

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第一部会 第14回会合議事録

1. 日時 平成24年2月14日(火) 14:00~17:27
2. 場所 食品安全委員会 中会議室
3. 議事
 - (1) 農薬(プロピコナゾール)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)
上路座長、林副座長、田村専門委員、平塚専門委員、福井専門委員、
義澤専門委員、若栗専門委員
 - (食品安全委員会委員)
熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員
 - (事務局)
栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山評価専門官、磯技術参与、工藤係長、南係長
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 プロピコナゾール農薬評価書(案)(非公表)
 - 資料3 トリアゾール共通代謝物取りまとめ(案)(非公表)
 - 資料4 論点整理ペーパー(非公表)
 - 机上配布資料1 ビキサフェン評価第一部会での議論のポイント
 - 机上配布資料2 ビキサフェン農薬評価書(案)(パブリックコメント版)
 - 机上配布資料3 農薬の食品健康影響評価における代謝/分解物に関する考え方について
6. 議事内容
 - 堀部課長補佐
それでは、定刻でございますので、ただいまから第14回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。
先ほど先生方とお話をしておりましたら、評価第一部会、本年初めてということでござ

います。本年もどうぞよろしくお願ひいたします。

本日は、評価第一部会の先生方 7 名にお集まりをいただいております。また、食品安全委員会からは 3 名の委員が出席をされております。

冒頭でございますけれども、人事異動につきまして御報告を差し上げたいと思います。

1 月 16 日付で事務局の次長が中島から本郷に交代をいたしました。御紹介いたします。

○ 本郷事務局次長

本郷でございます。よろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行、上路先生、どうぞよろしくお願ひいたします。

○ 上路座長

今年最初ということですので、忘れもしない 12 月 26 日に前回の審議をさせていただきました。久しぶりでございますけれども、よろしくお願ひします。

本日の議題は、農薬プロピコナゾールの食品健康影響評価でございます。

今日、4 人の先生がお休みということになっておりますけれども、出席いただきました先生方、それと親委員の先生方、よろしくお願ひしたいと思います。

それと、本日の会議につきましては非公開ですので、こちらについてもよろしくお願ひします。

事務局のほうから資料確認ということで、お願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、お手元の資料確認をお願ひいたします。

1 枚紙が 3 枚続きますけれども、1 つが議事次第、それから本日の座席表。すみません、座席表は委員長のお名前が入っておりますけれども、本日委員長は所用のため欠席ということでございます。それから、農薬専門調査会評価第一部会の専門委員の先生方の名簿。

それから、資料 1 はいつものでございますけれども、農薬専門調査会での審議状況の一覧表。

資料 2 は、本日御審議をいただきます農薬プロピコナゾールの評価書案のたたき台。

それから、資料 3 でございますが、既に先生方には御案内を差し上げておりますけれども、このプロピコナゾールという剤がトリアゾール系の農薬ということで、トリアゾールの構造を持った代謝物というのが何種類か出てまいります。ほかのトリアゾール系の農薬でも同種の代謝物が出てくることがございまして、これらの代謝物について、いちいち各剤の審議のときに毒性の所見なり代謝の内容なりというのを確認するのではなくて、どこかで一つにまとめておければ審議の迅速化にも役立つだろうということから、事務局といたしまして、既に入手ができておりました JMPR の評価書を中心といたしまして、動物代謝と毒性ということで、その毒性も限られた試験ではございますけれども、得られた知見を取りまとめるということでまとめたのが「トリアゾール共通代謝物」というものでございます。体裁は農薬の評価書と類似をしておるのですが、この体裁につ

きまして後ほど先生方の御意見を伺って、最終的にどのような形にするのかということも御議論いただければと思っております。その辺は、また後ほど説明の中で御相談をさせていただければと思っております。

それから、資料 4 でございますけれども、農薬プロピコナゾールの論点整理ペーパー。それから、机上配布資料でございますが、3 種類でございます。

前回御審議をいただきました農薬ビキサフェンにつきまして、腎臓の重量変化について本部会でかなり御議論をいただき、幹事会で判断をしていただこうということで、幹事会に判断をゆだねるという格好になりました。先月、1 月 13 日に開催されました第 79 回の農薬専門調査会幹事会におきまして、本剤、ビキサフェンの評価書の御審議をいただきまして、その際にこの腎重量に関してディスカッションをいただき、既に副座長のほうから先生方にはメールで御報告をいただいておりますけれども、評価第一部会での御審議結果をもって幹事会としても親委員会に報告をするということで、すなわち絶対重量と比重量が両方も動いていたのですけれども、これはエキスパートのジャッジにより毒性としないというケースとして審議結果をまとめていただいたものでございます。机上配布資料 1 のほうは、その幹事会のときに配った議論のポイントと、それに 3 ページのほうに第 79 回幹事会の際の議論の概要をまとめたものを記載させていただいて、本日御提供しております。結果的には、今申し上げましたように、腎臓の絶対・比重量の増加については毒性としない。一方で、その他の部分については毒性影響でないと判断する根拠がこの腎重量ほどにはなかったことから、従前のルールどおり毒性とするという御結論をいただきました。

それから、一般論として臓器重量の変化についてこれからどう考えていったらいいかということについては、ワーキンググループを立ち上げて、そちらで幹事会として御検討いただくということになっております。ただ、まだそのワーキンググループについてどのように進めていくかということは、これから検討するというところでございますので、また今後方向性について検討がされるということになっております。

それに付随しまして、御参考のために机上配布資料 2 といたしましては、現時点、幹事会終了バージョンでのビキサフェンの農薬評価書をつけさせていただきました。

それから、机上配布資料 3 でございますけれども、これは急遽配布をいたしましたので、本日の議事次第の配布資料リストの中には記載しておりません。先ほど座長、副座長と御相談の上で配布を決めたものでございますが、この部会の先生方、多くの先生方に御協力をいただきまして、農薬の代謝物等の扱いに関するワーキンググループで検討していただいた結果を取りまとめて、前回、2 月 10 日の第 80 回幹事会におきまして、この考え方のペーパーを御報告いただきました。その際にワーキンググループの上路座長からも御報告があったのですけれども、この考え方については、まず幹事会に報告をしたという段階で、今後、各部会の先生方にも御覧いただいて、審議の中で代謝物とか分解物を取り扱っていくときに、このルールというか考え方に沿って選んでみて、何か問題がない

かどうかを確認しながらいくと。問題が出てきたような場合には、それをフィードバックしていった、このペーパーをさらに練っていった成案にするというプロセスを経ましょうということで、各部会におろして選んでいく中で検討していきましょうということでございます。そのような決定がなされましたので、本日、御参考までに配布をさせていただきます。審議の中で代謝物の考え方等、懸念が生じた場合に、このペーパーに立ち戻って御説明を加えながら御検討いただければと思っておりますので、ここで特段の御説明をすることは差し控えさせていただきます。もしこの場でさわらなかった場合には、先生方、お手数ですがけれども、お戻りになられてから御一読いただいて、次回以降の御審議にもこの考え方を取り入れていただければというふうに考えておりますので、よろしくお願いいたします。

ちょっと背景説明とか御報告を入れながら資料確認をさせていただきましたので、資料確認が長くなりましたけれども、そもそもの本旨であります資料のほうは全部おそろいでしょうか。何か不足がございましたら事務局までお申しつけくださいませ。

○ 上路座長

ありがとうございました。資料のほう、全部そろっていますでしょうか。

ただいま、ビキサフェンについて、あるいはその暴露代謝物／分解物の考え方、これに対する資料が入れました。ビキサフェンにつきましては、幹事会のほうに最終的な判断をゆだねるという形になっておりましたけれども、特に毒性の先生方を中心にいろいろな形で最後まで、年末年始、お忙しいときに御検討いただきまして本当にありがとうございました。御協力ありがとうございます。

それで、このビキサフェンについては、今パブコメをかけている段階で——もう終わったのですか。

○ 堀部課長補佐

2月17日までの予定でパブリックコメントをかけておる最中でございます。今のところ御意見は特段出ていないというふうに聞いております。

○ 上路座長

わかりました。どうもありがとうございます。

それと、代謝物／分解物に介する考え方、ワーキンググループで検討したものにもう少し、事務局のほうでわかりやすくというようなことをつけ加えていただいたところもございます。今、事務局のほうから説明がありましたように、各部会で検討せよということでお願いをしておりますので、先生方におきましても、これをもう一度御覧いただきたいというふうに思います。よろしいでしょうか。御意見ございますか。

○ 林副座長

すみません。今の代謝物／分解物に関してなのですが、実際に使ってみて、それでフィードバックをかけていいものにしていくというのは全く問題ないと思うのですが、大体いつごろを目安に考えるのかな。というのは、何かちょっとエンドをある程度、

目標値みたいなものを決めておいたほうが、実際に見るときにも真剣に見るのではないかなと思いますので、半年なら半年、1年なら1年ぐらいのざくっとした形でもいいとは思うのですけれども、いかがなものでしょうか。

○ 堀部課長補佐

すみません。説明をしておきながら、その具体的なタイムスパンは余り正直念頭に置いていなかったのも、今、林先生から御質問をいただいて、ちょっと困ったなどは思っておりますけれども、ただ、一番多く見積もっても各部会で御審議いただくのが月に4剤ずつになりますので、それで、常にその代謝物や分解物が問題になるものではないということを考えますと、半年、マックスでやったとしても20剤強の剤になるぐらいだと思います。恐らく、今私がとっさに考えたイメージとしては、例えば20剤ぐらい様子を見たところで何か大きな問題があるのかどうかを見るとか、それから、逆にこれでうまくいったよねという事例がどれぐらい積めるのかというようなことも判断して、その時点で切りをつけるのか、その先も、林先生がさっきおっしゃったように、1年というスパンまで見なければならぬのかということを考えていかなければならぬのかなというふうに思いました。余り少ない事例だけで拙速に決めるというような性質のものではないと思いますが、先生がおっしゃるように、余りだらだらと、ずっと案のままほうっておくという性質のものでもないように思いますので、そこは事務局としても留意をして、気をつけながら整理をして進めていければなというふうに思っております。

○ 林副座長

了解しました。

○ 上路座長

よろしいですか。

あと、私、幹事会の際にそういう具体的なスケジュールは全然提示しませんでした。この部会は、それなりに御理解いただいているのですけれども、ほかの部会の先生方に全くこれを説明しないでぽんと見ておいてくださいというのは、ちょっと酷なような気がします。もし時間があれば、できるだけ早い段階で事務局のほうから各部会での御説明をいただいて、それをもとにして御検討くださいということと、最後のタイムリミットは夏から9月ぐらいまでかなと私は思っています。

○ 堀部課長補佐

先生、この部会も、さっとおさらいしたほうがよければ、冒頭お時間をいただいてやりますが、どうでしょうか。多分初めて御覧になる先生もいらっしゃるもので、それであれば、途中で挟むと申し上げたのですけれども、先にやったほうがよければ先にやりますけれども、そこは座長の御判断で。

○ 上路座長

どうでしょうか。今日、たくさんあるので。

○ 林副座長

代謝物にも絡んでくるので、最初にちょっと……。

○ 上路座長

最初にやりましょうか。どうしますか。事務局からやったださる。

○ 堀部課長補佐

ほかの部会でも同じ説明をするので、先生、もし私が逆に間違っていたら御指摘をいただいたほうが、共通認識になると思いますので、私のほうから、それではすみません。お時間をとっていただきますが、机上配布資料の3を御覧いただければと思います。

タイトルといたしましては、「農薬の食品健康影響評価における代謝／分解物に関する考え方について」ということで、これまでは比較的農薬の評価に当たっては親化合物というもののみを考えてくればよかったですけれども、例えば動物の体内でもかなりいろいろな化合物が出てくる。今日の剤に関しても、平塚先生のほうからかなり動物の代謝物に関しての御質問もいただいているような状況でございますし、また、当然ながら植物の体内でも同じように代謝物というのが生じてくる。更には、土壌ですとか水中といったような環境中でも分解物というのが生じまして、それを例えば植物が吸い上げるというような格好で植物体内で検出されるようなものもあるということで、このようなものについて、親化合物の評価をしていく中でどのように考えていったらいいかということが、この議論の発端であったというふうに考えております。

リスク評価の中で、この代謝物／分解物というものを扱っていくわけですので、その対象となる物質について暴露という観点と、それから毒性という観点、双方から評価をしていく必要があるということですが、まずは暴露の観点から、どれぐらい暴露するのかわけだけではなくて、どんなものを食品健康影響評価を行う上での範疇として考えていかなければならないのかということについても見ていく必要があるだろうという観点から整理したペーパーです。

はしりますので、余り詳しい御説明はしませんが、検討の考え方についてなのですが、今申し上げたように、農薬の代謝物、あるいは分解物というものというのは、農産物の中、いわゆる植物体内、それから畜産物の場合と魚の場合というのもできてくるもので、でき方というのが違うということから、食品健康影響評価を考える中では農産物、畜産物、魚介類というそれぞれについて別々に考えていく必要があるということがございます。

ただ、代謝物、あるいは分解物の取り扱いに関して考えられる試験というのは非常に少のうございます。親化合物ほどにデータがそろっているわけではなくて、1 ページの(1)になりますけれども、暴露の観点から考える場合には、各種の体内運命試験、動物ですとか家畜、植物の体内運命試験、それから作物残留試験と、2 ページにまたがっておりますが畜産物の残留試験、あるいは乳汁移行試験といったような動物体内、植物体内での動きと、どれぐらい残っているかという試験に加えて、毒性のほうの観点というのは、基本的には急性経口毒性試験と遺伝毒性試験が、代謝物が問題になる場合には、これ

らはなされるということでございます。

大きな検討の手順につきましては、最後のページに別紙ということでフローシートめいたものを添付させていただいております。代謝物／分解物をどのように考えていくかというときの一番大きな流れとしては、このフローにあるような格好で流れていくというふうに考えていただいております。

1 つは、今申し上げた動物体内、植物体内、家畜の体内での運命試験の成績を見て、特に植物での 10%TRR を超える代謝物が存在するかどうかという点がポイントになる。これがない場合には、特段取り立てて、原則論としては問題にするような代謝物／分解物はないだろうと。ただし、10%TRR を超えるような代謝物等が存在する場合には残留のレベルを見ましょう。残留のレベルを見て、相当量の残留が見られるかどうかというのが一つのメルクマールになります。ただ、その相当量の残留ということに関してワーキンググループで、これはレベルが示せないかということ随分御議論はいただきましたけれども、なかなか何 ppm 以上だったらか、そのようなレベルの数字を示していただくことは難しいだろうということで、ここは先生方にケース・バイ・ケースでの御判断をいただかなければならない場所だろうというふうに考えております。

相当量の残留が見られないということになれば、実際には残留しないということですから、これも代謝物を検討の範疇に入れる必要はないだろう。ただし、残留についてもそれなりに問題になるレベルのものが見られるということになると、今度は毒性試験の結果を少し考えていく必要がある。

この代謝物の毒性に懸念が生じるか。これは基本的には親化合物との毒性の比較ですとか、それから毒性のプロファイルがどういうふうな、同じような毒性兆候を示すのか、あるいは全く違うものなのかということも考えながら行って、それで親よりも非常に毒性が弱いのだよということになれば、これもまた検討の対象から外してもいいだろうと思えますけれども、もしも親化合物と同等、あるいはそれ以上の毒性がある、あるいは毒性の発現パターンが全く違うような場合というのは、ADI を設定するとき代謝物というのと一緒に考え合わせていく必要があると。

そこで ADI の決め方なのですが、親と比較して毒性が強い場合、これは左の 2 つのカラムになりますけれども、一つのパターンとしては親化合物と代謝物、それぞれ別々に ADI を設定するケース、それから、代謝物の ADI に親化合物が引っ張られて、親+代謝物の ADI を代謝物の NOAEL を基準にして決めるケース、それから逆に、親化合物と代謝物の毒性が同等な場合には、親化合物の NOAEL をもとに算出した ADI で親+代謝物の ADI としてしまうケース。一般的に代謝物を今まで暴露評価対象物質に含めていただいたときの ADI の決め方というのは、この今申し上げた親化合物の NOAEL をもとにして親+代謝物の ADI を決めてきたケースであろうかなと思っております。今までに私が把握している中で、親と代謝物で別々に ADI を決めたのは 1 例だけですし、代謝物に引っ張られたのも、今、多分答申を返しているものはないのですけれども、今検討中

のもので1剤あるように記憶をしておるという程度でございます。

大きな流れとしては、このような決め方だということを入念に入れていただいた上で、2 ページにお戻りいただきまして、では、暴露の観点から見たときに、どのようなところがもう少し細かくメルクマールになっていくのかということを整理していただいたのが6番でございます。

農産物の場合は、まず(1)の①でございますけれども、植物体内運命試験において可食部の総残留放射能が10%TRRを超える場合、それで、かつ作物残留試験で相当量検出されるというような物質である場合。

それから、今、可食部でと申し上げたのですが、今後、稲わらに残留した農薬が畜産物を經由して経口摂取される場合というのが懸念される可能性がございますので、植物体内運命試験で10%TRRを超えて、かつえさになるような部位、例えば稲わらですとか麦わら、とうもろこしの茎葉といったようなえさになるような部位で残留試験の結果、相当量検出される場合というのも検討の対象にしていく必要があるだろうということがございます。

それから、3つ目なのですが、ここは相当御議論があるところですが、ラットの植物体内運命試験で出てくるような代謝物、要するに植物と動物の共通代謝物の場合というのは、従前の考え方としては、親化合物の毒性試験をやれば、当然ラットの体内で代謝を受けて代謝物も一緒に毒性を見ているというところはありますけれども、ただ、ラットではほとんど出てこないにもかかわらず植物体内ではかなり出てくるような代謝物について、ではラットの毒性試験で代謝物の毒性まですべて追いかけて切れているかというようなことにはいささか議論が残る場合もございます。したがって、その共通代謝物の場合には、植物体内での生成量ですとか毒性の兆候なんかを考慮して検討の対象に含めていくべきかどうかということケース・バイ・ケースで判断していかざるを得ないだろうということでまとめさせていただいております。

それから、(2)としては畜産物に関する考え方です。

これも原則としては同じなのですが、家畜体内の運命試験で、乳汁ですとか卵、あるいは筋肉といった可食部ですね。こういう部位で10%TRRを超えて、かつ畜産物残留試験でも相当量検出される代謝物である場合には、この代謝物等は範疇に入れよう。

それから、ラットと家畜での共通代謝物に関しては、動物と動物の関係なので、動物と植物の関係ほど非常にシビアに気にしなければいけないかということはあると思いますので、基本的にはラットと家畜の共通代謝物については検討の対象としなくてもいいとは思いますが、ただ、家畜で特異的に出てくるような場合には、これは検討の対象とする必要があるだろう。

それから3つ目なのですが、畜産物残留試験というのは、試験のプロトコール上、投与量がいわゆる通常で使う、通常残留する量を1倍としたときに掛ける1、掛ける3、掛ける10というような形で、過剰量を投与した場合の残留試験というのが出てく

る場合がございます。ただ、この場合に、家畜体内で相当量残留するというのを判断するときには、その過剰量投与のときのことを考えるのではなくて、通常残留するであろうレベルを想定した試験から持ってきた結果で相当量残留するというのを一つポイントにしましょうということを、③番で特別に書き出しております。

それから 3 つ目ですが、魚介類に関してなのですけれども、魚介類に関しましては、現在、そもそも親化合物の残留に関しても推計値から計算で出しているような状況です。代謝物に関しての知見というのがほとんどございません。したがって、魚介類の代謝物の検討ができる場合というのは非常にまれではないかということでまとめていただいております。

3 ページに参りまして、今度は毒性の観点からの検討でございます。

当然のことでございますけれども、代謝物等の毒性を考えるときには、親化合物との毒性の総体的な強さというのをまず念頭に置いていく必要があるだろうということを①番で整理をしております。

②番でございますが、代謝物等が親化合物よりも毒性が強い場合、あるいは代謝物が活性本体そのものであるような場合ということ、それからもう一つは、親化合物と代謝物の毒性のプロファイルとかエンドポイントが全く違うような場合というのは、代謝物についてもきちんと毒性評価をしていく必要があるだろう。この場合には、先ほど申し上げたように、急性経口毒性と遺伝毒性だけで十分かどうかということについても考えていかなければならない。したがって、②番のなお書きにありますように、これらの毒性を正しく評価することができる毒性のデータセットが必要であるというケースが生じてくるでしょうという整理をいただきました。

それから、2 つ目ですが、代謝物と親化合物の毒性がほぼ同等であると判断された場合であっても、そもそも親化合物の LD₅₀ が 2,000 を超えるような、親がもう弱いような場合で、代謝物と親が同等ですからというような場合であれば、代謝物までそもそも考える必要はなくて、親だけ見てもいいのではないのでしょうか。そこまでシビアにやらなくてもいいでしょうということを③番でまとめていただきました。

それから④番ですけれども、今度は、では代謝物の毒性が親よりも弱い場合。これは親のほうの毒性で見ていけばいいので、原則としては代謝物についてそれ以上追求する必要はないと考えられておりますが、ただ、例えば親化合物が強毒性物質、例えば LD₅₀ が 2 けたですとか 100 オーダーぐらいであって、代謝物の毒性も LD₅₀ が 500 ですとか、そのぐらいの場合に、では本当にその代謝物の毒性を見なくていいのかということに関しては、そういうケースにおいては慎重に検討して、外すのか含めていくのかという点をちょっと留意する必要があるのではないかとということでまとめていただきました。

3 ページの 8 番なのですが、そうやって何となく、ある程度クライテリアめいたものをおまとめいただいたのですが、やはりワーキングの議論の中でも、そうはいつでも一つ一つケース・バイ・ケースで検討していかなければならない慎重な対応が必要でしょうとい

うことが出てきております。

例えば①番ですが、残留をはかったら、植物はいっぱい残留をはかっているのですけれども、ある特定の作物ですとか特定の部位だけで限定されていたような場合に、その代謝物をどうするかということは、その代謝物が出てきた作物なり代謝物の量なり、その辺をどう考えるかということでケース・バイ・ケースの判断が必要だろうということ。それから、残留試験における残留の値というものに関しても、その相当量ということと関連してくるのですけれども、毒性の程度ですとか、それから代謝物と親化合物がどれぐらいの比率で出てきているのかというようなこと。それから、分析のときに、例えば代謝物が分解されて飛んでしまうような場合と、代謝物もきっちりはかれる場合といった分析の難易度によっても、これは数字というのは変わってくるものなので、そういう観点も含めて、かなり総合的に御判断をいただく必要があるだろうということでございます。

それから、なお書きのところですが、毒性の観点から考えたときに、親化合物、代謝物、ともに非常に毒性が低い場合であっても、例えば代謝物が親化合物よりも非常に大量に検出される、特に遺伝子組換えの作物なんかですと、その代謝物が出ることによって耐性を生じさせるようなケースというのは、親化合物に比べて代謝物だけが特異的にかなりの量できるというケースがございます。このような場合には、当然のことながら考えていかざるを得ないだろうということが②番のなお書きでございます。

それから、③番に関しては、これは難しいよという声が聞こえてきそうな気がするのですけれども、10%TRR 未満のものであっても、例えば化学構造から見て毒性が親化合物よりも高い可能性が懸念されるような場合、あるいは、そもそも代謝物が毒性の強い親化合物から生成するような場合など、悪影響が予想されるようなものがあるのであれば、そういうものは検討の対象にしていく可能性があるということ。

それから、④番としては、海外、JMPR、EPA、EFSA 等における暴露評価対象物、向こうの英語で言うところの **Residue Definition for Dietary Risk Assessment**、それから **Dietary Exposure Assessment** の定義の中に含まれているような代謝物がどのようなものがあるかということは、常に情報収集をして考慮していく必要があるということでございます。

4 ページに参りまして、このような形でかなり体系的に代謝物等の取り扱いを御検討いただきますので、これらを、どのようなものをなぜ ADI の設定対象とするかということについて、食品健康影響評価の中に書いていきたいと思いますということを 9 番目として明示していただきました。

10 番目ですが、ここまで御検討いただいても、まだなお残された課題がたくさんありますよということで 7 つ列挙いただいております。

1 つ目は、代謝物の取り扱いに関しては、先ほど申し上げたように、まだ発展途上の部分も多々ございます。今後新たな科学的知見が出てきた場合、あるいは試験方法が新たに確立された場合には、当然のことながら、この考え方そのものの見直しも必要ですし、そ

れから、既に決定された代謝物、これをスコープに入れよう、あるいはこれを外しましよ
うというもの、そのものの代謝物の扱いというものも、どんどん新しい科学的知見に基づ
いてアップデートしていく必要があるだろうということが①番でございます。

②番ですけれども、代謝物等の毒性に関して、毒性の懸念があるような場合には、ケー
ス・バイ・ケースで、それから、今は 3R を非常に厳しく言われる時代ですので、そうい
うことも考慮しながらにはなりますけれども、ケース・バイ・ケースで追加データを求め
る可能性はあり得るとということが②番。

それから、3 つ目ですけれども、先ほどから畜産物の取り扱いについて、かなり体系的
に御整理いただいたものをお示ししましたけれども、今、実はまだ我が国では、家畜代謝
試験、あるいは家畜残留試験に関する試験要求というのはなされておられません。したがっ
て、今、試験成績として出てきているものはありますけれども、海外で要求しているから
出てきたとか、そういうケースであって、オフィシャルにはまだ我が国では要求をされて
いないという実情もでございます。今後、このようなものについての評価、畜産物中での残
留ですとか代謝の評価というのがますます重要になってくるということをまとめていただ
きました。

それから、④番は魚介類に関してですけれども、先ほども申し上げましたように、今後
まだまだ知見の集積が待たれるところですよということを指摘いただいております。

それから、⑤番ですけれども、抱合体に関してです。特に植物体内で出てくるものに関
して、ヒトの体内で脱抱合を受けるようなケースというのは多々あるというふうに聞いて
おりますが、このような場合、抱合体が出てくる場合には、可能な限り酵素的、あるいは
化学的な分解というようなもので、その抱合体の構造、脱抱合したときにどんなものがで
きるかとか、代謝経路といったようなものについても可能な限り明らかにしていく必要が
あるだろうという点を御指摘いただきました。

それから、6 番目としては、このようなことを知見として集積していく、評価に用いて
いくわけですから、代謝物等に関しては今後データベースとして整理をしていく必要があ
るのではないかとこの点についても御指摘をいただいております。

それから、7 番目としては、先ほど食品健康影響評価に記載をすべきという御指摘をい
ただいておりますけれども、では一体どのような形で食品健康影響評価に記載していくの
か。それから、そのことを含めて全体として食品健康影響評価の記載ぶりをどうしていけ
ば一番わかりやすくなるのかということに関しては、今後幹事会での検討課題ということ
で御指摘をいただいたところでございます。

剤の審議がございますので、さらさらと述べましたけれども、まずはこのような考え方
でお取りまとめいただいたということで、今後御質問等があれば、随時御質問に対してお
答えをしながら頭の整理をしていただければなというふうに思います。

事務局から、以上でございます。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

義澤先生、それと田村先生、ワーキンググループで議論したことなのですが、何か抜けていたこと、あるいは追加すべきこと、お気づきの点、ございますか。

○ 義澤専門委員

特にございません。またこの代謝物のところでいろいろ議論をさせていただきます。

○ 上路座長

田村先生、よろしいですか。

○ 田村専門委員

特にございません。よくまとめていただきました。

○ 上路座長

あと、ほかの先生方、何かわかりにくいところはありませんか。

それでは、実際に代謝物について検討するときに、これを参考にしてということですので、部会でそれぞれ質問事項を出すことによって幹事会で最終的にまとめるということになると思います。

それでは、早速プロピコナゾールのほうの食品健康影響評価について論議したいと思います。

それでは横山さん、お願いいたします。

○ 横山評価専門官

はい。よろしくお願いいたします。

資料 2 をお願いいたします。

まず審議の経緯ですけれども、評価書、資料 2 の 4 ページになります。国内では 1990 年に初回登録されております。ポジティブリスト制導入に伴う暫定基準が設定されておまして、今回、インポートトレランス設定の要請について、平成 23 年 6 月に厚生労働省から意見聴取されたものです。

評価書 8 ページの要約につきましても、先生から御意見をいただいておりますが、こちらにつきましても一通り御審議いただいた後、食品健康影響評価とあわせて御確認いただければと思います。

9 ページ、お願いいたします。

プロピコナゾールは、6 番にお示したような構造のもので、トリアゾール系殺菌剤で糸状菌の細胞膜のエルゴステロール生合成阻害により殺菌効果を示すと考えられております。

11 ページをお願いいたします。

11 ページの 13 行目、「両標識体の異性体比は 1 : 1 を用いた」と御追記いただきまして、動物代謝も同じでしょうかという御質問なのですが、動物代謝試験については、異性体比のほう、抄録上、ちょっと情報がとれない部分もございまして確認することができておりません。ここの記載ぶり、どうしたらよろしいか、御意見をいただければと思い

ます。

それでは、動物体内運命試験、御説明させていただきます。同じ 11 ページの 18 行目からになります。

ラットの単回経口投与試験です。投与 144 時間後の組織中残留放射能濃度は、低用量群で肝臓及び血液、また高用量群で肝臓、腎臓、卵巣で残留放射能が認められたほかは、いずれの組織も定量限界未満という結果になっております。投与後 48 時間の尿・糞中排泄率は 92.5～96.7%TAR で、尿中への排泄が主要な排泄経路と考えられております。呼気中への排出量はわずかでございました。

12 ページの 8 行目から、またラットの単回静脈内もしくは単回経口投与、また 14 日間反復経口投与した後に標識体を投与するといったような試験が実施されております。

17 行目、分布の結果で、肝臓のほかにほとんどの組織で定量限界未満という結果になっております。

代謝につきまして、尿及び糞中の主要代謝物は表 1 にお示ししたような結果が出ております。

13 ページ、排泄につきましては、投与後 48 時間で 80.5～87.1%TAR 以上が尿及び糞中に排泄されております。

15 行目から、ラットの単回経口投与の試験です。

まず吸収につきまして、薬物動態学的パラメータは、次のページ、14 ページの表 3 にお示ししたとおりの結果となっております。吸収率は雄で約 86%と算出されております。

分布につきまして、11 行目からになりますが、肝臓、腎臓、副腎、肺、血漿の順で高い分布が認められましたが、投与 20 時間後にはいずれの組織も 0.15 µg/g 未満という結果となっております。

代謝につきまして、尿及び胆汁中には代謝物 K 及び J が尿で 1.7%TAR、胆汁で 4.8% TAR が同定され、G が尿で 5.5%TAR、胆汁で 3.3%TAR 認められております。

平塚先生から、25 行目になりますけれども、アグリコンの同定を試みたかどうか、またグルタチオン抱合体の存在が考えられないかという点について考察するよう御意見をいただいております。

27 行目から排泄の試験です。低用量の単回経口投与試験でございます。

5 行目に尿、糞、胆汁中排泄量について、表 4 にお示ししたとおりです。主要排泄経路は胆汁中と考えられております。

6 行目から、平塚先生から、胆汁中の主要代謝物としてどのような抱合代謝物が同定・定量されているかという御意見をいただいております。

8 行目からラットの単回経口投与試験です。投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は 95.6～99.6%TAR で、標識体の違いによる排泄パターン之差は認められておりません。尿及び糞中の主要代謝物は、次のページ、16 ページの表 5 にお示ししたとおりです。尿中には抱合体を含む多数の代謝物が認められ、糞中にはプロピコナゾールのほか、主要代謝物

G、K、抱合体を含む微量な代謝物が多数検出されております。

16 ページの 4 行目から平塚先生からで、尿中代謝物の画分 No.8 につきまして、構造について考察するようという御意見をいただいております。

また、12 行目から、こちらにも御意見をいただいております、尿中の微量代謝物につきまして、メルカプツール酸抱合体が検出されていないかどうか。胆汁中代謝物としてグルタチオン抱合体などの加水分解を受けた中間代謝物が検出されていないかどうか。チオメチル体が検出されていることから、本剤の代謝過程でアレンオキシドの生成が予想されるが、その肝毒性について考察が必要という御意見をいただいております。

また、続きまして、代謝物 O の位置異性体についても考察が必要との御意見をいただいております。

15 行目から畜産動物の試験です。

まずヤギの試験で、10 日間反復カプセル経口投与の試験でございます。結果は 17 ページ、表 6 にお示ししたとおりで、肝臓、あと乳汁中で、ラットで検出されなかった CGA-104284 という代謝物が検出されております。

14 行目から、ヤギの 4 日間反復カプセル投与の試験です。最終投与約 6 時間後の組織中残留放射能濃度は、18 ページの表 7 にお示しさせていただいております。代謝物 B 及び K が認められております。

18 ページの 6 行目からヤギの試験で、こちらにつきまして検体摂取量の記載がございませんでしたので、JMPR の評価書に記載のある範囲で、この網かけの部分を記載させていただいております。算出したものである旨、脚注にお示しさせていただいております。10%TRR 以上検出された代謝物としては K 及び W、代謝物 K の最高値は腎臓中で認められております。W については乳汁中で最高値が認められております。

こちらにつきまして事務局から、SYN-542636 はラットで検出されなかった代謝物というふうに「事務局より」で記載させていただいたのですが、平塚先生から、代謝物 G として検出されているということで御指摘いただきまして、評価書中の記載を修正させていただいております。

19 ページ 7 行目から、ヤギにおける主な代謝経路につきましては、ジオキソラン環側鎖の酸化反応、ジオキソラン環の脱離と、それに続く酸化反応、フェニル環とトリアゾール環を結ぶアルキル鎖の開裂反応であると考えられております。

続きまして 12 行目からニワトリの試験です。

16 日間反復カプセル経口投与の試験です。卵黄及び卵白中の残留放射能は、11～15 日、また 13～15 日後に最高値に達しております。具体的な数字については表 9 のほうにお示しさせていただいております。

20 ページの 6 行目から、やはりニワトリの 8 日間反復カプセル経口投与の試験です。こちらにつきましては、親化合物のほか代謝物 B 及び K が認められております。

21 ページ、代謝経路についてですけれども、ニワトリにおける主な代謝経路は、ジオ

キソラン環側鎖の酸化反応、ジオキソラン環の脱離と、それに続く酸化反応であると考えられております。

動物代謝は以上になりますが、よろしいでしょうか。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。

それでは、動物体内運命試験だけではなくて、ほかの毒性のほうもたくさん質問等が出ておりますけれども、できる限り申請者のほうに要領よく回答してもらうために整理をしていきたいというふうに思います。

それで、平塚先生、今のところで見えていただいたところで、何か追加すべきところ、特にここはというところはありますでしょうか。

○ 平塚専門委員

特になのですが、今御説明いただきましたように、抱合代謝物の構造について、かなり細かい質問をさせていただいています。その背景として、抱合の種類にはよるのですが、抱合代謝物の前駆体が、生体影響を示す活性代謝物であることがよくあります。特にグルタチオン抱合体の場合にはそういう傾向があるので、特に胆汁や尿中代謝物としてどういう抱合体が排泄されているのかというのを、きちんと考察をしていただきたかった。また、そのグルタチオン抱合体の量は、その前駆体の活性代謝物の生成量を部分的に反映するので、そういう観点から質問をさせていただきました。それ以外につきましては、先ほど事務局のほうから説明していただいた内容で特に追加はございません。

以上です。

○ 上路座長

それでは、今、平塚先生のほうからいただいた質問事項、これをもう少し整理していただいて、要求事項として申請者のほうに回答を求めてください。

それともう一つ、動物体内でなくて、11 ページの 13 行目のところに標識体の異性体比 1 : 1 って、これは動物のほうには何も記載がなかったですか。

○ 平塚専門委員

標識体は、いわゆる非標識体で大量希釈されているということで、特に RS 表記してあるのでラセミ体を使っているのだろうというふうに、私は単純にそう思っていました。田村先生のほうから、御指摘をいただいて、私が見た限りでは比率が書いてあるものというのはちょっとわかりませんでした。

○ 上路座長

植物のほうは確かに書いてあるのですよ、分けて。それで、どうなのでしょうね。この試験は異性体を分けて分析するとか、そういうことがなされていないのですよね、全体として。それならば、この 13 行に書いた、異性体でこういうものを用いたというのは今まで書いていないと思うのですけれどもね。今まで、RS 表記して、RS を分析して、あるいは RS を分けて残留試験をやったとか、代謝の傾向がこういうふうに変ったということ

きには当然必要なのですけれども、そういうものをしていないものですから、あえて書く必要があるのかなと私は思いましたけれども、田村先生、いかがでしょうか。

○ 田村専門委員

やはり不斉炭素を持っていますので、代謝のされ方はそれによって異なってくることは考えられますので、私は、ラセミ体を用いたというのでもいいのかなと思います、比を書かなくても。つまりまざりものを用いたという表現をしておいてもいいのかなと。

○ 上路座長

そうですね、込み込みで。毒性ももう込み込みでやっていますのでね。どうしようかな。ラセミ体は、もともとこの化合物はラセミですからね。あえて言うならば、一番初めの物性のところに RS が 1:1 とかと書いてあるのかなと思って書いたのですけれども、それも書いていないからね。

異性体がもし構造的に 7:3 とかそういうのだったら、構造式のところに RS が 7:3 ですよというふうに書いていったのですよね、今まで。そうではないから、1:1 でラセミだから、ちょっとそれも書きにくいかなと。9 ページの構造式のところに書き込んでもいいような気がするのですけれどもね、一番初めのところに。どうでしょうか。

○ 横山評価専門官

例えばなののですけれども、直接のお答えにはならないのですが、毒性試験などで不明な、いわゆる原体をそのまま使っているということで、比まではきちんと特定していない被験物質を使っているような例もございまして、ですので 1:1 と明記するのはちょっと難しい可能性はあります。

○ 上路座長

毒性試験で RS を分けて使っているものはありますか。

○ 横山評価専門官

使ってございませんで、その比まで被験物質としてきっちり——すみません。あと、ラセミ体の場合は通常、余りその比まではこのところには書いていない。

○ 上路座長

入れないですね。書いていないですよ、今まで。あえて入れる必要がありますか、田村先生。1:1 ということ。

○ 田村専門委員

ただ、植物代謝ではシストランスと書いている。

○ 上路座長

そう。シストランスを分けているのですよね。

○ 堀部課長補佐

それは、逆に何か意図があってわざわざ書いたのでしょうか。逆にそちらのほうが不思議に思えて、今、先生方の御議論を伺いながら、なぜわざわざラセミを使ったことを植物——確かに抄録上も動物には何も書いていなくて、植物にだけ書いてあるのですよね。し

かも、物の物化性のところにもそんなことは一切書いていなくて、試験のときだけ不斉炭素があることを明示して書いているように、植物だけそうやって書いているように見えたのですけれども、何か意図があったのかどうか。そこに逆にかかってくるようにも感じるのですが。

○ 上路座長

その植物体内運命試験の中で、シストランスという立体異性体のことを言っていて、その考察のところにも全然それが生かされていないのですよね。だから、余り意味がないというふうに判断します。そうしますと、11 ページのところの 13 行の「標識体の異性体」、これはもう消すということによろしいですね。

それでは、動物体内運命試験のところ、今、平塚先生からありましたけれども、それ以外に何か。よろしいでしょうか。

それでは、21 ページのところの植物体内運命、お願いします。

○ 横山評価専門官

21 ページの 8 行目からお願いいたします。

まず小麦の試験で、乳剤を散布した試験です。こちら、先生方から修文などいただいているところがございます。結果といたしましては、麦わら及びもみ殻には代謝物 B が 10%TRR 以上、種子中には代謝物 Y が 53.8%TRR 認められたという結果となっております。

22 ページの 2 行目から、田村先生から御意見をいただいております。表 13 の水溶性画分 B は「B の配糖体」になっているということと、これまでは親化合物という表現を使用していましたが、今回からは対象化合物名に変更になったのでしょうかという御意見をいただいております。

まず表 13 につきましては、水溶性画分 B は配糖体である旨を脚注に記載させていただきました。また、親化合物という表現につきましては、過去のものでこのように書いているものもあるのですが、最近、できるだけわかりやすくなりますように、こちら、代謝の本文中には化合物名、こちらのほうを書くようにしているところがございます。

22 ページの 4 行目から小麦の試験で、乳剤を茎葉散布した試験でございます。水溶性画分中の主要成分は B 及び X で、グルコース配糖体及びマロニルグルコース配糖体として検出されております。

23 ページ 2 行目から、田村先生から御意見をいただいております。処理量につきまして、JMPR の評価書では 113 g ai/ha と 544 g ai/ha になっているということと、表 15 の穀粒では放射性残留量が 0.1 mg/kg 以上あり、抽出残渣が 86.5%です。つまり、ほとんどが化学的特徴づけが行われていないということで、解析が可能だったのではないのでしょうかという御意見をいただいております。

すみません。まず抄録のほうの記載ですと、有効成分投下量のほうは 112 g と 560 g というような記載でございまして、抄録を見る限りでは、この数字の違いについては確認で

きておりません。

続きまして、4行目から水稻の試験を御説明させていただきます。

まず5行目から6行目の記載につきましては、上路先生と田村先生から修文の御意見をいただいているところです。

結果といたしましては、最終処理の42日後の各試料中の総残留放射能及び代謝物について、まず表16にお示ししたとおりです。残留放射能としてプロピコナゾールのほか、代謝物としてはB及びK、そのほかに玄米中に代謝物V及びYが検出されております。

24ページ、田村先生から御修文いただいているという旨の御意見をいただいております。こちら、23ページの本文中に修正をいただいております。

また、事務局からということで、こちら、代謝物の情報が最終処理42日後の情報でしたので、この内容を本文のところと表16の表題のところに反映させて修正させていただきます。

24ページの5行目かららっかせいの試験で、こちら、散布の試験でございます。代謝物で残留放射能が高かった茎葉部で分析されておまして、主な成分は高極性の化合物で代謝物B、K、C及びX並びにそれらの配糖体が検出されております。単独で10%TRRを超える化合物は認められておりません。

上路先生から、「それらの配糖体」というものについてなのですが、代謝物B、C、Xを推定した根拠について、また抄録m-53の推定代謝経路でB、C、Xが推定化合物であることから、括弧でくくるという御意見をいただいております。

田村先生から、ほかの作物同様に表にしてはどうかというような御意見をいただいております。

事務局のほうで、こちら、単独で10%TRRを超える代謝化合物が認められなかったというような内容を踏まえまして、このような記載にしているところです。どのような感じで今後表にしたらよろしいかどうか、御指導などいただければと思います。

25ページ2行目から、らっかせいの試験です。こちら、乳剤の散布の試験です。茎葉中には未変化のプロピコナゾール、代謝物B、Kが存在しておりました。また、成熟期の子実中の水溶性画分にはWが検出されております。

26ページの3行目から、らっかせいの葉面の散布の試験です。主要代謝物は代謝物Yの配合体として検出されております。

同じ26ページの14行目からにんじんの試験で、乳剤の散布の試験です。全処理区において残留放射能の主要成分は未変化のプロピコナゾールでした。主要代謝物はBで、最大値が12.1%TRRという結果になっております。

27ページでぶどうの試験で、乳剤を散布しております。最終処理63日後に未変化のプロピコナゾールが認められたほか、代謝物としてK、Bの配糖体が10%TRR以上認められております。また、有機抽出画分及び水溶性画分の加水分解後にJが20.4%TRR、29.2%TRRが認められております。

続きまして、15 行目からセロリの試験で、乳剤の葉面散布の試験です。主要成分は未変化のプロピコナゾールで、10%TRR を超える代謝物は認められておりません。

上路先生のほうから、表 20 の代謝物につきまして配糖体である旨修正いただいております。

28 ページの 4 行目から、後作物の試験が実施されております。土壤にプロピコナゾールの標識体を混和して試験が実施されております。小麦の茎葉部の抽出画分中にはプロピコナゾール、代謝物 B、K が認められております。各作物茎葉部の代謝物の性質を検討したところ、オレフィン体及びケトン体と推定される化合物が検出され、またオレフィン体は代謝物 K に、ケトン体は代謝物 B に由来すると考えられております。

29 ページ、植物代謝のまとめになりますが、プロピコナゾールの植物体内における代謝経路は、ジオキソラン環側鎖の n-プロピル側鎖の水酸化による代謝物 B、C 及び X の生成、ジオキソラン環の開裂による代謝物 K の生成、トリアゾール環とフェニル環結合の開裂を経て代謝物 W 及び Y が生成すると推定され、B、C、X 及び K は植物体中で大部分は配糖体を形成すると考えられております。

13 行目からはトマトの試験ですが、代謝物 W を使った試験です。表面に塗布または注入で試験が実施されておまして、主な残留成分として Y の配糖体が検出されております。残留放射能中に W は認められておりません。

30 ページの 2 行目から、こちらも代謝物 W の小麦の試験です。土壤混和で試験が実施されております。代謝物 W は速やかに Y に代謝され、配糖体として地上部に移行すると考えられております。

こちらにつきましても田村先生から、ほかの試験同様に定量的な知見がありますので、JMPR の評価書の 822 ページの Table 39 があつたほうがよいという御意見をいただいております。こちらについても、代謝物の試験ということで、このような形でまとめておりますが、どの程度この表などを反映したらよろしいか御助言いただければと思います。

続いて土壤代謝も説明させていただいてよろしいですか。

30 ページの 16 行目から土壤代謝です。

まず、好氣的及び好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験でございます。好氣的条件下で分解物は I、K 及び W が検出されております。好氣的/嫌氣的湛水条件下では分解が緩慢で、分解物としては W、I 及び K が認められ、それ以外の分解物は認められておりません。推定半減期につきましては、31 ページの表 23 にお示ししたとおりでございます。

田村先生から、確認が必要な事項ということで、処理量が乾土当たりの重量かという点と、処理法は混和かという点で、事務局からということで記載させていただいておりますが、まず処理量についてなのですが、土壤が乾土であったかは不明というふうに記載しておりますが、この後、少し情報がわかりまして、抄録中に記載のありました 0.15 mg/kg というものが乾土当たりの投下量ということがわかりまして、そうしますと評価書の 30 ページの 18 行目、こちら、125 g ai/ha で処理とございますけれども、0.15 mg/kg 乾土と

いう記載もできますので、このように記載させていただければと思います。

また、混和かどうかということにつきましては、土壌表面に処理した後に緩やかに混和し均一化したというふうに確認ができました。

31 ページの 5 行目から、好氣的及び好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験でございます。こちらは 3 種類の標識体を使って試験が実施されております。

まず、トリアゾール環の標識体を使った土壌で、好氣的条件下では分解物 X 及び W がそれぞれ最大で 5.4 及び 23.6% TAR、CO₂ が 3.1% TAR 検出されております。好氣的条件の後、湛水した条件では、好氣的条件に比べて分解が緩やかで、分解物 X、W が認められております。CO₂ は 0.1% TAR という結果になっております。

フェニル環、またはもう一つのジオキソラン環の標識体ですね。こちらについては推定代謝物 C が最大で 13.8~16.9% TAR 検出されたほか、さらに分解が進んで CO₂ が 42%~45.8% 検出されております。

上路先生から、湛水後の水槽の還元電位について測定されているかどうか御質問いただいたのですが、現時点では報告書のほうで還元電位の測定に関する記述について確認はできておりません。

32 ページの 7 行目から、乳剤の処理をした試験でございます。垂直方向への移動性は小さいと考えられまして、主要分解物は C、X、W が検出されております。推定半減期は約 2 週間と考えられております。

田村先生からの御質問で、処理量が乾土当たりかどうか、処理法は混和かという点についてなのですが、こちら、圃場試験ということで乾土当たりの重量は求めていないということ、あと混和はしていないということが確認できました。

20 行目から代謝経路についてですが、ジオキソラン環側鎖の n-プロピル側鎖の水酸化による分解物 C 及び X、ジオキソラン環及びフェニル環が開裂したトリアゾール W が主要分解物と考えられております。

田村先生から、同一土壌を用いた運命試験で、親化合物の代謝経路が異なる理由を考察してくださいという御意見をいただいております。

6 行目から土壌吸着試験で、3 種の土壌で試験が実施されておまして、吸着係数 K_{oc} は 505~3,814 で、移動性が低いと考えられております。

表の 26 に、田村先生から数字の修正をいただいているところです。事務局のほうでは、評価書の一般的な記載のルールに従いまして有効数字を 3 けたに丸めさせていただいているところでして、こちらについては 4 けた目まで書く必要があるかどうかという点について御確認いただければと思います。

同じ 33 ページの 19 行目から水中運命試験で、まず加水分解試験です。結果としまして、プロピコナゾールは緩衝液中で安定で、25 °C での推定半減期は 1 年以上と算出されております。

33 ページの 30 行目から水中光分解試験。これは緩衝液を用いたもので、結果は 34 ペ

ージになりまして、主要成分はプロピコナゾール、そのほかに 4 種の未同定分解物が認められております。東京、春換算で推定半減期が 637 日という結果になっております。

9 行目から自然水を用いた水中光分解試験です。主要な分解経路は、V 及び W を経由した二酸化炭素の生成と考えられております。東京、春換算の推定半減期は 58.1 日という結果となっております。

土壌残留試験、25 行目からになります。畑地土壌を用いまして容器内と圃場内で試験が実施されております。推定半減期は 115~188 日という結果になっております。

35 ページ 3 行目から作物残留試験、まずは国内の結果です。プロピコナゾールを分析対象とした作物残留試験が実施されておりました、こちら、最大残留値は大麦の種子で認められております。

田村先生のほうから最大残留値について御修正いただきまして、事務局のほうで挙げさせていただきました残留量なのですが、こちら、適用の範囲内で最大のものというのを挙げさせていただいておりました、こちらについても通常どおりの記載でよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

9 行目から、こちらは海外の作物残留試験で、こちらプロピコナゾールを分析対象とした試験です。最大値はパセリの乾燥したものです。こちらで 21 mg/kg という結果になっております。

16 行目から、海外で実施された後作物残留試験です。代謝物 Z の骨格を含む化合物を分析対象とした後作物残留試験が実施されました。Z の骨格を含む化合物は、後作 1 作目の小麦の葉、麦わら、ソルガムの牧草及びソルガム穀粒で検出されております。

こちらまでになります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、元に戻っていただきまして 21 ページからです。すみません。田村先生、植物体内運命試験でずっと見ていただいて、申請者に質問すべきところはこれでいいのかどうかということで、今、事務局のほうから提示いただきましたけれども、基本的にそういうことで質問するというところでよろしいですね。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

それで、ちょっと気になったのは、24 ページから 25 ページにかけてらっかせいの①のところですけども、表にしてはいかがかという田村先生からの御提案ですけども、これはどうでしょうか、その判断。事務局は、こういう場合には表にする、こういう場合には表にしないという、その何か基準があるのですか。

○ 横山評価専門官

すみません。基準というのはございませんで、情報のボリュームなどを見ながら、表に

したほうが見やすいかどうかというのを考えながら、それぞれ記載させていただいているところでございます。

○ 上路座長

これは表にすることは可能ですよね。では、これは表にしてください。

あとは田村先生から。

○ 田村専門委員

代謝物のところも表でお願いしますと書いてます。

○ 上路座長

何ページですか。代謝物に関しては、今までもそれほど入れてこなかったという経緯があって、代謝物に関しての何ページですか。

○ 堀部課長補佐

30 ページの (12) 番の試験だと思います。

○ 上路座長

30 ページについて、ここも表にしたほうがいいと思いますということなのですが、11 ページ、12 ページですね、このところ。このところは、これ以上の情報があるのですか。特に 29 ページのほうはこれしかないのだったら、これしか書きようがないから表にならないという判断だと思うのです。12 ページのほう、これも何か表にできますか。JMPR のほうが表になっているということであれば、表にさせていただいても。

○ 堀部課長補佐

ただ、JMPR の表がかなり複雑な表になっていまして、海外評価資料という、お手元の別ファイルなのですけれども、こちらのタブの 5 の 822 ページの Table 39 というのが、この (12) 番の小麦の試験に対応する各画分の残留量に関するデータなのですけれども、どのレベルでどのぐらいのデータを入れるかというようなことを少し絞る必要があるのか、あるいは、例えばこの 3 日、4 日、7 日、13、25 日の、しかもエアリアルパーツ、ルート、シード、ソイルでかなりの文章とボリュームがある。かなりの数字がございますので、評価書の中でどこまでのデータを入れ込んでいくべきかということについて、ちょっと御意見をいただいたほうが、わかりにくい表をつくっても仕方がないので。

○ 上路座長

田村先生はどういう御希望が……。

○ 田村専門委員

私は小麦に対して代謝物の残留値が記載されている表でしたので、記載していただいたほうがいいかなと思いました。それで小麦ですから、必要な部分として、地上部とシードはやはり経時的なデータがあったほうがいいのではないかと考えて指摘させていただきました。

○ 上路座長

何日間か、幾つか日にちがありますよね。だから、あえて言うならば 2 日間。それ、5

つぐらいありましたよね、日にちが。そのうちの最初と最後とかいうだけでもいいのかなと思いますけれども。

○ 田村専門委員

そうですね。

○ 上路座長

いかがでしょう。だから、3日と3、7、25ぐらいがあれば十分だと思う。どうでしょう。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

あとは、土壤に処理していますから根と地上部とシードですか。それぐらいですね。すみませんけれども、ちょっと表をつくってみてください。お願いします。

あと、田村先生、ここの全体として。

○ 田村専門委員

いや、ございません。

○ 上路座長

事務局、いいですか。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。先ほど小麦の表の話をして恐縮なのですが、地上部と種というのは、恐らく今、先生方、可食部の種のことをイメージされているように思うのですが、この試験設計を見ると、土壤に混和して、そこに種をまいて、種をまいてから3日後から25日後までの部分を見ているのですよね。そうすると、種をまいてから25日で小麦の粒ができるとは思えないので、ここで書いているシードというのは、まいたほうの種ではないかと思うのです。そうすると、そのデータをこの表に含める必要が本当にあるのかどうか。単に植物の成長過程に従って、まいた種からどこにWが移行しているかを単純に見た試験のように見えてしまったのですが、そうするとどこまでのデータが必要かという、その観点で、シードという言葉のとらえ方が大分違うような気がするので、そういう目で御覧いただいて、ちょっと御検討いただけないでしょうか。

○ 上路座長

そうすると、ここの文書の30ページ。私もよく見ていなかったのですが、根から植物体への移行が早くということ自体がちょっと合わないのかもしれないですね。土壤に混和して播種するのだから、剤のほうは種と根と両方が暴露が多かったというふうに考えられるわけですよね、最初から。

○ 堀部課長補佐

それでは先生、この部分、JMPRの評価書をもう少し丁寧に読み直した上で、どんな情報が含まれているかを精査して、先生方とどの部位のデータが必要か、こういう試験成

績なのですがどうでしょうかということで、後ほど植物の先生方と御相談をさせていただければと思います。すみません。ちょっと事務局の準備が十分ではなくて申しわけありませんが、そういう形でさせていただきたいのと、それから、戻ってすみません。上路先生と田村先生の修文が、少し違う修文をいただいたところがありまして、23 ページの 8 行目のボックスに書いてあるのですけれども、水稻の試験条件のところなのですけれども、先生方、どんなふうに記載をまとめていただくのがいいか御判断ください。

○ 上路座長

これはどうでも結構です。成長期というのと乳熟期、こういうことで書かれると非常にわかりにくいので、それよりも播種から何日目というのか、そういうことを明確にすれば、それでいいのかなと思って私は書いただけです。だから、多分田村先生のほうも播種何日後ということを書き加えてくださったということだと思いますので、成長期と乳熟期だけをぼつんと書かれると意味がわからないという意味です。ですから、丁寧に書けば田村先生のほう、省略すれば私のほう、どちらでも構いません。

○ 田村専門委員

では上路先生のほうで。

○ 上路座長

どちらでも構いません、これは。ただ、事務局から書かれたあれではちょっとわからないなと思ひまして手をつけただけです。だから、どちらでも構いません、これは。播種何日後ということがわかれば。

○ 田村専門委員

日にちが入って……。

○ 上路座長

そうですね。

それで、あとは土壌中運命試験ですよ。作物のほうはいいですか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

あと土壌中のほうなのですけれども、括弧の 2 番目の好氣的のところですね。これ、GLP で 1890 年に試験したというのは、これはちょっとうそじゃない。これ、確認してください、事務局。

それで、抄録のほうは好氣的/嫌氣的湛水と来ていたのです。それで、事務局のほうは「好氣的湛水土壌」で来たのですけれども、前の (1) のほうは「好氣的/嫌氣的湛水」ということで、いわゆる酸化還元電位が測定されていたので一応嫌氣的になっているということで、私も「嫌氣的」という言葉を入れたのですけれども、(2) のほうの条件がよくわからないということで、本当にこれが嫌氣的になっているのかどうかというのがクエスチョンだったのでお尋ねしたのですけれども、これはわからないのですね。わからない。

わからなければ、「嫌氣的」を入れ込むことが、ちょっと条件設定が明確でないのだったら「好氣的湛水土壤中運命試験」だけでもいいような気がします。そうしてください。試験設計がしっかりしていませんから、そうしてください。

それと、田村先生から来たところで、33 ページの表 26 です。土壌吸着試験の有効けた数、これを 3 けたまでやってきたのでということで、それは 3 けたで事務局の方針でやってください。お願いします。

あと、その次は 35 ページの作物残留試験。これも適用範囲が作物残留試験のところではそれなりの星印がついていたと思いますので、それはそれでお願いします。

あと、それでいいのかな。田村先生、ほかにコメントいただいたところで。

○ 田村専門委員

ございません。

○ 上路座長

いいですか。あと、事務局で何かわかりにくいところがありますか。申請者のほうへ要求事項を出すときに大丈夫ですか。

○ 横山評価専門官

すみません。ちょっと戻ってしまうのですが、23 ページの 2 行目からの田村先生からの適用量、使用量の 113 g と 544 g のところなのですが、こちら、念のため報告書に戻って使用量を確認してもらおうということによろしいでしょうか。

○ 上路座長

これ、一覧表に書いてあったような気がしたのですがけれども、評価書の中に。確かに丸めて書いていらっしゃいましたけれども、私はこれ、納得したのです。42 ページから 46 ページ。

○ 横山評価専門官

すみませんでした。数字のほう、確認させていただきます。

○ 上路座長

そうしてください。整理して、JMPR かどこかのところに並べてあったと思いましたが、ちょっともう一遍確認をしてください。お願いします。

○ 堀部課長補佐

日本の抄録の数字と JMPR に記載されている数字が異なっているのと、それから、抄録でも今見たら、代謝分解の概要の一覧表と抄録の本文中、数字が違っているようなので、投与量に関してきちんと確認をさせたほうがいいと思いますので、申請者側にこの点、きちんと確認をさせるようにいたします。

○ 上路座長

お願いします。

田村先生、よろしいですか、ほかは。

○ 田村専門委員

はい。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。土壌のところの 33 ページの 4 行目の田村先生からの申請者あての質問、親化合物の代謝経路の違いについての考察も、このまま要求するということがよろしいですか。

○ 上路座長

これ、違った試験ですよ。

○ 田村専門委員

圃場と室内ですね。

○ 上路座長

圃場と室内ですか。それは変わり得ますよね。量的な差があるかもしれない。それは質問として出してください。

ほかはないですか。すみません。

田村先生、35 ページまで、後作物のところまで終わったということによろしいですか。それでは、一般薬理からお願いします。

○ 横山評価専門官

それでは、一般薬理試験、35 ページからになりまして、薬理試験としましては表 28 のとおり試験が実施されておりまして、結果についてはこちらにまとめさせていただいております。

37 ページ、急性毒性試験でございますが、こちらは表 29 に結果をまとめさせていただいております。経口のほうの結果ですと 509~1,520 ぐらい、経皮ですと 2,000 以上、吸入についても 5,840 というような結果となっております。

また、表 30 にお示ししたのが代謝物の試験で、こちらは雌で 439 という数字が認められておりまして、あとは 1,000 以上、もしくは 1,000~2,000 というような結果となっております。

38 ページの 8 行目から急性神経毒性試験でして、12 行目から 300 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で、投与 5~6 時間後に歩行異常などが認められました。また、100 mg/kg 体重以上投与群で認められた立毛、下痢及び歩行異常は一般毒性の症状と考えられておりまして、脳重量、神経病理学的検査で変化は認められませんでした。この結果を受けまして、神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重、一般毒性に関する無毒性量は 30 mg/kg 体重であると考えられたというふうにまとめさせていただいております。具体的な毒性所見については、次のページの表 31 のほうにまとめさせていただいております。

赤池先生、今日は御欠席されているのですけれども、こちらの神経毒性に関する評価書のまとめ方については、このようなまとめ方でいいというふうに御確認をいただいているところでございます。

続きまして、39 ページの 3 行目から、眼・皮膚刺激性と皮膚感作性の試験で、眼粘膜

に対しては軽微な刺激、皮膚に対しては軽度の刺激、また皮膚感作性については中等度という結果が得られております。

こちらまででお願いします。

○ 上路座長

一般薬理から急性毒性、あと刺激性、皮膚感作性の試験の結果が紹介されましたけれども、何もコメントが入っておりませんが、義澤先生、よろしいですか。

○ 義澤専門委員

赤池先生は神経毒性なしという判断ですよ。

○ 横山評価専門官

すみません。300のほうの歩行異常ですとか、こちらで認められた異常については神経毒性と考えてよろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

そういう判断。赤池先生はそういう判断なのですね。

○ 横山評価専門官

はい。

○ 義澤専門委員

それと、あともう一点。36ページの呼吸・循環器系のイヌの試験ですが、600 mg/kgでやっているのですが、死亡しているのですね。その旨、どこか書いておいたほうがいいと思います。t-205ページを見ていただいたら最後に、4匹中2匹は投与後90分及び180分後に死亡したと書いてあるのです。そういう死ぬような投与量での変化だということを書いておいたほうがいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

今の赤池先生のほうから、表の31に書かれた毒性所見はこれでよろしいということで御確認いただいていますね。そういうことです。

あと、眼・皮膚の感作性、これも、これでまとめ方等はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

○ 廣瀬委員

ちょっとすみません。ちょっと戻るのですけれども、38ページの一番上の表の一番左側の欄の、これ、投与経路になっていますけれども、この投与経路がどこなのが、これはよくわからないのです。

○ 横山評価専門官

こちらは前のページ、37ページからの続きで経皮でございます。

○ 上路座長

「投与経路」というのが必要ないのですね。くっついてしまっ。

○ 堀部課長補佐

その下に線が 1 本抜けておりました、これがワードでやっているといくらやってもここに線が出なくて、事務局、実は苦勞をしているところです。「投与経路」は前のページから続いているので、経皮の試験の欄です。多分ボックス等をきれいにしていたときにはうまくはまるものと信じております。

○ 上路座長

それで、この 1979 年の非 GLP というのは、これは……。

○ 堀部課長補佐

前のページからつながっていて、SD ラットの 5 匹の試験が 79 年に行われた non-GLP というふうに、すみません、欄が繋がっているのが途中でページが変わってしまったということです。

○ 上路座長

わかりました。すみません。

それでは、39 ページの 9 番まで終わったということになります。亜急性毒性までやりましょうか。お願いします。

○ 横山評価専門官

お願いいたします。

39 ページから、まずラットの 90 日間の試験です。所見につきましては 40 ページの表 33 にまとめさせていただいております。

相磯先生、義澤先生から申請者への要求ということでもいただいております、雌の脾臓ヘモジデリン沈着の程度についてですが、6,000 ppm のみを毒性とした判断根拠について、こちらについてメカニズムも含めて考察するようにという御意見をいただいております。また、農薬抄録の申請者注のところの記載ぶりについて、こちらはプロトロンビン時間とトロンボプラスチン時間についての意見についての修正ということでもいただいております。また、④として用語の確認ということで、腎臓の尿細管上皮の限局性好塩基性増生と腹膜後腔の出血を伴う壊死性脂肪組織と、同じように腹膜後腔の帯黄色結節について用語の確認ということでもいただいております。

40 ページの 6 行目からマウスの亜急性試験で、こちらにつきましては所見は表 35 にまとめさせていただいております、こちらにつきましては 16 行目から御意見をいただいております、肝細胞壊死について巣状性、単細胞をまとめて御修正いただいております。また、雄の 500 ppm 群の肝細胞肥大を毒性変化として追加をしていただいております。肝細胞空胞化は、脂肪であることがわかるように、脚注にその旨を御記載いただいております。

42 ページの 2 行目から、マウスの亜急性試験です。こちらにつきましても表 37 につきまして御意見をいただいております、肝細胞壊死を巣状性と単細胞でまとめていただいております。肝脂肪化は、本試験で脂肪を確認していないので、「肝細胞空胞化（脂肪化）」ということで御修正いただいております。

この試験について 16 行目から、肝臓の所見につきまして再検査が行われておりまして、表 37 は再検査結果に基づいて作成しておりまして、こちらのようなまとめ方でよいかあらかじめ御確認をいただいております、こちらのようなまとめ方でいいというふうに御意見をいただいているところです。

43 ページの 3 行目からはイヌの亜急性試験です。こちらにつきましても表 39 の所見につきまして御意見をいただいております、具体的には 44 ページでいただいております。義澤先生からですが、胃の幽門部の粘膜面リンパ球増加について毒性所見ととらえるべきかどうかということで御意見をいただいております、1,250 ppm の雄のみを影響ということにいただいております。

また、雌の 1,250 ppm の摂餌量減少については毒性影響としないほうがよいという御意見をいただいております。したがって、雌のほうの NOAEL が変更になるということですので、事務局のほうで修正の文案について本文中に記載させていただいております。

また、雄の 1,250 ppm の肉眼所見につきましては削除いただいているところです。

亜急性試験については以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

39 ページからです。亜急性毒性の 90 日のほうから、まずラットのところでございます。表 33 に関係して、義澤先生のほうから、何を申請者に要求するのかわかるようなことを中心に御説明いただければと思います。お願いします。

○ 義澤専門委員

まずはラットの 90 日間の亜急性毒性試験についてです。

1 つ気になりましたのは、雌の脾臓のヘモジデリン沈着の程度が、低用量から増強があるように見えます。t-38 の表 8 を見ていただくとわかりますが、脾臓の限局性ヘモジデリン沈着の発現頻度という表がございます。ヘモジデリン沈着が見られているのは、ほぼ全例に見られています。特に雌でその程度の増強が、つまり中等度から高度という程度の強い例数が 240 mg から増えてきています。これを見ると、やはり 240 mg から何らかの影響があるのではないかと思います。最終的に申請者は、この 6,000 ppm だけを影響として考えていますので、その根拠を確認する必要があるだろうと思います。

貧血の見られるような化学物質の場合、しばしばこのような現象が起こります。6,000 ppm では血液学的に明らかに、程度は軽いですが、貧血所見が見られています。おそらく、血液所見で貧血の見られた投与量から影響として申請者は判断したのだろうと思っています。

申請者にこの判断根拠を質問した場合に、先ほど私が述べたような回答案が来ると思っています。簡単に答えられる質問だろうと思います。ただ、本当に低用量と中間用量に影響をとらえるかどうかということは、非常に軽微な貧血の場合がずっと続いた場合、試験

終了時点では貧血の所見は明らかではないのだけれども、脾臓のヘモジデリン沈着が増強されるということは、毒性試験ではよく経験することです。

○ 林副座長

先生、1 つ教えてください。このテーブルを見ていて、雄のほうはゼロのところ中等度というのが 16 例ありますよね。これはどういうふうに見ればいいのですかね。

○ 義澤専門委員

ラットの場合、脾臓のヘモジデリン沈着は雌雄差があるのです。雄のほうが強いということがまず反映されていると思います。なぜ 6,000 ppm とかは程度が減っているのかというのも非常に疑問に思いますが、その辺も含めて考察してもらえればいいのではないのでしょうか。

○ 上路座長

そうなってくると、投与した薬物、薬剤の影響かどうかというのはどう考えるのですか。ゼロのときにかなり出ていますよね、雄で。それで雌は 6,000 で、ここだけが沈着程度増強という形で書くのかどうか。それ、有意差ありというふうに書けるのかどうか。

○ 義澤専門委員

6,000 は明らかに変化ですね。その下の投与量である、240、1,200 をどうするかということだと思います。ここをどのように説明するかというのは、ちょっと難しいと思います。恐らく血液学的所見から総合的に考えて、雌の 6,000 ppm だけを被験物質の影響としたという回答をされると思います。それは容認できると思います。

次に行ってよろしいでしょうか。軽度な変化ですが、この貧血のメカニズムについての考察です。考えられる考察としては、体重に影響が出ていますので、栄養的な二次的な変化ではないかという考察をされるという気がします。毒性所見ですので、質問して回答していただければと思っています。

あと、3 番目につきましては、これは t-33 を見ていただくと、申請者注、血液所見とともに PTT の影響について考察しています。ここの記載を見ますと、毒性学的意義のない所見であったという根拠が薄いと思います。助け船なのですが、いずれの変化も背景データの範囲内の軽微な変化であることから毒性学的意義のない所見と判断したという文言をどこかに入れていただければ、すっきり説明がつくと思います。

あと、4 番目は用語の問題です。適切な病理所見用語に修正していただく必要があるのではないかと 3 点挙げておきました。

○ 上路座長

ちょっと待ってください。あと廣瀬先生、ここら辺に何かコメントはありますか。

○ 廣瀬委員

今見ていて、この貧血の所見がよくわからないのですよね。雄と雌で同じように赤血球、それからヘモグロビン、雌ではそれに加えてヘマトクリットが減っているのに、脾臓で雄ではヘモジデリンの沈着が減少するけれども、雌ではヘモジデリンの沈着の程度が増強す

るという全く反対のデータが出ておりますので、確かにこれを見ると、この貧血所見、それからヘモジデリンの沈着について申請者にちょっと聞くというのは当然かなと今思いました。

以上でございます。

○ 義澤専門委員

ありがとうございます。

○ 上路座長

貧血所見と脾臓ヘモジデリン、ここのメカニズム、これについて表 8 でここのところの考察をしてくださいということですね。

○ 堀部課長補佐

今の御議論ですと、雌雄でヘモジデリンの沈着が逆向きに動いていることも含めて考察させたほうがいいということ。貧血という同じ所見が出ているにもかかわらず、ヘモジデリンについての動態が雌雄で逆向きに動いていることも含めて、全体としてどう考えるのかという見解を聞くという形ですか。

○ 義澤専門委員

全体として考察すべきだと思います。決して雌だけとかという考察にならないと思えますね。

○ 上路座長

ならないね。その薬量との関係で全然違った影響が出ていますね。わかりました。全体としてこれを考察せよということ。

それと用語のほうは、これはもう直してくださいということです。

それと、(2)のほうのマウスのほうに関してですけれども、これは……。

○ 義澤専門委員

よろしいでしょうか。肝細胞壊死に関して、2通り所見のとり方がされています。巣状性の場合と肝細胞壊死です。これらは評価上わかりやすいと思って用語をまとめて記載させていただいています。

それと、肝細胞肥大についてですが、雄の 500 ppm で数例出ていますので、これも影響として記載させていただいております。

次に肝細胞の空胞化についてですが、これは特殊染色をして、この空胞が脂肪であるということを証明しています。雄に関してですが、どこかわかるように記載しておくべきと思っております。それで脚注に「Oil red O 染色で脂肪を確認した」と記載させていただきました。これはほかの試験についても、空胞が脂肪であるという記載もありますので明記しておいたほうがいいと思っています。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうしますと、今のところに関しては肝細胞に対する状況、これを整理したということですね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

廣瀬先生、ここら辺の御考察は。

○ 廣瀬委員

そうすると、表 35 の肝細胞空胞化、これは脚注で「Oil red O 染色で脂肪を確認した」というのと、それから、表 37 で「肝細胞空胞化（脂肪化）」と、内容は同じなのですけれども、少しニュアンスを変えて表現してあるというのは、これは何か……。

○ 義澤専門委員

次に説明しようと思ったのですが、表 37 のほうは EPL によって再レビューされています。そこでこれは脂肪化であるというふうに表記されているのです。空胞化イコール脂肪化であるという、それで括弧してこういうふうに「（脂肪化）」というふうに記載しました。

表 35 のほうは雄だけしかやっていないのですね、Oil red O 染色を。そういうこともあって括弧で脂肪化にしたほうがわかりやすいと思いました。

○ 上路座長

そうすると、表 35 のほうも、そのところは 37 と同じように括弧して「（脂肪化）」ということをも明記すると。そうしますと、下のほうの表の下に「Oil red O 染色で脂肪を確認した」、これはもう要らないということになりますね。

42 ページのほうも一緒にやりますと、表 37 のほうは「（脂肪化）」を入れたということ。それと、850 ppm の肝細胞壊死というのですか。

○ 義澤専門委員

まとめて表記しました。

○ 上路座長

まとめて表記したと。よろしいですね。

それとあとは、事務局に対する御質問については、義澤先生、相磯先生、オーケーということでもいいですね。43 ページの上のボックス。

○ 義澤専門委員

まだ続けていいですか。42 ページの 90 日の亜急性、マウスの試験ですが、これは 1991 年に実施されていて、後ほど、1997 年に病理の再評価が米国で行われています。これ、ピアレビューが行われていますが、ピアレビューの結果最終判断ということで、表並びに私たちの評価も、それらの結果を優先させたほうがいいだろうと考えております。ということで、表のほうも直していただいているということでございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

○ 義澤専門委員

よろしいですか。43 ページの御説明をさせていただきます。

90 日のイヌの亜急性毒性試験でございます。まずは事務局からの問い合わせで、胃幽門部の粘膜及び幽門部前方の粘膜に顆粒状変化が認められた。これは病理組織学的に粘膜面のリンパ球増加と同じものなのでしょうか、同じものだったら削ったほうがいいですかという問い合わせがありました。これは文面を読む限り同じ変化というふうに判断します。肉眼所見のほうですね、顆粒状変化のほうを削除させていただいています。

それと、摂餌量の変化をちょっと先にお話しさせていただきます。雌の 1,250 ppm で摂餌量の減少が認められていますが、これをどうとらえるかということです。この摂餌量の変化の程度、これは投与 3 週目と 8 週目に一時的な変化です。しかもコントロールの 7% から 8% ぐらいの減少ということですから、非常にわずかということと、体重に何ら影響を及ぼしていないということから、これはあえて毒性影響としないほうがいだろうと判断しました。ということで、雌のほうは 1,250 ppm が無毒性量という判断になります。

一番問題といたしますか、ちょっと私が気になったところですが、1,250 ppm の雄で胃幽門部の粘膜面のリンパ球増加という所見が毒性所見として挙げられています。イヌの毒性評価していたら、よく経験する所見の一つだと思います。無処置の動物でもこういう変化は。これは標本を私自身が見ていないからわかりませんが、よく自然発生であるのがヘリコバクター類の感染です。その場合は慢性胃炎の組織像があって、幽門部のところにリンパ球が形成されます。はたしてこれが、この試験で認められた変化が毒性所見なのかというのがまず気になりました。これは表の再レビューとかもできませんので何ともいえないですが、出てきているデータ、出現頻度を見る限り、1,250 ppm の雄で 4 例中の 3 例で認められています。それと 250 ppm の雌で 4 例中 1 例で認められています。この発現程度から判断する限り、1,250 ppm の雄のみを影響とせざるを得ないと思っています。私がこの試験の毒性担当者だったら、毒性学的意義は乏しい変化だというふうに考察を多分するだろうと思います。それはヒストリカルコントロールデータを用いて、いろいろな議論をするでしょう。しかし、この試験は 1979 年の試験ですから、振り返ってそういう判断はできませんので、もうこれはすんなり、1,250 ppm の雄は影響と判断せざるを得ないかなというふうに思いました。

イヌの亜急性毒性試験は以上でございます。

○ 上路座長

毒性的に強い明確な毒性と言い切れるかどうかという疑問もあるということですね、今のお話を聞いていて。

○ 義澤専門委員

私自身はそう思います。ただ、データ上は毒性と判断せざるを得ません。

○ 上路座長

得ないということなのですから、ほかの先生方。廣瀬先生、すみません。何か。

- 廣瀬委員
これの雄ではコントロールでは一例もないということになるのですか。
- 義澤専門委員
はい。コントロールでは一例もありません。
- 廣瀬委員
それで、僕は知らないのですけれども、このイヌのピロリというのは、これはよくある所見なのでしょうか。
- 義澤専門委員
イヌのリンパろ胞ですか。
- 廣瀬委員
ピロリ菌の感染。
- 義澤専門委員
よく見ますね、リンパろ胞形成は。
- 廣瀬委員
それで、ピロリ菌の感染とリンパろ胞は、これはヒトでもそうなのですから、かなり関連性があるということ。
- 義澤専門委員
イヌもそうですし、サルもそうですし、実際私も、昔やっていた毒性試験でそういうふうな証明をしたことがございます。
- 廣瀬委員
やはり顕微鏡で、もうピロリ菌が見られるわけですね。
- 義澤専門委員
観察できます。個体個体によりますが。
- 廣瀬委員
ただ、そうなら、やはりコントロールでも同じような頻度で出ていてもいいのかなとも思いますので、やはりこの場合は毒性ととらざるを得ないのかなという……。
- 義澤専門委員
データ上はそうだと思います。ではなぜ雌の高用量で出ないかということですね。そこも非常に疑問に思うのです。
- 上路座長
でも、まあ……。
- 義澤専門委員
仕方がないと思います。
- 上路座長
仕方がない。わかりました。では、それは残すということにしたいと思います。あと、ほかのところは先ほどお話のあったような、事務局からの質問に対しても肉眼的所見、こ

れを削除するという視点から全部外してきたということもあります。

それで、43 ページの 17 行目のところで事務局のほうで修文をしていただいたということで、この修文案は、これはこれで、義澤先生、よろしいでしょうか。11 行目からの部分を 17 行目に直したということですね。そういうことですね、ここは。

○ 義澤専門委員

はい。これでよろしいと思います。

○ 上路座長

では、そこに直してください。お願いします。

そうしますと、亜急性のほうは今のところで全部、相磯先生、義澤先生の御意見は、疑問点、直し、これは終わったというふうに判断しますけれども、ほかの先生方、何かお気づきの点はございますか。よろしいでしょうか。廣瀬先生、よろしいですか。

○ 廣瀬委員

はい、結構です。

○ 上路座長

それでは、ここまで終わらせていただいたということにしたいと思います。

その次、44 ページからの慢性毒性ですけれども、ちょっとお休みしましょうか。5 分間お休みさせてください。4 時 5 分からということをお願いします。

(休憩)

○ 上路座長

それでは、44 ページの 11 のところからお願いします。

○ 横山評価専門官

イヌの 1 年の慢性毒性試験でございます。結果については 45 ページの表 41 にまとめさせていただいております。

こちらについては、事務局からということで、胃腸管粘膜のうっ血を毒性としてよいかどうかということで事前に御意見を伺っております。先生からはコメントをいただいております。また申請者への要求ということで、メカニズムですとか、さらにげっ歯類で観察されなかった理由などについて考察するということですので御意見をいただいております。

10 行目からはラットの併合試験です。こちらにつきまして、この試験につきまして御意見をいただいております。46 ページの 15 行目からになりますけれども、併合試験として成立するのか議論が必要ということで、その理由としまして、雌雄とも各群で死亡率が高く、特に雌の対照群での死亡数が 42 匹ある。これが 82%に該当するということで御意見をいただいております。申請者に以下の追加要求を考えているということで、各群の動物の死亡率ですとか死因、病理所見のグレードですとか、その他情報を追加でもらって検討が必要ということですのでいただいているところでございます。

47 ページ、②ということで、肝細胞空胞化と肝細胞脂質沈着は、ほかの試験では同一

所見と判断されているということで、これ、同一所見と考えられるかどうかというところで御意見をいただいているところでございます。

2 行目からは 2 年間のマウスの発がん試験です。これにつきましては、表 45、46 につきまして御修正をいただいております、修正いただいたものについて 48 ページと 49 ページに新たに記載させていただいているところでございます。

49 ページの 5 行目から御意見をいただいております、表の 45 については欄外にピアレビューを反映したものであるということをお示しいただいたということ、あと表の 46 については用語を修正していただいているということ、あと事務局に対してということで、申請者に良性肝細胞腫瘍とは肝細胞腫瘍か、悪性肝細胞腫瘍とは肝細胞がんであるとしているかを確認することということで御意見をいただいております。

また、③番としまして、表 46 に関しまして、表 49 のような集計、検定としましては Peto の検定が必要と思いますが、傾向検定の採否については委員によって考え方が異なるようなので、事務局の御意見を聞かせてくださいというふうにいただいております、これまでの御審議でいただいた御意見としましては、Peto 検定しかやっていないときに Fisher 検定を追加で求めるというような事例がございましたけれども、今回のような Fisher をやってあるというものに関しましてどう扱うかということについて、ぜひ御議論をいただければと思います。お願いいたします。

あとは 50 ページ、御意見をいただいております、この表 45 ですけれども、ピアレビューの結果を反映して作成した表ですけれども、これでよろしいかというふうにお伺いしております、それでよろしいということで御意見をいただいているところです。

また、申請者への要求事項が必要ということで、良性肝細胞腫瘍ですとか悪性肝細胞腫瘍、悪性肝細胞腫瘍としたものに肝細胞がんのほかに肝芽腫が認められるかというような点について確認が必要ということですか、空胞化と肝細胞脂質沈着が同じ変化であるかどうか、あと雄のマウスでの発がんメカニズムを考察する必要があるということ、雌の高用量群で出ましたアミロイド沈着が増加した理由についての考察が必要ということで御意見をいただいております。

50 ページの 3 行目からマウスの発がん性試験です。これにつきましては、51 ページに表 48、49 で結果を示させていただいております。850 ppm 投与群の肝細胞単細胞壊死について御意見を伺いまして、先生からは事務局の判断でオーケーとの御意見をいただいているところです。申請者への要求事項として、肝細胞の変異細胞巢のタイプ別診断を示すことというふうにいただいております。

長期試験については以上でございます。

○ 上路座長

それでは、44 ページからの試験でございます。イヌに関して義澤先生、このところでちょっと ADI に関係するかもしれないので、そのうっ血というのですか、これが毒性所見として適切なかどうかという質問だと思っているのですけれども、そういう理解で

よろしいのでしょうか。

○ 義澤専門委員

ここにも書かせていただきましたが、45 ページのほうを見ていただきますとわかりますが、この農薬抄録のほうには、うっ血という所見、先ほどイヌの 90 日試験でリンパ球の形成という所見もありましたけれども、それも含めて検体の局所刺激による変化と考察されています。検体の局所刺激による変化であれば、1 年という長期の試験ならば慢性病変が出てくる可能性が高いと考えています。ここに見られているうっ血というのはものすごい急性期の変化です。ということで、本当にこれが毒性所見なのかという懸念が出てきます。

よく私が経験したのは、と殺時の動物を解剖する前に放血しますが、その放血の仕方によって、こういう消化管のうっ血所見はときに見られることがあります。そういう考察も、この農薬抄録には一部書かれています。

恐らく、これはもう推察ですけれども、申請者は当初、毒性所見ではないというふうに考えていたのではないかなと思います。いろいろなディスカッションがあつて、最終的には影響と判断せざるを得ないとしたような経緯が伺われます。私もちょっとこれは悩みました。相磯先生と話をし、エキスパートディシジョンでできないかどうかということでもいろいろディスカッションしましたが、結果的にはやはり難しいだろうという判断をして、影響と考えざるを得ないと思っています。ぜひ申請者のほうに質問したいのは、イヌでのみ認められている胃腸管の障害に関して、90 日試験、1 年間の試験も含めて、試験間の病変の関連性と想定されるメカニズム、またげっ歯類で観察されなかった理由などをぜひ考察していただきたい。ちょっと難しい質問になるかもしれませんが、やはりその辺は、ADI の根拠になるところですので、ちょっと申請者のほうに考察を求めたいと思います。

○ 上路座長

間違つたあれをしたらごめんなさい。先生のお話ならば、うっ血自体が毒性所見ではないということだってあり得るわけですね。

○ 義澤専門委員

あり得ると思います。私がこの試験の毒性担当者ならば、当初申請者が考えていただろうというような考えで毒性所見ではないというふうに考察を多分すると思います。

○ 上路座長

わかりました。ということになると、もう ADI の無毒性量が最高用量まで上がってしまうということだってあり得る。

○ 義澤専門委員

毒性所見ではないと判断すればですがね。

○ 上路座長

判断すればですね。そういうことですね。

○ 上路座長

わかりました。ということで、このところがちょっと1つ大きな——林先生。

○ 林副座長

専門外なのですけれども、これ、みんな250のところ、1例ずつですよ。それ、同一個体なのですか。

○ 義澤専門委員

これ、わからなかったと思います。その1例の放血の仕方が悪かったということも十分考えられるような気がします。申請者自身が、最終的に毒性と判断していますから、いろいろないきさつがあったのだらうと思いますが、ぜひともその理由を質問したいと思います。

○ 上路座長

わかりました。それでは45ページからのラットのところです。これについて、2年間慢性と発がん性併合が成立するかどうかの議論が必要というところですが、ここについて。

○ 義澤専門委員

よろしいですか。この2年間の慢性毒性と発がん性の併合試験、ラットの試験のことですが、非常に雌のコントロールで死亡率が高いのが問題です。死亡数が42匹で84%の死亡率なのです。現在の農薬のテストガイドラインを見ますと、ラットの場合、24カ月で生存率は25%を下回ってはならない、原則としてですが、それと動物数はすべての群で、その10%以上が共食い等の問題で失われてはならないという原則論がございます。それに照らし合わせると、本当に発がん性がきちんと評価できているのかという疑念があります。ただし、この試験結果も有用なデータだと思しますので、できるだけ有用に使いたいと私たちも思っています。その上で申請者に、発がん性がきちんと評価できているかどうかも含めて以下のような追加要求をしたいと思っています。死亡率と死亡時期の件です。これが、例えば死んでいったのが104週の間近なのか、例えば90週ぐらいだったら、本剤の発がん性は評価できると思われれます。しかし、これがもし50週ぐらいで死亡したのだったら全然評価できなくなってしまいます。そこで、死亡率と死亡時期の関係を明らかにしてほしいと私たちは考えています。できれば、なぜこんなふうに死亡が多くなっているのか、死因も含めて考察していただきたいと思っています。恐らく何らかの感染があったのだらうというふうに推察しますが、その辺も含めて考察をしていただきたいと思っています。

また、マウス試験では肝臓発がんが認められています。これに対してこのラット試験では発がんは認められていないのですが、もし生存率が十分であったら、肝臓も含めて発がんが認められた可能性も考えられます。肝臓にマウスで発がんが認められているということから、その前段病変の一つになります変異細胞巣という所見についても評価しているならば、そういう情報も追加してほしいと思っています。農薬抄録を見る限りは、変異細胞巣を評価されているかどうかというのは明らかではありません。もとのレポートを見ていただ

ければわかると思います。

さらに、ラットの発がん性試験についてはもう一つあります。亜急性毒性試験でも認められていますように、肝細胞の空胞化と、それから脂肪化というのがありますが、この試験でも肝細胞の空胞化と肝細胞脂質沈着という所見が挙がっています。空胞化と脂質沈着が同じ所見なのかどうかというのも、農薬抄録を見る限りはわかりませんので、その辺も同じ所見であるならば所見を統一して記載してほしいと思います。

ラットの発がん性試験については以上です。

○ 上路座長

そのラットのところで、46 ページの 4 行目からの文章が、非常に生存率が低かったというところが一つの問題だったのだけれどもということで、相磯先生と義澤先生が文章を追加してくださったのですけれども、ここのところ、先ほど打ち合わせをしていて、「対照群、投与群ともに生存率は低かったが、投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった」のほうが、むしろ素直なのではないか。

○ 義澤専門委員

その内容でいいと思います。

○ 上路座長

いいですか。そういう文章にしたほうが文章を読めるのではないかなということにしました。

それで、これがもしも、先ほどの 1 番のほうのイヌのほうですけれども、うっ血というものが毒性所見ととらなければ、ラットのこの試験のほうが ADI の値になってしまうのですよね。だから、ちょっとここは確認をしていただいて、それで、今、義澤先生が説明されましたけれども、まず生きた、死んだということについての試験の精度と言ったらおかしいけれども、そこら辺に関する考察をしてほしいということと、肝の発がん性のことについてのコメントを追加してくれということ、それと、②のほうは、これは先ほど空胞化と脂肪化ということが出ていましたけれども、ここのところの所見の統一、これについてのコメントを出して確認をしてくださいということですね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

ということで、ここも要求事項としてまとめてください。

廣瀬先生、何かございますでしょうか。

○ 廣瀬委員

この試験については慢性毒性試験は完璧に行われているということですね。各群 10 匹ずつで結果が出ているということですね。

○ 義澤専門委員

そうですね。

○ 上路座長

発がん性の評価ができていないかどうか。できていなければ、これはただ単なる慢性毒性だけの試験になってしまうわけですね。そこはわからない。

○ 義澤専門委員

できていると考えてほしいのですが。もし、できていなかったら追加試験が必要です。

○ 上路座長

だけれども、2年間の発がん性の試験があるではないですか——そうすると追加の情報を書かなくてはいけない。

○ 廣瀬委員

これは慢性毒性試験は1年間ですか。それとも2年間なのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

慢性毒性は52週で中間屠殺をしているので1年間で、検査動物数についてなのですが、雄は10匹全部とれています。雌は500と2,500 ppmのところでは1例減っているようです。10、10、9、9というのが検査動物数で上がっていますので、9例はとれているというふうに確認できます。

○ 廣瀬委員

それなら安心しました。

それからあと、2年間の発がん性試験で肝腫瘍は出ているのでしょうか。全く出ていない。

○ 義澤専門委員

肝腫瘍は出ていません。

○ 廣瀬委員

全然出ていそうにない。

○ 義澤専門委員

ちょっと待ってくださいね。上がってきていませんね。

○ 堀部課長補佐

全動物の肝腫瘍に関しては、抄録のt-114ページというところに最終と殺——これだけ途中でばたばた死んでいると、どのデータを見るのが適切かということにもなりますが、例えば仮に全動物、慢毒群も含めた動物で見ると、t-114ページのところで、多少肝細胞腫瘍の悪性、良性のものが出ているけれども、有意差がつくほどの変化はないということです。この統計手法はFisherです。

○ 義澤専門委員

このデータはネガティブですね、肝臓は。

○ 廣瀬委員

そうですね。それで、義澤先生は所見に、変異肝細胞巣については見ていないという…

○ 義澤専門委員

所見名として挙がってきていませんので、そのように解釈いたします。

○ 廣瀬委員

挙がっていないのですね。これは重要なポイントですよ。

○ 義澤専門委員

重要な所見だと思います。

○ 廣瀬委員

追記すべきですね。一応データ的には不十分なところはありますけれども、これで少なくとも慢性毒性は判断できるし、それから、肝腫瘍が出るかどうかということについては、後で中期肝発がん性試験法というのもやっておりますので、それと一緒に考えて判断するのが適切かなと思っていますけれども。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、47 ページのマウスのほうですけれども、これについては表をつくり直していただいたということですね。

○ 義澤専門委員

2年間のマウスの発がん性試験、1982年と1991年。1982年に実施されて、1991年に病理のデータのピアレビューが行われています。この試験ですけれども、病理の所見名に関しましては、このピアレビューの結果を重要視して、その試験名で表を修正しているということでございます。

それと、49ページの表46、肝臓腫瘍の発生頻度の表でございますが、当初、良性肝細胞腫瘍、それから悪性肝細胞腫瘍、それから血管腫等の所見名で記載されていたのですが、それを実際の線維腫、肝細胞がんという所見名に変えて表をつくり直しております。

ここで1点、申請者に確認していただきたいのですが、肝臓の悪性肝細胞腫瘍の中に肝芽腫が含まれていないかどうか。もし含まれていないのだったら、この多発性肝細胞腫瘍というところを多発性の肝細胞がんというふうに修正していただきたいと思います。

○ 上路座長

いいですか、事務局のほう。

○ 義澤専門委員

農薬抄録を見る限りは、わかりません。

それとあともう一点、統計のところです。Peto検定がですけれども、生存率とかを加味した統計方法として医薬品の評価では一般的だと思います。Peto検定をせずに、Fisher検定なのかということ、専門の先生に御教授いただけないでしょうか。

○ 林副座長

最近、割ともう両方やっていますよね。我々のところでも大概両方やっていますね。

○ 義澤専門委員

両方やっていると思います。Fisher 検定だけでオーケーとするか、Peto 検定もしていただくかということです。

○ 上路座長

やっていただきましょう。簡単にやってもらおうとか言ってしまっていいのかしら。

○ 義澤専門委員

これはほかの部会のお話にもつながるところだと思います。

○ 堀部課長補佐

先ほど横山が申し上げたとおりでして、よく Peto で、いわゆる全体の傾向を見るだけではなくて、対照群とある用量の群の間で有意差があるかどうかということを見るために Fisher の検定をちゃんとやりなさいという御指導がなされるケースが多くて、あるところの、これはコメント返しの段階のやりとりだったのですが、Peto だけで自分たちは正しいのだと言って胸を張ってきた申請者がいらっしゃったのですが、それに対して部会の先生方から、でも、特定の群に関して有意差がついたかどうかは、この傾向検定ではわからないから、ちゃんと Fisher をやりなさいという指導が出て Fisher をやり直させたというケースがありました。林先生がおっしゃるように、もしも両方やるほうが正確な傾向をとれ、かつ群間の比較もできるということであれば、それは例えばこの部会でそういう議論がありましたということで幹事会に上げていただいても構わないと思いますし、そこは、あとはやらせるのにどれぐらい労力がかかるかということとの関連だと思うのですが、恐らく私の経験上、統計検定は多分データをそのままパソコンに突っ込んで、この手法でやりなさいと言え、あとはパソコンが考えることではないかと思うので、どこまでの労力が要るかということによっても、どこまで求めるかというのは変わってくるのかなという気がします、そこはいかがでしょう。

○ 義澤専門委員

これ、古い報告書なので、生データは多分紙しかないと思います。全部手入力で統計計算することになりますね。

○ 堀部課長補佐

ただ、Fisher をやっているときには何か——すみません、そうですね。撤回します。

○ 上路座長

今、事務局から説明があった検定の方法について、Fisher でいかなければいけないのか、Peto と両方を要求するのかということについてはどうなのでしょう。統一した見解を幹事会に出して、こういう場合には Fisher だけでいいとか、こういう場合には両方とかという約束事を決めたほうがいいのでしょうか。どうなのでしょう、そこは。

○ 堀部課長補佐

その取り扱いを含めて、こういう意見が出ましたよということで幹事会に報告をすると、義澤先生はもともと御指摘いただいたように、先生によってもお考えが違うというのがま

さにそこだと思しますので、幹事会の先生方の御意見も伺って、どうするかということをお結論いただくほうが素直かなという気はしますが、それはさておき、この剤でどうするかということは別問題として、要求するのかもしれないのかという議論は残りますので、幹事会の結論まで待っていると、要求事項はいつのことかとなってしまうのもちょっと気が引けますが、どうでしょうか。

○ 義澤専門委員

このマウスの試験なのですが、t-117 ページを見ていただきますと、これも同じように死亡率のデータが出ています。104 週後の死亡率ですけれども、雄ではコントロールで 54.7、100 ppm で 62.3、500 で 58.8、2,500 で 74.5、ガイドランス上はぎりぎりですね。死亡が多いということで、やはりこの生存率も含めた判断も必要なのかなというふうに思うのです。それで Peto 検定も必要ではないのかなというふうに思うのですが、それは廣瀬先生、いかがですか。

○ 廣瀬委員

ごめんなさい。余りその辺のことは存じ上げません。申しわけありません。

○ 林副座長

これもちょっと教えてほしいのですけれども、昔、廣瀬先生にも、ある剤のときにいろいろお伺いしたことがあったと思うのですけれども、要するにマウスの肝臓で、やはり自然発生、雄だけで非常に多いというようなこともあるというふうに聞いているので、この辺の反応というのは、もう御覧になって、これはもう明らかだというのであれば、さらに検定を求めることもなく、これは剤の影響だというふうにしてもいいとは思いますが、その辺のところはいかがなのでしょう。

○ 義澤専門委員

この結果を見ますと、この剤の肝発がん性は明らかです。そういう意味で考えると、林先生の言われるようにしなくても十分評価できているだろうということになると思います。

○ 上路座長

今の林先生のお話からいくと、検定をしなくてもいいという結論になってしまいますよね。

○ 義澤専門委員

そうですね。肝臓に関してはそうですね。

○ 林副座長

今回の分はそうしておいて、それでも先ほど幹事会のほうへは、どういう場合にはということをお上げて議論をするという方向性でいいのではないですか。

○ 廣瀬委員

ほとんどの場合は、もう Fisher だけなのですよね。用量相関もあって、発生頻度だけの差を見るという場合が多いので、どうしても Fisher だけになってしまう。大体それで片づく場合が多いので、Fisher だけにしている場合が多いですね。ですから、これを見

ても 2,500 だけで増えているというのがある程度わかりますので、あえてこの場合には Peto をする必要はないのかなという印象はしていますけれども。

○ 上路座長

わかりました。嫌らしいのですよね。51 ページの表 49 のほうが Peto 検定。だから嫌なのよ。

○ 義澤専門委員

それで気づいたのです。

○ 上路座長

では、これはいいでしょう。

その次の 49 ページの事務局よりというところで……。

○ 義澤専門委員

49 ページですが、これはピアレビューの結果を表に反映するというで、反映していただいたということです。

それと、50 ページの「事務局より」というところで、2,500 ppm の雌の甲状腺、副腎、回腸にアミロイド沈着が認められています。これを毒性所見としましたので御検討くださいということでございますが、これは事務局案に了承しています。なぜこれ、アミロイド沈着が増えたかというのも申請者に考察をしていただきたいというふうに思っています。長期試験で動物の状態がよくなかったり体重減少が見られたりしますと、様々な臓器にアミロイド沈着が見られることがあります。ただし、この試験では雄でも同じように影響が認められていますので、なぜ組織学的に雌だけでこういう変化が認められているかというのは疑問に残るところです。ということで、増加した理由について、申請者に確認したいと思っています。

○ 廣瀬委員

難しいですね、この回答は恐らく。

○ 義澤専門委員

難しいと思います。多分一般状態の悪化との関係性を考察されるとは思いますが。

○ 廣瀬委員

あと、アミロイド沈着、今回は毒性としていいのですけれども、これがヒトに外挿できるかどうかということを見ると、またこれは大きな問題になるので、ここでそれは今議論する場ではありませんが、将来的にこういう病変が本当にヒトに外挿できるかどうかということについても、また別の機会に考えていったほうがいいと思っていますけれども。

○ 義澤専門委員

そうですね。アミロイド沈着はヒトに恐らく外挿できないでしょうねと思います。特にマウスの場合は。

○ 上路座長

廣瀬先生から、多分回答は難しいだろうということですが、申請者に求めるだけ

求めてみますか。

○ 廣瀬委員

それは構いませんけれども。

○ 上路座長

それがネックになって回答が返ってこないと困るのですけれども。

○ 義澤専門委員

いや、それはないと思います。返ってくると思います。ヒストリカルコントロールデータを用いての考察も可能だと思っています。

○ 上路座長

今の「事務局より」というところで、相磯先生、義澤先生からですけれども、その下の1行目からの申請者への要求事項、このところでまとめて書いてありますね。ここでいいですね。

それでは、50ページのマウスのところ。これについては……。

○ 義澤専門委員

(4) 番の18カ月のマウスの発がん性試験でございます。これは、先に実施した2年間のマウス発がん性試験に続いて行われている試験です。恐らく、先のマウスの試験で死亡率が多かったので、肝発がんの明らかだった雄についてのみ発がん性試験が実施されています。これを見ますと、同じように肝細胞の肝発がんが高用量の850 ppmで観察されています。

ここで事務局からのコメントで、850 ppm投与群の肝細胞の単細胞壊死を、用量相関性が乏しくて有意差のない増加ですけれども影響としましたということでございます。これは、途中の観察ポイントではこういう単細胞壊死が出てくるのですが、最終屠殺のところでは用量相関性が乏しくなって有意差は見られなかったということです。それでもやはり毒性として判断されて記載しているということでございます。これは肝細胞の壊死、単細胞壊死とかは、投与期間が短いときにたくさん見られる傾向がありますので、事務局の御判断でいいと思います。

それともう一点、850 ppmで肝臓の変異細胞巣が所見として挙げられていますが、ここではタイプ、いろいろなタイプがあるのですけれども、そのタイプ別の診断をされていると思いますので、そのタイプについて記載をしてくださいという、申請者への要求事項でございます。その理由は、さきに実施されたマウス発がん性試験で好酸性変異細胞巣というタイプ別で分類をしていますので、それに合わせて記載をしていただきたいということでございます。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。

○ 林副座長

すみません。ちょっと、この表 49 のところでの書き方だけの話なのですが、この 850 のところの、この星印は 2 つになっているのですか。

○ 横山評価専門官

すみません。星 1 つです。1 個は削除しているのですが、ちょっと見えにくくなってしまって申しわけありません。星 1 つの場合が危険率 0.01% ということで。

○ 林副座長

これは、星 1 つの場合、一般的には 5% 有意を意味するのですよね。だから、それ自身でもう何か意味合いを持ってしまっているの、今の場合であれば、これはもう星 2 つにして、そして星 2 つを 1% 有意というような書き方のほうが誤解は少ないと思います。

○ 横山評価専門官

ありがとうございます。

○ 義澤専門委員

この試験で Fisher 検定は要りますか、要りませんか。この発言頻度からみる限り、Fisher 検定をしても一緒だと思います。だから、あえて要求することもないと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 林副座長

Peto の場合は用量を限定するわけではないのですよね。だから、ここに星印を 2 つつけるのはおかしいのですよね。

○ 義澤専門委員

要りますか。

○ 上路座長

難しい。これはわかりません、私も。

○ 堀部課長補佐

1 年間という短い間の経験からいきますと、幹事会上がったところで Fisher はと聞かれる可能性はあると思います。さっき先生方がおっしゃっているように、Peto の検定でここに有意差マークがつくのは変だよねという話との関連もあり、Fisher は……。多分有意差マークのつくところが同じところになるだろうということも経験上、今までそういうふうに見てはおりますが、聞かれる可能性はあるとは思いますが、そこまで部会として安全側を見て要求するかどうかは部会の先生方の御判断にお任せいたします。

○ 上路座長

でも、Fisher で求めていったら、Fisher でも検定していただきたいということで要求していったらいかがですか。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

全体を通しまして、慢性と発がん性について、事務局、よろしいですか。毒性の先生方、

よろしいですか。

それでは、51 ページ、生殖発生のところをお願いします。

○ 横山評価専門官

それでは、51 ページから生殖発生毒性……

○ 義澤専門委員

申しわけございません。50 ページのほうを見てください。申請者への要求事項で大切なことを忘れていました。雄マウスの発がんメカニズムを考察してくださいということです。何で雄だけか。これはいろいろ考えられますが、雄だけか、それからラットでは何で認められないかということも含めて考察していただきたいということです。

○ 堀部課長補佐

先生、ラットの発がんは、後ろのメカニズム試験のところでは、申請者はラットもマウスも同じだというふうに雄に関しては認めているので。

○ 義澤専門委員

ラットにはプロモーション作用があるということですね。けれども発がん自体は言及していません。プロモーション作用だけ明らかにしているだけで。

○ 堀部課長補佐

プロモーション作用だけであって、発がんそのもののことではないかなということですね。わかりました。

それと、すみません。さっきの Peto と Fisher の件なのですが、抄録を確認したら、Fisher も申請者実施というのが書いてありましたので、追加要求ではなくて評価書のほうの記載整備をさせてください。すみません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

ちょっと、何か表の記載ぶりが違う可能性があるという指摘を受けましたので、整理して、もし足りないところがあったら要求させていただくということで整理させてください。すみません。

○ 上路座長

それでは、51 ページから生殖発生。

○ 横山評価専門官

51 ページの 17 行目から、2 世代のラットの繁殖試験でございます。

こちらにつきまして、表 51 に所見などをまとめさせていただいておまして、相磯先生、義澤先生から、肝細胞明細胞化はどのような変化か、申請者に確認が必要と御意見をいただいております。53 ページの上のほうから堀本先生からコメントをいただいております。1 つ目は、この試験の 250 ppm 群の F1a 雄と F2b 雌で見られた脳重量の減少は、低体重に起因する変化と考察されているのですが、トリアゾール共通代謝物の繁殖試験にお

いて——こちらは今日別表で御用意させていただいておりますトリアゾール共通代謝物中の試験のことなのですけれども、繁殖試験において 3,000 ppm 群の親動物に小脳組織の変性、壊死及び脳重量の減少が見られていることとの関連性について考察することというのをいただいているのと、2 つ目といたしまして、体重変化についての抄録の記載なのですけれども、500 ppm 投与群の F1b 並びに F2a 及び F2b 児動物で見られた体重の有意な——こちらは減るという意味の減少かと思うのですけれども、減少は検体投与の影響と考えられたとあるが、これは有意な増加ではないかというふうにいただいております。

堀本先生から、やはり「明細胞化」とはどのような所見かというふうに御意見をいただいているところがございます。

2 行目から、ラットの発生毒性試験です。こちらにつきまして、16 行目から先生から御意見をいただいております、腎臓の異常、口蓋裂の発生について専門の先生の御意見をお願いいたしますといただいております、堀本先生からは、54 ページ、申請者へのコメントということで、口蓋裂の発現の再現性を確認する試験——これは次の試験、

(3) の試験になるかと思うのですが、試験において以下のことを考慮して口蓋裂の発現が検体投与による影響か否かを明確にすることということで、母動物数の出現頻度ですとか、300 mg/kg 群で再度口蓋裂が発現したこと、母動物毒性が発現する用量での口蓋裂の発現頻度を引用しているが、母動物の毒性の程度が考慮されていないこと、トリアゾール共通代謝物のラット発生毒性試験の 200 mg/kg 群で口蓋裂が発現していること、ウサギ試験の 180 mg/kg 胎児で口蓋裂が 1 例認められていることを考慮して考察することという、まず 1 つ目。2 つ目は、「300 mg/kg 群の 1 匹は早産により切迫と殺した。これらは投与とは無関係と考えられた」とあるが、ラットにおける早産の背景データを示し、これが投与と無関係であると判断する根拠を示すことというふうにいただいております。

次の 2 行目からのラットの発生毒性試験です。こちらについては、90 mg/kg 体重/日以上投与群で口蓋裂が認められたことから、再現性を確認することを目的に実施された試験です。こちらでも母動物由来の胎児 2 例に口蓋裂が認められたという結果になっております。

18 行目からラットの発生毒性試験、もう一本ございまして、結果につきましては表 54 にまとめさせていただいております。

堀本先生から、胎児の骨化遅延について御追記いただくとともに、表のほうの記載の整理をしていただいております。

13 行目からウサギの発生毒性試験で、こちらにつきましても堀本先生から御修正をいただいております、胎児の 400 mg/kg で骨格変異の増加の御追記をいただいております。

また、事務局からということで、56 ページの 2 行目から、1 胎児で認められた口唇裂ですとか、その他の異常につきまして偶発的な所見と判断してよいかということで御意見を伺っております、このデータからだと偶発的な所見という判断になると思いますと御

意見をいただいております。表中の記載についても削除いただいております。

4行目からウサギの発生毒性試験で、こちらにつきまして、やはり胎児で口蓋裂が1例認められているという結果になっております。

堀本先生から申請者へのコメントとして、この口蓋裂について背景データ、明らかな母動物毒性が見られていない用量で発現したこと、本剤のラットの試験でも口蓋裂が見られていることなどを踏まえて検体投与との関連性について考察すること、ラットのところのコメントとまとめてもよいということで御意見をいただいております。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

51 ページからの生殖発生毒性、幾つか行われています。それで、堀本先生、それと相磯先生からもコメントが出ていますけれども、まず最初に肝細胞明細胞化というのですか、それについては堀本先生のほうからも、どんな所見でしょうというのが来ていますので、これは確認をしていただきたいということによろしいですね。

それと、53 ページの申請者へのコメントというところで、小脳組織の変性／壊死についての脳重量の減少が見られたということについての判断、考察をしてくださいということ。それと、何か体重の変化というところが出ていましたけれども、これはどうなのでしょう。摂餌量減少というのとは関係してこないのですか。

福井先生、堀本先生からの申請者に対するコメントが出ておりますけれども、御判断をお願いできればと思うのですが。

○ 福井専門委員

堀本先生と同じ意見です。

○ 上路座長

よろしいですか。ということは、提出いただいた堀本先生からのコメントをそのまま申請者に対して要求事項として質問するということになりますでしょうか。

あと、福井先生、何かほかに、堀本先生が御意見なされた以外に何かコメント等ございますでしょうか。

○ 福井専門委員

特にございません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

ということなのですが、事務局のほうはそれで……。

○ 堀部課長補佐

先に御議論を進めてください。ちょっとデータを確認しておりますけれども、先に進めていただければと思います。

○ 上路座長

それと、義澤先生のほうから、53 ページの下のほうに口蓋裂というのですか、これ。それが母体の毒性の影響なのか、子供のほうに出ていますよね。これをどう判断するのか。

○ 義澤専門委員

堀本先生のほうにも口蓋裂の件は書かれていますので、疑問に感じられていると思います。私は専門家ではないですが、やはりこの文章が出て疑問に思いましたので、口蓋裂についてコメントをいただきたいと思います。

○ 上路座長

それは堀本先生のコメントと同じ内容でという質問でよろしいですか。

○ 義澤専門委員

同じと考えてください。

あともう一つ、腎臓の異常ですが、t-168 の表 2、胎児動物の結果というところを見ていて、胎児の肉眼異常のところ、コントロールを含めて腎臓の乳頭部が短いとか、尿管が拡張したりという異常が多く観察されています。福井先生、いかがでしょうか。

○ 上路座長

胎児動物の結果。どういうふうにかえたらいいのでしょうか。

○ 福井専門委員

これ、コントロールでも出ていますよね。

○ 義澤専門委員

コントロールでもこの変化は発生するものなのですか。

○ 福井専門委員

これ、大分主観が入るのではないかと思うのですけれどもね。

○ 義澤専門委員

それが高用量群で増えているのですが、それをどう考えるかということです。口蓋裂も含めて腎臓の異常もどう考えるのですかという質問をさせていただきました。

○ 上路座長

それは胎児のほうの結果としてですね。胎児の内臓異常。

○ 義澤専門委員

そうです。胎児のデータですね。一番やはり重要なのは口蓋裂です。

○ 上路座長

口蓋裂。ここのところが親の影響なのか、そこがわからないですね。わかりました。

○ 福井専門委員

口蓋裂は、ちょっと絶食なんかでも出ますので、親の影響ではないかと思えますけれども。

○ 上路座長

親の影響。そうすると、それは親が何か用量反応的な影響が出て、用量反応的に相関があるというふうに見ていいのですか。

○ 福井専門委員

相関があるかどうかわかりませんが、例えば親の摂餌量が少ないと出ることはありません。ただ、用量反応性があるかどうかはちょっとわかりません。

○ 義澤専門委員

親の摂餌量の影響が見られる生殖毒性試験は、今までもたくさんあると思うのですが、必ずしも口蓋裂って出ていないと思います。だから、気になるのです。

○ 上路座長

口蓋裂ってどんなものですか。

○ 義澤専門委員

発生上、硬口蓋。

○ 福井専門委員

硬口蓋の、ここが開いているのですね。閉じていないのですね。発生の途中で閉じるのですけれども、だから、そう特別な奇形ではないですので、私自身はマウスとかラットでよく見ていますけれども、ですから、そう特異的な奇形ではないと思います。

○ 上路座長

それは自然発生的に……。

○ 福井専門委員

自然発生的にもあるのと、あと系統によっても違いますね。

○ 上路座長

そうなのですか。ということは、薬物の影響と考えられる場合と考えられない場合がコントロールにも出る可能性があるかと。

○ 福井専門委員

そうですね。例えば薬物で摂餌量が減ったりしたら非特異的に出ることにはあるとは思いますが、ただ、用量反応的かどうかというと、ちょっとそれは何とも言えないですね。

○ 上路座長

わかりました。でも、いずれにしてもそのところは、54 ページのところにある堀本先生からの御質問、これについてまとめて要求してください。お願いします。

あと、先ほど相磯先生、義澤先生のほうから、胎児の腎臓の異常ですか、内臓異常。これについてのコメントは。

○ 義澤専門委員

堀本先生も質問していませんから、別に構いません。

○ 上路座長

でも気になる。

○ 義澤専門委員

生殖試験の評価をした経験がありますが、頻度が多いと気になりました。

○ 上路座長

たくさん出したのだから、ついでにちょっと——すみません、余計なことを言って。

すみません。それでは福井先生、全体的に堀本先生からのコメントは、これでいいというふうに判断してよろしいでしょうか。

○ 福井専門委員

これでよろしいです。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

それと、ずっと来まして 54 ページ、55 ページのところの骨化遅延、このところですけども、これ、直していただいたということで、そうすると、事務局のほうから催奇形性はないと記載をいたしましたということなのですけども、これはどうなのでしょう。催奇形性は認められなかったと言っていいのでしょうか。非常に難しいところなのですけども、福井先生。

○ 福井専門委員

どこですか。

○ 上路座長

55 ページのところの「事務局より」というボックスがありますね。

○ 福井専門委員

化骨の遅延ですね。

○ 堀部課長補佐

福井先生、抄録の r-4 ページというところで表 1、結果というところなのですけども、トップドーズではなくて、その下の t の後に r があるのですが、その r-4 です。その表なのですけども、100 mg の投与群のところ、真ん中より下ぐらいの内臓異常のところ、ここだけ水頭症が 1 例だけ、100 mg だけに出ているのですね。250 にはこの水頭症がなくて、ただ、親の 100 mg は異常が出ないところ、毒性の所見が出ないところなのですけども、上のドーズで出ていないので、この水頭症を偶発所見として毒性ととってなくて、催奇形性の判断を催奇形性なしというふうに判断をしているのですが、そういう解釈でよろしいかどうかという点なのですが。

○ 福井専門委員

水頭症も偶発的に出ることはありますし、1 例でするので問題ないと思います。

○ 上路座長

ありがとうございました。

あとは 55 ページから 56 ページにかけての事務局から、これも堀本先生からの御回答をいただいているということ、それと、その下の「事務局より」というところで堀本先生から、これは先ほどの口蓋裂ということで、一緒にでもいいからコメントを申請者に出してくださいということで、これはもう共通として出していいと思います。

発生毒性試験、いろいろありましたけれども、全体としまして福井先生、何かございませんか。

○ 福井専門委員

ございません。

○ 上路座長

義澤先生、よろしいですか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。廣瀬先生、よろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

56 ページの一番上のところで口唇裂が、結局これは投与の影響ではないということに結論的になっていますけれども、口唇裂と口蓋裂というのは非常に似たようなものというふうに解釈していますけれども、この口唇裂を投与の影響ではないとした理由というのは、何かわかるのでしょうか。

○ 福井専門委員

口唇裂と口蓋裂は違うとは思いますが、口蓋裂のほうが偶発的に出る確率は高いと思いますけれども、口唇裂でちょっと……。

○ 堀部課長補佐

これも先生、データを御覧いただければと思うのですが、ちょっと戻ります。毒性の t-175 ページです。これもトップドーズでは出ていなくて、ここの下のほうになるのですが、外表異常のところなのですが、トップドーズでは出ていなくて、ミドルの 250 の投与のところでは膺のヘルニアとか口唇裂が 1 例ずつ出ていて、ここもトップドーズでは出ないのですね。トップドーズで出なかったのも、恐らく JMPR とかもここは毒性ととっていないということなのだろうと思いますが、これ、データをどう読めばいいかということだと思います。

○ 福井専門委員

口唇裂についてはちょっと難しいのですが、1 例ですし、偶発的と考えてもいいと思いますけれども。

○ 上路座長

ということは、堀本先生の御判断と同じということになると思います。

それでは、発生毒性試験のところまで来たということで、最後の 57 ページ以降、遺伝毒性のところです。お願いします。

○ 横山評価専門官

57 ページ、表 57 に遺伝毒性の結果についてまとめさせていただいております。若栗先生から用量などについて御修正いただいたところでございます。結果としてはすべて陰性

の結果となっております。

59 ページですが、若栗先生のほうから用量の記載などについて御意見をいただいているところで、抄録中の濃度表記はそのまま採用してよいかと思うというふうに御意見をいただいているところでございます。

表 58 につきましては、代謝物の結果をまとめさせていただいておりまして、結果はすべて陰性という結果になっております。

以上になります。

○ 上路座長

若栗先生、何か追加のコメントを。

○ 若栗専門委員

プロピコナゾールにつきましては、結果はすべて陰性なので問題はない。遺伝毒性はないものと考えられたということによろしいかと思えます。

ちょっと 1 カ所修正をし忘れていたようなのでお願いしたいのですが、57 ページの 4 行目のところでマウスリンフォーマ TK 試験というのが記載してございますが、これ、表中の修正に合わせていただいて、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験というふうに直していただきたいと思えます。

用量の記載のところでは 1 点だけお話ししたいのですが、抄録に載っている用量につきましては、もうそのまま、その抄録の内容を信じて記載してあります。JMPR のほうのマーカのついていところの用量につきましては記載がわかりにくくて、例えば 57 ページの復帰突然変異試験の一番上を見ていただくとわかるのですが、25～2,030 $\mu\text{g}/0.1 \text{ mL in DMSO}$ という記載が JMPR のほうでなされております。恐らくこれを 1 プレートに入れているということだと思のですが、そこら辺が細かい記載が全然ございませんのでわかりません。ほかのところもマーカのついていところの *in vitro* のほうの試験で、*in DMSO* ですか、そういうような記載がされておまして、それが、実際にはどのような投与をしているのかがわからなかったです。

58 ページの一番上のヒト線維芽細胞を用いた UDS 試験では、 nL/mL in DMSO が *DMSO* 中の濃度なのか、*DMSO* で調整後に添加した処理液中の濃度なのか判断できなかったもので、JMPR の記載どおりの書き方にしております。

あとは、次のページの 59 ページのほうの代謝物につきましては、復帰突然変異試験しかやられていないことと、今まで従来どおりの代謝物の記載法に合わせて、結果がすべて陰性であったというところで修正しております。

○ 上路座長

ありがとうございます。

林先生、追加は。

○ 林副座長

追加は特にはないのですが、先ほどのマウスリンフォーマ TK 試験というのは、こ

ちらのほうが今まで使ってきたのではないですか。

○ 若栗専門委員

確認したのですけれども、今までの評価書の案では大体が遺伝子突然変異試験のほうになっているので、そちらに合わせました。

○ 林副座長

では、ちょっと私も確認します。少なくとも医薬品のガイドラインではマウスリンフォーマ TK 試験で、要するに日本の試験名称としてはそれが正式名称として使われているので、これでよかったのかなというふうにちょっと思ったのですけれども。あと、全体的にこれ、試験がすごく古いし、もう現在全くされていないような試験も含まれてはいるのですけれども、すべて陰性ということで、特に問題はないものというふうに考えます。

○ 上路座長

ありがとうございます。林先生にも確認をしていただいて、表の 58 ページの上のほう、こここのところの記載を確認していただくということになります。

ほかに遺伝毒性はございませんか。

それでは、その他の試験、お願いします。59 ページ。

○ 横山評価専門官

13 行目からです。

まず 1 つ目は、雄マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導試験が実施されております。結果につきましては 60 ページで、プロピコナゾール投与によってフェノバルビタールと類似の肝薬物代謝酵素の誘導が生じると考えられております。こちらについて記載整備などをさせていただきます。

2 つ目、20 行目から肝薬物代謝酵素誘導試験、これは雄ラットと雄マウスの比較でございます。61 ページにその結果、ラット、マウスで比較したものを表 61 でお示しさせていただきます。フェノバルビタール投与で誘導される P450 アイソザイム阻害剤のメチラポンによって阻害が認められたというような結果になっております。

11 行目から、雄マウスにおける肝細胞増殖能の検討が実施されておまして、PCNA 陽性肝細胞標識率は、対照群及び 850 ppm 投与群の間で差は認められなかったという結果が得られております。

20 行目から雄マウスにおける肝細胞増殖能の検討の試験で、こちらにつきましては肝細胞の増殖活性亢進が示唆されておまして、これらの変化は時間の経過とともに対照群と同等までに減少しているということで、本試験においてプロピコナゾール投与によってフェノバルビタールに類似した肝臓への影響が認められたと結論されております。

62 ページの 17 行目から、ラット中期肝発がん性試験が実施されております。結果は 63 ページを御覧いただきまして、プロピコナゾールの GGT 陽性病巣誘発能はフェノバルビタールよりも顕著であり、プロピコナゾールはプロモーション活性を有すると考えられたと結論されております。

全体のまとめといたしまして下に記載がまとめてございまして、雌雄のラットの肝臓に対してプロモーション活性を有することが示された一方で、遺伝毒性は陰性であった。これらを総合的に考えると、雄マウスで観察された肝腫瘍は、肝薬物代謝酵素の誘導、細胞増殖能の亢進に関連していることが示唆されたというふうにまとめさせていただいております。

以上でございます。

すみません。それから、こちらの試験の内容に関連いたしまして、平塚先生のほうから後ろのほう、74 ページからの別紙 2 の記載につきましても御修正いただいておりますので。

○ 上路座長

ありがとうございます。

その他の試験のところで、平塚先生のほうから表記の方法について直していただきました。それと、義澤先生のほうからは修正いただきました。事務局が直してくださったのと、特別に大きな問題はないように思いますけれども、お気づきの点はございますでしょうか。義澤先生、平塚先生、よろしいですか。その他の試験。

ありがとうございます。全体を通して、まだ議論が十分ではないというようなところ、あるいはもっとコメント要求があるというようなところ、ございますでしょうか。

○ 廣瀬委員

1 つよろしいですか。62 ページの一番下の (5) のラット長期肝発がん性試験を行った理由は何なのでしょう。ラットの発がん性試験の第 1 回として行ったのか、あるいはマウスでこういう試験がないので、マウスのかわりにラットでメカニズム試験としてプロモーション作用を見たというようなことなのか、その辺、どこかに書いてあるのでしょうか。

○ 上路座長

試験の目的。

○ 義澤専門委員

この試験は農薬抄録を見ても書いていません。恐らくマウスで肝腫瘍があったから、そのメカニズム研究としてラットの中期発がんを使ったのだらうと思います。

○ 廣瀬委員

そうかもしれないし、どっちなのかなと思って。この結果を見ると、ラットで明らかな発がんプロモーション作用があるので、こういうふうにプロモーション作用があるというのは、ほとんどの場合にやはり発がん性もあるのですよね。ですから、結局このデータと 2 年間の発がん性の試験をあわせてラットにも肝臓に対する発がん性がありそうだよということを言いたいのか、その辺がよくわからなかったのです。

○ 堀部課長補佐

それがさっきの義澤先生の要求事項につながるということですよ。

○ 義澤専門委員

ラットの発がん性試験のほうでも、肝変異細胞巢の検索をしておけば、それが発がんにつながるかどうかというのも示唆できますので、その辺のデータも必要だろうということでコメントしています。

○ 廣瀬委員

そうしたら、コメントの際に、この中期肝発がん性試験を行った目的、それも同時に聞いておいていただけますでしょうか。

○ 上路座長

そうですね。でも、決して新しい年度のものではなくて古い年次のものなのであれですけども。

○ 義澤専門委員

古い剤ですけども、よく検討されている剤だと私は思います。中期発がん性試験とか、1984年ですよ。よくやられていると思います。

○ 上路座長

今まで先生方からいろいろなコメントの要求というものが出てきました。

それで、本来でしたら、この剤について ADI を決められるかどうかというものをまずここで御判断をいただきたいのですけれども、いかがでしょう。

○ 義澤専門委員

イヌの件もありますので、今日は無理だと思います。

○ 上路座長

ADI の根拠となるようなイヌの関係ですね。胃腸管のうっ血とか、その後の 2 年間慢性/発がん性ラットの問題とか、そこら辺にコメントがいっぱい要求として出ていますので、それを申請者のほうに提示して、どういう回答が来るかということを確認した上で、もう一遍審議させていただくことにしたいと思うのですけれども、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。事務局のほう、まとめていただけますか。今までの要求事項。

では、そういうことで、非常に長くなってしまいましたが……。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。さっきの統計のところ、1 点確認なのですけれども、私、発がん性試験に関して Fisher をやってありますと申し上げたのですが、それは実は良性腫瘍単独のもの、それから腺腫単独、がん単独では Fisher がやってあって、表中では腺腫とがんを足し上げたものの数字があるのですが、ここだけ Fisher がやっていないのですね。

○ 義澤専門委員

何でやっていないのですか。

○ 堀部課長補佐

わかりません。別表になっていて、別表のほうに、その足し上げたところの数字が入っているところに Fisher をやったという記載がないので、ここは足し上げたものに関してやってあるかどうか、単なる記載漏れかもしれませんので、まずやってあるかどうか確認

をし、やっていなければ足し上げたものもやりなさいというふうな要求を出したいと思います。

すみません。長くなった上に割り込みましてすみません。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

それで、親化合物のプロピコナゾールに関しては、今のような状況でいろいろなことを要求として出していくということになります。

それと、トリアゾールの共通代謝物というものの、これについて、この剤、コナゾール系という大きな殺菌剤のグループなのですけれども、いろいろな剤がございます。この中でコナゾール系というのがトリアゾール、トリアゾールアラニン、トリアゾール酢酸という共通の代謝物が出てきます。こういうコナゾール関係の評価をするときに、常にそういう代謝物について検討しなくてはいけないのかということを守るために、できる限りこの評価部会 1 カ所でトリアゾール共通代謝物の毒性がどうなっているのだということに関して資料をつくっていただいたということです。

それで、これについて ADI が後ろに載っかっていますけれども、先ほど事務局のほうと打ち合わせをしたときに、JMPR では確かに ADI は書いてありますけれども、食品安全委員会としては親化合物を評価するための代謝物に関係する情報として位置づけるということで、これは ADI をつけないでこのままという形で、だけれども食品安全委員会として、このコナゾールに関する評価書に、常にこの共通代謝物の毒性の情報をつけていくということにしたいという御判断のようですので、もう一遍次回にでも、このトリアゾール共通代謝物についての書き方等について整理をしたいというふうに思います。

ということで、何かほかに情報はございますか。この扱いについて。

○ 堀部課長補佐

今、上路先生がおっしゃったことで網羅されていると思いますが、このトリアゾール代謝物に関しては、先ほど冒頭で御説明した代謝物の取り扱いと関連してくるのですけれども、トリアゾールとかトリアゾールアラニンが出てきたときに、では毒性がどうなのといったときに、常に部会でこのトリアゾールについて毒性をいちいち見返しているのではなくて、もう既に知見がある程度集積されているので、参考としてこういう毒性なのだよ、あるいは代謝はこうなのだよということをまとめておけばなということを趣旨としてまとめたにもかかわらず ADI を書いてしまったという、ちょっと勇み足の部分があります。なので、毒性のプロファイルをまとめるという意味で使うということであれば、次回御提案させていただくときに、そこをない形できれいにして、ADI の前でとめた形の資料集という形での位置づけで再整理をして次回審議をしていただければと思うのですが、それでよろしいですか。

○ 上路座長

そうしますと、次回、3 月の案外早い時期だと思うのですが、共通代謝物のここ

のところの毒性の評価書、これについて確認をしていただくということから始まりますね。

あと、事務局のほうで多分もう次の審議する剤が決まっていますので、それも含めて今度評価書が来るとお思いますので、お願いします。

○ 堀部課長補佐

今、座長からございました次回の部会でございますけれども、3月7日水曜日でございます。座長からございましたように、先般の幹事会で次の剤はこの剤ということで指定が出されておりますので、トリアゾールの共通代謝物のところを御覧いただいた後、新しい剤の御審議をお願いするという格好になろうかと思えます。また少しがんのあるもので、メカニズム試験が少しやられている剤でございますので、先生方、どうぞよろしくお願ひします。

なお、次の幹事会は3月2日に予定をしておりますので、あわせてよろしくお願ひします。幹事会のスタートは1時半です。よろしくお願ひします。

事務局から、以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

全体を通しまして、何か質問とかございますでしょうか。

すみません、時間を延長してしまいまして遅くなってすみません。

それでは、今日の部会をこれで終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。