

食品安全委員会農薬専門調査会

第 10 回会合議事録

1. 日時 平成 16 年 4 月 28 日（水） 14:00～18:35

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（ 1 ）農薬（メトコナゾール）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 ）

鈴木座長、石井専門委員、江馬専門委員、太田専門委員、小澤専門委員、
高木専門委員、武田専門委員、津田専門委員、出川専門委員、林専門委員、
廣瀬専門委員、吉田専門委員

（ 事務局 ）

村上評価課長、木下課長補佐

5. 配布資料

資料 1 メトコナゾールの安全性評価資料

6. 議事内容

鈴木座長 定刻となりましたので、ただいまから第 10 回「農薬専門調査会」を開催いたします。

本日は長尾委員、平塚委員を除く 12 名の方の出席を予定しておりますけれども、津田委員が若干遅れるようございます。

開催通知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。

まず事務局より資料確認をお願いいたします。

木下課長補佐 お手元に議事次第、農薬専門調査会の専門委員名簿、座席表のほかに、メトコナゾールの農薬評価書（たたき台）を配布してございます。御確認をお願いいたします。

また、本日の会議には食品安全委員会からの出席はございません。オブザーバーとして厚生労働省、農林水産省、環境省の担当官も出席しておりますので、御紹介いたします。

鈴木座長 それでは、早速審議に入らせていただきます。本日は1剤だけでして、議題1の「農薬（メトコナゾール）の食品健康影響評価について」ですけれども、経緯も含めまして、まず事務局より御説明いただけますでしょうか。

木下課長補佐 本日審議予定のメトコナゾールは農薬取締法に基づく登録申請中の品物でございます。平成16年2月13日付で厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。安全性評価資料につきましては、事前に送付いたしまして、各分野ごとに御確認いただいております。

その農薬評価書のたたき台について、各専門委員の方からさまざまな御意見をいただきまして、それを見え消し状にして配布してございます。

また、その御意見の中で追加資料を求めるというものについては、コメント No. を付しまして、たたき台の最終2ページに表にして付けてございます。

また、事前に配布いたしました生データの予備を後ろのテーブルに並べておりますので、必要がございましたら、お申し付けください。

更に農薬登録申請に係るガイドラインについては、各テーブルに1冊ずつ置いてありますので、御利用ください。

鈴木座長 早速審議を始めたいと思います。以前からお願いしておりますように、迅速な審議をとということで、各分野5分程度の努力目標で御説明いただきたいと思いますが、まず、動物代謝のところからよろしく願います。

出川専門委員 それでは、早速御説明させていただきたいと思います。

動物代謝はラベル体を使って行われているわけですが、1ページを見ていただきますと、構造式が非常に複雑と言いますか、いろいろな異性体がありまして、このような形になっています。これらのシクロペンチル環1位の炭素を¹⁴Cで標識した化合物、これをC標識体としています。また、トリアゾールの3,5位の炭素を¹⁴Cで標識した化合物をT標識体とし、これら2つの標識体を使って、以下体内運命の試験を行っております。

2ページ目、こういった標識体を使っているわけですが、非常に多くの異性体、

cis 体、trans 体がそれぞれございまして、それぞれで使った標識体の番号と化学的純度、あるいは cis / trans 体の比というものがこのテーブルでまとめられております。

それぞれ用いられた化合物は、標識体番号を用いた化合物、標識体番号を示しながら実験が行われているということでもあります。

まず、実験結果についてであります。「(1)ラットにおける動物体内運命試験(吸収・排泄)」でございますけれども、数値等々は、記載されているとおりでありまして、低用量、単回投与、あるいは高用量、単回投与、それぞれ 72 時間、あるいは 120 時間後の代謝物はいずれも糞中に多く排泄されます。主なものは糞中代謝物として排泄されるということでございます。反復投与群についても、同様でありまして、代謝物等は糞中に排泄されるということでもあります。

(2)の胆管云々のところの吸収・排泄であります。この化合物は胆汁中に非常に多く排泄されます。肝臓で代謝されて、胆汁を経て糞として出てくるというものでありまして、80%以上が胆汁中の代謝物として排泄されるということでございます。

「(3)ラットにおける動物体内運命試験(血漿中濃度推移・体内分布)」についてでございますが、3 ページにその説明がございます。

血漿中の放射能の C_{max} 、 T_{max} 等々につきましては、記載されているとおりでございます。

残留放射能については、この表 1 にまとめられておりまして、低用量、高用量、反復投与、いずれにおきまして、残留する臓器といたしましては、肝臓、副腎といったものに若干の残留性が認められるということでございます。高用量・単回の場合には、脂肪組織にもかなり残りますけれども、臓器としては肝臓、副腎が多いということでもあります。

このテーブルの下のフットノートのところで、高用量のところの「投与 24 時間」ではなくて「4 時間」であるかと思しますので、これを改めていただければと思います。

「(4)ラットにおける動物体内運命(代謝物同定・定量)」についてであります。ここでは T 標識体、並びに C 標識体を使って実験が進められておりまして、尿中からは M12、M20 が、糞中からは、ここに書かれた代謝物が検出されたということで結構ではないかと思えます。

そのまとめが表 2 にございますけれども、下段の「投与量に対する割合(%)」を見ていただきたいと思えます。ここで数値が誤っていると思われるものがございます。メトコナゾールの欄で右から 2 つ目のところの糞のところ 1~2 となっておりましてけれども、これは 2 だけではないかと思えます。

同様に、M19の同じ欄ですけれども「2~9」と書かれているところは、「3~9」ではないかと思います。

それから代謝物のM20と書かれているところで、一番右の糞のところに12というふう
に書かれておりますけれども、これは資料には記載がないので、これは多分削除というこ
とだと思います。それ以外の数値はこれで結構かと思います。

もう1つちょっと疑問で、表2の最初のところ、標識体番号というのがあります。左か
ら順に8, 6, 7, 3と書かれてございますけれども、これは資料から行くと、7, 6,
2, 5ではないかと思うんですが、これは確認していただきたい。この案の中の最初のこ
ろで標識体番号というテーブルがございますね。これとの対応でこうなっているのか。

木下課長補佐 評価書上に最初に出てくるものから番号を振り直してございます。資料
の中では同じ番号を何回も使っているものですから、評価書のみを読んだ場合も混同しな
いように、全部通し番号で振り直しています。

出川専門委員 もし、それできちっと対応されているなら問題はないのですけれども、
こちらの資料を見ると、対応しなかったもので、その辺がどうかと確認させていただきました。

このテーブルの最後のまとめと言いますか、最後の文章であります、メトコナゾールの
主要代謝経路は、確かにヒドロキシル化なのですが、後の文章カルボン酸というところ
までいきますと、このところはメチル基の水酸化と置き変えた方がよろしいのではない
かと思います。

それから、確かにM19という代謝物も出てきますが、主要代謝物ということだけであれ
ば、M1だけにしてもよろしいのではないかと思います。

そうしますと、その文の後、及びそれに続く酸化反応にカルボン酸というのが生きてく
る。M19は実は芳香環の水酸化物なので、そう簡単にカルボン酸にならないので、ここを
取った方が文章の整合性が取れると思います。

カルボン酸(M12、M13)と書いてありますが、これもM12だけでよろしいのではない
かと思います。

以上であります。

鈴木座長 どうもありがとうございました。まず、代謝のほかの委員、小澤委員いかが
ですか。

小澤専門委員 代謝のことで出川専門委員から指摘していただいたことは、それで結構
だと思います。別のことで気がついたもので1点指摘させていただきたいんですが、この

たたき台の 1 ページのところに、開発の経緯というのが構造式が 4 つ並んでいる下に書いてございますが、これの 23~24 行目のところで、「エルゴステロール生合成経路中の 14 位の炭素原子の脱メチル化阻害であり」ということですから、デメチレーションだと思います。

次が Inhibitor が Inhibitore になっていますが、e は取ってください。資料も申請者の方が間違っているようなので、これは指示をしていただけますか。 - 2 というページになります。そこに作用機構という欄があって、その中に Dimethylation Inhibitor と書いてあるので、そこを Demethylation と直していただければと思います。

私からはそれだけです。

出川専門委員 これは平塚専門委員の方から確認してくださいということで、資料の方の - 10 というページの、NMR の分析がされているところですが、上の方の構造式が違っているのではないかと。クロルが付いたベンゼン環の点線で矢印がありますけれども、cis 体であれば、多分これは黒に塗っていかないとダメなと思うので、そこは申請者の方に。

もう 1 つ平塚委員の方から、V - 3 というページですが、加熱による反応式があります。参考図というところです。このところに M30 の脱水物というのがあるのですが、この構造式自身が違うのではないかと。脱水されていない。

それから、分子量自身もこの反応からすると、構造式もそうなのですが、当然分子量も違ってくると、これ自身もおかしいという御指摘があります。

それから、これは先ほど標識体の番号のことで指摘したのですが、IX - 27 のところで、代謝物同定・定量に使われている資料番号があるわけですが、それらと、実際にそれぞれの実験をやったときの資料番号が一致していないように思えます。確認・訂正して頂きたい。以上です。

鈴木座長 どうもありがとうございました。先に今の資料の訂正のところは、これは事務局からの指示でよろしゅうございますね。

このほかの点で、特に毒性との関連とかということで、他の委員から質問等々ございましたら、質問していただきたいと思います。

石井専門委員 動物では M2 というのがない。先ほどの一番最後の M1 と M19 で、19 を削るとするのはよろしいんですけども、植物では M2 が経由していくものですから、M1 の異性体が M2 なんです。

武田専門委員 図を見ると、AP で書いてあるからね。

出川専門委員 IX - 37、動物の推定マップのところに、確かに M2 も記載されていますが実際の分析の結果としては、そう多くはないのです。糞中に 5%程度の割合で確かに出てはおりますが、M1の方が倍以上、14%くらいです。したがって、代謝物として検出されますが、その量はそれほど多くはないということになります。

鈴木座長 植物代謝の方と動物代謝の方を兼ね合わせた場合に、この代謝物 M2 をどう扱うかというのが、ちょっと。

石井専門委員 動物でも代謝されているんですから、共通の代謝物ということでいいと思うんです。比率がちょっと違う。3対1で M1 が多くできているということですね。

鈴木座長 植物で特異的に出てくるものとは考えられないから、いいだろうと。比率はちょっと違うけれどもということですね。

石井専門委員 IX - 4 ページに分解の一覧表があるんですけども、M1 の化学式はいいんですけども、化学名が間違っています。2 - ヒドロキシじゃないといけないんですけども、2 - ジメチルになっているんです。構造式を見ますと、ヒドロキシメチルになっていますから、M1、M2 は異性体ですので、名前の付け方が違うんじゃないかなと思ったんです。

出川専門委員 M1の方が間違っていますね。

鈴木座長 この点も事務局から指示してもらおうということでよろしゅうございますね。今の M2 が植物で特異的なものとは考えられないというのも、それで済んだと思いますが、そのほかのことではよろしゅうございますかね。私はよくわからないのは、異性体のところで、非常にたくさんのものがあってという、cis マイナス体が一番殺菌活性が強く、trans 体は弱くて cis のプラス体が最も低いという表現のところと、毒性もしくは代謝との関連というのを、どなたかわかりやすく解説していただいた方がいいのかなと思っているんですが、どんなものでしょうか。これは cis 体、trans 体、あるいはラセミ体というのは、相互変換してしまうんでしょうか。もし、そうだとすると、結構ややこしいことなるんだと思うんですが。

石井専門委員 植物体では相互変換はないと言っているんですね。土壌の中では分解速度が違くと。変換するとは言っていないです。

鈴木座長 動物の方はどうなるんですか。

出川専門委員 特別そんなに大きな変換があるということは少なくとも書かれてなかったと思うんです。

鈴木座長 はなから全部入っているわけですね。

出川専門委員 いずれにしましても、使われている検体は、ほぼ 80%以上 cis 体のもの
ですので、大きな問題はないかと思えます。

鈴木座長 実際上の問題としては、代謝の流れの中でもそう大きな、特に考えなければ
ならないような問題が生ずるとは考えられないということで、この問題は先に進んでよろ
しゅうございますか。

高木専門委員 作用機構のところ、エルゴステロール生合成経路中の炭素原子の脱メ
チル化阻害と書いてありますけれども、これは普通トリアゾール系殺菌剤で P450 にそう
いった作用があるんですけども、これについても P450 への影響というのは調べてある
んでしょうか。

鈴木座長 脱メチル化作用のところ、恐らく何かのチトクローム系の酵素との関わり
合いでエルゴステロールのところ、脱メチルが起こるのかなと私は思っていたんですけ
れども、そうじゃなくて、直接行くんですか。武田委員、何か御存じですか。

武田専門委員 逆に聞きたいんですけども、トリアゾール系で何を想定されているん
ですか。

高木専門委員 ヒトの水虫の薬とかで、併用注意でよく書かれている。P450 を阻害する。

石井専門委員 エルゴステロールのいろんな場所、化合物によって多少阻害する場所が
多分違うんだと思うんです。

鈴木座長 細菌のことだからね。例えば哺乳類等の生体の中での作用というのはどこまで。

武田専門委員 たたき台の 3 ページを見ると、肝臓に結構たまっていますね。結果的に
これは腸肝循環がかなり長くあるんですか。

出川専門委員 残留性が高いというほどでもないように思いますが。

鈴木座長 ポイントになるかもしれないんですが、あとでマウスのところで肝臓の発が
んというのが出てくるんです。関連して、この表では消化管を除くすべての組織でという
表現が全部のところ、出てきますね。データを見ると、消化管で結構 72 時間後にも放射
能活性が内容物にたくさん出てきている。ということは、これは胆汁を通じて相当長い間、
腸管の方に排泄があるよと読むわけです。腸管組織にたまっているという意味ではないで
すね。その意味でこの腸管を除くという話になってくるんだとすると、今、武田委員が言
われた腸肝循環はという話ともいろいろ絡んでくるんですけども、どんなふうに解釈し
ておいたらよろしいのでしょうか。

ここは直ちに決着がつくというか、何か明快に示しているようなデータはないのもし
れないんですが、どういう扱いにしましょうか。毒性との関連で何かもう一度戻るような

話にするのか、あるいは代謝の問題として特に取り上げて、質問なり何かを出しておかないとクリアーできないのか。その辺も含めて代謝の委員方にコメントをいただきたいんですが。

とりあえず結果がこうであったという話のところは、これは紛れもない事実の話ですから、仕方がないと思うんですけども、解釈については、今の時点では特に関連性があるということを論じていないので、何とも結論が出せないんです。

武田専門委員 資料の IX - 25 を見ますと、胆管カニューレしていますね。それで見ると、単純にゼロから 6 時間のうち約 69 出て、そのときに尿ががばっと落ちていきますね。かなり胆汁からの循環の方がいいんじゃないかなという気が私はするんです。

鈴木座長 腸肝循環があるという記載がなかったという意味合いでの御指摘ですか。

武田専門委員 記載じゃなくて、説明でそういう話がなかったから、それで肝臓にもたまっているし、どうですかと確認しただけです。毒性の方は毒性の方で何かあれば。

鈴木座長 はっきりしてきたようですけども、確かに胆汁中に排泄があって、胆汁を取ってしまう話になると、糞中にはほとんど出てこない形になっているんですけども、実際の胆管カニューレしたものでない話だと、結構長い間糞中に出てくる経過をうかがうことができるようだと。そうすると、この剤は腸肝循環があるということをどこかで書いておいた方がいいんじゃないか。あるいはその説明をした方がいいんじゃないかということだと思っんです。

小澤専門委員 確かに今、武田専門委員から指摘のあった資料の IX - 25 の胆汁排泄試験のところ、この試験自体では糞尿にほとんど出てこないんですけども、非カニューレション・ラットの低用量、単回投与では、投与後 48 時間くらいで 50% から 60% くらい糞中に出ているわけです。ですから、糞排泄のほぼ全量というのは胆汁を経由しての放射能に由来しますから、やはり腸肝循環はある程度はあると。事実として肝臓の残留量が多いというのは一応マークしておかなければいけないんですけども、この程度だから直接毒性との関連をとというのは無理じゃないかなと思います。

武田専門委員 肝臓が高かったからちょっと気になったけれども。

鈴木座長 特に腸肝循環のところを記載として加えますかどうかということなんですが、表の中に消化管を除くすべての組織である濃度以下という表現もあることですし、これ自体は当然消化管に出るものは胆汁を介しての話でしょうし、その他の代謝の指標から考えると、再吸収されて長時間にわたって出てくるとしか考えられないものですから、書かなくてもよいような気がするんですけども、専門家にはそれでわかると思います。どうし

ましようか。この形でよしにしますか。あとでまた何かあれば、そのときにしたいと思えます。

津田専門委員 このところの胆管の挿管だというネズミがいるかどうか知りませんが、胆汁中へ 70~80% 排泄されて、消化管吸収率が 86.7 とかあるんですけども、胆汁中に出たもののうちの 80 何% が再形成されるという意味なんですか。読んでいてわかりません。

鈴木座長 それを代謝の委員、説明していただきたい。

出川専門委員 御指摘の点ですけども、消化管吸収率は、こういう数値が資料の方に書かれておまして、今、津田専門委員が言われたような、初めに与えたものだけのものなのか、それとも摂取・吸収された後のものを含むのか、はっきりわからないところがあります。

ここでは、腸肝循環を含まず、最初に投与されたものの消化管の吸収率を意味していると思います。

鈴木座長 通常の場合、この手の消化管吸収率ということを使う場合というのは、腸肝循環とか二次的なものは含まないで計算することが多いですね。

小澤専門委員 そうだと思います。定義としてここでははっきり書いていないのかな。一般的には消化管吸収率というのは、例えば投与後 48 時間までの消化管吸収率で言った場合に、その 48 時間までに胆汁に出てきた量と、尿中の量とカーカスとケージ液でしようかね。そういうものの和として算出されているということで、座長おっしゃるように、二次的な腸肝循環のことは考えに入れていないと思います。

鈴木座長 そうですね。大体そういう話になっていて、測定しにくい場合があって、どうしても排泄経路の問題等々で、そちらを計算すると比較的よく吸収されているよとか、されていませんとかという話で見る。体の中にどれだけ入っていくのかという指標で通常は腸肝吸収率を使っていますね。確認しますか。

津田専門委員 読んでいてよくわかりません。

鈴木座長 表現を変えれば。

津田専門委員 表現よりも、1 のところの吸収・排泄で、糞中には 60~80% 出ると書いてありますね。2 ページの 16 行と 19 行です。投与したうちのこれだけが糞中に出るわけですね。次の胆汁への排泄は投与量の 78.7~83% が出る。胆汁中に出てくるという意味なんですか。糞中排泄と胆汁中排泄、その次の消化管吸収、その相互関係がよくこれから読めないんです。

鈴木座長 わかりやすく解説していただけますか。

木下課長補佐 書き込めばよかったです、先ほどの御指摘の資料の IX - 26 の 2 行目にしっかりと定義されておりまして、胆汁 + 尿 + ケージ洗液 + カーカス、先ほど小澤専門委員がおっしゃったとおりの計算でされている。この定義を本文又は脚注に書くかどうかは検討次第ですが、それを消化管吸収として挙げたということです。

鈴木座長 今の表現と、たたき台 2 ページの 19 行目、20 行目に書かれていることと、それから 25 行目以降に書かれていること、この間の数値が若干異なっている、混乱があるのかもしれませんが、いずれにしても、この 2 つの数値のところは実験が違ってくることで、したがって、計算の仕方も変わってきているということになります。反復投与群 96 時間後に総計してみると、排泄されたのが尿中と糞中のを離してみると、尿中に最大で 30%、糞中に最大で 82、83% くらいという形で出ますという話で、下の 25、26 行目というのは、糞中に出てくるところというのが、要は素通しで糞中に出てしまうというのではなくて、一旦吸収されたものが胆汁を介して出てきているんだよという話があって、胆汁中に出てくるのは、投与量中の何%、80% くらいという話になっているんだと思います。

上の方との兼ね合いでいきますと、したがって、残りの 20% というのが、言うなればどこか別のルートで出ていくというふうに考えられますと、尿中の最大で 30% という上の数値とも矛盾はない。

そのときに、消化管吸収率は 87% から 97%、ほとんどが吸収されて、恐らく 10% 内外が素通しというか、吸収されない形になっています。その吸収されたものの中で、実際は、例えば 86 と 78 を考えると、 0.86×0.78 くらいの話が吸収されたもののうち何% というのが胆汁中に排泄されると、こんなふうに読むのではないかと思うんですけども、それでよろしゅうございますか。

小澤専門委員 それで結構だと思います。

鈴木座長 津田委員、今ので混乱は解けるでしょうか。

津田専門委員 ここでも難しいのは、一般にはわからないんじゃないですか。

鈴木座長 どうでしょうかね。どこに対して説明をしなくちゃならないかという話のところも問題としてはあるんですけども、この委員会の専門委員全体としては、今の説明で理解ができたか否かというところで前に進むか進まないかをとりあえず決めたいと思うんですが、どんなものでしょうか。そうすると、ほかの方で御意見がある方がいたらまず、なければ津田委員いかがですか。

言い回し自体が、ややこしいけれども、内容はそういうことだよということなんです。

津田専門委員 もう少しわかりやすく言うと、投与した糞の 78.3 から 83.3 が胆汁中に出ると。これはいいんです。その後の消化管吸収率がというのがわからない。

鈴木座長 消化管吸収率がというのがわからないと。これは先ほどの解釈からすると、ただ併置されているだけです。

出川専門委員 津田委員が御疑問に思われるのは、ある意味ではよくわかるのですけれども、生体の中、腸肝循環等々含めて、実際にはいろんなことが起こっているのですけれども、正式な意味では難しいかと思うのですけれども、この資料の IX - 26 ページのところの、この時間での、こういった定義というか、こういった形で計算したという仮定の中での数値という形で理解するというので、私個人的にはそういった形で理解したということなんですけれども、津田専門委員の御疑問は、現実的には循環も起こっているのです、いろんなことがあるので、そういったことを踏まえて、本当にどうかという御指摘ではないかと思うのですけれども。

鈴木座長 それを細かに書いた場合、非常に難しいし。

津田専門委員 疑問は消化管吸収率はどうやって出すんですか。どこの何を測っているんですか。

鈴木座長 この場合、どちらで、どう測っているのかな。

小澤専門委員 恐らくこの消化管吸収率というのは、胆管挿管ラットの実験を使って出されているんだろうと思います。胆管に挿管して経口投与をするということは、肝臓から吸収されて胆汁に排泄されてくる。その排泄されている分が投与量の 80% 内外になるわけで、ということは、肝臓を経由するものが大部分であるということになります。それプラス、尿に出てきたものというものを足すということで、先ほど事務局の方から補足していただきましたけれども、IX - 26 に出ているように、胆汁に出た 78.7 ~ 83.3、プラス尿に出た分と、ケージにも少し残っているということでケージの分と死体に残っている放射能。これを全部足して体の中に肝臓に吸収されたという量を出しているんじゃないでしょうか。

鈴木座長 IX - 26 ページ辺りのと書きと言いましょか、その辺で見ると、通常実際に測定できる場合と、それから推計で消化管吸収率を出す場合とがあつて。

木下課長補佐 25 ページの方にその表が出ていますので、胆汁、尿、糞、時間ごとに全部出ていまして、48 時間の全部の数字が出ています。ケージ洗液、消化管、カーカスと全体の回収率が出ていますから、恐らくここで定義している吸収率以外のものは糞と消化管だけですから、恐らく雄では $95.5 - 0.2 - 8.5$ が吸収率だとここでは定義したということだ

と思います。

鈴木座長 単純に考えると、胆管にカニューレーションをして、糞中に出てきたものというのは、これは吸収されずに素通りになったものであると考えられるわけですね。そのほかにケージ洗液とかその他、体には関係のないものというのを除いていきますと、90 何%くらいが体の中に吸収されたと考えられるという具体的なデータがこの中から出てくるんだと思うんです。

通常の場合は、ここのところが胆汁の横取りをしませんから、糞中のものというのでやると、正確な値がなかなか出てこないんです。そのほかにいろいろ尿中に出たものとか何だとか、いろいろ足していって、およそどのくらいが吸収されているということを普通は考えるわけです。胆管にカニューレーションしてあるので、比較的正確に消化管から吸収される量がこのくらいというのがデータとしては出てくる。ただ、それを並べられてしまうと、なかなか意味がわからない。

武田専門委員 カニューレーションの結果から胆汁へ出るのはわかりますね。あとでここを足していきますと、消化管の分を差し引くと、この答えになるんです。ただ私は、ケージ洗液は一方で単純に足していいのかというのがちょっと疑問に思う。必ずしも吸収されたものばかりではない。消化管もまだわかりませんね。

鈴木座長 血液から入ってくる分が残っていますから、必ずしも全部。

武田専門委員 おおざっぱに洗液とカーカスと尿と胆汁を足すと大体そのくらい。それで吸収率を出しているんですね。

鈴木座長 恐らくこの場合のデータとしては糞も足しているんだと思います。胆汁を取ってしまうと、腸管には胆汁由来のものが入りませんから。そういう解釈であれば私はわかるのですが、どういたしましょうか。大筋今のような分布の問題であるということなんですけれども。

津田専門委員 余り時間をつぶしたくないので、こだわりませんが、胆汁内排泄だけで、吸収率などは要らないんじゃないですか。

鈴木座長 それは考え方として、胆汁中に出てくるというのは、分泌されてくるわけですから、一旦腸管から吸収されない限り胆汁中には移行しないよという意味です。

津田専門委員 それはわかっています。これは腸肝循環の成立していない一方通行の動物でやっているわけで、最初に消化管吸収が 86.8 から 97. 何%であるということです。スタートがそこでしょう。そして、胆汁中に 78.7 云々が出てくるということですね。それは全体の投与した量に対してのことが書いてあるわけですね。そういうふうに解釈してい

いですか。

鈴木座長 解釈はそれで正しいと思います。今の話は、要するに実験をやって、最終的に消化管吸収率が出てくる形になるんです。だけれども、説明する際には、津田委員が言われるように消化管が吸収して、そのうちの何%は胆汁に出ますよと、順番を変えればもう少しわかりやすくなりますという意味は非常によくわかります。これは順番を変えますかね。それであれば誤解は減ると思います。事務局の方でそういうふうに対応してください。

それでは、もう動物の代謝に関しては、議論の余地はないですね。

津田専門委員 1番の5行目のところ、ラットにおける動物体内運命試験で十分だと思うんです。(1)が吸収・排泄、2番が胆汁への排泄、3番目が血漿中濃度体内分布ということですね。運命とか体内とかいっぱい書いてありますけれども。

鈴木座長 これは事務局から説明していただきます。従来この形が慣行化されているのであれば、その辺の意味合いについて説明してください。

木下課長補佐 特に今回、調整してつくったわけではないので、並びが非常に悪いという御指摘だと思いますので、並びのいい表現に変えます。

鈴木座長 並びがいいではなくて、この項目のタイトルの意味ですよ。それを変える。

木下課長補佐 意味は同じなんですけれども、一般に言う動物体内運命試験の中で、このレポートは細かく分けて書いていただいているので、評価書も分けて書かざるを得ないような形になりました。そのタイトルとして非常に読みづらいと思いますので、(吸収・排泄)だとか(胆汁循環)であるとか、(血漿内濃度)だとか、例えば1番とか3番のような書き方で調整すれば読みやすいかなと思いますが、いかがでしょうか。

鈴木座長 多分、津田委員の言われたのは、例えば2ページ目の5行目「1.動物体内運命試験」とあるのは、ラットのという形にして、後ろの方ではラットにおけるというのは外して、そういうふう聞こえたんですがね。

木下課長補佐 ラットがかぶっているということですね。わかりました。そのように修正いたします。

鈴木座長 実際、動物体内運命試験と言うと、ほかの動物もやってあるのかという話になるんだけど、実際にはラットしかやっていないし、それだったらラットでというのが書いてしまえば、後の(1)等々にもう一度ラットというのを出す必要もないという形の提案だと思います。よろしいですね。

ほかにもございませんか。

では、植物の方をお願いいたします。

石井専門委員 それでは、植物の方の説明をします。

植物の代謝試験はコムギとミカンを使った代謝試験が行われております。標識体は動物と同じように C 及び T 標識体を使用しております。コムギの場合、出穂期に 1 回。要するに、この薬はムギのアカカビ病のような病害に使うものですから、大体使う時期に散布するという代謝試験を行っております。

結構残留しやすく、例えば 5 ページの上の方に濃度が書いてありますけれども、ワラの方には 6ppm から 9ppm が残っているんですけども、食べる部分、玄麦の部分には 0.017 ~ 0.14 と書いてありますが、非常に残留量が少ないです。

ただ、随分差があるんですけど、放射能としては T 標識体の方が残りやすいということです。C 標識体の方は 0.017 と少ない。これはなぜかということ、8 行目から 9 行目のところに書いてありますが、T 標識体のトリアゾール骨格を持ったものが種の中に移行しやすいという性質がありまして、トリアゾールアラニンとトリアゾール酢酸の形で種子の中に取り込まれているということで、T 標識体の方が高い残留値を結果として示すことになっております。

ただ、親化合物のメトコナゾールそのものは、可食部からほとんど検出されておりません。これがこのムギの特徴なんです。

同じことを (2) の方が 10 年ほど古い試験なんですけれども、散布量が上の試験に比べて非常に多いんですけども、残留量としましては、22 行目のところに 0.66 とありますが、このくらいの残留量が残っております。これも主たる残留物はトリアゾールアラニンとトリアゾール酢酸であったということで、結果としては同じことを示しております。

私のコメントは後回しにしまして、ミカンの場合は、用途は貯蔵病害と申請の中に書いてあるんです。そうしますと、収穫期に近いところで使いまして、どのくらい残るかということが問題になるわけですが、このミカンの上の方の試験では、肥大期と言いますから、収穫期まで 2 か月前に散布しております。

最初は葉の表面に付いているんですけども、だんだん浸透しまして、大体散布してから 2 か月くらいで収穫しますと、表面洗浄で取れる分はぐっと少なくなりまして、その分果皮に侵入している。ところが果皮に入っているんですけども、果肉のところまでは余りいかない。濃度が、一番下の行のところにあるんですけども、次のページにわたりますが、2、3% が果肉の方へ移っているだけだということで、ほとんどが果皮の洗浄液、あるいは果皮そのものに残留しているということです。

何が残っているかということなんですけれども、ほとんどがメトコナゾールそのもので

して、代謝物は多少出てきておるんですけども、M1、M2 というのは先ほどありましたシクロペントンのジメチルがありました、その1つが水酸化されたもの、これが出てきているというのと、それから M21、これはベンジル基がありますが、そこが水酸化されたようなもの。こういう代謝物はありますけれども、いずれも量としては非常に少なく、10%未満だから問題にしなくてもいいだろう。

それから、先ほど議論のありました trans と cis との間の異性体の変換はあるかどうかということについては、結果としてはないというレポートになっております。

ミカンはまだ1つありまして、これは追加してもらったんですけども、何がやってあるかと言いますと、もっと収穫期に近いところで散布した試験がやられております。

予備試験というのは3というものです。これは収穫期に近いところで試験をしておりまして、この場合も結果としては果皮にほとんどが残っておるということで、予備試験と本試験、3番と4番というのは特に代謝物だとか残り方に大差があるわけではなくて、散布した時期が違うというだけで、結果としては同じことが言えます。ですから、3番、4番は結果は同じことです。残っておるものも同じようなものが残っている。そこも変わっておりません。

以上が植物代謝なんですけれども、コムギとミカンで何が違うかということ、可食部ではミカンではトリアゾールアラニンや酢酸はないんですけども、コムギの方ではできてくる。主残留物になっているという植物による差があります。どうもこの手のトリアゾール骨格を持っている殺菌剤というのはほかにもありまして、既に日本で使われておりますし、国際的にも使われております。だけれども、トリアゾールアラニンというのは動物で認められていないのですが、トリアゾール酢酸は動物で多少出てくるようなんですが、これはどうするかということでちょっと書いたんですけども、毒性的にはどうも大したことはなさそうなので、これを規制対象物質にする必要はないんじゃないかということで、ここにコメントとして、どうしたらいいのでしょうかということを書いたわけなんです。

既に JMPR でもその辺の評価はされているようです。それを文献として申請者も出しているようですので、毒性的に大したことがなければややこしいことはしないでやった方がいいんです。

もう1つ、トリアゾールはどこから来たのかということなんです、このレポートを書いた人たちも、もしかしたら土に落ちたものが土の中ではトリアゾールできますので、それを吸収してできたんじゃないかなとは言っているんですけど、確たる証拠はない。とにかく種にはできる。だけれども、ミカンの実には入っていない。だから、種のようなものの

中に集まりやすいんじゃないかと。温州ミカンには種はありませんから、多分、果肉のところにはない。

鈴木座長 それでは、ここで一旦切って、そうすると、特に議論しておいた方がいいのは、トリアゾールアラニンの取り扱いについて、何か意見があればまとめておいた方がいいということになりますか。

石井専門委員 今までは特に規制されていないで、この委員会としては、この化合物が初めて出てくるんで、今後のこともあろうかなと思いますので。

鈴木座長 今の説明ですと、植体ではトリアゾールアラニンが出てくるけれども、動物体ではどうも検出されていないようだから、毒性的にはその意味では神経質になっていた方がいいと。そういう意味での話だったと思います。

ただ、世界的に見ると、JMPR でこのトリアゾールアラニンについては、そのものについては、ある程度評価されているということですね。それを見た上でものすごく問題があるのであれば、規制対象なり何なり考えなければいけないけれども、そうでなければ無視してもよいのかもしれないという意見だったと思いますが、この点について、事務局で何かつかんでいることがあれば説明をしていただけますか。

木下課長補佐 石井委員の指摘を受けて、13の(4)と(5)に記載しましたが、これはもともと申請資料の中に入っていたものです。

鈴木座長 實際上、これは要約してもらおうと、急性毒性とか慢性毒性等々でも特に問題になるような点は余りないということですね。NOAELが相当高いところで、これはどなたがいいんですか。

木下課長補佐 送付した毒性試験生データの大きなファイルの一番後に参考で付いています。評価書(案)には抜粋を載せてあります。

鈴木座長 どこかに数値が出てきていたかな。22ページ、23ページですね。

武田専門委員 濃度的には問題ではない。

鈴木座長 たたき台23ページの(4)のところでしょうか。「トリアゾールアラニン代謝物(M35)の安全性」ということで、JMPRレポートの話が載っております。代謝が非常に早いということと、尿中排泄であるということ。ラットで20000ppmでALTの増加が認められている。5000ppm以上で雌でTGの減少がある。

イヌの90日試験では20000ppm体重減少、摂餌量の減少がある。無毒性量は8000ppm(200mg/Kg体重/日)ということ、一般毒性関係がそこですね。

2世代繁殖試験でも10000ppmで多少影響があるが、催奇形性はない。

突然変異試験というのも、問題はない。

遺伝毒性はないということで、非常にこの話ですと、どう考えても NOAEL のところが一番低いので 200mg/Kg 体重/日ということになりますから、それを元に仮に 100 倍で計算したとして、ADI が 2.0mg/kg という非常に高い量になるということになるかと思えます。

これを特に問題にするという話は個人的には余りないかと思うんですが、どなたか御意見のある方があれば。

どんなものでしょうかね。これはトリアゾールアラニンに関しては、特に問題にするに当たらずということで前に進めてよいかと思えます。ちなみに、ここでもう 1 つトリアゾール酢酸の話が出てくるんですけども、これについては、JMPR 等々で審議されている経緯はないと思えますが、恐らく 23 ページの (5) の 1, 2, 4 - トリアゾール (M20) の安全性というところが、若干この酢酸体のところと関係するのかなと思っているんですけども、この物質、恐らくは前駆体等々になるんだろうと思うんですけども、この物質も非常に毒性としては低いようだ。ただ、急性毒性しかないようでございますけれども、ということです。よろしゅうございますか。

武田専門委員 私も読んできたんですけども、結局、化合物から見て、どうしてこんなものが取れるのかと理解できないんです。

鈴木座長 どうしてこんなものと、こんなものというのはトリアゾールのことですか。

武田専門委員 そこにあるトリアゾール酢酸、それからアラニンとか、抱合されているんですけども、そういう抱合というの、今まで私も動物、植物で聞いたことがありません。だから、これがどうして取れるのか、代謝経路はどうなんですかというクエスチョンは付きます。

石井専門委員 植物の中ではトリアゾールそのものはできていない。見つかっていないんです。動物ではトリアゾールはできているみたいなんです。

武田専門委員 それから酢酸があそこのところで普通の生物なら付くことも考えるんですが。

石井専門委員 原本の引用文献を探してきました見たら、高等植物はトリアゾールを簡単にトリアゾールアラニンにする酵素を持っているんです。システイン合成酵素、システインシターゼというか、これが簡単にトリアゾールを取り込んで、アラニンに変える。それは文献がありまして、引用をしていたので探してきました。だから、高等植物自身はそういうものをつくる能力がある。だけれども、元のトリアゾールはどこから来ている

んでしょうかと。

だから、レポートを書いた人は土から来たんじゃないかと言っているんですけども、土もできているんですけども、生成量がそんな多くないんです。

鈴木座長 量的に土から吸収したんだとすると、ちょっと説明がつかないと。

石井専門委員 ないわけじゃないんで、4%くらい土壌の代謝試験でやっても、投与量に比べて4%くらいはできている。ずっと続いていますのでね。

鈴木座長 土壌だけでやった場合は、できてきたものが吸収されて排除されていくわけじゃないでしょうか。植物が土壌中から吸収していくとすれば、もうちょっと継続的にトリアゾールが土壌中に出てきて、吸収されたものだけが植物体に入っていくとすれば、4%という量で説明がつくんですか。

石井専門委員 その辺、バランスがわからないですね。

武田専門委員 もう1つわからないのは、代謝マップに矢印が付いているでしょう。これが直接できることになるんですね。

鈴木座長 説明としてはそうですね。

武田専門委員 これがまた別のところの代謝マップと違うんですよ。それでよけいにこんがらがる。それで今、石井専門委員が、M20はどこから来たんでしょうと。

鈴木座長 どうでしょうか。トリアゾールがどうして生成するかというのが説明されないと、プラグマティックに考えた場合、ディスカッションをする上で困りますかね。

武田専門委員 どうやってできるかわからないけれども、とにかくできるんだということですね。

鈴木座長 申請者に尋ねることにしますか。尋ねても結局出てこないんでしょうね。

石井専門委員 文献がこんなものですから、それ以上のことは期待できそうもないし、まあ、土は一応考えられるんですね。

鈴木座長 そうすると、精密なと言うか、詳細な代謝の中で、特にトリアゾールがどうして出てくるかというのは、疑問は残るけれども、現象論的に見た場合、トリアゾール自体も検出しているわけだし、それ以降の代謝というところも、少なくともトリアゾールアニンについては、高等植物であれば酵素があってすぐできるということが確認できるのだから、そこで検出自体は落ちがないと考えられるのであれば、よしとしますか。

石井専門委員 聞いたところでわからないでしょうね。

武田専門委員 今の皆さんの意見を聞いてみると、わからないづくしで。

鈴木座長 しかし、実際にはどうやって証明するんでしょうね。

石井専門委員 土に入れて吸収させてできれば、土からもできます。本当は散布したものが土に落ちなければいいんですよ。落ちないようにして、フィルムで覆って、植物体に丁寧に塗るとか、そういうことでやるしかないですね。

鈴木座長 なかなかそんな手間をかけられないですね。

一応植物の話のところは、今のような議論の中でトリアゾールアラニンについては、比較的毒性が低いということで問題にならない。トリアゾールの起源については、土壤中である可能性は高いけれども、証明されていないんだけど、客観的に出てくる代謝物自体がとらえられているようなので、どこから生じたのかというのは現在はわかっていないけれども、特に問題にするには当たらないであろうということで前に進んでよろしいですかね。

廣瀬専門委員 このトリアゾールというのは甲状腺に影響を与えるようなトリアゾールとは全然違う構造なんですか。例えばアミノトリアゾールというのはかなり甲状腺に肥大を起こしたりするということを聞いておりますけれども、実際に後でラット、マウスでは甲状腺に何も影響がないんですが、イヌで甲状腺の重量が大きくなっているという所見もありますので、その辺確認したかったんです。

鈴木座長 このトリアゾール体化合物、実際はトリアゾールとしてではなくて、恐らくアラニンが付いた形、あるいは酢酸が付いた形になっているんだと思うんですけども、代謝の委員方で動物体の中で、私も余り詳しくないんですが、アミノトリアゾールが甲状腺に影響を及ぼすということを考えた場合に、何か種差が絡んできて、こういったようなものもという、細かい情報が何かありますか。でも、イヌの代謝試験をやっていないからわからないね。

疑問点としては、確かに廣瀬委員言われるように、この問題、後になって出てくるかもしれないですね。その辺のところでは後ほどトリアゾール化合物の起源ではなくて、トリアゾール化合物の生体影響として、甲状腺に影響を及ぼす可能性はないかということ、イヌの実験のところではコメントが出てくる可能性がありますということでよろしいですかね。ほかにはこの件のところで特にございませんか。

行政上の問題としての話で、これだと植物代謝試験がコムギとミカンしかないのですが、外国で相当広く農産物に適用されているということから、何らかの制限が付くという話があるようなんですが、石井委員、その辺はちょっと説明しておいてください。

石井専門委員 一応日本で使いたいコムギとミカンについてはデータが出ていますので、それは問題ない。だから、新規農薬として登録を受け付けられた窓口としては問題はない

と思うんです。

ただ、輸入食品だとか、これからこの化合物というのは多分広く使われる可能性があるのに、データがこの2つで十分かということ、大体そんなに違いはしないと私も思うんだけど、一応横並びでいくと、3例くらい出してくださいという今までのことをやっていますので、広く適用のある場合はですね。

そういうことを考えると、二重手間になることはやめてくださいと私は言いたいわけです。あるんなら、さっさと出したもらった方が話は早く済んでしまうんです。そういう気持なんです。

鈴木座長 申請者にデータを持っているんだしたら、出したらどうだということをお願いしますか。実際上は行政上、ここの委員会としては関係ないので、そういう問題があるんだけどもねということで話は出たけれども、何もしないでよくと、適法であるからと。

石井専門委員 それは申請者にそういうコメントがあったので、いいんじゃないかと。

鈴木座長 どのみち議事録にはこの件全部載せますから、どう判断するか。

武田専門委員 エルゴステロール生合成阻害剤ですから、昆虫への影響は少ないですから、これから伸びてくると思うんですけれどもね。

鈴木座長 基本的には柑橘類と穀類に限ってという話になるわけですね。それであればここは過ぎて、土壌中、並びに水中の話でしょうか。

石井専門委員 土壌中の話に移ります。これは土の中の試験を2種類やっておるんですけれども、大体200日近いインキュベーションの試験をやっておりまして、Cの方は21%くらい分解しているんですけれども、トリアゾール骨格を標識したものは分解が遅いようです。それと、分解が最初は早いんですけれども、7ページの14行目辺り、明らかに2相性を示しまして、後半はかなり分解が遅いという特徴があります。もともとこれは殺菌剤なものですから、その辺が効いているのかどうかわかりませんが、大体どんな農薬もこの辺は同じような特徴はあるんですけれども、これは特に後半が長いようです。それから、18行目のところなんですけど、これはcis/transの混合したものを使っておるんですけれども、cis体の方が分解が早いということになっております。ここでは変換があったかどうかについては、特に言っていないんですけれども、変換はなかったとして、trans体が比率的には高くなっていくということです。

もう1つの「(2)好氣的土壌中運命試験②」なんですけど、これも結果としては、中身は同じようなことなんですけど、最初この②の方の試験が先にやられて、①の試験を追加してやっているんですけど、②の方の試験で余り細かいことをやらなかったものだから、①の

試験をやり直したというのが本当のところでした、②の方の試験では、結局細かく、これは異性体があるんなものができる可能性がありまして、2の何乗かでどんどん異性体の数が増えていく可能性があるんです。

したがって、結果としては、この試験をやった人も50以上の分解物ができているだろうと言っているんですが、そのくらい複雑に分解していくものですから、結果として、特に何がたくさんできるということではなくて、こういうことで、何が特徴というのははっきりしないんです。

それから事務局が最初にお書きになったもので、修正しなきゃいけないのがあったんですが、先ほどの植物代謝の関係で、①の方の試験ではM20、M30という、M20というのがトリアゾールでして、M30というのかベンジル基がケトンになったものが出て、ここでトリアゾールが土の中でもできるということはこれで証明はされているわけなんです。

土の中ではC標識体の方が炭酸ガスになる。これは①の試験も②の試験も同じ結果が出ております。土の中で後半の半減期が遅い、分解が遅いということと、トリアゾールができてきていますねというくらいがここでコメントしておくべきことだと思います。あとは代謝物が非常に多様な分解を受けておるということですね。

その次に水中の運命試験、加水分解、光分解なんですが、加水分解に対しては非常に安定です。pHの4、7、9と試験をやっているんですけども、全然分解は見られておりません。

それから、水中の光分解なんですが、これは光では分解はいたしません。8ページの22行目のところに、14日後のというのがあるんですが、ここでM1、M2、M4というのが、これが実は紛わしい話でして、ここで言うM1、M2というのは、実はM1というのはM20のことです、M2はM39、M4はベンジル基が水酸化されたものですから、レポートがM1、M2、M4を使っているんです。ところが、資料の番号とその番号は合っていません。

鈴木座長 もう一度チェックし直さなければいけませんね。

石井専門委員 これは確実に間違っています。今までの話の中のM1、M2ではないです。それだけ直していただければ、M1がM20、トリアゾールです。水中光分解でもトリアゾールはできてきています。M2というのがM39、ベンジル基の脱塩素された化合物。M4というのは、ベンジル基が脱塩素ではなくて、水酸基に置き替わった化合物。そういうものが光が当たるからラジカル反応でいろいろなものができてきております。

鈴木座長 これは事務局に任せてよろしいですね。

石井専門委員 これはそこを見ていただければわかります。むしろ元の報告書を見ると間違っています。試験を何年かにかけてやっているから、試験をやる人が勝手に番号を付け

ているんです。

木下課長補佐 修正いたします。

石井専門委員 そこまでが環境中の運命の問題なんです。

鈴木座長 これは土壌、それから水中光分解に関連して、武田委員、追加ありますか。

武田専門委員 滅菌土壌では壊れないんですね。石井さん言われた中でね。

石井専門委員 それは言わなかったですね。滅菌した土壌では非常に安定だということです。

鈴木座長 これは表現が入っているのかな。

木下課長補佐 7ページの19行目です。

鈴木座長 ほかの委員から質問がなければ、最終的な作物残留、土壌残留のところに説明を移したいと思います。

石井専門委員 作物残留試験は、コムギとミカン類での試験をやっておりまして、製剤が違います。コムギの方は9%の液剤というのを1000倍でまいていまして、穂が出てから使う薬ですので、そのころにまいているんですけども、もともと濃度が非常に薄いものですから、また、穂が出たばかりのときにまいても、可食部というのはまだできておりませんので、直接くっつくわけじゃないんで、非常にこういう低い濃度になっております。ミカンの場合は、これは5%の水和剤というのを散布していまして、これは皮に付いて、皮に浸透するという先ほどのアイソトープの実験でも示すように、皮には結構残っておりまして、果肉には非常に少ない。温州ミカンですから、皮は食べないということで、果肉の方だけ見ると、0.01 ppm以下という、ほとんど残留性は見られておりません。温州ミカンの皮も食べるんだという説もあるんですけども、ほとんど一般的には食べない。夏ミカンの場合にはママレードということもあるんで、通常全体で分析する規則になっています。皮だけやりますと、どうしても高い。カボス、スダチでもそうですね。

あとは摂取量の方は事務局が計算されたので、間違いないだろうと思います。。

土壌残留も特段長いということはありませんので、そういう意味では問題ないかと思えます。

以上です。

鈴木座長 どうもありがとうございました。質問とかコメント等ございましたらどうぞ。なければ、一応代謝関連の話が終わりましたので、毒性の方に移って、急性毒性から説明をしていただきたいと思います。

高木専門委員 メトコナゾール、cis79.8%、trans15.5%を用いたFischerラット、

ICR マウスを用いた急性経口毒性試験、Fischer ラット及びニュージーランド白色ウサギを用いた急性経皮毒性試験、SD ラットを用いた急性吸入毒性試験が実施されております。

急性経口の LD₅₀ はラットの雄で 727mg/Kg 体重、雌で 595mg/Kg 体重、マウスの雄で 718mg/Kg 体重、雌で 410mg/Kg 体重ということが報告されております。

経皮 LD₅₀ につきましては、ラットの雌雄で 2000 mg/Kg 体重より大、ウサギでも同様に 2000mg/Kg 体重より大ということが報告されています。

吸入の LC₅₀ につきましては、ラットの雌雄で、5.588 mg/L より大ということか報告されております。

続きまして、今度は cis と trans の異なるものについてです。メトコナゾールの cis96.9 %、trans が 0.1 % 以下のもの。それから、メトコナゾール、cis が 0.3 %、trans99.7 %。メトコナゾールの (-) cis91 % の Fischer ラットを用いた急性毒性試験が実施されております。用量は 300 、 600 、 900mg/Kg 体重です。

死亡の認められなかった最高投与量は、順に、600 、 300 、 900mg/Kg 体重が報告されておまして、急性毒性試験の強さにつきましては、メトコナゾール trans (ラセミ体) >メトコナゾール cis (ラセミ体) >メトコナゾール cis (-) ということが報告されております。

代謝物の M1、M11、M12、M34、M35 について、SD ラットを用いた急性毒性試験が実施されておまして、LD₅₀ はラットの雌雄で順に > 2000mg/Kg 体重、 > 5000mg/Kg 体重、 > 2000mg/Kg 体重、 > 2000mg/Kg 体重、 > 2000mg/Kg 体重ということが報告されておまして、これらのことが報告されております。

急性毒性については以上です。

鈴木座長 どなたか御追加等々ございますか。今気がついたんですけれども、吸入の LC₅₀ のところで、5.588 mg/L という数値が、小数点以下 3 けたもあって、一見奇異に見えたんですけども、この点は間違いはないんですね。どうしてこんなに細かい数値になるのかなと、私はよくわからないんですけれども、教えてもらえますか。

高木専門委員 資料にはそう書いてあります。詳しいことはわかりません。

鈴木座長 インハレーション、これだけ幾らになるんですか、5ppm くらいですか？ mg/kg になるんだから、そんな感じだよ。その濃度くらいでこれはやるんですか。

武田専門委員 こんなに必要ないですね。

鈴木座長 有効数字から考えた場合にね。これがもし単位が違って、g/L だったらというようなことを考えたものですから、はてなと思ったんです。これが正しければそれ

でいいです。これはもともとの資料じゃなくて、原本というのがあるんですか。気になるから、確認してもらえますか。資料 2 - 2 というものです。

武田専門委員 今のところ、ラットの雌雄 2000mg/Kg 体重より大きいと書いてありますね。ここがちゃんとピリオドが付いていますね。下は付いていないんですね。

鈴木座長 14 行以下のところですね。これはやはり表記ですから、3 けたで区切ってカンマを入れてもらうようにしましょう。

木下課長補佐 ほかの部分で付けていないんです。「、」と「,」が紛わしいんで書かないようにしたんだと思うんです。

鈴木座長 わかりました。細かいことですが、今後、この投与量のところは、3 けたで区切らないということですね。世界的には区切っているような気もするんですが、

石井専門委員 うちの学会の規定では 1000 までは区切らないんです。

鈴木座長 1 万になると、10,000 になるんですか？

石井専門委員 そうみたいです。その辺、間違ふことがあるからでしょうかね。

鈴木座長 そうですね。原本のところでは 5.588 mg/L という形の記載があったようございませうから、これはこれで仕方がないですね。特に急性毒性で指摘しておかなければならないような症状とかはありませんね。

林専門委員 今のところなんですけれども、確かに 5.588 mg/L でもいいのかもわかりませんが、特にこの場合「>」が付いていますので、有効数字 2 けたで表示するところのグループで決めてしまっただけでは如何でしょうか。

鈴木座長 これはどういうふうにしたらいいですか。

林専門委員 「>」が付いているんだから、「5.5」で切り捨ててしまおうか、「5.6」と四捨五入するかで十分だと思います。

鈴木座長 私もこれは余りにも奇異だと思うので、そうすると、今の 5.6 でまるめませうか。 「> 5.6 mg/L」という表記に改めたい。

それでは、ほかに意見がなければ、皮膚感作性、刺激性のところでは。

高木専門委員 先ほどの急性毒性の症状のところでは。

資料によりますと、ラットの急性経口ですけれども、255 mg 群では下痢、357 mg 群では色素涙、運動失調が観察されております。5000 mg 以上では、下痢、運動失調、歩行失調、色素涙、流涎、流涙等が認められております。

神経毒性を示唆するような感じがありまして、ただ、かなり高用量というので、吐き気

はありません。

同じくマウスの方でも、中毒症状としては、運動失調、歩行失調、異常奇声というものが報告されております。

鈴木座長 高濃度で神経毒性があるかもしれないと。

高木専門委員 これは死ぬ用量です。

鈴木座長 特に急性毒性の中で言う必要はないということですね。

高木専門委員 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性で、メトコナゾール(cis79.8 %、trans15.5 %)のニュージーランド白色ウサギを用いた皮膚刺激性試験と眼刺激性試験が実施されております。

皮膚刺激性はありませんでしたけれども、眼に対する軽度の刺激性があることが報告されております。

モルモットを用いた皮膚感作性試験が行われておりまして、Buehler 法ではマイナス、Maximization 法でもマイナスと報告されております。ただ、Maximization 法は、一回目の実験で偽陽性が出ておりますけれども、もう一回繰り返すとネガティブで、偽陽性の方も EC のガイドライン 30% 以下ということで、その値は 20% だったんですけれども、それ以下ということで、最終的にマイナスと判断しております。

モルモットの Maximization 法の cis/trans 比がないということで、追加資料要求を要しますでしょうか、どうでしょうかということで、資料の方には純度しかないんです。

鈴木座長 ロット番号などは載っていませんか？

高木専門委員 出ています。

鈴木座長 ということは、その番号のものであれば、cis 体、trans 体の含有比というのは、多分同じロットナンバーのものを使っている実験があればわかるということですね。どうしますか。事務局から申請者に問い合わせして、きちんと書けという形の話でとどめますか。恐らくわかっているのだろうけれども、書き落としたんだという解釈で、それでいいですね。

では、済みませんが、事務局の方からよろしくお願いします。

高木専門委員 続いて、90 日間の亜急性毒性試験がラットを用いて行われております。Fischer ラットで、対照群は雌雄各 20 匹、投与群は雌雄各 10 匹、衛星群：対照群・投与各群雌雄 10 匹という混餌投与になっております。投与期間は 90 日間、検体は cis76.5 %、trans18.0 % 用いております。用量は 0、30、100、300、1000、3000ppm で、300ppm まではアセトンに溶かして混ぜております。1000ppm 以上は乾燥状態で混入したという

ことが記載されております。

所見につきましては、表 7 にありまして、3000ppm 群の雌雄で食餌効率の減少、Ht 減少、MCV の減少、血小板の減少等が報告されております。ALP、AST の増加、クッパー細胞色素沈着、脾臓の髓外造血の低下、脾辺縁体色素沈着マクロファージ、白脾髄枯渇という所見が報告されております。

3000ppm 群の雄では、ヘモグロビンの減少とか、MCH 減少、MCHC 減少、赤血球に対する影響、貧血が認められております。APTT の短縮、 γ -GTP 増加、クレアチニン減少、脾重量増加等が認められております。副腎の皮質空胞化頻度増加、前胃/境界隆線部過形成/角化症増加等が認められております。

雌は、体重増加抑制、摂餌量の減少、TG 減少、GLU 減少、グロブリン増加、卵巣の絶対重量の減少、肝臓に対する小葉像明瞭、肝臓腫大が認められています。子宮の菲薄化等、子宮への影響も見られております。副腎に対しても、副腎皮質の軽度な空胞化等が見られております。

1000ppm 群の雌雄では、肝比重量の増加、肝臓蒼白化。肝臓の影響が雌雄とも見られております。

300ppm 群の雄では肝細胞脂肪空胞化。

雌は、脾臓の比重量増加という報告が見られておりまして、このことに絡んで、吉田委員からコメトンが寄せられております。

鈴木座長 1 つずつやっていってよいと思います。コメントの説明をどうぞ。

吉田専門委員 脾臓のところだけコメントさせてください。

子宮等のことは生殖試験等にも関わってくるので、それからの方がいいかなと思います。脾臓については、この資料なり御意見を拝見する限り、貧血傾向があるにもかかわらず、脾臓で髓外造血が低下しているというのは、どうも一致しないのではないかと、これに対する考察を加えてほしいということです。

鈴木座長 これについて、関係のある毒性の委員方、何か御意見がございましたら。

廣瀬専門委員 少し付け加えさせていただきますけれども、ラットで認められている貧血は、小球性、低色素性の貧血ということなんですが、この貧血というのは、ほとんどの場合が鉄欠乏性貧血で起こるわけなんです。しかしながら、脾臓の所見を見てみると、先ほど吉田委員が言われたような髓外造血が減っている。それ以外に色素沈着マクロファージ、この色素はヘモジテリンですけれども、このヘモジテリンが逆に増えているというような少し矛盾する所見も見られておりますので、本当に貧血があったのかどうか疑われ

ます。

鈴木座長 この疑わしいという問題のところは、どういう質問をすればよろしいですかね。

廣瀬専門委員 所見が書いていないんです。脾臓の所見と血液学的な所見が合っていないものですから、貧血についてももう少しどういうものか考察が必要だと思います。

ラット以外にも同様な貧血がありまして、その場合に、逆に脾臓の比重量が減っていたりとか、脾臓のマクロファージが増えているんですけども、その場合にはヘモジデリンがなかったりとか、かなり矛盾点がありますので、貧血についてはもうちょっと整理してもらいたいと思います。

鈴木座長 後でも出てくるんでしょうが、各種動物で見られている貧血の所見について、多様な病態をもう一度整理して、矛盾点等も明らかにした上で、どういう病態なのか、考察しろというような形の統一的な見解にするということでしょうか。

廣瀬専門委員 その方がいいです。

鈴木座長 そうすると、貧血のところはそれでよしとして、そのほかのコメント、子宮は後でという話がありましたが、子宮もやってもいいと思うんですけども、そのほかのところは、廣瀬委員何かおありの口調だったんですが。

廣瀬専門委員 吉田委員の方がおありのようなんです。

吉田専門委員 鈴木委員そうおっしゃるのですが、実を言うと子宮は、その後の繁殖試験に更にその後ステロイドホルモン等を測っている実験とも関連するので、ここで話すよりも後の方がよいと思うのです。ただ、前胃に関しましては、ストレスということですが、それなりの参考文献を付けて考察すべきではないか。胃の中の pH 等の変化によって前胃が過形成、これは恐らく前胃全体ということでは、ありますし、ストレスと一言で片づけるのはちょっと乱暴ではないかと思います。

鈴木座長 これはどなたか関連する御意見等があればお願いします。

廣瀬専門委員 今の前胃の所見は、たしか 90 日の試験をやるに先立って、28 日間の予備試験を行っているんですけども、それでも前胃の所見は認められておりますので、恐らく投与の影響だろうと考えるのが自然かなと思います。

鈴木座長 どうでしょうか。ストレスによって起こるという報告があるような考察をしていましたね。それも見た上で、今、廣瀬委員言われるように、短期間の場合でも起こっているんだから、ストレスという形で考えるとちょっと矛盾が起こるかもしれない。そういうことを併せて、再度考察し直せと。胃は薬物の影響じゃないのというところをより明確にして、否定するなら否定する。肯定するなら肯定するで何とかしろという意味合い

ですね。

そうすると、その点でのコメントを出す。ストレスだけというのはちょっと納得がいかないし、文献も示した上でもう少し詳しく考察してほしい。

それに関連して、高木委員の方からは、背景データを示せというんですが、これもまとめますか。副腎の話が少し増えているんですけども。

高木専門委員 それも資料にはストレスという一言で片づけられているので、ちゃんと引用文献、背景データを示して考察してほしいと思います。

鈴木座長 胃の変化と副腎の変化、子宮の変化という形で、ストレスとはちょっと考えにくい部分があるので、引用文献、背景データを示して、再度考察をするとともに、特に今お話があったのは、胃の変化について、やはり薬物の影響の可能性が高いので、28日間くらいでも出ていること等を考え合わせて、再度考察しろという形ですね。

それから、今の話になって、問題は子宮の話なんですけれども、ここで議論した方がいいと思うんです。というのは、繁殖試験のところで後でお話が出てくると思うんですけれども、高濃度のところで妊娠期間の延長、つまり分娩がうまくいかないという話があって、その機序を見るために、ステロイドホルモンに対する影響をプロジェステロンとエストロゲンを測るというのと、CYP3A2という酵素の消長を見て、どうもエストロゲンが分解されていく傾向が強い、酵素が誘導されるんでね。

そのことでEP比が変わって、妊娠が遅延したんだろうという話が出ておまして、これはリーズナブルな説明になっているんです。

だとすると、そっちはリーズナブルじゃないという話になってしまうと、そっちからは何も出てこないの、ここで出てきている子宮の変化等の話というのはここで論じて、そういう変化が後の試験で検出されているわけですけども、そのこととこの子宮の変化は関連するのかわからないのかというところを聞いた方がすっきりするなと思っていました。ですから、言いたいことがあったら言ってくださって結構なんです。

吉田専門委員 では申し上げます。さっき鈴木委員がおっしゃったように、リーズナブルだとおっしゃったのですが、若干腑に落ちないところがありまして、もしCYPの誘導によってエストロゲン代謝が変わるとなりますと、エストロゲン代謝を行う主要な酵素である1A1は影響がなく変化しているのが2B1と4A2が若干上がっているとしています。しかし、顕著に上がっているのは3A2であったということ、その他の試験で述べていると思うんです。

更に黄体につきましても、PCNAとアポトーシスを測っておりまして、PCNAが上がっ

ているということなのですが、私は、ラットとヒトではその点が若干違うと思うのです。妊娠を維持しているのは、ヒトにおいては胎盤からのエストロゲンなりプロゲステロンというのが大きいと思うのですが、ラットについてはいかがなんでしょうか。

鈴木座長 ラットについても同様で、妊娠の14日以降は胎盤から出てくるさまざまな一般、ステロイドも含まれますけれども、それによって妊娠が維持されているというふうに考えて間違いありません。したがって、妊娠初期のところ、11日以前のところというのは下垂体が支配的です。つまり、そこまでは黄体から出てくるプロゲステロンの話は聞いているんですけれども、12.5、13、14、その辺りから後ろは下垂体がなくても進むし、胎盤の問題だというふうに論文がたくさん出ていると思います。

吉田専門委員 では、この黄体におきまして、その他の試験で記載されている黄体におけるPCNAが上がっている点については、ひょっとしたらこれはプロゲステロン生産の、メインとしては卵巣ではないので、ここの試験の内容としては若干疑問点が残るのではないかなと思うのですけれども、胎盤のことは何も言わずに、すべて卵巣について語っているのは、ひょっとしたら違うのではないかなというのがその他の試験の疑問として残ったのです。

もう1つは、このように繁殖試験で起きているようなことが普通のノーマルサイクリングを持つ垂急性なり慢性毒性で使用したネズミにも同じようなことが起きているのではないかなと考えるのが妥当ではないかなと思うのですが、そういったしますと、むしろ今回卵巣の絶対重量が下がっております。卵巣につきましては、かなり体重が下がらないと、卵巣重量が減少するという事はないと思うので、ひょっとしたら、もし、こういうような誘導によって卵巣が萎縮するほどであれば、子宮も萎縮してもいいですし、これは精巣の重量は変わっていないんですが、前立腺の精嚢の小形化という所見が有意に上がっているんです。ただ、重量は測っていないので、はっきりしたことは言えないかなと思うのですが、こういうことも考え合わせますと、今回の結果は非常に複雑なのではないかなという印象を受けたので、あとでまとめてお話しした方が良くはないかなと思ったんです。私が疑問的に思ったのはそういった点です。

鈴木座長 いずれにしても、雌については、妊娠動物と非妊娠動物のところにしても、そんなに詳しくわかっているわけじゃないんです。

あと、言われるように、ステロイド代謝の中で何が一番重要かということについても、実際、妊娠、分娩、保育中のところというのは、意外とわかっていないんです。

分娩がなぜ起こるのかということについても、本当のことは実はわかっていないところ

があるんです。

それから、非妊娠動物で妊娠動物と同じような形での trans 体に対する影響があるかどうかともわかりません。

肝臓での代謝が本当にステロイド代謝の中で大きく影響するのか。それとも、ステロイド産生その他の臓器のところかどうかということのも実は闇の中なんですよ。

そういうこともあるから、今、言ったようなことを含めてより詳細に、要は、ステロイド代謝全体を歪めているように見えるということから、より詳細に実態を明らかにすると。やるとすれば特にエストロゲン/プロジェステロンからテストステロンのところが絡む代謝系の中で、主要なものについてどういった形の濃度比で動いているのかということのを、多少の時間を追いかけてみるようなことをやらないと本当はわからないんです。ものすごく嫌な仕事なんですね。

そこまでの話を要求しなければならないのか、どうなのかということところが思案のしどころかなと思っていました。

吉田専門委員 もっと簡単に、このような CYP 系がもし動くのであれば、それとこのホルモンの動きが本当に、CYP 系は CYP 系で酵素誘導がかかって、そのほかにまたホルモンを動かすような、例えば分解、代謝だけではなくて合成系のこともあるかもしれませんので、例えば簡単に性周期に影響があったのか、ないかとか、そういうコメントも何もありませんね。

鈴木座長 そうすると、段階的に何か考えて、とりあえずこれが本当に内分泌系に影響があるのということを見るので、90 日試験の中で子宮の変化にとりあえず着目をして、卵巣の重量も動いていることだし、これが性周期自体がそろえてあっての実験ではないでしょう。だから、その辺のところを見て、性周期に及ぼす影響があるかないかについてまずコメントしろということぐらいしか当初は言えないですかね。何か影響があると出てきたら、その後どうしますか。更に何かやれということになってしまうのか、それで説明がつくのかということなんだけれども、恐らくつかないと思うんですね。

吉田専門委員 ある意味では、性周期に影響があるというのは、何らかの形で卵巣よりもっと中枢の方から来ているかもしれません。また、そのほかフィードバックがかかるので複雑ですが、ただ性周期に影響があるというのは、非常に重要なエビデンスではないかと思うのですが。

鈴木座長 繁殖の方の関係になっているので、江馬委員、何か一言ありませんか。その辺のところは。

江馬専門委員 妊娠期間の延長も大した影響ではなくて、この繁殖試験で大きな影響というのは、出産率が低下していることだと思います。このことはホルモン、プロジェステロンとエストラジオールを使った実験結果で合理的というか、基本的かつ最低限の考察がされているだろうと思います。ちょっとこれ以上言ってもコメントの回答が難しいのかなという感じはします。

性周期の延長も、発情期の長期化が一番高いドーズの親動物で出ているんですが、F1では出てない、4.1日の性周期が4.4日になったことがどのぐらいの意味を持つかわかりません。差があると言えはるし、ないと言えはる大した差ではないという気がします。

鈴木座長 今のような意見が出ているんですけども、それに対して何か反論ありますか。

吉田専門委員 まず、この90日についてですが、本当に子宮の重量と、あと精嚢と前立腺の所見が肉眼所見のだけのものですから、非常にあいまいであるということが1つ気にかかるんですね。ひょっとしたら何でもないことだし、例えば子宮の菲薄化というのは、例えば発情前期に認められるようなことだけだったのかもしれないということから、もう一度組織学的検査をすることによって、例えば卵巣と子宮の組織学的整合性を取るといようなことで、ある程度のことと言えるのではないかと。

あと前立腺と精嚢につきましても、もう一度きちんと、本当に形態的に見ても明らかな萎縮像があるかないかということを確認するだけでも、大分正確さが違うのではないかと思います。たまたま性周期を考えずに解剖していますから、高投与量群に発情前期の動物が集まってしまったとしたら、そういうことは起きてくると思うので、その辺りについては何ら考察されてなく、一言でストレスとなっているので非常に気になったところなんです。

鈴木座長 大体今ので妥協的な線が出てきたかなと思うんですけども。

廣瀬専門委員 はっきりとは確認してないんですけども、メトコナゾールと似たケトコナゾールの場合にアロマターゼの阻害作用があるということも聞いたことがあるんですが、どなたかそういうことをご存じないですか。

鈴木座長 ケトコナはたしかあったと思うんです。その場合は、だからアロマターゼですから、つまりエストロゲンのところが少なくなるんですね。

廣瀬専門委員 そうですね。恐らくメトコナゾールでも同じような作用があるんじゃないかと思いますが。

鈴木座長 それからすると、そっち測ってないからわからないんですね。確かに、完璧

にステロイド代謝の像がわかっているわけではないというのはあるんですけども、90日を片付けるという意味で、本当にそういったステロイド代謝系の歪みが生ずるのかどうか、そのために子宮や卵巣について影響があったのかということ、彼らはそうは言わずにストレスだと言っているわけだから、その点に対してはどうなんだという話を投げて、子宮と卵巣の整合性とか、もしそのときデータがあれば、性周期というのがわかっていれば、それとの関連ということをまずやってみてくれと。そこで、どうもストレスとは関係ないという話になれば、やはり当然のことながらステロイドと代謝系との関係を論じなければならなくなりますから、その中で他のコナゾール系のところで見られているような、アロマトラーゼ抑制とかも含めて、この剤についての作用機序をもう一度考察しろという形にはなると思うんです。

ただ、先ほど江馬委員が指摘されたような、繁殖試験で出てきている分娩の遅延というのは、ものすごく長い話ではないし、かなりややこしい問題です。それから、エストロゲン/プロジェステロン比だけで、本当に説明が付くのかということも本当に悩ましいところですね。それから、とりあえず気になってメカニズムを見てみたんだけど、ここまでは言えそうですという内容だと思うんです。完璧に答えが出ましたということまでは行ってない。

それを更に細かく見ようとすると、ここのCYPの絡む系以外に、勿論合成系のステロイド全般の話のところ絡んでくるような酵素のたぐい、それから今の最終的にテストステロンからエストロゲンに変わるところのアロマトラーゼの問題。そういったところを、幾つか場所を押さえて調べないと、実態はわからないと。それをどこまで要求するかということだと思うんです。

私たちが要求する根拠として、どういうデータを示して、これについて問題だからということを使うかだと思うんです。

江馬専門委員 90日の試験というのは、臓器は測らなくてもいいんですか。

吉田専門委員 はかっていますが、卵巣と精巣しか測ってなくて、子宮や前立腺は普通は測るんですけども、測ってないんです。

鈴木座長 それから、やれるとすると残っているもので組織所見での整合性みたいなことをとりあえず見てもらうことぐらいしかデータとしてはないんですね。91年の試験なんですけれども、今、まだ繁殖試験全体のことはやってないまま、この子宮の話をしてしまいましたけれども、残っている問題としては、雄の生殖器関連の問題もこの中には入っているんですけども、どうしましょうかね。ある程度、文献考察と実際にやった実験の

ところと、それから組織で関連臓器の整合性を取るということを要求して、この剤の影響か否かというのをより明確に示すことと、とりあえずストレスなのかどうなのかをはっきりさせるということで、ここは1つその面のコメントは出せると思うんです。それではっきりさせておけばよいと思います。

それから、問題は仮にステロイド代謝の影響があって、内分泌攪乱的な影響があるとした場合に、ラット等でこういう性周期等に影響があるということが仮に証明されたとして、最終的なところは恐らく人間の健康影響というところになるでしょうから、そのところとどの程度の関連性がある、重大な影響があるという判断になるのかというのが、また次のステップで出るんだろうと思います。

今は、しかし、そここのところに踏み込んだ議論ができないんだと思います。データとしては足りないのです。

こういうふうなコメントを出せば、より問題が前に進むということで、御意見があれば助けていただきたいと思えますけれども、ありますか。

そうすると、先ほど私がちょっとまとめたような形で、ストレスか薬剤の影響かというところで、組織関係の卵巣と子宮といったような整合性を取るということについて申請者に求めるというところで、ここは収めておきたいと思えます。

もう1つ、餌の件が出てきていましたね。ちょっと説明していただけますか。

高木専門委員 ラット90日間の試験と、それからあとのラットの慢性発がん性試験でも同じようなコメントを出しているんですけれども、飼料調製時にビタミンKを加えたと記載しているんですけれども、余りそういう経験はないので、なぜそれを入れたのか。それから、その添加量ですね。それがどういう根拠に基づいて決めたのかについての説明をお願いしたいと思います。ほかのマウスとかイヌとかを見ると、特にビタミンKを入れたとかというような記載がないので、それらの餌についても分析した値を一覧にして出してほしい。

ビタミンKを入れた濃度について、ちょっと調べてみたんですけれども、ちょっと多いような気がして、なぜ多いのかということも疑問なので、そこら辺も回答いただきたいと思えます。

鈴木座長 ビタミンKというのは何だっけ、凝固系の出血を止める方向ですね。だとすると、いろんな経験がおありの方があると思うんですが、こういう一般的な飼料に対してビタミン等を添加して毒性実験をやるということについて、御経験のある方ありましたらちょっと。

吉田専門委員 かなり古い記憶で、余りたしかではないのですが、コンベンショナルな動物用のえさと、SPF用のえさで若干その濃度が違ったような記憶があるのですが。

鈴木座長 たしか滅菌して入れるとビタミン等について破壊されて減少するということがあって、ある程度必要なものを補わないとということが起こる場合はあるんですけども、毒性試験のときはどうなんですかねと思っていたんです。

津田委員、長期間飼うときにこういうことってありますか、余り日本では気にしませんね。廣瀬委員、どうですか。

廣瀬専門委員 昔、抗酸化剤のBHTを食べさせたときに出血が起こってきて、それがどういう原因かなということのをいろいろ調べたら、ビタミンKが足らなかったということで、その後BHTを食べさせるときには、常にビタミンKを入れていたということがあります。ですから、これを見るとひょっとしてこれが出血傾向を起こす可能性があるために加えたのではないかという見方もできます。

鈴木座長 影響があるとか、それからあとプロトロンビン時間とかPTT。

廣瀬専門委員 PTTとかPTはほとんど変化ないですからね。ただ、ビタミンKを入れてないときどうなっているかわからないですけども。

鈴木座長 これやはり何でそうなっているのか聞くしかないですね。もしかしたら、このところに何か血液系の、これは聞いてみないとわからないですね。多分この90日のところと、もう1つ何かありましたね。ですから、その点について確かめるということでもよろしゅうございますね。

津田専門委員 恐らくこのデータから想像ですけども、3000 ppm 投与群で血小板の減少、プレートレットクリットというのは私はよく知らないですけども、資料を見たらその減少があるので、恐らくこれは出血傾向を来す要因であるので入れてあると勝手に解釈しました。

鈴木座長 ということは、そういう可能性もあるし、実際これはもしそうなってくると結構大変な問題ですね。

津田専門委員 説明が要りますね。

鈴木座長 そうすると、そこでは委員会としてはやはり出血傾向との関連等を疑っているので、それらについても併せて考察しろということコメントの中に出しますか。

一番後ろの5番目のコメントのところになります。なぜ、こうしたビタミン類を添加したのか。用いた餌の栄養分析のデータとともに、その理由を示せと。更に、データの中で出血傾向を疑わせる、あるいは血液に対する影響がある、実際に凝固時間の変化も見られ

るということから、ビタミン K 添加とこれらの出血傾向の関連について考察してくださいという形にして、5 番目のところでコメントを出したいと思います。それでよろしゅうございますね。

ちょっと時間を取っているんですが、90 日間のマウスの方に行きたいと思います。

津田専門委員 もう 1 つよろしいですか。この亜急性毒性の説明の投与のところですけども、ちょっとわかりにくい。例えば、0、30、100 というのが書いてありますね。ここまでアセトン固定が入っていますので、直した方がいいと思います。0 でアセトンに溶解してということはないわけですから、ちょっとわかりにくくなっています。

木下課長補佐 そうですね。30、100、300 についてはということですね。直します。

津田専門委員 それと、衛星群とかが書いてありますけれども、結局は 13 週と 13 週プラス 7 週回復ということですね。それをわかりやすく書いた方がいいと思います。

廣瀬専門委員 それから、あと言葉の問題で細かいところですけども、脾の辺縁体色素沈着とありますが、この脾の辺縁帯というのが、リンパ球の辺縁帯かどうかははっきりわかりませんので、その辺りもはっきりさせておいてほしいです。

鈴木座長 細かいことですね。これは事務局から聞くような話、あるいは修正するような話で済みますね。

木下課長補佐 こちらで調べます。

鈴木座長 アセトンのことなんですが、実際は 0～3000 まで、一応飼料中に 5ml/kg になるようなアセトンは混ぜているんですね。その際に、30、100、300 については、アセトンだけ別というんじゃなくて、アセトンに原体を溶いて餌に混ぜていると。1000、3000 については、固体で餌に混ぜておいて、その後で 5ml/kg の形でアセトンを混ぜている。コントロールにも勿論入っているという意味ですね。

木下課長補佐 そうです。

津田専門委員 資料の方がわかりやすいですね。

出川専門委員 調整の整は製ですね。

木下課長補佐 違ってきますね。修正いたします。

鈴木座長 90 日のラットについてはもういいですね。それでは、マウスの方に移ります。

木下課長補佐 脾の辺縁体の方はいかがですか。

鈴木座長 今の私の見解では、事務局から申請者に指示をして、正確な用語に改めると。

木下課長補佐 わかりました。用語は特に指定はないですか。

廣瀬専門委員 恐らく白脾髄というか、リンパ濾胞の方の辺縁帯ということだろうと思

いますけれども。

鈴木座長 脾臓全体の周辺ということではなくて、要するに、リンパとは違うんですが、白脾髄の周辺ということだと思っから、正確に言えば恐らくわかると思います。

廣瀬専門委員 脾臓の周辺というか、何か臓器の周りかというような誤解を与えますので。

鈴木座長 事務局もそれでよろしいですね。それでは、マウスに移ります。

高木専門委員 ICR マウス（1群雌雄各12匹）を用いた、90日間亜急性毒性試験が行われています。投与量は、0、30、300、及び2000ppmで、最初は第1週のみ3000ppmでスタートしたんですけれども、体重減少が認められたため2週目から2000ppmで行っております。

認められた所見は、表8に示されておりますけれども、2000ppm群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、それから先ほどもありましたようにMCVの減少、MCHの減少、ALP増加、肝腫大、脾腫大、脾リンパ球過形成が認められております。

2000ppm群の雄では、それに加えて、塩素値増加、無機リン増加、副腎比重量増加、脾臓比重増加、精巣比重量増加、肝細胞肥大/空胞化、肝白血球集簇が報告されております。2000ppm群の雌では、Ht値減少、総白血球数増加、好中球増加、リンパ球減少、AST増加、ALT増加、カリウム増加、カルシウム減少、総ビリルビン減少、卵巣絶対重量減少が報告されております。

300ppm以上群の雌雄では、総たんぱく減少、総コレステロール減少、肝臓比重量増加。300ppm以上群の雄では、ALT、AST増加、総ビリルビン減少、クレアチニン増加、脳比重量増加。

300ppm以上群の雌では、脾比重量増加、肝細胞肥大/空胞化が認められております。

本試験における無毒性量は雌雄とも30ppmということになっております。

この件について、吉田専門委員と私の方からコメントが寄せられております。

吉田専門委員 これも大変細かいところでして、病理の所見で脾のリンパ球過形成というのは、どこでリンパ球が過形成しているかというのを書いてくださいということだけです。

鈴木座長 どうでしょう。さっきのラットの90日のところで、事務的にと言ってしまったんだけれども、どっちに聞いたらいいのか、廣瀬委員、ラットの方は事務局にと言ってしまったんだけれども、マウスの方はちょっと性質が違う変化のようなんだけれども、どうしましょうか。

廣瀬専門委員 似たようなものです。そもそもリンパ球の過形成というのが、大体言い方がおかしいんですね。リンパ球の過形成ということならわかるんですけれども、リン

パ球そのものが過形成というのがおかしくて、リンパ球の増生とか、そういう言葉の方が適当かと思います。

鈴木座長 そうすると、これも所見を確認した上で、この名称が適切か否か、それで適切な方に修正しろという形で済むんですか、実際上は。

廣瀬専門委員 それでいいと思います。

鈴木座長 そうだとすると、我々がもう一度確認しなければいけないほどのことでもなくて、事務局レベルの話で済みますか。済めばそれで済ませてもいいと思うんですが。

廣瀬専門委員 恐らくリンパ球じゃなくて、周りのリンパ洞の中にリンパ球が少し増えているという程度の変化だと思うので、毒性学的にはさほど意味はないのかとは思いますが。ただ、いろいろそのほかの血液の所見を見てみると、特にマウスでは白血球がかなり増えていたり、あるいはマウスでは特に2年のがん原性試験で白血球数が倍近くになっている。特に雌では、3倍、4倍になっているということを考えても、何かこの辺も関係しているのかなとも思ったんですけども。

鈴木座長 とすると、先ほどのラットの件も含めて、ラット、マウスのところをつないで、脾臓におけるリンパ球形の変化について説明しろという形でコメントにしてしまう方がいいですか。

廣瀬専門委員 そうするなら、ラットでは白脾髄が枯渇という、萎縮だろうと思いますが、そういう逆な変化も見られていますので、その辺も一緒に加えてコメントにした方がいいと思います。

鈴木座長 ラットでは白脾髄が萎縮する傾向が見られ、マウスでは逆に増殖するような変化が見られている。そうした矛盾した変化についても言及しつつ、これらの変化の本質について考察することと。

廣瀬専門委員 先ほど申しましたように、あとの2年間の試験の白血球の所見にもつながるかもしれません。

鈴木座長 そうすると、2年の慢毒、あるいは発がん性試験で見られている白血球系の、あれは癌化と言っていいんでしょうか。変化との関連性についても言及することということですね。そのラット、マウスの90日、それと2年のマウスの試験で見られた白血球系の変化と脾臓の変化、これらについて考察をしろという形にして、それは一応後ろの方のコメントの4番のところに相当する問題だと思います。関連するところがあったかな。

廣瀬専門委員 白血球は、マウス、ラットじゃなくて、後でまた出てきますけれども、イヌの90日、あるいはイヌの1年でも増加しているので。

鈴木座長 そうすると、イヌの 90 日、1 年における変化も併せて。

廣瀬専門委員 その辺併せてコメントした方がいいですね。

鈴木座長 そうですね。

がんの方の話では、肝臓の話しかないので、4 番の項目のところにマウスだけではなくて、ラットの 90 日の件、イヌの 90 日の件、イヌの 1 年の件、それからマウスの 2 年での白血球系の変化、これを全部つないで、脾臓のこともあるんですが、合理的な説明をするように考察しろという形にしたいと思います。

マウスはそれでいいんですか。高木さんの方から、30 ppm の AST の増加という話があるんですが。

高木専門委員 - 32 です。一応、有意に最低用量からなりまして、そこに関しては ALT に差がないとか、病理所見で変化がないから、それは生理学的反応の範疇となって、毒性学的異常とは判断しなかったと書いていますので、取ってしまっているのかどうか、AST の増加は毒性と取るべきだというのが私の考えなんですけど、ほかの方の意見は。

鈴木座長 そうですね。特にこの点については、その他の検査項目では影響がなくてと言っているのかな。臓器重量だと 30 ppm 、脳の絶対重量が 96% まで下がっているとか、そういうことはあるのですが、そのほかには余りないですね。体重増加が一時減っているところがあるぐらいですか。

もしこの 1 つの指標だけの話で、これが毒性の所見であるとすると、この試験には NOAEL が設定できなくなるんですけども、それぞれ一般毒性の方、見解をお願いします。

廣瀬専門委員 私もこれは毒性と取らざるを得ないかなと思います。上がっている方が、AST で有意差が付いているということだけですけども、その下の ALT も 300 のところではかなり上がっていますので。

鈴木座長 連続した変化である可能性が高いと。

廣瀬専門委員 そう思いますね。

鈴木座長 そうすると、これは 30 ppm で見られた AST の増加を、毒性的な所見とはしなかった根拠について示せという話になりますか、これは全体の中には入っていないのかな。どうぞ。

江馬専門委員 NOAEL は設定できなくなるので、ADI が出てこない。そのところも考えてコメントしないと、ちょっと厄介なことにならないですか。

鈴木座長 しかも、これは問題は 90 日の試験なんです。もっと長期間の毒性試験になってきた場合にどうなるかということとか、実情は結構悩ましい話が出てくるんです。こ

この90日のところで最も低い値なんかが出てしまって、これを取らざるを得ないということになると、安全係数を100では担保できないとか、いろんなややこしいことが出てくるので、悩ましいと言えれば悩ましいのですが、マウスの2年のところの用量の問題として、実際はどうなっていたんですか。そのところでは、いろいろ問題はあるにしても、30、300、1000でやっていて、30 ppmについてはクリアーできそうですか。そうすると、廣瀬委員、こういう場合毒性の評価としては、90日例では何となく連続的な肝臓に対する影響が認められているんだけど、長期になるとこういった毒性が一見消えたように見えます。こういう場合、どういうふうに解釈するんですか。

廣瀬専門委員 この90日試験は90日試験でとにかく評価しなければいけない。もしその2年間の試験で30 ppmで何もなければ、総合的に考えて30でNOAELを取るというようなことになると思います。

鈴木座長 そういう形になるということですね。ただ、一応ここの2年の発がん試験のことも踏まえた上で、どうしてそういう形態になるのかというのは、それなりの見解を聞いておかないといけないことにはなりますかね。我々の解釈だけでどうだというわけにはいかないですね。そういう感じになるんだそうですが、ややこしいですね。でも、一応データから見た場合、ここの90日のマウスの30 ppmというのは、やはり影響ではないということですから、それについて除外した理由についてという形で聞いて、併せて発がん試験では同じ用量で影響が見られていないので、どうしてそういう経過をたどるのか説明しろと。ASTの上昇を毒性と取らない。これは多分項目としては付いてないので、新しく起こすことになると思います。

マウスの90日については、ほかに問題は。

廣瀬専門委員 あと1つあるんですけれども、血液の生化学的変化で、AST、ALTがかなり上がっているんですが、これを反映する肝臓の所見として認められているのが、空胞化ですか、これは実際脂肪変性ですけれども、その程度しか認められていないんですね。AST、ALTの増加というのは、肝細胞の障害を反映するはずですので、この結果から見ると、例えば肝細胞の壊死があってもいいのではないかとということが考えられます。これは2年間の試験で肝臓に腫瘍ができたということにも関連してきますので、このシングルセルネクローシス、あるいはネクローシスがあったのかどうかの確認が必要です。

それから、肝臓に腫瘍ができたということですが、全くメカニズムの解析をやってないので、メカニズムも踏まえて肝細胞の増殖の程度がどうだったかということが必要ではないかと思います。

それから、アルホスも非常に上がっているんです。これは、マウスだけではなくてほかの動物種でも上がっていたような気がしますので、その上がった理由がはやりよくわかりません。肝臓の病理組織学的所見を見ても、胆肝系が動いているというような所見は全くありませんので、このアルホスが骨から来たのが、肝臓から、特に胆道系の変化を表わしているのか、その辺についても意見を聞いていただきたいと思います。

鈴木座長　そうですね。今の AST の問題も含めてしまうと、結局 AST、ALT、あるいは ALP の問題のところ、AST、ALT に関しては、肝障害に関連して、特にシングルセルネクロシスがあったか否かについて確認せよと。

それから、ALP に関しては、胆管系に障害性の所見が見られないので、上昇している理由について、骨における変化ということも考慮に入れた上で考察をしろと。最初のところでは、AST、ALT について言い忘れましたが、肝臓の腫瘍との関係で増殖系の変化についてメカニズムも踏まえて併せて考察しろということですね。それらを先ほどの 30ppm での AST の上昇を毒性と取らない理由と併せて、1 つの項目でまとめていいですね。

廣瀬専門委員　肝細胞の肥大/空胞化が、2000 ppm 投与群の雄になっていますけれども、34 ページの表を見ると、雄では 30 ppm でも差があると思うんですけれども。

鈴木座長　30 ppm の 12 というのは 0 じゃないですか。

廣瀬専門委員　300 ppm ですね。

鈴木座長　300 ppm は 8 でしょう。雌の方では明らかに、30ppm と言われたのではなくて、

廣瀬専門委員　300 ppm 以上です。

鈴木座長　ではないかということ、ただ雌では明らかに有意差があるんですが、雄では有意差はないけれども確かに増えている。

廣瀬専門委員　これは有意差があってもいいのではないかと思います。

鈴木座長　そういうことを考慮してということだったんですかね。それも変ですね。グレード 3 のところの数だけ見ても、影響があるように見えますね。そうすると、これは 300ppm で見られている、雄の肝細胞肥大/空胞化について影響があると考えなかった理由を書くことになりますね。これもこの試験の中の肝臓関連の質問事項ということでまとめていいですね。

そうすると、マウスの 90 についてはこれでよろしゅうございますね。

イヌの 90 日。

高木専門委員　ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験が行われております。投与量は、0、60、600、6000 ppm となっております。

影響が認められたのが、6000 ppm の最高用量群のみで、雌雄で体重増加量、摂餌量の減少、水晶体の変性（白内障）が見られています。Hb、RBC、MCV 減少、PT の延長、AST、ALP の増加、アルブミン値の低下、A/G 比の低下。それから、白内障と絡むと思うんですけども、水晶体の腫脹と膨化が見られております。更に、肝肥大及び脾臓の造血亢進及び血液残留が認められております。雄では、更に血小板の増加、WBC の減少、- GTP の増加、尿中ビリルビンの検出、肝比重量の増加が認められ、雌では APTT の短縮、グルコースの低下、脾比重量及び甲状腺比重量増加が認められております。

この 6000 ppm の水晶体の変性においては、カニクイザルにおける 13 週間の亜急性毒眼毒性試験が別に実施されておりまして、影響は認められない。ラット、マウスの試験では、水晶体の変性は認められないため、イヌで認められた水晶体の異常はイヌスペシフィックな症状と考えられるとっております。

無毒性量は、この結果から雌雄とも 600ppm としております。

鈴木委員のコメントがあります。

鈴木座長 このコメントは後で話すとして、先ほどトリアゾール系の一部、アミノトリアゾールでしたか、甲状腺に影響があるというような話があって、廣瀬委員の試験ですか、甲状腺にというのは。

廣瀬専門委員 そうですね。ただ、組織像のことについては何も触れてないので、どの程度のものかはっきりわかりません。

鈴木座長 そうすると、これは確かに補正重量のところで雌で 6000 で明らかに大きくなっているということになっているので、組織像を示せということ。それから、この変化が一般的なトリアゾール系の薬物で認められている、甲状腺に対する作用と同一なのか否かという点について考察せよということになるんですか。そうすると、これは前のところに出ていたんですが、新しいコメントにしないといけないということですね。

それから、私の方から出ているのは、わけのわからない表現があって、放血後の残留血液というような表現が、41 ページ辺りのところに出てくるんですけども、これは何ですかね。脾臓の変化とも思えないし、何だかわからないので、これは聞くしかないと思っ

ているんですが、こういうことだということであれば、別にどうということはないのですが。

廣瀬専門委員 向こうでも意義がわからないと。たしかどこかに書いてありました。

鈴木座長 だから、何のことを言っているのかわからないでしょう。

廣瀬専門委員 これはもう消去したらどうですかね。

鈴木座長 変なことが書いてあるんですよ。肝細胞の肥大及び脾臓の造血亢進並びに血

液残留（放血後の残留血液増加）、これは何なんだと。取ってしまってもいいものなら取ってしまいますけれども、でも一応聞かないとまずいんじゃないですか。どう聞けばいいんですかね。より具体的にどういうことが記載しろということになるんですか。放血後の残留血液とあるが、脾臓での現象なのか、それとも全身性の変化なのか資料に記載することというふうなコメントなんですけれども、聞くよりほかしようがないと思います。聞かないで、廣瀬委員おっしゃるように消してしまえということでもいいですか。そうもいかないでしょう。前のところでも脾臓とか、いろいろ出ていましたから、何なのかということは、こだわるものではありませんが、全体としてそのことが決定的な問題になるとは思えないので。

それが6番目の話で、もう1つは、水晶体の変性がイヌで特異的に出るということなんですけれども、これについてメカニズムみたいなものをもうちょっと細かく論じてもらう方がいいのですか。どうなんですか。サルとかラットとかいろんなことをやっていて、ヒトの健康被害に関しての考察からすると問題なさそうだとやっているんですけれどもね。

吉田専門委員 私は、これが例えばイヌだけだとしても、イヌが一番センシティブということもあるかもしれないので、一応こういう文献からでもいいですから、こういうメカニズムではないかということはコメントしていただいた方がいいように思います。

鈴木座長 白内障について、その薬物との関連についてコメントというか、文献考察しなさいと。

高木専門委員 白内障に関しては、1年間慢性毒性試験の方も同じように発生しています。コメントに関して知りたいことは類似の抗菌剤等で白内障があるかどうかとか、白内障発生でイヌでセンシティブな事例が報告されているかどうかとかです。

鈴木座長 90日だけではなくて慢毒の事例もあるし、それから他の類似薬等についても併せて文献考察しろということですね。それで、このイヌの90日はよろしいですか。どうぞ。

廣瀬専門委員 病理学的な所見のところですが、これはいろいろ腎臓だとか、胸腺、甲状腺等に所見があるんですけれども、それがみんな省略されておりますので、資料にちゃんと記載してほしいということをお願いしたいと思います。

鈴木座長 それは、そうすると事務局から訂正をしろという話でよろしいですか。そこの中にどうしてもここで議論しておかないといけないと。

廣瀬専門委員 いや、それはないです。

鈴木座長 それでは、事務局からということでもいいですね。

木下課長補佐 わかりました。

廣瀬専門委員 それから、先ほどの血液にも関係するんですけども、脾臓の比重量が 6000 ppm の雌だけで 2 倍になっていて、それにもかかわらず貧血は雌雄同程度ですので、これも先ほどのコメントに絡めて聞いていただきたいと思います。

鈴木座長 脾臓のところですから、マウスの 90 日辺りのところですかね、それに併せてイヌの 90 日の変化に脾臓も加えると。

廣瀬専門委員 この試験でも、アルホスが高度に増加しておりますので、その辺も先ほどのコメントと一緒にしていただきたいと思います。

鈴木座長 これはイヌの 90 日のところも、先ほどのアルホスの件のところに追加していくと。ほかにはございませんか。

津田専門委員 戻って申し訳ないんですけども、マウスのところ、表 12 です。1000 ppm 雄で、多発性過形成というのがあるんですけども。

廣瀬専門委員 これはまだ、これからです。

津田専門委員 これからですか、失礼しました。

鈴木座長 よろしいですか。前の 90 日のところではないですね。林委員が用事があるということなので、毒性試験の途中なんですけれども、変異原性のところに移らせていただいてよろしゅうございますか。済みません。

それでは、林委員、どうぞ。

林専門委員 特別なお取り計らいに感謝します。遺伝毒性に関しましては、内容的には細菌を用いた復帰突然変異試験、それから *in vitro* での染色体異常試験、それから *in vivo* での小核試験、更にラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* での UDS 試験が行われています。

その内、*in vitro* の染色体異常試験のみにおいて弱いながら陽性の結果が報告されています。この *in vitro* の染色体異常での陽性反応ですけれども、*in vivo* の小核試験で十分高用量まで試験がされており、明らかな陰性の結果が得られておりますので、生体で発現することはないだろうと思われれます。また、先ほどから肝細胞、肝臓のことが話題になっておりますけれども、これも十分高容量までラットに投与した後、その肝細胞を培養に移して、UDS を見た結果陰性であったということから、このものが肝細胞の DNA と直接インタラクトすることはないだろうというふうに考えます。

また、代謝物として M1、12、34、35 についての復帰変異試験が行われておりまして、それらはすべて陰性であったと報告されています。

cis/trans 比がわからない試験があるということですが、これはもう先ほどの毒

性の方と同様に、申請者の方に聞いていただければいいんじゃないかと思います。

私からは以上ですけれども、太田委員の方から、何か御追加ございましたら。

太田専門委員 特にございません。

鈴木座長 そうすると、今後議論される予定のところの白血球における腫瘍性の変化と肝臓における腫瘍性の変化に関しては、ここの遺伝毒性試験に関して見ると、直接遺伝毒性に関わって起こるような変化ではない可能性が大きいと。とりあえずは。

林専門委員 すべての組織ですべてのエンドポイントを見ているわけではなく、非常に代表的なところだけしか見ていませんけれども、骨髄については染色体異常誘発性のないことを小核試験で担保しているし、肝臓については先ほど言いましたように、不定期 DNA 合成試験で担保しているというふうに考えてもいいんじゃないかと思います。

鈴木座長 ほかの委員の方からコメント、あるいは質問等々ございました、高木委員、どうぞ。

高木専門委員 遺伝毒性試験についてはこれでいいとは思いますが、発がんが起こっているのが肝臓ではマウスから、骨髄ではマウスではなくてラットの方で、何か種差がもし存在するかどうかを見るためには、例えばマウスの肝臓の不定期 DNA 合成試験、それからラットの小核試験を追加要求するという考えもあるのではないかと思うのですけれども、その辺についてはいかがでしょうか。

鈴木座長 林委員。

林専門委員 それらをここで追加要求するのかが難しいところです。要するに、ガイドラインで認められた試験を十分クリアーした形で提出されてきているわけですが、それプラス α で、今、高木専門委員のおっしゃったような種差に関して検討したデータをどうしても要求しないといけないのかどうかに関しては、私は個人的には懐疑的です。

というのは、今まで遺伝毒性試験で種差が明確に認められているものは余りないんです。定量的、要するに強さの問題で、マウス、ラットの間でかなり異なっているというものはありますけれども、プラス・マイナスが完全に逆転するようなものは非常に例外的なものでしかないというように考えます。今ここでそれを要求しないと最終的な評価ができないかどうか、その辺のところは遺伝毒性の専門家グループより逆に一般毒性の方、がんの専門家でおられる委員方にお聞きしたいと思います。

鈴木座長 ちょっとまだ話をしてないところなのでややこしいんですが、今の関連の問題としては、このたたき台 19 ページの表 13 のところに「マウス肝細胞腫瘍発生率」の表がございます。これは多分事務局でまとめてくださったものだと思うのですけれども、こ

このところを見ていますと、雄の場合には対照群である程度の頻度で肝細胞腺腫で出てきているわけですが、雌の方はほとんどない状況で、この 30、300、1000 というところを見ていったときに、1000 ppm で雌雄ともに非常に増えていると、このところを見たときに、雌の 300 をどう評価するかというのが、ちょっと難しいと思うし、それから雌の 0 のところでの 0 をどう評価するかというのがまた難しいとは思いますが、恐らくこの雌の 0 というのは、62 分の 0 ということだけであって、もうちょっと多数のものをコントロールした場合には多少は出ているんだろうということからすると、このデータで直観的になんですが閾値があるんじゃないかという印象を持つんですけども、そういう印象についてがんをやっておられる委員方のところではどういうふうに考えられるか。

それと、今、林委員が言われていたような、肝細胞での UDS をマウスで要求するかという話の関連で、少し意見を伺いたいと思います。

廣瀬専門委員 閾値の問題は、最近では遺伝毒性の発がん物質でもあるということになっています。大阪市大の福島先生のところは、随分多くの遺伝毒性の発がん物質、あるいは非遺伝毒性の発がん物質を、非常にたくさんの用量幅を取って発がん性の試験をしまして、腫瘍の発生をエンドポイントとした場合、それから前がんをエンドポイントとした場合、それからほかのマーカーをエンドポイントとした場合、いずれも閾値があるというようなことを報告しておりますので、この表から見て閾値があるというのは、これは当然なことだと思います。

メカニズムについては、まだ十分な試験がやられておりませんので、何とも言えませんが、90 日の肝臓の所見、あるいは 91 週間の発がん性試験の肝臓の所見を見てみますと、やはり肝臓に強い毒性が長期にわたって起こっていると思われれます。そういうことを考えますと、遺伝毒性というよりは、非常に長期間持続性のある肝細胞の障害、更にそれに続く肝細胞の増殖ということが発がんに関連しているのではないかというふうに考えられます。

鈴木座長 福島先生のところの遺伝毒性物質でも閾値はあるよというデータのところが、まだ完璧に常識化するまでは至っていないというところはきっとあるんでしょうけれども、恐らく科学的には多分それでいいんだと思うんですが、一応閾値があるように見えるということが、従来の話の遺伝毒性のところにはもしかしたら、閾値はないかもしれないという話についてみた場合は、ここではデータとしては閾値がありそうに見えることからすると、その懸念は少し減っている。

それから、メカニズムとしても、直接作用というよりは、やはり障害作用の延長線上に

何らかの形で肝細胞が増殖しなければいけないようなことが起こっていて、その結果腫瘍化したんだろうという方が、合理的に説明できるということであれば、特にマウスでも一度 UDS 試験を要求する必要はないというように聞こえたんですけども、そういうふうにはっきり言ってしまってよろしいですか。

廣瀬専門委員 あと心配なのは、酸化的なストレスで肝細胞の障害が起こってないかということですが、どうでしょうか。化学構造的に酸化ストレスを起こす可能性はあるんでしょうか。

鈴木座長 代謝産物も含めてということですね。酸化作用の問題として。代謝の委員、何かその辺のところ解説していただけないでしょうか。

出川専門委員 構造、あるいは代謝物から見る限り、それほど強いオキシダティブプロダクトとメタボライトが出るようにも思えないですね。あえて言えば、トリアジンみたいなものができる、それが水酸化等々されたときに、ひょっとすると非常にラジカル的なものができる可能性はあるかなとは思いますが、そのほかちょっと考えにくいように思います。

鈴木座長 肝臓での相関作用の強さ等々からすると、それを説明するような酸化作用の強い化合物がある程度多量にできるということは、ちょっと考えにくいですね。

廣瀬専門委員 そうなってくると、どうして肝臓にこれだけの毒性が出てくるかということがわからなくなってくるんですけども、それはまた非常に難しい問題なので、そこまで追求するのはちょっとやり過ぎかなと思いますけれどもね。

鈴木座長 少なくとも、遺伝毒性との関係であれば、これ以上の種を変えて、あるいは細胞を変えて実験をするというのは、当面急を要する話ではないと。

林専門委員 先ほどの遺伝毒性、並びに遺伝毒性発がん物質の閾値の件ですけれども、昨日の添加物の方の調査会でもその話が話題になりました。今、廣瀬委員から御紹介のあった、福島先生が座長をしておられます。議論の中で、理論的な閾値というのはないかもしれないけれども、プラクティカルな閾値というのはいかに考えていかないとどうしようもないんじゃないかという話になったと思っています。

もう1つは、マウスの肝臓なんですけれども、ラットの肝臓の USD というのは、もう非常に広く使われていて、十分バリデートされているんですけども、マウスについては余りデータがないんですね。それで、テストとしてどこまでそれがバリデートされているかというの、ちょっと不安がありますので、たとえデータを要求して出てきたとしても、その解釈についてはまた問題が出る可能性はあります。

鈴木座長 あえてこういう危険を冒す必要もないであろうということですね。閾値の問題に関しては、プラティカルに閾値があるというのが、私なんかも経験的にはそうであると思っているところがあるんですけども、おいおいそういったことが定説化していくでしょうから、そうなってくるとこの変異原性試験というのは、どうしてやるのというような話もいろいろ出てきますね。

ということであれば、要するに、遺伝毒性試験のところは、これでよろしければ、また前の方に戻りたいと思います。よろしゅうございますか。どうもありがとうございました。戻るのは神経毒性、ラット、28日。

高木専門委員 SDラットを用いた28日間の神経毒性試験が行われております。投与量は、50、170、500 ppmとなっております。

500 ppm群の雌雄では、第1週で体重増加量の減少が認められております。

170 ppm以上群の雌雄では、食餌効率のわずかな減少が認められております。

全投与群で神経毒性は認められなかったということから、無毒性量は雌雄とも50 ppmであると結論しております。

これに関して、生体機能への影響に関する試験というのが後に方で出ていますけれども、それでは、神経的な影響が検出されておりますけれども、いずれも高用量のLD₅₀前後で認められているといったものです。

以上です。

鈴木座長 これについては、特に大きな問題はないかもしれませんが、何かコメント等等あれば、吉田さんよろしいですか。

吉田専門委員 はい。

鈴木座長 ほかになければ、またもし見落としがあれば後ほどということで、先に進みたいと思います。イヌの1年の慢毒ですね。

吉田専門委員 では、慢性毒性試験及び発がん性試験について申し上げます。慢性毒性試験は、イヌの52週間。慢性発がん性併合試験は、ラット24か月間。がん原性試験は、マウス91週間で行われました。

まず、イヌですが、ビーグル(一群雌雄4匹)を用いて、0、300、1000、3000 ppmで行いました。投与に関連する変化は、1000 ppm以上で出現しまして、ほぼ3000 ppmに大部分の変化が認められました。認められた変化は、13週で認められたものとほぼ同様のものが多いようです。眼については、眼球の混濁、水晶体の混濁などが認められております。そのうち雄1例が途中で死亡ということになっております。

また、血液的にも 3000 ppm で貧血傾向が認められておりますし、生化学的には 1000 ppm からアルボスの増加等も認められております。

組織学的には、眼の変化が 3000 ppm の雌雄で認められております。また、肝細胞の肥大、あるいは肝臓のクッパー細胞内の色素沈着、脾臓の色素沈着等が 3000 ppm の雌雄で認められております。

ALP が、1000 ppm の雌雄で上がっていたことから、1000 ppm を雌雄とも影響量と考えているようです。

イヌの 1 年の慢毒はこの程度だと思います。

鈴木座長 それに対して幾つかコメントもあるようでございますが、これは高木専門委員からのコメントですね。

高木専門委員 1 つは白内障で、これは先ほど述べたことなので、もう 1 つは雌の病理で、雌の気管支の扁平上皮化生が 300 ppm で 4 例中 1 例、1000 ppm で 4 例中 1 例、3000 ppm で 4 例中 3 例ということで、用量相関性があるんですけども、軽度であるということの理由だけで、検体の影響ではないという結論をしているので、それは早急過ぎるので、そこについてはもう一回考察してほしいというコメントを出しました。

鈴木座長 わかりました。それについては、特に委員間で見解が分かれること等々ございますか。なければコメントで聞くよりほか仕方がないと思うんですが、そのほかのところ、この 1 年慢毒イヌについて御意見等々ございましたら。大体途中でも出てきて、入っている部分は入っていると思います。

よさそうですね。そうしたら、2 年のラットの慢毒の方に移りたいと思います。

吉田専門委員 これはそれぞれ述べた方がよろしいですか。それともまとめて、非腫瘍性病変と腫瘍について。

鈴木座長 これは実際はどうなっているんですか。2 年間の発がん試験のうち慢性毒性に関わるものと発がんが 1 つなんですか。

吉田専門委員 そうですね。ただ、慢性毒性群の方が、30 ppm という用量が入っているということです。それ以上の投与量については同じです。

もしあれでしたら、詳細についてはこちらに表で出ていますので、まとめたものをお話ししたいと思います。

鈴木座長 それでお願いします。

吉田専門委員 F344 ラットを用いまして、12 か月の慢性毒性、24 か月の発がん性試験を行っております。匹数は、慢性毒性試験が 30 匹、発がん性試験が 60 匹です。投与量は、

先ほど申し上げたように、慢性毒性試験が 30 ppm から始まっておりますが。

高木専門委員 済みません。10 と。

吉田専門委員 慢毒は 10 ですか。ノートには 10 と書いてありますけれども。

訂正いたします。資料に従いまして、10ppm です。済みません、このたたき台を訂正していただければと思います。

慢性毒性にいたしましては、最低用量が 10ppm 。以上は、がん原性と同じで、100 、300 、1000 ppm で行っております。

まず、非腫瘍性の変化までを申し上げますと、死亡及び臨床症状におきまして投与による影響は、いずれの投与量でも認められておりません。体重ですが、最高用量群の 1000 ppm で体重の増加抑制が、慢毒では雄だけで、がん原性では雌雄で認められております。また、最高用量群では摂餌量の減少も認められております。

次に血液ですが、血液につきましては、慢性毒性試験群だけで行っておりますが、軽度の貧血傾向が認められております。これも最高用量群だけです。

生化学的検査につきましては、やはり今までの 90 日試験と同様の項目が動いていまして、コレステロールの低下、TG、中性脂肪の低下などが認められておりますが、アルホスにつきましては、1000ppm の雄で低下しています。1000ppm の雌で GGT が上がっている程度です。

また、臓器重量につきましては、脾臓の重量が最高用量群で増加、肝臓も増加しております。また、腎臓につきましては、慢毒の雄で最高用量群で上がっております。

肉眼的な変化は、慢毒では認められていないのですが、がん原性の雄で前胃のびらんとすとか、いろいろな変化が認められております。はっきりと投与による影響というものは、最高用量群の脾臓の腫大と、肝臓の退色ぐらいだと思います。

病理検査ですけれども、やはりこれも今までの 90 日と同様の変化が最高用量群とその下の 300 ppm に頻度が少なくなっていますが認められております。主な変化としましては、小葉中心性肝細胞の肥大、小葉中心性肝細胞の大空胞化、あとは小葉中間体の脂肪空胞化といったような、同様な変化が認められております。

また、副腎にも最高用量群及び 300 ppm で皮質の空胞化等が認められております。脾臓につきましては、先ほども出てきました組織球の集簇が最高用量群で認められております。また、胃なのですが、これがちょっとあいまいなのですが、角化/上皮の過形成が、これはがん原性試験群のみで認められておりますけれども、これが本当に投与と関係するかどうかというのはちょっと。もともと出現する変化のために評価が難しいものになっています。

非腫瘍性変化としては、主に肝臓と脾臓という形で認められたのですが、腫瘍に関連する変化としましては、腫瘍とは言い切れないのですが、肝細胞の変異巣が 1000 ppm で慢性毒性試験及び発がん性試験双方で発生頻度が増加しております。

LGL白血病については、コメントをしてありますが、投与による影響とはしておりません。したがって、明らかな投与による腫瘍性の病変の増加というものは、ラットに認められてないと結論しております。

ラットについては、大まかにはこのようなものだと思います。

鈴木座長 ありがとうございます。他の委員の方で、先にこの 2 年慢毒並びに発がん性ラットについてのコメント等ございましたら伺いたいと思います。

高木専門委員 そこに書いてあるとおりなんですけれども、飼料については先ほど述べましたので。次に脾臓への影響を示唆するようなデータが、慢毒の方でまず雄の 100 ppm の島細胞の腺腫は有意に増加していると。この用量だけです。あと最高用量の 1000 ppm で脾臓分泌腺細胞の委縮の有意な増加と、ラ氏島の腫大が有意に増加していると。

発がん性でも、雄の同じ 100 ppm 群で島細胞腺腫は増加していることが報告されている例も、偶然 100 ppm 群の雄で 2 つの試験で増加するという事はちょっと不思議なので、やはり脾臓への影響があるのではないかとということで、慢毒に関しては 10、100、300 ppm 群に関しては、余り例数を見てないので、もし起こっていれば一緒に鏡検して、再度考察してほしいということです。

鈴木座長 これは、100の方が上がっているんですね。ページ数で言うと 51 ページ、何か糖尿病的な変化につながるようなことが起こる。そういうのは関係ないんですか。

高木専門委員 糖尿病は関係ないです。

鈴木座長 それでは、私の方からのコメントですけれども、これはただ単なる、先ほどちょっと問題になっていた、飼料作成のときのアセトンの話なんですけれども、これにはどれだけの比率で入れたかというのがわかってないので、これは聞けばよいことだと思います。

これから、このたたき台のところの 16 ページ 2 行目のところなんですけど、尿検査における尿量の減少について、腎での濃縮作用が対照群より効率的に行われていることが認められたと。こんなことを言い切ってしまうので、これはちょっと変だぞということで、機能試験等々のところを見ますと、逆の影響等々も見られている。尿量を増加するということがあって、この尿量の増加は一体何なのかというのがわからないんですけども、カリウムの排泄等々も増えているので、もしかしたらどっちかといったら尿細管の再吸収不全かなということもあって、本当はわからない。いずれにしても、腎での濃縮作用が効

率的に行われているということについては、ちょっと修正していただきたいと思うんですが、どういうふうに言えばいいかというところがあるんですね。

機能試験との関連で説明してほしいと、再度尿の濃縮が効率的に行われていることについてという説明について、再度考察することという話にするしかないと思いますけれども、実際はこちらの方ではたしか採尿法とか、そういったようなことははっきりわかっていないので、尿中の検査値自体がどのぐらい本当に正確に取れているのかもわからない。

それから、そういったことを含めて考察してくれとえばいいのかなと思っています。問題ないことであれば、取り下げても構いません。

一応、非腫瘍性の問題については、あるいは今の膵臓のランゲルハンス島の問題はちょっと違うんですけれども、そこまでの話はよしとして、あとは。

廣瀬専門委員 語句の問題で、脂肪変性が非常に細かく分類されていて、何かよくわからないんですね。56ページの非腫瘍性病変の表8になると思いますけれども、小葉の中心性、中間帯に分けるのはいいんですけれども、中心性でも脂肪性大空胞、空胞、それから全く小葉中心・中間帯を区別しないで脂肪空胞層とか、非常にわかりにくいので、もう少し整理できないかなと思うんです。

鈴木座長 再整理ですね。どうぞ。

津田専門委員 整理させてもややこしいので、全部脂肪化でいいと思います。やっただけでまた変な答えが返ってきますから。

鈴木座長 そうすると、脂肪化として一括してまとめ直せということですね。

廣瀬専門委員 一般的には小葉中心というか、中間帯か周辺性か、それでまとめればいいですが、それにグレードを付けるなら付けるということになると思います。

鈴木座長 そうすると、これはほとんどが中心性なわけでしょう。そうでもないのか、中間帯もある。随分細かいですね。

廣瀬専門委員 前のページには、球状中間帯、肝細胞脂肪性微小空胞という言葉もあるので、何でこんな難しい所見を取ったのかわからないですけれども。

鈴木座長 これだけ細かく取ったら、やはりメカニズムみたいなものを論じてよとかいる言いたくなりますね。やはりこれ今、言われたような幾つかの中心性とか辺縁性とかという話はあるけれども、トータルで見た場合これは津田委員の言われるように肝臓の脂肪化として一本化してまとめてほとんど問題ないと、だからそういうふうなまとめ直せという指示でよろしいですね。

廣瀬専門委員 単に脂肪化とおっしゃるとちょっとまずいと思います。やはり小葉中心

性、あるいは周辺性、あるいは中間帯性、それぐらいは必要でしょう。

鈴木座長 そうすると、中心性、中間帯、周辺性、その3つぐらいに分けて再度整理すると。

津田専門委員 それで、この変な大空胞とかわけのわからないのをやめて、脂肪変性にすればいいと思います。

鈴木座長 わかりました。脂肪変性として、その部位を中心性、中間帯、あるいは辺縁性として再整理して示すことということによろしゅうございますね。

これは、事務局からの話で済みますね。これは事務局からの指示でよいということになります。

廣瀬専門委員 もう1つ細かいことですけれども、肝色素沈着とありますけれども、これは肝細胞かクッパー細胞か区別してほしいと思います。肝細胞の色素沈着になると、リポフスチンになりますし、クッパーだとほとんどの場合がヘモジテリンになりますので、毒性的な意義が違ってきますので。

鈴木座長 これはどうします、その上で評価し直すような話にもっていきますか。それともこれも。

廣瀬専門委員 恐らくヘモジテリンのことだろうとは思うんですけれども。

鈴木座長 確認した方がいいですかね。血液の変化の問題と肝細胞の腫瘍化の問題とがあるから、これは区別した上で、肝の色素沈着については、肝細胞性なのか、クッパー細胞なのか区別した上で、再度提出しろという形にしますかね。

そのほかのことについては、よろしゅうございますか。脾臓のところは、考察を求めるということでよろしいですか。

高木専門委員 そういうコメントを出すということでもいいかどうか。

鈴木座長 出すしかないとさっき言ったような気がします。

高木専門委員 それでは結構です。

鈴木座長 そうすると、この白血病のところというのは、どうすればいいですか。

高木専門委員 白血病でコメントを17ページに出していますけれども、発がんの方では雌の1000 ppmで有意な増加で、慢毒の方では発がんの有為な増加ということと、それから背景データの範囲じゃないかということで、申請者の方は偶発性と判断していますけれども、慢毒の方を見るとやはり雌の1000 ppm群で単球の有意な増加が見られているので、恐らく単球に対するマイトジェニックな刺激が存在して、それで発がん試験の方ではそれが発がんに至るとというのが、ストーリーとしてはいいのではないかと思いますけれど

も、その辺いかがでしょうか。

鈴木座長 ちょっと病理の関係の方で、今の話を。

吉田専門委員 このたたき台で見ると単球性となっているんですけども、これは単核球性白血病、いわゆる mononuclear cell leukemia、LG Leukemia のことではないかと思えます。単球白血病が、F344 でこんなに出るといのは聞いたことがないです。単核球性ではないかと思うんですが、LGL leukemia の基細胞は large granular lymphocyte であって、単球ではないと思うので、単球性白血病という書き方が恐らく違うのではないかと思うのですが。

鈴木座長 単球性白血病という書き方であればいいんですか。それも違うんですか。

吉田専門委員 はい、違います。

鈴木座長 そうすると、正確にはもう一度言っていただけますか、何性の白血病ですか。

吉田専門委員 正確には、単核球性白血病というのが、単球性だと、いわゆる単球モノサイトが白血病化したことになりましたが、そうではないので、F344 ラットで高頻度に出る腫瘍であることはよく知られています。

鈴木座長 そうすると、高木さんの主張は雄の 1000 ppm の話。発がんなんですか。コメントが付いているのは、発がんのことですね。

高木専門委員 単球性白血病は、発がん試験です。

鈴木座長 表 11 は、発がん試験で、ここに書いてあるのは単球性白血病というので正しいわけですか。

正しくない、これも単核球性なんですね。そうすると、どうなるわけですか。

吉田専門委員 私が申し上げたのは、この表 11 のことです。済みません。ちょっと言葉が足りませんでした。

鈴木座長 そうすると、高木さんが言っているのは、雌 1000 ppm の単核球性白血病増加は偶発とは言えないのではないかというのは、この表 11 のところの雌 1000 のところの 15 例の発生があったことについての話でしょう。

対照の話で見ると、雄で 50 分の 17、雌で 50 分の 5 というような形で、やや発生率に差があるようにも見えるんですけども、こういうものなんですか。

吉田専門委員 これも性差はないと思えます。単核球性白血病に関しましては、性差がないと思えます。

鈴木座長 さて、そうするとここはどうしましょう。

廣瀬専門委員 余り根拠がないのに、みんな 50 にしているんですね。

吉田専門委員 何で 50 なんだろう。

廣瀬専門委員 だから、表 10 の下に腫瘍性病変について単核球性白血病は、各群の全動物を検査した、肝臓、脾臓等に初期病変が観察されることから、対照群と全投与群について母数を 50 匹とした。そういうふうにして有意差検定をした場合に、どうのこうのということが書いてあるんです。これがよくわからないんですね。

そもそもこういう白血病が、肝臓、脾臓に初発するのか、主に骨髄だと思うんですけれどもね。単核球性はどうですか。

吉田専門委員 脾臓です。単核球性白血病の初発病変は、ほぼ脾臓とされています。

廣瀬専門委員 少なくとも肝臓ということ。

吉田専門委員 あとは肝臓ですね。

廣瀬専門委員 そうしたら、これはこれでいいんですね。一応、肝臓、脾臓を全部見たんですね。

鈴木座長 肝臓に実際に波及してくるとしたら、脾臓で出てきてないとおかしいですね。それが反映されているんでしょうか。よくわからないんですけども、この統計検定のところの意味がよくわからないんです。一番下の発生頻度の FF とか F とかという話の問題は、だれか。どうぞ。

木下課長補佐 資料の 79 ページの表 8 に、2 種類の母数を使った系を書いてありまして、実際の検定はその 50 の方を使って Willams と Peto をやっていたものですが、それがわかりやすいように、その下の欄は全体の表、腫瘍性病変の表の造血器の単核細胞性白血病の数値そのものを入れて、それで検査例数を入れて、普通の F 検定をかけた、その部分を並べて書いてあります。

鈴木座長 そうすると、有意差があるというのは、どこのところから、どういうふうになるんですか。これも全部あって、これはないということなんですか。わけわからないね。何か非常にわかりにくい統計検定をやっているような気がするんですけども、これはどうしよう。とにかく面倒くさくなって、全体で見れば自然発生病変のところでもあるし、この薬物によって特異的に起きたものではないよと、えいやと言ってしまうだけの様な気もするんですけども、本当はどういうふうに見ればいいんですかね。どうすればこのデータで薬物由来であるか、あるいはそうじゃないというふうに見えるのか、私にはわからないんですけども。

廣瀬専門委員 これは判定データはどこかに入っていました。

高木専門委員 - 79 ページです。

鈴木座長 文章で書いてあるんですね。

多分、直感ですけれども、自然発生で、背景データがこのくらいの、雄で平均 12%、雌 10%とか、更に今のは実験例で今の値で、文献値では雄で平均 34%、雌で平均 20%というようなことを考えると、いずれの対照群、もしくは投与群にしても、この背景データで全部説明が付いてしまう発生率だとは思うんですけれども。恐らく何か説明をしると言ったときに、ここの背景データとの関係のところ以上にクリアーカットな説明が出てこないんじゃないかと思うんです。だから、統計的に確かに 1000 のところの雌のところの問題だというような話でも、あるいは下のところの発生の問題で行くと、基本的には 1000 の雄のところだけですが、有意差がないという話が出てくるのは。あとはみんないずれも有意差があるという話になるんじゃないですか。

廣瀬専門委員 ですから、この検査例数 50 というのが、すべて肝臓、あるいは脾臓を全部チェックして、この数字になったということなら、これは雌で若干増えていますけれども、背景データということで解釈せざるを得ないだろうと思います。

鈴木座長 特にがんの関係の御専門の委員方で、今の最終的な自然発生の範囲内であるという見解について、皆さんが同意できるということであれば、その方向でここのところはもっていかうか。あるいは、同意できないということであれば、どういうことをコメントとして出すのが適切かという点について教えていただきたいんですけれども、どちらでしょう。どなたか。

津田専門委員 自然発生の範囲だったらいいと思います。

鈴木座長 よろしいですか。高木さんは。

高木専門委員 私もそれで結構です。

鈴木座長 よろしいですか。それでは、ここの話は今の形で、特にコメントしないで自然発生の範囲内ということにしたいと思います。

そうしますと、残りがマウスの発がん試験。

高木専門委員 もう 1 つだけコメントよろしいですか。

鈴木座長 どうぞ。

高木専門委員 17 ページの真ん中で、発がん性試験の肉眼所見で腎臓の退色とか心臓の小白点が用量相関性に見られているので、組織所見では変化がないから偶発と片付けているんですけれども、それでいいかどうかお聞きしたいんですが。

- 74 ページの一番上の表です。特に心臓の小白点というのは、見たことがないんですけれども、これは何を意味しているものと考えたらいいんでしょうか。

廣瀬専門委員 線維化か細胞浸潤があるか。

吉田専門委員 脂肪化、線維化か。

廣瀬専門委員 一般的には、自然発生で起こる病変だろうとは思いますが、ただ肉眼的に多いというのは、確かに若干気になることは気になりますね。恐らくそこに注目しないで切り出してしまったということで、こういうことが起こっているんだろうと思います。

鈴木座長 腎臓の退色ですか。

津田専門委員 鏡検ですと所見に乗ってこなければいいんじゃないですか。

鈴木座長 一応見たということで、そこまでは信用してあげましょうということにしますか、よろしいですか。それとも何かもっと厳しく言って、見たかどうか分からないから、ちゃんと見たのかどうか、もう一度切り直してやれとかということまで言いますか。

高木専門委員 それは必要ないですね。

津田専門委員 大勢に影響ないからいいと思います。

鈴木座長 わかりました。それでは、今の議論は、恐らく組織所見の方に出てこない程度の問題だったんだろうということで。

津田専門委員 最後の棘細胞増生というのは、どこの棘細胞ですか。前胃ならば前胃を入れた方がいいと思います。

鈴木座長 どこですか。

津田専門委員 17 ページの一番上の表の中です。棘細胞増生も事務局の方で前胃と入れておいてください。

木下課長補佐 わかりました、入れておきます。

鈴木座長 前胃棘細胞増生ですね。

それで、よろしゅうございますか。それでは、マウスの発がん試験。

吉田専門委員 それでは、マウスの発がん性試験ですが、ICR マウスを用いまして、0、30、300、1000 ppm で 91 週間混餌投与を行いました。用いました匹数は、主群としては 51 匹衛星群、これが 52 週で解剖で 12 匹、トータルで 63 匹 1 群当たり用いております。

主な変化は、300 及び 1000 ppm に認められております。

腫瘍性以外の変化につきましては、表 12 を詳しくは見ていただければいいと思うのですが、認められた変化は体重の減少ですとか、あとは肝腫瘍の増生、肝腫瘍の増加と伴いまして、腹部膨満といった肉眼所見が 1000 ppm の雌雄で増えております。

肝臓の所見と関連したアルホスの増加等は、認められなくなっておりますが、ALT、AST

の増加は 300 ppm の雌、1000 ppm の雄で認められております。また、重量ですが、肝臓の重量が雌雄の 1000 ppm、あとは 300 の雌で増加しております。これは肉眼所見でも、1000 ppm で同様な変化が認められております。しかし、脾臓につきましては、雄の 1000 ppm で減少が認められておまして、若干今までとは違い、肉眼的にも委縮という変化が 1000 ppm では認められております。

この詳細について全部申し上げた方がよろしいでしょうか。

これらの結果から、300 を毒性量として 30 を無影響量というように判定しておりますが、次が問題の肝腫瘍の発生率ですが、これについてはもう一度申し上げた方がよろしいでしょうか。

鈴木座長 さっきは担癌動物の話、全体で見たらという話のところは省略してしまったんですけども、もし先ほどの議論の中に含まれているということであれば省いても構わないと思います。

吉田専門委員 91 週では、90 日で認められましたような肝臓の ALT、AST は上がっているのですが、そのほかの。でも、洞内の肝細胞壊死、あるいは単細胞壊死といったものがやはり増加してきています。腫瘍としては、もうこの頻度のとおりでして、非常に高い頻度で肝細胞腺腫、あるいは雌で肝細胞腺がんが雄より高い頻度で認められたという結果なんですけれども、これが 300 及び 1000 ppm。雌では 1000 ppm と 300 ppm で、雄では 1000 ppm で有意差ということになっております。

鈴木座長 毒性の委員の方で、御追加ございましたら。

廣瀬専門委員 表 13 の肝細胞腫瘍動物のコントロールの数値が違っていると思います。少なくとも 11 以上にならないとおかしいですね。

高木専門委員 13 だと思います。

廣瀬専門委員 済みません、聞いていなかった。

鈴木座長 どうぞ。

津田専門委員 表 12 の多発性過形成、1000 ppm の雄。

廣瀬専門委員 かなり肝細胞に障害があるので、起こっても不思議ではないんですけども、いわゆる前がん病変との区別が非常に難しいので、できれば写真を確認できればと思います。

鈴木座長 多発性過形成について写真をとということですね。

吉田専門委員 恐らく津田委員がおっしゃった内容は、私がコメントしているものと同じだと思うのですが、何の細胞が過形成になっているのかですとか、そのほかにもう 1 つ

書きました、肝臓空胞化とあるのですが、何の細胞がやはり空胞化しているのが、非常に細かいことなのですが重要な部分ですので、より用語についてきちんと正確にもう一度見直していただければと思ひまして、コメントをいたしました。

鈴木座長 今回の津田専門委員のコメント、それから廣瀬専門委員の要求、それから吉田専門委員のコメント、これらは今、付いている資料の12のコメントになりまして、ここに書かれている問題について加えられることは、写真を示せという話が入ってくるんだろうと思います。それで津田専門委員も今の多発性過形成とは何だという話のところは、今のこの中に含まれるとしてよろしゅうございますね。そうすると、このところはこれでいいのかな。

マウスのところで、90日のところで30 ppmでASTの話がというのがさっきありましたね。このところも同じ用量でやられているんですが、30 ppmは影響なしと考えてよろしいですね。

吉田専門委員 21週の試験におきましては、この検査時期においては変化が出ていないということだけだと思います。

鈴木座長 そう言われればそうなんです、それは前のときに途中経過も含めて考察しろと言っていますから、その中できっと答えが出てくるでしょう。

私が不思議だなと思ったのは、89ページのところとか、ここにも出てきていると思うんですけれども、表8の肉眼病理所見の中で、何か尾の病変というのが結構出ているんですね。これは何なんですか。余り大勢には影響ないんですけれども、特にとりあえず問題にはしないではいいですね。前に非常によい環境の中で飼っていたラットで、保育試験中にラットの尾に病変が出まして、リングテールという低温障害で起こるのがありまして、そのことが頭にあったものですから、何なんだろうと思ったんですけれども、余り本質的な問題ではありませんから。

廣瀬専門委員 そうしたらこの欄を削った方がいいかもしれません。300 ppm以上投与群雄のところ、尾の病変というのが入っていますけれども、表12です。

鈴木座長 そうですね。これはコントロール群との関係から見ても、恐らく自然発生の話で済むと思うんです。それから、このたたき台18ページのところでも、300 ppm以上の雄に認められた尾の病変という言葉がありますけれども、これも取った方がいいですね。表と文言のところからこれを取りましょう。

廣瀬専門委員 あと腸管の内容物、暗調化というのも全部要らないんじゃないかと思ひます。

鈴木座長 1000 ppm 投与群雌ですかね。

廣瀬専門委員 その上に、胸骨過形成、骨髄過形成とありますけれども、これも意味がよくわからないので、具体的にどの細胞、あるいは組織が過形成を起こしているのか示してほしいと思います。

鈴木座長 肝のところの多発性過形成と同じで、胸骨と骨髄ですか。これについても説明を求めると。これでよろしいですかね。

ほかにはないですか。

今の腸管の内容物暗調化というのは、17行目に文言も入っているんですけども、これも抜くということですね。

廣瀬専門委員 そうですね。

鈴木座長 あとよろしければ、52週中間計画殺群のデータが資料に記載されていないというコメントがありまして、これは記載しろという話になるわけですね。

吉田専門委員 私の勘違いなのかもしれませんが、見た限りでは私は見つけれなかったのですが。

鈴木座長 表現は88ページの臓器重量のところですかね。投与52週時の中間計画殺群（衛星群の全動物）と試験終了時の最終と殺群主群より選出した各用量群を雄雌10匹を対照として、以下の臓器重量を測定したという話があつて。

吉田専門委員 検査項目としては、それしか測ってないということなんでしょうか。それで、52週についてはどのような検査をしたか、確認します。

廣瀬専門委員 せめて血液ぐらいは。

吉田専門委員 血液はやっています。

鈴木座長 9の項目で、以下の資料を提出することとして、マウス52週中間計画殺群のデータとなっていますから、これでいいですね。

吉田専門委員 でも、ひょっとしたら、血液しかやっていない可能性もありますので、それについては。

廣瀬専門委員 必ずしも52週で組織を見なくても、いいというようなことになっていますので、これは仕方がないと思います。

鈴木座長 どうしてもこれを見せろという根拠があまりないわけですね。

木下課長補佐 資料の方には、ちゃんと病理所見を取っていると書いていますけれども、88ページ、89ページに。

鈴木座長 そうか、89ページですね。病理標本を作成し、鏡検したとありますね。それ

で、何もなかったということはありません。やはりこの資料を求めましょう。あるんですから。

木下課長補佐 生データが資料から落ちているということでしょうか。

鈴木座長 それがよくわからないのですが。

吉田専門委員 今、確認します。

鈴木座長 それでは、その上で、もしデータが根幹としてあるのに、資料にないというだけだったら話は簡単だと思うんです。

それから、もしデータ自体があるのであれば、資料に入れてくださいというだけで済むと思います。

吉田専門委員 確認しましたら、データはありますので、資料に入れていただければと思います。

鈴木座長 データとしては、まだあと少し残っているんですけども、生殖発生の話に移りたいと思います。

江馬専門委員 追加の訂正をした文書は後で事務局に渡します。値が下がったところの追加項目です。それで、2世代繁殖試験は、先ほど話が出ましたように、母体の出産率の低下等がありまして、NOAELが母親、子どもとも150 ppmとなっております。最高投与量で母体毒性が見られまして、その投与量で着床後の胚死亡、あるいは胎児体重の低下が見られています。胎児の形態学的な変化では、骨格の変異、あるいは化骨遅延の発現の上昇がありましたが、奇形胎児の発現頻度の上昇はなかったということで、NOAELが母親、胎児とも16 mg/kgとなっております。

それから、ウサギの発生毒性試験では、最高投与量で母体毒性が見られまして、胎児でも最高投与量で死亡が見られ、NOAELが20 mg/kgとなっております。

以上です。

鈴木座長 どうもありがとうございました。私の方から若干追加いたしますと、そこに書いてある生殖発生2世代のところの摂餌量の計算というのが、この農薬資料と、ラボから会社に提出されたときの報告書とで、若干食い違ってありまして、ちょっと事務局で混乱したんですが、調べてみると資料の方の話が正しかったと。ラボからの報告は、一般的な試験期間だけ、妊娠期間とか、その他のところを省いたデータを用いていたので、この見え消しになっている消した方のデータが使われていたということで、資料が正しかったということになります。ですから、これはもう自動的にこれで切れます。

それから、発生毒性、催奇形性でラットのところでは、ちょっとわかりにくい記載があ

りまして、腰肋と言われる腰の部分に肋骨が出てくる変異がかなりあるんですが、腰椎数という形と比較があって、トータルすると頸椎から尾椎まで、あるいはその胸腰椎の話のところの数というのが変化がなければ問題はないというふうに考えられるんですけども、よくわからないところがあって、若干検討する必要があるかなと思っていたんですが、恐らくこれは一般的な変異の範囲内で話がつくことだろうと、先ほどちょっと江馬委員とお話しをして、納得したところがあります。これについては従って、コメントは出てないですね。こういうことになっておりまして、もし何か他の委員から生殖、発生毒性関係についてコメント等があれば、どうぞ。

高木専門委員 1つだけ教えていただきたいんですが、ラットの2世代繁殖試験で脳の絶対重量の低下というものが見られているんです。 - 104 と 105 のところです。胎児と親の体重減少も一緒に見られているものもあるんですけども、でも見られてないものの中にはあるようであると。どの程度脳の絶対重量の低下と体重減少がリンクしているかということと。それから、体重減少が有意差がないのに、脳が減少していることをどう考えるかということをお聞きしたいと思います。

江馬専門委員 どう考えるかはよくわかりませんが、これは毒性学的な影響があるか、ないか、私はわかりませんが。たたき台に記載することは、750mg/kg なので一向に差し支えないので、差が出ているので入れておけばいいと思いますが、意味がどうかと言われるとわかりません。

これは親ですね、ここだけに低下率にして6~7%なので、影響があるにしてもそんなすごいことではないと思っています。

鈴木座長 それともう1つは、例えば105 ページのところ割とわかるかなと思うのは、脳の絶対重量のところ、親と子のF1のところ、それが真ん中で割った表の左側に出ていて、750 ppmのところ雄雌ともに低下するとなっていますね。

F1、F2のところも同じく低下するとなっていて、これが理由はわからないんですけども、恐らく薬物の投与に起因して何か変化が起こっているというのはたしかなんです。このP、F1の方の話のところというのは、その後の繁殖の指標とか、そういったようなところを見てくると、あまり影響がないのではないかと。その辺はどうですか、先ほどの繁殖の問題と、ものすごくリンクしているというような形に考えられそうですか。私はあまり関係ないと思ったんですけども。

江馬専門委員 脳の重量低下がリンクしているかどうかはわかりませんが、750mg/kgでは繁殖の指標、特にさっきも言いましたように出産率の低下が見られるという事実はあ

りますが、これとの関係についてはわかりません。

鈴木座長 出産率の低下が、21分の14ですから、相当落ちていますね。それから、妊娠期間が延長するという話があって、影響であるということについてとりあえず書いてあるので、それ以上は私は余り追及しなかったということだけなんですけれども。

高木専門委員 特に子どもに神経毒性が見られたということはありませんか。

江馬専門委員 そういう記載はないです。

鈴木座長 かなりの小脳症という話でも、なかなか目に見えるような行動障害が出ることはないんですね。繁殖に関しても、そういったところはつかみにくいというのはあります。

とりあえず、ほかになければ、ここまでの話はクリアーという形にしたいと思いますけれども、残るところが先ほどの問題の中では、生体機能への影響、その他の毒性試験として、まず最初にカニクイザルの眼毒性の問題と、生体機能の問題、それからラット妊娠後期における投与した問題というのがありまして、とりあえず大急ぎで評価していきたいと思います。まず、カニクイザルの眼毒性については、毒性の方どなたか。これも一応話はとりあえず済んでいるということにはなるんですけれども、カニクイザルでやったところが、強制経鼻胃内投与で13週間で目には影響がなかったということで、イヌの毒性試験のところでもウス、ラットの成績とともに、イヌの眼球白濁等の影響がイヌに得意的なものであるというふうな考察に使われているところですが、これについては先ほどコメントの問題としてイヌの機序、イヌで白内障の原因について考察した資料を求めるということで、7のコメントの中に含まれていると思います。それでよければ次のところに行きますけれども、よろしゅうございますね。

それで、生体機能の影響について、マウスの話が、先ほど行動毒性とかいったところとの問題で話されていたんですけれども、更に特に追加しておかなければいけないような話というのが、この中にございますか。

江馬専門委員 細かいことなんですけど、ここの(2)の実験だけが、検体をコーンオイルで懸濁しているんですけれども、何か理由がどこかに書いてありましたら教えていただきたいと思います。

鈴木座長 これは一般的に薬理試験と同じ形になるので、急性で一過性に見る話なので、特に合わせる必要もなく、ですから非常に高用量で一過性に見られるような影響が多く拾われている話になります。

この中には、一部慢毒のときの腎臓での吸収量の増加という表現とは逆になるようなことが、25行目以下のところに出てきているところであるとか。要するに、この場合だと、

尿が多くなるという話なんですね。

そのほか、循環器系等々で、18行目からのところに、320 mg/kg 以上で血圧低下、心拍数低下ということが書かれているとか、行動における話とは違って、いわゆる一般的な自律神経系等々に関する影響というのが、結構たくさん見られているということになって、これもひとつひとつ全部各試験の項目と必ずしも照らし合わせなければならない問題でもないようなので、記載があるよということだけで、特に問題になる点があるということでは御指摘があれば、指摘を伺っていきたいと思いますが、なければこれはこの形でよいかと思えます。

次のところは、ラットの妊娠後期の話なんですが、これも途中というお話をしてしまいましたけれども、SD ラットで交配前 3 週間、交配期 1 週間、妊娠期 3 週間で、強制経口投与を、30、150、750 ppm でやりまして、血中のステロイドホルモンと肝臓の薬物代謝酵素をはかったということで、目的は妊娠期間が 2 世代試験で延長したので、あるいは分娩時死亡がたくさんあった。つまり先ほどの繁殖毒性のところでは言われたことなんですが、その機序を明らかにしたいということで、見つかった問題というのは、750 ppm 群でやはり黄体数、着床数、平均生存胎児数、平均胚・胎児死亡、こういったようなもの、これは逆に最後のものは増加するんですけども、悪い影響が見られるとともに、エストラジオール濃度が減少して、妊娠の末期の E/P 比、エストラジオールとプロゲステロン濃度比が減少したと。そのほかに、黄体細胞で細胞増殖の指標となる PCNA が増加した。

それから、150 ppm 以上で P - 450 が増加した。これは肝臓ですけども。

考察として、CYP3A2 の増加が、エストラジオールの代謝、亢進を引き起こすということで、あとは黄体細胞の細胞増殖がプロゲステロン産生を一部残ったものを引き起こしているから、EPC が上昇して、分娩の発来遅延とか、娩出困難が起こったのではないかとこの考察をしております、影響が見られなかったのは 150 ppm であるという話になっております。

これについては、先ほど疑問が出されておりましたけれども、どうでしょうか、その点についてもう一度まとめて、どういうコメントにするかしておきますか。

出川専門委員 このエストロゲンが減る 1 つの機序ですけども、肝臓の 3A が有力だというのは、それはたしかに可能性としてはありますけれども、よほど誘導されない限り、この薬物代謝酵素だけで血中のホルモンが低下するということは考えにくいと思うのです。もう 1 つの可能性として、これをずっと見ていましたら、大体コレステロールが落ちますね。ステロイドホルモンのプリカッサーはコレステロールなので、血中のコレステロール

のほとんどは肝臓の合成で決まっているわけですがけれども、それぞれの臓器のコレステロール合成能がどうなっているとか。それから、このステロイドホルモンの律速段階はプレグノンノロンに行くところだと思わなければならないけれども、その辺の酵素系とか、さっき言われましたように、アロマテースとか、エストロゲン合成に関わる一連の酵素系に影響している可能性があるかと。ずっとデータを見てきたらそんな気がしてきました。その辺は多分実験をやるとなると大変なのでしょうけれども、何か文献的にでも考察ができればいいと思いますけれども、結構生合成の方が効いているのかもしれないですね。

鈴木座長 十分に考えられることです。もともとこの薬物の作用機序のところから考えても、ステロイドのところは影響を受けるわけで、その意味ではコレステロールの低下等々は確かにステロイド代謝全般を低下させている話に十分考えられるし、恐らく律速酵素というか、いろんなステロイド代謝の酵素を特定して測ろうと思えば、比較的簡単に測れるんだらうと思います。ただ、全体像をつかむということになると、これまた例えばここにもものすごく入り組んだものですから、ややこしいことにはなるんですけれども、特定の酵素の活性がどうかということは調べられると思いますけれども、でもそれについてモラベル化中間体のステロイド化合物がないとはかれないですね。だから、その辺り大変ややこしいなと思うので、あるとすれば文献考察ぐらいでしょうかね。

吉田さん、それで。

吉田専門委員 私も、確かにトリグリセライドもコレステロールもラットの90日では下がっておりますし、CYPの3A2の増加だけでエストロゲンが下がったというのは、私もどうしても納得ができなかったもので、確かに。

鈴木座長 それから、出川委員が言われたことで、それぞれの臓器でという表現が非常に正しい表現で、肝臓だけというわけではないですね。

吉田専門委員 もう少しコメントを加えていただきたいと思います。

鈴木座長 そうすると、今の話がこの素案のところの3番目のところのコメントに関連してくることで、先ほど議論していたような問題、ステロイド代謝全般にわたるもので、その他の試験のところの話、胎盤の機能だ、何だかんだという話でごちゃごちゃしていたところがあるんですけれども、少なくともあのときはストレスによる卵巣・子宮の変化という話があったんだけど、それはもうちょっと整合性を取るべく、卵巣・子宮の問題についてデータを整理しろということだったんですが、それに加えてステロイド代謝との関連で、コレステロールの低下等が見られることから、さまざまな臓器におけるステロイド代謝に関わる酵素系に本剤、もしくは類似薬がどのように影響するのか、文献的に考察

しなさいと。そんな形のコメントにすればよろしいですかね。それで、吉田さんも納得されたようです。

ということは、この(3)のE/P比の問題について、これが分娩の発来遅延、娩出困難が引き起こされた原因であるというのも、絶対間違いだとも言い切れないので、とりあえずこれは認める形にはなるんでしょうが、本当はもっと別の問題があるかもしれないということにはなりませんね。

それで一応用意されてきていたデータに関する話は終わったんですけども、総合考察のところが残ります。これは今日の時点では、既に皆さん御承知のようにたくさんコメントが出てきておりますので、ADIを設定するわけにはいきません。この総合評価の中では、幾つか一応議論をしたという話にしておかないとまずいことがあるのかなと思っているんですけども、1つは既に最初のところでやっていた、24ページのところの17行目辺りのところに、M35(トリアゾールアラニン)の話が出てきております。これについては、先ほど議論の中で確認したように、JMPRでNOAELが200 mg/kg/dayと評価されているので、それでよしとするという話がこの評価では出てきます。これは御承認いただいた方がよいのではないかと思います。

そのほか、私も混乱しているのですけれども、事務局の方からもし御指摘があれば、どこどこというようなところを再度。それでよかったですか。

木下課長補佐 はい。結構です。

鈴木座長 あとはもう一度資料が整った段階で、この総合評価というのは論じることになると思います。今日のコメントのところをもう一度細かにやった方がよろしいかと思うんですが、事務局に任せていただきまして、恐らくまた皆さんのところにこれでよろしいかという話が行くと思いますが、新しくこの項目以外に加わったものもございませう。それは、例えばマウスの90日試験の30 ppmの変化を毒性と取らなかった理由とか、同じく肝機能の問題で、AST、ALTが上がっているのに、形態に変化がなかったということ。それから、肝腫瘍との関係でこれを考えると、そういうような項目が増えてきておりますけれども、消えた項目というのはいないですか。

10番目の項目というのは、もう終わっていますね。新しい数値に直っていると思います。それともう1つ、イヌの甲状腺の変化について、他のトリアゾールとの関係で考察しろという項目が加わってくると思います。

そのほかは、各項目について単独のものではなくて、類似した変化についてまとめてコメントを出すという形になると思います。

一応事務局からの連絡の後、皆様に確認していただいて外に出すような形になりますので、そういう形でもよろしければこれにて今日の会議は終わりということにさせていただきますが、事務局から何かございますか。

木下課長補佐 次回も通例どおり3週間後を予定しておりますが、また御都合を確認した後に文章で連絡申し上げます。

鈴木座長 それでは、どうもありがとうございました。