

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

## 第79回会合議事録

1. 日時 平成31年1月30日（水） 14:00～17:01

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、フェンピコキサミド）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、杉原専門委員、高木専門委員、八田専門委員、藤井専門委員、安井専門委員

(専門参考人)

三枝専門参考人

(食品安全委員会)

佐藤委員長、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、吉田技術参与

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 イミノクタジン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 フェンピコキサミド農薬評価書（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

定刻となりましたので、ただいまから、第79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10名が御出席の予定です。美谷島先生と腰岡先生は御都合により少し遅れるとの御連絡をいただいております。

また、専門参考人として三枝先生に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席の予定です。佐藤委員は少し遅れてくるということです。

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、フェンピコキサミド）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、よろしくお願いたします。

まず初めに、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としてイミノクタジン農薬評価書（案）

資料3としてフェンピコキサミド農薬評価書（案）

資料4として論点整理ペーパー

机上配布資料、6点ございまして、1-1から1-6になりますが、これらはイミノクタジンのほうの評価書案になります。

また、そのほか、フェンピコキサミドのほうのJMPRの昨年秋の評価の分のレポートが出ましたので、タブに番号がついていなくて申しわけないのですが、海外評価書のファイルの最後に挿入してございますので、御参照いただければと思います。

資料について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、資料に不足等はございませんでしょうか。

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。

○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)

○横山課長補佐

予定どおりフェンピコキサミドからお願いできればと。

○小野座長

それでは、若干遅れていました美谷島先生と腰岡先生も間に合いましたので、よろしくお願いいたします。

本日は、公開した議事の順番とは異なりますが、フェンピコキサミド、イミノクタジンの順番に審議を行いたいと思います。

それでは農薬（フェンピコキサミド）の食品健康影響評価についてです。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○町野専門職

それでは、資料3をお願いいたします。フェンピコキサミドでございます。

経緯ですけれども、表紙の【事務局より】を御覧いただければと思います。こちらは昨年の8月に一度食品健康影響評価の前まで御審議いただきまして、今回、確認事項に対する回答が提出されましたので、御審議をお願いするものでございます。

8ページから、試験の概要でございます。こちらはまず動物体内運命試験でございますけれども、審議済みでございまして、今回、新たに先生方からいただいたコメント等がございます。

続きまして、植物体内運命試験も御説明してよろしいでしょうか。

○小野座長

お願いします。

○町野専門職

植物体内運命試験、20ページ、14行目からでございます。こちら、コメントをいただいたところとしましては、23ページをお願いいたします。5行目から、この剤の植物体における主要代謝経路についてまとめを記載しておりました。こちらにつきまして、8行目、9行目のところ、腰岡先生、中山先生から、主要代謝物の一つである代謝物Mの記載がありませんということで、記載のほうを「フェニル環由来の代謝物Mの生成と考えられた」にしてはいかがでしょうかということで修正案をいただいております。御確認いただければと思います。

それから、作物等残留試験までコメント等はいただいてございません。  
以上になります。

○小野座長

ありがとうございます。

23ページのところ、植物代謝について腰岡先生と中山先生からコメントをいただきました。腰岡先生、この修文はどうでしょうか。

○腰岡専門委員

結構です。とりあえず中山委員とも話し合っ、これでいいだろうということ。

○小野座長

ありがとうございます。

中山先生も合意の上ということですので、これでよろしいということにしたいと思います。

それでは、毒性の部分、説明をお願いいたします。

○町野専門職

25ページから毒性試験でございます。まず、三枝先生からコメント等はありませんということ御意見をいただいております。

続きまして、変更といたしましては、26ページ、10行目からお願いいたします。本剤、反復投与試験におきまして、フェンピコキサミドと代謝物の血中及び尿中濃度を測定してございまして、こちらについて本文にどのような記載ができるか、前回審議のときに動物代謝御担当の先生に御意見をいただけないかということで、今回いただきまして、その内容を追記しております。

小野先生からは、これで結構だと思っておりますということでコメントをいただいております。内容について御確認をいただければと思っております。

続いて、亜急性毒性試験、26ページ、19行目からになります。亜急性毒性試験につきましては、特段コメントをいただいております。

慢性毒性試験まで続けてよろしいでしょうか。

○小野座長

結構です。よろしく申し上げます。

○町野専門職

続きまして、33ページから6行目、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。こちら、確認事項が1点出されてございまして、35ページの2行目からの2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の試験になります。こちらはみられた所見が36ページの表46に記載してございまして、こちらでみられました甲状腺のろ胞拡張、マクロファージ組織球凝集というものが雌雄ともに最低用量から認められてございまして、こちらの所見につきまして、発現機序を考察するようということで確認事項を出してございまして、回答が提出されたので、そちらを御説明いたします。

回答につきましては、37ページ下からでございます。まず、甲状腺ろ胞拡張についてですけれども、背景データについて提出されまして、38ページの3行目からのところに記載してありまして、雄ラットでは0～12匹、雌ラットでは0～9匹の範囲であったということです。そのような形でして、甲状腺のろ胞拡張については一般的にみられる所見ということなのですけれども、慢性的にヨウ素の過剰状態に置かれたラットにおいて発生することも報告されているということですので、今回の試験におきましては、投与された被験物質の中にヨウ素が不純物として含まれていたために、今回、この試験で低レベルかつ慢性のヨウ素暴露があったことが考えられるということで、不純物としてのヨウ素がこの所見の原因として考えられるという考察でございました。

また、この所見については、毒性的異常には当たらないというふうに考察をいただいております。一般にみられる甲状腺のホルモンの関連するような変化ですとか、ろ胞上皮の特徴的な組織所見も認められなかったということで考察しております。

同じようにろ胞内のマクロファージ組織球凝集につきましても、こちら、ごく軽度の圧縮及び又は外傷による結果である可能性が高いということなのですか、背景データとしましては、この所見の程度が通常範囲を超えた場合以外には、毒性所見として記載されないということですので、背景データは得られていないということでもございました。なのですけれども、この発生増加の今回の試験でマクロファージの凝集の発生増加の原因として考えられることとしては、甲状腺がろ胞拡張したことによって組織の感受性が増して、ラットがケージ内で動くことによってその肥大、拡張した甲状腺が刺激を受けた結果の軽微な外傷によるものではないかと回答、考察をしております。そのことによって毎日の摂餌行動ですとか、餌を入れているバケツですね。そちらの縁に首が接触することで刺激を受けて発生したのではないかとということで考察しております。

また、ピアレビューについてですけれども、今回、この試験でもピアレビューを実施しております。その結果を報告書に記載しているということでもございました。

回答について御確認いただきまして、先生方から御意見をいただいております。のですけれども、まず小野先生からは、ヨウ素のせいだということ、回答の中では文献等を用いて考察しているのですが、その文献で得られている暴露量と今回考えられる暴露量が本試験のほうが小さいのですけれども、発現数は本試験のほうが多いということすとか、背景データと比べますと自然発生よりも多いということもありますし、用量依存性もあるということで、被験物質の毒性と判断せざるを得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。

また、高木先生からは、40ページの上のほうですけれども、不純物のヨウ素が原因であると結論するのは困難ですということでコメントをいただいております。マクロファージ集簇の機序についても外傷によるという推測ですけれども、あくまで推測の域を出ないということで、現時点ではメカニズムは明らかではなく、甲状腺への影響を毒性とすべきであるとコメントをいただいております。

また、美谷島先生からも文献と本試験の頻度の違いですとか、用量差であったりというところに御意見をいただいております、不純物による影響と説明づけてしまうのは、発現用量の観点から無理があるとコメントをいただいております。

また、物理刺激のことに关しましても、皮膚において痂皮形成や顎下リンパ節に何ら関連する所見もないということで、根拠の点からも弱いのではないかとということでいただいております。いずれも軽度ではありますけれども、毒性ととるということでよいと考えましたとコメントをいただいております。

また、佐藤先生からも同様に、得られた文献との違い等のコメントをいただいております、マクロファージの凝集につきましても、通常、大きくなった甲状腺でも無視し得る所見というのが今回とられているので、物理刺激以外にも蓄積したろ胞内のコロイドに対する反応に関しても考察する必要があると思いますというコメントをいただいております。

先生方、毒性と判断すべきではないかというコメントをいただいているところでございます。

慢性毒性試験まで、以上になります。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、まず初めに、26ページのところに、この試験はほかの剤とはちょっと違って、反復投与の毒性試験等々においてフェンピコキサミド本体と代謝物の血中、尿中濃度の測定が行われているので、何か代謝の先生に書いてもらえないだろうかとわがままを言ったところ、書いていただいたということで、どうもありがとうございました。杉原先生と今日永田先生はいないですけれども、何かコメントがあったらお願いいたします。

○杉原専門委員

これで結構でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

その部分はよろしいとして、慢性毒性のところですね。今、説明がありましたように、このラットの慢性毒性、発がん併合試験で、一番下の用量100 mg/kgとちょっと高目ですが、そこから甲状腺の影響が出ていて、申請者の意見としては本剤の不純物として含まれていたヨウ素の影響であるということでしたが、それにしては影響が強いのではないかとということで、色々文献等々を使って説明をいただいたのですが、先生方はいずれも作用機序まではわからないけれども、毒性とせざるを得ないのではないかと意見だったかと思いますが、この部分、高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

先ほど説明にあったとおり、メカニズムはわからないのですけれども、甲状腺への影響を毒性ととらざるを得ないのではないかと私も結論いたしました。

○小野座長

ありがとうございます。

美谷島先生。

○美谷島座長代理

ここにもコメントさせていただきましたけれども、メカニズムの説明としては推測の域を出ていなくて不十分かなということがまずひっかかっておりました。ということと、多分ピアレビューまでなされているということで、このデータについては認めざるを得ないかと思って、これ以上新しいことは出てこないかもしれないのですけれども、逆に肥大した甲状腺が二次的に影響を受けているということをやたってしまうような、むしろ毒性に近いような考察になっているのではないかと感じましたので、このようなコメントをさせていただきました。

○小野座長

ありがとうございます。

本日御欠席の佐藤委員も同様の意見ということですので、この試験に関しましては、甲状腺への影響は本剤の影響ととらざるを得ないのではないかとということで、現在のまま無毒性量は101 mg/kg体重未満ということにしたいと思います。

それでは、生殖発生毒性の部分、説明をお願いいたします。

○町野専門職

42ページ、19行目から生殖発生毒性試験になります。

こちらは今回確認事項を提出されておまして、43ページ、11行目からのボックスになります。試験としましては49ページ、50ページに記載のラットとウサギの発生毒性試験になるのですけれども、混餌投与で実施されておまして、確認事項としまして、強制経口投与で試験が実施できなかった理由という点と、強制経口投与と比較して十分な暴露量が得られているかどうかについて、以下を踏まえて考察することということでして、記載の4点ですね。発生毒性が被験物質の血中最高濃度に関連して発現する可能性があるということ、2点目として本剤の血中動態の結果、3点目、ウサギの発生毒性試験において摂餌量の現状が認められる個体があること、4点目としまして、試験実施時における餌の食べこぼしが検体摂取量の算出において考慮されたかどうかという4点について踏まえて考察することとしておりました。

以下、回答ですけれども、まず1点目につきまして、今回の強制経口投与で実施できなかった理由ですが、ガイドラインとしましては「原則として経口による強制連続投与とすること」ということではありますが、それをないがしろにするものではないということとして、試験実施施設においては、強制経口投与の手技のばらつきによって起こるリスク、誤投与であったり投与時の動物へのストレスを心配したという理由もあると思われるということでした。

一方で、当該試験については、親動物及び胎児の血液中における代謝物の濃度を確認しており、その結果、混餌投与であっても被験物質の全身暴露であったり、胎児への一定の

暴露が確認されているということとして、ガイドラインの中にある「被験物質の血中濃度の値、摂餌状況等により、一定の投与量が確保出来ることが確認出来る場合には、飼料又は飲水に添加して投与してもよい」の範疇で試験結果を評価できるものと考えたという考察でございます。

2点目、十分な暴露量が得られているかどうかについてですけれども、申請者のほうでは、動物代謝の試験の結果ですとか、混餌投与で実施した発生毒性試験で得られている親化合物、それから、代謝物の濃度を示しながら考察しております。動物体内運命試験の結果からは、被験物質の投与濃度増加に伴って血中濃度の上昇がみられていないということで、用量に相関した全身暴露が得られていないという結果が得られていることですとか、分布においても、子宮において投与濃度の高低にかかわらず血中濃度の50～60%ぐらいであるということで考察しております。

考察のまとめとしましては、45ページの中ほどのところですね。黒ポツで示されております「被験物質のC<sub>max</sub>に依存した毒性が胎児に及ぼす影響の評価について」ということで記載しております、その少し下のほうにあります「今回の」というところから始まるパラグラフでございます。今回の発生毒性試験については、混餌投与で行われたということで、親動物には同用量の単回強制経口投与で発現するような一過性の高いC<sub>max</sub>は得られなかったものの、本被験物質の吸収が投与量に伴わないことでしたり、親化合物が体内で速やかに代謝され排泄されること、それから、子宮への移行が著しく大きくないこと、血中半減期が早い、半減期が比較的短時間であるものであることから、発生胎児に関しては強制経口投与で親動物にみられるC<sub>max</sub>がそのままの濃度で移行するものではないと推察されたということで考察しております。

また、ラット、ウサギともに、親動物と胎児の血中動態評価の結果、胎児には十分量の代謝物が確認されており、胎児への暴露が継続して得られていることが確認されているということで、十分な暴露がされていたと考えるというふうに考察しております。

また、摂餌量が少なかったことにつきまして、③ですね。45ページの下からですけれども、動物の摂餌量が3日以上連続して50g未満であった場合に、その個体は試験から除外するという基準を設けていたということで、そのような基準のもとで試験を実施しているということでした。群ごとに摂餌量の一時的な減少がみられる期間もあるということですが、これは全ての群で発生していたということでございます。

試験結果としましては、15,000 ppm、5,000 ppmで被験物質投与に起因した母体毒性がみられているということで、適切な試験物質投与がなされていたと考えるということでございます。

食べこぼしにつきましては、46ページの中ほどの「④に関して」というところでございますが、過剰なこぼれが確認された場合に、その期間に消費された飼料の量は摂食量の集計に使用しないことにしているということとして、餌こぼしは最小限となっているという回答でございました。



回答は以上でございまして、先生方からそれに対するコメントをいただいております。

まず、納屋先生からは、回答について納得できませんということでコメントをいただいております。

また、八田先生からは、強制経口投与を行わなかった理由に関して、ガイドラインからの引用ですね。血中濃度の値や摂餌状況等により一定量確保ができることが確認できる場合には、飼料又は飲水に添加してもよいというのを混餌投与の妥当性の根拠にしているような印象を受けますということで、しかし、ガイドラインのこの部分に関しては、強制経口投与を行うことができない、又は何か不都合な理由があるときは、これにかえて混餌投与もあり得るというものでしたので、今回の回答を拝見しても、経口投与を行わなかった明確な理由は述べられておらず、論点がずれているように思いましたとコメントをいただいております。

また、藤井先生からは、全体の内容についてちぐはぐな印象を受けましたということでコメントをいただいております。

まず、1つ目の強制経口投与ができなかった理由に関しましては、強制経口投与の手技のばらつきによって起こるリスクを心配したの部分以外は関係ないように思いますということでございました。

それから、十分な暴露量が得られていたかどうかについて、③のウサギの摂餌量が減少していたことについてですが、器官形成期では胎齢によって発生事象が異なるので気になりましたというコメントをいただいております。

また、餌こぼしに関しましては、十分な暴露量に関する考察がないように思いますというコメントをいただいております。

47ページから、小野先生にもコメントをいただいております。まず、強制経口で実施できなかった理由については、ほかの先生も御指摘のとおりで、強制経口で実施できなかった理由にはならないと思いますということ。

それから、十分な暴露量が得られているかどうかにつきましては、代謝の先生方にも意見を聞いていただけたら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。代謝の御担当の杉原先生、永田先生からも、以下、コメントをいただいております。

まず、杉原先生からは、強制経口の混餌投与での動態の違いに関しては、一過性の $C_{max}$ の違いが影響しますということです。それから、ウサギの経口投与の試験としては、ラットより吸収率が高いと言えるですとか、ラットの経口で行った代謝試験と今回の混餌の発生毒性試験の $C_{max}$ の違いを比べると2~2.6倍異なるということでして、ウサギでの経口と混餌での $C_{max}$ の違いを類推すると、投与増加による飽和的な吸収率の低下はあるものの、混餌により数倍の $C_{max}$ が一過性に発生していると考えられますということでコメントをいただいております。

永田先生にもコメントをいただいております。まず、吸収率に関して、吸収率はあまりよくないようですけれども、投与量が30倍になっても極端に落ちるものでもなさそうだ

ということですか、ウサギの高用量において、吸収率は低下しても取り込まれる総量はかなりの量であるということですか、吸収率が低い理由については、消失速度が非常に速いことと、フェンピコキサミドが腎排泄の早いのが原因ではないかと推測されるということコメントをいただいております。

また、 $C_{max}$ に関しましては、混餌投与の結果としては、フェンピコキサミドと代謝物の測っているFとNの合計した値から推測するしかないということなのですが、その動物体内運命試験の結果とほかの投与期間の測定しております2年間の発がん性の併合試験のラットの結果を比較していただいております。そちらを比較すると、血中濃度があまり変わらないのではないかとコメントもいただいております。ただ、いずれにしろ判断するデータが少ないということで、推測の域を出ないというようなコメントをいただいております。

以上のような先生方のコメントを踏まえまして、事務局から2通りの考えでADIの案を作成し、今回、食品健康影響評価に記載いたしました。48ページの下のほうでございますけれども、まず案1としましては、本剤の特徴として吸収率が低いことや、代謝、排泄が早いこと、それから、強制経口投与で行った体内運命試験の結果と混餌の慢性毒性/発がん性併合試験の血中濃度の結果を比較すると、同程度の最高血中濃度で暴露されていたと推測されることから、追加の安全係数は付さない場合。

案2としましては、各種試験による血中濃度の結果から、ある程度の暴露は予想されるものの、混餌投与による発生毒性試験から得られている最高血中濃度が動物体内運命試験で得られた最高血中濃度よりも3分の1低いということで、追加の安全係数を考慮する場合として、今回、案を記載しております。

また、案2のとおり、安全係数を考慮する場合に関してなのですが、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量52.8に追加の安全係数を適用すると、今、最小となっております。マウスを用いた発がん性の試験の無毒性量32.1 mg/kg体重/日よりも小さくなるためとなります。当該試験における最小毒性量、ウサギの発生毒性試験ですね。そちらの最小毒性量が177 mg/kg体重/日なのですが、そちらで認められた所見というのが50ページですね。表57に記載しておりますが、糞量減少であったり、一時的な摂餌量減少ということで、比較的軽度の毒性ではないかと考えられるため、この点についても御検討をお願いしておりました。

こちらの案につきまして、先生方から意見をいただいております。まず、納屋先生、八田先生、藤井先生、杉原先生、佐藤先生からは、案2がよいのではないかとコメントをいただいております。それから、小野先生、高木先生、美谷島先生からは案1でよいのではないかとコメントをいただいておりますので、こちらについて御議論をいただければと思います。

発生毒性については以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

本剤は、発生毒性試験は混餌で行われたものが提出されたということで、その点について、なぜ強制経口で実施しなかったのかという部分と、十分な暴露が得られているのかといった部分のコメントを求めたものです。回答について、生殖の先生方からはおおむね納得できないという言い方は変ですけれども、あまり納得できないといったようなコメントをいただいています。納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋座長代理

前回回答を見せていただいたときにコメントを出したとおり、全く納得できるような回答ではありません。科学的にも答えておりませんし、日本のガイドラインに書いてあって、強制投与で原則やる。それで、こういう場合にはそうでなくてもいいよと書いてあるところを、先にそちらを持ってきていますね。強制投与を検討したけれども、できなかったからこうしましたということではないのですよ。

それから、このタブレットの中に入っています、催奇性試験の予備試験も最初から混餌投与で実験が計画されているのです。強制経口投与でやろうとした努力はどこにも見当たりません。このようなものを本当に我々は評価をして、ADIを決めていっていいのかと。今まで前例がほとんどないはずなので、非常に慎重にならざるを得ないと感じた次第です。

○小野座長

ありがとうございます。

八田先生はいかがでしょう。

○八田専門委員

私が書いたとおりのことを納屋先生がおっしゃったのですけれども、デザインがおかしくて、理由がその後づけの理由になっているように印象としては受けてしまいますね。

○小野座長

藤井先生は。

○藤井専門委員

強制ができなくて混餌投与をしなければならなかったという理由が回答に全くというか、この強制経口投与の手技のばらつきを避けるためみたいなどころしかなくて、これはあまり理由としては当たらないとは思っています。

私はこのC<sub>max</sub>がないというところなのですけれども、申請者の回答の44ページの文の2行目で、投与された被験物質の投与濃度増加に伴った血中濃度の上昇がみられていないことから飽和状態ではないかと。投与量が30倍になっても血中濃度は2倍というのを考えますと、血中濃度が飽和するということは高用量もそんなに高くなっていないので、暴露は十分というところも考えられるかなと思った次第で、回答者の理由はないのですけれども、血中濃度については得られているのかなと、このデータが信用できるとしたら予測されると思います。

○小野座長

ありがとうございます。

強制経口できなかった理由みたいな部分は置いておいたとして、十分な暴露が得られていて評価できるということであれば、通常は行われていない血中濃度の測定が行われている部分を加味して評価できないかということで、今回は代謝の先生にも血中濃度の部分です。議論というか、コメントをいただきました。そこにあるように、今日永田先生はお休みですが、杉原先生の御意見だと、全くパラレルとは言わないけれども、2～2.6倍ぐらい、3分の1ぐらいみればそこまでは得られているのではないかというコメントなのかと思ったのですけれども、杉原先生、どうですか。

○杉原専門委員

そういうぐらいです。確かに吸収は悪くて、投与量に比例しては上がらないのですけれども、ちょっとは上がってはいるということです。

○小野座長

もともと血中濃度の推移とか動態のデータから、量が多くなると吸収が飽和してという剤で、例えばウサギの最高用量だったら、ここでは平均検体摂取量は495ですけれども、少なくともその3分の1ぐらいを強制経口したのと同じぐらいの結果なのだろうという考えていいのですかね。という意見をいただいております。

そういうことからして、例えばこれの3分の1ぐらいだという、かなり強引ですけども、そのような感じで評価してはどうかという部分も考えたのですが、どうですか。

美谷島先生、何かコメントをいただければ。

○美谷島座長代理

私は案1とさせていただいたのですけれども、基本的には $C_{max}$ の扱いをどうするかということで、確かに推測の域から出ないのかなと思ったので、ファクターのところなども少し考察としては苦しくなってしまうのかなという部分もあり、かつ生殖毒性試験の先生方のコメントによると思うのですが、出ている所見が一過性のわりと軽度な排糞量の減少とか、その辺のところのインパクトを考えたときに、無理にファクターを入れてまでの評価をするよりは、もともとこの案1であった慢性毒性のほうで判断したほうがいいのではないかと考えた次第です。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生はいかがでしょう。

○高木専門委員

私も案1のほうに賛成しました。美谷島先生と同じような意見なのですけれども、一つは、経口投与しなかった理由については置いておいて、混餌投与というのはそれなりに食品中からの暴露ということで人の摂取形態に似ているという側面はあるということが1点と、先ほどもありましたように、みられた毒性が糞便量の減少という非常に軽微なもので、それに対してファインに無毒性量を決めていく必要があるのかということ。

あと、 $C_{max}$ から無毒性量を変換するというのが、通常そういったことが国際的に行われているのかどうかは私はよくわからない。もしそれを採用するとすると今後も必ず摂餌で摂取したものに対しては換算しなければならなくなるのではないかと考えて、それが受け入れられるかどうかの問題かなということで、私としては総合的に考えて案1ということにしました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生は先ほど、強制できなかった理由とか、そういうところは置いておいたとして、ある程度暴露は得られているのではないかという意見をいただいたと思ったのですけれども、そう考えたときに仮にADIを決定するのに事務局の案の1と2で、2でよいと思いませんというコメントですが、これはいかがですか。

○藤井専門委員

杉原先生のラットでの約2～2.6倍異なるということを考えて、掛ける3でいいのかなと考えました。

○小野座長

ウサギの発生毒性でみられている毒性が、糞便量の減少と一過性の摂餌量の減少、摂餌量の減少が先にあるのかなとも思いますけれども、混餌ですので嫌がったのかなと私は勝手に思ってしまっただけなのですが、その上の投与量であれば体重も減少していますので毒性かなという気もするのですが、これはADIの設定根拠として、摂餌量の一過性の減少と糞便量の減少にさらにファクターをかけてというのはどうかという気がするのですけれども、その辺はどうですか。

○横山課長補佐

1つだけ補足させてください。この試験のウサギの5,000 ppmの所見なのですけれども、摂餌量減少に関しては、前回、藤井先生からこれも入れてはどうかと御意見をいただいているのですが、そもそもの投与方法の話があったので、所見をとるとらないについては部会のほうでは御審議いただいておりますので、そこも含めて御確認いただければと思います。

○小野座長

これはどの程度減少していたかというのはすぐにわかりますか。

○横山課長補佐

まず、ドシエですと、5.6の47ページを御覧いただければと思います。

○町野専門職

ページが5.6の47ページでございまして、表5.6.3-01-5摂餌量という一番上の表になります。こちらは妊娠7～8のときの5,000 ppmの値が12.2となっているのですけれども、前回確認したところ、こちらは誤りということでして、正しい値としては120.2となります。

す。ですので、有意差はついているのですけれども、その後の妊娠8～9ですとついていなかったりということとなっております。

○小野座長

説明ありがとうございました。

一応有意差はあるということで、コントロール142摂餌量のところが、1,500が137、5,000で120.2、15,000で100という感じだということです。その後も微妙に低いかなという気はしますけれども、その辺も加味した上で、御納得はいただいていないとは思いますが、あえて評価するならば案2を支持しますとお答えいただいていますので、納屋先生、どうですかね。

○納屋座長代理

本来の催奇性試験の目的というのは、奇形が起こるかどうかを確認することです。なぜC<sub>max</sub>にこだわっているかといいますと、多くの化合物の催奇性というのはC<sub>max</sub>に依存して発現いたします。ですから、もしもこの化合物について強制経口投与をやっていたら、何らかの発生毒性あるいは催奇性が出ていたかもしれないけれども、投与ルートが違うことによってそこが評価できていないということなのですね。

それと、ついでに申し上げますけれども、急性参照用量はこの化合物は対象外ということになっておりますが、なぜですか。ラットとウサギの発生毒性試験が強制経口投与で行われていなかったからではありませんでしょうか。そういうことも考える。

それから、この化合物の原体中の成分量というのですか、有効成分が80%を切っておりますね。このウサギの催奇性試験で行われた試験もしかり、それから、強制投与で行われたマウスの小核試験についても有効成分量が80%を切っておりますね。そういったことも色々考えると、本当にこのまま追加の安全係数を掛けなくて評価を進めていいのかなという疑問は持っています。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

一つ先生方に理解をしていただきたいのは、これはハザードベースで言うと確かに納屋先生のおっしゃるとおりではありますけれども、これは残留農薬の評価をしていただいているというのが多分全体の流れですので、そこもということで、確かにこの用量、混餌であれば、強制経口であればもう少し血中濃度がということはあるけれども、たまたまこの試験は丁寧に血中濃度というものを測っているだろうということはある。これがまた例えば数十 ppmとか物すごく低い混餌であればお話になりません。やり直していただくしかありませんけれども、混餌だとしても、この数百 mg/kgというペスティサイドを投与したものに対して、残留農薬としての毒性評価をどう考えるということもあわせて先生

方にエキスパートジャッジとして考えていただけるとありがたいと思っております。

○小野座長

八田先生も御意見をいただけたら。

○八田専門委員

私は3倍ぐらいかけたほうが良いというふうに賛成したのですが、一番の根拠というのは杉原先生の考察されているところで、結局実際のデータというのが何もないのですね。私の発生学の立場から見たときに、結局ぽんとピークのように血中濃度が上がることが予測されるということで、これが実は単剤の単独投与で奇形というのは簡単に作っていただけるわけですよ。まさにそれがすごくリスクが高いわけですし、それが恐らく奇形の本態ですよ。そういうことがそこから推定されるということであれば、リスクということだけを考えると3倍を掛けるというのは間違いではないのではないかと判断です。

ただ、今、議論されているように、その出てきているのが奇形ではなくて糞尿が少なかったり、体重が減っているという話ですので、そこがフィットはしないのですが、リスクということだけすると、そのスパイク上にぽんと血中濃度を上げたときに何が起こってくるか、ここの情報からは何も言えないですね。奇形がある、ないも言えなくて、そうするとリスクを冒さない基準はどこかと考えたときは、3と私の立場では言わざるを得なかったです。ただ、最終的な御判断はまた議論させていただきたいと思います。

○小野座長

どうしたらいいのかな。

ちょっと先生方に聞きたいのですが、杉原先生、永田先生の話にもあったように、強制経口でやったときの3分の1ぐらいまでは今の投与量で $C_{max}$ で行っているということについては御賛同いただけたということでしょうか。

納屋先生。

○納屋座長代理

こういうAUCぐらいただと、強制経口投与をやっても奇形は出ないだろうということだけは評価できる。それ以外のことは評価しないということです。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生と八田先生も、それは同じような意見でよろしいですか。

○藤井専門委員

はい。

○小野座長

私もそう考えたときに、例えばウサギの試験であれば、検体摂取量は52.8、177、495とありますが、強制経口投与ならばこの3分の1だと思って見ればいいのか。そのときに、3分の1だから5,000 ppmの糞便減少、摂餌量減少、ADIの設定根拠にするのな

ら3分の1した値になると思うのですけれども、それをしないならば、その上の用量が無毒性量で、495の3分の1だったら、3分の1にしてもそもそものもう片方の発がん性の試験の値よりも高い値になってしまいますので、案1かなというのが、多分毒性の先生方はそういう判断をされたのではないかと考えるのですけれども、美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島座長代理

今、小野先生がおっしゃったのと同じ見積もりを当初してみて、そうすると結局発がん性試験のほうの下で担保できるのではないかとということ想定いたしました。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生はどうですか。

○高木専門委員

私も同じです。やはり毒性が軽微なものであるというのが問題かなと。ここから何か奇形のようなものが出ていけばファクター3を考慮することも考えますけれども、あまりに毒性が低い表現型なので、そこを判断すると案1でもいいのではないかと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

そういう面でもう一度、糞便量減少、摂餌量減少というあたりを毒性とするべきかどうかを生殖の先生方に御意見をいただきたいのです。

八田先生、どうでしょうか。

○八田専門委員

どうなのでしょうね。最終的には発がんのほうで低い値が設定できることになるのかね。

○小野座長

もしもこの糞便量減少、摂餌量減少はやはり毒性としてとるべきだといってそこに3分の1というファクターを入れるのであれば、こちらのほうが低い値にもちろんなるわけですが。

○八田専門委員

それを外すということですね。

○小野座長

これは影響として軽微であるという形でよければ、発がんのほうの値のほうの方が妥当かなという気が、毒性の先生方はそういう判断と考えるのですが。

○吉田（緑）委員

そもそもこの母動物のところは一般毒性ですよ。

○小野座長

そうです。



○吉田（緑）委員

だから、催奇形性に関するところは、確かに私は納屋先生のおっしゃることは全くだと。ここにもし催奇形性の懸念があるのであれば、これは混餌であるということを加味するというのは科学的と思うのですけれども、この母動物は一般毒性ではないのですか。なので、ヒトは食品を介して摂取するというのであれば、この混餌の出た一般毒性をどう考えるかということなのではないでしょうか。

○小野座長

了解しました。

先生方、納得されましたでしょうか。

○八田専門委員

理解はしました。母体の体重の変化であるとかというのは、生殖のいわゆる催奇形性とか胎児の毒性とは切り離して評価をすべきなのですか。

○吉田（緑）委員

いいのです。

○八田専門委員

評価をしてもいいというような解釈ですね。

○小野座長

今の吉田委員の話は、催奇形性に関しては元来強制経口でやるべきなので、そちらのエンドポイントについては3分の1にするべきであろうと。ただ、ここで見ているのは摂餌量の減少などは別に一般毒性だから、混餌の試験の一般毒性と同じ考えで評価してもいいだろうということですよ。ということですが、御納得いただけますでしょうか。

納屋先生、どうでしょうか。

○納屋座長代理

すみません。話を聞いていなくて、5,000 ppmの投与初期の摂餌量減少が120.2で大したことないから、もっと上になるのではないかというお話をされましたので、本当にここは無視できるのかなと思って、タブレットのオリジナルレポートを見ていたら、120.2だけれども、有意差はついているのです。有意差はついているのに無視するという話になっているのかなと思って、私はそちらのほうが気になっていたので。

○小野座長

無視する話ではなくて、摂餌量の減少だとか糞便量の減少は、単純な一般毒性のエンドポイントなので、今、混餌でやっているから3分の1だという話をしていましたけれども、一般毒性のエンドポイントは別に混餌でやっている値そのままに評価すればいいのではないのと。

○納屋座長代理

強制経口投与をやったら、また違う用量から摂餌量の減少が出る可能性はありますよね。

○小野座長

もちろんありますね。

○納屋座長代理

だから、それでC<sub>max</sub>、そこも依存していたら、そういうこともあるのではないかという可能性は否定できないと思いますけれども、いかがですか。

○吉田（緑）委員

この剤は刺激性があるので、混餌であるから、これはとる。でも、強制経口だったら刺激性の可能性を否定できなくなってしまうので、むしろ混餌であるから私はこれを毒性ポイントととることに特に否定はしなかったということでございます。よろしいですか。

○納屋座長代理

だから、5,000 ppmの投与初期の摂餌量減少は毒性として判断するけれども、そこに追加の係数を掛けるかどうかのディスカッションをしてほしいということですか。

○吉田（緑）委員

これはこのままということだけです。というのは、どのポイントを毒性ポイントととるかは先生方の御判断ですけれども、混餌で出たという変化についてはそのままだろうと。ただ、本剤はもしこれが強制経口だとややこしくなる。いつも先生方にはARfDのエンドポイントとしてもらわないものにローカルエフェクトというものが本剤はありますので、最初に見ていただきましたね。そうなってくると、もし強制経口である一定の用量でやって、これがもし同じような変化が出てきた場合は、これはローカルエフェクトですかというディスカッションをしていただくことになりますねというのを申し上げただけのございます。よく納屋先生がローカルエフェクトじゃないのとおっしゃってくださるものですから、先走りました。

○納屋座長代理

話をそらしてしまっって申しわけありません。ウサギの発生毒性試験の混餌投与によるこの試験の無毒性量というのは、私は5,000 ppmではなくて1,500 ppmが妥当だろうと考えています。無毒性量はね。それをADIのときの総合判断のときに持っていくかどうかはまた別の判断ということでもいいですね。

○吉田（緑）委員

はい。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

○小野座長

では、この試験に関しては、無毒性量は1,500 ppmでというのは、反対の先生方はいらっしやいませんね。

では、この試験に関しては、母動物は無毒性量は1,500 ppm、52.8、摂餌量の減少と糞便量の減少は今の表のままとするということにしたいと思います。

ADIの設定に関しては、結局案1でよろしいですか。

○納屋座長代理

ADIの判断はまた別にするのでしょう。別にするのだったら私は案2がいいと先ほどからずっと言っていて、案1でいいよとは一言も言っていません。

○小野座長

案2がいいですか。

美谷島先生はどうですか。

○美谷島座長代理

もちろん今のウサギの無毒性量はこれで私はアグリーでありまして、ただ、ファクター3を掛けてさらに下に割り込むのではなくて、このままこれに100倍を掛けてというのでいくと、慢性毒性とか発がん性試験と同じような領域の話ができるので、それだったら低いほうの慢毒のほうのデータからADIを持ってきたほうがいいのかというのが私の意見でありまして、ファクター3の扱いがどうも自分自身はそれを使っていいものかどうかを判断できかねております。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

私も美谷島先生と同じで、ウサギの毒性、排糞量減少という軽度なものなので、あえて3をつける必要はないのではないかということで、案1を今のところは考えております。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生はいかがですか。

○藤井専門委員

恐れ入ります。ADIの設定根拠になる試験の無毒性量というのは、胎児であっても母動物であってもということにはならないのでしょうか。低いほう。

○吉田（緑）委員

胎児。

○藤井専門委員

胎児への影響。

○吉田（緑）委員

あるのですか。

○藤井専門委員

違います。この試験ですと母動物が1,500で胎児が15,000 ppmなので。

○納屋座長代理

より低いほうですよ。

○藤井専門委員

より低いほうなのでしょうとか、一般毒性範疇と発生毒性範疇というのがこういう試験では催奇形に特化しているのが難しいかなと。母動物への影響も子供のいない動物への投与とは違う反応が出る可能性も。

○小野座長

もちろんそれはあると思うのですけれども。

○藤井専門委員

毒性の先生方のおっしゃるように、この催奇形性だと体重と餌しか測っていないけれども、一般毒性だと病理組織から血液とか色々な検査をしているので、より正確なデータが得られているのかなということは思いますが、決めるのは難しいと思います。

○小野座長

八田先生、御意見があれば。

○八田専門委員

今すぐいい結論というのがなかなか出せなくなっているのですけれども、ただ、藤井先生もおっしゃっているのですけれども、妊娠動物の摂餌量の変化は、それは恐らく非妊娠状態とは違うわけですし、その結果、それは生殖発生毒性試験の中で、だから母動物と赤ちゃん、胎児とか胎盤とかを調べていくわけではないですか。その中で、母動物だからということで一般の検査と同等にといて切り離してしまうのは少し乱暴な気がいたしますね。だから、一般毒性と同じ扱いでいいから3倍しなくていいとか、あまりリスクのことを考えなくていいというようなアイデアという解釈は乱暴な気はいたします。

ただ、今まで何度もおっしゃっているように、出ているのが糞尿であったりとか摂餌量のこと、毒性がすごく弱いとか、大きな毒性ではないということで3分の1を掛けないでいいだろうと。それもどうですかね。何とも言えないのです。ただ、生殖発生の試験で設定して、そこに一定のルールを設けていてやってきているわけですね。このときだけこれを取っ払って考えるというのがいいのかと。非常に都合がよ過ぎるような気がちょっといたします。

○吉田（緑）委員

先生、ADIの話ですね。ADIというのは、今までは一番低いNOAELを求められた試験から追加の安全係数を掛ける。それはADIですから、慢性暴露を普通は想定して、生涯それを摂取したとしても影響のないものとして今まで設定してきたので、大体の場合はどうしても長期のほうが摂餌量が低くなるのでそこが多かったですけれども、必ずしもいつも長期ばかりを選んできたわけではないです。例えば発生毒性試験で明らかにそこで影響があるのが最も低ければ、それをエンドポイントにADIを選んでまいりました。そのような考えなので、それはルールとかそういうことではなくて、最もセンシティブなエンドポイントから決めてきた。

あと我々は、これは食品健康影響評価でございますので、食品を介して、だから、直接

そのものを摂取するのではなくて、例えば野菜あるいはそれを介した畜産物を介してそれを暴露したときにどうかということを想定して御評価をしていただいたというものでございます。全ての試験を込み込みで考えて総合的に御判断をいただいていたということがありますので、お伝えしたいと思います。

○納屋座長代理

ウサギの催奇性試験がもしも強制経口投与で行われたとしたら、そのときの無毒性量は今の値から比べて2分の1程度は低くなるのではないかとこの考え方はできないのでしょうか。もう一度そこを考え直してほしいのです。動物代謝のデータからは、同じ要領で見たら強制経口投与と混餌投与の場合には、2倍程度AUCだとか色々変わってくるというお話だったように思っていたのですけれども、もしもそうであれば、この試験を強制経口投与でやっていただいたときの無毒性量はこのぐらいに相当しますという考え方をしてはいけないのでしょうか。

○小野座長

そればかりはスペキュレーションで、これは混餌投与なので、強制経口投与したら摂餌量は下がらないかもしれないですよ。

○納屋座長代理

それはわからない。

○吉田（緑）委員

これが物すごくコンシステンシーのあるエンドポイントであれば、例えば体重がずっと投与期間にわたり下がってしまった場合であれば、ただ、我々がほとんどの場合にそれは強制経口だったからこうでというようなことよりも、例えばこの催奇形性試験に関しては、10日間の投与でかつラットについても行われております。

また、この剤のプロファイルがどういうことだったかということももう一度先生方には少し眺望していただきたいと思うのですけれども、この剤のプロファイルとしては肝臓がどうもターゲットであろうと。ラットの長期で若干変な変化、甲状腺とかも出てきてしまって、これも毒性とせざるを得ないような感じには私は思っておりますけれども、そういったプロファイルにおいてこれはどうかという、やはり全体の毒性プロファイルも御覧になりながらどうすべきかということを先生方にはそれをもってADIというものは決定いただきたいと思っております。

スペキュレーションというは避けていただきたい。スペキュレーションでADIの設定根拠というのは、科学的にはなかなか難しいのではないかと思っておりますし、今までもそういうような御判断をいただいたケースはなかったように思っております。

以上です。

○納屋座長代理

念のために確認しますが、毒性の農水省のガイドラインで、強制経口投与で行うことが原則であるということが書いてあるけれども、その原則から外れる事例を示さずに、

こうやっていきなり最初から、予備試験の段階から混餌投与で実験をやってきて、さらに本試験も混餌投与でやってきて、今後はそれを素直に受け入れるということによろしいですね。

以上です。

○小野座長

そちらに関してはまた今のADIの話と別になるので、事務局サイドの意見というのがあるのかわからないのですけれども、食安委の考え方も聞きたいのですが。

○横山課長補佐

考え方というところまで御説明できるか不安なのですが、まずガイドラインとしましては、先生方がおっしゃるとおり原則として強制経口投与となっています。ただ、被験物質の血中濃度の値、摂餌状況等により、一定の投与量が確保できることが確認できる場合には、飼料又は飲水に添加して投与を行ってもよいとはなっています。

さらに、これはガイドラインですので、農水のガイドラインの基本的な考え方というものがありますけれども、そこには試験実施者は本指針、指針というのはガイドラインのことですね。厳密に従うことを要求されているものではないと。また、試験実施者が被験物質の特性に応じ試験の目的をよりの確に満たすため、試験方法に変更、改善を加えるということも妨げるものではないとされていまして、ある程度の適切と考えられる範囲でのモディフィケーションみたいなものは認められているものと思います。その試験の結果が妥当かどうかというのは、エキスパートに御判断いただいているものかと思えます。

今回はうのみということをお願いしているのではなくて、血中濃度は何倍ぐらいかと、そこはデータに基づいて考察してきたもので、代謝の先生方もこの程度であろうという御意見をくださっていまして、その点も含め、あとはこの剤のプロファイルですね。今、認められている毒性の所見との比較ですとか、例えば重要な論点になっているのがウサギのLOAEL所見ですね。これを一般毒性の試験と比べてどう考えるかとか、そういった内容の科学的な検証によってその都度御判断いただくものではないかと思っております。ですので、いかがでしょうか。

○納屋座長代理

総意には従いますが、エキスパートジャッジということをおっしゃいましたので、私としては、混餌投与で行われました発生毒性試験についてはそれなりのファクターをかけるべきだと考えております。

以上です。

○小野座長

発生毒性としてのエンドポイントに関しては、この3分の1しか $C_{max}$ は行っていないわけですから、そこは例えば、今、トップが495ですから、発生毒性に関してはその3分の1までしか安全が確保されていないと考えるべきなのだと思うのですけれども、今、見ているエンドポイントは摂餌量の減少とか糞便量の減少ですから、そのエンドポイントに関

してはむしろ混餌投与で見たほうが、通常の暴露形態からすれば妥当なのではないかと思うのです。これは発生毒性試験だから、本当だったら強制経口でやるべきなのに混餌だ、許せないという部分はあると思うのですけれども、エンドポイント的には、通常強制経口でやられた値しか得られていないのですが、この場合は混餌の値のほうが妥当でそのまま使ってよろしいのではないかというのが私とか毒性の先生方の意見だと思うのですけれども、そのあたりはどうですか。通常は強制経口されるヒトはいないわけですから。

○納屋座長代理

今のその最後の強制経口投与されるヒトはいないからというのだったら、本来、ガイドラインも改定すべきでしょう。そういうお話をされるのだったら。なぜガイドラインがOECDまで含めて発生毒性試験については強制経口投与でやってくださいと言っているかということをご皆さんに考えてほしいし、これ以上言いませんけれどもね。皆さんの総意に従いますけれども。

○吉田（緑）委員

この剤を遠巻きに見ますと、最後に書いてありますけれども、いずれの国も既に評価をしております、EPAの評価書の52分の21頁で、この試験がテクニカルにリクワイヤードされているのか、イエスかイエスではないかとか、サティスファイドはどうかという一覧表がありますけれども、一応EPAは全てイエスと。だから、食安委もこういうものがあるといいのかもしれないですけれども、どこの国においても同じ試験が提出されてきて、それにおいて特に追加の係数などを掛けられているのは、どうもこのディベロップメンタルスタディーに関して、この剤についてはない。全てとは言いませんけれども、この剤についてはEPAもEFSAもカナダも、先日行われたJMPRにおいても強制経口だということで追加はされていないというのが現状だと考えております。

○横山課長補佐

一つよろしいでしょうか。まず問題となるのが、奇形を検出するために強制経口投与できっちり毎日同じ量を投与するべきという点がまず論点かと思えます。それで、評価書の記載の御提案なのですけれども、まず催奇形性については、ガイドラインに示されている投与方法の強制経口投与ではなかったもので、こういう点について検討されて、この試験の範囲のものだけで判断した、この範囲ならば奇形は出ていないという判断をしたということをごまず評価書に何らか記載していただいて、その上で母動物の毒性ですね。そちらについては一般毒性の先生方の御意見もあるかと思えますので、切り分けて御検討いただくのはいかがでしょうかと思ひまして、いかがでしょうか。

○納屋座長代理

横山さんの御意見に賛成します。ですから、ラットとウサギの催奇性試験のところには、そういうコメントをつけていただくということで結構だと思います。

それから、摂餌量がポイントとなってADIの根拠となるのであれば、より長い試験を選んだという説明をつけられるのが一番いいのかなと思ひます。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生と八田先生もその形でよろしいでしょうか。

○藤井専門委員

はい。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、ようやく形として納得いただけたと思いますので、ADIの設定自体は案1という形になりますかね。記載ぶりなどは考えていただくとしても。

これはまだ説明していないですね。食品健康影響評価の部分、説明をお願いします。

○横山課長補佐

すみません。その前に今、申し上げた発生毒性の判断については、発生毒性のパートにラットとウサギをまとめた形で一文考えて、先生方に御確認いただくということによろしいでしょうか。

○小野座長

お願いします。一文考えて生殖の担当の先生方に御確認してください。

遺伝毒性のところは特に新しい部分はないですね。

○横山課長補佐

その上で、発生毒性試験の51ページからあります先生方の御意見のうち、2つ目のボックスですね。急性参照用量のエンドポイントの話ですとか、こういったものは後回しになっていましたので、念のため御確認いただいてもよろしいでしょうか。1つ目は摂餌量減少の話ですので、こちらはもう解決済みということかと思うのですけれども。

○小野座長

2つ目のボックスですか。ARfD設定のエンドポイントとしませんでしたと。八田先生と藤井先生、同意しますということで、これはもう前回同意されているのではないですか。

○横山課長補佐

前回は投与方法の問題を先に解決すべしということで議論されていなかったので、前回いただいたコメントのまま掲載しています。

○小野座長

わかりました。

この剤は、一応事務局案ではARfDの設定は必要なしという形になっていますが、この発生毒性で認められた摂餌量の減少については、設定のエンドポイントとしませんでしたという事務局案で、八田先生、藤井先生、御同意ということで、これでよろしいでしょうか。

納屋先生もこれでよろしいでしょうか。

○納屋座長代理



いつも私が言っていることなので、ここだけ変なことを言うのは不整合となりますので、同意いたします。

○小野座長

ありがとうございます。

では、そのようにということで。

この先の部分の説明をお願いします。

○町野専門職

それでは、51ページ、遺伝毒性は審議済みですので、食品健康影響評価のほう、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。

4行目からは動物体内運命試験の結果を記載しておりまして、みられた代謝物等を記載しております。

10行目から畜産物のデータ、結果について記載しております。可食部において10%TRRを超える代謝物としてB、E、H/W、K、N及びUが認められたと記載しております。

その下、13行目からは植物体内運命試験の結果を記載しておりまして、10%TRRを超える代謝物としてMが認められたという結果でございます。

16行目からは、作物残留試験の結果、記載しておりまして、フェンピコキサミドと代謝物Cを分析対象化合物としております。それぞれ最大値はいずれも小麦のわらの16.8及び0.530 mg/kgであったということでございます。可食部においてはフェンピコキサミド及び代謝物Cの最大残留値は、いずれも小麦の玄麦の0.361及び0.011 mg/kgであったと記載しております。

21行目からは、畜産物残留試験の結果を記載しておりまして、脂肪と腎臓にそれぞれ認められております。代謝物C、代謝物Nが認められております。親化合物のフェンピコキサミドにつきましては、全ての試料で検出限界未満であったという結果でございます。

25行目からは、各種の毒性試験の結果でございます。こちら、投与による影響としまして、主に体重、肝臓、案として甲状腺及び腎臓と記載しておりまして、神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、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。こちらは前回の審議のときに小野先生からコメントをいただいております。甲状腺への影響は混在物による影響の可能性も疑われるということであればということですが、今回毒性とされるということでしたので、記載するのがよろしいのかと思いますが、確認のほうをお願いいたします。

32行目からは、暴露評価対象物質の内容でございます。結果として10%TRRを超える代謝物としては、植物でM、畜産物の可食部でB、E、H/W、K、N、Uが認められております。代謝物E、Nにつきましてはラットにおいて認められまして、代謝物B、H/W、K及びUはラットで認められておりませんが、畜産動物を用いた体内運命試験において残留量はいずれも0.01 µg/g以下と僅かであった旨、それから、代謝物Mにつきましてはラットにおいて認められておりませんが、成熟キャベツ全体以外の試料及び植物では10%TRR未満で

あったということで、以上のことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をフェンピコキサミドと設定する案としておりました。

こちらにつきまして、【事務局より】で代謝物Mについて伺っておりました。中山先生からは、代謝物Mはラットにおいて認められなかったが、ヤギの代謝物において認められた旨を追記してはどうかということで、2行目のところですね。「ヤギにおいて認められ」というのを追記いただいておりますが、畜産動物の結果を記載するのがよいのか、確認のほどお願いいたします。

無毒性量につきましては、先ほど案1ということでしたので、9行目からのところ、案1でございます。得られた無毒性量としましては、61ページからの表61に記載しております。最小値としましては、マウスを用いました18か月間の発がん性の試験、62ページの中ほどにある試験でございますけれども、無毒性量は32.1というのが最小になっております。一方で、ラットを用いた2年間の慢性毒性試験、先ほど無毒性量が設定できなかった試験としまして、61ページの上から3つ目の試験、最小毒性量101 mg/kg体重/日というものが得られております。こちらのみられた所見の程度を考へまして、この最小毒性量を根拠にADIを設定する場合の追加係数は3が適当であると考えまして、ADIはその場合0.33 mg/kgと算出されるということで、マウスを用いた18か月間の発がん性のものの無毒性量で根拠とした場合の値0.32と同程度でして、こちら、ADIを0.32と設定しても安全性は担保されるものと考えられたという記載としております。

以上から、ADIは0.32とする案としております。

ARfDにつきましては、58ページの2行目からに記載してございまして、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、ARfDを設定する必要がないと判断したという記載をしてございます。

説明は以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価の部分です。26行目、27行目に甲状腺のラットの慢性毒性、先ほど議論した部分ですね。混在物による影響の可能性もあるということであれば、主な毒性に入れないほうがよいと私はコメントしましたが、毒性としてとるということにしましたので、ここは記載はそのままでもよろしいかと思っております。

56ページの2行目「ヤギにおいて認められ」という部分ですね。事務局、これは通常は畜産物は書かないのでしたか。

○横山課長補佐

畜産動物の記載は、55ページの33行目から畜産動物の可食部でどの代謝物が認められたかというような内容を記載してございまして、主には10%TRRを超えるものについて記載しております。代謝物Mは家畜の可食部では認められていませんので、一般的にはこのような記載はしません。

○小野座長

そうですか。そうしたら、中山先生は本日お休みですので、その点を伝えて御確認ください。よろしくをお願いします。

それから、ADIの部分ですね。その下、10行目からです。先ほどの議論から事務局案でいえば案1相当でよろしいかなということでしたので、この文章で先生方、よろしいでしょうか。修文等がもしありましたら。

○納屋座長代理

修文ではありませんが、参考のために事務局にお尋ねします。この試験のADIの根拠となったマウスの発がん性試験に用いられた原体の純度について調整しなくていいという考え方でよろしいのですね。

○横山課長補佐

それは検体摂取量を計算するときには有効成分の量に換算しているかと思うのですけれども、そこを確認することで、いかがですか。

○納屋座長代理

してあればいいです。結構です。お任せします。

○小野座長

では、事務局で確認をお願いします。

ARfDに関しては、この剤については設定は不要という結論で、先生方、よろしいですね。

それでは、時間がかかりましたが、本剤については、本日の審議を踏まえ、フェンピコキサミドの一日摂取許容量につきましては、マウスを用いた18か月発がん性試験の無毒性量である32.1 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.32 mg/kg体重/日、ARfDに関しましては、単回経口投与により生じる可能性のある毒性影響は認められなかったということから、設定は必要なしということにしたいと思います。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、検体摂取量について、純度で補正したかどうかという点、数字に関係しますので、まず確認いたします。

評価書の修正については、修正したものをもう一度先生方に御確認をお願いしたいと思いますので、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。

純度換算されていない場合は全体を通して数字が変わってくるということですかね。

○横山課長補佐

そこも含めて確認します。

○小野座長

よろしく申し上げます。

ということで、本剤に関しましては、そのように今後進めさせていただきたいと思いません。

ちょっとお疲れだと思しますので、10分ほど休憩をとりたいと思いません。

(休 憩)

○小野座長

よろしいでしょうか。後半を始めたいと思いません。

それでは、後半は農薬（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せん。

経緯を含め、事務局より説明をお願いいたします。

○山本専門職

御説明いたします。イミノクタジンにつきましては、厚生労働省のほうで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、塩違いのもの、酢酸塩とアルベシル酸塩が登録されておまして、両方について抄録が提出されているものでございます。以前、酢酸塩、アルベシル酸塩の両方の評価書案について御審議いただいているものでございまして、まず、酢酸塩のほうから御説明させていただければと思いませんので、資料2の中のイミノクタジン酢酸塩と表紙に記載しているものを御用意いただければと思いません。

経緯につきましては、表紙の【事務局より】に記載がございましてけれども、平成22年に評価第三部会で御審議いただいておりますので、その際に要求事項が出されておりました。そちらについての回答が提出されましたので、御審議をお願いするものでございます。

追加された試験につきましては、下のところに記載がございまして、そちらについても御説明させていただければと思っております。

では、剤の概要について、13ページをお願いいたします。構造式は24行目に記載のものです。

動物体内運命試験につきましては、16ページから代謝の記載がございまして、17ページの部分、【事務局より】といたしまして、代謝の試験について、尿中代謝物について、今回提出された報告書に基づき修文をいたしておりますので、こちらにつきましては、杉原先生から、6行目、7行目にかけて、代謝経路の部分の代謝物Dの生成過程の修正をいただいております。グアニジノ基の炭素にシステインが結合し、解離したアミジン部分が閉環したものと推定されますということで、代謝物のところ、「イミノクタジンのアミジンが解離後生じた」と修文をいただいております。

また、19ページ、15行目からの胆汁中排泄試験でございまして、20ページのところ、追加資料要求事項が出されておまして、イミノクタジンの体内からの消失についての考察が求められておりました。

回答が提出されておりました、永田先生から回答確認時に回答の受け入れ可能ということでコメントをいただいております。

また、杉原先生からは、回答を踏まえまして、19ページの胆汁中排泄の部分の記載につきまして、腸管からの排泄が示唆されたという回答がございましたので、その旨を21行目、22行目のところに追記いただいております。また、標識体による差がなかったという部分に「イミノクタジン及び未開裂代謝物が主成分と考えられた」という部分も記載いただいております。

動物体内運命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。

17ページの代謝の試験ですね。杉原先生に修文いただきましたが、これでよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

19ページの胆汁排泄試験のほうで、追加資料の要求が出されていて、回答が得られて、永田先生からは納得いくものですというコメントをいただいております。杉原先生もコメントをいただけたらと思います。

○杉原専門委員

結構でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、その先、植物体内運命試験の説明をお願いします。

○山本専門職

植物体内運命試験全体につきまして、中山先生から意見はありませんとコメントをいただいております。

21ページをお願いいたします。植物体内運命試験につきまして、以前御審議いただいた際には、イヌリンゴと水稻の試験が提出されておりました。こちらについて、主要代謝物が未同定ということで、化学構造を明らかにするよう追加資料要求事項が出されておりました。

回答といたしましては、分析資料が残っていなかったということで、新しくりんごの代謝運命試験を実施したというものでございます。その結果、主要代謝物として代謝物Kというものが同定されております。以前提出されておりましたイヌリンゴと水稻の試験で未同定だった代謝物につきましても、分子量等が同様であったことから代謝物Kと推定されるという回答がございました。こちらにつきまして、回答確認時に田村先生から了解のコ

メントをいただいております、その回答に基づきまして、水稻、イヌリンゴの試験中の代謝物に係る記載を修正いたしております。

また、新しく提出されたりんごの代謝試験につきましても、評価書案中に追記しております。

また、25ページをお願いいたします。追加資料要求事項4といたしまして、イミノクタジン酢酸塩とアルベシル酸塩で生成物が違うのではないかという指摘がありまして、考察を求められておりましたが、こちらについても先ほどの代謝物の同定の誤りによるものということでございまして、今回、新たに代謝物Kということで推定されましたので、代謝物Kは酢酸塩、アルベシル酸塩とも検出されているということで回答が提出されておりました。田村先生から回答確認時に差がないということで了解しましたといただいております。

28ページをお願いいたします。6行目からイミノクタジン酢酸塩の植物における主要代謝経路の記載についてでございますが、腰岡先生から、代謝物Kの由来が、植物による代謝物でなく、植物表面における光分解物が植物体に吸収された可能性があることについて記載がないということで御指摘をいただいております。7行目からの部分「代謝物Kは、その多くが葉及び果実の表面洗浄液中に検出されたことから、植物体表面においてイミノクタジンが光化学反応によって生成したものと考えられた」という部分を追記する案としているのですが、記載についてどのようにするのがよろしいか御検討いただければと思います。

土壌中運命試験から土壌残留試験については審議済みでして、コメント等はいただいております。

また、31ページをお願いいたします。作物等残留試験でございます。今回、一部試験が追加されておまして、イミノクタジン及び代謝物Kを分析化合物とした作物残留試験が追加されておりましたので、そちらについて追記をしております。

32ページ、後作物残留試験について、追加資料要求事項として、もし定量限界を下げたような試験があれば提出することというのが出されておりましたが、実施されていないという回答でございまして、回答を確認し、田村先生より了解のコメントをいただいております。

植物体内運命試験から環境にかけて、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。

追加された試験というのは26ページのりんごの試験ということでよろしいですね。ありがとうございます。それで、主要代謝物がKであるということで、そのKについての記載、腰岡先生から28ページにコメントをいただいております、事務局のほうで記載が追記されておりますが、腰岡先生、これでよろしいでしょうか。

○腰岡専門委員

よくわからないというか、何でかというのと、要するに、環境中試験でKの存在が全く出ていないので、ここでそれを書いていいものがどうかというのがよくわからない。構造から見るとホルミル化が起こっているの、私は見たことがないのですけれども、植物の中で起こらないこともないかと思えるので、ここら辺はどうしたらいいのですかね。ただ単に10%TRR、結構な量が出ているものですから、代謝物とはっきり言っていいのかどうかもわからないし、光分解物とはっきり言えるのかというところもちゃんと確認されていないもので。

○小野座長

これは光分解試験では検出されていないのですか。

○腰岡専門委員

されていないのですよね。

○山本専門職

水中運命試験等ではないのですけれども、25ページを御覧いただければと思います。イヌリンゴの試験として提出されたもののうちの一部に、ビーカーに標識体のイミノクタジン酢酸塩を加えて風乾して薄膜としてランプを照射した光分解試験が実施されておりまして、こちらで代謝物Kと推定される化合物が検出されているという試験はございます。

○腰岡専門委員

わかりました。では、たぶん光分解物ですね。ホルミル化が起こらないこともないのですけれども、起こったとしたら植物体内では非常に珍しいのではないかと。その後、構造がまたもとへ戻るといふか、ホルミル基の転移が起こる可能性もあるのであれば植物の中であっても不思議はないのですけれども、今まで私はこういう反応を見たことがないものから何とも言えないので、光分解物で明らかにしているものから、りんごの表面上で分解されて、そのようなものになったのではないかと推定されるぐらいしか言いようがないですね。

○小野座長

わかりました。

そういう場合も代謝物と言うのですか。

○腰岡専門委員

言わないですね。

○横山課長補佐

植物で認められたものについては、全体的に結局植物なので代謝物という整理もあるのですけれども、「代謝物/分解物」みたいな書き方でもよろしければそのようにしたいと思います。

○小野座長

どうですか。

○腰岡専門委員

そうですね。確実に代謝物でないのかと言われると、そこもわからないものですから、そう書いておいてもらったほうがいいのかもわからないですね。

○小野座長

ありがとうございます。

ということですので、光分解物として生成するのは、どうやら明らかだということですね。代謝で生成するかどうかはちょっとわからない部分もあるということだと思いますので、もし書きようがあれば「代謝物/分解物」のような形がよろしいかと思います。

○腰岡専門委員

その後、ちょっと中山さんと話したのですけれども、最終的にはその化合物もちゃんと毒性評価されているので、代謝物は別として、ここの評価という意味では問題がないと。

○小野座長

ありがとうございます。生成過程はわからない部分があるけれども、評価はできているということですね。ありがとうございます。

それから、その他の部分は、先生、コメントは特によろしいでしょうか。

○腰岡専門委員

はい。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、これで残留試験まで終了しましたので、その先、一般薬理試験以降の説明をお願いいたします。

○山本専門職

33ページをお願いいたします。毒性試験について、記載ぶりに関する御説明を記載しておりまして、小野先生から了解のコメントをいただいております。

一般薬理試験につきまして、35ページのところのボックスなのですが、前回御審議の際に、納屋先生から精巢毒性試験のメカニズム試験として実施された輸精管平滑筋に対する作用について、この一般薬理の表でも記載する必要がありますということでコメントをいただいております、表18の中、34ページの下の方なのですが、追記をしております。

35ページから、急性毒性試験でございます。こちらは38ページのところ、追加資料要求事項が出されておまして、37ページの下の部分、経皮の試験がございますけれども、SDラットの今、見え消しで削除になっている試験につきまして、経口毒性より低いこと、またWistarラットの結果と大きく違うことが指摘されまして、差がみられた理由について考察するよう求められておりました。

回答といたしましては、経皮の試験、表の中、下2つですけれども、新たに2試験経皮で実施されまして、もともと提出されていた試験のほうが試験方法が不適切であったためにこのような差が生じたものであるという回答でございまして、新しく提出されたほうの



試験につきましては、LD<sub>50</sub>が826 mg/kg体重超という結果でございました。

回答を踏まえまして、もともと提出されていた試験を削除した上で新しく提出された試験を追記する案としておりまして、先生方から御同意のコメントをいただいております。

また、39ページのボックスの中、美谷島先生から新たに提出された試験について、有効成分換算値になっているということを御指摘いただきまして、有効成分換算になっているのは2試験のみが該当するということでしょうかと御質問をいただいております。こちらの試験につきましては、水溶液として被験物質が入手されておりまして、純度が40%程度というものでございましたので、有効成分換算されておりまして、そのほかに、経口毒性試験の一部と吸入毒性試験についても同様に水溶液として被験物質が入手されておりまして、有効成分換算された値となっておりますので、脚注をそのように38ページの下のところを修正いたしております。御確認いただければと思います。

39ページの下の部分からですが、代謝物Kを用いた急性毒性試験が新たに提出されておりまして、そちらを追記しております。経口のLD<sub>50</sub>は50~300という結果でございました。

亜急性の前まで、以上でございます。よろしく願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

前回審議のときに、精巢毒性のメカニズム検討の試験について、これも薬理試験に記載したほうが良いということで納屋先生からコメントをいただいておりますが、これでよろしいでしょうか。

○納屋座長代理

結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

それから、急性毒性試験についてですが、前回提出されたものでは経皮のLD<sub>50</sub>が非常に低いものがあったということで追加要求が出されて、再試験をしたところ、前回提出された試験に問題があったということで、高木先生、これでよろしいでしょうか。

○高木専門委員

結構です。

○小野座長

前回記載されていたものは削除ということで、美谷島先生もこれでよろしいですか。

○美谷島座長代理

よろしいかと思っております。

○小野座長

あと、美谷島先生から有効成分換算値ではないかという部分、今の説明でよろしいでしょうか。

○美谷島座長代理

明確になりましたということで理解しました。

○小野座長

三枝先生も特にコメントはないですか。ありがとうございます。

それでは、先に進んでください。

○山本専門職

41ページをお願いいたします。反復試験につきまして、一番上の【事務局より】といたしまして、投与初期に認められた体重増加抑制について、混餌投与のものにつきましてはARfDのエンドポイントとしないということで御意見を伺っております、先生から御同意のコメントをいただいております。

また、1行目のところから亜急性毒性試験のラットの試験でございます。こちらは追加資料要求事項といたしまして、慢性腎症の所見の内容の確認がなされておりました、回答が提出されております。

回答を踏まえまして、回答確認時、三枝先生から「慢性腎症」については「尿細管内の蛋白円柱や上皮変性」というふうに所見名を御修正いただいております、評価書内、そのように修正しております。御確認いただければと思います。

また、三枝先生から、この試験につきまして、参考資料とするよう御提案をいただいております。参考資料とする案で先生方にお伺いしております。同様に、次の90日間のマウスの試験につきましても、参考資料とする案といたしております。

こちらを参考資料といたしますと、亜急性毒性試験のげっ歯類の試験の評価資料がないのですけれども、ラットを用いた2年間の併合試験が実施されておりました、投与26週に血液学的検査等が行われていることから、本剤の評価可能とする案としておりました。

先生方から御同意のコメントをいただいております、43ページのところですが、美谷島先生、小野先生から、併合試験の毒性所見の表の中で、投与26週時点のものがないので追加する必要はないですかとコメントをいただいております。こちらはみられた所見につきましては、投与52週のもの大きく変わらないかなというところと、これまでも亜急性毒性試験がない場合に、長期の試験があることで剤全体の評価を可能としていただいた剤があるかと思うのですけれども、そのときに投与の初期の所見の表を作った例があまりないかというところもございまして、扱いについて御検討いただければと思っております。

また、43ページの19行目から、イヌの亜急性毒性試験①の試験でございます。こちらにつきましても所見の確認が行われておりました、所見名を修正いたしております。

また、本試験につきましては、無毒性量が得られていないということがございまして、45ページ、用量を下げてイヌの2つ目の試験が実施されております。こちら、イヌの2つ目の試験で5 ppm投与群で精細管萎縮等が認められております。

19行目から、イヌの3つ目の試験でございます。こちらは5 ppm、10 ppm、25 ppmで実施されておりました、25 ppm投与群で精巣等の毒性が認められているというものでございました。

こちらの3つの試験につきまして、初回審議時に【事務局より】といたしまして、5 ppm雄の精巣重量減少及び精細管萎縮が2つ目の試験で各1例であること、3つ目の試験で25 ppmにおいても再現されなかったということから、イヌの亜急性毒性試験、雄の総合的なNOAELを10 ppmと判断してよいかということでお伺いしております、納屋先生から精巣毒性の部分として、所見あり、所見なしの結果ということで、5 ppmをNOAELとしたらよいのではないかとコメントをいただいております。

また、今回、三枝先生、高木先生から、NOAEL 5 ppmが妥当と考えますといただいております、三枝先生からは、亜急性精巣毒性のLOAELが5~10 ppmと考えられますとコメントをいただいております。

また、小野先生からは、3つ目の試験につきまして、最低用量を2つ目の試験の最低用量と同じでなぜ実施したのか理解しかねますというコメントをいただいております。

また、美谷島先生からは、10 ppm投与群の精巣所見について、軽度な変化で精巣重量にも明らかな差がないことから、毒性と判断しないという点について理解しました。また、90日間の1つ目の試験では軽度1例のみですが、100 ppmから影響ととっていますが、この群は顕著な重量減少も伴っており、こちらは変化として取り上げられていることも確認しましたとされております。

佐藤先生からは【事務局より】として精巣毒性のNOAELを10 ppmとする案としておりまして、そちらについて了解しましたというコメントをいただいております。

また、こちらの精巣毒性につきましては、前回審議の際に、追加資料要求事項7といたしまして、認められた精巣病変の程度の写真の提出が求められておりまして、写真が提出されております。

また、【事務局より】といたしまして、48ページに精巣の所見の発生例数等、精巣重量については49ページにまとめた表を御用意しております。どこから毒性ととるのがよろしいかというところを御審議いただければと思います。

また、49ページをお願いいたします。今回追加された試験でございます。代謝物Kを用いて28日間亜急性毒性試験が実施されております、結果といたしましては、体重600 ppm投与群の雌で体重増加抑制、摂餌量減少が認められ、雄ではいずれの投与群でも毒性影響は認められなかったというものでございました。

亜急性毒性試験につきまして、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。

1つずついきたいと思っております。まず最初に41ページのラットの90日間試験ですね。こちらは以前提出された時点では慢性腎症となっていたものについて所見を確認するということ、所見名を変更していただきましたが、三枝先生、これでよろしいでしょうか。

○三枝専門参考人

回答を見て、写真もあったので、これでよろしいかと思っております。

○小野座長

ありがとうございます。

それから、所見の発生例数の詳細は不明であるという試験ということで、参考資料という形でと。

○三枝専門参考人

定性的なものはわかっているけれども、どれだけ出たかというデータがないので、これは評価するのに不足かなと感じました。

○小野座長

ありがとうございます。

佐藤先生からも御同意いただいています。美谷島先生と私も基本的にこの判断は同意ですが、その場合、長期の試験で26週の所見もとられていると事務局のほうで記載がありましたので、その表も必要ではないかというコメントをしましたところ、52週と26週はほとんど所見が変わらなかったということで、あえて表は作っていないということですが、美谷島先生、よろしいですか。

○美谷島座長代理

表をあえてつくる必要はないということは理解できます。ただ、そこでしっかり26週のときに見たのだよと、ここは参考扱いになってしまうので、そこで一回ちゃんと見ているということを一文入れたほうがいいのかと感じて、このようなコメントをいたしました。

○小野座長

併合試験のところは、最初の記載に投与26週、52週に中間と殺でと書いてあるので、よく見ればわかるという形でよろしいのではないかと思います。

次の試験、90日間のマウスの試験ですが、こちらも定性的なデータしかないということで参考資料ということでよろしいかと思います。

次のイヌの試験が①、②、③と実施されておりまして、最初に①の試験では、これも腎症となっていたものについて所見の確認が行われて、具体的な所見名が記載されています。三枝先生、これはこれでよろしいでしょうか。

○三枝専門参考人

回答に従って、こういうふうに訂正させていただきました。

○小野座長

ありがとうございます。

①の試験でもそうですけれども、精巣への影響が認められたということで、①の試験で無毒性量が得られなかったということで②の試験で、より下の5 ppm、10 ppmを使って試験を実施したところ、改めて無毒性量が得られなかったということで、③の試験で今度は雄だけです。雄だけ無毒性量が得られなかったので、③の試験でなぜか同じ投与量の5 ppm、10 ppmと25 ppmの試験が実施されて、③の試験では10 ppm、5 ppmは影響はなかったという、そんな結果が得られていて、無毒性量はいかがいいたしましたかという部分

で、初回審議の際には納屋先生から、この場合は**5 ppm**がよろし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、納屋先生、コメントをいただいておりますでしょうか。

○納屋座長代理

9年前のことなのでよくは覚えておりませんが、そうだったのだらうと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

この参考として、48ページに①の試験、②の試験、③の試験、さらには慢性毒性試験で認められた精巣への影響、精細管萎縮だとか、そういった部分の匹数をまとめていただいておりますが、これは試験間での差という部分はどうしてもイヌの試験ですので匹数が限られている部分もありまして、試験間で若干ばらつく部分があるのかなという気がしますが、高木先生、どうでしょうか。これは無毒性量を総合的に判断した場合。

○高木専門委員

試験間でばらついてはいますが、総合的に判断して、私は**5 ppm**をNOAELと取りました。

○小野座長

ありがとうございます。

美谷島先生はどうですか。

○美谷島座長代理

もちろん**5 ppm**からとることも理解できるのですが、イヌの毒性試験で精巣毒性、こういうものが出てくるのが多くて、やはりマージナルな用量とよく表現するのですが、出たり出なかったりするところが**5**だったり**10**だったりというところにあるのかなということで、明らかな変化は**25 ppm**というのは間違いないと思うのですが、例数だけで写真も含めて判断したときに、そこまではっきり言えるかなというところで**10 ppm**がNOAELでもいいのではないかと私は考えました。

○小野座長

ありがとうございます。

三枝先生はどうでしょうか。

○三枝専門参考人

私は48ページにまとめていただいた表の中で、90日間亜急性毒性の②のところ、**10 ppm**で形成不全が1匹にみられたり、多核巨細胞があつたりというこの所見に注目して、1匹ではありますけれども、ターゲットが精巣ということで、これは無視できないのではないかと、私は**5 ppm**のほうがよろしいかと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

私も90日の部分もありますけれども、慢性試験で**10 ppm**になると、これも1例ですが、精細管萎縮が軽度のものがみられますので、ここは**5 ppm**が総合的に判断した場合はよろ

しいのではないかという気がしますが、納屋先生はどうでしょうか。5 ppmと当時言っていたのですね。

○納屋座長代理

今も5 ppmだと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

美谷島先生、どうでしょう。

○美谷島座長代理

その所見の毒性としての捉え方は理解できますので、5 ppmであれば、それは理解いたします。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、総合的な判断として、雄の無毒性量は5 ppmという形で記載、今の事務局で記載してもらったものでよろしいかと思いますが、それにしたいと思います。

次は、代謝物Kの28日間試験が追加されていますが、こちらについてはいずれの先生方からもコメントをいただいていませんので、特によろしいかと思いますが。

その先、説明をお願いします。

○山本専門職

49ページから慢性毒性及び発がん性試験でございます。1つ目のイヌの試験でございますが、まず、無毒性量につきましては、先ほど御議論いただきました精巢の毒性につきまして、51ページのところ、NOAELを5 ppmとするところの御意見をいただいております。

また、その下、51ページ、5行目のボックスのところですが、腎症の所見につきまして追加資料要求事項が出されておりました、追加資料要求事項6-③といたしまして、イヌの垂急性毒性試験で腎症が認められているのに対して、慢性毒性試験で認められなかったことについての考察が求められておりました。こちら、再観察が行われまして、その結果、1年間投与試験でも25 ppm群で“Nephropathy”が発生していたということで、25 ppmの毒性所見とするよう三枝先生から御指摘をいただきまして、毒性所見とするように修正しております。こちらにつきまして、先生方から御同意のコメントをいただいております。

52ページの一番下から、ラットの併合性試験でございます。出されておりました追加資料要求事項が54ページの下から記載がございまして、認められた腎臓の病変の写真を提出することということでございます。

一部の病変につきましては写真が添付されているということで回答がございまして、三枝先生から写真を御確認いただいております。

また、その下、追加資料要求事項8といたしまして、病理所見の「副腎腫大・肥大」、

「上皮小体腫大・肥大」について、病態の確認、用語の整理が求められておりました。

回答といたしまして、腫大と肥大が一括集計されていたので、内訳について提出されておりました、三枝先生から回答確認時に、これらを一括するのが妥当と考えますということで、組織学的裏づけがあるので、表から肉眼所見を削除するよう御指摘をいただきました、評価書案を修正いたしております。御確認いただければと思います。

55ページ、2行目からのボックス、追加資料要求事項9ですが、副腎褐色細胞腫の発生メカニズムについての説明可能なデータを提出することと出されておりました。

回答といたしまして、ラットの副腎褐色細胞腫発生の機序検討試験を新たに実施したということで提出されております。ただ、種々の検討試験が実施されておりますが、発生機序の特定には至らなかったという回答でございました。

三枝先生から、申請者の考察にあります根拠は不十分ですが、剤の評価には影響しないと思いますとコメントをいただいております。

こちら、提出されたラット副腎褐色細胞腫発生機序検討試験について、評価書案に追記いたしております、先生方から御了解のコメントをいただいております。

56ページ、2行目から、マウスの発がん性試験でございます。追加資料要求事項といたしまして、57ページ、下の6-⑤、腎臓の病変の写真の提出が求められておりました、こちらにつきましても一部の写真が提出されまして、三枝先生から回答確認時に回答を受容しますといただいております。

また、追加資料要求事項10で、病理所見について、病態の確認、用語の整理を行うことということで、回答が提出されておりました、三枝先生から、肉眼所見で腫大と肥大は区別不可能ということで、肉眼所見について、評価書案の表から削除するよう御指摘をいただいております、表36を修正いたしております。こちらも御確認いただければと思います。

長期の試験につきましては、以上でございます。よろしく願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

1つずつ行きたいと思います。まずイヌの1年間の試験ですが、先ほどの議論で無毒性量を総合的に5 ppmということで、10 ppmの精細管の萎縮を毒性所見とするという案になりましたので、50ページの下側の表と文章にしたいと思います。

51ページのほう、初回審議時の納屋先生からのコメントは今の部分ですので、よろしいかと思っております。

その下の追加要求事項6-③というところですね。腎症について、イヌの90日で認められているのに1年では認められていないのはなぜか考察せよというコメントを以前したところ、再検査をしたら認められていたということで、この部分、三枝先生、コメントをいただけたらと思います。

○三枝専門参考人

これは写真を提出していただいて、それで確認いたしました。所見はあったと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

では、所見があったということで、表31の記載でよろしいですね。

(2) ラットの併合試験ですね。こちらも追加要求事項ということで、腎臓の病変の写真提出すること。それから、副腎の所見についても、こちらも写真の提出を求めたのですかね。三枝先生、コメントをいただけたらと思います。

○三枝専門参考人

細かいことはよく覚えていないのですが、見たときは納得できたので、こういう回答をしました。ただ、メカニズムは皆さんよく御存知のように、そんなに簡単にわかるものではないので、色々言っていましたけれども、意見として伺っただけです。

○小野座長

ありがとうございます。

メカニズム試験については、評価書案のほうに記載を追加されていますが、実際には明確にはなっていない部分もあるけれども、評価上は問題ないだろうということですね。ありがとうございます。

(3) のマウス2年間の発がん性試験ですね。こちらも腎臓の所見について写真の提出を求めて、肉眼所見は記載を削除するという形だと思いますが、三枝先生、こちらコメントをいただけたらと思います。

○三枝専門参考人

これも写真を確認した上で、ただ、肉眼所見は組織所見で裏打ちされるので、曖昧な表現よりは削除したほうがいいのではないかと考えました。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、肉眼所見を削除した上で組織所見は確認したということで、ほかの先生方、特にコメント等がありますか。高木先生、よろしいですか。

○高木専門委員

はい。

○小野座長

美谷島先生は。

○美谷島座長代理

大丈夫です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、先に進みたいと思います。生殖発生毒性の部分、説明をお願いします。

○山本専門職



58ページから生殖発生試験でございます。こちら、59ページの2世代繁殖試験（ラット）の今②としている試験が前回提出されておりました、こちらについて、61ページのところ、追加資料要求事項といたしまして、提出されていた試験が2用量しか設けられていないということから、繁殖試験を実施することということで、新たに繁殖試験が実施されております。

こちらを58ページから、2世代繁殖試験の1つ目の試験として追記しております、結果といたしましては、親動物で100 ppm投与群の雄で精管の上皮細胞変性/再生等が、雌で遠位尿細管細胞肥大等が認められ、児動物ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったというもの。また、繁殖に関しましては、100 ppm投与群で受胎率低下が認められたという結果でございます。

61ページから、発生毒性試験（ラット）の試験でございます。こちらの試験につきましては、62ページのところ、追加資料要求事項12が出されておりました、10 mg/kg投与群で母動物に影響が認められないにもかかわらず、胎児死亡率が上昇していることから、胎児毒性について考察するよう求められておりました。

こちらにつきまして、予備試験の結果を踏まえまして回答が提出されております。回答といたしましては、予備試験では62ページの真ん中の表のところですが、10 mg/kg投与群で胎児死亡率の上昇は認められていないということですか、また、予備試験では母動物で10 mg/kgで、軽度の摂餌量減少が認められたということが回答として提出されました。

これを踏まえまして、63ページのところですが、回答確認時に納屋先生から、回答を了承しますということで、予備試験と本試験の成績を総合的に判断した回答を受け入れます、追加の試験は不要ですといただいております。

回答を踏まえまして、61ページの発生毒性試験のところ予備試験の結果を追記する案としておりました。こちらにつきまして、八田先生、藤井先生から、御了解のコメントをいただいております。

また、63ページ、【事務局より】の2つ目といたしまして、本試験で最高用量10 mg/kgでも毒性影響が認められませんが、予備試験で30 mg/kg投与群で妊娠7日に体重減少が認められることと、この剤はほかに適当なエンドポイントがないかというところで、イミノクタジンアルベシル酸塩についてはまた後で御議論いただくところかと思いますが、酢酸塩のARfDのエンドポイントとして、この試験の本試験と予備試験から10 mg/kgをARfDのNOAELとする案としておりました。

こちらにつきまして、八田先生、藤井先生から、御同意のコメントをいただいております。

63ページ、2行目から、ウサギの発生毒性試験でございます。【事務局より】といたしまして、64ページのボックスのところ、8 mg/kg以上投与群の母動物で認められた耳温低下につきまして、前回審議時には抄録から毒性所見と御判断いただいておりますが、

今回、報告書が提出されまして、対照群でも投与初期から認められていること、また、発生例数による相関性が乏しいと考えられることから、扱いについて御検討いただきました。

先生方から毒性所見から削除するようコメントをいただきまして、本文と表中を削除するよう修正しております。御確認いただければと思います。

また、2つ目の点といたしまして、8 mg/kg以上投与群の母動物で認められた体重増加抑制及び摂餌量減少について、統計検定は実施されておりましたので、変化の程度から、発生時期が投与初期ではないと考えられましたので、影響としない案として御検討をお願いしておりました。

納屋先生、八田先生から、事務局案でよいという御意見をいただきまして、藤井先生からは、12 mg/kg投与群で瀕死/死亡及び流産が認められていて、こちら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も含めて評価すると、ARfDのエンドポイントになる可能性はないでしょうかとコメントをいただきしております。

こちらの体重と摂餌量につきましては、机上配布資料1-2に報告書の抜粋を用意しております。一番最後のページ、下の番号で行きますと45ページのところを御覧いただきますと、最高用量群の体重の個体別表でございますけれども、平均が出されておりましたのが上のほうの妊娠29日に生存胎児が得られたものということでまとめられておまして、その下、流産の個体ですとか切迫と殺の個体、死亡の個体というのは、下のほうに記載がございまして、こちらを御覧いただきますと、流産等の個体では投与6~8日のほうで減少している個体も多いかということで御指摘をいただいたものかと思っております。こちらをあわせて御覧いただいて、御確認いただければと思っております。

評価書案にお戻りいただきまして、発生毒性試験（ウサギ）②の試験、65ページに記載がございまして、こちらは審議済みの試験でございまして、最高用量で毒性影響が認められず、参考資料とする案としております。

生殖発生毒性につきましては、以上でございます。よろしく願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

最初に（1）の2世代繁殖試験ですね。こちらはもともと提出されていた（2）の繁殖試験が2用量でしかないという指摘に対して、新たに実施されたということですが、この試験に関しては何かコメントはありますかでしょうか。

納屋先生。

○納屋座長代理

3用量でやってくださいねとお願いして、やっていただいて、用量に相関した変化が出ておりますので、やっていただいてよかったなと思っております。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生、何かコメントはありますでしょうか。

○藤井専門委員

特にコメントはございません。

○小野座長

八田先生、よろしいですか。

○八田専門委員

はい。

○小野座長

それでは、よろしいかと思えます。

今度は（3）の発生毒性試験に関してです。こちらはもともと実施された試験で、10 mg/kg体重では母動物に影響がないのかかわらず、胎児死亡率が上昇しているということに関して予備試験の結果と総合的に判断した考察が提出されておりますが、これについて納屋先生、コメントをお願いいたします。

○納屋座長代理

本試験だけではなかなか説明が難しいので、予備試験も含めて総合的に考察をしていたわけですね。それが科学的に見て納得できるものだとということで、了承いたしました。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、評価書案にも予備試験の結果を詳しく記載いただいておりますが、このような感じでよろしいでしょうか。

○納屋座長代理

結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

それから、本試験に関しては、63ページの真ん中より下あたりの【事務局より】ということで、修文は今、よろしいということですが、ARfDのエンドポイントとして、30 mg/kgで体重減少が認められるので、それをエンドポイントとして10 mg/kgとしたということに関して、八田先生と藤井先生は同意ですということで、納屋先生はどうでしょうか。

○納屋座長代理

私も同意しております。よろしく申し上げます。

○小野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、特にコメントはよろしいですね。

次、（4）のウサギの試験ですね。こちらに関しては、以前は8 mg/kgの母動物で耳温低下が認められていたものが、その後の確認で対照群でも認められるということで、毒性

所見としないということに関しては、先生方、いずれも納得ということです。

8 mg/kgの体重の母動物で認められた体重増加抑制、摂餌量減少については、変化の程度から投与初期の影響とはしませんでしたというのは、要するに、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたということだと思いたしますが、これに対して藤井先生からコメントをいただいておりますが、説明をお願いできますでしょうか。

○藤井専門委員

この12 mgの用量で死亡1、切迫と殺5、流産3で、16匹設定したうち半数以上が生存胎児が得られない用量群であって、その集計を最後まで生存した動物のみで集計していて、その体重も餌にも差がないというのが気になりまして、こういった場合はアポーションや死亡は生存している間というか、事象が起こるまでは集計に入れて評価しなければいけないのではないかと思います、実際にデータを見たところ、生存動物には異常はなかったのですけれども、死亡したものについては、先ほど体重もちょっと減少しているかなということだったのですが、摂餌量はすごく顕著に減少しているので、これを含めて集計すると何かしらの影響になる可能性があるのではないのでしょうかと思いました。

○小野座長

ありがとうございます。

摂餌量は先ほどの机上配布1-2の41ページというところですね。確かに死亡とかそちらのほうの摂餌量はがくんと下がっているのが見えますが、これは納屋先生、どうでしょう。

○納屋座長代理

私の見落としでございます。藤井先生の御意見に賛成します。

○小野座長

ありがとうございます。

八田先生はいかがでしょう。

○八田専門委員

私もそう思います。

○小野座長

ありがとうございます。

でありますと、12 mg/kgで認められた影響はARfDのエンドポイントとしてという形でお願いいたします。

○八田専門委員

これは計算をし直した表のようなものはつけなくてもいいのですかね。生き残ったものだけで表ができていて、藤井先生がおっしゃっていたように死ぬまでのところだけを見てみるとまさにARfDでして、そこが盛大にデータが違ってきているということをはっきりと出したほうが良いような気がいたしますけれども、いかがですか。いかがでしょう、納屋先生。

○納屋座長代理

座長にお任せしますが、もしも全例についてのデータをもう一回出していただくということが可能であれば、それを申請者に聞いていただくのがいいのかなと。審議はこのまま進めればよいと思うのですよ。もしも可能であればということです。

○横山課長補佐

仮に有意差がつかないとか新しい事実が出てきたら、もう一度データに沿って判断いただけるということであればそのようにいたしますが、もう判断が変わらないということでしたら、そのデータはどうしたらいいのかなと思ひまして。

○小野座長

多分、そのデータを作ったものを評価書に載せる形にはならないと思うので、判断は先生方は変わらないですね。それをまとめ直したテーブルはないですけれども、今あるテーブルで見るとARfDのエンドポイントとするということで御同意いただいたと思ひたのですけれども、八田先生、どうでしょうか。

○八田専門委員

そう思います。

○小野座長

であれば。

○八田専門委員

混乱させてすみません。

○小野座長

いえいえ。

○吉田（緑）委員

議事録に残るので議論だけお願いしたいのですけれども、この剤は激しい粘膜刺激があるのですが、酢酸ということもございいますから明らかにそうだろうというものがあるので、そういうものの強制経口を何日もしてどうかなと。そこについて、一応御議論だけはしていただいたほうがいいかなというので、よろしくお願ひいたします。

○小野座長

その辺も含めていかがでしょうか。何かコメントをいただけたら。

もともとこの今のウサギの部分はARfDととらないという事務局案でしたが、その一方、結局強制経口でやっているラットの発生毒性のものをとろうという事務局の提案もあったので、その意味ではどちらも同じことですね。ウサギのほうが強く影響としてはみられているのかなという気もしなくもないのですけれども。

○納屋座長代理

刺激性のデータを見ますと、中等度の刺激性ありと書いてありますので、今、吉田先生がおっしゃったように、このウサギの摂餌量はエンドポイントから除外したほうがいいだろうと。体重増加抑制も摂餌量に伴ったものではあろうと思ひますが、そこは悩ましいで

すね。流産だとか途中と殺をしなければいけないような状態に陥っているので、その辺をどう考えるかというところですね、吉田先生、どうでしょう。

○吉田（緑）委員

結構製剤ですけども、激しい刺激性があって、反復投与の混餌でも腸上皮化生みたいなものも起きているので、何かあるのかなと思って評価書案を見ていたので、一応。ただ、流産があるという上の量は、それが24時間単回投与で起き得るかどうかということです。これはもう既に繰り返し投与していますから、この部分は本剤はある意味ではLD<sub>50</sub>がそういう値なので設定をしなければいけない量ですから、本来、単回投与の試験が出ればもう少しクリアなことが出るのにないので、いたし方なくここということももちろんあると思うのです。これは設定すべき剤ということになりますので、申しわけありませんが、先生方が議論をした上で、でも、ここは今回はほかの試験がないわけですから使うというのは十分納得のいく御判断、どちらかということこれは保守的に見積もるしかないことになるのだと思います。

○小野座長

そういった部分を含めて、先生方、コメントをいただくとありがたいのですが、八田先生、いかがでしょうか。

○八田専門委員

私は今、おっしゃった12 mgというここを採用したらいいのではないかと考えます。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生は。

○藤井専門委員

刺激があるというのはわかりましたが、影響のない動物も半分半分ぐらい、影響がないというか、生き延びている動物もいるので、これは一緒に評価したほうがいいかなと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

納屋先生。

○納屋座長代理

12 mgは刺激による影響と検体そのものによる影響が両方あるような感じがするので、ここはポイントにしてもいいだろうということになるかと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

だから、12 mgをエンドポイントにして、ARfD用の無毒性量8 mgということですね。

○納屋座長代理

はい。

○小野座長

では、そういう形でお願いします。

それでは、その先、遺伝毒性の部分の説明をお願いします。

○山本専門職

65ページ、13行目から、遺伝毒性試験でございます。

66ページを御覧いただきますと、代謝物Kの復帰突然変異試験と *in vivo* の小核試験、遺伝子突然変異試験が追加されております。

こちらにつきまして表に追記しております、67ページの2行目からのボックスで、太田先生からは、代謝物KをAmes試験でさらにS9で代謝活性化するとTA1537株で陽性に出ています、代謝活性の条件下では陰性です。トランスジェニックマウスを用いた *in vivo* 遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験で陰性の結果が出ていますので、問題ないと考えますというコメント。

また、安井先生からは、代謝物Kについて、細菌を用いた復帰突然変異試験では+S9で陽性だが、マウスを用いた小核試験では陰性、トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験では最高用量投与で肝臓のMutant Frequencyの値が統計学的に有意差があるが、背景データの範囲内であること、平均値より低い値であること、そして、用量依存性が認められないことなどから陰性と結論づけられており、肝臓は評価書によると発がんのターゲットではないようなのでということ、また、最高用量の40 mg/kgでは、マウス1例で体重増加抑制が観察されており十分な用量で試験が行われていることなどから総合して判断して、陰性でよいと考えますとコメントをいただいております。

遺伝毒性試験につきまして、以上でございます。よろしく願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験に関しては、代謝物の試験が追加されています。コメントをいただいております太田先生、説明をお願いします。

○太田専門委員

新たに代謝物Kの遺伝毒性試験が出てきました。Amesで陽性になっていますけれども、私のコメントに書いたとおりで、これ以上はありません。

トランスジェニックマウスの試験は安井先生が御専門ですから、そちらにお任せいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

安井先生、コメントをお願いいたします。

○安井専門委員

今回、3つの新しい試験が追加されたのですけれども、3つとも詳細に適切に試験が行われたかどうかを確認しました。陰性だと確認しました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

非常に長くコメントをいただきましたが、陰性ということによろしいということですね。ありがとうございます。

それでは、Amesでは陽性でしたが、*in vivo*のトランスジェニックマウスを用いた試験が実施されて陰性であったので、特に遺伝毒性の懸念はないということによろしいかと思えます。

その先、その他の試験について説明をお願いいたします。

○山本専門職

67ページ、4行目からその他の試験でございます。

まず1つ目のラットの摘出輸精管に及ぼす影響に関する試験でございますが、こちらにつきまして、追加資料要求事項といたしまして、68ページのところで、輸精管収縮反応の抑制のみでグアナチジン類似の薬理作用を有するという推定がなされておりました、そちらについて機序検討試験が根拠に乏しいのではないかとということで、毒性発現機序について説明可能なデータを提出することということで追加資料要求事項が出されておりました。

こちらにつきまして、先ほどの推定については根拠が乏しいことから、訂正するという回答でございました。また、アルベシル酸塩のほうで薬理試験が実施されておりました、こちらについて、アルベシル酸塩のほうの評価書に追記する案としております。こちらも踏まえた回答が提出されました。

こちらについて、回答確認時に三枝先生から申請者の回答を受容しますということになっております。また、高木先生からも回答案を了承しますといただいております。

また、三枝先生から、回答確認時に68ページの8行目から9行目にかけての記載について御修文の案をいただいておりますが、今回修文不要です、もとに戻してくださいということでコメントをいただきまして、もとに戻す案としております。記載ぶりについて御確認いただければと思います。

また、68ページ、7行目のところ、美谷島先生から誤記の修正をいただきました。ありがとうございました。

次の68ページ、14行目からイヌの精巣毒性発現機序検討試験でございます。こちら、追加資料要求事項といたしまして、69ページの下のところ、精巣のノルアドレナリン免疫染色が実施されていたのですが、その染色によって細胞活性を検査したという記載がございまして、活性がこちらから測定できるのかということ。また、精巣間細胞のノルアドレナリン低下で精巣毒性が起こるとした根拠が示されていないということと、発育相の具体的な説明を求めるといふものでございました。

回答といたしまして、ノルアドレナリンの免疫染色自体は可能なのですけれども、結果は定性的であって、ノルアドレナリン活性の強弱の判定はできないと考えるという回答が



提出されております。

また、2つ目の点につきまして、投与群で染色性低下から機序について推論することはできないということも回答がございました。

発育相について、分類について回答がございました。

これらにつきまして、回答確認時、三枝先生、高木先生から回答を御了承いただく旨、コメントをいただいております。

また、こちらの回答に伴いまして、一部69ページの記載を修正しております。9行目から10行目にかけての記載でございますが、回答確認時に三枝先生から、ノルアドレナリン活性の低下がみられたという部分、削除する案を一度いただいております。今回、また三枝先生からコメントをいただきまして、染色性の低下という事実のみを記載してくださいとコメントをいただきまして、そのように修正する案としております。御確認をいただければと思います。

71ページ、2行目から、精巣毒性発現機序検討試験のまとめということで、ラットの精子肉芽腫の発現機序について、ラットの輸精管の筋収縮を抑制することが示され、発現機序は輸精管の筋収縮抑制に起因する可能性が考えられたという記載案を作成しております。

また、イヌに関して、精巣中のカテコールアミン、テストステロン濃度にイミノクタジン酢酸塩投与による影響は認められず、イヌにおける精子低形成の発現機序は性ホルモンを介した影響とは考えられなかったという記載案としております。

また、こちらの記載につきまして、ラットの部分、精子肉芽腫がみられたのが精巣上体ですとか精管ということで、事務局のほうで精巣毒性とまとめて記載してしまっていたのですが、記載ぶりについても御検討いただければと思います。失礼いたしました。

71ページ、10行目からマウスの腎毒性発現機序検討試験でございます。

こちら、②の試験と③の試験について追加資料要求事項が出されておりました。72ページのボックスのところでございますけれども、PCNA免疫染色が実施されておりますが、こちらの結果で腺腫と腺癌の鑑別の根拠とならないことから、腫瘍の発生メカニズムについて再考するようというものでございました。

こちらにつきまして、PCNA染色が尿細管の細胞増殖を調べたものだけであったという回答もございましたので、71ページの29行目からの②の部分につきましては、腺腫、腺癌の鑑別というところの記載を修正する案に事務局で修正しております。御確認いただければと思います。

また、新たに雄マウスを用いた腎臓毒性機序検討試験が提出されておりました。こちらについて追記する案としておりました。その点、美谷島先生、佐藤先生から御了解のコメントをいただいております。

73ページ、2行目から腎毒性発現機序検討試験、新たに追加された試験でございます。結果といたしましては、認められた影響が表47のとおりでございます。300 ppm投与群で近位尿細管の変性及び再生が認められております。また、100 ppm投与群でもKi-67メッ

センジャーRNAの一過性の増加が認められたというものでございました。

74ページ、腎毒性発現機序検討試験のまとめを記載する案としておりまして、イミノクタジン酢酸塩、マウスの尿細管上皮の変性及び再生を亢進することが示された。これらの持続による細胞増殖がマウスの腎上皮性腫瘍発生の一因と考えられたという記載案にしております。御確認いただければと思います。

74ページ、23行目から、ラットの副腎褐色細胞腫の発生機序検討試験が今回追加されておりまして、1つ目の試験につきましては、結果は75ページのところでございますが、病理組織学的所見には投与に関連した変化は認められず、副腎のKi-67ラベリングインデックスで群間で差は認められず、PCR分析でもクロム親和性細胞の増殖を示唆する変化は認められなかったものでございました。

2つ目、脱共役試験につきましても記載しております。

75ページ、16行目から機序検討試験のまとめの案を記載しておりますが、発生機序については明らかにならなかったという案にしております。

その他の試験について、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す。

その他の試験、(1)ラットの摘出輸精管に及ぼす影響に関する試験では、前回追加要求事項で、提出された機序検討試験は根拠に乏しいと。再考の上、必要に応じて説明可能なデータを提出するという回答が出されていますが、三枝先生、コメントをいただけますか。

○三枝専門参考人

回答は了承できると思います。私は最初に修文したのですけれども、事実はそのまま記載したほうが良いと思ひまして、もとに戻させていただきます。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生もコメントをいただけますか。

○高木専門委員

この回答で結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、回答は受け入れ可能ということで、本文に関してはもとの文章にすることでお願ひします。

(2)イヌの精巣毒性の発現機序試験のほうですが、こちらはノルアドレナリン染色を行って細胞活性の検査をしたということについて、以前の審議では活性がわかるのかみたいな話だったということだと思いますが、それに対しては染色ができたということで、このような形で先生方、よろしいでしょうか。

○三枝専門参考人

はい。

○小野座長

納屋先生もいいですか。

○納屋座長代理

結構です。

○小野座長

では、今の事務局案でよろしいかと思えます。

それから、71ページに精巢毒性発現機序検討試験のまとめということで、今のラットの輸精管の話と、イヌの精巢毒性の話が一緒に書いてありますけれども、これはもしかしてメカニズム的に別ですよ。なので、私が思ったのは、(1)のラットのところにはラットの話を書いて、(2)のイヌのところにはイヌのことを分けて、ここに一緒にしないでそれぞれの項目のところを書けばいいのではないかと思うのですけれども、先生方、どうでしょうか。それでよろしいでしょうか。

では、事務局、記載してあることはこのままで構わないと思うのですけれども、まとめないで、(1)(2)のところに記載をお願いします。

(3)としてマウスの腎毒性の発がん機序検討試験というのは幾つかされていて、そのうち、②の試験にコメントが出されているのかな。PCNAの結果は腺腫と腺癌の鑑別の根拠にならない、メカニズムを再考するというところで回答がされています。

このあたり、三枝先生、コメントをいただけたらお願いします。

○三枝専門参考人

区別できないというのは申請者も言っているので、それを了承したいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生もコメントを出していますが。

○高木専門委員

その回答で結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、回答に関しては受け入れ可能ということで、さらに提出された資料、④が追加で提出されたのです。これについて記載がされています。最終的に腎毒性の発現機序に関しては、マウスの尿細管上皮の変性、再生を亢進する、それが腫瘍発生の一因と考えられたというまとめを事務局で記載していただいています、これについてはこの内容でよろしいですか。

○吉田(緑)委員

表47の100 ppmのところですが、Ki-67のmRNAだけなのです。実際にmRNA

が本当にたんぱくのほうに行っているかわからないのに、見ますとたかだか50%なので、むしろ、ちゃんとKi-67を測っているならば、そうなりますと明らかなのは300 ppmではないかというように普通、PCRの結果からは私などはそう判断しているような値のように思うのですが、もし先生方でこのあたりにお詳しい先生がいて、コメントをいただければありがたいと思います。実際に100では90日のマウスではあまり何も出ていないように思います。

○小野座長

どうでしょうか。

ここは認められた影響というか、毒性影響ではなくて単に機序検討試験だから、そういうものが出たよという表なのかなという気もしなくはないのですけれども。

○吉田（緑）委員

でも、これをこういうふうにしてしまうと、読む人は100からそういったポテンシャルというか、ある可能性があるともみられるかもしれないので、これは毒性とかそういうことではなくて、この数字をどう見るか。もしほかのものが色々出てきたら私もそんなことは申し上げないのですけれども、少しくリアにしておいていただいたほうがありがたいなというので申し上げました。

○小野座長

ありがとうございます。

であれば、mRNAの増加については表には書かないで、今も本文に「100 ppm投与群においても」と書いてありますから、そこに今、表の8週投与というところにも300 ppmにmRNAが書いてありますから、mRNAの増加は別で文章で記載するという形でよろしいですか。

では、そのような形にしたいと思います。

次に、(4)ラット副腎褐色細胞腫の発生機序検討試験、これは今回追加されたものの、結局機序については明らかにならなかったということで、試験結果については得られた結果をそのまま記載いただきまして、特に先生方もコメントはよろしいですか。

では、よろしいかと思えます。

それでは、食品健康影響評価の部分、説明をお願いします。

○横山課長補佐

先生、そろそろお時間ですが、よろしいですか。

○小野座長

食品健康影響評価、終わらない。あと3分。厳しいな。

○横山課長補佐

次回、もう一剤もありますので、そちらも見ていただいた上で、おまとめいただくのもよろしいかと思えます。

事務局からお願いがあるのですけれども、次回、もう一剤やるに当たりまして、その前

に確認しておくべきことがありましたら御指示いただければと思います。例えば、今、メカニズム試験のところでは精巢への影響機序試験が多数出てきていて、もともとは薬理作用によって引き起こされているようなのですけれども、こういうものが1回で起きる可能性については事務局は全く考えていなかったのですが、何らかを考えておく可能性があるかどうか。

あと、先ほどウサギの発生の試験で、体重のまとめ方が適切でないという御指示をいただいて、先ほどの剤については判断は変わることはないでしょうということだったのですが、もう一剤も同様に死亡例などを外して集計されているのですけれども、念のため、次回御確認いただけるようでしたらまとめるように確認してみますが、その辺、いかがいたしましょうか。

○小野座長

2番目の体重の部分は先生方に確認いただいたほうがいいと思うので、もし可能であればまとめておいてください。

機序検討試験の中で、いわゆる単回、ARfDのエンドポイントになるようなものがあるかということですが、どうでしょうか。今回出されている中で、先生方、これはというものがあれば。急に言われたので、ちょっとわかりませんかね。もしあれば事務局に言ってもらおうということにして、その部分を含めて見ていただければと思います。

それでは、本日のこれについてはここまでで、続きは次回という形にさせていただきます。

今後の進め方について、事務局、お願いします。

○横山課長補佐

それでは、今日御審議いただいたところまで修正しまして、それと次回、御審議いただく分をもう一度念のためお送りさせていただきたいと思います。次回はもう一剤を仕上げただいた上で、2剤を総合評価できるかどうかというところを御審議させていただきたいと思いますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

○納屋座長代理

確認ですけれども、次回も三枝先生には来ていただけるのですね。

○横山課長補佐

これは座長判断ということになります。

○小野座長

御都合がつくようでしたら、ぜひ御参画いただきたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。

○三枝専門参考人

承知しました。

○小野座長

それでは、以上です。

先生方、特に何もございませんね。非常に長い時間、ありがとうございました。  
日程をお願いします。

○横山課長補佐

次回、本部会は2月20日、水曜日、幹事会が3月1日、金曜日です。どうぞよろしく  
願います。

○小野座長

では、本日は長いことありがとうございました。次回もよろしく願います。

以上