

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第二部会 第13回会合議事録

1. 日時 平成24年2月27日（月） 13:59～17:26

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（スピロジクロフェン、トリフルミゾール及びフルオピラム）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

小澤座長、吉田副座長、浅野専門委員、泉専門委員、小林専門委員、根岸専門委員、藤本専門委員、松本専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、熊谷委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山評価専門官、磯技術参与、高畑技術参与、進藤技術参与、工藤係長、大田係員

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 スピロジクロフェン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 トリフルミゾール農薬評価書（案）（非公表）

資料4 フルオピラム農薬評価書（案）（非公表）

資料5 論点整理ペーパー（非公表）

資料6 農薬の食品健康影響評価における代謝／分解物に関する考え方について

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻より若干早いのですけれども、今日は剤も盛りだくさんでございますので、ただ今から第13回農薬専門調査会評価第二部会を始めさせていただきます。

本日は部会の先生方、8名に御出席をいただいております。

実は、この部会は本年初めてでございます。今年もどうぞよろしく願いいたします。

なお、食品安全委員会からは3名の委員が出席をされております。

ことし初めてということで、少し古い話になってしまっていて恐縮なのですが、事務局内に人事異動がございましたので、御報告を申し上げたいと思います。1月16日付で次長が中島から本郷に交代をしております。御紹介いたします。

○ 本郷事務局次長

本郷でございます。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行を小澤先生、どうぞ、よろしくお願いいたします。

○ 小澤座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（スピロジクロフェン、トリフルミゾール及びフルオピラム）の食品健康影響評価についてでございます。

どの評価部会で審議を行うかについては、幹事会などでその特徴などを踏まえつつ、決めることとしております。今回、審議予定の3剤は、この評価第二部会で審議を行うこととされております。また、評価部会では1回に1剤の審議を原則としておりますが、今回、審議する剤のスピロジクロフェンは平成22年11月の評価第二部会で1回目の審議がなされたものの継続審議、トリフルミゾールは昨年10月の評価第二部会で1回目の審議がなされたものの継続審議となっております。一度、審議が終わった部分もございますので、3剤を審議したいと考えております。どうか、よろしくお願いいたします。

本日、御出席の親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただきまして、それぞれ御専門のお立場から御意見をいただきたいと思っております。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議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、事務局より資料の確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

資料を確認させていただきます。

本日の議事次第、座席表、評価第二部会の先生方の名簿に続きまして、資料1といたしまして、農薬専門調査会での審議状況一覧、資料2といたしまして、本日、御審議をいただく予定の農薬スピロジクロフェン評価書（案）たたき台、資料3は同じく農薬評価書トリフルミゾール評価書（案）たたき台、資料4は同じくフルオピラム評価書（案）たたき台でございます。資料5でございますが、振り分けの際に使いました論点整理ペーパー、それから、スピロジクロフェンにつきましては前回議論のポイントをまとめさせていただいた形で、論点整理ペーパーを御用意しております。

それから、資料6でございますが、農薬の食品健康影響評価における代謝／分解物に関する考え方についてということで、農薬の代謝物の評価に関する考え方については、平成22年6月1日の幹事会におきまして、ワーキンググループを設置して考え方を検討するというので、上路先生を座長といたしますワーキンググループで御検討いただいたと

ころでございます。今般、その中間的な取りまとめがまとまりまして、2月10日の幹事会で御報告がございましたので、資料6として御用意させていただきました。御説明につきましては、本日の御審議が終わった後、最後にさせていただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

本日の配布資料は以上でございますが、不足等がございましたら事務局までお申しつけくださいませ。

○ 小澤座長

よろしいでしょうか。

それでは、農薬スピロジクロフェンの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。まず、経緯を含めまして事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

よろしくお願いいたします。

まず、資料2の評価書(案)をよろしくお願いいたします。

審議の経緯については4ページでございます。スピロジクロフェンは国内で2003年に初回農薬登録されております。インポートトレランス設定の要請に関連して、2010年に厚生労働大臣から意見聴取されたものです。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定規準が設定されています。本剤は2010年11月の評価第二部会で1回目の御審議をいただいております、その審議を踏まえて追加資料要求事項が出されました。その後、追加資料及び回答が提出されましたので、今回、引き続き審議を行うものでございます。

評価書(案)の6ページをお願いいたします。要約につきましても先生方から御修文などをいただいておりますが……。

○ 堀部課長補佐

すみません、説明を途中で切って申しわけございません。実は今、要約を見て気がついて先生方に申し上げなければいけないことを1点、飛ばしておりましたので申し上げてから審議に入りたいと思います。実は、この剤なのですけれども、本来であれば部会の審議が全部終了した後で、幹事会上げるというステップを踏むはずなのですけれども、タイムクロックがかなりタイトな状況になっておりまして、本日、うまくADIが上がった場合に、実は今週末に開催されます幹事会で審議をお願いしないと、パブリックコメント等の関係でタイムクロックが間に合わないということがわかりましたので、納屋先生、林先生、あるいは部会の小澤先生、吉田先生と、そのような場合にどのように取り扱いますかということで御相談をいたしました。

その結果といたしまして、幹事会の先生方にも先生方に御覧いただいたのと同じバージョンでいったん、お送りをしておりましてコメントをちょうだいしております。したがって、本日の評価書はかなりイレギュラーではございますが、幹事会のメンバーの先生方からの修文についても入っている状況でございます。これはそのような状況で、既にアドバンスで先生方に御覧いただいた結果でございますので、その点、あらかじめ御了承い

ただきたく、冒頭に申し上げました。

すみません、説明を中断いたしました、説明を続けさせていただきます。

○ 横山評価専門官

失礼いたしました。

要約についても御意見をいただいておりますが、こちらは全体を御審議いただきまして、食品健康影響評価の御審議とあわせて御確認いただきたいと思っております。

7 ページをお願いいたします。スピロジクロフェンですけれども、6 番のような構造のもので、環状ケトエノールに属するテトロン酸誘導体で、ハダニに広範囲な活性を有する新規構造を有する殺ダニ剤ということでございます。

それでは、評価書の 9 ページからお願いいたします。こちらの動物体内運命試験ですけれども、まず、10 ページの下のほうにございますが、追加資料要求事項の回答が出ておまして、要求事項といたしましては、コンパートメント数につきまして確認について出されております。こちらの見直しを行ったという回答が出てきておまして、それに合わせまして 10 ページの表 1 を修正させていただきました。また、単回投与の 2 mg 投与群の雌につきましては、雄と異なるコンパートメントでの結果を記載しておりましたので、雄と合わせた値に修正させていただいております。こちらにつきまして、今日、御欠席されています細川先生からも、問題ありませんということで御意見をいただいているところでございます。

続きまして、15 ページをお願いします。こちらの試験は、追加資料要求事項などはございませんでしたが、内容につきまして表 6 の記載ですけれども、少し情報が見にくいものでございましたので、この中の投与後 48 時間の結果に焦点を絞りまして表を修正するとともに、本文中の記載についても少し修正させていただいております。細川先生から御連絡をいただきまして、記載内容については特段、問題ない旨の御意見をいただいているところでございます。

17 ページの 24 行目からの畜産動物の試験でございますが、こちら審議済みの試験ではございますが、暴露評価対象物質の検討に当たりまして、その残留量も重要な情報になりますので、18 ページの 9 行目から TRR の情報に加えまして、残留量について追記させていただいております。こちらにつきましても細川先生からは、修文について了承の旨の御意見をいただいているところでございます。

動物代謝については以上になります。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

薬物動態を解析するコンパートメントモデルについて、少し申請者と私たちのコンパートメントモデルの数について若干認識の違いがあったみたいで、確認させていただきましたけれども、回答は適切に行われたと思っておりますので、特に問題はございません。評価書たたき台についてもこのとおりで結構です。

以上です。

次に。

○ 横山評価専門官

引き続きまして、植物体内運命試験で 18 ページからになります。こちらにつきまして、オレンジ、レモン、りんご、ぶどうと試験が実施されておりますが、審議済みでございますが、記載内容につきまして、より簡潔にわかりやすくするために、代謝物の残留量について 10%TRR 以上であるか否かという点に絞りまして、修文させていただいております。内容については特段、変わらないように修文させていただいております。

続きまして、土壌中運命試験、22 ページからの試験になりますが、すみません、こちらにつきましては、土壌につきまして例えば砂土（米国）というような最近の記載ぶりに合わせまして若干、修文をさせていただいております。

23 ページの好氣的土壌中運命試験につきまして、追加要求事項に対する回答が出ておりました、要求事項といたしまして、分解物の生成量の差に関して再考察することというものに関しまして、回答は土壌の性質は類似しておらず、特に微生物バイオマス及び有機炭素量に差異が認められている点などから説明がなされております。小林先生から御了解の旨の御意見をいただいているところでございます。

続きまして、25 ページからの水中光分解試験になります。追加要求事項といたしまして、本試験及び追加試験と補足試験の推定半減期の差について再考察が求められておりました、回答といたしまして、原因は不明けれども、26 ページのボックス内、4 つありますけれども、複合の要因から半減期の差となった可能性が推察されるとの回答がなされております。小林先生から、主要因は特定できていないようだけれども、了承ということで御意見をいただいているところでございます。

26 ページからの水中光分解試験につきまして、27 ページになりますが、追加資料要求事項といたしまして推定半減期は各標識体ごとに算出すること、また、代謝資料 14 と結果に違いがあれば考察することという要求に対しまして、まず、半減期は 27 ページの中ほどの表のとおり、各標識体につきまして算出されました。また、違いにつきましてアセトニトリル添加量の違いによる容器表面の触媒効果の有無と関係があるとも推察されるが、明確にはわからなかったというような回答がなされております。小林先生から、代謝資料 15 では標識位置による半減期の違いはほとんど認められず、代謝資料 14 の結果と合わせると、99 日の半減期のみが異なっていたという考察もされているので、回答を了承するという御意見をいただいております。また、評価書につきましては、脚注にお示しさせていただきましたけれども、半減期については両標識体の平均値に基づくものであるということをお示しさせていただきました。

29 ページをお願いいたします。今回、要求事項に対する回答とともに、作物残留試験につきましてデータが追加提出されましたので、そのデータを踏まえまして最高値などの修正をさせていただいております。

ここまで以上になります。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

植物体内運命試験から、今、御説明いただいたところまでですけれども、幾つか小林先生からいただいた追加要求事項に申請者は答えておるようでございます。小林先生、いかがでしょうか、全体的に。

○ 小林専門委員

まず、代謝物のところで 10%TRR のところの上下で見るとというのは、ほかの評価書もそのようにさせていただこうかと思っておりますので、それは余り細かいことを書くよりはよろしいかなと思っております。

質問事項についてなのですけれども、3、4 ですか、要求事項 3、4 はこういうふうに書いてあるのを認めざるを得ないかなというところが、本当を言うと正直な気持ちです。それと、2 番に関しましても詳細なことはちょっとわかりづらいのだろうと思ひまして、まずは親からエノール体[M1]にいくところのものが pH の違いだと申請者は言っているのですね。その次、代謝物の M1 から先のほうへ進んでいく分解については、バイオマスとか、いろいろな有機炭素とか、そういうものが関与して、恐らく微生物活性が低くなったのだろうと、それでエノール体からの分解が遅くなって微生物活性が余りなかったと、そういうふうに解釈しておりますので、それ以上は無理というか、それでよろしいのではないかなと思っております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

これで回答もよろしいということで、説明し切れないところもあるのかもしれませんが、よろしいですね。どうもありがとうございました。

それでは、29 ページですか、その先の御説明をよろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生、7 番、8 番、9 番は既に審議済みで、先生方からも特段のコメントがないので、10 番に飛ばせていただいていいですか。

○ 小澤座長

よろしくをお願いします。

○ 横山評価専門官

32 ページをお願いします。まず、亜急性毒性試験ですけれども、ラットの 90 日間につきましては御審議が済んでおりまして、要求事項等もございません。

33 ページからのイヌの 90 日間亜急性毒性試験ですが、こちらについても御審議は済んでおりますが、今回、すみません、書きぶりにつきまして前回の御審議を踏まえていない部分がございます、吉田先生から御指摘いただきました。それは 34 ページのボックス

にございますけれども、前回の評価書には記載させていただいておりました肝薬物代謝酵素誘導関連のデータについてなのですけれども、御審議いただいて、一部、AST とか ALT は表 23 に盛り込むということだったので、全体を削除するというような御議論でなかったということだったんですが、表自体をすみません、削除してしまっておりましたので、少し文章でまとめたものを修正案といたしまして、34 ページの事務局よりの中に案をお示しさせていただきました。もし、よろしければ、内容を御確認いただきましてよろしいようでしたら、33 ページの本文中 15 行目の記載の後、15 行目と 16 行目の間に挿入させていただければと思いますので、御検討をお願いいたします。

また、泉先生から 3 行目になりますけれども、630 ppm 以上の貧血につきまして、軽度で網状赤血球の増加を伴ってなく、再現性がないとして毒性と判定していません、審議済みで、1 年間慢性毒性試験では 150 ppm の 3 週しか貧血は見られませんが、毒性ととらなくてよろしいかという御意見をいただいているところでございます。こちらについても御審議をお願いできればと思います。

次のラットの 90 日間亜急性神経毒性試験につきましては、御審議が済んでおります。35 ページのラットの亜急性経皮毒性試験についても同様でございます。

35 ページの 10 行目から慢性毒性試験ですけれども、まず、イヌの 1 年間の試験で、要求事項といたしまして 35 ページの一番下からになります。150 ppm 投与群の雄で認められた精巣重量の増加について要求事項が出されておまして、背景データとの比較ですとか、病理組織学的検査で所見が認められなかったことなどから回答が出されております。これに関しまして先生方から御了承の旨の御意見をいただいております。また、評価書に関しましては 35 ページの表 24 になりますが、精巣の重量に関しては雄になりますが、150 ppm のところに記載しておりましたが、今回の回答を受けまして 600 ppm に移動させていただいております。御確認をお願いできればと思います。

また、精巣の重量なのですけれども、150 ppm で有意差を持って増加しておまして、このような場合、判断について評価書に記載するという事になっておまして、35 ページの 17 行目から 20 行目の記載につきまして、事務局のほうで一たん、削除させていただいたのですけれども、その点を踏まえすと、やはり記載が必要かと考えますので、記載内容について御確認いただければと思います。また、この試験につきまして、600 ppm に関しましては現在いただいている御意見などを踏まえすと、影響をとった場合、18 行目からの記載の 90 日間亜急性毒性試験の高用量で認められなかったという点を記載しますと、矛盾が生じるかと思しますので、18 行目から 19 行目の 90 日間亜急性毒性試験についての記載は、削除で御提案させていただきたいと思っております。御検討をお願いできればと思います。

○ 堀部課長補佐

どうでしょうか、先生、長期の最後までいきましょうか。

○ 小澤座長

ここで一たん、切りますか。それとも、最後まで。

○ 堀部課長補佐

長期に入ってしまったのですけれども、もし 90 と長期を比べながらいただくの
であれば、長期の最後までいってしまうというのも一つの手かと思いますが、どちらでも。

○ 小澤座長

そうしますか。では、お願いします。

○ 横山評価専門官

失礼いたしました。

37 ページ、2 年間のラットの併合試験です。38 ページに追加資料要求についてござい
まして、要求といたしまして病理組織学的変化を伴わない TSH 上昇について、毒性学的
意義の再考察ということで求められておまして、回答は甲状腺に検体に起因した病理組
織学的所見を伴わないことなどから、毒性学的意義は低いという回答が出されております。
これに関しまして特にコメントはない、または了承、海外での評価書の記載ぶりについて
御意見をいただいているところでございます。

また、37 ページの本文に戻りますが、こちらの回答を踏まえまして、関連する部分と
いたしまして 11 行目から 13 行目になりますが、こちらについて、吉田先生、泉先生か
ら御修文案をいただいております、いずれにつきましても偶発的なものということは削
除で、毒性学的意義は低いという御意見をいただいているところでございます。

39 ページをお願いいたします。マウスの 18 カ月間発がん試験につきまして、要求事項
7 となりますが、7,000 ppm 投与群での精子異常についての確認が要求されておまして、
回答といたしまして、異常精子を無精子症と訂正するという出されております。こ
ちらにつきまして了承の旨の御意見をいただいております。表 27 につきましては 7,000
ppm の雄の欄になりますが、精巣上体の無精子症というふうに修正させていただいてお
ります。

すみません、以上になります。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、33 ページまで戻っていただくのかな、32 ページかもしれませんが、問題に
なったところは 33 ページの (3) イヌの 90 日間亜急性毒性試験のところかと思えます。
実際は 34 ページに載せていただいているところですが、事務局よりで文案を作成してく
ださったという薬物代謝酵素誘導ですね、毒性影響とは考えられなかったのですけれども、
文章として載せるとこうなるということですが、このところはこれでよろしい
か、御審議をいただきたいということですが、どうでしょうか、吉田先生、よろ
しくをお願いします。

○ 吉田副座長

申し上げます。前回のときにこれは表で入っていたのですけれども、毒性所見ではない

ということだったので、事務局案の文章を入れていただくということでもよろしいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

薬物代謝酵素誘導は毒性所見ではありませんから、文章を起こしていただければよいのではないかとございます。内容もこれでよろしいということのようです。私も該当部分の表を見せていただきましたけれども、これで大丈夫かと思いますが、ほかの先生方から特段、よろしいでしょうか。

そうしましたら、それはよいとして、34 ページの下に泉先生から御意見をいただいておりますが、630 ppm 以上で貧血が見られますが、軽度であって網状赤血球の増加を伴っていない、再現性がないとして毒性とは判定していませんということでも、1年間慢性毒性試験では150 ppm の3週しか見られませんというか、には見られるのかな、これは毒性ととらなくてよいということでも、泉先生、御意見の反すうみたいで申しわけないですけれども。

○ 泉専門委員

前回、特に問題になりませんでしたし、僕も毒性ととらなくていいと思うのですが、全く記載を削ってしまっているものかなということだけでありまして、背景の範囲内であるとか、何らかの記載を残したほうがいいのかという考えだけです。血液検査の場合はどうしてもばらつきが出ますし、特に反対というわけではありません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

すみません、血液なので、松本先生、何か御意見があれば。

○ 松本専門委員

特段、ございません。1年は3週の150 ppm だけしか有意差がないのですね。その上の600で有意差がありません。それから、亜急性のほうも本文の51ページに少し詳しい数字が出ているのですけれども、これを見る限り、そうおかしい数字ではないと思うのですね。ですから、背景値の範囲内という言葉がありますけれども、それよりもっと狭いところで安定していると思うので、今までの書き方とおりでよろしいのではないかとございますけれども。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

では、ここは、どうぞ、先生。

○ 吉田副座長

確認ですが、ということは、数値は書いていたけれども、これは例えば背景の範囲内だからとする、それとも毒性所見とはとらなかったとする。

○ 松本専門委員

実は、背景値の範囲内というとり方は私は個人的には余り好きではなくて、使い方を間

違えますと、ものすごく大きな幅の中に背景の範囲内というのはなくなってしまって、毒性にならなくなってしまふのですね。それを私は危惧しますけれども、あえて、ここに数値が出ているので、数値を見たところ、そう低い値ではないという判断をいたしましたけれども、文章で書くとなると背景値の範囲内と書くか、あるいは有意差はあったけれども、毒性としなかった、そのどちらかになると思うのです。どちらがいいですか。毒性としなかったにしますか、有意差はあったけれども、毒性としない。

○ 小澤座長

どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

いずれにしろ、抄録もあるわけですから、説明をすることはしておくべきかなというように思うのですけれども、なぜ、ここでとらなかったかということなので、そうしたら、毒性と判断しなかった。

○ 小澤座長

理由はしようがないですが、背景値の範囲内。

○ 吉田副座長

1年でも出てこない。よろしいでしょうか、松本先生。1年の試験も血液の調べる頻度はほぼ変わらないですよ。それでも、1年でも出てこなかったということを経験にするとするのはいかがでしょうか。やはり、何か理由をつけていただいたほうがよろしいかと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

ということは、同じく同用量の慢性試験でも影響が認められなかったのではというのでしょうか。

○ 小澤座長

いかがですか、それで。泉先生、いかがですか。

○ 泉専門委員

むしろ、書かなくてもいいのかなと半分はあって、書かないよりか、その記載を残しておくというのも一つの方法かなと思いますので今の話で結構です、1年間云々という話で。

○ 小澤座長

より長期のとするか、その辺は事務局にお任せしますけれども、では、それでよろしければ、そのように、背景値よりもよいということをございますので、そのようにフォローしていただければと思います、事務局のほうで。よろしくお願ひします。

それでは、ここの項はよろしいでしょうか。よろしければ 35 ページにお進みいただいて、(5)の28日間亜急性経皮毒性試験、これは特段、問題はないかと思うのですが、よろしければ慢性毒性及び発がん性試験、11番、ここに進ませていただきますが、よろしいですか。

(1) ここは追加資料要求があって、これに関しては精巢の絶対及び比重量の増加とい

うことであります。これは追加資料要求事項 5 ですか。1 年間反復経口投与毒性試験における 150 ppm 投与群の雄で認められた精巣重量の増加について、90 日間反復経口投与毒性試験で変動がなかったことを理由に、検体投与の影響ではないと結論しているが、精巣の重量変化について再考察をすることということで回答が返ってきて、先生方にお認めいただいたところでもあります。ここに関してはまずよろしいでしょうか。特段、御追加はいいですか。藤本先生。

○ 藤本専門委員

私のほうからは特段ございません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうしましたら、ほかの先生方もこの回答に関してはこれでよろしいということで、そうしますと、表 24 の表記の仕方を変えなければいけないわけですね。これは投与量として一段上がっているところに書き移していただくということになります。それから、もう一つは 17 行目から 20 行目までのところ、このところを少し直すというか、ここは結論からいうと、検体投与の影響ではないと判断したということなのですけれども、ここは書き込むほうがいいのかという、どうぞ。

○ 吉田副座長

先ほどの貧血のところを書き込んでいますわけですから、やはり、特にこれは 150 以上で出ている、容量依存性があるというふうに考えれば、なぜ、こうしなかったことを書き込む必要がありますので、事務局で 35 ページ、17 から 19 を消していらっしゃいますけれども、150 で同群では病理組織学的変化は認められなかったもので、90 日はまだインマチュアなので、ここは浅野先生の御意見も承りたいところなのですが、90 日はインマチュアだと私は考えておりますので、精巣毒性は必ずしも的確には判断できないかもしれませんから、病理形態がなかったので検体投与の影響ではない、病理組織学的変化が精巣毒性に関してはかなり恐らく重量よりもセンシティブというのは、ICH の 20 年ほど前の研究で確認されておると私は理解しております、そのときに多分、浅野先生はそのときの ICH のほうにかかわっていたと思うので、御確認いただいとしたいと思います。

以上です。

○ 小澤座長

吉田先生、ありがとうございました。

それでは、今の点について、浅野先生。

○ 浅野専門委員

今の吉田先生の御発言のとおり、やはり精巣の毒性で一番最初に出てくるセンシティブな変化というのは、病理変化でしかとらえられないということがありますので、吉田先生がおっしゃったとおり、インマチュアの部分での追記というのを関連させて書くということなくして、最初の部分の文章というのを生かして、検体投与の影響ではないという結論、

これを書き記すというのがよろしいと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

では、そのような修文でお願いいたします。

そうしますと、ここはほかに先生方から何か御追加等は、よろしければ、37 ページに進ませていただきたいと思います。

(2) ラットの 2 年間慢性毒性試験／発がん性併合試験ということでもあります。これはライディッヒ細胞と、それから、子宮腺がんの件であります。その前にまず追加資料要求事項があるのですかね。これは病理組織学的変化を伴わない TSH 上昇について、毒性的意義を再考察することということでもあります。38 ページのボックスであります。各先生からこれに関しては、いずれの先生からも了承ということではいただいておりますけれども、まず、御追加などをいただきましょうか。浅野先生、いかがですか。この書きぶり、回答は御了承いただいているようではございますけれども、何か御追加などはありますか。38 ページのボックス、追加資料要求事項のところですが。

○ 浅野専門委員

本文中にという意味ですか、追加というのは。

○ 小澤座長

はい、それも含めて。

○ 浅野専門委員

それも含めてですか。ここで、今、修文案を吉田先生と泉先生から出されているところですよ。

○ 小澤座長

そうです。

○ 浅野専門委員

結局、言いたいことというのは、TSH 上昇の内容というのが最初が正常値の範囲である、背景データの範囲であるということ、それから、ろ胞上皮肥大というのが伴って認められるようなものではないということ、ここに書かれている吉田先生の修文の案でいいのではないかと思いますけれども。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ここは藤本先生の御意見をいただきたいところですが、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

回答内容に関しては、基本的にはわからないけれども、ということで、それは私が考えてもやはりわからないので、そういうことかなというふうには思います。それで、実際の値、データを出されていて、さっき、松本先生からも言われたように、背景データというのは、本当に統計的に取り扱いの規準があるのかどうかというのを非常に疑問に思うこと

もあるんですけれども、今回も実際のデータを見て確かに変動幅は非常に低く、時期的にも継続しているわけでもないようなデータですので、最終的にそれが甲状腺の組織学的な変化につながっていないという説明を受け入れました、ということですので、表現としては吉田先生に書いていただいたとおりでよろしいかと思えます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

すみません、そういたしましたら、藤本先生、浅野先生からも御提案があった甲状腺についてはろ胞上皮まで書いたほうがいいですね。

○ 藤本専門委員

そうですね、それは一つポイントになると思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

そのほかの先生から、松本先生からも回答は、特にコメントはありませんということですから、これいいですね。

○ 松本専門委員

これでいいです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうしますと、海外の評価書のことも含めて、吉田先生、コメントをいただけますか。すみません。

○ 吉田副座長

海外の評価書には松本先生からもあるように、余りコメントは **TSH** の記載がなかったので、海外は毒性ととっていないというように考えています。あと、すみません、さっきの病理所見のことで、ろ胞上皮で切ってしまうと、例えば下垂体及び関連臓器は削除してもいいでしょうか。余り広げるのも **TSH** が一番上がると影響が出るのがろ胞上皮なので。

○ 藤本専門委員

確かに、それが動いていて下垂体まで見ましたというの意味が出てくるかもしれないですけれども、その一時的な変化をまず見て、影響はなかったということでもよろしいのではないのでしょうか。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

そうすると、ここの修文、甲状腺のことに関しては、吉田先生、修文案と書かれている16行目からのところはどういうふうにまとめますか。これらのホルモンに関連すると考えられる異常が甲状腺、ろ胞上皮細胞、その先は。

○ 吉田副座長

に認められないことから、それで、泉先生とこちらは多分、同じになりますが、毒性学的意義は低いと。

○ 小澤座長

それでまとめるということで。ありがとうございます。では、そのようにここに関してはお願いをいたします。

それから、その上の波線のついているところ、事務局から照会というか、これは申請者からの追加資料要求に対する回答を審議してからということになっていると思うのですが、ここに関しては、ここに書かれているように 11 行目から 2,500 ppm 投与群の雄で T_4 増加、同群雌で TSH 増加が認められたが、 T_4 については個体値がいずれも背景データの範囲内にあること、TSH についても背景データの範囲内にあること、その先、先ほどのいただいた案で結ばれるのですが、そのところはどうしますか。どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

多分、松本先生と藤本先生がおっしゃっていたのは、むしろ、認められたがから、背景のことは記載しなくてもよいのではないですか。先生方の御意見を。

○ 小澤座長

よろしく申し上げます、藤本先生。

○ 藤本専門委員

そこを余り強調するのはどうかなというのが一つありますので、回答者も書いていますように統計的な有意差は出ていますけれども、軽微な変化であって、その辺、何か循環論理になってしまうのですけれども、その結果、甲状腺には変化が出ていないということも考え合わせてこういう記述になっているので、そこは余り明確に書かなくてもいいのかなと。ですから、その後で、先ほどの吉田先生が考えていたような文章が出てまいりますので、認められたが、軽微な変化でありとか、そういうことでしょうかね。どうでしょうか。

○ 小澤座長

軽微で。ありがとうございます。

それでは、ここは今のようなことで事務局から 39 ページに照会事項をいただいておりますけれども、これは今の先生方の御意見に従ってということで、よろしく願いいたします。

そのほかに、(2) の項目でまだ議論していないところというのは、雌の子宮腺がんですかね。ここは。

○ 吉田副座長

後で。

○ 小澤座長

では、ここは後にさせていただいて、後ほどメカニズム試験その他が出てきますので、

そこで議論をさせていただくということで、そのほかのことで何か先生方から御追加、特によろしければ 39 ページの (3) マウスの試験に進ませていただきますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしますと、39 ページ、ここは表 27 の 7,000 ppm 投与群の雄のマウスで、精子異常と書かれていたところに関する追加資料要求事項をいただいた部分であります。精巢の所見を確認することということで、4 名の先生方から御意見をいただいております。これは無精子症と訂正すると。これに基づいて抄録が改訂されまして、回答に基づき無精子症に直してあるということで、これは各先生から了承ということで御回答いただいております。何か、御追加等がありましたらと思いますが、よろしいでしょうか。単にここは精子異常を消しまして無精子症に修整ということで、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしますと、生殖発生に進ませていただいてよろしいかと思いますが、よろしく願います。

○ 横山評価専門官

40 ページから生殖発生毒性試験でございます。

まず、ラットの 2 世代繁殖試験で、42 ページに追加要求事項といたしまして、繁殖能に対する影響として交尾率の低下についての再考察が求められております。回答は 1,750 ppm 群における交尾率のわずかな低下については、交尾不成立の動物が 2 例と少なく、有意差も認められなかったことから、この影響を毒性のエンドポイントから外し、抄録の修正を行ったとの回答がございまして、長尾先生、桑形先生から御了解の旨の御意見をいただいております。

また、42 ページの 3 行目からになります。桑形先生から表 29 のまとめ方なのですが、親 F₁、児 F₂ の段の雄のカラムの記載方法なのですが、検査項目でまとめて記載させていただいております。ほかの試験のまとめ方もそのようにさせていただいております。それとの兼ね合いもあるということで、可能な範囲でよろしいけれども、臓器ごとに記載したほうがわかりやすいのではないかという御意見をいただいております。桑形先生の御意見を踏まえ、雄のカラムですけれども、例えばこの記載自体を全部見直すということではなくて、今、書いてある所見につきまして、精巢と副腎に分けて並べかえるというような記載方法を御提案させていただきたいと思いますが、御意見をいただければと思います。

42 ページ、ラットの発生毒性試験ですが、追加要求事項といたしまして波状肋骨の背景値との比較、また、波状肋骨の基準と統計解析を腹単位で行うことというもの、2 つ目、腎盂拡張について、これも統計検定について、3 つ目、胎児重量と胎盤重量を雌雄別に集計して統計解析をすること、あと、4 番目として 43 ページになりますが、奇形、異常、変異を的確に分類することという要求事項に対して回答が出されております。長尾先生から、まず、波状肋骨についてなのですが、先生がお求めされた統計解析の趣旨とは若干、

異なるものが出てきたということなのですけれども、総腹数に占める割合で実施することについても評価の際には重要な指標ということで、回答については御了解いただいているところです。そのほかにつきましても御了解の旨の御連絡をいただいております。また、桑形先生からも長尾先生と同じように、統計検定については御意見をいただいておりますが、いずれも了承という御意見をいただいているところです。

44 ページのウサギの発生毒性試験ですけれども、追加要求事項として、まず、奇形、異常、変異について統計解析を適切な手法で腹単位で実施すること、さらに同系ラットの背景値との比較を行うこと、2 項目、奇形、異常、変異等を的確に分類すること、3 項目、前肢の位置異常について写真等で示して解説することの要求事項に対しまして回答が出されておまして、長尾先生から、統計解析については 9-①と同じということですが、こちらは御了解いただいているものと考えます。また、2 番については了解いただきまして、3 項目の前肢の位置異常につきましても、所見は前肢屈曲が適切ではないかという御意見をいただいております。桑形先生からも、統計検定については御趣旨とは違うのだけれども、再度、検定をやり直すように要求する必要はないという旨、また、前肢屈曲について御意見をいただいております。

45 ページですが、発達神経毒性でラットの試験につきましてやはり追加要求事項がございまして、M 型水迷路試験の解析について、適切な統計手法を用いて再解析することということで、この回答につきましても、長尾先生、桑形先生から御了解いただいております。

ここまで以上になります

○ 小澤座長

今、御説明いただいたのは (5) ですか。

○ 横山評価専門官

すみません、(4) につきまして。(5) については御審議済みということで、特段の御意見などを追加ではいただいております。失礼いたしました。

○ 小澤座長

すみません、ありがとうございました。

今日は、生殖発生毒性試験に造詣の深い両先生がいらっしゃる分というような申し上げ方をするのもよろしくないのですけれども、それぞれの回答その他に関しまして、御意見を詳細にいただいております。

基本的にはまず 40 ページの下、4 行目から始まる (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)、追加資料要求事項への回答、これに関しては再考察は適切であります。桑形先生より組織に基づいて所見を書くところがあってもいいのではないかと、そのようなニュアンスのかな、御指摘をいただいております。これは事務局から御提案をいただきましたけれども、副腎の件とそれから精巢の件とに分けて書き直すということを御提案いただきました。それで、先生方、特に御異議がなければそのままというか、桑形先生の御意見を入れた修

整というか、試みをしていただければと思います。事務局もよろしいですね、それで。すみません、そこはお願いいたします。

(2) 発生毒性試験（ラット）に関しまして、これは骨格異常として観察されたというところと、それから、②腎盂拡張について統計手法、それから、③胎児体重及び胎盤重量、いずれも統計解析の手法に関する御指摘、それから、43 ページにいきますけれども、④胎児の奇形、異常、変異等を的確に分類することとございまして、これは両先生から、若干、要求した手法が先生方がお考えになった手法と異なっているところがありますけれども、これでよろしいでしょうというコメントをいただいております。この部分に関して先生方から特段、御追加等はよろしいでしょうか。

よろしければ 44 ページに進んでいただいて、(3) 発生毒性試験、これはウサギでございしますが、これに関しても統計解析、それから、胎児の奇形、異常、それから、変異ですか、これの的確な分類、それと前肢の位置異常について写真等で示して解説することということで、これも先生方から、やはり、統計手法に関してはやり直すものではないけれども、長尾先生の意図されたところとは、ちょっと違うような気がするよということでございしますが、了承いただいております。

それから、胎児所見に関しても御確認いただいておりますが、ここの用語ですね、44 ページの長尾先生からという回答についてのコメント③のところですが、位置異常、**malposition** とありますが、所見は **flexure**、前肢屈曲が適切ではないかと思っておりますとおっしゃられていますし、桑形先生からも同様ということなので、ここはどうでしょうか、申請者にこのように直したほうがいいのではないのかという専門委員からの指摘があったのだけれどもということで、伝達していただければとよろしいかと思うのですけれども、よろしいですか、そういう、どうぞ。

○ 堀部課長補佐

いつも吉田先生がおっしゃるように、ここは抄録を直す場ではないということがありますので、申請者側にはその旨だけお伝えをさせていただくという形でよろしいかと思いません。ありがとうございます。

○ 小澤座長

では、そのようによろしくお願いいたします。どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

あと、もう 1 点、よろしいですか。長尾先生から 2 点、あと、桑形先生からも長尾先生とポイントが違うという点についても申請者にお伝えください。

○ 堀部課長補佐

この件に関しては、長尾先生とも事前にお話をさせていただいたのですけれども、わかったと、出てきた回答に関しては改めて教育的指導をするほどのことでもないから、もういいよというようなニュアンスでの御回答をいただいておりますので、申請者側には正確にはこういう意味ですよということで、お伝えするというにしたいと思っておりますが、

それ以上のアクションを求めるものではないということは、確認させていただければと思いますが。

○ 小澤座長

わかりました。両先生からそういう御意見であれば、それでよろしいと思います。

それでは、45 ページ、(4) 発達神経毒性試験① (ラット)、これに関しては、結論、発達神経毒性は認められなかったという 16 行目の一文を追記していただいております。

それから、ここに関しては追加資料要求事項があって、その回答をいただいております。M 型水迷路試験の解析について、行動解析における適切な統計手法ということだったようですが、これは回答を了承いただいております。ここの記載について、先生方から特段の御異議がなければ、②は審議済みということもあわせて、この試験はこれで済みということにさせていただきたいと思いますが、どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

すみません、46 ページの 21 と 22 行目ですけれども、それぞれ (4) と (5) に発達神経毒性はなかったと書いてあるので、あえてここで支持するということに記載する必要はないのではないかと思うのですが、もし、特段、それでよければ、この 2 行は削除かと思うのですが、事務局、このあたりは。

○ 堀部課長補佐

恐らくですけれども、(4) 番のほうのところに発達神経毒性は認められなかったという記載がなかったので、当時は発達神経毒性のおそれがあったということも踏まえて、両方の合わせわざで EU の評価結果を踏まえてという結論があったのだと思いますけれども、今回、両方の試験で発達神経毒性がないということがはっきりいたしましたので、それであれば、先生の御指摘のとおり、特段、この 21 行目、22 行目についてはなくても問題はないかというふうに思います。

○ 小澤座長

わかりました。では、それでよろしいのではないのでしょうかね。ありがとうございました。

そうしましたら、生殖発生毒性試験はこれで済みということで、46 ページ、13 番、遺伝毒性試験、追加資料要求事項への回答ということで、御説明をよろしく願います。

○ 横山評価専門官

追加資料要求事項につきましては、47 ページに記載させていただいております、TA1538 を用いた試験結果が米国の評価書の資料に記載されているので、抄録に追記することという要求事項として、回答といたしましては、毒性資料のナンバーでいきますと原体-20 の予備試験として提出済みのものであったと、また、その試験につきまして、より詳細に記載して抄録を改訂したと、またなのですが、本報告書の内容を確認したところ、TA1538 は使用されていないという旨の回答が出されております。

本間先生からは、根岸先生に御確認をお願いしますという御意見をいただいております。

て、また、根岸先生から TA1538 が米国の資料にあるということについてなのですが、予備試験として提出済みの試験と米国の資料に書いてある試験につきまして、報告書のナンバーですとか、試験名などをすり合わせましたところ、同じものということで確認はできたのですが、TA1538 については報告書には使用されていないということにつきまして、菌株の問題だけ残っているということで、この点が確認できないということであれば、いずれにしても陰性の結果が得られているということで、これで了解するしかないと思いますという御意見をいただいているところでございます。

遺伝毒性につきましては、代謝物につきましては特段の追加資料要求事項などはございませんでしたので、以上になります。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、本件に関して、根岸先生、いろいろと菌株のことでお調べいただいたようでございますが、よろしく申し上げます。

○ 根岸専門委員

コメントのところに、47 ページの下に書いたとおりなのですが、同じ試験だという回答なのですよね。ただ、試験菌株が違っているということがあるので、ちょっと納得できないのですが、実際に EPA のデータ自身が用量としては 5,000 までしか書いてなく、菌株としては EPA の 27 ページになるのですが、そこには TA1538 というのが入ってしまっていて、前回審議のときに気がつかなかったのかなと思うのですが、今回、用量設定で調べたという抄録のほうには TA102 が入っています。だから、同じものかどうかというのが私自身には確認できないので、それ以上のことがわからないのであれば了解するしかないということです。遺伝毒性としては陰性なので、書きようというか、内容だけなのなのですが、不明なところがあるかなというコメントです。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

どうでしょうね。菌株の問題だけが残るのですが、確認できないので、いかがでしょうか、根岸先生、47 ページの表 30 の中の該当部分、TA1538 というのは消しておくしかないのでしょうか。

○ 根岸専門委員

抄録のほうだと 225 ページなのですが、そこに試験用量設定の試験がなされたというのがありまして、これは細かく用量が書いてあるのですが、そこの中は確かに TA1538 ではなく TA102 が入っています。実際の試験には TA1538 は使っていませんので、表の中の TA1538 を消していただいていると思うのですが、抄録の用量設定試験と EPA のが一緒だということがちょっと納得できないということです。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。では、仕方がありませんね、これはこれで。

○ 根岸専門委員

これ以上、ないということなら、ここで了解するしかないと思います。

○ 小澤座長

わかりました。どうもありがとうございました。それでは、もう仕方がないので、この評価書（案）で進めていただければと思います。どうもありがとうございました。どうぞ。

○ 根岸専門委員

追加で、表の中にチャイニーズハムスターの V79 細胞のところでは修正したときに、小文字で全部 *hprt* にしたのですが、*h* が大文字になりますので、すみません、よろしくをお願いします。

○ 小澤座長

ありがとうございました。よろしくをお願いします。

それでは、未審議の 48 ページ以降、その他の試験ということになりますけれども、よろしくをお願いします。

○ 横山評価専門官

48 ページのその他の試験です。ラット、マウス及びイヌの副腎及び精巣などに病理組織学的変化が認められ、ラットを用いた 2 年間併合試験の雄でライディッチ細胞腫が、雌で子宮腺がんが増加、マウスを用いた 18 カ月発がん性試験の雌雄で肝細胞腺腫及び腺がん並びにその合計が増加が認められましたので、メカニズム試験が実施されております。

まず、1 つ目ですが、ラットにおけるスピロジクロフェン及び代謝物 M1 の血漿中濃度でございます。試験の結果からスピロジクロフェンは血漿及び肝臓中で容易に代謝物の M1 に分解されると考えられております。

49 ページの 1 行目から、ラットにおけるスピロジクロフェン及び代謝物 M1 の血漿中濃度並びに副腎及び肝臓中のコレステロール及び TG 測定の試験です。副腎中のコレステロール濃度増加には用量相関性があり、統計学的有意差が認められました。一方、肝臓中のコレステロール及び TG 濃度に変化は認められておりません。ある種のステロイド合成障害剤により惹起された副腎皮質の病変は、未代謝のステロイド前駆体が細胞質に過剰に蓄積し、皮質細胞の肥大を特徴とすると考えられており、本試験における副腎中コレステロール増加と副腎皮質の空胞化との関連が示唆されております。

16 行目から、1 年間慢性毒性試験（イヌ）におけるスピロジクロフェン及び代謝物 M1 の血漿及び尿中濃度でございます。結晶中にスピロジクロフェンは検出されておらず、M1 は投与 7 及び 24 時間後で 25.0~32.4 nmol/mL で維持され、M1 は血漿中に一定濃度で存在していると考えられました。

29 行目、イヌにおける 8 週間混餌投与におけるコレステロール、ホルモン等への影響です。2,000 ppm 投与群で、AST、ALT、ALP 及び GDH 増加が認められました。投与による血中 TES には有意な変動は認められなかったが、LH 値は 2,000 ppm 投与群で投与期間を通じ、対照群の 2 倍程度に上昇したという結果になっております。ここは藤本

先生に御修文いただいております。肝臓中では 2,000 ppm 投与群で ECOD 及び ALD 増加が認められたほか、TES の水酸化反応では 16 α -水酸化酵素の増加がわずかに認められております。2,000 ppm 投与群では、血漿中 Q10 減少並びに血漿中及び肝臓中の α -トコフェロール濃度減少が認められております。ほかに 2,000 ppm 投与群の精巣でライディッシュ細胞の肥大及び空胞化並びに胚上皮変性、100 ppm 以上投与群の副腎で副腎皮質空胞化が認められております。

以上から、スピロジクロフェン投与は、TES 代謝系によりステロイド合成系に変動を及ぼすことが示唆されております。

事務局よりということで、こちらはメカニズム試験として整理しておりまして、無毒性量は設定していないという旨を御説明させていただいております。松本先生から、無毒性量には言及しないまでも、副腎皮質空胞化は 100 ppm 以上ということで御意見をいただいております。すみません、評価書（案）中の四角は α の誤変換でございまして、申しわけございませんでした。

続きまして、16 行目からのラットにおける 19 週間混餌投与によるホルモン濃度への影響でございます。こちらでは、10,000 ppm 投与群では E2 及び PROG の減少が認められております。また、E2 及び PROG の減少はスピロジクロフェン投与終了後に回復が認められておりません。E/P 比の持続的な上昇、すなわち、相対的な高エストロゲン状態の持続は、ラット子宮がんの発生を増加させると報告されていて、本剤投与による持続発情の発現は確認されていないものの、ラット発がん性試験において膺の角化を示す個体が増加している。これらの結果を考え合わせた結果、ラット発がん性試験で観察された子宮がん増加の機序として、投与により生じた相対的な高エストロゲン状態の持続が関連している可能性が示唆されております。こちらは吉田先生から御修文いただいております。

こちらの 50 ページの 27 行目の報告というものですが、2009 年の JMPR の評価書を参照しておりますので、51 ページの参照のところに JMPR の評価書は参照 3 になるのですけれども、それと該当ページを記載するようにさせていただきたいと思っております。

51 ページの 9 行目から、スピロジクロフェン及び代謝物 M1 と M4 の ER 結合試験、ER 及び AR 転写活性化試験でございます。スピロジクロフェン、M1 及び M4 には、ヒト乳がん由来細胞及びヒト前立腺がん由来細胞を用いたルシフェラーゼ遺伝子をレポーターに組み込んだ転写活性化試験において、エストロゲンレセプターまたはアンドロゲンレセプターを介した転写活性が認められなかったことから、ホルモン作用はないと考えられております。

23 行目からは、スピロジクロフェン及び代謝物 M1 のコレステロールエステラーゼ阻害作用 (*in vitro* 試験) でございます。52 ページに結果となりまして、スピロジクロフェンは濃度依存的にコレステロールエステラーゼを阻害して、M1 のコレステロールエステラーゼ阻害活性は非常に低いという結果になっております。スピロジクロフェンは投与された動物の血中では検出されておらず、血漿中の主な成分は M1 であったことから、ス

テロイドホルモン合成に関する干渉作用は、コレステロールエステラーゼの阻害とは別の作用機作であると考えられております。

10 行目から、ラット動的精巣細胞組織培養系におけるスピロジクロフェン及び代謝物 (M1、M3 及び M4) のステロイド産生に対する影響です。スピロジクロフェンの TES 合成の抑制作用は変動が大きく、明確に示されておりません。代謝物 M1 はラット動的精巣細胞培養系で TES 合成を強く抑制し、M3 及び M4 には弱い抑制作用が認められております。スピロジクロフェンを投与した動物の血漿中にスピロジクロフェン、M3 及び M4 は認められず、主要成分は M1 であったことから、M1 がミトコンドリアへのコレステロール輸送より下流でステロイド合成を干渉すると考えられております。

27 行目から、精巣ミクロソーム画分におけるスピロジクロフェン及び代謝物 (M1、M3 及び M4) のデヒドロゲナーゼに対する影響の試験でございます。結果は 53 ページになりますが、スピロジクロフェン、M1、M3 及び M4 の 17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性に対する影響は認められておりません。スピロジクロフェンは 3 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ- δ 4,5-イソメラーゼに対して弱い阻害活性を示したが、M1、M3、M4 は阻害しておりません。細川先生から表題について御修正いただいております。

13 行目からは、精巣ミクロソーム画分におけるスピロジクロフェン及び代謝物 M1 のモノオキシゲナーゼに対する影響の試験です。スピロジクロフェン及び M1 において 17 α -モノオキシゲナーゼ、C-17 及び 20 α -リアーゼに対する影響は認められなかったことから、スピロジクロフェン投与ラットの血漿中 PROG 低下は、ミクロソームモノオキシゲナーゼ阻害によるものではないと考えられております。

18 行目から、ラット動的精巣細胞組織培養系におけるスピロジクロフェン及び代謝物 (M1、M3 及び M4) のリンゴ酸デヒドロゲナーゼへの影響の試験です。54 ページにまいります。スピロジクロフェンによる TES 合成抑制は、代謝物 M1 によるミトコンドリア及び細胞質におけるリンゴ酸デヒドロゲナーゼアイソザイム阻害によるコレステロール側鎖切断酵素への NADPH 供給の抑制と考えられております。

20 行目から、代謝物 M1 のラット精巣ミトコンドリア内の NADH 及び NADPH の量に対する影響でございます。M1 はラット精巣ミトコンドリア画分のリンゴ酸デヒドロゲナーゼを競合的に阻害し、NADH 濃度の低下に続き、NADPH 濃度を低下させると考えられております。

最後の試験ですけれども、33 行目から、スピロジクロフェン投与マウスにおける肝薬物代謝酵素及びステロイド合成系遺伝子の発現への影響です。55 ページになりますが、7,000 ppm 投与群の雌で EROD、ALD 及び EH 増加、3,500 ppm 以上投与群の雄で ECOD、EROD 及び ALD 増加、雌で ECOD 及び GST 増加が認められております。また、肝臓の絶対及び比重量増加も 7,000 ppm の雌雄で認められております。ステロイド合成系関連の 9 遺伝子の発現抑制は認められなかったが、7,000 ppm 投与群で *Cyp11a1* ほか

の発現が上昇していて、ステロイド合成阻害に対する代償作用が示唆されております。

まとめといたしましては、スピロジクロフェン及び代謝物のステロイド合成阻害及び肝薬物代謝酵素活性への影響を検討するために実施された多くのメカニズム試験より、スピロジクロフェン及び代謝物は核内のエストロゲンレセプターまたはアンドロゲンレセプターを介したホルモン作用を有さず、ステロイド合成阻害を示すと考えられました。作用発現には主要代謝物 M1 が寄与すると考えられております。スピロジクロフェンにおけるホルモン合成抑制は、M1 によるミトコンドリア及び細胞質におけるリンゴ酸デヒドロゲナーゼアイソザイム阻害によるコレステロール側鎖切断酵素への NADPH 供給減少によるコレステロール利用の低下によると考えられております。

以上になります。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、48 ページまで戻っていただきまして、その他の試験、(1) まずスピロジクロフェン及び代謝物 M1 の血漿中濃度、この剤はエストロ結合が血中及び恐らく肝臓の加水分解酵素でしょうね、によって速やかな加水分解を受けるということで、M1 のみが検出されるということでもあります。これが (1) と (2)。それから、ごめんなさい、それで、コレステロール増加には副腎中のコレステロール濃度増加、これは 49 ページの 8 行目から書いてありますが、統計的有意差が認められたということもございます。

それから、(3) これがイヌにおけるスピロジクロフェン及び代謝物 M1 の血漿及び尿中濃度ということ、この辺までが親化合物と代謝物 M1 の血中動態が示されておるわけです。(3) の 18 行目からの部分には、やはりスピロジクロフェン、親化合物は検出されないということでもあります、M1 が血漿中に一定濃度で存在しているということでもあります。(4) 項以下のメカニズム試験で、M1 が種々の阻害活性の原因代謝物であるということがありますので、ここまででちょっとおさえさせていただいたということでもあります。よろしいでしょうか。

(4) ここからがメカニズム試験で、イヌにおける 8 週間混餌投与におけるコレステロール及びホルモン等への影響ということでもあります。藤本先生から御修文をいただいております。それから、50 ページに進んでいただいて、松本先生からも御修文をいただいております。それから、事務局から 50 ページの 14 行目のところに照会事項があつて、米国では 2,000 ppm 投与群のコレステロールの低下、これは有意差がないんですかね、それから、100 ppm 以上投与群で肝臓、副腎比重量増加、前立腺重量低下。無毒性量を 100 ppm 未満と設定していますが、たたき台ではメカニズム試験として整理しておりますので、無毒性量は設定しないということでもあります。松本先生から、無毒性量には言及しないまでも、副腎皮質の空胞化は 100 ppm 以上であると思いと、このような御意見をいただいております。それから、あとは α に関しては単純なソフトの変換の問題ということで、直していただいております。

(4) のところですが、まず、藤本先生、御修正いただいたところは正しく反映されておりますでしょうか。

○ 藤本専門委員

これは、基本的にはホルモンの部分を別の文章で書いたほうがすっきりするだろうという程度の修正でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

肝臓では ECOD 及び ALD の増加が認められたと。テストステロンの水酸化反応では、 16α -水酸化酵素の増加が認められたが、雄の生殖器の病態は、テストステロンの水酸化反応の誘導だけでは説明できないということであります。それから、8 行目以下のところ、これは精巣ライディッヒ細胞の肥大及び空胞化並びに胚上皮変性、その後に用量を入れたらということで松本先生から御意見をいただいております。御修正いただいておりますが、ここで御追加等があれば。

○ 松本専門委員

特に副腎皮質の空胞化がどうなるかということが、私もよく説明できないのですが、5 分の 4 例あるので、それはそういう事実を申請者も影響というふうな文章を入れてありますし、そのまま反映させればいかがでしょうかと思いました。ただ、8 週ということですし、もともと無毒性量を求めるような試験系にはなっていないと思うので、こういう事実だけ書けばいかがでしょうかという、そういう修正でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

ということで、こういう御意見でございますけれども、先生方、よろしいでしょうか。どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

特になのですが、50 ページの (4) の試験のまとめですけれども、これは以上よりスピロクロフェンは肝臓におけるということは要らないのですか。その後に精巣が出てくるのですけれども、今回は肝組織なので肝臓におけるテストステロン代謝系よりステロイド合成系にということで、これは小澤先生の御確認をいただきたいことが一つと、あと、テストステロンなのですけれども、むしろ、TST と書くのではないかと思うのですけれども、TES とは多分、普通、略さないなので、私は TST と略すのかなと思っていたのですけれども、どちらかという一般的なほうがよいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

まず、肝臓に関してのことですが、これはもう確かに吉田先生がおっしゃるように 11 行目、肝臓におけるテストステロン代謝系よりステロイド合成系に影響を及ぼすことが示唆されたのだと思います。それから、TES に関しては確かに私も実は違和感を抱いて

いたのですけれども、薬物動態の分野ではテストステロンはよく出てくるのですけれども、確かに余り略さないのですよね。なので、TST でしたか、吉田先生の御提案は。

○ 吉田副座長

私がホルモンをはかるときは、TST と略すようにと獣医生理では言われてきました。

○ 小澤座長

藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

私の趣味でもこれはないのですけれども、こう書く人もいるみたいなので、最初、コメントしていたのですけれども、確かに合わせていただくということだと思います、今までのに。ホルモンも本当に性ホルモンだけやっているときは、そこまでもしなくて T だけで済ませることのほうが多かったですりまして、いろいろなのですけれども、大文字で書くということもしないことがあって、T だけ大文字で後を小文字にするというふうな略し方もあったり、いろいろみたいなので、分野にもよるのかもしれない。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

確かに長年にわたる農薬調査会の審議の中で、T というのを私も見たことがあって、そっちのほうがなじみがあるなという。

○ 堀部課長補佐

ただ、今回、T₃、T₄ が出てくると、わかる先生方に誤解されないだろうというのはあるのですけれども、過去の実例を調べてじっくりくる表記をとらせていただきます。今、藤本先生がおっしゃった前回の審議のときには T の後の ES は小文字ではありませんか、プロゲステロンも P の後は小文字ではありませんかという御指摘もいただいていたので、そこは慣例的に比較的、大文字で全部並べているのが多かったのもので、そうさせていただいたのですけれども、書きぶりを確認して、過去のものでじっくりくるように確認をさせていただければと思います。ありがとうございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。なるほど。了解しました。では、そこは事務局に一任いたしますので、よろしくお願いします。

そうしますと、(4) はよろしいでしょうか。

(5) これは Wistar ラットに 19 週間混餌投与して各種ホルモン濃度並びに E/P 比を発情間期に測定ということで、影響を確認する試験を実施していただいていると、そういうことであります。ここに関しては吉田先生から御修文いただいておりますが、それから、文献の件もあります。ここは、吉田先生、よろしいですか。何か、御追加等、御説明をよろしくお願いします。

○ 吉田副座長

今回のメカニズム試験は、メカニズムを明らかにしなければいけない腫瘍が 3 つあっ

て、あとはイヌのホルモンもあるので、肝臓に対するものと精巣に対するものと、あとは子宮がんなので、抄録には書いてないのですが、2009年のJMPRのサマリーにおきましても、263ページですけれども、2パラ目の下から5行目ですけれども、”vagina (possible increase in the number of animals in estrus based on morphology of vaginal epithelium)”という一文がありますので、膣が発情期を示しているということは、血中の濃度の相対的エストロゲンが高いということを示しているというのは、実験動物分野でも言われておりますし、恐らく子宮がんに対して、エストロゲンというものが一番子宮がんの原因になるだろうというのは、恐らくヒトでもそういうようにたしか言われていたというように思いますので、この一文は非常に重要だと私は思っております、ここを書くことによってE/P比ということだけでなく、24カ月でもそういうことが認められているということがかなり子宮がんのメカニズムをはっきりわかりませんよ、わかりませんが、これだけでなく、こちらを書くことによって少しでもメカニズムに近づけるのではないかなと思って、加えさせていただきました。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

非常に重要なポイントの試験ではないかと思うのですが、ほかの先生方、今の点に関して何か御追加あるいは御意見等はよろしいでしょうか。文章に関してはたたき台に示されているとおりで、吉田先生、よろしいのですよね、これはね。どうぞ。

○ 吉田副座長

できれば、本来だと申請者の方にもその旨、お伝えください。JMPRでもそういうふうにかかれてはいるけれども、抄録やこのラットの発がん性試験ではこのことは書かれていないので。本来は記載してあると、JMPRをわざわざ引かなくてもよかったので、ということですが。

○ 小澤座長

では、よろしく申し上げます、事務局。ありがとうございます。

そうしますと、この部分はそれでよろしいのかな。

そうしますと、(6)これは結果的にエストロゲン作用、エストロゲン受容体及びアンドロゲン受容体に対する結合試験及び転写活性化試験ということですが、これはネガティブなのだな。ここは藤本先生から御修文いただいております。これはよろしいでしょうか、これで。

○ 藤本専門委員

これは言葉だけの問題です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ですから、本剤のホルモン作用はないと考えられたと。

(7)では、コレステロールエステラーゼの阻害作用はどうかということで見えておりま

すが、ステロイドホルモン合成に対する干渉作用は、コレステロールエステラーゼの阻害とは別の作用機作であると考えられた。すみません、52 ページの 5 行目から 6 行目の結論を先取りしてしまいましたけれども、そのように書かれております。ここはよろしいでしょうか。御追加がありますか。どうぞ。

○ 吉田副座長

私は教えていただきたいのですが、その 1 行目と 2 行目にスピロジクロフェンはコレステロールエステラーゼを濃度依存的に阻害しと書いてあることと結論の、すみません、ステロイドホルモン合成に対する干渉作用は、コレステロールエステラーゼの阻害とは別の作用機作、コレステロールエステラーゼの阻害作用というのは、HDL コレステロールあるいは LDL コレステロールの最初のところですよ、コレステロールの。それと、何か、この 1~2 行目と 5~6 行目が私の中では理解ができないのですけれども、動態の先生。

○ 小澤座長

すみません、115 ページのところですね。毒 115 ページ、これはコレステロールエステラーゼですから……。

○ 吉田副座長

干渉作用は別。

○ 小澤座長

ちょっと待ってください。テストステロンからアロマターゼでエストロゲンができる。ステロイドホルモン合成に対する干渉作用は、コレステロールエステラーゼの阻害作用がとにかくまずないというのが、結論の前提になっているのではないかと私は読んだのですけれども。

○ 吉田副座長

コレステロールエステラーゼの阻害がない。

○ 小澤座長

はい。これは抄録の 118 ページにも書かれているのではないかな。ちょっとお待ちください。阻害の用量曲線。スピロジクロフェン、原体は阻害するのですよ。ですが、原体は血中にほとんど検出されないので、M1 はどうかという、そういう議論だと思うのですけれども、M1 は阻害活性が非常に弱いということをまず押さえたのではないかなと思うのですね。

○ 吉田副座長

では、M1 はということを入れないとわからないですね。

○ 小澤座長

なるほど。どこに入れましょうかね。52 ページの 4 行目に、スピロジクロフェンは投与された動物の血中では検出されず、血漿中の主な成分は M1 であることから云々と書かれておりますが、どこに入れましょうか。

○ 吉田副座長

すみません、もし、よろしければ 5 行目に……M1 はコレステロールエステラーゼの阻害作用はないということですよ。

○ 小澤座長

そのとおりです。

○ 吉田副座長

それが 4 行目から 6 行目の文章だと、スピロジクロフェンが主語になっていて、「ステロイドホルモン合成に対する干渉作用は」の干渉作用は、何が起こすかということがここに書いてないので、例えば M1 のとか、何か、どこかに入れていただけたらいいのかなと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

どうでしょうね。文章を一つ切りますか。スピロジクロフェンは投与された動物の血中では検出されず、血漿中の主な成分は M1 であった。そこで切りますか。M1 のコレステロールエステラーゼ阻害作用は非常に弱かったので、原体はある程度の阻害活性がある。動物体内で主に存在するのは M1 という形なので、ステロイドホルモン合成に対する干渉作用は。そういう意味合いなのですね。どうでしょうか。確かに主語は、4 行目からの文章は長いのですが、スピロジクロフェン、原体が主語なのですね、確かにね。ですけれども、途中で何だか、別の作用機序であると考えられたの、どうなのでしょうかね、主語は違いますよね。一般に考えられたのですか。どうぞ。

○ 松本専門委員

119 ページの下から 4 行目に今の部分のまとめがしたがってと、これで、ですから、コレステロールエステラーゼの段階では説明がつかず、別の作用機序。

○ 小澤座長

この文章のほうがいいですね。この文章を引っ張っていただきましょうか。上はいいですよ。52 ページの 3 行目まではこれでよくて、意味がある阻害作用とは考えられなかったと。その下に、抄録の毒 119 の下の 3 行ですか、これを持っていただければすかっといきますか。そんな気がします。いかがですか。

○ 堀部課長補佐

先生、ここでただ、スピロジクロフェン自体が血漿中に検出されなかったことというのをだめ押ししておかないとつながらないですよ。スピロジクロフェンには阻害作用があるわけですから、丸々 4 行目から消して置きかえてしまうと、ちょっとつながりが悪いかなと思うのですが。

○ 吉田副座長

そういたしましたら、M1 であったで切って、それから、これを加えるということではいかがでしょうか。

○ 小澤座長

そうですね。5 行目のところ、であることからをであったにさせていただいて、その後の 2 行を毒 119 の結論の文章を入れていただく。それでいいのではないのでしょうかね。ありがとうございます。

そうすると、ここでコレステロールエステラーゼのことは押さえた。

(8) になりますか、52 ページ、これはラット動的精巢細胞組織培養系、これはダイナミックオーガンカルチャーということらしいのですけれども、におけるスピロジクロフェン及び代謝物のステロイド産生に対する影響ということでもあります。これはテストステロン合成への影響が原体及び代謝物、実際は代謝物なのかもしれませんが、検討されたということでもあります。これは結論的にはよくわからないというのは変ですけれども、テストステロン合成の抑制作用は変動が大きく、明確に示されなかったと。M1 はテストステロンの合成を強く抑制し、M3 及び M4 には弱い抑制作用が認められたと書いてありますが、これはこの先に進んだほうがよさそうな気がします。

○ 吉田副座長

そうですね。

○ 小澤座長

では、(9) これもネガティブなのですけれども、これは細川先生から題名の御修文をいただいております。私は賛同します。このように直していただいて、言い回しを合わせてくださったのですね。これは原体及び代謝物の 3 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ- δ 4,5-イソメラーゼ及び 17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性の阻害率ということで、これは阻害はしなかったということでもあります。

(10) これは原体及び M1 の P-450 依存ミクロソームモノオキシゲナーゼ (17 α -モノオキシゲナーゼ、C-17 及び 20 α -リアーゼ) への影響が検討されたということでもあります。投与中ラットの血漿中プロゲステロンの低下は、この酵素の阻害によるものではないということでもあります。(11) 53 ページの 28 行目からで、このあたりから核心に迫ってくるのでしょうかね。リンゴ酸デヒドロゲナーゼの影響ということでもあります。

これはやはりラットのダイナミックオーガンカルチャーというのをを使った試験系ですか。原体及び代謝物のステロイド産生に対する影響から、M1 はラットの精巢細胞のテストステロンの合成において、コレステロールのミトコンドリアへの輸送よりも下流を阻害すると考えられたということで、コレステロール側鎖切断への影響ということをやってくれているわけですね。そうすると、これは M1、M3、M4 ですか、この 3 つの代謝物のコレステロール側鎖切断を検討して、M1 だけにコレステロール側鎖切断の抑制が認められたということでもあります。

これはミクロソームデヒドロゲナーゼ相互作用 [14. (9)]、これは相互作用と書かれていますけれども、細川先生が修文してくださっているので、どうしましょうね、相互作用

は確かに別のことを意味してしまうような、代謝の人間の目から見ると別のことを想像してしまうので、相互作用というよりは単に影響というようにしていただいたほうが、誤解を生じなくていいように思うのですね。

ですから、どうしましょうか。ミクロソームデヒドロゲナーゼに対する影響にしていただけですか、さっきと合わせて、の結果から M1 の作用点は、チトクローム P-450 依存ミトコンドリアのコレステロール側鎖切断酵素、いわゆる p-450_{scc}、この括弧の p は大文字にしていたほうがいいような気がいたします、8 行目ですね、の直接の作用ではないことから、ミトコンドリアのチトクローム P-450_{scc} に NADPH を供給するミトコンドリアのリンゴ酸脱水素酵素及び細胞質のリンゴ酸-クエン酸シャトルの下流のリンゴ酸デヒドロゲナーゼへの影響を検討したと。この酵素を M1 が阻害するという結果が得られたということで、14 行目から 16 行目の結論になっていて、これがポジティブな結果ということになっているようであります。

ここで先生方から御意見を聞いたほうがいいのですかね。何か、ここままで、よろしいですか、吉田先生、どうぞ。

○ 吉田副座長

一つ、教えてください。今回、(11) とか、幾つかの試験で精巣細胞組織培養系というのを使っているのですけれども、これは今回、精巣のライディッヒ腫瘍のことがあるから精巣を使っているのか、それとも通常は肝臓でやるのか、これは精巣で出たから精巣の培養系を使っているというように考えればよろしいのですね。

○ 小澤座長

私はそういうふうに解釈しました。ありがとうございます。

よろしいでしょうか。リンゴ酸デヒドロゲナーゼアイソザイム阻害によるコレステロール側鎖切断酵素への NADPH の供給の抑制により、結果としてこの酵素の働きが抑えられたと。すみません、54 ページの 16 行目の p も大文字にしてください。お願いします。どうぞ。

○ 吉田副座長

すみません、では、もう 1 件、聞きますけれども、今回ではラットに精巣腫瘍がふえたのは、スピロジクロフェンそのものではなくて、M1 という代謝物がミトコンドリア内にある P-450_{scc} を阻害したことによってテストステロンの合成が阻害されて、例えば 3β-HCG とか、直接の高アンドロゲン作用ではなくて、それを抑制した結果、テストステロンが下がってテストステロンのネガティブフィードバック機構として持続的な LH 増加があった結果、ライディッヒ細胞の腫瘍がふえたという、そういうふうに動的及び考えられるわけですね。

○ 小澤座長

おっしゃるとおりです。

○ 吉田副座長

そうしたら、そのことを評価書に書かないと、私もそれまでに見ていなかったのが悪いのですけれども、もう少し、そうしたほうが腫瘍のメカニズムはクリアになると思うのですが、これは結構、よくあるパターンのものですし、これだけ膨大なメカニズム試験をしているので、きちっと直接的なホルモン作用ではないとか、そういうことを記載しましょう。

○ 堀部課長補佐

それは、先生、最後のまとめのところにもう少し追記するというので、すみません、今、先生方の議論に聞き入ってしまったってメモを完全にとり切れていないので、後ほど文案をいただければありがたいです。よろしく願いいたします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

私も酵素学的に酵素阻害で非常によく説明できるので、ついつい、うれしくなってしまうかもしれませんが、すみません、ですから、多分、おっしゃるとおり、精巣だからこれが言えて、言っていることはよくわかるんですけども、本当に NADPH というのはユビキタスのものというか、生体にとって非常に重要な補酵素ですから、これが肝臓などトータルに寄与の大きい臓器で、本当に NADPH が下がってしまったらどうなるのかなというのはよくわからないのですけれども、少なくとも精巣では見られるということなので、余り、それ以上、突っ込まないほうがいいのではないかと。精巣ではこういうことが見られて、コレステロール側鎖切断酵素の機能の抑制につながっているために、先ほど吉田先生がおっしゃられたようなメカニズムが働いたという理解にとどめておいたほうがいいのではないかなと思います。どうぞ。

○ 藤本専門委員

メカニズムとしては、今、おっしゃったことが想定されるわけですがけれども、現実には TSH の低下というのが測定されてこなかったもので、少し、そこが、LH は上がっているのですよね、今回のメカニズム試験の(4)番でも、なので、そこは、そうなのだろうなというところしか想像できないということはあると思います。

○ 小澤座長

そうですね。どうぞ。

○ 吉田副座長

ちょっと私は混同していました。LH と TSH をはかっているのはイヌですよね。だから、ある意味ではラットではそこは押さえていないのですよね。

○ 藤本専門委員

それはしていないのですか。今までの発がん試験では。

○ 吉田副座長

見ていない。

○ 藤本専門委員

見ていないですね。今回もメカニズム試験ではイヌしか出てこなくて、そこでは TSH

は下がっていないので、げっ歯類のほうで見れば実は下がっていたのかもしれないですね。

○ 吉田副座長

すみません、では、私が後半に言ったメカニズム試験のところは、例えばコレステロールエステルの阻害とか、そういうのではなくて、ミトコンドリア内の P-450_{scc} が原因ではないかと思われるけれども、それ以上のメカニズムはわからないということで締めるしかないですね。それ以上を書くのはオーバースペキュレーションだと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうしますと、(12) ですかね、(12) でやはり精巢ミトコンドリア、これはリンゴ酸デヒドロゲナーゼではなくて、NADH や NADPH の量を抑えているのですね。これは [14. (11)] から、これはですから、試験が違うのかな、今、見せていただいたのが 2002 年、(11) が 2001 年、ですから、試験が違うのだ。それで、161~165 までということで、これはまたオーガンカルチャーなのかな、そうですね、NADPH、NADH は 4 ペアクロマトグラフィできちっと分離してはかっているということで、これはちゃんとした試験ではないかなと思いますね。それでは、この結論はこれでいいのではないかな。NADPH、NADH は変動率として示されているのがどこも 164 ですか。確かに下がっているということなのですね。

これで結構なのではないかなと思いますが、最後に (13)、54 ページにあって、肝薬物代謝酵素及びステロイド合成系遺伝子の発現への影響ということで、これは活性とステロイド合成系遺伝子発現なのですかね、それを見てくれているわけですね。それで、55 ページの 8 行目以下に、ステロイド合成系関連の 9 遺伝子の発現抑制は認められなかったが、7,000 ppm 投与群では *Cyp11a1*、それから、*17-alpha hydroxylase*、それから、水酸化酵素、*lyase*、それから、*Cyp11b2*、それから、*Cyp21a1* の発現上昇があって、これはステロイド合成阻害に対する代償的な発現上昇だろうというふうに申請者は結論づけているということです。これはこれで、副次的にこういうことが起こったということによるのではないかなと思います。

最後に 14 行目以下、メカニズム試験のまとめということで、これは吉田先生に御修文いただいていますけれども、原体及び代謝物は核内のエストロゲン受容体、アンドロゲン受容体を介したホルモン作用を有さず、ステロイド合成阻害を示すと考えられた。それで、ちょっと飛ばしますけれども、作用発現に主要代謝物 M1 が寄与して、種々の検討の結果から、スピロジクロフェンによるホルモン（テストステロン及びエストラジオール）の合成抑制は、M1 によるミトコンドリア及び細胞質におけるリンゴ酸デヒドロゲナーゼアイソザイム阻害による p-450_{scc}、24 行目の p-450 の p も大文字でお願いします、への NADPH 供給減少によるコレステロール利用の低下によると考えられたということですが、ここはちょっと御議論いただいたほうがいいのかもかもしれません。吉田先生がおっしゃられるように、もう一步、踏み込んだ考察をまとめたほうがいいのかということで

はないかと思えます。すみません、いかがでしょうか、吉田先生。どうぞ。

○ 吉田副座長

これは毒性の先生に伺いたいのですが、つまり、イヌで見られた精巣障害、ラットで見られたライディツヒ腫瘍、それから、マウスで見られた無精子症、この 3 つのことについてはさっき申し上げた P-450_{scc} でいいのかもしれないのですけれども、それは、これに対してはこういうことがあった、この剤はということでもいいと思うのですが、もう一つ、マウスに見られたリバテューモアに関しては、むしろ、先ほど肝薬物代謝酵素のことであるとすれば、CAR メディエートの可能性が考えられたというように書いて、さらに子宮については卵巣でどういうことがあったか、わかりませんけれども、減少としては E/P 比の増加が可能性として考えられたということですよ。そういうふうに分けて、肝薬物代謝酵素と P-450_{scc} は恐らく関係ないといったら変ですけれども、メカニズムとしては違うと思うので、それぞれの出てきた事象に関して、こういったメカニズムではないかと書かないと、このまとめだと精巣のことだけに特化しているように思うのですが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

どうでしょうか。毒性の先生方から御意見をぜひ、どうぞ、浅野先生。

○ 浅野専門委員

今、吉田先生のおっしゃるとおりだと思います。このまとめ方でやっぱり個々の臓器に関するきちっとコメントを書く。これがいいのではないかと思いますけれども。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それで、吉田先生の御指摘を伺ってちょっと考えてしまったところがあって、というのは肝臓に対する影響なのですけれども、たたき台 55 ページの 4 行目、5 行目ぐらいのところに、これは EROD ですからエトキシレゾルフィンか、1A なのだよな、プロポキシだと 2B、ALD というのは何だかというアルドリンエポキシダーゼでしょう。だから、ちょっと違うのですよね。CAR メディエートではないのではないのかな。あと、エポキシドヒドラーゼというのは、これはいわゆる核内受容体のコンスティテューティブ・アンドロスタン・レセプターというのとは、ちょっと違うメカニズムのような気がするのですね。むしろ、ちょっと言い切れないところがあるので困るのですけれども、どちらかといえば、多環芳香族による誘導の酵素のほうがあり得るのではないかなという気もするのですね。この辺、しっかりメカニズムを検討しなければいけないものですから、少なくとも CAR メディエートとは書きづらいところがあります。どうぞ。

○ 吉田副座長

そういたしましたら、今回の肝腫瘍メカニズムについては酵素の誘導は認められたが、直接の作用機序については明らかとならなかったと、この調査会としては結論づけるしか

ないのではないのでしょうか。確かに多環族ですよね、こっちは。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

確かにちょっとそんな気がいたします。ですが、そのほかの臓器に関しては、うまく説明ができるころは書き込んだらいいのではないかなと思って伺っておりました。

ほかに、どういたしましょうか、書きぶりをやっていると相当大変なことになってしまうような気がするのですが、まず、ここで毒性の先生方に御意見あるいは御追加があれば、食品健康影響評価に進んでいただく前に、いかがでしょうか。

吉田先生、先ほど私は 37 ページの 2 年間のラットの慢毒／発がん性のところで子宮腺がん、これを飛ばして後でやりましょうねということだったのですけれども、ここだけ議論をいただいたほうがよろしくないですか。37 ページの 2 年間慢毒／発がん性併合試験（ラット）において、精巣ライディッヒ細胞腫については少しというか、議論をしましたけれども、子宮腺がんについてはメカニズム試験をやってから議論しようよということにして、先送りにしていたと思いますけれども、ここはどうしましょうか。どうぞ。

○ 吉田副座長

発がん性試験は発がん性試験ですから、ここはこれでよろしいのではないかと思うのですが、ホルモンをはかったところで、そこに記載してありますから。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

では、そこは少なくとも交通整理の私の懸念は払拭されたということで、そうしましたら、先生方から御追加等がなければ食品健康影響評価に進んでいただいてよろしいかな、お願いします。

○ 横山評価専門官

56 ページをお願いいたします。

ラットを用いた動物体内運命試験において、吸収率は雄で 62.4%と算出されております。投与後 48 時間で 90%TAR 以上が尿及び糞中へ排泄されております。畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、M1 が 80%TRR 以上、認められております。植物体内運命試験の結果、M13 の配糖体が 12.2%TRR、認められた以外には、10%TRR を超える代謝物は認められておりません。また、国内での農作物残留試験で、代謝物については M9、M12、M13 について分析が行われております。

各種毒性試験結果から、スピロジクロフェン投与による影響は主に副腎、皮質空胞化及び精巣（ライディッヒ細胞肥大）に認められております。催奇形性、神経毒性、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められておりません。発がん性試験においてラットの雄でライディッヒ細胞腫が、雌で子宮腺がんが増加、マウスの雄で、こちらは吉田先生と西川先生、泉先生から、それぞれ御修正いただいております。肝臓のか、または肝細胞になるのですが、腺腫及び腺がんが増加したが、遺伝毒性試験ではすべて陰性の結果が得られており、

ラット及びマウスで認められた腫瘍発生機序は、遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり、閾値を設定することは可能であると考えられました。2 世代繁殖試験において、F₁ 世代の雄に生殖器官の萎縮及び精子数減少など、繁殖への影響が認められております。

農産物中の暴露対象評価物質をスピロジクロフェン、続きまして次のページになりますが、畜産物中の暴露対象評価物質をスピロジクロフェン及び M1 と設定させていただいております。

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の雌で無毒性量が設定できなかったが、より低い用量で長期間検討された 1 年間慢性毒性試験では、無毒性量が設定できております。このことから、食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量のうち最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.38 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 0.013 mg/kg 体重/日を ADI と御提案させていただいております。

吉田先生から 58 ページになりますけれども、2009 年の EU の結論を支持したいと思っておりますということで御意見をいただいております。ほか、今、私が読み上げさせていただきましたところで、暴露評価対象物質については、上路先生からも御修正いただいております。

以上になります。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

これは最初に補佐から御説明いただいたように、幹事会の先生方からも見ていただいて御修正をかけていただいております。

56 ページの 28 行目、肝臓ないし肝細胞腺腫、ここはどうでしょうか。肝細胞腺腫でいきますか。

○ 吉田副座長

はい。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。どうぞ。

○ 小林専門委員

1 点、よろしいでしょうか。14 行目のところなのですが、M13 の配糖体というふうになっているのですが、もし、配糖体のほうを生かすとしたら M12 の配糖体になってしまうのですね。というのは、マンデル酸体のグルコシド体が M13 なのですね。ですから、もし、M13 を省けば配糖体、M13 というふうにとちらかにしていただきたいので、本文中も、すみません、お願いいたします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

M13 ですね。

○ 小林専門委員

M13 自体がグルコシド……。

○ 小澤座長

グルコシドなのですね。

○ 小林専門委員

そうなのです。

○ 小澤座長

そうですね。配糖体、M13 ですね。

○ 小林専門委員

そうですね。そうしていただいたほうがよろしいかと思えます。お願いいたします。

○ 小澤座長

確かにそうですね。ありがとうございます。

M13 の配糖体、やっぱり、おかしいですね。配糖体、M13 ということで、ありがとうございます。

そうしますと今の肝細胞腺腫、ここはこれでよろしいかと思うのですが、お願いします。

○ 廣瀬委員

すみません、今の肝細胞腺腫に関連して、その後に腺がんとなっていますけれども、肝細胞がんのときは腺がつかない肝細胞がんですので、腺は削除したほうが良いと思います。

○ 小澤座長

肝細胞腺腫及びがん。ありがとうございます。どうぞ。

○ 吉田副座長

そうしたら、その前の 40 ページも削除ですね、40 ページの表 28 から。

○ 小澤座長

40 ページの表 28。本当だ。腺腫／がん。

○ 吉田副座長

このたびは INHAND という新しい基準もできてきたので、そちらも確認します。

○ 小澤座長

よろしく申し上げます。

では、そのように御対応いただくとして、どうでしょうか、メカニズム試験の書きぶりについては非常に貴重な御意見ではあるのですが、まず、無毒性量の検討、それから、ADI の設定を先にさせていただいてよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしますと、その前に吉田先生から 58 ページの 1 行目、これはいいですかね。

○ 吉田副座長

これは以前の、前のだから。

○ 小澤座長

これは以前のですか。わかりました。では、これはなしと。

そうしますと、食品安全委員会農薬専門調査会という 57 ページの 8 行目からの作業を先にさせていただきたいと思うのですが、表 32 に本調査会の評価結果及び各試験における無毒性量等ということで載せていただいております。そうすると、この食品安全委員会の列をずっと見ていただきますと、一番低いところということですから、これが 1.38、イヌの 1 年間慢性毒性……。

○ 堀部課長補佐

63 ページ、テストの中の一番最後です、すみません。

○ 小澤座長

大きな表をつくっていただいていますけれども、ずっと最後までいっていただくと 1.38、イヌの慢性毒性試験ということでございます。雄の 1.38、これが最小の NOAEL ということになるということでございます。

そうしますと、57 ページの 8 行目にまた戻っていただいて、各試験の無毒性量のうち最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.38 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 0.013 mg/kg 体重/日を ADI と設定したと、このような評価結果を定めたいと思います。よろしいでしょうか、先生方。

どうもありがとうございます。ADI は多分、こういうことでよろしいかと思うのですが、最後の食品健康影響評価の部分に関して、肝、精巣、子宮がん、この 3 つについて肝臓がんのメカニズムはちょっと私はちゅうちょするところがあるのですが、精巣、子宮がんに関してはかなりメカニズムに関して、一文、何か入れられる結果をいただいていると思います。ですので、この案をうまく食品健康影響評価のところ、あるいはメカニズム試験のまとめでしょうかね、メカニズム試験のまとめですね、そこに一文を入れていただきたいかなと思いますね。

そうしますとどうでしょうか、ここで議論するというのもあれですので、時間的にどうかと思いますので、これは委員各位との事務局とのやりとりの中で、最終的に固めさせていただくというのが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。どうぞ。

○ 吉田副座長

そういたしましたらば、修文案を御提示いたします。55 ページの 14 行目からです。事務局にこの紙を後でお渡しします。

まず、最初のところの 21 行目まではそのままよろしいかと思います。22 行目からですけれども、種々の検討結果は既書いてあるので、スピロジクロフェンによる云々で 25 行目までも続きます。その後に、ラット、イヌ、マウスで認められた精巣への毒性は上記のメカニズムによる可能性が高いと考えられた。ここで精巣毒性が一回切れます。次に、ラットのライディッヒ細胞腫の発がんメカニズムにも、このステロイド合成がかかわっている可能性もあるが、その詳細については不明である。LH をはかっていませんから。として、その後、子宮がんについては先ほど申し上げた 51 ページの 2 行目から 4 行目を

もう一度、繰り返していただいて、ラット発がん試験で観察された子宮がんの増加の機序として、相対的高エストロゲン状態の持続が関与している可能性が、ここもこれ以上はわかりません、可能性が示唆されたとします。マウスの肝腫瘍については薬物代謝酵素が誘導されたが、その詳細は発がんメカニズムについては明らかにならなかったと記載して締めるのはいかがでしょうか。御提案します。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

肝臓に関しては、私はその書きぶりによろしいかと思えます。ちょっと断定的なことが言いがたい。ほかについては毒性の先生方に伺ったほうが私としてはいいかと思うのですけれども。

○ 堀部課長補佐

小澤先生、もし、あれでしたら、今からこの部会終了までの間に吉田先生からいただいた分をリプリントして、先ほどのイヌの書きぶりとともに、最後のところでちょっとお時間をいただきますが、御確認をいただくようにリタイプ、リプリントの作業をしたほうがよろしいかと思えますが。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでいきましょう。では、そのように。

そうしますと、本剤はこれでまとまったということにさせていただいてよろしいかと思えます。どうもありがとうございます。

次の議事はトリフルミゾールですね。

○ 根岸専門委員

小澤先生、すみません。

○ 小澤座長

どうぞ、根岸先生、すみません。

○ 根岸専門委員

今のたたき台の要約というのが未審議になっていましたけれども、これは済んだことになっているのでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 横山評価専門官

すみません、食品健康影響評価のところでしたら御意見を踏まえまして、修正させていただくようにさせていただければと思います。まず、15行目のところは肝細胞腺腫、あと、腺がんのところはがんですか、に修正で、あとのところは食品健康影響評価と同じ記載でよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。根岸先生、どうもありがとうございました。

ということで、トリフルミゾールですけれども、それでは、もう進ませていただいてよろしいですか。それでは、農薬トリフルミゾールの食品健康影響評価について始めさせていただきます。

では、経緯も含めまして事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

資料 3 をお願いいたします。

まず、経緯は 4 ページになります。国内で 1986 年に初回農薬登録されております。魚介類への残留基準値の設定に関連して、2010 年に厚生労働大臣より意見聴取されたものです。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されています。本剤は 2011 年 10 月の評価第二部会で 1 回目の審議をいただいておりますが、審議が未了でしたので、今回、引き続きの部分の御審議をいただくものです。

今日、御審議いただくのは 27 ページからになります。

慢性毒性試験及び発がん性試験で、1 つ目はイヌの 1 年間慢性毒性試験です。28 ページになりますが、事務局から肝重量増加について御意見を伺っておりまして、吉田先生から相対値がわかればということといただいております。また、浅野先生からは毒性用量であるという結論は問題ないということと、比重量の値に同様の傾向が認められなければ、毒性量としては記載不要という御意見、また、泉先生からは毒性としたほうがよいという御意見をいただいております。

28 ページの中ほどからになりますが、ラットの 2 年間併合試験で動物数につきましては、こちらは抄録の評価をいただく剤なので、抄録での情報になりますけれども、各主群 50 匹、衛星群 30 匹、計 80 匹の試験となっております。結果といたしまして、検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められておりません。100 ppm 以上投与群の雄で尿タンパク増加、雌で小葉中心性肝細胞肥大などが認められており、無毒性量は 100 ppm 未満と考えられております。具体的な所見については 29 ページにお示しさせていただきます。

事務局からですけれども、病理組織学的検査の結果について、対照群との有意差検定が実施されていなかったのですが、こちらは実施され、抄録に一部修正がございまして、所見につきまして上の表 28 に追記などをさせていただいております。また、吉田先生から 1,600 ppm 投与群の雌で増加した痙攣について、背景データがわかればという御意見をいただいております。今のところ、試験実施施設の背景データについては情報がございません。抄録上からは情報が得られておりません。

29 ページから、マウスの 2 年間発がん性試験です。こちらにつきましても、30 ページ、事務局からということで、こちらについても抄録の修正がございまして、白血球所見の追加、病理所見については有意差の有無に従って修正をさせていただいております。

長期の試験については以上になります。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

27 ページから慢性毒性試験及び発がん性試験、(1) イヌの慢毒であります、ここは表題が単純に間違っているのを御修正いただいた。それから、表 26 に関しては、ALT の所見は有意差がないのかな、ここはすみません、藤本先生、御説明をすみません、どうも。ALT 削除のところですか。

○ 堀部課長補佐

データは抄録の毒 A-59 というページになります。雄は表の上のほうなのですが、こちらの抄録では GPT というふうに表記をされておりますが、1,000 ppm 投与群の雄では恐らく有意差マークがないので、有意差がついていないことから、先生に削除いただいたのかなというふうに推察をいたします。

○ 藤本専門委員

わかりました、今、自分で。特に下に何かそういうふう書いてあるのですが、ドーズレスポンスも見えないような数字に見えたので、そういうふうにコメントしました。

○ 小澤座長

すみません、どうもありがとうございました。

ここは事務局の照会事項を先にするべきだったかもしれませんが、1,000 ppm 投与群雌雄における肝重量増加については、抄録では毒性としておりますが、比重量の増加を伴わないのでたたき台では毒性としておりません、御検討くださいということで、これは吉田先生からこのような御指摘をいただいていますし、抄録のみでの評価だということで、それから、浅野先生から肝障害マーカーその他ということで、浅野先生、すみません、もし、御意見、御追加いただければ、この部分について。

○ 浅野専門委員

毒 A-59 になるのですが、パラメータをこのときに見ていて、若干、高目かなという気はしていたのですが、今、お話があったように有意差がない、それと、ドーズディペンデンスが特に雄のほうですかね、これが認められないので微妙なのですが、一応、こういうことも考えられるので、ただ、確実に毒性所見ということでとるか、とらないか、ちょっと難しいところで、このときは結論として問題ないとしたのですが、比重量も吉田先生の御意見もありますけれども、それと合わせて結論づけられるのであれば別ですが、この時点では毒性所見として記載は不要なのではないかと、結論としては、言い回しをいろいろ書いてしまったのですが、そのように結論しています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

吉田先生、すみません、この評価は抄録のみでの評価だということで、1,000 ppm 投与群では肝障害指標が動いているよということでありますけれども。

○ 吉田副座長

このままでいいのではないですかね。

○ 小澤座長

このまま、なるほど。

泉先生は毒性といたほうがいいのではないのということですがけれども。

○ 吉田副座長

このままというのは ALT を残すということ。

○ 小澤座長

ALT を残す。

○ 吉田副座長

肝臓はターゲットであるという方向でよろしいのでは。イヌの 1 年ですよね。ですから、肝臓重量は 1,000 ppm でも、この ALT を入れるかどうか。でも、そのほかの毒性も入っているので、特にここで ALT が云々というのを余り強く、どうしても消さなければいけないということではないのではないのでしょうか、アルホスも上がっていますし。

○ 小澤座長

すみません、あと、肝重量増加について事務局の照会事項で 28 ページの一番上の四角、肝重量増加については。

○ 吉田副座長

ただ、アルホスが上がっていますよね。だから、このアルホスがどこからきているか、わからないですがけれども、1 年ですから、それに 90 日ではイヌでは肝臓がたしか動いていない、イヌはなかったのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生が御指摘のように肝重量、絶対重量が動いていて、実は体重に変化はないというふうに結論がつけられているのですね。ですから、イヌなのでばらついて、結果的に有意差がつかなかった可能性は想定できるのですけれども、先生がおっしゃるように、例えばこの調査会として、そこを判断して、肝臓の絶対重量だけでも毒性と御判断いただくというのも一つの考え方としてあり得るし、それから、要求事項として報告書の詳細なデータを示せという考え方もあり得ると思いますし、酵素が動いていることがあるので肝臓に関しては、ターゲットであるということであれば、そのような確認というのにはあり得るのかなというふうに御議論を伺っているのですけれども。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ということを踏まえて、どうぞ。

○ 浅野専門委員

ただし、病理の変化はないのですよね、たしか。52 週のところで、毒性、A-62 ですか、これの、ちょっと気にして見ていたのですけれども。

○ 吉田副座長

ほかの前の剤にひっかかっている、ちゃんと見ていなかったのですけれども、抄録によると ALT の記載というのは出てこない。

○ 堀部課長補佐

ALT は GPT というものになってしまうので、抄録の 59 ページで、GPT に関しては雄でも 1,000 ppm では、それから、雌でも有意差はないのですけれども、上がっています。

○ 吉田副座長

非常に軽度ですよ。だから、100 に対して 111 とか、11%とかいう上がりなのですよ。だから、よく肝臓障害というので上がるような上がり方ではないのです。結論としては、あえて肝細胞が明らかに死んでいるという上がりではないということは、この第二部会のコンセンサスとしてはいいのですよね。では、これをどう考えるかということなのです、すみません、お願いします。

○ 小澤座長

浅野先生、何か、お願いします、どうぞ。

○ 浅野専門委員

明らかな肝細胞の障害というのが認められていないのですけれども、ハイドーズで病理的には、ただ、重量がふえているというところで、適応の段階の酵素誘導とか、そういったところで軽微な変化というのが見られる場合も、この場合も病理では空胞状の変化とか、肝細胞肥大とか、そんなことになると思うのですけれども、これも病理ではとれていないのですよね。ですから、毒性所見としては微妙なところではあると考えます。ただ、アルカリホスファターゼの値というのは有意差を持って上がっている。でも、GOT、GPT がほとんど変化としてないというところが肝細胞障害という点からは弱いと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

肝細胞障害という点からは弱いということでございますけれども、そうしましたら、どうしましょうか。ここは仕方がないので、雄の ALT に関しては有意差もないですし、意義として大きいとは思えないしということで、藤本先生に御修文いただいたように表から削除で、ここはこのままいってしまいますか。(2) のところで非常に大きい問題があるので、ここはこのままにして、次に進んで御議論いただいたほうがいいのではないのと思うのですけれども、いいですか、それで。ありがとうございます。

そうしますと、(2) 2 年間慢性毒性試験／発がん性試験のラット、これに関しては吉田先生から動物数を確認してくださいということで事務局にお調べいただいたと。これはこれでよろしいですね。

そうしますと、29 ページに所見の表が載っております。大問題なのは、これは NOAEL がとれないよねということなのですけれども、それから、事務局からの照会事項で病理組織学的検査の結果についてということで、抄録の修正が 1 点あり、所見を 1 点追加したと、1,600 ppm 投与群雄の肝局所性炎症及び壊死ということであります、1,600

ppm ということですね、これを追加していただいたと。これは吉田先生からこのような御意見があって、痙攣についてございます。どうでしょうか。NOAEL がとれないという問題がありますけれども、どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

でも、所見があるわけですから、とれないのはとれないで、少なくとも炎症及び壊死が残っていますから、例えば小葉中心性肝細胞肥大が代謝酵素誘導によるものだったにしろ、壊死というのはまた別の所見だと思いますから、むしろ、この程度がどの程度だったものなのかとか、そういうもう少し詳細な情報が抄録からはわからないので、非常に軽微だったとか、それとも、マルチフォーカルだった、局所性と書いてあるので 1 カ所でもあったら通っていたのか、それとも、あちこちにあるのであれば、これは非常に重要な毒性ですし、程度をきちっと見ないと、非常にこれはどういう追加の係数等もかかわってきます。もう少し詳細なものをいただくのはいかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

非常に重要な御指摘をいただいたのですけれども、いかがでしょうか、この点はちょっと御議論いただいたほうがいいかと思うのですけれども、毒性の先生方を中心に御意見をいただければと思うのですけれども、確かに壊死に関してデータはないと、肝局所性炎症及び壊死というくくりで書かれておりますけれども、確かにこういう試験で NOAEL がとれない、LOAEL で、LOAEL は LOAEL でいいのですけれども、追加の安全係数をもし議論するにしても、ちょっと材料不足ではないかという気もいたします。いかがでしょうか。重要な問題ですので先生方に御考慮いただくとしても、肝局所性炎症及び壊死の程度に関して追加資料要求事項を出すということで、これはこれでよろしいのではないのでしょうかね。ありがとうございます。

後で御追加があればぜひいただきたいと思うのですけれども、そうすると (3) のマウスの 2 年間発がん性試験について、ここは先生方から用語その他、御修正をいただいております。事務局からも問い合わせがあって、抄録では全動物における病理組織学的検査の結果について対照群との有意差検定が実施されていないと、抄録の修正があって白血球所見の追加、病理所見についての有意差の有無に従った変更を行っていただいたということでもあります。ということですが、どうでしょうか、先生方、何か、御追加等があれば。よろしいでしょうか。どうぞ。

○ 松本専門委員

1 点、よろしいでしょうか。さっきのイヌに戻るわけではないのですけれども、実験が実施された年度を皆さん、先生方、よく認識されないと。84 年で、実は私は今のマウスの発がん性でも、網状赤血球の増加、これは 3 倍ぐらいになっているのですね、300 何%、だけれども、なぜ消したかといいますと、こういうことが起こる背景のデータが赤血球系にないのですね。

ですから、有意差は有意差としてとるのはいいと思いますし、先ほどの肝臓のマーカーの生化学の値あたりもとるのはいいのですけれども、例えばですけれども、イヌで採血の部位が頸静脈からとった場合と橈側皮静脈からとった場合とあるとか、かなり今の毒性試験のやり方とといいますか、GLP に準拠したやり方とは大分違う部分があるので、ですから、さっきちょっと黙っていたのですが、イヌの 1 年の肝臓の重量のところも、ALP は確かに有意で、これは有意でいいと思うのですけれども、ほかのところ、わざわざ小さい変化を ALT など拾うところまですべきかどうかというようなこともあって、そういう意味ではさっきの肝臓重量の話は評価書（案）どおりで、書かないでいいように私は思うのですけれども、年代を加味しながら御覧になったほうがいいのではないのでしょうか。

○ 小澤座長

どうも貴重な御意見を、どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

すみません、年代にかかわるのですが、先ほどなぜ私が匹数について問い合わせたか、わかりました。衛星群が 30 匹なののですけれども、26 週、半年、1 年、1 年半で解剖しているのですよね。でも、半年と 1 年半のデータがないのですけれども、もし、それがあれば例の肝臓の所見も変わってくるかもしれません。というのは、見ましたら 1 年と途中死亡では肝細胞の壊死は増加していない、むしろ、雌で増加しているのは 104 週なののですけれども、これが上の 2 ドーズでしか増加していないのですね。でも、合計でみんながちゃんこしてしまうと一番下まで出るというのであれば、ひょっとしたら統計的な問題なのかもしれないし、26 週とあと 77 週間、1 年半がどうだったかあれば、やっぱり提出すべきではないでしょうかね。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

このあたり、試験に関する詳細を改めて尋ねるということでもいいのかもしれないね。古いなら古いなりにですけれども、評価をする立場としては全く困るということで、ここはまとめて追加資料要求事項で、一回、返すということではいかがでしょうかね。先生方もそれで非常に悩まれているというようなことにもなるのではないかと思うので、長期の試験に関してはそういうことで、一回、返してしまったらどうでしょうかね。いいでしょうか。少なくともできれば、この剤は追加資料要求を出していますけれども、これで 2 つほど出ていますが、どうぞ。

○ 吉田副座長

私は見違えていました。抄録の 65 に書いてあるのですけれども、採血は眼窩静脈叢からしています。となると、残りの 20 匹はどこへいったのだということになりませんか。52 週で 10 匹しか解剖していないということは、病理の 52 週の所見から例えば抄録の 73 ページでも検査動物数は 10 としか 54 週の計画殺は書いてありませんよね。それで、104 週の計画殺は例えば続きかな、毒 A-81 で検査動物数は 18 から 38 とばらついていますよ

ね。あと、途中死亡については匹数が、途中死亡が物すごく多いですよ。でも、この抄録によると、事務局からだ主群が 50 匹、衛星群が 30 匹だと合いませんよね。衛星群は少なくとも 10 匹ですよ。

○ 堀部課長補佐

ですから、先生が御指摘の点というのは死亡動物数、例えば最高用量群の雄ですと 32 匹が途中で死んだというふうになっている、例えば観察動物数のところで 32 というような肝臓ですと数字があるのだけれども、恐らく 32 の中に 2 年を予定していて途中で死んだものと、30 の中の 20 頭の分と両方が入っている可能性があって、どのタイミングで死んだかもよくわからないし、データとしてすごくあいまい、抄録を読んでいると血液と尿検査については 26 とか 77 もやっていますと書いてあって、病理の所見については、肉眼で見たものについて病理を見ていると書いてあるのですけれども、そこはすごくあいまいになっていて、途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺及び試験終了時の全生存動物というような記載ぶりになっていて、全体としての動物がどういうふうな形で所見をとっていったのかということの関係性がややあいまいになっているように見えるので、その点ということですよ、先生。

○ 吉田副座長

すみません、主群はむしろ 70 ではないのですか。というのは、死亡動物と 104 週のを合わせるとコントロールの雄を除き、みんな……。

○ 堀部課長補佐

80 になりますよね。

○ 吉田副座長

80 か。

○ 堀部課長補佐

すみません、途中屠殺から後ろだと 70 です。

○ 吉田副座長

70 ですね。だから、これはむしろ 1 群を 70 匹でやっているというのでよろしいのではないですか。そうすれば私の質問事項は解決します。

○ 堀部課長補佐

ですから、主群 70 と途中屠殺群、衛星群が 10 だという整理になると。そのうちの一部は眼窩から途中で血を抜いたりもしているし、血液も見ているし、だけれども、死んだものはそのたび、そのたびに見ているしということと。わかりました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうすると、詳細は聞かなくてもいいことになりますね。わかりました。

そうすると、追加資料要求は先ほどの局所性炎症及び壊死の程度に関して再考察しなさいということで。ありがとうございます。

そうすると、よろしいでしょうか、先生方、長期がこれでよろしければ、生殖発生に進ませていただきたいと思うのですけれども、では、お願いします。

○ 横山評価専門官

30 ページから生殖発生毒性で、まず、ラットの 2 世代繁殖試験です。31 ページをおめくりいただきまして、先生方から修文もいただいているところがございます。御意見といたしましては、長尾先生から繁殖能への影響の書きぶりのところなのですが、交尾率、妊娠率などに影響が見られてはいないが、妊娠期間が有意に延長したことを理由とすると。妊娠 21 日に胎児の形態観察を実施していますので、催奇形性の有無あるいは胎児への影響の有無を記載したほうがよろしいでしょうという御意見をいただいております。

また、桑形先生からは、妊娠期間の延長、胎盤重量の増加が見られたことから変更したほうがよいでしょうと。あと、繁殖能の定義を別途、確認させていただければという御意見がありますが、また、32 の 2 ページで長尾先生から追加でコメントいただいております。胎盤重量の増加を削除して修文するという修文案についていただいていると。理由のところは通常のプロトコルに準じた 2 世代繁殖試験と異なるので、妊娠末期での帝王切開における胎児、胎盤所見は別途、記載して明確にしたためと、あと、繁殖能に関する記述について胎盤重量の増加を含めることは、一般的に理解しづらいというふうに御意見をいただいております。本文中の修文などをさせていただいているところです。

また、所見については表 32 にまとめさせていただいております。事務局からで 32 ページの下の方のボックスですけれども、F_{2b}における胎児期の尿管水腫及び離乳時の水腎症についてということで御意見をいただいております。長尾先生から尿管水腫は多くの場合、水腎水尿管症を伴うことから胎児に見られた所見と離乳児は関係のある所見と考えられるということで、本所見を本剤投与の毒性影響とみなしてよいという御意見をいただいております。桑形先生からも影響としてよいという御意見をいただいております。

33 ページは 1 世代の試験でして、これは参考資料とさせていただいております。結果、藤本先生、長尾先生、桑形先生から御修文などをいただいております。結果といたしましては、親動物で 420 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制など、児動物では 420 ppm 投与群で出産児生存率低下などが認められております。また、繁殖能に対する影響といたしましては、妊娠期間の延長が 70 ppm 以上投与群で認められております。

34 ページ、1 世代繁殖試験、マウスの試験です。ラットと比較するために実施されている試験でございます。参考資料とさせていただいております。下のほうに事務局からということで、参考データとしたという点について事前に御意見を伺っております。また、2 つ目の事務局よりからで、800 ppm 投与群の死産児数増加について御意見を伺っております。長尾先生、桑形先生から毒性所見としてよいと御意見をいただいております。結果としましては 34 ページに戻りますが、まず、一般毒性として親動物雌では検体投与による影響は認められておらず、雄では 800 ppm 投与群で腎絶対重量減少、児動物では死産児数増加が認められております。また、繁殖能に対する影響としましては妊娠期間延

長が見られておりました、無毒性量は 800 ppm 未満と考えられております。

35 ページで発生毒性試験のまずラットの試験です。長尾先生から抄録の腎盂拡張の発現頻度の有意な増加についての考察が不適切という御意見をいただいております、背景データがあれば参照して考察することが望ましいという御意見です。桑形先生から低体重に顕著な雌雄差がないので、表中、低体重に対する雌雄の明記は不要でもよいという御意見をいただいております。

36 ページ、発生毒性試験（ラット）で 35 ページの試験の補足試験として実施されております。一部の母動物に軽度の胎盤肥大が認められたため、実施された試験です。この試験では投与群の親動物及び胎児において毒性所見は認められておりません。

続きまして、ラットの発生毒性試験②となります。母動物で体重増加抑制、胎盤重量増加、後期胎児死亡増加、発生後期死亡胎児数の増加などが認められております。催奇形性は認められないと考えられております。

マウスを用いた発生毒性試験になります。参考資料とさせていただきます。37 ページになります。事務局からということで、ラットとの比較のために実施された試験ということで参考データとさせていただいたこと、長尾先生、桑形先生からその取り扱いでよいと御意見をいただいております。桑形先生から繁殖能に対する無毒性量の根拠を胎盤重量の増加と記載されていますが、本試験は催奇形性試験なので、繁殖能に対する無毒性量の記載は不要と考えるという御意見をいただいております。

ウサギの発生毒性試験ですが、200 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、胎児で 24 時間生存率低下などが認められております。

37 ページの一番下、代謝物[11]のラットの発生毒性試験で、結果は 38 ページになりまして、250 mg/kg 体重/日投与群で妊娠黄体数の増加に統計学的有意差が認められたが、背景データの範囲内であり、偶発的なものと考えられております。ほかには投与の影響と考えられる所見は認められていないという結果になっております。

以上になります。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ここは、今日、お二人の先生がいらっしゃらないので悩むところもあるのですが、例えば 30 ページから 31 ページにかけての御修文、これは (1) ラットの 2 世代繁殖試験ですが、31 ページの下のボックス、ここは長尾先生から催奇形性の有無あるいは胎児への影響の有無を記載したほうがよいでしょう。それから、桑形先生からは、交尾率、妊娠率、出産率に影響が見られなかったが、妊娠期間の延長、胎盤重量の増加が見られたことから理由を変更したほうがよいと。これは対処しようがある御指摘だと思いますし、事務局も対処していただいているのですが、あとは毒性とみなすかという照会事項に関しては、毒性としたほうがよいというのが 32 ページの表 32 ですかね、これに関してはそのように御回答いただいております。それから、その後、表の番号がずれているので、藤

本先生が直してくださっています。それでいいと思いますけれども。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、1点なのですけれども、32 ページの上のほうのボックスのところ、長尾先生にさらに修文を加えていただいております、具体的には、この評価書は左側に行番号が落ちているのでわかりづらくなってしまったのですが、長尾先生の追加コメントというところの p.31、L10 と書いてあるところが 31 ページのダブルラインが引いてある交尾率、妊娠率、出産率にはというところで、この部分から胎盤重量の増加がというところを削除したほうがいいという御提案をいただいております、それから、催奇形性が認められなかったというところが L14 というところに当たるのですけれども、催奇形性が認められなかったと判断する理由とか、そこに胎児の所見を入れたほうがいいということで、さらに長尾先生から詳しい御提案をいただいているので、これはそのまま反映させるということであれば、その点を御判断いただければと思いますが。

○ 小澤座長

ということなのですけれども、先生方、いかがですか。御異論がなければ、それでよろしいかと思うのですけれども、どうもありがとうございます。

そうしますと、先ほどのところへ戻らせていただいて、(2)、(3)を参考資料ということにさせていただきまして、(3)の 35 ページに結論が書いてあるのかな、35 ページの頭に死産児数増加についてに関しては、毒性所見としたと、それでよいということでお返事をいただいております。これが参考資料ですね。

(4)が発生毒性試験、これも 1984 年のラットの試験で non-GLP ということでありますが、ここは長尾先生から御指摘があるのですよね。抄録毒 A-154~155、腎盂拡張の発現頻度の有意な増加についての考察が不適切だということでありまして、これはどうしますか。背景データがあれば参照して考察することが望ましいというのは、今日、いらっしやらないので、一つ追加資料要求が出てしまいましたけれども、それと一緒にというか、もちろん、別立てですけれども、追加資料要求 2 でいいのではないのでしょうか。先生方、お認めいただければ、そのようにして出ささせていただきたいと思いますが、出す前に、長尾先生、桑形先生に御照会いただいて、やっぱり、そうしたほうがいいのかという御意見であれば、そうしていただければいいですし、それには及ばずであれば、何らかをまた考えていただくということではいかがでしょうか。

それから、(5)が補足試験……。

○ 堀部課長補佐

先生、また、とめてすみません。今のところの長尾先生の下ボックスのところ、桑形先生から低体重について雌雄の別の記載は不要だという御指摘があるのですけれども、抄録のデータを御覧いただきたいのですが、トリフルミゾールの毒 A-157 ページというところなのですけれども、平均胎児体重、表の一番上のところで、雄は 35 から有意差がついて下がっていて、雌は 120 のみで有意差がついているのですね。ただ、35 の雌に関

しても低値傾向にはあるということで、ここを一応、たたき台上では有意差があるところを正確に書き分けると、35 以上で雄、それから、120 で雌ということで、我々の評価書のルールどおりには書いたのですけれども、桑形先生は雌雄の明記は不要だろうとおっしゃっており、長尾先生は上に雄という表現を追加していただいたのですが、この点をどのように扱わせていただきましょうか。ここは一般毒性の先生方の御判断も加味できる場所だと思うので、どういうふうに表示するのがいいかということ、ただ、雌雄を区別しなくてよいかどうかということに関しては、生殖の先生の御判断かもしれないので、御意見をいただいて、長尾先生、桑形先生に確認をさせていただければと思うのですが。

○ 小澤座長

いかがでしょうか。低体重に顕著な雌雄差がない、表中、低体重に対する雌雄の明記か。どうぞ。

○ 吉田副座長

よろしいでしょうか。この古い抄録ですけれども、あるので、そのまま書いておいて、例えば傾向があるとしても、かなりの数を平均体重はとるはずですので、それで有意差がないということの思うならば、そのまま記載するというので別に、この低体重の雄だけが35 で残りますけれども、母動物にはいろいろな毒性が出ているわけですから、よろしいのではないのでしょうか。

○ 小澤座長

では、そのようなことで。ありがとうございます。

(6) ここは修文のみでしょうかね。

それから、(7) がマウスを用いた発生毒性試験で、これは参考データにさせていただく。事務局の照会事項に対して、取り扱いは参考データでよろしいということであります。それから、桑形先生からの御指摘が 37 ページにあって、繁殖能に対する無毒性量の根拠の記載についてということで、繁殖能に対する無毒性量、これは長尾先生も削除していただいているのですね。これはもう、これでよろしいのではないですかね。

それから、ウサギに関しては平均を削除という御修文をいただいたということであります。よろしいでしょうか。

あと、代謝物をやられておりますが、これは特段の御意見はなしということであります。

先ほどの 35 ページの照会事項になるかどうかというのは、両先生に御照会ください。

38 ページ、遺伝毒性試験、よろしく申し上げます。

○ 横山評価専門官

遺伝毒性試験ですが、まずはトリフルミゾール原体の試験で、結果については表 41 にまとめさせていただいております。先生方から御修文などをいただいております。結果につきましてはすべての試験が陰性という結果になっております。39 ページには代謝物[2]、[3]、[4]、[5]、[7]、[8]、[9]、[10]、[11]、[13]と原体混在物の試験結果についてまとめさせていただいております、こちらにつきましても試験結果はすべて陰性という結果にな

っております。

以上になります。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

根岸先生、この項はいかがでしょうか。

○ 根岸専門委員

遺伝毒性に関して問題はありません。それで、修正し忘れていた点なのですが、表 41、復帰突然変異試験で大腸菌を使っています。WP2uvrA 株の uvrA をイタリックにしていたきたいと思います。

それから、たたき台では問題ないのですが、代謝物あるいは混在物なのですが、原体混在物 FM-9-1、抄録のほうは代謝物となっていて、この省略形について事務局のほうでも後ろのほうに書いてあったのですけれども、抄録のほうを訂正してもらうように伝えたいのではないかと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、今の御意見に従ってお願いします。

そうしますと、よろしいでしょうか、その他の試験、よろしくをお願いします。

○ 横山評価専門官

40 ページをお願いいたします。

まず、ラット胎盤に及ぼす影響試験が実施されておりまして、lactogenic hormone につきましては、rPL としたらどうですかという御意見を藤本先生からいただいております。投与直後から体重増加抑制及び摂餌量減少が見られ、胎盤重量は 2 倍に増加、胎盤組織中 rPL 濃度が 2 分の 1 以下に低下したという結果が得られております。

その次の試験は、卵巣摘出妊娠ラットに対する影響試験でございます。結果は表 43 のほうにお示しさせていただいておりまして、41 ページ、藤本先生から卵巣を摘出してもしなくても胎盤肥大は引き起こされたので、この実験からは卵巣を介したかどうかはわかりませんという御意見をいただいております。

その次の試験、(3) 番でラット性周期に及ぼす影響試験です。発情後期または発情休止期に投与した場合に、性周期の延長または短縮が見られたことから、本剤は中枢系でなく卵巣に影響を及ぼしていると考えられております。ここの部分につきまして、藤本先生からも御修文いただいたのですが、吉田先生からも御修文いただいているところでございます。

42 ページ、高用量投与のラット繁殖系に及ぼす影響試験です。母動物で体重増加抑制、摂餌量減少、妊娠期間の延長が見られ、5 匹が分娩時期になっても分娩できず、妊娠 21～25 日に死亡しております。残る 1 匹も妊娠 24 日に分娩したが、すべて死産児という

結果です。交尾率、妊娠率に影響は見られておりません。

(5) 番でラット血中ステロイドホルモンに及ぼす影響試験です。500 ppm 投与群で妊娠末期の血中プロゲステロンの有意な増加、エストラジオールの低下傾向が見られております。また、血中 E₂/P 比の低下が見られております。

43 ページ、まとめといたしまして、吉田先生から御修文いただいているところがございます。また、長尾先生からイミダゾール系剤のアロマターゼ阻害作用を報告している文献を引用すれば、御提案の文案でよいと思いますという御意見をいただいているところがございます。

以上になります。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

本項はまず藤本先生の御意見をいただきたいところですが、いかがでしょうか。幾つか御修文もいただいていますし、御意見もいただいておりますけれども、よろしくお願ひします。

○ 藤本専門委員

最初の (1) については、修文したのは少し数値的なことを出したほうが具体的にわかるだろうということで、2 倍であるとか、2 分の 1 以下という出し方をしております。

lactogenic hormone、ホルモンの名前は結構、発見時期によって名前が変わってきて、その時代を尊重するのがいいのか、よくわからなくて提案なのですが、一番、今だとヒューマンとの関係でもプラセンタル・ラクトーゲンですかね、PL というのはよく使われているのではないかと思うので、臨床試験なんかでヒューマンの場合、それに合わせたラットという書き方のほうが一般的に現在ではわかりやすいかなということなのですが、これはどうしたらいいか、少し御提案ということでもあります。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

よろしいでしょうか。r はラットの r なのですね。

○ 藤本専門委員

はい、そうです。

○ 小澤座長

プラセンタル・ラクトーゲンか、なるほど。ありがとうございました。

それから、幾つか御修文いただいて、(2) これは実験結果に対する申請者の考察は、ちょっとおかしいのではないのという御意見ですか。

○ 藤本専門委員

ですから、本剤によって引き起こされた胎盤肥大と、本文の修文ということではそれだけなのなのですが、実際、胎盤肥大ということについては、この実験結果からは、もとの文章は卵巣摘出によって胎盤肥大を起こされることが示されたことから、本剤によって

引き起こされた。ですから、卵巣摘出によって胎盤肥大が引き起こされていますので、それを見て、本剤によって引き起こされたというのをおかしいわけで、どちらでも起こっているのです、それはコントロールがないというか、ネガコンがない状態なので、それは言えないということで、本文の修正としては、単にそこを消していただくだけということになるかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。胎盤肥大という 2 行目のところを消していただければということですか。ありがとうございます。では、それはそれでよい。

(3) ここはいかがでしょうか。これは吉田先生から御修文、藤本先生からも御修文いただいておりますが、何か、御追加等はよろしいですか。ありがとうございます。

そうすると、(4) ……。

○ 堀部課長補佐

先生、同じところに違った修文をいただいているので、すみません、最後の 2 行なのですが、吉田先生と藤本先生の吉田先生のほうが少し詳しく目に書いていただいたようにも見えますけれども、どのような修文で最終的に結着させればよいかということだけ御指示ください。

○ 小澤座長

すみません、ありがとうございます。

本文中に、「または短縮」と入れていただいたのは藤本先生ですね。下の吉田先生の御修文では性周期の延長あるいは短縮で、そのほかに幾つか、御修文をいただいている。すると、藤本先生、これで了承とおっしゃってくだされば、吉田先生のでいけば。

○ 藤本専門委員

私の部分はそこだけですので、そこは吉田先生と一致していると思います。

○ 小澤座長

よろしいですか。どうぞ。

○ 吉田副座長

このメカニズム試験の重要なところは、単回投与して、これが例えばネガティブフィードバックなのか、ダイレクトのところですよね。申請者の人たちは視床下部・下垂体性腺軸ではなくて、直接、卵巣だという結論でいいわけですよね。

○ 熊谷委員

その件なのですが、そういう可能性も考えられるとは思いますが、もしかすると、中枢性という可能性も否定できないのではないかというふうに思うのですが、いかがでしょうか。例えば FSHLH の分泌が中枢経路で変わって、それで LH サージが早く起こってしまったという、そういう可能性も否定はできないのではないかと思うのです。

○ 吉田副座長

抄録の内容を見ると、これは単回投与ですので、そのあたりが上のパルスジェネレータ

一にきたかどうかということは、中身を見てみませんとわからないので、これはかなり前のコメントなので、なかなか我々は思い出せないところがありまして、申しわけありません。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

藤本先生、手を挙げていらっしゃる。

○ 藤本専門委員

吉田先生が消されたのは、別に強制的に中枢性というのを書かなくてもいいということですよ。だけれども、確かに書かなくても、この文章だと卵巣に影響というふうになってしまうので、確かに可能性は残すほうがいいのかもしいですけれども、私もデータをちょっとうる覚えで正確には言えないのですけれども、そうすると逆に、それを何かぼかして書くというか、そういう……。

○ 吉田副座長

ちょっと先へ進んでください。データを読んでいます。

○ 小澤座長

では、先へ進ませていただきます。

(4) 高用量投与のラット繁殖系に及ぼす影響試験ということで、これは特にコメントはないですか。

(5) ラット血中ステロイドホルモンに及ぼす影響試験ということで、これは藤本先生から幾つかの御修文をいただいて、最後に結論を吉田先生から御修文をいただき、それを受けて、長尾先生からアロマトラーゼ活性の阻害というのは、低下が着床数、妊娠率、出生児数などの低下云々、一般にアロマトラーゼ阻害剤では報告されているということで、文献のイミダゾール系の剤のアロマトラーゼ阻害作用を報告している文献を引用するというので、これは提出を申請者に要求していただくということによろしいのだらうと思います。

中枢性の問題に関してはどうなのでしょうね。本剤は中枢性ではなくというのは、申請者が書いているのですかね、どこかに書いているのですね。何か、この際だから聞いてしまってもいいのかもしれないけれども、中枢系であることを否定する根拠は何かなどという、どうぞ。

○ 藤本専門委員

よろしいですか。ですから、吉田先生が消されたのは、多分、そこがないという証拠がないという意味で消されたのかなとは思っているので、確かにこれを消しただけでは御指摘があったように、中枢性がなくてもやっぱり何か卵巣への影響がメインだみたいな表現には聞こえてしまうので、事実だけを述べるというか、卵巣への影響があったということを述べるという形、そういう意図ではなかったのですか、吉田先生。

○ 吉田副座長

私の中でちゃんと理解していないのですが、各性周期に単回投与して発情後期と発情休

止期だけのときに性周期の異常を示す動物があったというのは、投与して何日目に解剖しているのですか。それが私は読めなくて、それによって単回投与だって、ただ、一般的に非常に大量投与していますけれども、なかなか単回投与だけではわかりにくいところがありますので、必ずしも、今、熊谷先生がおっしゃったように、そのまますぐエストロゲンのアロマトーゼに効いてとすぐくるのかどうか、そんなにわからないかなと思うので、むしろ、私は中枢系は否定できないと言えるだけのデータはないですけれども、「中枢系ではなく」は少なくとも削除すべきかなというように思いますけれども。このデータだけではそれはわからないというように思います。

○ 小澤座長

なるほど、ありがとうございます。否定することもできないということ。

○ 吉田副座長

ちゃんとホルモンをはかってくれればいいのですけれども。

○ 小澤座長

熊谷先生、いかがですか。

○ 熊谷委員

どうも抄録のほうを見ると、1日2回、性周期の変化を観察したとありますので、恐らく臆構造で見ていると思うのですね。ですから、それを見て発情期というものが果たして排卵を本当にしたかどうかというのはわからないので、非常にアバウトなことしか言えないと思いますので、今、吉田先生が言われたような形なのかなというふうに思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。どうぞ。

○ 吉田副座長

私もバジャーナルスメアだけでは排卵したかどうかというのがわからなくて、結構、卵巣毒性で問題になってくるのは、卵巣の変化と子宮のバジャーナルサイトロジーがシンクロナイズしないということがあって、それがよく見られるのはいわゆる排卵したかしないか、だから、排卵はしていないのにバジャーナルスメアは発情期に、一回、排卵したようになってしまうということはよくありますので、ここは中枢かどうかはこれだけではわからないというように思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうすると、御修文いただいたような対応でいけばいいかということかと思えます。ありがとうございます。

最後の43ページの機序試験、私もアロマトーゼ阻害というのは年代のことも考えると、この当時では仕方がないのかなという気がしますけれども、どうでしょうか。吉田先生の御修文に対して、長尾先生も御同意いただいているように思いますので、ここはこのように書いておきますか。どうしますか。書いてはまずいのですね。書いてもいいのかな。どうしましょうね。本調査会で何かデータがないものに追加してしまっているようなイメ

ージがあって、アロマターゼ阻害についてですけれども。

○ 吉田副座長

でも、これもイミダゾール系殺菌剤ですよ。

○ 小澤座長

ええ、それはもちろん、そうなのですけれども、これはホルモン量を書いてあってアロマターゼ阻害、確かに表 45 からそういうことが読めるということですよ。ごめんなさい、わかりました。ということは、こういうことを書いておいてもいいのだなということですね。長尾先生も御同意いただいているようですし、これでいいのかもしれない。ありがとうございます。

そうしますと、本日は追加資料要求事項が出ておりますので、ADI 設定の作業には入れないということになります。それで、要求事項に関しては、まとめていただきまして委員間で確認ですか。どうぞ。

○ 堀部課長補佐

先生方に確認の後、リスク管理機関を通じて申請者側に回答を求めたいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

そうしますと、それでは、そのようにお願いしたいと思います。

さて、これで 5 時 10 分になってしまったのですけれども、どうでしょうか、この先の議事は。

○ 堀部課長補佐

一つだけ御相談なのですけれども、フルオピラムに関しては、次回に御審議いただきたいと思うのですけれども、既に先生方から評価書を御覧いただいておりますので、例えば今の段階で申請者側に確認をしておいたら、次回の審議が早く進むのでよいというような点があれば、お時間が超過していて恐縮なのですけれども、整理をしておいていただけると 20 日間ほどございますので、申請者側にも何らかのアクションを起こせる可能性があるのかなと感じました。

評価書全体を拝見しております、そうたくさん申請者側に確認をしたほうがいいという点がないように見えていて、もし、あるとすれば生殖のところでは矮小胎児の定義を明らかにしないのであれば、矮小胎児というのはこの記載から外したらどうだというのがありまして、ここはもしかすると申請者側に対して、単純な確認としてどういうふうに定義をしたのかというのは、次回審議までにクリアになった上で、この評価書の取り扱いを御審議いただける箇所なのかなというふうに思ったのですけれども、あと、一般毒性の観点あるいは代謝の観点から、何か、このタイミングで聞いておいたほうがいいというようなところがあれば、御提案いただければ、すぐにでも確認が可能かと存じますが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

すみません、座長の進行の不便で大分遅れてしまいまして、このようなことになってしまったのですけれども、今、事務局からの御提案は審議をスムーズにする上で、非常によろしいかと思うのですけれども、といいましても、なかなか的確な問いかけというのは、どうぞ。

○ 吉田副座長

もし、来月までに聞けるのだということなのですが、この剤は短期では $\alpha 2u$ -グロブリンの陽性の硝子滴沈着が認められているのですが、2年間ですと雌にも慢性腎症の増加というものがでてまいります。となると、これは長期の雌だけなのか、雌のほうが雄よりも例えば評価書 36 ページの表 30 なのですが、雌のほうが一段、高い用量では出ているのですけれども、非常に腎障害に対して雌雄差があるという原因ですとか、あとは眼に毒性が出ていますね。もし、これで機序のようなものがわかれば、毒性は毒性があるというので、それ以上は仕方ないかもしれませんが、やはり、眼の毒性というのは毒性としてはしっかり見るべきものというように思いますので、眼の毒性が出た機序というのがもしわかると、いいかなというように私は思います。この2点です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

今のは非常によい照会事項かと思います。

○ 吉田副座長

文献等でそうであればということです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ほかに、すみません、細かいことで、私は修文を 48 ページに入れたのですけれども、本当に細かいことなので、すみません、48 ページの表の下のところには ^{125}I -チロキシン静注後の経過時間というところの前に、アスタリスクを 2 つ、つけておいてください。47 ページの 1 時間 20 分のところにはアスタリスクをつけたのですけれども、こちらにつけるのを忘れてしまったので、すみません、お願いします。

甲状腺ろ胞細胞腺腫の増加の機序は、肝薬物代謝酵素である UDPGT が誘導されて血中甲状腺ホルモンの代謝が亢進する。これは比較的、わかりやすい機序だということなのですね。それで、ほかに何かお聞いておく、どうぞ。

○ 小林専門委員

すみません、私のほうからでもいいですか。光分解のところなのですけれども、古いほうのだと 24 ページなのですけれども、これだと何ページかな。

○ 小澤座長

同じかもしれませんが、先生。

○ 堀部課長補佐

24 ページだと思います。

○ 小林専門委員

24 ページですか。緩衝液でやっているのと自然水でやっている光分解があると思うのですね、水中。それで、M43 というラクタム体が出るのですけれども、抄録の代謝の131 ページの分解経路のところだと、P と書いてあるものが真ん中に囲まれてあると思うのですけれども、抄録のほうの。そこからちょっと右のところについて W と書いてあるのが水中光分解のところなのですね。㊦、そのところに、すぐ右上のところ M43 と書いてあるのですけれども、これは光だけでしか出ない分解物なのですから、これは加水分解でも水中では分解しない。

それで、M43 が作物残留とか、土残のほうの対象になっているわけではないのですけれども、24 ページの一番下のところに自然水より M43 が緩衝液中に比べて少なかったことから、自然水中でより速やかに分解すると考えられたと書いてあるのですけれども、拝見していると、親化合物の残存率は緩衝液のほうが少ないのですよね。だから、分解すると、先にいくと解釈しているのでしょうかけれども、何か、その辺がひっかかるので聞いてくださるだけでいいのですけれども、確認していただきたいと思います。ほかのほうのできている代謝物も、ほかに 8~10 種類が緩衝液でできているし、それから、大体 12 個ぐらいが自然水ではできていると書いてあるのですけれども、そんなに分解が先に進んでいるようにも思えないので、確認だけよろしく願いいたします。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

大体、今ぐらいのところでもよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしますと、今日はほかに幾つか事務局からの伝達事項が、どうぞ。

○ 堀部課長補佐

スピロジクロフェンの評価書の書きぶりを今、事務局が配らせていただいているのですけれども、御説明といたしましては、それ以外に資料 6 としまして、代謝物／分解物の取り扱いに関するものの御説明がございしますが、時間がかかなり超過をしておりますので、もし、先生方にお許しいただけるようであれば、本日、配布させていただいたものを御一読いただきまして、次回部会の冒頭で代謝物／分解物の取り扱いについては御説明をさせていただければと思いますが、いかがでしょうか。これからやっていると、時間がかかなりかかってしまうおそれがございます。

○ 小澤座長

いかがでしょうか。それでよろしいのではないかと思います、では、そのようなことをお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、ただ今、スピロジクロフェンのほう、すみません、先ほど申し上げましたようにタイムクロックの事情から、表記をこの場で固めてしまわなければいけないという宿

命がございまして、配布をさせていただきました。

2枚、配布をさせていただいておりますが、片方はページ数で33ページというところでございますけれども、イヌの90日の試験に関してですが、貧血に関しての記載ぶりと、それから、その後に肝の薬物代謝酵素に関する記載ぶりを追記させていただきました。貧血のほうは、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの低下が認められたが、1年慢毒の試験のほぼ同用量です、あと、この試験では630ですけれども、1年のほうでは600ppm投与群で同様の所見が認められなかったことから、毒性影響とは考えられなかったと。それから、下のほうは本日の抄録で御提案をさせていただいたとおりの文章をそのまま転記をさせていただきました。

それから、もう1枚は55ページというところでございますが、メカニズム試験のまとめのところ、吉田先生から先ほど御説明をいただいた内容を吉田先生に書きおろしていただいたものでございます。22行目からですけれども、種々検討の結果からは先ほど先生は要らないとおっしゃったのですでしたか。よろしいですか、このままで。種々検討の結果から、スピロジクロフェンによるステロイド合成阻害はM1によるミトコンドリア及び細胞質におけるリンゴ酸デヒドロゲナーゼアイソザイム阻害によるコレステロール側鎖切断酵素(p-450_{scc})、すみません、pは大文字にさせていただきます、へのMADPH供給減少によるコレステロール利用の影響によると考えられた。

ラット、イヌ及びマウスで認められた精巣毒性は、上記のメカニズムによる可能性が高いと考えられた。ラットの精巣ライディッヒ細胞腫の発がんメカニズムにも、このステロイド合成阻害がかかわっている可能性もあるが、発がん機序の詳細は明らかにならなかった。ラット子宮がん増加の機序として、相対的な高エストロゲン状態の持続が関連している可能性が示唆された。マウス肝薬物代謝酵素は誘導されたが、肝腫瘍増加の機序は明らかにならなかったということで記載をいただいております。これで内容を確認いただければ、幹事会のほうにこの書きぶりで提案をしたいと存じますが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

いかがでしょうか。どうぞ。

○ 吉田副座長

私が書いておいて、さっきの種々検討の結果からはやっぱりいいですね。ごめんなさい。それから、最後のマウス肝はマウスでは肝薬物代謝酵素誘導が、「は」ではなくて「が」ですね、誘導されたが、ここの最後の文章をもう少しさらっと読めるようにしたほうがいいかなと思いました。

○ 小澤座長

肝腫瘍増加との関連は明らかにならなかった、でいかがですか。どうぞ。

○ 藤本専門委員

よろしいですか。今のところですけれども、今回のメカニズム試験の中には肝腫瘍の発生のメカニズムに関して、それを明確に目的とした実験は実は一つも入っていないですよ

ね。ですから、ここまで書いていいのか、気になっていたのですけれども。

○ 吉田副座長

よろしいでしょうか。恐らくマウスの実験は 2 つ分かれていて、例えばステロイド合成系はそうなのかもしれないのですけれども、例えば EROD とかの測定というのは、そちらのイソ酵素のほうではないのでしょうか。

○ 小澤座長

多分、そういうことを念頭に置いてやっていると思うので、そこは読んであげたということではいかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

わかりました。失礼しました。

○ 小澤座長

いいえ。ありがとうございます。よろしいと思います。54 ページの 35 行目に書いてありますので。ありがとうございます。

ほかに御意見をいただけるようであればと思いますが、よろしいでしょうか。どうぞ。

○ 浅野専門委員

さっきのに戻るのですけれども、フルオピラムの評価書に関して、聞いておいてほしいという内容の一つに、たたき台の 31 ページ、吉田先生が肝臓の所見のび慢性小葉中心性肝肥大、び慢性を消していますけれども、抄録のほうは両方を書いているんですね。どちらを消すか、び慢性を消せばいいのでしょうかと私も思ったのですけれども、どちらを消すかというのを確認だけしておいていただけますかね。どちらとしてとっているのかというのを、お願いします。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ほかには、先生方、よろしいでしょうか。

そうしますと、まだ、資料の最後の 6 でしたか、これはどうしますか。

○ 堀部課長補佐

先ほど御提案を申し上げたように、もし、よろしければ次回の冒頭送りとさせていただきます。

○ 小澤座長

ごめんなさい。次回冒頭ということで。

すみません、どうも大変、私の不手際で時間が遅れてしまいました。

では、次回、何とぞ、よろしく願い申し上げます。どうぞ。

○ 堀部課長補佐

次回のスケジュールでございますが、本部会は次回は 3 月 19 日、月曜日の 14 時からでございます。どうぞ、よろしく願いいたします。議題は、本日、御提案を差し上げましたフルオピラムでございます。申請者側から、今、いただいた情報をどこまでとれるか

ということでお約束はできませんけれども、とれる範囲で追加の情報をとるということにしたいと思います。

それから、次回幹事会でございますが、3月2日、今週金曜日でございます。申しわけございません、幹事会のほうはスタートの時間が13時30分、既に御案内しておりますが、通例とは30分、時間が違いますので、よろしく申し上げます。よく混乱しますが、部会は14時でございます。どうぞよろしく願いいたします。

事務局からは以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

では、ほかにないようですので、先生方から特段なければ、本日の会議はこれで終了させていただきます。どうもありがとうございました。