

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

評 価 第 一 部 会 第 6 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 23 年 3 月 9 日（水） 14：00～16：00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１）農薬（チフルザミド）の食品健康影響評価について
- （２）その他

4. 出席者

（専門委員）

上路座長、相磯専門委員、赤池専門委員、田村専門委員、平塚専門委員、
福井専門委員、義澤専門委員、若栗専門委員

（委員）

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、畑江委員

（事務局）

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、堀部課長補佐、高橋評価専門官、
磯技術参与、工藤係長、藤井係長

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 チフルザミド農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 チフルザミド論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから「農薬専門調査会評価第一部会（第 6 回）」を開催いたします。本日は評価第一部会の専門委員の先生方 8 名に御出席をいただいております。また、食品安全委員会から 4 名の先生方に御出席をいただいております。

以後の進行を上路座長にお願いいたします。

○ 上路座長

それでは、議事に入りたいと思います。本日の議題は「（１）農薬（チフルザミド）の

食品健康影響評価について」でございます。評価部会で審議する農薬は、あらかじめ幹事会でどの部会で検討するかを決めておりました。2月1日の幹事会でこのチフルザミドについて、評価第一部会での審議を依頼されましたので、本日の評価ということになったわけでございます。

先ほど御紹介がありましたけれども、親委員の先生方にも御出席いただいておりますので、どうか御意見を賜りたいと思います。

本日の会議につきましては、非公開でございます。よろしくお願いいたします。

それでは、事務局の方から資料の説明をお願いしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料の御確認をお願いいたします。お手元に議事次第、座席表、委員名簿。

資料1「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「チフルザミド農薬評価書（案）（非公表）」。

資料3「チフルザミド論点整理ペーパー（非公表）」。

過不足がございましたら、事務局までお知らせくださいませ。

○ 上路座長

資料の方はよろしいでしょうか。もし何もないければ、議事に入りたいと思います。

最初に経緯も含めまして、事務局から説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

資料2でございます。まず経緯でございますが、3ページになります。本日は1997年に日本で初回の農薬登録がされております。今回の評価につきましては、2010年7月に農林水産省から魚介類の基準値設定依頼ということで、その諮問が8月に厚生労働省から食品安全委員会に要請がございました。事前にお送りした際には抜かしてしまっていたのですが、2010年11月にインポートトレランス要請。こちらは韓国から高麗人参についての基準値設定の要請がございましたので、追加させていただきました。

6ページ、本剤の概要でございます。構造式はこちらに示しましたような、酸アミド系殺菌剤でございます。開発は米国モンサント社でございます。ミトコンドリア内コハク酸脱水素酵素を阻害することによって殺菌効果を示すと考えられております。通常ここに日本では1997年12月に初回登録されたという文言が入っておりますので、後ほど追記させていただきます。

海外では中国、ブラジル等で使用されているようでございますが、欧米での使用は特にございません。

それでは、試験の方に入りたいと思います。8ページでございます。代謝試験の標識体でございますが、チアゾール環の標識をしたもの。こちらが ^{14}C 、 ^{13}C 両方を使ったものがございます。フェニル基を標識したもの。チアゾール環とフェニル基を標識したものを1対1で混合したものの4種類が使われております。

12行目「(1) ラット①」の体内運命試験でございます。低用量2.5、高用量750 mg/

kg 体重で単回投与した試験の結果でございます。標識体が複雑でございましたので、表 1 に示した標識体、試験群、それぞれ採取した試料等を示させていただきました。

27 行目から「① 吸収」の結果でございます。31 行目で Cmax と Tmax が間違っておりますので、修正をいたしました。Tmax が低用量で 4～12 時間、高用量では 48～72 時間という結果でございます。

平塚先生から 9 ページの 10 行目のボックスにコメントをいただきました。先生のコメントを受けて、高用量群の雌の脱水に関しての追記を表 2 の脚注にいたしております。そのほか、平塚先生からコメントをいただきました農薬抄録の間違い等は、申請者の方に訂正をさせたいと考えております。

12 行目「② 分布」でございます。投与 7 日後で体内残留分析をされておりました、血液組織中とも放射能濃度はわずかで、0.3% TAR 未満でございました。

「③ 排泄」でございます。結果は 10 ページの表 3 に示してございますが、168 時間でほとんどのものが排泄されております。主要排泄経路は糞中 でございました。ここに関しては、平塚先生から、抄録の IX の 23 ページの文章に関するコメントをいただいております。

10 ページの 10 行目「(2) ラット②」。こちらの低用量または高用量で単回と反復で試験が実施されております。

「① 分布」でございますが、結果が 11 ページの表 4 にございます。広く組織分布をしておりますが、168 時間後ではわずかな分布量でございました。

代謝物の同定定量でございます。結果が 12 ページの表 5 に示してございます。尿中、糞中では、特に最初が一番多い量のところの代謝物を見ていただくと、雌雄で若干差があるような結果となっております。

13 ページの 5 行目から、先生の方から一部修文をいただいておりますが、ラットの体内での代謝反応を示してございます。ここに示したような 5 種類が主要な代謝反応と考えられました。平塚先生から代謝経路に関してコメントをいただいております。それから、抄録の IX の 36 ページの文章に関するコメントをいただきました。

続きまして、同じ試験で排泄に関する結果でございます。14 ページの表 6 は単回、反復とも主要排泄経路は糞中 でございました。

もう一本、ラットの胆汁排泄試験が 14 ページの 5 行目から示してございます。排泄に関してですが、胆汁中に低用量では 4～76%、高用量では胆汁中へ 10～18% 排泄されたという結果でございました。14 行目から吸収率について記載してございますが、こちらは尿と胆汁を足し上げた数字のみをここに記載してございまして、一方、表 7 の一番下に吸収率が記載してありますのは、尿と胆汁に加え、この組織・カーカス等の残留を足し込んでおりました、ちょっと数字がずれておりますので、後ほど整合性を取るようにしたいと思います。

15 ページの代謝物の同定・定量の試験でございます。胆汁中にチフルザミドは認められ

ず、糞中と同様の代謝物が認められたという結果でございました。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 上路座長

8 ページから、平塚先生の方から申請者への質問事項がたくさんございます。先生から出されたコメントについて、簡単に御説明願います。

○ 平塚専門委員

8 ページの **Tmax**、**Cmax** につきまして、相磯先生、どうもありがとうございました。気が付きませんでした。

9 ページになりますが、先ほど事務局の方からも御説明いただいたのですが、表の中の数値と抄録の中の数字、または抄録の IX-1 のまとめの表の数字が若干違っていたので、私自身、非常に錯綜してしまいました。確認ですが、事務局の方で表 2 のチアゾール環の標識化合物として用いた **Tmax** の 12 を 8 に修正されたということかと思いますが、これは 8 でいいのでしょうか。

○ 高橋評価専門官

これは農薬抄録の IX の 17 ページに 2.5 mg のときの 7 日間の血中濃度推移が出ている表がございます。一番高い濃度の高いチアゾール環標識の一番高いものを見ると、1.3 のところで一番大きい数字になっていますので、本文中は 8 になっていたと思いますが、報告書の生の数字を見ていくと、ここが **Tmax** になるのではないかということで修正をしております。

○ 平塚専門委員

ありがとうございます。今のが正しいと思いますが、このところは数字が幾つか出ていて、IX-18 の表 3 の体内動態パラメータの **Tmax** 値は 12 のままですね。このところは見ていて、どれが真実なのかがわからなくなってきましたが、今、御説明いただいたので、正しいと思います。

9 ページのコメントになりますが、表 2 の 750 mg の高投与量になります。チアゾール環とフェニル環の標識体、特に雌の AUC の 0~168 を御覧いただくとわかるのですが、雌がチアゾール環で 3,777、雄が約 6,000 ということで、高投与量とは言え、かなり性差があります。フェニル環標識をした場合にはあまり変わっていないということで、この理由は何によっているのかを伺っていただければと思います。実際に事務局の方からお尋ねのあった脱水症状云々に関しては、これはフェニル環標識体ですので、特にそのことがこれに影響しているわけではなく、そこは疑問に思いましたので、コメントをさせていただきました。

○ 上路座長

10 ページのコメントはいかがですか。

○ 平塚専門委員

これは抄録 IX-23 で申請者が文章の中で、ここに抜き書きしておるのですが、脂肪の対

血中レベル比が経時的に減少したのに対し、肝臓が増加している。したがって、優先的に肝臓に蓄積する可能性が示唆されたという記載があります。雄では大体 30 倍くらい、雌では経時的に時間が長くなっていくに従って、10 倍程度。いずれにしても肝臓への蓄積が増大しているということが記載されております。実際に肝臓にどうして蓄積するのか。その蓄積はどういう理由なのか。また、毒性影響は何もないのかということについて、考察していただきたかったということでございます。

13 ページは説明するのが難しいのですが、構造を見ていただきたいと思いますので、抄録の 36 ページを御覧いただきたいと思います。13 ページのラットの体内における代謝反応について、ここでは要約されているわけですが、修文をさせていただいた 13 ページの 8 行目ですけれども、⑤が 36 ページのチフルザミドから右下、酸化を受けて中間体ができて、矢印が 3 本引かれております。その一番右の矢印の上にグルタチオン・パスウェイと書かれている。その最終的な代謝物の 1 つがメチルチオ体だということで、これは代謝物としては非常にリーズナブルなものだと思います。

ただ、13 ページの⑤の書きぶりだと、グルタチオン抱合化とそれに引き続く分解によるフェニル環のチオール基のメチルチオ基の付加と書いてあります。メチルチオ基の付加という反応は、私が知る限りでは起こり得ないと思います。実は後段の方にも説明を求めています、このチフルザミドのグルタチオン抱合経路は、代謝物として後ほど出てきますけれども、雄でかなり高いです。雌では水酸化体に対するリン酸抱合やグルクロン酸抱合が主要なパスウェイになります。つまりラットでは抱合反応に非常に大きな性差が認められています。

したがって、このグルタチオン系は主要な代謝経路の一つでして、その第一段階目のグルタチオンの付加反応が、チフルザミドの芳香環上の置換基である臭素とトリフルオロメトキシ基の間で起きているということを意味しております。実際に右下の構造あるいは代謝物からすれば、グルタチオンの付加が起きていることは間違いないと思いますが、それではグルタチオン抱合がどういう機序で起きているかが非常にわかりにくい。代謝的な立場からすると、生成メカニズムが非常にわかりにくいというのが、後段にも御説明をいただきたいというところの内容になります。

私が 13 ページに修文させていただいたのは、まさにグルタチオン抱合化した後に段階的にペプチド結合ならびに C-S 結合が切れて SH になって、その SH 基に対してメチル化が起きて、メチルチオール化体ができると修文させていただいたわけです。ただ、どうも申請者の文章を読んでいると、実際に本当にそういう反応が起きているとは思っていないような感じがしますので、後ほど触れますが、こう修文をしましたが、本当にこれでいいのかについては、正直に言って疑問ではあります。説明が非常に難しくてわかりづらかったかもしれません。

それで括弧の中に行きますが、IX-36 でコメントの中に、中間体としてどのような代謝物を想定しているのでしょうか。グルタチオン抱合が起きるような中間体ができていると

すれば、ある程度、代謝を考えると予想がつくわけです。一番わかりやすいのは、エポキシ化が起きているというのがわかりやすいのですが、この位置にエポキシ化が起きて、その分解物として右下のものができているのは非常にわかりづらいということで、申請者はどんなことを想定しているのか。また、エポキシドのような反応性中間体が生成すれば、毒性影響も懸念されますので、生体影響はどうかということをお尋ねしたかったということです。

3つ目の点ですが、先ほど御説明いたしましたけれども、代謝パターンに本質的な性差が認められなかったということで申請者は文章を書いておりますが、実際には抱合反応で、雄ではグルタチオン抱合が非常に高いです。雌では硫酸抱合あるいはグルクロン酸抱合が非常に高いです。申請者が代謝パターンについて本質的な性差が認められないという、その代謝パターンというのは一体何を指しているのかが不明確だったので、補足をしていただければ、というコメントです。

「また」以下の3行については、上についての文章の補足になります。非常にわかりづらい説明だったかもしれません。以上になります。

○ 上路座長

先ほど事務局と打ち合わせをさせていただいた段階で、どうも毒性の出方が雄雌で違うねというのが、後ろの方で出てきています。雄で低薬量において出てきているという事実があります。ですから、代謝のところも同じような、雄によくできやすい、蓄積しやすい、あるいは抱合体のつくり方が違うとか、それは当然のことだと思います。

ですから、9ページに出てきたような理由を求めるというのも、毒性の方から見ても、そういうことが読めますので、全体を見ながら申請者に、代謝と毒性の関係を見ていただければいいのではないかと思います。

10ページの肝臓の蓄積の可能性についても、相磯先生と義澤先生の方で後から御説明があると思いますけれども、この剤は肝臓に対する毒性が出ています。そのところにつながつていくコメントだと思いますので、そことまた合体して考察されるということも考えられると思いますが、それでよろしいですか。

○ 平塚専門委員

勿論、結構です。

○ 小泉委員長

資料3は平塚先生が書かれたものですか。

○ 平塚専門委員

違います。

○ 小泉委員長

従来、吸収のところに必ず吸収率を書くことになっておりますので、ここに書かれている1を文章に付け加えていただきたいと思います。吸収、分布、排泄という形で必ずしていますので、8ページから「① 吸収」がありますが、従来、吸収率は必ず書いています。

もう一つは、腸肝循環しないと 14 ページに書いていまして、しかも糞中に出るということは、吸収率が 9 割くらい吸収されるという形であれば、そのまま門脈から入って肝臓に行って糞中に出ってしまうということは、組織への残留量は少ないと考えてよろしいのでしょうか。

この 14 ページの表を見ても、尿中、糞中が大部分で、組織の残存量は少ないので、ほとんど肝臓への侵襲は門脈から通りますから理屈はわかるのですが、その他の組織の分布は少ないだろうという予測が付きませんが、そういう考えてよろしいでしょうか。

○ 平塚専門委員

先生がおっしゃっているとおりだと、私も思います。

○ 上路座長

吸収率という項目を立てていましたか。

○ 高橋評価専門官

今回は試験が 3 本ありまして、1 の試験は胆汁をはかっていなかった関係で、3 の試験からはうまく吸収率が出てくるのですけれども、全体にわかりやすく整理をしたいと思います。

○ 上路座長

それでは、動物体内運命試験はよろしいでしょうか。よければ、その次に植物体内をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

15 ページ「(1) 水稻」でございます。15 行目からの 2 行について、上路先生、田村先生から混合比率の書き方について修文をいただきました。田村先生の方では非標識体の混合比率等を入れていただいている点、施用量のことを書いていただいている点で修文案が違っておりましたので、2 案とも提示させていただいております。

結果としましては、土壌処理、茎葉処理をしているのですが、どちらでも主要成分はチフルザミドでございます。代謝物としまして、2、3 といったものが、10% TRR 未満ではございますが、認められております。

オートラジオグラムの結果が書いてございまして、8~10 行目に関しても田村先生、上路先生から修文をいただきました。先ほど座長と打ち合わせをしていただいたときには、オートラジオグラムの結果のみに特化すると、この 2 行くらいになるのではないかとという御説明をいただいております。

表の脚注等、先生から修文をいただきまして、反映させていただきました。表 9~11 で、それぞれ修文をしております。

18 ページ「(2) 小麦」の結果になります。本文、表中等を修正いたしました。小麦につきましても主要成分はチフルザミド、代謝物としては 2 が出ておりました。未知化合物についての追記を田村先生からいただきました。

表 12 で 2 つ、網かけをしたものと記載してございますが、上路先生から % TRR を追記

してくださいというコメントを受けまして追加したのですが、まずオリジナルの 20 行目からの表 12 は慣行施用量の 30 倍で施用した生の数字の放射能残留濃度で記載してございます。

19 ページの表 13 がそれぞれの部位ごとの代謝物の分布を示していますけれども、この数字がメーカーの方で慣行施用量は 30 倍ということで、通常の慣行施用量 1 倍に換算するために 30 分の 1 にした数字が表 13 になっておりましたので、こちらと対比するという関係から、表 12 も 30 分の 1 になった値を記載しております。一見、例えば 32 日後の茎葉のところで、最初の表ですと 43.9 となっておりましたが、30 分の 1 にして、今回は 1.46 という形で表示をさせていただいております。％TRR につきましては、今回の試験はそれぞれの試料ごとの残留を 100 としていますので、いずれも 100 という形の動きになるということで記載しておりますので、修文等をいたしました。

19 ページの 8 行目「(3) らっかせい」の試験になります。こちらも修文いただきましたものを反映いたしました。残留放射能のほとんどが茎葉部に見られました。らっかせいの殻、子実には 0.8 及び 0.2 程度の残留でございました。

21 行目から殻の未知代謝物について、田村先生から修文をいただきました。この未知代謝物の 12 min はどのように評価すればわかりやすいのかも含めて、後ほどコメントをいただければと思っております。その詳細な結果、放射能分布、代謝物等につきましては、表 14、15 に示したとおりでございます。

20 ページの 17 行目から、植物内中でのチフルザミドの代謝反応、水稻、小麦、らっかせいをまとめた形で記載してございます。

22 行目「3. 土壤中運命試験」。

「(1) 好氣的堪水土壤運命試験」でございます。結果は 21 ページの表 16 にまとめてございます。CO₂ が時間に従って増加しております。主要代謝物は 4、2、3、5 といったものが認められました。半減期としましては、壤土で 620 日、埴土で 976 日という結果でございます。

22 ページ「(2) 好氣的土壤中運命試験」でございます。こちらでも CO₂ が発生しておりますが、主要成分としましては、チフルザミドが最大で 79.1% 認められております。主要分解物としましては、3 が最大で 5.6% 認められました。半減期としましては、砂壤土で 1,001 日、シルト質壤土で 1,298 日、壤土で 992 日という比較的長いものでございました。

22 行目「(3) 土壤表面光分解試験<参考データ>」でございます。チフルザミドの推定半減期が 87~155 日という結果でございました。分解物としましては、5、3、2、6、24 というものが同定されておりますが、いずれも 4.6% 以下でございました。

34 行目「(4) 土壤吸着性試験」でございます。結果は 23 ページの表 17 にまとめてございます。有機炭素で補正した値としましては、559~937 といった吸着係数でございました。

23 ページの 5 行目「(5) 土壤吸脱着試験」でございます。吸着に関しましては、先ほ

どと同じような数字でございます。脱着に関しましては 3.89～97.8 という値でございました。

15 行目「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験(緩衝液)」でございます。緩衝液、自然水を用いて実施しております、いずれも安定でございました。

27 行目「(2) 水中光分解試験」の結果でございます。半減期の方は 24 ページの表 18 に示してございますが、8.8 から最大 51.4 日といった半減期でございました。主要分解物としまして、24、26、5 といったものが認められております。

24 ページの 10 行目「5. 土壌残留試験」の結果でございます。表 19 に容器内、圃場をまとめてございます。圃場の水田条件で、チフルザミドと分解物 3、4 を合わせた結果で、最大で 335 日の半減期でございました。

25 ページ「6. 作物残留試験」の結果でございます。国内水稻のみでございますが、水稻を用いた試験の結果、玄米で 0.12 mg/kg、代謝物 2 をはかっておりますが、こちらは検出限界以下でございました。

インポートトレランス申請のありました高麗人参の値でございますが、最大値が 0.94 mg/kg という結果でございました。

18 行目「(2) 乳汁移行試験」の結果でございます。投与量としましては、チフルザミドを 2 又は 3 回散布した場合の最大残留量の稲わらを 2 kg 摂取することを想定した量で実施されておりますが、乳汁、血漿中のチフルザミドは検出限界未満でございました。

26 行目「(3) 後作物残留試験」でございます。こちらは土残が長いということで実施されていると思われれます。その結果、散布 307 日後の小麦のわらに 0.4 mg/kg の残留が認められておりますが、その他の作物につきましては、親化合物チフルザミド、代謝物 2、4 とも検出限界未満でございました。

田村先生からいただいております 26 ページのコメントでございますが、こちらは植物代謝の関係の先生にお送りしている後作物残留試験の試験成績報告書へのコメントでございます。化学構造式に間違いがございまして、その御指摘となりますので、申請者に伝えたいと考えております。

26 ページの 4 行目「(4) 魚介類における最大推定残留値」でございます。BCF としましてはコイを用いた実測値を用いて、最大推定残留値としまして、0.19 mg/kg という値が出ております。

10 行目「(5) 推定摂取量」でございます。魚介類、コメに最大残留した場合の摂取量としまして、表 20 に示したような値でございました。

ここまで以上でございます。

○ 上路座長

それでは、15 ページに戻っていただきまして、水稻のところでございます。これは使ったアイソトープの混合比を加えたということでございます。これは例えば表 9 のアスタリ

スクが付いたものと付いていないもので、これが一体何を示すのかと思って見てみたら、いわゆる混合剤だということがわかりましたので、それを付け加えたということでございます。

私と田村先生の間で 56 : 21 とか 2.73 : 1 というのは、片方を 1 にした意味であって、ほとんど同じです。私も計算をしてみたら、すごく中途半端な数字になったので、18 ページの小麦の混合物が何対何という書き方をしていたものですから、そのまま使ったということです、同じ指摘だと思います。これはどちらでもいいですので、田村先生の方にしてください。

16 ページの 7 行目で、これは「分けつ」が正しいので、元に戻してください。あとは 7 ～ 10 行目で文章が 2 つに分かれています。「オートラジオグラムから、土壌処理区では茎葉部全体に放射能は均一に分布し」と、「穂部は茎葉部より放射能の移行性が低く」ということまでがオートラジオグラムです。その後のところは、放射エネルギーを実際の測定した表 10 以降のデータを使ったというものだと思います。ですから、私の方でそういう趣旨で部分を書き直しました。あとは何か不都合がありますか。

例えば田村先生から御指摘いただいた 60 日の収穫時のデータについて、上はオートラジオグラムの部分を全面に出して、後は下の 10～11 を反映したデータをここに持つていくという意味で、私の修正案を使ってください。お願いします。

○ 田村専門委員

日にちは 62 日です。

○ 上路座長

すみません。62 日でお願いします。あとはいいですね。

小麦のところの 14 行目の未知化合物。ここを加えていただいたということですね。表 12 の書き方で TRR は書いていなかったの、どこから計算したのだろうと思って見たら、100% でしたから、事務局の方で提案されたものをそのまま使ってください。

「(3) らっかせい」は、先ほど事務局から説明があった 21 行目の「未知代謝物 (12 min)」の表現はどうでしょうか。

○ 田村専門委員

ここは 2.3% TRR の未知代謝物とすると特定できますね。時間を入れずに残留法の方でお願いします。

○ 上路座長

それだったら、いいですね。量的に少ないから特別にという気もしますけれども、殻から見つかったという意味で出したと。殻及び子実中に 0.8 及び 0.2% TRR とすると、その TRR の取り方がいろいろですので、殻の主要代謝物が産生化合物ではなかったというまとめ方だったらできるでしょうけれども、上が TRR であると混乱しないですか。

○ 田村専門委員

それぞれ出ていますね。

○ 上路座長

ですから、上の「殻及び子実中の 0.8 及び 0.2% TRR」と下の「2.3TRR」というと、それぞれで TRR を求めているのだけれども、殻自体の TRR は全体の 0.8% ですから、その中の 2.3% という意味だけれども、生成量自体は少ないです。

○ 田村専門委員

書かなくてもいいかと思います。

○ 上路座長

21 行目から削除にしてください。20 ページはいいですね。環境のところはこれで結構です。あと田村先生、何かお気づきの点はありませんか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

25 ページの作物残留、乳汁試験、後作物のところまでよろしいですね。

田村先生が 26 ページにお気づきになりました化学物質の構造が違っているというのは、確かにメチレン基が一つ多かったですので、これは直していただくということでお願いします。

ここまで植物、環境で何かお気づきの点がありましたら、どうぞ。

○ 平塚専門委員

先生方に教えていただきたいのですが、植物代謝のときにトリフルオロメトキシ基が取れるとか、そういう代謝は通常、動物では非常に起きにくいのですが、特にこの剤ということかもしれないですが、動物代謝ではとにかくトリフルオロメトキシ基が取れてしまって、カテコールなどもできたりします。つまり非常にフェニル環の代謝が教科書的ではないです。それに対して植物での代謝は非常にリーズナブルなメチル基のアルコールやカルボン酸への代謝です。

それで一つお伺いしたかったのは、例えばトリフルオロメトキシ基が脱離するとか、そういう代謝は知られているのでしょうか。

○ 上路座長

フッ素が付いたら安定というのが一般的ですね。むしろ逆に非常に分解しにくいから、いいときもあるし、悪いときもあるという感じ。ただ、動物代謝のときにグルタチオンみたいものが付きやすい。それがどういう形でトリフルオロ基に関係するのかが気になるところではありますけれども、よくわからないです。

○ 平塚専門委員

申請者が構造決定しているのは表を見ていただくとわかるのですが、トリフルオロメトキシ基を保持したままでグルタチオンあるいはシステインが結合した代謝物は同定されていないです。ですから、一度フェノールになった後にグルタチオンが入ってくる。その方がむしろ考えやすいです。カテコールなどもできていますので、植物の代謝あるいは土壌

の分解とかを見ても、特段そのトリフルオロメトキシ基が取れているというのではないので、非常にそれは理にかなっているとは思いますが、それでお伺いさせていただいたということです。

○ 上路座長

確かに 100 ページの代謝分解経路図を見ますと、非常にシンプルですね。一般にそうですけれども、植物の方がアルコールになったり、もう少し酸化が進むとかその程度で、そのキーになるトリフルオロメチルとかは安定で存在していますので、動物代謝と違いますけれども、それがなぜかと言われると、ちょっと困ります。何かお気づきの点がありますか。

○ 田村専門委員

安定ですね。ここが代謝されるというケースは非常に珍しいと思います。ただ、大豆はグルタチオン抱合を結構していますので、作物による違いがもしかしたらあるのかもしれませんが、今回出てきているものについてグルタチオン抱合はないです。

○ 上路座長

それでは、次のところに移っていただきまして、27 ページの一般薬理の御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

27 ページ「7. 一般薬理試験」でございます。結果は表 21 に示してございます。中枢神経系と呼吸循環器系を見ております。一般症状のところでは少し症状が出ております。

9 行目「8. 急性毒性試験」でございます。まず、原体を用いた結果でございます。一部死亡例がございますが、いずれも LD₅₀ 値は十分高い値でございました。

28 ページの 3 行目からマウスを用いたものでございますが、代謝物の 4 と 5 の急性毒性試験でございます。こちらに死亡例はなく、5,000 以上の LD₅₀ でございました。

9 行目「(2) 急性遅発性神経毒性」でございます。検体投与による影響は認められなかったという結果でございました。

29 ページ「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。眼に対して軽度の刺激性、皮膚に対しての刺激性は認められておりません。皮膚感作性につきましては、Beuhler 法で陰性、Maximization 法で軽度の陽性という結果でございました。

急性、刺激性は以上でございます。

○ 上路座長

強い急性試験の結果ではございませんけれども、毒性の先生方、お気づきの点はございますでしょうか。ニワトリの遅発性神経毒性も影響がないということによろしいですね。この剤はここでは結果が出ないのですが、慢性の方になってくるといろいろなものが出てくるので、ここまでは終わったとして、次のところをお願いします。

○ 高橋評価専門官

29 ページ「10. 亜急性毒性試験」でございます。ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試

験でございます。結果は 30 ページの表 25 にまとめてございます。表中、コメントを含めて、相磯先生と義澤先生からコメントをいただきました。標的臓器としましては、腎臓、肝臓、貧血の所見が認められております。30 行目の下から次のページにかけまして、最初のところが肝臓に関するコメント。31 ページの上から体重に関するコメントでございます。線が一本引かれまして、その下が腎盂腎炎に関するコメント、肝臓に関するコメントが両方あります。その下が血液の所見に関するコメント。その血液に関しては申請者の要求も含めて、ボックスの一番下のところにまとめていただいております。

30 ページの表 25 に戻りまして、小葉中心性の肝細胞空胞化ですが、有意差がないものでございますが、影響と扱っておりまして、無毒性量はいずれも 40 ppm という結果でございます。

31 ページの 2 行目「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。結果は 32 ページの表 27 でございます。こちらが腎臓への影響。慢性間質性腎炎を単核細胞浸潤に直していただいておりますが、腎臓への影響、貧血等の所見が認められました。雄の方には体重増加抑制が 500 ppm まで認められましたので、無毒性量が雄で 50 ppm、雌で 500 ppm という結果でございます。一部、有意差のないものが毒性と判断されたということで、脚注を付しております。

貧血の取り方に関して、事務局から事前に質問させていただきました件につきまして、義澤先生、相磯先生から了承ということでコメントをいただきました。

33 行目のコメントにつきましては、表中に反映させていただいております。

33 ページの 2 行目「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。結果は表 28 でございますが、こちらは雄の 300 mg/kg で異常歩行、雌は 1,000 mg/kg で異常歩行が 2 例という形で認められております。そのほかは肝臓に関する所見。雄の方は副腎の重量等が動いておりまして、無毒性量としては 30 mg/kg 体重という結果でございます。

雄の 1,000 の肝重量、比重量のみの変動でございましたが、逸脱酵素が動いておりましたので毒性と判断し、先生方から OK ということでコメントをいただきました。

ボックスの下でございますが、相磯先生から副腎の臓器重量変動に関するコメントをいただいております。

亜急性毒性試験は以上でございます。

○ 上路座長

29 ページから表 25 に関係したところですが、義澤先生から修文が入っていますけれども、これは相磯先生も OK ということでよろしいですか。

○ 相磯専門委員

了承済みです。

○ 上路座長

それは表の 10,000 と 5,000 と 1,000 のところで、これも全部修文ですけれども、よろしいですね。相磯先生から 1 番目の肝小葉中心性肝細胞空胞化について、毒性影響と考え

られるか。どちらなのかがわかりにくいのですけれども。

○ 相磯専門委員

これは毒性影響として考えます。ただし、その後のコメントで余分なことを書いてしまいました。「検定結果を重視の立場をとる」以下を削除させてください。最終的な評価の種差、個体差、 10×10 の 100 をかけるという UF の考え方ですけれども、個体差についてはヒトの個体差を考えているようで、動物種の中での個体差というわけではなさそうなので、ここは考え違いをしていたようです。コメントの中身の「検定結果を重視の立場をとる」以下のコメントを削除。200 ppm の肝細胞小葉中心性の空胞化を毒性影響というのは間違いありません。

○ 上路座長

義澤先生もそういう判断でよろしいですか。

○ 義澤専門委員

はい。小葉中心性の空胞化は毒性です。

○ 上路座長

事務局の判断は。

○ 高橋評価専門官

この先、有意差の付かない空胞化を取って行って、最終的に ADI に絡むところまであるので、そういった場合にこの有意差のないものをどこまで毒性と取るのが難しいなというのが事務局の感想でございます。

○ 上路座長

そこが最後のところまで、有意差がないのに毒性影響とするのかしないのかという判断が特に後ろの方に出てきていますので、毒性の取り方というところの判断の仕方、今回多分 ADI 決定まで行かなくて、この最後のところまで周辺のデータを見ながら、申請者にいろいろな考察の要求をしています。その中で総合的に考えた結果、有意差がありなしというのも判断できるものになるのかなと、今の時点では思っているのですけれども、その有意差なしという場合に毒性とするのかどうか非常にどの部会でも悩んでいると思いますが、それに対しての考え方。ケース・バイ・ケースなのかもしれませんが。

○ 義澤専門委員

肝臓の小葉中心性空胞化に関して言えば、ラットの雌に小葉辺縁性空胞化が見られるのはしばしばありますけれども。しかし、90 日という比較的短期の試験では、小葉中心性空胞化についてバックグラウンドがあまりないと思います。

後の方でしゃべろうかと思ったのですけれども、肝臓に蓄積性も疑われる剤ということと、生化学的にリン脂質の変動とかも認められていることから、私自身は肝臓のリン脂質にこの剤がくっついて、どんどん蓄積性を示して肝臓の実質の変化を及ぼした可能性はないのかなということを疑っています。それは後でまた該当の試験のところでお話をさせていただきます。

肝臓の小葉中心性の空胞化は、この試験では、コントロールには全く出ていないです。それが第一の理由。それと自然発生でも 90 日試験くらいの短い試験では見られることがないと思いますし、そういうことから考えて、有意差がなくても、この所見は毒性と判断すべきだと思います。

○ 上路座長

相磯先生、どうぞ。

○ 相磯専門委員

義澤先生の御意見と同じです。あとは申請者の方で、その他の試験で肝細胞の空胞化のメカニズム試験をやっています。そこで明らかに影響という結果が出ています。したがって、これは同じラットを用いた実験ですから、これは毒性影響として考えた方がいいだろうと思います。

○ 上路座長

そうすると、有意差とは一体何ですか。有意差はないけれども、投与の影響と判断したとなりますと、有意差というのはどの程度まで出れば、20%くらい統計処理して出る場合に有意差と言うんですか。

○ 相磯専門委員

一般的に 5%あるいは 1%の危険率で検討をかけまして、P 値はその辺りが拾う。大体 5%辺りの危険率から拾っています。発生率が 5%ではないです。危険率が 5%辺り。

○ 上路座長

そうすると、有意差がないというのは、危険率 5%以下ということですか。

○ 相磯専門委員

以上です。

○ 小泉委員長

対照群と投与群との違いを見ているんですね。これに必ず違いがあると言ったときは有意差がある。それを言い切る危険率が 5%ということです。差を見て、パーセントが低いほど言い切る確率が高くなるわけです。全体では 5%と 1%を取ります。非常に有意差が高いときには、1%で見ます。統計学的に危険率 5%以下であれば、対照群と投与群で差があるから、これは投与の影響と言えるわけです。よろしいでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、今のところの中心性肝細胞空胞化は、ここでは投与の影響だったけれども、後ろの方から見ても、義澤先生の方の考え方だと、最後の方の試験で出ていて、それから言っても、そう言えるだろうと。メカニズム試験のところから出ているので、それは認められるだろうということでしたので、このまま残すということにしてください。いずれにしても、また後の方でもう一遍、説明を要求されるでしょうから。

その次に 31 ページの体重抑制に関して、義澤先生からこの判断はよいと。これはいいですね。

○ 義澤専門委員

いいと思います。

○ 上路座長

200 ppm の体重抑制は了承。義澤先生の（2）のボックスのところで、腎盂腎炎も 5,000 ですか。

○ 義澤専門委員

修正させていただきました。発現頻度から見て、有意差は付いていませんが、ここには明らかに頻度が増加していると考えますので、影響とさせていただきます。

○ 上路座長

あとはいいですね。その次の相磯先生、義澤先生のところから、②のボックスで何か。

○ 相磯専門委員

10,000 ppm 投与群の血小板の増加、その群の雌雄の白血球数の増加及び 5,000 ppm 投与群の好中球の増加。これはいずれも結果としては有意差があるのですが、申請者の方では背景データと比較すると正常の範囲内ということで、原体の影響とはしていないのですけれども、もしこれを背景データの範囲内とするのだったら、データの提示をお願いしたいと思います。

もう一つは、10,000 ppm 群の雌雄の白血球数の増加と 5,000 ppm の好中球の増加。これは腎盂腎炎等が出ていますから、それに関係して出てきているということも考えられる。

あとは資料の考察の中で、こういう 5,000 ppm、10,000 ppm 群の雌で見られた好中球の増加は、腎盂腎炎の二次的変化と考えられたとして記載しています。したがって、これは投与の影響と考えた方がいいと思います。そこで 10,000 ppm の雌の表 25 の WBC 増加、5,000 ppm 以上の好中球の増加をここで追記しました。

○ 上路座長

わかりました。義澤先生はここのところで何かございますか。

○ 義澤専門委員

相磯先生の御意見でございとも思います。あと一つ、どこにも書かれていないですが、高用量群で死亡が発生していますが、死因については何も考察が書かれていないです。腎毒性の結果、死んでいるのだらうと思いますが、通常は書くべきだと思います。どこかに記載しておいた方がいいかと思います。

○ 上路座長

抄録には書いていませんか。

○ 義澤専門委員

書いていません。

○ 上路座長

では、抄録に追加。一番下です。申請者への要求事項も考察をしてくださいということですので、これは当然のこととして、可能であれば考察を求めたいというのは、可能

でないことも考えられるのですか。

○ 相磯専門委員

これは直接 ADI に結び付くエンドポイントではないので、考察ができれば極力欲しいです。

○ 上路座長

直接には関係しないですね。

○ 義澤専門委員

腎毒性が見られる化合物では、貧血のパラメータの変動がみられることがあります。この場合、腎臓からのエリスロポリチン産生減少が原因であるという考察をされる場合が多いと思います。本試験では、この可能性があるのではないかと私は思います。ただし、イヌの場合も赤血球系パラメータが若干動いていますが、腎毒性が見られないので、どのような考察を申請者がするかお聞きしたいところです。

○ 上路座長

赤池先生からは何かございますか。

○ 赤池専門委員

特にございません。

○ 上路座長

それは申請者に対する要求事項として、お願いしたいと思います。31 ページのボックスのところは、それでよろしいですか。

では、32 ページのところです。事務局からの提案に関して、義澤先生、相磯先生ともに事務局案に賛成ということですので、結構です。ここのところにも有意差はないけれどもという書き方がありましたけれども、やはりそれは何らかのきちんとした説明があるという意味での有意差はないということだと思います。

33 ページは単核細胞浸潤に修文で、これもよいということですね。

90 日間のイヌに対する亜急性毒性。ここのところに関して、事務局案についてはいいけれども、相磯先生からのイヌに対する疑問。これについて御説明いただけますか。

○ 相磯専門委員

副腎の臓器重量と病理組織所見についてですけれども、イヌの試験で雄動物の副腎重量が 300 mg/kg 以上で増加している。そして、副腎の病理組織学的変化が 1,000 mg 群で 5 匹中 1 匹だけに出てきている。この変化は副腎皮質の空胞化と過形成であると。ここの 5 匹中の 1 匹の変化を副腎の臓器重量の増加と結び付けていいのかどうかは判断に苦しむところで、イヌを用いた試験の経験がおありの先生に御意見をいただければと思います。

○ 上路座長

義澤先生、どうぞ。

○ 義澤専門委員

以前イヌの毒性試験の評価を実施していましたので、御説明させていただきます。この

試験は 5 か月齢のビーグル犬を用いている試験です。イヌの空胞化や過形成の病変は、自然発生では老齢イヌにしばしばみられる病変です。月齢の若いイヌでは、私は経験がありません。たとえ 1 例の発生であっても、これは毒性所見と考えるべきだと思います。

重量との関連ですが、病理組織学的に変化が見られなくても、このような空胞化という所見が出てきたら、重量が増加する傾向がございます。したがって、この重量の増加についても毒性所見と判断すべきだと思います。

○ 上路座長

空胞化が起されば重量が増加すると。逆ですか。

○ 義澤専門委員

微細な空胞が増えてくると、重量が増加します。ただ、どこからが影響であるかを判断するのは非常に難しい。空胞化とはどんどん大きくなって、ひどくなった場合に明らかに病理組織学的に所見が取れるという所見だと考えてください。したがって、一番鋭敏なのは重量なのです。

○ 上路座長

それはイヌに独特なものですか。

○ 義澤専門委員

ラットもそうだと思います。

○ 上路座長

相磯先生から疑問点として出ていますけれども、これは今の答えでよろしいですか。

○ 相磯専門委員

今の答えで結構です。

○ 上路座長

そうしますと、亜急性毒性試験で幾つか申請者に対する質問事項が出ていますけれども、これは要求するということをお願いしたいと思います。ほかに亜急性毒性でお気づきの点がありますか。

それでは、34 ページの慢性に移ってください。

○ 高橋評価専門官

34 ページの「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。結果は表 29 にまとめてございますが、こちらでも若干、血液への影響が認められております。1,000 の脊髄の変化につきましては、当初は本文中のみ書いていたのですけれども、先生の方から修文をいただきまして、表の方にも毒性ということで明確に記載してございます。先ほどの亜急性でも見られました歩行失調等も 1,000mg で認められております。無毒性量としましては、10 mg/kg 体重でございました。

1,000 mg の肝比重量のみの変動につきましては、ALP の変動を伴ってございましたので、毒性としたことに関しては、義澤先生、相磯先生から了承をいただいております。

35 ページの一番上からのボックスが神経毒性に関するもののコメントがメインでござ

います。

ボックスの3行目の(2)の副腎の話は、イヌの90日の方と重複しているかと思われますけれども、副腎の関係のコメントもいただいております。

最後、ボックスの一番下でございますが、反復神経毒性の要求に関するコメントをいただいております。参考でございますが、お手元でございます農薬のテストガイドラインのページが見にくいのですが、オレンジの紙が間に入っていて、その2枚目のオレンジの紙の19ページから、それぞれの毒性試験をどういった場合に要求するかしないかということが、20ページの上から3つ目の反復経口投与神経毒性試験の要求をしない場合の除外規定が書いてございます。これが90日間の反復毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められる場合には、やらなくていいという規定でございますが、この辺も参考に後ほど御議論をいただければと思います。

35ページの2行目「(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験」でございます。結果は36ページに記載してございます。肝臓の所見がメインでございまして、先ほど亜急性のところでお説明をいただきましたとおり、小葉中心性の肝細胞空胞化を発生頻度、染色性等を考慮いただきまして、100 ppm から雄も影響としております。その関係で当初からの提案よりも無毒性量が下がりまして、雌雄とも30 ppm という形で表記を変更しております。

36ページのボックスのところは、肝臓の所見に関するコメントをいただいております。そのほか、病理所見の適正化ということで細かな修文をいただきましたので、申請者の方に伝えたいと思います。

37ページの2行目「(3)18ヵ月間発がん性試験(マウス)」でございます。こちらに関しましては、検体投与による影響は認められなかったということで、無毒性量は最高用量の500 ppm でございました。こちらにつきましても病理所見の適正化、申請者の方に伝えたいと思います。

以上でございます。

○ 上路座長

34ページです。義澤先生からの修文が入っていますけれども、これでよろしいですか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

表29の雄の神経病理学的検査結果の追記も入っていますね。表29の雄の軸索変性。

○ 相磯専門委員

これについては義澤先生からの指摘と同じで、義澤先生からの修文でいいと思います。

○ 上路座長

その次に神経病変のメカニズムについての考察。副腎皮質の変化のメカニズム。これはあちこちで毒性として考えるのかどうかということで、やはり考察をいただく方がということだと思います。その次のところにも絡んでくるのですけれども、神経毒性の試験が欲

しいのかどうかということにも絡むのだと思いますが、ここら辺はまとめて。

○ 義澤専門委員

神経毒性の試験が必要かどうかは、90 日試験で神経毒性が認められていないから、ガイドライン上は必要ないです。

○ 高橋評価専門官

90 日をどこまで見るかですけれども、現行のガイドラインですと 90 日間の中で FOB とか詳細な状態観察をした上での判断になるのですが、これはちょっと古い試験なので、そこまで亜急性で見れていないのかなというのがあります。

○ 上路座長

これで反復経口というのは、イヌとラットと全部ペアでやらなくてはいけないことになりますか。どちらかやればいいですか。

○ 高橋評価専門官

通常はラットです。

○ 上路座長

そうすると、イヌに要求するのは特別な場合ですか。

○ 義澤専門委員

特別な場合ですね。神経毒性は通常はラットを使います。ラットの毒性試験では長い試験も含めて、神経毒性を示唆するような症状は認められていないということから考えて、本当に 90 日に神経毒性試験が必要かどうかもあると考えなければいけないと思います。どのように判断すべきか私にはわからなかったもので、疑問点として投げかけて頂きました。

○ 上路座長

赤池先生、ここはどうでしょうか。

○ 赤池専門委員

今の議論でもそうですけれども、なかなか判断が難しいところだろうと思います。ただ、これで結論になるのかどうかわかりませんが、一つはイヌの場合に 1,000 mg/kg という非常に高い投与を使っていて、ADI 設定値とはかなり離れたところで見ているということ。イヌの方で見ましても、急に 90 日で歩行異常が出てはおりますけれども、全例ではなくて、むしろ一部の動物でのみ見られていて、それが 1 年間になるとたしか、ほぼ全例で見られるようになったので、明らかに日にち依存性があるようです。ラットですと全く見られていないというところから判断しますと、それだから不要ということは言えないとは思いますが、少なくともラットで急性あるいは 90 日間の神経毒性試験をしたとしても、ネガティブである可能性は高いのではないかと思います。そうしますと、勿論これはあるに越したことはありませんけれども、ADI 等に比べますと、1 g/kg という非常に高い用量ではっきりとした毒性が出ている症状であるということを考えれば、これはあくまで私の判断としてはということですので、必ずしも要求しなくてもいいのかなとは思いますが。

○ 上路座長

用量が高いところだからと。

○ 赤池専門委員

勿論、NOAELに近いところでしたら要求すべきだと思います。

○ 上路座長

義澤先生、その御判断でよろしいですか。

○ 義澤専門委員

わかりました。

○ 上路座長

相磯先生、よろしいですか。

○ 相磯専門委員

結構です。

○ 上路座長

そうしますと、ここのボックスは、義澤先生、相磯先生からの疑問点には答えられたということになりますね。ここまでよろしいですか。

その次のラットの併合試験の表 31 で、ここが ADI に絡んでくるものなので、御検討を願いたいと思います。36 ページの事務局からの提案は OK と。

その次の義澤先生のところですが、これはどのレベルまで毒性所見として入れるかですね。30 を無毒性量になればということで、30 ppm までが毒性所見なしということでもよろしいですか。

○ 相磯専門委員

30 ppm 以下で毒性所見なしです。

○ 上路座長

それで 100 ppm までですね。あとは申請者への要求事項、用語の適正化。これはあちらに直していただくということで、お願いしたいと思います。37 ページも用語の適正化ということです。事務局の方はこれでいいですか。そこまで毒性所見なし。

一気にお休みなしでいきますか。皆さんいかがでしょう。頑張れば、あともう少しです。その次はそんなにたくさんないと思いますので、行ってしまいましょう。早く終わることを期待して。

それでは、37 ページの生殖毒性をお願いします。

○ 高橋評価専門官

37 ページの 16 行目「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。

38 ページの表 34 に所見をまとめてございます。主に体重増加抑制と肝臓への影響でございました。雄の P 世代のところのみ 40 ppm で小葉中心性の肝細胞空胞化が見られましたので、親動物の雄で無毒性量が設定できないという結果でございました。児動物につきましても低体重等が認められましたが、無毒性量としましては 200 ppm で取れておりま

す。

繁殖につきましては、特に堀本先生からコメントはいただいております。

38 ページの 14 行目「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。母動物の 125 mg/kg 体重/日で脱毛、流涎等が認められました。25 mg/kg 以上の用量で摂餌量の減少が認められております。胎児につきましては、最高用量で低体重が認められましたので、無毒性量としましては母動物が 5 mg/kg、胎児が 25 mg/kg という結果でございます。催奇形性は認められなかったという結果でございます。義澤先生から、投与方法に対するコメントをいただいております。堀本先生から特にラットの発生毒性のコメントは来ておりません。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。堀本先生から一部修文をいただいております。母動物では 45 mg/kg 体重/日で痩身、体重減少等が認められました。胎児では同じ用量で低体重が認められておりますので、無毒性量としましては、母動物、胎児とも 25 mg/kg 体重/日でございました。催奇形性は認められておりません。

以上でございます。

○ 上路座長

恐れ入ります。福井先生から 37 ページ以降についてのコメントをお願いできればと思います。

○ 福井専門委員

特にございません。

○ 上路座長

表 34 の 40 ppm 以上というところが親で低い毒性として認められていますけれども、これでよろしいですか。

○ 福井専門委員

先ほど義澤先生が小葉中心性肝細胞空胞化をおっしゃられましたので、これでよろしいのではないかと思います。

○ 上路座長

そうすると、無毒性量が雄で 40 ppm 未満になり、事務局から肝臓の病理学的変化を毒性といたしましたという肝比重量増加についてのコメントが入っていますけれども、これもよろしいですね。

39 ページで、堀本先生に体重増加抑制を体重減少と書き直していただきましたけれども、これでよろしいですか。

○ 高橋評価専門官

抄録の方はⅧ-113 ページの表で、体重増加量を時期で区切って書いてあるだけなので、こちらから、うちの方は体重増加抑制という表現をさせていただいておりますが、かなり体重が落ちています。

○ 福井専門委員

これで結構です。

○ 相磯専門委員

表 34 の中でも体重増加抑制という言葉を使っていますね。ほかとの整合性。

○ 上路座長

体重増加抑制になっていますね。表 29 も体重増加抑制ですね。堀本先生は何か理由があって、この言葉を使われたのですか。

○ 高橋評価専門官

先ほどのラットは落ち幅がひどいのかなと。ラットの繁殖試験の方はⅧ-106 ページにございますが、生育期間の体重増加量でございます。一番上は 17% くらい落ちていまして、次の 200 を見ますと、コントロール 112 に対して 83 とか 99 程度の増加量ということで、増加抑制という言葉で表現させていただいているのですが、その辺は落ち方の具合で、先生の方で言葉は判断いただければと思います。

○ 上路座長

確かに増加抑制ではないですね。意味が微妙に違う。

○ 義澤専門委員

体重減少という場合は、投与前と比べて実際に減少したということで御指摘をされたのだらうと思います。投与前の値よりも減ったのは「減少」ですし、それよりも少しでも増えていたら「増加抑制」という表現になりますね。

○ 堀部課長補佐

今の義澤先生のコメントに関連すると、その 106 ページの体重増加量として、実際に体重は増えているのだけれども、増え方に有意差があつて少ないということなので、増加を抑制したということなのではないかと思います。一方、ウサギの場合には所見の中に消瘦が見えているので、もしかしたら体重減少という言葉にも取れるのかなと。数値的にもマイナス幾つという数字が出ていますので、こちらは減少でも、もしかしたら表現ぶりとしては妥当かなと見えますけれども、いかがでしょうか。

○ 上路座長

ラットでは、表 34 は体重増加抑制のままという文言で、ウサギに関してはマイナスが出てきているので、それについては体重減少という表現でいいということになりますか。

○ 高橋評価専門官

今までは、先ほど義澤先生が言われたように、投与前の数字から落ちた場合によく体重減少という言葉を使っております。増加はしているけれども、それがコントロールに比べて伸びが悪い場合、抑制という言葉でこれまでに整理してきている場合が多いと思います。

○ 上路座長

抄録は体重増加抑制ですね。では、堀本先生の意見どおりということにしたいと思います。

○ 義澤専門委員

ガイドライン上、全く問題ない質問ですが、何で発生毒性試験だけが「強制経口投与」とガイドラインに書かれているのかと思いました。もしかして、催奇形性は C_{max} 依存性の毒性が主体なのか。私としては、むしろ AUC 依存性の方が多いような気がしたのですが、専門家の先生に御教授願えませんか。

○ 福井専門委員

ほかの試験はどうなっていますか。

○ 義澤専門委員

ガイドライン上は強制経口投与です。

○ 上路座長

平塚先生、この辺はいかがですか。

○ 義澤専門委員

単純に私の疑問で、知っていたら教えていただきたいと思います。

○ 上路座長

小泉先生、御存じですか。

○ 小泉委員長

すみません。また勉強しておきます。

○ 高橋評価専門官

事務局も勉強しておきます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは「13. 遺伝毒性試験」をお願いします。

○ 高橋評価専門官

39 ページ。原体を用いた遺伝毒性試験の結果でございます。表 35、39～40 ページにわたって幾つかの試験がされております。若栗先生の方から修文等をいただいております。結果としましては、すべて陰性でございました。

40 ページの 3 行目から、代謝物 4、5 を用いた復帰突然変異試験の結果でございます。こちらにつきましても、すべて陰性の結果でございました。

○ 上路座長

若栗先生、直していただきましたけれども、コメントをお願いします。

○ 若栗専門委員

復帰突然変異試験が 2 試験行われておりまして、1 試験しか記載がなかったので、記載されていなかった試験を追記しました。内容といたしましては、事務局の方から御説明いただきましたように、すべての試験で陰性でありますので、本剤には遺伝毒性がないものと考えてよろしいかと思います。表 35 の 40 ページの一番上の復帰突然変異試験の結果のところが抜けておりますので、陰性を足しておいてください。代謝物の方も Ames 試験が行われておりますが、陰性ということでよろしいかと思います。

○ 上路座長

表 36 の代謝物の *in vitro* はイタリックですね。

○ 若栗専門委員

そうです。

○ 上路座長

これも直しておいてください。遺伝毒性的に問題はないということでよろしいですね。
それでは、41 ページから「14. その他の試験」をお願いします。

○ 高橋評価専門官

41 ページ「(1) 肝細胞空胞化のメカニズム試験 (ラット)」が実施されております。

10 行目から投与期間と回復期間を比較したものでございます。投与終了後、76 日間投与した後に回復期間を設けた試験でございます。投与期間、終了時の所見につきましては、表 37 にまとめてございます。肝臓関係の酵素、コレステロール等が投与期間、動いております。回復期間でもトリグリセリド、コレステロール等の幾つかの試験が、一番下では肝比重量増加等を含め、回復期間後も残っております。この試験に関しまして、42 ページのボックスのところに考察要求のコメントをいただいております。

3 行目「② 代謝試験」でございます。この肝臓に関連して代謝物プロファイルの確認の試験で、76 日目から 7 日間混餌投与した肝臓で、ちょっと文章を確認しますが、いずれも肝臓標本としまして、代謝物の検討がされております。酸代謝物、アルコール代謝物という表現がわかりにくかったので、事務局の方で修文させていただきました。結果としましては表 37 で、7 日間の投与と 76 日間の投与で検討しております。いずれもチフルザミド、アルコール体、カルボン酸体の代謝物が肝臓中で認められたという結果でございました。

17 行目「③ コハク酸デヒドロゲナーゼ活性測定」でございます。その結果、21 行目からでございますが、チフルザミド及びアルコール体はコハク酸デヒドロゲナーゼ活性を阻害することが示されたという結果でございました。

以上の結果をまとめたものが 25 行目から記載してございますが、肝臓の空胞化、生化学変化には回復性が認められ、空胞形成は肝コハク酸デヒドロゲナーゼの阻害を含む脂質生合成が攪乱された結果、肝臓からのトリグリセリド移行が阻害されることに起因すると考えられたというのがメカニズム試験のまとめでございます。

これらに関しまして、43 ページに義澤先生、相磯先生から申請者への考察要求のコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 上路座長

今までの試験の中で、肝細胞空胞化があちこちで出てきて、それが多分 ADI の設定の根拠にもなってくると思いますけれども、ここのメカニズムの試験をやっていたのですが、それに対して 42 ページの上と 43 ページに申請者に対する考察を要求するというこ

とで、相磯先生と義澤先生から出されております。これについて簡単に要求理由を示していただけますか。

○ 相磯専門委員

投与群でリン脂質の変動が見られているということ。報告書の方で電子顕微鏡像から、同心円状の層構造、ラメラボディ様のものが認められるという記載もあるので、これはリン脂質の蓄積も疑われます。本剤で認められた肝細胞の空胞化には、リピドーシスの可能性はないかについて考察をしてもらいたいということです。

肝細胞の空胞化、肝臓からの逸脱酵素、アルカリホスファターゼの変動について、この関連について、これは ADI の設定のエンドポイントとなるので、ここの考察はお願いしたいということです。

○ 上路座長

後ろの方もお願いします。

○ 相磯専門委員

①は先ほどの理由とほぼ同じです。②ですけれども、肝細胞の空胞化が認められているのはラットだけです。マウスの試験、イヌの試験では出てきていない。これをヒトの ADI 設定を考えた場合に、ヒトに外挿できる変化かどうかとも考えに入れておく必要がある。ヒトで起こり得るかどうかということです。ラットだけの特異的な変化なのかということをもうちょっと考察してもらいたい。ヒトで起こり得る可能性があるのだったら、そこで設定ができる。肝コハク酸デヒドロゲナーゼの阻害から、肝臓からのトリグリセリドの移行阻害、肝細胞の空胞化形成という図式が、ヒトも含めてすべての動物で考えられるか。

先ほど一番最初に動物代謝の先生方からコメントがありましたけれども、雄と雌で代謝が違います。

○ 上路座長

あと肝臓に蓄積するということもありましたね。平塚先生、ここら辺の関係はどう考えられますか。

○ 平塚専門委員

実際に胆汁中の代謝物とか尿糞中の代謝物を指標に考えると、酸化のつまり初発反応のここですと、アルコール体の生成で性差がかなりあるのではないかと思います。代謝の全体的なプロファイルからすると、雄よりも雌の方が酸化が非常に多く起こっている。つまりチアゾールメチルのアルコール体と呼ばれるところの酸化は雌の方が高く、雄はむしろ低いと、*in vivo* のトータルからでは予想ができます。それに対して雄はフェニル環の代謝がどちらかというと優先している。そんなところかと思います。これは実際に肝臓中のアルコール体とカルボン酸体をはかっているということだと思うので、アルコール体がたくさんできているのは非常にリーズナブルだと思いますけれども、酸化生成体を見ているアルコール体、カルボン酸体だけではなくて、例えばカテコールとかフェノール環の方を見ていただきたいなと、個人的に感想としては思っています。

○ 上路座長

義澤先生、今の全体をまとめられて。

○ 義澤専門委員

相磯先生の言われるとおりでございます。電磁顕微鏡像を見ると、同心円状のラメラボディといったら、まずはパソロジスとしてはリン脂質症（ホスホリピドーシス）を疑います。ホスホリピドーシスを起こすような薬剤では、動物種を変えたら、副腎に同じようなものができる場合もあります。それゆえに、副腎の空胞化もホスホリピドーシスに関連している可能性もあるのではないかと思います。回答できるかどうかはわかりませんが、どのように考えるかについては申請者にコメントを求めたいと思います。

肝臓の逸脱酵素が動いていますので、肝臓の脂質に変性壊死が起きているのは確実だと思います。その辺も含めて、空胞化と逸脱酵素、ALPの変動の関連性について考察をして頂きたいと思います。

○ 上路座長

代謝も含めて酵素活性とか、そういうことまで行くのかどうかよくわからないけれども、全体から見て、先ほど有意差があるのかないのかという非常に微妙なところがありましたね。それで ADI の値がどこで決まるのかということになるのではないかと思います。

○ 義澤専門委員

それから、ALP の変動ですけれども、肝臓由来とすると胆汁系を疑うのですが、肝細胞の変化と関係ない可能性も考えられるので、その辺も含めて総合的に考察していただければと思います。

○ 田村専門委員

教えていただきたいのですけれども、コハク酸デヒドロゲナーゼはミトコンドリアのコンプレックスⅡのところですね。したがって ATP はできてこない。これは TCA サイクルとカップリングしている同じ酵素ですが、そのことが脂質合成を阻害すると、どう直接つながってくるかをまず一つ教えていただきたいということと、この系統のコンプレックスⅡの阻害剤は農薬としてよく使われていますね。アニリド系の殺菌剤ということで、稲の紋枯病菌を防除するためによく使っている農薬です。そういう化合物については共通して、ここで見られているような症状が出ているのかどうかも教えていただきたいところです。

○ 上路座長

むしろ逆に農薬の作用点からみてどういう形で毒性発現しているのかという方から探ることはできますね。

○ 田村専門委員

上路先生がおっしゃったように、対象とする菌のターゲットサイトですね。繰り返しくなりますけれども、コンプレックスⅡを阻害するこの系統の化合物はほかにもたくさんあります。

○ 上路座長

農薬の専門から言ったら、面白いところです。

○ 田村専門委員

興味で尋ねたらいけないかもしれませんが。

○ 義澤専門委員

医薬品の中でトリグリセリドの取込み阻害で、高脂血症薬として開発をしているところもあります。そういう剤などを見てみると、同じような肝臓の変化に加えて、副腎に変化がみられることを経験します。ただ、これはレポートを見ていても、トリグリセリドの取込み阻害のことが考察されていますが、もしかしたら関連があるのかもしれませんが。先ほどのミトコンドリアとの関連は、私はわかりません。

○ 田村専門委員

ミトコンドリアがこの系統の殺菌作用の直接のサイトですね。

○ 上路座長

作用機構とここでリスク評価するときの毒性評価は違うけれども、関連がないわけではない。

○ 義澤専門委員

関連があるような書き方になっています。

○ 上路座長

それも面白いですがね。全体を通して、何か御質問等。今いろいろなコメントの出方、考察要求ということから言いますと、ADI 決定までにはもう少しいろいろな回答をいただいた上で、ADI 決定のときにもう一回検討し直した方がいいのではないかという私の判断ですがね、先生方の御判断はいかがでしょうか。

やはり相磯先生や義澤先生は、この評価書で ADI を決めるには不十分という御判断だと思いますけれども、これでも ADI を決めてしまうのか。その御判断をお願いしたいと思います。

○ 相磯専門委員

最後のところの考察をちゃんと求めた上の方がいいと思います。

○ 上路座長

義澤先生からは、肝細胞のところですね。

○ 義澤専門委員

肝臓の変化です。

○ 上路座長

これにまつわる剤の作用メカニズムを詰めてくださいということだと思いますけれども、ほかの先生方でこの剤に対する検討で、ここが足りないから聞いてみてほしいということがございましたら。課長はよろしいですか。

○ 坂本評価課長

先ほどの義澤先生の宿題事項の回答になるかもしれないがあります。農薬テストガイドラインの緑の冊子をお配りしていますが、59 ページをお願いいたします。催奇形性試験 2 の 1 の 18 というがございまして、この 3 の投与方法で原則として経口による強制連続投与となっております。（2）で投与量のお話があって、1 行目の「ただし」のところで、被験物質の血中濃度の値、摂餌状況等の一定の投与量が確保できることが確認できる場合には、飼料または飲水に添加して投与を行ってもよいということで、この確認ができれば、**gavage** も認めているということですので、餌の忌避等を回避するために原則はこちらに設定されているということです。

○ 義澤専門委員

そういう理解でいいのですね。

○ 坂本評価課長

このガイドラインの説明では、そういうことになります。

○ 義澤専門委員

わかりました。餌食いの影響を除外するために強制経口投与をしているということですね。

○ 坂本評価課長

ですから、被験物質の血中濃度等でそこが確認できれば、**gavage** のデータも出てくることもあり得るということと理解できます。

○ 小泉委員長

私もそこを読んだのですけれども、これだけでは確実な回答ではないと思います。一般の毒性試験だって、こぼしたりとか、そういうことはあり得るわけであって、摂餌量さえしっかりはかれば、飲水でも何でもいいのではないかと思います。むしろ妊娠中は体重変化が非常に大きいので、体重に合った量を毎日きっちり投与量を変える必要があることから強制ではないかと、私は推測しました。

○ 義澤専門委員

体重は変わってきますからね。餌も影響しますし、確実に投与できる。

○ 小泉委員長

単なる餌量だけでは、毎日変化していて、本当にわかりにくいかなと思ったのですが、違いますか。

○ 坂本評価課長

ここの試験の場合には、投与期間がきっちりなっていないといけませんので、初日とか意地を張って食べないラットとか出てくれば、当然そんなラットは落とさざるを得ませんので、そういう点も実問題としては出てきていると思います。投与量の確保に関しては、先生の御指摘のとおり、強制の方がそこははっきりしますので、このただし書きをやろうとすると、かなり面倒な試験系になるから、あまりやられないのかもしれないというのはあると思います。もし事務局で調べまして何か追加がありましたら、次回以降にま

た御報告いたしますが、とりあえずここだけ御紹介させていただきました。

○ 義澤専門委員

催奇形性以外でも、毒性を C_{max} 依存なのか AUC 依存なのかというのを私はすぐに考えてしまいます。ありがとうございました。

○ 上路座長

それでは、今までの話し合いでいろいろな問題点について、申請者の方に追加資料の要求をしたいと思います。事務局の方で今までのをまとめていただきまして、関係する先生方にもう一回確認の上やってください。お願いします。

ADI の決定まで行きませんでしたけれども、その後からの御検討を願いたいと思います。この剤に関する検討は、これでよろしいでしょうか。

それでは、何か事務局からございましたら、お願いしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

今後の開催日程についての御案内でございます。本部会につきましては、年度内は今回が最終でございます。ゴールデンウィーク直前の水曜日で恐縮でございますけれども、4月27日水曜日に評価第一部会の開催を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

また、幹事会でございますけれども、直近の幹事会は3月14日月曜日に予定をしております。4月にも、この部会の前に幹事会がもう一度開催される予定でございます。27日の剤につきましては、その幹事会等で御議論をいただきました結果を踏まえまして、先生方に御案内差し上げますので、どうぞよろしくお願いいたします。

以上でございます。

○ 上路座長

それでは、ほかに何かございませんでしょうか。なければ、1時間早く終わりをまして、御協力をありがとうございました。またよろしくお願いしたいと思います。ありがとうございました。