

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第二部会第 24 回会合議事録

1. 日時 平成 20 年 10 月 17 日（金） 14:00～17:22

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（テフリルトリオン及びメソトリオン）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)

吉田座長代理、泉専門委員、小林専門委員、代田専門委員、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、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

北條評価課長、都築課長補佐、高橋評価専門官、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 テフリルトリオン農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 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、定刻になりましたので、ただいまから第 24 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、総合評価第二部会の5名の先生に出席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出席されています。

また、親委員会から廣瀬先生、長尾先生に御出席いただいております。

本日は、小澤座長が御欠席ということですので、以後の進行を吉田座長代理にお願いしたいと思います。

○ 吉田座長代理

では、審議を進めたいと思います。今日は不慣れなところもありますけれども、よろしくお願いたします。

本日の議題は、農薬テフリルトリオン及びメソトリオンの食品健康影響評価についてです。

本日御出席の鈴木先生と親委員会の先生におかれましても、是非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ひます。

開催通知など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、よろしくお願いたします。

事務局より資料の確認をお願いたします。

○ 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「テフリルトリオン農薬評価書（案）（非公表）」。

資料3として「メソトリオン農薬評価書（案）（非公表）」を配付しておりますので、御確認願ひます。

○ 吉田座長代理

それでは、農薬テフリルトリオンの食品健康影響評価についての審議を始めたいと思ひます。経緯を含め、事務局より説明していただけますでしょうか。なお、説明へのコメントは簡潔によろしくお願いたします。

○ 高橋評価専門官

それでは、資料2に基づきまして、説明させていただきます。

資料2の3ページを御覧ください。今日は2剤ともそうなんですけれども、本剤はトリケトン系の除草剤で、農薬取締法に基づく新規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がされたものです。

申請作物は水稲が対象になっております。本剤につきまして、2008年6月27日に第21回総合第二部会の審議を踏まえまして、10月に追加資料が提出されました。今回で2回目の審議となります。

2回目の審議となりますので、事前にいただいたコメントとコメント対応を中心に説明していきます。

資料の15ページを御覧ください。好氣的湛水土壤中運命試験の11～14行目に対して、小林先生から修文をいただいています。

続いて、次のコメントまで説明いたします。22ページになります。ラットの亜急性毒性試験で見られました12,000 ppm投与群の雄で認められた、膵臓の壊死の発生機序について、投与量との関係を含めて考察することというコメントが出されております。

回答としまして、まず申請者の方で新たな試験成績を入手しました。これによりますと、高チロシン血症を人為的に起こさせたラットでは、膵臓の間質性炎及び腺房変性／アポトーシスの発生頻度が増加しました。これにより、高チロシン血症が関与することが示唆されております。

ただし、血液凝固との関係については、直接的な関連性は認められなかったという回答をいただいております。

小澤先生と吉田先生から御了承ということでコメントをいただきました。

藤本先生からは、全コメントに対して御了承という御連絡をいただいております。

ここまでは以上でございます。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

では、まず植物のところ、小林先生からの修文をいただきましたが、これにつきまして何かございましたら、小林先生お願いします。

○ 小林専門委員

以前のものもいろいろ出ているんですが、フェニル環という言葉を使っているんです。フェニル環ではなくてベンゼン環で、置換基となる場合はフェニル基と称するので、この場合はフェニル基の方がよろしいと思います。その修正をお願いいたします。

○ 吉田座長代理

どうもありがとうございました。

○ 小林専門委員

7ページは直していただいているんですけども、安全性に係る試験の概要のところも

同様ですので、そこもフェニル基とした方がよろしいと思います。

○ 吉田座長代理

抄録を含めてということですか。

○ 小林専門委員

そうなると思います。抄録の方は、A環とかB環とかと書き方をしているので、はっきり言うと問題ないんです。

○ 吉田座長代理

事務局、修文をよろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

わかりました。

○ 吉田座長代理

そのほか、植物代謝のところはよろしいですか。

○ 小林専門委員

結構です。

○ 吉田座長代理

それでは、先ほども少し進めていただきましたけれども、毒性の方についてよろしいですね。まず評価書たたき台で、私が幾つか質問を申しあげましたので申し上げます。

まず22ページですが、今回、腓臓の壊死が上の方の用量だけですが認められているのですけれども、やはり腓臓の壊死というのはあまり毒性所見としては出てこないのが質問いたしましたところ、本剤の特徴であるチロシンの高濃度が影響しているということがわかりましたので、明らかにこうなったというメカニズムはわかりませんが、投与による影響ということが明らかになりましたので、回答を了承したいと思います。

本日、御欠席の小澤先生からも、22ページにありますように了承しますという御意見をいただいております。

この件につきまして、ほかの毒性の先生、泉先生いかがですか。

○ 泉専門委員

特にございませぬ。

○ 吉田座長代理

よろしいでしょうか。

○ 高橋評価専門官

説明いたします。続きまして、評価書の25ページになります。ラットの90日の神経毒

性に対するコメントで、やはり 12,000 ppm の雌雄で認められた眼球突出について、投与との関連について考察することというものでございます。

この試験におきまして、眼球突出が雄で 4/10 例、雌で 2/10 例発生しました。原因の考察としましては、一般的には眼窩組織の炎症腫瘍、甲状腺機能亢進などが挙げられているということなんですけれども、本剤はこういった関係の指標がほかの試験では動いていないということで、甲状腺機能亢進との関連性も特に認められていないということになっております。したがって、原因を特定するには至っていないんですけれども、毒性的には低いものというような考察がされております。

吉田先生の方から、これ以上考察が難しいのでというようなコメントをいただいております。

以上です。

○ 吉田座長代理

ありがとうございました。

私からはよくわからないのですけれども、頻度として増えていたということなので、これ以上はないということと、甲状腺機能亢進ということが否定されましたので、了承したいと思います。

そのほか、毒性の関係でございますか。泉先生ばかりに伺ってしまって、すみません。

○ 泉専門委員

納得するというよりは、これでいいのではないかと思います。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

そういたしましたら、次お願いいたします。

○ 高橋評価専門官

続きまして、26 ページになります。イヌの 1 年間慢性毒性試験につきまして、泉先生よりコメントをいただいたものでございます。

4 ppm 投与群の雄の 1 例に眼球白濁が認められていることについて、投与と関連しないと判断した理由について考察することということでございます。

この眼の所見がイヌやラットにおいて薬剤投与によりもたらされた高チロシン血症が、前眼房水のチロシン濃度を上昇させ、角膜上皮細胞のライソゾームにチロシン血症が取り込まれることにより、角膜病変を引き起こすことが知られております。ラットの 90 日神経毒性からラットの発がん性併合試験、イヌの 90 日試験では、角膜混濁ないし角膜上皮細胞

変性が認められております。

ただし、この試験につきましては、肉眼的上部位としてこれは別途作製した切片について見られた所見でございまして、通常の切片作製部位を含めては、角膜基底部の明白化や大型化は認められず、また表層に病変を有する部分も含めて、角膜細胞の構成は対照群と同等であり、非薄化を疑わせるような角膜上皮細胞の消失は観察されなかった。白濁の原因は不明なんでありますけれども、投与とは関連しないということで回答を得ております。

以上でございます。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

このように回答があるのですが、泉先生、よろしく申し上げます。

○ 泉専門委員

これは組織写真も見せていただきましたので、この回答で十分だと思います。

○ 吉田座長代理

この1例については、投与による影響ということではないということです。

そのほか、よろしいでしょうか。

○ 泉専門委員

はい。

○ 吉田座長代理

そういたしましたらば、この回答で了承ということで、引き続きよろしく願いいたします。

○ 高橋評価専門官

続きまして、28ページでございます。ラットの2年間慢性毒性／発がん併合性試験に関するコメントでございます。

吉田先生の方からいただきまして、雄の5,000 ppm投与群の途中死亡例について死因が不明瞭なので、明瞭な記述を載せること。その際、全身の出血との関連について考察することというコメントをいただいております。

回答しましては、投与開始5週間で13例が死亡した。この13例のうち8例で多臓器における出血性病変が認められました。他の5/13例については、死因を特定することはできませんでした。ただし、6週以降の死亡率は対照群と5,000 ppm投与群雄では同等で、出血性病変は6週以降、1例に認められたのみでありました。

出血を伴う途中死亡例は、ラットの90日の12,000 ppmの雄の2例。90日の亜急性毒性

試験において、プロトロンビン時間の延長または延長傾向が認められております。血液凝固時間については、慢性毒性／発がん性併合性試験、薬理試験において影響は認められておりません。

この結果から見ると、併合試験の 5,000 ppm で見られた投与開始 5 週間及び 90 日間の出血性の死亡例と一致していることから、出血性病変と血液凝固時間との関連性が疑われたということがあります。

しかしながら、高チロシン血症と血液凝固との関連性の有無については不明であるというような回答が提出されました。

これにつきましては、小澤先生よりよろしいのではないかというような回答、吉田先生の方からも回答を了承ということでコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 吉田座長代理

ありがとうございました。

まず、小澤先生からのコメントは 29 ページの上になら書かれています。今回は高チロシン、チロシンの濃度が上がるというのが特徴なんです、それと出血については、特にわからないということなんでしょう、了承するというのが小澤先生の意見です。

私も同様です。私が知りたかったのは、何で途中死亡例が増えたのかという原因が知りたかったのですが、少なくとも投与の影響で、特に前半にこのような出血性の変化で死亡したということが明らかに回答に盛り込まれておりましたので、回答内容を了承したいと思います。

この件につきまして、泉先生、何かございますか。

○ 泉専門委員

特にございません。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

そのほか、この件につきまして、委員の先生方、特にございませんか。

では、その次をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、生殖発生毒性試験のところにまいります。今、代田先生からのコメントを別様で配付させていただいております。

(「代田専門委員よりいただいたコメント」配付)

○ 高橋評価専門官

もともと出されましたコメントの回答としましては、31 ページになります。

もともと抄録の方で、病理学的所見で雄の慢性腎症はF₁世代の200 ppm投与群に認められている。P世代と抄録がなっていたので、修正をすることというコメントでございました。

P世代をF₁世代の雄ということで修正をいたしました。

繁殖毒性のところは以上でございます。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

今、事務局より御説明があったところに加えて、1枚紙で配られた「代田専門委員よりいただいたコメント」の方です。裏側は発生です。

こちらで説明していただいた、恐らくこれは抄録の記載間違いの修正に加えて、重量増加等についてコメントをいただいております。

1つは肝臓の重量につきまして、今まで重量増加のみで、そのほか特に基質的な変化を伴っていないときは影響なしとしているのではないのでしょうかということと、もう一つ、児動物について、抄録では児動物の剖検所見は雌雄合わせて評価しているの、表示の工夫は必要ではないかというような御意見をいただいております。

代田先生、この辺りにつきまして、御説明をよろしく願いいたします。

○ 代田専門委員

ただいま座長代理から御説明のあったとおりでございます。特に肝臓のところは、抄録の135ページを見ますと、絶対重量の方は用量依存的な変化はしておりませんので、比重量だけ変化をしているものですから、雌の肝臓のところは削除してもいいのではないかと考えております。繁殖試験はそのようになっています。

○ 吉田座長代理

続きまして、児動物のところを御説明していただいておりますか。

○ 高橋評価専門官

すみません。発生毒性のところは、また別様なんです。

○ 吉田座長代理

すみません。

○ 代田専門委員

児動物の方は、抄録138ページを見ますと、雄雌分けずに所見をとっているようですの

で、200 ppm に書いてあります所見のところ、下線を引いておきましたけれども、ここは雄雌それぞれで書くのか、分けなくて書くのか、少し工夫が必要だと感じたものですから、このようなコメントをさせていただきました。

○ 吉田座長代理

すみません。私の理解が悪いんですが、例えばこの表をつなげる感じか、一緒ということをも明記するんですか。

○ 代田専門委員

そうです。マクロの方は一緒にしてとか、あるいは併記するということでございます。

○ 吉田座長代理

まず後半につきましては、一言加えるか表を工夫するかということで、事務局との対応をお願いします。

○ 代田専門委員

従来の形に合わせていただいて、お願いいたします。

○ 吉田座長代理

では、その上の方の肝臓の重量につきましてですが、これはほかの先生方の御意見を伺いたいと思います。

また泉先生ばかりになってしまうんですが、すみません。これを毒性ととりますか。

○ 泉専門委員

これは見ていないので、コメントできない。申し訳ないです。

○ 吉田座長代理

今まで肝臓については、確かに重量増加だけの場合は毒性としない場合もあったのですが、繁殖試験では多分組織は見ているのですが、血液生化学の検査をしていないので、例えば今まではコレステロールが上がったり、勿論 ALT が上がれば毒性とするのですけれども、そういう形でとってきたのですが、これは恐らく組織と重量だけしかないからということで入れられた可能性もあるのですが。これを見る限り組織ではないので、私も強い肝毒性があるとは見ません。

もしよろしければ、廣瀬先生、繁殖試験における重量はどういたしましょうか。

○ 廣瀬委員

今、別のところを読んでいたので、把握していません。

○ 吉田座長代理

代田先生から、今日は1枚紙で「代田専門委員よりいただいたコメント」をいただいた

んです。

○ 廣瀬委員

それでいいのではないのでしょうか。絶対と比重量が増加しているわけですね。

○ 代田専門委員

絶対重量は、高用量群は有意差がついておりません。抄録 135 ページの表 2 にあります下から 4 行目のところが肝臓の絶対重量になっているんですけども、高用量群では有意差のマークが付いていませんので、相対重量だけの变化になっております。

○ 廣瀬委員

相対重量だけだと、原則的には毒性ととらないと今までしてきたので、とらないということでもいいのではないですか。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

そういたしましたらば、代田先生の御指摘のように、こちらについては表から削除したいと思います。よろしく願いいたします。

では、引き続き、発生毒性試験についてお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

引き続きまして、発生毒性試験の方、32 ページになります。今、代田先生の方から、ラットのところについて過剰肋骨との所見の記載の修文をいただいているところなんですけれども、催奇形性につきまして、委員会の方で、一般の方にもわかりやすい記載にした方がいいというような御指摘がありまして、今回のラットとウサギにつきましては、幾つかの骨格変異に該当するような所見が出ております。

結論としては催奇形性がないということになっていて、この間をつなぐ文章がないので、若干その辺に修文が必要だと考えておりますので、またの担当の先生と御相談させていただきたいと思います。

以上でございます。

○ 吉田座長代理

まず、発生毒性試験ラットにつきまして、代田先生、何かコメントがありますか。

○ 代田専門委員

初めのたたき台のところでは、過剰肋骨の所見が 2 つに分けられしておりまして、分けるとわかりにくくなりますので、一括して記載した方がいいのではないかとということで修文いたしました。

ただいま事務局から御指摘もありましたので、また事務局と御相談して、ここの文章を更にわかりやすいものに変えていきたいと思えます。

○ 吉田座長代理

また、後半は事務局から説明がありましたように、一般の方にもわかりやすくということなので、代田先生、鈴木先生におかれましては、事務局から案が出されると思えますので、どうぞよろしく願いいたします。

本剤につきましては、催奇形性はなしということによろしいですか。

○ 代田専門委員

はい。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

コメント対応はそれだけでしたか。

○ 高橋評価専門官

そうでございます。

○ 吉田座長代理

遺伝毒性につきましては、特にコメントをいただいておりますが、若栗先生、いかがでしょうか。

○ 高橋評価専門官

33 ページに修文をいただきました。表 29 の染色体異常試験の部分「-S9」を削除ということで修文をいただいております。

○ 吉田座長代理

どうぞ。

○ 若栗専門委員

抄録中には-S9 という記載の仕方をしてはいるんですけども、24 時間処理の場合は、普通-S9 系であるというのはわかりますし、ここに-S9 を入れますと、短時間処理でももう一度この濃度でやったような印象を受けますので、あえて入れる必要はないと考えております。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

そのほか、遺伝毒性全般につきましては、何かありますか。

○ 若栗専門委員

この剤の遺伝毒性につきましては、すべて陰性となっておりますので、問題ないと考えます。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

その他の試験につきましても、特に修文、コメントは出ていないようです。

そういたしましたらば、38 ページまでにつきまして、動物代謝から始まりまして、植物代謝、毒性とずっと見てまいりましたが、全体を通じまして、先生方からコメントがありましたら、よろしくお願ひいたします。

蛇足ですけれども、次の剤も類似のメカニズムですので、今回の毒性の経緯とか作用機序等を是非復習しながら見ていただければと思うんですが、特にございせんか。

そういたしましたら、39、40 ページの「Ⅲ．食品健康影響評価」について、よろしくお願ひします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、39 ページ「Ⅲ．食品健康影響評価」にまいります。

ラットを用いた動物体内運命試験におきまして、本剤は速やかに吸収され、ほぼ全量が胆汁経由で糞中に排泄されております。

C_{max} に達する時間は雄の方がわずかに遅く、排泄関係では雌雄差が認められております。

また、肝臓、腎臓に高濃度で分布してはいましたが、168 時間後には減衰が認められております。主要代謝物としましては、F、K、G が認められまして、主要代謝経路としましては、テトラヒドロフラン環における酸化でございました。

植物体内運命試験につきましては、玄米中には植物体構成成分に取り込まれているというようなことが考えられております。主要代謝物としては、L が検出されております。

各種毒性試験の結果から、テフリトリオン投与による影響は主に眼（ラット、イヌ）、体重増加抑制、血液は貧血としましてイヌに認められました。そのほか肝臓に認められております。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形成及び遺伝毒性は認められておりません。

本剤の影響は、眼、肝臓に認められ、特に眼の変化は特徴的でございました。ラット、イヌでは、角膜炎または角膜上皮細胞変性等、眼球病変が認められましたが、マウスでは眼球病変は認められておりませんでした。

本剤と類似するトリケトン系化合物は、肝臓の 4-HPPD を阻害し、血中チロシン濃度を上昇させ、それに伴い眼球の病変が引き起こされることが知られております。チロシン代謝

に動物種差があることも知られております。

眼の病変に認められましたラット、イヌにおいて、血中チロシン濃度が 1,000 $\mu\text{mol/L}$ を超える値を示す一方で、マウス、ウサギでは 1,000 $\mu\text{mol/L}$ を超えるような増加は認められておりません。

また、イヌ、ラットに比べ、ウサギ、マウス及びヒトの培養肝細胞では 4-HPLA の産生能が高いこと。ラットに比べ、マウスでチロシン代謝の尿中排泄が速く、マウスでは血漿中にチロシンが蓄積しにくい傾向が認められております。

また、マウス、ウサギ、ヒトでは、ラット、イヌに比べて 4-HPLA を介した代替チロシン代謝による尿中排泄率が高く、血中のチロシンの蓄積が認められず、眼球病変は生じないと考察されております。

以上の結果から、農産物中の暴露評価対象化合物をテフリルトリオン（親化合物のみ）と設定しております。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は、41 ページの表 36 に示してございます。

ここを見ていただきますと、ラットを用いた 90 日間の亜急性神経毒性とイヌの 90 日間亜急性毒性におきまして、無毒性量の設定ができておりません。しかしながら、それより長期の試験でより低用量の濃度を設定した毒性試験について、無毒性量が得られていることから、ラットについての無毒性量は、全体としては得られていると考えられました。

また、マウスの発がん性試験におきましても、無毒性量の設定ができなかったという結果になっておりますけれども、設定用量が高かったこと、検体への感受性を考慮すると、他の動物への無毒性量を ADI 根拠にするということは妥当と考えられました。

この結果をもちまして、42 ページのところなんですけれども、ラットの 90 日間亜急性毒性試験と 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験での NOAEL0.08 が同じ値となっておりますので、こちらに安全係数 100 で除しました 0.0008 mg/kg 体重/日を ADI といたしました。

以上でございます。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

では、39、40 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」です。「食」の字が加わりました。これにつきましてですが、まず動物代謝、植物代謝、代謝物のことが記載されておりますが、小林先生この辺りはいかがでしょうか。

○ 小林専門委員

ここに書いてある文章で私は結構です。

ただ、39 ページの 16 行目の「ベゾイル基」となっているのを「ベンゾイル」の「ン」を入れていただければ結構です。主として L、B、D が出るということで結構ですので、よろしくをお願いします。

○ 吉田座長代理

「ベンゾイル基」の「ン」を入れていただくということでお願いします。

21 行目からが毒性になりますが、こちらにつきましては、毒性の先生、何かコメントはありますか。泉先生、よろしいですか。

○ 泉専門委員

はい。

○ 吉田座長代理

代田先生、よろしいですか。

○ 代田専門委員

はい。

○ 吉田座長代理

若栗先生、何かございましたらお願いします。

○ 若栗専門委員

特にございませぬ。

○ 吉田座長代理

そういたしましたら、作用機序についても書かれておりますし、ただ種差があつてといふので、大変恐縮なんですけど、私の意見といたしましては、40 ページで生じる可能性は極めて低い程度にとどめておいた方がいいのかと思います。多分、こういった農薬の投与でこういうことが起きることはないと思うのですが、ヒトでは高チロシン血症によるがん病変というのは遺伝的疾患としてあるわけですから、それで極めて低い程度の方がいいのではないかと思うのですが、鈴木先生、それでもよろしいですか。私はそう思います。

○ 都築課長補佐

今、質問されています。

○ 吉田座長代理

聞いていてください。

○ 鈴木調査会座長

ごめんなさい。今、よけいなことを考えていました。すみません。

○ 吉田座長代理

では、もう一度申し上げます。

39 ページの 40 行でございますが、マウス、ウサギ及びヒトでは眼球病変は生じないというんですけれども、断定するのではなく、生じる可能性は極めて低いの方が私はいいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

ほとんど生じないといっても問題はないと思いますが、非常に高濃度とかいろんな話のところを考えた場合に、決して眼球病変が生じないというわけでもないですから、今のよるような可能性という言葉で書いておいた方が安全かもしれません。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。では、そのように修文をよろしく願いいたします。

あと、親委員の先生方で、長尾先生、何か御意見ありますか。

○ 長尾委員

特にありません。

○ 吉田座長代理

そういたしますと、40 ページで記載されておりますように、今回の剤では幾つかの試験で無毒性量が設定できておりません。これは 41 ページを御覧になりますとよくおわかりいただけるのですが、ただ、事務局から御説明がありましたように、より長期及び低い用量で無毒性量がとれておりますので、それらによって、これらの無毒性量がとれなかったことによる危険性は回避できるのではないかと思うのですけれども、それについてはよろしいでしょうか。そこは重要なところなので、皆様の御同意を得て進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○ 吉田座長代理

そういたしましたら、先ほど事務局から説明がありましたように、42 ページに移ります。

今回の剤につきましては、ADI が設定できるということで、設定根拠といたしましては、本日のテフリルトリオンの一日の ADI につきましては、亜急性毒性試験ラットの 90 日とラットの 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験の結果を基に、無毒性量が 0.08 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除しまして、ADI を 0.0008 mg/kg 体重/日と設定することを、農薬専門調査会の審議結果案としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 吉田座長代理

ありがとうございました。

今後の進め方につきまして、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

本日、ADIの御評価をいただきましたので、これを審議結果として、農薬専門調査会幹事会に報告する予定でございます。

なお、一部修文等がございますので、この点につきましては修正を加えて、また先生等にお送りして、御確認いただきたいと思っておりますので、よろしくをお願いいたします。

○ 吉田座長代理

それでは、そのようをお願いいたします。

初めてで張り切ってしまったのかあっさりなんです、まだ40分しか経っておりません。その次の審議はどうしますか。

○ 都築課長補佐

ちょっとお休みを入れていただけますか。

○ 吉田座長代理

そういたしましたら、10分ぐらいですか。

○ 都築課長補佐

50分ぐらいからお願いします。

○ 吉田座長代理

では、2時50分からにします。次はややこしい剤なのですが、メソトリオンにかかりたいと思っておりますので、よろしくをお願いいたします。

(休 憩)

○ 吉田座長代理

それでは、50分になりましたので、本日2剤目のメソトリオンについて審議を始めたいと思います。

では、まず、事務局よりよろしくをお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料3に基づきまして、メソトリオンの方の審議を進めさせていただきます。

本剤は除草剤でございます、水稻に対しての新規登録申請とポジティブリスト制度導

入に伴う暫定基準が設定されております。2007年4月9日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

なお、本剤につきましては、今回が2回目の審議でございます。前回の審議は昨年8月に総合評価第一部会で審議がなされたところでございます。

その審議の際に用いました農薬抄録の方ですが、内容が非常にできが悪いという御指摘が多々ございまして、今回は修正された抄録を用いて再評価をしていただくということになります。

したがって、前回使いました評価書につきましても全面的に改定をしたというような経緯がございまして、これからの説明につきましても、コメント対応という形ではなくて、動物代謝から毒性試験まですべてを概要について、事務局の方から説明をさせていただきたいと思っております。

それでは、評価書の7ページの方を御覧になってください。ここにメソトリオンの概要が書かれております。

本剤は、先ほど御審議いただきましたテフリルトリオンと同系列の除草剤、トリケトン系の除草剤でございまして、作用機序としては、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ(4-HPPDase)を阻害するというような機序に基づいて除草活性を示すというようなものでございます。

続きまして、8ページでございます。運命試験につきましては、メソトリオンのフェニル環と書いてございますが、先ほど小林先生の方から御指摘がございまして、フェニル基の炭素を ^{14}C で標識したものと、シクロヘキサジオン環の炭素を ^{14}C で標識したものの。

そのほか、代謝物についても幾つかの標識体を使って、それぞれ運命試験が実施されております。

それでは、1番の動物体内運命試験の方でございます。(2)では、マウスを使って試験が実施されております。

まず、血中濃度推移でございまして、吸収につきましては、雌雄とも速やかでございました。

また、消失半減期の方でございますが、低用量群の雌でやや長いというような結果となっております。

9ページの方にまいります。小澤先生よりコメントがございまして、ラットと後ほど御説明いたしますマウスの血中動態の差異が一目瞭然になるというようなことで、AUCを

言った方がいいのではないかというコメントをいただいておりますので、そのような御指摘に従いまして、ラット、マウスの AUC につきまして、それぞれ加筆させていただきます。

②の排泄でございます。排泄につきましては、いずれの投与群におきましても、投与後 24～168 時間で、80%以上の放射能が尿および糞中に排泄されております。

主要排泄経路としては、尿中排泄がメインでございました。また、呼気中の排泄につきましては、極めて少ないということが書かれてございます。

胆汁中排泄の方でございますが、尿中排泄が最も高いというような結果となっております。胆汁中の排泄率は雄で 10.3～14.1%、また、雌では 2.0 から 3.7%という値となっております。

続きまして、④の体内分布でございます。T_{max} 付近におきましては、腎臓や肝臓に放射能が分布する傾向があったのでございますが、経時的にその放射能は減衰しておりまして、96 時間後までに、ほとんどの組織で検出限界以下というような結果となっております。組織残留性の可能性は低いということが言えるかと思えます。

12 ページ、⑤の代謝物同定・定量でございます。資料としては尿、糞、胆汁を用いて試験が実施されておりますが、いずれの試料中におきましても、親化合物が主要成分であるということで、ラット体内ではほとんど代謝を受けないということが言えるかと思えます。

13 ページ、こちらではマウスを使って代謝試験が実施されております。

まず、①の血中濃度推移でございますが、マウスの試験におきましても、吸収は速やかであるというようなことが言えるかと思えます。

消失の方でございますが、表 7 に示されておりますとおり、低用量群の方で T_{1/2} が長いというようなことがわかるかと思えます。

AUC につきましては、先ほど小澤先生からの御指摘のとおり、表 7 につきましても加筆させていただきます。

②の排泄でございますが、こちらは一部の試験群を除きまして、投与後 24～168 時間までに約 80%以上の放射能が排泄されております。

主要排泄経路としては、一部の試験を除きまして、尿中ということが書かれております。なお、呼気中への排泄は、ごく微量でございました。

14 ページの③、体内分布の方でございますが、こちらは T_{max} 付近に相当する時間でございますが、投与 1 時間後には、種々の組織に分布していることが表 9 からわかるかと思えますが、こちら濃度は経時的に減少しております。したがって、組織残留の可能性

は低いということが言えるかと思えます。

25 ページの④番、代謝物の同定・定量でございます。

先ほどのラットの試験とほぼ同様でございます。親化合物が主要成分でございます。代謝物は少量であるという結果になっております。ほとんど代謝されずに尿や糞中に排泄されるということが言えるかと思えます。

16 ページ、小澤先生の方から、申請者から提出されましたコメントの中に、吸収、排泄、組織内分布及び代謝に関しまして、ラットとマウスで大きな差はないということが書かれているんですが、こちらにつきましては、以下のような内容に表現を変えてほしいというコメントがなされておりますので、こちらにつきましては、申請者の方に指示内容を伝えて、抄録の修正を要請するような形で対応をとらせていただきたいと思います。

動物代謝につきましては、以上です。

○ 吉田座長代理

ありがとうございました。ただいまの動物代謝、ラットとマウスについて説明していただきましたが、これにつきまして、何か質問、コメントはございますか。

小澤先生が、16 ページに解説をしてくださったんですけれども、ラットとマウスのことが今後も毒性で出てきますが、表を1と表7を是非その後の審議につきましても戻りながら御覧になっていただきたいと思います。

ただ、代謝につきましては、親化合物が未変化のまま排泄されるということでございます。

また、小澤先生から指摘のありました抄録の訂正につきましては、抄録の訂正という形で対応させていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

そういたしましたら、植物代謝をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、16 ページの、植物体内運命試験の方でございます。

とうもろこしとらっかせい、それと水稻を用いて試験がそれぞれ実施されております。トウモロコシの試験については3本試験がなされております。

まず、とうもろこし①の試験でございますけれども、こちらはフェニル標識体を出芽前と出芽後にそれぞれ散布して試験が実施されております。

結果の方でございますが、10行目になりますが、子実における放射能濃度は、0.013～0.014 mg/kg というものでございまして、可食部への移行は極めて小さいであろうというように考察されております。

また、代謝物につきましては、こちらは青刈茎葉と、茎葉中に、2、3、4、7といったものが存在しておりました。

この試験につきましては、小林先生より、コメントをいただいております、併せて修正案をいただいております。

とうもろこし②の試験でございます。こちら先ほどと同様にフェニル標識体をトウモロコシに2回散布して試験がなされております。

13行目でございますとおり、子実における残留放射能濃度は、0.03 mg/kg という濃度でございます、可食部への移行は極めて小さいという考察がなされております。

代謝物につきましても、検出はされておりましたが、極めて微量であるということが言えるかと思えます。

19ページ、とうもろこし③の試験です。こちらの試験では、シクロヘキサンジオン環を標識したメソトリオンも2回散布して試験がなされております。

15行目でございますとおり、子実における放射能濃度が、0.001~0.011 mg/kg という濃度でありまして、可食部への移行は極めて小さいと考えられております。

20ページ、(4)らっかせい①の試験です。フェニル標識のメソトリオンを使って試験が実施されております。放射能につきましては、子実からも検出はされているんですけども、極めて微量でございました。

親化合物につきましては、各試料からは検出されておられません。代謝物として、2、3、4、6といったものが存在しておりました。

21ページ、(5)らっかせい②の試験です。

この試験におきましてはシクロヘキサンジオン環を標識したメソトリオンをして試験がなされております。

放射能につきましては、子実成分から検出されてはいるんですけども、検出された放射能というのは、中性脂質だとか、脂肪酸及びリン脂質といったところから検出されております。

(6)水稲でございますが、この試験におきましては、フェニル標識体を使って試験がなされておまして、放射能を田面水に添加して試験が実施されております。

22ページの3行目に書かれてございますとおり、成熟期の穀粒中の放射能は、0.010~0.019 mg/kg というような濃度でございました。

いずれにいたしましても、この試料においても、残留は極めて低いということが言えるかと思えます。

3番の土壌中運命試験の方でございます。各試験がなされておりますが、(1)～(7)までは、分解物Ⅲといったものを含めまして、種々の条件下で試験がなされております。好気的条件、嫌気的な条件、湛水条件といったような種々の条件下で試験がなされておまして、いずれの条件下におきましても、親化合物及び分解物Ⅲというのは、非常に速やかに分解するという結果が書かれてございます。

(8)、26ページでございます。

ここでは、土壌表面光分解試験が行われております。9行目に書かれてございますとおり、親化合物は光によって急速に分解を受けるということが書かれております。

半減期につきましては、20行目に書かれておりますとおりで、9.63または15.2日という結果となっております。主要分解物としてはCO₂が検出されております。

(9)ではメソトリオンの土壌急脱着試験が実施されております。土壌としては、国内土壌1種類と海外の土壌4種類を使っております。

結果は25行目に書かれておりますとおり、メソトリオンの吸着が可逆性でないというようなことが、この試験から言えるかと思えます。

(10)の土壌吸着試験におきましては、分解物Ⅱ及びⅢを対象に試験が実施されております。

結果につきましては、31行目以降に書かれてとおりでございます。

27ページ、水中運命試験が実施されております。まず(1)の加水分解試験でございますが、こちらは9行目に書かれておるとおり、加水分解はほとんどしないということが書かれております。

(2)(3)で、水中光分解試験が、緩衝液と自然水を使って実施されておまして、メソトリオンは光によって分解が進むということが書かれてございます。

27ページから28ページにかけて土壌残留試験が書かれておりますが、表19にございましたとおり、分解は水田、畑地の状態、ともに非常に速やかにメソトリオンが分解していくことがわかるかと思えます。

6番の作物残留試験につきましては、水稻、トウモロコシを使ってメソトリオン及び代謝物Ⅱを分析対象化合物として試験がなされておまして、詳細につきましては、別紙3に示されておるとおりでございます。

結果の方でございますが、メソトリオン及び代謝物Ⅱの残留値は、いずれも定量限界未満でございました。

ここまでは、以上です。

○ 吉田座長代理

どうもありがとうございました。植物代謝のところですが、小林先生、全体にわたりにましてコメントもいただいております。よろしくお願いいたします。

○ 小林専門委員

私としましては、前回の資料要求事項については全面的に直されているので、それは了承いたしております。

今回ところで、17 ページのところはサンプリングの比が抄録の方と違っていましたので、それで直していただきましたので、それはよろしいと思います。

細かいことなんですけれども、21 ページの 21 行、フェニル環というところをベンゼン環に修正していただきたいと思います。

全体としましては、事務局からの御説明で結構です。ただし、事務局がというよりは、抄録の m-144、代謝経路が書いてあるんですけれども、植物の方を含めた全体の代謝経路です。メソトリオンから左の方に行きまして、括弧で囲んである中間体の動物のところ、A のところから右のところへ行って AMBA と書いてあるのがあります。ちょうどメソトリオンからまっすぐ下りてきますと、下から 2 行目のところ。中間体から右の方へ行く。その AMBA はニトロ基 NO_2 ではなくて NH_2 に直していただきたいということと、その下に行く MBA というものがありますが、そのニトロ基は要らないです。すなわち、ニトロ基を取ってほしい。これはミスだと思いますので訂正していただきたいと思います。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

○ 都築課長補佐

この剤は、前回も小林先生から同じ代謝物の構造が間違っているという指摘をいただいて直したはずなんですけれども。

○ 小林専門委員

それは直っているんです。例えばグルコシドのところの OH が抜けていたりとか、そういうのは全部直っていますね。それから、キセノンランプでの照射時間のところを書いていなかったりとかして、太陽光のだけが書いてあったから、それは表の方にも入れてくださっている。言われたところは全部直っています。

○ 都築課長補佐

わかりました。これはちょっとあれですね。すみません、よろしくお願いいたします。

○ 吉田座長代理

申請者の方に、やはり言われたところだけではなくて、自発的にもう少しきちんと書いてくださいということも。

○ 小林専門委員

前回の表を私も今、持っていないので、これと同じものだったかどうかわかりません。すみません。私の見落とししかもしれませんが、いずれにしろこれは間違っているの
で直していただきたい。

○ 都築課長補佐

前回は、AMBA は NH_2 で MBA はニトロ基が付いていません。

○ 小林専門委員

それですと、何でこうなるのかがわかりません。

○ 吉田座長代理

植物代謝についてはよろしいですか。そういたしましたらば、引き続き一般薬理試験からお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、28 ページ、7. 一般薬理試験です。結果については、表 20 にまとめられているとおりでございまして、メソトリオンによって、一般状態や行動に影響が認められているということと、自発運動量の減少や、血圧低下、心拍数の減少。

30 ページの方にまいりまして、腎臓においてはナトリウムやクロールの排泄量の減少傾向が認められております。

8. 急性毒性試験でございます。

(1)(2)において、原体及び代謝物Ⅱ、Ⅲについて急性毒性試験がなされておりました、いずれも急性毒性は弱く、普通物相当であるというようなことが言えるかと思えます。

(3)、ラットの急性神経毒性試験の方でございますが、31 ページの方にまいりまして、結果でございますが、検体投与の影響は認められないということでございます。神経毒性はございませんでした。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験の方でございます。眼に対して軽度の刺激性が認められております。それ以外、皮膚に対しての刺激性はございません。また、皮膚感作性についても陰性という結果となっております。

ここまでは、以上です。

○ 吉田座長代理

ありがとうございました。薬理試験から皮膚感作性試験までにつきまして、コメントご

ございませんか。こちらにつきまして、まず一般薬理試験ですけれども、いろいろ変化は出ておりますが、用量のところを是非見ていただきたいと思いますが、非常に高い用量でございまして、この後毒性で出てくるような用量と比較しますとオーダーが2つ、3つ違うんじゃないかと思うぐらいの高い用量での変化です。

急性毒性についてもかなり、毒性は弱いということにして、急性神経毒性もない。かつ眼・皮膚に対する刺激性、眼についての軽度の刺激性はあるものの、皮膚の刺激性あるいは皮膚の感作性はなしということになっておりますが、よろしいでしょうか。

そういったしましたら、引き続き、亜急性毒性試験、これは一気にしてしまいますか。それとも一回切りますか。

○ 都築課長補佐

もしよろしければ、毒性データを見る上で参考になるかと思っておりますので、先ほどうちの事務局から配らせていただいた申請者がつくった総合考察なんですけれども、この内容を簡単に御説明させていただければと思うんですけれども。

○ 吉田座長代理

それは、大変よい案だと思いますので、最後に配っていただいた資料の説明をよろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

メソトリオンを評価する上で、高チロシン血症が生じるということで、これの生ずるそもその原因と、それに種差があるということを説明している資料でございます。

最初に、この資料の23ページを御覧いただけますでしょうか。代謝マップを付けていただいております。23ページの真ん中一番上にチロシンがございまして、そこから下に下がっていくと、HPPAというものになって、その下にホモゲンチジン酸があって、HPPAホモゲンチジン酸に下がっていくところに、インヒビションバイ ZA1296 とあるんですが、この ZA1296 が本剤メソトリオンでございます。ここのところで働く酵素を阻害する。4HPPD 阻害剤ということです。

この阻害されると、HPPA がたまって、最終的にチロシンが高濃度、血中にたまっていくことによって影響が出るということでございます。

どれぐらいの濃度から、影響が出るのかというのを13ページにまとめていただいております。図の15を御覧いただきますと、横軸が血漿中のチロシン濃度でございまして、縦軸がチロシンによって引き起こされる眼の毒性症状でございます。

○ 吉田座長代理

それは下の方ですか。

○ 都築課長補佐

そうです。下の方です。これで血漿中のチロシン濃度が上がっていくと、1,000 nmol/mLを超えたあたりから角膜病変の発生が増えていくということで、1,000 nmol ぐらいのところに関値があって、いずれにせよ血漿中のチロシン濃度と眼の病変に相関があるんだということをおっしゃっています。

代謝のパスウェイのどこが止まると、このように血漿のチロシン濃度が上がっていくかということなんですけれども、模式的に示してくれた図がございまして、7ページを御覧いただきますと、7ページと23ページを交互に御覧いただくとありがたいんですけれども、7ページの図7というのは、代謝の流れを模式的に示したものでございまして。上からチロシンが入ってくると、初めに、限定要因になりますのはTATという酵素でございまして、これはチロシンからHPPAに変わっていくときに作用するチロシンアミノトランスフェラーゼのことでございまして。

それが次に、一番下の方に流れていくとホモゲンチジン酸ができていって、さまざまなものに代謝されていくということなんですけれども、メソトリオンで、4-HPPDを阻害してしまうと、行き場がなくなって、右側のへ流れ出てHPLAに変わっていく流れになります。

HPPAとHPLAは、これは酵素の作用を介さずに、このような変化が起きていって、最終的には尿中から排泄されていくということで、シンジェンタは、ラットとマウスで実は大きな種差が出るんですけれども、この違いはTAT活性の強さの違いであるというふうに説明をしています。

どれぐらいの違いが出るかというのを、6ページを御覧いただきますと図6がございまして、メソトリオンを混餌投与いたしますと、メソトリオン投与によって、血漿中のチロシン濃度が、一番上がっているのが一番上の雄のラットでございまして、その次が雌のラット、一番上がりにくいのがマウスであって、マウスは雄、雌あまり性差がないということで、種差と性差がある。

もう一つラットとマウスとヒトの比較をしているものがございまして、それが21ページでございまして。

これはメソトリオンと同じ4-HPPDを阻害するNTBCという医薬品があるんですけれども、これが4-HPPDに結合して、不可逆的に失活させてしまうという剤なんですけれども、ヒトの臨床の現場で実際に使われている医薬品だそうです。これを作用させますと、血漿中のチロシン濃度が、ヒトとマウスではそれほど高くないんですけれども、雄のラットだ

と非常に高濃度に上がってくる。

このヒトとマウスと雄のラットの TAT 活性を比較したのが右上の図でございます。実は具体的な数字については、文献に出ていた図を、そのまま書き写しただけですので、細かいデータまでもった上での話ということではございません。

ただ、血漿中のチロシン濃度がこのように差が出るということを、申請者は TAT 活性の違いによって説明をして、この TAT 活性に種差があるために、ラット、マウス、ヒトでこのような種差が出ているんだということを説明しております。

最後に、総合考察の最後のところに、不確実性もありますということで、この流れだけでは説明できないような細かい所見というのは出ているんですけども、一番メインの毒性であります高チロシン血症については、メソトリオン自身が持っている薬理活性である、4-HPPD を阻害するというに伴って高チロシン血症が生ずるんだというところで大方説明できるというふうに言っております。

そして、その高チロシン血症が生ずるか。生じないかというのは、TAT 活性の種差によって、毒性の出方にも種差があるということを申しております。

以上です。

○ 吉田座長代理

ありがとうございました。申請者からの資料で重要なポイントを御説明いただきましたが、またこれからの審議のときにも、今のポイントとなるような図については、繰り返し御覧になりながら作業をしていきたいと思っております。

では、引き続き亜急性毒性試験についてお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、31 ページの 10. 亜急性毒性試験でございます。別紙でお配りさせていただいたように、高木先生の方からコメントもいただいておりますので、それも併せて御覧になってください。

(1)のラットの試験です。ラットの亜急性毒性試験につきましては、(1)と(2)の2本試験がなされております。

まず、(1)の試験でございます。毒性所見につきましては表 24 に示されているとおりでございます。全体を見渡してみますと、125 ppm 以上投与群、雌雄で眼球に対しての影響が認められているということがわかるかと思っております。

(2)のラットの試験でございますが、33 ページの表 26 を御覧になりますと、雄の 7.5 ppm 以上と雌の 150 ppm 投与群でそれぞれ先ほどと同様に、眼に対しての影響が認められて

おります。

(3)のマウスの試験でございます。34ページの表28の方にございますとおり、雌雄ともに肝臓の重量の変化だとか、また、雄につきましては、脱毛だとか、ひげ数の減少といったような所見が認められております。

(4)の方でございます。35ページのイヌの試験でございます。表29にございますとおり、雌雄ともに血液系に影響が出ているということがわかるかと思えます。

(5)の亜急性神経毒性の方につきましては、一般毒性の所見としては、眼に影響が出ております。神経毒性については認められていないということが書かれてございます。

亜急性毒性試験については先ほどの別紙でお配りした高木先生のコメントのほかに、吉田先生と松本先生から修正含めてコメントをいただいております。御議論いただきたいと思えます。

以上です。

○ 吉田座長代理

ありがとうございました。そういたしましたら、順番に行っていきたいと思えますが、まず31ページ、(1)の90日間の亜急性毒性試験ラットですが、これにつきましては、1995年と97年の2回行われております。用量が、1回目と2回目とは大きく違いまして、1回目は1ppmから125の公比を経て、12,500ppmまで、2回目は、その間を取るような形の試験となっております。

まず、この亜急性毒性試験につきまして何かございますか。

松本先生のコメントは、血液学的検査全体にわたるようなコメントなんですけれども、こちらについては、最初に申し上げた方がよろしいでしょうか。もしよろしければ、松本先生のコメントはどこのページでしたでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

34ページです。マウスの方の試験でございます。

○ 吉田座長代理

ここはマウスでまた言うということで、ラットの1つ目については特によろしいでしょうか。これは非常に、先ほども申し上げましたように、最低用量とその上の用量で公比が125という用量になっております。

毒性の特徴といたしましては、眼球の混濁が出ておまして、必ずしもこの所見につきましては、組織の形態額変化を伴っていない場合もあるようですが、今回の眼球の混濁という所見は、本剤の毒性としては、非常にセンシティブなマーカーの1つだと思いますの

で、この症状につきましては、前例が組織学的所見を伴っていないなくても、これは毒性として取るということで、御賛同いただけますでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。あともう一つ、今回本体が尿中に出て、着色尿が出るんですけども、これにつきましては、着色尿そのもので毒性が出ているわけではございませんので、これについては毒性として取らないということでよろしいでしょう。これに伴って、発生したような変化については別ですけども、よろしいでしょうか。

では、この2点について御賛同を得られたということで、2つ目の32ページ、90日間の亜急性毒性試験です。

これにつきましては、まず高木先生から肝の比重量の増加が認められて、150 ppmでしょうか、それで認められているのだけれども、毒性と取らなくていいのかとのコメントをいただいております。

これは特に血液生化学的検査で、肝障害のマーカーが動いていなかったと思うんですけども、高木先生のコメントにつきましては、肝障害のマーカーが動いていない場合は、今まで毒性と取ってなかったと思うんですが、今回の抄録では血液生化学的検査は動いていないというようになっていまして、私もそのように理解しておりますので、肝の相対重量については、取らなくてもよろしいのかと思っておりますけれども。

○ 鈴木調査会座長

一応確認した方がいいので、抄録の44ページ、表92臓器重量というのがあります。それを見ると、肝臓のところで、高木先生が言われるように、2.5以上のところで、実重量と体重比がいずれも有意差があるということになっているんです。

○ 都築課長補佐

血液生化学的検査はt-41ページです。

○ 吉田座長代理

41と42ですね。

○ 都築課長補佐

そうですね。

○ 吉田座長代理

血液生化学的検査は、42ページにつきましては、ALTが若干上がって、ASTも上がっているということで、そうなり一番上の用量ですけども、肝臓の重量と、記載していた

だかないといけないと思いますが、アルカリホスファターゼは下がっていますね。

○ 都築課長補佐

これは、1回目の審議のときに話題になったんですけれども、表 7-a で最高用量群 150 ppm で、ALT、AST が上がっているように見えるんですけれども、実はごく一部の動物について異常に高くなってしまったデータがあって、それを表 7-b で説明をしております。

このときに、確か個体のデータをこのときにたしか先生に御覧いただいて、外れ値を除いて集計をし直しました。一番右側のところ、11a とありますが、外れ値を除いたやつで計算をすると、コントロールに対して、118%と 124%になる。いずれも、若干上がってはいるんですけれども、ものすごく高い数字とではないということです。

この外れ値を除いて集計するという点については妥当だろうという御判断をいただいております。

○ 吉田座長代理

外れ値を除いても、更に肝比重量等を影響ととった方がいいのではないかという御意見だと承りました。

○ 都築課長補佐

すみません。ALT と AST の値が 139、137 という数字が出ているんですけれども、139、137 というよりは、118 とか、124 という数値が妥当だろうということだけでございます。

ただ、肝臓の影響を取る、取らないは、また別に考えていただいた方がいいと思います。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。そういうことなんですが、ALT の増加をほとんど伴わない AST の増加というのは、あまり毒性学的意義が高くないのではないかと。肝毒性としての意義は高くないのではないかと私は考えていたんですが、泉先生、この辺りはいかがでしょうか。

○ 泉専門委員

よくわかりませんが、重量の増加があって、どちらかが動いていたら、それは無視しない方がいいのではないかと印象を持ちます。

○ 都築課長補佐

では、念のため、150 ppm のところはしっかりと、毒性ということで取るということですね。

○ 吉田座長代理

それは、肝重量だけではなくて、生化学的に指標が動いているかということで取る。

廣瀬先生、高木先生からのコメントなんですけれども、亜急性毒性試験ラットの 2 つ目

で、肝比重量が一番上の用量で上がっているのですけれども、一点が上がらせるような動きをする個体が2例いて、それを外すということについては、前回の調査会で同意を得たんですけれども、外しても更に幾つかの肝臓への影響を無視できないような生化学的指標が動いているということで、今回150 ppmの肝比重量の増加については取りたいということをおもうのですが。

○ 廣瀬委員

それでいいと思います。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

○ 若栗専門委員

1つ教えていただきたいんですけれども、今のところで、7-aのALTの150の139と7-bの雄のALTの150の12のところの139というのは同じだというのはわかるんですが、その下のASLは7-aでは137なのが12のところだと153になっているんですが、これはどちらかがおかしいのか。それとも何か別の測り方で数字が出ているのか。わかるようでしたら、教えていただきたいんですが。

○ 吉田座長代理

事務局いかがでしょうか。抄録のことですので、申請者の人に聞いていただいてということになるかもしれませんが。

それでは次に進めまして、次はマウス、90日の2つ目の亜急性毒性についてはよろしいでしょうか。こちらにつきましては、かなり低い用量から眼球混濁が出ておりまして、雄では7.5です。雌では1つ上の150 ppmのみで毒性症状が出ております。5.0 ppm以下では毒性所見はありません。

3つ目のマウスですけれども、高木先生からコメントが出ていまして、毒性学的意義は小さいと言えないのでということなんです、私は、ALTが上がっているように思ったんですが、これにつきましては、抄録のt-67ページ、表の6-aと、これは6-b。これもやはり補正をしたということなんですか。

○ 都築課長補佐

そうです。外れ値をそれぞれ省いて、検討したということでございます。

この外れ値が、どれぐらい異常だったかというのをボックスプロットを書いた上で、林先生なんかにも御覧いただきまして、省いた方が妥当だろうという結論をいただいております。

○ 吉田座長代理

そういたしますと、今回、私が増えました ALT ということは、もう一回削除していただくことになりますので、そういたしますと、特に、6-a を拝見する限り、肝臓のマーカーは動いていませんね。

そういたしますと、肝の重量増加というものも削除していただいてよろしいのかというように思います。

本剤では、恐らく肝臓への影響というのは、高用量ならば出ないことはないのかもしれませんが、明らかにこの試験で認めることはできませんので、省いていただきまして、確かにマウスでは 7,000 ppm でも、ラットに比べますと、かなり毒性が言える変化は出ていないということがわかります。

肝臓についてはよろしいでしょうか。

そういたしましたらば、松本先生から非常に興味深いコメントをいただきましたのを見たいのですが、評価書案 34 ページの 14 行目の「松本委員より」ということなんですが、血液学的検査におきましては、非常にばらつきが大きいその原因として、心臓採血にあったのではないかとということで、静脈採血ではなくて、中隔を通り過ぎて、静脈と動脈のデータがごっちゃになってしまったのではないかとコメントが寄せられています。これは非常に重要でして、そういたしますと、よほど大きな動きがない限り、白血球数の値につきましては、評価ができにくいというような状況ではないかなというように思います。ICR ですから、十分静脈から採血できたと思うんですが、こちらについては非常に重要なコメントということで、このままで、次に、35 ページに移りたいと思います。ラット、マウスの急性毒性試験はよろしいでしょうか。

次に(4)でございます。イヌの 90 日間の亜急性毒性試験ですけれども、結果は 29 のとおりです。この段階ではまだ眼には変化が出ておりません。

1 点、私がコメントをいたしました。1,000 mg/kg で出ている心房の中皮増生というのがあまり意味のわからない所見だなと思って消してしまったのですが、よく心のう炎とかがあって、その反応性に中皮が増えてくるということはあるのかもしれないのですが、意味がわからないのと、あと、低い用量ですけれども、1 年の慢性毒性試験で認められていないので、偶発的な所見で削ってしまったのですが、泉先生、この所見についていかがでしょうか。

○ 泉専門委員

何とも言えません。削っていいのではないのでしょうか。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。そういたしましたら、これが偶発的な所見の可能性が高いということに削除していただければと思います。

よろしいでしょうか。引き続きまして、(5)でございますが、90日間の亜急性神経毒性試験では、どうぞ。

○ 渡邊評価専門官

高木先生から耳の病変について、コメントをいただいているので、そこをもう少し補足していただけますか。

○ 吉田座長代理

高木先生からのコメントの(4)です。耳の発赤、耳介の肥厚が見られたのですが、チロシン分解物が耳に付いてということで、これは毒性ではないでしょうかということなんですが、恐らく同様のことが、その次の1年にも出てきますので、1年も併せてやってしまってよろしいでしょうか。

そうしましたら、尿中に出てくること自体はいいんだけど、出てきたのがフェノール類ですから、それが刺激性があって、指の間、あるいは皮膚炎を起こすことについて、これを毒性とすべきではないかという御意見なんですが、これについていかがでしょうか。

泉先生よろしくお願ひいたし

○ 泉専門委員

要するに、毛のないところに病変が出るということですか。

○ 吉田座長代理

耳ですから、そうでもないです。

○ 泉専門委員

その他の方に比べると、病変が出やすいということですか。

○ 吉田座長代理

そうですね。

○ 泉専門委員

そういう所見があるということを書いておきますか。

○ 吉田座長代理

そのものの毒性ではないので、毒性とはとらない。

○ 鈴木調査会座長

要するに、経口的に食べて、それが血液を介して耳とか皮膚に行って毒性を示したとい

うわけではなくて、一旦排泄されたものがくっついて、どうも変化を起こしたらしいという事なんだけれども、恐らくそういうふうに解釈していいですね。

皮膚刺激性とか、その辺のところを見ると、この剤はウサギでやった限りでは、あまり強くないんです。

だけれども、これを ADI を決めるための毒性の話としてとるか、とらないかの話は別としても、やはりきっと悪影響は悪影響なんでしょうね。

高濃度で見られているというようなことであって、ちょっとぼかすような形にはなるけれども、最後の毒性所見とは考えられなかったというのは、削ってしまっておく、現象だけきちんと書いておくという話にしたらどうですか。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。代田先生、ちょっと御専門以外かもしれませんが、いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

確かに尿の着色というのが代謝物だということで理解はできましたが、先ほど座長からお話があったように、ヒトの先天性代謝異常のケースでは、皮膚に疱疹というような所見が出てくる方もおられるようなのですが、組織学的には、ここは何かそういうものが見られたのでしょうか。

○ 吉田座長代理

組織所見では特に増加というのは上がっていないように思います。

そういたしましたら、先ほど鈴木先生から御指摘いただいたような形で、表には書かずに文章中で書き込むけれども、毒性所見とは考えられなかったというところは削って、動物が摂食したことにより生じる変化と考えられたとすることにとどめるということにしたいと思います。

少し戻ってしまいますが、90日間投与しても、神経毒性はなしという結果でございます。

引き続きまして慢性毒性試験をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

こちらも別紙でお配りした、高木先生から一部コメントをいただいておりますので、併せて御覧ください。

まず(1)のイヌの1年間慢性毒性試験でございます。37ページの方に、本試験で認められた毒性所見が表31にまとめられております。イヌの亜急性毒性試験では、眼に対しての

影響は認められなかったんですけれども、慢性毒性試験になりますと、血液への影響に加えまして、水晶体や角膜など、眼に対しての影響も出てくるというようなことが書かれていると思います。

それと、高木先生からのコメントといたしましては、皮膚の病変について、毒性としてとらえなくてもよいのかというようなことが別紙の方に書かれているかと思えます。

吉田先生からは、表 31 につきまして修文をいただきます。

続きまして、(2)ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験でございます。39 ページの方でございます。表 33 の方に所見をまとめた表がございます。

37 ページの脚注の方でございますが、この試験は、1 ppm、2.5 ppm、7.5、100、2,500 という設定で試験がなされているんですけれども、1 と 2.5 につきましては、一群雌雄各 20 匹を使って、眼に対しての慢性毒性を検討するために設けたというような試験でございます。

その辺も考慮して表 33 を見ていただきたいと思うんですが、最終的には、案といたしましては 39 ページの 7 行目でございますとおり、NOAEL としては雄では 1 ppm 未満、雌では 7.5 ppm と書かれてございます。しかしながら、雄の 1 ppm の所見を見ていただきますと、体重増加抑制だとか、副腎、腎臓、肝臓といったところに肉眼的な所見が認められているというようなことで、2.5、1 ppm の投与後においては、20 匹というものと、眼に対しての慢性毒性を見るというような目的でございますので、このような 1 ppm と 2.5 ppm で認められたこれらの所見についてどう扱うかというようなことと、最終的にこの試験で、雄の無毒性量をどのように算出するかというようなことにつきましても、40 ページのボックスの中がございます吉田先生のコメントと併せて御議論いただければと思います。

続きまして、(3)のマウスの発がん試験でございます。18 行目でございますように検体投与に関連いたしまして発生頻度の増加した腫瘍性病変はございませんでした。

雌雄とも NOAEL としては 350 ppm でございまして、発がん性はないという結果になっております。

続きまして 42 ページ、マウスの 18 か月間発がん性試験でございます。毒性所見につきましては、下の表 37 にまとめておりますような結果となっております。NOAEL につきましては、雄では 350 ppm でございまして、雌では修正案をいただいて反映したのですが、350 ppm 以上投与群の雌で胆のうに影響が認められたということで、1 ドーズ下がりにまして、10 ppm というような書きぶりとなっております。発がん性については認められないということです。

本試験につきましては、43 ページでございますとおり、吉田先生と藤本先生からそれぞれコメントいただいております。

また、全体を通じまして、松本先生よりコメントをいただいておりますので、御議論いただければと思います。

ここまでは以上です。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。この辺りから、だいぶややこしくなるので、少しずつ整理していきたいと思いますが、まず、イヌの慢性毒性試験ですけれども、亜急性毒性試験では、眼には影響が出ていなかったのですが、1年間投与いたしますと、高い用量ではあります、水晶体混濁等が出てきております。

37 ページの表 31 に記載されている毒性所見については、特にコメントはございますか。なければ、先ほどの皮膚の所見につきましては、90 日の耳の変化と同様、37 ページの 8 行目から 9 行目にありますように「毒性所見とは考えられなかった」を削除していただき「生じたものであった」ととどめておいていただきたい。

ただ、これは ADI 設定に関して使用するような指標ではございませんので、表外に記載するということにしたいと思います。

イヌについてはよろしいでしょうか。

続きまして、ラットですが、先ほど事務局から説明がありましたように、もう一度しつこいようですけれども、39 ページ、40 ページの表 33 に 2,500 ppm から、1 ppm までの用量設定のように書いてあるんですが、実を申しますと、一番低い用量、1 と 2.5 というのは、N が 20 で行われた試験です。

更に、そのほかの群につきましては、1 群 64 匹で行なっております。ということで、圧倒的に匹数が違うということと、検査項目ですが、この下の 2 用量というのは、眼の検索のために行われたという記載がございまして、したがって、検索しているのは臨床症状と、体重だけです。血液生化学検査も行っておりませんし、臓器重量も行っておりませんし、何よりも病理は見えていないという試験で、ある意味では、この 2 用量につきましては不十分である。7.5 ppm 以上につきましては、すべてのガイドラインの基準を満たしているという試験になります。

次に、藤本先生からのコメントに移りたいと思いますが、38 ページ、甲状腺のところと肝臓のところですが、まず、21 行目の肝臓重量については、病理変化も出ているので毒性としてもいいのではないかとということです。

もう一つは、甲状腺のことですけれども、追加文献によればチロシンの甲状腺、下垂体軸への作用は軽微ながらもあるということで、本剤によって上昇した血漿チロシンによる濾胞細胞への直接刺激、または甲状腺下垂体軸を介した作用によると考えられたと修文してはいかがでしょうかということなのですが、泉先生、この2点につきまして、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

藤本先生の言われるとおりでいいかと思います。

○ 吉田座長代理

よろしいでしょうか。まず、1つ目の肝臓につきましては、確かに表で見ますと、雌では特に肝臓の所見はないのですが、雄では7.5 ppm以上で、表33によりますと、脂肪化が増えておりますので、所見というものを伴っておりますので、入れてもいいのではないかと私も思います。

この甲状腺ところにつきましては、むしろ直接刺激の方が、比率としては圧倒的に多いのではないかと思うのですが、代田先生、その当たりのところはいかがでしょうか。

○ 代田専門委員

申し訳ありません。

○ 吉田座長代理

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今の件ですが、回答資料2の方の、12のところと関連することかと思います。要求事項としては、2年間慢毒／発がん性併合試験において、雌の甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率は、背景データを若干上回っていると思われるので、文献データの自然発生率を示した上で、再度考察せよというコメントを出しました。

それについて、基本的には2ページ目の下から6行目当たりのところにいろいろ書いてあるんですけれども、甲状腺に対しては、90日間試験及び長期試験においても、甲状腺重量、濾胞細胞の肥大や過形成に影響は見られておらず、更に下垂体への影響も何ら認められなかったという話になっていまして、メソトリオン投与により甲状腺への直接的作用がないと考えられる。肝臓におけるミクロソーム由来の甲状腺ホルモン分解酵素の誘導による差異も当てはまらないと考えられるという形の考察を示してきているんです。

ですから、そうすると、藤本先生の言われている下垂体－甲状腺軸の変化があるように思われるという話は否定されているような気がするんですけれども。

○ 吉田座長代理

藤本先生は追加文献によればとコメントされているのですが、回答資料を見る限りでも、これに関する追加文献というのはありますか。私は見つからないんですけども。

○ 鈴木調査会座長

追加文献なんですかね。回答資料ではないんですかね。

○ 都築課長補佐

多分そうだと思います。回答資料のことをおっしゃっているんだと思います。

○ 吉田座長代理

そういったしましたら、例えば、本剤によって甲状腺腫瘍が増加したということはあるわけですから、主な機序として考えられたという辺りにとどめておくのはいかがでしょうか。

○ 代田専門委員

今の回答資料の12の2ページ目のところには、真ん中辺りですけども、2,500ppmの用量で28日間投与した試験の成績が書かれていまして、TSH濃度が有意に上昇をしたということが書かれております。ただ、重量変化ですとか、甲状腺ホルモンの濃度変化はないということが記載されています。その辺のところも考慮されたのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

そのところを言っているんですか。

○ 吉田座長代理

一般的に甲状腺下垂体軸という、T3、T4が下がって、TSHが上がってということを想像してしまいますので、回答資料ということですが誤解を招くような記載というのは、あまり望ましくないと思います。ちょっと藤本先生は、反対に理解していらっしゃるのかもしれないんですけども、メインとしては、高チロシン血症で持続的にチロシン濃度が高かったことが主であるというような修文にさせていただいて、一度それをまた藤本先生にバックさせていただいてということで進めたいと思いますが、いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 吉田座長代理

そういたしますと、まず、この剤の評価書案、慢性毒性試験でのNOELとNOAELなんですけれども、確かにこれで見ると、体重増加というのが出てくるんですけども、ここは少し重要なポイントなので先生方に御覧になっていただきたいと思います。抄録の体重の表がt-109にございます。体重変化がありまして、1.0 ppmでは、51週から97%という軽微ですけども、下がっているように見えて、91週では90%になってしまう。

ただ、この群は先ほど申し上げたように、匹数が 20 匹なので、生存率からの数匹死んだだけで、生存しなければいけないパーセントを超してしまったために、解剖してしまったという少し乱暴な実験となっております。

更に 2.5 ppm ですと、なぜか 1 ppm に遅れて体重増加抑制が認められておりますが、数字だけを見ますと、一見、用量相関性にあるように見えます。

ただ、7.5 ppm 以上でも増加抑制というのは異常に持続性がありますし、7.5 ppm というのは亜急性毒性でしたか、その辺りでも影響が見られているようなので、ここの用量が毒性用量であるということは明らかです。

更に、体重増加量というところは、表 3 を御覧ください。体重増加量から見ますと、2.5 ppm は、体重増加量では、対照群よりも上回っております。明らかに体重増加量が低いのは 7.5 ppm からです。

ただ、体重増加量というのが、2 年間の込み込みになっていきますので、もう少し詳細なものがあると。もう少し判断材料があったのかなという残念な思いがしますがけれども、こういったデータが表 33 の 1 ppm 以上の体重増加抑制に反映されております。

表中にあります、体重増加抑制以外の所見はすべてマクロの所見でございまして、これに対応するより詳細な変化というのは検索しておりません。想像するに、恐らく腎臓の表面粗造とかいうのは、慢性腎症に伴う変化であろうと想像いたしますし、あまり蒼白化とは言わない。ペイルとかいう言い方ですと、多分肝臓の色が薄くなるというのは、恐らく脂肪かなと、想像はするんですが、あくまで想像であって、すべて想像の域を出ないということです。

こういったような用量で、評価というのは果たして可能かということもありますので、この用量における無毒性量等をどう考えるかということですが、先生方の御意見をいただきたいと思えます。

鈴木先生、いかがですか。

○ 鈴木調査会座長

いや、それはこの部会の委員の。

○ 吉田座長代理

そういたしましたら、泉先生、非常にここは難しいところなんですけれども。

○ 泉専門委員

体重増加抑制ですか。

○ 吉田座長代理

あと、2.5 ppm以下の試験が、Nが20であるということと、検査項目が不十分であるということを勘案して、この2つの用量を評価の対象とするかということも含めてコメントをいただけるとありがたいと思います。

○ 泉専門委員

数にすれば、20あれば、十分評価ができると思うんですが。

○ 吉田座長代理

ただ、ガイドライン上は、50なければ評価はしてはいけない。ガイドラインは満たしていないということです。

この2つは、慢性毒性試験用として行っているんですけども、ただ、慢性毒性試験としているには、あまりに検査項目が。

○ 泉専門委員

十分にはっきりとは言えないという方がいいのでは。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。はっきりとは言えないという御意見ですけれども。

○ 鈴木調査会座長

逆に言うと、この試験成績の中で評価に使えるというのは、私が見るところでは7.5 ppm以上のデータだと思うんですが、その辺はいかがでしょうか。

○ 吉田座長代理

7.5 ppm以上のデータは、評価には使えるのではないかという御意見なんですけど、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

処理よりも死亡率が低すぎるというのは、むしろもっと気になるんですけども、こんなことでいいのかなと思います。

○ 都築課長補佐

生存率が低いということですね。

○ 泉専門委員

すみません、逆ですね。生存率が雄で、コントロールは46%、あとの実験はほとんど20%台。

○ 吉田座長代理

これはWistarハノーバーですね。Wistarハノーバーというのは物すごく下垂体腫瘍になるんです。

○ 泉専門委員

それですか。雌は60%確保していますね。

○ 吉田座長代理

あと慢性腎症も出るんですけれども、そのぐらいしか。想像なんですけれども。

○ 泉専門委員

そういうことではなくて、それで評価していいのかなという根本的なことに返ってしまうんですけれども。

○ 吉田座長代理

もしこの試験が成立しないということになりますと、ガイドラインに必要な試験を担保していないので。

○ 鈴木調査会座長

恐らく生存率のところ、7.5 ppm以上のところでは、30%を超えているようなので、そちらの方は検査項目もたくさんきちんとこなしているし、評価に値するのではないかと思うんです。

2.5、1.0というのは、ちょっと例数も少ないし、その生存率も低いので、これはもともと20匹の4分の1といたら、5匹ぐらいしかやっていないわけでしょう。見ていないわけでしょう、最後までは。

ちょっとこれは評価に値しないのではないか。上の方は何とかなるのではないかという気はするんです。

○ 泉専門委員

それなら、そういう評価をするということで結構です。

○ 小林専門委員

ちょっと素人なんですけれども、ここの試験動物のところ、t-106のところ、1及び2.5 ppm群は、長期間投与の眼に対する影響を検討するためにと書いてあるから、やはり7.5 ppm以上で、この評価でいいのではないのでしょうか。

○ 吉田座長代理

長尾先生、このN数が明らか違う試験を組み合わせ、何も発がん性試験が、いろいろな用量で行われているという辺りはいかがでしょうか。

○ 長尾委員

今の御議論を聞いていると大体結論が出そうな感じだからいいのではないですかね。

○ 吉田座長代理

そうしましたら、7.5 ppm 以上のデータで評価するという事でよろしいでしょうか。

そういたしますと、無毒性量ですけれども、7.5 ppm 以下ということになってしましますけれども、ですから、NOAEL は取れないということですが、よろしいでしょうか。

長く時間を取ってしまったんですが、引き続きまして、マウスの発がん性試験、こちらは2回行われておりますが、どうぞ。

○ 泉専門委員

修文で、39 ページの1行目から6行目、全部消されているんですが、確かに偶発的かどうか知りませんが、肝腫瘍ができたとか、子宮がんが増えていたという事実がありますので、消してしまわない方がいいんじゃないかと。

○ 吉田座長代理

これは、用量相関性のない発生でも記載した方がいいということですか。

○ 泉専門委員

用量相関性はないんですけれども、有意差はあるということですね。でも、最高用量では増えていないんですね。恐らく今までの経緯ですと、疑われるときは、例えば前がん病変から全部引くくめて、今まで記載しておりましたけれども、そういったような気配もないので。

○ 吉田座長代理

甲状腺については、生かして、表34に反映して、肝臓と子宮の腺がんにつきましては、たまたまコントロールがゼロということもあると思うんですけれども、あえて記載することはないのではないかなと思ったんですが、よろしいでしょうか。

○ 都築課長補佐

そうしますと、41 ページの表34の腫瘍性病変の表からも削除してしまうということですか。

○ 吉田座長代理

そうですね。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 吉田座長代理

今まで中間用量での有意差があったものは記載していなかったと思いますので、ならっていただきたいと思います。

○ 泉専門委員

心配しているのは、7.5の上が100ですね。普通我々は実験する場合に、2回とか4倍で、ドーズ設定していくのが、ぽんと飛んでいて、要するに、非常に高い濃度で病変が起こらないと、特に肝臓何かはよくある現象なので、そういうふうを考えていたんです。子宮の方は、私は全然わからないんですけども。

○ 鈴木調査会座長

やはり、それは一般の人も気になさるところでしょうから、表は書いておいても実際は、この剤によって生じたものではないという記載があるのであれば、悪くはないような気もするんですけども。

○ 吉田座長代理

そうなりますと、これから全部有意差の付いたものは、中間用量でもすべて記載するということになるもなりますから、ものすごい量になると思うんですけども、廣瀬先生いかがでしょう、中間用量での増加をどう考えるかなんですが。

○ 廣瀬委員

原則的には発がん性があると考えられないで、これは外していいんじゃないですかね。

○ 吉田座長代理

ものすごい肝障害がある剤でもございませぬし、ホルモンの影響で甲状腺は少し動くとしても。

では、外すということでもよろしく願いいたします。ラットの方はよろしいでしょうか。確かに非常に公比が高いというのは、本剤は、いつもすごく気になる。125倍というのがあるからすごいんですけども、そういたしましたらば、ラットの発がん性を終了いたしまして、マウスに移行したいと思いますが、マウスは2回行われておりますので、ある意味ではまとめて審議したいと思います。

まず、松本先生からコメントが出ております。今回、これも薬理作用とも絡むんですけども、尿中のケトン体が上昇いたしまして、あとは、尿中へのフェノール類排泄などがあるのですが、次の病理所見が乏しいので、はっきりとした説明はできないということです。

ですので、松本先生は毒性とは断定できないんじゃないかといったコメントをいただいております。こちらについては、私は尿中ケトン体の上昇は先ほどの剤では毒性の表に入れておりましたので、ただ、尿中ケトン体の件で気になるのはアシドーシスですが、明らかなアシドーシスといったような毒性は認められてはいないようです。この辺りは泉先生、

いかがでしょうか。尿中ケトン体、アシドーシスが認められていない状況における尿のケトン体の増加を毒性とできるかということなのですが。

○ 泉専門委員

全然素人なので、コメントしかねます。だれかお願いします。

○ 鈴木調査会座長

いわゆる代謝性のアシドーシスとは、まるっきり違うもので、この剤の代謝物、特に HP PA、これがケトン体の本体であるということで、それを尿中に排泄されているだけなので、御心配しているような血液とか体液の pH が下がってしまうようなタイプのアシドーシスは心配しないで大丈夫です。

○ 吉田座長代理

では、そういたしますと、この所見については特に表中には記載しないということにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

あと、藤本先生からのコメントで、抄録の副腎皮質のセロイド沈着で有意差があるとなっておりますが、数値では考えにくいというので確認をして、これは削れるのではないかということなので、確認をしていただいて、もし申請者の方に、削れるようでしたら省いていただきたいと思います。

マウスですけれども、マウスが比較的ラットに比べて高い用量で行われておりますが、無毒性量が1つ目では雌雄とも 350 ppm、2つ目では肝臓の胆のうに変化が出ておりますので、雄では 350 ppm、雌では一つ下がりますけれども、10 ppm、これもやはり用量が 35 倍という公比となっておりますので、低くなってしまいますが、10 ppm ということになります。マウスの発がん性試験につきまして何かございますか。

なければ、生殖発生毒性試験にいきたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 渡邊評価専門官

43 ページ、生殖発生毒性試験でございます。

まず、ラットの3世代繁殖試験の方でございます。結果につきましては、45 ページ、表 39 にまとめられているとおりでございます。

全体の毒性所見といたしましては、眼に対する影響を始めとして、腎臓や体重増加抑制等が認められております。

本文中につきましては、代田先生からの修正案を、また、コメントについては 44 ページ、19 行目の、下のボックスの中にかかせていただいております。

併せまして、45 ページの表 39 の中につきまして、腎臓の所見、摂餌量や食餌効率また

は補正体重の減少についての修文をいただいております。

いずれにいたしましても、この試験において、繁殖能に対しての影響は認められないというような結論になっております。

(2)の試験においては、児動物の生存率の低下と、チロシンの関連を調べるために試験が実施されております。

結果につきましては、表 42 にまとめられているとおりでございます。チロシンの併用投与によって児動物の生存率が更に低下するというような結論に至っております。

(3)では、マウスの 2 世代繁殖試験が実施されております。

結果の一覧につきましては 47 ページの表 42 に、示されているとおりでございます。

17 行目にございますとおり、代田先生より、2 点ほどコメントと修文の案をいただいております。また併せまして、表 42 の児動物の方に修文をいただいております。

この試験を通じてマウスにおいても、繁殖能に対しての影響はないという結論に至っております。

(4)では、ラットの発生毒性試験が実施されております。この試験を通じましても代田先生より追記等、コメントをいただいております。

この試験では、母動物、胎児ともに NOAEL が得られておりません。催奇形性は認められていないというような結論になっております。

(5)では、マウスを使った発生毒性試験が実施されております。母動物については検体投与の影響はないというようになっておりまして、胎児につきましては、内臓及び骨格検査ともに、検体投与に起因する奇形は観察されていない。

しかしながら、最高用量群の 600 で、骨化遅延が認められております。

代田先生より、奇形の発生について追記をいただいております。

(6)では、ウサギの発生毒性試験が実施されております。

全体を通じまして代田先生より、詳細に修文、追記等をいただいております。

この試験におきましても、母動物では NOAEL は取れているんですけども、胎児では NOAEL が取れていないというような結果となっております。

(7)の方で、51 ページの方でございますが、ウサギの追加試験が実施されております。

母動物、ウサギのさっきの試験で認められた母動物で観察された流産と、胎児で観察された骨化遅延がメソトリオン投与によるものなのか。もしくは過剰チロシンによるものなのかを検討するために行われた試験でございます。

流産の原因については、解明できていないということが書かれてございます。

また、胎児の骨化遅延については、チロシンに起因するものであるということが書かれております。

代田先生より、この試験についてのコメントをいただいております。

繁殖毒性につきましては以上でございます。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。いろいろあるんですが、まず 42 ページと、44 ページの、繁殖試験のところから入りたいと思います。代田先生、よろしく願いいたします。

41 ページもありました。3 世代がメインですね。3 世代と 2 世代のマウス。

○ 代田専門委員

全体を通しましてたくさんの試験をなされておられて、動物種も通常よりも多い動物種を使って検討されている試験でした。

抄録の箇所と照らし合わせるのに大変で、読み切るのに苦勞をいたしました。全体として私が手を入れましたところは、抄録と読み合わせると、値の読み方からいくと、このようにする方が正しいのではないかという点がほとんどです。

あと、統計解析の求めに応じて、比重量についても統計解析を追加されているようなんですが、抄録の表の方には、それが反映されていなくて、最初は評価していないのかと思ったんですが、文章の方に、そのように書かれていましたので、そちらを参考にして確認をいたしました。

○ 吉田座長代理

主な例を挙げていただきまして、抄録の不備につきましては、一括して申請者の方に嚴重注意で。

○ 代田専門委員

もう一度よく確認をしていただき、追加資料要求に応じて書き直されたところ以外も含めて、一貫性を持たせた記載にさせていただきたいというところを希望しております。

大きな点としましては、体重増加抑制のところなんですけれども、これは表の 39 のところにあります。体重増加抑制の件は、今の抄録との整合性からこのようにした方がよいということでやっております。

それ以外のところでは、ほとんどが一貫性を欠いているということで書いた部分です。

あと、3 世代のラットの試験をした後に、認められた影響について、それがチロシンによるものなのかどうかということで解析をするために、次の 1 世代繁殖試験が行われております。

やはりそこでチロシンの濃度というのが増加していることがわかって、抄録では、増加に関連した変化であると考察されています。

マウスの方ですけれども、マウスの方で、これは眼に分泌物が見えているという所見が、全部の被験物質投与群で認められていました。

粉の餌を投与しているので、粉の餌に混入した原体が刺激をして、こういうことが起きているのではないだろうかというような考察が抄録にされていたんですけれども、用量設定試験の結果を見ても、用量相関性に眼の分泌物の頻度が認められているということ。

それから一時的ということなんですけれども、観察をされている時期を見ると、毎日見て一時的というのか、1週間に一回ずつ見て一時的というのがここからはよくわからなかったものですから、私はそれを一時的というふうには判断できませんでした。

ということで、少なくとも高い用量については、やはり影響を否定して外すというのはいかなるものかと思いましたので、ここに意見を書きました。

以上が気が付いたところです。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。では、まず、ラットの3世代の繁殖試験なんですけど、一般毒性の試験と共通して見られた眼の変化というのは、親では10 ppm以上、子どもでは100 ppm以上で見られたということによろしいですか。

○ 代田専門委員

そうです。

○ 吉田座長代理

あとは、腎盂拡張というところなんですけれども、それは親動物でも、児動物でも、10 ppm以上で認められたということによろしいのですか。

○ 代田専門委員

腎盂の拡張も親動物でも児動物でも、10 ppm以上です。5 ppmは毒性所見なしということです。

○ 吉田座長代理

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

腎盂拡張について確認しますが、抄録の169ページの、表4-2を採用したという意味ですね。

○ 代田専門委員

そうです。表 4-2 に 10 ppm の雄動物 F1 世代の有意差がありましたので、これは採用いたしました。

○ 鈴木調査会座長

そのところがはっきりすれば、そう問題はなくなるかなと思うんです。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。では、腎盂拡張は、毒性所見として取るということで、よろしいですね。

○ 代田専門委員

はい。

○ 吉田座長代理

そういたしますと、次のラットの 1 世代の繁殖試験はここに記載されていますけれども、むしろチロシン濃度を測っていることがメインだというように考えてよろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

そうです。それを目的に行われた試験です。

○ 吉田座長代理

それで、児動物の生存率と、チロシン濃度というのは、どうも関連しているようだというところについては、よろしいのでしょうか。

○ 代田専門委員

相関係数を出したものが、回答 14 にございます。そこに 1 世代繁殖試験の成績が載せられていまして、2,500 ppm にチロシンを更に添加した部分と、2,500 ppm だけの群というのがセットで実験されております。

回答 14 の表 1、3 ページになります。

○ 吉田座長代理

投与群、8 群で行なわれているものですね。

○ 代田専門委員

そうしますと、チロシンを添加して飼料中濃度をより高くすると、死亡率が増加して来るというところが、次の表の 2 のところがございます。

実際の血漿中のチロシン濃度は、次の下の表 3 にあります。ここは、有意差の検定が行われていないので、どこから差があるというふうに見るのか、なかなか読むのが難しかったですけれども、添加をしてチロシン濃度が上がるところで生存率が落ちてくるという

ことで、こういう結論でいいかなと考えました。

○ 吉田座長代理

詳細な御説明をありがとうございました次にマウスですが、眼脂のことですけれども、少なくとも 7,000 ppm も影響ではないとするのは少し乱暴ではないかということでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

その解釈でいいと思います。7,000 ppm まで含めて、目ヤニは、本剤投与の影響ではないとするのは、やはり問題があるかもしれませんから、この形でよいと思います。

○ 吉田座長代理

代田先生、よろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

はい。

○ 吉田座長代理

そういたしましたら、2世代のマウスの試験、44 ページですが、繁殖試験では、親動物では、350 ppm では影響がなくて、1,500 で出ている。やはりラットと比べると、桁が違うなど思うんですけれども、兎動物でも同じ用量で、ただ、マウスでも、兎動物では眼にも変化が出ているという結果になっております。

続きまして発生毒性試験、これもいっぱいあるんですが、すみませんがよろしく願いいたします。

○ 代田専門委員

発生毒性試験もラット、マウス、ウサギと3種類の動物を使って検討されています。認められた変化があるわけですけれども、それについて、やはりチロシンとの関連性を考察するために、その他の血中濃度を測る試験ということで、例えばウサギの追加試験という(7)の試験が行われています。

まず、ラットのところからなんですけれども、恐らく前回も問題になったのではないかなと思うんですが、これは追加資料要求1の最初のページに、過剰肋骨短小について考察するようにと、前の委員会からの要求が出ておりました。

過剰肋骨の短小ということですが、やはり投与群の頻度というのが対照群と比べて明らかに高いので、これはここのところに追記してあります。この文章の中に追記いたしました。

もう一つ、抄録の方では、兎全体における変異の発生頻度を統計処理しております。抄

録の 204 ページになります。

やはり 100 mg/kg 体重/日のところから有意差が付いておりまして、このところは影響と考えるべきではないかということで、100 mg/kg 体重/日も影響と取りました。

次にマウスです。マウスの方は、奇形がなかったということがあまり明確に中に書かれていなかったなので、骨格検査でも検体投与に起因する奇形は観察されなかったということをごここに追記いたしました。

それから、無毒性量のところなんですけれども、ここは、骨化遅延が認められたということで、これは毒性所見と取っていないのですが、これは毒性所見として取った方がよいと考えまして、ここは胎児で 150 mg/kg と改めました。

ウサギなんですけれども、ウサギは流産が認められています。ただ、例数を見ると、1～2例ということで、通常も起こり得る範囲だなという印象を受けました。ただ、わざわざ次の追加試験のところでも流産との関連性についても検討されているようなのですが、2例の流産というのをどういうふうに申請者の方は考えられているのかがわかりませんでした。

ただ、私は2例というのは、確かに高用量群ではありますけれども、ウサギではときどき起き得る数であることと、1例の方が背景データの範囲内ということであれば、勿論、背景データが必要なんですけれども、こちらは影響と考える必要はないのではないかと考えまして、ここは削除いたしました。

ここも胎児で骨化遅延が認められています。その後のチロシン濃度測定の結果から、血中チロシン濃度の上昇によって引き起こされた変化であるから、影響としないという記載になっているんですけれども、やはりチロシンが上昇するという事は、先ほどの事務局の御説明でもよくわかりました。ただ、結果としてそれが次に何か作用を、つまり生体に対する悪影響を及ぼすようなことがあるのであれば、原因がチロシンの影響であっても、やはり毒性変化と取るべきではないかと考えましたので、ここは、骨化遅延を投与による影響と判断いたしました。

以上です。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。発生毒性試験につきまして、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

発生毒性試験、ラット、マウス、ウサギということなんですけれども、一応、最後に言われていたように、投与に伴うメソトリオンの作用としての高チロシン血症がそれに相関がある

という点は、やはり悪影響としてとらえるべきだと思います。

問題は、例えば(4)のラットの試験のところ、これは基本的に NOAEL がないんですね。ただ、一番低い用量があまりにも高過ぎるので、しかも、ラットの場合、先ほど少し都築補佐から説明があったように感受性が高いということもあるから、これは影響が出ても当然という話のこと、そう考えてよろしいですね。

○ 代田専門委員

はい。

○ 鈴木調査会座長

それで、そのときに、ここに出ている胎児の方への影響を、どういう影響とひとくくりにしますか。変異が増えた、奇形は出ていないですね。

○ 代田専門委員

奇形は出ていません。骨格も奇形は出ていません。

○ 鈴木調査会座長

そうすると、これはどちらかという、母親の体重がこういう期間中に少し減るんですね。

○ 吉田座長代理

そうですね。体重増加抑制があります。

○ 代田専門委員

そうです。体重増加抑制、一般状態の悪化を示した動物もいました。500 では体重増加抑制が認められております。

○ 鈴木調査会座長

母親にそのような毒性が見られる用量で、胎児の発達異常、何か適当にまとめて、それが見られたという形にとどめて、催奇形性はなかった。正しい NOAEL は取れていない。LOAEL であると、何々未満という書き方になっていいですかね。

○ 代田専門委員

例えば母親の全身状態が悪いために骨化が遅延するということはよく見受ける所見なんです、今回の考察を見ますと、チロシン血症との関連を強く示唆されているので、そこは母親を経由したと考えるべきなのかどうかというところを疑問に感じました。

○ 鈴木調査会座長

そこまでは結論出せないでしょう。だから、きっと両方が重なっているんでしょうね。

○ 代田専門委員

そう思います。

○ 吉田座長代理

いくら申請者の方がおっしゃっても、結論が出せないところは出せないのですが、ただ、今、代田先生に随分修文していただきました表 44 でも、明らかに内臓形成では奇形はなかった、骨格でもなかったと記載していただきますと、我々のようにあまり生殖発生毒性に明るくない者でも非常にクリアにわかりますので、大変ありがたい記載だと思います。今後もよろしく願いいたします。

一応、幾つかの試験におきまして、無毒性量がとれていないのはあるけれども、これが催奇形性ではないということ。もう一つは、ラットに比べて非常に高い用量であるということを確認できました。

時間がそろそろ迫ってくるのですが、生殖発生毒性についてはよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

1つだけいいですか。7番目の流産についての話を言われたんですけども、この試験は、念には念を入れて、流産が高チロシン血症で起こったのではないかということを検証するための実験だから、あまり気にしなくていいと思うんです。

○ 代田専門委員

わかりました。

○ 吉田座長代理

ウサギにおいては、ときどきその程度の頻度の流産があるということです。

○ 代田専門委員

背景値での範囲が1例ということでしたので、背景値1例の100 mgで流産が出ていました、それは背景値の範囲だという考察になっていましたので、実際にどのぐらいを背景値にしているのか確認できなかったのですが、2例ぐらいは出てもおかしくはないとは感じました。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

流産につきましても、よろしいということで、そういたしましたらば、52ページ、遺伝毒性試験からよろしく願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

52ページ「13. 遺伝毒性試験」です。

原体と代謝物Ⅱ及びⅢについて、各種の遺伝毒性試験が実施されております。原体及び

代謝物ともに遺伝毒性はないと結論づけられております。表中を含めまして、若栗先生の方から修正案をいただいております。

以上です。

○ 吉田座長代理

ありがとうございました。

若栗先生、お待たせいたしました。遺伝毒性について、よろしくお願いいたします。

○ 若栗専門委員

この剤につきましては、遺伝毒性の方は、親化合物も代謝物につきましても、やった試験はすべて陰性でありまして、遺伝毒性はないものと考えてよろしいと思います。

指摘内容のところ、52 ページの一番下のところで、①②とございますが、①の方はそのままよろしいんですけれども、②の方は2つのことが一緒になってしまっているようなので、はっきりさせていただきたいと思います。

1 つは、表中でも直していただいておりますけれども、処理濃度のところが「2,000 μ g/mL」となっていたんですけれども、これが動物本体に直接単回の経口投与をやっておりますので「2,000 mg/kg」と直すのが1つ。

抄録の 245 ページのところなんですけれども、ここの試験方法の1行目のところ、未検体を脱イオン水に溶解して、2,000 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与液量が 10 mL/kg としたという内容から、多分 2,000 mg/10mL なので、200 mg/mL の脱イオン水に溶解した溶液と解釈できますが、水溶解度のところでは 22 g/L が最高になっておりますので、200 mg/mL というのは溶解しないと思います。

それと併せまして、前の試験の 243 ページの試験方法のところにも、脱イオン水に溶解しというのがあって、こちらの方は濃度がないんですけれども、ひよっとすると両方とも懸濁ではないかと思っておりますので、内容の確認を申請者の方にさせていただけるとありがたいと思います。

内容としましては、問題ございません。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

すみません、不勉強でフォローできなかったところもありますので、今、御指摘の溶解のところは、懸濁の可能性もあるのでということで、重要なポイントですので確認させていただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 吉田座長代理

遺伝毒性はなしということでよろしいでしょうか。

遺伝毒性試験につきまして、何か御意見ございますか。ありがとうございます。

そういたしましたら、メカニズム試験はいっぱい行われているのですが、この評価書(案)はあらかじめ配付されていますし、先生方は目を通されていると思いますので、特にここはというところだけ事務局でピックアップして御説明いただけますか。

○ 廣瀬委員

1ついいですか。この剤は、結局メソトリオンを投与すると4-HPPDが阻害されて、チロシン血症が起こって、その結果、更に肝、腎重量が増加する。眼毒性も起こってくるという順序で毒性が起こるわけです。そうすると、どこから毒性をとるのかというのがどうもよくわからなくなってくるんです。

例えば4-HPPDの阻害を毒性の指標にするのか、チロシンが増加するというのを毒性の指標にするのか。あるいはチロシン血症の結果起こった肝、腎の重量の増加を毒性の指標にするのか、眼の毒性を毒性の指標にするのか。こころのところがどうもわからない。

肝、腎重量の増加については、毒性ととったり毒性ととらなかったり、非常に混乱しているんです。今のメカニズム試験のところでは、肝の重量の増加というのをみんな毒性にとっているんです。

たしか90日試験でも毒性ととっているようなところがありましたし、また別の試験では毒性にとらなかったりということなので、メソトリオンによるチロシン血症の場合、何をもって毒性の指標にするのかということをもう少しはっきりしておいた方がいいのではないかと今ずっと読んでいて思ったんです。

○ 吉田座長代理

重要な御指摘ありがとうございます。これは最後に何をもってエンドポイントとするかというところでお話しようと思っていたのですがけれども、まずメカニズム試験のところだけ、事務局の方からダイジェストのところだけをお願いします。

○ 渡邊評価専門官

試験は10項目やられておりますので、一つひとつ説明すると時間がかかってしまいます。59ページの方にサマライズしたところがございますので、そこをざっと読み上げさせていただきます。

まず(1)～(9)の試験の結果より、メソトリオン投与によって血漿中のチロシン濃度

が上昇して、それによって体重増加抑制や肝臓及び腎臓の重量の増加、更には眼毒性が誘発されると考えられております。

メソトリオンは 4-HPPD を阻害しますがけれども、その場合は第 2 の代謝酵素である TAT がチロシン代謝を律速するということが知られております。

マウスにおいては、TAT の活性がラットよりも高いということが知られているということで、ヒトにおいてもメソトリオンにより、この酵素の活性阻害が生じて、TAT において過剰チロシンは速やかに代謝されるということが考えられております。

また (9) の試験は、ヒトの試験なんですけれども、メソトリオンをヒトに経口投与した場合の試験でございます。これは (10) ですか。不可逆的にと書いてあるので、(10) の試験になります。NTBC という高チロシン血症治療薬のことを言っているとは思いますが、不可逆的にこの酵素の活性が阻害された場合には、血漿中のチロシン濃度の上昇パターンはマウスに類似しているというようなことが、これまで 10 個の試験から言えると思われてございます。

以上でございます。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

廣瀬先生から先ほど御指摘いただきましたメカニズム試験のところ、評価書で無毒性量等々が書いてありますが、これはもともとメカニズム試験ですので、これをもって ADI の設定をすることはございません。ある意味ではここはもう一度見直しまして、例えば本試験に無毒性量という表現が必要かどうかということは、もう一度、評価書を見直したいと思えます。特にこれで ADI の設定がということがメカニズム試験についてはありませんので、何をエンドポイントにするかということです。

まず、申請者の方は TAT の律速のところ、先ほど都築課長補佐からも説明がありましたが、ラットは非常に感受性が高いので、ラットは評価せずにマウスで評価してくれということをおっしゃっていますけれども、マウスが妥当であると考えられたと評価書 54 ページにあります。これにつきましてこの考えでいいかどうかということをお審議いただきたいと思えます。

泉先生、いかがでしょうか。マウスだけでいいのかということなんです。

○ 泉専門委員

ラットの方が感受性が高いから、評価から外すんですか。

○ 都築課長補佐

違います。ヒトへは外挿できないから、モデル動物として使わない方が妥当ではないかというのが申請者の主張です。

○ 泉専門委員

しかし、それはいろんな場合に起こるので、チロシンのことだからということですね。それでいいんですかね。

○ 吉田座長代理

いかがでしょうか。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

先ほど都築課長補佐が説明してくれたんですが、作用機序について、ヒトに対するリスクの評価の関係をメーカーが出してきているんですけども、端的に考えるとメソトリオンを 4-HPPD の阻害でチロシンが増えてきますという話になって、その結果、眼の話から肝臓、胎児に対しての生存性あるいは腎臓の適応性といったところに悪影響が出てくるということです。それぞれについてどうやら閾値があるようだという話の問題と、種差の問題として、TAT、チロシンアミノトランスフェラーゼの種差があって、そのためにラットの場合はチロシンの濃度が非常に高くなるということがはっきりしています。

それから、ヒトの場合、マウスの場合、ラットの場合を比較すると、どうやらラットはヒトには使えないのではないかという主張をしているんですけども、私は割とこれは合理的な主張だ、それを覆すのは難しいと個人的には感じています。ですから、第1点はその辺を御議論いただいた方がいいと思います。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

以下の点につきまして、いかがでしょうか。生殖発生毒性から、マウスだけというのはいかがでしょうか。

○ 代田専門委員

チロシンによる毒性、感受性に種差があるのかどうか。そこはこの物質が高チロシン血症を誘発して、それが起こったことによって、血中濃度が上がりやすい動物にさまざまな変化がより強く認められたと整理しますと、次に考えなければいけないのは、チロシンのそういった作用、感受性にヒトとラットの間で差があると考えべきなのかどうかということが、私は資料からはわからなかったんです。

○ 鈴木調査会座長

回答書の②の16ページ辺りに、今の疑問に対して一部回答が出ていると思います。どう

もラット、マウスともに、例えば角膜病変が生ずるのは、大体これだというと血漿中の濃度で 1,000 nmol/mL を超えると出てきますといった閾値があって、それが割と種として同一だと読み取れるんです。

○ 吉田座長代理

それは何ページぐらいですか。

○ 鈴木調査会座長

16 ページです。16 の 16 にグラフが載っています。

○ 吉田座長代理

先ほど都築課長補佐が示してくださったものの中にも入っているグラフですね。

○ 鈴木調査会座長

この中にはその部分は載っていないくて、都築課長補佐が言ってくれたのは、13 ページのところに角膜の混濁に関する閾値というのが、図 15 で載っかっています。恐らくこの閾値というのが、比較的種を超えて同じレベルにきているのではないかと。そうだとすると、チロシンアミノトランスフェラーゼの活性の違いによって、非常に早くから、要するにメソトリオンの濃度が低くてもチロシン濃度が高くなってしまいうような動物と、比較的ゆっくり上がってくる動物という形で見ておけばよいと思います。

ただ、代田さんは鋭いと思ったのは、ここの閾値というのは、完璧にヒトの問題とパラレルかというところがわかっていない。だから、それをどうするかなんです。

酵素活性とかその辺のところは極めて明快に、例えばチロシンアミノトランスフェラーゼについていうと、マウスとヒトは同じレベルにある。ラットはちょっと違うというので明確に出ているんですけども、そのことによって生ずる高チロシン血症について閾値がある。どうもその閾値が種を超えて同じ由来だというのは、ラットとマウスについては出ているんだけど、それがヒトについて本当にどうなのかというのは出ていないと思います。ヒトは出ていますか。

○ 都築課長補佐

ヒトは 800 ぐらいです。

○ 鈴木調査会座長

通常の場合、最大濃度でも 800 ぐらいにしかいきませんという話です。

○ 都築課長補佐

違います。血漿中濃度が 800 nmol/mL から 1,000 ぐらいのところを超えると、肝臓の適応性を超えて毒性になるのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

ヒトの閾値はどうなるんですか。

○ 都築課長補佐

800～1,000 です。

○ 鈴木調査会座長

それについても同じ形、つまりそれだとレベル的に近くて、ほぼ同じレベルでチロシン血症によって病変が生ずると解釈していいんですね。それであればということなんでしょう、それでいいんですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木調査会座長

私の読み方が浅かったようです。

○ 吉田座長代理

それは、最初の廣瀬先生のどうチロシン血症をとるかということのお答えにもなるかと思うのですけれども、すべての試験におきましてチロシンの血漿中の濃度をはかっているわけではないので、申請者の方が提供して下さった図 15 あるいは最初の方の図 6 辺りをあれこれ見ながら判断するしかないんです。

ヒトでも高チロシン血症というのは、単なる有意差が出た値よりも明らかにそういった障害があるという量だけですので、ある意味ではチロシンの濃度さえ上がれば、毒性ととるとするのは若干難しいのではないかと。明らかにチロシンが上がったことによって、更にその先の毒性が出た量から毒性ととる方が、動物についてはリーズナブルではないかと。

ヒトとの対照におきまして、その考えで当てはまる可能性が非常に高いのではないかと。ヒトとの対照におきまして、その考えで当てはまる可能性が非常に高いのではないかと。ヒトとの対照におきまして、その考えで当てはまる可能性が非常に高いのではないかと。

若干時間が5時を過ぎてしまいましたが、よろしいでしょうか。ここのところだけは重要なポイントなので、先生方の御意見を是非活発にお聞かせ願いたいです。

○ 鈴木調査会座長

お一人ずつ意見を伺ったらいかがですか。

○ 吉田座長代理

そうですね。そういたしましたらば、若栗先生からお願いします。

○ 若栗専門委員

先ほどからチロシンの上昇の話がずっと出ているのですけれども、1つ確認しておきた

いのが、本剤に関してはチロシンの上昇で生じた毒性がすべての毒性なのかというのが1つ。

そうでないならば、チロシンだけを見て動物種、これは要らないというのはどうなのかというのがある。

先ほどもう一つ別の剤を審議した際に、あちらもたしかチロシンが関わっていたと思うんですけども、あちらはそれほどマウスとラットの差はなかった。そうしますと、チロシンだけが本当に関与しているのかどうかというのが、本当に証明されているのかどうか分からないということがあって、それが証明されていないのであれば、1つの動物種をチロシンの濃度に対しての感受性をもって省くというのはいかがなものかと感じております。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

代田先生、お願いいたします。

○ 代田専門委員

先ほど発生毒性のところでも見解を述べましたけれども、毒性評価をする際に、チロシンの血中濃度が上がるとしても、その上がった結果として有害作用があるかないかということが評価をするポイントになると私も考えます。

酵素活性が云々というのは、今、お話にあったように、チロシンだけに限定した考え方になっていますので、そこはもう少し拡大して考えていった方が安全ではないかと考えます。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

泉先生、よろしく申し上げます。

○ 泉専門委員

代謝の面から、ラット、マウスが違う。ヒトとマウスが近い。だから、今回はこうしましょうというのが本当に当てはまればいいとは思いますが、メカニズムがわからないこともしょっちゅうあるわけです。だから、今回それで本当にいいのかどうかは判断しかねます。

先ほど言われたように、高チロシン血症のみで解決できるんですかということも、結局は、ヒト、マウス、ラットでみんな違うので、何ともコメントできません。

○ 吉田座長代理

ある意味では、マウスだけで判断するのは危険ということですか。

○ 泉専門委員

ですから、ひょっとしてマウスだけではなくて、ほかの動物ではどうなのかというようなことも入れてほしい。だけれども、ウサギ、マウス、ラット、イヌの実験しかないわけですから、それで判断するべきなのかです。何とも言えません。

○ 吉田座長代理

小林先生、よろしくお願いします。

○ 小林専門委員

私には専門外なんですけれども、構造的に見ますと、重要な母核は同じなんですけれども、置換基がテフリルトリオンのところとは違うので、結果的には違ってくるんだと思うんです。

例えば 46 ページの表 40 で、血漿中のチロシン濃度がなぜ 2,500 ppm のメソトリオンを入れたときに、チロシン濃度とともに、血中のチロシン濃度は相関性がないんです。そんなところも踏まえまして、はっきり言ってチロシンだけで見ているのではないか。よくわかりませんというのが結論です。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

親委員の先生方におかれましては、いかがでしょうか。マウスだけでいいかということとがあります。

○ 都築課長補佐

先生、決して申請者はマウスだけで判断してくれとは言っていないで、ラットを使わないでくれと言っているだけで、イヌもウサギも使っていないんです。

○ 吉田座長代理

でも、少なくとも専門委員の先生方の話を聞くと、一番重要なポイントは出てきた毒性がすべてチロシンによるもので判断できるかというところで、この部会といたしましては、マウスだけではなく、一番感受性が高いと言われているラットも含めて評価をしたいと思えますけれども、いかがでしょうか。

もう一つは、チロシンがある一定のレベルに達して出てきた毒性について評価をしたい。一部のものについては、チロシンが高いことによって出てきたことかどうかはわかりませんから、そういった毒性のハザード確認をしたものについて、それぞれをエンドポイントとして評価していきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

そういたしましたら、ここが重要なポイントだと思いましたので、今回の毒性あるいは全般につきまして、もしコメント等がありましたらもう一度見ていただいて、総合評価へ進ませていただいてもよろしいでしょうか。

そういたしましたら、総合評価につきまして、よろしく願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

60 ページでございます。「Ⅲ．食品健康影響評価」でございます。時間の方も限られてまいりましたので、60 ページの本文の説明は割愛させていただいて、ADI の設定にいきたいと思います。

63 ページの方を御覧になっていただきますと、とりあえず ADI の案といたしまして、事務局から提案させていただいたものが記載してございます。

これまでと同様に、単純に各毒性試験で得られた無毒性量の最小値から ADI を示させていただいたということで、最も小さかったものでやっています。

○ 吉田座長代理

よろしいでしょうか。2 年の発がん性に試験につきましては、若干値が変わりますので、よろしく願いします。

○ 渡邊評価専門官

最も小さい 90 日間の亜急性毒性試験の 0.09 という値をお示しいただきました。

申請者からは、ボックスの下の方に書いてございますとおり、ラットよりもマウスで評価するのが妥当であるという主張をしておりますので、申請者が提案している ADI の設定根拠の資料としては、マウスの発がん性試験で得られた無毒性量 56.2 mg/kg 体重/日を使って、ADI として 0.56 という値を提示しております。

64 ページにまいりますと、ADI の設定につきまして、吉田先生より御意見をいただいております。

そのほかに、藤本先生より御意見をいただいておりますので、これらを合わせまして、ADI の設定についての議論をいただければと思います。

以上です。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

そういたしますと、まず「Ⅲ. 食品健康影響評価」のところも若干修文をしていただかなくてはならないと思いますので、修文後、また今回は全員の先生に回していただきたいと思います。

61 ページと 62 ページを御覧ください。ラットの亜急性毒性が一番低い値になっております。ただ、これにつきましては、先ほど泉先生からも御指摘があったように、公比がむちゃくちゃと言ったら変なんですけれども、125 倍ございまして、LOAEL は 11 でございます。LOAEL の 11 は決して低いものではなく、LOAEL の列を見ていただきますと、かなり低いものがいっぱいございます。むしろ、これはラットとしては一番高い部類に入りますので、私が提案させていただいたのは、LOAEL と NOAEL のバランスで見る方がいいのではないかと思います。LOAEL が一番低い値としてとられている、NOAEL が次に低いということで、3 世代の繁殖試験はいかがかと思いました。これは公比も比較的適切にとられておりますし、こちらの方がよろしいのではないかと思います。提案させていただきましたけれども、これについて御審議いただきたいと思います。

亜急性毒性試験をとらなかったのは、公比が適切ではないという理由です。

○ 鈴木調査会座長

もう一つ、理由を言うとしたら、2 年の慢毒のところでは 7.5 ppm、大体が 0.6mg/kg 体重/日だと思うんですけれども、それ未満のところには NOAEL がくるという話もあって、そのことも含めて考えてみると、恐らくあのとき 2.5 ppm とかその辺は例数が少ないから、あるいは体重増加抑制があつてというところで、評価はしなかったけれども、そう重篤な影響が少なくとも眼とかそういうところに出ているわけでもない。そうすると、その間のところを見ると、3 世代試験辺りのところが比較的合理的なのではないかと思います。

表現が難しいとは思いますが、今の亜急性の用量の幅が非常に大きいというのと、そういったところを合わせて、一番合理的に設定できるのは 3 世代だというようなところでいいのではないかと思います。

○ 都築課長補佐

ラットの亜急性毒性試験は①と②の試験がございまして、②は①の公比の間のところで行われて、0.41 という NOAEL もとれておりますので、それより 3 世代の 0.3 は低いのですから、ここは安心して 0.09 というのは省いていいと思います。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

どうしてこの一番低い値をとらなかったのかについては、またきちっと記載していただ

きたいと思いますが、3世代の繁殖試験をもってADI設定の根拠とするという御意見が出ておりますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 吉田座長代理

そういたしましたら、これをもちまして、ADIの設定根拠とさせていただきたいと思います。そういたしますと、ADIにつきましては3世代のラットの繁殖試験で、0.3 mg/kg 体重/日 を無毒性量として、こちらは催奇形成はございませんので安全係数を100といたしまして、ADIは0.003 mg/kg 体重/日と設定することを農薬専門調査会の審議結果としたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 吉田座長代理

最後ばたばたとしてしまいましたが、ありがとうございます。

今後の進め方につきまして、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

本日、ADIの評価をいただきましたので、これを審議結果(案)として農薬専門調査会幹事会に報告する予定でございます。

評価書(案)につきましては、本日、御指摘があった事項を踏まえまして、修正させていただきます。

○ 吉田座長代理

ありがとうございます。

以上、よろしいでしょうか。

そのほか、事務局から何かございましたら、よろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、今後のスケジュールを御紹介させていただきます。

農薬専門調査会の開催予定でございますが、来週10月22日に第20回確認評価第一部会を開催いたします。

11月にまいりまして、4日に総合評価第一部会を開催。

12日に確認評価第二部会を開催。

17日に確認評価第一部会を開催。

18日に幹事会を開催。

28日に総合評価第二部会を予定しております。

本部会につきましては、次回 11 月 28 日以降、12 月 22 日の開催を予定しております。

1～3 月までの予定につきましては、現在調整中でございます。調整が済み次第、また御連絡させていただきたいと思っております。

○ 吉田座長代理

ほかには何かございますでしょうか。ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきたいと思っております。長時間にわたりましたが、ありがとうございました。

○ 都築課長補佐

ありがとうございました。