

食品安全委員会 農薬専門調査会

第 17 回 会合 議事録

1. 日時 平成 16 年 9 月 22 日 (水) 14:00 ~ 18:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬 (プロヒドロジャスモン、メトコナゾール) 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)

鈴木座長、石井専門委員、江馬専門委員、
太田専門委員、武田専門委員、津田専門委員、長尾専門委員、
出川専門委員、平塚専門委員、廣瀬専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、見上委員

(事務局)

齊藤事務局長、一色事務局次長、村上評価課長、木下課長補佐

5. 配布資料

資料 1 : プロヒドロジャスモン安全性評価資料

資料 2 : メトコナゾール安全性評価資料

6. 議事内容

鈴木座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 17 回「農薬専門調査会」を開催いたします。本日は 3 名欠席でして、11 名の専門委員に御出席いただいております。通知で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行いますので、よろしく願いいたします。

まず、事務局より資料の確認をお願いいたします。

富澤評価調整官 それでは、資料の確認をさせていただきます。お手元の資料を御覧ください。

まず、第 1 枚目でございますけれども、「第 17 回食品安全委員会農薬専門調査会議事次

第」がでございます。

2 枚目に、専門委員の名簿がでございます。

3 枚目でございますけれども、調査会の座席表がでございます。

その次から、プロヒドロジャスモンの評価書のたたき台案が一連のつづりでございます。その次のつづりでございますけれども、メトコナゾールのたたき台案がでございます。

なお、本日の会議でございますけれども、食品安全委員会から寺田委員長、寺尾委員、見上委員、小泉委員に出席いただいております。

また、関係省庁からオブザーバーとして厚生労働省、農林水産省及び環境省の担当の方も出席していただいておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

以上でございます。よろしくお願いたします。

鈴木座長 ありがとうございます。それでは、早速、審議に入らせていただきます。議題 1 の農薬プロヒドロジャスモンとメトコナゾールの食品健康影響評価についてですが、経緯も含めまして、まず事務局より御説明いただきたいと思います。

木下課長補佐 本日、御審議いただきたい農薬はプロヒドロジャスモン、メトコナゾールの 2 品目でございます。いずれも農薬取締法に基づく登録申請、または適用拡大申請中の品物で、プロヒドロジャスモンは平成 16 年 8 月 20 日付、メトコナゾールは平成 16 年 2 月 13 日付で厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

メトコナゾールにつきましては、本年 4 月 28 日の第 10 回会合の審議の結果を受けまして、本年 9 月 7 日に追加資料が提出されたものでございます。

これらの評価資料につきましては、事前に御送付いたしまして、各分野ごとに御確認いただいているところでございます。

また、農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方からいろいろな意見をいただきまして、見え消しの状態で配布してございます。

また、いただいた意見のうち、更に追加資料を求めるものについては最終ページに表してございます。

更に、メトコナゾールにつきましては、その後ろに追加資料の概要を添付してございます。

また、いつものように、予備の生データフルセットを後ろのテーブルにそろえておりますので、必要なファイルがございましたら申しつけください。

更に、各テーブルに農薬登録申請に係るガイドラインについてファイルを置いてございますので、よろしくお願いたします。

鈴木座長 どうもありがとうございます。

2 剤ですが、まず、プロヒドロジャスモンの審議から始めたいと思います。いつもの例に従いまして、動物の代謝から説明をお願いします。

申し上げるまでもないのですが、迅速な審議をとということで、要領よく説明いただいて、できれば 5 分以内で説明いただくとありがたいと思います。よろしくお願いたします。

出川専門委員 それでは、早速、説明させていただきます。

お手元の資料の2ページから、「11. 試験結果概要」というところに動物体内運命試験のサマリーがまとめられております。

この実験では、シクロペンチル環の1位と5位に¹⁴Cで標識した化合物を用いまして、以下、実験が進められております。

ちなみに、この1位、5位というのは1ページを見ていただきたいと思いますが、ここに「6. 構造式」というところに異性体がこのように書かれておりますが、いずれもカルボン酸のエステルの付け根にあります五員環のカーボンと、図で言いますと、すぐ左隣のところのカーボンが¹⁴Cでラベルされているということでございます。この異性体すべての混ざりで実験が行われ、分離されていないということでございます。

さて、実験結果でありますけれども、まず「(1) ラットにおける動物体内運命試験」の項は、「吸収、分布、排泄」という項目にさせていただいた方がよろしいかと思っております。それでは、単回投与の実験結果から説明いたします。

投与量といたしましては、20 mg/kg、これは低用量として、それから、2000 mg/kg、これは高用量として、それぞれ単回投与して吸収、分布、排泄を見ております。

段落の12行目から、血中濃度の推移について書かれておりまして、この12行目の最後、投与0.5時間後に、それから、高用量の場合には投与8時間後に血中濃度が最高になるということでもあります。

Tmaxは、ここに書かれた数値のとおりでありまして、14行目以降、半減期は、低用量投与群ではここに書かれた時間、更に高用量投与群では、やはりここに書かれた時間であったということでございます。

16行目以降、分布のことが記載されていまして、Tmax時における低用量投与群では血液、血漿、ここに記載された組織によく分布するということでもあります。その他の組織には、10 µg/g以下であったということでございます。

高用量投与群におきまして、やはり血液、血漿等々、ここに書かれた臓器に非常に分布が多くて、その他の臓器では380 µg/g未満であった、これではよろしいかと思っております。96時間後の組織内濃度につきましては、高用量投与群で脂肪組織に若干の残量がありまして、それぞれここに書いた数字であります。

骨についても、ここに分布して残っているということでもあります。

その他の組織においては、ほとんど検出されないということでもあります。

次に、こういった形で排泄されるかということが記載されてございまして、これは21行目からでございます。24時間後までの代謝の様子を見たわけでありまして、低用量投与群の24時間後において、あるいは高用量投与群の72時間後までに、いずれも尿及び糞中に投与量の90%以上が排泄されるということでございます。

このうち、特に尿からの排泄が多ございまして、投与量の77%以上が尿中に排泄されるということでもあります。

それから、この 23 行目と 24 行目の間に、2 番目として「代謝物の同定・定量」という項を付けていただければよろしいかと思えます。低用量投与群の尿中の主要代謝物は、ここには代謝物 IV、V と書いてあるのですが、これはこの表し方が抄録と違います。抄録に合わせますと は 4 ということになるかと思うんですが、以下、同じですけれども、場合によっては代謝物の M の何とかという置き方がありますので、そちらの方がかえってわかりやすいのではないかと思えます。

ちなみに、この代謝物 IV というのは M11、代謝物 V というのは M12、代謝物 II というのは M27 というふうになるかと思えますけれども、そういった形の方が抄録と評価書を合わせて見るときにわかりやすいのではないかというふうに思いました。

今、申し上げましたような化合物が低用量投与群の場合には主要代謝物であります。25 行目に書いてありますような、それぞれのパーセントで代謝物として認められたということでもあります。

糞中におきましては、代謝物 IV が、これは M11、次が M12 でありますけれども、それぞれここに記載されている数値で、胆汁中においても同じように、ここに書かれたような数値で検出されたということでもあります。

高用量投与群におきましても、代謝物のパターンはほとんど同じでございます。ここに書いてあるとおりでございます。

ただ、この書き方ですけれども、低用量投与群の方は代謝物の多い順にずっと書かれていますので、高用量投与群の場合も主要物の多い方から並べ替えていただいた方がよろしいかと思えます。

糞中の代謝物もここに書かれた代謝物でありまして、この数値もこのままで結構かと思えます。

それから、30 行目以下、そのまとめとしての文章でありますけれども、「主要代謝経路はプロピルエステルの開裂」と書いてございますけれども、これは「加水分解」とされた方がよろしいかと思えます。

「に続き酸化、及び抱合体生成であると考えられる」ということで、これで結構かと思えます。

鈴木座長 それでよろしいですか。終わりですか。小澤委員からのコメントとか。

出川専門委員 小澤委員と平塚委員の指摘事項についてご説明させていただきます。3 ページのところ事務局の方でまとめていただいたんだと思えますけれども、脂肪組織の減衰といいますか、少し雄と雌で違い過ぎるので、この辺はどうなのかなということが小澤委員から指摘されました。その中で、ここにありますように、平塚委員の方からこういったことが考えられるのではないかということで、この点については平塚委員の方から説明いただきたいと思えます。

平塚専門委員 それでは、簡単に、結論を述べさせていただきますと、今、皆さん、お手持ちの農業抄録あるいは、動物代謝試験の評価資料のアペンディックスをお持ちであれば開

けていただきたいんですが、もしお持ちでなければ、2ページに小澤委員から書かれています抄録 186 ページの表の別紙 3 というのを見て下さい。

実は、この記載というのは基本的には間違いでなかったということでした。それは、評価資料のアペンディックスを見ていただくと非常にはっきりするんですが、ただ、この表の中で、それについて記載されている部分がありますので、そこだけ説明させていただきますと、別紙 3 の褐色脂肪というところ、8 時間、24 時間、96 時間の残存放射能推移というところで、96 時間が N.D.、検出限界以下であったという表示があります。

それに対して、同じ用量投与群の別紙 4 です。188 ページになりますが、雌のラットの褐色脂肪というところの 96 時間を見て下さい。ここには 20 という数字が入っております。

小澤委員のコメントでも書かれているように、この両者の値について、ほかの動態プロフィールでは雌雄の値がほぼ同じなのに、これだけ違うのは変ではないかと。実は、N.D.、あるいは 20 ± 28 、いずれかが間違いではないかといった指摘です。実は、別紙 4 の検出限界という括弧書きのところの右下をご覧下さい。

その他の組織というところに褐色脂肪が入りますので、 $10 \mu\text{geq/g}$ 以下であれば N.D. という表記になります。そういった観点から、評価資料のアペンディックスの数字を見ますと、実際に、この 10 よりも低い数値が雄ラットの褐色脂肪 96 時間の値になっていたわけです。

したがって、検出限界以下ということで N.D. という表記になったというふうに解釈できるということになります。

鈴木座長 わかりました。そこはわかったんですが、今の別紙 4 の雌のところの褐色脂肪で、 20 ± 28 という 96 時間の値だと、平均値よりも SD の方が大きいですね。

平塚専門委員 そうなんです。ですから、私が指摘したのは、実は私もこのコメントを書いたときには、そのことはわからなかったんですが、やはり分析感度とか、いろんな操作上でそれだけ精度と感度が上がっていないということで、この 20 という数値自身を一人歩きさせていいかという、私はそういうふうに。

鈴木座長 思いますね。でも、これだったら検出限界以下の数値がある程度含まれていて、それを無理やり 0 とか特定の数値とかにした上でなければ ± 28 というのは来ないですね。

平塚専門委員 こちらの評価資料の方を見ていただくと、アペンディックスのところでも実際に各個体の数値が記載されているんです。申請者は四捨五入を使いまして、実は 15 という値がここには平均値として入るんですけども、それが 20 になっているんです。

ですから、そういう意味では適切な表記ではないというようなことを私はここでは指摘させていただきたいと思います。したがって、誤記ではなくて、表記が不適切であるということなんです。

鈴木座長 どうしますか。事情は非常によくわかったというか、そういうことだったんですかということにはなるんですが、そうすると、この評価書のところに、この今、議

論になったようなところの指摘と表のことがあるんですが、事務局の方にお聞きしますが、これは残さない形なんですね。

木下課長補佐 これは議論のために書き出しただけですので。

鈴木座長 残さないことなんですね。そうすると、それでは、特に今の話のことで褐色脂肪、あるいは脂肪に残留があるとか残りやすいとかというようなことを、そのデータは意味しているわけではない。

平塚専門委員 これは数値からすると、それを特筆するほどのものではないというふうに思います。

鈴木座長 やはり精度が低かっただけであると。

平塚専門委員 そう思います。たまたま両者が検出限界前後であったため、一方が N.D.、他方が 20 という表記になってしまったわけです。

鈴木座長 わかりました。

それと、出川委員の方から、代謝物の表記についての話があったんですが、これは。

木下課長補佐 代謝物の表記について、このように表記した理由を申し上げます。

M11、12 を使おうかということも考えたんですが、動物の方では M で番号を振って、植物ではまた違う番号、土では違う番号、G の何番というのが、個別の資料であればよろしいんですが、1 冊の評価書にまとまったとき、非常に見にくいかなということで、抄録 178 ページの一覧表の全体に振った番号の方を採用しました。

書き方の問題なので、1 番は M 何番であり、G 何番であるという書き方も可能ではあるんですけども、それは皆さんで御検討いただければと思います。

鈴木座長 そうすると、今の 178 ページ以下のところで、番号が普通の数字になっていますね。それはどうしますか。

木下課長補佐 どちらでも結構です。わかりやすさのためにローマ数字を使っただけです。

鈴木座長 意味合いは、ここの表を使ったということですね。

武田専門委員 一覧表は、ここの番号なので。

鈴木座長 そうすると、やはり、そこと合わせるといって。

武田専門委員 どこかで合わせてもらえれば。

木下課長補佐 それでは、アラビア数字に直しましょう。

武田専門委員 M にしたり、P になったり、非常に苦労した。

鈴木座長 確かに、いつもここのところをごちゃごちゃするんですけども、一応、全体として確認ができる形のものということで、それでは、今回は普通の数字の形でこれを書きましょう。全体の代謝マップもそうになっているからということにしたいと思います。そうすると、特に動物代謝の件について。

武田専門委員 ちょっと済みません。私の方でまた時間を延ばして済みませんが、どうしても聞きたいんですが 193 ページ、代謝図で見たら、この中の代謝物 VI、M24。これに

は見たら、シクロペンタノン環に側鎖が出ていますね。炭素が4つしかないんですね。それにOHが付いている。これはミスプリかどうかという。

というのは、こういう代謝物は本当に珍しいですね。の炭素が1つ飛んだ場合、生成物がカルボン酸だとまだわかりませんが、OHアルコール体生成しているという。それがミスプリかなと思って。

平塚専門委員 -1水酸化ということでなくて、水酸化ということでいいんですか。私はそういうふうに解釈したんですが。

武田専門委員 だけれども、C-OH間の長さが半分しかないでしょう。

ちょっと確かめてほしい。

半分であれば、炭素が1個飛んだ、C4になったと考えたわけです。すると、炭素が1つ飛んで、OH体ができる、そんな代謝なんて今まで見たことがない。確認してもらえばいいです。

鈴木座長 これはどういうふうに確認すればいいんでしょうか。このVIの代謝物の構造について。

武田専門委員 この後ろの代謝図の中は、全部こうなっているんです。

平塚専門委員 要するに、5位の炭素が取れて、4位に水酸化が起きたと委員はおっしゃっていらっしゃるという意味ですか。

武田専門委員 そうです。炭素が1個飛んで、C5がC4になっておるのではないかと。そういう代謝は珍しいという。

平塚専門委員 珍しいですね。

武田専門委員 そうでしょう。植物の代謝経路を検証しているときに気がついて、炭素数が少ないかなと。何も揚げ足取ったつもりではないんだけれども。

鈴木座長 これはどうしましょうか。とりあえず問い合わせをして、正確を期するというにはなるんでしょうが、この部分が訂正されればよしという話のことにするんですか。何か決定的に間違いだから、これは認めるわけにはいかないという。

武田専門委員 それを確認してほしいということです。

鈴木座長 それでは、事務局にお願いして、これは代謝物VIの構造についてというのを確認していただくことにしましょう。

木下課長補佐 今、生データをお手元に届けます。

武田専門委員 この代謝物は抄録178ページには6には5 -demethyl-4 -hydroxy-dihydrojasmonic acidとなっています。これは炭素が1つ飛んでいます。

また、代謝物の検証、本当に難しかったです。代謝物名にPとMの別が出てきて、それに番号が出てくるでしょう。だから、こんなものが目につきますね。こういうふうに見ていくから、いつもならずとっていくものが...

鈴木座長 とりあえず、確認するほかしようがないですね。

武田専門委員 今回のこの代謝物というのは、大分苦労しました。

鈴木座長 見落としのたぐい、その他、結構あるように思いますから、忌憚なく御指摘いただきたいと思います。 よろしければ、植物代謝の方に移りたいんですが、よろしいですか。

それでは、石井委員、お願いします。

石井専門委員 この剤は植物ホルモんで、ちょっと、ここにある試験は水稲とブドウで植物代謝をやられているんですが、実は水稲の登録申請はされておりませんで、ブドウとリンゴの着果促進という使い方になっております。

よけいなことですが、イネは何に使うのかと思ったんです。それで、これはどうやら、要するに低温時に実が入りにくいという状態のときに、この剤が効くようなことがどこかに書いてあったように思うんですが、一種のホルモン剤と言えばホルモン剤かもしれないんだけど、そういう使い方をするようです。ただ、申請には入っておりません。

ということで、このもの自身は確かに、この2つの試験は別々に記号が付けられているものですから非常に見にくいんですが、222 ページのところに全体のマップが載せられておるんですが、まず、事務局のまとめの順番からいうとブドウが先になっていきますので、それではブドウを先に行くと、これは実際は葉っぱに、着果促進ということですから、実がなっている状態のところで薬液を散布して、その代謝を調べておるんですが、散布してから28日間観察していますが、ほとんどその間に放射能の量としては変化がないと。最初は3分の2が葉っぱに付いていたんですが、果実にはわずか14%ぐらい。それが28日後になりますと、どうも放射能の移行が起こっているようで、全体の放射能の量は変わっていないんですが、葉っぱは50数%に減って、その分といたらいいんでしょうか、果実の方へ30数%、いわゆる倍以上に果実の方へ放射能が移っているという現象が観察されております。

これの主な代謝物、葉っぱの方が量的に多いものですが、いろんなことを調べておるんですが、親化合物はイソプロピルのエステルなんですけれども、イソプロピルがちょん切れた形のものに対していろんな水酸基が付いたり、それから、抱合体になったりというような代謝物が、量が非常に細かいんですが、いろんな種類のものができてきております。

実の方では同じように、量的には大して多くはないんですが、記号で言うしかないんです。わかりにくいんですが、マップを見ていただいた方がいいんですが、222 ページの親化合物のすぐ下、これをほとんど経由していきますので、これに水酸基が付いたり、横っちょにグルクロナイド、これは動物ですが、そういう抱合体が各種できてきております。

特に何が残るというわけではない、もともと非常に量が少ないものですが、ブドウを見る限り、特に何か大量に残る代謝物があるというわけではありません。

それから、イネの場合、これはいろんな使い方をしております。水耕栽培をやって、水耕液に添加して吸収を見たり、葉っぱに塗って移行を見る。それから、種子に処理しまして、それでどういう分布をするかとか、あるいは、これが一番、本来の使い方だと思うんですけども、いわゆる穂が出る時期の水田状態をつくりまして、そこへいわゆる水面処理といいまして、水が入っているところへ処理するんですけども、そういう使い方で放射能の分布を見ております。

いずれにしても、このもの自身は非常に速やかに植物体内へ移行するようです。移行しまして、ただ、一番肝心なのはやはり、この玄米中の放射能がどうなっているかということになるんですが、この場合はほとんどが、いわゆる通常の溶媒抽出をされておられませんので、要するに玄米の構成成分として取り込まれてしまっているということが言えると思います。

葉っぱの方も、わずかに同定された代謝物としましてはイソプロピルが脱落した後の、いわゆる JA と言われているものの端っこの尾っぽに付いております炭素に水酸化されて、4位か5位か、それがはっきりしないと。この点では、4位か5位かはどうも区別がつけられなかったようなんですけども、ブドウの方ではそこは区別しておりまして、5位の方がどうも多かったようですけども、いずれにしても量的にはわずかなものです。

したがって、これを見る限りは、もし残留分析をすれば親化合物だけをやればいいたろうと。ただ、量的には、この試験は100倍から1,000倍以上を処理しておりますので、もともと親化合物自身も別に残っているわけではありませんで、測ったってほとんど出てこないと思います。それが証拠に、実際に作物残留試験をしておりますけれども、PPbのオーダーで全然出てきておりません。

植物はそんなところでして、あとは土の方では。

鈴木座長 委員、その前に、この植物のところだけ分離して。

武田専門委員 これも構造決定の問題で、さっき石井専門委員が言われたように、ブドウの方ではのOHが決まってあって、同じ年に同じ研究所で実施したコメの方では何故5位と4位の位置が決まらないのでしょうか。

だけども、これは一応、代謝経路解明のための試験なんですから。すると、何故化学構造が決まらないのでしょうか。本文のトータルイオンクロマトグラムでは4-OHと5-OHは完全に分離できています。すると、比べられるので分かるわけです。それが結局、ただわかりませんか。それから、ここにもう一つ、代謝物IXというのがあるんですが、それについてここに書いたのは、この文章を丸写ししたんです。結局、何を言っているのか、よくわからない。何か、できませんという言い訳を一生懸命やっておるような感じがします。だけども、それは非常にたくさん残っているんです。

石井専門委員 一応、この代謝物はどうやら、大分極性のものであるという推定はしておるんですけども、要するに液クロの位置から見てそういう推定はしておるんですけども、どうも。

武田専門委員 水耕法で浸漬部分、多分、根部とその上部を分画し、その部分から代謝物 9 (M-1) が残留放射能の約半分の 48%が残っておりますから。代謝を知るための試験ですからグルコース抱合体のアグリコンが何であるかは検討すべきでしょう。

鈴木座長 何でしょうか。私も、最初に石井委員が言われたように、イネの話というのは何で出てくるのか、よくわからないんです。

石井専門委員 やはり将来、そのつもりであるのではないのでしょうか。だから、試験はしてみた。

鈴木座長 その場合、手続がわからないんですけれども、もし、そういうふうにして、更にイネにまで適用を拡大しようとするときに、今、ここでこの話が通ってしまっていると、実際はどういうことになるんですか。

石井専門委員 量的には 100 倍から 1,000 倍以上を処理していますので、あれを ^{14}C でやれば検知はできるんですけれども、実際は極めてわずかな量しか残っていないんだろうと。

武田専門委員 いや、今は実際の耕土の話です。

石井専門委員 実際の畑ではです。

鈴木座長 今、お聞きしたのは、このイネの話が将来的に適用されるようなことを考えた場合に、今、ここではイネの話ではないんですけれども、イネのデータを付けてきているでしょう。このデータがあって、ここで審議をして、多分、私たちが、これはブドウとリンゴのことだけについての話だというふうに理解しているんですけれども、今後、イネにまで適用拡大があった場合、また申請者としてはデータを出してきて審議してもらうことになるわけでしょう。

石井専門委員 作物残留試験をやるんですね。試験をやって、適用拡大の申請をするということになるんです。

鈴木座長 そのときに、この植物の代謝のイネのものは審議終わっているという形で済んでしまうわけですか。

石井専門委員 そのときに、ある試験条件では放射能の量としては 48%は残っていると言われていたものが何であるかわからない。わからないけれども、それでは、それはどうするのかという、そこの議論は今、ここでしておいた方がいいと思います。

だけれども、それを対象とすべきかどうか。もともと 100 倍から 1,000 倍も処理していますので、そうしないと通常の処理では見つからなかったであろうと。

鈴木座長 とすると、非常にデータとしてもごく微量なものであるし。

武田専門委員 実用面では、これはアメリカの GRAS に相当するようなものだと思うんですけれども、試験結果が出てきた以上は審査をきっちりとやらなければいけないですから。私だと、審査する以上は疑問点についてはっきりと指摘しなければいけない。このときに水耕試験の処理部に 48%も残っている放射性物質について、そんなものはわかりませんでは、やはり困ると思うでしょう。私は、その意味で書きました。

鈴木座長 そうすると、従来、武田委員の言われているような常識外れな推定という話とは、これは違ってくるわけですね。

武田専門委員 ものすごく、残っているものについて、文章はよくわからない。要するに、言い訳ばかりしてあって。

鈴木座長 石井委員、これはどういうふうになればいいですか。

武田専門委員 私がもう一つ言いたいのは、問題点を指摘しておいて次に行ったのと、何も言わないで行ったのと意味が全く違いますから。だけれども、言わなかったら、これは見落としたことになってしまいますから、あえて言いました。

石井専門委員 だから、武田委員が言ったのには、量的には大したことはないだろうと。これは非常に濃い液で試験をやっていますので。

ただ、1つは濃度がいまいちよくわからない。パーセントばかりが書いてあるものですから、48%というのは一体幾らの量になっているのかというのが。

武田専門委員 上の表の例から見たら、何とか ppm という例がデータからは取れますよ。石井専門委員 だけれども、水稻の場合、唯一、数字的に書いてあったのは何でしたか。種子消毒なんかでも1粒当たり ng の量しかもともと付いていないような。

武田専門委員 実を見ればそうなんです。それから、ラジオアイソトープ的にはできるのではないかといった方がより、現実にはラジオガスマスでこんな大きなピークが出てきているのですから。

だから、これは何ですかと言うこと。私はこれではちょっと納得できないということです。

鈴木座長 そうすると、先ほどの5-OH体、4-OH体の話のところも絡んでくるんですが、ある程度、認識可能なものが出てきているのに、それらについて具体的に言及しない。

武田専門委員 もう一遍、わかりやすい説明をして欲しいということです。

鈴木座長 そうしましょうか。説明をし直せと。

武田専門委員 要は、P(M-1)は説明を読んでもわからないと。

鈴木座長 あるいは、このイネの話というのはもしかして、素人見からすると全く評価に耐えないというようなことになるんですか、そうは言えない、一応、使えるでとまってはいるんですか。

武田専門委員 ほかのところはいいのですから、どうにか使って、ただ、その部分だけひっかかっただけ。

石井専門委員 だから、別にだめだというのではなくて、今よく分からない。せっかくクロマト上で分かれているのに、確かにマススペクトルは取ったけれども、そのマスのパターンから見たら、自分たちが持っている既存の想定代謝物標品と比べて、どれにも該当するようなものがないと。だけれども、液クロの位置から見ると既存のものよりはもっと極性のあるもののような、要するに早く出てきていますので、そういう推定はしているんですけれども、その構造の一部も比較の形でやってもわからなかったという言い方を

しているんです。

武田専門委員 要するに、グルコース抱合体であるということは私もわかりますから、すると、どこか OHが入っているんだろうと。

鈴木座長 もうちょっとはっきり言え、もしくはそれなりに説明をし直せというようなことで、その形でよろしいですか。

武田専門委員 はい。あとは、意見はいっぱいありますので。あとはまず、これを書き直してきなさいと。

石井専門委員 やはり植物も、植物用のマップを一つずつつくった方がいいですね。つくっていないんです。全体のをぼんと入れているだけだから。

鈴木座長 わかりました。それでは、後ほどということで。

武田専門委員 それから、抄録 222 ページの代謝分解経路図の 11 を見て下さい。、11 は 位に OH が付いていますね。その下は、代謝物 8 は OH の位置は当然 5 位ということになるはずです。4 位か 5 位かが決まっていないうんです。代謝物 11 から代謝物 8 に行ったということですから、この図では OH の位置は当然 5 位ということになるはずです。このような単純ミスが多くあります。これはもうちょっとひどいですね。代謝物 12 では 5 つの炭素が括弧としてあるんです。代謝物 8 からだと少なくとも OH は 4 か 5 位ということになるはずです。

生成するかどうかでクレームを言っているのではありません。代謝経路について試験結果を基にちゃんと別々に線を引きなさいということなんです。一方では構造が決まっているのに、その次に行ったら構造はわかりません。だれが見たっておかしいですね。この図からは要するに 11 から 8 ができたことになりませうね。その次は今度、8 から 12 ができたことになるでしょう。それで、11 では OH が 5 の位置に、 の位置に確定されているわけです。その次に行ったら、4 位と 5 位かわかりませんと。それから 12 では今度は 1 位から 5 位の何れか OH の位置はわかりませんとということですね。

鈴木座長 この件はいつもと同じことですから、また後ほど、より正確にということでお話をさせていただきたいと思ひます。これは忘れないように、事務局からまたしてもらって。

それでは、土壌中の方に移ってください。

石井専門委員 土壌中では、畑の状態での試験を好氣的土壌中の運命をやっているんですが、これはこういうもので非常に半減期は短くて、2時間前後というようなことで非常に消失が早いと。エステルが簡単に切れてしまうせいもあるんです。

それから、炭酸ガスの発生量もこういう状態でありませうと、二酸化炭素へ累積 30 日間に大体 7 割以上が出てきているというようなこと。そういうことからいって、薬などはあまり残るといふようなものではありません。

分解物としては、これもたくさんのもので出てきて、でも、炭酸ガスに 7 割以上がなってしまうものですから、細かい分解物は出てきております。それはここにずっと書い

てありますので、土壌残留性は問題にならないということが言えると思います。

土壌の吸着性は、そういう意味で非常に分解が早いものですから、吸着試験というものができないということの断りがここに書いてあります。

次の6ページに行きまして、水中の運命なんですが、これも案文のところを見ますと、加水分解は酸性側では安定なんですけれども、アルカリ性になりますと比較的早く切れると。エステルが切れているということで、それは当然だろうと思います。

水中の光分解なんですが、これもキセノンランプで照射してあるんですけども、これも半減期が50時間ちょっと超えたぐらいで、それから、遮光、要するに光を当てないと非常に長くもつということから、光によって簡単に切れて、主な分解物というのが、これで10%出てくるものはいわゆるプロピルの基が取れた後のものの側鎖の4位、または5位のところが水酸化されている。こういうものが出てきているということで、これも環境中ではそんなに長く残留するような性質のものではないということが言えると思います。ここは特に問題ないと思います。

あと、作物残留試験はその下にずっと書いてありますように、すべて1 ppb、0.001 ppmの検出限界以下ということです。ここの試験でやっておられるのは、リンゴとブドウだけです。

その次は、それを事務局で計算されて、これは検出されていませんので、その分が残ったと。

これは、この数字、0.001 を使って計算してありますか。

木下課長補佐 下に注で書いていますけれども、0.001 ppm だとうなりますという試算でして、全部不等号つきで書いてあります。

石井専門委員 それともう一つ、最後に土壌残留試験です。

これは高濃度の試験をやっておりまして、土壌中でも非常に速やかに分解をしております。

以上です。

鈴木座長 どうもありがとうございました。

そうすると、どういうふうにしましょうか。土壌、水中、それから、作残と土壌残留について、武田委員、特に。

武田専門委員 あと、化学名だけですから、後で事務局に伝えておきます。

鈴木座長 どうぞ。

木下課長補佐 ちょっと御質問なんですけれども、作物残留で *cis* と *trans* を同時に分析しているんですけども、これは分析法としてはいかがなものでしょうか。

石井専門委員 どちらも分析対象にするなら、分析が面倒だから一遍にはかろうという、だから、分けてはかるか、分けないではかるかという問題。

だから、将来、例えばどちらかが有効で、どちらかだけにしてくるなんていうことになると分けて測定しておいた方がいいんですけども、実質的には足してしまうんだから。

武田専門委員 算定しておいてもいいのではないですか。

石井専門委員 それは足すから、構わない。別に分けなくても、分けても、それはどちらでもいいと思いますけれども。

木下課長補佐 わかりました。ありがとうございました。

鈴木座長 そうすると、このところでの書き方で問題はないということのようですね。そうすると、先ほど植物代謝のところでも若干議論になったところ、植物代謝用のマップが必要だとか、記載をもう少し正確にして説明が可能のような状況にしるとか、それから、代謝マップのところにも不整合があるというようなことについて、これは事務局から申請者の方に指摘をして、修正なりなんなりしてもらおうということで対応でよろしいですね。そうしますと、毒性の方に移りたいと思います。

津田専門委員 その前に、今のところですけども、7ページのライン4「検出限界値と同量残留し」というのはどういう意味でしょうか。

木下課長補佐 リンゴの検出限界が0.001 mg/kgなものですから、仮に全てに、0.001 ppmぎりぎりまであったとしたらこれぐらいになりますという仮の計算をしました。

津田専門委員 もうちょっとわかりやすいように。

木下課長補佐 表現を検討します。

鈴木座長 よろしいですか。

それでは、どうぞ。

吉田専門委員 それでは、毒性について御説明します。

プロヒドロジャスモンにつきましては、亜急性毒性試験が経口、経皮、吸入をマウスあるいはラットを用いて行っております。

まず、経口ですけれども、SDラットの雌雄及びICRのマウスを用いて急性の経口毒性試験が行われておりますが、これは雌雄とも5000 mg/kg以上という結果になっております。

経皮はラットを用いて行われておまして、これは2000 mg/kg以上で、吸入につきましてもLC50は2.8 mg/L以上ということになっております。

鈴木座長 死亡例はないんですか。

吉田専門委員 死亡例はありません。

今回は、原体の不純物のPCHと代謝物につきまして、急性の経口毒性試験を実施しております。これら、いずれにつきましてもラットにおけるLD50は5000 mg/kg以上ということになっております。これについても死亡はないということです。

急毒については、よろしいでしょうか。

鈴木座長 ほかに、毒性の委員方から問題がなければ。

吉田専門委員 続きまして、評価書の8ページ、「8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」ですけれども、これは日本白色ウサギを用いて眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されております。

目に対して軽度な刺激性が認められましたが、皮膚に対しては刺激性は認められており

ません。

鈴木座長 これも問題ないですね。

吉田専門委員 ハートレー系のモルモットを用いました皮膚感作性試験につきましても、皮膚感作性は認められていないということです。

鈴木座長 続いて、亜急性。

吉田専門委員 亜急性は、3つの種の動物、マウス、ラット、イヌを用いまして、90日の亜急性毒性試験が行われております。

まず、マウスですけれども、ICRマウスを用いまして、0、1000、2000、5000 ppmの混餌投与を行っております。特に死亡例や症状の異常は認められておりませんが、体重が雌の最高用量群で増加抑制が認められております。

そのほか、雌では軽度ですけれども、Ht値の低下、あるいは卵巣重量の低下が、認められております。

肝臓の比重量の増加が、最高用量の雌雄で認められているのですが、これについては軽度であり、組織学的な変化がないというようなことから、毒性とはしておりません。無影響量を雌では2000、雄では5000 ppmということになっているんですが、雄の5000の何を影響とするかなんですけれども、肝の比重量なんでしょうか。

鈴木座長 どこかにありますか。

廣瀬専門委員 比重量でしょうね。

吉田専門委員 多分比重量だと思うんですが、説明が書いてはいないと思うんですが、抄録によるとこれを毒性影響とは取っていないので、これを取るか取らないかで、雄の影響量が1段階変わると思います。

鈴木座長 58ページの申請者の記載では、雄は5000、雌で2000というNOAELの判定をしているので、つまり肝比重量のことは申請者は毒性とは取ってなかったことになるんですね。

吉田専門委員 抄録では、適応性変化というような。

鈴木座長 ここは、ここで判断するべきだと思うんですが、どういうふうにするんですか。取るべきだと。

吉田専門委員 単なる、例えば、酵素誘導などの場合は適応ですから、毒性とは取らないと思うんですが、特に今回は組織的变化は認められていないということなんですが、その上の用量の試験をしていないので、それ以上のことはわかりません。

鈴木座長 何か気になることが、血液生化学検査は実施されていないということが書いてあったように思うんですが、これはどういう解釈になるんですか。

吉田専門委員 血液検査だけは行っておりますけれども、生化学検査はマウスでは行っていません。

鈴木座長 組織は肝臓、脾臓、精巣、卵巣、子宮、大腿骨、骨髄でやっているとして、影響なかったと言っているわけですね。ですから、その辺が何とも、イヌではどうだから

と言って、マウスの話はわからないことにはなるんですが。

廣瀬専門委員 ただ、マウスの18か月間の発がん性試験では、若干投与量は高いですけども、肝比重量の増加だとか、小葉中心性の肝細胞肥大が出ていますので、それに関連した変化だとは考えられると思います。

鈴木座長 やはり、余り確定的な証拠はないんだけど、状況から考えると、この肝比重量の増加というのは取っておいた方がよろしいと、雄、雌とも。それでよろしいですか。生化学のデータがないことについては、特に問題にしなくてもここはよいとなるんですね。だから、その旨記載しておく。あるいは、それも抜いてしまう。いろんなことが考えられるんですが。

吉田専門委員 私は、やはりこの肝臓重量は、いずれにしろ投与に影響の可能性がやはり、ほかの動物試験も肝臓には影響が認められておりますし、先ほど廣瀬委員がおっしゃったように認められているので。

鈴木座長 それはそれで決着が着いた話だと思っていたんですが、肝臓のところ、この試験が成立すれば、肝臓のところは薬物による影響だとして、5000が雄、雌ともにLOELになると。それはいいんですが、血液生化学検査実施してないのに、この試験成立でいいんですかと。もう一つ、別の問題を聞いたんです。

吉田専門委員 マウスですから、それは。

鈴木座長 血液で大多数のサンプルを使ってしまったため、なかなか難しかったんだろうということですか。

吉田専門委員 そう思いますけれども。

鈴木座長 主な点が、特に組織までやってあって、これで評価はできると考えてよろしいということですね。そうすると、NOAELがこの場合2000ということですよ。わかりました。

どうぞ、それでは、ラットの話に移ってください。

吉田専門委員 引き続き、F344ラットを用いまして、1000、3000、10,000 ppmの混餌投与の亜急性毒性試験が行われております。これにつきましても、投与に関連した症状、あるいは死亡動物は出ておりません。

投与に関連した変化といたしましては、体重の増加抑制が、最高用量群の雌雄に認められております。

そのほかの変化といたしましては、雌雄で若干軽度な貧血傾向が認められております。生化学的検査では、コレステロールの増加が雄の3000 ppm以上で認められております。臓器重量の変化は、肝臓重量の増加が、最高用量群の雌雄、及び雌の3000 ppmで認められております。

腎臓の臓器重量は雄のみ認められておりますが、これについて雌では認められておりません。

組織学的な影響は、特にラットでは認められておりません。

ラットの亜急性毒性試験は以上です。

鈴木座長 そうすると、1000 ppm 以下では、特段の影響が認められていないので。

吉田専門委員 ということから、1000 ppm を無影響量という形です。これは納得できるものかなと思います。

鈴木座長 どうぞ。

吉田専門委員 続きまして、イヌですが、イヌはカプセル投与で、一群 4 匹の雌雄のビーグル犬を用いて、100、300、1000 mg/kg を強制経口投与しております。これにつきましては、死亡、及び投与に関連した症状はやはり認められておりません。

体重の増加量の減少が、最高用量群の雌雄と、300 mg/kg 群の雌で認められております。

また、主な変化としましては、先ほどから話題のありました、肝臓の重量の増加が最高用量群で有意に認められていまして、これにつきましては、組織学的にも小葉中心性の肝細胞肥大が認められております。

肝臓の重量につきましては、この 1 つ下の群、300 mg/kg で有意でないものに増加傾向が認められております。

そのほか、軽度ですけれども、雌の最高用量群で、若干貧血を表わすような所見があるのですが、これは投与前の処置から低い傾向なので、抄録によるとこれは血液学的な影響ではないのではないかとこの考察がなされております。

ですから、この肝臓をどう取るかによりまして、影響量が 1 段。肝臓に影響と取りますと、無影響量が 100 mg/kg になりますし、300 mg/kg の肝臓重量に影響と取らない場合は、雄は 1 つ上がりまして 300 mg/kg ということになります。

鈴木座長 ここについては、病理の委員方で御議論をいただきたいと思うのですけれども、どうぞ。

津田専門委員 有意差のあるところで判断すればよいと思います。

鈴木座長 つまり 300 のところは、とりあえず傾向は認められるとしても、明確なものではないとして、ここで線を引くのがわかりやすい。

廣瀬委員、どうですか。

廣瀬専門委員 私は違うんですけれども、イヌの場合は、各群の匹数が非常に少ないので、有意差だけで取ると影響を見逃す可能性がありますので、いろいろな試験の結果を統合して判断した方がいいのではないかと思います。

つまり、この 90 日間の試験の肝比重量ですが、確かに有意に増加しているのは 1000 mg/kg で、300 mg/kg では増加傾向が見られています。90 日間の試験だけではそうなんですけれども、1 年間の慢毒のデータを見ると、200mg/kg の雄で病理組織学的に肝細胞肥大が見られているということを考えると、やはり 300 mg/kg での肝比重量の増加は意味があるのではないかと思います。

鈴木座長 なるほど、ここで表記がされているところで、これは平均値だけが示されていると思うんですけれども、個別別に見た場合に、例えば、1 例だけ非常に大きな肝臓に

なっているとか、そういうことがあったんでしょうか、その 300 mg/kg のところなどで、平均的にみんなこの値の近くだったんでしょうか。

今、廣瀬委員の言われた慢性毒性のイヌのところの話で、40、200、1000 の用量で見えた場合に、200 のところで肝臓の影響が有意にあるということが認められてきているんですが、短期間のものの場合には、仮に 300 であったとしても有意差が付いてないので、これを影響を見ないでおいたとしても、長期間のところでは担保はされると。要するに、200 まで感作の時間が長くなると影響がはっきりするということであるから、ここは決着が着かないのであれば、有意差があるところでというふうにしても、全体的に見た場合に問題はないと思うんです。

ものの考え方として、確かに、イヌの場合例数が少ないので、より慎重に審議すべきであるということとは言えると思うんですが、この 1 例で特に 300 でものすごく 1 例なり何なりが高い数値を示していて、それが平均値を押し上げているということになると、やはり多少は感受性の違いがあって、300 mg/kg といえども、非常に過激に反応する個体がいるかもしれないとなれば、やはり 300 は危ないということになると思うんですけれども。

津田専門委員 勿論それでいいんですが、いずれにしても、NOAEL を求めるのにクリティカルなところに行かないと思います。これらを傾向まで見ていると、ややこしいことになるので、P7 のところで割り切っていけばと思います。

廣瀬専門委員 それは難しいですね。ケース・バイ・ケースで考えた方が。

鈴木座長 そうですね。従来この委員会では、ケース・バイ・ケースというのが好きでやってきていたんですけれども。

吉田専門委員 特に大きなばらつきはないです。

鈴木座長 そうすると、やはりこれ全体で見た場合に、長期間の毒性試験で担保されるようであるから、ここはとりあえず短期のところは、特にこの 300 mg/kg を危ないとするクリアカットな根拠はないということで、統計的に有意差があるところで切っておいても問題はないということですが、どうでしょうね。

津田専門委員 私は、後で NOAEL の判定に問題が出てこないもので、それでいいと思います。

鈴木座長 わかりました。廣瀬委員、更にどうしてもということであれば。

廣瀬専門委員 ただ、やはりある程度ルールというか、その辺も決めておかないと、この場合は増加傾向があっても取らない。この場合は取るというふうになると、何でかなということになりますので、私としてはやはり流れがあるような場合には取った方がいいと思います。

鈴木座長 数値だけの話で言うと、例えば、100 mg/kg のところも、実は増加傾向という話の中で言えば、増加傾向のラインの中に乗ってしまうんですね。それで、では 300 がやばいというのであれば、100 も。

廣瀬専門委員 少なくとも、300 は意味があります。その下は、意味があるかどうかは

はっきりしない。

鈴木座長 これは、よくわからないことが書いてあるんですが、肝臓の重量パーセント、比重量パーセントのところは100では動いてなくて、300では動いているように見えるからというような話、これもう数字のお遊びみたいにしかならないんですけども。

津田専門委員 何の統計を使うかだと思います。これは傾向検定をやれば、危ないということもあります。

鈴木座長 多分、ケース・バイ・ケースという話であれば、別の剤のときに、多分個体的に反応がばらついて、それが平均値を押し上げているような場合とかが出てくれば、かなり明確な説明がつく事例が出てくると思うんです。今回ののは、ちょっとそういう話にはいかない。いずれもそんなにばらつかずに肝臓の比重量が少し大きくなっているということだということで、やはりケース・バイ・ケースの話で今回は抜いてという話ではだめですか。

廣瀬専門委員 かえって、そうやって全体的に上がっている方が意味があるんじゃないですか、一つが上がっているよりは。

鈴木座長 一応、平均的な話で、ただその場合に、問題がそれが悪影響、毒性の影響である、明確な中毒の症状であるというふうに言えるかどうかだと思うんです。

廣瀬専門委員 ただ、今までは比重量が増加しているということは、1つの毒性の影響だと考えているわけです。

鈴木座長 肝臓の場合、先ほどもちょっと話があったように。

廣瀬専門委員 ただ、肝細胞に肥大があるかどうかというのは、見る人によって変わるんですね。

鈴木座長 主観的な部分もあるし。

廣瀬専門委員 やはり比重量が大きいというのは、私としては毒性の証拠に入れた方がいいと思っています。

鈴木座長 ちょっと決着が着きそうもないんですけども。

津田専門委員 肝臓が大きくなったら、毒性があるということに全く反対しません。

鈴木座長 そうですか。私はちょっと。

津田専門委員 肝臓が大きくなったら、肝障害があることに間違いのないと思います。その判定にはPバリューで取った方が進めやすい。実際にはNOAELを見たときに、300か100かという用領域では問題にはならないから、このPバリューで判断した方がいいということです。

鈴木座長 若干お言葉なんですけど、肝臓の重量が増えたからと言って、毒性だとばかり言い切れない場合がある。例えば、本当に軽度の薬物代謝酵素誘導に伴って肝臓が肥大してくる場合というのが、これを含めて毒性だと見るか、適応的反応だと見るかというのは、まだ決着が着いていない場合があるとは思いますが、それこそケース・バイ・ケースでいろいろややこしいことがあるんです。

津田専門委員 それは、代謝酵素の誘導がかかったって、それは毒性の1つには変わりないわけです。

鈴木座長 その薬物の影響だということは言えるんですが、毒性、つまり悪影響かということになるとわからないとは思いませんか。

廣瀬専門委員 酵素の誘導が、一番毒性に関与していると考えられるのはラットやマウスですね。これらの動物では特にマウスですと肝細胞の肥大が起こって、ある種の酵素が誘導されるとその結果、活性酸素が生産され、発がんのプロモーション、あるいは発がん自身が起こってくるといわれています。そういうことを考えると、ラットやマウスでは肝細胞肥大というのは、毒性に関連する所見だと思うんです。

ただ、確かにイヌについてこういうことがあるかどうかというと、よくわからない。確かに、イヌの場合は影響ではあると思うんですけども、そこをどこまで毒性と取るかというのは、非常に難しい問題だと思います。

ただ、イヌの場合は肥大を毒性に取らなくて、マウスでは取るということがあって、それは混乱する問題になると思います。

鈴木座長 ただ、今日のところは恐らく決着着かないですね。ですから、とりあえず便宜的にどちらかに決めるといふことしかできないだろうと思います。これは、いずれまた個別症例的にいろいろ、この場合はというのがまた出てくると思うので、そのときに更に議論を再燃するという形にして、今回はそうすると。

廣瀬専門委員 座長預かりということにしましょう。

鈴木座長 どちらでもいいという形にはなるんですけども、この100 mg/kgの話は、一番低いNOELのところには関係ないですね。

そうすると、説明しやすいのはやはり統計的にという話のところの説明しやすいんですけどもね。

廣瀬専門委員 それでどうぞ。

武田専門委員 いい文言を考えていただいて。

鈴木座長 そうですね。とりあえず、慢性毒性のところでも担保されていることでもあるから、ここは今までの議論を全部考慮した上で、統計の差があったところをNOELの根拠とするというふうにして、後ほどまた事例が出てくれば、更に検討することにしたいと思います。

津田専門委員 細かいことですが、ここの90日のラットとイヌを見ると、増えた減ったが、増加と減少、低下と上昇と、非常に複雑に使われていてわかりにくいので、増加と減少だけで全部説明がつくと思うんですけども。

木下課長補佐 そうですね。わかりました。その様に修正します。

鈴木座長 よろしいですか。そうすると、もう一つ。

吉田専門委員 90日の神経毒性試験がラットを用いて行われております。この用量は、ラットの亜急性毒性試験と同じで、0、1000、3000、10,000 ppmの混餌投与です。

この試験では、体重増加抑制が雌の最高用量とその下の 3000 で認められておりますけれども、神経毒性に関連するような所見はこの試験では認められなかったということから、神経毒性としては 10,000 ppm でも認められないということになります。

鈴木座長 ここについては、特に問題ございませんね。多分、後ほどギャバナージックな影響のところに出てくる可能性はあるんですけども、ここはいいですね。

それでは、慢性と発がんについて。

吉田専門委員 慢性毒性試験は、52 週間の毒性試験がイヌで、慢性毒性の 24 か月の併合試験がラットで、18 か月の発がん性試験がマウスで行われています。

まず、イヌにおける慢性毒性試験ですけれども、一群 4 匹のビーグル犬を用いまして、40、200、1000mg/kg の投与量で、どれもカプセルによる強制経口投与が行われております。

まず、死亡動物はいないのですけれども、症状といたしまして、最高用量群で雌雄とも嘔吐の頻度が上がっております。血液生化学的検査といたしましては、カルシウムの低下が雌では 200 mg/kg 群以上で認められております。

そのほかの変化としても、臓器重量が 200 mg/kg 群以上の雌で、甲状腺の絶対及び相対重量が上がっておりまして、組織学的に甲状腺の大型ろ胞数増加という所見が認められております。

そのほか、腎臓の重量が雌で上がっております。

そのほかは、先ほどの 90 日の毒性試験で認められました、小葉中心性の肝細胞肥大が、雌の最高用量群で、あと雄の 200 mg/kg 以上で認められております。

高木委員より、尿量についてのコメントが出されております。御説明申し上げますと、尿量が、特に雄で最高用量群では、26 週と 52 週で。あとは、40 mg/kg 群では 26 週で有意な増加をしているのですけれども、これはラットでも認められているので、検体の影響ではないかというコメントが 1 つと。もう一つは、組織学的に下垂体嚢胞という所見が、最高用量群での雌雄で認められているので、この毒性学的意義はどうでしょうかという質問が出されております。

鈴木座長 それ以外に、今の説明のところで、1000 mg/kg 群雌雄で嘔吐がという話が出てきて、この評価書にはその記載がないので、それをどうするかというのがもう一つあります。これは簡単な話だと思うので。

吉田専門委員 これは継続をしていないということから、投与の影響とはしていないということですよ。

鈴木座長 ですので、そうすると、ここに書いてないという形で構わないということですね。そうすると、尿量についてですが、尿量についてコメントがどなたか。

吉田専門委員 尿量は生データを拝見しますと、非常に個体差が激しくて、非常に少ないものが多いものが多いということで、少ない個体はどうもいつも測定値で少なく、多い個体はいつも多かったり、次に測るときに 3 倍ぐらいになっていたりというようなこと

なので、一概に。

鈴木座長 薬物の影響だとは言えないということですか。

吉田専門委員 確かに、腎臓の重量が最高用量群の雌で上がっているのですが、この尿量の増加がなぜ起きたかということに関連するような変化がほかに認められてないので、この尿量の増加を投与による影響とするというのは、なかなか難しいのではないかと。

鈴木座長 測定法の問題等々もあると思うんですけども、イヌの場合は尿量を測定するときは、通常どういうふうにするんですか。

吉田専門委員 ラットは代謝ケージでやります。

鈴木座長 ラットは代謝ケージでやりますね。代謝ケージに入れた場合などは、ラットの場合ですけども、慣れるのに結構時間がかかるので、データのばらつきが非常に多いというのはよくあることなんですけれども、イヌの場合は採尿ケージに入れるんですか。そういうことはしない。カテーテルで一時的に、それもしない。

吉田専門委員 ですから、したものを採るということです。

鈴木座長 そうしたら、かなりいいかげんだね。

吉田専門委員 確認します。

鈴木座長 あまりちゃんとしたデータにはならない。目安にはなるでしょうけれどもね。

廣瀬専門委員 尿量が多いと、尿の比重がそれによって低くなるということがあります。

鈴木座長 病気の種類によってということなんです。希釈尿が出て尿量が多ければ、比重は低くなりますけれどもね。

廣瀬専門委員 その影響でそういうふうになるというのは、比重は同じようになると思います。

鈴木座長 何か尿量の増加に関連するような臨床所見とかがあればいいんですけどもね。

吉田専門委員 わかりました。採尿トレーを用いて、19時から翌日9時までの10時間尿を採取しますので、やはり一晩トレーにためておくということになります。

鈴木座長 全部採れればいいけど。そうすると、こことしては、これを特に薬物の影響で、しかもそれが悪影響につながるようなものだという確定的な根拠はないと考えてよろしいですか。

吉田専門委員 それはそのように思います。

鈴木座長 では、この高木委員のコメントはとりあえず却下ということになります。

それから、下垂体嚢胞の問題というのは、どういうことになりましょうか。

吉田専門委員 これは、恐らく生まれつきの何らかの組織奇形によるものではないかと思うんですけども、例えば、ラトケ嚢の遺残とか、そういうこともあります。恐らく何か投与によるというよりも、組織奇形のようなものなので、頻度もそう多いものではないかと思いませんし、特に問題にしなくてもいいのではないかと思います。

鈴木座長 そうすると、それらは比較的イヌではよく見られるものなんですね。それでは、特段問題にしなくてもよいということで、これも前に進みたいと思います。

癌はないということですね。

吉田専門委員 はい。

鈴木座長 それでは、ラットの24か月発がん。

吉田専門委員 F344 ラットを用いまして、24か月の慢性毒性、発がん性併合試験が行われています。投与量は、0、400、2000、10,000 ppmの混餌投与で、この最高用量は90日と同じ用量が設定されております。

主な変化といたしましては、体重の増加抑制が最高用量群の雌雄で認められております。そのほかの主な投与に関連した項目といたしましては、肝臓の重量、及び腎臓の重量が最高用量群で上がっております。

そのほか、はっきりとした変化は、組織所見で認められておりまして、小葉中心性の肝細胞肥大が雄で、び慢性の肝細胞肥大が雌で認められておりますし、この慢性毒性発がん性併合試験では、腎臓にも若干変化が認められております。主な変化は、10,000 ppmと一部2000 ppmの雌雄で認められておりまして、腎盂の結石が雌で、尿細管のリポフスチン沈着が2000 ppm以上の雌雄で認められております。

また、ラットの加齢に伴って増加する慢性腎症は、むしろ雌では慢性腎症が減少するというような傾向が認められております。

発がん性ですけれども、催腫瘍性に関連した所見はラットでは認められておりません。これらの結果から、雌雄とも無毒性量を400 ppmということによろしいかと思えます。

鈴木座長 関連して、乳腺腫瘍というか、その系統でのコメントが付いているんですが、これについてちょっと説明していただけますか。

吉田専門委員 単に不思議だったので、この背景データが知りたいと思っただけなんです。ラットで非常に好発する乳腺の線維腺腫という所見がコントロールでゼロなんです。これは、そのほかの群では、高用量群では11、そのほかも全例の検索ではありませんが、6~7例に認められておりますので、なぜかなと思ったということで、特にこれで毒性学的に問題となるということではないのですか。

鈴木座長 高用量群ではなくて、雌の場合のコントロールで11例あるんだけど、10,000では高用量群でゼロになっていると。

吉田専門委員 いい間違えており済みません。高用量群でゼロ、コントロールで11です。

鈴木座長 どういうふうに考えましょうか。フィッシャーで、通常はどのぐらいの頻度でしょうか。これは約二割程度にコントロールで雌の場合に出るのですけれども、それが高用量群でゼロだと。

津田専門委員 いいんじゃないですか。

廣瀬専門委員 昔もこのような例があって、同じようなことを質問したことがあるんです。内分泌に影響を与えるような物質の場合、抑えることがあるんですね。ただ、ここで

はそのほかの子宮への影響等は、入っていなかったですね。

鈴木座長 出ていませんね。

津田専門委員 だから、いいのかなとは思っていたんですけども。確かになぜかなとは思いますが。

鈴木座長 これは、もし腫瘍の発生頻度が増加したということになると、リスクアセスメントの際に見逃すわけにいかないねということになるんですが、ここで明確に腫瘍発生を抑制するという形にも、このデータだけでは言えないでしょう。そうすると、わけはわからないけれども、とりあえず悪影響ではないからよいかという考え方にもなる。

吉田専門委員 あともう一つ、乳腺の組織は見てはいるはずなので、それで特に変化がないということならばいいのかなと思うのですが、続きまして、恐らく生殖の委員方が話されるので。

鈴木座長 どこまでつながってくるか疑問なんですけれども、多分方向としてはあまり整合性のあるような話にはならないかもしれないですけども。

廣瀬専門委員 エストロジェニックな作用があるかどうかということだと思います。例えば、プラボノイドですが、これは一応エストロジェニックな作用がありますけれども、乳腺の腫瘍の発生を抑制します。

鈴木座長 逆に抑制しますね。プラボノイドとか、そういったものがありますけれども、どうしますか。そこを求めるのは難しいですね。

これは確かに疑問というか、興味のあるところではあるけれども、特に全体として毒性の評価には関わりないということで、とりあえず今回は却下という形でよろしいですね。そうしますと、マウスに移ります。

吉田専門委員 ICR を用いまして、18 か月間の発がん性試験が行われております。投与量は、0、400、2000、10,000 ppm です。投与による主な影響というのが、やはり最高用量群で肝の比重量の増加、肝臓が暗褐色化、小葉中心性の肝細胞肥大の頻度が増加しております。

また、体重も最高用量群で低値、えさの摂餌量も減少しております。

主な変化は、10,000 ppm にしか認められていないために、無毒性量は2000 ppmということになっております。催腫瘍性についても認められておりません。

鈴木座長 これはこれでよろしいですね。そうしますと、一応一般毒性、発がん性までのところというのは終わったんですけども、生殖発生毒性の方をよろしく願います。

江馬専門委員 2世代繁殖試験ですが、SD ラットを用いまして、最高用量10,000 ppm までで試験されております。親動物で、最高投与量で体重増加抑制、摂餌量の減少、児動物でも最高投与量で低体重、出産児数の減少等が認められておりまして、無毒性量が2000 ppm となっております。

長尾委員と高木委員からコメントが出ておりますので、長尾委員、お願いします。

長尾専門委員 私の方は、削除すべきというふうに書いたんですが、原文の方の頭に、発育抑制に起因したと考えられる子宮・膣の萎縮とか、精巣の萎縮というふうに本文を修正していただきたいと。

それから、あと萎縮が認められたとあるんですが、この萎縮は萎縮性の組織変化という言葉の方がむしろいいんじゃないかと思います。

それだけです。

鈴木座長 高木さんから、臓器重量のデータが示されていないという指摘がされておりました、調べてみると確かに臓器重量のデータがないのです。本当なんです。

ところが、実際は剖検というのはきちんとやられておりました、いずれも異常があった、あるいは、なかったということについてはデータはある。それから、異常があったものと、生殖器を中心にしての組織学的な検査というのはやってあるという話なんですけれども、これはガイドライン上はどうなるんですか。

江馬専門委員 測定項目には入っているのです。ラットの試験で、臓器重量に変化がありそうなところは、さきほども話題にありました、肝重量だと思います。90日間試験のラットの3000 ppmで、肝の比重量が増加、24か月試験の10,000 ppmで病理組織学的変化がでています。繁殖試験では、出生前から暴露を受けているので、その影響がどこまで出るかということが問題になると思います。出生前からの影響を考える必要がなければ、この試験の投与量の低いところでは影響は出ない可能性があると思います。

鈴木座長 そうすると、とりあえず剖検所見でそれなりの記述が残されているから、試験としてはこれで安全性が担保できるという意味合いですか。

江馬専門委員 毒性試験のところ、無毒性量の一番低いものは14 mg/kg ぐらいのところ、それから考えると実際に影響が出ることを期待するのは無理ではないかと思えます。臓器重量だけやり直すというのも、いろんなことを考えると、あまり合理的ではないというふうには思えます。

鈴木座長 事務局に伺いますが、ガイドラインとの問題というのは、どういうふうにしましょうか。

木下課長補佐 ガイドラインは、あくまでも農水省が申請時に目安として使っているものですから、ここの委員会で安全性を評価していただければよろしいかと思えます。

鈴木座長 そういうことだそうです。ということは、もうちょっと翻訳すると、この試験で生殖毒性の試験として足りるだけの情報が得られているかどうか。それから、その結果として出てきている無影響量というのが、合理的な根拠を持つと言えるかどうか。そこところはなぜだということ、わかりやすくしていただければ、これでいいということにはなるんですが、どんなものでしょうか。

臓器重量があると、ある意味で言えば非常に客観的なデータには、なるんですけれども、そこところはない。やってないんです。頭痛いんですね。

吉田専門委員 委員、もう一度、本当にやっていないのかどうかを、口頭の質問でも出

されたらいかがでしょうか。

鈴木座長 これは、多分事前に調べてもらった可能性はあると思うんですが、事務局は事前に折衝しましたか。

木下課長補佐 しておりません。

鈴木座長 そうすると、なぜやらなかったんですかというのをやはり聞きますか。そうすれば、いずれにしてもないのは事実だと思います。個体データとか、いろんなものを調べてみて。

江馬専門委員 配布された最終報告書では、臓器重量の測定の項目はないです。それが、試験計画書の段階であったのかどうか。あったとしたら、どの時点でなくなったのかどうかを聞けばよろしいかと思います。

木下課長補佐 それは、生データにプロトコルが付いているはずですから、今、確認願います。

鈴木座長 書き方を見ると、最初からやってないんです。ですから、どう聞いたとしてもやってないということを前提にしてなぜだという話で、でもデータなければしょうがないね。

今から見ると、先ほどマウスの90日の毒性試験で、生化学のデータがなかったでしょう。その研究機関と、今度の2世代の試験をやった研究機関は同じところなんです。そうすると、確信犯的にやらなかった可能性が高いんです。

武田専門委員 そう言われても信じられませんよ。

鈴木座長 だから、事務局から先ほどお話があったように、あくまでガイドラインは目安だから、ここの委員会としてこれで毒性が評価できるかどうかという判断が大事だということになるんだと思うんですけれども。

どうぞ。

江馬専門委員 個人的な意見ですが、一応剖検所見と病理組織学的な所見は取っているということ。それから、ほかの試験で、先ほど言いましたように、臓器重量の変化が出るとしたら、肝臓だろうと思われま。

3000 ppmとか10,000 ppmで肝臓の比重量の変化が出て、病理学的な変化も出ているのですが、それほど強くはなさそうだということを考えるということ。あと経費的な問題とか、時間の問題とか、動物の福祉の問題とかを考えると、いまさら2世代繁殖試験をやり直すというのは、合理的な説明がつかない。やり直すのは合理的な方法ではないのではないかと考えます。

鈴木座長 恐らく、発がん性がないとか、その後の、まだやってないんですが、いわゆる催奇形性とかもないんですね。それからすると、繁殖のところも特段の繁殖毒性というのも、低い用量であるわけではないから、これで一応臓器重量はやってないものの、恐らく影響としては見逃しはないだろうと判断するということですね。

江馬専門委員 繁殖の方は影響が出てない。それで、長期にわたって投与した影響を、

ラットの慢性毒性試験なりで十分見られているのであれば、必要はないだろうと思います。

鈴木座長 わかりました。長尾委員もそれでいいですね。

長尾専門委員 はい、いいです。

鈴木座長 この委員会としては、この NOAEL でよろしかろうというふうな判断になるんですけども、どうしますか。念のために、申請者にやらなかった理由は問い合わせるだけ問い合わせさせていただきますか。いいですか。次に発生毒性の方をお願いいたします。

江馬専門委員 ラットの発生毒性ですが、最高用量 500 mg/kg 体重/日 までで実験を行っておりまして、120 mg/kg 体重/日以上で母動物での体重増加抑制が認められております。

胎児では、500 mg/kg 体重/日で過剰肋骨の発生頻度の増加が認められておりますが、この下線の部分ですが、奇形は認められていない。

それから、予備試験で、1000 mg でも奇形の増加は観察されていない。

それから、過剰肋骨の発生頻度の増加は、催奇形性を示唆するものではないということから、催奇形性は認められないとしております。

無毒性量は、母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 120 mg/kg 体重/日となっております。長尾委員、何かありますか。

長尾専門委員 それで結構なんですけど、あえてその下線部分を追加した理由は、やはり過剰肋骨が増加したと。だけど、催奇形性は認められないというだけでは、ちょっと説明不足かなという意味があって。

鈴木座長 これはいいですね。

江馬専門委員 では、ウサギの発生毒性。これは、最高用量 300 mg/kg 体重/日 まで実験が行われておりまして、母動物で最高用量で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められておりますが、胎児に対する影響は観察されておられません。

無毒性量が、母動物で 80 mg/kg 体重/日、胎児で 300 mg/kg 体重/日 となっております。催奇形性は認められておりません。

長尾委員、何かありましたら。

長尾専門委員 結構です。

鈴木座長 そうすると、生殖発生毒性試験の方は終わりました。

お待たせしました。遺伝毒性。

太田専門委員 遺伝毒性の方は、DNA 修復試験、復帰突然変異試験、染色体異常試験、並びに小核試験が実施されております。いずれもガイドラインに従って適切に行われておりまして、結果はすべて陰性であります。

そういうことから、遺伝毒性はないと結論されます。

また、代謝物、それから混在物についても、復帰突然変異試験が行われおりますが、この結果は陰性となっております。

表 7 のところで、ちょっと修正をお願いいたします。菌株が書いてある、対象というカラム

ですけれども、その3行目に *E. coli*、TA1537とありますけれども、この TA1537はサルモネラ菌ですので、表6と同じような形式で書いていただきたいと思います。

以上です。

鈴木座長 プラスミドの入っているのは、ここでいいんですか。上に行くんですか。

太田専門委員 TA1537を2行目に持って行っていただければ。表6に、復帰突然変異試験の菌株がありますけれども、それと全く同じ書き方です。

鈴木座長 わかりました。それは、代謝物2のところも同じということですね。

太田専門委員 そうです。

鈴木座長 その他の毒性試験というところで、一般薬理試験があるんですが、これはどなたにお願いしましょうか。代謝薬理の方で。一応そこに事務局の方から、14ページのところに表としてまとめられている。

木下課長補佐 以前、別の剤で文章よりも表の方がいいという御指摘があったものから。

鈴木座長 その意味で、非常にわかりやすくなっていると思います。

ざっと見ていただければ、これは間違いなく要約されているわけですがけれども、中枢神経系と循環器、消化器、自立神経、骨格筋、血液という一般薬理試験の中で、ほとんどが作用なしなんですけれども、一般状態のマウスのところで、1500 mg/kg以上、つまり500、1500、5000 mg/kgというところで、若干自発運動の低下とか、いろんなことが認められています。5000 mg/kgですと、反射とか握力の低下とか、更に立毛、体温低下といったような影響が認められております。

それから、中枢のところの睡眠時間ですが、これは普通ヘキソバルビタール麻酔下での睡眠時間が、5000 mg/kgで若干影響が延長すると。それから、体温低下が5000 mg/kgであると。腸管輸送も5000 mg/kgで今度は昂進すると。骨格筋では懸垂動作が5000 mg/kgで筋弛緩があるというようなことでして、ここはどうなんですかね。

特段問題にするようなことは、用量等の関係からするとないというふうに言えるんですが、実は高木委員の方から、最近見つかった知見ということで、このジャスモン酸がガバナージックな作用があるという報告、まだ論文にはなっていないんですが、口頭報告だと思っんですが、2つほどあるということで、その中で、例えば、これはどうしましょうか、資料をお配りしますか。

木下課長補佐 今、配ります。

済みません。配っている間に、ひょっとしたら薬理の生データは毒性の委員の方に行ったかもしれませんが、薬理の委員に送った方がよろしければ次回からそうします。

鈴木座長 どうだったんですか。一般薬理試験のところは、今までは毒性の委員の方に送っていたんですね。従来は大抵、小澤委員がやってくださっていたように思っていたんですけれども。

木下課長補佐 よって高木委員からこのコメントが出てきたということです。

鈴木座長 簡単に説明いたしますと、2つ実験があって、1つはアフリカツメガエルの卵に、GABAのリセプターの遺伝子を導入して発現させた上で、ウーロン茶に含まれるジャスモン酸系統のものを培養液に入れると、それなりに受容体の反応が見られたというのが1つで、これはこの薬がGABAのリセプターを介して何か影響を持つという話をしたものです。

もう一つは、これはペントバルビタールをマウスに打って、これはあまりはっきりしないんですけども、それに対してこのジャスモン酸系統のものを入れると、睡眠時間が延長すると。コントロールに比べると約2倍ぐらいに延びるという話があって、恐らくそれがGABAを介しての話だろうという話になっているんです。

どうですかねと思っているんですが、この一般薬理試験のことを無理にGABAナージックな作用と結び付ける必要は必ずしもないだろうと。証明をその意味でもできるわけでもないと思うんですけども、実際に一般薬理試験で5000 mg/kg、あるいは1500 mg/kgというような高濃度の話で、一部睡眠時間の延長が認められるというところでは重なる影響はあるんですけども、仮にそう言うとしても、可能性がある程度、この睡眠時間の延長などが、GABAを介しての反応である可能性がある程度のことしか、恐らく考察としても言える話ではないと思うのですが、薬理の委員からどういうふうにしたらよいか、何かサジェスジョンないですか。

これを引用すべきなのか、それとも無視してしまうか。

出川専門委員 正直言ってよくわかりません。確かに、こういった作用があるのかもしれませんが、いろんな要因がまだまだ考えられるので、ちょっと私としては何とも言えないというのが、正直な答えです。

鈴木座長 特にここの点を証明しておかないと、毒性的に非常に困った問題が生ずるというわけでもなさそうには私も感じているので、言われるように *in vivo* のところで、このプロヒドロジャスモンがどういう影響を持つかということになると、非常に複雑な系がいろいろあると思われるので、毒性試験そのものとの関係では、このGABAナージックな話のところのは、とりあえずはあまり大きな問題にはならないだろうと。

何か言わなければならないのかな。メカニズムで関係がありそうだから、もしゆとりがあれば、仕事をしておくようにぐらひの話しか言いようがないような気がするんですけどもね。

とりあえず、委員会としてはこういう情報があって、睡眠時間の延長などは、もしかするとGABAナージックな影響の可能性はあるというような議論はしたということで、議論したことを記録にとどめるという形でよろしいですかね。

津田専門委員 それでいいと思います。

鈴木座長 そうしますと、確認いたしますと、毒性の方の話では、イヌの52週間慢性毒性試験の尿量増加の話、下垂体嚢胞の話は却下されたので問題ない。

それから、ラットの24週間慢性毒性で、乳腺腫瘍が本来では出てきているのに、何かあまり多くなってないんだけども、これはどうなんだという疑問についても、これは特に

問題にしないという形で却下されました。

それから、2世代繁殖試験の臓器重量のデータが示されていない点についても、当委員会としては、データの内容からして、一応信頼性があるデータが得られているという形で、これも却下されました。

それから、最後のジャスモン酸の話と GABA ナージックな影響についても、当面この問題が大きな問題かどうか分からないので、とりあえず議論したということにとどめるという形になりましたから、これも却下ということで、毒性の方はほとんど消えたのですが、代謝のところと、特にイネの植物の代謝の部分をどうするかということになるんですけども、どうしましょうか。

まず、褐色脂肪の話は、これは決着が着いて消えたということですね。そうすると、残るのが、イネのところできちんと代謝物が同定されていない。あるいは、ちゃんとその辺述べるという話とか。代謝マップとの関連のところ、いつものように不正確であるからということ。それから、構造上非常にわけのわからないのがあってというような指摘のところ、一部残るのかと思うんですが、これは議論の中で ADI の設定には特段問題ではないという指摘があったんですけども、そうしますといつものように事務局からこれらの点について、きちんと訂正をしろというような形で通知をしてもらう話だけで済むのでしょうか。

石井委員と武田委員のところに行くんですが、残るのは。

武田専門委員 どこまで実施させるかの話ですね。試験の実施は 98 年ですから、決してそんな古い話ではない。代謝の担当者が、どうしてこんなことをやるかわからないですよ。片一方で代謝物の化学構造が決まって、片一方では決まらないとか、このことはこの委員会でそれでいいなら何も言いませんけれども。ただ私は報告書作成が 98 年ですから。もっと前の 94、95 年から始めているはず。明らかにピークが出ているのに、片一方で決まって、片一方で決まりませんか。昔のようにもの単離して、何ミリか取って、酸化、還元或いは誘導体化し、元素分析、紫外線吸収分光法や赤外線分光法等で構造を決定する時代ならわかりますけれども、抽出物を機器分析で追跡し、GC-MS や GC-放射線検出器等で明らかにピークが分離検出できているのに、何故そこまで実施しないか、私には理解はできない。だけれども、ADI には関係ありませんが。

鈴木座長 ちょっと待ってくださいね。プロヒドロジャスモンについては、新規登録のときにイネのデータも付いていたんですかね。新しく付いてきたんですかね。

木下課長補佐 以前から付いています。

鈴木座長 付いているそうです。そうすると、やはり前のときに。

武田専門委員 インターネットで検索したんですが、オオムギ等への開発と関係しているみたいですよ。オオムギの開花受粉抑制作用とかの報告がありますから、それと同じことがコメでもね。

石井専門委員 水稲では、そういう作用がどうもあるようですので、要するに、低温時

の不稔防止のために使える可能性がある。そういう研究もあるみたいですね。

鈴木座長 それを先取りして出していること。

石井専門委員 これを見ると、淡水面処理で玄米中に大体 1、放射エネルギーとしては 1.1、これは相当多量には処理していますけれども、多量に処理しているので放射能全体としては、比例するかどうかははっきりしませんが、100 倍、1000 倍だったか、代謝するときに、いずれにしても 100 倍以上の処理をしていますから、量的にはわずかなことなんです。

武田専門委員 残っていても、ppb とかそのちょっと上ぐらいですよ。量的には問題にならぬと思いますけれども。

鈴木座長 恐らく ADI を設定する際に、残留という点から考えたときには、内容上とやや不正確な、あるいは不確かな文言が残るけれども、実用的には問題ないだろうと。

そうすると、どういう対応がこの委員会としてあるかということなんです。ADI を決めてしまっているのなら、それをやるんですが、そうすると今の議論のところをどういうふうにして扱えばいいですか。申請者に言った場合に、何をやらせればいいのかとか、それはとりあえず ADI の設定とは関係ないんだけど、でもきちんとやっておいてくれないと困るねといったときに、いやもう ADI 決まったんならいいじゃんと言われてたら困るねというところもあるんだけど。

石井専門委員 だから、水耕栽培の場合、代謝物は分離されていますので、量的に一番多いものをなぜそれ以上やらなかったのかということも辺り、あるいは構造が決定できなくても、それがどういうものかということも考察してみたいな話でも要求した方がすっきりしますね。言えるかどうかわかりませんが。

武田専門委員 何かコメントは来るでしょうね。

鈴木座長 その考察を待ってから ADI を決めるという手順にしますか。それとも、ここで ADI を決めてしまって。

石井専門委員 ほかに宿題がいっぱいあるようであれば、それはそのときでもいいと思うんですけど、なければあまりそこでこだわっても。

鈴木座長 一応宿題は宿題として出すと。その場合、考察が出てきたのは、どこでどうやって審議するんですか。

木下課長補佐 以前、別の剤で、植物代謝の種類が足りないというのが石井委員から御指摘があって、今回もイネと果物だけですので、その範囲はイネと果物だけですよというのが、総合評価のところにも書いてあります。

今の御指摘のように、イネの方が改善されれば、イネと果実を評価したということになると思うんですが、そのイネのデータが改善されなければ、果実だけ評価したということも可能かと思えます。

石井専門委員 イネへの申請があれば、もう一回やり直せよという話には少なくともなると思えます。

鈴木座長 そうしておきましょうか。それならば、とりあえず、話が前に進みますね。一

応、コメントというか考察しろという話は伝えるということにします。そうしますと、一応総合評価をして、ADIを決める手順にしたいと思います。16ページ以降のところ、総合評価のところがありますが、最初のところが代謝関係ですけれども、13行目から15行目のところに「植物体内運命試験が水稲及びぶどう以外で実施されていないことから、暴露評価可能な作物群は稲及び果実（かんきつ、うり類を除く）であると考えられた」という話があって、どうなるのかな。ここは変えないといけないんじゃないですか。

一応それはあるんだけれども、果実のところに限るという話を、どこかに入れないといけないと思うんですが、見落としがどこかにあったかな。

とりあえず、21行目からのところに、その辺のところを書いてありますね。「りんご、ぶどうを用いて、プロヒドロジャスモン」以下のところで、これは最終的には暴露評価対象物質はプロヒドロジャスモンで、*cis*体と*trans*体の含量でやるということで、それが妥当であると考えられたというようなところですが、これで作物残留との関係は読み取れるわけですね。

石井委員、その辺は大丈夫ですか。

石井専門委員 果物だけはこれでいいと、だけど、今度、適用拡大申請というか、水稲の不稔処理と防腐処理、こういう申請があったときには、もう一回評価しますよということを書くか、書かないか。

鈴木座長 これだと基本的にはどう読むかというか、果実のりんご、ブドウの話で。

石井専門委員 そうなんですけれども、水稲についてはデータが出されていますというふうに書いてしまっていますから、ではもう水稲はいいですねという話になるんですね。

鈴木座長 それは、事務局としては何か説明できますか。

木下課長補佐 今の両委員の御指摘でコメントを書き添えて、それを見ていただいて、今回は括弧書きで置いておいて、見ていただいて、それで了解ですということであれば生かす。了解でなければ消す又は注釈を付けるということでしょうか。

鈴木座長 それでよろしいですか。これは結局、石井委員、武田委員のお仕事になると思うんですが、よろしければ当面はブドウとりんごであると。

石井専門委員 そうですね。それで、とりあえず、その分については問題なさそうなので、申請が来るか来ないかわかりませんが、一応質問だけしておいて、もし水稲について適用拡大の申請が来れば、そのときにもう一回この部分を見ましょうというふうに、どこかで記録しておけばよろしいかと思います。

鈴木座長 そうでしょうか。それは、ここの総合評価のところ記載するんですか。書くところは、事務局との相談でということでしょうか。

木下課長補佐 案を作成して、委員に相談いたします。

鈴木座長 そうしましょう。

29行目以下が毒性の話になっています。急性は非常に弱い。代謝物、混合物の話も弱いと。それから、亜急性毒性。マウス、ラット、イヌで、それぞれNOAELがあって、34行目、

このイヌの 100 mg というのが、これがイヌの 300 mg に変わります。

そのほかのところでは、亜急性神経毒性のところも、慢性毒性のところも問題ないと思います。繁殖についても、NOAEL はこれで決まってくる。

どうぞ。

江馬専門委員 39 行目の繁殖毒性の繁殖能に対する影響は認められなかったと。子どもが減っているので、繁殖能という言葉はどこまで取るかということなんですけれども、ない方が無難だと思います。

鈴木座長 これは消した方がいいですね。39 行目の一番後ろの繁殖能に対する影響は認められなかったというのを削ればいいですね。

江馬専門委員 はい。

鈴木座長 どうぞ。

吉田専門委員 委員、先ほどおっしゃった、34 行目のイヌは 300 ですか。

鈴木座長 はい。

吉田専門委員 でも、雌で体重増加抑制があるから、100 だと思います。さっき議論の中で。

鈴木座長 雄のことだけ言っていたんですね。

吉田専門委員 はい。雌はボディーウェイトゲインの現象がありますので。

鈴木座長 雄が 300 で雌が 100 ということは、基本的にやはり全体的に 100 でいいんですか。体重増加抑制があったんですか。血糖の低下じゃないですか。

吉田専門委員 イヌの亜急性ですね。

鈴木座長 先ほどの 8 ページのところ、300 mg/kg の雌雄の肝比重量の増加傾向というのは、これは消えますね。ですから、雌雄でこれが消えて、雌で血糖の低下というのが残る。

江馬専門委員 それで、NOAEL が 100 。

鈴木座長 NOAEL が 100 、雄で 300 の雌で 100 、だから、全体として 100 、だから変えなくていいんですね。正確を期すために、雌の 300 で何が影響を受けていたのかだけきちんとしていければいいですね。

大筋はそういうことで、前に進んでいいですか。

そういうことになります。それで、遺伝毒性も問題がないということで、全体的には ADI の設定ができるという話になります。

そうしますと、18 ページのところに。どうぞ。

出川専門委員 聞き逃したかもしれないですが、総合評価の 9 行目のところの真ん中のところに、褐色脂肪という言葉がありますけれども、これは削るということをお願いいたします。

鈴木座長 「褐色脂肪に」を消せばいいんですね。「白色脂肪に」だけですね。そのほかのところは、漏らしはないでしょうね。

なければ、表 8 のところにいきますけれども、各種試験の表のところですけども、イヌのところ、ここは前のまま雄が 300 の雌が 100 ですから、量的には問題がない。2 世代繁殖のところも、繁殖性に影響がない、書いてないからこれでよろしいですね。

江馬専門委員 また細かいところで、繁殖試験のところの NOAEL の計算値が非常に細かくなっているんですが、これは有効数字を適当にそろえてもらった方がいいと思います。

鈴木座長 こんなに要りませんね。

木下課長補佐 どうでしょうか。3 桁とかルールを決めますか。以前に 4 桁もまれにあるんですけども。

鈴木座長 これは、小数点以下の話ですね。問題は恐らく。94.37 と 103.59、それから 138.7 と 153.0 で、やはり小数点以下 1 桁ぐらいで丸めていいということでしょうね。

木下課長補佐 有効数字 3 ということでどうでしょうか。ほかのとの横並びを考えると。

鈴木座長 有効数字 3 にすると、例えば、139、後ろの方が 153、それで最初の P の 94.4 という方にするわけです。

木下課長補佐 皆さんの、ほかのところとの。

江馬専門委員 ADI の値が 2 桁ですか。

木下課長補佐 これまでの例だと、3 桁目切り捨ての 2 桁表示です。

江馬専門委員 それに合わせて付けたらどうなんですか。

鈴木座長 ちょっと検討させてもらって、この桁数はほかのと大体合わせる必要があると思うから、ここはラットのところの 90 日亜急性の 56.9、これは基本的には有効数字 3 桁と考えるんですかね。

みっともなくなる程度に桁を合わせましょうということで、事務局をお願いします。

木下課長補佐 JIS 方式ではなく、四捨五入でよろしいのですか。

鈴木座長 いいと思います。

木下課長補佐 それでは、今後、四捨五入で 3 桁表記にいたします。

鈴木座長 大丈夫だと思いますけれども、この数値自体はもう一度後で検討いたしますが、一応この数字でそう間違いはないと思います。

もっとも低い NOAEL というのが、ラットの 24 か月の慢毒発がん併合試験で、14.4mg/kg/day、発がん性もなく催奇形性等もないので、安全係数は 100 として、0.14mg/kg/day が ADI になるということで、従来と変更はないという形になります。よろしゅうございますね。

それでは、次なんですけど、どうしますか。微妙なところなんですけれども、5 時までにお帰りにならなければならない方が何人かいるということなんですけど、その方たちは途中でお話を先にしてもらおうようなことも考えながら、できればまだ今のこの時間ですから、やってしまいたいと思っております。

やり方なんですけれども、一回審議をしておりますので、資料としてメトコナゾールの安全性評価資料の追加訂正についてというのが、評価書とともに皆様のお手元に行ってい

ると思います。

それに基づいて、そうしますと開けていただきますと、要求事項が最初に3ページまで出てきておりまして、合計で13項目あります。

それぞれについて、回答書の要約みたいなものが、3枚目のところから以下、最後のところまで出てきておりますので、コメントを出された方を中心にして解説をしていただこうと、それでいけば比較的早くに全体を見えるのではないかと考えているんですけども、いかがなものでしょうか。

それにしても13項目というのは、すごいですね。

よろしければ、そんなところで話をしていきますが、ちょっと確認させていただきます。長尾委員と津田委員が時間に縛られているということなので、その部分のところをと思いますが、津田委員のところは、一番最後の13番目の項目に絡みそうなところがありますが、その辺は少し勘案をさせていただくことにしようと思います。適当な時間を見て、長尾委員と津田委員には発言をしていただくようにします。

それでは、まず要求事項の1というところを見ていただきたいと思うんですが、わかりでしょうか。先ほどの資料の3枚目からになります。これは評価書で言いますと、12ページと21ページ辺りに要求事項1との関連で、幾つか記載が出てくると思います。

特に13ページ辺りに出てくると思いますが、問題はモルモットを用いた皮膚感作性試験、初代培養細胞を用いた *in vitro* の不定期 DNA 合成試験、マウスの小核試験、それらについては、メトコナゾールのロットナンバー AC9339-114 を用いており、本ロットを含むメトコナゾールの組成分析試験報告書を確認したところ、*cis* 体と *trans* 体の比が 83.7% でしたということで回答資料については、これは、要するに、要求項目としては、*cis/trans* 比等がはっきりしてないので、試験成績を添付することという話があったわけです。有効成分との関係もいろいろあるのでということでしたんですが、一応報告書に付けてきてくれているのですけれども、13ページを見ていただくと、多くの検体が原体規格、*cis* 体 80% 以上というところからすると若干下回っていますよという話になっているんです。

ですから、本来の規格からすると、売られているものと若干違うものが使われたという話になってくるのですけれども、その表を見ますと、例えば、79.8% というのは大多数で、これは先ほどの話からすると、小数点以下1桁目を四捨五入すれば80だからよいかという話になるのですが、1つ垂急性のラットのところが76.5%の*cis*体であるということで、これをどうしましょうかというんですが、これは代謝の委員方にお伺いした方がいいのか、どういうことになりますか。やはり厳密には規格を満たしていないのだから、これは試験としてはだめだということになりますかね。このぐらいだったらいいのか、何とも判断しにくいんですけども。

平塚専門委員 個人的な意見としては、例えば、鏡像異性体、それから幾何異性体、こういったものは当然レセプターとのインターラクションも違いますし、それが毒性として顕在化しない場合は、結果論だと思いますので、その辺りは非常に難しいところではあり

ます。答えになってないと思いますけれども。

鈴木座長 事務局としては、これは何か。

木下課長補佐 一番低いラットの生データを見ると、明確なデータが添付されていないので、全体的に考察していただいたらいかがかと思います。

鈴木座長 何を、どういうふうに考察することになるんですか。

木下課長補佐 恐らく、パイロットプラントでつくっている原体でしょうから、違うけれども、これはどういう組成で、どういう考えでこれを使ったのかということですね。コメントをいただいたらいかがでしょうか。

鈴木座長 そうするしかないですね。とりあえず、我々がここでどうこう言っても仕方がない問題のような気がします。そうすると、一番目の問題は必ずしも今、クリアーできてない。

それから、2つ目の問題については、2年間の慢性毒性試験において、検体調製時に用いたアセトン量を記載した資料を提出することということで、評価書の18ページ辺りのところにこの話が反映されているはずですよ。

回答は、原文の報告書に、被験物質中えさの中で、0.5 % v/w で含まれていたということを確認したという話が出てきているので、これは問題ないと思います。

それから、要求事項の3ですけれども、ビタミンK関連なんですけれども、高木専門委員とか、毒性の関連で廣瀬委員の話のことで。

廣瀬専門委員 これは、このビタミンKの添加は、資料作成時の熱、あるいは碎く操作の過程で失われやすいことから、若干添加してあるということですが、トータルで見ると、一般的に我々が扱っているオリエンタル酵母のMF、あるいはNMFと大体同じ程度の添加量だということですので、特に問題はないかと思います。

鈴木座長 そうすると、これで了承するというので、13ページのどこですか、ビタミンKの添加の件、特に変更なしということで、これは了承されたということになります。

それから、その次の4番目、これが結構幾つかに分かれているんですけども、これもやはり毒性の方の関係になります。亜急毒での、AST、ALT、ALPの上昇について、資料を求めるということで、3つ資料が要求されています。これについても、廣瀬委員ですか。

廣瀬専門委員 こちらについては回答を用意してないんですが。

吉田専門委員 でも、あまり問題はないですね。

廣瀬専門委員 何か意見ございますか。

吉田専門委員 特に、AST、ALTは問題がないと思います。ただ、最後の方に記載されている。

鈴木座長 ここの1番目のところは、30 ppmでASTが高くて、生理学的範疇を逸脱しているように見えるんですけども、という話をしていたら、形態学的に肝細胞肥大/空胞化がなかったので、このASTは恐らく生理学的な範疇だろうし、30 ppmはNOAELと考えていいのだというふうに言ってきているんですけども。

廣瀬専門委員 ただ、この 30 ppm の AST は有意差があるんですね。

鈴木座長 そうです。

廣瀬専門委員 それで、表を見ると肝細胞肥大 / 空胞化の程度は、若干 30 で増加、これは関係ないですね。それで、細胞障害があるかどうかはわかりませんね。

300 では上がっていて、そうすると流れから言うとこれも意味はありそうな数値だと思いますけれどもね。

鈴木座長 ここの話が、先ほどちょっと議論したところとも似ているんですけども、悪影響であるという。

廣瀬専門委員 AST が用量相関性に上がっていますね。ただ、ALT の方はどうなんですか。あまり上がっていませんか。

吉田専門委員 書いてないですけども、書いてないということは、恐らく有意な上昇がなかったということで、血管障害性を示す所見はないですね。AST ですか、GOT ですね。

廣瀬専門委員 はい。

吉田専門委員 GOT ですからね。

廣瀬専門委員 これは、難しいですね。

鈴木座長 一応、形態の方で特に大きな異常がなかったから、この AST の増加は毒性学的に意味がないという論拠を認めるか、認めないかの話だと思うんですけども、それ以外に問題だということであれば、この申請者の言い分に対しては却下ということになりますけれども。

廣瀬専門委員 私自身は、やはり有意に上がっており、その上の用量で明らかに病理組織学的な影響がはっきりと見られているということを考えると、やはりこの 30 を毒性と取った方が無難だと思います。

鈴木座長 津田委員も吉田さんもそうですか。

吉田専門委員 AST ですから、昔で言う GOT ですね。特に、逸脱酵素ですから、ALT が動いてなくて AST だけの場合、これを毒性変化とするかというのは、私は。

廣瀬専門委員 これなかなかないんですよ。いつも非常に困るんです。

鈴木座長 ただ、懸念があるというのであれば、ここは必ずしも形態の変化を伴わないからと言って、この有意差問題は無視するわけにいかないと考えれば。

廣瀬専門委員 マウスでは、上の用量に行くと、強い肝障害が出ていますので、とった方がいいと思います。

鈴木座長 そうすると、この言い分は却下。やはり懸念があるから、ここは 30 ppm の影響があると。したがって、13 ページの書き方は、これを生かすとすれば肝細胞肥大 / 空胞化といった組織学的は認められなかったが、AST 増加が認められたということで、30 ppm がとりあえずの LOAEL に相当するということになりますね。今のよう形に書き換えるしかないと思います。

そうすると、まだ続くんですか。4 のところで、まだもう一件出てきますね。

吉田専門委員 一番最後の4の3ですね。このメトコナゾールは、マウスの発がん性試験で肝細胞腺腫と肝がんが増えていますので、このメカニズムとして、回答資料の一番最後の段落に書いてあるものが、その発がんの委員方が納得なさるかということなんです。

鈴木座長 ということは、具体的に言うとどういうことになりますか。

吉田専門委員 具体的に言いますと、この回答資料によりますと、このメトコナゾールの投与によって、肝臓のCYP系が誘導されて、反応性の高い酵素が誘導された結果、肝の酸化ストレスが増加して、背景の肝細胞の突然変異が増えて、肝腫瘍が増えたのではないかと。

鈴木座長 これは、委員方のところで、これでよろしいということを確認されるかどうかの話だと思いますが、関連するところはどこですか。

薬物代謝酵素の誘導と、それから、酸化ストレスの話であって。

吉田専門委員 あと肝細胞と肝細胞壊死が認められてと。

鈴木座長 遺伝毒性は、全般的に見ると陰性っぽいんですかね。染色体のところで、若干ポジティブに出るくらいですかね。

太田専門委員 小核試験で、あるいはUDS試験で陰性ですから。

鈴木座長 生体の中で見た場合には、ほぼ陰性だろうと。そうすると、今のような薬物代謝酵素誘導、酸化ストレスの増加、細胞壊死、その後の細胞増殖というような話で説明がつくのかということによろしいですか。

廣瀬専門委員 基本的には、そういうことだと思うんです。マウスの90日試験では、肝細胞に肥大/空胞化が起こっているというように抄録には書いてありますが、それ以外に肝細胞の単細胞壊死、食細胞の色素沈着を伴うことが、これは要求事項4の中に書いてあります。ただこれは抄録の中にはこの所見が入っていません。

鈴木座長 それで、回答としては、そのところ色素の問題も含めて、認めていますね。申請者はそれ自体をね。単細胞壊死、食細胞色素沈着を伴っていたと記載されているので。

廣瀬専門委員 ですから、この90日の時点で、かなり肝障害が出ていると考えられます。ロングの試験でも、かなり強い肝障害が出ております。その原因を調べるために、過酸化脂質の測定を行っておりますけれども、それも増加しています。

更に、PCNAもやっていたと思いますけれども、PCNAの標識率が非常に増加しています。

その上に、先ほど御説明がありましたように、肝臓の薬物代謝酵素の活性が亢進しています。これは、フェノバルに類似したものであるということが書いてありますので、薬物代謝酵素活性の誘導に伴う細胞増殖に加えて、脂質の過酸化かどうかははっきりわかりませんが、何らかの酸化ストレスが関与した細胞障害が起こって、それによって腫瘍の発生に至ったということではないかと思えます。

鈴木座長 そうすると、今の4番の項目に関しては、1と3についてはこれでよろしいということですね。

廣瀬専門委員 そうですね。

鈴木座長 4番の2のところ、イヌの項目のところはもう一つ残ってくるんですけども。2000 ppmのところ。イヌのところは6000ですか、ALPの上昇と、胆管系の障害性のところ、それがなくて、どこに問題があるのかという話をしたところですよ。

廣瀬専門委員 このアルホスの増加は、かなり高度な増加なので、なぜかということが気になるんですが、回答によると、マウスでは91週間の慢性毒性試験で、卵円形細胞の過形成と胆管の増生がある。この胆管増生、あるいは卵円形細胞の増生は、肝小葉辺縁部に見られるので、肝小葉辺縁部が障害されたために、このような所見が起こっていると考えています。あくまでもこれは、91週間の試験であり、90日試験では、こういう所見は起こっていません。

それにかかわらず、アルホスは増加しているということで、彼らが何を考えているかがよくわからないですね。

鈴木座長 マウスの91週間ですか。

廣瀬専門委員 だから、多分オーバルセルにも過形成があるので、何か閉塞性の機転が起こっているんじゃないかということをお願いのだとは思いますが、ただその90日間の試験では起こってないんですね。そういう変化が。

更に、疑問点と思うのは、イヌの90日間の毒性試験では、肝細胞肥大がみられています。この肝細胞肥大は、やはり門脈周囲性に起こっています。その門脈周囲性に肝細胞肥大が起こったために、どうも胆管が圧迫されて、アルホスが上がっているんじゃないかということを行っているような回答なんです。

一般的には、アルホスというのは胆管が閉塞された場合に起こります。また、骨に異常があれば起こります。申請者は胆管の圧迫だということをお願いのようなんですが、全くそれを示唆するような所見がありません。ですから、答えになっていないと思います。

吉田専門委員 あと1点、マウスは別としてイヌは亜急性毒性ですね。まだ、幼犬ですね。幼犬の場合のアルホスの動きというのは、急に骨の成長とともに非常に動きます。最高用量群だけに認められた変化ですけども、この説明だけではよくわかりません。

鈴木座長 それでは、再度合理的な説明を試みるようにという形で戻しますか。

廣瀬専門委員 申請者はこれが合理的だと思っています。

鈴木座長 そうすると、あと何を言えばいいのかな。認められない、矛盾するのではないかという話をして、でもこれ以上考えられないと言ったら、どういうことになるんですかね。

吉田専門委員 イヌだと変化ないですからね。

鈴木座長 アルカリフォスファターゼですから、局在部位というのはいろんなところにあつて。

廣瀬専門委員 結局、肝臓の胆管閉塞も明らかでなく、骨に対する影響も明らかでないとなると、原因はわかりませんということになるしかないですかね。

鈴木座長 そう言ってくれればいいわけですね。

廣瀬専門委員 こういう、わけのわからない説明をしてもらおうと困ります。

鈴木座長 かえって混乱するだけですね。

いずれにしても、これは毒性影響であるというふうに見るしかないわけだという話になるわけだから、それ以上。

津田専門委員 いいんじゃないですか。胆管の障害だと言っているんだから、それだけ取ってあげれば、これやってもキャッチボールになるだけで、本質的にもうデータが出ているわけですから、ここで考察をと言って行ったり来たりしていても、前へ進まないと思うんです。

鈴木座長 新しく試験をやるなら別ですけれどもね。

廣瀬専門委員 納得はできないですね。納得はできませんけれども、これ以上追及しても何も出てこないだろうと思います。

鈴木座長 表現が難しいから、ちょっと事務局でいい考えはありませんか。

木下課長補佐 以前の別の剤ですと、申請者はこう考察しているが、委員会はこう考えた。結論はNOAEL 幾らである。というのを書いたことがありますので、その線でいかがでしょうか。

鈴木座長 そうですね。今回のもそれでいきますか。基本的に納得しないけれども、一応毒性所見であるという形のことで、そうすると4番の1、2、3は、1と3はとりあえずOKだけれども、2についてはちょっと納得できない。だけど、委員会としては、これらの所見について毒性所見としてNOAELの設定に反映させたという形にしたいと思います。

どうぞ。

出川専門委員 何かちょっと難しくなってきたような気がして。というのは、この4の2のところ、この毒性による所見というのは、門脈周囲性と書いてありますね。しかし、4の3の方の、例えば、薬物代謝酵素の誘導は、これは大体中心静脈域で起こります。そうすると、合わないんですね。非常に難しいことが実は起こっているのだと思います。従って、可能性は勿論あるんですけども、どういう答えをしていただくのがいいのか、ちょっと。

鈴木座長 そうですね。あまりにもあからさまに矛盾していますね。

津田専門委員 本来、門脈周囲性に毒性変化が出るということはあまりないんですよ。それで考察しろと言っても、答えが出てこないんです。

出川専門委員 だから、どういうふうに考えたらよいのか。

鈴木座長 基本的には、先ほど突っ込んでわからないという話にならざるを得ないと思うんです。だから、明らかに回答としては矛盾もあるので認められないと。この回答を、そのまま是とするわけにはいかないと。委員会としてはこれについてわからないままであ

るけれども、一応毒性の評価を行うという形でするしかないんでしょうね。

確かに、これ以上やり取りをしても、進展はないだろうと。よろしゅうございますか。よければ、5番目の項目のところに行きますが、5番目の項目は、ラットの90日試験で、副腎、胃及び子宮の変化について、短期間の予備試験でも所見が認められているので、これらの所見が摂餌量の減少とストレスにのみ起因するかは考えにくいところから、組織ごとにストレスの影響によるものか、本剤の影響によるものか区別して、引用文献等を示してほしいというコメントです。

項目としては、14ページ。この前に、今のところに戻りますが、13ページのところで、垂急性のマウスのところで下線が引いてあるところ、4行目から13行目までのところになるわけですが、10行目から12行目の書き方は変わるということになりました。

それから、どういうふうに書くんですかね。13ページの4行目から6行目の胆管系の異常ではなく、門脈の周囲性の肝細胞障害によるものと考えられるということになっているのですけれども、これはどういうふうにしますか。

これは、こういう形のコメントを付けない。消してもらうしかないですね。

それから、その次のところも、これはいいんですか。300 ppm以上の雄、2000 ppm以上の雌で血清AST、ALTの増加があって、それらが単細胞壊死や食細胞の色素沈着を伴っていることから、重篤な肝細胞障害があると考えられると。

廣瀬専門委員 重篤というのが気になりますね。

鈴木座長 前のが更に深刻な肝障害がということもあったんですけれども。

廣瀬専門委員 重篤というと、命に関わるようなことになるんですけれども、特に肝細胞障害で死んでいるわけでもないですし。

鈴木座長 ですから、その「重篤な」は取るとして、肝細胞障害が存在する。それも、何のことがよくわかりませんがね。これも解説するのをやめることになるんですかね。

要するに、何でAST、ALTが上がったのかということについて、組織的なものと関連性を付けようとしたんだけれども、ということで、更に単細胞壊死や食細胞の色素沈着というのが、前はなかったんだけれども、今回入れたというだけのことなんですけれども。

廣瀬専門委員 その辺が関係しているところですね。

鈴木座長 資料1と3のところを認めたことからすると、何かの形でこれは残さざるを得ない格好になると思うんですけれども、トータルの問題としてこの実験で、30 ppmはLOAELになってしまうから、NOAELは30 ppm未満になってしまうんだと思います。今の論理でいくとそうなります。

それで、5番目のところに移りますけれどもということになりますが、よろしいですか。

木下課長補佐 今のは雄だけです。雌は。

鈴木座長 そうですね。全体ではそうなんですけれども、雄、雌ともではなくて、雄は30 ppm未満から、雌は30 ppmと。

5番目のところ、どうぞ。

吉田専門委員 5番目は、私が質問したと思いますので。まず5番目は、副腎、胃、子宮の変化が主にラットで認められた変化について、以前はストレスによるものではないかということだったんですが、それだけではないのではないかとということで、個々にそれぞれについてどうだったかということの説明をさせていただきたいということでお出ししたんですが、まず個別にいきますと、胃につきましては、ストレスではなくて直接影響だというようにコメントが回答資料の中にありますので、これは了解いたします。それで、問題は1と3、副腎と子宮なのですが、この剤につきましては、エストロゲンに至る脱メチル化の、アロマトラーゼの活性阻害作用もあるのではないかとということ、複雑な書き方をしております、これについては代謝の委員方に、副腎については教えていただければと思うのですが、どうもこの回答資料の1枚目の文章というのは、特に第3段落目の、子宮については云々というところは、理解しにくいので、もう少しわかりやすく書いていただきたいと思います。

副腎の変化については、できれば、代謝の委員に、図とかが出ておりますので、もし御説明いただけるとありがたいと思います。

子宮の変化につきましては、子宮の菲薄化というものが認められたということだったんですが、これを萎縮性菲薄化という名称に訂正されています。ここの説明もあまりよくわからなくて、結局エストロゲンのレベルが、どうのこうのという、肝の代謝酵素のCYPの3A2を増加させた結果、エストロゲンが下がってみたいなのが記載してあります。前回の論議ではそういうことでなく、むしろコレステロールがかなり下がっている、合成機能が低下していることも含めて考える方がいいのではないかと、代謝系の委員の御説明の方がよほど納得のできるものだと思います。そうであれば3A2だけでなく、1A1とか、2B1というのは、フェノバルタイプのものも誘導されていますので、ほかの薬剤でそういうことがないわけですから、ここだけに論点を持っていくのは、やはり無理があるのではないかと思います、むしろこの子宮の変化の説明は、もう一度、コレステロールの減少、あるいはやはり体重の減少等に絡めて、考察した方がいいのではないかと考えております。

以上です。

鈴木座長 代謝の委員方、何かサジェスションございますか。

出川専門委員 今、お話がありましたように、個人的には難しい点がたくさんあるかと思えます。

1つ、コレステロールが下がるというのは、そういった一連の説明はここに書いてあります。14 α -demethylaseというのがありますけれども、これはCYP51と呼ばれる酵素でありまして、この酵素が阻害を受けると、ほぼコレステロールの最終段階に近いところにありますけれども、そこでコレステロールがつかられなくなるということで、それはそれでよろしいのかと思います。

ステロイドホルモンは、コレステロールを前駆体としてつくられます。その律速酵素

は、側鎖切断酵素の CYP11 ですが、ここに書かれているアロマターズとか、アロマターズは勿論エストロゲンができるときに必要なわけですが、この辺のものは実験結果も与えられていないし、本当にこうなのかどうかちょっとわからないところもあります。いずれにいたしましても、合成に非常に大きな影響を与えようとする、先ほど言いましたように、コレステロールがステロイドになる最初のところの CYP51 という、側鎖切断酵素が大きく関わっているはずなので、ここに書かれているようなものが、どこまで本当に関わっているかというのはわからないですね。勿論、必要な酵素なので、これが全くなくなったり、半分ぐらいに落ちたりすれば下がるわけですが、ちょっとその辺はわからないところもございます。

それから、肝臓でのステロイドホルモンの代謝には、先ほど言われましたように、CYP の 3A というのがかなり中心的な酵素になっていることはたしかですが、CYP2B のサブファミリーでありますとか、CYP1A のサブファミリーとか、多くの P450 がステロイドホルモンの代謝に関わっておりますので、2B とかがたくさん誘導されていけば、その代謝が促進されて排泄される可能性はあります。しかし、そういう誘導剤を打ったときに、アンドロジェンとかエストロジェンがどんどん減ってなくなってしまうかということと言われると。それは必ずしもそうじゃないので、こういう代謝酵素、いわゆる肝臓の異物代謝を中心にするような代謝酵素がいろいろと大きく、この場合関わっているというのは、ちょっと考えにくいような気がします。

鈴木座長 そうすると、代謝系のところの話と、組織所見で見られたいろんな変化というのが、必ずしもうまく説明づけられないということなんですかね。今の話からするとね。それはそれであり得ることとか、現実には起こってしまったことだからしょうがないとするしかないし、更にそれ以上、毒性科学的な変化と形態との関係とか、ストレスとの関係を示すようなデータは、今のところないわけですから、これ以上何か言ってもしょうがないような気がするんです。

吉田専門委員 私もそう思います。今、出川委員が御説明された方がよほど理解できまして、ですから、起きた変化は事実だとしても、ただこの回答資料の考察はあまり適切でないという。

鈴木座長 これも先ほどと同じ形にしますか。十分に我々が説得されるほどの内容ではないということ。

江馬専門委員 答えを用意してあげないと、答えられないんじゃないですか。わからないことを答えなさいと言われると、こういう回答になるような気がします。

鈴木座長 恐らくポイントがはっきりしなかったんですね。どこについて説明しろというところが、十分には伝わり切らなかったんだと思うんですけども、我々もわからなかったところがあるんだと思うんです。どうしてこうなのというのと。

吉田専門委員 ですから、1点、今、出川委員がおっしゃったような、コレステロール

との関連性についてはどうかということを一言入れていただきたかったんですが、あまりそれについては記載されていないようです。

鈴木座長 多分、今、出川委員がしてくださった説明、コレステロールの代謝に関わる問題。それから、ステロイドとの関係というところは、それなりに説得力のある話だし、データから見ても考えられることなので、当委員会としては出川委員の見解で事を処すという話で、悪くないような気もするんですけどもね。その辺も適宜修正して、書き換えなければいけないところが出てくるかもしれません。評価書のところです。

どこがどうなるかわかりにくいところなんですけれども、多分、14ページの6行目以下辺りのところで、別のところとも関連するところだとは思いますが時間がそろそろ5時になってしまったので、長尾委員、特に関係のあるところがなかったように思うので、もしあれであれば。

それから、津田委員、どうでしょうか。

津田専門委員 専門家がお二人いらっしゃるの。

鈴木座長 そうですか。多分、質問13のところで、用語とかその辺のところがあいまいだという話なので、これらについては多分ほかの委員方のところでできるとは思うんですが、もし。

津田専門委員 アセトンのところで、5 mg/kgとありましたね。18ページ。それから、この答えの0.5 % v/w、これは一致するんですかね。ちょっと本当そうか。こっちは重さで書いてありますね。ところが、答えの方はボリュームで書いてありますね。

木下課長補佐 評価書の何ページですか。

津田専門委員 評価書の18ページの一番下です。アセトン、これの答えに従って、すべての飼料を、アセトン5 mg/kgになるように調製したとあるでしょう。その根拠は、0.5 % v/w、これは合うんですか。

木下課長補佐 W/W の間違い又は ml/kg の間違いじゃないかと思しますので、今、確認します。

津田専門委員 でないと、アセトンの比重が1になるんです。

木下課長補佐 そうですね。どちらかが間違えています。

津田専門委員 1として計算しても、0.05になるんです。どこか違っているんじゃないかという気がします。確認しておいてください。

鈴木座長 そうですね。先ほどさっと過ぎてしまいましたけれども。

廣瀬専門委員 このアセトンのことは、評価書に入れるんですか。

鈴木座長 ここは入れざるを得ないんじゃないでしょうか。多分記載があって、アセトンが溶媒として加えられているので。

廣瀬専門委員 それほど大きな問題ではないと思うので、別にこれは削除してもいいと思うんですけども。

鈴木座長 抜いてしまって、一応原体の話だけでものを見ると。どうでしょうか。

木下課長補佐 発がんのところは、アセトンを入れただけなんですけれども、別のところで一部薄いところだけアセトンで溶解して入れて、後ほどアセトンの濃度を調製したという下りが、マウス発がんに出ているんです。そういう文が随所にあって。

廣瀬専門委員 食べるときには、揮発してしまっていて、特に問題はないと思います。

木下課長補佐 恐らくそうだと思います。混合のしやすさの問題だと思いますので、それで了解いただければ消してもよろしいかと思います。

鈴木座長 マウスのところは、10 ml/kgになるようにという話ですね。

一応、実際はどうだったんだということで回答が来ているので。

木下課長補佐 生データで確認いたしました。先ほどの津田委員の御指摘どおり ml/kg に直します。しかし、この文がなくなれば、全体がなくなるんですけれども。

鈴木座長 一応、申請者からこういうことであったという話が出てきたので、それでよしという形で、記載は評価書から除くと。

ちょっと飛びますが、申し訳ありません。この辺のところ。津田委員、ほかにはよろしいですか。もし時間の方との関係があれば。

津田専門委員 まだ大丈夫です。

鈴木座長 まだいいですか。それでは、よろしく願います。

今、5番目までのところが進みました。6番目のところです。これは、いろいろ細かい話が幾つかあって、イヌの試験のところ、放血後の血液残留というのが、90日の亜急性毒性ですけれども、脾臓での現象なのか、それとも全身性の変化なのか、あるいは2番目の問題として、6000 ppmの甲状腺の相対重量の増加について、組織像を示せという話なんですけれども。

どうぞ。

吉田専門委員 まず、脾臓の鬱血につきましては、回答資料で一覧表を出していただいていますし、特に問題がなく回答資料の内容で納得できるかと思います。

2番目の甲状腺ですが、組織写真で見ると、この最高用量で変化が出ているようには思えないのですが、廣瀬委員いかがですか。

廣瀬専門委員 実際に、イヌの甲状腺の重量を見ると、雌で絶対重量が用量相関性に上がっているし、絶対重量については特に有意差はないんですけれども、補正重量ですか、これも用量相関性に上がっていて、一番高用量だとコントロールを100にすると146とかなり上がっているんで、何らかの所見があるんじゃないかと思って写真を要求したわけですけれども、この写真を見る限りでは何もありません。

ただ、意識的にないようなところを撮ったのか、その辺はわかりませんが、仕方ないですね。

鈴木座長 とりあえず、偶発性の変化だというふうに言っているんですけども、これはこれでよいだろうということですかね。

廣瀬専門委員 そうだと思います。

鈴木座長 そうしますと、7番目のところで、イヌの1年間慢毒試験で、雌の気管支の扁平上皮化生、それから白内障といったようなところの問題になりますが、どうぞ。

吉田専門委員 まず、気管支の扁平上皮化生の所見につきましては、写真を添付していただいています、確かに扁平上皮化生で、かなり層が厚くなっていますので、そうだろうと思います。この気管の扁平上皮化生については、了承できるものかなと思います。

鈴木座長 そうすると、90日の誤飲によるものだという形で、評価書では16ページに書かれている形なんですか。これは書きますか、これでいいですね。

そうすると、2つ目の白内障。

吉田専門委員 白内障については、結論的にはよくわからないという回答書なんですけれども、これは確かにイヌだけで出ていた所見だと思いますし、これ以上要求することはちょっと難しいかなと思います。

鈴木座長 多少似たケースの話が、考察として示されてきているんですが、その辺のところは合理的なものなんでしょうか。イヌが特に感受性が高いというか、特異的なものだというような話になっているんですが。

吉田専門委員 それ以上はわかりません。

鈴木座長 わからない。代謝の委員方のところで、グルタチオンとの関係でしょうか、これはこういうことで説明がつくんでしょうか。白内障との関係のところになりますが、イヌが特にその辺が少ないと。そのために、酸化ストレスに弱いんだという話で、とりあえず、これは文献の引用とともに説明しているということなので、一応合理的な根拠はあるということですね。そうすると、16ページの29行目からのところで、高投与量群に認められた白内障は、イヌの酸化ストレス攻撃への脆弱さによるもので、イヌに特異的なものであると考えられるという記載を入れていいんですかということなんです。

吉田専門委員 そこまで。

鈴木座長 言うか、言わないかの話ですね。

回答資料を了承しましたという形で、その扁平上皮化生の問題と白内障の話というのは、評価書上は特にこだわって言わないというのも手だとは思いますが、どこら辺にとどめますか。

廣瀬専門委員 あまりくどくど言わない方がすっきりしますね。

鈴木座長 確定的なものとも思われないところがあるから、これは了承いたしましたとの話で、もしかしたら評価書ではこの項目、つまり28行目から31行目まで抜いた方がいいのかもしれないですね。抜きますか。

それで、8番目の項目です。マウスの91週間発がん性試験、中間と殺のデータ、肝多発性過形成の写真、発がんメカニズムの話なんですけれども、やはり病理関係のところなんです。

吉田専門委員 まず、1の52週間の中間と殺群のデータについては記載していただきましたので、了承します。

2につきましては、恐らく肝多発性過形成という用語が適当ではなかったということでコメントを出したと思うんですけども、大変恐縮ながら写真を付けていただいたんですが、写真がすごく悪くて、目を細めないとかこの部分が過形成になっているかわからない。矢印を付けていただいている部分ですが、肝細胞の小増殖巣に分類されるということが明記されておりますので、これでよろしいかと思えます。

廣瀬専門委員 ただ、記載を肝細胞小増殖巣というふうに変えていただいた方が、誤解がないと思えます。

鈴木座長 肝細胞小増殖巣ですね。そう変えてしまうということでもいいわけですね。そうすると、今のところが17ページの表11のところ、多発性肝細胞過形成と、このところを肝細胞小増殖巣というふうに変えると。

8-3、発がんメカニズム、18ページのところで。

吉田専門委員 まず、添付していただきました、8-1の組織所見につきましては、確かに肝細胞壊死ですとか、色素沈着があるといったような所見は、あまり写真はよくないのですがうかがえると思えます。

あとはまた、今回は新たに行った試験が添付されておりまして、やはりCYP系の酵素が誘導されるとか、そういう話になっていますけれども、メカニズムとしては前にも回答資料の中で出てきたものとほぼ同じなので、内容的には全体としてはそう問題はないかと思えます。

鈴木座長 一応こういう主張ですね。要するに、薬物代謝酵素活性の亢進と、その酸化ストレスができて、細胞壊死そのものを細胞増殖、もしくは背景的な突然変異の増加という仮説を強める。あるいは、それが合理的だという形の資料となっているんですね。

出川専門委員 これは私、前にもコメントさせていただいたことがあると思うんですけども、薬物代謝酵素の誘導と発がんを短絡的に結び付ける根拠は、ないと思うんです。

私は、個人的には直接的な関係はほとんどないんじゃないかと思っているので、これを発がんの原因だというふうに、この委員会で認めるのは、個人的にはちょっと抵抗があるんです。

実際に、廣瀬委員とか、発がんの実際のことをやられていて、この関係というのはどこまで言えるのか、多分なかなか出てこないんじゃないかと思うんです。

だから、個人的にはこの文言で発がんとの絡みで考察されるのはいかがかなと。

鈴木座長 こういう形の説、これがまことしやかに流布されていて、こう言えば通るといような風潮がなきにしもあらずですからね。

廣瀬専門委員 これは昔からの悪い習慣ですね。一旦認めてしまったから、こういうふうになっていますけれども、確かにその理由はないんですね。本当に困った問題ですね。

吉田専門委員 恐らく、肝細胞の壊死があるということは、何らかにメカニズムに引き金になることはあるかと思うんですけども、私も個人的にはCYP系の酵素を誘導するものというのは、ものすごくいっぱいありますし、誘導されたからといってすぐというのは、

やはり短絡的かなと思います。

廣瀬専門委員 フェノバールを投与したときに、どうして発がんするかということ自体がまだ分かっていません。がん遺伝子のメチル化がどうの、細胞間のコミュニケーションの阻害だとか、また、酵素誘導している細胞と活性酸素の生成が相関しているというようなデータも出ていますが、まだ確実な証明はされていません。実際にフェノバールと同様な酵素を誘導して発がんするというのが多くあります。その場合に、酵素誘導がメカニズムとして認められないということになると、次にどうしたらいいかということになってしまいます。やむを得ずそういうところに落ちているというのが現状だと思います。

出川専門委員 個人的には、この薬物代謝酵素誘導とか、低下とか、いろいろある生体にとっての異物、医薬品も同じことですけれども。単に P450 が、あるいは薬物代謝酵素が動いたから、これはだめなんだとか、これはいいんだとか評価すること自身が非常に危険で、組み合わせにもよるわけですね。あるいは意味では薬物代謝をやっている人たちにとってみれば、これは異物に対する免疫反応というとらえ方もできるわけです。生体にない成分が入ってくれば酵素誘導が起こることがある。これは、生体の防御システムとして通常は動いていると考えられるわけで、その動きを、これは悪いんだとか、いいんだとか、一概にはなかなか言えないので、私はいつも非常に疑問を感じておりまして、こういう形で受け入れてしまっているのかなと思っているんですけれども。

廣瀬専門委員 ですから、以前安全委員会ができたときに、安全委員会で予算を付けて、このメカニズムをはっきりさせるような班をつくってほしいと言ったことを覚えていませぬけれども、なかなか。

鈴木座長 決着は付かないでしょうね。確かに、言われるように適応現象としてとらえるべきところもあって、その限度を超えた場合にさまざまな影響が出てきて、一部細胞増殖に結び付くような変化が起こる可能性はたくさんあるわけで、でもそれがいつごろ起こるかということ、そうでもないし非常に難しい、悩ましいところがあるというのは、確かにそうだと思います。これは前にも 1 回議論しましたね。

出川専門委員 そうなんです。こういう答えを見るたびに、これでいいのかなと。

廣瀬専門委員 私も見るたびに腹が立っているんですね。ほかに代案がなかなかないんです。本当ならば、こちらから何らかの代案を示さないといけないですね。それがないところが非常に辛いところですね。

鈴木座長 とりあえず、この形での話が、俗説かもしれないけれども、まかり通っている現状があるとすると、これをだめとして次にどこでどう説明しろと示すのが非常に難しいですね。決して納得するものではないのだけれども、とりあえずここまでのことしか言えないという意味で、やむを得ない、しょうがないということになるんでしょうか。

廣瀬専門委員 以前は、例えば、こういう場合に細胞間のコミュニケーションを調べてくれと言って、実際にそれが阻害されているというようなデータを出して来たところはありますけれどもね。いわゆる、発がんのプロモーションがある場合には、細胞間コミュニ

ケーションが阻害されるということで、それは特にフェノールとは関係ないですけれども。

鈴木座長 でも、今回ののはそのところで、細胞間コミュニケーションの問題が絡むところを示唆するというか、なかなかそこに持ってくるのは難しいみたいな気がしますね。

廣瀬専門委員 今回は、特に細胞障害が強くて、標識率も何倍と著明に上がっていますので、それだけでも十分説明つくとは思いますが。

鈴木座長 十分活性化することは間違いない。とすると、ややこしいんだけど、それから、廣瀬委員に言わせれば腹が立つのだけど、これ以上はというところで手を打ちますか。何かもっと別のことを要求できれば要求していいんだと思うんですが。

廣瀬専門委員 これでまた要求すると、非常に多くの肝発がん物質について、またそれを要求しなければいけない。

鈴木座長 そうですね。この剤だけではなくて、恐らくそのほかのものについても似たような説明をされてきたものについては、その発がん機序を認められないというような話になると、とんでもないことになってしまうのは事実ですからね。悩ましいな、これはちょっとどこかで別の機会に議論せざるを得ないのかな。これはこれで、とりあえず決着は着かないものの、どう言うんでしょうか。

どうぞ。

出川専門委員 多分きちっとした答えは出ないでしょうし、1つの考察としてこういうことも考え得るといぐらいにさせていただいて、今後どうするかはある意味では企業だけではなくて、ベーシックな研究をもっと進めないといけないということだと思わなければならないけれども、そういう形で一応妥協せざるを得ないかと思わなければならないけれども。

廣瀬専門委員 以前は随分厳しく言っていたんですけども、だんだんまた戻ってきて、こんな状態になってしまったんですね。

吉田専門委員 むしろ、この8の4のところ、PCNAの増殖マーカーが上がったということも付け加えていただけたらいかがでしょうか。

鈴木座長 そうですね。PCNAのことが、農薬抄録にも、どこにも出てきてないので、どこかちゃんと入れておいた方がいいですね。これはもう一度探して、場所を特定して入れたいと思います。

一応納得はできない難しい問題は残るけれども、当面こういう説もあるということで前に進めましょう。

8-4はこれでよろしいですか。新しい試験の話ですか、これについてはさっき説明あったんですが、特に新しい話が。

吉田専門委員 8-4は、新しく追加で行った試験のことだと思います。

廣瀬専門委員 この辺の話は、もう大体済んでいますので、いいかと思えます。

鈴木座長 そうすると、9ですね。

吉田専門委員 9についても、やはり毒性の関係で写真を付けて説明くださいということだったのですが、組織写真につきましては、肝臓も脾臓も特に問題なく了承できると思います。

鈴木座長 そうすると、採尿法の話、その前に。

廣瀬専門委員 9-1の肝色素沈着について、肝細胞性がクッパー細胞性かというところですが、写真を見るとクッパー細胞性でいいと思うんですけども、その説明で、鉄染色陽性でヘモジデリンが証明されているので、貧血への反応として脆弱な赤血球を貪食した像と推察されますというのが非常に引っかかるんですね。このクッパー細胞を写真でよく見ると、非常に腫大しているんですね。その中に色素がばらばら入っているんですけども、単にヘモジデリンを貪食するだけならこんなに腫大しないと思いますし、もし赤血球を貪食しているのでしたら、実際に赤血球がこの中に見られるはずですよ。この腫大したクッパー細胞は、数的にもかなり多いです。

これだけ多くて、その中に赤血球がもし入っていて、溶血性貧血が起こるとすると、これは非常に強い貧血が起こって、更にトータルビリルビンも増えてないといけませんし、それから赤血球が破壊されて、それが腎臓に行くと、尿細管ヘモグロビン円柱が形成されてないといけませんと思うんです。しかし、このような所見は全く見られません。

したがって、このクッパー細胞の病変を貧血に結び付けるのは、かなり無理があると思います。

肝臓にかなり細胞障害がありますので、可能性としては細胞障害、死んだ肝細胞を貪食しているというような可能性の方が考えやすいんじゃないかと思います。

鈴木座長 そうすると、これは今の仮説を含めて再度検討すると突っ返す方がよいということですね。

廣瀬専門委員 これは後の貧血のところにもまた関係するところなんですけれども。

鈴木座長 これは説明が納得できないということですね。しかも、大分いろんな根拠が出てきますから。

廣瀬専門委員 済みません。ラットは、肝細胞は死んでないということなので、ものとしてはいわゆるセロイド系の色素だと思います。リポフスチンを含めたセロイド系の色素には違いないと思います。

鈴木座長 鉄染色陽性で。

廣瀬専門委員 鉄染色も多少は入っていてもおかしくないと思います。鉄だけというのは、まず考えられないですね。

吉田専門委員 まだ激しい貧血は来てないですね。脾臓とかに来てないですね。

鈴木座長 どうでしょうか。もう一度、色素沈着に関しては、再度考察しろということになるんでしょうが。

廣瀬専門委員 その辺、また貧血にも絡めて、もう一度いろいろとディスカッションしてもらった方がいいと思います。

鈴木座長 わかりました。いずれにしても、9-1はだめと。吉田さんは、それはいいですか。

吉田専門委員 はい。

鈴木座長 それで、脾臓のことが9-2だと思うんですが、脾臓については。要するに、見直ししたら全然対照と差がなったので、誤記だったと。これは認めると。

廣瀬専門委員 ただ、用語の問題ですけれども、表1を見ると、ラ氏島腫大、限局性ラ氏島過形成、限局性ラ氏島肥大と、似たような所見があるので、よく区別が付かないですね。

鈴木座長 直ってないんですね。最後の13番目の話のところですね。それはどうしますかね。

廣瀬専門委員 再整理してくださいということで構わないと思います。

鈴木座長 肥大、過形成等、ややこしい話について、もう一度整理しなおしてほしいと。これでよからうということですね。

その次が、尿の採尿法の話と結果の考察という話なんですけれども、基本的に偶発性だとして薬物の影響ではないと言っているんでしょうけれども。

吉田専門委員 私は、特に腎臓へのというのは、特に変化が出ていませんので、この回答でよろしいのではないかと思います。

鈴木座長 これも先ほどの話と似ているんですが、代謝ケージに入れて、絶食・絶水状態で一晚放置し、蓄尿しましたというのは、どういう意味ですか。

いずれにしても、このやり方では腎機能との関連について、とやかく言うような精密な話はできないということで、記載を除去という話でいいんですね。ちょっとよくわからないんですけれども、多分いろんな測定上の誤差が多い話を言っているのだろうと思います。それであれば、ここはよいということですね。

それから、10番目、これが貧血の関係のところでしょうか。先ほど、色素沈着との関係のところと言われていたわけですが、これについては。

吉田専門委員 貧血につきましては、また何回も出てくるのですが、メトコナゾールの投与によって、14 α -demethylaseの活性阻害によってコレステロールの合成が低下し、赤血球の膜が脆弱化して、貧血が起きたのではないかということなのですが、またこれは、赤血球の膜が脆弱化したら貧血というのはわかるのですが、その前の段階がどうなのかというのがまた大事なので。

鈴木座長 先ほどと同じところの話になるんですが、赤血球の膜の合成と、このコレステロールの低下というのは、どの程度関係するんですかね。

出川専門委員 私もよくわかりませんが、血中のコレステロール量は肝臓の合成量に大体依存するんだと思いますけれども、赤血球はつくられるわけではないので、つくられる組織で多分効いてくるんじゃないかと思うんです。

血液のコレステロールが少し減ったから、赤血球の膜のコレステロールがみんな奪われ

てしまったということは、起こらないと思うので、これは造血系の組織でこういうことが本当に起こっているかどうかという方が問題じゃないかと思えますけれども、ちょっとわからないです。

鈴木座長 この話は、根拠を示せと言うしかないんじゃないですかね。

出川専門委員 血液中のコレステロールが下がったら、赤血球の膜のコレステロールが下がるということは、多分ないと思います。

鈴木座長 これはやはりどう考えても納得がいかないし、やはり先ほどの色素の話と結び付けてもよいし、結び付かなくてもいいんだけど、これは本当かという話をもう一度聞くしかないですね。何らかの文献、考察で根拠があればそうだろうし、なければ根拠を示せという形で何か考えてもらうしかない。実験してもらうのもいいだろうし、赤血球の合成の場所で、本当にこの膜の合成障害が起こっているのかということを見てもらわないと、これはわからないでしょう。まず何をやるにしてもね。これはだめだと。

後で考えるとして、先に行きます。今のは 27 ページ、総合考察のところになるんですか。これはだめだと言ってしまえば、もうしょうがないんですね。

11 番目のところに行きます。これは、マウス、ラット、イヌで、亜急性毒性ですか。それから、イヌの 52 週慢毒のところ、マウスの 2 年慢毒、白血球関連の所見を再整理して、矛盾がないか検討した上でという話なんですけれども。

廣瀬専門委員 これも十分な回答が得られないであろうということを想定して質問したんですけれども、やはり白血球数が増加しているということについては、例えば、ラットの 90 日間の試験ですと、肝障害があるのでその影響ではないかと。

それから、マウスの 90 日試験では、白血球数が 2000 ppm の雌で増加していて、特に好中球が増加しているという所見なんですけど、これに関しましても、肝臓に肝細胞の肥大 / 空胞化、単細胞壊死、そういうような肝細胞の障害があるので、これにより白血球が増加したのではないかと回答しています。

イヌの 90 日間の試験でも、6000 ppm の雌雄で白血球数が増加していて、分画では好中球が増加傾向であるというんですが、この原因に関しましても、イヌの門脈周囲性に肝細胞肥大があるので、これが原因ではなかろうかということです。

ほかにイヌの 52 週間試験、マウスの発がん性試験もありますけれども、大体このような一般的で納得のゆかないコメントが来ているだけです。

これに関しましても、更に追及しても、恐らくこれ以上の回答は出ないと思いますので、納得はできませんけれども、これ以上回答は求めません。

鈴木座長 27 ページのところの 18 行目辺りに、今のことに関係した考察が採録されてしまうんですけれども、ここは抜いた方がいいんじゃないですか。

廣瀬専門委員 この辺は抜いておいてください。

鈴木座長 事務局、いいですね。

木下課長補佐 はい。11 関連の 6 行半を全部消します。

鈴木座長 納得いかないのでは仕方がないということになります。

あと2つほど残ります。12番目の話。

吉田専門委員 12番目も、今までとほぼ同じで、同じ図も繰り返されていますので、これ以上の回答は望めないかと思うんですけれども、これ以上の説明を求めることは無理なので、あえて更に追加するなりということはいいかないかと思うんですが、このまま回答を記載するのはいかなものかなと思います。

鈴木座長 要するに、14ページから15ページにかけての話で、アンダーラインをした話のところも、これも今の時点では基本的に消してしまうしかないということですね。15ページのところに、今の関連で書かれている部分があります。

吉田専門委員 むしろ、こちらの要求事項ですと、一番最後の辺りの、卵巣、子宮、精巣への影響は低体重、及び低体重における動物の生理的異常を反映するといった方が、上のはあくまでスペキュレーションですし、本当かどうかということを確認されてはないので、あまりそこを強調するのは。

鈴木座長 もしそうすれば、そのところだけだろうと。14 -demethylase 活性抑制によるコレステロール合成抑制が、血中のコレステロール低下を反映すると。これはもう前から言われている話で、これはそれで別に問題がない話だろうし、あまり前の方の話は根拠ないですね。

要求事項12関連の15ページの記載は、やはりこれは言うてしようがないですね。消してもらいましょう。

それで、13番目の話なんですけれども、用語との関連なんですけど、指摘された部分に関しては直っているんでしょうか。

吉田専門委員 まず、ラットの1についてはよろしいかと思えます。

2についても、先ほど来申し上げた、子宮壁の萎縮性菲薄化ということなので、これでよろしいかと思えます。

3は、マウスの白脾髄のリンパ球過形成ということで、白脾髄が入りましたので、よろしいかと思えますが、4の幾つかにつきましては、一部先ほど廣瀬委員から、小増殖巣とした方がいいというのは、そちらに改めるべきだと思えます。胸骨の過形成、骨髄の過形成、あるいは肝臓の空胞化、それぞれについてはこれでよろしいかなと思うんですけれども、どの細胞が過形成、あるいは空胞化しているのかということが加わりましたので、それをお願いします。

鈴木座長 多分このところは例示であって、本来は全体的に病理学的な所見についての用語不適切ということであったと思うんです。今日も既に幾つか出てきていたと思うんですが、この例示した部分だけしかやってないんじゃないですか。もしかすると、これはどうしますかね。評価に問題がないとして、とりあえず読める範囲で読んだという話であれば、でもちょっと問題ですね。正確さとかいろんなことからした場合に、科学的評価にちょっと耐えられないかもしれないと思うようなところもあるんですけれども、困

りましたね。

吉田専門委員 今回出された抄録につきましては、もう一度見直しまして、最終的なところでどうしてもという問題があれば、こちらで訂正するというので、対応できればと思います。

廣瀬専門委員 見た限りでは、それほどおかしい所見はなさそうですね。

鈴木座長 そうですか。大分直ったということでしょうかね。前に大きな話のところでしたんだと思います。

結局、そうすると幾つか納得できない話が残ってしまったことになりますね。これについてはもう一度差し戻しをしなければならいんですが、全体としてどういうコメントにしたら一番よいのかということなんですが、コレステロールの合成系の話と、赤血球の膜系の話のところ、それから発がんの機序のところのことでしょうか。ステロイド系の合成の話のところに入ったときに問題になるのかな。それから、薬物代謝酵素誘導との関係とか。

どうでしょうか。ちょっと私もまとめ切れないところがあって。どうぞ。

平塚専門委員 今のをずっと見ていきますと、メトコナゾール自身の性質というのは、1つはLPOを誘導するという作用があります。では、なぜLPOが誘導されるのかという考え方として、CYPの2Bの誘導がもしもせし、CYPから出てくる活性酸素が、イニシエーションを起こしているかもしれないという考え方と。もう一つ、P450の役割というのが、活性酸素を放出するという役割と、もう一つはメトコナゾール自身のトリアゾール環が、P450の直接的な阻害剤となり得ると。それが、コレステロールの生合成、プレグネノロンの生合成、それから14 α -demethylaseの阻害と働く場合と、それからもう一つはアロマターゼの阻害、そういう見方をすると、この申請者のストーリーというのは、何となく通じている。通じているというのは、一般論としては見えるような気が私自身はするんですが、ただ個々それぞれを見ると、これの科学的根拠に乏しい部分というのはたくさんあるという感じがするんです。

鈴木座長 お話はできているんだけど、データとして見た場合に必ずしもそれを裏付けるものではないと。

平塚専門委員 ただ、例えば、トリアゾールを作用させると、肝のLPOがインダクションされるというエビデンスは示されていますし、CYPの2Bと3A2のインダクションがかかるというのも示されているわけで、問題はそのトリアゾール自身が、コレステロール14 α -demethylaseとか、あるいはサイドチェインクリーベッジによるプレグネノロン生成の酵素を阻害する事実とか、あるいはCYP19のアロマターゼを阻害するかどうかというエビデンスが、もしあるとすれば、ある意味では乗ってくるのかなという。それを求めるという意味ではなくて、そういったところが何か欠落しているような気が、個人的にはします。

鈴木座長 どうしようかなと思っているところがあって、コナゾール系の農薬の話は、

ある意味で言えば内分泌かく乱作用という話で世の中では言われている部分があるわけですね。今、委員が言われたような直接的な、例えば、コレステロール合成系に対する阻害とか、そういったようなところが見えてくれば、随分内分泌かく乱の問題としても懸念というか、危惧というか、そういうのが晴れてくる部分があると思うんです。

平塚専門委員 あともう一つは、先ほどの白内障の問題でも、グルタチオンリダクテースの種差ということもありますけれども、逆に酸化型グルタチオンが高くなるという理由は、リピッドオキシデーションの誘導というところにつながるわけですし、そういう見方をすれば、それぞれで認められている部分というのは、やはり何か関連性はあるのかなと。でも、何か肝心なところが想像というか、非常に難しくいろいろ言っていますけれども。

鈴木座長 さて、どうしますかね。実際上は、ガイドラインからすれば、そういうところを要求すること自体はないわけで、一つひとつの試験が成立していて NOAEL が求められればアセスメントはできる、ADI も設定できるんだと思うんですが、どうもすっきりしない。いろんなところがね。ここは、いろいろなものを横断して説明するために、何かそれらしき整理された説明があった方が、わかりはいいですね。何か、どういうことをすれば一番いいのかということで、サジェスションがあればサジェストしていただきたいんですが、今、委員が言われたような、3つ、4つの具体的な酵素のメトコナゾールによる阻害とか、そういったようなことというのは、示すのは実験系としては、そう難しくはないのですか。

平塚専門委員 難しくないと思います。

鈴木座長 その辺りは実験してもらって、それを基に全体で見られている、リピッドペロキシデースの話も含めて、それから白内障との関連も含めて、全体をつなぐような努力を再度お願いすると。それから、勿論コレステロールの代謝のことと、それから貧血の件でしたか。その辺のところにしても、どういう関係になっているのかということについて考察してほしいというふうに言いますか。

平塚専門委員 ただ、仮にそれがわかったときに、各事象がそれで説明つくかどうかというのを、それぞれの専門家の先生がどう考えるか。そこが一番難しい問題だということ踏まえて、ちょっとコメントしたんですけれども。

鈴木座長 とりあえず、LPO の上昇とか、CYP2B の上昇といったようなことがあるのだから、ここまでの話でもいいのではないかというのもあると。どうしますか、病理の委員方、その辺のところ、とにかく今、言われている考察では、全然話にならないところが幾つかありましたね。

廣瀬専門委員 科学的にあまりにも突拍子もないことだという気がしますので、ある程度納得ができるような考察じゃないと困ると思います。

鈴木座長 単純に再考察を求めると。その根拠を幾つか、今日の議論の中から拾って、もう一度考察してくれと。

廣瀬専門委員 それでもできるとは思いますけれどもね。

鈴木座長 太田専門委員、何か。

太田専門委員 議事録を読めばよくわかるんじゃないですか。ヒントがありますので。

鈴木座長 どうぞ。

出川専門委員 先ほど平塚委員が言われた、幾つかのことをキーワードにして、考察を、納得いかないところはしていただければ、よろしいんじゃないですか。やはりこの化合物が酵素誘導が起きるとか、コレステロール系の酵素を阻害するとか、いろんな酸化反応を結果的に触媒するとか、そういったことは実験的にどうもありそうなので、その辺を踏まえていろいろ考察を。

鈴木座長 発がんの機序とか、それから、活性。

出川専門委員 クッパーなんか、活性化されると。いわゆる、活性酸素出しますね。だから、それも酸化的に働く要因になっているでしょうし。

鈴木座長 白血球が増える話も関係あるかもしれませんね。

出川専門委員 そうですね。だから、そういうところをキーワードにして、それぞれの問題に考察を加えていただければいいんじゃないかと思うんですけども。

鈴木座長 そうすると、大きなもう一つコメントで、一応納得できないところを幾つか言った上で、大きくは今、言ったような、酵素誘導、コレステロール合成低下、酸化の問題、発がん、貧血、クッパー細胞の反応性、白血球の増加、あるいは白内障との関係、これらについて合理的な説明を求めると。相当難しいですね。

今のようなことで、とりあえず文案を考えさせていただいて、専門委員にまた見ていただくというような形にさせていただいてよろしいでしょうか。

木下課長補佐 よろしく願いいたします。

鈴木座長 済みません。大変にごちゃごちゃいたしました。こちらについては今日はADI設定までは至りませんでした。

事務局の方は、その他の問題については。

木下課長補佐 特に結構です。

鈴木座長 よろしいですか。それでは、本日のところは、これで終わりたいと思います。