

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 一 部 会 第 34 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成26年1月28日（火） 14：00～17：00
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
 - （１）農薬（プロピコナゾール、ダゾメット）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、
山崎専門委員、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、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、
横山課長補佐、磯技術参与、河野技術参与、丸野評価専門官、南係長、木村専門職、
齊藤係長、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 プロピ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 ダゾメット農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料 4 論点整理ペーパー（非公表）
 - 資料 5 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について
 - 参考資料 1 ウサギ発生毒性試験まとめ（堀本専門委員より）（非公表）
 - 机上配布資料 1 確認事項関連資料
 - 机上配布資料 2 ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートについて

机上配布資料3 メチルイソチオシアネート評価書案（修正済み）

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 34 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 9 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。

初めに、人事について御報告させていただきます。1 月 1 日付で丸野が専門官になりましたので、一言挨拶をさせていただきます。

○ 丸野専門官

1 月 1 日付で評価専門官になりました丸野でございます。今後とも、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 横山課長補佐

引き続きよろしくお願いいたします。

それでは、今後の進行を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、プロピコナゾール、ダゾメットの食品健康影響評価でございます。

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

それでは、事務局のほうから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 としてプロピコナゾール農薬評価書（案）、資料 2-2 としてプロピコナゾールの参考資料としてトリアゾール共通代謝物の資料になります。あと資料 3 として、ダゾメット農薬評価書（案）、資料 4 として論点整理ペーパーとなります。また、資料 5 として評価部会から幹事会に検討を依頼された案件についてということで、他の部会から幹事会で検討してもらいたいという事項がございまして、先日の 1 月の幹事会で議論された内容について御報告させていただきます。

また、参考資料 1 として、これはダゾメットのほうのウサギの発生毒性試験で認められた所見について、堀本先生に試験をまたいでおまとめいただきまして、その資料を配布させていただきます。

また、机上配布資料 1 として、こちらもダゾメットのほうなのですけれども、事前にいただいた御質問、コメントなどに対しまして報告書の記載内容を確認したものなど

について、この資料とさせていただきます。剤の御説明をさせていただくときに、この資料にも触れさせていただきたいと思います。

あと机上配布資料 2 といたしまして、ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネート、一連の関連化合物として御審議いただいているところですが、それらの特徴などについてまとめたものです。

机上配布資料 3 といたしまして、昨年 12 月に既に御審議いただきましたメチルイソチオシアネート評価書（案）、今日の審議の御参考にと考えて配布させていただいております。

机上配布資料 4 はダゾメットのほうの遺伝毒性試験についてです。豪州の評価書に記載のあった遺伝毒性の試験について、最初に資料を送らせていただいたときに入れていなかったのですが、少し豪州評価書のほうで議論があったこともあり、追加させていただきました。後の追加になってしまって申しわけございませんが、今日配布させていただいております。また、机上配布資料 5 といたしまして、こちらはプロピコナゾールのその他試験のところの部分になるのですが、評価書（案）、事務局追記などをしたものについて、配布資料のほうでは反映されていないものを御用意してしまっておりますので、今日はこちらのほうで説明させていただきたいと考えております。

資料について以上になります。不足等ございましたら、お気づきになられたときにお知らせいただければと思います。

○ 上路座長

続きまして、事務局のほうから「食品安全委員会における調査審議方法等について」ということで、必要となる専門委員の調査審議への参加に関する事項について報告を行ってください。

○ 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、御報告いたします。

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。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、御提出いただきました確認書については、相違はなかったということで始めさせていただきたいと思います。

それでは、今日 2 剤ですが、最初にプロピコナゾールのほうの食品健康影響評価について、経緯も含めまして事務局のほうから御説明いただきたいと思います。お願いします。

○ 木村専門職

それでは、プロピコナゾール評価書（案）、資料 2-1、4 ページをお願いいたします。

経緯についてですが、本剤は、トリアゾール系殺菌剤となりまして、2010 年 11 月残留基準設定の要請があり、2011 年 4 月インポートトレランス設定の要請がありました。

前回、2012 年 2 月に第 14 回の第一部会で審議され、いくつかの要求事項が出されておりました、その回答及び追加試験として畜産物残留試験とその他試験が提出されておりますので、そこを踏まえて、今回御審議いただくものになります。

まず 12 ページ、動物体内運命試験、お願いいたします。

まず、平塚先生より 14 行目ボックスなのですけれども、原体混在物 7 の化学名と構造式の確認をしてくださいということで、確認したところ、原体混在物 7 が原体と全く同じ構造式になっていたということで訂正がされております。御確認をお願いいたします。

動物体内運命試験、まず 14 ページ 16 行目、(3) ラットの試験となります。

試験としては、15 ページ 19 行目の③代謝試験、こちら下のボックスで平塚先生より、①として胆汁中にはどのような抱合代謝物が同定・定量されているか説明すること、②として、アグリコンの同定を実施したか確認すること、③として、グルタチオン抱合体が存在しているか考察すること、という要求事項が出されておりました。

回答として、①については、胆汁中代謝物として G8、G9 及び G10 画分から CGA64250 の α -OH カルボキシル酸体、CGA91305 が同定されているという回答がなされております。②につきましては、アグリコンの同定は実施していないという回答でありました。③については、グルタチオン抱合体について検出はされていないが、存在した可能性は否定できないという回答が得られております。

平塚先生より、回答を了承しますというコメントをいただいております。

続きまして、16 ページ 2 行目、④排泄の試験になります。

こちら最近の書きぶりで 7 行目、8 行目修文しております。以後このような修正がありますけれども、特にコメントいただいている部分については説明を割愛させていただきます。

次、14 行目、(4) ラットの試験となります。こちらコメントが 17 ページ 18 行目から追加資料要求事項 2 としてついております。

平塚先生より、尿中代謝物画分 No.8 の構造を含めて具体的に説明することという要求事項が出されており、回答としては No.8 を高電圧電気泳動にかけると、pH6.9 で陰イオンの挙動をとり、これ以上の情報は記載されていないが、1%TAR 以上検出される代謝物が複数混在していると考えられるという回答をいただいております、了承しますというコメントをいただいております。

続きまして、18 ページ 4 行目、こちら事務局で本文中に代謝物 C と入れていたのですが、こちら記載がなかったため削除させていただいております。

18 ページ 5 行目、ボックスの要求事項 3 になります。

(1) 番として、チオメチル体 T、S、R 及びチオメチルヒドロキシ体 O について中間代謝物として、メルカプツール酸抱合体の検出の確認をすることということに対して、回答としては検出されなかったが、存在は否定できないという回答をいただいております。

(2) 番として、尿中に検出された代謝物 O の位置異性体は検出されなかったか、また、その分離及び同定が可能であったかということに対し、位置異性体は検出されておらず、分離・同定はできていないという回答をいただいております。

平塚先生からは、了承しますというコメントをいただいております。

その下、要求事項 4 として、中間代謝物が検出されたかを確認し、検出された場合には、その量を示すこと、また、代謝過程におけるアレンオキシドの生成が推察されるが、その肝毒性との関連を考察することという要求事項に対して、まずメルカプツール酸抱合体は検出されていないという回答でした。ただし、抱合体の存在は否定できないという回答をいただいております。

また、代謝過程でアレンオキシドの生成は考えられ、プロピコナゾールを用いた各種毒性試験を実施する際には、これらの反応中間体も化合物と同様に生体内で暴露されたと考えられること、また遺伝毒性も認められていないことから、アレンオキシドの生体影響については判断可能だという回答をいただいております、平塚先生から了承しますというコメントをいただいております。

動物体内運命試験については、以上になります。

○ 上路座長

畜産のほうも続けて。

○ 木村専門職

畜産は、要求事項、コメントは特段ついておりません。

○ 上路座長

ということで、これまで全部終わりということですね。わかりました。ありがとうございます。

動物体内運命試験につきまして平塚先生のほうからいくつかの質問が出され、それに対して回答をいただきました。平塚先生のほうからは回答と修正案については了承しますというお答えをいただいておりますけれども、何か特段コメントすべきことがありましたら。

よろしいですか。

山崎先生も。

○ 山崎専門委員

特にありません。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。では、次の植物体内運命試験に移ってください。

○ 木村専門職

では 23 ページ、お願いいたします。8 行目から植物体内運命試験になります。

まず 9 行目、(1) 小麦の 1 本目の試験となります。こちら先ほどと同様、書きぶりは修正させていただいております。

24 ページ、小麦の②の試験になります。15 行目、ボックスの事務局よりで抄録の修正に伴い、処理量の修正、また「全体」と記載していた部分を「地上部」と修文したということで、上路先生から了解しましたというコメントをいただいております。

次 25 ページ、お願いいたします。

2 行目からボックスで要求事項 5 として田村先生から出されたものなのですが、(1) としては抄録と JMPR の記載に齟齬があるということで、こちら JMPR の記載に合わせて修正したという回答でした。

(2) として、非抽出性の放射能の化学的な特徴づけを目的とした解析を実施しているかどうかの確認ということで、回答としては、35.4%TRR ある極めて極性の高い代謝物が検出されたのですが、C₁₈ 樹脂に保持されなかったため、それ以上の分析を実施できなかったという回答を得ておりますが、田村先生からは、それについて、そもそも極性の高い代謝物であり、ODS カラムに保持されないということは予測すべきで、代謝物の特徴づけというものは重要だと思うのですが、なぜほかの方法を用いて分析しなかったのかということで、納得できないという回答をいただいております。

上路先生からは、代謝物は検出濃度が低いこと、水溶性で親化合物と比較して毒性が弱いことが推定されるということから、了承するという回答をいただいております。

続きまして、25 ページ 4 行目、(3) 水稻の試験になります。

こちら最近の書きぶりの修正ということと、上路先生から 7 行目、8 行目、括弧内の数値を削除しましたという修文をいただいております。

続きまして、26 ページ 19 行目、(4) らっかせい 1 本目の試験で、コメントが 28 ページの 2 行目、要求事項 6 としてボックスをつくっております。27 ページ下の表 17 にある代謝物 [B]、[C] 及び [X] が推定代謝物となっておりますのですが、その根拠を説明することという要求事項に対し、ジオキソラン環又はジオキソラン環のプロピル基の水酸化が生じて [B]、[C]、[X] に変換するものと考えられ、また構造決定が実施できなかったため、推定代謝物としたという回答に対し、上路先生から了承するというコメントをいただいております。

続きまして、28 ページ 4 行目、らっかせいの 2 本目の試験となります。

こちら、事務局からの硫酸処理後に遊離のトリアゾールが検出されたことが明確になるよう修文しましたというコメントに対し、上路先生から了解しましたという回答をいただいております。

また、30 ページ 5 行目、また事務局よりボックスですが、前の表 19 のほうを代謝物 [B] と [K] を中心に作表していたのですが、代謝物の [F]、[G]、[J] というものも検出されていたため、そちらも含めた表になるように表をつくり直しております。上路先生からは了解しましたというコメントをいただいております。

続きまして、35 ページお願いいたします。土壌中運命試験、19 行目 (2) になります。

こちら表題のほうを事務局で修正したのですが、上路先生から再修正というか、「嫌氣的」という言葉を入れていただいたのですが、こちら前回の審議の際に確認して酸化還元電位の測定をしていないということで、「嫌氣的」という言葉はいらないということで確認をいただいております。表題をどうするかについて、御教示いただければと思います。

36 ページ 13 行目、(3) 好氣的土壌中運命試験となります。

こちら 37 ページ 6 行目から要求事項 7 として田村先生から出されております。こちら同一土壌で親化合物の代謝経路が異なる理由を考察することということで、申請者からは容器内の試験とほ場で実際やった試験ということで試験条件が違うため、代謝経路が異なると考えられるという回答に対して、田村先生は、そもそも同じような条件に可能な限り統一して実施するのではないかと、そのため納得できないという回答をいただいております。

上路先生からは、環境要因が大きく変動するほ場試験と容器内試験とでは条件が異なるのが一般的であり、仕方ないだろうというコメントをいただいております。

続きまして、40 ページ 4 行目、こちら今回追加された畜産物残留試験となります。

まず 10 行目、「分析対象」の「象」が間違っておりましたので、こちら修正させていただきます。

結果は、別紙 5 に示されております。

組織中のプロピコナゾールの最大残留量は、150 mg/kg 飼料投与群の肝臓における 0.66 µg/g。代謝物を含む最大総残留量は、150 mg/kg 飼料投与群の腎臓における 6.5 µg/g でありました。こちら、特段現在コメントはいただいていない状況です。

植物、環境、以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

23 ページに戻っていただきまして、植物体内運命試験です。

今の評価書の書き方への修正、あるいは表の追記等していただきました。それについては、直っていたと思います。

それと、前この部会で御審議いただいたときの要求事項に対する回答が出されていましたが、それなりの回答が得られていますので、了承したということにしたいと思います。

それで、1 カ所だけ先ほど言われました土壌の 35 ページの 19 行目、「好氣的土壌中及び好氣的」、その次のいわゆる「湛水土壌」というところの書き方ですけれども、ああ、そうだったかと 2 年前のことを思い出したのですけれども、酸化還元電位を測定していないということで嫌氣的になっているかどうか確認できないので、好氣的湛水土壌中運命試験なのだろうということだったと思います。

それで、この試験は、好氣的土壌と、それと好氣的な条件をして、なおかつ、その次に

湛水条件へ持っていったということになるので、「好氣的土壤中及び好氣的/好氣的湛水土壤中」と。私が「嫌氣的」に直しましたけれども、ここを「好氣的」に直してください。

ということで、表 26 と、あとどこか 35 ページの 23 行目とか、あと 28 ページ、ここについても私が直したのをもう一度修正をお願いしますということで、あとはよろしいかと思います。

植物体内運命試験、環境のところで、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。

○ 横山課長補佐

すみません、25 ページの植物体内運命試験の小麦についての要求事項いただいたところで、田村先生から 35.4%あるので、代謝物の特徴づけが重要だというような御意見もいただいていたこともあり、上路先生から、既に量が少ないということと極性が高いので毒性的に親化合物と比較して弱いことが推定されるので御了承という御意見いただいているところですが、少し御解説をいただけるとありがたいと思ひまして。

○ 上路座長

確かに、35.4%TRR という高い値になっているのですが、量的に 0.04 mg/kg とそれほど多くないということと、水溶性が高まっているということで、多分極性が高いということで、毒性的には親化合物と比べた場合にかなり低くなっているのだらうというふうに思いました。

ということで、田村先生はもう少しきちんとやれという御指摘のように思いましたけれども、私は納得したという回答にさせていただきたいと思ひます。

よろしいでしょうか。それでは、40 ページからの一般薬理のほうをお願いいたしたいと思ひます。

○ 木村専門職

では、40 ページをお願いいたします。

一般薬理試験につきましては審議済みであり、特段修正ございませんでした。

42 ページ、急性毒性試験、5 行目から (1) の試験となります。こちら、事務局のほうで全ての投与群という記載を具体的に何 mg/kg 体重以上ということで修正させていただいております。

続きまして 43 ページ 8 行目、こちら急性神経毒性試験となります。所見が認められた時間等、事務局のほうで追記させていただいております。

一般薬理、急性毒性、以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

字句の修正等事務局でやっていただいていますけれども、毒性の先生方、これでよろしいでしょうか。

よろしいということで、44 ページからの亜急性お願いします。

○ 木村専門職

44 ページ、亜急性毒性試験になります。

まず 14 行目、90 日間亜急性毒性試験、ラットの試験となります。

45 ページ 2 行目から追加要求事項 8 としてボックスがつけられております。まず (1) 雌の脾臓のヘモジデリン沈着について 6,000 ppm 投与群のみを毒性とした判断根拠を明確に示すことという要求に対して、申請者の回答としては、6,000 の雌では、軽度の溶血性貧血に対応する変化として脾ヘモジデリン沈着の程度に増強がみられたという回答がされております。

要求事項 (2) として、貧血所見と脾ヘモジデリン沈着について、雌雄で動向が異なる理由及びそのメカニズムを考察することという要求に対し、申請者からは脾臓の脾ヘモジデリン沈着が 6,000 ppm 投与群の雌にみられた理由は、軽度の溶血性貧血によるものであり、貧血のみられない雄では脾臓にも変化がなかったという回答がなされております。

(3) については、病理組織学的所見の用語の確認ということで、こちら必要に応じて修正させていただいております。

(4) として、PT 及び PTT の変化について、毒性学的意義のない所見と判断した理由を明記することという要求に対し、申請者からは、PT 及び PTT、いずれも平均値は背景データと同等であり、PT については 240 ppm 投与群で有意な低下がみられた。PTT については、その後の検査時期に変化がないということから、偶発的な変化と考えたということで、抄録を修正したという回答をいただいております。

相磯先生、義澤先生から、回答を了承しますというコメントをいただいております。

続きまして、47 ページ、17 週間のマウスの試験になりますが、こちら表と合わせて、事務局のほうで 5 行目に「等」を入れ、6 行目を「及び壊死」と修正させていただいております。

そのほかの試験については、審議済みであり、特段コメントはありません。

亜急性毒性試験、以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

44 ページからのラットの亜急性毒性試験ですけれども、これに対して追加資料要求に対して 46 ページ、相磯先生、義澤先生のほうから回答を了承しますというお答えをいただいております。何かコメント等ございますでしょうか。

○ 義澤専門委員

特にないです。

○ 上路座長

相磯先生もよろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

津田先生、何かお気づきの点ございませんか。

ということになりますと、亜急性毒性については皆さん御了承いただいたということになります。

慢性のほうに移ってください。

○ 木村専門職

48 ページから慢性毒性試験及び発がん性試験となります。

22 行目からイヌの 1 年間慢性毒性試験となります。

こちら ADI 設定根拠となる可能性があるためということで要求事項が出され、結果的に、原案としてはこちらが ADI の設定根拠となる試験となっております。

49 ページ目、お願いいたします。

15 行目からボックスの中、要求事項 9 として、胃腸管の変化についてのメカニズム及び動物の種差の考察ということで要求が出されており、最初の回答としては、メカニズムは本剤の刺激性によるものであるということと種差については摂食行動の違いによるものというような回答が出されており、相磯先生、義澤先生から、再考察の要求が出され、返ってきた回答としては、イヌで認められた胃への刺激性に関しては、雄で胃の幽門部粘膜にリンパ球の増加が 4 例中 3 例でみられており、また 1 年間では胃粘膜のうっ血がみられていたとされており、高用量群で認められた胃の病理組織学的所見については、検体の投与によるものとされております。

相磯先生、義澤先生から、申請者への要求として、胃のうっ血等を毒性所見としない理由を求めていたのですが、結局、弱いですがとも毒性という回答をいただいているので、安全性を考慮して毒性所見とするというコメントいただいております。

また、申請者は、イヌの胃にみられた刺激作用はヒトへの有害性、外挿性は低いという考察をしていますが、根拠が特にないということで同意ができないけれども、御意見としては受け取っておきますというコメントをいただいております。

続きまして、52 ページ 2 行目からラットの 2 年間慢性毒性/発がん性の併合試験となります。

こちら、下のほうで死亡率というものを要求事項で出しておりまして、こちら具体的にわかったので事務局修文として追記させていただいております。

次、53 ページお願いいたします。

3 行目ボックスから事務局よりのボックスで、生存率がガイドラインの 25%を下回っていないことについての記載をしたことに対し、相磯先生、義澤先生から了解しますというコメントをいただいております。

4 行目から要求事項 10 になります。

(1) として、発がん性を判断するための情報ということで、死亡率、死亡時期及び死因を明らかにすること、病理所見のグレードを示すこと、変異肝細胞巢の情報があれば追

記することという要求事項に対し、申請者から死亡率はガイドラインの上限である 75% を上回ることなく、死亡数が増加し始めた時期は、おおむね 80 週間経過後であった、また、事故による切迫と殺・死亡の発現はわずかであった。最も多い死因は雌雄ともに皮下腫瘍及び下垂体腫瘍であった。変異肝細胞巢の情報は得られなかった。また細胞増殖を示唆するような変化はみられなかったということで、本試験において肝発がん性を示唆するような変化はないものと考えられたという回答をいただいております。

要求事項 (2) として、肝細胞空胞化と肝細胞脂肪沈着 (脂肪化) というものが同じ変化なのかどうか考察することという要求に対し、肝細胞空胞化がみられた個体と肝細胞脂肪沈着がみられた個体は必ずしも同一ではなく、両者は異なる所見と判断されるということで、染色方法なり、そういうもので違う部分に変化がみられたということで回答をいただいております。

相磯先生、義澤先生からは、丁寧な回答・考察がなされており、了解しますというコメントをいただいております。

すみません、先ほど説明を忘れました。戻っていただいて 49 ページ、要求事項に対する回答を踏まえて、相磯先生、義澤先生から、本文中、5~6 行目、「毛細管」という言葉を削除していただいております。表 42 もあわせて「毛細管」という言葉を削除いただいております。すみませんでした。

続きまして、54 ページ、(3) マウス 2 年間発がん性試験となります。

こちら 56 ページをお願いします。

まず、3 行目、事務局よりのボックスで表 46 の雌のアミロイド沈着について、下に出てくる追加要求事項 11 の (4) の回答で、加齢性の変化であり背景データの範囲内ということで削除しておりますということと、表 47 の所見名、本文中にもあるのですが、御確認くださいということで、そちらも事務局のほうであわせて修正しております。

4 行目から要求事項 11 のボックス、まず (1) として良性肝細胞腫瘍とは肝細胞腺腫を、悪性肝細胞腫瘍とは肝細胞癌のみを示しているのかということ。また、多発性悪性肝細胞腺腫にも肝芽腫が含まれているのか確認することという要求事項に対し、回答としては、米国 NTP の病理学者が実施したピア・レビュー時に採用した肝臓の増殖性病変及び腫瘍性病変の診断方法が細かく記載されています。また、肝芽腫は発生していないと判断されるという回答をいただいております。

要求事項 (2) として、先ほどと同じく肝細胞空胞化と脂肪沈着が同じ所見かどうかということで、こちらも違うものだと考えられるという回答をいただいております。

(3) として、雄マウスのみ肝腫瘍が誘発されたメカニズムの考察、また雌マウス及びラットで発がん性が認められなかった理由についての考察、また発がんプロモーション試験にラットを用いた理由並びにその目的ということで要求が出されております。

回答としては、まず肝腫瘍の誘発メカニズムとしては、げっ歯類における非変異原性発がん物質の 1 つであるフェノバルビタールというものがあって、これは CAR を介して、

これらの細胞増殖や抗アポトーシス活性制御遺伝子群が活性化することで、細胞増殖性が一過的に亢進し、かつアポトーシス活性が抑制されるというものののですが、プロピコナゾールは、フェノバルビタールと同様のメカニズムで雄マウスに肝腫瘍を誘発したものと考えられるという回答をいただいております。

雄マウスのみで肝腫瘍がみられた理由としては、雄マウスはアンドロゲンの作用によって肝腫瘍の誘発性に対する感受性が高いが、雌マウスは卵巣ホルモンにより肝腫瘍の誘発性が抑制されており、かつ、雄では最大耐量を超えており、毒性発現に雌雄差が認められたのではないかとこの考察がされております。

また、マウスとラットの違いということで、マウスはラットよりも毒性発現に重要な活性酸素種、ROS を生成しやすい種であり、毒性の強度が腫瘍発現の差異に反映されたのではないかとこの考察がなされております。

また、プロモーション試験にラットを用いた理由ということで、発がんプロモーション試験は非常に高度な技術を有するということで、サイズの大きいラットのほうが推奨されているということ。また、試験当時は発がんプロモーション試験では、フェノバルビタールが試験系の陽性対照として使用可能であるということが見出されており、そちらとの比較をするために実験をしたという回答がなされております。

続きまして、要求事項（4）として、2,500 ppm 投与群の雌でアミロイド沈着が増加した理由を考察することという要求に対しては、本試験でみられたアミロイド沈着は、加齢に伴う変化であり、発現率も背景データの範囲内であったという回答がなされております。

相磯先生、義澤先生からは、丁寧な回答・考察がなされており、了承しますというコメントをいただいております。

続きまして、61 ページ 2 行目、（4）マウスの 18 か月間発がん性試験となります。

62 ページ、事務局よりボックスで肝臓の変異細胞巣については、要求事項に対して、タイプ別診断は実施されていなかったという回答がなされていますので、修正をしておりますということで、相磯先生、義澤先生から修正なしでオーケーというコメントをいただいております。

8 行目からボックスとして要求事項 12 として、今御説明した（1）肝細胞の変異細胞巣のタイプ別診断を示すことという要求に対して、タイプ別診断は実施されていなかったという回答をいただいております。

（2）肝細胞腺腫は、Peto 検定と Fisher 検定で有意差が認められたのか。危険率が同じマークであらわされているということに対して、申請者から Fisher の検定で解析したもので、Peto の検定は誤記であったと。また、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計については、Fisher の検定を実施し、追記したという回答をいただいております。

相磯先生、義澤先生から、回答を了承しますというコメントをいただいております。

慢性毒性試験、以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

48 ページの 22 行目からになりますけれども、最初にイヌの 1 年間慢性毒性試験です。ここが ADI に関係してきますので、先生方の御意見をいただきたいと思います。

胃のうっ血についていくつかの追加資料要求事項を出していただきました。その結果、胃のうっ血については、安全性を考慮して毒性所見とするということ。刺激性変化が認められていますが、この変化がこの剤の本当の毒性なのか、あるいはイヌ固有の毒性なのかどうか、そのあたりも含めてだと思えますけれども、回答に対する相磯先生、義澤先生のコメントをお願いしたいと思います。

○ 義澤専門委員

これは私と相磯先生も疑問があったので、しつこく質問させていただきました。申請者もこの剤の刺激性だということをずっと主張されていますので、それを認めてもよいと最終的に判断しました。ただ、うっ血という変化は非常に軽微な変化だろうと思います。

○ 上路座長

イヌでみられた胃の刺激性とヒトに関する刺激性、これは違うものでしょうか。

○ 義澤専門委員

ここはオーバーディスカッションだと思っています。しかし、申請者の考察ですので、受け入れざるを得ないと思っています。

イヌが特に刺激性に対して感受性が高いということは、まずはないと思っています。刺激性のある化学物質などの場合は、むしろラットのほうが胃に変化がおこりやすいと一般的には考えられていると思います。しかし、申請者はずっとこの主張をしていますので、これを受け入れざるを得ないと思います。

○ 上路座長

ADI の決定のときに安全係数をいくつにするかという点、EFSA だったか、どこかの機関が、ヒトと動物との差とか、そういうところで 100 でなくて 25 という係数を使っていて、そこにも関連するのですが、我が国では安全係数 100 でいいのだという結論にしていますので、一応この部会として、ヒトとイヌでの刺激性に対しての考え方をきちんと議事録に残しておきたいということで思っています。よろしいですね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

相磯先生、何か。

○ 相磯専門委員

今の義澤先生の御意見でいいと思います。

申請者もイヌの 90 日間試験で認められた胃のリンパ球の増生、少し用量が低くなると、これが血管のうっ血につながってくると言っていて、申請者は剤の影響としないと考察していますので、これは否定しないほうがいいと思います。

○ 上路座長

何というのですか。物理的な刺激だけではないと。剤そのものの特性。

○ 相磯専門委員

何かあるのではないかと。それはわかりませんが。申請者は動物の種差に関して、ラット、マウスは通常大量に餌を摂取することはないと言っていますが、夜間にはものすごくたくさん食べます。そして朝になりますと、胃の中が餌でぱんぱんにはち切れるぐらいに食べています。だから、イヌだけが摂食行動が違って一時期に食べるという考察には納得できないです。そういったこともありまして、単なる刺激として片づけるだけのエビデンスがありません。

○ 上路座長

いわゆる種特異的なものではないだろうと。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

ほかの先生方、ここに関しまして御意見ございますでしょうか。事務局よろしいですか。

○ 三森委員

83 ページの食品健康影響評価のところの ADI 設定について、座長がおっしゃった JMPR の評価と食品安全委員会の専門調査会での評価が違っているのですが、先ほど義澤先生からは 100 でよいという御意見がありました。JMPR がなぜ 25 なのか、そこについてはどうお考えなのでしょう。

○ 上路座長

事務局のほうで何か。JMPR の根拠です。

○ 堀部課長補佐

ここでやるよりも多分食品健康影響評価のところで御議論いただいたほうがいいと思うので、今宿題が出ましたよということだけ先生方御認識いただければと思います。

○ 上路座長

そうですね。忘れないで。すごくこのところが ADI に関係するので、しつこく聞かせていただきました。ありがとうございます。また、最後の食品健康影響評価のところで確認をさせていただきたいと思います。

それでは、ラットの 2 本目、52 ページからです。これに関しましても要求事項に対して回答を了承するということですが、これは問題ないですね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

では、このまま。

それと、56 ページの事務局よりというボックスがありますけれども、ここに御確認く

ださいとあります。これは、先生方よろしいですか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

オーケーですということで、56 ページの事務局よりの表 46、47、ここについては了解したということです。

それと、次のところ、56 ページの追加資料要求に対してもものすごく丁寧に回答くださいました。これについても相磯先生、義澤先生、回答を了承しますということですが、コメントすべきことはないですか。

○ 相磯専門委員

ありません。

○ 義澤専門委員

非常に丁寧に解説されていると思いますが、三森先生御意見がありましたら、お願いできませんでしょうか。。

○ 三森委員

ラットで発がんプロモーション試験を実施していますが、それに関しては納得はいかないです。実施する必要もなかったと思うのです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それだけですか、慢性毒性。事務局、確認してください。

○ 木村専門職

一応 62 ページのほうの要求事項 12 について。

○ 上路座長

62 ページの要求事項。ここも回答を了承します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

ということで慢性毒性については、回答を了承するということになりました。

津田先生、何かお気づきの点ございませんでしょうか。

○ 津田専門委員

ありません。

○ 上路座長

それでは、62 ページの生殖発生毒性からお願いいたします。

○ 木村専門職

62 ページお願いいたします。生殖発生毒性試験です。

まず 11 行目、ラット 2 世代繁殖試験となります。こちら 64 ページお願いいたします。まず要求事項 13 として 3 つ出されておまして、(1) として肝細胞明細胞化とはどのような変化であるかという要求に対し、内容、原文などを確認し、訳を「明細胞性変化」に修正するという回答をいただいております。

(2) として、脳重量の減少は、低体重に起因する変化と考察しているのですが、代謝物 W の繁殖試験との関連性について考察することという要求に対し、脳重量の絶対値の有意な低下は、低体重による二次的変化だという回答がなされており、また動物体内運命試験の結果より、ラット体内においては、代謝物 W を生成する割合は非常に低いことから、脳重量の絶対値の低下が W の影響である可能性はないという考察がされております。

(3) として、500 ppm 投与群の F_{1b} 児動物で有意な体重増加が認められているが、500 ppm 投与群の児動物等の体重減少を検体投与の影響と考えた理由はどのように考えているかということに対し、1 度回答がなされ、さらに堀本先生から追加で質問が出され、最終的に検体投与の影響とは考えられないという回答が出されております。

それに伴い、63 ページ表 52 の児動物 500 ppm の F₂ のほうです。体重増加抑制 500 ppm にあるものが一段上がっております。それに伴い、本文中も修正しております。御確認お願いいたします。

続きまして、66 ページ 2 行目、ラット発生毒性試験 1 本目の試験となります。

67 ページ目に追加要求事項 14 としてボックスをつくらせていただいております。腎臓の異常は検体投与の影響かどうか明確にしてくださいということで、腎乳頭欠損の発現頻度に有意差がみられ、背景データの範囲を上回っていたということで、ばらつきはあるものの、この腎乳頭欠損の発現頻度の増加は、母毒性の二次的影響であると考えられたという回答がされております。

堀本先生から、これらの異常の増加が本剤の催奇形作用ではなく母毒性の二次的影響であるとみなす根拠は不十分だということで、評価書には二次的影響というところまでは記載しないほうがいいというコメントをいただいております。

そのコメントに従い、事務局で本文に追記しております。具体的には 66 ページの 7～9 行目、網かけになっている部分に追記しております。御確認をお願いいたします。

続きまして、67 ページ 6 行目、発生毒性試験ラットの 2 本目の試験となります。こちら 68 ページ 11 行目から要求事項 15 としてボックスをつくっております。

口蓋裂が認められているのですが、その発現は検体投与による影響かどうかを明確にすることという (1) の要求に対し、口蓋裂は母毒性の二次的影響であるという回答がなされております。

また、(2) として、ラットにおける早産の背景データを示し、これが投与と無関係であると判断する根拠を示すことという要求に対しては、早産と検体投与の間に相関関係はないと判断されており、本試験の最高用量の 1 例にみられただけの早産は偶発的な所見と考えられたという回答がされております。

堀本先生からは、両方とも了承しますというコメントをいただいております。

また、67 ページ 13 行目から、堀本先生から本文中及び表中ですか、いくつか修文いただいております。

続きまして、69 ページ 2 行目、ラットの発生毒性の③の試験、こちら審議済みでコメントはついていないのですが、朝の親委員レクのとくにトリアゾール系の発生毒性試験について、水頭症というものが用量相関的に本当にみられるかどうか、そこがはっきりしていないということで、自然発生的というところまで言い切っているものなのかどうかということをお議論いただきたいということでしたので、コメントいただければと思います。

続きまして 70 ページ 10 行目、(5) 発生毒性試験、こちらウサギの 1 本目の試験となります。18 行目に事務局よりで催奇形性は認められなかったという追記をしておりますが、これでよいかどうか御確認をお願いいたします。

25 行目、ウサギの 2 本目の試験となります。こちら 71 ページをお願いします。11 行目から要求事項 16 として、こちらでも口蓋裂の考察をすることということで、先ほどの回答で堀本先生了承ということで、1 行目、2 行目を修文いただいております。

生殖発生毒性試験、以上となります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

62 ページからです。

62 ページのラットの繁殖試験でございます。これについて追加資料要求として、相磯先生、堀本先生、義澤先生からいただきましたが、全て修正案を確認いただいて了承しますということなののですが、表 52 の体重増加抑制に関して用量が 1 つ上に上がったということがあります。

それと、明細胞性変化について原文を見ていただいて直していただいたということがあります。

このところ、表 51、52 に関連したところで、御意見を出された相磯先生、堀本先生、義澤先生からはコメントありますでしょうか。

よろしいですか。

○ 上路座長

堀本先生のほうから、専門の先生の判断にお任せしますというのがありますけれども、これはもう用語の問題ですから、いいですね。はい、わかりました。

津田先生、よろしいですね。

○ 津田専門委員

はい。

○ 上路座長

その次の 66 ページの発生毒性試験のラット①のところ、事務局のほうで追記をしてい

ただいた文章が妥当であるかどうかを確認していただくのと、あとそのところで堀本先生からのコメントに従い修正ということで、堀本先生了承したということによろしいですね。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

あとそれと 67 ページのラット②のところ、ここについても堀本先生から文章に修正が入っています。これも先生、直していただいたということですね。

○ 堀本専門委員

あえて入れたのは、目的のところに再現性を見るために実施されたと書いてあるのです。だから、再現性があるというニュアンスで入れたのですが、特に必要なければ切ってもらってもこれは構わないと思うのです。すごく問題なのは、口蓋裂が出たので、再現性を確認するために試験を追加したのだけれども、また口蓋裂がすごく高い用量で出てしまったと。でも、それは背景のデータの範囲内だったよということで、結局どうだったのというところが本当は知りたいところなのですけども、このところでは特に言及していないのです。でも、あくまでも申請者側は母毒性の二次的な影響という形で全部おさめたいんだなというところがあるのですが、同意したくないなというところがあるので、非常に強い母毒性が出ている用量でこういう異常が出ていますよというだけの記載にとどめるということにしたということです。

○ 上路座長

だから、68 ページの 3 行目のところは切ったということですよ。

○ 堀本専門委員

はい。

これを切ってもらっても、これは上の 12 の 2 ということですよ。

○ 上路座長

そうですね、はい。

「再現性は確認できた」と。それはどこかに入らないですか。もし入れるとしたら。

○ 堀本専門委員

申請者側としては、むしろ「再現性がなかった」ととどめるような感じのニュアンスですよ。

○ 上路座長

相手は入っていないのでしょう。

○ 堀本専門委員

相手はそうなのです。再現性見るなら 90 も入れればいいのですけれども、90 の用量はなくて、もう一つ上の本当に非常に強い毒性の出る、母毒性の出る用量で追加試験をやっているというので、数としては非常に膨大な動物を使っているのですよね。180 匹以上の。

胎児何千匹とかというような形でやっているということなので、そのうちの 2 例かなんかで出たということなので、再現性はないということという結論だと思うのですが。

○ 上路座長

相手はね。

でも、事実として 2 例認められたということだけでいいのですよね。

○ 堀本専門委員

と思います。

○ 上路座長

それでいいですね。だけど、「先の試験と同様に」というの……。

先生。

○ 三森委員

堀本先生、そうすると 68 ページの 1～4 行目が修文されていますが、口蓋裂 2 例は「認められた」と、そこで切っていますけれども、その後ろに「しかし」でつないでいますね。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 三森委員

これは、「背景データの範囲内にあった」ということは、専門調査会としては、これは毒性とはとらないというように読めてしまうのです。そうすると、表 54 のところの 300 mg/kg 体重群の胎児のほうを見ると口蓋裂 2 例と書いてあることがおかしくありませんか。

○ 堀本専門委員

ただ、ここはあくまでもわからないというところが事実だと思います。口蓋裂が再現されていると。だけど、頻度は非常に少ないというところで、10 倍ぐらいの動物を使って再試験をやっているのですね。だったら、多分もっと高頻度に出るはずだろうというのが申請者側の論述なのです。

○ 上路座長

口蓋裂というのが毒性所見として 1 例でも 2 例でも、出たらとるかどうかなんかではないですか。

○ 堀本専門委員

先の試験でも出ているので。これが出ていなかったり、違う所見であれば、それほど疑わないのですが、同じ異常所見が頻度は低くても出ているというところで、では、そこで切れるのかということなんです。

○ 横山課長補佐

そうしましたら、事実を記載するにとどめるということですので、今三森先生の御指摘のように「しかし」でつなぐと否定しているみたいに見えるということなので、4 行目か

らの「しかし」の後の部分の順番を逆にして、例えばですけれども、1 行目の「同群の胎児では低体重及び同一系統のラットの背景データの範囲内ではあったが、生存児数の」——すみません、その後ろです。「あったが、2 例に口蓋裂が認められた」というような補足的な文章として入れてみるというのはいかがでしょうか。

○ 堀本専門委員

最初、それを考えていました。あとは文の流れだけの問題で、「低体重と数が減った」というところで切っていいのかなと。それで、異常だけで 1 つ独立した形で前も言われたような形で、低頻度、範囲内の頻度だったけれども口蓋裂が出たよという形の記載をしていただくのがいいのかなというふうに思います。

意図はそういうことで、あくまでも事実をなるべく述べるという形の記載にとどめたいというところです。

○ 上路座長

そこはもう少し整理して。

○ 津田専門委員

堀本先生、ちょっと教えていただいていいですか。

180 例中 2 例で認められたのですよね。ということは、ほぼ 1%。背景データは 0.35% 以下なのですよね。これで範囲内と言えるのでしょうか。

○ 堀本専門委員

これは親の数なので、子供はこれの十数倍。何千。

○ 津田専門委員

明らかに背景データの範囲内なのですね。

○ 堀本専門委員

そうです。

○ 津田専門委員

わかりました。

○ 横山課長補佐

文案ですけれども、1 行目、読み上げてもいいですか。

「同群の胎児では低体重及び生存胎児数の有意な減少が認められた。生存胎児数の有意な減少が認められた。また、同一系統のラットの背景データ範囲内（0～0.35%）ではあるが、異なる母動物由来の胎児 2 例に口蓋裂が認められた。」。

「背景データ」という言葉を途中に入れるのではなくて、多分あるけれども出ていましたというぐらいですか。

○ 堀本専門委員

でいいのではないかと私は思いますけれども。

○ 上路座長

しつこいようですけれども、背景データの範囲内の場合でも、そういう所見があれば、

毒性所見としてとるのですか。

○ 堀本専門委員

一般的にというよりも、67 ページの 9 行目から、この試験自体が要するに再現性を確認するために試験をしたよと言っている中で、先の試験と同様にまた口蓋裂が出たのだけれども、それは低いから自然発生的なものですよと切れるかというところだけだと思うのです。通常の場合は、そんなに問題はないのだと思います。

○ 堀部課長補佐

先生がおっしゃる意図としては、この試験、例えば、この表 54 の試験が単独であったとすれば、恐らく 2 例だったら胎児が 2,000 もいるのだから、そのうちの 2 例というのは背景データの範囲内だろうと。それであれば、由来も自然発生かもしれないよねと言えるけれども、この場合には、この試験というのが、そもそも前の試験で出てきた口蓋裂を確認することを目的としてやられた試験で、頻度はすごく低いとはいうものの、再現性のある所見として口蓋裂がとれてきているので、少しだけ焦点を当てておいたほうがいいのではないかということですよ。だから、この試験単独の場合であれば、口蓋裂という所見の重みづけとしては、発生頻度から考えれば恐らくそこまでシビアで考えるものではないのかもしれないけれども、ここでは敢えて気にしておいた方がいいのではないのでしょうかということだと思うのですけれども。

○ 堀本専門委員

そうですね。

この試験の用量が高過ぎるのですね、あえて高くしている。

○ 上路座長

そうすると、表 54 の胎児の口蓋裂 2 例を毒性所見として残しておくということですね。

○ 堀本専門委員

要するに、自然発生的だという形では切れないという位置づけですね。

○ 上路座長

はい。

○ 林専門参考人

書き方だけだと思うのですけれども、例えば 2 行目の「口蓋裂が認められた」の後ろに括弧して「同一系統のラットの背景データの範囲は 0～0.35%であった」というのを括弧づけで入れて、下の表 54 は今までの議論を踏まえて、表中には口蓋裂を残す。それで、脚注として有意差は認められなかっただけでなく、背景データの範囲内であり、なおかつ有意差は認められなかったというぐらいのものを脚注につけると、何か今までの議論が大体カバーされるのかな。

○ 上路座長

すごく丁寧にということですね。

赤池先生、御意見ありますか。

○ 赤池副座長

やはり私も非常に判断に迷いますけれども、脚注に今のような議論を整理して入れて残すということでいかがでしょうか。安全サイドに立つということで。

○ 上路座長

福井先生の御意見はいかがでしょう。

○ 福井専門委員

私も表現だけの問題だと思いますので、今の議論でいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

逆に事務局落ちなくなりました。すみません。

表 54 は毒性所見の表ですよ。今林先生がおっしゃったようなエクスキューズをつけてしまうと、何となく背景データの範囲内でかつ有意差はなかったものなのに、毒性所見ととったんだよねということだけが表の中に残ってしまって、すみません、逆に一体どちらなのかというのが見つらくなるかなというのを少し心配したのですけれども。

○ 林専門参考人

もし、そういう懸念が残るのであれば、本文中だけの記載にとどめて、表 54 からこの部分、なくしてしまってもいいのではないですか。

○ 上路座長

堀本先生、いかがでしょうか。私も表 54 と本文が合わなくなってしまう懸念があるので。

○ 堀本専門委員

総合的に判断して、「背景データ」という記載自体をもう切ってしまってもいいのではないかと思います。多分 0~0.35 というのは試験ごとの背景データなので、母数はすごく少ないですよ。こんな何千例という胎児の中で出た比率とは条件がかなり違うところでの背景データの範囲だということ自体に無理があるのかもしれないので、むしろ毒性とみなす、安全面から考えれば、口蓋裂が 2 例出たという形だけにとどめていいのではないかというふうに思うのですけれども。

○ 上路座長

事実ですよ、口蓋裂という。

いかがでしょうか。

○ 赤池副座長

ですから、そういう事実はあったと。ただ、総合的に見たときに毒性所見として捉えるかどうかというのは別だと思うのです。そこは、今ずっと議論を伺ってしまして、なかなか判断が難しく、必ずしも明確に結論が出ていないように思うのですけれども、それはそういう解釈でよろしいのですか。それとも 2 例あったので、これはもう確実に毒性が出

ているということでしょうか。それはどちらなのでしょう。

○ 堀本専門委員

この剤、トータルで見たときには、前の試験から見たときには、恐らくこれは親の影響かどうか分からないけれども、恐らく検体投与によって出ているのではないかというふうには。それは、だから、ここに二次的と考察しているので二次的なかもしれないし、直接的かもしれないけれども、全くクリーンではないとは考えていますけれども。

○ 上路座長

そうしますと、表 53 の脚注のところに口蓋裂のところにマーカーがついて、何々で 2 例認められて有意差は認められなかったという書き方で出ているのですよね。これと同じような書き方をすればいいということになるのでしょうか。

○ 堀本専門委員

いいと思うのですけれども。

○ 義澤専門委員

堀本先生、教えてください。前の試験は親 24 匹でやっているのですね。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 義澤専門委員

追加試験を親 189 匹もしていますよね。当然毒性学的な見地から言えば、発生例数が増えてくるような気がするのです。

○ 堀本専門委員

もちろん、そうです。

○ 義澤専門委員

そのときに追加試験、189 例の親でたった 2 例の発生をどう考えるかという部分はあるのですけれども、やはり毒性と考えざるを得ないのでしょうか。すみません、私の聞き方が悪いですか。

○ 堀本専門委員

これは単独でいけば、恐らく今言ったように全然問題ないということだと思うのです。

○ 義澤専門委員

催奇形性の試験などで、よく母親の数が増えたときに、子供の奇形がそれに応じて増えると。今回みたいに増えない場合もあるのですか。母親が増えたら奇形の数も増えるような気がするのですけれども、単純に。

○ 堀本専門委員

経験的ですが、恐らく起こるメカニズムによって若干違うのではないかなと思うのです。

○ 福井専門委員

口蓋裂、いろいろな剤で出るのです。絶食でも出ます。ですので、これは有意差もない

し、私は毒性ではないと思うのですけれども、母獣で 189 例ですし、有意差もないですから。だから、私はこれは毒性——二次的な影響かも知らないのですけれども、剤の一義的な影響ではないということは言えるのではないかと思いますのですけれども。

○ 義澤専門委員

申請者のほうは、母体が死ぬような量ですから、そういうふうに考察されていますよね。だから、申請者は多分二次的な影響——影響と考えているのかどうかわかりませんが、二次的なものだろうというふうに判断をされていると思うのですけれども。

○ 堀本専門委員

コントロールでもこれぐらい出るときもあるとは思っているのですけれども、どうですか。

○ 堀本専門委員

もちろん出ることはあります。

○ 義澤専門委員

ということは……

○ 堀本専門委員

だから、はっきり言って、これ自体は非常にわかりませんから。

今言っているのは、では、この剤自体に本当にそういう影響なしとしていいかどうかというところになってくると思うのです。

○ 津田専門委員

今の議論をお伺いしてまして、2 の発生毒性の 66 ページのものと、それから 3 の発生毒性ともに口蓋裂は文章の中に有意差はなかったと書いて、表の中の毒性とは見ないということで両方切るということではどうでしょうか。

○ 上路座長

いかがでしょうか、堀本先生。

○ 堀本専門委員

別に特にこだわる必要はないので、私としては、別に、これ単独であれば全然疑わなくて、本当にもう問題ない。母数がこれだけあって 2 例あるだけなので。ただ、再現性を見るためにやったのに、まだ出てしまったというところで、それをあっさり切ってしまうのかというところだけなので、部会としてそういう合意がなされるのであれば、別に自分の意見に固執するというか、ここに関して本当に疑わしいというほどの例数ではないので。

○ 津田専門委員

ですから、十分に考慮したということを文章に書いて、表に書くような毒性とは言えなかったと、そのような取り扱いでどうでしょうか。

○ 堀本専門委員

そのように判断されるのであれば、それでいいのではないかと。

○ 上路座長

ありがとうございました。

そうしますと、66 ページのラット①のところに「口蓋裂」という言葉が残っていますが、これも表 53 から「口蓋裂」という所見を外しますので、本文中に「何例認められた」ということを書いて、かつ 67 ページの (3) のラット②のほうも表 54 の口蓋裂という所見を外して、それで文章の中に書き込むということだけにはいかがかということになりましたけれども、事務局どうですか。

○ 横山課長補佐

確認させていただいてよろしいですか。

(3) のまとめ方については議論があるところかと思うのですが、(2) の試験について、仮に表中から「口蓋裂」という言葉を外してしまうと、それはもう影響でなかったと判断したということになるのですけれども、口蓋裂、トリアゾール系の例えば代謝物、今日資料 2-2 として配布させていただいているのですけれども、剤の特性として若干既知というか、そういったものなののですけれども、影響ではないとして外してしまってもよいかというところをもう一度御確認いただいてもよろしいですか。事務局混乱してしまってすみません。

○ 上路座長

すみません、そちらもあつたのですね。

○ 津田専門委員

いや、ただあつたとしても、今専門の先生のおっしゃるように、背景データの範囲内にはあるということで、このデータから、それは判断できないと。そして、はっきり言って用量依存性もないですよ。ですから、一般論に引っ張られて個体のデータの判断を変える必要はないと。

○ 堀部課長補佐

でも、(2) 番の試験では、90 mg のところで親に毒性が出ているのは体重が減っているとか、その程度です。(3) 番の試験では、親に死亡が出る用量ですから、そちらが変だというのはわかるのですけれども、母動物では体重増加抑制程度しか出ていない用量の胎児出た口蓋裂まで切っているのかというのは、今までの判断だと、トリアゾールの場合、こういうのだととっていたような気がするのですけれども。

そこらへんとの整合性と、あとは幹事会で、では一部部会はこれを毒性にしたのですか、していないのですか。では、毒性としなかったのはどうしてですかと聞かれたときに、どう答えるのかなという、その説明ぶりを整理しておいたほうがいいかなというところだけ懸念するのですけれども。今横山申し上げたように、フリーのトリアゾールがあるときに口蓋裂があるというのは、先ほど津田先生、一般論に引っ張られるなど言われたのは承知の上で申し上げれば、そういう所見というのは、既に確認されているところでもあり、今回のものでも、代謝経路の中で量的に微々たるものだというのはわかるのですけれども、トリアゾールが認められておりますので、そのへんとの関連、そして口蓋裂が出ていると

いう事実をどう捉えるのか。別に結論はどちらでも部会の御判断でお任せをいたしますが、なぜ切ったのか、あるいはなぜ入れたのか。どちらにしても、多分対外的にも丁寧な説明が必要になると思いますので、そこはきっちりと詰めていただいたほうがいいかと思うのですけれども。

○ 上路座長

ラットのトリアゾールで口蓋裂が認められているのですよね。

お願いします。

○ 林専門参考人

最終的には、もう堀本先生と福井先生にエキスパートジャッジしていただければいいと思うのですけれども。

68 ページの 2 行目に「2 例の口蓋裂」というふうな表記があるのですけれども、母数がここだけではわからない。だから、2 例出たというのが先行し過ぎているのではないかなというように思います。だから、お二方のエキスパートジャッジで、もし、これを毒性ととらないということになれば、それをうまく説明するような文章を考えればいいのではないかと思います。だから、まずエキスパートジャッジをしていただいて、それからそれをいかに表現するかではないかと思います。

○ 上路座長

堀本先生。

○ 堀本専門委員

まとめますと、トリアゾール系のものは結構催奇形性があるものがあるので、どうしてもそういう目で見えてしまうのですが、福井先生に、邪念のない感じで判断、ジャッジしていただいたほうがいいのかもしれないのですが。

逆に言えば百何十例の母数から出てきた胎児、非常に母毒性が強く出ていても単なる 2 例しか出ていないという事実からすれば、この剤には催奇形性がないという判断をして、むしろ、もう口蓋裂は全部あくまでも自然発生的、検体投与によるものではないと判断をして。要するに、全て自然発生的なという形で判断したので、全部切るという形。それは、だから追加試験のデータに基づいて判断したという形になると思います。申請者はそこまでは言っていないのですが、この中でのあくまでもエキスパートジャッジという形であるということになるのではないかなと、今も言ったように、全部切るというのであればということだと思います。

○ 三森委員

そうすると、①のほうでは表 53 のところに「口蓋裂」という言葉は、消してしまうのですか。

○ 堀本専門委員

そうですね。だから、これもあくまでも。

○ 三森委員

そうすると、ストーリーとして何が問題となったかがこの評価書に出てこなくなってしまうのですが・・・。

○ 堀本専門委員

口蓋裂に関してはということですね。

○ 三森委員

ですから、②の試験では何千例中 2 例に口蓋裂が発生したということで、専門調査会としては、これは自然発生の範疇であって薬剤投与との関連はないという文章を入れるわけですね。

○ 堀本専門委員

そうです。

○ 三森委員

そうすると、①のほうに口蓋裂は発生していないわけですから、何故②でそういうことを書かなければいけないのか、そこに矛盾が出るような気がするのです。

○ 福井専門委員

これ自然発生なのか、二次的な影響なのか、このデータだけではわかりません。ですので、事実だけを書いて、これ表 54 でも表 53 でも有意差はないですので、私はその事実を書くだけでいいと思うのですけれども。どちらとも言えませんよね。自然発生なのかもわからないし、二次的な影響なのかもわからないし、少なくとも私は直接的な影響ではないと思いますけれども、それも証明できないですね、このデータだけでは。ただ、どちらにしても統計的に有意差はないのですね。

○ 上路座長

そうすると、67 ページの (3) のほうの試験で口蓋裂が認められたので、再現性の確認ということがこの試験の目的になっているのですが、そこを削除してしまうのでしょうか。

○ 堀本専門委員

この試験自体をやるということは、恐らく申請者側としても非常にこだわったのだというふうに思います。もともとは恐らくこの系統の剤で出るかもしれないということで、それを明らかにしたいというところでやったということが背景にあると思うのですけれども。

○ 上路座長

だから、すごく自分で言っていて矛盾ばかりなのだけれども、トリアゾール系の剤で口蓋裂が出るというのは、もうわかっていますから、あまりそれを否定するのも何となく気にはなるし、自然発生と言い切っているのかどうか。

○ 堀本専門委員

今までの議論でいけば、追加の部分でいけば、非常に多量の母数の中で僅かに出てきた。もしも出てくるのであれば、もう少し高頻度で出ているだろうというのが多分皆さんの判断の中にあるということ。

○ 上路座長

だから、事実だけ、口蓋裂が発生したということだけ書いておくということですか。

○ 堀本専門委員

だから、最初のスタンスは、それで一応はスタートしているのですけれども、ここに書いている部分に関しては、そういう形で事実だけを書くということで来ていて、今非常に母集団が多いのに出ていない、そんな 2 例しか出ていないというのであれば、本当にそれが関係しているのかという疑問が出てきているというところですよ。

○ 上路座長

でも、表の中に入れてしまうと、毒性所見として認めたということだから、そこは外してもいいのではないかな。

○ 堀本専門委員

ただ、それをやると中途半端で、では毒性なのかそうでないのかというところに多分来るのだと思うのです。そこを判断しない限りは。

○ 山添委員

ただ、催奇形性の問題の頻度の問題と一般の毒性の頻度の問題を同等に扱うからこういう形になってしまうのです。催奇形性の問題は、もともと頻度と用量相関性が出にくい毒性のタイプであるから、堀本先生も苦労されて、そのところに慎重な判断をされているのだと思うのです。

何を言っているかということ、例えば (4) のところの試験で水頭症 1 例というのも、このところで今日議論が出たのも、水頭症なども実際のところ用量相関性が出にくいのですよね。だから、これまでの判断というのはエキスパートジャッジだと思うのです。だから、このへんのところは、単に用量が相関しているからということよりも、非常に難しい試験であるということが 1 つ。

それからもう一つは、例えば水頭症なんかの場合は、直接ではなくて胎児の側のレチノイン酸代謝の障害が原因だということが最近わかってきているわけで、そのときの動物の状態が大きく影響するので、同時にやった試験でない限り同じ結果は出ない可能性が十分あるというふうに考えられているわけなので、そういうところも含めてのジャッジをしなければいけないという難しいところがあるのではないかなと思う。

○ 三森委員

(2) の発生毒性試験①では、結局この時点ではわからなかったわけですから、投与との関連ということで、90 mg で 1 例で 360 mg で 2 例発生したということは事実なのです。しかし、それを比較するものはないので、この時点では一応毒性とみなしたということですね。次の (3) の②のほうで、再現性があるかどうかということで実施してみた。最終的には専門調査会としては 2 例発生しているけれども、背景の発生頻度の中に入っているということで、投与による変化とはみなさないという結論を書いたらどうでしょうか。

○ 山添委員

それでいいのではないですか。

○ 上路座長

堀本先生、それでよろしいですか。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

ということになりますと、文章として残して、表 54 からは外すということになります。それでいいですか。事務局、まだ「うん」と言ってくれないのだけれども。

○ 赤池副座長

ですから、今の御提案というのは、67 ページの表 53 のほうは、そのまま残すということですね。

○ 上路座長

はい。

○ 赤池副座長

これは残しておいて、67 ページの下の (3) につながる表 54 のほうは「口蓋裂」を表から省いて、今の御提案があったような文章で説明も含めて記載すると。私もそういう形がわかりやすいように思います。

○ 堀部課長補佐

背景データの範囲内であって、母動物に強い毒性が出ている用量であって、あと何か書き込むファクターありますか。

○ 三森委員

2 例の母数の数を明確にしたほうがよいと思うのです。恐らく千何百例中の 2 例ということだと思います。

○ 堀部課長補佐

2,064 です。

○ 林専門参考人

座長、頭冷やすために休憩入れませんか。

○ 上路座長

お願いします。ちょっと休みましょう。50 分までお休み。

(休 憩)

○ 上路座長

いろいろ御検討いただきましてありがとうございます。堀本先生からなのですか。それとも事務局からですか。事務局のほうから、まとまった御意見を。すみません。

○ 堀部課長補佐

今お休みの間に堀本先生と福井先生ともお話をしておりました。(2) 番の試験ではなくて、(3) 番の試験だけに焦点を当てて整理をしたらいいのではないかという御意見をいただいています。口蓋裂というのは、そんなに頻繁に出るものではないよねというのがあるのだらうと思います。ただし、福井先生が先ほどおっしゃったように、(3) の試験では発生頻度が 2/2,064 例だということ。それから、口蓋裂の出ている用量というのは、母動物に死亡が出るような、かなりお母さんが傷んでいるような用量だということを考えれば、頻度と親に毒性が出ているようなところのものだということを事実としてももう少しはつきり書いておけば、それでいいのではないかと。

ですので、そういう御見解だとすると、結論としては表 54 からは外して、本文中だけに、その事実関係を書くというところまではおさめたと思うのです。

今時間だよと言われて決着が付き切らなかったのは、背景データの数字との比較を書くかどうかというところなのですけれども、先生方の御意見としては、この背景データというのは、先生方の御見解によると一般的によく引用されるすごく有名な論文だそうできて、よく使われるものなのだそうです。ただ、今回のものというのは、胎児が 2,000 例もあるのに対して、一つ一つの背景データをとった試験というのは 200 例から 300 例。10,000 とかというものが 1 つ入っていますけれども、基本的には数百例の赤ちゃんの観察結果から背景データを導き出したもので、母数が違い過ぎることもあるので、先生方の御見解としては、背景データとの比較は引用しないほうがいいというお考えだったのかなと私は捉えました。

もし、その認識で間違っていないようであれば、(3) 番のところに関して、この後少し修正の作業をしまして後ほど御確認をいただければと思うのですけれども、先生方の御見解をいただければと思います。

○ 上路座長

堀本先生から。

○ 堀本専門委員

私はそれでいいなラしいと思うのですが、そのへんを書いていただいて文章を見てという形で、後で確認したいと思います。

○ 上路座長

福井先生、それでよろしいでしょうか。

○ 福井専門委員

はい。

○ 上路座長

事務局のほう、それでは、すみませんけれども、よろしくお願いします。

それでは、文章の中に今までの議論の結果を書いていただいて、表 54 からは「口蓋裂」を削除するということになるかと思います。それで一件落着ですね。追加資料要求 15 もこれでいいかと思います。よろしいですね。

その次の(4)のところの最後の69ページの7行目、「自然発生的で」という、このところが非常にそこまで言い切るのは無理かなということで、先ほど事務局のほうから「水頭症 1 例が認められたが、毒性学的意義は低いと考えられた」という修文にしたいということですが、これは、それでよろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

その次の70ページの(5)ですけれども、事務局の追記の「催奇形性は認められなかった」ということの追記に対して御検討くださいという、非常に大切なところなのですが、ここについてのお考えをまた難しいでしょうけれども、お願いします。

○ 堀本専門委員

これは、変異はもう奇形とみなさないという形の考えがあるので、催奇形性はないという形で書いてもいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

福井先生もそれでよろしいですね。

○ 福井専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、その次の文章の70ページからのウサギの②ですけれども、このところは「有意差は認められなかった」だけですよね。2行を堀本先生が消してくださっているのですよね。

○ 堀本専門委員

この補足説明をしますと、申請者側は、要するに母動物でまた餌の低下と体重増加抑制の傾向がみられるという形で母毒性の二次的な影響とコメントしているのですが、母動物の摂餌量と体重増加抑制は、両方有意差はみられなくなっていて、部会としては、親の体重、餌に関して薬物投与による影響とみなしていないというところになると、母動物の毒性と言えなくなってしまって、出てくるのは鎮静ぐらいの所見になるということなのです。

だから、母動物による二次的な影響というふうに考えられたというのは、非常に辻褄が合わなくなるということで切ってあるということです。

○ 上路座長

親の出ている症状から見てこのところは親の影響とは言い切れないということですね。

○ 堀本専門委員

非常に軽いものなのでということです。

○ 上路座長

これは、数から言ったら 1 例。それで毒性所見として残したということになりますね、

○ 堀本専門委員

これも一連の口蓋裂、要するにラットもウサギも例数は低いけれども、全て同じ異常が出ているというところに非常にひっかかっているので、母動物による影響であれば、もう少しバラエティーに富んでもいいのかなと思うのですが、口蓋裂しか出ていないというところで、非常にひっかかっていたというところはあるのです。

○ 上路座長

ここはこのまま残すということによろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

福井先生、どうでしょうか。

○ 福井専門委員

残すというのは、堀本先生が消したのを残すということですか。

○ 上路座長

いえいえ、表 57 の 180 のところの口蓋裂の所見です。

○ 福井専門委員

これで結構です。

○ 上路座長

ここは残すと。辻褄が合わないとか何かはないですか。よろしいですか。

非常に難しい御判断をいただきましたけれども、後から先ほどの文章の修正バージョンを持ってきてくださると思いますので、それが来た段階でということにしたいと思います。

生殖発生毒性から発生毒性試験まで全体通しまして、何かほかにコメントございますか。よろしいでしょうか。

それでは、遺伝毒性のほうに行きたいと思います。お願いします。

○ 木村専門職

71 ページをお願いいたします。

13 行目から遺伝毒性試験となります。こちら審議済みのものですが、林先生から 17～19 行目にかけて文言の修正をいただいております。結論としては、全て陰性であったことから遺伝毒性なしという判断になっております。

続きまして、73 ページ、こちらもう審議済みでコメントもついていないのですが、代謝物 B 及び K についても全て陰性だったという結果となっております。

遺伝毒性試験、以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

林先生、直しが入っていますけれども。

○ 林専門参考人

試験の順番を入れかえたのと、SCE というのを日本語でまず書いていただいたという

だけです。内容的なものではありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

若栗先生、何かコメントを。

○ 若栗専門委員

結構です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、ここまでよろしいですね。

74 ページからのその他の試験に移ってください。

○ 木村専門職

事務局のほうで評価書への記載漏れ等ありましたので、机上配布資料 5 をお願いいたします。

今回追加要求事項を踏まえて追加資料が入っておりまして、それが (1)、(2)、(8)、(9) の 4 本の試験となります。

まず、2 行目、ボックスで林先生から、その他試験ですので、何を見るための試験であるか記載する必要があるのではというコメントをいただきましたので、(1)、(2)、(8)、(9) について、冒頭 2~3 行で事務局のほうで追記しております。御確認お願いいたします。

1 ページ 4 行目、(1) マウス、ラット及びヒト CAR を用いたレポーター遺伝子試験となります。結果は、ラット及びマウスの CAR は、30 μ M では対照群の 40~60 倍、ヒトでは対照群の 3 倍程度の転写活性の上昇が認められたという結果となっております。

続きまして、17 行目、(2) 肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討試験となります。

まず、19 行目からマウスの試験となります。

1 点、修文のお願いなのですが、親委員レクのときに指摘がありまして、25 行目、「CAR のリガンドである PB10~」というところなのですが、実際には CAR の直接のリガンドではないという指摘がありましたので、こちら「CAR の核内移行を促進する PB」というふうに修文させていただければと思います。

29 行目、まず細胞増殖活性の試験となります。

結果としては、プロピコナゾール 25 μ M 処理によって BrdU 標識細胞指数に増加が認められた。また、PB 処理では 100 μ M 添加では、BrdU 標識細胞数は増加、1,000 μ M 添加では減少が認められた。

4 行目から P450 遺伝子発現及びタンパク発現解析の結果としては、PB 処理では、*Cyp2b10* 及び *Cyp3a11* の発現量は最大で 2 倍程度の増加が認められたという結果となっております。

林先生から *Cyp* の表現法を確認してくださいということで、午前中、親委員レクをしたときに山添先生に大丈夫だと確認いただいております。

続きまして 2 ページ 13 行目、今度はヒトの培養肝細胞を用いた試験となっております。こちら 19~20 行目、「CAR のリガンドである」というところを「CAR の核内移行を促進する」ということで修正させていただければと思います。

結果としては、まず 23 行目から a の細胞増殖活性の結果には、プロピコナゾール又は PB 処理のいずれにおいても BrdU 標識細胞指数に変化は認められなかったとなっております。

29 行目から P450 遺伝子発現及びタンパク発現解析の結果としては、PB 処理では *CYP2B6* 及び *CYP3A4* の発現量は最大で 4.0 及び 8.6 倍の増加が認められたという結果になっております。

続きまして (3) は審議済みとなっております。(4) も審議済みです。

(5)、林先生からコメントがあつて、「核内増殖抗原 (PCNA)」で、事務局のほうで「PCNA」を削除したのですが、これは必要ではないかというコメントをいただいております。確かに後ろの 24 行目で PCNA というものが出てきて、また後ろの別紙の検査値等の略称のほうにも PCNA の略称というものを付けておりますので、むしろ、「核内増殖抗原」というものを消したほうがいいのか、それとも、そのままイキとして「核内増殖抗原 (PCNA)」としたほうがいいのか、御教示いただければと思います。

続きまして 6 ページ 17 行目、(8) エストロゲン受容体 (ER) への結合活性試験となります。22 行目、まずラット子宮細胞質を用いた ER への結合活性の試験、1 本目の試験となります。こちら陰性対照として用いたものにも競合が認められたこともあつて、結論としては、結合活性の有無については明確な結果が得られなかったという結論となっております。こちら林先生から修文いただいております。

続きまして 7 ページ 2 行目です。こちら 1 本目の試験で結論が得られなかったということで、再評価しております。こちらの結論としては、まず 3 本、 6×10^{-4} 、 1.2×10^{-3} 、 2.4×10^{-3} 、と 3 本試験しているのですが、まず 2.4×10^{-3} の試験では検体の沈殿がみられたため、その後分析をしていないという状況になっておりまして、 6×10^{-4} と 1.2×10^{-3} で分析がされたのですが、 1.2×10^{-3} M では、こちら浸透圧及び pH の変化など、ER の性質の変化が起きたため、結合性の評価ができていないという試験結果となっております。

現状としては、ER への結合性試験の結果より、プロピコナゾールは結合しないと考えられたという結論としていますが、林先生から明確な評価結果が得られなかったのに、どうしてこのような判断ができるのかというコメントをいただいております。どのような判断、記載ぶりにすればいいかということを御検討いただければと思います。

続きまして、7 ページ 16 行目、こちらラットを用いた子宮肥大試験、卵巣摘出のラットを用いた試験となっております。結論は、*in vivo* でエストロゲン様の作用は示さないと考えられたという結論となっております。

7 ページの 31 行目から、このメカニズム試験の総合評価を記載させていただいております。今回追加された試験での記載については、網かけさせていただいております。

結論としては、総合的に考えると、雄マウスで観察された肝腫瘍は、肝薬物代謝酵素の誘導、細胞増殖能の亢進に関連していることが示唆されたという結論とさせていただいております。

その他試験、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、林先生のほうから追加された試験の、なぜその試験をやるのかという、その理由を明確に書いておく必要があるのではないかという御指摘がありました。事務局のほうで加えていただきましたけれども、林先生、これこういう書き方でいかがなものでしょうか。

○ 林専門参考人

もうこの程度でいいかと思います。何もないと、あまり読んでいて……

○ 上路座長

何のためにやったのかというのがわからないから。

○ 林専門参考人

少しよく理解できなかったもので、1 行でも書いてあればいいかと思います。

○ 上路座長

先ほど御指摘ありましたけれども、マウスの発がん性試験を補完する試験というのは、すごくたくさんやってくださった感じがします。

それと、林先生から出されました 4 ページのところの「PCNA」、「核内増殖抗原 (PCNA)」。この「PCNA」は消されていますけれども、これは必要ではないですかというのは、これは残したほうがいい。残さないと後が続かないのですよね。残しておいてください。お願いします。

それともう一つ、7 ページのところの林先生のほうから ER の結合というのが、必ずしも上のほうの試験で「結合しない」とはっきり言い切るような結果でないのに、12 行、13 行がそういう結論になったのはなぜかという、おかしいのではないかという御指摘だと思います。それでよろしいですね。

ですから、ここの部分は、「ER との結合については、明確ではない」というような書き方になるのでしょうか。どうしたらいいのでしょうか。

○ 林専門参考人

①も②も「明確な結果が得られなかった」と書いてあるのに、最後の 12 行目のまとめのところに「結合しないと考えられた」と書いてあるので、明確な結果が得られていないのに結合しないと断定するのはいかがなものかなと思っただけです。

○ 上路座長

そうですね。その文章、6 ページの最後の結果なり、7 ページの上の 8 行目、9 行目あたりの文章を書き込めば、それでいいということになると思います。よろしいでしょうか。

○ 林専門参考人

すみません、それともう一点、これ書かせていただいたのですが、*CYP* の表記法なのですが、まだ直ってはいないのですが、*CYP2B6* とか *3A4* とか、これ全て大文字で書かれているもの、それからイタリック体になっているもの、大文字、小文字がまざっているものいろいろあるのですが、山添先生、これは何か意図があつてまざっているのでしょうか。

○ 山添委員

マウスの遺伝子に関するものはイタリック表記で小文字、それで、それ以外の種のものの遺伝子の表記はイタリックで大文字、それでタンパクとか産物に関するものは、そのままアップライトのままでイタリックにしないというルールで統一してあればいいのです。

○ 林専門参考人

例えば、8 ページの 1 行目は、これでよろしいのですか。

○ 山添委員

1 行目、これイタリックで合っています。マウスが上 2 つで——左側 2 つがマウスで、右側はヒトです。「の転写レベルで」と言うから、だから、遺伝子の発現で来ているから、そうです。

○ 林専門参考人

ヒト。

○ 山添委員

2B6 及び *3A4* というのは、ヒトです。

○ 林専門参考人

では、これでいいということですね。

○ 山添委員

そうです。

○ 林専門参考人

ありがとうございます。

○ 上路座長

その他の試験は、ほかによろしいでしょうか。

○ 三森委員

1 点、さきほどの PCNA ですが、この用語は PCNA を使うということですね。後ろに略語があるので、そういうことですね。フルネームが違いますか。相磯先生、見てください。

○ 山添委員

後ろにリストがある。

○ 三森委員

どこでしたか。

○ 山添委員

略語表にあればいいのです。

92 ページの下から 4 行目が PCNA ですね。これ「増殖細胞核抗原」ではないのですか。PCNA のことを「核内増殖抗原」といいますか。

○ 義澤専門委員

Proliferating Cell Nuclear Antigen。

○ 三森委員

ですから、それを日本語にしなければいけないので、「増殖細胞核抗原」が正式ではないでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。

ほかによろしいでしょうか。

それでは、まだ修正案が来ていませんけれども、食品健康影響評価のほうへ移りたいと思います。よろしいでしょうか。お願いします。

○ 木村専門職

81 ページをお願いします。食品健康影響評価になります。

まず、ラットを用いた動物体内運命試験においては、推定された経口からの吸収率は、雄で約 86%でありました。投与後 48 時間で 80%TAR 以上が尿及び糞中に速やかに排泄されたとさせていただいております。主に胆汁を介して糞中に排泄されております。

10 行目から畜産物、ヤギ及びニワトリを用いた動物体内運命試験の結果、組織中ではプロピコナゾールのほかに、代謝物 B、J、K 及び W が 10%TRR を超えて認められ、それぞれ最大値は、B が 52.5%TRR、J が 16.0%TRR、K が 85.0%TRR 及び W が 65.8%TRR、それぞれヤギやニワトリに認められておりました。代謝物 CGA-104284 はヤギのみで検出されて、乳汁で 5.6%TRR 及び肝臓で 3.0%TRR 認められております。

16 行目から、植物体内運命試験の結果です。残留放射能の主要成分はプロピコナゾールであり、10%TRR を超える代謝物としては B、B の配糖体、J、K、K の配糖体、V、W 及び Y が認められております。V 及び Y につきましては、ラットの動物体内運命試験では生成せず、V は水稻の玄米中で 35.3%TRR、Y は小麦の種子中で 53.8%TRR 認められております。その後 20 行目後半から 22 行目について上路先生から削除という修文をいただいております。後作物残留放射能中には K 及び B に由来すると考えられる未同定代謝物が 10%TRR 以上認められております。

25 行目から作物残留試験の結果になります。プロピコナゾールの国内ほ場の最大残留値は大麦の種子で認められた 0.5 mg/kg、海外ほ場の最大残留値はパセリの 21 mg/kg でありました。

30 行目から畜産物残留試験の結果です。最大残留値は、プロピコナゾールではホルスタイン種泌乳牛の肝臓の 0.66 µg/g、プロピコナゾール及び代謝物の合計では腎臓の 6.5 µg/g でありました。

33 行目、各種毒性試験の結果から、プロピコナゾール投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大、空胞化及び壊死）、こちらラット及びマウスにみられた所見になります。及び消化管（胃粘膜うっ血等）がイヌに認められております。こちら相磯先生、義澤先生から修正いただいております。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかったとさせていただきます。

37 行目、発がん性試験において、雄のマウスで肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度増加が認められておりましたが、遺伝毒性試験及びメカニズム試験の結果から腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、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ました。こちら「多発性」を相磯先生、義澤先生から削除という修文いただいております。

次、5 行目、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において、母体毒性の認められる用量の胎児に口蓋裂等が認められたとさせていただきます。

次、19 行目から、暴露評価対象物質についての記載になります。

前回のコメントで上路先生と田村先生から修文をいただいておりますが、こちら新たに 19 行目から記載させていただきます。植物体内運命試験で植物固有で認められた代謝物 V 及び Y について 10%TRR 超えて認められましたが、これらはラットを用いた動物体内運命試験で、ラットには認められていなかったのですが、トリアゾール共通代謝物、資料 2-2 になりますが、その中で急性毒性は弱いということが考えられております。

次、83 ページから家畜を用いた動物体内運命試験の結果になりますが、10%TRR を超える代謝物としては B、J、K 及び W が認められておりますが、これらはラットにおいても検出される代謝物であったため、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をプロピコナゾール（親化合物のみ）と設定したとさせていただきます。

結論としましては 7 行目から、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定したとさせていただきます。

14 行目からのボックス、②です。先ほども出た議論ですけれども、JMPR のほうでは、先ほど議論したイヌの胃腸管の刺激なのですけれども、局所刺激であるということで安全係数が 25 でいいという判断をされており、結果的に ADI の設定根拠ではないというような判断がされております。

相磯先生、義澤先生からは、本部会の判断としては、安全係数はこれまでどおり 100 でいいと思いますというコメントをいただいております。

あと飛んでしまうのですが、90 ページからの別紙 1 ですが、91 ページに事務局よりの

ボックスがあるのですが、一覧表の化学名が申請者から全体的に修正されておりますので、こちらも全体的に修正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。

ADI の設定のところは最後にしまして、前のほうの文章の確認をさせていただきたいと思います。

動物体内運命試験、それと畜産動物のところまでです。15 行目まで山崎先生と平塚先生、事務局から修文をいただいていますけれども、この文章でいかがでしょうか。

○ 山崎専門委員

結構です。

○ 上路座長

よろしいですか。

その次に 16 行目から植物体内運命試験、それと 25～28 行目まで残留試験が書いてあります。これについて、私はこれでいいのかなと思っています。

それと、29～32 行目まで、畜産動物の残留試験、平塚先生、これもよろしいですか。いいですね。後から追記になりましたけれども、それでよろしいと思います。

その次、33 行目から毒性試験結果、これについて、ここが一番幹事会でよく指摘されるところですけれども、主な毒性所見として、ここに書き込む内容でいいのかどうか御確認ください。

それと発がん性についても堀本先生、相磯先生、義澤先生、これでいいのかどうか御確認ください。

最初に、33 行目からの文章ですけれども、義澤先生いかがですか。

○ 義澤専門委員

これで OK です。

○ 上路座長

これでいいですか。相磯先生、よろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

はい。肝臓は動かないと思います。

○ 上路座長

「消化管」、「胃粘膜うっ血」、このところが ADI に関係するのですよね。

○ 相磯専門委員

そうです。

○ 上路座長

津田先生、いかがですか。何か抜けや余計なものは書いていないですか。

○ 津田専門委員

いえ、特段ありません。

○ 上路座長

よろしいですか。

繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。これはこれでよろしいですか。

堀本先生、林先生、このところは、これでよろしいですね。

その次、37 行目からですけれども、発がん性試験のところ、この書き方は、これでよろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

いいです。

○ 上路座長

そうですね。

それと、次の 82 ページの口蓋裂、このところをこういう形で書いたということですが、これでよろしいですか。一番問題になったところですが。 「認められた」だから、事実だけ書いておけばいいわけだから。

○ 福井専門委員

評価はいらないのですか。

○ 上路座長

評価は、そこの下の「催奇形性はないと判断した」。このところですか。

○ 林専門参考人

これは、先ほど、今事務局で検討していただいている文章を眺めてから。それをここへはめ込めるのなら、はめ込めばいいのではないのでしょうか。

○ 上路座長

そこのところを見ましょうか。今配っていただきました紙を説明してください。

○ 堀部課長補佐

今お手元に 1 枚紙をお配りしました。10 行目までのところは、先ほどの評価書と変えておりません。10～11 行目のところは、先ほどつながった文章になっていたのをまず切らせていただきました。認められたこととして「胎児では低体重と生存胎児数の有意な減少が認められた」ということで切っております。

その先なのですけれども、先ほどの御議論では「母毒性が認められている」というようなことを書こうということで書いてみたのですけれども、据わりがいまいちで、結果的に、むしろ 2/2,064 だということで、表 54 から毒性所見として外してしまったのであれば、それを根拠に単純に否定したらいいのではないかということに先生方の御意見がおさまってしまいまして、結果的には背景データを使って、単に発生頻度を否定したということでございます。

先ほどの案と違うのは、先ほど「しかし」でつないでいたのを「が」にただけなので、同じ否定形で逆説にはなっているのですけれども、その次の「本試験における」という文

言、これは一般論としての口蓋裂の発生頻度ではなくて、この試験での口蓋裂の発生頻度 0.1%というのが背景データの範囲内でしたよということだけを事実を淡々と述べたということで、とりあえず文案を御提示させていただきました。あとは先生方の御意見にもよると思いましたので、とりあえずたたき台です。

○ 上路座長

ありがとうございました。

堀本先生、福井先生、この文章でよろしいでしょうか。事実だけを。それで、毒性所見からは外したということですね。

ほかの先生何か、この文章でいかがですか。

山添先生、いかがですか。先ほど御提案いただいた。

○ 山添委員

僕はこれが非常に素直だと思いますけれども。

○ 上路座長

ありがとうございます。

三森先生もよろしいでしょうか、この表現で。

○ 三森委員

はい、これでよろしいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そうすると、淡々と書いたのを、もとに戻りますけれども、82 ページの食品健康影響評価のところ、5 行目のラット及びウサギを用いた発生毒性、ここのところに「口蓋裂等が認められた」という事実は残しておくということなののでしょうか。

いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

表の最初のものから削っていないのですから、口蓋裂も残っている。ですから、この記述にしておくべきだと思います。

○ 上路座長

ほかの試験でも、認められていますからね。

○ 津田専門委員

そうそう。だから、いいのではないですか。

○ 上路座長

いいですか。その後の判断です。催奇形性は認められなかった。これは、先ほど堀本先生認められ、いいと言っていましたよね。認められなかったと。

○ 堀本専門委員

あの試験ではそうですけれども、では総合的にどうかというところになると思うのです、この剤の。

○ 堀部課長補佐

最近は、催奇形性の所見らしきものが認められているときは、それは食品健康影響評価も事実を事実として淡々と書くという判断になっていますので、私は、ここはこの書き方で最近の幹事会の判断に沿っているものと思っております。

○ 上路座長

そうすると、事務局が直してくださったように消すというだけで判断はいいと。ここの文章、林先生はいかがですか。

○ 林専門参考人

これでいいのでしょうかけれども、何か印象としては「口蓋裂」がやたらに目を引くというか。仕方ないですね。

○ 上路座長

だけど、口蓋裂がほかの試験では認められていて、全然認められないわけではないという事実もありますので、それだけなのかなと思います。

そうしますと、81 ページの 33 行目から 82 ページの 6 行目までは、これでいいということになるかと思います。

それと、その後のいわゆる暴露評価対象物質については、事務局のほうで御提示いただいた 82 ページの 19 行目から次のページの 4 行目まで、これで私は了承したいと思います。それでいいですね。

ここまでよろしいですね。

その次の ADI の決定に関してです。これは先ほど事務局のほうで説明いただきましたけれども、イヌのいわゆるうっ血ですか。その試験の結果、1.9 に安全係数 100 を掛けたということなのですから。

○ 木村専門職

48 ページです。48、49 のイヌが ADI 設定根拠となった試験です。

○ 上路座長

49 ページで NOAEL が雄雌の 1.9 というところになっています。これに関して、JMPR がこれをとっているのだけれども、安全係数が 25 でいいのではないかという判断をされていました。ここのところが 1 つポイントだと思うのですけれども、三森先生、先ほど言いかけたところだと思いますので、ここについて何かコメントをお願いします。

○ 三森委員

評価書の 89 ページにまとめた表があります。そこを見ると JMPR の ADI はラットの 2 世代繁殖試験の NOAEL 7 からとっているわけで、その上のイヌのところを見ますと、1 年間の慢性毒性試験では 1.9 を NOAEL としているわけです。本来であれば、センシティブパラメーターですので、1.9 から ADI を設定していくのですが、評価書の 83 ページ 14 行目からのボックスのところに書いてありますように、安全係数は 25 でよいということで、そうすると、ラットの 2 世代繁殖から得られた ADI をカバーできるという論理に

しているわけです。食品安全委員会としては、そのような理論を納得できるものかどうか御議論いただけたらということです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それに対して、相磯先生、義澤先生は 100 でよいという、今までと同じようなものとして、甘くする必要はないという判断ですけれども、ここのところのコメントをしておいてください。

○ 義澤専門委員

これ JMPR で 25 にしているのは、イヌの毒性が軽微なものであるという判断も含まれているのですか。

○ 三森委員

JMPR のレポートのどこかにそれが載っていますか。25 というのは。

○ 義澤専門委員

25 は載っています。

○ 三森委員

何ページですか。

○ 義澤専門委員

6 の 182 ページです。 *Toxicological evaluation* というところで、25 の根拠は書いていません。この黄色のほうです。safety factor 25。これがよくわからない。

○ 堀部課長補佐

サポートになるかどうかよくわからないのですけれども、それに関連するようなところとして、ちょうど 181 ページ、左側の上から 2 つ目のパラ、Dogs appeared という文章があるのです。ここが多分イヌの試験に関してのコメントなのですから、sensitive to the local effects of propiconazole as manifested by gastrointestinal tract irritation と書いてあるのと、その下に No systemic effects were seen in dogs receiving という文章で、systemic effect はなく local だということを書いているので、恐らくここを強調したのではないかと。

今義澤先生から御指摘いただいた *Toxicological evaluation* のところも、This ADI is protective against the local effects seen in と書いてあるので、この 2 つの部分符合していて、local にはあるけれども systemic ではないということで、安全係数を少なくしたという意味なのかなと思って。それしかわからないのですけれども。

○ 義澤専門委員

この irritation の話で言えば、その上のほうに Human でも、これは局所、皮膚だと思いますが、Human でも irritation の reaction がみられるというふうに書かれているのです。182 ページの真ん中くらい。Humans exposed to formulated products containing 云々というところです。

○ 堀部課長補佐

関連して、ヒトに関しては **continued evaluation of the compound**、これから評価をやっていくときに有用な情報として、**Further observations in humans** ということが書いてあるので、**JMPR**、一応ヒトのことは気にしているのだろうとは思いますが。

○ 上路座長

でも、先ほどの議論の中で、義澤先生だったかな、必ずしもイヌだから弱いとか強いとか、ヒトとの関係は言えないというお話をされましたよね。

○ 義澤専門委員

言えないと思います。この剤の毒性試験の中では、一番センシティブだったということではないでしょうか。結果的に。私はイヌがセンシティブだとは思いません。

○ 上路座長

ということは、何も **25** に安全係数を小さくする必要はないという判断で。

○ 義澤専門委員

先ほど言われたようにシステミックの毒性が出ていなくて、本当に局所だけだということが大きな判断基準ではないかと思いますが、これまでの剤で、このような考え方で安全係数を下げた場合はありますか。

○ 上路座長

今まで **25** はありましたか。ないのではないですか。

○ 林専門参考人

というか、今までシステミックだからどうのこうの、ローカルだからどうのこうのというような議論をしたことないと思うのです。だから、今まで我々食品安全委員会としては、みんなイーブンで、どこかに何か毒性が出ていたら、それを使って評価するという立場だったというふうに理解しているのですけれども。

○ 三森委員

その **25** の根拠ですが、**systemic exposure** であつたら 10×10 で、**local effect** であつたらその $1/4$ ということでしょう。 $2.5 \times$ 動物種差の **10** ということで、**25** だと思うのですが、なぜ **2.5** という値が出てくるのか。**25** という **Safety factor** がついているわけでしょう。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 三森委員

その内訳は 2.5×10 と思うのです。ですから、**systemic exposure** であつたら **10** なのに、**local effect** になると **2.5** になる、 $1/4$ になるということについては、食品安全委員会で今まで議論していないと思うのです。

○ 義澤専門委員

ということは、まだ議論が進んでいないので、これまでのように 10×10 の **100** で判断

したほうがいいと考えてよろしいですか。私と相磯先生もそのように考えていました。

○ 三森委員

本専門調査会でそういう議論をしてきたということを残しておいたほうがよいと思うのです。

○ 上路座長

ですから、何も JMPR の結果に引っ張られる必要はないと。食品安全委員会のこれまでの評価の判断でいくというふうに考えたいと。相磯先生、それでよろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 三森委員

それともう一つは、JMPR が 25 という Safety factor をかけたという大事なことが評価原則に載っているかどうかということです。Environmental Health Criteria に評価原則があると思うのですが、このような場合にはこうするのだということが文章化されているのであれば、私たちもそれを頭に入れながら評価せざるを得ないと思うのです。事務局と先ほど話をしたのですが、そういうところはあるのですか。

○ 堀部課長補佐

これは、恐らく安全係数の 10 について、トキシコカインेटィクスとトキシコダイナミックスに基づいて 2.5 と 4 に分けるというのは EHC のクライテリアの中にはあります。ただし、今回のようなケースは、恐らくそれに合致したものではなくて、むしろケース・バイ・ケースで今回の所見を生データまで当たって判断された結果ではないかと思うので、恐らくクライテリアになるようなものにはなっていないのではないかと思います。

ただ、それ以上の議論の詳細は、ここからはどうしても読み取れませんから、我々にそれ以上の議論を振り返ることはできないというのが実情だと思います。

○ 上路座長

ということになると、安全係数を今までのやり方でこの部会としては検討していく、それでやるというふうに、その判断しかないですね。

○ 津田専門委員

別に 25 にする根拠ではないと思うのですけれども、ここに 1 つ、concentration-dependent と書いてあるのですけれども、出ているのは 1 ドースなので、何でそう言っているかもよくわからない。もうこれは最初から答えありきでこちらに持ってきたような気さえするんです。

例えば、刺激性というものが本当に胃だとかで問題になるときは、例えば、混餌でなくて、強制経口投与したとか、それが普通の食品の摂取形態と変わっているとか、そういうときは無視するなり何なりありますけれども、これはわざわざ混餌でやっていて、何よりも申請者が毒性だと言っていて、このように出ているのであれば、特別な理由がなければ 10 つけるのは普通ではないのですか。

○ 上路座長

という結論に至ったような気がいたします。

ということになりますと、繰り返しますけれども、JMPR が 25 という値を出していましたが、食品安全委員会としては、従来どおり 100 という形をとっていいというふうな判断だと思います。それでよろしいですね。

○ 津田専門委員

しょうがない。

○ 上路座長

それ以上できないですね。赤池先生、それでよろしいですね。

○ 赤池副座長

はい。

○ 上路座長

そうすると、ADI の値は 1 年間の慢性毒性試験、イヌを用いたもので、胃粘膜のうっ血、これが毒性所見ということになるのですけれども、これで無毒性量 1.9 を安全係数 100 で除した 0.019 ということになると思います。それでよろしいでしょうか。

事務局、これでよろしいでしょうか。

それでは、ほかに全体を通しまして、いろいろがたがたしましたけれども、まだ漏れているようなところありませんでしょうか。

堀本先生よろしいですか。すみません、いろいろありがとうございました。

ほかにございませんでしょうか。

なければ、本当はもう 1 剤残っているのですけれども、ちょうどいい時間になりました。この 1 剤で終わりにしたいと思うのですけれども、いかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、事務局のほう何かありますか。ダズメットのほうにつきましては 2 月ということになるかと思います。すみません。でも、1 剤終わらせました。

事務局のほうから、今後の日程等よろしくお願ひしたいと思います。

○ 横山課長補佐

まずプロピコナゾールですけれども、今日御審議いただいた内容、事務局のほうで修正させていただいて、あと主な修正箇所については、既に部会の中で御確認いただいていますので、あともう事務局で修正ということよろしいですか。

○ 上路座長

もういいですよ。

○ 横山課長補佐

では、個別に何か不明な点があった場合に。基本的には、今日伺った範囲で修正させていただいて幹事会に進めさせていただきたいと思いますので、また、どうぞよろしくお願ひいたします。

○ 上路座長

よろしくお願いいたします。

今後の開催日程について、お願いします。

○ 横山課長補佐

本部会につきましては、次回は 2 月 27 日木曜日の開催を予定しております。幹事会は 2 月 14 日金曜日となりますので、よろしくお願いいたします。

続けて、資料 5 の評価部会から幹事会に検討を依頼された案件については、御説明させていただいたほうがよろしいかなと思ひまして。すぐ終わらせますので、ちょっとだけよろしいですか。

資料 5 の 1 枚紙になります。

幹事会で確認していた事項といたしまして、2 つございます。ほかの部会で御審議いただいた剤について具体的にはもう書いてありますが、カスガマイシンという剤について扱いを検討していただいた事項です。

まず 1 つ目、動物体内試験における投与量の記載方法なのですが、通常 1 ページ目の①の血液中薬物動態学的パラメータの表 1 のように、投与量 100 とか 1,000 とか区切りのいいところで 100、1,000、50 とか、そういうふうに書かせていただいているのですが、おめくりいただきまして 2 ページの上のほうにありますが、この剤の場合は実投与量の記載も資料にごさしまして、そうしますと、具体的には 97.8 とか 100 からちょっと外れるですとか、1,000 からすると少し区切りのいい数字ではないということもあって、数字の離れ方、少しばらついていることもあるので、こういうふうにはばらついているときには設定用量ではなくて実投与量をこのように表に書いたほうがよいのではないかという御意見もありまして、幹事会で評価書の記載、どのようにしたらよろしいか御審議いただいたところでした。

結論といたしましては、基本的にはこの記載、投与量、実投与量が結果に影響を及ぼすようなものであるときかどうかなどケース・バイ・ケースで判断していただくということで今後判断いただくということなのですが、基本的にどうするかということについては、一般的には設定用量、強制経口投与ですので、大体が。その場合、設定した用量からそんなに離れない用量で投与もできるであろうということもありますので、原則としては設定用量を記載していただいて、あとはその剤の特性ですとか実際の投与量ですとか、結果に応じて記載を工夫してもらうというような御審議をいただいたところでございます。

次、2.なのですが、ADI の設定対象の記載方法なのですが、御審議いただいた剤の場合、有効成分がカスガマイシンの一塩酸塩であったのですが、各毒性試験につきまして検体摂取量が遊離塩基として全て整理がされておりました、この剤につきましては ADI の設定の根拠となる数字としては遊離塩基のもので、そこを混同しないようにということで、「(遊離塩基として)」ということを明記した上で ADI の記載を評価書に記載していただいたところでした。この扱いについて幹事会で審議いただいたと

ころです。

検体については、一般的に塩の形で投与され吸収されるので、塩で投与を行ったような場合、塩を含めた値を記載することが適当と考えられるというふうに基本的な考え方としては御審議いただきました。

ただ、今回御検討いただいたカスガマイシンについては、検体摂取量が遊離塩基として示されているので、この剤については「遊離塩基として」ということを付した上で記載することでいいのではないかというふうに御議論いただいたところでございます。

以上、2 つについて、今後事務局でも気をつけますので、このような記載という方向で御検討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。

そうしますと、評価書を書いていただくときに、血液中の投与量をいわゆる切りのいいところと言ったらおかしいのですけれども、設定用量で書くということと、下のほうの塩である場合にはいろいろな試験したものについて、基本的には塩酸塩とか、そういう記載をするのが適当と考えられますがということが書いてありますので、それが原則なのですよ。時々こういう遊離酸というものが出てくるということになると思います。

ということで、何かコメントございますでしょうか。

よろしいですね。どうもありがとうございました。何かあと事務局でありますか。

○ 横山課長補佐

そうしましたら、次の剤については、また御相談させていただきたいと思いますが、ダゾメットの評価書、今日御審議いただく予定であったものがそのままあるのですけれども、先生方からは既にコメントいただいているところですが、次の部会前にもう一度資料と評価書案はお送りしたほうがよろしいか。それとも、もう既にいただいているので、このまま次回お集まりいただいて御審議をお願いしてよろしいですか。

○ 上路座長

どうでしょうか。もういただかなくてもよろしいですね。そうすると、今回提出させていただいたもので。そうすると、これを次回持ってこなくてはいけないのですか。

○ 横山課長補佐

評価書については次また準備させていただいて、書き込みとかあるからということになれば、新たな資料を、机上に御準備させていただきます。

○ 上路座長

お手数ですけれども、それだけ。

でも、抄録なんかは来ないということですね。

○ 横山課長補佐

はい。それで後でがっかりしていただくと困るので……

○ 上路座長

ダゾメット 1 剤だけですね。

○ 横山課長補佐

ダゾメットも評価いただきますが、コメント返しのものは今日のプロピコナゾールのよう
に 1 度審議いただいていますので、ささっと御確認いただいて。

もしそういうことが可能であれば、その剤とこのダゾメットをお願いできたら。事前に
座長、副座長には進め方について、また改めて御連絡させていただければと思うのですが、
1 剤か 2 剤か。すみません。

○ 上路座長

わかりました。それは、御指示に従いましてということです。

それと、この冊子は。

○ 横山課長補佐

冊子はジャーナルですけれども、第 1 号については冊子で発刊させていただきました
ので、先生方にお配りさせていただきました。

○ 上路座長

これはいただいけるのですか。

ありがとうございます。

○ 横山課長補佐

投稿等ぜひともお願いいたしますと委員長が申ししておりますので、よろしくお願
いいたします。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。いろいろがたがたして、すみませんでしたけれども、
1 剤終わりましたので。どうもありがとうございました。