みたいな表現のほうがいい

のではないかというのは、生物活性と言ってしまうと、これまたちょっと微妙なので、そうは個人的には思います。

○小野座長

生物活性という言葉がもしかしたらいけないのかもしれないのかなと、聞いていて思いました。

永田先生、お願いします。

○永田専門委員

先ほどの質問を考えたのですけれども、アルベシル酸のほうは低用量で吸収率がいいのですね。ということは、結局低用量で吸収がいいほうが、毒性のレベルが、こちらのほうが低いでしょう。違いましたか。逆でしたか。ADIの設定は、それから、設定の動物が、先ほどで言うとラットの話なので、イヌだったら話が実は、それが通用するかといったら通用しない。ただし、吸収は恐らく悪いだろうというのは同じだろうと思うのですよ。だから、ラットの結果はそのまま動物を変えると同じ結果にならないことがあるので、それからのははっきり言えないというふうにもう一回思い直しました。若干の訂正とコメントをまとめました。

○吉田（緑）委員

小野先生、よろしいですか。恐らく毒性として、先ほど高木先生が腎毒性ということをおっしゃって、確かに所見からみると、本当に同じメカニズムかどうかはわからないのですが、恐らく腎の尿細管あたりがターゲットだろうと。それは分布からもそう思われるような剤ではあると思うのですね。恐らく腎が標的となっている。その用量としては、今、議論しているADIの設定量よりも少し高いところに腎毒性はどうも、イヌにしろラットにしろ出ているというプロファイルはみえてきているかなというように私は思います。

精巣毒性については、恐らく明らかに出ているのは換算値で言うと0.25以上ぐらいのところ。と申しますのは、亜急性毒性試験でイヌの精巣毒性を見ろというのは、あまりいい系ではないのですね。というのは“immature”なので、“immature”な時期はコントロールも含め色々な変化が出てしまいますので、1年でみるというのが一番リーズナブルかなというように思うのですが、ただ、今、川西委員からのコメントをもし反映するとしたら、どうなるのでしょうか。私はほぼ毒性、ハザードの面から言うと、ほぼ同じような用量で、同じような程度に、同じような種に出ているかなと見たのですが、もう一度毒性の先生方にもそのところは御確認いただいて、ADIにかかわってきますので、よろしくお願いします。

○小野座長

お願いします。

○納屋座長代理

川西先生が気になさっているのは生物活性というお言葉だろうと思いますので、ここを毒性発現に変えれば全て解決するのではないかと思います、いかがでしょうか。

○小野座長

どうぞ。

○川西委員

私自身は、この議論に加わっていた人たちはそれで全然問題ないと思いますし、少なくともそのほうがいいと思います。

○小野座長

では、総合評価の37行目の部分は、生物活性というとな色々な意味が含まれ過ぎてしまうので、毒性発現という感じ。でも、それだとその次のページの「動物における毒性発現も主にイミノクタジンによる」と書いてあるので、重複してしまうので短縮する形で、毒性の部分という感じでメーンの文章にさせていただけたらと思います。

ちなみにアルベシル酸は毒性があるとか、誰か御存知の方はいらっしゃいますか。

○永田専門委員

これは界面活性剤でしょう。

○杉原専門委員

界面活性剤で溶かし出しているみたいな感じなので。

○川西委員

吸収はほとんどされないね。

○杉原専門委員

でも、おなかが緩くなるかもしれない。

○小野座長

そんなに大量に摂取することはないと思いますので、アルベシル酸塩自体の毒性はあまり懸念されないという考え方でよろしいのかなとはちょっと思うのですが、そういう形で総合評価をするということで、同意いただいてもよろしいでしょうか。

また机上配布資料5に戻りまして、文案のほうですけれども、今、配られたものの、とりあえず13行目の「所見の程度から」というところをもう少し詳しく記載いただくということで、この文案でよろしいでしょうか。

ARfDについての文章も、これは完全に投与量設定の違いみたいな形になっておりますが、これでよろしいかと思います。追加のコメント等はございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、本日の議論を踏まえて、イミノクタジンの総合評価としましては、ADIについてはアルベシル酸塩でのイヌにおける無毒性量。イヌの1年間の試験ですね。無毒性量の0.239 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した値。0.0023をADIと。ARfDに関しましては、酢酸塩のウサギの活性毒性の無毒性量5.31を根拠として、安全係数100で除した0.053 mg/kg体重をイミノクタジンのARfDとした。

これは評価書には、いつも書いているみたいに後ろにADI、ARfDを書きますね。換算値で設定して、酢酸塩の換算値とアルベシル酸塩の換算値を書くのですね。そのような形で、

今後の進め方について事務局から説明をお願いします。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

特に総合評価のところでは修文をいただいていますので、もう一度お送りさせていただきます。あと、本文のほうも精巢のマージナルと判断された所見のところには何か脚注をつけたほうがいいかなと思いますので、そこも直した案でお送りさせていただきますので、御確認をお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、以上ですが、何かコメント等はございますか。ないですか。

あとは事務局から、その他何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、日程についてお知らせします。

本部会につきましては、次回は3月18日月曜日、幹事会につきましては3月1日金曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○小野座長

どうもありがとうございました。

それでは、本日の会議はこれで終了させていただきます。

以上