

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第 183 回) 議事録

1. 日時 平成 27 年 8 月 20 日 (木) 14:35～16:16

2. 場所 食品安全委員会中会議室

### 3. 議事

- (1) 動物用医薬品 (アルトレノゲスト) 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)

青木専門委員、青山専門委員、小川専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、  
舞田専門委員、松尾専門委員、宮田専門委員、山手専門委員、吉田和生専門委員、  
吉田敏則専門委員

(食品安全委員会)

山添委員、熊谷委員、吉田委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高崎調整官、高橋課長補佐、福永評価専門官、  
中村係長、津田技術参与

### 5. 配布資料

資料 1 (案) 動物用医薬品評価書「アルトレノゲスト」

参考資料

### 6. 議事内容

○山手座長 それでは、予定の時間になりましたので、ただいまから第 183 回「動物用医薬品専門調査会」を開催したいと思います。

本日は、石川整専門委員、石川さと子専門委員、川治専門委員、須永専門委員、山崎専門委員、渡邊専門委員の 6 名の方が御欠席でございます。12 名の専門委員で審議を進めていきたいと思っております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第 183 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されていますので、ご覧いただきたいと思います。

それでは、議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をよろしくお願ひいたします。

○高橋課長補佐 本日の議事は「動物用医薬品（アルトレノゲスト）に係る食品健康影響評価について」と「その他」になります。

資料の確認をいたします。

本日の議事次第、委員名簿、座席表の二枚紙。

資料1として、アルトレノゲストの評価書案をお配りしております。

参考資料としまして、灰色の紙ファイルがお一人にお一つずつ、ドッチファイル2冊分がお二人にお一つずつ。

また、机上配布資料といたしまして、ホチキス止めのもの1点をお一人にお一つずつお配りしております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

○山手座長 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日食品安全委員会決定）」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○高橋課長補佐 それでは、本日の議事に関す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します。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、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。

以上です。

○山手座長 提出していただきました確認書に相違はございませんでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、議題に入らせていただきます。動物用医薬品「アルトレノゲスト」に係る食品健康影響評価です。

それでは、事務局から説明をよろしくお願ひいたします。

○福永評価専門官 それでは、資料1と机上配布資料の御用意をお願ひいたします。

資料1の4ページの審議の経緯です。6月に厚生労働省より動物用医薬品アルトレノゲストのインポートトレランス申請とポジティブリスト制度に伴う暫定基準値の見直しに係る評価要請がございました。今回が初回の審議となります。

昨年9月からの専門調査会により、動物用医薬品専門調査会の申請企業関係者等の参加について運用に入っておりますが、本日は申請企業である株式会社インターベットは業務の都合上、参加できないという回答を得ておりますので、御了承いただければと思います。

それでは、説明をさせていただきます。6ページをお願ひいたします。評価対象動物用医薬品の概要です。

用途はホルモン剤になります。

有効成分の一般名です、アルトレノゲストという名前以外にアリルトレンボロンという別名もございます。このアリルトレンボロンにつきましては、石川さと子先生から、アリアルとアリの区別の修正をいただいております。

化学名、分子式、分子量、構造式は記載のとおりでございます。

この構造式でございますが、7 ページに参考としてトレンボロンの構造式を載せております。トレンボロンにアシル基がついたもの、19 位のところにイソプロペニル基がついているものがこのアルトレノゲストになります。後ほど代謝のところでも触れますが、イソプロペニル基が外れてトレンボロンになるということはないということでございます。

26 行目から、使用目的及び使用状況です。アルトレノゲストは炭素数 21 の 19-ノルテストリテロン類に属する合成ホルモン剤ということで、経口投与で活性を示します。

30 行目にありますが、黄体ホルモンに類似した生理活性を有し、脳下垂体に作用して負のフィードバック機構を導き、性腺刺激ホルモンの分布を遮断します。その後、投与を中止すると数日後には高い確率で発情が出現するというところで、動物用医薬品としては豚や馬の発情同期剤として用いられております。

5 行目、承認状況ですが、日本では、動物用、ヒト用、ともに承認はございません。海外では EU、米国等で広く使われております。

8 ページ、安全性に係る知見の概要ということで、7 行目から薬物動態試験になりますが、5 行目に【事務局より】と記載がございます。

薬物動態の資料中では“Non-volatile radioactivity”と記載されておりましたが、これは何かということをお申請者に問い合わせましたところ、主としてアルトレノゲストの標識体のみを検出したものという回答がございましたことから、この評価書案ではアルトレノゲストという記載にしております。

8 行目から、ラットの薬物動態試験です。まず、吸収ですが、これは、残留物のバイオアベイラビリティ試験がございますが、こちらに掲載されている標識アルトレノゲストを使った排泄率、これを参照にして算出されております。雄で 82.6%、雌で 81.6%となっております。この値の確認をお願いしましたところ、御担当の先生からは確認しましたとコメントをいただいております。

15 行目、ラットにおける排泄ですが、単回経口投与したときには、胆汁を介した糞中排泄が中心とのことでした。

20 行目、豚の薬物動態試験ですが、今回は（6）までの 5 試験が報告されております。

まず一つ目の試験ですが、試験計画につきましては 9 ページの上の表 1 のとおりでございます。血漿中濃度でございますが、放射活性とアルトレノゲスト濃度を測定した場合の、単回投与群、反復投与群の濃度を合わせて表 2 に示しております。また、薬物動態パラメーターについては表 3 のとおりです。単回投与群における週末半減期は 12 時間、反復投与群では 24 時間でございます。

19 行目から分布でございます。単回投与群、反復投与群、いずれも表 4 にお示ししておりますが、単回投与群では肝臓、腎臓で高値を示しております。反復投与群でも同様に、胆汁においても高値を示しております。

10 ページの 10 行目からが 2 本目の薬物動態試験でございます。試験計画につきましては表 5 に記載のとおりでございます。この試験における血漿中濃度でございますが、3 日間投与群では投与期間中に上昇したということでございます。

18 日間投与群でございます。投与を開始した数日間で濃度が上昇し、投与 4 日後で定常状態に達したと考えられております。

吸収及び排泄が 20 行目でございますが、単回投与群では尿中に 23.7%、この時点における胆汁の排泄率については、胆汁 1 mL 当たり 0.04%でございます。この記載でございますが、宮田先生から御指摘があり、表現について修正いただいております。アルトレノゲストは、経口投与でよく吸収され、胆汁排泄が体内動態で重要な役割を果たすということです。

分布につきましては、12 ページの表 6 にお示しをしております。投与量で 3 日間、18 日間と、いずれとも同じ量が投与されておりますが、短期投与のほうが著しく速やかに排泄が行われるという内容になっております。

11 行目から代謝でございます。

13 行目にありますが、豚ではグルクロン酸抱合のみという記載がございます。投与 24 時間後の肝臓及び腎臓中には、この記載のとおり放射活性が存在していたということですが、それはトリチウム水の形であったということです。

3 本目の薬物動態試験が 22 行目からでございます。こちらは胃内挿管によって 18 日間投与しております。この試験における血漿中の総放射活性、アルトレノゲスト濃度の推移については表 7 にお示しをしております。パラメーターにつきましては表 8 になります。

分布を表 9 にお示しをしておりますが、肝臓を中心に放射活性、アルトレノゲストのいずれも分布しております。また、最終投与 179 日後の肝臓では総放射活性、アルトレノゲストは同じ濃度で残留しているという結果でございます。

蓄積性について、この試験で触れられておりますが、13 ページの 2 行目でございます。蓄積性は著明ではないという結果でございます。

14 ページから 4 本目の薬物動態試験です。この試験は 18 日間の混餌投与で実施されております。ほかの試験では胆汁を介した糞中の排泄が中心という結果でしたが、この試験では 9 行目にありますように、主要排泄経路は尿中という報告になっております。

12 行目からが分布ということで、表 11 にもお示しをしておりますが、放射活性濃度は肝臓中に多く分布しております。

15 ページの 1 行目になりますが、この試験では代謝物の検討ということで、分画について検討されております。

2 行目からありますが、結合型の残留物は分画 A、分画 B には水溶性代謝物、分画 C には比較的極性の高い非イオン性代謝物、分画 D は非極性の残留物で代謝物が構成されているという

こととございます。大部分の抽出可能な代謝物は分画 B と C ということで、水溶性の代謝物あるいは比較的極性の高い脂溶性の代謝物であったということとございます。

分画の放射活性の分布につきましては、表 12 にお示ししております。

8 行目にありますが、分画 A の代謝物は巨大分子と共有結合して、プロゲステロン活性は欠いているということです。

また、分画 B の代謝物については、アルトレノゲストのグルタチオン抱合体あるいはグルクロン酸抱合体ということで、特異的な抱合体はジヒドロキシ-3-ケト-4,9(10),11-エストラトリエン-17-(3'-ヒドロキシテトラフラン)のグルクロン酸抱合体ということで、ほとんど抱合体の形で存在しております。

分画 C の代謝物ですが、ほとんど水酸化体であったということとございます。

分画 D は少なくとも 4 種類の異なる代謝物が含まれているということですが、詳細については同定できなかったという結果になっております。

25 行目から 5 本目の物の薬物動態試験でございます。これは標識体を用いておりますが、標識位置については不明で、14 日間の強制経口投与で実施されております。この試験では肝臓の総放射活性のみの報告になっており、結果は表 13 にお示ししているとおりのものでございます。

16 ページの 9 行目から残留物のバイオアベイラビリティ試験でございます。これは標識したアルトレノゲストを豚に投与して、その豚の肝臓を餌に混じてラットに投与することで、豚の肝臓中に残留したアルトレノゲスト由来の放射活性がどの程度吸収されるかということを確認した試験でございます。一方で、比較対照としまして、標識アルトレノゲストを直接ラットに投与した試験も実施されております。

表 14 に結果をお示ししておりますが、豚の肝臓由来のものにつきましては直接投与するよりも吸収率が低いという結果になっております。

17 ページから、豚及び馬の薬物動態試験でございます。これは EMEA の評価書をもとに記載しておりますが、7 行目後半にありますとおり、長期投与だと豚で血漿中に蓄積があったと報告されております。分布等については肝臓が中心と報告されております。

14 行目から代謝物について記載されておりますが、特に 15 行目、アルトレノゲストの主要代謝経路は全てのステロイドと同様、酸化及び抱合ということが示唆されている。脱アリル化反応は起こらないということで、トレンボロンの生成は起こらないということもここで報告されております。

馬の薬物動態試験が 19 行目からになります。こちらにも標識位置が不明な放射標識アルトレノゲストを用いて、経口投与で行われている試験になります。組織中の総放射活性濃度については表 15 にお示しておりますが、肝臓を中心に、肝臓の濃度が一番高いという結果になっております。

この試験ではさらに分画と代謝物について調べられております。18 ページの 4 行目からありますが、極性分画はアルトレノゲストのグルタチオン抱合体とそれ以外に加水分解性の抱合

体だったということでございます。加えて、その代謝物の一部はグルタチオン抱合体ということでございます。

10 行目からも 1 試験を記載しておりますが、若干残留試験の内容のような形なので、ここで置いてよいのかというところもあるのですが、10 日間の経口投与で最終投与 4 時間後のみ検出され、それぞれその値を載せております。

18 ページの 17 行目からが残留試験です。豚について 3 試験、馬について 1 試験が報告されております。

1 報目、18 行目からの試験でございます。18 日間経口投与して表 16 に結果をお示ししておりますが、肝臓と脂肪付き皮膚のみの報告になっております。最終投与 21 日後の肝臓 1 検体で検出されております。

2 報目ですが、こちらにも 18 日間混餌投与で実施されているのですが、1 報目と同様に最終投与 21 日後の肝臓で若干検出されるという結果です。

3 報目でございます。こちらでは最終投与 7 日後の腎臓周囲脂肪のみで検出されたということで、前の 2 報と異なる結果になっております。

20 ページの馬の試験でございます。こちらは馬に 10~15 日間経口投与して実施されておりますが、こちらでも最終投与 7 日後の腎臓周囲脂肪の 1 試料のみで検出されているという結果です。

動態、残留までは以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

ホルモン剤ということで、アルトレノゲストを審議していきたいと思っております。8 ページの上にあります。この評価書はインポートトレランスの申請資料と EMEA、FDA の資料を参考に使われているということでございます。

8 ページの 7 行目、薬物動態試験は主に豚を中心に記述をしていただいております。単位の修正、文言、文字の修正を宮田先生、石川さと子先生からいただいております。残留試験の前までになりますが、宮田先生、何か追加のコメントあるいは審議すべきことがありましたら、御提案願いたいと思っております。

○宮田専門委員 特に別段ありません。

○山手座長 ありがとうございます。そのほかの先生方で何かありましたら、お願いします。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、18 ページの残留試験になります。ここも豚を中心に行われているということです。単位の修正等はあるのですが、特段事前にコメント、御意見等はいただけていないようですが、ここに関しましても宮田先生、いかがでしょうか。何か追加の御意見等がありましたら、お願いします。

○宮田専門委員 こちらもよろしいと思っております。

○山手座長 ありがとうございます。

山添先生、お願いいたします。

○山添委員 先ほど言い忘れてしまったのですが、12 ページの代謝のところでは13 行目、代謝経路はグルクロン酸抱合のみと書いてあるのですが、これは実は後ろのところではグルタチオンの抱合とか文章が出ているのです。実際はテトラヒドロフランのところであるのでいろいろな代謝経路があるので、主要な代謝経路はグルクロン酸抱合であるというのはよいと思いますが、のみであるというのは「のみ」をとってしまったほうがよいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。事務局、よろしくお願いいたします。

そのほかに残留試験のところまで何か御意見がありましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、ないようでしたら、続きまして、遺伝毒性試験から説明をよろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、20 ページの11 行目からが遺伝毒性試験です。各種 *in vitro*、*in vivo* の試験結果を表 19、表 20 にお示ししております。マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験、表 19 の上から2 段目の試験でございますが、こちらは2 試験のうち1 試験で陽性の結果が出ております。脚注 a となっております、16 行目から脚注を示しておりますが、これは S9 存在下でごく弱い変異原性を示したというものでございます。

21 ページの2 行目から、石川さと子先生から、脚注では実際のデータを客観的に示すのみにとどめたほうがよい、可能性というような表現はしないほうがよいということで修正をいただいております。御確認をお願いいたします。

表 20 の *in vivo* の試験です。今回、小核ではなく染色体異常試験がラットの骨髓細胞を用いて確認されておりますが、陰性という結果です。

この遺伝毒性のまとめでございます。先ほどのマウスリンパ腫を用いた試験で陽性ということとはございましたが、ほかの試験で陰性結果が得られているということで、アルトレノゲストは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられたとしております。

先生、ここで一回切ったほうがよろしいですか。

○山手座長 一旦ここで切りましょう。遺伝毒性に関して審議したいと思います。

20 ページになりますが、マウスのリンパ腫細胞で陽性あるいは陰性という所見がある以外は全て陰性ということです。文言の修正を含めて、石川さと子先生、能美先生から御意見をいただいておりますが、能美先生、所見と最後の記載について御意見をいただければと思います。

○能美専門委員 表 19 のところでは、今、事務局のほうから御説明がありましたように、マウスリンパ腫細胞の試験の S9+ のところで報告によれば、確かに弱い変異原性を示すという結果が出ています。ですので、日本語の訳といたしますか、申請資料の分厚い資料ですと変異原性の可能性を示したとなっているのですが、原著の報告のほうは変異原性を示したとなっていますので、ここに石川先生が修正されたような、ごく弱い変異原性を示したという形でよろしいのではないかと思います。

本文のほうで、21 ページですが、6 行目のところから「S9 存在下で2 試験のうち1 つの試験で陽性を示し、弱い変異原性を示す可能性がある」となっているのですが、むしろ全体を

みますと陰性と結論しても全く問題はないと思いますので、7行目の「弱い変異原性を示す可能性があるが」というのは切ってしまうてもよいのではないかと思います。ですから、「S9存在下で2試験にのうち一つの試験で陽性を示したが、他の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験では陰性結果が得られていることから、アルトレノゲストは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた」としても問題はないのではないかと思います。

一つ細かいことなのですが、この非常に分厚い資料の最初のほうの29ページ、全2巻の第1巻の頭のほうに白いページがずっと書いてあって、29ページと33ページに、特に29ページのところに今のマウスリンフォーマ試験のことが書いてあるのですが、頭のところに4-4-1-2と書いてあって、哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験は資料番号12となっていますが、これは14です。

後ろにタブがついていますが、14をみていただきますと、そこにL5178Yというヒトの培養細胞を使った試験になっていて、33ページのところに似たような名前なのですが、4-4-1-4、哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、そのところは同じなのですが、そちらは33ページのほうはチャイニーズハムスターを使っているのですが、こちらは資料番号の12です。12と14が逆さまになっていますので、これは申請者のほうに言って直したらよいのではないかと思います。

この分厚い資料の29ページの一番下のところに、弱い遺伝子突然変異誘発性の可能性を示したと書いてあって、多分ここからその可能性という言葉が出てきたのだと思うのですが、本当のといえますか、原文のほうは別にこういうことは書いていないので、石川先生が修正されましたように評価書の20ページの一番下のところは、ごく弱い変異原性を示したとして、総括、21ページのほうは、そういう陽性の結果はあるのだけれども、全体としてみると問題ないでしょうという流れにされたらと思います。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

申請者の提出資料については修正ということで御連絡をいただければと思います。

そのほかで21ページの6~9行のところで記述方法を御提案いただきました。S9存在下で2試験のうち1試験で陽性を示したが、という記述ですが、そういう形で修文をお願いいたします。

お願いいたします。

○山添委員 この結果、私はそれでよいと思うのですけれども、実はこれは代謝のところ、機序的にはエポキサイドができています。末端のところのアリル基のところ。それで実際は代謝物としては安定なものとしては、そのためにエポキサイドを開いたときにつけ根のOHのところが入ってきていて、テトラヒドロフランになって巻き直しているのです、そういう安定な代謝物としてしか捉えられていないというのが実際だと思います。

結局グルタチオンの能力が低いマウスのリンフォーマのところプラスになって、GSHがある程度あるところのバクテリアを含めた細胞のところ陰性になっているので、その程度の



強さだと理解をすればよいのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

この表現を追認していただいたという裏づけの所見を述べていただいたと思うのですが、能美先生、お願いいたします。

○能美専門委員 そういう可能性もあると思います。用量依存性、20 ページの一番下のところに用量が書いてありまして、それぞれ突然変異頻度が 43.5 とかなっているのですが、コントロールの値は十幾つか 20 くらいなので一番下の用量でも上がっているのですが、用量依存性はあまりないのです。最後のところだけ数字が上がっているのですが、これは非常に致死効果が出ているので、この試験は 1980 年代に行われた試験であまり致死等の関係は議論されていないのですが、現在の基準でいいますと致死が 50%以上起きているところでの陽性はとらないとなっているので、現在の基準からするとこれが陽性になるかというのは、少しどうかというところでは。

ですから、そういう点もありますので、山添先生のそういう御議論があると思うのですが、試験そのものとしてみますと、ごく弱い変異原性をこの試験では示したが、全体としてみると、総括としては問題になるようなものではないのではないかとまとめられたらと思います。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、そのような形で修正をしていただいて、また関係する先生方に御確認をしていただければと思います。お願いいたします。

○福永評価専門官 ありがとうございます。

○山手座長 続きまして、急性毒性の説明をお願いいたします。

○福永評価専門官 21 ページの 12 行目からが急性毒性試験です。

表 21 に LD<sub>50</sub> を示しておりますが、経口投与で実施されたのはイヌの試験しかございません。値は 1,000 を超えております。

23 ページから亜急性毒性試験になるのですが、今回提出されている亜急性毒性試験、慢性毒性試験は臓器重量については絶対重量のみの報告となっております。申請者にも問い合わせたのですが、確認ができないということなのですが、相対重量がどうしても必要ということであれば、個体のデータがあるものについては申請者に依頼をすることもできるかと思っておりますので、臓器重量を御確認いただいたときに相対重量がどうしても必要かどうかということをも一つ御検討いただければと思います。

次に、豚を用いた試験が今回いくつか報告されております。13 週間の亜急性毒性試験、1 年間の慢性毒性試験でございますが、病理所見が詳しく報告されております。ただ、家畜ということもありまして、今まで参考扱いに結構していたということもございます。一方で、ホルモン剤ということもあり、あまり種の特異性がないようでしたら、通常の ADI 設定根拠の試験の一つとして扱っていくということもできるかと思っております。豚の試験についての取り扱いを御検討いただければと思います。

また、今回はホルモン剤ということで、青山先生にも亜急性毒性、慢性毒性試験も御確認をいただいておりますので、御検討いただければと思います。

それでは、説明させていただきます。24行目からが(1)、ラットの2か月間亜急性毒性試験でございます。Wistar ラットを用いて強制経口投与で実施されております。

2行目からのボックスにございますが、死亡例について確認してくださいと小川先生から御指摘をいただきました。資料を確認しまして、2 mg/kg 体重/日投与群以外に対照群での死亡があったということで修正をしております。所見でございますが、一般状態等には異常はございません。

7行目から、臓器重量のほうで、0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌の卵巣重量の増加がございましたが、これについては11行目からのまとめにありますように、用量相関性がないということで毒性としないとしております。また、雄の2 mg/kg 体重/日投与群のほうで精囊の絶対重量の減少がみられております。EMEAはNOAELを0.5 mg/kg 体重/日と置いております。

11行目からの本専門調査会の結論も同じように雄で0.5 mg/kg 体重/日、雌で最高用量の2 mg/kg 体重/日と置いております。

16行目からの【事務局より】というコメントですが、臓器重量については先ほどのとおりでございます。

青山先生からもコメントをいただいております。各投与群の精囊の重量についてでございますが、平均体重で除した相対重量を考えると、13%、27%の低下と計算ができるということ。ただ、オリジナルレポートでその値がないということなので、エキスパートジャッジで精囊重量が用量相関性を伴って低下したと書けるかどうか、こういったところを御議論いただきたいということでございます。

二つ目でございます。Wistar ラットとSD ラットを比較すると、Wistar ラットの反応がSD ラットよりも鈍いのではないかという系統差についてと、試験実施施設の影響もあるのではないかと御指摘でございます。また、そういった場合の個々の試験の信頼性に関する評価基準とかをどのようにしていますかというコメントもいただいております。動物薬の場合はあまりにも試験のクオリティを求め過ぎてしまうと評価ができないということがとても多うございまして、毎回毎回で大変申し訳ございませんが、個々の試験についてエキスパートジャッジをお願いしているという次第でございます。

22ページの19行目からが、SD ラットを用いた13週間亜急性毒性試験でございます。所見につきましては表22に示してございまして、10 ppm 以上投与群の雄に前立腺、それから精囊の絶対重量の減少、前立腺分泌物の減少がみられております。100 ppm 投与群では雌雄ともに所見が得られているという状況です。

この試験につきましては、EMEA、FDA ともにNOAELあるいはNOELを1 ppm とっております。本専門調査会についても、雄で1 ppm、雌で10 ppm と設定させていただいております。

24ページの1行目から【事務局より】とボックスがございまして、実際の資料をみますと赤血

球関係のパラメーターにも若干変動はございます。これについて毒性とみるべきものがないかどうかの御確認をお願いしております。4人の先生からコメントをいただいておりますが、統一した御見解をいただけていないので、そこについて御議論をいただければと思います。

②の臓器重量については先ほどのとおりです。

③でございますが、毒性所見として表に載せさせていただいたものは後ほど本文から削除させていただきます。

24 ページの3行目からが、豚を用いた13週間の亜急性毒性試験です。参考資料としておりますが、そのことについて御検討いただければと思います。この試験では7行目にありますが、雌では、10 ppm 以上投与群で発情の抑制があったということでございます。臓器重量ですが、10 ppm 以上投与群で雄の精巣、前立腺、精巣上体の絶対重量の減少がみられております。50 ppm 投与群ですと雌でも臓器重量について変動が出てきております。

病理組織学的検査では、10 ppm 以上投与群の雄では、精巣間細胞の萎縮や前立腺の上皮厚の減少、雌では成熟卵胞及び黄体の欠如、あるいは子宮、済みません、「腺の」を削除してしまったのですが、これは残させていただきます。子宮腺の未発達というものがみられたとのことです。

18行目から、吉田敏則先生から、この用語についてどういうことでしょうかという御質問がございました。

25 ページ上ですが、英文をこのように訳させていただいた次第ですというコメントをしたのですが、青山先生から、現象的には考えられるものとして、性周期に伴う周期的変化の欠如ですとか、そういったものが考えられるので修正されてはいかがでしょうかと修正案をいただきましたので、そのように修正をさせていただきます。

EMA はこの試験において、ホルモンに直接関係していた臓器重量の変化あるいは組織変化をもとに NOEL を 1 ppm と置いております。FDA も同じく 1 ppm と置いております。

もしこの試験も ADI の検討の試験としていく場合には、NOAEL の設定が必要になるかと思いますが、同じように 1 ppm を置くことになるかと思っております。

25 ページの7行目から【事務局より】とボックスがございました。この①については先ほどの豚の試験の取り扱い、②については臓器重量の関係でございますので、説明は割愛させていただきます。先生方からコメントをいただいております。

25 ページの9行目からがサルを用いた月経周期3周期の投与試験でございます。こちらの試験ですが、FDA、EMA の ADI の設定根拠試験にもなっております。アカゲザルの雌のみを用いて実施をしております。指標として月経周期、血清中のホルモンを調べております。この試験で最高投与量の群では月経周期の変動がみられております。月経の兆候がなかったり、あるいは遅れて回数が減ったりというようなことが起きております。また、排卵前のエストラジオールサージあるいは卵胞刺激ホルモンの増加の欠如、こういったものがみられている。ほかにも排卵後の LH やプロゲステロンの分泌の持続欠如がみられております。12 µg/匹、24 µg/匹では、そのような投与の影響はみられないとのことです。

26 ページのほうにあります。EMA、FDA ともに NOEL を 24 µg/匹と置いております。本専門調査会においても同じように 24 µg/匹と NOAEL を設定させていただいております。

15 行目から慢性毒性及び発がん性試験ですが、今回、発がん性試験は実施されていません。

18 行目から、ラットを用いた 1 年間の慢性毒性試験ですが、こちらは Wistar ラットを用いて実施されております。この試験について、青山先生から、この病理所見についての検査の仕方が不十分であるという御指摘をいただきました。追記をしておりますが、21 行目にありますとおり、この試験では病理検査が投与直後には各群 5 匹しか実施しておらず、3 週間あけた後で残りを検査しているということで、これは通常毒性所見の確認方法としては不適切なのではないかと御指摘でございます。

臓器重量について統計学的処理がされていないということでございますが、精巣については低値傾向。同じ指標となるべき前立腺、精囊については測定されていないということも御指摘いただいたので、これについても確認をして追記をしております。

この試験では、ほかに剖検では若干所見が得られているのですが、それに合う病理所見の報告がございません。EMA は本試験について 50 ppm と、最高用量を NOAEL としております。本専門調査会でも現時点の事務局案でございますが、NOAEL を最高用量の 50 ppm と置いているのですが、先ほど検査が不十分であったり、あるいはきちんと確認すべき雄性生殖器の確認ができていなかったりということ踏まえると、参考資料としたほうがよいのではないかと御指摘でございます。したがって、参考資料とするかどうかの御検討をお願いいたします。

27 ページの 10 行目から【事務局より】とございます。一つ目は表 24 にお示ししておりますが、被験物質摂取量の換算値の仕方についてお伺いしております。山手先生、小川先生からそれぞれコメントをいただいております。臓器重量については先ほどのとおりです。

青山先生から①、②、③とコメントをいただいておりますが、先ほど事務局から説明させていただいた内容の詳細でございます。

27 ページの 12 行目から、イヌを用いた 1 年間の慢性毒性試験でございます。こちらも所見につきましては、29 ページの表 25 にお示ししております。この試験では最低用量で雌雄ともに病理所見が得られております。

28 ページに戻りますが、14 行目の訳の確認になります。子宮体の腫大・分裂で“segmented”をどういう訳にしたらよいかということで、吉田敏則先生からは「分断していた」、山手先生からは「文節状」という案をいただいております。御確認をいただければと思います。

18 行目からも、病理所見について、どういう所見を指すのでしょうかということで、吉田敏則先生からコメントをいただいております。【事務局より】は該当する訳文を記載しております。

小川先生からは、乳腺については「一過性の乳頭あるいは乳腺隆起の腫脹」という形で、組織所見のところは「上皮細胞の腫大と分泌を伴う乳腺組織の活性化」という形で修正してはい

かがでしようというコメントをいただきましたので、それに基づいて修正をしております。EMEAはこの試験について、LOAELという形で0.04 mg/kg 体重/日を設定しております。本専門調査会においても同じようにLOAELということで0.04 mg/kg 体重/日を設定しております。

29 ページの3行目からの【事務局より】は、先ほどの臓器重量の関係でございます。

5行目からの(3)が、豚を用いた1年間慢性毒性試験でございます。こちらの試験では、臓器重量を中心に影響がみられております。10 ppm 投与群の雄で精巣上体、精囊、前立腺の重量の低値。雌では子宮の絶対重量の低値と下垂体の絶対重量の有意な高値がみられたということでございます。

また、その下の用量の1 ppm でも前立腺の重量の低下。同じように肝臓重量も低値であったということですが、これはほかの所見がないということで、毒性学的な影響はないとされております。

病理所見でも雌雄ともに所見が報告されておまして、特に雄では精巣の細胞の減少、雌のほうでは高用量ですが、子宮腺あるいは乳腺、腺房の発達の抑制がみられております。

FDA ではNOELを0.5 ppm、2 µg/kg 体重/日と設定をしておりますが、もしこの試験もNOAELを設定していくということであれば、1 ppm で所見が得られておりますので、同じように0.5 ppm、2 µg/kg 体重/日がNOAELになるかと思われま。

30 ページの4行目から【事務局より】とございます。これは先ほどの豚の試験の取り扱いと臓器重量の関係ですので、説明は割愛させていただきます。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、21 ページ、急性毒性試験から審議していきたいと思っております。急性毒性試験については、特段御意見等はいただいておりますので、よいかと思っております。石川さと子先生からの修文があるということです。

21 ページの23行、亜急性毒性試験に入りたいと思っております。ラットの2か月間の試験ということです。これから評価します各毒性試験ですが、まず相対重量というものが確認できないということ。絶対重量で評価せざるを得ないということがあります。このあたりについて、よいのか悪いのかと言えば、それはあったほうがよいとは思っておりますが、絶対重量で評価していかどうかという点について、まずは全体を通じて御意見をいただきたいと思います。突然の質問になるのですが、いかがでしょうか。

私自身は全体の試験をみると、剤によっては極端に体重が増減しているような影響がないので、絶対重量という範囲内で評価できるのかなと思っておりますが、青山先生はいかがでしょう。お願いします。

○青山専門委員 この化合物はもともとアナボリックステロイドの性質もあるので、少し体重が増えていると思うのです。これも例数が少ないので、有意差を伴ってはつきり増えているものと、ちょっと微妙なNOAELかどうかというようなところで、有意差はないが、少し増えて

いて、逆に精囊ですとか雄の生殖器の重量が減っているのです、相対値に換算すると差がより大きくなって、仮に相対重量で計算すれば、有意差がつくのではないかと思われるものが幾つかあったので、それを指摘させていただきました。

ところが残念ながら、個別別データを申請者が出せないということになると、個別のデータがあれば、例えばですが、どなたかが相対重量に変えて最新の方法で統計検定を実施することもできるのですが、それもないので、先ほど事務局にお伺いしたとおりで、エキスパートセッションをしてくださいますというお答えになったのかなと感じております。

○山手座長 ありがとうございます。

○吉田委員 山手先生、よろしいでしょうか。今回はプロゲステロン剤だということで、ホルモンの影響はむしろ上がるということよりも重量が下がるほうが毒性としてはシリアスだということは、毒性をやっている先生はよく御存じだと思います。確かにデータがあればベストですけれども、どういう臓器に下がっているかということをご皆さんがよく注意していただければというように私は思うのですが、いかがでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。

青山先生、お願いします。

○青山専門委員 吉田先生に確認ですが、体重が増えて、生殖器官の重量は下がっているのですね。その場合、下がっているのをどう読むかという御議論ですよね。

○吉田委員 でも、結構な種類の試験が実施されているので、今、山手先生がおっしゃったように横並べて、どういうプロファイルかというのを考えながらみていただければ、何とか先生方のお力になるのではないかと私は思うのですが、いかがでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。

お願いいたします。

○青山専門委員 それは私も全くもって賛成です。22 ページのコメントに書いたように、SD ラットで実施されたものと Wistar ラットで実施されたものと、それで素直に絶対重量のみで評価してきますと、NOAEL が 10 倍とか、あるいはもう少し広くというようなところが出ますよというのが、そこに矛盾がありませんかねというところです。

○山手座長 お願いします。

○吉田委員 もう一つは、試験が非常に古いのですね。というのは多分 GLP の前ですし、ある意味では精巣や卵巣の毒性というものの概念が確立される前の試験なので、そういうことにあまりポイントを置いていません。ですから、そのあたりも解析があまりよくないということもあります。

もう一つは考えていただきたいのは、もともとこれはホルモン剤なのです。薬理作用ということもありますので、何本かの縦の横の軸を毒性という一面ではなくて、少し次元を変えてもみていただかなくてはいけないというので、多分、青山先生のコメントがあるというように私は思います。

○山手座長 ありがとうございます。今、お二方から絶対重量の扱い方、これがホルモン剤で

あるという特徴から毒性をどう捉えるかという御意見をいただいたと思いますが、そのほかの専門委員の先生方から何か御意見がありましたらお願いします。なければ、絶対重量で評価せざるを得ないということも含めて、個々の試験をこれからみていきたいと思います。

それでは、まずラットの2か月間亜急性毒性試験ということですが、これに関しましては青山先生のほうから、体重に関しては一つ、用量相関性という言葉を入れたらということをお願いしていますが、これは実際に計測していただいて、そのような傾向があるということですので、追加してもよいのかなと思いますが、いかがでしょうか。ないようでしたら、そういう形で進めていきたいと思います。

青山先生のほうからいただいた2)に関しましては、試験の時期あるいは系統、信頼性云々ということをどう考えるかという御意見だと思うのですが、個々の試験を評価するというだけで御理解いただきたいと思います。

では、この試験に関しましては修文等を含めて、この形で進めていきたいと思います。

22ページの(2)の13週間亜急性毒性試験です。ここも修文等をいただいています。これも適切かなと思います。修文に関しましてはそのほかにもいただいています。その都度何か追加のコメント、あるいはこの修文がもっとよいということがあれば、御提案いただきたいと思います。現段階では、この事務局案として修文は進めていきたいと思います。

これに関しましては、一つは修文という意味では12~13行のところの英文は省くのですね。“reduction ...”という言葉。

○福永評価専門官 ほかのところで精子低形成とあったので、そのように合わせたのですが、“reduction of spermatogenesis”ということで精子形成の低下のほうはよいのではないかとこの御指摘を委員からいただきましたので、その表現のみ御確認をいただければと思います。

○山手座長 表現はこのほうがよいのではないかとこの御指摘をいただきましたので、その表現のみ御確認をいただければと思います。

小川先生、お願いします。

○小川専門委員 こちらで結構だと思います。

○山手座長 では、そういうことで、英文はあえて残さなくてもよいと思うのですが、お願いいたします。

これに関しましては、血液のパラメーターが動いているということで、これはどうしましょうかということなのですが、確かに4名の先生の記載がばらばらで、どう考えたらよいのかなということですが、これは申請者からの資料で言えば、どこでしたか。第1巻の最初のところの19ページでよいのですね。これをみていただければと思いますが、大丈夫でしょうか。

これはそれぞれ御意見がありますが、造血系、欠乏性の貧血という御意見もいただいています。19ページのところをまずみていただいて。私が注意しないといけないのは、雄と雌で例えば、MCHCとかHbが雄で下がって雌で上がっているとか、そのようにある程度、雌雄間で同じドーズでありながら一定の傾向は出ていないというような動きがあるのですが、この点を踏まえてもう一度御意見をいただきたいなと思います。

もう一つは、ほかの試験で貧血とか造血系への影響が出ていないのですが、それで議論に入

る前に青山先生のほうから、こういう剤というのが貧血とかそういうようなことを毒性として起こす可能性はいかがでしょうか。

○青山専門委員 プロゲステロンでそういうことが起こるといふ例を私は知りません。不勉強で申しわけございません。

○山手座長 ありがとうございます。

吉田敏則先生、いかがでしょうか。私自身は採用しなくてもよいのかなという意見を書いたのですが、雌雄間で一定しないということと、ほかの試験でこういう傾向がないということなのですか。

○吉田敏則専門委員 この剤の特性であるかどうかは私も知識を持ち合わせていないのですが、鉄欠乏性貧血のパターンがあるのではないかと御指摘が中に入ったと思うのですが、HbとMCHCの低下がそれに相当する変化なので、それは片性ですが、確かかなというように思いました。これらのパラメーターが上がっているのは多分毒性ではないと思います。

血小板のパラメーターで変わったPCVとかが動いているのですが、これも特に採用する必要はないと思っています。私としては雌の一部の変化は残してよいのではないかと考えています。

○山手座長 10 ppm以上投与群の雄のMCHCとHbは、雌雄の違いはあるが、採用してもよいのではないかとということですね。

○吉田敏則専門委員 そう思います。

○山手座長 小川先生も同じ意見ですね。

○小川専門委員 はい。

○山手座長 これでいくと、松尾先生も同意見ということによろしいでしょうか。

○松尾専門委員 はい。

○山手座長 わかりました。毒性であるかどうかという疑問はあるが、所見として10 ppm以上投与群の雄のHbとMCHCは採用したほうがよいという御意見ですので、そのような記述にしていきたいと思います。

山添先生、お願いします。

○山添委員 これは雄に出ているのは、先ほど言いましたが、エポキサイドの活性化のP450の活性化できて、それがヘムと反応して失活をさせてできているので雌ではいきにくい。性差が出ているのは多分そういうことだと説明ができると思います。

○山手座長 ありがとうございます。では、そのように二つだけ、雄のHbとMCHCを採用するということにします。

○福永評価専門官 それでは、表22のほうに10 ppmの雄の欄に追記させていただきます。

○山手座長 お願いします。

それ以外にこの試験に関しまして、何か御意見がありましたら、お願いいたします。

○吉田敏則専門委員 少し確認なのですが、精囊の重量の変化が幾つか出ているのですが、実際には精囊と凝固腺を合わせた重量なので、このままいくかどうかは確認をお願いします。



○山手座長 そうですね。この専門調査会では審議だけはしておかないといけないと思いますが、多分どちらも入っているのではないかと思います、このあたりは正確にとり切って測るということは、吉田敏則先生は何かされていますか。

○吉田敏則専門委員 不可能ですね。

○吉田委員 昔は分けていましたよ。

○吉田敏則専門委員 それは固定してからですか。生だと中身が漏れると思います。

○吉田委員 私は就職したころ、外させられていましたよ。

○吉田敏則専門委員 それで精囊のほうの液体が漏れないですか。

○吉田委員 大丈夫です。だから、ここに込みですというのが書いてあれば、入れてよいと思うのですけれども、想像で入れないほうがよいというのが私の意見です。

○山手座長 おっしゃるとおりで、あくまでも確認ということで、議論だけしておいたということで、場合によっては凝固腺も含まれている可能性があります、記載どおりの精囊という形で記載したいと思いますので、御理解ください。この試験に関しましてはそのほかによろしいでしょうか。

続きまして、24 ページの豚になります。13 週間の試験ですが、これは先ほど豚の試験を参考資料とするのか否かという御意見も含めて議論を進めていきたいと思います。幾つかの所見の記載が赤字で修正されていますが、これはより適切になっているのかなと思います。青山先生からの御意見をいただいています、わかりやすくなっているのかなと思います。

この試験に関しまして、後にも豚の試験がありますが、まず、豚をどう扱うかということで御意見をいただきたいと思いますが、私は最近の実験用のミニブタではないということも含めて、参考資料扱いかなと思いましたが、いかがでしょうか。

○吉田敏則専門委員 この後、サルの話も出てくるのですが、サルも交雑というか、あまり系統がはっきりしないものなのですが、サルのデータが ADI の設定にかかわってくるので、交雑だからというので除いてよいのかは疑問だということと、今の毒性試験の流れでイヌがあまり動物愛護的に用いられなくなってきつつあって、かわりに豚という話もあって、時代を先どりしたような感じはしているのです。これはそのあたりも考えて判断をしたほうがよいかなと思います。あと、様々な重要な所見も出ております。

○山手座長 ありがとうございます。御意見を伺えば、参考資料でなくてもよいと。ある意味、重要な所見があるという御意見かと思えます。

小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 実は決め切れなくてコメントができなかったところではあるのですが、今まではどのように扱うとかいうような方向性はありましたでしょうか。

○福永評価専門官 過去の動薬専門調査会のほうの評価書を確認したのですが、ADI を設定しているものがとても少なかったです。参考データか、あるいは参考データと書いていなくても NOAEL の設定がしていないというものが大半でございました。ほかの専門調査会のほうも若干みなのですが、抗菌剤の試験ですと、NOAEL の設定をしているものもありますし、参考資

料としないで NOAEL の設定もしていないというものもごございます。

したがって、ものによってケース・バイ・ケース的なところもありますので、この所見がもしその評価に使えるのではないかという、剤の性質を踏まえてあるのであれば、使っただけでも特段問題はないのかなと思います。

○山手座長 いかがでしょうか。

○小川専門委員 なかなか悩ましいところだと思いますが、所見としては重要な特徴が出ているのかなというところではあるので、所見としては当然書くことになると思うのですが、バックグラウンドのデータがあまりない種であるということはごもっともなので、幸いこの値が ADI の設定にはならないので。

○山手座長 豚を採用したら、サルではなくて豚になるのです。後の試験ですが、29 ページの試験がそれです。

○小川専門委員 なるほど。済みません。

○山手座長 御意見をいただいている間にあれですが、これはホルモン剤ということで、ある意味、動物種間での違いとか、あるいはそれぞれの試験をヒトに外挿する場合ということも含めて、青山先生、御意見があればお願いします。

○青山専門委員 まずモード・オブ・アクションは基本的に同じだと考えてよいと思いますので、そういう点では種差は比較的小さいと考えてもよいのではないかと思います。ただし、影響量については、1990 年代のおしまいに同じマウスでもエストロゲンに対する感受性が系統によって 10 倍以上違うので十分注意しろというようなのは『サイエンス』に載ったことがあって、当時、極低用量影響が騒がれたころの話です。ですから、多分、系統とか種が違うとモード・オブ・アクションは同じでも閾値というのはかなり違う可能性はあるかなという気がいたします。でも、それも気がするというレベルです。

○山手座長 ありがとうございます。

そういう意味では、MOA に違いはないだろうが、様々な動物で行われている試験というのはある程度大事だという御意見でしょうか。

○青山専門委員 はい。

○山手座長 小川先生、追加でさらにもお願いします。

○小川専門委員 非常に重要だとは思いますが、やはりバックグラウンドのデータがない種であるというところが、採用しにくいというところになると私は思いますので、参考資料にせざるを得ないと考えます。

○山手座長 寺岡先生のからも御意見をいただいているのですが、いかがでしょうか。

○寺岡専門委員 実験としては先ほど雑種というお話がありましたが、多分ほとんど同じ遺伝的性質のものを使っていて、ハイブリットだというだけだと思うので、実験としては信頼性が高いと思うのですが、今、小川先生が言われたとおりで、背景データがないので ADI の評価とかに使えるかどうかという、少し難しいものがあると思うので、ここの時点で参考データとしたほうがよいのではないかと考えています。

○山手座長 ありがとうございます。

松尾先生も参考資料ということですが、お願いいたします。

○松尾専門委員 お二人の先生方と同じ意見ですので、参考のほうがよいのかなという感じで見ました。

○山手座長 ありがとうございます。

本日は専門委員の先生方の御意見を伺うと、やはり交雑種ということと背景データがないということも含めて参考データ扱いとしておくのがよいのではないかということですが、ほかの専門委員の先生方から御意見がありましたら、お願いいたします。

吉田敏則先生、どうでしょうか。

○吉田敏則専門委員 それで結構だと思います。

○山手座長 それでは、豚の試験は参考資料ということで、この専門調査会では扱うということにしたいと思います。

○吉田委員 なぜ参考資料下がりにしたかということは評価書に書き込みますか。

○福永評価専門官 24 ページに一応脚注はあるのですが、説明が足りないということであれば、補っていただければと思います。

○山手座長 それでは、家畜を用いた試験と、あとは背景データが不十分であるということも含めた点くらいを追記していただいて、座長預かりということで文章を検討したいと思います。いかがでしょうか。ありがとうございます。

それでは、25 ページの(4)のサルの試験ですが、これに関しましては、特段修文以外は御意見をいただいていませんが、何か追加の御意見、コメント等がありましたら、お願いします。

○吉田委員 恐らくこれは LH サージをみているのですね。LH サージが下がっているということは、これはポジティブフィードバックをみているので。非常にクリアに LH なり FSH が下がっているということは、下垂体にこの剤が何らか作用してサージを下げている。この剤は性周期を同期化させるので、いわゆる豚にとっては薬理作用なのですが、もしこれが何か万が一、ヒトになり種を超えて投与されたときは、これはアドバースなので。ほかの国でこれを根拠に ADI を設定する国があるのですね。

非常によくみているのではないかなと思ったので、先生方にも御理解していただくために、青山先生から、この試験は病理とかほかは足りませんが、ホルモン剤にとっては非常に重要な試験だということを少し話していただいたほうが、もし今日、全部終わらないのだとしたら、今後のために、動物薬ではホルモンを使うことが多いと思いますので。

○山手座長 お願いします。

○青山専門委員 かいつまんで、御期待に応えられるかどうかはわかりませんが。何がアドバースで何がベネフィッシェルかというのは一種の社会科学的な判断が入りまして、特に吉田先生がおっしゃったのは、ヒトがピルを飲んだときには避妊をしたいという目的があつてピルを飲んで、その目的が達せられるから、これは薬効であつて毒性とは考えないという大原則があります。ところが同じ主成分の例えばエチニルエストラジオールが尿中に排泄されて、あるい

はその代謝物が尿中に出て、こいつが下水経由で川に入って、そこで魚に精卵巣ができるかどうか、不妊が起こるとかいうと、彼らは避妊をしたいわけではないですから、同じように排卵が止まって子供が生まれなくなったとしても、こちらは不妊と言って悪影響になるわけです。

今、吉田先生が説明されたのは、家畜の発情周期を一旦この化合物で止めておいて、それである時期この暴露をやめると、そこから数日で一斉に全ての動物が発情するものですから、計画交配に都合がよいわけです。そうするとプロゲステロン様の作用を持たせればコントロールできるから、動物薬としてはこれはベネフィッシェルなエフェクトなので、薬効になるわけです。

そのモード・オブ・アクションをきちんと調べた試験も、恐らく薬効評価の中でなされた試験が、ここでは一方でそれが肉に残って我々が非意図的に暴露を受けると、今度は避妊したくないのに不妊になるというのは明らかに毒性なわけですから、そこについて同じデータでもどうとるかという問題があります。

そのためには閾値なり、あるいはモード・オブ・アクションなりがどうなるかということを知ることは大事なことで、そうするとこのデータは薬効評価ではあっても毒性の本体を知る上で極めて価値があるし、あるいは NOAEL を求める上でも重要なものであるということ吉田先生はおっしゃりたかったのだと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

お願いします。

○吉田委員 実際にこれを豚ではなくてサルに投与すると LH サージは下がるわけですね。ですから、恐らくこの評価書に LH サージをみたと書いてあるのですが、もちろん LH ではなくてエストラジオールサージ、むしろこれは LH あるいは FSH サージではほかのを測っていますね。なので、という用語に変えられたほうが。私は繁殖の専門ではございませんが、あまりエストラジオールサージというのは言わないのではないかと思いますので、ここだけ文言を御確認いただいて、もし適切な用語があるのであれば、エストラジオールサージがあるのだと言えば、もちろんこのままでよろしいのですが。むしろサージと言う場合は LH サージを指すというのが多分。

○青山専門委員 もう一度、私も原文を確認して、少しアドバイスできる場所があれば。恐らくプロゲステロンの濃度が下がると相対的にエストロゲンの濃度が少し上がってきて、それに反応している LH のサージが起こるのだが、エストロゲンか上がってきたところのことをサージと言ってしまっている可能性はあるかなと思いますので、サージという用語が適切かどうか原文をみせていただきます。

○山手座長 わかりました。それでは、ここにつきましては修文をするかしないかを含めて事務局で案を練っていただいて、また専門の先生方に回していただいて、検討したいと思います。

○福永評価専門官 資料ですと 2 分冊の 1 巻目のほうのタグ 10 の試験になります。タグ 10 の 13 ページの 2 段落目の 4 行目に “preovulatory estradiol surge” という書き方があったので、事務局的にはそこをそのまま訳したという形になっています。

○山手座長 ありがとうございます。そのままということですね。青山先生、何かありましたら。

○青山専門委員 もう一度全体を読んで、最もよい用語を。

○山手座長 座長預かりということで、基本的には、この試験は先ほど言った意義があるということになるかと思えます。今お二人の先生方で議論をしていただきましたが、サルの試験に関しまして、お二人の先生方への御質問あるいは何か追加の審議事項等がありましたら、お願いしたいと思います。よろしいでしょうか。サルの試験は ADI 設定にかかわってくると思えます。

ないようでしたら、26 ページの「6. 慢性毒性試験及び発がん性試験」ということですが、発がん性試験は実施されていないということです。

続いて、ラットの1年間慢性毒性試験です。これに関しましても青山先生のほうから修文と、この試験自身はあまりきちんとなされていないのではないかという御意見でしたが、一つは匹数が少ないということと、投与後 22、23 日に検査されているという意味で影響は消失しているのではないかということだと思いますが、追加の御意見をいただければ、お願いいたします。

○青山専門委員 恐らくこれは先ほど来のお話になっているとおりで、豚の発情周期を同期化させて一定期間後にそれをやめればもとに戻るという可塑性があるという前提で試験をしていらっしゃるの、毒性もみつつ、繁殖試験のほうも同じなのですが、暴露をやめたらもとに戻ることかということを経験的な試験で盛んに調べているのです。

それで、この長期毒性についても1群当たり15匹ずつ雄雌がいるのですが、そのうちの5匹だけは暴露が終わった翌日に解剖するのですが、残りの10匹で数の上から言えば、主たる群と言えるようなものは3週間の回復期を置いてみると、3週間の回復期を置けば、大体どのパラメーターもほとんど正常ですよということを言いたいような試験計画に私にはみえませぬので、通常の毒性試験の感覚で評価をするのであれば、暴露終了の翌日に解剖した動物を使ったデータに基づくべきではないかというのが、まず最初の意見です。それでいくと5匹しかいないので、1年間試験の結果、5匹で答えが出ますかというのが、申しわけございませんが、私の問いかけです。

○山手座長 ありがとうございます。

今の御意見を踏まえまして、この試験の取り扱いをどうするかということになりますが、小川先生、何かありましたら、お願いします。

○小川専門委員 やはり限定的なデータしかないということになりますと、内容的にはそんなに悪くはないかもしれないですが、十分なデータではないということから、参考資料にせざるを得ないのではないかと考えます。

○山手座長 ありがとうございます。

吉田敏則先生、いかがですか。

○吉田敏則専門委員 長期試験が不十分なので、この試験については非常に貴重な試験になるのです。発がん性試験がないので、安全係数に10をかけるかどうかの議論も出てくると思う

のですが、発がん性がないからラットの1年がなくてもあまり関係ないような気もするのですが、この剤の毒性で回復期をみる目的もあったという補足をつけて何とか有効な試験にできないかなと思っております。

○山手座長 そのほかに御意見はありますか。そういうことなのですが、吉田敏則先生の御意見は、投与直後で5例、あとはその影響を休業してみたという内容で、投与直後の検査数は必ずしも十分ではないがというような文章を入れるということですね。

○吉田敏則専門委員 そうですね。あとn数ですが、ガイドラインによっては1年間でも10匹でオーケーとしているガイドラインがあって、20匹を置くのがスタンダードなのですが、回復期間のほうは適切に検査されている可能性もあるというのはそんな感じです。

○山手座長 いかがでしょうか。

○小川専門委員 できれば引き上げたいというところはあるのですが、回復性があるというだけに、20日間経ってしまうと臓器重量とかもかなり戻ってくるとか、5匹では統計的なデータの出にくくなるどころが心配だと思います。

○吉田敏則専門委員 あと肝心の回復性があったかどうかをはっきり書かれていないですね。そうすると、やはりだめですかね。

○吉田委員 今回はこういう剤の性格があるので、例えば、今、吉田敏則先生がおっしゃったように、これは全てが恐らくガイドラインを満たしていないものですが、そこを何とかというのが最初のお願いで申し上げたのですけれども。回復性についてはもし書き込めるのであれば、書き込む。不十分だということも書き込むというようなことはいかがなのでしょう。一つ一つの試験をみると全てが全部、参考資料になってしまうようなこともあると思うので。一方、これはプロゲステロン剤なので医薬品として、この剤ではないですけれども、プロゲステロンはある意味、長期に投与したらどうなるかということがある程度はありますし、実際にこれは豚で投与して、これから交配をして生ませて泌乳をして、そこから豚は肉になるというのもあるので、そのあたりを先生方に総合的に御判断いただけるとよいのかなというように思います。

○山手座長 青山先生、お願いします。

○青山専門委員 折衷案のようですが、それでしたら、今、吉田先生の御指摘どおり、例えば標的臓器である、これとこれを調べられていないし、こうこうこういう欠点はあるが、このデータからはNOAELがこう得られるという結論を食品安全委員会として出せるのであれば、私はそれには応じられると思います。

○山手座長 参考資料とするのではなくて、そういう文言をつけて採用しましょうという御意見だと思います。

小川先生、そういう方向でよろしいでしょうか。現在のガイドラインに沿えば、確かに不十分であるということですが、その当時、かなり古い試験であるということと、この剤の特徴がホルモン剤であることを含めて、豚に投与することも含めた上で想定して試験がなされているのではないかと御意見だったと思うのですが、このあたりは一応採用するというので、文言は今、御提案いただいたことを事務局で検討していただいて、座長預かりという形でまた

専門委員の先生に一度みせていただいて、決めていきたいと思いますが、事務局のほうはよいでしょうか。

○福永評価専門官 今日時間も時間になってきておりますので、もし継続であるようでしたら、この資料についての内容をもう一回先生方に御検討いただくということも一つ、取りこぼしがないかなど、お願いしたいと思います。

○山手座長 わかりました。その回復に関するデータはどうかというの、ないですね。

○福永評価専門官 回復と分けて明確にこれは記載されていないので、どこまで読みとれるかなというところです。

○山手座長 そこら辺が難しいところがありますが、わかりました。これは時間的に間違いなく継続審議になる剤なのですが、もう一度このところはデータを確認して、参考資料にするかしないかということも含めて、文言も含めて継続審議ということにしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

続きまして、27ページの(2)イヌの1年間慢性毒性試験ということですが、このあたりでは、一つは所見をどうとるかということになりますか。適切な修文をいただいていると思いますが、一つは子宮体の腫大・分裂ですね。“segmented”ということなのですが、私もイメージが湧かないのですが、私もこの「文節」の「文」を間違えていて、これは「分節状」です。済みません、文章の文ではありません。

これはどなたか、この所見はこういうことだという御意見がありましたら、お願いします。

○吉田敏則専門委員 恐らく座長が言っていた分節のほうで合っていて、子宮が腫大すると結節状になったりするので、そのことを表現しているのだと思います。

○吉田委員 これはラットでプロゲステロンの合成剤を投与したときの記憶ですけれども、プロゲステロンが上がると子宮粘膜上皮が肥大します。過形成というか全体が増える。ただ、子宮体部自体はラットの場合は萎縮するのです。被覆上皮が増える、ひだひだになってくるというのはラットでは経験をしたことがあるのですけれども。イヌですから、ひょっとしたら山手先生、家畜繁殖の先生は御存じかもしれないなど。

○山手座長 イヌということなのですが、イヌは例えば膣に異物を入れたりすると偽妊娠みたいなことを起こすのですが、そのときに確かに子宮がこんな感じで出てくるというのは聞いたことがあります。

小川先生、何かイメージはわかりますか。

○小川専門委員 肉眼のイヌの変化はみたことがないので、ただ、イメージとしては先生のおっしゃるようなことを私は想像したのですが、あくまでも想像でしかありません。

○山手座長 わかりました。では、御意見を総合して、子宮体の分節状腫大にいたしましょうか。分節は分けるという意味ですので、文章の文ではありません。それでよろしいでしょうか。そうすれば確かにイメージが湧いてくるかなと思います。

あとは修文を入れていただいていて、一つは吉田敏則先生からの“metaplasia”のところ、これは“metaplasia”しか書いていないので、この化生でよいのかなと思いますが、扁平上皮ま

では書けないのかなと思いますが、御理解をいただきたいと思います。

乳腺のところの活性化とか、あるいは乳頭の所見で、小川先生から御提案をいただいたところ。これはこの所見を採用させていただければよいのかなと思いますが、所見に関して何か御意見がありましたらお願いします。よろしいでしょうか。

これに関しましては以上ですね。このイヌの1年間の試験に関しましては、そのほかにコメント、何か御意見等がありましたら、お願いいたします。

ないようでしたら、29ページの(3)の1年間の豚の慢性毒性試験ということですが、ここも修文をいただいています。これに関しても先ほどの議論からしますと、参考資料扱いとすることになるかと思いますが、所見を中心に御意見をいただいているだけですね。

では、この豚の試験も参考資料扱いということで、何かこの試験に関しまして、追加のコメント、御意見等がありましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、生殖発生毒性試験に入りたいと思います。よろしくお願いいたします。  
○福永評価専門官 生殖発生毒性と安全性試験につきましては、机上配布資料のほうで説明をさせていただきます。机上配布資料-30とございますが、そのページの6行目からが生殖発生毒性試験でございます。

今回、提出されている資料から、ラットを用いた2世代繁殖試験以外の試験がございません。ラットを用いた発生毒性試験が行われなかったということと、非げっ歯類を用いた発生毒性試験がないということについて、申請者に問い合わせしております。その回答につきましては、申請者の回答とございますが、豚のほうで未経産豚に対してのみ使われるもので、未経産豚のほうの妊娠中に催奇形性試験を実施していて、催奇形性がないので別途試験を実施しなかったと思いますという回答になっております。

このやり取りにつきましては、青山先生からコメントをいただいております。申請資料提出当時、1985年になりますが、これは2世代試験に基づいてのお話ですが、これについては2産目の児を奇形学的に検査することが一般的ということで、この試験でも同じように調べられていると。そこを申請者がわかっていないということの御指摘でございます。

全般的な生殖発生毒性についてのコメントということで、渡邊先生から臓器重量について、絶対重量という表現に違和感があるので、重量という表現だけでよいのではないのでしょうかといただいているのですが、毒性試験を通じて相対重量と絶対重量という形で記載を分けておりますので、生殖発生毒性試験におきましても絶対重量という文言を使わせていただければと思います。

8行目からが(1)のラットを用いた1世代繁殖試験でございます。これはSDラットを用いて実施しております。混餌投与で行われておりますが、31ページの2行目に赤字でありましており、2世代繁殖試験の用量設定試験ということでございます。

4行目から親動物の所見でございますが、下痢等があったこと。母動物のほうの体重増加抑制があったということが報告されております。これについては青山先生から、データから対照群との差は大きくないというコメントをいただいております。



膣スミアについても確認がされておりますが、発情期のスミア数が用量依存的に減少する傾向があったが、有意差はないということでございます。交尾所要日数については、最高用量群ではあまり変わらなかったということですが、妊娠率が 50 ppm 以上投与群で低下したということです。妊娠期間は正常。雄で精巣の絶対重量の有意な低下が最低用量からみられております。病理所見でも同じように精巣に精子低形成がみられております。雌では、最高用量で特段大きな影響はなかったということです。児動物ですが、同腹児数、死亡率、哺育児平均体重、こういったものには差はなかったということで、授乳中、剖検時の哺育児の解剖学的な構造異常、こういったものも特段影響はないということでございます。

21 行目から、青山先生からコメントをいただいております。産児数が 100 ppm 投与群で僅かに低下しているのですが、観察腹数が少ないという御指摘でございます。

この試験につきましては、それ以外に 31 ページの 28 行目からの【事務局より】というボックスがございます。この試験の内容の設定についてお伺いをさせていただいております。事務局では EHC の換算式を用いて被験物質摂取量を算出しようとしていたのですが、青山先生からは、この試験は予備試験なので、被験物質摂取量が算定されていないのは当然ではないのかなということ。したがって、この試験についても参考試験扱いでよいのではないかとコメントをいただいております。

②としまして、妊娠動物が少ないので、同腹児数や児動物の判断はできないのではないかと御指摘です。これについては渡邊先生からも同意いたしますというコメントをいただいております。

③としまして、雄に対する NOAEL が得られていないということなので、この試験で妊娠率の低下等が様々な所見がありますが、これについても NOAEL の設定をしなくてよいのではないかと御指摘でございます。

④につきましても、催奇形性についてですが、調べていない部分があるので、これについても述べないほうがよいという御指摘です。渡邊先生からも、この④については直接胎児を観察していない評価というところもあるので、催奇形性については判断をしないほうがよいとコメントをいただいております。

したがって、参考資料扱いということで、机上配布資料-30 ページのところにあります。脚注の 6 に、用量設定試験で被験物質摂取量が不明、あるいは試験結果から児動物への影響が確認できない。こういったところから参考資料としたというようなことを記載させていただいております。

32 ページの 2 行目から (2) の 2 世代の繁殖試験でございます。こちらの試験の試験設定については、33 ページの表 26 に記載しております。2 回交配をさせて、最初に得られた児を選抜して、投与群、非投与群と分けた後にまた交配をして、F<sub>2</sub> を得るというようなことをしております。

表 28 のほうに毒性所見をお示ししております。特に親動物の雄で影響が出ておまして、4 ppm 以上投与群で精囊、前立腺の絶対重量の低値がみられております。それ以外では 40 ppm

投与群の雄で体重増加量の高値ですとか、雌のほうで交尾率、あるいは妊娠率、同腹児数の低下、児動物のほうでは雄性生殖器の低値、あるいは生存率の低下、こういったものが報告されております。

したがって、33 ページの 18 行目から、NOEL に関してでございます。EMA、FDA はいずれも 0.4 ppm を NOEL としておりますが、換算値がそれぞれ違っております、ここに記載の値になっております。

21 行目から本専門調査会の結論でございますが、4 ppm 投与群の雄に影響がみられておりますので、親動物に対する NOAEL として 0.4 ppm、児動物、胎児に関しては 4 ppm と設定しております。催奇形性はみられなかったとしております。

35 ページの【事務局より】ということで記載しております。今回、非げっ歯類のデータがないので、豚の試験をある程度代用することはできるのでしょうかということをお伺いをさせていただいているのですが、渡邊先生からは、それは難しいのではないかとコメントをいただいております。

35 ページの 2 行目からが安全性試験です。最初は忍容性試験ということでございます。

○山手座長 済みません、もう時間がないので、ここまで審議ができればと思いますが、よいでしょうか。

○福永評価専門官 お願いいたします。

○山手座長 済みません。あと 7~8 分ですが、生殖発生毒性試験のところでは何とか終わればと思います。机上配布資料になりますが、青山先生、渡邊先生から御意見をいただいております。

最初のコメントとして、青山先生、何か申請者が理解していないのではないかとこのところについて、御意見をいただければと思います。

○青山専門委員 試験実施の時代が今から 30 年以上前で古いものですから、当然、現在のようなガイドラインはありませんで、当時は 2 世代繁殖試験の中で親世代もしくは F<sub>1</sub> 世代のどちらでもよいのですが、2 産目の交配をしたときに妊娠 20 日に帝王切開をして胎児を全部調べてしまうという方法で、催奇形性試験が 2 世代試験の中に組み込まれておりましたので、この試験はそのスタイルで実施されているということで、当時の常識的方法に沿っているので、ほかの試験も含めて最新の方法で実施してくださいというお願いをしない以上は、これはお認めしてよろしいのではないかとというのが私の意見です。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、30 ページの (1) のラットの 1 世代繁殖試験について審議を進めていきたいと思っております。このあたりは幾つか修文、あるいはもう不要だということは削除していただいております。ここに関しましては参考資料ということですので、青山先生、コメントを含めて御意見をいただきたいと思います。

○青山専門委員 もともとこれは用量設定試験で実施されているので、例えば実際の検体摂取量等はみられておりませんし、こういう通常の 2 世代試験が成り立つか、あるいは恐らく実験者が考えたのは、ラットに発情同期化のようなことが起こって、一旦性周期が止まってしまう

と繁殖試験が成り立たないかもしれないという恐れがあって、通常のやり方でできるかどうかを試してみたところ、これくらいの用量までだったら毒性もあらわれるし、繁殖試験が成り立つということを確認したというような趣旨に読めます。

○山手座長 ありがとうございます。青山先生の御意見に渡邊先生も同意をしますということですので、これは予備試験だろうということで参考資料扱いで進めていきたいと思えます。

続きまして、32 ページのラットの 2 世代繁殖試験ですね。ここも修文等をいただいています。この試験は複雑な試験ですが、これに関しましては事務局から非げっ歯類を用いた発生毒性試験は実施されておりませんということの問いかけがあります。あとはこの試験をどのように扱うかということですが、これに関しましては渡邊先生から御意見が来ていますが、それを踏まえて、青山先生、御意見をいただけますか。

○青山専門委員 一つだけ補足すれば、昔のやり方ですと親動物が繁殖できる用量しか設定できないのですが、現在のやり方で妊娠してから暴露するという実験系を用いればもっと高い用量で発生毒性が調べられるので、リミテーションがあるということだけ御理解をいただければ、評価の内容は催奇形性試験を含んだ繁殖試験で成り立っていると。それから、繁殖試験の側での NOAEL を考えると、NOAEL の 10 倍ないし、それ以上の用量で奇形が出ないという証拠はとれておりますので、その点についても、より高い用量で奇形が出るかもしれないという可能性は完全に否定できませんが、リスクを評価するには十分な試験になっていると判断いたしました。

○山手座長 わかりました。これは渡邊先生の御意見に関してはいかがですか。35 ページのところ、それぞれ御意見をいただいておりますが、お願いいたします。

○青山専門委員 豚に対する安全性試験がちょうどこの次に出てくる忍容性試験等々になるのですが、こちらも基本的には繁殖試験に近くて、生まれてきた子供が元気に育ったという証拠があるだけで、奇形学的な検査を例えば内臓ですとか骨格について実施されていけませんので、渡邊先生のおっしゃるとおり、残念ですが、ラット以外の動物種を用いた発生毒性試験はないということになります。

○山手座長 ありがとうございます。

生殖発生毒性試験は以上ですが、机上配布資料の 35 ページの 1 行目までになります。ここまですべてに関しまして、何か追加のコメントとか審議すべきことがありましたら、お願いしたいと思えます。今日はここまででとどめようかと思えますが、それぞれの専門委員の先生方でいかがでしょうか。

結局、継続審議ということになりますので、幾つかデータの確認あるいは修文、それに基づいた、さらなる文章の確認というのがあります。そこら辺はまた継続、次回に開かれるときに確認していきたいと思えます。

それでは、事務局、よろしく願いいたします。

○高橋課長補佐 その他の議事は特にございませんが、1 点連絡事項がございます。食品安全

委員会で技術研究を行っておりますが、平成 26 年度に終了した技術研究課題について成果発表会を行う予定がございますので、お知らせいたします。内容は化学物質の肝毒性の評価のあり方ということで、26 年度は 3 題の研究課題がございましたので、各研究者の方からの発表や総合討論を予定しております。

日程については改めてメール等でお知らせしますが、非公開で 9 月 11 日の 16 時ごろからを予定しております。その後、公開で、現時点で 10 月 1 日の午後に行う予定にしております。先ほどの 9 月 11 日の 16 時ごろからの発表に関しましては、動薬、農薬の専門委員の先生方が参加者の中心となりますので、お知らせいたします。発表されるのは吉田緑先生、山手先生、静岡県立大の吉成先生の予定でございます。今の情報を改めてメール等でお知らせいたしますので、よろしくお願いいたします。

それから、次回の専門調査会ですが、9 月 18 日の午前中を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、本日はこれもちまして、議事を終了したいと思います。

以上もちまして、閉会といたします。どうもありがとうございました。

(了)