

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第46回会合議事録

1. 日時 平成27年6月25日（木） 13:58～16:13

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

（1）農薬（ヘキサコナゾール）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）

三枝座長、納屋副座長、太田専門委員、高木専門委員、田村専門委員、中島専門委員、
八田専門委員、増村専門委員、義澤専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員、山添委員、三森委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、海上技術参与、
山原専門職、齋藤係長、賀登係長、小牟田専門職、小田嶋係員

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 ヘキサコナゾール農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 ヘキサコナゾール机上配布資料（非公表）

6. 議事内容

○堀部課長補佐

定刻より少し早いのですが、先生方皆様おそろいいただきましたので、ただいまから第46回農薬専門調査会評価第三部会を開催させていただきます。

内閣府におきましては、5月1日からクールビズの期間中でございます。御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、評価第三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、食品安全委員会からは3名の委員が御出席でございます。

それでは、以後の進行を三枝先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○三枝座長

それでは、本日の議事に入りたいと思います。

本日の議題は農薬（ヘキサコナゾール）の食品健康影響評価についてです。開催通知でも御連絡しましたが、本日の会議については非公開で行いますのでよろしくお願いいたします。

それでは、事務局から資料の確認をお願いします。

○堀部課長補佐

お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、第三部会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、

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、本日御審議いただきますヘキサコナゾール農薬評価書案（案）（非公表）。

資料3として論点整理ペーパー（非公表）。

本日、机上配布資料でございますけれども、本剤につきまして事前に申請者に確認したことに対する申請者からの回答が1部参っておりますので、その回答書について添付をさせていただきます。

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

○三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき必要となる、専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○堀部課長補佐

すみません、先ほど言い忘れましたが、八田先生、都合つけて来ていただいたのですが、座席表とかから抜けております。公表の際には、座席表は公表されるはずですので、公表されるものがありましたときには修正させていただきたいと思います。どうも申し訳ありませんでした。

本日の議事に関します先生方の調査審議等への参加に関する事項について、御報告申し上げます。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただきました確認書を確認させていただきましたが、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先生はいらっしゃいません。

以上でございます。

○三枝座長

先生方、相違はないでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、農薬（ヘキサコナゾール）の食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局から説明をお願いいたします。

○山原専門職

それでは、資料2を御準備ください。ヘキサコナゾール農薬評価書（案）の御審議をお願いいたします。

まず3ページ、審議の経緯でございますが、本剤は、1990年に初回農薬登録をされております。また、2012年7月に、厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請がなされたものでございます。

5ページの要約につきましては、食品健康影響評価に合わせて修正させていただきます。

6ページ、28行目以降が構造式でございます。

ヘキサコナゾールはトリアゾール系の化合物として、幅広い殺菌スペクトラム及び浸透移行性を有する殺菌剤でございます。国内では1990年に初回農薬登録されておりまして、海外ではインドネシア、マレーシア、パキスタン等で登録をされています。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されております。

続きまして安全性に係る試験の概要でございます。

8ページ、10行目以降、動物体内運命試験の結果でございます。

吸収につきましては、17行目、薬物動態学的パラメータは表1のとおりまとめていただいております。

23行目以降、吸収率でございますが、高用量投与後72時間までの吸収率は、雄で91.2～97.3%、雌で81.2～82.2%という結果でございました。

続きまして、分布の試験でございます。結果につきましては、9ページの3行目以降、単回投与後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表2のとおりでございました。T_{max}付近では、雌雄ともに肝臓、副腎及び腎臓で残留放射能濃度が高いという結果になっております。

また6行目、永田先生より、結果の記載ぶりにつきまして御修正いただいております。

同じ9ページ、22行目以降、体内分布（全身オートラジオグラフィ）の結果でございます。単回投与後の主要臓器及び組織における残留放射能の相対値は、表3におまとめしております。低用量及び高用量単回投与群の雌雄ともに肝臓、副腎及び腎臓で残留放射能の相対値が高いという結果になっております。

このことにつきまして、11ページの上にボックスを設けさせていただいております。義澤先生より、本剤は副腎への分布が多いため、副腎毒性を示すのでしょうかというコメントをいただいております。

また、永田先生より、表3は相対値では正確な残留量がわかりません。抄録中に申請者が数値は不明であったと述べているので、仕方ないでしょうというコメントをいただいております。

同じページ、2行目以降が代謝の試験でございます。

尿及び胆汁中の主要代謝物は、表4におまとめしております。尿中の代謝物として、Cのグルクロン酸抱合体、G、H及びLが認められました。胆汁中の成分といたしましては、90～94%TRRがグルクロン酸抱合体でした。また、主要代謝物はC及びGで、ほかにFが認められたという結果になっております。

こちら単位の取り扱いにつきまして、永田先生より御修文いただいております。

12ページの上のボックスでございますが、永田先生より、先ほどの試験、尿、糞及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験を実施と記載しているのですが、こちらに違和感があります。実際の表中には糞中の代謝物を同定したというデータがありません。抄録中にも同定された記載がありません。このことにつきまして、事務局で報告書も確認いたしましたところ、報告書でも、糞中代謝物につきましては同定をされていないようです。念のため、こちらの記載ぶりにつきましても取扱いを御確認いただければと思います。

また12ページ、2行目以降、排泄の試験でございます。

尿、糞及び呼気中排泄の試験の結果につきましては、表5におまとめしております。雄では尿及び糞中でほぼ同等だったが、雌では糞中よりも尿中のほうが高いという結果になっております。

同じページ、16行目以降、尿及び糞中排泄の別の試験でございます。結果につきましては、表6におまとめしております。投与後5日間の放射能排泄率は、雄では尿中より糞中のほうがやや高かったが、雌では糞中よりも尿中のほうが1.9～2.3倍高かったという結果になっております。

13ページ、7行目以降【事務局より】のボックスで、表6の数値の取扱いにつきまして御相談を差し上げております。抄録に記載されている数字と評価書たたき台に記載しております数字が異なっていることにつきまして、この評価書たたき台での考え方につきまして御相談いたしましたところ、中島先生、永田先生ともに、了解いたしましたコメントをいただいております。

同じ13ページ、9行目以降が尿、糞及び胆汁中排泄の別の試験でございます。結果につきましては、表7におまとめしております。

14ページの5行目から6行目、結果の記載ぶりにつきまして、中島先生より御修文いただいております。

動物体内運命試験につきましては、以上でございます。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

修文も含めて、中島先生、コメントいただけますか。

○中島専門委員

特に追加でコメントはございません。

○三枝座長

ありがとうございます。

永田先生は今日お休みなので、先ほどの永田先生からのコメントに対する答えは、後で永田先生に確認していただければと思います。よろしくお願いします。

それでは、植物体内運命試験のほうに入っていきたいと思います。よろしくお願いします。

○山原専門職

それでは、14ページの16行目以降のボックスを御覧ください。こちらは中山先生よりコメントをいただいております。まず1点目、農薬抄録の間違いにつきまして御指摘をいただいております。こちらは申請者にお伝えしたいと思います。

続きまして、15ページの上の段になります。使用対象として「キク」が挙げられていますが、キクは食用にもなるので、植物体内運命試験の対象になると考えますとの御意見をいただいております。

事務局の見解を矢印以降でお示ししておりますが、適用作物を「きく」とした場合には、観賞用のきくを指します。食用のきくに用いる場合は表記を「食用ぎく」とするルールになっておりまして、抄録でもこの適用が食用のない「きく」となっていることから、申請者が適用として想定しているのは、観賞用のきくであると思われるかとコメントさせていただきました。

植物体内運命試験の結果につきましては、15ページの2行目以降でございます。

まず、りんごの1本目の試験でございます。りんご試料中における代謝物は表8のとおりでございます。

果皮及び果肉におきまして、主要成分は未変化のヘキサコナゾールでした。

続きまして、りんごの2本目の試験でございます。りんご試料中における代謝物は表9におまとめしています。

主要成分は未変化のヘキサコナゾールでした。主要代謝物はDで、抱合体との合計で6.4～10.1%TRR認められたという結果になっております。

続きまして、ぶどうの試験が実施されております。ぶどう試料中における代謝物につきましては表10でおまとめしております。

果実における主要成分は未変化のヘキサコナゾール及びその抱合体でして、主要代謝物はC及びその抱合体で、果実全体で13.2～16.0%TRR認められたという結果になっております。

17ページの4行目以降、代謝経路の記載ぶりでございます。こちらは田村先生より御修文いただいております。

田村先生のコメントを9行目以降のボックスで御紹介しております。2つ目のポツで、農薬抄録の間違いにつきまして御指摘をしております。申請者に確認いたしましたところ、抄録のページ番号で申し上げますとm-15に代謝物の構造式をまとめている表がありますが、そちらが正しいです、先生から御指摘のあったページは間違いでしたという申し出がありました。

続きまして、17ページの11行目以降、土壌中運命試験でございます。

好氣的土壌中及び好氣的淡水土壌中運命試験につきまして、土壌抽出液及び表面水中の分解物及びその推定半減期につきましては表12におまとめしております。

19ページの5行目、土壌吸着脱着試験でございます。吸着係数は13～44、有機炭素含有率により補正した吸着係数は684～1,630という結果になっております。

また、13行目以降、土壌吸着試験の結果でございますが、吸着係数は9.16～28.2、有機炭素含有率により補正した係数は557～1,610という結果になっております。

こちらの土壌の種類につきましては、国際土壤学会法の分類に合わせました。このことにつきまして、田村先生より了解しましたとコメントいただいております。

続きまして、20ページ、土壌溶脱性試験でございます。結果につきましては表13におまとめしております。

15行目以降、水中運命試験でございます。

加水分解試験の結果につきましては、21行目、ヘキサコナゾールはいずれのpHの緩衝液中においても安定で、分解物は検出されなかったという結果になっております。

また、水中光分解試験につきまして、結果は21ページの3行目でございます。ヘキサコナゾールは、pH 7滅菌緩衝液中で人工太陽光を照射しても分解されなかったという結果になっております。

7行目、水中光分解試験でございますが、ヘキサコナゾールの半減期は10.4日と推定され、自然太陽光換算で53.9日と考えられたという結果になっております。

また、水中光分解試験の2本目でございます。こちらの結果につきましては、35行目以降、ヘキサコナゾールの半減期は、東京の春期自然太陽光換算で89.3日と推定された。また、ヘキサコナゾールはフェニル環の離脱によるトリアゾール環を含む分解物L、K及びMの生成並びにアルキル側鎖が酸化した分解物C及びEを経て最終的に無機化されると考えられたという結果になっております。

22ページの4行目以降、土壌残留試験でございます。

結果は表14におまとめしております。こちらは申請者に分解物Iを含めた半減期の算出を求めておりました。そちらの結果を含めて表を修正しておりますので、御確認いただければと思います。

続きまして、18行目以降、作物残留試験でございます。

ヘキサコナゾール並びに代謝物J、K、I、C及びDを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されております。ヘキサコナゾールの最大残留値は、散布1日後に収穫したもも（果皮）における1.37 mg/kg。また、可食部における最大残留値は、散布7日後に収穫したおうとう（果実）における0.15 mg/kgでした。代謝物J及びKの最大残留値は、それぞれ散布7日後及び21日後に収穫したなし（果実）における0.14 mg/kg並びに散布20日後に収穫したかき（果実）における0.16 mg/kgでした。

23ページの4行目以降、後作物残留試験につきましても検討がなされています。きくにヘキサコナゾールを散布して収穫後、ほうれんそう及びかぶを播種し、その収穫物を分析しています。結果といたしまして、ヘキサコナゾールはほうれんそう（茎葉部）及びかぶ（根部及び葉部）におきまして定量限界未満であったという結果になっております。

植物代謝、環境の試験は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

修文も含めて、田村先生、コメントいただけますか。

○田村専門委員

今、御説明があったとおりで結構です。

○三枝座長

あと、先生に伺いたいのですけれども、きくと食用ぎくというのはこういう区別をされるのですか。

○田村専門委員

事務局でお答えいただくほうがいいと思います。

○堀部課長補佐

御説明いたしますと、農林水産省の方で作物の分類というものが別に表として出されていて、その中で「食用ぎく」と観賞用の「きく」は別々に記載されています。また、抄録の適用表を見ますと、花・観賞用植物の中でばらときく除くと書いてあるので、そもそも、その「きく」というのは観賞用のきくであるだろうとまず1つ読めるのと、農水の作物分類が「きく」と「食用ぎく」を別々にしていることをあわせて考えると、今回の「きく」は、いわゆるお上品な食用のきくではなくて、観賞用の花としてのきくを指している。食べる場合には、食用何とかと適用表にもそれが必ずついてくるはずなので、今回はそうではないだろうと解釈をいたしました。

○三枝座長

ありがとうございます。

申請者の答えは、中山先生のほうに御連絡して確認していただければと思います。よろしくをお願いします。

○堀部課長補佐

先生、ごめんなさい。事務局が言い出すことではないのですけれども、22ページの表14、

土壌残留試験の表の中なのですが、1カ所、桁が4つ数字が入っております。最後に事務局が追記したところなのですが、ほ場の沖積土のIを足したものです。桁3つですので、148.7ではなくて149で修正させていただければと思います。すみません。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、一般薬理以降に進んでください。

○山原専門職

23ページの12行目以降、一般薬理試験でございます。結果は表15におまとめしております。

一般状態試験におきまして、1,000 mg/kg体重以上投与群で活動性低下、立毛など、2,000 mg/kg体重以上投与群で体温低下など、5,000 mg/kg体重投与群において2匹中1匹で死亡が認められております。

一般薬理試験は以上でございます。

では、25ページ、急性毒性試験でございます。ヘキサコナゾール原体を用いた試験が実施されております。結果は表16におまとめしております。

Wistarラットを用いた試験でございますが、雌雄におきまして1,000 mg/kg体重以上投与群で立毛など、3,000 mg/kg体重以上で脊椎の上方弯曲や呼吸異常が認められております。LD₅₀は雄で約4,000という数字が出ています。また、別の系統のラットでは、雄で2,000、雌で6,000という数字が出ています。

26ページ、マウスを用いた試験でございます。こちらはLD₅₀が雄で約600、雌で約900という数字が出ています。

26ページの5行目以降、代謝物I、L並びに原体混在物Rを用いた急性経口毒性試験も実施されております。結果につきましては表17におまとめしているとおりでございます。

27ページ、3行目、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

原体を用いた試験結果でございますが、ウサギの眼に対して軽度の刺激性。皮膚に対する刺激性は認められなかった。モルモットにつきましては、軽度または中等度の皮膚感作性が認められたという結果になっております。

代謝物Lにつきましては、ウサギの眼に対して中等度～強度、皮膚に対して軽度の刺激性が認められたという結果になっております。

急性までは以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方からは特にコメントいただいていませんけれども、義澤先生、何かございますか。よろしいですか。

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

ないです。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、亜急性毒性以降に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○山原専門職

27ページの17行目以降、亜急性毒性試験でございます。

17行目以降の【事務局より】のボックスで記載させていただいております。以下の亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験並びに生殖発生毒性試験では、三枝先生、義澤先生のコメントに基づきまして、肝細胞の脂肪蓄積、脂肪増加という所見名を「肝細胞脂肪化」の用語に統一させていただいております。

それでは、亜急性毒性試験の結果に移りたいと思います。19行目、90日間亜急性毒性試験、ラットを用いた試験でございます。

各投与群で認められた毒性所見は表19におまとめしております。

本試験におきまして、500 ppm以上投与群の雄及び5,000 ppm投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められましたので、無毒性量は雄で50 ppm、雌で500 ppmであると考えられたという結果でございます。

また、義澤先生より、28ページの1行目から3行目にかけて、肝臓のAPDM活性に関連した御修文をいただいております。こちらの取扱いにつきましても御確認をいただければと思います。

28ページの12行目以降【事務局より】といたしまして、この試験、500 ppm投与群の雄で体重増加抑制が投与開始～1週で認められておりますが、この期間の摂餌量が有意差はないものの減少していたため、ARfDのエンドポイントとしませんでしたという考え方につきまして、事前に御相談いたしましたところ、高木先生、小野先生、義澤先生、三枝先生から了解しましたとコメントをいただいております。

29ページ、義澤先生より、抄録t-34ページのリンパ節の反応性とは過形成のことでしょうかとコメントいただいております。

このことにつきましては、その下、矢印で報告書の記載ぶりを事務局で整理いたしましたので、御確認いただければと思います。

また、三枝先生より、抄録t-34、表8では肝細胞肥大/脂肪化と単一の病変として扱っています。申請者に脂肪蓄積による膨化かどうかを問い合わせ、あわせて写真を要求してくださいとコメントをいただきました。

このことを申請者に確認いたしましたところ、以下の回答がございました。原文につきまして紹介させていただいております。また、脂肪蓄積による膨化と考えられるとのコメントも申請者からいただいております。写真につきましては、実施年度が古く、入手が不可能だったとコメントがありました。

また、三枝先生より実質空胞化と脂肪空胞化は同一所見と思われるので用語を統一して

くださいとコメントをいただいております、このことにつきましては脂肪空胞化に統一させていただきました。

また、小野先生より、表の所見につきましてコメントをいただいております、修正をさせていただきます。

続きまして、29ページの2行目以降、イヌを用いました90日間亜急性毒性試験でございます。こちらはARfDの設定根拠とさせていただいている試験でございます。

まず、3行目～7行目の試験でございますが、当初設定しておりました用量で試験を実施いたしましたところ、最高用量群に嘔吐や摂餌量減少、活動性低下、跛行及び死亡が認められましたため、8日後に投与を打ち切りました。また、新たに75 mg/kg体重/日投与群が設定され、試験を実施いたしましたが、重篤な毒性を示唆する症状が認められましたため、投与11日後から50 mg/kg体重/日に用量を下げたという試験になっております。

このことにつきまして、小野先生より、評価書でも明記するようにとコメントいただきまして、事務局で修文をさせていただきます。

各投与群で認められました毒性所見は表20におまとめしております。

本試験におきまして、25 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞脂肪化などが認められましたので、無毒性量は雌雄とも5 mg/kg体重/日という結果でございます。

続きまして、30ページの12行目以降【事務局より】のボックスでございます。75/50 mg/kg体重/日投与群の雌雄におきまして、体重減少が認められております。このことにつきまして、事務局案ではARfDのエンドポイントとしております。このことを事前に先生方に御相談いたしましたところ、義澤先生、三枝先生、高木先生、小野先生からは同意いたしますとコメントをいただいております。

31ページ、あわせて【事務局より】といたしまして、同投与群で認められました歩行異常、行動異常につきまして、こちらもARfDのエンドポイントとしましたということを御相談差し上げましたところ、三枝先生、高木先生、小野先生からは、同意しますとコメントいただきました。

また、義澤先生からは、これらの所見は急性神経毒性と思われます、申請者の見解と機序考察を確認願いますとコメントいただきました。申請者に確認した結果につきましては、その下におまとめしております。御確認をいただければと思います。

また、あわせて【事務局より】といたしまして、肝重量につきまして、先生方に御相談を差し上げております。絶対及び補正重量に有意差が認められたのは最高用量のみで、比重量ではいずれの用量でも有意差が認められませんでした。n=4の試験であることから病理所見の認められる用量に影響としました。このことにつきまして、高木先生、小野先生からは同意いたしますと、三枝先生からは、最高用量のみでよいのではないかとコメントをいただいております。

また、義澤先生からコメントをいただいております。抄録t-40の臓器重量体重補正值と体重比の違いは何かというコメントでございます。このことにつきましては、矢印以降、

事務局で補足させていただきます。臓器重量体重補正值は、最終体重を共変量として共分散分析した臓器重量のことです。御確認をいただければと思います。

また、あわせて義澤先生より、抄録t-42、43の消化管の嚢胞性腺やリンパ節の反応性は余り使用しない用語ですということで、こちらも報告書の記載ぶり、原文を御紹介させていただきます。御確認いただければと思います。

また、高木先生より、表の注釈の書き方、取扱いにつきましてコメントをいただいております。事務局で修正をさせていただきました。

続きまして、32ページの2行目、ラットを用いました21日間亜急性経皮毒性試験でございます。結果といたしましては、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったもので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量1,000 mg/kg体重/日であると考えられたという結果になっております。

亜急性毒性試験は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。それでは、順繰りに進めていきたいと思っております。

まず、27ページの(1)のラットの亜急性毒性試験なのですが、義澤先生から、APDM活性の増加を毒性ととったほうがいいのではないかという御意見があります。

○義澤専門委員

そういうことではなくて、そう書かれていたのでこのように修文したのですが、これは毒性と考えるべきなのでしょうか。私は薬物代謝の過程の反応だと思います。

○堀部課長補佐

毒性とは書いていないつもりでした。毒性は表の中に全て入れていて、代謝酵素に関して、測って動いているという事実だけを書いたので、表現として増加が見られたと書いてあるのは、単に測定して上がっていましたという事実だけを書いたつもりです。

○義澤専門委員

書く必要はあるのですか。

○堀部課長補佐

普段ですと毒性試験でここまで測らないケースが多いのですが、特に測ってある場合で参考になるような情報であれば本文中に、毒性所見とはとらないけれども、測って変わったねという事実だけを入れているということで、このほかにも、例えばO-デメチラーゼ活性ですとかP450が測ってある場合とかは、このパートに書いているケースがございます。

○義澤専門委員

では、同じような扱いをお願いします。

○三枝座長

義澤先生、ありがとうございます。

山添先生に一言伺いたいのですが、APDMはP450と同じような扱いとしてよろし

いのでしょうか。

○山添委員

それによって生ずる活性のことですので、純粹に薬物代謝酵素活性が上がっているという解釈になると思います。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

では、義澤先生、これは。

○義澤専門委員

原文のままで結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それと、表の中で私が消させてもらったのは、ALT、ASTの減少は毒性とは言えないということがあるので消させていただいたのですけれども、もしコメントいただければと思いますが、雄で増えて、雌で減るというこのデータが気になったのです。

高木先生、何かコメントいただけますか。

○高木専門委員

ALT、ASTの減少については削除でいいと思います。

○三枝座長

データが雄と雌で逆方向に出るというのは何か意味があるのでしょうか。

○高木専門委員

ちょっとわかりません。

○三枝座長

義澤先生、いかがですか。こういうことはよくあるのでしょうか。

○義澤専門委員

肝細胞肥大の程度の違いなのかはわかりませんが、減少の方は削除でいいと思います。

○三枝座長

困ったときの三森先生頼みなのですから、こういうことはあり得るのでしょうか。

○三森委員

時折見かける現象なのですから、もともと逸脱系酵素の減少ですので、特にとる必要はないのではないのでしょうか。ですから、これでよろしいのではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

あとは用語のほうで、副腎皮質の脂肪空胞化で統一ということで、義澤先生、これでよろしいですか。

○義澤専門委員

英語で言えばfatty vacuolationですね。vacuolationだけでいいような気がしますけれど

も。

○三枝座長

イメージとしてはすぐ浮かぶのですけれども、言葉として脂肪化でいいのですか。

○義澤専門委員

副腎皮質の脂肪があるので、私はvacuolationという所見名をとっています。

○三枝座長

それで脂肪空胞化と。

○義澤専門委員

ただvacuolation、空胞化だけでわかると思います。

○堀部課長補佐

脂肪をつけずに単に空胞化でいいと。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

三森先生、この言葉遣いはいかがですか。

○三森委員

特殊染色で中性脂肪を染めていて陽性であれば脂肪化でいいと思いますが、HEだけで見るのだったら空胞化でいいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、言葉としては皮質の空胞化ということで。

○堀部課長補佐

今の三森先生の御発言、特殊染色はないかどうかだけ念のために確認させていただきます。

抄録上、HEの標本だと書いてあるので、であれば空胞化ですね。

○三枝座長

では、そのようにお願いします。

あと、義澤先生、このひとり言はいかがいたしましょうか。

○義澤専門委員

この当時の用語の使い方ですので、このままでいいです。

○三枝座長

ありがとうございます。

それと、小野先生のコメントは雌雄逆方向の変動ということなのですから、現象としてだけでとどめたいと思います。それで、先ほど来ありましたように、AST、ALTの減少というのは毒性学的な意味がないので削除ということで、これも小野先生に確認していただければと思います。

それから、90日のイヌの試験ですけれども、これは死亡例があったいきさつを書くということで、これを書くことによってより明確になると思いますので、これでよろしいかと思っています。

あとは表20で若干の追記と削除がありますけれども、これについて、高木先生、この書きぶりでもよろしいでしょうか。

○高木専門委員

結構です。

○三枝座長

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

あと、31ページのボックスの中ですけれども、義澤先生から急性神経毒性と思われるので申請者に確認をということですが、この答えで先生、いかがでしょうか。

○義澤専門委員

75 mgと50 mgの群は体重が減っているのですが、この程度の体重で行動異常が出るかというのはちょっと疑問に思います。こういう回答なので仕方ないですね。ただ、投与して4時間後、恐らくC_{max}をちょっと超したぐらいでそのような症状が出ているので、私は個人的には違うような気がします。

たしかトリアゾール系は神経毒性がありましたね。ラットしかデータがないのですけれども、ちょっと気になっていたところで、末梢神経と小脳の変化が出ていたと思います。12ページです。

○堀部課長補佐

それは代謝物の情報なので、これはトリアゾール化合物の情報ではないです。

○義澤専門委員

では、気にしなくていい。

○堀部課長補佐

こちらはここでは気にしなくても。代謝物が出れば関連する可能性はあるとは思いますが、それでも。

○義澤専門委員

わかりました。

○三枝座長

よろしいですか。それと、ボックスの下のほうの義澤先生のコメントで、t-40の臓器重量体重補正值と体重比の違いということです。

○義澤専門委員

この説明でわかりますが、よく使われる手法なのですか。私は毒性試験で使ったことがありません。

○堀部課長補佐

農薬の評価では、よくとは言いませんが、たまに。

○義澤専門委員

わかりました。

○三枝座長

今までのところで先生方、何かほかにございますでしょうか。

○堀部課長補佐

三枝先生、肝重量はほかの先生方の御意見でいいですか。

○三枝座長

私、自分で言っていて忘れていましたけれども、データどおりでいいのではないか。というのは、今までのやり方としては、絶対重量と比重量が有意に上がったときにだけとりましようというような基本的なルールがあったと思いますし、組織学的にその下のところで確認されているので特に下げる必要はないと私は思ったのですけれども、その点、義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

その考えでいいと思いますが、これはイヌの試験ですから、本来は個体で見るべきかなと考えます。そのある個体がバックグラウンドをはるかに超えた場合は、群単位で有意差がなくても影響と本来はとるべきだと思います。しかし、取り決めどおりでいいのではないのでしょうか。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

私は、個体数が $n=4$ ということだから、最高用量はとった方がいいかなと思ってそう書いたのです。

○三枝座長

25は最高ではないのですけれども、修正の表でよろしいですか。それとも、元の方がよろしいですか。

○高木専門委員

修正の表ということです。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生、よろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

今までのところで積み残しはないと思いますけれども、先生方、ほかに何かございますか。

ないようですので、では、慢性/発がん性試験に進んでください。よろしくお願いします。

○山原専門職

32ページの11行目以降、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まずは、イヌを用いた1年間慢性毒性試験でございます。

各投与群で認められた毒性所見につきましては表21におまとめしております。

本試験におきまして、10 mg/kg体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加、ALP増加などが認められましたので、無毒性量は雌雄とも2 mg/kg体重/日であると考えられたという結果でございます。

小野先生から、この試験、投与初期に死亡例が認められております。そのことにつきまして記載するようにということですので、事務局で修文案を作成させていただきました。御確認いただければと思います。

33ページ、5行目以降【事務局より】のボックスで、50 mg/kg体重/日投与群の雄で体重増加抑制が認められたことにつきまして、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたと事前に御相談差し上げましたところ、義澤先生、三枝先生、高木先生、小野先生から同意しますとコメントをいただいております。

また、義澤先生よりコメントいただいております。2つ目のポツでございます。死亡例が認められたことにつきまして、これは自然発生のビーグル犬のペインシンドロームではないかとコメントをいただいております。御紹介をさせていただきます。

同じページ、7行目以降、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。この試験、事務局案ではADIの設定根拠とさせていただいている試験でございます。

各投与群で認められた毒性所見、非腫瘍性病変につきましては表23、精巣ライディッヒ細胞腺腫の発生率につきましては表24でおまとめしております。

本試験におきまして、100 ppm以上投与群の雄及び1,000 ppm投与群の雌で肝細胞空胞化などが認められましたので、無毒性量は雄で10 ppm、雌で100 ppmであると考えられたという結果でございます。

35ページの2行目以降【事務局より】のボックスで、この試験、1,000 ppm投与群の雄で体重増加抑制が認められておまして、このことにつきまして、ARfDのエンドポイントとはしないと御相談差し上げましたところ、義澤先生、三枝先生、高木先生、小野先生からは結構ですとコメントをいただいております。

また【事務局より】といたしまして、肝細胞空胞化につきまして、100 ppm投与群の雄では中間と殺群、最終と殺群とも有意差がありませんでしたが、全動物で有意差が認めら

れたため、100 ppm以上投与群で毒性所見としたことにつきまして、事前に御相談差し上げましたところ、義澤先生、三枝先生、高木先生、小野先生から同意しますとコメントをいただいております。

また、精巣ライディッヒ細胞腫瘍は1,000 ppm投与群で有意差及び用量相関性が認められましたので、検体投与の影響とさせていただきます。このことにつきましても、義澤先生、高木先生、小野先生、三枝先生から了解しますとコメントをいただきました。

また、三枝先生から、ライディッヒ細胞腫瘍は、これまでの評価書では間細胞腫と表記されていましてとコメントいただいております。事務局で報告書を調べましたところ、ライディッヒ細胞腫という形で報告されていたことから、評価書のたたき台でもライディッヒ細胞腫とさせていただきます。また、報告書では、免疫染色でライディッヒ細胞であることを確認したかどうかまではわかりませんでした。いずれの表記が適切であるかを御検討いただければと思います。

36ページ【事務局より】といたしまして、雄の甲状腺傍ろ胞細胞腺腫の発生率は下表のとおりであること、また、試験実施施設における背景データ範囲をわずかに上回っていることと用量相関性がないことから、検体投与による影響とはしませんでした。このことにつきまして御相談差し上げましたところ、義澤先生、三枝先生、高木先生、小野先生からは同意しますとコメントをいただきました。

また、義澤先生、三枝先生、小野先生から、表23-2は不要ではないかとの御意見をいただいております。こちらの取り扱いにつきましても御確認をいただければと思います。

36ページの2行目以降、マウスを用いた2年間発がん性試験でございます。

各投与群で認められた毒性所見、非腫瘍性病変は表26でおまとめしております。

本試験におきまして、200 ppm投与群の雌雄で肝絶対及び補正重量の増加、小葉中心性肝細胞脂肪化等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも40 ppmであると考えられたという結果でございます。

37ページの12行目以降【事務局より】のボックスで、200 ppm投与群の雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌並びに下垂体腺腫の発生率が増加しておりまして、Peto傾向検定で有意差が認められておりますが、Fisher直接確率検定で有意差がなかったため、検体投与による影響とはしませんでした。腫瘍性病変の取扱いにつきまして、御検討をお願いいたしました。

38ページ、義澤先生からは、事務局の判断のように、肝臓、下垂体とも検体投与による影響とは考えません。

三枝先生からは、肝細胞腺腫及び肝細胞癌並びに下垂体腺腫の件につきまして、了解いたしました。

小野先生からは、いずれも偶発的と判断してよいと考えますとコメントをいただいております。

高木先生からは、2つ目のポツでございますが、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合計したものに対してFisherの検定を実施願いますとコメントをいただいております、申請者に確認

したところ、以下の回答がございました。結果につきましては表1のとおりでございます。
表の下しかりながら以降が申請者の考察でございます。あわせて御確認をいただければと思います。

慢性毒性試験、発がん性試験につきましては、以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

事務局の御提案に対して特に先生方からコメントはありませんが、1つは、2年間のマウスの試験で肝細胞の腫瘍についての扱いなのですが、高木先生の御指示によって申請者が肝細胞の腺腫と癌を合わせた数で検定をしたところ、有意差がついたということです。それに対して申請者は、投与期間のほぼ終わりころであり、これらの腫瘍が発現した動物の肝臓、あるいは同群の他の動物の肝臓には、腫瘍発現と関連するような他の病理組織学的変化は見られなかった。また、背景データとほぼ同等であるということで、偶発的なものではないかというコメントがありますけれども、高木先生、これについてはいかがでしょうか。

○高木専門委員

有意差はついているということですが、背景データと比較すると同じぐらいということで、発がん性にとらなくてもよいかとは思いますが。

ただ、EPAの評価書のほうで8ページの上のカラムの一番下のところに、このマウスの実験の最高用量がMTDではなかったので発がんのネガティブな結果に関しては注意して見るようにということは書いていますので、もしかしら、もっと高用量をやれば明らかな発がんがあった可能性はありますけれども、この用量に関してはネガティブということで結構です。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

そうしますと、32ページの3行目、検体投与による発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったと、この言葉は残してもよろしいでしょうか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

そのほかに特に問題はないと思いますけれども、義澤先生、何かございますか。

○義澤専門委員

特にはないですが、ラットの間細胞とライディッヒ細胞、これはどちらか決めておいたほうが。

○三枝座長

そうですね。自分で言うっておいて忘れていました。

今まで幾つか評価書でラットの精巣腫瘍は間細胞という言葉を使っていて、私らはライディッヒ細胞、間細胞、同じものだということはよく知っているのですが、評価書がひとり歩きしたときに、ある評価書では間細胞が増えていて、ある評価書ではライディッヒ細胞が増えているということになると、別の腫瘍が増えているととられることはないかなというのが私の懸念なので、こういう提言をさせていただいたのですが、その点に関してはいかがでしょうか。

○義澤専門委員

評価書では間細胞という表現のほうが多いのですか。

○三枝座長

私の記憶では、間細胞腫が多いような。

○堀部課長補佐

評価書は比較的、間細胞腫が多いですね。

○義澤専門委員

では、多いほうで統一することにしようか。

○堀部課長補佐

ただ、完全に統一がとれていないのも事実なので、ちょっとという感じだけです。

○義澤専門委員

方向性を決めておいたほうが良いような気がします。できるだけ漢字を使うとか。

○堀部課長補佐

一つの考え方としては、確かに日本政府は漢字を使って、片仮名はなるべく使わないというのはあるのですが、一方で、抄録なり報告書の中で申請者が書いてきたものをあえて変えるかというのもあって、そこで、今回は報告書にライディッヒということが、本来はライディッヒであることをちゃんと確認したのかというのがあるとかいう話も三森先生から昨日教わってはいるのですが、申請者がそのように書いてきたこともあって、そこと余り変わらないようにするという観点で今回はライディッヒという言葉を使わせていただいたのですが、もしそのへんで何か統一したほうがよくて、その場合には漢字の方がいいとかいうのであれば、それは評価書のつくりの問題だと思うのですが、どうでしょうか。すみません

○義澤専門委員

同じものなので、普通のHE標本でわかりますので、むしろ免疫染色なんか普通はしないと思います。

○三枝座長

困ったときの三森先生で申しわけないですが、何かサジェスションいただけますか。

○三森委員

通常、ライディッヒ細胞は腫瘍化した場合に機能型と非機能型ですね。ラットの場合はほとんどテストステロンを産生しないものですので、そういうものに対してライディッヒ細胞と言っただけではいけないわけですね。ですから間細胞腫が多いと思うのですけれども、このコントラクトラボでは同義語ということでライディッヒを使っているのではないかと思います。恐らく、免疫染色でテストステロンの産生なんか見ていないと思いますので、本来だったら使っただけではいけないのですけれども、原典がそうなっている限りはそれでいくしかないのかなと思うのです。

専門家が見れば、ライディッヒであろうが、間細胞腫であろうが、どちらも同じだということはおわかりですので、それほどコンフュージョンはないかと思いますから、このままでいかがでしょうか。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、申請者が書いた言葉を生かしてということで、このままでいきたいと思います。よろしくお願いします。

○堀部課長補佐

それ以外に3つ確認させていただきます。

1つはイヌの試験なのですけれども、小野先生のコメントに基づいて死亡についての事実を追記させていただいたのですが、先ほどの小野先生の御意見の中でも、死亡が投与の影響でない、死因が不明だということがありましたので、例えば死亡のところに「(原因不明)」と書いておいた方がいいかどうかということについて御意見いただければと思います。それが1点目です。

○三枝座長

今、事務局の方から、死亡の原因が特定できていないのでということを明記してはどうかと。

私個人としては、因果関係がないということは言っておいてもいいと思いますけれども、義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

死因不明と書く場合は、これは因果関係あるかもしれないという言葉が含まれるのですね。だから、ここに明確に投与との関係はないと判断したと書くかどうかです。

ここの動物は残念ながら病理検査していないのですね。検査したら、私の言ったようなペインシンドロームだと明らかになると思います。私もこういう経験がGLP試験で以前あります。死亡動物を病理検査したらペインシンドロームだった。だから、こういう場合、後の祭りなのですけれども、なぜ検査しなかったのかと。

○堀部課長補佐

そうしたら、あえて書かない方がいいかもしれないということですね。

○義澤専門委員

私はそう思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

義澤先生のおっしゃるとおり、自然発生の可能性があるので、このまま書かなくてもいいかと思います。

○堀部課長補佐

わかりました。

○三枝座長

では、特段、死因には言及しないということでお願いします。

○堀部課長補佐

2つ目です。今度はラットの試験なのですが、三枝先生のコメントの中で、尿のタンパクと尿のpHに関しては投与と関係ない一過性のものではないかというコメントをいただいております。その点、御確認いただくのが漏れております。抄録はt-71ページにラットの尿検査の結果がございますけれども、尿タンパクの増加に関しては、これは2年の試験なのですが、13週と26週のみ。それから、尿のpHに関しては、4週と26週のみで有意差がついているようで、先生おっしゃるとおりなのですが、この所見、いかがいたしましょうか。

○三枝座長

高木先生、いかがですか。抄録t-71ページです。

○高木専門委員

一時的なものと考えられるので、特にとらなくてもいいかと思います。

○三枝座長

義澤先生、いかがでしょうか。

○義澤専門委員

はい。

○堀部課長補佐

ありがとうございます。すみません。

3つ目は単なる御確認です。先ほど、マウスの試験で肝腫瘍をとらないという御判断をいただいたので、37ページ、8行目に発がん性は認められなかったという一言が必要になりますので、追記させていただきます。御報告だけです。

○三枝座長

それは3行目に含まれるのではないですか。

○堀部課長補佐

3行目は、実験事実として腫瘍性病変がなかったということを書くとともに、いつもの

ルールだと、最後に発がん性の有無について専門調査会としての判断を書いていただいて、両方必要です。

○三枝座長

高木先生、それでよろしいですか。

○高木専門委員

それで結構です。

○三枝座長

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。では、それを追記してください。どうもありがとうございます。

ほかにございませんでしょうか。

先生、お願いします。

○高木専門委員

コメントではなくて、32ページの表21の肝中心静脈周囲線維化の記載が私の名前になっていますけれども、これは私ではないので修正をお願いします。

○堀部課長補佐

念のために所見を御確認ください。抄録t-62ページなのですが、詠み人がどなたかというのは、すみません、ここで今、情報がたぐれなくなってしまったので、どなたか詠み人はいらっしゃったはずなのですが、ちょうど肝臓の真ん中に肝中心静脈周囲線維化がありまして、雄の50 mg/kg体重/日投与群で軽微1例、軽度1例の合計2例という数字があります。これをとるかどうか、念のために御確認ください。

○義澤専門委員

これは私のコメントだと思います。ここにマル印を書いていたので。私は影響だと思いました。

○三枝座長

ありがとうございます。

ほかにございますか。

それでは、生殖発生毒性の方に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○山原専門職

39ページ、2行目以降、生殖発生毒性試験でございます。

ラットを用いた2世代繁殖試験でございます。

各投与群で認められた毒性所見は表28におまとめしております。

本試験におきまして、親動物では1,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、肝絶対及び補正重量の増加、肝細胞空胞化等、児動物では同用量投与群の雌雄で体重増加

抑制、肝細胞空胞化などが認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも100 ppmであると考えられたという結果でございます。また、繁殖能に対する影響は認められなかったとさせていただいております。

納屋先生より御修文をいただいております。ありがとうございます。

40ページの2行目以降【事務局より】のボックスで、1,000 ppm投与群の親動物の雄におきまして体重増加抑制が認められましたが、このことをARfDのエンドポイントとしないことにつきまして御相談を差し上げましたところ、納屋先生、八田先生より了解しましたとコメントをいただいております。

40ページの4行目以降は、ラットを用いた発生毒性試験でございます。

妊娠日数のミスがございました。納屋先生に御指摘をいただきました。どうもありがとうございます。

本試験におきまして、母動物では250 mg/kg体重/日投与群の1匹が妊娠21日に異常分娩の兆候を示し、切迫と殺されております。また、同用量投与群では妊娠7～22日に体重増加抑制及び摂餌量減少などの所見が認められております。胎児では、250 mg/kg体重/日投与群で低体重、片側尿管の中等度拡張及び蛇行、頸肋、第4及び第6胸骨分節部分骨化などの発現率の増加が認められております。

本試験における無毒性量は母動物及び胎児とも25 mg/kg体重/日であると考えられたという結果でございます。催奇形性は認められなかったとさせていただいております。

41ページ【事務局より】のボックスで、以下について御検討くださいと事前に御確認をお願いしております。

25 mg/kg体重/日投与群の児動物で第7頸椎横突起片側部分骨化が認められていますが、異常の認められた胎児及び腹の発生率が背景データの範囲内であったことから、投与による影響とはしませんでした。また、同用量投与群で認められた第14肋骨の発生につきましては、2.5 mg/kg体重/日投与群の方が発現率が高く、用量相関性が認められなかったことから、検体投与による影響とはしませんでしたと御相談を差し上げております。このことにつきまして、八田先生、納屋先生から了解ですとコメントをいただいております。

また、納屋先生より、第14肋骨が2.5 mg/kg体重/日以上で増加しています、申請者は背景データの範囲内と主張していますが、範囲を超えているようなので検体投与の影響と考えられます、調査会当日に改めて確認をさせていただきとコメントをいただいております。事務局が素人で申しわけありません。抄録どおりの考察で御相談を差し上げております。関連しそうなデータを抜粋いたしまして、下におまとめしております。恐れ入りますが、御確認をお願いいたします。

また【事務局より】といたしまして、2つ目の御相談でございます。EPAは、25 mg/kg体重/日投与群の児動物に認められました第7頸椎横突起片側部分骨化及び第14肋骨の発生をARfDのエンドポイントとしております。これらの所見につきましては、たたき台では投与による影響としなかったことから、ARfDのエンドポイントとはしておりません。

このことにつきまして、八田先生、納屋先生より、了解いたしましたコメントをいただいております。

41ページの4行目以降、ウサギを用いた発生毒性試験の1本目でございます。

こちらにつきましても、妊娠日数、事務局でミスをしておりまして、納屋先生に御修文をいただいております。ありがとうございます。

この試験、最高用量で親動物、胎児に毒性が発現していないことから、催奇形性の評価はしなかったと納屋先生から御修文をいただいております。ありがとうございます。

また、こちらの試験、予備試験の結果を踏まえた用量設定になっていないように思われますので、試験そのものの取扱いにつきましても御検討いただけますと幸いです。

続きまして、10行目以降がウサギを用いた発生毒性試験の2本目でございます。

こちらにつきましても、妊娠日数にミスがございました。納屋先生、どうもありがとうございます。

本試験におきまして、母動物では50 mg/kg体重/日以上投与群で妊娠7～10日以降投与期間を通して体重減少が認められました。また、胎児では、100 mg/kg体重/日投与群で第13肋骨及び仙椎前椎骨数27の発現頻度の増加並びに50 mg/kg体重/日以上投与群で低体重が認められました。

本試験における無毒性量は母動物及び胎児ともに25 mg/kg体重/日であると考えられたという結果でございます。また、催奇形性は認められなかったとさせていただいております。

こちらも所見につきまして、納屋先生に御修文をいただいております。どうもありがとうございます。

生殖発生毒性試験につきましては、以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

修文いただいているのも含めて、納屋先生、よろしくお願いします。

○納屋副座長

2世代繁殖試験につきましては、肝臓のことしか最初は言っていなかったのですが、本文中でも体重だとか摂餌量のことを述べたほうがいいだろうと思って追加をさせていただきました。その方が、他の一般毒性関係との整合性もとれていいかと思います。

発生毒性試験ですが、この会社は非常にマイナーなやり方をされているのですね。交尾確認日を妊娠1日とするという一般の世界ではあり得ないことを平然とやっています。これはCDに書いてあったファイナルレポートを読んだからチェックできたのですが、私はそれでもいいのかなと思ってこちらのガイドラインを見ましたら、交尾だとか膣栓を確認した日を妊娠0日としなさいと書いてございましたので、明らかに日本のガイドラインからはずれている。

ここの妊娠7～16日に投与したというところを直ただけではこれは済まないのです

よ。全部ずれているから、全部日にちを変えていただかなければいけないので、そんな面倒なことを事務局がおやりになるのは大変なことですね。だから、精子確認日を妊娠1日としているので通常のものとはずれるという私のコメントを脚注に入れるか何かしておけば、他のところはいじらなくても済むという解決策が1つありますということだけをお伝えしておきます。

ウサギの試験もそうです。ウサギの試験も人工授精をやっているので、人工授精をやった日を妊娠0日とするというのが生殖の世界ではルールなのです。この会社はそれをあえて外しています。

それから、ウサギの発生試験の①は最高用量で何も無い。どこかで何か言われたのでしょうかね。何年かたってやり直しているのです。だから、(1)のほうは参考資料でもいいのかなと。

ただ、参考資料にしますと、(2)の胎児体重が一番低いところから対照群と比べると低いようなのです。そうすると(2)からだけでは無毒性量が導けなくなるので、(1)は参考資料とせずに評価資料として残しておいたほうが、2つの合わせ技で25 mg/kg体重/日 を無毒性量にしてもいいのかなという判断になりますので、このあたりは八田先生もまじえていろいろとお話をしたいなと思うところであります。

以上です。

○三枝座長

納屋先生、1点、41ページの第14肋骨のこの話はいかがいたしましょうか。真ん中のところなのですが、検体影響と考えられますという、一番下のカラムだと思うのですが。

○納屋副座長

毒性影響ととってもいいと思うのですが、とらなくてもいいでしょうし、これも八田先生と相談して決めたいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、今の点も含めて、八田先生、コメントをお願いします。

○八田専門委員

まず先に第14肋骨のほうですけれども、これはこのカラム、新しくついている表の数字を見ると用量相関性があるように見えるのですが、それは間違いですか。

○堀部課長補佐

申請者の主張として、用量相関性がないと言っているのは一番上の片側/両側正常長、一番シビアだと考えられるもののようです。

○八田専門委員

長さが。

○堀部課長補佐

はい。長さが正常長まで達してしまった14肋骨の子を見ると、2.2、0.5と言っているだけです。

○八田専門委員

何となくその意味が私にはよくわかりませんが。

○堀部課長補佐

申請者が言っているのは、ここで用量相関性がないですと言っています。

○八田専門委員

過剰な肋骨を持っている子の発現頻度というのは一番下ですね。これが多分、一番評価すべきことだと思います。

○堀部課長補佐

申請者はそこについては何も言っておりません。

○八田専門委員

それはちょっとインチキかなという気がします。

○堀部課長補佐

先生方の御判断にお任せできればなと思っているのは、そこです。

○八田専門委員

私は、納屋先生が気づかれたとおりで、恐らく持っている胎児の発現頻度がこの表で一番下のところになって、きれいに用量相関性がありますので、最後だと90.4%ですね。これは明らかにあると言わないといけないのではないかと思います。ですので、過剰肋骨については納屋先生御指摘のとおりにすべきかと思います。

受精日というかステージングですね。ラットもそうだったのですね。これは私は全然気がつきませんでして、初日を1というのは昔の論文は時々ありますね。だけれども、今もう最近といいますか、この20年、30年と多分見かけたことがないですし、ガイドラインでもやはり0とするということですので、それに直すということで、全部を直すのはやはり大変だと思いますので、納屋先生の御提案でいいかと思います。

問題はウサギの試験ですね。ウサギの①は何もなかった試験で、今までですとこれは外していますね。外してしまって、2個目のところだけで議論するということになるかと思うのですが、どうでしょうね。納屋先生が折衷案の形で出されていて、それも一つのやり方かなと、あえて積極的に納屋先生は救済措置的な感じで提案されたのだと思うのですが、それに対しては異論はございません。

ただ、何となく今までのやり方だと、①の全然影響が出てこないというのは外してもいいのではないかなという気はします。これは試験のデザインがよくないということになるのですかね。例えば投与量が50までしかなくて、1,000ぐらいまで上げて、本当は何かが出る用量までの検査をした上でなければ残していますね。だけれども、そんなに大量に投与しているわけでもなくて、影響がないというのが①の試験になるので、デザインとしては余りよろしくないのでは外すのかなと読んでいたときは感じていたのですが、評価しなか

ったということで、納屋先生が書いておられるけれども、どうでしょう。

○堀部課長補佐

今、八田先生、検討があったかどうかというお話があったので、別に申請者の肩を持つわけでも何でもないのですけれども、よく納屋先生がおっしゃる用量設定の根拠はありますかということに関して、抄録に一応書いてありまして、多分、納屋先生はそれをお読みになった上で御判断されているので、これが釈迦に説法なことは百も承知の上で申し上げますと、t-212ページにあるのですけれども、最初に50と150と500で振って、一番最初の試験を500まで振った試験で13日やっているのです。そこだと50でもう既に体重増加量の低値だとか摂餌量の低値があつて、1例は死んでしまったものがあつたと。

2回目にもう一本用量設定試験をしていて、25、50、100で振ったところ、ここからがちょっと論理的に変なのですけれども、50でも何もなかったと言っているながら、本試験の用量は50を最高用量にして振りましたと書いてあつて、その50という数字をこのラボがどう見たのかということに関して、ややはてながつくところです。1本目の試験では50で死んだという事実があるけれども、2本目の試験で50は何もなかったと言っているながら50を最高用量にしているの、やや変だなと思うのですけれども、一応用量の設定根拠はここに書いてあつたということだけ申し上げても、納屋先生は多分それは読んだよとおっしゃるのだらうと思ったのですが、それが1つ大きいかと思います。

確かにガイドライン上は、何か出る用量を最高用量に振るか、あるいは1,000までやるかどうかだと書いてあるので、この試験だけを見ると両方とも満たしていない状況にあるのは事実ですので、普段ですと八田先生がおっしゃるように参考資料扱いにしていることが多くて、納屋先生は多分その後の体重のことがあるので随分考えていただいたのかと思っています。ただ、そこはもう評価ですので、先生方の御判断で、いつもと同じように参考資料にしましょうというのは、それはそれでありだと思いますので、先生方の御判断にお任せします。

○三枝座長

どうぞ。

○納屋副座長

これが逆だったらよかったのですよ。先に②がやられていて、その後に①がやられていたら、②の試験をフォローアップするために①の試験がやられて、下のほうは確認できていますよという話ができるのですけれども、つじつまが合わないですね。なので、ラットも厳しい評価をしてしまっているようだし、無毒性量がとれなくなるし、そういうことであればウサギだってとれなくてもいいかなという気もしないではないですが、そうすると多分ADIにも随分と影響してくることはないの。

○堀部課長補佐

ありません。実際にはADIの設定根拠になるのはもう一桁下になります。

○納屋副座長

ラットの発生毒性試験の無毒性量が2.5未満ということになって大丈夫ですか。

○堀部課長補佐

その重篤度はどれぐらいになりますか。

○納屋副座長

軽い。

○堀部課長補佐

軽いと御判断いただくのであれば、例えば安全係数2とか3がついたとしても、今、ADIの候補になっている無毒性量が0.47という数字なので、2.5の1/3よりも下回るので、そこは多分カバーできると思いますし、ラットの試験自体も2.5を下回って0.47でカバーできるので、無毒性量とはれているという話になると思います。

ウサギの方も、仮に25の体重をとるということになったとしても、25の体重の重篤度を考えても安全係数10までは行かないと思いますので、オーダーが2桁違うので、全体を考えれば、最後にもう一度御議論いただければと思いますが、多分ADIに響くことはないかなと思います。

○納屋副座長

それであれば、ラットの発生毒性試験の最低用量で見られた第14肋骨は影響として、無毒性量はこれ未満という提案が多分、八田先生も御納得いただけるだろうと思います。

それから、ウサギの①のほうは参考資料にして、ここで下がとれているからといってオーケーとは言わずに、②のほうでは一番下から体重に影響があるとして、25 mgはNOAELではない。NOAELは未満という形で評価をするというのが今のところすごく冷静な判断ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

○三枝座長

ありがとうございます。

私が確認したいのは、41ページの新しい表で2.5は毒性量ととるのでしょうか。コントロールの0と比較して。

○納屋副座長

2.2と見るからいけなくて、上の37%ですか。

○三枝座長

26.6%と37%、これは有意な差と見るのでしょうか。

○納屋副座長

はい。背景データが29%なので、37%は高いのではないかと見てしまったということですね。申請者は、下は見ないでくださいと、一番上の0と2.2の違い、ここは差がなくて、250の8.4%だけが影響ですという回答をされたということのようです。

長いものが出てきたら毒性学的な意味があるのだということを以前、EPAの生殖の研究者が論文にしたことがあります。随分前に食安委でも私は紹介したことがありますキャロル・キンメルさんという方が1980年代ぐらいに論文を出されています。これは過剰肋骨の

持つ毒性学的な意義づけということで、長いものがどんどん出てきていて有意差がある場合には、骨格異常もあわせて出てきますというのが彼女の主張だったのです。骨格異常はそんなに出ていない。多少は250でいろいろ出ていますけれども、250で出てくるのは低体重とかに起因したような変化もあるでしょうから、ただ純粹に催奇形性というだけの意味合いではないかもしれない。

それは別として、ここで見る限りは一番低いところから第14肋骨というのは増えているね、これをどうしましょうかという話なのです。最高用量をとれば中間用量も気になるし、そうすると最低用量からも増えているねというのが八田先生の御意見でした。増えているのは事実。ただ、それを毒性と見るかどうかということ、そのポイントを今、求められているのです。過剰肋骨は、一応毒性ということになっていますということですね。

○三枝座長

そうすると、ラットの試験の無毒性量は2.5未満ということで。

○納屋副座長

はい。

八田先生、よろしいですか。

○八田専門委員

私もそれでいいと思います。

○堀部課長補佐

そうすると、確認ですけれども、親動物に何も出ないところで14肋骨が出ますが、14肋骨で奇形ではないので、まず催奇形性の有無の判断としては、催奇形性なしで問題がない。もう一つは、これは投与の初期とか単一のところとかで出うのでしょうか。ARfDの設定と関連します。

○納屋副座長

EPAが別の所見でARfDの根拠にされていますけれども、私はこれは急性効果ではないと考えています。もしあるとすれば、これは器官形成期の随分後のほうで出てくる変化なので、器官形成期の初期のころ、まさに投与初期のころに出てくるほかの所見があってもおかしくないというのが私の見解なのです。ですから、これは急性効果ではないだろうと考えています。

八田先生、いかがでしょうか。

○八田専門委員

肋骨があるかないかというような奇形であれば、これは恐らくかなり早い、体節ができるころですね。ただ、その長さが違うとかというのは妊娠の中期以降ですね。そうすると多分7～8以降になりますので、それはARfDの設定にはそぐわないのではないかと思います。

○堀部課長補佐

ありがとうございます。

○三枝座長

そうしましたら、今、御議論いただいたのは最後のADIの設定のところでもう一度議論したいと思いますので、よろしくお願いします。

それでは、遺伝毒性のほうに進んでください。

○山原専門職

では、42ページの24行目以降、遺伝毒性試験でございます。

太田先生より、遺伝毒性に関しては、いずれも80年代の古い試験ではありますが、試験方法、試験条件を含め評価する上で問題はないと考えます、いずれの試験も陰性であり、遺伝毒性はないと評価します。評価書案について修正等のコメントはありませんとのコメントをいただいております。

結果につきましては、表29におまとめしております。全て陰性でございました。ヘキサコナゾールに遺伝毒性はないものと考えられたとさせていただいております。

また、本文及び表29、表30、増村先生より表の修正をいただいております。

遺伝毒性は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

全て陰性ということなのですけれども、増村先生、修文いただいておりますが、よろしくお願いします。

○増村専門委員

事前にコメントさせていただいた分につきましては、この事務局の修正どおりでいいかと思います。いくつか数字を直したのと、あとは、まとめられるところをちょっとまとめてみたというだけで、特に結果の判定等には影響ありません。

1点追加というか、今、気づいたのですが、43ページ、表29の*in vitro*のUDS試験の対象で初代培養肝細胞のところに括弧がついているのですけれども、これは*in vitro*の試験ということなので、ラットの初代肝細胞というのが一応主の表現ですので、これは括弧を外していただければと思います。

全ての試験が陰性ですので、遺伝毒性なしという判断で結構だと思います。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

太田先生、せっかくですから一言お願いします。

○太田専門委員

遺伝毒性に関しましては、懸案になるようなことはありませんので、代謝物も含めて問題ないかと思っております。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

次に、その他の試験に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○山原専門職

では、45ページ、その他の試験を御覧ください。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験におきまして、ライディッヒ細胞腫瘍の発生率の増加が認められたことから、ステロイド合成能に及ぼす影響検討試験が行われております。

45ページ、26行目、小野先生より御修文をいただいております。

また、この資料の反映には間に合わなかったのですが、同じ45ページ、30行目から32行目にかけまして、少し推測を交えた考察が記載されておまして、そこを削除するようにと先生よりコメントいただいております。具体的に申し上げますと、30行目のⅡ型スペクトルを示したことからと後ろに続いているところを、Ⅱ型スペクトルを示したで切るという意見をいただいております。

このその他試験の結論につきましては、46ページの8行目以降でございます。ヘキサコナゾールがライディッヒ細胞におきましてチトクロームP450依存性酵素であるC17,20リアーゼ活性を阻害してテストステロン産生を減少させ、それによってテストステロンを機能的なレベルに維持するためにライディッヒ細胞の機能が代償的に増大したことによると考えられたとされております。

その他試験につきましては、以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、事務局から御説明がありましたけれども、余分なスペキュレーションは除いて事実だけ記載してはどうかという御提案です。私もそれでよろしいと思いますが、先生方、いかがでしょうか。

お願いします。

○山添委員

要は、プロトポルフィリン環の酸素結合部位と書いてあるのですがけれども、酸素と結合するのは鉄の部分なので、プロトポルフィリン環ではないのですね。だから、ホロ酵素になって入っていればいいのですがけれども、ここだとプロトポルフィリン環に酸素結合部位があるかのように見えてしまうので、その記載はなくていいのではないかと思います。

○三枝座長

その部分を削除すればよろしいですか。

○山添委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。では、事務局、そのようにお願いします。

お願いします。

○納屋副座長

守備外のところで口を出して恐縮ですが、45ページの13行に70～100倍と書いていますけれども、抄録を見ると1/70～1/100と書いてあって、普通はそう考えるのですけれども、ここを逆にした意味は何かあるのですか。

○三枝座長

事務局、困っていますけれども。

○堀部課長補佐

すみません。

○三枝座長

ということですので、よろしく願いいたします。では、ここのところは修文してください。

○堀部課長補佐

今のところ、ここまで書く必要はありますか。逆に、何倍であったということまでは必要ないでしょうか。

○納屋副座長

必要ない。

○三枝座長

では、12、13行は削除したらどうですか。

○堀部課長補佐

ただ、結果として、テストステロン産生に対するIC₅₀が70～20 μMというのは書かないといけないですね、この試験の結果だから。12行目のところはなくてもいいですか。

○山添委員

ただ、前の11行目に「対照のケトコナゾール」という文章が出てくるのですよ。だから、非常に強いケトコナゾールと比較をすると弱かったということなのですね。そのために数字が。

○堀部課長補佐

それであれば、例えば弱かったと書くとか。70～100倍、あるいは1/70～1/100という数字まで書くのか、弱かったととどめるのかというのも一つあるかなとちらっと思ったのですが、事実なのでこのままでもいいという話もあるかもしれません。

○山添委員

13行目で、ケトコナゾールのIC₅₀値（0.1～0.2 μM）に比べて弱かったとだけしておけばいいですね。

○堀部課長補佐

わかりました。では、そうします。

○三枝座長

山添先生の御助言に従って修文していただければと思います。よろしくお願いいたします。

今までのところで先生方、何かございますでしょうか。

田村先生、お願いします。

○田村専門委員

これは確認ですが、私は手元にガイドラインを持っていませんでしたので曖昧だったので事前に申し上げることができなかったのですが、今日ガイドラインで確認させていただいて、課長通知の68ページに植物代謝に関する試験というのが載っています。その代謝物の同定等についてというところの(2)に、被験物質が異性体を有する場合には、その異性体存在比の変化の有無について確認すると明記されています。本親化合物は光学異性体を持っていますが、ラセミで実験しているのかなと推察します。つまり、この異性体については本試験では行われていません。ただ、この通知よりも試験は随分前、1986年に植物代謝の試験は運命試験が行われていますので、局長通知よりも前に行われている試験なので、したがって、気にしなくてもいいという判断でよろしいでしょうか。

これは確認ですが、私は手元にガイドラインを持っていませんでしたので曖昧だったので事前に申し上げることができなかったのですが、今日ガイドラインで確認させていただいて、課長通知の68ページに植物代謝に関する試験というのが載っています。その代謝物の同定等についてというところの(2)に、被験物質が異性体を有する場合には、その異性体存在比の変化の有無について確認すると明記されているのですが、これは実は光学異性体をもってラセミで実験しているのかなと推察するのですが、この異性体については本試験では行われていません。ただ、この通知よりも試験は随分前、1986年に植物代謝の試験は運命試験が行われていますので、局長通知よりも前に行われている試験なのですが、したがって、気にしなくてもいいという判断でよろしいでしょうか。

○三枝座長

平成13年ですから、大分時間が。

○田村専門委員

新しくなっています。試験は1986年です。

○三枝座長

昭和の試験を平成のガイドラインに適用するかということです。

○田村専門委員

最新の科学的知見というあの言葉にひっかかるのですが。

○堀部課長補佐

よろしいかよろしくないかと聞かれると困るのですが、仕方がないとか申し上げられないと思います。

○田村専門委員

その確認だけでした。申し訳ありません。

○三枝座長

それでは、食品健康影響評価に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○山原専門職

47ページ食品健康影響評価を御覧ください。

動物体内運命試験の結果、経口投与されたヘキサコナゾールの投与72時間後の体内吸収率は、雄で91.2～97.3%、雌で81.2～82.2%と算出されております。また、投与後72時間の胆汁中への排泄率につきましては、雄で74.9～81.2%、雌で41.2～46.6%でありました。ヘキサコナゾールは、雄では主に胆汁を介して糞中に排泄され、雌では胆汁中排泄後、腸肝循環により約半分は尿中へ排泄されると考えられた。また、尿、糞及び胆汁中における主要成分は代謝物C、H、G、L等で、雌の尿中では代謝物Cの抱合体が多く認められました。

植物体内運命試験の結果でございますが、10%TRRを超える代謝物といたしまして、C及びD、抱合体を含むものが認められております。

作物残留試験の結果でございますが、可食部におけるヘキサコナゾールの最大残留値は、おうとう（果実）における0.15 mg/kg、また、代謝物J及びKの最大残留値は、それぞれなし（果実）における0.14 mg/kg及びかき（果実）における0.16 mg/kgでありました。

各種毒性試験の結果でございますが、ヘキサコナゾール投与による影響は、主に体重、肝臓及び副腎に認められました。繁殖能に対する影響、催奇形性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。義澤先生より、副腎も追加するようにとコメントいただいております。

また、こちらの資料には間に合わなかったのですが、三森先生より肝臓の所見について、重量増加、細胞肥大ではなくて、重量増加と肝細胞脂肪化を特出ししてはいかがかと御意見をいただいております。

27行目以降、発がん性試験におきまして、雄ラットで精巣のライディッヒ細胞腫瘍の発生率の増加が認められましたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるとは考え難く、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たとしております。

30行目以降、暴露評価対象物質につきまして、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてC及びD（抱合体を含む）が認められておりますが、代謝物Cはラットにおいて検出されること、また、代謝物D（抱合体を含む）は残留放射能濃度が低かった、濃度が0.012 mg/kgであったことから、農産物中の暴露評価対象物質をヘキサコナゾール（親化合物のみ）と設定したとさせていただきます。

このことにつきまして、田村先生よりコメントをいただいております。48ページのボックスを御覧ください。ポジティブリスト制度では、基準値を0.01 ppmに設定しています。この基準値を超えていますが、残留放射能法度が低かったと断定してもよいでしょうかと

いうコメントをいただきました。事務局では、消化管で抱合体が外れる可能性も考慮いたしまして保守的に判断をいたしまして、代謝物Dだけではなくて、代謝物Dの抱合体と合わせた数字で整理させていただいております。その結果、%TRRで言いますと10.1%TRR、濃度で言いますと0.012 mg/kgと、やや基準を超えるような数字になっております。

ここで抄録を御覧いただければと思います。抄録m-62ページ、こちらは代謝経路でございます。今回、化合物Dそのものは動物体内では検出されていません。一方、代謝物で申し上げますとH、ヘキサコナゾール酸、こちらは動物体内でも検出されています。このこともあわせて暴露評価対象物質について御議論いただければと思います。

評価書に戻っていただければと思います。食品健康影響評価、47ページの34行目以降はADIの設定、ARfDの設定でございます。こちらは、この後の御議論を踏まえて修正したいと思っております。

食品健康影響評価につきましては、以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

今の御説明の中で1点は肝臓の所見ですけれども、肝細胞の脂肪化に直してはいかがかという御提案を受けています。私も肥大よりは脂肪化がいいと思うのですけれども、義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

おっしゃるとおりです。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

あと、肝臓の場合は肝細胞と「肝」の字をちゃんと入れていただきたいと思いますので、よろしくお願いします。

それから、義澤先生の御提案で副腎の皮質空胞化も加えるということで、これは私は賛成なのですけれども、高木先生はいかがですか。

○高木専門委員

結構です。

○三枝座長

では、これも追加してください。

もう一点は田村先生からコメントいただいておりますが、0.01 ppmに設定しているけれども、ちょっと多いのではないかということで、今、事務局から説明がありましたことと、m-62で、結局、動物の体内を通過しているのではないかということが推測されるという話

もありましたが、それも含めて田村先生、いかがでしょうか。

○田村専門委員

ここでコメントさせていただいたのは、あくまでもポジティブリストというので数字を世の中に明らかにしておりますので、その数字を超えたものを低いと表現していいのでしょうかという問い合わせだけでした。今、事務局からおっしゃったように、このDが体の中に入っても、どちらにしても酸に代謝されるだろうから、より低くなるのですよというようにお考えを御披露なさったのだと理解してよろしいのでしょうか。そういうことではないですね。違いますね。

○堀部課長補佐

補足させていただきます。

m-54ページとm-62ページを比較して御覧いただければと思います。m-54ページはラットの代謝マップです。m-62ページはりんごの代謝マップです。まず、どちらにも共通して出てくるのは代謝物H、ヘキサコナゾール酸の形のもので、構造は、右側の6位のところがカルボン酸になっているものでございます。このラットのパスウェイの途中で、62ページにあるDというもの、要するに6位の水酸化体があったのではないかと。ただし、このものが体内で早く消失してしまうために、ラットの体内運命試験の結果としては出ていないけれども、パスウェイの中でこれが生成されて速やかにカルボン酸体になったという説明がつくのであれば、暴露評価対象物質の選定の基準の中でラットと共通代謝物ともとれるので、それを理由にして暴露評価対象物質から外すことができるのではないかと。

仮にその仮説が通用しない、要するにラットではカルボン酸体が親化合物から直接できるのであって水酸化体にはならないという話になってしまうと、Dが出ていないので、元の議論に戻って、田村先生がおっしゃる多い少ないの議論なり、ほかの議論で暴露評価対象物質をどうするかということを検討しないといけないのですけれども、ラットの体内でもDが出ているのであれば、共通代謝物なので、それで落とせるのではないかとということについてまず御確認をいただきましたかったというのが事務局の御説明、補足するとそういうことです。

○田村専門委員

私はそういう説明の方がいいと思います。この数字は出さない方がいいというのが私の趣旨です。

○堀部課長補佐

ただ、そうすると中島先生のところで出てくるかどうかという話が出てきてしまうので、すみません、突然の振りになってしまいますが、そういうことを教えていただければと思います。

○中島専門委員

Cでも水酸化体ができいて、いろいろなところに水酸化体が入れるので、いきなりカルボン酸体になる訳ではなくて、水酸化体を経てカルボン酸になると推察できますけれど

も、いいですか、山添先生。

○三枝座長

山添先生、振られましたので、一言お願いします。

○山添委員

アルコールにまずできるところは多分酸化の反応でP450で行くと思います。その後の反応は、アルコール脱水素酵素とアルデヒド脱水素酵素でカルボン酸に非常に早く行くので、途中のものは止まらないで動物体内ではカルボン酸体として排泄されて、検出されていると考えるのは比較的、それほど矛盾をしないし、ほかの化合物でも多く見られることだと思っています。

○三枝座長

どうもありがとうございました。

では、田村先生がおっしゃったことを反映させますと、33行目をほとんど削除すればいいということでしょうか。

○堀部課長補佐

今の御説明からいくと、事務局の案なのですけれども、まず植物で。

○田村専門委員

共通の想定代謝物が考えられるからということでDを。

○堀部課長補佐

Hが認められていて、そのHの生成の過程でDがラットでもできると考えられるので、落としますみたいな文章でいかがでしょうか。

○田村専門委員

共通代謝物だという想定で棄却するということが私は合理的だと思います。あくまでもこの数字は出さない方がいいのではないかとというのが私の趣旨です。

○三枝座長

では、今、議論したとおりに修文していただけますでしょうか。

○堀部課長補佐

わかりました。

○三枝座長

よろしくお願いします。

次に、ADIを決めるので、先ほどから出ていますラットの発生毒性試験の結果、2.5 mg未満という数値が出てまいりました。先ほどもちょっと事務局から説明がありましたけれども、全ての毒性試験のデータを見ますと、一番小さいところでラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.47 mgという数値があります。先ほど来、2.5 mgにどれくらいの重みがあるかという議論もありましたけれども、0.47と比べて、八田先生、これはどう対処しましょうか。

○八田専門委員

過剰肋骨のほうはそんなに重篤なものではないと考えます。そもそも、14肋骨、横突起の長さが長くなって、それで長さをはかっているの、どこから長いかという根拠が曖昧といえは曖昧ですので、明らかにそう思われてカウントはしていると思うのですけれども、アナログな変化といえますか、奇形ではないですから、そんなに重いものではないという判断です。

○三枝座長

そうすると、それを文章化するというか、2.5 mg未満という数値はあるけれども、何というのですかね。

○納屋副座長

無毒性量に近い用量とかそういうことになるでしょうか。

○堀部課長補佐

普段よく事務局でLOAELのときに書くものとして、ラットの場合にはもっと長く飼った試験があるので、2年の試験でもっと低いところまで無毒性量がとれているので、ラットの無毒性量としては低いところにありますよというような論法を使うことがあるのです。

1つ、ちょっとうっと思っているのは、この試験が発生毒性試験なので、そういうつけ方をしているかどうか。普段は何も余りにせずにやってしまうことが多いのですけれども、それだと一番、少なくともラットに関しては所見の重篤度とかを何も言わなくて済むので、そういう形でまとめてしまうケースが多いのです。具体的に申し上げますと、ラットの発生毒性試験では胎児の無毒性量はとれていないけれども、より長期かつより低用量までやられた2年間慢性毒性/発がん性併合試験で0.47という数字がとれているので、ラットの無毒性量はここで得られていると考えたという一文で書いてしまっているケースの方が多いので、それでいけるのであれば、それが一番、今までとも変わらずという形になるかと思います。

○三枝座長

それもいいと思いますが、最初に堀部さんが言われたように、胎児に及ぼす影響と同等の扱いをされているのかどうかと、それを言われたときにどう答えるかだと思うのですけれども、納屋先生、いかがですか。

○納屋副座長

たしか2世代繁殖試験の無毒性量が10 mg/kgくらいなのです。ということは、これは器官形成期も通じて暴露されていて、生存性に影響はないということがこちらの試験からは傍証として得られていますね。そういうことで重篤性を考えれば、胎児のことも2世代繁殖試験でカバーはしているのです。だから、2.5 mgで影響があったかもしれないけれども、特段毒性学的に意義がある変化ではなかったという解釈も一部成り立つことは成り立つ。そうすると、あそこを毒性と判断したのかどうかということをもう一度再考察してもいいかもしれない。

もしもそこに戻っていいということをお許しいただけるのであれば、2.5 mgは無毒性量

だとしてしまったほうが、2世代繁殖試験からもカバーはされているので整合性はとれている。科学的には正しいのだろうなど。一つ一つの試験から見ていくと変なことになるけれども、2世代繁殖試験も胎児に対する器官形成期に投与をされているということも考えられますから、それはそれであっていいのかもしれない。

あとは八田先生にお願いしようかなと思います。

○八田専門委員

そうすると、もう一回41ページの表をちょっと見直してみますと、この括弧の中の数字は腹のほうでしたか。

○堀部課長補佐

腹です。

○八田専門委員

そうすると、胎児をユニットとして計算の単位としたときと、腹の単位と両方を見たとき、両方とも上がっているところから毒性であるをとると25からになるのです。だから、腹単位で見た場合と、それから胎児を全部ひくくめて計算した両方で統計的に有意差が認められたところから毒性があったと判断して、25をとるといえるのはいかがですか。

ちょっと何となく詭弁というような気がしなくもないですけども、数字に基づいて判断するということで、傾向としては用量相関性がありますので、要するに、胎児の催奇形性とかの毒性を見るとき、毒性があるかないかという全体の判断と量の判断というのは分けてすべきですね。今、その量の最低の値、まさにここの会議でやっているようなものについては、何かの基準を決めるとしたらそれしかないのではないかなと。いかがでしょうか。

○三枝座長

納屋先生、今の御提案はいかがでしょう。

○納屋副座長

すばらしい解決策だったと思います。異存ございません。2.5は無毒性量であり、25以上を毒性影響と判断するという八田先生の御提案はすごくリーズナブルだろうと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

そうしますと、ラットの発生毒性試験の無毒性量は2.5 mgということで、そうであれば全体の中で一番低い0.47を採用してということになりますけれども、事務局、悩んでいますか。

○堀部課長補佐

今のところを、多分、評価書にラットの試験のところで2.5を落とした理由を書かないといけないなと思って、何を書けるかなと思って考えていただけたんですけども、恐らく、2.5は胎児数でいくと背景データを超えるのだけれども、腹数だと背景データの範囲に入るので落としましたと、25になると胎児数も腹数も背景データを逸脱しているので、そこで

とったという形になるのかなと。

何でそんなことを考えていたかという、蒸し返しませんので聞き流してください。25のところの腹数には実は有意差がつかないのです。抄録を御覧いただくと簡単ではあるのですが、抄録のt-210ページ。事務局の作った表に有意差がどこでついたかを書いておけばよかったのですが、t-210ページの下から4分の1ぐらいのところに過剰14肋骨の合計があるのですけれども、胎児数は2.5から全部有意差がついて上がっている形になっていて、腹数でいくと最高容量の23にだけ上向きの矢印がついているのです。なので、有意差で落とせないなと思ったので何を理屈にしようかなと思って考えていまして、背景データが出てきているので背景データを逸脱したところでとるというのであれば25という区切りができるなと思ったので、そういう理由で書こうかなと思って考えていただけです。

○八田専門委員

この腹数というのは、前回もそうでしたけれども、普通というか、私が論文を読んだり書いたりするときに使う腹、リッターベースというのは違いますね。恐らくこれは1腹当たりで過剰肋骨が何匹生まれてきたか、何%出たかという検定をすると、有意差は必ず出ると思います。ところが、全部その差をなくしてしまうやり方をしているのですね。そういうのは計算し直せないかという要求はできないのですか。それが出せたら、ここは25で絶対差がでますよ。

○堀部課長補佐

いわゆるリッターベース、本当の意味でのリッターベースで集計をし直して統計をかけろということですね。

○八田専門委員

そうしたら絶対に出ると思いますね。これだけ違っていたら。

○堀部課長補佐

今ここで言っている腹数というのは単にお母さんの匹数のはずですので、いわゆる腹の偏りまで考慮したものでは全くないと思います。

○八田専門委員

1匹出ても、100%出ても1ととってしまうやり方をしているので。

ただ、そんなことを今から要求しても大変だということであれば、何かまた違う言いわけが必要ですか。どうでしょうか。

○納屋副座長

25からは影響だと判断したと一言淡々と書けば、25mg以上で第14肋骨の出現頻度が増加したので無毒性量は2.5と書けば別に問題ないと思いますけれども、だめですか。

○堀部課長補佐

わかりました。

○納屋副座長

エキスパートジャッジだということで、特に説明する必要はないと思います。

○堀部課長補佐

議事録に残していただいたので、それでいきます。

○三枝座長

ありがとうございます。

そうしますと、先ほどのADIに戻りますけれども、全てのデータを比較しまして一番小さいNOAELはラットの2年間の試験で0.47 mg/kg体重/日ということで、これを根拠にして安全係数100で除した0.0047 mg/kg体重/日をADIにするということによろしいでしょうか。

よろしくをお願いします。

○納屋副座長

全く異存はないのですけれども、ウサギの発生毒性試験で無毒性量が胎児にとっては25 mg未満というのがありましたので、そのことを考慮してもこちらのほうが低いのだということをごどこかで追加の説明が出てくると思うのです。だから、そこは例によって事務局につくってもらったらいいいねと。

○三枝座長

どうぞ。

○八田専門委員

先ほどのところで納屋先生がエキスパートジャッジとおっしゃったので、またとってつけたような理由なのですけれども、いずれも背景データの範囲を超えた平均値を示しているからというふうにつけたらいいのではないですかね。

○堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、今の八田先生の御助言と、納屋先生の御指示に従って修文をお願いします。

○堀部課長補佐

わかりました。

納屋先生の御指示の件ですけれども、重篤度を考慮して仮に追加の安全係数3を掛けたとしても、このADIでカバーできると考えたといういつもの一文のような形で、重篤度という言葉を使っても大丈夫でしょうか。所見自体は低体重で、重篤度というのは体重がぐっと減っていると困るので念のために数字を見ていただくとすれば、胎児の体重でt-223ページの表の一番下の欄が平均胎児体重になっていて、45.6に対して最低用量群で40.2ですので、追加3なのか2なのかというところもありますが、所見を考慮して3だとしても、このADIでカバーできますと書いてよろしければ、そこだけ科学的に見ておいていただければ事務局で作文します。

○納屋副座長

その前に、参考資料とした試験がありますね。あちらの試験が正しかつたと仮定すれば、対照群があちらの試験では42.いくつなのです。なので、そんなに影響はないねと。むしろここは対照群の胎児体重が重かったために、見かけ上、体重低下のような形になってしまっているということなのですね。ですから、まさにそうなのです。本当にしっかり実験やれよというのが本音ですね。

○堀部課長補佐

ちなみに、今、納屋先生がおっしゃったもう一本の試験の対照群は42.5なのでということですね。わかりました。

○三枝座長

それでは、ADIのところよろしいでしょうか。

○堀部課長補佐

ありがとうございます。

○三枝座長

それでは、アキュートリファレンスドーズの方なのですが、これはイヌの亜急性毒性試験で強制経口投与した場合に影響が出たときのNOAELである25 mg/kg体重/日を根拠として100で除した0.25 mg/kg体重、これをアキュートリファレンスドーズにしたいと思います。それでよろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

以上でヘキサコナゾールのADIとARfDが決定しました。これで審議を終わりたいと思います。どうもありがとうございました。

お願いします。

○中島専門委員

細かいところで戻って申しわけないのですが、47ページの11行目で尿、糞、胆汁中における代謝物の話がありますが、永田先生からのコメントに対する回答で、糞中の代謝物が同定されていなかったのが糞を外しますよね。

○堀部課長補佐

すみません。

○中島専門委員

お願いします。

○三枝座長

どうもありがとうございます。見落としていました。

ほかにございますでしょうか。

お願いします。

○納屋副座長

審議には全然かかわらないことなのです。先ほどの田村先生の御質問に関連しまして、私は今ここに手元にあるテストガイドラインの局長通知のほうもあわせて見ているのですが、先ほどの課長通知の68ページに相当するのが局長通知の105ページで、こちらと先ほ

どの課長通知の68ページを比較してみましたところ、代謝物の同定に関して異性体のことがこちらでは一切触れられていなかったのですよ。どちらを見ればいいの。同じようなことが多分毒性試験などもそういう違い出てくるのではないかと思って、今後、ガイドラインを参考にするときに、課長通知と局長通知とどちらを見たらいいのことだけ教えてください。

○堀部課長補佐

端的にお答えするならば、課長通知が局長通知に書いていないことを書いてあるという位置づけになるので、両方見てくださいということになります。局長通知というのが大枠を決めているもので、その細目を決めているのが課長通知です。役所っぽくて申し訳ありませんが、そういう構造なので、課長通知には書いていなくて局長通知にだけ書いてあることは、書いてあることで、局長通知に書いていないけれども課長通知に書いてあるじゃないかというのは、課長通知は局長通知の補足なので、補足的に書いてあるのでそれが生きるので、すみません、両方見てくださいというお答えになります。

○納屋副座長

わかりました。ありがとうございます。

○三枝座長

ということですので、先生方、よろしくお願いいたします。

事務局、今後の進め方とかをお願いします。

○山原専門職

本日の審議結果を踏まえまして評価書（案）を修正いたしまして、先生方にはメールで御確認をお願いしたいと考えております。その後、評価書（案）を農薬専門調査会幹事会に報告する予定でございます。

○堀部課長補佐

あと、日程を申し上げます。本部会でございますが、次回は7月24日金曜日でございます。幹事会は7月8日水曜日でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上です。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

先生方、何かございませんでしょうか。

それでは、本日の会議はこれで、約1時間早く終わりました。どうも御協力ありがとうございます。

○堀部課長補佐

申しそびれましたが、7月、8月は、政府の方針により、会議は16時15分を目途として終わることになっておりますので、お帰りの切符等がございます方、5時までは会議が引っぱられない可能性が高いので申し添えます。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

7月、8月は早く帰れという御指令ですので、御協力をよろしくお願いいたします。

本日はどうもありがとうございました。