

人健康影響に係る有害性情報の整理に対するご意見

令和5年9月に開催した3省合同審議会の後、TMAHの生殖/発生毒性スクリーニング試験（OECDテストガイドライン421）の参照文献について最終報告書を入手できたことから差し替えの上、最終報告書により一般毒性影響を再考した。

事務局から3省合同審議会の委員へ依頼した【確認事項1】～【確認事項3】に対するご意見を表にまとめ、事務局の対応と回答を整理した。（委員名敬称略、**黒太字下線**：同意、**赤太字**：異議）

行番号は資料2-1-1の行番号。

【確認事項1】

3. 生殖発生毒性 流涎について（369～371行目の記載）

最終報告書に記載されている、流涎が散発的または連続的に観察された例数

| 投与群 | 雄 [※] | 雌 |
|--------------|----------------|-------|
| 5 mg/kg/day | 全例 | 2/10例 |
| 20 mg/kg/day | 9/10例 | 全例 |

※ 雄の5, 20 mg/kg/day群の各1例では、投与後約1時間まで継続して観察されたと記載されていたが、それら継続例の発生日や頻度等の詳細は不明（別添参照）。

生殖/発生毒性スクリーニング試験から得られた所見ではあるが、流涎を親動物に対する一般毒性影響と判断し、5 mg/kg/day以上にみられた流涎を指標にNOAELを1 mg/kg/dayと判断したがこの判断でよろしいか。

<厚労委員>

| | |
|----|---|
| 小野 | 28日間反復投与での一過性の流涎も毒性影響とすることになったので、 <u>この判断で結構</u> だと思います。 |
| 北嶋 | これについては <u>賛同いたします</u> 。 「生殖発生毒性」に関しては、TMAHとTMAHPが掲げられ、前者が、今回、二次引用あるいはJapanチャレンジプログラムによる和訳から、最終報告書(unpublished report)のデータにかわり、その結果<流涎の詳細な様子が明らかとなり>、この結果を受け、本試験における親動物に対する一般毒性影響に関するNOAELを、5 mg/kg/day以上の雌雄の親動物にみられた流涎を指標に、1 mg/kg/dayと判断、したことは適切と考えます。 ただし、TMACの生殖発生毒性データは、存在していないことに留意する必要があります。すなわち、TMAHとTMAHPのみのデータで判断した、ということになります。 |
| 齋藤 | <u>「NOAEL=1mg/kg/day」に同意します</u> 。 |
| 豊田 | 事務局案に <u>同意致します</u> 。 |
| 平林 | <u>了承可能</u> と考えます。 |
| 広瀬 | 毒性発現のメカニズムの観点から神経症状の一症状として流涎の可能性があることと、症状観察(一過性であると持続性であるとかの違い)だけでそれが、試験影響に基づくかどうかを見分けることは困難であることから、生殖スクリーニング試験で5 mg/kg/day以上でみられた流涎をadverseと判断し、 <u>NOAEL 1 mg/kg/dayとする</u> しかないと思います。 |
| 北條 | 生殖/発生毒性スクリーニング試験の5 mg/kg以上の投与群で親動物に認められた「流涎」を親動物に対する一般毒性影響とし、当該試験における一般毒性影響の <u>NOAELは「1 mg/kg/day」とする判断に同意します</u> 。 |
| 増村 | 生殖/発生毒性スクリーニング試験から得られた親動物に対する一般毒性影響として、5 mg/kg/day以上にみられた流涎を指標に <u>NOAELを1 mg/kg/dayと判断すること</u> でよいと考えます。 |

<経産委員>

| | |
|----|--|
| 森田 | 3. 生殖発生毒性の <u>記載に関して同意</u> 7. 作用機序の記載：流涎の原因について アルカリによる流涎の影響は、否定困難でしょうか。投与初期でみられず、3-5日後からみられるというのは、刺激性によるものではないように思います。アルカリ(刺激性)の影響ではないとすると、ムスカリン様作用と考えることができます。 |
|----|--|

< 環境委員 >

| | |
|----|--|
| 小池 | 「流涎を親動物に対する一般毒性影響と判断し、5 mg/kg/day 以上にみられた流涎を指標に NOAEL を 1 mg/kg/day と判断」について、以下、本文で「雌雄の親動物」と定義されていることに対するコメントです。 雄は、5 mg/kg/day 群から明確なので、 NOAEL 1 mg/kg/day で異論ありません が、雌は妊娠 16 日のみに投与直後に 2 例見られているだけ、かつ妊娠期に検出された影響は一般毒性と言えるのかという疑問もあり、 雄親動物とした方が良いのではないか という印象を持ちました。 |
| 石塚 | 薬効の場合は別として、流涎は毒性影響として取るべきと考えます。データから、 NOAEL1 mg/kg/day に異論ございません 。雌の頻度を考慮すると、この試験では、 オスでは NOAEL1 mg/kg/day、メスでは NOAEL5 mg/kg/day、と考えることもできる かと存じますが、いずれにしても強い意見ではなく、この試験から出る NOAEL の値自体は変わりませんので、現状の記載で差し支えないと考えます。 |

【対応】

- 本評価ではまとめて雌雄の親動物への影響とし、【修正案】に記載のとおり修正する。
- 森田委員の「7. 作用機序の記載」へのご意見については、589～601 行目の記載にて修正する。

【確認事項2】

7. 作用機序 心臓重量について (539～571 行目の記載)

最終報告書には、臓器重量測定として生殖系臓器の他に心臓重量の記述があり、雌雄共に、器官重量に異常は認められなかったと記載されている。また、データから、心臓の絶対、相対重量において統計学的有意差や用量相関性が認められないことが確認できる (別添参照)。

このことは、TMAH を雌雄に、20 mg/kg/day (最高用量) まで、経口投与 (雄: 32 日間投与、雌: 約 40～47 日間投与) しても、心臓重量の低値は惹起されないことを示している (559～562 行目)。

これらを踏まえて、TMAH のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験の雄のみで認められた心臓重量の低値は、TMA の作用によるものではない可能性が示唆されたと追記した。

9 月に開催した 3 省合同審議会での議論を踏まえ、「TMAH のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験の雄のみで認められた心臓重量の低値を毒性影響とする」とした判断を反映し、10 mg/kg/day 以上にみられた雄の心臓の絶対及び相対重量の統計学的に有意な低値を毒性影響であると判断したとしているが、この判断を改める必要があるか。

<厚労委員>

| | |
|----|---|
| 小野 | 併合試験の結果から、心重量低下は、再現性のない偶発的な変化である可能性が高く、 毒性影響では無いと判断して良い と思います。 |
| 北嶋 | これについては” 全く賛同できません ”。 2-1) まず、28 日反復毒性試験試験と生殖/発生毒性スクリーニング試験とでは、投与開始時のラットの 週齢が異なるため (28 日試験では 5-6 週齢、生殖/発生毒性スクリーニング試験では 9-10 週齢と考えられます)、 感受性が異なる可能性 があり単純な比較はできず、28 日試験で認められた所見を、TMAH の生殖/発生毒性スクリーニング試験の結果を以って、”否定することは当然できない”と考えます。毒性評価上、あってはならないことです。 2-2) そして、当該の TMAH (テトラメチルアンモニウムヒドロキシド) の 28 日反復毒性試験の最終報告書を下記 URL の JECDB のサイトにて確認したところ、 https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/FileListPage.jsp?parameter_csno=75-59-2 https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/paper/paper75-59-2b.html ここでは結論として、「10 mg/kg 以上の用量では、投与後の流涎がみられ、20 mg/kg の用量では、流涎が 1 時間以上継続して認められる例が多かった。また、雄では心臓の重量が用量依存的に減少し、5 mg/kg 以上の用量で絶対重量に有意な差が認められた。したがって、本試験条件下におけるテトラメチルアンモニウムヒドロキシドの無影響量は、雄では 5 mg/kg/day 未満、雌では 5 mg/kg/day であると判断された」との記載があります。 |

| | |
|----|---|
| | <p>ここでの結論は、過日の審議会での私の主張（雄では5 mg/kg/day 未満）と一致しています。</p> <p>すなわち、この28日反復毒性試験の報告書でも、雄で5 mg/kg以上の用量で心の絶対重量に有意な差を認め、LOAELが5 mg/kg/dayとなっているわけです。</p> <p>この低下が、「ごくわずか」と記していますが、この変化は、用量依存的に有意な変化なので、意図的に変化したことを減弱させるような主観的な表現を使用することは、ここでは、相応しくないと考えます。</p> <p>2-3) さらに、過日の審議会で述べましたように、他の2物質で心重量変化が認められないとしても、そのことを根拠に（ムスカリン作用と考えにくいということで）、このTMAHの28日間試験の結果を否定してはならないと考えます。この点は、修正されているようですが、ムスカリン作用と関係なく、3物質のうち最も低いNOAELを、本評価におけるNOAELに採用すべきと考えます。</p> <p>以上のことから、「10 mg/kg/day以上にみられた雄の心臓の絶対及び相対重量の統計学的に有意な低値を毒性影響であると判断した」のところは、「雄の5 mg/kg以上の用量での心臓の絶対重量の変化」も採用し、加筆すべきと考えます。</p> |
| 齋藤 | <p>新たに追加された生殖発生毒性スクリーニング試験（併合試験）では、心重量（絶対、相対）の有意な低下がみられていないことから、28日一般毒性試験の結果の再現性が乏しいことが分かりました。</p> <p>そのため、削除しても良いと思います。</p> |
| 豊田 | <p>事務局案に同意致します。</p> <p>追加データを入手して頂いたおかげで、問題となっていた流涎・心重量低下ともに判断がクリアになったと思います。修正案の記述（特に7. 作用機序）も明快かつフェアであり、どなたからも大きな異論は出ないのではと期待されます。</p> |
| 平林 | <p>了承可能と考えます。</p> |
| 広瀬 | <p>薬剤の一般的な感受性に関しては、週齢や年齢によって影響（肝臓の代謝酵素など）を受けることはあると思われませんが、心臓重量への影響について感受性の違いがあるかどうかについての知見は持ち合わせていません。週齢が若い方が体の成長速度が早い時期なので、（心臓に限らず）臓器重量への影響を与える可能性のある物質に関しての感受性は高いようにも思われますが、毒性の機序に依存するとも思われますので、推測の域を出ません。</p> <p>一般的にヒトでは心拍数の減少は、一回の拍出量を大きくなっている心肥大と関連（確実な因果関係は不明だと思いますが）すると考えられているようです。（また、参考例としては適切ではないかもしれませんが、心拍数の減少を示す新薬：イブブラジン塩酸塩のインタビューフォーム（公開情報です）に記されているラットの試験において、若齢動物や新生児を用いた試験で心臓重量の増加がみられていました。</p> <p>https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/180188_2190039F1020_1_006_1F.pdf</p> |

| | |
|----|---|
| | <p>メカニズムは不明なものの、心拍数減少に伴う一回拍出量の増加による二次的変化と考察されています。推測の域を出ませんが、成長期は各組織が血液からの栄養をより必要とする時期であり、その時期に心拍数を減少させる薬理効果があると、やはり1回の拍出量を多くすることが恒常性維持の観点から生理的に必要になるとも考えられ、週齢の若い方が心重量は増加の方向になるのではないかと想像します。いずれにしても心拍数、心重量増減の関連については推測の域を出ないものであると考えられ、2次的な影響であることを説明しているだけだと思います。</p> <p>また、用量相関性については、一群の動物数が少ないのでこの試験から結論的なことを言うのは難しいと思います。NOAELは基本的に各試験毎（正確には各試験のエンドポイント毎に）設定される値ではありますが、他の関連する情報がなく1つの試験結果しか利用できない場合は、用量相関性などの変化を毒性の可能性を採用して保守的に評価（採用）することも必要かと思いますが、他の関連する試験や知見などの情報が得られる場合は、その影響がNOAELの根拠として適正かどうかについては、他の知見の情報を利用すべきであると思います。また、その値をNOAELとして採用したとしても、最終的に評価値として決める為には、様々な試験のNOAELやBMD等の中から、PODとしてどれが相応しいものであるかという話は、また、別の次元で考慮すべきであると考えます。</p> <p>さらに、今回は心拍数と心重量の両方のパラメータが同時に測られていないことも考慮すると、心拍数の用量依存性と心重量の用量依存性の量的関係を説明するのも難しいと思います。</p> <p>以上のことから、心拍数の減少が（それだけの理由で）心重量の減少に繋がるとは考えにくいことと、用量相関性に関しての不確実性も考慮すると、少なくとも評価値設定のためのPODとして採用することは困難であると考えます。</p> |
| 北條 | <p>両試験ともSDラットを用いているとはいえアウトブリードなので、ロット差による反応性の違いがあるかもしれませんが。したがって、安全側の見地からは<u>9月に開催した3省合同審議会での議論での判断のままとしておくのが無難</u>と思われます。</p> |
| 増村 | <p>TMAの作用によるものではない可能性が示唆されたとの追記に同意します。</p> <p>28日間試験で雄にみられた心臓重量低値は、生殖/発生毒性スクリーニング試験では再現性がなかったことを考慮すれば、これまでの情報（雌で見られず、TMAC, TMAHPで見られず）と合わせて、追記箇所は妥当な結論と考えます。</p> <p>10 mg/kg/day以上にみられた雄の心臓の絶対及び相対重量の統計学的に有意な低値を毒性影響であると判断したとの記載については、生殖/発生毒性スクリーニング試験では再現性がみられないことをもって心臓重量低値をTMAHの毒性ととらないと判断する場合は、記載は不要になると思います。</p> <p>ただし、28日間試験は5週齢SDラット、生殖/発生毒性スクリーニング試験は10週齢SDラットとのことで、たとえば心臓への影響が若齢動物で出やすいなどの理由がある場合は、毒性影響として残す必要があるかもしれません。</p> |

< 経産委員 >

| | |
|----|--|
| 森田 | <p>(本文へのご意見)</p> <p>絶対重量比の減少度合いに生物学意義はなく、用量依存性は「偶然」だと思いますが、証明はできません。「用量依存性」を重視するのではなく、「原因がわからない(毒性ではないことを否定できない)から、毒性と判断した」とするのが妥当と思います。</p> <p>(補足のご意見)</p> <p>最終的に「28日間試験の雄のみでみられた心重量の低値は毒性影響としない」という結論を支持します。「28日間試験の単独結果からは、心重量の低値は毒性と判断せざるを得ないが、他の知見も含めた総合評価では、毒性ではないと考える」というものです。</p> <p>(本文へのご意見)</p> <p>アセチルコリン類似体のムスカリン作動薬であるエボザックでは、ラット 13w 投与などで散瞳がみられていますが心重量についての記載は IF にはありません (https://image.packageinsert.jp/pdf.php?mode=1&yjcode=2399012M1026)。一方、アトロピン様の副交感神経遮断薬のプリフィニウムでは、ラット 1M 投与などで散瞳がみられ、6M 投与の雄の高用量で弱い心比重の減少がみられています (https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001p7h9-att/2r9852000001q9g1.pdf)。すなわち、アゴニスト、アンタゴニストともに散瞳がみられていますが、心重量への影響は、(アンタゴニストの) 長期間投与でのみみられています。散瞳がみられない状況で、心臓への影響が発現するのは、感度の観点から不自然であり、本知見も心臓への影響が「背景値と偶然」によることを示唆していると思います。これらの知見から、適切な考察が可能かもしれません。</p> |
|----|--|

<環境委員>

| | |
|----|--|
| 小池 | <ul style="list-style-type: none">心臓重量について、TMAH の生殖／発生毒性スクリーニング試験では、雌雄共にいずれの用量においても心臓の絶対重量および相対重量の有意な変化が認められていないことから、28 日間試験で検出された心臓重量の低下を本物質の<u>毒性とは断定しきれないという見解には同意します</u>。一方で、「TMA の作用によるものではない可能性が示唆された。」は少し強い印象があるので、微妙なところではありますが、「TMA の作用によるものではない可能性も考えられた。」のような表現にしてはいかがでしょうか。28 日間反復経口投与毒性試験の記載については、<u>あくまでもこの試験データにおける判定としては、心臓重量の低値を毒性影響と判断</u>されたという意味であれば良いと思います。 |
| 石塚 | 記載が矛盾しているように思いますので、どちらかに修正が必要と考えます。個人的には、10 mg/kg/day 以上にみられた雄の心臓の絶対及び相対重量の統計学的に有意な低値を毒性影響であると判断したとの記載は、 毒性ととらないという修正になる と思っております。 |

【対応】

各委員による細かな表現は異なるものの、心臓重量の低下についてはおおむね、再現性に乏しく偶発的な変化である可能性が高いことから毒性影響ではないと判断してさしつかえない旨のご意見であるので、7. 作用機序（532～534 行目）において、「以上の試験結果あるいは試験結果に基づく検討は、TMAH のラットを用いた 28 日間経口投与毒性試験において雄 5 mg/kg/day 以上の群にみられた心臓重量の低値が TMA による毒性影響である可能性は低いとした判断を支持していると考えられた。」との内容に修正する。

個別の観点については 1. ～ 4. のとおり整理した。

1. 「週齢による感受性の差」について

北嶋委員のご意見では「可能性はある」とされ、広瀬委員のご意見では、「推測の域を出ない。」とされており、「週齢による感受性の差」によって、今回の TMAH の 28 日間試験と生殖／発生スクリーニングテストの結果が左右されたと考えるには、その可能性を示す確かな情報がない。

2. 「用量依存性」について

北嶋委員のご意見では「この変化は、用量依存的に有意な変化」とされ、森田委員のご意見では「この減少度合いに生物学意義はなく、用量依存性は「偶然」だと思いますが、証明はできません。」とされ、広瀬委員のご意見では「用量相関性については、一群の動物数が少ないのでこの試験から結論的なことを言うのは難しいと思います。」とされており、「用量依存性」は偶発的なものと考えられる。

3. 「試験ごとではなく、総合的に判断する件」について

広瀬委員のご意見では「NOAEL は基本的に各試験毎（正確には各試験のエンドポイント毎に）設定される値ではありますが、他の関連する情報がなく1つの試験結果しか利用できない場合は、用量相関性などの変化を毒性の可能性を採用して保守的に評価（採用）することも必要かと思いますが、他の関連する試験や知見などの情報が得られる場合は、その影響がNOAELの根拠として適正かどうかについては、他の知見の情報を利用すべきである。」とされている。なお、9月の合同審議会において心臓重量の低値は毒性なのかどうかを明確に判断出来なかったことが、2. 2-1 (2) 実験動物 238～251 行目に記載した背景値及び3投与群間の比較、及び7. 作用機序 567～569 行目に記載した他の試験からの情報から考察して「TMAHのラットを用いた28日間反復経口投与毒性試験において雄5 mg/kg/day以上の群にみられた心臓重量の低値がTMAによる毒性影響である可能性は低い」との結論に到達することができた。また、評価結果の記載として、心臓重量に対する判断が、個別試験の記載と総合判断の記載で異なるのは違和感が生じることから、2. 2-1 (2) 実験動物における個別試験の記載(246～247行目)においても、心臓重量の低値は毒性影響として扱わないこととした。

4. その他（ムスカリン受容体刺激作用をもつ医薬品などによる心臓重量への影響）

広瀬委員のご意見では「イブブラジン塩酸塩（心拍数を低下させる過分極活性化環状ヌクレオチド依存性チャネル遮断薬）では、ラットの試験において、若齢動物や新生児を用いた試験で心臓重量の増加がみられていた。」とされ、森田委員のご意見では「セビメリン塩酸塩（ムスカリンアゴニスト、口腔乾燥症状の改善薬）は、心臓重量についての記載はインタビューフォーム（IF）にない。」とされており、その他にも、ベタネコール塩化物製剤（ムスカリンアゴニスト、口腔乾燥症状改善薬）のIFには、心臓重量についての記載はない。さらに、塩酸ピロカルピン塩酸塩（ムスカリンアゴニスト、口腔乾燥症状改善薬）のIFには、ラット6か月毒性試験で心臓重量の増加の記載はあるが、低下の記載はない。

この様に、ムスカリンアゴニスト及び心拍数を低下させる医薬品では、IFにおいて、少なくとも、「心臓重量の低下」の記載はない。

【確認事項3】

8. 有害性評価値の導出 表10の経口経路の記載

【確認事項1】の評価結果を受けて、経口暴露の有害性評価値、並びに、根拠データ及び算出方法の記載（不確実係数を含む）を以下のように修正してもよろしいか。

修正後

| 経路 | 有害性評価値 | 根拠データ及び算出方法 |
|----|-----------------|---|
| 経口 | 0.001 mg/kg/day | 最小のNOAELが得られたTMAHのラットを用いた生殖/発生毒性スクリーニング試験の親動物から得られた一般毒性影響（流涎）に関するNOAEL 1 mg/kg/dayを選定し、不確実係数1,000（種差10、個体差10、投与期間10）で除した0.001 mg/kg/dayを経口暴露の有害性評価値とした。 |

修正前

| 経路 | 有害性評価値 | 根拠データ及び算出方法 |
|----|-----------------|--|
| 経口 | 0.005 mg/kg/day | TMAHのラットを用いた生殖/発生毒性スクリーニング試験で認められた、妊娠～出産の影響を受けた可能性がある母動物に対する影響（高用量群の母動物で妊娠後期（出産直前）あるいは分娩中にみられた摂餌量の減少、臨床症状、または死亡、及び出産後にみられた体重減少など）を指標としたNOAEL（5 mg/kg/day）を基点とし、不確実係数1,000（種差10、個体差10、試験の質〔総合的な生殖発生毒性を評価するには胎児や児動物への影響のデータが不十分〕10）で除した0.005 mg/kg/dayを経口暴露の有害性評価値とした。 |

<厚労委員>

| | |
|----|---|
| 小野 | 修正案に同意します。 |
| 北嶋 | 従って、上記の通り、（事務局補足：確認事項2へのご意見のこと）有害性評価値の導出には、生殖/発生毒性スクリーニング試験のNOAELを採用するのではなく、（この場合は、NOAEL 1 mg/kg/dayに不確実係数1,000（種差10、個体差10、投与期間10）を適用して、有害性評価値は0.001 mg/kg/day） 28日間試験のLOAEL 5 mg/kg/dayを採用し、不確実係数6000（種差10、個体差10、投与期間6、LOAEL10）を適用して、 有害性評価値0.0008 mg/kg/dayとした方が適切 と考えます。 有害性評価値としてはあまり変わらないかもしれませんが、ロジックとして適切な方を選ぶことが肝要と考えます。 |
| 齋藤 | 「修正後」の内容に同意します。 |

| | |
|----|--|
| 豊田 | 事務局案に同意致します。 |
| 平林 | 了承可能と考えます。 |
| 広瀬 | 最終的採用する有害性評価値を、上記確認事項のNOAELを根拠に、UF 1000（種差、個体差、試験期間で各 10）にすることは異存ありません。試験期間の適切性について、物質の吸収速度等についてそれほどの個人差や種差がないようにも感じますが、定量的なエビデンスがないことや、28日間試験などで投与期間が増えたときに、持続性の流涎の頻度が増えていたということから、消失速度が速そうであるとはいえ、反復投与による毒性の発現の増強のような傾向もありそうなので、現時点では、これらのUFを適用する以外にないように思います。 |
| 北條 | 「生殖/発生毒性スクリーニング試験」は生殖発生毒性の試験項目に該当するので生殖発生毒性の基準に準じて「試験期間」ではなく「試験の質_UF=10」に理由を付して修正しました。 但し、有害性の項目は一般毒性なので、一般毒性の基準に準じるならば、「試験期間」でよいかもしれません。その場合、「生殖/発生毒性スクリーニング試験」の投与期間は90日未満なので、UF=6となり、不確実係数は600となって、 有害性評価値は0.0017 mg/kg/day となります。 (有害性評価値の記載、ならびに表10での経口の記載も同様に変更が必要となります) |
| 増村 | 変更後の内容でよいと考えます。 |

<経産委員>

| | |
|----|--|
| 森田 | 表10の記載に関して同意 有害性評価値の算出における不確実係数を1,000（種差10、個体差10、投与期間10）としていますが、投与期間10の根拠を教えてくださいというものでした。 令和5年9月に開催した3省合同審議会資料の一般毒性の投与期間の不確実係数10は、トルエンの有害性情報詳細資料を根拠としている旨の注釈がありましたが、修正案では削除されています。 技術ガイダンスでも以下の記載があり、有害性評価Iの係数（90日未満の場合6）以外を使用する場合は根拠を記載する必要があるのでないでしょうか。 ・「4. 試験期間の不足」において、有害性評価Iで使用したデフォルトの係数に対して、化学物質の蓄積性や、投与期間と有害反応の発現時期や強さとの関連性等を考慮して見直しを行う。 |
|----|--|

<環境委員>

| | |
|----|---|
| 小池 | 経口暴露の有害性評価値の修正案については、 <u>異論ありません。</u> ただ、「確認事項1」に記載したコメントをご検討いただければ幸いです。 |
| 石塚 | この記載で <u>異論ございません。</u> |

【対応】

- 多くの委員からの同意があったため【修正案】に記載のとおり、有害性評価値を0.001 mg/kg/dayと修正する。
- 人健康影響に係る評価Ⅱにおける28日間試験の試験期間の補正として、投与期間のUFを10とする。(資料2-1-1 18ページ目 脚注(9)<※>参照)

※ 資料2-2-1はWordの校閲機能を用いて変更履歴を表示させているため、18ページ目の脚注は変更履歴上「(10)」と表示されている。変更履歴を反映すると「(9)」と表示される。

Table 5 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH
Absolute organ weights: P

E16-0033

| Sex | Exp.group (mg/kg/day) | Number of animals | Heart (g) | Testis (g) | Epididymis (g) | Prostate (g) | Seminal vesicle (g) | Ovary (mg) | Uterus (g) | Body weight ^{a)} (g) |
|--------|--------------------------|----------------------|----------------|----------------|-------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|----------------|----------------------------------|
| Male | Vehicle control | 10 | 1.41 ± 0.11 | 3.41 ± 0.28 | 1.31 ± 0.09 | 1.16 ± 0.11 | 1.78 ± 0.28 | - - | - - | 484.5 ± 28.9 |
| | 1 | 10 | 1.38 ± 0.12 | 3.22 ± 0.35 | 1.26 ± 0.14 | 1.22 ± 0.09 | 1.79 ± 0.18 | - - | - - | 480.6 ± 33.6 |
| | 5 | 10 | 1.40 ± 0.08 | 3.48 ± 0.23 | 1.31 ± 0.09 | 1.09 ± 0.19 | 1.78 ± 0.22 | - - | - - | 480.0 ± 28.0 |
| | 20 | 10 | 1.32 ± 0.14 | 3.29 ± 0.51 | 1.28 ± 0.19 | 1.02 ± 0.21 | 1.52 ± 0.33 | - - | - - | 454.6 ± 28.9 |
| Female | Vehicle control | 10 | 0.97 ± 0.10 | - - | - - | - - | - - | 101.8 ± 8.0 | 0.71 ± 0.11 | 330.1 ± 23.6 |
| | 1 | 9 | 0.98 ± 0.11 | - - | - - | - - | - - | 98.1 ± 13.1 | 0.67 ± 0.12 | 334.3 ± 19.3 |
| | 5 | 10 | 1.04 ± 0.08 | - - | - - | - - | - - | 111.6 ± 16.5 | 0.67 ± 0.10 | 346.3 ± 15.8 |
| | 20 | 8 | 0.86 ± 0.14 | - - | - - | - - | - - | 104.6 ± 11.6 | 0.63 ± 0.10 | 296.0 ± 25.6 |

Mean ± S.D.

a) Statistical analysis was not applied.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

TMAH : 親動物 雄 32日間投与翌日、雌 約40-47日間投与翌日剖検 : 心臓絶対重量に統計学的有意差なし (各群10例)

Table 6 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH
Relative organ weights: P

E16-0033

| Sex | Exp.group (mg/kg/day) | Number of animals | Heart (g/100g) | Testis (g/100g) | Epididymis (g/100g) | Prostate (g/100g) | Seminal vesicle (g/100g) | Ovary (mg/100g) | Uterus (g/100g) | Body weight ^{a)} (g) |
|--------|--------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|------------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------------|
| Male | Vehicle control | 10 | 0.29 ±0.02 | 0.70 ±0.05 | 0.27 ±0.02 | 0.24 ±0.02 | 0.37 ±0.06 | - - | - - | 484.5 ± 28.9 |
| | 1 | 10 | 0.29 ±0.02 | 0.67 ±0.08 | 0.26 ±0.04 | 0.25 ±0.02 | 0.38 ±0.04 | - - | - - | 480.6 ± 33.6 |
| | 5 | 10 | 0.29 ±0.02 | 0.72 ±0.05 | 0.27 ±0.01 | 0.23 ±0.04 | 0.37 ±0.06 | - - | - - | 480.0 ± 28.0 |
| | 20 | 10 | 0.29 ±0.02 | 0.73 ±0.11 | 0.28 ±0.04 | 0.22 ±0.04 | 0.33 ±0.06 | - - | - - | 454.6 ± 28.9 |
| Female | Vehicle control | 10 | 0.29 ±0.02 | - - | - - | - - | - - | 30.9 ± 3.0 | 0.21 ±0.04 | 330.1 ± 23.6 |
| | 1 | 9 | 0.29 ±0.02 | - - | - - | - - | 29.5 ± 4.9 | 0.20 ±0.04 | 334.3 ± 19.3 | |
| | 5 | 10 | 0.30 ±0.02 | - - | - - | - - | 32.2 ± 4.8 | 0.19 ±0.03 | 346.3 ± 15.8 | |
| | 20 | 8 | 0.29 ±0.03 | - - | - - | - - | 35.7 ± 5.8 | 0.21 ±0.03 | 296.0 ± 25.6 | |

Mean ±S.D.

a) Statistical analysis was not applied.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

TMAH : 親動物 雄 32日間投与翌日、雌 約40-47日間投与翌日剖検 : 心臓相対重量に統計学的有意差なし (各群10例)