

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第二部会 第21回議事録

1. 日時 平成20年6月27日(金) 13:58~17:24

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(アミトール及びテフリルトリオン)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)

小澤座長、泉専門委員、小林専門委員、代田専門委員、根岸専門委員

藤本専門委員、松本専門委員、吉田専門委員、若栗専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、廣瀬委員

(事務局)

北條評価課長、都築課長補佐、猿田評価調整官

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 アミトール農薬評価書(案)(非公表)

資料 3 テフリル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、定刻となりましたので、ただいまから第 21 回「農薬専門調査会総合評価第二部会」を開催いたします。

本日は、現在のところ農薬専門調査会総合評価第二部会の先生方 8 人に御出席いただいております。吉田専門委員が 30 分ほど遅れていらっしゃるというふうに御連絡をいただいております。また、確認評価第三部会より、鈴木専門委員が御出席されています。

また、親委員会から廣瀬先生、小泉先生に御出席いただいております。

本日は、農薬専門調査会が 4 月に再編されてから、この部会初めての開催でございますので、まずは各専門委員の先生から自己紹介を兼ねてごあいさつをいただければと存じます。

まず、座長である小澤先生より簡単にお願いたします。

○ 小澤座長

座長を務めさせていただきます。岩手医科大学薬学部の小澤でございます。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは着席順に、小林先生から一言ずつお願いします。

○ 小林専門委員

日本植物防疫協会研究所の小林と申します。主に代謝と作物残留の方を担当いたしますので、よろしくお願いいたします。

○ 泉専門委員

徳島大学の病理の泉と申します。普段は人間の病理診断、化学発がんをやっております。よろしくお願いいたします。

○ 藤本専門委員

広島大学原医研の藤本と申します。やはり毒性病理の方を担当させていただきます。よろしくお願いいたします。

○ 松本専門委員

信州大学の松本と申します。一般毒性といいますか、血液毒性をやっております。よろしくお願いいたします。

○ 代田専門委員

食品・医薬品安全センターの代田と申します。主に生殖発生毒性を担当させていただきます。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 根岸専門委員

岡山大学薬学部の根岸と申します。主に遺伝毒性の方を担当させていただきます。よろしくお願ひします。

○ 若栗専門委員

食品・医薬品安全センターの若栗と申します。遺伝毒性の特に *in vitro* の哺乳細胞を用いた系が専門でございますので、よろしくお願ひいたします。

○ 都築課長補佐

鈴木座長お願ひいたします。

○ 鈴木調査会座長

全体の座長を務めております鈴木と申します。日本獣医生命科学大学で、本職は獣医生理を教えています。よろしくお願ひします。

○ 都築課長補佐

それでは、事務局の方を私の方から簡単に御紹介させていただきます。北條評価課長はちょっと遅れて見える予定になっております。

その隣が、評価調整官の猿田でございます。

専門官の宇木です。

そして私、課長補佐の都築でございます。

もう一人の専門官の渡邊でございます。

親委員の先生もお願ひできますか。

○ 廣瀬委員

よろしくお願ひいたします。

○ 小泉委員

よろしくお願ひします。

○ 都築課長補佐

それでは、以後の進行を小澤座長にお願ひしたいと思ひます。

○ 小澤座長

では、議事に入ります前に本部会の座長代理を決定したいと思ひます。農薬専門調査会の運営体制に関する事項の第3条第6項の規定によりまして、本部会の座長代理は、農薬専門調査会座長があらかじめ指名することになっております。農薬専門調査会座長の鈴木先生より御指名をよろしくお願ひいたします。

○ 鈴木調査会座長

吉田専門委員にお願いしたいんですが、よろしいでしょうか。

○ 小澤座長

結構かと思います。

○ 鈴木調査会座長

どうもありがとうございました。

○ 小澤座長

まだお見えではありませんけれども、吉田専門委員に座長代理をよろしくお願ひいたします。

それでは議事を始めさせていただきたいと思います。

本日の議題は農薬、アミトロール及びテフリルトリオンの食品健康影響評価についてでございます。

本日御出席の鈴木先生、親委員会の先生方におかれましても、審議に御参加いただいて、それぞれの御専門の立場から御意見を賜りたいと思います。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議は非公開で行いますので、よろしくお願ひいたします。

まず、事務局から資料確認をよろしくお願ひします。

○ 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「アミトロール農薬評価書（案）（非公表）」。

資料3として「テフリルトリオン農薬評価書（案）（非公表）」。

それから、幾つかの参考資料を追加で配付させていただいております。御参考になさってください。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、まずアミトロールからです。

アミトロールの食品健康影響評価について始めさせていただきます。

まず、経緯を含めまして、事務局より御説明をよろしくお願ひいたします。

○ 渡邊評価専門官

それではお手元の資料2に基づきまして、アミトロールの説明をさせていただきたいと思ひます。資料2の6ページを御覧ください。

6ページにはアミトロールの概要について書かれてございます。アミトロールは、6の

構造式に示しますように、トリアゾール骨格を持った除草剤でございます。この剤は 1975 年に登録が失効しておりまして、日本国内での農薬登録はございません。いわゆるポジティブリスト制度の施行に伴いまして、食品において不検出とされる農薬の成分でございます。今回インポートトレランス申請がなされておりまして、併せて 2007 年の 10 月 30 日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされたものでございます。

本日はテーブルに農薬評価書のほか、参考として、海外の評価書及び農薬登録申請に係るガイドライン等を準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

また、CD に納められました生データも御用意しておりますので、必要なファイルがございましたらお申し付けください。では、以下内容の説明をさせていただきます。

評価書たたき台の 7 ページでございます。

「1. 動物体内運命試験（ラット）」でございます。

この試験では、アミトロールの 5 位の炭素を、 $^{14}\text{C}$  で標識した標識体を使いまして、これを低用量、高用量で単回経口投与。また、低用量の非標識体を 14 日間反復経口投与いたしました後、標識体を単回経口投与。更には低用量で単回静脈内投与して試験が実施されております。

「(1) 血中濃度推移」でございます。血漿中の放射能濃度の推移につきましては、表 1 に示されているとおりでございます。経口投与されますと、放射能は速やかに吸収されまして、更に消失につきましても速やかなものでございました。

「(2) 排泄」でございます。

尿と糞中排泄物につきましては、表 2 に示されている通りでございます。最終投与後 48 時間でほとんどの放射能が回収されております。主要排泄経路としては尿中という結果になっております。

「(3) 体内分布」でございます。

最も放射能の濃度が高かったのは肝臓でございますが、全体的に見ましても組織残留性は低いということがわかるかと思えます。

「(4) 代謝物の同定・定量」でございます。

尿中の放射能の主要成分は親化合物でございます。また、主要代謝物としては、C、B といったものが検出されております。

高用量投与群の雄につきましては、代謝物 B が微量ではございますが、検出されております。

ラット体内におきましては、このアミトロールは、トリアゾール環の 5 位の炭素上にお

ける SH 基、S-メチル基、N-アセチルシステインによる置換であると考えられております。

動物代謝につきましては、以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。分野別に説明をいただいて、担当の専門委員からコメントということでよろしいわけですね。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 小澤座長

わかりました。各先生方におかれましては、コメントも要領よく説明いただければと思います。

動物代謝について、本剤の特徴といたしましては、今御説明いただいたとおりかと思えます。概して組織残留性は低いということ。

代謝物としては、SH 基による置換、それから、S-メチルが入る。抱合と言えば抱合と言えるんでしょう。それから、N-アセチルシステインによる抱合ということが考えられるということで、排泄も速やかであるし、特に動物代謝の側面からはあまり問題になるところは少ないかと思えます。

ほかに特段なければ、植物代謝に進めていただければと思います。

○ 渡邊評価専門官

それでは「2. 植物体内運命試験」です。

小麦、てんさい及びリンゴを使ってそれぞれ試験が実施されております。まず「(1)小麦及びてんさい」でございます。

3位と5位のカーボンを $^{14}\text{C}$ で標識したアミトロールを使って、土壌散布した後に、春蒔き小麦またはてんさいを播種して試験が実施されております。

試料としては、29～30行目に書かれているものを用いて実施されております。

結果につきましては、9ページの表3に示されているとおりでございます。いずれの植物におきましても、残留放射能は植物体全体に広く分布しているという結果になっております。また、処理土壌における残留放射能には、土壌成分を通して経時的に溶脱していく傾向が見られております。

「(2)りんご」でございます。

この試験におきましても、さきの試験と同様の標識体を用いて試験が実施されております。土壌散布と果樹から切り取った新芽に処理する方法と、成熟果実の柔組織の懸濁培

養細胞に処理して試験が実施されております。

成熟果実中には親化合物は検出されませんで、主要代謝物としては E の遊離体及び抱合体が検出されております。

新芽と懸濁培養細胞における主要代謝物は D でございまして、新芽では代謝物の E といったものも少量ではございますが、検出されております。

また、高用量の処理群における培養細胞におきましては、主として代謝物 F といったものが認められております。作物残留試験まで説明させていただきます。

「3. 土壌中運命試験」「4. 水中運命試験」「5. 土壌残留試験」につきましては、参照した資料に記載はございませんでした。

「6. 作物残留試験」でございますが、こちらは海外において小麦、大麦等を用いてアミトロールを分析対象化合物として試験が実施されておりました、結果につきましては、別紙 3 に示されているとおりでございます。アミトロールの最大残留値は散布 73～126 日後に収穫したぶどうで認められた 0.026 mg/kg というような結果になっております。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。これに関して小林専門委員、何かございましたら、どうぞ。

○ 小林専門委員

結合残留物になっているものがありますよということで、りんご等のところで追加させていただきました。その他の作物残留試験のところでは、ポジティブリスト制度に従うと一律基準値というのが 0.01mg/kg なんで、ぶどうでは超えていますねということで、コメントというよりは感想です。

ちょっと気になったのが、命名のところなんです、27 ページの、代謝物／分解物略称なんですけれども、D と E のところの 3 というのは何を意味しているのか。3-(3-amino-1, 2, 4-triazole-1-yl) のところですが、この 3 というのは 2-aminopropionic acid の方につながっていくと思うんですが、ここは確認していただきたいなと思います。

○ 小澤座長

これは CD に構造式が書かれていましたか。

○ 小林専門委員

多分 Fig. 1 というのがアミトロールの土壌か何かのところにあったかと思うんですが、そこでも書いているのが違っているような気がするんです。

その Fig.1 だと 3 と 4 となっているんですが、ちょっと確認していただければと思います。

○ 小澤座長

そうですね。では、よろしく願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。確認いたします。

○ 小澤座長

ほかに何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。そうしますと、一般薬理試験の方をよろしく願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、10 ページの「7. 一般薬理試験」でございます。

この試験については、参照した資料に記載がございませんでした。

「8. 急性毒性試験」でございますが、ラットを用いた試験が実施されておりました、結果につきましては表を 4 にまとめられております。全体を見渡しましても、アミトロールの急性毒性は弱いということがわかるかと思えます。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。

ウサギを用いた試験では、ウサギに対してアミトロールは、眼の粘膜に対して刺激性が認められましたが、7 日後には全例が回復しております。皮膚に対しての刺激性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でございますが、こちらは Maximization 法では中等度の皮膚感作性、また、Buehler 法におきましては、感作性は陰性であるという結果になっております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ここに関しまして、何か毒性の先生方から、ありますか。

○ 泉専門委員

11 ページ、Maximization 法というのは、中等度の皮膚感作性という表現なんですが、こういう表現がいいのでしょうか。具体的には数字で何パーセントと書いてあったと思うんです。

○ 渡邊評価専門官

過去の事例を思い出しますと、数値で具体的に書いているケースはあまりございません。



○ 泉専門委員

こういう表現ですか。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 泉専門委員

中等度というとは、どういう程度なのでしょうかね。

○ 渡邊評価専門官

もし、よろしければ適切な言葉がございましたらば、御教示願えればと思います。

○ 泉専門委員

この試験自体は知らないんですが、どの程度のものを中等度というのか。

○ 小澤座長

確かに今まで幾つの審議剤はありましたけれども、基準を意識しながら審議したことはないですね。この点はどうしますか。

○ 渡邊評価専門官

もっと適切な書きぶりがあるようでしたら、御教示いただければ、そのように対応させていただきます。

○ 小澤座長

多くの剤が皮膚感作性試験陰性という剤が恐らくメジャーだったのではないかと思います。そこはそれでいいとしても、あった場合にどうするか。今、泉先生からお話があったように、実際に数値が出ていればそうするのか。ここに書いてあるように何らかの基準で中等度としているはずなので、その基準を今でなくてもいいんですが、一度整理をしておいた方がいいかなと思います。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 小澤座長

では、そのようなことでよろしく願いいたします。ほかに何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、亜急性以下、よろしく願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「10. 亜急性毒性試験」です。

「(1)10 週間亜急性毒性試験」です。SD ラットに強制経口投与して試験が実施されてお

りまして、各投与群で認められた毒性所見につきましては、表 5 に示されているとおりでございます。

この試験におきましては、1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄と、12 mg/kg 体重/日投与群の雌で TSH の増加が認められておりましたので、無毒性量は雄で 1.5 mg/kg 体重/日未満、雌では 12 mg/kg 体重/日未満と考えられております。

この試験につきましては、事務局注としてコメントを書かせていただいております、藤本先生と吉田先生よりそれぞれ了解のコメントをいただいております。

「(2)90 日間亜急性毒性試験 (サル)」でございます。

カニクイザルを使いまして、強制経口投与によって試験が実施されております。参照群として、抗甲状腺剤の PTU 投与群が設定されております。

各投与群で認められた毒性所見は、表 6 に示されているとおりでございます、本試験におきましては、雄ではすべての投与群で、雌では 330 mg/kg 体重/日及び 30/1,000 mg/kg 体重/日群で TSH の増加等が認められたということで、無毒性量としては、雄では設定できず、雌では 100 mg/kg 体重/日と考えられております。

藤本先生より、一部表も含めまして、修文案をいただいております。

「(3)28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)」でございます。

この試験では Fischer ラットを使って試験が実施されておまして、0.32 mg/L 以上で、甲状腺に影響が見られているということで、無毒性量としては雌雄とも 0.1 mg/L となっております。

「(4)28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)」でございます。

SD ラットを使った試験でございます。この試験におきましては、500 mg/kg 体重/日投与群で、やはり甲状腺に毒性所見が認められたということで、無毒性量としては雌雄とも 100 mg/kg 体重/日と結論づけられております。

「(5)90 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)」でございます。

NZW ウサギを使って試験が実施されておまして、いずれの投与群にも毒性所見は認められていないということで、無毒性量としては雌雄とも 100 mg/kg 体重/日と考えられております。

亜急性毒性試験につきましては、以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それではこの亜急性毒性の項に関して、何か先生方から御意見ありましたら、どうぞ。

○ 藤本専門委員

2番目のサルのデータですが、ここは私は大分削除させていただいたんですが、コメントで書かしていただいているように、追加で1,500~4,000 mgまで、だんだん濃度を上げていく投与実験が追加で行われているわけですが、実際にはそれで出てきたデータというのは体重増加抑制ということであって、これはもともとの計画ドーズで、出ていることでもありますので、特に新しく毒性試験としてのデータとしては付加的な価値はないだろうということで、ここは削除した方がわかりやすいのではないのでしょうか。

特に本文を読んでいて、投与11週終了時点で認められなかったのが追加したというような感じで書いてあるんですが、よくわかりづらくて更にここで、どうしてこういうだんだん増やすようなドーズをしたのかということに関してもあまりすっきりしないものですから、ここは省いてしまった方がよいのではないかと考えました。

一部消し過ぎたのですが、最後の14行目~15行目ですが、「PTU投与群においても、甲状腺ホルモン濃度に有意な変化は認められなかった。」というところは、これは消してはいけなかったところです。ただ、認められなかったのはなぜかというのは非常に気になるところです。

ほかはよろしいと思います。吸入や経皮でも結構出るんだなという感想です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。PTU投与群で有意な変化が認められなかったというのは、藤本先生、これは試験自体が、ちゃんといっていないと取れるんですか。

○ 藤本専門委員

ドーズが少しわからないんですが、30、60、100 mg/kg 体重/日でいっていますので、これは非常に多岐に投与しても、T3、T4は動くはずですので、そうするとちょっと不思議だなという感じです。

○ 小澤座長

これはこれでしょうがないとしか言いようがないんでしょうが、ほかの毒性の先生方からほかに御意見がおありであれば、どうぞ。よろしいでしょうか。

(1)は無毒性量が設定できないということで、それに関しての記述もこれでよろしい。  
(2)は雌でのみNOAELが設定できる。(3)(4)(5)はそれぞれNOAELが設定できるということですね。

よろしければ、慢性毒性に進んでいきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

では、お願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」です。

(1) イヌの慢性毒性試験です。ビーグル犬を用いた混餌投与によって試験が実施されておりまして、各投与群で認められた毒性所見につきまして、表7に示されているとおりでございます。

この試験におきましては、500 ppm以上の投与群の雌雄でT3、T4の減少等が認められたということで、無毒性量は雌雄とも10 ppmとなっております。

表につきまして、一部藤本先生より修正をいただいております。

15ページ「(2)2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」です。

Fischerラットを用いた混餌投与によって、試験が実施されております。

各投与群の用量及び投与期間並びに各投与期間で認められた毒性所見につきましては、表8。甲状腺腫瘍の発生頻度につきましては、表9にそれぞれまとめさせていただいております。

本試験におきまして、すべての投与群の雌雄で甲状腺肥大及びろ胞上皮細胞過形成が認められたということで、雌雄とも無毒性量は設定できておりません。

投与群の③の雄。及び①②の雌雄で甲状腺腫瘍の発生頻度がそれぞれ増加しております。

この試験におきましても、藤本先生と吉田先生よりそれぞれコメントをいただいております。

(3)ラットを用いた発がん性試験、こちらは生涯投与で試験が実施されております。

この試験はWistarラットを用いた混餌投与で試験が実施されておりまして、この試験では100 ppm投与群の雌雄で甲状腺に腫瘍の発生頻度等が認められておりますことから、無毒性量としては雌雄とも10 ppmと考えられております。

(4)マウスを用いた発がん性試験です。こちらでも生涯投与によって試験が実施されております。

NMRIマウスを用いた混餌投与で試験が実施されておりまして、この試験では100 ppmの投与群の雌雄に、甲状腺のヨウ素の蓄積率上昇が認められたということで、無毒性量は雌雄とも10 ppmと結論づけられております。なお発がん性は認められておりません。

ここまでは、以上でございます。

○ 小澤座長

最初に確認すればよかったのですが、追加資料を幾つかいただいておりますね。それは審議の中でどのように使うかということを最初に整理させていただきたいと思っております。

本剤に関しては追加資料の 1 と 2、それから、IARC のサマリーズ・アンド・エバリエーション、この 3 つですか。

○ 渡邊評価専門官

封筒の中に JMPR のレポートがございます。

○ 小澤座長

そうすると、4 種類ですか。これは化審法のハザードの評価シートと EPA の評価書、IARC と、JMPR ですね。その 4 種類ということですね。あらかじめ配付されていないものがありますね。

○ 渡邊評価専門官

追加資料 1 と 2 と、JMPR、IARC の資料につきましては、事前に配付はしておりません。

○ 小澤座長

JMPR の A4 の横、これは前からいただいているものですね。

○ 渡邊評価専門官

評価書を作成する上で、参考にしております資料でございます。

○ 小澤座長

わかりました。それでは、今までの亜急性と慢性のところ、追加資料を見ておくべきだったということはないでしょうか。IARC は、アミトロールはグループ III になっているということでしたね。

追加資料 2 は、EPA としてまとめてきたものでしょうか。

○ 若栗専門委員

追加資料 2 の方ですけれども、ちょっと調べたらネットで引っ掛けてきたものなんです、カリフォルニア州のデパートメント・オブ・フード・アンド・アグリカルチャーというところのトキシコロジーデータのサマリーのようです。

遺伝毒性のところデータが足りなかったのも、それも含めていろいろ探してみたんですが、文献等、あと実際に評価するに当たって彼らが、そのデータを採用する採用しないというのが書いてあるということ。

それと、私がわからなかったんですが、EPA のワンライナーの評価も一緒に載っているということなので、必要であれば御覧くださいということです。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。ワンライナーというのは、一行野郎というような俗語ですね。

○ 都築課長補佐

寸評ですかね。

○ 小澤座長

これはそういうことですよ。どうもありがとうございました。

遺伝毒性のことにに関して、追加資料 2 はそこで使わせていただければいいということかと思いますが、恐らく追加資料 1 も、遺伝毒性のところでも少しながめたらいいかなと思います。

○ 渡邊評価専門官

こちら鈴木座長から御提供いただいた資料でございまして、遺伝毒性の方で活用できるかなと思われる資料でございます。

○ 小澤座長

そういうことですので、先生方よろしくお願いたします。

ちょっと戻りまして、今御説明いただきました部分に関しまして、何か先生方から御追加等ございましたらよろしくお願いたします。

○ 泉専門委員

ちょっと教えてほしいんですが、15 ページの、2 年間慢性毒性／発がん性併合試験、ラットのところなんです、9 行目に、無毒性量を設定できなかった理由というのは、腫瘍性、あるいは腫瘍様病変があるからと書かれてあるんですけども、この試験そのものは途中で投与量が変わっていますね。投与量が変わっても、無毒性量というものは、設定できるのかどうか。そもそもできないと思ったものですから、その辺を少し教えてください。

○ 吉田専門委員

投与方法が特異的だということがございまして、こういう投与方法で本来評価できるかということもありまして、投与量を見ますと、すべてが低い用量、高い用量という組み合わせをしております、それで出てきた変化ですし、本剤の特殊性を考えますと、これだけ長期にわたりますと腫瘍性病変は出てきておかしくない、腫瘍が一番低い用量まで出たからという、遺伝毒性、発がん物質の問題ではございませんので、少なくともこの試験では無毒性量は認められなかったけれども、いろんな試験を並べてみますと、今後きっと見えて来ると思いますので、私はそういうことは考えなくても、本剤についてはいいのかなと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。泉先生、よろしゅうございましょうか。

○ 泉専門委員

あまりよくわかりません。

○ 小澤座長

多分全部の試験を見て、総合的に判断したほうが良いような性質を帯びているような気がしますが、ほかに何か御意見がありましたら、どうぞ。

○ 藤本専門委員

これは書きぶりの話なんですけど、今のラットの件ですが、投与群が特殊だということですが、更に特殊で①は連続投与なんです。②③④はそこに書いていただいておりますが、4週前にアミトロール混合飼料と、基礎飼料を交互に変えるパルス投与を行っているということですので、1番が最高ドーズという形でまとめていただいておりますので、①のところは白紙になっているのは、一応②に書いていただいておりますので、①のところは白紙になっているのは、一応②に書いていただいている甲状腺絶対・比重量増加、それよりも更に高ドーズという形で、ここに変化が認められなかったわけではなくて、甲状腺絶対・比重量増加等はここにもあるわけですが、これは投与方法が全く違って連続性がない投与群なので、例えばここに二重線を引いて別に扱った方がいいのかなと思います。

ここで毒性所見（非腫瘍性病変）と書いてあったので、一応、甲状腺腫瘍発生頻度増加というのは消させていただいたんですが、実際には甲状腺だけにしか毒性所見は認められなかったもので、それ自体意味があるのかなという気もするんですが、それはそれでいいですね。

甲状腺絶対・比重量の増加とか、ろ胞上皮過形成がここに書いてあって、その次に腫瘍発生頻度が出ているということで、投与方法が非常に長ったらしくなってしまうので、次の表の中に含めると難しいと思うので、それはそれでいいと思うんです。最初に申しましたように、投与方法がちょっと変わっているので、これは連続的に1、2、3、4というふうにドーズが上がっているというふうな書き方は、ちょっととまずいのではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。これは確かにそうなんです。こういうプロトコルで、仮に毒性所見がないという項目があったとして、用量としてどうとらえればいいのかというのがよくわからないんですが、私もこういうパルス投与は初めてなんです。

○ 吉田専門委員

甲状腺は藤本先生の御専門でもあるので、大変心強いのですが、先ほど申し上げたようにとりあえず最後までイヌも含めて全部ながめてみて、GLP 施行後すぐですね。そういうこともございますので、すべての毒性試験をながめてみてということ強くお勧めする次第です。

○ 小澤座長

わかりました。ではそのようなことで、そうすると、慢性毒性／発がん性併合試験について、(4)までございますが、ほかの点はよろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

発がん性試験 (3)(4)の方ですが、これは生涯投与でラット、マウスというのは同じ文献から引かれているんですが、これも気になった点ですが、例えばマウスの方の発がん性試験 22 行目ですが、ヨウ素の蓄積率上昇等が認められたというふうになっていて、確かにこの発がん性試験に関わるペーパーを見ると、最高ドーズでヨウ素の取込率の上昇ということが示されています。これはよくわからなくて、この剤というのは、抗甲状腺物質というふうに私は理解していて、ヨウ素の取込みが減少し、サイロイドホルモンのレベルが下がるというようなことがあるんだろうと非常にシンプルに考えていたんですが、これはそこに合わないです。

それと先ほどの 2 番の、これも毒性試験が成り立つのかどうかという話が出たラットの試験ですが、これについても、実際には T3、T4 の測定は行われておまして、パルス投与を行っているということもあって、非常に解釈が難しいんですが、血中の T3、T4 値は投与群で上がっているのが多いんです。それ以前の 90 日間の試験等では明確に下がっているんで、非常に不思議というコメント以外にないんですが、その他の試験で 1 件メカニズム試験が出てくるわけですが、もう少しメカニズム試験があってもいいのかなと思いました。

その辺のことは文章中には出てこないんですが、1 点出てきているのは、最初に申し上げました甲状腺のヨウ素の蓄積量の増加ということですが、これは相互のデータの間では矛盾するのではないかという結果だと思います。

○ 小澤座長

そういう問題があるのであれば、例えば評価に当たって確認するためというような聞き方で、委員会として疑義を唱えるということは十分できると思いますし、そうすべきではないかと思いますが、どうぞ。

○ 吉田専門委員

私は必要ないのではないかと思います。というのはこの(3)(4)は Non GLP ですし、出て



いる雑誌はしっかりとした雑誌で、書いていらっしゃる方も、しっかりしている方が書いていらっしゃるんですが、これはある意味では Non GLP ですし、私が一番重要かなと持って(3)と(4)で読んだのは、10 ppm では影響はないという、ここではないかと思います。私も藤本先生がおっしゃるように、これは抗甲状腺作用というふうに見ましたので、確かに相反するところはあるんですが、これは毒性試験ですので、これ以上のメカニズム試験もしてということは必要ないのではないかと考えます。

○ 小澤座長

ということは 10 ppm、つまり NOAEL をしっかりとらえるという位置づけでこの試験を見た方がいいという理解でよろしいですね。わかりました。貴重な御意見かと思いますが、メカニズム試験もあることですし、もう少し先に進めましょうか。

ほかに何か御意見は、ありませんか。よろしいでしょうか。

それでは、生殖発生毒性試験をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「12. 生殖発生毒性試験」です。

(1) ラットの 2 世代繁殖試験です。

SD ラットに混餌投与によって試験が実施されております。所見につきましては表 10 に示されているとおりでございます。

一部、代田先生から、本文中と表につきまして、修文をいただいております。

結果でございますが、本試験におきましては、15 ppm 以上投与群の F0 雄及び F1 雌雄の親動物に、この表 10 に基づいて説明いたしますと、甲状腺のろ胞上皮細胞の過形成が認められたということでございます。児動物につきましては、113 ppm 投与群で、低体重等が認められております。また繁殖能に関しましては、やはり 113 ppm 投与群で、交尾率の低下等が認められたということで、まず一般毒性に対する NOAEL でございますが、親動物の雄で、2 ppm、雌で 15 ppm となっておりますが、先ほど説明しましたとおり、雌雄とも 15 ppm 以上投与群で甲状腺のろ胞上皮細胞の過形成が認められたということなので、ここは雌の NOAEL は 2 ppm ということになります。

したがいまして、9 行目の最後の方に書いてありますが、雌で 15 ppm というのは削除になります。

児動物の無毒性量としては、15 ppm でございます。

繁殖能に対しての無毒性量は、同じく 15 ppm と考えられております。

この試験につきましては、代田先生より、18 ページのボックスの中にございますコメン

トをいただいておりますので、後ほど御議論いただければと思います。

(2) ラットの発生毒性試験の①の試験です。

この試験では7行目にございますとおり、いずれの投与群の母動物及び胎児にも毒性所見は認められておりませんので、無毒性量としては、母動物、胎児とも1,000 mg/kg 体重/日と考えられております。催奇形性はございませんでした。

(3) ラット②の発生毒性試験です。

この試験におきましては、15行目にございますように、妊娠雌につきましても、同様の投与を行って分娩させて哺育21日まで、母動物及び児動物の観察が同時に行われております。

各所見につきましては、表11にまとめられておりますとおりでございまして、哺育中の観察におきましては、児動物にはいずれの投与群においても毒性所見は認められておりません。

500 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物では甲状腺の重量の増加が認められております。

したがって、この試験におきましては、500 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に甲状腺の重量の増加。また、1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児では、低体重が認められたということで、無毒性量として母動物で100 mg/kg 体重/日、胎児では500 mg/kg 体重/日と考えられております。催奇形性は認められておりません。

(4) ウサギを使った発生毒性試験の①でございます。

この試験についての毒性所見は、表12に示されているとおりでございまして、40 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物では、流産の増加等。また胎児では奇形の発生頻度の増加等が認められたということで、無毒性量は母動物、胎児ともに4 mg/kg 体重/日と考えられております。

(5) ウサギの発生毒性試験の②の試験です。

この試験におきましては、同時に補足試験が行われておりまして、この試験で母体毒性についても検討されております。80 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制等が、また胎児には、骨格の変異の増加が認められております。

補足試験におきましては、20 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で、アルブミンや、総タンパク質の減少等が認められております。

以上のことから、無毒性量として母動物では5 mg/kg 体重/日、胎児では20 mg/kg 体重/日であると考えられております。催奇形性は認められておりません。

(6) ウサギの③の試験でございます。

この試験におきましては、母動物については、2 mg/kg 体重/日の投与群で削瘦等が、胎児におきましても、同様に 2 mg/kg 体重/日の投与群で、19 行目にございますような、種々の奇形が散見されたということで、無毒性量としては、母動物、胎児ともに、1.5 mg/kg 体重/日と考えられております。明らかな催奇形性は認められていないという結論になっております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、2 世代繁殖試験、ラット 1995 年の GLP の試験は 6 つの試験から成っておりますが、代田先生、何かございましたどうぞ。

○ 代田専門委員

これまで御議論がありましたように、この剤は甲状腺をターゲットとしておりますので、親動物も児動物も甲状腺にさまざまな組織の所見が認められています。これらの所見の取り方については、後ほど統一的な考え方で、もう一度皆さんに見ていただいた方がよろしいと存じます。

無毒性量のところですが、F0 の雄で甲状腺の上皮細胞が少し大きくなっている像が 15 ppm で若干増えているという所見がありましたので、高いドーズからの流れで考えますと、2 ppm を無毒性量とする方が妥当だと考えました。

その他のところにつきましては、今の御説明にあったような形でよろしいかと思えます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。17 ページの甲状腺機能はむしろ低下というところ、これに関してはどうでしょうか。

○ 代田専門委員

最初の案では、甲状腺機能亢進という、ハイパーサイロイディズムというような所見でしたが、そういう書き方はされておらず、アクティビティーの上昇というふうに書かれておりました。これについてホルモンを測定してはいないんですが、ウサギの催奇形性試験の方で、T3 と T4 を測定したデータがございます。そちらの方では値が下がっておりますので、動物種は違いますけれども、これまでのほかの試験と併せますと、やはり低下している可能性を考えた方がよろしいのではないかということです。エビデンスとしては、ホルモンは測定されていません。

○ 小澤座長

ということは、「Hyperthyroidism」とかいう書き方ではなくて、「increase in thyroid activity」ということなんです。

○ 代田専門委員

そういう表現でいいのかどうか、病理学的な観点から見て、そこも御専門の先生に伺った方がよろしいかと思います。

○ 藤本専門委員

原文の方を見ると、まさに今の英語のとおりで、「increase in thyroid activity」という言葉になっているんです。しかし中を見ると、コロイドのコンテンツが減少したとなっているわけで、そこをどう表現するかということだと思っんです。

○ 吉田専門委員

「親動物の甲状腺」まで削ってしまって、所見だけを挙げたらいかがでしょうか。

○ 小澤座長

今おっしゃったところは、17ページの4行目5行目のところですが。

○ 吉田専門委員

恐らくTSHが上がってくるとこういった所見は認められてきます。

○ 鈴木調査会座長

今の最後のところで、機能状態については触れないでおく方が賢明かなど。というのはこの形態、例えばろ胞が小型になるとか、コロイドが減るとか、これは甲状腺の機能が亢進しても、抑制されても、どちらでも起こることがあるので、非常に厳密に固定をして見ないとなかなか見えないということがあるから、これは形態の変化だけにして、機能については触れないでおいた方がいいかもしれません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

全体としましては、代田専門委員が推測していたように、短期的なところでは、甲状腺機能は抑制されているように見えます。長期になったりパルス投与したりすると、甲状腺ホルモンも少し動いているので、ややこしいなと思うところはあるんですが、短期は機能的には抑制している可能性は高いなと思いつつ、ホルモンを計っていないので、やむを得ないかなと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、この文章は表10との整合性ということも含めて

考えると、「本試験において 15 ppm 以上投与群の F0 雄及び F1 雌雄の親動物に」、その次で切るんですね。「ろ胞上皮細胞過形成が認められ、あるいは観察されて」ですか。それで「113 ppm～」に続ければいいということになります。

○ 吉田専門委員

ちょっと修正していただければと思います。

○ 小澤座長

修正していただいて、また考えさせていただくことにします。

この部分ですが、甲状腺の話が出てきておりますので、「事務局より」のところを見ますと、18 ページの大きな四角ですが、甲状腺機能がどうのこうのということここでは触れないということにして、安全係数の話が出ているんですが、代田先生のコメントの 3 行ぐらい上のところから、「甲状腺腫誘発物質に対する感受性はヒトよりラットの方が高いことから安全係数を 50 に下げて、0.002 mg/kg 体重/日と設定しています。ご検討をお願いします」と書いてありますが、この話はもう少し後の方がいいですね。

発生毒性に関するほかの所見等に関して、何か御意見等ございましたらよろしくお願いたします。

○ 藤本専門委員

先ほど代田先生からもありましたが、甲状腺の用語についてですけれども、修正いただいている表 10 のろ胞上皮細胞過形成を結節性過形成といただいています、これは特別な理由があつてされたんですか。

○ 代田専門委員

オリジナルのところ、ノズルということで区別をされた所見がありましたので、念のため入れたのですが、それがほかのものと同じことに区分されるのでしたら、そういう区分にした方がいいと思います。そこは少し御議論いただいた方がいいかと思います。

○ 藤本専門委員

15 ppm では過形成が見えて、その上のドーズでの話なんで、これはほかのデータとの整合性からすると、ここは過形成なんですね。失礼しました。

15 ppm でろ胞上皮過形成が見えるということで、文章によれば、その高ドーズでは結節で過形成ということになるわけですかね。これはなくしてもいいかなという気はするんです。今まで発がん性試験では全くそういうふうな形では整理しておりませんので、そういう意味では逆にわかりにくくなっているのかなという気はいたします。

○ 代田専門委員

統一できるものであれば、わかりやすい形の方がよろしいかと思ます。

○ 鈴木調査会座長

恐らくその結節性という表現のところはマクロの所見をここに書いていると思ます。組織所見としては、ろ胞上皮細胞の過形成が 15 ppm 以上で見られているということだと思うんですが、マクロの所見のところを取り過ぎなくてもいいのではないとは見えます。

○ 廣瀬委員

鈴木先生、聞きづらかったんですが、今の話は 17 ページの表の話ですか。結節性過形成が肉眼所見ではないかということですか。これは組織学的な所見だと思ます。甲状腺の過形成には、びまん性の過形成と、それからそれが進行してくると、一部結節性の過形成になって、それから腺腫が発生するという過程になりますので、上の方は結節性過形成でいいと思ます。下の方は、単に過形成と書いてありますが、恐らくびまん性の過形成のことだと思ます。

結節性過形成の下に、被膜の finriosis、雄の方でも finriosis という所見が書いてありますが、fibrosis のことではないかと思うんですが、確認してください。

○ 代田専門委員

fibrosis です。

先ほどの所見は、廣瀬先生がおっしゃるように、顕微鏡学的な検査の所見の欄に書いてありました。

○ 小澤座長

ありがとうございました。そうしますと、これはそのまま残した方がよろしいことになりますね。この部分で、ほかに何か御意見があればと思ますが、よろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

発生毒性のところでもいいですか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 廣瀬委員

19 ページ、(4)の 17 行目に「奇形の発生頻度増加等が認められた」ということが書いてありますが、この欄には、催奇形性があったかどうかということが書いてないので、それを追加した方がいいのではないかと思ます。

それから、次のページの(6)ですが、19 行目にかなり重篤な奇形があるという所見になっていますが、最後のところには、明らかな催奇形性は認められなかったと書いてあるの

で、催奇形性が認められたような感じになるのですが、これはどちらなんでしょうか。

○ 代田専門委員

今気がついたんですが、私、修正をお願いしていたつもりだったんですが、単位が g なんです。これだけ経皮投与試験で、ルートが経口ではなくて経皮投与試験になっておりまして、評価の方でも、最後の方には出てこない資料になっています。

○ 小澤座長

ということは、(6)③ですね。2 mg ではなく 2 g ですね。

○ 代田専門委員

もう一度確認します。

○ 鈴木調査会座長

この実験の投与量ですが、これは g です。

○ 代田専門委員

g です。暴露経路が若干ほかのと違うので、この用量の意味がどういったものなのかというものが若干不明です。

それから、経皮的に投与されたものがどういった形で届くのかというところ。もともとウサギは奇形が出やすい動物なものですから、単純に出たものだけでどうかを判断するのはなかなか難しい面がございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。私は専門が動態ですので、経皮投与後の血中濃度なり、本剤の動態について知りたいところでありまして、更に今の御意見を入れますと、背景データのなものを要求するという議論になるのでしょうか。いかがなものなのでしょうか。

○ 小泉委員

経皮毒性の場合に、100 % 体内に入った影響だと思うんですが、最初の吸収のところを見ても、これは 500 mg/kg 体重/日投与したのが、濃度ですが、7 ページの血中濃度推移のところ、いろんな濃度が書かれているんですが、結論的に経口投与した場合、この薬物はどのくらい体内に入るんですか。吸収率はどのくらいなんですか。それを見ておかないと体内の暴露量というものが、本当に体の中に入った暴露量なのかちょっとわからないんじゃないかと思えます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。7 ページの表 1 に出ている 4 つの投与後の血中動態というのは、グラフが載っていたと思います。おっしゃるように、吸収率、あるいはアベラビリ

ティーのようなものがないといけない、それは確かだと思いますが、どうなのでしょう。今問題にされている経皮の試験での体内動態というものを、恐らく体内にどの程度入っているのか、最終的には入るんだと思いますが、どういう血中濃度推移になるのかということも必要になってくるのではないかと思います。

○ 代田専門委員

ちょっと見落としておりましたが、この評価書に書かれている所見というのは、実際にこの試験をやっている上で投与されたグループの中に表れてきたものを羅列しているようなデータで、統計学的な解析とか、評価をしている段階では、ここでは用量に related ような変化はない、奇形は出ていないというのが、最終的な結論になっております。

したがって、ここに書いてあります所見も、このように書いてありますと、最後の結論と大変矛盾する結果になりますので、所見のところは、意味のないものは取ってもよろしいのではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。たしかに私のようなこういう試験に素人の目で見ますと、これをそのまま見てしまうと、非常に問題だなと思ってしまいますので、今の御指摘のように、明らかな用量相関性がない。また、この文章に書かれておりますような散見されたとか、非常にあいまいな言い方ですし、明らかな催奇形性は認められなかったというような妙な修飾も付いているということで、あえて評価書にこういう所見を羅列しないということも、1つの見識かと思うんですが、鈴木先生、どうでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

先ほど、代田さんも言うておられたんですが、ウサギの場合、自然発生でこういう奇形がある程度出てくる。非常に重大なといいますか、大きな奇形が出てくるのでびっくりしてしまうんですが、これもデータを見ますと、発現のパターンが薬物に起因するとは思われない。要するに自然発生的な奇形だという形の言葉を補うと、割と話がわかるんじゃないかなと思うんです。

明らかな催奇形性は認められなかったという、明らかなというのは取ればいいと私は思います。このデータの評価をもう一遍してみると、1腹に大体1匹くらいずつ、それも全部の腹に出るわけではないというパターンですから、明らかにこれは薬物に起因するものではありません。

自然発生的なというのは、もう少し端的に言うと、遺伝的な根拠のある奇形であるといった方がいいと思います。



○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと「明らかな」は取る。催奇形性は認められなかったとはっきり言い切ってしまうんですが、その前の幾つかの所見の羅列ですが、ここも何か手当をしておかなければいけないんじゃないでしょうか。

○ 吉田専門委員

私は代田先生の御意見に賛成で、削除がよろしいかと思えます。

○ 松本専門委員

削除はいいんですけども、気持ちはわかるんです。取ってしまうと、今度は1.5という根拠がなくなってしまうと思うんですが、それは大丈夫ですか。

○ 代田専門委員

低体重は有意差があります。

○ 松本専門委員

わかりました。

○ 小澤座長

そうしますと(6)の14行目から見ていきますと、これは、mgはgに直すといたしまして、17行目も2gにします。削瘦が出ています。20行目、「低体重が認められ、無毒性量は母動物及び胎児とも1.5 mg/kg 体重/日～」と結ぶということですか。

○ 代田専門委員

影響として認められておりますのは低体重と吸収胚の増加でございます。この2点はきちんと書いておいた方がよろしいかと思えます。それ以外の点は羅列ということですので削除しておく。

そうなりますと、「吸収胚増加及び低体重が認められたので無毒性量は」ということになるかと思えます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。母動物のところは、削瘦、摂餌量減少、皮膚の紅斑、これはどうでしょうか。

○ 都築課長補佐

母動物の方も、有意差があったものだけを残すという観点で、1回事務局の方で整理させていただきます。

○ 小澤座長

わかりました。母動物に関してはそのような対応をお願いするということで、これで大

体ここははっきりしたかと思いますが、よろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

(4)の実験のところも、奇形の記載のところも、もう一度検討した方がよいのではないかと思います。ここに挙げられている水頭症とか、脊柱側彎等も明らかに自然発生性のものですから、この辺のところは書くまでもないと思うので、この場合は、LOAELの根拠は何にするかというところを検討しないといけないと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これはウサギの①GLP対応の試験です。ちょっとお時間を取っていただいて見直していただこうと思いますが、いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

NOAELのところですけども、奇形の問題についてはきちんともう一度データを確認する必要があるかと思いますが、胎児のところ「骨化遅延」という所見が出ておりますので、これは取ってもよろしいのではないかと思います。

○ 小澤座長

表12の中にある「骨化遅延」ですね。これは取れるということですね。

そうすると、NOAEL4 mg/kg体重/日はこのままということになりますでしょうか。

わかりました。ほかにこの部分に対しての御意見はございませんでしょうか。

そうすると、文章の方も胎児の骨化遅延ということをはっきり書いておけばよろしいのではないのでしょうか。ほかの所見に関しては少し確認をしていただくということです。ありがとうございます。

この部分に関しては、ほかによろしいでしょうか。よろしければ、一旦遺伝毒性試験に進ませていただきたいと思いますが、よろしく願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、20ページ「13. 遺伝毒性試験」です。

アミトロール（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、DNA修復試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施されております。

結果は表13に示されているとおりでございます。すべて陰性の結果でございます。

本文、及び表13を含めまして、若栗先生よりそれぞれ修正案をいただいております。

先ほどちょっと話題に出たんですけども、後でお配りいたしました追加資料1及び2につきましても、遺伝毒性の試験概要について言及がございますので、これらを含めて、御議論いただければと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。若栗先生の御指摘による修文のところは、先生、これでよろしいでしょうか。

○ 若栗専門委員

参考資料として3つ文献をいただいているんですが、1つ目の文献が Rec assay の文献でございます、in vitro の系の上から3つ、復帰突然変異試験と DNA 修復試験について2件、それについてのデータの記載がございました。Rec assay の系につきましては、ドーズと S9(+)の系でここまでやって陰性だったという記載があるんですが、Ames 試験と true assay の方につきましては、表中なマイナスという表示しかございませんので、Ames 試験の方でははっきりした菌株の記載も見当たらないのと、濃度、処理条件が全くわかりませんので、マイナスというのをそのまま、はいわかりましたと言っていかちよっとわかりませんでした。

いただいた3つの文献とも非 GLP であるんですけれども、次の染色体異常試験の場合は、今 GLP でやっているような系とは若干違います。どうもこれは S9(-)でしかやっていないということなんです。その系統では確かにマイナスなんです、だから普通に、今の GLP の染色体異常試験をやったときのマイナスと同じ重みでマイナスと言ってしまっていていいかどうか、ちょっと疑問が残ります。

最後の小核試験は、Non GLP なんです、レポートの方は大体問題ないかなと思いますので、この小核の陰性というのは普通にとってもいいかなと考えております。

総合的な判断としまして、すべて陰性であったというのは、いただいたレポートからは読めるんですが、イコール遺伝毒性は無いというところまでは言えないかなと思います。

追加資料の2の方と、別にいただいた追加資料の1の方にもちょっとデータが出ています。データというよりも条件と結果というような内容が主だと思うんですけれども、これの基の文献とかをしっかりと見ないと、遺伝毒性は無いという言い方はできないかなと考えております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今日配られている追加資料1の5~6ページ、5)変異原性遺伝毒性ですが、これですと幾つか in vitro の試験で陽性で、プラスと書かれているものもありますし、in vivo では、ショウジョウバエの試験でプラスと書かれています。根岸先生、これはどういうふうに読んだらよろしいのでしょうか。

○ 根岸専門委員

最初にいただいた資料だと陰性しかなかったのですが、考えようがなかったのですが、今日の新しい追加資料で、幾つかプラスが出ているんです。Ames 試験のときもマイナスが出ているんですが、ドーズが 1 点書いてあるだけです。実際にプラスになったものも、例えば S9(-)の移転ドーズが書いてあるだけということで、どの程度プラスなのかということも含めて、本来ならば濃度も何点か振ってやらなければいけないと思うんです。ちょっと判断しにくいので、先ほど若栗先生が言われたように、本当のデータを見てみないと、本当ではないと言っているのかどうかというところが気になります。

○ 小澤座長

これは非常に貴重な御意見だと思います。これはどうしたらいいんでしょうか。

○ 都築課長補佐

足りないデータは要求していただいて結構です。

○ 小澤座長

この遺伝毒性に関しては、この委員会としては陰性という表記をそのまま通すことはできかねると思われまますので、どういう言い回しがよろしいでしょうか。追加資料要求ということになるのではないかと思います。その要求の仕方などは、後で先生方の御意見を伺いながら作っていくということで、事務局よろしいですか。

○ 都築課長補佐

はい。わかりました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、本日の委員会でこのアミトロールに関して、ADI 設定はどうのという議論にはとても進めないということになるかと思いますが、吉田先生、何かありますか。

○ 吉田専門委員

特にありません。

○ 小澤座長

ADI 設定の作業はとてもできないということになります。とは言うものの、今まで出てきた遺伝毒性以外の毒性試験を基にして、セーフティー・ファクターについての考え方も少し書かれているので、それに関しては若干の議論をここでしてもいいのかなと思いますが、いかがでしょうか。50 にするとかいろいろ案があつて、特に吉田先生からはセーフティー・ファクターを 50 とする場合の考え方についてはどういうことが言われているのかと

いう御指摘も指摘もあったかと思えます。これは私も含めて、出席の専門委員の非常に関心の大きいところかと思えますので、現時点で何かわかっていることがあれば、事務局から御説明いただければと思えますが、いかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

安全係数の議論について一般論ですが、2002年、JMPRにおいて安全係数についてまとめの話がされていまして、そのときになされた議論というのは、安全係数は種差を考慮して10、個体差を考慮して10なんです。

その10の内訳として、それぞれトキシコカインेटィックスとトキシキダイナミックスの考え方で、10を4対2.5にそれぞれ分割できるんだという議論がされていて、幾つかの物質についてその当てはまりがいかどうかというのを検証して、30～50ページぐらいのレポートが書かれております。

それを基に、メタミドホスを2002年にJMPRで審議したときに、メタミドホスについては安全係数25ということで、特に種差の部分について、トキシコダイナミックスのところでは種差はそれほどないということで、種差2.5、個体差10ということで、安全係数25にしたという例がございます。

ただ、このアミトロールについて、その話が当てはまるのかというところを決してそういう議論ではなくて、ラットの方が鋭敏なので、それを基に決める場合において安全係数50が適当なんだという本当にごく簡単な説明しかついておりません。

○ 小澤座長

ということは、ラットの方が鋭敏であると。したがって、ヒトに外挿するに当たって100にしなくてもよいのではないかということですか。そういう考え方で50が採用されているということですね。

○ 吉田専門委員

復唱しますが、個体差としては10あるけれども、種差の間がいつも10取っているところが、4でも2.5でもなく、間だから5みたいなことですか。

JMPRでは、セーフティー・ファクターについていろいろなことを出してきました。例えば、ベンチマークドーズとかいろいろあるので、私たちもいろいろ勉強しなければいけないところなんです。とりあえず今まで5とあえてすることがなければ、この部会として例えば今までどおり、個体差10、種差を10ということでセーフティー・ファクターを100にするというのはよろしいわけですね。どうなんでしょうか。

○ 都築課長補佐

そこは先生方の御判断でやっていただいて結構かと思います。

○ 鈴木調査会座長

1つ論点として、種差の話が、この剤で本当にどうなのかというところがあって、甲状腺に対してどういう効き方をしているのかというところはあるんです。甲状腺のペルオキシダーゼの活性を阻害するという話になっているそうですが、私はあまりこういう阻害物質が動物の種によってどのぐらい違いがあるかということはよく知らないんです。PTUなどを対象物質として使っている場合の反応を見ていると、それほど大きな種差があるようには見えません。

そうすると、どうもその部分での話を種差と考えると、なかなかややこしいというのが1つ。

2つ目は、今まで肝臓の代謝酵素誘導に伴って、ラットは特にそうなんですが、サイロキシン・バインディング・グロブリンが遺伝的にない動物では、非常に反応が強調されて出てくる。イヌとかヒトなどの場合に反応が割と出にくいという話があって、それで全体として考えてみた場合に、甲状腺でのヒトに外挿すべき毒性データを、どの動物で取るのが一番ふさわしいのかということを見ると、本当にラットでいいのか。イヌであれば、割とヒトに近い代謝の背景を持っていそうだなという印象を持ってしまっていて、それであれば、今言っているような種差のところを考慮して、ラットを使って種差5という話をしなくても、一応  $10 \times 10 = 100$  で平たく取れるのではないかと個人的には思っています。皆さんで議論していただきたいなと思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 松本専門委員

この剤の甲状腺への影響を見ていきますと、たしかにラットは強く出るんです。ところが、ちゃんとイヌもサルも変化は出てくるんです。血中濃度を見ると、ラット、イヌ、サルの順で、5対2対1だったか、そのくらいの強弱というものはあるんですが、そういう3つの主だった動物種で、同じような変化が甲状腺に出るとするのは、やはりそれは変化としてはっきりしたものとしてとらえていいのではないかと私は思います。

○ 小澤座長

ということは、むしろセーフティー・ファクターを減らす理由はないのではないかということになりますね。それはそれでこういう議論が出てきてセーフティー・ファクターを減らす合理的な理由は認められないということで100を取るという方針でよろしいので

はないかと思えます。

今日のところは、遺伝毒性に関する追加資料を要求しますので、それはその答えを待つとして、陽性でしたらとんでもないことになってしまうんですが、陰性で特段の遺伝毒性は認められないという言い方で収まるのであれば、今の議論を適用してセーフティー・ファクター100を採用して、ADIの設定根拠をどうするかということに関しては、もう少し議論を進めさせていただく。まだ次の剤もあることですし、今日のところはこういうことでしょうか。事務局、何か御意見があればどうぞ。いいですか。

わかりました。それではそういうことで、遺伝毒性に関して申請者らは、陰性のデータを出していますが、化学物質安全性ハザード評価指標などのデータによれば、陰性と言い切れないものがあるということで、遺伝毒性に関して、追加の資料を要求しますという趣旨で、追加資料要求を出していただくということをお願いしたいと思います。

先生方、ほかに何か御指摘事項があればいただきたいと思いますが、よろしければ、少し休憩を入れさせていただいて、次の剤に進ませていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、13時40分くらいまで休憩をとって、次の剤に入らせていただきたいと思えます。

(休 憩)

○ 都築課長補佐

座長、よろしいでしょうか。今、お休み時間中にある先生から、アミトロールについて、追加資料に載っていた試験で、母動物のマウスに混餌投与のアミトロールを与えて、生まれた子どもを育てたところ、そこで肝細胞腺種ですとか、がんが有意に増加したというデータが載っていたということで、これについても是非細かいデータを取り寄せてみないと安心できないのではないかというお話がございましたので、この点も併せて申請者に確認したいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。化学物質安全性評価シートの7ページですね。B6C3F1マウスで母動物に混餌投与したと。出生児を90週齢まで観察しているということですが、このデータということですね。わかりました。よろしくお願いたします。

それでは、ちょうど時間となりましたので、次の審議に入りたいと思えます。農薬テフ

リルトリオンの食品健康影響評価について始めます。

まず経緯を含めて、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。テフリルトリオンですけれども、これは除草剤でありまして、農薬取締法に基づく新規の登録申請がされております。2008年1月11日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。なお、登録申請されている作物は水稻です。

評価資料につきましては、事前に送付しており、担当分野ごとに御確認いただいているところです。農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方々からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、それを見え消しにて作成しております。

生データにつきましては、CDに収められたものがありますので、必要なファイルがございましたから、お申し付けください。

そのほかですけれども、別紙で2つ配付させていただいております。1つは、チロシンの異化経路という紙で、これは以前、鈴木先生が総合評価第一部会の座長をされておりましたけれども、そのときに審議したメソトリオンについて入手した資料です。

もう一つ、ラットの2年間の慢性毒性・発がん性併合試験に関して、申請者から入手している資料がございます。これは吉田先生から事前にいただいたコメントに対して、申請者に対応していただいた紙になります。

それでは、早速評価書（案）に沿って説明させていただきます。

6ページを御覧ください。このテフリルトリオンですが、6の構造式に示している構造をしております。ヘキストシェーリングアグレボ株式会社により開発されましたトリケトン系新規除草剤です。4-HPPDase活性を阻害することにより、植物色素の生合成を阻害し、枯死させる機序を有しております。2007年に農薬取締法に基づく登録申請がなされております。

7ページ以降の安全性に係る試験の概要に入らせていただきます。

「1. 動物体内運命試験」について説明いたします。

「(1) に血中濃度推移」について検討されております。血中放射能濃度推移ですが、表1に示しているとおりでございます。血中最高濃度ですが、低用量群では雄の方が高く、高用量群では雌雄でほぼ同等でありました。高用量群の $C_{max}$ を低用量群と比較すると、ほぼ用量比に等しく、高用量においても吸収過程が飽和していないことが示唆されております。

「(2) 排泄」です。主要な排泄経路としては糞中が考えられております。ただし、高用



量群の雌では尿中の方が多いという結果になっております。

「(3) 胆汁中排泄」です。胆汁中への排泄量が最も多くなっておりました。排泄試験(2)と比較しまして、尿中放射能の割合は変化しておりませんでした。19~21行目に若干わかりにくいかもしれない文章がございますけれども、その尿中排泄量の結果からいいたいことは、腸肝循環は起きていないことが考えられたということになります。

「(4) 体内分布」について検討がなされております。残留放射能濃度が比較的高いのは肝臓と腎臓となっております。

9 ページ「(5) 代謝物同定・定量」の試験が行われております。尿及び糞中の主要代謝物はFとKでありました。胆汁中でも主要代謝物としてはFがありました。テフリルトリオンの主要代謝経路ですが、テトラヒドロフラン環における酸化が考えられております。

以上が動物としましては、SDラットを用いた試験だったんですけれども、(6)(7)ではWistarラットを用いて、体内分布、排泄、代謝物同定・定量について検討がなされております。

結果ですが、SDラットを用いたものと同様でありまして、主に比較的高濃度であった増加は肝臓と腎臓となっております。また代謝物についてもFとKといったものが検出されております。

動物体内運命試験につきましては、以上です。

#### ○ 小澤座長

ありがとうございました。記述が悩ましいところが幾つかあって、どうしたものかと思っているんです。ADIの設定に関しては、あまり関係がないと言えば関係ないんですけれども、例えば7ページの動物体内運命試験の(1)の19行目なんです。「高用量群の $C_{max}$ は低用量群と比較すると、ほぼ用量比に等しく」まではいいのですが「高用量においても吸収過程が飽和していないことが示唆された」というのは、私はどうしてもこの表現がおかしいと思うんです。評価書にも確かにこういう表現で書いてあるんですけれども、「吸収過程が飽和する」というのは表現としてはおかしいと思うので、これはやめていただきたいと思います。「高用量群の $C_{max}$ を低用量群と比較すると、ほぼ用量比に等しかった」でやめておいていただきたいと思います。つまり吸収過程に何かトランスポーターが働いていて、それが飽和したという証拠はないんです。一般に自動拡散で広がっていく過程において、そう簡単には飽和しないと思われま。

8ページの19~21行目の表現も考えた方がいいのではないかと思います。言いたいこともわかりますし、血中濃度時間曲線を見ますと、腸肝循環がはっきりしている剤でよく

見られるようなひとこぶできるという所見もないですし、確かに尿中放射能の割合は排泄試験 1、2 と胆汁中排泄の試験との間でそんなに差はない。腸肝循環も恐らく寄与は非常に少ないだろうと思いますが「糞中放射能のほぼすべてが吸収され」という表現が良くないです。「胆汁経由で排泄され」はいいと思うんですけども、「糞からの再吸収は起きていない」というのは、「腸肝循環の寄与は少ないと思われた」ぐらいにした方がいいのではないのでしょうか。または、「本試験の結果から、本剤の経口投与された薬剤の大部分は胆汁経由で排泄され、腸肝循環の寄与は少ないと考えられた」。それだったらおかしくないと思います。よろしいですか。

もう一つ、9 ページの 1 行目「各臓器・組織における残留放射能濃度は投与用量との相関は認められず、低用量投与群においても組織中濃度が飽和している可能性が示唆された」というのは、これも気持ちはわかるのですが、確かに表 4 を見させていただきますと、肝臓と腎臓について、雄雌両方を見られれば一番いいんですけども、確かに雄の低用量の肝臓、腎臓が 2.1、0.62。それに対して高用量は雄が 3.9 と 1.5 ということで、確かに用量相関がほとんどないです。それはそうなんですけれども、これをして組織中濃度が飽和している可能性があるという結論はやめていただきたいと思います。用量相関性が認められなかった。これは一体どうしてなのかというと、私もいろいろ考えたんですけども、正直なところはよくわかりませんが、分布が早いというか、コンパートメントとして大きな組織について、この用量比が見られないように思うんです。

むしろコンパートメントとして、中枢コンパートメントに分布して、それから末梢コンパートメントに移っていくと。その末梢コンパートメントは例えばこの表ですと、精巣ですとか副腎などを見るといいと思うんですけども、例えば低用量の雄の副腎の 0.005 に対して高用量の雄の副腎は 0.21 なんです。これは用量相関性があるんです。

ですので、何か本剤の特徴だと思うんですけども、中枢コンパートメントに速やかに分布をして、末梢コンパートメントに行くという、かなり時間の経っている段階では用量比が見られる。何かここにはあると思うんですけども、それが何であるかは読めませんが、いずれにしても、そういう傾向が見られて、恐らくそれはそんなに間違っていないと思うのですが、この評価書たたき台は、「その組織における残留放射能濃度には投与用量との相関性は認められなかった」というくらいで止めておいていただきたいと思います。今、私の申し上げたことは、この本剤の特徴としか申し上げられない。そこまでは読めないということでもあります。

これは単なるリマークなんですけれども、表 5 のところですが、F という代謝物です。

この F はどうも F の生成量には性差があるようで、雄の方が雌より大きいということのようです。これは SD でも Fischer でも同じことが言えると思われまます。

マップが抄録の代-24 にあって、これはフラン環が開環してできた代謝物 F なんですからけれども、ラットの代謝の試験において、雄の方が雌より高く P450 依存的な代謝ということになると、私としては非常にすんなり納得できるんですけども、A から K の恐らく酸化的代謝の経路に性差があつて、雄特異的な P450 分子がありますので、恐らくこの代謝経路がそういうもので触媒されているんだらうということで、非常に納得がいく。そういう特徴がある剤ではないかと思ひます。

最後の方で、薬物代謝酵素の誘導の試験があつて、誘導に性差があるという所見もあるんですけども、それについては、またそこで議論をさせていただきたいと思ひます。

以上です。何か先生方でほかにコメントはございますか。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

この剤は代謝のところでは何ができてくるかというのを見ると、コンジュレートが出ないんですね。だから、その意味で腸肝循環が比較的少ないというのは、ある意味では当たり前のことでしょうか。腸管で細菌によってコンジュレートが外されて、また吸収するというようなのはない。そういう形で理解すると、割とわかりやすいのかなと思ひます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。恐らくそうなんだと思ひます。グルクロン酸抱合体などがほとんど出ないんでしょうね。水溶性画分がどうのこうのというところまではしっかり読めませんが、そういう記述がないので、恐らくグルクロン酸抱合体というのはあまりないのかもしれない。ありがとうございます。

ほかによろしければ、植物の方をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「2. 植物体内運命試験」について説明いたします。こちらは適用作物が水稲で申請されておりますので、水稲を用いて試験が行われております。処理方法としては、田面水処理がなされております。登熟期水稲中の放射能ですけれども、根部で最も高く、可食部である玄米では低いということになっております。

玄米中の放射性成分ですけれども、デンプンやタンパク質などの植物構成成分に取り込まれていると考えられました。この原因ですけれども、土壌中での分解により発生した二酸化炭素が稲体に取り込まれているということが考えられております。

テフリトリオンの水稲における主要代謝経路ですけれども、ベンゾイル基に加水分解

による B の生成、テトラヒドロフラン環の酸化的開裂による L の生成と、その後の脱炭酸による D の生成と考えられました。そのほか、水田土壤中にて二酸化炭素にまで分解されるということが考えられております。それ以降も続けて説明いたします。

「3. 土壤中運命試験」です。こちらは好氣的湛水土壤中運命試験と嫌氣的土壤中運命試験が行われております。

まず好氣的湛水土壤中運命試験では、推定半減期としては 13.8～18.4 日でありました。施用量の 50% TAR 以上の放射能が 110 日以降の土壤抽出残さ中に残留してございました。主要分解経路はシクロヘキササン環の開裂による B 及びテトラヒドロフラン環の開裂による D の生成でありました。また、結合性残留物となる経路も考えられております。

「(2) 好氣的土壤中運命試験」ですけれども、推定半減期は 12.3～18.3 日でした。

「(3) 土壤吸着試験」が行われておりますが、4 種類の国内土壤を用いた結果ですけれども、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 108～1,226 でありました。移動性につきましては、ごく低い程度から中程度と考えられております。

「4. 水中運命試験」です。まず「(1) 加水分解試験」が行われております。5 日後の残存率が 100% 前後でありまして、分解に対しては非常に安定でありました。推定半減期ですけれども、算出しますと 25℃ で 1 年以上となっております。

「(2) 水中光分解試験（緩衝液及び水田水）」が行われております。推定半減期ですけれども、緩衝液中で 257～365 時間、水田水中で 48.1～133 時間となっております。緩衝液中も水田中も標識体によって異なるのですけれども、代謝物として B、M といったものが検出されております。

「5. 土壤残留試験」です。分解物 B を含めますと、圃場試験では 14～39 日、容器内試験では 46～128 日となっております。

「6. 作物残留試験」が水稻を用いて行われております。分析対象化合物としては、テフリトリオンと代謝物 B を分析してございますけれども、いずれも定量限界未満というデータとなっております。残留値が定量限界未満でしたので、通常計算してございます推定摂取量につきましては、算定してございません。

作物残留試験までは以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。途中幾つか小林先生から御意見をいただいております。先生から何か御追加等ございましたら、よろしく申し上げます。

○ 小林専門委員

特別追加というのはありませんけれども、土壌代謝について抽出不可能なというか、未抽出のがありますので、その中のものは何かということだと、フルボ酸画分の方に 70%くらいが行っているということと、先ほどの代謝のマップで、代謝の抄録 112 ページのところを御覧いただきますと、代謝経路ですね。

親化合物のテフリトリオンを中心にしますと、左側の方がラットの代謝経路になっています。右側の方が土壌と植物と光分解ということで、特色としましては植物代謝と土壌、光としては B という化合物ですね。A 環のところの加水分解が起きまして、ベンゾイックアシッドになっているものがとれて、それから後は全部、光分解でグルタル酸とか小さな分子になっているわけです。

あと炭酸ガスともっと小さな極性の分解物の方に行っている。図の上の植物と土壌代謝では L と D ができているんですけども、この D というのがラットと共通している化合物になっています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。非常に参考にさせていただきました。ほかの先生方から何かございましたら、よろしいでしょうか。先生、どうもありがとうございました。

それでは、よろしければ一般薬理試験からお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「7. 一般薬理試験」について説明いたします。ラット、マウス及びウサギを用いた試験が実施されております。結果は表 12 のとおりでございます。

一般状態を見た試験では握力の低下などが見られております。また、腎機能を見た試験では、尿量減少、比重増加などが見られております。しかし、ほかの試験はいずれも影響なしとなっております。

「8. 急性毒性試験」です。こちらは原体を用いた試験と代謝物、原体混在物を用いた試験が行われております。原体混在物で一部、300~2,000 mg/kg 体重という結果になっているものがございますが、そのほかはいずれも 2,000 mg/kg 体重超だったりなど、毒性としては弱いものとなっております。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」です。こちらはすべて刺激性、また感作性は認められなかったとなっております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今の御説明に関して、何か御意見、その他ございましたら。よ

ろしいでしょうか。

それでは、亜急性をよろしく願います。

○ 宇木評価専門官

「10. 亜急性毒性試験」について説明いたします。こちらではラットを用いた試験とイヌを用いた試験、ラットでは神経毒性試験も行われております。長期の試験も含めて、ラット、イヌでは眼球に変化が認められるといった特徴がございます。

「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」ですが、こちらはWistarラットを用いて混餌投与により行われております。認められました所見ですけれども、表16のとおりでございます。膵臓の壊死を伴う急性、亜急性膵炎などが認められております。

結論ですけれども、本試験において600ppm以上投与群の雌雄で尿pH減少、ケトン体増加などが認められましたので、無毒性量は雌雄とも1.2ppmでありました。

この試験につきまして、吉田先生からコメントをいただいております。

続きまして「(2) 90日亜急性毒性試験(イヌ)」です。こちらはビーグル犬を用いて混餌投与による行われております。この試験でも眼球に各種の変化が観察されております。トリケトン系化合物は肝臓の4HPPDase活性を阻害し、血中チロシン濃度を上昇させ、チロシン結晶が角膜上皮細胞のライソゾームに取り込まれることによって、角膜上皮細胞の変性・壊死、炎症を引き起こすという考察がなされております。

本試験におきまして、20ppm以上投与群の雌雄で眼球の角膜上皮細胞変性等が認められましたので、無毒性量は20ppm未満で設定できないとなっております。

「(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」ですが、こちらはSDラットを用いて混餌投与により行われております。こちらの試験でも眼球の角膜混濁等が認められましたので、無毒性量としましては150ppm未満で設定できないという結論となっております。神経毒性は認められておりません。この試験につきましても、吉田先生からコメントをいただいております。

亜急性毒性試験につきましては、以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。今の御説明に関しまして、何か御追加等がございましたら。そろそろ重要な所見も見られてきているところかと思えますけれども、コメントをいただいた吉田先生、何かございましたら。

○ 吉田専門委員

毒性のプロファイルは今、読んでいただいたとおりなのですが、確かに高い用量で本剤

の特徴のメインに変化が出ているのですが、低い用量から 600 ppm 以上から若干肝炎の影響が認められておりまして、肝細胞肥大ですとかコレステロールの増加等も認められております。

また、質問を申し上げましたのは、最高用量群の雄だけなのですが、膵臓の壊死または線維化といった所見が認められております。最高用量群の雄は 2 例死亡しておりますので、認められた変化は約半数例ぐらいなのですが、こういった所見はほぼ自然発生では出ませんし、所見から言うと恐らく膵液が漏れたときに起きるように、いわゆる膵炎なので非常に激しい変化です。これについてはこれが本剤とのどういう関わりがあるかということをお聞きしたいと思ってコメントをいたしました。まずラットの 90 日の私の質問の内容は以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかの先生方からはよろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

文言の問題ですけれども、表 16 の雄の 12,000 ppm の下から 3 行目に「軽微から軽度の異型性の導管周囲線維化」というのは、導管の上皮に異型性があるということでしょうか。確認してほしいんです。

○ 吉田専門委員

このままで書いてあるんです。このファイルにひょっとしたら写真もあったかもしれないんですが、とにかくそこまで確認していないので、次回は確認して、多分導管の上皮細胞に異型があったというように文章からは取れるのですけれども、写真での確認はまだいたしておりません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかに (1) に限らず、今、御説明いただいた (2) (3) のところも含めていただいてよろしいかと思えます。

○ 吉田専門委員

次にイヌにつきましては、特に眼に変化が 20 ppm 以上で出ているということですね。神経毒性についてはないということなのですが、1 点わからなかったのが、12,000 ppm で認められた表 20 でございます。

23 ページの表 20 ですが、12,000 ppm に雌雄ともに眼球突出というのが一時期なんですけど、出てまいります。これは回復するので、ひょっとしたら投与の影響とは関係ないのかもしれないんですが、90 日試験ですし、やはり今回こういった剤で眼だけというような、

本当に変化が出るのは眼だけなのかということもありますので、大変気になりました。若干直しました円背位姿勢に伴う爪先立ち歩行ということですが、単に爪先立ち歩行が増えたとなりますと、神経毒性を疑う方もいると思いましたが、若干の修文をさせていただきました。

恐らく雄において円背位姿勢が認められたのは、切迫と殺動物だけですので、何らかの一般状態の悪化だと思います。雌については体重増加抑制等がないのでわからないのですが、円背位姿勢に伴うというような文章で文中に書かれておりましたので、それを加えました。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。この前に戻りますけれども、吉田先生から、いただいている膵臓壊死の機序としてということなんです。私は全く知らないで教えていただきたいんですが、チロシン代謝酵素阻害と何か今まで言われたことはあるんですか。

○ 吉田専門委員

全然わからないんですが、まず毒性として、こういうことはあまり私は見たことがないんですが、10例中3例とか、例えば間質浮腫というのも恐らく炎症性の変化だと思いますし、そういうものが出たということについて、投与との関連性ということで聞きたいと思っています。私は毒性として出たのはあまり知らないです。むしろヒトの臨床とかでどうなのかなということもございまして。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは聞いてもいいのではないかという気もしますが、いかがですか。

○ 鈴木調査会座長

抄録の6の28ページの申請者注が書いてあって、今、言っている膵臓の間質性の浮腫とか異型性の導管周囲線維化とか、細胞腺腫等について、申請者は統計検定したんだそうです。やはり有意な増加が異型性の導管周囲線維化と細胞腺腫には認められたと。膵臓に対する影響との関連性が疑われたけれども、発生頻度に用量相関がないので、偶発性変化であろうと判断されたと書いてはいるんです。だけれども、何のことかわからないんです。その辺のところを勘案してどうするかということだと思います。

前に4HPPDaseの話で見たときに、あまり膵臓にこういう変化は出なかったような記憶があるんです。



○ 都築課長補佐

全く記憶にないです。私が調べてきます。4HPPDase 阻害剤は今まで 2~3 つやっています。

○ 小澤座長

わかりました。では、そういうことにして調べていただいた上で何か出てくればということですか。

(2) の藤本先生の修文ということなんですけれども、ここは同様のメカニズムによる点というのは入れていただいたということですか。

○ 藤本専門委員

これは単なる書きぶりで、少しわかりやすくしたということですか。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

(3) が眼球突出ですね。眼に対する影響というのは割に出てくるんですが、眼球突出というのは、この(3)の試験で、用量との関係などを見ると、ほかの試験でも出て不思議はないということなんでしょうか。吉田先生。

○ 吉田専門委員

ほかの試験では出てきておりません。90日亜急性毒性試験は同じ用量で行っておりますけれども、これでは認められていないので、影響である可能性はわからないので、もし伺うことがあれば、最高用量群の変化ですし、低い用量の変化ではないのですけれども、もしコメントを出すことがあれば、一緒にお伺いできればと思っております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは記憶にとどめておいた方がいいのではないかと思います。

(3)の試験は投与量が同じである(1)の試験では、こういう所見はつかまれていないというわけですね。そうしましたら、聞くかどうかは後で判断をしたいと思っております。

ほかに何か先生方から特になければ、慢性毒性の御説明をいただきたいと思っております。お願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について説明いたします。

「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」です。こちらはビーグル犬を用いて混餌投与により行われております。こちらの試験でも眼球に所見が認められております。20 ppm以上投与群の雌雄に眼球角膜混濁等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも4 ppmと考えら

れました。

「(2) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)」です。こちらはWistarラットを用いて混餌投与により行われております。こちらの試験でも角膜混濁等、各種の所見が認められております。50 ppm以上投与群の雌雄で角膜混濁、角膜炎が認められましたので、無毒性量は雌雄とも2 ppmと考えられました。発がん性は認められておりません。

なお、表24を御覧いただければと思いますが、こちらは後ほどメカニズム試験の方でも関係してくるんですけども、50 ppm以上投与群の欄で甲状腺濾胞上皮細胞肥大という所見が認められております。この試験について、吉田先生からコメントをいただいております。

3点目の方で、申請者への確認ということで記されておりましたので、対応いたしました。坐骨神経の変化、また脊髄の変化、雄の血管拡張、雌の胆管過形成増加に関係するものです。申請者は結論としまして、投与の影響ではないようなコメントを寄せてきております。しかしながら、すべてが背景データに収まるものとはなっておりません。

「(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)」です。こちらはC57BL/6Jマウスを用いて、強制経口投与により行われております。この試験ですけれども、腫瘍性病変はなかったんですが、胆石、小葉中心性肝細胞肥大等が認められております。

150 ppm以上で認められましたので、無毒性量は雌雄とも150 ppm未満に設定できなかつたとなっております。一部、この長期試験関係では、藤本先生または吉田先生から修文をいただいております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。今の御説明に関して、何か御質問あるいはコメント等がありましたら。

(2)は吉田先生から幾つか修文をいただいておりますけれども、これはこれでよろしいですか。削除とか25ページのところに幾つかあります。どうぞ。

○ 吉田専門委員

御説明いたします。これにつきましては、抄録で御覧いただければと思うんですけども、恐らく毒-61とか毒-62です。肝臓の変化等を削っていらっしゃる箇所なんですけれども、90日でも肝細胞肥大が出たということなので、あえて気にして記載されたのだと思うのですが、有意差でないものについては記載しなくていいのではないかと考えております。

しかし、肝臓の重量の増加につきましては、この評価書（案）では 50 ppm 以上の雄及び 1,500 ppm 以上の雌については、生理的範囲内だと言っているのですが、62の方がわかりやすいんですけども、増加は少なくとも 1,500 ppm 以上からは増加しておりますので、あえてそれを生理学的範囲内とする必要はないと思いますし、コレステロールも増加しているので、50 ppm 以上について記載をしました。ここを削ったのは以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。小葉中心性肝細胞肥大は有意差が出ているわけではないということですか。90日は有意差があったんですか。

○ 吉田専門委員

あると思います。

○ 小澤座長

わかりました。先ほど私は代謝のところでちゃんと申し上げなかったんですが、実はこれは肝臓への分布は非常に早いんです。0.5時間でも低用量投与群ですが 2 mg/kg、0.5時間で TAR が 13.9%も入るんです。それで 168時間では 2.4%に下がるということで、速やかに排泄されていくということも確かで、それで用量相関性がないというのも一体どういうことなのか。それもまた悩んだところなんですけれども、そういうことと若干関係するのかもしれないかと思って伺っていたんですけども、わかりました。試験によって小葉中心性肝細胞肥大については、有意差に達したり達しなかったりするということです。

26 ページの表 24 の件ですけれども、甲状腺のコロイド色素沈着は、毒性ととった方がいいのではないかということですね。

○ 吉田専門委員

抄録の毒-79を御覧ください。「発がん性評価群全動物（続き）」というところがございます。真ん中に甲状腺とありまして、雌雄ともに 50 ppm 以上でび慢性濾胞上皮細胞肥大、コロイド変性、細胞、褐色色素という頻度が有意に増えておりますので、これをあえて削る必要はないと思いましたが、入れただけです。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。これは素人の私が見てもはっきりしているような気がします。

追加資料要求事項と 26 ページの下に書いていただいたことに関しては、申請者が早速対応してくれております。

○ 吉田専門委員

先ほど遅くなって参りましたので、まだ見ていないんですか、もしこれがラディキュロニューロパシーであれば、かなりの頻度で出ますので、背景データ等の中に込み込みで入ってしまうのかなと思ったんですが、結論的にはラディキュロニューロパシーとは別で、こちらはまだ拝見していないので、読んでからコメントを出します。

○ 小澤座長

そうですね。ちょっと時間をおとりいただいて。

○ 吉田専門委員

あともう一点申し上げたのは、甲状腺の変化につきましては、たしか酵素誘導等の測定の試験が追加でされていたのですが、申請者の方はいつものように肝臓がはれて、UDPGTが上って、DTSHが上ってと書いていらっしゃったのですが、90日ではよくこういった試験は更に高用量でやっている90日でも認められることが多いのですが、今回90日では甲状腺の変化は認められておりませんので、本当にこの経路なのか。

この剤の全体の毒性プロファイルが頭の中に入っていないこともあり、ちょっとしつこいのですが、それだけと考えるとよろしいのですかということでも聞きたいと思いました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これに関しては、最後の方にメカニズム試験がかなりいろいろとやってくれていまして、そこでも議論できるかと思しますので、何か特段の御意見があれば、今、伺っておきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

本当にしつこくて恐縮なんですけど、この発がん性試験で気になりました所見としましては、全身性の出血傾向があって、評価書（案）の25ページの14行目くらいに書いてあるんですが、一時的に死亡率というのが高いんです。全体の2年間の死亡率としては変わらないのだけれども、死亡率が高いというのは何で死んだのかということを知りたいと思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今の件に関して、ほかの毒性の先生から何か御意見があれば。これは確かに考慮すべきことではないかと思いますが、どうでしょうか。ここは死因について聞くようなコメント、追加資料を要求してもいいような気もしますが。

○ 吉田専門委員

聞いてよろしいかと思えます。

○ 小澤座長

わかりました。これは私もメモをしておきます。死亡率の上昇に関してですね。死因ですね。ありがとうございます。

○ 泉専門委員

角膜の混濁はどれくらい重要なのかということなんですけれども、24ページのイヌの1年間の慢性毒性試験で、4 ppmで変化はなかった。確かに抄録の117ページには、4 ppmで肉眼的には病変はあったけれども、病理組織学的には何もなかったので大丈夫だという言葉訳のような書き方ですね。これはこれでいいのかもしれませんが、考慮しておいた方がいいんだろうと思います。20 ppmでは変化が出ていますし、雌でも20 ppmで出ると。こういう書き方は本当なのかなと。あるときは肉眼所見を重視し、あるときは組織学的な所見も入れて、何もないという書き方ですね。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかの先生から、今の件に関して何か特段の御意見はよろしいですか。

賛成という御意見もいただきましたので、ここも後でもう一度振り返ってみたいところかと思います。

それでは、ほかになれば、生殖発生毒性試験をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「12. 生殖発生毒性試験」について説明いたします。

「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」です。こちらはWistar Hannoverラットを用いた混餌投与による試験が行われております。この試験でも親動物の方で眼球混濁、角膜表面粗造、角膜炎が認められております。無毒性量ですが20 ppm以上投与群で各種所見が認められましたので、親動物、児動物とも2 ppmと考えられました。繁殖能に対する影響は認められておりません。この試験につきまして、代田先生からコメントをいただいております。

「(2) 発生毒性試験(ラット)」ですが、こちらと同じ系統のラットを用いて、強制経口投与により行っております。胎児につきましては、骨格異常に検体投与に関連した変化は認められませんでした。本試験におきまして、30 mg/kg体重/日投与群の母動物に体重増加抑制、胎児には低体重等が認められましたので、無毒性量は母動物、胎児とも1 mg/kg体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」です。日本白色種ウサギを用いた強制経口投与により行われております。こちらは母動物では1,000 mg/kg体重/日で死亡例、体重増加抑制及び摂餌量減少等が、胎児では10 mg/kg体重/日以上投与群で低体重が認められましたので、

毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 0.1 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められておりません。この試験につきましても、代田先生から下線部のところのコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験につきましては、以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。この項目に関しては、代田先生から幾つか御意見をいただいておりますけれども、御説明その他をお願いできますでしょうか。

○ 代田専門委員

私の書きましたコメントは、この評価書ではなくて抄録の方に若干内容が違うと思われる箇所があったので、抄録の訂正をお願いしたいということです。発生毒性の方は有意差があるのかなのか印が付いていないので、やはり抄録の方に付けて明確にさせていただきたいということのコメントです。

ただ、これまでの御議論の中で、影響の認められていない、剤に直接関係のない所見については入れなくてもいいのではないだろうかということですので、28 ページの 16～20 行目のところの肝臓比重量の増加はデータを見ても用量に相関したような実重量の変化というのがはっきりしておりませんので、毒性学的な意義も低いものですから、これは削除してもよろしいのではないかと思います。

ウサギの発生毒性試験のところですか。ここの中の「内臓変異の認められた胎児の頻度が増加したが」というところも、1,000 と 0.1 mg のところで用量相関性もございませんし、偶発的な変化であるということですので、これもあえてここに記載する必要はないのではないかと思いますので、削除してはいかがでしょうか。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今の御説明いただいたところは、30 ページの下線のところですか。

○ 代田専門委員

そうです。今、申し上げましたのは、30 ページの 21～24 行目のところです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今の御意見に対して、先生方から御意見をいただきたいと思いますが、よろしいですか。28 ページの 16～20 行目については削除、30 ページのところについても同じです。よろしゅうございますね。ありがとうございます。

発生毒性ですが、鈴木先生、何か御追加とかありますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

よくわからなくて、(3)のウサギの方の話は、152ページの表の内臓変異がある腹数の話のところですか。数値として対照群が152ページの表で見ると。

○ 代田専門委員

152ページの恐らく体部というところだと思うのですが、未固定の頭部と体部に分けて、それぞれ内臓変異の頻度を腹ごと、胎児ごとに計算して評価されているんですが、ここに有意差の印が全然付いていなかったものですから。多分検定されているんだと思うんですが。

○ 鈴木調査会座長

有意差はないんだと思いますよ。どう見るかによると思うんだけど、対照群だとまとめて22腹の検査をして、そのうち内臓変異のある腹が8腹で、子どもとしては15匹にそういう異常があったという形でくくっていってみると、横にずっと見ていったときに、これはそんなに大きな差があるようには見えないんです。

○ 代田専門委員

ただ、抄録の方にもそういうふうに考察がされていたものですから、有意差があるのであれば、明確に書く必要があるし、ないのであれば、ないと書いていただいた方がわかりやすいなと思います。

○ 鈴木調査会座長

そういう意味ですね。表から見ると有意差はなさそうなんだけれども、記載上は増えているようなことが書いてあるから、ややこしいんです。

○ 宇木評価専門官

これは有意差があるかないかということを念のために確認して、ないようであれば、もう有意差がないということで、削除すればよろしいですね。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 小泉委員

多分ないと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。では、一応確認をしていただくということで、ありがとうございました。

ほかに何かございますでしょうか。どうぞ。

○ 藤本専門委員

ここでもちょっと出てくるんですけども、実は先ほどの 27 ページの 18 か月発がん試験（マウス）のところで、表の中を修文させていただいた件で、本質的なことではないんですけども、いつも肝臓重量の書きぶりをどうするかということでは、はっきりしないところがあるので、少し整理しておいていただければと思うんです。

ここでまず表の 26 の方、私が少し消したところを見ていただくと、一応肝の比重量増加というところは、毒性所見としては肝の絶対比重量増加を取るということになっておりますので、表からも削除するのがいいのかなと思って、消させていただきました。これはこれでいいのか、どうなんでしょうか。つまり毒性所見としてとる場合には、肝の比重量増加、単独ではとらないということだったんですか。

○ 吉田専門委員

何も指標がない場合は、例えばコレステロールも動かない、ほかの所見もない場合で、比重量だけ上がった場合は、なかなかそれを毒性とするのは難しいということで、毒性としないんですが、今回は絶対重量と両方上がったり、肝暗調化とか、いろいろ認められていますね。胆のうの結石とか、小葉中心性肝細胞肥大だけではわからないときもあります。肝臓に関わるところが動いているので、こういった場合は 150 ppm から見られる肝臓への何らかの影響が毒性である可能性も否定し切れないのではないかと思います。

この 150 ppm の変化が比重量増加だけだったらば、非常に悩ましいのですが、肝臓に関連する変化が幾つかあるので、私はこれは入れておいてもいいかなと思います。

○ 藤本専門委員

了解しました。そこがいつも、それを書かないのかどうかということがはっきりしなかったものでしたので。この場合はそれは単独ではなくて背景情報があるので、比重量の増加も毒性を表す一つの指標として出してもいいという話ですね。

○ 鈴木調査会座長

追加しますと、この剤に限っては、高チロシン血症に伴って肝臓にかなりいろんな変化が出てくるという機序からしても、肝臓におけるこういう比重量であるとはいえ、重量が増えていること、それから見かけ上肝臓がはれているということからしても、これは取っておいて悪くはないと思います。

○ 藤本専門委員

もう一つ、ここでも消させていただいたんですけども、肝腫大。これはどうなんです



ようか。つまりマクロな所見ですね。これだけ見ると、そうかなと思ったりするんですけども、論理的に考えると絶対重量ということとこれは区別が付くことなのか。書くべきなのか。例えば肝腫大はやめて肝肥大と書くとしても、それは組織学的な異常というのも見えているわけですけども、そうするとマクロな所見として肝腫大、肝肥大ということを取るべきなのかどうかということも少し整理していただければと思うんですけども、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

恐らく今回比重量も上がっているので、肝腫大も肉眼的にあったと思うんですが、肝腫大という変化だけがぽこんとあったら、それで重量の差がなかった場合は、変化ではない可能性もあるのではないかと思います。玉虫色で恐縮です。

ただ、イヌなどにおいては、個体差のばらつきが多いので、こういう変化であっても影響としてとるときもあるのですが、ラットの肝臓重量については比較的ばらつきが少ないので、ここの肝腫大は今回削ってもいいと思います。比重量の増加が記載されていれば、それで肝臓に影響があることもわかりますので、私は今回は削ってもいいと思っています。

○ 小澤座長

結局いろいろな剤を見て、この言葉じりだけとらえてすばっと削るという基準はなくて、やはり総合的に判断していくことになるのではないかと思いますので、このように毎回確認しながら各先生方のコンセンサスを取りつつ、結論を出すということによろしいのではないのでしょうか。

今回は肝比重量増加を入れておいて、肝腫大は削る。そういうことでよければ、今回はそういうふうにするということではいかがでしょうか。いいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、何かほかにございますか。

○ 都築課長補佐

先ほどの宿題を見てまいりました。農薬専門調査会で過去に審議をいたしました、この剤と同じトリケトン系の除草剤でメソトリオンという剤とベンゾビシクロンという剤がございました。いずれも脾臓に投与に関連すると思われる病理所見は出ておりません。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ということは、トリケトン系に共通して起こることではない

ということなんですね。わかりました。そうすると、これは逆に聞いてもいいのかもしれないという議論になってくるような気がします、一応全部通して見て、もう一回戻ります。ありがとうございました。

それでは、遺伝毒性のところの御説明をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「13. 遺伝毒性試験」ですが、こちらは細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施されております。

結果ですけれども、表 29 に整理しておりますが、いずれの試験も陰性という結果でありました。最初たたき台には、染色体異常試験で陽性と書いておったんですけれども、低濃度域で出てきた再現性のない変化でありまして、根岸先生、若栗先生からのコメントを踏まえて修正しております。

代謝物、原体混在物を用いた試験も行われておりまして、結果は表 30 に示しているとおりであります、すべて陰性でありました。

「13. 遺伝毒性試験」につきましては、以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

遺伝毒性に関しては、特段問題となる毒性はなしということかと思いますが、根岸先生、若栗先生から何か御意見があればお願いします。

○ 根岸専門委員

今、直していただいたのでいいと思うんですが、表 29 の染色体異常試験で、24 時間処理は「-S9」を消してあるんですけれども、-S9 の処理だけなので、これは削除しないで「-S9 24 時間処理」としていただいたらいいと思います。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

若栗先生、何かございますか。

○ 若栗専門委員

今、根岸先生がおっしゃられたとおりでお願いいたします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それでは、ほかの先生方からよろしければ「14. その他の試験」の御説明をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「14. その他の試験」について、説明いたします。この剤は眼球などに特徴的な影響が出ておりますので、その関係で、各種のメカニズム試験が行われております。また、2年の試験で甲状腺に影響が出ておりますので、薬物代謝酵素誘導に関連してメカニズムが行われております。

(1) ですが、Wistar ラットを用いて *in vitro* での 4-HPPDase 活性の阻害作用試験が実施されております。肝臓酵素液を用いております。テフリルトリオンは低濃度で 4-HPPDase 活性を阻害することが示されております。

(2) ですが、血漿中チロシン濃度について、ラット、マウス、ウサギを用いて単回強制経口で試験が行われております。

最大濃度には明確な種差がございまして、マウスでは対照群で 67~112  $\mu\text{mol/L}$  に対して、検体投与群では最大 727  $\mu\text{mol/L}$  に上昇してございました。

ウサギでは、対照群で 34~74、検体投与群では最大 930 に上昇してございました。

ラットでは、対照群の 83~103 に対して、検体投与群で最大 2,269 に上昇してございました。

この試験につきまして、藤本先生から修文をいただいております。

(3) ですが、こちらはイヌを用いて単回経口投与により検討が行われております。投与前の血漿中チロシンは、46~79  $\mu\text{mol/L}$  でありましたが、1、10、100 mg/kg 体重投与群では、それぞれ 12 時間後には 603、12 時間後に 767、24 時間後では 1,452  $\mu\text{mol/L}$  になっております。

こちらは藤本先生から修文をいただいております。

(4) は、混餌投与によりラットの血漿中チロシン濃度について検討が行われております。血漿中チロシン濃度ですが、1 ppm 投与群では対照群に対して有意な上昇が見られませんでした。一方、10、100、1,000 ppm 投与群では上昇してございまして、投与中止後には速やかに減少してございました。

投与期間中に眼球の白色化が認められている群がございましたが、回復期間中にこの所見は回復してございます。

この試験も、藤本先生から修文をいただいております。

(5) ですが、今度はマウスを用いて混餌投与で試験が行われております。こちらの血漿中チロシン濃度ですけれども、対照群で 84~138、投与群では上昇しております。投与中止後、血中チロシン濃度は減少しておりました。ただし、高用量側での投与群では減衰は緩慢であったとなっております。

(6) ですけれども、培養肝細胞を用いて異なる動物種での 4-HPPDase 活性阻害後のチロシン代謝能比較試験が行われております。ラット、イヌ、ウサギ、マウス、ヒトから得た肝細胞培養系に、検体、チロシン、またはその両方を添加して、チロシン及び 4-HPLA を測定する試験が行われております。

結論としましては、ウサギ、ヒト、マウスでは検体による 4-HPPDase 阻害時に 4-HPLA を介したチロシンの代替代謝経路を利用する効率が高いと考えられました。

(7) では、ラットとマウスを用いまして、単回経口投与して血漿中チロシン濃度と尿中チロシン代謝物濃度の測定が行われております。

尿中チロシン代謝物として測定した 4-HPPA と 4-HPLA の濃度でございますが、血漿中チロシン濃度とは逆で、マウスの方がラットより濃度が高くなっておりました。マウスでは早期からチロシン代謝物が尿中に排泄され、結果として、血漿中のチロシン濃度が減少すると考えられました。

(8) ですけれども、ラットの 2 年間の試験で甲状腺濾胞上皮細胞肥大が見られましたので、その関連で血中ホルモン濃度と肝薬物代謝酵素を測定する試験が行われております。

結論ですけれども、本検体をラットに投与しますと、肝臓の薬物代謝酵素が誘導され、甲状腺ホルモンが過剰代謝されることが示されました。ただし、薬物代謝酵素の誘導による甲状腺への影響は強いものではなく、甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大は起こすものの、その増殖を促すものではないと考えられております。

「14. その他の試験」につきましては、以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。ここは実は非常に重要なパートではないかと思えますけれども、(1) の試験で、本剤は低濃度で 4-HPPDase を阻害することが示された。これは藤本先生がつけ加えてくださったということですか。

○ 藤本専門委員

抄録中にもそういう結論がありましたので、それを加えた方がわかりやすいだろうということですが。

○ 小澤座長

ありがとうございます。私もそのように思いますし、 $IC_{50}$ の濃度は血中の本剤の濃度よりはるかに低くて、恐らく *in vivo* でもこの酵素はほぼ完全に阻害されていると言ってもいくらい阻害の程度は高いのではないかと思います。

(2) 以後、幾つか試験がありますけれども、先生方から何か御意見等ございましたら、お願いします。いいですか。

ここで配っていただいたチロシンの異化経路という1枚紙を見ていただきながら、考えるとよろしいのではないかと思います。要するに、本剤の投与によって、高チロシン血症を引き起こすということなんです。

1つには、吉田先生から疑義があった甲状腺ホルモンのことで、よく私たちの審議で見られる UDPGT の活性との関連だけの説明ではないのではないかと。その答えの一端が一連の試験で示されているのではないかと思います。つまり、T3、T4 の前駆体、チロシンというのは前駆体になっているのではないかと。それが高いレベルで推移しているということなので、甲状腺ホルモンの合成の亢進という結果につながっているのではないかと。そういうことも1つ考えなければいけないのではないかと、この結果は示しているのではないかと思います。

幾つか文章中に「チロキシン」と書いてあるところがあるんですが、これは修正ですね。

藤本先生、何かございますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

この表のところを説明しますか。

○ 小澤座長

お願いします。

○ 鈴木調査会座長

図 26 のチロシンの以下経路と書いてあるところですが、今、座長がお話してくれたように、チロシンはこのほかに甲状腺ホルモンの話と、メラニンの合成系の話のところに連なる部分がありまして、それについてこれは書いてありません。

ですから、フェニルアラニンからチロシンになって、その後、下の方にきて HPPA を経て、ホモゲンチジン酸になる。HPPA とホモゲンチジン酸になる間のところの酵素が 4-HPPDase である。ここが阻害されると HPPA がたまるし、もっと上の方のチロシンもたまってくるという話になります。

ところが、HPPA が実はその隣の右に HPLA という話があるんですが、そちらの方にバイパスで代謝されるルートがあって、こここのところに非常に大きな種差があるようだという

話になっているわけです。ですから、高チロシンになる度合いのところが種によって大分違いますという幾つかの実験がその他の試験の中に出ていたと思うんですけども、その辺のところを非常に明確に話していると思われまます。

甲状腺に関する影響については、先ほど小澤先生が言われたように、チロシンが互角になっている部分がありますから、当然その形のところの問題も考えておかないと、説明はつかないことになります。

それについて、この人たちは何か言っていましたか。あまり言っていないんですね。どう考えるのかというのは、聞いてもいいかもしれないです。物すごく簡単にお話してしまいましたけれども、そういう話になると思います。

それから、途中で MTBC という薬を使っていますけれども、これは多分遺伝性の代謝異常でこの部分がうまくいかないときに治療に使えるという形で言われているものでして、やはり 4-HPPDase の関係で作用機序が同じと考えられる物質だと思えます。

○ 小澤座長

今のお話は、32 ページの (2) のところですか。比較化合物として NTBC というところですね。

○ 鈴木調査会座長

はい。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

理解が悪いのですが、治療というのは、要するにそういう代謝性疾患で、そういった分解酵素が欠損しているような患者さんにその薬を使うことによって、そこがたまたま、分解が促進するようにという薬なんです。そうすると、その薬を投与すると、多分こういった毒性は減弱すると考えればいいんですか。

○ 都築課長補佐

アタックポイントが多分同じなんです。

○ 吉田専門委員

でも、アミノ酸代謝異常疾患として起きるチロシン血症は 1 型と 2 型があるらしいんですが、2 型の方で、酵素が欠損するからたまるということですね。それで起きる毒性が同じだということで、その治療薬に使うわけだから、そこが私の中で理解できていないんです。

○ 鈴木調査会座長

その辺のところの細かい話は、私も大分前に読んだ論文なので詳しく説明できないんですけども、一応パイパーチロシネミアという本がありまして、そここのところにこの薬物についての話、今の代謝性疾患のパターンの話のところも含めて書いてあって、実は NTBC というのは、多分農薬が最初の作用として見つかって、その後、使えるという話になっていたんだと思います。

いずれにしても、疑問の向きはよくわかるんですけども、後ほどこの論文をお渡ししますので、御覧になっていただけたらと思います。

○ 小澤座長

実は私も今こんがらがってしまっていて、この部分は抄録でいうと 174 ページ辺りに出ていることですが、NTBC も阻害剤ではないんですか。

○ 鈴木調査会座長

NTBC 自体も 4-HPPDase も阻害剤です。

○ 小澤座長

そうですね。阻害剤なので、これを投与して、これは比較化合物ですね。

○ 都築課長補佐

ここでは 4-HPPDase 阻害剤の代表として、NTBC が使われていると思います。

○ 小澤座長

そうだと思います。抄録 175 ページに表があって、動物種ラット、マウス、ウサギでそれぞれ溶媒対照、本剤の用量が出ていまして、1~1,000 mg/kg で NTBC という欄が設けられていますが、これは言わば陽性対照みたいな形で使われているということですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

それならわかります。

評価書たたき台の 32 ページに戻って、検体投与したいずれの動物種においても、1 mg/kg 体重以上の用量で、血漿中チロシン濃度が上がったということですが、最大濃度には明確な種差があったということです。陽性対照群では同様の血漿中チロシン濃度上昇と種差が観察されたということです。ですから、この種差のデータに関しては、前の剤の議論とも重なるのかもしれませんが、セーフティーファクターのときに少し考えればいいのかもありません。それはともかくとして、本剤は 4-HPPDase の強力な阻害剤であって、H

PPA のレベルの亢進、それから戻ってチロシンのレベルの亢進、つまり、高チロシン血症を引き起こすというメカニズム試験が行われて、そのことが明確になったという理解でいいのではないかと思います。

あとの課題は、高チロシン血症によって、症状として何が出るのかというところをしっかりと押さえておくということではないかと思います。そこに関しては、どうなのでしょう。この系統の以前に審議されたメソトリオンのときに得られている知見のことに関して、何か補足をいただければ非常にありがたいと思います。

○ 都築課長補佐

必ず出るのが眼の混濁です。高チロシン血症の代表的な所見と言っていると思います。あと肝臓のところにも幾つか、肝比重量の増加等の影響が出ます。

あと腎臓も所見が出ます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そういうことを踏まえますと、毒性所見とメカニズム試験から本剤のアドバースエフェクトに関して、申請者がきっちりまとめているかという問題なんでしょうね。そういう目で毒性試験に関する記述を、評価書たたき台に戻ってみますと、21 ページの 15 行目に、亜急性毒性で、本試験において 600 ppm 以上投与群の雌雄で、尿 pH 減少、ケトン体増加及び角膜混濁という記述があるわけです。

吉田先生にここで御指摘いただいた、低用量から肝への影響が見られているということが押さえられております。

次のページ、メソトリオンでは見られないんですが、腭臓壊死の機序としてどうなのかということですが、これに関しては申請者は明確に考察してくれてはいないのであります。

これは、ここで1つ押さえておくこととして、次の 23 ページに、これは泉先生からの御指摘だったかと思いますが、表 18 の眼球角膜白濁に関しては、毒性のとらえ方についてどうとらえているのか、もうちょっと明確にしてもらいたいということがあったと思いますし、24 ページには、吉田先生から眼球と投与との関連性について、やはり疑義が提出されているということです。

25 ページ、2 年間慢性毒性／発がん性試験のところ、全身の出血、5,000 ppm の群について死亡率の増加が見られましたが、これの死因についてしっかりと書かれていない。

26 ページ、甲状腺のコロイド、吉田先生、これはよかったんですか。解決済みですか。解決していませんね。



○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

ここも解決していないということですね。

28 ページに飛びますが、生殖発生毒性試験のところでも、眼球混濁が見られるということ。以上、幾つかかなり評価に当たって確認したい事項が幾つも出てきていると思うので、ここは今、私がまとめさせていただいた幾つかの点について、申請者に追加資料要求ということにしたかどうかと思うのですけれども、先生方、何か御意見がございますか。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

私も何を投与の影響としているかということ、しっかり書き込んでいただくべきではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。メソトリオンの件は、委員会として委員がおのおの頭に置いてあることはあるんですが、それも踏まえて、やはりこの剤についての毒性の発現のメカニズムに関して、幾つか申請者に追加資料を要求するというので、今日は ADI の設定には行かれないのではないかと思います。松本先生、どうぞ。

○ 松本専門委員

抄録の 169 ページにあるんですけれども、今、チロシンの代謝の話が出ているんですけれども、人に対する眼の副作用は、ごく少数であるというのが、下から 3 行目ぐらいのところに出てくるんですけれども、きっと臨床例は探すとすぐに見つかるのではないかと思います。そういう意味では臨床例がどれぐらいあるのかということのも、一緒にデータを見ておくと評価するときに役立つのではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。まさにおっしゃるとおりかと思います。ごく少数の例であると書いてありますが、この辺りは非常に重要なポイントではないかと思いますので、もう少し人に対する外挿という点から、申請者にもしっかりとした回答を求めるとするのは、それはそれでいいのではないかと思います。どうぞ。

○ 藤本専門委員

先ほど座長にまとめていただいたところで、1 つ追加なんですけれども、毒性学的な所見から 1 つ明らかであったのは、イヌやラットでは、比較的低濃度で眼球の白濁が見られ

るわけですが、マウスでは出てこなかったということの1つの説明として、ここでもありました、その他試験の2があったわけで、それはそれで一応話は成立しているということかと思えます。

そうすると、そこに関しては、一応データとしては、委員のやり方だと思うんですが、つまり追加データとして求めるべきことが、それほど明確に、高濃度での毒性に関して言えば、幾つか疑問に思える点はあるかと思うんですが、ADI設定に関わるような部分においては、比較的データはそろっているのではないかと私は思いました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。という御意見もいただきましたが、確かに種差の点では明確なことが言えるわけで、抄録にしっかり書いてあるんだけど、評価書たたき台に反映していないということもないとは言えないので、その辺りはちゃんと確認した方がいいですね。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

悩んでいたんですが、座長が追加資料と言われるので、どういうふうに追加資料をもらうかと思って悩んでいたんです。今、藤本先生言われるところもあるので、確かに大多数のところ、例えば眼の影響であるとか、甲状腺もそうでしょう、肝臓もそうだろうと思いますけれども、そういうところは多分高チロシン血症の問題として、一応わかる。それ以外のところで、例えば先ほど出ていた脾臓のところの話であるとか、眼球の突出の問題であるとか、何か高濃度で出血があってという話のところがあるんですが、これも関係は今のところわからない部分があるにしても、全体として見るとどうも閾値がありそうだというのは見えている。そうすると、どういうふうに扱うのが一番いいのか。資料として何かうまい求め方があれば、それがわからないと前に進めないということであれば、やはり資料を求めたらいいと思いますけれども、そうでなければ高チロシン血症が起こる剤で、しかも機序もかなりわかってきているところがあるから、これでADIが決められるかどうか。その辺のところの議論をしていただきたいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かにそうではあると思いますが、どうぞ。

○ 吉田専門委員

多分、毒性学的に一番心配していることは見られた変化が非常に重篤な障害、出血があるとか、脾臓の壊死とか、今まであまり見られていないということです。出血はときどき

起きますけれども、脾臓の壊死が高用量でも起きているというのが、関係ないならばいいんですけれども、実を言うと慢性／発がん性試験において、脾臓の線維化というインシデンスが上がっております。これは、加齢でよく見られる変化なので、その範疇なのかもしれないんですけれども、それを含めて、ここで今までの剤とこれが本当にどこまで同じで、どこまで違うかということも含めて、どんな毒性プロファイルかということ一度確認しておくべきではないかと思います。確かに ADI 設定には関連しないのかもしれませんが、人においてそういう代謝性疾患が、大体は幼児において死亡するとか、成人に至る前に死亡してしまうという例が、恐らく圧倒的多数ですから、そういうことが酵素欠損ではないので、酵素の抑制などでは起きないとは思いますが、やはりある程度聞いておいてからの方が安心して評価できるかなと個人的には思うのですけれども、いかがでしょうか。それが数十 ppm で起きているとは思いませんけれども。

○ 小澤座長

ありがとうございます。私も吉田先生のお考えに近いのですが、節足に ADI を決めてしまう前に、やはり今、吉田先生から御指摘があった重篤なアドバースエフェクトに関しては、ヒトへの外挿ということを含めて申請者の考えを聞くのはいいのではないかと思うんです。つまり実験をやるとか、そういうことではないんですけれども、まずは脾臓壊死、高投与量における出血、あるいは死因について明確な考察を求めるといいう言い方でもいいと思いますし、眼球の突出、その3点の所見に関して、他のトリケトン系農薬との移動について考察してくださいという趣旨のコメントでもいいのではないかと思いますけれども、いかがですか。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

眼球に関しては、イヌの1年間の慢毒で4 ppmで見られている角膜の白濁、これも投与の影響かどうか、もうちょっとはっきりさせるようお願いしたいと思います。

この所見を見ていても、どうしてこれを投与と影響としないのかよくわからないので、確認した方がいいと思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 藤本専門委員

今の点は、先ほど泉先生からも指摘があったんですが、単純に4ミリは影響と取るというだけでいいではないでしょうか。

○ 廣瀬委員

そうすると、今度は、NOAELは下があるんですね。

○ 藤本専門委員

はい。もう一つ下がります。

○ 小澤座長

1つ下がりますね。そうすると、ADIも変わってくるんですね。やはり非常に重要なので、これは聞いたらいいのではないのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

ハザードアイデンティフィケーションが不十分であると。だから、他の4-HPPTase阻害の薬で見られないような影響が、例えば今の4点ぐらいを挙げて見られているので、これらについてきちんと、この剤の影響なのかどうかということについて考察しろという話でいいんじゃないですか。

○ 小澤座長

そのようなことで、今回はADIの設定にはいたることはできないということで、どうでしょうか。

藤本先生、何かございますか。

○ 藤本専門委員

結構です。

○ 小澤座長

あとで問題になるよりは、その方がいいと思います。よろしければ、今の趣旨の追加資料要求、コメントを申請者に返していただければと思います。

○ 宇木評価専門官

事務局で確認いたします。

○ 小澤座長

それが一番よろしいかと思しますので、よろしく願いいたします。

ほかに先生方から特段御意見がございましたら、どうぞ。

○ 藤本専門委員

特段ではないんですけども、先ほど座長から御指摘いただいたように、私が修文したところ、チロシンをチロキシンと書いてあるところがいっぱいあるので、これは単純な誤りでございます。申し訳ございません。

○ 小澤座長

そこはよろしくお願ひいたします。

どうぞ。

○ 小林専門委員

非常に些細なことなんですけれども、17 ページの 5 の土壌残留試験の前、抄録と書いてあるところで、328～338 ページではなくて、代 86～代 105 なので、直していただければと思います。

○ 小澤座長

次の土壌残留も違いますか。

○ 小林専門委員

そこは結構です。

○ 小澤座長

わかりました。よろしくお願ひします。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

もう一つついでに、些細なことなんですけれども、26 ページの表 24 の 50 ppm 以上の一番下なんですけれども、コロイド肥大となっていますが、これは変性の間違いだと思います。

○ 小澤座長

コロイド変性ですね。

ほかにはよろしいでしょうか。まだ事務局とのやりとりもあると思いますので、お気づきの点は御追加いただければと思います。

それでよろしければ、事務局から何か連絡事項等がございましたら、よろしくお願ひいたします。

○ 都築課長補佐

今後のスケジュールだけ御紹介させていただきます。

来月、7月1日に確認評価第一部会を開催。

7月9日に総合評価第一部会を開催。

7月11日にこの部会、総合評価第二部会を開催。

7月15日に幹事会を開催。

7月30日に確認評価第二部会の開催を予定しております。

なお、本部会につきましては、7月11日以降、次の会は8月1日を予定しております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。7月11日、8月1日は予定通りで、もう皆さんに諮ってあるわけですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 小澤座長

わかりました。よろしくお願いいたします。

ほかに何かございませんようでしたら、本日の会議はこれで終了とさせていただきたいと思います。どうもありがとうございました。