

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第72回会合議事録

1. 日時 平成30年2月14日（水） 14:00～16:42

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（テトラニリプロール）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)

西川座長、長野座長代理、與語座長代理、石井専門委員、太田専門委員、
加藤専門委員、川口専門委員、久野専門委員、代田専門委員、中塚専門委員

(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、諧係長、
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 テトラニリプロール農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 テトラニリプロール参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから、第72回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方は10名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を○○をお願いしたいと思います。

○ ○○

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（テトラニリプロール）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。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○ ○○

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、テトラニリプロール農薬評価書（案）、

資料3、論点整理ペーパー、

また、机上配布資料を3点御用意しておりまして、机上配布資料1とその参考資料は、あらかじめ確認した内容に対する回答でございます。

机上配布資料2は、イヌの1年の試験の副腎の所見について御確認いただく資料でございます。

資料については以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○ ○○

続きまして、「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事務局から報告を行ってください。

○ ○○

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を申し上げます。

本日の議事について、専門委員の先生方から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。

○ ○○

先生方、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）

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、農薬（テトラニリプロール）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。

○ ○○

資料2をお願いいたします。農薬評価書（案）テトラニプロール、初版のものでございます。

4ページに経緯が記載してございますが、稲、だいず等への新規登録申請に伴い、昨年の9月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があったものでございます。

7ページが剤の概要で、32行目に6. 構造式が記載してございまして、本剤はアントラニルアミノ構造を有する殺虫剤であり、筋小胞体のリアノジン受容体に作用し、カルシウムイオン放出による異常な筋収縮を引き起こすことで殺虫効果を示すと考えられているものでございます。

9ページの8行目から1. 動物体内運命試験で、ラットの試験が4本実施されておりますが、標識体の違いによるものでございます。1つ目の試験で主に御説明させていただきます。

まず①吸収でございますが、10ページの表1にございますように、 T_{max} が1～4時間、 C_{max} 、AUCは、血漿中の放射能濃度を体重当たりの投与放射エネルギーで除した補正值で記載してございますが、表に記載してあるような値でございました。

9ページの19行目からでございますが、単回投与群と反復投与群の間では血漿中濃度に顕著な差は認められませんでした。

また、その後ろのところですが、ボックスにありますとおり、○○、○○、○○から、「投与用量の低下に伴って吸収率の低下がみられた」という記載がよいのではないかとコメントをいただいております。そのように修正しております。血漿中濃度は、雄に比べ雌でやや高目に推移する剤でございました。

10ページの6行目からb. 吸収率でございまして、こちらは低用量群で試験が実施されております。48時間におけるテトラニプロールの体内吸収率は雄で45.6%、雌で29.6%というものでございました。○○から、こちらの試験は低用量で実施されているので、中用量では吸収率はもっと低くなるのではないかとコメントをいただきまして、「低用量」と御追記をいただいております。

○○からは、「中用量群の胆汁排泄結果はないので、このままにするしかないのではないかと考えます」とのコメントをいただいております。

10ページの13行目から②分布の試験でございまして、11ページの表2に残留放射能濃度を記載しております。肝臓や腎臓で多く認められるというものでございます。

13行目の下のところに○○からコメントをいただいております。「中・高用量群では、標識化合物と非標識化合物の混合物を投与していますので、残留放射能濃度を $\mu\text{g/g}$ で算出した場合、中・高用量群で値が低くなっている可能性があります。その点が考慮されて算出されているかどうか分かりませんでした。従って、中・高用量群では、標識化合物の混合物と非標識化合物の混合物を投与していると明記したほうが誤解がないように思います」といただきまして、10ページの一番下のところからそのように追記させていただきます。

した。

11ページの15行目から③代謝の試験でございます。

結果は表3のとおりでして、糞中放射能の主要成分は未変化のテトラニリプロール、尿中では未変化テトラニリプロールは1~2%**TAR**程度というものでございました。胆汁中では未変化のテトラニリプロールは検出されませんでした。いずれの試料においても多くの代謝物が同定されたという結果でございました。

14ページの4行目から④排泄の試験でございます。

結果は表4のとおりでして、いずれの投与群でも尿中排泄率は低く、投与放射能の大部分が糞中に排泄されるという結果でございました。

14ページの21行目からボックスがございまして、概要書では**TRR**の割合が記載されておりましたので、報告書から表4について記載したことを御説明しておりました。〇〇から、後のラットの試験でも同様ですねということで御確認をいただきまして、〇〇、〇〇からもそうだと思いますと意見をいただいております、そのとおりでございました。

15ページの2行目からb. 胆汁中排泄の結果でございます。

胆汁中排泄率は雄で**38.9%**TAR****、雌で**24.7%**TAR****でございました。

13行目から(2)ラット②がございまして、先ほども申し上げましたが、同様の結果が得られております。

21ページの20行目に(4)ラット④の試験の組織中の残留放射能濃度の表15がございしますが、こちらは誤記がございまして、〇〇、〇〇から御修正をいただいております。雄の分布で一番大きいのが肝臓、次が腎臓という結果でございました。

23ページが(5)ヤギ①の代謝試験でございます。

結果は表18、19のとおりでございまして、尿及び糞中排泄率は、尿が**2.13%**TAR****、糞が**67.3%**TAR****、乳汁への移行は**1.24%**TAR****でした。主に糞中に排泄されました。

分布については、肝臓で最も高いというものでございました。

代謝物についてですが、20行目からで「残留放射能の主要成分は未変化のテトラニリプロール」と記載しておりましたが、29行目からのボックスのところで、〇〇から、脂肪では**M22**が主要成分なので、「脂肪を除いた臓器・組織の」と記載したほうがよいとコメントをいただきまして、そのように修正しております。

10%**TRR**を超えて認められた代謝物は、筋肉及び脂肪における**M22**並びに乳汁における**M1**というものでございました。

先ほどの〇〇のコメントに関しましては、ほかの2つのヤギの試験も同様に修正しております。

24ページから(6)ヤギ②の試験でございまして、25ページに結果を記載しておりますが、10%**TRR**を超えて認められた代謝物については、11行目に記載しておりますとおり、**M22**というものでございました。

27ページの最後から、ヤギにおける代謝経路を記載しております、28ページの一番上

にところで誤記がございまして、「フェニル環の脱離」ということで〇〇から御修文をいただいております。

4行目から(8)ニワトリ①の代謝試験でございます。

結果は表のとおりでして、92.5%TARが排泄物中に排泄され、卵へは0.18%TAR移行したという結果でございました。10%TRRを超えて認められた代謝物は、この試験ではM40、M41、M34というものがございました。

29ページの3行目からの表25につきまして、〇〇から「M2とM8に^cの注釈が必要」とコメントをいただきまして、^cの注釈が「水酸基又はグルクロン酸抱合の位置は不明」ということなのですけれども、こちらの注釈が必要ということで、そのように修正しております。

10行目から(9)ニワトリ②の試験で、こちらは20行目に記載してございますが、10%TRRを超えて認められた代謝物は、脂肪におけるM8というものでございました。

30ページの3行目から、〇〇からコメントをいただいております、29ページの17行目に「臓器及び組織中の残留放射能は0.27%TAR」という記載がございまして、抄録の記載とは違いますが、表26の値を足し合わせた合計値を記載したということですのでいいですねという確認をいただいております、これまでもそのようにしておりましたので記載したものでございます。

31ページが(10)ニワトリ③の試験でございます。

こちらは代謝物について16行目から記載しております、10%TRRを超えて認められたのがM41、M45、M34という代謝物でございました。こちらについても、〇〇から先ほどの試験と同様に、合計値の記載について確認のコメントをいただいております。

動物体内運命試験については以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、まず9ページからで、これは(1)ラット①の試験ですが、24行目からのボックスで、3名の方から文章の修正案が出ていまして、それが20~21行目に追記されているということです。内容につきましては、事務局から説明していただいたとおりです。

次が10ページのb. 吸収率について、11行目からの〇〇のコメントを踏まえて、8行目に「低用量」を追記してあるのですが、これに対して、〇〇からは、中用量群の胆汁排泄結果はないので、「低用量」を追記するのではなくて、このままのほうがよいのではないかという御意見が出ていますが、〇〇はいかがでしょうか。

〇 〇〇

「低用量」と書いておいたほうが正確なので、「低用量」と書いておけばいいかと思えます。

〇 〇〇

では、〇〇の御意見のとおり追記することにしたいと思います。ありがとうございます。

した。

10ページの一番下のほうに、これも〇〇のコメントを踏まえた追記がなされております。その内容は、11ページの13行目からのボックスにあるところで、内容については事務局から説明があったとおりですが、〇〇から何か追加の説明はございますか。

〇 〇〇

特にはありません。このままでよろしいかと思えます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

14ページの21行目からのボックスに、総投与放射能に対する割合を、報告書を参照して記載したという【事務局より】に対して、3名の方から、〇〇は確認が必要ということだったのですが、事務局からは表4、5ばかりではなくて9、13、17についても、御指摘のとおり、報告書を参照して記載したということでした。よろしいですね。

次が21ページの(4)ラット④の試験で、表15は残留放射能の濃度に関する表ですが、ここで肝臓と腎臓が入れ替わっていたということで、それが訂正されているということです。〇〇、〇〇のコメントを踏まえた修正です。ありがとうございました。

23ページの(5)ヤギ①の試験で、21行目に〇〇のコメントを踏まえて、「脂肪を除いた臓器及び組織中の」という文言を追記するというコメントが出ておりました、そのようになっているかと思えます。これについては、25ページの9行目、26ページの19行目にも同様に追記がされたということです。

28ページの1行目は(7)ヤギ③の試験ですが、〇〇からのコメントで、「ピリジン環の脱離」ではなくて「フェニル環の脱離」ということで、正確な記載に修正いただいたところです。ありがとうございました。

29ページは(8)ニワトリ①の試験ですが、表25に「各試料中の代謝物」のまとめの表がありまして、ここに〇〇から、M2とM8に注釈のための「C」という記号が抜けているので、それを追記する必要があるということで、そのようになっているかと思えます。ありがとうございました。

あとは30ページとか31ページに、〇〇からのコメントが出ておりましたけれども、【事務局より】ということで、この表に基づいた数値であるということでしたので、特に問題はないかと思えます。よろしいでしょうか。

特になければ、続いて2. 植物体内運命試験から7. 一般薬理試験の前まで説明をお願いいたします。

〇 〇〇

33ページの10行目から2. 植物体内運命試験でございます。

11行目から(1)水稲①の試験がございまして、主要成分は未変化のテトラニプロールであり、代謝物としてM22が青刈り茎葉及びわらで10%TRRを超えて認められたというものでございます。

34ページの3行目から(2) 水稻②の試験でして、こちらにも認められた大部分が未変化のテトラニプロールということでございました。

35ページの3行目から(3) ばれいしょ①の試験でございます。

20行目のボックスのところから先生方からコメントをいただいております、本文13行目から「塊茎中残留放射能の大部分は未変化のテトラニプロール」と記載しておりましたが、割合を見ると「主要成分」のほうが適切ではないかといただきまして、そのように修正しております。

36ページの2行目から(4) ばれいしょ②の試験でございます、〇〇から、試験条件について「覆土した」というところの追記をいただいております。

35ページの(3) ばれいしょ①の試験ですが、主要成分が未変化のテトラニプロールで、代謝物としてM22が10%TRRを超えて認められたというものでございました。

36ページの11行目から(5) レタスの試験でございます、こちらは認められたのが全て未変化のテトラニプロールであったというものでございました。

26行目から(6) りんごの試験でございます。

結果は37ページの6行目から記載してございまして、主要成分として未変化のテトラニプロールが認められて、10%TRRを超える代謝物は認められなかったというものでございました。

14行目から(7) トマトの試験でございます。

結果ですけれども、23行目から、主要成分は未変化のテトラニプロール及び代謝物M22でございまして、M22が10%TRRを超えて認められたということについて、38ページの上のところのボックスですけれども、〇〇から、ほかの作物に合わせて御追記をいただいております。

38ページの6行目から、(8) とうもろこしの試験でございます、9行目に、〇〇から、試験条件について「覆土した」ということで御追記いただいております。

11行目のところですが、13行目にボックスを作っておりますけれども、〇〇から「穂軸」を削除いただきまして、茎葉試料の中に穂軸と茎、葉が含まれますとコメントをいただき、御修正いただいております。

20行目のところで、先ほどと同様に〇〇から追記いただいております、結果として、主要成分は未変化のテトラニプロール及び代謝物M22で、10%TRRを超えて認められたというものでございました。

39ページの11行目から3. 土壌中運命試験でございます、こちらは結果が表38のとおりですけれども、こちらの表について、40ページの8行目のボックスから〇〇、〇〇からコメントをいただいております。CO₂と揮発性有機物について、0.1%TAR未満という記載が報告書にありましたけれども、「<LOD」としてよいかといただいております、こちらはコメントに基づきまして、「<0.1%」という記載に修正しております。この試験の結果としては、M22というものが分解物として認められるという結果でございました。

40ページの10行目から(2)好氣的土壤中運命試験①でございまして、こちらの結果につきましても、先ほどと同様に表の修正をいただいております。

42ページから(3)好氣的土壤中運命試験②でございまして、こちら結果が表40にございまして、こちらについても同じようにコメントをいただいておりますが、こちらはLODの記載については報告書に記載してございまして、そのまま転記したものでございしますので、御確認いただければと思います。

以降の環境の試験につきましても、先ほどと同じように、「<LOD」を「<0.1」に直すという修正を行っております。

47ページの20行目から4.水中運命試験でございまして。

こちらの試験条件のところですけれども、〇〇、〇〇から、試験条件が予備試験であるとか追加試験であるという区別の必要はないとコメントをいただいております、そのように修正しております。

29～31行目のところすけれども、〇〇から「テトラニリプロールはpH 4までは高温(50℃)下以外では比較的安定であった」という記載に修正をいただいております。

また、〇〇からは、「25℃以下は比較的安定」又は「50℃を除いて比較的安定」という記載ではどうでしょうかとコメントをいただいております、その下の30行目のところすけれども、「pH 7及び9で分解が認められ、pH 9で顕著であった」と記載しておりますが、「pHの上昇とともに分解も速くなった」と記載してはどうかとコメントをいただいております。記載ぶりについて御検討いただければと思っております。

48ページの7行目から(2)水中光分解試験①でございまして、49ページで、〇〇から暗対照区ではほとんど分解しないことについて追記してはどうかとコメントをいただきまして、そのように追記をしております。こちらは、光照射区で酢酸緩衝液における推定半減期が3.4日、東京の太陽光換算で22.3日と算出されたというものでございまして。

50ページの2行目から(3)水中光分解試験②でございまして、こちらはpHが8ということで、光照射区でも暗対照区でも分解が認められたというものでございまして。

18行目のところで〇〇から、18行目以下は光照射区の記載であることを明確化するための御修文をいただいております。

51ページの4行目からの(4)水中光分解試験③についても、同様の御修文をいただいております。

52ページの11行目から5.土壌残留試験でございまして、こちらは表47のとおり結果となっております。

53ページの10行目から6.作物等残留試験でございまして、テトラニリプロール及び代謝物M22を分析対象化合物としておりますが、最大残留値はいずれも散布7日後に収穫した茶で認められて、テトラニリプロールで41.7 mg/kg、代謝物M22で0.092 mg/kgでございました。

(2)畜産物残留試験がウシで行われてございまして、こちらは54ページの上の部分、結

果の記載ですけれども、最大値と平均値について、〇〇、〇〇から明確でないという御指摘をいただきまして、最大値を記載したときには「最大で」等の追記をしております。

54ページの12行目のところは、〇〇から休薬後の結果について、最高用量群で行ったことが明確になるように御追記をいただいております。

16行目のところは、〇〇から誤記の修正をいただいております。

18行目からのところですが、〇〇から、ニワトリを用いた畜産物残留試験がない理由について、こちらに記載してはどうかということで御追記をいただいております。

54ページの24行目から（3）魚介類における最大推定残留値でございます。

こちらは、結果が55ページの4行目でございますとおおり、0.0461 mg/kgと算出されております。

7行目から（4）推定摂取量でございますが、結果は表48のとおりでございます。

一般薬理試験の前までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

最初が35ページの（3）ばれいしょ①の試験で、このページの14行目に「大部分は未変化の」とあったところを、20行目からのボックスで〇〇と〇〇から、「主要成分」という言葉のほうがより適切ということで、そのように直っているかと思えます。

36ページの（4）ばれいしょ②の試験で、5行目に「覆土した」という言葉の追記を〇〇からコメントとしていただいております、そのようになっているかと思えます。これはより正確にという意味でしょうか。

〇 〇〇

光分解なども考えなければいけないので、「覆土」は大事かなと思えました。

〇 〇〇

そうですか。ありがとうございます。

37ページの（7）トマトの試験ですが、38ページの冒頭のボックスに、他の作物に合わせた記載ということで、37ページの24行目「10%TRRを超えて認められた」という追記を〇〇からいただいております。この修正は、38ページの20行目にも同様になされております。

38ページの（8）とうもろこしの試験で、11行目に「穀粒、穂軸及び茎葉を採取して」と記載のあったところを、〇〇から、穂軸と茎葉が茎葉試料に含まれるということで、「穂軸」を削除したということです。これは〇〇はいかがでしょうか。

〇 〇〇

抄録のほうでは、植物をどのように分解しているかは〇〇が書いたとおりでございますので、この修正のほうがいいと思えます。

〇 〇〇

そうですか。ありがとうございました。

次は40ページの土壌中の試験に関する表38ですが、8行目からのボックスに、〇〇と〇〇の御意見を踏まえて、CO₂と揮発性有機物のところですが、「<LOD」を「<0.1」に修正したということです。これについては、それ以降の表39等でも同様に修正がなされております。ありがとうございました。

次が47ページの4. 水中運命試験で、〇〇から、幾つかの記載整備のようなコメントが出ておまして、それを踏まえて修正がなされているということになります。

その内容の主なところは、48ページの冒頭のボックスに記載があって、〇〇もほぼ同様の御意見だと思うのです。ただし、〇〇の③のコメントについては、波線部を「pHの上昇とともに分解も速くなった」という記載ではどうかという御意見となっています。〇〇、説明をお願いします。

〇 〇〇

表42を見ていただけるとわかるのですが、pH 4、7、9と、pHの上昇に伴って分解が速くなっているのが見えてくるので、そうしたらどうかという提案ですけれども、事務局が書いたものでも間違っていないので、自分の指摘をまた戻すみたいですが、事務局の書いているままでも大丈夫かなと思います。

〇 〇〇

そうですか。事務局の当初の記載でも問題ないということですか。

〇 〇〇

間違いはないので、それでもよいかなと思います。

もう一つですが、47ページの29行目なのですが、〇〇が修正されたのが「pH 4では高温（50℃）下以外では」となっていたのですが、私のほうで48ページのボックスのところに書いてあるところの、最初の「25℃以下では比較的安定」のほうですっきりしていいかなと思うので、そちらはそれに直していただくといいかなと思います。

〇 〇〇

わかりました。ありがとうございます。

そうしますと、まず47ページの30行目については、この波線部分をそのまま生かすこと。29行目については、「25℃以下では比較的安定」という記載のほうの方がより適切ということですね。したがって、そのように修正をお願いいたします。

49ページについても、〇〇からコメントをいただいております、これは6～8行目にかけてですね。〇〇、説明していただけますか。

〇 〇〇

このような光分解試験ですと、もともと水中で分解しやすかったのかどうかはすごく大事で、そう考えると、暗対照区でこのように安定であることを書いておいたほうが、この現象が光によるものだということが明確になるということです。

〇 〇〇

ありがとうございました。

50ページの(3)水中光分解試験②についても、18行目は同様の修正ですよね。あとは細かい記載整備です。51ページの18行目も同じですね。

次が6. 作物等残留試験で、54ページの6行目からのボックスにあるように、〇〇と〇〇から、最大と平均がわかるような記載に修正したということです。

あとは【事務局より】ということで、網かけ部分ですが、臓器・組織に限定しない全試験料に関する記述に直したということです。この点については〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

事務局の修正どおりでいいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

その下の12~13行目は、〇〇のコメントを踏まえた修正です。

16行目は、数値の誤記の訂正で、これは〇〇です。

18~19行目に「ニワトリを用いた畜産物残留試験は、予想飼料負荷量の投与における残留濃度が推定で0.01 µg/g未満となるため、実施しなかった」を追記したほうがよいという〇〇の御意見ですが、これについても説明をお願いしますか。

〇 〇〇

これについては、後で出てくる食品健康影響評価のところ、それがなくてもニワトリは結果を判断できることがあるので、論旨のことになるのですけれども、ここに一言書いておけばわかりやすいかなと思って追記しました。

〇 〇〇

これは他の剤ではどうですか。むしろ事務局に聞いたほうがよいですか。

〇 〇〇

これまでは記載してごさいませんでした。〇〇のおっしゃるとおり、書いたほうがわかりやすいということですので、今後は書く方向で検討したいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、その方向で進めていただければと思います。

次に、毒性に入りたいと思います。7. 一般薬理試験から10. 亜急性毒性試験まで説明をお願いいたします。

〇 〇〇

55ページの20行目から7. 一般薬理試験でございませう。

こちらは参照資料に記載がなかったということで、その旨を記載しております。

23行目から8. 急性毒性試験でございませう。

原体の結果が表49にごさいまして、経口ですとLD₅₀が「>2,000」ということで、急性毒性が弱い剤となっております。

56ページの表50に、分解物M14の急性毒性試験結果がございませうが、こちらにもLD₅₀が

「>2,000」のものでございました。

14行目から9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

眼刺激性試験では、結膜で投与1時間後に発赤、浮腫及び分泌物が認められたが、72時間以内に完全に回復したというものでございます。

皮膚に対しては軽度の刺激性が認められたということでした。

皮膚感作性試験では皮膚感作性が認められたということでもございました。

23行目から10. 亜急性毒性試験でございます。

まず、(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)でございますが、57ページの11行目のボックスのところですけれども、最高用量の雄で肝比重量、雌で腎絶対重量の有意な増加が認められましたが、腎臓では比重量に有意差が認められず、いずれの臓器においても病理組織学的検査で所見が認められなかったことから、毒性所見としないという案で御検討をお願いしておりました。先生方から御同意のコメントをいただいております。

それを踏まえまして、結果ですけれども、57ページの4行目からありますとおり、「10,000 ppm投与群の雄で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化がみられなかったことから、適応性変化である」と記載しておりまして、7行目のところから「いずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量10,000 ppm(雄: 608 mg/kg 体重/日、雌: 723 mg/kg 体重/日)であると考えられた」とまとめております。

13行目から(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。

こちらについて、58ページの11行目のところで、事務局からお伺いしておりまして、1つ目として、本試験は18か月発がん性試験の予備試験として実施されていますが、試験項目等がガイドラインを概ね満たしていることから、評価書案に記載しましたということ。

2点目として、6,000 ppm投与群の雌で肝比重量増加が認められましたが、病理組織学的検査で肝臓に異常が認められなかったことから、毒性所見としませんでしたという点。

3番目として、2,700及び6,000 ppm投与群の雌で総コレステロールの有意な上昇が認められましたが、報告書において毒性所見としないとされており、評価書案でも毒性所見としない点について御検討をお願いしておりました。先生方から御同意のコメントをいただいております。

59ページの2行目から(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。

60ページのボックスの【事務局より】で、①12,800 ppm投与群の雌雄で投与1～8日に体重増加抑制傾向が認められていますが、混餌投与であり、同時期に摂餌量減少傾向がみられることから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。②12,800 ppm投与群の雄及び3,200 ppm投与群の雌雄で流涎が認められていますが、雌雄とも発生例数に用量相関性がなく、雌では発生時期に一貫性がないと考えられたため、毒性所見としませんでした。ということで御検討をお願いしておりました。

先生方からも同様のコメントをいただいております。流涎に関しましては、〇〇から、

毒性所見としない理由として、1年間の毒性試験でも流涎が認められるため、「投与による影響の可能性が高いと思います。しかし、軽度の刺激性があることからADIのエンドポイントにしない方が良く考えます」といただいております。〇〇からも同様にコメントをいただいております。

本試験の結果ですが、59ページの17行目から、「12,800 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制、ALP増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも3,200 ppm（雄：126 mg/kg 体重/日、雌：138 mg/kg 体重/日）であると考えられた」とまとめております。

亜急性毒性試験までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

一般薬理試験、急性毒性試験、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験については、特にコメントはいただいております。

56ページの（1）90日間亜急性毒性試験（ラット）については、57ページの11行目からのボックスで、10,000 ppmの一番高い用量の雄における肝比重量、雌における腎絶対重量については、病理組織学的変化がないことから毒性所見としなかったが、それでよいかという事務局からの質問に対して、5名の方からそれでよいという御意見が出ておりますので、特に問題ないかと思います。

次に（2）90日間亜急性毒性試験（マウス）について、58ページの11行目からのボックスに、まずこの試験が発がん性試験の予備試験として実施されていることについて、試験項目等がガイドラインを概ね満たしていることから評価書案に記載したが、それでよいかということについて、5名の方からそれでよいという御同意が得られております。

2つ目については、先ほどと同様で、一番高い用量の群の雌における肝比重量の増加について、これは病理組織学的変化を伴っていないことから、毒性所見としなくてよいかということについても、5名の方が同意されています。

中・高用量群における雌の総コレステロールの上昇は、程度が非常に僅かであることから毒性所見としなかったが、それでよいかということについても、5名の方から御同意が得られております。

次が59ページからの（3）90日間亜急性毒性試験（イヌ）についてですが、60ページの2行目からのボックスに2点、事務局から確認事項が提案されております。

一つが、投与1～8日における、一番高い用量の雌雄における体重増加抑制あるいはその傾向ですけれども、混餌投与であること、摂餌量の減少傾向を伴っていることから、ARfDのエンドポイントとしなかったが、それでよいかということについては、5名の方からそれでよいという御意見が出ております。

2つ目ですが、一番高い用量の雄あるいはその下の用量の雌雄における流涎については、用量相関性がないこと、発生時期に一貫性がないこと等から毒性所見としなかったが、それでよいかについては、4名の方はそれでよいということですが、〇〇からは、影響の可

能性は高いが、ADIのエンドポイントにはしないほうがよいということですが、この点について、〇〇、説明をお願いします。

〇 〇〇

発生率は90日の試験のデータを見ますと、必ずしも最高用量で発生率が高いわけではなくて、中間用量のほうが高いのです。ただ、1年の試験でも同じ用量で流涎がみられますので、投与の影響である可能性が高いということです。ただし、刺激性がありますので、その影響と考えたほうがよいと思うので、エンドポイントとはしないということです。

〇 〇〇

刺激性があるから、当然現れる所見と言えますので、毒性と考えなくてもよいという点でもいいですね。

では、皆さん同じということですね。ありがとうございます。

続いて、慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

どうぞ。

〇 〇〇

今の〇〇の御意見を踏まえて、できればそれを評価書に書き込んでいただけますと、以前、全身影響とした剤もありましたので、「本剤は軽度の刺激性もあることから、局所の刺激性によるものと考えた」というようなことを一言書いていただきますと、次のときに助かるかなと思いますので、よろしくをお願いします。

〇 〇〇

そうですね。一応、毒性ではないので、表には入ってこないのですけれども、刺激性があるから、影響ではあるが毒性とはしなかったという内容をここに盛り込むということですね。

では、59ページの16行目以降に今の点を追記してください。

〇 〇〇

その下ですけれども、長期でもみられますよね。長期のほうは上のほうのドースが90日よりはっきりしていますので、1年のほうに書いたほうがいいのかもかもしれません。

〇 〇〇

両方に書きます。

〇 〇〇

両方に。わかりました。

〇 〇〇

より長期の試験はこれからですけれども、同じように今の点を追記することにしていただきたいと思います。よろしいですね。

〇 〇〇

用量相関性がなく、発生時期に一貫性がない上に、皮膚刺激性もあるのでということですか。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

投与による影響と考えられるというのが前提だと思うのです。そういう意味で、ここに書くとうまくつじつまが合わなくなるとお思いますので、1年のほうがいいのかなど思っております。

○ ○○

はい。

○ ○○

お願いしたかったのは、全身影響ではないことを明確にさせていただいたほうがいいのかなど思った点でございますので、例えば、1年の後に、本試験で認められた流涎についてもよろしいのですけれども、よろしくお願いたします。

○ ○○

ありがとうございました。

1年の場合はもう少し用量相関性がみられているわけですね。

では、その部分に追記することにしたいと思います。ありがとうございました。

それでは慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○ ○○

60ページの4行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございまして、1つ目が(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。

61ページの16行目からボックスでお伺いしておりまして、まず1点目ですけれども、12,800及び2,900 ppm投与群の雌雄並びに650 ppm投与群の雄で流涎が認められていますが、連続して認められたものではないことから、検体投与の影響としませんでした。という点については、先ほど議論いただいたとおり追記させていただきたいと思っております。

2点目ですけれども、62ページの上のほうですが、12,800及び2,900 ppm投与群の雌雄並びに650 ppm投与群の雄でPLTの有意な増加が認められましたが、貧血等に関連する病理組織学的所見が認められないことから、毒性所見としませんでした。

○○から、貧血等に関する所見がないということで、コメントをいただきまして、先生方から、こちらを毒性所見としないことで御同意のコメントをいただいております。

また、○○からの理由として「雌雄とも各検査時期で有意な高値が認められることから投与による影響と考えます。しかし、投与前値と比較すると、対照群は時間とともに低下するのに対し、投与群は時間とともに低下しないため対照群と比較して高値になったと考えられるため、『毒性所見としない』とすることは妥当と思っております」といただいております。

③ですが、12,800 ppm投与群の雌雄で投与1～9日に体重増加抑制(傾向)が認められていますが、程度が僅かと考えられることから、ARfDのエンドポイントとしませんでし

た。こちらにつきましても、先生方から御同意のコメントをいただいております。

63ページの④ですけれども、全投与群の雌雄で副腎のび慢性の球状帯空胞化が、対照群の雌雄各1匹で巣状の球状帯空胞化が観察されています。報告書において、投与群ではび慢性の変化で用量相関性も認められていることから、投与に関連した変化であるが、副腎球状帯での機能的適応を示唆するものと考えられ、毒性学的意義はないものとされており、評価書案でも毒性所見としませんでした。という案で御検討をお願いしておりました。

こちらについて、先生方から、まず形態変化であること、用量相関性があることから毒性と考えたほうが良いと思いますというコメントですとか、〇〇から「副腎の組織変化はこの剤の影響と考えますが、適応とする考えも理解できます。この変化に対応する他の所見も併せて、総合的に判断する必要があると思います」といただいております。

〇〇、〇〇からは、後ろのラットの試験ですとか、その他の試験のところでホルモンへの影響が出ていることから、副腎のこの組織所見の取扱いについては議論が必要とコメントをいただいております。

また、〇〇から、「イヌの球状帯ではアルドステロンを産生しています。球状帯でのステロイドホルモン合成酵素の活性化を反映して空胞化が認められるのではないのでしょうか。また、650 ppm投与後の血中濃度付近の用量のテトラニプロール及び代謝物M22でもヒト由来H295R細胞株からのステロイドホルモン分泌を刺激します。組織所見と一致していないのでしょうか。」とコメントをいただいております。

⑤ですが、全投与群で精子低形成/多巢性が、2,900 ppm以上投与群で限局性の精細管萎縮/低形成が認められましたが、これらの所見は無処理のビーグル犬で一般的に認められる背景変化として報告がある、変化の程度と範囲が自然発生病変と類似している等の理由で報告書において投与に関連しない変化とされておりまして、評価書案でも毒性所見としない案で御検討いただいております。

〇〇、〇〇からは事務局案に同意とのコメントをいただいております、〇〇、〇〇からは、発生率を見て、投与による影響を否定できないと考えますといただいております。

〇〇からは、本剤はエストロゲン様作用を有すると思われるので、投与の影響と思われます。審議をお願いしますとコメントをいただいております。

64ページの2行目から(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。こちらについて、結果を65ページの表63、64にまとめております。

19行目の【事務局より】のところで、18,000 ppm投与群の雌雄で投与1～8日に体重増加抑制が認められていますが、混餌投与であり、同時期に摂餌量減少傾向がみられることから、ARfDのエンドポイントとしないということ。また、摂餌量減少が認められたのが投与1～8日のみのため、毒性所見とはしないということで御検討をお願いしておりました。先生方から御同意のコメントをいただいております。

66ページの1行目のところのボックスですけれども、〇〇から、65ページの6行目に網かけがございまして、所見を記載していたところですが、「雌雄で体重増加抑制等」と記

載しておりましたけれども、「『雄で体重増加抑制、雌で体重増加抑制及び子宮頸部扁平上皮過形成等』とした方が毒性プロファイルとの整合性がとれると思います」とコメントをいただいております、そのように修文をしております。

また、表63の最高用量群の雌で、「肝細胞褐色色素沈着」と所見に記載しておりますが、「発生率が4/60であり、投与による影響としてよいか議論したほうがよいと思います」とコメントをいただいております。

〇〇と〇〇から、表64にある「子宮腺ポリープ」についてコメントをいただいております、〇〇からは、原文が“glandular polyp”となっていたけれども、和名が「子宮腺ポリープ」でよいのかということ、〇〇からは、子宮で一般的に認められるポリープは「子宮内膜間質ポリープ」であるけれども、異なる病変ということによいかの確認をいただいております。

用語については、机上配付資料1の2ページのところに確認事項への回答ということで準備してございまして、〇〇からの御質問に対してですけれども、“glandular polyp”と「子宮内膜間質ポリープ」は別の所見であるということで説明がございました。

資料2の66ページの3行目から(3)18か月発がん性試験(マウス)でございます。

67ページの15行目から【事務局より】として、6,500 ppm投与群の雌で副腎絶対及び比重増加が認められましたが、用量相関性が明確でないことから、毒性所見としましてということで御検討をお願いしておりました。

〇〇からは「副腎組織像やほかの関連臓器に変化がないようですので、毒性所見としない案に同意いたします」といただいております。

また、〇〇、〇〇、〇〇からは、毒性所見とするのが妥当だと思いますとコメントをいただいております。

68ページの1行目のボックスのところで、〇〇から、67ページの5行目のところに「眼漏」という所見を記載してございまして、こちらについて「ハーダー腺や涙腺に組織学的な異常がないことの確認が必要では。」とコメントをいただきました。報告書を確認しましたところ、ハーダー腺及び眼窩外腺(exorbital gland)の病理組織学的検査では、用量相関性のある所見は認められておりませんでした。扱いについて御検討いただければと思います。

慢性毒性試験につきましては、以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、まずコメントをいただいたのが61ページの16行目からのボックスで、これは(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)ですが、高用量、中用量の雌雄並びに、一番低い用量の雄で認められた流涎について、連続して発現していないことから、検体投与の影響となくともよいかという点について、3名の方がそれでよいという御意見、〇〇と〇〇の2名は、投与の影響と考えられるけれども、〇〇は毒性所見とする必要はない、〇〇はARfD

のエンドポイントにはしないほうがよいということです。〇〇、追加の説明をお願いします。

〇 〇〇

先ほどの90日試験と同じで、特に上の高い用量2つ、12,800と2,900 ppm群は、雄雌ともに発生率が高い。しかし、この被験物質の刺激性があるということで、局所的な影響と考えます。

〇 〇〇

毒性ではないということによろしいですね。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

では、先ほどと同じです。

62ページのボックスの②は、幾つかの群で認められた血小板の増加を、関連する病理組織変化がないことから毒性所見としないでよいかについて、結論的には5名の方はいずれもそれに同意するというのですが、これについて、〇〇の御意見がもう少し詳しく書いてあって、「投与前値と比較すると」からですが、〇〇、追加説明をお願いします。

〇 〇〇

これはイヌの90日でも、高用量では血小板の数が増えていて気になったのですけれども、この抄録の毒の53ページに表がありまして、ここにある表の一番上のところが血小板です。そうしますと、雄のゼロ群を見ますと、投与前が434、これがだんだん時間がたつと減っていき、12か月では255と下がっていく。

それに対して、一番上の群の10,800 ppmは、前値は454であまり変わらないのですけれども、これよりも時間がたつとやや増える傾向があつて、だんだん時間がたつと対照群と投与群の差が開く。こうしたことで出た差ということで、毒性と言わなくてもいいのではないかと思いました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

より詳しい解析をすると、これは毒性でないということになりますので、このように取り扱いたいと思います。

62ページの③は、体重増加抑制あるいは増加抑制傾向についてですが、その程度が僅かであることから、ARfDのエンドポイントとしなくてよいかについて、5名の方からそれでよいという回答が出ております。

63ページの④は、少しじっくり議論したいと思うのですが、全投与群の雌雄で副腎のび漫性の球状帯空胞化が見られ、対照群では雌雄各1匹でび漫性ではなく巣状の球状帯空胞化が観察されている。この変化を毒性とするかどうかについて、〇〇含めて6名の方から御意見が出ております。

〇〇、〇〇からは、毒性と考える。

〇〇、〇〇からは、適応とする考え方もあるが、総合的に判断するあるいは議論が必要であるという御意見。

同様に、〇〇も、毒性学的意義については当日に審議する必要があるということです。

〇〇からは、特にイヌの球状帯はアルドステロンを産生していて、ステロイドホルモンの合成酵素の活性化を反映した組織変化、すなわち空胞化ではないかということで議論が必要であるということかと理解します。

これは皆さんの御意見を聞きたいと思えますけれども、まず、〇〇、お願いいたします。

〇 〇〇

発がん性試験のところだったものですから、初めは病理の専門の先生に御議論をお任せしようかと思ったのですが、評価書を見ていくうちに、最後のメカニズム試験のところ、ヒトの副腎細胞といいますか、株化細胞でどのステロイドホルモンもヒトの系でつくられるような系を使われた実験で、しかも各試験で最終血中濃度を測定して、その血中濃度に合わせた濃度を *in vitro* に適用して、ステロイドの構成がどうなっているかを御覧になっています。コルチゾールを見ていて、アルドステロンを見ていないので、球状帯のところはどうなっているかというのは、ここの結果からはわからなかったのですけれども、ネズミとヒトとはステロイドの合成系が少し違うところもありますので、ネズミで出なくてイヌで出てくるところに、何か気をつけたほうがいいのではないかとということで、こちらのほうにコメントをさせていただきました。

〇 〇〇

そうすると、メカニズム的にはクリアできないけれども、この病変が発現するメカニズムとして、そういうステロイドホルモンの合成酵素の活性化を反映している可能性があるもので、影響ではあろうという御意見ですか。

〇 〇〇

そうではないかと思いますが、そういう組織がこういった形になるのかどうかは、御専門の先生に伺わなければいけないと思うのです。

〇 〇〇

影響の可能性はあるけれども、もう一つはその所見が毒性所見と言えるかどうかについても議論が必要かと思えます。

次に、下から行って恐縮ですけれども、〇〇、御意見をお願いします。

〇 〇〇

私も毒性と言い切るにはまだ議論したいと思うのですけれども、影響であることは間違いないと思っています。その毒性がどうかを判断するには、この試験では後に出てくる精巢に関する変化を毒性と捉えるかもあわせて考えたほうがいいということと、次に来るラットは、エストロゲンの作用だろうとは思いますが、他の動物でも性ホルモン様作用があることを総合的に判断しようと思っているのですが、経験的にというか、副腎でこ

の程度の空胞があるからといって、即毒性とまでは言わなくてもいいのではないかという印象を持っています。

○ ○○

恐らく○○も同じような御意見かと思うのですけれども、念のためお伺いします。

○ ○○

用量相関性もありますから、恐らくこの剤の影響であることは間違いなくて、ファンクションの問題で実際にこれが関連しているかというのは少し自信がないのです。ですから、これを毒性ととるかという点では少し疑問に思っていますけれども、皆さんの御意見もありますので、それを総合して考えると、毒性でもいいのではないかと傾いています。

○ ○○

評価書というか抄録には、この変化は球状帯における機能的な適応を示唆する。したがって、毒性学的意義はないということになっていますけれども、そのあたりが議論すべきところかと思えます。

○○は今日はお休みで、○○、御意見をお願いします。

○ ○○

適応性の変化だということで、今、毒性ではないと申請者は否定してきているのですけれども、その根拠がまだはっきりしないと思いました。一応、脂肪がたまったという状態が起きているわけですね。それが適応の範囲なのか、あるいは毒性なのかというと、私はイヌのことはよくわからないのですが、既に適応性の変化を超えている可能性もあるのではないのかと思えます。

したがって、もしも適応と判断するならば、それをもうちょっとはっきり示す証拠が必要かなと思いました。

○ ○○

申請者が主張している点を補強するような、何らかのエビデンスがもう少し欲しいということですね。

これは意見が分かれて、まとめるのはそう簡単にはやらないほうがいいと思いますので、○○がおっしゃったように、もう一つの精巢の所見もありますので、そういう所見を総合的にどのように判断するか検討したいと思います。

次に63ページの⑤については、これも雄の全投与群で、多発性の精子低形成が認められたということで、これらについては、申請者としては無処置のビーグル犬で一般的に認められる変化であるということ、変化の程度と範囲がそれらの自然発生病変と類似していること、異常精子等が観察されない、全身への影響がないことから、申請者はこの精巢の病変も毒性とはしておりません。事務局も、評価書案としてそのように取り扱っていますが、その点について5名の御意見では、○○、○○は事務局案でよい。

○○は影響を否定できない、○○は毒性所見と考える。

○○は、当日の審議が必要であるという回答が出ております。

まず、〇〇、御意見をお願いいたします。

〇 〇〇

データは抄録の毒の57ページに記載されておりまして、対照群がゼロに対して、低用量で4分の3、中用量と高用量で4分の4というデータで、このデータから投与による影響を否定することはできないように思います。

したがって、もしも否定するならば、もっとしっかりした背景データ等を見てデータを否定すべきであって、現在のデータからは毒性とせざるを得ないと思いました。

〇 〇〇

これを否定するためには、背景データ等の確認が必要であるということですね。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

〇〇は今日はお休みで、〇〇、御意見をお願いします。

〇 〇〇

〇〇の御意見に同意します。毒性と判断していいと思います。

〇 〇〇

〇〇は毒性でなくてもよいということですね。念のため、御意見をお願いします。

〇 〇〇

ビーグルにはそういった所見がよくみられるということで、その意見も理解できますし、あとはほかの所見が乏しい。ホルモンの影響あるいは精子に対する毒性ということで、異常な精子ができるとか、(細胞)残渣が生じるといった所見がないということで、申請者の意見も十分理解できる。ただ、確かに低形成になっていますから、毒性も十分考えられると思います。

〇 〇〇

これも結構判断が難しい所見になるかと思うのですけれども、これは全投与群に認められていることから、無毒性量が出せないことになります。どうぞ。

〇 〇〇

ここは非常に重要なポイントだと思うのですけれども、まず一点、先生方に注意していただきたいのは、今回はメカニズム試験をしているのですけれども、イヌではなくいきなりヒトなので、本当にここですぐヒトに外挿するようなことが、ホルモンのそういった変調みたいなものが起きるのかということ、少し慎重にすべきである。それも培養細胞なので、もう少しデータがないといけないということが一つ。

もう一つは、イヌをしている試験の先生方はよく御存じだと思うのですけれども、副腎の球状帯の脂肪化あるいは空胞化というのは、非常にイヌでコモンな変化だということは、先日発行されました「新毒性病理組織学」にも書いてありますし、発生頻度的には20~30%は雌雄ともみられるとなっています。

もしファンクショナルならば、び漫性ですけれども、両側性に起きなければおかしい。両側性かどうかというのは、インディビデュアル・データを見てもわからないということになっています。何よりも、重量も動いていないというのが副腎です。まず、両側性かどうかはわからない、重量は全く動いていない、あとは両側性ではないということです。

精巣につきましては、もし何らかの精巣障害が起きた場合は、血行障害でない限りはび漫性に行きます。これは先生方もよく御存じのとおりで、フォーカルに来るというのは多分、カドミウムとか循環器系で来るもの以外にはないだろうと思っています。また、精巣についても、重量の変化はない。

ただ、〇〇はエストロジェニックとおっしゃいますけれども、少なくともエストロゲンレセプターにバインディングするような変化は出ていないですよ。それは、ただステロイドの合成系に動かすとか、そういうことになったらわからないという状況なので、私たちが判断するには少しデータが不足しているのかもしれないというのが私の最終的なコメントでございます。

〇 〇〇

今、目の前にあるデータだけからはなかなか決められない状態かなと思います。したがって、今までいただいた御意見を踏まえて、追加資料というか、その提出を求めることが必要になるかと思えますけれども、今までの中では、例えば、イヌの試験における当該病変の背景データとか、精巣であれば左右ごとのデータがあるかどうかということになるかなと思うのですけれども、何かそれ以外に必要な項目があれば、どうぞ。

〇 〇〇

今の精巣のほうなのですけれども、〇〇がおっしゃったように、び漫性かどうかということですが、今は「多巣性」という表現を使っているのです。これがび漫性なのか、フォーカルな変化がいっぱいあるのかがよくわからないのです。そういう意味で、び漫性なのか、あるいはもっと大きな血行障害性のような変化がたくさんあるのか教えてほしいと思います。

〇 〇〇

どうぞ。

〇 〇〇

少なくとも、例えば、精巣が精粗細胞とかみたいなものがぱんと障害を受けた場合は、重量にはあまり変化は出ないですよ。ところが、1年ですから、イヌだって1年たっていたら性周期は、精巣のスパムトゲネシスは何回かターンオーバーしていますから、それにおいても重量が変わらない、あるいはさっき〇〇がおっしゃったように、例えば、これがもしホルモンのアンドロゲンのようなものだったら、ほかの臓器も何か起きてもいいけれども、私たちは精巣上体の中にデブリスが出るようなのが非常に鋭敏だということも知っておりますが、そういうものも出ていないということも合わせて考えるべきではないかと思っています。少なくとも、精巣重量を最も変化させるのはRound Spammer Cheatの

数だと思っています。

○ ○○

多分、病変の状態として、「多巣性」と言っているのだから、マルチプルのフォーカルな病変だと思うのです。したがって、恐らくび慢性とは違う感覚で所見をとっている気はします。そのあたりも本当はもう少し詳しいことがわかれば、もう少し判断しやすくなりますので、また後で追加については皆さんの御意見をあわせて決めたいと思います。

次がラットの長期試験で、ここでもなかなか判断が難しい所見があるのですが、65ページの6～7行目は、66ページの2つ目のボックスの○○のコメント①を踏まえて、無毒性量のエンドポイントとして、当初は「雌雄で体重増加抑制等」と記載してあったのですが、雌で特徴的な子宮頸部扁平上皮過形成等が認められていますので、これを追記してはどうかということですが、これは妥当な修正だと思いますので、特に反対意見がなければそのようにしたいと思います。

順番に行きますと、65ページの19行目の【事務局より】のボックスに、一番高い用量の雌雄で、投与1～8日に体重増加抑制が認められたが、混餌投与であって、摂餌量の減少傾向が認められることから、ARfDのエンドポイントとしなくてよいかということについて、5名の方からそれでよいという御意見が出ております。

66ページの2つ目のボックスの①については先ほど説明したとおりで、②について、表63に見られる一番高い用量群の雌における肝細胞褐色色素沈着は統計学的に有意となっているが、実際には発生率が60分の4であって、これを投与の影響としてよいかどうかは議論したほうがよいという御意見です。○○、追加の説明をお願いします。

○ ○○

事務局でこれを採用してきたのですけれども、64分の4ということで、上記の試験で肝臓に褐色細胞が出て、そんなにおかしい変化ではないので、わざわざとる必要がないのではないかというのが私の意見です。

○ ○○

いかがでしょうか。

多分、これは通常のFisher検定等をやると、恐らく有意差はつかない気がするのですけれども、○○、いかがですか。

○ ○○

どこになるのですか。

○ ○○

127ページです。

○ ○○

ありがとうございます。確認しました。

たった4例と言えば語弊があるかもしれませんが、かなり少ない例での有意差がたまたまついているものだと思うので、○○の意見に同意します。

○ ○○

肝臓の所見は毒性と考えなくてもよいということですか。

ちなみに、○○はいかがですか。

○ ○○

今、血清学的な肝臓のパラメータ等が動いていないのであれば、わざわざとらなくてもいいという意見に賛同できるかなと思います。

○ ○○

多分、そもそも色素沈着だけでは毒性ととらないことも結構あるわけなので、そういう意味では低頻度であるばかりでなく、そういうことも含めて総合的に考えると、これは毒性でないという考え方も成り立つかなと思います。したがって、この所見は削除したいと思います。

次が66ページの○○の③のコメントで、子宮腺ポリープは表64にある所見ですけれども、これについては先ほど説明していただいたのですよね。原文の記載は“glandular polyp”で、これを日本語に訳すと「子宮腺ポリープ」になるのでしょうかけれども、これはインハンドという所見の分類の最新版を見ても載っているのです。ところが、日本毒性病理学会の新しいテキストには載っていない。このあたりを○○、説明をお願いします。

○ ○○

日本毒性病理学会はつくるのに15年ぐらいかかってしまって、結局、インハンドが反映されていない教科書なのです。ほとんどの章において、インハンドの用語は反映されていない教科書です。これはインハンドのせいでもなく、毒性病理学会のせいでもなく、多分、編集にもものすごく時間がかかってしまった結果、載せられなかった。毒性病理学会のこの部分は私が書きましたので申し上げます。

ただ、インハンドは私も担当いたしましたので、“Adenomatous polyp”ですよね。昔、言っていたシノニムにも入っていますけれども、全部がストローマのものは、“Endometrial stromal adenoma”で、同じ形で腔の中にぽんとポリープが飛び出して、これが本当に腫瘍かどうかというのは、個人的にはこういったマクロの所見を組織に使うのは私としては不満ではございますが、それがストローマだけではなくて、ストローマとグランドの両方が入っているのが“Adenomatous polyp”、現在の言い方の“Glandular polyp”になると思います。以上です。

○ ○○

この“Glandular polyp”を日本語に訳すとどういう言葉がというのは、それに対応する日本の最新版のテキストにはないのですね。

○ ○○

○○が毒性病理学を書かれたときは、「腺腫様ポリープ」というような用語があって、私はそのほうが好きです。でも、少なくとも上皮の病変ではメーンはないと思っています。ストローマがメーンの病変であるということです。

○ ○○

そうすると、“Adenomatous polyp”と同じようなものということで「腺腫様ポリープ」なるものがある。○○、いかがですか。

○ ○○

私は、これは○○に名前を覚えてもらおうと思ったのですが、今の“Adenomatous polyp”は、確かに“Glandular polyp”の別名としてインハンドは使っていますよね。新毒性病理学を見たらば、“Endometrial adenoma”の類語として“Adenomatous polyp”が入っておりまして、これはどちらを使ったらよいかということで今日は覚えてもらおうと思っておりました。

○ ○○

研究でどういう用語を使おうが、それは定義をすればいいことなので、私は申し上げないのですが、このような申請ものに関しましては、やはりハーモナイズドされたターミノロジーを使うほうがいいと思いますし、もしそのターミノロジーが間違っていたら、ちゃんとトキシコロジスト、パソロジストはインハンドに異議を申し立てて、変更してもらいたいと思います。私は“Adenomatous polyp”、“Glandular polyp”でよいのかなとは思っております。

○ ○○

では、この表のほうは、日本語はともかくとして、括弧をして“Glandular polyp”という英語を入れればいいのですか。

○ ○○

多分、今までそのようなことをしてきたので、それしかないかなと思います。ありがとうございます。

用語はともかく、表64を見て「子宮内膜腺癌」はコントロールが1例に対して一番高い用量は2で、「腺扁平上皮癌」は高い用量だけで1例で、これは当然、ポリープを加えても有意差はないですよね。これをどの程度重視するかについて議論しないといけないと思うのです。

何度もすみませんが、○○、御意見をお願いします。

○ ○○

私は、腫瘍以外の病変としては、扁平上皮過形成あるいは化生があるということで、これが出てくる腫瘍が一番下の「腺扁平上皮癌」ぐらいなのかなと思いますが、それにしても1例しかないということで、投与による腫瘍の発生が本当にあったのかと私も疑問に思っております。

○ ○○

本当に発がん性があると言っていいかどうか非常に議論すべきところだと思います。

○○はいかがですか。

○ ○○

〇〇のおっしゃるとおり、この扁平上皮化生から発生し得るだろうと思う癌といたら「腺扁平上皮癌」ぐらいしかマッチしないと思うのですけれども、それがたった1例となると、検体によるとは言にくいのではないかと思います。

〇 〇〇

むしろ検体の影響でない可能性もあるということですよ。

〇〇はいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇がおっしゃるとおりで、偶然もあり得るというスタンスかなと思います。

〇 〇〇

どうでしょうか。とりあえず、発がん性ありという結論にはつながらないように気がしますよね。どうぞ。

〇 〇〇

私が調べた限り、恐らく子宮内膜腺癌の全腫瘍病変としては異形成・過形成というか、下に潜り込むような限局性の過形成だと思うのですけれども、そういった“Glandular hyperplasia”という用語につきましては、全く用量相関性のない数例ずつというものでしたので、少なくとも全腫瘍状態は増えていないだろう。恐らく子宮内膜腺癌というのは多段階に増えていくと思いますので、そういったことは見られていない状況であろうと思っています。

〇 〇〇

したがって、腺扁平上皮癌の1例の増加が一応、発がん性がありかなしかの判断になるわけですが、とりあえずこれは発がん性ありとは言えないですよ。皆さんもそのような意見ですので、そのようにとりあえず判断したいと思います。

次がマウスの試験で、66ページからですが、これについても67ページの15行目からのボックスに、一番高用量の雌における副腎の重量増加は、用量相関性が明確でないから、毒性としなくてよいかという事務局からの質問に対して、〇〇はそれでいい。

〇〇は、毒性とすべき。

〇〇も、毒性かどうかはともかく、投与の影響と考える。

〇〇も、毒性所見とするのが妥当と、これも意見が分かれています。まず、〇〇から追加の説明をお願いいたします。

〇 〇〇

データは抄録の毒の146ページの表で、この表の真ん中あたりに、副腎として重量が記載されておりまして、一番上の6,500 ppmでは、実重量、体重比からの重量比はともに有意な増加があります。

今、用量相関性がないという根拠としては、260 ppmのところ、脳の重量比が一つ有意差があります。しかし、一番高いのは最高用量であって、かつ体重比、実重量ともに有意な増加がありますので、ここでの毒性の決め方に従って、毒性としておいたほうがいい

と思いました。

○ ○○

ありがとうございます。

毒性は一番高い用量だけですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

○○も同じような意見ですけれども、影響と思われるが、これを毒性とするかどうかについての御意見をお願いします。

○ ○○

確認し切れなかったところで、副腎の組織検査まではやっていないですよ。

○ ○○

やっていますよ。

○ ○○

やっていますか。そこが英文でも読み取れなかったもので、組織所見は影響なしということですか。

○ ○○

組織検査の結果はどこにあるのでしょうか。

○ ○○

毒の148ページでして、所見自体はあるのですけれども、用量相関性に相関しているような所見はないということだと思います。

○ ○○

組織所見は伴っていないということですが、○○、やはり同じですか。

○ ○○

これまでもADIの評価のときには、重量については体重比と実重量が両方とも増えている場合には組織変化がなくても毒性所見としてとっていたと思うのです。違いますか。肝臓は違いますけれども、ほかの臓器はそうではないですか。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

それはケース・バイ・ケースで見てきたと思います。私が少し慎重になっていただきたいと思うのは、12か月というほとんどエージング変化が出ていない時点では、変化は出ていないのです。18か月になりますと、まず副腎は非常に汚い組織像をとりますよね。例えば、マリメアントリンフォーマが浸潤して来たり、アミロイドが出て来たり、エックスゾーンのところに褐色色素が出て来たり、いろいろなことが起きますので、もし今日決めなくてもよいのであれば、ラットには同様の所見は出ていないということもありますので、

少しそういったこともあわせて御覧になりながら、それでもこれはハイドースのみ毒性とするというのも先生方の御判断だとは思いますが、最終の2年とか1年半というの
はかなり自然発生病変がかぶってくる時期なので、組織所見を伴わない重量の変化をよく御覧になってからでもいいのかなと私は思っていますが、いかがでしょうか。

○ ○○

そうですね。追加資料を求めて検討すべきことが幾つかありましたので、これも含めて要求することになるかと思えます。ただ、イヌでは副腎の変化が問題になっていましたので、そういう意味では考えがある気がします。

次が68ページの1行目からのボックスの○○で、これは「眼漏」について、組織学的異常がないことの確認が必要であるということで、それに対して【事務局より】のところで、組織学的検査では、用量相関性のある所見はなかったということで、67ページの5～7行目にかけてのところですが、結局、これは毒性学的意義がないという結論になっていますので、最初から書かなくてもいい気がしますけれども、○○はいかがでしょう。

○ ○○

私も賛成です。

○ ○○

5～7行目の眼漏に関する記載は、あえて書くまでもないと思えますので、削除したいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

次に進みたいと思います。生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○ ○○

68ページの3行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。

1つ目の(1)2世代繁殖試験(ラット)の試験についてですが、5～7行目にかけて、また下の注のところについてですけれども、○○よりコメントをいただいております。

11行目のボックスのところの①と②のコメントですけれども、飼料中の原体濃度に関する記載で、脚注の「濃度が半量」がおかしい表現だと御指摘をいただきまして、今までの過去の文例に合わせたほうがよいといただきました。過去の例に合わせて修文させていただいておりますので、御確認いただければと思います。

また、8～10行目にかけての二重下線部ですが、○○より「ガイドラインに準拠した試験なのに、どうしてここまで記載するのですか」という御質問をいただいております。

こちらについてですが、農薬のテストガイドラインにおいては、交配用に選抜されなかったF₁及びF₂児動物にあつては、離乳後速やかに屠殺するとされておりますが、本試験では70日齢まで検体投与が継続されたため、その旨を記載させていただいております。扱いについて御検討いただければと思います。

69ページでございますが、表67に平均検体摂取量を記載しておりました。こちらについて、上のボックスですけれども、○○より、抄録には混入量を半減させた哺育期間中の摂取量も示されていたので、その値も提示してはいかがかと御修正をいただいております。

ります。

6行目からの記載ですけれども、「12,000 ppm投与群において、F₁児動物の雌で膣開口完了時期遅延及び膣開口開始時体重低下が、F₂児動物の雄で包皮分離完了時期遅延が認められたが、これらの変化に世代間で一貫性はみられず、性成熟完了時期の体重に影響は認められなかった。」という記載をしておりました。こちらについて〇〇から、毒性所見として表68に記載されているので、削除した方がよいという御意見がありました。

また、〇〇からは御修文案をいただいております、「膣開口開始時体重低下」については削除した上で、14行目からのところですが「完了時期の体重は対照群と同様であったことから発育遅延に起因した変化であると考えられた」と記載する案をいただいております。

その下の〇〇から御修文いただいておりますが、表68と合わせまして御修正いただいたものでございます。

順番に申し上げますと、まず2行目からのボックスで、〇〇から表68について、網かけ部分にF₂の成育期間が記載してございますけれども、F₂の児動物のところは真ん中のところの児動物で記載してあるのではないかと御指摘をいただいております。

これまで、児動物の欄には離乳時までの所見を記載しております、離乳後の動物については次世代の親動物として整理しておりましたので、このようなまとめ方としておりますが、扱いについて御検討いただければと思います。

また、〇〇からのコメントの2番目ですけれども、F₁児動物の雌の所見のところ「膣開口開始時体重低下」と記載がございましたが、記載すべき毒性所見とは思いませんといただいております。

3行目からの【事務局より】で3点お伺いしております、まず1点目ですけれども、①12,000 ppm投与群の児動物（F₁雌）で認められた膣開口完了時期遅延について、膣開口開始時に体重低下が認められていることから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。ということをお伺いしておりました。〇〇、〇〇から、ARfDのエンドポイントとしないという御意見をいただいております、〇〇からはその理由として、開始時の体重低下は理由にならないと思いますが、単回投与による影響とするにはデータ不足だと思いますとのコメントをいただいております。

また、〇〇からは「日齢から推測して『完了日』とその日の体重が評価対象になるので、開始時期に関わらず記述は削除が妥当です」ということで、先ほどの表68のところにも、削除が妥当ということで〇〇と同様の御意見をいただいております。

また「完了が遅延しているにもかかわらず、その時点の体重が対照群と差がないのは体重増加抑制があるからです。膣開口のタイミングは必ずしも体重で決まるわけではありませんが、この群の離乳時体重は低値を示しているので、発育抑制による影響と考えられます。『その他の試験』で幼若期に直接投与しても影響は認められないので、エンドポイントとする必要はありません」とコメントをいただいております。

70ページの下ボックスの2番目のところですが、こちらは体重増加抑制について、最高投与群の親動物と児動物、また妊娠期のP雌で体重増加抑制が認められておまして、こちらをどこから毒性所見とするかということでお伺いしていたものです。

〇〇から、こちらについて、表68のとおり御修正をいただいております。P雌の体重増加抑制を12,000 ppmのところ記載するですとか、F₁児動物の体重増加抑制を12,000 ppmから毒性所見としておりましたが、「2,700 ppm以上」とするという御修正をいただいております。こちらについて御確認いただければと思っております。

【事務局より】の3番目としましては、摂餌量について、親動物で有意差が認められておりましたが、程度が僅かで用量相関性がないことから、毒性所見としないということでお伺いしておまして、こちらは御同意のコメントをいただいております。

71ページの2行目から(2)発生毒性試験(ラット)でございまして、4行目のところで〇〇より、一般的なメトセルを使っているので「400」という記載は不要とコメントをいただきまして、削除させていただきました。

また、6~10行目にかけてですけれども、13行目のところの【事務局より】でお伺いしておまして、最高用量群の胎児への影響について、平均体重は背景値の範囲内又は背景値を僅かに下回る程度で、骨格変異も一過性の発育遅延を示したものであるということ、NOAELということで報告書に記載がございましたが、有意差がありましたので、毒性所見とするかどうかをお伺いしておりました。

また、②として、それをARfDのエンドポイントとするかをお伺いしておりました。〇〇から、この解析について、リッター単位での解析の実施を依頼するよう御連絡をいただきまして、再検定をしております。その結果が机上配付資料1の10ページに記載がございました。

回答といたしましては、リッター単位で骨化遅延及び未骨化を合わせ検定し直した結果、有意差はないという結果でございました。これを受けまして、〇〇から、ARfDのエンドポイントとはしないということ、また、そもそも検体投与の影響であるか否かという問題が生じますといただいております。〇〇からは追加検討で有意差が認められなかったので、毒性影響としなくても良いということコメントをいただいた上で、無毒性量についての記載を修正いただいております。

72ページの2行目から(3)発生毒性試験(ウサギ)でございまして、こちら先ほどと同様、〇〇のコメントに基づき修文をしております。

また、こちらは最高用量でも毒性が認められず、催奇形性も認められないという結果でございました。

生殖発生毒性試験につきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

まず、68ページの(1)2世代繁殖試験(ラット)について、11行目からのボックスで

〇〇から、「濃度が半量にされた」という表現が少しおかしいのではないかとということで、その御意見を踏まえて、5～6行目の記載を整備しているということです。

次が6～7行目の網かけ部分で、これは既に脚注があるので削除してはどうかという〇〇の御意見を踏まえて削除したということです。

あとは8～10行目の二重下線部ですが、この試験自体がガイドラインに準拠した試験であるのに、なぜここまで詳しい記載をするのかについて、事務局から説明がありましたように、この試験では70日齢まで検体投与が継続されたので、その旨を記載したということです。この点について、〇〇はいかがでしょうか。

〇 〇〇

修正されているところもありますし、ガイドラインの点はすみません。70日までですね。

ただ、これについては、表67でF₂世代の検体摂取量とかを書いているので、大人になっても投与したことはこの表でわかるのかなと思ったのですけれども、一応、70日まで投与していることは、確かにガイドラインはそこまで書いていないので、参りました。

〇 〇〇

ありがとうございました。

どうぞ。

〇 〇〇

今のところで、ここの「F_{1A}」と「F_{1B}」がキャピタルになっているのですが、これは通常の評価書では小文字で表記していないでしょうか。確認していただいて、合わせていただくとよろしいかと思えます。

〇 〇〇

そうですね。確認の上、適宜修正をお願いします。

〇 〇〇

ただ、F_{1a}、F_{1b}というのは普通ですよ。だから、ここは違うと思ったのです。

〇 〇〇

ここをもうちょっとシンプルにして、児動物を70日まで哺育したことだけ残して、あとは簡素にしましょうか。

〇 〇〇

そうです。特にF₂です。

〇 〇〇

よろしくをお願いします。

次が69ページの表67の平均検体摂取量について、このページの冒頭にある〇〇のコメントを踏まえて、括弧内に半量の数値も追記したということです。

次が、6～9行目の網かけ部分の意味がわからない。表68に毒性所見として記載されているので、削除してもよいのではないかとというのが〇〇の御意見です。

それに対して、11～15行目にかけて、〇〇からは、当初の文章を少し修飾するという御

意見が出ておりました、これは削除か、〇〇の修文案かのどちらかになるかと思うのですが、まず、〇〇にこの点について追加の説明をお願いいたします。

〇 〇〇

ここには臍開口と包皮分離の性成熟の時期について記載がされているわけですが、私は2つ指摘させていただきました。

一つは、見るポイントをどこにするのかで、通常は日齢から考えても完了日が一般的にほかの試験でもとられている日だろうということで、開始日を評価の対象にする必要はないだろう。特に、今回は影響も見えていませんし、日齢に関しては要らないのではないか。そのときの体重で評価はどうだったのかで十分評価はできるだろうということで、それに沿った修文をさせていただきました。

その他の理由については、71ページの1行目の上のボックスに書いてございます。

〇 〇〇

そうですね。

ただいまの〇〇の御説明があったのですが、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇のあれでなら意味がわかりますので、いいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、そのようにしたいと思います。

次が70ページの表68ですが、まず2行目からのボックス、〇〇からの①のコメントで、この表68の右上にある「F₂（成育期間）」だけ独立して記載している意味がよくわからないということだったのですが、事務局からは先ほど、通常のガイドラインどおりでない試験であること等を含めて、このような記載にしたということでしたが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

70ページの表68ですよ。

〇 〇〇

そうです。

〇 〇〇

これがF₂の親動物の欄に書いていることが、次世代の親動物として整理しましたでは、F₂は交配していないわけですから親動物ではないですよ。それと、その左の親がF₁で、子供がF₂で、児動物のところで「体重増加抑制」と「包皮分離完了」とあるでしょう。これは生後35日とか離乳以降の、要するに、親の意味なので、包皮分離完了も上に上げるならわかるのですけれども、体重については重複という形なので、これはあまり納得できないのです。

〇 〇〇

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇のおっしゃる意味は、要するに、親の下にいたときに見えたものをここの兎動物のところに入れるという整理だとわかりやすいのだけれども、実際には膣開口も包皮分離も離乳後に見る所見にもかかわらずこちらにあり、70日見るということで、もう一つの提案のほうに立てるといふのは矛盾があるのではないかという御意見だと思います。通常はどちらに入れていましたか。

〇 〇〇

膣開口は最近、「兎」のほうに入れるように御指導いただいて、そちらにそろえるようにいたしました。

〇 〇〇

そうしますと、そちらに入れる方向でやっていくということで、私としましては、ここは「成育期間」と書かれているので、交配はしていないことはここで明白ではないかと思いました。

〇 〇〇

ということは、現在の表68でよいというお考えでしょうか。

〇 〇〇

フォームとしてはこれでも理解できるかなと思いました。

〇 〇〇

〇〇、それでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

書き方の問題なので全然構いません。ただ、体重増加抑制については重複で、同じことを両方に書いているということですよね。それでも構わないですけれども、スマートではない。どちらでもいいですよ。

〇 〇〇

もう少しいい記載方法があれば、また〇〇に御提案いただくということで、とりあえずはこの形でいきたいと思えます。ありがとうございます。

次が、70ページの〇〇の②については、二重下線部について、〇〇の御意見をということでしたが、これは解決していますよね。

〇 〇〇

これは解決しています。

〇 〇〇

ありがとうございます。

70ページの3行目からの【事務局より】として、①と③については、お二人からそれぞれよいということでしたが、2つ目の12,000 ppm群の体重増加抑制を、程度は僅かで用量相関性がないと考えられることから毒性所見としなくてよいかという点について、〇〇はそ

れでよいという御意見。一方、〇〇は毒性所見と考えられますということになっています。意見が分かれていますけれども、まず〇〇から追加の説明をお願いいたします。

〇 〇〇

まず、私が勘違いしていたところがございます、訂正をさせていただきたいと思うのですが、P雌の体重増加抑制を私は2,700 ppmのところを書いてしまったのですが、データを見てみますと、これは12,000 ppmは抑制とした毒性所見としてもよろしいのではないかということで、体重増加抑制の位置を上を上げていただければと思います。

ということで、このところは事務局の御提案では、軽微なのでとらなくてもいいのではないかという御意見だったのですが、P雌についてはとったほうがよろしいのではないかと思いました。

兎動物のほうもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

どうぞ。

〇 〇〇

こちらのほうも、体重増加抑制を2,700 ppmに落としてあるのですが、通常の測定期間に関しては特に落とす必要もなかったと思っております。12,000 ppmだけで十分かと思ったのですが、先ほどの性成熟のところの問題になりまして、これは抄録の毒の183ページに表561の15というものがございまして、ここに先ほどから議論になっておりました、膣開口の開始だとか終了だとか、日齢とか体重が書いてあるのですが、このF1兎の2,700 ppmのところの動物は、完了時の体重が有意に低下しております。このときの日齢を見てみますと34日齢となっております、対照群に比べると平均にして1日になっていきますけれども、日齢が1日高くなっているが体重が落ちているということで、このぐらいの日齢のところでは体重の増加抑制があるのではないだろうかということで、2,700をとって見てはどうかということでこのところは入れました。この部分については軽微なワンポイントの変化なので、毒性所見にするかどうかは〇〇と御意見もよく伺って判断したいと思います。

以上です。

〇 〇〇

それでは、ただいまの点について、〇〇、御意見をお願いいたします。

〇 〇〇

2人で生殖に入る前に相談していて、そのお話を〇〇がされていて、親動物のほうの最高用量だけ体重増加抑制をとるとするのは2人とも合意しました。私は考えを変えて、ハイドースをとって、兎動物のほうは、全体のデータで見ると用量相関性がハイドースだけではないかというのが途中で2人の意見でした。〇〇が最後に言われた、膣開口完了日の体重低下は、一部の時期ですし、有意差はついていますがそれほどの変化でもないし、これは膣開口した動物についてのみ観察しているもので、やはりその群の母親からの

複数の動物で押さえているほうが良いと思うので、そちらだと用量相関がないので、親動物もそうですけれども、2,700では私は体重増加抑制はないのではないかという意見です。ですから、親も児動物も体重増加抑制はハイドースだけというのが意見です。

○ ○○

そうしますと、当初の事務局案でよいということですよ。

いかがでしょうか。問題は、2,700 ppmの児動物における所見をどうするか。○○、すみませんが、もう一度お願いします。

○ ○○

親動物に関しては、事務局案は全然なしということだったのですが、ここは先生と御相談をして、12,000 ppmは体重増加抑制でとっていただくということ。

児動物のところは、○○の御意見は全くそのとおりでと思いますので、このところは事務局の御提案どおりということをお願いしたいと思います。

○ ○○

そういうことで、一番高い用量の群の体重増加抑制については、親も児動物もとるということですね。

次に、71ページの(2)発生毒性試験(ラット)については、4行目の溶媒の記載が少し細か過ぎるということで、通常を用いる溶媒ですので記載を簡略化した。○○のコメントです。

次が13行目で、【事務局より】ということで、1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児への影響について、体重と骨格変異について、事務局は毒性所見としなかったことについて確認がなされています。

それに対して○○は、まず①について、骨化遅延についてはリッター単位での解析が必要であるということから、それを申請者に確認したところ、リッター単位で解析しても有意差はなかったという回答が得られております。したがって、①については特に記載する必要がないことになろうかと思えます。

次が【事務局より】の②について、この骨化遅延という所見が、有意差はないということなので、そもそも検体投与の影響であるかどうかという疑問があるという○○のコメントがありましたが、それについて○○、御意見ををお願いします。

○ ○○

要するに、骨化遅延の統計がFisherを使っているので、毎度のことですけれども、リッターベースでやってくれたら有意差はなかったという形なので、少なくともARfDのエンドポイントにする必要はないと思うのですけれども、そもそも検体投与の影響かという、有意差がないとなかなかつらいかなということ。

ただ、低体重は用量相関がきれいにありますし、リッター単位の統計ですし、まして分散分析を使っているの、こちらは私は影響ではないかと思えます。○○は多分、体重もリッターベースでなくて、リッターベースでやったら有意差がなかったの、両方消して

しまったのではないかと考えています。

○ ○○

では、ただいまの点について、○○、お願いいたします。

○ ○○

そのとおりです。この体重でリッターベースできっとやっておられると思いますので、有意差がないということは骨格のほうだけだったのですね。体重はとっていただいてよろしいと思います。ただ、エンドポイントにはならないと思います。

○ ○○

お二人の御意見が一致したようです。したがって、骨化遅延については毒性でないけれども、体重増加抑制については、高い用量の群で毒性とすることで合意がなされたと思います。よろしくお願いいたします。

次が72ページからの(3)発生毒性試験(ウサギ)の試験ですが、これについては先ほどの溶媒についての記載整備のみですので、特にほかに何か問題点がなければ、次に進みたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○ ○○

73ページの5行目から13. 遺伝毒性試験でございまして、こちらは、先生方より全て陰性の評価で問題ないと考えますとコメントをいただいております。

中身ですけれども、原体を用いた試験の結果が表70にございまして、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞の遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、ヒトリンパ球及びマウスを用いた小核試験が実施されており、全て結果は陰性というものでございました。

また、74ページの8行目の表71に、分解物M14を用いた遺伝毒性試験が実施されておりますが、こちらでも陰性の結果でございました。

遺伝毒性試験については以上でございます。

○ ○○

3名の方からは特にコメントはないということでしたが、よろしいですね。ありがとうございました。

続きまして、その他の試験について説明をお願いいたします。

○ ○○

75ページの3行目から14. その他の試験でございます。

1つ目の試験が(1)H295R細胞(ヒト副腎皮質由来細胞株)を用いたステロイドホルモン合成スクリーニング試験でございますが、76ページの上のところに○○からコメントをいただきまして、細胞株の由来の記載があったほうがよいということで、タイトルのところに「ヒト副腎皮質由来細胞株」と御追記をいただいております。

試験につきましては、結果が表72のとおりでして、「テトラニリプロールでは3 μM以上、

代謝物M22では1 μM 以上の濃度でH295R細胞株におけるエストラジオール及びコルチゾール分泌の明らかな増加が認められた」と今のところは記載しております。また、「プロゲステロン及びテストステロンの変化は僅かであった」と記載をしております。

こちらにつきまして、76ページのボックスのところですが、まず〇〇から「副腎のステロイド合成に関しては、種差を考慮した考察が必要と存じます。ヒト、イヌではコルチゾールが多く、ラット、マウスではコルチコステロンが多く分泌されます。H295Rはヒト副腎由来の細胞であるため、ラット、マウスへの影響とは異なると考えられます」ということです。

〇〇からは、二重下線部について、「この細胞株は正常なヒト副腎細胞と異なり、アロマターゼも発現しているので、生成されたテストステロンはエストロジェンに転換されたのではないかと考えられます。プロジェステロンも同様の理由で大きく増加しなかったのかもしれませんが。コルチゾール分泌が増加しているので、ヒトの副腎でコルチゾールの産生とテストステロンの産生に関わる酵素の活性が亢進しているのかもしれませんが」とコメントをいただいております。

また、4行目から、(2)未成熟ラットを用いた子宮肥大及び膣開口影響試験の結果でございませう。

こちらは12行目から結果を記載してございまして、「テトラニプロールを3又は20日間強制経口投与した未成熟ラットにおいて、子宮重量及び膣開口時期に対照群との間で差は認められず、生体におけるテトラニプロールのエストロゲン様作用又は抗エストロゲン作用は確認されなかった」というものでございませう。

こちらのその他の試験につきまして、先生方からのコメントを76ページの下ボックスに記載してございませう。

〇〇から「ステロイドホルモン合成経路は同一の最終産物でも、組織や動物種によって関与する酵素や中間産物が異なります」という御指摘をいただきまして、詳細に検討した資料がないのかということで御質問をいただきましたが、そちらは確認したところ、ないという返答でございませう。

それを受けまして、77ページの2つ目のパラグラフですけれども、「長期試験でこの剤と代謝物の血中濃度を調べ、その濃度でヒト株化細胞を培養するとステロイドホルモン産生が亢進しているので、ヒトへの影響が懸念されます。イヌで感受性が高いのは、血中濃度が高くなることと、ヒトに近いステロイドホルモン合成系を有していることが考えられます。無毒性量を推定する上で、この*in vitro*のデータとイヌにおける慢性毒性試験成績との関係は重要だと思います」ということで、毒性試験における*internal dose-effects*とステロイドホルモン生合成の種差を踏まえてヒトへの影響の考察を求めよう御指摘をいただきました。こちらにつきまして、机上配付資料1の4ページから回答がございませう。

【回答の概要】といたしましては、評価書本体の77ページの中ほどから記載してございませうが、

ラット、マウス及びイヌを用いた長期毒性試験において、*in vitro*のメカニズム試験で20%以上のエストラジオール産生増加がみられた濃度と同等以上の血中濃度となった群もありましたが、

- ・子宮重量に変化はなく、未成熟ラットを用いた子宮肥大及び膣開口影響試験でもラットの子宮重量や膣開口日への影響も認められていないこと
- ・イヌ精巣では投与に関連したものと判断される所見が認められないこと

報告書のほうでは影響としていないということで、このような記載になっております。

- ・卵巣では2世代繁殖試験の出生児雌の観察で性成熟に関する指標に異常が認められていないこと
- ・副腎において全ての毒性試験において検体投与によると考えられる異常所見が認められていないこと

こちらでも報告書で毒性所見とされていないということで、このような記載になっております。こちらから、*in vitro*のH295R細胞株を用いた試験結果とマウス、ラット、イヌの長期毒性試験結果との間に必ずしも直接的な関連性はないという考察が提出されております。

こちらの回答をお送りしたところ、〇〇からは「副腎の皮質細胞の空胞の所見について、ホルモンとの関連に対する申請者からの回答、受けいれます。当日は欠席しますので、他の毒性病理の先生方のご意見を踏まえて討議願います」といただいております。

また、〇〇からは、追加で確認を求めることはございませんが、「副腎のステロイドホルモンは種差があり、ヒトとイヌはコルチゾール、マウスとラットではコルチコステロンが主なグルココルチコイドです。申請者は、ヒトにおいてのみ影響が示される可能性は極めて低い、とされていますがステロイドホルモンの生合成の種差を考慮すれば、ヒト副腎由来の細胞を用いた*in vitro*試験の結果は無視できないと存じます」といただいております。

〇〇から、子宮と膣の変化の機序について、結論としてエストロゲン合成促進作用が関与しているかどうかどうかということで確認をするように御指摘いただきまして、【回答の概要】の最後のところに記載しておりますが、「検体の潜在的なエストロゲン合成促進作用が関連している可能性は極めて低いと考える」という回答が来ておりました。

〇〇からは、追加での事項はないとコメントをいただいております。

その他の試験については以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

まず、76ページの1行目からのボックスに、〇〇から、細胞を用いた試験における細胞株の由来を書いたほうがよいということで、75ページの4行目にそれが追記されております。

76ページのボックスのその下で、〇〇からは、副腎のステロイド合成については種差があるので、ヒトとイヌでは類似し、ラットとマウスではまた別のステロイドが分泌される。このヒトの副腎由来細胞を用いた*in vitro*の試験は、ラット、マウスへの影響とは異なるも

なので、その点を考慮する必要があるということです。

さらに〇〇からは、75ページの二重下線部分に追記の御意見が出ております。せっかくですから、追加説明をお願いいたします。

〇 〇〇

私よりも代謝の御専門の先生のほうが詳しいのではないかと思うのですが、この細胞株はOECDのテストガイドラインにも入っておりまして、そこに書かれている合成経路を見ますと、アロマターゼも入っていて、最終産物としてエストロジェンと副腎皮質ホルモンになる経路になっておりましたので、たとえテストステロンが産生されたとしても、アロマターゼが頑張れば抱合化すれば、エストロジェンがどんどん産生されるので、テストステロンの増加量が少なかったのかなと勝手に想像したものを書かせていただきました。

〇 〇〇

想定されるメカニズムの一つとして、こういう考えもあるということですね。

76ページの機序検討試験のまとめとして、23行目からのボックスに、まず〇〇から、この剤の代謝産物がステロイドホルモン合成経路に及ぼす影響について、詳細に検討した資料はないのかということで申請者に投げたところ、そういう情報はないということです。申請者からの回答については、先ほどの机上配付資料1に書かれていたところを、77ページに概要としてまとめてあります。

根拠となるポイントは4つあるのですが、一つはイヌの精巣で投与に関連した所見は認められなかった点、副腎において検体投与によると考えられる異常所見が認められなかった点については、まだ結論は出ていない段階ですので、これを根拠として結論を導くのは少し早計ではないかと判断されるわけです。

あと、幾つかのホルモンに関係する御意見が出ておりますが、77ページの下ボックスに、〇〇から子宮と膣の変化の発現機序として、エストロゲンの合成促進が関与しているのか、あるいは不明と考えるのかについて、申請者の見解を聞いたところ、結論として、「検体の潜在的なエストロゲン合成促進作用が関連している可能性は極めて低い」という答えでした。〇〇はそれでわかりましたということでしたが、今までの流れからいって、もう一度、御意見をお願いできますか。

〇 〇〇

私はわかりましたというのは、要するに、申請者が関連している可能性は低いと考えていることがわかったという意味です。

〇 〇〇

そうですね。そういう質問でした。

以上で、幾つか機序がわからないことがあるということで、申請者の考え方にしても、少しすんなり受け入れられないような点、例えば、精巣とか副腎の所見の捉え方についても、まだ議論するところが残っていると思いますので、適宜、追加資料を求めた上で結論

を導きたいと思いますが、よろしいでしょうか。どうぞ。

○ ○○

私もその方向でとは思いますが、先走るのですけれども、各試験における無毒性量の一覧が評価書の82ページに書かれているのですが、1点、先生方に見ていただきたいのは、この剤は事務局からの説明だと非常に毒性が弱いといいますが、あるものだとハイエストドースが無毒性量だったり、その一段下だったり、その一段下も数十とか数百などという用量なので、申請者に要求する場合に、このもののメカニズムを求めるのか、それとも今回、例えば1日1,000 mg/kgのような、考えられないような投与のし過ぎなどが起きるかもしれないけれども、問題は副腎の影響であったり、**Health Based Guidance Value**を決めるに当たり、これがないと決まりませんということを求めるのかを先生方に少し考えていただいて、要求事項を出していただくとありがたいと思います。

○ ○○

そうですね。その点をはっきりさせないと、資料を求められても提出する側が困ると思いますので、どうしますか。今まで出てきた意見を事務局で取りまとめていただいて、さらに追加することがあるかないかのようなことをメールで対応したいと思いますが、いかがでしょうか。

○ ○○

そうしましたら、今、論点になっておりますのが、イヌの1年の試験の副腎と精巣、マウスの長期の試験の副腎とホルモンの刺激性があるかどうかの関係だと思えます。

事前に確認事項ということで、これらの関係について確認しましたところ、形質的な変化がないから大丈夫という回答が来ていることもありまして、その発生頻度自体は増えていることをもう一度指摘して、その病変については背景データとか程度などをもう一度説明してもらおう。

それとともに、その他の試験のところ、ヒトの細胞を用いた試験でエストラジオールとコルチゾール分泌の明らかな増加が認められていることとの関係も含めて、再度考察を求めるということだと思えるのですけれども、そのラインでまずは要求事項を作りますので、あとはもっとここら辺にフォーカスして聞かないとうまくいかないといった点がございましたら、追加で御意見をいただく感じでよろしいでしょうか。

○ ○○

はい。先ほど申し上げたのは、事務局で重要なところを整理していただいて、さらに抜けているところがあるかどうかを確認するために、皆さんに意見を求めることにしたいと思います。

どうぞ。

○ ○○

追加の試験をしていただくという手もあると思うのですが、まずある材料で解析できるとすると、例えば、ラットは両側性か片側性かをみんな書いてあるのに、イヌの副腎は書

いていないのです。ですから、これがもし片側性だったならば、ひょっとしたらこの変化はインシデンタルな可能性、スポンテニアスな可能性もあります。そういうところですか、あとはイヌの精巢の毒性だったら、どうもこれはグルタール固定をしているようなので、ステージアナライシスができるだろう。たかだか4匹ですから、そういうこともあります。これは御提案だけです。

副腎の *in vitro* でホルモンを測っていますけれども、これはSDが出ていないのです。報告書を見ても、SDが出ていないのは、確かにグラフを見ると高用量で上がってはいるのですけれども、こういうホルモンを測るようなものにおいて、どのぐらいばらつきがあったかというのはデータとしてお持ちなのではないかと思うのですけれども、あるものは出していただくことができるかどうか。精巢のステージアナライシスは新たに試験をしていたところに入ってしまふかもしれないのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございました。

そういうようなものを加えながら、要求事項を提出したいと思えますけれども、何とか、ホルモンが関連している感じがして、毒性であるのかどうかがよくわからない点もあるし、無毒性量の設定にしても、ぼんやりしてどこで線を引いたらよいかわからないような試験もありますので、できれば事務局で、ホルモンが関連していると思われるような剤がもしあれば、参考にはなるのかなと思えますけれども、ないですか。

○ ○○

以前、恐らくホルモンの合成経路にある間の酵素を測っていただいたこともあると思うのです。ただ、今回は明らかにホルモンの作用なのかどうかという点についても、*in vitro* の副腎細胞を使った結果だけですよね。なので、恐らく今までの追加データを要求したものとは少し違うのかなと思います。むしろ、ホルモンは○○の御専門でもあるので、代謝の先生やホルモンに詳しい先生方の御意見が貴重かもしれません。

○ ○○

ホルモンが絡んだような影響というのは、もしこれまでにあまりなかったとしたら、それを評価する最初の剤になりますので、丁寧に見ていくべきかと思っております。

よろしいでしょうか。どうぞ。

○ ○○

今、その他の試験のところの「機序検討試験」としてありますよね。このときに、今日の話では、申請者はこの「機序検討」というのは子宮腫瘍のつもりで書いているわけです。ところが、今は方向が変わってきているようなので、評価書をつくる上でも、ここの部分は何の機序検討試験かを書ければ書いたほうがいいと思います。

○ ○○

それは回答が出てきてからということでもよろしいですか。

○ ○○

はい、もちろんです。

○ ○○

そのほかはよろしいでしょうか。

これ以上は多分、議論するものもないですし、このあたりでまとめたいと思うのですが、本日の審議を踏まえ、幾つか追加資料、要求事項を出したいと思います。内容については事務局で整理して、その後に確認したいと思います。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

御審議いただいて確定した内容については、評価書案に反映いたしまして、そちらのものと要求事項の素案を作成いたしまして、またメールでお送りさせていただきますので、御意見をよろしくお願いいたします。

○ ○○

よろしくお願いいたします。

以上ですが、その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

特にございません。日程よろしいでしょうか。

○ ○○

はい。お願いします。

○ ○○

本部会につきましては、次回は3月7日水曜日でございます。

幹事会につきましては2月22日木曜日を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○ ○○

それでは、ほかにないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上