

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第一部会 第32回会合議事録

1. 日時 平成25年11月12日（火） 14：30～17：00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（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、福井専門委員、
堀本専門委員、義澤専門委員、若栗専門委員

(専門参考人)

林専門参考人、平塚専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員、三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、磯部評価第一課長、堀部課長補佐、横山課長補佐、鈴木技術参与、
南係長、木村専門職、齋藤係長、大田係員

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2-1 エポキシコナゾール農薬評価書（案）（非公表）

資料2-2 トリアゾール共通代謝物

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただ今から第32回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方8名に御出席いただいております。また、専門参考人として、林先生、平塚先生にも御出席いただいております。食品安全委員会か

らは3名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

○ 上路座長

それでは、議事に入りたいと思います。本日の議題はエポキシコナゾールの食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料の確認をお願いします。

○ 横山課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として農薬専門調査会での審議状況一覧、資料2-1としてエポキシコナゾール農薬評価書(案)、資料2-2としまして、エポキシコナゾール、トリアゾール系の化合物ということで、トリアゾール共通代謝物の評価書を参考資料として御用意しております。資料3として論点整理ペーパー。

また、今日、机上配付資料1といたしまして、トリアゾール系の殺菌剤の、医薬品のトリアゾール系の化合物に対する交差耐性についての可能性についての報告を山添先生から先ほどいただきまして、急遽、机上に配布させていただいたところでございます。

資料は以上になります。御不足等ございましたら、事務局まで随時お申しつけいただければと思います。

○ 上路座長

よろしいですか、ここまで。

それでは、続きまして事務局のほうから、専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告をお願いします。

○ 横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告させていただきます。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

○ 上路座長

提出いただいた確認書については相違ないと思いますけれども、よろしいでしょうね。

それでは、エポキシコナゾールの食品健康影響評価について始めたいと思います。

これまでの経緯も含めまして、事務局のほうから御説明願います。お願いします。

○ 大田係員

それでは、資料2-1を用いて説明させていただきます。

まず、4ページを御覧ください。これまでの経緯についてですが、こちらの剤、ポジテ

イブリストの残留基準の見直し及びインポートトレランス設定の要請がございまして、昨年の6月に本部会で1回目の御審議をいただきました。第1回目の審議においては、ADIは決定されませんでした。先生方から多くの確認事項をいただいたということと、あと、本剤の抄録、病理所見の発現頻度について統計処理が行われていなかった部分がございますので、その結果を待って第2回目の審議を行い、そこで食品健康影響評価について審議を行いましょうという御審議をいただいていたところです。その回答が先般返ってきてまいりまして、本日、第2回目の審議をいただくという経緯になっております。

8ページを御覧ください。こちらに構造式が示してありますとおり、トリアゾール系の殺菌剤でございます。トリアゾール系の殺菌剤については、トリアゾール系の農薬で共通で認められる「トリアゾール共通代謝物」という資料を資料2-2のとおり取りまとめているので、こちらも適時参照いただきながら御審議進めていただければと思います。

9ページ、御覧ください。こちらから動物体内運命試験になります。動物体内運命試験、要求事項を出されている試験が幾つかございますので、順番に説明させていただきます。

10ページ、御覧ください。

こちら、ラットの吸収の試験の単回経口投与の血中濃度推移についてなのですが、こちらの試験、平塚先生、義澤先生、相磯先生から要求事項をいただいております。内容としましては、血液中の放射能濃度が血漿中濃度より高くなっていることについて、抄録ではエポキシコナゾールと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いうふうにされておりましたが、エポキシコナゾールとどのような代謝物が血液のどの細胞に結合するのか、考察することというような要求事項が出されておりました。

その回答としまして、親化合物とどのような代謝物が血液のどの細胞に結合しているかに関する試験は実施されていないので不明というふうなコメントがまず返ってまいりまして、さらに、以降は推測になるのですけれども、アゾール系化合物はヘム鉄と相互作用することが知られているということがありまして、さらに、エポキシコナゾールは赤血球に含まれているヘモグロビン中のヘムに対して多少の結合性を示す可能性があると言われており、高用量のエポキシコナゾールで反復投与が行われたラットでは貧血の兆候も観察されているというふうなことが書かれていることから、ヘモグロビン中のヘムとの結合により、部分的に説明できる可能性があるという回答が返っております。

これについて、平塚先生から「回答を了承します。」というふうなコメントをいただいておりますが、本日、親委員へのレクを行っているときに指摘がございまして、こちら、ヘモグロビン中のヘムとの結合ではなくて、アポタンパクのチオール基との結合ではないのかというふうな御意見もいただいております。このことについて御確認をいただけたらと思います。

続きまして下、a-2の血中濃度推移（反復混餌投与）についてです。

こちら、11ページに追加資料要求が示されております。こちら、平塚先生、義澤先生、

相磯先生からいただいていた要求ですが、「血漿及び血液中の放射能濃度の性差の理由について考察すること。」とあります。

こちら、回答として、ラットの肝臓における薬物代謝の性差は十分確立された現象であると。通常、雄は代謝能が雌よりも高いというふうに説明されております。さらに、代謝物同定のために実施されているラットの代謝の試験からも、胆汁への排泄は雄のほうが高いとされており、以上の理由により、肝臓における代謝能と胆汁中の排泄率とも、雌よりも雄のほうが高いと考えられるとの回答が返ってまいりました。

これについても、平塚先生からは「回答を了承します。」とのコメントをいただいております。

続きまして 12 ページ、b の吸収率についてです。

まず、こちら、事務局のほうで本文中修正を行っておりますが、こちらは、低用量群の排泄率が投与 24 時間後までしか計測されていないことがわかりましたので、投与後 48 時間の体内吸収率というふうに書いてありますが、「少なくとも」という文言を入れることで、抄録とつじつまが合うよう、事務局のほうで記載を整備させていただいております。

さらに 8 行目から、ボックスなのですけれども、こちら、平塚先生からの要求事項です。AUC の値は雌のほうが雄よりも高いにもかかわらず、吸収率のほうは雄が高い理由について考察することとございました。

こちらの回答は、胆汁中の排泄試験では、雌のと殺時の消化管中に多量の放射能が残存しており、消化管からの吸収の遅延が考えられた。それに伴い胆汁中への排泄が遅延して、胆汁中排泄試験から算出される吸収率が雌で低く雄で高くなったものと考えられるとの回答がなされております。さらに、雌ラットは雄ラットよりも手術の影響を受けやすいということから、その手術ストレスのために消化管の蠕動運動が減少し、雌の胆汁排泄量が実際よりも低く推定されたのではないかと考察されております。さらに、胆汁排泄試験の高用量群では、消化管の放射標識含有量が雌雄で同等であり、胆汁からの回収率が雄よりも雌で低かったのは、雌のほうがカーカスからの回収率が高かったということで説明ができるのではないかと。このことは、雌の代謝能が雄よりも低いということと対応しているのではないかと説明がありました。

このことについても、平塚先生からは「回答を了承します。」とコメントをいただいております。

その下、②の分布の試験についても要求事項出ております。13 ページを御覧ください。

本文中の 5 行目に「二次反動的な動態を示して」というような記載がございまして、これについて津田先生からコメントいただいております。内容としましては、この「二次反動的な動態」とはどのようなことなのか説明することとございました。

こちら、申請者からの回答をそのまま説明させていただきますと、本試験において低用量反復経口投与の場合、明確な一次反応動態を示していなかったため二次反応動態を用いて半減期の計算を試みたと、その反応式は適したものであるという説明がありました。

ここなのですけれども、この「二次反応的な動態を示して」というのは比較的速やかに減衰したということであらわしているのではないかという御意見を、午前中の親委員の先生方のレクのとときに御意見いただいております。こちら、「二次反応的な動態を示して」という部分について、「その後は脾臓を除き比較的速やかに減衰した」というふうな修正にすれば、文意も変わらないのではないかという御示唆をいただいているところです。こちらについて、御確認いただければと思います。

次、14 ページの 5 行目、③の代謝の試験になります。

まず、こちらは 15 ページ御覧いただきますと、網かけしてございます。こちら、抄録が修正されたのですけれども、その際に代謝物の略号が再度整理されましたので、それに基づいて事務局で修正したものでございます。

要求事項については 16 ページからございます。

2 行目のボックスなのですけれども、こちら、平塚先生から、代謝物の構造の記載について確認してくださいと要求出されておりました。こちら、申請者から回答が出されておりました。平塚先生からは「回答を了承します。」とコメントいただいております。

続いて、下のボックスなのですけれども、グルタチオン抱合体の記述が不統一であるため「-SG」に統一することとして、平塚先生、山崎先生からコメントをいただいております。これについても、先生からの御指摘のとおり、グルタチオン抱合体は「-SG」、システイン抱合体については「-Cys」というふうに記載が統一されており、平塚先生からは了解しましたとコメントをいただいております。

17 ページ、お願いいたします。さらに要求事項ございまして、こちらは山崎先生からなのですけれども、グルタチオン抱合体についての代謝経路の確認をお願いしますということでした。こちらについても申請者から回答が出されており、先生には御確認いただいております。

続きまして 17 ページ、④の排泄の試験です。こちらは、特段要求事項はありませんでしたが、抄録の修正に伴い、18 ページの本文中と表中に事務局で修正を行っております。

さらに 20 ページ、(3) のヤギの②の試験がございしますが、こちらのほうも代謝物の整理等が行われましたので、再提出された抄録の記載に従いまして、事務局で記載を整備させていただいております。また、このヤギの試験の中で、代謝物の同定がされておりました。腎臓では BB、肝臓では CC、BB といったものが 10%TRR を超えて検出されております。これらは後ほど暴露評価対象物質を御検討いただく際に重要な情報となりますので、御紹介させていただきます。

続いて 22 ページ、(4) のニワトリの試験でございます。

こちら、要求事項が出されておりました。24 ページ 7 行目のボックスになります。こちら、平塚先生からの要求事項になりまして、産卵鶏の推定代謝経路、ラットにおける代謝経路、こちらに若干齟齬がございましたので、代謝マップを確認することと要求をいただいております。こちらについて申請者からニワトリとラットの代謝経路について修正

されたものが提出されております。これについて、平塚先生から了承いたしますというコメントをいただいております。

さらに、ニワトリについても、この試験で代謝物の同定が行われておりまして、23 ページの表 16、御覧ください。こちら、ニワトリの筋肉と皮膚において代謝物 G というものが 10%TRR を超えて検出されております。こちらについても、ラットでは検出されていない代謝物となりますので、後ほど暴露評価対象物質の御検討の際には御参照いただく情報となります。

動物代謝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。

少し前に戻っていただきまして、10 ページのボックスの中で、回答の概要の一番最後のところの「ヘモグロビン中のヘムとの結合」の部分が、回答は「ヘムとの結合」と来たのですが、親委員の先生からは、ちょっと違うのではなかろうか、アポタンパクのチオール部分との結合ではないかというような御説明があったようです。

ここは、平塚先生、どう思われますか。

○ 平塚専門参考人

全く御指摘のとおりでして、私はこれ、了承しますと言った一番の根拠は、上から 4、5、6 行に書かれて、この剤についてこれ以上検討されていないということで、その結合位置とか結合タンパク能、例えば特定するアミノ酸というところまで、もうこれ以上質問してもしょうがないなど。親委員の先生がおっしゃられたように、チオールによる結合というのは最も可能性が高い。まさにアポタンパク質と結合している可能性が高いのではないかなというふうに私も思います。ありがとうございました。

○ 上路座長

ということで、申請者のほうへ何かコンタクトする場合に、そのような意見があったということをお伝えいただければというふうに思います。それでよろしいですね。

あとは、平塚先生のほうから回答を了承しましたというお答えが出てきています。

13 ページのところのボックスですけれども、二次反応的な動態を示すというところ、これがわかりにくいのではないかとということで、津田先生のほうからコメントが出ていました。先ほど大田さんのほうから説明がありましたけれども、「二次反応的な動態」ということをもう少しわかりやすくということで説明がありましたが、5 行目のところ、「その後は脾臓を除いて比較的速やかに減衰した」という言葉に置きかえればいいのではないかと御提案でしたけれども、津田先生、いかがでしょう。

○ 津田専門委員

用語だけの問題ですが、 $dC/dt = -kC$ のゼロ乗になったのはゼロ次ですよ。C の 1 乗が一次ですよ。その足したものがいわゆる二相性の変化です。二次は C の 2 乗を意味するので、これではないと思います。ここは、ほかはすごく速く動いたので一相性に見

えたのだけれども、二相性という意味ではないかという意味で聞いたのです。だから、さっき出た「比較的速やかに」というのは、二相性を言いかえた言葉でしょう。ですから、二相性と言えれば別に不思議はないと僕は思って聞いたのですけれども。

○ 山添委員

代謝のところの 28 ページを見てください。

先ほどヘモグロビンの話が出ましたよね。ヘモグロビンに多分チオールで結合しているだろうと思うのです。したがって、脾臓のところは血液がたまっているので放射能も同じ消失を示して、結局、ヘモグロビンのタンパクの TK と同じ速度で消失をしていくので、脾臓だけが遅いのだろうと思うのです。

それで、ほかの臓器はどうかというと、そここのところの下の方の図に肝臓とか腎臓と書いてあるように、これを正規の分布で一つの B 相 1 個で対数目盛りにしたらいくかどうかは、ちょっとこの図からは判定できないのですけれども、そう見てもいいのですけれども、恐らくはそうではなくて複数のラインで、恐らく片対数グラフで出てくるのだろうと思うのです。

ですから、こここのところは、二次であるとか一次であるとかというより、脾臓の部分とほかの部分では臓器間で臓器からの消失に大きな差があるよと言ったほうが、毒性学的には意味のあることではないかと。

○ 上路座長

だから、脾臓以外は非常に速やかに減るので、脾臓だけ別ですよということを言いたいと。それでよろしいのですね。

○ 津田専門委員

同じことですが、そのほうが具体的だから。

○ 上路座長

はい。では、先ほど御提案のようにしてください。お願いします。

あとは、平塚先生のほうからコメントが出ていましたけれども、「回答を了承します。」ということでした。これ以外のところで、平塚先生、何かお気づきの点、あるいはまだ残っているところがありますでしょうか。

○ 平塚専門参考人

いや、特に私のほうからはありません。

○ 上路座長

そうですか。ありがとうございます。

それでは、動物代謝のほう、よろしいですか、ほかに。

では、次に植物のほうをお願いします。

○ 大田係員

それでは、24 ページから植物体内運命試験、御説明させていただきます。

まず、(1) コーヒーなのですけれども、こちらの試験、上路先生から追加資料要求事

項が出されておりました。内容といたしましては、抄録中に、土壌中でエポキシコナゾールが加水分解によりフリーの極性物質トリアゾールとなって、これがコーヒーに直接吸収され、との記載があるが、この考察の根拠を示してくださいという要求事項でした。これについて申請者からは、このことを明確に示すデータはないという回答が出されておりました。第1回目の審議のときに、この記載について明確なデータがないのであれば、評価書中に記載する必要はないのではないかというふうな御議論もありましたので、こちら、当該記載を本文中から削除させていただいております。これについて上路先生に御確認いただいているところです。

さらに、このコーヒーの試験におきまして、26 ページの表 19、御覧ください。代謝物の同定もされておきまして、右下のほうなのですけれども、豆から代謝物 Dd というものが 19%TRR 検出されております。こちら、トリアゾールアラニンでございまして、ラットから検出されていない代謝物となります。ですので、後ほど暴露評価対象物質を御検討いただく際の重要な情報の一つになっております。

続きまして 27 ページ、御覧ください。4 行目、(3) 小麦②の試験なのですけれども、こちらについても上路先生から要求事項が出ておりました。こちらについては、抄録中に記載されている分析値の抄録内での不一致であるとか、分析されている数値が記載されていないというふうな不備がございましたので、これらについて申請者に確認いただいたところです。こちらについては、回答を踏まえて、評価書中、修正させていただいております。

29 ページを御覧ください。5 行目から (5) てんさいの試験でございます。こちらの試験についても追加資料要求が出されておりました。こちらの追加資料要求も先ほどと同様で、抄録内での数値の不一致であるとか分析値の記載がなされていないということで、申請者のほうからは、記載の確認を行って、実施されている分析値については、追記をしていただいているところです。その回答を踏まえて、評価書は事務局で修正しております。

植物代謝については、要求事項は以上になります。

環境、残留については、特段コメントはいただいております。

植物代謝、環境関係、以上となります。

○ 上路座長

植物代謝につきましては、要求事項に対して回答いただきましたし、それに倣って事務局のほうで整理をしていただきました。私としては、これで了承したいと思います。

ほかの先生方で、植物代謝あるいは環境のところ、何かお気づきの点がございましたら。よろしいでしょうか。

それでは、ここまでで、あと、35 ページの作物と畜産動物。この残留のところは後から説明されるのですか。そこも含めて？

○ 大田係員

はい、こちら、残留については、最後の食品健康影響評価のところ、御説明させていた

だければと。

○ 上路座長

わかりました。

○ 大田係員

審議済みでもございますので。大変失礼しました。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、37 ページのところから入ってください。

○ 大田係員

37 ページから、薬理試験、あと急性毒性試験ございますが、こちら、審議済みで、特段コメントをいただいております。

38 ページ 21 行目から、亜急性毒性試験でございます。

こちら、説明させていただく前に、これ以降の毒性所見の表なのですけれども、冒頭御説明差し上げたとおり、病理所見の発生頻度について統計処理が当初行われておりませんでしたので、するよという指示を出しておりました。今般、統計処理がなされた抄録が提出されておりますので、その抄録の統計処理結果の記載に基づいて、全体の所見の表を事務局で整理させていただいております。

それでは、要求事項について説明させていただきます。

39 ページ、御覧ください。14 行目の (2) 90 日間のラット②の試験でございます。

こちら、要求事項が 41 ページの一番上のボックスに示されております。こちら、義澤先生、相磯先生からいただいている要求事項で、2,000 ppm 投与群の雌に見られた副腎皮質の退行性変化とはどのような変化なのか、説明しなさいというふうなものでした。

こちらについて回答といたしまして、退行性変化とは、副腎皮質の細胞質内に脂肪滴が貯蔵された脂肪変性の状態を指しており、報告書にもそのようなことが記載されていると。抄録の記載も報告書の記載に基づいて「退行性変化（脂肪変性）」というふうに修正しており、事務局としましても、こちらの回答を踏まえて修正を行おうかと思い、戻っていただいて 40 ページの 7 行目、それに関連する所見について、先生方に事前に問いかけをさせていただいております。

こちら、【事務局より】としまして、1,500 ppm 以上投与群の雌の所見、これも副腎皮質なのですけれども、こちらは「副腎皮質び慢性脂肪沈着」について、第 1 回目の審議のときに「び慢性」という文言を削除した修正案をいただいていたのですけれども、この脂肪沈着の内訳は下記の表のようになっておまして、雌ではまず全群で副腎皮質の脂肪沈着が見られております。さらに、低用量では大部分が帯状であるのに対して、1,500 ppm 以上の高用量ではび慢性の脂肪沈着が多くなっておりますので、この点について、先ほどの回答とあわせて御確認をお願いするというふうに、事前に確認をお願いしていたところです。

これに対して、相磯先生、義澤先生からコメントをいただいております。1,500 ppm の脂肪沈着（帯状、び漫性）と 2,000 ppm の退行性変化というのは、病変の進行過程を異なる用語で示した一連の変化であると判断しました。そこで、表 39 の雌の副腎に見られた病理組織変化を「1,500 ppm 以上の副腎皮質脂肪沈着」といった所見でまとめていただいているところです。

さらに、これに関連しまして、1 点御確認いただきたい点がございます。表 39 の右上、雌の 2,000 ppm の所見を御覧いただければと思うのですが、「副腎比重量減少」という所見がございます。こちらについて、当初、副腎退行性変化という所見が同じ用量で認められていたため、比重量のみですが、減少といった所見をとっておりました。本来であれば副腎比重量減少だけではとっていないものでもございますし、今回「脂肪沈着」といった用語でまとめていただいておりますので、「脂肪沈着」と「副腎比重量減少」といった所見について御確認をいただければと思います。

続きまして 41 ページ、(3) の 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①でございます。

こちら、まず、事務局から確認をお願いしている事項が 42 ページの 5 行目のボックスでございます。「小葉周辺性肝細胞脂肪化」についてですね。脂肪化を肥大という修正案をいただいておりますが、報告書の原文を当たりますと、「fatty change、peri.」というふうになっております。このため、用語について、念のため御確認をお願いしたいということで、事前にお尋ねさせていただいております。

こちらについて、相磯先生、義澤先生からお返事いただいております。「脂肪化」でもよいのですが、先ほどのラット②の試験で「脂肪沈着」という用語が使用されているので、「小葉周辺性脂肪沈着」ということで所見の名前を統一しましたとコメントをいただいております。これを踏まえて、事務局で表を修正しております。

さらに、要求事項について、6 行目のボックスからでございます。500 ppm の雄と 1,000 ppm の雌で認められた肝細胞の好酸性変性なのですが、これがどのような変化であったか、具体的に説明することというものでございます。こちら、少なくとも壊死変性でないことを確認する必要があるとの議論がありまして、要求が出されたものです。

次ページになるのですが、申請者からの回答は、肝細胞の単細胞壊死を伴う好酸性変性であるというふうな説明がございました。こちら、崩壊しつつある細胞の連続的な過程を反映していることが報告書に記載されていたため、申請者としましては、抄録の該当箇所を「肝細胞単細胞性壊死を伴う好酸性変性」と修正されておりました。事務局では、それを踏まえて表を修正しております。また、相磯先生、義澤先生からも、この好酸性変性が細胞質の好酸性変化から肝細胞壊死に至る一連の過程が含まれていることを了解しましたとのコメントをいただいております。

亜急性の試験については、以降の試験は全て審議済みで、特段のコメントはいただいております。

亜急性試験については以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

38 ページの 10 番の亜急性毒性試験のところからです。

39 ページの (2) の参考資料ですけれども、ここについて、表 39 のところで「副腎皮質退行性変化」、それをまとめて消して、「副腎皮質脂肪沈着」という形にさせていただいたということなのですから、これに伴って雌の 2,000 の「副腎比重量減少」、こことの関係をどう考えるのかということでコメントをいただきたいと思います。これを「副腎比重量減少」ということで残しておいてもいいのかということでございます。

お願いします、相磯先生。

○ 相磯専門委員

これは、40 ページの【事務局より】のボックスの中に所見が、脂肪沈着、び漫性の脂肪沈着、zonal、帯状の脂肪沈着という 3 つの変化が出ています。そこで、今、事務局から説明ありましたように、低用量群では帯状の、zonal な脂肪沈着が見られて、それから、1,500 ppm 以上でび漫性の脂肪沈着になってきて、それから、次のページになりますけれども、41 ページで要求事項の 8 として出していました退行性変性が 2,000 ppm 群の雌で出てきて、細胞質の中で核が押しやられて偏在する所見や、細胞に壊死だとか萎縮に至るような強い退行性変性が出てきます。したがって、脂肪沈着の程度が 2,000 ppm に向かって進んでいるというふうに理解したほうが良いと考えます。それぞれ違う所見がそれぞれ別の原因で起きたというよりも、一連のものという理解で、2,000 ppm では細胞が死んでいるものもかなり出ていると考えます。その中での比重量減少というものも理解できるのではないかと思います。

このまま残してもいいと思います。

○ 上路座長

比重量だけで残してもいいということなのでしょう。

○ 横山課長補佐

すみません、大田も説明したと思うのですけれども、病理、どういうものが認められているか確認した上で、例えば増えているか、減っているか、本来どっちに動くべきものなのかというのを、病理の出方を確認した上で、もう一回確認していただくということになっていました。

また、重量ですけれども、抄録の毒性の 34 ページに少しデータがございまして、こちら、御確認いただきながら御判断いただいたほうがよろしいかと思うのですけれども、毒性 34 ページですと、雄のほうは 500 ppm から重量、比重量の両方ともほとんど用量の相関が見られない状態で、500 ppm から最高用量まで下がっております。一方、雌のほうでは、最高用量で比重量だけ下がっているということで、このような数字も御覧いただきながら、とるべきかどうかというところ、御確認いただければと思います。

○ 義澤専門委員

医薬品でしか経験ないので、副腎皮質に脂肪がたまる薬剤は多くあります。アロマトラーゼ阻害剤もそうですし、エストロゲン合成に影響を及ぼすような薬剤もそうです。副腎皮質に脂肪がたまっていて、バルーニングという風船みたいに細胞が腫脹し、やがて細胞は死んでいく場合があります。そのような場合でも重量は大きいままのほうが多いと思います。

雄の副腎重量は逆に減少していますし、副腎皮質に病理組織学的に変化がないという事実も考えたときに、この 2,000 ppm の雌の副腎の重量は取り上げなくてもいいのではないかと考えました。

○ 三森委員

皮質に脂肪が蓄積してくる変化ですが、この農薬はアロマトラーゼ阻害作用を有しているわけです。同じような作用と思うのです。膨張してくることは事実と思うのです。

もし、雌の 2,000 でとるのであれば、雄のほうは 500 からとらなければいけなくなります。ですから、とらなくてよろしいのではないのでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そうしますと、2,000 のところは雌のほうの所見がなくなって、1,500 で「副腎皮質脂肪沈着」という修正された形で残りますけれども、それでよろしいのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生、1 つだけ教えてください。副腎の脂肪沈着なのですけれども、び漫性と帯状、それはやはりび漫性のほうが症状としては重いものという理解をすればいいのですか。

○ 義澤専門委員

副腎というのは、正常でも脂質がたまっています。正常の程度を超えた場合に、所見をとるか、とらないかというのを判断します。初期の変化としては、副腎皮質に帯状に、多くはくさび状に脂肪が増えた領域が明らかになってきます。それがどんどんひどくなると全域にわたって脂肪沈着が起こるわけです。だから、その程度が強くなるとび漫性になるという理解でいいと思います。

○ 堀部課長補佐

なぜそのような質問をさせていただいたかというのと、今、毒-34 があいていると思うので、2 ページめくっていただき、毒-36 を御覧いただきたいと思うのですけれども、脂肪沈着の部位ではなくて程度だけ見ると、1,000 ppm と 1,500 ppm でグレーディングがひっくり返っているように見えるのですね。

○ 義澤専門委員

毒-30 ページですか。

○ 堀部課長補佐

36 ページです。グレード、数字が大きくなるほど、当然重篤なものを示しているのですが、1,000 ppm のほうが、グレードの 2 が 2 に対してグレード 3 が 8 例と。1,500 に

なると、グレード 2 が 5 例、グレード 3 が 5 例ということになっていて、単純に、部位を度外視したグレーディングだけだと 1,000 と 1,500 の間に線が引けない。むしろ個人的には、1,500 と 2,000 の間で線が引けるのかなとも見えたりもするものですから、そのことと脂肪沈着の部位との関係から、どこで線を引くべきなのかということについて、念のために御確認いただいたほうがいいかなと。参考資料なので、ここで時間かけてもというのはわかっているのですけれども、ちょっと御検討いただいたほうがいいかなと思いましたので。

○ 義澤専門委員

これは両方の所見を加味すべきだと思います。グレーディングだけでなく、この脂肪沈着の部位、両方加味して 1,500 ppm から影響と考えるべきだろうと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうしますと、そこまでは、参考資料になりますけれども、2のところは一応終わったと。

その次の 41 ページのほうの追加資料要求の Maus ですけれども、表 41 のところ、これは用語の統一ですね。「脂肪沈着」と「単細胞性壊死」というところ、これはこれでいいですね。

あとは、Maus、イヌ、ラット、ここ、全部コメントございませぬけれども、よろしいでしょうか。

次に慢性毒性のほうをお願いします。

○ 大田係員

46 ページ、お願いいたします。ここから慢性毒性及び発がん性の試験でございます。

要求事項出ておりますのが、47 ページの 23 行目、(3) 2 年間慢性毒性試験のラットでございます。

こちら、まず 48 ページ、御覧ください。下のボックスに事務局から、御確認をお願いしますということで、記載をさせていただいております。こちら、第 1 回目の審議のときに、ラットの雄で認められたコレステロールの低下に関する抄録の記載について、抄録中では「統計学的に有意な低下は本試験における対照群の値が異常に高いことによるもので、生物学的正常範囲内であったことから、検体投与による影響ではない」というふうに書かれていたのですけれども、この記載内容に誤りがないのだろうかというふうな御議論がございました。それを受けまして、事務局のほうで報告書の表を確認しております。49 ページを御覧ください。こちら、雄のコレステロールの値の表を掲載しております、これを御確認くださいということで、事前に先生方にコメントをお願いしていたところで

これについて、相磯先生、義澤先生からお返事いただいております、抄録の記載を確

認しましたと。投与群に認められたコレステロールの低値は、対照群が高い値であったことによる変化だけではないという御意見がありました。さらに、投与後の 92 日と 183 日で用量相関性が見られていないこと、投与後 725 日においても統計学的な有意差と用量相関性が見られていないということを勘案していただきまして、コレステロールの低値を検体投与の影響とする明確なエビデンスはないというコメントをいただいているところです。

以降、5 つのボックスございます。こちらの要求事項、用語の確認等になりますが、簡単に説明させていただきます。

1 行目、要求事項 10-①、相磯先生、義澤先生からですが、1,500 ppm 群の雌の副腎皮質に限局性あるいは多病巣性細胞肥大というふうな記載がありました。当時の抄録中の表にはそれに相当する変化が認められていないので確認することとされておりました。こちら、回答といたしましては、「限局性あるいは多病巣性」という細胞肥大は全て「細胞肥大」というふうな所見でまとめたいたとの回答がございました。ですので今回、抄録、修正されたものが提出されておりますが、該当部分については「副腎皮質の細胞肥大」とまとめて修正されているところです。

続きまして下のボックス、「子宮及び頸管」というふうな記載が抄録にございましたが、「頸管」という用語は使われていないので、子宮各部を示すならば「子宮体部/子宮頸部」というふうなことになる。なので、確認の上、必要に応じて修正してくださいというふうな要求事項が相磯先生、義澤先生から出されておりました。申請者からの回答といたしましては、「頸管」については、ラット、マウスで使われていない用語であるため、「子宮頸部」と修正されております。「子宮体部」という用語につきましては、報告書本文の表現に従って、「子宮」の記載のままとしてあるとの回答が返ってまいりました。

続いて 50 ページ、要求事項の 10-③、こちら相磯先生、義澤先生からです。卵巣の莢膜・顆粒膜細胞腫の表では 1,500 ppm 群の悪性腫瘍が 3 例というふうに記載されているが、抄録のほかのページでは悪性腫瘍は 1 例のみとされているので、確認することとされておりました。回答といたしまして、1,500 ppm 群の 3 例とは、正しくは悪性と良性の発生頻度を合計して 3 例ということでありましたので、そういったことがわかるように、表の該当部分を修正してありますとの回答が返ってきております。

続いて 10-④、相磯先生、義澤先生からですが、胸腺に見られた胸腺腫の 2 例は悪性腫瘍に分類されたという抄録の記載ですが、こちらについて、投与群にみられた胸腺腫 7 例のうちの 2 例は悪性腫瘍に分類された、ではないのかということで、確認することと要求事項が出されておりました。こちらの回答については、申請者としましては、試験で観察された全ての胸腺腫のうちの 2 例が悪性腫瘍であったことを示す記載としたいということでしたので、結果といたしまして、観察された胸腺腫 10 例のうちの 2 例は悪性腫瘍に分類された、との文言に修正されております。

最後、10-⑤なのですが、こちら、相磯先生、義澤先生から、「莢膜・顆粒膜細胞腫」と

いうふうな用語がございますが、これは「顆粒膜莢膜細胞腫」が適切ではないかというふうな要求事項を出しておりました、申請者からも、そのとおりですとのことで、「顆粒膜莢膜細胞腫」と修正されました。

こちらの試験については以上になります。

続いて、50 ページ 4 行目から、(2) 2 年間のラットの発がん性試験でございます。

要求事項、52 ページを御覧ください。一番上のボックス、要求事項 11-①とございます。こちら、津田先生、相磯先生、義澤先生からのコメントでございます。51 ページの表 58 を御覧いただければと思います。こちら、雄の副腎皮質と雌の卵巣の腫瘍の発生頻度について Fisher 検定を実施することという要求事項を出しておりました。

これは、第 1 回目の審議のときには、こちら、 χ 二乗検定が行われて副腎の雌の腺腫で有意差がついていたのですけれども、Fisher 検定のほうがより正確な結果が出るという御議論がございまして、改めて Fisher 検定を行っております。その結果、雌の最高用量で認められていた副腎皮質の腺腫の有意差が消えてしましまして、一方で、卵巣の顆粒膜莢膜細胞腫の 750 ppm と 1,500 ppm のところで有意差が新たについたという結果になっております。

この結果を受けまして、【事務局より】としてありますが、副腎皮質腺腫の発生頻度に有意差がありませんが、検体投与の影響としてよいかどうか、御検討くださいと事前に投げさせていただいております。

これに対して、相磯先生、義澤先生から、検体投与の影響と判断しますとコメントをいただいております。理由としましては、雌の 1,500 ppm では副腎皮質に癌の発生が 2 例見られていることから、腺腫だけの検定で有意差が出ていなくても、投与の影響と判断しますといただいております。さらに、ラットの 2 年間の慢毒の試験でも、雌の 1,500 ppm で副腎皮質の肥大が認められていることから、影響と判断することが支持できるというふうなコメントをいただいております。

事務局といたしましては、いただいたコメントを受けて、51 ページの本文中、修正させていただきます。

さらに要求事項ございまして、真ん中のボックス、11-②、相磯先生、義澤先生から、こちら、「卵胞膜顆粒膜細胞腫」について、「顆粒膜莢膜細胞腫」が適切ではないかとありまして、申請者のほうからはそのように修正されておりますので、この回答を踏まえて、事務局でも表中修正させていただいております。

さらに、3 つ目のボックスです。11-③、相磯先生、義澤先生からいただいております。こちら、第 1 回目の審議のときに、評価書で参照している EFSA の評価書の中でメカニズム試験が実施されているようですが、本剤の性ホルモンに対する影響というのと、提出されている抄録に載っている試験、発がん性試験や生殖発生毒性で観察された毒性影響との関連性をきちんと原本を提出して考察・整理してくださいということで、申請者に対して要求事項が出されておりました。

これに対して、報告書 3 報が出されております。内容の要約といたしましては、本剤には雌性ステロイドホルモンの生合成において重要な役割を果たすアロマターゼに対する阻害作用があるというふうにされております。ラットの発がん性試験で認められた卵巣の腫瘍であるとか、生殖発生毒性試験で認められた性周期遅延などは、本剤の性ホルモンに対する影響に起因するものであると考察されております。これらの毒性所見にはいずれも閾値が存在し、無毒性量設定によって安全性が確保されていると。さらに、本剤のアロマターゼ阻害の作用には種差が認められ、ヒト細胞が最も感受性が低いということを考慮すると、ヒトの健康影響に対する懸念は極めて低いものと考えられるとされておりました。

こちらについては、第 1 回の審議のときに、EFSA の評価書の内容は、既に 64 ページ以降のその他試験として記載させていただいております。こちら、原報の提出というのは、確認のため提出を求めたものだというふうにつけ加えさせていただいております。

これに対して、相磯先生、義澤先生からコメントいただいております。まず、原報の提出を求めた経緯は了解しました。さらに、今回の申請者からの回答に対して、「ヒト健康影響に対する懸念も極めて低いものと考えられる」というのはオーバースペキュレーションで、「極めて」という文言は適切ではないとのコメントをいただいております。

続いて、下から 2 行目、(5) のマウスの 18 カ月間発がん性試験でございます。こちら、現在の評価書案の ADI 設定根拠となっている試験でございます。

まず、要求事項について説明させていただきます。54 ページの下のボックスを御覧ください。こちら、アミロイドーシスについての要求事項になります。現在、毒性とはとっていない所見でございます。こちら、前回御審議いただいたとき、抄録に、アミロイドーシスはマウスの加齢によって発現する病理所見であり、投与による影響ではないという考察がされておりました。しかしながら、1,000 ppm の投与群の雌では、アミロイドーシスの発生は対照群に比べて増加しているということがありましたので、背景データを提出した上で再考察してくださいということございました。

こちら、申請者からの回答といたしまして、背景データを得ることはできなかったというふうにあったのですが、加齢性病変ではあるのですけれども、検体投与によって発生頻度が増加している可能性は考えられると説明があり、雌において多くの臓器でアミロイドーシスの発生頻度が増加した原因としては、高用量群の雌で肝細胞癌が増加したことに関連する毒性影響である可能性が高いというふうに考察がされております。さらに、この試験において、アミロイドーシスの認められた総動物数を比較すると、雌雄とも、検体投与しているかしないかによる明らかな差というものは認められなかったというふうにされております。さらに、アミロイドーシスの発生増加によって生存率への影響も見られなかったということを見ると、これらの臓器でアミロイドーシスの発生頻度が増加したことによる毒性学的意義は低いというふうに結論づけられております。

こちらは抄録の毒性の 134 ページのほうに、それぞれの投与群で認められたアミロイドーシスの数値等示されておりますので、こちら、御覧いただきながら、再度御確認いた

できればと思います。

続きまして、55 ページの 1 行目、追加要求事項の 12-②、こちら相磯先生、義澤先生からでございます。500 ppm 投与群雄で移行上皮乳頭腫（良性）の発現頻度が統計学的に有意な上昇を示したが、乳頭腫は対照群を含む各雌雄にも発現が認められていることから、検体投与による影響ではないというふうに記載されているが、この点について背景データを示して再考察することと要求事項を出されておりました。

こちら、54 ページにお戻りいただいて、14 行目の表 61 を御覧ください。こちら、雄雌ともに対照群が 2 つ設定されている試験でして、下のほうのセル、腎臓の移行上皮乳頭腫、雄の 500 ppm の欄を御覧いただくと、7 例出ていて有意差がついているという状況です。こちらの 7 例は、背景データが 0~3/50 となっているのですが、これと比較してもやや高いということですので、検体投与の影響である可能性が高いというふうな申請者からの回答が返っています。しかしながら、同時で実施された対照群のうち、片方は 3/50 出ており、これと比較すると統計学的な有意差は認められないということです。また、もう一方の対照群において 0/50 だったということもあり、見かけ上、増加しているように見えるのではないかとこの考察がされております。さらに、本所見の病変は小さく、雄においては過形成や移行上皮癌も観察されていないこと、死亡動物に移行上皮乳頭腫が観察されていないことということを考慮すると、本所見の発生頻度の増加というのは検体投与の影響である可能性は否定できないものの、毒性学的意義が低いというふうに結論づけられております。

この回答を踏まえまして、事務局より、腎臓の移行上皮乳頭腫について検体投与の影響とすべきかどうか、御検討くださいというふうに事前に御確認をお願いしておりました。

これについて、相磯先生、義澤先生からコメントいただいております。検体投与の影響とはしません。こちら、申請者からの回答にあるように、移行上皮乳頭腫が対照群の片方で 3/50 例発生していることから、検体投与の影響とするだけのエビデンスはないというふうにコメントをいただいております。こちらについて、再度御確認いただければと思います。

慢性毒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す。

それでは、46 ページ以降の慢性毒性及び発がん性試験のところ、イヌのところ、これについては両方とも審議済みで、要求事項はございません。その次の 47 ページのラットの慢性毒性試験。このところで、相磯先生、義澤先生から、雄のコレステロールに関する記述というところで、これについて検体投与の影響ではないということで、それを外しているということですよ。それと、49 ページ以降の追加資料要求 10-①から 10-⑤までは、一応、義澤先生、相磯先生から資料要求があったのですけれども、これについての回答がなされましたので、ほかにコメントがあるか御確認願いたいと思います。そこま

でいきましようか。

それでは、まず最初に、47 ページ以降の (3) の 2 年間慢性毒性試験です。ここについて、表 55 についてのところですが、これでよろしいでしょうか、義澤先生、相磯先生。コレステロールの減少については影響ではないということで、外してあると思います。それだけですよね。

ただ、ここでちょっと厄介なのが、多分後から問題になってくると思うのですが、無毒性量が雌雄とも 30 ppm で、雄で 1 mg という値が出てきています。これがもしかすると ADI の設定根拠の一つとして話題になるかもしれません。

ということで、それは後から検討することにして、表 55 の修正等に関して、何かほかに追加はございませんか。義澤先生、相磯先生、よろしいですか。

○ 義澤専門委員

私からは特にはないですが、相磯先生、90 日試験までは副腎は「脂肪沈着」という所見をとっていて、2 年間では「肥大」という用語にしていますが、これは別に構わないですよ。副腎皮質の話です。僕はこのままでいいのではないかなと思うのですが。

○ 相磯専門委員

私もこのままでいいと思います。

これ、本当に脂肪かどうかというのは確認できない。

○ 義澤専門委員

肥大しているからですね。

○ 相磯専門委員

多分脂肪だと思うのですが、それが確認されていません。

○ 義澤専門委員

次の 2 年間の試験でも同じように、副腎皮質の細胞肥大が出ていて、結節性過形成が出て、アデノーマが出ているというので、一連のものですね。

○ 相磯専門委員

はい、一連のものと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

49 ページ以降の 10-①から 10-⑤まで回答が出ていますけれども、これでよろしいですか。修正をしていただいたみたいですが、よろしいですか。

○ 三森委員

すみません、お伺いしますが、48 ページに戻っていただけますか。表 55 ですが、雌の 150 ppm 以上のところにコレステロールの増加が載っていますが、これは何なのか。

○ 大田係員

抄録の毒性の 87 ページを御覧ください。

○ 堀部課長補佐

コレステロールの変化、150 ppm、92 日。有意差ついているのは、92 日の一過性ですね。

すみません、話の関連なので、同じようにトリグリセライドに関しても、183 日、投与 6 カ月のところで 150、750 は、大幅に減っているのはそうなのですけれども、このあたり、どう見るかというのは確かにあるかもしれないと思います。

肝臓に影響は出ていますので、肝臓の脂質、血液脂質のパラメータが動くのはあり得るとは思いますが。

○ 三森委員

第 1 回目の審議のときには、これはどうしたのでしょうか。雄と雌で完全に違いますね。雄のコレステロールはわかったのですが、雌のほうは、150 で、今、堀部補佐が指摘したように、92 日が 1 回だけですが、これでもとったということですか。

○ 義澤専門委員

今言われて、もう一回じっと見ている、これはとる必要ないのではないかなというふうに今感じています。

○ 上路座長

150 のコレステロール増加は、これは削っても。

○ 義澤専門委員

要らないような気がします、津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

今までも、雄と雌で作用が全く反対なときでも、これは性によって違うだろうとやってきたと思います。

影響と見るかどうかの判断は、数字の大きさと、それが偶発的に出たのかどうかということだと思います。

これ見ると、コレステロールの 1,500、これは誰が見ても影響だろうとなって、さらに 750 についてもそうだろうということになると思います。変化は 90 日でより強く出ているので、その一番強く出ているところで 150 が出ていることを考えれば、偶発的だとして 150 を切ってしまう根拠はないと思います。ですから、特別の議論がなければ、この 150 を違うと言って切る根拠がないというような気はしますけれども。

○ 堀部課長補佐

先生、1 つだけ、関連で見させていただいてもいいですか。今、90 日の試験がという御発言があったので、ラットの 90 日の資料を見たのですけれども、ラットの 90 日の 2 本の試験では、150 に相当する低用量ではコレステロールの変動は見られていないのですね。そうすると、もちろん程度と有意差というのはわかるのですけれども、どこで切るべきかということに関して、総合的にどう考えるべきでしょうか。

○ 義澤専門委員

3 本の試験の 90 日の試験を見たときに、全体を見たときには、やっぱり 150 はとらな

くて、それ以上のドーズで影響をとるのがリーズナブルではないかと思いますが、いかがですか。

○ 相磯専門委員

今、毒性 87 の表を見ていますと、コレステロールは大体各群、雌の 150、750、1,500 で、90 日あたりのところをピークにして、だんだん落ちてきています。ということは、やっぱり 90 日、津田先生がおっしゃるように、90 日ぐらいが一番強く出てくると。92 日のところですね。92 日のところで対照群の値よりも一番高目に出ています。それが、183、366、547 といくに従って減ってきていると。そういう意味では、津田先生がおっしゃるように、150 ppm の 117% も意味はあると思います。

ただ、今、事務局からお話があったように、ほかの 90 日の試験では、この群ではコレステロールの値は変化がありません。

それからあと、この 2 年間の慢性毒性という表題です、ここの部分は。これを取り上げると、3 カ月のところの変化を、殊さら取り上げて、何か誤解を招くような感じがします。

したがって、150 ppm の値は、これは削除して、750 以上でとったらいかがでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。750 に書く、上に上げるということになりますね。

それともう一つ、表 55 の 150 ppm、雌の 150 ppm の血小板の減少、これは問題ないのですよね。

○ 堀部課長補佐

血小板の減少、データは毒性の 85 ページです。血液なので。ここも、150 ppm の雄は 1 年から 1 年半のところまで減少 90% できて、最後までいくと 150 では消えてしまっております。

○ 上路座長

ああ、そうですね。

あともう一つ、毒性-85 ページの血小板数の、雄の 366 日と 547 日の 90 というやつね、これをどこでとるか。750 になると確実に、確実に言ったらおかしいけれども、かなり長期間出てくるのですけれども。どうしましょう。

○ 相磯専門委員

これもやはり、雄 150 ppm の減少は 366 日と 547 日だけなのですね。それで 10% 減少と。血小板ということを考えまして、10% 程度の減少、これ、なかなか悩ましいところではあるのですけれども、余り確実ではないというところで、750 ぐらいからにしておいたほうが確実なところは押さえられるかなと思いますが。

○ 上路座長

もう 1 つ濃度が高いところ。

○ 相磯専門委員

はい。

義澤先生、いかがですか。

○ 義澤専門委員

ほかの 90 日の毒性試験でも、500 ppm とか、血小板は動いていませんね。だから、相磯先生が言われるように、ここは外しておいたほうが良いような気がします。

○ 上路座長

750 ppm 以上は確実ですよ、これはね。

○ 義澤専門委員

はい。すみません、そうですね。

○ 赤池副座長

いや、もしそうしますと、雌のほうも 1 つ上がることになりませんか。雌の血小板が 750 ppm で減少したことでなっていますけれども、今の表でいきますと、雌の 750 ppm は 547 日のみで 90% ですので、1 つ上がって 1,500 になるように思います。

○ 上路座長

そうですね、1,500。そうすると、PL、血小板減少が、雌が 1,500 で雄が 750、そうなりますね。いいですか、そこで。

○ 津田専門委員

いや、本当に難しく。さっきも、コレステロールに関しても、亜急性では上がっていないのでしたっけ。800 で上がっているのですよね。

○ 堀部課長補佐

そうです。800 で上がっていて、270 は上がっていません。

○ 津田専門委員

違う実験を 2 つやったときは出たほうが強いと思います。

○ 三森委員

すみません、私から言い出したことですが、やはりアロマトーゼ阻害作用がありますので、副腎には皮質に蓄積しやすいですね。そういうことを考えていくと、このコレステロールもやはり何かあるのかなという気はするのですが、たった 1 回だけなものですので。私も、堀部さんが言ったように、90 日のほかの試験でみられていないので、これだけではどうかなというところなのです。

ここはエキスパートジャッジでやってください。

○ 津田専門委員

10% 程度の増加で、ほかに毒性が見られないので切るとするのはいいかもしれない。それから、血小板も、10% 程度以下のものは数字的に意味を持たないということで切ってしまうと、それはそれで説明はつくと思います。

○ 義澤専門委員

三森先生、ちなみに、アロマトーゼ阻害剤のときに、血清のコレステロールは動くと思いますが、増加でしたよね、たしか。副腎からの関連です。

○ 三森委員

この試験では、副腎の肥大は 1,500 しか出ていないのですね。しかし、機能学的な検査値のほうが動きやすいと思うのです。そのへん考えると、この 90 日に 1 回上がっていることに対して、これは十何%ですか。

○ 堀部課長補佐

17%。

○ 三森委員

17%上がっているのですよ。1 割は超えているわけであって、そこをどうとるか。

しかし、それ以上の情報がなかったら、やはり悪い方向にとらざるを得ないのかもしれないですね。

○ 横山課長補佐

コレステロールの値ですが、対照群が 2.27 mM/L、30 ppm、2.34、150 ppm、2.38、750 ppm、2.97、1,500 ppm、3.65 が 183 ですよね。

今御紹介したのが 183 日のところですね

92 日、0 から順番に言っていきます。2.03、2.19、2.38、2.78、3.36 です。

○ 上路座長

やっぱり上がっているのだね。

○ 義澤専門委員

今の数字で、2.19 から有意差出たのですか。

○ 横山課長補佐

すみません、有意差がついているのは、2.38 からついています。

○ 義澤専門委員

2.38 からですか。

○ 横山課長補佐

その上が 2.78 で、はい。

○ 堀部課長補佐

117%が 2.38 に対して、137%増が 2.78 という数字で、両方とも有意差はついているのですけれども。その下の 30 が、有意差つかないところが……

○ 横山課長補佐

2.19、コントロールが 2.03。

○ 津田専門委員

もう非常に悩むところですが、申請者が作用があったと書いているのですから、しっかり見ている人の言うことを信じていいのではないのですか。それをここでひっくり返して、なかったと言うほどのことはないような気がします。

○ 山添委員

いや、それならそれでいいのです。いいのですけれども、要はこれ、雄で下がっているのは多分、胆汁排泄が促進されていて、それで酵素誘導がかかっているのです、そのために下がっていて、だからトリグリセリドも下がっているのだと思うのです。それで多分、**glutathione dependent** の酵素誘導がかかっている通過し易く、それで上がっているのです、性差があって、雄は大きく誘導がかかっている当然で、それで、雌はそれほど強くかからないので、量が増えてきたときに、多分コレステロールの胆汁排泄のところはそれほど追いつかなくなっているのだと思うのです。

だから、そんなに毒性、直接来ることはないのだけれども、それは機能の差で出てきているのは確かだと思える。

○ 義澤専門委員

今言われた件も加味して、毒性影響として取り上げるという方向で考えた方がよろしいですね。

○ 津田専門委員

そう、取り上げませんか。抄録に書いてあるように。

○ 上路座長

このまま残すと。低い。

○ 津田専門委員

やっぱり用量と時間的な関係を見ても、関連があります。

○ 上路座長

ちょっと値、いろんな疑問符がついていますけれども、前の値のとおりとすると。ほかに何か根拠がありますか、それを消すという。

○ 堀部課長補佐

だめ押しです。一過性ですけれども、よろしいですか。しかも、割と投与初期です。

○ 上路座長

初期だけなのですよ。

○ 堀部課長補佐

はい。というのは、EU の評価ではトリグリセライドは確かに 2 からとっているようなのですが、コレステロールに関して、そこで所見として挙がってきていない。とっていないのか、とっていて書かなかったのかは、ちょっとよくわからないところではあるのですが、特に一過性で投与初期のものでありますので、本当にそれでいいかということは、事務局としては議事録に残す意味で、だめ押しの確認をさせていただきます。

○ 義澤専門委員

いいのではないですか。

○ 上路座長

いいですか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 上路座長

はい、ありがとうございます。

それでは、そのところで、無毒性量はそのままということになります。

○ 赤池副座長

すみません、確認ですけれども……

血小板のほうは上げるのですか。

○ 上路座長

750 だから上がりますよね。そうすると、雄のほうの無毒性量が、違う、150 になる。

○ 堀部課長補佐

はい、そうです。雄の無毒性量が 150 になって 1 段上がります。雌はそのまま 30 です。

○ 上路座長

そうですね、はい。ありがとうございます。

いいですね。それで、50 ページの追加資料要求まで、御了承いただいたということになります。

その次の 2 年間の発がん性のラットのところです。ここについて、副腎皮質の腫瘍のところ、ここについて文言の修正等があります。それで、相磯先生、義澤先生のコメントを踏まえ、検体の影響と判断しますということが 52 ページの真ん中のボックスに書いてありますけれども、これでよろしいですね。51 ページの表 57 と、その上のほうの文言です。よろしいですか。

○ 相磯専門委員

義澤先生に少し御意見いただきたいのですが、この副腎皮質の癌なのですが、雌の 1,500 ppm で 2 匹に出ています。副腎皮質の癌ってなかなか出てこないのですが、厳密にはヒストリカル等の比較になると思うのですが、癌も一緒に合わせて増えていると考えていいですか。

○ 義澤専門委員

これは両方、込みで考えるべきですね。一連の流れで全部。

過形成から全部ありますので。

○ 上路座長

副腎皮質、4 行目に書いてあるような副腎皮質腫瘍、腺腫と癌というところ、両方きちんと明記されていればいいということになりますね。

○ 相磯専門委員

はい。最後の食品健康影響評価のところも、文言が多分修正になると思います。

○ 上路座長

なりますね、はい。

それと、52 ページのところの追加資料要求の 11-②、これは文言のことです。

11-③、これについては、今までの経緯を説明してもらって、申請者の文言が気に食わないというところがありますけれども、一応御承認いただいたということになると思います。よろしいですね。

その次、(4) の 2 年間発がん性試験のラットのところはこれでいいと。

(5) のマウスのところですが、ここの 14 行目に腎臓の移行上皮乳頭腫の発生頻度増加についてのコメントです。ここの文言、これは検体投与の影響ではないというようなことが書かれていますけれども、本当にこれでいいのかどうかを確認させてください。

55 ページのボックスの下のほうの 2 番目の移行上皮乳頭腫、ここは「投与の影響とはしません。」ということですが、

○ 相磯専門委員

はい、それでいいと思います。

たまたまこれは、コントロールの 1 つ目のほうに出ていなくて 2 つ目のほうに 3 匹出たと思います。もしこれが 1 つ目のほうに 3 匹に出ていれば、これも統計的には有意ではないということですから、今回は投与の影響とはしないほうがいいと思います。

○ 上路座長

しないほうがいいということではよろしいですか。投与群 0 のところが 0/50 と、あと、3/50 ということで、対照群と比較して、検体の影響としないということでございます。

そうすると、横山さん、このままでいいですか。ここのところは。

○ 横山課長補佐

すみません、対照群が 2 つあって、片方では発生数が 0 もしくは 1 で、もう片方で 3 が出ているというのは、その程度ばらつく可能性があるような癌という考え方でよろしいかどうかだけ、ちょっとお聞かせいただいでよろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

ばらつきます。

○ 横山課長補佐

ありがとうございます。

○ 上路座長

ここのところの無毒性量が雄で 0.69。結局、この値が一番小さい値なのです。そのところについて、後から健康影響評価のところ、もう一度検討させていただくことになると思います。よろしいでしょうか。

それでは、慢性毒性試験と発がん性試験のところ、何かありますか。

○ 横山課長補佐

すみません、念のため。今のマウスの試験で、アミロイドーシスについて、毒性学的には低いという回答を受けまして、評価書(案)のほうを、アミロイドーシスは影響として追記などしていないのですけれども、よろしいかどうか、御確認をお願いいたします。

もう少し申請者の言い分を御紹介しておきますと、アミロイドーシスに関しては肝細胞癌が増加したことに関連した非特異的で二次的な影響だという見解が出ていまして、確かに、抄録の先ほど御紹介しました 134 ページを御覧いただくと、いろんな臓器に出ているような状況にあります。そもそも毒性としておりませんでしたので、その点だけ確認いただければと思います。

○ 義澤専門委員

二次的な影響の場合は評価書の表には載せないというルールでしたよね。

○ 堀部課長補佐

基本的に、この検体の投与の影響と捉えれば載せませうけれども、二次的な影響で、直接的な要因でなければ書きません。

○ 義澤専門委員

わかりました。申請者の回答は、多分こういう回答するだろうなと私は思っていました。だから、二次的変化と判断するなら表へは載せなくていいと思います。しかし、本当に載せなくていいのかなという懸念は個人的には思っています。

○ 上路座長

いいのですか、この剤の特徴という意味では。

○ 義澤専門委員

この剤だけでなく、こういうのは幾らでもあったと思いますので、そのたびごとに、私は質問していたような気がします。

○ 上路座長

いいですか。

○ 義澤専門委員

結構です、はい。

○ 上路座長

では、ここまでで、慢性毒性と発がん性の試験の結果、終わりました。

5分ぐらいお休みさせてください。

(休 憩)

○ 上路座長

それでは、再開させていただきます。いいですか。

では、56 ページの生殖のところからお願いします。

○ 大田係員

56 ページから、生殖発生毒性試験です。

生殖発生毒性試験、要求事項ついているのが 58 ページの 7 行目、(4) 発生毒性試験(ラット)の③、参考資料となっている試験になります。こちら、純度の異なる 2 つの

バッチの原体を用いて行われている試験です。

これについて、第 1 回目の審議のときに、堀本先生から、試験の実施と結果の意義を説明することと要求事項が出されております。

回答の概要について説明いたしますと、用量設定試験においては、純度 92.8%の原体を用いて実施されておりました。その結果、口蓋裂が高い頻度で認められたということを受けまして、原体に含まれている不純物が口蓋裂の原因となり得るかどうかを検証する目的で本試験が実施されております。

実際、どのようになされたかといいますと、純度 99.8%の標準品と純度 94.7%の原体という 2 つの原体を用いて比較検討を行ったという説明がございました。用量設定試験に使ったのは 92.8%なのですが、実際、本試験が行われたのは 94.7%のバッチだったという説明だったのですけれども、申請者からの説明としましては、本試験を実施した 2002 年当時には、1989 年に実施された用量設定試験で使われていた原体が十分量得られなかったので、94.7%の原体で比較検討したという説明になっております。

この試験の結果、口蓋裂を有する胎児数は、94.7%の原体で 2 例、99.8%の原体で 1 例であり、両検体間の間では口蓋裂の発生頻度に差は認められなかったとされております。それを受けまして、本剤の原体混在物が及ぼす影響は否定できるというふうに考察されております。また、ほかの影響についても、両検体間では同様の影響が認められており、一部の所見については、純度の高いほうよりも純度の低い 94.7%のほうで影響が強い傾向が見られたものの、そのほとんどは母動物における体重増加抑制による二次的な影響である可能性が高いというふうに考察し、結果として両検体間には明らかな毒性学的な差異はないものと考えられたというふうな説明がなされております。

また、堀本先生からもう一つ確認要求事項が出されておまして、本試験の実施根拠となった用量設定試験では口蓋裂が高い頻度で認められている一方で、今回行われた本試験では 1~2 例しか認められていないということで、この成績の差異について説明してくださいというふうな要求を出しております。

回答といたしまして、用量設定試験が実施された 1989 年のガイドラインでは、投与期間が妊娠の 6~15 日というふうに定められております。この用量設定試験では、口蓋裂が高い頻度で認められてはいたものの、後期吸収胚数というのは投与の影響を受けていないという結果になっておりました。一方で、本試験が実施された 2002 年当時のガイドライン、現在のガイドラインですが、投与期間は妊娠の 6~19 日というふうに長くなっております。妊娠 15 日以降にも検体投与が継続されたことによって、後期吸収胚数が増加し、生存胎児数が減少しているという結果になっております。ここから申請者の考察ですが、仮に本試験で認められた後期吸収胚が生存し、かつ口蓋裂を発症したと考えた場合、口蓋裂の発生頻度は 50%前後となり、用量設定試験の頻度と同様になるのではないかと推察がされています。したがって、本試験では、検体投与期間の延長によって後期吸収胚数が増加し生存胎児数が減ったことにより、本来生ずるはずだった口蓋裂の発現がマスク

された可能性が高いというふうに結論づけられております。

これらの回答を受けまして、59 ページの上のほうのボックス、堀本先生のコメントとして記載させていただいております。不純物が口蓋裂の原因かどうか検討するのは、これだけでは難しいと。結論についても、このことには触れられていない。さらに、用量設定試験の口蓋裂の発現頻度と本試験の発現頻度に著しい差が認められるという説明を考慮して、ここでは用量設定試験云々について記載はせずに、本試験の結果だけをシンプルに記載するよということ、堀本先生から、本文についても記載の修正をいただいているところです。

また、生殖発生毒性試験については 61 ページにも要求事項ございますが、こちらは用語の確認で、了承いただいているところです。

生殖発生は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

堀本先生、コメントに対する回答が得られてきています。それとあと、堀本先生御自身で修正をかけていただいたところがございますけれども、さらにコメントすべきことがございましたらお願いします。

○ 堀本専門委員

特になのですが、ちょっと修正のところ、1 つ。この 4 番の試験は参考資料ということで、参考資料の根拠を少し修正してあります。用量が 1 用量ということで、これは参考資料にしますということで、参考資料なので、シンプルに事実だけを書くという形に修正したということです。

○ 上路座長

そうですね、参考資料だから。

ほかにもございませんか。

福井先生、何かコメントございませんか。

○ 福井専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、この生殖発生毒性試験、全体通しまして何か、お気づきの点ございますか。なければ、ありがとうございます。

それでは 61 ページ、13 番の遺伝毒性のところをお願いします。

○ 大田係員

61 ページから、遺伝毒性試験でございます。

要求事項については、次の 62 ページ 3 行目のボックスに示しております。こちら、要求事項 15 としまして、若栗先生からいただいていた要求事項ですが、抄録中の 1993 年追記分の表において、表の一部、若干おかしいのではないかと御指摘がありまして、確認

を要求していたところです。

回答としまして、追加実施された試験では、相対生存数が測定されていなかったということが確認され、該当する表が整備されました。また、S9mix 存在下の陽性対照に誤記があったので、こちらについても修正されております。

さらに、下のボックスなのですけれども、若栗先生からコメントいただいております、相対生存率が 840 となっていたが、84.0 のミスでしょうかということですが、こちらのほうは報告書を確認したところ、84.0 ということを確認できましたので、記載させていただいております。

遺伝毒性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。

1993 年追記分というのは、この 62 ページの表 68 には載っていないのですよね。

○ 若栗専門委員

内容としましては、全てこちらの表に載っております。ただ、出された抄録中の表、抄録中のほうの表の内容が一部ちょっと間違っておりましたので、その修正をしていただいたということです。内容的には全て陰性という結果になっております。

○ 上路座長

ありがとうございます。

林先生、何か追加、よろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。そうしますと、遺伝毒性まで終わったということになります。

その他の試験のところは何もコメントがついていないのですけれども、何かありますか。

○ 大田係員

63 ページ以降、その他試験なのですけれども、66 ページに、(2) ラットにおける肝酵素誘導能検討試験というのがございます。こちら、前回審議時には掲載されていなかった試験なのですけれども、EFSA の資料に載っておりましたので、今回新たに掲載させていただいております。特にコメント等はいただいております。

○ 上路座長

ありがとうございました。

これで全部見ていただいたということになりますけれども、まだ言い残したことがありますでしょうか。あるいは、おかしいというところがなければ。

なければ、69 ページの食品健康影響評価のところをお願いします。

○ 大田係員

69 ページから、食品健康影響評価についてです。

4 行目、動物体内運命試験の結果、体内の吸収率は少なくとも雄で 62.4%、雌で 43.2% と算出されております。また、主に糞中に排出されており、未変化のエポキシコナゾール

は尿中及び胆汁中では検出されず、高用量群の糞中、肝臓及び腎臓で少量検出されております。代謝物として、尿中では K、L、R 及び S、糞中では F、KK、QQ、胆汁中では L、PP、RR 及び VV、肝臓及び腎臓では B、K、L、R 及び S が認められております。

12 行目から、ヤギ、ニワトリを用いた動物体内運命試験の結果について記載しております。乳汁及び卵への移行並びに組織中の残留は低かったとしております。畜産動物の可食部における主な成分は、未変化のエポキシコナゾールであり、10%TRR を超えて検出された代謝物は BB、こちらはヤギの腎臓、CC、ヤギの肝臓、G、ニワトリの筋肉でございました。

18 行目から、植物体内運命試験の結果について記載しております。残留放射能の主要成分は未変化のエポキシコナゾールであった。小麦とバナナでは 10%TRR を超える代謝物は認められておりませんが、コーヒーにおいて、コーヒーの試験においては代謝物 Dd が 19%TRR 検出されております。

21 行目から、残留試験についての記載です。こちら、上路先生から、畜産物残留試験についても記載するようにとのコメントをいただいており、それを受けて、事務局で追記しております。エポキシコナゾールを分析対象とした海外における作物残留試験の結果、最大の残留値は冬大麦（種子）の 0.393 mg/kg であった。さらに、乳牛及び産卵鶏を用いた畜産物残留試験の結果といたしまして、エポキシコナゾールの最大残留値は、全乳で 0.0023 µg/g、スキムミルクで 0.006 µg/g、クリームで 0.16 µg/g、乳牛の肝臓で 0.025 µg/g、卵黄で 9.36 µg/g、ニワトリの肝臓で 22.3 µg/g でございました。

毒性試験で認められた主な所見につきましては、27 行目からでございます。主に肝臓（肝細胞肥大等）に認められたとしております。遺伝毒性は認められませんでした。

29 行目から、発がん性試験についての記載がございます。雌ラットで副腎皮質腫瘍及び顆粒膜莖膜細胞腫、雌雄マウスで肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発生頻度増加が認められたが、遺伝毒性試験の結果から、発生機序は遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたとされております。こちら、発がん性試験の文言については、相磯先生、義澤先生のコメントを踏まえて、事務局で修正させていただきます。

70 ページ 1 行目でございます。ラットを用いた繁殖試験においては、最高用量群の雄親動物で受胎率低下、雌親動物で膣出血、妊娠期間延長等が認められ、死産児数が増加したとされております。

3 行目から、発生毒性試験についてです。ラットの母体に顕著な毒性が発現する用量で、胎児に後期吸収胚数の増加、口蓋裂の出現、変異の発生頻度増加等が認められたとされております。

5 行目から、暴露評価対象物質についての記載でございます。

こちら、上路先生から、家畜の体内運命試験と残留試験が実施されているので、畜産物における暴露評価対象物質の設定について確認してくださいというコメントをいただいて

おりまして、それに基づいて事務局で修文等を行っております。こちら、植物体内運命試験及び家畜を用いた動物体内運命試験の結果、植物体においては代謝物の Dd、畜産物の可食部において代謝物の BB、CC、G が 10%TRR を超えて認められております。これらは、ラットにおいては検出されていなかったものですが、エポキシコナゾールの急性経口毒性は弱く、これらの代謝物を暴露評価対象物質には含めないこととしたというふうに記載しております。

こちらは若干説明を加えさせていただきますと、まず、そもそもエポキシコナゾール、親化合物の急性毒性が弱くとありますが、こちら、37 ページの 19 行目、表 34 を御覧ください。雄雌ともに 3,000 mg/kg 以上ということで、非常に毒性は弱いというふうに考えられます。

さらに、植物体において認められたトリアゾールアラニンなのですけれども、こちら、資料 2-2 の 20 ページのほうを御覧いただければと思います。20 ページの上のほうに急性毒性試験の結果がございますが、こちらも 5,000 以上、2,000 以上といった大きい数字が出ており、毒性については非常に弱いものというふうに考えられます。

さらに、畜産物の可食部において認められた BB、CC がございますが、こちら、抄録の代謝の 9 ページを御覧いただきたいと思えます。

9 ページの真ん中より下のほうになります。BB と CC の構造について、右側の列に示されておりますけれども、こちら、BB、CC ともにグルコースのくっついている抱合体というような形をとっております。親化合物が弱い毒性であり、その抱合体ということで、毒性について、そんなに強くはないのかなと推察はされるのですけれども、そのような判断でよろしいか、御確認をいただけたらと思えます。

最後なのですが、代謝物の G、こちらはニワトリにのみ認められていた代謝物でございます。この代謝物の構造については、抄録の代謝-7 を御覧ください。代謝-7 ページの真ん中のほうに G がございます。右側の列に書いてあるとおり、水酸基のついている構造となっているのですけれども、こちら、先ほど、ニワトリでのみ認められていたというふうに説明いたしました。こちらについて、ちょっと代謝マップを御覧いただきながら説明させていただきます。

まず、ニワトリの代謝なのですけれども、代謝の 148 ページを御覧いただければと思えます。真ん中のほうに親化合物がございまして、右上に向かう矢印を御覧いただければと思えます。まず、水酸基のついている代謝物 G が出てまいりまして、さらに上にいくと、ケトンの形をしている代謝物 F が生成するといった経路になっております。

こちらの代謝物 F なのですけれども、F については、ラットの代謝試験においても認められている代謝物となっております。こちら、ラットの代謝マップを御覧いただければと思えます。代謝の 87 ページ、御覧ください。真ん中のほうに親化合物ございまして、右へ向かう矢印、まず、代謝物 D が出ておりまして、その右上に代謝物 F が生成しているというふうな経路になっております。

これらから推測いたしますと、ニワトリで発生している代謝物 G というのは、このラットの代謝マップにおける F に向かう経路の途中で生成していることも考えられるのではないかとすることも踏まえて、こちら、評価書（案）に記載をさせていただいているところです。もし先生方、御確認いただいて、これらの判断で間違いがないということであれば、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質は、親化合物であるエポキシコナゾールのみというふうに設定できるのではないかと、こちらのほうで、事務局で文をつくらせていただいております。御審議いただければと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、ADI がちょっと込み入った議論になるので、今のところまででまず。

○ 上路座長

では、そこまでいきましょう。

左側の動物体内運命試験のところ、これは平塚先生、16 行目まで。よろしいですか。

それと、23 行目から 26 行目までの代謝の試験、残留試験、これもいいですね、事実ですもの。

私のほうも、植物のほうはそれで結構です。

それと、27 行目以降です。各種毒性試験から、「エポキシコナゾール投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。」と書いてあります。これだけでよろしいですか。ほかに何か記載すべきことが事務局のほうはありますか。何か。

○ 横山課長補佐

1 つ御提案させていただきますと、いずれもラットで認められている所見ですが、副腎皮質の脂肪沈着化、あと卵巣の嚢胞が認められていますが、このへんの御検討を。ほかにないかどうかとあわせて。

それと、すみません、あわせて 28 行目なのですけれども、神経毒性試験が急性と亜急性、実施されていて、神経毒性は認められなかったという結果になっているにもかかわらず落ちておまして、神経毒性は認められなかったというのを追記させてください。

○ 上路座長

そうですね、はい。副腎のほうに関しては随分いろんな議論がありましたから、それは追加すべきことなのかなと思います。

ほかに。今、事務局から提案がありましたけれども、それ以外、あるいはそれを了承するというような御意見をいただければと思います。

○ 相磯専門委員

ラットの 24 カ月の発がん性で見られた卵巣の嚢胞、これはやはり入れておいたほうがいいと思います。今いろいろと ADI のところで考えは揺れています、これはやっぱり重要な所見だと思います。

○ 上路座長

でも、29 行から発がん性試験と書いてあるではないですか。これと別に。

○ 堀部課長補佐

卵巣の嚢胞という別な所見を、27 行目のところの後ろに、「主に」の後ろに、肝臓、副腎と卵巣を入れるべきという御意見です。

○ 上路座長

ほかに追加すべきことは。

よろしいでしょうか。

あと 32 行目で、先ほど話がありましたけれども、神経毒性のことを追記するということですね。

あと、何か抜けていることはありますか。よろしいでしょうか。

その次の 70 ページの上のほうの 1 行、2 行目の発生毒性のところ、4 行目まで、堀本先生と福井先生、これでよろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

57 ページのラットの発生毒性試験、表 64 のところの所見で、15 mg/kg 以上では親で胎盤重量の増加で、胎児は 14 肋骨、骨格変異の増加が出ているのですね。

これは、この種のほかの剤でも、多分出るのですね。これはアロマターゼとの関係で。ただ、これは所見としてはやっぱり出さなければいけないし、ここに書いてあるのは、顕著な毒性が発現する母体の用量でしか出てないというふうにしかな記載されていないので、それだけだとちょっと所見としては足りないのです。それほど毒性の強くない用量でも胎盤重量の増加が親では見られているし、胎児では骨格変異の増加が出ているということは記載していただきたいということです。

○ 上路座長

そうすると、3 行目から 4 行目にかけて、今までこういう記載の例はありますか。

○ 堀部課長補佐

はい、あります。

恐縮でございますが、この場で修文をいただくと非常にありがたいです。

○ 堀本専門委員

教えてほしいのです。ここの場合のところでは、いつも実際の用量は書かないというふうになっていますよね。

○ 堀部課長補佐

そうですね、基本的には書いていないです。

ここに、1 行目から 4 行目に何を書いたかということ、例えば、この場合は骨格変異ですので催奇形性にはならないのですけれども、昔は母動物に影響がある用量で奇形が出ている場合に、昔は、母動物に影響が出ているからといって「催奇形性なし」と書いていたのを、それが不適切だということで、母動物の影響と胎児への影響の関係をきちんと明確にして、あったことはきちんと書きましょうという趣旨で書いたというのがこの作文の趣旨なのですね。

ですが、例えば母動物の、3行目、4行目のこの書きぶりよりも、胎盤重量の増加と14肋骨の関係を書いたほうが良いという形でいいですか。

○ 堀本専門委員

これ、催奇形性はあるのですよ。180投与すると、投与期間が長くなったから胎児が死んでしまって、要するに奇形が出なかったので、恐らく短く、ワンショットなりツーショットなんかでやると出ると思うのです。この手の剤というのは、かなり高用量だと出るので、このようにいかにも催奇形性がないという書き方は、むしろよくないのではないかなって。むしろ、この胎盤重量の増加と骨格変異の増加というのは、それほど高くない用量でも出ているという記載のほうが私は適切だと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。そうしたら、すごく淡々とした書き方になるかもしれませんが。

○ 堀本専門委員

それでいいと思います。これだけが特別だというわけではないので。

○ 堀部課長補佐

「ラットを用いた発生毒性試験において、母動物では胎盤重量の増加が認められ、同用量では胎児に14肋骨の増加が認められた」とかでいかがですか。

○ 堀本専門委員

はい、よいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。ここまで、よろしいですね。

その次に暴露評価物質のところ、事務局でよく構造から御説明いただきまして、ありがとうございました。

今の事務局の判断で、平塚先生、いかがなものでしょうか。

○ 平塚専門参考人

私は結構だと思いますけれども。

○ 上路座長

いいですか。そうしますと、ここの中で、例えば11行目のところに「急性経口毒性は弱く」という、これしか書いていないので迫力がないのですよね。何となく、これだけが決定要因なのかなというところがちょっと気になったものですから、もう少し代謝が非常に速やかにいくとか、そういうことってないのですか。

○ 平塚専門参考人

この絵を見る限りでは、確かに今御説明いただいたように、ニワトリとラットでのDからFへの代謝経路というところが論点だと思うのですが、ラットの場合はGからF代謝活性が非常に高いために検出されていないと。一方、ニワトリの場合は、それがラットに比べて低いから、Gが検出されているのかもしれませんが。というふうに考えることはできるかなというふうには思います。

○ 上路座長

ですから、そういう今挙げられた代謝物が暴露評価物質にはなり得ないということは、十分もう説明がついたと思うのですけれどもね。

○ 平塚専門参考人

ちょっと余計なことなのですが、その代謝についてはそうだと思うのですけれども、これ、質問になってしまうのですが、この G というアルコール体、トリアゾールとフルオロフェニルがついているプロピルアルコール体ですが、これはアロマターゼ阻害活性というのはないのですか。

○ 上路座長

どうなのでしょう。

山添先生、何かお知恵がありますでしょうか。G にアロマターゼ活性があり得るのか。

○ 山添委員

トリアゾール構造を持っているわけだよね。

○ 平塚専門参考人

ええ。それとあと、フェニル環というハイドロフォビックなアロマティックを持って、そして水酸基、アルコールを持っているということ。

○ 山添委員

ただし、一般的な概念では、テストステロンとエストラジオールの阻害活性は、イミダゾール体に比べてトリアゾール体は弱いと言われていて、このアゾール系の中ではイミダゾールのほうが強くて、性ステロイドに関しては、というふうに一応はなっているのですけれども、あるかないかという判断は、ちょっと現物で確かめられていないのですけれども、一応トリアゾールなので、そういうのが当てはまるとすれば、そんなに強くはないとは、一応は予想できる。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

あと、この文章を修文するかどうかというのは。さっき大田さんが御説明されたような中身になって、オーケーするのです。そういう議論があったということを議事録に残せば、それでいいですか。どういうことになりますでしょうか。

○ 横山課長補佐

それでは修文案をつくらせていただいて、御確認いただくということによろしいですか。議論いただいたものを。

○ 上路座長

はい。この代謝物について、暴露評価物質をそういう意味で決定したということは、もういいと思います、それで。

○ 横山課長補佐

その考え方も今いただいた御意見で少し文章に落としてくと申しております。

○ 上路座長

お願いします。

それでは、最後の ADI の決定のところです。御説明、お願いします。

○ 大田係員

残りについて説明させていただきます。

70 ページ 15 行目から、まず、各評価機関の結果と各試験の無毒性量等は 72 ページ以降の表 74 に示されております。本評価書では、各試験で得られた無毒性量のうちの最小値であるマウスを用いた 18 カ月間の発がん性試験の 0.69 mg/kg を根拠として、それを安全係数 100 で除した 0.0069 mg/kg を ADI として提案させていただいているところです。

これについては、71 ページを御覧ください。下のほうのボックスに、相磯先生、義澤先生から第 1 回目の審議のときにいただいているコメントが掲載されております。

こちら、説明させていただきますと、今回事務局で提案させていただいているマウスの試験なのですけれども、こちらの用量設定が、NOAEL の設定されている用量 5 ppm とその次の用量 200 ppm の間で 40 の公比が開いており、この公比は許容できるのかどうかということについてコメントをいただいております。さらに、ラットの試験の用量設定では通常考えられる公比である 5 がとられており、さらに、エポキシコナゾールの内分泌を介した影響の可能性というものを含めると、ラット発がん性試験の雌で認められた卵巣の嚢胞をエンドポイントとした 2 mg/kg 体重の根拠として、ADI を設定することも考えられるのではないかというふうな御意見をいただいております。

さらに、EU の ADI が 70 ページの下のほうにございますけれども、こちは、事務局で現在提案させていただいている試験と同じ試験を根拠に、雄と雌で得られた NOAEL の平均である 0.8 mg/kg を ADI 設定の根拠として採用されているようですとの御意見をいただいております。

さらに、EU がアメリカ EPA の判断を採用しなかった理由はわかりませんというふうにしてございます。このアメリカの ADI のほうは 71 ページの上のほうに cRfD として示されております。

アメリカのほうは、ラットの 2 年間の発がん性の試験を根拠として cRfD を設定しているのですが、こちらについて、補足で説明させていただきます。

75、76 ページを御覧ください。こちら、75 と 76 には、マウスの試験について一覧表が作成されております。76 ページの一番上の行なのですけれども、こちら、発がん性試験、米国でのみ提出されていた試験というふうな形で現在記載させていただいているのですけれども、こちらの試験、申請者のほうに問い合わせ、日本に提出されている試験と本当に違うものなのかどうかということ、確認をしておりました。その回答が先般返ってまいりまして、こちら、用量設定が日本に提出されている試験と異なっているのですけれども、この用量設定というのが EPA の資料のほうでちょっと記載ミスがありまし

て、実際には、この発がん性試験というのは日本に出されている試験と同じ試験でありませうという説明がありました。

さらに、EPA のほうでは、この発がん性試験について NOAEL の設定根拠とせずに、ラットのほうで、2 mg を根拠として NOAEL を設定しているのですけれども、これはあくまで推測なのですが、発がん性試験のほうでは発がん性しか見ておらず、ラットとオーバーオールで NOAEL を設定したのではないかというふうに考えられます。

こちら、以上、参考としてつけ加えさせていただきました。

さらに、こういった背景がありまして、ボックスの下のほうなのですけれども、今回、さらに 2 回目の審議用として事前に評価書（案）を送らせていただいた際に、相磯先生、義澤先生からは、事務局で現在提案しているマウスの発がん性試験を根拠とした ADI 設定のほうがいいと思いますというふうなコメントをいただいております、このコメントについてのお考え、御意見等を含めて御議論いただければと思います。

事務局からの説明としては以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

義澤先生、相磯先生、初めは事務局の 0.69 というよりも別な、幾らでしたっけ、2 ですか、こちらのほうを無毒性量にするのが妥当ではないかという御判断もいただいたのですけれども、今回違う御意見が出てきました。なぜこのように変化したのかを御説明いただければ。結局ここが ADI の決定根拠になるものですから、すみません、御意見下さい。

○ 相磯専門委員

すみません、今回はこういうコメントを出しましたけれども、今見ていると、やはり昔出したもののほうがいいような気がしています。

といいますのは、やはりマウスの中のエンドポイント、これ、幾つでしたっけ、マウスの試験。

○ 上路座長

0.069 と。

○ 相磯専門委員

マウスの試験の 200 ppm、これ、体重増加抑制と雌雄との肝臓重量の絶対重量と比重量の増加を見ているわけですね。ここのところを実際データ見てみますと、抄録の毒性 128 ページですか。雄 200 ppm で絶対重量が対照群の 118%、体重比で 126%。雌のほうは、200 ppm で 133%となっています。これは絶対重量で、比重量は 135%です。両方とも肝重量が上がっているということです。それ以下の濃度というのは、200 以上では公比 4 ですか。それ以下、5 ppm では 60 まで開き過ぎてしまっているという。前回のコメントと、やっぱり同じ印象を持っています。

そして今度、ラットのほうを見てみますと、ラットのほうでは、抄録の毒性の 108 ページ。この表を見ますと、雌の 150 ppm から卵巣嚢胞がかなり増加しています。750、

1,500 ppm ではそれぞれ 40/50 例、41/50 例と、かなりの動物で卵巣嚢胞が出てきて、150 ppm でも約半数の動物に出てきています。このアロマトーゼ阻害によるエストロゲン合成阻害ということ考えると、ラットの 150 ppm の雌の嚢胞というのはかなり重要な意味を持ってきているように思います。それで先ほど、事務局から食品健康影響評価の毒性所見として卵巣の嚢胞について取り上げる必要を問われたとき、これが重要な所見だと申し上げたのは、そういう意味です。

したがって、ここをエンドポイントとして、毒性影響、ADI を設定するのがいいように私は今思っています。

○ 義澤専門委員

最初には、私と相磯先生でお話ししながらコメントしたのですがけれども、チェンジ・マイ・マインドした僕なののですがけれども、やっぱり迷うところですね。

今までほかの剤で最初のコメントのような考え方で ADI を決めたことも、あったと思うのですよ。そういうことを思い出して最初はコメントしたのですがけれども、相磯先生が言われるように、卵巣の嚢胞を重要な所見として取り上げて考えることが、一番妥当だというふうに思います。

○ 上路座長

それともう一つあるのです。評価書の 48 ページのところに、ラットの 2 年間慢性毒性試験で無毒性量が、雄で 1 が出ているのです。そうすると、今の 2 と、今、0.69 と 2 と 1 と、3 つ出てくるのです。こここのところの評価を。

○ 横山課長補佐

先生、すみません、先ほどのラットの 2 年間の 1 というのは、PLT の減少をとらなくてよいと御判断いただいたので、1 個上がっています。

○ 上路座長

そうか、上になった。そうすると、雌の 2 だ。

○ 横山課長補佐

雌はそのまま 2 ですね。

○ 上路座長

ごめんなさい。

○ 義澤専門委員

どっちにしても 2。

○ 津田専門委員

相磯先生のおっしゃることも義澤先生がおっしゃることもわかるのですが、まず、ラットとマウスで種が違います。ラットの 2 をとって、このマウスの 0.69 が保証できるかといえば、保証できないと思います。相磯先生がおっしゃるように、卵胞だとか副腎のことはちゃんと評価に書いた上で、この 0.69 をとれば全てが保証されると思います。用量設定が飛んでいても、それなりの NOAEL の決め方でいきませんか。

○ 赤池副座長

私も賛成です。確かに義澤先生、相磯先生がおっしゃっているのもそのとおりなのですが、やはり最後の NOAEL を決めるところは、できるだけ機械的に決めたほうがいいかなと。しかも、種が同じでしたらいろいろ考えられますけれども、やっぱりラットとマウスという種の違いもありますので。ここは確かに非常に飛んでいるというのは私も気になりますけれども。ただ、これは極端な言い方をすると、実際に申請者の側でとった値ですから、それを私たちがそれ以上考慮する必要はないのではないかというふうに思いますけれども。

○ 相磯専門委員

わかりました。

○ 上路座長

義澤先生は。

○ 義澤専門委員

チェンジ・マイ・マインドの理由は、単純にしたほうがいいのではないかということです。ただ、やっぱり本当にいいのかなというのがあって。わかりました。

○ 上路座長

先生方、何か御意見はございますか。

○ 三森委員

やはりマウスの 0.69、こちらをとるべきでしょうね。

というのは、ラットでは一応エンドポイントとして卵巣の所見が出ているのですが、マウスは用量設定が離れています。40 も公比が離れてしまっていて、この 200 ppm の下で何が起きているかということは保証できないわけです。ですから、用量設定で、その下で公比が 40 も離れていますが、その下の 5 では毒性はないというデータはあるわけですので、これでいかにざるを得ないということだと思えます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

何かほかにコメントございますでしょうか。なければ、そこで決定していただいたということになりますけれども。

事務局、よろしいでしょうか。

それでは、エポキシコナゾールの一日摂取許容量につきましては、マウスを用いた 18 カ月の発がん性試験の無毒性量 0.69 というものをもとにしまして、安全係数として 100 で除しまして、ADI を 0.0069 mg/kg 体重/日ということで設定したいと思えます。これを部会のほうの審議結果案としたいと思えますけれども、よろしいですね。

それでは、どうもありがとうございました。

○ 堀部課長補佐

追記したところをご説明します。

先ほどの 70 ページの 1 行目からをそのままコピー・ペーストして、修正をかけました。繁殖試験のところは先生方から御意見がなかったので、そのまま 2 行残しております。発生毒性試験のところは、先ほどの堀本先生からの御指摘を踏まえまして、「母動物では胎盤重量の増加が認められ、胎児に 14 肋骨増加が認められた」とシンプルに書かせていただきました。

それで、ふだんですとここにウサギについて書くのですけれども、これを取りまとめるに当たって堀本先生、福井先生と少し御相談したのですが、この剤はアロマターゼ阻害であって、影響出るのは見えているのだけれども、ウサギの試験で余り明確なものが見えていない。胎児に出ている所見、早期吸収胚だけということもありますので、あえてここに特筆すべきものではないだろうという御判断で、ふだんとは少し違いますが、あえて書かないという御判断をいただきました。議事録に残すために発言させていただきます。

それから、代謝物の関係でございますが、代謝物 Dd のところにトリアゾールアラニンということを書いていたのですが、後ろの代謝物一覧表に出てまいりますので、リダンダントになることを避けるために、可能であれば消せばどうかと思っ、消す提案をさせていただきました。植物で Dd、それから畜産物の可食部で BB、CC、G というのが認められたというのは先ほど御説明したとおりです。

議論の結果からいきますと、まず 1 つ目、一番大きいのは、エポキシコナゾールの急性経口毒性が弱いという事実はあると。トリアゾールアラニン、代謝物 Dd に関しては、急性経口毒性が弱いことで消せる。それから、代謝物 BB と CC はいずれも抱合体であって、エポキシコナゾールよりも毒性が強くなるとは考えにくいという表現をしてみました。修文、お願いします。

それから、代謝物 G については、ラットにおけるエポキシコナゾールの代謝過程でも生成し得ると考えられることというふうに記載してみました。「総合的に勘案し」という言葉で全てをくくってみたのですけれども、これらの代謝物は暴露評価対象物質に含めないこととした。以上より、暴露評価対象物質、農産物、畜産物とも親化合物エポキシコナゾールのみとまとめてはいかがかということでした。

毒性と代謝のところ、こういう書き方でよろしいかどうかを御確認いただければと思います。

○ 上路座長

はい、わかりました。

堀本先生、上のほうはこれでよろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

それと、6 行目以降ですけれども、平塚先生、このまとめ方でいかがでしょうか。

○ 平塚専門参考人

ええ、代謝の部分、結構だと思います。

○ 上路座長

私もこれで結構です。

○ 堀部課長補佐

先生、抱合体の毒性の記載の部分は、いいですか。

○ 津田専門委員

いいのではないですか？

○ 上路座長

何だか誘導尋問に入ったような感じがすみません。

○ 横山課長補佐

すみません、時間も過ぎそうになっていますが、ちょっとだけ、山添先生からいただいた机上配布資料1という資料です。

トリアゾールの農薬の中で、医薬品として使われているトリアゾール系の薬剤ととても構造が似ているものが幾つかあって、耐性菌ができる可能性について示唆されている論文かと思うのですけれども。こういった報告がある以上、少し部会のほうで御議論いただいておりますということなんです。

ただ、農薬を摂取する量というのが、農作物経由ですとか畜産物経由のもの、非常にわずかということもあって、そこも踏まえて問題ないと言ってよろしいものかどうかという点について、少し言及しておくべきではないかという御意見をいただいているところでございます。少し御議論いただけないでしょうか。お願いいたします。

○ 上路座長

私たちは初めて見たので、山添先生に解説をしていただければ。

○ 山添委員

いや、今説明のとおりなのですが、トリアゾール系の場合、抗真菌剤として医療用にも使われています。したがって、*Aspergillus* の関係で、農薬が原因のものが耐性菌をつくることになっては困るねという警告みたいな文献が出てきてしまったので、今回のようなシチュエーションの場合には、耐性菌をつくることの可能性は極めて低いと考えていいかどうかということを、議論しておく必要があるであろうと、論文として出ている以上。

そんな深刻に考えていただく必要はないと思うのですけれども、そういうふうに判断していいかどうか。問題があるということであれば、ちょっと考えなければいけないのですけれども。ということで、ちょっとだけ、我々は認識していたよということを確認しておきたいと思います。

○ 上路座長

ほかの先生方で、こういう情報をお持ちの方はいらっしゃるでしょうか。初めてですか。

初めて紹介されたということで、もう一度。たくさん農薬としてこの系列の剤がありま

すし、植物の中では薬剤耐性というのは、この剤はいっぱい出てきていますから、何らかの形で出やすいのかなと思います。先生方、これ、一度お読みになって、トリアゾール系について、医薬品との関係も含めて検討していただきたいというふうに思います。

○ 堀部課長補佐

先ほど、ちょっと申し上げたように、エポキシコナゾールの農薬としての用途から体内に摂取するという可能性としてあるのは、農作物経由あるいは家畜経由です。その懸念がゼロだとは言いきれないのは、科学ですからわかっておりまして、多少の懸念はあるかもしれないけれども、量が非常に少ないので、残留量を考えれば、今の段階で、耐性菌に関してとりたてて懸念を表すほどのものではないということだけ、一応念のために。事務局はそういう説明をしたということに対して先生方から、今の段階で、いや、それは違うよと異論が出ないかどうかということだけ教えていただければと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 赤池副座長

私も事務局の説明を了承します。やはり投与量あるいはヒトにおいて摂取される量の問題だろうと思います。非常に量が多くなることが懸念される場合には当然注視する必要がありますけれども、今説明がありましたように、食物経由でヒトの体に入ってくる量というのは、ADI 設定でもそうですけれども、非常に少ないというふうに考えられますので。もちろん注意する必要がありますけれども、今のところ、我々が安全性を考える上で、すぐに何か量の変更をしなければいけないというようなことではないというふうに考えます。

ただ、これから注意して、ウオッチしていく必要はあろうかと思います。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

ということで、もう一度この論文を見せていただきたいということにしたいと思います。全体を通しまして、御質問とか、あと言い残したというようなことはないですか。なければ、今日はこれで終わりたいと思うのですけれども、事務局のほうで何か。

○ 横山課長補佐

それでは、今日いただいた御修正など踏まえて、評価書（案）整えまして、幹事会上げさせていただきます。どうぞよろしく願いいたします。ありがとうございました。

また、今後の日程について御説明させていただきます。本部会については、次回は 12 月 6 日金曜日の開催を予定しております。幹事会については、来週 19 日火曜日、13 時 30 分からの開催になりますので、よろしく願いいたします。

それともう一つ、ちょっと告知です。机上に配布させていただいているこの資料なのですが、食品安全委員会のほうで英文の電子ジャーナルとしての発行の準備をしているところがございます。年 4 回公開することを考えて作業しているところがございます。

なお、第 1 号についてのみ印刷物としても発行する予定で準備しているところでございます。先生方の投稿について、どうかよろしく願いいたします。

以上になります。

○ 上路座長

それでは、これでおしまいですね。どうもありがとうございました。