

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 一 部 会 第 31 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成25年10月8日（火） 14：00～17：20

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （1）農薬（テプラロキシジム）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、赤池副座長、相磯専門委員、津田専門委員、堀本専門委員、
義澤専門委員、若栗専門委員

（専門参考人）

平塚専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、横山課長補佐、
山崎技術参与、南係長、丸野専門職、齋藤係長、大田係員

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 テプラロキシジム農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 「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）」に係る確認書について

6. 議事内容

○ 横山課長補佐

定刻となりましたので、ただ今から第 31 回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

なお、内閣府において 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

協力の程よろしく願いいたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方 7 名に御出席いただいております。また、専門参考人として平塚先生にも御出席いただいております。食品安全委員会からは今 2 名の先生方に出席していただいております。山添先生は少し遅れていらっしゃるかと連絡をいただいております。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

○ 上路座長

それでは、議事を進めたいと思います。本日の議題はテプラロキシジムの食品健康影響評価でございます。

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

事務局から資料の確認をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

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 としてテプラロキシジム農薬評価書案、資料 3 として論点整理ペーパー、資料 4 として「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を御用意させていただいております。不足等ございましたら、随時事務局までお申しつけいただければと思います。

○ 上路座長

それでは、資料の過不足ございませんでしょうか。

続きまして、事務局のほうから食品安全委員会における調査審議方法についてということで、調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

まず、農薬専門調査会の専門委員の先生の改選について説明させていただきます。

農薬専門調査会の先生方の改選時期ですけれども、多くの先生方、4 月が時期となっておりますが、津田先生におかれましては、9 月 30 日で一旦任期を満了いただきまして、10 月 1 日付で再度任命されまして、また引き続き専門委員をお引き受けいただけることになりました。どうぞよろしくお願いいたします。

新たに 10 月 1 日に再任されたということで、資料 4 は津田先生に新たに御確認いただいた資料を御用意させていただいているところでございます。

本日の議事に関す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させていただきますが、本日の議事について専門委員の先生から御提出いただいた確認書及び資料 4 は津田先生ですが、津田先生から御提出いただいた確認書を確認させていただきましたところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員の先生方はいらっしゃいません。

○ 上路座長

津田先生がこの 10 月に改選され、また御参加いただくということでよろしくお願いたしたいと思います。資料 4 につきましては、津田先生からの確認書です。ほかの先生方問題ございませんね。

なければ、議事のほうに入っていきたいと思います。

テプラロキシジムですけれども、経緯も含めまして事務局より説明をお願いいたしたいと思います。お願いします。

○ 南係長

それでは、資料 2 をお願いいたします。農薬テプラロキシジムの評価書案たたき台でございます。

資料 2、4 ページをお願いいたします。審議の経緯でございますが、本剤は 2000 年 4 月 28 日に初回農薬登録されております。2011 年に要請事項説明がございまして、今回第 1 回目の審議をするものでございます。

こちら名簿につきまして、10 月時点最新のものに反映できていない部分がございますので、事務局のほうで修正させていただきます。

6 ページ、要約でございますが、こちらは食品健康影響評価の議論の結果を踏まえまして修正させていただきます。

7 ページ、お願いいたします。評価対象農薬の概要でございます。本剤は除草剤でございます、6 に示しました構造式をしております。

作用機序でございますが、シクロヘキサンジオン骨格を有する除草剤で、脂肪酸生合成に関与するアセチル CoA カルボキシラーゼを阻害することにより除草活性を示すと考えられております。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まして、海外では米国、カナダ、EU、豪州、ニュージーランドで登録されております。

9 ページ、お願いいたします。安全性に係る試験の概要でございます。

7 行目、平塚先生から、標識位置の名前について御修正いただいております。

15 行目から動物体内運命試験でございます。

まず、ラットでございますが、18 行目、血中濃度推移ということで、結果は表 1 に示しております。こちら血漿中のパラメータを表 1 に示しておりますが、低用量群において全血中放射能濃度は血漿中放射能濃度より高かったが、血漿と同様に経時的に減少しており、放射能の大部分は血球に結合していないと考えられたということでございます。

10 ページ、1 行目、吸収率でございます。

事務局案としましては、3 行目の後半からですが、低用量投与群で少なくとも 74.9%、高用量投与群で少なくとも 69.5%と算出しております。

6 行目のボックス、平塚先生から御意見いただいております、抄録にある計算によると吸収率は 100%であったということでございますが、上記の根拠を教えてくださいということでございます。

「事務局より」で記載しておりますけれども、これまで農薬評価書におきましては、特

段の事情がなければ、排泄試験における尿、組織内残留率等から吸収率を算出しております。本剤につきましては、後ろにあります尿及び糞中排泄試験における経口投与の尿中排泄率及び組織内残留率の合計を吸収率として一番低い値を記載して、「少なくとも」というふうに記載させていただいております。

抄録におきましては、経口投与における尿中と組織の排泄率を静脈投与における尿中の排泄率で割った値として記載されております。こちらの抄録に記載されている算出方法のほうやはり適切であるということであれば、こちら修正する必要があると思いますので、どちらの算出方法とすればよろしいか御意見をお願いいたします。

8 行目、分布でございます。

14 行目、低用量及び高用量投与群とも T_{max} 付近における放射能濃度は胃、血漿、腸及び肝臓で高かったということでございます。高用量投与群の血漿濃度は、投与 43 時間後及び 22 時間後に腸肝循環によるものと思われる第 2 のピークを示しております。腸肝循環の文字につきましては、以降も平塚先生から御修正いただいております。

こちら反復投与におきましても、各臓器及び組織における残留パターンは単回投与と同じであり、生体内での蓄積は認められなかったということでございます。

11 ページ、5 行目から代謝の試験でございます。

12 行目、後半でございますが、主要成分として未変化のテプラロキシジムが約 30%TAR、主要代謝物として代謝物[20]が約 20%TAR 認められた。そのほかに代謝物[28]、[21]、[22]、[2]、テプラロキシジムのグルクロン酸抱合体等が認められております。

糞での主要代謝物は[20]、未変化のテプラロキシジムは 1~2%でございました。性差は認められておりません。

胆汁における主要成分は、未変化のテプラロキシジム及びそのグルクロン酸抱合体でございました。

血漿、肝臓、腎臓中における主要成分は未変化のテプラロキシジムでございました。

12 ページ、2 行目は、平塚先生から漢字の修正をいただいております。

13 ページに代謝の試験につきまして、3 行目、ボックスで平塚先生から御意見をいただいております。代謝物の測定法につきまして、個別に定量されているにもかかわらず、含まれた値も記載されているのはなぜかということですが、具体的に一例を示しますと、上の表中の反復経口投与群におけます例えば尿の雄を見ていただきますと、[20]という後ろに (+[8]+[22]+[31]) として合計 25.3 という値が記載されております。ただ、その後ろのほうで[22]単独として 1.6 という値も測定されておまして、これはどういうことなのかというコメントと思います。

この[20]の中には[22](1.6)というのも含まれているかどうかということでございますが、確認いたしましたところ、こちら分画ごとで測定しておりますのでこのような結果となっているということで、各フラクションに分けてそれぞれ測定したということで、例えば[20]の値の中には[22]の値も含まれているということでございます。こちらにつきまし

て、これ以上詳細なデータでございますとか、更なる要求等あればいただければと思いますし、現状の記載でいいということであればこのままとさせていただきたいと思いますので、御意見、御議論よろしくをお願いいたします。

14 ページ、4 行目から排泄の試験でございます。

まず、尿及び糞中排泄ですが、13 行目、排泄が早く、投与後 24 時間には低用量群で 68.3～79.3%TAR、高用量群で 49.4～63.2%TAR が尿中に排泄されました。投与放射能は主に尿中に排泄されたということでございます。

15 ページ、1 行目、胆汁中排泄試験でございます。

こちら胆汁中排泄に性差は認められず、48 時間における胆汁中排泄率は低用量群の雄で 37.1%TAR、雌で 55.4%TAR、高用量群の雄で 56.0%TAR、雌で 35.6%TAR でございました。経口投与群の糞中よりも胆汁中の排泄量が 2～3 倍高いことから腸肝循環が示唆されたということでございます。

12 行目からヤギの試験でございます。

血漿及び血液の放射能プロファイルは類似しており、半減期はそれぞれ 9.8 及び 10.5 時間だったということでございます。

代謝物につきましては、24 行目からでございますが、高用量群における主要成分、主成分は肝臓では代謝物[34]、それ以外では未変化のテプラロキシジムでございました。乳汁では[20]、肝臓では[34]、腎臓ではテプラロキシジムグルクロン酸抱合体が 10%TRR 以上認められております。

31 行目ですが、低用量群の肝臓において、未変化のテプラロキシジム、代謝物[1]、[34]というのが 10%TRR を超えて認められております。

16 ページ、一番上の「事務局より」のボックスでヤギの系統について確認中ですが、こちら報告書にも記載がなかったということで詳細、系統不明とさせていただいております。

平塚先生から抄録 14 ページの泌乳期ヤギにおけるテプラロキシジムの代謝物としてシステイン抱合体の生成とあるが、構造式の記載並びに代謝物量等の記述がないのでご教示くださいということでございます。こちら確認しましたところ、抄録の中の残留の 15 ページを御覧いただけますでしょうか。

残留ですので、抄録の初めのほうの残留-15 というページでございます。こちらの中の一番左に代謝物という列がございますが、620M043 という、下から 5 つ目でしょうか、合計を含めると下から 6 つ目にあります 620M043 というのがシステイン抱合体に当たるとということでございました。

続きまして、3 行目からニワトリの試験でございます。

低用量投与群の T_{max} 及び C_{max} はそれぞれ 0.307 時間及び 1.51 mg/mL でございました。投与放射能は主として排泄物中に 82.4～93.7%TAR 認められております。組織中の放射能につきましては、両投与群ともに大部分が消化管で認められ、組織への移行は少ないも

のと考えられております。

代謝物ですが、18 行目から、未変化のテプラロキシジムが主要残留物であり、10%TRR 以上の主要代謝物として、代謝物[2]、[5]、[21]、[23]、[28]が認められております。

最後の暴露評価対象物質の選定に当たりまして、代謝物[5]というのが一つ論点になりますけれども、その残留量等については暴露評価対象物質の検討の際に説明させていただきます。

25 行目から、ラットの代謝物[13]を投与した試験でございます。

まず、血中濃度推移でございますが、低用量群及び高用量群において投与 0.5～2 時間後に C_{max} に達しました。半減期に性差はなく、3.0～4.2 時間でございます。

17 ページ、5 行目、吸収率でございますが、事務局案としましては低用量投与群で少なくとも 66.4%、高用量投与群で少なくとも 74.2%と算出されております。

11 行目、平塚先生から先ほどと同様に算出根拠について御教示くださいというコメントをいただいております。こちらにつきましても、抄録の記載の算出方法、または通常どおりの算出方法、どちらが適切か御意見いただければと思います。

13 行目、分布の試験でございます。

20 行目の後半ですが、 T_{max} 付近で放射能濃度が高かったのは胃、腸、血漿及び甲状腺でございます。

18 ページの 1 行目ですが、120 時間後における各臓器中及び組織中の残留放射能はカーカス、皮膚を除いて全て 0.1% TAR 以下であり、特定の臓器への蓄積は認められなかったということでございます。

10 行目から代謝でございます。

16 行目、単回経口投与群の尿では、主要成分として未変化の代謝物[13]が 40.6～57.7% TAR 、糞では 0.4～8.7% TAR 、胆汁では 3～8%認められ、血漿、肝臓及び腎臓中においても未変化の代謝物[13]が主要成分でございました。こちら単位につきまして TAR であるかどうか後ほど確認して記載させていただきます。反復投与群においても、代謝活性の誘導は認められなかったということでございます。

現在、このような記載としておりますが、暴露評価対象物質の選定に当たりまして、植物で認められた代謝物[14]の取り扱いが最後、論点になってまいります。それに関連いたしまして、抄録の運命-75 というところを御覧いただきたいんですけれども、運命ですので後半になります。

抄録の後半部分、運命-75 というところに表が記載されておまして、代謝物[13]をラットに投与した低用量での代謝物の一覧になっております。この中の上から 2 つ目の 5OHM01 というもの、これが評価書中では代謝物[14]というものになりまして、先ほど原体を投与したラットの試験ではこの[14]というものは出てきていなかったのですけれども、[13]を投与した試験ではこのように検出されております。これが最後の暴露評価対象物質

等にも関連してきますということと、代謝物[13]を投与した際に出てくる代謝物一覧については、現在、申請者のほうにどのような構造であるとかそのような一覧表を提出することというふうに照会しておりますので、それらを踏まえまして代謝物[14] (5OHM01) の値を含めた代謝物のデータをこの評価書 18 ページの代謝のところ追記させていただければと考えております。

追記したものににつきましては、先生方に評価書を送付する確認送付の段階等で御確認いただきたいと思いますけれども、最後の暴露評価対象物に関連してこのように[13]を投与すれば[14]は一応出てきているということを御念頭に御議論いただければと思います。

評価書に戻っていただきまして、19 ページ、1 行目から排泄でございます。

尿及び糞中排泄でございますが、7 行目の後半から、排泄は早く、投与後 24 時間には 62.6～75.8%TAR が尿中に排泄された。投与放射能は主に尿中に排出されたということでございます。投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は 93.3～100%TAR でございました。

15 行目、胆汁中排泄でございますが、投与後 48 時間における胆汁中排泄率は低用量群の雄で 20.1%TAR、雌で 21.5%TAR、高用量群の雄で 26.3%TAR、雌で 21.5%TAR であり、両投与群において胆汁中排泄率に性差は認められなかったということでございます。

経口投与の糞中と胆汁中の排泄量がほぼ同じだったことから、腸肝循環が示唆されたということでございます。

25 行目からヤギに代謝物[13]を投与した試験でございます。

結果、20 ページ、まず 5 行目でございますが、放射能濃度は各投与の 1 時間後に最高値となったが、24 時間後には低下したということでございます。

組織内残留放射エネルギーは、消化管（内容物）以外は全て 0.5%TAR 以下でございました。

低用量ヤギの乳汁、肝臓及び腎臓における主要成分は未変化の[13]でございました。10%TRR を超える代謝物として乳汁では 5OHM10 及び[14]が認められております。腎臓では[14]が認められております。投与放射能の 55.8～63.5%TAR が尿中に、18.0～26.3%TAR が糞中に排泄され、乳汁への放射能の排泄は 0.09～0.10%TAR と微量でございました。

21 行目の「事務局より」ボックスは先ほど御説明いたしました、一覧について問い合わせ中ということでございます。

23 行目からニワトリに代謝物[13]を投与した試験でございます。低用量群の T_{max} 及び C_{max} は 1.22 時間及び 0.629 mg/mL でございました。投与放射能は主として排泄物中に認められております。低用量及び高用量群とも大部分が消化管で認められ、組織への移行は少ないものと考えられたということでございます。

21 ページ、1 行目の後半でございますが、未変化の代謝物[13]が主要成分でございます。10%TAR 以上の主要代謝物は代謝物[14]、[15]及び[27]であったということでございます。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは前に戻っていただきまして、9 ページからです。

平塚先生、10 ページのところでいわゆる吸収率のところの計算の方法がこれでいいの
かどうか、事務局のほうから返事をいただいていますけれども、いかがでしょうか。

○ 平塚専門参考人

これまでもこういう形で算出されているということであれば、ここであえて変更すること
はないかなと実は今お話をお伺いして思った次第ですが、実際のところ、申請者が出さ
れている報告書から見た場合には、低用量投与群に関して吸収率は 100%ということがわ
かるのですけれども、一方で高用量についてのデータはそこまではきちっと記載されてい
ないので、つまり低用量、高用量両方合わせた場合を考えた場合には、事務局からの少な
くとも 69.5 云々という記載でもよろしいのかなとは実は思いました。

後段につきましては、低用量、高用量について、一応胆汁排泄等も調べていることから、
やはり吸収率は 100%ということになるかと思うのですが、同様な整合性を考えたときに、
この前と同じような形で事務局が提案された、算出された数値でよろしいのではないかと
いうふうに今考えております。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。事務局からの回答でよろしいということで。

○ 平塚専門参考人

はい、結構だと思います。

○ 上路座長

わかりました、ありがとうございます。

それでは、そのほかに 13 ページの下のほうに書いてある、これを何とかならないかと
いう御提案だと思うんですけども。

○ 平塚専門参考人

正直言って困りましたねということです。というのは、言うまでもないのですが、それ
ぞれの数字で書かれている[20]にしても[28]にしましても、構造そのものがきちっとここ
で示されているわけです。つまり、そのものが入っているということを示しているわけで
して、それでその定量値が出ていますから、どうですか、ほかの先生の御意見もちょうだ
いしたいのですが。

先ほど事務局のほうから御説明がありました[20](+[8]+[22]+[31])で、その後ろに全
体をくくってその量 25.3 という定量値が出ているわけでして、これはこれを全部含める
ものであるというふうに考えると、やはりその後ろの[22]というものの数値の信ぴ
ょう性というのが非常に疑われると。この表を見る限りではそういうふうに読み取れてし
まうので。

○ 上路座長

ただ、いろいろな分析をしていく上で分画していくではないですか。一番初めの分画の中で[20]の中に[8]と[22]、[31]も全部入った分画で一つとって、ずっとやっていって一つ何か知らないけれども、そのフラクションは[22]だけだったとか、そういう計算なのかなとも思ったりするのですけれども、いかがでしょう。

○ 平塚専門参考人

まさに先生おっしゃるとおりというふうに私も理解はしています。

○ 上路座長

だから、先の[20]というほうが、[8]と[22]、[31]がうまく分画されなかったということですか。

○ 平塚専門参考人

それであれば分画というのがわかるように、例えば括弧づけで後ろに 3 種類を書くのではなくて、何々分画ということでこういうものが入っていますよという記述をしたほうが、多分読んでいる人たちには誤解がないのではないかなと、仮に分画であるならばですが。

○ 上路座長

ここの括弧の中をどういう工夫をするかですね。だから、それを表の外に、括弧の中は同一何とかであるとか、そういう書き方もあるのかなとさっき打ち合わせのときに言っていたんですけれども、スマートなやり方。

○ 平塚専門参考人

読者が混乱しなければ何らかの注意書きを脚注に書けば基本的にはそれでいいのかなと思いますけれども、主要代謝物の%TAR という表題の中で、例えば単品で押さえられているところというのは、分画と考えたときにほかは入っていないのですかということについてはどうやって調べたのですかということに、私の立場とすればなのです。言っていることわかりますでしょうか。

それぞれの構造式と定量値が示されているということは、当該代謝物をクロマトグラフィーか何かで分離・定量しているはずですよ。とすると、なぜ[20]だけを単独に、例えばそこを分取して放射活性を図れば、その放射能は出るはずですからそうしなかったのか。一方で、[22]と単独で 5.8 と例えば数値が出ているわけで、これはどうはかったのですかというところの整合性がつくのかなと。そこが混乱するのではないかなというふうに私自身は思いましてコメントを書かせていただきました。

○ 上路座長

どうでしょう、事務局のほうでこの書き方についてこういう疑問があると、分析の方法としてそれはわかるのだけれども、もう少し書き方、事務局自身がお答えになるのか、あるいは分析の今までのずっと流れでこういうまとめ方をしましたという申請者のほうから書き方の提案をしてもらうとか、そういうことでいかがでしょう。

あるいは平塚先生自身が、こう書いた方が適切という御提案があれば。

○ 平塚専門参考人

これ以上は多分、伺ってもわからないと思うのですが、繰り返しになりますが、これを見た感想は、[20]と書いてあるのがメインの代謝物であって、括弧づけのものがマイナーだとすると、その後ろの数値というのは 20 がほとんど 24.1 なのか、あるいは括弧の中に入っているのはもう誤差範囲のものなのか、場合によっては後ろを全部カットしてしまうという、ちょっと乱暴な言い方ですけれども、そこが非常に見ていてわかりづらいという。

したがって、先ほどお話があった分画というのであれば、分画ということを書いてその中にはこれらが含まれているというような書き方で統一して整合性がつくようにするのか。申しわけありません、この程度しか。

○ 上路座長

ただ、括弧の中でマイナーだから削るというのが、それは暴露評価対象物質を考えていくときに少しでも残っているということはラットで検出されるということがわかるので私から見たらあまり簡単に削りたくないということがあるので、一応こことして数字として現れてきたものは何らかの形で残しておく、書き方の工夫をしてもらうということでしょうか。

○ 平塚専門参考人

これ以上、中まで精査できないとすれば、括弧づけのところで書いてあるのは、先ほど先生のほうから御説明があったように、これは分画としてこれは測定した値だということ何かコメントを入れるということまでかな。それ以上は多分無理だと思うのですが。

○ 横山課長補佐

そうしたら括弧がついているところは、例えば代謝物[28]、[22]を含む分画というようなことを脚注に示して数字を表していくということで、まず整理してみてよろしいですか。

○ 平塚専門参考人

私が申し上げたかったのは先ほど言ったことですが、ただこれ以上この中が精査できないというのであれば、そしてこの括弧づけの中をもちろん消すことができないということであるのであれば、事実というか、それを脚注に書くしかないのかなと。

今私の持っているアイデアはその程度ですみません。

○ 横山課長補佐

すみません、今脚注と迂闊に申し上げたのですが、脚注があまりにも大変になってしまうことも考えられますので、先ほど実は赤池先生にも御指摘いただいたのですが、対象物○○、××を含むみたいな形で括弧の中を整理するとか、もう少し多少わかるようにということ。

○ 平塚専門参考人

基本的にはそういうことを私も言いたかったのですが。

○ 上路座長

16 ページのシステイン抱合体については先ほど説明がありましたけれども、よろしいですね。

○ 平塚専門参考人

すみません、特にこれ記載がなかったもので、突然この言葉が出てきたので伺っただけです。

○ 上路座長

それと、17 ページの真ん中の値のこのボックスの中、これも先ほどの先生の御質問と同じですので、これでいいと思います。

それと 18 ページのところで、代謝物[13]についての代謝の結果について、事務局のほうから代謝物一覧を表にまとめるとか、あるいはこここのところで暴露評価物質に関係してくる物質があるのでここに書き込みたいということがありましたので、それは事務局のほうでもう一度書き直しをお願いします。それでよろしいでしょうか。

その次、ヤギ、ニワトリとありますけれども、ここまで平塚先生、よろしいでしょうか。

○ 平塚専門参考人

はい、結構です。

○ 上路座長

ほかの先生方、よろしいでしょうか。

それでは、植物のほう、21 ページからお願いします。

○ 南係長

21 ページ、7 行目から植物体内運命試験でございます。

まず、大豆の 1 つ目の試験でございますが、15 行目、両処理区における豆において 10%TRR を超える代謝物として代謝物[13]が認められております。100 g ai/ha 処理区では[16]というものが認められております。上路先生から 100 g ai/ha 処理区というのを御追記いただいております。

21 ページの脚注でございますが、分析の保存安定性について事務局で脚注を記載しておりましたけれども、上路先生から、ここでの記載は必要ないということで削除いただいております。

23 ページにいつていただきまして、2 行目のボックスにつきましては先ほどの脚注の記載の削除ということでございます。

23 ページ、4 行目ですが、大豆の 2 つ目の試験でございます。

こちらの結果でございますけれども、植物体における主要代謝物及びその残留率は、先ほどの 1 本目の試験、シクロヘキサン環に標識したテプラロキシジム処理と同様であったということでございます。10%TRR を超える代謝物としては[13]、[8]、[16]というものが認められております。

24 ページ、4 行目と 5 行目、植物体内運命試験における主要代謝経路のまとめにつき

ましては、植物の最後にまとめて記載ということで上路先生から御修正いただいております。

24 ページ、9 行目、なたねの試験でございます。

10 行目の標識の ^{14}C が大文字になっておりますので、こちら上つきに修正させていただきます。

また、本文中、上路先生から一部修正いただいております。

結果、25 ページでございますが、両処理区の種子において 10%TRR 以上検出された代謝物として代謝物[13]、さらに 100 g ai/ha 処理区では代謝物[14]、300 g ai/ha 処理区では代謝物[16]が認められております。種子ではテブラロキシジム及び代謝物のグルコシド抱合体は認められなかったということでございます。

12 行目、上路先生から、抄録の推定代謝経路図で「抱合体及び結合残渣」が記載されているが、この抱合体について御教示くださいと御意見をいただいております。確認いたしましたところ、報告書の誤訳でございまして、抱合体及び結合残渣は存在しないということでございました。

26 ページの 1 行目、「事務局より」のボックスでございますが、燃焼法による再分析結果が値のばらつきといいますか、異なっている点について確認中でございましたが、こちらの回答につきまして申請者から試料の不均一が原因であったという回答を得ております。

3 行目から、てんさいの試験でございます。

方法について、上路先生から一部修正いただいております。結果、10 行目でございますが、未変化のテブラロキシジムは検出されず、主要代謝物として代謝物[1]及び[16]が 3.6%TRR 及び 4.0%TRR 認められております。テブラロキシジム及び代謝物のグルコシド抱合体は検出されなかったということでございます。

27 ページ、2 行目、3 行目につきましては、先ほどの代謝経路のまとめを上路先生から御追記いただいております。

6 行目、土壤中運命試験、まず好氣的土壤中運命試験でございます。

12 行目の後半ですが、極性分解物の生成は少なく、 CO_2 が経時的に増加したということでございました。 CO_2 は処理 104 日後には 66.6%TAR に達し、 CO_2 への無機化が非常に高かったということでございます。テブラロキシジムの推定半減期は 5.2 日と算出されております。

25 行目から好氣的土壤中運命試験の 2 本目でございます。

28 ページ、6 行目でございますが、未変化のテブラロキシジムは試験終了時には検出限界以下となり、分解物[1]及び[2]が最大 2.8 及び 9.2%TAR 認められております。

シクロヘキセン環標識テブラロキシジム及びペルヒドロピラン環標識テブラロキシジムの推定半減期は 5.3 日及び 8.5 日と算出されております。

16 行目から土壤吸着試験でございます。

吸着係数は 0.73～3.65、有機炭素含有率で補正した吸着係数は 33～358 でございました。

24 行目、土壌吸脱着試験の 1 本目でございます。

29 ページにいただきまして、吸着係数は 0.011～1.47、有機炭素含有率で補正した吸着係数は 3.7～77.2 でございました。脱着係数は 1.00～3.19 であり、砂土、砂壤土では算出できなかったということでございます。

5 行目から土壌吸脱着試験の 2 本目でございます。

吸着係数は 0.010～0.469、有機炭素含有率で補正した吸着係数は 0.3～26.7 でございました。脱着係数は 0.070～0.161 であり、埴壌土では算出できなかったということでございます。

14 行目、カラムリーチング試験でございます。

非エージングの土壌では約 70%**TAR** が溶出したしました。主要成分は未変化のテプラロキシジムでございました。一方、エージングした土壌では 40%**TAR** 以上が無機化されリーチングでは上部の土層ほど吸着量が多く、9.0～9.7%**TRR** が溶出されました。主要成分は未変化のテプラロキシジム、そのほかに 7 つの未知成分が検出されたということでございます。本文中、上路先生から御修文いただいております。

27 行目、水中運命試験でございまして、まず、加水分解試験でございます。

各温度における推定半減期は 30 ページの表 19 に記載されております。22℃から 35℃におきましては、**pH** が高くなるほど半減期が長くなるような傾向が得られております。主要分解物は[2]であり、最大で 84.4%**TAR** 認められております。

30 ページ、4 行目から水中光分解運命試験、1 本目でございます。

テプラロキシジムの推定半減期は蒸留水及び河川水でそれぞれ 0.6 日及び 1.8 日でございました。

13 行目、水中光分解試験の 2 本目でございます。21 行目でございますが、テプラロキシジムの半減期は光照射区で 4.2～4.5 時間、北緯 35 度の春の太陽光換算では 29.7～31.7 時間、暗所対照区では 5,000 時間以上でございました。この結果、テプラロキシジムは水中光分解を受けやすいと考えられております。

31 ページ、4 行目から土壌残留試験でございます。文章中、上路先生から御修文いただいております。

表 21 におきましても、上路先生から修正をいただいております。テプラロキシジムの推定半減期は 1 以下もしくは 2～3、3～4 日という結果が得られております。

32 ページ、1 行目、作物等残留試験、2 行目から作物残留試験でございます。

テプラロキシジムの最大残留値は散布 14 日後に収穫した枝豆（さや）の 0.11 mg/kg、テプラロキシジムと代謝物[16]を合計しました最大残留値は、散布 69 日後に収穫した大豆（乾燥子実）の 0.24 mg/kg、代謝物[13]の最大残留値は散布 69 日後に収穫した大豆（乾燥子実）の 0.23 mg/kg でございました。

11 行目、畜産物残留試験、まず乳牛を用いた試験でございます。

22 行目ですが、乳汁試料中のテプラロキシジム関連代謝物は、いずれの投与群においても検出限界未満でございました。

代謝物[13]関連代謝物の最大残留値は、投与開始後 5 日後の全乳中の 0.026 $\mu\text{g/g}$ 、代謝物[20]関連代謝物の最大残留値は全乳中の 0.018 $\mu\text{g/g}$ でございました。臓器中におきましては、テプラロキシジム関連代謝物が最大で 0.060 $\mu\text{g/g}$ 、代謝物[13]関連代謝物が最大 0.203 $\mu\text{g/g}$ 、代謝物[20]関連代謝物が最大 0.067 $\mu\text{g/g}$ 検出されております。

投与終了 2 日及び 7 日後と殺の臓器及び組織では、全て検出限界未満でございました。

33 行目から産卵鶏を用いた試験でございます。

33 ページ、御覧いただきまして、3 行目と 4 行目につきまして少し修正がございます。申しわけございません。

まず、2 行目の後半から、主として代謝物[13]関連代謝物であり、6.0 mg/羽/日投与群に続きまして、正しくは 4 行目に記載しております投与開始 34 日後に最大 0.861 $\mu\text{g/g}$ 検出されたということでございます。引き続き代謝物[13]関連代謝物と記載しておりますが、こちら事務局の記載ミスでございまして、テプラロキシジム関連代謝物が同群のというふうに修正いただきまして、その数値としましては 3 行目に記載しております投与開始 3 日後に最大 0.212 $\mu\text{g/g}$ 検出されたということでございます。代謝物[20]関連代謝物につきましては、同群の投与開始 28 日後に最大 0.158 $\mu\text{g/g}$ 検出されております。投与終了 7 日後には、いずれの卵試料中にも各関連代謝物は検出されなかったということでございます。

臓器中におきましては、1.65 $\mu\text{g/g}$ 、1.11 $\mu\text{g/g}$ 、0.178 $\mu\text{g/g}$ がそれぞれの関連代謝物で認められております。

投与終了 7 日後には、いずれの試料においても関連代謝物は検出限界未満であったということでございます。

植物及び環境についての説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。私から指摘させていただいたところは直していただきましたので、結構です。

ほかの先生方、植物から家畜の残留試験のところまで全部通しまして何かお気づきの点ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、なければ 33 ページの一般薬理からお願いします。

○ 南係長

33 ページ、19 行目から一般薬理試験でございます。

マウスを用いた試験で自発運動低下等が認められております。こちら、マウスの一般状態を見た試験の中で受動性の低下という言葉がございましたが、こちらについて相磯先生、義澤先生から適切な表現にできないでしょうかというコメントをいただいております。

こちらにつきましては、受動性低下という用語自体は過去の評価書でも用いられておりますが、その点等踏まえましてどのような記載とすればよろしいか御議論いただければと思います。

34 ページ、4 行目から急性毒性試験でございます。ラットを用いた試験におきましては、経口投与で、原体につきましては LD_{50} は 5,000 mg/kg 体重以上という結果が得られております。

34 ページの表中ですが、津田先生から「強迫観念的噛みかた」につきまして削除いただいております。

関連して、35 ページの 1 行目から相磯先生、義澤先生にコメントいただいております。こちら「強迫観念的噛みかた」を適切な表現にできないでしょうかというコメントをいただいております。この点につきまして原語を確認しましたところ、英語原文につきましては「Compulsory gnawing」と記載されております。また、こちらの文献におきましては、「常同的咀嚼」と記載されておりますので、「常同的咀嚼」でよいか、他の適切な用語に修正したほうがよろしいかどうか御検討いただければと思います。

相磯先生、義澤先生からは、鼻部における血液様のかさぶた形成、こちら吸入のラットの試験で認められた所見ですが、こちらに関連しまして申請者に鼻部に傷があったとする理解でよいか確認してくださいというコメントをいただいております。

報告書では鼻部の傷は記載されておらず、全身や口周囲の汚れも認められておりませんでした。したがって、鼻部の血液様のかさぶた形成は外傷性のものではなく、鼻部における血液の滲出物が乾いた状態の所見と推察しているということでございました。相磯先生、義澤先生からは血様分泌物と御修正いただいております。鼻部のところも削除いただいておりますが、部位はわかったほうがいいのではないかと御指摘もございましたので、鼻部血様分泌物ということでよろしいかどうか御確認をお願いいたします。

3 行目から、代謝物と原体混在物を用いた急性毒性試験でございます。

結果は、表 24 に記載しております。先生方からのコメントでございますが、37 ページを御覧いただきまして、相磯先生、義澤先生から、表につきましてはエディトリアルな修正をさせていただいております。また、コメントだけですので原体混在物 LD_{50} の値では[2]、[5]、Ⅰ、Ⅲ、Ⅳの毒性が強く、いずれも神経症状があるようですが、原体での含有量が少ないため、原体の急性毒性試験では大した変化は出ていないようですというコメントをいただいております。

3 行目から急性神経毒性試験でございます。

こちら雄では検体投与の影響は認められず、500 mg/kg 体重投与の雌で投与日における自発運動の低下が認められております。こちら、急性神経毒性は認められなかったとしておることにつきまして、「事務局より」ということで先生方に御検討をお願いいたしましたところ、相磯先生、義澤先生から、こちらは神経毒性については急性毒性試験で原体混在物の幾つかに神経症状が見られておりますが、これらの混在物は原体での含有量が低

いため、原体を用いた試験では神経症状が出ないと判断してよいと思いますというコメントをいただいております。

14 行目、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。

眼刺激性試験におきましては、投与 24 時間後までに結膜発赤、浮腫及び痂皮分泌物が認められたが、48 時間後には消失した。皮膚刺激性試験においては、投与 10 時間後に紅斑、痂皮が認められたが、24 時間後には消失したということでございます。モルモットを用いた皮膚感作性試験、Maximization 法につきましては、結果は陰性であったということでございます。

急性毒性等、以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、33 ページの一般薬理のところ、中枢神経系の ICR マウスの受動性低下について適切な表現はないでしょうかというコメントです。

赤池先生、このところお願いします。

○ 赤池副座長

確かに日本語として若干違和感があることは事実ですが、多分受動性というのは *passivity* を訳したものと思われます。これは Irwin の、いろいろ資料を私もチェックしましたが、受動性と訳されているケースも多いようです。

ここは過去にも、先ほど御説明もありましたけれども、受動性低下という用語が使われていますので、ここも受動性低下という用語でよろしいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 上路座長

相磯先生、義澤先生、よろしいですか。

○ 義澤専門委員

いいと思います。

○ 上路座長

了解ということです。その次の急毒のところ、最初のところ、津田先生が「強迫観念噛みかた」を削除されていましたが、相磯先生と義澤先生からは、ここを適切な表現にできないでしょうかと、それと事務局のほうから「受動的咀嚼」という書き方ではいかがかという提案もされています。いかがでしょうか。

まず、津田先生から。

○ 津田専門委員

観察者が見たことですから見ないとわからないのですけれども、必ずしもしっかりした人が見ているとは限らないので、それだけをもって非常に固定的に考えるのはどうかと思います。もっとしっかり見ているはずの、例えば急性神経毒性の同じラットであるとか、あるいは Irwin のところで、*stereotypy* というか、常同が起こるというのはわかるのです。それが無いので、誤解を招くような表現は切ってしまうのはどうだろうというのが僕

の感覚です。

○ 上路座長

義澤先生。

○ 義澤専門委員

切れるのだったら、それでいいと思います。

○ 上路座長

相磯先生もよろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

削除していいと思います。

○ 赤池座長

もちろん削除して差し支えないと思います。

○ 上路座長

ということで、同意されましたのでこれは削除してください。

○ 上路座長

その次の下の鼻のほうのかさぶた形成について、事務局のほうで書き直していただきましたが、鼻部での血様分泌物という書き方をされていましたが、義澤先生、こういう書き方で。

○ 義澤専門委員

弱った動物によくみられる症状ですが、鼻部の血様分泌物という表現でいいと思います。

○ 津田専門委員

いいかもしれないですけども、これ粉体の吸入ですよ、鼻部暴露の。違いますか。もう nonspecific に出てくるのです。ですので、ほとんど重要な意味ではないけれども、よく見る表現としては赤色痂皮形成かなと思うのですが。

○ 義澤専門委員

この動物には外傷はなかったのですね。

○ 津田専門委員

外傷が無くても、滲出物が乾いてくるとかさぶたに見える、そういうものも含めて痂皮と呼ぶでしょう。だから目に見える傷がなければ痂皮ではないということではないと思う。

○ 三森委員

非特異的なものでしょう、これは。

○ 津田専門委員

言うのであれば、赤色痂皮形成よくある表現だなという意味です。

○ 三森委員

義澤先生は、痂皮というのは下に掘れた跡があった場合、痂皮ととられているということですね。

○ 義澤専門委員

病理学的な定義から言えばそういうことですが、一般に吸入試験でそういう用語を使われるのだったら、もうそれで構わないと思います。

○ 上路座長

相磯先生はいかがですか。

○ 相磯専門委員

それで構わないと思います。これは削除ではなくて、そのまま残すということですね。特異的でないという意見ですけれども。

○ 津田専門委員

逆に、吸入の粉体の試験をしたなということがわかるから。これ、毒性ではなくて症状と書いてあるでしょう。

○ 相磯専門委員

粉体だけではなくて、本当に動物が弱ってきたら、もう癌の末期なんかでもこんなものが出てきますし。

○ 義澤専門委員

相磯先生は吸入の専門家ですので、一番症状を御存じだと思います。

○ 津田専門委員

僕も何度かやりましたけれども、粉体だと出ますよね。

○ 相磯専門委員

状態が悪いということを示す意味で、入れておいてもいいかなと思います。

○ 津田専門委員

入れていいのではないですか、出たのだから。

○ 上路座長

鼻部の痂皮分泌物ですよ。

○ 横山課長補佐

先ほど津田先生に御教示いただいたのは、鼻部の赤色痂皮形成ですか。

○ 上路座長

では、それで。

○ 三森委員

座長、よろしいでしょうか。最後の食品健康影響評価で暴露評価対象物質として代謝物[14]、急性毒性でデータがないのですが、大丈夫ですか。

○ 上路座長

[14]につきましては、植物で多く出てくる[13]がラットで代謝した場合に[14]ができてきているということがわかったのです。そうなってくるとラットで代謝されるだろうというふうに想定されて、[13]の次にマップとして[17]にいくので、[13]も毒性的にそうでもないし、[17]も毒性的に問題がない。その真ん中に[14]が入っているのですけれども、[14]の毒性試験がやられていないのでこれはどう考えるべきかと私も悩んでいたのですけ

れども、先ほど[13]の代謝経路、体内運命試験をやった場合に[14]ができるということがわかったので、そうすれば[14]を暴露評価物質から外すという一つの考え方ができるのではなかろうかということで、ここの毒性試験がやっていなくてもそこで何とかいけるのではないか。ありがとうございます。

○ 三森委員

わかりました。

○ 上路座長

ということで、37 ページまで終わりにしたいと思います。

○ 津田専門委員

赤池先生にお聞きしたいのですが、神経毒性は認められなかったと、こう書かなければいけないのですか。

明確に認められたときにはどうと言えますけれども、非常にいろいろなものがあって、厳密に言うと自発運動の低下は神経毒性と違うと言い切れるのかと言われると少し。何も書かないでおいてもいいのではないですか。

○ 赤池副座長

ただ、神経毒性がないと書かないと、やはり最後のサマリーでなかったとは書きづらくなると思います。私の考え方では、高用量で自発運動の低下が顕著であったとしても、それはほかの毒性との出方の関係もありますけれども、致死的な毒性がその前後でもし出ていれば一般毒性の可能性が極めて高いので、神経毒性ではないと判断して差し支えないのではないかと思います。

もちろん神経毒性を全く否定はできませんけれども、ただほかに神経症状がないということでしたら、基本的には神経毒性がなかったと判断したほうがいいだろうと。そうしますと、致死的な毒性が出てきた場合に、全て神経毒性の疑いありというふうにせざるを得なくなって、結論が非常に全体として曖昧になってしまいます。そういった理由で私はそう判断していますし、その点で、本試験につきましては急性神経毒性は認められなかったという書き方で適正であるというふうに判断します。

○ 津田専門委員

よくわかりました。

○ 上路座長

ありがとうございました。よろしいですか、ここまで。

それでは、38 ページの亜急性毒性のところをお願いします。

○ 南係長

38 ページ、4 行目から亜急性毒性試験でございます。

まず、5 行目。ラットの 90 日間亜急性毒性試験でございます。

本文中、また表中、相磯先生、義澤先生から御修正いただいております、グルコースの減少というのを削除いただいております。また、3,000 ppm 以上雄で認められた腎尿

細管の所見については御修正いただいております。

津田先生から、表 26 の中で 5,000 ppm 雌で認められた肝比重量増加というのを御追記いただいております。こちらにつきまして、農薬専門調査会の一般的な取り扱いとしては、比重量と絶対重量が同方向に動いていればとる、片方しか動いていない場合は病理所見があれば採用する、病理所見がなく比重量もしくは絶対重量どちらかの場合はエキスパートジャッジ等踏まえてとる/とらないを判断することになっておりますので、肝比重量増加について影響とするかどうか御議論お願いいたします。

39 ページ、2 行目、マウスの 90 日間亜急性毒性試験でございます。

こちらでも表中、文章中とも相磯先生、義澤先生から、「心空胞変性」につきまして「心筋に空胞変性」というふうに御修正いただいております。

40 ページ、1 行目「事務局より」のボックスでございますが、1 番としまして、300 ppm 投与群の雌の 1 匹に投与 7 週から頭部の変形が見られ、その後死亡したとありますが、原因は脳室拡張であり投与とは関連なかったとされていることから記載していないということにつきましては、津田先生、相磯先生、義澤先生から了承しましたというコメントをいただいております。

「事務局より」の 2 番でございますが、本試験に限らず、本剤につきましてはビリルビンの増加に関連しまして、その測定法に当たって薬物干渉が起こってアーティファクトが出ている。こちら、その他の試験で実際の試験が行われておりますが、そのような結果になっているということ。また、申請者としては動物種間に違いはないというふうに考えておりまして、現在の評価書のたたき台におきましてはビリルビンの増加、クレアチニンの増加というのは影響としておりません。

このことにつきまして御意見をお伺いさせていただきましたところ、相磯先生、義澤先生からはラットでの総ビリルビンにつきましては、申請者の考察は理解できますが、イヌについては電頭の検索で胆汁栓、毛細胆管の分節状閉塞が見られていることから、この総ビリルビンの値に関しては慎重に考える必要があります。増加している可能性もあるので、酵素法による確認が必要と考えますというコメントをいただいております。

こちらは、マウスの試験というよりも次のイヌの 90 日の試験で大きな論点となるかと思しますので、イヌの試験の御説明をさせていただきます。

40 ページ、3 行目からイヌの 90 日間亜急性毒性試験でございます。

結果は 41 ページに認められた所見、表 30 に記載しております。まず、41 ページの 4 行目、「事務局より」のボックスにおきまして、10,000 ppm 投与群の雄で認められた摂餌量減少について、体重増加抑制は認められておりませんが、イヌの試験で 3/4 例に認められていることから影響としましたということにつきましては、津田先生からは OK、相磯先生、義澤先生からは、体重増加抑制がないので、毒性としないほうが良いというコメントをいただいておりますので、摂餌量減少について毒性とするべきかどうか御議論をお願いいたします。

また、相磯先生、義澤先生から事務局にお願いということで、雌 4 週の体重減少の理由を確認してくださいというコメントをいただいております。こちら申請者に確認しましたところ、事務局より以下に記載しております回答が得られております。

概略といたしましては、報告書において雌の 4~5 週に認められた体重変化量の減少は影響とされているということ、ただ報告書では摂餌量との関係が記載されていませんが、申請者の考察としましては、摂餌量と体重を比較すると、摂餌量の減少した期間が体重減少の期間と同時期であることから、この一過性の体重変化量の減少は摂餌量の減少に起因する可能性があるかと推察しているということでございました。

この試験におきまして、雌の 10,000 ppm 投与群で先ほど少し触れましたが、胆汁うっ滞でございますとか、電顕の結果というのが抄録のほうには記載されております。

ビリルビンの増加についてどうするかということでございますが、実際のデータを御覧いただければと思うのですが、抄録の毒 A-32 をお願いいたします。中ほどに表が記載されておまして、真ん中あたりに総ビリルビンというものがございます。雌におきまして 400 ppm、2,000 ppm では有意差をもった増加が認められておりますが、10,000 ppm では認められていないという結果になっております。この結果を踏まえまして、また先ほどビリルビンの測定につきましてはアーティファクトであるという考察がなされておりますけれども、本剤の試験全部についてアーティファクトと考えられるのかどうかという点が一つあるかと思えます。また、次の点といたしまして、イヌではやはり胆汁での影響が出ているので別に考える必要があるのではないかとということであれば、このデータを含めましてビリルビンについて影響とすべきかどうか御判断をお願いできればと思います。

また、表中の所見につきまして、10,000 ppm 投与群の雄の下の方ですけれども、大腿骨及び胸骨骨髓における赤血球過形成というのがございます。こちら雌の 2,000 ppm 以上、また 1 年の試験でも出てくるのですけれども、三森先生から赤血球過形成というのは用語として不適切でないかということで原文を確認したところ、hyperplasia と、補足説明としまして、**The increased cell population consisted predominantly of erythroid precursor cells/megakaryocytes** とありますので、赤芽球系/巨核球の過形成というふうな和訳が適切ではないかという回答が得られておりますので、こちらにつきましては大腿骨及び胸骨骨髓における赤芽球系/巨核球の過形成というふうに修正させていただくことでよろしいかどうか御確認お願いいたします。

44 ページにいていただきまして、2 行目からラットの 90 日間亜急性神経毒性試験でございます。

15 行目「事務局より」でございますが、抄録とオーストラリアの評価書の記載が違っておりましたので確認しましたところ、オーストラリアの評価書どおり軸索変性につきましては対照群の雌の 1 匹、高用量群の雌雄で 1 匹ということでございました。ただ、相磯先生、義澤先生から、いずれにしても、対照群の雌 1 匹に見られていることから影響

とは断定できないと思いますというコメントをいただいております。現在、評価書たたき台では 12 行目ですが、亜急性神経毒性は認められなかったとさせていただいております。

17 行目から、90 日間亜急性毒性試験、ラットに代謝物[13]を投与した試験でございます。結果は 45 ページでございますが、検体投与と関連した毒性影響は認められなかったということでございます。

7 行目、28 日間、亜急性経皮毒性試験（ラット）でございます。

こちら結論としましては、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられたということでございます。

亜急性毒性試験説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、38 ページに戻っていただきまして、まず最初にラットの亜急性毒性試験です。

この中の表 26 のところに津田先生から肝比重量増加が追加されていますけれども、これに関して比重量と絶対重量の両方が上がれば所見というのが今まで幹事会で認められてきた所見の書き方だったのですけれども、先生、どうでしょう。

○ 津田専門委員

僕もちょっと悩んだのですけれども、比重量が増加しているだけですが、雌のものに明確に病理所見が書いてはいないのですが、タンパクとアルブミンの増加は毒性ととっているわけですね。そうすると、肝臓が大きくなってそういうのが出ているということで、関連づけるとしたらこの比重量の増加はかかわるかなと思ったのですが、どうですか、相磯先生。

○ 義澤専門委員

体重増加抑制がありますので、容易に肝臓の比重量が増加していきます。その辺を加味しなければいけないと思います。肝臓の比重量の増加は入れなくていいのではないかと思います。TP、アルブミンの増加に関してなるほどなと思っています。

体重増加抑制がなかったら考えると思いますが、これは体重増加抑制が出ています。

○ 津田専門委員

わかりました、そうしましょうか。

○ 上路座長

相磯先生、よろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

38 ページのボックスのところはこれでよろしいですね。

○ 横山課長補佐

すみません、1 つ。申しわけございません。

38 ページの表 26 ですが、雌の 3,000 ppm 以上のグルコースの減少を削除いただいて

おりまして、雄の 3,000 ppm 以上でもグルコースの減少 6 週で、13 週は出ていないという所見があるのですが、こちらはどのように扱ったらよろしいかお願いいたします。

○ 上路座長

6 週では出ているけれども、13 週では出ていないと。

○ 横山課長補佐

抄録ですと、毒 A-17 ページにデータがございます。

毒 A-17 ページの表ですと、雄も雌も 3,000 ppm 以上で 90%程度の率になっております。あと体重増加抑制も、雄も雌も両方出ているというような状況かと思います。

○ 上路座長

6 週だけ。13 週は全然両方とも出ていない。

○ 義澤専門委員

これは両方、雌雄ともに削除すべきだというふうに思いますが、相磯先生、津田先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

私は、これは一過性のものとして雄、雌ともに影響ととらえなくていいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。雄、雌とも削除ということです。

あと 3,000 ppm のところ、相磯先生と義澤先生から言葉の使い方を直していただいたと。いいですね。

その次の (2) のマウスのほうの亜急性です。これにつきましても、下のほうのボックスに相磯先生、義澤先生から用語の使い方を直していただいています。これでよろしいですか。

津田先生、よろしいですか、下のところ。

○ 津田専門委員

何かなと思っていたのですけれども、直してもらっていたので。

○ 上路座長

では、よろしいですね。ありがとうございます。

その次の 40 ページの上の「事務局から」のところで頭の変形、これについては事務局からの質問に対して OK ということで、相磯先生、吉田先生、津田先生。

津田先生の OK というのは、両方に OK ですか。

○ 津田専門委員

僕は単純にもうこれでアーティファクトだなと思って、いいと思いました。

○ 上路座長

義澤先生と相磯先生、2 番のところにちょっとこだわりがあるみたいですが。

○ 義澤専門委員

ここは津田先生の御意見を聞きたかったんです。イヌの場合もこれが該当するかどうか

というのを。

ただし、後でお話ししますが、イヌの 90 日試験は T.Bil については用量相関性があり
ませんので影響ととらなくてもいいのではないかと考えています。

○ 上路座長

相磯先生はいかがでしょう。

○ 相磯専門委員

私も、イヌに関しては検査手法のアーティファクトというのはちょっと言い切れない。
ただ、データを見る限りは用量反応関係はないということで毒性としてはとらなくてもい
いと思っています。

○ 上路座長

だから、抄録の書き方が、そのところを用量反応的でないということでとめていただ
ければよかった。

○ 義澤専門委員

イヌのことを詳細に書かないほうがよいと思います。

○ 上路座長

そういうことだと思いました。

その次に、41 ページのイヌの所見です。

津田先生から摂餌量減少についてということですが、事務局の判断で OK とい
うことです。一方で、相磯先生、義澤先生から毒性影響としないほうがいいと。ちょっと
相反するような御意見ですが、いかがでしょう。

○ 津田専門委員

これはちょっと悩むというか、僕も気分的には相磯先生たちの意見に賛成ですが、抄録
の中にきっちり検体等に関連したものと評価されたとわざわざ書いてあるのだから、入れ
ておいてもいいかなというのが僕の感じです。ただ、体重が減っていないのです。どうし
よう。

○ 義澤専門委員

体重が減っていないですね。だから、特に取り上げる必要もないと私は思いました。

○ 津田専門委員

そうしましょう、体重減っていないから。

○ 上路座長

毒性影響としないということで。そうすると、ここはこれでよろしいですね。

○ 南係長

申しわけありませんが、関連して「事務局より」のところ抄録の毒 A-29 を御覧いただ
ければと思うのですが、今の摂餌量に関してです。

毒 A-29 でございます。中ほどに「摂餌量および摂餌効率」とありまして、2 行飛ばし
ますが、摂餌量は 10,000 ppm 群の雄 4 例及び雌 3 例において特に投与開始後最初の 6

週間に減少したとありますので、雄は体重が伴っていないということで削除ということですが、雌につきまして 4 分の 3 例出ているということで、こちらは体重が減っているということで影響とするということでよろしいかどうか御確認お願いいたします。

○ 義澤専門委員

雌の体重に関して、43 ページに個々の体重が載っていると思いますが、10,000 ppm のところでは。全体を見たら減り方は大したことではないです。ただし、1 例だけ 1 kg 減っています。ピークの値から 1 kg ぐらい減っている動物です。8.1 kg までいったのだけれども、7.1 kg、1 kg 減った。雌で 1 kg 減ったら、やはり大きい減り方だと思います。

原因は餌が減ったからだと思いますが、やはり毒性と考えざるを得ないのではないかなと思います。

○ 上路座長

雌の体重増加抑制は 10,000 だけを毒性としてそのまま残しておくということですね。

○ 義澤専門委員

雌は残しておいたほうがいいと。

○ 上路座長

摂餌量は。

○ 義澤専門委員

減少していますね。

○ 上路座長

そうすると、雌は体重も摂餌量も両方とも減っているということですね。

○ 義澤専門委員

それは最初の判断と一緒にですね。

○ 上路座長

摂餌量と体重と両方減っていると。よろしいですか。

それでは、その次の 44 ページの亜急性神経毒性のラットのところです。これは影響とは断定できないと思いますということで、事務局の案でよろしいですね。

代謝物[13]の亜急性毒性試験、その次の亜急性の経皮毒性試験、ここは何もコメントがついていませんけれども、ここは何もないですか。

そうしますと、亜急性の 38 ページ以降ここまで見ていただきました。特段、見落としはないですか。事務局、それでよろしいですか。

それでは、ここで一休みしますか。

10 分間、3 時 32 分ぐらいまでお休みさせてください。

(休 憩)

○ 上路座長

では、再開させていただきます。

45 ページの慢性毒性からお願いいたします。

○ 南係長

45 ページ、17 行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

18 行目、イヌの 1 年間慢性毒性試験の 1 本目でございます。結果、46 ページ、表 34 に所見を記載しております。相磯先生、義澤先生から、精巣の所見につきましては精巣上体精子減少というふうに修正いただいております。

また、前立腺腺胞・管腔縮小及び分泌低下につきましては、前立腺の腺胞と管腔まで縮小しているとすれば、前立腺の萎縮を考えます。この事例では、そこまでの変化が見られていたとは考えがたく、分泌機能の低下についても毒性影響とするだけの明確な分泌機能の低下を示す所見とも考えられませんかということで削除いただいております。

3 行目の「事務局より」というボックスでございますが、2,000 ppm 投与群の雄の甲状腺重量の増加につきましては、抄録では影響としておりますが、用量相関性が認められないこと、体重も増加していることから影響としませんでしたという点につきましては、相磯先生、義澤先生から了承というコメントをいただいております。

一方、雌の甲状腺に関連してでございますが、2,000 ppm 雌で認められた甲状腺の絶対及び比重量増加につきまして、津田先生から削除をいただいております。この甲状腺、雌の重量増加について、どのように取り扱ったらよろしいか御議論をお願いいたします。

46 ページの 5 行目から、イヌの 1 年間慢性毒性試験、2 本目、こちらは 1 用量のみの試験であることから参考資料としております。この試験につきましては、1 本目の試験におきまして、最高用量の 2,000 ppm で十分な毒性影響を確保できなかったため、より高用量における毒性影響を確認するために実施されたものでございます。

47 ページに結果を記載しております。

まず、表中でございますが、雌の膀胱粘膜中病巣につきましては、相磯先生、義澤先生から削除いただいております。

また、4 行目からのボックスの中、相磯先生、義澤先生から 2 つ目の・でございますが、事務局にお願いということで、膀胱の過形成のグレードを確認してください。また、過形成のサブタイプの情報があれば教えてくださいというコメントをいただきました。申請者に確認しましたところ、下のほうの「事務局より」というところで記載させていただいておりますが、サブタイプにつきましてはび慢性単純過形成でございました。また、引き続きまして、膀胱上皮過形成のグレードを示した表もございます。

上のボックスに「以下にラット膀胱上皮過形成」とありますが、ここはイヌの間違いであるということを確認しております。

こちらはグレードを示した表、1 本目の本試験及び追加試験でのグレードの表が記載されております。8,000 ppm で重度のものが増加しているような傾向が認められております。このグレードを踏まえまして、膀胱の所見につきまして変更・修正、必要があれば御

議論、コメントいただければと思います。

この試験につきまして、ビリルビンの増加につきましては 8,000 ppm で有意差を持って増加が見られております。先ほど 90 日の試験では用量相関性がないということで最高用量を毒性ととりませんでした、本試験におけるビリルビンの増加につきまして所見としてとるべきかどうか御議論をお願いいたします。

48 ページ、2 行目からラットの 2 年間慢性毒性試験でございます。

11 行目から 12 行目にかけまして、網かけで示しております統計学的有意差はないものの、肝細胞癌の軽度な増加傾向が見られたという点に関しまして、次のページで相磯先生、義澤先生からコメントをいただいております。

49 ページ、7 行目のボックスでございますが、相磯先生、義澤先生から事務局にお願いということで、肝臓腫瘍の多発性を示した表もしくはデータを要求してくださいというコメントをいただいております。

こちらは先ほどの記載に関連しまして、数字からは雄 3,000 ppm での悪性腫瘍の軽度の増加は言えそうにないようですというコメントをいただいております。

確認し、「事務局より」というところで回答を記載しております。多発性の肝臓腫瘍につきましては、報告書及び抄録の集計表では多発性肝細胞腺腫は肝細胞腺腫に、多発性肝細胞癌は肝細胞癌に、肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められた場合は肝細胞癌として集計しましたとコメントをいただいております。

50 ページの上に一覧表を記載しております。それぞれ多発性のものは含められたということで肝臓腫瘍の合計については変化がありませんが、多発性の内訳といいますか、詳細が記載されております。

こちらを踏まえまして、やはり軽度の増加というのは言えそうにないということでございました。先ほどの 11 行目から 12 行目、削除させていただきたいと考えておりますので、こちら削除でよろしいかどうか御議論をお願いいたします。

50 ページ、2 行目から、2 年間発がん性試験（ラット）でございます。

先に 51 ページをお願いいたします。

51 ページ、8 行目から「事務局より」というところで幾つか先生方にお問い合わせさせていただいております。まず①でございますが、雌の好酸性変異肝細胞巣について再検査が行われた結果、600 及び 4,000 ppm 投与群で有意に増加することが示されていること、本試験でも増加傾向が認められていることから、600 ppm から毒性所見としました。また、好塩基性についての再検査の結果、有意差及び用量相関性が認められておりませんので、毒性所見としていないことにつきましては、相磯先生、義澤先生から了承しましたとコメントをいただいております。

②でございますが、600 ppm 以上投与群雌の卵巣絶対及び比重量増加につきまして、抄録では嚢胞の増加と一致しており、投与による影響とはみなせないとしておりますが、絶対及び比重量がともに増加していることからたたき台では毒性としていること。このこ

とにつきましては、相磯先生、義澤先生から毒性としませんというコメントをいただいております。

事務局にお願いということで、卵巣の重量を嚢胞を破いた状態で測定したか、破かないで測定したかを部会前に確認してくださいということでございましたが、確認中でございますが、現在まで回答は得られていないところでございます。

52 ページ、上のボックスの③でございますが、4,000 ppm 投与群雌で認められた肝細胞腺腫及び肝細胞癌について、有意差は認められておりませんが、肝細胞癌では背景データを超えること、変異細胞巣が認められていることから影響としましたということについては、相磯先生、義澤先生から了承しましたというコメントをいただいております。

④としまして 3,000/4,000 ppm 投与群雌雄で認められた副腎髄質腫瘍（良性）については、抄録では片側性、両側性と区別した際に用量相関性がないこと等から影響としておらず、評価書でも影響としていないこと、こちらについては相磯先生、義澤先生から毒性と判断しないほうが良いというコメントをいただいております。

⑤としまして、4,000 ppm 投与群雌で子宮の神経鞘腫（悪性）が 50 分の 4 例認められておりますが、背景データの範囲内であることから影響としていないことについて、相磯先生、義澤先生から了承しましたというコメントをいただいております。

51 ページの表 40 につきまして、表の中、相磯先生、義澤先生から御修正いただいております。

50 ページに戻っていただきまして、11 行目から 14 行目でございますが、先ほど説明いたしました、4,000 ppm 投与群の雌につきましては、肝細胞癌発生率については背景データを上回っているということで、検体投与の影響と考えられたとさせていただいております。

また、以下、「好酸性変異肝細胞巣」の次に「増加」というのは、相磯先生、義澤先生から御追記いただいております。

51 ページの 7 行目の表 41、肝腫瘍の病変を示した表でございますが、次のマウスの試験でも同じことが言えるのですが、肝細胞腺腫と肝細胞癌を現在別々で記載しております。こちら現在の場合でも肝細胞癌については影響として考えるということでございますが、両方を例えばコンバインして考えたほうが良いのではないかというコメントもございまして、そのような取り扱いをすべきかどうか、もしくは肝細胞癌については影響と考えられるのでこのままでよろしいかどうか、御議論をお願いいたします。

52 ページ、2 行目からマウスの 18 か月発がん性試験でございます。

8 行目でございますが、腫瘍性病変として 5,000 ppm 投与群の雌において有意差はないものの、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が増加したということでございます。相磯先生、義澤先生から重複を削除していただいております。

こちらの実際のデータ、肝細胞腺腫、癌の発現のデータでございますが、53 ページに記載しております。表 44 が肝腫瘍性病変の発現頻度でございます。

「事務局より」ということで、こちらでも幾つか先生方にお尋ねさせていただいております。まず、①5,000 ppm 投与群雄の副腎重量の増加、1,800ppm 以上投与群雌の腎重量減少については、病理組織学的所見は認められておりませんが、影響とすることについて相磯先生、義澤先生から了承しました、②でございますが、1,800 ppm 以上投与群雌の肝比重量増加について、最終体重は減少しておりますが、病理組織学的所見が認められていることから、影響とすることについて了承しました、③5,000 ppm 投与群雌の肝臓重量について病理所見が認められており、比重量は増加しておりますが、絶対重量、最終体重が減少していることから毒性としていないということについて、了承しました、54 ページ、④でございますが、5,000 ppm 投与群雌で認められた肝細胞腺腫及び肝細胞癌につきましては、先ほど本文中で御説明したとおり影響とすることについて、了承しましたというコメントをいただいております。

53 ページの表 43 につきましては、相磯先生、義澤先生から修正していただいております。

53 ページ、3 行目のボックスで相磯先生、義澤先生からコメントをいただいております。例えば 1 つ目でございますが、5,000 ppm 雄につきましては、精囊のう胞状拡張頻度低下と包皮腺のう胞状頻度低下、いずれも加齢性変化の発生頻度の減少であり、毒性影響ではないということで削除いただいております。

2 でございますが、5,000 ppm 投与群の雌の卵巢活性低下につきましても生理的な卵巢萎縮であり、影響ではないということで削除いただいております。

筋層につきましては、用語の修正をいただいております。

こちらの腫瘍性病変につきましても、雌の 5,000 ppm につきましては現在影響ということで御了承いただいておりますが、両方加えたような総合的な評価というのは不要であるかどうか御確認いただければと思います。

慢性・発がん性、説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、45 ページからの慢性毒性の試験です。46 ページの表 34 のところで、津田先生が 2,000 ppm 雌のところの「肝及び甲状腺」の「甲状腺」のところを削除されていますけれども、これはどうでしょうか。

○ 津田専門委員

A-49 ページのところの上の表ですよね。

○ 上路座長

毒性の A-49。

○ 津田専門委員

甲状腺の重量が何か全体に上がったような感じがして、比重量も上がったような感じがしているのですけれども、雌のほうの 400 ppm での上がりが一番多いですか。絶対が 127 で甲状腺の比重量が 117。だけど、これは 2,000 ppm で余り上がっていないから用

量相関性がないので見なかったですね。次に、雌のほうを見ると、値はより低いだけでも、一番上で高そうに見えるから取ったのですか。ですけれども、これは体重が増えていますよね。増えているのに比重量のほうが増えているというのは変ですよ。普通にいけば 10%割ってしまうようなものだし、そうすると全体のばらつきの中に入ってしまうのかなと思って削除しました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 義澤専門委員

削除しましょう。8,000 ppm のところでは明らかに動いていますので、2,000 ppm は別に削除しても。値的にも大したことないと思うので。

○ 上路座長

表 34 は甲状腺を外すことにしてください。

それと 3 行目以降の事務局のところ、ここは相磯先生、義澤先生、コメントがついていますけれども、何かこれに加えることは。これは表 34 を説明するためということでしょうか。

○ 相磯専門委員

8,000 ppm でもうはっきりとした変化が出ていますよというだけの、ただひとり言です。すみません。何もここでとる必要はない。

○ 上路座長

それでは 47 ページの表 35 のほうに移っていただきまして、膀胱の肉眼所見を削除したということですが、これに対して示してくださいという要求ですか。

○ 義澤専門委員

先ほどの 2,000 ppm までの 1 年間毒性試験、46 ページで膀胱移行上皮の過形成と、それから移行上皮の乳頭腫、これは腫瘍です。雄で良性腫瘍が認められています。こういう変化が出ていて、次の 47 ページの 8,000 ppm では膀胱上皮の過形成の病変が出ている。恐らく投与量が上がっていますので、膀胱上皮の過形成という病変の程度も恐らく強くなっているだろうということで質問させていただきました。

農薬抄録のほうには 2,000 ppm で認められた移行上皮の乳頭腫というのは偶発病変、自然発生病変だろうという記載があるのですが、私はこの若さのイヌで膀胱の乳頭腫の自然発生は見たことがありません。一番関連性があるのは、この移行上皮の過形成から乳頭腫につながっていくというのがよく知られている変化です。

2,000 ppm の 1 例ですが、恐らく私が思うには、関連している変化だろうというふうに思っています。

グレーディングを示していただきますと、用量が上がるにつれて膀胱の移行上皮の程度が重度まである。見事にどんどん悪化しているというのがわかると思います。

こういう結果から一番重要なのは、何でこの膀胱の移行上皮の過形成が起こったのかと

ということが重要になってくると思うのです。なぜかという、2,000 ppm の 1 例ですけれども、腫瘍が出ているということなので、可能ならばメカニズムも含めて考察が必要ではないかなというふうに思っています。

相磯先生、何かフォローはいかがですか。

○ 相磯専門委員

申請者は 2,000ppm 雄 1 例の膀胱腫瘍、乳頭腫、これは 8,000 ppm で追加試験では見られなかったからこれは偶発病変としていると。けれども、今義澤先生から御説明があったように、膀胱の腫瘍というのは過形成からだんだん腫瘍に進展していく。

追加試験で 8,000 ppm で重度の過形成が増えてきています。そうすると、こういったものが膀胱腫瘍にいく可能性がかなり強い。だから、このイヌの試験では乳頭腫、良性腫瘍ですけれども、やはり腫瘍を誘発するというふうに考えたほうがいいと思います。そうすると、この剤の ADI 評価をするときに、これが非遺伝毒性物質であって、ADI を設定するときにメカニズム、ここのところを明らかにする必要があるのではないかと思いますので、なぜ乳頭腫が出たのかというメカニズムがわかれば、申請者にその見解を聞いてみたいと思います。

○ 義澤専門委員

乳頭腫、それから過形成のメカニズムは聞いておく必要があるというふうに思います。これは、尿中排出の剤だと思います。イヌのデータはありませんが、尿中に排出された代謝物なり、原体なりの刺激性とかの可能性はないでしょうか。こういう変化はラットのほうが多いですが。

2,000 ppm から変化が出ていますね。

○ 三森委員

何か結晶状の物質が代謝物として出現し、それが物理的な刺激を起こせば膀胱粘膜上皮の過形成は起こりやすいのですが、そういう場合は、大体ラットで起こるものです。しかし、今回ラットやマウスで生じていないということから、メカニズムが違うと思います。

1 例が 2,000ppm で乳頭腫になったということですが、可能性としては過形成から腫瘍化したということが一つの考え方だと思うのです。もしそうであれば 8,000ppm の追加試験でも発生してしかるべきだと思うのですが、発生していないということです。

後ほど、若栗先生から説明があると思いますが、遺伝毒性試験で生体にとって大きな問題はないという結論を出している限り、ここで遺伝毒性発がん物質の可能性を聞くということを申請者にしたところで答えはもう見えていると思います。

考察したところでさらにその次に行くのか、これが ADI 設定のところの Lowest NOAEL にいくかという、そのような議論にはいかないと思います。可能性はあるぐらいのところでのよいのかなと思うのです。

○ 義澤専門委員

膀胱粘膜の重度の過形成というのは、かなり過形成の状態だろうと思うのです。見たこ

とないです。乳頭腫とも判断できる変化かもしれません。ADI 設定上必要ないのかもしれませんが、やはり気になるところです。

○ 上路座長

今、三森先生がおっしゃられてもそこまでという気持ちもあるし、多分どういう回答が出てくるかそれもわからないと。だけど、今日の検討の中でそういう意見が出たよということは申請者に伝えておくということではいかがでしょうか。もちろんそういう議論をやったということも議事録に残すということで、その程度でいいのではないかと思います。いかがですか、よろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

議事録に残して、申請者にもそのことを伝えていただければ構いません。

○ 上路座長

申請者にもそれは議論をされましたということで。

○ 相磯専門委員

私もこの 8,000 ppm の重度の過形成、どの場所で標本をつくるかによって腫瘍と診断されたり、過形成と診断されたりということもありますので、少しは気になりますね。でも、今の話の流れでそうせざるを得ないというところでしょうね。

○ 義澤専門委員

本当に見たことないですよ、重度の過形成は。

○ 上路座長

そういうことで、議論をした結果ということを申請者に伝えておいてほしいということでよろしいですか。

○ 南係長

すみません、2点お願いします。まず1点は修正ですけれども、47ページの表35につきまして、こちらは先ほどと同様大腿骨及び胸骨骨髓における赤血球過形成とあるのですが、こちら先ほどと同様の回答が得られていますので、赤芽球系/巨核球の過形成というふうに修正させていただきます。

もう一点は、ビリルビンについて影響として記載するかどうかというところですが、データとしましては抄録、毒A-55ページをお願いいたします。

○ 義澤専門委員

これは影響として取り上げるべきではないでしょうか。いかがですか、津田先生。

○ 津田専門委員

化学物質との相互作用であったなら、6、12だけではなくて、3も出ていいはず。もしそうだとすれば、これは影響ですよね。

○ 三森委員

病理学的に胆汁うっ滞という細胆管のところが閉塞してきているということもありますので、当然血中の総ビリルビン量は上がってくることは予測できることです。この場合は

やはりとおいてよろしいと思います。

あと津田先生のおっしゃるように投与初期に出ていなくて後で出てきているということは、もしそれが比色計で間違えているということであつたらおかしいことになりますね。ですから、やはり投与との関連はあると思うのです。

○ 上路座長

では、そういう記載で。

○ 横山課長補佐

今 8,000 ppm の雌雄、影響をとるということでご議論いただいたかと思うのですが、イヌの①の試験のほう、念のため御確認いただいてもよろしいでしょうか。

抄録で毒 A-48 ページになります。雄の 12 か月目で 2,000 ppm だけ若干数字が上がっています。先ほどは 160%とか 170%まで上がってしまして、これですと 135%。御確認ください。

○ 上路座長

雄だけです。ここでは胆汁は出てきていない。

○ 義澤専門委員

やはり 135%、影響として取り上げておいたほうがいいと思います。

○ 上路座長

12 か月のところ 1箇所だけですけれどね。雄に出ていますから、それだけ記載してください。

それでは、48 ページのラットのほうに移りたいと思います。

まず、最初に 49 ページのボックスからです。最初に表 38、後ろにもありますけれども、肝腫瘍性病変の発生頻度、このところ、肝細胞腺腫と肝細胞癌というのを一緒にまとめて検討してはいかがかという事務局からの提案だったと思うのですが、それはどうしましょうか。

○ 義澤専門委員

今おっしゃったのは、肝臓の腺腫と肝細胞癌と、それから両方プラスした。

○ 上路座長

ですから、0 のところだったら 40 分の 4 ということになります。

○ 義澤専門委員

通常は adenoma、それから carcinoma、プラス両方やったものの 3 つのデータを出します。adenoma だったら adenoma、carcinoma だったら carcinoma、それからトータルのという表をつくりますので、ここは作ったほうがいいと思います。

○ 相磯専門委員

やはり、腺腫単独、癌だけ、それとあと腺腫と癌と両方出たものを足したコンバインの表を作るのが普通です。

表は表として作っておいたほうがいいと思います。ただ、この場合は雄で肝細胞腺腫が

20 分の 2、肝細胞癌が 20 分の 2 でそれぞれ別の動物に出たとして 20 分の 4 匹ですか、対照群が。投与群 3,000 ppm でも 20 匹中の 7 で、結果は恐らく大して変わりはないと思いますけれども。雌のほうも同じです。表を作ったとしても影響ないと思いますけれども、ちゃんとデータとして示したほうがいいと思います。

○ 三森委員

お二人がおっしゃるとおりだと思います。やはり 3 点セットですね。良性腫瘍、悪性腫瘍、それとそれの合計の合算値というのは出さなければいけないと思います。

ただし、この場合、次のラットの発がん性試験、マウスの発がん性試験も関連してくるのですが、同一個体に adenoma と carcinoma が出てきた場合これをどうするのか、個別別表を見ないとわかりません。別々の個体に出てきたということが明確になれば、これはやはり増えているととれると思うのですが、個別表が見えないですね。データはあったのですか、個別表はないですね。

それを見ないとわからないので、必要かもしれません。

○ 横山課長補佐

表 38 と表 41 の腫瘍性病変についての御指摘かと思いますが、報告書はどこかにはありますので、個別別表に当たるということは可能かとは思いますが。そのようにしてこの合計を出す必要があるかどうかというところを御確認いただきたいのと、その場合、統計検定も実施する必要があるかどうか御確認いただければと思います。

○ 上路座長

統計検定するのだったら、申請者のほうにやってもらうということですよ。

○ 横山課長補佐

同一の個体で腺腫と癌が出ているかどうか基本的には、提出はされておりませんので個別別表を申請者のほうで確認するということになります。

○ 義澤専門委員

50 ページの表 1 がありますよね。これは申請者から出してもらったものです。これに腺腫と癌が同一個体に見られているのだったら、脚注に入れて同一個体で認められている旨を書いていただいて、統計自体は個々の数値でやるのが普通だと思います。そういう形にしたらいかがでしょうか。

○ 相磯専門委員

要するに、コンバインの場合は統計は要らないということですか。

○ 義澤専門委員

コンバインは要ります。

○ 相磯専門委員

申請者のほうで良性腫瘍、悪性腫瘍、それからそれぞれコンバインした値を出していただいて、それぞれについて統計を出すということをお願いしたいと思います。

○ 義澤専門委員

それはラットの試験とマウスの試験も全部ですね。

○ 上路座長

ラットの (3) と (4) ともう一つ (5) 、ここまでやってもらおうと。

それは ADI に関係しないところですよ。それは申請者のほうに要求をしてください。
あとそれ以外のところでお気づきになったところは。

それと先ほど事務局のほうで言われましたけれども、48 ページの 11 行目の統計学的、
11 行目からの網かけの部分、このところ確認をして、この部分は削除してもいいのでは
ないかということです。もし了解が得られるなら。48 ページの 11 行目。

○ 義澤専門委員

48 ページの網かけしたところですか。「統計学的有意差はないものの、肝細胞癌の増
加傾向が認められた」というところですね。これは置いておかなければいけないでしょう。
統計し直して、この表現がどう変わるかわかりませんが。

○ 相磯専門委員

ここは合計で、仮に有意差がついたら影響ととるということです。

○ 上路座長

そうしたら、そのまま残すと。

○ 義澤専門委員

表現が変わる可能性はあります。

○ 上路座長

そして、もし統計処理して有意差がなければ、削除する。

○ 義澤専門委員

なくても。

○ 上路座長

なくてもですか、ここは。

○ 三森委員

もしそうだと雄の 600 ppm、表 38 を見ると、肝細胞癌が 5 例ということでここまで落
ちてしまいます。しかし、コントロールの雄で 20 例中 2 例ありますので、これは統計処
理しても有意差はつきません。ですから、あとは合算で出した場合に、例えばコントロ
ールの値が 20 例中 2 例ということで、adenoma と carcinoma が重複していたとなった場
合、3,000ppm の 20 例中 7 例は有意差がつくかどうかということです。そのところが
統計処理をしてみないとわからないと思うのですが、2 例と 7 例では恐らくつかない
と思います。これは 20 例中だからわからない。50 例でしたらつかないと思うのです。

その結果を見て結論ということですね。

○ 上路座長

申請者のほうに確認をしていただいて、統計学的に有意差があるかないかを確認した上
で、この文章を残すか残さないかを決める。いいですか。

それで、表 38 とか表 41 については、もう一度作り直していただくということにしたいと思います。

(3) のところはこれでおしまいですね。

(4) のラットの発がん性試験のところは事務局からの質問に対して、相磯先生、義澤先生ともに了承ということです。

ほかにコメントはございませんか。

○ 津田専門委員

ちなみに、 χ 二乗検定やってみたら出ませんでした。Fisher でやってみましょうか。

出ませんね、Fisher も χ 二乗も。

○ 三森委員

そうすると、(3) の 2 年間の慢性毒性のほうは、48 ページの 11 行、12 行目は削除になりますね。しかし、あくまでも申請者に実施してもらうべきですね。

○ 上路座長

統計処理は申請者にやらしてもらわなくてはいけないものですから、一応そういう結果にはなりそうだとということで、48 ページの 11 行目、12 行目は削除の方向になりそうです。ありがとうございます。

50 ページのラットの 2 年間発がん性の試験、これはよろしいですね。表 40 も修正等いただきました。事務局のコメントに対しても了承しましたと。

○ 義澤専門委員

事務局にお願いですが、表 37 の雌の肝臓の多形性肝細胞という表現が表に書かれているのですが、これも修正してください。表 40 みたいに肝細胞の多核化と核肥大という用語に。すみません、ちょっと修正をし忘れましたので、よろしくお願いします。

○ 上路座長

37 ページの雌のところですね。ありがとうございます。

○ 横山課長補佐

(4) ラットの 2 年間発がん性の試験ですけれども、確認させてください。まず、表 41 については腺腫と癌の合計を出して統計検定をしますが、50 ページの今いただいている発がん性に対する御判断、検体投与の影響と考えられたというのは、基本的にはそれぞれの腺腫と癌については現時点でもう既に影響と御判断いただいていて、あと合計について有意差がつけばまた文章として書き足すということでよろしいですか。それが 1 点目。

もう一つが、51 ページの下の方の 8 行目からの「事務局より」の中の網かけになっております卵巣の重量ですが、嚢胞を破いた状態で測定したかどうかというのをかなり、生データまで戻らないと確認できないということで、今確認作業をしているところです。ここは引き続き確認、要求事項として出して確認した後に重量のほうをもう一度御確認いただくということでよろしいかどうか御確認いただければと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。最初に 50 ページの 13 行目のところですか、検体投与の影響と考えられた。このところは先ほどの検定をしていただいて、それによって文章が変わり得るかもしれないということを御承知おきくださいということと、51 ページの下の方のボックスのところ、重量に関しては今調査中ですということです。それによつては、確認してその結果によつて少し表現が変わるかもしれないということですか、義澤先生。

○ 義澤専門委員

なかなか調べにくいと思いますというのが私の印象です。1981 年の試験ですので、ラボによつては嚢胞を破かずに測定するところもありますし、破いて測定するところもありますし、ラボのルールで決まっているところだと思います。試験が古いのでこれ以上突っ込めないような気がするのですが、相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

これは、実際嚢胞を破かないで測定すると決めていても、間違えて破いてしまうということも多々あります。それを実際に記録しておくかといったら、普通はあまり記録にとどめません。調べようがないと思うので、もうこれはやめておいたほうがいいと思います。

それから、先ほどの癌の話ですけれども、肝細胞癌の発生率、今で 6%、背景が 0~5% で 1% のオーバー。これは非常に微妙で、これを発がん性ありと判断するのもなかなか難しいところだと思います。

いずれにしてもコンバインしたデータを出してもらってということになりますけれども。

○ 上路座長

そうしますと、場合によつては 50 ページの 11 行目からが変わってしまう可能性があるということですね。

○ 相磯専門委員

ありますね。実際、こういう微妙なニュアンスを出すのは普通、Fisher 検定では有意差が出ないけれども、傾向検定で有意差がついてしまったと。それを背景データと比べて投与の影響とするか、あるいはしないかというものを判断しているわけですけれども、これは Fisher では恐らく出てこなくて、傾向検定でやって何とか出るか出ないか、それも出ないような気がしますけれども。

○ 義澤専門委員

これは背景データ、0~5% ですか、恐らく試験間によつてもかなりばらつくものだと思うので、そういうデータを集めれば、これぐらいは出るのですよというディスカッションできるような気がします。

○ 相磯専門委員

こういう議論をするのだったら、傾向検定をやってくるべきでしょうね。

○ 義澤専門委員

検定の結果を見てからどう判断するかというのが一番いいと思います。

○ 上路座長

一応検定の結果を見てということですがけれども、今の議論では、そんなに検体投与の影響とは考えにくいのではなかろうかという結論になるのではないかと思いますので、そうすると文章として 11 行目から 12 行目までの発生頻度が増加したぐらいで終わってしまうのでしょうか。

○ 津田専門委員

「増加したが、有意差はなかった」もし書くのであったとしても。あるいは、書かないか。

○ 相磯専門委員

増加したということを言うのだったら、それなりの傾向検定を出して。

○ 津田専門委員

書かなくていいのではないですか。

有意差が出ないのだから。コントロールにもあるようなもので。

○ 三森委員

もともと Wistar の雌ラットは肝腫瘍は発生しにくいです。ですから、今回は 50 例中 1 例良性腫瘍が出ているのですが、4,000 ppm の雌で別々の個体に発生したとすると 50 例中 7 例になりますので、これは Fisher の直接確率検定で有意だと思います。

○ 相磯専門委員

三森先生がおっしゃられるとおりで、表 41 を見ますと、確かに雄のほうはあれですけども、雌は出そうですね。

○ 三森委員

さらに、マウスのほうも 53 ページを見ると、雌は 50 例中 7 例でコントロールは 0 です。これは明らかに有意差がつきます。やはり投与との関連性はあると思います。肝細胞腫瘍が誘発されたということになります。

○ 上路座長

ということは、いずれにしてもデータをもう一度有意差検定してもらおうということ、それによって文章を変えるということになります。

それと、51 ページのほうの相磯先生、義澤先生からの嚢胞については、この質問はなしとするということ、それとその次の 52 ページのこれもこのままでいいと。

その次の (5) の 18 か月の発がん性試験のところは、文章は直してあるのだけれども、表 43 のところの修正があります。ここについてコメントはございませんか。

事務局のほうから出した質問に対しては、義澤先生、相磯先生、全て了承しましたということで書いてありますので。

○ 津田専門委員

7 だったら、だからやってみないとわからない。

○ 上路座長

やっていただくと。

○ 津田専門委員

先生、やはり少ないけれども、全部で同じような傾向で出ているということは、何かで言ってもいいですね。トータルとしてはあるのではないかといいでしょう。

○ 三森委員

総合的に考察はできますので、ラットの場合は 2 つの試験から総合的に評価すれば肝臓には催腫瘍性はあると書いても別段構わないと思います。

○ 義澤専門委員

foci が増えていますから、変異細胞巢が。だから、一連の流れで説明できると思います。

○ 横山課長補佐

今の件につきましては、いずれにしても統計検定の結果が出てからの御判断となると思いますが、ラットの試験 2 本ありますし、これら総合して書くというような御指示をいただければ、その際に記載します。

それとすみません、51 ページの表 40 で嚢胞を破いたかどうか確認は不要ということですが、雌の卵巢の重量、今 600 ppm 以上で記載しておりまして、先生方から事前にいただいたコメントでは毒性としませんという御意見をいただいておりますが、削除でよろしいかどうか確認をお願いできればと思います。表 40 の 600 ppm 以上の雌の卵巢重量。

重量自体は毒 A-82 にございますが、絶対重量も比重量も 600 ppm から上がっています。ちょっと用量相関についてはないようにも見られますが、抄録の説明ですと嚢胞の増加がないので、重量は増えているけれども、影響ではないというような説明がされていたという経緯があります。

○ 義澤専門委員

両方とも上がっているから、影響として挙げてもいいと思いますが、相磯先生、どうですか。

○ 相磯専門委員

でも、所見として出てきているのが嚢胞の増加で、ほかに何か増加が考えられる所見がありませんよね。そうすると、これは外しておいてもいいように思います。

○ 義澤専門委員

わかりました、外しましょう。

○ 上路座長

600 ppm の雌の卵巢絶対及び比重量増加、これは削除。

よろしいでしょうか。52 ページの上のボックスのほうはいいですか。

その次の 52 ページのマウス、53 ページのボックスのところですけども、これはそれなりの説明があるからいいと。

それと、53 ページの下の方の「事務局より」のところはすべて了承しましたということですので、これはいいですね。事務局、ほかに。

○ 南係長

今の腫瘍性病変につきましても、統計検定を要求しますので、この結果を踏まえて 52 ページの 8 から 10 行目は適宜修正をさせていただければと思います。

○ 上路座長

お願いします。

それでは、今までのところを通して慢性毒性、それと発がん性試験のところ、よろしいでしょうか。

それでは、54 ページのところの生殖発生毒性お願いします。

○ 南係長

54 ページ、2 行目から生殖発生毒性試験でございます。

まず、2 世代繁殖試験（ラット）でございます。2,500 ppm 投与群の雌雄の親動物及び児動物で体重増加抑制等が認められておりますが、繁殖能に対する影響は認められなかったということです。

表 46 の親動物 P の雌、真ん中あたりでございますが、腎絶対及び比重量減少という所見、現在影響として記載しておりますが、この点につきまして 55 ページのボックス内、堀本先生からコメントをいただいております。

堀本先生から、豪州評価書に記載されているデータから毒性所見とみなさなくてよいのではないかというコメントをいただいております。ほかの先生方の御意見を聞きたいと思っておりますということで、実際のデータをまず御紹介させていただきますと、事前にお送りさせていただいたものはページ番号が抜けておりましたので、ページ番号ありのもの、右肩に「参照 6 豪州資料ページ番号あり」というホチキスどめの資料でございますが、こちらの 51 ページを御覧いただきまして、中ほどに **Organ weights** というのがございます。ここに腎臓の重量が記載されておりますので、有意差はあるのですが、データから影響ととらなくてよいかどうか御議論お願いできればと思います。

よろしいでしょうか。

評価書に戻っていただきまして、評価書 55 ページ「事務局より」②でございますが、P 世代の母動物から出産された F_{1a} 児数の平均値に統計学的に有意な低下が認められましたが、3 匹の親動物に起因するものであること、背景データの範囲内であること、F_{1b} では認められていないことから、検体投与の影響等はしていないことについては問題ないと考えますというコメントをいただいております。

55 ページ、3 行目から発生毒性試験、ラットの 1 本目でございます。

結果、56 ページの表 47 に所見等記載しております。胎児動物の所見については、堀本先生から用語でございますとか、脚注で「同一個体」というのを御追記いただいて御修正いただいております。

また、この中、胎児動物 120 mg/kg 体重/日以上投与群のところに低体重というのを御追記いただいておまして、たたき台では 360 mg/kg 体重/日だけとなっておりますが、豪州評価書において雌雄の合計で有意差があるということで 120 mg/kg 体重/日から所見

ととっていただいております。本試験では、母動物に影響が出る 360 mg/kg 体重/日という投与量におきまして、索状尾等の奇形が認められているという結果でございます。

56 ページ、6 行目から発生毒性試験（ラット）の 2 本目でございます。

こちらは先ほどの試験で背景データと同程度であるものの、頸肋骨及び骨化遅延（胸骨分節）の発生頻度の増加が認められたことから追加試験として実施されたものでございます。

本文中修正しておりますが、たたき台では母動物、児動物、胎児とも影響はないとしておったのですが、母動物の 40 mg/kg 体重/日投与群の体重増加抑制は影響ととったほうがいいということで、それを踏まえまして、母動物の無毒性量は 20 mg/kg 体重/日というふうに修正させていただいております。

57 ページ、4 行目の「事務局より」のボックスは先ほど御説明したとおり、母動物の体重増加抑制に関するところでございます。

57 ページ、6 行目から発生毒性試験（ラット）の 3 本目でございます。

こちらは 1 本目の試験で胎児の異常、索状尾等が認められておりましたので、これを再確認するために再試験として実施されたということでございます。結果、表 48 に記載しておりますが、やはり 360 mg/kg 体重/日投与群におきましては、胎児動物において索状尾等の奇形が認められております。所見については、堀本先生から御修正いただいております。

本文中ですけれども、現在、57 ページ、13 行目、「奇形」の後ろ「索状尾・鎖肛及び痕跡尾・鎖肛」と記載しておるのですが、少し「及び」の使い方がわかりにくいということで、初めの「索状尾・鎖肛」の後は「、」とさせていただければと考えております。御確認お願いいたします。

58 ページの 1 行目から 5 行目にはラットの発生毒性試験 3 本、①～③の総合評価という形で記載させていただいております。

2 行目に、無毒性量は母動物及び胎児とも 40 mg/kg 体重/日と記載しておりますが、先ほど 2 本目の試験で 40 mg/kg 体重/日の母動物の体重増加抑制をとるということを踏まえたと、こちらの無毒性量は母動物では 20 mg/kg 体重/日、胎児では 40 mg/kg 体重/日というふうに修正の必要があると考えていますので、そのようなことでよろしいかどうか御確認をお願いいたします。

3 行目でございますが、母動物に体重増加抑制等が認められる 360 mg/kg 体重/日の用量で外表奇形（索状尾等）、骨格変異の増加、骨化遅延等が認められております。

8 行目、ウサギの発生毒性試験でございますが、こちらでは 180 mg/kg 体重/日投与群においても、検体投与の影響は認められなかったということでございます。結果として、催奇形性は認められなかったとさせていただいております。

21 行目、ラットの発生毒性試験、代謝物[13]を投与した試験でございますが、母動物の 360 mg/kg 体重/日におきまして体重増加抑制が認められ、同投与群の胎児で骨化遅延、

胸骨分節が認められております。ただ、結果として催奇形性は認められなかったということでございます。

生殖発生毒性試験、説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、54 ページに戻っていただきまして、まず最初に表 46 の中の 2,500 の腎絶対及び比重量減少について、堀本先生から、これは豪州の評価書から毒性とみなさなくてよいのではないかという御判断をいただいています。

先ほど言われましたけれども、追加資料の 51 ページの真ん中あたりのデータを見ていただきまして、所見として入れるのかどうかを御確認ください。3.07、2.18、ほんの少し減っていますけれども、いかがでしょう。

それでは、ないということで削除してください。

その次にラットの 1 本目、発生毒性、これは堀本先生から直していただいたということ、それと表 47 も先生から直していただいたところでございます。

それと発生毒性の (3) の 56 ページのラットの発生毒性のところで、「以上より」という一番下のところですが、母動物で 20 mg/kg 体重/日であると考えられましたというまとめ方を無毒性量のところでされています。これについて、堀本先生のほうから 20 mg/kg 体重/日とするのが妥当ではないかというお話でした。これは評価書のどこに書いてあるのですか。これは、豪州のほうのデータということですか。

○ 堀本専門委員

毒 A-130 にも出ています。

○ 南係長

ラットの 2 本目の試験の母動物の 40 mg/kg 体重/日の体重増加抑制をとるかどうかなというところだと思うのですが、抄録では毒 A-130 の表、親動物の 40 mg/kg 体重/日、1 点だけ 6~15 日で減少しているのですけれども、ただ考察によって抄録では否定している。ただ、オーストラリアの評価書ではこれを影響としているということも総合的に判断してとったほうがいいのではないかという。

○ 堀本専門委員

補足しますと、この理由が 25 匹のうちの 1 母体だけが 3 匹しかいなかったということで体重増加抑制が認められているということですが、こんなことはあり得ないですよ。25 例中 1 個体で、全体の群の平均の伸びが影響するということは非常に考えにくいし、それであれば投与を終わった後も恐らくもっと影響が出て。胎児が大きくなってきますから、もっと本当は差が開かなければいけないのです、この論理でいけば。それが、逆に投与の期間中だけが抑制が起こっているということを考えると、この説明では説明がつかなくなってしまうということで、これは薬物投与による増加抑制とみなしたほうがいいでしょうという考えだと思います。

○ 上路座長

初めに 40 mg/kg 体重/日だったけれども、20 mg/kg 体重/日に下げたほうが妥当であるという判断ですね。

○ 堀本専門委員

そうですね。

○ 上路座長

それによって 58 ページの 2 行目のところにラットの発生毒性試験の無毒性量は母動物が 20 mg/kg 体重/日、胎児は 40 mg/kg 体重/日と考えられるということになりますね。

57 ページのラットの 3 本目、それと 58 ページのウサギの発生毒性試験、ここまで堀本先生コメントされていますけれども、これでよろしいですか、修正したとおりで。

○ 堀本専門委員

はい、私はいいと思います。

○ 上路座長

ほかの先生方、全体を通しまして発生毒性試験と繁殖試験、よろしいでしょうか。事務局何かありますか、大丈夫ですね。

すみません、59 ページの遺伝毒性のほう、お願いします。

○ 南係長

59 ページ、1 行目から遺伝毒性試験でございます。

結果を表 49 に示しておりますが、DNA 修復試験で陽性の結果が出ております。若栗先生から御修文いただいておりますが、DNA 修復試験において陽性であったが、細菌を用いた復帰突然変異試験、細胞を用いた遺伝子突然変異試験、コメット試験、UDS 試験を含む他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で全て陰性であったことから、テプラロキシジムには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いうことに記載しております。

60 ページ、代謝物と原体混在物に関する試験でございます。

こちらは若栗先生から御修文いただいておりますが、6 行目、代謝物[13]ではラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験におきまして、*in vitro* の試験ですが、弱陽性でございましたが、*in vivo/in vitro* UDS 試験を含むその他の試験では陰性であったということ。また、原体混在物Ⅲは、細菌を用いた復帰突然変異試験で一部陽性であったという事実を記載していただいております。

コメントといたしまして、62 ページの 2 行目、若栗先生から原体混在物Ⅲの試験につきまして、恐らく続きがあるということですので御説明をお願いできればと思います。

私からの説明は以上とさせていただきます。

○ 上路座長

ありがとうございます。若栗先生、コメントをお願いします。

○ 若栗専門委員

まず、原体についてですけれども、DNA 修復試験のところで陽性の結果が出ておりま

すが、これと同じようなエンドポイントのその下に続きます復帰突然変異試験、細胞を用いた遺伝子突然変異試験、コメット試験、UDS 試験で全て陰性となっておりますので、こちらに書いてありますようにテプラロキシジムには生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたという結論にしております。

次の代謝物及び原体混在物のほうですが、代謝物[13]につきましては、*in vitro* の UDS 試験で弱陽性という結果がついております。データを確認しましたが、背景にもよりますけれども、クライテリア次第では陰性になるようなとても弱い陽性結果であるのと、そのすぐ下の *in vivo/in vitro* の UDS 試験では陰性であるということで、こちらの弱陽性につきましては全く問題ないと考えております。

あともう一つ陽性の結果が出ておりますのが、原体混在物のⅢですけれども、これは復帰突然変異試験で陽性の結果が出ております。*in vivo* の試験は小核試験でありまして、エンドポイントが違いますので、これで打ち消せるというか大丈夫というものでもないのですが、原体混在物Ⅲにつきましては通常の含有量が抄録に記載されております。

59 ページの表 49 に戻っていただいて、原体混在物の復帰突然変異で陽性という結果が出ておりましたが、同じようなエンドポイントを見ていきますと、復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、コメット試験、UDS 試験がございます。実際に原体混在物がどれぐらい入っていたかというのがわからないので何とも言えないのですけれども、今挙げた試験で用いられました原体の純度を見ますと違うロットを使って試験されており、全て陰性の結果が出ておりますので、恐らくはこの原体混在物が入っている状態のものだろう、それで試験をやられても陰性となっているので、総合的に見て問題はないのではないかなというふうに結論しております。

○ 上路座長

ありがとうございました。若栗先生が原体混在物についてのコメントをされました。原体混在物で陽性が出ているのだけれども、表 49 の最初のほうの *in vitro* 試験も同じような試験で、これも原体を使っているのというところで、多分全く同じものではないのですが、原体の中に原体混在物も含めて試験をしているのだろうという想像で、想像の範囲だけれども、大丈夫ではなかろうかというような、問題となるあれはないのではなかろうかというコメントだと思うのですが、そうでしょうか。

○ 若栗専門委員

実際に原体混在物が存在しているか、いないかというのがデータだけでは全然わかりませんので、それについて完全に「大丈夫です」ということは言えないと思います。実際に試験に使った原体の中にどれぐらい原体混在物Ⅲが入っていたのかというのがわかれば、混在物がちゃんと入っているものを使って試験をやって陰性でしたというのであれば、総合的な判断はできるかと考えます。

○ 上路座長

今から申請者のほうに問いかけてもその原体混在物の混入量というのは、答えが出てき

ますか。

○ 横山課長補佐

GLP 試験ですと、有効成分の含有量は分析することになっているのですけれども、原体混在物については必ずしも量っていない場合があります。問い合わせてみるということはもちろん可能でして、その際に仮に答えが出てくれば解決するかと思うのですけれども、そこはちょっと聞いてみないとわかりません。

○ 上路座長

一応それは確認をしてくださいということにさせていただきます。よろしいでしょうか。

すっきりした答えではないですけれども、若栗先生、それでよろしいですか。

○ 若栗専門委員

すみませんが、ちょっとこれ以上はつきりというお答えはできません。

○ 横山課長補佐

基本的な考え方としては、原体で総合的に混在物も入っている状況で評価をしているのでということで、確認のためにどのくらい入っているかというのを確認するという考え方でよろしいでしょうか。

○ 若栗専門委員

もう一言だけ、今問題になっているのは原体混在物ですので、原体としてのテプラロキシジムのほうは問題ないと考えております。

○ 上路座長

全体を通しまして、今のところまでよろしいでしょうか。

なければ、その他の試験をお願いします。

○ 南係長

62 ページ、4 行目からその他の試験でございます。

まず、イヌの甲状腺及び内分泌系の影響ということで、イヌで 90 日に認められた甲状腺機能に対する影響を検討するために行われた試験でございます。

結果でございますが、1,000 ppm 投与群で UDP-GT の有意な増加、また 10,000 ppm 投与群でも絶対及び比重量の増加というものが認められておりまして、認められた甲状腺機能の低下というのは UDP-GT によって末梢の甲状腺ホルモンの代謝が亢進して引き起こされたものと考えられた。したがって、90 日で認められた甲状腺への影響は、テプラロキシジム投与による肝臓への影響による間接的影響に起因するものと考えられております。

20 行目、相磯先生、義澤先生から、肝臓における薬物酵素誘導に起因した甲状腺への影響に関しては一般にラットで起こりやすいとされているというので、好発し得る理由は何でしょうか。なお、イヌのメカニズムの試験については納得できる内容だと思いますというコメントをいただいております。

63 ページ、2 行目から MCF-7 細胞を用いたエストロゲン作用試験でございます。結果

でございますが、溶媒対照群を超える細胞増殖は認められず、顕著な細胞毒性も観察されなかった。以上の結果より、テプラロキシジムは本試験条件下でエストロゲン作用を有しないものと考えられたということでございます。

11 行目、ラット血清検査値試験ということで、先ほどから言及しておりますビリルビンとクレアチニンの測定法に関する試験でございます。

結果としましては、比色法では有意な総ビリルビンの増加というものが認められるのでございますが、酵素法であるとか、HPLC で分析した結果、有意な増加は認められないということが確認されております。

なお、23 行目から、これらのことから、各種毒性試験における総ビリルビン及びクレアチニンの増加は分析法として比色法を用いたことによる実験誤差でであると考えられたとありますが、イヌの試験につきましては胆汁うっ滞とかそういった影響が認められておりますので、各種というのはイヌを除いた形、例えばラット及びマウスというふうにしたほうがより適切だと思われますので、そのような修正ということでよろしいかどうか御確認をお願いいたします。

27 行目、雌ラットを用いたイニシエーション活性試験でございます。

こちらは表題でございますが、現在、病巣イニシエーション活性試験としておりますが、対象は肝臓でございますので、雌ラットを用いた肝イニシエーション活性試験というふうに修正させていただければと思います。

結果でございますが、肝臓のヘマトキシリン染色標本と GST-P 染色標本の病理組織学的検査の結果、溶媒対照群と差がなかったということで、テプラロキシジムに肝腫瘍イニシエーション作用はないと考えられております。

14 行目、ラットにおける BrdU 取込み試験でございます。

結果、雌において DNA 複製は 1 及び 6 週間投与後の 4,000 ppm 投与群では著しく、600 ppm 投与群では主に領域 3 で僅かに増加した。雄では 1 週間投与後の 600 及び 3,000 ppm 投与群で領域 1 門脈周囲において増加したということでございます。

こちら、「領域 1」を「門脈周囲」と相磯先生、義澤先生から御修正いただいております、あわせましてその 1 段上、22 行目の「領域 3」というものも「中心静脈周囲」というふうに修正させていただければと思います。

65 ページ、3 行目から雌ラットを用いた肝薬物代謝酵素に対する影響でございます。

結果でございますが、4,000 ppm 投与群におきまして、UDP-GT 及び EROD 活性に優位な増加が認められ、P450 に増加傾向が認められております。100 ppm 投与群ではいずれの肝薬物代謝酵素についても、有意な変化は認められなかったということでございます。

66 ページ、2 行目から、雌ラットを用いた中期イニシエーション/プロモーション肝発がん試験の 1 本目でございます。

結果でございますが、有意差はないものの GST-P 陽性巣の数及び面積の増加傾向が認められ、テプラロキシジムが肝発がんプロモーション作用を有することが示唆されたとい

う結果となっております。

21 行目は、イニシエーション/プロモーション肝発がん試験の 2 本目でございます。

67 ページ、3 行目に結果を記載しておりますが、GST-P 染色標本検査の結果、100 及び 400 ppm 投与群では GST-P 陽性巣の数及び面積は対照群と比べて差はなかったということでございます。

7 行目からイニシエーション/プロモーション肝発がん試験の 3 本目でございます。

19 行目、GST-P 染色標本検査の結果、4,000 ppm 投与群及び陽性対照群におきまして、有意に GST-P 陽性巣の数及び面積の有意な増加が認められ、テブラロキシジムが肝発がんプロモーション作用を有することが示唆されたということでございます。

説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、もとに戻りまして 62 ページのところ、相磯先生、義澤先生から甲状腺及び内分泌系への影響に関してというところで、イヌで影響が出てくるけれども、その理由は何でしょうかということ、これは申請者に要求しますか。

○ 義澤専門委員

なぜか、単純に不思議に思ったのです。一般にラットで出やすいと思うので。

○ 山添委員

それに関連すると思うのですけれども、実は毒 A-189 ページを見てください。このところを見ると、グルクロニルトランスフェラーゼとエトキシレゾルフィン-O-デメチラーゼと、アミノピリン-N-デメチラーゼの変化が書いてあります。189 ページの表のところに。7 日、28 日間。

そこのところでアミノピリン-N-デメチラーゼが全く動いていないんです。フェノバルビタールは 400%以上超えているのに。UDP-GT とエトキシレゾルフィン-O-デメチラーゼは動いています。対照にフェノバルビタールを使われているので、僕もここに来るまではいわゆるフェノバルビタール型の誘導だと思っていたのですが、そうではなくて、これは AHR を介した、レセプターを介した誘導だと考えたほうがいいですね。

UDP-G は上がります。よく見ると、T₄ 抱合もそれほど上がっていないので質的な変化が起きていると見たほうがいいのかと思います。そのことで恐らく変化をしているのと、もう一つは、AHR がきいてくると肝臓の脱ヨード酵素の変化と、それが恐らく合わさってこういう変化を示しているのではないかと思います。

○ 上路座長

よろしいですね。

○ 義澤専門委員

それがイヌで起こりやすい理由の一つになるのですか。

○ 山添委員

そうではなくて、要するにイヌでも起きていて珍しいと先生は思っていらっしゃるわけ

ですね。結局、アリルハイドロカーボンのレセプターというのは別にイヌであっても、ラットであっても起きるわけです。だから、誘導の機序、受容体の機序が違うメカニズムで起きているので、今回イヌでもこういうふうに起きたというふうにと考えたらいいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。その次の 63 ページの 23 行目のところで、事務局のほうからありましたけれども、「これらのことから、各種毒性試験」のところで、イヌではこれに該当しないので、ラット及びマウスにおける毒性試験でという形に限定したいということですが、それはよろしいですね。

では、そうさせていただきます。

それ以外のところよろしいでしょうか。

それでは、一部に申請者のほうに確認する事項がありましたけれども、見る限り ADI を設定するためのデータ、いわゆる無毒性量というのはとれていると思いますので、食品健康影響評価のほうに移りたいと思います。お願いします。

○ 南係長

68 ページ、食品健康影響評価でございます。

概要を説明いたしますが、動物代謝につきましては低用量投与 120 時間の吸収率は少なくとも 74.9%、尿及び糞中に 90.8～99.9% TAR が排泄された。投与放射能は主に尿中に排泄されたということでございます。

この次に畜産物代謝の結果がありますけれども、この間にラットを用いた代謝物[13]を投与した試験につきまして、代謝物一覧を作成して認められた代謝物についてまとめるといふふうにさせていただきましたので、その結果の概要もここに記載させていただければと思います。

その理由としましては、後ほど暴露評価対象物質の選定に当たりまして、代謝物[14]というのが認められているということを明確にするためにそのような追記をさせていただければと思います。

9 行目、畜産物の代謝試験でございますが、10%TRR を超えて[20]、[34]、テブラロキシジムのグルコース抱合体、[2]、[5]、[21]、[23]、[28]というのが認められております。植物体内運命試験では 10%TRR を超えて[8]、[13]、[14]、[16]が認められております。残留試験の結果は、評価書本文中から転記したものでございます。

22 行目以降、テブラロキシジム投与による影響でございますが、主に体重（増加抑制）、肝臓（小葉中心性）、こちらは「肝」という字が抜けております、申しわけございません。（小葉中心性肝細胞肥大等）、脾臓（ヘモジデリン沈着等）、甲状腺（重量増加等）及び泌尿器系（近位尿細管上皮硝子滴変性等）に認められたとしております。

神経毒性、繁殖能に対する影響及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったということでございます。

発がん性の試験につきましては、統計検定の結果がございますけれども、現在はラットとマウスの雌におきまして、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の増加が認められたとしております。ただ、発生機序は遺伝毒性によるものとは考えがたく、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しております。

発生毒性試験でございますが、ラットにおきまして母動物に毒性影響が見られる高用量で索状尾、痕跡尾及び鎖肛が認められた。ウサギでは催奇形性は認められなかったということでございます。

33 行目以下、暴露評価対象物質の選定についての記載でございます。

全体としましては、植物におきまして 10%TRR を超える代謝物として、先ほどの、上の方で記載したもの、また家畜においても 10%TRR を超える代謝物として種々認められておりますが、この中でラットにおいて認められなかったのは、畜産物で認められた代謝物[5]というものでございます。この[5]につきましては、LD₅₀ が非常に低い値、急性毒性が強いということでございます。

少し細かいデータも御説明させていただきますが、代謝物[5]につきまして、ではどのぐらい畜産物代謝で残留していたのかということでございますが、評価書 16 ページにお戻りいただけますでしょうか。

代謝物[5]というのはニワトリの試験で認められたものでございまして、評価書 16 ページの 19 行目に[5]、最大 17.4%TRR、0.86 µg/g 認められたというふうに記載しております。この数値というのは高用量を投与したときの値、つまりニワトリに 210 mg/kg 体重/日を投与したときの値ということで、かなりの高用量を投与した場合の値でございます。

では、低用量ではどうだったかということですが、こちらも少しデータをご覧くださいと思います。恐縮でございますが、前のほうになります、抄録の残留-41 というところをお願いいたします。

抄録残留-41、表がございますが、下のほうの DP6 というもの、こちらが代謝物[5]になります。DP6 でございますが、低用量投与の場合は卵白におきまして 11.6%TRR、ただ残留量に換算しますと 0.02 µg/g という値でございます。そのほかには排泄物と肝臓に少し出ているといった残留を示すものでございます。

行ったり来たりで恐縮ですが、食品健康影響評価 68 ページに戻っていただきまして、このように残留につきましては値として少ないと言えるか、多いと言えるかというのはエキスパートジャッジになるかと思うのですが、低用量でも 10%TRR は超えて認められる。ただ、いずれにしても 68 ページ、一番下からでございますが、代謝物[5]はラットでは認められず、69 ページに移っていただきまして、テブラロキシジムより急性経口毒性が強いものであったということで、急性毒性は非常に強いものとなっております。

以上の結果を踏まえまして、農産物中の暴露評価対象物質をテブラロキシジム及び代謝物[14]としておりますが、[14]についてはラットに[13]を投与した試験において認められておることとでこちらを削除ということで、農産物中はテブラロキシジム、親化合物

のみ、畜産物中の暴露評価対象物質はテプラロキシジム及び代謝物[5]という案で御提案させていただきたいと思います。こちらの取扱いについては、御議論お願いいたします。

各試験で得られた無毒性量のうち、最小値につきましてはラットを用いた 2 年間慢性毒性試験及び発がん性試験の 5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量としております。

14 行目、相磯先生、義澤先生から、EU の ADI が 0.025 と記載されておるということで根拠がわかれば教えてくださいということでございますが、Commission Working Document という 2004 年の書類によりますと、根拠としてはラットの 2 年間慢性毒性試験の 5 mg/kg 体重/日というのを Lowest NOAEL としているのです。安全係数 200 を掛けて 0.025 としている。ただ、詳細についてはわからないという状況でございます。

説明は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、食品健康影響評価のところを見直していただきたいと思いますが、先ほどラットの体内運命の下に代謝物[13]というものの体内運命試験の結果を書き込むということです。

それと 22 行目以降の毒性の所見、これでいいかどうか、適切な所見なのかどうかを確認していただきたいと思います。体重増加抑制、肝臓、脾臓、甲状腺、泌尿器系というところで認められる。神経毒性、繁殖能に対する影響及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったという書き方です。

そして発がん性試験、それとラットの発生毒性試験の高用量で索状尾と痕跡尾及び鎖肛が認められた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

ここまで何か気になるところはありますか。よろしいでしょうか。特に抜けている項目があれば。よろしいでしょうか。

たくさんの代謝物が出てきたものですから、見落としをしておりました。今、幾つか 10%超えたものがピックアップされました。ラットではほとんどは認められているということが確認されましたけれども、36 行目、家畜を用いた動物体内運命試験で代謝物の[5]だけがラットでは認められていないということがわかりました。

この[5]の扱いですが、卵で 0.02 µg という量で僅かですので、入れるのか入れないのかということが一つあります。ただし、この[5]というのは親と比べますと非常に急毒、35 ページと 36 ページを見ていただきますと、親が 1,920 とか 1,400 なのに、子どものほうが 50 から 100 と非常に代謝物[5]が極めて強い毒性を持っているということになりますと、量的に少なくともこれは入れておいたほうがいいのではないのかというのが私の考えですが、いかがでしょうか。

○ 山添委員

微量なので、きっと悩まれたんだと思います。あと卵ということですね。構造的には多分グルタチオンとかが十分にあれば経口で摂取した状態では体内に入る前に除去される可

能性もあるのですけれども、証拠がないのです。ですから、先生のお考えどおりにせざるを得ないのではないかなと思います。

○ 上路座長

ありがとうございました。平塚先生、いかがでしょうか、代謝物[5]の扱い。

○ 平塚専門参考人

結構だと思います。先ほどこちよつと話題に出たシステイン抱合体の構造式について云々というのを伺って、構造について指摘がなかったので、今山添先生がおっしゃられたようなものに関連したものが同定されているのかなというのは今の先生のお話を伺ってちょっと思い起こされました。結構でございます。

○ 上路座長

暴露評価対象物質に代謝物質を入れるというのはすごいプレッシャーを感じながら入れているのですけれども、これはやはり毒性が強いから仕方がないかなと思って入れさせていただきたいと思います。

ということでよろしいでしょうか。

最後のところになりましたけれども、ADI の設定根拠がラットの慢性毒性試験、あるいはラットの発がん性試験の無毒性量 5.0 mg/kg 体重/日に安全係数を掛けて 0.05 mg/kg 体重/日という値を出していますけれども、それでよろしいでしょうか。見落とししないですよね。

○ 三森委員

ADI のそれはよいのですが、整合性のところで 68 ページに戻ってもらえますか。24 行目のところですが、標的臓器の毒性のところで泌尿器系があります。括弧内が近位尿細管上皮硝子滴変性等と書いてあるのですが、調べてみましたら、38 ページの表 26 を見ていただくと、3,000 ppm 以上の雄のところにその言葉が載っています。こちらは腎尿細管硝子滴変性ということで少し用語が違っていています。近位尿細管上皮硝子滴変性あるいは後者にするかどちらかに統一したほうがよいです。

○ 上路座長

それは直してください。それと、ここの「等」がありますけれども、泌尿器系で「等」が書いてもいいですか。

○ 三森委員

膀胱の過形成がイヌにあります。ですから、「等」でよいと思います。

○ 上路座長

わかりました、ありがとうございます。

ほかに毒性のところ。

○ 相磯専門委員

今の三森先生からのお話で、表 26 の尿細管の話ですけれども、これは義澤先生、近位尿細管でいいですね、腎尿細管よりも。

したがって、表 26、腎尿細管硝子滴変性を近位尿細管硝子滴変性に修正してください。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、大体終わったと思うのですが、よろしいでしょうか、ADI の決定まで。遅くなってすみませんでした。

ADI を決定いたしましたけれども、幾つかの要求が残っています。それは申請者のほうへ質問していただきまして、確認させていただくことにしたいと思います。

それで ADI につきましては、この 0.05 mg/kg 体重/日という値で今のところ案として決めたということになります。

今後のまとめ方につきまして、事務局のほうから御説明願います。

○ 南係長

評価書につきましては、追記・修正等ありますので、修正いたしまして確認送付させていただきます。

また、要求事項につきましても取りまとめ次第、先生方にお送りさせていただきますので、御確認のほどよろしくお願いいたします。

○ 横山課長補佐

少し発がん性の判断ですとか、あと遺伝毒性の確認とかございましたので、コメントを確認いただいてもう一度お集まりいただいて議論が必要かどうかという点についても御意見を伺って、適宜進めさせていただければと思います。お願いします。

○ 上路座長

ありがとうございます。その点につきましてはどうでしょうか、回答が来た段階でもう一度見直しますか。

○ 義澤専門委員

見たほうが良いと思います。

○ 上路座長

見て。では、何かの剤の審議のときに一緒に。

○ 横山課長補佐

それと回答をご覧いただく段階で、これは部会審議が必要ですよという御意見をいただければ。

○ 上路座長

できてからでよろしいですね。できた段階で評価書に修正して書き直すところがありますよね、その段階で見せてください。

○ 横山課長補佐

まず、メールでお送りします。

○ 上路座長

お願いします。ありがとうございました。以上でよろしいでしょうか。

それでは、事務局から何かございますでしょうか。

○ 横山課長補佐

すみません、時間が押していて申しわけないのですが、1 つ御報告させていただきます。急性参照用量に関してですけれども、昨年までに御実施いただきました成果について平成 25 年 9 月 11 日の幹事会で吉田先生から成果の内容について御説明いただいたところでございます。

今後の作業ですが、事務局でガイダンス案を取りまとめることになっております。この作業については、事務局のほうで進めさせていただくことにいたします。

吉田先生から御説明いただいた内容ですけれども、次回以降の本部会でも吉田先生に御説明いただくこと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、今後の開催日程についてですけれども、本部会については、次回は 11 月 12 日火曜日の開催を予定しております。

幹事会につきましては、10 月 16 日水曜日の開催を予定しております。

以上になります。

○ 上路座長

ほかに何かございませんでしょうか。

なければ、ちょっと時間を延長してすみません、これで終了させていただきたいと思います。どうもありがとうございました。