

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第76回会合議事録

1. 日時 平成30年10月5日（金） 14:00～17:04

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（アフィドピロペン）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）

浅野座長、平塚座長代理、赤池専門委員、石井専門委員、篠原専門委員、
清家専門委員、中塚専門委員、福井専門委員、藤本専門委員、森田専門委員

（食品安全委員会）

吉田（緑）委員

（事務局）

中山評価第一課長、瀨砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、宮崎係長、
一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、吉田技術参与

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 アフィドピロペン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 アフィドピロペン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから、第76回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方10名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、1名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（アフィドピロペン）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願ひします。

事務局より資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、アフィドピロペン農薬評価書（案）、

資料3として、論点整理ペーパー。

また、机上配布資料を5点御用意しております。まず、机上配布資料という番号がついていないものが、事前にいただいた確認事項に対する回答で、机上配布資料1～4の番号がついているものにつきましては、性周期に関する個体表の情報になります。後ほど御説明させていただければと思います。

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

○浅野座長

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。

○横山課長補佐

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、御報告を申し上げます。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○浅野座長

先生方、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

それでは、農薬（アフィドピロペン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めまして、事務局より説明いただけますでしょうか。

○藤井専門職

資料2をお願いいたします。農薬評価書案、アフィドピロペンでございます。

4ページ、経緯でございます。本年3月に申請者からインポートトレランス設定の要請がございまして、6月21日に厚生労働大臣から評価について要請があったものでございます。

7ページ、本剤の概要でございます。用途は殺虫剤となっております。化学名、分子式等は記載のとおりでございます。

開発の経緯は8ページに記載しております。糸状菌の発酵産物であるピリピロペンAをリード化合物とするピロペン系の殺虫剤とされておりまして、害虫の摂食行動を抑制する神経系統に作用することで摂食行動を抑制し、間接的な殺虫効果を示すと考えられております。今回はインポートトレランス設定の要請がなされているものでございます。

9ページ1行目から、安全性に係る試験の概要について記載をしております。まず、8行目からの【事務局より】をお願いいたします。表1に示した放射性標識体③につきまして、ドシエでは試験によって「C-9位の炭素」又は「ピラノン基の6位の炭素」と記載が異なっておりましたが、構造式で示されている標識位置はいずれも同じであることから、評価書案では「ピラノン基の6位の炭素¹⁴Cで標識したもの」という記載にしましたということについて、平塚先生から了解しましたとコメントをいただいております。

9ページ10行目から、動物体内運命試験でございます。まず、ラット①でございます。血中濃度推移（単回経口投与）でございますが、結果は表2に示されているとおりでございます。「高用量投与群において、 $T_{1/2}$ は低用量投与群に比べて長く、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はいずれも低用量投与群との用量比以上であった」という記載にしております。

10ページ6行目から、血中濃度推移（反復経口投与）の結果について記載をしております。この試験では、アフィドピロペン並びに代謝物B、Q及びAZの血中濃度推移について検討がされております。結果については表4に示しているとおりでございます。アフィドピロペン並びに代謝物B及びQについては、 T_{max} が1～2時間というところで、消失は速やかでございました。また、アフィドピロペンが経時的に赤血球へ移行すると考えられております。

表3につきまして、篠原先生からコメントをいただいております。11ページ2行目からのボックスをお願いいたします。全血/血漿中放射能濃度比につきまして、ドシエの35ページの表の血液と血漿の値から計算した数値と一致しません、もともとの報告書の中に計算ミスがあったのではないのでしょうかというコメントでございました。

事務局のほうで改めて確認いたしました。ドシエと報告書ともに、この全血/血漿中放射能濃度比につきましては、各個体別に比を計算しまして、それを群で平均した値が算出されて記載をされております。群平均の全血及び血漿中放射能濃度から比を算出した場合と結果が異なることがあると考えられますが、評価書案ではドシエ及び報告書の値を記載し

ております。御確認いただければと思います。

11ページ7行目から、吸収率について記載をしております。吸収率ですが、低用量投与群で少なくとも67.4%、高用量投与群では少なくとも71.8%と算出されております。

12ページ4行目から、分布でございます。まず、単回経口投与の試験でございますが、肝臓、副腎、腎臓で比較的高く残留放射能濃度が認められております。表5につきまして、篠原先生からコメントをいただいております。13ページの3行目からのボックスをお願いいたします。この中の表記について、ここまでが赤血球となっておりまして、ここ以降は血球という記載があります。この点についてコメントをいただいております。この試験については、報告書で“red blood cells”という記載があったため「赤血球」として、以降の試験については“blood cells”という記載であったため「血球」という記載にしているところです。

13ページ5行目から、反復経口投与の分布試験でございます。残留放射能濃度は肝臓で高く認められたという結果でございます。

17行目から代謝でございます。まず、単回経口投与の試験でございますが、尿及び胆汁中においては、代謝物として、尿中ではB、C、Q、S等、胆汁中ではB、Q、S及びAFが認められました。糞中では未変化のアフィドピロペンが10.4%TAR～38.7%TAR認められ、代謝物としてB、C、D等が認められたというものでございます。

14ページ13行目から、反復経口投与の代謝試験について記載しております。各試料中に代謝物B及びQが認められたという結果でございます。

15ページ6行目から、排泄の試験でございます。まず単回経口投与の試験でございますが、いずれ投与量においても排泄は速やかで、主に糞中に排泄されたという結果でございます。

この試験について、16ページ1行目のボックスをお願いいたします。尿及び糞中の累積排泄率につきましては、ドシエ及び報告書に記載がなかったことから、事務局で算出し、記載をしております。その点について、平塚先生から了解しましたとコメントをいただいております。

16ページ3行目からは、反復経口投与の尿及び糞中排泄について記載をしております。こちらの試験でも、主に糞中に排泄されたという結果でございます。

13行目から、胆汁中排泄試験について記載をしております。この試験と先ほどの尿及び糞中排泄試験における糞中排泄率から、投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄されたということが考察されております。

17ページ2行目から、ラット②としまして、先ほどと標識体を変えて一連の試験が行われております。まず血中濃度推移についてでございますが、結果について10行目から記載をしているとおり、吸収は速やかに行われ、中間用量及び高用量投与群のC_{max}及びAUCについては、いずれも低用量投与群との用量比以上という結果でございました。

吸収率でございますが、18ページ1行目から記載をしております。投与後72時間で低用

量投与群では少なくとも**56.8%**、高用量投与群で少なくとも**57.2%**と算出されております。

7行目から分布について記載をしておりますが、残留放射能濃度については胃及び消化管に次いで肝臓、副腎、甲状腺及び腎臓で比較的高く認められております。

19ページ4行目から、代謝について記載をしております。結果は表14のとおりでございます。尿中においては、主要代謝物としてB/AUのほかにQ等が認められております。糞中においては、主要成分は未変化のアフィドピロペンで、主要代謝物としてB、C、D/Y、AX等が認められております。胆汁中においては、主要代謝物としてQが認められております。あと、肝臓、腎臓及び血漿中における主要成分としては、未変化のアフィドピロペンのほかに、代謝物としてB/AU、C及びD/Yがそれぞれ認められております。

21ページ5行目から、排泄について記載をしております。まず、尿及び糞中排泄試験でございます。14行目の部分を篠原先生から御修正いただいております。表15の値から確認しますと、**89.4%TAR**～**92.7%TAR**となりますということでございます。ありがとうございました。

22ページ3行目から、胆汁中排泄試験に記載しております。こちらも先ほどの尿及び糞中排泄試験における糞中排泄率から、投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄されたという記載にしております。表16でございますが、ドシエ及び報告書では、胃、消化管及びそれらの内容物について、それぞれ放射能濃度が記載されておりましたが、評価書案ではまとめて「消化管及び内容物」という記載にしております。平塚先生から、了解しましたとコメントをいただいております。また、**300 mg/kg**体重投与群における「消化管及び内容物」の値について、雄では**0.19**、雌では**0.46**と記載されていますが、それぞれ**0.18**及び**0.41**ではないでしょうかというコメントをいただいております。この「消化管及び内容物」については、胃と胃の内容物中の放射能濃度も含めた値として、雄では**0.19**、雌では**0.46**という記載にしているところです。御確認をいただければと思います。

22ページ16行目から、ラットにおける主要代謝経路について記載をしております。この中で17行目、「シクロプロパンカルボニル基」と書いていた部分を、平塚先生から「シクロプロパンカルボン酸エステル基の加水分解による」という御修正をいただいております。

23ページ2行目から、代謝物Hを用いたラットでの代謝物同定・定量試験について記載をしております。糞中で未変化のH及びアフィドピロペンが認められ、尿中ではいずれも検出されなかったという結果でございます。

23ページ13行目から、ウサギの試験について記載をしております。こちらは妊娠動物に強制経口投与して、妊娠6及び13日に採血して、アフィドピロペン並びに代謝物B、Q及びAZの血中濃度推移について検討されたという試験でございます。結果は表17のとおりでございます。アフィドピロペンは速やかに吸収されたというものでございますが、**15 mg/kg**体重投与群におけるAUCが**5 mg/kg**体重投与群との用量比以上という結果ございました。

まず、この試験につきまして、ドシエには記載がされておりましたが、ウサギを

用いた発生毒性試験の用量設定の妥当性検討のために今回提出されておりました、評価書案に記載いたしました。扱いについてお伺いをしていましたところ、平塚先生から、参考資料として記載されてはいかがでしょうかというコメントをいただいております。試験成績の扱いについて御議論いただければと思います。

また、表17の代謝物Qと代謝物AZの部分の記載について、代謝物Qの5 mg/kg体重/日と15 mg/kg体重/日の記載がそれぞれ重複して、事務局のほうで誤って記載を入れてしまっておりました。その点について篠原先生と堀本先生から御指摘をいただきまして、改めて報告書等を確認して、数字を修正しております。

また、堀本先生からはもう一点コメントをいただいております。用量が5 mg/kg体重から60 mg/kg体重に12倍増えるのに対して、AUCが妊娠6日では1,900倍、妊娠13日ではおよそ7,400倍と大きく増加しておりますと。専門の先生に、この点についてどういったことが生じていると考えるのがよいか、御教示願えればというコメントをいただいております。

25ページ2行目から、ヤギの試験について記載をしております。まず、ヤギ①でございます。投与放射能は主に糞中に排泄され、乳汁中の主要成分としては未変化のアフィドピロペンのほかに、代謝物B及びFが10%TRRを超えて認められました。組織中では、未変化のアフィドピロペンのほかに、代謝物B、代謝物Dがそれぞれ10%TRRを超えて認められております。

24行目、25行目の部分、「胆汁中未同定画分にβ-グルクロニダーゼ処理した結果、代謝物Bが定量された」としておりましたところ、平塚先生から「定量された」ではなくて「認められた」という記載の修正案をいただいております。

また、この試験に関して、26ページ5行目からのボックスでございますが、ドシエでは胆汁における主要な残留成分として代謝物Bの硫酸抱合体が認められたとの記載がありましたが、報告書を確認しますと、「グルクロニダーゼ処理による脱抱合の結果、代謝物Bを示すピークが認められた」との記載がありましたので、硫酸抱合体ではなくグルクロン酸抱合体であると考えられました。この点について、平塚先生から了解しましたとコメントをいただいております。

26ページ7行目から、ヤギ②の試験でございます。投与放射能は主に尿及び糞中に排泄されたという結果でございます。

20行目の部分、篠原先生から御修文をいただいております。当初、2.574と書いておりましたが、有効数字3桁となりますので、2.57と修文いただいております。

組織中の主要成分としては、肝臓で未変化のアフィドピロペンと代謝物D及びBAが認められております。腎臓では代謝物BA、筋肉では代謝物AZが91.0%TRR認められております。

また、この試験は、クリーム、尿及び糞の代謝物分析結果については、報告書を参照して記載しておりますが、その点について平塚先生から了解しましたとコメントをいただい

ております。

28ページ2行目から、ニワトリの試験でございます。組織及び卵中の主要成分としては、未変化のアフィドピロペン、代謝物Q、AZが認められております。

28ページ25行目からは、ヤギ及びニワトリにおける主要代謝経路について記載をしております。

動物代謝については以上となります。よろしくお願いたします。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、9ページに戻っていただきまして、最初の8行目のボックス、標識位置の記載につきまして、平塚先生から御了解いただいております。そこから動物体内運命試験につきまして交互に見ていきたいと思っております。

10ページ、11ページの表中の数字です。これは篠原先生から修正の値を出していただいておりますけれども、この修正は大丈夫でしょうか。

○篠原専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

続いて13ページで、篠原先生から赤血球とあったものが血球になっているということで、事務局から説明がありましたが、“red blood cells”が赤血球で、“blood cells”を血球と記載しております。

○篠原専門委員

了解いたしました。

○浅野座長

ありがとうございました。

続いて、16ページの最初のボックスは、平塚先生から御了解いただいております。この部分は篠原先生も御了解で大丈夫ですか。

○篠原専門委員

はい。

○浅野座長

ちょっと進みまして、21ページの14行目、排泄の部分、正しい数値が入れられておりますので、篠原先生の修文に従って修正が行われております。

そして、22ページの14行目のボックスです。ここの部分で平塚先生から数値に対する質問がありましたけれども、これは事務局の回答でよろしいですか。

○平塚座長代理

結構です。

○浅野座長

それから、22ページの17行目、平塚先生の御指摘どおり修正がなされています。

それから、23、24ページの部分は数値の修正がなされていますけれども、ここでウサギの試験を、平塚先生から参考資料としての記載ではいかがでしょうかということですが、ここはコメントをお願いできませんでしょうか。

○平塚座長代理

ここではこう書かせていただいたのですが、事務局からいただいたコメントで、ウサギを用いた発生毒性試験の用量設定の妥当性の検討のためということと、ここで記載されているデータそのものに齟齬があるわけではないので、したがって評価資料ということによろしいのではないかと変更させていただきたいと思っています。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、このまま評価資料として数字を修正したものを使わせていただきたいと思います。

それと、ちょっと難しい質問になるかもしれませんが、堀本先生から投与量に対してAUCがすごく大きな値になっているということにつきまして、篠原先生、何かコメントはありますか。

○篠原専門委員

そうでなくても投与量が増えると非常に増える傾向はあるのですけれども、これがどうしてそこまで極端だったのか。すみません、ちょっと。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、平塚先生、お願いいたします。

○平塚座長代理

一般論になってしまうのですが、結局、AUCが投与量と比例しないということになるわけなので、吸収率は大体同じと考えたと、排泄が遅延したという考え方と、もう一つ、吸収された原体の代謝が抑制されているためにAUCの上昇というのが考えられる。その2点ぐらいしか、私自身はアイデアを持っていません。

○浅野座長

ありがとうございます。

これは、ウサギの試験の用量設定に使われているものなのですね。堀本先生から、そこをもし可能性として考えられることがあればということでしたので、今、平塚先生からいただいた内容を、これは堀本先生に返す必要があるのですか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

そういうふうに推察されるということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。そうしたら、この試験はこのまま資料の中に使わせていただいて、進めていくということにしたいと思います。

25ページも、24行目、25行目、ここは平塚先生の御指摘で御修正いただいています。

26ページのボックスの中は、平塚先生から御了解いただいています。

篠原先生もこれはよろしいでしょうか。

○篠原専門委員

はい。全て了解だったのですけれども、ちゃんと書いていませんでした。すみません。

○浅野座長

ありがとうございます。

それから、26ページの最後の行、20行目に、有効数字の件で4を篠原先生に消していただいていますので、修正どおりにしたいと思います。

27ページの部分も御了解いただいていますので、このまま進めたいと思います。

動物体内運命試験につきまして、先生方、またほかの先生方から、何か追加コメントはありますでしょうか。大丈夫ですか。よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

そうしましたら、次の項目をよろしくお願いします。

○藤井専門職

29ページ3行目から、植物体内運命試験でございます。まず、ドシエの中ですけれども、植物体内運命試験で得られた資料を用いて、4種類の抽出法による総残留放射能並びに未変化のアフィドピロペンと代謝物Hの定量試験が行われて、記載があったのですけれども、抽出法の違いによる抽出効率の差が示されているのみでございまして、評価書案には記載をしないという案にしておりました。その点について、清家先生から事務局案で問題ないと思いますというコメントをいただいております。

植物体内運命試験でございますが、まず29ページの4行目からは、キャベツ①の試験でございます。結果は表21に示されているとおりでございまして、主要成分としては未変化のアフィドピロペン及び代謝物Hが認められたという結果でございます。

20行目からは、キャベツ②の試験でございます。こちらは標識体が違うものを用いて行われております。21行目の部分、春まき品種と記載していたところを、清家先生から品種不明に御修正をいただいております。結果は表22に示すとおりでございまして、主要成分としては未変化のアフィドピロペンのほかに、代謝物Hが中間採取試料の表面洗浄液の中に13.5%TRR認められたというものでございます。

30ページ12行目からは、キャベツ③の試験でございます。こちらについては、後で御説明いたします。いずれの試験において、代謝物ABについてはトリゴネリンというものでございますが、これが認められたことから、キャベツにおいても同じ代謝物が生成されているのか確認をするために、先ほどの②の試験で得られた外葉（最終採取試料）を用いてABの有無が確認されたというものでございます。メタノール抽出液の極性画分から代謝物AB

が7.0%TRR認められたという結果でございます。

22行目からは、トマトの試験について記載しております。まず、トマト①でございます。結果は表23のとおりでございます。果実における主要成分としては未変化のアフィドピロペン及び代謝物Hが認められております。また、葉では未変化のアフィドピロペンが認められております。

31ページ15行目からは、トマト②の試験でございます。こちらも果実における主要成分としては未変化のアフィドピロペン及び代謝物Hが認められております。同じく葉でも未変化のアフィドピロペン及び代謝物Hが主要成分として認められております。

表24の代謝物ANについて、【事務局より】でお伺いをさせておりました。32ページ2行目からのボックスをお願いいたします。代謝物ANについては、固相抽出、水抽出液における酸性画分のTLC分析により同定されたものであるため、残留放射能について当該画分の残留放射能未満と記載したことについて、清家先生から、濃度も極めて低く、事務局案で問題ないと思いますというコメントをいただいております。

32ページ4行目からは、だいずの試験でございます。まず、だいず①の試験でございます。結果は表25のとおりでございます。葉と成熟さやにおいては、主要成分として未変化のアフィドピロペンのほかに、代謝物H及びABが10%TRRを超えて認められております。子実では、主要成分として代謝物ABが認められております。残りの植物体では、未変化のアフィドピロペンのほかに代謝物H及びABが主要成分として認められております。

表25の記載について、抽出画分と書いている右に記号がございますが、清家先生からその点について、表中と脚注の記号が合っていないとコメントをいただきまして、事務局で修正をいたしております。

33ページ8行目からは、だいず②でございます。結果は表26に示されているとおりでして、葉部における主要成分としては未変化のアフィドピロペン、子実における主要成分としては代謝物Hがそれぞれ認められております。成熟及び未成熟さやでは、未変化のアフィドピロペン及び代謝物Hが10%TRRを超えて認められております。

表26も同じく、抽出画分と書いた右上の記号について、清家先生から、脚注に説明がありませんという旨のコメントをいただいております。こちらは事務局で確認し、誤記でございましたので、記号を削除させていただければと思います。

34ページ4行目から、植物の主要代謝経路について記載をしております。先生方からコメントはいただいておりますが、事務局の誤記がございまして、①、②、③、④と書いてある後に、また④、④と続きますので、こちらは⑤、⑥と修正させていただければと思います。また、④の記載について、「1個又は2個のシクロプロパンカルボニル基」と書いてありますが、先ほど動物のところでのこの部分を「カルボン酸エステル基」と修正の御指示をいただきましたので、こちらをあわせて修正させていただければと思います。

34ページ12行目からは、土壌中運命試験でございます。結果としては、いずれの土壌においてもアフィドピロペンは経時的に分解され、分解物としてC、D、あとWが10%TRRを

超えて認められたというものでございます。推定半減期については、表28に示しているとおりでございます。

36ページ1行目からは、好氣的土壤中運命試験②でございませう。主要分解物として、C及びAWが10%TARを超えて認められたというものでございませう。

37ページ6行目からは、土壤吸脱着試験①、20行目からは②について、それぞれ記載をしております。結果は表31、32に示されているとおりでございませう。

38ページ4行目から、水中運命試験でございませう。まず、加水分解試験ですが、アフィドピロペンは経時的に加水分解され、分解物としてB、C、D及びANがそれぞれ認められたという結果でございませう。

39ページ2行目からは、水中光分解試験①、次の40ページ1行目からは②について、それぞれ記載をしております。まず、①の試験では光照射区では経時的に分解され、分解物としてH及びANが認められたという結果でございませう。

36ページに戻っていただいて、22行目の部分も先ほどと同じく「シクロプロパンカルボニル基の」と書いておりますので、同じく「シクロプロパンカルボン酸エステル基」というふうに修正させていただければと思ひます。また、同じく38ページの17行目にも同様の記載がございまして、こちらもおあわせて修正させていただければと思ひます。

40ページに戻っていただいて、22行目、土壤残留試験ですが、こちらは参照した資料に記載がございませうでした。

25行目から、作物等残留試験でございませう。まず、作物残留試験ですが、アフィドピロペン及び代謝物Hを分析対象化合物として試験が実施されております。アフィドピロペンの最大残留値は、最終散布当日に収穫したからしなで認められた3.13 mg/kg、代謝物Hについては最終散布当日に収穫したほうれんそうの1.57 mg/kgという結果でございませう。

40ページ35行目からは、畜産物残留試験について記載をしております。こちらはアフィドピロペン並びに代謝物B、D、F及びAZを分析対象化合物として実施されております。組織中におけるアフィドピロペン並びに代謝物B及びAZの最大残留値ですが、アフィドピロペンは肝臓での0.20 µg/g、代謝物Bについては同じく肝臓の0.025 µg/g、AZについては筋肉で0.12 µg/g、それぞれ認められております。

残留までは以上となります。よろしくお願ひいたします。

○浅野座長

ありがとうございました。

まず、29ページに戻っていただきまして、2行目の【事務局より】の提案に関しましては、清家先生より問題ないと御回答いただいております。

29ページ21行目の修文も清家先生にいただいております。

それから、先に行って32ページの代謝物ANの件に関しまして、ここも濃度も極めて低くて、表の記載方法は問題ないということ。

いずれも、今の件につきまして、追加のコメントがありましたらお願ひいたします。

○清家専門委員

特に追加のコメントはありません。

○浅野座長

ありがとうございます。

そして、32～33ページにかけての部分も、清家先生に見ていただいた修文がなされております。

33～34ページの部分も同様に、清家先生に指摘していただいたことが修文されております。

34ページ、文章中に使われている数値、4行目以降の文章に関しまして、⑤、⑥と修文がなされているというところです。ここも大きな問題はないと思います。

36ページも、シクロプロパンカルボニル基がカルボン酸エステル基と変わっているというところでございます。

37ページ、表31、清家先生に修文していただいています。

ここまで、修文に対して問題はありませんか。

○清家専門委員

代謝経路のカルボン酸エステルの記載も含めて、事務局案というか、今回のもので結構でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

あとのページも特にそれ以降はコメントなくて、追加のコメント等も特にないですか。清家先生、追加コメントがもしありましたらお願いします。

○清家専門委員

特段、重要というか、最後の食品健康影響評価のところには代謝物ABの話が出てくるのですが、すけれども、要はだいたいのところでそういうものががばっと出てくるというところを、この時点で頭に入れておいてもらえればというところかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

だいたいのところをもう一度確認しますと、何ページになりますか。

○清家専門委員

32ページです。

○浅野座長

ここでABが10%TRRを超えて認められたというところです。ありがとうございます。

ほかの先生方、この部分に関して追加コメントはございますでしょうか。

ないようでしたら、毒性の部分を御説明お願いします。

○藤井専門職

41ページ22行目から、一般薬理試験でございます。一般薬理試験については参照した資

料に記載はございませんでした。

25行目から8. 急性毒性試験について記載をしております。まず、原体を用いた急性毒性試験について、結果は表38のとおりでございます。LD₅₀は2,000 mg/kg体重超という結果でございます。また、6行目から、代謝物Hを用いた急性毒性試験の結果について記載をしております。表39のとおりでございます。こちらもLD₅₀は2,000 mg/kg体重超という結果でございます。

42ページ13行目から、ラットを用いた急性神経毒性試験について記載をしております。結果は表40に示されているとおりでございます。この試験では700 mg/kg体重以上の投与群の雄で不安定歩行、雌で立毛等が認められ、無毒性量は雌雄とも200 mg/kg体重というものでございます。

43ページ3行目からのボックスをお願いいたします。【事務局より】として、この試験で認められた振戦等のFOB所見について、毒性所見として急性神経毒性ありとしましたが、振戦及び低体温は同一個体、また、ほかの所見は各1例で認められたものでございまして、ドシエではいずれも一時的な全身状態の悪化に関連したものという考察がなされておりました。扱いについて御検討をお願いしておりました。

この点について、赤池先生からは、急性神経毒性試験で観察された所見については、全身状態の悪化と関連したものである可能性が高いと考えられます。神経毒性ありとする必要はないと判断しますというコメントをいただいております。

同じく、豊田先生からも、全身状態悪化と関連したものとする考察に同意しますといただいております。

藤本先生からは、所見が認められた例数について表の脚注に記載していただいておりますので、表40の表記のままよいと考えますというコメントをいただいております。

浅野先生からは、この試験に関連して、全身状態の悪化に関連した一時的な変化とも考えられますが、この後に出てきますイヌの試験においては、大脳白質及び神経網空胞化が認められており、本試験では病理組織学的変化は認められなかったとのことですが、イヌでの所見も含めて、神経毒性を否定した根拠を申請者に御確認くださいとコメントをいただきました。

申請者から回答が得られましたので御紹介させていただきます。右上に何も数字の書かれていない、机上配布資料とだけ書かれたものを御覧ください。その6ページをお願いいたします。申請者の回答については、日本語訳に基づいて御説明をいたしますが、原文のほうもあわせて御確認をいただければと思います。

申請者の回答といたしましては、この剤としまして神経毒性と考えられ得る所見としましては、ラットの急性神経毒性試験、あとマウス、イヌの亜急性・発がん性試験において観察がされておりますが、神経毒性メカニズムというよりは動物の全身状態の悪化に起因するものと結論づけたというところでございます。

イヌの亜急性毒性試験並びにマウスの亜急性及び発がん性試験にみられた神経組織の空

胞化については、慢性リスク評価のpoint of departure (POD) の7.5～115倍の用量で認められたというものでございます。したがって、これらの所見が神経毒性を示唆するものであったとしても、影響は明確に確立されたNOAEL/LOAELとともに十分に特徴づけられており、選択されたPODは観察された影響がみられない程度に十分低いと考えられるという考察でございます。扱いについて御検討いただければと思います。

43ページ5行目からは、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験について記載をしております。眼については、結膜における発赤、浮腫及び分泌物が認められたが、洗眼による程度の軽減が認められております。皮膚に対する刺激性は認められませんでした。また、皮膚感作性試験については、結果は陰性でございました。

急性神経毒性試験については以上となります。

○浅野座長

ありがとうございました。

41ページの急性毒性試験、結果が42ページの表に入っていますけれども、2,000 mg/kg体重まで、経口、経皮で、症状及び死亡例なしということですね。代謝物も同様と。

そして、急性神経毒性試験ですけれども、ここで認められているのは2,000 mg/kg体重、同じ用量で雌雄とも43ページの表にあるような症状が認められています。あとは、病理組織所見では特に神経に関しての異常はないということで、この所見について全身状態の悪化に関連した変化がどうかということで御意見をいただいていますけれども、この部分で、まず藤本先生からいかがでしょうか。

○藤本専門委員

基本的には全身状態の悪化だと判断していいと私も考えます。ただ、記載はもうこれでもいいのではないかと、そういうことを確認させていただきただけです。

○浅野座長

ありがとうございます。

赤池先生、いかがでしょうか。

○赤池専門委員

藤本先生と同じ意見です。

○浅野座長

この後のイヌの試験で脳に病理所見が出ているので、ちょっと気になったので、考え方としては私も同様ですけれども、一応申請者にこの部分を聞いてみたのですが、あまり的を射た返答でないのですね。だから、毒性の先生方皆さんで同様の考え方ですので、この部分は特に神経毒性ありとはしない、全身の状態が悪化したことによる変化であろうという考え方でよろしいかと思えます。

そのほか。

○横山課長補佐

今のところですけれども、杓子定規で申し訳ないのですが、42ページの本文の記載にな

るのですけれども、今、書いている本文の状態は、神経毒性がある場合の記載ぶりで、ない場合は21行目の最後のところに「急性神経毒性は認められなかった」と記載するのですけれども、明記してもいいほどのクリアなものかどうか。仮に明確ではないと御判断いただいたときは、「明らかな急性神経毒性は認められなかった」と書いていただいているケースもありまして、念のため御確認いただけないでしょうか。

○浅野座長

赤池先生、どうですか。

○赤池専門委員

恐らく振戦とか立毛も含めて全身症状の一環だろうと考えますので、「神経毒性はなかった」と書いてよろしいのではないのでしょうか。ただ、慎重を期すのであれば、「明らかな」を入れるという手はありますけれども、その辺はほかの先生方の御判断にお任せします。

○浅野座長

一応所見が書いてあるということで、「以上認められた所見に関しては、全身状況悪化に伴う変化と考え、明らかな急性神経毒性は認められなかった」という案はいかがですか。

○赤池専門委員

それで結構です。

○浅野座長

ありがとうございます。

そのほか、急性の神経毒性に関する追加の御意見等はありませんか。大丈夫ですか。

そうしましたら、次は亜急性毒性試験のところの説明をお願いします。

○赤池専門委員

その前に、9番の眼のところですけども、事前に気がついたらよかったのですけれども、先ほどの御説明の中でも、8行目の「洗眼による程度の軽減が認められた」というのは、ちょっと日本語がおかしくなっていますので、これはもしかすると「洗眼によりある程度の軽減が認められた」で、間が飛んでいるのではないのでしょうか。ちょっと御確認いただけたらと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうですね。今、赤池先生がおっしゃった文章が正しいと思うのですけれども、御確認をお願いします。

そのほかはよろしいでしょうか。

そうしましたら、続けて亜急性毒性試験をお願いします。

○藤井専門職

43ページ14行目から、亜急性毒性試験でございます。まず、15行目、ラットの90日亜急性毒性試験の①でございます。44ページに行ってください、結果は表42のとおりでございます。1,000 ppm以上投与群の雄で、赤血球、ヘモグロビン等の減少、雌では小葉周辺

性肝細胞の、この部分は豊田先生から御修文をいただいております。「雌で」の後、「小葉周辺性肝細胞、心筋細胞空胞化等」と書いておりましたところを及びでつないでいただいております。無毒性量については、雌雄とも300 ppmという結果でございます。

表42の中でございますが、雌の3,000 ppm投与群で「心、卵巣及び子宮絶対及び比重量減少」という所見を記載しております。この点について、本剤は、これ以降の試験がそうなのですが、雌の生殖器への影響が多くで認められておまして、その点も含めて親委員の先生方から御意見をいただきまして、対照群に対して卵巣及び子宮絶対重量の減少の程度を表の注釈の部分に事務局で追記させていただきました。書きぶり等を御検討いただければと思います。

44ページ18行目からは、ラットの90日間亜急性毒性試験の②でございます。以降、④までについては参考資料の扱いとしております。①の試験結果を受けて、投与に関連して認められる可能性があるというところだけポイントを絞って検査等が行われたという試験でございます。この点について、事務局から参考資料とすることについてお伺いをしておりましたが、豊田先生、藤本先生、浅野先生、いずれも事務局案に同意しますという旨のコメントをいただいております。

45ページ9行目、この試験は性周期の検査が行われておまして、当初、事務局案では、ドシエの記載に基づいて、「性周期回数及び性周期の長さに検体投与の影響は認められなかった」という記載にしておりましたが、こちら親委員の先生方から御意見をいただきまして、改めて個別別表まで確認をいたしましたところ、4,000 ppm投与群では性周期が規則的に回帰せず異常を示す個体が対照群に比べて増加しておりましたので、その旨、事務局で修文を行っております。

本日、机上配布資料1以降、2、3と、ラットの90日間亜急性毒性試験②から④のそれぞれの性周期の個別別表をお配りさせていただいておりますので、そちらもあわせて御確認いただければと思います。

45ページの表44でございますが、こちら卵巣及び子宮の重量変化について、当初、統計学的有意差がなかったので記載をしておりませんでした。事務局のほうで記載を追記して、重量変化の程度について注釈に入れております。また、先ほどの性周期については、45ページの脚注の部分に具体的な観察結果を、これも事務局のほうで追記させていただいております。あわせて御確認をお願いいたします。

45ページ19行目からの【事務局より】の②をお願いいたします。この試験及びラットの90日間亜急性毒性試験③における4,000 ppm投与群の雌、あと④の試験で1,000 ppm以上投与群の雌で心筋トロポニンIの増加が認められており、いずれも投与29及び92日の測定に基づく結果でございましたので、ARfDのエンドポイントとはしない案としております。ただ、ラット90日間亜急性毒性試験③及び④では、投与29日のほうが92日に比べてトロポニンの測定値が高い結果となっている点とか、心毒性のヒトへの外挿性及び単回投与で生じる可能性について考慮する必要があるのかどうか、先生方にお尋ねをしておりました。

この点について、豊田先生からは、エンドポイントとはしない判断に同意しますとコメントをいただいております。

藤本先生からも、単回投与で生じる可能性について考察するのは難しいと思われましてコメントをいただいております。

浅野先生からは、この点も踏まえて、申請者はトロポニンIの増加に関連すると考えられる病理組織学的変化はなかったとしておりますが、トロポニンIの測定値がこの3つの試験間で大きく異なる点や、心筋の空胞化（脂肪化）とトロポニンとの関連も踏まえて、検査値の測定意義について毒性学的な考察を申請者に要求してくださいと。これらの結果からは、ヒトへの外挿性や単回での可能性を考えるのは難しいと思われましてコメントをいただいております。また、心毒性を誘発する化合物として知られておりますアントラサイクリン系抗生物質の毒性発現メカニズムとの差異などがわかりましたら考察に加えてくださいといただいております。

この点について、申請者から回答が得られております。先ほどの机上配布資料の2ページをお願いいたします。こちら先ほどと同じように仮訳の和文の後に原文を併記しております。原文のほうもあわせて御確認いただければと思います。

回答の概要を御説明いたしますと、申請者は本剤の代謝物であるシクロプロパンカルボン酸、略してCPCA、評価書案では代謝物BAという記載にしておりますが、これが血漿中において非常に高いレベルで観察されており、CPCAの特徴的な毒性影響として心臓における脂質の蓄積があり、この影響はカルニチンの取り込み阻害に特徴的なものであって、カルボン酸による長鎖脂肪酸の酸化障害の結果として起こることが知られている。また、CPCAの90日間強制経口毒性試験においても、心臓への影響が観察されていることから、この代謝物が関与しているのだろうという回答をしております。

トロポニンIの測定については、心筋傷害の感度の高い診断マーカーとみなしているところをごさいます、初期の試験において心毒性が認められたことから、このマーカーを採用したということをごさいます。

90日間亜急性毒性試験の3つの試験の中で、トロポニンの値に違いが認められているということについては、ラットの系統差を考察しておりますが、結果としては定性的に類似をしております、いずれの試験においても高用量群において雄よりも雌のほうが感受性が高く認められており、多くの場合はトロポニンのレベルについては投与92日の測定よりも29日の測定値のほうが高かったということをごさいます。

英文のほうにTableがついております。こちらが3つの亜急性毒性試験でのトロポニンの測定結果がまとめられたものをごさいます、一番下のWistar Ratを用いているものがラットの②の試験で、一番上のFischerが③、真ん中の行が④の試験とそれぞれ対応しております。

また、アントラサイクリン系抗生物質との差異についても考察がなされておまして、今回、アフィドピロペンの高用量で認められた心毒性のメカニズムは、アントラサイクリ

ン系抗生物質のメカニズムとは異なるという結論がなされております。

評価書に戻っていただいて、46ページ2行目からラットの③の試験でございます。こちらにも性周期に関して、12行目から47ページにかけて記載を修文させていただいております。この試験では、対照群で大部分の個体で性周期が規則的に回帰せず、投与による性周期異常の有無は判断できなかったという修文にしております。表46の中でございますが、雄の4,000 ppm投与群の部分、豊田先生から「Cre及び」という部分を削除の御修文をいただいております。また、雌についてはプロラクチン減少と子宮の重量減少の部分について、それぞれ事務局のほうで表の注釈を追記させていただいております。

47ページ14行目からラットの④の試験でございます。結果は表48に示されているとおりでございます。表48の部分についても、これまでと同様に、子宮と卵巣の重量減少について事務局のほうで注釈をそれぞれ追記させていただいております。

49ページ2行目から、マウスの90日間亜急性毒性試験でございます。毒性所見は表50に示されているとおりでして、無毒性量は雌雄とも500 ppmという結果でございます。

豊田先生から、本試験も含めて、以降、心筋線維の「線」の字が「腺」と間違っておりましたので、御修文をいただいております。

49ページ20行目からの【事務局より】のボックスですが、このマウスの試験についてはドシエに記載がされておりましたが、GLP試験であり、ガイドラインに沿って行われていることから、評価資料とする案としておりました。その点について、浅野先生、豊田先生、藤本先生、いずれも事務局案に同意しますという旨、コメントをいただいております。

50ページ2行目から、イヌの90日の試験でございます。結果については、表51に示されているとおりでございます。無毒性量は雄で30 mg/kg体重/日、雌で15 mg/kg体重/日でございます。

50ページ7行目の部分、豊田先生から御修文をいただいております。30 mg/kg体重/日以上投与群の「雄でAlb減少」と書いていたところを「雌のAlb増加」の誤記でございました。また、この部分について豊田先生から、イヌの1年間の試験と共通する所見である肝細胞硝子滴沈着等に記載を変えてはいかがでしょうかというコメントをいただいております。扱いについて御検討いただければと思います。

51ページ6行目からの【事務局より】のボックスをお願いいたします。本試験で認められた嘔吐につきまして、どの用量から毒性所見とするのかという点、また、ARfDのエンドポイントにはしないという事務局案についてお尋ねをさせていただいております。

この点について、浅野先生、豊田先生、藤本先生、いずれも事務局案のとおり最高用量の部分の毒性所見として、また、ARfDのエンドポイントとはしないところを御同意いただいております。

52ページ2行目からラットの90日間亜急性神経毒性でございます。亜急性神経毒性は認められなかったという結果でございます。

17行目からは、ラットの28日間亜急性経皮毒性試験について記載をしております。いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったという結果でございます。

53ページ2行目から、代謝物Hを用いたラットでの90日間亜急性毒性試験について記載をしております。この試験では、10,000 ppm投与群の雄で軽微な心筋壊死/線維化が認められております。この点について、ドシエでは対照群で通常観察される所見であって、また認められた所見が非常に軽微でしたので、検体投与との関連性はないという考察がなされておりますが、事務局案としては、ラットを用いた90日亜急性の試験で心筋への影響が認められていることから、毒性所見といたしました。

この点について豊田先生からは、脂肪変性（空胞化）とはまた異なる所見で、採用すべきかどうか微妙に思います。げっ歯類の進行性心筋症の可能性が考えられます。ただ、毒性所見とする場合は、無毒性量を決定するには低及び中用量群の病理検査が必要になると思いますとコメントをいただいております。

藤本先生からは、事務局案に了承します。ほかの試験結果とあわせて考えても、毒性所見と考えるのでよいのではないかとコメントをいただいております。

浅野先生も、毒性所見とすることに賛成ですとコメントをいただいております。この試験での所見も含めて、先ほどの申請者への考察を求める旨、コメントをいただいております。

先ほどの机上配布資料に戻っていただいて、3ページをお願いいたします。ちょうど真ん中のパラグラフがこの試験に対する回答となっております。こちらは訳文が原文と十分に合っていないところがございますので、一部原文に沿って御説明いたします。

報告書では、代謝物Hによる心筋壊死は自然発生病変と論じられております。しかしながら、試験実施施設ではWistar Ratでおよそ50～70%の割合でこの所見が通常は認められるそうです。ただ、ルーチンにこの所見を見ているわけではないので、ヒストリカルコントロールについてはデータを持ち合わせていないというところだそうです。ただ、高用量群における心臓の所見については、先ほど御説明した代謝物CPCAへの暴露による可能性もあるという回答がなされております。代謝物Hについては、吸収が悪いために標的臓器では産生されないのですけれども、投与後の加水分解により産生されると推測されております。CPCAの暴露というのは遊離のCPCAによって起こっていると。これによって、アフィドピロペンと比べて代謝物Hの毒性が低くなると考えられるというような回答がなされております。

亜急性については以上となります。よろしくをお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

たくさんあるのですけれども、44ページに戻っていただきまして、8行目の修文はこれでもよろしいかと思えます。この剤の特徴としては、どの試験でも雌の生殖器に異常をもたらしますので、先ほど事務局から説明がありましたように、表42の脚注に重量の減少に関

するパーセンテージをいずれの試験も追記しておりますけれども、これはよろしいでしょうか。毒性の先生方、いかがですか。藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

わかりやすくなって、よろしいかと思えます。

○浅野座長

赤池先生も、これはよろしいですか。

○赤池専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

それから、45ページの9行目、「4,000 ppm投与群では性周期が規則的に回帰せず異常を示す個体が対照群に比べて増加した」という文章が加えられていますけれども、ここは検体投与の影響が認められなかったから、そちらのほうに修文がなされています。この部分は詳しいところを見ていなかったのですけれども、机上配布資料1の表について、吉田先生、お話をお願いできますか。

○吉田（緑）委員

先生方にすみません。中塚先生たちがいらっしゃるのに釈迦に説法でごめんなさい。

今回の特徴は、まず性周期を普通だったら午前中に見るのですけれども、今回は午後に見ているので、若干次の性周期に入っているパターンがあるかもしれないというのが前提にございます。だから、いつもと性周期が半日ずれているということですが、私が注目したのは、机上配布資料1の②で御覧いただくとわかると思うのですが、Groupの0がコントロールで、Groupの3が高用量群となります。個別別表ですが、普通ですとP=Proestrus、E=Estrous、M=Metestrus、発情後期で、D=Diestrous、発情休止期とあるのですけれども、サージはProestrusの夕方起きて、排卵はEstrousの午前中に起きるというパターンですよ。

ですから、一番見ていただきたいのは、P、E、M、D、又はPはちょっと見にくいときがあるので、D、M、D、Dとか、Pの後にEが来ないパターンというのは何を示しているかということ、排卵をしていないということでもよろしいですよ。その頻度を見ますと、対照群でも若干ありまして、例えば57番の個体をずっと見ていくと、真ん中よりちょっと手前にP、M、D、Dと、P、M、M、Dとなる場所があるのです。だから、この日はこの個体は排卵しなかったかもしれない。ただ、午後ということもあるのですが、そういう目でGroup 3を見ていきますと、91番だと真ん中あたりがP、M、M、Dとなっている。92番もすぐその下あたりがP、M。93番に至っては、解剖の日がEですけれども、ずっとD。これは90日試験での後半なので、どうかわからないのですけれども、ひょっとしたらあまりお上手ではない方がいて、偽妊娠を起こした可能性もあるかもしれない。

ただ、パターンとしては、PとかEが続くパターンか、MかDが続くパターンかで、ホル

モンの環境が違って、PとEが続く場合は相対的に高エストロゲン状態に体はなっている。MとかDが続く場合は、むしろエストロゲンとかが非常に低い状態があるだろうということがわかります。

次の94番を見ても、何周期目かにP、Dとなっている。Dというのは性周期のスミア像が寂しい細胞なので、これはあまり間違いがないだろう。95番もすぐその同じあたりで、96番は比較的回っていると見ました。97番についても、真ん中よりちょっと手前にP、Mという時期があります。98番については、最初のところ、ここもちょっとわからないですけども、すぐにPの次がM。99番については真ん中あたりで、100番については2回続けてP、Dで、次にP、Eと続くのですけれども、回ったように見えるのですが、またP、Dとなってしまうということ、変化としては軽度なものではあるのかもしれないのですけれども、この群においてPの次に排卵が起きにくい、正常の性周期が回帰していないような状態が起きているように私は見受けられたのです。

これは何が起きているかという、そのほかのプロラクチン以外のホルモンを測っていないので、わからないのですけれども、ステロイドホルモンが回っていないというよりは、むしろ上のほう、LHサージが起きていないパターンかなと思いました。LHサージあるいはその上のGnRHの制御系が少し狂ってきて、でもホルモンは回っているので何とか回そうとするけれども、やはりPまで来て回らない、排卵しないパターンがあるのかなと。

実を申しますと、同じようなパターンが次の③にも見られるのです。ただ、なぜか④の実験になりますとあまり目立ってこなかったりして、3,000 ppm、4,000 ppmという微妙な量なのかもしれないのですけれども、そのほかにもまた今後28日というところも出てきますので、複雑なのですが、私はそのように見ました。

恐らくこのことが卵巣重量を若干低下させている。卵巣重量の主なものは黄体ですので、黄体があまり形成されないと重量は低下します。ただ20%ぐらいなので、萎縮と言われるほどのものでもないかもしれない。形態的によっぽど卵巣の形態にニッチな人間じゃないと見にくいのかもしれません。ただ、子宮については不思議で、重量が50%ぐらい減っているのです。これは普通あまりあり得ないだろう。ですから、むしろこの性周期で見る限り、最高用量で性周期が回ろうとしている、ホルモンの関係は回ろうとしているのだけれども、その上のところで何となくそれがうまく回りにくい状態が起きているのかなと私は見たのですけれども、先生方、もしコメントをいただければ大変ありがたいと思います。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

これについて、中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

私はどちらかというと雄のFertilityは得意なのですけれども、雌のFertilityはちょっと苦手なので、代田先生のほうが良いと思うのですけれども、基本的にメカニズム試験でや

っている血中プロラクチン濃度で、それが抑えられるので黄体が形成されないのはラット特有であって、この剤でみられた卵巢重量の減少というのは先生がおっしゃったように黄体が少ないからだとは思いますが、性周期については本当にプロラクチンは測っていますけれども、エストロゲンとかは測っていないので、私はそんなに考察を考えるほどのデータではないなとは思っています。個別の先ほどのProestrusからEstrousに行くとD、Dというのも、ちょっとばらつきもあるし、1例全然周期が回ってこないというのも若干あり得ますから、これは考察を書けということですか。あまりはっきりしないのだけれども。

○吉田（緑）委員

申し訳ありませんが、低プロラクチン血症は卵巢の重量を増やすだけで、絶対減らしません。これは絶対そうなのです。というのは、プロラクチンは黄体の退行を抑制するのです。ですから、プロモクリプチンというのがありますよね。プロモクリプチンを打つと、卵巢の重量が倍になります。ただ、性周期も全く狂いません。これがラットにおいてはプロモクリプチンの特徴です。

○中塚専門委員

この剤では性周期は変化していましたよね。

○吉田（緑）委員

それは変化しないのです。だって、あんな長い性周期はあり得ないのです。プロモクリプチンがきれいに回っていて、これはヒトでどうかというのはわからないのだけれども、げっ歯類は非常に短期で回りますので、むしろプロモクリプチンはきれいな特徴がその後のメカニズム試験でも捉えられているけれども、どうもプロモクリプチン様ではないというのは確実だろうと私は思いました。恐らく代田先生も、それについては同じ御意見だと私は思います。

もう一点が、確かにこれだけ丁寧に性周期を見ているものがなかったのだけれども、私は卵巢毒性をやってきたことと、あとは子宮癌もやっていたので、性周期というのはずっととっていることが多かったのだけれども、ラットは、特に若いうちは非常にきれいに性周期が回るので、恐らく繁殖試験でも発情前期にかけたら9割はつきますよね。これだとならないという個体が約3割出るというのは、恐らく繁殖試験では成り立たないということになると思うので、これが1本の試験だとこれだけなのでわからないのだけれども、それが再現性を持って出てきているというのは、何らか性周期が回帰しない現象は、原因はこれだけでは先生がおっしゃるようにホルモンを測っていないのでわからないのだけれども、少なくとも性周期が回帰しづらいような状況が起きているというのはここでは毒性学的に見えていると私は感じました。

○中塚専門委員

繁殖試験で使うラットはFischerでないの、これはFischerを使われていますよね。Fischerの性周期がどれぐらいに正確に回るのかということも理解していないので、コメント

しようがない。大体お考えとしてはわかるのですけれども、一般的にはそうではないかなと思えるのですけれども、私はFischerの経験がないので。それと、繁殖試験は2,000 ppmまでしか使っていないので。ですから、今急に言われているので、全然勉強していないし、もともと代田先生には当然負けるような知識しか持っていないので、コメントは控えさせていただきます。

○吉田（緑）委員

もしよろしければ、宣伝になってしまうのですけれども、2009年にThe Journal of Toxicological Sciencesという毒性学会誌に、スペシャル・イシューで卵巣毒性をまとめた特集を17筆者と一緒にまとめたものを出しました。その中にプロモクリプチンも入っていますし、卵巣の毒性の見方というのを最後に出させてもらっていますので、もしそれにお目通しいただきますと、今回のプロモクリプチンも、あと幾つか中枢系の変化も出ているので、それは繁殖試験と4週間の試験を全て合わせて同じプロトコールで流しているものですので、ぜひ何かの折に御覧いただくと御参考になるかと思えます。

○浅野座長

このアペンディクスの部分、先ほどの机上配布資料の①、②、③、④の個別別表ですが、これを先ほど45ページにありました、最高用量では性周期が規則的に回帰せず異常を示す個体があるというのは、もっとわかりやすくすることはできないですか。対照群として比較して個別の表で見るとという感じですが、そういう結論に至っていいのかどうか、判断し切れないのです。

○吉田（緑）委員

恐らくこういう表を見るのは、先生方はあまり普段なれていらっしゃらないので、今日全てが終わらないのであれば、次回までにもう一度お目通しいただければありがたいと思いますし、この脚注が難しいのであれば、先生方が性周期が回帰しない個体が増えたぐらいのことがお認めいただければ、脚注は要らないのかもしれないのです。あまり詳しく書く必要がないのかもしれないので、先生方が確かにと。

この試験だけだと難しいと思うのですけれども、この90日で3試験、あと28日と、4回性周期を見ているということにおいて同じような用量で出てきますので、やはりこれは捉えておいたほうが本剤の特徴をみる分にはいいのかなと思っておりますので、もしこれが例えば4,000 ppmで影響があるならば、今、45ページに書いてありますけれども、異常個体が増加したということを先生方がお認めいただければ、脚注はよろしいのかもしれないです。かえってややこしい。先生方に見ていただくために、多分事務局は細かく書いてくれたと思うのです。

○浅野座長

もともとの文章が、検体投与の影響はなかったと書いていますよね。

○吉田（緑）委員

そうですね。だから、それはないかなというのが私の考えです。

○浅野座長

そうすると、ここに異常を示す個体が増加したというのを記載するか、性周期検査に関する項目は一切抜いてしまうか。これは、異常はなかった、影響はなかったというのがまずいわけですね。どうでしょうか。

中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

先ほどの個別データを見ても、2行ぐらいなら私も同意できるのではないかという感じはします。

○浅野座長

わかりました。

○中塚専門委員

何を言いたいのかというのがちょっと。

○浅野座長

この文章がですか。

○中塚専門委員

文章はわかるのだけれども、例えば吉田先生が言われるように、考察まですべきなのか、これで終わるのかというのは、全然私にはちょっと。

○浅野座長

今、この文章ですと、結果を言っている内容ですよ。これはこの剤の特徴の最後の色々なメカニズム試験を行った中で、それがきちっと反映される変化と考えてよろしいわけですか。プロラクチンの変化からしても。

森田先生、お願いします。

○森田専門委員

1つコメントですけれども、一応ここの部分は参照として2と49というのを挙げていますから、こういう書き方をすると、その引用文献にこういうことが記載されているととられかねませんので、それとの兼ね合いは多少考慮する必要はあるかと思います。

○吉田（緑）委員

私は、さっきも申し上げたように、脚注の7は最終的にdeletableではないかと思っています。見ていただきたいのは、性周期が回帰しない個体が増えていますね。だから、性周期に異常はなかったという所見はどうもそうは言い切れないのではないか、そこだけでございませぬ。

○横山課長補佐

中塚先生の御意見は、今、この試験に事実を書いておく分には特に構わないけれども、最終的にこの性周期の乱れが何かほかにも影響を及ぼしているかどうかは、今、判断できないということですよ。

でしたら、ここの記載ぶりは、一応事実の確認ということで先に進めていただいて、全

体を見ていただいてから、もう一度御検討いただくというのではいかがでしょうか。

○浅野座長

わかりました。では、先に進んで、もう一度確認するということで。

○中塚専門委員

それと、かわいそうですけれども、代田先生にも振られたほうがいいと思いますよ。

○横山課長補佐

そこも、今日最後まで行ってから見ていただくべきかどうか。

堀本先生との御相談はどうしたらいいですか。

○中塚専門委員

堀本さんも専門ではないと思うので、代田先生のほうがいいと思います。

○横山課長補佐

わかりました。では、一通り御覧いただいてから、その点はまた御検討いただければと思います。御意見は承知いたしました。

○中塚専門委員

あるいは、福井先生。

○福井専門委員

私は専門ではないですし、いつもこんな性周期検査は出ていましたかね。

○吉田（緑）委員

1つ目の試験で卵巣重量が下がって、かつ、子宮も下がった、これはおかしいぞということで、恐らく申請者が心臓のことで生殖器系のことを気にして性周期をとったのだと思うのです。ですから、ここはしっかり見ないと、本剤のプロファイルにかかってくるので見ていただきたい。もちろん、もともと代田先生は私の生殖毒性の師匠の一人ですから、見ていただくことは私としては特に異論はございません。

○浅野座長

先生方からの御意見でも、代田先生、御専門の先生に御意見を伺うというのは非常にいいのではないかと御意見が多いですので、できればこの部分、性周期の部分も含めて御確認いただければと思うのですが、大丈夫でしょうか。

そうしましたら、また別の部分に行きたいと思います。45ページの19行目のボックスです。参考資料とすることには問題ないということですよ。

その次、②の部分の心筋のトロポニンIの増加について、これはARfDのエンドポイントとするかしないかということも含めて、毒性の先生方に御意見を伺っているところですが、藤本先生、この部分はどうかお考えになりますか。

○藤本専門委員

回答したとおりです。今、②の部分ですよ。いずれにしても、トロポニンI云々の前に、投与29日目と92日目を比較してARfDのエンドポイントというのはそもそも無理があるというのを一つ考えて、難しいと思われると回答いたしました。

○浅野座長

ありがとうございます。

○吉田（緑）委員

私はむしろ浅野先生の御懸念というのは、今までトロポニンIを測ったのは農薬の15年の歴史で初めてだろうと。非常に心毒性の鋭敏なバイオマーカーですよね。これが出てくるということは、この後、心筋に何か起きるということですよ。確かに29日目でこれが繰り返し投与によって起きたのかもしれないのですけれども、私はある程度浅野先生の御懸念というのはあると思っていて、確かに投与翌日の試験というのはないのですけれども、トロポニンIが上がっているというのは明らかに次に心毒性が出ているぞということなので、全体を見てから、もう一回これがエンドポイントと、少し厳し目なのかもしれないのですけれども、心毒性のヒトへの外挿性の重要性を思いますと、どうかなということ、もう一度全部その後、長期まで含めてから先生方に御判断いただいてもいいのかなと思います。いつものようなARfDの判断でなくてもいいのかなと私は思います。浅野先生の御懸念はそういうところではなかったのですか。

○浅野座長

申請者にも確認したかったところですよけれども、空胞化のメカニズムを一度申請者のほうからも確認したかった。直接心筋に影響を及ぼすわけではなくて、脂質代謝の変化ということ。そこを言うと、毒性学的にはマイルドかなと思うのですけれども、トロポニンIの測定で、FischerとWistarで種差があるからと言っているのですけれども、29日のほうが少し高いのです。ここも、空胞化というのが破綻すると結局壊死に結びつくと思うので、いずれにしても心筋毒性というのは注意していきたいと思ったのです。初回投与から出るわけではないから非常に難しい判断だと思います。一応出ているのは最高用量だけです。でも、最高用量といっても結構低いのです。それが低いのが懸念材料ですよ、ここは今迷っているところではあります。

○吉田（緑）委員

あと、下腿筋とかで横紋筋の変性/壊死が結構出ているのです。恐らくこの変化もあまり出てこないですよ。なので、心筋と横紋筋は非常に近いところもございますので、やはり横紋筋は一つの本剤のターゲットかなと。本当は横隔膜とか、もう少し丁寧にヒラメ筋とか見てもらうとよかったのかもしれないと思っています。

○浅野座長

わかりました。

ほかに、この部分で御意見は。赤池先生はいかがですか。

○赤池専門委員

特に私のほうからはございません。

○浅野座長

では、ここもペンディングにさせてもらって、ちょっと見てからにしたいと思います。

それから、47ページも同様の所見が書かれている。あと、豊田先生から修文がなされていますので、それはよろしいかと思えます。それぐらいですかね。

49ページは90日間マウスの試験です。これは評価資料とするに足るというふうに皆さん考えていらして、これはそのまま評価資料に載せるということでもよろしいかと思えます。

50ページ、豊田先生から雌雄の修文がなされていますけれども、ここに肝細胞硝子滴沈着等とあるのですけれども、この所見はあるのですでしたか。

○横山課長補佐

51ページの表の30 mg/kg体重/日以上雌のところ、今、事務局はAlbを書いていたのですけれども、病理のほうがいいのではないかという御意見です。

○浅野座長

そうですね。これは病理のほうが。いつもそのような重きを置いていると思えますので、その変化でよろしいでしょうか。では、これも豊田先生の御提案どおりにしたいと思えます。

その次、51ページ、52ページ、イヌの嘔吐に関する考察ですけれども、事務局案では嘔吐に関しては毒性所見とする。特に全例に認められた高用量の部分です。ただ、ARfDのエンドポイントにしないというところは、全ての先生、毒性の先生から同意しますということだったので、このまま行きたいと思えますが、よろしいでしょうか。

次の問題点は、53ページのラットの代謝物Hの部分です。これは、一番高用量の10,000 ppmの雄で軽微な心筋壊死/線維化が認められたというところで、これはバックグラウンドデータのことを申請者が回答しているのですけれども、これは文献のもので、実際には申請者のものではないということも含めて、対照群に認められなかった変化が投与量群に認められて、しかも代謝物といえども、もともとの剤というのは心臓にターゲットを持っているということで、これに関して毒性所見とするかどうかということで、この部分、藤本先生は毒性所見とすべきという御意見ですよね。そこはいかがでしょうか。

○藤本専門委員

先ほどの説明を見ると、50～60%に出るとかあったので、えっと思っていたのですが、この実験の中ではn=10の中で、コントロールでは全くないのが3例出ているということ少し重くみまして、今、先生がおっしゃったように、プロファイルにも一致するかもしれないということで、毒性としてとっておくべきではないかと考えました。

○浅野座長

ありがとうございます。

私も個人的には、708 mg/kg体重/日はかなり高用量ですし、これは対照群にも認められた変化として、剤による毒性所見としてとるべきだと思うのですけれども、そうした場合、豊田先生の御意見にあるように、中間量では病理検査をやっていない。もともと申請者は毒性所見はないとしていたもので、していないということもあるので、これは参考資料としてつけるというのではいかがでしょうか。心筋に毒性はあると判断するというのが妥当だ

と思うのですけれども。

○吉田（緑）委員

でも、実を言うと、系統は違うかもしれないのですけれども、1つ目の試験、①の試験は多分実施期間が違うのですけれども、ここの病理所見を見ましたら、fibrosisの発生頻度が、対照群からいきますと、雄が4、5、3、4、3で、granulomaが5、5、7、5、5、5、7、5ということは、約半数例ぐらいはfibrosisはこの系統ですからFischerは出ている。でも、これは系統が違いますかね。Wistar Hannoverですね。本当に申請者のところでないのかどうかはわからないのですけれども、これは参考資料になるのですか。

○横山課長補佐

ガイドライン上は対照群と最高用量は少なくとも病理を見たほうが良いと言っていて、ただ、最高用量で何か出たときに中間用量を切っていないと、どこが無毒性量かわからないので、評価上は参考資料となるのかと思って伺っていました。

○吉田（緑）委員

もう一つは、今回の心臓の変化の特徴は空胞化というところですよ。今回は空胞化ではなくて壊死/線維化なのですね。だから、かなり病理所見が違うので、私はどうなのかな、違うプロファイルなのかどうかかわからないのですけれども、もし出るとしたら空胞化でもよかったのではないかなと思うのが、私が本当に毒性かしらと思った原因でございます。

○浅野座長

その部分、結局、トロポニンも上がるということなので、これは心筋に障害があるわけですよ。逆にその部分の病理、ほかの試験の病理、そこで壊死/変性というのがとれなかったのかなというところも実は心底にはあるのです。心筋というのは、artificiallyに濃かったりすると、変性/壊死というのはとりにくいところがあって、fibrosisまで認められているところが気になっているところだったのです。確かにほかの試験と比べると空胞化がないというのは気になるところではあります。

代謝物Hというのは非常に重要な代謝物でしたか。

○横山課長補佐

親化合物の二量体ですね。

○浅野座長

そうしましたら、それほど物性的に違うものとは考えられないですね。だから、みられる毒性としては同じようなものがみられてしかりみたいな感じですね。

○吉田（緑）委員

二量体だから分子量は多い。

○浅野座長

分子量は多いですね。これはどうしようか。難しい判断だな。

○吉田（緑）委員

1点、代謝の先生にお伺いしたいのは、このぐらいの物質だと吸収されますか。

○平塚座長代理

吸収はされにくくなっていると思うのですが、エステルの部分、シクロプロパンカルボン酸が二量体なので、倍あるということで、カルボン酸体の遊離は多くなるだろうと思いますけれども、かなりされにくいと思います。

○浅野座長

判断に困るな。藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

どちらも一理ありますからね。ただ、毒性ととらなければ参考資料にする必要もなく、そのまま。

○浅野座長

そうですね。

○中塚専門委員

専門外なのですが、代謝物Hについて無毒性量を求める必要はあるのですか。

○横山課長補佐

ないです。

○中塚専門委員

ガイドライン上はないですよ。この実験自体は、普通の一般毒性、反復投与毒性試験のように、全ての検査項目をやっているわけですか。それとも、病理所見だけとったものか。

○横山課長補佐

基本的にはガイドラインに沿ってやっています。

○中塚専門委員

そうですね。私は反対に、どうしてHの無毒性量を求めるか。例えば、本体の心筋毒性が代謝物Hのせいであると言うための試験なら、これで終わっておいてもいいのではないですか。要するに、無毒性量は本体で出ているわけですから、これについてはそのまま放っておいて、参考資料としようが、しまいが、少なくとも無毒性量と書く必要はないのではないか。無毒性量というのは、ここからは言えないですよ。

○浅野座長

心筋壊死を毒性所見としてとったとしても、無毒性量は書かないということは結局参考資料ですよ。そうなのです。ちょっと判断が変わったので、真ん中の病理をやっていないから、無毒性量はどっちみち求められないという判断だと思うので、心筋の壊死/線維化というのが認められているというところで、最高用量の毒性として、無毒性量なしの参考資料というのでいかがですか。どうぞ。

○吉田（緑）委員

最高用量がHというのは10,000 ppmで高いのです。その用量での変化で心筋壊死以外は何かないのです。ほかの試験を見ますと、4,000 ppmぐらいで体重は落ちている、

色々起きているのですけれども、ほかは何もなく心筋壊死だけ起きているということについて、もちろん毒性ととられるか、とられないかというのは先生方のジャッジなのですが、全体に100、200 mg/kg体重/日ぐらいで起きていることが4倍の700 mg/kg体重/日に、吸収の差があるのかもしれないのですが、どうも毒性のプロファイルと同じと捉えられるのでしょうか。

○横山課長補佐

恐れ入ります。事務局はちょっと準備不足でして、先ほど吉田委員から御指摘があったとおり、亜急性の試験はほかにもやってありまして、Wistar Hannoverの試験も亜急性でございます。ドシエで確認したところ、Wistar Hannoverの試験で10例中、2～3例ぐらいは出ているみたいですので、次回もう一度この剤を御覧いただくことになるかと思いますので、ラボの背景データは見られないにしても、この剤は心筋には注意して見ているかと思いますので、この剤のほかの亜急性の試験の出現頻度と系統、軽微かどうかというのもありますので、一度表にしてもう一度御参考につけますので、それも御覧になった上で、先ほど中塚先生におっしゃっていただいたとおり、無理やり評価資料にさせていただく必要も、無毒性量を求めていただく必要もないのですけれども、この代謝物のプロファイルを見る上でどうかなという観点で御覧いただければと思います。失礼いたしました。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そもそもほかの所見が全くないというのは、毒性のプロファイルとしても。しっかりもう一度、ほかの試験での心臓の状況とも比較して最終的に決めたいと思います。ありがとうございます。

そうしましたら、慢性毒性のところをお願いします。

○横山課長補佐

先生、休憩はよろしいですか。

○浅野座長

では、10分くらい休憩を。16時5分にまたお願いいたします。

(休 憩)

○浅野座長

それでは、審議を続けたいと思います。

次は、慢性毒性試験及び発がん性試験についての御説明をよろしくをお願いします。

○藤井専門職

53ページ16行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。まず、17行目、1年間慢性毒性試験（ラット）①でございます。結果は表55に示されているとおり、無毒性量は雌雄とも300 ppmというものでございました。

この試験において、雌における小葉周辺性肝細胞空胞化について、事務局案では1,000 ppm投与群のみ毒性所見とする案としておりましたが、この点、浅野先生、豊田先生、藤本先生、いずれも事務局案に同意しますとコメントをいただいております。

また、54ページ15行目からはラット②として、より高い用量も含めた試験が行われております。結果は55ページ表57に示されているとおりで、無毒性量は雌雄とも1,000 ppm未満というものでございました。この①、②を総合評価としまして、55ページ11行目、12行目にその旨を記載しております。

55ページ14行目からは、イヌの1年間慢性毒性試験でございます。毒性所見については表58に示されているとおりでございます。

56ページ11行目からの【事務局より】で、この試験についても嘔吐の所見について、どの用量から毒性所見とするか、またARfDのエンドポイントにはしないというところについて先生方にお尋ねをしておりました。浅野先生、豊田先生、藤本先生、いずれも事務局案どおり、一番高い用量のみ毒性所見とするというところ、また、ARfDのエンドポイントにはしないというところで、御同意いただく旨のコメントをいただいております。

57ページ2行目からは、ラットの2年間発がん性試験①でございます。腫瘍性病変の発生頻度に関しては表60に示しております。

58ページ2行目からの【事務局より】をお願いいたします。2点、お尋ねをしておりました。まず、雄の副腎の褐色細胞種について、この後の②の試験でより高用量で実施されたところがございますが、発生頻度増加が認められなかったことから検体投与の影響としなかったという事務局案に対して、浅野先生、豊田先生、藤本先生、いずれも了解しましたとコメントいただいております。

また、子宮腺がんについて、事務局案では検体投与の影響とする案にしておりました。こちらはこの後の②の試験を踏まえた事務局案でございますが、この点についてもいずれの先生方からも同意しますとコメントいただいております。

58ページ4行目からは、ラットの2年間発がん性試験②について記載をしております。この試験でも、1,000 ppm以上投与群の雌で子宮腺癌の発生頻度増加が認められております。

59ページ13行目からは、ラットの2年間発がん性試験①及び②の総合評価について記載しております。無毒性量は雄で12.9 mg/kg体重/日、雌で15.5 mg/kg体重/日であると考えられたというものでございます。

その下、15行目から、こちら本剤のこの後行われておりますメカニズム試験の結果を踏まえて、1,000 ppm以上投与群の雄で精細管の萎縮の減少、3,000 ppm投与群の雌で乳腺腺腫とか乳腺導管拡張の発生頻度の減少が認められていることについて、追記する案を記載しております。記載ぶり等について御検討いただければと思っております。

60ページ1行目から、マウスの18か月間の発がん性試験でございます。毒性所見については表65に示されているとおりで、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認め

られませんでした。無毒性量は雌雄とも700 ppmというものでございます。

豊田先生から、この試験についても「心筋腺維」の「腺」の字について「線」に御修正いただいております。

61ページ4行目からの【事務局より】をお願いいたします。本試験において4,000 ppm投与群の雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大、同じく4,000 ppm投与群の雄における顎下腺顆粒管分泌液減少、それぞれについて事務局案では毒性所見とする案としておりまして、先生方にお尋ねをしておりましたところ、浅野先生、豊田先生、藤本先生、いずれの所見も事務局案に同意しますという旨、コメントをいただいております。

慢性毒性試験/発がん性試験については、以上となります。よろしく申し上げます。

○浅野座長

ありがとうございます。

まず54ページ、1年間慢性毒性試験（ラット）に関して、13行目からの【事務局より】ですが、1,000 ppm投与群のみ毒性所見とした小葉周辺性肝細胞空胞化、これは皆様から同意を得られていますので、このまま事務局案どおりとしたいと思います。

55ページ、これは1年間慢性毒性試験の所見の確認で、高用量を追加したというもので、最終的なものが11行目、12行目に書かれているということになります。

56ページ、イヌの1年間慢性毒性試験の11行目、【事務局より】の回答として57ページ、全ての先生から、嘔吐の発生頻度が増加しているのが最高用量ということで、そこを検体投与の影響としたのですけれども、時期として、嘔吐はあまりイヌの試験のARfDのエンドポイントにしないことが多いですが、これは対照群でも同時期に認められているということから、全ての先生がARfDの対象とはしないことに同意されています。

次に、2年間発がん性試験（ラット）のところで、58ページの【事務局より】のところ、この後の2年間の発がん性試験で、副腎褐色細胞腫の発生頻度が増加したことは有意差が出ていますけれども、それより高用量で実施された2年間発がん性試験で出ていないということですから、これを検体投与の影響としなかったことに関して、全ての先生から同意を得られています。

それから、子宮腺癌について、これも統計学的有意差は認められていないですけれども、1,000 ppm以上の投与群で対照群と同様であるものの、発生頻度が有意に増加しているということから、検体投与の影響とする案についても、全ての先生から同意が得られています。

次、58、59ページ、2年間発がん性試験です。これについては、子宮における非腫瘍性/腫瘍性病変の発生頻度がしっかり書かれておりまして、この所見に基づいて無毒性量が設定されています。15行目から事務局追記の部分があるのですけれども、本剤のドーパミンD2受容体アゴニスト様作用に関連して、1,000 ppm以上投与群の雄で加齢に伴う精巣精細管萎縮、3,000 ppm投与群の雌で乳腺腺腫/線維腺腫及び乳腺導管拡張の発生頻度の減少がそれぞれ認められたということについてですけれども、これはドーパミン様活性について

の試験と関連しての減少なのですね。これは毒性が増加したわけではなくて、毒性学的に意味のある変化かどうかということで、そこを先生方に聞きたいのですが、この部分でこの記載をしてしまうと、またややこしくなるのかなと思っているのですが、これはやはり必要に応じて、ドーパミン様活性についての試験の部分に、2年間発がん性試験（ラット）の所見として、これを裏づけるような所見がみられたというのを記載したほうがいいのかと思ったのですが、先生方、よろしいですか。

では、ここは削除して、最後の考察のところを持っていきたいと思います。

それから、マウスの試験に関して60ページ、表中の修文は豊田先生に行っていただいています。

61ページで、小葉中心性の肝細胞肥大、この試験では血液生化学的検査が実施されていないのですが、マウスでT.Bilの増加が認められているので、毒性所見として加えるということに関しまして、全ての先生から同意が得られています。これはよろしいかと思えます。

4,000 ppm投与群の雄で認められた顎下腺顆粒管分泌液減少が、90日間の亜急性毒性試験の最高用量で認められているということから、毒性所見に加えられたところも特に問題ないかと思えます。

慢性毒性試験について、追加でコメントのある先生方はいらっしゃいますでしょうか。よろしいですか。

では、次は生殖発生毒性試験のところをお願いいたします。

○藤井専門職

61ページ6行目から生殖発生毒性試験でございます。まず、福井先生から、この生殖のパートは全体的に事務局案及び生殖の先生方のコメントに同意しますという旨、コメントをいただいております。

7行目から、ラットの2世代繁殖試験①でございます。毒性所見は表67のとおりでございます。

62ページ12行目からの【事務局より】をお願いいたします。本試験で肝臓の絶対及び比重量増加について、1,000 ppm投与群の親動物（雄）と100 ppm以上投与群の親動物（雌）でそれぞれ認められておりますが、血液生化学的検査は行われておりませんが、雌雄ともに90日間亜急性毒性試験の結果から、この肝臓の重量変化については適応性変化とはせず、毒性所見とする案としておりました。この点について、中塚先生、堀本先生、いずれも事務局案に同意しますとコメントをいただいております。

62ページ14行目からは、ラットの2世代繁殖試験②でございます。

63ページ、中塚先生から本文中2点御修文いただいております。まず11行目ですが、二重下線部の部分、「胸腺絶対及び比重量減少」と記載しておりますが、「体重増加抑制等」のほうがよいと思えます。500 ppm投与群でみられた体重増加抑制に関する統計学的有意差はF₂産児だけかもしれませんが、胸腺重量の減少より毒性学的に意味があると思えます

と、コメントをいただいております。

また16行目の波線部ですが、着床痕数も平均値で評価されているので、「着床数及び産児数減少」という記載のほうがよいと思いますというコメントをいただいております。

また、63～64ページの表69の中でございますが、F₁親動物の雌のところを着床痕数減少としていたところを着床数減少に御修正いただいております。

64ページ4行目からの【事務局より】をお願いいたします。本試験において、児動物で認められた包皮分離遅延について、評価書案では2,000 ppm投与群のみ毒性所見とする案としておりました。この点について、中塚先生、堀本先生、ともに事務局案に同意しますとコメントをいただいております。

また、中塚先生からは、その他3点コメントをいただいております。着床痕の件については先ほどのコメントと同様でございます。②として、2,000 ppm投与群のF₁親動物の雌で認められたT.Bilの減少についてなぜ記載をしないのでしょうかというコメントについて、65ページの【事務局より】の②、T.Bilの減少については毒性学的意義がないと考えられることから、通常、毒性所見とされておらず、本試験においても毒性所見としませんでした。

65ページ2行目から、2世代繁殖試験（ラット）の①②の総合評価について記載をしております。この点について、中塚先生から、この後に記載が出てきますラットの交叉哺育試験について記載をここに移した上で、その交叉哺育試験の結果も踏まえて総合評価の記載を追記してはいかがでしょうかというコメントをいただいております。交叉哺育試験もGLP試験で、本試験と同様の毒性評価がされていると思いますというコメントをいただいております。

65ページ11行目からは、ラットの発生毒性試験①でございます。毒性所見は表70のとおりです。当初、事務局案では胎児の100 mg/kg体重/日投与群の骨格変異（腰肋）につきまして、毒性所見としない案としておりましたが、この点について、中塚先生、堀本先生、いずれも毒性所見とするというコメントをいただいております、その点を踏まえて本文及び表中の修文を行っております。

また、【事務局より】の②で、母動物の体重増加抑制についてお尋ねをしておりました。妊娠6～7日の体重に増加抑制が認められると考えられ、毒性所見としましたが、僅かな変化であり、扱いについて御検討をお願いしておりました。この点について、中塚先生から、妊娠6～7日の体重増加量について、申請者に追加の統計検定の実施をお願いしたいという旨のコメントをいただきまして、申請者に確認をいたしました。66ページのボックスの下の【事務局より】で、申請者から提出された回答について、結果を表で示しております。結論として、妊娠6～7日の体重増加量については統計学的有意差は認められなかったというものでございます。

この回答について中塚先生に確認をいただきまして、先生からは要議論かと思いますが、過去の事例からいけばARFDのエンドポイントとはしないのではないのでしょうかとコメン

トをいただいております。

また、堀本先生からは、この体重の件について、投与翌日のみの有意差であることを勘案すると、毒性所見とみなす必要はないと考えますという旨、コメントをいただいております。

67ページ2行目から、ラットの発生毒性試験②でございます。結果は表71のとおりでございます。15行目からの【事務局より】をお願いいたします。200 mg/kg体重/日投与群の母動物で体重増加抑制が認められたというところについて、ARfDのエンドポイントにしました。

この点について御検討をお願いしていましたが、中塚先生からは、事務局案に同意しますとコメントをいただいております。

一方、堀本先生からは、有意な増加抑制が生じていますが、むしろ減少にまでは至っていないので、ARfDの根拠とする必要はないように考えますという旨、コメントをいただいております。

また、堀本先生からは、表71の波線部、死亡についてコメントをいただいております。死亡例の発現状況や他の毒性試験の結果から、この用量で死亡例が発現するとは考えにくいように思います。検体投与に起因した死亡例か疑問に思いますとコメントをいただいております。また、この死亡例について、中塚先生から、吐血と書いてあるところですが、ラットの臨床症状で吐血は考えにくいと思いますという旨のコメントをいただいております。

吐血については、68ページ上の【事務局より】の①を御確認いただきたいのですが、ドシエ及び報告書では「血性の液体を吐いて死亡した」という記載があったものですから、事務局案として吐血という記載を入れたところですが、扱いについて御検討いただければと思います。

堀本先生からはもう一点コメントをいただいております。このラットの発生毒性試験は①②と2本やられておまして、①で高用量での母動物毒性が明確ではなかったために②が行われているという点を考慮して総合評価されるのがよいと考えますというところで、68ページ2行目から、堀本先生のコメントに基づいて、事務局で総合評価の記載ぶりについて追記をしております。

また、中塚先生からもう一点コメントをいただいております。100 mg/kg体重/日投与群で認められた有意な摂餌量の減少について、検体投与の影響と考えたほうがよいと思いますというコメントになります。体重増加抑制を伴わない摂餌量減少については、毒性学的意義がないと考えられる場合には毒性所見とされない場合もございまして、評価書案では毒性所見としましませんが、この点についても扱いについて御検討いただければと思います。

68ページ6行目から、ウサギの発生毒性試験でございます。本試験について、32 mg/kg体重/日投与群で認められた胎児の死亡率増加について、有意差がなく、ドシエでも背景デ

一タの範囲内であることを理由に偶発的なものと考察されておりましたが、評価書案では用量設定試験の結果も踏まえて毒性所見とし、ARFDのエンドポイントとしました。

この点について、中塚先生、堀本先生、ともに検体投与の影響とはしなかったという試験責任者の意見に同意しますという旨のコメントをいただいております。それを踏まえて、本文中、68ページ15～18行目、修文をいたしております。

生殖については以上となります。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、61、62ページ、ラットの2世代繁殖試験のところでは、62ページ12行目からボックスがあります。ここに関しては、表67の脚注にも書いてありますように、この剤の特徴として肝臓に変化を及ぼすということについて、ほかの試験で認められている同様の変化ということで、重量の変化を毒性所見とすることについては問題ないと思います。両先生方からも同意の御意見をいただいております。

63ページのボックスのところ、中塚先生からいただいている内容ですけれども、ここに体重増加抑制のほうが毒性学的に意味がありますので、これも修文はよろしいかと思いません。あと、着床痕数が着床数、それから平均を除くということでもよろしいですね。では、ここはこの修文でよろしいかと思いません。

それから、63ページの表69も同様です。

64ページの平均が、中塚先生のコメントに従って修文されています。

それから、T.Bilの減少については、毒性所見ではないので除いてあります。

○中塚専門委員

もちろんT.Bilの減少なので、いわゆる肝毒性ではないのはわかっているのです。ただ、肝毒性ではない、わからないですけれども、例えばドシエのほうにはT.Bilというのは赤血球減少に伴う変化なので、その赤血球減少は毒性と捉えているので、T.Bilの減少は毒性だと書いてある。私はあまり好きではないですけれども、EPAの評価もT.Bilの減少とわざわざ書いてあるので、何で書かれなかったのかなと。

私もそんなに大した毒性とは思っていないのですけれども、ほかの細かい項目の血性生化学の変化とか、小さな変化ではないですけれども、RBCの変化とか書かれているのに、T.Bilだけ無視されたのかな、統計学的有意差があるのにというのがコメントで、例えばT.Bilは減少については一切書かないのだという話があれば、まだ納得できる。EPAはやっていないのに、日本だけどうして。誰が決めたのですか。

○横山課長補佐

幹事会で、主に肝臓毒性の観点で意義がないでしょうということで一般的には所見とされていなくて、今回、御相談なのですけれども、もちろん二次的な変化まで評価書案は書いているのですけれども、貧血は評価書に書いてあります。取り立てて書くほどのものかどうかという観点でお決めいただけないでしょうか。どうしてもこれは毒性のプロファイ

ルを示す上で必要だとおっしゃるのであれば、幹事に諮って記載について検討してもらいます。

○中塚専門委員

そういうのは書かなくて結構。そうであれば、この試験であれば、今後ともずっと同じ形でいくということですね。例えば、RBCの変化があったとき、それに伴ってヘモグロビン、ヘマトクリットも減る。そうするとき、RBCしか書かないのですねというコメントを残しておいてくださいね。ビリルビンを書かないことには同意しますが、そうであれば、今後とも二次的变化については書かないというのを、本当にそれでいいのか。

○横山課長補佐

今の話は、二次的な変化は書かないということとしたわけではなくて、この剤の出方を見て先生方はどう御判断されますかとお伺いしたいと思います。今後のビリルビンの扱いで、貧血が出ている場合にビリルビンが変化した場合については、機会があれば幹事のほうでも検討してもらいたいと思いますが、いかがでしょうか。

○中塚専門委員

ありがとうございます。結構です。

○吉田（緑）委員

今回、T.Bil、それともどちらのタイプかによるのではないですか。それによりますよね。ビリルビンというのはたしか。

○中塚専門委員

T.Bilです。

○吉田（緑）委員

では、直接とか間接とか分けていないのですね。普通、ビリルビンというのは、一般的には肝臓あるいは胆管系の異常ということで捉えておりますので、例えば、先生がおっしゃった、それは多分ケース・バイ・ケースなので、先生方はこれはどうしても毒性だ、これはアドバンスだとおっしゃれば、それはとられればいいと私は思っています。例えばコレステロールの減少などについても、もちろんそんなパターンもありました。

ただ、この剤の特性としてそういうのが出ていけば、それはとるべきだし、そうではない、その試験だけではなく全体を眺めたときにあまりそれは出てこないよねというのであればというので、そのあたりは全体的にはエキスパート・ジャッジにさせていただいていたと思います。

○中塚専門委員

この剤は反復毒性とかは出ていないですよ。だから、削除することに何ら異議はありませんけれども、扱いが一定というよりも、T.Bilの減少は毒性とはしないのだということをおっしゃったのと、二次的变化については書かないということをおっしゃったような気がしたので、ちょっと言っただけで、ビリルビンを毒性とは私は考えていません。

○浅野座長

ありがとうございます。

もう一度確認ですが、二次的变化についてはケース・バイ・ケースで必要に応じて書く場合がありますので、絶対的ではないです。

○中塚専門委員

それならreticulocyteの増加は。ほかは反復毒で書いていますか。

○横山課長補佐

書いています。

○中塚専門委員

reticulocyteの増加は、これは毒性ととったほうが良いと思うので、入れておいたほうが良いと思います。

○浅野座長

それでは、次の部分です。65ページの下の中塚先生の御意見、この部分はこれでよろしいですか。この質問に関して、大丈夫ですか。

○中塚専門委員

はい。結構です。

それと、私は勘違いしていて、後で事務局から指摘されたのですがけれども、無毒性量は1,500 ppmなんて、そんなデータはなかったですよ。すみません。

それと、もう一つ思い出した。嘔吐は、獣医の先生は御存知だと思うのですがけれども、ラットはやはり嘔吐しにくい。見たことがない。イヌはいいです。ウマも嘔吐はできない。それで、明らかに臨床症状で嘔吐というのは、普通嘔吐というのは消化管、特に胃からの内容物が口に出ることですよ。それもまして血を吐くことですよ。これはイヌの症状みたいに嘔吐をしているところを見ているわけではないので、死亡動物の口からブラッディーな、エクステンジではなくてちょっと英語で書いてあったので、これを吐いたとは私は思えない。

○浅野座長

どのことを言っていますか。

○横山課長補佐

67ページの吐血まで飛んでいます。

○中塚専門委員

飛んじゃった。ごめんなさい。

○浅野座長

ちょっと待ってください。これは所見として消そうと思っているので、ちょっと待ってくださいね。

そうしましたら、65ページに戻って、中塚先生、堀本先生からのコメントに基づいて事務局で修正していただいています。この内容について、65ページの修正は大丈夫ですね。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

次に66ページの四角の部分ですけれども、①毒性所見としないということについて、これは毒性所見にしないのでよろしいのですね。毒性所見にするのか。

○中塚専門委員

腰肋は毒性にする。

○浅野座長

毒性にするということですね。では、これは加えてありますので、これでよろしいでしょうか。

②の体重増加抑制ですけれども、これはオーケーでしたか。

○横山課長補佐

これは、堀本先生は100は要らないのではないかとおっしゃっています。

○浅野座長

もちろん体重増加抑制も通常は入れていますよね。初回で出ると判断できれば。

○横山課長補佐

堀本先生は、そもそも毒性ではないとおっしゃっているように読めます。翌日のみに有意差があるので、毒性所見とみなす必要がないという御意見です。

○中塚専門委員

堀本先生は勘違いしています。有意差はないですね。答えを見てから、何を間違えているのだろうという感じがするのですが、有意差はないので。

それと、6～7日は最高ドーズが2.6でしょう。同じような数字が7～8日のもっと体重が伸びる時期でも対照群は2.8なので、これはエンドポイントにはならない。毒性ともとらない。

○浅野座長

では、ここは毒性としないということでもよろしいですか。

そうしたら、次は67ページ。妊娠6～9日に有意な体重増加抑制が認められて、その間の毎日の体重は測定されていなかったのですけれども、変化の程度も考慮してARfDのエンドポイントにするということに関しまして、中塚先生、いかがですか。中塚先生はオーケーということですよ。

○中塚専門委員

エンドポイントとはしない。

○浅野座長

67ページ。

○中塚専門委員

エンドポイントね。私は事務局案に同意したということです。

○浅野座長

これは有意な増加抑制があるのですね。増加抑制は普通エンドポイントにしていますよね。

○横山課長補佐

程度も勘案してです。

今日は福井先生も御出席ですので、中塚先生、福井先生の御意見を伺っていただければと。

○福井専門委員

私はこの堀本先生の御意見でいいと思います。

○横山課長補佐

福井先生からは、堀本先生の御意見に同意という今御意見をいただいたところです。

○福井専門委員

ARfDの根拠とする必要はないということでもいいと思います。

○浅野座長

それは有意差があっても、程度が少ないからという判断ですか。

○福井専門委員

ここに書かれているように。そうですね。

○浅野座長

減少にまで至っていない。これは体重減少ですよ。これというのとまた違って、体重増加を抑制していても有意差がある場合には、通常は単回でそれが認められている場合にはとるのですけれども、この部分はいかがでしょうか。

○中塚専門委員

これは基本的に6～9まで測っていないのです。先ほどの実験では測っているので統計をお願いしたのですけれども、6～9で測っていないので、実際上は今までの例からいくと、やはりARfDとするにはデータが不足しているというのは絶対そうだと思うのです。

そういう点では、堀本先生の毒性とはしないというのに同意するのですけれども、堀本先生が書かれているのは6～9で統計学的に有意差はあるけれども、減少ではないのと言うけれども、その6～9で落ちているということは、例えば6～7でしたら、もし測っていればもっと落ちている可能性があるので、6～7は体重減少があつて、ちょっとましになって、6～9で増加抑制になっているというのも考えられるので、本当に難しい。

ただ、私個人的には、6～9しか測っていないので、7のデータがないので、ARfDにするのはちょっと難しいかなと。減少の程度とか差という意味ではなくて、実際のデータがないので、ARfDの根拠にするのはちょっと難しいかなという形にしましょうか。それで堀本先生に同意して、事務局案には反対という形で。

○横山課長補佐

結構です。

○浅野座長

3人の先生方が同意見です。

それともう一つ、表71の死亡例がありますね。恐らくこれは過誤投与だと思いますので、毒性所見には入れないほうがいいと思います。これは削除してもらえば。

○中塚専門委員

私もそう思ったのです。ただ、これは外国でやられた試験ですけれども、そこでもこれぐらい考察しているのです。何で投与に関係するか。1つは、吐血と書かれると誤投与かな、あるいは肺のうっ血だと誤投与かなというのは報告書にも書いてあるのですけれども、回腸の粘膜赤色化というのは、用量を上げた予備試験で死亡例でみられているとか、それ以外の理由はあるのですけれども、投与直前に急激に体重が落ちたとか、そういう形で、少なくともnecropsy findingsでは投与過誤のあれは全くないと書いているのです。

○浅野座長

回腸の粘膜赤色化というのも、結局、死亡例というのは放血して剖検しているわけではないので、大体全臓器はうっ血しているのです。それをあえて書いてあるだけの話だと判断します。

堀本先生がおっしゃるように、200 mg/kg体重/日はとても死ぬ用量ではないです。

○中塚専門委員

堀本先生が書かれている、一般毒でこの用量では死亡しないというのは、200はあったのですか。私は見落としているのかもわかりませんが、一般毒はほとんど混餌投与ですよね。強制経口投与で200 mg/kg体重/日とか投与しましたか。

○横山課長補佐

急性毒性試験はLD₅₀は2,000 mg/kg体重超です。

○中塚専門委員

急性毒性は単回でしょう。これは投与してから10日以上たって、連投なので、例えば連投の実験で200 mg/kg体重/日を投与して死亡が一例もないのであれば、私もわかりますけれども、それを担保するデータがないですよね。急性毒性はちょっと別にして、反復投与の実験で、例えば2週間投与ぐらゐの実験でもいいのですけれども、もっと長期でもいいのですけれども、反復投与で200 mg/kg体重/日で死亡例がないというなら、ちょっと考えにくいとは思っています。

○吉田（緑）委員

もし死亡するようなことがあったら、その群に何か臨床症状が出てきてもよろしいのではないですか。それが何もなくて。確かに妊娠19日ですから10日以上たってから出たということですがけれども、私は浅野先生がおっしゃる、もう死んでしまっ、翌日見つけてあげたら何かどろどろでよくわからないというのが多分一般的などころではないでしょうか。浅野先生はそういうことですよね。

○浅野座長

そうです。すごく目立つのですよ。特に消化管のうっ血で赤色化というのは、ついつい

我々は最初のころは書いたのですが、そんなのは当たり前の話で、結局、採血しないで解剖した動物は全てそういう変化が起こりますので。

これは肺にうっ血、それから吐血というか、赤色分泌物を吐いていると思うのです。そういったものは過誤投与の状況証拠だと思いますので、ほかの臨床症状が特にないという段階で、1匹だけ特に死亡するというこゝも考えにくい話ですので、過誤投与と判断したいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○中塚専門委員

私もそれは考えるのは可能だとは思いますが、本当にそうだというあれが、削除するほどの根拠がないような気はするのです。結構ですよ。これが全然毒性がないところで死亡だけ1例ぽこっと出ていたら、それを消すと無毒性量は変わってしまうのですけれども、ARFDにはしないけれども体重増加抑制は残すのですよね。そういうのであれば、削ってもそこが毒性量だということで、それで納得するようにします。

○浅野座長

ありがとうございます。吐血というか、本当に吐いていますので、それはほとんど誤投与の所見だと思います。

○中塚専門委員

いや、吐いたところは見えていない。さっき言いましたけれども、吐血と書いていますけれども、死亡時に血様のものが口から出ていたというだけなのですよ。

○浅野座長

そうです。それが過誤投与の一般的な所見なのです。よろしいですか。体重増加抑制というのはありますので、これは毒性所見としてはこの用量は残りますので。

○福井専門委員

吐血も削除ですか。

○浅野座長

死亡例の所見ですので削除です。死亡例は全部削除。よろしいでしょうか。削除したいと思います。

○福井専門委員

肺うっ血、回腸粘膜赤色化は残すのですか。これも削除ですね。

○浅野座長

いえ、これが死亡例の所見ですので、死亡例は全部削除です。

○福井専門委員

全部削除ですね。

○横山課長補佐

67ページの表の中ではないのですが、中塚先生から100 mg/kg体重/日の摂餌量が、摂餌量だけでしたので、事務局案では毒性所見にはしなかったのですけれども、どうしますかという御意見です。

先ほどの①の試験も、100 mg/kg体重/日は、体重増加抑制と摂餌量減少、両方あったのですけれども、表70ですが、先ほど体重増加抑制は毒性所見としなかったということで、摂餌量減少だけが残る状況になっていますので、両試験とも摂餌量減少だけですけれども、毒性所見とするかどうかという点を御確認お願いします。

○浅野座長

基本的に摂餌量減少というよりも、体重増加抑制のほうが重い所見だと思いますので、それが無い状態でちょっとしにくいと思うのです。いかがですか。摂餌量減少だけ残すというのは、残しにくいかな。

○中塚専門委員

かなり難しいのではないかな。100 mg/kg体重/日の話ですよ。この所見が、例えば200 mg/kg体重/日にすると、摂餌量減少に加えて体重増加抑制があるわけですよ。その前の試験のたまたま100 mg/kg体重/日は最高用量ですけれども、そこでは摂餌量減少を毒性として今の形だと残しているわけなので、前の試験と同じ用量で、同じ系統で、同じ実験施設で試験した実験で、前は摂餌量減少を毒性ととり、後ろの試験は毒性ととらないというところ、毒性のとり方が一定していない、矛盾があるので、やはりここはとったほうがいいというのが私の考えです。

○浅野座長

ほかの先生方はいかがでしょうか。毒性の先生方はいかがですか。藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

確かに前の実験ではそういうふうになって、同じドーズで両方がみられているわけですが、今回は両方がみられていないということでとらないという判断はどうでしょうか。確かに、摂餌量減少だけをとるとすると、やはりそれは毒性なのかというところはちょっと。これは難しいですけれども、そういうふうに思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

赤池先生、いかがですか。

○赤池専門委員

あまりこれ自体は専門ではないのですけれども、今までは、先ほどから議論が出ていますけれども、体重増加抑制と摂餌量減少が伴ったときに毒性をとるとということで、摂餌量減少だけではとらないで来たのではないかと思いますけれども、あまりそこはぶれないほうがいいように思います。

○浅野座長

そうですね。結局、生体に影響が出ているかどうかというのは体重増加抑制ではないですか。餌を食べなかったもので、特に変化が起きているかどうかというのはないわけですよ。だから、それは体重増加抑制がなければ摂餌量減少というのはとらないというほうが

適切だと思いますが、いかがでしょうか。よろしいですかね。

○中塚専門委員

そうすると、しつこいですけれども、65ページの最初の実験のハイドーズでは副腎絶対及び比重量増加だけが毒性という形ですね。その用量で胎児の骨格変異、異常が起こる。副腎絶対及び比重量増加というのは確かに一般毒性でみられているのですけれども、これが本当に例えば妊婦を考えたときにすごい毒性かということ、副腎重量なんか測らないわけですし、生殖発生毒性としては、やはりそのときの食欲とか摂餌量のほうを副腎重量の増加よりもとったほうが良いと思うので、体重増加はなくなって摂餌量減少を残すのであれば、次の実験も同じ用量なので摂餌量減少を残す。

前の実験で副腎重量だけにするというだけでいいかだけ、ちょっと迷っているのですけれども、そうするとそこで文章が、「母動物では体重増加抑制、摂餌量減少等」ではなくて、「副腎絶対及び比重量増加が認められ」と。

そうすると、副腎重量はガイドラインで言われている本来の生殖発生毒性試験のパラメータではないですよ。それを測らない実験のほうが多いので、母動物に対する毒性ととるのが、摂餌量を残しておいたほうが良いのではないかと思います。

○横山課長補佐

ちょっと時間もありませんので、いずれも投与初期に摂餌量とか体重が変化していて、それをどうとるかということだと思っております。程度も含めて見やすい表にしますので、次回にもう一回御議論いただけないでしょうか。

○中塚専門委員

6～9だけではなくて、全投与期間のトータルも含めて。

○横山課長補佐

そうですね。そこら辺を見ていただいて、もう一度両方の試験を通して見ていただけないでしょうか。

○浅野座長

そうしましたら、あとはウサギの発生毒性試験だけみておきますか。最後のところ。ここは特に異論はなかったところですか。中塚先生と堀本先生のコメントに従って事務局は修文しているというところで、これについて中塚先生は特にコメントはないですか。最後のウサギの部分。68ページ。大丈夫ですか。

○中塚専門委員

このウサギのデータをもし私たちのコメントに従って直すなら、ARfDは変わりますよ。EPAとも違いますよ。

○横山課長補佐

承知しています。

次回までにちょっと御検討いただきたいのですが、評価書案に記載してもう一度お送りしますけれども、予備試験のほうで100 mg/kg体重/日投与群で母動物毒性が出ているかと

思うのです。そこは考慮しなくてもよろしいかどうか。

○中塚専門委員

見たら有意差はない、ばらつきの範囲内です。

○横山課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○浅野座長

生殖・発生でほかにありますでしょうか。

ちょっと時間も来ているので、特に申請者に追加で質問しなければいけないことをもう一回整理したいと思います。

先生方から御意見はありますか。1つは、先ほど吉田先生から御指摘いただいた部分で、毒の性周期検査に関して例えばアフィドロピロペンのドシエの109ページ、申請者は統計学的に有意な変化は認められなかったという結論を出しているのです。これはどういう観点から見てというのをやはり聞いたほうがいいですね。

お願いします。

○吉田（緑）委員

できれば、これだけでなく、私は何となく視床下部、下垂体、性腺軸全体があるのかなということもあるので、繁殖毒性試験でもやはり繁殖への影響というのはみられていますから、雌だけでなく、雄の生殖器も含めて、このメカニズムとしてどういうことを考えているかみたいなことをお尋ねになるのはいかがでしょうか。

○浅野座長

それで中塚先生はよろしいですか。

○中塚専門委員

何かメカニズムがはっきりしませんよね。

○浅野座長

そうですね。だから、一般毒性や生殖発生毒性試験で認められている、特に雌の生殖器系の変化に関してどういうメカニズムか。最後にメカニズム試験をやっていますけれども、申請者の考察はないのですね。それも含めて、どのようなメカニズムでこの剤が影響を及ぼしているか、詳細な考察をすることというのを確認していただければと思います。

それと、やはりエキスパート・ジャッジということで、性周期検査というのには異常があると判断しているということもちょっと返したほうがいいと思うのです。これについてどういう毒性試験の中で統計学的な変化として異常なしとしたのか。これは異常ありと判断すべきではないかという観点から、それを聞いてほしいのですけれども、よろしいでしょうか。

あと、心臓に関してはこれ以上聞かなくてもいいかなと思いますので、心筋に影響を及ぼす可能性があるというのは重々承知の上で判断したいと思います。

あと、ほかに追加して。今日は遺伝毒性まで行かなかったのですけれども、先生方から

何か気になることはありますか。大丈夫ですか。

赤池先生はいかがですか。

○赤池専門委員

大丈夫です。

○横山課長補佐

恐れ入ります。メカニズムを聞くに当たって、その他の試験のところでは実施されているドーパミン様活性に関する試験のところはかなり重要になってくるかと思うのですけれども、事務局の評価書の記載の仕方が素人です。十分うまく書けていない部分もありまして、こここのところ少し勘違いがあると、このあと申請者とのやりとりなどもままなりませんので、74ページの④⑤のところについて、この試験の結果をどのように考えたらよいか、少し御教示いただけるとありがたいのです。

○浅野座長

これは藤本先生。

○藤本専門委員

考え方自体はもう話が出たとおりかと思うのですけれども、私が修文したことについてコメントさせていただきますと、事務局案ではドーパミン受容体結合試験①②というふうにまとめていただいていたわけですが、現実には①としてまとめていただいた試験は、いずれもドーパミンレセプターに対しての直接の結合試験ではないので、むしろ *in vitro* の試験であったり、ドーパミントランスポーター自体に対する結合試験であったりして、そういう論理をちょっと理解いただいてまとめていただければと思います。

ですから、④はドーパミン活性、ドーパミントランスポーターへの結合試験、さらにさまざまなここに書いてあるとおりの、これはみんな *in vitro* ですね、生理活性試験によってドーパミン活性を見た。⑤のほうが現実にヒト型の D_2 受容体を発現させて、それに対して結合試験をしたということになっております。

ついでに言えば、②③も同じことで、正確にレセプターへの結合試験をしているのは③だけでありまして、②はレポータージーンを使った生理活性を見た試験になっています。ですから、そこは少し区別してまとめていただければと思います。

メカニズムについては、先ほどから話がありますように、論理としては、例えばレセプターのアゴニストはみているのにアンタゴニスト効果はみていないとか、何でかな。先ほどから出ているように、ホルモンはプロラクチンは測定しているけれども、ほかは測定していないとか、非常に残念な感じはいたします。

○赤池専門委員

藤本先生がまとめられたとおりでと思います。ただ、この剤について少なくとも調べた範囲でドーパミン様の作用を発現していることは間違いなさだろうと思うのです。ただ、少なくとも選択的なドーパミン受容体、ドーパミンの D_2 受容体のアゴニストとしての作用、アゴニストそのものとしての作用はないだろうと。ですから、まさにドーパミンアゴニス

ト様作用ということになるのではないかと思います。ですから、その辺をしっかりと定義して、要するにアゴニストと同方向の作用を示しているけれども、詳細なメカニズムはわからないという中での考察になるのかなと考えます。

○浅野座長

ありがとうございます。

今の先生方の御意見で、事務局、大丈夫でしょうか。よろしく申し上げます。

○赤池専門委員

ここまで来るかと思って修正案を考えてみましたので、また一つの案としてお送りします。後で申し上げますので、また参考にしていただけたらと思います。

○浅野座長

ぜひここはよろしく願います。

ほかに、次回までにこれを明らかにしておきたいということは。もしまた思い浮かんだら、事務局に投げかけていただいてよろしいですかね。

全部終わらなかったのですけれども、よろしく申し上げます。

○横山課長補佐

そうしましたら、どういった内容を確認するかのみ、早目に一度先生方にお伺いさせていただいてよろしいですか。確認する際の文案ですね。あと代田先生にも御意見をいただいたほうがよろしいのですよね。次回審議いただくタイミングは検討させていただければと思います。

引き続き日程ですけれども、次回は10月29日月曜日、幹事会が10月12日金曜日にございます。どうぞよろしく願います。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そのほか、御意見はございませんでしょうか。

それでは、今日は途中ですけれども、これで終わりにさせていただきたいと思います。どうもありがとうございました。

以上