

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第5回会合議事録

1. 日時 令和2年11月16日（月） 13:57～17:02

2. 場所 食品安全委員会 会議室

3. 議事

- （1）農薬（フェナリモル）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）

松本座長、平林座長代理、小澤専門委員、久野専門委員、栗形専門委員、
古武専門委員、山手専門委員、山本専門委員、若栗専門委員、渡邊専門委員

（専門参考人）

増村専門参考人、義澤専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、近藤評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、中井専門官、
塩澤係長、藤井専門職、町野専門職、瀬島専門職、海上技術参与

5. 配布資料

資料1 農薬に関する専門調査会での審議状況一覧

資料2 フェナリモル農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 食品安全委員会での審議等の状況

机上配布資料 フェナリモル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、少し早いですけれども、会議の初めから参加いただける方はそろいましたので、始めさせていただきたいと思います。

ただいまから、第5回農薬第三専門調査会を開催いたします。

本日は、農薬第三専門調査会の専門委員10名、専門参考人2名に御出席いただいております。食品安全委員会からは、3名の委員が出席の予定でございます。

さて、本年4月以降、オンラインで農薬に関する専門調査会を開催してきたところですが、9月19日付けの食品安全委員会事務局長からの事務連絡にてお知らせしましたとおり、10月12日から、感染防止策を徹底しながら、対面での専門調査会の開催に戻す運びとなりました。また、所属組織又は居住もしくは勤務する道府県において、新型コロナウイルス感染症拡大防止対策として、東京への移動自粛、居住又は勤務する地域における移動自粛等が定められることにより、登庁による出席ができない旨の文書を提出いただいた専門委員、専門参考人におかれましては、Web会議システムにより参加していただくことになります。

対面会議開催に際しては、新型コロナウイルス感染症の防止策を事務局として、しっかりと講じていく所存です。事務局の取組を一部御紹介させていただきますと、現在使用している会議室及び使用機器は、事前に消毒させていただいております。皆様には、会議室に入室する際に検温及び手指の消毒をお願いいたしました。当然スタッフも同様に検温及び手指の消毒を行っております。皆様に、事前にメールで送付いたしました留意事項、具体的には、過去2週間、海外に行った者、濃厚接触者、具合の悪い者に該当するスタッフもおられません。会議室を十分換気するとともに、皆様には、1m以上の間隔を開けて着席いただいております。

新型コロナウイルス感染症予防のため、事務局から参加者の皆様にお願ひです。会議中ですが、マスクの着用をお願いいたします。また、一度、会議室を出られた場合は、入室前に再度、手指の消毒に御協力をお願いいたします。

最後に、ないことを祈っておりますが、調査会開催後、2週間以内に新型コロナウイルスに感染した、又は濃厚感染者になられた場合は、速やかに事務局まで御連絡を頂戴できれば幸いです。

それでは、以後の進行を松本座長をお願いしたいと思います。

○松本座長

それでは、議事を進めます。本日の議題は、農薬（フェナリモル）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、よろしくお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いします。

○横山課長補佐

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないよう、お願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、座席表、農薬第三専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として、農薬に関する専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、フェナリモル農薬評価書（案）、

資料3として、論点整理ペーパー、

資料4として、食品安全委員会での審議等の状況。

また、机上配布資料といたしまして、参考資料を御用意しております。机上配布資料2、2-1などがございますが、いずれも文献等の情報となっております。後ほど御紹介させていただきたいと思っております。

資料につきましては、以上でございます。なお、今回、古武先生が急遽Webで参加されることになりまして、座席表など、対面で御出席いただくような内容になってございますが、修正の上、ホームページで公開させていただきます。先生方、資料に不足等はございませんでしょうか。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。よろしいですね。

なお、本日はWeb会議システムも利用して参加されている先生方もいらっしゃいますので、そちらの注意事項をお伝えいたします。3点ございます。

1点目、カメラは基本的にオンにさせていただきますよう、お願いいたします。また、マイクは発言者の音質向上のため、発言しないときはオフにさせていただくよう、お願いいたします。対面の会議と同様でございます。

2つ目、こちらは発言時の内容となりますが、御発言いただく際は、まずお手元の意思表示カードの挙手と記載されたほうをカメラに向けてください。万一、映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙手機能を使用して挙手いただきます。なお、途中で挙手機能及び映像機能が機能しなくなった場合は、一度、退室いただき、再度、入室を試みていただきますよう、お願いいたします。次に、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにし、冒頭にお名前を発言いただいた上で御発言を開始いただき、発言の最後には、以上ですと御発言いただき、マイクをオフにするという形で御対応をお願いいたします。

3つ目、こちらは接続不良時の内容となりますが、会議中、通信環境により音声が途切れて聞き取りにくい状況となってしまった場合、カメラ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のカメラのボタンをクリックいただくと、オン、オフができます。それでも状況が変わらず、議論内容が分からないような状態が続くようでしたら、お手数ですが、チャット機能を使用して状況を御連絡ください。予期せず切断されてしまった場合には、再度、入室をお試しいただくよう、お願いいたします。

以上、Web会議システムを利用して参加されている先生方への注意事項となります。よろしくお願いいたします。

○松本座長

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。

○松本座長

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）

○松本座長

それでは、農薬（フェナリモル）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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○藤井専門職

では、よろしくお願いします。資料2、農薬評価書（案）フェナリモルを御覧ください。

まず、4ページ、本剤の審議の経緯について記載をしております。2011年に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があったものでございまして、今回、調査会で初めて審議を頂くというものとなっております。

本剤の概要につきましては、7ページを御覧ください。用途は殺菌剤でございまして、構造式等は記載のとおりでございます。27行目から開発の経緯を記載しておりますが、本剤はピリミジン系の殺菌剤でして、エルゴステロール生合成阻害のほか、菌糸体内でのトリグリセリンであるとか、リン脂質への脂肪酸の取込み等を阻害するなど、複数の生体代謝の観点で攪乱することによって、殺菌効果を示すと考えられているものでございます。国内では、1987年に農薬登録がされておりまして、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている剤でございます。

8ページ、1行目から安全性に係る試験の概要となっております。

まず、動物体内運命試験。10行目からでございまして、ラット①でございまして。血中濃度推移でございまして、パラメータについては、次のページ、表2に記載のとおりでございます。はじめに表2、また、その下の4行目からの【事務局より】を御覧いただきたいのですけれども、事務局から1点お伺いをしておりまして。

13 mg/kg体重投与群の雌の T_{max} につきましては、抄録では、7.6時間という記載がされておりますが、こちらは投与1時間後の血漿中放射能濃度と同程度であるということと、報告書であるとかJMPRにおいては、各投与群とも C_{max} は、およそ投与1時間後であったと

というような記載がございまして、この評価書（案）での記載の扱いについて、お伺いをしておりました。

こちらは中島先生から、「腸肝循環による二峰目の値と考えられるので、一峰目の T_{max} はおおよそ投与1時間後であった」というような注意書きを表2に入れてはどうでしょうかというコメントを頂きまして、表2の注釈に事務局のほうで追記をさせていただいております。また、それを踏まえまして、ページをお戻りいただいて、8ページの19行目からのところですが、「いずれの投与群においても、血漿中放射能濃度は投与2時間以内に C_{max} に達した」という記載に修文をさせていただいております。このような修文でよろしいか御確認をお願いできればと思います。

9ページ、6行目から「吸収率」でございまして。胆汁中放射能からというところで、投与後24時間の吸収率は、低用量投与群では少なくとも72.4%、高用量投与群では少なくとも56.8%と算出されたという記載としております。

その下、12行目から「分布」でございまして。まず、単回投与①の試験について、結果は、次のページの表3に記載のとおりでございまして。残留放射能濃度ですが、肝臓であるとか消化管等で比較的高いと認められたという結果でございまして。

次の11ページ、1行目から単回投与②の試験でございまして。こちらは、投与168時間後の値が表4のとおりにまとめられております。こちらの結果ですが、雄では肝臓、胸腺等、また、雌では卵巣、甲状腺等で比較的高く残留放射能濃度が認められたという結果となっております。

その下、18行目から反復投与の結果について記載をしております。結果は次のページの表5のとおりでございまして、単回経口投与168時間後の結果と、この反復投与の結果について、顕著な差は認められなかったというものとなっております。

続きまして、12ページ、6行目から③代謝でございまして。結果は表6にまとめているとおりでございまして。全血、肝臓、腎臓中における主要成分としては、未変化のフェナリモルが認められております。また、全血及び腎臓中では代謝物I、肝臓中では代謝物Kがそれぞれ認められております。一方、糞においては、主要代謝物として、J、F、K等が認められております。また、胆汁中においても主要代謝物として、K等が認められたという結果でございまして。

ページをおめくりいただいて、13ページの10行目から④排泄でございまして。まず、単回経口投与の結果ですが、表7に示されているとおりでございまして。いずれの投与群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して。

次のページ、3行目から反復経口投与の試験でございまして。こちらは表8のとおりでございまして、こちらも排泄は速やかで、主に糞中に排泄されたという結果です。

その下、17行目からは、胆汁中排泄試験の結果について、まとめております。投与後24時間の胆汁中排泄率は、56.8%TAR～77.5%TARという結果でございまして、胆汁排泄された投与放射能の一部は腸肝循環し、主に糞中に排泄されると考えられたという記載とし

ております。

その下、27行目から、ラット②の試験でございます。結果については、次のページ、表9にまとめているとおりでございます。やはり排泄は速やかで、主に糞中に排泄されたという結果となっております。また、糞中において主要代謝物としては、F、J、又はGが認められております。

その下、15ページ、19行目からは、ウサギの試験でございます。（3）ウサギ①については、単回経口投与と反復経口投与の結果について、まとめを記載しております。こちらは排泄が速やかで、主に尿中に排泄されたという結果でございます。

次のページ、16ページ、3行目からウサギ②の試験です。こちらは経皮投与の試験となっております。結果については記載のとおりでございます。やはり主に尿中に投与放射能が排泄されたという結果でございます。

その下、11行目からサル試験でございます。こちらは単回経皮投与をした後、3週後に単回静脈内投与をしたという試験でございます。血漿中、薬物動態学的パラメータは表10、また、尿及び糞中排泄率については、表11に示されているとおりでございます。

その下、25行目からヤギの試験でございます。こちらは、JMPRから記載を参照しているものでございます。この点について、17ページの20行目のところに【事務局より】を記載しております。ヤギの代謝試験については、JMPRのいわゆる残留の結果を記載したパート①というところと、毒性に係る結果を記載しているJMPR③と、それぞれ結果が記載をされていたのですが、評価書案では試験結果がより詳細に示されている、残留の評価書を参照して記載をしたというところで、中島先生、古武先生から御了解を頂いているところでございます。試験結果については、表12、また、表13に示されているとおりでございます。

続きまして、18ページ、2行目からブタの試験でございます。こちらにもJMPRを参照して、結果を記載しております。表14に結果が示されているとおりでございます。肝臓、脂肪中の主要成分として未変化体が認められたという結果となっております。

また、その下、16行目からニワトリの試験です。こちらのJMPRに記載のあった試験でございます。試験1というのが臓器及び組織中の残留放射能が確認されたもの。また、試験2としては、卵における残留放射能の消長が検討されたという試験でございます。試験1の結果については、次のページ、表15に記載のとおりでございます。

動物体内運命試験については、以上となります。よろしくお願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

今、御説明いただいたとおり、この農薬はピリミジン系の殺菌剤であって、エルゴステロール合成阻害などで、殺菌効果を示すものであります。初回登録は87年ということで、試験のデータが比較的古いものが多いという特徴があるかと思えます。動物代謝につきましては、これも今、御説明を頂いたとおりで、56%以上が吸収されて、肝臓、消化管など

に主に分布して、その後、48時間以内に胆汁を介して、速やかに糞中に排泄される。そういう御説明があったかと思います。

それで、先生方から頂いたコメント等を見ていきたいと思います。最初は9ページの表2について、抄録に T_{max} は7.6時間という記載があるという点について、中島先生から、腸肝循環による二峰目の値である、そういうことを分かるようにしてはどうかということで、表2のところに腸肝循環による二峰性の値であり、一峰目の T_{max} は、およそ投与後1時間後であったという脚注を入れていただきました。それと、戻りますけれども、8ページの19行目に「いずれの投与群においても」ということで、「高用量群の雌を除き」という部分を削除する。コメントに基づいて、そういう御修正を頂きました。中島先生は今日、御欠席ですけれども、古武先生、小澤先生から何か御追加はございますでしょうか。

○小澤専門委員

小澤ですけれども、特段追加はございません。中島先生のコメントに関して、私は、この部分はコメントするのを失念してしまったのですけれども、中島先生の9ページの4行目、【事務局より】の問いかけのお返事、「腸肝循環による二峰目の値であり、一峰目の T_{max} はおおよそ投与1時間後であった」という脚注書きに賛成いたします。今、抄録のIX-16を拝見しながら、述べております。以上になります。

○松本座長

ありがとうございました。

古武先生、何かございますか。

○古武専門委員

古武です。全くそのとおりでございます。追加はございません。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、御意見を頂いたところは、事務局からということで、17ページの20行目のボックスですけれども、ヤギの代謝試験について、JMPRの①を参照して記載しましたということで、この点については、中島先生、古武先生から承知しましたということですが、小澤先生はいかがでしょう。

○小澤専門委員

すみません、これは私も承知いたします。以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

古武先生、何か御追加はございますか。

○古武専門委員

特にございません。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、動物代謝については、コメントあるいは先生方の御意見を頂いた点は以上なのですが、何か全体で御追加はございますか。小澤先生、よろしいですか。

○小澤専門委員

大丈夫だと思います。以上です。

○松本座長

古武先生もよろしいですか。

○古武専門委員

大丈夫です。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、植物体内運命試験のほうにお願いします。

○藤井専門職

では、評価書（案）で、19ページ、7行目からお願いいたします。植物体内運命試験でございます。

まず、（1）きゅうりでございます。こちらは2試験が実施されております。

まず、茎葉散布及び水耕栽培での試験でございます。結果は表16のとおりでございます。渡邊先生から18行目のところ、茎葉散布という部分で「散布」の言葉を補っていただいております。茎葉散布処理区における主要成分としては、未変化のフェナリモルが認められております。また、水耕栽培処理区においても主要成分としては未変化体が認められており、そのほかに同定された代謝物はなかったという結果でございます。

その次が、20ページの5行目から土壌処理での試験でございます。こちらは、結果については、表17のとおりでございます。土壌中放射能濃度については経時的に減少し、土壌抽出画分における主要成分は未変化体であったという結果です。また、果実等における主要成分については、こちらやはり未変化のフェナリモルが認められており、そのほかに同定された代謝物は認められておりません。

次の21ページの5行目から（2）りんごの試験でございます。こちらは、結果については、表18にまとめているとおりでございます。

22ページの6行目から1点、【事務局より】を記載しております。樹木散布処理区における一部のデータについては、抄録に記載がございまして、JMPRを参照して記載をしたというところがございます。結果でございますが、果実への散布処理区において、放射能の大部分は果皮に認められております。主要成分としては、この試験でも、やはり未変化体が認められております。また、そのほかに代謝物B、C等が認められていますが、いずれも1%TRR以下であったという結果でございます。こちらはまた、果皮で認められた代謝物につきましては、後ほどの光分解試験で認められた分解物と同様であったことから、果皮表面での光分解により生じた可能性が考察されております。

続きまして、22ページ、8行目からおうとうの試験でございます。こちら10行目のと

ころ、渡邊先生から「用量で」という部分で、「で」の文字が抜けておりまして、御修文を頂いております。結果については、次のページ、表19にまとめているとおりでございます。いずれの処理区においても果実中での主要成分は、やはり未変化体であって、ほかに同定された代謝物は認められなかったという結果でございます。

この試験ですが、23ページ、8行目から1点、事務局よりを記載しております。処理量の記載について、g/haに換算して評価書（案）に記載をしたというところでございます。

その下、10行目から（4）ぶどうの試験でございます。結果は表20のとおりでございます。この試験でも、やはり果実中の主要成分としては、未変化のフェナリモールが認められております。また、代謝物の複合体というものが認められておりまして、特徴付けが行われた結果、その複合体には代謝物X及びYが含まれるということが確認されております。

そして、このぶどうの試験につきましては、24ページの9行目から1点、【事務局より】を記載させていただいております。抄録では参考資料という扱いで記載がされておりましたが、試験設計及び実施内容ともに支障がないと考えられましたので、評価書（案）では評価資料として記載をしたところでございます。

その下、11行目から、植物における主要代謝経路のまとめについて記載をしております。植物体内運命試験における主要成分は未変化のフェナリモールであったと冒頭に記載をしております。

その次でございますが、当初、事務局案では、「ぶどうにおける」という14行目からの記載を入れておりましたが、渡邊先生から、りんごでの事例、具体的には代謝物Cが生成し、続いて、Bが生成するという経路も追記をしてはどうかという御提案を頂きまして、11行目～14行目にかけて、事務局で記載の修文をさせていただいております。

また、渡邊先生から、代謝物XからYの生成について加水分解でしょうか、水酸化でしょうかというコメントを頂戴しているところでございます。こちらは当初、事務局案としましては、代謝物Yにつきましては抄録、また、報告書ではXを酸性条件下で加水分解して調整された合成品との比較により同定されたという記載がございまして、「加水分解」と記載をしたところですが、扱いについて御検討を頂ければと思います。

続きまして、25ページ、2行目から環境の部分にまいりまして、土壌中運命試験でございます。

まず、（1）好氣的土壌中運命試験①です。結果は表21のとおりでございまして、抽出画分における主要成分としては、未変化体が認められております。

26ページ、2行目のところ、この試験は事務局から2点、御確認をお願いしております。①がドイツ由来の供試土壌の土性の記載について「壤質砂土」と記載をしたというところ。また、②については、この試験は2種類の溶媒系を用いて、TLC分析が実施されていますが、抄録では溶媒系2に基づいた推定半減期の記載がされており、評価書案でも、この結果の表21においては、同じく溶媒系2の結果に基づく値を記載したというところでございます。

その下、4行目から(2)好氣的土壤中運命試験②でございます。結果としましては、抽出画分で未変化のフェナリモルが主に認められているという結果でございます。

その下、15行目からは(3)好氣的及び好氣的湛水土壤中運命試験でございます。結果については、表22、次のページに記載のとおりでございます。

表22の下に1点、【事務局より】がございます。この試験は、抄録では好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験と記載をされておりますが、嫌氣的条件下における不活性気体で置換した旨の記載がないということから、この評価書案では、好氣的及び好氣的湛水土壤中運命試験という記載をしております。

結果でございますが、好氣的条件下では、主要成分として、未変化のフェナリモルが認められています。また、湛水条件に移行した後の主要成分としては、未変化体が認められたという結果でございます。

27ページ、6行目から(4)嫌氣的湛水土壤中運命試験でございます。こちらはJMPRを参照して記載をしております。試験結果としては、土壌又は水層中に試験終了時ですが、未変化のフェナリモルが認められております。

その下、14行目からは土壌表面光分解試験でございます。主要成分は未変化体でございましたが、ほかに分解物として、B、C、F等が認められております。

28ページ、1行目からですが、この土壌表面光分解試験の結果を踏まえて、土壌表面における主要光分解経路について記載を行っております。当初、事務局案で①のところ「カルビノール炭素の酸化による分解物B及びCの生成」というような記載にしておりましたが、先ほど、植物の主要代謝経路のところの記載で、Cについてはピリミジン環の脱離によるCの生成という記載にしまして、そのCの生成に続いて、カルビノール炭素の酸化によるBの生成という記載を修文させていただきましたので、こちらについても同様の記載に事務局で修文を行っているところでございます。

7行目からは、薄膜光分解試験の結果でございます。こちらは、試験1と試験2というものが実施されております。試験1では、主要成分として、未変化体のほかに主要分解物として、Lというものが認められております。また、試験2でございますが、未変化体のほかに主要分解物として、Fなどが認められたという結果でございます。

その下、22行目～25行目については、主要光分解経路のまとめを記載しております。こちら①のところの記載の修文については、先ほど御説明をしたのと同様に、CとBの生成の関係を明確にするというところで修文を行ったものでございます。

その下、28行目からは(7)土壌吸着試験の結果について、記載のとおりでございます。

また、その下、(8)土壌吸脱着試験でございます。結果は記載のとおりでございます。

次のページ、7行目から土壌カラムリーチング試験が合計3本、こちらは海外評価書に基づいて記載を行っているところでございます。いずれの試験も若干、試験条件が異なるものでございますが、処理放射能は主にカラム上層部の土壌中に認められているという結果でございます。

続きまして、30ページ、4行目から水中運命試験でございます。

まず、(1)加水分解試験でございますが、こちらは結果としまして、いずれの処理区においてもフェナリモルは安定であり、推定半減期は1年以上と推定されたというものでございます。

その下、17行目から水中光分解試験の結果でございます。結果は次のページ、表23のとおりでございます。光照射により速やかに分解され、主要分解物として、U、V、Wが認められたという結果でございます。

31ページ、4行目からは土壌残留試験の結果について記載をしております。表24のとおりでございます。

また、その下、15行目からは作物等残留試験の結果でございます。

まず、(1)作物残留試験ですが、フェナリモルの最大残留値については、最終散布3日後に収穫した、いちごでの0.505 mg/kgという値が得られております。

次のページ、32ページ、3行目からは、後作物残留試験の結果について記載をしております。かぼちゃを前作物としまして、はくさいとにんじんでの試験が行われております。フェナリモルはいずれの試料においても定量限界未満であったという結果でございます。

その下、12行目からは、畜産物残留試験の結果について、JMPRを参照して記載をしております。結果については、表25にまとめているとおりとなっております。

一般薬理試験の前まで、以上となります。よろしくお願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

植物体内運命試験、土壌中の運命試験を含めまして、たくさん試験がされているのですが、一言でまとめてしまうと、代謝物が認められていますが、果実で4%TRR以下であったので、ばく露評価対象物質はフェナリモルのみという結果であったということですね。

今、御説明があった中で、19ページの植物体内運命試験から確認していきたいと思えます。

19ページの18行目に渡邊先生から、「散布」を入れるという修文を頂きました。これは特によろしいですね。

○渡邊専門委員

結構です。

○松本座長

それで、次が22ページですけれども、【事務局より】ということで、JMPRを参照して樹木散布処理区における処理時間云々というところを記載しましたということですのでけれども、これもよろしいですか。

その下、10行目に「用量で」という言葉を入れていただきました。ありがとうございました。

23ページですけれども、8行目に【事務局より】として、「g/ha」に換算して評価書案に記載しました。これも特によろしいですね。

次が24ページですけれども、9行目にボックスがありまして、参考資料として記載されていたものを評価資料としました。これもよろしいですか。ありがとうございます。

次が、まず25ページの一番頭の部分に【事務局より】ということで、代謝物B及びCの生成について追記しましたということと、次が、「加水分解」という記載をしましたということなのですけれども、この点についてはどうでしょうか。加水分解についてはどうでしょう。

○渡邊専門委員

これは先ほど、事務局のほうから説明していただいたとおりで結構だと思います。いずれにしても代謝物に関しては、このフェナリモルという薬剤は、植物体内中では、ほとんど代謝されずに主要成分として残留しているということではあったのですけれども、若干りんご等で代謝物CだとかBというものが認められたので、ここも少し追記したほうがいいかということで、修文させていただきました。以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

ちょっと戻りますけれども、24ページの一番下のボックスに、渡邊先生から、植物体内運命試験全般にりんご果皮で代謝物B、Cが確認されている程度ですという点について、その上の11行目～14行目に事務局で修文されているのですけれども、これで先生の御意見としてはよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

そうですね。結構でございます。

○松本座長

それと、ボックスの一番下なのですけれども、代謝物XやYの生成は加水分解、それとも水酸化となっている、ここは直っているでしょうか。

○渡邊専門委員

これは先ほど、事務局のほうから説明がありましたので、これで結構だと思います。

○松本座長

分かりました。ありがとうございました。

それと26ページの2行目のボックスですけれども、評価書案に「壤質砂土」と記載したという点が1つ。もう一つは、溶媒系2に基づいた推定半減期ということから、溶媒系2の結果に基づく値を記載しました。この2点について、よろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

これはこれで結構だと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

次が、27ページの4行目にボックスがあって、評価書案では、「好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験」と書きましたという、これも特によろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

大丈夫です。

○松本座長

次が、28ページですけれども、先ほど、主要代謝経路の説明についてなのですが、1行目～2行目にかけて、ピリミジン環の脱離による分解物Cの生成及び、それに続くというところを事務局で修正いただきました。この修正が下の22行目にも同じものがあるのですけれども、これもよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

そうしますと、事務局からの問いかけと、渡邊先生からの御指摘の部分は以上かと思うのですが、渡邊先生は何か御追加等はございますか。

○渡邊専門委員

特にないのですけれども、全般的にこれを見ていると、土壤中でもかなり分解されにくくて、長きにわたって残留するということで、32ページにあるように、2005年に後作物残留試験も新たに追加されて行われているのですけれども、こちらもほとんど定量限界未満ということで、吸収移行もかなり少ないということで問題なからうというような総合的な判断ができるかと思います。以上です。

○松本座長

どうもありがとうございました。

それでは、特に追加の発言等もないようですので、次の一般薬理試験のほうに進んでいただけますでしょうか。

○藤井専門職

それでは、評価書案、32ページの21行目からお願いいたします。一般薬理試験でございます。

結果については、表26です。33、34ページにかけての表に記載のとおりでございます。一般薬理試験について、事務局から事前に2点お伺いをしておりました。34ページの下ボックスからでございます。

まず①が、ラットの一般状態観察での50 mg/kg体重投与群で認められた動作緩慢の扱いについてでございます。こちらは、投与により認められた影響としましたが、1例で投与3時間後にのみ認められた影響というところから、同投与群についてはARfDのエンドポイントとしなかったというところがございます。こちらはいずれの先生方からも事務局案に御同意を頂いております。このARfDのエンドポイントとしなかったというところにつ

いては、その上、34ページの4行目の注釈のところに記載を入れさせていただいております。

また、ページをおめくりいただいて、35ページのところ、②でございます。マウスを用いた自発運動量の減少傾向と運動協調性の欠如傾向につきまして、抄録では投与の影響はなしと記載はされておりますが、マウスを用いた一般状態観察において、500 mgというところでふらつき歩行等の影響が認められておりまして、関連性があるというふうに考えまして、評価書案では、その500 mg/kg体重投与群のみ検体投与の影響として記載をしたところでございます。また、一般状態観察において認められた腹臥位等と併せて、ARfDのエンドポイントとしましたというところでございます。こちらについても、久野先生、山手先生、松本先生、義澤先生ともに事務局案に御同意を頂いております。

一般薬理試験について、1点、松本先生からコメントを頂戴しております。34ページの表の最後のほう、血液の血液凝固に関するところでございます。APTTは統計学的有意差及び用量相関性がなく、変化の程度が小さいです。また、PTについては有意差を認めるものの用量相関性がないというコメントでございます。今この血液凝固については、最小作用量を5 mgという記載にしているところでございますが、こちらは扱いについて御確認を頂ければと思います。

35ページの25行目から急性毒性試験の結果でございます。結果は次のページからの表27のとおりでございます。ラットの経口のLD₅₀としては、800を超えるようなところとなっております。また、マウスの結果については、37ページに記載のとおりでございます。4,000を超えるようなLD₅₀が算出されているところでございます。

続きまして、38ページの8行目から、眼・皮膚刺激性及び皮膚感作性試験の結果について記載をしております。結果については、眼に対して軽度の刺激性が認められておりますが、皮膚刺激性は認められなかった。また、皮膚感作性試験の結果は陰性であったというような記載案としているところでございます。

亜急性の前までは以上となります。

○松本座長

ありがとうございます。

一般薬理試験ですけれども、まず、事務局から、34ページの一番下のところにラットの試験で、動作緩慢が50 mg/kg体重で認められたけれども、という問いかけがありました。結果的には1例だけだったので、ARfDのエンドポイントにしなかったという点が1点。この点については、久野先生、山手先生、義澤先生から特に事務局案でいいですという意見を頂いております。平林先生はよろしいですか。

○平林座長代理

結構です。

○松本座長

②がマウスの試験で、自発運動量の減少傾向が50 mg/kg体重以上で認められたけれども、

有意差がなかったということ。それと、500 mg/kg体重で腹臥位とか、ふらつき歩行等が認められて、その辺を腹臥位等と併せて、ARfDのエンドポイントとしましたという点について、これも先生方から特に事務局案で結構ですということでした。これもよろしいですね。

○平林座長代理

結構です。

○松本座長

薬理試験で1点、34ページの下の方なのですけれども、血液凝固、5 mg/kg体重以上でPTとAPTTの延長傾向があったということで、用量相関性がないので非常に悩ましいところなのですけれども、コントロールに対する延長の程度が25%程度を超えていますので、影響と言えば、影響かなという、そういうなかなかボーダーラインで判断つきにくいなと思っています。

もう一点は、5 mg/kg体重というところは、ちょっと気になりましたというのは、まだARfDを決めていませんけれども、ARfDの根拠が3 mg/kg体重なのですね。ですから、その辺を考えると非常に気になるのですけれども、一応ここでは、この評価書どおりの記載にしておこうかなと思います。ということで、どなたか御意見がなければ、次に行かせていただきますが、よろしいですか。そういう意見を述べさせていただきました。

次は、急性毒性試験ですけれども、LD₅₀が800 mg/kg体重を超えているということで、それほど小さい数字ではないということ。

皮膚刺激性等の試験で、ウサギの眼に対して軽度の刺激性があると考えられたという結果になっています。

以上ですが、何か先生方で、薬理試験と皮膚感作性、眼に対する刺激性について、御追加はありますでしょうか。よろしいでしょうか。

よろしければ、次は、亜急性のほうをお願いいたします。

○藤井専門職

では、評価書案、39ページの7行目からお願いいたします。亜急性毒性試験でございます。

その前に、その上に【事務局より】としまして、混餌で行われた反復投与試験における投与初期での体重増加抑制については、摂餌忌避の可能性が考えられるということから、ARfDのエンドポイントとしなかったというところでお伺いをさせていただいております。いずれの毒性の先生方からも御同意を頂いているところでございます。

8行目から、ラットの90日、①の試験でございます。毒性所見については、表29に記載のとおりでございます。

40ページ、10行目からのボックスに事務局より、2点お伺いをさせていただいております。まず、①が雄における体重増加抑制についてでございます。今、評価書案では、50 ppm以上投与群の所見として記載をしておりますが、試験終了時の体重には統計学的有意差が

認められないということを踏まえまして、扱いについて、お伺いをしておりました。

また、②については、200 ppm以上投与群の雌雄で認められたコレステロールの減少について、報告書では肝臓の変化及びストレスにより生じたと考えられる副腎の変化との関連が考えられるという考察がされておりました、毒性所見としたというところでございます。

まず、雄の体重増加抑制につきまして、平林先生から事務局案に御同意を頂いております。一方、久野先生、松本先生、山手先生、義澤先生からは、50 ppm投与群については、所見として取らなくて良いのではないかという旨のコメントを頂戴しております。山手先生からは、一過性なので、所見としなくて良いのではないかというところ。また、義澤先生からは、最終的には対照群レベルに回復して群間に差が見られないことから、50 ppm投与群では毒性と判断しなくて良いかもしれませんというコメントを頂いているところでございます。

また、②のコレステロールの減少については、平林先生、久野先生、松本先生からは、毒性所見として良いのではないかというところで、事務局案に御同意を頂いております。山手先生からは、減少なので脂質代謝が低下するような栄養状態の悪化などがあると思いますが、毒性学的な意義が低いのではないのでしょうかというところで、当日、議論を願いますというコメントを頂いております。

義澤先生からは、コレステロールの減少が、肝臓、副腎の変化と関連するのであれば、800 ppm投与群から影響とすべきかもしれませんというところで、やはりコレステロール減少の毒性学的な意義は何でしょうかというコメントを頂いているところでございます。

続きまして、41ページの2行目から、ラットの90日②の試験でございます。この試験以降、本剤については幾つかの試験で、試験終了時に肝薬物代謝酵素の活性について測定をされております。その点について評価書中の記載について、先生方からコメントを頂いております。

当初、事務局案では、6行目のところ、「O-DEM」という略語にしておりましたが、中島先生から、この「O-DEM」では、脱メチル化反応の略語しかなく、パラニトロアニソールの脱メチル化ということが分かるように、「PNOD」に変更してはいかがでしょうかという御提案を頂いております。小澤先生からも、基質名がないのは違和感がありますというところ。古武先生からも基質について記述するのが正しい表記と考えますというコメントを頂きまして、以下、評価書中の全ての記載につきまして、「PNOD」という略称に、また、別紙のほうも含めまして、記載を修正させていただいております。

こちらのラット90日②の試験結果ですが、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量500 ppmであると考えられたというふうなものでございます。

続きまして、42ページ、2行目から、ラットの90③の試験でございます。所見については、表31のとおりでございます。20行目から【事務局より】を1点、記載をしております。こちらは先ほどの②の試験の予備試験として実施がされておりました、海外評価書、JMPR

に基づいて評価書に記載をしたものでございます。一部、血液生化学的検査の測定項目が限られているというようなことがございますが、回復群が設けられておりまして、本剤投与による肝臓への影響の回復性について参照可能と考えまして、参考資料として記載をする案としております。この点について、いずれの毒性の先生方からも、事務局案に御同意を頂いているところでございます。

平林先生からは、JMPRが評価している試験結果ですが、当調査会として新たな基準に基づいて、肝肥大ガイドランスに基づいた判断をするというところで、記載案について御確認を頂いているところでございます。

続きまして、43ページ、2行目から、(4)マウスの90日亜急性毒性試験でございます。所見については、次のページの表33のとおりでございます。こちらは、44ページの8行目から【事務局より】としまして、本試験は尿検査及び眼科学検査が実施されておきませんが、供試動物数や他の検査項目がガイドラインを充足していると考えられたことから、評価資料として記載をする案としております。こちら、いずれの毒性の先生方からも御了解を頂いております。

1点、平林先生から、実施されていない試験を挙げるだけでなく、そういった供試動物数であるとか、他の検査項目がガイドラインを充足していると考えられたという判断も併記してはいかがでしょうかという御提案を頂きまして、当初、表33の注釈のところに記載を入れておりましたものを、そういったガイドラインを充足した項目もあつて評価資料としたということが分かるように、43ページの試験全体の脚注に記載場所を移して、事務局で修文を行っております。御確認を頂ければと思います。

また、この試験は本文中ですが、43ページの17行目のところです。「比重量増加が」というところで、「が」が1つ不要でして、先生方から御修文を頂いております。本試験の無毒性量としては、雌雄とも1,100 ppmであると考えられたというものでございます。

続きまして、44ページの10行目から、(5)イヌの90日の試験でございます。こちらは結果としましては、ページをおめくりいただいて、3行目、4行目のところですが、雌雄とも本試験の最高用量20 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。また、その下、8行目から(6)として、ウサギの21日間亜急性経皮毒性試験について記載をしております。こちらは事務局から、1,000 mgでの雌におけるリンパ球増加と好中球減少について、総白血球数に検体投与による影響が認められないということから、毒性所見としなかったというところで御確認をお願いしておりまして、各毒性の先生方から事務局案に御同意を頂いているところでございます。

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。

○松本座長

ありがとうございました。

39ページの亜急性試験というところからですけれども、まず、その前に6行目ですけれども、混餌で行われた試験で体重増加抑制が認められているのですが、摂餌量減少がある

場合は、摂餌忌避の可能性が考えられるので、ARfDのエンドポイントにしませんでしたという全体的な問いかけですけれども、このことについて、久野先生、平林先生、山手先生、義澤先生から、了解しました、同意しますという意見を頂いています。

具体的には、39ページの8行目からの90日間亜急性試験ラットですけれども、まず、この試験で40ページの10行目のボックスのところですが、雄において体重増加抑制があつて、50 ppm以上の投与群を所見としましたが、統計学的有意差がなかったののでどうでしょうかということについて、平林先生からは同意しましたということ。久野先生からは、200 ppm、1段上ではないかということ。私は50 ppmの雄は影響でしょうかと書いたのは、実は200 ppmにしてはどうですかという意味で、こういうことを書きました。山手先生からは、一過性なので毒性所見としないでいいのではないかと。義澤先生からも、毒性と判断しなくても良いかもしれませんということで割れてしまったのですが、みんな一緒ですか。

どうでしょうか。病理所見との兼ね合いも私は気になっていて、肝臓の脂肪変性とか、そういうものが800 ppm、1段というか2段というか、上からですけれども、認められているので、その辺の御意見を聞いてみたらいいのかなというふうに思いました。久野先生はいかがでしょう。

○久野専門委員

リカバーしているもので、最初はいいかなと思って、毒性は取らなくていいと思ったのですけれども、比較的長い期間、体重抑制があつて、しかもラットの2年間の発がんのほうでも50 ppmで、たしか体重抑制があつたような気がするのですが、総合的に考えると、毒性と取ってもいいかなと、今、考え直しているところです。

○松本座長

ぎりぎりだということですね。山手先生はいかがでしょう。

○山手専門委員

私は書きましたように、50 ppmの雄で体重増加抑制の変化を一過性として捉えまして、毒性と判断はしなくてもいいのではないかとことです。今、久野先生が言われた、ほかの試験でも低下傾向あるいは低下しているかは、私も見切っていないのですけれども、もし同じような変化があるのでしたら、再現性があるということを考えれば、取らないといけないかなと思います。すみません、私はそのデータを見ていなかったもので、このデータだけでしたら一過性ということで、毒性と取らなくてもいいのではないかと考えています。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

義澤先生はどうでしょうか。

○義澤専門参考人

私も書きましたように、ちょっと長いですが、一過性の変化で、最終的には全然、差が認められていないということで、50 ppmの雄は毒性と取らなくていいのではないかと

思っています。

○松本座長

ありがとうございました。

平林先生、いかがでしょうか。

○平林座長代理

私は、確かに一過性ではあるとは思いますが、最終的に有意差はなかったと言うものの、体重の差がずっと続いていたということと、18か月あるいは2年間の毒性試験のところで、130 ppmの体重増加抑制があつて、その投与量を見ますと、2.3と6で、その間がこの90日間の3.8ということになるので、そこからすると、ぎりぎりではありますが、毒性と取ってもいいのかしらと考えた次第でございます。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

結局どうしようかなというところなのですから、山手先生、どうぞ。

○山手専門委員

私も本当なら、ほかの試験との兼ね合いで見ないといけないのですけれども、確かに今、平林先生が言われたように、ほかの試験との兼ね合いを考えると、50 ppm、6日以降の体重増加抑制、これは確かに取っておいたほうが、合理性があるかなという気がしました。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。どうぞ。

○栗形専門委員

栗形ですけれども、50 ppmというのは非常に生殖試験でも悩ましいところで、2世代繁殖試験でも、実は親動物で、50 ppmで投与2週間からだと体重増加抑制は出ています。再現性は繁殖試験のほうでも50 ppmと確認されていますという情報をお伝えします。

○松本座長

ありがとうございました。剤に若干の刺激があつたりするのですけれども、今、栗形先生から生殖発生の方でも50 ppm当たりで体重に対する影響がありそうだという話があったので、全体的にその50 ppmというところを、この後、また生殖発生毒性の話は出てくるのですけれども、その辺を見ながらということにしましょうか。この雄の50 ppmについては、表をこのまま一応残すということで進めさせていただこうと思います。よろしくお願いします。

2点目ですけれども、200 ppmの雌雄で認められたトータルコレステロールの減少について、副腎、肝臓の関連が考えられるという考察があるので、毒性所見としましたということについては、平林先生、久野先生、山手先生は毒性学的な意義は低いということで、義澤先生も800 ppm群からにすべきかもしれませんというような御意見を頂いているのですが、まず、久野先生はいかがでしょう。

○久野専門委員

組織学的な変化という点では、ちょっと所見に乏しいなとは思いますが、この剤が脂質の代謝に少し関わるような感じの説明があったので、これは取っておいたほうがいいのかと感じました。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

山手先生、どうぞ。

○山手専門委員

コメントをさせていただきます。これは40ページの②のところに肝臓の変化及びストレスにより生じたと考えられる副腎の変化と関連が考えられるという記載になっているので、これを根拠にして毒性だということに対しては、私はおかしいと、あまり意義はないと考えています。今、久野先生が言われたように、この剤は脂質系への影響がある、脂質合成の抑制があるということを考えれば、毒性として取っておくべきかなと思います。その機序はやや不明ですけれども、取っておくべきかなと思います。そういうコメントをさせていただきます。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、義澤先生の前に私からなのですが、コレステロールは比較的ばらついて、1SDが平均値の20%くらいで、かなり大きいばらつきがあって、これは50%くらいが動いているので、やはり何かぎりぎりの線ですけれども、どちらに転ぶかなという、数字だけを見れば、そういうふうに考えていますということだけをちょっとお伝えして、義澤先生、御追加がありましたら。

○義澤専門参考人

200 ppmはどうかかなと思った次第です。800～3,200 ppmまでもそんなに毒性が強くないし、なぜだろうと。毒性学的意義は何なのだろうと、ふと疑問に思って、もしこのレポートの肝臓とかストレスで云々というのだったら、そのどちらかの変化で出るとしたら、取るべきではないかなと思った次第です。ただ、変化はあるでしょうね。何でかということは疑問に思いました。

○松本座長

ありがとうございました。

平林先生、御意見はありますか。

○平林座長代理

もう久野先生がおっしゃったとおりで、山手先生もそうおっしゃっていましたが、肝臓や副腎の変化との関係は、はっきりはしないと思いますが、脂質代謝ということからして、所見としては取っておいたほうが良いのではないかと考えております。

○松本座長

ありがとうございました。剤の特徴、毒性の特徴を考えて、ボーダーラインという言い方は変ですが、ぎりぎりの動きかもしれませんが、一応このコレステロールについては、事務局の案で書いてあるとおり、毒性とするということによろしいでしょうか。違うという意見がありましたら、よろしいですか。ないようですので、そういうふうにさせていただこうと思います。ありがとうございました。

それでは、次が、41ページの亜急性の（2）なのですが、中島先生、小澤先生、古武先生からですが、「O-DEM」について、パラニトロアニソールの脱メチル化であることが分かるように、PNODに変更してくださいということを3人の先生から御指摘がありました。それに対して、事務局から、この後、幾つか出てくるのですけれども、「O-DEM」はPNODに全て修正いただきました。代謝の先生から何か御追加はありますでしょうか。小澤先生は何かありますか。

○小澤専門委員

特にございせん。もうこのとおりで直していただければ、それで結構です。

○松本座長

ありがとうございます。

古武先生もよろしいでしょうか。

○古武専門委員

大丈夫です。

○松本座長

ありがとうございます。

次が、42ページの下の方に【事務局より】というボックスがありまして、（3）の試験が予備試験として実施されたのだけれども、回復群が設けられているし、肝臓への影響の回復性について記載があるので、参考資料として記載しましたということです。これに対して、先生方から了解しましたという意見を頂いています。これは特によろしいですね。

43ページの17行目に誤字が1つありましたが、これは直していただきました。

44ページですが、【事務局より】のボックスがあって、（4）の亜急性のマウスですが、尿検査と眼科的な検査は行われていないけれども、評価資料としましたということについて、先生方から、いずれも同意しましたという御意見でした。その中で平林先生から脚注にして、こういう文章にしてはどうかという御提案を頂いて、43ページの一番下の脚注のところですが、尿検査及び眼科的検査を実施されていないが、供試動物数やほかの検査項目、ガイドラインを充足していると考えられたことから評価資料とした。平林先生の御意見を参考にこうさせていただきました。これはこれでよろしいですか。

○平林座長代理

ありがとうございました。

○松本座長

次が、45ページの13行目のボックスで、ウサギの試験で1,000 mg/kgの雌でリンパ球の増加と好中球の減少が見られたけれども、トータルの白血球数の変化がないので、毒性所見としましたということについて、これは、久野先生、平林先生、山手先生、義澤先生から事務局案でいいですというお返事でした。

以上が亜急性についての確認事項になりますけれども、何か御追加はありますか。よろしいですか。よろしいようでしたら、慢性毒性及び発がん性試験のほうをお願いいたします。

○藤井専門職

では、評価書案の45ページ、15行目からお願いいたします。慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

初めに16行目から（1）ラットの1年の試験でございますが、初めに46ページの15行目以下の【事務局より】の①を御覧いただいていいでしょうか。ラットの長期の試験でございますが、いずれも1975年に試験が開始されたものでございまして、【事務局より】に記載のとおり、a、b、cというところで、12か月、1年と18か月と24か月の試験がそれぞれ抄録に各試験結果として分かれて記載がされております。【事務局より】①のところで誤記があるのですが、a、b、cのうち、aとbですね。12か月と18か月の試験については、24か月、2年の試験の中間と殺群に相当するということが示されております。このことから、bとcの試験については、後ほど御説明します、ラットを用いた2年間慢性毒性・発がん性併合試験として記載をまとめたところでございます。

一方、aのラットを用いた12か月、1年間の慢性毒性試験については、後ほど出てきますが、ラットの2世代繁殖試験②のP世代の親動物も兼ねているということから、bとcの試験とは異なり、また、試験終了時のホルモン濃度測定も実施されていないというような違いがございまして、評価書案では、2年の併合試験と分けて、個別に1年間慢性毒性試験として結果を記載しているところでございます。

今、御説明をしたとおり、このラットの1年間慢性毒性試験については、2世代繁殖試験②の親動物を兼ねているというところにつきまして、45ページの本文又は脚注の9について、記載をさせていただいているところでございます。この点について、栗形先生からコメントを頂いております。まず、この試験は死亡数が割と多い印象ですということと、繁殖試験での剖検所見では、対照群も含めて気道の感染例が確認されているというところ。また、その2世代繁殖試験でのP世代の親動物も兼ねているという旨に関しまして、コメントを頂戴しているところでございます。この1年の慢性毒性試験の結果、毒性所見については、表35のとおりでございます。

ページをおめくりいただいて、47ページのところに【事務局より】の②としまして、グルコースの増加の扱いについて、お伺いしております。本試験で認められたグルコースの増加につきまして、対照群が低値であったことに起因して有意差が認められたということと、試験実施施設における背景データと同程度であるという考察がなされておりました。

て、評価書案でも毒性所見としませんでした。

また、本試験以降のラットを用いた長期試験において、いずれの試験においても、用量相関性を伴ってグルコースの増加が認められているということについて、まず、2点お伺いをしておりまして、aというところで、2年の併合試験については、本試験と同時期に実施されておりまして、本試験と同様に対照群の低値、また、背景データを考慮して毒性所見としなかったというところ。

bとしまして、2年間の発がん性試験①については、50 ppm投与群の雌雄で認められたグルコースの増加に関して、抄録では再試験として実施された、その次のラットの2年の発がん性試験②における対照群の値と同等であるということから、生物学的に異常な高値ではなかったというような考察がされております。しかし、試験実施施設、実施時期の背景データが示されていないということと、用量相関性を伴ってグルコースの増加が認められているところから、両試験とも毒性所見として記載をしているところでございますが、ほかに関連する毒性影響が認められないと考えられたこと。また、JMPRでは、このグルコースの増加については、毒性影響ではないというような評価がされているところでございます。その下に表としまして、各ラットの長期試験におけるグルコースの測定値をまとめているところでございます。背景データとしては、1970年代前半の結果が提供されているというようなことでございます。

まず、【事務局より】①のラットの長期試験のまとめ方につきましては、いずれの毒性の先生方からも事務局案に御同意を頂いているところでございます。また、グルコースの増加でございますが、各先生から、毒性所見としなくて良いのではないかという旨でコメントを頂戴しております。

山手先生からは、特に2年の発がん性試験①、②のところですが、判断に迷いますが、グルコースの増加の毒性学的な意義や、その増加に関連する影響がないとされているので、毒性影響としなくてよい気がしますというところをコメントいただいております。

平林先生からもラットの1年試験の雄を除いて、一貫して各試験の雌雄とも用量依存的に増加が観察されておりまして、投与による影響と考えられますが、毒性所見とするかは先生方の御意見を伺いたく存じますというところ。

同様に義澤先生からも、②のbのところですが、確かに130、又は350 ppm投与群で対照群に比べて高値を示していますというところで、ただ、背景データの範囲内というところで、毒性学的に意義がある変化とは思いませんでした。専門の先生の御教示をお待ちしておりますというところで、各先生方からコメントを頂いているところでございます。このラットの1年間慢性毒性試験の結果としましては、無毒性量は雌雄とも130 ppmであると考えられたというような記載案としているところでございます。

続きまして、48ページ、2行目から、イヌの1年の試験でございます。毒性所見は表36に記載のとおりでございます。ページをおめくりいただいて、49ページの上のところに、こちら【事務局より】で3点、事前にお伺いをさせていただいております。

まず①が、異常便でございます。こちらは抄録又は報告書では、投与との関連が考えられるものの、最高用量投与群においても、その発現頻度が低いというところと、ほかに一般状態の悪化が認められないことから、毒性学的意義はないというような考察がされておりました、評価書案でも毒性所見としませんでした。

また、②については、一般状態観察で認められた雌における乳房肥大については、発現時期が一過性であり、発情との関連が考えられるということから、そういった考察に基づきまして、毒性所見としませんでした。

また、その次、③でございます。125 mg/kg体重/日投与群の回復群で認められた雄の胆汁うっ滞と雌の卵巣の重量増加については、いずれも投与期間終了時に認められていないということから、毒性所見としない案としております。

以上、事務局より①～③、いずれも各毒性の先生方から、事務局案に御同意を頂いております。山手先生からは、①の異常便につきましては、腸の組織的な異常所見がないので、毒性所見としなくて良いと思いますというコメントを頂いているところでございます。このイヌの1年間慢性毒性試験の結果ですが、無毒性量としては雌雄とも12.5 mg/kg体重/日であると考えられたという記載案としております。

続きまして、49ページの2行目から、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の結果でございます。まず、この試験では、試験終了時に全生存動物を用いて、血清中のプロラクチンとLH濃度の測定がされております。

50ページの2行目から、その結果について記載をしております。350 ppm投与群の雄で主群ですが、血清中プロラクチン濃度の増加傾向、雌でLH濃度の増加及びプロラクチン濃度の減少傾向が認められたという結果となっております。この毒性試験は表38に記載のとおりでございます。発がん性は認められなかったというようなものでございます。

【事務局より】としまして、50ページの下から、3点、お伺いをしております。まず、①が雄における体重増加抑制についてでございます、こちらは主群又は中間と殺群とも130 ppm以上投与群の毒性所見としたというものでございまして、この点は各毒性の先生方から事務局案に御同意を頂いております。

ページをおめくりいただいて、51ページの一番上ですが、②としまして、肝細胞過形成結節の扱いについてでございます。350 ppm投与群の雌のみ、毒性所見としたというところでございます。こちらは、抄録又は報告書では50 ppm以上投与群の雌雄の毒性所見という考察がされておりました、扱いについてお伺いをしておりましたが、いずれの先生方からも事務局案どおり、350 ppm投与群の雌のみの毒性所見とするというところで御同意を頂いております。

また、事務局より③でございます。130 ppm以上投与群の雌における乳腺の良性腫瘍の発生頻度減少傾向でございます。こちらは、その下に表を設けております。こちらは毒性影響ではございませんが、後ほど出てきますが、繁殖能に対する影響機序検討試験において、本剤のアロマターゼ活性阻害作用が認められておりました、その作用との関連性が考

えられましたので、投与に関連した変化として、評価書中に記載を入れるかどうか、扱いについて、伺いをしていたところでございます。

久野先生から、関連性が明らかでないので、記載をしなくても良いと考えますというところを頂いております。

また、山手先生からは、各腫瘍を合計した統計処理も必要と思います。有意差がないのであれば、記載は不要だと思いますというところでございます。こちらは報告書を確認いたしましたが、各腫瘍の合計については、記載がされていないところでございます。

また、義澤先生からは、これまで、こういった同様の変化が見られた場合の記載をしていたことがありますでしょうかというところと、ラットでアロマトーゼ阻害剤の変化においては、乳腺組織への変化のほかに血中エストロゲン値の減少であるとか、子宮重量の減少も伴いますというところで、この試験では、これらの試験が明らかでない場合には、特に乳癌の発現減少の記載については要らないのではないのでしょうかという御意見を頂いております。

過去例で申し上げますと、プロラクチンの減少が特徴的な剤において、過去にそれに関連した所見としまして、乳腺腺腫の減少を試験の本文中ではなくて、後ほどのメカニズムの考察のまとめのところに記載をしたという事例はございますが、本剤はどのように記載をすべきかどうかというところも踏まえまして、扱いについて御確認を頂ければと思います。

このラットの2年併合試験の結果については、50ページの8行目から記載のとおりでございます。無毒性量としては、雄で50 ppm未満、雌で50 ppmであると考えられて、発がん性は認められなかったという記載案としているところでございます。

続きまして、52ページの2行目から、ラットの2年間発がん性試験の①でございます。こちらは先ほどの2年の併合試験において、雄で無毒性量が設定できなかったということから、特に肝臓への毒性影響の有無を確認することを目的として、試験が行われているものでございます。

【事務局より】としまして、22行目のところから記載をさせていただいておりますが、本試験は試験期間中に慢性呼吸器感染症が発生しておりまして、投与期間終了時の死亡率が68%以上と非常に高いということから、本試験の結果から発がん性の評価はできないとする案としております。

一方、50 ppm投与群の雄において、先ほどのラットの2年併合試験の最小毒性量である50 ppmと同様に、肝臓の脂肪変性が認められております。所見の再現性が確認されたと考えられましたので、一般毒性に関しては、評価を可能とする案としております。

こちらは、久野先生、山手先生、松本先生、義澤先生から事務局案に御同意を頂いております。平林先生からは、発がん性の評価ができないことは同意します。一般毒性について、そのラットの2年併合試験と同様の傾向が認められたことを記載する意義が乏しいように存じますというコメントを頂いております。こちらは扱いについて御検討を頂ければ

と思います。

続きまして、53ページの2行目から、ラットの2年間発がん性試験②でございます。こちらは先ほどの①の試験で感染症が発生したというところで、再試験が実施されたものでございます。こちらは用量設定としては、同じく最高用量が50 ppmで実施されておりますが、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ところで、発がん性も認められなかったとする案としております。

事務局から1点、50 ppm投与群の雄における体重増加抑制、こちらは投与3週～6週にかけてですが、増加抑制の程度がわずかであるというところ。また、試験終了時の体重に对照群との差が認められないことから、毒性所見としない案としておりまして、いずれの毒性の先生方からも毒性所見としないというところで、事務局案に御同意を頂いているところでございます。

54ページをお願いいたします。2行目から、ラットの長期試験の総合評価の記載案としております。現時点の案としましては、無毒性量は雄で1.20 mg/kg体重/日、雌で1.46 mg/kg体重/日であると考えられ、発がん性は認められなかったとする記載案としております。

その下、8行目からマウスの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。所見については、次のページの表42に記載のとおりでございます。

55ページの18行目からの【事務局より】を御覧ください。こちら①については、先ほど、ラットのところで御紹介をしたものと同様、抄録では12か月と24か月の各試験について記載が分かれておりましたが、評価書案では、それらをまとめて2年間慢性毒性/発がん性併合試験として記載をしたというところで、こちらは各先生方から御同意を頂いております。

また、その下、②ですが、170 ppm以上投与群の雌におけるグルコースとクレアチニンの増加について、抄録に基づきまして、毒性所見としましたが、1年間と殺群でのみ認められておりまして、ほかの関連する毒性影響が認められないと考えられましたので、扱いについて、お伺いをしておりまして。こちらについては、各先生方から、毒性学的意義は乏しいように思いますというところであるとか、増悪する所見でもないの、というような御意見を頂いておりまして、毒性所見としなくて良いのではないのかというコメントを頂戴しております。

頂いたコメントを踏まえまして、表42のところ、雌のグルコースとクレアチニンの増加については削除というような修正をさせていただいております。それに併せまして、本文中、無毒性量の記載についての修正をしておりまして、無毒性量は雌雄とも170 ppmであると考えられた、発がん性は認められなかったとする記載案としていただいております。

慢性毒性及び発がん性については、以上となります。よろしく申し上げます。

○松本座長

ありがとうございました。

慢性毒性及び発がん性試験については、45ページからということになります。

46ページの2行目ですけれども、全体的な話として、栗形先生から、死亡数が多いという印象です。繁殖試験での剖検所見で対照群を含めて、上部気道の感染例が観察されています。この試験は1978年ということで、非常に古い試験で、いろいろな感染症というか、そういうものがあつた時代のようにも思います。全体的に長期の試験とか繁殖の試験とかというのは、古い試験はそういうのを、気をつけなければいけないなと思いますけれども、そういう御意見を頂きまして、ありがとうございます。特に追加はよろしいですか。

○栗形専門委員

ただのメモです。

○松本座長

ありがとうございました。

(1) 1年間ラットの慢性試験についてです。46ページの15行目のボックスですけれども、このラットの慢性試験が非常に複雑で、12か月、18か月、24か月の3つあるということと、さらに24か月の発がん性試験も入っているというようなことがあるので、結論から言いますと、今、御説明いただいたように、2年間慢性毒性/発がん性試験を1つにまとめて、最初の12か月を分けて記載するというふうにしますということで、このまとめ方については、先生方から、了解ですという御意見を頂いています。

次に、②です。グルコースの増加が見られたわけですが、なかなか悩ましい結果で、非常にはっきりした用量相関性のある増加という結果になっているのですが、そのことについて評価をどうしましょうかということで、久野先生からは、毒性所見としないでもいいと思います。

山手先生からも、非常に迷うけれども、グルコース増加の毒性意義とか、いろいろ考えると、影響としなくてもいいのではないかな。平林先生からは、一応、一貫性のある増加が見られて有意差も付いているので、影響ではないかな。義澤先生からは、背景データは古いけれども、背景データの範囲内で毒性学的意義があるとは思いませんという御意見でした。

私も義澤先生の御説明がいいと思うのですが、古いということとか、いろいろ考えて、最高用量群が上がっているのではなくて、最高用量群がどちらかと言うと正常値に近いというか、そういう感じを受けるので、影響としなくていいのではないかなと思いますが、平林先生は、その辺はどうでしょうか。

○平林座長代理

一貫性があるということと、一番新しい、その1981年のデータのコントロールが100で、それから上がっているというところからすると、必ずしも棄却していいのかなというところに多少の疑問がございましたので、先生方の御意見を伺いたいなと思っておりました。ただ、上がっているとは言っても、そこまで毒性学的な意義があることほど上がっているかと言われれば、それも微妙だなとは考えておりました。

○松本座長

ありがとうございます。毒性の先生方の意見を総合して、ここは毒性としないということとでよろしいでしょうね。ありがとうございます。

ラットはそれでいいとして、次が、イヌの1年間慢性試験です。49ページの一番上に3点、事務局からありまして、①は、異常便が認められたけれども、毒性としなかったという点について、久野先生、平林先生、山手先生、義澤先生から、事務局案でいいですよという意見でした。

②の乳房の肥大について、これも病理学的な組織の変化が伴わないということから、毒性所見としませんでした。これも先生方から了解しましたという意見でした。

③の回復群で認められた肝胆汁うっ滞と卵巣の絶対重量及び比重量増加について、毒性所見としませんでしたということについて、これも先生方から特に御意見はありませんでした。

①の異常便について、山手先生からは、腸の組織的な異常所見がないから毒性所見となくていい。そういうふうに御意見を頂いて、山手先生は何かその異常便のことで、ほかに追加の御意見がありますか。

○山手専門委員

先ほどのグルコースの試験もそうですけれども、先ほどから出ていますけれども、試験が古くて、GLPが施行される5～6年くらい前の試験ですよ。1983年から1984年くらいからGLPが始まっていて、そういう意味では、全体を通して一言言いたいのは、もう一度、新しい感覚でやり直してほしいなというのがあるのですけれども、それはそれとして置いておいて、イヌの試験は1985年でGLPということで、この辺りになると組織学的な試験もしっかりなされているのかなと。それがあえて腸の粘膜上皮の変化があった、なかったという記載もありますので、それほど毒性学的に重視しないとイケない異常便ではないということで、あえて書かせていただきました。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。山手先生がおっしゃったように、この剤の毒性、ほかもそうですけれども、非常に古い試験の結果が多くて、今頃なぜこんな古いデータを基に評価をするのだろうというのが、実は私も気になっていました。ありがとうございました。

次が、50ページの上のほうに、2行目、3行目のところですが、血清中のプロラクチン濃度の増加とか、血清中のLH濃度の増加、プロラクチン濃度の減少、そういうメカニズム的な結果も入れていただいている、これはこれでいいかなと思います。

それで、【事務局より】というのが、50ページの下にありますけれども、体重増加抑制について、主群とと殺群ともに130 ppm以上の投与群を毒性所見としましたという点が1つ。それについては、特に先生方からは御意見がありませんでした。

②は、肝細胞過形成結節についてですけれども、有意差が認められた350 ppmの雌のみを毒性所見としましたが、抄録では2つ下から毒性所見と考察されています、という点につきまして、久野先生からは350 ppmの雌のみを毒性と考えます。同じように平林先生か

らも同じ御意見でした。山手先生からは古い試験で、なかなか内容がつかみにくいという意味でしょうか。有意差を持って判断するしかないと思います。そういう御意見でした。義澤先生からは、事務局の御提案に賛成です。350 ppm以上の雌のみを毒性とすれば良い。そういう御意見でしたので、これは350 ppm以上を毒性とするということにさせていただきます。こうかなと思います。

③ですけれども、130 ppm以上の雌の乳腺の良性腫瘍、腺腫の「腫」を直していただいています。発生頻度は減少傾向がある。増加ではないのですけれども、本剤のアロマターゼ活性阻害作用との関連性において、アロマターゼ活性阻害作用との関連性が考えられることから、どういうふうに記載しましょうかという問いかけがありました。それに対して、関連性が明らかでないので、記載しなくていいのではないかという、久野先生からの意見です。平林先生からは、これまでの書き方に合わせたらどうか。山手先生からは、線維腺腫、線維腫、腺腫を合計した統計処理も必要と思います。有意差がないのであれば、記載は不要に思います。有意差をもって考えたらどうでしょうかということ。

義澤先生からは、血中のエストロゲン値の減少とか、子宮重量の減少も伴っているので、アロマターゼ阻害剤の変化には、そういうエストロゲン値の減少とか、子宮重量の減少を伴う。その変化が明らかでないのであれば、特に乳癌の発現減少の記載は要らないのではないかと思います。これまでも記載していなかったように思いますということですから、これはどうでしょうか。

山手先生、どうぞ。

○山手専門委員

乳腺のアロマターゼの阻害で、ホルモンなどの影響による腫瘍の発生というものをやはり考慮しないといけないと思うのです。数が減っているので、逆に言えば、その減るところがポイントになると思うのですけれども、ラットの乳腺は、僕の認識では腺腫ができて、だんだん間質に膠原線維が増生して、線維腺腫になって、極端なところまで行けば、乳腺上皮にほとんど見られない線維腫のような像を呈するという、そういう移行的な腫瘍であると、私はそういう認識を持っています。そういう意味で、先ほどここに書いてありますように、線維腺腫、線維腫、腺腫の合計をしたものの統計処理も必要かなと思いました。それでもって有意差がないのであったら、あえて書く必要はないと思いますけれども、メーカーのほうで、そういうことをあえてしていないということでしたら、要求する必要はないと思いますけれども、コメントとして残しておいていただければと思います。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。【事務局より】ということで、線維腫とか腺腫の合計について、報告書には記載がありませんでしたということですので。

○山手専門委員

ということで、それ以上、私のほうは求めません。メーカーからの報告書がなかったと

ということですね。ただ、ラットの乳腺腫瘍は、そういう認識を持っておいたほうがいいのかということ、議事録に残しておいていただければというだけです。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。先生の御発言の内容はよく分かりました。今のことは、こういう議論をしたということは残っておりますので、それを残した上で、はっきりしないというか、減少についてなので記載しないということによろしいですか。

義澤先生、どうぞ。

○義澤専門参考人

義澤です。アロマターゼ活性剤というのを、昔、幾つか評価したことがあるのですけれども、全身のホルモンのいろいろな臓器が変化します。この試験では、正常の乳腺を評価しています。乳腺では雄も雌も薬剤性変化が通常は観察されます。この試験では乳腺に変化がみられていないので、記載する必要はないと思いました。それと、ラットの乳腺腫瘍は多発するのが特徴ですので、マルチプリシティが減少してくるというデータも得られるはず。報告書に何も一切書いていないので、あえて必要はないかなと感じています。

○松本座長

ありがとうございました。

久野先生も今のお二人の御意見でよろしいでしょうか。特に御追加はありませんか。

○久野専門委員

書かなくていいかなと思ったのは、毒性ではないからというシンプルな理由だけで、これまでの記載ぶりに合わせることで良いと言われた、この平林先生のコメントが秀逸だなと思ひまして、やはりアロマターゼ阻害薬としての考察のほうに持っていきたいという意図があるならば、入れるほうがいいのかもしいないと思ひました。

○松本座長

ありがとうございます。ここで特に議論をしなくても、この後、その他試験でアロマターゼの話が出てきますので、そちらでまた、この結果が必要であれば、使って議論すること、次に進めさせていただこうと思ひますけれども、よろしいですか。

○吉田（緑）委員

よろしいでしょうか。ほかの試験がどうかというのは関係ないのですよね。今回の剤においてどうかということで、記載ぶりということは、その試験ごとに毒性のプロファイルで決めていただきたい。腫瘍の頻度が下がる時というのは、気にしなければいけないのは、生存率が上がっているかどうか。生存率が上がっていると、加齢性の変化は下がりますね。そういうことがある。

あとは先ほども体重の議論をされましたけれども、体重の増加抑制がありますと、このような乳腺の腫瘍は発生頻度が下がりますので、ということも考えなければいけない。今回は死亡率も下がっていないし、体重も、今回のモード・オブ・アクションがアロマターゼのインヒビターであるということも思うと、あとは試験の年数が、先生方が御懸念され

たように、あまり新しくないですね。

ただ、多分この当時としては、かなりきちっと試験をしているだろうというのは、対照群のnが118という、よく最近、nが50を切るようなので、発がん性があるかどうかは分からないみたいなものもありますけれども、その当時としては、感染症をしてしまったかもしれないけれども、随分頑張って試験をしたなというのが見られるかなというふうに思います。ですから、その乳腺の書き方にしろ、マルチプリシティーにしろ、非常に不足はあるのですけれども、ということだけです。

私はどちらかと言うと、山手先生と同じ意見を持っておりまして、乳腺というのは線維腫と言っても、皮膚からの線維腫とは違うというのは、動物をやっている先生はみんな御存じで、むしろ腺房が消えてしまったことに関して、ファイブローマになっている。皮膚からのオリジンではない。多分、久野先生はヒューマンも良く御存じなので、ヒューマンのファイブローマとかなり違うのだろうなということは御覧になっていると思うのですけれども、そのように思っています。ですから、ここに書かないとしても、そういうことがあるぞということを見ていただいて、1つ下の用量で卵巣の重量も上がっていますね。これだと多分、アロマターゼインヒビターにあるような所見だと思うのですけれども、そういうのもあるということを確認していただいて、次の繁殖、あとはメカニズムに進んでいただければ有難いと思っております。これが1つ、乳腺の私のアドバイスでございます。

もう一つは、肝細胞過形成結節のことなのですけれども、1978年というのは、ちょうど肝細胞の腫瘍のクラシフィケーションが、NIHとかで最初に行われた時期だと思うのですが、多分これは前腫瘍病変、今で言う、変異肝細胞巣と同じような取扱いであったというような認識で、先生方はよろしいでしょうか。むしろ山手先生に伺ったら、同じ世代なので御存じかもしれませんけれども、そういうような分類をしていたということで、山手先生はよろしかったでしょうか。

○山手専門委員

私がコメントをしているのは、“hyperplastic nodules” というものの本体が、やはり分からないのです。今、先生が言われたように、肝臓の表面にぽこっと結節状に出るようなものなのか、あるいは結節ではないけれども、組織の中で変異肝細胞巣のような、好塩基性とかですね。そういうものが分からなかったので、意義づけがしにくいなということをコメントしました。私の印象では、ラットですので、変異肝細胞巣程度のことを言っているのではないかなという認識です。それ以上はちょっと分かりません。写真でもあれば、一番いいですけれども、以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

この件について、何かほかに御追加はありますか。よろしいですか。大変重要な意見だと思うので、今のことを踏まえて、この後、発生毒性なり、メカニズム試験のところで、また出てくると思いますので、よろしくお願いします。それでは、ラットの2年間慢性発

がん性試験のところはよろしいでしょうか。③のことです。

よろしければ、2年間発がん性試験、ラット①という、52ページに進めさせていただき
ます。この試験で【事務局より】というボックスが、52ページの一番下にありまして、死
亡率が非常に高いので、発がん性の評価ができないという記載案としました。ただ、一般
毒性については、評価可能だと考えましたという問いかけがありました。このことについ
ては、久野先生、山手先生、義澤先生、平林先生も賛成ですということですが、平
林先生から、2年間慢性発がん性の試験と同様の傾向が見られたことを記載する意義は乏
しいように思いますと、ここは何かありますか。

○平林座長代理

試験そのものが、かなり死亡率が高くて、成立が難しいのではないかというふうに考え
ました。この後、再試験が行われているということで、ただ、無毒性量が上がってしまう
ようではあります、とは言うものの判断できない試験を残しておくのはいかがなものか
ということで、意見を述べさせていただきました。以上です。

○松本座長

ラットの一般毒性の部分について、先生が今、言われたのは、一般毒性の部分も意義が
あまりないという。

○平林座長代理

死亡率。

○松本座長

高いから。その辺について何かありますか。

○義澤専門参考人

義澤です。この試験は肝臓しか病理検査をやっていないですよ。試験の評価書を見て
いたら、目的は無影響量を求めると書いてあります。発がん性の評価は全く関係なくとい
うことと、毒性評価もできていないと思うのですが、その辺はどうなのでしょう。

○松本座長

特に毒性の先生方で、今、【事務局より】で説明しましたが、発がん性の点につ
いては評価できない、何とか一般毒性でも残そうかという案だったのですが、ここ
から何も所見といいますか、有意義なということですが、毒性試験として有意義な
毒性結果がないのであれば、この試験を省くということになるのでしょうか。事務局から、
ちょっとお願いします。

○横山課長補佐

恐れ入ります。この試験なのですけれども、1982年に実施されていまして、おめくりい
ただくと、1985年に同じ用量で試験が実施されておりまして、53ページの試験ですと、50
ppmで影響なしとなっておりまして、この2つの試験をお比べいただきまして、御判断い
ただければと思ったところです。

①の試験では、若干、事務局のほうでは所見、体重増加抑制などを拾っておりまして、

一方、次の試験ですと、50 ppmまで何も拾うようなものがなかったということもありまして、扱いを迷った部分もございまして、この両方の試験と、もうちょっと古い、その前の試験、49ページ、50ページにあります、より古い試験になるのかと思うのですけれども、この関係を御覧いただきながら、使うか使わないかをお決めいただけたらどうかと思っていたところになります。すみません、あまり補足になっていないのですが、以上になります。

○松本座長

ありがとうございました。その慢性試験の部分をどうするかというのは、あとのADIに関係してきますよね。失礼しました。どうしましょうか。一応、GLP試験ではあるのですけれども、意義が乏しいということになれば、これはもう削除をしてもいいかなと。どうぞ。

○久野専門委員

これは、JMPRのADIの根拠になっている試験ですよ。

○松本座長

2つの試験の総合評価になっていますね。

○吉田（緑）委員

よろしいでしょうか。JMPRにつきましては、今から25年も前ですから、あまり気にされなくても良いかもしれません。義澤先生はいかがですか。

○義澤専門参考人

多分、再評価をしたら変わると思います。

○松本座長

どうぞ。

○山手専門委員

山手です。これはあえて発がん性試験とするよりも、これは、その他の試験に入れるわけにはいかないのですか。低用量における肝臓への毒性影響ということだけで、そこに記載をした上で、ほかの試験でうまく利用するというのはできないのですか。そちらのほうが見映えは悪いですかね。参考意見ということで、議論に入れていただければと思います。以上です。

○松本座長

ありがとうございます。これはどうでしょうかね。確かに①と②を併せて考えるというのも一案のようにも思いますし、意義がないということも分からないでもないです。

それでは、この慢性試験、発がん性ということなので、ADIは最後に議論することになると思うのですけれども、一応、この場合は、今、頂いた意見をそのまま残しておきまして、その他に移すとか、そういうことも含めまして、最後にADIを考えるときに、この試験が必要かどうかというのを改めて議論というより、そこで決めさせていただくという持ち越しになりますけれども、それでよろしいでしょうか。一応そういうふうにさせていただく

うと思います。よろしくお願いします。

次が、53ページの一番下、20行目ですけれども、ラットの②の試験で、50 ppmの雄で見られた体重増加抑制について、抑制の程度がわずかであったことから毒性所見としまして、いざというときに、いずれの先生からも了解ですという返事を頂いています。

その次が、55ページの1行目～7行目のところですが、久野先生、平林先生、山手先生、義澤先生からコメントを頂いたものを基に修文しましたということで、これは大丈夫でしょうか。

55ページの下に【事務局より】ということで、マウスの試験が12か月、24か月あって、それを2年間慢性毒性・発がん性試験としてまとめましたということ。これについては事務局案でいいですという御意見を頂きました。

②に170 ppm以上の投与群の雌で認められたグルコースとクレアチニンの増加について、毒性所見としたけれども、ほかの関連する影響がないので、どうしようかということで、久野先生からは毒性にしないで良い。平林先生からは毒性学的意義は乏しいようです。山手先生からは正直迷う所見だけれども、除いても良い気がしますということ。義澤先生からは、毒性学的な意義は乏しいかもしれませんがということで、私からは、投与によるものではないと思いますと、クレアチニンを含めて書いたのですけれども、グルコースについては、先ほどのラットの例とよく似ていまして、コントロールが異常に低いという、そういう結果でしたので、クレアチニンの話も含めて、特に毒性としなくてもいいのではないかなと思いました。

特段御意見がなければ、2つとも毒性としないということにさせていただこうかなと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

慢性毒性及び発がん性は以上ですが、何か積み残しはありますか。よろしいですか。

それでは、4時を少し過ぎましたので、5分ほど休憩させていただいたよろしいでしょうか。4時10分から再開させていただきます。よろしくお願いします。

(休 憩)

○松本座長

時間になりましたので、再開させていただこうと思います。

慢性、発がん性まで来たのですけれども、会議の都合といいますか、進行の都合上、先に遺伝毒性のほうに進めさせていただこうと思います。事務局、よろしくお願いします。

○藤井専門職

では、評価書案の69ページ、65行目からは御覧ください。遺伝毒性試験でございます。今回、試験結果については、表52に記載のとおりでございます。

ページをおめくりいただいて、71ページのところ、【事務局より】で3点、御確認をお願いしておりました。

①については、UDS試験の処理濃度について、 $\mu\text{g/mL}$ に換算して記載をしたというところでございます。こちらは若栗先生、増村先生ともに御了解を頂いております。

また、【事務局より】の②でございます。こちらは一部の試験について、抄録で検体純度の記載がございまして、報告書に記載されている検体のロット番号を確認いたしました。ほかの多くの遺伝毒性試験を含めまして、この用いられているロット番号が同一であったことから、いずれの試験についても評価可能とする案としております。こちらについても若栗先生、増村先生ともに御了解を頂いているところでございます。

また、【事務局より】の③でございます。マウスの小核試験についてでございます。具体的には、70ページの表52の一番末尾でございまして、こちらは抄録に記載がなく、海外評価書を基に記載をする案としております。結果については、JMPRを参照して、弱陽性として記載をいたしましたが、1用量で実施された試験であり、参考資料としてはどうかと考えたところでございます。こちら、若栗先生からは了解しましたと頂いております。ただ、弱陽性の反応が出ていますが、ラットを用いた小核試験で、より高濃度まで試験が行われて陰性となっておりますので、その結果を踏まえて問題はないと判断した旨の記載が必要かと考えますという御意見を頂いております。

また、増村先生からは、1用量の試験ですが、1,000 mgというのが十分高用量であり、これを理由に参考資料とすることはないと考えます。報告書が入手できない場合は、この試験の脚注eというところを踏まえて、以下のようなまとめではどうかというところで、先ほど若栗先生から御提案があったのと同様に、「マウスを用いた小核試験、1試験で弱陽性の報告があったが、より高用量のラットを用いた小核試験を含む他の試験で全て陰性であり、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた」というような追記案を頂いているところでございます。こちらは扱いについて御検討を頂ければと思います。

また、表52でございますが、71ページの上から2つ目、優性致死試験のところ、対象の記載、又は処理濃度・投与量のところを、増村先生、若栗先生から、それぞれ御修正を頂いているところでございます。

遺伝毒性試験については、そのほかに若栗先生からは、抄録中のマウスリンフォーマTK試験の単位の記載ミスについて、コメントを頂いております。こちらは申請者のほうに伝えたいと思います。

また、増村先生からは、表52の上から4つ目に記載の、復帰突然変異試験について、古い試験であって、標準的な方法ではないので、参考資料としてはいかがかという御提案を頂いております。傾斜平板法によって実施されたものでございます。こちらもち扱いについて御検討を頂ければと思います。

遺伝毒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。

○松本座長

ありがとうございました。

遺伝毒性試験は69ページからですが、結果概要の表52につきまして、まず事務局からですが、UDS試験の処理濃度について、評価書案では、 $\mu\text{g/mL}$ に換算し、記載しました。このことは、若栗先生、増村先生から、いずれも了解を得られています。

②の復帰突然変異試験、マウスリンフォーマTK試験、小核試験について、抄録には純度の記載がなかったけれども、いずれも試験の評価が可能として取り扱いましたということについて、これもお二人の先生から了解ですとのことですが、若栗先生は何か御追加はありますか。

○若栗専門委員

追加ということはございませんけれども、別途書かせていただきました、ほかの動物を用いた試験のところで、純度がちゃんと記載されておりますので、同じロットを使っているということで、全く問題ないかと考えております。

○松本座長

御説明をありがとうございました。

増村先生も、特に②についてはよろしいですか。

○増村専門参考人

問題ないと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

③のマウスを用いた小核試験についてですが、これが唯一、弱陽性という結果を記載されていますが、1用量で実施した試験であることから参考資料としました。この点についてどうでしょうかということで、若栗先生、御意見を頂ければと思います。特にここに書いたことがよろしいですか。

○若栗専門委員

私のほうは、ここに記載させていただいたとおりで大丈夫です。

○松本座長

分かりました。増村先生。

○増村専門参考人

1用量の試験というだけでは、参考資料にする理由にはならないと思います。71ページの一番上の試験、染色体異常試験も1用量ですが、これは参考資料に落とすということになっていません。1用量とはいえ1,000 mg/kgですから、ガイドラインの限度用量が2,000ということを考えても、比較的高用量で実施された試験ですし、死亡も1例出ているということで、用量が低過ぎるということでもないのです、これは残しておいて、評価に使えばいいと思います。また全部の試験を通して、これだけが弱陽性ですが、一応陽性になっている試験ですし、JMPRやEPAも評価に使用している試験ですから、食安委でも表に載せたほうがいいと思います。ただ、載せるのであれば、本文を少し変えなければいけませんので、それについては、後ろの72ページの上のほうに一応、こんな文章でどう

でしょうかというのを書かせていただいた次第です。

○松本座長

ありがとうございました。

事務局からの問いかけに対しては、これで了解ですということだったと思います。それ以外に若栗先生から、マウスリンフォーマTK試験の記載ミスという御指摘を頂きました。これは報告書を書き換えたということですか。

○若栗専門委員

このマウスTK試験の基のレポートなのですが、古い試験で、手書きでその単位のところは書いてありまして、すごく見にくいのです。確かにプラスと見えなくもなく、ただ、次のページに、-S9の表があって、そちらはマイナスであるのと、本文中の試験のデザインからすると、ここは 10^{-4} にしていただかないと、試験は成立しない状態になってしまいますので、見直して記載されたほうがいいかと思います。

○松本座長

ありがとうございます。事務局はよろしいですね。

増村先生から、傾斜平板法で実施された復帰突然変異試験は標準的な方法でないので、参考資料として良いと思います。この点について、ちょっと追加していただければと思います。

○増村専門参考人

傾斜平板法という濃度勾配を作るために寒天培地を少し斜めにしてプレートを作るといふ、私も実際に見たことがない方法で、できたプレートもどこからどこまでがどういう濃度なのかが明確でないのです。だから、陽性、陰性の判定に使えるのかもしれないけれども、少なくともAmes試験は、ほかにも何本か表にありますし、これをあえて残しておく必要はないと思います。表に残しておいて、括弧して、参考資料という形で付けておけばいいのかなと考えました。以上です。

○松本座長

あえて、これを試験として残さなくても、参考資料として残しておいても、ほかの試験があるから大丈夫だということです。事務局、それでよろしいですか。では、そのようにお願いします。ありがとうございました。

事務局から、どうぞ。

○横山課長補佐

小核試験の扱いですが、この試験自体は評価資料にして、本文中に、増村先生に御提案いただいたような、生体にとって問題となる遺伝毒性はないというような考察を加えておくという扱いでよろしかったでしょうか。

○増村専門参考人

はい。小核試験を参考資料にするかしないかと言っていた試験が、最高用量が1,000 mg/kgなのなのですが、GLPでやられたラットの小核試験がありまして、そちらが最高

用量1,250ともう一段高い用量でやられていまして、そちらが陰性ですので、そのような作文の案をさせていただきました。以上です。

○横山課長補佐

若栗先生からは、必ずしも参考資料ではないほうがいいという意見を頂いていたわけではなかったので、念のために確認させていただきました。

○若栗専門委員

増村先生の意見に賛成です。弱陽性という結果が出ておりますので、逆にしっかり本文中に記載ができるように、普通の評価をしていただけると、はっきりしてよいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。事務局、よろしいでしょうか。

それ以外には、表52の一番最後の71ページですけれども、増村先生、若栗先生から、それぞれ修文を頂きました。これはこれでよろしいですか。

○若栗専門委員

増村先生から「雌の80匹」を削除していただきましたら、私の「雄に」のほうは要りませんので、増村先生のほうでお願いいたします。

○松本座長

分かりました。よろしいですね。

遺伝毒性は以上でよろしいですか。何か御追加はありますか。よろしいですか。ありがとうございました。

それでは、順番が逆になりましたけれども、生殖発生試験のほうに移らせていただこうと思います。よろしくお願いします。

○藤井専門職

では、評価書案でいいますと、56ページの2行目から、生殖発生毒性試験でございます。

生殖のところを御紹介する前に、本剤はまた次回に及ぶかと思いますが、繁殖能に及ぼす影響のメカニズム試験というものが非常に多く実施されておまして、初めに今、想定されている、そのメカニズムについて簡単に御紹介をしてから、各試験を御覧いただくほうが分かりやすいかと思いましたので、一度、97ページを御覧いただいて良いでしょうか。

97ページの1行目から、フェナリモル投与によって認められた繁殖能に及ぼす影響の機序検討試験のまとめというところになっております。本剤投与をもちまして、ラット、また、マウスを用いた繁殖試験で交尾率であるとか、繁殖率の低下、妊娠期間の延長、分娩障害、難産等が認められたというようなところで、メカニズム試験が実施されております。

現時点の記載案としましては、12行目ですが、交尾率と繁殖率の低下については、雄への投与によって、雄の性行動が抑制されたことに起因し、その性行動の抑制については、周産期の脳の性分化に関与する中枢神経系において、フェナリモルのアロマターゼ活性阻害作用によってアンドロゲンからエストロゲンへの転換が阻害されたことと関係している可能性が考えられたというようなものでございます。

一方としまして、フェナリモルを投与しました1世代での若齢であるとか、成熟雄動物での1世代の繁殖試験においても、雄の性行動抑制に起因すると考えられる交尾率であるとか、繁殖率の低下が認められております。

その下、21行目からは、雌の妊娠期間延長と難産等ですが、こちらは同じくアロマトーゼ活性阻害作用によって母動物体内でのエストロゲン分泌が抑制された結果、正常分娩直前に血漿中のプロゲステロン濃度が減少せずに黄体機能が維持されたことに起因する可能性が考えられたというようなものでございます。こういったところを前提としまして、各試験、所見の扱い等も含めまして、御確認、御検討を頂ければと思います。

本日は机上配布資料としまして、幾つか御用意をしております。このタイミングで御紹介をしたいと思います。

机上配布資料1というのが、今回、山本先生から御提供いただきました、2006年の日本生理学会誌での脳の性分化に関する記事となっております。

また、机上配布資料2と2-1、机上配布資料3、机上配布資料4につきまして、親委員の先生から、最近得られた知見等も踏まえまして、参考になるというところで御提供を頂いているものでございます。

それでは、すみません、生殖発生毒性試験のところを御説明したいと思います。56ページの3行目からでございます。ラットの2世代繁殖試験①でございます。

まず、6行目と脚注のところ、栗形先生から記載の修文について頂いております。

本試験は、毒性所見については、次のページの表44に記載のとおりでございます。事務局から事前に2点お伺いをしてございました。58ページの8行目からでございます。①については、50 ppm投与群のF₁の親動物の雌雄における交尾率についてでございます。こちらは、有意差は認められず、毒性所見としませんでしたでしたが、対照群又は10 ppm投与群では、いずれも100%という交尾率に対して、91.7%となっており、低下傾向が考えられましたということと、抄録では50 ppm投与群で認められた受胎率の低下について、雄に対する検体投与の可能性が考察されておりました、こちらの扱いについて御検討をお願いしておりました。

②としまして、F₁の親動物で認められた卵巢の重量増加についてでございます。こちらは、毒性学的意義は不明と考察がされておりましたが、50 ppm以上投与群では、子宮の着床痕部膠原線維増生等が認められておりました、繁殖能に対する影響と関連している可能性が考えられましたので、50 ppm以上投与群の毒性所見としたというところでございます。

まず、F₁親動物の雌雄における交尾率でございます。山本先生からは、250 ppm投与群のF₁親動物で交尾なしという現象が認められておりました、本剤は出生前後の中枢の性分化に影響を与えた可能性が考えられます。ただし、50 ppm投与群における受胎率の低下が、雄への検体投与によるものかについては、その可能性は十分あるとは思いますが、精子数、精子の状態を検討していないので、上記のデータからは言えないのではないのでしょうかという御意見を頂いております。

また、栗形先生からは、50 ppm投与群では、24ペア中2ペアが確認されず、さらに交尾が確認された22例中、受胎したのは15例でした。ところで、性周期に影響がないことから、雌の影響ではなく、雄に対する剤の影響と考えられます。記載法として、交尾率の低下ではなく、雄の妊孕性低下ではいかがでしょうかという御提案を頂いております。八田先生からは、毒性所見として扱わなくていいと思いますという旨の御意見を頂いております。

【事務局より】②の卵巣の重量増加の扱いについては、いずれの先生方からも事務局案に御同意の旨、コメントを頂戴しております。山本先生からは、ラットの2年間慢性毒性試験においてホルモン濃度が測定されており、350 ppm投与群の雌のLH濃度が変化していることから、本剤投与が雌の視床下部・下垂体・卵巣系に影響を与えた可能性があると考えられますというコメントを頂いているところでございます。

現時点の案としては、本試験の無毒性量は親動物で10 ppm、児動物で50 ppm、また、繁殖能に対する無毒性量は10 ppmであると考えられたという記載案としております。

続きまして、58ページ、10行目からのラットの2世代繁殖試験の②でございます。ページをおめくりいただいて、59ページ、3行目からでございます。先ほど長期のところ御紹介をしたとおり、この試験については、ラットの1年間慢性毒性試験との併合試験というような形で実施がされております。投与3～9か月にP世代の繁殖試験として、3回の交配が行われているというようなものでございます。

また、F₁世代においては、繁殖能に対する影響の回復性を確認するため、第1回繁殖終了後に対照飼料を63日間投与して、2回目の交配が行われております。また、3回目の交配においては、交差交配試験というような形で実施されたというようなものでございます。こちらは、毒性所見は表46に記載のとおりでございます。事務局から事前にお伺いをさせていただきましたが、今回この試験の実施方法がちょっとややこしいところがございます。通常、P世代とF₁世代は横並びで1枚の表で記載を頂いているところですが、今回は表46-1と46-2というところで、世代を分けて認められた毒性所見を整理したところでございます。こちらは、いずれの先生方からも御了解を頂いております。

この試験は【事務局より】としまして、61ページを御覧ください。①は今、御紹介をしたところでございます。ほかに3点お伺いをしております。

②は、雌の難産についてでございます。F₁世代で対照群と50 ppm投与群で難産による死亡、又は切迫と殺が各1例、認められていることへの扱いについて、お伺いをしております。こちらは山本先生からは、F₁世代の難産は毒性作用と考えなくて良いと思いますという御意見を頂いております。八田先生からも、こちらはF₁世代については、毒性所見としないと考えますという御意見を頂いております。

栗形先生からは、F₁世代の50 ppm投与群の難産は投与による影響と判断しました。本試験のみでの判断ですと、報告書どおり、50 ppm投与後は影響としないということになりますが、他の試験においても50 ppm投与群では、同様の繁殖障害が確認されているので、投与の影響と考えましたという御意見を頂いております。なお、F₁世代では、130 ppm以上

投与群では交尾率低下により、妊娠母動物数が顕著に少ないということから、結果として難産が認められなかったと考えられますという御意見も頂いているところでございます。

【事務局より】③、P世代の妊娠期間の延長についてでございます。こちらは抄録に基づいて、350 ppm投与群の所見としましたが、3回目の交配時には、50 ppm以上投与群で22.6日以上であって、50 ppm以上投与群における妊娠期間、23日以上の母動物の割合は、いずれも50%であることから、扱いについてお伺いをしております。

こちらは山本先生からですが、3回目の試験で、投与群で妊娠した動物は6又は8匹であり、そのうち、50%の妊娠期間が23日以上になっていることから、毒性所見と考えて良いと思いますという御意見を頂いております。この件に関して、表46-1に脚注をしてはどうでしょうかと頂いております。

栗形先生からは、350 ppm投与群のみで良いと考えましたという御意見を頂いております。本試験では、交尾確認を膣栓の有無のみで実施しており、剤の影響でプラグも確認しにくく、正確な妊娠期間を判断するには難しいです。一方で、判断がしにくいほどの分布とも言える変化です。プラグ形成不全のほうが顕著な所見かもしれませんという御意見を頂いております。

【事務局より】④でございます。F₁世代の繁殖率低下についてでございます。130 ppm以上投与群の毒性所見としておりますが、2回目、3回目、交配時には50 ppm投与群において有意差はありませんが、低下傾向が認められるというところでございますことから、扱いについて、お伺いをしておりました。

まず、この2回目交配時の低下傾向については、いずれの先生方からも投与の影響と考えられますという御意見を頂きましたので、今、表46-2の表の左半分の雌のところ、繁殖率の低下というのを一用量下げる形で、修正をさせていただいております。

3回目交配、これは無処置の雄とF₁の雌を用いた交差交配でございます。この点については、栗形先生からは投与の影響として良いのではないかと御意見を頂いております。山本先生と八田先生からは、3回目の交配が、雌が老齢であった可能性があるのではという旨のコメントを頂いているところでございます。

ラットの2世代繁殖試験②については、60ページの表46-1に関して、栗形先生から水腎症の記載についてコメントを頂いていたところでございます。こちらは何か修正等が必要であるのかどうか、御意見を頂ければと思います。現時点での案としましては、59ページのところです。本試験の一般毒性及び繁殖能に対する無毒性量としては、親動物で50 ppm未満、児動物で130 ppmとする案としていただいております。

1回ここで説明を中断させていただきます。

○松本座長

ありがとうございました。残り時間が少なくなってきたので、途中で止めていただきました。

生殖発生毒性については、56ページからですが、2世代繁殖試験について、6行

目に栞形先生から「投与」と修文を頂きました。

脚注のところですが、「発情周期は膣スミア観察により1週間以上確認された」という修文を頂いております。ここはこれでよろしいでしょうか。

結果につきまして、まず事務局よりという問いかけが、58ページの8行目からあります。50 ppm投与群のF₁親動物の雌雄における交尾率について、統計学的有意差はなかったのも、毒性所見としなかった。抄録では、雌に対する検体投与の可能性が考察されることから、これはどうしたらいいのでしょうかという問いかけが1つありました。

これについて、今の御説明のとおりなのですが、山本先生から、本剤が出生前後の中樞の性分化に影響を与えた可能性がある。ただ、50 ppm投与における受胎率の低下が雄への検体投与によるものかについては、その可能性はあるけれども、今のデータからは、そうは言えないのではないかとということ。栞形先生からは、雌の影響ではなく、雄に対する影響と考えられる。記載法としては、妊孕性の低下としてはどうかということ。八田先生からは、毒性所見として扱わなくていいというようなことなのですが、山本先生は何か御追加はありますか。

○山本専門委員

今、読んでみると、栞形先生の考察の仕方がいいなと思います。受胎率の低下か、あるいは栞形先生が御提案したような妊孕性の低下を雄の欄に移して、雌には影響していないというのが2人の共通意見なので、雄に対して、こういう作用があるというふうにしてはいいかがかと私は思います。どうでしょう。

○松本座長

ありがとうございます。ということは、お二人で決めていただいて。

○栞形専門委員

コメントに書いたとおりなのですが、普通に24ペアを交尾したら、2ペアしか交尾が確認されていない。すなわち、24ペア中、22ペアの動物たちが交尾をしたから、交尾率というのには影響がないというふうに判断しました。ただ、その後を追ってみると、22ペア中、雌は15例しか妊娠していなくて、68.2%、これは若干低いかなというふうに注意をしなければいけない数字だと思います。

普通であれば、これを剤の影響として取るならば、雌も受胎率低下なのですから、この剤のプロファイルは雄に対する影響が懸念されたので、雄が雌を妊娠させる能力がないというのが毒性影響だというふうに記載をしたほうが適切だろうと思って、妊孕性という言葉を使ってしまったのですけれども、多分これは英語にすると、“male fertility”で、式の定義からすると受胎率なので、あまりここで新たな定義を作るのは好ましくないので、山本先生と、雄のカラムに受胎率低下としたらいいかなというふうに考えました。

ただ、この1本目の試験の時点で、雌も受胎率低下を削除してしまっているのか若干迷いがあって、私たちは両方残しておいてもいいのかなと。ただ、雄にも受胎率低下とい

うのは確実にあるよというのが、この時点では記載があってもいいのかなとは思いますが。以上です。

○松本座長

そうしたら、言葉を考えていただいて、雄の受胎率低下、そういうふうにするということにさせていただきますでしょうか。それでよろしいですか。

○栗形専門委員

雄のカラムに受胎率の低下と記載していただければ、多分それは雄が雌を妊娠させられないということになるかと思います。

○松本座長

分かりました。では、そのように記載するという事でお願いします。

○平林座長代理

多分そのときの受胎率は、「受ける」ではなくて、「授ける」のほうの「授」だったと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、次に②ですけれども、F₁で見られた卵巢絶対・比重量増加について、組織学的変化がないので不明というふうにされているけれども、結論的には、50 ppm以上を毒性所見として、10 ppm以下の投与群は毒性としなかったという点についてですけれども、これはいずれの先生からも事務局案で結構ですということでしたので、そういうことをお願いします。

次ですが、59ページの23行目～27行目にかけて、山本先生、栗形先生、八田先生から書きぶりといいますか、記載について修文を頂いていますけれども、これは特に追加説明はよろしいですか。

それと、もう一つ、10行目にも「投与」という字を修文していただいています。

次が、60ページの18行目に、栗形先生からのボックスがあって、水腎症の記載で統一という、この辺の御説明をお願いします。

○栗形専門委員

後々、機序解明の試験のところで、この繁殖毒性で多発した水腎症が剤の影響なのか、そうではないのかということが述べられていましたので、後で削るのかなと思いながら残したメモです。

○松本座長

ありがとうございます。ですから、その他試験のところの結果を見て、この辺を考えるということですね。ありがとうございました。

その次が、61ページの7行目からの【事務局より】というボックスがあって、これは記載法のことについてですけれども、いろいろと試験をされているのですが、結果的には、P世代とF₁世代と分けて記載しましたという、その記載ぶりについての問いかけについて

は、いずれの先生からも了解しましたというお返事を頂いています。

2 番目にP世代の130 ppm以上で見られた、各1例に認められた難産ということについて、本剤による影響の可能性から毒性所見としましたという。一方、130 ppm以上のF₁世代では難産は認められていないので、同世代の対照群と50 ppm投与群で難産による死亡とか切迫と殺が各1例あって、この取扱いをどうしましょうかという問いかけに対して、山本先生からは、難産は毒性作用としなくていいと思いますということで、栗形先生からは、P130とF₁世代の50 ppmの難産は投与による影響と判断しました。八田先生からは、P世代の扱いについては事務局案に同意します。F₁世代は毒性所見としないと考えますというお返事でしたが、これはどうでしょうか。

○栗形専門委員

よろしいですか。ここも頻度的には非常に悩ましい、例えば各群1例とか2例の難産なのですけれども、やはり剤のプロファイルから考えると、難産がアロマターゼインヒビターによる影響ではないと否定できないので、ここは毒性として取っておくべきではないかと判断をいたしました。

○松本座長

山本先生もそれでよろしいですか。

○山本専門委員

はい。

○松本座長

そうしましたら、今のお話を聞いていて、この後のその他試験のところを含めて、もし結果が違ふようだったら、またここへ戻るといふことにしておきましょうか。

③ですけれども、P世代の妊娠期間の延長について、350 ppm群を所見としたけれども、50 ppm以上投与群では、説明があつて、この辺をどう扱いましょうかということなのですが、これはどういうことなのでしょうね。3回目の試験での動物数が6～8匹であり、50%妊娠期間が23日以上になっていることから、毒性所見と考えて良いと思います。その場合は脚注を付けてはどうかというのが、山本先生。

栗形先生も350 ppmの投与群のみ、これは毒性とするということですか。

○栗形専門委員

はい。

○松本座長

良いというお返事でした。八田先生は、毒性所見とするのは難しいという御意見なのですが、追加していただけますか。

○栗形専門委員

栗形です。350 ppmだけで良しとしたのは、妊娠期間の延長なのですけれども、対照群でも21日で生んだり、23日で生んだりするレンジから、どれくらいそのアロマターゼインヒビターという剤が妊娠期間延長に影響を及ぼすかということなのですが、機序的には非

常にクリアなメカニズムが分かっているのですけれども、事象としては非常に微妙で、例えばコントロールが22日の午前中に生み終わっても、投与群は22日の夕方に生んでいれば、数的に22なのだけれども、観察をしている人は、これは難産かなと思ったり、あるいは子供をひっ散らかしたままだったら、これは難産かなというふうに思うような、そういう非常に視覚的には激しいのですけれども、数的には微妙だというのが、まず1つ。

この試験の妊娠0日確認の仕方が、膣栓の有無だけでやっているの、そういう微妙な判断のときに膣栓の有無だけで言っているのかなというのが、若干、私の中で迷いがあって、というのは、膣栓がなくても、今は多分、膣スミアの観察で膣栓がなくても膣スミアの中にスパームがあれば、スパームプラスで、ほとんどそういう動物は100%妊娠していくのですけれども、この剤はそれがよく分からない。私としては生データを拝見して、確実に取れる350 ppmにして、その下はそうなのかもしれないけれども、生データからは言及し切れないかなという判断にいたしました。ただ、剤の影響を考えると、絶対にそうではないというわけではありません。

○松本座長

山本先生はどうですか。

○山本専門委員

いろいろ考えて、栗形先生のお考えも聞きましたので、栗形先生のおっしゃっている、現場でいろいろ御苦労もなさっているとか、経験値もおありなので、それを考えると、この350 ppmについてはオーケーだけれども、それ以下は幾分不確かなところもあるので、今回は毒性としないという案で良いと思います。

○松本座長

分かりました。それでは、今日のところという言い方も変ですけれども、350 ppmを毒性所見とするということにさせていただきます。

足早ですみません。4番目ですけれども、F₁世代の繁殖率低下について、130 ppm以上を毒性所見としましたがという問いかけなのですが、これは山本先生に説明をしていただいたほうがいいのかもかもしれません。

○山本専門委員

事務局の案でオーケーという意味です。

○松本座長

栗形先生はどうでしょうか。

○栗形専門委員

3回目の交配というのは、female fertilityとmale fertilityと交差でやっているのですけれども、3回目のfemale fertility、すなわちばく露した雌と無処置の雄をかけた交尾率は17分の8例で47%ですから、これは、私は影響というふうに判断しました。一方、male fertility、すなわちばく露された雄と無処置の雌の交尾率は18分の6例で89%なので、数字からは影響と言うふうに判断しなかった。だから、3回目はmale fertilityだけ、雄の後々、

脳の性分化による影響だろうということです。

すみません、今の脳の性分化についてはなしで、頭が混乱しています。これは、**female fertility**は、雌の交尾ではなくて分娩への影響なので、**female fertility**、雌へのばく露によって、雌の分娩障害が起こるということで、**female fertility**の交尾率に影響があつて、**male fertility**、ばく露された雄と無処置の雌の交尾率が89%で影響がないということで、ここは全部の影響があるのではなくて、**female fertility**だけは影響というふうに判断しました。

○松本座長

ありがとうございます。ということは、60ページに表46-1と46-2がありますけれども、この46-2のほうの事務局の示した結果で、それでよろしいですか。

○栗形専門委員

栗形です。表46-2の網かけになっている部分が影響で、その隣の無処置の雌とばく露の雄ですから、網かけがしてあるところが残って、注釈eは、私は影響ではないと判断しております。合っていますか。

○松本座長

ありがとうございます。

○栗形専門委員

ちゃんと冷静に確認します。

○横山課長補佐

今のところを栗形先生と御連絡を取らせていただいてよろしいですか。雌は1用量下がるという御意見を頂いているのかなと思いましたので、確認させてください。

○松本座長

途中で申し訳ないのですが、時間のこともあるので、積み残しのような形になりましたが、栗形先生、山本先生で、事務局と今の2世代繁殖試験の表46-2のところの確認をお願いします。進め方が非常に悪くて申し訳ありませんでしたけれども、一応、今日は2世代繁殖試験のラットの②まで議論させていただいたということで、結論に至っていないところもありますので、その辺はまた事務局で今日の結果を整理していただいて、次回その他試験のところの機序を含めて議論させていただければと思います。何か追加がございましたら、よろしいでしょうか。どうぞ。

○吉田（緑）委員

次回、先生方に評価していただくARfDの観点なのですが、この性分化というのは、恐らく1回の投与、今回はエストロゲンとかアンドロゲンとか、ホルモンなら話は比較的簡単で単回で起きるということでいいのですが、今回はアロマターゼインヒビターという1個複雑な要因が絡むということもありますが、性分化に関しては不可逆的だということを先生方に、今日の山本先生からの資料もありますし、認識していただきたい。これは1回、脱雄化したら、もう雄には戻らない。山本先生、そういうふうに考えでよろ

しいですね。よろしくお願いいたします。

○松本座長

ほかに何かございますでしょうか。なければ、途中ですけれども、今日の会議はこれで一旦終了させていただくことにします。事務局から何かありましたら、お願いします。

○横山課長補佐

この剤は次回ですけれども、続きを御議論いただきたいと考えておりますが、次回までに何か調べておくこと、確認しておくべきことは、今、御指摘いただけるようなことはございますでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、今回は本日、机上配布資料として参考の資料などもお配りさせていただきましたので、こういった内容もできれば御覧いただいた上で、次回に引き続き、御議論をお願いできればと思います。

あと1分だけ、資料4の御説明をさせていただいてよろしいでしょうか。資料1の1枚紙で表裏、2ページの資料ですけれども、前回の本調査会後の食品安全委員会での審議等の状況になります。「1. リスク管理機関からの意見聴取」が5剤。「2. 国民からの意見・情報の募集」が、今は1剤、募集中です。「3. リスク管理機関への通知」は13剤について通知を終えております。ありがとうございました。

続いて、日程のほうをよろしいでしょうか。次回の本調査会につきましては、12月21日月曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは、以上になります。

○松本座長

以上でよろしいでしょうか。その他、事務局から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。どうも長時間ありがとうございました。

以上