

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第78回会合議事録

1. 日時 平成30年11月30日（金） 14:00～16:33

2. 場所 食品安全委員会大会議室

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、堀本座長代理、石井専門委員、篠原専門委員、
清家専門委員、中塚専門委員、藤本専門委員、森田専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田（緑）委員

（事務局）

中山評価第一課長、濱砂課長補佐、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

ただいまから、第78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9名に御出席いただいております。
食品安全委員会から2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、よろしくお願いします。

事務局より資料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2点、御用意しておりまして、まず机上配布資料1というのが確認事項に対する回答でございます。

また、もう一つ、机上配布資料2というものが堀本先生からいただいたコメントになっております。

資料は以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつ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日の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。

前回、本年の10月5日に御審議をいただきまして、その際、遺伝毒性の前まで御審議をいただきました。今回は引き続き御審議をお願いするということです。また、前回、要求事項が出されまして、今回、その回答が提出されましたので、あわせて御審議をお願いするということです。

8ページ、本剤の概要になります。殺虫剤でございます、9ページ、開発の経緯、記載をしております。ピロペン系の殺虫剤となっております、海外では米国、豪州等において登録がなされているものです。今回はインポートトレランス設定（みかん、トマト等）への要請がなされているものでございます。

10ページから安全性に係る試験の概要でございます。9行目から動物体内運命試験についてでございます。こちら、審議済みでございますが、平塚先生から特段の修正等のコメントはありませんといただいております。また、篠原先生からもコメント等はございませんといただいております。

作物の代謝も続けてよろしいでしょうか。

○浅野座長

お願いします。

○藤井専門職

そうしましたら、27ページ、24行目から植物体内運命試験でございます。こちらも残留まで含めて前回で審議済みでございますが、清家先生から追加のコメントはない旨、いただいております。

残留までは以上となります。よろしく申し上げます。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、まずは前回審議済みですけれども、動物体内運命試験につきまして、10ページのところでですね。

代謝の先生方から追加のコメント等がありますでしょうか。もう大丈夫ですか。

○篠原専門委員

ございません。

○浅野座長

ありがとうございます。

それと植物体内運命試験のほうです。こちらのほうも追加のもしコメントがあれば。特にないですか。

○清家専門委員

はい。

○浅野座長

ほかの先生方もよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

そうしましたら、続いて毒性の部分をよろしくお願いします。

○藤井専門職

そうしましたら、40ページをお願いいたします。1行目から一般薬理試験でございます。こちら、急性毒性試験も含めて前回審議済みでございますが、赤池先生から薬理、あと神経毒性にかかわるところを中心に御確認いただきまして、修正等のコメントはありませんといただいております。

41ページをお願いいたします。22行目から、前回の部会審議の結果、出されました要求事項について2点、記載をしております。

まず要求事項1でございますが、規則的に発情期が認められない個体がラットの90日間亜急性毒性試験、あと、その他試験の血漿中プロラクチン濃度測定試験で認められております。この点を踏まえて、本剤の性周期に対する影響についての考察を求めておりました。

回答の概要としましては、41ページのボックスの下、あと42ページのボックスの下のまとめのところに概要が記載をされておりますけれども、ラットの性周期に関するアフィドピロペンのデータにつきましては、性周期の長さであるとか頻度の増減を結論づけるのには十分ではないというものでございます。性周期の長さ・回数の変化には、どの試験においても有意差が認められておりません。このことから、観察されたこれらの影響が被験物質投与に関連するかどうかは不明であるという回答でございます。

ただ、アフィドピロペンについては、この後、御説明をいたしますが、ドーパミンアゴニストとして作用するというのが認められておりまして、ラットを用いた反復投与毒性試験における性周期数の減少については、本剤のドーパミンアゴニストとしての作用機序と合致するであろうという考察もなされております。

43ページをお願いいたします。要求事項の2点目でございます。その他試験のところでございますドーパミン様活性についての試験におきまして、本剤でドーパミンD₂受容体アゴニストに類似した作用が認められているということを踏まえて、性周期、あと生殖器、繁殖能に対する本剤の毒性発現メカニズムを考察するというところを要求事項2として求めておりました。

回答の概要は、そこに書いてあるとおりでございますが、ドーパミンアゴニストとそれに関連したプロラクチンレベルの低下については、幾つかの生殖パラメーター、あと臓器に対して特徴的な影響を与えるというところで幾つか、その関連し得るものが挙げられております。

順に御説明をいたしますと、ドーパミンアゴニストは性周期に影響を与えることがある。

また、ドーパミンアゴニストは卵巣重量と黄体数を増やすということが認められ、報告されております。なお、この影響については、アフイドピロペンでの試験では認められていないというところでございます。

また、ドーパミンアゴニストは着床不全を起こすことがある。また、母性行動を減弱させる可能性があること、授乳を妨げることがあるというところが挙げられております。

44ページに行っていただくと、ドーパミンアゴニストはラットにおいて子宮腺癌の発生率を増加させる可能性があるということ、また、乳腺腫瘍の発生率を減少させる可能性があるというところを挙げられております。

こういったところを踏まえまして、高用量投与群で影響を受けた生殖パラメーター・臓器のうち、幾つかはアフイドピロペンのドーパミンアゴニスト作用機序に関連づけることが可能であると考察がなされております。ただ、これらの高用量投与群での影響の幾つか、例えば着床不全であるとか子宮腺癌は定性的にヒトに関連性がない。また、ほかの特徴的な影響、例えば母性行動の減弱であるとか授乳の阻害等については、実質的な暴露を考慮した場合にヒトへの関連性がないのではないかなというような考察がなされております。

以上の要求事項1、2に対する回答につきまして事前に先生方に回答を確認いただきました結果、中塚先生、堀本先生、浅野先生、赤池先生、藤本先生、いずれもドーパミンアゴニスト作用を仮定して申請者の回答案に対しましては了解しましたというコメントをいただいていたところでございます。

今回、改めて【事務局より】といたしまして、前回御審議いただいた際に事務局で追記をしておりました性周期に関する記載について、要求事項に対する回答を踏まえて扱いについて御検討をお願いしておりました。

45ページをお願いいたします。中塚先生からいただいたコメントを御紹介します。アフイドピロペンを投与した各試験での対照群でも性周期の異常を示した動物がいたということ踏まえまして、実際のデータに基づいた記載になっているので、そのままよいと思います。事務局修正文にある3,000 ppm以上を混餌投与すると性周期に異常がみられるという評価に同意しますとコメントいただいております。2,000 ppmまで投与したラット2世代繁殖試験では性周期に変化はみられていません。高用量投与による影響で、ほかの毒性所見に比べて特に問題となる所見ではないと思いますというコメントでございます。

藤本先生からは、回答に測定方法などからデータについては性周期の長さや頻度の増減を結論づけるのに十分ではないとあることから、有意差はなかったが検体投与群では異常を示す個体が増加する傾向があったといった程度の記載とせざるを得ないのではないかと思いますというコメントをいただいております。

堀本先生からいただいたコメントについては、机上配布資料2を御覧ください。

机上配布資料2の1になります。性周期に関する評価としてコメントいただいております。「実務を経験していればわかるのですが」というところで、ラットの性周期観察においては、教科書に記載されているような各ステージを正確に判別することは容易ではない

こと、また4日周期できれいに観察されない個体も多いことなどが現状です。その要因としてはさまざま考えられますが、明確ではないです。

したがって、ラットの性周期のデータにおいては、発情の消失や明らかな発情周期の延長を示す場合の評価に限定され、発情周期に関するデータの詳細な数値的解析の結果には信頼性は低いと思います。これらのことから、評価書内の性周期に関する記載は削除するほうがよいのではないかと考えますというコメントをいただいております。

今、御紹介しました先生方からのコメントを踏まえまして、45ページ、2行目からの亜急性毒性試験について御確認をお願いしたいと思います。

46ページの16行目をお願いいたします。ラットの90日間亜急性毒性試験②の性周期に関する記載でございまして、47ページ、2行目まで、前回審議時に事務局で修文をしておりましたが、この部分、藤本先生からのコメントに基づきまして二重下線部「統計学的有意差はないが」というところと「増加する傾向があった」というような記載に修文をしております。

また、47ページの12行目からのボックスをお願いいたします。こちらは前回審議におきまして心筋トロポニンIの増加をARfDのエンドポイントとするかどうかというところで御議論いただきました。結論としては、ほかの試験結果も含めて改めて判断するということとされまして、今回、改めて御検討をお願いしていたところでございます。

豊田先生からは、心毒性の機序については代謝物BAによる脂質の蓄積と推定されております。測定値が4週のほうが13週と比べて大きくなるという理由は説明ができませんが、単回投与で生じるかの判断は難しいと思いますとコメントいただいております。

また同様に、浅野先生からも代謝物BAによる脂質の沈着によって起こっている。直接的な心筋細胞傷害によるものではないと考えられるとコメントいただいております、トロポニンIは感度の高い心筋傷害マーカーですが、単回投与により脂質が蓄積して、すぐに細胞の崩壊を起こすとは考えにくく、ARfDのエンドポイントとしては妥当性を欠くと考えますというコメントをいただいております。

藤本先生からは、まず心筋トロポニンIの増加をARfDのエンドポイントとなるかどうかという点について、申請者からの考察はなかったのでしょうかというコメントをいただいております。この点については、ARfDのエンドポイントとなるかどうかという点で、前回審議に、申請者に確認事項を出しておりませんでしたというところでございます。

あわせて心筋トロポニンIにつきましては鋭敏であって、ターンオーバーの速い指標であることから、ARfDのエンドポイントとの可能性は高いと理解できましたが、今ある今回提出されているデータでそのように考察して、エンドポイントとすると判断できるのでしょうかというコメントをいただいております。

ページが飛びまして、次、52ページをお願いいたします。イヌの90日間亜急性毒性試験でございまして、表51の中でございますが、53ページの5行目のボックスに記載のとおり、中塚先生から、「精巣精細管」については「精細管」のほうがよいと思いますとコメント

いただきまして、浅野先生から、中塚先生の御指摘のとおり、全て「精細管」に統一してはどうでしょうかとコメントいただきまして、表の中の記載を修正しております。

次に54ページをお願いいたします。21行目から代謝物Hを用いたラットの90日間亜急性毒性試験でございます。この試験につきまして、前回審議で御議論いただきまして、10,000 ppm投与群の雄3例で心筋壊死/線維化が認められております。

前回の御審議では原体を用いた90日間亜急性毒性試験では1,000～4,000 ppm投与群で心筋細胞空胞化のほかに複数の毒性所見が認められておりますが、この試験ではそういった毒性所見が認められておらず、代謝物Hの毒性プロファイルが親化合物と同じかどうか判断が難しいということ。また、この試験では低及び中用量で病理組織学的検査が実施されておらず、10,000 ppm投与群で認められた心筋の壊死/線維化を毒性所見と判断する場合には無毒性量が設定できないことから参考資料とすべきとの意見が出されました。各試験における心筋壊死/線維化等の心臓の病理所見を改めて御確認をいただいた上で扱いについて御議論をお願いしておりました。

この点につきまして、豊田先生からコメントいただきました。心筋細胞空胞化とトロポニンI増加については雌のほうが感受性が高いようです。一方で、代謝物Hによる壊死/線維化については雄3例のみでございまして、雌では認められていないということから、原体の心毒性とは直接関連していない背景病変としての壊死/線維化であるという事を示唆しているように思いますというコメントでございます。

亜急性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

どうもありがとうございました。

そうしましたら、41ページに戻っていただいてよろしいでしょうか。前回の要求事項としまして、この部分では2種類、大きな要求をしております。

今、事務局より説明があったように、ドーパミンアゴニスト様の作用、これがさまざまな所見について関与しているのではないかといったコメントだったのではないかと思いますけれども、確認事項は42ページです。この部分が回答の概要になります。

試験の要求事項2番、これも踏まえた上での内容です。回答確認時ということで、多くの先生方は回答確認時、申請者の考察につきまして特に異論はないという話だったのですが、45ページの部分、その前に申請者の回答につきまして、特に御意見のある先生方はいらっしゃいますでしょうか。

藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

既にご書いていただいているとおり、申請者の考察で非常に妥当だと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、この要求事項に関する回答については、御異論ある先生方はいらっしゃいません

でしょうか。大丈夫ですか。

中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

ないです。

○浅野座長

大丈夫ですか。わかりました。ありがとうございます。

そうしたら、その次の45ページの部分です。事務局から性周期について90日間亜急性毒性試験、ラット2～4及び血漿中プロラクチン濃度測定試験における記載、これについての扱いについてなのですが、藤本先生から、有意差はなかったが、その程度の記載というのを載せたほうがよろしいのではないかということで、46ページから47ページの部分、この部分に増加する傾向があったという内容について記載されていますが、これについては中塚先生、堀本先生は載せる必要はないのではないかという御意見だと思うのですが、いかがでしょうか。

○中塚専門委員

私は藤本先生の修正でいいと思います。はっきりした変化というか傾向があったという形。ただし、堀本先生の言われるように削除すべきとは思わない。前回のあれで個別表ですね。P、E、M、Dですか。確かに全てがP、E、4日周期で回るわけではないのは堀本先生の意見と同じなのですが、今回の4つの試験、メカニズム試験を除いて90日間の4つの試験、全てで投与群で要するにEすらステージが見えない動物がいるとか、その周期が極めて長いとかというのが例えば10例中8例というのはいかにFisherといえども、これは異常として捉えたほうがいいのではないかなというのが私の意見なので、藤本先生の意見ではっきり傾向があった、異常を示すように思えるような書き方のほうがいいとは思いますが、削除というのはちょっと。

ただ、私も書いていますように、本当にほかの毒性を差しおいて性周期だけがぽつとひとり立ちするというのはやめておいたほうがいい。書き方は工夫すべきかとは思いますが、基本的には高用量では変化があって、そのメカニズムについてもドーパミンD₂アゴニスト様変化で説明し得るというのは書いてもいいのではないかなと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

ドーパミンD₂の類似の作用ということで、それから出てくる変化として捉えられるものというのはなかなかはっきりしたものが各試験を見てもないところで、例えば卵巣及び子宮絶対重量、比重量の減少などはこれにつながってくるわけですからね。それと、この性周期に関しての内容について記載してもいいのかなというところが先生方の御意見なのでですね。

これについて堀本先生、いかがでしょうか。

○堀本座長代理

私は純粋に、このデータとかは経験とかで性周期を見ているんですけども、かなり発情前期後になかなか発情が来ないような例数というのはしょっちゅう結構、私は経験してきて、今でも実習でやらせていますけれども、色々なファクターが入ってくるのです。ストレス、スメアをとるとかハンドリングとかということで結構影響を受けていて、きれいにというのはなかなか本当の影響かどうかという部分が私自身としてはあるので、この程度の変化であれば、私ははっきり言って性周期の異常という形は純粋にデータだけだととれないなというように思っています。

今までのようにメカニズムを考えるとこういうものが当然出るべきだという前提を頭で考えていくとそうなのではないかという形での評価というところに分かれるだけではないかなと思うので、別のこの剤でその辺のところがすごく要注意だというのであれば記載しておいても別にいいし、データで見て私だったら、ここはそんなにとりたてて書く必要はないのではないかと判断しているというだけでいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうですね。トータルで結局プロラクチンの分泌を抑制してというところ、その後どういう所見が出てくるかというところは重要なところだと思うのですが、その部分、確認できているところに関しては載せていくという考え方と、今、堀本先生がおっしゃったように、これは色々なファクターがかかってくるので通常のあまり重要視していない部分というところかと思うのですが、本剤の特徴というところから考えて、先ほど藤本先生が御提案いただいたような内容というのは載せておくのがほかの試験との関連も含めて理解しやすいのかなと思ったのですが、堀本先生、いかがでしょうか。よろしいですか。

○堀本座長代理

いいと思います。

○浅野座長

そうしたら、載せる内容については藤本先生の御提案の文章でよろしいでしょうか。

ありがとうございました。

そうしたら、その次について。

○横山課長補佐

座長、すみません。今、藤本先生のおっしゃるような傾向があったとか、そういった本文中の記載をするというように御確認いただいたのですが、例えば47ページですと脚注に少し細かな情報も記載されておりますが、これはいかがしたらよろしいでしょうか。

○浅野座長

臓器重量のところですか。こちらか。

○横山課長補佐

47ページの一番下の脚注8で、性周期に関する情報が個別具体的に記載されている状況なのですが、このような記載でよろしいかどうか、御確認ください。

○浅野座長

これは藤本先生、この内容についてはいかがですか。

○藤本専門委員

先ほど堀本先生のお考えなども伺うと、もうあまり細かいことは書かないというほうがいいのかと思います。

○浅野座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

すみません、黙っていようかなと思ったのですが、ここまで細かくななくてもいいかと思って、前回のたしか議論で、異常と書くと何かわからないよねということがあって脚注追加になったのではなかったでしたか。

であれば、例えば例数は要らないので、性周期が回帰せず発情前期後に発情期が回らない等とする、括弧で入れるというのも一案かなと思うのですが、この異常について具体的に書いておいたほうが、多分今回、排卵し、発情期が来ないというのは非常に重要なファクターなので、そのあたりを御提案としては「異常（性周期が回帰せず）」、あるいは「発情前期後に発情期が認められない」等というのはいかがでしょうか。

○浅野座長

ありがとうございます。

今、御提案いただいた内容というのは非常にクリアで簡潔にできると思うのでよろしいかと思うのですが、先生方、いかがでしょうか。

○堀本座長代理

いいです。

○浅野座長

よろしいですか。ありがとうございました。

では、今、吉田先生に御指摘いただいたように本文中に簡略化して入れるという。異常と言われても何なのだという話になると思いますので、それを加えていただければと思います。

どうぞ。

○森田専門委員

よろしいですか。異常という言葉をやや前面に出す必要がもしないのであれば、この文章を「4,000 ppm云々では回帰せず」というのを後ろに持ってきて、「統計学的有意差はないが、4,000 ppm投与群で性周期が規則的に回帰しない個体が対照群に比べて増加する傾向があった」というようになれば、どういうことが問題だったかというのは出てきますので、異常という言葉をあえて使わなくて、そんなに重要視、本来はしたいのだけれども、さほどする必要がないということであれば、そういう形でもいいのではないか本文を見て思いました。

○浅野座長

ありがとうございます。

今の森田先生の御提案、いかがでしょうか。よろしいですか。

では、先生方の御同意も得られましたので、森田先生に御指摘いただいたように、統計学的な有意差はないが、異常ではなくてこういったものが認められてというような書きぶりにしていただけたらと思います。どうもありがとうございました。

続いて、トロポニンのところです。47ページ、48ページの四角の内容です。

申請者のほうが心毒性に対してのトロポニンIの測定の意義と色々考察の仕方について問い合わせたところなのですけれども、一応ARfDという言葉、このポイントになるかどうかという聞き方をしていないという話だったのですが、このデータを見て藤本先生、いかがでしょうか。

○藤本専門委員

すみません、そこのところを見落としていたようで申しわけありません。豊田先生、浅野先生、御指摘されているとおりで理解いたしました。結構だと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

私自身はトロポニンが出てくるという鋭敏な検査値であるということなのですけれども、心毒性の出方、発生の仕方に関してここに書かれているとおりの内容というのが申請者のほうからメカニズムの内容については説明されましたので、直接的な心筋細胞自体を傷害する有名なものでアントラサイクリン系の抗生物質などがありますが、そういうものとはメカニズムが違って、脂質を蓄積させるということなので、あまりにトロポニンの鋭敏な感度というのを指標にしたARfDの設定というのは反対していたものですからこのような内容で書かせていただきましたが、いかがでしょうか。ここはARfDのエンドポイントとしないということで、よろしいですか。

○堀本座長代理

はい。

○浅野座長

では、そういったことでよろしく願いいたします。

そして、49ページの3行目ですか。ここでも異常という言葉は使われているのですけれども、この部分、この注意のところに細かく記載されていますが、これも先ほど同様の言い方ということでよろしいでしょうか。

大丈夫ですか。では、事務局のほうで文章を作っていただきたいと思います。

そのほかですね。50ページにもありますか。50ページの一番下の行、脚注のところ、13番というのはどこにつながる注ですか。表48。

○横山課長補佐

50ページの12行目の性周期日数の延長のところに。

○浅野座長

わかりました。ここも同様に変えたほうがいいですか。

堀本先生、いかがですか。

○堀本座長代理

ここも脚注の例数はやめて、今は本文中でわかるように規則的に回帰しない個体が認められたというような形にしたほうが、異常が認められたというのは非常に強いなと私はすごく思っていて、ゆえに私は規則的に回帰しないような個体が増えているというような感じのほうがいいのでしょうかけれども、言い回しがちょっとひっかかるのかなというのがあるので、もう少し正確に、例数があるのでわかりにくいので、逆にすごく細かくこだわり過ぎていて、ここだけが上がっているのがひっかかっているというところなのです。

○浅野座長

わかりました。

では、これも先ほどの47ページの修文のように、同等レベルの毒性とかというのではなくて、これは有意差がない変化ですね。だから、それも同じように。

○吉田（緑）委員

ただ、性周期の延長にも色々なパターンがありまして、そのパターンが重要であると思うのです。例えばダイエストラスで続いているのか、エストラスで続いているのかで全くホルモン環境が違うので、そこは一言、性周期の延長の場合は、むしろ、括弧して発情休止期の持続みたいに書いていただくとプロフィールがわかりやすいと思います。

○堀本座長代理

そうですね。発情期ではなくなっているとか、そういうことがわかるようにしておいたほうが良いと思います。

○吉田（緑）委員

そうです。お願いします。

○浅野座長

これに関しての修文は大丈夫でしょうか。修文したところで堀本先生に御確認いただくということでよろしいですか。

○堀本座長代理

わかりました。

○浅野座長

よろしく願いいたします。

そして、あとは大丈夫ですか。あと53ページになりますが、中塚先生に御指摘いただいたように、ここは「精細管」で話がすっきりすると思いますので、全てにつきまして「精巢精細管」というのは「精細管」で統一したいと思います。ここまではよろしいですか。

あと次は。

○吉田（緑）委員

1点だけ、ちょっと戻っていただいて、先ほどの心毒性のことで、今回、比較的排泄は速やかなのですけれども、脂肪に蓄積しますか。そういうことではないですね。

○浅野座長

違います。この心筋の空胞化というメカニズムが脂肪。

○吉田（緑）委員

それが脂質の蓄積だということですね。

○浅野座長

そうです。だから、本剤が蓄積ではなくて心筋の空胞化を引き起こすメカニズムが脂質の蓄積ということになります。

それと先ほどのもう一個、54ページ、55ページのところです。ここが心筋壊死の部分。代謝物の試験のところですね。代謝物Hのラットの亜急性毒性試験のところで、10,000 ppm、この部分で壊死/線維化というのが認められている。例数が3例、認められているということで、この部分をどうしようという話が前回ありました。

今、56ページにもありますように、このプロファイルとして、もともとの剤と代謝物が同じような毒性のプロファイルを持つのかということ、心臓に対して、そういった確認が大事だと思うのですけれども、豊田先生の御指摘にありますように、これは少し母体となる薬と剤とはちょっと違う傾向を示している。

雌に先ほどのメカニズムの空胞化が起きやすかったところというのがよく見えていなくて、最終的に最高用量の10,000 ppmで少数例の心筋壊死/線維化が認められているということ。この部分で背景病変としての捉え方でよろしいのではないかなということなのですが、これにつきましては例えば55ページのラットの1番、0でも10分の4例、線維化というのが認められていますし、そういうところからも考えて、その下も壊死/線維化というのものも認められていますので、ここは豊田先生の御指摘どおりが適切ではないかなというように考えますけれども、いかがでしょうか。

そうすると、この54ページのところ、毒性影響として捉えないということになりますね。これでよろしいかなと個人的にも思うのですけれども、いかがでしょうか。先生方、御意見のある先生方、お願いいたします。よろしいですか。

中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

ないです。

○浅野座長

藤本先生、よろしいですか。

○藤本専門委員

結構です。

○浅野座長

そうしたら、この部分は、この試験自体がメーンの目的というのが親化合物となる剤と

同じような毒性所見を示すかというところでもありますし、それとは違う、全く全然そういった毒性を示していませんし、背景にも考え得る数字ということで、無毒性量、毒性影響と考えないというように変更していただければと思います。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

その御判断ではなくて、少なくともこの試験では3例認められたわけですね。でも、トータル、色々今までやった90日とかを見れば心筋壊死は出てくるし、背景病変だろうということなので、若干そこは無毒性量を云々、このままというわけではなくて、最高用量に引き上げるにつれ、認められたが、同系統でほぼ行った試験において対照群に認められた変化であるからという理由づけをしていただけますと、特に心筋毒性があるので、よろしく願いいたします。

○浅野座長

わかりました。ありがとうございます。その辺は慎重にターゲットの部分というのをコメントをつけながら判断を示していきたいと思いますので、今のような所見はよろしいでしょうか。では、（9）の試験に加えていただくということでお願いいたします。

そのほか、亜急性毒性試験に関しての結論に対して、又はコメントに対しての追加コメントはありますでしょうか。先生方、大丈夫ですか。

ありがとうございます。そうしましたら、慢性毒性試験の説明をお願いいたします。

○藤井専門職

56ページ、2行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

内容については、いずれも前回の審議で審議済みとなっており、今回、大きなコメントはいただいておりますが、61ページをお願いいたします。

マウスの18か月間発がん性試験の表65の中でございます。浅野先生から1点、修正をいただいております。雌の4,000、3,000、2,000 ppm投与群の所見でございまして、多臓器での細胞空胞化の後、括弧の中、「び慢性肝細胞」としておりましたところ、「肝細胞（び慢性）」というように御修正いただいております。

ほかにコメントはいただいております。

慢性毒性、発がん性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す。

前回見ていただいた内容の中での話なのですが、61ページの先ほどの所見なのですが、これは多臓器での、色々な臓器で細胞の空胞化というのが認められています。括弧でくくってあるので、び慢性肝細胞何々と通常続くものですから肝細胞。この細胞空胞化がいっぱいある中で肝細胞、それをび慢性というように直させていただきました。

それから、心筋線維というのが気になったのですが、通常は心筋細胞と空胞化の場合は言うわけなのですが、所見のもとになる報告書を見ても、全部心筋線維というよう

に書いてありますので、線維として細胞も含まれている中で空胞があったというように解釈したいと思います。よろしいでしょうか。

そのほか、慢性毒性試験につきまして、各種試験の内容につきまして追加のコメント、ありますでしょうか。

藤本先生、大丈夫ですか。

○藤本専門委員

はい。

○浅野座長

ほかは大丈夫ですね。ありがとうございました。

そうしたら、次、生殖発生毒性試験をお願いします。

○藤井専門職

61ページ、16行目から生殖発生毒性試験でございます。

まず今回、福井先生から追加のコメント等はありませんといただいております。

2世代繁殖試験については、前回、内容については審議いただいて、今回、特段コメントはいただいております。

64ページをお願いいたします。14行目からラットの発生毒性試験①でございます。

ページをめくっていただいて65ページのボックスをお願いいたします。前回審議におきまして、100 mg/kg体重/日投与群における体重増加量につきましては、妊娠6～7日で有意差がなかったことから、体重増加抑制は毒性所見としないこととされました。一方、体重増加抑制を伴わない摂餌量減少につきまして、体重増加量及び摂餌量の程度を踏まえて毒性所見とするか、再度検討することとされまして、今回、扱いについてお伺いをしておるところでございます。

ボックス内、表1は摂餌量、表2には体重増加量、表3も体重増加量を示しているところです。この点につきまして、中塚先生からコメントをいただいております。御紹介しますと、体重には影響を及ぼさない一過性の摂餌量減少について、一般毒性試験では毒性とはしないという考えは理解しています。ただ、時期特異性の観点から、発生毒性試験でも一律に毒性とはしないことに反対です。今回のデータでは、減少の程度が僅か（9%）であることから、毒性所見とするのは難しいかもしれませんが、次のラット発生毒性試験②の同じく100 mg/kg体重/日投与群で14%、摂餌量の減少が認められており、このことを踏まえて考えると毒性影響としたほうが良いと思いますというコメントでございます。

66ページ、2行目からのラット発生毒性試験②でも同様に中塚先生から摂餌量減少についてコメントをいただいております。内容については67ページ、ボックス内に記載をしているとおりでございます。

ラット発生毒性試験②で100 mg/kg体重/日投与群の摂餌量減少について、中塚先生のコメントに基づいて毒性影響とする場合、7行目から10行目、あと表71の中、事務局で修正

をしているところでございます。このラット発生毒性試験①、②の摂餌量減少につきまして、堀本先生からもコメントいただいております。机上配布資料2のほうを御覧ください。

まず、発生毒性試験①のほうですが、体重増加、摂餌量とも毒性所見とする必要はないと考えます。体重増加においては、100 mg/kg体重/日投与群では投与前（0～3日と0～6日）から対照群に比べて低値であって、0～7日の値だけ有意差がついたと思われます。個体別のデータを確認すると、投与前から体重増加の少ない個体が100 mg/kg体重/日投与群で多く存在していますが、それらの摂餌量については、ほかの個体とは大差はありませんというコメントでございます。

発生毒性試験②のほうですが、こちらは従来どおりとして明らかに体重増加抑制が認められている200 mg/kg体重/日を中毒量として100 mgのところは無毒性量でいいと考えますというコメントでございます。

100 mg/kg体重/日投与群は投与初期にのみ摂餌量の軽度の減少がみられていますが、その他の投与期間には有意な差はみられていないということ、体重にも減少傾向もみられず、投与期間後半はむしろ有意な増加を示しているということから、100 mg/kg体重/日を毒性を示す量と判定するということは適切ではないと考えますというコメントをいただいております。

その他、ウサギの発生毒性試験については、追加のコメントはいただいております。

生殖については以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

今回の生殖発生毒性試験の試験に関しましては、今、御説明いただきました体重増加と摂餌量のところという内容になると思います。中塚先生と堀本先生からコメントをいただいておりますけれども、その時点での平均値の差というものもありますが、今、堀本先生に指摘していただいているように全体の群としての内容の中に個体別にこういった動物が含まれているのか、非常に重要なデータになると思うのですが、そこを詳細に見ていただいたコメントをいただいたのですが、中塚先生、これに対していかがでしょうか。

○中塚専門委員

私も何回も言っていますが、そんなすぐ毒性とは全然思っていないのです。摂餌量9%、14%ですから。ただ、発生毒性全体をまとめたときに母動物毒性、ラットの1番の試験では100 mgでの体重増加抑制はとらないですから、摂餌量減少をとらないと副腎絶対重量、副腎の重量増加だけですね。その変化で胎児に骨格異常が出てくるという形なので、副腎絶対重量がこの剤のターゲットオーガンではないですね。

私、全部、毒性試験を見たのですが、90日間の4試験のうちの1試験で、雄で増加、雌で減少という形で、1年間の慢性毒性試験でも確かに副腎重量は増加しているのですが、発がん性試験では増加していないという形で、副腎は私、ターゲットではないと思うのです。とすると、何か副腎重量は前回、お叱りを受けましたけれども、トータ

ルビリルビンのように例えば二次的变化みたいに私は思うのです。

前も言いましたけれども、発生毒性試験の普通の毒性パラメーターには臓器重量は入れていないのです。ですから、副腎重量の増加を母動物毒性で、その用量で骨格変異が起こるという、私としたら反対に用量を上げれば、後で200をやっていますけれども、200以上に上げて本当の催奇形性を評価すべきだという意見が出てくると思うのです。

2番の実験は、骨格変異の増加を見るための実験ではなくて、あくまで堀本先生の言われるように、母動物毒性が最初の実験でははっきりしないから200まで上げて追加したと思うのです。そこで、200では体重増加抑制と摂餌量の減少があつて、用量相関的に100 mgでも摂餌量の減少があつた。胎児の骨格変異は最高用量の200だけだということであれば、全体を通すと摂餌量の抑制を毒性ととらないと、これだけでは体重増加抑制も後のほうの実験ですけれども、200 mg投与して投与初期だけです。6日から9日。このせいで骨格変異が増えたとは、私には個人的には思えないので、もし摂餌量の変化を毒性ととらないのであれば、私としてはどちらかというと、200でもまだまだ用量不足というような指摘が来るような感じがするのです。

前回は、それを言わなかったのは、前回は200 mgで1例死亡があつて、それは明らかに誤投与であるということで削除するという形になりましたけれども、あれは本当に誤投与かということ、私自体は誤投与でない可能性もあるのではないかと。というのは、前回は死亡動物でみられる変化、用量設定試験の高用量で500とかで死亡が多数出たときの所見でもあるということで、いや、死亡動物にみられるので投与の影響ではないということで落ちついたのですけれども、瀕死動物も出ている。

要するに放血して変化を見ている消化管の鬱血とかがみられているので、本来は私、どちらかというとそんな簡単に誤投与だとやっていいのかなという意識はいまだに持っているのですが、少なくとも200はそれぐらいの用量なのでいいかなと前回思ったのですが、今回のデータだけ見ると妊娠初期の一過性の体重増加抑制だけという形で、全体を見渡すと摂餌量の抑制を、ここは用量相関性もありますし、100を毒性ととったほうが全体の説明が納得しやすいと思って、私はいまだに摂餌量の減少も毒性ととったほうがいいのではないかなと思っています。

○浅野座長

ありがとうございます。

摂餌量が減少して、それが体重増加抑制につながったということ。

○中塚専門委員

体重増加抑制にはつながっていない。用量を上げると体重増加抑制につながる。

○堀本座長代理

リスク評価をしていく上で、その都度、その都度、変えていくのはまずくて、明確な毒性所見の基準というのをきちっと持っておかないといけないと思っています。そういう意味で、当然、摂餌量が下がる場合があるのですが、逆に言えば体重に影響が出るぐらい明

確な変化がみられた場合に毒性所見とするという線引きをしておかないと。その都度その都度、色々な背景を考えてしまうというのはリスク評価の点で非常にまずいと思います。今、言ったように、当然この場合は100と200の間に用量をを上げれば出てくるところで、多分、最小中毒量近辺というこよでは違いないと思うのです。

ただ、ここの試験では200で一応、母動物毒性は出ており、当然、過剰肋骨も腰肋も所見として再現性があるので、多分何らかの変異は増えてしまうのでしょうけれども、それは原因としてはわからないですが、ここの部分に関しては、あえて100の摂餌量減少まではとらなくていいのではないかと私としては考えています。

○浅野座長

今のコメント、いかがでしょうか。

○吉田（緑）委員

1点だけ、中塚先生の御回答になるかどうかかわからないのですが、13ページにあります表5、分布なのですが、珍しく副腎に T_{max} でも投与96時間にも分布しているという剤です。

○中塚専門委員

すみません。

○吉田（緑）委員

13ページの表5を御覧ください。雄も雌も、低用量も高用量も T_{max} でも投与96時間後は比較的、多分、この剤の特性なので、これは重量が上がるということとは別ですが、そういった剤ということもあります。どう考えるかは別として、情報だけです。

○浅野座長

いずれにしても、この試験で言えば副腎重量だけの变化ですので、考えられるところというのはこれから色々あるとは思いますが、そういった内容があるということと、あと体重増加抑制、それから、摂餌量の減少に関しましてはいかがでしょうか。堀本先生の御指摘のとおりの方がいいような気がするのです。

○中塚専門委員

そうすると、母動物に対する無毒性量は100、胎児に対する無毒性量は30。

○堀本座長代理

50でしょう。

○中塚専門委員

50か。

○堀本座長代理

両方合わせると50。67ページの評価という形で書けばいいのかなと思います。

○中塚専門委員

先ほどの性周期と一緒になのですが、そういう結論になると思うのですが、そうすると、本当にそれがひとり歩きして、セレクトィブなディベロップメンタルトキシカント

という評価になるので、確かにそういうリスク評価はあまり考えないほうがいい考えもあると思うのですが、そういうまとめ方が、何か説明を加えて、摂餌量の変化はあったが、体重に影響を及ぼさないで明らかな毒性とはとらなかったというぐらゐの文章はだめですか。

○堀本座長代理

はい。

○中塚専門委員

わかります。確かに10%程度ですので、毒性ととるのはつらい。私もつらいのはわかっているのですけれども、堀本先生に同意いたします。

○浅野座長

ありがとうございました。

○横山課長補佐

恐れ入ります。事務局からなのですが、事前にお伺いしていなかったので申しわけないのですが、今、65ページのほうの、こちらの100 mg、母動物毒性が副腎の重量だけになった場合なのですけれども、100 mgでは母動物のいわゆる全身毒性のようなものはなくなるという御判断なのですが、その用量で認められている胎児の腰肋なのですが、急性参照用量のエンドポイントにする必要がないかどうか、念のため御確認いただけますか。

母動物のいわゆる体重の変化とか、そういった毒性を受けたものでないという場合には、念のため、胎児のこういった影響について単回で出得るものかどうかということを考慮して急性参照用量のエンドポイントにすべきかどうか検討いただいております、念のためなのですが、御確認いただけないでしょうか。

○浅野座長

わかりました。この65ページのところですね。65ページの所見で、100 mgで骨格変異、腰肋のところ、これが単回で起こり得る変化かどうかというところについて御意見を願ひしたいのですね。

○横山課長補佐

単回で起こり得るかということと、あと急性参照用量のエンドポイントとして考慮すべきかどうかという点です。すみませんが、御検討をお願いします。

○浅野座長

では、お願いします。

○中塚専門委員

これは明らかに単回投与で出ている変化です。

○浅野座長

そうしますと、急性参照用量のエンドポイントとしてよろしいですか。

○中塚専門委員

いや、急性参照用量、話が長くなるのですけれども、少なくとも腰肋は妊娠6日の投与

で、単回投与で増えるとは思いませんというので、この実験に限ってはARfDのエンドポイントとはならないと思います。

○横山課長補佐

この機会に確認しておきたいのですけれども、妊娠6日の1回で出るかどうかということではなくて、ウインドーがどこかにあいているか。

○中塚専門委員

それもわかっているのですけれども、先ほど言いましたように腰肋は単回投与で出現し得ます。ただし、この剤で出現し得るかというのはわかっていない。私は副腎重量増加が毒性とは個人的には思いませんけれども、毒性というか全身毒性、明らかな毒性でないところで胎児異常が出ていますが、これについては今回、ARfDにする必要はないと思います。

○堀本座長代理

それはおかしいのではないのでしょうか。要するに原因はわかっていない部分がありますが、今、言ったように、当然、腰肋は単回投与で出るので、これは嫌なことにこちらの試験の200でも出ているので、多分、何らかの影響があって異常ではなくて変異の所見なのですけれども、これはあるという結果からいけばARfDのエンドポイントにせざるを得ないのではないかなと考えます。

○浅野座長

単回で起こり得る変化ということになりますし、そうすると、これで。

○堀本座長代理

そうですね。だから、胎児の50が無毒性量という形にならざるを得ないのかなと思います。

○浅野座長

50。事務局、よろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

そのほか、生殖発生毒性試験に関しまして、追加のコメント等が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、次に遺伝毒性試験のところの説明をお願いいたします。

○藤井専門職

67ページ、19行目から遺伝毒性試験でございます。

以降は、前回審議の際、まだ御審議いただいていない部分となります。

遺伝毒性試験、結果については表72に示されているとおり、全て陰性でございました。

69ページをお願いいたします。遺伝毒性試験について、森田先生からコメントをいただいております。①、②の部分ですが、Ames試験と*in vivo*小核試験について、いずれもGLP

試験が複数実施されております。これらの試験目的は何だったのかわかりますでしょうかというところでございます。

確認をいたしまして、いずれの試験もロットの異なるアフィドピロペンを用いて試験が行われているというところで、原体の純度が多少異なりまして、そういった純度が関係なく遺伝毒性がないということが確認されているものと考えられます。

石井先生から、この点につきまして追加でコメントいただいております。復帰突然変異試験と小核試験について、純度の異なる検体を用いて複数回行われた旨をわかるように注釈で入れるのはいかがでしょうかというコメントになります。その点を踏まえまして69ページの2行目のところ、事務局で追記を行っております。

また、石井先生から69ページの一番上の小核試験の部分について修正をいただいております。①の500、1,000、2000 mg/kg体重投与した試験について、濃度分析による実測濃度がございまして、それに関する記載、追記を7行目の部分、入れていただいております。

すみません、あと森田先生からもう一点、コメントをいただいております、③になりますが、概要の記載について*in vivo*小核試験で時系列が逆転をしておりましたので、古いものからのほうがいいのではないのでしょうかというところで事務局のほうで修正をしております。

また、69ページ、12行目からは代謝物Hを用いた遺伝毒性試験、行われております。結果は表73に示されているとおり、全て陰性でございました。

遺伝毒性については以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

遺伝毒性、まとめの表の後に69ページ、森田先生、それから石井先生からコメントいただいております。今、事務局から説明がありましたように、森田先生のコメントに対して、また石井先生から欄外に注釈を加える等々、色々変更していただいております。

内容につきまして、石井先生、これは大丈夫でしょうか。よろしいですか。

○石井専門委員

結構です。

○浅野座長

ありがとうございます。

森田先生御指摘の部分というのもよろしいでしょうか。コメントはありますか。

○森田専門委員

基本的にデータの的には問題がありません。ただ、短期間になぜGLPをこんなにいっぱいやったのかというのはよくわからなくて、ロットが違うということ、純度が違うということになると、実際、それがなぜ試験にまで結びついたかというのはわからない。でも、それはしょうがない。データの的には問題がないと考えています。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、遺伝毒性の項目に関しましては、追加のところはこれでよろしいですか。ないですか。

○石井専門委員

はい。

○森田専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、続いて、その他の試験の説明をよろしくお願いいたします。

○藤井専門職

70ページ、5行目からその他の試験でございます。

まず(1)として子宮腫瘍の発生機序検討試験でございます。こちらはラットを用いた2年間発がん性試験①、②で、子宮腺癌の発生頻度増加が認められたことから、各種メカニズム試験が実施されているものでございます。

まず11行目から記載のとおり、①として肝臓及び子宮における薬物代謝酵素誘導試験でございます。肝チトクロームP450活性が表74、肝臓及び子宮におけるmRNA発現解析結果が表75に示されております。肝臓におけるEROD及びエストラジオール-2-水酸化活性の増加、肝臓及び子宮におけるCYP1A1mRNAの発現増加が認められたという結果でございます。

71ページ、18行目から②としてエストロゲンレセプターを介した転写活性化能について評価された試験でございます。こちら、試験名について藤本先生から御修文いただいております。

結果、アフィドピロペンを一の相対転写活性化率について、表76に示されているとおりで、ヒトエストロゲン受容体 α に対するアゴニスト作用は認められなかったというものでございます。

72ページ、3行目から③エストロゲンレセプター結合性試験でございます。こちら表題について藤本先生から御修文いただいております。アフィドピロペンと代謝物B及びCが用いられております。

結果ですが、アフィドピロペンにつきましてはエストロゲンレセプターへの結合活性に対する明確な結果は得られなかった。代謝物B及びCについてはエストロゲンレセプターへの結合性は認められなかったというものでございます。

16行目、④としてドーパミン様活性についての試験です。こちら表題について藤本先生から御修文をいただいております。

この試験ではアフィドピロペン並びに代謝物B、C、D及びQが用いられております。

19行目から22行目の部分です。試験条件のところ、藤本先生から御修文をいただいております。

ります。

また、27行目から31行目の部分ですが、ドーパミンD₂受容体アゴニストのキンピロールと同様の血管反応が認められたが、アンタゴニストであるスルピリドにより拮抗されなかったという結果に関して、赤池先生から記載の修文をいただいております。

また、31行目の部分、代謝物B、C、D及びQと書いておりましたが、Cについては不要でございまして、事務局のほうで修文を行っております。

73ページ、4行目から⑤としてドーパミン受容体結合試験でございます。こちら、先ほど④の試験で試験名、修正いただきまして、あわせて、こちらも藤本先生から修文をいただいております。

また、5行目、6行目の部分、試験条件のところを同じく藤本先生から御修文をいただいております。結果としては、アフィドピロペン及び代謝物Cについて、ドーパミンD_{2S}及びD_{2L}受容体との結合作用は認められなかったというものでございます。

73ページ、12行目から、⑥として血漿中プロラクチン濃度測定試験でございます。この試験はアフィドピロペンを28日間混餌投与してプロラクチン濃度を測定したというものです。また、最終投与日にドーパミンD₂受容体アンタゴニストであるメトクロプラミドを腹腔内投与してプロラクチン濃度が測定されております。また、性周期について、全投与期間で検査が行われており、それに関して15行目から17行目、あと19行目について事務局で追記を行っております。

各投与群で認められた影響は表78、性周期については表79、プロラクチン濃度については表80にそれぞれ示されております。

27行目の最後、下垂体重量と記載をしておりましたが、中塚先生から「減少」という言葉を補っていただいております。

また、29、30行目の部分ですが、中塚先生からコメントをいただいております。74ページ、8行目からのボックスに記載をしておりますが、陽性対照群でも血漿中プロラクチン濃度への影響がありますが、それについては触れないのでしょうか。卵巢重量や子宮重量への影響については記載がありますが、本試験の場合、生殖器重量より血中ホルモンレベルのほうが重要なのではないのでしょうかというコメントでございます。

これに関連しまして、表78のところです。各投与群で認められた影響に陽性対照の記載をしておりませんでしたので、中塚先生からのコメントを踏まえて事務局で陽性対照の記載を追記しております。

また、藤本先生からもコメントいただいております。2点、いただいております。

まず①として3,000 ppm投与群でみられた発情回数減少が一番大きな影響のように見えます。血漿中プロラクチンについてははっきりしないデータですが、全体的には検体投与により低下傾向ではあるようですといただいております。

また②として、表80のところを御覧いただきたいのですけれども、投与28日、ここについてはメトクロプラミド投与がございしますが、それに関連して「投与28日（メトクロプラ

ミド刺激後)」と記載をして、刺激前後の差という行は削除したほうがよいかと思ひますというコメントをいただひており、それに基づひて事務局で表の中、修正を行つております。

また、もう一点、中塚先生から、今回御確認いただひた中でコメントいただひております。

73ページ、32行目からの網かけ部分の修文案というところでございます。74ページ、1行目の二重下線部に関係してでございますが、血漿中プロラクチン濃度測定試験に関して、アフィドピロペンについては対照群の発情周期が6.8日と長いため、確定的な判断はできないとすることを含めて事務局案のままでよいと思ひますというコメントです。ただ、陽性対照として用いられたブロモクリプチンに関して「陽性対照群の性周期は正常な回帰を示した」という記載、74ページ1行目に記載をしておりますが、その点が表79の性周期表の記載とは矛盾しているのではないかという御意見でございます。

今回、申請者からの回答にあるように、ラットは性周期の短縮に関して評価動物としては適切ではなく、本当にブロモクリプチンの影響かどうかは不明ですが、文章と表が矛盾しているので修正が必要です。この二重下線部の「陽性対照群の性周期は正常な回帰を示した」という文章は削除して、表についてはそのまま残しておいてはいかがでしょうかという御意見でございます。

77ページをお願いいたします。この一連のメカニズム試験の結果を踏まえまして、アフィドピロペン投与による雌生殖器及び繁殖能に対する影響、あと子宮腺癌の発生頻度増加に対する考察を5行目から記載をしております。

25行目からのボックスのところですが、前回審議後に評価書案を御確認いただひて赤池先生からコメントをいただひております。ドーパミンD₂受容体に関する文章を御修正いただきまして、アフィドピロペン自体がアゴニストとして働くという誤解を与えないように文章を変更いたしましたというところで、77ページ、8行目の部分です。ドーパミンD₂受容体アゴニストに類似した作用という御修正。また、15行目、16行目の部分です。アフィドピロペン投与による作用はブロモクリプチンのD₂受容体刺激により生じる作用とは異なる可能性が考えられたという御修文をいただひております。

また、10行目、11行目の部分、中塚先生からコメントをいただひております。ラット2世代繁殖試験での所見なので、時系列的に記載をしたほうがよいと思ひますというところで、当初、児動物の体重増加抑制や繁殖能に影響と書いておりましたが、繁殖に影響（着床阻害、哺育不良に伴う産児死亡率の上昇、産児体重増加抑制）という形に御修文をいただひております。

また、77ページの18行目から21行目ですが、こちら、前回、審議をいただひた中で記載している所見については、2年間発がん性試験（ラット）の①、②で認められたものでございます。毒性学的な意義はないものの、本剤のドーパミンD₂受容体アゴニストに類似した作用と考えられることから、その他試験のところに記載をしてはいかがでしょうかという御議論

をいただきまして、今回、記載場所を変更したというものでございます。

20行目の部分、精細管に関して先ほど御説明したとおり、中塚先生、浅野先生から御修文をいただいております。

また、中塚先生からは、もう一点、コメントとして③をいただいております。確認事項回答に記載をされておりました参考文献を御確認いただいた中で、D₂受容体アゴニストが今回のラット発がん性試験で認められたような変化を惹起し得ることを確認しました。子宮腺癌の発生機序にて低プロラクチン血症が関与しているという申請者の考察を支持している文献だと思いますというコメントをいただいております。

また、続きまして78ページ、2行目からラットの交叉哺育試験でございます。

3行目、4行目の部分について中塚先生からコメントをいただいております。11行目からのボックスの②、③でございます。まず「新生児死亡」と記載をしておりましたが、産児の体重増加抑制を含めた「産児毒性」としてはいかがでしょうかというコメントでございます。

また、4行目の部分については、子宮内での暴露及び授乳を介する暴露と記載をしておりましたが、英語で言えば“and/or”ですので、どちらかというところ「或いは」のほうがよいと思いますというところで、事務局のほうで同義の「又は」という記載にしております。

また、中塚先生からのコメント①について御紹介をいたします。

この交叉哺育試験についてはGLP試験であり、2世代繁殖試験（ラット）①、②でターゲットとなった毒性についても評価しているようなので、生殖発生毒性のところに記載を移してはいかがでしょうかというものでございます。

2世代繁殖試験の後に移して総合評価をしたほうがよいと思います。もし、ここに残るのであれば、試験本来の目的ではない母動物毒性等は削除して読みやすくした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。

この交叉哺育試験の記載場所については、前回、御審議いただいた中で、その他の試験のところでよいというようなコメントをいただいたかと思うのですが、本文の記載ぶりと合わせて、念のため改めて御確認をいただければと思います。

ページをおめくりいただいて79ページです。試験構成に関する脚注でコメントいただいております。対照群2の中での乳母交換なので交叉哺育ではないと思いますというコメントを踏まえまして、79ページ、2行目のところです。「交叉」という記載は削除しております。また、同じところについて堀本先生からも修正の御意見をいただいております。

また、その意見に基づきまして80ページ、表83の注釈の部分についても同じく交叉哺育という記載、削除しております。

続きまして、80ページ、8行目からラットの28日間免疫毒性試験でございます。

まず12行目、13行目の部分でございますが、中塚先生からコメントをいただいております。

この陽性対照に関しまして、過去の部会でも議論がなされたところですが、本文中、そ

の陽性対照に関する記載がありませんので、削除するのではないのでしょうかという御意見でございます。コメントに基づきまして事務局で記載を削除しております。

免疫毒性試験の結果としては、本試験条件下においては免疫毒性は認められなかったというものでございます。

その他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。

最後のところ、ヘビーなのですけれども、さまざまなメカニズム試験が行われています。70ページ、特に問題なかったのですね。71ページのところ、18行目、②に関しましては表題を藤本先生に変えていただいています。これがより適切な試験の内容を表す表題というように考えてよろしいですね。

○藤本専門委員

前回の審議のときにもざっくり申し上げたのですけれども、先になりますが、②、③のエストロゲンレセプターに関しての試験について言えば、いわゆる生理活性をみたような試験と本当に受容体の結合能をみた試験があって、②のほうは転写活性化をみている生理活性を*in vitro*で見た試験になりますが、③のほうは受容体を取り出して、もう受容体に対する直接の結合試験をしたということなので、そこを少しきちんと表題として直させていただいたということです。

先走りますけれども、④、⑤も全く同じことでして、④はさまざまな生理活性を見ている試験であって、ドーパミン受容体自体を取り出して、それに対する結合を見た試験ではないので、ここはそうように書いて、⑤のほうはドーパミン受容体を実際に組み換え遺伝子で発現させて、その受容体自体に対する結合を見たというので、これはいわゆる結合試験ということになりますので、そのように整理させていただきました。

○浅野座長

ありがとうございました。

それに関連して72ページ、④のところ、最初の19行目から、ここの部分を修文していただいています。ここについて藤本先生、お願いできますか。

○藤本専門委員

今、ちょっと言いかけたところですが、④は受容体に対する結合試験ではなくて、1つずつ見ると、ヒトドーパミントランスポーター遺伝子を発現して、トランスポーターに対する結合ですから、ドーパミン受容体ではなくてトランスポーターに対する結合を見た試験。

それから、その後のもう一つのほうはドーパミンD₂受容体遺伝子発現CHO細胞を用いた、これはいわゆる転写活性化試験になりますので、ヒトドーパミンD₁受容体を導入したCHO細胞を使った。ですから、直接の受容体結合ではなくて、それを介した転写活性化を見た試験ということになりますので、これは今、読み直すと100%いい表現かわからないですけ

れども、そういうことで少し修文させていただいております。

○浅野座長

ありがとうございます。

最後のところが気になったのですけれども、まだ修文。

○藤本専門委員

CHO細胞を用いただと、これは何を見たのかな。もう一回確認させていただいて、基本的にはそういう論理で、ですから、ここだけ見ると実際に何を測定したのか少しわからないと、今、思い直したものですから、すみません。

○浅野座長

ありがとうございます。

そこは藤本先生にもう一度精査していただくということでよろしいですか。

ほかの先生方、何かコメントはありますか。大丈夫ですか。ここは藤本先生が詳しい場所ですので、適切なものにまた書きかえていただければと思います。

○藤本専門委員

はい。

○浅野座長

それから、続いて、赤池先生から27から30行目のところ、この部分の修文をしていただいています。

あと次のページ、73ページの5番も藤本先生に修文いただいて、これは色々ディスカッションしなければいけない。今の修文の内容に関しましては、もう一度確認後、確定していただくということでよろしいですか。

○藤本専門委員

はい。

○浅野座長

6番の血漿中のプロラクチン濃度測定試験、ここに入っていきたいと思います。この部分で、まず前回審議のときに話があった74ページの二重下線部分、中塚先生のコメントが入っていますので、中塚先生、その解説をお願いできますでしょうか。

○中塚専門委員

下の箱ですよ。上ではなくて、74ページの下の方ですね。

○浅野座長

はい。

○中塚専門委員

ちょっと待ってくださいね。下のほうで、この剤、アフィドピロペンについては、このままの記載でいいかなと思ったのですけれども、ブロモクリプチン陽性対照群の性周期は正常な回帰を示した。データを見ると、確かに次のページの表79の陽性対照が5.05でどちらかというと4に近いので、それと前回紹介のあった性周期の個別のデータを見ると、確

かに陽性対照はどちらかという性周期が正常な回帰を示したというのは正しいのですけれども、「正常な」をわざわざ書く必要はないというか、それと表79の有意差を見ると説明になっていないので、どちらかを修正したほうがいいと思うのです。

○吉田（緑）委員

先生、勘違いされている。これは発情回数です。発情日数ではないです。回数ですけれども、いいのですね。

○中塚専門委員

回帰ではなかったでしたか。

○吉田（緑）委員

回帰ではなくて回数。性周期の長さではなくて回数ですね。だから、28割る5だから、約5点幾つということですか。これは、その回数ではないですね。発情期が何回、回帰したかというか、発情期の日数ではないですね。それは私が勘違いしていますか。

○中塚専門委員

対照群の性周期は正常な回帰を示したということで正しいのですか。

○吉田（緑）委員

いや、対照群は全く。というのは、実を言うと、これは性周期をとるたびにイソフルランで麻酔してしまっているのです。ということは、例えば発情前期の動物にばんとイソフルランをやったら排卵は遅れますね。これは当たり前ですね。なので、そういうことをして、実験系が申しわけないけれども、あまりよくない実験記録。

だから、私はこれを見て、イソフルランの中樞神経の麻酔よりもプロモクリプチンのほうが上位にあるのだなというのが私の思いです。非常に性周期が4～5日ぐらいできれいに回帰しているというのがプロモクリプチン。だから多分事務局はこう書いたのであって、実を言うと性周期、イソフルランで物すごく熱心に測り過ぎていてというのが多分この実験系の大きなミスだったのではないか。もし4群もこんなにいっぱい匹数を用意するならば、それごとに落とせばよかったのにというのが、イソフルランで麻酔して、またその動物を使っていますから、多分、私が思うに、これはイソフルランの影響がめちゃめちゃ出てしまった試験ではないか。

堀本先生、もしあれでしたら補足してください。

○堀本座長代理

このデータを見たときに、もともと性周期を評価の対象に入れていいのかなと思いました。あくまでもプロラクチン濃度測定試験をメインにしているので、濃度だけの結果で何か評価書の中で評価して、ここの部分はあまりにも条件が違うので、3,000 ppmでかなり発情期はなくなって出ていない形になっていますね。先ほどの90日間の試験とは全然結果が違うので、これをどう読めばいいのかなと思っていたところです。

○吉田（緑）委員

もしイソフルランの影響がある可能性があるということが何となく見えているのでは、

この性周期が対照群についても非常に長期なのは定期的に行った麻酔の影響の可能性も示唆されたと書くか書かないかです。それとも、性周期については、ただ、3,000 ppmが全くとまってしまっている、ほとんど動きがないということは多分そういったあまり稚拙ではない試験でも見えてきている。

問題は、プロラクチンというのはいつも上がったり下がったりしているわけではなくて、発情後期から発情前期にしか上がらないものですね。回帰性を示すほかのホルモンもそうなのですから、なので、だから、むしろ発情後期、発情間期、休止期ではなくて発情期だけを見たら、まだ少しはましなのではないか。

必ずPでとっていますから、Pのときは比較的きれいに3倍ぐらい高いプロラクチンレベルは示しているのです。だから、比較的Pはとられているのですけれども、そこでイソフルランをかけてしまうから排卵しなくて性周期が乱れというようなことを繰り返してしまった実験かなとは思っています。ただ、発情前期はある程度はざっくりみられるのかなというのが、意見です。

○中塚専門委員

イソフルランは全然知らなかったのですけれども、確かに90日間反復投与毒性試験でもそうだったのですが、あちらのほうは、プロラクチンは測っていないので、このメカニズム試験の目的は堀本先生が言われたようにプロラクチン濃度を測定することで、性周期を見るためではないと私も思うのです。性周期を見たのは、先ほど吉田先生が言われたようにプロラクチンのサージのときにインヒビションがかかっているかというのを見るために性周期を見ているだけの話で、特にFisherを使っているので、わからない性周期についてWistarみたいにきれいに周期性を示さない動物だと私は考えているのです。

○吉田（緑）委員

いや、大丈夫です。

○中塚専門委員

異論はあるでしょうが、少なくとも性周期を評価するにはFisherはいい動物ではないと思うのです。それを用いて、それも10例用いて、ましてイソフルランを使っているというのであれば、性周期についてはこの試験においては、それほどね。だから、今の文章だと性周期が中心みたいにかいているので、私はプロモクリプチンの陽性対照の性周期は正常に回帰したというような文章はなくして、あくまでプロモクリプチンについてはプロラクチンレベルを書いて、その性周期については表79がせっかくあるので、これだけで残しておいて、もう触れない。

○吉田（緑）委員

実を言うと、先ほど中塚先生がおっしゃったように発情前期でなければプロラクチンはちゃんと評価できないのであれば、性周期はどうだったかを書かないと、全部込み込みの全体で比較するとすると、ベースラインを全部込みにしてしまいますね。

○中塚専門委員

その各周期、発情前期、後期とか分けてプロラクチンレベルを評価しているの、込み込みの評価ではないのはわかるのではないかな。

○吉田（緑）委員

あと申請者がブロモクリプチンに関して正常な性周期を帰するとは書いていないのです。という見識で評価をしていないのです。それは、でも、このデータを見る限り、ブロモクリプチンの性周期が正常だったということも文章で書かないとしても、ここのむしろ陽性対照、これをみられた毒性影響で毒性所見でないのであれば、この陽性のところにどこかをつけて、ブロモクリプチンは性周期には異常が認められなかったと書くのも1つだと思うのです。

別に私はここで特出しするというのをあえて言うわけではないのですが、ただ、ブロモクリプチンは非常にきれいな性周期を示しましたよね。だから、言いたいのは、この剤がまさしくブロモクリプチンイコールではなくて、一部ブロモクリプチンライクなところはあるけれども、ほかの部分もあるよねということをしみ出したいというのが私の意図でございます。

○中塚専門委員

ただ、先ほども言いましたけれども、性周期にこだわらなくてもいいのではないかなというか、ブロモクリプチンと違うというのはほかのデータから明らかですので、卵巢重量。

○吉田（緑）委員

いや、ブロモクリプチンを使っているのはこれだけだから。

○中塚専門委員

そのほかのデータというのは、プロラクチンのレベルもブロモクリプチンほど下がっていないというのと臓器重量、卵巢重量の変化がブロモクリプチンと明らかに反対の変化なので、同じとは読めないような。

○吉田（緑）委員

ただ、先生、この申請者の回答は全部デリートして評価書には残りませんから。なので、どこかにブロモクリプチンの特徴を記載しておかないと、申請者のこの回答は残らないですね。了承された後、全部消えますので、なので私はどこかにブロモクリプチンのを書いておかないと、ブロモクリプチンと子宮癌というのを繰り返しておっしゃる方がもうしょっちゅうあるのです。それもあるので、せっかくブロモクリプチンを使った群も設けてらっしゃるので、どこかにそのデータを書いておくのはいかがかなと思うのですが、御理解いただけますでしょうか。

○浅野座長

いかがですか。

○中塚専門委員

もともと陽性対照群の性周期は正常な回帰を示したというのは事実ですので、対照群とは差がありますけれども、それで誤解を生まないという意見であれば残しておいても。

○吉田（緑）委員

場所はどこでもこだわりません。

○中塚専門委員

結構です。そうしたら、そのままということですね。

○浅野座長

堀本先生もそれでよろしいですか。

○堀本座長代理

多分、陽性対照で使うから、これ自体がすごく混乱するので。

○中塚専門委員

陽性対照の一部しかっていない。

○吉田（緑）委員

一部。では、プロモクリプチンと書きますか。

○堀本座長代理

のほうがいいのかなと思っています。陽性対照という言葉は混乱を招くのではないかと
思うのと、あと表79のデータは表にするのではなく、文章で書いておいて、エキスパート
ジャッジの部分で対照群の発情周期云々というところもやめて、あくまでも3,000で明ら
かに回帰していないということがわかっているの、その部分と陽性対照のプロモクリ
プチン群では正常だったということを明記しておいたほうがいいのかと思います。

逆に表79のデータがあると混乱をして、データはかなり特殊な状況でデータをとって
おり、この値自体の根拠は逆に言えば変になってしまうので、その部分は文章で記載して、
エキスパートジャッジでこういう結論だったという形にしたほうがいいのかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうすると75ページ、表79は除いたほうがよろしいということですか。

○堀本座長代理

私もそう思います。ここの部分で文章としてね。

○浅野座長

いかがでしょうか。

吉田先生、それで大丈夫ですか。

○吉田（緑）委員

あと堀本先生がおっしゃってくださった陽性対照をプロモクリプチンにするというのは
確かにおっしゃるとおりです。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、75ページの表79を削除して、コメントとしては、74ページにありましたようにブ
ロモクリプチン陽性対照としてのと入れてもいいかもしれないですけども、プロモクリ

プチンの性周期は正常な回帰を示したという文章は残すということでもよろしく願いいたします。

あと、どうぞ。

○堀本座長代理

違うところで、73ページの下のところの部分も、性周期については3,000 ppm投与群では回帰せず云々という形で、プロモクリプチンの群は正常だったという記載にして、対照群が長いと確定できないというような部分は削除してしまっていると思います。

○浅野座長

よろしいですか。修文に関しては大丈夫でしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

それと、では、75ページ、76ページ、この表80の血漿中のプロラクチン濃度に関する内容に関しては、先生方、大丈夫でしょうか。よろしいですか。そういった結論で事務局のほうも大丈夫でしょうか。よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

そうですね。この表80の結果は特に有意差などもないのですが、評価書では1,000 ppm以上投与群で血漿中プロラクチン減少というようにまとめさせていただいておりまして、このような内容でよろしいか、御確認いただければと思います。

○浅野座長

今の事務局の内容について、先生方、よろしいですか。

中塚先生、よろしいですか。

○中塚専門委員

すみません、1つ関連ですけれども、表80の陽性対照もプロモクリプチンにするということですね。そうですね。陽性対照は全部そういう。

○横山課長補佐

はい。

○中塚専門委員

それと、前回も見せていただいてコメントしなかったものであれなのですが、発情間期から始まって前期発情期、発情後期と来ているので、どちらかというと普通のステージは発情前期から書いたほうがよくないですか。メーンの変化は発情前期からあるわけですね。それと、発情周期もどちらかというと発情前期から始めたほうが読みやすいような気がするので、大したコメントではないですが。

○浅野座長

今、先生の御指摘、何ページ目ですか。

○中塚専門委員

75ページの表80の発情周期が発情間期から始まっているでしょう。

○浅野座長

表の内容ですね。よろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

では、そのように修正していただければと思います。

そのほか、この部分の内容につきまして、最後にまとめてもらっているのですね。77ページのアフィドピロペン投与による雌生殖器及び繁殖能に対する影響並びに子宮腺癌の発生頻度増加に対する考察で、赤池先生、中塚先生に修文いただいています。この内容につきましては、御意見等がありますでしょうか。大丈夫ですか。

藤本先生、大丈夫ですか。

○藤本専門委員

結構です。

○浅野座長

では、この部分は、この修文された内容で進めていきたいと思います。

それから、こちらも見たのですね。次に行っていいですね。78ページのところ、交叉哺育試験の内容のところ、ここも中塚先生にコメントをいただいているのですけれども、これはちょっと御説明していただいてよろしいですか。

○中塚専門委員

この1、2、3ですか。

○浅野座長

はい。

○中塚専門委員

2、3は事務局で直されているので、多分合意を得られたと思った。新生児死亡だけではなくて体重増加抑制とかあるので、この実験では新生児死亡が出ていないので、新生児死亡を見るための試験というものよりは産児毒性を見るためにというほうがいいと思ったので修正されています。

それと、英語の問題なので“and/or”を「又は」にされているのはいいと思います。

1番がその他の項目に残しましょうというのを前回はアグリー、同意したのですけれども、前のページの77ページで繁殖能に及ぼす影響、特に着床の阻害とか産児体重増加抑制とか産児死亡ですが、それに対する考察もされているので、交叉哺育試験を77ページの考察の前に持っていったほうが話は通じるのではないですか。

メカニズム試験の1、2というか、2の交叉哺育試験、78ページにありますけれども、77ページの5行目より前に持っていったほうが下の説明の1つの担保データ、哺育期間中しか影響が出ないですよということのあれになるので、順序が免疫毒性の前よりも前のほ

うがよいと思います。生殖に移す必要はないです。

○浅野座長

わかりました。そうすると、今、この77ページのまとめというのは、その前の70ページ、子宮腫瘍の発生機序検討試験とかの最終的な結論として書かれているのですけれども、では、この中に含めてしまうという感じになってしまいますか。

○中塚専門委員

というのは、77ページの5行目のタイトルが雌生殖器及び繁殖能に対する影響並びにこれこれの考察なので、繁殖能に対する考察の1つの担保データが78ページの交叉哺育試験なので、これはその考察の前に持っていったほうがいいかなというもの。

○浅野座長

わかりました。ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがですか。それで全体として結論を言うということになると、これは番号づけが変わってきますね。プロラクチンの先ほどの濃度の試験の次ということになって、(1)の中に含めるというような感じになりますか。

○横山課長補佐

番号はこのままで大丈夫です。

○浅野座長

このままで大丈夫ですか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

わかりました。

では、(1)(2)を含めて結論として、先ほどの77ページ、アフィドピロペンの投与によるという云々の考察についてを記載するという事でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それから、78ページ、産児毒性という、ここに関しまして御異論はないですね。

79ページの「交叉哺育」も「交叉」を外すということ。

同じように80ページの注のところ、3番、4番、ここについて対照群2のということで交叉哺育を行ったというのを削るという内容でよろしいですね。

この部分に追加でコメント等がありますか。大丈夫ですか。ありがとうございます。

そして、最後、80ページのところ、ラットの28日間免疫毒性試験ですね。

○森田専門委員

すみません、その前に表80の表の中の数値なのですから、2例を使っている実験が結構あるのですが、標準偏差が書かれているので、標準偏差の数値はとったほうがよろしいのではないのでしょうか。

○浅野座長

これはもう報告書にも同じように書いてあったのですね。例えば75ページのちょうど発情間期と書いてあるところ、3,000 ppmとか420、その部分は、プラスマイナスはないですね。だから、これに合わせるというような感じでよろしいですか。

○森田専門委員

そうです。

○浅野座長

では、例数に従ってプラスマイナス、マイナス2をなくした数値というように確認していただいてよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

ありがとうございました。

では、80ページの免疫毒性試験のところに行きたいと思います。

ここの部分は中塚先生のコメントで、これは陽性群の削除をした。ここはよろしいですか。そうですね。

事務局、よろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

では、またメカニズム試験、追加試験、その他の試験に関しまして、そのほかコメントのある先生方はいらっしゃいますでしょうか。大丈夫ですか。一応全部解決したということで、事務局のほうも内容としては大丈夫でしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

そうしましたら、81ページ、食品健康影響評価。

○藤井専門職

それでは、81ページ、食品健康影響評価でございます。

4行目から、ラットを用いた動物体内運命試験の結果について記載をしております。

また、12行目からは畜産動物、ヤギ、ニワトリを用いた動物体内運命試験の結果について記載をしております。

16行目からは植物体内運命試験の結果でございます。こちら、10%TRRを超える代謝物としてH及びABが認められたというものでございます。

19行目からはアフィドピロペン及び代謝物Hを分析対象化合物とした作物残留試験の結果について、記載をしております。アフィドピロペンの最大残留値はからしな、代謝物Hはほうれんそうで、それぞれ最大残留値が認められたというものでございます。

22行目からは泌乳牛を用いた畜産物残留試験の結果について記載をしております。

27行目から各種毒性試験結果としてアフィドピロペン投与による影響は主に心臓（心筋壊死/空胞化等）、あと体重、これは増加抑制、また肝臓、重量増加、脂肪変性等、あと大脳、白質及び神経網空胞化。こちらはイヌで認められた所見でございます。及び子宮（内膜過形成等）に認められたという記載にしております。催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかったとしております。

31行目から発がん性試験の結果でございますが、ラットを用いた2年間発がん性試験において子宮腺癌の発生頻度増加が認められたが、遺伝毒性メカニズムによるものとは考えがたく、閾値を設定することが可能であると考えられたという記載にしております。

34行目、2世代繁殖試験において、着床数及び産児数減少が認められたという記載にしております。

また、35行目から37行目でございますが、雌のラットにおいてプロラクチン減少、卵巢重量減少、性周期異常及び繁殖能に対する影響が認められ、これらは本剤が視床下部に影響した可能性を示唆するものと考えられたという案にしております。

この部分の記載につきまして、中塚先生からコメントをいただいております。メカニズム試験のターゲットであるラット子宮腺癌の発生メカニズムについて記載がされておられません。少し長いですがというところで、先ほど御議論、御確認をいただきましたその他試験のメカニズムの全体的な考察の部分です。今、77ページの5行目からの記載でございますが、これの前半部分の記載をこちらにも同様に記載するのがよいと思いますという御意見、コメントでございます。

すみません、この点に関しまして、ページを戻っていただいて、6ページに要約がございますが、ここについても同様に中塚先生からコメントをいただいております。この要約の部分についてなのですが、同じく子宮腺癌の発生頻度増加について記載されていませんというところに加えて、卵巢重量減少であるとか性周期異常等については、あくまで可能性として考えられる発生機序としての考察しかできませんので、この要約では全て削除するか、記載するなら子宮腺癌についても触れるべきではないでしょうかという御意見でございます。こちらの記載についてもあわせて御確認をいただければと思います。

すみません、ページを戻っていただいて82ページ、2行目からでございますが、暴露評価対象物質に関する記載でございます。植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果として、10%TRRを超える代謝物として、植物ではH及びAB、畜産動物の可食部ではB、D、F、Q、AZ及びBAが認められております。代謝物B、D、Q及びAZはラットにおいて認められ、代謝物BAはラットを用いた動物体内運命試験によっては認められませんでした。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代謝物B、C、又はDの生成時に生成していると考えられたという記載にしております。

代謝物F、H及びABはラットにおいて認められませんでした。Fは畜産物残留試験において、いずれの試料においても定量限界未満、Hについては急性毒性は弱く、その後、

90日間亜急性毒性試験の記載がございますが、こちらは先ほど御確認をいただいて心筋壊死/線維化については毒性所見としないという御議論をいただきましたので、Hについては90日間亜急性毒性試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められず、遺伝毒性試験の結果は陰性であったという記載になるかと思います。

代謝物ABでございますが、こちらは【事務局より】として事前にお尋ねをしておりました。代謝物ABは通称トリゴネリンと呼ばれるものでございますが、今回、キャベツ及びだいの代謝試験で認められておりますが、ラットにおいた代謝試験では認められていません。ただ、植物アルカロイドとして特にマメ科植物に普遍的に存在するということが知られておりまして、こちら、暴露評価対象物質としない案としておりました。

この点について、清家先生からコメントいただいております。マメ科作物中にトリゴネリンがppmオーダーで存在するとの報告があるとともに、農薬評価書ピメトロジンでの作物残留試験結果でもトリゴネリンがppmオーダーで存在しております。今回のだいずであるとかキャベツの試験では、それらより1～3桁低い濃度で検出されていますが、アフィドピロペン処理により植物体内中のトリゴネリンの濃度を著しく上昇させるとは考えにくいと推察されますので、暴露評価対象物質としない事務局案でよいと思いますというコメントでございます。

今、御紹介したコメントも踏まえまして、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をアフィドピロペン親化合物のみに設定する案としております。

ADIでございますが、19行目に記載をしていますとおり、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の8 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全性係数100で除した0.08となります。そういった案にしております。

ARfDについて、現在、案1、案2をお示ししておるところです。

まず案1については82ページの24行目から記載をしております。こちら、前回、審議を踏まえて事務局で修正を行ったものでございますが、文章の記載としては、ラットの急性神経毒性試験でARfDを2 mg/kg体重とするようなところでございますが、先ほどラットの発生毒性試験で御議論いただきまして、無毒性量50とするということとなりましたので、それに伴いまして変更するとなると、ARfDは0.5になるかと思います。

また、案の2でございます。83ページの21行目の【事務局より】をあわせて御覧いただきたいのですが、今回、アフィドピロペンにつきましてドーパミンD₂受容体アゴニストに類似した作用を有すると考えられ、ラットを用いたプロラクチン濃度測定試験において、投与初期からプロラクチン減少が認められていること、また、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の③、④では、そのプロラクチン減少が認められた用量と同用量以上の投与群で卵巣重量の減少が認められ、これらはアフィドピロペンの視床下部に対する直接影響並びに下垂体及び性腺軸への二次的な影響を示唆するものと考えられましたことから、プロラクチンの減少をARfDのエンドポイントとする案としております。

案の2ではプロラクチン濃度測定試験の18.2 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で

除した0.18 mg/kg体重を急性参照用量と設定する案としております。

この点につきまして、中塚先生からコメントをいただいております。御紹介しますと、プロラクチンの減少については確かに投与初期、投与0～4日の発情前期動物で認められていますが、ばらつきが大きく、統計学的有意差が認められていません。アフィドピロペン単回投与で血漿中プロラクチン濃度が減少し、その結果、卵巢重量が減少するデータは見当たりません。卵巢重量の減少には有意差はなか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す。可能性はあるかもしれませんが、ARfDのエンドポイントとするのは難しいと思いますので、案の1に同意しますというコメントでございます。

84ページ、上に【事務局より】としております。御参考までに、念のため御確認いただきたいのですが、卵巢重量減少については、90日間亜急性毒性試験③、④であったり、プロラクチン濃度測定試験で有意な減少というところを認められているという状況でございます。

食品健康影響評価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。

そうしましたら、81ページの最初の部分に戻っていただきまして、35行目、事務局に追記していただいた部分、これに対して先ほどたくさんディスカッションした77ページの要約の部分、結論の部分です。考察の部分、最初の部分を加えたらいかがでしょうかという中塚先生からの御指摘があります。

通常、食品健康影響評価の中であまり繰り返した文章というのは、本文中のものというのは加えないのですが、ここの部分に関しては、今回、一番ディスカッションされた内容ということで、これと結局、メカニズムみたいなものは子宮腺癌の発生増加もあるので、ここも子宮腺癌と加えればいいだけの話かなと思ったのですが、いかがですか。

○中塚専門委員

確かに本文というか、前のところと同じ文章を使わない話があるのでしたら、81ページの35行目からの文章をちょっと変更して子宮腺癌を入れていただければ。

○浅野座長

それでよろしいですか。

ほかにその部分に関して御意見はありますでしょうか。

どうぞ。

○森田専門委員

性周期のところで「異常」という言葉がここに残っていますので、ここは多分「異常」をとれば、性周期及び繁殖能に対する影響が認められたという形ですっきりするのではないかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

これは「異常」を除きたいと思いますので、お願いいたします。

○吉田（緑）委員

1点だけよろしいですか。子宮腺癌の増加についてなのですが、これはプロラクチンかどうかはわからないのですね。多分、プロラクチンなりプロラクチンではなくて本来の持つ毒性、恐らくドーパミンに何かアタックするものが回り回って恐らく視床下部、下垂体、性腺軸を狂わせて、そこからは同じだと思うのです。

と申しますのは、確かに申請者はこのような資料を出してらっしゃいます。しかし、その中に入ってくるハイポプロラクチネミアとは、子宮腺癌だけ同じですが、ライディッヒ腫瘍の動きも違いますし、プロラクチンがこれを引き起こしているトリガーだというのは見えにくい。子宮腺癌についてのほうがメカニズムとしてはわかりにくいなのというのがずっと子宮腺癌、子宮腫瘍をやってきた人間としては思います。むしろ、繁殖能の影響とかプロラクチンの低下というのはクリアなのだが。子宮腺癌が本当にそうかどうかというのは、子宮におけるCYPの1A1が上がっていたり、メッセンジャーレベルだけです。ただ、前回もお話ししましたが、肝臓におけるエストロゲン代謝はどちらかというと水酸化に行っているが、アダクトを作るような4-水酸化には行っていないというようなことがあったり、あまり子宮について決め打ちみたいなEP比が上がっているようなデータは、エストロゲンやプロゲステロンを測ってくださっていないのでわからない。もし文章を長くして書いてもいいならば、その前の文章の一部をとって、「関連している可能性もあるが、明らかにならなかった」と書くしかないのかなというのが私の意見です。

何らかこの剤が引き金になって増えたことは明らかなのですが、それ以上わかっていないのではないかなと私は思うのですが、いかがでしょうか。

○浅野座長

わかりました。いずれにしても35行目からの文章というのは通常、書いていない文章ですよ。だから、これ自体を残すかどうかというところで、先ほど森田先生から御指摘いただいたように「性周期及び」という「異常」を除いたものに、今、吉田先生から御指摘いただいたように厳密に言うと言つて直結びつく証拠というのはまだまだ足りないという状況からすると、残してもこの文章ということだと思うのです。

色々このぐらいだったら残しても親切かなとは思っているのですが、だから、中塚先生、この文章で、今、森田先生のおっしゃった「異常」を除いた文章で行きたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

○中塚専門委員

あくまで可能性として何々も考えられる、はっきりしなかったという形のほうが私は個人的にはいいとは思いますが、それについては77ページで書いているので、影響評価のまとめとしては、はっきりしない変化については文章そのものをこの3行は削除してもいいかなと思います。

○吉田（緑）委員

実を申しますと、これを削除してしまうと心臓、肝臓、大脳、子宮という末端の三次影響、四次影響、ターゲットはどこですかというのが全く見えてこないのです。それを書くのが食品健康影響評価の、毒性のプロファイルは何ですか。肝臓のび慢性肥大ですか。それもあるけれども、もっと2回に分けて先生方に御審議いただいたものというのは、恐らくメカニズムははっきりしないが、何らか下垂体あるいはその上の視床下部あたりに行っていることに対することなのではないですか。そうしたら、それを書かないと、このままではトキシコロジカルプロファイルはわからない。

申しわけないですけども、トキシコロジカルプロファイルを書くのがここですから、以前も同じようなアロマターゼの剤については、それを最初に書いていただいたこともあろうと思いますので、私は先ほど浅野先生がおっしゃったように、これを書かないとこの剤のプロファイルはわからないだろうというように思います。

○浅野座長

よろしいですか。

今、説明があったように、毒性の認められた主な所見の中に含まれていないという内容もあるので、そういう事例ですので、この中で見てとれるようなものであれば、より詳細なメカニズムはもとに戻って見てみればいいということで大体書かないのですけれども、今回の場合は特に重要な内容というのを含んだこの3行を残していきたいなと思っておりますが、よろしいでしょうか。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

そうしたら、次に。

○森田専門委員

すみません、77ページにあります考察、そこに戻ればある程度、中塚先生がおっしゃられたことも書かれているのでいいかなというのが1点と、そこを見ていて気がついたのですけれども、77ページの13行目に「性周期の異常」という言葉がありますので、ここは「性周期への影響」とかというほうがいいかと思いました。

○浅野座長

ありがとうございます。

ここの部分、森田先生の御指摘のとおり、修文していただければと思います。ありがとうございました。

次に82ページの中で清家先生から御指摘いただいたところがありますね。

清家先生、コメントをお願いしますでしょうか。

○清家専門委員

代謝物AB、トリゴネリンのほうが普遍的に存在するというので、普遍的はどれぐらいの量、濃度があるのかというのを調べさせていただいて、大体ppmオーダーで存在すると

いう状態だと。一方、今回の植物代謝試験の中で出てきた濃度というところがそれよりも全然低い、1桁、2桁、低いということからして、農薬の今回の処理、農薬処理によってトリゴネリンがかなり増えるとかという事態がなかろうという判断でございます。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしたら、文章に関しては特に問題ないということ。

○清家専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

それでは、ADIに関しては前回、事務局の提案どおりということになります。ADIに関しましてはよろしいですか。

ARfDのほう、今日、それから前回もほとんどがプロラクチンに関連したようなディスカッション、これだけはっきりしない部分もあるのですが、色々と考察していただいたと思います。その辺も踏まえまして、あと先ほど事務局より御説明ありましたように、最初の84ページ、案の1のほうは、今日のディスカッションで発生毒性試験の結果から50 mgというのが無毒性量としてとられている。その指標になると思います。

もう一つ、プロラクチン減少をこのARfDのエンドポイントとするという、その部分ですね。今、事務局のほうから83ページに詳細に内容が非常にわかりやすいような文章を書いていただいています。この部分につきまして、案1とするか、案2とするかというところも含めまして、御意見いかがでしょうか。どちらにすべきかというところ。

実際に所見としてみられている部分というのは1番のほうなのですが、今回、剤の特徴というのを反映して、所見がないから1番にするのか。ただ、所見として非常につながる前半の部分というのもこの剤の非常に重要な特徴というのを踏まえた血漿中プロラクチン濃度測定試験というので案の2に設定するのかというところをちょっと御意見をいただきたいと思いますけれども、どなたか先生、いかがでしょうか。

では、堀本先生、お願いします。

○堀本座長代理

先ほどもありましたようにトキシコロジカルプロファイルという観点を考えた場合は、骨格変異の所見がARfDの根拠というよりは、むしろ、このプロラクチンのほうにフォーカスした形でARfDを設定するほうが剤の全体の評価をしたあれからいくといいのかなと私自身は思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがですか。

藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

おっしゃるとおりだと思いますのですが、この表、先ほどもプロラクチンの測定はその他の試験で1回されているだけで、これを見て判断できるのかというところが少しあるように思うのです。つまり、この表というか、この試験ではざっくり表全体を見渡して、申請者側の考察にもあったように、D₂受容体アゴニスト作用を仮定して矛盾はないし、プロラクチンへの影響があるだろうということは十分サポータティブなデータだとは思いますが、具体的にこの表を見て、どこできちんと線引きできるのかというのが少し難しいかなという印象を持っています。

○浅野座長

そうすると、ただ、先ほど堀本先生から御意見あったように、1番のほうですと毒性の指標というのが、この剤の特徴というのを考える上では適切なのは2番のほう。藤本先生の御懸念もあります。

では、平塚先生、いかがですか。

○平塚座長代理

専門家ではないのですが、先ほどの意見等を聞いていて、骨格の変異というのが1日で投与された結果として認められるのかどうかということから考えると、案2のほうの方がよろしいのかな。専門家ではありませんので、しかとしたことは言えませんが、そんな感じがしています。

○浅野座長

ほかの先生方で御意見はいかがですか。

森田先生、いかがですか。

○森田専門委員

これはなかなか難しい。判断できないですね。申しわけないです。

○吉田（緑）委員

すみません、平塚先生に1点、お尋ねしたいのですが、先ほどから私、ADMEの専門家ではないのですが、このT_{max}でこんなに下垂体に放射活性が来るということは。

○平塚座長代理

先生が今、おっしゃられているのは13ページの表5ということになるかなと思うのですが、確かに例えば300 mg/kgの投与の雄、雌で、全血とか血漿とか赤血球とか肝とか副腎の放射能の分布を見ると大きな差はないわけです。また、代謝についても性差というのは大きく認められておりません。その中で、下垂体だけが6倍ほど違うという点について、なぜそうなのかという答えというのは正直言って持っていないのですが、この数字を信じるのであれば、雌のほうが雄よりも6倍、残留放射能が高いという。

まさに、ただ、書いてあることを私は今、なぞっているだけなのですが、あとは下垂体の細胞でプロラクチンが生成されるということによろしいのでしょうか。そこにこ

の剤が高濃度にあることと、プロラクチンの産生というのが果たしてつながるのかどうか。あるいはその影響というのが相互に反映するのかという、そこはよくわかりませんが、ただ、先生おっしゃるように確かに下垂体に雌が高い。あまりこういうものは正直言って見たことはない。

○吉田（緑）委員

もともと下垂体にこんなに来ないですね。

○平塚座長代理

実際に数値としてたくさんの例を知っているわけではないので定かなことは言えませんけれども、ただ、事実としてはこういう数字であるということです。

○浅野座長

しかも高用量のときですね。3 mgだとほとんど変わらないような感じ。

○平塚座長代理

そういうことです。

○浅野座長

こういう特徴があるのかな。

石井先生、これに関していかがですか。

○石井専門委員

今、ちょっと森田先生ともお話ししていたのですが、何とも判断できないというのが本音ではありますね。すみません。

○浅野座長

すみません、ありがとうございました。色々振ってしまった。

○森田専門委員

どちらの所見としても、結論的にはアキュートリファレンスドーズとして採用する所見ということにはなるということなのですね。

○吉田（緑）委員

そうです。

○森田専門委員

そうすると、もうルールどおりで行くしかないのではないかなとは思いますが。

○浅野座長

結局、色々な動物を用いた毒性試験を見てみても、卵巣、女性生殖器の子宮、この重量も減っていたり、それから、非常にプロラクチンの減少というものが、これというのも引き金になっているような所見というのが出ていますので、この剤の特徴としてしっかりとつかんでおきたい、これが全ての毒性につながる可能性があるというところから、案の2番、83ページの文章も非常にしっかりと書かれていますので、これで納得したいと思うのですが、よろしいでしょうか。

つまり、ARfDのエンドポイントとするものに関しましては血漿中のプロラクチン濃度

測定試験、これで影響がなかった18.2 mg/kg体重/日、これでARfD設定の無毒性量とした
いと思いますけれども、いかがでしょうか。特に反対は、先生。

○中塚専門委員

案1を否定はしませんけれども、私、個人的には案2のほうのがはっきりしたデータに基づいて言っているような気はするので1つは思いました。

ただ、案2が全然、確かに本剤のトキシコロジックプロファイルを考えた場合、こちらのほうが本来の毒性というのはわかるのですけれども、それを担保というかエンドポイントとするほどのはっきりしたデータかなというと、プロラクチン濃度に有意差がないとか、プロモクリプチンはきれいに出血しているのにこちらは出ていないとか、それと、もし卵巣重量を要するに最終的にはエンドポイントとすると、主要な毒性のところに卵巣の変化というのは全然書かれていないのに対してこれに基づいてARfDというのは、ちょっと違和感があるので、そうしたら、この上のほうの81ページの27行目から、各種毒性試験結果から主要なターゲットと考えるとところにも卵巣は入れるべきではないかな。であれば、その変化に基づいてARfDというのではアグリーします。

○吉田（緑）委員

先生、とてもよいところのポイントだと私も思うのです。多分、卵巣重量というのはそれが引き金になっていますけれども、それから繰り返したときに重量が下がるのだとしたら、これはデリートするというのはいかがでしょうか。卵巣重量、プロラクチンが認められた、フルストップというのは難しいですか。

○浅野座長

何ページですか。

○吉田（緑）委員

83ページの12行目から始まる場所ですけれども、「また」とありますね。認められた。ここでも投与初期からプロラクチン減少が認められたと書いてあるので、もうここでエンドポイントは示されているので、そもそも14行目から、これはアフィドピロペンのこれからということでしょうか。

多分、卵巣重量が急性毒性影響というのはあまり結びつきにくいと思いますので、いかがでしょうか。

○浅野座長

そうですね。これが抜けると結構すっきりすると思うので、抜かしたいと思うのですが、これでよろしいですね。「また」以降ですね。「また」から「卵巣重量減少が認められた」まで、削除したいと思います。よろしいですか。

ということで、それをした上で案2のほうを採用したいと思うのですが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

すみません、ポピュレーションは男性も入れた一般でいいでしょうか。そこを御確認いただけますか。

この視床下部に対する影響ということで、具体的に認められている影響が出そうなものに先ほどから御議論いただいているものとしては、卵巢重量ですとか性周期の異常などを御議論いただいたのですけれども、男性のほうも入れてしまってもいいものかというところを念のため確認をお願いいたします。

○吉田（緑）委員

本剤は、むしろ精巣については萎縮なりエージングで出るような精巣の変化の減少、これが毒性かどうかというのは別だとしても、少なくとも雄側にも何らか、本当にさわっているのがD₂のレセプターかどうかわからないのですけれども、そういった変化というのも見えているとすれば、むしろ女性だけではなくて、短期では多分見えてきていないのではないかなという気がするのですが、いかがでしょうか。

○浅野座長

ありがとうございます。精細管の萎縮とか、そういうところですね。可能性としてはあると思いますので、特に女性に限定せずに、今、吉田先生の御指摘もありましたようにすごいアグリーです。そこをこのままARfDとしたいと思いますが、よろしいですか。これで終了ですね。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

では、一応、先ほどの発生毒性試験はARfDを考慮した中の表に入るのですね。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、それでは、本日の審議を踏まえまして、このアフィドピロペンの一日許容摂取量（ADI）につきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である8 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.08 mg/kg体重/日、また、急性参照用量（ARfD）につきましては、色々御議論していただいた結果、ラットを用いた血漿中プロラクチン濃度測定試験の無毒性量である18.2 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.18 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

ありがとうございました。

それでは、幾つか評価書を修正する部分があると思いますので、それも含めまして今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案ですけれども、多数、御指摘いただきましたので、修正の上、もう一度、先生方にお送りさせていただきます。御確認のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

○浅野座長

以上でよろしいでしょうか。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、日程でございます。本部会については、次回は1月28日月曜日、幹事会ですが、12月12日水曜日、1月25日金曜日を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○浅野座長

ほかに何かございますでしょうか。

○中塚専門委員

すみません、1点だけ。要約の17行目、「着床数及び産児数減少が認められた」。体重増加抑制とかあるので「等」だけ入れておいていただけますか。17行目の「ラットを用いた2世代繁殖試験において、着床数及び産児数減少等が認められた」。

○横山課長補佐

すみません、ここは繁殖能の記載をする場所です。

○中塚専門委員

では、結構です。

○横山課長補佐

ちなみに体重は本剤の主な毒性として10行目からのパラグラフに入っていますので、それで御了解いただけますか。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

ほかに何かございますでしょうか。

ございませんでしたら、本日の会議を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。

以上