

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

第 14 回 会 合 議 事 録

1 . 日 時 平成 16 年 7 月 21 日 (水) 14:00 ~ 18:05

2 . 場 所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3 . 議 事

(1) 農 薬 (シアゾファミド、トルフェンピラド) 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、小澤専門委員、
高木専門委員、武田専門委員、津田専門委員、出川専門委員、
長尾専門委員、林専門委員、吉田専門委員

(食 品 安 全 委 員 会 委 員)

寺尾委員長代理

(事 務 局)

村上評価課長、木下課長補佐

5 . 配 布 資 料

資料 1 シアゾファミドの安全性評価資料

資料 2 トルフェンピラド安全性評価資料

6 . 議 事 内 容

○鈴木座長 それでは、定刻になりましたので、第 14 回の「食品安全委員会 農薬専門調査会」を始めたいと思います。本日のところは、平塚委員と広瀬委員がお休みということで、12 名出席ということになっております。

それでは、今回はまた非公開ということなんですけれども、まず事務局で資料の確認をお願いいたします。

○木下課長補佐 お手元に議事次第と、専門委員名簿と、座席表、それぞれ 1 枚のほかに、シアゾファミド、トルフェンピラドの農薬評価書たたき台を配布してございます。御確認をお願いいたします。

また、本日の会議には食品安全委員会から寺尾委員長代理が出席しております。

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、環境省の担当の方も出席しておりますので、御報告申し上げます。

○鈴木座長 それでは、早速審議に入らせていただきます。

議題 1 の農薬シアゾファミド、トルフェンピラドの食品健康影響評価についてですけれども、経緯も含めまして、まず事務局から御説明をお願いいたします。

○木下課長補佐 本日御審議いただきたい農薬はシアゾファミド、トルフェンピラドの 2 品目でございます。いずれも農薬取締法に基づく適用拡大申請中の品物で、平成 16 年 7 月 12 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。

これらの評価資料につきましては、事前に送付いたしまして、担当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んな意見をいただきまして、それを見え消しにいたしまして配布してございます。

なお、予備の生データフルセットは後ろのテーブルにありますので、必要なファイルがございましたら、お申し付けください。

また、参考のため農薬登録申請に係るガイドラインについては、各テーブルに置いてございます。

よろしくをお願いいたします。

○鈴木座長 ありがとうございます。それでは、シアゾファミドの審議から始めたいと思います。適用拡大ということで、これについては、基本的には動物に係るデータの方はあまり変化がなくて、作物に係るデータに新しいものが多いかと思いますが、改めて審議するということになります。以前からお願いしておりますように、説明各分野 5 分程度ということで、迅速な審議に御協力いただきたいと思います。

それでは、まず動物代謝の方をお願いいたします。

○出川専門委員 それでは資料 1 ページから見ていただきたいと思います。

化学構造式がその 23 行目以降に書いてございまして、まず代謝関係ですと、単回投与による動物体内運命試験というのと、反復投与における体内運命、それから胆汁排泄試験、血液とか胃内容物における *in vitro* 代謝の試験等々が行われております。この代謝動態実験を行うに当たりまして、このベンゼン環のところに ^{14}C でラベルした化合物、2 ページ目見ていただきますと、体内運命試験の文書の 1 行目の一番最後に書いてあります Bz、これはベンゼン環のところに ^{14}C をラベルした化合物と、それからイミダゾール環にラベルした 1- ^{14}C シアゾファミドという 2 つのラベル化合物を使って、以下、体内動態の試験を行っております。

まず最初に単回投与による体内運命試験の結果でありますけれども、低用量として、0.5mg/kg、高用量として 1000mg/kg をそれぞれ単回投与して実験が進められております。11 行目以下、それぞれのラベル化合物を使って、まず血中の放射能濃度、低用量投与群で

は、投与 0.5 時間後、高用量投与群では 0.2 時間後に T_{max} がこの時間になるということで、このとおりでございます。

文書の 12 行の最後のところですが、「それぞれ」という言葉がありますが、その前に「 C_{max} は」という言葉を添えた方がわかりやすいかと思います。 C_{max} はそれぞれ 243 から 354 等々、数値はこのとおりであります。

半減期は低用量投与群ではこのとおりでありまして、高用量投与群においても同様であります。

ベンゼン環とイミダゾール環にそれぞれラベルした化合物の結果には、標識部位による違いというものには大きな差は見られなかった。これでよろしいかと思います。

15 行目以下ですが、最初の投与群云々というところは、上のところとダブっておりますので、消していただいて、一番最後の T_{max} は残しておいていただいて、「 T_{max} 時低用量投与群では」、と続けていただければよろしいかと思います。

16 行のその他は 10ppm と書いてございますが、これは 0.2 の間違いではないかと思しますので、確認をお願いできればと思います。

以下、17 行目以降、ここに書いてあるとおりでありまして、低用量、高用量投与群ともに、腎臓、肝臓等に割合分布が多いということでございます。

それから、以下 168 時間後云々という文言は、そのまま結構ではないかと思います。

投与 24 時間後の尿及び糞中における運命でありますけれども、このものは尿、及び糞中に投与量の 90% 以上が排泄されまして、投与 168 時間後では投与量の 0.5 % 未満が組織中に残留するのみであるということであります。

それから、低用量投与群の排泄は、主にここに書いてあります尿でありまして、投与 168 時間後に、この数字が 49.1 からとなっておりますけれども、これは 49.0 ではないかと思ひます。それで 68.2% が排泄されたということになります。

高用量投与群につきましては、低用量の場合とは異なりまして、糞中に出てくるということでありまして、投与 168 時間後に 94.2% から 97.5% じゃないかと思うんですけれども、それが排泄されたということであります。

25 行目から代謝物の同定等が行われておりまして、低用量投与群では尿中にたくさん出るわけですが、CCBA という代謝物が投与量の 23.1 から 59.3%、CCIM というのが、ここに書いてある数値のとおりでございます。

以下、代謝物が書かれておりまして、この数値で結構かと思ひます。

27 行目からは後ろの方から高用量投与群の尿中の代謝物が書かれておりますけれども、これは先ほど申し上げたように、高用量の場合には、糞中に主に出されますけれども、尿中においては、CCBA が 1.14% から 1.97%、その他非常に低用量投与の場合に比較いたしまして、代謝物が非常に少ないということでございます。

29 行目から糞中には、未変化体として 78.4 ~ 92.9%、代謝物として PES というものがある。ほとんど未変化体で排泄されるということでございます。

肝臓とか腎臓における主要代謝物の同定が行われておりまして、その主なものは CCBA であったということでございます。

以上のことを考え併せてシアゾファミドの代謝として加水分解があって、その後、ベンジルメチル基の酸化、抱合等を受けて主に代謝されるということでございます。

34 行目から次に反復投与時の動物体内運命の結果でございまして、14 日間反復投与いたしまして、最後の 1 日前にはラベルの化合物をここにベンゼン環に ^{14}C をラベルしたものでございますけれども、それを単回投与して体内運命を追っているわけであります。

その結果が 38 行目以下に書かれておりますけれども、やはり低用量に相応するわけでした、尿中に非常に多く出されるということで、尿中に 6~7 割、糞中に 2~3 割が排泄されるということでございます。

次に胆汁排泄試験についてであります。この胆汁排泄試験については、ベンゼン環にラベルをしたのと、イミダゾール環にラベルを入れたもの、低用量と高用量の投与、単回投与の実験が行われておりまして、72 時間までに低用量投与群では投与量の 12~40% 近くが出される。高用量群では 1% 前後であったということでございます。

尿中への低用量群の排泄量でありますけれども、ここには 30.5 から 36.2% と書いてありますけれども、これは尿中そのままの値でありまして、前のデータはみんなケージ洗浄液含めておりますので、ここも含めた値がよろしいのではないかと思います。そういたしますと、41.0 から 61.6% ということになるかと思います。

高用量投与群についても同様でありまして、この数値は 2.73 から 5.16% ということになるかと思います。

糞中への低用量投与群での排泄量はここに書いてありますように、およそ 10% から 40% が糞中に出る。高用量投与群では 90% 以上が排泄されるということでございます。

それから、主な代謝物であります CCBA について、単純に投与量に 2、3% から 6% 前後が胆汁で、尿中は 25% から 70% 前後で、ここに 3 種類の抱合体が含まれておりますが、これが胆汁で 7% から 25% 前後排泄される。尿中では 1~3% 程度排出される。糞中では未変化体として 2、3% から 30% 強排出されるということで、これで結構かと思えます。次に血液中、及び胃内容物中における *in vitro* の代謝試験であります。これは血液、あるいは胃内容物とベンゼン環に ^{14}C でラベルした化合物をそれぞれ混ぜ合わせて、こういった変化が起きるかというのを見たものでありますけれども、シアゾファミドは血液とインキュベートしますと、代謝物として CCIM、加水分解が起きてこういった代謝物がたくさんできるということでもあります。

胃内容物との代謝試験を行った場合には、ほとんど分解が認められないので、そのまま残るということでもあります。

そういったことから、22 行目の真ん中辺から最終的な代謝のパターンのことが書いてございますけれども、シアゾファミドの動物における主要代謝物である CCBA の生成は、CCIM を経由しているものと考えられるということで結構かと思えます。

主な代謝物として血中の代謝物と CCIM が出てくるわけでありますけれども、シアゾファミド、親化合物と CCIM の代謝の試験の比較を行っております。その結果が 29 行目以下に書いてありますけれども、シアゾファミドよりも CCIM の投与群の方、血中及び肝臓中濃度が高い。この方がシアゾファミドに比べれば安定であるということになるかと思えますけれども、CCIM の方が速やかに吸収が示された。ここに書いてありますように、シアゾファミド投与群では肝臓において、ここに書いてあるような化合物がそれぞれ検出され、血漿では検出されないということで、32 行目以下、シアゾファミド投与群の結果が書いてございます。

胃内容物についても、同様にシアゾファミドはそのまま壊れないで、ほとんどがシアゾファミドのままであったということであります。

CCIM 投与群では胃内容物においては全く分解しませんで、そのままでありました。肝臓では、ここに書いてありますように、CCIM、CCBA、CHCM などの代謝物が、以下書かれているようなパーセントで生成したということであります。

以上のことをまとめて、35 行目以下に書かれておりまして、血漿中では CCIM、CCBA、CHCN が、ここに書かれているようなパーセント検出された。

これらの結果よりシアゾファミドは代謝の初期の段階で速やかに CCIM になって、CCIM はさらに CCBA に代謝されるものと考えられるということで、結構かと存じます。 以上でございます。

○鈴木座長 どうもありがとうございます。小澤委員、追加ございますか？

○小澤専門委員 誤植という程度ですが、まず、2 ページの標識体の標識位置なんですけれども、これは 4 位じゃないでしょうか。2 ページの 4 行目イミダゾール環 4 位を ^{14}C で標識したものと直していただきたいと思えます。

それから、16 行目の低用量の投与群で副腎に分布と書いてありますけれども、副腎の分布の量は少ないので、副腎は取った方がいいと思えます。

抄録の 193 ページにあるんですけれども、この資料では 20 行目、0.002ppm 未満と書かれていますけれども、これは 0.2 じゃないでしょうか。この文脈は高用量の話をしていると思うんで、そうだとすると、0.2 になるかと思えます。

あとは 29 行目のところに PES というのがありまして、私もこれは何だと思ったんですけれども、これは代謝物ではなくて、糞の抽出残渣を PES と称するらしいので、このところの記述を直していただきたいんです。

それから、主要代謝経路の 30 行目のところなんですけれども、このところの書き方なんですけれども、30 行目の後ろの方でシアゾファミドの主要代謝経路はとしていただいて、その後に「スルホンアミド基の」というのを入れていただいて、加水分解と来ます。その後、の結果の「の」から「遊離し」の「し」まで削っていただく。そうすると、CCIM につながるわけです。

その次のベンジルメチル基の酸化というのは変なんで、ここの「ベンジル」を「トリル

基」に直していただきたいんです。「トリル基メチル」、ですから、次の「基」は取るんです。トリル基メチルの酸化、そして、「抱合体生成であると考えられる」、ここはいつも現在形で結ぶようにしていると思います。

あとは次のページで、10行目ですが、CHCHの抱合体と書いてあるんですが、これはCHCNだと思います。

同じことが32行目にありまして、CCIMと3つ並んでいますが、一番最後がCHCAと書いてありますが、CHCNです。

以上です。

○鈴木座長 事務局の方、今の大丈夫ですね。

毒性上の問題として、特に注目すべきところということがございましたら、御指摘いただきたいんですが、なければ先に移りますけれども、いかがいたしましょうか。大丈夫ですね。

それでは、植物代謝の方、石井委員お願いいたします。

○石井専門委員 それでは、植物体を説明します。

植物体はトマトとバレイショとブドウで試験をしておりますけれども、トマトは3種類の試験があるんですけれども、いずれもシアゾファミドというのは、その場で処理される位置からあまり動いていなくて、残留物であまり分解も進んでいない。代謝物としましては、*NN*ジメチルアミノスルホニルというしっぽに付いている側鎖が取れてしまったもの、これが主に残っている。

それから、土壌にこの薬を処理しまして、土壌処理をする扱いもあるので、そういう試験をしているんですけれども、植物では地上部へはほとんど移行しないということ。

それから、葉っぱに塗った場合のほかの部分への移行、これもあまりないということで、散布した位置からあまり動かないし、トマトでもあまり代謝もされていないということです。

バレイショ、これは食べるところが地下茎ですので、散布するのは地上部に散布するんですけれども、これは高濃度、低濃度をやっているんですけれども、高濃度でもほんのわずか、0.02ppm くらいの濃度しか地下茎に移行していないので、その中でも親化合物が濃度の比較でCCIMという分解物が見つかって、わずかですけれども、量的に非常に少ないんですけれども、見つかっているということです。

ブドウはブドウ酒まで試験をやっておりまして、ヨーロッパ辺りではこれは必ずやらなければいけない試験のようでして、実際のブドウ畑を使って試験をやっておりますので、残っている量は放射能としては0.5ppmくらいなんです、その60%くらいが親化合物そのものである。絞りますと、絞るかすの方にほとんど移ってしまうということなんです、実際にこれを使いまして、その前に代謝物としては、トマトとバレイショと同じように、CCIMというのが10%を超えるようなことはないんですが、一番多い代謝物として、その糖の抱合体がありますので、そういうのを合せますと、一番CCIMが多いだろうと。

ブドウ酒にしますと、こんどはワインの方になりますと、親化合物はあまり移行せずに、CCIM という代謝物が残留放射能の 30% くらいになるというようなことで、この CCIM という代謝物を評価のときにどうするかという問題が 1 つあると思います。この試験は前から出されていた試験で、新たに出されたわけではありませんので、ちょっと飛びますけれども、作物残留の方が今回新しく 2 つ出されておるんです。コマツナとハウレンソウのデータが出てきておりますけれども、今までに出されているデータでは、この CCIM というのは、ほとんど見られていません。小粒ブドウで 0.08ppm 検出されております。そのときには、親化合物は幾らかというと、6.5ppm あった。今回のコマツナとかハウレンソウでも、コマツナで 0.18ppm、そのときに親化合物は 6ppm、ハウレンソウでは 0.5ppm に対して 17ppm というような比率ですので、無視してもいいかなということも言えなくはないんですけれども、今回新たに出されたものは、CCIM という代謝物の残留が目につくかなということが言えると思います。植物につきましては、そんなところなんです。土の方でも、同じようにできてくるものは CCIM というもの、親化合物の半減期は非常に短くて 5 日以内、90% の減衰期間を見ておりまして、1 カ月か 1 カ月半で消失しておりますので、そんなに土の中に残りやすいというものでもない。それは畑状態、水を張った湛水状態にして、嫌気状態にした場合でも、そんなに大きくは変わっておりません。できてくるものは、土の中はいろんなものが出てきておるんですけれども、やはり CCIM というのも出てきております。先ほどトマトのところでありましたように、放射能として見ると、移行はほとんどしないということですので、食べ物の方にこういうものが移行するということはないと思います。

順番はまちまちになりますけれども、吸着係数は 3.2 ですから、そんなに土の中で移動するものではありませんが、吸着係数はここに示されている数字が書かれておりまして、特に変わったところがあるわけではございません。こんなものだろうということです。

これは外国の土と日本の土とでやっておりますけれども似たようなことになっております。

土壌の表面の光分解試験なんですけれども、順番でいきますと、これは光分解に対してはもともと非常に弱いんです。順番から行くと、どちらを先に話したらいいかなんですけれども、土壌だから土壌での表面の分解試験が先に来ておりますけれども、光に対しては水の中での光分解が非常に早いんですけれども、土の中で見ますと、光を当てた当てないはあまり関係ないという結果になっておりまして、本当は差があるようなこと、要するに光でどんどん分解しますよということを示したかったのかもしれませんが、それほどはなかったようです。

加水分解、光分解がその後にあるんですが、これもできてくるもの、加水分解は CCIM というのが主な分解物です。pH が高くなりますと、CCIM の AM という更に分解が進んだものも出てきますけれども、CCIM が主たる加水分解物です。

光分解も非常に早いんですけれども、光では実はジメチルアミノスルホニルという側鎖があちこち転位するという化合物ができて、植物の中でもそれと思われる分解物が見られ

ております。量は少ないですけども。これは光によってしっぼがあちこち切れて飛んでいくという面白い反応を示しております。これもそんなに親化合物としては分解を受けやすい。分解してできたものも、どんどんほかのものに分解して行って、結局、未同定の極性の代謝物、分解物がどんどんそっちの方に移行してしまう。抄録にはそれらしき化学構造式が書いてあるんですけども、どこまで本当に同定したのかと。向こうも格好つけて書いてありますので、それはそれでいいのかと、あまり深く追及する必要はないと思います。

リーチング試験というのがあります。これもエイジングとエイジングをしていないのと、要するに、土の中に混ぜてしばらく時間を寝かしてから水で溶出する試験。それからすぐにやった場合、いずれにしましても、動いていません。薄い塩化カルシウム溶液で押し出すんですけども、あまりそちらでも出てきていませんし、土に落ちましても、そんなに縦浸透をして地下水を汚染するということはまずないであろうということが言えると思います。

作物残留のところに移りますと、先ほど言いましたことが問題でして、CCIMをどう評価したらいいのかなと。先ほど動物の代謝の方でもちょっとお話が出ていたようですけれども、抄録を見ますと、そんなに量が検出されていないように書いてあるんですけども、どうもそこを經由して行くのではないかなということであれば、量的にも比率から見るとわずかだから、これを暴露評価対象物質にするかしないか、ちょっと迷うところですね。私からは以上です。

○武田専門委員 私の評価メモに植物代謝に関する疑問を少々書いてきたんですけども。というのは、立場としてはわかるんですが、結局トマトの場合、可食部の果実が中心であって、茎葉が副なんです。それ以上は実施してない。私はあくまでも植物代謝という以上は、まず植物全体を代表する部位で実施すべきだろうと考えています。それに対して果実、リンゴでもミカンでも何でもいいですが、この場合は果実で試験したら量的に少なかったんで葉の試験を追加したと書いてあります。これは主客転倒ではないでしょうか。それに対して委員の皆さん方はどのようにお考えでしょうか。

これは石井委員がときどき話していますが、ヨーロッパでは可食部のみの実施ですますという意見もあるんだろうと思いますが、私の考えは、あくまでも植物代謝は代謝が活発な茎葉が中心であって、茎葉の結果と果実のそれとを比較すべきではないでしょうか。可食部位を対象とする残留試験とは違うわけですから。

一般に果実の代謝能が活発であれば文句はないんですが、活発ではないんです。ですから、ここで言う植物という以上は植物の代謝能の最も活発な部位でやってもらって、それと比較して果実はこうでしたというデータを提出するのが筋ではないでしょうか。たまたまそういうことがはっきり抄録に書かれていましたので、これは主客が逆じゃありませんかということで述べさせていただきました。

○鈴木座長 武田委員の御意見は非常にリーズナブルな意見だと思うんですけども、こ

れは何かガイドラインとかで決まりみたいなものがあるんですか。

○武田専門委員 試験設計と報告書の書き方の問題だと思うんです。

○石井専門委員 ガイドラインは一応やるように書いてあるんです。葉も重要な情報なんで、やれとは書いてあるんですけども。ヨーロッパの連中も一応試験としてはそういうのをやるんですけども、報告書としては実の方だけ見ればいいと。要するに、葉にも一応まいてあるんだから。それが実の方に移行するんだから、実の中に何がどのくらい残ったかわかればいいではないかということで、前回もそういうことで、あれば出しなさいと言ったら出てきたんですけども、やってあるんですけども、報告書にまとめていないんです。そういうケースが多い。

○武田専門委員 石井委員は今のようになんて言われましたけれども、ここの姿勢としてどうあるべきかということで、これは問題を提起しただけで、私はこうしろということは言いません。ここの姿勢の問題です。私の考えはさっき言ったように植物が主体であって、実際には可食部は果実ですけども、植物の代謝を見る以上は、やはり植物で見るのが本当だろうというのが私の意見です。

○鈴木座長 その点は私も非常に合理的だと思いますけれども、今ここでこういうふうにしたらいいいよというと、かなりの抄録といったものが書き直しということになるかもしれないですね。その辺のところは石井委員どういうふうにしたらいいいですか。

○石井専門委員 前から葉のデータは要らないと言っているわけではないんです。出しなさいとは言っているんです。それが国際的なルールから見ると、国際的にもやらなくていいとはだれも言っていないんで、やるんですけども、レポートとして可食部の情報さえあれば大体アメリカでもヨーロッパでも、それで済んでいるような状況なんです。

○鈴木座長 役に立つという話ですね。その辺のところでどこかで妥協はせざるを得ない。植物の葉のところでの代謝を省いてよいとは書いていないというところで、やはり。

○武田専門委員 昔に比べればそういう方向のウェイトは大きい。あのころに比べて今ははっきり出てきます。あのころはそんなことなかったですよ。

○鈴木座長 時代も多少変わっているんでしょうけれども、ここの委員会では原則としては、葉のところの代謝についてきちんと書くようにという形で、更に実用的な可食部のところを見えるような方向に持っていきたいなと私自身は思っております。

そのほかのところでは。

○武田専門委員 8ページに要らぬことが書いてあるんですが、CCTSとか、スルホンアミド基の分子内転移のことが書いてあって、みんな取って付けたような説明を書いてあるものだから。分子内転移するにはどんな機序を考えているのか聞いてみたいですね。それから、代謝経路の矢印の付け方が一寸気になります。AからKとKからLの生成機構についてどのような機構を考えているのか聞いてみたい。なぜなら、AからLについては何も示していない。KからLがあるならAからLも直接同じような機構で生成してもいいのではと考えたわけです。ここのトリル環とイミダゾール環のところがくると回れば距離的に

接近するけれども。距離的に考えたときに、A から L へは行かないのかなとも考えるわけです。クロルが光の作用で外れやすいのは事実ですけれども。

○鈴木座長 これは最終的に出てきたものが同定されていて、それをただ中間で結び付けたというだけではないわけですか。

○石井専門委員 大体みんなそういうやり方なんです。

○武田専門委員 だけれども、やはり取ったんでしょうし、書く以上、何か根拠があるわけでしょう。

○石井専門委員 大体想定して、あらかじめつくっておいて、恐らくこの転移だって文献的には事実で、光が関与しています。普通にはこんな反応は起こりませんので、光が関与しているラジカル反応と言いますか、そういうので動きますので、恐らくこれは文献を探せばそういうものが出てくるだろうと思うんですが、そういう情報があって、彼らも予想してつくってあるんです。大体予想して、こんなものができるだろうとつくっておきまして、それと標品と比べて、あとはマスを使って同定をする。

○武田専門委員 それは私も知っています。けれども、矢印が本当に正しいのか。葉面での光化学反応。

○鈴木座長 確かに正確でなければならないということを考えると。

○武田専門委員 文献ですから、ある程度自分が自信を持って書いてもらわないと困る。

○鈴木座長 根拠を示せという話ですね。

○武田専門委員 反応はどうなんでしょうかと質問を出したら回答が戻ってこなきゃいけないわけですから、出した人がこれについてどういう反応を考えておられるのか。光反応が起こるのはわかりますし、しかし、こういうふうにハロゲンと入れ替わるという考えがあってもいいなと考えます。

○鈴木座長 それをどうしましょう。どの程度までの話でお許しいただけるかという話にはなるんだろうと思うんですけれども、本当に確実にこうですよという形でないと、多分答えは出てこないと思うんです。

○武田専門委員 やはり科学者ですから、自分の考えがあって、反応経路を書かれたんだと思うんです。他人がそれを納得できるかできないかでしょう。

○鈴木座長 どういうふうにしましょうかね。

○石井専門委員 そういう反応機構につきまして、私自身も別に反応機構を知っているわけではありませんが、恐らく引用している文献があると思うんです。これなどはあまり文献を書いていないんですけれども、よくそういうものが文献として載せられているレポートもあります。

○鈴木座長 そうすると、探して文献なり何なりの根拠を抄録の中に書き込めと。今回そのことがないと、例えば作残とか ADI とかいったところに絡むかということ、そうでもないですね。

○武田専門委員 それには関係ありませんね。

○鈴木座長 そうすると、宿題みたいな形にして、もし、そういうものがあれば、事務局に知らせていただいて、抄録の中に取り込むという形でよろしいですか。

○武田専門委員 例えば一番いいのは 281 ページを見てもらったらわかるんですよ。ここに代謝経路が書いてありますね。CCIM から CCBA ができていますね。そのときには間違いなく D を経るわけです。

トリル環のメチル基がカルボン酸になるためには、その間に必ず OH 基が入ります。そういうのがこれは全部抜けておるわけです。ちょっと代謝を知った人ならすぐわかることです。

○鈴木座長 どういうふうにしましょうか。細かく書き出せばきりがないので。

○武田専門委員 細かくはないです。当たり前のことですし、経路図には別のところに記載されている代謝物です。代謝経路を引き直せば済むことです。

○鈴木座長 どういうふうにしましょうかね。より正確を期して、そういったことは必ず書かないとだめだと。

○武田専門委員 これはいずれ JMPR にいきますよ。

○鈴木座長 代謝の委員方のところで、どういうふうにしたらいいだろうというサゼスションがあれば。

○出川専門委員 例えば 281 ページの今、武田委員が御指摘の点で言えば、CCIM と真ん中にございますね。真下にメチル基が 1 つ水酸化されてありますかね。これから G と言いますか、真ん中に書いてある CCIM から左に行っているカルボン酸になっているところがありますけれども、武田委員が言われたのは、カルボン酸の前に、アルコールが付いた。だから、ここからこちらに飛ぶような形にすればいいわけですね。そういった意味では整理して、ここに書かれている化合物とかは、それ自身が間違っているわけではないと思うので、その矢印の書き方を工夫して書かれたら、それでかなりいいんじゃないかと思います。

例えばこれで単純に書くのであれば、今言われたように、真ん中の E、それから D に来て、D のところから 2 つに分かれればいいわけです。G とグルクロン酸抱合された形、この位置を変えれば、これで言えばそれで済んでしまえばと思います。

○鈴木座長 今のところで B から D のところがどうなるんですかね。

○出川専門委員 B から D のところはいいですね。E から G と、G から T にすればいいですね。

○鈴木座長 そのときに、実際は B から G に向かって動物、植物、土壌の代謝経路になっているんですが、D を経て G に行くところで、B から D は動物・植物でしか認められていない。すると土壌はどうなるかといったようなことも結構あるような気がするんですけども、細かい話だと思いますが、どうしましょうか。

○石井専門委員 行っているんだけど、たまたま見つけてなかったと。

○鈴木座長 恐らくそうでしょうね。D のところを通らずに行くというのはちょっと考えにくいでしょうから、その辺はどういう確認にすればいいんでしょうかね。

- 武田専門委員 それは向こうに任せればいいですよ。
- 鈴木座長 申請者に？
- 武田専門委員 私たちが回答を言ってやる必要はありません。
- 鈴木座長 そうすると、このところは矢印をちゃんと検討して、合理的な話にしると。そうすると、結構重い話になりますね。何かここまでの話が出てくれば、それだったらいいかという話があれば、例えば事務局に後ほどこういう形になりましたという話で申請者から出してもらって、それをこちら側が後で了承するという話で、もう一回会議をやらずに済むということもあるかとは思いますが。
- 武田専門委員 ADI とかに関係する話じゃありません。正確を期すということと、日本の科学のレベルのためです。
- 鈴木座長 正確を期すということと、それから日本の科学水準を世界に知らしめるためにもということですから、今のよう形で申請者に再度検討して、より正確な代謝マップを提出し直すようにという話でよろしゅうございますかね。これは今、武田委員の言われたように、ADI に直接関係するものではないので、特にこの件が解決されない限り、ADI 設定にいかないと、そういうことにはならない形のよい方法を考えましょう。事務局のところで対応ができるようにしたいと思うんですが、何かその点問題ございますか。よろしいですか。
- 今後もこういう問題は非常にたくさん出てくると思いますので、新規剤のときには是非よろしく御指導お願いします。
- そうすると、機序の問題のところと、矢印の問題のところ、これについてより正確を期すための処置を取りたいと思います。問題はコマツナとハウレンソウが加わったことによって、作物残留試験の中で、シアソファミドと CCIM の話のところ若干問題かなと思うのですが、先ほどこの程度の量であればというようなことを石井委員が言われたんですが、もうちょっとわかりやすく教えていただけますでしょうか。
- 石井専門委員 親化合物に比べてできている代謝物というのは、コマツナが 6 に対して 30 分の 1 ですか。
- 鈴木座長 そうすると、あえて CCIM を検査対象にしなくてもよからうという意味ですね。
- 石井専門委員 測定誤差のばらつきの範囲内と言ったら怒られるかもしれませんがね。
- 武田専門委員 大体残りそうなものでわかっているでしょう。あとシュンギクとかね。
- 鈴木座長 シュンギク？
- 武田専門委員 残りそうな作物です。
- 鈴木座長 なるほど。
- 石井専門委員 測定の変動係数が大体 10 とか 20% くらいあるとすれば、30 分の 1、3% くらいのは無視してもいいかなという個人的には思います。
- 鈴木座長 動物代謝の方、あるいは毒性の方に、この CCIM というのは？

- 石井専門委員 CCIM は急性毒がちょっと強いですね。
- 鈴木座長 たしか 300mg ちょっとくらいかな。残留量からすると、それ自体はそんなにあれではないと思うんですけども、我々毒性の方からはなかなか話にくい部分があるんですけども、作物残留のときの対象としては、シアゾファミドの親化合物でよいだろうという意見でよろしゅうございますね。
- 石井専門委員 先ほどのブドウ酒みたいな議論になりますと、30%も。多分ヨーロッパは無視できないでしょうね。
- 武田専門委員 日本でもね。
- 鈴木座長 仮に両方で規制をかけていくということになると、結構大変なことになりますか。
- 石井専門委員 1つくらい代謝物を入れるくらいはよくある話です。でも、大半の作物ではあまり出ていないんです。非常にレベルは低いんです。
- 武田専門委員 残りそうな作物というのは、コマツナ、ホウレンソウ、シュンギクの葉菜類でも葉の大きくて軽いもの、密生しているもの等は残留しやすいのです。
- 鈴木座長 木下課長補佐、この辺について解説を。
- 木下課長補佐 世界的には大体 10% が目安と昔から言われています。OECD では恐らく近い将来にそういうガイダンスが出るのではないかと思います。どの国も、明文化されたものは少ないですけども、アメリカとかは大分先行しているようです。
- また、我々がやっているのは、あくまでも暴露評価ですから、規制という意味ではなくて、今回の暴露評価の対象にどれを選びましたという判断をしていただければいいかと思います。次のページの暴露量を計算するときに、どれくらい響いたかなということを主眼に置いていただけるとよろしいかと思います。
- 鈴木座長 わかりました。では、客観的にこうでしたよということ、データも付いていることだからという話で、とりあえずここまでで作物残留まで済んだことになります。残りのところが毒性試験の話のようですけども、1つずつやっていきたいと思います。
- 急性毒性の話について。
- 高木専門委員 急性毒性試験が SD ラットと CD-1 マウスを用いて行われております。急性経口の LD₅₀ はラット及びマウスの雌雄で、5000mg/kg 体重より大。経皮 LD₅₀ はラット雌雄で 2000mg/kg 体重より大。吸入 LC₅₀ はラット雌雄で 5.5mg/L より大と、いずれも低い毒性を示しています。
- 代謝物ですけども、先ほど来出ております CCIM、それから CCIM-AM、それから CTCA、これは土壤代謝物ということですけども、それを用いて SD ラットを用いて急性経口毒性試験が実施されております。
- LD₅₀ はそれぞれ、CCIM、雄で 324mg/kg 体重、雌で 443mg/kg 体重。それから、CCIM-AM が雌雄とも 3000mg/kg 体重より大。CTCA は雄で 2947mg/kg 体重、雌で 1863mg/kg 体重という数値が出ております。

続いて、ラットを用いた急性神経毒性試験が行われています。SDラットに検体を80、400、2000mg/kg 体重を単回投与して、神経毒性を観察したところ、特に神経毒性は見られなかったということです。

この結果から、一般毒性、神経行動作用、神経病理作用の無毒性量は雌雄で2000mg/kg 体重であったということです。

○鈴木座長 急性毒性に関して、毒性の委員方のところで、特に疑問点とか問題点の指摘はございますか。ないようであれば、恐らくCCIM以下、代謝物に関しても、300mg/kg 体重以上ですから、普通物には入るわけです。そう強い毒性というわけでもない。相対的に見れば、親化合物と比べると、代謝物の方が強いぞという傾向はあります。

それでは、次のところ、「目・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」のところですか。

○高木専門委員 ニュージーランド白色ウサギを用いた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して、眼に対しては弱い刺激性、皮膚に対しては、非常に弱い刺激性が認められております。

ハートレー系モルモットを用いた皮膚感作性試験がMaximization法で実施されておりまして、皮膚感作性は認められなかったということになっております。

○鈴木座長 特に問題ないですね。亜急性毒性は？

○高木専門委員 90日間の亜急性毒性試験がラットを用いて行われております。Fischerラットを用いて雄で検体を10、50、500、5000ppm、雌では50、500、5000、20,000ppm投与で90日間混餌投与をしております。20,000ppmは雌だけなんですけど、20,000ppm群の雌で肝の体重比重量の増加が認められております。

5000ppm群の雄で、尿量と尿中タンパクの増加、血漿中塩素増加、総コレステロール、TGの減少、好塩基性尿細管の増加、雌で腎比重量の増加が認められております。

以上の結果、無毒性量は雌雄ともその下の用量の500ppmということになっております。

○鈴木座長 90日のラットの試験に対してほかの毒性の委員、特に問題はないですか。よろしければ、90日のイヌの試験のところをお願いします。

○高木専門委員 ビーグル犬を用いて90日間試験が行われております。検体を40、200、1000mg/kg 体重/日投与しております。特に検体投与に起因する毒性所見が認められなかったことから、最大投与量の1000mg/kg 体重/日を無毒性量としております。

○鈴木座長 これも問題がなければ、慢性毒性試験及び発がん試験の方に移りますが、よろしいですか？

○高木専門委員 Fischerラットを用いた24ヶ月慢性毒性試験/発がん性試験が実施されております。一群雌雄各85匹を用いて雄で10、50、500、5000ppm群。雌で50、500、5000、20,000ppm群で、24か月間の慢性毒性試験が実施されております。

20,000ppm群の雌で体重増加抑制、赤血球数の減少、尿量増加、脳の比重量増加、肝臓、腎臓比重量増加、白内障の増加が見られております。

500ppm群の雌雄で腎比重量の増加、雄で血漿中塩素の増加、総コレステロール低下、尿

量増加、肝比重量増加、10ppm 以上の雄で精巣などが肉眼的に求められましたが、病理組織学的変化は認められなかったということでございます。

発がん性に関しては認められておりません。

この結果から無毒性量は 500ppm であるとしております。

この件に関しては、吉田専門委員の方から。

○吉田専門委員 特に無毒性量等に影響することではないのですが、抄録からつくっていただいたたたき台を拝見する限り、内容がよくわからないかなという部分がありましたので、指摘いたしました。

最初に書きましたのは、白内障なのですが、非常に高率に白内障が、コントロールを含め出ておりまして、雌では有意差が付いております。しかし、申請者側のこの書き方ですと、検眼鏡検査ではほとんど認められていないということ。あとは両側性に発現した個体は対照群と大差ないというような、表現がわかりませんので、むしろ背景の頻度を提示して、その範囲内であるから、有意差は偶発的なものだとさせていただくなりした方が納得できるのではないかと思います。

そういう意味でこの指摘をいたしました。病理のところに写真も出ておりますので、それを確認いたしましたところ、非常に軽度ですけれども、組織学的に白内障だと思います。ただ、検眼鏡検査ではほぼ数例ずつしか認められないので、この試験に関しましては、検眼鏡検査では発見できないような白内障が非常に多かった。よくわからないんですが、そういうような結果になっております。

○鈴木座長 普通肉眼よりは検眼鏡とかの方が白内障は見つかりますね。何だったんだろうね。もしかしたら、死後変化みたいなものを拾ってしまった可能性はあるかもしれない。そこまでは言わない？

○津田専門委員 この写真を見ても、わざわざ白内障と診断するには及ばないくらいのわずかな変化ですので、組織学的にはわずかに変化があったという表現でいいと思います。

○鈴木座長 そういう表現に変えますか。それでよいという話であれば変えた方がいいと思うんです。

○津田専門委員 ここを読んでも、顕微鏡所見が先に来て、あとで肉眼所見を付け足してというおかしい表現になっているので、わかりやすくした方がいいと思います。

○鈴木座長 今の津田委員の表現で、納得してくださるのであれば、その形に変えて、特に問題はないと、非常に軽度のものであるという形で、吉田さんもそれでよろしいですね。

その次にまだ幾つかあるようですが。

○吉田専門委員 その次に関しましては、事務局から注意書きを付けていただいておりますが、1 群は 85 匹でスタートしておりまして、主群の発がん性に 50 匹、衛星群の途中計画殺は 10 匹ずつで、トータル 80 匹しか使っていないのですが、使わなかった 5 匹に、あまりこういうことはしないのではないかなと思ったので、報告書に書いてあるのであればいいのですが、そういたしましたら、たたき台にも 1 群各 85 匹ではなく、85 匹中 80 匹を使用

としませんと、検索例数が合わないことにもなりますので、どうして多目にスタートしたのかというのが疑問として残ったので、指摘しました。

○鈴木座長 いずれもすべての群について 85 匹でスタートをしたわけですね。ちょっと多目に使っていた。何か不安があったんでしょう。

そうすると、記載としては、85 匹中 80 匹を用いたというところをきちんと書けば、これでとりあえずは問題はない。残りの 5 匹についてはどうしますか。

○吉田専門委員 報告書には無作為にと書いてありますので、その 5 匹を選択的に使わなかったというならば問題だと思うのですけれども、一応無作為にと書いてあるので仕方がないですね。

○鈴木座長 仕方がないですね。少しでも楽をしようということだったのかもしれませんが、よくわかりません。

とりあえず表現を変えらるということに納得していただけるということになりますから、ここについてはクリアされたことになると思います。

それでは、マウスの 18 か月発がん試験の方です。

○高木専門委員 ICR マウス用いた混餌による発がん性試験が実施されております。濃度は 70、700、7000ppm です。

7000ppm 投与群の雌で腎比重量の増加が認められましたが、病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的に意義ある所見ではないと考えられたと考察しております。発がん性は認められておりません。

この結果から無毒性量は雌雄とも最高用量の 7000ppm 群としております。

○鈴木座長 特に問題はないと思いますから、イヌの慢毒の方に移ってください。

○高木専門委員 ビーグル犬を用いて、検体を 4、200、1000mg/kg 体重 / 日で 1 年間投与しております。

1000mg/kg 投与群の雄で、脾臓の比重量の減少が認められましたが、血液学的検査、それから骨髓、腸管膜のリンパ節等に影響は認められないことから、イヌでは脾臓組織に変化が起こっている可能性はなくて、脾臓の変化が全身性変化の影響に起因するものではないと考察しております。

その他、検体投与による毒性所見は認められておりません。この結果から無毒性量は雌雄とも最高用量の 1000mg/kg 体重 / 日としております。

脾臓に関しては、安評の方でも質問がされておまして、内容について一応了承されております。

○鈴木座長 それでその 13 行目以下のコメントに似たような話が入っているということですか。

ほかの病理の委員方、このところどうでしょうかね。新規登録の際のコメントに対応するので、特に脾臓の比重量の減少について、こと細かに書いているということなんですけれども、しつこいのはしつこいですね。

○津田専門委員 かえってわかりにくいですね。

○鈴木座長 ある意味では、多分、全部抜いてしまうとちょっと問題かな。過去においてそういう議論もあったということですから、それを一部残すとして、16行目のところで「これらのことから」以降を「イヌでは脾臓組織に変化が起こっている可能性はなく、比重量の変化が全身性変化の影響に起因するものではないと考えられた」。これは抜いてもいいと思うんです。

○津田専門委員 重量が減っていることは間違いありませんから、比重量の減少は認められたけれども、病理組織学検査では、特に大きな変化はなかっただけでよいのではないのでしょうか。

○鈴木座長 そうすると、血液学的検査では云々かんぬんは抜いて、リンパ系の影響についても抜いて、病理学的変化では、本薬投与による影響は認められなかったという形で、途中も抜くと。それでどうですか。

○高木専門委員 資料では、最後に毒性学的意義のないものと判断すると書いているんです。

○鈴木座長 基本的にはそれでいいんですね。そうすると、もう一度繰り返しますと、13行目の「脾比重量減少が認められたが」、その次に15行目の後ろの方「病理組織学的変化でも本薬投与による影響は認められなかった」として、あとの行は省いてしまうと。その後、検体投与に関する毒性試験は認められなかったということですが、これで非常にすっきりすると思います。よろしゅうございますか。

どうもありがとうございました。

では、生殖試験の方に移りたいと思います。

○江馬専門委員 2世代繁殖試験は20,000ppmまで投与して行いましたが、特に影響は出ておりませんで、無毒性量は20,000ppm、兎動物についても20,000ppmということになっております。

それからラットの発生毒性試験は、1000mg/kg体重/日までの投与を行っておりますが、母動物、胎児いずれにおきましても、検体投与の影響は見られませんが、無毒性量が母動物・胎児で1000mg/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。

ウサギの発生毒性試験も1000mg/kg体重/日まで行いまして、母動物では妊娠期間中に摂餌量の減少が認められておりますが、妊娠期間を通じて計算すると、対照群と同様の値でした。

それから、体重増加量も抑制傾向はあり、一過性の体重の増加の抑制傾向が見られておりますが、体重及び体重増加には影響が出ていないということで、母動物について無毒性は1000mg/kg体重/日、胎児にも影響が出ておりませんが、同様に1000mg/kg体重/日で催奇形性も認められておりません。

長尾委員よりコメントが出ておりますので、よろしくお願いします。

○長尾専門委員 私が出したコメントは抄録の7行目から12行目の考察、それから13、

14 の結論、ここに直接関係してくるんですが、追加提出された回答資料の 3 つ目の 1000mg/kg 投与群で認められた摂餌量の減少、及び体重増加抑制傾向を本薬投与によるものではないとする根拠を詳細に考察することということで、その回答を見させていただいたんですが、それが回答資料の 3 つ目にあるんですが、これを順番に読んでいったんですが、この考察があまりにもひどいということで、考察に沿って 1 番から 6 番までコメントを付けさせていただきました。

例えば私のコメントの①ですけれども、これは提出された資料の後ろの方に表 1、表 2 があるんですが、これはあまり有意差を気にせずに、1000mg/kg 投与群の減少しているところを見てみると、やはり妊娠 4 日から 18 日ごろまでの摂餌量が対照レベルに比べて低い。それから体重当たりの摂餌量に関しても、同様に最初は有意差は付いていませんが、やはり対照レベルよりも低く推移しているということで、あまり有意差にとらわれずにこれを見ていくと、やはり 1000mg/kg 投与群の妊娠初期は摂餌量が落ちているということで、こちらの回答の方は、妊娠の初期だけではなくて、妊娠期間全般で比較すると差がないということに重点を置いている。これは①、②も同じような考察の仕方をしていますが、果たしてそれでいいかどうかですね。その辺、ほかの委員方の御意見もお聞きしたいのですけれども、私としては、やはり妊娠の前半で有意差がある。だけれども、トータルで見ると差がないから、それはあまり毒性学的に意味がないんだというような考察の仕方は承服できないということです。

③は、層化抽出法による群分けをしたときに、平均体重が若干低かったというようなコメントが出ています。これは考察とも言い難いけれども、こういう場合、私はコメントに書きましたけれども、そこでそのような傾向があるのであれば、再度試験としては、そこで群分けをやり直すというのが通常のやり方なので、こういうのを考察として記載すべきではないんじゃないか。

それから、④は①、②と大体同じようなことです。

⑤母動物の摂餌量と体重以外の指標に投与の影響を示唆する変化がないというふうに書いてあるんですが、これと今回ここで要求されている考察ですね。本薬投与によるものではないとする根拠、これとの関連性が全くないので、この⑤の考察はどういう意味を持っているのか、ちょっとよくわからない。

⑥も、何を書いているのかよくわからないというのが私のコメントです。⑥はこの言葉どおりで説明のしようがないんですけれども、こういうことが一般に言えるのであれば、多くの試験で試験が成り立たないのではないかという気もするので、詳細に考察をしないということに対する回答としては非常に不適切ではないかということで、結論としては、この 3 の考察の仕方は、再度やり直すべきではないか。それによって 1000mg/kg を母動物に対する影響量とするかどうか。毒性学的に意味がないのかどうか。その辺もう一度考察をして、私としては評価したいと考えております。

○鈴木座長 これは結構悩ましい話なんですけれども、私と江馬委員は、これを認めてい

る立場なんです。それで真っ向から認められないという話になっているんですが、江馬委員どうしましょう。もう一度逐一今の6項目、データは一応こちらの方に出てきているので、これらを見た上で。

○江馬専門委員 なぜ認めたかというのは、基本的には有意差をもって判断するというのが私の見方でありまして、それが正しいか正しくないかということにつきましては別の意見もあるかと思います。長尾委員御指摘のように、こういう結果が出た1つの原因は、群分けのところなんです。

○鈴木座長 群分けのところはこの表の後ろから。

○江馬専門委員 群分けで1000mg/kgのところ到低い動物が集まってきたということに大きな原因が出たのではないかというふうに考えます。その時点で長尾委員御指摘のように再度群分けをすればよかったかもしれませんが、そのままやってしまったと。認めた方は今更しようがない。確かに矛盾点もありますので、コメントはコメントとして出してもいいと思います。長尾委員が期待する回答は出てこないのではないかと思います。

○鈴木座長 でしょうね。恐らく体重のところは、皆さんも見ておいた方がいいんですが、ピンクの紙がはさまっています。それから、前の方にさかのぼっていただきますと、表3体重というのがありまして、妊娠ゼロ日の体重が0、30、100、1000mg/kg体重/日の順に書かれています。大体 $3432g \pm 224.4$ というのがそのコントロールなんですけど、1000のところは3400ちょうど、 ± 194.7 ということで、これは明らかに有意差は出てこないんです。ですから、層化群分けのところはある意味で言えば、成功はしているはずなんです。確かに若干低い傾向があったということで、分散もこれで見えていくと、どちらかというところ、この1000のところは体重のちょっと小さ目のものが集まったねということにはなっているんだろうと思うんです。

そのほかのところでは、摂餌量のところとか、いろいろ有意差が、例えば4~6、9~12、12~15というところについてきてはいるんですけども、これがどういう解釈になるかということになりますね。多少対照群の標準偏差に比べると、標準偏差が1000mg/kgのところは大きいので、この辺のところは、江馬委員の言われるように、体重の小さかったものについての何かの問題なのか、投与に関わる技術的な何かの影響があったのか、あるいは本当に薬物の影響だったのか、薬物の影響だったとすれば、この投与の比較的早い時期にだけ影響が出たというのは何でなんだろうとか、全体を通してみますと、こちらでほぼどの群も似たようにところに収まっているということ。これらをどうするかということになると思います。

一番最初のときは、多分、動物当たりの摂餌量のところは若干こういう有意差が付いているのに、それらについて余り触れないで話をしていたことについて、これは何だという話でコメントが出されたものだというふうには見えますね。

どうでしょうか。多分、ここで何だかんだ言っても決着はつかないですね。どういうふうにしましょうかと思うのですが、やり方は幾つかあるんですけども、この1000mg

の摂餌量の低下、もしくは体重の減少傾向ですか。体重増の減少傾向というのは、さっきの表 3 ところの後ろの方なんですかね。これは難しいね。スタートが対照の 99%、それが妊娠 29 日で 97.5 にとどまったとは言うんですが、これは恐らくその日その日の体重で比較をすると差はないということだし、これを体重増加抑制傾向と、江馬委員はお考えですか？

○江馬専門委員 増加量で見ますとでこぼこがあるというか、確かに 1000mg/kg では低くはなっているのですが、それほど大きな差ではないだろうというふうには思います。

○鈴木座長 これを非常に神経質にとらえて、体重に影響が出るくらいのものだという形で考えれば、体重のところをベースにするとちょっと言いにくいですね。有意差がないからね。摂餌量のところで差が出てきた場合に、それを悪影響として一般的にとらえていいんでしょうかね。

○江馬専門委員 体重にも差が出ていれば、間違いなく影響とすると思うのですが、体重に有意差がない。差の程度にもよるとは思うのですが、全く体重に差がなければ取る必要もないんじゃないかと思いますが。

○鈴木座長 その点では長尾委員、何かございませんか。

○長尾専門委員 私も体重に関しては、それほどコメントを付けていなくて、例えば④、これは表の 4 をそのまま書いてあるだけで、トータルで見ると 4～29 日の増加量、これだけで体重の増加抑制傾向があるかなという感じがしたんで書いてただけなんですけど、摂餌量ほどははっきりとは出てきていないということで、体重に変化が表れないような量の摂餌量の変化だというふうに考えてもいいんじゃないかと考えています。

○鈴木座長 それから、トータルで考えた場合に、それが仮に悪影響だとして、繁殖成績とか胎児の発生に関わる指標だとかいったところに、この分で影響が出ているのかいないのかというところも問題になるかと思うんですが、多分それは出ていないですね。

○江馬専門委員 出ていないです。長尾委員のコメントは資料の適正化の観点からのコメントでもあると思いますので、もう一度整理し直して出してもらったらいかがでしょうか。回答を整理してもらってですね。

○鈴木座長 結論的に、もし 1000mg/kg のところが影響であるという事態になった場合に、母親の NOAEL が 100mg/kg ということになるんですかね。

○江馬専門委員 そういう意見です。

○鈴木座長 胎児の方は変わらないという形になるので、そうすると、今の話では、長尾委員から出されたコメントに対して申請者に再度回答を整理してほしいと。その際の出し方によって、もう一遍審査しますか。どちらかに落ちればどうだという判断がうまくできればこの場でしておこうと思うんですけども。

○江馬専門委員 どちらでもいいというのは無責任な言い方かもしれませんが、ドーズの振り方が大きいので、値が大きく落ちますけれども、その程度のことで、私は大したことないと思います。

○長尾専門委員 私も正直なところ、ここでされている考察が表現も含めてあまりにも科学的ではない。その辺をもう少ししっかり考察らしい考察を出していただければそれほど大きな問題ではないんじゃないかと思っています。特に考察の群分けのところ、それから一番下の水に難溶の異物を投与する場合というのは、こういうのは考察として非常にふさわしくないんですね。その辺を適切に表現していただければ、それほど大きな問題ではない。

○鈴木座長 適切な表現とか文献とかをもう一度示して、合理的な説明をするようにと。出てきた答えとして申請者側が例えば 1000mg/kg 体重/日 を母体の悪影響が見られた量とすれば、100mg/kg 体重/日が NOAEL になるわけだし、そうでない。あくまで 1000mg/kg 体重/日 は影響がないというのであれば、今回はそれを認めざるを得ないと。そのどちらでも構わないという形でコメントを出すということによろしくございますか。

(「はい」と声あり)

○鈴木座長 ということだそうです。

○林専門委員 私は内容的には専門ではないんですけども、実験計画法の方から言うと、この層化抽出法というのは多分このままでいいんじゃないかと思うんです。あまり何度もやり直すことの方が恣意が入ってくると思います。その辺のところは、統計の専門家のコメントを回答されるときまでにもらったらどうですか。

○鈴木座長 紛れ込んできたのかどうかについて、それはいいですね。

○出川専門委員 この回答資料の方に書かれている表 1 とかの検定で有意差が妊娠の初期の段階で出ていますね。これはばらつきを見ると、本当に有意差があるのかなとも思うんですが、このこと自身をもう一度確認していただいた方がいいかもしれないような気もあるんです。実は有意差がなくてというような。

○鈴木座長 これは例数が多いので、これは出てくるんじゃないですか。24 例ありますから。

○出川専門委員 これは間違いはないんですかね。

○鈴木座長 恐らく間違いはないと思います。これ自体はね。仮にもっと例数が少ないと、これだけばらつきが大きいと、差がないよということにはなると思うんですけども、それは余り必要がないような気がします。何回か繰り返して実際にやっていますし、要するに、最初のときに彼らは計算し直しているはずですから、どうしても気になればどうせコメントを出すことですから、確認だけしてもいいですね。

木下さん、済みませんけれども、統計の確認もお願いします。

○木下課長補佐 これは有意差が出るとは思いますが、検算しておきます。

○鈴木座長 というような形で、幾つかどういう答えが出るかわかりませんが、コメントすることにいたします。

そうしますと、遺伝毒性の話です。

○太田専門委員 遺伝毒性は細菌を用いた DNA 修復試験と復帰突然変異試験、それからヒ

トリンバ球の培養細胞を用いた *in vitro* の染色体異常試験、マウスを用いた小核試験の 4 つの試験が行われております。

表 4 にそのまとめがありますけれども、いずれの試験も陰性の結果となっております。用いた手法とか最高用量等にも問題はありません。

表 5 に代謝物、先ほどから出ております CCIM を含めまして、3 つの代謝物の試験が行われておりますけれども、細菌を用いた復帰突然試験ではいずれも陰性の結果が出ております。

ということで、シアゾファミドには遺伝毒性はないと考えられます。

以上です。

○鈴木座長　　というとは、発がん性もなかったもので、いずれの遺伝毒性試験についても陰性だということで、特に問題はないということですね。

一応ここまで話が進みまして、総合評価というところになるわけですが、このところでは最初のところが代謝試験の話がありまして、動物代謝、植物代謝、光分解から作物残留の話がございます。ここについては、これは大丈夫ですね。特に加わってきているのは。

○出川専門委員　大半が排泄されたと思うんですけれども。

○鈴木座長　　そのほかございますか。23～25 行目辺りのところで、今回のハウレンソウの話が出てまいりまして、CCIM のところ等も記載の中に加えられているということになります。コマツナとハウレンソウというのが拡大の対象になっています。

それから、土壤中の半減期の話もあって、以下が毒性の話です。急性毒性についても問題がなく、亜急性毒性の話、これは特に問題はない。慢性毒性の話のところですが、白内障の話だけでしたので、これらについてはあまり大きな問題にはなっていません。

18 ページの 2 世代繁殖試験はよくて、発生毒性試験でウサギの話が申請者からの回答によっては、ウサギの母動物について、これが 100～1000 のいずれかに変わるだろうと。もし 1000 であれば文章はこのまま。もし 100 であれば分けて書く形になります。

催奇形性は認められないというのは問題ございません。

遺伝毒性については、枯草菌を用いた DNA 修復試験というのが消されていますが、もともなかったんですね。

○木下課長補佐　その行の前の方に「細菌を用いた・・・」としています。

○鈴木座長　　そうすると、これについても陰性であったということで、全体の試験のまとめが次のページに出ております。

○林専門委員　今のところで特に内容的な話ではないんですけれども、総合評価の記録として、代謝物の CCIM、CCIM-AM、CTCA というのが急性毒性と遺伝毒性でされているんですけれども、代謝のところには全然その名前が出てきていないんです。CCIM だけしか出ていなかったと思うんです。それはたしか土壤だとかでの主要代謝物だったと思うんです、その名前というのはどこかで出ているべきではないかなというふうに思うんですがどうでしょ

うか。何か後で読み返したとき、何かマイナーなものを調べているのかという印象が残ってもいけないかなと思いましたので。

○鈴木座長 これは確かにどこかで、特に CCIM-AM というのと、CTCA に関しては、土壌とか、急性のところをやったわけですから、代謝に関連するところで、これを適切な場所に加える必要がありますね。これは事務局いかがでしょうか。

○木下課長補佐 全体の代謝ラインを見ると、S のラインでつながっている部分ですので、土壌のところ書き込むような形でいかがでしょうか。

○鈴木座長 土壌に書き込む形で訂正をしたいと思います。

表 6 のところ、各毒性試験の NOAEL 自体の数値には、ウサギの発生毒性試験を除いて問題はないと思いますが、よろしゅうございますね。ウサギの発生毒性試験については、コメントによって母動物の話と胎児の話が分けられる可能性があって、100 というのが出てきます。それを一応念頭に置いて、全体の中で最も低い NOAEL を見ていきますと、24 か月ラットの慢性毒性 / 発がん性試験の雄の 17.07 というのが一番低いことになると思います。

そうしますと、これは発がん性もないと催奇形性もないしということ等々を勘案しますと、安全係数 100 で ADI が 0.17 という形になります。暴露評価対象物質は先ほど議論がありましたけれども、CCIM はやや溶解度で高いものの、30 分の 1 程度の低い量であるから、シアゾファミドだけでよろしかろうという話になっております。

一応、以上のところで幾つかコメントが出ております。武田委員からの代謝のところの問題と、繁殖試験での話というのはやや大きな問題だったと思いますが、いずれも ADI の設定には関係ないということで、内容のブラッシュアップと言いましょうか、外国にいろいろ資料を出す場合の日本の水準を確保するという意味合いでのことだとまとめさせていただきます。

以上ですが、特にどなたか御意見ございますでしょうか。事務局の方はよろしいですか。

○事務局 結構です。

○鈴木座長 そうすると、5 分くらい休んで、トルフェンピラドの方に移ります。

トルフェンピラドなんですけど、長尾委員が 5 時までには退席しなくちゃいけないというので、順番を途中で変えるかもしれません。

(休 憩)

○鈴木座長 それでは、時間がまいりましたので、トルフェンピラドを審議いたしたいと思います。恐れ入りますが、木下さん、もう一度経緯等々をちょっと。

○木下課長補佐 よろしく願いいたします。2 つ目のトルフェンピラドも、同じく農薬取締法に基づく適用拡大申請中の品物でございます。本年 7 月 12 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。先ほどと同様に、たたき台に各委員の御意見を見え消し状態で入れてございます。よろしく願いいたします。

○鈴木座長 審議したいと思います。これも適用拡大ということで、結構たくさんの作物、恐らく、カブとか、モモとか、ブロッコリー、レタス、ネギというものに適用拡大がされていると承知しております。

最初に要約のところの出だしが、3行目からになりますが「ミトコンドリア電子伝達系等の阻害により作用を有する殺虫剤である『トルフェンピラド』」、これはちょっとどうですかね。

○木下課長補佐 通常ですとここには、ピラゾール環を有する殺虫剤であると。化学構造について述べるところ部分ですので、訂正したいと思います。

今のような作用機序に関しては、既に1ページの開発の経緯のところに書いてありますから、抜いて構わないと思います。

○鈴木座長 それでは、動物の代謝の方から審議したいと思います。ちなみに、審議を始めてしまったので、これは最後までやりたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○小澤専門調査員 それでは、動物体内運命試験の御説明をさせていただきます。本薬のピラゾール環、構造式でいうと左側のNが2つ入っているヘテロ環ですが、これの¹⁴Cで標識したものを、Py-¹⁴C-トルフェンピラドと称するわけです。それから、それとは別にトリル環、右側の環を¹⁴Cで標識したものを、To-¹⁴C-トルフェンピラドと称するようです。これを用いて各種の試験が実施されております。

注釈が書いてありますが、放射能濃度及び代謝物濃度は別段の断わりがない限りトルフェンピラドに換算されております。

「(1)ラットにおける動物体内運命試験(単回投与)」試験を1mg/kg(低用量)、これは何らの毒性徴候も認められない用量であると。

それから、20mg/kgを高用量としまして、4週間の亜急性毒性試験における毒性発現用量ということで設定されております。

これは、Py標識体とTo標識体の両方について行われているわけです。

血中濃度推移が、表1のように出ております。これはこれで結構だと思いますが、15行目に進んでいただきまして、投与後72時間以内に80%以上が排出されるということです。168時間で、糞中に90%前後の排泄がされます。それから、尿中には1.7~3%であると。呼気中排出率は0.1%未満ということでございます。

本薬は、よく吸収されるようですが、48時間の胆汁中排泄率が51~70%程度となっております。

組織の残留放射能は、その下の表のようになっております。最初に送っていただいた表を直してありまして、大体特筆すべきというか、最高血中到達濃度が高いものから順に乗せるように表を改編いたしております。

雄雌ラットともに、投与168時間後では、すべての組織で0.08以下ということで、余り残留が問題になるということはないとされています。

次のページに進んでいただきまして、これも数値はこのとおりで結構で、高用量、Py 標識体の高用量投与群では、若干骨髓とか、脂肪等に残って、168 時間の時点での残留放射能が認められるということでもあります。

事務局から、血液及び血漿については、組織の残留放射能として表中に記すべきでしょうかとありますけれども、特に残留放射能としてという必要はなくて、別個にどういう推移を示したと。

○木下課長補佐 この質問の意味は、ピラゾール環の低用量の方で、血漿と血液を削除訂正をいただいたものですから、高用量の方の血漿も削除すべきかどうかと迷ったものです。

○小澤専門調査員 そういう意味ですか、私たちは、残留放射能というような意識で余りものを見ていませんで、濃度が高い順にという観点から見たということで、その基準に照らすと低用量のものは、必ずしも高い部類に入らないということで削除したということです。

○鈴木座長 そうだったんですか。血中に分布して、それからまた組織に分布するというようなところからすると、血中濃度をある程度の基準として、それより高いものと低いものという形で、分布層のところを見ると、比較的分布しやすいものというものが見えてくると思うんです。

その意味で、これもややこしいんですけれども、血中と血漿と分けてとか、全血で見るとのかといったような、いろんな問題あると思いますけれども、そこをどこかで基準があった方が、私なんかは見やすいと思うんですけれどもね。

○小澤専門調査員 それは、非常に貴重な意見かと思います。確かにおっしゃるとおりですので、高い低いにかかわらず、確かに血漿中、要するに、血液対組織の濃度比という見方ができますので、申し訳ありません、1 回消してしまいましたけれども、その御意見はもっともだと思いますので、低用量を残していただけるようお願いいたします。

そうすると、血中への分布とか、そういうことに関しても手掛りが得られると思いますので、そのようにいたします。よろしくお願いいたします。

それから、3 ページの 4 行目に進みまして、尿中及び糞中への排泄ですけれども、尿中には原体が認められないと。代謝物は、すべて 1% 以下であるということです。それから、糞中ではトルフェンピラドが、処理放射能の 4.1 ~ 15.1 ということで、代謝物として PT-CA、その他が書かれている数字の量が認められております。

胆汁中への排泄は、原体はむしろ少なく、代謝物が割に多いということでもあります。Py 標識体を低用量、または高用量投与して、血漿、肝、腎及び白色脂肪中の代謝物を測定したということもなされておりますが、原体は認められておらず、主要代謝物 PT-CA というものが、検出された代謝物量の 90% 近くになるということでもあります。

それから、用量、性差による代謝物の生成パターンに差異はないということで結構かと思えます。

主要代謝物は、ここに書かれているとおりで結構です。

2 番に進みまして、ラットにおける高用量経口投与時の血漿中濃度及び消化管内残存率ということですが、これはトルフェンピラドのラットの急性毒性試験を行ったときに、投与後 7 日以降に死亡する例が見られるということで、致死用量における血漿中濃度と体内薬物残存量との関連を調べる目的で行われております。

書かれていることはここにあるとおりで、数字等を含めて結構なんですけれども、24～25 行目のところに、7 時間後に死亡した 1 例というのが、16.71 $\mu\text{g/mL}$ で、この群の中では、著しく高い血漿中濃度を示しております。

320mg/kg 投与群では、死亡動物というのは測定を始める前に死んでしまったので、残念ながらデータが取れないということのようであります。

29 行目以下、胃内容物の放射能残存率が測定されておりますが、これは 0.2～29.7% とばらつきが多かったとあります。そのことに関して、3 行目以下、考察がなされておりますが、胃の内部からの放射能の排泄が遅れる原因としては、6 行目に書かれているように、トルフェンピラドの致死量投与により胃の運動が抑制されることによるものと考えられるということです。

胃の組織に対して、本薬ないし代謝物が非常に強く結合していることはないということを実験で示しております。

3 番に進みまして、ラットにおける動物体内運命試験（反復投与）ということであります。これは、Py 標識体、または To 標識体を、14 日間反復強制経口投与しております。この表 3 に、反復投与における主な組織の残留放射能ということで、これは残存放射能の量の高いものを、大腸、小腸ですけれども、追加しております。そういう理由です。それから、投与 168 時間後では、脂肪、骨髄、皮膚に若干の残留が見られるということであります。

22 行目に 14 回投与後とありますが、直すのを忘れてしまったんですが、これは「14 日間反復強制経口投与」だと思いますので、直していただきたいと思います。この試験における、24 時間以内における尿及び糞への排泄であります。これは尿中にはトルフェンピラドが認められず、やはり代謝物が 1% 以下と。糞中では、代謝物として PT-CA が認められる。PT-CA が特に量が多いということのようであります。

それから、4 番として、胎盤透過性及び乳汁中移行性試験というものがなされております。これは哺育期間中の乳児に影響が出るという現象が認められましたので、乳汁中への移行に特に注意が払われて試験が行われております。

そうしますと、これは特に申し上げなければいけないことは、7 行目以下、母体血漿及び胎児ホモジネートの中の代謝物の大部分は PT-CA と、これは先ほどからよく出てくる代謝物であります。

10 行目以下、乳汁中の放射能が、投与後 12 時間で最高濃度に達すると。そして、乳汁中に非常に濃縮されているということが、特筆すべきことであると考えられます。このために、哺育期間中に胎児に影響が出たのであろうと考えられるわけです。

5 番目、ラット肝臓 S-9 *in vitro*系における代謝試験がなされておりますが、これは代謝物の生成パターンの確認的な意味合いだと思いますけれども、*in vitro*でラット S-9 を用いて Py 標識体、または To 標識体を、ここに書かれている用量加えて、3 時間インキュベートしたということですが、主要代謝物は OH-PT-CA、これから *vivo*でよく出てきておりました、PT-CA を含めてよく検出されております。

このようなことから、トルフェンピラドの肝 *in vitro*代謝系での主要代謝経路は、ピラゾール系のエチル基の ω - 1 酸化を始め、ここに書かれている代謝経路になると考えられるわけです。

以上です。特に残留その他で問題になることは、余りないように思われます。

○鈴木座長 出川委員、追加はございませんか。

○出川専門委員 結構です。

○鈴木座長 そうすると、特に問題になるようなことはないようですから、植物の方に移りたいと思います。よろしく願いいたします。

○石井専門委員 植物では、ナスとキャベツとモモで試験をやっておりまして、まずナスの方は 3 種類やっています。これは、水耕栽培した葉っぱと果実に塗布するというような試験ですが、この化合物自身がほとんど移動しないというか、水耕栽培で根に入るんですけども、地上には行かないと。水の分配係数を見ますと、5. 幾らだったと思います。かなり脂溶性の化合物なので、そういうことではくっつくけれども、それから先はなかなかいかないと。

ナスでは、代謝も余り行われてなくて、90% 以上がトルフェンピラドそのもので見つかっておりまして、代謝物がたくさんできているんですけども、できている量はわずか 0.1 とか 0.3 とか、そんなわずかな量なんですけど、それでもたくさんできております。だから、これだけ見たらどういうふうに動くのか、大変難しいと思います。

主たる代謝経路というのは、ピラゾール環の方のエチルがありますが、そこが水酸化されたり、もう一つは、反対側のトリル環にメチルが付いています。それが水酸化されると、その組み合わせで代謝が進んでおります。その間に、アミド結合があるんですけども、その辺りが酸化されたり切られたりという、その複雑な反応をしていますので、量としては非常に少ないんですけども、いろんな代謝物が出てややこしいです。

キャベツの場合、御存じのように巻いていますので、上から散布しますと、大体中に入っておりませんで、外葉、外に展開している葉っぱにほとんど付いてしまっているということで、我々が食べる結球部分にはほとんど浸透していないと、これはサンプルの取り方にもよるんですけども、そういう浸透移行性という性質はどうも持ってないようです。だけど、ナスに比べるとキャベツでは代謝されていまして、親化合物自身は半分かそれ以下ぐらいまで分解されております。

やはりできてくるものは、やはりピラゾール環のエチルの、 ω 位と言っていますけれども、環に近い、これに OH 基が入って、やや水酸化される。それから、トリルのところのも

の、酸化、加水分解と言いますか、アミドが切れるとか、それはできてくるものはナスも似たようなものができております。ただ、ナスよりはキャベツの方が代謝能力があるみたいで、比較的量が少なかったのが、それでも残留放射能が10%を超えるものはなかったんですが、ω位、ピラゾール環のエチルが水酸化されたものが比較的多くキャベツでは見つかったと。

モモでは、これも塗布をしているんですけども、この場合も葉っぱでできてくるもの。これも特にほかの代謝物と違ったもの、ほかの作物と違うものができているわけではないんですけども、比較的多いのは葉っぱでは、CA-T-CAといって、なかなかこれだけ見てもわかりにくいんですが、モモの場合は葉っぱではやはり10%近いんですけども、代謝物抱合体を含めまして2つほど、それからPT-CAというのは、カルボン酸、トリルの方はずっと酸化されてカルボン酸になってしまったものですね。こういうものが、抱合体を含めてやはり9%ぐらいです。

それから、T-CA、これはアミドのところで切れたものです。これが5%ぐらいできていると。果実では、やはり代謝は少なくと、今のT-CAというのは、途中で0.4%ほどできたというぐらいで、あとは特徴的なものがないようです。この植物の代謝をざっと見ますと、親がほとんど残っていて、あといろいろなものができているんですが、ではどれをというと、共通して多そうなのが、残留分析ではPT-CAというのをやっています。その他たくさんやっていますが、これがたしかわずかに検出されていますかね、でもほとんど検出限界以下の数字になっています。ですから、この場合はあとで作物残留のところも見ていただければいいんですけども、親化合物で見ていていいんじゃないかという気がしております。

土壌の方なんですけど、これは割合土の中では半減期が早いです。3ないし5日ぐらい、90%の分解期間が、1か月前後というか、そのぐらいで分解しております。これ嫌気状態とか、滅菌状態では分解しないから、やはり微生物が分解に関与しているんであるという言えると思います。

分解物としましては、PT-CAという、トリルメチルが酸化されたもの、それからアミド基が開裂したもの、それから勿論二酸化炭素も出ると思います。

ですから、土の中で何か特にたくさん残って、それが影響するようなことはないと思います。

土壌吸着を簡単に言うと、こんなところになります。

それと吸着試験、これは先ほど水分解係数の方で言いましたように、非常に大きいですから、土壌吸着は非常に強い化合物ということになります。だから、そういう意味で浸透移行性は心配しなくていいと。

それから、加水分解なんですけど、これがどうも加水分解に対しては安定なようでして、実験では半減期を求められないぐらい長い半減期、1年以上ということをおっしゃいます。一方で、光分解、光には比較的分解されやすく、ここも簡単にいきますと、この試験が

ら、東京の春の太陽光の光量に換算すると、11日ぐらいで半減すると。できてくるものは、やはりこれは植物と同じで、PT-CA というものと、アミドがまた開裂したようなもの、そういうものができてきております。

それから、作物残留性は、ずっとたくさんのデータがそこにありますが、ごらんのように、一番最初だけ説明しますと、大根の葉っぱのようなものには、たくさんくっ付いていますが、浸透移行性がないので、根の方にはそれほど行ってないと。大根というのは、植わっているときちょっと上の方が出ますので、多少は引っかかるのは仕方がないんです。カブなんかも同じです。ですから、浸透移行性がないので、そういう意味ではかかったところだけ残っているということが言えると思います。

あとは分解物について、事務局で PT-CA だけ横に書いてありますけれども、ほとんどが検出限界以下で、12 ページのキュウリのところを見ていただくと、キュウリの真ん中よりちょっと下のところですが、施設栽培で親が少し残っていますけれども、0.30 とか 0.21 ですが、そのときに 0.02 残っているというぐらいで、わずかに出ることがあるということ可以说えると思います。これは、代謝試験の中でも、たまには 10% 近い数字が出て、9% というのが抱合体を入れましてありましたので、出ることがあるかなということ可以说えると思います。

でも、その程度の話であれば、はかる必要があるかなという気がいたします。

- 武田専門委員 これは殺虫剤なんですね。お茶は入っていないでしょう。
- 石井専門委員 入っています、13 ページです。
- 武田専門委員 少ないですね。
- 石井専門委員 やはり覆下の場合は高いです。覆下というのが、葉っぱそのもの、その下の浸出液というのは、お茶にした状態のものという意味ですので、でもわずかに出ますね。熱湯で。
- 鈴木座長 荒茶というのは、何なんですか。
- 石井専門委員 荒茶というのは、皆さんが飲んでいるお茶というのは、荒茶を選んで製茶したものがあれですので、その一手手前のものです。そうすると、この覆下というのは、お茶の味をよくするために太陽光を遮断するんですね。そしてちょっと光をつくってやることによって、お茶の旨味成分が増える。上等なお茶、玉露とか、それから抹茶にするようなものは、特にこういう覆いをして遮光栽培をすると、アミノ酸の成分が増える。だから、ちょっと生臭いです。フリーのアミノ酸が増えますので、ちょっと生臭いです。

大体以上です。武田委員からコメントは。

- 武田専門委員 いや、また同じことです。
- 鈴木座長 武田委員から、たくさんコメントがありますか。
- 武田専門委員 いえ、さっきのとみんな同じですから。
- 鈴木座長 そうすると、個別のことについては、意図としては確かに代謝系のところのはっきりしないしとか、先ほど理由として述べられたことをもう一度。

○ 武田専門委員 ADI その他には関係ありませんが、ただ一生懸命考えて書いてくれるのはいいんですけども、それで線を付けて区別するなら、やはり存在量を考慮して線を引いて欲しい。一番いい例を1つ言いますと、395ページのOH-PH-OHは検出されてないわけですね。これは中間代謝物でもないのだからここに書くことはないということです。あとPT-OHからDM-PT-OH、これは微量検出されていますが、それが生成する可能性としてPT-OHから生成する可能性があるわけですよ。これが落ちています。これはあくまでも推定で書いてあるわけですけども、お互いに推定ですから。

あと402ページのときも、CA-PTは検出されてないんです。だけど、それは次の化合物のCA-PT-OHになる可能性が十分考えられるので、書いても構わないんです。けれども、検出されないのなら括弧で囲うべきでしょうね。要するに、左の一番上にありますね。ああいうような格好にしたらどうですかというようなことがあります。

それから、考えますと、2OH-PTからCA-PT-OHには行きます。要するに、イミダゾール環のエチル基のω-2のOHがカルボン酸になるわけですが、実際にはアルデヒドを経由して生成するわけです。そういうふうに代謝経路の線を引いて欲しい。一番いい例はここです。さっきの線の大きさというのは、407ページ、例えば、OH-PAMというのが左側にありますね。これは放射能で0.5%しかないんですが、こんなに太い線が引いてあるんですね。片方でそれより多いものがたくさんあるわけです。生成放射能で区別するのなら、それらと整合性もちゃんと取って欲しい。何もこんな区別する必要なく、線を引いてくれればいい。データを見ればわかるんですから。こういうふうにするなら全部ちゃんと整合性が取れるようにして欲しいですね。私は線を区別して引いてくれる必要はないと思うんです。見る人が見ればわかるわけです。

そういうことと言えば、例えば、OH-PT-OHからCO-PT-OH、これは1ありますね。それは普通の線でしょう。PT-OHと真ん中にありますね。もう一つは、ここに書いてありませんが、CO-PT-OHからCO-PT-CAが生成するわけです。これは落ちています。CO-PT-OHの生成は1.6ですから、これも結構太いので、そういうものはちゃんと区別するのならちゃんと線の太さを区別して欲しい。代謝を線で示しておけば、代謝を見る先生が見ればわかるわけです。不確実なものはいりません。かえって、謝った情報を与えることになります。

○ 鈴木座長 そうすると、これについては先ほどと同じ扱いで、修正を申請者をお願いして、こちら側の事務局側に集約して、できる限り正確を期すという形で、そのことがADI設定にはとりあえずは問題ないという形で扱ってよろしいですね。

○ 木下課長補佐 了解しました。

○ 鈴木座長 植物代謝のところと動物代謝のところで特に異なっている。あるいは、植物代謝のみで検出されるものとか、そういった点で気を付けなければならないものは、特にございませんね。

それでは、毒性の方に移っていきたいのですが、これ結構大変ですね。

○ 吉田専門委員 結構いっぱいあるので、発生毒性から先にやっていただいたらどうでし

ようか。

○鈴木座長 それでは、大変ほかの委員方には申し訳ないんですが、生殖発生毒性のところの、特にコメントのあるところ、(3)の発生毒性試験以降ですね。済みません、そこからお話してください。2世代繁殖試験、あるいは2世代免疫毒性試験のところは、特に問題はなかったということになっております。それはまた後ほど。どうぞ。

○江馬専門委員 ラットの発生毒性試験ですが、4.5mg/kgまで投与しまして、母体では3mgで体重増加抑制、摂餌量の減少、胎児では4.5mg/kgで低体重、腰肋の発生率の上昇が認められております。

腰肋はここに書いてあるとおり、奇形の指標としては意義に乏しい小さいもので、それから、腰椎数にも変化がないということから、催奇形性を示唆する変化ではないということになります。

無毒性は、母動物で1mg/kg体重/日、胎児で3mg/kg体重/日、催奇形性はないという結果であります。

長尾委員のコメントがあります。

○長尾専門委員 腰肋ですね。これが短小過剰肋骨で、毒性学的に余り意義がないということなんですが、それと合わせて、恐らくそれを言うために引用された文献の中、あるいはそれ以降に出てきた文献幾つかあるんですが、その中には腰椎数との関連を示して、毒性学的に意義がないというふうに示しているケースが多々ありますので、できればここに書いたように、腰椎数にも変化がないことからという一文を入れてほしいと。

ただ、これはやはり申請者の方も、これを理解して、文献を私が提示すればよかったんですが、もう一度できればそれを腰椎数と関連づけて考察をしてほしいと思っております。いずれにしても腰椎数にも変化がないということを入れておけば、まず問題ないんじゃないかと考えております。

○鈴木座長 その点は、既にたたき台に採録されておりました、22ページの37行目に更に腰椎数にも変化がないことというのを加えられているので、これについては今、申請者の方に確認するようにというお話があったのですが、伝えるだけで悪くはないんじゃないですか。

○長尾専門委員 私も確認しました、腰椎数に確かに変化はないんです。それは確認したんですが、申請者側にこのことがわかっているかということを確認してほしいんです。

○鈴木座長 その手続は事務局の方で取るようにしてください。

書き加えることについては、問題ないですね。

○長尾専門委員 はい。

○鈴木座長 科学的な事実関係の問題としては、問題ないと思います。江馬委員、特に問題ないですね。

○江馬専門委員 はい。

○鈴木座長 それでは、ウサギの方に話をお願いします。

○江馬専門委員　ウサギの発生毒性は、6mg/kg 体重 / 日までで行いまして、6mg で母体の摂餌量の減少、早産 1 例、全胚死亡のあった母体が 1 例、3mg/kg 体重 / 日で死亡が 1 例という結果です。

胎児の方は、1mg、6mg で骨格の変異、先ほど出ました腰肋、それから過小の胸骨分節を有する胎児の発現頻度の上昇が見られております。これらは、背景データの範囲内であるということで、投与の影響ではないとしています。

私は、全胚死亡の母体を母体の毒性として挙げたので、胎児への無毒性量が 6mg/kg だと思いました。胚胎児の死亡率の有意差はなかったことから 6mg/kg だろうと考えたんですが、これは母体の生殖に関する指標に差が出たから、母体毒性として取り扱うということです。長尾委員の方は、胎児の方はどうかと、これは母体、胎児に分けることがそもそも無理なので、できれば生殖発生毒性が何 mg であるというのが一番間違いない表現だと思いますが、ここに文章が入って、胚胎児に対する無毒性量 3mg というふうな文章が入っていますので、無毒性量が母動物で 1mg/kg 体重 / 日、胎児が 3mg/kg 体重 / 日、催奇形性はないということになるかと思います。

20 行目の文章ですが、私のコメントですが、「軽微の」を取って 6mg/kg 体重 / 日の用量では、胚、胎児、死亡の増加傾向が見られることから、胚、胎児に対する毒性量が 3mg/kg 体重 / 日と考えられるとしたらどうかと思います。

以上です。

○鈴木座長　どうぞ。

○長尾専門委員　私も今、江馬委員のコメントで結構かと思っています。この胚、胎児に関してはですね。

それから、これは先ほどのラットと同じように腰椎数の変化がないというものも同様に付け加えればいいんじゃないかというコメントだけです。

○鈴木座長　その腰椎数の話のところは、入っていますね。データ上そうなっているのであれば、そこに書き加えることについては問題ないと思います。

母体の毒性と胎児の毒性と、特に母親が死んでしまう場合のところで、分けることができるのかという話ですが、これはほかの委員方にはわかりにくいことかもしれないので、抄録の 200 ページ辺りをもう一度詳しく説明しておいていただけないでしょうか。

202 ページの記載で出てくるんですね。

○江馬専門委員　一番高いドーズが 6mg ですが、ここで一般症状、早産 1 例というのがあります。それから、3mg/kg で死亡が 1 例でしております。それで、全胚吸収、妊娠したんですが、その母体で胚が全部死んでいたという母体が、6mg/kg で 1 例出ております。母体単位でパラメーターを取り扱った場合、母体ごとのパラメーターになると全胚死亡を持っている母体が出たという毒性影響になると思います。その母体については、胚・胎児の死亡率を 100 % と扱いますので、それを計算して胚・胎児の死亡率を出します。若干上がっているという傾向になっています。

全胚死亡、母体への影響で死んだのか、胚への影響で死んだのかを分けるのは不可能ですので、生殖発生毒性がそこで出たという表現が1番間違いがない表現になるかと思います。

○鈴木座長 分けられないから、生殖発生毒性があるという表現になるということですね。

○江馬専門委員 はい。

○鈴木座長 そうすると、評価書のところに戻りますが、20行目からの話は、母体毒性が出てきたのは6mgの用量で間違いないですね。21行目のところの話が、胚・胎児に対する無毒性量は、6mgになるわけですか。

○江馬専門委員 全胚死亡を母体毒性のパラメーターとして評価すれば、胚・胎児に対する無毒性量が、胚・胎児の率が有意に上がってないので6mg/kgと言えないこともないと。

○鈴木座長 最初のところの全胚死亡の話が、母体毒性なのか、胚毒性なのかが分けられないのだけれどもと言いながら、全胚毒性を母体毒性の指標とするという話は、ちょっと矛盾するんじゃないですか。

○江馬専門委員 従来母体への無毒性量が幾ら、児動物に対する無毒性が幾らという表現をしてきています。この評価書もそうになっています。普通の場合は、母体への影響か、胚・胎児への影響かというのを分けるのは不可能なんです、パラメーターの取り方でそういう表現してきました。

○鈴木座長 従来そういう形でしたね。

○江馬専門委員 従来はそういうふうに表現してきました。

○鈴木座長 そうすると、今回も特にそれを変更する理由がないので、全胚吸収の話のところは、とりあえず母体毒性の指標として扱って、胎児の話は影響がなかったと。

○江馬専門委員 若干胚死亡率は上がっているので、無毒性量を下げても構わないと思います。

○鈴木座長 上がっているのではというのは、その200ページの表の着床後、胚・胎児死亡率のところが高くて、生存時胎児数が有意差はないものの、かなり落ちているよという、その辺のことですかね。

どうしますか。全体としてADIのところには関係ないのですけれども、表現だけの問題ですね。

長尾委員、何か。

○長尾専門委員 この回答資料の8の結論のところをこのたたき台の中に入れていただいたんですけれども、この回答資料をずっと読んでいくと、うまく考察はできているんです。6mgの上の9mgの投与量で試験をしたときの成績もちゃんと出て、それもうまく考察に加えられているので、私としてはそこに34～37行目、こういう表現でいいんじゃないかという感じでコメントを付けたんですが、確かに江馬委員おっしゃるように、母体が死ぬとか、早産とか、流産とか、そういう非常に母体毒性の強いところで、果たして胎児致死作用があるとか、ないとか、そういうことを明記する必要があるかどうか、その辺もう一度考え

直さなければいけないと思っているところなんです。ですから、非常に難しいというか。

○鈴木座長 ケース・バイ・ケースでやるしかなくて、この致死作用ではなくて、生き残った胚に、あるいは胎児に奇形があると、母親に非常に強い毒性が見られる用量でね。そういったような場合には、従来たしか書き加えていましたね。母親に非常に強い毒性が見られる用量で、催奇形性作用が認められるというような書き方にしていました。致死作用について、要するに、胎児毒性なんですけれども、それについて余り母体毒性との関係でどうのという話はしてなくて、ここの場合にも似たような話にはなると思うんですけれども、多分私が思うにはケース・バイ・ケースだろうと思います。

今の長尾委員の話のところで、江馬委員、もう一度何か言われることはありますか。

○江馬専門委員 特にないです。国際的には、もうリプロダクティブトキシシティーという表現一つになってくる傾向がありますので、例えば、OECDとかで、そうなるとこちらも非常に表現が楽になりますね。

○鈴木座長 リプロダクティブトキシシティーといった場合、訳語はどうなるんですか、繁殖毒性ですか、生殖毒性ですか。

○江馬専門委員 それは、一般には生殖毒性と言う人が多いですね。

○鈴木座長 私は繁殖が好きなんですけれども。

○江馬専門委員 それにもリプロダクティブトキシシティーにディベロップメンタルトキシシティーも含んでしまって表現するような傾向になってきています。

○鈴木座長 基本的には、分けられないという考え方ですね。

○江馬専門委員 そうです。

○鈴木座長 今後のところをにらんでということで、とりあえずのところは従来どおりの慣行に従うしかないのかと思うんですが、長尾委員、それでよろしければ。

○長尾専門委員 はい。

○鈴木座長 ということで。そうすると、基本的には今のところで議論は終わったように思うんですが、まだございますか。

一応、10行目から21行目にかけて、あるいは18行目のところ、既に事務局が取り込んでいただいた部分で、これについては問題ないという形になります。

そして、胚・胎児に対する無毒性量は3mgではなくて6mgです。

ありがとうございました。それでは、元の方に戻って、急性毒性からお願いします。

○吉田専門委員 トルフェンピラドの急性毒性から御説明いたします。急性毒性試験は、たたき台の15ページ、16ページに書いてありますが、まずSDラットを用いまして、急性経口毒性試験を行いました。

このときに、溶媒の種類を2種類設けておりまして、CMC、ナトリウム水溶液とオリーブ液、マウスにつきましても同様です。そういたしますと、LD₅₀値が、CMCとオリーブオイルで変わってきておりますとともに、死亡時期が変わってくるということで、これは先ほどの小澤委員の御説明にあったとおりです。

理由は繰り返さなくてよろしいでしょうか。胃内のというような説明は。

○鈴木座長 このところどうでしょうか。

○吉田専門委員 小澤委員がおっしゃってくださったので、このように LD₅₀ 値はなっておりますが、CMC ナトリウム水溶液で、LD₅₀ が高いのは、死亡が広範にわたっていたということによると思います。マウスについても同様です。

経皮の LD₅₀ は、ラットの雄で 2000mg/kg 以上、雌で 3000mg/kg 以上で、吸入の LC₅₀ はラットの雄で 2.21mg/L、雌で 1.50mg/L ということになっております。

○鈴木座長 とりあえず、そうは言っても急性毒性の LD₅₀、経口のところが、非常に小さい値で、これは何になるんですかね。

○吉田専門委員 その他の毒性試験も、かなり用量としては低い値で実施されています。

○鈴木座長 一応、こうであったということで、特にそれ以上の話はないんですが、多分違う法律でいろいろ関わってくるんじゃないかと思うんですが、その辺はどうしますか。

○木下課長補佐 劇毒法に関しては、この評価では特に関係ありませんので、データだけでよろしいかと思います。代謝との関係で必要があれば CMC の方が遅れるという機序について解釈を加えるのであれば加えていただいてもよろしいかと思います。

○鈴木座長 農薬抄録の一番最初のところの総合考察の一番最初にトルフェンピラド全体の急性経口毒性は、劇物相当の値を示したという 1 行が書かれておりますから、全体としては問題がない。ここの評価書にそれを入れる必要は特にないということですね。そういうことでよろしいですね。

○吉田専門委員 それにつきましては、抄録の 77 ページに、先ほど小澤委員が御説明していただいた事柄について、詳しく記載されております。

引き続きまして、8 種類の代謝物の急性経口毒性試験が行われております。その結果ですけれども、やはり主要代謝物質の PT-CA の LD₅₀ が非常に低いものになっております。TCA 以下につきましては、低いものではなく、600 ~ 2000、あるいは 2000mg 以上というような値を示しております。

○鈴木座長 この点について、他の委員方何か御意見ございますが、特になければいいんですけれども、植物代謝とか土壌代謝とかで問題になるような代謝物も、全部一応ここの中に含まれているということでよろしゅうございますね。

○吉田専門委員 一応、上の 2 つが主と考えてよろしいのでしょうか。PT-CA と OH-PT と。

○石井専門委員 PT-CA は、あらゆるところに共通していますね。

○吉田専門委員 今、津田委員から御指摘がありました、たたき台の表 8 ですが、これは動物種ではなくて、恐らく代謝物ですね。

○木下課長補佐 修文いたします。

○吉田専門委員 引き続き、刺激性及び皮膚感作性について申し上げます。本剤は、ウサギの皮膚、及びウサギの眼につきまして、軽度の刺激性があるというようになっております。目については、角膜好酸についてはないものの、結膜について弱い刺激性が認められてお

ります。

しかし、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では、皮膚感作性は認められておりません。

○鈴木座長 特に問題がなければ、先に進めてください。

○吉田専門委員 また、本剤につきましては、亜急性毒性で担保するということで、急性神経毒性試験は行われておりません。

次に亜急性毒性試験ですが、よろしいでしょうか。

○鈴木座長 はい。

○吉田専門委員 亜急性毒性試験は、ラットでトルフェンピラドそのものと、それからその代謝物と、あとイヌと低いドーズと高いドーズ、そしてマウスと合わせて5回行われております。

まずラットですが、Fischer系ラットを用いまして、0、15、80、160ppmを投与した、90日の亜急性毒性試験が行われております。

そちらで観察された結果は、たたき台17ページの表9に記載されているものが主です。変化は、主に80ppm以上の雌雄で認められまして、認められた変化は、肝臓及び腎臓の変化が主ですが、そのほかに恐らく本剤の直接影響と思われる脾のびまん性の腺房細胞の肥大ですとか、脾だけじゃなくて顎下腺の変化及び骨髄の造血細胞の減少といった変化が認められております。

これら認められました変化と同様の変化がその後の慢性毒性試験等で認められております。

更にハーダー腺の分泌亢進などといった変化も、本剤の特徴として認められております。15ppmの雄で肝の比重量、雌で腎の比重量の増加が認められておりますが、申請者側は発がん性試験で同用量で行ったけれども、これらには病理組織学的変化が認められてないので、これは毒性学的意義はないとしておりますが、これに対して、廣瀬委員からコメントが出ております。

○鈴木座長 これは先に話をしてしまった方がいいと思うので、廣瀬委員から、実際は15ppmの肝臓と腎臓の比重量の変化、これをやはり毒性影響を取るべきだろうということで、実際はこの試験ではNOAELは担保できてないぞということですね。実際、先行きのところで慢性毒性のところで同じような影響が出てきて、最終的にはADIを設定する際に、いろいろ考察をすればよいことのように見るので、その辺のところどうしますか、委員方から何か特に追加の御意見、こうすべきだということがあったらお話ししたいと思っておりますけれども。

どうぞ。

○吉田専門委員 やはりその上の80ppmの動物で、肝臓の組織学的変化が認められていたり、雌でも腎臓の組織学的変化が認められておりますので、やはりこの重量の増加を否定するというよりは、むしろこれも毒性影響の一部と考えた方が素直ではないかと思ってお

ります。

○鈴木座長 津田委員、いかがですか。

○津田専門委員 この2行は削除ですね。

○鈴木座長 わかりました。ということで、高木委員いかがですか。

○高木専門委員 私は毒性と取ることに賛成します。

○鈴木座長 私もそのように考えておりまして、恐らく表現としましては、本試験の無毒性量は、雌雄で15ppm未満、雄で0.91mg/kg体重/日未満、雌で1.01mg/kg体重/日未満という形の表現で残さざるを得ないのだろうと思います。

その後、実際上のADIを設定する際に、もう一度この亜急性毒性の成績がどうであったか、恐らくはこの未満、15ppmより低いところといっても、比較的近い話のところにあるのだろうという意味合いが含まれているとは思いますが、比重量の増加だけですから、そういったようなことで問題はないのではないかと思いますので、そのようにさせていただきます。

したがって、3行目からと6行目までのところにかぎ括弧でくくってある部分がありますけれども、これは削除ということになりますね。

では、亜急性の2つ目の話。

○高木専門委員 その前に1つ、80ppm以上投与群で腸間膜リンパ節の肥満細胞増加というのがあるんですけれども、これは珍しい所見じゃないかと思うんですけれども。

○吉田専門委員 薬物の影響かどうかは難しいと思うのですが、ただ腸間膜リンパ節はほかのリンパ節に比べて、組織球ですとか、そういった変化が比較の出やすい類ではないかということが、経験上ですが、思っております。

○高木専門委員 これは同じ変化がラットの慢性毒性試験でも見られていまして、1つちょっと気になるのは、この薬物がアレルギー性を持っていて、局所のアレルギー作用を引き起こしているんじゃないかと思って質問しているんですけれども、その可能性というのはどうお考えですか。

○吉田専門委員 数としてはどの程度だったんでしょうか。ただ、もしそういうことであれば、ほかのリンパ節にも認められたり、あと腸間のパイエル氏板などにも認められていいと思うんですが、脾臓ですとか、そういうところには出てこなくて、腸間膜だけということなので、肥満細胞自体は、結構ラットの全身で、組織学的にはよく認められるんですけれども。

○高木専門委員 これに関して言うと、10匹中6匹です。コントロールが10匹中0に対してですね。全身性の作用はないとしても、局所的な、軽微な作用はもしかしたらあるのかなと思ったんですけれども。

○鈴木座長 それかなりは難しいよ。腸間膜リンパ節という場所だけでなぜというのは、なかなか説明つかないかもね。

そこまで言わなくても、形態学的に変化があった。その変化の主体が肥満細胞であった

という形の記載だけでよいのではないかと私は思いますけれども、どうですかね。

アレルギーとの関係ということになると、確かにほかの場所でも出てきそうだという疑問について、局所だけかもしれないという話は余りにも推論にすぎるとい部分もあるような気がします。よろしければ、2番のミトコンドリアの方をお願いします。

○吉田専門委員 本剤がミトコンドリアの電子伝達系の阻害ということもあって、2週間の亜急性毒性試験を行いまして、その目的はミトコンドリアの機能及び形態に及ぼす影響を検索するというので、試験が行われております。

用いた動物は、亜急性毒性試験と同じF344ラットです。投与期間は短く、2週間ということですが、主に行いましたのが、投与しました用量が15、100、200ppmで、亜急性試験よりも若干高い濃度になっております。

認められた変化としましては、肝臓の組織学的にやはり肝細胞の肥大が認められておりまして、全血的にミトコンドリアが増生していることが確認されたということと。あと血中のL乳酸濃度が上がっている。そのほか体重増加抑制とかも認められておりますけれども、この実験で確認されたのが、評価書17ページの20及び21行目に書かれているような、乳酸の上昇ですとかミトコンドリアの増生は本剤投与によるミトコンドリアのエネルギー代謝異常に起因するのではないかとこのように結論しております。

この実験におきましての、無毒性量は15ppmとなっております。

○鈴木座長 この点については、ほかの委員の方々、御意見ございませんか。

それでは、先に続けてください。

○吉田専門委員 たたき台の18ページの最初には、ICRマウスを用いました、90日間の亜急性毒性試験について記載されております。雌雄のマウスで、投与量は15、100、300ppmとなっております。この用量は設定根拠といたしまして、600ppmで死亡動物が出たということからこの用量となっております。

認められた主な変化は、300ppmのみでして、雄で有意ではないけれども、体重の増加抑制、摂餌量の低下、あるいはGOTの上昇、あとは心臓の重量増加が雄で認められておりまして、これらをもって影響量を300ppmで、100ppmを無毒性量としております。

○鈴木座長 これについては、吉田委員からコメントが出ているようですけれども、ついでに、どうぞ。

○吉田専門委員 余り大きなものではないのですが、90日のマウスで、マウスというのは、細胞の大小不同はよく見られるのですが、一般的に肝細胞肥大といった表現を毒性表現として認められるのですが、これがかなりの率で対照群にもあったものですから、この背景データはどうなっているのかなと思ったことが1つ。

もう一つは、これは単に表現のものなので、変えていただければいいと思うのですが、角膜に炎症などがありまして、そこが壊死して石灰沈着したのを角膜ジストロフィーという表現を使うのですが、むしろこれは石灰沈着と和訳していただいた方がいいのではないかとコメントしたままで、これは小さなものです。

○鈴木座長 最初の肝細胞肥大というのは、確かに毒性所見として用いられる場合が多いので、対照群にもあるよということと全群にほぼ等しい頻度で出てきているということがあって、不思議だなと思っているということなのですが、実際上はこれは背景的に見て対照群と同じ頻度のものは、雄の場合、109 ページの表ですが、このマウスについてはこの時点であったのかと言うしかないと思うので、特にこの点で差があるわけでもないから、尋ねるだけ尋ねてという話にしますか。

○吉田専門委員 その程度のことでよろしいかと思います。2 番目の角膜ジストロフィーについては、やはり表現を石灰沈着と改めてもらえればと思っております。

○鈴木座長 これはほぼと間違いなく石灰沈着であるとして問題ないんですね。

○吉田専門委員 別名としてこの横文字が本に書いてありますので。

○鈴木座長 これは、角膜ジストロフィーというよりは、石灰沈着をそのまま落とすようにという指導的な話で済むと思います。

最初のところについては、特に背景データ等があれば示してくれという話のことで、特に問題はないと思います。

イヌの亜急性毒性。

○吉田専門委員 イヌにつきましては、2 試験行われていまして、1 つ目が低い濃度でして、0、1、5、10mg/kg で、ビーグル犬を用いまして 90 日間の試験が行われました。変化は 5 mg/kg 以上で認められておりまして、投与に関連する変化といたしましては嘔吐で、この嘔吐は全群に認められているのですが、特にこの 5mg/kg 以上で高かったということから、投与による影響としております。

もう一つの症状といたしましては、軟便、あるいは粘液便といったような症状を示した動物が 5mg/kg 以上の雌でいたということから、これを投与による影響といたしまして、この試験における無毒性量を、この 5mg の下の 1mg/kg としております。

私がコメントを出したのは、嘔吐したのがいつかということによると思うんですが、投与してすぐ嘔吐してしまいますと、飲んだカプセルも一緒に吐き出してしまっていて、実際の毒性はどうだったのかなと思いたしたので、これらの記載が症状記録等にあるかどうかということが気になったのでコメントいたしました。

○鈴木座長 これはどうするのかな、次の亜急性毒性の追加の試験のところと絡んでくるとは思いますが。

○吉田専門委員 次の試験でも嘔吐が認められておりますので、ほぼその投与による影響だとは思いますが、カプセルが出てしまっていると、飲んだものが出てしまうこともあると思いますので。

○鈴木座長 その入っていないという状況になると、1mg というような、あるいは 5mg というような用量自体が本当にそれでいいのかということになるよという意味ですね。さて、どうしようかな。

○吉田専門委員 症状記録等にそのことが記載されているかどうか確認していただければ

と思います。ただ、確認のしようが今ではないと思います。

○鈴木座長 それでは、ちょっと生データを調べてもらえますかね。それを書いてなかった場合には、問い合わせるしかない、その場合どういうふうになるんですか。

○吉田専門委員 恐らく嘔吐した時期がいつかにもよると思うんですけども、イヌのその後の慢性毒性試験では、白いカプセル状のものが、例えば、糞中に出ているというような表現があるので、それがもし何も記載がないということが、そういうものが出ていなかったというように確認できると思うんですが。

○鈴木座長 後でそちらに回しますが、嘔吐に関して付表が出ているようです。対照群を含む各試験群で見られた。対処群で 8 分の 3 例、1mg で 8 分の 5 例、5mg では 8 分の 7 例ということになっています。実際上のところでは、10mg 投与群の雄雌各 1 例で、それぞれ投与第 5 及び第 7 週にのみ、嘔吐物中に被験物質が見られた。つまりこれはカプセルがという意味でしょうね。見られたが、その他の嘔吐においては被験物質は認められなかったとしているので、大多数は入っていると解釈してもよろしいんでしょうか。

○吉田専門委員 そうですね。それについては取り下げさせていただければと思います。続きまして、濃度を上げまして、同じようにビーグル犬を用いて、0、10、30、100mg/kg の濃度で、亜急性毒性試験の毒性所見を確認するための亜急性毒性試験が行われております。

この試験では、上の 30 及び 100mg/kg で死亡が出ておりまして、特に 100mg/kg では、かなりの動物が死亡してしまっております。

抄録には、それぞれ死亡動物とそうでない動物とを分けて記載がされております。認められた変化は、そのたたき台に出ているとおりなのですけども、主に死亡動物で分葉核好中球の増加ですとか、好酸球の増加というようなものが認められております。

そのほかに、血液性学的な変化ですとか、あと胸腺の萎縮、これも恐らく瀕死期のものだと思いますが、あと投与による変化としては、小葉中心性の肝細胞空胞化、あるいは本剤の特徴であるミトコンドリアの呼吸異常によると思われる肝細胞質の好酸性増加などが認められておりまして、この GPT とかこのたたき台にあるような変化が認められていますので、この試験においては無毒性量はありません。

私がコメントを幾つか出しましたのは、まず抄録なのですが、死亡した動物とそうでない動物の書き方がわからないので、例えば、死亡動物は瀕死期で解剖した動物というのは、もう死ぬ直前の変化ですから、そのほか生き残った動物と毒性変化が違う可能性もあるので、できれば分けて書いていただきたかった。表だけでなく、本文中にも分けて書いていただきたかったということと、あと 30mg/kg で 1 例ほぼ試験の終了間際に死んでいるのですが、それについては 100mg/kg で試験前半に死んでしまった動物とは違った変化があったのか、なかったのかということがわかりませんので、それについてコメントをいただきたいと思ったので記載いたしました。

○鈴木座長 これは、毒性のほかの委員方にも伺わなければいけないと思うのですが、ど

うも抄録を見ますと、最初の試験と後の試験で、後の試験の方が高用量でやられていると。しかも実際にやってみたら相当死んでしまっていると。何でこういう試験をする必要があったのか。

それから、一番低用量が2番目の試験で10mgですね。その10mgのところで見られている影響が最初の方の一番高用量の10mgの話と、ちゃんとした整合性があるのかということを見ていった場合に、このおしまいの方の試験は、私は個人的にはなくてもいいというふうに思っているんですけども、その辺のところ等々何か解説、あるいはそれなりの御意見があれば伺いたいと思っているんですけども。

○吉田専門委員 私もよく理解できないのですが。何故、こんなに高用量で、その下のドーズまでが死亡してしまうような試験を何で行ったかというのは。

○鈴木座長 普通途中でやめますね。動物愛護の問題等々もある中で、こういう試験を表にすること自体もちょっとはばかれるような気がするんですが、これがなければ試験全体が成立しないというものでないでしょう。

津田委員、その辺はいかがですか。

○津田専門委員 あえて考えると、致死量を見たかったということだと思います。

○鈴木座長 その場合だと、30mgでは明らかに死ぬぞということで、急性毒性の値と近いのかな。

○吉田専門委員 急性はないです。

○鈴木座長 やってないからわからないけれども、ラット、マウスの場合の一部代謝物が何かのところでは相当低いのがありましたね。

○津田専門委員 恐らく意外と毒性が強く、5mg、10mgのところでも、変化が出るわけで、15mgまで上げた。それでも、まだわからないので致死量までやってみようということかと思います。

○鈴木座長 そういう話だと、実用的には、低い方で本当に安全な量はどこかというのを見ると思うんですね。

○吉田専門委員 1つ考えられますのが、最初にやった試験では、毒性影響というのが症状だけで、それも嘔吐が全群に見られて、ただ今、鈴木座長がおっしゃったように、頻度だけが上がっているということから、もう少し高い用量でと思われたのかかもしれませんが。

○鈴木座長 本当に死ぬところかどうかというのを確認したいと。

○吉田専門委員 ただ、余りに次の試験の意味は、私も何でかなというのは拝見しながら思いました。

○鈴木座長 死ぬ用量を確認したかったという点に、とりあえず我々としても意義を認めるということであれば、これは採録しておいて全然問題はないんですけども、そうしますか。別にデータがあるわけですから、それは参考にならないということはないので、それは構わないんですけど。

○吉田専門委員 確かに、イヌの高用量の実験におきましては、ミトコンドリア関連と思

われる。例えば、肝細胞の好酸性の変化とかは認められておりますので、明らかな毒性ということは思うのですが、そのほかに認められる変化というのは、ほぼ瀕死期のものでして、これはどういう動物でも瀕死期になれば出るかなという所見で、この薬物特有の変化がそれ以外で認められているというふうに、私は思えないんですけれども。

○鈴木座長 多分、毒性のところの評価というのは、今、吉田委員言われた形でほとんどの委員が納得されていることだと思いますので、それについてあえてもう一度聞きますか。

○津田専門委員 その必要はないと思います。

○鈴木座長 ないですね。それであれば、一応ここの話のところも、こういう現象があったということと、一部ミトコンドリアの問題に関連するような、合理的な所見が取られたということで、これはこれという話になると思うんですけれども、それでよろしいですか。そのほかのところ、この関連では造血細胞の問題と、精巣の問題があるんですけれども、これについてちょっと。

○吉田専門委員 造血細胞につきましては、ラットの亜急性毒性試験の高用量でも、骨髓の造血細胞の減少が認められておりましたので、申請者の方々はこれは瀕死期によるものであると書いてあるのですけれども、ひょっとしたら毒性ということは考えられないかということで書きました。

あとこの精巣につきましては、今回精巣の萎縮しておりますが、亜急性毒性試験で用いたイヌですので、まだ若いということと、慢性毒性でもやはり精巣が小さいという表現は、それについては未成熟となっているので、より年齢の大きなイヌで、そういう表現をして、こちらで萎縮とするのは筋が合わないかなと思ったのでコメントを出したまでです。これもそう大きな毒性量に影響するような、大きなことではありません。

○鈴木座長 聞き漏らしたかもしれませんが、造血細胞の減少というのは、用量としては何 mg 以上ということになるんでしょうか。死んだ動物がいるということからすると。

○吉田専門委員 用量としては最高用量の 100mg です。ラットで認められましたのは、100ppm です。

○鈴木座長 そうすると、どちらの話であったとしても、イヌの件に関しては、とりあえず A D I には関係ない、NOAEL にも関係ないということになりますね。そうすると、とりあえずそのところは、今、薬物の影響なのか、瀕死の状態での話なのかというのは決着けなくても、前に話は進められますね。

精巣の話は、これはちょっとややこしいんですけれども、どうしますか。

○吉田専門委員 ただ萎縮というよりも未成熟なのではないかと個人的には思いますので、できれば表現を改めていただければと思います。

○鈴木座長 慢性毒性のところは、未成熟でいいんですか。

○吉田専門委員 むしろ慢性毒性では萎縮だと思いますが、ただその動物を確認しているわけではないので。

○鈴木座長 しかもこれ自体、この表現、ややこしいな。津田委員、何かいい知恵はない

ですか。多分言葉を修正しないと、確かに整合性は取れないですね。

こちらから申請者にお伺いをして、亜急性毒性のところは未成熟、慢性毒性のところは萎縮ではないかと思うが、再度調べた上で、それに同意するか否かということをした上で、同意すればよしという話にするしかないですね。

もう一つは、抄録 122 ページの表というのは、これもそうですか。

○吉田専門委員 血液生化学の表のところですか。

○津田専門委員 大脳です。

○吉田専門委員 大脳につきまして、大脳変性と書いてあるので、これも細かいところですが、病理所見のところなので、大脳の何の細胞が変性したかのを、やはり一言書いていただきたいと思います。

○鈴木座長 これは4分の1例にのみ、100のところですね。これは余り関係がないことだけれども、正確を期すためにきちんとしろということで確認をするという話でよろしいですね。何々細胞の何とか変性という形にしろということですね。

もう一つ、亜急性があるんですね。亜急性神経毒性、お願いします。

○吉田専門委員 ラットを用いました、90日間の亜急性神経毒性がSDラットで行われています。投与量は、0、15、40、80ppmで行われました。投与に関連いたしました変化は、80ppmの雌雄で認められておりまして、変化は体重増加抑制、雌で摂餌量の減少でした。しかし、神経毒性に関する項目には異常が認められませんでした。この結果から、無毒性量は雌雄とも40ppmとしております。神経毒性は認められないということです。

○鈴木座長 これは特に問題はないですか。指標は、神経毒性に偏って行われた実験だということで、前の160ppmまでやった亜急性毒性、ラットでの実験は、この15とか40も入っているんですけども、それほど細かくは見てないということですね。

だから、神経毒性に関してのNOAELは40ppmだということです。これで特に問題ございませんね。

そうすると、代謝物に関する亜急性。

○吉田専門委員 トルフェンピラドとその代謝物が、PT-CA及びOH-PT、これは急性毒性試験の投与量が低かったもので、主要代謝物ですが、これを用いまして4週間の亜急性毒性試験をラットで行っております。

投与量は、0、3、10、30、100ppmです。トルフェンピラドそのものの3ppmでは行われておりません。

その結果ですけれども、評価書の20ページにありますように、トルフェンピラドでは30ppm以上で、投与に関連した変化が認められておりまして、PT-CAでも30ppm以上で、投与に関連した変化、主に重量の増加が認められております。

また、OT-PHでは、100mgの雄のみで投与に関連した変化、腎の重量の増加が認められております。

この4週間の結果から、無毒性量はトルフェンピラドは30の下の10ppm、PT-CAも30

の下の 10ppm で、OT-PH は、雄では 30ppm 、雌ではその一段高い 100ppm となっております。ですから、急性毒性は強かったのですが、この代謝物に関しましては、特に OH-PT につきまして、無毒性量は雌では 2 段階高いものとなっております。

○鈴木座長 その急性毒性の強さと、亜急性毒性の部分の不整合について、何かコメントが解釈、考察といったようなものは入っているのか、ただ記載だけ、データだけということなのか、どういうことでしょうね。

○吉田専門委員 多分、その差というものについては、抄録を今、ざっと拝見する限りは書かれていないようです。

○鈴木座長 しょうがないですね。実際に現象を見ていろいろするしかないことなので、どれも共通して、肝臓、あるいは腎臓について変化があるよということですから、一貫していると言えば一貫している話になります。

毒性の委員、この 7 番目の実験について、特にコメントございますか。

○津田専門委員 10ppm で出ているので、逆転してないし、問題ないと思います。

○鈴木座長 わかりました。それでは、慢性毒性の方に移ってよろしゅうございますか。よろしければ、お願いします。

○吉田専門委員 慢性毒性試験は、イヌ及び慢性毒性発がん性試験はラット及びマウスで行われております。ビーグル犬を用いまして、1 年間の慢性毒性試験が行われております。投与量は、0、1、5、10mg/kg です。この最高用量の 10mg/kg につきましては、投与 26 日で雌の最高用量の 1 匹が死亡したために、20mg/kg から 10mg/kg に投与 5 週目に投与量を下げております。

まず、認められた変化ですが、まだ 20mg/kg のときに雌の 1 例が死亡しまして、10mg に下げましても更に 83 日目に雄の 1 例の死亡しております。

次に症状ですが、やはり亜急性毒性と同じように、嘔吐が全群で認められております。しかし、その嘔吐の発現が、雄では 5mg、雌では 10mg 以上で頻度が高かったというような記載になっております。また、軟便も雌で増加傾向にあったということです。

流涎が全群に認められていたようなのですが、これにつきましては、投与による影響ではなくて恐らく条件反射的なものではないかというように記載されております。

また、糞中にカプセルと思われる白色物が全群で認められたということです。

次に体重の増加抑制が、やはり最高用量群の雌雄、摂餌量の低下も雌雄で認められております。

そのほか、投与に関連する変化といたしましては、組織学的所見で、好酸性の肝細胞というものが、最高用量群で認められております。

これらの結果から、5mg/kg 群以上で投与に関連する変化が認められたということで、この 5mg を影響量とし、無毒性量を 1mg/kg としております。

○鈴木座長 これについては、毒性の委員方は問題ないと。であれば、ラットの慢性毒性 / 発がん性試験に移ってください。

○吉田専門委員 まず Fischer ラットを用いまして、104 週間の慢性毒性/発がん性の併合試験を行っております。用いました濃度は、0、15、40、80ppm です。まず、死亡率なり症状につきましては、投与による影響は認められておりません。投与による影響は、40ppm 以上で認められておりまして、体重の増加抑制が 40ppm の雌、80ppm の雌雄で、摂餌量の低下が、40ppm の雌及び 80ppm の雄で認められております。

そのほか、投与に関連しました変化が、臓器重量で 40ppm の雄または雌で、肝あるいは腎重量の増加が認められております。

組織学的には、腎臓の硝子滴の増加が、雄の最高用量で認められております。それと、先ほど高木委員がおっしゃった、雄で腸間膜リンパ節の肥満細胞の増加が認められておりますし、そのほか 40ppm 以上の雄または雌で洞内の、恐らく組織球の増生だとか、近尿細管の肥大が認められております。

また、本剤の特徴であるハーダー腺の分泌亢進も認められております。

あと肝臓におきましては、肝の変異巢の増加が雌で認められております。この雌は 40ppm 及び 80ppm で、主に好塩基性の変異巢の増加が有意に認められております。

腫瘍につきましては、最高用量群の雌で、LGL 白血病の発生がむしろ低下したという所見はありますが、腫瘍性変化は認められておりません。

ラットの慢毒/発がん性につきましては、以上です。

○鈴木座長 追加等々ございますか。

○津田専門委員 7 行目の「増殖巢」と「及び」の間に、「の増加」を入れないとつながらないですね。

○鈴木座長 なるほど。今のところなんです、好塩基細胞小増殖巢というのを、吉田専門委員は変異巢という言葉を使っていたのですが、どちらを使うのがよいのですか。

○津田専門委員 どちらでもいいです。前に戻って全部直さなければいけないので、どちらでも通じると思います。

○鈴木座長 わかりました。とりあえず、ここに書いてある言葉でいくことにします。

これは、亜急性毒性との関連で考察をしておかないといけないのですが、亜急性毒性のところの 15ppm で、結局影響が見られたという話と、今回の長期化した場合に 15ppm でやった場合、これが影響が見られないということになって、その意味で短期より長期になって、摂食量自体が、例えば雄の場合で亜急性のときは 0.91 だったのが、慢性では 0.56 に下がっているので、そのために影響が見られなかったのだらうと解釈されるのですけれども、そうすると亜急性毒性のときも、もし 0.56 近辺、あるいは 0.91 よりもちょっと低いところであれば、影響はなかったんだらうと。つまり 15ppm というのは亜急性のときは NOAEL にはならなくて、その以下という話だったんだけれども、この慢性毒性の実験の結果、その辺の推測が裏づけられた形になっていると。その辺りを何らかの形で亜急性毒性の際に、15ppm 未満の NOAEL というものは、慢性毒性で 15ppm で摂食量の違いで担保されたということ、最終的に ADI の設定のところか何かのところにコメントしないといけな

いことになりますね。

多分、担保できたので、大変によかったのではないかとってはおりますけれども、これは後ほどまたやりますが、評価書の 29 ページの表 12 のところの部分と、それから 28 ページの総合評価のところのどこかに加えることになります。

そうしますと、もう一つがマウスの発がん試験でしょうか。

○吉田専門委員 最後ですが、マウスの発がん性試験です。ICR マウスを用いまして、78 週間の発がん性試験が実施されております。濃度は、0、15、150 で、最高用量は 500、400、300ppm と 2 段階下げて行われております。

結果ですけれども、やはり主な変化は 150ppm 以上に認められております。死亡率、あるいは症状には変化はないのですが、体重の減少が 150ppm の雄と最高用量の雌雄で認められております。

13 週のみ雄の 15ppm でも認められているのですが、これは 13 週のみだということから、偶発的なものとして投与による影響とはしておりません。

また、摂餌量の低下が 150ppm で認められております。

そのほかは、主に認められた変化は、臓器重量の変化が肝臓及び脾臓で認められたのですが、病理組織学的所見が認められなかったということで、これは毒性所見とはしておりません。

主な腫瘍性の変化の増加も認められておりません。

この結果から、発がん性試験の無毒性量は 15ppm というようになっております。催腫瘍性はなしという結論です。

○鈴木座長 追加御発言等々ございますか。よろしければ、病理関係の話はこれで終了ということになります。

次に、生殖発生毒性の残りの 2 つ。

○江馬専門委員 2 世代繁殖試験ですが、3mg までやっております、3mg/kg で親、それから子どもに生殖関係の指標、それから発生毒性関係の指標に影響が出てきています。親の方で、1.5mg で体重増加抑制、あるいは摂餌量の低下が認められております。児どもの方では、1 番低いドーズ以上で胸腺の比重量の低下が認められております。

このことから、次に免疫系に対する検討を行っておりまして、ここでも 0.75mg で胸腺の比重量の低下が認められておりますが、免疫学的には影響がなかったということから、次世代に対する免疫毒性は認められなかったとしております。

以上です。

○鈴木座長 そうすると、先ほどのリプロダクションに関する無影響量というのは、0.75mg/kg という最初の実験のところでのよろしいということになるわけですか。

○江馬専門委員 はい。

○鈴木座長 あと免疫系の話というのは、先ほど高木さんも気にされていたんですが、リンパ球のサブセット整合を調べているということなんですが、これでよろしいというふう

になりますか。

○高木専門委員 これについては問題ないと思います。ただ、週齢とかが違うので、単純に比較はできないとは思いますが。

○鈴木座長 2世代試験で認められた話のところからすれば、胸腺の比重量が低下したとは言うものの、リンパ球の発達に関してのサブセットに変化はなかった、あったのかな。若干あったんじゃないですか。

サブセットの変化はあったんだけど、成熟動物で液性免疫とか細胞性免疫の機能を調べたら影響がなかったので、一過性の変化だろうという話で。

○江馬専門委員 そうです。成熟すると免疫系には影響がなかったということです。

○鈴木座長 そういうことだそうです。

残りが、遺伝毒性の話です。大分お待たせしました。それでは、よろしくお願いいたします。

○林専門委員 遺伝毒性の方は、このたたき台に書いてあるとおりでほとんどいいと思います。DNAの修復試験、遺伝子突然変異試験、それからCHLを用いた染色体異常試験、げっ歯類を用いた小核試験が実施されています。その中で *in vitro* の染色体異常試験のみで倍数体の誘発が認められております。ただし、染色体の構造異常は誘発されていないこと、十分高用量まで検討された小核試験で陰性であったということで、生体にとっては特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えています。

また、各種代謝物についても、細菌を用いた復帰突然変異、これから一部のものについては染色体異常試験、更に小核試験も行われておりまして、特に問題となるような所見は見られておりません。

一部文言を変えた方がいいところがありますので、後で事務局の方に修正したものをお渡しします。

以上です。

○鈴木座長 太田委員、特にいいですね。そうすると、発がん性もないことですし、今の話で大体いいと思います。

その他の毒性試験として、薬理作用との関係なんですが、ミトコンドリア系に関する実験が幾つか行われていると思います。これについて、小澤委員、お願いします。

○小澤専門調査員 それでは、御説明します。これは、ほとんどたたき台にまとめられていることで結構なんですが、まず第一に行われたことが、ラット肝のミトコンドリア系、電子伝達系を *in vitro* で再現して、呼吸阻害を検討したということです。

それによりますと、トルフェンピラドは、ラット肝ミトコンドリア系の呼吸を強く阻害して、 IC_{50} の値が $0.0078 \mu g/mL$ と出ております。この値が、あとで出てきますので、ちょっと御記憶にとどめていただきたいと思います。

中身はちょっと私もよくわからないんですが、主要な作用点はComplex Iと考えられるということです。

それから、次にウシの心筋のミトコンドリアの Complex I、呼吸阻害を検討されております。それによりますと、原体と代謝物のミトコンドリア Complex I、呼吸阻害について検討され、やはりこれも強く阻害されて、 IC_{50} が $0.003 \mu g/mL$ でありました。ただし、代謝物 PT-CA の阻害は極めて弱かったということであります。

次に (2) 以降ですが、これはラット肝のミトコンドリア系を用いた呼吸阻害ということで、今度は *in vivo* のスタディになります。その①であります、ラットを用いた単回経口投与後の肝臓及び全血中のトルフェンピラド濃度の測定ということで、特に短時間で行っております。

$160mg/kg$ 体重ということで、代謝の試験で急性毒性を念頭に置いた試験が行われたのですけれども、そのときの投与量もやはり $160mg/kg$ に設定されておりまして、それと同じ投与量が採用されております。

代謝の試験で高用量経口投与で行われて観察された時間は、投与後 6 時間という点での血漿中濃度でありました。ところが、この試験では 5 分、15 分、30 分後という非常に短い時間で行われておりまして、肝臓及び全血中ともにトルフェンピラドが投与後 5 分からもう認められるということで、投与後 30 分では最高値、5～30 分まで見ているから 30 分が最高値だということなんですが、肝臓で $0.80 \mu g/g$ 、全血では $0.03 \mu g/mL$ となっていたということであります。

これが、先ほど *in vitro* で検討された、(1) の①の項、*in vitro* でのラットの肝ミトコンドリア系で、 IC_{50} が $0.0078 \mu g/mL$ だったという記述がありましたけれども、それよりも肝臓中でも全血中で高い濃度を示していたということであります。

結論として、ミトコンドリアの呼吸阻害を引き起こすのに十分なトルフェンピラドが存在したと考えられるということです。

次に、*ex vivo* 及び *in vitro* 下で、ラット肝ミトコンドリアの呼吸系に対する作用を調べております。今度は、基本的に酸素消費量を見ているということなんですけれども、酸素消費の絶対量で見ると、ここに書かれている NADH-state3/Succinate-state3 という、補正を行った後の値を比べる方が、より正確だという記述がありまして、それによりますと、トルフェンピラドを投与したラットの場合は、0.27 であったと。それに対して無処置群が 0.42 だということで、ここでも *in vivo* においてラットミトコンドリアの呼吸阻害作用が発現していると考えられまして、本剤、特に原体がミトコンドリアの呼吸阻害の作用の本体であろうという結論を導き出しています。

以上です。

○鈴木座長 そうすると、薬理作用の延長線上にというか、この剤が分布する箇所ではいずれもミトコンドリアの抑制作用はきっとあるだろうということをサジェストしているし、薬理作用の延長線上として、毒性を考えるということにもなるというような、これはあくまでサジェスションということですね。

○小澤専門調査員 そのとおりだと思います。

○鈴木座長 以上のようなところで、一応審議は終わったのですが、何か追加で御発言される方はございますか。

○江馬専門委員 先ほどの免疫毒性のところですが、0.75mg/kg ではサブセットへの影響、細胞性への影響はなかったということで、2世代繁殖試験の NOAEL が 0.75 になるということです。

○鈴木座長 それがあるんですね。わかりました。ちょっと解釈の違いがあったようです。修正されましたので、これでよいかと思います。

そうすると、総合評価のところなのですが、27 ページ以降、動物の代謝、植物のところも、これは適用拡大のところのものについての話も入ってきておりまして、特に詳しく書いてあるのは、22 行目以降、26 行目辺りに適用拡大の話が出ているんだと思います。土壤までの話があります。ここの代謝に関連して、特に記載上の問題点がありましたら御指摘いただきたいと思います。

○小澤専門調査員 代謝の部分はこれでよろしいかと思います。出川委員、いかがですか。よろしいですか。

○鈴木座長 植物の方は。

○石井専門委員 問題の代謝物の方は、適用拡大というよりは、一番最初からあったキュウリで 0.03 が検出されたということも書いてありますので、結構だと思います。

○鈴木座長 そうしますと、32 行目以降の急性毒性、代謝物に関する問題、亜急性毒性は 39 行目以降でございまして、非常に簡単に慢性毒性が次のページの 2 行目までということになっておりますが、多分この間にラットの亜急性毒性で、27 ページの 40 行目は、ラットの亜急性毒性試験は、0.91mg/kg 体重 / 日未満ですね。

そのことと関連して、慢性毒性のラット 0.56mg/kg という話が、同じ用量の実験でやって、慢性毒性によって NOAEL が担保されているという記載を、ここの後ろに入れないとまずいですね。それは事務局の方で入れておいて下さい。それでは、そういうことでよろしいですね。

4 行目以降の 2 世代試験から、6 行目以降の発生毒性試験と、7 行目の胎児で 3 を消して 6mg/kg 体重 / 日というふうになります。

○江馬専門委員 それで、5 行目を削除してください。3mg/kg の 2 世代繁殖試験では、妊娠期間の延長とか、そういうことが出ていますので。

○鈴木座長 5 行目を削除して、繁殖に対する影響は認められなかったわけではないという話になります。

9 行目以下の遺伝毒性試験についても、特に生体にとって特段の問題になるような遺伝毒性はないと。代謝物に関しても同様であると。

それで、全体の無毒性量が表 12 のところに書かれておりますが、数値は大丈夫でしょうね。ラットの項目の 90 日間亜急性毒性試験、雄・雌の話がともにこれは未満という話になります。

2世代繁殖試験は、0.75で繁殖毒性は認められない。これは書いてないからいいですね。それから、発生毒性についても、これはウサギの場合のところ、胎児の場合は3が消えて6mg/kg体重という話になります。母動物は、いいですね。

ということでして、一番低いのは、ラットの慢性/発がん性の雄、0.56mg/kg/dayということになりまして、発がん性も認められませんか、安全係数は100ということになります。

暴露評価対象物質のトルフェンピラドのみという話、これは議論したんですか、ちょっと記憶がなくなってしまったんですけども、多分問題なかったんですね。量的には非常に少ないということをおっしゃられましたね。

○石井専門委員 量的には、植物の代謝物の中でもキュウリにのみ0.03ppm、そのとき親化合物に比べて、非常に少ないということです。

○鈴木座長 問題ないですね。先ほど総合評価のところ、ラットの亜急性と慢性の関係を書きましたけれども、恐らくこの表のところだけしか見ない人もいると思うので、注書きをここにも入れて、亜急性毒性と慢性毒性の話を解説しておく必要があると思います。

一応、武田委員から代謝についての御発言等々あって、そのほかの委員からもコメントが出ておりますが、いずれもADIそのものに影響するものではないので、事務局の側で取り扱って、内容をきちんと、抄録のレベルで変更すると。多分、評価書の方については、今の我々の議論で尽きていると思いますが、抄録の修正を待って最終確認するという形の措置にしたいと思います。

特にコメント等々ございますでしょうか。なければ、これも一応ADIが決まったということで、今日はシアゾファミドとトルフェンピラドの2つ決まりまして、どうもありがとうございました。皆さんの御協力に感謝いたします。どうもありがとうございました。

○木下課長補佐 次回ですが、また皆さんに御確認いたしまして連絡いたします。よろしくお願いいたします。

○鈴木座長 それでは、第14回農薬専門調査会を終了いたします。