

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第6回会合議事録

1. 日時 令和2年12月21日（月） 14:00～17:09

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

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、中島専門委員、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)

八田専門参考人、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、鋤柄事務局次長、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

定刻となりましたので、ただいまから、第6回農薬第三専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中、御出席いただきありがとうございます。

開催通知で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを利用して行います。

本日は、農薬第三専門調査会の専門委員の先生方11名、専門参考人の先生方3名に御出席いただく予定です。義澤先生は少し遅れていらっしゃるとの御連絡をいただいております。食品安全委員会から3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を松本座長にお願いしたいと思っております。

○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、よろしく申し上げます。

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いたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密また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、机上配布資料ですが、1、2、2-1、3、4、5になりまして、机上配布資料4までが文献情報、机上配布資料5がラット発生毒性試験の情報になります。

資料につきましては、以上でございます。

不足等ございましたらお知らせいただけますでしょうか。よろしいでしょうか。

本日はWeb会議形式で行いますので、その注意事項を3点お伝えいたします。

1つ目は常時の内容になりますが、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、発言されないときはオフにしてくださいよう、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、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。万が一、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。次に、事務局また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、発言の最後に以上ですとおっしゃっていただ

いて、マイクをオフにしてください。

3つ目、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途切れて聞き取りにくい状況に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。よろしくをお願いいたします。

○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いたします。

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

ありがとうございます。

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

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

本剤、審議の経緯につきましては4ページに記載のとおりでございます。2011年に厚生労働省から食品健康影響について要請があったものでございまして、先月11月に農薬第三専門調査会で御審議いただきまして、本日は引き続き御審議をお願いするものでございます。

前回の調査会では、遺伝毒性試験と、繁殖試験に関しましてはラットの2世代繁殖試験

②まで御確認いただいているものでございます。

本剤の概要でございますが、7ページに記載しております。用途は殺菌剤でございますが、ピリミジン系の殺菌剤としてエルゴステロール生合成阻害等に作用することによって殺菌作用を示すものと考えられております。

8ページから安全性に係る試験の概要でございます。

動物体内運命試験は審議済みとなっております。今回、中島先生、古武先生、小澤先生ともに特段追加のコメント等はいただいております。

簡単に動物体内運命試験、ラットの概要だけ御紹介いたします。血漿中放射能濃度は投与時間2時間以内に C_{max} に達するようなものでございまして、吸収率としては50%後半から70%程度の値となっております。分布としましては、肝臓であるとか、雌では卵巣等でも比較的高い放射能が認められているというようなものでございます。また、排泄につきましては比較的速やかでして、主に糞中に排泄される。一部は腸肝循環して主に糞中に排泄されるというような結果が得られているものでございます。

続きまして、19ページから植物体内運命試験について記載しております。こちらも審議済みとなっております。今回、渡邊先生から修正、追加のコメント等はいただいております。

植物のほうですが、各作物における主要成分としては未変化のフェナリモールが認められたというような結果でございます。

これで30ページ、31ページの作物等残留試験まで審議済みとなっております。全体的に追加のコメントはいただいております。

ここまで一度御確認をお願いしてよろしいでしょうか。

○松本座長

ありがとうございます。

今、事務局より動物代謝と植物代謝の概要を御説明いただきました。先生方からはこの評価書については特に御意見をいただいておりますけれども、追加等はないということよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

追加はないようですので、次に進めていただければでしょうか。

○藤井専門職

それでは、評価書案31ページ19行目から一般薬理試験を含めて毒性のパートになります。

まず、今回、山手先生、義澤先生から追加のコメント等はない旨、事前にコメントをいただいております。

34ページは急毒試験の結果についてまとめているところでございます。結果については表27に記載のとおりでございます。

また、37ページ7行目から亜急性毒性試験でございます。一部、前回から継続審議といえますかペンディングになっている部分がございますので、その点について御説明と御

確認をできればと思っております。

37ページ8行目からのラットの90日間亜急性毒性試験①でございます。次のページの8行目から【事務局より】として2点記載をしております。①ですが、雄における体重増加抑制につきまして、前回審議時に50 ppm以上投与群の毒性所見として記載を残しておいて、改めて各試験の結果も踏まえながら毒性所見とすべきかどうかというようなところ、御確認をお願いしておりました。

また、②ですが、800 ppm投与群の雌の体重増加抑制でございます。こちらは前回審議時に御確認しそびれていたものでございます。投与初期に統計学的有意差が認められ、同用量では摂餌量減少が認められておりませんが、増加抑制の程度が僅かと考えられましたので、今回ARfDのエンドポイントとしない案としているところでございます。

まず①の雄の体重増加抑制でございますが、松本先生、久野先生から、後ほど御紹介しますが、ラットの2年間発がん性試験①を評価に使わないということであれば毒性所見として、記載を50 ppm以上投与群ではなくてそのもう一段上にはどうかというような御意見もいただいているところでございます。

②の雌の体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしないことにつきましては、松本先生、久野先生から御同意のコメントをいただいているところでございます。また、平林先生からは事務局案に同意しますというところで全体的なコメントをいただいております。

亜急性毒性試験につきましては、このほかに追加のコメント等はいただいているところでございます。

慢性毒性のほうも説明を続けさせていただいてよろしいでしょうか。

○松本座長

どうぞ。

○藤井専門職

それでは、41ページ22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。

評価書43ページをお願いいたします。

ラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験、こちらは継続審議というような形にさせていただいておりますが、前回、その次の44ページの6行目から乳腺の良性腫瘍に関しまして若干御議論をいただきまして、その際の【事務局より】、また、前回審議時に先生方からいただいたコメントをそのまま残させていただいております。こちらについては前回御議論いただきまして、後ほど繁殖能に対する影響のメカニズム試験の一連のまとめにおける検討の際に関連する情報として御参照いただければと考えているところでございます。

今回、松本先生から、考察として理解できますが、差が明瞭でなければ特段記載しなくてよいのではないのでしょうかというコメント、また、久野先生からも、繁殖能に及ぼす影響の機序考察に絶対に必要というわけではないように思われましたというコメントをいただいているところでございます。

続きまして、その下2行目からラットの2年間発がん性試験①でございます。

45ページ22行目からの【事務局より】は前回審議時に記載していたものでございます。この試験については、試験期間中の呼吸器感染症の発生に伴いまして、投与期間終了時の死亡率が68%~90%と高いというような結果でございましたので、発がん性の評価ができないとする記載案としておりました。一方、一般毒性につきましては、50 ppm投与群の雄で体重増加抑制や肝臓の脂肪変性等が認められておりまして、先ほどの2年の併合試験との所見の再現性が認められたと考えたところでございます。

一方、本試験につきましては、病理検査が肝臓のみで行われておりまして、後ほど、死亡率が高いということで②として再試験が行われていることもございまして、本試験の扱いについて引き続き検討をいただくというようなことで御議論いただいたところでございます。

今回、平林先生から、25 ppm投与群の雄の死亡率が90%であるので、ラットの2年併合試験との所見の再現性を確認できたというところまで言えるのかどうか疑問に感じますというコメントをいただいております。

そして、その次のラットの2年発がん性試験②につきましては、追加のコメント等はいただいていないところでございまして、47ページの13行目からラットの長期の試験の総合評価の案について、13行目から18行目が現在の事務局案、その下21行目から25行目がラットの発がん性試験①を評価に用いない場合の案として記載させていただいております。

この点について、その下のボックスですが、【事務局より】としましてお伺いをさせていただいております。この2年発がん性試験①を評価に用いない場合ですが、雄の無毒性量が2.0 mg/kg体重/日となりますが、2年間の併合試験の最小毒性量が2.09 mg/kg体重/日という値でございまして、値として非常に近いようなこともございまして、無毒性量の扱いを含めまして、発がん性試験①の扱いの御検討をお願いしていたところでございます。

松本先生から、ラットの発がん性試験①について、前は長期試験なので評価資料としてもよいのではと思いましたが、病理検査が肝臓のみであり、②としてやり直していることから、①を評価に用いないとしても問題ないと思いますというコメント、また、久野先生からラットの2年間発がん性試験①を評価に用いないと、雄の無毒性量と最小毒性量が極めて近くなるという問題はありますが、可能ならば再試験を評価するほうがよいと考えますというコメントをいただいております。

また、平林先生からは肝細胞脂肪変性についてコメントをいただいております。2年間発がん性試験②の50 ppm投与群でも有意差はないとされているものの、発生頻度が増加する傾向が見えます。ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験と2年間発がん性試験②の総合評価として、50 ppm投与群には肝細胞脂肪変性が認められると判断すれば、雄のNOAELは1.0 mg/kg体重/日になるのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

その下の【事務局より】で、ラットの長期試験各試験での肝細胞脂肪変性の発生頻度に

ついて抄録から数字を拾いまして表にしているところがございます。上から2年の併合試験の中間と殺群と主群の結果、また、その下に発がん性試験①、②の値を記載しております。2年の併合試験のところ雄雌ともに網をかけているところが評価書の中で毒性所見として記載しているものがございます。このラットの2年間発がん性試験②につきましては、今、評価書案ではいずれの投与群でも毒性影響は認められなかったと記載しているところがございますが、こちら、肝細胞脂肪変性の扱いを含めまして、ラットの長期試験の総合評価の記載ぶり等につきまして御検討いただければと思います。

続きまして、49ページをお願いいたします。

(6)ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちら審議済みでございますが、1点事務局から追加で確認をお願いしておりました。50ページの2行目からの【事務局より】を御覧ください。前回審議時に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きまして、1年間と殺群でのみ認められ毒性学的意義が乏しい変化と考えられたという御審議をいただきまして、いずれも毒性所見にしないという御判断をいただいたところから、600 ppm投与群の雄におけるグルコースの増加についても、今回毒性所見から削除する案としております。こちら、松本先生、久野先生、平林先生ともに御確認いただいているところがございます。

慢性毒性/発がん性試験まで以上となります。よろしくをお願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

今、短期、一般薬理から含めてお話しいただきましたけれども、宿題で残ってましたのは亜急性試験ということですので、37ページから御覧いただければと思います。

38ページに【事務局より】という段がありまして、まず1つ目が雄における50 ppmの体重の変化についてですけれども、このことについて、私は体重増加抑制が認められているので、僅かだけでも影響としたらいいのかなと思いました。

これに対して、久野先生からは支持する根拠が乏しいかもしれませんということですが、久野先生、何か御意見はありますか。

○久野専門委員

久野です。

[11.(4)]の①を使わないという選択肢を提示されたので、これを使わないという選択肢があるならこういったことも考えられるなと思ったのですけれども、いろいろ考えてみますと、やはり無視するわけにはいかないかなと思って、50 ppm投与群の体重増加抑制は採用したほうが良いと判断しました。すみません。

○松本座長

いえ、ありがとうございます。では、また次に発がん性試験のことがあるので、そこでもし御意見があればお話しいただくということでお願いします。

平林先生は同意しますということですが、山手先生、何か御追加はありますか。

ようか。

○山手専門委員

山手です。ありがとうございます。

前回、確かに宿題になっていて、今回回答してなかったのですが、50 ppmというところがLOAEL、NOAELの非常にクリティカルなポイントになると思います。ほかの試験とも併せて、やはりこの50 ppmの体重減少というのは取っておくほうがいいと私も思います。

あと、同じ38ページの②の件に関しましては、私も事務局案に同意しますということでよろしく願いいたします。ありがとうございました。

○松本座長

ありがとうございます。

②に800 ppmの雌の体重増加抑制についてエンドポイントとしないということの念のための確認をするという点がありましたが、今、山手先生から事務局の案でいいですということで、久野先生、平林先生からも特に意見をいただいていませんが、これはこういうことということで進めさせていただいてよろしいでしょうか。よろしければ、事務局案にさせていただこうと思います。

亜急性については特段それ以外に御意見、コメント等ございませんでしたが、よろしいでしょうか。

よろしければ、慢性毒性試験のほうに移らせていただきます。これも今、事務局から御説明していただいたとおりで、まず1つ目は、44ページに【事務局より】のボックスがありますけれども、130 ppm以上の雌で見られた乳腺の良性腫瘍について、評価書への記載をどうするかという点ですけれども、久野先生、山手先生から書かなくていいのではないかということです。

それで、平林先生、これまでの記載ぶりに合わせるというところはどうでしょうか。

○平林座長代理

平林でございます。

これまでの習慣として頻度の減少を書いていらっしゃるのであれば、それは記載しても構わないと思いますけれども、これまでの習慣として書いてこなかったということであれば、少なくともここに書く必要はないのかなと思ったという次第でございます。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

私、今回意見を出させていただいたのですが、差が明らかでなければ特に書かなくてもいいのかなと思いました。

久野先生も同じような御意見ということでよろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○松本座長

ありがとうございます。

そうしましたら、ここは乳腺の良性腫瘍については記載しないということによろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○松本座長

ありがとうございます。

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。吉田です。

私は、これは毒性所見として申し上げたのではなくて、本剤の毒性プロファイルを考えると、アロマターゼの阻害作用があるということで、これが実際に一般毒性、例えばヤングアダルトな動物に生涯投与したときにどういう影響があるかということやハザードアイデンティフィケーションの過程で見ることは重要なのかなと思ひまして、御提案をいたしました。

感染症等があるのかもしれないのですけれども、抄録を拝見すると、高用量群は対照群よりも生存率が10%近く良いのです。普通、生存率がよければ、それに伴って自然発生の腫瘍はそこそこに出ているはずにもかかわらず、こういうことだということは先生方に認識していただきたかったということだけでございます。繁殖への影響というよりも、アダルトにおいてこの剤のプロファイルとしてはどういうことが起きていたかということはやはり見ていただきたかったなと思ひて御提案をしたまでですから、毒性所見がどうかということではないということだけを確認したくて申し上げました。

以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

今日、この後作用機序解明試験でもまたアロマターゼ活性阻害の話が出てきますので、そのときにもし必要であれば、またここへ戻ってもいいかなと思ひます。

それでは、一応ここでは記載しないということにさせていただきます。

どうぞ。

○山手専門委員

山手です。

前回のときもお話しして、くどいようなのですけれども、これはアロマターゼ阻害剤ということで、乳腺の腫瘍という意味では、ここに書いてあるように、線維腫、線維腺腫、

この辺は一連の乳腺腫瘍なので、あえて議事録に残してもらいたいのは、やはりこれはトータルで評価したときにどうかというのが非常に大事なかなと思います。そういう意味では、個々の腫瘍しか書いていないので、そこに有意差がないという観点では、減少している、有意差がないということで記載はする必要はないかなと思いますけれども、乳腺の腫瘍の特性、性質を考えた上で、評価の仕方はもう一度しっかりやってほしかったなということで議事録に残しておいていただければということです。

前回と同じことを繰り返してすみません。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

今の点は議事録にももちろん残っていると思いますので、ここはこれで前へ進ませていただこうと思います。

次がラットの発がん性①の45ページの一番下からですけれども、ラットの2年間発がん性試験で呼吸器感染症の発生が見られて、死亡率が68%~90%と非常に高かったので、発がん性の評価はできない。肝臓については評価するようにはどうかということでございます。

この問いかけに対しまして、久野先生、山手先生、義澤先生、平林先生から事務局案でよろしいのではないかというお返事をいただいていたのですけれども、本試験で50 ppmの投与群で体重増加抑制と肝細胞の脂肪変性が認められているので、この辺の取扱いをどうするかということが事務局よりありました。

この点について、平林先生からは、25 ppmの雄の死亡率が90%なので、確認とまで言えるのかは疑問に感じますということでしたけれども、このことと(4)の①のラットの試験のことと、もう一つ、次にラットの②の発がん性試験がありまして、この2つのことについてどういうふうに取り扱うかという質問が事務局からありました。

一つは①の2年間発がん性試験の評価を用いない場合ということなのですけれども、47ページの12行目から下に現在の事務局案と①を用いない場合の評価案の2つを書きわけていただいまして、この点についてなのですけれども、私のほうからは、②としてやり直しているもので、①を評価しないとしても問題なのではないかとお答えしました。ただ、後でよく考えてみますと、①も②も強弱はあるものの、どうやら呼吸器性の感染症は両方とも認められているようなので、あまり①のほうだけ感染症があるから云々と考えるのはよろしくないかなと意見を送ってから思いました。

久野先生からは、可能ならば再試験のほうを評価するほうがいい。ただ、無毒性量と最小毒性量が極めて近くなってしまふかもしれないけれどもということ。

それと、平林先生からは、総合評価のようなことを考えてはどうかということでしたけれども、この点、何か御追加はございますか。

○平林座長代理

平林でございます。

追加というほどのことではございませんが、もともと最初の試験で50 ppm未満という形でNOAELが出ていなかったということで、50はどうしても境界線上だろうと、体重増加抑制の件も含めて考えられるということになっておりますし、その目で②の試験を見直しますと、若干ですけれども肝細胞脂肪変性の頻度が増えているというようなことが見えまして、ここを毒性として、無毒性量は②の試験の25 ppmを選べばいいのではないかとということで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す。

それで、先ほど事務局から御説明いただきましたけれども、48ページのボックスに肝細胞脂肪変性の発生の頻度をまとめていただいています、これの一番下ですが、②の発がん性の試験の50 ppmの合計を見ますと、微妙に増えているようにも見えるのですけれども、この辺の扱いをどうするかというところも一つの議論になるかと考えています。

病理御専門の山手先生、久野先生、この辺、どういうふうに御覧になるのでしょうか。御意見をお聞かせいただければと思います。

○山手専門委員

山手です。ありがとうございます。

1985年、肺の感染症、ちょうどGLPができるできない、動き始めた頃だと思うのですけれども、どちらの試験をより重視して考えるかという点と、逆に感染症という意味でのデータを評価しないという点、これは言われたように、どちらも同じ時期で、ある意味用量を①と②で段階的に変えているのですよね。それで、48ページの下の肝細胞脂肪変性を見せていただくと、確かに50 ppmでうまく関連性が見えるところはあるのかなと思うと、平林先生が言われたように、書きぶりによって①と②を並行して、かつ連続した評価ができるほうが良いような気が私としてはします。ですから、①は発がん性というものにちょっとひっかかりはしますが、こういう評価が完全には行われていないけれども、肝臓の脂肪変性に関しては云々というのが①で、それに続くような形で②の試験を書いていくというようなのはいかがでしょうか。平林先生の御意見に近いです。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

義澤先生はまだなのですよ。

○横山課長補佐

そうですね。まだ参加されていないみたいです。

○松本座長

病理の先生は3人いらっしゃるから聞こうかなと思っていたのですが、そうしましたら、久野先生、①のほうを用いない場合はという書き方をされているのですが、①を

特に用いないという意見ではないとお受けしてよろしいのでしょうか。

○久野専門委員

①を使わなくてもいいという御意見を提示されたのでつい飛びついてしまったのですが、ちゃんとした試験ですし、評価できそうな感じもします。それから、最小毒性量も近い値が出ていますし、全く無視するわけにもいかないかなという意見です。心変わりというか、それもありますので、総合的に判断して採用という形でどうでしょうか。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

松本座長、平林先生から追加の御意見と、義澤先生が参加されましたのでお知らせします。

○松本座長

では、まず平林先生。

○平林座長代理

平林でございます。

私の説明がよくなかったのだらうと思いますけれども、私自身の意見としましては、2年発がんの①の試験を評価しなくても、最初の2年併合試験のほうの50 ppmの所見は出ていますので、それと②の試験とを合わせて50 ppmは毒性と評価をし、25 ppmが無毒性量と評価してはいかがかという意見でございました。

ちょっと捉え方が違ったように思いますので、よろしくお願いたします。以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

義澤先生、入られましたか。

○義澤専門参考人

入っています。遅れてすみません。

○松本座長

いえ、急に話を始めて申し訳ないのですが、評価書の47ページから48ページにかけてのところなのですが、ラットの2年間の発がん性試験に①と②があって、①は感染症が発症したので云々という実験で、それをやり直したというのが②ということなのですが、2つの試験を2つとも評価に用いましょうか、それとも後でやり直したほうだけを使いましょうかという事務局からの質問がありまして、今、話をされていて、結果的には①、②両方使って総合評価をしたらいいのではないかというような意見が皆さんから出されたところなのですが、ここまでお話ししてどうでしょうかという意見の振り方も何だかよくありませんけれども、義澤先生、特に何かコメントはございますか。

○義澤専門参考人

1回目の発がん性試験は感染症が発生していて、生存率が低いのですよね。

○松本座長

そうです。

○義澤専門参考人

だから、発がん性自体は評価できないという話でよろしいですね。

○松本座長

はい。

○義澤専門参考人

発がん性については2番目の試験で評価をするという考えですね。両方併せて判断するということですか。

○松本座長

はい。

○義澤専門参考人

それで結構だと思います。

○松本座長

では、一般毒性については①、②両方併せて評価するというところでよろしいですね。

○義澤専門参考人

はい。以前何かの剤でもこういう評価の仕方をした記憶があるのですが、そのときも感染症が理由だったのを記憶しています。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、47ページの中ほどにある現在の事務局案というほうを採用するというところでよろしいでしょうか。

事務局もそれでよろしいですか。

○藤井専門職

事務局です。

そうしますと、発がん性試験①の一般毒性については評価可能ということで、発がん性試験②の結果については、肝細胞脂肪変性は所見とするということでもよろしいのですか。今の47ページの13行目からの事務局案というのは、②の試験については肝細胞脂肪変性を所見に取らないという前提で書いていますので、発がん性試験②について平林先生からの御提案のとおり、50 ppm投与群の雄について、肝細胞脂肪変性を毒性所見としてよいという御判断ですと、雄のNOAEL自体は変わるようなことになるかと思えます。

○松本座長

平林先生、先ほど御説明いただいたのですけれども、肝細胞脂肪変性を50 ppmで取るということでもよろしいでしょうか。

○平林座長代理

はい。①の2年発がん試験を用いなくても、②の発がん試験で50 ppmの所見を取るとすれば、25 ppmがNOAELになるので、1.0 mg/kg体重/日になるということになるかと思えます。

○松本座長

ありがとうございます。

病理の先生方、この50 ppmのところはよろしいですか。

○平林座長代理

平林です。

ただ、皆様方の御意見ですと、①と②を総合評価して、①のほうでデータを取るというような御意見だったかと思えますので、そうだとすると、現在の事務局案のままということになるかと思えますが、いかがでしょうか。

○松本座長

これはどうでしょうか。

山手先生、何か御意見はありますか。

○山手専門委員

所見の件で頭がこんがらがってきたのですが、事務局案というのは47ページの12行目のところのことを言われているのですよね。

○松本座長

そうです。

○横山課長補佐

すみません。事務局です。

もう一度御説明いたしますと、47ページの12行目からの〈現在の事務局案〉というのが試験を全部使った場合の今の所見から考慮した無毒性量の総合評価でして、先ほど藤井のほうから御説明したのが、48ページに【事務局より】として表をつくっているのですが、平林先生からは、2年間発がん② [11. (5)] の試験も50 ppmで脂肪変性が若干増加しているような傾向もあるし、この試験は絶対ということではないと思うのですが、50は全体を通して脂肪変性が出る用量で、その下をNOAELと考えたらどうかというようなお考えだと思うのですが、そういったお考えをいただいていたこともありまして、[11. (5)] の雄の50 ppmの脂肪変性を毒性とするかどうか念のため先生方の御意見を伺って、仮にこの場で50が毒性の用量だと御判断いただく場合は、無毒性量が(5)の25 ppmになるので、その場合は雄の無毒性量が1.0になるのですという御説明を申し上げたところ、念のため御確認いただきたいといった御説明でした。

○松本座長

ありがとうございます。

2つ合わせるほうに考えるか、それとも、48ページの表の上のほうですが、この

50 ppmを使うかということだと思っております。

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。吉田です。

評価に当たっては、コンシステンシーということはとても重要なポイントなので、今回のような場合、50 ppmを毒性量とするかどうかということですが、この①、②以外に、そのほかのラットの長期の試験でも、先ほど平林先生がおっしゃったように肝細胞の脂肪変性は増加傾向が認められているので、ある意味では投与によるマージナルな変化だと捉えることができるのであれば、50 ppmを毒性所見としてということなので、(4)の①の試験は発がん性が使えないなど限られた情報ではありますけれども、そのように評価して、ラットの長期の全体としては50 ppmという値がLOAELとして上がってくるのではないかというように思うのですけれども、そのようにお考えになることは難しいでしょうか。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

進め方が悪くて申し訳ありません。先ほど事務局から御説明があったように、発がん性の②の50 ppmでみられた変化というのは、有意差が分からないという状況だということだと思います。結局は2年併合の試験の50 ppmというものを毒性とするか、それとも①、②を合わせて50を影響とするかということだと思っておりますけれども、微妙な差しかないのどちらかにしていただければと思います。

○山手専門委員

山手です。

私は毒性でいいと思っておりますけれども、あとは今、吉田先生が言われたようなところをうまく書いていただければということで、50 ppmでLOAELを表現していただければと思います。

○松本座長

今、先生のおっしゃっているのは、発がんの②も50 ppmが毒性だという理解でよろしいですね。

○山手専門委員

そうです。20例のところですか。増加傾向というのをうまく表現していただいて。

○松本座長

ありがとうございます。

明らかな有意差はあるのではなくて確認できないけれども、影響とみなしてはどうかという意見だと思いますが、久野先生、義澤先生、その考えでよろしいですか。

○義澤専門参考人

義澤です。

賛成します。

○松本座長

ありがとうございます。

久野先生、よろしいでしょうか。

○久野専門委員

はい。結構です。

○松本座長

分かりました。

では、書きぶりを考えていただくということで、20例という50 ppmで見られた変化を毒性とみなすということで、総合的に評価するような文案を事務局に考えていただくということでよろしいですか。

事務局、よろしいですか。

○横山課長補佐

かしこまりました。

念のためなのですが、45ページの①の試験と47ページの②の試験なのですが、いずれも50 ppmをLOAELとして、25 ppmを無毒性量とする案にいたします。

①、②の試験がありまして、25 ppmの雄を御覧いただきますと、①では1.2、②では1.0の無毒性量になっていまして、両方の試験ともきっちり試験が実施されている場合は、大きい値のほうを無毒性量として取っていただく場合が多いのですが、今回の場合、①の試験は肝臓の病理はきちんと見ているのですが、ほかはあまり見ていないということもありまして、1.2を取ってしまうのはちょっとどうなのかなということもあります。無毒性量1.0でよろしいのか、1.2のほうにしておいてもよろしいのか、申し訳ないのですが、念のため伺いしておいたほうがよろしいかと思ひまして、今でなくても、後からでもいいのですが、念のため御確認をお願いいたします。すみません。

○松本座長

分かりました。今の無毒性量については宿題にさせていただきます。

ということで、よろしいでしょうか。

そうしましたら、次の点は、50ページにある【事務局より】ということで、前回グルコースの増加を毒性としなかったのですが、そのことについて、先生方から了解しましたということで、49ページの表42-1の「及びGlu」を削除しましたということでございます。

すみません。私の進め方が悪くて時間を使ってしまいましたけれども、慢性、発がん性までで何か御追加はございますか。よろしいですか。

よろしければ、生殖発生毒性のほうをお願いいたします。

○藤井専門職

では、評価書案50ページ、4行目からお願いいたします。生殖発生毒性試験の部分で
ございます。

まず、今回栗形先生からは、前回いただいたコメントの追加、変更等はない旨をいた
だいております。

そして、前回は52ページ11行目からのラットの2世代繁殖試験②まで御審議いただき
ました。この試験ですが、54ページにボックスがございます。前回、審議の最後でしたが、
F₁世代の3回目交配、F₁の雌と無処置の雄を用いた交叉交配における繁殖率の低下につ
いて御審議いただきまして、当初130 ppm以上投与群の所見としていましたが、50 ppm投与
群についても投与の影響と考えられるという御意見をいただきまして、記載を修正して
おります。今回、八田先生からその点御了解をいただいております。

続きまして、20行目からラットの3世代繁殖試験でございます。以降はまだ御審議
いただけない部分となります。

24行目のところ、栗形先生から記載の修文をいただいております。

また、この試験、所見については次のページの表48に記載のとおりでございます。

栗形先生からこの試験に関しまして4点コメントをいただいておりますので、御紹介を
いたします。

まず①、F₂親動物の交尾率の低下につきまして、こちら、F₁世代よりも交尾率がよいこ
とから影響なしと判断しましたというコメントでございます。その下に事務局で抄録から
各世代の交尾率について表を記載させていただいておりますので、扱いについて御検討
いただければと思います。

続きまして、②ですが、14行目の注釈のaというものでございます。「膣栓確認率の低
下を伴う」という交尾率低下に対する注釈ですが、精子の有無での判断がないとあまり意
味がないのではないのでしょうかという御意見をいただいております。

また、19行目の生存産児数減少に対する注釈です。「死亡産児数増加を伴って」とい
う部分ですが、F_{2b}世代の生存産児数減少は3腹で顕著に少なく、このうち2腹が生存児が1
～2匹で死亡児なし、死亡児が多かった1腹は生存児1匹に対して死亡児12匹というよ
うな結果でしたので、このことから、「死亡産児数増加を伴う」という記載はできないの
ではないのでしょうかという御意見でございます。

また、④としまして、この試験についても慢性呼吸器疾患が認められていますとい
うコメントをいただいております。

続きまして、56ページ2行目からマウスの1世代繁殖試験でございます。前回御審議
いただいたときには、その後のマウスの3世代繁殖試験の用量設定試験というものでし
たので、56ページの一番下に脚注を入れていたのですが、マウスでの繁殖能に対する影
響を明確に評価書の中で記載するほうが適切と考えまして、今回参考資料として項目立
てをして記載場所の修正をさせていただきました。こちら、八田先生から今回御了解を
いただいております。マウスでは170 ppm以上投与群の親動物で繁殖率の低下が認められたと

というようなものでございます。

続きまして、13行目から1世代繁殖試験を受けまして行われた3世代繁殖試験でございます。結果についてはいずれの投与群でも親動物または児動物に毒性影響は認められなかったという結果でございます。

57ページ10行目からモルモットの2世代繁殖試験でございます。こちらについては、次の58ページに【事務局より】を記載しております。この試験、今、抄録に基づきまして生殖発生毒性試験として記載をしておりますが、後ほど出てきます繁殖能に対するメカニズム試験の結果、本剤のアロマトーゼ活性阻害作用が確認されたことを踏まえまして、モルモットを用いて1用量のみで試験が行われたものでございますので、その他の試験のほうに記載場所を移したほうがよいかというお伺いございました。こちら、栗形先生、山本先生、八田先生ともに事務局の提案でよいかと思いますというコメントをいただきましたので、一部栗形先生から記載の修文をいただいておりますが、その他特段問題がなければ、後ほどその他の試験のところに記載場所を移させていただければと思います。

続きまして、58ページ3行目から発生毒性試験の部分に参りまして、ラットの①でございます。毒性所見は表12のとおりでございます。ページをおめくりいただいて、事務局から事前に3点お伺いをさせていただいております。

①ですが、5 mg/kg体重/日投与群で認められた胎盤のうっ血を伴う胎盤重量増加につきまして、同投与群において胎児への影響が認められていないということと、その上の20 mg/kg体重/日投与群に比べまして、重量増加、また、うっ血の程度が軽度と考えられたことから、評価書案では毒性影響としない案としております。

また、②としまして、20 mg/kg体重/日以上投与群の胎児で認められた吸収胚及び胎児死亡率増加につきまして、着床後比較的遅い時期に起こる浸軟胎児または胎盤遺残の増加を伴って認められたとの考察がなされており、本剤の反復投与によるアロマトーゼ活性阻害作用に起因した影響との考察がされておりましたので、そちらに基づいてARfDのエンドポイントとしない案としております。

この①、②につきまして、いずれの先生方からも事務局案に御同意をいただいております。栗形先生からは、②につきまして後期胎児死亡及び着床痕ともにARfDのエンドポイントにしなくてよいと考えます。単回投与による影響よりも反復投与により胚・胎児が死亡し着床痕となったと考えられますというコメントをいただいております。

【事務局より】③でございますが、80 mgでの母動物での妊娠6～9日に継続的に認められた体重減少の扱いについてでございます。こちら、ARfDのエンドポイントとして御提案をしておりますが、1日の減少の程度は僅かと考えられましたことから、扱いについて御検討をお願いしておりました。

こちら、山本先生から事務局案に御同意をいただいております。一方、栗形先生からは、ARfDの対象としなくてよいのではないかと御意見でございます。個別別表を確認いただきまして、1日の変化が僅かな変化であり、単回というより反復投与による変化と考

えられますというコメントでございます。また、八田先生からも栗形先生の御意見に同意しますという御意見をいただいているところでございます。

本日、机上配布資料⑤として、母動物の体重の推移が分かる報告書の抜粋を御用意しております。また、その報告書に基づきまして、事務局のほうで、一番上の80 mgの用量のみですが、母動物の体重と1日ごとの個体別の体重増加量の範囲を評価書59ページの部分にも記載をさせていただいておりますので、こちらを御検討いただければと思います。

ラットの発生毒性試験①ですが、催奇形性は認められなかったという記載案でございます。無毒性量は母動物及び胎児とも5 mg/kg体重/日であると考えられたという案としております。

続きまして、60ページ2行目からラットの発生毒性試験②でございます。こちらについては、母動物ではいずれの投与群においても毒性影響が認められず、胎児では35 mg/kg体重/日投与群で水腎症が認められたというようなものでございます。

事務局からこの水腎症の扱いについて事前にお伺いしております、①ですが、後ほどメカニズム試験のところでも可逆性を有する変化というような考察がなされております。先天異常学会の用語集でも「変異」という分類がされておまして、本試験結果について催奇形性は認められなかったと記載する案としております。また、この水腎症の発現頻度増加につきまして、ARfDのエンドポイントとしない案としております。

以上2点ですが、山本先生、栗形先生、八田先生ともに事務局案に御同意いただいております。

続きまして、61ページ2行目からウサギの発生毒性試験①でございます。こちらは最高用量35 mg/kg体重/日で行われたものでございますが、いずれの投与群においても母動物、胎児に毒性影響、催奇形性は認められなかったという結果でございます。

その下、12行目からウサギの発生毒性試験②でございます。①の試験で毒性影響が認められなかったことから、より高用量における毒性影響の有無の確認を目的として試験が行われたものでございます。結果としましては19行目から記載のとおりですが、最高用量150 mg/kg体重/日投与群の母動物で体重減少、体重増加抑制、流産等が認められたというようなものでございます。また、同投与群の胎児では生存胎児数の減少傾向及び過剰肋骨増加傾向が認められたという記載案としております。

こちらについて、事務局から3点御確認をお願いしております。62ページの3行目から記載のとおりでございますが、まず①、150 mg/kg体重/日投与群の母動物における妊娠6～12日の体重減少につきまして、ARfDのエンドポイントとしない案というものでございます。こちらはいずれの先生方からも御同意をいただいております。

また、②ですが、同投与群の胎児における生存胎児数の減少傾向と過剰肋骨増加傾向につきまして、過剰肋骨の発現頻度が背景データを上回っており、抄録報告書に基づき毒性所見としましたが、統計学的有意差が認められず、扱いについてお伺いをしておりました。

こちら、山本先生から今の事務局案の記載でよいと思いますというコメントをいただい

ております。栗形先生からは、②につきまして、ウサギでは自然発生性に半数以上の胎児に過剰肋骨が認められますということと、150 mg/kg体重/日ではやや頻度が高いことから、剤の影響とする判断でよいと考えます。本文中に背景データよりも高頻度であったが、過剰肋骨が自然発生性に半数以上のウサギに認められる重篤な変化でないことを記載してはいかがでしょうかというコメントをいただいております。八田先生から、有意差がなく用量相関性が不明確であるので、毒性所見とは取らない判断ではいかがでしょうかというコメントをいただいているところがございます。

今回、事務局のほうで改めて抄録を確認いたしまして、過剰肋骨が試験実施施設における背景データを上回って認められたということと、また、過剰肋骨のほかに流産及び生存胎児数減少傾向につきまして、いずれも母動物の体重減少増加抑制等に起因する二次的影響と考察がなされておりましたので、その考察に基づきまして、二次的影響と考えられたとする記載を脚注、具体的には61ページの一番下ですが、追記を行ったところがございます。こちらにつきまして、今回、八田先生から記載に同意しますというコメントを頂戴しております。

最後、【事務局より】③でございます。ウサギの発生毒性試験については、②が追加の試験という形で行われておりますが、ウサギの品種が異なるということから、総合評価は行わない案としております。この点、いずれの先生方からも事務局案に御同意をいただいております。

生殖発生毒性試験について、説明は以上となります。よろしく申し上げます。

○松本座長

ありがとうございます。

生殖発生毒性試験、50ページからなのですけれども、(1)と(2)については前回確認していただきました。ただ、(2)については、今、御説明いただきましたけれども、52ページの31行目から32行目にかけて修文をいただいております。

それと、53ページの表46-2についても繁殖率低下というところの修正をいただいておりますけれども、F₃世代の3回目の交配について、前回栗形先生、山本先生から50 ppm投与群についても検体投与の影響と考えられるという意見をいただきましたので、それに伴って修正したということで、この点については八田先生からも了解が得られています。

ここの必要性については、3人の先生方、特によろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、次に54ページの3世代繁殖試験から説明させていただきます。56ページの一番下の段ですけれども、栗形先生から網かけ部分、上の繁殖、交尾率はよいことから影響

なしと判断しましたということですから、これは直っているのでしょうか。よろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○松本座長

ありがとうございます。

それから、②ですけれども、14行目にある二重下線部分なのですが、ここはどういうことでしょうか。

栗形先生。

○栗形専門委員

栗形です。

前回、私は「膣栓確認率の低下を伴う」の記載は要らないのではないのでしょうかという御提案をしたような記憶があるのですけれども。

○松本座長

ですから、これは削除したほうがいいと。

○栗形専門委員

はい。栗形の意見は。

○松本座長

山本先生、八田先生、よろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○松本座長

ありがとうございます。

では、二重下線部分は記載しない、削除するというところでお願いします。

3番目ですけれども、波線のF_{2b}世代について、死亡産児数増加を伴って認められたということを書いています。栗形先生、これについては不要ということでしょうか。

○栗形専門委員

栗形です。

すみません。栗形のコメントが今読むと何を書いているか分からないのですけれども、③のところは何が言いたかったのかというと、事務局案のdは「死亡産児数増加を伴って」という日本語になっていますが、実際に生データを見ると、この群は死亡児がいないのです。ただ、生存児数が少ないのは確かなのですけれども、多分子宮内で死んだのであろうと推測されるのですが、着床数のデータもないので、ここにわざわざ記載する必要はない

かなということで、削除してはどうかと御提案いたしました。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

つまり、ボックス内に生存児数減少という言葉だけがあればいいということでよろしいですね。

○栗形専門委員

そうです。

○松本座長

ありがとうございました。

事務局、よろしいですか。

それで、慢性呼吸器疾患ありはコメントということでよろしいですね。

○栗形専門委員

そうです。

○松本座長

ありがとうございました。

次は56ページの11行目にある【事務局より】（今回記載）のボックスですけれども、用量設定試験なので、[12.（5）]の試験は参考資料として記載しました。八田先生から了解しましたということでした。ありがとうございます。ほかの2人の先生からも御了解いただきました。

次が56ページの脚注の15にある文章ですけれども、今、事務局から説明がありましたように、参考資料として本文に移しました。これも特によろしいですね。ありがとうございます。

次が57ページの（6）2世代繁殖のモルモットの試験のところですが、アロマターゼ活性阻害作用が確認されたことを踏まえて、その他試験のほうへ移したほうがいいでしょうということですが、これも先生方からオーケーということで、そうしていただくことにします。

それと、57ページの14行目ですけれども、栗形先生から「生育期間」を「投与期間」に修正いただいています。ありがとうございました。

58ページの下の方の表51ですけれども、20 mg/kgにある関節突起の誤記がありました。山本先生から修正いただきました。ありがとうございました。

それから、次が発生毒性試験、ラットの①ですけれども、59ページにボックスがありまして、3点ありました。1点目は5 mg/kg/日で認められたうっ血を伴う胎盤重量増加について、毒性影響としませんでしたという点についてです。①は先生方皆さん事務局案に賛同しますということでよろしいですね。

②は、20 mg/kg体重/日で見られた吸収胚及び胎児死亡率増加について、この後のアロ

マターゼ活性阻害作用に起因するという考察に基づいてエンドポイントとしませんでした。これも八田先生、山本先生からはそれでいい旨ですけれども、栗形先生もしなくていいよということでもよろしいですね。分かりました。ありがとうございます。特に追加はありますか。よろしいですか。

③、これは確認する必要があると思いますけれども、80 mg/kgの母動物で妊娠6～9日に認められた体重減少について、ARfDのエンドポイントとしました。ただ、僅かだったので、この扱いについて事務局からお尋ねがありました。栗形先生からはARfDの対象としなくてもよいということ。それと、八田先生からは栗形先生の意見に同意します、対象としなくてよいと。

山本先生はどうですか。お願いします。

○山本専門委員

山本でございます。

今回は毎日体重を測定しているのと、図を書いてみました。そうすると、1日目から低下して、いずれキャッチアップしそうではありますが、1回目に下がっていくので、僅かな体重減少ではありますけれども、エンドポイントとしてもよいのではないかと考えましたが、ほかのお二人が駄目だよと言うのだったら、それはそれで。でも、栗形先生は同意していただきましたけれども、どんなものでしょうか。どちらでもいいと言えればいいのですが。

○松本座長

八田先生、栗形先生も同意しますということのようですので。

○山本専門委員

では、そのようにしてください。ありがとうございます。

以上です。

○松本座長

山本先生の御意見ということで、ARfDのエンドポイントとするというふうにさせていただこうと思います。

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。

先生方に御確認いただきたいことがありまして、申し上げます。胎盤重量の増加でございます。今回、先生方3名ともこの程度の重量の増加とうっ血については影響としないということに御賛同いただいたのですが、実を申しますと、その次の試験は胎盤重量の測定も病理組織学的検査もしていないのです。そして、最後の比較表に御覧になれるように、これはどこの国にも提出していない資料なのです。ですから、ほかの国は評価のしようがないというように考えられます。さらに、胎盤重量の変化というのは、繁殖試験で出ていました。これが50 ppmで出ているのですけれども、50 ppmという投与量が約3.0 mg/kg

体重となりますと、約5に近い。確かに投与期間は違いますけれども、アナストロゾール等のアロマトーゼインヒビターにおいても胎盤重量というのは結構低い、0.1 mg/kg体重ぐらいで非臨床試験で認められているというような記載がインタビューフォームにもあります。

これらを考え合わせますと、この胎盤重量というのは、この剤の、アロマトーゼでなく起きたような毒性変化なのかということが一つ。それとも、アロマトーゼの共通とした毒性として出てきているのかどうかということ、先生方にまず確認していただきたいということがございます。

もしこれがこの剤特異的であるならば、確かに発生毒性試験と繁殖試験は投与期間も違いますので、こういうことがあってということがあるかもしれませんけれども、これが万が一アロマトーゼのインヒビションとして共通の毒性と考えられるのであれば、この5 mg/kg体重/日を取らなかった理由をきちんと書き込む必要があるのだろうというように思います。抄録のVIII-146にざっくりとした値が出ていますけれども、本当に僅かです。16%程度の増加ですけれども、この変化を取らなかったとした理由については記載しておく必要がある。もしこれがアロマトーゼの阻害による二次的変化であるとするならば、やはり何らか書き込む必要があるのではないかなと思ひまして、少し議論していただきたいと思ひまして申し上げました。

以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

146ページでしたか。

○吉田（緑）委員

吉田です。

146です。

○松本座長

皆さん、確認できますか。

私は詳しいことは分かりませんが、確かに有意差があつて、16%増えているというものです。あと、20 ppm以上は明らかに増えていると見えますけれども、この辺をどういうふうに判断するかということかと。

山本先生、どうぞ。

○山本専門委員

山本です。

胎盤が重くなるのは、おっしゃるとおりに胎盤を通る血液がたまるのが大きな要因ではあります。胎盤の組織自体の血栓とかいろいろなことが考えられます。

胎盤重量の測定の仕方というのはとても難しく、胎盤の中に入っている血液をきちんと確保した状態で胎盤重量が量れるか、あるいは、そこら辺にちょっと置いておいて、血

液が流れてしまってちょっと軽くなってしまったりとかという非常に誤差の出やすいところなので、この 5 mg/kg/日の投与についての増加というのは何とも言いがたいところがありますし、アロマターゼが胎盤重量にダイレクトではないにしても何らかの影響を与えると私としては考えにくいと思います。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

では、吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

では、山本先生にお伺いしたいのですが、ラットによっては胎盤でエストロゲンの合成もすると思うので、この合成阻害によってというように、アナストロゾール等では考察がされているのですけれども、要は、それは程度によるということでございますね。そうであれば、この試験ではここが無毒性量に非常に関わってまいりますので、やはりしっかり説明をしておくというのは、この評価書を見る人にとっての説明になると思いますので、この専門調査会としての判断を書いていただければと思います。

以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

山本先生、どうぞ。

○山本専門委員

胎盤は非常に複雑な構造物であって、いろいろな要素を含んでいるものなので、そう単純にお返事をするのが残念ながらできません。20 mg以上のものについてはこれだけの重量変化がありますので、それは明らかだと思いますが、5 mgについて、このデータ、重量だけから云々というのは私にはできません。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

八田先生、栗形先生、何か。

栗形先生、どうぞ。

○栗形専門委員

栗形です。

山本先生がおっしゃったとおりに、5 mgで胎盤重量を取るが非常に私も迷ったのですが、今、即答できないのですけれども、農薬ではないかもしれないのですが、アロマターゼ阻害剤以外でも割とというかたまたま胎盤重量が増加する剤もあったのです。あと、妊娠末期での病理組織検査というのが全てのイベントが終わった後の変化であって、胎盤毒性を見るものではないと。妊娠末期での病理検査は成れの果てを見ていて、機序を見られる

ものではないというコメントをいただいたこともあったので、私は5 mgを取りあえずスルーしたのですが、八田先生、いかがでしょうか。

○八田専門参考人

八田です。

胎盤のこの毒性に関して、我々、胎盤の生理的な研究というものをよくやっているものですから、非常に注目はしていたのですが、まず一つは、山本先生がおっしゃられたように、胎盤の重さは量るのがものすごく難しいのです。特に脱落膜のところとかをきれいに外す、そこだけで有意に多分10%ぐらいの違いが出てきてしまうようなことが多くて、例えば炎症のようなモデルとか、はがしをして小さくなるものはすごく分かるのですけれども、ちょっと大きくなってきてうっ血をしたような場合、これは血液が中にたまっているというのが、吉田先生がおっしゃっている特異的な変化なのかどうなのかということ、その状態で重さで判断するというのはとても難しいなと考えました。

もう一つ上の用量になりますと大きな違いが出てきていますので、一次的か二次的かはちょっと分からないのですけれども、毒性として取っていいのではないかなという判断をしたのですが、この十数%という微妙なところで有意差が出ているということで、外すかどうか私も相当悩んだのですけれども、病理か何かが出てきていましたら、私、病理でも違いが分からないのではないかなという気が実はするのですが、そういうようなもう少しサポートする所見が出てきて組み合わせることによってということであれば、積極的に説明をつけることができると思うのですけれども、今、手持ちのデータだけを見ると、5 mgというのはスルーするといえますか、そういうような判断をいたしました。

あまり答えになっていないかもしれませんが、申し訳ありません。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

3先生方、ありがとうございます。

3先生方とも毒性としないということで共通していらっしゃるようなので、この専門調査会の御判断としてはよいと思うのですけれども、私が申し上げたのは用量に関するところでございます、繁殖毒性試験におきまして、抄録の113ページで大型の着床痕、これはもう離乳後を取っていますから、胎盤の重量を想像しようもないのですが、大型着床痕という肉眼所見が増えていて、かついろいろな病理所見がその組織に認められているということがございます。その用量というのが、先ほども申し上げましたように、今回の発生毒性試験の用量に近いということでございます。これがかなり上の用量であればそういうことは申し上げないのですけれども、やはり同じような用量であるということは、毒性の評価においては非常に重要なポイントとなりますのでお尋ねしましたが、3先生ともこれは毒性所見にはなさないということであれば、無毒性量はここで決めていただいて、ど

うしてこれを毒性としなかったかということについては書き込んでいただきたいと思います。

以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、まず胎盤重量については毒性としないということにさせていただいて、若干の追記をしますか。事務局、どうでしょうか。

○横山課長補佐

【事務局より】でお伺いしたのは軽度な変化なのということなのですからけれども、その程度と何かもう一言もし付け加えることがあれば、そこも加えて作文かと伺っていたのですが、お悩みのようなので、どうでしょうか。

○松本座長

今、御議論いただいて、その内容は残っていると思いますので、一旦ここは次に進めるということで、アロマトラーゼ活性の話も出てくるので、その辺のことをまた思い出してということでよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、事務局のほうは何か一文書くということにいたします。

○松本座長

よろしくをお願いします。

栗形先生、どうぞ。

○栗形専門委員

すみません。今日の宿題にさせてください。即答するには若干微妙で、5 mg/kg体重/日は確かにボーダーなので、もう一回生データを見て横並びに考えたいと思います。

○松本座長

分かりました。

それでは、59ページから60ページの頭にかけての部分は今のおりとさせていただきます。

次に、60ページの一番下の欄で水腎症について催奇形性は認められなかったという記載にしたということについてと、もう一つは、水腎症の発症頻度増加については可逆性を有する変化と考えられたので、ARfDのエンドポイントにはしませんでしたという2つの事務局の問いかけに対して、3人の先生方からいずれも同意しますということでした。これは特に追加はございませんね。

栗形先生、どうぞ。

○栗形専門委員

栗形です。

事務局の判断に相違はないのですけれども、追加コメントとして、事務局の①で先天異

常学会用語集では水腎症は「変異（variation）」と分類されるとなっておりますけれども、今、これはまさに議論中で、この水腎症というか腎盂拡張は、程度によっては“variation”、程度によっては“abnormality”となるグレーゾーンの分類になっています。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

次が、62ページに大きなボックスがありまして、まず①は、150 mg/kgの母動物で見られた体重減少について、その程度が僅かなので、ARfDのポイントとしませませんでしたということに、山本先生、栗形先生、八田先生とも同意しますというお返事でした。

②の150 mg/kg体重の胎児で見られた生存胎児数減少傾向と過剰肋骨増加傾向について、用量相関性が不明瞭なので、その取扱いについて御検討くださいということで、山本先生からは現在の記載でよいと思います、減少傾向、増加傾向ということでもいいと思いますということ。栗形先生から、ウサギは自然発生性に半数以上の胎児で過剰肋骨が認められるので、剤の影響とする判断でよいと考えています。これは毒性とするということでもよろしいですね。それと、本文中に過剰肋骨発現頻度が背景データよりも高かったのだけれども、過剰肋骨は自然に発症するので、重篤でない旨を追加してはどうかということです。この点については、脚注に若干修文といいますか、24番が追加されていますけれども、そこを確認ください。八田先生からは、統計学的有意差がないので、不明瞭だから毒性と取らないでよいと思いますということでした。

栗形先生の御意見と少し違うのですが、どうぞ。お願いします。

○栗形専門委員

栗形です。

すみません。栗形のコメントの②に余計なことを書きまして、本文中に云々は、現時点では最新のデータがないので記載は不要と訂正させてください。

以上です。

○松本座長

そうすると、2番の毒性影響とするというのは、それはそれでよろしいですか。

○栗形専門委員

栗形です。

山本先生と同じように、事務局の現在の記載でよいと考えます。

以上です。

○松本座長

分かりました。では、私が勘違いしていたんだ。

それで、②については、今申し上げましたけれども、事務局のほうで脚注を、61ページの下の24番ですけれども。

八田先生、どうぞ。

○八田専門参考人

大変申し訳ありません。八田です。

私、最初のコメントのところでは用量相関性がはっきりしないのでいいのではないかと
いうことだったのですけれども、背景データのこととかを追記していただいたような形で
書かれるのであれば、この書き方でいいのではないかなと思っております。ですので、こ
のボックスの一番下に、（今回記載）ということで訂正というか修正をさせていただいて
おります。内容はこれで結構です。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

次は③について、ウサギの発生毒性で総合評価の行わない案としましたということで、
これは先生方からそれで結構ですということでしたので、このウサギの発生毒性の②につ
いては以上でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○横山課長補佐

恐れ入ります。事務局です。

1点記載ぶりについて確認させてください。61ページの脚注の24なのですけれども、過
剰肋骨について栗形先生から重篤な変化でないことを記載してはどうかという御意見をい
ただいて、記載内容が若干ずれている内容にはなっているのですが、抄録でこのような流
産や生存胎児数減少も含めて考察がありまして、それを踏まえてこのような文章にしてい
たところなのですけれども、先ほど栗形先生からこういった説明は必要ないといいただきま
して、削除かと思うのですが、一方、八田先生から、過剰肋骨が背景データを超えて認め
られたという点は必要な情報と御意見をいただいたように思いますので、背景データの数
字だけ残しておくということでもよろしいでしょうか。御確認をお願いできればと思います。

○松本座長

八田先生、背景データを残すということでもよろしいでしょうか。

（同意の意思表示あり）

○松本座長

同意と。

山本先生もよろしいですね。

（同意の意思表示あり）

○松本座長

ということだそうです。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

○松本座長

そうしましたら、62ページまではよろしいですか。

発生毒性についてはコメントをいただいたところは済みましたが、何か御追加はありますか。よろしいですか。

よろしければ、次の遺伝毒性は審議済みということで。

○横山課長補佐

審議済みでございます。

○松本座長

そうしましたら、次はその他試験に行きましようか。

○横山課長補佐

松本座長、先が長いので、もし必要でしたら御休憩をと思いますが。

○松本座長

そうですね。10分ぐらい休憩するということで、先生方、よろしいですか。

それでは、50分ちょっと過ぎぐらいまで休憩ということでよろしく願いいたします。

(休 憩)

○松本座長

先生方、よろしいでしょうか。

それでは、再開させていただきます。

次はその他試験について、事務局からお願いできるでしょうか。

○藤井専門職

では、評価書案64ページをお願いいたします。

その他の試験でして、まず(1)ラットの肝発がん性検討試験でございます。こちらはフェナリモルのほか、イニシエーター、また、プロモーターをそれぞれ投与期間の組合せによって混餌投与して、肝発がん作用の有無が検討されたというものでございます。結果については表53のとおりでございます。本試験結果でございますが、フェナリモルは肝臓に対する発がんイニシエーション作用及びプロモーション作用とも有していないと考えられたというものでございます。

続きまして、65ページ18行目から(2)繁殖能に対する影響の機序検討試験でございます。

以下、繁殖能に対するメカニズム試験が非常に本数が多くございまして、ページで言いますと90ページまで続くようなものでございます。通常ですと事務局から試験全体の御説

明をするところですが、本日は時間も限られていますし、また、それぞれ試験の内容が異なる部分もございますので、ある程度区切りがいいところで事務局から御確認のお願いをしていただくよう御連絡したいと思います。

65ページ18行目からですが、ラットの繁殖試験において交尾率、繁殖率の低下、妊娠期間の延長、難産等が認められております。また、マウスを用いた繁殖試験においても同様の所見が認められていますが、その最小毒性量はラットに比べて高く、フェナリモル投与による影響についてはマウスに比べてラットで感受性が高いと考えられました。以上のことから、以下、ラット等を用いて各種メカニズム試験が実施されたというものでございます。

まず、66ページ8行目からウサギを用いた動物種差検討試験でございます。こちら、ウサギに28日間強制経口投与して交叉交配によって試験が行われたというものでございます。結果ですが、20行目から記載のとおり、いずれの投与群においても精液検査、また、繁殖能を含めまして投与による影響は認められなかったというものでございます。

事務局からは、この試験は1世代繁殖試験として実施されていまして、ラットの多世代繁殖試験で認められたF₁世代以降の交尾率、繁殖率低下や、機序検討試験以降の繁殖能に対する影響の機序検討試験から確認されています周産期ばく露に起因した雄の性行動抑制に対する影響の有無までは確認されていないと考えられましたので、「少なくとも1世代での繁殖試験においては、感受性に動物種差があると考えられた」という記載案としたものでございます。

こちら、山本先生から事務局案に御賛成いただいております。また、八田先生からも御同意をいただいております。栗形先生からは、ウサギの発生毒性試験①では35 mg/kg体重投与群では毒性がなく、同じく発生毒性試験②では150 mgで母動物及び胎児に毒性影響が認められており、本試験で用いられた35 mgというところでは何も変化がない可能性が高いことから、繁殖性に対する種差の有無についてまでは言及できないのではないのでしょうかというコメントをいただいております。評価書案の書きぶりを含めまして、御意見等いただければと思います。

続きまして、67ページ2行目から②としてラットの性差による検討試験でございます。交叉交配群は表55のとおりでございます。また、認められた影響についても、同じく表55に記載のとおりでございます。親動物につきましては、雄に投与したⅡ群、Ⅳ群で交尾率及び繁殖率の低下、並びに妊娠期間の延長傾向が認められております。妊娠期間の延長傾向はⅢ群においても認められております。また、児動物ではⅢ群、Ⅳ群で死産児数増加を伴う生存産児数減少が認められております。この試験の雌の妊娠期間延長について、評価書案ではⅢ群も含めた記載とするということについて、山本先生、八田先生から御同意をいただいております。

続きまして、68ページに参りまして、2行目から③としてラットを用いた系統差の検討試験でございます。WistarとSDラットを用いて表56のとおり交叉交配群により試験が行

われております。各投与群で認められた影響についても表56に記載のとおりでございます。両ラットともⅡ群、雌のみに投与した場合に難産、生存産児数減少等が認められております。

69ページの6行目から1点【事務局より】を書かせていただきました。事前に評価書案をお送りした後に、改めて各試験、繁殖能に対する影響を確認しております。気づきの点がありました。この試験については、交尾率について抄録、また、報告書に記載がされておりましたが、個別別データから雄のみに投与したⅢ群で交尾率の低下が繁殖率の低下と平行に数字が落ちているというところを確認しまして、表56に追記してはどうかと考えた次第でございます。追記してよろしいか御確認をいただければと思います。

続きまして、69ページの8行目から④としまして、血清中ホルモン濃度や肝薬物代謝酵素活性等の検討試験でございます。こちらはWistarラットを用いた交叉交配でございます。表57のと通りの交配群、また、認められた影響についても同表で記載をしております。影響については記載のとおりでございます。この試験について先生方からコメント等はいただいております。Ⅱ群で認められた繁殖率低下につきまして、交尾率並びに膣栓及び膣内精子確認率低下との相関が認められたことから、フェナリモル投与にとって雄の性行動が抑制されたことに起因するものと考えられたという記載案としております。

ここまでが一連の試験となりますので、一回ここで御確認いただければと思います。よろしく申し上げます。

○松本座長

ありがとうございます。

その他試験を今御説明いただきました。

まず1つ目、64ページは肝発がん性の検討で、これはイニシエーション作用もプロモーション作用もなかったという結果でした。繁殖能についての試験が幾つもされているのですけれども、全般に見てマウスに比べてラットで感受性が高いという結果でしたということです。

具体的に66ページから動物の種差に関する試験が行われています。まずウサギの試験が行われていまして、これを見ていくと、感受性に動物種差があると考えられたということです。66ページの下に【事務局より】というボックスがありまして、1世代繁殖試験として実施されていて、ラットを用いた2または3世代繁殖試験で認められた交尾率等の低下のほかに、雄の性行動に対する影響の有無まで確認されていないと考えられたことから、少なくとも1世代での繁殖試験においては感受性に動物種差があると考えられたという結果にしましたという事務局からの提案が前回ありました。

山本先生からは1世代の繁殖試験と限定することには賛成しますということで、八田先生からは事務局案の進め方でよいですという意見でした。栗形先生からは繁殖性に対する種差の有無についてまで言及はできないのではないかという御意見でしたが、この点、栗形先生、いかがでしょうか。どうぞ。

○栗形専門委員

栗形です。

発生毒性試験と勘違いして記載してしまっているの、山本先生、八田先生の御意見に同意します。すなわち、事務局案のとおりで結構です。申し訳ございませんでした。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、そのようにお願いします。

その次が性差の検討試験でして、ここについては、今事務局から説明がありましたけれども、評価書ではⅢ群も含めた記載としましたということで、山本先生、八田先生からは結構ですということでしたが、栗形先生も同じ意見ですということです。ここは特によろしいですね。

その次が系統差の試験が行われているのですけれども、この試験で、次のページの69ページですが、報告書の個別別データからⅢ群の交尾率低下を確認したと。それで表56に追記しました、これでよろしいでしょうかということなのですが、先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○松本座長

ありがとうございます。

では、この表に追記するということになります。

それから、表56のボックスですけれども、「交尾率及び」という言葉を追記していただきました。

この辺はよろしいですか。

○横山課長補佐

恐れ入ります。事務局です。

表56の脚注にcがございまして、「膣栓確認率の低下を伴って認められた」というところなのですが、先ほど発生毒性試験のところ記載は必要ないとおっしゃっていたので、ここも削除でよろしいか御確認をお願いいたします。

○松本座長

よろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○松本座長

よろしいようです。cは削除ということをお願いします。

では、精子形成に及ぼす影響検討試験からの説明をお願いします。

○藤井専門職

では、70ページ10行目から説明をさせていただきたいと思います。

⑤としまして、ラットを用いた精子形成に及ぼす影響検討試験でございまして、2本試験が行われております。

まずaとしまして、SDラットに15日間経口投与または皮下投与をしたとして繁殖能試験が行われたというようなものでございます。結果でございますが、経口投与群において精巣上体の重量及び前立腺プロラクチン結合量減少が認められております。また、皮下投与群においても、血清中プロラクチン濃度と前立腺プロラクチン結合量の減少が認められたというものでございます。ただ、雌の繁殖率に検体投与による影響は認められなかったという結果でございます。

その下、71ページ7行目から精子形成の全過程に及ぼす影響検討試験ということで、30日間強制経口投与した後に交配期間が設けられて、さらに投与56日後から2度目の交配期間が設けられたというようなものでございまして、雄への投与は試験終了時まで継続して行われております。この試験においても血清中プロラクチン濃度と前立腺プロラクチン結合量減少、また、テストステロン濃度の増加が認められたという結果でございますが、雌の繁殖率については2回の交配とも投与による影響は認められなかったというものでございます。

今御説明した⑤のaとbというそれぞれの試験結果を踏まえまして、71ページ24行目から記載のまとめを入れております。山本先生から冒頭「精子成熟及び」というところを御修文いただいております。少なくとも一回の精子形成サイクルでのフェナリモル投与による繁殖能に対する影響は認められなかった。一方、先ほど御説明した②～④の試験においては投与によって雄の性行動の抑制に起因した繁殖率低下が認められていることから、結論としては繁殖能に対する影響との関連は明らかとならなかったという記載案でございます。

この記載案に関しまして当初【事務局より】でお伺いをさせていただいておまして、山本先生から問題ないとコメントいただいております。八田先生からも御同意の旨、コメントをいただいております。また、山本先生から、本試験においては病理組織学的に観察しているだけで、精子サイクルについて詳細に検討していないので、精子形成サイクルに影響していないとは言えないのではないの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。評価書案での記載ぶりを含めまして、このような形でよろしいか御確認いただければと思います。

続きまして、72ページ2行目から、⑥としまして雄ラットの性行動に及ぼす影響検討試験でございます。こちらは成熟ラットを用いて11日間皮下投与をしたという試験でございます。この試験では雄ラットの性行動に投与による影響は認められなかったというものでございます。

その下、14行目から⑦として、雄ラットの性行動抑制に対する可逆性検討試験でございます。初めに、この試験、また、次の試験を含めまして、栗形先生からラットの日齢と投与期間、回復期間との関係がより分かりやすいように記載を修正されてはどうかという御提案をいただきまして、本文中、また、表58、その次の表59もそうですが、事務局のほうで修正をさせていただいております。

⑦の試験でございますが、こちらは25日齢のラットを用いて82日齢まで58日間混餌投与された後に、28日間の回復期間が設けられたというような試験設計となっております。各投与群における交尾率は表58に記載されているとおりでございます。この試験結果からですが、離乳期からフェナリモルを投与した結果、雄ラットにおいて性行動の確立遅延、また、精巣上体の重量減少も認められておりますが、可逆的な影響であると考えられたという記載としております。

その下、73ページの18行目からも同様の試験でございますが、こちらは23日齢のラットを用いて、123日齢まで101日間皮下投与が継続されたというものでございます。各投与群における交尾率は表59のとおりでございます。結果ですが、いずれの日齢においても性行動を示した雄動物の割合が対照群に比べて投与群で低かったという結果でございます。

74ページ5行目から「以上のことから」としまして、フェナリモルはゴナドトロピン及びアンドロゲン応答抹消組織ではなく、中枢神経系に作用することによって、雄の性行動に影響を及ぼす可能性が考えられたという記載案でございますが、山本先生から一部御修文をいただいております。

山本先生から追加のコメントをいただいております。74ページ11行目からのボックスのところでございます。雄は発情している雌に誘導されて交尾行動を起こします。精巣を除去すると交尾行動をしません。本試験はアンドロゲン応答抹消組織の重量を測定してはいますが、テストステロン濃度を計測していません。また、LHとプロラクチン濃度が変化していないということから、これらの結果だけから本剤が中枢神経系に作用している可能性があるかどうかを判定することは困難かと思っております。先ほどの⑦、また、この⑧の試験から、本剤を投与している期間、雄の性行動は抑制されるが、その作用は可逆的であるということが分かったのだと思っておりますというコメントでございます。

ここまでで一旦区切りとなりますので、また御確認をお願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

70ページの精子形成に及ぼす影響と性行動への影響の試験の御説明をいただきました。経口投与群において精巣上体重量と前立腺プロラクチン結合量減少が認められたということ、血清中のプロラクチン濃度及び前立腺プロラクチン結合量の減少が皮下投与でも経口投与でも認められたという結果でした。

次が精子形成についてですけれども、71ページに【事務局より】というボックスがありまして、精子形成サイクルと繁殖能に対する影響との関連は明らかとならなかったという

記載としましたが、これでいいかということで、山本先生、八田先生から事務局案に同意します、問題ないということでした。

山本先生、精子形成サイクルについてご追加はよろしいですか。
どうぞ。

○山本専門委員

山本です。

72ページの上を書いてあることですが、精子形成サイクルというのが評価書案に入っていますが、この試験では精子形成サイクルを観察していなくて、病理学的に精子形成に病理所見があるかどうかして見ていないので、精子形成サイクルというのはかなり詳しく見ないとできないものなので、この言葉を使っていいのかなという意味も込めてコメントいたしました。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

ですから、先生からすると、この精子形成サイクルに対する影響は除けばどうかということでしょうか。

○山本専門委員

病理学的な変化がなかったので、「精子形成に対する」という言い方だったらいいかと思いますが、「精子形成サイクル」という言葉を使ってしまうとよくないのではないかなというのが私の考えです。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

八田先生、栗形先生、今の件はいかがでしょうか。

(八田専門参考人、同意の意思表示あり)

○松本座長

ありがとうございます。同意しますということでしたけれども、よろしいですか。

栗形先生、どうぞ。

○栗形専門委員

栗形です。

この【事務局より】のボックスのコメントについては、事務局案で結構です。

山本先生からの今のコメントなのですけれども、精子形成サイクルと精子サイクルの違いが私にはよく分からないのですが、病理で観察しているだけとおっしゃるのですけれども、この試験は30日間投与した後、病理を見るとときにステージングをして見た結果こうい

うふうに記載しているのかなと思ったのですが、何かこだわりがあるのか、その違いがちょっと分からなかったのですけれども、病理だけでも精子形成は確認できるのではないのでしょうか。

○松本座長

山本先生、どうぞ。

○山本専門委員

山本です。

報告書を確認して、ステージングをちゃんと見ているかどうかも確認していないなど確認したつもりなのですが、ごめんなさい。ステージングするってすごく手間がかかりますよね。私、こういう研究をやっていたので、そこまでやってはいないのではないかと思ったので、こういうコメントをいたしました。そうではない、病理学的に所見というのはステージングをしっかり見ているのだというところであれば、これは撤回いたします。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

八田先生が手を挙げていらっしゃるの、そちらを。

○松本座長

八田先生、お願いします。

○八田専門参考人

吉田先生が先でもよかったのですけれども、すみません。

山本先生がおっしゃるように、私、違う場所での細胞の周期の解析を割とよくしておりまして、精細管の精子形成の周期の解析というのが、パッチ状に島が分かれていて同期していったりというようなこともあって、そう簡単かというと、そういう解析は多分しておられないと思うのです。それをして初めてサイクルという言葉が多分出てくると。

なので、精子の形成ということだけであれば多い少ないとかという言葉でいいと思うのですが、周期を反映するような表現は使うべきではないのではないかと思います。それで、山本先生の御意見に同意いたしました。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

山本先生、どうぞ。

○山本専門委員

山本です。

御覧いただけるでしょうか。これが八田先生がおっしゃっていたステージングで、14段

階をきっちりと解析して初めて精子形成サイクルといって私たちは論文に書きます。ですから、精子形成サイクルという言葉が使われるのは違和感を覚えたので、そのように申し上げました。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

私も山本先生と八田先生の御意見に賛成です。

ちなみに申し上げますと、恐らく日本の毒性病理学者はほとんど精子サイクルが読めません。これは大キャンペーンを張りまして、クレルモントのステージングアナリシスはトキシコロジックパソロジストの必須アイテムです。きっと山手先生も賛同してくださると思いますが、日本人のパソロジストは読めるということは世界でも有名でございます。

ちょっとおまけですが、以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

先ほど、栗形先生に聞こうと思ったのですが、今の御発言で追加していただいたので、尋ねることはなくなりました。ありがとうございました。

ということで、今の精子形成に関するところはよろしいでしょうか。

よろしければ、次に性行動に及ぼす影響の試験がありまして、その中の⑦の試験についてですけれども、73ページに栗形先生から投与期間が25日齢、その後の回復期間として28日間を設けたとなっているので、表58と本文中に分けて書いてはどうかという御意見をいただいて、本文中の表58も直っているように思いますけれども、栗形先生、これでよろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○松本座長

ありがとうございます。

その次が⑧の雄ラットの性行動に及ぼす影響のところ、一つは山本先生からテストステロン濃度を計量していないし、LHとプロラクチンの濃度は変化していない。そういうことから、本剤が中枢神経系に作用している可能性があるか判断することは困難かと思いません。それで、本剤を投与している期間、性行動が抑制されるが、その作用は可逆的であるということが分かったのだと思いますという御意見ですけれども、少し追加していただけますか。よろしいですか。

○山本専門委員

山本です。

これらの結果から中枢神経に作用していると言い切れるかなというのが私個人の意見でございますが、皆さんが良いとおっしゃれば、それはそれでいいかなと思います。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

八田先生、栗形先生、今の件はいかがでしょうか。

八田先生、どうぞ。

○八田専門参考人

八田です。

私も、この後で出てくると思うのですけれども、脳の性分化という話に持っていかうとしているような感じがいたしまして、行動の抑制というところまでがエビデンスだと思うのです。なので、行動の抑制に対して毒性というかそういう作用があるというところまでしか恐らく言えないと思うのです。今の中枢神経系に作用してというのは脳の性分化と関わってくる話だと思いますので、言い過ぎなのではないのかなと思います。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

(同意の意思表示あり)

○松本座長

栗形先生も同感だということです。

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。

もっと前に申し上げればよかったのですけれども、先ほど事務局の説明は④のところでもう一回切っていただきましたよね。いっぱいメカニズム試験がしてあるので、できればある程度のメカニズム試験の固まりのところでもそのメカニズム試験から導き出される結果を④と⑤の試験の間に入れていただき、今回のようなものと、例えば若齢の雄ラットから投与するとこういう変化が出たけれども、これは休薬期間で回復した。なので、今、八田先生や山本先生がおっしゃっていたように、この試験についてはこういうようなことが導き出されるのではないかとある程度ディスカッションに当たるようなものを2～3行入れることによって、最後のまとめのところあまりヘビーにもならず導き出されるように思います。

というのが御提案で、今回の中枢神経に関することについては、私も今回は若齢の23日

齢当たりから投与しても影響は出るけれども可逆的だというのは非常に重要なことだと思っておりますし、これが少なくともこの後に出てくるようなお母さんのお腹の中でウィンドウのこととは少し異なるというように私も思いますので、ここに関する何か結論というかディスカッションのところに相当することを書き入れていただくというのはいかがでしょうか。先生方、お手数をおかけしますがよろしく願いいたします。

○松本座長

ありがとうございます。

この辺で一度まとめた文章を掲載してはどうかということなのですが、八田先生、山本先生、栗形先生、お考えいただくということではよろしいですか。

山本先生、どうですか。

○山本専門委員

それでは、結局私がそこにまとめた2行ぐらいがせいぜい言えることであって、それ以上はなかなか言えないかと思いますが、原文を後で事務局にお送りさせていただいて、皆さんに見ていただくということではいかがでしょうか。

○松本座長

大変ですけれども、よろしく願いいたします。

(同意の意思表示あり)

○松本座長

皆さん同意だそうなので、山本先生に代表してまとめていただくということで、よろしく願います。

今のことを踏まえて、本文の73ページから74ページの6行目にかけて若干直していただいておりますけれども、これで今説明いただいたところの確認はよろしいですか。何か抜けたところはありませんか。

よろしいようですから、事務局、次をお願いできるでしょうか。

○藤井専門職

それでは、評価書案74ページ13行目から再開させていただきます。

⑨抗アンドロゲン作用検討試験①と書いているところでございます。こちらは試験3本から成っております、14行目のaというのが前立腺細胞質アンドロゲン受容体結合性を検討したものでございます。こちら、いずれの処理区においても結合が阻害されなかったという結果でございます。

その下、24行目からテストステロン取込みに及ぼす影響検討試験でございますが、ページをおめくりいただいて、こちらもフェナリモル投与による取込みの阻害は認められておりません。

また、その下10行目からc. 抗アンドロゲン作用検討試験のHershberger試験と記載させ

ていただいております。こちら結果としましては、いずれの投与群においても精囊及び前立腺重量に検体投与による影響は認められなかったというものでございます。

その下、21行目から⑩として抗アンドロゲン作用検討試験②と書かせていただいております。こちら3本の試験から成っております。

22行目のaというところが前立腺、視床下部等の細胞質アンドロゲン受容体結合試験でございます。結果としましては、いずれの組織でも細胞質アンドロゲン受容体でも投与による影響は認められなかったというものでございます。

次の76ページに参りまして、1行目からbと書いております前立腺、視床下部等の核アンドロゲン受容体結合試験でございます。去勢した若齢ラットに7日間混餌投与をしたという試験でございます。結果ですが、いずれも検体投与による影響は認められなかったというものでございます。

その下、13行目からcとして新生児ラット視床下部の核アンドロゲン受容体結合試験について記載をしております。この試験は妊娠3～4日のラットにフェナリモルを混餌投与して、自然分娩により得られた生後3～4日の新生児を用いて核アンドロゲン受容体への結合の検討とステロイド濃度の測定が行われております。結果としましては、19行目から記載のとおりでございますが、投与による影響は認められなかったというものでございます。

24行目、25行目に⑨、⑩の結果のまとめとしまして、フェナリモルはアンドロゲン受容体へのアンドロゲン結合を阻害せず、抗アンドロゲン作用を有しないと考えられたという記載をしております。

27行目から⑪として生殖器官の発達に及ぼす影響検討試験でございます。こちら、ラットの胎児から尿生殖洞を採取して、同系統の雄に移植した後、フェナリモルを21日間強制経口投与して、移植組織の分化及び機能に対する影響が検討されております。結果でございますが、77ページ5行目から記載をしておりますが、フェナリモルは雄の生殖器官の発達に対して抗アンドロゲン作用を有しないと考えられたという記載をしております。

ここまで一度御確認いただければと思います。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。

74ページから77ページまでですけれども、これは雄に対する影響ということで、抗アンドロゲン作用の検討試験が幾つか行われています。今、事務局から御説明がありましたように、ラットの試験から抗アンドロゲン作用を有しないと考えられたということ。

それと、2番目に前立腺、視床下部等の細胞質アンドロゲン受容体結合試験もされていて、これも大脳皮質や視床下部、前立腺を含めて、組織における細胞質アンドロゲン受容体への結合量が量られて、投与による影響は認められなかった。そういうことから、この農薬は雄の生殖器の発達に対して抗アンドロゲン作用を有しないと考えられたという結論になりますけれども、ここの段について何か御追加、御質問等がありますか。よろしいで

すか。

よろしければ、事務局、次をお願いいたします。

○藤井専門職

それでは、77ページ9行目からお願いいたします。

⑫としまして、以降はエストロゲン及び抗エストロゲン作用の検討試験が幾つか行われております。

10行目ですが、子宮重量に及ぼす影響検討試験について記載をしております。3日間フェナリモルを強制経口投与したというところで、子宮重量が測定されておりますが、子宮重量についてフェナリモル単独投与群では投与による影響は認められなかったが、エストラジオール単独投与群では用量依存的な増加が認められており、また、フェナリモルとエストラジオール同時投与群における子宮重量はエストラジオール単独投与群と同程度であったというようなものでございます。

その下、25行目から子宮エストロゲン受容体結合試験でございます。*in vitro*で行われた試験ですが、いずれのフェナリモル処理区においても結合は競合阻害されなかったというものでございます。

以上、aとbの結果について35行目からまとめております。フェナリモルは子宮に対するエストロゲン、また、抗エストロゲン作用を有しないと考えられたという記載案でございます。

その次ですが、78ページ3行目からの⑬です。こちらは中枢エストロゲン受容体、血中エストロゲン及び α -フェトプロテイン濃度に及ぼす影響検討試験でございます。

まず5行目からのa、視床下部及び下垂体の核エストロゲン受容体濃度に及ぼす影響検討試験として、卵巣を摘出したラットに7日間混餌投与して、視床下部の視索前野、また、下垂体の核エストロゲン受容体濃度が測定された。また、子宮重量の測定も行われております。こちら、試験結果としては、投与による影響は認められなかったというものでございます。

その下、15行目からはラットに妊娠0日から21日まで混餌投与して母動物における血漿中のエストロン、エストラジオール及び α -フェトプロテイン濃度が測定されております。この試験結果ですが、血漿中エストロン及びエストラジオール濃度に投与による影響は認められなかったという結果でございます。

27行目からは、同じくラットに妊娠3または4日から21日まで混餌投与して妊娠21日にと殺して、母動物と胎児の血清中の α -フェトプロテイン濃度が測定されております。母動物の血清中 α -フェトプロテイン濃度に低値傾向が認められておりますが、胎児では母動物への検体投与による影響は認められなかったという結果でございます。

79ページ4行目から、以上3本の試験結果についてまとめを書かせていただいております。フェナリモルに抗エストロゲン作用はなく、分娩に伴って生じる妊娠末期のエストロゲン増加を阻害しないと考えられた。また、フェナリモル投与によって母動物の血漿中 α -

フェトプロテイン濃度の低値が認められたが、毒性学的意義は明らかとならなかった。胎児の血清中の α -フェトプロテイン濃度に検体投与による影響は認められなかったという記載案でございます。

その下、10行目から⑭としまして、視床下部エストロゲン受容体濃度とアロマターゼ活性に対する影響検討試験についてでございます。

まずaの試験ですが、Wistarラットに妊娠3または4日から21日まで混餌投与して、得られた胎児と生後3～4日の新生児を用いて視床下部の核エストロゲン受容体濃度が測定されております。結果は表60のとおりでございます。胎児では雌雄とも対照群に比べて低値でございました。また、新生児においては対照群では雌に比べて雄で2倍程度の濃度であったのに対して、フェナリモル投与群では性差が認められず、また、雄で顕著な低値が認められたという結果でございます。

80ページ2行目からは、精巣を摘出した雄のWistarラットを用いまして、フェナリモルを7日間混餌投与して、視床下部の核エストロゲン受容体濃度と血清中テストステロン濃度が測定されております。結果は表61に記載のとおりでございます。フェナリモル投与群では精巣摘出の有無に関わらず、視床下部視索前野扁桃体における核エストロゲン受容体濃度の減少が認められたが、血清中テストステロン濃度に投与による影響は認められなかったという結果でございます。

その下、22行目からでございます。新生児の視床下部における性ホルモン濃度に及ぼす影響検討試験が行われております。混餌投与した母動物から得られた生後3～4日の新生児に ^3H -テストステロンを投与して試験が行われております。結果については次のページの表62のとおりでございます。視床下部視索前野扁桃体ホモジネート中のエストロン、エストラジオール濃度が対照群に比べて有意に低値であったと。また、核内のエストラジオールにつきまして、フェナリモル投与群では認められなかったが、核内のテストステロン、また、ジヒドロテストステロン濃度に投与による影響は認められなかったというものでございます。

81ページの12行目から、以上3本の試験結果についてまとめを記載しているところでございます。母動物へのフェナリモル投与によって胎児または新生児における視床下部視索前野扁桃体の核エストロゲン受容体濃度の減少が認められたが、体内のテストステロン濃度に起因するものではないと考えられた。また、フェナリモル投与により申請時における視床下部視索前野扁桃体の核内エストロゲン濃度の低下が認められたことから、エストロゲン受容体の減少はアロマターゼ活性阻害によるエストロゲン濃度の低下に起因する可能性が考えられたという記載案でございます。

その下、20行目からアロマターゼ活性阻害試験、*in vitro*の結果について⑮として記載をしております。試験結果、活性阻害率は表63に記載のとおりでございます。フェナリモル処理区において用量依存的にアロマターゼ活性阻害作用が認められたという記載案としております。

ここまでで一旦区切りとなりますので、よろしくお願いたします。

○松本座長

ありがとうございました。

77ページからですけれども、今度は雌に対する影響ということで、エストロゲン及び抗エストロゲン作用の検討試験がまず行われ、フェナリモルは子宮に対するエストロゲン及び抗エストロゲン作用を有しないと考えられたという結果です。

その次が中枢エストロゲン受容体とエストロゲン及び α -フェトプロテイン濃度に及ぼす影響試験が行われていまして、フェナリモルに抗エストロゲン作用はなく、分娩に伴って生じる妊娠末期のエストロゲン増加を阻害しないと考えられたとなっています。

それから、次に*in vitro*の試験が行われていまして、アロマターゼ活性への影響という試験が行われています。

エストロゲン受容体の減少はアロマターゼ活性阻害によるエストロゲン濃度の低下に起因する可能性がえられたということ、それと、アロマターゼ活性阻害試験の結果としては、用量依存的にアロマターゼ活性阻害作用が認められたということで、今の事務局から御説明のとおりですけれども、この点について何か先生方から御追加はありますか。よろしいですか。一番大事なところだと思います。

もしなければ、次の胎盤通過性のほうをお願いできるでしょうか。

○藤井専門職

では、評価書案82ページ8行目からお願いいたします。

⑩として、ラットを用いた胎盤通過性検討試験でございます。結果については次の83ページ3行目から記載のとおりでございますが、7行目から記載をしておりますとおり、胎児重量当たりの¹⁴C濃度については妊娠期間に比例して増加し、妊娠18日には母動物血漿中の放射濃度との比が約1となったという記載としております。

その下、ラットの生殖器官形成期は妊娠14～17日で妊娠18日が性行動発達の臨界期の始まりであることから、フェナリモル投与による雄の性行動に対する影響は、胎生期のばく露により生じる可能性が考えられたという記載案でございます。「胎生期」というところ、山本先生から御修文をいただいております。

その下ですが、15行目から⑪として乳汁移行検討試験が行われております。投与群については表64に記載のとおりでございます。また、各試験群における結果については84ページ11行目から試験群ごとに分けて記載しておりますが、32行目から全体のまとめを記載させていただきます。フェナリモルが母動物の乳汁を経由して児動物に移行し、児動物の視床下部中濃度は脳他の部位に比べて速やかに上昇し、その減少はより緩やかであると考えられたという記載としております。

山本先生から1点御意見をいただいております。「[⑬]の結果と併せて考えると、フェナリモル投与による雄の性行動に対する影響は周産期のばく露により生ずる可能性が考えられた」と追記してはどうでしょうかという御意見でございます。⑬は78ページの試験

になるのですが、⑬という試験結果と併せて考えるという記載でよろしいか、御確認いただければと思います。

続きまして、85ページ1行目から⑭でございます。こちらは妊娠雌動物を用いて60日間強制経口投与した試験でございます。ホルモン濃度と繁殖能に及ぼす影響の検討がなされておりますが、この試験では性周期や繁殖率、生存産児数を含めて投与による影響は認められなかったというものでございます。

その下、85ページ16行目から⑮分娩時の子宮内プロスタグランジンと血清中プロゲステロン濃度に及ぼす影響検討試験でございます。2種類の供給元が異なるSDラットを用いて試験が行われております。結果については表65にまとめさせていただいております。85ページの27行目のところ、栗形先生から「分娩時の」という表現を御追記いただいております。

この試験でございますが、栗形先生から御意見をいただいております、86ページの24行目、下のボックスのところでございます。

①ですが、分娩開始時の血清中プロゲステロン濃度について、対照群に比べて投与群で高く、特に妊娠23日までに分娩を開始しなかった母動物では高値であったと記載しております。86ページの4行目から6行目のところ、ちょうど網かけの部分が余計な記載でございます、その点、御指摘をいただきまして、事務局で確認の上、修正しても問題ないというところを確認させていただいております。

また、栗形先生からの御意見②でございます。分娩時の子宮内プロスタグランジンと血清中プロゲステロン濃度に及ぼす影響検討試験と、抄録ではその次のページに同腹児数に関する検討がページが分かれて記載されておりました。その点に関してコメントをいただいておりますが、元となっている試験が同じでしたので、評価書案では記載をまとめるような形とさせていただいております。具体的には、同腹児数に関する検討の結果については評価書案86ページの12行目からの二重下線部に記載のとおりでございます。

また、この試験の結果ですが、もともと御確認いただいた評価書案に十分記載ができておりません、その点、栗形先生から御指摘をいただきまして、86ページの8行目から11行目のところ、「以上のことから、妊娠ラットへのフェナリモル投与により、分娩時の子宮内プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 含量及び子宮からのプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 放出量の減少は認められない一方、プロゲステロン濃度は出産を促す低濃度まで十分に低下しない」と考えられたという記載を追記させていただいております。

87ページ2行目から分娩前のプロゲステロン濃度に及ぼす影響検討試験でございます。妊娠0日から混餌投与して妊娠18～21日に毎日2回プロゲステロン濃度が測定されております。分娩母動物が表66、血漿中プロゲステロン濃度が表67に記載されております。血漿中プロゲステロン濃度につきまして、対照群では妊娠21日に急速に減少したが、フェナリモル投与群では減少は認められなかったという記載案としております。

事務局から、この試験、また、次の試験も含めて、妊娠0日の起算日についてお伺いし

ておりましたが、栗形先生、八田先生ともに御確認をいただいております。

続きまして、88ページ5行目から⑲分娩前エストラジオール濃度に及ぼす影響検討試験の結果でございます。こちらはSDラットを用いて試験が行われておりました、妊娠18～21日に毎日2回エストラジオール濃度が測定されております。フェナリモル投与群ではいずれの採取時点においても対照群に比べて低値で、特に採取初期に顕著であったという記載案でございます。

88ページ17行目からは、⑲～⑳の結果のまとめとして、フェナリモル投与により認められた難産と分娩遅延について、血漿中プロゲステロン濃度が減少せずに黄体機能が延長されたことに起因する可能性が考えられたという記載案としております。

その下22行目からは、㉑としてウサギを用いてプロゲステロン作用または抗プロゲステロン作用の検討が行われておりますが、いずれの作用もフェナリモル投与で認められなかったという記載でございます。

最後、89ページの8行目から繁殖能に及ぼす影響の機序検討試験のまとめとして、現在の記載案を入れさせていただいております。当初、こちらについては各試験について御議論をいただいた上で記載ぶりについて改めて御検討いただきたい旨、事務局から書かせていただいております。

記載ですが、89ページ9行目から11行目にラット、マウスを用いた繁殖試験で認められた影響について記載しております。

12行目から抗アンドロゲン作用やエストロゲン、抗エストロゲン作用等が認められなかったということと、 α -フェトプロテイン濃度への影響も認められなかったという記載を入れさせていただいております。一方、胎生期のフェナリモル投与によって新生児における視床下部の核内エストロゲン受容体濃度に性による二相性の発達が認められず、成熟雄動物への投与では視床下部の核内エストロゲン受容体濃度の低下が認められた。さらに、*in vitro*試験においてアロマターゼ活性阻害作用が確認されたという記載案としております。

栗形先生から2点ほど御修文をいただいております。

その下、20行目からですが、交尾率と繁殖率の低下についての記載となっております。雄へのばく露によって雄の性行動が抑制されたということ、また、周産期の脳の性分化に関する中枢神経系において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記載でございます。また、若齢、成熟雄動物を用いた繁殖試験においても雄の性行動抑制によると考えられる交尾率低下等が認められていることから、脳に毒性作用を有することが考えられるという記載案でございます。山本先生からその点、最後のところ、御修文をいただいております。

また、30行目からは妊娠期間延長、難産等に関する記載でございます。

その下、34行目からがマウスに比べてラットで感受性が高いと考えられたという記載案でございます。

事務局から1点、交尾率と繁殖率低下に関して、雄の脳の性分化の臨界期の急性影響により繁殖能に対する影響が生じる可能性を否定できないと考えられたことから、ARfDのエンドポイントとしてはどうかというお伺いをさせていただいておりました。

こちらの点について、八田先生から雄の性行動に影響が出たということをエンドポイントとするのであれば同意しますが、脳の性分化への影響については考察にすぎないと思いますので、ARfDの根拠とすべきではないと考えますという御意見をいただいております。

また、山本先生からは、この脳の性分化について、ラットをはじめとするげっ歯類はテストステロンがアロマターゼによってエストロゲンに変換され、そのエストロゲンが脳の性分化を誘発していることは定説となっています。しかし、ヒトはテストステロンが直接脳の性分化に関与しているであろうことが通説となっていますが、霊長類を用いた実験はあくまで仮説にすぎませんので、ARfDのエンドポイントとすることは妥当と考えますという御意見をいただいているところでございます。

駆け足となってしまいました。繁殖能に及ぼす影響のメカニズム試験についてはここまでとなりますので、1回区切らせていただきます。よろしく申し上げます。

○松本座長

ありがとうございます。

時間もなくなってきたのですけれども、ある程度行けるところまで進みたいと思います。

82ページの胎盤通過性検討試験からですけれども、雄の性行動に対する影響は胎生期ばく露により生ずる可能性が考えられたと。山本先生からの若干の修文はありますけれども、そういう結論です。それで、事務局からということで、フェナリモルの投与量について、換算値を記載しましたということで、確認しましたということです。今申し上げましたけれども、山本先生からは「胎生期」という修文をいただきました。ここはよろしいでしょうか。

次が乳汁移行試験ですけれども、これは乳汁を経由して児動物に移行し、児動物の視床下部中濃度は速やかに上昇して、その減少はより穏やかであると考えられたということです。山本先生から、フェナリモル投与による雄の性行動に対する影響は周産期のばく露により生ずる可能性が考えられたということを追記してはということですので、ここは具体的にどういうことでしょうか。

どうぞ。お願いします。

○山本専門委員

山本です。

「⑬」が間違っていて、大変申し訳ございません。今、1個前の⑭の試験で胎盤通過性が認められて、ここで乳汁を介してばく露する可能性が考えられたので、併せて周産期にばく露することが証明されたので、結果として性行動、フェナリモルの投与が周産期に影響しているのではないかと可能性が示唆されたという言い方にしたかったのです。すみません。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

結局、続いて影響を受けたということをおっしゃりたいということですね。

○山本専門委員

そうです。

だから、もうちょっと言うと、⑩の最後にまとめないで、⑪まで併せていくと「周産期」という言葉を使ってまとめができるのではないかと思います。⑩の最後のところに少しまとめがありましたけれども、これを⑩と⑪と併せて、フェナリモル投与による雄の性行動に対する影響は周産期にばく露によりと、⑪の結果を受けて初めて言えるので、こちらに移してしまったほうがいいかなとも思います。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

今の点、いかがでしょうか。よろしいですか。

どうぞ。

○八田専門参考人

八田です。

全く同意でございます。ちなみに一言だけ付け加えさせていただくと、ヒトの場合、周産期は妊娠の22週から生後7日、1週間までなのです。ラットは大体5か月ぐらいで生まれてくると考えられますので、ちょうどヒトの22週の頃、生まれてくるタイミングの発生のステージで出てきていて、18日にまさに血中濃度と変わらない胎児、母中の。そう考えますと、山本先生が御指摘のように、⑩の生まれる直前のところががっと上がってきていて、それから、生後に乳汁から入っていくのはまさにヒトの周産期のタイミングにばっちり合うのです。ですから、この所見はとても大事なのだらうなと思いました。ですから、うまく書いて周産期と追記されるのはとてもいいのではないかなと思いました。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

周産期を追記して、今のようにまとめを書くということですか。それでよろしいですか。事務局もよろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○松本座長

ありがとうございました。

次に、85ページの成熟雌動物のホルモン繁殖能に及ぼす影響という検討がなされています。それに続いて、分娩時の子宮内プロスタグランジン及び血清中プロゲステロンに及ぼす影響検討試験というものも行われていて、ここで栗形先生から27行目に「分娩時の」という修正をいただきました。この辺につきまして、事務局より、90ページのボックスですけれども、繁殖能に及ぼす影響の機序試験のまとめについて、脳の性分化の臨界期と急性影響により繁殖能に対する影響が生じる可能性を否定できないので、ARfDのエンドポイントとする案としましたということです。

この点について、栗形先生からは承知しましたということですが、八田先生からは考察にすぎないと思うということと、山本先生からは、霊長類を用いた実験はあくまで仮説にすぎないので、ARfDのエンドポイントにすることは妥当と考えますということでしたけれども、八田先生、何か御追加はありますか。

○八田専門参考人

八田です。

追加は特にございませぬ。ARfDのエンドポイントをこの行動に対してするということには全く問題はないと私は思うのですが、脳の性分化ですね。山本先生がこの前のところで形態学的事項も含めてということをごどこかで書いておられたと思うのですが、そういうことも含めて、性の分化ということを示すようなエビデンスという指標が今回のこのデータの中に全然ないと思うのです。例えばエストロゲン受容体のこととか、可逆的な変化はありますよ。ですけれども、全て可逆的な変化であるので、可逆的な性行動の抑制によるものであるということでARfDを設定するという点に関しては、私は全く問題ないと思います。ただ、性分化の影響をその理由にするということに対してはどうだろうかということ、そこだけ私はそのままずっと受け入れられなかったのですけれども、以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

山本先生、今の八田先生のお話で何か御追加はありますか。

○山本専門委員

本剤のこの試験結果から、性分化がここで起きていてそれを阻害しているという直接的な実験データは一つもないのです。ただ、この試験が行われたときはまだあまりよく分かっていない時期で、これ以降、農薬が認められ、これは1980年代に実験が行われていますけれども、今のげっ歯類を用いての脳の性分化が確立されたのは1990年以降、2000年ぐらいにしっかりとアロマターゼが関与しているよということが分かってきていますので、そこまでをこちらが読み取って言うのか、それとも、この試験をやった人たちのデータだけで話をするのかというところで、性分化という言葉を入れるかどうかは違ってくると思います。八田先生がおっしゃったように、性分化ということを入れなくても、この生殖行動で十分に賄える可能性が高いと思いますので、性分化はなくてもいいのではないかなと

も思っております。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、時間になったので、吉田先生、手短にお願いします。すみません。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。

私からの提案は、脳の性分化への異常が例えば表60あるいは表62あたりで見え始めていると思うのですが、まさしく山本先生がおっしゃったように、この時代、一生懸命メカニズム試験をしていますけれども、いろいろなことが分かっていないときでしたね。

あと、先生方の机上配布資料2を見ていただきたいのですが、これは『PHYSIOLOGY OF REPRODUCTION』のThird Editionなのですが、Second Editionから僅か10年足らずでリバイスされて、この中で先生方に読んでいただきたいのは、2143ページなのですが、これからはこんなことをちゃんとやらなければいけないねということが新しくしっかり書き込まれているのです。そこにやはり脳の性分化のことが書き込まれておりますので、我々はエビデンスベースですけれども、この時代にエビデンスが分からなかったことが、その後の20年で分かっておりますので、今、山本先生がおっしゃったように、不可逆的なこの事象についてどう考えるかということは今回しっかり考えなければいけない。あとは、ヒトへの外挿性ですね。ヒトでは起こらないという確かなエビデンスは、今のところは確証はないということについて、食品健康影響評価をどうするかということを考えていただければと思います。

以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

すみません。私の進め方が悪くて17時になってしまいましたので、事務局から。

○横山課長補佐

はい。

次は1月18日ですけれども、この剤は次また継続で御審議いただくことでいかがでしょうか。この部分、非常に大事な部分になってくる部分で、先生方の御意見も慎重に議論いただく必要があるかと思っておりますので、今回はここまでということはいかがでしょうか。

栗形先生から。

○栗形専門委員

栗形です。

先ほど吉田緑先生からご指摘をうけた胎盤重量の結果ですが、生データを手元に持っていました。もう一回アペンディクスを見直すと、例えばコントロールは600 mgを示したのが24例中2例なのに対して、低用量群、5 mg/kgは22例中12例とここで明らかに胎盤重

量が全体的に増えているので、これは無視できないと改めてアペンディクスを見て感じました。

また、山本先生、八田先生がおっしゃったように、脱落膜がついている、ついていないで値が全然違うのは確かなのですけれども、CROがやっているの、CROのルールでやっているはずですから、A社とB社ではもしかしたら胎盤の量り方が違うかもしれませんが、この試験においては明らかにあるルールにのっとって測定した結果、5 mg/kgでは、オレンジの色が600 mgなのですけれども、半分以上が明らかに増加していたということだけ報告いたします。また、文案は3人で考えたいと思います。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

八田先生も同意しますということですので、そういうことを次回までにさせていただくということ、終わってしまいますけれども、今のアロマターゼ活性阻害のところを機序として一番大事なところですので、今事務局から、この続きは次回にさせていただくとありましたように思いますけれども、それでよろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○松本座長

それでは、事務局から何か説明や日程等の伝達はありますか。

○横山課長補佐

まず、資料4というものが1ページございますので、こちらを御覧いただけますか。

食品安全委員会での審議等の状況で、前回のこの調査会の後の状況です。リスク管理機関からの意見聴取が7件、リスク管理機関への通知が3件ございました。ありがとうございました。

続いて、日程ですけれども、今回は1月18日月曜日の開催を予定しております。

審議をお願いしたい剤について御説明させていただきますと、大変申し訳ございませんが、先生方には既に1剤、次回御審議いただく剤をお送りしています。その剤が重版でして、ADIもARfDも設定されているもので、今回メカニズム試験が出てきましたので、その内容を主に御覧いただいて、食品健康影響評価に影響が及ぶかどうかという観点で御覧いただくものでございます。その剤の審議の後、このフェナリモルの続きを残った時間でお願いしたいと考えます。

評価書案ですけれども、今日御審議いただいた内容をできるだけ反映したものをお送りしたいと思うのですけれども、先生方には特段に事前のコメントはいただかないで、当日お集まりいただいて、そのときお気づきいただいた点を中心に御議論いただきたいと思います。先生方に文案をお願いしている点は、先生方のお時間が許すようでしたら適宜メー

ルでお送りいただきましたら、反映したものをお送りするようにさせていただきたいと思
います。どうぞよろしく願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

長時間、本当にありがとうございました。次回、またよろしく願いします。

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。

○横山課長補佐

特にございません。

本年、最後まで御審議いただきまして、ありがとうございました。来年も引き続きど
うぞよろしく願いいたします。

○松本座長

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。

ありがとうございました。

以上