

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

確 認 評 価 第 一 部 会 第 18 回 会 議 事 録

1．日時 平成 20 年 8 月 20 日（水） 14:00～17:15

2．場所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3．議 事

（１）農薬（プロチオコナゾール及びミクロブタニル）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）

納屋座長、石井専門委員、臼井専門委員、太田専門委員

川合専門委員、永田専門委員、細川専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

（他調査会委員）

鈴木調査会座長

（事務局）

北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、高橋評価専門官

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 プロチオコナゾール農薬評価書（案）（非公表）

資 料 3 ミクロブタニル農薬評価書（案）（非公表）

6．議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 18 回「食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第一部会の先生 7 名に御出席をいただいております。

また、確認評価第三部会より鈴木座長が出席されております。

また、食品安全委員会から見上委員長、長尾委員、廣瀬委員に御出席いただいております。

それでは、以下の進行は納屋座長にお願いいたします。

○ 納屋座長

それでは、議事を進めたいと思います。本日の議題は「(1) 農薬（プロチオコナゾール及びミクロブタニル）の食品健康影響評価について」です。

本日、御出席の鈴木先生と親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれの御専門のお立場から御意見をいただきたいと思います。

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

事務局より、資料確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料 2 として「プロチオコナゾール農薬評価書（案）（非公表）」。

資料 3 として「ミクロブタニル農薬評価書（案）（非公表）」を配付しております。

また、別途といたしまして、本間先生からのコメントがございます。時間が足りなくて評価書（案）に盛り込むことができなかったのですが、別紙でお配りしておりますので、よろしくお願いします。

○ 納屋座長

資料はございましたでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、農薬プロチオコナゾールの食品健康影響評価について始めます。経緯を含め、事務局より御説明いただけますでしょうか。

なお、説明へのコメントは簡潔にしていいただければと存じます。迅速な審議に御協力をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

それでは、説明いたします。資料 2 になります。

プロチオコナゾールは殺菌剤で、日本国内での農薬登録はございません。インポートトレランス申請が小麦、大麦等へされております。2008年6月2日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

剤の概要としましては、資料の7ページを御覧ください。

構造としましては、トリアゾール環にイオウの付いた構造で、ここにお示したような構造となっております。

「7. 開発の経緯」としましては、本剤はバイエルクロップサイエンス社が開発したトリアゾール系殺菌剤で、麦類の赤かび病と菌の産生するかび毒の抑制に効果を示します。

作用機構としましては、ステロールの14位の炭素の脱メチル化阻害で効果を示します。

ヨーロッパ、豪州、米国、カナダ等で登録がされております。日本においては、登録の申請予定はないと聞いております。ただし、日本への輸入の多い麦類、だいた、なたね等の登録があることから、今回、インポートトレランス申請がされております。

後ほどの説明で出てくるのですが、本剤は植物体中で代謝物M17、構造のトリアゾール環のSがとれたものになります。こちらについても多数の試験がされている状況でございます。

9ページから「1. 動物体内運命試験」について、説明いたします。

代謝試験につきましては、親化合物の方はフェニル環とトリアゾール環標識のもの。代謝物M17につきましては、フェニル環標識の標識体を用いて試験が実施されております。

「① 血中濃度推移」にまいります。トリアゾール環標識体で低用量2 mg、高用量150 mgで試験が実施されております。

C_{max} が1時間程度で、その後1～2時間の濃度を保っていることから、腸肝循環が示唆されております。

すみません。9ページは「 α 相」になっているんですけれども「 β 相消失半減期」です。こちらは8～19時間ということになっております。

「② 排泄」試験にまいります。結果は表2に示してあるんですけれども、主要排泄経路は糞中でございます。尿中排泄は雌の方が雄よりわずかに多いという結果になっておりました。呼気中への排泄はほとんど認められておりません。

「③ 胆汁中排泄」試験が実施されております。こちらの結果から、糞中排泄の大部分は胆汁を介した排泄ということで考えられております。

この試験から、吸収率は約93%と算定されております。

11ページの「④ 体内分布」になります。結果は表4に示してございます。

比較的残留の多かった組織としましては、肝臓、胃腸管、腎臓、赤血球で残留が高くなっております。

全体としまして、残留放射能は雌に比べて雄で高いという傾向が見られております。また、高用量及び反復で雌の甲状腺における濃度が雄より高いという傾向が見られました。

12 ページ「⑤ 代謝物同定・定量」にまいります。こちらは各標識体で実施しておりますが、標識位置の違いによる明確な差異は認められておりません。親化合物を含む 18 成分が同定されております。

10%を超えるものとしまして、親化合物、代謝物 M03、M04、M17 が多いものでございました。

尿中には 10%を超える代謝物は認められておりませんでした。

以上から、主要代謝経路としまして、グルクロン酸抱合による M03 また M04 の生成、脱イオウによる M17 の生成、そのほか M17 がさまざまな代謝を受けていくという経路が考えられております。

13 ページになります。こちらはオートラジオグラフィーを用いて体内分布を確認しております。こちらにつきましても、残留の多かった組織としましては、肝臓、腎臓、脂肪、甲状腺、副腎等に残留が認められましたが、消失は速やかでありました。

(3) としまして、代謝物 M17 の動物体内運命試験が実施されております。血中濃度推移としましては、こちらも親と同じく 1.49 時間後に速やかに C_{max} に達しました。その後、2 時間程度濃度を保つことから、腸肝循環が示唆され、 $T_{1/2}$ は 44.3 時間で行われました。

「② 排泄」としましては、同じくラットにおきましては糞中が主要代謝経路となっております。

「③ 胆汁中排泄」試験も、同じように糞中排泄の大部分が胆汁を介した排泄と想定され、吸収率は約 93%で行われました。

15 ページにまいります。「④ 体内分布」は、オートラジオグラフィーを用いて見ております。肝臓、胃腸管、腎臓、赤血球、肺で残留が認められました。

胆汁中の代謝物としましては、M34、M35 が同定されております。

主要代謝経路としましては、フェニル環の酸化的水酸化による M26 の生成、その後のグルクロン酸抱合等によって代謝が進むと想定されております。

(4) としまして、ヤギを用いた動物体内運命試験が実施されております。血中濃度につきましては、こちらも速やかで 1 時間以内に C_{max} に達しております。 $T_{1/2}$ は 5.3 時間です。

「② 排泄」につきましては、ヤギの方では主要排泄経路が尿中となっております。

「③ 乳汁中濃度推移」におきましては、乳汁からはほとんど放射能は検出されておりませんので、特に蓄積の可能性はないと推定されております。

17 ページは「④ 可食部における残留量」を見ております。腎臓と肝臓での放射濃度が高かったんですけれども、脂肪、筋肉での残留は低く、可食部においては残留量は約 1% という少ない量となっております。これは未排泄の放射能の大部分が胃腸管に残っているということで、このような結果になっていると推察されております。

「⑤ 乳汁及び可食部中の代謝物同定・定量」になります。結果は表 12 に示されています。

乳汁中の主要代謝物は M03、組織の方では親と M03 となっております。そのほかに、組織では肝臓で M09、脂肪で M17 が検出されました。

主要代謝経路としましては、ほぼラットに類似した経路となっております。

続きまして (5) は、トリアゾール環の標識体を用いたヤギの試験になります。

「① 血中濃度推移」としましては、血中曲線のカーブヒートからの計算で T_{max} が 0.57 時間、 C_{max} が $2.85 \mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ が 7.7 時間と算定されました。

②～④につきましては、フェニル環標識のものとほぼ同じ結果となっております。

19 ページになります。「⑤ 乳汁及び可食部中の代謝物同定・定量」でございます。結果は表 13 に示してございます。

乳汁中の主要成分としましては、M48、組織の方では親化合物 M03、M11、筋肉で M48、脂肪で M17 という結果となっております。

主要代謝経路としましては、フェニル環標識のものに加え、トリアゾール環の開裂による M48 の生成が推定されております。

続きまして、代謝物 M17 を用いたヤギの植物体内運命試験でございます。

20 ページからになりますが、①～④につきましては、親化合物とほぼ同じ結果でございました。

「⑤ 乳汁及び可食部中の代謝物同定・定量」にまいります。結果は 21 ページの表 14 に示してあります。乳汁中からは未変化の M17 は検出されております。

乳汁中の主要成分としましては、M59、M60 と M61 の混合物でございました。そのほか、M55、M56、M18 というものも検出されております。

組織の方としましては、肝臓で M17、腎臓で M18、M55 といった代謝物が検出されております。

「1. 動物体内運命試験」につきましては、以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

ここまでの部分につきまして、永田先生と細川先生よろしくお願いいたします。

○ 細川専門委員

私のコメントが、今、届いたようなんですが、まず運命-32 代謝マップの脱チオ体の番号が違いますので、ここの訂正をお願いします。

○ 高橋評価専門官

12 ページですか。

○ 細川専門委員

運命-32 です。

○ 高橋評価専門官

申し訳ございません。資料の 12 ページ、抄録の 32 ページですね。

○ 細川専門委員

資料 12 ページです。運命-32 の脱チオ体が M04 になっていますけれども、これは M17 に訂正するということ。

あと、運命-43 ページのピーク番号 7 と 8 の化合物名が同じなので、これはしっかりと訂正の要請をした方がいいと思います。

それから、動物代謝といろんな微妙な問題を含むんですが、アゾール系の脱チオ体になると、必ずヒトの CYP450 の強力な阻害剤になります。その辺に関して、この専門調査会ではどういうふうに評価するか。

昨日、メールで皆さんに流したんですが、誘導と阻害でヒトと動物で差があったときに、その差が明らかなものに関しては、どういうふうに判断すればいいのか。今日は両方ともアゾール系の化合物なので、ヒトの CYP450 の強力な阻害剤になります。その場合にどういうふうにこの専門調査会で評価するかということを、提案しておきたいと思います。

○ 永田専門委員

追加よろしいですか。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 永田専門委員

同じようなコメントなんですけれども、農薬の作用自身がかびの P450 の阻害が目的で使われているんです。アゾール系のものは量が増えると確実に P450 に結合して阻害しますの

で、だから、こういうものを使う上では必ず阻害実験、できればヒトのサンプルを使った阻害実験が非常に重要ではないかと思います。そういう面では、細川先生が言われたコメントに対して、私は同意をいたします。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

鈴木先生、コメントをお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

重要な指摘だと思います。今までこの手のトリアゾール脱チオ体の部分というのは、あまり経験がなかったこともあるんですけども、この剤自体は毒性の方でやられている部分からすると、実は酵素誘導が出てくる形になっています。多分、動物とヒトとの問題で種差があるんだろうと思っています。

私はあまり勉強していないのでよくわからないんですけども、脱チオ体というのが強力なヒトの CYP の阻害剤である。これがどのくらいのレベルで阻害するということは、おわかりになりますでしょうか。

○ 永田専門委員

化合物によって違います。一連の抗菌薬として、よくヒトに使われているケトコナゾールなどがあります。これは分子によって、薬物を代謝する P450 の種類は大体 10 種類ぐらいありまして、すべて同じように阻害をするわけではありません。だから、あるものに対しては非常に強い。特に CYP の 3A と言われているものに対しては、ケトコナゾールとかフルコナゾールの $2 \mu\text{mol}$ とか非常に低レベルで阻害いたします。

そういう意味で、実際の臨床の場でケトコナゾールは外用としてしか使いませんけれども、コナゾール系あるいはイミダゾール環とかこういう環がある場合は、絶対的に阻害を前提として、実験をするなり開発することが普通になっているということです。

○ 鈴木調査会座長

今まで一般的に農薬の方でそちらの方についてあまり問題にしてこなかったのは、医薬などの場合と異なって、最終的なヒトの健康影響というものが残留レベルの非常に微量なもの、しかも、長期間暴露によるものだということが 1 つと、プロトコール上こういう誘導なり抑制というのはあまりなかったんですけども、誘導なりの変化にしても、プロトコール上必ず影響が出るような用量を上用量として、下の方で閾用量を設定して、その閾値以下のところで ADI を設定するというコンセプトで仕事をしてきていたものですから、特に誘導が悪影響を及ぼす、あるいはそのほかの毒性影響があるところについて、物を見

る分には問題はなかったんですけども、その辺の延長のところから見ていったときに、今回この抑制のところは、もし問題になるとしたら、やはり量的な問題なんだろうと思うんですけども、どうなんですか。私は恐らくレベルにもよるし、剤にもよるからわからないといえはわからないです。

○ 永田専門委員

先生がおっしゃるように、恐らく普通に農薬をまいて、それを摂取して、最終的に取り込む量で考えると、それほど影響がないと思います。ただ、我々が実際にやっていて1つの可能性だと思うのでは、実際に農薬を使っている人が高用量を暴露するケースがございますね。そういうことを考えると、その辺のところも考慮した方がいい。1つの私の考えなんですけれども、そういう可能性もあると考えております。

○ 鈴木調査会座長

そちらの方の話であれば可能性は出てくると思います。これは実は関わりになっている法律が若干違うのですから、我々のところでは食用の問題のところをベースにして考える。農薬取締法とかそちらの方で使用者の安全を考えることになっていきますから、そちらの方に連絡をして、物をきちっと扱ってくれという話をしておくことで、ここでは事が足りる。認識はしておかないといけないと思います。

もし、そういうデータが絶対に必要であるということであれば、何らかの形でデータを要求するとか、あるいは文献考察をするといった形で、我々が安心できる範囲のことであれば、そういう手立をとる。ただし、それはADIを設定する上では、本当に必要かどうかはまた別の問題だとは思いますが。

○ 納屋座長

どうぞ。お願いします。

○ 長尾委員

トリアゾールが入ったものは医薬品にも最近ありますけれども、これは農薬では結構多いです。だから、種差が物すごく大きいかどうかです。つまり、どれも同じであれば、今までやってきたベース、ラットやイヌなどはずっとやっていますので何も問題ないと思います。

○ 細川専門委員

これはラットの酵素よりは、ヒトの3A4の阻害が強くなっているんです。そこがちょっと問題になると思います。

○ 長尾委員

だけれども、それは量的な問題ですね。

○ 細川専門委員

はい。

○ 永田専門委員

私の感触、やった感じでは、阻害に関してはそれほど大きな種差はないと思います。だから、いわゆる、今、いった 3A というのはラットやほかの動物でも同じようなものがありますので、これは比較的同じように影響を受けます。大体同じ濃度で 3 μ で受けます。

誘導は前回もお話したように全然違うんですけども、阻害に関しては、比較的それほど大きな種差はないと思います。

○ 納屋座長

少し整理をする必要があろうかと思います。農薬を使用される方に対する健康影響という意味では、酵素阻害作用、特にヒトで種差が問題になるのであれば見なければならないだろうというお話。ただし、阻害作用については、種差はそんなにないので、ほかの動物のデータも十分に活用しながら評価もできるだろうというお話になったかと思います。

ここで我々が対象としておりますのは、残留農薬としてのヒト健康影響でありますので、そうやって考えた場合には、量反応関係、閾値があるということからすれば、今、御提案いただいたことは ADI 設定に関して大きな支障になる問題ではないのではないかととらえたんですが、いかがでしょうか。よろしゅうございましょうか。

○ 細川専門委員

はい。

○ 納屋座長

ほかの先生方は御意見ございませんでしょうか。川合先生、よろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

石井先生、臼井先生、いかがでございますでしょうか。

○ 石井専門委員

申請がインポートトレランスのものですし、使用例は日本ではないのですね。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

もし仮に μmol レベルでの問題になりますと、残留レベルが ppm レベルですから、そのところはかなり低い。恐らく問題はないだろう。

○ 納屋座長

動物代謝に関しまして、ほかに御意見ございませんようでしたら、植物代謝の方に進みたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、お願いいたします。

○ 高橋評価専門官

植物代謝の方にまいります。21 ページになります。小麦、らっかせい、てんさいを用いて植物代謝試験が実施されております。

石井先生からの修文を反映させていただいております。

まず小麦の最初の試験ですけれども、こちらはプロチオコナゾールを種子処理したものをを用いて代謝試験が実施されております。

結果は表 15 に示しております。通常量と 5 倍量で実施されておりました、青刈りの茎葉、飼料用の茎葉、麦わらにつきましては M17、そのほか M20、M21 の混合物、M28 といったものが検出されております。玄米の方からは、親化合物を含めて代謝物は同定されておられません。

次に②の試験としましては、分けつ初期と開花期に 2 回の散布をして代謝試験が実施されております。

表 16 に結果を示してございます。23 ページになります。すべての試料で M17 が親化合物より高く残留しておりました。

小麦の③としましては、トリアゾール環標識のものをを用いて処理を実施しております。結果としましては、表 17 に示してあります。茎葉の方では M17、玄麦中では M41、これはトリアゾールアラニンになります。こちらが多く残留しておりました。

代謝経路としましては、フェニル環標識で推定されたものに加えて M41 の代謝、更に 42 の代謝が推定されております。

次にらっかせいの試験にまいります。

らっかせいの子房が土に入り始めた時期に処理をして、試験が実施されております。

結果としましては、表 18 に示してございます。茎葉部では M17、子実中では脂肪酸の代謝物が多く見られました。

次はトリアゾール環標識体の方で実施したものになります。こちらにつきましては、表 19 に示してございますが、同じく茎葉部では M17、子実の方では M41、トリアゾールアラニンの残留が多く認められました。

てんさいですが、フェニル環標識のものにつきましては、表 20 の方に示してございます。27 ページになるんですけれども、こちらも茎葉部では M17、根部につきましては親が認められず、M17 が 57.3% の残留を示しておりました。

標識体を変えたもので実施した試験では、同じく茎葉部では M17、根部では M41、17 といった代謝物が認められております。

植物代謝試験につきましては、以上でございます。

○ 納屋座長

ここまでの部分に関しまして、石井先生、臼井先生、いかがでしょうか。

○ 石井専門委員

結局こういう結果を踏まえて残留分析として何を測るかを決めているわけですが、あとの分析のところにも出てくると思うんですけれども、これで測定しておりますのは M17、これは代謝物なのでこれを測定している。

あとは M07、スルホン酸の値を測定しているんです。確かに量的にもこの 2 つ、特に 17 は動植物ともに多い。それを測定するのは妥当なんですけれども、S が入っている。なぜ入れたかという理由については、あまりはっきりしたことは書いていないんですけれども、どうやら入れることによって浸透性がよくなるんでしょう。そこは抄録を見ても、あまりはっきりしたことはわからないんですけれども、恐らく M17 が活性体だと思います。

特にそれ以上意見はございません。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

臼井先生、いかがでしょうか。

○ 臼井専門委員

私の方は特にございませんで、修文も石井先生からされているもので結構だと思います。

ただ、先ほど M42 あるいは M17 という化合物が出てきましたけれども、個人的にはどういう経路でこういうものができてくるのかということに興味、関心があったんですがわかりませんでした。

○ 石井専門委員

それから、もう一つは、ミクロブタニルも同じなんですけれども、いわゆるトリアゾー

ル骨格が、特に種子の部分に移りやすいんですけども、フリーのトリアゾールが全然見つかっていない。どこでどうやってこういうものができていくかについては、今日審議するいずれの2つの化合物もその辺があまりはっきりわからないんですけども、トリアゾールの化合物自身は毒性的にはどうもあまり問題なさそうだということは、JMPRなどの評価ではわかっているようです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

それでは、先に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

環境中運命にまいります。28ページ「3. 土壤中運命試験」を御説明いたします。

砂壤土とシルト質埴壤土を用いて、好氣的土壤中運命試験が実施されております。主要分解物はM17でございました。

推定半減期としましては、砂壤土で1.2日、シルト質埴壤土で21日と算出されております。

続きまして、29ページになります。同じく好氣的土壤中運命試験が実施されております。結果は表23に掲載しております。

主要分解物としましては、M17、M06でございました。

推定半減期としましては、シルト土壌で0.3、埴質砂土で約1日と算出されております。

続きまして「(1) 加水分解試験」にまいります。いずれの緩衝液中でも分解がほとんど認められず、加水分解に対して安定でありました。

「(2) 水中光分解」にまいります。pH7のリン酸緩衝液で光を照射して、水中光分解試験が実施されております。

照射11日後には1%未満まで減少しております。推定半減期は47時間と算出されました。

「5. 土壌残留試験」につきましては、参照した資料に記載がございませんでした。

「6. 作物残留試験」としましては、小麦、大麦、だいず、豆類、らっかせい、てんさい及びなたねを用いて、プロチオコナゾール、代謝物M17を分析対象とした作物残留試験が実施されております。

結果は別紙3に示してありますけれども、この分析としましては、プロチオコナゾールを代謝物のM17に変換した後に分析をしております。残留値は合計量ということで示されております。その結果としまして、最終採集散布7～8日後の豆類0.29 mg/kgが最大値

でございました。

一旦ここで切った方がよろしいですか。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

それでは、ここまでの部分でよろしくお願いいたします。

○ 石井専門委員

先ほども言いましたように、分析対象物が M17 と脱チオ体とスルホン酸、アメリカの分析例ではそういうものを分析しているんですけども、親化合物自身はどうやらあまり安定ではないようで、抽出過程で簡単に分解するので、難しいところを避けて測りやすいものを測っている、そんな感じがします。

代謝の試験の中でも抽出するときにはシステインなどを添加していますので、そういう緩い還元剤と一緒にやらないとチオ体が外れてしまう。そういうことなら、初めから外してしまえということで、酸化をして M17 にして測定をしているようです。ですから、区別がつかないんです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

白井先生、何か御意見ございますか。

○ 白井専門委員

私は特にございません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、進めてください。

○ 高橋評価専門官

変なところで切ってしまったかもしれません。

次に「7. 家畜残留試験」が実施されております。

乳牛を用いた残留試験がございます。乳牛を用いてカプセル投与で試験が実施されました。結果としまして、乳汁中の方が表 24、組織の方が表 25 に示してございます。乳汁中では親化合物が最大で 0.006、いずれも低い値となっております、代謝物の方は検出限界以下という結果でございました。

組織につきましては、肝臓、腎臓でやや数字が見られておりますが、筋肉の方では低い結果となっております。代謝物はいずれも低い値を示しておりました。

次は代謝物 M17 の乳牛を用いた残留試験になります。こちらにつきましても、表 26 に乳汁中、表 27 に組織の方の残留を示してございます。

乳汁中につきましては、いずれも 0.004 以下という値になってございます。

組織につきましては、同じく肝臓、腎臓、脂肪で各代謝物の残留が認められております。

以上でございます。

○ 納屋座長

ここまでの部分に関しまして、永田先生、細川先生、御意見ございますでしょうか。

○ 細川専門委員

意見ではないんですが、表 24～27 は特にこの概要書に入れる必要はないのではないかと思います。別紙で十分ではないかと思います。

○ 高橋評価専門官

その形で整理させていただきます。

○ 納屋座長

それでは、そのように整理してください。

永田先生、よろしゅうございますか。

○ 永田専門委員

いいです。

○ 納屋座長

それでは、次に毒性の部分について、お願いいたします。

○ 高橋評価専門官

毒性の方にまいります。まず「8. 原体を用いた毒性試験」がひと通り実施されております。

「(1) 一般薬理試験」については、参照した資料に記載がございませんでした。

「(2) 急性毒性試験」につきましては、いずれも 5,000 以上、2,000 以上ということで弱い値となっております。

「② 急性神経毒性試験」につきましては、一般症状が若干見られているんですけども、神経毒性としては認められておりません。

眼・皮膚に関しては、刺激性が認められておりません。感作性も陰性でございました。

「(4) 亜急性毒性試験」にまいります。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験を強制経口投与で実施しております。

結果は表 29 に示してございます。500 mg/kg 体重/日の用量で肝臓に影響が認められて

おりますので、無毒性量としましては 100 mg/kg 体重/日となっております。

続きまして、35 ページ、マウスの亜急性試験になります。こちらでも強制経口投与で実施されております。

結果は表 30 に示してございます。100 mg/kg 体重/日で肝臓に影響が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日となっております。

イヌの亜急性毒性試験につきましては、ビーグル犬を用いて強制経口投与で実施されております。こちらにつきましては、雌雄 4 匹を用いて 0 と 300 の回復群の試験も実施されております。

結果としましては、回復群においてはほとんどの変化が回復しております。ただし、腎臓の形態学的変化については回復が認められておりません。100 mg/kg 体重以上の投与群において、間質性腎炎等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられました。

山手先生から、腎の所見について整理したコメントをいただいております。

続きまして、90 日間の亜急性神経毒性にまいります。ラットを用いて実施しております。500 mg/kg 体重/日で着色尿、自発運動量、移動運動量の減少等が認められております。無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日、神経毒性は認められておりません。

続きまして、37 ページでございます。亜急性経皮毒性がラットを用いて実施されております。いずれの最高用量におきましても、毒性所見が認められておりませんので、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日ということで考えられました。

以上でございます。

○ 納屋座長

ここまでの部分に関しまして、川合先生コメントがございましたら、お願いいたします。

○ 川合専門委員

私も後の方でコメントを出したんですけれども、結局、こんな所見があったんだけど、実際に毒性のターゲットをどう考えるかということは、亜急性、慢性毒性も含めて何らかの形で少し説明しないと理解できないだろうと思います。

特にこの場合、肝臓はすぐに思いつくんだけれども、腎臓に関しては慢性毒性以降も注意して見ておかないとなかなか理解できない一面があると思います。そういう点で、亜急性でちょっと出ている腎臓の変化も十分に留意をして見るべきだろうと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

それでは、今の川合先生の御意見を踏まえた上で、長期の試験の御紹介をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

続きまして、37 ページ、ラットの 1 年間慢性毒性試験になります。こちらでも強制経口投与試験で実施されております。こちらにつきましては、750 mg/kg 体重/日のところで、腎臓も若干影響が見られていますが、肝臓に影響が認められたということで、雌雄とも 50 mg/kg 体重/日が無毒性量となっております。

イヌの 1 年間慢性毒性試験になります。こちらにつきましては、強制経口投与で実施しております。40 mg/kg 体重/日の雄で体重増加抑制、腎慢性炎症等、雌で腎結晶様物質沈着が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられました。

ラットの 2 年間発がん試験にまいります。こちらでも強制経口投与試験で実施されております。結果は表 35 に示してございます。

本試験につきましては、途中で毒性が強く表れたということで、雄は 84 週時から 500 mg/kg 体重/日、雌につきましては 56 週時から 625 mg/kg 体重/日に下げた試験で実施をしております。

検体影響と考えられた結果としましては、50 mg/kg 体重/日で肝細胞肥大等、雌で ALP の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日で、腫瘍性病変の発生頻度に検体の影響は認められておりませんでした。

40 ページ、マウスの発がん性試験にまいります。結果は表 36 に示してございます。70 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、加えて腎、肝への影響が見られておりますので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられました。

以上でございます。

○ 納屋座長

川合先生、コメントお願いできますでしょうか。

○ 川合専門委員

後ほどまた少しまとめてと思うのですが、代謝の先生方にもお教え願いたいと思うのですが、尿路系の中でいろんな病変がある。安全性に対する考察というのは別途申請者がつくっているんですけども、その中でもいっていますが、いわゆる物質の再吸収の辺りと関係してくるのかどうか。この辺りも少し考えておかないとなかなかメカニズムがよく理解できないと思います。そういう点で、また御助言を賜ればと思います。

○ 納屋座長

そうしましたら、原体のみならず代謝物のところの毒性データなどもありますので、また最後のところで、そういったところを総合的に考察するという事で、先に進みたいと思います。

○ 高橋評価専門官

続きまして「(6) 生殖発生毒性試験」にまいります。40 ページの下の方になります。

ラットを用いた強制経口投与で試験が実施されております。親動物の方では 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝の絶対比重量、体重増加抑制が見られております。雌の方は 750 mg/kg 体重/日で着床数の減少、体重増加抑制が見られております。児動物につきましては 750 mg/kg 体重/日の投与群で、雌雄とも体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は親の雄で 10、雌が 100、児動物も雌雄とも 100 という結果になっております。

発生毒性試験にまいります。ラットを用いて強制経口投与で実施しております。

納屋先生から修文をいただきまして、反映させていただいております。

本試験につきましては、500 mg/kg 体重/日の投与群で母動物の体重増加抑制、1,000 mg/kg 体重/日の胎児で低体重等が認められております。そのほか、小眼球症の増加と第 14 肋骨の痕跡の発生が認められております。これにつきましては、後ろの方で追跡試験等を実施しているんですけれども、それを併せた結果としましては、本結果のラットを有する自然発生病変が増強されたものと考えられております。また、第 14 肋骨につきましても、背景データの範囲内ということで、総合的に考えると催奇形性はないと判断しております。

引き続きまして、小眼球症の追跡のための試験が③となります。こちらは小眼球症の発生の少ないラット、Wistar Hannover を用いて試験が実施されております。小眼球症につきましては、外表の検査では全く認められておりませんでした。眼球に関する精査をしたところ、対照群との間に差は認められておりません。

骨格検査の方では、750 mg/kg 体重の投与群で第 14 肋骨の痕跡の発生が増加しております。第 14 肋骨に関しましては、骨格変異であり、骨格異常に分類される所見が発現していないことから、催奇形性を示すものではないと判断しております。

以上の結果から、750 mg/kg 体重/日で母動物への体重増加抑制等、胎児の方で第 14 肋骨の発生頻度の増加が認められましたので、無毒性量は母動物、胎児とも 80 mg/kg 体重/日と考えられております。

続きまして、発生毒性試験を経皮投与で実施しております。こちらにつきましては、検体投与の影響は認められておりませんので、無毒性量は母動物、胎児とも 1,000 mg/kg 体重/日と考えられております。催奇形性は認められておりません。

次にウサギを用いた催奇形性試験が実施されております。こちらにつきましては、母動物の 350 mg/kg 体重/日で体重増加抑制等が認められております。そのほか、流産、全吸収胚動物が各 3 例に認められております。また、着床後死胚数、率の増加、生存胎児数減少が認められておりますが、母動物の毒性に関する結果によるものと考えております。

胎児につきましては、350 mg/kg 体重/日で低体重が認められております。また、低体重に考える所見としまして、第 5 胸骨体、後肢末節骨の骨化遅延が認められております。

無作用量につきましては、母動物胎児とも 80 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

ここまでは以上でございます。

○ 納屋座長

原体の催奇性試験あるいは繁殖試験について補足説明をいたします。

繁殖毒性はないということで、特にこの 2 世代繁殖試験で問題になるような所見は出ておりません。

それから、ラットの催奇性試験でございますが、最初に行われた試験で小眼球症が出たということで、それが化合物の影響かどうかということがいろいろと検討されました。小眼球症が出ない Wistar Hannover という系統を使ってやってみると発現しないことから、最初の試験で出たものはノイズのようなものであるという判断ができます。

肋骨に関しては、1 本よけいな肋骨が出るという所見がございます。これは後の代謝物の実験でも観察されておりますが、中身を精査いたしますと、米つぶといいますか、痕跡状のものと比較的長いものという 2 つが混在している。

米つぶ状のものにつきましては、生ませてみると生後発達でだんだん消えていくということも確認しております。

長いものは、やはり消えなかったということが観察されております。いわゆる腰肋と言われる所見についてなんですが、これが多く出る場合には、それに随伴してほかの骨格異常と言われる所見も増加してくることがあるので、ここは気をつけなければいけないと言われるのが腰肋という所見の意義であります。

しかしながら、それ以上の重篤な所見というものが出てきておりません。そういうことから、その程度の変化であるという判断ができます。ここまでにしましては、そういったことが説明できます。

それから、ウサギもそうなんですが、ラットも胎児で骨化遅延というものが出てまいりますが、これはそのほとんどが低体重に起因した変化であります。ですから、生まれた場

合にはこれらの骨化遅延はすべて骨化に至るということから、いわゆる発生毒性ではなくて、発育が遅れていることの反映であります。そういうことで、原体に関しましては、催奇性はないと判断いたしております。

以上です。

皆様方、特に御意見がないようでしたら、先に進めてください。

○ 高橋評価専門官

続きまして「(7) 遺伝毒性試験」にまいります。44 ページになります。

結果は表 40 に示してございます。染色体異常試験で構造的染色体異常数の増加、ラット肝初代培養細胞を用いた UDS 試験では疑陽性の結果が得られております。ここにつきまして、本間先生から別紙でコメントをいただいております。染色体異常につきまして、申請者の提出した資料では、細胞毒性が認められた用量での構造異常が発生ということで考察しているんですけれども、その考察が適切ではないということで、御意見をいただいております。ただし、総合的には *in vivo* の UDS 試験と小核試験が陰性であることで、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられております。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

本間先生からコメントがきておりまして、45 ページの表の上の脚注は削除した方がいいだろうという等もございます。本日、御欠席で大変申し訳ないんですが、太田先生こういったことも含めて遺伝毒性全体でのコメントをフォローしていただければありがたいと思います。

○ 太田専門委員

先ほど説明がありましたように、*in vitro* の試験では染色体異常試験が培養細胞で陽性であります。説明では、細胞毒性が出るところで陽性が出たというような表現があったんですけれども、必ずしもそうではない。細胞毒性は弱いところでも出ているので、そういった議論のところは除いた方がいい。ここは簡潔に陽性であったと書けばいいということだと思います。

それから、培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、UDS 試験ですけれども、これは試験を 2 回やってあります。ただし、用量反応性が乏しくて、3 用量あるところの真ん中に有意差がつかないとかそういうことがあったりして、陽性が疑われる結果だということで疑陽性といったしました。

本間先生は2回とも有意差がついたので、これは陽性でいいのではないかとということで、表40の上から4つ目のカラムのUDS試験も既に疑われるという字が書いてありますけれども、これも取ってしまって「陽性」しておいてくださいとあります。

しかし、ここは陽性でありますけれども、同じin vivoで行った、その下にありますUDS試験で陰性であるということ。それから、染色体異常試験もin vitroでは陽性ですけれども、in vivoの小核試験では陰性ということで、これはin vitroだけの現象であろうということで、遺伝毒性はないと判断してよろしいのではないかと思います。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。明確に御説明いただきましたので、大変すっきりしたと思います。

それでは、次の説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

45ページから「9.代謝物M17を用いた毒性試験」が、ほぼ一通り実施されております。

まず、急性毒性試験ですが、原体より強く2,000 mg/kgで死亡例が認められています。値的には大きいですが、そういう値が出ております。

眼・皮膚に関しては、刺激性は認められておりません。

皮膚感作性は陰性でございました。

亜急性毒性試験のラットにつきまして実施されております。回復群も設定されております。

本試験は、125 ppmの雄で肝細胞肥大及び空胞化、500 ppmの雌で肝比重量の増加と肝細胞肥大が認められておりますので、無毒性量が雄で30 ppm、雌で125 ppmということで考えられております。

続きまして、マウスの亜急性試験にまいります。

結果は表45に示してございますが、200 mg/kg投与群の雄で体重増加抑制、肝細胞肥大、40 ppmの雌でALD増加、肝細胞肥大が認められておりますので、無毒性量は雄で40 ppm、雌で40 ppm未満であると考えられております。

続きまして、イヌの試験でございます。ビーグル犬を用いて、混餌で実施されております。

本試験では、1,000 ppm投与群で肝細胞細胞質好酸性化等が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも200 ppmでございました。

続きまして「(5) 慢性毒性及び発がん性試験」も続けて御説明いたします。

①ラットを用いて2年間慢性毒性／発がん性併合試験が実施されております。

結果は表49に示してございますが、140 ppm以上の投与群で、雌雄で肝細胞の空胞化、脂肪化が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも20 ppm。発がん性は認められておりませんでした。

②イヌを用いた30週間慢性毒性試験が実施されております。混餌で実施されておりました、2,000 ppm投与群の雌雄でALP増加、肝細胞細胞質好酸性化等が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも300 ppmであると考えられました。

③マウスの2年間発がん性試験にまいります。混餌で実施されておまして、結果としましては、50 ppm以上の投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞脂肪化が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも12.5 ppmであると考えられました。発がん性は認められておりません。

一般毒性は、以上でございます。

○ 納屋座長

では、ここまでのところでコメント、御意見はございますか。

どうぞ。

○ 細川専門委員

これはいろんなALDの増加のところで、例えば48ページの90日間亜急性毒性ALD増加というのは書いてあるんですが、ERODも増加していますね。この表の中でALD増加は書いてあるんですが、ERODの増加については触れていない。

もう一つ前の表のマウスでも、やはり最低投与量で逆に薬物代謝酵素の低下が起こっています。これは明らかに阻害によるものではないかと思われる低下が起こっていますので、その辺をこの評価書にどう入れるかということを議論した方がいいと思います。

○ 納屋座長

今の御指摘を受けて、修正したものを細川先生にまた見ていただくということがいいと思いますね。

○ 高橋評価専門官

そうですね。今の表45なんですけれども、こちらのERODの増加は200 ppm以上のところとっていらして、そこには入れております。

○ 細川専門委員

40 ppmでも増加していますね。

○ 高橋評価専門官

そうですか。では、確認させていただきます。

○ 細川専門委員

それから、もう一つ前の表 43 もそうなんです、90 日間亜急性毒性試験（ラット）で TG も増加しています。TG 増加というと、普通肝臓に何らかの影響が与えられるのではないかなと考えられるのですが、この評価書だと適応反応と考えられたということで済ませてありますが、それでいいのでしょうか。

表でいくと、雌の 30 ppm で N-DEM の低下、O-DEM、P - 450 の低下。雌の 30 ppm で、D-DEM の低下と TG の増加が起こっています。TG 増加というと、脂肪化につながるのではないかなと普通は考えられるんですが、TG 増加をただ環境適応と考えていいのでしょうかね。

○ 納屋座長

今の御指摘は、46 ページのラットの 90 日間亜急性毒性試験のところでしょうか。

○ 細川専門委員

毒の 208 ページと 218 ページです。

○ 鈴木調査会座長

よろしいですか。これは全部細かく見ないといけないんですね。208 ページのところで、ラットの肝薬物代謝酵素の問題の話と脂質の問題があって、これが用量によって低下する部分と、逆に上昇してくる部分というのがあって、これをどうとらえるかというのは、なかなか悩ましいと思います。

これは教えていただきたいんですけれども、どう見るんですか。例えば N-DEM のところと O-DEM のところで、500 以下では対照よりも低くなっているけれども、2,000 では上昇しているという現象を低用量では抑制するけれども、高用量では亢進するという話を単純に考えて、どうしてそうなるのかという話のところは、今、先生が言われているようなトリアゾール環の話のところから来る話で説明がつくんですか。

○ 細川専門委員

つかないと思います。ヒトの例でいくと、トロレアンドマイシンという、P-450 の阻害剤であり、誘導剤があるんですが、阻害剤であり、誘導剤ですから、低用量では阻害の方が大きく出て、高用量では誘導の方が出てくるというものもあります。それと同じ現象なのかどうかというのは何とも言えないところです。

○ 鈴木調査会座長

TG もだからね。

○ 永田専門委員

1つの可能性としては、恐らく誘導されてくるのが 1A タイプですね。ニトラニソルはちょっとわからないですね。

○ 細川専門委員

ニトラニソルなので、どちらとも言えないですね。

○ 永田専門委員

場合によっては、誘導されるのは、基本的に大きく分けて核内レセプターを経由するのと、AH レセプターを経由するものです。AH レセプターを経由するのは、1A1 か 1A2 で、1A1 は発がんの活性化を行いますけれども、これは普通の肝臓ではほとんどないんです。ただ、誘導を受けるとすごく強く上がってきます。

普通にあるのが、1A2 とか 3A は結構あるんですよ。ですから、恐らく低用量では、私たちはスペキュレーションですよ。こういう化合物は、先ほどから言いますように、3A の阻害を強くやりますので、これで阻害されている。ところが、高用量になると、例えば 1A1 系のものがどんと出てきてしまっていてという勝手な推測ですけれども、違いますかね。

○ 鈴木調査会座長

その辺りどうでしょうかね。今の CYP の分子種を分けてはかっているわけではないから、その辺が困ったなと思いますね。

○ 細川専門委員

もう一つ悩ましいのが、毒-218 ページのマウスの結果を見てほしいと思います。これを見ると、ますます訳がわからなくなってきました。

○ 鈴木調査会座長

それは私も感じていたんです。マウスの方でややこしいのは、エポキサダイドレスとか GST とかは、どちらかというところ 2 相の代謝酵素ですね。そちらが低用量で抑制されていて、高用量で雌の場合誘導されているように見えるという辺りもすごく悩ましいなという話があって、どういうふうに解釈したらいいんですかね。

○ 永田専門委員

先ほども言いましたように、ここの毒-227 ページでぱっと見たところ、代謝活性化体の代謝力をはかっているのが、エトシキマインのエチラーゼとエトシキイレゾルフの 1A1 と 1A2 なんです。3A も多少やります。

それから、下の方で GST とか UGTV も AH レセプターを介して誘導されるタイプもあるんですね。ですから、場合によっては、先ほど言いましたけれども、ある程度それは言える

かなと思います。

ただ、実際にどうかというのは、もうちょっと見ないとわからないと思います。

○ 鈴木調査会座長

仮にそうだとすると、これをどういうふうに評価するかということですね。

○ 細川専門委員

少なくとも、表 43 と 45 には、30 ppm のところには、その結果が載っていないといけません。ただ、それを毒性と評価するのか、無関係と評価するのかは別の問題ですが、少なくとも表には正しいデータを入れておかないといけません。

○ 鈴木調査会座長

確かに抑制されているというか、有意差を持って下がっているということは、最小限書いておかないとまずいんでしょうね。

○ 細川専門委員

実はもっと前にさかのぼって、よく見るとマウスの亜急性毒性の方にもあるんですよ。

○ 鈴木調査会座長

原体の方ですか。

○ 細川専門委員

原体の方です。これは誘導の方なんですけれども、毒の 38 ページに、雌の 25 ppm で EC₀₁、EROD、ALD、GST が有意を持って上がっているんですよ。

あと、毒の 30 ページでも、一番下の用量で今度は下がっている。この辺をどうするか、難しい問題なんですね。

○ 鈴木調査会座長

このこと自体が毒性としてどうとるかという話ですが、一般論として、今まで酵素誘導があった場合についても、私どもの委員会としては、肝細胞肥大などを伴っている、あるいは肝臓に何らかの有害な形態的な所見がある。それから、血液生化学的な所見の中に有害な影響を推定させるような変化がある。それらを合わせて有害な反応として見てきていて、確かにこの話のところでは、有意差が出ている薬物代謝酵素の低下もしくは上昇というのは、この剤によって起こったことというのは間違いがないことだと思うんですが、この反応が有害影響なのかどうかについては、今、言ったような形態と生化学の反応を合わせて見ていた。

この薬物代謝酵素が低下している話も、それと同じような格好で見ていいのかという話になるんですけれども、その辺は何か特別な考えがとおりでしょうか。

○ 細川専門委員

そのとおりでいいと思うんですが、事実としては書いておかないといけないのと、あとちょっと心配なのが、変化がないから大丈夫なんでしょうけれども、薬物代謝酵素はホルモン系の代謝もしますので、その辺の影響が実際に出ていないのかどうかというのがわからないところですが、事実だけを書いておいて、あとは総合的な判断で構わないと思います。

○ 川合専門委員

確認として教えてください。結局、原体と代謝物とは、少し肝臓に対する影響の仕方が違うと考えるんですね。毒性の方から見ても、原体の方ではあまり脂肪を巻き込まないんですが、代謝物の場合には、どうも脂肪系も巻き込んで、それに近い病理所見も出ている。

結局、実際にこのものの利用を考えた場合には、やはり代謝物のそうした動態をきちんと受け止めておかないといけないかなと思うんですけれども、その辺りで御意見をいただきたいと思います。

○ 細川専門委員

基本的には、これは速やかに代謝されますので、本当は差がないはずなんですが、これを見ているとかなり差があったり、実際、実験自体がばらついているので、何とも言えないところがあるんですが、ばらつきが大き過ぎるのではないかなと思います。毎回毎回違う結果が出ているという印象を受けるんです。

○ 都築課長補佐

先生、あと酵素誘導がリードしている TG はどうしますか。

○ 鈴木調査会座長

とりあえず、今のところで酵素誘導あるいは酵素の抑制に関しての話は、従来どおりの形で、形態もしくは生化学の影響と合わせ技で評価するという格好にさせていただきたいと思いますが、先ほど、もう一つ、TG について先生の方からお話があったと思うんです。あれについても、実は中間一定用量のところ、TG は増加するんですけれども、高用量でまた逆に下がっている。

そういうところで、どうしたらいいかなというのがよくわからなくて、確かに適応的变化と書いてある部分は、良くないと思います。あまりそれに触れずに、減少があったという形だけにしてよろしいか、薬物代謝酵素との関係で何か言えるのか、あるいはそのほかの機序で脂質の問題として言うことができるのか辺り、サジェスションがあればいただきたいと思います。

○ 細川専門委員

TG に関しては、完全に脂質代謝の方で考えるか、または肝臓の中で脂質代謝酵素の強烈な阻害が起こっている。これは一種の肝障害です。いわゆる脂肪肝に近い状態にいつているのかなと思ったんですけれども、ほかの所見と一致しないので、そうでもなさそうだという感じはしましたね。

○ 鈴木調査会座長

そうだとすると、とりあえず適応的なという表現のところを削除して評価するということでよろしゅうございますかね。

○ 細川専門委員

はい。

○ 鈴木調査会座長

あと何かまだあったような気がしますね。悩ましいですね。

○ 都築課長補佐

もう酵素誘導と 2 点で大丈夫です。

○ 鈴木調査会座長

先生、ほかに指摘された点はなかったですか。

○ 細川専門委員

そこはその点だけです。

○ 鈴木調査会座長

どうもありがとうございました。

○ 都築課長補佐

それでは、先生方の御指摘を踏まえて、修正を事務局の方で考えた上で、もう一回また御報告しようと思うんですけれども、先生の方から御指摘のあった低い用量から酵素の誘導あるいは阻害が見られるということは、できましたら、表の中は毒性として明らかにとらえた部分だけを書いていますので、それ以外の本文中のところで書くような形で文案を考えてみたいと思います。

○ 納屋座長

では、今までのところを整理していただけたらと思います。

○ 高橋評価専門官

整理して、また御相談させていただきます。

○ 納屋座長

では、次を進めてください。

○ 高橋評価専門官

続きまして、代謝物の発生生殖毒性試験のところにまいります。50 ページの下から、本文は次のページになります。

繁殖毒性試験としましては、ラットを用いて混餌で実施されております。

結果は表 55 に記載してございます。

親動物は 160 ppm で肝細胞空胞化、640 ppm の雌で難産及び肝細胞の空胞化等が見られております。

児動物では 640 の投与群で、同腹児数の減少、体重増加抑制が見られましたので、無毒性量としましては、親動物の雄で 40 ppm、雌で 160 ppm、児動物は雌雄とも 160 ppm であると考えられました。

続きまして、52 ページの発生毒性試験（ラット）にまいります。

経口投与試験で実施されておまして、結果は表 56 に記載してございます。

16 日で帝王切開した母動物について、肝機能検査も実施しておまして、その結果、ALT、AST の活性に影響は認められておりません。

試験の結果、100 mg/kg 投与群の母動物で体重増加抑制等が見られ、10 mg/kg の胎児で第 14 肋骨の増加が認められております。

無毒性量は、母動物で 30 mg/kg、胎児で 10 mg/kg であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

続きまして、前の試験で第 14 肋骨が最低用量から見られましたので、無毒性量を求めるための試験がこちらで実施されております。これより下の用量を用いて試験が実施されました。

3 mg/kg で第 14 肋骨の発生が増加しておりましたが、これにつきましては、背景データの範囲であるということから、偶発的な所見と考えられました。

本試験につきましては、無毒性量は母動物、胎児とも 3 mg/kg と考えられ、催奇形性は認められておりません。

続きまして、第 14 肋骨につきましては、既存の試験の骨標本を用いて再評価をしております。こちらにつきましては、過剰肋骨の長さから、通常の半分以上の長さのものを「過剰肋骨」、それに満たない長さ、または点状、コンマ状のものを「痕跡」として区別をして、整理をしております。

その結果が表 57 に示してございますが、過剰肋骨につきましては、ほとんど認められて、

ごくわずかな発生頻度となっております。

痕跡につきましても、用量相関性が認められず、検体投与の影響とは考えられておりません。

また、14 肋骨を持つ胎児の母動物数に有意差がないことから、検体投与の影響ではないとこちらからも判断しております。

続きまして、第 14 肋骨を持つ胎児が、生後どのように肋骨の状況が変わっていくかというのを確認した試験になります。帝王切開群と生後 6 週まで成育した群を用いて検査をしております。

結果としましては、母動物においては、どちらの群においても検体投与の影響は認められておりません。児動物では、生後 21 日の生存率が 30 mg/kg の投与群で減少しました。

骨検査におきましては、30 mg/kg の帝王切開群ですべての胎児において 14 の痕跡、または過剰肋骨が認められております。

加えまして、第 15、16 位においても低頻度に痕跡が認められております。それ以外に口蓋裂、前肢の骨異型性、胸骨や舌骨等の骨化遅延が認められております。

成育群につきましては、第 14 肋骨の痕跡または過剰肋骨が認められて、発生頻度も有意に高くなっておりました。

ただし、生後 6 週における検査におきましては、第 15、16 位の痕跡は認められておりません。

この結果から、妊娠 20 日に見られる肋骨の痕跡は生後の発育の過程でその多くが消失することが示唆されました。また、過剰肋骨は成育過程でほとんど消失しないと考えられております。

続きまして、ウサギを用いた発生毒性試験が実施されております。こちらの結果から、50 mg/kg 投与群で 5 例に口蓋裂、10 mg/kg 投与群の 2 例に重複奇形と関節湾曲が認められております。また、10 mg/kg 投与群では、奇形を要する 1 腹当たりの胎児数が増加しております。

本試験の無毒性量は、母動物、胎児とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられております。

続きまして、発達神経毒性試験が、ラットを用いて混餌投与で実施されております。

妊娠 13 日及び 20 日に実施した FOB では、検体投与の影響は認められておりません。

児動物につきましては、500 ppm 投与群で死産児が認められております。

以上の結果、母動物におきましては、500 ppm 投与群で繁殖率の低下、難産、児動物においては、600 ppm 投与群で不正咬合及び吻合部の変異が認められたので、無毒性量は母

動物で 160 ppm、児動物で 40 ppm と考えられました。神経毒性は認められておりません。

ここまでは、以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございました。少し説明をさせていただきますと、親化合物で奇形が見られたということから、主要代謝物についても入念な検査をやっているということでございます。肋骨に関しては、ずっと丹念な結果の観察を行った結果、生後に消えていくということを確認しております。ですから、これは特に問題になることではないということが、主要代謝物並びに親化合物とも確認できているということと言えます。

それから、2 世代繁殖試験で難産が出ていまして、そのこのところの説明として、親動物の一般状態低下によるものだろうという推察がここに記載してあります。これは抄録に書いてあることがそのまま載っているんですが、ただ、肝細胞の空胞化だとか、肝細胞壊死を母体の一般状態の低下にそのまま直接結び付けるのは、少し言い過ぎであろうと思いますので、部会の評価としては、こういったことは記載しない方がいいだろうと考えます。この部分は削除した方がいいのではなかろうかと思います。

該当部分は、51 ページの 10～11 行の「従って、難産は」以降の 2 行を削除した方がいいのではないかと思います。

それから、ウサギの試験につきまして、最高用量で奇形が出ております。5 例ぐらい口蓋裂が出ているということがあって、本当にこれで催奇性がないのかという関心を持たれるのではないかなと思います。親化合物そのものでは、特に問題がありませんでしたので、ほとんどが M17 に変わると考えても、ここで起こるとは考えにくいのですが、ただ、そうは言っても、このままでそのままにしておくというのも何ですから、例えばこちらの主要代謝物の試験をヒマラヤウサギ、親化合物はチンチラウサギと、ちょっと系統が違うんですね。系統が違うことによって、やはり同じように、先ほどのラットの小眼球症と同じようなことが起こっているのかもしれない。

こちらも本来、背景データの範囲内のものなのかもしれません。そういうこともありますので、もしも申請者に確認するようなことがある場合には、このヒマラヤウサギの胎児の自然発生奇形の発現頻度、口蓋裂を含めてどうなのか。そういうことを考えた上で、ここにおいては催奇性を否定したのかどうかということを確認することが必要ではないかなと思います。

それから、ラットの発達神経毒性試験で奇形ではありませんが、変異と思われるような変化が出ておりまして、一連ですつとながめていくと、これは催奇性があるのではないの

かという疑念をもたれる可能性がありますので、そこら辺りもきちんと実験をした人、あるいは申請者の見解を聞いておく方がいいのではないかなと思います。

鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

幾つか追加しなければいけない考え方があると思っております。

最初の方の難産については同意します。あまり強く言い過ぎない方がいいだろうと思います。

それから、ウサギの奇形のところなんですが、抄録では口蓋裂等について、薬物の影響を否定できないという感じの書き方がしてあるんですけども、それ以外のものは発生率も低いしというので否定しているんですが、これは私が見る限りでは、薬物にて誘発されたものとは発生のパターがまるっきり違うので、1腹で全部影響を受けるとか、そういった形でもないので、あまり重要視しなくてよいと思うんですが、書き方がこうなってしまうと誤解を受ける可能性がありますから、今、座長が言われたように、何らかの形で誘発ではないことを示唆するようなデータなり、考察なりをしてもらう方がよいと思います。

あと、発達神経毒性のところの話は、評価書たたき台の56ページの12、13行目辺りのことでしょうか。不正咬合とか吻合部の異常変異が認められたというところが奇形が出てきているように見えるということですか。

○ 納屋座長

このまま書くとそうなんです。ですから、ここは胎児に所見が見られたのでというふうにするのか、問題とする奇形と思われると考えられるのは、その上の7、8行辺りだと思います。7、8行辺りのところで不正咬合ですとか、吻合部の変異という書き方がしてあって、これを基に無毒性量はこうなるんだという言い方を、その下の12行のところで言っています。

ですから、これは奇形がある、ないということをメインに見る試験ではありませんで、発達神経毒性の有無を見るのがこの試験のポイントですから、そういう書きぶりをここではしておいた方がいいのではないかなと思うんです。

○ 鈴木調査会座長

この試験は、一応 GLP で対応していて、よく読んでみないとわからないんだけど、保育期間中に子どもに強制経口投与しているんですか。その書きぶりがよくわからないんです。

○ 納屋座長

これは親に混餌経口投与をしていて、生まれた子どもに強制経口投与はしていないと思います。

○ 鈴木調査会座長

そういうふうに読むんですね。ここの投与方法からすると、非常に細かくした原体をえさに混ぜて、妊娠 6 日から保育 21 日まで摂食させたというのは、親に摂食させただけですね。

○ 納屋座長

はい。

○ 鈴木調査会座長

そうなんですか。ここで顔面の発達異常みたいなものが出ているのは、そのほかの 2 世代試験とか、そういうところにも出てきていないし、あまり再現性のある変化だとは思えないですね。

○ 納屋座長

はい。

○ 鈴木調査会座長

あとは細かいことですけれども、評価書 54 ページの発生毒性のラットの試験で、19 行目の後ろの方に「これらの母動物では乳汁痕がみられなかったことから」とありますが、これは死んだ子どもを外から観察したときに、胃袋のところにミルクを飲んだ後、外から見て白く見える部分がなかった。これは乳汁痕と言うんですか。

抄録にもそう書いてあるんだけど、我々は多分「ミルクスポット」と言っていますね。その片仮名で書いておいた方が誤解がないような気がします。

そのぐらいです。

○ 納屋座長

そうですね。ありがとうございます。すみません、時間を取らせました。そういうことですので、修正をよろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

わかりました。

○ 納屋座長

では、次に進めてください。

○ 高橋評価専門官

遺伝毒性とその後、代謝物の急性経口、Ames がありますので、最後まで説明いたします。

56 ページ、代謝物を用いた遺伝毒性試験の結果が表 60 に示されてあります。結果としては、すべて陰性の結果でございました。

続きまして、代謝物の M07 のカリウム塩を用いた毒性試験が実施されております。

急性毒性試験の結果、LD₅₀ としまして、雄で 200 mg/kg 以上、雌で 200～2,000 mg/kg 以上ということでございました。

同じく M07 のカリウム塩を用いて、90 日間亜急性毒性試験が実施されております。混餌で実施されておりました、雌につきましては、検体投与の影響は認められておりません。雄につきましては、2,000 ppm 投与群で膀胱の移行上皮過形成の発生頻度増加が認められております。

以上のことから、無毒性量は雄で 500 ppm、雌で 2,000 ppm であると考えられております。

同じく M07 のラットを用いた発生毒性試験が実施されております。結果としましては、58 ページで、750 mg/kg 投与群で体重増加抑制、摂餌量減少等が母動物において認められました。

児動物におきましては、750 mg/kg で低体重四肢の指骨の未骨化の増加が見られております。

無毒性量としましては、母動物、胎児とも 150 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

代謝物 M07 の復帰突然変異試験については、陰性の結果でございました。

その他の代謝物としまして、代謝物 M08、M24、M25、M47 の急性経口毒性試験が実施されておりました、結果が表 63 に示してございます。いずれも LD₅₀ は 2,000 mg/kg 以上という結果になっております。

同じ代謝物を用いて、復帰突然変異試験が実施されておりました、こちらもすべて陰性の結果となっております。

最後に、先ほど川合先生から御指摘がありました内容をボックスの中に掲載させていただいております。

以上でございます。

○ 納屋座長

ここまでの部分に関しまして、コメントをお願いいたします。

○ 太田専門委員

遺伝毒性は、こちらの M17 の場合には、先ほどの染色体異常試験、UDS 試験ともに陰性の結果であります。そのほかの試験も陰性です。

表 60 で訂正し忘れたところがありますので、お願いします。

56 ページの表 60 で、一番下のカラムです。遺伝子突然変異試験のところで、対象のところに「チャイニーズハムスター肺由来培養細胞」とありますけれども、括弧の中は「CH 0」ではなくて「V79」にしておいてください。上と下が逆だったんですが、下だけ直すのを忘れました。

あとの代謝物が陰性であるというのは、これでよろしいかと思います。

以上です。

○ 納屋座長

御指摘の部分はわかりますね。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 納屋座長

では、訂正をよろしく願いいたします。

それから、川合先生からコメントが出ておりますが、申請者の考察をそのまま載せるのは、やはり適切ではございませんので、この部会として判断して、この毒性のプロファイルはこうだよという考察部分を最後の食品健康影響評価のところに盛り込むというのがよろしいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

ありがとうございます。結局どこかでまとめておかないといけないことですから、そういう点でこれをたたき台にしておまとめいただきたいと思います。ありがとうございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

先生が御懸念なのは、特に腎臓のことですか。

○ 川合専門委員

そうですね。

それで、できれば実際の申請者の方に、この腎臓についての発生機序辺りも、再度今の申請者の考察に加え、特にカーボンのネフロン辺りを中心にいろんなものが出ていましたから、その辺りは、再吸収、機序も含めて、もう一回考案、考察をしていただいた方がい

いだろうと思います。それはもらっておいた方がいいだろうと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

都築さん、申請者に対して問い合わせをすることはできますね。

○ 都築課長補佐

はい、できます。

○ 納屋座長

それでは、先ほど生殖発生毒性につきましても、コメントを求めるようなこともありましたので、一般毒性の腎臓の毒性に関しましても。

○ 鈴木調査会座長

私もざっとデータを見てみたんですけども、非常にまとめるに難しいと思います。ターゲットが腎臓であるというのは、ひとつははっきりしているんですけども、機能的に見ると、例えば尿量がすごく増加したりとか、そういう変化を伴っているとか、あるいは一部膀胱の方に変化が出てくるんですか。それとの関係のところとか、変化自体はあるけれども、どうしてということになると全然わからない。尿量の変化のところなどは、腎臓の原発と思われるような、川合先生御指摘の腎臓組織の変化というのも勿論あるんですけども、もしかしたら下垂体性の話なのかということもあって、見てみると、下垂体の後葉にはほとんど変化が無いんですね。ですから、その辺りでなかなか訳わからないなというところがあって、どうしたものかと思っています。その部分が出てこない、ADIの決定には影響を及ぼすのかどうか、それによっては判断を変えなければいけないと思うんですが、閾値が取れているということであって、より明確にこの機序を知りたいので、その分きちんと抄録を充実させろという意味であれば、その形でよいと思うんですが、どういたしましょうか。

○ 川合専門委員

是非ともお聞きしておきたかったのは、やはりこの薬物が実際にどんなふうに排泄されていくのか。その中でどのように生体に対して影響を及ぼすかは、やはりとらえておかないと、我々はこの説明責任がありますから、そういう点で、やはり尿路系、尿排泄中心にして、改めて意見をもらっておいた方がいいだろうと思います。そうでないと、なかなかこのメカニズムの説明がつかないと思います。

○ 鈴木調査会座長

代謝のところだと、腸肝循環があって、割と尿の方に排泄されるのは少ないですね。

○ 細川専門委員

胆汁排泄がメインなので、尿の方にはあまり行かないはずですが、そういう意味でちょっと不思議だなと思います。

○ 都築課長補佐

一部、今回の評価書の 36 ページに山手先生のコメントを書かせていただいたんですけれども、これは結晶様物質が見られていたり、尿細管の狭窄に基づく一連の反応が見られるんじゃないかということで、これは 1 つのヒントになると思います。

あと、申請者に聞いてどういう答えが出てくるかということなんですけれども、恐らく安全性に関する考察として、この評価資料に付けていただいている内容がベースになった答えが来ると思います。あまり目新しいものは出てこないと想像はいたします。

ただ、いずれにせよ、山手先生のコメントなどもヒントに少し書き込み、その際、申請者のコメントも見た上で、という形で少し考えてみたいと思います。

○ 納屋座長

よろしくお願いします。

それでは、60 ページの食品健康影響評価のところを御紹介していただいて、改めてまた考えることにしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら「Ⅲ. 食品健康影響評価」にまいります。

参照に掲げた資料を用いて「プロチオコナゾール」の食品健康影響評価を実施しました。

ラットに経口投与されたプロチオコナゾールは吸収排泄は速やかで、主要排泄経路は胆汁を介した糞中でありました。主要代謝物は M03、M04、M17。主要代謝経路はグルクロン酸抱合による M03 の生成及び脱イオウによる M17 の生成、M17 のフェニル環の酸化的水酸化とそれに続く抱合化と推定されました。

ヤギを用いた体内運命試験では、主要排泄経路は尿中でありました。

小麦、らっかせい、てんさいを用いた植物体内運命試験においては、いずれの植物においても親化合物の残留は少なく、茎葉部の主要代謝物は M17 でありました。玄麦においては、親化合物 M17 とも検出されず、主要成分は M41、M43 でありました。らっかせいの子実については、主要代謝物は M41、M42。主要代謝経路としては、脱イオウによる M17 の生成とその後の代謝ということが推定されております。

小麦、大麦、だいず、豆類等を用いて、プロチオコナゾール及び代謝物 M17 を分析対象とした作物残留試験が実施され、M17 としての合算値の最大値は、散布 7～8 日後に収穫し

た小豆類 0.29 mg/kg 体重/日でありました。

毒性試験の結果は、若干修文が入るかと思います。

一般毒性の結果、催奇形性等の書きぶりも若干修正が必要かと考えております。

以上の結果から、食品中の暴露評価対象化合物をプロチオコナゾール及び代謝物 M17 と設定しました。

無毒性量及び最小毒性量は表 65 に示しております。

表 65 を見るよりも、その次の表 66 に原体、代謝物 M17 及び代謝物 M07 の比較の形で無毒性量を示させていただいております。こちらに示しましたように、無毒性量の比較では、代謝物 M17 の方が原体に比べて概して低い結果となっております。

この結果から、M17 を用いたラットの併合試験の雄ラット 1.1 が最も低い値となっております。

植物体内運命試験では、M17 の方が親化合物より多く存在しているということ、次世代への影響が M17 の方で明らかに強く認められているということを勘案して、本剤の無毒性量の根拠としましては、M17 を用いたラットの併合試験の無毒性量 1.1 を用いて安全係数 100 をかけ、ADI としまして 0.011 を設定いたしました。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでのところで、ADI の提案がなされておりますが、ADI を求めることが不適切という御意見がもしございますようでしたら、お願いできますでしょうか。よろしゅうございますか。

川合先生、腎臓のコメントは ADI 設定とは関係なくてよろしいということでございますね。

○ 川合専門委員

はい結構です。要するに、我々としてはどう責任を持って説明できるかということです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それから、対象化合物が親化合物と M17 ということなのですが、その両者として、この ADI が 0.011 でいいのかどうかということについて、御意見がいろいろあるのではないかと思います。石井先生辺りは何か御意見ございませんでしょうか。

○ 石井専門委員

結局、親化合物と M17 というのは、実際の残留飼料では区別できていないので、含量と

言っても、実際にはかるのは M17 しかはからないので、同じことというか、多分規制するのは M17 で規制するという形になるんだろうと思います。

○ 鈴木調査会座長

その場合、今、評価しているものが、プロチオコナゾールの評価をしているわけでしょう。ですから、すごく形式論的な疑問なんだけれども、プロチオコナゾールの評価なのに、M17 という形にするのは、何となく違和感があって、その辺りは何かうまく書いておかないといけないのか、あるいはプロチオコナゾールの量に M17 の方から分子量換算をして書くのか。でも、それはやはり現実的にはばかみたいな話ですね。M17 ではかるわけだからね。

その辺り、注を加えておけば誤解がないような話になるのであればね。

○ 石井専門委員

実際に似たような例がありましたでしょうかね。変化生成物が問題なのは幾つもあるんですけども、それでも親は親として足してあって、代謝物は代謝物として ADI を設定されている例はありますね。両方とも設定されている。だけど、この場合は実際に区別がつかないんですね。

○ 都築課長補佐

これは本質的な問題というよりは、書き方というか、厚生労働省に通知するときはどうするかという問題だと思いますので、事実関係として、M17 としてこの数字でトータルの管理をするのがいいのではないかということではよろしいですか。

○ 石井専門委員

そういうことになりますね。実際に管理するのは、M17 のこの数字で管理する。

○ 都築課長補佐

わかりました。では、それがわかるような形で、0.011、ただし M17 としてということがわかるように、通知を考えたいと思います。

○ 納屋座長

よろしくお願いいたします。

専門委員の先生方、それでよろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、本日の審議を踏まえて、ADI につきましては、今の提案のとおりにならせてい

ただきたいと思います。ありがとうございました。

今後の進め方について、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

今、御意見をいただきましたように、申請者のコメントを待ちまして、食品健康影響評価のところの書きぶりは修正した上で進めさせていただきたいと思います。その上で、修正が終わった後に、農薬専門調査会幹事会に報告する予定でございます。

以上でございます。

○ 納屋座長

それでは、そのようにお願いいたします。どうもありがとうございました。

座長の不手際で時間を超過してしまいました。5分少々休憩をとって、次の剤の審議に入りたいと思います。あの時計で55分から、次の審議を始めたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

(休 憩)

○ 納屋座長

それでは、次の審議に入ります。農薬ミクロブタニルの食品健康影響評価について始めます。

まず、経緯を含め、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○ 都築課長補佐

それでは、資料3に基づきまして御説明をさせていただきます。3ページを開いていただけますでしょうか。審議の経緯がこちらに書いてありまして、ミクロブタニルは殺菌剤でございます。イチジク、ネギ等に登録があります。いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴って、2008年3月25日に厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。

6ページ、先ほどのプロチオコナゾールと同様、トリアゾール系の殺菌剤でございます。我が国では1990年に初めて農薬登録が取得されました。

それでは、動物代謝について続けて御説明をさせていただきます。まず、ラットを用いた動物体内運命試験です。血中濃度の推移が7ページの表の1にございます。吸収は、血漿中、全血中とも投与1時間以内に C_{max} に達したということで比較的早いということが言えるかと思います。減衰は二相性を示します。

細川先生から、ここにコメントをいただいているんですけども、単回投与で全血と血

漿中で $T_{1/2\alpha}$ 相が異なる、その理由はというコメントをいただいております。

8 ページにまいりまして、排泄が 1 と 2 がございます。まず、排泄の 1 の方なんですけれども、低用量、高用量、単回投与それから静脈投与、反復経口投与とさまざまやっております、いずれも 96 時間でほぼ全量が排泄されていくということ。それから排泄のされ方なんですけれども、糞中と尿中がほぼ同じように等量であったということが言えます。

排泄の 2 なんですけれども、こちらはトリアゾール標識を行ったものなんですけれども、24 時間で結構な量が排泄されていくということ。それから、尿と糞では糞中排泄がやや多いという傾向がございました。

それから、体内分布でございます。単回投与と反復投与で若干分布が異なるんですけれども、いずれも肝臓、腎臓等に分布をしております。いずれも蓄積性はないという結果でございました。

9 ページ、体内分布の 2 というのがございます。こちらは体内からの消失半減期を計算してあるんですけれども、細川先生から消失半減期を求めるのは意味がないのではないかというコメントいただきました。

⑥と⑦で代謝物同定・定量が行われているような、⑥はそもそも試験計画に代謝物の同定が入っていなかったのかなという感じでございますが、かなりの量、例えば雌の糞中で 1 つの成分が 52.5～79.8% 存在したと書いてあって、これは M7 と推定されたと。推定の域を出ていなくて同定を一切していないんです。

一方、⑦の試験は、1984 年に行われた試験なんですけれども、こちらで尿中、糞中の代謝物を同定しております。M7 の存在量、雄では尿中で 1 割から 2 割ぐらい、そういった感じでございました。

細川先生から、M6 と M7 で整合性が取れるのだったら、6 の方をここから削除した方がいいんじゃないかというコメントでございました。

続いてマウスの動物体内運命試験の結果が 10 ページの後半以降に書いてあります。

まず、血中濃度推移の結果が 11 ページの表 3 にございまして、ラットと同様、吸収も排泄も早いということが言えるかと思います。

ここで細川先生から、高用量投与群の雄で二相性を示していない理由についてコメントを求めたらという御意見をいただいております。

②、排泄です。糞と尿がほぼ同等でした。それから肝臓への分布、こちらに書いてあるような数字でございまして、投与量が多くなるほど、分布割合が減少したということでございます。

それから、代謝物の同定・定量が行われておりまして、広範に代謝されましたというように書いてあります。

12 ページの一番上のところ、先ほど来、細川先生が御指摘されていることでございますが、CYP を強く阻害するという事についてコメントをいただいております。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございました。動物代謝のところに関しまして、永田先生、細川先生、コメントをお願いいたします。

○ 細川専門委員

細かいコメントをばかりで申しわけないんですが、7 ページの表の血漿と全血は、計算が違っているのかどうか。こういう計算があるのかどうか。自分で検算していないので、ちょっとわからないんですが、 α 相の $T_{1/2}$ の血漿の方のデータが少しおかしいデータのよう気がするんですが、見た感じだと血漿と全血はあまり変わらないので、実際に当てはめていないので何とも言えないんですが、計算上こういうふうに出てきたのかなと。 α 相の計算と β 相の計算をするとき、どういうふうにするかによって若干違ってきますので、その差かなと思って、もしあれでしたら申請者にもう一度計算し直させるということも可能かと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 細川専門委員

それから、9 ページの 6 時間後と 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日というデータから、 $T_{1/2}$ 消失半減期を求めているんですが、計算上は求められますが、あまりにも無理があるので、これは削除した方がいいと思います。

あと代謝物同定の⑥の方は、⑥は 86 年で、⑦が 84 年で、2 年早いほうがちゃんとしたデータ、2 年遅い方がいいかげんなデータというわけがわからないあれなっていますが、そういう意味で⑥は消してもいいんじゃないかと考えています。

最後のコメントはさっきと同じで、削除していただいて構いません。

○ 永田専門委員

基本的に、内容がデータの的に非常に乏しいというのが第一印象です。1 つの根拠は、1 グループ 14 とか、8 匹使ったと書いてあるんですが、ところがそれを使って経時ごとに殺していきまして、そのときに 2 匹ずつしか殺していないですね。正確にいうと、1 グループ

プ 2 匹なんですね。ですから、オリジナルのデータなんかでも、動物 1 匹だけのデータは結構散在しております。そのデータをそのまま傾向としては取られるんですけども。サイエンティフィックといいますか、科学的に本当に評価できるかというのは、少し疑問が残るなというのが感想でございます。

もう一つ、こういう表現でいいのか、例えばオリジナルの抄録の方をちょっと見ていただきたいんですが、307 ページのところに吸収率の表現の方法は、私はこれでいいのかなと思ったんですが、後でも別の方法が出てくるんですけども、静脈注射としたときと経口投与したときの結果の、要するに尿中の比を取ると。

実は、肝臓だけの代謝だったら、これも変わるかもしれませんが、吸収を考えると、実は腸管の代謝がこれに加わる可能性があります。そうするとこの評価は正確ではないんじゃないか。やはり全量に対して、例えば、すべての組織を集めて放射能を図ってそれに対するという形でやらないと正確な吸収率は、本当は言えないんじゃないかと感じました。

大きな点はそれだけなんですけれども、いずれにせよ、非常にデータの的には乏しい内容であったというのが印象です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。確認したいんですが、永田先生がおっしゃった、例数が 1 例ぐらいしかないような試験というのは、信頼性が低いので、参考資料にすべきではないかという御意見ですね。その該当する試験は、恐れ入りますが、御指摘いただきますでしょうか。

○ 永田専門委員

例えば 317 ページ、A と書いてあるのが 1 匹なんです。それから 315 ページのところに 2 つ表がございますけれども、星印がついているところはいずれも 1 匹だけのデータであるということになっています。314 ページの下の表も 1 匹のデータになっています。

○ 納屋座長

それが評価書のどの試験に該当しますでしょうか。

○ 都築課長補佐

マウスの代謝動態試験ですかね。ですので、マウス、ラットとございますけれども、マウスの方を参考データとして記載するという事でよろしいでしょうか。

○ 永田専門委員

評価できるというのであれば構いません。

○ 納屋座長

マウスのデータを参考資料として、とりあえずこの評価を進めていっても可能かということですね。最初に御指摘いただいたように、データが乏しいという御指摘をいただいて更にそこから不十分なデータは外していって、なおかつこの剤の動物代謝の評価が可能かどうかというところを御判断になります。

○ 永田専門委員

傾向としての評価はできると思いますけれども、いわゆる先ほどから言っています科学的な評価にはやはり無理があるということ。いわゆるプレリミナリーのような実験結果のように取られると思うんです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 細川専門委員

極端に言えば、このデータを削除するのか、参考資料として載せるかどっちかだと思います。

○ 永田専門委員

参考資料ということになります。

○ 納屋座長

参考資料として残しておいてもいいということですね。

○ 永田専門委員

はい。

○ 納屋座長

それから、細川先生から御指摘いただいた9ページの⑥の試験は、これはなくても評価ができるから削除してもいいという御意見ですね。10ページの⑦があるので、⑥と⑦が2つあっても、⑥から得られる情報はほとんどないので、これは削除した方がいいという御意見ということですね。そういうことで進めていただきますでしょうか。お願いいたします。

○ 都築課長補佐

わかりました。では、続けて植物代謝の方にまいります。

12ページ、植物体内運命試験が、小麦、リンゴ、ブドウで行われております。まず、小麦の試験でございます。

こちらは表4を御覧いただきますと、処理の条件が書いてあるんですが、成長段階5、6、

7とか書いてあってよくわからないんですが、聞きまして、それを欄外の11行目から14行目に書かせていただきました。この小麦の試験のところで石井先生からコメントをいただいております。後ほど解説をいただきたいと思います。

表の5を御覧いただきますと、小麦試料中の放射能分布及び代謝物がこのようになっております。

(2)のところが、溶液に浸漬をして代謝を見たものでございます。結果が表7にございます。溶液栽培でも代謝物4、7、9というようなものができるということです。

それから、リンゴの試験が行われております。全果実と果汁と絞りかすに分けて、分析をしております。御覧いただきますと、ほとんど親化合物が多いんですけれども、果汁のところでは一部親化合物よりも代謝物4、9といったものが多く存在しています。

ブドウでございます。どうも全果実と果汁、絞りかすの分析を行っております。親化合物が多かったということでございます。一部、代謝物3、4、9といったようなものがございます。

ブドウの2つ目の試験でございますが、これは水耕栽培をして実験が行われております。結果が表10に書いてあります。代謝物4、9といったものがある程度できております。

植物体内運命試験の最後のところに臼井先生からコメントをいただいております、全体のまとめを書いたらどうかということで文例を挙げていただいております。

続いて環境中運命のところも説明させていただきます。まず、好氣的及び嫌氣的土壌中運命でございます。御覧いただきますと、好氣的土壌中運命試験の推定半減期は、標識位置によって若干違いがあるんですけれども60日～70日の推定半減期でございます。

それから、嫌氣的条件下では分解が認められませんでした。

当初、先生方にお送りした段階では、1つの方のマイクロブタニル標識体の試験結果がなかったんですが、後に提出されましたので、それを踏まえて書いております。

石井先生から極性代謝物の一部が同定されているので追記しておいたということで御指摘をいただきましたので、それは反映してあります。

17ページ、土壌吸着試験が2つ行われておりまして、1つは、国内土壌を用いたものでございます。有機炭素含有率によって補正した吸着係数は205～962でした。海外土壌についても同様の傾向でございました。

(4)土壌溶脱試験が行われておりまして、カラムに土壌を充填して、上部にマイクロブタニルを添加して、上から水を流したというものなんです、試験終了後、残留放射能の85%がカラムの上部に存在したということでした。土壌中の放射能の9割ぐらいが親化合物で

した。

続いて水中運命試験でございます。まず、加水分解試験なんですけど、pH5、7、9で50℃条件下で加水分解試験が行われたんですが、ほとんど分解を受けませんでした。

水中光分解試験が行われておりまして、この結果、自然太陽光下で換算した推定半減期は0.7日でございます。

石井先生から水溶出分とあるのは、カートリッジに通した場合に溶出した部分のことかと書いてあるんですが、まだ確認できておりません。すみません。

土壌残留試験が行われております。結果が表11にございまして、圃場試験では23日と65日という結果でした。

19ページ、作物残留試験が行われております。ミクロブタニルと代謝物3、4、8、9の合計です。ミクロブタニルと代謝物の合計値を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されました。結果は別紙3にあるとおりでございまして、最高値は散布14日後に収穫した荒茶の9.57及び1.95でした。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございました。ここまでの部分に関しまして、石井先生、臼井先生よろしくお願いいたします。

○ 石井専門委員

まず、12ページのところに、四角の中で説明を書かせてもらったんですけども、今、少し反省しておりまして、前のプロチオコナゾールと比較して見ていると、1,2,4トリアゾールというのはいずれも検出されていないんですね。これもそうですし、プロチオコナゾールもフリーのものはない。

こちらの場合はフリーのものはないんですけども、切れた方の相手方のフェニル環の方もないと、そういうことはそこは切れないんじゃないかということから、多分土から入ったんじゃないかと言っているんですけども、プロチオコナゾールの方はわずかながら、トリアゾールが切れた残がい検出されているんです。ところが切れたところは合わせて1本にはならないので1本以上になるので、違うところで切れているんです。ちゃんと見つからないんです。見つからないということなので、これも実は技術的な問題で、実際はあったんですけども見つからなかったんじゃないかという反省をしているんです。

確かに土の中でトリアゾールができることは確かなんで、それが、もし、土の中でできれば入るだろうということがわかるんですけども、植物体の中でトリアゾールからトリ

アゾールアラニンの方に動くスピードがすごく早いために見つからなかったのではないかなど。それはいずれも証拠のない話なので、推定ばかりなので、四角の中に書いたことは取り消しておこうかなど。要するにわからないんです。確かにここに書かれていることから見ると、そうらしいと見えるだけで、事務局が書かれているみたいに M12、M13 というのは、多分そうだと思いますが、こういうものができましたと言っただけで、それでとどめておいた方がいいのではないかと、今、反省しております。

後ろの方の炭酸ガスで、土からも入っている可能性はあるということで、確かに可能性としてはあるということは間違っていないと思うんですけども、トリアゾールアラニンの件については、これは 20 年前の試験なんです。プロチオコナゾールはほんの数年前の試験で、そういう時代の違いが出るのではないかという気がしております。

それから、臼井先生からも指摘をいただいておりますけれども、植物代謝の図をまとめて書いておいていただければいいんですけども、これは載っていないんですね。抄録にそれを追記してもらった方がいいと思います。

私が言った光分解のところの同定のところ、これは抄録が悪くて、何でこんなところに二硫化炭素が出てくるのかしりませんけれども、二酸化炭素の間違いなんですけれども、それはすぐわかる話なんですけれども、水で溶出と書いてあるんですが、水で溶出をしたんではなくて、最初の水溶液をカートリッジに通してトラップされなかったものが、水溶出成分と言っているのではないかと、これは分析のことが何も書いていないから何もわからないです。それは ADI に関係ないことだから、一応そういう指摘だけはしておきました。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。臼井先生お願いいたします。

○ 臼井専門委員

確かに、今、石井先生がおっしゃいましたように、分析法に具体性が少し欠ける、20 年前ということだと、無理からぬところかと思います。

ということで、私が、まとめがあった方がよろしいんじゃないかと思って例を挙げましたけれども、今、石井先生のお話から言うと、土壌中でトリアゾールができるというところに、確かにそうであるという証明がないものですから、もしかしたらその部分は、削っていただいて、M の 12 と 13 ですか、検出されているということがあるものですから、それがどういうふうにしてできてきたかということ、かなり量的にも多いような気がしたので、あった方がいいかなと思いましたが、もしかしたら書かない方がいいのかな

とも思ってきました。

以上です。

○ 納屋座長

都築さん、今のところはいかがでしょう。

○ 都築課長補佐

基本は、16 ページの臼井先生に書いていただいたものを参考にまとめを書かせていただいて、ただ、M12 と M13 については、土壌中での分解物の吸収に由来するということろは書かずに、小麦でこれが出たという。

○ 石井専門委員

それははっきりしないですね。

○ 都築課長補佐

わかりました。小麦で M12 と M13 があったということでとどめたいと思います。

○ 納屋座長

そのほかの部分に関しては、何かございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

どうもありがとうございます。それは、次の一般薬理試験以降をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

19 ページ、一般薬理試験でございます。御覧いただくとおり、さまざまな作用が出ております。一般状態では歩行異常ですとか、あるいは反射の消失とか、急性毒性の方を御覧いただきますと、表の 13 にございますとおり、数字が十分大きくて普通物相当ということが言えると思います。高用量の投与では死亡例が出ております。

21 ページの表 14 を御覧いただきますと、代謝物についてと毒性がございまして、代謝物 3 と 4 につきましては、親よりも若干強めの毒性が出ているようでございます。

22 ページの 9、刺激性等でございますが、皮膚に対しては、刺激性は示さなかったんですが、眼に対して強い刺激性を示しました。皮膚感作性については、Buehler 法では疑陽性だったんですけれども、Maximization 法では軽微な皮膚感作性が認められました。この部分について、山手先生から抄録の記載でよいと思いますというふうなコメントをいただいております。

続けて亜急性毒性試験についても御説明させていただきます。

ラット、マウス、イヌで行われております。

まず(1)ラットの試験でございますが、最高用量 3,000 ppm までの混餌投与で行われておりまして、最高用量では体重増加抑制ですとか、肝臓、腎臓、副腎への影響が見られてお

ります。

(2)、ラットを用いました亜急性毒性試験、1984 年、アメリカの GLP に対応した試験でございます。

こちら肝臓の影響が各用量で出ておりまして、ここのところで肝臓の酵素の活性の上昇のところをどう見るかというところで、若干先生方にコメントをいただいております。

まず、山手先生が、肝臓の障害を伴わないところで酵素誘導だけが見られている部分については適用反応として毒性学的に意義のあるものとは考えられなかったということで、修文を 23 ページにいただいております。

コメントが 24 ページにございまして、MF0 を上昇の毒性意義については委員会で議論願いますというふうに、おっしゃっています。

それから、本日御欠席の津田先生からは、MF0 は外来の化学物質に対する反応の 1 つなので、毒性に対する反応だと全く無視できないのではないか。1,000 ppm、300 ppm のところも毒性所見なしとはあっさり言うことはできないのではないかということでございます。

それから、臓器重量の胸腺が、300 ppm 投与群で対照群に対して 78 というのはかなり低いと考える。組織学的所見がないのはなぜでしょうか。観察を行っていないのはなぜかということかと思います。

この試験については、JMPR とカナダも評価を行っておりまして、JMPR とカナダは 300 ppm と 1,000 ppm のところ、肝臓の MF0 活性上昇を毒性として採用しておりまして、NOAEL を雄で 100 ppm としております。雌で 300 ppm としております。

マウスの試験が行われております。最高用量 10,000 ppm まで、90 日間混餌投与で行っております。

結果が表 16 にまとめられておりまして、こちらは MF0 の活性の上昇が認められたところから肝細胞の壊死等への肝臓への影響が見られておりまして、この部分について 26 ページ、山手先生はこの試験では MF0 の活性上昇は肝の変化を伴っているので、毒性変化ととらえたいとおっしゃっております。

津田先生は MF0 活性の測定の n 数が低いのではないかというコメントをおっしゃっています。

続いてイヌの試験でございます。ビーグル犬を用いて最高用量 1,600 ppm まで混餌投与で行っております。ここでは ALP の増加ですとか、肝臓への影響が出ております。NOAEL は雄で 10 ppm、雌で 200 ppm としております。この点についてカナダは NOEL と NOAEL の書き分けをしておりまして、肝細胞肥大が出るところを、毒性ではないけれども投与の影響

響だというふうな判断をしております。

山手先生は、肝臓の肥大は毒性とすべき。カナダの評価は適切でないとコメントされております。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございました。ここまでの部分に関しての御討議をお願いしたいと思います。特に肝臓の酵素誘導作用を毒性と見るのか、見ないのかということに関しまして、実は昨日の幹事会でも話題になりまして、4つの部会でばらばらの判断をすることがないように統一した見解を出す方がいいんじゃないかということも検討されておりますので、その辺りのところ、鈴木先生から御紹介いただければと思います。

○ 鈴木調査会座長

突然だったので、一応肝細胞の肥大、肝臓の重量の増加、肝臓の比重量の増加、それから、今回言われているような薬物代謝酵素の誘導といったようなもの、これをどう見るかということなんですけれども、とりあえず今までやってきた話は、先ほども少しお話ししましたけれども、肝臓の病理組織学的な変化の中に、何らかの悪影響を示唆するような所見が含まれている。あるいは血液生化学的な問題のところにも同じような影響がある。

それと併せて悪影響か、そうではないかというのをとりあえず判断しようというようなところに、今は落ち着いているんですが、従来、薬物代謝酵素誘導の話だけを肝細胞の肥大とか肝臓の重量の変化というのと直接結び付けた話というのは割と少なくて、今回は割と直接的にいろいろと見ましようという話になっているので、弱ったなという部分もあるんですけれども、いずれにしても、反応が適応反応だとかというふうな形のところは言い切れないので、今までやってきた範囲のことを踏襲すると、基本的には重量の変化の中で、絶対重量と相対重量の両方が動いた場合は、悪影響ととりあえず見ましよう。そのほかに付随して病理の所見とか、血液の所見があれば、それは悪影響の範囲の判断に使いましようということにしております。

薬物代謝酵素の関連のところというのも、1つの影響を表わす指標として考えて、今の形態あるいは生化学の問題と併せて判断するということで、とりあえずは考えておかなければいけないだろう。

本日は、トリアゾール系の話のことで、薬物代謝酵素の抑制という話も出てきておりますから、まだ確定的な話にはなかなかできなくて、今後も恐らく議論百出というようなことになると思います。

昨日のところでは、なるべく早い時期に、病理の先生方あるいは代謝の先生方に集まっていたいてコンセンサスを得るような話をなるべく早く持ちたいというような話にしております。それまでの間はとりあえず今までの考え方に従って、見ていこうではないかというのが、昨日の幹事会の話だったように思います。

よろしいですか。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。23 ページ、24 ページのところの肝臓も所見を毒性ととらえるかととれないかということに関しましても、山手先生と津田先生で御意見、御判断が微妙に異なっておりますので、今、鈴木先生から御紹介いただいたことを踏まえながら、いろいろとここで議論を進めていただかなければ、ならないのかと思いますが、川合先生、とりあえず、ラットの 90 日間の試験の所見に関して、どのように判断すればいいかという御意見をいただきませんか。

○ 川合専門委員 今のお話を聞きますと、答えが出しにくいんですけども、私のコメントとしては、30 ページの方にまとめて書いてあるんですけども、非常に 1 つの試験だけでどう判断するかというのは大変難しいことでございますから、全体のコンパウンドのいろんな毒性試験を縦横に見た上で、やはり判断せざるを得ないというのが私の答えでございます、この試験だけでどう考えるかと言われても、なかなかそこは答えがないだろう。

ただ、肝臓が腫れたりなんかする原因としては、この活性値が上がっているということは事実ですから、それはそれできちんと受け止めるというのが、このページに関するコメントでございます。

○ 納屋座長

ありがとうございました。これはこの後のほかの長期の試験のところにも関連しますので、全体を通じてお話をすることになりますでしょうか。

○ 細川専門委員

この問題とは、少し違うんですが、文言の問題で、MF0 活性というのは、現在、死語になっておりますので、例えば、これは多分アミノピリンのデメチレース、ベンチペタミンのエヌデメチレースだと思うので、酵素活性の名前で統一した方が、今だったらまだわかる人がいるけれども、10 年後になると、MF0 活性とはなんだろうと。今の若い人は全然知りませんから、私どもが最後ぐらいになりますので、文言を統一しておいた方がいいと思います。

○ 川合専門委員

賛成です。私も、これを呼び出して調べてみたらおかしいと思いましたから、今の大変いい御助言だと思います。是非ともと思います。

○ 鈴木調査会座長

多分同じことを言おうと思っていたんですけれども、AP と書いてあるのは、アミノピリンデメチレースで、BP の方は AHH ですかね。

○ 細川専門委員

ベンツフェタミンですね。ベンツフェタミンからアンフェタミンになる代謝反応がありますが、そのところも昔よく使われた。

○ 鈴木調査会座長

そうですか、私はベンゾピレンでやっていたものだから BP かと思ったんですが、違うね。確かに使いにくいですものね。

○ 細川専門委員

どちらかわからないですけれども、私たち BP というと、ベンツフェタミンのことしか、どちらかわからないです。これは質問してみないと。

○ 鈴木調査会座長

AP の方は、後ろにアミノピリンだというのが書いてあるんですけれども、ちょっとはつきりしなかったのです。

○ 都築課長補佐

いずれにしろ、農薬抄録まで全部直していただいた方がよろしいかと思いますので、申請者に、今日的な名前に直してくださいという言い方をしてみたいと思います。

○ 納屋座長

そうしますと、90 日の試験の無毒性量の判断をどうするかというのは、たなざらしになったまま次に進むことになりますが。

○ 都築課長補佐

先ほどのプロチオコナゾールでは、酵素誘導が見られたとしても、肝臓の肥大等が見られない場合には、その時点では毒性との間では言えないんじゃないかというお話があったかと思うので、同じ判断ができるのであれば整合性を取って進めたいと思うんですが。

○ 納屋座長

先ほどの剤と見解が異なるというのは非常に不都合だと思いますので、統一した判断基準が必要だと思います。

○ 川合専門委員

活性値が上がるだけではなくて、少し生物反応が、ほかの指標で見た場合、一応毒性としてこの場合は見ておこうということですね。

○ 鈴木調査会座長

具体的には農薬抄録の114ページに、薬物代謝酵素M4の活性の表があるんですけども、それによると300 ppmのところから影響があるということになるんですけども、それはそのほかの形態学的な変化とか、そういったものを伴わないので、今回はそれを取らなくてよろしいという話になると思います。

○ 納屋座長

では、よろしくお願いいたします。

その他の試験のところでコメントはございませんでしょうか。

○ 都築課長補佐

少しお伺いしたいのは、酵素誘導とはまた別に、カナダがイヌの試験のところで、表17でいうと、200 ppmのところでは雄で肝細胞肥大が出ていて、小葉中心性、小葉中間帯の肝細胞肥大、これは重篤度、肝細胞肥大が認められたので、NOELは雄で10 ppmとしていて、それとは別に800 ppm以上のところから毒性というふうに評価をしていて、200 ppmのところを毒性と取っていないですね。そこのところの御判断をどうすべきか御意見いただきたいのですが。

○ 納屋座長

200 ppmの肝細胞肥大を毒性とするのか、しないのかという判断になろうかと思いますが、川合先生に振るしかないですが。

○ 川合専門委員

本日の議論の中でも、結局、そこのところが一番の問題なんですけど、一応活性が上がるというだけで毒性としていいかということ、これもよけいに理解が難しくなるだろうと思います。ですから、一応活性が上がるけれども、その次のステップとして、やはり肝細胞が腫れるとか、あるいはその他のいろんな変化が出てくるという場合には毒性にすると、このぐらいの整理でいかないう限り、全体からもなかなかわからないだろうと思います。最初のそうした毒性の引き金になるのは、活性値が上がるということは、薬物の特性としてやむを得ないだろうと思います。

○ 納屋座長

山手先生も同じコメントを寄せられていらっしゃるので、事務局の案どおりということになろうかと思いますが、ほかに御意見ございませんでしょうか。よろしゅうございます

か。

では、それで進めてください。

○ 川合専門委員

全試験で活性値を測っていればいいんですけれども、測っている試験もあれば測っていない試験もあるから、その辺で統一してやるのは物理的にも難しいだろうと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

○ 都築課長補佐

亜急性のところはもうこれで確認できたかと思いますので、よろしければ、慢性毒性試験の方に進みたいと思います。

○ 納屋座長

今の判断基準で慢性の判断ができるのではないかと思います。よろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは 27 ページ、まず、イヌの 1 年間慢性毒性試験でございます。結果は表 18 にございまして、高用量では雄の方で血液系への影響も出ているんですけれども、雌雄共通して見られている所見としては、やはり肝臓の影響が出ております。こちらカナダの方では肝細胞肥大のところを NOEL と NOAEL という言葉を使い分けておりまして、山手先生から肝細胞肥大は、毒性の判断基準とすべきというふうにコメントをいただいております。先ほどと整合を取るのであれば、カナダのスタンスではなくて、JMPR 等が支持するスタンスで行くことになるかと思います。

28 ページ、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験が行われております。こちら高用量側では 800 ppm のところで体重増加抑制、それから雄では 200 ppm 以上のところで精巣への影響が出ております。この点について山手先生から精巣の発生のところのメカニズム、発生機序について毒性所見としてとらえるのか否かのみならず、委員会として議論しておく必要があると思うという御意見が出ております。

29 ページ、こちらカナダの方は、肝の重量増加は毒性の判断基準と、カナダの方はしていないようなんですけれども、こちらはやはり毒性と取るべきという御意見でございます。

(3)、ラットの 2 年間発がん試験でございます。先ほど最高用量 800 ppm だったんですが、この試験は 2,500 ppm で行っておりまして、肝臓への影響のほか、精巣の絶対重量、それから精子無形成等が観察されております。発がん性は認められませんでした。

マウスを用いた2年間の発がん試験が最高用量500 ppmまでの試験が行われております。こちらは500 ppmで肝臓の酵素活性の上昇が見られております。発がん性は認められませんでした。

こちらで100 ppm投与群で酵素活性の誘導について、山手先生からコメントをいただいております。30ページの四角囲みの中に書いてあるんですが、こちらは肝臓の組織変化ですとか、絶対重量、比重量の変化を伴っていないので、カナダと同様に、毒性所見として取らない方がいいと思うというコメントでございます。

(5)、マウスの18か月間発がん性試験でございます。先ほどの試験が500 ppmがトップドーズだったんですが、2,000 ppmで試験が行われております。この結果、肝臓にさまざまな所見が出ております。ただし発がん性は認められませんでした。

川合先生から全体を通じて、やはりキーポイントは肝臓の酵素活性と生体反応であると思うということで、全体を整理して書いていただいております。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。肝臓の所見につきましては、先ほどの亜急性毒性試験の判断基準が、そのままこちらに適用されますので、きちんと整理ができると思います。

ラットの精巣毒性に関しまして、メカニズムも含めて何か考察が必要だというようなコメントが山手先生から出ているようではございますが。

○ 川合専門委員

全く私も同感でございます。無毒性量の判定の1つのファクターとしてここだけ出ていますね。ですからこの試験の精巣の変化をどう受け止めるのかというのは、やはり毒性評価の視点からいっても大事だと思います。とりあえず1回バックして申請者の方に見解を質しておくというのも、私は必要かと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

鈴木先生どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

大変にややこしくて、多分、石井先生がトリアゾール系の物質のところで、総説か何か書かれていたかと思うんですけども、その中に精巣の変化があるトリアゾールのお話を伺ったことがあるような気がするんですけども思い出せません。それがわからないようであればデータに基づいて考えるしかない。農薬抄録の169ページのところに、2年の慢

毒のラットの話で、精巣の萎縮の話とかといったものが表に載っております。それを見ると対照群でもかなり出ていて、一応 800 のところで有意差があるという話になります。

引き続いて、より高用量でやった実験についての話だと 188 ページ、189 ページのところにデータがありまして、52 週と 24 か月の話のところで、52 週では投与群の方では正常なものは 2 例しかいない。

ところが、24 か月の話になってきますと、異常なしの話のところは、対照群がゼロに対して投与群が 7 例という話になったやはり自然発生的な話のところが、ある程度関与しているのかと思われることと、後ほど話が出てくるとと思いますが、生殖毒性の話のところニ世代のところで、精巣に確かに小さくなるような傾向があるものの、繁殖性という点では、そんなに大きな影響がない。子どもがちゃんと取れているというところで、これをどうとらえるかというところは問題だと思います。

一応、現時点でこのデータだけで見ると、800 以上のところで、形態的に有意差がついて異常があるということですから、これは無視はできないと思うんですけども。

○ 川合専門委員

一応申請者の方に、これを使った動物の背景データ辺りも十分に比較した上で意見をいただけないでしょうかと一回振ってみたらどうかと思うんですけども、長期飼育した場合にいろんなものが出てたまたまこんな出方をしているかもしれません。その意味では背景調査が必要だと思います。

このコンパウンドで、精巣だけの試験だけでぽんと出てくるというのは、ほかの試験ではほとんどないですからね。

○ 鈴木調査会座長

これだけでは確かに精巣に異常が出てくることは出てくるんです。ラットだけですけどもね。その意味でメカニズムが知りたい。これが本当にこの剤によるものであるのであれば、こういう気持ち非常に素直な気持ちだろうと思っているので、それで最初に石井先生が昔言われていたことを思い出して、トリアゾールに特有にこういう変化があるのであれば、文献検索なんかをすれば話がわかるかもしれないと思って話をしたんですけども。

○ 川合専門委員

ではどうしましょうか、一つは背景データで比較してみて、どれくらいの幅があるのか。そう中で試験データがどの位置づけになるかということ調べる。

もう一つは面倒でもキーワード検索的で構わないから、今の話で、レビューを、文献検索をちょっとかけていただいて、足固めをしたらどうかと思いますけれども。

○ 都築課長補佐

背景データとの比較ということですが、800 ppm までの 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験で、精巣の萎縮等が見られている。投与量を増やして、2,500 ppm にすると、更に精子の無形成という形で症状が悪化していますので、背景と比較して偶発かどうかというのを見ても、私はあまり、多分これは薬物に誘発されているんだと思います。後ろの方の 2 世代繁殖試験でも、SD ラットを使った試験で高用量側の投与でやはり精巣の萎縮が出ておりますので、SD ラットに特異的ですが、恐らくこの剤は精巣に影響が出るということは確実だろうと。再現性がかなりありますので、しかも用量が増すと、症状が悪化しているということで、多分背景データと比較しても明らかに高いという結果しか出ないと思います。

あと、幸いなことに 50 ppm では影響が出ておりませんので閾値が取れているということも言えるかと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。山手先生からメカニズムを考察しろというリクエストがあるんですが、新たな何か実験をやっているメカニズムを検討するということは事実上不可能に近いのではないかと思います。おっしゃったように、既知の類似化合物で、どうなのかという情報調査くらいであれば可能かと思うんですが、そういったことを申請者に聞いてみるということではないかと思っています。

今、御説明いただいたように、200 ppm という投与量以上では 2 世代繁殖試験においても、そういった変化が出るでしょう。ただし、繁殖性には影響がないんだという事実もつかまれているということもありますので、精巣毒性がラットに出るということを記載して評価を進めていくということではないかと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

この部分では、肝臓と精巣で、一応フォーカスされているのではないかと思います、なければ先に進みたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、生殖発生毒性試験、31 ページのところから御説明をさせていただきます。

まず、ラットの 2 世代繁殖試験が行われております。結果の表が表 20 にございます。こちらを御覧いただきますと、高用量側で親動物については肝臓への影響、それから精巣へ

の精巣萎縮、弛緩性精巣等が一部見られております。

母動物については、妊娠率、出産率の減少等が観察されております。

児童物については、死産児数の増加等が観察されております。それから明確な用量相関性というのはないんですけれども、児動物の体重増加抑制が 1,000 ppm 群で認められたとして、カナダの評価書ではこれを所見として取っております。この点については納屋先生からコメントをいただいております。後ほど解説いただきたいと思います。

それから、発生毒性試験がラットとウサギで行われております。33 ページ、ラットの試験でございますが、農薬抄録と JMPR カナダで若干所見の取り方が違っていたんですけれども、これは胎児の死亡率の上昇のところを、母動物の毒性ととらえるか、胎児の毒性ととらえるかというところで、ここは納屋先生に修文をいただいた結果、考え方が JMPR カナダと同じになったということが言えるかと思います。すなわち納屋先生の修文によって、胎児の死亡率の上昇は、胎児の毒性と取るということでございます。

34 ページ、(3)ウサギについても同様のことがございまして、生存胎児、胎児生存率の減少といったものについて、当初農薬抄録の書きぶりでは母動物な影響と見ていたんですが、胎児の影響というふうにした結果、JMPR と判断基準がそろったということになるかと思えます。

生殖発生毒性については、以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。2 世代繁殖試験について補足説明いたします。抄録の 201 ページの表の中に、哺育期間中の子どもの体重が書いてありまして、それを見ると、統計的な有意差がないのですが、ずっと低値を示しているということで、毒性と取ってもいいし、取らなくてもいい。積極的に取らないで置くという理由もないので、ここはカナダの人たちが評価したように、毒性というふうに判断しても差し支えはないかということから、無毒性量をもう一段下げた方がいいという提案をいたしております。

ラットとウサギの催奇性試験につきましては、子どもが死んでいるというところを、親の影響とするのか、子どもの影響とするのかというところなのですが、通常は子どもに対する影響とするのが一般的であります。抄録の方でこれを親の影響というふうにしていること自体の方は不自然です。ですからそこは訂正した方がいいということを申し上げます。

以上です。

それから、精巣ですね。2 世代繁殖試験の中では、1,000 ppm という用量で精巣に対す

る影響が出ておりますが、交尾ですとか受胎には特に問題はない。出産率が下がったというのは、これは母体側の影響であって、精巢毒性に起因するものではないというふうに考えております。

ただ、これだけのデータで本当にそこまで言い切れるのかと言われると、かなり限定はされておりますが、いずれにしましても、200 ppm につきましても、何らかの影響は恐らく出るんでしょう。これは2年間投与いたしますと、病理組織学的な変化として、精子低形成とかが出てくるはずですが、もしそうであったとしても、交尾や受胎に対しては1,000 ppm までは影響がなかったという事実もございます。

ですから、先ほどの慢性毒性試験の中でラットに特有で精巢毒性がでる。イヌでは出ていないということはきちんと評価書の中に残しておくのがいいだろうと考えます。

以上です。

鈴木先生、よろしゅうございますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

基本的にそれでいいと思います。2世代繁殖試験のところの高用量で、妊娠率が若干低く見えるんですけども、通常の標準的なところからすれば当たり前の数値なので、物すごく丁寧にやって妊娠しなかったペアで、どっちの影響なのかというのをいろいろやってくれてあれば、話はわかったんでしょうけれども、そこまでいっていないので、これはしょうがないということになりますね。

あとは問題ないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ほかに御意見がないようでしたら、遺伝毒性の方に進めてください。

○ 都築課長補佐

それでは、34 ページの下の方、遺伝毒性について御説明をさせていただきます。

結果が、原体については表 21 に、それから代謝物については、表 22 にございます。こちらは太田先生の方で非常に丁寧に御覧いただきまして修正をしていただいております。先生からいただいた修正を反映させていただいております。結果はすべて陰性でございました。

以上です。

○ 納屋座長

太田先生、補足説明をお願いいたします。

○ 太田専門委員

特に遺伝毒性は問題ないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、食品健康影響評価についての説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、食品健康影響評価について、修正いただいたのが 15 行目、16 行目のところで、山手先生から長期投与では精巢に観察されたというところです。ポイントが ADI の設定根拠とするかというところなんですけれども、従来、平成 4 年に安評の方で ADI が 1 回決められたときに、イヌの 90 日間亜急性毒性試験、これを ADI 設定根拠としたようなんですけれども、違うんですか。

○ 鈴木調査会座長

2 年のラットの慢毒発がんを使って安全係数 200 で設定しています。それがどこでわかるかというと、農薬抄録の開発の経緯の 1 ページのところ、平成 4 年 8 月 20 日の安評で、ADI が 0.012 mg/kg。ラットを用いた慢毒／発がん性試験の最大無作用量及び安全係数 200 と評価されたとなっております。

○ 都築課長補佐

失礼いたしました。それでは案の 1 とは別に案の 2 というのをこちらに書かせていただいております。全体を通して最も小さい NOAEL は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 0.34 mg/kg なんなんですけれども、より長期の試験のところで、3.09 mg/kg という NOAEL が取れていて、比較をいたしますと、90 日のところでは 0.34 の上、7.26 で肝臓肥大が出て、1 年間慢性毒性試験では 3.09 で肝細胞肥大が出てないことが確認されているということです。イヌについては NOAEL 3.09 と考えてよろしいんじゃないかと思います。

これを踏まえますと、イヌよりもラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で 2.49 という NOAEL が取れていて、こちらの方が ADI 設定根拠としてより適切だろうということで、案の 2 の方ではラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で取られました NOAEL に 2.49 mg/kg を根拠として、安全係数 100 で除した 0.024 mg/kg 体重/日を ADI の候補としております。

各先生からコメントをいただいております。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。ここに関しましては、川合先生から亜急性毒性試験の方をやはり重視すべきではないかという御意見をいただいておりますが、長い試験で投与量を変えてみると、そちらでも無毒性量が求まっているという結果でございますが、いかがでございましょうか。

○ 川合専門委員

私が数日前に、お届けしたのですが、あまり深読みしていないんですけれども、結論から言いますと、結局このところの表現が問題なんです。雄だけにあるからとか、あるいはそういうもの設定がどうかということ言われてしまうと、そのところはサイエンティフィックかどうかというのは大変不審な感じがしまして、やはり毒性を長年やっていると、やはり片側だけに出る毒性もあればあるいは亜急性と慢毒との結果を単純比較するというのも、大変毒性学の管理からすると、大変厳しい場合もあるということでございます。

ですから、私は今までの御意見をお聞きしたりして、こうしたらどうかと思うんです。私の意見は書いたとおりなんですけれども、仮にエクスキューズするとすれば、イヌの亜急性が最小の毒性とみなされる。しかし、この場合においては、片側の性だけで実施されたので、より長期に、つまり1年でやった場合には雌雄ともこういう用量から出てきたという流れにすれば、私のここにお出しした意見を撤回しても別に構わないんですけれども、ですから、そのところがどんなふうにサイエンティフィックに色づけをして理論づけをするか、表現するかということが大事だと思います。単純に、片方の性だけしか出ていないからとか、あるいは用量設定といっても亜急性と毒性とこんなに大幅に違わないですね。亜急性のところの中間量だけで少し下げて実施していますから、おおむねオーダーからいけば似たような用量なんです。ですから用量設定の違いによるということを書いてしまうとかえって誤解を生むから、より長期に確認した結果こうだったというふうにして結論づける方向で作文をするのであれば、私は、このところで第2案には賛同しませんというようなこと書いたんですけれども、それは引っ込めても別に構いません。

○ 納屋座長

鈴木先生、お願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

多分、若干誤解があるかなと思いながら聞いていたので、私の方の誤解であれば申し訳ありません。イヌの話のところで、90日間亜急性毒性試験のNOAELが、0.34で低い。これは片方の性に出ているからという話で解釈されているようですけれども、それは違うんで

す。

○ 川合専門委員

文案を第三者が読んでしまうと、そういうふうに読めてしまうからということなんです。

○ 鈴木調査会座長

そのところは、まるっきり違うので、実際、毒性のエンドポイントは、亜急性毒性、1年間の毒性、それはどちらも肝臓の変化のところに置いているわけで、その辺のところから見ていくと、用量の設定の問題によって、たまたまマイナスの亜急性の90日のところの試験で、7.26 mg/kg が LOAEL だった。影響が出た一番低い量ですね。それが雄の話で、雌はその用量設定では影響が出ていなくて、もう一つ上のところで影響が出た。

1年のところで見ますと、その辺のところは用量が大分変わってきていまして、14.3 mg/kg というのが雄のところの LOAEL になります。その下では影響が出ていないということですから、同じ指標で見ていたときに、これはより長期のものところで影響が担保されているという話になると思います。表現のところは、先生の言われるように書き換えないといけない。

○ 川合専門委員

LOAEL に計算してしまうとそうなんですけれども、投与量としては、10、200、800、1,600 ppm と、それから 10、100、400、1,600 ppm ですね。そんな設定が大幅に変えてしまっているというわけでも何でもないから、ですからあまりとれる設定の話を持ち出すわけにはいかないだろうと思います。

○ 鈴木調査会座長

これは投与量設定を根拠にしないとできません。

○ 川合専門委員

むしろ、設定の根拠を明らかにして述べていく方が大事だと思います。投与量がいかにして設定されたかという辺りの理由がね。そんなに大幅に変えたわけでも何でもないから、最大値と最小値は同じでしょう。亜急性と慢性毒性で、中間量を少しいじくってあるだけです。それが本当に大幅に用量設定の問題があって変えたかと言われると、困ってしまう。

○ 鈴木調査会座長

用量反応関係があると考えたときに、短期間の試験と長期間の試験でこのぐらいの用量の設定をし直すというのは、非常に合理的な話だと私は思って見ていましたけれども、ですから、それで全体を通じて見ることもできるし、用量反応相関のところでは閾値がより合

理的に設定できたということで、1年間の慢毒の用量設定は成功したと見ていたんですけれども。

○ 川合専門委員

ただ、結果の違いを用量の違いに求められるのかというのは本当かなというのがあるんです。率直的に私は疑問に思います。そう言われてしまうと少し引っかかると思います。

○ 鈴木調査会座長

どの辺のところで説明すればいいでしょうか。

○ 都築課長補佐

より長期のというところをだけ言ったとしても、そんなにおかしくないかもしれないですね。

○ 川合専門委員

あまり中途半端に用量の話の言葉をここで入れてしまって案をつくるとかえって誤解を生むだろう。

もう一つ、雄と雌の違いの辺りでこだわったのは、亜急性の方の、短い方のイヌの毒性の評価の指標は、実は個別資料から見てみるとこのとおりなんですね。ですから、それまであまり曲げるわけにはいかないだろう。ですから、作戦としては亜急性のものは少し予備的に振っておいて、慢毒の結果につなげて、第2案を生かせるようにするのがむしろいいかなと思います。そうでないと、私のようにつっぱった意見を書いてしまうという人間が出てくると思います。

○ 鈴木調査会座長

御懸念は、イヌの実験例数が1群4匹とか、そのように少ないので、用量反応ということとはあまり大上段に振りかざすと、少し問題だという人が出てくるかもしれないという意味合いですか。

○ 川合専門委員

素直に実験データを見ると、短い方の試験では、こういう用量が最小毒性になると。でもこの場合よく見てみると、雄だけであって、いまいちまだ判然としていない。ですから更に長期のもので、長期の定期試験結果を見て判断しますという姿勢で、ストーリーをつくっておけば、第2案的な数値で落とす、最終的に持ってくるかもわかりませんけれどもね。あまりつっぱって用量設定の問題だとか、雄だけしか出ていないとか、つっぱるようなニュアンスを入れてしまうと、本当かな、サイエンティフィックにそれは大丈夫かなという懸念がわいてしまうから、私はそのことを物すごく心配したわけです。

○ 鈴木調査会座長

書きぶりのところで、雄だけのという表現がある部分については、これは忘れていただきたいと思います。その分を除いたときに、より合理的な説明ということになると、やはり、10 ppm の 0.34、それでは亜急性のところも慢毒のところも影響は出ていないので共通しているし、再現されているわけです。

それで、100 ppm と 200 ppm という次の用量で見たときに、100 では慢毒で影響が出ておらず、200 のところでは、亜急性で影響が出ているということになると、恐らく用量の話というのを導入して説明しないと、逆に説明しにくい。一応そのときに目安にしているのが、肝臓に対する影響、ここでは雄の肝細胞肥大ですね。そういうようなことを目安にしておりますから、一貫しているのではないかと考えています。もし御了解いただければとおもいます。イヌの雄だけという話は間違いですね。

○ 川合専門委員

もうこれ以上言いません。あまり雄だけにこだわった表現ではなくて、更に慢性毒性できちんと確認して、こういうことをしましたというふうなストーリー組みをしていただければ私は構いません。そうでないと、やはりサイエンティフィックな疑問が入ってしまいますから。

○ 都築課長補佐

非常に長期の 3.09 がイヌの NOAEL であるというところについては、皆さん、見解が一致していると思います。あとは書き方の問題だと思いますので、事務局で修文案を整理させていただいて伺いたいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それから、精巣毒性を書けという御意見がございますが、これは括弧してラットというふうにさせていただけるのであればよろしいかなと思います。イヌでは出ておりませんのでね。

○ 都築課長補佐

マウスも出ていないですね。

○ 納屋座長

ほかに御意見はございませんでしょうか。

それでは、ADI の根拠は、ラットの試験の無毒性量からということで御賛同いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。では、そのように決まりましたので、お願いいたします。

○ 都築課長補佐

わかりました。確認ですけれども、ADI は 0.024 mg/kg 体重/日ということでよろしいですかね。そういうことであれば、本日 ADI の評価をいただきましたので、いただいた御意見を踏まえて、全体の評価書を修文いたしました上で、もう一度先生方に御覧いただきたいと思います。

それから、精巢毒性のところについて、文献的な考察を申請者の方をお願いすることと、あと MF0 という言葉、私も若いので初めて聞きました。ここも確認をしたいと思います。

以上です。

○ 納屋座長

それでは、そのようをお願いいたします。以上でよろしいでしょうか。

○ 都築課長補佐

では、今後のスケジュールだけ御紹介させていただきたいと思います。9月までの調査会の開催予定でございますけれども、9月3日に確認評価第一部会を、9月10日に確認評価第二部会を、9月19日に第25回総合評価第一部会、9月30日に幹事会を予定しております。本部会につきましては、次回9月3日でございます。それ以降10月22日、11月17日、12月17日の開催を予定しております。また、先生方にはeメール等で御連絡させていただきますので、よろしくをお願いいたします。

○ 納屋座長

ほかに何かございますでしょうか。ございませんようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

どうもありがとうございました。