

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第一部会 第14回会合議事録

1. 日時 平成19年8月1日(水) 14:34~17:44

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(メソトリオン)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、赤池専門委員、小林専門委員、高木専門委員、長尾専門委員、林専門委員

(他部会からの専門委員)

山手専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、
宇木評価専門官、渡邊評価専門官

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 メソトリオン農薬評価書(案) (非公表)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから第14回「農薬専門調査会総合評価第一部会」を開催いたします。

本日は、9名の委員のうち6名の総合評価第一部会の専門委員に御出席いただいております。また、農薬専門調査会幹事会から山手専門委員、親委員会から3名の先生に御出席いただいております。

それから、7月6日付けで食品安全委員会事務局の幹部人事がございましたので、御紹介させていただきます。國枝課長が厚生労働省基準審査課に異動いたしまして、後任として北條課長が着任いたしました。

○ 北條評価課長

北條でございます。どうぞよろしく願いいたします。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日の議事は「農薬（メソトリオン）の食品健康影響評価について」です。1剤だけなんですけれども、果たしてどうなりますか。状況によっては、審議未了のまま、またというようなことも含めて考えておりますので、是非忌憚のない御意見を御存分に聞かせていただきたいと思っております。

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いたします。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「メソトリオン農薬評価書（案）」を配布させていただいております。

○ 鈴木座長

それでは、審議に入ります。本日は、親委員会の委員の方々にも御出席いただいております。親委員の皆様におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれ御専門の立場から御意見をいただきたいと思っております。また、山手先生にも御出席いただいておりますので、御意見賜りたいと思っております。

まず「農薬（メソトリオン）の食品健康影響評価について」を始めます。経過を含めて、事務局より説明していただきたいと思っております。

○ 都築課長補佐

資料2の3ページを開いていただけますでしょうか。メソトリオンは、農薬取締法に基づく、新規の農薬登録申請がされております。ただし、メソトリオンは日本国内よりも海外での開発が先に進んでおりまして、海外では、既に作物残留基準値が設定されておりましたことから、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値も設定されております。これ

につきましては、平成 18 年 5 月 29 日に施行されまして、平成 19 年 4 月 9 日付けで、この点についての意見聴取が厚生労働大臣よりされております。それで、新規に適用申請がされている作物は水稻及びトウモロコシです。

本剤は、暫定基準が設定されておりますので、本来であれば、確認評価部会で審議をするということになるんですが、本剤は海外での評価が国によって採用しているエンドポイントが大きく違うというようなこと。それから、我が国では初の登録であるといったような理由から、総合評価部会において、生データにまでさかのぼって、詳細に審議した方がいだろうということで、さきの幹事会において総合評価部会で審議することが決定されております。というわけで、本日、ここで審議をいただくことになりました。

本日は、このテーブルに農薬評価書のほかに、参考といたしまして、海外の評価書、アメリカ、カナダ、EU の評価書を手に入れましたので、配布させていただいております。適宜、御活用ください。

また、予備の生データのフルセットをそちらのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたら、お申し付けください。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

資料その他等々は、皆さん、お手元にあると思います。それで、ここの経過のところはややこしいですね。

どうぞ、林先生。

○ 林専門委員

議論に入る前の話なんですけれども、ポジティブリスト制というようなことで、本来なら確認評価部会での仕事ですね。ここでやるというのがどういう経緯で決まったかということを確認にさせていただきたいと思います。先ほど幹事会でというような話をしたのですが、最近の幹事会というのは、今日もそうですけれども、大体半数ぐらいしか先生が出席しておられないですね。そういうふうなところで、こういう大事なことが決まっていくというのも、今後の課題として考えないといけないのかなというのが 1 つです。

もう一つは、これは要するに確認評価部会でやるように、海外での評価がもうなされているということに基づき、海外評価の中の問題点だとか、そういうようなところだけを修正して、審議を進めていくのか。それとも、我々が今までやってきているように、総合評価部会でのプロセスをすべて踏むのか。その辺のところははっきりしておかないと、ポジティブリスト制のもの、そうでないものを、今までもやり方を変えてきているわけなので、その辺は少し透明性を保っておいた方がいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

2点御指摘いただきました。大事な点が、出席者の少ない幹事会で決まってしまうというのはちょっとということ。

もう一つは、この審議の在り方について、本来は確認評価部会でやる話、そちらの方の進め方に合わせるのか、それとも総合部会で新規剤としての評価方法に合わせるのかというようなところで、一応、確認をしておいた方がいいだろうという2つのことなんですが、事務局の方から何か説明があれば、お願いします。

○ 都築課長補佐

幹事会での意思決定についてなんですけれども、まず出席率を上げるというのは、事務局としても、先生方の御都合を伺いながら努力したいと思います。それができない場合であっても、御欠席の先生方にも事前の連絡と、御意見伺いを徹底するというような形を、今後、更にさせていただきたいと思います。

それから、審議の進め方なんですけれども、この剤については、海外での評価が比較的是っきり分かれてしまっていて、実験動物でマウス、ラット、イヌというようなものが使われているんですが、マウスとラットで毒性の出方が大分違って、それを採用するかしないかでADIが大分変わってしまうということで、海外のを見たときにどちら側のスタンスに立てばいいのかというのは、かなり判断が難しい剤なんです。そういったところを踏まえまして、できましたら海外のものは参考として御覧いただきつつ、農薬抄録も見て、ただ農薬抄録に書いてある内容もなかなか信用し切れないというか、いろんな所見が有意差をもって確認されているんですが、それについて、抄録では一切言及されていなかったりしております。できましたら、ここに書いてあるデータを一つひとつ見ながら、毒性のキャラクターというのを決めていっていただければ、一番やりやすいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

林先生、よろしゅうございますか。

○ 林専門委員

今の話は一応了解します。

それで、ここで今までどおりのやり方でやるというのは、それも了解いたします。

しかし、以前から、確認部会の方で、こういうフルセットの評価をできるだけしてほしいというのは、常々言っていることなので、要するに、せっかくデータのそろったものがあるときに、常に今までやってきていた総合評価部会の方に剤を全部取り込んでしまうと、

今まで言ってきたような確認評価部会で、きちんとしたデータがあるものについて評価しましょうということが、全然なされていかない。それはやはり非常に問題だと思うので、是非、その辺は慎重に考えていただきたいと思うんです。だんだん、評価する方も人材不足になってきているので、やはり人材育成というようなことも含めて、是非、その辺のところは考えていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

事務局とも、その辺のところは話しておるところでございまして、ただ、今回の剤については、いわゆる農薬のガイドラインのデータセット以外に、メカニスティックスタディといったようなものが、非常にたくさん付いてきている部分があって、しかも、先ほどちょっと事務局の方からあったんですが、評価書のところが大分サイエンティフィックに言うと、丁寧に見られていない部分があって、そういったようなところもあるので、今回、例外的な話ではあるんだけど、総合評価部会の方で、とりあえずやりましょうという話にはなっております。

御了承いただければ、早速審議を始めたいと思います。

どうもありがとうございます。ほかにはございませんか。

今言ったような状況で、最初にもちょっと言ったんですが、今日のところは、恐らく非常にたくさんの議論点が出てくるのではないかと思います。本当は、この会議というのは、1回読み切りの形で今までやってきたんですけれども、恐らくその形でやっていきますと、時間が足りないだろうと思われまので、状況によってですが、審議の途中の段階でも、今回の場合は打ち切って、また継続してやるというような形をとりたいなと思っております。そういうふうに思っておりますので、是非皆さんより忌憚のない御意見を賜りたいと思います。

それでは、メソトリオンの審議を始めたいと思います。まず、動物代謝から審議を行いたいと思うのですが、本日は動物代謝の先生がお休みされておまして、事務局にお願いしなければならないのかなと思うのですが、よろしゅうございますか。

○ 都築課長補佐

それでは、事務局から、動物体内運命試験の結果について、簡単に御紹介をさせていただきます。

まず、標識化合物なんですけれども、メソトリオンのフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したものを $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -メソトリオン。シクロヘキサンジオン環の炭素を ^{14}C で標識したものを $\text{cyc-}^{14}\text{C}$ -メソトリオン。メソトリオンの代謝物 II のフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したも

のを $\text{phe-}^{14}\text{C-MNBA}$ 。代謝物 III のフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したものを $\text{phe-}^{14}\text{C-A}$ MBA と表記させていただいております。これらを用いて、各種試験が実施されております。

それでは、7 ページ「1. 動物体内運命試験（ラット及びマウス）」が行われております。従来のスタイルと変えまして、吸収、排泄、分布、代謝というような分類で並べさせていただきました。

まず「1-1 吸収（血中濃度推移）」について「（1）ラット」でございます。低用量と高用量で試験が行われておりまして、低用量につきましては、 T_{\max} が 0.5 時間。高用量につきましては、雌雄とも 1.5 時間でございます。 C_{\max} につきましては、低用量側では雌雄の差はほとんどないんですが、高用量では雄の方が若干 C_{\max} が高いというような形になっておりまして、 $T_{1/2}$ は低用量側では 10.8~17.9 時間。高用量側では、雄については 9.1 時間だったんですが、雌は算出できないという結果でございました。

「（2）マウス」につきましても、低用量と高用量で行われております。おおむね傾向としては同じだったんですけども、雌の高用量側での $T_{1/2}$ が 0.9 時間ということで、速やかに $T_{1/2}$ を迎えているということ。それから、 C_{\max} の濃度がラットに比べるとマウスはやや低いのかなということが、見てとれるかと思えます。

「1-2 排泄」でございます。

「（1）ラット」につきまして、まず①。これは低用量の試験が 2 回行われておりまして、これを 2 つの試験の平均値で 1 つにまとめて書かせていただきました。まず、排泄につきまして phe 、フェニル環を標識したメソトリオン単回経口投与では、低用量投与群では、尿中の排泄がメインである。それから、高用量側でも尿中排泄が 6 割程度ということで、主要な排泄でございました。

低用量の経口投与、②で、雌雄各 1 匹なんですけれども、呼気に出ているかどうかというのが測られておりまして、ほとんど呼気中に排泄されないということを確認いたしました。

③、胆汁排泄でございます。ほとんど胆汁排泄はない。せいぜい 1 割程度ということでございまして、メソトリオンは主に尿から排泄されるということがわかりました。

「④ $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -メソトリオン反復経口投与」でございます。反復投与した方が、単回経口投与よりも尿中への排泄率が高いという結果が出ております。

⑤、静脈投与した場合、これも尿中に排泄されているということがわかっております。

「（2）マウス」について、①で低用量と高用量で行われておりまして、マウスにつきましても、尿中の排泄率が高いという結果が出ております。

②、呼気の排泄なのでございしますが、呼気にはほとんど排泄されないという結果が出て

おります。

①と②の間に「○ 事務局より (2)」としてあるんですけれども、マウスの単回経口投与につきまして、これも 2 つの試験が行われておりまして、これをまとめる形で記述させていただきました。

「1-3 分布」でございます。

「(1) ラット」でございます。低用量と高用量で行われた結果でございますが、表 3 を御覧いただきますと、いずれも肝臓と腎臓に多く分布しているという傾向が見てとれるかと思えます。それから、組織ごとの半減期なんですけれども、10 ページの 7 行目のところ「肝における半減期は算出されておらず、腎における半減期が最も長かった。」と、尿中排泄が多いということで、腎に比較的残り続けるというのが、ある程度、道理があるのかなという気はいたします。

「(2) マウス」でございます。こちらも肝、腎、こういった臓器が比較的高くなっております。

「○ 事務局より (3)」ということで、11 ページの一番上に書かせていただいております。マウスの分布試験については、試験が 2 つ実施されておりまして、その 2 つの平均として記述させていただいております。

「1-4 代謝」でございます。

まず「(1) ラット」について、低用量の場合には、尿中の排泄物はほとんどが未変化のメソトリオンでございました。高用量についても、尿中から出ているものはほとんどが未変化のメソトリオンでございました。糞中から出ているものにつきましては、低用量、高用量とも代謝物 II、III、IV、こういったようなものが確認されております。

②、フェニル環とシクロヘキサンジオン環を標識したメソトリオンを単回経口投与したもののなんです、こちら尿中、胆汁中にはほとんどが未変化体のメソトリオンとして検出され、代謝物としては II、III、IV、V、こういったものが検出されたという結果になっております。

反復経口投与した場合、この場合も尿からメソトリオン、それから、それ以外にわずかなんですが、代謝物 II、IV、こういったものが検出されております。

12 ページの「(2) マウス」でございますが、低用量、高用量でフェニル環を標識したメソトリオンを投与いたしまして、同定されました代謝物は、尿から検出されたものはほとんどが未変化のメソトリオンでございました。雄ではそのほかに代謝物 II、III の痕跡程度。糞中では、メソトリオンのほか、雄では代謝物 II、III、こういったものは 2%、4%認められまして、雌では代謝物 II、III がそれぞれ痕跡程度から 2%程度といった用量で

見られております。高用量についても、おおむね同様の傾向でございました。

以上の結果から、メソトリオンはラット、マウスにおいて、投与後、比較的短時間に最高血中濃度に達しまして、分布といたしましては、肝臓と腎臓に比較的多くたまって、一部が代謝物 II、III、IV、V に代謝されまして、投与 72 時間以内には、ほとんどが糞または尿中に排泄されていくということが明らかになりました。

動物体内運命試験については、以上です。

○ 鈴木座長

非常に要領よくスピーディーに説明されてしまったので、果たしてどのぐらい頭に残ったのかわからないんですけども、まず最初に 5 ページの「7. 開発の経緯」のところです。

これが除草活性を持つ話のところ、植物に関してはカロチノイド生合成に関与する 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼの活性を阻害することによって、白化を起こすという話がかかれております。これについては、小林先生何か解説していただけるようなところがございませうか。

○ 小林専門委員

特にありません。

○ 鈴木座長

廣瀬委員、どうぞ。

○ 廣瀬委員

メソトリオンというのは、今おっしゃったような機序で、草を枯らすという剤ですが、ピラゾレートという剤がありまして、同じメカニズムで草を枯らすということになっているらしいんです。

その評価書がもしあれば、毒性判断するとき非常に参考になると思うので、たしか平成 5 年で安評で審議されているというのはわかっているんですけども、その後どうなったか把握しておりませんので、その辺、一度確認しておいてください。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木座長

トリケトン系の除草剤としては、恐らく同じ機序で、白化によって枯死させるというのは、何剤かあると思います。

後ろの方で出てくる MNBA でしたね。医薬で使われているという話なんですけど、あれも実は、当初の開発は除草剤として開発されたものでございまして、全く同じ機序で作用

するものということです。ピラゾレートに関しては、調べてみる方がよいと思いますので、どの道、今回1回で済むとは思われませんから、この次に間に合うように事務局の方で、手配してもらえればありがたいと思います。

実は動物の方にも、この酵素がございまして、阻害される。これは動物の方では、実は、あまりたくさんやってもしょうがないですが、チロシンの代謝分解系のところで関係する部分がございます。とりあえずは、その辺のところを御承知おきいただいて、後ほど、またメカニズム試験のところ、抄録の一番最後の辺りのところに、今、話しているようなことが出てまいりますので、その辺で議論したいなと思います。

さて、そういったことで、動物の体内運命試験のところなんですが、今、説明されたものの中で、若干気になったのが $T_{1/2}$ が求められないラットの高用量の単回経口試験と、臓器に関して一部肝臓などで、 $T_{1/2}$ を求められていないということなんです。これは10ページの「1-3 分布」「(1) ラット」の部分の最後の最後にあるところなんです。最初の方は、代謝の28ページに血中濃度及び薬物動態パラメーターの数値が載っている表があると思います。表1です。

それで100mg/kgの雌のところのデータを見ますと、一番下にNCとあって $T_{1/2}$ が計算できないというんですが、これはどなたか解説してもらえるとありがたいです。何で数値があるのに $T_{1/2}$ が計算できないのか。恐らくざっと見たところ、24時間目の濃度が非常に高くなっていて、その辺のところ計算がうまくできないという話であきらめたのかなとは思いますが、これは別の形で計算できるはずだと思うんです。聞きますか、どうして計算しないのか。

それから、肝臓の話はどこでしょう。これも、濃度のデータがあったように思っていたんですが、なぜか。

○ 都築課長補佐

29ページに組織中の半減期が書いてあります。

○ 鈴木座長

29ページにまとめの表があって、肝臓については、高濃度の方の雄と雌がともに計算されていません。

次の30ページのところの表を見ますと、雄も雌も1 mg/kgの方はあるから、100 mg/kgの方が31ページの表なんですけれども、データがあるのではないかと思うんですけれども、ありますね。だから、変だなと思っているんです。計算してもらった方がいいのではないかと思うんです。肝臓と腎臓は恐らく毒性の方でターゲットでもあるので、これはデータがある以上、ちゃんと出してと言っているんだと思います。

それから、29 ページに戻っていただいて、甲状腺のところは星が1つで、資料の一部で検出限界以下のときに算出不能であるという形のト書きがあって、出してきていないんだけど、これもちょっと本当は欲しいなと思うところがあります。チロシンのところの代謝の流れとしては、カテコールアミン、甲状腺ホルモン、それからメラニンといったようなところに流れていきますから、その分からすると、多分2年のところで、甲状腺に腫瘍みたいなものが出てくるんですけども、それとの関係で見ても、実際はどうなのというところのはっきりしない。

要するに、甲状腺の腫瘍が、メソトリオン自体による作用なのか、それとも一応神経の話の問題で済むのかというところが推測できるデータになるはずなんだけれども、ここにはそういうものがないというのは、ちょっと不満と言えば不満です。

そのほかに、全体で見ると経口投与した場合、吸収されるとほとんどが腎臓から排泄される。それから、一部肝臓で代謝されて胆汁中に出てくるというので、その辺は胆汁を採取して採ったときのデータと、静脈注射をいきなりしてやったときに、糞中に表れてくるデータというのが、パラレルになっていますから、それはあまり問題がないんだろうと思います。

植物の方との関連でなんですが、小林先生、一部で修文をいただいた部分があったと思うんです。

○ 小林専門委員

あれは、代謝物 II、III と言われても、ちょっとイメージとして湧かないので、記号で A MBA とか書いた方が、分解しているんだ、そうではないんだ、OH が付いたんだというのがわかるので、この代謝物 I、II、III が最初に出てきたところには、書いた方がよろしいのではないかと思ったんです。

○ 鈴木座長

そういう意味なんですね。わかりました。

これは代謝物としては、こちらの方はいいのか。

そのほかのところ、問題になるような話というのがあればと思うのですが、高木先生、何かありますか。

○ 高木専門委員

評価書の 51 ページのコメント 3) のところに「ラットとマウスでメソトリオンの標的臓器における分布に差がないことを示すこと」と質問を出したんですけども、この意図は、ラットとマウスで、この剤に対する感受性の種差があって、それはラットの TAT 活性が高いために、メソトリオンによるチロシンが、マウスで早く分解されて、感受性が低いとい

うような考察をしているんですけれども、単に酵素活性の問題だけなのか、それとも吸収の問題とかもあるのではないかとということで、コメントを出しました。

評価書の7ページも吸収のところのラットとマウスの表を見ると、総じてラットの方が吸収量が多いような印象を受けるので、これは本当にラットが吸収量が多いと判断しているかどうかというのをお聞きしたかった。もし、ラットの方が吸収量が多いということになると、必ずしもTAT活性云々というのは説明できない可能性が出てくるのではないかと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、これはある意味では申請者が主張しているようなラット、マウスのTAT活性の種差に基づく毒性の説明以外に、この剤そのものに起因する毒性がどうなんだというところを見分ける上でも、重要なポイントだということになりますね。これは一応、文献とかあるいはここにあるデータぐらいで話せば、とりあえずということでもいいんですが。

赤池先生、チロシンとの関係でもいいし、この剤の代謝との関係でもいいんですが、何かあればどうぞ。

○ 赤池専門委員

特に高木先生以上のコメントはございません。

○ 都築課長補佐

先生、これはただ単に標的臓器での濃度を示せだと、こちらに載っているものを抜粋して、表をつくって、はい示しましたで終わってしまうと思うんですけれども、それと、表れている毒性との関連で考察してくださいというようなことを付けてもいいですか。

○ 鈴木座長

そうですね。恐らくそうしないと意味がわからないだろうと思います。状況によっては、今の話の延長線上には、イヌの代謝というのがどうなんだという部分が、後で関係してくるかもしれないなというようなことを感じているんですけれども、今はとりあえず保留にしておこうと思っています。

あと眼とか皮膚に毒性が出てくるんですが、高木先生、その辺のところについては何か御意見ございますか。代謝では、全然その辺りが測られていないんです。

○ 高木専門委員

眼とか皮膚については、恐らくチロシンの増加が関係していると思うので、必ずしも残留量とは比例しないと思われます。

○ 鈴木座長

一応、通常はそう考えると思うので、それでいいかと思うのですけれども、分布等々のデータはない。検出されなかったのか、それともやらなかったのか、やってもわからないのか、その辺がはっきりしないというのが残ります。ただ、恐らく今、高木専門委員が言われるように、眼、皮膚の話は、チロシンの高濃度の問題等の関連でいだろうということなので、その話でよいかと思います。

9 ページのところで、ラット、マウスの話で、実験が2つあって、それらの話のところを、とりあえず2つの平均で扱いましたという話なんです、これは特に問題はございませんね。

○ 事務局

すみません。これは平均というか範囲で書いてしまっているんです。平均ではない。

○ 鈴木座長

これはもしかして標識位置が違っている。試験12~14のものと15~16のものは同じですか。

○ 事務局

同じです。

○ 鈴木座長

フェニル環の標識だから同じで、それはそうすると、事務局、今の点について、わかるように説明してもらえますか。

○ 事務局

評価書の9ページを御覧ください。まず「○ 事務局より(1)」の部分ですが、低用量投与群の単回経口投与については、試験が抄録のm-12~14及びm-15~16の2つ実施されておりまして、この試験の結果を、範囲で43.0~54.2のように書かせていただいたということです。

○ 鈴木座長

わかりました。両方の試験が、この何々から何々までという話の表記の中に、取り込まれているということですね。

○ 事務局

そのとおりでございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

御意見、ほかにございますか。林先生はいいですか。

○ 林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

山手先生もいいですか。

では、その次の植物体内運命の方に移りたいと思います。これは小林先生の方から、お願いします。

○ 小林専門委員

植物体内につきましては、フェニル環のラベルのものと、先ほどと同様にシクロヘキサンジオン環のラベルをしたものの2種類を用いて、水稻ととうもろこし及びらっかせいの3試料について行っております。

まず最初「(1) 水稻」ですけれども、それはフェニル環ラベルしたもので、そこに書いてありますように、1倍というのはちょっと変なんですけれども、1倍処理といって90 g ai/haのものと、その過剰処理の方の225 g ai/haを使ったものとの、両方行っておりまして、サンプリングの日は、14日、27日、40日、109日で、109日のときに玄米をとっております。玄米というか殻付きですね。109日になったときには、非常に残留量は少なく、MAXでも0.0191mg/kgです。0.0099~0.0191mg/kgで、穀粒への移行は少ないです。

主な代謝物としましては、代謝物II及びVなんです。抄録m-77ページの方に書いてあるんですけれども、メソトリオンから加水分解したII、MNBAというもの。それが還元したIII、AMBA。それから、水酸化が起きて、左の方ですが5-水酸化メソトリオンが出ておりまして、それぞれ糖代謝物が各化合物からできているというものが、水稻における推定代謝経路です。

次に「(2) とうもろこし」の方ですけれども、とうもろこしは、やはりフェニル環ラベルしたものを、①と②というのがあるんですけれども、②の方は2回散布です。①の方は出芽前と後で、別々に散布しているということで、試験方法が違います。

それで、分析部位は青刈の飼料、飼葉、それから乾燥子実としまして、子実と穂軸を用いております。子実への移行は非常に少なく、出芽前と後でも0.013~0.014mg/kgでした。一番多いのは飼葉です。飼葉のところで約0.8 mg/kg出ております。出芽後の方ですと、約1 mg/kgです。すなわち、0.8~1 mg/kgぐらい出ておるといことです。

主要代謝物としましては、先ほどのII、III、IVに加えて、IVの抱合体でありますVIIです。VIIというのは、m-53ページの図のところにある形になっております。このところで、4-グルコシルオキシ-メソトリオンのところの糖が付いているところがOとなっていますけれども、そこはOHですので、直していただきたいと思います。一番右下のと

ころのメソトリオンから 4-水酸化メソトリオンになって、その下で反復の矢印が付いているところの一番右下のところ。糖の方に O だけしか付いてないのがあるけれども、それが OH です。構造式がちょっと違います。H が抜けています。

このように、先ほどの水稻と同じような代謝をしております。ただ違いは、4-グルコシルオキシ-メソトリオンというのは、記号では VII なんですけれども、VII という化合物ができていますということ。す。

次に、2 回散布の方も代謝物は同じような傾向を示しておりますけれども、こちらの方は、子実での量が 2 回散布の方が、先ほどのよりも倍ぐらい多いということで、0.03ppm できております。総放射能が子実で 0.03 ですけれども、メソトリオン自体は検出限界以下でした。それが 1 回目と 2 回目で違うということです。

次に、シクロヘキサンジオン環をラベルしたものですけれども、それでは主に炭酸ガスですね。代謝物としては IV が出ておりますけれども、最終的には抽出残渣に残っているので、それは炭酸ガスが固定化されているのではないかと解釈されております。

次に「(3) らっかせい」ですけれども、らっかせいはフェニル環ラベルのものを、播種土壤に散布しております。それで出ているものは、主には、抄録 66 ページのところのマップですけれども、加水分解が起きているところの代謝物 II というものです。ベンジルカルボニル基のところ、加水分解が起きた MNBA というのが II という記号なんですけれども、真ん中です。メソトリオンからすぐダイレクトにきたところ。II がメインのものでありまして、そのほかに AMBA という III ですね。矢印が下に行っている。

らっかせいで特色があるのが、MBA と評価書の方で記号 VI と書いてあるんですけれども、それが出ているという特色があります。メインのものは MNBA、メソトリオンからすぐ下に来た II という化合物が主にできています。ほかのとうもろこしとか水稻には、この MBA というのは、出ておりません。ただし、検出量としては非常に少なく、0.6%TRR ですから、大したことはないんですけれども、出ているというのが特色です。

それから、今度は cyc の方がラベルされたものですけれども、そちらの方からは二酸化炭素が出ております。これは、各試料において放射能が抽出残渣中に 50~85% ぐらい出ているんですけれども、それは中性脂質や脂肪酸にも検出されているということで、二酸化炭素の植物体内への同化というのが考えられるということです。

全体としまして、植物代謝中におきましては、動物代謝で生成する代謝物 II~V に加えて、代謝物 VI ですね。先ほどの糖が付いているものと各種抱合体、それが出ているということ。VI は MBA です。それと各種抱合体が代謝されているということです。

次に、土壤中代謝試験ですけれども、その土壤中代謝試験もラベル体はやはり 2 種類使

っております、こちらでは好氣的土壤運命試験、嫌氣的土壤運命試験、自然水と底質、土壤表面での試験、土壤吸着性という試験、5種類行っております。

まず、17ページの好氣的土壤試験ですけれども、これはフェニル環ラベルしたもので、滅菌と非滅菌でシルトローム土壤を用いて行っております、メソトリオンは徐々に分解しまして、試験最終日の121日後に2.2% TAR になっております。それとともに、二酸化炭素が経時的に増加しまして、121日後に約38%生成されております。

分解物のIIとかIIIが出ているんですけれども、それはいずれも10%未満でした。

メソトリオンの推定半減期は12.1日、分解物IIの推定半減期は1.1日と非常に短く、主要分解物としては二酸化炭素です。

非滅菌で次に行っているのは②ですけれども、それは非滅菌だけで行っております、これは56日間インキュベートしているんですけれども、やはり主に出てくるのは二酸化炭素ということです。

そのほかには、分解物IIとIIIが出てきます。

その次に、シクロヘキサンジオン環をラベルしたものを用品まして、今度は滅菌と非滅菌での分解を見ているんですけれども、これも先ほどと同様に二酸化炭素が経時的に増加します。メソトリオンが急激に減ってくると同時に、そちらの方が高くなってきているということで、メソトリオンの半減期は13.5日です。

4番目としては代謝物IIIでの試験です。代謝物IIIというのは、アミノ基になっているものです。親化合物が加水分解して生じた化合物IIのニトロ基のところ還元しアミンになっているものですが、それについて行っています。それでも二酸化炭素が主な分解物として検出されておまして、土壤の種類に関わらず、大体半減期は3~6日でした。

その次に嫌氣的土壤中運命試験が行われておまして、そちらではメソトリオンの半減期は3.6日で、主要分解物としては分解物IIIが出ております。

分解物IIIというのは、水相では14日後に0.031mg/L出ているんですけれども、土壤相の方では30日後にその4倍ぐらいの0.129mg/kg出ているのが最高です。こちらも分解物はIIIです。

シクロヘキサンジオンのcycの方ですけれども、やはり主要分解物は炭酸ガスです。

結合残留物が30日後までに約62%検出されているんですけれども、そのほかに未同定の2種類の化合物が検出されております。

自然水と底質土壤中での分配を調べている試験があるんですけれども、それが(3)の試験です。分解物としましてはIIとIIIが最高で8%~17.2%出ております。

cycを使った方のラベル体のものは二酸化炭素がメインで、終了時に約28%出ておりま

す。半減期は、やはり 3~6 日でした。

次に、土壤表面光分解試験ということで (4) です。

これはディスクの上に土壤を塗って、土壤 TLC をつくっているんですけども、それでキセノンランプを当てます。測定波長は 300~800nm で当てております。

それでの半減期は、EPA の試験法と EU の試験法とで若干違っているんですけども、EU の方が 9.63 日、EPA の方で 15.2 日という結果が出ております。

やはり、分解物は II と III、更に二酸化炭素へと分解されております。

土壤吸着試験につきましては (5) です。

それにつきましては、メソトリオンと代謝物 II と III をやっております。いずれのものも吸着係数は小さくて、メソトリオン自体は K_{oc} が 19~58 です。土壤への吸着性は非常に低い。

代謝物に関しても、土性によって異なっているんですけども、壤土での吸着係数が、ほかの土壤よりも高かったんですけども、いずれにしても吸着性係数そのものは代謝物においても非常に低い値 (代謝物 II の K_{oc} は <7~14、代謝物 III の K_{oc} は約 23~158) でした。

土壤中運命試験をまとめますと、メソトリオンは土壤中におきまして、シクロヘキサジオン環の開裂で分解物 II、それが更に還元されて分解物 III、最終的に二酸化炭素にまで分解します。

半減期は、好氣的条件下では 3~14 日、嫌氣的条件下では 3.6~4 日と短かったです。

土壤表面の半減期も 9.6~15.8 で、吸着係数は低くて、土壤への吸着は非常に低いという結果になっております。

22 ページの水中運命試験です。

水中運命試験につきましては、加水分解試験と水中光分解試験を行っております。光分解につきましては、滅菌緩衝液と自然水を用いた 2 条件で行っております。

まず、加水分解試験ですけども、2 つのラベル体を用いて行っております。

これは pH4 と 5、7、9 をやっているんですけども、pH4~9 の条件でメソトリオン自体は加水分解はほとんど起きておりません。

水中光のバッファーの方では、半減期はフェニルラベルのものとは cyc のラベルのものでほとんど同じぐらいで 31~34 日ぐらいでした。

光分解の方では、分解物として II と炭酸ガスができております。

自然水中での分解ですけども、これは先ほどの加水分解試験よりも早い半減期を示しております、半減期は 12.1 日で約半分ぐらいになっております。

こちらの方は、分解物は II、III、IV、V と炭酸ガスができております。

まとめますと、水中において、メソトリオンは加水分解をしなくて、光条件下では II、III、IV、V に分解されておりました、最終的には二酸化炭素にまで分解されます。

半減期は緩衝液の方が自然水より大きかったです。

全体としまして、動物代謝に比べると、分解の代謝物が植物土壌の方が種類が多くなっております。

土壌残留試験は、24 ページです。

ここの表に書いてあるような状況ですけれども、容器内試験と圃場試験で、それぞれ水田状態と畑地状態で行っております。

半減期は、容器内試験だとメソトリオン自身が 1~7 日です。メソトリオンと代謝物 II 及び III を含めたものが 2 日からで、20 日というのが 1 つだけあるんですけれども、こういう状態です。

圃場試験の方では、1~5 日でした。

作物残留試験ですけれども、こちらは MNBA ですから、代謝物 II と親化合物を測定しているんですけれども、いずれも定量限界未満でした。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。途中で分けてやればよかったんですけれども、植物から最終的に作物残留までのところを全部説明していただきました。

シクロヘキサンジオンのところでラベルした部分、この構造式でいうと一番左側のところで 2 つダブルボンド O がくっ付いている化合物の方にラベルしたものと、右端のベンゼン環にラベルしたものの話のところ、シクロヘキサンジオンの方が開裂するという表現があるんですけれどもね。

○ 小林専門委員

そうです。それで二酸化炭素になるんです。

○ 鈴木座長

それはどういう意味かというのがちょっとよくわからなくて、代謝物 II とか III に行く経路では、シクロヘキサンジオンのところがちょん切れて、ベンゼン環の方は追いかけてられているけれども、多分シクロヘキサンジオンの方は 6 員環のところが切れて、アリファティックになるわけですね。それで更に代謝されて炭酸ガスになるという意味ですね。

○ 小林専門委員

そうです。

○ 鈴木座長

途中は追いかけていない。何かでその辺の変化を見たような記憶があるんです。

ですから、実際上は動物も植物もそちらのシクロヘキサジオン環の方はほとんど追跡されないで、ベンゼン環の方の代謝がメインに追跡されている。あるいはメソトリオンそのものに糖がくっ付いて、配糖体として出てくるようなところは抑えられているけれどもという印象で見えていたんですけれども、それでよろしいんですか。

○ 小林専門委員

そうですね。ただ、分解してカルボン酸が付いていますので、MNBAもAMBAもカルボン酸になっていますね。だから、そこからは炭酸ガスにはなるわけです。

○ 鈴木座長

そっちからもなるんですか。

○ 小林専門委員

フェニルベンゾイルのところが切れてカルボン酸になるから、そのカルボン酸のところからカルボン酸から炭酸ガスになる。

○ 鈴木座長

変ですね。そこのカルボン酸はラベルされてないですね。

○ 小林専門委員

そうですね。そこのカルボン酸とこちらとは違いますね。何かラベルされているのがあったと評価書のどこかに書いてあったかもしれません。

○ 鈴木座長

確かにカルボン酸自体が分解されたという話ですね。

○ 小林専門委員

ベンゼン環の付いた方はそっちから行くと思うんです。それで、cycの方は、多分、環の開裂によって、ただ、すぐ炭酸ガスと書いてあるんですけれども。

○ 鈴木座長

いきなり炭酸ガスになってしまうから、変だなと思うのと、開裂によって代謝物が生じ、という書き方で、本当にそれでいいのかというところがあるんですけれども。何基になるのか、この2つの環状の化合物のところを2つに分かれるじゃないですか。

これは、事務局の方でもう少し整理してもらいますか。

○ 小林専門委員

最後の抄録 m-143 ページの方だと、ほとんどがラベルしているというか、カルボン酸の方から行っているような気がするんですけれども、ただ4-水酸化メソトリオンって上に行

っているのがありますね。一番右上、そこから二酸化炭素になっていますね。

○ 鈴木座長

どの炭素がどうなのかわからないじゃないですかね。

○ 小林専門委員

多分、ジケトンの方の環が開裂しているのではないかと思ったんです。

○ 鈴木座長

開裂というと開環して。

○ 小林専門委員

開環してカルボン酸になって、それで取れているのではないかと。

○ 鈴木座長

そこが書いてないからわからない。

○ 小林専門委員

そうですね。例えば中間でもいいから、そういうのがあれば非常にわかりやすいと思います。

○ 鈴木座長

代謝物Ⅱの側のところから炭酸ガスになる話は、確かにそうなるんでしょうけれども、これはラベル体で使われる話ではないと思います。

○ 小林専門委員

そうですね。これはラベルの位置ではないんですけれども、ただ真ん中のカルボニルをラベルしたのが、どこかに。

○ 鈴木座長

動くんですか。

○ 小林専門委員

動くのではなくて、ラベル位置が3か所あります。抄録54ページ、とうもろこしのところですけども、2回散布のところ、フェニル環ラベルのものと、これは違う、 ^{13}C ですね。

○ 鈴木座長

これはまた違いますね。

○ 小林専門委員

私は ^{14}C かと思っていました。

○ 都築課長補佐

すみません。鈴木先生のお知りになりたいのはどこになりますか。

○ 鈴木座長

シクロヘキサンジオン環の方が、どういうふうに壊れていくのかがわからなかったから聞きたかったんです。

○ 都築課長補佐

抄録 m-119 ページに、シクロヘキサンジオンの標識位置があるんですけども。

○ 小林専門委員

111 ページですね。

○ 都築課長補佐

111 ページには、開裂が起きて CO_2 が出ているということが書いてあるんですが、途中については恐らくとらえてないと思います。この 119 ページ以降の記述を見ると、光分解で出てくるものというのは、放射性標識分解物は CO_2 であるということで、いきなり気化した CO_2 を測っていますので、途中どうなっているかはわからないけれども、気化しますというのが実験事実だと思います。

○ 鈴木座長

反応が早かったり、微量だったりとということでわからないと。最終産物は CO_2 だということで、それでよしということですね。

○ 小林専門委員

ちょっとわからないんですけども、多分ここのカルボニルのところが、 COH になって、こちら側が CO メチルみたいになって、それが分解すればカルボン酸になりますね。そんなようなことが起きているのではないかと思っていたんですけども、クリアーではないです。もしよろしければ聞いていただければと思います。

○ 鈴木座長

特に植物体とか土壌中で、動物と異なる代謝物が出てくることはないを見ていいわけですね。

○ 小林専門委員

最後の VI 番、MBA といって、代謝物 III の AMBA からアニリン、 NH_2 が取れたもの、アミノ基が外れたものがらっかせいだけで出てくるんです。少量なんですけれども。

それと VII といって、グルコシルの結合したもの、糖の結合したものが動物の方では出てないようです。

○ 鈴木座長

わかりました。そうすると、とりあえずそれを毒性と評価するかで、恐らく微量だからという話とか、いろんなものがあると思うので、忘れないでおけばよいというぐらいのこ

とになるのでしょうか。

○ 小林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

小林先生と上路先生の修文をいただいているんですが、どうも私は素人でよくわからないんですけども。

○ 小林専門委員

これは、上路先生と話し合って決めます。

○ 鈴木座長

どちらかに統一するという形にさせていただきますか。

○ 小林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。それでは、お願いします。

そうすると、土壌中でも特に半減期が長いものとか、そういったような話はなかったように聞いたんですが、そうですね。

○ 小林専門委員

はい。それから、土壌吸着もありません。

○ 鈴木座長

毒性学的には、特に問題にしななければならないようなところは、植物、土壌、水中、その他の問題ではなさそうだと。

それから、作物残留試験のところでは分析対象にするのは。

○ 小林専門委員

代謝物 II です。

○ 鈴木座長

基本的には、メソトリオンの親化合物の代謝物でやったということで、いずれも非常に微量しか残ってないということですね。

もたもたしてすみませんでした。ほかに御質問のある方がございましたら、あるいは事務局の方から何か追加があれば、ありませんか。

それでは、作物残留試験のところまで、とりあえず終わったということで、毒性関連、まず一般薬理試験からお願いしようと思うのですが、どうぞ。

○ 小林専門委員

ちょっとすみません。抄録 m-125 ページですけれども、これはメソトリオンから炭酸ガスになっているところですが、これだと AMBA と MNBA と別々になっているんですけれども、何か矢印があってもいいと思います。

○ 鈴木座長

前のところからするとそうですね。全体のが m-123 ページにあって、そこから見ると MNBA、AMBA の間の矢印が入っているので、125 ページのところではまるっきり横並びだけれども、入れてもいいんじゃないかということですね。

これは、私もそう思うんですけれども、入れるとすれば MNBA から AMBA の方向に向かって矢印が入るといえることですか。

○ 小林専門委員

そうですね。

○ 都築課長補佐

125 ページの代謝物の名前が間違っているんです。

○ 小林専門委員

名前が逆になっていますね。AMBAの方がMNBAですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 小林専門委員

一番左のところは AMBA ですね。だから、矢印がニトロの方から還元の方になればいいんですから、MNBA からということで記号まで違っていましたね。

○ 鈴木座長

これは、抄録は勿論訂正ですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。さっきのところでは順序を間違えたのかと思って反省していたんですが、各国の評価書とか、そこら辺の問題の解説を、毒性に入る前にやっておいた方がよいのかと思うんですが、事務局の方は、どうですか。

○ 都築課長補佐

わかりました。そうしましょう。

○ 事務局

それでは、毒性の審議に入ります前に、各国の評価書について、簡単に御紹介させてい

ただきたいと思います。

テーブルの上に、右肩にメソトリオン①、メソトリオン②、メソトリオン③という資料を御用意させていただきました。よろしいでしょうか。

まず、このメソトリオン①というものは、US-EPA の評価書に当たるものでありまして、メソトリオン②というものは EFSA というか、EU の評価書でございます。

メソトリオン③というのは、カナダの評価書になっております。

それでは、EPA の方から簡単に紹介させていただきます。

メソトリオン①の 23 ページを御覧ください。エンドポイントのリストが載っているんですが、これの Chronic Dietary all populations というところが ADI の評価になっております。

この行の 2 列目、LOAEL=2.1mg/kg/day、UF=3、Cronic RfD、これがいわゆる ADI ですが、0.007 mg/kg/day となっております。これは、マウスの繁殖毒性試験で求められた LOAEL に、通常的安全係数 100、更には LOAEL から NOAEL に外挿するために 3 をかけて、このような 0.007 という ADI を設定しております。

US-EPA の分については以上でございます。

次にメソトリオン②ということで、EU の評価書について簡単に説明させていただきます。メソトリオン②の 8 ページを御覧ください。エンドポイントのリストになっておりまして、次のページの一番下にサマリーがございますので、まずそこを御覧ください。ADI というものが書いておりまして、その右側に表があります。ADI 自体は 0.01 mg/kg bw/day、根拠試験がマウスの多世代繁殖試験で、Safety factor 200 ということで、これは何で 200 にしているかは、この評価書からは読み取れなかったんですが、具体的な数値の方を申し上げますと、ページの上の方に Reproductive toxicity というところがございましたので御覧ください。

そこで、表の一番上の行のところに、Decreased organ weights in mice ということで、マウスにおいて臓器重量が減少したということで、これをエンドポイントとしまして、NOAEL として 2 mg/kg を求めて 200 で割って、ADI 0.01 を求めております。

少し補足ですが、その下の辺りに Other toxicological studies というものがございましたので、御覧ください。これは、先ほどから話題になっております、メソトリオンの特性なり除草活性機序である HPPD 活性阻害についてのことが書いております。

これは端的に申し上げますと、メソトリオンは主に HPPD 活性阻害により、血漿中のチロシン濃度を上げて毒性を発現する。チロシンの濃度の増加については、ラットにおける方がより顕著に出る。人間は、ラットよりもマウスの方に代謝経路が似ているので、マウ

スのデータを根拠として ADI を求める方が妥当であるということが記載されております。

EU の評価書の御紹介については、以上でございます。

最後にメソトリオン^③ということで、カナダの評価書を御覧ください。80 ページから 115 ページまで、毒性についてのサマリーが記されております。まずは、115 ページを御覧ください。

ここに、ADI の案として 0.001 mg/kg が記載されております。根拠試験としては、ラットの繁殖試験における NOAEL 0.3 mg/kg に安全係数 300 分の 1 をかけたということでございます。これは、なぜ安全係数が 100 ではなくて 300 かと申しますと、上から 3 行目の後半辺りから御覧いただきたいんですが、要は、さらなる 3 というのは、ラットの新生児において両測性の水腎症や眼の混濁が見られたということで、その分について、さらなる 3 をかけているということでございます。

1 枚戻って 113 ページを御覧いただきたいんですが、ここにもメソトリオンの毒性メカニズムの試験に関して記載しておりますので、紹介させていただきます。

この 113 ページの表を御覧ください。まず、最初の 1 パラグラフ目の方には、メソトリオンにより HPPD 活性が阻害され、血中チロシン濃度が上がり、チロシン血症が誘発される。しかし、このチロシン血症というものは、TAT 活性の程度によって発現の程度が異なるということが記載されており、ラットの場合は TAT の活性が低いので強く出る。マウス、ヒトでは TAT の活性は結構あるので、そんなにチロシン血症というものが強くは出ない。

申請者もその点を考慮して、マウスの方で評価するべきだということを述べていることが書いております。

2 パラグラフ目ですが、こちらはカナダの評価について記載しておりますので、端的に申しますと、眼への影響を見る際には、TAT 活性が人間の方はマウスに近いからということで説明は付くんですけども、繁殖試験や催奇形性試験で見られた同腹児数の減少や新生児の生存率の低下、あとは両測性の水腎症等については、高チロシン血症との関係の説明が付かないので、マウスの評価を使って大丈夫ということは言い切れないということで、ラットのデータを用いて ADI 設定したということが記載されております。

以上、端的でしたが、海外の評価書について説明させていただきました。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。結構ややこしい話で、それぞれの国で、ちょっとずつ ADI 設定に至る経過、安全係数、もっと言うと ADI 設定の根拠とすべき毒性試験、状況によってはそのときの種、ラットを使うか、マウスを使うかといったようなところが全く分かれているというので、一応これを念頭に置いて議論を進めたいと思っています。

もし、この辺の話のことで、更にコメント等々をいただける部分があれば、委員の方からまずコメントしておいていただいて、議論に移ろうと思うんですが、高木先生、何かありますか。議論の後でという形でいいですか。

赤池先生も後でよろしいですか。

長尾先生も後でよろしいですか。

一応、HPPD 活性阻害によるチロシンの高濃度が毒性の本体だろうという話で、それには種差がありますということまでは、一応言っているのだと思います。

一つずつのデータを見て、サイエンスベース、エビデンスベースで議論を進めたいと思います。

それでは、評価書（案）24 ページの 7、一般薬理試験のところから説明をしていただきたいと思います。

赤池先生、お願いいたします。

○ 赤池専門委員

一般薬理試験ですけれども、ラット、マウス及びウサギを用いて行っております。24 ページの一番下にラットの結果が出ておりますが、ラットでは強制投与ということになりますけれども、検討した 2000mg/kg の経口投与まで影響はなかったということで、毒性が見られなかったということです。

次の 25 ページになりますけれども、こちらがマウスで見えておきまして、少なくとも強制投与ではラット、マウスを比較した場合に、マウスの方で毒性が出やすいという傾向が出ています。

マウスの一般状態ということですが、一番右の結果の概要にもありますように、2000mg/kg で 2 匹で死亡例が出ているということです。後の LD₅₀にも関わってくるかもしれませんが、かなり毒性が高用量では出ているということで、無作用量は 500mg/kg ということになっております。

以下、自発運動、麻酔作用、痙攣誘発作用ですけれども、自発運動量で若干の減少が見られていますけれども、それ以外はあまり影響はないという結果になっております。

自発運動の場合には、無作用量が 250mg/kg ということです。

自律神経系・平滑筋に対しては、モルモットの摘出回腸で見えて変化なし。

呼吸循環器系につきましては、ウサギを用いまして、1000mg/kg 以上で死亡例等変化が出たということで、一応無作用量は 500mg/kg ということになっております。

骨格筋系につきましては、ラットの摘出横隔膜。消化管につきましては、マウスで、いわゆる炭を使った輸送を見ておりますけれども、それぞれ影響がないということです。

腎臓の腎機能に関しましては、ラットで見えておまして、2000mg/kgの投与群でNa、Cl排泄量が減少傾向を示したということで、無作用量は1000mg/kgという結果になっております。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

高木委員より修文とありますが。

○ 赤池専門委員

25ページの一番上のマウスでの結果の概要のところ、これは雌で見られた結果であるということを追加するということによろしいですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

無作用量のところのMが大文字だったのを小文字のmに直したということですね。

○ 赤池専門委員

はい。

○ 鈴木座長

これは、今まで話をしてきたような、チロシンが生ずることによって起こる変化とは考えにくいということですね。

○ 赤池専門委員

そうですね。強制投与ですし、代謝系の変化というよりは、この化合物自体の作用であろうと思われます。

○ 鈴木座長

この点については、特に問題がないかと思います。

8番目の急性毒性試験に移ろうと思いますが、よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

それでは、急性毒性試験の方を、高木先生、お願いいたします。

○ 高木専門委員

急性毒性試験が、Wistarラットを用いて実施されております。経口のLD₅₀は、雌雄とも5000mg/kg体重超ということです。

経皮は、雌雄とも2000mg/kg体重超ということで、いずれも症状は認められておりません。

吸入試験では、LC₅₀は5mg/L超で、正確には抄録にありますように4.75mg/Lですけれども、症状としては、そこにあるような異常呼吸音、鼻周囲の汚れ等々が見られております。

代謝物II、IIIについても、Wistarラットを用いて急性経口毒性試験が実施されておりました、雌雄ともLD₅₀は5000mg/kg体重超で、症状は認められておりません。

以上です。

○ 鈴木座長

特段問題になるようなことはない。吸入毒性のところの表記を5mg/L超から4.75に変えるんですか。

○ 高木専門委員

正確な方がいいと思います。

○ 鈴木座長

t-11ページの数字を用いると、5超という数値もある。これは、設定濃度と実測濃度の話の違いのようですね。こういう場合は、どうするんですか。どちらでもいいような気もするんですけれども、全体として、例えば哺育試験のときの餌の量などのところでも、我々は今まで実測値を使っていたので、ここの話も設定用量ではなくて実測値の方をという話にしようと思います。4.75です。

赤池先生、この点については特に問題ありませんか。

○ 赤池専門委員

ありません。

○ 鈴木座長

それでは、急性神経毒性試験、お願いいたします。

○ 赤池専門委員

急性神経毒性もWistar系ラットを用いて行っておりまして、経口投与によって検討しております。ラットにおきましては、一般毒性試験と同様ですけれども、死亡例等の毒性は見られなかったということで、最高用量の2000mg/kg体重投与群で、若干の変化が出ております。①、②、③と書かれているところですが、平均着地開脚幅、これは雌雄で出ておりまして、雄ではテイルフリック潜時、雌で摂餌量の有意な減少ということが出ておりますけれども、これにつきましては、それぞれ変化の有意差は出てはおりますけれども、少なかったということと、それぞれ変化し得るものであるということ、ここに書かれているとおりでろうと思っておりますけれども、投与の影響とは考えられなかったということです。

あと臓器重量、肉眼的病理学的検査、病理組織学的検査において、投与による影響は認められなかったということで、この神経毒性の試験におきましては、無毒性量は雌雄で2000mg/kgということで、実質調べた範囲では、明確な神経毒性は認められてないという結論になっております。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。高木先生、これは、特に問題ございませんか。約1週間の試験ですから、これも2000mg/kgまでのラットでの話ということであれば、この成績でよいのだらうと思います。

それでは、引き続いて「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」をお願いいたします。

○ 高木専門委員

ウサギを用いて、眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されておりまして、眼に対しては軽度の刺激性が認められ、皮膚刺激性については認められておりません。

モルモットを用いた、皮膚感作性試験が実施されておりまして、皮膚感作性は認められておりません。

以上です。

○ 鈴木座長

これもいいですね。

それでは「10. 亜急性毒性試験」、この辺りから少しややこしい話になってきておりまして、抄録で申請者の方が書いている話が、どうも先ほど事務局の方から説明があったものの、外国の評価書ですが、それらと付け合わせをしてみると、ちょっと違うぞと思われるような部分があったりいろいろしますので、一応ここでは書き方としては、申請者が書いている部分をベースに最初に書いておいて、その次に、例えば28ページの表17のように、有意差が認められたが、毒性としなかった所見などという形で、逐一全部拾い出してもらって付けてあります。これらについて、逐一ここで評価をくだしていこうという形で考えております。

既に、高木委員からはいろいろ指摘もされておるようでございますけれども、説明をしていただきたいと思います。

最初が「10. 亜急性毒性試験」「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット①)」。

○ 高木専門委員

Wistarラットを用いた90日間亜急性毒性試験が実施されております。投与量は、1、125、1250、12500ppmとなっております。

結果については、表 16 に示されておりました、最高用量の 12500ppm では、摂餌量の減少が雌雄で認められ、血液学的検査では雌雄とも赤血球の減少と MCV 及び MCH 増加が見られ、雌でも MCV 及び MCH 増加が見られております。

雄では、病理組織学的検査で腎尿細管上皮硝子滴沈着が見られております。

1250ppm 以上の用量では、雌の方で眼の混濁、病理組織学的検査では角膜血管新生が見られておりました、同じ眼の影響は雄の方ではより低用量の 125ppm 以上で眼の混濁、角膜混濁が見られております。

雌の 125ppm 以上で、腎尿細管好塩基性化が見られております。

無毒性量は 1ppm になっております。

以上です。

○ 鈴木座長

そこで表 17 に事務局の方で挙げてくれている、有意差が認められたけれども、毒性としなかったという話ですが、これについては、①の実験の雄については、高木先生の修文は、血液学的検査については、毒性として取らなくてよいという意味ですね。

○ 高木専門委員

そうです。抄録 28 ページの上の表で、単球が 125ppm で、好酸球も 125ppm だけ下がっております。血小板は 1250ppm だけの用量で下がっていて、用量依存性はないということで、これについては毒性と取らなくてもいいといたしました。

○ 鈴木座長

そうすると、雄雌ともに、その取消線で消している部分、血液学的検査に関しては問題なしとしてよい。雌の場合の血液学的検査の、どうぞ。

○ 林専門委員

今のところの見方ですけれども、有意差が認められたが毒性としなかった所見の表で消してあるということは、これを毒性として取ったということではないんですか。

○ 鈴木座長

そうではなくて、これはもう逆に申請者が主張していることを、これで認めますと。ここでは、毒性としなかった所見というのは、申請者が毒性としなかった所見と読んでください。それは、事務局では、もしかしたら毒性があるのではないかという形のことを疑っているというふうに読んでいただけないでしょうか。そうすると、ここでそんなことはないという形で消してもらっているので、これは基本的には毒性とはしなくていいというふうに読んでいいんだと思います。

高木先生、そうですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そういう意味だそうです。

○ 林専門委員

では、表のタイトルがおかしいんですか。普通、一般的には毒性としなかったものを消したら毒性ではないですか。

○ 鈴木座長

タイトルのところは、確におかしいので、意味合いの方で御理解いただくようにしていただけないでしょうか。

○ 林専門委員

意味合いは理解しましたがけれども、これは外へ出るわけですね。

○ 鈴木座長

どこかで直さないといけませんね。

○ 林専門委員

お願いします。

○ 都築課長補佐

あと、これから消えたら、必ず毒性と見ないというわけではなくて、ここから消えて毒性に移動する場合もあるわけです。

○ 鈴木座長

今回のも既に入っているかもしれない。いずれにしても、一つずつ見ないといけないところがあって、雌の側の血液学的検査で PLT の変動というのがあるんですが、これは、事務局、どこですか。

○ 都築課長補佐

t-28 ページです。

○ 鈴木座長

雌で、1の方で高くして12500ppmでは下がっているんですね。これについては、高木先生は消してないんだけど、消さないということは毒性の側に入れないといけないんだけど、どうなのかな、一応正常値の範囲内の変動ではあるんだけど。

○ 高木専門委員

軽度の減少で、同じ程度、1ppmのところまで上がったりしていて、ばらつきの範囲内と考えられないこともないんですけども、ラットの長期の試験で100ppm以上のところで、

PLT 数の減少が雄雌ともに見られているので、もしらしたら短期のところでも下がっているのかと思って、一応残しておいたんですけども。

○ 鈴木座長

残すというのは、実際はどっちを残すんですか。1のところと 12500のところがあって、1の方は上がっているから、下がった方を問題にするんですか。

○ 高木専門委員

下がった方ですかね、ちょっと微妙なところですね。

○ 鈴木座長

そうすると、12500のところの血液学的検査の中に、PLTの低下を入れろということですね。

その次が、血液生化学的検査の話になるんですが、雄のアルブミン、GGT、ALTの増加といったところが、これは抄録の t-29 ページでしょうか。いずれも消してあるということで、問題はないと思います。アルブミンについては、理由はわからないけれども、恐らく何らかの肝機能が最初に比べて上がっていたのか、たんなる変動かということ。

それから、GGT、ALTは、1250だけの話のところ、上がり方もさほど大きいわけではない。

雌の方は、ALPが低下して、低下は取らないという話ですから、よろしゅうございますね。

臓器重量のところの、脳の絶対重量低下、雄の場合と雌の場合は残してあるんですけども。

○ 高木専門委員

少なくとも雌雄とも最高用量で実重量が下がっているのと、あとほかの実験においても脳重量が減少しているというデータが、次のラットの表 20 の右下のところにありますし、あとほかの動物でも表 28、イヌの 90 日試験で雌の脳絶対及び補正重量低下というデータが表 31 の右下にあります。

文献的には神経毒性の関係が報告されているということもありまして、一応残しておいたんです。

○ 鈴木座長

抄録の t-31 ページの表 10 の上のところに、申請者の方の理由が書いてあるんです。雌雄の脳の実重量に低下が見られたが、補正重量に有意差はなく、重量低下を示唆する病理組織学的所見も認められなかったことから、脳の実重量の変動は投与の影響ではないと考えたと考察している部分があって、これはデータに基づいての考察だと思うんですけど

も、今の高木専門委員の話は、他の実験との関連でという話をしているんだけど、どうも低下の具合を見ても、94~97%ぐらいの幅であって、この補正重量というのはややこしいんですけども、どうも分散分析をしているようなきらいがあって、比重量と同じような意味合いにとらえてよいと思うんです。

そういう状況だとすると、どうしますか。やはり残すべきですか。あるいはもう一度申請者に聞きますか。

どうぞ。

○ 山手専門委員

今、言われた抄録の31ページの臓器重量の2行目のところに書いてあるんですけども、最終体重を共変量として共分散分析を行ったため、体重比は統計解析を実施しなかったと書いてあるんですね。

○ 鈴木座長

体重比としてではなくて、2つの変数を組として使ってやったので。

○ 山手専門委員

そうだと思うんです。だから、通常やっている体重比とは意味が違う。

○ 鈴木座長

ただ、意味合いは同じですよ。

○ 山手専門委員

それでしたら、通常のほかの剤でされているような体重比で評価したデータも要するということにはならないでしょうか。

○ 鈴木座長

やってくれと。それは悪くないですね。

○ 山手専門委員

大変かもしれませんがね。やはり私もこの脳の絶対重量の変化というのは、気にはなっているんですけども、ただ比重量をどう評価したかと思うと、通常の評価とちょっと違っている。でも、同じ意味合いがあるのかもわからないんですけども。

○ 鈴木座長

2つの体重と脳重量をセットにして分散分析に持っていきやり方なので、考え方としては比重量と同じ考え方になるんですけども、個体ごとに比重量を出して平均標準偏差を出してくれれば、私たちの評価としてはわかりやすいから、そうしましょうか。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木座長

それでは、脳重量はそれで決着が着きそうですね。それを見た上で、もう一度という話にしましょう。

事務局からの話は、これは高木先生の議論の話で済んだんですね。

それでは、この件について、そのほかに御意見ございますか。

なければ(2)のラット②の90日間亜急性毒性試験に移りたいと思います。

○ 高木専門委員

Wistar系ラットを用いた90日間亜急性毒性試験が実施されております。投与量は2.5、5.0、7.5、150ppmで、先ほどより用量を下げて実施されております。

結果については、表19に示すとおりで、150ppm群の雄でALT、ASTの増加。病理組織学的検査で角膜炎が見られております。雌では、眼の混濁、角膜混濁、ケトン体の増加、肝補正重量増加が見られております。

7.5ppm以上の群で、雄ではより低用量ですけれども、眼の混濁、角膜混濁、ケトン体の増加、肉眼的病理所見として眼の混濁、角膜炎が見られております。

この結果、無毒性量は5.0ppm以下ということになっております。

以上です。

○ 鈴木座長

その分で、事務局から出されてきていた、有意差が認められていた部分についての抜き書きのところは、大多数が消えているんですが、残ったところだけ御説明いただけないでしょうか。雄の場合の尿検査以下のところと、雌の血液の血小板の減少が残っている。それから、生化学のところではコレステロールとCPKの増加、電解質の変動。

○ 高木専門委員

残っているのからでいいですか。それとも、一つひとつ上から、体重増加からですか。

○ 鈴木座長

残ったものについては、毒性とするんですか。それとも、有意差はあるけれども、毒性とはしない形で残すんですか。どちらですか。よくわからなくなってきました。

○ 高木専門委員

ALT、ASTの増加は残したんですけれども、その理由として1匹だけの増加であるから除いてよいとはいえないからです。

○ 林専門委員

すみません。やはりさっきの私の質問の繰り返しなんですけれども、これはもうちょっとはっきりさせてください。何かわからない。だから、結局、毒性として残すものは、こ

の表 20 というのも全部やめてしまって、表 19 の方にきちっと入れていただかないと、今ここで議論していても、残っているのか、残っていないのか、逆に取っている人がいるんじゃないかと思うんです。

それはちょっと困るので、その辺をはっきりしていただけないでしょうか。

○ 鈴木座長

今ここに表 17 とか表 20 とかわざと挙げてあるのは、この中に有意差が見られたと抄録に書いてあるんですけども、それを抜き書きにしてあげてあります。この項目について、毒性と取るか、取らないかというのを、ここの場で決めてもらって、毒性だということになった場合には、それぞれ表 16 とか表 19 の方に移りますという意味合いの作業の過程で使う表と思って付けてあります。

ですから、最終的な評価書になる場合には、ここの表 17 とか 20 というものは全部消えていきます。そういう経過を御理解いただかないといけないんですが、毒性として上に移るものと、有意差はあるんだけど、これは毒性ではないというものについての扱いのところが、ちょっとどちらかわからない部分があって、さっき落としていたと思って発言しました。

毒性と取らないけれども有意差があるというのは、表中、つまり表 19 の表には書かないんですけども、文章中にはこれとこれは高かったという記載をしておくという形になるのかなと思います。

その意味で、今度は混乱はないですか。

○ 林専門委員

それでは、表 20 で、例えば今の雄の体重増加が消えていますね。消えているということとは、これは毒性として取って上の表 19 に入れるという意味ですね。

○ 鈴木座長

入れません。

○ 林専門委員

入れないんですか。

○ 事務局

事務局で最初に評価書（案）を作成した際は、普段でしたら有意差は認められたが毒性としなかった所見については、全部本文中に記載することにしております。

ですが、今回、程度があまりにも多いので、これを文章にしてしまうと見づらいですし、ページ数も多くなってしまいますので、今回は表にまとめさせていただきました。

林先生がおっしゃるように、本来ここから消すということは、もう毒性の表に移すとい

う思いで事務局もつくってございまして、高木先生と鈴木座長の認識は多分一緒だと思うんですが、事務局とちょっと違う部分があると思います。この部分については、事務局としては消すということは、素直に毒性の方に移して、残すということは有意差が認められたが毒性としない。

そこは、普段も文章に有意差は認められたが、毒性としなかった所見をすべて記載しているわけではないので、そういう意味で消すのであれば、有意差が認められたが毒性としなかった所見から消すというのは、あるかと思います。

○ 都築課長補佐

例えば表 20 で言うと、体重増加を消してくださったのは高木先生ですけども、一個一個毒性と取るべきか取らざるべきかというのを、この場で言っていただいて、取るものは表 19 に移して、取らないものは有意差が出ているけれども、毒性と取らないんだということを確認をさせていただければ、後の作業が進むと思います。

○ 鈴木座長

私は当初からそういうつもりでいたものだから、事務局の意図と食い違っていたようで、すみませんでした。

高木先生、林先生、今の事務局からの説明で、最終的にはこの表 20 あるいは表 17 のところの有意差が認められたが云々というところの話の各項目について、この項目は毒性である、毒性でないという話を、ここで一つずつやってほしいという話ですけども、それで作業してもらってよろしいですか。それならわかりますね。

○ 林専門委員

はい。だから、例えば今の表 20 の雄の所見であれば、これとこれが上に上がりますよとだけ一言言っていただければ、それで納得します。

○ 鈴木座長

事務局も今のでもいいですね。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木座長

悪いけれども、高木先生、そういう説明の仕方でやってもらえませんか。

○ 高木専門委員

言うのはいいんですけども、みんなで議論した方がいいと思います。

○ 林専門委員

理由は専門家の方が御覧になって、あと毒性の専門家の方がそれに合意されれば、もう

それでいいと思うので、我々は遺伝毒性の方からして、これに何か注目をどうしても付けないといけないという事態は、まずないと思うんです。もしあれば、そのときに発言します。

○ 高木専門委員

それでは、最初に血液生化学的検査のところ、ALT、ASTの増加を毒性として、これについては上の表19の方に入れました。

その理由については、有意差があるということと、それから一例のみの異常な高値ということですが、最高用量でありますし、それを外して計算し直すということがおかしいのではないかとということで、一応残して毒性所見の方に移しました。

尿検査については、尿比重の増加、尿PHの低下、タンパク尿については残して、毒性の方に移した方がいいと思います。

臓器重量については、雄の肝臓の絶対及び補正重量が、これは低用量のところから見られているんですけども、用量相関があるということで、これは残して毒性所見と取った方がいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、今のは2.5ppm以上全部毒性と取るということですか。

○ 高木専門委員

それについては、病理組織学的変化はないので、ここをどうするか。

○ 鈴木座長

病理組織学的検査というのは、t-43ページを見なければいけないんですけども、最高用量と対照しか組織を見てないんですね。だから、そこがややこしいんですよ。

どうぞ。

○ 山手専門委員

ここは、確かに肝臓重量及び補正重量の増加が、一番最低の低用量2.5から上がりますし、ここは毒性として取るべきだと思うんですけども、ただその横のコメントに「対照群の異常な低値」というのがずっと付いてきているんです。これはどういう意味合いがあるのか、抄録ではよくわからないんですね。

試験をやったところが、どういう意味合いで使っているのかははっきりしないと、この肝臓の絶対と相対重量は毒性としてとらえた場合、NOAELは決まらないと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

統計上の話では、ここのZenecaのCentralラボでやっている話なんだけれども、どう

も棄却検定が好きでやるんですね。棄却検定をやるというのは、ちゃんとそのほかの関連の指標と合わせた上で見ないといけないと思っているものだから、いきなり棄却検定をやられてしまうと消えてしまって、その異常値を抜いたら正常でしたという話が、後でもいっぱい出てくるんです。それとも関連するので困ったと思っているんです。

これは、生データはあるんですか。ちょっと決着が着かないので、少し事務局の方に生データの話等々を見ておいていただいて、この肝臓の実重量及び補正重量の一番低用量から高用量までの有意差がある部分、ただし高用量のところと対照群しか病理組織では見なくて、これらの臓器重量の変化に附随する病理組織学的な所見はなかったと言い切っているところは、ちょっといただけないと思っている部分があるんですけれども、その辺をどうしますか。

影響があったと見るか、根拠はないですね。

○ 山手専門委員

今、言われたように、統計処理の問題とか、評価の記述の問題とか、通常の剤で記載されているのと、ちょっと異質だというのを、私も事前に読んできて、非常に評価しにくい剤で、複雑だなと。そこら辺に突き当たっているのではないかと思います。解決策がちょっと出てこないですね。

○ 鈴木座長

これは、根拠を何か求めないと決着着かないから、聞くしかないですね。ただ、聞き方が問題だと思うけれども。

○ 都築課長補佐

今、肝臓の話ですね。病理組織学的な所見を少し踏まえて考察していただくということと、背景データを出していただいて、異常に低いというところを背景データとの比較で出していればいいかと思います。

○ 鈴木座長

ただ、考察しろと言っても、病理所見は実際上取っているのは、150と0しかやってなくて、肝臓の重量は全群で有意差があるのでややこしいと思うんです。

○ 都築課長補佐

ただ、用量相関性を持って異常が出ているのであれば、最高用量で病理所見は当然出ているでしょうから、そこで肝炎一例だけということであれば、関連する病理所見は中間用量でもなかったと考えていいのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

高木先生、どうですか。今の話で納得できますか。

○ 都築課長補佐

最高用量群で有意差を持って出れば、中間用量も検索するんでしょうけれども、最高用量でさえ病理所見が有意差を持って出ているものがないわけですから、中間用量を省いてあっても当然かと思います。

○ 鈴木座長

一応、肝臓の実重量もしくは相対重量といったようなものが 1.26 倍ぐらいまでの話のところであって、一番高いところでは、病理組織を見たところ、肝炎が 1 例あっただけであった。しかも、それは対照群でも同じく 10 分の 1 例であって、差がなかったということで、この肝重量、相対重量の増加というのは病理組織学的に裏づけられるものではないという考えというところで、中間用量はやっていないという話なんだということですが、そういう解釈でよしとしますか。山手先生、どうですか。

○ 山手専門委員

私は、正直なところ、それだけではちょっと納得し難いところがあるんです。というのは、別に組織所見に異常がなくても、肝臓の重量が上がる下がるというのは、何らかの形態では現れない変化があると思うんです。

それに加えて、例えばイヌの 90 日間の試験では、肝臓の補正重量の増加を毒性にとられたりしていますので、おっしゃるとおり本当に判断に迷うところなんですけれどもね。

○ 鈴木座長

非常に微妙なところで、最初の実験では非常に高濃度でやっていて、用量が 1ppm の次は 125ppm という話で、125ppm では影響が出てしまったので、1ppm が NOAEL ということになったんですけれども、2 つ目ののは、1 と 125 の間を細かく見ましようということで、2.5、5、7.5、150 という用量でやった。

そうすると、どうやら 150 にはそれなりの影響があって、下の方はどこまでが影響だという話になってきていて、表 19 に書いてあるようなところを毒性所見として書いてきたよということなんですけれども、データを見直してみると、肝重量のところというのは、実は雄の場合には 2.5 からずっと上がっている。組織所見のところを見ると、最高用量で炎症が 1 例あっただけで大した差がないので、中間用量はやらなかったという話なんです。

○ 山手専門委員

この点に関して、対照群の異常な低値の説明が、もし申請者の方でわかればお願いします。背景データなんですけれども、よくわかりません。普通そういう評価の仕方はしないと思います。

○ 鈴木座長

それは事務局の方から先ほど示唆があって、背景データを求めて、今の山手専門委員の言っている対照群の異常な低値というのがどのぐらいのものなのか。そのことを踏まえた上で、ここの高用量のところの臓器重量の変化というのが非常に問題にしなくてはならないほどのものなのかというのをもう一度考察してほしいという形にすれば、山手先生の懸念も消えますね。

高木先生、今のような話でよろしいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、その結論が出てから後のところで肝臓の話に戻ります。

雌の方の話ですけれども、血液生化学のところ、コレステロール、CPK、電解質、これは上に持って行くんですか。

○ 高木専門委員

CPKについては、687%上がっています。これも異常値を外せば有意差なしということですが、最高用量ということで残しました。

コレステロールについては、114%と軽度なんですけれども、一応最高用量ということで残しました。

電解質についても、ナトリウムが99%、クロール99%と軽度で、カリウムについては若干上がって114%の増加ということで、これも最高用量ということで一応残しました。

○ 鈴木座長

事務局、今のでよろしいですか。

○ 都築課長補佐

すみません、よく聞こえませんでした。

○ 鈴木座長

悪いですけれども、もう一遍お願いします。

○ 高木専門委員

コレステロールは、抄録40ページの表7-aの右上の雌150ppm群で、対照群と比較して114%。軽度ですけれども、最高用量ということで残しました。

その下のクレアチンキナーゼについては、かなり上がっていて687%で、ただし異常値を除くと有意差なしということですが、これも外す根拠は乏しいということで残しました。

電解質の変動についても、変動量は軽度ですけれども、一応最高用量ということで残し

ました。

以上です。

○ 鈴木座長

クレアチンキナーゼの話は、今の40ページの表7-bを見ると、この150ppmで異常値8660であるらしいんです。こんな高い値が出て、ほかの話が連れて動かないはずはないと思うんだけど、何か測定の過誤とかいろんなことが考えられるので、この場合のは異常値というか、棄却検定していい値なのかなとも思ったりするんだけど、だめなんです。残して毒性の方にとるんです。

○ 山手専門委員

このCPKに関しては、毒性ととらえない方がいいような気がします。

○ 鈴木座長

あまりにも離れていますからね。

○ 山手専門委員

多分、1つが生物学的意義をなさない、かなり考えられないような数値になっているのではないかと思います。

○ 鈴木座長

高木先生、了解していただけますか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

事務局、あとのところは今のよろしゅうございますか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、2つ目のものがやっと終わりました。

3つ目のラットの③でしょうか。

○ 高木専門委員

その前に、雌の最高用量で脳の絶対重量の低下ということで、これも先ほどと同じ理由で残しました。

○ 鈴木座長

先ほどの作業をしてもらう中に、この項目も入れてもらってするしかないんですね。もしかすると、雌で、高木先生の言うように再現性を持って出てきていることとすれば影響

かもしれないとなってしまうかもしれないですね。

それであれば、(3)のラット③の話です。

○ 高木専門委員

これは正規の亜急性毒性試験というわけではなくて、眼病変以外の一般毒性に関する無毒性量を調べるために Wistar ラットを用いた混餌投与試験が実施されております。

投与量は 10、20、50、125ppm で、測定項目は眼、一般状態、体重、臓器重量として肝臓と腎臓を測定しております。

結果といたしましては、表 22 に示すとおりで、125ppm で体重減少、食餌効率の低下、角膜混濁。50ppm で毒性所見なしという結論になっております。

○ 鈴木座長

それに関してのコメントなり、何なりをおっしゃっていただけたらいいと思いますが、いかがですか。

○ 高木専門委員

私からのコメントは、無毒性量を推測する肝臓と腎臓の臓器重量だけでは、ちょっと足りないのではないかと。少なくとも、組織学的検査を実施すべきではないかと思えます。それが無いような試験データを、例えば ADI 設定の際に評価する必要はないのではないかと。ということで、この項目は参考データということで、評価書からは削除した方がいいのではないかと判断しました。

○ 鈴木座長

山手先生、どうですか。

○ 山手専門委員

これ GLP 非対応ですけれども、どういう試験であっても、せっかくやった試験だから載せておこうという話も以前あったような気がします。

○ 鈴木座長

ただ、内容が科学的に評価できるかどうか。

○ 山手専門委員

評価が十分されていないという意味では、削除してもいいかなという気がしますけれどもね。

○ 鈴木座長

非常に話がおかしいんですね。眼病変以外のエンドポイントの検討のためと言っておきながら、実際には眼病変のところは一度見てあるんだけど、そのほかのところは重量だけ見て、病理組織をやっていないんです。目的と違うではないかという話があって、悩

ましいんです。

確かに高木専門委員が言われるように、これは少なくとも眼病変で見ると 10ppm のところでも出てきているわけで、その前のところの実験とその意味では重なってくる。再現性があったという話になっていますし、その割では眼以外の話がどうかというと、何の情報も付加されていないような気がするので、これは省いてもいいのかもしれませんが。省く方がいいというか、意味がないような気がするんです。そうやってしまっているのかね。

○ 都築課長補佐

座長、全員が省いた方がいいという意見が出ていますので、省きましょうか。

○ 鈴木座長

では、これは省きましょう。

○ 林専門委員

ちょっとついでによろしいですか。どこで発言しようかとちょっと悩んでいたんですけども、少し戻ります。

先ほどの 27 ページの GLP 対応のラットの 90 日間亜急性毒性試験というので、用量が 1、125、1250、12500ppm ということなんですけれども、他の調査会で公比 10 でやられた試験がやはりありまして、こんな公比のとり方はないんだということで、その試験自身は無意味だということで、評価対象から却下されたことがあるんです。

ですから、その辺のところというのは、調査会間でやはり調整をとる必要があるのではないかと思うんですけれども、実際にそういう状況もありましたということは御報告させていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。なかなか難しい部分があって、農薬の場合、ガイドラインのところでトップドーズでどうしても毒性が認められる用量を使わなければいけないということもあるので、予備試験が十分にやれないような場合には、ある程度公比が大きくなるということも過去にもあったし、それが意味があることであれば、それで許されていた部分もあります。

今回のように、實際上 10 倍のところではずっととっていて、更に追加をやらないと、実際は NOAEL が正確に求められないということもあるので、恐らくケース・バイ・ケースで考えなければならないことだとは思いますが、他のところとはガイドラインの違い等々も含めて、どこかで 1 回議論すべきことだろうとは思いますが。

恐らく、猿田調整官がやっておられることだとは思いますが、ガイドラインの関係のどこ

ろでそういった話も状況によっては。

○ 猿田評価調整官

また、いずれ御相談させていただきます。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますか。

そうしますと、(4)に移りたいと思います。

○ 高木専門委員

C57BL マウスを用いた混餌投与試験が実施されています。

投与量は 10、50、350、7000ppm です。

結果については、表 25 にありますとおり、最高用量の雄でひげ数減少、脱毛、体重減少、食餌効率の低下。雌では、各用量とも毒性所見なしということです。

雄では、350ppm 以下で毒性所見なしということです。

無毒性量は、雄で 350ppm、雌で 7000ppm ということになっております。

○ 鈴木座長

やはり、これも 1 つずつやらないといけない話だと思います。

まず、表 25 のところの 7000ppm のところで、ひげの数が減少した、脱毛の発生頻度が増加したということが毒性所見となっているんですが、これはそういうことを考えてよろしいんでしょうか。

ひげの数の減少に関しては、抄録の t-61 ページ、表 1 に詳細な症状観察、主な所見というところに出てきているんですけども、これは C57BL なんですけども、脱毛とひげの数の減少。ひげというのは、触毛のことですね。これは本当にそうですかね。

○ 山手専門委員

これは結局、チロシン血症を起こすわけですね。このひげも、基本的には皮膚から発生しますし、その後の試験をずっと見ていると、例えば皮膚は乾燥してただれたとか、指間囊胞発現と書いてあって、それをとったりとらなかつたりしているんです。そこら辺もやはり申請者に問いただした方がいいような気がします。読んでいて、一貫性がないんですよ。私はずっとそれが気になっていました。

○ 鈴木座長

もともと高チロシン血症のときの 1 つの病気のパターンとして、眼と皮膚型という形の病態があって、それからすると、皮膚のところにチロシンがたまるという形のことから、皮膚病変が起きてても不思議ではないんですけども、この脱毛の問題とか触毛の数の減少というのはよくわからなかったの、どうしようと思ったんですけども、これをとれば、

恐らくそのほかの動物種で出てきている毛嚢炎とか、乾燥性の皮膚の症状といったものが全部症状としてとらなければいけないんだろうと思います。あるいは皮膚の色素沈着というのもどこかで出てきていたような気がするんです。その方向で決着をつけますか。

どうもよくわからない。コントロールでもある程度出ているので、マウスの場合、ケージの中で群飼しておくと、勢力の強いものがひげをかじるというのがあってね。

○ 山手専門委員

群飼いするとなめたりすることがありますね。

○ 鈴木座長

これは個別で飼っているんですかね。

○ 山手専門委員

それも気にはなるんですけれどもね。

○ 鈴木座長

個別で飼っているんだったら、今のような話はないと思います。

○ 山手専門委員

そういう皮膚、毛の問題もありますし、先ほど高木先生の方から毒性としてとらえるべき項目の、例えば雄の ALT の増加とかありますけれども、この中に対照群の異常な低値とか、先ほどのように対照群を随分悪者に評価しているんです。そういう見方をしてはいけないんでしょうけれども、ちょっと疑ってしまう。いいデータだけを残そうという雰囲気があるんです。

そういう意味では、そこも含めて申請者の方にもう一度評価し直させるとか、コメントを出させるとかした方がいいような気がするんですけれども、これまでの剤に比べると難解で、理解に苦しむようなデータだと思っていたんです。

○ 鈴木座長

対照群が異常な低値であるとか、あるいは投与群の中のある群で異常な高値を示す個体があったとかという話については、むしろだいたい類似の話で、背景データとの関連を考察しろとかいう形に全部しましょうか。そうすれば、この話は抜けるのかなと思います。

どうぞ。

○ 林専門委員

内容ではないんですけれども、要するに今のようなコントロール群の異常値、種類群の異常値というものは、FDA だとかアメリカとか EU とかカナダでは、どういうふうに評価していたかというのは、何かわかりますでしょうか。

○ 都築課長補佐

個別に見ることはできません。

○ 林専門委員

やはり、カナダもそれなりに非常にその辺の異常値を真剣にとっていたのかどうか、その辺もちょっと知りたいなと思いました。今すぐでなくても、恐らく今日は終わらないんでしょうから、ちょっと宿題として私も見てみたいと思っています。

○ 鈴木座長

全般的に言えば、いわゆる棄却検定で何でもかんでもデータをきれいにして、群間で用量相関を見ましようという話というのは、毒性試験のような実験の際には、必ずしもなじまない部分があって、毒性試験ではそのほかの非常にたくさんの関連データをとっておりますから、その中で関連性があるもの、ないものといったような話のところから、もっと別の除外の仕方があるのなら、それは合理的だろうと思います。

状況によって、そういう考察を今までも求めてきたし、そういう対応をここの調査会ではしてきたように思います。山手先生が言われるように、何でもかんでも棄却検定に持って行ってしまうという話は、あまりにも目につき過ぎますね。

いずれにしても、事務局の方でも調べていただいて、我々も理論武装をしないとイケないんだと思います。

引き続いて、表 26 のところでは、白血球数のことと、その辺はどうなっているんですか。

○ 高木専門委員

白血球数、リンパ球数、単球数、好酸球数の減少については、抄録の t-63 ページの 5-a の表です。大体どの項目も半分程度に減少しています。

ただ、好中球だけは減っているのは 350ppm 群だけで、アーティファクトによるものとも考えにくいということ。

あと、ほかのイヌの 1 年間慢性毒性試験でも、評価書の表 33 で、これは好中球は入っていますけれども、WBC、単球数、リンパ球数の減少という所見も見られているということ。

それと、ドーズレスポンスについてなんですけれども、抄録の t-273 ページに検体の投与量と血漿中のチロシン濃度を測定した値の関連を示した図が出ているんですけれども、チロシンの濃度の増加については、一応ドーズレスポンスはあるんですけれども、マウスについてはそれほど用量に正比例してという感じで増加していないということを考えて、もしこれが血漿中のチロシン濃度の増加によって引き起こされているとすると、あまりはっきりしたドーズレスポンスがなくてもいいのかなという考えもありまして、一応残しま

したけれども、皆さんで御検討していただければと思います。

○ 鈴木座長

変化があったこととしての話で残すんですか。毒性としてとるんですか。どちらですか。

○ 高木専門委員

変化があったということだけです。

○ 鈴木座長

毒性とは必ずしもしない。要するに、本来だったら記載する話で、毒性とはしないけれどもという話らしいです。仕方がないですね。

雌の方はいかがですか。

○ 高木専門委員

まず、雄の ALT の増加については、抄録の t-64 ページです。これも外れ値を除外して計算しているということで、それも根拠に乏しいということで、ALT の増加は残しました。

臓器重量については、これも雌雄とも 7000ppm 群の増加を最高用量ということで残しました。

雌の 50ppm については、ここでは 10 と 350 で変化はないので、これはとらなくてもよいかと思います。

○ 鈴木座長

なかなかややこしい話ですね。

○ 都築課長補佐

先生、先ほどの白血球数のところは、背景データを踏まえて毒性学的な意義をもう一回考え直してくれと。背景データを踏まえてコントロールが適切な値なのか、本当に異常な高値なのか、もう一回背景データを示してくださいというお願いをしますので、それを踏まえて、もう一度毒性学的な意義も考察していただくということでよろしいですね。

○ 鈴木座長

状況によっては、肝臓の重量などもそうなのかなと思っていたんです。

高木先生、それでよろしければ。

全体として、今日の進み具合からしても、何時までやればいいんですか。

○ 都築課長補佐

5時半です。

○ 鈴木座長

残りが 30 分ぐらいしかないので、休みもとらずにやってきたんですが、とりあえず慢性毒性の前までを今日やって、時間が多少あまるでしょうから、そのところで大筋、そ

れ以外の毒性試験についてとか、あるいはメカニズム試験の取扱いについてというところをどんなふうにしようかというのをちょっと議論して、今日のところは終わるような形にしようかなと思います。

引き続き、イヌの 90 日亜急性についてお願いします。

○ 高木専門委員

その前に忘れていましたけれども、電解質のところ、雌雄ともリンが少なくとも 350 ppm で上がっているので、これを残すかどうか議論していただければと思います。

この用量相関は、雄の方ではないです。

○ 鈴木座長

リンについても、先ほどの背景と比較をした場合に、どういう毒性的な意義があるのかということをとという中に引っ込めてもらうしかないような気がします。

抄録 t-64 ページの表 6-a からでしょうか。リンというのは一番下にあるんですけども、そうしてもらった方がいいのではないですか。

そうすると、ここは全部終わりましたね。

では、イヌの話に移ってください。

○ 高木専門委員

ビーグル犬を用いた 90 日間亜急性毒性試験が実施されています。

投与量は 100、600 及び 1000mg/kg 体重/日です。

所見については、表 27 に示されておりまして、1000mg/kg 群で、雄では好酸球数の増加、肝補正重量増加。有意差はないですけれども、心限局性中皮増生が組織学的に見られております。

雌では、一般状態として耳の発赤が見られております。

600mg/kg 体重以上の群で尿及び糞の変色、被毛の着色、体重増加抑制、MCV、MCH、リンパ球数低下、赤血球増加が雄で見られ、雌でも血液学的検査では、同様に MCV、MCH、リンパ球数低下が見られております。

雌雄とも被毛の着色が見られています。

無毒性量は、その下の用量の 100mg/kg 体重ということになっております。

○ 鈴木座長

100、600、1000 という用量で行われたイヌの 90 日間の毒性試験なんですけれども、先に表 27 のところで、この中に加えているのは問題ないんですか。

気になるのは、被毛の黄色着色という話なんだけれども、これについては何か記載がありましたでしょうか。この実験では何も言っていないような気がするんだけどね。

1年のところか何かで、また多分出てくるのではないかと思うんですけども、尿の色とか被毛のところとか、あるいは皮膚にピグメントがたまるとかといった話があるので、これは問題ないなと思うんですが、一体何の色なのかというのは気にはなるんですけどもね。

どこかで代謝産物という言葉を見たんですけども、それがメソトリオンの代謝産物なのか、チロシン系のものの代謝産物なのかははっきりしなくて、今は何とも言えません。

それはそれとして、表 28 の方の話をまた一つずつやっていただきたいと思います。

○ 高木専門委員

雄では PLT 数の増加と APPT の短縮。PLT 増加は軽度なものですが、最高用量ということで、一応取りました。

APPT の短縮については、これは雄は最高用量、雌は軽度なものですけれども、雌では 100ppm から見られているということで、一応残しました。

雄の生化学検査のクレアチニンについては、最高用量でいくと 8 週と 13 週のところで出ているので残しましたけれども、毒性かどうかはちょっと判断が必要です。

コレステロール低下もこれが最高用量ということで残しました。

ビリルビンの減少も最高用量ということで残しております。

そのほかとして、雌で電解質のカリウムについては、13 週のところで 600 と 1000 のところで減少しているもので、これは残しました。

臓器重量については、脳の絶対及び補正重量が 1000mg/kg の雌で減っているということで、一応残しました。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。一応、どれを毒性として残すという点については、事務局はそれでよろしゅうございますか。全体として、イヌの毒性試験ではこういうのは初めて出てきた話だと思うんですけども、若干議論をしておいた方がいいのかもしれない。

山手先生、何かございますか。

○ 山手専門委員

イヌに関しましても、今、高木先生が言われた形でいいと思うんです。これはもう個体個体の評価になると思いますので、1 例であっても、最高投与群であった場合は評価していくべきだと思います。

○ 鈴木座長

多分、後ろでまた出てくるので、あまり言っても意味がないのかもしれないんですが、先ほど言った被毛の着色の件は、抄録で言うと t-73 ページのところに表があります。600

mg/kg 以上で全例に被毛の着色が見られているこの色素は何か。

全体として見ますと、600 以上で MCV、MCH が低下して、RBC が増えるということで、どうもヘモグロビンのところに何らかの影響があるのかなと思われる部分があるんですけども、この分が高チロシン血症のせいなのかどうなのかというのは、ちょっと問題にしないといけないところがあるんだと思います。どうしてそれが起こるのかというのは、聞かないといけない話ではないかと思っています。

抄録の 74 ページの表 8 のところでしょうか。主な病理組織学的所見というところで、何かわけがわからなくて、腎臓の好酸性の 1 行が余分なんだと思うんです。好酸性塩基を伴った尿管拡張以降のところに出てくるので、この行は取ればいいんだと思うんですけども、最初ぎょっとして何を言っているのと思ったんですけども、これは抄録を直してくださいと言えればいいんだと思います。

こちらが思っていたのはそのぐらいのところなんですけれども、よろしいですかね。後でまた関連する部分が出てくると思います。

そうしたら、ラットの 90 日間亜急性神経毒性試験です。

○ 赤池専門委員

Wistar 系ラットを用いて亜急性神経毒性試験を行っておりまして、混餌投与で 2.5ppm、100ppm、5000ppm という用量を用いております。

表 30 に結果がまとまっておりますけれども、5000ppm でかなりの変化が雌の方で認められておりまして、一般状態、摂餌量及び体重変化が認められているということです。

あと、100ppm 以上の投与群で角膜混濁等の眼の変化が出てきているというのが雄ではっきりと出ています。雌の方では、100ppm 以上で一般状態、摂餌量及び体重変化が出てきているということで、毒性所見なしは 2.5ppm という結果になっております。

表 31 の方が、先ほどの有意差が出ているケースで、これは高木先生の方から御説明いただけますでしょうか。

○ 高木専門委員

テイルフリック潜時の延長については、最低用量の 2.5ppm ということで削除しました。

残すものに関しましては、雌の自発運動量増加が 81 ページ表 6 の 5000ppm 群で、軽度なんですけれども、一応最高用量ということで残しました。

臓器重量については、抄録 83 ページの表 8 なんですけれども、最高用量の 5000ppm のところで、1 例の異常な低値ということで、申請者も毒性とはとっていないと思うんですけども、それを外す理由もないということで残しました。

以上です。

○ 鈴木座長

亜急性神経毒性ということで、2.5、ちょっと飛んで100という形の用量になっておりまして、神経毒性としては出てきていないということのようなので、特に問題はないかとは思いますが、実際には眼の毒性などのところが載っていなかったなと思うんですが、ほかのところの実験で担保できるのかなとは思っております。

いずれにしても、この用量からすると、NOAELは2.5であるという形になると思います。

幾つか判断ができない試験というのがあって、それは申請者の方にそれなりに対応を依頼して、今後また更に判断しようと思っております。

今までのところで、全体として何かお気づきの点等々があったら、御指摘していただきたいんですけども、林先生、何かありますか。

○ 林専門委員

ちょっと元のデータを見せていただいていたんですけど、何をみていたかという、マウスの90日間反復のところ、ALTの値でいろいろ外れ値が出ているという個別データを見せていただいていたんですけども、確かにここに書いてあるようなものはかなり外れているので、それは外れ値として見てもいいのかなという気はします。

あと、NA、要するに Not Analyzable ということで、血液量の不足ですとか、クロッティングによって解析ができていない。確かにそういう意味では、レベルは低いんですけども、かなり無理をしながら測ったために異常値が出たということがうかがえるので、今の場合には、これは異常値としてもいいのかなという印象を持ちました。

事務局の方で何かヒストリカルデータを求められるようなときに、ここで異常な低値とか異常な高値という表現で説明しているデータについて、もしあればいいんですけども、ボックスプロットを求められると一目瞭然だと思います。

96年とか97年ぐらいのデータですので、コンピュータに入っていると思うので、ボックスプロットを打ち出すのはそれほど難しい話ではないと思うので、できればそういうものがあれば、この辺の異常値のところはかなり直感的に片がつくのではないかと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。どうも丁寧に見ていかないといけないという指摘だと思います。

いずれにしても、きちんとデータを求めて判断をしていこうという話にしようと思えます。

もし、ここまでのことで、そのほかの指摘がなければ、若干全体の話のところ、5分か

10分ぐらい時間をいただいて議論をしようと思っただけなんですけれども、一応慢性毒性試験はイヌとラットとマウスのものがあります。それぞれについて、やはりデータを丁寧に見なければいけないという流れでやっていけばいいと思うのですが、ポイントは、申請者は、メカニズム試験のところ、血中チロシン濃度が上昇することによって、毒性のエンドポイントのほとんどが説明されるというスタンスで抄録ができていますが、果たして本当にそうでしょうかという部分が非常に大きな問題かなとは思っています。

その意味で、慢性毒性のところの問題等々で拾っていないものについて、これはもしかしたら毒性ではないのかというところがありましたら、是非御指摘していただきたいし、その部分について高チロシン血症以外の毒性があったとしたら、抄録の中で話されているようなことというのは、ちょっと割り引かないといけないという部分もございますから、その辺を中心に見ていただけたらと思っております。

一応、先ほどちょっとお話ししましたが、眼と皮膚型という症状がある。それから、肝、腎型と言われている症状がある。もう一つは、一過性型という症状があって、それは出生直後ぐらいのところから一過性に高チロシン血症が見られる場合があるという話のところがありまして、その辺り、時間が経つとまた様子が変わる。酵素の活性が経時的に変わっていくことに伴っての変化らしいのですが、そういう3つの変化があるというところからすると、それぞれいろいろ見なくてはいけない部分が残っているのかなと思います。

一般毒性の中の長期毒性/発がん性試験に関してはそういうところで、特に甲状腺濾胞腺腫辺りのことについては、抄録ではチロシンとの関係を論じていませんけれども、その部分についてもちょっと調べておく、あるいは議論する必要があるのではないかと思います。

生殖発生毒性については、長尾専門委員から非常に詳細な検討案が出されてきております。端的に言えば、抄録を書き直せという要求ですね。その辺のところは、どうでしょうか。今回のところは議論がないんですがね。

○ 都築課長補佐

そうですね。既に長尾先生からたくさん御意見をいただいております。事務局としてもなるほどという点が非常に多かったもので、できましたら申請者の方にもう指示をして、次に議論するときには、直った抄録を前提にやった方が建設的な議論ができるかと思しますので、できたらそうさせていただきたいと思っております。

○ 鈴木座長

これは今、そういう指示を出した場合に、この次の議論というのは、次のこの調査会でやるわけでしょう。

○ 都築課長補佐

そうですね。

○ 鈴木座長

途中で止まっているから、それまでに間に合うんですか。

○ 都築課長補佐

間に合うというか、来てからやりましょう。

○ 鈴木座長

来てからというのは、だからこの次に別の剤に移っていて、その資料が来るのを待ちましようという意味ですか。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 鈴木座長

それでいいですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

そうであれば、少し気が楽なんですけれどもね。

それで、多分もう一つが残っている変異原性、遺伝毒性の話なんですけれども、これは特に問題はないんですか。

あと、一番大きい問題が、やはりメカニズムの問題のところをきちんと抑えなければいけなくて、チロシン代謝に関わる問題のところについて、出されてきているものについての吟味をして、それぞれのよくやってある点と若干足りないよという点について、それなりのコメントを出していかなければいけないんだと思うんですけれども、そちらに関してはどうでしょうか。

多分、言っておかなければいけないことというのは、チロシンが分解していく経緯について、特に HPPD の阻害という話のところを中心にしてやっているのですが、これはこれでいかという部分があるんですけれども、最初るときにちょっと申し上げたように、カテコールアミンであるとか、甲状腺ホルモンであるとか、メラニンであるとか、あるいはリン酸化チロシンの系とか、生体内ではいろんな形でチロシンというのがある意味で代謝の中心にいる部分があるので、その辺のところの関係も実はちょっと見ておいてもらわないとまずいのではないかという気がしているんです。

○ 都築課長補佐

要するに、高チロシン血症以外にも影響が出ているおそれがあるということですね。

わかりました。

○ 鈴木座長

一応、そんなところをベースにして話をしていたらどうだろうと思うんですけども、皆さんの御意見等々、こんなことが落ちていますという話はございますか。

赤池先生、何かございますか。

○ 赤池専門委員

今、議論されたことで十分だろうと思えますけれども、やはりかなりデータをとったりとらなかつたりというところが非常に恣意的にされているような気がしますので、そのところは全体として基準を明確にさせていただいた方がよろしいかと思えます。

あと、検定は全体に Student' s t-test で行われているんですけども、これは問題ないんでしょうか。

○ 鈴木座長

必ずしも t だけではなくて、先ほどの重回帰ではないけれども、やっているのはありますね。

○ 赤池専門委員

というのは、明らかに多重比較を使わなければいけないとなると、Student' s t でほとんどされているので、そこはもし可能であれば、Student' s t というのは、基本的に 2 群間の差の検定になりますので、コントロールをもって、幾つかの用量設定をして、全体で見える場合には、多重比較になりますから、ばらつきですとか、かけ値があるかどうかによって、多分使える検定法は変わってくると思うんですが、ちょっとその辺、なぜ Student' s t を使ったのかということをお申請者に問い合わせただけですでしょうか。

というか、できたら多重比較できちっと分散分析ですね。

○ 鈴木座長

高木先生、お願いいたします。

○ 高木専門委員

この剤については、眼と皮膚に割とはっきりとした毒性が見られているんですけども、ヒトの高チロシン血症の症状を文献的に見ると、結構神経に対する影響が見られているんです。この EPA の評価書の一番最後の 43 ページのところ、Toxicology のところで DN T study in the mouse という、発生神経毒性試験が required ということを書いているので、もしそういったデータが会社の方にあれば、それも参考として出していただければ、評価の参考になるのではないかと思います。

○ 鈴木座長

脱髓などが認められているので、その辺のところはどういう機序かというところも合わせてみないと、今の話はわからないんだと思うんです。ですから、林先生にはちょっと後でお願いして、長尾先生、特にこの発達のところとか、生殖のところ、やはりかなり鋭敏に反応しているので、その辺で特に何かございますか。

○ 長尾専門委員

先ほど座長の方からも言いましたけれども、細かく検討ができないという段階なので、やはりこの抄録を全面的に見直していただきたいと思います。

こういうことが今後ないようにしていただかないと、我々は試験の信頼性を保証するための作業をしているわけではないので、これをもっと丁寧に見てしまうと、もっとたくさん出てくると思うんです。ですけれども、それは私達の仕事ではないので、本来の評価業務ができるような評価書（案）、あるいは抄録をつくっていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

非常に重要な指摘だと思います。

林先生、最後に一言お願いいたします。

○ 林専門委員

最初にも言ったんですが、今の長尾先生の御意見とも絡むんですけれども、要するに、この剤をどう見るかなんです。ポジリスの1つだという観点で見ると、全くの新規の剤として見るのでは、かなりデータの見方も変わってくると思います。要するに、ポジティブリストに絡む1品目とすれば、こんなにデータが集まっているものは少ないぐらいなんです。もっと **poor** なデータで皆さん評価しているわけです。そういう意味からすれば、これに更にいろいろ追加データの要求というのを、どこまで本当にやるのか。

最初にも言いましたけれども、要するに、横並びとか、**fairness**、**transparency** というのはどこまで考えていくのかというのは、ちょっと気になっているところです。どんどんデータを要求して、完全なものにして比較するというのは、1つのやり方だと思うし、今日もそれを最初に **agree** して進めていただいたわけです。

でも、もう一つ、やはり考えたら、ここにきちっとした3つの評価書があるわけです。だから、この評価書の情報とか、カナダは彼らなりに評価したと思うので、評価された評価結果というのも1つの情報として、我々はもっとうまく取り込んで議論を進めれば、もっと絞った議論ができる。恐らく **ADI** の問題になるところは、種差の辺だと思うんですけれども、その辺にもっと絞って集中した議論をすれば、恐らくこのような評価書を越える評価書をつくることのできるのではないのかなと、今日は聞いておりました。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

実際は非常に難しい部分があって、最初のところで補佐の方からも説明があったと思うんですが、外国の評価のところで割れているというような状況がある。

それから、実際に外国で先に登録を取ってしまったという事情もあって、確かにポジリスの関係で暫定基準は出ているんですけども、国内でも登録を取るという話になって出てきている。そういうときにどうするのか。一応、国民の安全を担保するという立場からするとというところで見えてきたわけです。

評価書が各国の間で割れているというところは、十分に時間もなくて、皆さんにお示しできなかったんですけども、それぞれの NOAEL というものを見ていきますと、一部に抄録でいっている NOAEL と評価をしている NOAEL が違っているところがあるんです。そうすると、我々もどうするのかというときに、外国の評価を鵜呑みにするわけにもいかない。抄録を鵜呑みにするわけにもいかない。それで、非常に残念なことに、もう一遍、信頼性というものを我々の手で見るしかないというところについてしまったというのが、今日の議論の本筋だったんです。ですから、なるべくそういうことがないような形にしたいと思うんですけども、小林先生は、特に今の議論を聞いていて、何かアドバイスいただけるようなことはございますか。

○ 小林専門委員

ちょっと難しい問題だと思うんですけども、やはり確認部会に出てくるものと、こんなにたくさんの、1箱いっぱいレポートというのはないです。ほとんどが薄っぺらいので、我々でいろいろなものを調べたりしています。だから、そのバランスを考えると、確かにそうかなという気はするんですけども、私はこれ自体は新規として評価するのかと最初思っていたものですから、その辺が違うんですけども、確かに他部会とのバランスといたら、大分違うような気がします。

○ 鈴木座長

これは今後のところで、最初に林先生からも御指摘があったんですが、確認部会の人材を養成するという意味もあるから、なるべくこういう生データの審議ができるような剤は確認部会にも参加という形を考えようということで、少し事務局と相談をして、また皆さんに御相談したいと思います。

せっかく局長が来ていますから、一言お願いします。

○ 齊藤事務局長

すみません。事務局としては、準備が不十分で議論を混乱させた部分があったのではないかと思います。その点は誠に申し訳ないと思いますが、今ちょっと議論に出ていたよう

に、この剤は既に外国で登録が取られているという事実があるわけです。一方、国内で新たに登録を取ろうとしている。そうすると、国内で新たに登録を取ろうとするものについて要求されるものは、この剤については要求しなければいけないという部分も当然あるわけです。それが林先生のおっしゃる、いわゆる *fairness* の部分です。確認評価部会で審議している、国内では登録は取らない、いわゆるインポートトレランスだけにとどまるものについての要求レベルとは、やはり同じにはならず、国内の新規で登録を取るものと同じレベルの議論もしなければいけないということだと思えます。

ですから、そここのところは、事前に内部で相談をして、国内で登録を取ろうということできているので、どうしますかということです。そうすると、やはり国内の基準というものを考えたときに、総合部会で国内で新規にきたものと同じような議論をしなければいけないだろうという判断で、こういう形になったわけです。

他方、そこまで私どもが思い至らなかったわけですけれども、既に評価されている3か国において、評価の内容がかなり違っているということがあります。その評価の検証もしなければいけないという部分も出てきているので、場合によると、これは国内で新規登録されるものよりも、更に詳しい検討をしなければいけないものなのかもしれない。そのように、今、考えております。

事務局の方で少し考えさせていただきたいと思いますが、最後のまとめみたいになりますけれども、新規登録が必要ですので、国内の登録に必要なものは当然すべて要求し、その議論はしなければいけない。それを前提にしつつ、一方、こういう形で既に評価されておりますので、この評価の内容を新規のものとして検討するときは、どういう組み合わせができるのか。そのやり方、具体的な手順ですが、このような評価書の概要をあらかじめこちらで整理するのか、申請者に整理させるのか、そこは両方あるんだろうと思えます。

かつては、外国の登録状況というものをとっていましたが、登録情報をとることにとどまっていた、評価の内容についてはあまり詳細なデータは要求していなかったように思うんです。むしろ、その辺りは、例えば *JMPR* のようなものは公知になっていたもので、こちらのサイドでそれを参照しつつという形でやっていたと思うんですけれども、こういうポジリスのスタイルができてきたので、多少やり方を変える必要があるのかなと思えます。

こういうものについて、新規に申請する場合には、諸外国の評価が既に出ているのであれば、評価書は申請者も入手しているわけであるから、それを分析した結果も併せて出せというような要求をしてもいいのかもしれない。今ここでしますと言ってしまうこともできませんので、その辺のやり方も少し検討させていただければと思います。

長時間にわたって御議論いただいて、私も読んでいて、確かに皮膚の問題や眼の問題にくるんだろうと思うんですけども、一方で、代謝のデータを見ていると、個人的に思うには代謝の試験がちゃんとできていないようです。そこがきちんとできていないので、やはり毒性の本体が何なのかというのがよくわからないので、何となく現象についての記載を議論せざるを得ないという感じがあり、申請者側の見解も、突っ込みが足りないのかなと、個人的には思っています。

そのようなこともありますので、すみませんが、少し研究させてください。御迷惑かけて、申し訳ございません。どうもありがとうございました。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

とりあえず、宿題がたくさん出たということで、ここで打ち切りとさせていただきます。

○ 林専門委員

ちょっと確認なんですけれども、今の御説明で割とはっきりしたと思うんですけども、要するにこれは新規として評価をもう一度やり直すということですね。それが最初にもう少し明確になっておれば良かったかと思えます。

○ 鈴木座長

とにかく経過がややこしかったので、一言で説明してもらってもわからないんです。もう少し時間をかければよかったですけれども、申し訳ありませんでした。

事務局の方から、特にそのほかのことで何かございますか。

○ 都築課長補佐

今後の予定だけ御紹介させていただきます。

今後 8 月 24 日に第 25 回幹事会、第 14 回総合評価第二部会を開催。

8 月 28 日に第 8 回確認評価第一部会を開催。

9 月 5 日に第 26 回幹事会、総合評価第一部会、本部会の開催を予定しております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。

何かほかにありませんね。ございませんようですから、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。