

主要な生殖発生毒性試験のNOAEL/LOAEL（案）

評価書案	検討番号	文献	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	第17回調査会(5/11)における審議結果
(6) ②	17	Lamb et al. 1987	14	140	生殖発生毒性を評価する試験として妥当であり、このNOAEL/LOAELも妥当。
(6) ②	追加	Hayashi et al. 2011	10~12	55~64	生殖発生毒性を評価する試験として妥当であり、このNOAEL/LOAELも妥当。 Lambの試験と同等として扱ってよい。
(6) ⑨	31, 65	Akingbemi et al. 2001, 2004	設定しない		ホルモンレベルの変動のみであり、生殖発生毒性としての評価は難しい。 NOAEL/LOAELを明示的に示す必要はない。
(6) ⑩	33	Ge et al. 2007	設定しない		用量設定が極端なために10 mg/kg体重/日と500 mg/kg体重/日の間の用量反応関係の評価ができない。 10 mg/kg体重/日における包皮分離の早期完了は体重の影響である可能性が高く、LOAELの根拠とする必要はない。
(6) ⑪	32	Noriega et al. 2009	100 (生殖発生毒性)	300 (生殖発生毒性)	●田中: 生殖発生毒性としての評価は可能であり、NOAEL100である。しかし、これは比較的高い用量であり、TDIの根拠とする必要性は低い。 ●広瀬: 生殖発生毒性としてのNOAEL100には同意するが、10 mg/kg体重/日～の肝重量増加をLOAELとしてもよいのではないかと。 ⇒肝臓影響については、別途議論する。
				10(P) (肝臓影響)	
(6) ⑫	4	Poon et al. 1998	3.7(P)	37.6(P)	●田中: セルトリ細胞空胞化のみで生殖発生毒性を評価するのは難しい。 ●広瀬: 試験としてはしっかりしており、セルトリ細胞空胞化を生殖毒性ととるか一般毒性ととるかは別にして、TDI設定のための最終的なNOAEL/LOAELの判断に使うものとしては有効。 ●井口(欠席): 最終的なTDIの根拠としては他の試験を用いた方がよい。 ●那須(欠席): セルトリ細胞空胞化について定量的な計測や統計学的検定が行われていない。マウスでは対照群でも空胞化がみられるが、この試験の対照群(ラット)で空胞化が「0」というのは正しい評価か疑問。 ⇒意見が分かれているため、これが一番低い用量であればまた議論する。
(6) ⑭	13	David et al. 2000a	設定しない		用量依存的な無精子症の増加が28 mg/kg体重/日以上でみられるが、F344ラットは精巣間細胞腫の発生頻度が104週でほぼ100%であり慢性毒性試験で精巣毒性を評価するのは難しいため、この精巣影響を根拠にNOAEL/LOAELを設定することは不適切。
(6) ⑰	37	Lin et al. 2008	(田中案) 100 or (広瀬案) なし	750 or 10	●田中: 生殖発生毒性としてはAGD短縮を重視し、NOAEL100 mg/kg体重/日が妥当。ライディッヒ細胞への影響がadverseであるかは評価しにくい。 ●広瀬: ライディッヒ細胞凝集体の増加(10 mg/kg体重/日～)に生殖発生毒性としてどの程度の意味合いがあるかは判断しきれないが、他の試験においても大体LOAEL10で何らかの影響が出るというのはかなり共通したレスポンスであり、LOAEL10でもよいのではないかと。 ⇒意見が分かれているため、必要があれば後でもう一度議論する。

評価書案	検討番号	文献	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	第17回調査会(5/11)における審議結果
(6) ㉒	46	Grande et al. 2006			<p>●田中: 検討番号48について、精巣の重量増加(5~135 mg/kg体重/日)は相対重量が不明である。AGD短縮を重視してNOAEL135とした。</p> <p>●広瀬: 検討番号45~49は一つの試験と認識しており、膣開口遅延や精子産生量低下等を全部含めて、5つの文献全部を合わせたNOAELとして5ではないか。5 mg/kg体重/日の停留精巣1例の毒性学的意義は少し低いのではないか。</p> <p>●那須(欠席): Andradeらの試験はいずれも用量依存的な変化がみられないので、評価に用いるのは難しい。</p> <p>⇒意見が分かれているため、もう一度議論する。</p>
(6) ㉒	45	Grande et al. 2007			
(6) ㉒	48	Andrade et al 2006a	(田中案)135 or (広瀬案)5 or (那須案)設定しない	405 or 15 or 設定しない	
(6) ㉒	47	Andrade et al 2006b	5	15	
(6) ㉒	49	Andrade et al 2006c	設定しない(P)		
(6) ㉓	52	Gray et al. 2009	(P)	11(P)	<p>生殖発生毒性を評価してNOAEL/LOAELを決める試験として妥当。</p> <p>●広瀬: 2つのプロトコルの試験の合算解析が行われているため、LOAEL11でよいかについては議論が必要。</p>
(6) ㉔	66	Christiansen et al. 2010	3	10	<p>生殖発生毒性を評価してNOAEL/LOAELを決める試験として妥当。</p> <p>3 mg/kg体重/日でもmildな外部生殖器の形成不全がみられている。しかし、スコアは1~3までであるにもかかわらず、スコア1のみの発生率しか評価されておらず、スコア自体も必ずしも一般的なものではない。著者らも抗アンドロゲン作用の一端ではあるが有害性は低いと判断しているようである。また、AGD短縮や生殖器の器官重量の減少といった他の指標の変化は、10 mg/kg体重/日以上でみられている。これらのことから、NOAEL3と判断してよいのではないか。</p> <p>⇒この試験のLOAELをどう判断するかは非常に重要なポイントであるため、もう一度議論する。</p>
(6) ㉕	58	Wolfe and Layton 2003	4.8 or BMDL05 4	14	<p>生殖発生毒性を評価してNOAEL/LOAELを決める試験として妥当。</p> <p>●広瀬: F1とF2を併せた解析方法が妥当かどうかは議論が必要。より変動の大きいF2のBMDL05に基づけば、NOAEL4とすることも可能。</p>
(6) ㉕	67	Blystone et al. 2010			

【記載方法】 ※前回の調査会で検討した試験(前回の資料3で黄色表示)についてまとめた。

審議結果: 前回の調査会(5/11)において、合意形成に至っていない事柄については、●印で示した。

赤いセル 次回の調査会でもう一度NOAEL/LOAELの議論することとなった試験

青いセル 必要があれば、後でもう一度議論することとなった試験

灰色セル 本調査会としてのNOAEL/LOAELを設定しないとなった試験