

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

## 第84回会合議事録

1. 日時 令和元年8月1日(木) 14:00~16:28

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(トルピラレート)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)

小野座長、納屋座長代理、美谷島座長代理、太田専門委員、腰岡専門委員、  
佐藤専門委員、杉原専門委員、高木専門委員、中山専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、川西委員、吉田(緑)委員

(事務局)

中山評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、福地専門官、塩澤係長、  
宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、倉田技術参与

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 トルピラレート農薬評価書(案)(非公表)

資料3 論点整理ペーパー(非公表)

資料4 農薬専門調査会の運営等について

参考 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について

机上配布資料 トルピラレート参考資料(非公表)

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから第84回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協

力のほどよろしく願いいたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方9名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

まず事務局の人事異動について、御報告申し上げます。

7月8日付で、事務局長の〇〇が退職しております。本日は、欠席させていただいておりますが、後任として〇〇が着任しておりますので、御報告申し上げます。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

○ 〇〇

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は農薬（トルピラレート）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、非公開で行いますので、よろしく願いいたします。

まず始めに、事務局より資料の確認をお願いします。

○ 〇〇

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、トルピラレート農薬評価書（案）。

資料3として、論点整理ペーパー。

資料4として、農薬専門調査会の運営等について、こちらは6月の幹事会で御審議いただいた内容について、後ほど事務局から御説明させていただきます。

また、参考資料として「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書と、そのほか、机上配布資料を3点御用意しております。

机上配布資料1として、チロシンの代謝に係るマップを御用意しました。

机上配布資料2は、その他の試験の部分、少し情報の追記などをさせていただいたものを御用意させていただきました。

机上配布資料3は、今回の剤でも認められていますが、眼球毒性の観察された農薬についての考察というものがまとめられておりまして、〇〇から御提供いただきましたので御用意させていただきました。

資料については、以上になります。

不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○ 〇〇

先生方、資料はございましたでしょうか。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○ 〇〇

本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告申し上げます。

本日の議事について、確認書を確認しましたところ、議事（１）の農薬（トルピラレート）に関連して、平成15年10月2日委員会決定の2の（１）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に、藤井専門委員が該当しており、藤井専門委員から改めて参考資料のとおり、確認書が提出されています。

また、それ以外については、本日の議事について、同委員会決定に規定する事項に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○ ○○

先生方、御提出いただいた確認書に相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ ○○

そうしますと、同委員会決定の2の（５）では、2の（１）に該当する専門委員は、調査審議等に参加させないということになっております。したがって、今回、藤井専門委員は、トルピラレートの審議には御参加いただかないこととなりますので、どうぞよろしく願いいたします。

それでは、本日の議題である農薬（トルピラレート）の食品健康影響評価についての前に、農薬専門調査会の運営等について、事務局より報告があると聞いております。報告をお願いいたします。

○ ○○

資料4になります。

昨年3月の幹事会において、農薬の評価の一層効率的かつ効果的な実施のため「農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について」に基づく調査会の運営等の見直しをお願いさせていただいたところでございますけれども、再評価制度の開始があと1年と8か月後に迫る中で、より効率的・効果的に農薬の評価を進めるために、改めて円滑な運営に向けた見直しについて、6月20日の幹事会で事務局からこちらについて提案させていただきまして、御了解をいただいたところでございます。

具体的には、一番下の下線部となりますけれども、重版剤の取り扱いについて、1点、追加となっております。その上となりますが、重版剤につきましては、追加された試験に係る部分、ARfDやガイダンスが整備され、新たに判断が必要な部分、具体的には、暴露評価対象物質の設定、ADIの見直しにつながる肝肥大の取扱いなどとなりますが、こちらを中心に御審議いただくよう、お願いしてきましたところ、今回、それ以外の御意見、食品健康影響評価に影響を及ぼさない修正であったり、再評価時に留意すべき点等は、審議当日は、別紙として資料配布のみとし、議事録には残すという対応とさせていただく内容

が追加となりました。

この別紙とした内容につきましては、事務局から御紹介するなどにより、議事録に残し、再評価など、評価書の記載全体を改定する際に、まとめてその御意見について審議することとさせていただくことを考えております。円滑な運営に関し、今後とも御協力のほど、よろしくお願いいたします。

事務局からの説明は以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ただいまの説明に、委員の先生方、御質問等はございますでしょうか。特によろしいでしょうか。

それでは、特に質問はないようですので、先に進みたいと思います。

それでは農薬（トルピラレート）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、資料2をお願いいたします。農薬評価書（案）トルピラレートです。

4ページを御覧ください。こちらが審議の経緯が記載されております。日本では、2016年に飼料用とうもろこしを適用作物としまして、初回農薬登録がされています。今回、厚生労働大臣から、とうもろこしへの基準値設定に関して、食品健康影響評価の要請があったものです。

7ページをお願いいたします。本剤の概要です。用途は除草剤です。

構造式は、30行目に記載のとおりです。

化学名につきまして、○○から御修正をいただいております。

8ページ、1行目から、開発の経緯です。本剤は、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)阻害により、除草効果を発揮すると考えられております。

4-HPPDaseが関与するチロシンの代謝経路につきましては、机上配布資料1として、お配りをしているところです。

○ ○○

先生方も御存知だと思いますが、4-HPPDase阻害による除草剤は、幾つも剤がありまして、みんな同じような毒性が出ておりますが、今回、机上配布資料をもとに、そのあたりの説明を事務局に少しさせていただくということですので、お願いできますでしょうか。

○ ○○

○○からお願いいたします。

○ ○○

○○ですか。よろしくお願いいたします。

○ ○○

それでは、机上配布資料1を御覧いただきたいと思います。

そこにチロシンの代謝経路が載っておりますが、チロシンは、まず最初、チロシンアミノトランスフェラーゼで、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸になります。その後、今回、問題になっております4-HPPDaseによって、さらに代謝されていくわけなのですが、最近、HPPDaseの阻害をターゲットとした除草剤が幾つも審議されております。

ここを阻害しますと、チロシンの代謝が滞って、血中のチロシン濃度が非常に高まるという現象が観察されております。チロシンの血中濃度が高まると、眼球にもチロシンの結晶みたいなものがたまって、目が白濁する症状が出るということが報告されております。

その辺をまとめた、〇〇の論文が出ておまして、机上配布資料3にありますので、これも御覧になっていただければ、参考になると思います。

4-ヒドロキシフェニルピルビン酸から別経路で排泄する系が生体内にありまして、それが机上配布資料1のマップのところではいいますと、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸から右に尿中代謝と書いてあるところがあります。カルボニルのところの還元が入りまして、4-ヒドロキシフェニルアセチルアシッドになって、尿中に代謝されていく経路があって、それはマウスとヒトなどでは、割と活性は高いのですが、ラットでは低いということで、実際、評価書の中に出てくる試験で、ラットとマウスとウサギの試験があるので、血中濃度がラットで一番高くなっているという現象が表れております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

そういうことですが、先生方、質問等はございますでしょうか。大丈夫ですか。

それでは、そういったメカニズムで毒性が起きてくるような剤であることを念頭に置いていただいて、評価書案の本体の議論に入っていきたいと思います。

それでは、事務局、説明をお願いします。

〇 〇〇

それでは、9ページをお願いいたします。1行目以降が安全性に係る試験の概要です。

10行目から、動物体内運命試験が記載されております。

〇〇から、コメントは特にありませんとのコメントをいただいております。

11行目から、ラット①の試験です。

13行目から、血中濃度推移についての記載で、パラメータは表1に記載のとおりでございます。

10ページ、3行目から、吸収率についての記載です。投与後48時間の吸収率は、ベンゼン環標識体で78.9%から84.3%、ピラゾール環標識体で74.7%から78.2%と算出されております。

10行目から、分布についての記載です。結果については、表2のとおりでございます。肝臓及び腎臓で残留放射能濃度が高く認められております。

12ページ、3行目から、代謝についての記載です。主要代謝物は、表3及び表4のとおり

りで、未変化のトルピラレートは糞中のみで認められ、主要代謝物は、糞及び尿中でB及びC、胆汁中では、B、C及びEが認められたという結果でございます。

〇〇から、12行目の尿中放射能のB及びCが占める割合について御指摘をいただきまして、数字を修正させていただいております。

16行目から、ラットにおけるトルピラレートの主要代謝経路についての記載です。ピラゾール環側鎖の脱離により、代謝物Bの生成、その後のフェニル環側鎖のO-脱メチル化による代謝物Cの生成、又は、ピラゾール環のN-脱メチル化による代謝物Dの生成、さらに代謝物Cは、グルクロン酸抱合により、Eを生成する経路が考えられたとの案となっております。

17行目の脱メチル化につきましては、〇〇から「O-」を追記いただいております。

14ページをお願いいたします。2行目から、排泄についての記載です。

3行目から、尿及び糞中排泄の記載です。結果は、表5のとおりで、投与放射能は、主に糞及び尿中に排出され、呼気中に放射能は認められなかったとの結果となっております。

11行目に〇〇から「標識体や性別による差異は見られなかった」との御追記をいただいております。

15ページ、3行目から、胆汁中排泄の記載です。結果は、表6のとおりです。〇〇から、胆汁排泄に「性差が認められた」ことを追記したほうがよいと思いますとのコメントをいただき、8行目から10行目にかけて、文章を修正しております。

17行目から、ラット②の試験です。

22行目から、分布についての記載です。結果は、表7のとおりでございます。本試験では、反復投与をされておりますが、単回投与の試験同様、残留放射能濃度は、主に肝臓及び腎臓で認められたという結果となっております。

16ページ、11行目から、代謝についての記載です。結果は、表8のとおりです。尿中に未変化のトルピラレートは認められず、主要代謝物としてB及びCが、糞中では、未変化のトルピラレートのほか、主要代謝物としてB及びCが、肝臓及び腎臓においては、未変化のトルピラレートは認められず、主要代謝物としてB及びCが認められたという結果でございます。

17ページ、2行目から、排泄についての記載です。結果は、表9のとおりで、主に糞及び尿中に排泄されたという結果です。

18ページ、2行目から、ラットを用いた光学異性体存在比分析についての記載です。尿及び胆汁中では、トルピラレートは検出されず、糞中では、トルピラレートの光学異性体存在比は、約1：1であったという結果です。

動物体内運命試験について、事務局からは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、何点か御修文いただいたようですが、全体を通してコメントがありましたら、よ

ろしくお願いします。

○ ○○

直していただいたので、結構でございます。ありがとうございます。

○ ○○

本日は、○○はいらっしゃらないということですが、特にコメントはないというコメントをいただいておりますので、先に進みたいと思います。

植物体内運命試験の部分の説明をお願いします。

○ ○○

18ページ、10行目から、植物体内運命試験です。

○○から、○○の意見以外には、特に追加はありませんとのコメントをいただいております。

11行目から、とうもろこしの試験です。結果は、表10のとおりで、残留放射能の主要成分は、未変化のトルピラレートであり、ほかの代謝物Bが1.7%TRRから7.6%TRR認められたとされています。

19ページ、5行目から、とうもろこしにおける光学異性体存在比分析について、記載されています。とうもろこしにおけるトルピラレートの光学異性体存在比は、ほぼ1：1であったという結果です。

19ページ、13行目から、土壌中運命試験についての記載でございます。

14行目から、好氣的土壌中運命試験①です。結果は、表11及び表12のとおりで、主要分解物としてBが認められたという結果です。

21ページ、6行目から、好氣的土壌中運命試験②でございます。結果は、表13及び表14のとおりで、主要分解物はBで、ほかにF、Gが認められたという結果です。

この分解物Gにつきましては、脚注に記載していますが、本試験では、未同定分解物Ph-Aとされておりましたが、次の(3)の試験でGと同定がなされております。

表13-1と表13-2につきまして、○○からGの注釈は「a」ではなく「2」のタイプミスではないかとのコメントをいただきまして「2」へ修正をさせていただいております。

24ページ、7行目から、好氣的土壌中分解物Ph-Aの同定についての記載でございます。先ほど申し上げましたとおり、Ph-Aは分解物Gと同定がされたという結果でございます。

19行目から、土壌表面光分解試験についての記載です。結果は、表15のとおりです。

25ページ、12行目から、土壌吸脱着試験についての記載です。Freundlichの吸着係数は0.456~1.80、有機炭素含有率により補正した吸着係数14.9~91.2、脱着係数は0.623~3.09、有機炭素含有率により補正した脱着係数は41.3~125であったという結果でございます。

25ページ、22行目から、水中運命試験についての記載です。

23行目から、加水分解試験です。結果は、表16のとおりでございます。

26ページ、8行目から、水中光分解試験です。トルピラレートの自然水及び精製水中の推定半減期は、それぞれ5.16及び2.93日、東京の春季自然太陽光換算で96.0及び17.2日で

あったという結果です。

本試験において認められた分解物H及びIについては、この次の(3)水中光分解試験における主要分解物の同定におきまして、各2種の光学異性体から成るH及びIと同定がなされたものでございます。

27ページ、8行目から、土壌残留試験についての記載でございます。結果は、表17のとおりです。

27ページ、18行目から、作物と残留試験についての記載でございます。

19行目から、作物残留試験の記載でございます。とうもろこしを用いて、トルピラレート及び代謝物Bを分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、結果は、別紙3のとおりで、トルピラレート及び代謝物Bは、いずれの試料においても、定量限界未満であったという結果でございます。

27行目から、推定摂取量についての記載です。いずれの試料においても、トルピラレートは定量限界未満であったことから、推定摂取量は算定しておりません。

植物体内運命試験等につきまして、事務局からは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

○○からコメントをいただいたのは、表13-1と表13-2の中だけですか。そこも含めてコメントがありましたら、お願いいたします。

○ ○○

特にありません。この物質は、酸性溶液中では安定だけれども、それ以外では植物体内でも割と早く代謝されると思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も特にコメントはありませんということですが、どうでしょうか。

○ ○○

特にありません。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、先に進みたいと思います。

毒性の部分、薬理試験の部分から説明をお願いいたします。

○ ○○

27ページの31行目から、一般薬理試験についての記載です。マウス及びラットを用いた試験が実施されておりまして、結果は、表18のとおりです。腎機能について、2000 mg/kg体重投与群で尿pH低下が認められております。

28ページ、7行目から、急性毒性試験についての記載です。原体を用いた急性毒性試験が実施されており、結果は、表19のとおりです。経口のLD<sub>50</sub>が2,000超とされております。



また、

代謝物Bにつきましては、29ページの表19のとおりでございます。こちらも経口のLD<sub>50</sub>は2,000超とされております。

29ページ、14行目から、ラットを用いた急性神経毒性試験についての記載です。本試験において、2,000 mg/kg体重投与群の雄で、投与後1～8日の累積の体重増加量の有意な減少が認められ、雌では、いずれの投与群でも、検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は、雄で1,000 mg/kg体重、雌で本試験の最高用量2,000 mg/kg体重であり、急性神経毒性は認められなかったとする案となっております。

23行目に事務局よりボックスを設けており、①としまして、2,000 mg/kg体重投与群の雄で、投与1日の行動カウントの減少が認められましたが、対照群が背景データの範囲を上回る一方で、2,000 mg/kg体重投与群の雄の値が範囲内であったことから、毒性所見としなかった点。

②としまして、1,000 mg/kg体重以上投与群の雌で、投与15日の行動カウントの有意な減少が認められましたが、投与1日では、同様の傾向が認められなかったことから、毒性所見としなかった点。

③としまして、雄の1,000 mg/kg体重以上投与群で、投与1日の接近反応の低下が認められましたが、背景データの範囲内であること及びその他の神経行動学的検査項目に変化がなかったことから、毒性所見としなかった点につきまして、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

30ページ、9行目から、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験についての記載です。眼では、投与1時間後に結膜の発赤、浮腫及び分泌物が認められましたが、24時間後には消失し、皮膚刺激性は認められず、皮膚感作性は陰性であったとの結果となっております。

〇〇から、皮膚感作性試験で、耳介への局所塗布で体重減少が認められていますが、用量相関はなく、偶発変化でよいと思いますとのコメントをいただいているところでございます。

急性毒性試験等につきまして、事務局からは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

本剤は、急性毒性に関して、非常に弱いということですが、先生方、特にコメントをいただいているようですが、何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

特にコメントがないようですので、先に進みたいと思います。

亜急性毒性試験の部分の説明をお願いいたします。

〇 〇〇

30ページ、11行目から、亜急性毒性試験でございます。

10行目に事務局よりボックスを設けております。投与初期に認められた体重増加抑制に

ついて、混餌投与試験において、同時期に摂餌量減少が認められる場合には、摂餌忌避の可能性が考えられたことから、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたということについて、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

30ページ、12行目から、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験です。認められた毒性所見は、表22のとおりです。本試験において、20 ppm以上投与群の雄で、腎近位尿細管上皮硝子滴増加が認められ、2,000 ppm以上投与群の雌で、角膜炎等が認められたことから、無毒性量は、雄で5 ppm、雌で20 ppmとする案となっております。

32ページ、1行目に事務局よりボックスを設けております。①として、雄の20,000 ppm投与群において、脾比重量増加が認められましたが、ほかに関連する所見が認められないことから、毒性所見としなかった点。

②といたしまして、20,000 ppm投与群の雌雄において、尿ケトン体増加が認められましたが、4- HPPDaseを阻害した結果として、尿中に4-ヒドロキシフェニルピルビン酸が排泄されたことに起因する擬陽性と考えられたとの説明がなされており、毒性所見としませんでしたという点。

③といたしまして、2,000 ppm以上投与群の雄において、有意な塩素減少が認められましたが、用量相関性が認められないことから、毒性所見としませんでしたという点につきまして、いずれの先生方からも御同意をいただいているところでございます。

32ページ、3行目から、マウスを用いた90日間亜急性毒性試験です。認められた毒性所見は、表24のとおりです。本試験において、7,000 ppm以上投与群の雄で、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が、7,000 ppm投与群の雌で、限局性肝細胞壊死等が認められたことから、無毒性量は、雌雄とも2,000 ppmとする案となっております。

33ページの4行目に事務局よりボックスを設けております。雄の2,000 ppm投与群及び雌の7,000 ppm投与群において、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が認められていますが、各1例でありまして、雌の対照群にも1例認められていることから、毒性所見としなかった点について、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

33ページ、6行目から、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験です。認められた毒性所見は、表26のとおりです。本試験において、20,000 ppm投与群の雄で、後肢及び鼻骨の骨過形成等が、20,000 ppm投与群の雌で、角膜炎等が認められたことから、無毒性量は、雌雄とも2,000 ppmとする案となっております。

34ページ、7行目に事務局よりボックスを設けております。①として、200 ppm以上投与群の雌雄において、尿ケトン体増加が認められましたが、抄録において、4- HPPDaseを阻害した結果として、尿中に4-ヒドロキシフェニルピルビン酸が排泄されたことに起因する擬陽性と考えられたとの説明がなされており、毒性所見としてなかった点について、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

②といたしまして、20,000 ppm投与群の雌において、MCV及びMCH減少が認められましたが、関連する血液検査項目に異常が認められなかったことから、毒性所見としなかつ

た点につきまして、〇〇から、毒性学的意義は不明ですが、イヌの1年間の慢性毒性試験でも見られる変化ですので、記載しておいてよいと思いますとのコメントです。

〇〇からは、残しておいてもよいと考えますとのコメントをいただいております。

〇〇、〇〇からは、事務局案に御同意をいただいております。

35ページ、1行目から、ラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験です。認められた毒性所見は、表28のとおりです。20 ppm以上投与群の雄で、立ち上がり回数増加が、雌で、自発運動量増加が認められたことから、無毒性量は、雌雄とも20 ppm未満とし、亜急性神経毒性が認められなかったとする案となっています。

19行目に事務局よりボックスを設けており、560 ppm以上投与群の雌雄において、瞳孔反射減弱が認められましたが、角膜実質混濁によるものと考えられたため、毒性所見としなかった点について、いずれの先生方からも毒性所見としてよいと思う旨のコメントをいただいております。

〇〇からは、20 ppm以上投与群の雄で認められた立ち上がり回数増加及び雌で認められた自発運動量増加につきまして、いずれも用量相関性はなく、対照群の値が低いために有意差がついたものと思われます。ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の詳細観察でも、関連する変化は認められておらず、毒性ではないと判断しますとのコメントをいただいております。

36ページ、2行目から、ラットを用いた28日間亜急性経皮毒性試験です。本試験において、いずれの投与群においても、毒性所見は認められなかったため、無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量1,000 mg/kg体重/日とする案となっております。

亜急性試験につきまして、事務局から以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

(1)のラットの90日試験、(2)のマウスの90日試験に関しては、先生方から特にコメントはいただいているようですが、先生方、今、コメントは特によろしいでしょうか。

それでは、(3)のイヌの試験に行きたいと思っております。こちらは20,000 ppm群の雌でMCV、MCHの減少は認められたということですが、それについて、現在の事務局案では、表の中には記載していませんが、〇〇と〇〇からは、残しておいてもいいのではないかという意見をいただいておりますが、〇〇、コメントをいただけたらと思っております。

〇 〇〇

それほど強い意思で書いたわけではないのですけれども、説明がつかなければ入れなくてもいいと、今は思います。

〇 〇〇

〇〇、コメントをいただけたらと思っております。

〇 〇〇

私も〇〇が書かれたように、イヌの1年で出ていたというので、毒性学的意義はわから

ないのですけれども、何らかの影響があるということで、残したほうが良いとしました。

RBCの減少が1例だけなので、これが本当にあるのか、全体で起こり得るのかどうかというのは、ちょっとわからないので、意義もわからないのですけれども、とりあえず残しておくという意見になりました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、コメントがありましたら、お願いします。

○ ○○

確かに1年のほうの所見は、投与期間を通じて一定に出ているので、むしろそちらが気にはなったのですけれども、多分MCVとMCHが低いのは、ほかの4-HPPDase阻害剤でも割とあって、RBCに影響がないということも割とあったので、もしかしたら、そういうものに影響しているのかと思いつつ、ただ、90日に関しては、そこまでとらなくてもいいということで、こういったコメントを入れました。

○ ○○

ありがとうございます。

そういうことで、1年も出ていることを考えると、ある程度の影響だと思われるのであれば、両方とってもいいと感じましたので、記載しておくことにしたいと思いますが、どうでしょうか。よろしいですか。

そういうことで、90日と、1年でも後々出てきますが、同じ質問が事務局からありましたら、こちらは記載しておくことにしたいと思います。

(4)の試験です。こちらは90日の亜急性神経毒性試験ですが、瞳孔反射の減弱が認められたものについて、角膜混濁が起きていますので、そのせいであろうというのは、全ての先生方が同意ということですが、記載をするか、しないかということに関して、記載しておいたほうがよいのではないかという、全ての先生方はそうだと思いますので、記載をするということにしたいと思います。

私のコメントで、20 ppmのところを書いてある立ち上がり回数の増加と自発運動量の増加ですが、データを見てもらうと、農薬抄録の立ち上がり回数は88ページです。もう一個の自発運動量は、機械で測るもので90ページのものです。

確かに有意差という意味ではついているのですが、用量依存性という意味では全くないですし、むしろコントロールが低かったのではないかと見たのですけれども、あと、ほかのというか、亜急性の通常の90日試験の症状観察で、それに関連するような影響は認められませんと考えたのですが、○○、どうですか。

○ ○○

確かにコントロールは低いようです。立ち上がり回数は低いように見えますし、言われたとおりだと思いました。

○ ○○

○○はどう思いますか。

○ ○○

コントロールも低いようですし、特にないようなので、毒性としなくてもよいと思います。

以上です。

○ ○○

○○はどうですか。

○ ○○

おっしゃるとおりで、とらなくていいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、この所見に関しては、削除したいと思います。

そうすることで、この試験の20 ppmのところの所見はそれだけですので、瞳孔反射も20 ppmは見られていませんね。これはとるのですか。560です。瞳孔反射の減弱は560からだと思しますので、無毒性量は20 ppmという形になると思います。

(5)の28日間亜急性経皮毒性試験ですが、こちらは何も毒性は認められていません。コメントもいただいておりませんので、次に進みたいと思います。

慢性毒性試験及び発がん性試験の部分、説明をお願いします。

○ ○○

慢性毒性試験及び発がん性試験、36ページの10行目からでございます。

11行目から、イヌを用いた1年間慢性毒性試験です。認められた毒性所見は、表30のとおりで、10,000 ppm投与群の雄で、眼結膜浮腫及びうっ血等が、同投与群の雌で、ALT及びALP増加等が認められたことから、本試験における無毒性量は、雌雄とも1,000 ppmとする案となっております。

37ページの3行目に事務局よりボックスを設けております。①としまして、10,000 ppm投与群の雄1例で、投与1日以降に体重増加抑制が認められますが、1例での変化であり、対照群においても、投与7日まで体重の増加が認められない個体があったことから、ARfDのエンドポイントとしなかった点について、いずれの先生方からも御同意をいただいています。

②といたしまして、90日の試験でも御指摘がありましたが、1,000 ppm以上投与群の雄及び10,000 ppm以上投与群の雌において、MCV減少が、10,000 ppm投与群の雌雄で、MCHの減少が認められましたが、先ほど90日で御審議いただきましたとおり、こちらは追記することになっていると思います。

③といたしまして、10,000 ppm投与群の雄において、尿ケトン体増加が認められましたが、抄録において、4-HPPDaseを阻害した結果として、尿中に4-ヒドロキシフェニル

ピルビン酸が排泄されたことに起因する擬陽性と考えられたとの説明がなされており、毒性所見としなかった点について、いずれの先生からも御同意をいただいております。

38ページ、2行目から、ラットを用いた1年間慢性毒性試験です。認められた所見につきましては、表32のとおりでございます。2,000 ppm以上投与群の雌雄で、角膜炎等が認められたことから、無毒性量は、雌雄とも20 ppmとする案となっております。

39ページ、4行目に事務局よりボックスを設けております。①としまして、20 ppm以上投与群の雌において、後肢握力の統計学的有意な低下が認められましたが、用量相関性が認められないことから、毒性所見としなかった点。

②といたしまして、2,000 ppm以上投与群の雌雄において、尿ケトン体増加が認められましたが、抄録において、4-HPPDaseを阻害した結果として、尿中に4-ヒドロキシフェニルピルビン酸が排泄されたことに起因する擬陽性と考えられたとの説明がなされており、毒性所見としなかった点について、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

39ページ、6行目から、ラットを用いた2年間発がん性試験です。

40ページ、3行目の「腫瘍」の漢字につきまして、〇〇から御修正をいただいております。

認められた非腫瘍性病変については、表34、腫瘍性病変の発生数は、表35のとおりでございます。

5行目の記載でございますが、腫瘍性病変として、2,000 ppm以上投与群の雄で、眼球角膜の扁平上皮乳頭腫及び癌の発生頻度の増加が認められましたが、これらの病変は、チロシン血症に起因する角膜の慢性炎症により発生したものと考えられたとする案となっております。

本試験において、2,000 ppm以上投与群の雌雄で、角膜炎等が認められたことから、本試験における無毒性量は、雌雄とも20 ppmとする案となっております。

41ページ、5行目から、マウスを用いた18か月間発がん性試験です。認められた毒性所見は、表37のとおりでございます。70 ppm以上投与群の雌雄で、胆嚢結石が認められたことから、本試験における無毒性量は70 ppm未満とし、発がん性は認められなかったとする案となっております。

42ページ、2行目に事務局よりボックスを設けており、①として、700 ppm以上投与群の雄及び700 ppm以上投与群の雌において、小葉中心性肝細胞肥大が、7,000 ppm投与群の雌において、肝絶対及び比重量増加が認められましたが、ほかに関連する所見が認められないことから、毒性所見とせず、一方、7,000 ppm投与群の雄において認められた小葉中心性肝細胞肥大について、マウスを用いた90日間亜急性毒性試験で、7,000 ppm投与群の雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が認められたことから、本試験においても、毒性所見とした点。

②としまして、7,000 ppm投与群の雄において、皮膚腫瘍の統計学的に有意な増加が認

められましたが、病理組織学的検査において、関連する病変が認められなかったことから、毒性所見としなかった点について、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

慢性毒性試験及び発がん性試験について、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、(1)のイヌの試験です。先ほど90日の試験でも出てきましたが、MCV、MCHの減少について、【事務局より】を読むと、雄では1,000 ppm以上となっているのですけれども、今、抄録の94ページのデータを見ると、雄の1,000 ppmは、MCVが13週に一過性に落ちているだけで、MCHの影響は出ていないので、先ほど90日と1年の記載を残すと言いましたけれども、ここは雄も雌も10,000 ppmのところに記載という形でよろしいのではないかと思いますので、○○、どうですか。

○ ○○

おっしゃるとおりです。一番上の用量だけをとったほうがいいと思います。

○ ○○

○○もそれでいいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

○○もそれでいいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

そういうことで、記載は残していましたが、記載をするのは、一番上の用量だけでお願いします。それ以外は、事務局案に先生方はいずれも同意ということだと思います。

どうぞ。

○ ○○

黙っていようかと思ったのですけれども、マイナーなのですが、イヌの変化で、例えば表30のナトリウムの減少は、1%の減少ですか。

あと、細かいのですけれども、n=1の病理の所見をどうするか。これだけ見ると、いかにも色々な障害が肝臓や大腿骨などに出てくるように見えるのですけれども、病理の先生にもう一回見ていただいて、n=1のものが投与に影響しているものかを、もう一回、確認していただいたほうがよいのではないのでしょうか。この表を見ると、随分所見が出ているというイメージがあるのです。

あと、好酸球と書いてあるのですけれども、本当に好酸球なのか、好中球なのか。好酸球が増加することは、あまり多くなかったりしますので、病理の所見と1例のものについて、軽度なものは、もう一回、御確認ください。かといって、無毒性量のところが変わる

わけではないので、よろしく申し上げます。

○ ○○

今、データを見ると、ナトリウムは明らかに要らないですね。ほかのパラメーターもきちんと見て、整理したほうがよさそうだというのは、確かにおっしゃるとおりです。どうしましょうか。今、1個ずつ見ていると、時間ばかりとってしまいます。

○ ○○

後ほどお時間があるようでしたら、例数とか、報告書で御覧いただきながら御紹介しますので、先にお進みください。

○ ○○

わかりました。とりあえず今は先に進むということで、無毒性量については、変わらないと思いますので、記載の整理に関して、後ほどしたいと思います。

(2)のラットの1年間の試験です。こちら事務局長からのコメントに対して、先生方はいずれも同意ということですが。○○、追加でコメントはございますでしょうか。

○ ○○

特にありません。

○ ○○

○○はどうでしょうか。

○ ○○

ありません。

○ ○○

○○はどうでしょうか。

○ ○○

ありません。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、先生方、今の事務局案で特にコメントはないということですので、(2)の試験は、事務局案どおりとしたいと思います。

(3)の2年間発がん性試験、ラットの試験は、漢字の間違ひは修正いただいて、それ以外は、特に事務局からのコメントもありませんし、先生方もコメントはないようですが、よろしいでしょうか。

(4)の18か月の発がん性試験に関しても、【事務局より】の質問に関して、先生方いずれも同意ということによろしいですね。いずれも同意ということですが、追加のコメント等がありましたら、○○、お願いします。

○ ○○

(4)に関しても、ございません。

○ ○○



ありがとうございます。

〇〇もいいですか。

〇 〇〇

特にありません。

〇 〇〇

〇〇もよろしいでしょうか。

〇 〇〇

ありません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、慢性毒性、発がん性試験の部分まで終了とします。

生殖発生毒性試験の部分の説明をお願いいたします。

〇 〇〇

42ページ、4行目から、生殖発生毒性試験でございます。

5行目から、ラットを用いた2世代繁殖試験です。認められた毒性所見は、表39のとおりでございます。本試験において、親動物では、1,000 ppm投与群のP世代の雌雄及びF<sub>1</sub>世代の雌で角膜炎等が、50 ppm以上投与群のF<sub>1</sub>世代の雄で、薬剤性腎症が認められ、児動物では、1,000 ppm投与群の雌雄で、体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は、親動物の雄で5 ppm、雌で50 ppm、児動物で50 ppmとし、繁殖能に対する影響は認められなかったとする案となっております。

44ページ、1行目に事務局よりボックスを設けております。①について「50 ppm」と記載すべきところを「500 ppm」と記載しており、〇〇から御指摘をいただき修正をしております。失礼いたしました。

①といたしまして、50 ppm投与群のF<sub>1</sub>雄動物の体重に有意な増加抑制が認められますが、投与0～2週の増加量にのみ認められることから、毒性所見としなかった点について、〇〇から御同意をいただいております。

②として、F<sub>1</sub>雄の薬剤性腎症について、50 ppm投与群では、有意差は認められませんが、対照群及び5 ppm投与群で、発生数がいずれも23例中0例に対して、23例中3例で認められたことから、毒性所見とした点について、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

〇〇からは、反復投与毒性試験では、薬剤性腎症との記載はないようですが、整合性はとれていますかとのコメントもいただいております。

薬剤性腎症という単語につきましては、表39の脚注のaで定義づけられておりまして、本試験においては、このくくりで統計処理がなされていたものでございます。反復投与毒性試験においては、この定義での統計処理がなされているものはございませんでした。

具体的には、抄録ですと172ページ、報告書ですとT-4-1-1の84ページに関連する記載が

ございます。

③といたしまして、1,000 ppm投与群のF<sub>1</sub>児動物の雄で、脳、脾及び胸腺絶対重量低下が、雌で、脳、胸腺及び子宮絶対重量低下が、F<sub>2</sub>児動物の雄で、脳絶対重量低下が、雌で胸腺絶対重量低下が認められましたが、体重増加抑制によるものと考えられ、比重量では低下が認められなかったことから、毒性所見としなかった点。

④といたしまして、1,000 ppm投与群のP親動物の雄について、体重増加抑制が投与0～1週で認められましたが、増加量が対照群62 gの増加に対して、58 gの増加との差は僅かと考えられたことから、ARfDのエンドポイントとしなかった点について、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

44ページ、3行目から、ラットを用いた発生毒性試験です。認められた毒性所見は、表40のとおりです。500 mg/kg体重/日投与群の1腹3胎児で、外尿道口形態異常が認められましたが、その他の試験に記載している雄親動物を用いた確認試験の結果、遺伝的要因に起因した奇形であることが確認されており、本試験におきまして、500 mg/kg体重/日投与群の母動物で、体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少が、胎児で、低体重及び骨格変異の増加が認められたことから、無毒性量は、母動物及び胎児とも10 mg/kg体重/日であると考えられたとし、催奇形性は認められなかったとする案となっております。

45ページ、1行目から、事務局よりのボックスを設けております。①といたしまして、500 mg/kg体重投与群の母動物で、体重減少/体重増加抑制が認められ、3日間での値ですが、6～9日には対照群10 gの増加に対して、1 gの減少が認められたため、摂餌量減少とともに、ARfDのエンドポイントとした点について、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

②といたしまして、500 mg/kg体重投与群の胎児で、骨格変異の増加が認められたため、ARfDのエンドポイントとしましたが、母動物に毒性のみられる用量での骨格変異のため、扱いについて御検討をお願いした点につきまして、〇〇から、母動物に毒性が認められませんが、ウサギ、ラットで共通して認められる変異ですので、ARfDのエンドポイント設定根拠としてよいと思いますとのコメントをいただいております。

45ページ、3行目から、ウサギを用いた発生毒性試験①です。認められた毒性所見は、表41のとおりです。本試験において、母動物では、500 mg/kg体重/日投与群で、体重増加抑制が、胎児では、500 mg/kg体重/日投与群で、骨格変異の増加が認められたことから、無毒性量は、母動物及び胎児とも5 mg/kg体重/日であると考えられたとし、催奇形性は認められなかったとする案となっております。

15行目に事務局よりボックスを設けております。500 mg/kg体重投与群の胎児で、骨格変異の増加が認められたため、ARfDのエンドポイントとしましたが、母動物に毒性のみられる用量での骨格変異のため、扱いについて御検討をお願いしていた点につきまして、〇〇からは、農薬抄録中に4-HPPDaseを阻害による高チロシン血症に起因して骨格変異が生じていると、申請者は考察しています。ただし、ヒトは、高チロシン血症になりにくい

とも言っています。高チロシン血症を誘発するこれまでの剤の取り扱いに従ったリスク評価をすることが適切と考えますとのコメントをいただいております。

その下、【事務局より】で記載しておりますが、4-HPPDase阻害剤のうち、ビスクロピロンにおいて、母動物に毒性が認められない用量における過剰肋骨及び肋軟骨過剰が妊婦、又は、妊娠している可能性のある女性に対するARfDの設定根拠とされておりました。

〇〇からは、ARfDのエンドポイントとしてよいと思っておりますとのコメントをいただいております。

46ページの2行目から、ウサギを用いた発生毒性試験②でございます。本試験は、1用量1群8匹で追加実施された試験であり、参考資料となっております。1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物で、体重増加抑制及び摂餌量減少が、胎児で、骨格変異の増加が認められたとする案となっております。

発生毒性試験につきまして、事務局からは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、1つずつ見ていきたいと思っております。まず(1)の2世代繁殖試験ですが、本日、〇〇はいらっしゃいませんが、事務局からのコメントに対して、いずれも同意しますということでした。

〇〇は、①はないですけれども、どうしますか。いいのですか。44ページです。

〇 〇〇

最初、間違って500と書いてあったので、お答えができなかったのです。今のお話を聞いて、同意いたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

薬剤性腎症という記載ですが、確かに普通の毒性試験ではなくて、この試験で特に複数の所見をまとめて、薬剤性腎症と記載しているようです。抄録の162ページですか。

〇 〇〇

抄録の172ページでございます。

〇 〇〇

172ページをお願いします。

確か説明が168ページですか。

〇 〇〇

167ページの下からです。

〇 〇〇

一番下のパラに説明がありまして、下から2行目です。尿細管好塩基性変化とともに、尿細管変性、又は、間質線維化が見られた場合、薬剤性腎症として集計をしたという記載になっていまして、このようなまとめ方はどうですか。

〇〇、コメントがあったらお願いします。

〇 〇〇

複合的に所見が出ていなかったら、薬剤性腎症にしていけないということですね。

〇 〇〇

そういうことです。

〇 〇〇

まとめてしまうのだったら、全部まとめてもいいと、今、ぱっとそう考えます。

〇 〇〇

〇〇、コメントがありましたら、お願いします。

〇 〇〇

今までそういった例がなければ、今回、新たに採用するのは変だという気はいたします。

〇 〇〇

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

申請者というか、抄録に関しては、薬剤性腎症とまとめていますけれども、個々の所見は、普通の腎臓の毒性所見として出ていて、それにあまり用量相関がなかったりするものもあるので、例えば50の3例を見ても、ほかの所見との兼ね合いからいくと、強くとり過ぎだと思って、上の1,000は、確かに変化だと思うということを感じました。

〇 〇〇

どうぞ。

〇 〇〇

今回の4-HPPDase剤は、発生毒性でも所見が出るとともに、腎臓の変化がどれも出てくるのです。それも親よりも児動物が一段強くて、今回の薬剤性腎症ですけれども、ちょっと違うのは90日で、硝子滴変性が雄だけ出ています。そうなると、ひよっとしたら、これは $\alpha$ -2uかもしれない。でも、確認していないからわかりません。また用量がものすごくあっています。だから、わからない。

今回も雄だけなのか、雄に硝子滴変性がタブレーションからは出てきます。いわゆる $\alpha$ -2uの腎症が出ると、好塩基性も出るし、尿細管の変性も出るし、わけがわからないのです。だから、薬剤性腎症とまとめてしまうのは、非常に特徴的なものならばいいですけれども、ひよっとしたら、今回のように尿中に排泄されたことが結晶化して、それがいわゆる閉塞性腎症みたいな形になっているか、いないかもわからない。

だから、私は〇〇のコメントは、すごくリーズナブルだと思います。所見のまとめ方が申しわけないけれども、乱暴だろうというのが私の意見です。個体別の表を見ると、薬剤性腎症という所見もあれば、間質の線維化もあったりして、何を基準にまとめたかは、これではわかりにくいのです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そういうことで、各個別の所見で見ると、今、抄録のまとめたものしか見ていないのですけれども、172ページの表を見ると、最高用量では、明らかに雌雄とも腎臓の所見が増えているのだろうと見えると思うのです。50 ppmは、所見が増えているとは思えないのです。

○ ○○

そうだと思います。

○ ○○

そういうこともあるので、薬剤性腎症という言葉自体は外して、通常の病理所見の所見名で、1,000 ppmで明らかに増えていると判断できるものを、1,000 ppmのところ所見として記載するという形のほうがいいのではないかという気がするのですけれども、どうですか。

どうぞ。

○ ○○

あと、この剤は、マウスの胆嚢の変化を除いて、みんな眼に影響が出るような、高チロシン血症がかなり上がった状態が出てきているのです。でも、この薬剤性腎症だけは、眼の変化はないのです。そうすると、これは眼よりも4-HPPDase阻害剤でセンシティブなマーカーはどうですか。

○ ○○

1,000 ppmは眼球混濁もあります。

○ ○○

50 ppmで薬剤性腎症とあります。

○ ○○

あるけれども、50 ppmに薬剤性腎症は無理やりっぽくて、所見として例数が上がっているとは思えないのです。

○ ○○

それを先生方がこれを所見とされないというならば、今までのところとリンクするのですけれども、F<sub>1</sub>というのは、妊娠中から暴露しているということも考え合わせると、もしこれが上がれば、非常にきれいな表にはなりますけれども、先生方にぜひ議論をしていただいた上で、ここはいいとすると、眼は、ラットにおいては、センシティブになると思うのです。

○ ○○

○○、この50 ppmは毒性と見ますか。

○ ○○

今、172ページの所見を見る限り、見られないです。無理やり作った所見に見えてしまうので、前のものでもとって、こういう所見です。あと、沈着も増えてはいます。と

れるとしたら、ろ胞ぐらいではないですか。

○ ○○

抄録には、有意差のある所見しかないのですが、念のため報告書で御覧いただいてもよろしいですか。iPadの2世代繁殖試験です。ラット2世代繁殖というファイルを開いていただきまして、757分の84ページを御覧いただけますでしょうか。テーブル28-1がありまして、こちらはF<sub>1</sub>の所見になります。御確認をお願いします。

○ ○○

先生、“Basophilic change, renal tubule”から始まっていて、かつ薬剤性腎症があるということも、ここの時点でもおかしいので、申請者に確認したほうがいいと思います。どういう基準でいっているのでしょうか。

○ ○○

この表の薬剤性腎症は、そういう所見としてとっていますね。

○ ○○

先生方のエキスパティースで御判断していただければいいと思います。

○ ○○

少なくとも最高用量だけでいいですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

下は除いて、最高用量の中の具体的な所見をここの表の中に書いていただくことがいいのではないのでしょうか。それをピックアップしていただければ、問題解決だと思います。

○ ○○

そもそもサンプルがどこから来たのかがわかりません。

○ ○○

あと、先生方に御確認いただきたいのは、雌は1,000だけということですね。

○ ○○

雌はもちろん1,000だけです。雄も明らかに1,000だけではないですか。この表から拾うと、薬剤性腎症も拾ってしまいます。

○ ○○

この報告書のテーブルを見る限り、好塩基性尿細管と沈着だけをとって、1,000でいいのではないかと思います。どうでしょうか。

○ ○○

それでいいと思います。

○○もそれでいいですか。

○ ○○

もともとの表にあったような、例えば線維化とかも全く増えていなかったですので、薬

剤性腎症とまとめているのは無理があると思いますので、2つの所見ぐらいでいいと思います。一番上の用量だけです。

○ ○○

今の雄は1,000でいいのですか。

○ ○○

雌もです。

○ ○○

雌もそれでよろしいですか。ちなみに、雌は、用量相関性は微妙で、0、3、0、4なのですが、一応最高用量で有意差がついていますが、こちらが要らないかだけ、念のため御教示ください。

○ ○○

要らないのではないですか。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

そういう感じをお願いします。ありがとうございます。

そういうことで、この試験は、F<sub>1</sub>の50 ppmの薬剤性腎症自体の記載はなくなりますので、無毒性量が変わってくると思いますので、記載の修正をお願いします。

(2)のラットの発生毒性試験です。【事務局より】の①で、体重増加抑制、摂餌量の減少とともに、ARfDのエンドポイントとしましたということに関しては、○○、○○は同意です。

②ですが、母動物で影響が見られた用量で骨格変異が起きていることについて、ARfDのエンドポイントとするかどうかについて、○○、回答をいただけていませんけれども、コメントをいただけたらと思います。

○ ○○

一般的な今までの発生毒性試験であれば、ここはエンドポイントにはならないのですが、高チロシン血症に関連して、こういうことが起こっていることを考えれば、してもいいかもしれません。

次のウサギのところ、私が問いかけたときに、事務局から回答として出してくださっています。過去の高チロシン血症を誘発するような剤でのどういうふうな取り扱いをしたか。こちらを見ると、ラットの500での指標も、まんざら無視もできないと思って、同意してもいいぐらいです。本当は同意しません。

○ ○○

○○、ウサギの事務局からの説明は、母動物に毒性が見られない場合にとっているのが過去のとり方で、今回、このラットは母動物に毒性がある用量だから、とらないということになりますか。

○ ○○

私個人としてはとりません。結局、○○と意見が分かれているわけです。そうすると、○○の先生がお困りになるだろうから、とりあえず○○に同意しておこうかというだけのすごく姑息な考えです。

○ ○○

大切なポイントなのでお聞かせください。単回で起き得るか。

○ ○○

起き得ません。間違いなく起きません。

○ ○○

補足だけさせてください。

ウサギのほうで、【事務局より】で、EPAのことを書きまして、言葉不足というか、説明不足がありました。EPAは予備試験も見ていまして、予備試験では50 mg/kgという用量もあって、50で骨格変異が出ているとEPAは判断していて、その用量で母動物に毒性がなかったのも、この用量でとっておこうかと判断したということがございまして、あくまで予備試験の情報ですが、そういうこともあって、EPAもとっていることもあるので、念のため御確認いただきたかったということだったのですけれども、すみませんでした。過去に母動物に毒性のない用量で、エンドポイントにさせていただいた剤があったので、そのようにお伺いしてしまったもので、その点を補足させてください。

さらに今、お伺いした範囲では、1回では出ませんということで、そこを今回結論としてどうしたらよろしいか、御意見をいただければと思います。

○ ○○

この場に○○がお見えくださっていただければ、色々と2人でお話をして、どこか合意点が出るのかもしれませんが、残念ながら、今日いらっしゃっていないので、勝手に私の意見だけを通すというのも、非常に傲慢のような気がします。

○ ○○

急性参照用量に関して、繰り返し申し上げますが、単回で起き得るかどうかが、先生方それぞれの御専門性から、単回で起き得るかどうかということをお考えいただいて、決めていただかないと、我々の判断がぶれるので、○○、よろしくお願いします。

○ ○○

この所見は、単回では起き得ません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そういうことですので、この所見は単回では起き得ないということで、急性参照用量のエンドポイントとしては、とらないということにしたいと思います。母動物に影響が見られているということも、もちろん含めてですけれども、そういうことにしたいと思います。



(3) 発生毒性(ウサギ)も、そういう意味では、同様だと思います。現時点で500 mg/kgは母動物に対して体重増加抑制が認められていて、そこで骨格変異がありますが、母動物で影響が認められている量である。予備試験の結果もあるようですが、今、そこは、ここで見ないというか、それを加味するのも変なので、この試験に関しても、骨格変異に関しては、急性参照用量の影響とはしないということにしたいと思います。

よろしいでしょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

(4)のウサギの試験は、さらに高用量の追加試験ということで、先生方からコメントをいただいておりますが、参考資料として載せておくということで、よろしいかと思います。

それでは、遺伝毒性試験の説明をお願いいたします。

○ ○○

46ページ、11行目から、遺伝毒性試験でございます。

○○から、遺伝毒性の評価書案に関しては、特に意見はありませんとのコメント、○○から、遺伝毒性部分については、特段のコメントや修正はありませんでしたとのコメントをいただいております。

結果は、表42に記載のとおりでございます。

*In vitro*の遺伝子突然変異試験では、弱陽性の結果が得られておりますが、*in vivo*試験では全て陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとする案となっております。

47ページ、9行目から、代謝物Bの復帰突然変異試験及び遺伝子突然変異試験です。

結果は、表43のとおり、全て陰性であったとする案となっております。

遺伝毒性試験につきましては、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

本日、○○はいらっしゃらないですが、○○、特に意見はありませんということですが、一言、お願いいたします。

○ ○○

マウスリンパ腫由来の試験が陽性になっているけれども、なぜ問題ないかということについて、補足しておきます。

この試験は、チミジンキナーゼの遺伝子に起きる突然変異を検出する試験なのですが、同時にチミジンキナーゼの遺伝子全体が欠損するような、染色体異常由来の変異でも検出できるものです。そういうことで、試験名は遺伝子突然変異試験と書いてありますけれども、染色体異常も見られる試験だということです。その違いは、突然変異のコロニーの大きさを調べることによって、大きな欠失があった場合には、成育が悪くなって、コ

ロニーが小さいのです。

今回の陽性の結果ですが、実際には大きいコロニーと小さいコロニーに分けて集計しております。その結果、小さいコロニーがたくさん増えている。つまり染色体異常に由来する変異だと考えられるのです。

そういった目で見ますと、チャイニーズハムスターの細胞を用いた染色体異常試験がありますが、これは同等の処理用量、処理時間で行っておりまして、陰性の結果が出ております。それから、染色体異常を指標とした、*in vivo*の小核試験で陰性の結果が出ているということで、生体において問題となる遺伝毒性がないという結論にしております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、その他の試験に進みたいと思います。説明をお願いいたします。

○ ○○

その他の試験でございます。48ページの3行目からでございます。

4行目から、ラットを用いた発生毒性試験における外表奇形の遺伝的解析です。ラットを用いた発生毒性試験の外表検査におきまして、500 mg/kg体重/日投与群の1腹の雌胎児のみで、外尿道口形態異常が認められ、親動物が持つ共通の変異遺伝子に由来する可能性が考えられたため、当該試験で使用した雄親動物及び近郊系WKY成熟雌ラットを用いまして、後代検定を実施し、遺伝要因の関与について検討がなされました。

その結果、F<sub>1</sub>胎児に外尿道口形態異常は認められなかったが、F<sub>1</sub>雌動物を雄親動物と戻し交配で得られたN<sub>2</sub>胎児において、5腹の雌胎児7匹に発生毒性試験で認められた外尿道口形態異常と同様の奇形が観察され、遺伝性の奇形であると考えられた。F<sub>1</sub>世代では、異常が認められなかったこと、同じ腹の雄胎児は正常であること及び奇形児の分離比が約3:1であることから、雌に特異的な常染色体劣性遺伝形質であることが考えられた。

また、別の多発性奇形症候群が4腹の7胎児で認められましたが、奇形の発現はN<sub>2</sub>胎児に限られていたことから、この奇形症候群も常染色体劣性の遺伝形質であると考えられた。

以上から、発生毒性試験で認められた外尿道口形態異常は、その雌雄親動物が共通して持つ変異遺伝子に由来するものであり、検体投与に起因するものではないと考えられたとする案となっております。

48ページ、25行目から、ラットを用いたチロシン血症における発生毒性試験です。ラットを用いた発生毒性試験において、母動物の血漿中チロシン濃度と胎児の体重や骨格への影響の関連性が考えられたため、4-HPPDase阻害剤であるNTBCとL-チロシンを併用投与し、妊娠中の血漿チロシン濃度の上昇がラット胎児に与える影響について、検討がなされております。

認められた影響は、表44のとおりでございます。

本試験において、胎児で認められた低体重、内臓変異及び骨格変異の増加、骨化遅延等

は、母動物の血漿中チロシン濃度増加に関連することが示唆された。また、催奇形性は認められなかったとする案となっております。

本試験につきましては、考察部分の修文案を机上配布資料2としてお配りしております。

机上配布資料2の1ページ、13行目からが修文案でございます。本試験において、NTBC併用投与群の母動物で血漿中チロシン濃度の顕著な増加、眼球病変等が認められ、胎児で血漿中チロシン濃度の顕著な増加、骨格変異の増加等が認められた。一方、L-チロシンのみを投与した群の母動物及び胎児の血漿中チロシン濃度の増加は数倍であり、胎児への影響は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、トルピラレートの投与により増加した骨格変異は、母動物の血漿中チロシン濃度の顕著な増加により、二次的に生じた所見と考えられたとする案となっております。

また、25行目には、血漿中チロシン濃度の表が追記されております。

評価書に戻りまして、49ページ、15行目から、ラットを用いた高チロシン血症の児動物への影響試験でございます。高チロシン血症がラットの母動物の各指標及び児動物の発達に及ぼす影響を検討するため、児動物の発達への影響試験が実施されました。

認められた影響は、表46のとおりで、高チロシン血症を生じるNTBC及びトルピラレートの投与は、いずれもラットの母動物に対して、妊娠哺育期間中に体重増加抑制及び摂餌量減少、母動物及び児動物に対して眼球混濁、児動物に対して尿路系の病変が認められた。

妊娠及び哺育期間の母動物に対するNTBC及びトルピラレートの投与により、児動物の尿路系の好酸性物質又は石灰沈着が生じ、尿路系の閉塞及び病変が生じた可能性が考えられたとする案となっております。

こちらの試験につきましても、考察の修文案を御用意させていただいております。

机上配布資料2の2ページ目、21行目からが修文の案でございます。ラットを用いた2世代繁殖試験において、トルピラレートの投与により増加した児動物の腎病変は、母動物の血漿中チロシン濃度の顕著な増加により、二次的に生じた所見と考えられた。高チロシン血症による腎病変は、児動物でより感受性が高いと考えられたとする案となっております。

また、こちらにつきましても、3ページの2行目に血漿中チロシン濃度の表を追記させていただきます。

評価書に戻りまして、50ページ、17行目から、ラットを用いた肝臓及び甲状腺に対する影響のメカニズム検討について、記載されております。

甲状腺機能に関わる血清中ホルモン濃度は表48、肝ミクロソーム中肝薬物代謝酵素活性は表49のとおりでございます。それぞれの表につきまして、〇〇から単位を追記させていただきます。

また、本剤投与によるUGT活性誘導により、甲状腺ホルモンの代謝亢進が起き、T<sub>4</sub>の低下とそれに伴うTSHの増加が起きたと考えられる。肝絶対及び比重量増加並びに小葉中心

性肝細胞肥大は、P450及びUGT誘導に関連し、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大はTSH増加に関連すると考えられるとの修文をいただいております。

52ページ、1行目から、ラット及びマウスを用いた長期経口投与による角膜及び小脳分子層への影響試験です。

認められた毒性所見は、表51のとおりです。

ラットのトルピラレート及びNTBC投与群において、眼球混濁及び表面粗造が増加し、両投与群ともに角膜炎及び小脳分子層空胞化の発生頻度の増加が認められたが、マウスにはこれらの病変は認められなかったとする案となっております。

本試験につきましても、考察の修文案を御用意させていただいております。

机上配布資料2の4ページ、11行目から、修文案の記載でございます。これらの結果から、ラットを用いた1年間慢性毒性試験及び2年間発がん性試験において、トルピラレートの投与により増加した小脳分子層空胞化は、血漿中チロシン濃度の顕著な増加により、二次的に生じた所見と考えられたとする案となっております。

また、17行目に、血漿中チロシン濃度の表を追記させていただいております。

評価書に戻りまして、52ページの25行目をお願いいたします。ラットを用いた単回投与による血漿及び眼房水中チロシン濃度測定試験です。

結果は、表52のとおりです。

本剤を雄ラットに単回投与した場合、100 mg/kg体重以上の投与群で、血漿及び眼房水中チロシン濃度の増加が認められたとする案となっております。

53ページ、13行目から、マウスを用いた単回経口投与による血漿中チロシン濃度測定試験です。

結果は、表53のとおりでございます。

18行目は、〇〇から御修文いただきまして、1,000 mg/kg体重投与群の平均血漿中チロシン濃度は投与後8時間で、対照群平均値の約8倍の最高濃度を示し、その後、減少したが、投与後72時間でも対照群より高値を示したとなっております。

54ページの3行目から、ラットを用いた単回経口投与による血漿中チロシン濃度測定試験です。

結果は、表54のとおりでございます。

8行目は、〇〇から御修文をいただいております。1,000 mg/kg体重投与群の平均血漿中チロシン濃度は投与後24時間で、対照群平均値の約24倍の最高濃度を示し、投与後72時間では対照群と同程度の濃度となったと御修文いただいております。

続いて、54ページの16行目から、ウサギを用いた単回経口投与による血漿中チロシン濃度測定試験です。

結果は、表55のとおりでございます。

21行目は、〇〇から御修文いただき、1,000 mg/kg体重投与群の平均血漿中チロシン濃度は投与後24時間で、対照群平均値の約20倍の最高濃度を示し、投与後72時間においても

対照群より高値を示したと御修文いただいております。

今、申し上げました（6）から（9）の試験につきまして、まとめの文章を机上配布資料2の7ページに御用意させていただいております。

机上配布資料2の7ページ、4行目からでございます。血漿中チロシン濃度測定試験のまとめと題しまして、ラット、マウス及びウサギの単回投与による血漿中チロシン濃度を比較した結果、最高濃度は投与後24時間程度で認められ、ラットが最も高く、次いでウサギであり、マウスにおける血漿中チロシン濃度はラットの3分の1程度であった。血漿中チロシン濃度の増加の程度には種差が認められ、高チロシン血症による毒性発現の種差に関連していることが考えられたという案でございます。

評価書に戻りまして、55ページの3行目から、ラット及びヒト肝細胞を用いた4-HPPDase阻害下肝細胞のチロシン代謝試験でございます。

結果は、表56のとおりでございます。

〇〇から、5行目について、ラット及びヒトの肝細胞を用いて、本剤による4-HPPDase阻害下において、チロシン代謝の別経路である4-HPLAへの代謝能の種差についての試験が実施されたとする御修文をいただいております。

また、9行目にL-チロシンを御追記いただいております。

12行につきましても、4-HPLA生成濃度と御修文をいただきました。

13行目も〇〇から御修文をいただきまして、4時間培養後の4-HPLA濃度はラットに比較してヒトで高濃度であり、ヒトではラットに比較してチロシンから4-HPLAへの代謝能が高いと考えられた。トルピラレート又はNTBC添加による4-HPLA生成の増加が見られたとする御修文をいただいております。

56ページの3行目ですけれども、こちらにボックスを設けておりまして、〇〇からは、有意差があるかどうか、見ておりません。それにより文言を変えたほうがよいと思いますとのコメントをいただいております。

最後の試験でございますが、56ページ、5行目から、マウスを用いた28日間免疫毒性試験でございます。

本試験条件下におきまして、免疫毒性は認められなかったとする案となっております。

その他試験につきましては、以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

非常にたくさんのその他の試験がございましたが、まず最初に（1）の試験は、発生毒性試験で見られた外尿道口の形態異常が、遺伝的要因によるものだということを示したものです。特にコメントはいただいております。

（2）から、高チロシン血症に関連する試験で、今の評価書案にさらに記載を追加したものが、机上配布資料2という形で配布されていますので、こちらで見ていきたいと思っております。

(2)の試験、(3)の試験、(4)の試験ぐらいまでです。基本的に血漿中チロシン濃度を測定してありますので、せっかくですから、それを追記していただいた。さらに高チロシン血症に基づくものだということがわかるような形で、記載が追加されたものだと理解しておりますが、先生方、今、お読みになって、気になることがあれば、コメントをいただきたいのですが、どうでしょうか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

各項目でチロシンの影響をしっかりと書いていただいているので、こちらのほうがわかりやすいと思います。

〇 〇〇

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

おっしゃるとおりだと思います。

〇 〇〇

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

特にまとめは、よくまとめられているので、理解が進むと思います。ありがとうございます。

〇 〇〇

〇〇はどうですか。

〇 〇〇

これで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

(6)眼房水中のチロシン濃度測定に関しては、特にコメントはいただいていませんが、(7)(8)(9)は、マウスとラットとウサギそれぞれに1,000 mg/kg体重を単回投与して、血漿中のチロシン濃度の推移を見た。それで比較をした後に、まとめの文章を入れたという形になっております。まとめの文章は、机上配布資料2の7ページです。

そこは「14. (6)～(9)」となっておりますが、これは「14. (7)～(9)」です。「<血漿中チロシン濃度測定試験 [14. (6)～(9)] のまとめ>」となっておりますが、これは「<血漿中チロシン濃度測定試験 [14. (7)～(9)] のまとめ>」でいいですね。

〇 〇〇

(6)も入ると思います。

〇 〇〇

(6)もそうなのですか。ここのまとめに書いてあるものは、単純にラットとマウスと

ウサギの比較ではないのですか。

あと、今、気づいたのですが、上の表55は「(ラット)」となっていますけれども「(ウサギ)」です。

○ ○○

はい。

○ ○○

事務局に用量のことを1つ聞こうかと思っていて、忘れていました。私が聞き漏らしたかもしれないのですが、評価書の50ページ、表45の平均検体摂取量は、NTBCが高いのですが、これでよろしかったのですか。88.9で、1,000 ppmのほうが0.840になっています。

○○、もう一つ、聞かせてください。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

随分、4-HPPDaseをやってきて、今回、恐らく血中濃度と眼の濃度が同じだろうというのが、ラットの試験からわかったのですけれども、何でウサギには出にくいのでしょうか。それについて、代謝のほうで、先生方、御存知であれば、ぜひ教えていただきたいと思えます。ウサギは出ていません。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

チロシンの血漿中濃度では、ウサギもラット並みに高くなっています。

○ ○○

ラット、ウサギ、イヌは比較的感受性が高く、マウスは低い。

○ ○○

マウスは、血中濃度が上がらないです。

○ ○○

血中も上がらないです。

○ ○○

そういうことで、今、見てきたように、血中濃度の違いが毒性の強さに絡んでいそうだとことを示すデータだと、読めるのではないかと思います。

後ろのほうにない部分のその他の試験で、評価書の50ページの(4)の肝臓及び甲状腺への影響の試験の部分です。

51ページに、○○から御修文いただいています、先生から何かコメントをいただけたらと思います。

○ ○○

10行目の一番右の端のほうに行って「代謝更新」の漢字が違ってしますので、訂正していただきたいと思います。

○ ○○

大変失礼いたしました。

○ ○○

もう一つ、訂正なのですけれども、表49は「UGT」と直されたのですけれども「UGT活性」にさせていただいて、単位は“nmol/minutes”を入れてください。その辺が修正ですので、よろしく願いいたします。

○ ○○

それでは、そのように修正をお願いいたします。

どうぞ。

○ ○○

○○に1つ教えていただきたいのですけれども、この剤で見られた小葉中心性肝細胞肥大とこの変化というのは、チロシンではなくて、高用量を投与したときによく出るようなパターンの可能性のほうが高いと考えられるのでしょうか。これだけのエビデンスだと難しいとは思いますが、チロシンと甲状腺は近いので、今回、UGTも上がっているし、TSHも上がっているのです、この結果からはそう見えるのですが、御専門性から見て、コメントをいただけたら、今後の参考になるので、ありがたいと思います。

○ ○○

コメントになるかどうかかわからないのですけれども、確かによくある薬物代謝酵素の誘導がかかっているのは、この剤でも同じになっています。甲状腺などにも影響が出ているという例があったと思いますけれども、そのあたりの影響も一部あるのではないかと思います。あと、チロシンの関係は、TSHもありますし、影響していると考えられるのではないのでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

これもラットに特異的に出ていると思います。違いますか。ほかにも出ていましたか。

○ ○○

マウスです。

○ ○○

マウスは、甲状腺で何か出ていましたか。

○ ○○

33ページの表です。

○ ○○

マウスも出ていました。失礼いたしました。

(5)の試験については、特に先生方からコメントをいただいていませんが、よろしい



ですか。

55ページに行きまして(10)の試験です。こちらは細胞を用いた*in vitro*の試験ですが、ラットとヒトの比較をしたということで、ここも〇〇に御修正いただいています。こちらにもコメントをいただけたらと思います。

〇 〇〇

まず修正からなのですけれども、表56のラットの一番右端のNTBCのところに数値があって、「±」が2つ書いてあるものがあります。省いていたのですけれども、見逃されたみたいですので、お願いいたします。

〇 〇〇

失礼しました。

〇 〇〇

データから言いますと、ラットは1ロットしかやっていないということがあって、比較するのは難しいところがあると思います。

コントロールと4-HPPDase阻害作用のあるトルピラレートとNTBCを加えたときで、先ほどの机上配布資料1で、チロシンの代謝マップのところにあった、別経路の代謝物、4-HPLAという方向への代謝を見ているのですけれども、ラットとヒトの種差が非常に大きく出ております。ラットよりもヒトのほうが、4-HPLAのほうに代謝する活性が非常に高い。4-HPPDase阻害剤を加えたときの増加というのは、確かに見られているのですけれども、はるかに種差のほうが大きくて、阻害したときの差というのは、そんなに大きく見られてはいません。そういう実験をしておりますのと、4-HPPDase阻害剤を入れたときに、多少数値が上がっています。有意差検査はしていなかったのですけれども、上がっているので、55ページ、15行目のトルピラレート又はNTBC添加による4-HPLA生成の増加が見られたという文章を加えさせていただきました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

先生方、質問等はございますでしょうか。よろしいですか。どうぞ。

〇 〇〇

今、〇〇が、種差のほうが大きくてとおっしゃった一言は、この剤にとってとても大切な部分なので、そこをもう一言加えていただくことはできますでしょうか。

種差というのが、恐らく4-HPPDaseにとって、とても重要な毒性のポイントではないかと、きっと先生方も思っていると思うので、先生方に御同意いただけるならば、〇〇にお願いできればと思います。

〇 〇〇

〇〇、お願いできますか。

〇 〇〇

55ページの13行目からの文章で、最初の「トルピラレート処理群」を消して「4時間培養後の4-HPLA濃度はラットに比較してヒトで高濃度であり、ヒトではラットに比較してチロシンから4-HPLAへの代謝能が高いと考えられた」として、ヒトとラットの種差があるという結論として記載したつもりだったのですけれども、もうちょっとはっきり書いたほうがよろしいでしょうか。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

素人なので、これを見ると、ヒトのほうが、4-HPLAに行く経路があるということですか。

○ ○○

最初に説明した、机上配布資料1を見ていただければと思います。下のほうの経路になりますけれども、チロシンアミノトランスフェラーゼで、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸に代謝されます。さらにカルボニルのところが還元された、4-ヒドロキシフェニルラクティックアシッドというのが、今、ここで測定している4-HPLAに当たります。ですので、その次の段階で4-HPPDaseがあつて、そこを阻害していますので、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸がたまってくる。それを尿中に排泄するときに、4-ヒドロキシフェニル乳酸に変換して、尿中に排泄しているらしいので、その経路がヒトとか、マウスなどでは高いということが報告されているということです。

今回、ラットの肝細胞とヒトの肝細胞で、実際、チロシンを加えて、できてきた4-ヒドロキシフェニル乳酸の量を測定することによって、別経路に代謝する量、活性を調べたものが、この試験になります。その結果、ラットよりもヒトのほうが、約4~5倍活性が高いという結果が出ています。4-HPPDaseを阻害するものを入れても、ごく僅かしか、4-HPLAの量が増えないということは、そこを阻害することよりも、別経路に流している活性がヒトでは高いということが考えられると思われます。

よろしいでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

よろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

先生、今「4時間培養後の」となっていますけれども、これは2時間でも高いですね。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

「2～4時間」としておいたらどうですか。4時間だけで高いわけではなくて、2時間でも高いのです。

○ ○○

もともとの文章に4時間と入っていたので、それがそのまま残っています。「2～4時間」でもよろしいです。

○ ○○

○○はいいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

この結果から、4-HPLA側への代謝経路は、ヒトのほうが活性が高いということが明らかであるという結果の説明であったかと思えます。

56ページの(11) 28日間免疫毒性試験については、特に変化はないという結果が得られております。

それでは、食品健康影響評価の部分に入りたいと思います。説明をお願いします。

○ ○○

その前に、1点よろしいでしょうか。○○から御指摘がありました、50ページのNTBCの用量、検体摂取量を確認させていただきまして、トルピラレートの値とNTBCの値が逆に記載されておりました。大変失礼いたしました。修正をさせていただきたいと思えます。

それでは、食品健康影響評価のところに移りたいと思います。57ページをお願いいたします。

4行目から、ラットを用いた動物体内運命試験について記載されております。

11行目から、植物体内運命試験について記載されておまして、代謝物としてBが認められたが、10%TRR未満であったとする案となっております。

14行目から、作物残留試験について記載されております。

16行目から、各種毒性試験の結果といたしまして、トルピラレート投与による影響は、主に眼球（角膜炎等）、神経（小脳分子層空胞化：ラット）、脾臓（単細胞性腺房細胞壊死等：ラット）、腎臓（尿細管好塩基性変化等）、肝臓（肝細胞肥大等）及び胆嚢（結石：マウス）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかったとする案となっております。

21行目から、ラットを用いた2年間発がん性試験において、角膜の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌が認められたことについて、持続的な炎症によるものと考えられるとともに、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたとする案となっております。

25行目から、暴露評価対象物質についての記載です。植物体内運命試験の結果、10%TRR

を超える代謝物は認められなかったことから、農産物中の暴露評価対象物質をトルピラレー  
ートと設定したとする案となっております。

27行目から、ADI及びARfDについて記載されております。各試験における無毒性量等は  
表58に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表59のとおりでござ  
います。

ADIの記載に関しましては、60ページの表58を御確認いただけますでしょうか。こちら  
につきまして、もともとの案では、2世代繁殖試験の0.27をとっておりましたが、薬剤性  
腎症の御審議がありまして、2年間発がん性試験の雄、角膜炎等が認められている0.765  
になるかと思われますので、こちらを根拠といたしまして、安全係数100で除した  
0.0076mg/kg体重/日を一日摂取許容量と設定することとしました。

ARfDにつきましては、62ページの表59を御覧いただければと思いますが、先ほどの御議  
論で、胎児でみられた骨格変異の増加につきましては、エンドポイントとしないという御  
議論だったと思しますので、表59-2は削除させていただきまして、一般の集団のほうの  
発生毒性試験、母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた10 mg/kg体重/日を  
とりまして、安全係数100で除した0.1をARfDと設定するという案になるかと思います。

食品健康影響評価につきまして、事務局からは以上でございます。

○ ○○

恐れ入ります。ADIについて、少し補足させてください。

60ページの表58にお戻りいただきまして、この中で最小の無毒性量につきましては、ラ  
ットの90日の0.323がありますが、この用量よりも上の用量でやる0.765で、より長期の試  
験で無毒性量がとれていますので、ラットの無毒性量としては、0.765でよいかどうか。  
ラットの90日にもう一度お戻りいただくと、0.323の上が1.34で毒性が出ていまして、2  
年間で無毒性量がとれているので、0.765としてよいか。

さらに61ページのマウスの18か月の試験で、70 ppm、一番下の用量で、胆嚢結石が出  
ていまして、無毒性量がとれていません。ただ、ラットの無毒性量が0.765で、約10倍弱  
になりますけれども、用量の差がありまして、ラットでADIを設定すれば問題ないと考え  
てよろしいかどうか、この点の御確認をお願いできればと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、主な毒性の記載などは、先生方、特にコメントはありますでしょうか。大丈  
夫ですか。どうぞ。

○ ○○

2時間、一言も出なかった、脾臓の変化をここに載せますか。

○ ○○

そういう御意見が出ています。

○ ○○

なくていいのではないのでしょうか。

○ ○○

なくてよろしいですね。脾臓の変化はなしとします。

ほかはよろしいでしょうか。

そうしたら、主な毒性はよろしくて、暴露評価対象物質の記載の部分は、○○、特にコメントはございませんでしょうか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

○○もよろしいですか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

一番重要な部分、ADIの設定です。もともとの事務局案では、2世代繁殖試験の値を用いていたのですが、先ほどの議論で2世代繁殖試験の無毒性量が変わりましたので、今、ある試験の中で、最も無毒性量が低いのは、ラットの90日試験の0.323ということですが、それより長期の試験で、0.765という値で無毒性量が得られている。ただ、90日の試験では、1.34、0.765の倍にいかないぐらいのところでは毒性があるという状態で、0.765を採用するということがよろしいかどうか。

○○、どうですか。

○ ○○

特にそれで問題ないと思います。

○ ○○

○○はどうでしょうか。よろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

エンドポイントが違うものに関して、どう考えるか。数字だけを比較するのではなくて、今回の毒性プロファイル等を考えて、例えば眼に対する影響の一番低いところはどこかとか、考えていただけるとありがたいです。確かに私も腎臓はいいと思います。でも、いつもいただいているような、 $\alpha$ -2uの確認はしていませんね。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

なぜ先生方がそこでいいと考えられたかは、大変恐縮ですけれども、90日のほうに戻ってでもいいので、例えば1年で出てこないからとか、色々な理由は立つと思うのですが、記載をしていただくことによって、ADIの決定ですから、少し丁寧な記載をよろしく願います。

○ ○○

食品健康影響評価のところですか。 $\alpha$ - $2u$ の話みたいなことを入れたほうがいいのですか。

○ ○○

1年で出ないというのは、1つの案だとは思いますが、普通の方がこれを見たら、多分 $\alpha$ - $2u$ だととなります。今、○○が私の顔を御覧になったので、コメントがおありなのかもしれません。ぜひ先生方に議論していただいてから、決めていただいたほうが、よろしいかと思えます。

○ ○○

そういうことですが、○○、どうでしょうか。

○ ○○

おっしゃるとおりで、90日間の試験で出ている雄の20 ppmの硝子滴増加です。3か月試験だから出る可能性が高くて、これを長期にしたらよくなるような所見でありますし、これをとって毒性というのも、とり過ぎという部分もあるので、所見を残すのはいいと思うのですが、ADIの根拠とすれば、1年までちゃんと見たところの所見で、腎臓の所見を含めて見て判断ということで、2年間のほうの所見で判断しましたという内容でよろしいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もそんな感じですか。

○ ○○

○○と同じです。

○ ○○

ありがとうございます。

これをどこまで食品健康影響評価に書くかというのは、難しいと思うのですが、実際、90日試験、0.323という無毒性量で、扱いはいたし方ないとは思いますが、今、○○が言ったように、20 ppmの雄ラットの硝子滴増加は、免疫染色をしたら、多分 $\alpha$ - $2u$ グロブリンによるもので、通常は毒性としないものの可能性が高いだけで、そうですとは言えないのが残念ですが、そういう意味からいうと、もしそうであれば、90日試験の無毒性量はもう一段階上がって、そのときの毒性所見に関しては、角膜炎を初めとした角膜への影響で、それは2年間の発がん性試験では0.765という値で、安全であるというデータがとられていますので、そういった意味で、2年間の発がん性試験の0.765を通常の安全係

数100で除した形でのADIの設定でよろしいのではないかとというのが結論だと思いますが、そういうことでよろしいですか。ありがとうございます。

急性参照用量についても、もともとの案からは変わってきまして、もともと妊婦若しくは妊娠している可能性のある女性の急性参照用量というのは、設定されている案になっていましたが、発生毒性試験の骨格変異の増加に関しては、母動物への影響が認められている用量であることと、恐らく今回はメカニズム的にも1回投与では出ないであろうということを含めて、妊娠している可能性のある女性に対しての急性参照用量の設定はなしです。一般の集団というか、急性参照用量自体に関しては、発生毒性試験の母動物における体重増加抑制を根拠とした、無毒性量10 mg/kgをもとにした形になっていますが、食品健康影響評価もそれにあわせてかなり記載を変えないといけないという気がしますので、事務局で整理をして、後で回覧していただく形でよろしいですか。

○ ○○

○○に一任します。

○ ○○

どうでしょうか。

○ ○○

後ほどメールでお送りいたします。

念のため、確認させていただきたいのは、90日のラットの近位尿細管の硝子滴は、 $\alpha$ -2uの可能性が高いというラインで書けばよろしいのか、長期で出ていないので、毒性学的に問題ないと思うというラインのほうがいいのか、どちらがよろしいのでしょうか。

○ ○○

後ろ側のほうがいいと思います。染色していませんから、 $\alpha$ -2uの話は、あくまでもスペキュレーションにしかありません。

○ ○○

承知しました。

あと、マウスの発がん性試験で、無毒性量が得られていなくて、LOAEL所見が胆嚢の結石なのですけれども、そちらについても触れておいたほうがよろしいですか。用量の差があるので、ラットの無毒性量で設定しておけば問題ないと記載して、案を作ってみてもよろしいですか。

○ ○○

よろしいと思います。

そういう感じで、先生方、よろしいですか。追加のコメント等はございませんか。

○ ○○

お時間がありますので、先ほどのイヌの1年の試験で、1例若しくは2例だけ認められた所見について、御確認をお願いできればと思います。

評価書案では37ページになります。雄の一番下の3つの所見なのですけれども、報告書

はT3-1、イヌ、1年間慢性毒性試験というファイルを開けていただきまして、406/444ページと407ページに病理の所見のテーブルがありまして、407ページを先に御覧いただきますと、内腸骨リンパ節過形成だけ、407ページの表の一番下に出てきて、2例出ていて、そのうちの動物番号4001について、406ページにお戻りいただくと、肝臓と大腿骨の所見がその動物1例に出ているということになるかと思うのですが、御覧いただいてもよろしいでしょうか。

失礼しました。大腿骨の所見は407ページでした。

○ ○○

先生方、どうですか。

○ ○○

大腸骨の所見は入っていますか。

○ ○○

これはノット・アプリカブルになっています。

○ ○○

2ですね。

○ ○○

2になっているけれども、それ以外、みんな斜線になっています。斜線は所見をとっていないということですか。

○ ○○

追加で見たということだと思います。プロトコルでは、本来見ないものを見たということです。

○ ○○

だから、ほかの動物がどうだったかはわかりません。

○ ○○

たまたまマクロ所見があると見てしまうから、拾ってしまうということです。

○ ○○

マクロで腫れていたのだろうね。

○ ○○

そういうことですね。

○ ○○

2例ですね。

○ ○○

でも、2例が2です。

○ ○○

獣医系の先生に伺いたいのですが、リンパ節が腫れるような場合というのは、1か所の炎症につながるものなのか、それとも腫れるときはどうなのかというのはあるので



すか。恐らくマクロであったのは1か所です。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

内腸骨のリンパが流入するようなところで、炎症とか、外傷などがあれば、腫れてくるとか、あるいは直腸あたりで炎症があれば、腫れてくるとは思いますが、ほかは関連するような所見がない。1例だけ出ている類洞内の細胞浸潤とか、顆粒球系の造血、大腿骨だけの骨髄で出ているのは、もしかすると偶発的なものかもしれないと思いますけれども、大腸骨だけは、この場では判断が難しいと思います。リンパ系に作用するような薬ではないからね。消化管はどうなのでしょう。

○ ○○

肉眼で腫れていたのですね。どうですか。ミニマル1例です。

○ ○○

薬剤で起こったかどうかは、1例なので、判然としないのですけれども、それも含めて、例数を書いておけば、それでいいのではないですか。

○ ○○

表のほうもここにね。

○ ○○

ここにあります。

○ ○○

ADIにかかわるところなのですが、マウスの胆嚢結石は、無毒性量がとれていないけれども、今回のラットの眼をエンドポイントとしてとった、ADIの0.765よりも10倍ぐらい離れているから、万が一、これが一段低いとしても、恐らく同じようなところだと思います。議事録にも残りますので、申し上げているのですが、それより低いところにマウスの胆嚢結石の無毒性量が来ることはないだろうという御判断ですね。

○ ○○

そういうことです。そのとおりです。

今のイヌの1年の病理はどうしますか。ミニマル1例とかにしますか。

○ ○○

非常に難しいとは思いますが、これは2例出ているので、これはとっていいと思います。

あと、大腿骨の顆粒球系の造血と肝臓の炎症性細胞浸潤は、偶発的に起こってきてもいいと思います。もし全身的に起こるのであれば、胸骨の骨髄、扁平骨のほうは反応が早いと思うので、そちらでも残っているのだけれども、局所的なものなので、そちらは偶発だと考えていいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

下から2行の所見、肝臓の炎症としてとっているようなミニマルな所見とか、骨髄の所見というのは、1年間飼っていれば、背景で出てきてもおかしくないような所見だと考えますので、2つの所見はあえて載せなくてもいいと考えます。ただ、内腸骨リンパのことに關しては、その所見でたまたまハイドーズに出たのかもしれないし、それが影響かどうかというのは、ここでは判断できないので、これはこのまま残すということで、いいのではないかと思います。

〇 〇〇

それでは、下2つの所見は削除して、内腸骨のリンパ節は、たまたまの可能性もあるということですが、ただ、マイルドで2例出ていますので、これは残す形にします。

先ほどちょっと言っていた、ナトリウムは削除していただきたいと思います。

あと、見ていたら、好酸球増加（1例）が2か所に書かれています。WBC及び好酸球増加（1例）と好酸球増加（1例）と書いてあります。この2つは、1例で増加と書いてあるのですけれども、平均値で増加は全く出ていないので、削除でいいのではないかと思います。ここは2つあるからとかではなくて、両方削除でよろしいのではないかと思います。そこに関しては、削除をお願いします。

先生方、ほかはよろしいでしょうか。

事務局もこれでいいですか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

それでは、本日の審議を踏まえまして、トルピラレートの日許容摂取量、ADIにつきましては、ラットの2年間発がん性試験の無毒性量**0.765 mg/kg**体重/日を安全係数100で除した、**0.0076**になります。これは四捨五入ではなくていいのですか。

〇 〇〇

切り捨てです。

〇 〇〇

**0.0076 mg/kg**体重/日です。

急性参照用量に關しましては、ラットの発生毒性試験の無毒性量**10 mg/kg**体重/日を安全係数100で除した、**0.1 mg/kg**体重という設定にしたいと思います。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

〇 〇〇

そうしましたら、評価書案を修正いたしましたものを、もう一度、メールでお送りさせていただきますので、御確認のほど、よろしくをお願いいたします。

よろしければ、開催日程のお知らせをさせていただきます。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

本部会につきましては、次回は8月28日水曜日、評価書案は、お盆前にお送りさせていただきます。

幹事会につきましては、8月9日金曜日を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○ ○○

ちょっと伺ってよろしいですか。次回の第三部会の議題は、この剤だけですか。

○ ○○

この剤は、今日で終了です。

○ ○○

1点だけ、御提案なのですけれども、今回、4-HPPDaseは、恐らく10剤ぐらいになって、どういうふうに4-HPPDaseを考えるかということ、動物代謝の先生とか、植物代謝の先生も含めて、何らかのガイダンスというか、考え方、今回、生殖発生毒性試験で所見も出ていましたし、遺伝毒性のところも○○にコメントいただいたりして、どういうふうに考えるかということ、1回、横並びにして、そういうものがあると、すごくよくないですかというのが御提案です。

○ ○○

トリアゾール化合物の共通的な何かというまとめが1つありました。ああいう形で、この系統のものについて、この剤だったら、こんなものが出ていたとか、そういうものを紹介したようなものを作っていただくと、そこから先の議論が、もっと踏み込んでいけるのではないかと思いますので、事務局、汗をかいていただけませんか。

○ ○○

トリアゾールのほうは、共通代謝物のデータがありましたので、それをまとめただけなのですけれども、4-HPPDaseの阻害剤につきましては、チロシン濃度が測ってあるようなもので、どのような用量で、どういう所見が出ているかというところをまずはピックアップして、そういうところから始めさせていただくようになると思います。

○ ○○

ここですか。

○ ○○

幹事会にこの剤を報告する際に、そういうものもどうかという御提案が、部会のほうでありましたということをお報告申し上げつつという流れでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

動物種、それぞれの血中濃度、出てくる毒性の関係がわかるような整理が必要だと思います。血中濃度はチロシンのものです。わかるような整理をしておいていただくと、後々、新しく4-HPPDase阻害剤が来たときに、血中濃度が測ってあったら、その濃度でこれが出てくるのは妥当だとか、そういう議論に役立つのではないかと思います。よろしくお願ひします。

それでは、ほかに何かございますでしょうか。よろしいですか。

ないようでしたら、本日の会議は、これで終了させていただきます。ありがとうございました。

以上