

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

確 認 評 価 第 三 部 会 第 1 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 18 年 11 月 13 日（月） 14:00 ～17:24

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（ウニコナゾール P）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）

柳井座長、成瀬専門委員、藤本専門委員、山崎専門委員、與語専門委員、
若栗専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木調査会座長、小林専門委員、林専門委員

（食品安全委員会委員）

長尾委員、野村委員、本間委員、見上委員

（事務局）

日野事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、都築課長補佐

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 ウニコナゾール P 安全性評価資料（非公表）

参考資料 1 農薬専門調査会の運営体制に関する事項

参考資料 2 確認評価部会における農薬評価書の構成と当面の審議の進め方

参考資料 3 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順

6. 議事内容

○都築課長補佐 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 1 回「農薬専門調査

会確認評価第三部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第三部会の先生、皆様に御参加いただいております。

また、総合評価第一部会から鈴木座長、小林専門委員、林専門委員が出席されております。

確認評価部会では、食品衛生法におけるポジティブリスト制度導入に伴いまして、暫定基準が設定された農薬の食品健康影響評価について調査審議していただくことになります。

なお、本日は会議資料といたしまして、参考に「農薬専門調査会の運営体制に関する事項（平成 18 年 5 月 30 日農薬専門調査会決定）」を配付させていただいております。この「農薬専門調査会の運営体制に関する事項（平成 18 年 5 月 30 日農薬専門調査会決定）」ですけれども、4 月 26 日の専門調査会におきまして御審議いただきまして、その後、座長の修正案に各専門委員の了解が得られまして、5 月 30 日に決定となりました。

6 月 1 日の食品安全委員会においても御報告し、委員会としての了承もいただきましたことをお知らせいたします。

幹事会、各部会の構成員につきましては、3 ページ以降のとおりになっておりますので、後ほど御確認いただければと思います。

それでは、本日は第 1 回目でございますので、各専門委員の方から自己紹介を兼ねて、着席順に簡単にごあいさつをいただければと存じます。

まずは、本部会の座長でいらっしゃいます柳井先生よりごあいさついただければ幸いです。お願いします。

○柳井座長 座長を務めさせていただきます柳井でございます。現在、岐阜大学の応用生物科学部に勤務しております。まだ不慣れなものですから御迷惑をおかけすると思いますが、どうぞよろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、山崎先生から順番にお願いいたします。

○山崎専門委員 昭和薬科大学の山崎でございます。現在は薬物動態学の担当をしております。特に P450 の研究をしております。よろしくお願いいたします。

○與語専門委員 農業環境技術研究所の與語と申します。環境とか植物中の代謝をここで見ればよいのかなと考えております。よろしくお願いいたします。

○成瀬専門委員 鳥取大学の成瀬と申します。生殖発生毒性、あるいは催奇形性試験の方を担当させていただきます。今年からですので、よろしくお願いいたします。

○藤本専門委員 広島大学原医研の藤本と申します。私の方も毒性ということで担当させていただきますけれども、座長の柳井先生が毒性ということなので、バックアップ的な役

割をさせていただければと思っております。よろしくお願いします。

○若栗専門委員 食品薬品安全センターの若栗と申します。今回、初めての農薬専門調査会ということなので、よろしく御指導いただきたいと思います。

専門は、*in vitro* の遺伝毒性試験と細胞毒性試験です。よろしくお願いします。

○都築課長補佐 それでは、座長、進行をお願いいたします。

○柳井座長 それでは、進めさせていただきます。

議事を始めます前に、先ほど事務局より説明のありました、参考資料 1 の「農薬専門調査会の運営体制に関する事項（平成 18 年 5 月 30 日農薬専門調査会決定）」の第 4 条第 6 項に「確認評価部会の座長に事故があるときは、当該確認評価部会に属する専門委員のうちから農薬専門調査会の座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理する」という一項がありまして、そのために、ここで座長代理を指名する必要があります。鈴木農薬専門調査会座長より、あらかじめ山崎専門委員に御指名されておりますが、山崎専門委員にお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

（「異議なし」と声あり）

○柳井座長 異議なしということで、山崎先生、どうぞよろしくお願いします。

○山崎専門委員 お願いします。

○成瀬専門委員 正式な名称は何というんですか。

○都築課長補佐 座長代理です。

○柳井座長 それでは、すみません、よろしくお願いします。

○都築課長補佐 それでは、引き続きまして親委員の御紹介をさせていただきます。

食品安全委員会では、常勤の委員がそれぞれの専門調査会の担当をするということになっております。

農薬専門調査会につきましては、主担当が長尾委員、それから、農薬担当の委員として見上委員長代理をお願いをしております。その他の委員につきましても、可能な限り御出席をいただくということで、これまでと同様になっております。

本日の会議には、長尾委員、見上委員、本間委員、それから、野村委員が御出席されております。

○柳井座長 それでは、今回、当専門調査会の担当となられました長尾、見上両委員におかれまして、何か御発言をお願いしたいと思います。

○長尾委員 非常にいっぱい専門調査会がございますので、少し分担を決めて、ウェイト付けをして担当しようという委員の間の申し合わせがございまして、この専門調査会は私

と見上先生が担当ということです。よろしくお願いいたします。

○柳井座長 見上先生、よろしくお願いします。

○見上委員 よろしくお願いします。

○柳井座長 ありがとうございました。

それでは、本日の議事を進めたいと思います。本日の議題は、農薬ユニコナゾール P の食品健康影響評価について行います。

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

まず、事務局より資料確認をお願いいたします。

○都築課長補佐 資料の確認をさせていただきます。

お手元に議事次第、農薬専門調査会専門委員名簿、座席表のほか、資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H18 年 11 月 10 日現在）」。

資料 2 として、ユニコナゾール P の農薬評価書（案）たたき台。

参考資料 1 の「農薬専門調査会の運営体制に関する事項（平成 18 年 5 月 30 日農薬専門調査会決定）」。

参考資料 2 として「確認評価部会における農薬評価書の構成と当面の審議の進め方」を配付しておりますので、御確認願います。

また、本日の会議には、関係省庁からオブザーバーとして厚生労働省、農林水産省、環境省の担当の方も出席しておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

以上です。

○柳井座長 ありがとうございました。

それでは、次にユニコナゾール P の食品健康影響評価につきまして審議を始めたいと思いますが、今回、初めてということでもありますので、本部会の進め方について事務局より若干の説明をいただけますでしょうか。

○都築課長補佐 それでは、進め方について参考資料 2 に基づいて御説明をさせていただきます。「確認評価部会における農薬評価書の構成と当面の審議の進め方」ということで、この部会も含めまして 3 つの確認評価部会でどういうふうに審議を進めていくのかを当面の試行的なものとして定めたものでございます。

まず、一番最初に「1.評価に使用する資料」ということで書かせていただきました。本日の会議資料の参考資料 3 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」というものをここで配らせていただいていますけれども、その中にもございます、

評価に使用する資料といたしましては、農薬抄録、それから、暫定基準を設定する際に根拠といたしました国、これはアメリカですとか、オーストラリア、ニュージーランド、EU等が入ります。こういった国や、農薬につきましてはFAOとWHOの合同農薬専門家会合ということでJMPRというものが設定されております。こういったJMPR等の国際機関でつくられました農薬評価書を評価に使用することとしております。

また、各国の評価書がつくられてから大分年数が経っているということだと最新の知見が漏れるおそれがございますので、こういった場合には文献検索等によって最新の知見も併せて評価の対象とするということにしております。

評価資料の総合評価部会との違いについてなんですが、こちらの部会では総合評価部会と違いまして、すべての試験について生データまでさかのぼって評価をするということはないことになっております。

「2.確認評価部会の評価書（案）の構成」でございます。おおむね、つくりは総合評価部会の評価書と同じような項目を網羅しているんですが、全体を通じて総合評価部会に比べて簡潔な表記になっております。

それから、大きな相違点が4つございまして、そこに並べさせていただきました。

まず、たたき台の段階では、評価に使用した国の評価書ごとに異なるエンドポイントを使っている場合にそれぞれを併記するというようにしております。今回のユニコナゾールPにつきましては、日本の申請者がつくりました農薬抄録と、オーストラリア政府がつくりました農薬評価書の2つを参考にしておりまして、幾つかの点で農薬抄録とオーストラリアの評価書で違うエンドポイントを採用しているところがございます。こういったところは2つほど並べて書いてありますので、こちらの部会の先生方にどちらの書き方を農薬専門調査会として採用するか、どちらのエンドポイントを採用するかを中心にお話し合いをしていただければありがたいです。

2つ目の相違点といたしまして、作物残留試験の項目では暴露評価というものを記載しておりません。従来の総合評価部会ですと暴露評価を行っているんですが、この部会の段階では暴露評価をしないということになっております。

3番目で、評価書の最後の方にあります総合考察みたいなところで「III.総合評価」というものがありますが、こちらの記述は総合評価部会の方に比べまして、書き方がADIに関する部分だけにフォーカスをしておりまして、動植物代謝の主要代謝物、遺伝毒性の有無、それから、NOAELについて簡潔に記述することになっております。

4つ目、毒性試験成績のまとめの表というものを「III.総合評価」の前に書いているん

ですけれども、これにつきましては各評価書でこういったところをエンドポイントに採用しているのかがわかるように、各国の評価が横並びで見えるような一覧表をつくるよう心がけています。

以上が、総合評価部会の評価書と異なる点です。

続きまして「3.審議の進め方」について御説明させていただきます。

まず、私ども事務局が作成した評価書のたたき台に基づきまして、項目ごとに、まず私の方から内容を簡単に御説明させていただいて、私が説明した範囲で先生方からコメントをいただいていくという形で審議を進めたいと思っております。

この中で、例えば毒性試験で複数の評価機関で異なるエンドポイントが書かれている場合には、各評価機関ごとにどういう毒性所見を判断根拠としているかを個別に見ていただいて、専門委員の御判断によりましてこちらの部会としてのエンドポイントを決定するという形で審議を進めていただきたいと思います。

それから「なお」以降の3行で書いていますけれども、要は詳しい資料がないような場合にどういうふうにしましょうかというのは、必要に応じてリスク管理機関も含めて対応を協議するという事で、これは場合によっては評価できませんでしたと返すのか、あるいは何とかもうちょっと詳しいデータを探していただけませんかというようなことについては、それぞれの関係者で十分協議してから決めたいということを書いているものでございます。

「4.評価書（案）のとりまとめ」ですけれども、今回、たたき台の中では農薬抄録と、オーストラリアの評価書のエンドポイントをそれぞれ併記した形になっていますが、どちらを選ぶかを決めた後、必然的にこの評価書を書き直さないといけないことになっていきますが、この書き直しの作業は、もし先生方がお認めいただけるのであれば、これは書きぶりだけの修正で、中身について大きく変わるところではございませんので、できましたら座長一任の下、事務局と座長のやりとりで、事務局が直すというような形にさせていただきたいと思っております。

それで、とりまとめられました評価書の案につきましては、総合評価部会の評価書と同様の手順で、国民の皆様からの意見・情報の募集を経まして、食品安全委員会の評価書として厚生労働省あてに通知することとしたいと思っております。

「5.その他」の事項といたしまして、裏の方に書かせていただきましたけれども、剂ごとに各部会、例えば、この部会で指摘を受けた事項で非常に重要で、ほかの部会についても同じやり方でやっていきたいというようなことがございましたら、それはほかの部会に

についても座長と相談の上、評価書の記述の統一を、横並びを取っていきたい。こういった形で進めたいと思っております。

参考資料 2 に基づきまして御説明させていただきました。以上です。

○柳井座長 ありがとうございます。

確認いたしますと、本部会では総合評価部会とは少し異なって、主に農薬抄録や各国の毒性に関わる評価書に記載されている、各試験における無毒性量の判断根拠について主として審議するという事と考えるとよろしいでしょうか。

○都築課長補佐 はい。

○柳井座長 それでは、ウニコナゾール P について、これから進めたいと思いますが、事務局から経緯も含めて御説明のほどをよろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、御説明させていただきます。

まずは、評価書（案）たたき台の 3 ページを開いていただけますでしょうか。ウニコナゾール P は平成 17 年 11 月 29 日に暫定基準が告示されておりまして、平成 18 年 5 月 29 日に施行されております。施行に伴いまして、平成 18 年 9 月 4 日に厚生労働省から意見聴取をされたものでございます。

なお、ウニコナゾール P につきましては農薬取締法に基づく適用拡大が申請されている農薬でございます。

この農薬評価書（案）たたき台につきましては、事前に各専門委員の先生方から御意見をいただいておりますので、なるべく、これを見え消しにした形で作成しております。

評価資料につきましては、事前に先生方にお送りしておりまして、担当分野ごとに内容を御確認いただいていることと思います。

なお、テーブルに農薬抄録とか海外の評価書を準備させていただきました。本日、もし農薬抄録をお持ちでない先生がいらっしゃったら、おっしゃっていただければ事務局の方でお持ちいたします。

以上です。

○柳井座長 それでは、ウニコナゾール P の審議を始めたいと思います。事務局より具体的な説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、御説明申し上げます。

まず、5 ページを開いていただけますでしょうか。ウニコナゾール P というものは、トリアゾール系の植物成長調整剤でございまして「6.構造式」を御覧いただきますと、C=C の二重結合、それから、不斉炭素原子を含んでおりまして、C=C 二重結合に基づく幾何異

性体、不斉炭素に基づく光学異性体が存在いたします。全部で 4 つの異性体が存在することになりますが、このうち、有効成分としてウニコナゾール P に約 8 割含まれておりますのが、幾何異性のところが E 体で、光学異性のところが S 体の化合物でございます。

もともと、ウニコナゾール P というのは「7.開発の経緯」を御覧いただきますと、1979 年に住友化学株式会社によって発明された剤なんですけれども、その後、この光学異性体のうち d 体、すなわち S 体の方だけが植物のジベレリンの生合成を阻害して矮化させる作用があるということがわかりまして、今回、申請されているのは、d 体の含有量を高めたウニコナゾール P というものでございます。

2005 年の 5 月 19 日に、農薬取締法に基づく、レタス、タマネギ等についての適用拡大申請がなされております。

それでは、6 ページ以降、試験について御説明させていただきます。

まず、6 ページの一番上を御覧いただきますと「II. 毒性等に関する科学的知見」ということで、まず評価の参考にした資料を書いております。2006 年に提出されました農薬抄録、それから、オーストラリア政府が 2000 年につくりました評価書を基に、毒性等に関する主な科学的知見を整理いたしました。

それから、各種運命試験というものを 1 から 4 まで行っていますけれども、ここにつきましてはウニコナゾール P のトリアゾール環の炭素を ^{14}C で標識したものと、その異性体、これは幾何異性体の E 体と、光学異性体の R 体、S 体の組み合わせで、親化合物を含めまして全部で 4 つございます。

それから、フェニル環の炭素を ^{14}C で標識したものを、以下、phe- ^{14}C -ウニコナゾール P と表記いたしますが、それと、その異性体を使用しております。

放射能濃度、代謝物濃度は、特に断りがない場合はウニコナゾール P に換算して表記しております。

代謝物/分解物の略称と検査値等の略称は、別紙 1 及び別紙 2 に示しておりますので、必要に応じて御覧ください。

それでは、まず「1.動物体内運命試験」から御説明させていただきます。

まず「(1) ラットにおける薬物動態」でございます。SD ラットにトリアゾール環を標識いたしましたウニコナゾール P、それから、その光学異性体を 1 mg/kg 体重で単回経口投与いたしまして薬物動態試験が実施されております。

ウニコナゾール P 投与時には、雌雄とも投与後 2 ～4 時間で血漿中の濃度が最高になりました。そのときの濃度は、1 ml 当たり雄で 150 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で 140 $\mu\text{g/mL}$ という濃

度でした。 $T_{1/2}$ は、雄で 22 時間、雌で 11 時間でした。

その光学異性体についても、同様の試験が行われておりまして、データについてはそこに書いてあるとおりでございます。

山崎先生から、事前に、 T_{max} というのは血漿中濃度に関するものであることが明確にわかるようにしていただきたいというふうに御意見をいただきました。それから、 C_{max} で、当初、事務局ではグラム当たりの濃度で表していたんですが、不自然であるという御指摘をいただきましたので、このように直させていただきました。

続きまして「(2) 排泄」でございます。これは SD ラットにトリアゾール環を標識いたしましたウニコナゾール P、それから、その異性体を投与いたしまして、排泄試験を実施いたしました。

結果といたしましては、立体構造にかかわらず速やかに吸収され、排泄が行われております。3 日目には、いずれも雄で尿中に投与放射能の 20~42% TAR、糞中に 55~77% TAR、雌で尿中に 44~65% TAR、糞中に 35~53% TAR が排出されました。尿中と糞中の排泄率に雌雄で若干の性差が見られたんですが、いずれも 3 日目には 94~100% が排泄されたということがわかっております。

それから、トリアゾール環を標識いたしました ^{14}C -ウニコナゾール P を 200 mg/kg 体重で単回経口投与した排泄試験では、1 mg/kg 体重で投与した場合に比べまして、投与後 24 時間の排泄量が顕著に低下しましたがけれども、3 日後には尿中、糞中、合計で 96~98 %TAR ということで、3 日目にはほとんど体外に排出されるということがわかっております。

反復経口投与した場合も、排泄パターンはほぼ同じであったということがわかっております。

7 ページの上のところなんですけれども、次に胆汁排泄について試験をいたしました。トリアゾール環を標識いたしましたウニコナゾール P と、その鏡像体をそれぞれ 1 mg/kg 体重経口投与して、その胆汁を調べ、また、その胆汁を別のラットの十二指腸に投与するという試験が行われております。経口投与いたしましたところ、いずれの異性体も 48 時間以内に胆汁中に 6~8 割が排泄されるということがわかっています。

また、その胆汁を別のラットに投与した場合、胆汁中に 55~76% が検出されるということで、糞中の排泄はほとんどが胆汁中の排泄によるものということが考えられました。

それから「(3) 体内分布」を書かせていただいております。低用量と高用量を単回経口投与いたしましたところ、臓器内の分布といたしましては副腎、肝臓、脂肪といった臓

器で比較的残留量が多く見られました。ただ、投与 7 日後に検出された組織は体毛だけでありまして、他の組織はすべて検出限界以下でした。

異性体についても同様の試験を行いましたけれども、いずれも投与 7 日後にはすべて検出限界以下になっておりました。

「(4) 代謝物同定・定量」なんですけれども、これはできましたら抄録の 218 ページにウニコナゾールのラットにおける予想代謝マップというものが載っておりますので、こちらを御覧いただきながら御説明させていただきたいと思います。

218 ページの上段真ん中辺りに (S) - E というのがありますが、これがウニコナゾール P の有効成分でございます。これが動物の体内に経口的に入りますと、尿、糞中の主要代謝物は右下の COOH-E というもので、これはターシャリーブチル基のメチル基の部分がカルボン酸になったものでございます。それから、投与後 2 ～ 3 日中の糞中では、これが 9 ～ 45% TAR、尿中では 14 ～ 57% TAR でした。

もう一つの主要代謝物は、ターシャリーブチル基のメチル基が水酸化されたヒドロキシメチル誘導体でございます。これは糞中で 5 ～ 25% TAR、尿中で 0.1 ～ 6.4% TAR 検出されます。糞中への排出量が尿中より多かったということです。

未変化のウニコナゾール P は、糞中に 1 ～ 13% TAR 検出されましたけれども、尿中への排泄はごくわずかでした。

そのほかに検出されたものは、ウニコナゾール P から下に行きました CC アシッド、ベンゼン環の 4 位のところに水酸基が付いたもの、それから、トリアゾール環が取れたものでした。代謝物によっては糞中、尿中の存在比率に性差が見られたということでございます。それから、胆汁排泄された部分を見ますと、胆汁中の主要代謝物はターシャリーブチル基の水酸基が水酸化されたもののグルクロン酸抱合体、それから、カルボン酸になったものでした。尿中にはカルボン酸になったもの、トリアゾール環、それから、糞中には未変化のウニコナゾール P が検出されております。

それから、トリアゾール環を標識いたしましたウニコナゾール P 及びその光学異性体をそれぞれ 1 mg/kg 単回投与しまして、血液、腎臓、肝臓中の代謝物濃度の変化を 72 時間まで測定いたしました。未変化のウニコナゾール P 、メチル基が水酸化されたもの、カルボン酸になったもの、それから、トリアゾールが測定した組織すべてから検出されました。いずれの異性体を投与した場合であっても、主要な代謝物は肝臓ではメチル基が水酸化されたもの、カルボン酸になったもの、腎臓ではメチル基がカルボン酸になったものでした。

以上の結果から、ウニコナゾール P の動物体内での代謝経路は、いずれの異性体も 4-

メチル基の酸化によりまずヒドロキシメチルとカルボキシル酸誘導体の生成が主要な代謝反応と考えられました。

動物代謝につきましては、以上でございます。

○柳井座長 それでは、ここで区切りまして、このところで専門の先生方からも補足・御意見等がございましたらお願いしたいんですけれども、山崎先生いかがでしょうか。

○山崎専門委員 御説明のとおりで結構だと思います。

ただ一つ、全体の評価に絡むかもしれませんが、最初、審議が始まる前に、総合評価では ADI に絡むというところで主要代謝物が何かということがありましたが、この主要代謝物のカルボン酸体が、後ほど遺伝毒性で陽性であるということが出てきますので、そこをどう考えるかが後々大きな問題かもしれませんが、御説明の範囲においては特に問題はなく、速やかにカルボン酸に変わるということで結構でございます。

以上です。

○柳井座長 ありがとうございます。遺伝毒性に関しては、また後でまとめて総合的に討論する必要があると思います。

どうぞ。

○鈴木調査会座長 動物代謝というのは、ある意味で毒性との関連で、今、遺伝毒性との関連の話が出たんですが、それ以外に標的器官とか、そのようなところでの問題がどうなっているかがもし予測できるような場合には結構考えなければいけないところがあります。あるいは既知の代謝物の中に毒性を有するようなものが出てきている場合、それらについても、ある程度、考慮しなくてはいけないところがありますが、その辺のところでは特に問題になるようなものはなかったんでしょうか。

○山崎専門委員 非常に速やかに代謝を受けて、体外へ排泄される薬物である。その代謝物の一つをどうするかということだと思います。

それから、今の御質問に関しては、肝がんが大量投与の場合に出てくるとのこと、それから別個に、これは薬物代謝酵素の強力な誘導剤であること。それが酵素誘導の結果、データはありませんけれども、このカルボン酸代謝が促進される可能性があるということを含めて、後ほどの毒性の評価、特に発がん性との関連での議論は出てくると思います。

以上です。

○鈴木調査会座長 恐らく、毒性のところでは幾つか出てくるとは思いますが、甲状腺が一部の毒性試験で、ラットの場合ですが、少し腫れてくるような現象が見られる。あるいはやはり一部の毒性試験で貧血が起こるというようなことがある。それから、今の酵素誘導の

問題というようなところがあって、ここではトリアゾールの話があまり書かれていないのでわかりませんが、トリアゾールについては着目しておかないとまずいのではないかと。

少なくとも、甲状腺に関して言いますと、組織への分布等々を見ると、血液とほとんど変わっていませんから、何か影響があったとしても、恐らく代謝物の直接的影響というものではないだろうというようなことがここでは予測されるぐらいのところでしょうか。そのぐらいのところでもいいのかもしれません。

トリアゾール系のところだと、鉄とキレートする話がありまして、チトクローム系の鉄のところとくつつくと、それが抑制されてくる。それから、更にそのことの結果として貧血が起こるといったようなものがトリアゾール系の真菌薬、抗真菌薬などでは特に言われているところがありますので、それとの関連を見ておく必要があるかもしれません。

それから、酵素誘導のところは通常のフェノバルビタールと比べると後で出てきて、フェノバルビタール型の誘導だと言っていますけれども、ちょっと違うところがある。その辺のところは、もしかすると、今のトリアゾール系のチトクロームに対する阻害作用みたいなものと絡んでいる可能性があるのではないかとというようなことを感じたので、追加させていただきました。

○柳井座長 ありがとうございます。それでは、先に進めたいと思います。

○都築課長補佐 それでは、8 ページの「2.植物体内運命試験」から続きを説明させていただきたいと思います。

植物体内運命試験は、4 つの作物について行われております。水稻、小麦、トマト、リンゴでございます。

水稻及び小麦の試験では、フェノール環、ベンゼン環を標識いたしましたウニコナゾール P、それから、トリアゾール環を標識いたしましたウニコナゾール P を用いまして、それぞれについて、また異性体も用いた試験を実施しております。

水稻でございますが、湛水状態で栽培したもの、それから、水耕栽培、この 2 つの実験を行っております。

まず、湛水状態で栽培した水稻の試料につきましては、出穂の 2 週間前に 1 ha 当たり有効成分換算で 20 g になるように散布をいたしまして、9 週間栽培後に収穫して、水稻の地上部、穂、それから、根を分析しております。これは異性体とか標識位置の違いにかかわらず、地上部、根、穂に約 30 ppb、10 ppb、それから、10 ppb の放射能濃度が検出されております。出穂前に散布して穂から検出されているということからも、わずかながら植物体内の移行があるのかなということがわかるかと思います。

それから、水耕栽培をしたものについて水耕液中にウニコナゾール P を投与いたしましたし、出穂 1 週間前に移行して分析いたしましたところ、水中のウニコナゾール P の約 4 割が植物体に吸収されました。吸収された植物体中の総残留放射能のほとんどは未変化体でありました。

検出された代謝物としては、ケトン体、フェノール体等があります。これは抄録の 257 ページに代謝マップが出ておりますので、こちらを御覧いただきながら御説明を聞いていただけるとわかりやすいのかなと思います。

257 ページの一番左側の上から 2 つ目が親化合物でございます。

ケトン体というのは、このウニコナゾール P に存在いたします水酸基がケトンになった形のものです、この図ですと、親化合物から右上に行く矢印のところです。

フェノール体というのは、ベンゼン環の部分に水酸基がくっついたもので、この図でいきますと、親化合物から上に行ったものでございます。

アルコール体というのは、メチル基の部分に水酸基がくっついたもので、矢印が下の方向に行くもので、それから、カルボン酸体ができてっております。

それから、E 体と Z 体の幾何異性体の変化というのが起きておりまして、幾何異性になった Z 体のものについてはメチル基が水酸化されたもの、カルボン酸になったもの、それぞれについて抱合体も検出されております。ただ、いずれも代謝物は 6%TRR 以下ということで、やはりメインは未変化体だということと言えます。

それから、水稻にトリアゾール環を標識いたしましたウニコナゾール P の 4 種の異性体の混合物を用量を 4 倍にいたしまして湛水状態で散布した実験を行いましたところ、植物体中に確認された化合物はほぼ同様、大部分は未変化体でした。

それから、小麦の試験を行っております。小麦につきましては代謝マップが抄録の 280 ページに出ております。

小麦の場合には、稲と違ひまして、親化合物から Z 体に変化していった、その後、トリアゾール環とベンゼン環のところで新たな環、6 員環ができるような変化、CYC-4Cl といった化合物ができます。これは植物試験で稲でも見られませんでしたし、動物体でも見られなかった試験でございます。ただ、いずれにいたしましても、こちらの試験でも主要な化合物は、小麦についても未変化体が 5 ～20%TRR で主要な代謝物。それから、E 体、Z 体の幾何異性化、メチル基の水酸化、カルボン酸化が起きているという点については同様でございます。

評価書（案）たたき台の 9 ページの上の方に行きまして、トマトを用いた実験につきま

しては、トマトの果実が 1 cm まで成長した段階、若い果実の段階で 1 ha 当たり 140 g の有効成分になるように散布をいたしました。それで最終処理 49 日後に収穫いたしました葉、茎、可食部で分析をいたしましたところ、大部分は葉に存在いたしました。果実中には 0.053 ppm 存在いたしました。

検出されました放射能のうち、38%TRR が親化合物でございました。これ以外に Z 体、6 員環ができた、先ほどの麦でも検出されました CYC-4Cl というもの、ウニコナゾール P の中に存在いたします水酸基がケトンになった形のものが検出されております。ただ、いずれも代謝物としての濃度は少量でした。

それから、リンゴの試験が行われております。これは木の幹に穴を開けまして、木 1 本当たり 25 mg を注入する樹幹注入というようにことが行われていますが、これを行った 86 日後に成熟したリンゴの果実を分析いたしました。

放射能のほとんどは枝に存在しておりまして、果実からは 0.023 ppm が検出されました。主要な放射性残留物は、茎、葉、果実ともにウニコナゾール P でした。代謝物としては、幾何異性体、6 員環ができた CYC-4Cl、それから、メチル基が水酸化されたものなどが検出されておりますが、いずれも微量でした。

以上をまとめまして、ウニコナゾール P が植物で受ける代謝ですけれども、植物種によって大きな相違はなく、代謝物として E/Z の幾何異性体、水酸基の酸化されたケトン体、メチル基が酸化されたアルコール体とカルボン酸体、フェニル基が酸化されたフェノール体、それから、6 員環ができます CYC-4Cl 並びにそれらの抱合体が検出されているということです。

なお、E/Z の異性化と環化反応といったものは光反応によるものと推定しております。

以上です。

○柳井座長 ありがとうございます。ただいま説明いただきました植物代謝につきまして、御意見・補足等をお願いします。

どうぞ。

○與語専門委員 事前に細かいところのチェックを事務局に連絡すればよかったのですが「てにをは」的なところは後で連絡するとして、大きなところで何点かあります。

1 つは、この試験は温室でやっている試験なのですが、例えば小麦などの場合は塗布処理をしていますね。そうなってくると、やはり光分解の関係も気になります。当然、こういう試験ですから温室内ということは当然かもしれませんが、その辺のところは一言、温室内とかそういうことを明記された方がいいのではないかというのが一つ思いました。

あと、多分、表現が統一されていないと思う部分が 1 つありまして、それは未変化体ということがあります。時折、抱合体もいわゆる未変化体としている場合と、本当に親化合物が未変化体としている場合とか、ちょっと不統一なところがありますので、そこは統一された方がいいかなというのが 2 点目です。

これは、今後の参考にお伺いしたいことなのですが、評価書（案）たたき台の 9 ページ目の 11 行目の、先ほど説明がありましたリンゴのところで「放射能のほとんどは枝に存在した」。確かに総量でいきますとそうなのですが、これは濃度でいくとそうでもないです。葉とかにもあります。我々がこれから見ていく場合に総量で考えていくのであればこの「ほとんど」という考え方でずっといくのですが、それがいいかどうかということです。

あとは、その下の 15 行目でいろんな化合物が「いずれも微量であった」の「いずれも」と言ったときに、確かにリストしてあるものに関しては微量なのですが、最後のところの「これら化合物の抱合体が検出されたが」という抱合体を見ますと、抄録の 270 ページの表にありますけれども、そんなに少ないとも思えないような数値も出ていまして、そこら辺をどういうふうに表現するのかという表現上の問題が気になったところでございます。

以上です。

○柳井座長　ありがとうございました。

それでは、表現上の問題で幾つかあったということですが、温室の問題、未変化体の表現とか、その他、表現につきましては、また事務局の方で詰めていただくということでよろしいでしょうか。

○都築課長補佐　すみません、未変化体、抱合体と混同してしまうというのは、多分、問題だと思いますので、これは混同されないような表現にまとめていきたいと思います。

温室内というのは、必ずしもこれまで明記していなかったんですけども、御指摘であれば、検討したいと思います。

あと、ほとんどとか、大部分とか、いずれも微量とか、少量であったとか、言葉が確かにこなれていないのと、使い方のルールというものも必ずしも定まっていませんので、そのところはなるべく誤解を生まないような表現に改めていきたいと思います。

書きぶりについては、事務局の方で案をお示しいたしまして、また先生に見ていただくような形でやりたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○柳井座長　それでは、事務局と奥野先生の方でやりとりしていただいて、また私の方で見させていただくということにしたいと思います。

そのほかの先生方で、何か御意見をちょうだいできればと思いますが、いかがでしょう

か。

それでは、次に進めさせていただきます。よろしくお願いします。

○都築課長補佐 それでは「3.土壌中運命試験」と「4.水中運命試験」を続けて御説明させていただきますと思います。

まず「3.土壌中運命試験」でございますが、嫌氣的土壌、好氣的土壌中で運命試験が行われております。

まず、嫌氣的土壌試験といたしまして水田土壌で埴壤土（牛久土壌）、壤土（木之本土壌）を用いて行われております。

まず、半減期でございますけれども、牛久土壌ではいずれの化合物を用いた場合でも 66～111 日でしたが、木之本土壌、壤土を用いた場合には E 体で 295 ～448 日、Z 体で 172 ～184 日と、異性体によって差が見られました。土壌中の化合物は未変化体が最も多かったんですが、分解物といたしましてはケトンができたもの、二重結合が還元されたものの、それから、CO₂ への無機化などが確認されました。

畑土壌では、砂壤土（牛久土壌）にフェニル環を標識したウニコナゾール P と、その異性体。それから、トリアゾール環を標識したウニコナゾール P と、その異性体を添加して実験いたしました。

土壌中の半減期は、ウニコナゾール P とその異性体で 185 ～220 日、Z 体では 8 日でした。ウニコナゾール P の主要な分解経路は酸化的に分解が進んでいくということだと思いますが、そのせいか、嫌氣的土壌よりも好氣的土壌の方が半減期が短いようです。

10 ページに移っていきまして「（2）土壌表面光分解試験」について御説明させていただきます。これは、埴壤土（札幌土壌）と砂質埴壤土（千葉土壌）を用いて、薄層プレートに土壌を塗布いたしまして、土壌表面での光分解を実験しております。

ウニコナゾール P の消失半減期は、8.8 ～13.6 日でした。28 日後のウニコナゾール P は 26～40% TAR 残っておりまして、主要な分解物は Z 体でした。照射 2 ～3 日後に最大 7.2% TAR 検出されましたが、その後は減少していきました。

ほかに、微量の分解物といたしまして、6 員環のできた CYC-4Cl、ケトン体、それから、二重結合が開いたものが存在したほか、フェニル標識体固有の分解物といたしまして ClPhCOOH が確認されましたが、いずれも 4.3 %TAR 以下でした。

暗対照区では、ウニコナゾール P はほとんど分解されませんでしたので、これらの分解は光によって行われているんだろうということがわかるかと思います。

「（3）土壌吸着試験及び溶脱性（リーチング）試験」について御説明いたします。

ウニコナゾール P の土壌吸着試験は、10 種類の国内土壌を用いて実施されました。吸着係数は、有機物含量の少ない武庫土壌を除きまして、 K_{ads} が 1.3 ～ 48.6 で、有機炭素で補正いたしました吸着係数、 $K_{ads_{oc}}$ が 235 ～ 1060 でした。

また、4 種類の国内土壌を用いてリーチング試験を行いましたけれども、1 つ、砂土を除きましてすべて 0 ～ 5 cm の土壌層に存在していました。砂土を使った場合には、大部分、溶液中にまで移行しておりました。したがって、ウニコナゾール P は砂土以外で通常の農耕地でリーチングを起こす可能性は少ないということが考えられました。

続きまして「4.水中運命試験」について御説明いたします。

pH5、pH 7、pH 9、それぞれの緩衝液中で加水分解試験を行いましたけれども、pH、それから、標識位置にかかわらず、ウニコナゾール P の回収率は 99% を上回りまして、加水分解に対して安定であることがわかりました。

それから、11 ページで「(2) 水中光分解試験」が行われております。

太陽光とキセノンランプによる分解試験を行いましたところ、まず、太陽光照射下、pH7.8 のホウ酸緩衝液中では分解が急速に進みまして、標識位置にかかわらず半減期は 0.17 日でした。分解は E/Z の異性化、6 員環ができる結合、それに続く脱クロル化、それから、ターシャリーブチル基の脱アルキル化等でした。

これらの分解物は、ターシャリーブチル基が脱アルキル化されたものを除きまして、試験 0.5 ～ 10 日後に 16～38% TAR に達したが、その後は更に分解が進んで、より極性の高い化合物が生じていきました。

キセノンランプの照射下においては、純水中と pH7 のフミン酸溶液中で実験しましたところ、いずれもウニコナゾール P は速やかに分解が進みまして、半減期は純水中、フミン酸溶液中、それぞれで 0.47 日、0.57 日でした。これは東京の春の太陽光に換算いたしまして、0.94 日、1.15 日でした。先ほどのホウ酸緩衝液中の実験に比べますと、6 ～ 7 倍遅いというデータでした。主な分解は、E/Z の幾何異性化、それから、6 員環ができる反応等でした。

Z 体、それから CYC-4Cl は、試験 48 時間以内に最高 54 %TAR に上昇いたしました。また、ClPhCHO-Trz は試験 8 日後に 32～33 %TAR に達しましたが、その後分解が進みまして、極性化合物、それから、CO₂ を生じました。

暗条件下では、ウニコナゾール P は安定で、加水分解または異性化は認められませんでした。

以上です。

○柳井座長 ありがとうございます。それでは、與語先生お願いします。

○與語専門委員 細かいところは別にして、大きなところでいきますと、9 ページの「3. 土壤中運命試験」なのですけれども、この処理している量は 500 g ai/ha とか、250 g ai/ha で処理していますね。これに関しては、先ほど植物のところには 4 倍が高濃度ということだとすれば、4 倍どころかもっと高濃度で処理していますので、これはいろんな影響が起こる可能性がありますので、やはり高濃度だということを明記した方がよいかなというのが 1 点目です。

2 点目は、同じ 9 ページの下線が引いてあります 34~35 行目のところの「フミン酸画分」とありますけれども、これは「フミン画分」の間違いだと思います。それから、全体でいきますともう少し表現を変えた方がいいといいますか、表の結果から見ますと、他にもフルボ酸とか、E 体とか、フミンとフミン酸とかいろんなものが増えていたりしますので、その表現は変えた方がいいかなとも思いました。

次の 10 ページ目に行きまして、1 つは 20 行目にある土壤吸着試験の、例の砂土を除いたというところがありますね。この砂土を除いたということが、この抄録を見ても書いていないのですけれども、使用基準には入っていない、例えば土壤の種類だとか何かがあれば明確なのですが、除いた理由が最終的にわかりません。ですから、その部分が少し気になるところです。

それから、抄録には脱着係数の記述があります。当然、環境中への影響を見るときは脱着の問題が大きいものですから、そういうところが多少なりとも記述があった方がよいかなという部分があります。

あとは、同じ 10 ページの 36 行目の「ユニコナゾール P の回収率は 99% を上回り」とありますが、これは正確には本体が 98% 以上だからということで、回収率が上回っていても別にそんなことはどうでもいいわけで、本体が多いからということがポイントだと思います。あとは、細かい技術的な問題なので、以上です。

○柳井座長 どうぞ。

○小林専門委員 先ほどのフミン酸画分というところですが、これは分画するときに土壤残渣をフミンとフミン酸、それから、フルボ酸画分に分けているんです。

これは、もしかしてフルボ酸画分と間違えたかもしれませんが、私がコメントしたところなんですけれども、見直します。フミン酸画分ではないと思います。

○與語専門委員 基本的には、E 体と Z 体がありまして、E 体と Z 体で代謝の様子が違うのです。ただ、全般的にそういうフルボ酸とフミンでしょうか、それらが経時的に増え

ているという傾向はあります。

ただ、そのところで E 体だけに限っていくと、フミンというのが特徴的に増えてきているというのが見えると思います。

○鈴木調査会座長 今のは、表で言いますと抄録の何ページの表になりますか。

○與語専門委員 284 ページからずっと表がたくさんありますが、例えば 284 ページを見ても、これはフミン酸というよりもむしろフミンの方が経時的に増えていっていると思いますし、そういうものが E 体では非常に特徴的になっていると思います。

Z 体は、フルボ酸とか、ほかのものも少しずつ、あと、E 体とフミンなどが同じぐらいの量ずつ経時的に増えていっていると思います。

○小林専門委員 これはフミン画分で「酸」を取っていただければいいということですね。

○與語専門委員 はい。

○柳井座長 よろしいでしょうか。そのほかはございますか。

どうぞ。

○小林専門委員 もう一つ、気になったことなんですけれども、土壌表面の光分解試験のところと、後ろの水中もありましたけれども、水中の光分解のところも、主要分解物は Z 体でというのは、Z 体は分解物と表するには適切ではないと思います。

○柳井座長 そうですね。

○小林専門委員 そのまま代謝物と使うのだったらいいんです。それほど関係ないんですけれども、一応、ちゃんとわかっていることなので、分解ということで非生物のだというのがわかって、ただ、水中光の方はいいのかなとも思いますけれども、それでも分解物はちょっと変です。

○都築課長補佐 何と表現するか、事務局でもう少し頭をひねって、また先生に相談させていただきたいと思います。

○柳井座長 ほかにはいかがでしょうか。

それでは、なければ進めたいと思います。よろしくお願いします。

○都築課長補佐 それでは「5.土壌残留試験」「6.作物残留試験」「7.後作物残留試験」を続けて御説明させていただきたいと思います。

まず、11 ページの下半分「5.土壌残留試験」でございます。容器内試験と圃場試験、それぞれについて水田条件と畑地条件で試験が行われております。

容器内試験の水田では、火山灰埴壌土を用いました試験では推定半減期は 90 日なんです、それ以外の条件では水田土壌、畑地土壌とも半減期は 1 年以上でした。

一方、圃場試験につきましては、水田土壌で 5 ～90 日、畑地土壌では 2 ～22 日という結果でございました。

それから「6.作物残留試験」が水稻、イチゴ、テンサイ、キャベツ、レタス、タマネギを用いて行われております。

親化合物を添加いたしまして、分析対象化合物といたしましてはウニコナゾール P の抱合体、1H-1,2,4- トリアゾール抱合体、それから、6 員環ができる CYC-4Cl というものを分析対象とした試験が行われております。

結果は、この評価書（案）たたき台の 27 ページに別紙 3 がありますが、こちらに一覧表でお示しさせていただいております。

初めてですので、表の読み方を簡単に御説明させていただきます。

まず、一番左側の列ですけれども、作物名と試験の実施年が書いてあります。一番上が水稻で、分析部位が玄米でございます。試験は 1987～1988 年にかけて行われております。試験の圃場数は 2 か所で行われておりまして、使用量は 1 ha 当たり有効成分換算で 12 ～16 g、散布回数は 1 回です。

PHI というのは、最終使用から収穫までの日数でございまして、これは収穫前 55～75 日の間に散布が行われているという意味でございます。その結果、残留した値といたしましては、ウニコナゾール P が 0.005 ppm 検出されたという結果になっております。

これで御覧いただきますと、いろんな作物でやっているんですけれども、検出されますのは一番上の水稻中の玄米と、水稻に施用した場合の稲わらで検出されている以外はすべて検出下限値未満であるということがおわかりいただけるかと思います。

それで、残留値といたしましては、親化合物以外に植物体で固有に検出されますものが分析対象になっていますが、これは動物体で検出されます主要な代謝物というのは、後ほど行われます毒性試験において、こういった代謝物も込みで毒性が評価されているだろうということで大きな問題にはならないんですが、植物でのみ検出される化合物が残留量が多いということがありますと、それは着目すべきであろうということで、特にこういった形で作物残留試験を行ったときに分析する場合がございます。

それでは、本文中に戻っていただきまして、12 ページ「6.作物残留試験」につきましては残留値はほとんどが検出下限値以下でした。

それから、土壌中の半減期が容器内試験等では比較的長かったということで「7.後作物残留試験」を行っております。結果は別紙 4 に示していますけれども、ハクサイ、キュウリ、ダイコン、小麦、大豆、バレイショで行われておりまして、すべて検出下限値以下と

いう結果が出ております。

作物については、こういった形でまとめておりまして、最終的に ADI を評価するときの化合物を親化合物のみとしていいのかどうか。特に着目すべき代謝物があるのかどうかというところを併せて御評価いただきたいんですが、この農薬抄録では親化合物のみでいいだろうという結論に達しております。

以上です。

○柳井座長 ありがとうございます。それでは、また御意見をいただきたいと思います。

よろしくお願いします。

○與語専門委員 1 点だけですけれども、26 ページの、先ほど御説明いただいた表に対する質問です。

一部に関しては書いてあるのですが、処理方法を明記していないものが時々あります。これに関しては何か意図的に、例えば種子浸漬とかそういうものは明記してありますけれども、それ以外は特に明記していなかったり、それが案外ポイントになる部分もあったりしますけれども、それはいかがでしょうか。

○都築課長補佐 すみません、記載していないのは、通常どおり散布をしたということで書いていないんだと思います。

○與語専門委員 例えば、下から 2 つ目と 3 つ目のレタスとタマネギなのですが、見ると、レタスは多分、葉面散布みたいになっていて、タマネギは土壌処理か何かになっている。この同じ「トレイ」と書いてあるものと違うのですね。

○都築課長補佐 これは、これまでも評価書段階ではあまり細かくは書いていなかったんですが、どうしてもということであれば、ほかのところにもはねてくることですので、ほかの植物代謝関係の先生方とも相談した上で考えたいと思います。

○柳井座長 それでは、この件につき、事務局の方、よろしくお願いします。

ほかにはありませんでしょうか。

どうぞ。

○與語専門委員 少し、さっきのところに戻ってしまってもいいでしょうか。

○柳井座長 どうぞ。

○與語専門委員 この抄録の方の 343 ページに、全体のマップが載っておりますね。そこを見ていくと、ちょうど一番上から 2 番目のところに 7KE と 7KZ というものがあって、7KZ から 7KE へ直接、S、つまり、ソイル、土壌中で 7KZ から 7KE へ行くという線があります。それで、304 ページを見ると、その線がないのですけれども、これはどこかほか

のところからのデータか、ここに線があるべきかということなんです。

○都築課長補佐 この場ではわかりませんので、申請者に確認して、もし誤りであれば、このSを取ることも含めて検討したいと思います。

○與語専門委員 よろしくをお願いします。

○柳井座長 あと、ADIを親化合物に基づいて決定するかどうかということですが、いかがでしょうか。

○都築課長補佐 これは、與語先生、親化合物で、この場合、作物残留試験で代謝物が検出されておられませんので、通常、こういう場合だと親化合物のみでADIを評価するということで考えていますが、よろしいでしょうか。

○與語専門委員 基本的に、普通のほかの農薬の考え方もそうなので、それに準じていけば親化合物だけの検討でよろしいかと思います。

○柳井座長 ありがとうございます。それでは、そういうことでよろしくをお願いします。ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

○鈴木調査会座長 ちょっとよけいなことで、作物残留のところでは念のためにお伺いしますが、植物代謝でトマトをやっていますね。作物残留でトマトをやらなかったのは、何かわけがあるんですか。

恐らく、そんなに植物間で違いはないと思われますので、問題にはしなくてもいいような気がします。念のためということで、聞くだけ聞いてもらえればいいのかと思っています。

○都築課長補佐 わかりました。

これは、農薬として通常使用する作物のうち最大で3つあれば問題ないということになっていて、これは4作物やっていますから、トマトのデータが仮になくても農薬のテストとしては十分な量があるということは言って構わないんですが、多分、これは日本以外の国のどこかでトマトに使おうというつもりでテストを行って、日本ではまだトマトでの申請はされていないということなんだろうと思います。これは商売も含めた判断なんだろうと思います。

○柳井座長 それでは、一度、申請者に確認するということがよろしいでしょうか。

○都築課長補佐 わかりました。

○柳井座長 それでは、どうしましょうか。「8.一般薬理試験」まで説明していただけますか。

○都築課長補佐 わかりました。それでは、評価書（案）たたき台の12ページの下段から「8.一般薬理試験」について御説明させていただきます。

まず、中枢神経系への影響でございますが、マウスに経口投与いたしまして一般状態の変化を見ております。これは500 mg/kg 体重のところで体の姿勢とか、四肢の位置の変化、それから、歩行失調等の影響が見られております。

ペントバルビタール睡眠につきましては、1 mg/kg 体重のところで睡眠延長作用が観察されております。

脳波、体温につきましてはウサギで行われておりまして、静脈内投与と皮下投与なんですけれども、いずれも投与による影響は観察されております。

呼吸循環器系への影響なんですけれども、これはイヌへの静脈内投与で血圧の低下、それから、ウサギの心電図に関しましては静脈内投与で投与による影響なし、それから、モルモットの摘出心房を使いましたテストでは、振幅、心房拍動数の増加、不整脈等が観察されております。

それから、自律神経系への影響でございますけれども、摘出回腸を用いましたテストではモルモットで 10^{-5} g/ml で軽度の収縮作用等が観察されておりまして、ウサギでは 10^{-5} g/ml で自動収縮抑制作用等が観察されております。

腸管輸送能、瞬膜への投与による影響は観察されております。

摘出輸精管への影響に関しましては、 10^{-5} g/ml で電気刺激条件下の筋緊張度低下等が観察されております。

末梢神経系への影響は観察されております。

血液に関する影響は、ウサギにおいて溶血作用が若干、0.1%の群で溶血作用が観察されております。

以上です。

○柳井座長 ありがとうございます。それでは、この「8.一般薬理試験」につきましては、山崎先生、すみません、何かコメントはありますでしょうか。

○山崎専門委員 特にないと思いますが、予測としてペントバルビタールの作用が増強しているのは、アゾールが酵素を阻害してペントバルビタールの分解が抑制された結果、延長しているものだと、ヒトで考える薬物相互作用と考えられます。

○柳井座長 わかりました。ほとんど一般毒性、あるいは一般薬理で見られるような項目の変化だと思います。

そのほか、一般薬理の件につきましては何かありませんでしょうか。

それでは、続いて急性からずっと毒性に入るんですけれども、ここで、もしあれでしたら 3 時半まで休憩を入れて、次が比較的、この検体で本剤で問題になる幾つかのポイントがありますので、ちょっと休んでいただいてリフレッシュしてから、時間を取りましてやります。

特に、先ほど問題になりましたフェノバルビタール様の代謝誘導についての問題、変異原性、遺伝毒性があるかどうかということと、甲状腺の毒性、そして、血液毒性というような非常に重要な項目がありますので、少し休むということで、3 時半から再開したいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

(休 憩)

○柳井座長 それでは、時間となりましたので、再開したいと思います。

では、急性毒性から事務局の方、よろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 わかりました。それでは、13 ページの下のところ「9 . 急性毒性試験」から御説明させていただきます。

まず、(1) 番として、ウニコナゾール P の原体を用いました急性毒性試験について御説明させていただきます。

これは、14 ページの表 3 を御覧いただきたいと思いますが、まず、経口的な急性毒性試験といたしまして、ラットとマウスで行われております。

ラットにつきましては、LD₅₀ が雄で 460mg/kg、雌で 430mg/kg で、症状といたしましては、体重増加抑制、自発運動の減少、歩行失調、四肢の麻痺等々が観察されております。

マウスにつきましては、ラットよりも LD₅₀ の濃度が一けた高く、雄で 3600mg/kg、雌で 4320mg/kg でございます。

観察された症状といたしましては、筋攣縮のほか、自発運動量の減少、歩行失調、四肢の麻痺、正向反射消失等々、ラットと同様の症状が観察されております。

それから、経皮の LD₅₀ につきましては、マウス、ラットともに症状はございませんで、LD₅₀ といたしましては、ラットで体重 1kg 当たり 2000mg 以上、マウスでは体重 1kg 当たり 5000mg 超でございます。

次に吸入でございしますが、ラットで雌雄ともに 1L 当たり 2750mg 超、観察された症状といたしましては、体重減少、体重増加抑制、自発運動量の低下等が観察されております。

(2) 番目といたしまして、原体混在物と代謝物を用いまして、急性毒性試験が行われ

ております。

まず、マウスを用いまして、幾何異性体であります Z 体の試験、それから植物で観察されました、構造体に新たに 6 員環ができます。CYC-4Cl というもの、こちらの急性毒性試験が行われております。

Z 体につきましては、体重 1kg 当たり 2000mg 超、それから CYC-4Cl につきましては、体重 1kg 当たり 5000mg 超ということで、LD₅₀ は大きい数字になっております。

観察された症状につきましては、Z 体につきましては、体重増加抑制のほか、自発運動の減少、歩行失調等、CYC-4Cl につきましては、自発運動の減少、それから歩行失調等が観察されております。

続きまして「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」について御説明させていただきます。

NZW ウサギを用いました眼一次刺激性、皮膚一次刺激性が実施されました。結果からウニコナゾール P には、眼に対してごく軽い刺激性があると判断されましたが、皮膚刺激性は認められませんでした。

それから、Hartley モルモットを用いました皮膚感作性試験の結果、ウニコナゾール P の皮膚感作性は陰性と判断されました。

これは、オーストラリアの評価書、農薬抄録ともに同じ結論でございます。

以上です。

○柳井座長 では、急性毒性及び眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性の項目につきまして、追加意見あるいはコメントをお願いしたいんですが、藤本先生、どうでしょうか。

○藤本専門委員 9 番、10 番のところは特に問題ないのではないかと思います。

○柳井座長 わかりました。そのほか、鈴木先生。

○鈴木調査会座長 細かいことですが、現在では、急性毒性のところはマウスのように大量の実験を行うことはありません。基本的には 1g を超えたら、もうそれ以上やらないという話になっています。

それで、データの問題から見ていきますと、経皮のところは、シングルドーズでやっているんですけれども、経口投与のところ、代謝物のところも含めて、実はこれは多段階でやっている実験なので、一応、こういったところ、ここで発言をしておけば、それでいいことだと思うんですけれども、承知をしておいていただきたいと思います。

○柳井座長 ありがとうございます。では、ほかになれば進めていただきたいと思います。

○都築課長補佐 それでは「11. 亜急性毒性試験」について御説明させていただきます。

まず、1 つ目、ラットについて行われております。90 日間亜急性毒性試験です。SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いまして、混餌投与による 90 日間の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、2 番目に高い用量群で、雌雄ともに体重増加抑制、摂餌量の減少、肝腫大、肝重量増加、甲状腺小型濾胞数増加、それから細胞質内空胞化が見られました。この用量群の雄及び最高用量群雌で貧血を示す所見が見られました。2 番目に低い用量群では、甲状腺、細胞質内空胞化が見られております。

本試験の無毒性量は、雄で 7.48mg/kg 体重/ 日以上で、甲状腺細胞質内空胞化が見られたこと。

それから、雌につきましては、79.4mg/kg 体重/ 日以上投与群で、体重増加抑制が認められましたので、雄、雌ともに LOAEL より 1 個下の投与群ということで書いております。

一方、オーストラリアでは、1000ppm 以上投与群で体重減少が見られた。また、血液生化学的な変化を見ております。

それから、日本との一番の違いは、24 行目に書いております。甲状腺の組織病理学的変化が 100ppm 以上投与群の雌雄に観察されたので、無毒性量は雌雄ともに 30ppm であると書いております。

これに相当するデータが、抄録の 67 ページ、表 1 に書いております。ラットの甲状腺で、細胞質内空胞化のところ、雄で 100ppm 以上投与群のところに矢印が付いておりまして、雌につきましては、1000ppm 以上投与群のところに矢印が付いております。これは統計的な有意差をもって上昇したということなんですけれども、オーストラリアでは、100ppm の雌のところでも甲状腺の病理組織学的な変化が観察されたという判断をして、NOAEL を決定しております。ここが、農薬抄録とオーストラリアの評価の異なる点でございます。

（2）番、90 日間亜急性毒性試験、イヌの試験でございます。ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）をカプセルを用いて強制的に経口投与いたしました。

90 日間亜急性毒性試験が行われております。320mg/kg 体重投与群で雄 1 頭が衰弱により死亡しております。

NOAEL といたしましては、80mg/kg 体重以上の投与群雌雄で、BSP 停滞率試験を行ったところ、BSP 停滞率の増加が認められております。

また、同じ群の雌雄でアルカリホスファターゼ、ALT の増加が認められております。ま

た、20mg/kg 体重投与群で肝重量の増加が認められました。

本試験の無毒性量は、20mg/kg 体重/ 日投与の雌雄で肝重量の増加が認められたので、雌雄ともに 5mg/kg 体重/ 日であると考えられました。これは農薬抄録、オーストラリアともに同じ結論でございます。

以上です。

○柳井座長 ありがとうございます。亜急性試験で 90 日間ラット、そして 90 日間のビーグル犬を使ったイヌでの試験の結果につきまして、コメント、追加発言をお願いしたいと思います。

○藤本専門委員 これは、柳井先生の方から事前にメールをいただいていることが一番のポイントになるかと思いますが、その点は、座長にもう一度お願いするとして、一つは、最初の 90 日間亜急性毒性試験のところで、オーストラリアの評価書との違いということですが、これはちょっと伺いたいんですけれども、同じ実験データを基にそういう判断をしたということですか。

○都築課長補佐 さようでございます。同じデータを見ております。

○藤本専門委員 つまり、有意差を持っていない雌の部分も最終的には有意とトータルで判断したということですか。

○都築課長補佐 そうです。違う結論に至っているということです。

○藤本専門委員 どちらを選ぶかというところが、最終的に問題になるかと思うんですけれども、普通に抄録を見させていただく限りは、今、案として出されている結論、つまり雄で 2.25、雌では 8.36 というのが普通の結論ではないかと考えます。

それと、90 日間亜急性のイヌの方の実験ですけれども、これは私は非常に遅れてメールを差し上げたんですけれども、こういうふうな非常に有意差の付かないような実験データというのを、こういった評価書に最終的に出すときに、どのように書くかということについて、ちょっとわからないものですから、非常にあいまいな、どうなんだろうということになっておりますが、基本的に、これは有意差は付いていないデータということですので、メカニズムを推定されるような何らかのサポーター・エビデンスにはなると思うんですけれども、これ自体をここでどういうふうに扱うかということがどうかと、まず、事務局側というか、この会の基本的なスタンスというのがはっきりしないと、ちょっとどうしていいかわからないというところでもあります。

○鈴木調査会座長 最初のラットの 90 日のところの甲状腺のところのオーストラリアの見解と日本の見解というところの問題なんです、オーストラリアのところは、あまり細

かいことが評価書の方に書いていないので、全くの憶測なんですけれども、抄録の 65 ページの表を見ていただきたいんですけれども、そこに絶対重量と相対重量の表があって、甲状腺のところが、下から 2 つ目のところにあります。左側が雄で、右側が雌なんですけれども、それを見ると、雌は 100ppm 以上で相対重量が上がっていますという話になっています。ただし、統計的に有意差があるというだけで、実質的にはそんなに大きい変化ではありません。

雄の方は、100 では相対重量では変化がないんですが、これを 67 ページの病理組織の表と併せて見ていただきますと、甲状腺が下から 5 番目のところに枠があって、有意差が付いているのが、小型濾胞数の増加という一番上のところと、細胞質内空胞化というところがあって、雄では 100ppm 以上のところで、細胞質内の空胞化が有意差がある。

雌では、1000ppm 以上であるという話になって、ここの雄の所見を見ていくと、対照が 8 に対して、100 で 14 例で有意差があって、30 で 13 例で有意差がないと、際どい話になっているんです。

雌の方は、対照が少なく、2 例に対して、1000 では 14 と雄ぐらいなんですけれども、100 のところは 6 であるという話になっていて、相対重量では差がある。その辺を恐らくオーストラリアは加味して、ともに 100 で影響があると判断したんだろうと推測はするんですけれども、本当のことはわかりません。どうするかというのは、極めて微妙な話です。

もう一つの問題というのは、甲状腺に現れてきた病理所見、重量の増加、これが本当にこの剤の影響と言えるのかという問題がもう一つあると思うんです。

その辺のところは、より長期間の実験のところでどうなったのかということを見ていくと、影響がないんです。それから、マウスでも影響は出ていないし、イヌでも影響は出ていないということを考えると、何かこの時点で、例えば雄の場合に、細胞質内の空胞化が 8 例あってというところからすると、それが少し増えているよというのは、偶然の問題としても解釈できないことはないということになるんです。

代謝の方で見ると、甲状腺にこの剤が非常に特異的に分布するという事もないわけですし、何か種差みたいなものを考えてというところで、サイロキシンの結合グロブリンですか、それがマウス、ラットなどでは遺伝的に欠損しているんですが、イヌでは欠損していない、ヒト型だということもあるということから考えると、仮にラットで、これがもし影響があったとしても、ヒトの ADI を決める際には、あまり意義は持たないとか、そんなことをいろいろ考えるんですけれども、ただ、いずれにしてもあまり証拠がないです。

それで、やむを得ずということになれば、先ほど話が出たように、日本では、雄は 100

ppm のところで、病理所見があるから、これを影響と見ましたということで、雌の方は 1000 でこれを影響と見ましたという形にしておくよりほかしようがないんだろうということとを妥協的な話なんですけれども、考えています。

もっとよい知恵があるんじゃないかと思うんですけれども、どうしますか。もし、これが本当に新規剤で、ちゃんとやってくれないと困るよとか、ここのところで仮に雄の 30ppm のものも影響だということになって NOAEL が取れないというような話になってしまったり、それから一番低い NOAEL のところの問題と抵触してくるよということがあれば、これはちょっとメカニズムなり何なり明らかにして、本当に影響なのかどうか確かめてくださいということをコメントで出さなければならなくなるんですけれども、この剤は、そういうわけでもないようなので、あまりこだわらなくてもよさそうだなという印象を持っております。それが、ラットの方です。

○柳井座長 ラットの話はどうでしょうか。

○藤本専門委員 座長が書かれていることにも関係してくると思うんですけれども、要するに亜急性の試験で、本剤の抗甲状腺作用を有するかとか、それは肝臓を介した作用かというようなことについては、確かに慢性試験であるとか、他の種での作用を見る限りは、一般的には否定的でいい。

確かにラットは、甲状腺に関して非常に感受性が高いので、こういうデータが出るのは、ラットだけで出るというのはあり得ると思うんですけれども、慢性試験では全然出てこないというのは、逆に引っかかるというか、ホルモンの測定は一切していないのも、甲状腺作用にもう少し興味を持てば、非常に引っかかるころではあるんですけれども、今、鈴木先生がおっしゃったように、慢性試験での結果から全体的に見ると、一応こういう結論でそのまま流していいのかなと思います。

ドーズの件に関しては、どちらを取るか、病理所見を非常に重視するか、私は非常に偏見があって、雄と雌ではこういう差があっていいと思っていたものですから、むしろ今回の案の方が非常にリーズナブルでいいと思ったんですけれども、確かにコンサーバティブに考えて、重量ということをポジティブにとらえれば、確かにオーストラリアの評価書の表現もまた正しいとも思えてきまして、ちょっとはつきりした文にならないですけれども、コンサーバティブにいけば、むしろオーストラリア型の数字で行く方がいいのかもしれない。

以上です。

○鈴木調査会座長 確かに折衷案的な話にはなるんですけれども、病理所見で雌のところ

の細胞質内の空胞化が対照 2 に対して、100 で 6 という話のところで、有意差は付かないけれども、相対重量で見ると、有意差が付いていることだし、これを影響と見ましょうという話にしても悪くはないと思います。決着は付かないんですけども、最終的に ADI を決める部分の話のところには影響がなさそうですので、これはどちらか、えいやっと決めていただきたいと思います。

○柳井座長 私の方としては、有意差が付いているという方がすっきりするので、大勢には影響はないものですから、取らせていただければと思います。

○鈴木調査会座長 もう一つイヌの件。

○柳井座長 甲状腺でね。

○鈴木調査会座長 いえ、そうではなくて、イヌの例数。

○柳井座長 藤本先生の方からの御指摘ですね。

○鈴木調査会座長 毒性試験でイヌを使うというのは、結構あるんですけども、一応慣例としてイヌの場合ですと、一群が 3 ないし 4 例というのが慣例になっておりまして、それが最小の有意差検定ができる数である。

それから、イヌでラットと同じような数を使って実験をするというと、最終的に殺す段階のところが、なかなか問題になりそうなんです。動物愛護との関係のところ、イヌを殺すというのは、かなり抵抗が強いという国が多いものですから、どうしてもこうならざるを得ない。

ただ、イヌの場合というのは、ラット、マウスと比べて体型が大きいので、中間の段階で、例えば血液を採取して内科的な診断ができるとか、いろんなことが補えるので、そういったようなところで数を減らそうという話になってきているんだと思います。

一応、有意差というのが検定できれば、それを使えばよいわけだし、中に非常に特異的な反応をしてしまいそうな、個体差が非常に大きい場合には、それなりの臨床的な観点で、何らかの形で、そのデータを採用する、しないのところを理由を付けて考えるしかないんだろうと思います。

今のところ、日本では代謝の実験をやっているのが、ほとんどラットで、しかも生理的に正常なアダルトの場合でやることが多いので、なかなか種差の壁というのは超えられないんですけども、恐らく先行きこの辺りはイヌでもホットを使って代謝実験をやれということになってきて、もう少し深い議論ができるようになる日が来るんだろうと思います。それまでは、とりあえずやむを得ないかなと思います。

○柳井座長 ありがとうございます。そのほかございますか。

どうぞ。

○藤本専門委員 最終的に評価書の表現に関してなんですけれども、私はメールで後になって御指摘したとおりで、そういたしますと、増加が認められたとか、非常に有意差をうかがわせるような表現というのがいいのかどうかということが、一つお伺いしたいところでございます。

メールにも書いたんですけれども、オーストラリアの評価書の方は、その辺を配慮してか、肝重量の増加が認められたという表現にはしておらず、肝重量増加の云々は、肝臓が毒性ターゲットであることを示唆するというふうな、むしろメカニズムをサポートするような形の表現にとどめているようにも思えるんですが、それにもかかわらず、NOELはこうだと言い切っておりますので、その辺はどうか。

つまり、その辺のスタンスがわからないと、私もこれからこういうデータを見せていたときに、どのようにコメントしていいか、いつも同じことを悩んでしまうので、その辺もはっきりさせていただいた上で、少し評価書の表現をどうされるのか、つまり統一的にどうされるのかも併せて教えていただければと思います。

○都築課長補佐 先生御指摘のとおり、一部統計的な有意差がないところについても断定的な表現をしてしまっているのは、やはり問題だと思いますので、その部分は少し表現を変えて、そういうのが示唆されたとか、あるいは書かないとか、対応させていただきたいと思います。

○柳井座長 ありがとうございます。あとはラットで甲状腺の変化が見られて、イヌではほとんどなかったという点につきまして、この辺のメカニズムについて過去に経験されていると思いますので、鈴木先生、何か追加がありますか。

○鈴木調査会座長 特には問題はないんですが、甲状腺が直接的にダメージを受けてというのは、幾つかの代表的な薬剤があって、その辺のところとの対応で大体は調べることができます。例えば、ヨウ素の有機化とか、いろんな話のところの問題であるんですけれども、例えばプロピオチオウラシルみたいなものとの対応で見るという話があって、その辺は薬物代謝の実験です。そちらとのデータの整合性を取ると大体見えてくるし、種を超えて影響が見られることが多いんです。

もう一つ、有名な問題というのが、肝臓での薬物代謝酵素誘導に伴って、サイロキシン、甲状腺ホルモンの代謝が過剰な形でどんどん壊されていってしまう。その場合、特にサイロキシン・バインディング・グロブリンがないような動物種、これはさっきも言いました、ラット、マウス、それから意外なのはネコがなくて、ウサギもなかったかな、イヌにはあ

るというようなことになっていまして、ヒトは勿論あるんですけども、ない動物はアルブミンと結合して存在しているんですけども、保持力が弱いということがあって、代謝されて分解されていくと、減り方がすごく早いわけです。

そのために、フィードバックがかかって、視床下部下垂体から最終的には TSH が出てくるので、増殖性の変化が甲状腺に見られるようになるという話があるんですけども、その場合、程度が明らかにサイロキシン・バインディング・グロブリンがない動物種で大きくて、イヌなどの場合には見られないということが割と一般的によく見られます。

昔、農薬の安評の時代に、ラットでそういうのが見られたので、イヌで実験をやりなさいというコメントを出して、イヌでやったら全然影響が見られませんでしたというデータが付いてきて、そのときにサイロキシン・バインディング・グロブリンがイヌにはないんですねと言われて、しまったということがあるんですけども、それと比較してみると、今回ののは、もし仮にラットで薬物の影響だったとすると、まず、直接的な影響は代謝の実験のところから考えられない。代謝酵素が肝臓で誘導されてというのはありそうなんですね。

そうだとすると、慢性毒性のところをどう見るのかなという話が出てきてややこしくなる。ただ、イヌとの比較というのを短期間で見た場合に、やはり差がありそうだから、否定はできないぐらいの話になる。決着は、結局この段階では付けられないという話になると思います。

ですから、プラクティカルに ADI を出す話のところで考えてというところで当面判断していいんじゃないかとは思っています。

○柳井座長 ありがとうございます。それでは、続けて先に進みたいと思います。よろしく願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、慢性毒性試験及び発がん性試験について御説明をさせていただきます。

16 ページの一番上、まず、イヌの 1 年間慢性毒性試験でございます。

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いまして、強制的にカプセルを用いまして、経口投与して 1 年間の慢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、高用量群で体重増加抑制、ALT の増加、肝の胆汁色素増加、肝細胞肥大が観察されております。

結果的に NOAEL といたしましては、20mg/kg 体重/ 日以上投与群雌雄で、アルカリホスファターゼの増加、それから同群雄で肝重量の増加が見られた。あるいは、胸腺、腎臓、副腎及び脾臓について雌雄で変動が認められたといったようなことを踏まえまして、20m

g/kg 体重/ 日以上投与群の雌雄で、アルカリホスファターゼの増加が見られたことなどから、雌雄とも無毒性量は 2mg/kg 体重/ 日と考えられました。これは、農薬抄録、オーストラリアの評価書とともに同じ結論でございます。

2 番目、ラットを用いまして、2 年間の慢性毒性／発がん性の併合試験が行われました。これが、最終的に ADI の候補の数字となっております。SD ラット（一群雌雄各 40～50 匹）を用いまして、混餌投与による 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験が実施されております。各群とも対照群との死亡率に有意差は認められませんでした。最高用量群の雌雄で体重増加抑制、肝褪色部増加、肝重量の増加、雌で血中コレステロールの増加、肝細胞、単細胞壊死が認められました。

2 番目に高い用量群以上の雌雄では、肝細胞肥大、肝細胞空胞化が認められたということで、本試験の無毒性量は雄で 1.64mg/kg 体重/ 日、雌で 2.17mg/kg 体重/ 日と考えられました。発がん性は認められておりません。

なお、オーストラリアも同様の結論に達しているんですけども、無毒性量の数字が異なっております。これは平均検体摂取量の計算方法が違うということが可能性として考えられます。

それから、マウスを用いましての 2 年間の発がん性試験が行われています。

ICR マウス（一群雌雄各 30～50 匹）を用いまして、混餌投与による 2 年間発がん性試験が実施されております。

最高用量群の雌雄で肝腫大、肝重量の増加、びまん性肝細胞肥大、びまん性肝細胞空胞化、肝細胞壊死が認められておりまして、また同群の雄で肝腫瘍及び褪色部発生頻度の増加、それから眼、好酸性変異肝細胞巣の増加が認められております。

腫瘍のほとんどが試験の最終時に認められたことから、検体投与に起因する発がん性が疑われるものの、その程度は非常に弱いと考えられております。

本試験における無毒性量は最高用量群雌雄で肝腫大が見られたことから、雄で 27.5mg/kg 体重/ 日、雌で 35.0mg/kg 体重/ 日と考えられました。ウニコナゾール P はマウスに対してごく弱い肝発がん性があると考えられました。

オーストラリアも最終的に NOAEL の部分は変わらないんですけども、書き振りに若干の違いがございまして、最高用量群の雌で悪性腫瘍の発生頻度が最高用量群の雄で良性腫瘍の発生頻度が軽度上昇したというふうに腫瘍の良・悪を書き分けております。

慢性毒性につきましては、以上でございます。

○柳井座長 ありがとうございます。マウスの方で、肝臓に腫瘍発生の増加が見られた

ということなのですが、その辺も含めて藤本先生、コメントをお願いいたします。

○藤本専門委員 これは、柳井先生からメールをいただいているところが、やはりポイントになると思います。

これは、ここだけではなくて、実際には発がんメカニズムに関してのフォローアップ実験等も含めてということになるかも知れませんが、ここについての書き方としては、このまま表現としてはいいのかなと。最終的な結論とかの辺りはどうするかというのは、柳井先生の御指摘のとおりで、非常に難しいところもあるのかもしれないんですけど、抄録からの評価書ということに関しては、いいのかなという感じもいたします。

マウスの2年間の発がん試験に関してですけれども、それも先生に御指摘いただきますように、あるものに関してはアミロイドーシスが有意に起こっているわけですが、これがここに書いていないのはちょっと、含める方が、一応、それ自体は非常にデータ全体を見て、実際には112ページから、計画屠殺群に関しては、抄録の116ページ、117ページにありますけれども、最終的に有意差が付いているのは、115ページのところに出ている計画屠殺に関しては、腺胃であるとか、十二指腸、盲腸の辺りで、雄の1500ppm、そこでの有意な増加というのが見られていますが、全般的にデータを見ると、基本的には非常にランダムに見られるということで、毒性的な意味はないと考えていいんじゃないかと思いますが、そのところは、一応、データはデータということで表記するのがいいのかなというふうにも思いました。

はっきりしなくて、すみません。

○都築課長補佐 御指摘のとおり、アミロイドーシスはマウスでは比較的に出やすいということもあるのかもしれませんが、記述した上で、毒性学的には重要ではないと考えられた。そういうようなことを書いておけばよろしいでしょうか。

○藤本専門委員 そうですね。それでよろしいと思います。

○鈴木調査会座長 111ページのところに、申請者が考察をしてきている部分があって、恐らく今回の対照群での発生頻度が低過ぎたというようなところ、それから対照群での死亡率と高濃度群での死亡率を見ると、高濃度群の方が死亡率が低いよというようなこと。そういったようなこととの関係で、あまり重視しなくてよかろう。データをつぶさに見ますと、例えば120ページの種群の途中死亡例などのところの各臓器のアミロイドーシスなどのデータを見ますと、大体精巣とか、腺胃とか、十二指腸、回腸もそうなんですけれども、有意に上昇となっているんだけど、有意に低下なんです。そういうようなところからすると、あまり信用はできないぞ。要するに変動が結構大きい話だし、これがどうだ

ったんだというようなことをもう一遍蒸し返してもしょうがない話だろう。

だから、一応、ここで議論したということで、証拠が残りますから、ここでは重視しなかったという形で評価書に書かなくてもいいんじゃないかという気はしているんです。

○藤本専門委員 重視しなかったということに関しては、全く異論がないんですけれども、評価書にどう取り込むべきかどうかと、わかりました。

○柳井座長 では、アミロイドーシスに関しても、この席で議論させていただいたということで、この件につきましては収めさせていただきます。

そのほか、特に記載については評価書のたたき台のとおりだと思います。あと、発がん性に関しましては、後でフォローアップの試験がありますので、その点で代謝も含めてコメントをいただきたいので、これは慢性毒性、発がん性試験につきましては、終わりにさせていただきますと思います。

では、続けてお願いします。

○都築課長補佐 それでは、生殖発生毒性試験について御説明させていただきます。

まず、ラットの2世代繁殖試験でございます。SDラット（一群雌雄各25匹）を用いまして、混餌投与によります2世代繁殖試験を実施しております。

本試験の無毒性量は親動物の高用量群で体重増加抑制、摂餌量の減少、肝臓腫大、肝臓重量の増加、肝細胞肥大等が認められ、児動物では高用量群で生存率の低下等が認められましたので、一般毒性の無毒性量は親動物の雄で11.1、親動物の雌で14.2、F1の雄で11.2、F1の雌で12.7であると考えられました。繁殖毒性は認められませんでした。

オーストラリアに関しましては、無影響量というのは設定しておりませんで、P世代の雌が2匹死亡が見られたということ。それから、繁殖毒性に影響は見られなかったという点について記載がされております。

「(2) 発生毒性試験(ラット)」について御説明します。

SDラット（一群雌25匹）を用いまして、妊娠6～15日目に検体を強制経口投与して発生毒性試験が実施されております。

母動物では、25mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められました。胎児では、25mg/kg 体重/日以上投与群で、14肋骨の発生頻度増加が、50mg/kg 体重/日投与群で、頸肋出現頻度増加等、骨格異常が認められました。「以上」の漢字にタイプミスがございます。

本試験における無毒性量は、25mg/kg 体重/日以上投与群で、母動物に体重増加抑制等が胎児に骨格異常、発現頻度の増加が認められましたので、無毒性量は母動物、胎児とも

に 5mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められませんでした。

オーストラリアは、同様の結論なんですけれども、無毒性量に関して、母と子に分けて表現はしておりません。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。

NZW 種のウサギを用いまして (一群雌 16 匹) を用いまして、妊娠 7 ～19 日の時期に検体を強制経口投与いたしまして、発生毒性試験が実施されております。

母動物では、20mg/kg 体重/日投与群におきまして、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められました。

胎児動物では、検体投与に起因した変化は認められませんでした。

以上から、本試験における無毒性量は、母動物で 10mg/kg 体重/日、ここで 20mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められませんでした。

オーストラリアにつきましては、最高用量群の母動物で、摂餌量の減少と体重増加抑制が認められた。胎児の発生の影響は認められませんでした。本試験における無影響量は評価書では 5 と書いてしまっているんですが、豪州の評価書を見ますと、10 となっておりまして、結果的に日本と同じ結論に達しております。

以上で発生毒性、催奇形性試験の説明を終わります。

○柳井座長 生殖発生毒性試験につきまして、成瀬先生、どうぞ。

○成瀬専門委員 簡単に (2) と (3) から先に行かせていただきますけれども、(2) の発生毒性試験のラットは、28 行目のところは「骨格異常」ではなくて、14 肋骨ですから「骨格変異」の間違いですね。

無毒性量は 5mg/kg で OK だと思います。催奇形性は認められなかった。それで OK だと思います。

(3) の「発生毒性試験 (ウサギ)」の件ですが、これも基本的に問題ありませんで、母体の影響は 20mg/kg で、体重増加抑制、摂餌量減少がありまして、催奇形性はなしということで、無毒性量は 10mg/kg ということになります。

オーストラリアの件で、今、都築補佐からお話があったように、5mg と書いてあるのは、オーストラリアには 10mg と書いてありますので、10mg の間違いでございました。

(1) に戻りまして、ここが大分引っかけたんですが、つまり評価の方で 1500ppm で最高用量を通して書いてあるんですが、1500 ppm で肝重量の増加、肝細胞の肥大、空胞化、壊死が認められたということだけ書いてあって、無毒性量が 150ppm であったと書いてあるんですが、しかしながら、抄録の方では F1 世代の 15 及び 150ppm 群の雌で肝臓

の絶対重量及び相対重量の増加が認められたと書いてあるんです。

抄録には書いてあるけれども、たたき台には記載がされていないというのは問題だと思います。少なくとも、記載はすべきかなと思います。

それから、抄録の方の 139 ページの 7 行目のところに、今のところですが、P 世代の 150ppm 群の雌で、肝臓の相対重量の増加が F1 世代の 15 及び 150ppm 群の雌で、肝臓の絶対重量及び相対重量の増加が認められたが、いずれも病理組織学的に異常がなく、これらの変化は毒性学的に意味がないと考えられた。

ここは 15 と 150ppm で増加があったということも記載していないし、それから毒性学的に意味がないと考えたということは、何をもって考えたかということを、どこかに書いてあれば問題ないんですが、調べていなくて、組織学的に見て空胞化、先ほどでも 2 年間慢性毒性発がん性のラットのところで、肝細胞の空胞化とか、肝細胞肥大を取り上げているわけですから、それを取り上げていながら、ここで取り上げないというのは、おかしいなと思いました。だから、意味がないということがどこから意味がないという単語が出てきたのかなという気がしました。

それから、肝細胞肥大に関しては、以前、事務局からメールが来て、肝細胞肥大に関するガイダンスとドキュメントというのがありまして、そのときに、その文章の中で、肝細胞肥大が観察された場合には、どのタイプの代謝酵素が誘導されたか、どの細胞成分の増生を伴っているかを確認するとともに、動物代謝などの試験成績を総合的に評価することが観察された肝細胞肥大が毒性影響であるか否かを判定する上で重要なかぎとなると考えるということで、ガイダンスドキュメントが書かれておりますので、やはり肝細胞肥大の原因を調べるべきではないだろうかと思います。

抄録の 140 ページの表を見ますと、繁殖毒性試験のところで、摂餌量で雌の 150ppm で減少傾向が書いてあります。

これもたたき台に書いていないんですね。摂餌量が減っているということが記載されていない。記載はすべきだと思います。

それから、たたき台の方で、13 行目に「繁殖毒性は認められなかった」と書いてあるんですが、抄録の 140 とか 142 ページで、1500ppm では繁殖毒性は認められているんです。こういう場合は、書かなくてもいいんですかね。1500 は繁殖毒性があるんですね。生存児数の減少とか、体重減少とか、摂餌量減少が認められているので、それが 1500 では少なくともあるわけで、それをこういう一つの文章として繁殖毒性が認められなかったという書き方をしているものかどうか、ちょっと変だなと思ったわけです。

それから 150ppm でも児の F1 動物で、平均体重抑制、平均出産児数、抄録の 142 ページのところに出ていますが、雌の生存児数は 5.7、1500ppm で 5.3 で有意差がありまして、5.7 は有意差はなかったんですが、ほかの群に比べてすごく少ないんです。1500 に非常に近い値でぎりぎり有意差がなかったと思うんですが、ここの 5.7 という数字には、1500 の 5.3 と連続性があるものだと思います。

抄録の 140 ページのところで、150ppm で摂餌量、成育期の雌のところで減少傾向が認められたことも総合すると、150ppm というのは非常に危険な値ではないだろうかと思いました。

少なくともたたき台では、1500ppm で繁殖毒性があったということを書くべきだし、150ppm で摂餌量の減少傾向が認められたということは書かざるを得ないだろうと私は思いました。

以上です。

○柳井座長 幾つかの重要な御指摘をいただきました。例えば、肝臓の 2 世代繁殖、親の F1 における 15ppm 以上の肝臓の絶対重量及び相対重量の変化をどういうふうに記載するかということと、あとは考察につきまして、毒性的ではないと言い切っていることの問題。

繁殖毒性、これはすべて 2 世代繁殖試験の御指摘なんですけれども、繁殖毒性が 1500ppm であるのではないかというような御指摘。

それと、胎児数、F1 児動物での平均体重抑制とかの問題です。育児数の問題というような重要な御指摘をいただいたんですけれども、まず、15ppm 以上に見られた肝重量の相対値をどういうふうに取り扱うか。毒性的な影響なのかという非常に大きな問題なんです。もし、15ppm が影響量ということになりますと、かなり ADI はなかなか出せないという状況になりますけれども、その辺の事情につきましては、ここで少し議論する必要がありますかと思っています。

まず、この点につきましては、藤本先生、いかがでしょうか。

○藤本専門委員 その前にちょっと教えていただきたいんですけれども、141 ページの表の太線で囲んであるものと、そうではないものがありますけれども、これは私、少し見たんですが、説明がなかったように思うんですけれども、太字または太字枠は検体投与による影響であることを示すとは書いてありますけれども、これはどういうことなのか。

○鈴木調査会座長 これは、そのとおりに読めばいいわけで、例えば一番悩ましい話が、140 ページの表のところでいうと、摂餌量、育成期で親の F1、子の F2 のところだろうと思

うんですけれども、雌のところでは減少傾向、同じような形になっているんですが、1 ないし 6 週と 8 ないし 11 週の累積摂餌量の減少というのは、1500ppm では太字の枠の中に入っているんで、この申請者は、薬物の影響だと見たんです。

隣りの減少傾向、8 ないし 11 週の累積摂餌量の減少は影響とは見ていません。つまり、150ppm では見ていませんと読むんだと思います。

○藤本専門委員 その評価というのは、つまり単なる統計的に有意かどうかということではなく判断されているんでしょうか。そこが全くデータがない状態で判断できない。

つまり、有意差だけの判断であれば、非常にシンプルに、ほかは単なる傾向であるということであれば無視するという行き方もあると思うんです。

○鈴木調査会座長 これは、実は事務局に頼んで、申請者にデータがどうなっているところを尋ねているんですけれども、その中で回答がされていたように思います。

○都築課長補佐 今、事務局が調べに行っていますので、ちょっとお待ちください。

○鈴木調査会座長 では、その間に肝臓の問題を先に話しておいた方がいいと思います。

○柳井座長 肝臓ですね。15ppm 以上で絶対重量及び相対重量の増加が有意差があったということなんですけれども、あと、最近、我々の病理を見る立場としては、組織学的な変化をもって毒性と取る傾向が強いんですが、そういう意味では、果たして取るべきかという点からすると、むしろ組織学的な変化は 1500ppm 。

○鈴木調査会座長 この件に関しても、実は先ほど成瀬先生が指摘していたのでしょうか、組織学的な検査では影響がなかったと書いてあるけれどもという話だったんですが、抄録だけでは信用できないという思いもありましたので、その辺についても申請者に問い合わせをしてもらいました。一応、病理組織学的には影響がないという話は確認できたように思っているんですけれども、この件については、後ろのマウスの発がん試験のところとの関係のところではメカニズムというのがある程度調べられてきています。それは、先ほどちょっと EPA のガイダンスドキュメントの話だと思うんですが、そちらのところの薬物代謝酵素誘導と肝細胞の肥大との関係という話のところも関連する部分があって、そちらの方のときまで議論を延ばしてもいいなと思っています。

結論を言えば、この人たちは、酵素誘導としてフェノバルビタール型の酵素誘導を認めますというのと、それが酵素だけではなくて、一応トキシコキネティクス的に誘導パターンというのを mRNA で増減する部分がどんなものなのかということで、これもまたフェノバル型だということを突き止めているところまでは来ているところがあるんです。

実際はフェノバル型だと言い切ってしまうには言いにくい部分が幾つかあって、ここに

もありますけれども、肝細胞の壊死とか、そういった障害性の作用が非常に強く出てきているというところとがあって、それについてどう見るかという話のところ、後ほど議論になるのかなと思っているんですけれども、結論的に言えば、ちょっとフェノバル型とは違って、恐らくトリアゾールが絡む形でサイトクロームと相互作用するために、その抑制などがあって、それが細胞が死ぬ話につながっている。同時に酵素誘導もあるという話になってきますと、これは単純に適応的な話とは言えなくて、障害作用が見つかったようなところは、やはり毒作用だと見るべきだろう。そこがないところというのを、毒作用がなかったところのクライテリアとして分けると、非常にはっきりするよとなるんですが、これは最後のところでもう一度議論した方がいいんじゃないかと思います。

○柳井座長 では、肝重量の変化につきましては、最後のフォローアップのメカニズムと、あと肝臓の資料について絡むものですから、後でまとめてどういうふうに考えるかということで、勿論 ADI の設定についても関連するものですから、後で討論の方をお願いします。

○成瀬専門委員 抄録の前のページの 2 年慢性毒性／発がん性併合試験で、肝細胞肥大とか、肝細胞空胞化をもって無毒性量をその下に落としているんです。だから、ここで整合性は消えますね。ここをクライテリアにしているから、慢毒と発がん性併合試験と合わせべきかと思います。

○鈴木調査会座長 だから、空胞化とか壊死のあるところを有毒、LOAEL だと見るわけだから、そうしたら 1500 が LOAEL になって、150 以下は NOAEL です。

○成瀬専門委員 だから、あるとしたところ以下を無毒性量にしているから、そういうクライテリアを持つんだったら、繁殖毒性でもそういうクライテリアを持つべきです。

○柳井座長 おっしゃるとおりだと思います。

○鈴木調査会座長 もう少しその根拠を、メカニズム試験的なところで議論をして納得がいただければ、慢毒と繁殖毒性のところを同じクライテリアで考えたらどうですかということになるんだと思います。

○柳井座長 わかりました。あと、肝細胞肥大の問題につきましても、後で非常に重要な代謝の問題が出てきますので、それ以外のところでお願いします。

○都築課長補佐 先生から先ほど御指摘がございました摂餌量の減少と、それから 150ppm のところで雌の生存児数の減少があったということで、150ppm を危険域と考えるべきではないかという点の御指摘でございます。

まず、生存児数のところは、申請者、注として抄録 142 ページの欄外に記述があるんで

すけれども、対照群で雌の出生が多いということで、見かけ上、1500ppm の投与群のところで、対照群に比べて有意差が付いてしまったということなんですけれども、これは偶発的な影響だと申請者の方では考えているようです。

○成瀬専門委員 今の話は、1500 の 5.3 という数字ですか。

○都築課長補佐 さようでございます。

○鈴木調査会座長 これは、もう少し解説すると、雄と雌の数を全群で足していってもらいたいんです。

そうすると、いずれの群のところも、ほぼ 12 ないし 13 ぐらいの話のところ、ほぼ一定になります。雌と雄との比率を見てきますと、性比のところがあるんですが、それが当然 50% の確率事象ではあるんですけれども、確率事象ですから、相当幅がありまして、このところを見ますと、一番低いのが、親の P のところですか、対照で一番低くて 42.7、一番高いのが、今、問題になっている 1500 の親の F1 のところの 57.6 という話なんです、この程度の比率のところというのは、 $P=0.5$ の話で、確率のところの検定をしますと、全く有意差が付かない問題なんです。対照と比較をするから差があるとなるだけなんです。その辺のところを考えますと、ここでは特に一番最高用量で子どもが死んでしまうという話はあまり考えなくてもいいんじゃないかと、私はこの申請者の注がなくてもそう読めますけれども、雌だけに対して、このところで特に致死作用みたいなものがあるから、繁殖毒性だとは私は読みません。

○成瀬専門委員 ただ、それ以外に体重減少、摂餌量減少が、親動物で先ほど出ていた摂餌量の減少とか、体重もどこかに出ていたと思います。

○鈴木調査会座長 多分 140 ページの表のところ、多少気になることを言われているんだと思います。

○成瀬専門委員 142 ページのところ、1500 で体重減少。

○鈴木調査会座長 正確に言っていたきたいんですが、体重増加抑制があるけれども、体重減少はないですね。

○成瀬専門委員 増加抑制ですね。それが 1500 で認められていて、それに対して 150 でも有意差はないけれども傾向はありますね。

○鈴木調査会座長 これはどこで基準を引くかといったら、やはりこの場合は対照と比較し、有意差があったかなかったかというので明確に差が取れるんじゃないかと思います。

○成瀬専門委員 有意差でいくと、有意差があったのは 1500 なんですが、それに近い傾向で 150 が来ているわけで、いろいろ総合的に見ると、150 もかなり危険な量ではない

だろうかという気がしてくるんです。

○鈴木調査会座長 これは、見解を異にしますけれども、私は 150 において成長過程での哺育成績のところでの体重増加というのについては、150 については影響があるとは読みませんし、今までいろいろな 2 世代繁殖試験のデータを見てきて、たまたまこういう体重増加抑制などが、高濃度で出てくる場合があるんですが、その下で、影響が見られない、統計的に有意差が見られない場合は、影響とはしないという話になっています。

非常にややこしいのは、そういうような状況の中で、例えば 150 の群のところで、哺育の 7 日なら 7 日のところだけ体重が対照と比較して有意に低かったという話などが出た場合に、非常にややこしいことは起こるんですけれども、それもいろんなデータの追跡をしていただきまして、何か理由があったのかというところから見て、薬物の影響か、そうではないかというところを慎重に判定するという形で、影響と見られる場合もあるし、影響ではないと判定される場合もあって、今回の場合は、どの日例で見ても影響がないので、そういったようなクレームは付けようがないと思っているんです。

○成瀬専門委員 最高用量で有意差があるのは、全然問題外なんですけど、それに非常に近い値が。

○鈴木調査会座長 例えば近い値というのは、どの値を言っているんですか。

○成瀬専門委員 4 日でも 9.6 とか、7 日では 14.4 とか、14 日では 28.4 とか。

○鈴木調査会座長 9.6 を 4 日の話で言うんだったら、対照のところの 9.5 というのはそれより低いじゃないですか。

○成瀬専門委員 対照は 9.8 。

○鈴木調査会座長 その下でしょう。150 の 9.6 を問題にするんだったら、対照のところは 9.5 でしょう。

○成瀬専門委員 9.8 ではありませんか。私は親の方を取ったんですが。

○鈴木調査会座長 子どもの世代のところで 9.6 のところを言っているんだとすれば、対照は 9.5 です。

○成瀬専門委員 そこはそうです。全体に低くなっている傾向はあると思います。

○鈴木調査会座長 9.8 であったとしても、9.8 と 9.6 との近さ、それから 9.8 と 8.8 あるいは 8.8 と 9.6 の近さというのを考えたときに、私はこの 9.6 という数値が影響がある数値とは見ませんよ。

○成瀬専門委員 これは少ないけれども、7 日とか 14 日とか、どんどんそういう傾向は見える。7 日の 14.4 とか、14 日の 28.4 とか。

○林専門委員 これまでほかの調査会等でも、この辺の細かい数字のところというのは、やはり統計的な有意性をもって一応議論はしようという全体としての流れはそういうふうになっていたんで、その前のページなんかにもあるような傾向という場合には、それは最終的には、何という表現をしたらいいのか、とにかくあまり重要視はしないということで、これまでは来ていると思います。

○成瀬専門委員 無毒性量という数値として、ここを出すのは、ちょっとなという気がしてしまいます。

○鈴木調査会座長 無影響量というのと混同があるんじゃないでしょうか。無毒性量と無影響量は違って、例えばここでは 150 のところ、体重の変化のところは統計的有意差がありません。ですから、普通は、これは影響がないと見るんです。

ところが、仮に統計的に有意差があったとしても、それがアドバースエフェクトではないというふうに言われた場合には、それは NOAEL として、要するに無毒性量として採用するというのは、毒性の方のコンセンサスになっています。

無影響量というのは、対照群との間に全く差がないという形の問題で設定するので、それで昔は毒性の話を判定する時代もあったんだけど、そうではないですと最近は変わってきているので、その辺りのところをもう一度考えていただきたいと思います。

○成瀬専門委員 わかりました。

○柳井座長 150ppm については、こういう議論があったというところで、この件につきましては、有意差を取るということでよろしいでしょうか。

○成瀬専門委員 要するに、記載として 1500 で繁殖毒性はあるということはありませんね。

○鈴木調査会座長 どの繁殖毒性ですか。

○成瀬専門委員 これはなしでいいんですか。

○鈴木調査会座長 先ほどの雌の生存児数という話のところを言っていたんだけど、それは先ほど議論した中で、全体の生存児数は減っていないという形で見ると、性比のばらつきというのは、確率論的にあり得ることだとすれば、繁殖毒性としては見られない。

それから、哺育児の体重増加抑制というのは、これは繁殖の問題ではなくて、一般毒性的な問題だと考えるのが普通です。

○成瀬専門委員 そうです。一般毒性の問題です。

○柳井座長 わかりました。では、次に進みたいと思います。

○鈴木調査会座長 今のところで、そのままになってはいけないのは、餌の問題があって、今も減少傾向は取らないという林先生の指摘で納得していただければ、もうそれ以上は言

いませんが、それでよろしいですか。一応、申請者の側はもう少し細かく分析をして、自然発生的な変動の範囲であるという話を、一応、根拠を持って言っているのがあるので、どうしますか。

○柳井座長　いかがですか。

○成瀬専門委員　自分としては引っかかっているんです。

○柳井座長　では、問い合わせをしてください。

○鈴木調査会座長　問い合わせる必要はないんじゃないでしょうか。

○都築課長補佐　150ppm 群で摂餌量が減少していることに関してなんですけれども、偶発的な変化と申請者はうたっているんですけれども、わかりました。

○柳井座長　では、時間が限られているので、先に進めさせていただきます。

○都築課長補佐　では、遺伝毒性試験の方に進んでよろしいですか。

○柳井座長　お願いします。

○都築課長補佐　遺伝毒性試験の方にまいります。

ウニコナゾール P を用いまして、細菌を用いました DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターの卵巢由来の細胞、それから肺由来の細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、チャイニーズハムスターの肺由来の細胞を用いました遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスターの卵巢由来細胞を用いた姉妹染色分体交換試験、マウスの骨髄を用いた小核試験、それからラットを用いました不定期 DNA 合成試験が実施されました。

結果は、表 5 に示させているとおりでございまして、*in vitro* の試験、チャイニーズハムスター卵巢由来の培養細胞を用いた染色体異常試験で弱い染色体異常、誘発性が見られました。

小核試験では、400mg 投与群、72 時間で有意な小核の増加が認められましたが、同投与群において動物の死亡が認められたことなどから、ウニコナゾール P の直接的な作用によるものではない可能性が考えられました。

ほかの試験の結果は、すべて陰性でした。

それから、原体混在物と植物代謝試験で見られました代謝物 CYC-4Cl を用いました細菌での復帰突然変異試験、それから動物等での主要な代謝物メチル基がカルボン酸になったもの、これを用いましたチャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いました染色体異常試験が実施されました。

これも結果は、表 6 に示されておりまして、メチル基がカルボン酸になりました代謝物 COOH-E でチャイニーズハムスター肺由来細胞の試験で染色体異常試験を行いましたと

ころ、陽性になっております。

それ以外の部分は、みんな陰性になっております。

以上です。

○柳井座長 ありがとうございます。では、関係の先生方に御意見、追加発言をちょうだいしたいと思います。

よろしくお願いします。

○若栗専門委員 初めに少し訂正させていただきたいんですけれども、19 ページの小核試験の表中ですが、事務局に御連絡差し上げたときには、陰性を弱陽性の方に変更してございますが、原体自身の影響ということであれば、陰性として問題なかろうと考えております。

ちょっと内容を説明させていただきたいんですけれども、その下の 19 ページの 2 行目のところに脚注のような形で入れさせていただいておりますが、あと 18 ページの下線部のある追加記載に書いてあるんですが、400mg/kg 体重の 72 時間群におきまして、一応再現をもって有意があるという結果が得られております。これは雌雄両方です。

ただ、この濃度におきましては、種々の毒性症状が見られていることと、飢餓状態にあったこと、また、動物の死亡が結構見られているということがありまして、この有意差というのが、物質本体に起因するものではないということが考えられております。物質の評価としての陰性というのは問題なかろうと考えるんですけれども、ただ、400mg/kg の 72 時間処理で陽性が認められたという事実をどこかに入れておきたいというので記載しました。今までのお話の流れからいきますと、多分 18 ページで挿入した部分は削っていただいても構わないかなということを考えております。

○柳井座長 ありがとうございます。よろしいですか。

○都築課長補佐 そうしますと、表 5 のところも陰性という形にしてしまっていて、それを欄外で 400mg 投与の 72 時間でのみ有意差とする。

○若栗専門委員 18 ページの記載を抜くのであれば、ちょっと文章を考えないといけないんですけれども、剤による影響ではなくというような内容をどこかに入れるべきだと考えています。

○都築課長補佐 わかりました。先生のおっしゃる意味が、剤の直接的な影響で変異が出ていないということだと、表 5 の中は陰性と書かせていただいて、その注釈として、今、18 ページの本文に書いてあるような死亡がかなり見られたので、影響が出ているけれども、これはウニコナゾール P の影響ではないということを脚注で書かせていただくというの

がいいかと思います。

○若栗専門委員　そうです。よろしくお願いします。といいますのは、ほかのデータは弱陽性という記載がありますけれども、その他の陰性の記載は、一応最高濃度まできれいに陰性、もしくは毒性のある状態の次の濃度のところできれいに陰性に出ておりますので、そこだけ一つ注釈を入れたいと考えております。

もう一つ、小核試験のところの単回強制経口投与と書いてありますのは、単回の腹腔内投与の間違いでありましたので、その訂正をお願いします。

○柳井座長　わかりました。よろしいでしょうか。

○都築課長補佐　はい。わかりました。

○林専門委員　1つ追加なんですけれども、18 ページの表中の弱陽性というのがあるんですけれども、これは抄録の方を見ていると、弱陽性が出ている方が、かなり純度が低いんです。七十何%しかないんです。かなり古い試験でもあったということ、その下の陰性という試験の方が新しい試験で、純度も 98% ぐらいのものを使っていると、その違いがあるので、その違いもできれば脚注にでも入れておいたらいいかと思います。

○柳井座長　ありがとうございます。脚注に剤の差を表現するということです。

○都築課長補佐　はい、わかりました。

○柳井座長　そうすると、結論的にはオーストラリアの結論とほとんど同じでよろしいでしょうか。

○鈴木調査会座長　先ほど、山崎先生の方からだと思うんですが、代謝物に変異原性陽性のものがあるという表現があって、この 19 ページの表の染色体異常試験の話かなと思うんですけれども、この点をもってジェノトキシックであって、発がん性との関係が非常に強いと考えると、ちょっとまずいんじゃないかと思うんです。林先生、この辺りは説明しておいていただけないでしょうか。

○林専門委員　これは、私は少し気にはなったんですけれども、テーブルの脚注のところにも書いてありますように、代謝活性化系の存在下では陰性になったというような事実、それから今日も朝、事務局の方からお話がありましたように、動物個体を使う場合は、動物の代謝物もすべて引くるめた形で、総合的な評価としての試験であるというような説明があったかと思うんですけれども、そうであれば、先ほどの同じエンドポイントである染色体異常を見ている小核試験で問題となるような所見が得られなかったということから、これは特に問題にするほどのものではないだろうと考えることができると思います。

○柳井座長 ありがとうございます。ほかにありませんでしょうか。

それでは、時間が押し迫ってきていますので、事務局の方で次をお願いします。

○都築課長補佐 では、メカニズム試験が2つ行われておりますので、簡単に御説明させていただきます。

まず、薬物代謝酵素の誘導試験ということで、マウスを用いまして、ウニコナゾール P を混餌投与して薬物代謝酵素の誘導試験が行われております。

高用量群で、肝重量の増加、肝ミクロソームタンパクの増加等が見られておりまして、これらは中用量群以上でウェスタンブロッティングで分子種を検討いたしましたところ、チトクローム P-450 量の増加が認められておりまして、パターンといたしましては、フェノバルビタールによる分子種のパターンと類似することが明らかになりました。

また、もう少し詳しく雄のマウスにおける肝発がんのメカニズム検討試験というのをやっておりまして、同じくマウスにウニコナゾール P を2週間から4週間混餌投与しまして、また発がん性を有するポジティブコントロールの群とて、フェノバルビタール、チオアセタミド、四塩化炭素といったものを強制経口投与いたしまして、それぞれマウスにおける肝臓発がんの比較を行いました。

肝重量の測定ですとか、肉眼的所見等々を行いまして、検査いたしましたところ、試験機関にかかわらず、ウニコナゾール P の高用量群、それからフェノバルビタール投与群は病理所見、細胞増殖、酸化ストレス等々において、チオアセタミド、それから四塩化炭素投与群と異なる結果を示しました。

また、DNAチップを用いた解析では、ウニコナゾール P はフェノバルビタールと類似した遺伝子発現変動パターンを示すことが明らかになりました。

(1) (2)を併せてウニコナゾール P によって起こる変化というのは、フェノバルビタール投与と似たものであるということがわかるかと思います。

したがいまして、フェノバルビタール投与と同様に酵素誘導を介した結果生じたものである可能性が推察されております。

酵素誘導作用を有する薬物のプロモーション作用には閾値を設定することが可能であることから、ウニコナゾール P で認められました軽度の発がんというのは、閾値が設定できるんだろうと結論づけております。

以上です。

○柳井座長 ありがとうございます。この追加試験につきまして、藤本先生、お願いします。

○藤本専門委員 この点に関しては、座長の柳井先生の方から最初にメールをいただいていた件が基本的なポイントだと思います。それを読ませていただきます。

マウスの発がん性試験で、最高濃度群で肝細胞腺腫、また腺がんの有意な増加が見られて発がん性が明らかに認められたこと。そして、発がんメカニズムとしては、フェノバルビタールタイプであることを調べたということで、この作用に対しては、フェノバルビタールタイプと考えて、プロモーター作用であって、遺伝毒性の関与はないと言い切れるのか、閾値の設定をするということでもいいのかということだと思います。

遺伝毒性試験の結果、先ほどネガティブと基本的に考えていいということであれば、基本的には、今の結論、つまり完全にフェノバルビタールタイプと言い切っていいかどうかということについては、病理学的には少し異論も、先ほど鈴木先生も述べられていたような点もあるかと思いますが、マイクロアレイなどのデータからすると、それに類似のタイプのメカニズムを想定すればいいと結論することで問題ないのではないかと思います。

○柳井座長 ありがとうございます。

○山崎専門委員 酵素誘導を行う、その分子種が P450、多分これは CYP2B だと思うんですが、その減少とプロモーターとをつなぐものは私はないと思います。プロモーター作用があるのと全く別の次元の話だと思います。

マイクロアレイで見ているのも、分子種が増えているということを見えています。酵素が増えている。それが発がん過程のプロモーションであるということと全く関係ない議論だと思うんですが、たたき台ではこの2つが関連していると聞こえるんですが、そこは私は根拠はないと思いますけれども、全く別次元の話をしていると思います。

最初に問題点として提起したのは、酸化的代謝を触媒するであろう酵素が増えているという事実、その代謝物の毒性評価、S9mix の問題については、グルクロン酸抱合まで見ていないので何とも言えませんが、ある範囲ではネガティブだという結論が、今、出ましたけれども、酸化的代謝によって、毒性が惹起している可能性があれば、これはイニシエーションではないかという読み方も、プロモーターと言うんではあれば、そのレベルで予測してもいいんじゃないかと思いますので、根拠がない同士の議論ではないかと思ひまして、ちょっと発言しました。

つまり、誘導することは認められると思うんですが、そのことが直接プロモーターにつながる証拠は、ここではないと思います。

○柳井座長 この件に関しまして、ほかにありませんか。

○鈴木調査会座長 今の件について、この間、肝細胞肥大と、腫瘍化のところで、フェノバルビタールをモデル化合物としてフェノバルビタール様の酵素誘導があれば、即プロモーション作用があるという話というのは、今、山崎先生が言われるようなことも含めて、8-ハイドロキシ dG の問題等も含めて、作用機序については、ちょっと問題があるぞという認識を、この調査会全体としてはしておきまして、あまり短絡的にフェノバルビタールとプロモーションの話を結び付けてはいけないよという話で、一応、議論はそこまでの話になっているんです。

とりあえず、腫瘍化のときに、フェノバルビタールの問題を例に出して、強い遺伝毒性とか、ジェノトキシックな問題という話ではないという認識を一応よしとした場合に、この程度の話は、それで行くだろうという話になっています。今後のところで、この件について、特に酸化的なところ、アダクトがどういうふうに行えるかとか、その辺のところの問題は、議論が進むものと思われますので、断定的なことは言えないけれども、ここは過去の経緯からすると、とりあえず、これ以上のことはなかなか言えないので、ここまではいいとしておきますかというふうになっています。

今回の場合、実際はたしかに酵素誘導のパターンとか、遺伝子発現の変化のところを見ると、フェノバルビタール型なんですけれども、病理的に見たら、どうもフェノバルビタール型とは違うところがある。その辺のところをどうするかという話のところがあって、全く別の問題から、これはトリアゾール系の薬の中に、鉄とキレートする性格があってということで、チトクロームと結合して、チトクロームを抑制するという部分が一方であるというのが、トリアゾール系の真菌薬で割と有名な作用機序として報じられているので、恐らく今回の話にもそういう機序があるんじゃないか。

そうすると、酵素誘導があるという話と、片方ずつぶれるという話のバランスの上で、病理組織的な変化が出ていると考ええると、壊死が出たり、いろいろするのはある意味では合理的かなと思うんですけれども、これも本来、新規剤だったら、絶対にもう一遍メカニズムをやったと言うんですけれども、そうも言えないので、ここで一応文献的なもの、我々の知識を動員して考えたときに、そこまでよいのではないのでしょうか。

それで考えると、そういう病理的な所見で異常があったところの分を毒性のあった群としてとらえて、それがなかったところは、悪影響ではないとする判断が割と合理的なんではないかと考えています。そういうことなんですか。

○山崎専門委員 それはいいと思います。ただ、文章上、プロモーター作用を根拠に議論をするのは、その先の領域だと思います。そこは現在の流れに従って、マイルドな表現に

変えていただく、断定調ではない形にしていだきたいと思います。

○都築課長補佐 わかりました。ちょっと御指摘を踏まえて、また修文した上で、先生方に、また御覧いただきたいと思います。

○柳井座長 ほかにありませんでしょうか。あと、成瀬先生が前に御指摘いただいたもの、肝細胞肥大についてのメカニズムというものも、一応、酵素誘導がかかっているということで、一面フェノバルタイプの薬剤であるということで御理解いただけるとと思います。

それで、何か追加がありますか。

○都築課長補佐 すみません。先ほど、私、摂餌量の減少のところを明確に説明し切れなかったんですけれども、今、お配りした資料で、F1の雌動物で見られた摂餌量の減少について、申請者としては、こういった変化は、片方の性のみの発現で、かつP世代の雌雄の動物では認められていないこと。

それから、ラットの慢性毒性発がん性併合試験の200ppmまでの投与群で、摂餌量の影響に変化が見られなかったといった点を考え合わせて、偶発的な変化と考えるというような御意見をいただいております。

○柳井座長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。

では、まとめということでお願いします。

○都築課長補佐 全体を通して、今、御覧いただきまして、ちょっと積み残しになっているのが、16ページの一番下のところ、2年間の発がん性試験のところをどういうふうに記述するかというところで、農薬抄録の記述がいいのか、あるいはオーストラリアのように、これはNOAELについては差はないんですけれども、最高用量群の雌で悪性腫瘍の発生頻度がとか、若干書きぶりに違いがあるものですから、これについてはどちらを採用するかというのを少し御意見をいただけるとありがたいです。

○柳井座長 藤本先生、いかがでしょうか。

○鈴木調査会座長 基本的には、どちらも似たようなことを言っているんですけれども、都築補佐、覚えていますか、過去にマウスに発がん性があったような場合のところで、評価書の中に発がん性ありとちゃんと書いていましたか。たとえ弱い発がん性であったとしてもです。

○都築課長補佐 記憶がないんですけれども、弱い発がんがあれば、書いてその上で、これは遺伝毒性との兼ね合いで、閾値が設定できるかどうかという結論を考えていったと思います。

この場合、発がんがあって遺伝毒性が陰性ということなので、ここは発がん性と書いて

も問題はないと思います。

○鈴木調査会座長 表7のまとめのところで発がん性あり、なしという話では、発がん性がある場合については、表の中には書かないという話になっているんだけど、試験のところでは書いても悪くはないということですね。

○都築課長補佐 はい。

○鈴木調査会座長 どっちでもいいね。

○都築課長補佐 では、どっちでもいいというか、絶対にこっちだというのが先生方はないようですので、ここはまた事務局で案文をつくらせていただいた上で、また先生方に諮らせていただきたいと思います。

○柳井座長 お願いします。

○都築課長補佐 ということで、あとは17ページの上の2世代繁殖試験のところ、これもオーストラリアと日本で若干書きぶりが違うんですけども、これも本質的な内容の違いというのはございません。オーストラリアでは無影響量を明確に書くようなことはなかったんですが、日本はこれまでこういった試験でも無影響量を明記していましたので、できましたら、農薬抄録の書きぶりで進めさせていただければと思います。

○成瀬専門委員 すみません。しつこいようなんだけど、今の2世代の13行目のところの繁殖毒性は認められなかったという書き方でいいんですか。1500ではあっても。

○鈴木調査会座長 1500ppmで繁殖毒性はないじゃないですか。

○成瀬専門委員 繁殖毒性ではなくて、慢毒に近いですね。

○鈴木調査会座長 繁殖に関わる毒性については認められない。催奇形性のところも同じで、催奇形性はないという表現は、そういう意味合いで、例えば催奇形性の場合だと、母動物に明確な毒性作用が現れるような用量で催奇形性が認められたというような表現を使うことがあったり、そのような用量でもなかった場合には、催奇形性はないという形にして、一般毒性はこうであったという形に分けて書いているのが常なんです。

それからすると、生殖毒性のところも、例えば母親、父親のところ、一般毒性があったけれども、繁殖に関わる毒性はなかったという意味で、一般に繁殖能に対する影響はなかったと書いていたと思います。

○成瀬専門委員 オーストラリアの方は繁殖能に対するという書き方であって、たたき台の方は繁殖毒性は認められなかったと書いてあるんです。

○鈴木調査会座長 これは基本的には同じことで、今まで繁殖毒性は認められなかった。

○成瀬専門委員 こういう書き方ですか。

○鈴木調査会座長 はい。

○都築課長補佐 これも藤本先生から後でいただいたコメントだったんですけれども、18ページの表の5で、投与量処理濃度がチャイニーズハムスターの卵巣由来細胞のところではmol濃度になっていて、肺由来細胞のところは、 $\mu\text{g/mL}$ になっていて、どちらかにそろえたらということだったんですが、よろしければ $\mu\text{g/mL}$ に合わせる形で換算してみようかと思いますが、よろしいでしょうか。

○柳井座長 お願いします。

○都築課長補佐 以上で、全体を通して先生方のコメントを踏まえた議論が一通りなされました。ですので、ここで座長にADIをおまとめいただければと思います。お願いします。

○柳井座長 評価書のたたき台につきましては、個々の議論はありましたが、大きな結論としまして、ADIということに関しましては、2年間の慢性毒性発がん性試験、動物はラットに準拠しまして、無毒性量に関しましては1.64、そして安全係数は100ということで、ADIとしましては、 0.016mg/kg 体重/日ということで提案したいんですが、この件につきまして御意見をいただきたいと思います。

オーストラリアにつきましては、 1.86mg が無毒性量ということで、ADIとしては安全係数100で除しまして、 0.02mg/kg 体重/日ということになっていまして、算定の方法につきましては、若干の差がありますが、ほぼ近い値で提案できると考えていまして、国際的な連携ということも考慮に入れましても、 0.016mg/kg というのは適切な値だと思いますので、もし、御意見がなければ、これでADIを決定させていただきたいと思います。

よろしくをお願いします。

○都築課長補佐 はい。

○柳井座長 ありがとうございます。それでは、以上をもちまして、今回のウニコナゾールPに関する議事を終わらせていただきたいと思います。

○成瀬専門委員 少し修正だけ、22ページの発生毒性の3つ目のカラムの「胎児の骨格異常」ではなくて「変異」ですね。

○柳井座長 はい、すみません。

○成瀬専門委員 その隣のオーストラリアも「変異」に変えていただきたいと思います。

○柳井座長 ありがとうございます。

○都築課長補佐 先生、すみません。戻って恐縮なんですけれども、20ページの代謝物原体混在物の遺伝毒性のところ、オーストラリアの方の書きぶりです。ウニコナゾールP

は Ames テスト等で遺伝子突然変異を誘発しなかった等々と書いてあるんですけれども、この書きぶりにするのか、先ほどの若栗先生と林先生からの御指摘であれば、抄録の書きぶりのとおりで、このオーストラリアの記述というのは削除してしまってよろしいかと思うんですけれども、それでよろしいでしょうか。

○若栗専門委員 結果が同じになると思いますので、問題ないと思います。

○都築課長補佐 ありがとうございます。

○柳井座長 ありがとうございます。よろしいですか。

○都築課長補佐 はい。

○柳井座長 それでは、時間も押し迫ってきていますので、事務局から何かありましたらよろしくお願いします。

○都築課長補佐 それでは、今後の進め方について御説明させていただきます。本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議の結果の案といたしまして、農薬専門調査会幹事に報告をして、そこで御了解が得られましたら、更に食品安全委員会に報告をして、その後、国民の皆さんから意見、情報の募集を行う予定です。農薬評価書の案につきましては、本日、たくさんの御意見、御指示をいただきましたので、ここの部分を踏まえて修正をさせていただいた後、再び柳井座長に確認をしていただくという進め方をさせていただきます。

○柳井座長 予定等についてもいいですね。

○都築課長補佐 はい。

○國枝評価課長 都築補佐、総合評価の文章をちゃんと確認しておいてください。

○都築課長補佐 はい。総合評価の文章もいろいろ変わってしまいましたところもあるので、しっかり見直した上で座長に見ていただきたいと思います。

○柳井座長 ありがとうございます。ということで、一応、閉会ということでよろしいでしょうか。

○都築課長補佐 はい。

○柳井座長 最後に私の方からのお願いなんですけれども、月に 1 回程度のペースで、どうしてもこの会を開かなければいけないものですから、事務局の方をお願いして、皆様の御都合を早目に把握したいということで、この日はだめだということを事前に事務局の方に連絡いただきたいと思います。

○都築課長補佐 わかりました。改めて事務局の方からそれぞれ先生方に御都合を伺って、毎週この曜日はだめとか、そういうのがございましたら、それ以外のところで定例で行う

ような、例えば毎月第1水曜日とか、そういった形で仮置きをさせていただくということを、これからは御連絡させていただきたいと思います。

○成瀬専門委員　そういうのは、前期とか、後期で変わってきたりするので、難しいんですね。

○柳井座長　その辺、教育のカリキュラムの問題もありますので、前期ごと、半期ごとに聞いていただくということで、すみません。

○都築課長補佐　最後に今後の予定だけ御紹介させてください。

第7回農薬専門調査会幹事会、それから第6回総合評価第二部会を11月20日、来週の月曜日に行う予定です。それから、11月27日、その次の月曜日に総合評価第二部会を行う予定です。それから、総合評価第一部会を12月6日に行う予定です。

以上で議事は全部終わったかと思うんですけども、事務局としても要領を得ないところがあって時間がかかってしまったんですけども、将来的には、確認部会では1回の審議で、農薬の審議を3剤ぐらいずつ進めていきたいと思っておりますので、徐々にスピードアップをしていけたらと思います。皆さんの御協力、よろしくお願いいたします。

○柳井座長　わかりました。そういうことで、今後ともよろしくお願いいたします。

では、以上をもちまして閉会とさせていただきたいと思います。

ありがとうございました。