

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第286回) 議事録

1. 日時 令和8年3月18日(水) 9:30~11:58

2. 場所 食品安全委員会 第二会議室 (Web会議システムを併用)

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(クロルマジノン)に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

石塚座長、赤沼専門委員、石川専門委員、小川専門委員、大山専門委員、
熊本専門委員、齋藤専門委員、島田専門委員、寺岡専門委員、内木専門委員、
中西専門委員、平塚専門委員、山本専門委員

(専門参考人)

池原専門参考人

(食品安全委員会)

祖父江委員長、浅野委員、春日委員

(事務局)

中局長、前間次長、古田評価第二課長、蟹江評価調整官、五島課長補佐、
久保評価専門官、木庭評価専門職、田村技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(令和8年3月18日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「クロルマジノン」

参考資料1 内分泌活性を有する動物用医薬品の食品健康影響評価の考え方(平成30年6月
1日 動物用医薬品専門調査会決定)

参考資料2 第282回動物用医薬品専門調査会資料3(一部修正)

6. 議事内容

○石塚座長 では、これから第286回「動物用医薬品専門調査会」を開催したいと思います。

本日、笛吹専門委員が御欠席で、13名の専門委員が御出席予定なのですが、一部遅れてこら

【機密性2情報】

れる先生がいらっしゃるということです。

あと、池原賢代先生なのですが、専門参考人として本日お招きしております。どうぞよろしくお願いいたします。

本日の会議全体のスケジュールについて、お手元に第286回動物用医薬品専門調査会の議事次第が配付されていると思いますので、御覧いただければと思います。

それでは、議題に入ります前に、事務局から議事、資料の御確認をお願いします。

○五島課長補佐 本日の議事は「動物用医薬品（クロルマジノン）に係る食品健康影響評価について」及び「その他」です。

次に、資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、それから、資料1から2及び参考資料1から2は議事次第に記載されているとおりです。そのほか、机上配付資料1から4がございます。これらの資料は、事前にシェアポイント又はプライムドライブにてお手元に送付させていただきました。

特に机上配付資料4につきましては、昨日の午後、追加で送付させていただきましたので、御注意いただければと思います。直前で申し訳ございませんでした。

不足の資料などございましたら、事務局にお知らせください。

○石塚座長 先生方、資料は大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、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日の食品安全委員会決定分ですが、こちらに基づきまして、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御報告をお願いします。

○五島課長補佐 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たところ、平成15年10月2日委員会決定の2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○石塚座長 ありがとうございます。

先生方から御提出いただいた確認書に相違はないということでよろしかったでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、早速ですが、議題(1)「動物用医薬品（クロルマジノン）に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思います。

事務局から御説明をお願いできますでしょうか。

○木庭評価専門職 よろしくお願いいたします。

資料ですが、お手元に資料2の評価書案の御準備をお願いいたします。

まず、表紙のボックスに記載しておりますが、前回の調査会の資料からの修正点は赤字としております。また、コメント照会後に修正した箇所は青字としております。

その下に大山先生から全体を通した御意見をいただいておりますので、記載しております。本日の資料では毒性試験の試験名の横に試験年を記載しておりますが、薬物動態試験や残留試験についても統一してはという御意見をいただきました。試験年は通常、動薬の評価書では参

【機密性2情報】

照資料の一覧に記載しておりまして、試験名の横の試験年は調査会資料では御参考のために記載しておりますが、最終的には削除する予定としております。

続いて、13ページをお開きください。

薬物動態試験の（4）でございます。

次の14ページに島田先生からいただいたコメントを記載しております。分布や排泄は投与経路に大きく依存するというので、参考資料でもよいという御意見をいただきました。この試験は性別や数や投与経路など不明ですので、詳細不明のため参考資料とするという案に修正しております。

また、島田先生からは記載場所も薬物動態試験の最後にしてはと御意見をいただきましたが、通常でも参考資料は最後に回すといったことはしておりませんので、移動しない案としております。

次に、19ページにお進みください。

遺伝毒性試験でございます。

表の中ほど、*in vitro*の染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験について、赤沼先生からの御意見で「投与」を「添加」に修正しております。

次に、21ページの急性毒性試験でございます。

22ページの4行目から5行目にかけて赤字で削除している部分がございますが、こちらは前回の調査会での御審議を受けまして、表14に移動しております。

次に亜急性毒性試験でございます。

まず、22ページからの（2）でございます。こちらは中西先生からの御意見で、溶媒の記載が重複しておりましたので削除しております。

また、23ページにかけてのボックスでございます。中西先生から、21行目に記載しております脚注の3、11-OHCSの説明は不要ではと御意見をいただきました。過去の評価書を確認しましたところ、この11-OHCSは特に脚注なしで記載しておりましたので、削除する予定としております。

次に23ページの（3）の試験でございます。こちらも前回の御審議を受けまして、15行目に「雌のみによる試験ではあるが、」という言葉を追加しております。

次に26ページを御覧ください。

慢性毒性試験でございますが、前回の御審議で慢性毒性試験は発がん性試験より先にまとめて記載するというので、（1）と次のページの（2）の試験を先に移動しております。

また、27ページの（3）の試験でございますが、28ページの表21と表22については上から用量が高い順となるように修正しております。

また、29ページが一番下の（9）の試験を御覧ください。こちらは1用量ですので、通常は参考資料となるところですが、前回、参考資料としないということになりましたので、参考資料としない理由として脚注14を追記しております。

また、30ページの28行目からの結論につきましては、LOAELという言葉は使わない表現に

【機密性2情報】

修正しております。

まずここまで御審議のほど、よろしくお願ひいたします。

○石塚座長 御説明ありがとうございました。

それでは、前回の審議を受けての修正になりますけれど、確認させていただきます。

まず、13ページです。19行目からの薬物動態試験ですが、こちらは島田先生の御意見で参考資料と掲載するべきということで、参考資料になっています。性別及び匹数不明ということで、試験の詳細が不明であることから参考資料となっています。こちらについてはよろしいでしょうか。

島田先生、何か補足の御意見はありますか。

○島田専門委員 特にございませぬ。ありがとうございます。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、追加で御意見がないようでしたら、続きまして19ページです。こちらは文言の修正いただいております。表の比較的下のほう、「投与」から「添加」に修正いただいているところでは、こちらはよろしいですね。

では、次は21ページになるのですが、こちらは急性毒性試験なのですが、22ページの4行目、5行目は表中に移動ということで削除になっております。これはこれまでと同じ修正なので大丈夫かと思っております。

同じく22ページなのですが、まず15行目のTween80については、17行目にも同じ文言が出てきますので、削除いただいております。

21行目の11-OHCSなのですが、脚注に載っていたのですが、こちらは削除してよいのではないかという御意見を中西先生に教えていただいております。確かに最後の略語表の中にも入っているので、ここで脚注で丁寧に記載してもいいかなと思いつつも、後ろの略語表を見れば分かることではあります。こちらよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それから、23ページの(3)です。こちら前回を受けて、雌のみという文言を入れていただいております。

それから、26ページに行きまして、(1)の順番を慢毒を先にということで修正いただいているところでは、

(3)については投与量ですね。28ページについては、投与量の順番をほかの表とそろえたということをしていただいております。

ここまでよろしいでしょうか。

29ページです。38行目なのですが、こちらについては、脚注のところでは、1用量のみの試験であるかということで、前回、この文献については非常に詳しく詳細なデータが出ているということで、1用量ではあるのですが、評価に用いるということでこの記載に修正をいただきました。

こちらについてもよろしいでしょうか。

【機密性2情報】

(首肯する専門委員あり)

○石塚座長 ありがとうございます。

では、うなずいていただきましたので、次に進みたいと思います。

それでは、事務局から引き続き御説明をお願いできますでしょうか。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

では、続きまして評価書案61ページをお開きください。

本日、池原専門参考人に御出席いただいておりますので、先にヒトにおける知見について御審議をお願いできればと思います。

61ページ30行目からでございますが、こちらはCMAを人用医薬品として使用した場合の有害事象についての知見でございます。

まず(1)ですが、EUにおいてCMAあるいは合成黄体ホルモンとエストロゲンの配合経口避妊薬(CHCs)の有害事象である静脈血栓塞栓症(VTE)について評価され、VTEに関するリスクの情報を製品情報に反映すべきと結論されております。

62ページの(2)でございます。PMDAは、海外の疫学調査においてCMA等の投与後の女性において髄膜腫の発生リスクの増加が示されていることなどから、使用上の注意を改訂しております。

また、11行目からこの判断の基となった疫学研究について記載しております。池原専門参考人の御意見で青字のとおり修正しております。髄膜腫の手術を受けた女性を対象に、CMA使用と髄膜腫との関連が症例対照研究により検討された結果、CMAの使用者数(使用者率)は髄膜腫の症例群が対照群より高く、短期的、長期的ばく露両方において髄膜腫のリスクとの間に関連が認められたとされております。

本研究には、一部の症例の追跡期間が短いこと、発生率を過小評価している可能性が高いこと、遺伝的要因などの重要な交絡因子について調整していないことなど、限界があると考えられたとしております。

また、28行目から、EMAは、高用量を長期使用すると髄膜腫のリスクが増加するため、必要最小量・最小期間で使用する、髄膜腫の患者や髄膜腫の既往歴のある患者には禁忌としております。

また、33行目からヒトにおける知見のまとめの文章でございますが、こちらは事務局で青字のとおり修正しておりますが、人用医薬品としての用量に比べて、食品を通じた摂取によるばく露レベルが低いと思われる根拠を分かりやすくなるように修正しております。結論としましては、CMAの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はなかったとしております。

次の63ページからいただいた御意見を記載しております。

19行目から、小川先生から過去の人用医薬品として使用される成分の事例ではどうかと御質問をいただきました。

36行目から記載しておりますが、最近評価いただいたピペロニルブトキシドでは、食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す所見はなかったとしておりますが、今回は有害事象が

【機密性2情報】

報告されているので、このとおりの記載はできないかなと考えております。

その下、2ポツ目ですが、ピペロニルブトキシド以前の例では、ヒトにおける知見のまとめという文章は記載しておりませんでした。

また、3ポツ目、人用医薬品ではないのですが、農薬及び動物用医薬品として使用されるクロチアニジンやイミダクロプリドの例をこちらに記載しております。

また、小川先生や島田先生から、22行目や30行目に記載しておりますように修正案を御提案いただいております。こちらはどのような結論とすべきか、御検討をお願いいたします。

また、66ページにお進みください。

食品健康影響評価のところでございますが、40行目からヒトにおける知見の結論を記載しておりますので、こちらの文言についても先に御審議をお願いいたします。

ここまでよろしくをお願いいたします。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、まず一旦61ページに戻っていただきまして、本日、審議の都合で、ヒトにおける知見について事務局から先に説明をいただいております。

まずは61ページの30行目から62ページの2行目まで、こちらはよろしいでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

○石塚座長 それでは、うなずいていただきましたので、次は62ページの4行目から31行目までになります。こちらは池原専門参考人から御修正を既にいただいております。

池原先生、何か追加で補足等はございますか。

○池原専門参考人 症例対照研究ということでしたので、過少というのを浮上しまして、短期的、長期的ばく露についても表にまとめられておりましたので、そちらを記載しています。こちらで過剰リスクといただいていたので、そのように短期ばく露、長期ばく露とともに書いたのですけれど、過剰リスクという言葉はないほうが良いという御意見があったので、「過剰」というところを取ったのですけれど、青字の21行目の「リスクとの関連が認められた」は「正の関連が認められた」とかそういった言葉に直すほうが良いのかなと今改めて思いました。

○石塚座長 そうしますと、先生、21行目は「短期的及び長期的ばく露ともに正の関連が認められた」。

○池原専門参考人 「正の関連が認められた」が良いかなと。

○石塚座長 分かりました。「リスク」という言葉を消して「正の関連が認められた」と。

事務局、ここの修正はよろしいでしょうか。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

○石塚座長 先生方も、こちらはリスクではなくて「正の関連が認められた」ということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

池原先生、遮ってしまってすみません。続きをお願いします。

○池原専門参考人 あとは、事務局の言葉を少し変えたというだけなので、ここに関しては大

【機密性2情報】

丈夫です。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

ほかの先生方もよろしいでしょうか。62ページ4行目から31行目ですが、大丈夫でしょうか。ありがとうございます。

それでは、その次です。33行目からがヒトにおける知見となっております。これについては、小川先生、寺岡先生、島田先生から御意見をいただいております。御意見は63ページのボックスの中に記載いただいております。

まず、62ページの42行目で、食品を通じた摂取によるばく露レベルは、人用医薬品としての使用によるばく露レベルよりも低いと考えられるということを確認に示していただいて、44行目からクロルマジノンの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はないと判断したという記載をいただいております。

この中で、寺岡先生はそのまま問題ないのではという御意見をいただいております。小川先生からは、人用医薬品として云々というところが22行目、それから、島田先生からは、63ページの30行目で少し数値を示してはどうかといった御意見をいただいております。

小川先生、島田先生、こちらは何か補足の御意見はございますか。

まず小川先生、ございますか。

○小川専門委員 ありがとうございます。

医薬品としての摂取量とどれぐらいの差があるのかということが分かる形であればいいのかなと思いましたが。全く触れないと分かりにくいと思ったのですが、青字でLOQ未満になると書いていただいているので、影響のある量との差がその辺りから読み取れると思いますので、現在の案で大丈夫かと思えます。

○石塚座長 ありがとうございます。

島田先生、いかがでしょうか。

○島田専門委員 食品を通しての摂取量は非常に低いところを読み手に安全性が担保されていることを示したいのであれば、文章を加えたほうが良いと感じていました。

先ほど小川先生からもありましたけれど、LOQ未満ということがはっきりと記載されるのであれば良いと思います。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

62ページの39行目ですね。「LOQ未満となり、」と非常に濃度が低くなるということが記載されておりますので、このままでよいのではという御意見をいただきました。

ほかの先生方、いかがでしょうか。ほかの先生方も現状の記載ぶりでよろしいということで。

(首肯する専門委員あり)

○石塚座長 ありがとうございます。うなずいていただきました。

それでは、こちらは明確に記載いただいておりますので、現在の修正案でいきたいと思えます。

【機密性2情報】

66ページに飛んでいただきまして、ヒトにおける知見なのですが、40行目と41行目です。こちらにヒトにおける知見についてクロルマジノンの食品を通じた云々というところを記載いただいております。

こちらについては、何か追加の御意見はございますか。よろしいでしょうか。

では、この記載でいきたいと思えます。

それでは、事務局から引き続き御説明をお願いできますでしょうか。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

では、続きまして評価書案の31ページをお開きください。

生殖発生毒性試験でございます。

まず9行目からの(2)の試験でございます。29行目、肝臓の相対重量の増加というところを赤字で削除しておりますが、申し訳ございませんが、こちらは事務局のミスでしたので、削除しております。

続いて、33ページにお進みください。

26行目からの(5)の試験でございます。こちらは前回の御審議を受けまして、形態異常の増加は有意差がみられなかったということで毒性としないように修正し、本試験条件下では催奇形性はみられなかったと記載しております。

また、34ページのボックスを御覧ください。島田先生から御意見をいただきまして、被験者は催奇形性はみられなかったとしているという修正案を御提案いただきました。通常、参考資料としない場合は調査会としての結論を記載しておりますので、催奇形性はみられなかったと調査会として判断可能か、御審議をお願いいたします。

また、34ページの17行目から赤字で皮下投与の試験を追加しております。こちらは(5)と並行して実施されております。

文章については、島田先生からの御意見で青字のとおり修正をしております。前回の調査会では、皮下投与の試験を追記すべきという御意見とほかの試験で催奇形性について判断できるため追記不要という御意見がございましたが、今回は島田先生からは記載してよいという御意見をいただいております。

また、35ページにまたがっておりますが、齋藤先生から、口蓋裂の発生率の高さから参考資料として記載したほうがよい。また、熊本先生からは記載に問題ないというコメントを頂戴しております。

また、中西先生からは、マウスについては感受性の種差を示唆する参考情報として有用だが、厳密な種差比較の根拠ではなく、補助的情報とするのが適切という御意見を頂戴しています。もし皮下投与を追記する場合は、33ページの(5)の試験につけております脚注16は削除する予定としております。

続きまして、35ページの(6)の試験を御覧ください。前回の御審議を受けまして、32行目から「母動物の毒性に関する情報が不足しているが、口蓋裂の増加は明確であることから、催奇形性がみられたと判断した」に修正しております。

【機密性2情報】

次に、36ページの(7)の試験を御覧ください。ここからが前回未審議の試験となっております。こちらの試験は詳細不明のため、参考資料とする案にしております。

EMEAは、10 mg/kg投与群で奇形の発現頻度が有意に増加し、先ほどの(6)の試験の結果も踏まえ、催奇形性の閾値は約10 mg/kgとしております。

いただいた御意見ですが、寺岡先生、熊本先生、中西先生から参考資料でよい旨、コメントを頂戴しております。

また、前回のコメント照会で、中西先生から参考資料とする理由の脚注についてもう少し補足説明を入れてはと御意見を頂戴いたしました。前回の調査会で(1)の試験の審議の際に前例に従うということになりましたので、同様に修正なしとする予定としております。このことにつきまして、島田先生、中西先生から問題ない旨、コメントを頂戴しております。

また、前回のコメント照会では、中西先生からいっそのこと削除してもよい試験という御意見をいただきましたので、削除するか御検討をお願いいたします。

次に、37行目から(8)の試験でございます。試験名については、中西先生からの御意見で器官形成期投与/発生毒性試験に修正しております。

ラットにCMAを妊娠7日から18日に投与した試験でございます。結果は37ページの表29にお示ししております。母動物では副腎や胸腺の重量減少、胎児では体重低値やAGDへの影響などがみられております。6～7週齢時に実施したIrwin法、オープンフィールド試験、水迷路試験での行動や学習成績に群間の差はみられなかったとなっております。また、F₂世代の胎児については、毒性影響はみられなかったとなっております。結論としましては、母動物に対するNOAELを10、児動物に対するNOAELを100とする案としております。

催奇形性につきましては、催奇形性はみられなかったとする案としておりましたところ、中西先生から、「本試験条件下では」等の条件をつけたほうが誤解がないと思いと御意見をいただきました。

38ページのボックスにまたがって記載しておりますが、動物種や系統、投与経路などにより結果は異なりますが、総合的にはCMAは催奇形性を有すると考えられるということで、「本試験条件下では」と追記する予定としております。このことにつきましては、中西先生、熊本先生からこの文言はあったほうがよい、この対応で問題ないという御意見を頂戴いたしました。

次に、38ページ(9)の試験を御覧ください。試験名については、中西先生の御意見で妊娠中期投与試験に修正しております。

こちらはラットにCMAを妊娠9～14日まで投与した試験でございます。動物や胎児で毒性影響はみられず、NOAELを最高用量である100とする案としております。

39ページにかけてのボックスに記載しておりますが、催奇形性については、先ほどと同様に中西先生からの御意見で「本試験条件下では」と追記しております。こちらは一般的な器官形成期投与試験と比較して投与期間が短いという理由で条件をつける案としております。中西先生からは、この対応で問題ない旨、コメントを頂戴しております。

次に、39ページ29行目からでございます。こちらの試験も並行して皮下投与でも実施されて

【機密性2情報】

いるので、結果を追記しております。

26行目から中西先生のコメントを記載しておりますが、種差の存在を示唆するために、マウスの皮下投与試験とセットで記載すべきという御意見をいただきました。

続いて、39ページ40行目から(10)の試験でございます。試験面については器官形成期投与試験に修正しております。ウサギにCMAを妊娠8～20日まで投与した試験でございます。結果は40ページ表30に記載しております。母動物では毒性影響はみられず、ほかの動物種でみられた副腎などへの影響もみられておりません。胎児では胚吸収・死亡率高値、口蓋裂等の奇形、体重低値などがみられております。母動物のNOAELを最高用量である10、胎児のLOAELを1 mg/kgとする案としております。

催奇形性につきましては、27行目から中西先生からの御意見を記載しておりますが、中西先生からは催奇形性がみられたとの結論に異論ない旨、コメントをいただいております。

また、強い胚・胎児毒性を伴う条件下で奇形が高率に観察されている点も併記したほうが誤解がないのではとのことでしたので、40ページの12～13行目の赤字を追記しております。

また、30行目のコメントでございます。母動物については実際のデータは示されておらず、文章しかないので、脚注をつけるか、母動物のNOAELは設定しないほうが妥当ではという御意見をいただきました。ですので、8～10行目に記載しておりますように、母動物のNOAELは判断できないと考えたと修正する案としております。

次に、40ページ34行目から(11)の試験でございます。試験名につきましては、器官形成期投与試験に修正しております。

ウサギにCMAを妊娠7日から18日まで投与した試験でございます。結果は41ページ、表31にお示ししております。母動物では体重減少、胎児では死亡・吸収率増加、口蓋裂、体重低値などがみられております。

結論としては、母動物に対するNOAELを8、胎児に対するLOAELを2とする案としております。

20行目に記載しておりますが、中西先生から催奇形性はみられたとしてよいという御意見をいただきました。

その下、(12)の試験でございます。こちらは詳細不明のため、参考資料とする案としております。EMEAは、CMAの繁殖における影響は明らかに用量依存的であり、牛では可逆的な不妊が誘発され、豚やイヌでは可逆的に発情が抑制されたとしております。寺岡先生、熊本先生、齋藤先生、中西先生から、この記載でよい旨、コメントを頂戴しております。

42ページの催奇形性のまとめの文章につきましては、後ほど御説明するホルモン作用に関する試験の結果を踏まえて記載している部分がありますので、後ほど御審議をお願いしたいと思います。

ですので、(12)の試験まで御審議をよろしくお願いいたします。

○石塚座長 ありがとうございます。

それでは、先生方、31ページの審議に戻っていただきまして、前回の審議済みのところもご

【機密性2情報】

ございますけれど、まず31ページの29行目は削除ということになりました。

それから、32ページは特に修正は入っておりません。

33ページの(5)ですが、こちらについては38行目、本試験条件下という文言を入れております。この本試験条件下はあったほうが分かりやすいと思いますし、前回でもそのような話になりましたので、この記載ぶりについてはよろしいでしょうか。

では、こちらは、34ページの9行目からのボックスで、島田先生からは「試験者らは」という記載がよいのではないかという御意見をいただいているのですが、こちらは参考文献ではないので、当調査会としての結論をこれまでですとずっと記載しておりました。

島田先生、こちらはよろしいでしょうか。

○島田専門委員 調査会からの結論をここに書くということで、調査会で判断したということであればよいと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。

先生方もよろしいでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

○石塚座長 ありがとうございます。うなずいていただきました。

それでは、34ページの17行目です。

○中西専門委員 石塚先生、少しいいですか。

これは私が提案したのですけれども、通常はこういう文言はつけないと思うのですけれども、今回催奇形性があるということで、催奇形性があるということを本専門調査会で認めたというような形の文章になるかと。認められなかった、認めたというような文章になるかと思うのですけれども、そのときに、催奇形性がある剤ですけれども、この試験では認められていないので、間違ったメッセージにならないように、催奇形性という特殊な毒性ですので、今回はこういうふうにつけたほうがよいのではないかというのが私の提案でした。

○石塚座長 御説明ありがとうございます。

突き詰めればハザードとリスクの話になってしまうのですけれども、今、中西先生から御説明があったとおり、この剤そのものが持っている毒性と、この試験条件下では催奇形性が認められなかったということで、読み手に誤解がないように、通常であればここまで詳しく書かないのですけれども、今回のこの剤に限ってはこの書き方がよいだろうという御提案をいただいております。

これについては、恐らく先生方は賛同いただいているかと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、この剤についてはこの方針で評価書の最後まで行きたいと思っております。

では、34ページの17行目です。こちらは皮下投与になっております。通常、食品安全委員会の中では、経路が違う場合には、特に参考になるものがない場合には、通常は評価の対象としていない方向が多いかと思っております。

【機密性2情報】

今回は、この皮下投与に関しては、前回の審議で参考としたほうがよいのではないかという御意見をいただいております。34ページの31行目のボックスからです。それから、次のページの15行目までです。先生方からも、こちらの皮下投与の結果について、このまま記載をしたほうがよいという御意見をいただいております。

ボックスに御意見をいただいた先生、それから、御意見をいただいていない先生を含めて、34ページ17行目の皮下投与のマウスの試験については掲載するという方向でよろしかったでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

○石塚座長 ありがとうございます。うなずいていただきましたので、それでは、こちらは参考資料ということで、34ページの脚注ですね。皮下投与による試験であることから、参考資料としたということを明記しながら掲載したいと思えます。

それでは、続きまして35ページの17行目です。こちらにもマウスの試験になりますが、32行目から少し修正が入っております。最終的には催奇形性がみられたと判断したということで結論になっております。これは食品安全委員会の結論としての記載となります。こちらはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、続きまして36ページになります。

36ページ1行目の(7)のマウスの試験ですが、ここから以降が今回初めての審議ということになります。

まず、マウスの試験ですが、こちらは脚注に載っていますが、詳細が不明であることから参考資料としましたということで、系統、性別、匹数が不明ということになっております。ただ、こちらはEMEAの引用しているものになりまして、評価書評価の原則からいきますと、国際機関が評価しているものについては尊重するというような方針もございます。

こちらについては参考資料とする案にしておりまして、これについては先生方から賛同いただいております。削除してもよいのではないかという御意見もいただいておりますけれども、中西先生、こちらは残しても大丈夫でしょうか。それとも、やはり削除したほうがよいでしょうか。

○中西専門委員 ありがとうございます。

前回は削除していいのではないかなと考えていたのですがけれども、今回、催奇形性のまとめとホルモン作用というところをまとめさせていただくに当たりまして、EMEAも催奇形性があるということをこの評価書から認めていますので、そういう参考として掲載してもいいのかなと感じています。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

36ページの5行目、EMEAの判断として催奇形性の閾値というところまで踏み込んで書いてありますので、それでは、こちらは残すということで、参考資料として引用するというので、

【機密性2情報】

よろしいでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

○石塚座長 では、ありがとうございます。先生方にうなずいていただきましたので、そのように進めさせていただきます。

続きまして、同じページの37行目です。ラットの試験になります。こちらは器官形成期投与ということ明記させていただいております。以降、器官形成期の場合には器官形成期投与というところで追記しております。特に今回は催奇形性の記載がございますので、この方針で行ければと思います。

37ページのほうに進んでいただきまして、(8)の試験については、25行目、本試験条件下では催奇形性はみられなかったという結論になっているところです。

38ページの3行目、4行目で先ほど中西先生から詳しく御説明いただいたことが記載されております。この追記はあったほうが良いということ熊本先生にも御賛同いただいておりますので、熊本先生、何か補足で御意見はございますか。

○熊本専門委員 特に補足はございません。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、その方針で進めたいと思います。

38ページの11行目までは、先生方、よろしいでしょうか。

では、続きまして13行目から(9)になります。こちらラットの試験になります。26行目に「本試験条件下では」というところを追記させていただいているところです。

こちらについては、もろもろ修正は入っておりますけれど、先生方、ほかに何か追加の御指摘はございますか。

39ページの29行目から、こちら皮下投与セットの試験系になります。39ページのボックスの中、皮下投与のことともろもろ書いていただいておりますけれど、恐らく先生方はこちら参考資料として掲載することに賛成ということだろうと拝察しております。こちらはその方向でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、39ページの38行目まではお認めいただいたということで進めたいと思います。

では、続きまして39ページの40行目からです。今度はウサギの試験になっております。

こちらは40ページです。ボックスが19行目から32行目まで入っておりますが、ここまでの修正、それから、先生方の御意見を参考にさせていただきながら、まず赤字の修正も幾つか入っておりますけれど、器官形成期投与については39ページ40行目に追記させていただいているところです。

それで、中西先生から母動物の毒性について御意見をいただいております。そのまま文言に従いまして、40ページの8行目を御覧ください。母動物については評価項目が限定的であること、体重等のデータが示されていないことからということで、NOAELを判断できないと考えたと修正を入れております。

【機密性2情報】

こちらについては、中西先生、何か追加の御説明はございますか。

○中西専門委員 こちらにコメントしているとおりで、特にありません。

○石塚座長 ありがとうございます。

それから、さらに中西先生の御指摘で、40ページの12行目です。強い胚・胎児毒性を伴う条件下では催奇形性が認められたということで、読み手にも非常に分かりやすい記載になっているのかなと思っております。

先生方、この39ページの(10)の試験については、追加の修正、御指摘はございますか。

よろしいでしょうか。では、こちらの記載でいきたいと思えます。

続きまして、40ページの34行目です。(11)、こちらもうサギになりますけれど、41ページの13行目からボックスがございませぬ。熊本先生、中西先生から御意見をいただいておりますので、本文に毒性の話は載せずに、毒性については表に載せるということになっておりますので、熊本先生、ごめんなさい。先ほども確認しなかったのですが、この修正というか、このままでよろしかったでしょうか。

○熊本専門委員 現状でよろしいかと思えます。

○石塚座長 ありがとうございます。

それから、中西先生の御指摘については、既に事務局で修正いただいているところです。

この(11)の試験について、先生方から何か追加で御指摘はございますか。大丈夫でしょうか。

では、続きまして41ページの(12)です。今度はイヌ、豚、牛の試験になります。こちらは脚注にあるのですが、試験の詳細が不明ということで参考資料となっておりますので、これについては、先生方全員、御意見をいただいた寺岡先生、熊本先生、齋藤先生、中西先生からは参考資料でよいと思えますという御意見をいただいております。

ほかに先生方で何か追加もしくは補足がございましたらお願いしたいのですが、大丈夫でしょうか。

(首肯する専門委員あり)

○石塚座長 ありがとうございます。では、先生方にうなずいていただきました。

それでは、一旦ここまでといたしまして、事務局から引き続きお願いできますでしょうか。

○木庭評価専門職 では、続きまして評価書案の44ページをお願いいたします。

35行目からの一般薬理試験でございます。結果は47ページまでにかけての表32にお示ししております。この表の記載内容については特に御意見はいただいております。

また、47ページをお開きください。

5行目から一般薬理試験のまとめを記載しております。こちらは中西先生から詳細な情報を記載してもあまり本質的ではないということで修正案をいただきまして、そのとおり修正しております。

次に、17行目からホルモン作用に関する試験でございます。全体的に試験名が適切かですとか、記載不要な試験がないか御意見を伺っております。

【機密性2情報】

試験名につきましては、中西先生からの御意見で全体的に修正しております。

また、寺岡先生から、投与量が不明な試験は記載不要ではという御意見をいただきました。投与量が不明確な試験は（3）となっております。また、（12）の試験につきましては、申し訳ありませんが、投与量の記載が漏れていたため、今回追記しております。

主な試験のみ御説明させていただきます。まず、48ページの（1）の試験を御覧ください。こちらは*in vitro*の試験でございます。後ほど御審議いただく催奇形性のまとめのところで、催奇形性はグルココルチコイド作用による可能性という考察を記載しておりますが、こちらの試験でCMAやその代謝物がグルココルチコイド受容体にも弱い結合性を示すという結果となっております。

また、詳細は机上配付資料1としてお配りしておりますが、中西先生からはグルココルチコイド作用を示唆するデータとしては参考になるというコメントをいただいております。

次に（2）の試験を御覧ください。次のページのボックスも併せて御覧いただければと思いますが、こちらはNOAEL又はLOAELが最も低いと思われる試験でございます。以前、一度御審議いただきましたが、その際はどの用量から毒性とするか結論が得られませんでした。その際は、子宮内膜増殖スコアは客観性や定量性に疑問があるが、全ての投与群で子宮内膜過形成がみられていることから、LOAELという御意見が多かったので、その方向で記載しております。

また、小川先生からの御意見で、48ページ24行目については「子宮腺」を「子宮内膜腺」に修正しております。

以前御審議いただいた際の御意見は、参考資料2として今回お配りしております。

いただいたコメントですが、寺岡先生、齋藤先生、中西先生からLOAELとすることに同意する旨、コメントをいただいております。

49ページの（3）の試験でございます。こちらは未成熟の雌ウサギにエストロンとCMAを投与したところ、子宮内膜増殖がみられたとされており、LOAELを0.1 mg/匹（0.033 mg/kg体重/日相当）と設定したとしております。CMAの黄体ホルモン様活性は皮下投与でプロゲステロンの約20倍とされており。

50ページのボックスを御覧ください。

小川先生から、匹数不明、1用量のみなどにより、参考資料ではという御意見をいただきました。

また、寺岡先生からは、投与量がよく確認できないので、記載する必要があるか検討すべきという御意見をいただきました。

齋藤先生からは、Clauberg法では最終的に5日間で投与した総量とされることが多いという御意見をいただきまして、投与量については青字のとおり修正しております。

また、中西先生からは、LOAELを設定できるほどの用量反応情報はないので、参考資料という御意見をいただきました。

本日の資料では齋藤先生案をもとに修正しておりますが、この記載でよいか、あるいは参考資料とするか、御検討をお願いいたします。

【機密性2情報】

次に、50ページの(4)の試験を御覧ください。こちらにも以前御審議いただきまして、その際の御意見を受け、修正しております。51ページのボックスに記載しておりますが、この修正案に賛成する旨、寺岡先生、齋藤先生、中西先生からコメントをいただいております。

次に、51ページ22行目からの(5)の試験でございますが、こちらは小川先生から誤記を修正していただいております。

また、(6)の試験でございます。こちらは52ページにかけてのボックスも御覧いただければと思いますが、中西先生から、定性的な試験で数値にあまり意味がないという御意見をいただきました。

また、先日追加でお送りした机上配付資料4を御覧いただけますでしょうか。

机上配付資料4の1ページ目の14行目でございます。この後御審議いただくホルモン作用のまとめの文章のところで、このゴナドトロピン分泌抑制効果はプロゲステロンと同程度と記載する案を中西先生から御提案いただいております。

このまとめの文章につなげるために修正を考えておりまして、机上配付資料4の3ページをお開きください。

こちらは赤字で追記しておりますが、プロゲステロンと同程度の抑制が認められたと修正することを御提案させていただきます。

次に、評価書案にお戻りいただきまして、52ページの(7)の試験を御覧ください。

CMAはエストラジオールによる子宮重量増加を抑制したとされており、LOAELを0.3 mg/匹、体重10 gで換算し、10 mg/kg相当と設定したとしております。

体重の換算につきましては、中西先生からの御意見で、脚注で体重範囲8~10 gのうち10 gを用いて換算した旨、追記しております。この後の(8)と(10)の試験も同様に脚注を追記しております。

次に、25行目からの(8)の試験でございます。こちらは、去勢雄ラットにCMAを10日間経口投与した結果、精囊重量増加、副腎重量減少がみられ、LOAELを8.0 mg/匹(16 mg/kg相当)と設定したとしております。

小川先生、中西先生からの御意見で、青字のとおり修正しております。

次に、53ページにお進みいただきまして、(10)から(12)の3つの試験につきましては、コルチコイド様作用は明確ではないか、限定的という結果となっております。

少し数が多いので、一旦ここで区切らせていただきまして(12)の試験まで御審議をよろしくお願いいたします。

○石塚座長 御説明ありがとうございました。

では、44ページにお戻りいただければと思います。

まず35行目です。一般薬理試験になりますけれども、こちらの数字等が幾つか修正されておりますが、47ページの5行目から10行目なのですが、まとめの文章については中西先生から御指摘いただいております。あまり詳細な情報を記載しても、毒性といいますか、試験の結果があまり本質的ではないということで、非常にシンプルにクロルマジノンの高用量で一部の一般

【機密性2情報】

薬理作用を示したが云々ということで、経口投与では限定的だったということが6行目にシンプルにまとめられております。

薬理試験についてのまとめの文言としては、こちらでよろしいでしょうか。もし何か追加の御意見があればお願いします。

では、先生方も多分思うところは同じであろうということで、このシンプルな内容でまとめるということに賛同いただいたと思います。

続きまして、47ページの17行目からがホルモン作用に関する試験ということとなります。

18行目からのボックス囲みに事務局、それから、寺岡先生の御意見だとか、様々記載がございます。

まず、全体的に試験名については中西先生の御意見で修正をさせていただいております。

それから、寺岡先生から投与量不明なものがありますがと御指摘いただいております、それが(3)の試験になるのですが、まずは順番に行きたいと思います。

48ページの1行目、まず(1)の試験なのですが、こちらは参考資料に現在なっております。こちらはグルココルチコイドの作用を示唆するデータとしては参考になるだろうということを中心から11行目のボックスに記載いただいております。こちらはよろしいでしょうか。

中西先生、何か補足の御意見とかはございますか。

○中西専門委員 ありがとうございます。

この後、事務局から御説明いただいて議論になるかと思うのですが、ホルモンのまとめと催奇形性のまとめのところで、今回私が提案したのは、催奇形性の問題でLOAELしか取れていないというのは問題なのではないかというところで、それをLOAELでも大丈夫だというロジックの形成が必要だろうということで、プロゲステロン作用がグルココルチコイド作用よりも低値で影響がみられ始めて、その後高値でグルココルチコイド作用が認められるというようなエビデンスを積み上げて、プロゲステロン作用でNOAELを取っていれば、催奇形性に関しては大丈夫でしょうと提案させていただいております。

そういう観点からすると、*in vitro*の試験なのですが、CMAの受容体に対する結合の差というのはそのエビデンスを示す一つの重要な試験になるかと思っておりますので、ぜひ掲載すべきではないかということでコメントさせていただきました。

○石塚座長 詳細な分かりやすい御説明をありがとうございます。

先生方も机上配付資料等についてお目通しいただいているかと思っておりますが、今回毒性が催奇形性ということで、十分に扱いを注意しなければいけない重篤な毒性と理解しております。

中西先生から今御提案があったとおり、プロゲステロンとグルココルチコイド、ホルモンの毒性の強さについてメカニズムも含めて判断をして根拠を積み上げていくとすると、この(1)は必要ではないかという御意見をいただいております。これについては、異論のある先生方はいらっしゃいますでしょうか。

中西先生、これは参考資料でいいということですか。

○中西専門委員 いえ、参考資料にするか、しないかという判断は先生方の御意見を伺いたい

【機密性2情報】

のですけれども、とにかくこういう試験結果があるということを評価書に示しておくことが非常に大事ではないかと考えています。

○石塚座長 承知しました。

今回、幾つかのものを参考資料とはしつつも、この(1)については、*in vitro*であるから参考資料としたというよりも、重要な根拠であれば参考資料から引き上げてもいいのかなと個人的には思っております。一旦ペンディングにして、この後の試験の取扱いぶりも見ながらどうするかということ判断いただければと思います。

一旦次に進みます。(2)プロゲステロン様作用試験ということで、こちらはウサギの*vivo*の試験になっております。こちらに関しましては、49ページのボックスに、LOAELとして、282回の調査会でNOAELかLOAELかというところはなかなか決着がつかなかったのですが、今回LOAELとして記載いただいたところ、寺岡先生、齋藤先生、中西先生からLOAELでよいのではないかと御意見をいただいております。

それから、48ページの24行目です。子宮内膜腺というところを小川先生の御意見で修正をいただいております。

まず大きなところで、現在48ページ31行目はLOAELということになっていますが、この判断でよろしいでしょうか。もしも追加の御意見があればお願いしたいのですが。

では、中西先生のコメントにもありましたけれど、安全サイドに立ってということで、それでは、一旦31行目はLOAELということで記載したいと思います。

続きまして、49ページの27行目、(3)のウサギの試験になっております。こちらにつきましては、49ページの39行目からボックスになっていますが、参考資料か否かというところについても御判断をいただければと考えております。

まず、試験のClauberg変法ということで、齋藤先生からは数値の総量について御意見をいただいております。

齋藤先生、何か補足というか、補足の御説明とかがもしあればお願いしたいのですが。

○齋藤専門委員 コメントに記載させていただいているとおりですけれども、これは1970年代に行われた古い試験ということで、その当時、このClauberg法は投与量を/kg/日ではなく、総量で書かれていることが多いということ、同じ参照資料46にはこのClauberg法以外にも様々な試験がされているのですが、必要などころには/kgできちんと記載されていますので、恐らくこの時代の慣習に倣った記載方法であると考えられます。できるだけ古い資料を生かすためにも、その当時の通例を考慮した記載内容が反映されればいいのかと個人的には思っています。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

これはもし参考資料ではなくて、このまま引用文献にする場合にその辺りの脚注は必要でしょうか。

○齋藤専門委員 Clauberg法で、投与量が総量で表記されているのは、体重が一定範囲内の個体を用いることと5日間反復投与というのが固定された方法なので、この時代では/kg/日とい

【機密性2情報】

う情報が要らないという前提ですので、参考資料ではなくて通常の採用資料でも私は十分いけるのではないかなと思っています。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、ただいまの齋藤先生の御説明をいただいた上で、こちらは参考資料とするか、それとも引用資料とするかというところで、小川先生、寺岡先生、中西先生から御意見をいただいているのですが、いかがでしょうか。

まず小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 ありがとうございます。

この方法自体を私はあまりよく理解していなくて、検索しても理解できませんでした。現在もこの方法がホルモン作用を評価する上でコンセンサスの得られているものなのかという点が気になったところであります。

データとして載せること自体には異論はないのですけれど、そこからLOAELまで言及できるのかという点で少し躊躇してしまうところがあり、こういったコメントをさせていただきました。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

寺岡先生、いかがでしょうか。

○寺岡専門委員 ありがとうございます。

投与量が1用量しかよく分からないということなので、小川先生が言われるようにLOAELと考えるかどうか怪しいのと、匹数も系統も不明だということであると、少なくとも普通の参考資料以下だとは思いますが、そういう意味で、これをデータというか資料として取るかどうかなのですけれど、その作用が重要だと皆さんお考えのようですので、参考資料でいかがかと思えます。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

中西先生、いかがでしょうか。

○中西専門委員 ありがとうございます。

私はこの試験に対するトーンが2人とは違うのですが、私も自分でCMAに関するホルモンの試験とかを一通り文献検索してみたのですが、やはり情報がかなり少ないなという印象でした。先ほど申し上げましたけれども、催奇形性がLOAELしか取れていないということから、これを使っても安全だというロジックを形成する上で、ホルモン作用に関するデータに関しては積極的に開示して、安全性を評価したとすべきだと思いますので、そういう観点からすると、このデータもそのうちのひとつとしてよいのではないかと考えています。

その一方で、寺岡先生も言われましたとおり、LOAEL設定の根拠としてはやはり情報が不足しているということで、個人的には参考資料にするのがいいのではないかと考えています。

○石塚座長 ありがとうございます。

【機密性2情報】

先生方、ほかにかがででしょうか。

齋藤先生に確認なのですが、齋藤先生の御意見としては別に参考資料でも構わないという御意見でありますよね。

○齋藤専門委員 そうです。参考資料でも大丈夫というか、記載がきちんとされていれば問題ないと思います。

1点補足しますと、このClauberg法自体が現在使われていない方法で、こういうふう古い既存情報から評価するときたまに出てくる方法だったので、方法としては知っていたのですが、方法自体が毒性試験の中でもかなり初期のもので、用量などが1点だったというの仕方がないなという印象ではあります。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

事務局に確認なのですが、すみません。自分で確認すればいいのですが、参考資料の場合でも脚注は今まで載せていますよね。参考資料とした理由だけではなくて、その試験系に関する脚注などを書いても構わないですよ。そんなルールはないですよ。

○木庭評価専門職 試験系に関する脚注をつけることは特に問題ないかと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。

それでは、先生方の御意見でもしほかに追加がないようでしたが、この(3)についてはまず参考資料にする。同時に、この試験については、例えば総量に関することだとか、非常に初期の試験系であるということなどについても述べた上で、ただし、系統及び匹数が不明であるため、参考資料としたといった記載をしてはどうかと思うのですが、いかがでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

○石塚座長 よろしいでしょうか。ありがとうございます。

○寺岡専門委員 すみません。自分がぼけっとしていたのですけれど、LOAELはどうされるのでしょうか。

○石塚座長 参考資料とした場合には、LOAELの記載はしないことになります。

○寺岡専門委員 記載しないということですね。ありがとうございます。

○石塚座長 調査会としての判断はしないということになりますので、35行目から37行目は削除した上で、脚注で試験を少しだけ説明するのと、プラス参考資料にした理由を記載するという事で、脚注の記載ぶりは事務局と私と齋藤先生で相談させていただき感じによろしいですか。

ありがとうございます。

事務局、その進め方でよろしいでしょうか。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

○石塚座長 ありがとうございます。では、そのように進めさせていただきます。

続きまして、50ページです。36行目、こちらウサギの試験になります。

こちらについては、51ページの6行目からのボックスで、現在参考資料としている記載で先生方からはオーケーをいただいております。

【機密性2情報】

ほかに何か追加で御意見はございますか。

では、このまま参考資料として進めさせていただきます。

続きまして、51ページの（5）です。一部、文言の修正が26行目に入っております。こちらはよろしいでしょうか。

では、続きまして33行目の（6）です。マウスのゴナドトロピン分泌抑制作用試験になります。

こちらについては、中西先生から、定性的な試験なので、38行目から40行目を詳しく記載してもあまり本質的ではないということで、ここもシンプルにしてはどうかという御意見をいただいております。

こちらは私もあまり細かいところまで詰めなくてもいいのかなと思うのですが、このシンプルな記載でよろしいでしょうか。

ありがとうございました。では、追加の御意見がないようでしたら、こちらはこの修正案でいきたいと思えます。

○木庭評価専門職 事務局でございます。

こちらの試験につきましては、机上配付資料4の3ページにさらなる修正案を御提案しておりまして、プロゲステロンと同程度の抑制が認められたとしてよいか御検討をお願いできればと思えます。

○石塚座長 大変失礼しました。

机上配付資料の3ページですかね。いずれの投与経路においても、8行目なのですが、プロゲステロンと同程度という記載を入れたいと思えます。というのは、中西先生から御提案があったロジックを積み重ねるときにこの文言が必要であるということで、こちらの記載はよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

先生方、机上配付資料4は確認いただけていますか。

では、追加の御意見がないようでしたら、ここはプロゲステロンとの比較の文章を一文言入れさせていただきます。大変失礼しました、

続きまして、52ページの5行目の（7）です。子宮肥大・抗子宮肥大作用試験のマウスになります。こちらにつきましては、脚注が追加されております。28、29の脚注で、換算方法についての記載を追記しております。こちらはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、特に追加の御意見がないということでしたら、続きまして25行目の（8）です。男性ホルモン作用及び筋肥大作用試験ということで、こちらについてはよろしいでしょうか。

お願いします。

○中西専門委員 少しうっかりしていましたが、男性ホルモン作用という表現が、適切かどうかというのは議論の余地があるのではないかと思います。

○石塚座長 動物なので、雄性ですかね。

【機密性2情報】

○中西専門委員 いえ、アンドロゲン作用ですよ。アンドロゲンを男性ホルモンと。だから、エストロゲンを女性ホルモン、アンドロゲンを男性ホルモン投与と呼ぶのが適切なのかなと。

○石塚座長 多分、幾つかの評価書でそういうふうにしたしか使っている箇所があったとは思いますが、ただ、先生、過去に使っていたからといって、修正が必要なところは修正すべきだと思いますので、もしここでこの言い方がということであれば、修正は可能かと思います。

○中西専門委員 過去の事例に倣って表記するという考え方もありだと思いますけれども、サイエンティフィックには男性、女性というホルモンの分け方は今の状況にそぐわないのではないかというのが個人的な感想です。

○石塚座長 そうしますと、これはどういうタイトルがいいですかね。この後も男性ホルモンがぼろぼろ出てくるのですが。

お願いします。

○石川専門委員 石川です。

中西先生の御意見は私も本当にそう思って、例えばその後に抗男性ホルモン作用とかそういうふうに使われると、むしろ逆に何だか分からなくなるような印象を受けておりました。過去の事例は私は分かっていなかったのですが、そこには違和感を感じたということをお伝えしておこうと思いました。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

では、修正するとしても、どういう表現にしますか。テストステロンを使っているような試験系にはアンドロゲンと使ってしまったでもいいのかなと思うのですが、こちらに関しては、中西先生、何か御提案はありますか。

○中西専門委員 雄性生殖器に対する影響なので、そういう試験名にしてはどうかと感じましたけれども、石塚先生がおっしゃっているとおり、次の試験ですとテストステロンを使っていますので、アンドロゲンと読んでいいかなと思うのですが、アンドロゲンを直接使っていないような試験に関しては、アンドロゲンという言葉は使いにくいかなとも感じています。

○石塚座長 そうすると、例えば雄性生殖器及び筋肥大作用試験のようなタイトルになりますか。

○中西専門委員 そういったイメージでしょうかね。重量に対する試験ですので、雄性生殖器の重量に対する影響の試験のようなタイトルになるのかなと思います。重量ではなくて、肥大とかそういう表現でもいいと思いますけれども、その前の試験ですと子宮が肥大とかという表現を使っていますので、雄性生殖器の肥大というような表現かなと思いました。

○石塚座長 私が今申し上げたのは雄性生殖器及び筋肥大作用試験という意味だったのですが、すみません。

どうですか。先生方、ほかに御意見はございますか。

もし追加の御意見がなければ、ここは一旦雄性生殖器及び筋肥大作用試験と修正させていただいて、同時に事務局で過去の事例で何かよい言葉があれば確認いただければと思うのですが、事務局、よろしいですか。

【機密性2情報】

○木庭評価専門職 承知いたしました。確認いたします。

○中西専門委員 石塚先生、いいですか。

生殖器とするとまた範囲が制限されるので、内分泌臓器という表現がなされていますので、雄性内分泌臓器としてはどうでしょうか。

○石塚座長 分かりました。雄性内分泌臓器ですね。どんどんあまりふだん使わない試験名になっている感はあるのですが、先生がおっしゃるとおり、正確に表そうとするとそういう試験になると思います。

これは素直に内分泌臓器及び筋肥大作用試験とかは駄目ですか。雄性というか、雄しか使っていないので、どちらにしても。

○中西専門委員 そうですね。雄性も取ってもいいかもしれません。

○石塚座長 分かりました。

では、内分泌臓器及び筋肥大作用試験と一旦させていただいて、あとは事務局で過去の文献といえますか、表現方法を確認していただければと思います。事務局に宿題を振ってしまって申し訳ありません。よろしくお願いします。

では、52ページの40行目なのですが、ここは抗アンドロゲン作用ということで、少し先に行ってしまうのですが、例えば55ページの8行目とか23行目で抗アンドロゲンというような形になっているので、ここは抗男性ホルモンではなくて抗アンドロゲン作用と変更ということにしてよいかと思います。その方向でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

その上で、Wistarがあるあるの間違いがされていますね。こちらは参考資料になっていますけれど、こちらもこのままでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、続きまして53ページの8行目、(10)になります。こちらはACTH分泌抑制作用試験になります。こちら中西先生からはデータとしては参考になるということで、掲載する方向になろうかと思えます。こちら参考資料とさせていただいておりますが、こちらはよろしいでしょうか。

では、続きまして26行目です。(11)抗グリコーゲン、それから、32行目の(12)、おのおのマウス、ラットの試験系になりますが、こちらについては参考資料ということで、この記載ぶりでよろしかったでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

○石塚座長 何人かの先生にうなずいていただきましたので、こちらはこの記載にしたいと思います。

では、事務局にまた御説明をお願いしてよろしいでしょうか。

○木庭評価専門職 では、続きまして54ページからでございます。

11行目の(14)の試験を御覧ください。こちらは以前、一度御審議いただいております。系統不明、純度不明と追記しております。

【機密性2情報】

24行目から御意見を伺っておりました。

1点目でございます。18行目からの下線部につきまして、原著のメソッドに記載がないが、結果に記載があるため、評価書案に記載するかということにつきましては、齋藤先生からは記載を残してよい、熊本先生からは、統計解析手法が誤っていることもあり、記載不要という御意見をいただきました。次の55ページにまたがっておりますが、中西先生からは、「実験方法に記載のない用量ではあるが」と追記したほうが誤解がないと思いますとのことで追記いたしました。下線部を記載するか御審議をお願いいたします。

また、2点目でございます。参考資料とする理由の脚注36の記載についてでございますが、齋藤先生、熊本先生からは問題ない旨、コメントをいただいております。中西先生からは、一番の問題点は用量設定だと思いますということで、青字のとおり修正いただいております。

次の55ページの(15)と(16)の試験ですが、こちらは、CMAや代謝物A、代謝物Bなどを投与し、テストステロン投与による精嚢や前立腺の重量増加を抑制したとされております。(15)ではLOAELを4.64 mg/kgと設定したとしております。

次に、33行目から(17)の試験でございます。CMAや代謝物B投与により副腎や胸腺の重量減少がみられ、LOAELを21.5 mg/kgと設定したとしております。代謝物Aでは変化はみられなかったとされております。

56ページのボックスでございます。中西先生から、グルココルチコイド作用を示唆するデータではあるものの、ホルモン活性に起因するとまでは言い難いデータだと思いますとコメントをいただいております。

次に56ページ、(18)でございます。

まず①ですが、妊娠ラットにCMAを皮下投与したところ、雌胎児のAGDには影響はみられませんでした。雄胎児のAGDが短縮し、雌性化を示したとされております。

中西先生からは、参照50の一部は生殖発生毒性試験に移動したほうがよいのではないかと。AGDも生殖発生毒性試験のエンドポイントの一つではありますが、これに特化した試験であるならばホルモン作用として記載するのはありだと思いますというコメントをいただきました。

この試験につきましては体重測定や性別確認などを行っておりますが、ほぼAGDに特化していると考えられますので、このままホルモン作用試験とする記載でよいか御審議をお願いいたします。

36行目から③の試験でございます。こちらは去勢又は未去勢のウサギにCMAを経口又は皮下投与した結果、雌性化、雄性化作用はみられなかったことから、NOAELを最高用量である1.5 mg/日(0.468 mg/kg体重/日相当)と設定したとしております。

57ページの10行目からのボックスを御覧ください。こちらの参照資料は、要約は英語ですが、本文は英語ではなかったため、採用の可否について御意見を伺っておりましたところ、寺岡先生、齋藤先生から採用してよい旨、コメントをいただきました。

また、寺岡先生からは、系統不明の場合は参考資料としなくて良いかという御意見をいただきました。ラットの場合ですと、系統不明であっても参考資料としていない事例もありますの

【機密性2情報】

で、ウサギであることやその他の条件も踏まえ、参考資料とすべきか御検討をお願いいたします。

また、中西先生からは、種差を超えた安全性を担保する上で重要なエビデンス、NOAELやLOAELを議論できる試験だと思いますが、その場合は各エンドポイントに対する所見が必要になると思いますとコメントをいただきました。

事前にAIによる仮訳をお送りいたしました、それをもとに青字のとおり追記しております。

次に57ページ、(19)の試験でございます。こちらは妊娠ラットにCMAを経口投与しております。吸収胎児率、雌胎児のAGD、外表や骨格の異常の発現頻度に影響はみられなかったとされており、雄胎児ではAGD短縮がみられたことから、NOAELを4.0 mg/匹(10 mg/kg体重相当)と設定したとしております。

58ページのボックスを御覧ください。こちらはEHC240の係数を用いて投与量1匹当たりから体重当たりに換算しておりましたところ、寺岡先生から体重を推測してまで拾う試験であれば参考試験にしてはと御意見をいただきました。通常は体重が不明というだけでは参考資料とはしておらず、EHC240を用いて換算した事例は多くございますので、本試験についても同様の対応で問題ないか、御検討をお願いいたします。

また、中西先生からは、催奇形性を検討していることから、生殖発生毒性試験に移動しても良いという御意見をいただきましたので、移動したいと考えておりますが、移動する先ですとか、移動後の試験名について御審議をお願いいたします。

次に、58ページの(20)の試験でございます。

こちらも机上配付資料4を再度御確認いただけますでしょうか。

1ページ目の14行目から15行目にかけて、こちらもこの後御審議いただくホルモン作用のまとめの文章で、妊娠維持作用はプロゲステロンと同程度と記載する案としておりますので、この文章につなげるためという趣旨で修正を御提案させていただいております。

同じく机上配付資料4の4ページを御覧ください。

試験方法にプロゲステロンについて追記いたしまして、結果については、CMAは8.0 mg/匹投与により全個体で妊娠が継続し、プロゲステロンと同程度の、その次、分娩遅延効果と記載しておりますが、申し訳ありませんが、事務局のミスでございまして、妊娠維持作用を示したと修正、提案させていただきます。

次に、行ったり来たりで恐縮ですが、評価書案の58ページにお戻りください。

35行目からの(21)の試験でございます。妊娠ラットにCMAは皮下投与したところ、着床数、胎児吸収率に影響がみられなかったとされております。

59ページのボックスに記載しておりますが、中西先生から、こちらも生殖発生毒性試験に移動してもよいという御意見をいただきましたので、こちらも移動予定です。先ほどと同様に移動先や試験名について御審議をお願いいたします。

次に、59ページ(22)の試験を御覧ください。こちらはCMAの分娩遅延作用はプロゲステロンと同程度かやや強いという結果になっております。38行目からまとめの文章を記載しており

【機密性2情報】

ますが、こちらについては後ほど御審議いただければと思いますので、54ページの(13)から59ページの(23)まで御審議をよろしく願いいたします。

○石塚座長 御説明ありがとうございました。

では、先生方、54ページに戻っていただけますでしょうか。

すみません。54ページの一番上の(13)は私が飛ばしたというか、特に御説明はなかったと思うのですが、先生方、こちらに関してはこのままでよろしいでしょうか。

お願いします。

○中西専門委員 (13)の試験ですよ。これはホルモン作用というよりも薬理試験なのではないかなと思うので、薬理試験にまとめてしまってはどうかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○石塚座長 ホルモン作用試験を1つに記載したのは事務局のほうで、薬理ではなくてホルモン作用にしたのは何か理由があったのでしょうか。

○木庭評価専門職 事務局でございます。

その下、7行目からのボックスに記載しているのですが、こちらは参照資料にプロゲステロンの持つ中枢作用・すなわち催眠及び麻酔作用という記載がありましたので、こちらに記載しております。

○石塚座長 この文言を見ると、薬理かなという気もしなくもないのですが、中西先生のおっしゃるとおりなのですが、こちらは薬理に移していただく形で、先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

では、ホルモン作用ではなくて、54ページの2行目、(13)については薬理作用に移していただければと思います。

事務局、その変更でよろしいでしょうか。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

○石塚座長 薬理というわけでもないもので、一般薬理試験の一番後ろですかね。これを一般薬理に移すとすると、どういう移し方になりますか。一般薬理については表になっていますよね。

○木庭評価専門職 事務局でございます。

こちらに移す場合は、表のどこかに同じく表形式で追記したいと思います。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

では、そちらの修正をお願いします。

参考資料の場合も表の中に入るのですか。

○木庭評価専門職 事務局でございます。

一般薬理試験の場合は、例えば経口投与ではなかったとしても、参考資料などとは記載せずにそのまま表に記載しておりますので、そのとおりの表記でいかがかと考えております。

○石塚座長 分かりました。

それでは、まず表の中に移すということと、参考資料云々の記載は全部取っ払う、脚注も取っ払うということになります。先生方、その方向でよろしいでしょうか。

【機密性2情報】

(首肯する専門委員あり)

○石塚座長 ありがとうございます。

では、うなずいていただきましたので、54ページの2行目につきましては、薬理の表の中に入れていただくこととします。

続きまして11行目、(14)ウサギの子宮内膜増殖試験になります。こちらは特に18行目のところからの下線について、これはこのままでよいかどうかというところで、記載したほうがよいという御意見と削除したほうがよいのではないかと御意見に分かれているところです。

丁寧に先生方の御意見をいただければと思うのですが、まず齋藤先生、もしよろしければ、ボックスには御意見をいただいているのですが、補足があればお願いします。

○齋藤専門委員 この下線部の部分はそのまま参照49に記載されていまして、前半の部分をサポートする情報としては載せていても良いと個人的には思っています。

○石塚座長 ありがとうございます。

熊本先生、いかがでしょうか。

○熊本専門委員 こちらの試験につきましては、結局のところ、脚注36の言いたいことが重要でして、それから、評価資料ではなくてあくまでも参考資料であるということがポイントと考えております。確かに著者らはこのように書いておりますが、このままみていきますと、結局10 µg/Lが重要ではないかと。つまり、0.00133というところを評価対象と入れていないのはなぜだということになります。0.00133はこの中では極めて小さい値ですので、あまりこのところを明確にしてしまうと、今後、問題が少し広がっていくように思われます。結局、こちらの5や8ということにつきましては、そもそも試験条件は不明でありますし、さらに、統計解析などもこのところはあまり適切に行われておりませんので、この著者の言うことをそのまま書くほうが分かりにくくなるかなと考えた次第です。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

中西先生、いかがでしょうか。

○中西専門委員 ありがとうございます。

熊本先生が説明されたとおりですけれども、不明な点も多いですし、参考資料とするのが良いのではないかと思いますけれども、なぜ参考資料としたかということに関しては、記載したほうが誤解がないのではないかと感じています。

以上です。

○石塚座長 54ページの18行目からの下線部の詳細な記載を載せるかどうかについては、いかがでしょうか。

○中西専門委員 基本的には、コメントしていますとおり、追記したほうが誤解がないのではないかと感じています。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

少々意見が分かれております。記載があったほうが一般の方が誤解をするのではないかとい

【機密性2情報】

う御意見と、記載がないほうが誤解がなくて良いという御意見とありますが、先生方、ほかにいかがでしょうか。

例えばなのですが、こちらはあくまでも参考資料ということと、確かにメソッドに記載がないけれど、結果に記載されている下線部ですね。こちらについて微妙な疑義があるということと、確かに原著にはあるのですが、参考資料である点と、熊本先生の統計解析手法がそもそも違っているという点と、この数字が残ると、これをもって誤解する方が確かにいらっしゃるかもしれないなどは思っておりますが、齋藤先生に戻ってしまうのですが、こちらは削除するほどのことではないという御意見ですか。誤解は多分招かないだろうという御判断でよろしかったですか。

○齋藤専門委員 最低用量の10 μ g/Lで子宮内膜増殖がみられているという記述でしたので、参考資料なのでNOAEL、LOAELの判断は不要ですが、どこから毒性影響がみられないのかが書いてあったほうが私は補足情報としては安全だなと思ったのですけれど、統計処理が間違っているところを私は全然気づいていなかったもので、その点が多分議論ポイントになるかと思えます。つまり、LOAEL としての意味で10 μ g/L (0.00133 mg/kg) を捉えるかで(LOAELに統計処理の不備が影響するため)、下線部を載せる、載せないというところが決まるのかなと皆さんの御議論を聞いて思いました(参考資料とし、LOAEL判断しないのであれば、下線部は記載した方がよい)。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

あくまでも参考資料なので、PODに係ることでは決してないのですが、それでは、例えばなのですが、54ページの脚注に統計処理についても誤りが認められるというような記載もつけた上で掲載する。もし掲載するのであれば、そこまで書いたほうが良いかなと思うのですけれど、熊本先生、いかがでしょうか。

○熊本専門委員 私もこの5、8については絶対記載してはならないという意見ではございません。ただし、やはり脚注36の定量的評価の限界というところがここで一番言いたいことですので、この後、そちらについても、中西先生の②でしょうか。そちらで文言を工夫すればよろしいことかなと思えます。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

それでは、(14)の下線については基本的には残すということと、脚注にどうしてこの数字をそのまま受け取ってはいけないのかというようなところをもう少し分かるように記載ができればと思います。定量的評価に限界があるという記載にさせていただいていますけれど、これでもよろしいですか。中西先生に戻ってしまうのですけれど、定量評価に限界があるということで、一般の方は誤解せずにこの数字は使えないのだなというような感じで受け取っていただけでしょうか。

○中西専門委員 ありがとうございます。

今、自分でみて、これもふんわりとした表現だなと思ったので、熊本先生がおっしゃったと

【機密性2情報】

おり、統計解析に問題があるデータだと書くほうが一般の方には分かりやすいのではないかなと感じました。

○石塚座長 分かりました。

そうすると、例えばなのですが、一部用量群の試験条件の詳細が不明であり、統計手法の誤りなど定量的評価に限界があることからというような文言でいかがでしょうか。

○中西専門委員 定量的評価の限界が何に起因しているのかということを確認にする上で、先生の御提案がよろしいかと思えます。

○石塚座長 分かりました。

定量的評価が用量群の試験条件等にもかかってくるので、「不明であり、統計解析手法が誤っているなど、定量的評価に限界があり」というような形がよいかなと思えました。

先生方、いかがでしょうか。ほかにもし御意見がございましたら。

熊本先生、その表現でよろしいですか。

ありがとうございます。うなずいていただきました。

お願いします。

○石川専門委員 石川です。

本質ではないかもしれないのですが、誤っていると書くのか、あるいは不適切であると書くのか、どちらがよいかと思えました。誤りと断定するよりは不適切とする方がこういう場所には書くのは良いかなと思ったのですが、熊本先生、いかがでしょうか。

○熊本専門委員 ほかに方法でやれば何か変わるかは分からないですので、生データもありませんので、あくまでも「適切ではなく」がよろしいかと考えております。

○石塚座長 ありがとうございます。

それでは、「試験条件の詳細が不明であり、統計解析手法が適切ではないことなどから、定量的評価に限界があるため、参考資料とした」のような文言で、事務局で美しく整えていただければと思います。よろしくをお願いします。

では、(14)の試験はその記載で修正を入れることでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、そのように進めさせていただきます。

続きまして、55ページです。(15)抗アンドロゲン活性試験ということで、それから、(16)です。(15)は本採用なのですが、(16)は参考資料になっております。(16)は皮下投与になっております。

こちらの(15)、(16)についてはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、続きまして(17)の試験です。55ページの33行目なのですが、こちらにつきましては本採用ということで、56ページの1行目から調査会のコンクルージョンをここに記載しております。

中西先生から御意見をいただいておりますけれど、何か補足はございますか。

○中西専門委員 ありがとうございます。

【機密性2情報】

この試験もホルモン活性に関するまとめのところで非常に重要な試験だと思うのですが、ただ、グルコルチコイド作用を示すエンドポイントの一つだと思うのですが、重量だけでそうだと決めつけることはできないかなと思いますので、そういうニュアンスの表現にしたほうが良いのかなという意見です。

○石塚座長 それはタイトルについてですか。

○中西専門委員 ごめんなさい。そこまで考えていなかったのですが、最初の文章に対してそういうコメントをしたと思うのですが、グルコルチコイド活性の試験をこれで見ているとして良いのかどうかということに関しては、意見を考えていなかったです。

○石塚座長 この(17)の試験の記載ぶりについては、特に問題ないということでもよろしいですか。

○中西専門委員 そういうことです。

○石塚座長 分かりました。であれば、取りあえず比較対照に酢酸ヒドロコルチゾンを使っていますので、取りあえず(17)についてのタイトルは一旦このままで置かせていただいて、もし変更する必要が後から出てきたということがあれば、変更したいと思います。

中西先生、その進め方で大丈夫ですか。

○中西専門委員 はい。これはいつコメントしたのか、多分最初にコメントしたのではないかなと思うのですが、前回の専門調査会ですね。その後、今回コメントしたときとは考え方が変わっているというか、最後に催奇形性とホルモン活性のまとめのところで私自身の考え方が変わっているので、このコメントはこんなコメントしたかなという感じでみていて、すみません。基本的にはグルコルチコイド作用を示す試験というのはロジックの形成で重要になってきますので、このままだでも良いのではないかなとは思いますが。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

それでは、取りあえずタイトルはこのままにさせていただいて、もしまた何かあれば修正することもあるかもしれませんが、一旦このまま進みたいと思います。

続きまして56ページの10行目、(18)ですが、胎児の雄性化・雌性化検討試験ということで、まず①ラットの試験になっております。こちらはAGDについて特化している場合にはこのままで良いのではないかと、一応特化した試験なので、ここに残すこととなります。これについては、記載ぶりも含めてよろしいでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

○石塚座長 ありがとうございます。

うなずいていただきましたので、28行目の②です。こちらについては特に御意見をいただいておりますけれども、参考資料ということで、この記載でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

続きまして、36行目からウサギの試験なのですが、次のページに行っていただきまして、10行目にボックスがございます。こちらがフランス語の論文になるのですが、私も以前のことをよく覚えているのですが、英語以外の論文のときは昔は取扱いがかなり大変だったなという記

【機密性2情報】

憶があるのですけれど、今、この御時世ですので、翻訳をすぐ簡単にできますので、今後は外国語であったからということで、特に記載の可否など参考資料云々というところまではしなくてもよいのかなと個人的には思っております。もちろん内容が把握できればという条件つきではございますけれど、先生方も同様に、フランス語だけれど、これについては必要な情報はそろっているし、問題ないのではないかという御意見をいただいておりますので、こちらはそのまま記載ということになろうかと思っております。一部修正の文言を入れていただいておりますけれども、追記していただいております。こちらは追記部分も含めてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、続きまして、同じく57ページの35行目です。こちらは58ページの4行目からボックスで御意見をいただいているところです。

○久保評価専門官 石塚先生、事務局です。

赤沼先生が手を挙げられています。

○石塚座長 赤沼先生、大変失礼しました。お願いします。

○赤沼専門委員 本質的なことではないのですが、先ほどのところは試験に用いた動物種で分類されており、「ラット」と「妊娠ラット」「ウサギ」で①、②、③となっています。ラットは両方とも当然妊娠ラットに投与した試験なので、①、②は「ラット」で③は「ウサギ」ということにしていただいたほうが良いかと思っております。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、そのように事務局で修正をお願いできますでしょうか。そもそも大きなタイトルは10行目の胎児の雄性化・雌性化検討試験なので、動物種としてはラット、ラット、ウサギということになってよいかと思っております。先生方、よろしいでしょうか。

赤沼先生、御指摘ありがとうございます。

それでは、57ページの(19)に戻りまして、こちらなのですが、まず体重について、58ページの8行目、寺岡先生からの御意見で、体重についてはほかの今までの評価書でも割と推測して試験として記載していることがございましたので、ここは大丈夫かと思うのですが、寺岡先生、その方向でよろしいですか。事務局の回答でございますが。

○寺岡専門委員 Wistarラットですし、体重増加の推移など背景データが豊富だと思いますので、このとおりでよろしいかと思っております。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

続きまして、中西先生からです。生殖発生毒性試験に移動、もしくは試験名もこの位置だと何を試験しているのか。確かに私も少し思ったのですが、57ページの35行目、感受性期の検討ということになっているので、何の感受性期も様々書かなくてはいけないのだろうと思うので、こちらについては試験名を適切に修正した上で、生殖発生毒性試験に移動する形でもよろしいでしょうか。要はホルモン作用の試験ではないという扱いになるかと思っております。

確かに例えばAGDだけであればここになると思うのですが、AGD以外にも幾つかデー

【機密性2情報】

タを出していますので、中西先生、多分これはそういう御意見ですよ。

○中西専門委員 ありがとうございます。

試験名の修正を考えたときに、外形異常ですとか骨格異常をみているというのは催奇形性をみているという試験なので、生殖発生毒性試験の範疇なのではないかということでコメントさせていただきました。

○石塚座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

○石塚座長 ありがとうございます。うなずいていただきました。

では、こちらは生殖発生毒性試験に移動していただくということです。

そうすれば、例えば感受性期というか。

どうぞ。

○中西専門委員 タイトルはこれまでの試験の命名に合わせて、妊娠中期投与試験になるのではないかと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、事務局、そのように御修正をお願いできればと思います。

先生方、ここまでよろしいでしょうか。

では、続きまして58ページです。27行目の(20)が妊娠維持作用試験ということですかね。それから、35行目が着床に及ぼす試験ということです。

まず、27行目の(20)についてはよろしいでしょうか。

お願いします。

○五島課長補佐 事務局でございます。

(20)の妊娠維持作用の試験につきましては、机上配付資料4でさらなる修正提案をさせていただいていますので、そちらを御審議いただけますでしょうか。よろしく申し上げます。

○石塚座長 ありがとうございます。

机上配付資料の4ページです。大変失礼しました。

机上配付資料4の4ページのprogesteroneの文言を入れさせていただいているところですね。赤字修正になっておりますが、こちらは修正を確認させていただいて、この修正でよろしいでしょうか。何かもし補足の御指摘、御意見がありましたら。

大丈夫ですね。それでは、こちらのprogesterone云々ということの追加と、対照群1.0 mg、31行目からについては削除という方向の修正にさせていただければと思います。

では、続きまして58ページの35行目、(21)の試験です。これについて、妊娠ラットを用いて、着床数ですね。これは試験的にはホルモンというよりは確かに生殖発生毒性かなと思いますが、中西先生からその御指摘をいただいております。

これについてはいかがでしょうか。中西先生、何か補足で御説明はございますか。

○中西専門委員 これも試験タイトルを考えていたときに、これは生殖発生毒性試験なのでは

【機密性2情報】

ないかと思ひましてコメントさせていただいています。試験名は妊娠初期に投与していますので、これまでの修正に倣って妊娠初期投与試験としたほうが良いのではないかと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。

ほかの先生方から追加で何か御指摘は大丈夫ですか。うなずいていただきました。

では、こちらは生殖発生毒性試験に移動していただいて、タイトルについては妊娠初期と修正いただければと思います。皮下投与なので、参考資料であることは変わらないということで進めたいと思います。

続きまして、59ページの10行目なのですが、こちらについてはラット等の試験系です。もしも先生方から何か御指摘がございましたらお願いします。

もしないようでしたら、続きまして、同じく59ページの19行目です。(23)なのですが、雄の生殖能及び性行動に及ぼす影響(ラット)ということで、こちらも皮下投与なので参考資料ということになっております。

これについては、中西先生から作用が可逆的であることを明記してはどうかという御指摘をいただいているところです。30行目に青字でその修正をいただいております。

この試験系について何か追加で御意見、もしくは補足でコメント等ございましたらお願いします。

大丈夫でしょうか。ありがとうございます。

それでは、引き続き事務局からの御説明をお願いできますでしょうか。

○木庭評価専門職 では、続きまして、評価書案の59ページ38行目からホルモン作用に関する試験のまとめについて御説明いたします。

こちらは中西先生から追加の御意見がありましたので、机上配付資料4を御覧ください。

机上配付資料4の1ページ目でございます。一部、下線を引いているところがございますが、こちらが評価書案に記載している案に特に追加いただいた内容となっております。

33行目からのボックスを御覧ください。中西専門委員からの御意見としましては、グルココルチコイド様作用はプロゲステロン様作用より高用量側で起こるということを示すことで、プロゲステロン様作用をPODとしてADIを設定すれば、口蓋裂のデータがLOAELであっても安全性を確保できるというロジックで修正いただいております。

また、評価書案の60ページの25行目から記載しておりますが、小川先生からの御意見を受けまして、赤字の動物種は事務局で追記いたしました。

机上配付資料4の文章でございます。

1パラ目は受容体の結合性について記載しております。

2パラ目は、動物種や投与経路、指標などが異なる複数の試験でプロゲステロン様作用がみられており、CMAはプロゲステロンと同程度からやや強い作用を示したということに記載しております。

3パラ目はグルココルチコイド作用について記載しております。プロゲステロン様作用より高い用量域で評価されているということに記載しております。

【機密性2情報】

また、4パラ目、結論としましては、グルココルチコイド様作用はプロゲステロン様作用より高用量側で顕在化する可能性が示唆されたとしております。

少し短いですが、ここまで御審議をよろしくお願いいたします。

○石塚座長 御説明ありがとうございます。

59ページ38行目からのまとめについてお願いいたします。

まず、机上配付資料に中西専門委員からの御修正案いただいておりますが、下線部等の追記も含めて、これについて何か御意見はございますか。

中西先生、もし何か補足でコメントがございましたらお願いします。

○中西専門委員 ありがとうございます。

事務局から御説明いただいたとおりなのですが、試験が十分かということ、実は十分ではない部分もありますので、明確にグルココルチコイド様作用がプロゲステロン様作用よりも高用量で起こるとは言い切れない部分もあるのですけれども、そういう意味で、このホルモン作用のまとめというのは、ニュアンスの強弱というのを表現するのが難しいなと思いつつ、このような修正をさせていただいたのですけれども、言いたいこととしては、催奇形性がLOAELであったとしても、グルココルチコイド作用に起因すると想定されますので、プロゲステロン作用でPODを取っていれば大丈夫だよという催奇形性のまとめのところに対する理由づけとございますか、そういう意味でホルモン作用のまとめというのを提案させていただきました。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

熊本先生、こちらはいかがでしょうか。

○熊本専門委員 特に意見はございません。

○石塚座長 ありがとうございます。

ほかの先生方もこちらにもし追加、修正がございましたらと思いますが、大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、小川先生の動物種の指摘については、こちらの机上配付資料に事務局で赤字で記載させていただいております。

では、今回いろいろ催奇形性という重い毒性が発現しているということで、少し丁寧に説明するべきだと私も思いますので、ここはホルモン作用に関する試験のまとめということで、こちらの修正どおりの内容で記載ができればと思います。ありがとうございます。

お願いします。

○熊本専門委員 1点だけ、少し戻ってしまうのですがよろしいでしょうか。

試験(19)について、生殖発生毒に移動しますので、こちらの外表について口蓋裂も検討されておまして、原著論文を確認しているのですが、妊娠14日の56ミリの投与だけで1例のみ出現しているようなのです。こちらのこれだけの濃い用量でもって、コントロールも1例あると著者は言うておまして、そうしますと、こちらに口蓋裂についても検討されていて、特

【機密性2情報】

に問題ないということも追記するかどうかということも議論されてもよろしいかと考えました。
○石塚座長 ありがとうございます。

先生方も再三申し上げているとおり、催奇形性というところで重篤な毒性ということになりますので、今、熊本先生におっしゃっていただいた口蓋裂は最高用量でも1匹というところの記載はあったほうがよいかなと思いますが、いかがでしょうか。

中西先生、何か御意見はございますか。

○中西専門委員 ごめんなさい。よく聞き取れなかったのですが、熊本先生、コントロール群でも口蓋裂が発現しているの、最高用量に関して発現しているのは特に問題ないということですか。

○熊本専門委員 そうです。著者も考察でそのように記述しております。

○中西専門委員 それに関しては、評価書の案として対照群とCMA投与群との顕著な差はみられなかったと記載されていると思うので、そこに集約できるかなと思いますが、いかがですか。

○熊本専門委員 そのことをこちらに、つまり、57ページの43行目から44行目あたりですね。骨格異常の発現頻度について、ここのところに口蓋裂も検討されているということを追記して思ったのですが、いかがでしょうか。

○中西専門委員 詳細に示すという意味では、追記しても良いかと思えます。

○石塚座長 ありがとうございます。

熊本先生、そうすると、胎児の外表及び骨格異常の発現頻度というところで、口蓋裂をどうやって挟み込みますか。

○熊本専門委員 口蓋裂も含めて顕著な差はみられなかったと。

○石塚座長 そうしますと、胎児の外表及び骨格異常の発現頻度については、口蓋裂も含めて対照群とCMA投与群との顕著な差はみられなかったという感じですかね。

○熊本専門委員 はい。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、この試験は生殖発生に移しますので、口蓋裂も含めてという文言をここで入れてはと思います。御指摘ありがとうございます。

先生方、その追加はよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、この修正で、事務局から引き続き説明をお願いしても大丈夫ですか。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

では、続きまして評価書案の42ページをお開きください。

催奇形性に関する試験のまとめでございます。いただいた御意見は43ページのボックスに記載しておりますので、こちらも御覧いただければと思います。寺岡先生、齋藤先生、中西先生からの御意見で、青字のとおり修正しております。また、44ページ8行目から、熊本先生からは記載内容は問題ないというコメントをいただきまして、ヒトでの報告について情報提供をい

【機密性2情報】

ただいております。

42ページの文章についてですが、まず1パラ目は、先ほど御審議いただいた試験の結果をまとめて記載しております。

また、2パラ目には、ホルモン作用試験や亜急性毒性試験でCMAがグルコルチコイド作用を持つことを示唆する所見がみられているということを記載しております。

3パラ目は、グルコルチコイドは一般的に催奇形性を引き起こすことや、そのメカニズムについて、中西先生から情報提供いただいた内容も参考にして記載しております。

また、33行目から34行目にかけて青字がございますが、齋藤先生から、発生期の頭蓋顔面間葉等ではグルコルチコイド受容体の発現が増加して、感受性が高まるということを追記いただいております。

また、中西先生からは、CMAによる口蓋裂はあくまでもグルコルチコイド作用によるという可能性にとどめるべきという御意見をいただきましたので、どこまでメカニズムを詳細に記載するか御意見を伺っておりました。44ページ24行目から中西専門委員からの御意見ですが、口蓋裂のNOAELが取れていない試験もあることから、LOAELでも問題ないというロジックを記載するという観点からすると、グルコルチコイドによる口蓋裂のメカニズムを示しておいたほうが良いかもしれませんというコメントをいただきました。

また、42ページから43ページにかけての4パラ目以降は事務局で修正しております。CF-1マウスやウサギではNOAELが得られていること、後述のADIの設定根拠の値と口蓋裂がみられた用量に十分な差があるということを明記しております。

また、机上配付資料4を御覧いただけますでしょうか。

2ページ目をお開きください。

ホルモン作用試験のまとめについて、いただいた中西先生の御意見を踏まえまして、4パラ目の最後に、赤字のとおり、LOAELでみられている所見はプロゲステロン様作用であるが、グルコルチコイド作用はプロゲステロン作用より高用量で顕在化する可能性が示唆されているということを追記したほうがよいかと考えております。

また、評価書案にお戻りいただきまして、43ページの5行目からの結論でございますが、CMAは催奇形性を有するが、一部の試験でNOAELが得られていないことを考慮しても、ADIに基づく適切なリスク管理により安全性は担保できると考えたとしております。

こちらの文章について御審議をよろしく願いいたします。

○石塚座長 御説明ありがとうございます。

それでは、42ページの12行目から催奇形性に関する試験のまとめということで、寺岡先生、齋藤先生、熊本先生、中西先生の御意見をいただいて、全面的に文言等の修正が行われております。まず、こちらの修正自体についてはよろしいでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

○石塚座長 ありがとうございます。うなずいていただきました。

プラス43ページの4行目と5行目の間です。机上配付資料の2ページに記載されております

【機密性2情報】

が、さらにこのLOAELでみられる子宮内膜云々というところから、高用量側で顕在化する可能性が示唆されているという文言をこの4行目と5行目の間に入れた上で、以上のことからという事で記載が続くこととなります。先生方、これについてもよろしいでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

○石塚座長 ありがとうございます。うなずいていただきました。

では、試験のまとめについてはそのような修正で修文したいと思います。ありがとうございます。

それでは、事務局、この後はどうしますか。引き続き御説明をお願いしても大丈夫でしょうか。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

では、続きまして61ページをお開きください。

7行目からその他の試験でございます。

まず(1)の抗原性試験では、モルモットにおいてアナフィラキシーショック症状やアルサス反応はみられなかったとされております。また、ウサギやイヌでは、寒天ゲル内沈降反応において沈降線の形成はみられず、モルモットではPCA反応も陰性だったとされております。

25行目から(2)の試験でございます。細胞形質転換試験は、以前、遺伝毒性試験に記載しておりましたところ、調査会で御指摘いただきましてこちらに移動しております。結果は陰性とされております。

ここまで御審議をよろしく願いいたします。

○石塚座長 ありがとうございます。

それでは、61ページの7行目、10番の(1)、(2)の試験ですが、ただいま御説明いただきましたが、先生方から何か補足、追加のコメントはございますか。

特には問題がないということで、修文なしでこの事務局案でいきたいと思っております。ありがとうございます。

これは事務局にどこまで進めるかを聞きたいのですが、引き続きお願いを。

○木庭評価専門職 では、続きまして、評価書案65ページをお願いいたします。

国際機関等における評価でございます。

まず1つ目、IARCは、CMA並びにCMAとメストラノール又はエチニルエストラジオールとの配合剤は、実験動物における発がん性についての限定的な証拠があるとしております。また、CMAを含む複数の成分について、合剤の経口避妊薬としてグループ1(ヒトに対して発がん性がある)、プロゲスターゲン単剤の避妊薬としてグループ2B(ヒトに対して発がん性がある可能性がある)に分類しております。

2つ目、EMAですが、CMAは遺伝毒性はなく、発がん性は標的組織におけるホルモンレセプターと黄体ホルモン様相互作用によって生じるものと考察し、結論としては、エストロゲンを前処置した幼若ウサギにCMAを5日間以上経口投与した際の子宮内膜増殖に基づいたホルモン作用としてのNOAEL 0.007 mg/kgに安全係数100を適用し、ADIを0.00007 mg/kgと設定

【機密性2情報】

しております。

3つ目、FDAですが、過去、CMAがヒトの経口避妊薬の成分として使用されていましたが、イヌにおいてCMA投与により乳腺腫瘍が発生したことを考慮し、当該医薬品について市場からの撤去を決定したとしております。

ここまで御審議をよろしく願いいたします。

○石塚座長 御説明ありがとうございます。

では、65ページ1行目から行きたいと思います。

まずIARCの評価についてですが、記載ぶりはこちらでよろしいでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

○石塚座長 ありがとうございます。先生方、うなずいていただいております。

続きまして、14行目からEMAの評価についてです。こちらについてはいかがでしょうか。特に17行目の「遺伝毒性はなく」が肝になるのかなと思っておりますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、続きまして32行目、FDAの評価についてはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

では、国際機関の評価でも遺伝毒性がないので、閾値が取れるということで、評価を進めていけると思います。

石川先生、お願いします。

○石川専門委員 1点だけお願いします。内容ではないのですが、65ページの15行目から16行目に「ヒト用医薬品」という言葉があるのですが、この評価書の中で人用医薬品というときに漢字を使っているような気がしますので、確認していただけると良いと思いました。よろしくお願いします。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

では、事務局に御確認をお願いします。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

○石塚座長 そのほかございますか。大丈夫でしょうか。

それでは、私の予想だと本日はここまでなのかなと思っておりますが、事務局はいかがでしょう。

○木庭評価専門職 本日はここまででお願いいたします。

○石塚座長 ありがとうございます。

それでは、もうすぐ時間になりますので、これ以降の審議については、次回以降の調査会で審議することにしたと思います。

幾つかの修正の部分もございますので、事務局は引き続き作業をお願いできますでしょうか。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

○石塚座長 ありがとうございます。

それでは、引き続き議事の(2)「その他」に入らせていただきます。

【機密性2情報】

こちらは事務局から何かございますか。

○五島課長補佐 いえ、ございません。

次回の調査会は、調整ができ次第、改めて御連絡をさしあげますので、よろしく願いいたします。

○石塚座長 ありがとうございます。よろしく願いします。

それでは、これで第286回「動物用医薬品専門調査会」の議事は全て終了いたしました。本日は以上をもちまして閉会したいと思います。

先生方におかれましては、お忙しいところ、御参加いただき、また、様々御意見をいただきまして、どうもありがとうございました。