

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第一部会 第17回会合議事録

1. 日時 平成24年6月8日(金) 13:58~16:46
2. 場所 食品安全委員会 中会議室
3. 議事
 - (1) 農薬(チフルザミド、エポキシコナゾール)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、赤池副座長、相磯専門委員、津田専門委員、堀本専門委員、義澤専門委員、若栗専門委員
 - (専門参考人)
平塚専門参考人
 - (食品安全委員会委員)
小泉委員長、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、鈴木技術参与、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 チフルザミド農薬評価書(案)(非公表)
 - 資料3 エポキシコナゾール農薬評価書(案)(非公表)
 - 資料4 論点整理ペーパー(非公表)
 - 資料5 「食品安全委員会における調査審議方法等について(平成15年10月2日食品安全委員会決定)」に係る確認書について
 - 参考資料1 トリアゾール共通代謝物取りまとめ(案)(非公表)
 - 机上配布資料1 チフルザミド90日間亜急性毒性試験(ラット)関係資料
 - 机上配布資料2 エポキシコナゾール抄録差し替え部分
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、ただ今から第 17 回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

内閣府におきましては、5 月 1 日からクールビズということで、やらせていただいております。この会議室も、室温が若干暑いかもしれませんが、大変恐縮でございますが、御理解を賜ればと思います。

本日は、評価第一部会の先生方 7 名に御出席いただいております。また、平塚先生にも御出席いただいております。本日の議事次第の中で、林先生にも今日お越しいただく予定だったのですけれども、昨夜急遽御都合が悪くなったという御連絡をいただきまして、ちょっとそこは差しかえが間に合わなかったので林先生御出席の予定で記載させていただいておりますけれども、今日は御欠席ということでございます。食品安全委員会からは 4 名の委員が出席されております。

部会の構成が変わりまして、前回 5 月のときにはあいにく津田先生がお休みということで、今日から津田先生に第一部会のほうに御参加いただくことになりました。どうぞよろしく願いいたします。

○ 津田専門委員

よろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行を上路先生、よろしく願いいたします。

○ 上路座長

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、チフルザミド、エポキシコナゾールの食品健康影響評価でございます。

本日御出席いただきました親委員の先生方にもぜひ審議に御参加いただきますように、よろしく願いしたいと思います。

それと、開催通知で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開でございますので、よろしく願いいたします。

事務局のほうから資料確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料確認をお願いいたします。

本日の議事次第、それから部会の座席表、それから専門委員の先生方の名簿に続きまして、農薬専門調査会での審議状況一覧が資料 1、それから資料 2 といたしまして、農薬評価書チフルザミドのたたき台、資料 3 は、同じく農薬評価書エポキシコナゾールのたたき台、資料 4 は、振り分けの際に使いました、またはチフルザミドの場合には前回審議のポイントをまとめました論点整理のペーパー、資料 5 でございますが、後ほど御紹介差し上げますが、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について。それから、参考資料の 1 といたしまして、エポキシコナゾールがトリアゾールの共通骨格を持った化合物でございますので、以前この部会でおまとめいただきましたトリ

アゾールの共通代謝物の試験に関するまとめのペーパーを添付させていただいております。

それから、それ以外に机上配布資料でございますが、チフルザミドの 90 日の亜急性の試験なのですけれども、血液のデータに関する資料でございます。後ほど説明の際に参照いただくことになろうかと思えます。

それから、ファイルで、ちょっと資料番号を、机上配布資料といった肩番号をつけずにいるのですけれども、グレーのファイルで「エポキシコナゾール抄録修正」というタイトルのついたもの、これが机上配布 2 の部分になります。

本日の配布資料は以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

○ 上路座長

ありがとうございます。

続きまして、先ほど事務局からお話がありました資料 5 について、報告をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告を申し上げます。

本日の議事につきましては、資料 5 にありますとおり、専門委員の先生方、専門参考人の先生方から御提出いただいた確認書を事務局で確認させていただきましたところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の (1) に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員、専門参考人がいらっしゃらないことを確認しております。

前回の 5 月の部会の際には、この確認書の取り扱いについて今後御相談させていただきまして申し上げまして、その後この確認書をこのような形で年度当初の部会の際に公表するという整理がなされましたので、その旨は先般私のほうからメールで先生方にお知らせしたとおりでございますが、とりあえず今回、前回は 1 回もう年度当初に部会が始まっておりますけれども、今回はその取り扱いが固まったということで、今回の資料として提出させていただくものでございます。

なお、今回の剤に関しましては、この確認書の内容に相違がないかと確認しておりますけれども、今後また剤が変わってまいりますので、その際にもし確認書の再提出が必要になるような先生がいらっしゃいましたら、そのときはまた事務局のほうまでお申しつけいただければと思います。

事務局からの御報告は以上でございます。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

ただ今の資料 5 は、皆さんお一人お一人の確認書という形で出ております。相違ございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、議題のほうに入りたいと思います。

一番初めにチフルザミドの食品健康影響評価についてですけれども、経緯も含めまして、事務局から御説明願いたいと思います。

○ 堀部課長補佐

もう一言申し忘れました。本来ですと、部会というのは1回1剤の審議をとということをお願いしておりますが、このチフルザミドに関しましてはコメント返しの剤でございますので、本日はこのコメント返しと、その後新たな剤としてエポキシコナゾールの御審議をお願いするものでございます。御理解いただければと思います。

それでは、説明を始めさせていただきます。

○ 横山評価専門官

よろしく願いいたします。資料2をお願いいたします。

本剤についてですが、まず6ページをお願いいたします。チフルザミドは、酸アミド系の殺菌剤で、ミトコンドリア内コハク酸脱水素酵素を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられているものでございます。

昨年の2011年3月に第1回目の審議をお願いしておりまして、追加資料要求事項が出されまして、回答が提出されて、今回御審議をお願いするものでございます。

それでは、8ページから御説明させていただきます。今日は、要求事項の回答が戻ってきたところを中心に御説明させていただきます。また、既に御審議済みとなっているところにつきましても、評価いただいた内容が変わらない範囲と判断させていただいた点につきましては、記載ぶりを最近のものに合わせて若干整備させていただいている部分があります。その部分にはマーカーをつけさせていただいておりますので、御確認いただきながら御覧いただければと思います。

まず、8ページの動物体内運命試験からでございます。こちらについては何点か要求事項が出されておりますが、山崎先生から、すべて了承できるものということで御意見をいただいております。また、後ほど御説明させていただきます食品健康影響評価につきましても、御了解いただくという旨の御意見をいただいております。

それでは、要求事項の回答が出ているものですが、9ページをお願いいたします。

まず、要求事項1としまして、 C_{max} とAUCに雌雄差があること、またもう一つは抄録の記載で不一致の部分があるので確認することというものがございます。それに関しまして回答ですけれども、血漿中の放射能の主要成分が、雄ではグルタチオン抱合体から生成したチオメチル・フェノール体、雌では硫酸抱合体から生成したアルコール硫酸抱合体ということで、主代謝経路の雌雄差に起因してこの雌雄差が出たのではないかという回答が出ております。また、抄録の記載につきましては、報告書を確認して、適切に修正したという旨の回答が出されております。

続きまして、要求事項が出されたものとして、14ページになります。こちらにつきましては、脂肪の対血中レベル比が経時的に減少したのに対して、肝臓は増加しているということで、優先的に肝臓に蓄積する可能性が示唆されたことについて、考

察が求められたものです。これに関しましては、肝臓の対血中レベル比の増加が雌雄間に共通の代謝物がタンパク等の生体高分子と結合することで起こったと考えられたという旨の回答が出てまいりまして、平塚先生から、生体高分子結合の可能性のある代謝物として雌の主要肝臓中代謝物であるアルコール硫酸抱合体が考えられるという御意見をいただいているところでございます。

要求事項 3 としましては、中間代謝物でどのような代謝物が想定されるか、エポキシ体のようなものが想定されるかということとか、この代謝の反応の説明、また代謝パターンの性差に関する説明が求められておりまして、こちらに関しましては御了解の旨の御意見をいただいているところでございます。

続きまして、要求事項の出ているのは、17 ページが要求事項 4 になっておりまして、こちらも胆汁中の主要代謝物の雌雄差についてで、この回答につきましても了解の旨の御意見をいただいているところでございます。

動物代謝については以上になります。

○ 上路座長

では、ここで切りましょう。

平塚先生のほうからたくさん要求事項を出していただきまして、回答が来ています。大部分は了承という平塚先生の御意見なのですが、14 ページのところに、代謝物のアルコール硫酸抱合体ということが考えられるというコメントが入っていますけれども、これはどういう形で生かしたほうが……、生かすべきなのでしょうか。

○ 平塚専門参考人

私のほうから出した要求事項の雌雄差というのは、たしか前回だったと思うのですが、基本的には、グルタチオン抱合反応が雄で、そして雌で硫酸抱合反応が主にいくというのにすべて関係していることに関する質問だったわけです。申請者が回答の中で、タンパク結合の活性代謝物というのがわからないということだったのですが、ただ、文献的な背景を考えると、この 15 というのが、ヒドロキシメチルアルコールの硫酸抱合体といったものがタンパク結合するとか DNA に結合するという、このもの自身ではありませんけれども、部分構造ということではそういうことが示唆されているので、可能性としてこういうものが考えられるのではないかということを書かせていただきました。ただ、基本的にこれについては、こういうものが想定されるのであって、このものがそうかどうかは実証されていませんので、コメントという形でここに記載させていただいているところでございます。したがって、基本的には了承ということですが。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

あと、動物体内運命試験で 17 ページまでございますけれども、全体を通しましては了承ということですのでよろしいですね。

○ 平塚専門参考人

はい、了承ということですのでいいです。

○ 上路座長

わかりました。今コメントがありましたけれども、それは議事録として残すということ
でよろしいですね。ありがとうございます。

それでは、その後の植物体内運命試験をお願いします。

○ 横山評価専門官

18 ページをお願いいたします。評価書中、暴露評価対象物質の検討に当たりまして、
10%TRR を超えるかどうかというところが重要になってまいりますので、その点に重き
を置いた記載に若干本文中を修正させていただいておりまして、マーカーをつけさせてい
ただいております。

要求事項としましては、21 ページ、代謝分解経路図に植物での代謝とわかるように記
載ということで、こちらについて回答が出され、記載がなされておりました。

また、土壌中運命試験につきましては特段の要求事項はございませんで、土壌残留試験、
26 ページになりますが、報告書中で構造式の記載を間違えているものについて、こちら
は修正がなされました。

環境の関係につきましては以上になります。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。

ここの植物あるいは環境のところは、これでいいと判断します。

あとは、いいですね。

それでは、すみません、27 ページの一般薬理からお願いいたします。

○ 横山評価専門官

27 ページの一般薬理ですが、こちらは審議済みということでございますが、27 ページ
の 28 行目、使用した動物に間違いがございまして、「ラット及びマウス」から「マウス
及びウサギ」に御修正いただいております。

急性毒性、神経毒性、皮膚刺激、眼刺激は、審議済みとなっております。

30 ページのラットの 90 日間亜急性毒性試験になります。31 ページに要求事項 7 と
なります。まず 5,000 ppm 以上投与群の雌で認められた死亡例について、それと赤血球系
パラメータへの影響の考察とともに腎毒性メカニズムについて言及ということで、要求事
項が出されております。死亡例に関しましては、最大耐量を超過したような用量であつた
のではないかという回答、また貧血に関しましては、ラットで認められておりますが、赤
血球の生産低下によるものと推察された旨、あと腎毒性に関しましては、エリスロポエチ
ン産生にも何らかの影響が及んで貧血に至っているのではないかといった回答が出てきて
おります。

これに関しまして、相磯先生、義澤先生から、生化学データの変化と死亡との関連で疑
問点もありますが、全体として ADI は設定可能といった御意見をいただいております。

33 ページのほうにも御意見をいただいているところでございます。

また、33 ページになりますが、事務局から所見の扱いにつきましてあらかじめ御意見を伺っておりまして、①、②、③について御了解いただいております。④のプレートレットの増加についてなのですが、背景データを御確認いただきまして、背景データの範囲内ということで御確認いただきました。

したがいまして、30 ページにお戻りいただければと思うのですけれども、30 ページの24 行目から 26 行目の記載なのですけれども、「背景データの範囲内であることから検体投与の影響と断定できなかつた」という案文となっておりますが、こちらのほうはこのような記載としてよろしいか、御確認いただければと思います。

また、33 ページから、マウスの 90 日の亜急性の試験になります。こちらにつきましても記載ぶりの確認をいただいております。33 ページの 11 行目から 14 行目に MCH とか MCHC の判断について「毒性学的意義は低い」との記載が残っていましたが、この点につきましては、34 ページの表 27 の所見のほうに入れるという旨、既に前回御審議で御判断いただいております。本文の 33 ページの記載は削除させていただいております。また、5,000 ppm の雌雄で認められております ALP の扱いについては、影響と判断するという御確認いただいているところでございます。

続きまして、35 ページになりますが、イヌの試験、要求事項 8 になります。これは、副腎皮質の空胞化と過形成のメカニズムについて、脂質代謝と皮質過形成の関連を含めて考察することという要求事項に対する回答が出てまいりまして、これに関しましては了解の旨の御意見をいただいているところでございます。

亜急性につきましては以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、了承をいただいたところはそれでオーケーということになるのですけれども、それ以外に残っているところについて一応確認させていただきたいと思っております。

先ほど事務局のほうから御説明がありました 30 ページの 25 行目、「背景データと比較した後に」というところ、この文章がこれでいいのかどうかということをお確認いただきたいと思っております。

これは、相磯先生と義澤先生のところの御質問に関しての回答から出てくるのかなと思うのですけれども、いかがですか、義澤先生あるいは相磯先生。

○ 義澤専門委員

どうぞ。

○ 相磯専門委員

いいと思います。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

これは、ここの文章を削ったらだめですかね。影響ではないと判断しているのですから、すっきりスリムに。相磯先生、いかがですか。

○ 上路座長

そうしますと、「有意な増加が認められた」だけなのですか、事実として。

○ 義澤専門委員

いや、毒性学的に影響ではないという判断をしたので、もう文章削れば……。

○ 上路座長

そうですね。削ればいいと。

○ 義澤専門委員

その上も該当するので、MCHC もそうなのです。

○ 上路座長

でも、それも上まで全部入ってしまうではないですか。

○ 義澤専門委員

相磯先生、いかがですか。何か残しておいたほうがいいですか。

○ 上路座長

確かに毒性学的影響でないと言っているのですから、要らないと言えば……。津田先生はどのように御判断を。

○ 津田専門委員

今の義澤先生の意見と同じで、ともかくプレートレットは要らないと思うのです。この10 g というのは異様に高い濃度で、ほぼこんなものなどと言ってはあれですが、ADI とか、そういうものには関係のない用量ですから、取っていいと思います。

○ 上路座長

その上のところ、21 行目からの、そこも「毒性学的意義は低いと考えられた」という記載がございますが。

○ 津田専門委員

これも、これ自身がそんなに重要な毒性指標ではないので、取ってもいいと思います。

○ 上路座長

相磯先生、義澤先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

では、21 行目から 26 行目までは削除ということになります。よろしいですか。ありがとうございます。

事務局、何か問題はありますか。

○ 堀部課長補佐

特にございません。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

その次に 32 ページのところ、何となく、残っている問題ではないのだけれどもという言い方だと思うのですけれども、ここに対するコメントは何かございますか、相磯先生。

○ 相磯専門委員

これは、動物の死亡が雌だけで、ところが生化学データの変化は雌よりも雄のほうが強く出ています。この点については、申請者のほうも、32 ページの回答の上から 1 行目から 8 行目ぐらいまで、肝臓、腎臓等にいろいろな変化があったと書いたことを書いています。生化学変化が雄 5,000 ppm で対照群の 5,700%、10,000ppm で 16,900%の増加、雌では 5,000 ppm で 2,263%、10,000ppm で 3,336%となっていますが、肝臓の病理組織変化がありません。この辺はちょっと気になるなというところがありますけれども、申請者が書いているように、非常に高い濃度で、MTD を超えた濃度でやっている実験でもあることから、ADI の設定には影響ないと思います。

○ 上路座長

一応、回答に対して、それは了承するということになるのでしょうか。

義澤先生、何かコメントはありますでしょうか。

○ 義澤専門委員

相磯先生の言われる疑問はごもっともだと思います。何で病理組織で何も変化がみられなかったのかという疑問はありますが、今さら質問したとしても答えは返ってこないと思いますので、認めざるを得ないと思います。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

それと、33 ページのほうのボックスは、これは先ほどの問題ですから、いいですね。

その次に 34 ページ、これもいいのでしょうかね。

その次に、36 ページも、了承しましたということで書かれています。

この亜急性毒性のところまでに何かお気づきの点はございますか。まだ不十分といったところがなければ、これで次に移らせてください。赤池先生、もういいですか。このまま進めてよろしいですか。

○ 赤池副座長

はい。

○ 上路座長

わかりました。

それでは、慢性毒性のほうをお願いします。

○ 横山評価専門官

36 ページをお願いします。イヌの慢性の試験でございます。

37 ページになりますが、要求事項 9 になります。神経病変のメカニズムについて考察することということで、本剤の機序がミトコンドリアにおける呼吸阻害で、具体的にはコハク酸脱水素酵素を阻害するというので、本剤の作用機作による ATP 減少の可能性が考えられるものの、その詳細は不明といった回答が出されているところでございます。

摂餌量の減少に関しまして、体重増加抑制が生じている用量ということで、削除させていただいたということと、あと②につきましては、前回既に御審議いただいているところではあるのですけれども、本剤のラットの神経毒性の試験が出されておきませんが、このイヌのほうで歩行異常などが認められているのですけれども、最高用量での変化、影響ということであること、ラットでは観察されていないことから、ラットでの神経毒性試験は要求しないということで前回御結論いただいております、確認をお願いしたいということでお伺いしているところでございます。

相磯先生、義澤先生からは了承の旨の御意見をいただいております。

また、次のラットの 2 年の併合試験ですが、要求事項については、38 ページ、要求事項 10 になります。病理用語について、記載の修正がございました。これについては、評価書に該当する用語はございませんでしたが、抄録のほうが適切に修正されているかと考えますが、すみません、御確認いただければと思います。

義澤先生からは、御確認の旨の御意見をいただいております。

39 ページ、マウスの発がん性の試験でございます。こちらに関しましては、要求事項 11 で、やはり病理用語について修正が出されました。こちらについて御了解の旨の御意見をいただいております。

長期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す。

37 ページのボックスのところ、神経病変のメカニズムについて考察することということなのではございますけれども、結局その詳細は不明であったという結論だと思います。ここは、赤池先生、何かコメントはございますでしょうか。

○ 赤池副座長

ミエリンの変性ということですので、機序を特定するのはなかなか難しいと思いますし、一定の考察がなされていますので、これで結構だろうと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それ以外の要求事項に対しましては、相磯先生、義澤先生、皆さん御了承ということでございます。

廣瀬先生、ここの慢性毒性あるいは発がん毒性に何かコメント等ございますか。

○ 廣瀬委員

特にございませぬ。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

では、あと津田先生、よろしいですか、毒性のところ。

○ 津田専門委員

はい。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。

それでは、39 ページ以降の生殖発生毒性のところをお願いします。

○ 横山評価専門官

39 ページからになります。ラットの 2 世代の繁殖試験ですが、まず 40 ページの 16 行目から、事務局からということで、「繁殖能に対する影響は認められなかった」という結論について御確認をお願いできればと思います。

続きまして、ラットの発生毒性試験ですが、41 ページ。これは 1 行目からの記載になりますが、母動物の毒性ですが、125 mg/kg で、脱毛、流涎、体重増加抑制が認められており、25 mg/kg では摂餌量減少とまとめさせていただいております。

一般毒性のほうでの整理なのですが、体重増加抑制の認められた用量で摂餌量減少の影響ととるといった御判断をいただく場合が多うございまして、大変申しわけないのですが、前回の議事録で御議論を確認できませんでしたので、ここの扱いについて、このままでよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

ウサギの発生毒性については、特段要求事項などはございませぬでした。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

堀本先生、2 つ事務局からという問い合わせがあります。これに対するコメントをお願いします。

○ 堀本専門委員

2 世代の繁殖試験のほうなのですが、これは F₂ 世代で雌の産児数が減っているというのですが、データを見ても、F₁ 世代ではなくて、必ずしもこの検体投与によるということとは言えないと思うので、特に繁殖能に対する影響はないという形で問題ないと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

次のページ、お願いします。

○ 堀本専門委員

それとラットの発生毒性試験ですが、抄録のほうの申請者側はこのような判断の形で毒性所見としてとらえ、中毒量を出してきているのですけれども、最近の基準でいくと、データを見ましたが、25 mg/kg 群は投与開始当初の一過性、一時的な摂餌量の減少といったものなので、今の判断基準でいけば、ここを無毒性量ととって特に問題はないのではないかと思いますけれども。

○ 上路座長

そうしますと、今の評価書どおりでいいと。

○ 堀本専門委員

25 に一つ上げて、今の判断を適用するのであればということ。

○ 上路座長

わかりました。いいですね、事務局のほうは。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

堀本先生、すみません、1 点確認させてください。先ほどの平均産児数の雌の減少について、所見としてはこれはとっておいても問題ないでしょうか。表 34 の児の F₂ 世代のところに平均雌産児数減少というのが所見として書いてあるのですけれども、これは残した上で、繁殖能に対する判断としてはなかったということ……。

○ 堀本専門委員

恐らく、明らかな毒性所見とは言えないと思うので、外してもらっていいと思うのです。

○ 堀部課長補佐

これも。はい、わかりました。

○ 上路座長

そうすると、児動物のほうはもう……。

○ 堀本専門委員

体重増加抑制が出ています。

○ 上路座長

これだけですね。わかりました。それは外すのですね。

○ 堀部課長補佐

はい。体重増加抑制は残して、その上の……。

○ 堀本専門委員

体重増加抑制は残して、産児数の減少というのを削るということです。

○ 上路座長

わかりました。

○ 堀部課長補佐

それが 1 点と、それから今、先生から繁殖のほうの試験に関して体重と摂餌量減少の取り扱い方について御判断をいただきましたが、それによって評価書の修文なのですが、41 ページの 1 行目の一番後ろの「、」以降、「25 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少」という、この部分が消えますので、母動物では 125 mg で脱毛、流涎、体重増加抑制が認められた。胎児でも同じ群で低体重が認められたということになって、4 行目の結論は、母動物、胎児ともに無毒性量は 25 mg/kg 体重/日という格好に整理させていただければと思います。

○ 上路座長

小泉先生、よろしいでしょうか、今ので。

○ 小泉委員長

はい、結構です。

○ 上路座長

それでは、遺伝毒性のところをお願いします。

○ 横山評価専門官

遺伝毒性につきましては、前回御審議いただいております、代謝物の試験も実施されておりましたので、41 ページの 22 行目なのですが、**「原体」**という記載を入れて、わかりやすくさせていただきました。

ここについては、特段ほかに修正などさせていただいておりませんので、以上になります。

○ 上路座長

若栗先生、よろしいですね。

○ 若栗専門委員

はい。前回審議したとおり、陰性で遺伝毒性はないということで、問題はございません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、その他の試験のところをお願いします。

○ 横山評価専門官

44 ページに要求事項 12 がございまして、肝細胞空胞化とリン脂質症の関連ということと、肝細胞空胞化と肝逸脱酵素、ALP 変動の関連について考察が出てきております。

この点に関しましては、義澤先生から御了解の旨の御意見をいただいているところでございます。

以上です。

○ 上路座長

義澤先生、了承したということでよろしいですね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

非常に猛スピードで走りましたけれども、全体を通しまして何か問題になるところが…
…。よろしいでしょうか。

それでは、食品健康影響評価のところを御説明願います。

○ 横山評価専門官

46 ページをお願いいたします。ラットを用いた動物体内運命試験の結果になりますが、吸収率は、低用量群で 91.9～93.8%、高用量群では 31.1～59.0%と算出されております。投与 168 時間後で尿及び糞中へ 85%TAR 以上が排泄され、主要排泄経路は糞中となっております。

植物体内運命試験の結果は、水稻、小麦、らっかせいの主要残留成分はチフルザミドで、小麦の玄麦中に代謝物 [3] が最高で 11.7%TRR 認められたほかに 10%TRR を超える代謝物は認められませんでした。

少し議論を飛ばしてしまいましたので、少し御説明いたしますと、麦の玄麦中のデータにつきましては、評価書の 20 ページのほうにございまして、代謝物 [2] と [3] が認められておりまして、[3] が 11.7%TRR 認められています。ただ、こちらにつきましては、[2] も [3] も残留濃度としましては非常に低い値で認められております。

また、動物の代謝物につきましては、16 ページに胆汁中の代謝物、13 ページに尿・糞中の代謝物がございまして、[3] につきましては尿と胆汁で認められております。また、代謝物 [2] につきましては胆汁中と糞中で認められているところがございます。

すみません、46 ページに戻らせていただきまして、13 行目になりますが、代謝物 [2] を分析対象とした水稻の作物残留試験が実施されておりまして、チフルザミドの最高値は玄米の 0.12 mg/kg で、代謝物 [2] は検出限界未満という結果になっております。また、海外で実施された作物残留試験に関しましては、高麗人参の 0.94 mg/kg が最高値になっております。また、魚介類の最大推定残留値も算出されております。

各種毒性試験結果から、チフルザミド投与による影響は、主に肝臓、肝細胞空胞化がラットで認められております。副腎の重量増加、副腎皮質空胞化がイヌで認められております。腎臓で尿細管拡張、また神経系でミエリンの崩壊・変性がイヌで認められております。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められませんでした。

以上の各種試験結果から、農産物と魚介類における暴露評価対象物質をチフルザミドと提案させていただいております。

各試験の無毒性量につきましては、48 ページからの表 39 にまとめさせていただいております。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験で、雄で無毒性量が設定できておりませんが、より低い用量で長期間検討されたラットの 2 年の併合試験で、雄の無毒性量として 1.40 mg/

kg 体重／日が設定されております。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 1.40 mg/kg 体重／日でありましたので、これを根拠として、安全係数 100 で除しまして、0.014 mg/kg 体重／日を ADI と御提案させて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。

まず、平塚先生、動物代謝のところはこれでよろしいですね、植物はこれですね。

その次に毒性のところの書き方、これでよろしいでしょうか。神経系というところで、赤池先生、ここにこう書き込まれたということで、よろしいですね。

○ 赤池副座長

はい、これで結構です。

○ 上路座長

あと、相磯先生と義澤先生、これでよろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

あと、堀本先生、この書き方でよろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

津田先生もよろしいですね。

○ 津田専門委員

はい。

○ 上路座長

それと、最後の ADI の設定のところ、先ほど横山さんのほうから説明がありましたけれども、用量のところ、2 世代繁殖で無毒性量はとれていないのですけれどもといったことが説明されていましたが、ここに書き込まれたということで、2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験の 1.4 というところ、これを根拠にするということですが、これについてはよろしいでしょうか。平塚先生ではなくて、ごめんなさい。廣瀬先生、何かコメント。

○ 廣瀬委員

問題ないと思います。

○ 上路座長

よろしいですね。すみません、何だか混乱してしまって。

小泉先生もよろしいでしょうか。

それでは……。はい、堀本先生。

○ 堀本専門委員

無毒性量をとれなかったというところは、後ろでもそれだったら 2.6 mg/kg 未満とか何か入れておいたら、1.4 というのが妥当だというのがわかるのかなと思って、ただ単にとれなかったと……。

○ 上路座長

今までどういう書き方をしていたかしら。

○ 堀本専門委員

何かありましたか。

○ 堀部課長補佐

ふだんは余りその具体的な数値は入れてはいないのですけれども、そこは御提案で、よりわかりやすいものにしていくということに関しては……。

○ 上路座長

はい、お願いします。それは今までどういう形で……。こういう例はたくさんありますね。

○ 堀部課長補佐

ふだんは、この書き方がほぼプロトタイプの書き方でございます。

○ 上路座長

はい。よろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

今、1.4 が妥当かというのは、無毒性量はどの時点でとれなかったのかということを明記する意味では、2.6 未満という形でしかとれなかったというところで、1.4 なら 1.4 というのが妥当だというのが、読んだときにわかるかなと思って、今……。

○ 上路座長

そのほうが読みやすいのですけれども。

○ 堀本専門委員

ええ、そう思ったのですけれども。

○ 堀部課長補佐

今後それはほかのものでも気をつけていけばいいことなので、もしその御提案であれば、そのような形に書いて、今後、事務局としても留意していけばと。

○ 堀本専門委員

事務局で見直して、幾らだったかなというのがちょっとあったものですから。

○ 上路座長

では、ちょっと堀本先生と事務局のほうで……。

○ 堀部課長補佐

修文は理解できますので、今後の評価書に関しても、同じような書き方をする、よりわかりやすい形にするということで留意してまいります。ありがとうございます。

○ 上路座長

はい。よろしく申し上げます。

ということで、ADIの0.014という数字を設定させていただきたいと思います。

それでは、皆様の御協力でスムーズにここまでまいりました。御了承いただきまして、ありがとうございました。

それでは、次に進めてもよろしいでしょうか。

今のところ、ほかの先生方は何も修正等ございませんので、もうこのまま評価書案を幹事会のほうに報告するということになっておと思っています。

それでは、次のエポキシコナゾールのほうの食品健康影響評価について、審議させていただきます。経緯も含めて、事務局のほうから説明をお願いします。

まだ用意できませんか。

○ 堀部課長補佐

説明している間で大丈夫です。

○ 上路座長

では、よろしく申し上げます。

○ 横山評価専門官

資料3の4ページ目をお願いいたします。

本剤につきましては、2011年10月にインポートトレランス設定の要請に関して厚生労働大臣より意見聴取がなされたものでございます。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されているものでございます。

7ページ、8ページをお願いいたします。本剤の構造式は、6番にお示しさせていただいておりますとおり、トリアゾール系の殺菌剤で、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。

それでは、9ページの動物体内運命試験から御説明させていただきます。まずラットの試験で、単回経口投与で試験が実施されております。低用量群では、血漿中放射能濃度が投与0.5時間後から速やかに減衰したためC_{max}値が得られておりません。表1のとおりになっております。投与直後には血液に比較して血漿中放射能濃度が高い値を示しておりますが、投与2～8時間後には血液中放射能濃度が血漿中濃度よりも高くなっております。168時間後の血液中放射能濃度は血漿中濃度の約10倍となり、血液中放射能のT_{1/2}は66～126時間と長くなっております。それで、エポキシコナゾールの代謝物が血液細胞に結合することが考えられたとされております。

この点に関しまして、義澤先生、相磯先生から、代謝物が血液のどの細胞に結合するの

か、またなぜかということで、御意見をいただいております。

10 ページの 5 行目から、混餌で反復の試験が実施されております。この試験につきまして、平塚先生、義澤先生、相磯先生から、雌のほうが雄より血液中の放射能濃度が高くなっていて、この性差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。

10 ページの 17 行目からになります。単回経口投与の血中濃度推移の試験がなされておまして、これは親化合物別の推移について検討されております。血液中放射能としましては、投与後 24 時間にほぼマックスの値が出ているかと思うのですが、エポキシコナゾールにつきましては、投与 24 時間までに速やかに低下するという結果になっております。

11 行目から吸収率で、これは投与 48 時間で算出したものですが、体内吸収率は雄で 62~89%、雌で 43~55%と算出されております。平塚先生から、AUC は雌のほうが高いにもかかわらず、吸収率が雌のほうが低い理由について考察が必要との御意見をいただいております。

17 行目から分布の試験で、経口投与で単回と反復の投与が実施されております。平塚先生から、この点も含めまして御修文いただいております。また、11 ページの最後から 12 ページにかけて、二次反動的な動態というところで津田先生から疑問をいただいているところがございます。

最終投与の 168 時間後で高い放射能が見られたのは、血液、肝臓、腎臓、腸管、脾臓というデータとなっております。

13 ページ、単回と反復で代謝が見られており、代謝物の同定・定量試験が実施されております。代謝物は、尿中で K、L、R、S、糞中で G、II、胆汁中で L、ほかに HH、JJ、NN といったものが認められております。これらの代謝物についてなのですが、平塚先生、山崎先生から、代謝物の構造の記述法、抄録の記載などにつきまして、確認が必要という御意見をいただいております。

続きまして 15 ページになります。排泄の試験が実施されております。主要排泄経路は糞中という結果になっております。

15 ページの 18 行目からは、胆汁中の排泄も試験が実施されておまして、結果は 16 ページの表 9 になります。胆汁中の排泄量が多いという結果ですが、雄のほうが排泄量が多く、また高用量になると排泄量が低くなるという結果になっております。

16 ページの 7 行目から、ヤギの試験が提出されておまして、まず血中の濃度推移に関しましては、最終投与 3 時間後に最高値を示すといった結果になっております。

22 行目から分布ですが、残留放射能は胆汁で最も多いという結果になっております。

17 ページ、尿と糞中の排泄の試験ですが、先ほどの 1 つ前の分布の試験で胆汁中での残留放射能が多かったということもあわせて、排泄経路は胆汁を介した糞中であることが示唆されたとされております。

15 行目から乳汁中への移行で、このデータからは、移行性は極めて低いという結果に

なっております。

18 ページの 6 行目からヤギの 2 つ目の試験です。こちらでは代謝物の同定・定量がなされておりまして、尿糞中では C の抱合体、R、C、E の代謝物が認められております。また、乳汁、筋肉、脂肪中では未変化のエポキシコナゾールが主要な成分となっております。肝臓、腎臓の主要成分はエポキシコナゾールとグルクロン酸抱合体。肝臓では代謝物 E と抱合体が、代謝物としては Z になりますが、比較的によく検出されております。

19 ページ、ニワトリの試験になります。まず血中濃度推移の結果は、20 ページになりますが、血漿中放射能濃度は最終投与 2 時間後に最高値を示すといった推移となっております。

分布につきましては、肝臓、腎臓に多く残留し、高用量ではほかに脂肪中の濃度も高いという結果となっております。

代謝物に関しましては、22 行目からになりますが、排泄物、組織、卵中の主要成分は未変化のエポキシコナゾールで、10%TRR を超えて検出された代謝物は H と P となっております。

21 ページ 2 行目から排泄になりますが、卵黄中の放射能は経日的に増加してございまして、卵白中の放射能は投与 24 時間以降定常状態に達しているという結果となっております。

動物の代謝については以上になります。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

それでは、9 ページに戻っていただきまして、要約のところは最後ということ、9 ページから血液関係のところに入ってきています。義澤先生、相磯先生、それと平塚先生のところから、いろいろな現象に対しての考察のお願いが出ていますけれども、これはそれなりの意見の聴取ということですか、考察を要求するということでもとめたいと思うのですけれども、いかがでしょうか。平塚先生のところから、まず最初に。血液の部分ですけれども。

○ 平塚専門参考人

性差ということと、義澤先生と相磯先生のほうからも出ています、血液のどの細胞ということについては、恐らく赤血球なのかなと思うのですが、どこかというのを聞いていただいてよろしいのかなと思います。

○ 上路座長

この代謝物というのは特定されているのですか。この代謝物、私はよく読んでいないので、申しわけないのですが。

○ 平塚専門参考人

特定されていないと思います。

○ 上路座長

特定されていないのですか。

○ 平塚専門参考人

はい。

○ 上路座長

そうすると、それは想像なのですか、代謝物が……。

○ 平塚専門参考人

恐らく原体、エポキシコナゾールそのものではないかなと思うのですが。

○ 上路座長

そうすると、代謝物というのはすごく違和感を感じますよね。

○ 平塚専門参考人

ええ。ですから、わかりません。何が本当に取り込まれて、その結合をしているのかというのは、今ちょっと私はわからないで無責任な言い方をしてしまいましたけれども、何かはもちろんわかりません。

○ 上路座長

では、その辺も加えて、血液での動態ということで、親化合物なのか代謝物なのかということも含めて、コメントを出すということではいかがでしょうか。

そうすると、義澤先生、相磯先生も今のような出し方でよろしいですよ。相磯先生、よろしいですか、何か。

○ 義澤専門委員

それをお願いします。

○ 上路座長

では、それをお願いします。

それと 11 ページ、平塚先生から、雄・雌のところで吸収率について違うというのだけれども、これについても考察してくださいということで、これは出てきますか。

○ 平塚専門参考人

これは例えば、すみません、ちょっと先ほどのにも関係しているのですが、血液細胞に対してどの代謝物が結合するのかということは、極めて難しい。多分答えが出てこないのではないかなと思うのです。

○ 上路座長

でしょうね。でも、「代謝物が」という言葉があえて出てきたのは、何かそういうものが抄録に書いてあったということですか。私はよく見ていないのですけれども。

○ 平塚専門参考人

すみません、ちょっと今すぐフォローできないのですが。

○ 相磯専門委員

それは、血液細胞に結合するという話ですか。

○ 上路座長

はい。一番初め、9 ページのところにコメントで、「エポキシコナゾールの代謝物が」と質問されたと思うのですけれども……。

○ 相磯専門委員

ちょっとお待ちください。

○ 上路座長

これのものは。

○ 相磯専門委員

これは、抄録の代謝の 24 ページ、100 mg/kg 投与群雌の説明の最後のほうにあります。これは代謝物とは断言していません。「エポキシコナゾール及びその代謝物が血液細胞に一部結合したものと考えられる」と抄録にあります。

○ 上路座長

では、それは余り明確にこちらから質問してもおかしいですね。

○ 相磯専門委員

そうですね。おかしいですね。

○ 上路座長

では、「エポキシコナゾールが」ということでやりましょう。

そういうことで、9 ページから 10 ページ、11 ページまでは、要求事項として出すということにします。

津田先生、何かこのところに関してコメントはございますか。

○ 津田専門委員

ありません。

○ 上路座長

よろしいですね、今の考え方で。

それと、11 ページから分布のところ、修文なり、あるいは 12 ページの上の「動態」のところ、クエスチョンマークがついているのですけれども、これはどう解釈したらよろしいのでしょうか。これは津田先生からいただいたのでしょうか。

○ 津田専門委員

わからなかったのですが、普通、C のゼロ次とか一次というのはわかりますが、「二次反応」という表現は余り知らないのと、図表を見ると、代謝の 28 ページ、例えばこういう図だと思うのですが、これは両側リニアですから、ちょっと早いので、もしこれを片 log にとったら、最初書いてある $T_{1/2}$ が出るように、もしかしたら直線が出るのかなとも思ったものですから、クエスチョンをつけました。

○ 上路座長

抄録の代謝の 26 ページに、そういう二次反応的な動態を示して減衰したという表現がされています。ここに対するなぜということですね。なぜそう判断したのかといったこと。

○ 津田専門委員

すみません、専門の平塚先生にお聞きしたいのですが、「二次反応」というのは。

○ 平塚専門参考人

ちょっとそこまで細かく見ていなかったのですが、結局、吸収して代謝が減衰してくるときには、酵素反応が関与していますから、例えばノーエンザイマティックな反応ですと、一次反応的に分解していく。例えば、エポキサイトの加水分解などは、水が周りを取り囲んでいますから、基質濃度ディペンデントなのですが、ほとんど水との反応ですから。でも、酵素が実際に関与してくると、その酵素反応の関与もここには加わってくるので、その一次か二次かということについてはちょっと別の議論なのですが、ですから……。

○ 上路座長

反応のスピードが変わるという意味なのですか。それとも……。

○ 平塚専門参考人

これは生体内での話ですから、結局フラスコの中の話とちょっと違うので、そんなに単純には言えないと僕は思うのですが、どうでしょうか。

○ 津田専門委員

放射能濃度が二次反応的に減衰したという表現がちょっとよく理解できないのです、ここに書いてある文章の表現が。それは動態から見るのならグラフから見るのかなと思ったのですが、この代謝の 28 ページが根拠ですよ。これは両方リニアなので、片 log にとったら直線になりそうな気がするのですが。それでちょっと質問したのですが。

○ 平塚専門参考人

では、ちょっとそこは尋ねてください。すみません。

○ 上路座長

そうすると、この抄録の 26 ページに書いたその表現の真意と言ったらおかしいのですけれども、その意味はどういうことですかということ質問してほしいということで。

○ 津田専門委員

はい、この意味は何ですかということ質問してください。

○ 上路座長

はい。ありがとうございます。

それではあと、13 ページの平塚先生、山崎先生からの御指摘は、代謝物の構造の記号のつけ方とか、いろいろな記述が統一されていないので見直してくださいということですので、これはそのまま要求したいと思います。

それと、そうしますと、15、16、17、18、19、20 ページ。全体を通しまして動物体内運命試験は、平塚先生、ほかにございますか。

○ 平塚専門参考人

特にありません。

○ 上路座長

ありませんでしょうか。

○ 平塚専門参考人

はい。

○ 上路座長

あと、ほかの先生方、よろしいですか。

ではその次、植物体内のほうに移ってください。

○ 横山評価専門官

22 ページをお願いいたします。まずコーヒーの試験です。散布で実施されております。結果については、表 19 にお示しさせていただいております、豆で TT という代謝物、これはトリアゾールアラニンになりますが、19%TRR 認められております。また、22 ページの 14 行目からの記載で、「土壤中でエポキシコナゾールが加水分解により極性物質トリアゾールとなり、これが植物体に直接吸収され、植物体内で酸化されて TT となり、さらに代謝されて UU に変換されたものと考えられた」とされているところですが、上路先生から、この考察の根拠を示してくださいという御意見をいただいているところでございます。

また、この表 19 になりますが、1 ページおめくりいただいて、23 ページに記載させていただいておりますが、この網かけの数字と併記しておりましたが、抄録の修正がなされまして、片方の網かけのないほうの数字、残渣からの抽出物を加算しない数字に統一させていただきました。

小麦の試験が 23 ページの 4 行目からになりますが、やはり散布で実施されておまして、穀粒中の残留放射能濃度が 0.040 mg/kg と低い値となっております。そのため残留物質の特定が実施されてはいないということとさせていただきます。この記載につきましては、forage とか穀粒のほうを記載整備させていただきました。

24 ページの 4 行目から、小麦の 2 本目の試験で、散布で試験が実施されておまして、こちらは代謝物について、15 種類の代謝物が検出されておりますが、いずれも 1%TRR 未満ということとされております。

25 ページになりますが、表 21 に小麦試料における残留放射能分布をまとめさせていただいております、この数字の出どころについて御質問いただいております、報告書から数字を出したのですが、抄録の数字と一致していないというものでございました。

25 ページの 6 行目から、バナナの試験になります。被覆ありと被覆なしで散布の試験が実施されておまして、被覆の有無にかかわらず、果実中の残留放射能の大部分が未変化のエポキシコナゾールという結果になっております。

11 の放射活性ピークが検出されておりますが、いずれも 0.003 mg/kg 以下という結果となっております。また、被覆区の果肉中の総残留放射能濃度は 0.01 mg/kg 以下で、代謝物の分析は行われなかったとされております。

26 ページの 11 行目から、てんさいの試験で、散布で実施されておまして、主要成分は未変化のエポキシコナゾールで、代謝物は同定されなかったとされております。

27 ページの表 24 につきましても、エポキシコナゾールの数値につきましても、抄録に記載はございませんで、報告書から記載させていただいております。

27 ページの 5 行目から、土壌中運命試験になります。まず 1 つ目、6 行目から、好氣的土壌中運命試験になります。この土壌中運命試験とその次の水中運命試験につきましても、抄録中に記載がございましたので、EFSA の評価書などを参照いたしまして記載させていただいております。

まず、27 ページの 6 行目から、好氣的土壌中運命試験の 1 本目です。この試験では、同定された分解物はないという結果になっております。

28 ページの 1 行目から、好氣的土壌中運命試験の 2 本目で、分解物として SS が検出されております。

13 行目から、好氣的土壌中運命試験の 3 本目になります。分解物 SS が検出されております。

22 行目から、嫌氣的土壌中運命試験で、分解物として VV、WW というものが検出されております。エポキシコナゾールの推定半減期は 154 日となっております。

29 ページ、この VV、WW につきまして、化学名を 75 ページの別紙 1 の代謝物と分解物の略称に収載させていただきました。すみませんでした。

29 ページの 5 行目から、土壌表面の光分解試験が実施されておまして、推定半減期 67 日という結果です。

16 行目から、5 種の土壌を用いて土壌吸着試験が実施されており、吸着係数は 280～2,650 という結果です。

23 行目から、土壌溶脱試験で、いずれの土壌の溶出液中においても、エポキシコナゾールの濃度は定量限界未満という結果になっております。

30 ページ、まず加水分解試験ですけれども、これは 25 度で試験が実施されておまして、エポキシコナゾールは安定で、半減期は求められておりません。

11 行目の加水分解市試験は、温度を上げて実施されております。また、pH3 のほうでも試験がなされておまして、若干、うちの試験に比べて分解するという結果になっております。

22 行目から、水中光分解試験（緩衝液）pH7 の試験で、こちらでも分解はほとんど認められておりません。

31 行目から、自然水の水中光分解試験で、推定半減期は 52 日とされております。

31 ページになりますが、3 行目から、水相と底質系における分解試験で、分解物として VV が認められております。推定半減期は、水相のほうで 38.4～93.1 時間、系全体ですと 67.5～172 時間とされております。

土壌残留試験については、記載がございました。

作物残留試験につきましても、海外で実施されておまして、可食部におけるエポキシコナゾールの最大残留値は 0.393 mg/kg という結果です。

14 行目から、乳牛における残留試験で、こちらの結果は 33 ページの表 4 つほどにまとめさせていただいております。クリームで 0.16 mg/kg という高目の数字が出ております。ほかに、肝臓でも 0.25 mg/kg という残留が認められております。

34 ページ、ニワトリの残留試験で、卵黄で 9.36 µg/g、また肝臓でも 22.3 µg/g 認められております。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

22 ページから植物体内運命試験です。それで、私が気にしていたのは、ほかのコナゾール系の農薬と同じように、いわゆるトリアゾール、それとトリアゾールアラニン、トリアゾール酢酸というものがどういう形で残っているのかということが気になったわけです。それで、14 行目から 16 行目まで、こういう考察が抄録にも出ていました。ほかの剤を見ますと、トリアゾールが植物体で生成されるといったデータもあります。ということになると、土壤中でできたトリアゾールが吸収されて、それで植物体でほかのものに代謝されていくのか、そここのところがちょっとわからないということで、この試験の中で土壤中での動態を見たのかどうかを確認したいという意味でここのコメントを出しました。

それで、ただ単にここがほかのものから推定したものであるならば、実験データがないならば、あえて 14~16 行目はここの考察から省いてもいいのではないかと思います。ですから、13 行目まで、いわゆる検出されたということだけで、14~16 行目までの考察は省いてもいい。一番いいのは、土壤中での運命試験があれば、そのデータを出してほしいということなのですけれども、それがいい場合にはいい。このコナゾールに拘るといのは、動物体内運命試験でこの 3 つの代謝物が見つかっていません。植物特有の代謝物ですので、ちょっとこれに気をつけて見ていますということです。

あとは、私が指摘させていただいたところは全部整理していただきましたので、よくこれだけ評価書をまとめていただいたなという思いがします。感謝します。

それで、あと、ちょっとクエスチョンをつけていたのが 31 ページの 11 行目。この VV のクエスチョンは外してください。構造がわからなかったからクエスチョンをつけたものですから、これは外して、そのまま「VV」ということでお願いします。

ということです。よろしいですね。

○ 平塚専門参考人

ちょっとよろしいですか。先ほどの津田先生のあれなのですが、ちょっと図をもう一度見ました。最初は何を言っておられるのか、よく……。二相性のということと言いたかったのではないのでしょうかね。

○ 上路座長

そうかもしれませんね。

○ 平塚専門参考人

リニアのデータで……。

○ 津田専門委員

ただ、二相性を言いたいならば、片方を log にしないとと思って見ていたのです。

○ 平塚専門参考人

ですから、そういった意味で詳しくきつと解析されているのかもしれないので……。

○ 上路座長

そうかもしれませんね。だから……。

○ 津田専門委員

ちょっと、だから意味は何ですかと聞いてくれれば結構です。

○ 上路座長

そうですね。担当者が、抄録をまとめた担当者と、報告書を書いた担当者が違っているのかもしれませんが、どこかで。では、そこはそれなりの質問をさせていただくということにします。

それでは、34 ページ以降の一般薬理からお願いします。

○ 横山評価専門官

まず 34 ページの 10 行目、一般薬理につきましては、参照した資料に記載がございませんでした。

13 行目から急性毒性試験になりますが、まず、原体の試験で、表 34 のとおりの結果になっておりますが、比較的弱い結果となっております。

21 行目から急性神経毒性試験で、所見につきましては 35 ページの表 35 にまとめさせていただいておりまして、立毛、着地開脚幅減少、自発運動量減少などが、一時的なものということで認められておりまして、この内容につきましては、34 ページに戻りますけれども、神経毒性は認められなかったということでまとめさせていただいておりますが、御確認いただければと思います。

35 ページの 4 行目から、まず眼と皮膚に関しましては、刺激性なし。皮膚感作性試験は Maximization 法で実施されて、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

ありがとうございます。

それでは、急性毒性。こここのところの観察された症状、これはこの書き方で特別に問題のあるような表現はございませんね。津田先生、いいですね。

○ 津田専門委員

はい。

○ 上路座長

あと、急性神経毒性のところ、神経毒性は認められなかったという最後の結論ですけれども、先生のほうは。

○ 赤池副座長

はい、認められなかったという結論で結構です。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。

それでは、その次の刺激性のほうはこれでよしということ。

では、12行目からの亜急性毒性のほうをお願いします。

○ 横山評価専門官

それでは、35ページの12行目からになります。この亜急性毒性以降の毒性の試験なのですが、病理所見に関しまして発生頻度の検定は実施されておらず、事前に求めたのですが、今日の御審議に間に合いません、その点につきましては、検定が実施されていない病理所見につきましては、マーカーでお示しさせていただいているところがございます。

それでは、まずラットの90日の亜急性毒性試験の1本目になります。こちらにつきましては、所見につきましては表37にまとめさせていただいております、相磯先生から、肝比重量増加、こちらは比重量だけですが、肝臓の病理が認められているので、必要ということで御追記いただきました。

また、副腎の重量につきましては、次の②の試験と合わせて御確認いただければと思いますので、ちょっと②の試験に進ませていただきます。

この試験は、36ページの7行目からになりますが、所見につきましては37ページの表39にまとめさせていただいております。

副腎の絶対重量と比重量が増加していることに関しまして、37ページの中ほどから御意見をいただいております。雄の全投与群で重量の増加が認められているのですが、これらに関しては、投与の影響と判断するけれども、そのうち②の試験で1%水準の有意差を持った減少について、毒性影響と考えますという御意見を義澤先生と相磯先生からいただいております。一方、少し戻っていただくのですが、36ページの16行目～18行目になりますが、津田先生からは「毒性影響か判断できなかった」と御修正いただいております。

また、副腎にも関連するのですが、38ページのボックスの中になりますが、津田先生から、副腎の変化は病理組織学的検査が不完全なことなどから判断が難しいこと、ADI設定に直接関係しないことなどから参考データとしたらいかがかという御意見をいただいております。

また、確認事項といたしまして、義澤先生、相磯先生から、まず副腎皮質の退行性変化について説明が必要という御意見をいただいております。

また、コメントということで、肝臓の腫瘍についての病理組織学的検査の結果が抄録にないということ、あとこの腫瘍のところ以外になるかと思うのですが、肝臓の病理組織学的検索が行われていないということ、あとMCHの有意な低下、血小板数の有意な

低下について、生物学的な変動の範囲内と考察するのであれば、根拠が必要といった御意見をいただいております。

少し戻りまして、まず 1 本目の試験につきましては、今の時点で無毒性量は雌雄とも 90 ppm とまとめさせていただいております。

また、36 ページの②の試験につきましては、無毒性量は雄で 500 ppm、雌で 500 ppm 未満とまとめさせていただいております。

続きまして、38 ページの 2 行目から、マウスの 90 日の試験になります。マウスの 90 日の試験は、この試験を含めて 3 試験実施されております。

まず 1 本目の試験です。こちらの試験は、所見は 39 ページの表 41 にまとめさせていただいております。

義澤先生と相磯先生から、MCH と MCV の所見について削除いただいております。

確認が必要な事項として、肝細胞の好酸性変性がどのような変化であったか、説明してくださいといただいております。

この試験としましては、無毒性量は雌雄とも 7.5 ppm とまとめさせていただいております。

また、40 ページの 2 行目から、②の試験が実施されております。これは 1 本目の試験とは違う系統のマウスが使用されております。

この試験は、所見を表 43 にまとめさせていただいておりますが、30 ppm 以上でカルシウム、トリグリセリド、コレステロールの減少が認められておりまして、無毒性量が求められておりません。

41 ページの 1 行目から、3 本目の試験で、これは②の試験と同じ系統の動物を使って、30 ppm を含めて 30 ppm から下の用量で試験が実施されております。この試験で、15 ppm 以上の雄でコレステロール減少が認められ、雌では毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雄で 7.5 ppm、雌で 30 ppm とされておりまして、41 ページの 19 行目からになります。同じ系統を用いて試験をした②と③をまとめまして、無毒性量は雄で 7.5 ppm、雌で 15 ppm とまとめさせていただいております。

41 ページの 23 行目から、イヌの 90 日の試験になります。こちらは、腎尿細管上皮細胞の肥大について、雌で 1 例の発生なのですけれども、毒性影響を示す所見と解釈してよいという旨の御意見をいただいております。

42 ページの 15 行目からは、亜急性神経毒性試験がラットで実施されております。43 ページの表 49 のとおり、体重増加抑制などが認められておりますが、摂餌量の減少などですので、神経毒性は認められなかったとまとめさせていただいております。

43 ページの 8 行目から、こちらは亜急性の経皮の試験でございます。こちらにつきましては御意見をいただいておりますが、雌の 1,000 mg/kg 投与群で投与局所に変化が見られた例数が多いですが、農薬抄録には何も言及されていませんという御意見をいただいているところです。この試験は、現時点では、無毒性量は雄で 400 mg/kg、雌で最高用

量 1,000 mg/kg でも影響が認められませんでしたので、1,000 mg/kg とまとめさせていただきます。

亜急性までは以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

始めに事務局のほうから御説明がありましたけれども、いわゆる発生頻度の検定結果が得られていないということで、これは申請者のほうに要求しているということですね、統計処理を。

○ 堀部課長補佐

はい。今現在、統計処理結果を確認中でございます。

○ 上路座長

そうすると、今こう書いてあったとしても、それが変わることがあり得るかもしれないという前提でよろしいのですね。

○ 堀部課長補佐

そうですね。有意差がつかないものが出てくる可能性は否定し切れませんので、抄録から見える限りにおいてここからだろうということで、数字から判断して、ここからということで、事務局で表にまとめさせていただいたものです。

○ 上路座長

そういうことを前提にして御検討ください。まず最初に 35 ページのところ、義澤先生が文章を直してくださったのですが、これは検体投与による毒性影響とは考えられなかったというのだったら、文章を外してもいいのではないかと言いたくなるのですが、やはりそういう形で残したほうがいいという御判断ですか、義澤先生、本文に。

○ 義澤専門委員

省いても変わりませんね。そのような気がします。

○ 上路座長

いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

これはちょっと僕も、この副腎の重量変化全体が、これは非常に難しい問題だと、ここでの判断で最大の難関だと思うのです。廣瀬先生などの専門の御意見を伺いたいのですが、基本的に絶対重量と相対重量がともに下がっているというときはかなり深刻に考えるのだと思いますが、用量反応関係がほとんど見られないで、病理組織学的変化はない。ですから、これはこの判断を義澤先生がされても、これは書いておくべきだと思うのです。これは削るべきではないと思います。

○ 上路座長

わかりました。一応、毒性影響ではないかもしれないけれども、残すということですか。

○ 津田専門委員

データから見れば、相対重量と絶対重量の同時低下ということが見られているので、明確な用量相関性があった場合には、たとえ病理組織学的な変化がなくても、今までは毒性をとっていたと思いますので、しかしながらこのようなことから違うということなので、たとえなくても、書いておくべきだと思います。あったものは表に入れるのです。

○ 上路座長

そうですね。わかりました。廣瀬先生の御判断は。

○ 廣瀬委員

そういう考え方でいいと思います。

○ 上路座長

いいですか。では、わかりました。ありがとうございます。

それでは、その次の相磯先生のところから 36 ページにコメントが出ていますけれども、これは。

○ 相磯専門委員

これは、病理組織所見も出ていますし、肝臓の GGT も増加していますので、肝臓の重量増加、800 ppm の比重量増加を表 37 の中に入れるという話です。

○ 上路座長

あと小葉中心性、これはいわゆる検定結果を見てからということになりますか。

○ 相磯専門委員

そうですけれども、恐らくは大丈夫だと思います。

○ 上路座長

大丈夫ですか。

○ 相磯専門委員

はい。これは、ホモジネートの GGT も上がっていますし。

○ 上路座長

わかりました。

あと、相磯先生と義澤先生のところから、800 ppm の肝比重量増加を追記したということで、これでいいですね。

それで、問題なのは次の試験のところから、津田先生のほうからもコメントが出ていたのですが、一番問題だと思うのは 38 ページのコメントで、副腎の変化は病理組織学的検査が不完全であるからということで、参考データとしたらいかがでしょうかというのは、この試験全体を参考データとするということなのですか。

○ 津田専門委員

はい、そうです。ここにある②のラットの 90 日間亜急性毒性試験というのを参考データとするという意味です。

○ 上路座長

という意味ですか。副腎というところに限定するわけではなく。

○ 津田専門委員

そうではありません。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

義澤先生。

○ 義澤専門委員

アグリーです。というのは、病理検査を一部の臓器しかやっていませんし、ターゲットである雄の副腎が病理検査をされていないというのは、本当は科学的におかしいと思います。そういう意味では、先生が言われるように、参考データとしたほうがいいでしょうね。

○ 上路座長

相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

そのように考えます。

○ 上路座長

廣瀬先生、よろしいですか。

○ 廣瀬委員

仕方がないですね。

○ 上路座長

仕方がない。わかりました。ありがとうございます。

では、これは参考データということに……。

○ 堀部課長補佐

先生、その場合に、参考資料にすると、なぜ参考資料にしたかということを書き出す必要が出てまいります。今、義澤先生がおっしゃったように、病理組織学的検査の対象が十分でなかったからといった記載ぶりでもよろしいですか。

○ 義澤専門委員

そうなると思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

そうですね。36 ページのところに津田先生がコメントをくださっているような内容で書いていただければいいのではないかと思います。

そうしますと、そうは言いながらも、事務局のいろいろな質問に対して義澤先生と相磯先生からコメントが出ています。これはどうでしょうか。参考データだから、もう要らないということなのでしょうか。

○ 義澤専門委員

いろいろ疑問点がありますが、津田先生、これは、副腎の変化に関しては雄、再現はと

れていますよね、上の用量でも。用量相関性はないが、これは影響でしょうね、多分。

○ 津田専門委員

そこが明確に判断できないということ。本当に、だって本来は雄のほうをすべきでしょう。ですが、そういうことで判断できないということで、しないほうがいいのではないかと思います。「しようがないですね」というのが本音ですけども。

○ 上路座長

しようがないということが結論のようでございますので、ほかに先生方、よろしいですか、ここの判断は。

ということで、今の 36 ページのラットの 2 番目のデータは参考データであって、それ以外の説明は、今の津田先生あるいは義澤先生のことをつけていただくということで、何か事務局のほうで。

○ 堀部課長補佐

義澤先生、相磯先生から退行性変化についての説明を要求されていますけれども、この部分の取り扱いの御判断をお願いします。

○ 義澤専門委員

これは、聞いてみてください、何か。

○ 上路座長

これは確認要求ということですね。

○ 義澤専門委員

もしかしたら、この投与量は雌の副腎重量が下がっていますので、それに関連する変化なのかもしれません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、②のラットのほうはこれでいいとして、その次にマウスのほうへいきます。マウスの 39 ページのところですけども、確認事項として、40 ページの上のところ義澤先生、相磯先生から要求事項が出ています。ここに対して、このものずばりでよろしいですか、義澤先生。

○ 義澤専門委員

まずは、39 ページの血液の件なのです。39 ページにコメントを記載しました。MCV を削りましたとか、MCV と MCH の変化は毒性影響とは判断しませんということに修正しています。

○ 上路座長

この考え方、これは、相磯先生。

○ 相磯専門委員

これは、表 41、1,000 ppm の雄で MCH の増加、500 ppm 以上の雌で MCV の増加、125 ppm 以上の雄で MCV の増加があります。これはすべて統計的に有意なものを持つ

てきていますが、実際の数値を見ますと、対照群の 101~100%の範囲内となっています。これについては、赤血球数にも変化がありませんので、毒性と判断する必要はないと思います。

それから、同じぐらゐの変動幅で、対照群の 102%の MCV の変化を、次の 90 日の亜急性毒性試験の②で、生物学的変動内の変化と申請者が判断しています。こういうことから考えて、本試験の MCH、MCV については、毒性影響としないというジャッジをしたいと思います。

○ 上路座長

津田先生の御判断は。

○ 津田専門委員

先生のおっしゃるとおりです。

○ 上路座長

わかりました。

あとは、このところは。

○ 義澤専門委員

血液に関しては、おっしゃるとおりです。

○ 上路座長

相磯先生ですか。わかりました。血液のところですね。

あとは確認事項で、肝細胞のところは、これは説明をしてくださいということでよろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

それで、結局 41 ページの 19 行目~21 行目全体を合わせて、マウスでの無毒性量というところでまとめていますけれども、これでいいわけですね。

○ 義澤専門委員

それでいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

その次のイヌのところですけども、これはコメントとして、ひとり言ですか。何か要求されるのですか。

○ 義澤専門委員

ひとり言ですが、1 例であろうが通常イヌでは認められない変化ですので、毒性と考えるべきです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

津田先生もこれでよろしいですね、考え方として。

○ 津田専門委員

と思います。例数が少ないときに本来見られないものが見られたというのは、毒性として見るのは当然だと思いますから。

○ 上路座長

ありがとうございます。

その次のラットの神経毒性試験。このところは、赤池先生、ここに何かコメントはございますでしょうか。

○ 赤池副座長

特に神経毒性は認められなかったということで、それ以上はございません。

○ 上路座長

よろしいですか。

○ 赤池副座長

はい。

○ 上路座長

わかりました。

その次の経皮毒性。これについては、義澤先生、相磯先生、一番下のところに「農薬抄録には何も言及されていません」と書いてあるのですけれども、これは一体、何か要求するわけですか。

○ 義澤専門委員

これはつぶやきです。

○ 上路座長

つぶやき。わかりました。

○ 義澤専門委員

高用量で局所性刺激性が示唆されるのに何も書かれていないので、不思議だなと思った次第です。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

ここまでまいりました。全体を通しまして、亜急性毒性のところまで何か。よろしいでしょうか。

ここで一休みさせていただいてよろしいですか。

ありがとうございます。それでは、そちらの時計で 45 分までお休みさせていただきます。すみません。どうも御苦労さまです。

(休憩)

○ 上路座長

それでは、44 ページの慢性毒性のところからお願いします。

○ 横山評価専門官

イヌの試験でございます。イヌの試験は、この試験と、次のページ、45 ページになりますが、用量を落とした試験、2 本目の試験が実施されております。

まず、44 ページの 1 本目の試験でございます。所見については、表 52 のとおりでございます。

「慢性肝炎」につきまして、義澤先生、相磯先生から、抵抗を感じる旨の御意見をいただいているところでございます。報告書も確認させていただいたのですが、このとおりの記載ということで、御意見をいただければと思います。

この試験自体は、50 ppm で赤血球の減少が認められておりまして、雄で無毒性量が得られないという結果になっております。

45 ページの試験は、先ほどの試験は 50 ppm 以上で実施されておりまして、40 ppm 以下の用量で実施されております。この試験では、いずれの投与群にも毒性所見は認められておりませんでした。

この 1 本目と 2 本目の試験をまとめさせていただきまして、15 行目から 17 行目のとおり、無毒性量は雄で 40 ppm、雌で 50 ppm とまとめさせていただいておりますが、この点について御意見をいただければと思います。

また、45 ページの 19 行目になりますが、2 年の慢性毒性試験でございます。

御意見につきましては、46 ページにいただいております。統計検定の表示は必要ですという御意見。あと、副腎の脈管拡張について、グレードの評価があればいいのですが、検定だけでもという御意見。あと、子宮の所見について御修正いただいております。また、APTT、ALP につきまして、津田先生に削除いただいております。

あと、抄録確認要求事項ということで、コレステロール値に関する抄録の記述の確認が必要という御意見。47 ページになりますが、副腎皮質の病理組織所見、限局性細胞肥大と多病巣性細胞肥大について、こちらも記述の確認が必要という御指摘をいただいております。また、③になりますが、こちらは誤りを御指摘いただいております。腫瘍性病変の良性、悪性の数字を間違え、2 匹は良性というところが間違えているということで御指摘いただいているところでございます。また、胸腺腫瘍に関する本文記述についても御指摘いただいております。

あと、(4) ということでいただいております本試験の位置づけ、取り扱いについての御意見ですが、雌雄各 20 匹の試験ということでいただいております。この試験につきまして、2 年間慢性毒性試験ということで実施されております。OECD のガイドラインなども確認したのですけれども、1 種類の慢性毒性試験につきましては、少なくとも 1 群 20 匹で実施するというのでして、発がん性試験は 47 ページの 2 行目からの (4) ということで実施されておりますので、御確認いただければと思います。

慢性毒性試験につきましては、無毒性量等につきまして、45 ページのとおり、雌雄とも 30 ppm とまとめさせていただいております。

続きまして、47 ページの 2 行目からの、今度は発がん性試験になります。こちらにつきまして、所見は表 57 にまとめさせていただいております、表 58 は腫瘍性病変で、副腎皮質の腺腫と卵巣の卵胞膜顆粒膜細胞腫が雌で増加しております。

御意見につきまして、49 ページにいただいております。まず、検定につきましては、フィッシャーのほうが良いということで、先生方から御意見をいただいております。

また、義澤先生、相磯先生から、抄録の誤りの指摘ということで、副腎皮質、心臓、腎臓、肺の変化が肝臓病変の二次変化とはみなさないという御指摘をいただいております。

また、確認事項といたしまして、検定については先ほど御紹介させていただきました。あと、要求事項といたしまして、本剤の性ホルモンに対する影響と、がん原性試験で観察された種々の変化との関連について、整理・考察をしてくださいという要求についていただいております。また、EFSA の評価書にメカニズム試験についての記載があるという御指摘をいただいております。

EFSA の評価書のほうですけれども、概要的な記載がございましたので、ドラフトアセスメントレポートのほうに少しさかのぼらせていただきまして、その試験の内容について、その他の試験といたしまして、評価書の 58 ページ以降にまとめさせていただいております。こちらについては後ほどまた御意見を賜りたいと思いますので、よろしく願いいたします。

また、49 ページの 3 行目から、マウスの 78 週の発がん性試験でして、非腫瘍性病変については表 60、腫瘍性病変につきましては 51 ページの表 61 にまとめさせていただいております、肝臓の肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生頻度が増加しております。また、腎臓の移行上皮乳頭腫については、雄の最高用量で発生頻度が増加していますが、対照群を含む各群の雌雄で発現が認められたので、検体投与による影響ではないと考察されているところです。

この点につきまして、51 ページになりますけれども、要求事項として、背景データの提出が必要という御意見をいただいております。

また、この所見の表には載せていないのですけれども、雌の 1,000 ppm で認められたアミロイドーシスにつきまして、発生を否定する背景データの提出が必要という御意見をいただいております。

また、コメントといたしまして、肝臓の限局性過形成について、現在ではアデノーマと診断されるという御指摘をいただいております。

慢性毒性までは以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、44 ページに戻ってください。まず最初に、44 ページの下のほうに、「慢性肝炎」という所見のとり方に抵抗を感じますということなのですけれども、仕方がないということなのですか。それとも、この所見のとり方はちょっとおかしいのではないかとい

うコメントなのですか。

○ 義澤専門委員

オリジナルレポートを尊重すべきなので、仕方がないと考えています。

○ 上路座長

義澤先生、許すのですか。許す。

相磯先生。

○ 相磯専門委員

実際に標本に当たらない限りは、これも変更は無理ですね。

○ 上路座長

無理ですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

では、「慢性肝炎」という形で毒性所見の中に書き込んでおくということになるわけですね。

○ 相磯専門委員

はい。

それから、この試験で一つよろしいでしょうか。

○ 上路座長

はい。

○ 相磯専門委員

義澤先生、毒性の 76 ページの抄録を見ていただきたいのですが、よろしいでしょうか。病理組織の所見表で、肺に線虫が見つかっています。肺に寄生虫が見つかっているこの試験の信頼性はどうでしょうか。

○ 義澤専門委員

昔のビーグル犬には認められることがありました。だから、仕方がないのではないのでしょうか。現在ならば質的に問題になると思いますが、昔は仕方がないと思います。

○ 上路座長

やむを得ないと。

○ 相磯専門委員

わかりました。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、それと、45 ページの 15 行目から 17 行目で、イヌに対するいわゆる無毒性量の出し方。本当にこの用量設定がと思うのですけれども、こういうまとめ方でよろしいですかということがコメントとしてあり、事務局のほうから確認がされていますけれども、

よろしいでしょうか。仕方がないですか、これで。前のほうは用量が高くて、下のほう、2のほうは用量を下げきてやってみたということだと思えるのですが、15行目から17行目の無毒性量の設定の仕方。

○ 義澤専門委員

これ、仕方ないと思います。これでいいと思います。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

相磯先生、いいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

すみません。その次に、ラットのところの45ページのほうです。それで、相磯先生、義澤先生のほうからコメントが出ていますけれども、いわゆる統計検定をきちんとやりなさいということと、あと後ろのほうのページにも、統計検定が不十分だということが書かれていると思いますので、それはやってほしいということ。あと(2)の子宮のところ、ここの用語の使い方、あとコレステロールの抄録の記述の確認、これもやってくださいと。あと何かコメントはありますか。

○ 義澤専門委員

47ページの4番目のコメントですが、本試験の位置づけについて、いろいろ書いてあります。

○ 上路座長

今、事務局のほうで御説明がありました。はい。

○ 義澤専門委員

慢性毒性試験という取り扱いならば、これはこのまま残しておくべきだろうと思います。

○ 上路座長

よろしいですか。

○ 義澤専門委員

はい。津田先生、相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

私もそれでいいと思います。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。

それと、何となくこの前の幹事会などでの取り決めみたいところで、抄録の単なる記述のミスについてはいいという言い方をしたのですが、余りひどいから、こういう確認はするつもりはないのですが、直してくださいという注意書きはしたほうがいいと思うのですが。

○ 義澤専門委員

教えてあげたほうがいいのではないのでしょうか、今後のために。

○ 上路座長

教えてあげたほうが。はい。だから、それは何も、それに対してどう対応したかということではなくて、ここはおかしいですよということは、ちゃんと指摘してあげるというところで押さえていただきたいと思います。

それで、46 ページから 47 ページまでのコメントのところは、相磯先生と義澤先生、いいですか、ほかのところは。

ということで、大体そろっているみたいですね。ありがとうございます。

その次の発がん性試験のラットのところ、47 ページから 48 ページに関してはいいのだけれども、次の 49 ページの検定のところ、フィッシャーをやりなさいということで、津田先生からも指摘がありますので、ここはフィッシャーもかけてくださいということだと思います。

それと、抄録確認要求のところ、これは 2 番目のところ、性ホルモンに対する影響というのは、後ろのほうにまた出てきていますけれども、義澤先生、後からでよろしいですか、ここは。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

はい、お願いします。

相磯先生、ほかに全体としてございませぬか、このところ。

○ 相磯専門委員

結構です。

○ 上路座長

ありがとうございます。ここも、先ほどのように、抄録の誤りを指摘してくださいということです。

それと、マウスの発がん性の試験のコメントが 51 ページに出ています。それで、抄録確認要求で、背景データを出しなさいということで、これはきちんとした背景データを要求するというのでよろしいですね、相磯先生。

○ 相磯専門委員

はい、お願いします。

○ 上路座長

義澤先生、よろしいですね。

○ 義澤専門委員

マウスのほうですか。

○ 上路座長

マウスのところ。マウスの発がん。いいですね。

○ 義澤専門委員

相磯先生、わかれば教えてほしいのですが、これはマウスの発がん性試験の予備試験で 2 種類の系統をやっているのです。最終的に発がん性試験は C57 ブラックを使っているのですけれども、なぜでしょうか。相磯先生に聞くのはおかしいかもしれませんが。予備試験は B6C3F₁と C57 ブラックの 2 系統でやっております。

○ 相磯専門委員

それは、何か意味があるのかよくわかりませんね。

○ 義澤専門委員

わかりました。ありがとうございます。

○ 上路座長

廣瀬先生、慢性毒性／発がん性のところで何か要求すべき事項はありますでしょうか。

○ 廣瀬委員

要求するほどのことはないですけれども、全体に病理学的な用語が非常に不適切なところが目につくので、それが気になるという程度です。

○ 上路座長

そうだと思います。

○ 廣瀬委員

仕方がありませんね。

○ 上路座長

仕方ない。抄録から評価書をここまでまとめていただいた御苦労はすごく大変だっただろうと思います。という感想を持ちながら、次に進めさせていただきます。それでは…。はい。

○ 廣瀬委員

これは、幹事会でまた、この用語はおかしいのではないかとされる可能性はあるかと思えますけれども。だから、そういう場合に「仕方がありません」で済ませるのか、その辺はちょっと考えておいたほうがいいかもしれませんが。

○ 上路座長

何と言うのでしょうかね。部会のほうで検討したのだけれども、「仕方がないね」という答えでしたということしかないのかもしれませんが。

○ 相磯専門委員

ちょっとよろしいですか。例えば評価書の 48 ページの表 57 の 1,500 ppm の下垂体、これ、「慢性過形成」とは何でしょうか。

○ 義澤専門委員

これは「び慢性」でしょう。diffuse でしょう。

○ 相磯専門委員

そうか、ポーゲンでなくて。

○ 義澤専門委員

こんなの、「び漫性」などという用語は要りませんよね。「前葉過形成」だけで。

○ 廣瀬委員

これは明らかにおかしいですよ、ね、「び漫性過形成」というのは。

○ 相磯専門委員

「び漫性」はおかしいですよ、ね。

○ 上路座長

はい。

○ 堀部課長補佐

先生、この剤に関しては、後ろにあります、全部オリジナルのレポートがあるので、例えば、見ていただいて、病理の用語に関して気になるものがあれば、後からでも御指摘をいただければ、事務局のほうでそのレポートのオリジナルの英語の用語に当たることは可能ですので、幹事会で「仕方ありませんね」「レポートはあったでしょう」という議論にならないためには、「レポートを当たってこんな用語だったので、こういう用語を当てました」と言うのか、あるいはそれを申請者に確認させるとか、そのような、もし御指摘いただける点が、特に評価書に記載されている所見に関してあるようであれば、後ほど事務局に御指摘をいただければ、オリジナルの英語の単語をお示しして、もしきれいにできるものであれば、そういう対応をさせていただきますが、いかがでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。

義澤先生、相磯先生、御苦労かもしれませんが、ちょっと気になるようなところをチェックしていただきまして、もとを見ていただくとかということになるかもしれませんが。事務局のほうも、それはよろしく願います。

それでは、生殖発生毒性のところに移ります。51 ページからです。願います。

○ 横山評価専門官

まず、ラットの 2 世代繁殖試験、7 行目からになります。所見については、表 63 にまとめさせていただきました。

堀本先生から御追記いただいたものと、あと 53 ページに御説明させていただいておりますが、追加のデータが、抄録に追記の情報がございましたので、それに基づきまして、児動物の体重増加抑制につきまして少し修正させていただいております。

無毒性量に関しましては、52 ページの 8 行目になりますが、一般毒性と繁殖能に関しまして、親動物、児動物とも 25 ppm とまとめさせていただいております。

発生毒性試験に関してですが、こちら、胎児で後期吸収胚数増加とか 14 肋骨増加などが認められているところでございます。

堀本先生から、「催奇形性は認められなかった」という記載について削除いただきまし

て、高用量で胎児死亡などの胎児毒性が見られている場合は言い切れないという御意見をいただきました。この辺はどのように考えればいいか、御意見をいただければと思います。

また、53 ページの 18 行目からラットの試験になります。これはラットの 2 本目の試験で、すみません、2 本目と申し上げましたが、母動物に対する毒性を確認している試験でございます。堀本先生から胎児の評価を行っていないので、発生毒性の範疇で評価資料とする必要はないと考えますということで、この試験の扱いですが、例えば参考資料とすればよろしいかどうかといった御意見をいただければと思います。

54 ページの 16 行目からラットの試験です。この試験につきましては、純度の異なる 2 つの原体のバッチを用いて試験が実施されております。結果は表 66 のとおり、双方のバッチについて、結果を比較して表記させていただいております。

堀本先生から、これは 55 ページの 1 行目から 2 行目の、その影響はバッチ #2 がバッチ #1 に比較して軽度であったという結論についてなのですが、この結論を導き出す客観的根拠が不明確という御意見、またこの純度の異なるバッチを用いた試験の意義が理解できないという御意見をいただいているところでございます。

また、用量設定試験として実施された試験の結果と、この口蓋裂の発生数について異なる結果となっていて、この差異についても言及がされていないという点を御指摘いただいているところです。

続きまして 55 ページの 9 行目から、これは経皮で試験が実施されております。56 ページにやはり堀本先生から、経皮投与の発生毒性試験も評価資料とするのですかという御意見をいただいております。経皮投与の試験であっても、試験がございましたら、評価書に記載させていただいております。ただ、表 64 というのは、後ろのほうの NOAEL の無毒性量の取りまとめの表のことかと思うのですが、こちらの表については、ADI の設定根拠等を検討するための経口投与での試験の結果から ADI の数値を決めますので、この表の中には通常経皮の試験の結果というは入れていないのですが、本文中の試験のどういった影響が見られたかといった御検討をいただく資料としては、評価書に通常入れさせていただいているところでございます。

56 ページの 14 行目からウサギの試験になります。こちらについても、堀本先生から、ラットの試験と同様に、「催奇形性は認められなかった」という判断については削除いただいているところでございます。

また、57 ページになりますが、こちらは、胎児の外表異常の翻訳が誤っているので確認が必要という御意見をいただいております。この訳についてですけれども、「偽性強直」というものでよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、51 ページの 2 世代繁殖から始めたいと思います。堀本先生に随分直してい

ただいています。その中で、一番初めのラットの 2 世代繁殖試験、これは表を統一したということで、表 63 を修正したということによろしいのですか。

○ 堀部課長補佐

生存時の体重の増加量に関してデータの追記がありまして、最高用量投与群での体重増加に抑制がかかっていることが明確になりましたので、評価書内の用語を「体重増加抑制」という形に、表現ぶりの統一をさせていただいたものです。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

堀本先生、これはよろしいですか、こういうことで。

○ 堀本専門委員

はい。それで、この妊娠日を入れた補足をしますと、表 63 のところですけども、母体の雌が 2 例死亡しているというのと、それから子供が全部死産児だったというところですけども、これは説明しますと、分娩できないのです、この手のもので。分娩が起こらなくて、難産を起こしてしまっ、子供が出てこなくなって母体が弱って、母体が死亡したという、妊娠 23 とか 25 というのはそういう意味なのです。普通 21 か 22 で生まれるところが、子供が全部死産だということも、難産なもので、親がナーシングできないのです、生まれてすぐに。それで子供をそのままほうっておくと、結局死んだ形で出てくるし、非常に分娩に時間がかかって死んでしまうという状況なのです、これを解説すると。ただ、それがちょっと読めないのです、妊娠中に死亡してといいますが、単に致死性があるといった感じではないのですという意味で、一応補足ということです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

その次のページの「催奇形性は認められなかった」というところを削除されましたけれども、ここの書き方。ほとんど評価書では「催奇形性は認められなかった」というのが一般的ですから、ここを消すというのは、すごくきちんとした説明をされないともういいのではないかと。

○ 堀本専門委員

要するに 40 mg/kg 投与群で胎児が死亡しているという胎児の死亡例が出ているというのと、はっきり言って、これはかなり高用量では、母体毒性が出ているところでもかなり口蓋裂、奇形が出ているのです。では、その下のところでなかったから催奇形性はないと言えるか、言い切っているのかということだろうと思うのですけれども、従来は何もなければ問題はないのしょうけれども、ちょっと母体のほうに何も無いのに子供が死んでいるというデータが出ているので。

○ 上路座長

小泉先生、ここの御判断は何かコメントはございますでしょうか。

○ 小泉委員長

それはよくわからないのですけれども、おっしゃるとおり、250では親はすべて死んでいるわけではないけれども、子供はかなり死んでいますよね。その判定は非常に難しいかなという気はいたします。

○ 堀本専門委員

53 ページのほうの表を見ていただければいいのですが、45でラットのほうで、親は胎盤重量の増加だけで、子供は45で死亡が出ていて、骨格変異が増えているという所見が出ています。

○ 小泉委員長

おっしゃるとおりで、納屋先生も、親に影響があるレベルでの子供の奇形というのはとらえないとおっしゃっているので、親に何も無いレベルで子供に問題が起きているときは、やはり奇形は否定できないと思います。

○ 上路座長

そういうお考えで。

○ 小泉委員長

ええ、納屋先生もそのようにいつもおっしゃっております。

○ 上路座長

そうですか。わかりました。

では、事務局のほうでも、そういう今の小泉先生からのコメントで大体そこはわかったと思いますので、その判断基準ということで「催奇形性は認められなかった」という言葉を削除ということになりますけれども、事務局として何か、今までのほかの剤での例とか、そういうものはありますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

ちょっととっさに出てこないなので、事例を当たらせてください。

○ 上路座長

堀本先生、よろしいですか。幾つか、今までの剤の症状とか、そのときにどういう表現をしたのか、それは「催奇形性は認められる」か「認められない」という表現をしたのか、しないのか、それも含めて事務局で今までのものを当たってもらおうということです。

○ 堀本専門委員

発生毒性の基本的な考え方として言われているのが、一番強い量で出るのが、母体が死亡すると。それが少し下がってくると、今度は母体は死なないけれども、胎児が死ぬと。それよりも少し下がってくると、要するに胎児の死亡と奇形が出てくると。もっと下がると、無毒性量になるのだという考え方が理論的にはあるのです。この場合に要するに、親では出ていないけれども、子供の死亡が増えているということですよね。要するに吸収胚数が増えているというところで、下は何もないけれども、ではその間に本当に催奇形性がないのかどうかというと、死亡が出てしまったために奇形が起こらなかった場合も当然あるし、これだけの一定数でやると、はっきりと奇形が出ない、ないということが言い切

れないということです。よろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

はい。先生、その際に、この場合の、例えばこの投与量の間、45 と 15。45 では要するに吸収胚数が増加しているということで、これが胎児が死んでいるということの表現だと思うのですが、15 のところではそういう死亡が増えないと。そうすると、ここに何か一つの境界がある。

○ 堀本専門委員

もう一つポイントがあって、骨格変異を何で見るかというところもあるのです。骨格変異を何で一生懸命調べて、増えているかどうかというのは、昔の論文があって、要するに催奇形性のあるものを下げてきたときに、奇形が出る前に骨格変異が増えるというペーパーがあるのです、大昔のものが。それが根拠になって、この骨格変異というのを今一生懸命調べていて、そういう意味でここは 15 mg で骨格変異が、14 肋骨が増えているというところで行くと、非常にグレーに近いものの所見だなと。現に上へ上げると当然口蓋裂がバーンと増えているようなデータが出ていますので、そういう意味でこういう剤を催奇形性はないと言い切るのは、いろいろ総合的に見て抵抗があるということの判断です。

○ 堀部課長補佐

今その過去の書き方というのをちょっと一生懸命思い出しながら伺ったのですが、例えばこの用量ではこんな所見が出ましたという書き方、あるいはこの用量までは催奇形性は認められなかったという書き方というのがあるのです。多分後者のほうは、今の御議論からいくと、催奇形性は認められないという書き方はなかなか難しいとしても、例えば高用量のこの用量で、例えば 45 のところで吸収胚数が増加したという事実だけを書いて、催奇形性は認められないという結論は書かないとしたときに、その表現として、催奇形性との関係で、どこで線を引いて、どんな所見を挙げると、記述として出るのかなというのが、もし何か明確に書けるヒントがあるようであれば教えていただければと思ったので、何かそういう参考になる御意見をいただけないかなというのが今の私が伺った真意です。

○ 堀本専門委員

難しいです。

○ 小泉委員長

堀本先生、ちょっと教えていただきたいのですが、剤によって、奇形が起きるよりも死亡の毒性のほうが強い場合というのものがあるのではないですか。

○ 堀本専門委員

あります。

○ 小泉委員長

この例の場合は……。

○ 堀本専門委員

当然、それは考えられます。

○ 小泉委員長

そうですね。過剰肋骨ぐらいなので、用量を下げれば奇形は起きないだろうということとはわかりますが、死亡のほうが大きいですね、影響として。

○ 上路座長

そうすると、奇形が起きるよりも死んでしまうと、濃度が高まれば。

○ 小泉委員長

もう死んでしまう毒性のほうが強く出ているように思われます。

○ 堀本専門委員

だから、これがもし、例えば追加実験をこういうのにする場合でも、要するにもっと、投与期間が今妊娠 6～15 日というものをもっとウインドーを狭めて投与期間を短くして、胎児が死なないような形で、ではどういう変化が出るのかといった試験をやる場合もあるのです。でもこのような場合はそこまではしないですけれども、それが疑われるような場合はそういう形の試験をやったりして、なおかつそれでも、今言われたように、単に死亡するだけなのか、トータルで投与すれば死亡するけれども、短くすれば何か変化が出るのではないかといった試験をやる場合もあるので、そういう意味で非常にこのデータからだけでいくと、全く催奇形性はないということは言い切れないので、胎児死亡がボンと増えるという、結果としてはそういう形になっているということ。

○ 上路座長

ちょっと事務局のほうで検討してください、今までの……。

○ 堀部課長補佐

はい。今いただいた御意見を整理して、先生方と御相談させていただければと思います。よろしく願いいたします。

○ 上路座長

すみませんが、堀本先生、よろしく願いします。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

それと、その次の 54 ページのほうのコメントをいただいていますけれども、これは、先生のお考えでは、発生毒性とは違うのではないかということなのですか、この 3 番目、ラットの②というものは。

○ 堀本専門委員

これは胎児検査をしていない。これは恐らく、いろいろ想像はされるのですけれども、私の個人的な想像では、この①の試験が 45 mg で上をやっていて、特に母体毒性がはっきりしたものが出ていないので、恐らくそこを明確にするという意味で 45 より上の母体毒性をやったと。胎児のところは、個人的な見解ですけれども、出してしまうと何かまずいデータが出るかもしれない部分も非常にあるのではないかというところで、親だけ見て

おこうというところではないかなと思うのですけれども。それで胎児がほとんど死んでしまうかどうかというのまでは、そういう意味ではその辺のデータのところはあえて触れないような試験計画を立てるというのは、普通にやっているのではないかなと……。

○ 上路座長

本当に見ていないのですかね。

○ 堀本専門委員

わかりません。

○ 堀部課長補佐

抄録上は、胎児は出したけれども、そのまま廃棄したという記載になっているので、これだけを読めば、見ていませんということだと思われます。この試験は、先ほどの事務局の説明の中で参考資料にいたしましょうかという御提案をしたのですけれども、それ以外にも幾つか手があって、一つは、妊娠中の雌のラットを使った、いわゆる 20 日間投与の、20 日ではないのですよね。短期の毒性試験と見るという手と、それからスペシャルスタディー、後ろのその他試験に持っていくという手と、発生毒性試験の参考資料にするという、その 3 つがあるように思うのです。ただ、今真ん中で申し上げた亜急性の毒性試験というものだとすると、その前のところ、どこから投与したかというのがやや不明瞭になるかもしれないので……。

○ 堀本専門委員

母毒性を補足するという意味では、この中での参考資料という位置づけで問題ないのではないかなと思います。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。参考資料ということで。

○ 堀部課長補佐

では、母毒性に関する詳細を観察された試験であり、胎児の検査がされていないという理由で、発生毒性の参考資料とさせていただきます。

○ 堀本専門委員

それでいいと思います。はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

その次の 2 つのバッチをやったということ、この試験に関しては、この試験の意義がよくわかりませんということなのですけれども、これに対してもどういう扱いを、位置づけをしたらいいのでしょうかね。堀本先生。

○ 堀本専門委員

確認したいところがあって、本当にこのバッチの違いで何を見たかったのかというのが

よくわからないというところが一つあると思うのです。

それと、用量設定試験であえて申請資料の中でこの数字を出していないと思うのですが、レポートに当たって用量設定のところをひもといていくと、180、今回やった試験と同じ用量で異なるバッチで、20 母体やったうちの 18 母体で口蓋裂の胎児がいて、なおかつ 271 例中 136 例に口蓋裂が出たというデータが出ているのです。それと今回、違うバッチで 180 でやったときには、口蓋裂は 1 例、2 例しか出ていない。ということに対してのバッチをわざわざ比較した割には、ここのところは何も言及されていないという……。

○ 上路座長

純度が変わったという試験の設計だけですよ。

○ 堀本専門委員

はい。違う純度のバッチで古い試験だと異常所見が出て、催奇形性に関してのデータが全く違うというところに関してはあえて触れていないし、このバッチの結論が何もないのです。やった結論が何もないというところに。

○ 上路座長

考察を求めますか。

○ 小泉委員長

無理でしょう。

○ 堀本専門委員

ただ……。

○ 上路座長

もう無理ですか。

○ 小泉委員長

恐らく、この奇形の発生は不純物によるのだという考えがあって、やったのだと思います。

○ 上路座長

そうかもしれませんね。

○ 小泉委員長

これを見ていると、やはり純度の悪いほうの試験に奇形が多く出ているように見えるのです。だから、もう参考資料でいいのではないのでしょうか。

○ 上路座長

はい、わかりました。参考にしてください。

○ 堀本専門委員

ただ、こういうところは、こういうことをきちんと議論したということは、記録として残していただきたいと。

○ 上路座長

はい。ありがとうございます。

それでは、あと最後の発生毒性試験のもう一つ。これは、事務局のほうから説明がありましたね。よろしいですか。

○ 堀本専門委員

はい、それでいいです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それと、56 ページの「催奇形性は認められなかった」。これについては、先ほどの説明のとおりでございます。

それと、57 ページのボックスの中に言葉の使い方について入っていますけれども、これでよろしいですか。

○ 堀本専門委員

これもよくわかりません。余りこういうのを見たことがないというか、ということですよ。訳せば、本当にこういう意味になるのですけれども、用語という意味では。

○ 上路座長

はい。認めるということですか、堀本先生としては。

○ 堀本専門委員

というよりも、明らかに抄録は間違っているのです。

○ 上路座長

わかりました。

それでは、大体これで終わったと。

発生毒性のところ、ほかの先生方はよろしいでしょうか。

それでは、57 ページからの遺伝毒性、お願いします。

○ 横山評価専門官

3 行目からになります。表 68 のとおり試験が実施されておりまして、結果はすべて陰性となっております。

若栗先生から、評価書の修正は特にいただいているのですが、抄録の記載に誤記載などが多いということで、修正が必要という御意見をいただいているところでございます。

すみません。若栗先生から 1 点、57 ページの下のほうの「GLP」は「非 GLP」の間違いと御指摘、ありがとうございます。

以上になります。

○ 上路座長

若栗先生、何か、お願いします。

○ 若栗専門委員

試験自体は、行われた試験ですべて陰性でありまして、原体に遺伝毒性はないものと考えてよいと思います。ただ、抄録のほうはというお話が先ほど上路先生のほうからもありましたけれども、やはりちょっと抄録のほうの数字が明らかにおかしいので、ちょっと

確認していただきたい。しかも、遺伝子突然変異試験のデータなのですが、1993年にこの試験の追記ということで訂正されているのですが、それに当たる表中の数字がおかしいので、ちょっとその辺はもう一度確認していただきたいなということです。

○ 上路座長

確認ということで、お願いします。

それでは、58 ページ以降のその他の試験ということで、事務局のほうで追記してくれた部分です。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

まず、ラットのホルモン産生能に対する影響試験ということで、血中ホルモン濃度の測定が行われました。4 週間混餌投与で検討されておりまして、雌の発情周期についても検討されています。結果といたしましては、アンドロゲン性ステロイドの増加、エストラジオールの減少、LH 及び FSH の増加が見られたことから、エポキシコナゾールによるアロマターゼ阻害作用が示唆されたとされています。

続きまして、59 ページになりまして、7 行目から、*in vitro* で卵巣及び副腎ステロイド、プロラクチンに対する影響試験がラット、ヒト、ブタの細胞で実施されています。いずれの動物種の細胞においても、エポキシコナゾールのアロマターゼ阻害作用が認められたが、その作用には種差が認められ、ヒト顆粒膜細胞はブタ黄体細胞及びラット顆粒膜細胞より感受性が低いとされています。

続きまして、61 ページ、2 行目からですが、こちらも *in vitro* でアロマターゼ活性に対する影響試験がラットとヒトの顆粒膜細胞で実施されています。ラットの顆粒膜細胞の感受性はヒトの顆粒膜細胞と比べて 10 倍～100 倍高いとされています。

15 行目からは、マウスにおける肝酵素誘導能検討試験が混餌投与で実施されておりまして、肝酵素誘導の程度は、雄より雌においてやや強くて、270 ppm 投与群では、肝比重量の増加とシトクロム P450 の誘導、第 1 相酵素及び GST の誘導が認められたとされています。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

事務局のほうから追記していただいたというところですが、まず最初に血中のところ、血中ホルモン濃度、あるいはその次の卵巣及び副腎ステロイド、それとアロマターゼ活性、この辺に関しまして、相磯先生、義澤先生、津田先生、何かコメントなり、お気づきの点はありますか。EFSA から持ってきたということだと思いますので。

○ 義澤専門委員

EFSA のほうでは、これに関連するような変化は、ヒトへの外挿性は乏しいといったことが書かれていたと思いますが、発がん性試験では生殖系とかホルモン関連の臓器にいろいろ変化が出ているのです。抄録を見ますと、ステロイドホルモンのアンバランスが要因

であると、アンバランスと何かごまかしたような記載があるのです。EFSAの資料を見たら、メカニズム試験が実施されていることが分かりました。もっと詳しいメカニズムが推定できるのかなと思って質問させていただいたのですが、結局よくわかりませんね。だから、本来ならば、申請者にその辺の組織学的な変化と性ホルモンの関連はどう考えているのですか、整理してくださいよという質問をすべきかなとは思っていますが、回答がなかなか難しいかなと個人的には思います。相磯先生、津田先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

まず事務局のほうに、私たちが評価書のコメントを返してから短い期間にこれだけのものをまとめられたことについて、ありがとうございました。

今、義澤先生がおっしゃるように、ここは本来だったら、申請者の申請企業の責任として、こういう情報をきっちりまとめて出してもらいたいと、我々はコメントの中に書いていたのですが、これを書くのはどうかと思って削除したり入れたりしたあげく、申請企業の責任でもってという一文は削除したコメントを出しました。やはりこのところはどうしても欲しいですね、そういう対応は。

○ 上路座長

そうですね。そうすると、これは今回は事務局がまとめてくださいましたけれども、抄録の中で本来は、ホルモン産生能とか、そういうものに対する考え方、考察はどのようにあるべきでしょうかというのを入れたほうが良いという……。

○ 堀本専門委員

そうしてもらいたいですね。

○ 上路座長

そうしてもらいたい。

○ 義澤専門委員

データもこれは載っていませんので、この今、事務局がまとめたものも、それは入れてもらったほうが良いのではないかと思います。

○ 上路座長

要求しますか。

○ 義澤専門委員

要りませんか。

○ 上路座長

先生も。

○ 津田専門委員

いや、ちょっと義澤先生、さっき退行性変化の説明をするように言われましたよね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 津田専門委員

そこにこれと関連づけながらそのあたりを書くのはどうですか。

○ 上路座長

単独だけでなく。

○ 津田専門委員

ええ。

○ 義澤専門委員

副腎も含めて内臓系への影響とホルモンの関連を整理してくださいということですね。

○ 上路座長

そうです。これを出してくださるかどうかはわかりませんが。

○ 義澤専門委員

はい。これは生殖試験にかかわってきますよね。膣出血とか、胎児がずっと出ないようになっている。多分同じメカニズムだと思います。だから、これはみんな毒性に共通していることですので、これは申請者には整理していただいたほうがいいのではないかなと思いますが、言い過ぎですかね。

○ 上路座長

でも、農薬のその評価をしていく上で、そこは最低限度、要求してもいい事項ではないのですか。

○ 義澤専門委員

ホルモン値とか、データは押さえていますので、それをあとどのように絡めて考察できるかということだと思います。

○ 上路座長

考察できるか。そうですね。

ということで、事務局のほうから難しいことを申請者のほうへ要求するという一方で、苦しいかもしれませんが、義澤先生が手伝ってくださると。

○ 堀部課長補佐

よろしくお願いいたします。

○ 義澤専門委員

データはそろっていますから、よくやっているほうだと思います。せっかくあるのに。

○ 上路座長

そこまで持っていきけるだけの、何というのですか、意識があるかどうかというか、資質と言ったらいいか。だんだん厳しくなってくる。すみません。ということで、それはすみませんが、コメントというのか、要求事項として出してください。お願いします。

それと、一番最後のマウスの肝酵素誘導能検討試験、これについて、平塚先生、何か。ここは何か、前のほうの体内運命試験とか、そういうところには関係しませんか。

○ 平塚専門参考人

直接関係しないことはないと思いますけれども、例えばグルタチオントランスフェラー

ぜが誘導されるとか、ここで言うと、そういったものが変化していれば、当然代謝系も変わってくるとは思いますが、そういう剤なのかなという程度かなと思えますけれども。

○ 上路座長

わかりました。では、一応こういう形でまとめておいて、それでいいということになりますね。

○ 平塚専門参考人

私はそう思います。

○ 上路座長

はい、わかりました。

相磯先生、どうぞ。

○ 相磯専門委員

海外評価資料の 2 の 242 ページの表、テーブルを見ますと、抄録にはマウスだけをまとめていただいているのですが、一番初めにラットのデータがあるようですね。

○ 義澤専門委員

ありますね。

○ 相磯専門委員

しっかりと NOAEL も出ております。

○ 義澤専門委員

242 ページですか。

○ 上路座長

242 ページ。はい。事務局に聞いたらいいかかわからないのですが、この海外の EFSA のデータというのは、そのまま抄録の中に書き込むということはできるのですか。

○ 堀部課長補佐

これは、申請者が持っているものであれば可能かもしれませんが、海外の資料を御覧いただくと、これはどこのメーカーがなされたものかとかといったことは一切基本的にわからないので、入れろという要求はちょっと難しいとは思いますが、ただ、EFSA でこの海外資料とされている DAR というのは既にもうウェブ上から私たちがダウンロードしてきたものですので、EFSA の DAR の中にこういうデータが公開されているけれども、これは何ですかと、存在について聞いてみるとか、聞き方は工夫しないといけないと思うのですが、聞いてみるということはある程度得ると思えます。ただ、同じところが持っているものかどうかについては私どもでは確認がとれないので、抄録に入れろといった要求はやや勇み足かなという気がいたします。

○ 上路座長

その辺はちょっと調べていただいて、そこまでいけるかどうかというのは判断していただくということにしたいと思います。

ありがとうございます。今まで検討していただきましたけれども、全体を通しまして、まだここが足りない、質問・要求事項としてもっと加えるべきだといったところがありますでしょうか。はい。

○ 平塚専門参考人

抄録について、質問なのですが、植物のところかな、動物か、480M15 という代謝物、O という代謝物が……。

○ 上路座長

ちょっと待ってください。O という代謝物ですか。私もよく見ていないので、すみません。何ページでしょうか。

○ 平塚専門参考人

代謝の 167 と代謝の 173 の代謝経路のところなのですが。

○ 上路座長

167 か。はい。

○ 平塚専門参考人

それで、まず 167 ページの 480 の M15 というのが卵黄と肝臓から同定されたということで、この構造でアラニンがくっついているのです。いわゆる S でくっついていて、システインにアラニン……。

○ 上路座長

抱合体。

○ 平塚専門参考人

というか、この抱合代謝物の構造そのものが、まず最初はこんなものもできるのだなということで、実際にこれは同定されているので間違いはないと思うのですが、それで代謝の 173 ページの図なのですが、代謝経路なのです。ちょっと細かくて恐縮なのですが、代謝 173 です。その動物代謝で見ていくと、グルタチオン抱合体ラットとかマウスで同定されているのですが、これはエポキシコナゾールの 3 置換のオレフィンのエポキシサイドなので、結合するのがクロロフェニルのオキシランつけ根の炭素に特異的に入っているというのはよく理解できるのです。ところが、この代謝物の矢印を見ると、これはなぜかわからないのですが、ジオール体から全部この S の代謝物が書かれているのです。ちょっとそこのところに違和感があったということが一番大きな質問なのです。

○ 上路座長

本当ですね。480 の M5 から M10……。

○ 平塚専門参考人

480M4 からこのように下に全部行っているのです。

○ 上路座長

そこのジオールからですね。ジオールから S が入るといふ、この反応ですね。

○ 平塚専門参考人

はい。動物だと、エポキシコナゾールからエポキシのつけ根に S が入って、そしてその分解物が行くというパスウェイなのですが、ここに限ってはみんなジオールから行っているというのが、そうなのかなということで、ちょっと気がつきましたので……。

○ 上路座長

これは、480M1~2 から M1~5 なのではないですか、その矢印が。

○ 平塚専門参考人

そうなのですね。本来ですと……。

○ 上路座長

だから、480M5 が入ることがおかしいのですよ。ここから M1~5 につながるのがおかしいのではないですか。だから、違う、右側の S の入る……。でも、ジオールから S がどうして入るのだろうか。

○ 平塚専門参考人

ちょっとそこのところは、この矢印についてちょっとラットとか、そちらと違うので。

○ 上路座長

そこのところがちょっとマップの確認を。そうですね。毒性的には問題ないと思いますけれども。

○ 平塚専門参考人

それは全く、はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

ほかに御質問等はございますでしょうか。

なければ、一通り終わったのですけれども、私の判断なので、皆さんから意見をいただきたいのですけれども、かなり毒性の所見の出し方が非常にあいまいですし、検定も、まだこれから検定をしていただくところもあって、完全に終わっていないといった感じがします。そういうことで、申請者に全体をもう一遍見直していただいて、それでもう一遍コメントに対する回答をいただいた上で食品健康影響評価のほうへ移りたいと思っておりますけれども、先生方はいかがでしょう。よろしいでしょうか。

廣瀬先生、よろしいですか。今のような結論の仕方です。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 上路座長

小泉先生、よろしいでしょうか。

○ 小泉委員長

はい。

○ 上路座長

あと、堀本先生、いろいろなところで、また催奇形性のところでいろいろな宿題が残っ

てしまいまして、すみません。よろしく申し上げます。

ということで、私はいつも強引に進めるのですけれども、今日はちょっと無理だという判断をさせていただきました。事務局のほうでここまで評価書をまとめていただいたことに感謝しながら、またこれからもいろいろお世話になります。よろしく願いいたします。

ということなのですけれども、事務局のほうから何か連絡事項等ございましたら、願いいいたします。

○ 横山評価専門官

今のエポキシコナゾールにつきましては、評価書案について今日いただいた御意見を踏まえて修正させていただくのと、要求事項についても取りまとめさせていただいて、御確認いただきたいと思えます。よろしく願いいたします。

○ 上路座長

以上をもちまして終わりなのですけれども、今後の開催日程等、よろしく申し上げます。

○ 堀部課長補佐

今後の開催日程でございます。本部会につきましては、次回は 7 月 3 日の火曜日でございます。近々、次の評価書案をお送りいたしますので……。

○ 義澤専門委員

次の評価書案と抄録はいつごろ送付していただけますか。個人的には 6 月 21 日までに送っていただければ助かります。それ以降なら、アメリカ出張のためチェックできません。

○ 堀部課長補佐

6 月 21 日より前にお届けするようにいたします。現状としては、もう今、事務局の中のチェックが半分ちょっと終わっているところまで来ているので、もう少しで、来週詰めてお送りできると思えますので……。

○ 上路座長

1 回目の評価ですか。

○ 堀部課長補佐

はい、初めて御覧いただく剤です。

○ 上路座長

わかりました。楽しみにしております。

○ 堀部課長補佐

よろしく申し上げます。

それから、次回幹事会でございますが、7 月 24 日火曜日。こちらは少し日が飛んで恐縮です。7 月 24 日、こちら火曜日でございます。幹事会メンバーの先生方、どうぞよろしく願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 上路座長

ほかに何かございますでしょうか。なければ、今日はこれで終わらせていただきます。

ありがとうございました。