

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第75回会合議事録

1. 日時 平成30年6月25日（月） 14:00～17:01

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（チアクロプリド）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

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、
高木専門委員、永田専門委員、藤井専門委員、安井専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

(事務局)

川島事務局長、吉田評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、
宮崎係長、一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、
鈴木技術参与

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 チアクロプリド農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 チアクロプリド参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから、第75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

力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方9名に御出席いただく予定でございます。永田先生が少しおくれられているそうです。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思います。

○小野座長

それでは、議事を始めたいと思います。

本日の議題は農薬（チアクロプリド）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、よろしくお願いいたします。

まず初めに、事務局より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、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2、チアクロプリド（案）、

資料3、論点整理ペーパー、

ほかに机上配布資料1を御用意しておりまして、大変申し訳ありませんが、EPAの評価結果ですけれども、2013年のものが新たに見つかりまして、急遽、机上にお配りさせていただきました。評価書に載っているものが2003年のもので、ちょっと古くなっておりまして、後ほど2013年の内容も御説明させていただきたいと思っております。

資料については以上でございます。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。

○小野座長

ありがとうございます。

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。

○横山課長補佐

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専門委員委員の先生方御提出いただいた確認書を確認しましたところ、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はいらっしゃいません。

以上です。

○小野座長

先生方、御提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

それでは、永田先生も来られましたので、農薬（チアクロプリド）の食品健康影響評価についてを始めさせていただいて大丈夫でしょうか。

○永田専門委員

すみません。風邪をひき、熱があったために遅れました。

○小野座長

大変な思いをしてお越しいただいて、ありがとうございます。

○永田専門委員

私の担当部分が終了した後は、途中で退席をさせていただきます。

○小野座長

了解です。

それでは農薬（チアクロプリド）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。

○一ノ瀬専門職

御説明いたします。

4 ページは、これまでの経緯になりますが、2011年10月に厚生労働省から評価依頼を受けているものになりまして、2012年3月に一度御審議をいただいております。

その際、評価書中の13. 遺伝毒性試験まで御審議いただいているのですがけれども、その際に追加資料要求事項として幾つかコメントが出ておりますので、それに対する回答とあわせて、今回、御審議いただくものになります。

10ページ目、この物になりますけれども、殺虫剤として、ネオニコチノイド系の殺虫剤とされておりまして、昆虫のニコチン作動性アセチルコリン受容体に作用するものとなっております。

12ページ目からがⅡ. 安全性に係る試験の概要になります。9行目からのボックスに、中山先生から特に意見はありませんでしたということで、コメントをいただいております。

11行目から1. 動物体内運命試験になります。

13ページの2行目からの(2)、ラットの試験になりますが、追加資料要求事項が出ております。要求事項自体は16ページの15行目からのボックスに記載をしておりますが、前回の審議の際に、代謝試験中の性差とか標識体ごとの結果の差、試験間での差などについて再確認を求めたものになります。

それぞれ回答が返ってきておりまして、こちらについて19ページの下ボックスに、回答について永田先生よりコメントをいただいております。御紹介いたしますと、1つ目のコメントといたしまして、回答の12の1の2について、単回経口投与での性差についての回

答について、雌雄間半減期の違いの説明は、逆になっている可能性がありますかということ、コメントをいただいております。

もう一つ、減衰1相目の半減期は求められないのでしょうかということでコメントをいただいております。

2つ目のコメントになりますが、回答12の2について、100 mg/kg投与群のAUCが低いことについて回答が返ってきておりますが、こちらは求めた計算式を追記したほうがよいというコメントとあわせて、これによって得た値を記載した方がよいということでコメントをいただいております。

こちらにいただいたコメントにより、13ページの表2のeの脚注に、計算式を追記しております。

あわせて、20ページの表6にも、あわせて計算式を追記しております。

○横山課長補佐

表2と表6なのですけれども、永田先生の御指摘を受けまして、クリアランスのほうから計算した値を追記して、もともとあった曲線下の面積から求めていたAUCを、表2は削除して表6は残したままにってしまったのですけれども、もともとこの曲線下の面積の値はどのように扱ったらいいかも御指示いただければと思います。

失礼いたしました。

○一ノ瀬専門職

もう一つコメントをいただいております、20ページのボックスになるのですけれども、回答4について、ラット雄・経口投与1 mg/kgのM26が試験3のみ検出されていることについてのコメントです。

回答に「試験2と試験3においてM26以降の代謝速度が異なっており」とあるが、同じWistarラットを用いた48時間後の実験なのに、なぜ、試験2と試験3では代謝プロファイルが大きく異なるのか理解できませんというコメントになります。

15ページに戻っていただきまして、本試験につきまして、10行目からラットにおける主要代謝経路はということで記載をしております、こちらについて杉原先生より修文をいただいております。

20ページの(3)、ラットの3つ目の試験になります。表6については先ほど説明したとおりになっております。

21ページの③の代謝試験についても、杉原先生より24行目以降、主要代謝経路について解説を記載していただいております、こちらについて少し事務局で修文したものを御提示しております。こちらについても後ほど御検討いただければと思います。

続きまして、31行目からの表8について、こちらの記載のM12とM13が同時に検出されているものにつきまして「/」でつないでいたところなのですけれども、永田先生より表4に合わせたほうがよいということで「+」という形で、M12、M13の間に修正をいただいております。

動物体内運命試験について、以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

本日、杉原先生はお休みですので、主には要求事項への回答への対応だと思いますが、初めに杉原先生から15ページと21ページに修文をいただいているあたりは、永田先生、よろしいですか。

○永田専門委員

結構です。

○小野座長

そうしたら、要求事項への回答の部分で、AUCの計算を、クリアランスをもとにしたものを使ったデータを、14ページの表2と表6に追加してもらってありますが、もともと記載されていたAUCの値は残したほうがいいのですか、削除ということですか。

○永田専門委員

削除がいいと思います。100 mg/kgが1 mg/kgとAUCがあまり変わらないというのは明らかにおかしいので、方法としては下の式で求めましたということで、ここに数値を出したほうが、正確とはなりませんけども、わかりやすいと思います。だから、上は取っていただいたほうがいいと思います。

○小野座長

表6のほうも同じように削除でいいですか。

○永田専門委員

表6も同じように削除していただきたいと思います。

○小野座長

では、事務局、もともとのほうの値は削除ということでお願いします。

あと、19ページ、20ページぐらいに先生から幾つかコメントをいただいておりますが、このあたりについてコメントをいただけると。

○永田専門委員

表5は、48時間に尿中、糞中に排泄される量なのですけれども、ほぼ90%以上で出てきているのかかわらず、半減期が非常に大きいというのは問題だと思うのです。私も生データを見たら、ここに書いてあるように相が4コンパートメント、3コンパートメントで解析したと書いてありますが、100 mg/kg、高用量以外は2コンパートメントのα相で計算できるのではないかと思ったのです。それでその下にその内容のことを書いたつもりです。一番下の「そもそも、減衰1相目の半減期は求められないでしょうか」ということです。これはできると思うのです。

○小野座長

これは事務局はどうなのですか。

○横山課長補佐

すみません。コメントをいただいてから時間がありませんでしたので、現時点では確認できておりませんので、必要があれば事後に事務局のほうで確認しまして、永田先生に御相談するようにいたします。

○小野座長

それであれば確認いただいて、永田先生と対応については相談いただくということをお願いします。

あと、20ページのほうで、同じWistarラットを用いた試験2と試験3で代謝プロファイルが異なっているというのですが。

○永田専門委員

これは、皆さん見ておかしいと思われると思うのです。問題なのは、1回目の試験のときの代謝が、14ぐらいが一番大きいのですが、こちらは20以降に沢山代謝物が出てきて、しかも結構代謝量が多いのです。これを2つ並べて違うことから、恐らくこの回答は、私の感想として、ほとんど素人の人が書いたのではないかという内容なのです。むしろ表4は、先ほど言った20番目以下の後半の代謝パスウェイが抜けているということで、参考資料か何かにしたほうがいいかなと思いました。

○小野座長

ありがとうございます。

表4を参考資料にすればいいですか。

○永田専門委員

はい。

○小野座長

事務局、そのような対応でよろしいですか。

○横山課長補佐

代謝の同定の試験だけが適切ではないということでもよろしいですか。

○永田専門委員

マップを見ると、10番目以前は別のパスウェイで書いてあって、20番目はそれを経由にしたのではなくて、別の代謝パスウェイに書いてあるのです。だから、恐らく最初に調べていないということだろうと思うのです。そういうことになると、先ほども言いましたように、表8を見ると、20番目以上のもの、例えば雄のM22などはTARで22.2なのです。だから、前のデータは受けられないですが、こちらのほうはきちっと内臓を測って示されたのではないかと思いますので、前の方は一応参考資料で残すのがいいかなというのが私の意見です。

○横山課長補佐

今、御説明いただいたものは標識位置が違うのです。

○永田専門委員

そこまで見なかった。では、取り下げます。

○横山課長補佐

標識位置が違うのですけれども、環が違うので、それぞれ別の挙動をしているなど思うのです。

代謝マップは抄録の代-146ページにありまして、チアゾリジンのほうの環と、もう一個の環、途中で動物でも2つにちぎれるみたいなのです。

○永田専門委員

これはラベル位置が変わっても関係ないと思います。

○山添委員

ブリッジのところに入っているから、潰れて、ピリジンに環になるのと一緒。

○永田専門委員

だから、そこが外れて別の開裂をしているわけではないので。例えば22番について、そこは残っているので、やはりおかしいと思います。

すみません。グルコナイドを見ていました。外れていますね。

○山添委員

ただ、尿中代謝物M7なので、メインが30%、それは変わらない。

○永田専門委員

これは4番ではなくて、後ろのほうの。

先ほどのものは、全部20ナンバー以降は出てこないでしょう。

でも、27のというのは。

○山添委員

27はある。

○永田専門委員

残っているでしょう。

○山添委員

はい。

○永田専門委員

だからつじつまが合わないのです。

いずれにせよ、標識位置を変えたからといって、こういうデータが出てきても、最初に測ったのが十分なデータではなかったと思われまますので、私としては、後のデータの方がちゃんとしており、前のデータは参考資料のほうがいいのではないかと思うのです。

○小野座長

これ、でも②の試験のほうは新しいのではないですか。

○永田専門委員

1年新しい。

○小野座長

山添先生、何かコメントいただけると。

○山添委員

このようにラベルの位置が左右の環にあって、代謝物の放射能だけで追いかけるとよくこういうことが起きて、本当は両方のパスウェイから代謝パスウェイを出さなければいけないのですけれども、片一方から見るとこんな感じで、右からだけ見るとこういう感じだというようにどうしてもなってしまうのです。そのところで、我々としては毒性に関与するほうがどちらのポイントにより近いのかという観点からも見なければいけないのですけれども、この物に関して言うと、どちら側の寄与が大きいかということはなかなか判定できないタイプの薬物なのです。

だから、どちらかといえば、ここは両方を併記しておくほうがいいだろうと。記述としては、代謝パスウェイが両方のデータではラベルの位置が違うために大きく変わっている、そのことによって代謝プロファイルは全貌としては両方見ないとはっきりしないので注意が要るということを前提に、そういうことがわかるような記述になっていけばいいのではないかと思います。

○永田専門委員

別のデータで見ると、先ほど、ラベル体はこちらであるというだけで言うのであれば、データはおかしくないわけです。全体的な代謝プロファイルだけで言う場合は、やはりメジャーな代謝物がこの表には欠けているというのはあまりいいとは思わないです。だったら、何で最初にそんなのをやらないのかとなると思います。

先ほどお話があったように、ちゃんとそのところを、この表は、このラベル体について分析したデータだけであるというのを脚注にして、それであれば残してもいいのかなと思います。山添先生の意見に賛成します。

○小野座長

ありがとうございます。

いずれもラベルの位置の違いによって、間違っただータではないのだけれどもということですね。偏ったデータということですね。

○永田専門委員

そうです。

○小野座長

事務局、そういう感じの記載はどこかにできるのですか。

○山添委員

表4の場合は、どこどこをラベルにしたものの動態がここに示されていて、別の環からの代謝については21ページに記載されているということを書いておけばいいと思います。

○永田専門委員

それでいいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、事務局のほうでそのような形で整理をして、記載ぶり等については永田先生と山添先生と相談していただければと思います。よろしくお願ひします。

それでは、先に進んでください。

○一ノ瀬専門職

御説明いたします。

24ページ、8行目から2. 植物体内運命試験です。今回、新たに追加された試験といたしまして、25ページの3行目から(2)小麦の試験が追加されております。小麦については、残留放射能の主要成分は未変化のチアクロプリドで、10%TRRを超える代謝物は認められなかったとしております。

17行目、(3)わたの試験についても、今回追加された試験となっております。こちらについては落葉、落花弁並びにジントラッシュにおける残留放射能の主要成分は未変化のチアクロプリドで、10%TRRを超える代謝物は認められなかったとしております。

種子では、未変化のチアクロプリドは僅かで、10%TRRを超える代謝物はM3で45.8%、M3の抱合体で29.7%であったとしております。

植物体内運命試験について、24ページの(1)水稻の23行目から、26ページの16行目からの(4)トマト①の28行目から、もう一つ、27ページの(6)りんごの32行目からの記載のように、それぞれ代謝経路を作物ごとに書いていたのですが、現在の記載方法に合わせて、今回、29ページの2行目からの記載になりますが、植物体内における主要代謝経路としてまとめて記載しております。

読み上げますが、「植物体内におけるチアクロプリドの主要代謝経路は、シアノ基の加水分解によるアミド体(代謝物M2)の生成及びチアゾリジン環の4位の水酸化による代謝物M1の生成であると考えられた。ほかにチアゾリジン環の開裂又は代謝物M2、M30、M25及びM32を経由した代謝物M36の生成、M36のメチレン基の酸化による代謝物M3の生成と最終的に抱合化される経路が考えられた」としております。

こちらの網かけ部分について「メトキシ基」としていたところですが、腰岡先生より御指摘いただいております。「メチレン基」と修正をしております。

あと、戻る形になるのですが、りんごの試験につきまして28ページにボックスがございまして、腰岡先生より、前のページの28行目、「表面洗浄液中で82.4%TRR、0.61 mg/kg」とありますが、「84.4%TRR、0.62 mg/kg」ではないでしょうかということコメントをいただいております。

こちらにつきまして、抄録の代87ページの本文中に、未変化のチアクロプリドの値としまして、表2のチアクロプリドの値をもとに82.4%、0.61 mg/kgとしておりまして、腰岡先生から御指摘いただいている部分が表面洗浄液全体の量となっております、そちらを記載したほうがよいか、後ほど御検討いただければと思います。

29ページの9行目から3. 土壌中運命試験になりますが、こちらについては特段追記した試験等はございません。

32ページの20行目の6. 作物等残留試験は、今回、一部追加された試験がございます。そちらについて、後ろのほうの別紙3に追加しているところですが、今回、本文中で変更する部分がございますでしたので、こちらについてはそのままの案としております。

植物と環境については以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

本日、中山先生は御欠席ですので、腰岡先生、まず27、28ページのりんごのチアクロブリドの残留値について、事務局案では本体のみの値となっていて、この辺はどうしたらよろしいですか。

○腰岡専門委員

事務局案をお願いします。

○小野座長

ありがとうございます。

29ページにちょっとコメントをいただいておりますが、それ以外の部分も含めてコメントがありましたらお願いします。

○腰岡専門委員

代謝経路も見直してもらったほうでいいのではないかと思いますので、特にありません。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、特に問題がないと思いますので、先に進んでください。お願いします。

○一ノ瀬専門職

では、33ページ、27行目からが7. 一般薬理試験になります。

毒性試験につきましては、ARfD設定に関連した毒性試験の発現時期、用量等の追記を行っております。

毒性試験につきまして、高木先生から追加のコメント等はありませんということでコメントをいただいております。あわせて美谷島先生からも新たにコメントすべき箇所などはないと見いだせませんでしたということでコメントをいただいております。

27行目からの7. 一般薬理試験につきましては、まず、毒性所見の発現時期等を追記しております。

35ページの5行目から8. 急性毒性試験となります。結果は表21に示しているとおりでして、経口、経皮、吸入で実施されています。LD₅₀が一番小さいものが127、ICRマウスを行われた雄となっております。表22は、代謝物で行われている毒性試験の結果となっております。

37ページの2行目から(2)急性神経毒性試験が行われております。こちらはラット①

となっております、次の38ページでラット②がございます。

まず、ラット①のほうで試験が行われていますが、最低用量の22 mg/kgで、雄で眼瞼下垂、雌で移動運動能の低下が認められたということで、無毒性量の設定ができておりません。そのため、38ページの②の試験で用量を下げて追加で試験行われておりまして、これらの試験では、雄では検体投与に影響は認められず、11 mg/kgの雌で運動能及び移動運動能の低下が認められたとなっており、無毒性量としては雄で11 mg/kg、雌で3.1 mg/kgであると考えられたとしております。①、②を合わせまして、食品安全委員会農薬専門調査会として、ラット急性神経毒性における無毒性量を雄で11、雌で3.1という案としております。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験については、既に御審議をいただいているところでして、追記等はございません。

急性毒性について、以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生、美谷島先生からは、特に全体を通してコメントはありませんということですが、よろしいですか。

○美谷島座長代理

はい。

○小野座長

先生方、特にコメントはございませんので、先に進んでください。

○一ノ瀬専門職

亜急性毒性試験になりますが、38ページの下ボックスで、前回御審議の際にコメントをいただいております、混餌投与により実施された全ての試験について平均検体摂取量の算出に用いた数値を示すとともに、具体的な計算過程を示すことということで要求事項を出してございまして、それについて回答が返ってきております。その回答について納屋先生に事前に御確認いただいたところ、申請者からの回答を拝見しましたということでコメントをいただいております。

39ページが10. 亜急性毒性試験で、90日間のラットで行われている試験になります。6～7行目につきまして、最近の記載といたしまして、甲状腺ホルモン、肝薬物代謝酵素の測定が行われておりますので、最近の評価書の記載に合わせて追加したという形になっております。

あわせて14行目の波線部分、16行目の網かけ部分について小野先生より、内容の記載が重複しているのでは不要と思いますということでコメントをいただいているところです。

○横山課長補佐

この14行目からのパラグラフなのですが、御指摘いただいたのが、網かけのところと冒頭のところとかぶるので要らないのではないかとということなのですが、よく見まし

たら、17行目に「これらの所見は薬物代謝酵素誘導による変化であり」とあって、肝細胞肥大とか甲状腺の重量の増加なども一緒に入るような文章かと思われるのですけれども、実際の所見を見ていただくと表25のとおりで、100 ppmの雄ではチトクロームP450でしか増加していないとか、雌の400も肝肥大絡みの所見もなく、最近の書きぶりからするとちょっとわかりづらい文章になってしまっていて、最近の書きぶりに全体的に修正をさせていただければと考えます。

具体的には14行目から「100 ppm以上投与群の雄及び400 ppm以上投与群の雌でチトクロームP450等の肝薬物代謝酵素への影響が認められた。」とフルストップで、その後のところで、適応性変化ということで毒性としなかったような所見はありませんので、これと関連して以降の記載は必要ないのではないかと考えました。

もう一点、ここの確認をしていって、後出しで申し訳ないのですけれども、表25の雄の1,600 ppmのところはT₃とT₄の増加がありまして、一般的に肝酵素誘導に伴って起きるT₃とT₄の影響は減少かと思えます。ただ、この点については、要求事項を出していたこともありまして、その点を説明させていただきますので、審議済みのところではあるのですけれども、T₃とT₄の扱いはどうすべきかというところを念のため後ほど御確認をお願いできればと考えております。

失礼いたしました。

○一ノ瀬専門職

引き続き、御説明いたします。

この試験、表26につきまして、こちらの中で*N*-デメチラーゼと*O*-デメチラーゼというものが出てきております。こちらについて、基質がわからないので、わかるようにしたほうがいいのではないかという意見がございました。こちらも特にボックス等は設けてはいないのですが、*O*-デメチラーゼについてはアミノピリン*N*-デメチラーゼ、*N*-デメチラーゼにつきましてはパラ-ニトロアニソールデメチラーゼという形であるということがわかるように、記載を事務局のほうで検討したいと考えておりまして、こちらについても後ほど御議論いただければと思います。

40ページの5行目からのボックスになりますが、前回の審議の際に追加要求として出したものになりまして、この試験で脾マクロファージ活性増加や脾mitogen刺激亢進、これは表25の波線部分になるのですけれども、こちらに毒性学的な意義と作用メカニズムについて考察することということでコメントが出ておりました。

回答としましては、免疫系への影響は本剤の投与によって生じた全身毒性が原因となったストレスによる二次的な影響の可能性が強いと考えられたとされておりまして、チアクロプリドの投与によって認められた僅かな免疫の亢進は、神経細胞炎症と、それに続く変性を引き起こさないということが結論ということで回答がございました。

こちらについて、高木先生より確認しましたということで回答をいただいております。

41ページの3行目からは(2)90日間亜急性毒性試験(マウス)になります。6行目に

「試験終了時に肝薬物代謝酵素が測定された」と記載しておりまして、肝肥大ガイダンスに基づく見直しを行っており、16行目から記載を修正しておりまして、250 ppmと1,250 ppm投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、特段の変化がみられなかったことから適応性変化であると考えられたとしております。

こちらについて、42ページのボックスになりますが、追加資料要求事項が出ております。白血球核陰影減少という所見がみられておりますが、病理学的にどのような所見か、写真を示すことということで、コメントが出ております。

回答として写真が示されておりまして、考察としては、背景データ内にあり、雄のみで認められた減少が毒性学的に意味をなすとは考えていないということで、回答が得られております。こちらについて、当時、専門委員の三枝先生からコメントいただいております。脆弱な白血球が減少しているのも毒性とは無関係との見解は妥当と考えます。表28の記載を削除してくださいということで、表28の6,250 ppm投与群の記載を削除する案としております。

この試験について、小野先生よりコメントをいただいております。表28の網かけ部分、250 ppm以上投与群の雌雄にみられるMCVの低下について、両方とも98%の低下となっているので毒性では無いように思いますということで、コメントをいただいております。こちらについて、記載を削除するかどうするかということ、後ほど御議論いただければと思います。

43ページの3行目から(3)15週間亜急性毒性試験(イヌ)になります。こちらについても追加資料の要求事項を出してございまして、追加資料要求事項6ということで、表30中の波線部分になるのですが、肝細胞質内封入体について、染色性及び発生頻度の背景データを示すことということで、コメントを出しております。

こちらについては、試験施設でのビーグル犬の試験では通常観察される所見ということで、一般的には背景病理であり偶発的な所見ということで回答が返ってきてございまして、三枝先生から、ビーグル犬によくみられる封入体であることが確認できましたということで、コメントをいただいております。

あと、前のページに戻りますが、こちらの試験について、肝細胞肥大に基づく見直しを行っておりまして、250 ppm以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示すパラメータとか変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられたとしております。

44ページの5行目からの試験につきましては審議済みでして、日数以上の変更、追記等はありません。

45ページの2行目から、(5)の4週間亜急性は、経皮で行われております。

その下の21行目からになりますが、4週間の吸入毒性試験が行われております。両方とも肝肥大ガイダンスに伴う見直しを行っておりまして、上の経皮で行われている試験につきましても、無毒性量は雌雄とも300、吸入で行われている試験につきましても、無毒性

量は雌雄とも0.2 mg/Lであると考えられたとしております。

亜急性毒性試験は以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

一つずついきたいと思いますが、初めに38ページに追加要求事項で、納屋先生から混餌投与で行われた試験について、検体摂取量の算出の数字と計算過程を示すことということで「回答を拝見しました」ということですが、結果としてどうだったでしょうか。

○納屋座長代理

これは今回拝見したのではないのです。2012年の審議のときにそういうコメントを出して、間もなく来ていたのだと思うのです。計算式とか、それに基づいてこのようにやりましたという結果がそれぞれ出ていたので、これは妥当だなということを、当時、事務局にお返ししたような記憶があるのですけれども、定かではない。どうだったでしょうか。

○横山課長補佐

当時「申請者からの回答を拝見しました」とコメントをいただいていたので、その記憶を思い出していただくためにここに書いたというものです。

○納屋座長代理

回答は適切だったと受け入れた記憶がございます。

○小野座長

ありがとうございます。

私も念のため拝見して、適切であることは確認しました。

次に39ページの亜急性毒性の部分に行きたいと思います。

初めに、14行目からの記載で、私が投与群の記載が重複しているのではないかとコメントを出したところ、どうも間違っているっぽいということで、事務局からはこの文章について、100 ppm以上の雄、400 ppm以上の雌で、肝薬物代謝酵素の増加が認められたみたいな形にして、それ以後の肝細胞肥大や甲状腺重量の云々の文章については削除という案が示されていますが、その辺、美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島座長代理

今話を聞きまして、結局、これは組織学的な変化も伴っていて、ちゃんとした所見ですよということで、いわゆる適応性反応の範疇ではないということであれば、あえて説明は要らないのかなということで同意しようかなと思いました。

○小野座長

ありがとうございました。

高木先生はいかがですか。

○高木専門委員

私も削除で結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、先ほど事務局のほうで説明いただいたような形でお願いします。

表26でN-DEMとかO-DEMと記載している部分について、基質がわかるような形での記載をということですが、全部、本文に記載をいちいちしてしまうと邪魔っぽくなってしまいかもしれないので、何かいい略称はあるのですか。

○山添委員

基質のところには代表的な名前でも3文字ぐらいであるので、それを慣用的に使うように変えればいいのではないかと思います。ただし、先ほど聞いて気がついたのですけれども、このN-DEMというのはパラ-ニトロアニソールのデメチラーゼと先ほど言いましたか。

○横山課長補佐

パラ-ニトロアニソール-O-デメチラーゼです。

○山添委員

これをO-デメチラーゼで、Nではないのですね。

○横山課長補佐

アミノピリンN-デメチラーゼです。

○山添委員

アミノピリンですね。先ほど間違っていたよね。アミノピリンのほうはN-デメチラーゼ。

○横山課長補佐

ここの記載はこのままで、一回脚注に、基質はパラ-ニトロアニソール-O-デメチラーゼだとかと記載して「以下、同じ」でもいいですか。

○山添委員

脚注でもいいし、後ろのところに書くなり、それを書いてください。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○小野座長

では、それは山添先生と相談して記載をいただくことでお願いします。

それから、先生方にコメントをいただきたいのが、表25の1,600 ppmでT₃、T₄について、増加の所見がとられています。肝臓の代謝亢進とかがあると低下するというのが、よく毒性として出てきますけれども、増加に関してはとっておいたほうがいいのかどうかということを知りたいのです。

程度としては、農薬抄録の毒48にデータがありまして、T₃、T₄は3週目では最高用量であればT₃が140%ですけれども、11週、12週あたりになると、それでもT₃は130%、T₄はもう有意差はないという感じ。T₄については3週の時点で112%という程度ですけれども、高木先生、ここはどうでしょうか。

○高木専門委員

1,600のT₃の増加は3週と11週で毒性が認められているので、とったほうがいいのかと思

ます。T₄の増加は3週だけで、一番上で112%ということで、それほど強くないですけれども、その下の400 ppmでもみられているので、そこはちょっと迷うところです。中高用量でみられていることで、T₄の増加をとるということです。

○小野座長

では、意見としては、現在の評価書案のままということですか。

○高木専門委員

そうです。

○小野座長

美谷島先生はどうですか。

○美谷島座長代理

この所見は、初め見間違えたのかなと思って、酵素誘導がかかって減っているのではないのと思って、抄録を見てもやはり下の用量から出ているということで、この剤は何かしらこういうポテンシャルがあるのだなというところが見えているかと思うのですけれども、そうやって考えると、あえて消すところまでも。何か用量依存的にも見えるので、上の用量2つぐらいであればとってもいいのかなと。1,600 ppmのところにおいておく分にはいいのかなと、この程度からして私は思いました。なので、抄録のとおりと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

これは、今、急に思ったのですけれども、表26のほうに書くわけにはいかないですか。

○横山課長補佐

そうですね。失礼しました。

○小野座長

これは増加したのは明らかだと思いますので、毒性かどうかは別として、肝臓の代謝酵素とかと同じような感じで、ここは上がっていたという事実はここに残すみたいにする。

○山添委員

上がっているということは、代謝酵素が阻害されたということです。だから、代謝酵素にも入れにくい。

○吉田委員

多分、最後まで行って全体を見てどうかということなのですからけれども、動いてはいるということなので、ただ、T₃、T₄の動きは、今回、直接作用がないということは証明されているので、肝臓のセカンダリの可能性もかなりありますので、最後まで行って、また置き直してもよろしいかと思えます。

○小野座長

ありがとうございます。

では、とりあえず、その先に進みたいと思えます。

41ページの(2)は私がコメントで、表28の250 ppmところに、雄も雌もですけれども

MCV低下のみが所見として書かれていますが、ほかの貧血所見みたいなのが伴っているわけではないので、私はただ削除と書きましたけれども、それより上の用量で、雄だったら1,250 ppmでヘマトクリットの低下で、雌だと最高用量でヘマトクリットの低下があるので、そこに合わせてヘマトクリットの低下がある用量のところだけMCVの低下を一緒に書いておいてもらう形でどうかと思うのですけれども、先生方、どうですか。

美谷島先生、お願いします。

○美谷島座長代理

私、この所見を見たときに、やはりヘマトクリットが下がっているのも、MCVも低下でいいのかなと思ったのですが、確かに98%という数字を言われてしまうと、あえてそこまで書く必要はないかなということで、その観点からいくと、残すとしたら上の用量だけということでは同意いたします。

○小野座長

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

低下も割合がごく僅かで、用量相関性もないのでMCVを除いてもいいのかと思いますけれども、ヘマトクリットと合わせてその用量だけ残すというのは賛成いたします。

○小野座長

ありがとうございます。

では、そのような形でお願いします。

あと、先ほどの(1)の試験で確認を忘れましたが、追加要求事項3で、本剤の免疫系への作用について考察せよということに関して、高木先生から確認いたしましたということですが、何かコメントをいただけたらと思います。

○高木専門委員

2つ書いてあるのですが、免疫系や神経系に影響するかどうかということで、神経系に影響がないので、それとの関係はないというのは同意できます。

メカニズムについては、MTDを超える用量で僅かな変化だったので、二次的なものであると考察しているのですけれども、本当にそうであるかはどうかはちょっとわからないということですが、それ以上聞きようがありませんので、これはこれで結構です。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

これ以上は求めてもしょうがないと。

今度は42ページの(2)の試験のほうで追加要求事項4ということで、白血球核陰影減少について、回答をもとに三枝先生から削除してくださいということになっていますので、削除ということでよろしいかと思いますが、先生方、何かコメントはございますか。

美谷島先生、お願いします。

○美谷島座長代理

これ自体が減る方向ですから、やはり毒性学的意義は低いということで、削除でよろしいかと思います。

○小野座長

高木先生もそれでよろしいですか。

○高木専門委員

はい。

○小野座長

ありがとうございます。

では、ここについては削除ということですか。

次の試験に行きまして（３）、イヌの15週の試験についてです。こちらも追加要求事項6ということで、当時、三枝先生から肝細胞質内封入体についてデータ等を示せということで、結果としてビーグル犬によくみられる封入体であるということで削除という意見が示されています。この対応で構わないと思いますが、美谷島先生、どうですか。

○美谷島座長代理

回答から読み取ることと、ロットによってこういうのを経験したこともあるので、その意味からすると背景病変の範囲かなということ、削除でいいのかなと私は思いました。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生はいかがですか。

○高木専門委員

削除で結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、この部分については削除ということですか。

それから、この試験については肝肥大に伴う見直しがされていますが、それに関しても特に問題はございませんか。

○美谷島座長代理

はい。

○小野座長

では、今の事務局案どおりということで結構です。

次の（４）の試験は、摂餌量減少を追記されていますが、特に問題はないと思います。

（５）、（６）の試験も、基本的に肝肥大ガイドランスに伴う所見の見直しがされていますが、いずれも特に問題ないと思いますが、先生方、いかがでしょうか。

美谷島先生、お願いします。

○美谷島座長代理

この提案のとおりでよろしいかと思えます。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生はいかがですか。

○高木専門委員

これで結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

それから、ちょっと戻って申し訳ないのですけれども、41ページの(2)の Maus です。先ほど私からのコメントで、MCVの低下を、250 ppmのところから削除してもらいましたので、21行目のところの記載の修正をお願いいたします。

それでは、亜急性の試験に関してはこれで終了だと思えますので、慢性毒性の部分の説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

46ページの11行目から慢性毒性試験です。

まず、12行目からがイヌで行われています1年間の試験で、甲状腺ホルモンと肝薬物代謝酵素が測定されておりますので、16行目、17行目に追記をしております。

22行目からが1,000 ppm投与群の雄(衛星群)の試験で、肝絶対及び比重量増加と肝細胞のすり硝子様細胞質変化が認められていますが、こちらについて肝肥大ガイダンスに伴う見直しを行っております。特段の変化が認められておりませんので、主群の動物では認められなかったことから、これらの所見は適応性変化であるという記載にしております。

それに伴いまして、本試験において、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である1,000 ppmであると考えられたとしております。

続きまして、47ページの9行目からの(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)です。こちらについても、甲状腺ホルモン、肝薬物代謝酵素が測定されておりますので、14行目、15行目に追記した案としております。

本試験において、50 ppm以上投与群の雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等、同群の雌で網膜萎縮が認められたので、無毒性量は雌雄とも25 ppmであると考えられたとしております。こちらは雄の1.2 mg/kg体重/日が、後ほど出てきますが、一番低い無毒性量となっておりますので、ADIの根拠としている知見となっております。

こちらの試験につきまして、49ページに追加資料要求事項が出ております。こちらの試験でみられる甲状腺ろ胞細胞腺腫の増加について、表37に発生頻度を記載しておりますが、こちらについて毒性試験全般の結果を総合し、メカニズムを再考察することということで、1点目が、甲状腺ホルモンの変動傾向が異なることから、本剤における作用機序について薬物代謝酵素の誘導以外のメカニズムも考えること。2点目が、本剤投与によるチトクロームP450の誘導についても留意して考察をすることということでコメントが出ておりま

した。

こちらについての回答が、要約しますと、チアクロプリドを投与した老齢雄ラットにおける甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生メカニズムについては、肝酵素誘導からなる二次的なものであり、血漿中からT₃及びT₄の代謝及び排泄が亢進されて、その結果、視床下部・下垂体・甲状腺軸系に影響を及ぼすとされております。TSHによる甲状腺ろ胞細胞の持続的な刺激によって甲状腺ろ胞細胞肥大が生じて、雄ラットは雌よりも肝酵素誘導の感受性が高いことから、長期にわたる投与で、老齢になると甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度がやや増加するという考察が提出されております。

こちらについて、当時、三枝専門委員から通常言われているような考察です。根拠に乏しい箇所も多いのですが仕方ないと思いますというコメントをいただいております。

その下のボックスになります。もう一つ追加要求事項が出ておりました。病理組織学的所見として挙げられている「肝細胞質変化」、「肝限局性脂肪浸潤」及び「好酸性・明細胞性混合型変異肝細胞巣」について、写真を示すことということでコメントを出しておりました。こちらは写真の提出がございました。

そちらについても三枝先生よりコメントがあり、所見名の変更の御指示をいただいております。表36-1中の所見名「肝細胞質変化」については「肝細胞硝子滴変性」、「肝限局性脂肪浸潤」については「限局性肝細胞脂肪変性」と変更しております。

これに伴いまして、表36-2について、今回、佐藤先生よりコメントをいただいております。表36-1の所見と統一して、肝限局性脂肪浸潤について修正をいただいております。ありがとうございました。

50ページの3行目からの(3)2年間発がん性試験(マウス)につきましても、前回の審議の際に追加資料要求が出ておりました。抄録(毒-228)の表6、病理組織学所見の肝変性について、写真を示すことということでコメントを出しておりました。回答として写真の提供がございました。そちらを御確認いただいた結果、三枝先生より「肝変性」を「肝細胞の硝子滴変性及び脂肪化」と変更してくださいということでコメントをいただいております。表40の2,500投与群の雄でみられる所見について記載を修正しております。

慢性毒性については以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

1つずついきたいと思えます。初めに46ページの(1)イヌの1年間の試験ですが、甲状腺ホルモン肝薬物代謝酵素が測定されたと書いてあるのですが、それについて何も記載がないようなのですが、変化がないならないと何か記載があったほうがよろしくないですか。事務局、どうですか。

○横山課長補佐

何か記載します。

○小野座長

お願いします。

この試験については、肝肥大ガイドランスに伴う見直しの結果、最高用量まで影響なしということになっていますが、文章を読むと、すり硝子様変化が認められたがとありますが、すり硝子様変化は肝肥大と違いますね。

○吉田委員

フェノバル等によくみられる、いわゆるERの増加なので、それがすり硝子様と形態的にいうので、これは肝肥大です。

○小野座長

含めてしまうのですか。

○吉田委員

含みます。むしろ、すり硝子様がみられると、どちらかという酵素誘導のパターンだと。美谷島先生がフォローしていただければと。

○小野座長

美谷島先生、それでいいですか。

○美谷島座長代理

吉田先生がおっしゃっているように、フェノバルビタールで表現するときに、よく「すり硝子様変化」というのをを使って肥大した肝細胞を表現しますので、これを見ると、そのことだろうと思います。

○小野座長

でも、この試験は酵素誘導はかかっていないです。

○吉田委員

酵素誘導は、例えば1相の酵素も含まみますので、必ずしも2相とは限らなかつたりしますし、いつ測ったかということもあるのですけれども、少なくとも肝の重量増加を起こしたのが一つ一つの肝細胞の肥大だろうということは言える。それが、例えば毒性ではないというのはエキスパートジャッジになるのですけれども、少なくともそのほかのALTとかASTとかGGTとかビリルビンは上がっていないようです。

○小野座長

高木先生もそれでよろしいですか。

○高木専門委員

肝臓についてはそれでいいのですが、ただ、先ほど甲状腺ホルモンのところで抄録の135ページを見ると、1,000のところでは26週と39週でT₄が下がっているの、そこを毒性ととるかどうかというのが一つ問題としてあると思います。

○小野座長

毒-135のところですね。

○横山課長補佐

はい。毒-135ですと、26週と39週で65%、64%に下がっているという御意見です。

○小野座長

毒-137を見ると、雌雄ともERODが6割ぐらいに下がっているのですが、山添先生、これは下がっているとは言わないのですか。

○山添委員

下がっていますね。

○吉田委員

SDがない。

○納屋座長代理

SDがついていない。

○小野座長

イヌ4匹しか見ないと思いますので、SDみたいなものはついていないです。

○山添委員

この薬物の動態だと思うのですけれども、比較的初期にはそれほど明瞭に肝臓にもたまらないし酵素誘導も起こさない。多分、脂肪とか副腎とかを見ても結構行っているので、ゆっくりとたまって行って、結果的にじわじわと肝臓に来てから酵素誘導を起こすので、測定タイミングというか、短いときで見るか後で見るかの違いが若干出ているのかもしれないです。

○小野座長

ありがとうございます。

毒性との絡みでいうと議論が難しくなってしまうと思います。

○山添委員

多分、活性の場合には、これは本当にミクロゾームがどれだけ上がったかよくわからないのだけれども、結局、阻害作用が強いと酵素誘導がかかっても活性上は上がらないという可能性もあって、このものはピリジンの誘導体なので、Mと結合するので代謝酵素活性は上がらない、ただ、酵素含量は増えているという可能性もあるのです。

だから、その辺のところはこれだけでは判断はつかなくて、酵素誘導が起きていないと言うかという、先ほどのERの増生とかを見たりしたら、たんぱく的には増えていそうな感じですね。しかも、後半のところではある程度上がってきているので、恐らく時間差もあるし阻害作用もあって判別がつきにくい薬物なのではないですか。

○吉田委員

先を急いで恐縮ですが、あまりこれがADIにひっかかるというものではないのであれば、この甲状腺をどうとるかということではありますけれども、ただ、甲状腺が下がっているのが甲状腺の影響がどうかというのはわからないですね。むしろ肝臓への影響が大きく響いているのだとすれば、そこまでは肝臓の影響かもしれないですね。TSHとかろ胞上皮のリアクションが出たときは、甲状腺へ二次的に影響を及ぼしているというように捉えられるかもしれない。

○小野座長

おっしゃるとおりで、いわゆる所見としては何も出ていません。

今、聞きたかったのは、私が甲状腺ホルモンと肝薬物代謝酵素が測定されたというのに対して何か書いておいたほうがいいのではないかと言った責任もあって、何もなかったと書くのか、 T_4 は低下して、投与の測定の時期にもよるけれども、この試験に限っては測定としてERODが下がったと書いておくのかどうか、そこはどうなのかなと思っているというだけですが、山添先生、どうですか。

○山添委員

恐らく、薬物代謝酵素の変化からは明瞭な甲状腺ホルモンの代謝酵素の誘導は確認されていないのですけれども、先ほどのところで T_3 と T_4 のレベルで動きが違っていましたね。 T_3 はどちらかという T_4 から脱ヨード化酵素で生成してくるので、脱ヨード化酵素は甲状腺と肝臓にもう一つの2つ目のタイプがあって、2つ目のタイプがゆっくり上がってくれば、脱ヨード酵素が上がれば T_3 は上がってきますので、全然、甲状腺ホルモンのレベルに変化が起きていないとは言えないと思う。

○小野座長

どうぞ。

○吉田委員

ただ、この甲状腺ホルモンを6、14、26、39、52週と5回測定している。そのうち動いたのは2回ということですね。

○小野座長

そうです。

毒性とするというわけではなくて、ただ事実として記載しておいていただければと思いますが、事務局、それでよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

ちょっと確認いたします。 T_3 と T_4 は抄録によると背景データの範囲内と言っていて、ERODのほうは用量相関性がないというような記載もありまして、そこも確認しつつ、基本的には事実は書いておくということでもよろしいでしょうか。

○小野座長

よろしいです。

いずれも低下傾向とか、傾向という形で記載してください。

(2)のラットの併合試験については、追加要求事項ということで、甲状腺のろ胞細胞腺腫の増加のメカニズムについて考察せよということで、通常言われているような考察です。根拠に乏しい箇所も多いですが仕方ないと思いますと三枝先生から回答をいただいています。これ以上は考察がしようがないのかという気もしますが、美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島座長代理

確かに回答で書かれていることは通常イメージできる酵素誘導と甲状腺ホルモンの動きということなので、先ほどから話に上がっているT₃、T₄が上がったこと自体が、この回答では十分ではないかもしれないのですが、言われていることは理解できますという程度かなと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生はいかがですか。

○高木専門委員

美谷島先生と同じ意見です。

○小野座長

ありがとうございます。

これはこれ以上コメントを求めても新しい回答は出てこないと思いますので、これで終了ということにしたいと思います。

どうぞ。

○吉田委員

ろ胞上皮のことで、メカニズムはどうですかと追加要求事項を出したのですから、これ以上出てこないのですけれども、では私たちはどう考えるかということをやはり記載しないと。

ただ、今回、ろ胞上皮に関して一番キーイベントとなるTSHの動きがないのです。そうなるとメカニズムは、三枝先生がおっしゃっているように、不足はあるということを書いて、UDPGTしか関連するものというのは私たちは捉えていないので、可能性としてはあるが、明らかにほかの測定もしていないし、わからないという結論を書かれるのはどうでしょうか。わからないものはわからない。

○小野座長

わからないものはわからないですけれども、通常そこまで書いていないですね。

○吉田委員

ろ胞上皮細胞が増えたメカニズムを簡単に数行で書いてあることは、今まで多かったと思います。

○小野座長

メカニズムとして、ここによく言われているようなメカニズムが推測される場合は書いていると思うのですけれども、今回の場合はちょっと違うかなという部分もあるし、そうすると、わからないものをスペキュレーションで書くみたいになってしまうからどうかなという気がするのです。

○吉田委員

メカニズムについては明らかにならなかったと書く。

○小野座長

それであれば。

○吉田委員

ただ、直接かどうかだけは言うておいてあげたほうがいいかもしれません。

○小野座長

メカニズムについてはわからないのは確かで、直接ではないと思いますけれども、どう書けばいいのかな。

○横山課長補佐

先生、その他の試験のところで種々の検討がされていまして、そちらを御覧いただきながら、どこかにまとめるということではいかがでしょうか。

○小野座長

ありがとうございます。

メカニズムは確実に解明されていないですが、その他の試験でいろいろメカニズムの試験がされていますので、後で議論することにしたいと思います。

病理所見名として、肝細胞質変化、肝限局性脂肪浸潤となっていたものについては、三枝先生からいずれも硝子滴変性、脂肪変性という形で意見が出されており、現在、評価書案もそれに合わせて修正されておりますので結構だと思います。

先生方、よろしいでしょうか。

○一ノ瀬専門職

一つ御説明し損ねていた部分がございます、表36-2なのですけれども、抄録の毒-152を開いていただきますと、表36-2に該当する中間屠殺群の腫瘍性病変が出ております。こちらで子宮の腺過形成というものがございまして、1、0、2、4、4と数字が出ておりますが、有意差が出ていなかったのも、所見として記載をしていなかったのですけれども、こちらにも実際に記載したほうがいいのではないかという意見でございまして、こちらについても御議論いただければと思っております。後からになりましてすみません。

○吉田委員

下のほうばかりで恐縮なのですけれども、今回、子宮癌が増えています。子宮癌は異形成の過形成から、腺腫を経ずに腺癌になるということなので、腺腫は発がん過程においてあまり関連がないと、ヒトでもラットでも言われていたのです。今回、ただ12か月で、いわゆるプレネオプラスチックと思われるような所見が増えることはございませんので、そこは一つ書いておいたほうがいいのかなと。多分、24か月になったら紛れてしまってわからないのです。

そう申しますのは、抄録の163ページに死亡、切迫屠殺の動物の腫瘍の発生頻度が出ていますのですけれども、そこに子宮の腺癌というのが下から6行目にあります。これが、500 ppmは20例中11例、1,000 ppmは18例中9例と、約50%に子宮腺癌が出ているのです。だから、ターミナルで出たというよりもその前から出ているということもありますので、私は12か月で中間屠殺の腺の過形成というものは投与によって起きた可能性は否定できな

いのではないかと思ひまして、どうかと思ひているのですが、先生方、それについて少し御検討をいただくとありがたいと思ひます。

○小野座長

美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島座長代理

確認が不十分です。確かに52週のところの4例は、行く行くは500 ppm以上の用量的にも合っているということを含めると、否定し得る根拠もなく、過形成から腺癌と今の御説明はそのとおりだと思いますので、そういう意味からすると52週のところに追記しておいても話は通じるのかなと、今、伺って考えました。

○小野座長

高木先生にも御意見いただけるとありがたいです。

○高木専門委員

確かに52週から上がっているようなので、記載したほうがよいと思ひます。

以上です。

○小野座長

これは最終屠殺では差はないのですか。

○吉田委員

差はないです。

○小野座長

では、傾向ではありますが有意差はないですね。52週のところに追記していただいて、「有意差はないが」とよく書いてあるような形で脚注を入れていただくということにしたいと思ひます。

先生方、それでよろしいですか。

では、そのような形をお願いいたします。

それから、次に2年間のマウスの試験に関しては、追加要求事項10ということで、これも病理所見です。肝変性について写真を示せということで写真が示され、確認を三枝先生にさせていただきまして、所見名を「肝細胞の硝子滴変性及び脂肪化」という形に修正されています。これでよろしいかと思ひます。

先生方、よろしいですか。

では、反復投与毒性のところは終了しましたので、生殖発生毒性の部分の説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

52ページの1行目から12. 生殖発生毒性試験です。

(1) 2世代繁殖試験(ラット)ですが、次のページにボックスを設けておりまして、事務局からボックスに記載しております。

1つ目ですが、表43の中の記載につきまして、F₁世代の雄の死亡例が1例出ております。

まず、こちらについて報告書を確認したところ、600 ppm群の1例については、投与111日に死亡していて、死因について不明ということ。300 ppm群の1例については、投与8日に硬口蓋骨折のための切迫屠殺とありましたので、こちらについて両方とも表から削除する案といたしました。

F₁世代の検体投与群の雌では死亡例がみられておりませんでしたので、こちらは間違いの記載ということで修正をいたしております。こちらについて、納屋先生、八田先生、藤井先生より同意いたします、了承しましたということでコメントをいただいております。

2つ目の事務局からになります。300 ppm以上の投与群で肝重量増加と肝細胞肥大が出ておりますが、雌では甲状腺への影響も認められたことと、90日間亜急性毒性試験の結果も踏まえて、毒性所見とする案としております。こちらについてもお三方の先生から了承ということでコメントをいただいております。

続きまして7行目から(2)発生毒性試験(ラット)になります。

表44の記載につきまして54ページにボックスを設けておまして、まず納屋先生より、「四肢骨格奇形」と事務局から記載していたものにつきまして、原著の記載から「四肢骨形成異常」としたほうがいいのではないかと。藤井先生からも、納屋先生の御指摘どおりということで、四肢骨形成異常のほうがよいということでコメントをいただいております。こちらにつきまして、表44の胎児の波線部分になるのですけれども、記載の修正をいたしております。表44とあわせて、54ページの1行目の本文の記載も修正をいたしております。

藤井先生より、追加で2つコメントをいただいております。本文中の網かけ部分について、投与の影響と関係ないですがということで、「水腎症」と記載しているものにつきまして、原著から腎盂拡張のほうがよいと思いますということで、コメントをいただいております。

あと、もう一つ、表44の中に網かけ部分を設けておりますが、胎児の50 mg/kgでみられる骨化遅延の一番下の行に第3胸骨骨化不全と書いておりますが、この胸骨の部分につきまして、原著から「胸骨分節」のほうがよいと思いますということで、藤井先生よりコメントをいただいております。こちらについて、後ほど、また御検討いただければと考えております。

続きまして7行目からのボックスになりますが、この試験で50 mg/kgの母動物における体重増加抑制がみられておまして、妊娠6～7日に体重減少(-10.2 g)が認められていることから、ARfDのエンドポイントとしましたということについて、納屋先生、八田先生、藤井先生より、事務局の判断に同意ということで御了承をいただいております。

55ページの1行目からの(3)発生毒性試験(ウサギ)につきまして、体重増加抑制、摂餌量減少がみられている時期につきまして、追記をしております。

17行目からが(4)発達神経毒性試験(ラット)です。追加資料要求事項としてボックスを設けておりますが、表47の児動物の雄の500 ppm投与群でみられる線条体及び脳梁の厚さ減少という所見がございますが、こちらについては脳の形態測定が行われているので

すけれども、500 ppm投与群でのみ行われております。それ以下の300、50の投与群につきましては形態計測が行われていませんので、それについてのコメントでございまして、形態計測が行われている場合は提出することということと、行われていない場合は500 ppm投与群における測定結果と頭腎長を比較して、投与による影響について考察することということでコメントが出ておりました。

回答といたしましては、形態計測については、500 ppm投与群以外については行っていないということで得ておりまして、あわせて頭腎長についても測定していないので、これ以上の計測はできないということで返ってきております。

三枝先生より、生殖発生毒性専門の先生方のご意見を反映してくださいということでコメントをいただいております。

高木先生より確認致しましたということで、コメントをいただいております。

納屋先生からも、当時、申請者からの回答を拝見しましたということでコメントをいただいております。

この件につきまして、あわせて次のページに、今回、事務局より新たにボックスを設けております。表中の波線部分の脳の厚さについて、頭腎長との比較が実施されていないとの回答があり、毒性所見のままとしましたが、生後12日のみ認められ、生後68～79日と殺時には認められなかったとの説明がされているため、扱いについてご検討ください。また、発達神経毒性の有無についてもご確認くださいということでコメントを出しております。

それ以降に、EPAでは、低・中用量投与群における形態学的計測値が欠落しているため、不確実係数3を追加しておりますと記載をしておりますが、先ほど少し説明があったかと思いますが、こちらは机上配布資料1を御覧ください。

この不確実係数3を追加した評価というのが、EPAが2003年に行った評価になっております。こちらは2013年に新たな評価が出ておりまして、机上配布資料の3ページ目、左の上に8412と書かれたページを見ていただくとわかるのですが、以前の評価ですとADIとARfDのとっているエンドポイントとしましては、今回、御提案している案と同じところから用量をとっているのですけれども。

○横山課長補佐

3ページの記載ですけれども、急性参照用量につきましては、NOAELの値は発達神経毒性試験のNOAELを使っていて、それに安全係数100というように判断しているようです。

○一ノ瀬専門職

そのため、不確実係数は3ではなく1で、新たな評価をやっているということになりまして、大変申し訳ありません、こちらの不確実係数3を追加しているということについては、削除させていただきます。

こちらにつきまして、納屋先生よりコメントをいただいております、生後12日のみの変化であり、可逆的であることから、発生毒性は認められないと判断します。

次に八田先生よりもコメントをいただいております、生後12日のみの脳の形態の所見

については、毒性としなくてよいと考えますというコメントです。

最後に藤井先生より、生後12日のみの変化であることから毒性としなくてよいと思いませんということと、機能/行動評価項目に変化は認められていないことから、発達神経毒性は認められないと判断してよいと思えますというコメントをいただいております。

○横山課長補佐

すみません、今のところは事務局からの伺い方が中途半端でして、追加で説明させていただきます。

回答ですと、線条体と脳梁の厚さ減少に関しまして、その変化が僅かか、あるいは生後12日後のみに認められたと説明がありまして、具体的には抄録の毒-339ページを御覧いただければと思うのですが、この中の表6が生後12日のデータ、表7が屠殺時、生後68日から79日のデータになりまして、線条体は500のところを御覧いただきまして、12日でも96%で、表7のとおり68日以降の屠殺時でも96%、これは両方で有意差がついてまして、脳梁が12日ですと86%であったものが屠殺時にはなくなっているということです。

線条体につきましては、毒-338ページの一番下のほうにあるのですが、背景データの範囲内の僅かな変化という説明がされておりまして、一部分だけ切り出して、【事務局より】でお伺いしてしまいました。

僅かな変化かつ、86%ぐらいあるほうは12日だけで認められたというものです。この所見の扱いにつきまして、再度御確認をお願いできればと思います。申し訳ございませんでした。

ここまで、以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは1つずつ行きたいと思います。

まず、初めに52ページの(1)2世代繁殖試験(ラット)ですが、これについては死亡の記載が一部は間違っていたということで、特に問題ないと思いますが、納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋座長代理

事務局の御提案どおりで結構です。

○小野座長

藤井先生は。

○藤井専門委員

私も事務局の御提案どおりで結構です。

○小野座長

ありがとうございます。それでは、(2)発生毒性試験(ラット)です。

こちらは幾つか用語について、「四肢骨格奇形」と書いてあったものについて、「四肢骨形成異常」、それから本文中の「水腎症」については、藤井先生から「腎盂拡張」のほ

うがいいのではないか、それから表中の「胸骨」の部分は「胸骨分節」のほうがよろしいのではないかという意見が出されておりますが、納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋座長代理

まず、奇形という言葉は今基本的には使わないようにしているのです。外表奇形ですとか骨格奇形、内臓奇形という言葉は使わずに、今は奇形の代わりに異常という言葉を一般的には使うようになっております。原著を確認したところ、四肢骨の形成異常という形のほうがいいであろうと判断をして、提案をさせていただきました。

本文中の水腎症というのは、腎盂拡張のほうがいい。

もう一つ、表の中の胸骨というのは、胎児のときには胸骨ではありません。これは発生学上、胸骨分節と言うべきでありまして、全て藤井さんの御指摘が正しいと私は思っております。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生、何か追加がございましたら。

○藤井専門委員

いえ、おっしゃるとおりです。

○小野座長

ありがとうございます。

先生のおっしゃるとおり。

○藤井専門委員

私が最初に申し上げたとおりでいいです。

○小野座長

ありがとうございます。

それから【事務局より】で、急性参照用量のエンドポイントとするという部分については、お二人とも同意しますということです、よろしいかと思います。

それから（３）発生毒性試験（ウサギ）については、お二人とも特にコメントはないようですので、よろしいでしょうか。

○納屋座長代理

はい、結構です。

○藤井専門委員

はい。

○小野座長

そうしたら（４）発達神経毒性試験（ラット）です。

こちらで、表の47中に記載されている線条体及び脳梁の厚さ減少という所見について、追加の要求事項が出されていまして、もともと500 ppmでしか試験がされていなかったも

のが、ほかの部分でできるかというところは、無理ということです。

先生方は一応、確認いたしました、拝見いたしましたということですが、その次の57ページに行って、では実際に、この線條体及び脳梁の厚さの減少が毒性なのか、発生毒性なのかという部分について、先ほど事務局から、線條体のほうは96%と僅かな変化であると。脳梁のほうは生後12日に86%ですが、それ以降では有意差もなくなるような変化であったと。

過去にはEPAが中低用量で計測を行っていないことについて、不確実係数をかけていたようですが、現在はEPAについては特に問題ないという形にしているという部分も参考に意見をいただけたらと思います、納屋先生、どうでしょうか。

○納屋座長代理

まず、生後68日から79日にかけて計測した場合に、最高用量の500 ppmで線條体が対照群に比べて96%、海馬も95%であったというところで、これでも本当に大丈夫かという念押しの確認ですよ。横山さん、そういうことですよ。

○横山課長補佐

はい。

○納屋座長代理

ここは最高用量と300 ppmというのは、生まれて来た子供は体重がちょっと低いのですよね。だからそれに関連して、当然この辺が小さくても当たり前のことであろうと考えますし、たとえ体重が同じぐらいであっても、95%とか96%というのは誤差範囲に入るのではないかなと、私は個人的には考えています。

ですから、保育中にちょっと低かったやつが、生後は全く問題がなかったというふうに、以前判断したことについての結論は変わりません。

私の解釈は以上です。あとは藤井さんに聞いてみてください。

○小野座長

ありがとうございます。

そうすると、これは表47自体から削除でもよろしいのですかね。

○納屋座長代理

私は個人的には削除したほうが良いと思っております。

○小野座長

藤井先生、意見をいただけると。お願いします。

○藤井専門委員

恐れ入ります。生後68、79というところを見逃しておりまして、12日のみの変化ではなかったようなのですけれども、やはり95%以上であると僅かな変化と考えていいということと、脳の病理組織等にも異常はないので、毒性でなくてもいいと考えます。

○小野座長

ありがとうございます。

では、藤井先生もこれは削除でよろしいということですね。

○藤井専門委員

はい。

○小野座長

では、表の47からは、所見としては削除していただいて、発達神経毒性は認められなかったという形にしたいと思います。よろしいでしょうか。

そうしますと、生殖発生との関係はここまでですので、遺伝毒性試験の部分の説明をお願いします。

○高木専門委員

すみません、1点だけいいですか。

○小野座長

高木先生、どうぞ。

○高木専門委員

抄録の毒の340ページの一番下の申請者追記というところで、EPAがこの試験の受動回避の影響をとってARfDを設定しているという一文が書いてあって、そのもととなるデータが337ページの300 ppmと500 ppmの受動回避試験の反応潜時の増加なので、これをこの委員会ではとらないとすると、こういう理由でとらなかったというディスカッションが必要なのではないかと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということですが、納屋先生、御意見をいただけると。

○納屋座長代理

2012年にこのデータを拝見させていただいたときには、今御提案のような疑義というのは出ていなかったですね。そのときに我々は、今EPAが問題にしているようなところを特に問題視はしていなかったと思います。

その見解は今も変わっていないと私は考えておりますけれども、いかがでしょうか。

○吉田委員

1点、質問なのですが、今、高木先生が御指摘いただいたのは雌だけですか。

○小野座長

そうです。

○吉田委員

線条体と脳梁の厚さに変化が出たのは雄だけですか。

○小野座長

そうです。

○納屋座長代理

ありがとうございました。

今、フォローしていただいたので、よろしいのではないかとと思いますが、あえてEPAの判断についてどうのこうのということをする必要はないと私は考えております。

○小野座長

藤井先生は、今回初めてこの剤を見ると思いますが、コメントをいただけると。

○藤井専門委員

私も調べたのですが、ちょっと今は見つけられないのですけれども、抄録に申請者の考察があって、毒性の向きの変化ではないというふうな。

○横山課長補佐

毒-337ページの上側、2つ目のパラグラフぐらいだと思うのですけれども、これは申請者の考えです。

○藤井専門委員

そうですね。刺激に対する回避ができていないという反応ではない方向で、177%の用量相関性もあって高いとは思いますが、ここに書きましたように、機能/行動評価のほかの項目には異常はみられていないので、毒性でないと考えていいかなと考えております。

○小野座長

ありがとうございます。

これは逃げる行動が速くなるというか、これが遅くなるということは逃げないということだと思えるので、そういう試験だと思いますけれども、ほかのエンドポイントのほうには特に影響はみられていないので、これは毒性とはとらなくてもよいような気がしますが、高木先生、どうでしょうか。

○高木専門委員

それで結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、今の議論は多分議事録に残ると思いますので、特に評価書のほうに記載は要らないと思います。

続きまして、遺伝毒性の部分の説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

遺伝毒性につきまして、最終的に全て陰性という結果については変更はないのですけれども、58ページにボックスを設けておまして、太田先生よりコメントいただいております。

表中の処理濃度の数値に記載ミスがありましたということで修正をいただいております。前のページの遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞で行われている試験につきまして、「156.3～500」と書いていたところを「15.6～500」と修正をいただいております。

次に情報の追記といたしまして、*in vivo*の小核試験につきまして、情報が不足しているということで、採取時間について追記をいただいております。

あわせて、培養細胞を用いた*in vitro*試験につきまして、最近の評価の様式に合わせて処理時間を追記いただいているということになります。

最終的な遺伝毒性なしという結果につきましては、追加のコメントはありませんというコメントをいただいております。

あわせて安井先生からも、遺伝毒性部分につきまして、特段のコメントはありませんというコメントをいただいております。

遺伝毒性につきましては以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

記載のミスなどを直していただいたようですが、太田先生、コメントをいただければ。

○太田専門委員

情報補足というほどではないのですが、*in vivo*の小核試験は1点しかやっていないのではないかとと思われるといけなないので、ちょっと追記しました。

内容は全部陰性ですので、本剤は腫瘍の発生機序には遺伝毒性は関与していないと考えていいのではないかと考えております。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

安井先生、コメントをいただけたら。

○安井専門委員

太田先生の御指摘どおり同意いたします。

○小野座長

ありがとうございます。

この剤の遺伝毒性は関与していないということで、先に進みたいと思います。

この剤についてはその他の試験、メカニズムに関する試験が結構ありますが、事務局、説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

59ページから14. その他の試験になりますが、その他の試験以降については、前回の審議の際、審議いただいております。そのため前回いただいたコメントと、前回審議前のものについても記載しているというものになります。

59ページの1行目から、肝酵素の誘導について、本剤のトキシコキネティクス情報を得ることを目的とした試験が行われております。

こちら試験①と②が行われておまして、肝及び卵巣組織中のアロマターゼ活性測定、血漿中チアクロプリド濃度の測定及び肉眼的病理所見の観察が行われております。その結

果、肝アロマトラーゼ活性は雌では200 ppm以上投与群、雄では1,000 ppm投与群で有意に上昇したという結果となっております。

投与期間中に酵素誘導によって引き起こされると考えられる、血漿中の検体濃度の減少は認められなかったという結果となっております。

こちらは、下線部分になるのですけれども、前回、審議いただく前に、高木先生より修文をいただいた箇所となっております。

25行目からは②肝ミクロソーム酵素の測定です。

こちらについては、ラット及びイヌにおけるチアクロプリドのECODと、テストステロンの水酸化に対する影響について検討されております。

チアクロプリドを1,000 ppm前処理したラット肝臓において、テストステロン水酸化に強い亢進が認められたという結果となっております。こちらについても高木先生より修文をいただいたところとなっております。

60ページの7行目から③アロマトラーゼ誘導のメカニズム試験といたしまして、こちらは亜急性毒性試験のマウスの雌で認められているのですけれども、副腎X帯空胞化域の拡張が中枢神経を介したニコチン様作用であるかどうかということを検討するために、チアクロプリドを混餌投与群のほかに、それとあわせて、ニコチン性アセチルコリン受容体拮抗剤であるメカミラミンを飲水投与する群の設定がされております。

こちらについて、メカミラミンの併用投与はチアクロプリド投与によるエストラジオールとプロゲステロン比の変動、X帯空胞化域の拡張等を抑制しなかったことから、本剤の肝アロマトラーゼ誘導の作用機序は中枢神経を介したニコチン様作用によるものではないと示唆されたという結果となっております。こちらについても高木先生より修文をいただいた案となっております。

この試験につきまして、追加要求事項として次の61ページの5に、高木先生よりいただいたコメントを追加要求しておりますが、本剤の神経反応性にアセチルコリン受容体の介在がないかどうか、作用機序に対する種差、ヒトに対する感受性について考察することとしております。

こちらの回答につきましては、少なくとも中枢神経ニコチン性アセチルコリン受容体を介したものではないという回答、あとヒトに対する感受性についてですけれども、ヒト筋肉のニコチン性アセチルコリン受容体に対する推定EC₅₀の値が、昆虫の神経細胞のものより10,000倍以上高く、昆虫の神経細胞より極めて感受性が低いと考えられるという考察が得られております。こちらについて高木先生より、確認しましたというコメントをいただいております。

その下のボックスになるのですけれども、今回、小野先生よりいただいたコメントでございます。

表52について、メカミラミンの併用群の所見は必要ないでしょうかということでコメントをいただいております。60ページの表52の部分になるのですけれども、一番上の行に

メカミラミン併用投与群の所見を記載しております。

62ページから、(2)といたしまして、甲状腺ホルモンへの影響ということで、メカニズム試験が実施されております。

こちらは投与初期におけるラット甲状腺機能に及ぶ影響を検討するために試験が実施されておりますが、こちらにつきまして19行目からのボックスがございます。

これは前回審議のときからのボックスとなっております、一つ目が甲状腺ホルモンの変化について、器質的な変化が伴う用量で影響としましたというものについて、高木先生より、一連の試験はメカニズム解明を目的としているので、通常の毒性試験としては取り扱わずに、認められた所見を全て記載すべきというコメントをいただいております。

2つ目の【事務局より】ですが、次のページをめくっていただきまして、抄録では本剤の毒性の発現傾向として、 T_3 、 T_4 が低下してTSHが上昇するという傾向を見込んで、データを解釈している。本剤については10.(1)の試験でも T_3 、 T_4 は増加傾向を示しており、減少傾向を偶発的なものと考えて器質的な変化を伴う1,600 ppm群で増加に影響としましたというコメントです。

こちらについて、当時専門委員の川合先生より、 T_3 、 T_4 増加を採用することに躊躇します。メカニズムを含め再コメントするように申請者に要求願いますということです。

三枝先生からも、申請者の再要求、再考察を要求するという事です。こちらについて、49ページ、既に御審議いただいたところになりますが、追加要求事項の資料として追加事項の2に対する回答を御参照いただければと思います。

【事務局より】の3つ目といたしまして、肝臓について病理組織学的検査が行われなかったため、肉眼所見についても表中に記載しましたということ、これらの取り扱いについて御検討いただければと思います。

続きまして63ページ2行目から、②といたしまして、ブタの甲状腺ミクロソーム、*in vitro*で行われている試験となります。

こちらにつきましては、甲状腺ホルモンや甲状腺機能への影響を示唆する所見が認められたことから、ブタの甲状腺可溶化ミクロソームによる*in vitro*条件下でのTPO触媒反応試験、代謝によるTPO阻害特性試験が実施されております。

チアクロプリドの甲状腺への反応については、甲状腺ホルモン合成に対する直接的な作用ではなく、グルクロン酸抱合の増加に伴うチロキシンの代謝的分解が甲状腺を刺激する機序によるものと考えられたとしております。

こちらについて、前回いただいているコメントになりますが、高木先生より、豚TPO試験の結果をそのままラットに当てはめてよいか疑問が残りますというコメントをいただいております。

64ページ4行目から、(3)ステロイド性ホルモン分泌への影響の試験、メカニズム試験となっております。

こちらはラットに子宮腺癌が発生していることから行われたメカニズム試験になりました

て、チアクロプリドを投与してステロイド性ホルモンの分泌に及ぼす影響について検討されています。テストステロンの分泌はチアクロプリドの用量に関連して抑制され、プロゲステロンの分泌は、24時間処理後では有意に増加したとしております。エストラジオールの分泌量には明確な影響は認められなかったとしております。これらの結果からチアクロプリドはH295R細胞におけるステロイド性ホルモンの分泌に影響を及ぼすことが示唆されたとしております。

18行目から、②ラット全胞状卵胞です。こちらについてチアクロプリドの作用機序が卵巣を標的臓器とした直接効果によるかどうか確かめられた試験となっております。26行目からの結果になりますが、チアクロプリドが卵巣を主要な標的臓器として作用し、ステロイド性ホルモンの分泌に影響することが示唆されたとしております。

続きまして31行目から③ラット子宮肥大試験、こちらについてチアクロプリドを3日間皮下投与して、子宮肥大試験が実施されております。

検体投与に関連した影響は認められなかったとしており、次のページに、チアクロプリドは子宮肥大反応を誘発せず、エストロゲン作用を有さないことが示唆されたとしております。こちらについて、前回御審議の際、追加資料要求事項としてコメントが出ておりまして、皮下投与により試験を実施した理由を説明することとしております。

こちらについての回答としては、OECDガイドラインで経口若しくは皮下投与が記載されているということで回答があり、高木先生より確認いたしましたというコメントをいただいております。

65ページ5行目から、④ラットで行われている4日間投与後のステロイド性ホルモン濃度及びステロイド性ホルモン調節関与遺伝子試験となっております。

血漿中ステロイド性ホルモン濃度の測定と肝臓、卵巣及び副腎試料の全RNAの定量的PCR解析が行われ、ラット子宮腺癌発生の機序検討試験が実施されております。

チアクロプリドは血漿中のステロイド性ホルモン濃度の変化並びに卵巣、副腎及び肝臓におけるステロイド性ホルモン調整に関与する遺伝子発現の増加に影響を及ぼすと考えられたとしております。

こちらの14行目について、高木先生より、「上方調節される」という記載について、「増加する」と修正をいただいております。

24行目からラット4日間投与後のステロイド性ホルモン濃度の試験となっております。

血漿中のステロイド性ホルモン濃度を測定して、ラット子宮腺癌発生の機序検討試験が行われた試験です。こちらで、血漿中のプロゲステロン濃度が最終投与2から8時間後に有意に増加し、FSH濃度に投与による変化は認められなかったとしております。

続きまして、66ページ9行目から、⑥ラット単回投与のステロイド性ホルモン濃度及びステロイド性ホルモン調節関与遺伝子の試験です。

こちらにつきまして、前回要求事項として用語の確認を行っておりまして、ラットのCYP分子種において3A3は存在しないことから、再確認することということでコメントし

ております。

こちらにつきまして、回答として遺伝子プローブがCYP3A23/3A1であることを確認したということで回答をいただいております、19行目後半の記載を修正しております。こちらについて永田専門より、確認いたしましたということで、コメントをいただいております。

27行目から⑦若齢ラット28日間混餌投与後のステロイド性ホルモン濃度とステロイド性ホルモン調節関与遺伝子の試験となっております。

ラットに28日間混餌投与して、ステロイド性ホルモン合成に関するさまざまなパラメーターの影響について検討したという試験となっております。投与によって肝薬物代謝酵素の活性の上昇と、これらに対応する遺伝子の発現増加が認められております。

血漿中のホルモン濃度についてはエストラジオールが有意に増加したほか、有意差はなかったがプロゲステロン及びFSHも増加している。チアクロプリドは血漿中のステロイド性ホルモン濃度の変化と、卵巣及び肝臓におけるステロイド性ホルモン調整に関与する遺伝子発現の増加に影響を及ぼすと考えられたとしております。

こちらについて幾つか記載を高木先生に修正いただいております。こちらは表56の中になるのですけれども、前回、高木先生よりPORは何の遺伝子でしょうかとコメントをいただいております、次のページのP450 oxidoreductaseということで回答しております。

この試験につきまして、68ページの1行目からのボックスになりますが、前回の審議の際に事務局よりコメントを出しております。

1,000 ppm以上投与群でみられた肝肥大と肝暗色化、肉眼的所見のため表56に入れておりませんということについて、当時の川合専門委員より、肉眼所見でも毒性影響として考えますので記載願いますというコメント、高木先生からも記載願いますとコメントをいただいておりますので、表56の1,000 ppm以上投与群の一般毒性の欄に、肝腫大、肝暗色化ということで記載しております。

続きまして68ページ3行目から、老齢ラット28日間混餌投与によるステロイド性ホルモン濃度の検討です。

老齢ラットの血漿中のステロイド性ホルモン濃度と発情周期に及ぼす影響について検討されております。投与群においては、エストラジオール濃度は反復性偽妊娠期～不明瞭期において有意に増加し、子宮及び膣の組織所見では反復性偽妊娠の減少、不明瞭期の増加及び膣上皮粘液化の減少が認められたとしております。

68ページ14行目から、(4)難産及び死産への影響ということでメカニズム試験が行われておりました、2世代繁殖試験において難産と死産の増加が認められたことから、こちらについてもメカニズムの検討のためにラットを用いた試験が実施されております。

まず1つ目ですが、19行目の1世代繁殖試験、こちらにつきましては2世代繁殖試験で認められた難産の所見の再現性を確認するために、SDラットを用いた混餌投与による1世代繁殖試験が実施されております。

こちらでみられた毒性所見、次のページの表58に記載しているものになりますが、2世代繁殖試験においては300 ppm投与群の親動物で難産、児動物で体重増加抑制が認められていましたが、本試験においては300 ppm投与群ではこれらの所見は認められなかったとしております。

こちらについて、今回事務局よりボックスを設けておりました、本試験において、出生時生存率が用量依存性のある低下傾向を示しております。有意差が認められなかったことから、たたき台では毒性影響としておりませんが、一方、本試験は2世代繁殖試験の再現試験として実施されており、2世代繁殖試験においては600 ppm投与群、児動物の出生時生存率について有意差はないものの、抄録では検体投与に関連する可能性があると考えられたとしており、たたき台でも毒性影響といたしました。

これらの2試験における本所見の取り扱いについて御検討くださいということで記載しておりますが、納屋専門委員より2世代試験、1世代試験ともに最高用量での出生時生存率は影響がありと判断しました。

八田先生から、この結果については毒性影響ありの判断でよいと思います。

藤井先生からは、事務局の判断に同意しますということで、コメントをいただいております。

続きまして、70ページ、②妊娠18日～20日投与の難産誘発性検討試験①になります。

こちらの試験の標題につきまして、抄録中では「18～21日」とされているのですけれども、試験において妊娠21日に検体投与が行われていないので、評価書案では「18～20日」とするという案としております。

納屋先生、藤井先生から、適切です、判断のとおりですというコメントをいただいております。

こちらの試験につきまして、妊娠末期の検体投与による難産の誘発性について検討されております。ただ、本試験の用量では母胎毒性が強くて、難産誘発性については評価できなかったという結論が記載されております。

こちらについて、事務局よりコメントをしております。投与群で妊娠18から19日以降に体重減少が認められております。投与期間に母動物での状態の悪化が認められていることから、ARfDのエンドポイントとしました。

難産については母動物に著明な毒性が認められたため、誘発性は評価できなかったとしており、ARfDのエンドポイントとしませんでした。こちらについて御検討くださいということで、コメントをしております。

納屋先生からは、メカニズムの検討試験につきARfDのエンドポイントの対象外ではありませんかというコメントをいただいております。

八田先生からは、18日、19日の投与量100 mg/kg体重/日での体重減少をARfDの設定根拠としてよいと思いますとコメントをいただいております。

藤井先生からは、エンドポイントとするかどうか御確認くださいというコメントをいた

だいております。

続きまして、71ページ2行目から、妊娠18～21日投与の難産誘発性検討試験、こちらは②の試験となっております。

各投与群に認められた毒性所見は表59に示しているとおりで、妊娠末期短期間の母動物に毒性所見症状を示す用量の投与により、母体への毒性によるものと考えられる死産が認められたが、難産は認められなかったとしております。

こちらについて、事務局より今回ボックスを設けておまして、17.5 mg/kg体重/日以上
の投与群で妊娠18から19日以降に、体重増加抑制、減少が認められております。投与期間
に一般状態の変化が認められるため、ARfDのエンドポイントとしました。御検討くださ
いという案です。

こちらについて、納屋先生より、メカニズム検討試験なので、ARfDのエンドポイント
の対象外ではないでしょうかというコメント、八田先生より同意しますというコメント、
藤井先生より、エンドポイントとするか御確認くださいというコメントをいただいております。
後ほど、御議論いただければと思います。

続きまして、18行目から④ラットの分娩阻害のメカニズム検討試験です。こちらにつき
まして、チアクロプリド混餌投与にて投与しておまして、妊娠期間中の子宮及び子宮頸
部の機能的、器質的及び形態学的変化、並びに子宮の α アドレナリン作動性レセプターに
対する影響について検討されております。こちらについて、検体投与による影響は認めら
れなかったということで記載しております。

続きまして13行目、⑤妊娠及び非妊娠ラットにおける薬物動態試験です。

こちらにつきましては妊娠ラットでは非妊娠ラットに比べてチアクロプリドの血漿中濃
度が高い状態で推移し、検体投与による毒性が増加すると推察されたという記載にしてお
ります。表60にチアクロプリドの血漿中の濃度を記載しております。

続きまして28行目、⑥交配前期間～分娩後期間投与によるホルモンバランスの変化です。

こちらについて分娩前から分娩2日後までの14週間、チアクロプリドを混餌投与してお
り、交配9週前、妊娠18又は21日、分娩2日後の3時点におけるホルモン濃度の測定と病
理組織学的評価が行われております。

次のページになりますが、ラットにおいてはプロゲステロンが分娩前に高値を示して、
分娩時に急激に減少する一方、エストラジオールは分娩時に急激な増加を示すという報告
があり、本剤投与による顕著な母毒性に加えて、ホルモンの不均衡な、急激なホルモン濃
度変化を阻害して、分娩時の異常に関与した可能性は否定できないが、本剤が性周期、交
配、妊娠及び着床に影響を及ぼさず、妊娠は末期まで維持できていることから、その可能
性は少ないものと考えられたとしております。

続きまして、⑦ホルモンバランスの変化についての追加試験です。

チアクロプリドの投与による分娩異常にホルモンバランスの変化が関与している可能性
が否定できないことから、本剤の投与による出産開始及び分娩時間の影響及び出産前日か

ら翌日のホルモン変化について調べるための追加試験が実施されております。

24行目から、今回事務局から追記してありまして、交配前投与期間中、対照群及び投与群においてストレス性の一般状態が認められ、投与群の雌雄で体重増加抑制及び接餌量減少が認められた。雄については交配期間終了時に剖検したところ、投与に関連した所見は認められなかったとしております。

次のページの16行目から、こちらは今回追加された試験になりますが、28日間の免疫毒性試験をラットで行われております。

検体投与群においてIgM抗体濃度に影響は認められず、胸腺に対する影響も認められなかったとしております。

本試験条件下において、免疫毒性は認められなかったという案にしております。

その他の試験について、以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

非常にたくさんありましたけれども、主に肝酵素の誘導について見ているものと、甲状腺ホルモンの影響を見ているものと、ステロイドホルモン分泌への影響を見ているものと、難産への影響を見ているものと、最後の免疫毒性の試験という形だと思しますので、グループごとに見ていきたいと思っております。

(1) 肝酵素の誘導については、アロマターゼの測定がされていて、アロマターゼの増加が認められることは明らかということで、③の試験でアロマターゼ誘導のメカニズムについてニコチン性アセチルコリン受容体の拮抗薬であるメカミラミンを併用投与する群において、影響がないということで、ニコチン性アセチルコリン受容体へのこの剤の作用は、アロマターゼの増加とは関係がないということが示されています。

表の52には私のコメントで、メカミラミン投与併用群の所見を入れていただきました。ありがとうございます。

それ以外の部分、先生方、この3つの試験について何かコメントがありましたらよろしくお願いします。

高木先生。

○高木専門委員

追加のコメントはありません。

○小野座長

ありがとうございます。

美谷島先生は。

○美谷島座長代理

記載されたとおりで、特に追加は必要とは思いません。

○小野座長

ありがとうございます。

生殖関係の先生方、何かコメントはありますか。

○納屋座長代理

内容にはありませんが、急性参照用量の対象試験にするかどうかについてはしっかりと議論したいと思います。

○藤井専門委員

コメントはございません。

○小野座長

ありがとうございます。

急性参照用量の話はもうちょっと先の試験ですね。

○吉田委員

申し訳ないのですけれども、最初に肝アロマターゼから始まっていますが、これは終わりに一応アロマターゼも測っているのですよね。御提案なのですが、甲状腺から始めたほうがすっきりしませんか。

甲状腺から書いてしまって、この肝臓のアロマターゼと書いてありますが、これは結局、子宮癌も難産もひょっとしたら同じようなメカニズムの可能性もあるので、甲状腺を最初に書いてしまって、肝臓、ホルモンの測定、難産としたほうが、読む人がわかりやすいと思うのです。

できれば、もう一点の御提案といたしましては、ホルモンについては測定した実数というのが貴重な資料になると思うので、特に分娩時のホルモン測定の値というのは貴重だと思うので、数字データの表を事務局にはお手数ですが、数日は意味がないと思うので、数週間投与したものについては、ホルモンの、少なくともエストロゲンとプロゲステロンと、あとアロマターゼの値があるものについては記載をしていただいたら、その後こういうものが出てきたときに非常に重要な資料になるのではないかと思いますし、読む人にもなぜ私たちがそう判断したかがわかりやすいと思うのですが、この2点はいかがでしょう。

○小野座長

評価書の記載の順番を変えるということですか。

○吉田委員

それが一つです。

○小野座長

それは事務局でやってもらえればいい話ですね。かまわないと思います。先生はよろしいでしょうか。

○吉田委員

はい。

○小野座長

その辺は事務局の整理ですので、今の（１）となっているものの前に（２）を持ってく

るということですね。

○吉田委員

ええ。

○小野座長

それは特に問題ないと思います。

それから、数字を入れるというのは現在の表に何パーセントと入れればいいですか。

○吉田委員

やはりホルモンはきちんとナノグラム/ミリリットルとかピコグラムとあったほうが、ずっと後々もこれを見るたびによくわかりますので、御提案としては①の肝臓のアロマトーゼはこれで多分卵巣はないというのでいいと思うのですが、恐らくホルモンとしては、その後の66ページから幼若動物等、あと老齢ラットで4週間測っているの、この値ですとか、あとは妊娠期の数週間なり数か月投与したというのが、後半、難産に関してホルモンが測ったのがあれば、例えば72ページの⑥の試験、73ページの⑦の試験、このあたりですから、合わせて4つぐらいだとは思いますが、もし先生方の御賛同が得られれば、よくP450の酵素活性値を数字で今まで出していたいただいていたと思うのですが、それと同じようにホルモンにつきましては記載をしていただくとよいのではないかなと考えて御提案をいたしました。

○小野座長

先生方いかがでしょうか。納屋先生。

○納屋座長代理

事務局に追加をしていただければいいだけの話ですから、全く異存はありません。

○小野座長

藤井先生は。

○藤井専門委員

異存はございません。

○小野座長

美谷島先生は。

○美谷島座長代理

特にステロイドホルモンのところの子宮癌、子宮の病変の説明はエストロゲンのところがやはり注目されると思うので、数値はあってもいいかなとは思いました。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生は。

○高木専門委員

異存ありません。

○小野座長

ありがとうございます。

基本的に先生方は数字に入れることについては異存がないとは思いますが、ただ事務局が大変になってしまうかなという部分があるのですけれども、どうでしょうかね。

○横山課長補佐

今、お示しいただいた4試験ということであれば、できるかなと。

○小野座長

片っ端からやるとかいう話ではないと思いますので、キーになる部分の、この剤のMOAを示すものですので、よろしくお願いします。

そうしたら、少し個別の試験の評価に戻りまして、(2)の甲状腺ホルモンへの影響に関しては、①、②、2つ試験がされてます。

ここは【事務局より】で、甲状腺ホルモンへの影響については、対照群と有意差があり、器質的変化が伴う用量で影響としましたという部分について、高木先生からは、メカニズム試験ですので、認められた変化は記載してくださいということで、私もそれでよろしいかと思っておりますけれども、美谷島先生もそれでよろしいですか。

○美谷島座長代理

そうですね。そのほうがわかりやすいかなと思いますので、列挙するべきではないかなと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

それから【事務局より】の②というところですね。抄録では本剤の毒性の発現傾向として、 T_3 、 T_4 が低下しTSHが上昇するという傾向を見込んでデータを解釈していますが云々かんぬんと。

この剤は T_3 、 T_4 が初期には低下するのですけれども、その後ほとんど有意差がなくなって、下手したら増加傾向になってしまうという、ちょっと変わった動きをするものですが、その辺についてはどういうメカニズムかみたいのはわかりませんが、一応本文にその旨を書いていたかと思っておりますので、どうですかね。よろしいですか。何かコメントのある先生がいたら。

○山添委員

2番目のミクロソームの試験とも関係するのですけれども、今回、先ほど議論したように、どちらかというとも機序的にははっきりしなかったですね。それがまず確認です。

2つ目のところで、ミクロソームの試験でthyroid peroxidaseに作用がないというふうには書いていたのですが、そのところでチオウレアのことを気にしているのです。チオウレアというのは、結局thyroid peroxidaseとリンクしているのです。ところが、JMPRの表の554ページを見ていただくとわかるのですが、2006年のJMPRの、後ろのほうの5番の554ページです。

それと、さっき永田先生が問題にした尿、糞中排泄の代謝物等の、うちの評価書の22ペ

ージ、これは同じ番号ですが、そこに出ています。表8ですね。ここで見ていただくと、Mの17、18、19というのがチオウレアです。

これは尿中の排泄の100 mg/kgのところを見ていただくと、このところで18、19というのが実際出てくるのです。だからチオウレア体が大量の場合には、一部尿中に排泄されて検出できるぐらい出ているということは、体内で生成していると考えざるを得ないのではないかと。

そうすると単一の機序ではなくて、実は酵素誘導も起きているでしょう。ですけれども、甲状腺に対して、未変化体ではなく、若干の代謝物が、この試験では未変化体をやっているので何も出てきませんが、代謝物のものには一部作用があって、そのために非常に複雑な作用をしている可能性もあるということを入念に入れて評価したほうがいいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

なかなか難しいメカニズムです。また、用量が高いときと低いときで、多分作用が違うのですよね。

○山添委員

ですから、積極的に酵素誘導のメカニズムさえ記載しなければ、今回はわからないでいいのだと思うのです。全て推論なので。だから、従来の酵素誘導メカニズムに頼っていたのですけれども、そこを少し修正すればいいのではないかと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

従来であればこういう試験をすることで、きれいにメカニズムの説明がつくという形が通例ですが、この剤の場合はそれとは違うということはわかったけれども、正確なメカニズムまでには行き着かなかった部分があるという感じでしょうか。

この今の試験の記載自体については、追加で何かコメントは先生方からありますでしょうか。特によろしいでしょうか。

では、次の(3)ステロイドホルモン分泌への影響の部分です。

こちらたくさん試験が、8番まで試験がされています。子宮肥大試験については高木先生から、何で皮下投与なのかという前回コメント要求がありまして、OECDのガイドラインでは経口と皮下と両方が記載されているので、今回は皮下でやったということです。高木先生、これはよろしいですか。

○高木専門委員

結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

それから⑥の試験です。CYPの分子種が間違っているのではないかとということで、確認いただきまして、永田先生はお帰りになってしまいましたけれども、山添先生、これで合

っていますよね。

○山添委員

これは永田先生がクローニングしたので、彼は本人だから間違いだとすぐわかった。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、合っているということです。それから⑦の試験です。

○吉田委員

65ページの⑤の試験なのですけれども、not detectということは全くE2が測れていないのです。抄録の中でも技術的な問題があるというので、⑤は参考に落としたりいかがですか。

これがなくても十分判断ができると思いますので、ちゃんとホルモンが測れていないような試験は、使わなくてもいいのではないですか。

○小野座長

その他の試験は、基本全部参考みたいなものではないですか。

○吉田委員

そうなのですが、この66ページにプロゲステロン云々という結果が書いてあるのですが、そもそも安定しているエストロジェンも測れないような試験は、実際プロゲステロンが一見測れているように見えても、これの正確性がわからない。

雌で非常に問題なのは、性周期が書いてあるものはいいのですけれども、ちゃんととれていないものがあるので、少なくともこの⑤の抄録に技術的な問題があったというように書かれているような試験については、ある意味ではデリートでもいいのかなと思いますがいかがでしょうか。

○小野座長

抄録自体に技術的に問題があったと書いてあるのですか。

○吉田委員

書いてありました。毒-196です。血中のホルモンのところで、プロゲステロン、FSHテストステロンととりあえず数字が並んでいるのですけれども、ピコグラムで測るE2がNDで、真ん中あたりにキットを使ったけれども云々と書いてあるのですけれども、そういう試験は、果たして意味がないのであれば、私はこの試験自体をメカニズム試験としては採用するのは難しいのではないかと思います。

○小野座長

先生方、どうでしょうか。この試験がなくても、ほかの試験で重複する項目はカバーできるとは思いますけれども、削除ということによろしいですか。

では、この試験は削除ということで記載をお願いします。

67ページの⑦に、PORは何の遺伝子でしょうかということで、P450 oxidoreductase、これは後ろの略語表にありますね。

高木先生、よろしいですか。

○高木専門委員

はい。

○小野座長

この試験について、先ほどのホルモンの量の表をつけるという感じになると思います。

今度、(4) 難産及び死産に関して、それが起きる原因について幾つか試験がされて、こちらも結局明確にはこうだという感じになっていないと思いますが、⑦まであります。

あと急性参照用量の対照にするかしないかという部分が、こちらの場合はあると思いますが、納屋先生、全体を通してコメントをいただけたら。

○納屋座長代理

難産に関してのメカニズム検討試験をいっぱいやったけれども、結局はわからなかったというのが事実だろうと思います。

高い用量でやると親が死んでしまって、難産そのものが再現できなかつたとかいろいろあったようです。低い用量だと難産が出ないので、やむを得ないかなとも思うのですが、結果としてどういうメカニズムかはわからなかつたというのが結論だろうと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生、コメントいただけたら。

○藤井専門委員

私は初めてなので、難産のをちゃんと全部は把握できていないのですが、メカニズム検討試験という位置づけが、解明されればいいのかもわからないのですが、剤によってやられている試験の試験種が違っていたり、メカニズムに特化したものであるので、私はまだ位置づけが理解していないので、申し訳ございません。

○小野座長

ありがとうございます。

ここに載っている試験自体、この記載自体には何かコメントはないですか。

○藤井専門委員

載っている⑦までの試験ですか。

○小野座長

はい。

○藤井専門委員

私がちょっと気になったのは⑦の下線が引いてある部分の記載で、気になったのですが、ストレス性の一般状態というところで、対照群と投与群と両方にストレス性の一般状態が認められたという、この対照群も記載しなくてはいけないのですか。

対照群にも認められたので、この系統のラットの特徴だというふうに抄録には書いてあるのですが、その取り扱いといたしますか、ちょっと私にはわからなかつたところでした。

○吉田委員

納屋先生にお尋ねしたいのですけれども、今回しつこいぐらい抄録にはストレスだストレスだと書いてありますが、原因はわかりませんよね。むしろストレスと書くことによって、ストレスだからいいのだみたいな、そういうものではないだろうと。

私は恐らくホルモンのアンバランスというのが一番可能性としては高い、明らかではないが、アロマトーゼが上がったり、これだけ繰り返し繰り返しプロゲステロンやエストロゲンが動くことというのはそうはないと思うので、ただこれだというメカニズムはわからないのですが、少なくともストレスという原因は不明だが、ホルモンのアンバランスぐらいのことは書き込んでよいと思うのです。少なくともストレスというのはどうなのかなというのは、ぜひ納屋先生の御見解を伺いたいと思います。

○納屋座長代理

お答えします。74ページの11行から13行に、最終的にこうではないかということが書いてありますよね。しょうがないかなと思いましたが、7つも試験をやっても何もわからなかったから無理やりに書いたと。

ここまで書いてあっても、食品健康影響評価のところ、繁殖試験で難産がみられたが、種々の検討を行ったけれどもそのメカニズムは明らかにならなかったとしておけばいいのかなと思ったのですが、それではだめですか。

○吉田委員

私はストレスの後がという、ストレスというところがすごく強調された形に今の評価書の案だとなっているので、少なくともストレスは一つではあるかもしれないけれども、それよりももっと別なメカニズムのほうが強いような気がするのです。

投与が長期化すると結果がクリアになってきますよね。となると、影響が出るまでに若干時間のかかる毒性メカニズムではないかなとみられたものですから、ちょっとしつこいのですけれども、子宮癌も増えたことですし、気になる化合物だなど思いましたので、ストレスというところを削除されるということは、納屋先生としてはあまりしないほうがいいと。

○納屋座長代理

ストレスも完全には否定できない。ホルモンのアンバランスというのも否定できない。なので、11行から13行は申請者が書いていることをそのまま書いているのですが、ここを変えたほうがいいのであったら、並列で書くというやり方があるかと思うのです。そこを事務局が上手に御提案してくださればいいのかと思います。

○横山課長補佐

伺った範囲ですと、この11行目から、一連の難産の発生には投与によるホルモン異常の影響、全身毒性検査に伴うストレス等の影響が否定できないものの、メカニズムについては明らかにならなかったような感じですか。

すみません、ちょっと文書が変ですけれども。

○納屋座長代理

それではよろしいのではないかとと思いますが、いかがですか。

吉田先生も今の案でよろしゅうございますか。

○吉田委員

はい。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

ということで丸くおさまりました。

○小野座長

ありがとうございます。では、そのような形で。

先ほど藤井先生がコメントした73ページの24行目の、「対照群及び投与群においてストレス性の一般状態が認められ」と書いてあるのですけれども、ストレス性の一般状態とはどういうことですか。

○横山課長補佐

これは抄録に記載がありまして、先ほどの結論のところにつながるかとも思いましたので、今回追記したのですけれども、対照群にも認められているということで、不要ということであれば削除いたします。

○納屋座長代理

私が口を出したら、よくないのですが。藤井さん、73ページの24～26行の下線部が引いてあるところを全部削除したいという御提案なのですけれども、それであれば受け入れられますか。

○藤井専門委員

全部削除ですか。

○納屋座長代理

ええ。

○横山課長補佐

抄録のものと文書は、外部刺激に対する過剰反応、攻撃性ないしハンドリングに対する抵抗性が観察されたけれども、対照群にも認められたと説明があります。

○藤井専門委員

私が申し上げたのは、この文書だと一般状態にだけストレスがかかっているような気がするのです。そんな感じがします。対照群と投与群でストレス性の一般状態の変化から、投与群の体重増加抑制、摂餌量。

難産の発生の原因としてのストレスというのは、一般状態だけではなくて、全体的なことではないかなと思ひまして、ここの73ページで言っているストレス性のというのは、外部刺激に対する過剰反応、攻撃性ハンドリングのことを表していますでしょうか。

○吉田委員

結果というのは抄録あるいは報告書から読み取れるのですけれども、どう判断しますか、どう考えますかというのは専門調査会の判断です。我々の判断を書くというのが食品安全委員会の各専門調査会の共通した評価の仕方と理解しています。

○小野座長

どうぞ。

○藤井専門委員

それであれば、もしこの3行を残すのであれば対照群は要らない。書かなくてよろしいかなと。

○小野座長

残したほうがよろしいですか。

○藤井専門委員

残さなくてもいい。

○小野座長

では削除ということをお願いします。

どうぞ。

○納屋座長代理

削除になりましたので、ついでに27行から29行までの難産に関係ない項目も一緒に削除してもいいのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○小野座長

藤井先生、いかがでしょうか。

○藤井専門委員

削除をお願いいたします。

○小野座長

ほかの先生方もよろしいですか。

ではこの試験は、難産に関してのメカニズムという部分を追求するというのが一応目的ですので、関係ない部分は削除ということをお願いします。

戻って③の試験、それから②の試験です。急性参照用量のエンドポイントとするかどうかという部分について、納屋先生は対象外だろうと。

本日お休みですけれども、八田先生は、よいと思いますと。

藤井先生は御確認くださいということですが、納屋先生、この辺をコメントいただけたらと思います。

○納屋座長代理

メカニズム試験というのは、それぞれの化合物によってケース・バイ・ケースで、いろいろな実験手法があります。そういう試験からエンドポイントを持ってくるというのは、ほかの剤との比較ができないので、基本的には全ての試験を対照として急性参照用量だとかADIの根拠にするのだということですがけれども、あくまでもガイドラインで言われてい

るような標準的な試験があります。それをもとにどのような化合物であっても、みんな同じ物差しで測れるような試験であるべきだと私は思います。

ですから、妊娠18日、19日に投与するという試験が必ず全ての化合物であるのであればいいのですが、そうではないわけですから、そうした試験を対象にして、これをエンドポイントにしましたよと。たまたま運よく急性参照用量の根拠にはならなかったとしても、やはり化合物ごとに公平感がないとまずいのではないかなというのが私の考え方です。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生、何かコメントいただけたら。

○藤井専門委員

先ほど申し上げたのですが、納屋先生の御見解はごもっともだと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

今のこれは妊娠動物の試験ですけれども、メカニズム試験という意味では一般毒性も同じだと思うのですが、美谷島先生、コメントいただけたら。

○美谷島座長代理

急性参照用量に関しましては、先ほど急性神経毒性試験のところで、3.1 mg/kgが出ているから、これを無理にとらなくてもいいかなというのが一つあるのです。どうしてもここでとらなくてはいけないのだったら、メカニズム試験においても必要なのでしょうかというところで、ちゃんとした意見は持っていません。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生。

○高木専門委員

基本的には納屋先生の意見に賛成いたします。ただ、どうしてもとらなければいけないと判断された場合には、とる場合もあるかなという意見です。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

私も基本的にはメカニズム試験は、そのメカニズムのためにスペシフィックにやられた試験ですので、もし急性参照用量を求めるためのメカニズム試験をやったのであれば、それは別ですけれども、今は別にそうではないので、今回の場合はとらないという形にしたいと思います。

免疫毒性試験については、特に先生方からコメントいただけていないですけれども、免疫毒性は認められなかったという結果でよろしいですね。

それでは、食品健康影響評価の部分の説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

75ページをお願いいたします。

14Cで標識されたチアクロプリドを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたチアクロプリドの体内吸収率は少なくとも60.4%と算出されております。組織中の放射能濃度については消化管のほかは肝臓、腎臓、腺組織で比較的高かったとしております。

代謝物として、チアクロプリドはラット体内で速やかに代謝されておりまして、代謝物としてM1、M3、M6からM27まで認められております。

畜産動物においてもチアクロプリドの排泄は速やかで、10%TRRを超える代謝物としてヤギの肝臓でM8及びM12、ニワトリの筋肉でM11が認められております。

また、植物体内運命試験の結果ですけれども、水稻の青刈り飼料と玄米において代謝物M2、わたの種子で代謝物M3とその抱合体が10%TRRを超えて認められております。

各種毒性試験からチアクロプリドの投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大等）、甲状腺でろ胞上皮細胞肥大及び副腎でX帯空胞化域拡張が認められております。

遺伝毒性は認められなかったとしております。発がん性試験において雄ラットで、甲状腺ろ胞細胞腺腫、雌ラットで子宮腺癌、雌のマウスで卵巣黄体腫の発生頻度増加が認められていますが、腫瘍発生機序については遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能としております。

繁殖試験においてはラットで死産、難産が散見されております。発生毒性試験において母胎毒性がみられる用量で、ラット胎児の骨格奇形と変異の発現頻度増加が認められており、ラットでは催奇形性は認められなかったとしております。

植物体内運命試験と畜産動物を用いた体内運命試験の結果、可食部については10%TRRを超える代謝物として植物ではM2、M3、M3の抱合体、畜産物ではM8、M11、M12が認められております。

代謝物M3、M8、M11及びM12についてはラットにおいても検出されており、代謝物M2についてはラットにおいても検出されていないが、急性毒性が低く復帰突然変異試験で、陰性であったことから、農産物と畜産物の暴露評価対象物質をチアクロプリド（親化合物のみ）と設定しております。

各試験における無毒性量等は表61に示しているとおりで。

マウスを用いた90日間亜急性毒性試験において、雌の無毒性量が設定できなかったが、より低い用量まで長期間検討された2年間発がん性試験において無毒性量が得られております。

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.2 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0.012 mg/kg体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定する案としております。

ARfDにつきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量3.1 mg/kg体重が最小値であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.031 mg/kg体重をARfD

と設定する案としております。

食品健康影響評価は以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

まず、初めに、腰岡先生、暴露評価対象物質とか代謝のあたりはこのような感じでしょうか。

○腰岡専門委員

M2についてちょっと気になったのですが、毒性が低いということであればいいのかな。

○小野座長

一応、規定上は急性毒性は弱く、変異原性はないという場合は対象物質としないということですが。

○横山課長補佐

それと文書中には書かなかったのですが、親化合物に比べて作物残留試験の結果から量がそんなに多くはないというのも考慮しました。

基本的には毒性が弱いだけでも大丈夫なはずですが。ガイダンスに沿っていきますと大丈夫です。

○小野座長

どうでしょうか。

○腰岡専門委員

ガイダンスに沿ってあるのであれば、それで結構です。

○小野座長

量的には10%を超えるけれども、そんなに多くはないと考えていいのですか。

○横山課長補佐

代謝物が多い少ないと考えるときに、残留試験で親を超えるようなときは多いというのですが、親の10%程度ぐらいまでかなと思いますので、そんなに多くはないというものです。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、暴露評価対象物質は親物質のみということでしょうかと思います。

それから主な毒性の部分の記載ですが、私が気になったのは33行目に骨格奇形となっていますが、奇形は使わないですね。ここはどうしたらいいですか。

○納屋座長代理

骨格異常に変えていただければと思います。それから、要約のところも同じです。

○横山課長補佐

すみません、そうですね。全体的に見直します。

○小野座長

お願いします。

○吉田委員

子宮癌の発生についてメカニズム試験が行われていて、子宮癌の発生のメカニズムをどこかに書くということを私は申し上げましたっけ。

○納屋座長代理

まだ議論してないです。

○吉田委員

そうですね。なので、今回の毒性の特徴というのはアロマターゼの活性も含む何かがあると思うので、そこをどこかに書き込んでいただければありがたいと思います。

○小野座長

多分、子宮腺癌はアロマターゼの増加でダイレクトに説明していいかなと思うのですが、甲状腺ろ胞細胞腺腫とかは説明がつかないですね。

なので、多分発がん性試験において云々かんぬんの後のところに記載をするのだと思うのですが、これこれの増加が認められたが、子宮腺癌の発生機序はアロマターゼの増加による云々かんぬん、それ以外はわからないみたいなのという感じで、事務局のほうで記載をしていただけますでしょうか。よろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長

ほかの部分はどうですか。主な毒性について追記すべきことがございましたら。

ないようでしたら、ADIの設定根拠については、今回はラットの2年間の併合試験、急性参照用量は急性神経毒性の結果というのが事務局案ですが、先生方、こちらについてもよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、本日の審議を踏まえ、チアクロプリドの一日摂取許容量(ADI)につきましても、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である1.2 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.012 mg/kg体重/日、また、急性参照用量(ARfD)につきましても、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である3.1 mg/kg体重を安全係数100で除した0.031 mg/kg体重としたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

それでは、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。

○横山課長補佐

評価書案を修正いたしまして、もう一度御覧いただければと思います。

一つだけ質問させていただいてよろしいですか。

○小野座長

はい。

○横山課長補佐

雌マウスで卵巣黄体腫が認められているのですけれども、これもアロマターゼですか。

○吉田委員

いえ。

○横山課長補佐

違う。そうしましたら、食品健康影響評価のところにメカニズムを書くのはちょっと難しいので、その他の試験のところにまとめてみる案で作ってもよろしいですか。

○納屋座長代理

食品健康影響評価のところで書きましようというお話だったと思いますので、それは多分だめだと思います。

○横山課長補佐

承知しました。では、卵巣黄体腫のメカニズムは明確にならなかったと記載すればよろしいですか。失礼いたしました。

○小野座長

ありがとうございます。

全体を通して追加のコメント等はございませんでしょうか。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。

次回、本部会は8月23日木曜日、幹事会は7月12日木曜日、8月2日木曜日の開催を予定しております。

連絡事項は以上なのですが、もう一つ、親委員の改選がございまして、山添先生が今月いっぱい御退任されるということで、一言御挨拶をお願いしたいと思います。

○山添委員

専門委員として9年、その後、親委員として6年間、食品安全委員会で活動させていただきました。

特に6年間は農薬の専門調査会にも加わらせていただきまして、きっと皆様を悩ませる質問をして困らせていたときもあったかと思いますが、私としては非常に楽しく過ごさせ

ていただきました。

本当にどうもありがとうございました。

○小野座長

ありがとうございました。

こちらこそ、いろいろとためになるコメントをいただけて、うれしかったです。

それでは、ちょっと長くなってしまいましたが、本日の調査会はこれで終了にしたいと思います。

どうもありがとうございました。

以上