

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 第 129 回会合議事録

1. 日時 平成 22 年 12 月 20 日（月） 14:00～17:07

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（酢酸メレンゲステロール）に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

（専門委員）

三森座長、石川さと子専門委員、石川整専門委員、小川専門委員、寺本専門委員、  
天間専門委員、頭金専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、山手専門委員、  
渡邊専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、  
福永評価専門官、井上係長、西尾技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 22 年 12 月 17 日現在）

資料 2 （案）動物用医薬品評価書 酢酸メレンゲステロール

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 定刻となりましたので、ただいまから「第 129 回動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。本日は寺岡専門委員、能美専門委員、福所専門委員、山口専門委員、山崎専門委員の 5 名が御欠席でございまして、11 名の専門委員が御出席です。

それでは、議事を進めさせていただきたいと思っております。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第 129 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧

いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局から議事、資料などの確認をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、議事、資料の確認をさせていただきます。本日の議事は、動物用医薬品 1 品目に係る食品健康影響評価について。その他といたしまして、10 月に小川専門委員が VICH の安全性専門家作業部会、これは急性参照用量の検討の作業部会ですが、そちらに御出席されましたので、その御出張の報告をしていただくことになっております。

次に資料の確認になります。本日の議事次第、委員名簿、座席表、資料 1 と 2 がございます。

資料 1 「意見聴取要請（平成 22 年 12 月 17 日現在）」。

資料 2 「（案）動物用医薬品評価書 酢酸メレンゲステロール」。

参考資料のファイルが 1 つございます。

資料の確認については以上でございます。不足の資料等はありませんでしょうか。

○三森座長 それでは、議題（1）に入らせていただきます。動物用医薬品に係る食品健康影響評価です。まず事務局から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、資料 2 の酢酸メレンゲステロールの評価書（案）を御覧ください。

4 ページの経緯ですが、この酢酸メレンゲステロールに関しましては、ポジティブリスト制度導入に伴って、いわゆる暫定基準が定められているものでございます。2007 年 1 月に厚生労働大臣から評価要請があったところでございます。本日この専門調査会で御審議いただくということになっております。

6 ページ「I. 評価対象動物用医薬品の概要」でございます。酢酸メレンゲステロールはホルモン剤でございます。化学名、分子式、分子量、構造式については、ここに記載のとおりとなっております。

「7. 使用目的及び使用状況」ですが、酢酸メレンゲステロールは、合成プロゲステロゲンということで、経口投与で活性を有するものでございます。海外では雌の肉牛の飼料効率の改善、成長促進あるいは発情抑制を目的に使用されております。承認された投与量は 0.25～0.50 mg/頭/日ということで、肥育期及び肥育仕上げ期にかけて、通常 90～150 日間混餌投与されるというものでございます。本剤は単独、あるいはほかの成長促進剤と併用して投与されるというものです。ヒト用医薬品としては使用されておられません。また、日本では動物用あるいはヒト用医薬品としても承認はございません。

7 ページ。先ほど申し上げましたように、ポジティブリスト制度に伴う残留基準値が設定をされているものでございます。

「II. 安全性に係る知見の概要」ですが、本評価書は JECFA、EFSA の評価書等をもとにしております。JECFA の 2000 と括弧内に書いてありまして、脚注の 2 が右肩に書いてありますが、2000 年に JECFA に提出された毒性試験のほとんどは、1979 年以前に実施されたものということで、GLP を遵守されていないというものが多いたということです。新たに適正な手順、実施基準、GLP に従って最近実施された試験結果は、古い試験結果と一致するものであったというのが JECFA の

報告書の中に説明として書かれております。主にこの 2000 年の JECFA の評価書がもととなっております。

「1. 薬物動態試験」です。

「(1) 薬物動態試験 (ウサギ、排泄、経口投与)」。これは  $^{14}\text{C}$  で 6 メチルの部位を標識したものを使って投与試験が行われております。消失は 1 日目がピークということで、7 日目になりますと 0.1 %未満であったということで、消失が早いということを示しているかと思えます。

「(2) 薬物動態試験 (ウサギ、分布・胎盤通過性、経口投与)」。これは胎盤通過性を見るということで試験がされております。母動物と胎児の各組織中の濃度を比較しております。おおむねというか、胎児の方が低いということではありますが、胎盤通過性を有しているのは确实だということで、25 行目の「significant, but limited」が原文なのですが、訳がこれでよいかということで原文も括弧書きで付けさせていただいておりますが、事務局の案としては「胎盤通過性を有しているが限定的である」と訳しております。ここの訳についても御意見をいただければと思います。

「(3) 薬物動態試験 (牛、分布・排泄、混餌投与)」。今度は  $^3\text{H}$  で標識をしており、混餌投与を行っております。放射活性の約 72 %が排泄されたということで、分析のときに用いた方法では回収が低かったということですが、糞と尿中に排泄された放射活性比は 6 対 1 であったということが示されております。

8 ページ。最高濃度が胆汁あるいは空腸内容物。ここは事務局の翻訳がまずくて、「大腸」と書いてありますが、大腸の内容物の誤りですので、「大腸内容物」と入れていただければと思います。これは胆汁が排泄の主要経路ということを示しているものでございます。

7 行目からは、組織及び器官中の MGA は、肝臓あるいは脂肪が高いということでございます。下に表 1 がございますが、脂肪あるいは肝臓が高いという結果が挙げられております。

「(4) 薬物動態試験 (ヒト、排泄、経口投与)」。これは低用量と高用量、女性 6 名に単回経口投与しております。尿及び糞から回収された放射活性は 44~87 %、平均で 74 %ということで、半減期は低用量で 3~5 日、高用量では 1 日未満という結果が得られております。

「(5) 代謝試験 (ラット)」。ラットの *in vitro* のアロクロール誘導ラット肝ミクロソームを用いた試験が下に書かれております。こちらではモノ水酸化代謝物とジ水酸化代謝物を HPLC で分離をしております。しかしながら、化学構造に関する情報はこの試験では得られていないということでございます。

9 ページの 5 行目「(6) 代謝試験 (ウサギ)」。これは放射標識をしたものを投与して、ウサギの尿を分析しております。こちらでは尿中に排泄された放射活性のうち、非抱合化分画と抱合化分画を合わせて 44 %が回収されたということで、抱合化されているものは主にグルクロニドで、硫酸抱合体はわずかだということが示されております。カラムクロマトグラフィーでは 2 種類の主要なピークがあったということで、一つはここにあります 6 メチル水酸化代謝物。これは以下、代謝物 C と言います。それから、もう一つのモノ水酸化代謝物としては、 $2\alpha$ -hydroxy-MGA と略しております。これは推定されましたが、決定はされていないということだと思えます。そういう尿中の

代謝物の結果でした。

「(7) 代謝試験 (牛)」。こちらは非標識の MGA をあらかじめ投与していた牛に対して、<sup>3</sup>H あるいは <sup>14</sup>C の標識化合物を経口投与しております。その後、脂肪、肝臓、腎臓、筋肉についてガスクロマトグラフィーまたは液体シンチレーションで分析をしております。

結果としては、投与 6 時間後で脂肪中の総放射活性の 75~86 %、肝臓で 29 %、筋肉の 48 %、腎臓の 29 % が未変化体であったということで、表 2 と数字が合っていない部分がありまして、これが 2 種類の JECFA 関係の資料をもとにしておりますので、ここに関しましては公表論文だと思われまますので、内容を確認して整合性を取りたいと思います。

牛では、MGA の投与量の約 15 % が未変化体のまま尿中に排泄されたということですが、この試験から尿中の代謝物に関する情報は得られておりません。

10 ページ「(8) 代謝試験 (ヒト)」。こちらは女性 6 人のうち 4 例の尿について、抱合代謝物の処理が行われたということで、尿から回収された放射活性 68 % が親水性の MGA 代謝物抱合体、22 % が非抱合体ということで、グルクロニドが 25 %、硫酸塩が 14 % ということです。たくさんのピークが得られているということですが、代謝物の一つは 2 $\alpha$ -hydroxy-MGA と同定されております。代謝物 C は検出されなかったということがございます。すべての代謝物は MGA のステロイド骨格そのものを保持していると推定されております。そのほか、モノ、ジまたはトリ水酸化誘導体が存在していると考えられております。

21 行目から、糞では放射活性の 35 % は非抱合体で、22 % は抱合体だったということです。

「(9) MGA 代謝物の同定及び代謝経路」。牛の *in vitro* 試験系での代謝物の検討でございます。肉牛から調整された肝ミクロソーム、肝 S9 分画、あるいは肝スライスを用いて検討が行われております。

こちらはモノ水酸化代謝物 3 種類のうち、水酸化代謝物 1 種類、痕跡量の代謝物が見られております。多い順に代謝物 E と呼びますが、あるいは先ほどの代謝物 C と D、代謝物 B が多い順に検出をされております。

39 行目からはラットあるいはヒトのミクロソーム、ヒト組換えチトクロム P450 からの代謝物ということで、やはり B、C、D、E という代謝物が生成されております。ヒトのチトクロム P450 による MGA の代謝は、CYP3A4 酵素によるものだったということが記されております。

図 1 が二つのページにまたがってしまっておりますが、推定された代謝経路について示しております。MGA から代謝物 C、D、E へのモノ水酸化、代謝物 B については代謝物 D の水酸化によって生成されるということで、12 ページに示してあります。

12 ページ「2. 残留試験」。

4 行目「(1) 残留試験 (牛) ①」。未經産 Holstein 牛ということで、放射標識化合物で 15 日間経口投与されております。これは用量が 4.0 mg ということで、臨床用量の 8 倍ということになります。その過剰投与であっても、表 3 にデータがありますが、筋肉中には放射活性の検出限界を超える残留は見られなかったということがございます。

「(2) 残留試験(牛)②」。こちらは 0.5 mg/頭/日ということで、臨床用量になりますが、こちらでは休薬 2 日目にと殺されていますが、各臓器に定量限界以上の残留物は見られなかったという結果が得られております。

13 ページの「(3) 残留試験(牛)③」。これはかなり高用量の結果でございますが、こちらでは 10 日後で 10 例中の 9 例までが定量限界未満になったという結果が出ております。

「(4) 残留試験(牛)④」。こちらは 0.4 mg/頭/日で臨床用量程度のものでございますが、投与終了 0、1、2、4、6 日後、あるいは 0.25 mg の投与も実施しておりますが、0、1、2 日後というところで、一番残留が見られるということが言われている脂肪の生検サンプルということで、これはいずれも定量限界を超えるものはなかったという結果です。

「(5) 残留試験(牛)⑤」。これは 8 週間の混餌投与で各種組織中濃度を調べているものです。やはり MGA は脂溶性で脂肪に蓄積するというので、血漿中濃度より約 200 倍高い。あるいは肝臓では血漿中濃度より 20~40 倍というような結果が得られております。腎臓及び筋肉中ではいずれも 2 µg/kg 以下であったということがわかっております。

「(6) 残留マーカーについて」。JECFA の見解ということで、未変化体の MGA が肝臓中の総残留の 33%、脂肪中では 85%を占めているということで書かれております。

「(7) MGA 及び代謝物の生物活性」。

「①MGA 及びその代謝物のステロイド受容体特異性と相対的活性」を見たものでございます。

14 ページの 2 行目に「*in vitro* での受容体活性化及び遺伝子発現系により」ということで、こちらに書かれております受容体について試験を行っております。その結果から、MGA 及び代謝物は第一にはプロゲステゲンとしての活性。第二にグルコルチコイドとして生物作用を発揮すると結論づけられております。それぞれの生理学的な濃度では、この AR あるいは ER $\alpha$  試験では活性は示されなかったということでございます。

各種代謝物の相対的な生物活性または効力ということで、代謝物の中では代謝物 E が最も強いということが示されております。代謝物 E の活性ということで、濃度-作用曲線で調べております。15 行目以下に書かれておりますが、相対的な活性はそれぞれ誘導レベルによって若干異なりますが、12%程度ということになっております。

「②MGA のホルモン活性」については、今度は JECFA の第 70 回会合の報告書からのものです。MGA のホルモン活性に関する初期の試験では、プロゲステロン活性及びグルコルチコイド活性の両方を有することが示されております。MGA は強力なプロゲステロン受容体結合親和性を示しておりまして、相対的な結合親和性はプロゲステロンの 526%ということ。牛肝細胞から生成した 3 種類の MGA 代謝物の親和性はプロゲステロンの 25~85%ということで、親化合物よりは低いということ。また、ヒト乳がん細胞株を使った試験ですが、MGA のヒトプロゲステロン受容体に対する親和性はプロゲステロンに比べて 11 倍上昇したということが示されております。ヒトプロゲステロン受容体は牛プロゲステロン受容体と 90%の相同性を持つということ知られております。牛を用いた *in vivo* 試験では、非経口的投与による発情周期の抑制から見て、MGA のプロ

ゲステロン活性はプロゲステロンの約 125 倍であるということが示されております。かなり高い活性を持っているということになります。

一方、エストロゲン活性について、32 行目から書いております。3 種類の *in vitro* の試験系で調べられております。これは魚のマスの組換え酵母試験系、ニジマスの肝細胞凝集体培養におけるピテロゲニン遺伝子発現試験が行われております。エストロゲン活性に関しましてはそれほどのものではないということで、MCF-7 細胞の増殖を用いる *in vitro* のバイオアッセイ系では、MGA は pmol ~ nmol/L の濃度では活性を示さない。nmol ~ μmol/L の濃度では小さいが統計的に有意な増殖を示しております。ただ、更に上の 10 μmol 以上になりますと、再び非活性であったということが示されております。

*in vitro* でエストロゲン活性を示した濃度は、0.5 mg MGA を毎日投与された牛において到達する血漿中の濃度が約 25~50 pg/mL ですが、それよりも相当高いものになるという知見がございます。

続いて、アンドロゲン活性に関しては、MGA は顕著なアンドロゲン活性を持たないということが示されております。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたが、本製剤はホルモン剤であって、国外では動物用としてのみ使用されているということであります。勿論、我が国においてはヒト用及び動物用医薬品としては承認されていないということです。薬物動態試験及び残留試験までで御意見、コメントなどがありましたら、お願いいたします。

○頭金専門委員 9 ページの「(7) 代謝試験 (牛)」の記載内容について、これは未変化体の残留濃度に関するデータのみが扱われておりますので、これは残留試験の残留マーカーの部分に関する参考データになるのではないかと思います。したがって、13 ページの「(6) 残留マーカーについて」という項目の次に移動した方がこの当該試験の内容と項目立てが一致すると考えます。

また、全体を読んだところ、英語の逐語訳となっております。文章がわかりづらいというのが私の感想です。JECFA などの報告書を基本にされているので、これは意識的に英語の直訳調に直されているのか、あるいはそうでないのかを事務局に確認したいと思っております。

○関谷課長補佐 特に意識して直訳にしているわけではないので、わかりやすくして行きたいと思っております。事務局の翻訳がわかりにくいところがあると思っておりますので、中身を直していきたく思っております。

○頭金専門委員 そういうことであれば、概要としては変わることはないと思いますが、もう少し日本語としてわかりやすい文章に修文をしていただく、あるいは私の方でもしたいと思っておりますので、それを御了解いただければと思います。

○三森座長 頭金先生に少し修文していただきましょうか。

○関谷課長補佐 お願いいたします。今回、評価書 (案) をお送りするのも遅れてしまいまして、申し訳ございません。お時間のない中、御確認をいただくことになってしまいました。

○三森座長 それでは、9 ページの 22 行目「(7) 代謝試験 (牛)」は 13 ページの残留マーカ  
ーに移動するというので、事務局はよろしいですか。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 もう一点、7 ページの 25 行目ですが、翻訳の内容について事務局がこれでよろしいか  
ということです。頭金先生、“significant, but limited”を「限定的である」と訳していますが、  
どうでしょうか。これも含めて御意見をいただけますか。

○頭金専門委員 私もこれを読んで迷ったのですが、原文をそのまま訳しますとこの訳文どおりに  
なるとは思いますが、データを見ますと胎盤透過性が確認されたということですので、「胎盤通過  
性が確認された」でよろしいのではないかと思います。

○三森座長 では、そのように事務局は直してください。

○関谷課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

○三森座長 それ以外で何かございますか。

○石川(さ)専門委員 翻訳に関わるとは思いますが、9 ページの 7 行目で抱合体の話がされていて、  
「グルクロニドに続いて、硫酸塩」というところで、硫酸抱合体と御説明をいただいたのですが、  
抱合体であれば硫酸塩ではなく硫酸エステルになると思います。同じ内容が 10 ページの 8 行目に  
もあります。英語で言うと同じ“sulfate”なのですが、全く構造が違うので、恐らくエステルでは  
ないかと思います。

○頭金専門委員 これは硫酸抱合体ですので、塩ではないです。

○関谷課長補佐 わかりました。修正をいたします。

○石川(さ)専門委員 もう一点、10 ページの 18 行目ですが、これは今、頭金先生がおっしゃっ  
たように直していけば直っていく部分だと思いますが、「17 $\alpha$  酢酸基を持っている」という言い方  
が非常にわかりにくいと思います。この部分は 17 $\alpha$  が酢酸エステルであるということ、それ以外  
の 2 種類が 17 $\alpha$  の水酸化体ということは加水分解をされているということなので、酢酸エステルは  
もとの酢酸メレンゲステロールの構造のままで、残りの 2 種類はそこが加水分解されているとい  
うことがわかるような文章にしていいただければと思います。

○三森座長 頭金先生、よろしいでしょうか。

○頭金専門委員 おっしゃるとおりだと思います。

○三森座長 ありがとうございます。そのほかにいかがでしょうか。

○舞田専門委員 素人的な解釈なのかもしれませんが、7 ページの「(1) 薬物動態試験」で、7 日  
以内に投与された放射活性の 59%が排泄されて、7 日目に 0.1%未満ということは、データとして  
は十分あり得るのでしょうか。7 日以内で 59%排泄されるのだから、7 日目にもかなり残っている  
のではないかという印象を受けます。

○頭金専門委員 ここの文章がわかりにくいと思います。私の推測では、最初の 1~2 日目で 50%  
以上は排泄され、7 日目までトータルすると投与量の 59%が排泄されたということではないかと思  
います。それで最後の 7 日目ですと検出はされますが、ほんの少ししか排泄されないということだ

と思います。ここも先ほど申しましたように表現がわかりにくいと思いますので、修正したいと思  
います。

○三森座長 よろしくお願ひします。それ以外にございますか。

○天間専門委員 これもやはり頭金先生に関わることだと思ひますが、7ページの21行目に「組織  
中濃度」とあります。筋肉では0.88~0.10 µg/kgですが、この「濃度」という言葉に違和感があり  
ます。これは含有量ですか。いろいろと「濃度」という言葉がこの文章中に使われてくるのですが、  
濃度と含有量の違いを考へて記載していただけたらと思ひます。

もう一つ、8ページの「(4)薬物動態試験(ヒト、排泄、経口投与)」の24行目になりますが、  
「低用量を投与された女性では3~7日後に、高用量を投与された女性では5~12日後に尿及び糞  
を採取した」ということがあつて、その結果が次の行に続くのですが、「1日後に急速に低下し、  
排泄は10日以内に概ね完了した」とあつて、これでは方法と結果がちぐはぐです。これは恐らく  
低用量を投与された女性では3~7日間、あるいは高用量を投与された女性は5~12日間定量され  
たということだと思ひますので、その辺を併せてお願ひいたしたいと思ひます。

○三森座長 頭金先生、よろしいでしょうか。

○頭金専門委員 天間先生の解釈のように私も理解しておりますので、表現を変えたいと思ひます。

○三森座長 そのほかにございますか。ないようでしたら、事務局から資料の説明を引き続きお願  
ひいたします。

○関谷課長補佐 15ページの21行目からになります。今回ここに遺伝毒性試験を書かせていただ  
いております。この経緯は、三森座長が御出席された座長会という座長の打ち合わせの会がござい  
ますが、遺伝毒性試験がこれまでですと発がん性試験の後に来ていました。それですと並比的にわ  
かりづらいというお話がございました。

遺伝毒性試験をどこに入れるのが最適かというところで、事務局で少し議論もさせていただ  
いたのですが、添加物専門調査会で御議論をいただいたときに、遺伝毒性を急性毒性、単回投与試験よ  
り前に出していくのがよいのではないかとということで、添加物専門調査会では先日からこのよう  
な形です承りいただいております。事務局としてもできる限り横並びという観点で、もし動物用医薬品  
でもこの形でお認めいただけるのであれば、今後は遺伝毒性試験を急性毒性の前に記載していき  
たいと考へております。ここも後ほどの御審議の中で御意見をいただければと思ひております。

遺伝毒性の内容です。試験自体は表4に書いてありますが、いずれも陰性ということで、*in vivo*  
の関しても陰性。16ページの10行目からJECFAでの評価が書かれてありますが、2000年のJECFA  
の評価後のデータということで、幾つか小核試験などが出てきてありますが、いずれも陰性だつた  
ということでございます。75~100 µmol/LのMGAでV79細胞の核にアポトーシスの徴候が認め  
られたということですが、これに関しましてはHPLC分析により、幾つかの代謝物の質量スペクト  
ルと同一のスペクトルを有する多くの不純物が存在するというところで、不純物を除いた再試験では  
MGA自体はアポトーシス活性がなかったということが示されております。

21行目からプロゲステロゲンの大部分には遺伝毒性がないが、MGAと構造的な類似性のある幾

つかのprogesteroneは、この括弧内に書いてあります構造を有するというのですが、遺伝毒性を有する可能性があるということです。ただ、先ほどの表4と5に示したように、一様に遺伝毒性の試験は陰性であるということで、JECFAでも2000年あるいは2009年の第70回の報告が出ておりますが、それでも遺伝毒性はないということが再確認されております。

以上のことから、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないものと考えられたということで考察を書かせていただいております。こちらに関しては今日御欠席の能美先生からは、JECFAそのものの内容ですが、特に問題は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。

17ページ「4. 単回投与毒性試験」の「(1) 急性毒性試験」。こちらは4行目の「溶媒を大量投与しなければならないことにより限定的な試験となっている」ということで、溶媒の量が大量になってしまうので試験が上の用量までできないことがあったということかと思いますが、いずれにしても急性毒性は低いことが示されたという結論です。

13行目「(2) ウサギ皮膚刺激性試験」においても、正常あるいは擦過皮膚に適用したところ、毒性反応は起きなかったという結果が得られております。

「5. 亜急性毒性試験」ですが、まず「(1) 30日間亜急性毒性試験(マウス)」でございます。こちらは30日間強制経口投与ということでございますが、MGAのprogesterone作用のため、高用量では子宮、卵巣重量が減少し、3 mg/kg 体重/日以上では黄体が見られなかったということが示されております。この結果からNOAELは1 mg/kg 体重/日と考えられたとされております。

18ページの7行目「(2) 10日間亜急性毒性試験(マウス)(参考試験)」。こちらはここに「ICHマウス」とありまして、これは原文を見ますと“ICH”となっているのですが、恐らくICRの間違ひではないかなと思いますので、修正あるいは必要であれば削除させていただこうかと考えております。この試験につきましては、発情抑制に対する最小有効投与量を見るということで、個体差が大きいということで3~5 mg/kg 体重/日、平均で4.2 mg/kg 体重/日と計算がされております。

これに関しましては、こちらから参考試験として扱いたいということで提案させていただいたところ、小川先生から「評価方法も不明瞭なので、参考試験とすることに同意します。」という御意見をいただいております。三森先生からも「同意します。」ということで御意見をいただいております。

「(3) 20~21日間亜急性毒性試験(マウス)(参考試験)」。これも参考試験にさせていただいております。これは血清のプロラクチンと成長ホルモン濃度、乳腺腫瘍の発達に対する影響を調べるために春機発動期の雌のマウスに投与しております。20~21日間の混餌投与ということで、こちらは体重の用量依存的な増加が2.5 mg/kg 体重/日以上で有意であったとあります。ただ、この試験では組織学的な評価結果が報告されていないということで、38行目からの結論につきましては、三森先生からの御指摘によりまして、組織学的検査がないということでNOAELを設定できなかったと修正いたしております。

この試験を参考試験として取り扱うということに関しましては、小川先生から試験期間が短いということのみで投与期間のみでは参考試験にするのはいかがかという御趣旨の御意見をいただきま

したが、これまでも 20 日間より短くても評価に用いてきておりますので、それだけでは参考試験にならないということで、三森先生からの組織学的な検査を実施していないことを根拠として参考データとして取り扱えればと思います。

「(4) 20 日間亜急性毒性試験 (マウス) (参考資料) ①」。こちらにも試験計画の不備と最初は事務局が書いておりましたが、三森先生からわかりにくいのではないかという御指摘をいただいて、報告書が不完全だったというふうに修正をさせていただいております。これに関しては、中身的にはなかなか物を言えないような試験ということになりますので、もしよろしければ、参考試験あるいは削除ということで御意見をいただければと思います。

28 行目「(5) 20 日間亜急性毒性試験 (マウス) (参考試験) ②」。こちらはプロラクチン阻害剤である 6-methyl-8 $\beta$ -ergoline-acetonitrile、MEA というものの存在下と非存在下で血清プロラクチン濃度あるいは乳腺発達に及ぼす MGA の影響が調べられております。全投与群で血清プロラクチン濃度あるいは乳腺発達に統計学的に有意な上昇を誘起しております。本試験におきましては、20 ページにございますように、NOAEL は求められずに LOAEL ということで、0.5 mg/kg 体重/日とさせていただいております。

これも事務局からは投与期間が短いので参考試験ということで提案をさせていただきまして、小川先生と三森先生からコメントをいただいております。こちらに書かれておりますように、「動物数なども不明であり、明記しなくても良いようにと思います。」、あるいは「投与期間が短いから NOAEL を出せないという論理は通じません。LOAEL を出すべきだと思います。」ということで LOAEL を一応書いておりますが、これも参考として扱うかどうかについて御意見をいただければと思います。

「(6) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)」。こちらは 28 日間の強制経口投与の試験でございます。こちらについても一部副腎あるいは子宮、卵巣の重量低下等が見られておりますが、病理組織学的検査がすべての動物の臓器について行っていないということで、こちらは下の 37~38 行目にありますように、三森先生からの御指摘がございまして、修正をさせていただいております。

21 ページ「(7) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」。こちらに関しては混餌投与で 90 日間ということですが、こちらにも最後の 16 行目で事務局の翻訳がまずかったと思いますが、三森座長に修文をしていただいて、山手先生からも意味がわかりにくいのではというチェックをいただいておりますが、修正をさせていただいております。一部、二重線でほかのところを修正していただいているのは、小川先生からいただいたものです。こちらに関しましては、NOAEL は求められずに LOAEL がということで記載しておりますが、ここに関しても三森先生からは「LOAEL とすべきです。」という御指摘をいただいております。また、小川先生からは「有意な所見からでも良いと思います。」という御意見もいただいておりますので、最終的にこれもどういう扱いにするか、一応 LOAEL にするということで記載を変更させていただいております。

31 行目「(8) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (参考試験)」。こちらにも参考試験ということにさせていただいております。22 ページに結論が出ておりますが、こちらにもやはり NOAEL は求

められずに LOAEL ということです。ただ、これは設定が 1 用量ですので、参考試験と扱いたいということで、「同意します。」というコメントをいただいております。

「(9) 22 日間亜急性毒性試験 (ウサギ) (参考試験)」。こちらは筋肉内投与の試験でございますので、参考試験ということになるかと思えます。小川先生からは筋肉内投与試験ということなので記載しなくてもよいのではないかと。三森先生からは参考扱いでもよいのではないかとということで、こちらもし必要がなければ削除ということで考えたいと思えますので、御意見をいただければと思います。また、ウサギに関しまして、単位ですが、山手先生から「羽」を使った方がよいのではないかと御意見をいただきましたが、これまでほかの専門調査会でも「匹」を使わせていただいておりますので、できればそれで統一させていただければと思います。

23 ページ「(10) 29 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」。こちらは全投与群で肝臓の絶対あるいは相対重量の増加等が見られております。したがって LOAEL は 1 mg/kg 体重/日とさせていただいております。

26 行目「6. ホルモン作用に関する試験」。

「(1) 投与試験 (サル) ①」。1 つ目がアカゲザルを用いております、月経後の一月経周期に投与がされているようでございます。LH と FSH の血清中濃度が測定されております。40 行目に投与期間中に排卵したサルの割合は 88 %、ほかの投与群では 38、25、12 %にまで有意な低下を示したということが書かれております。月経周期につきましても延長が見られたというようなことがあります。

この試験に関しましては排卵抑制ということで、NOAEL は 1.5 µg/kg 体重/日と考えられたということで、事務局からあらかじめ公比のことについてお伺いしていましたが、確かに下の公比が 10 と大きいですが、やむを得ないのではないかと御意見を小川先生と三森先生からいただいております。この試験は NOAEL 1.5 µg/kg 体重/日が得られております。

「(2) 投与試験 (サル) ②」。こちらはカニクイザルを用いた試験でございます。こちらに関しましては対照群より長い月経周期が示されておりますが、P が 0.06 ということで中途半端ですが、そういった結果が得られております。33 行目からありますが、黄体期相の LH の血中濃度時間曲線下面積 (AUC) を調べておりますが、2.5 µg/kg 体重/日と 5 µg/kg 体重/日の投与群で低下をしております。また、エストラジオールの濃度の抑制等も見られています。この試験に関しましては、LH の AUC の低下というものが 2.5 µg/kg 体重/日と 5 µg/kg 体重/日では見られているのですが、10 µg/kg 体重/日では見られていないという結果でございますので、LOAEL を 2.5 µg/kg 体重/日というふうに案ではしておりますが、こちらに関しては 25 ページの上に小川先生からコメントをいただいております、最高用量では認められていないので、このような試験から NOAEL や LOAEL を導くのは難しいのではないかと御意見をいただければと思います。

「(3) 投与試験 (サル) ③」。カニクイザルを用いております。こちらの試験が JECFA の ADI の算出根拠となっております、こちらに関しては 5 µg/kg 体重/日という投与量が JECFA で言う

と最小有効投与量と考えるということで、ホルモン作用に対して NOAEL に近いということで結論づけられております。20 行目からございますが、いずれのホルモン作用パラメーターについても 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の投与群では生物学的意義のある影響はないと著者らは結論づけております。この 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の影響は統計学的には有意差がないということですが、高用量投与群に見られたホルモン反応と一致しているということから、JECFA ではそのような判断をしているようです。

これに関しましては、やはり何らかの影響があるということであれば、LOAEL とするべきという三森先生からの御意見をいただいております。また、小川先生からは 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日で周期の変化が出たということが書かれておりますので、それをもとに NOAEL は 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日ではないかという御意見をいただいております。

26 ページ「(4) 投与試験 (牛) ①」。こちらは非常に低い投与量です。0.16、0.7、1.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日ということで投与試験が行われております。最低用量の 0.16  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日においても黄体形成を阻害することなく発情期の動物は 40 %減少したということで、これは 5 例なので 5 例中 2 例ということになるとは思いますが、有意差はないということになるとは思いますが、そういう結果が得られております。また、0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、1.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日でも卵胞液重量の有意な増加等が見られています。

これに関しては、JECFA では NOAEL は決められなかったということは書かれておりますが、取扱いについて特に説明はないということでございます。これに関しましては、専門委員の先生からのコメントとして書かせていただいておりますが、松尾先生から「発情期の動物数を 40 %減少した。」について、この 0.16  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の投与量における作用ですが、「この変化を有害作用とみなさないのでしょうか？」という御意見をいただいております。この点についても御議論をいただければと思います。

17 行目「(5) 投与試験 (牛) ② (参考試験)」。今度は 1.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日を投与しております。全発情周期を通じてエストロジオール-17 $\beta$  及びエストロンの血清中濃度の有意な増加、あるいはプロゲステロン濃度の低下が見られたというような試験がございます。こちらに関しては 1 用量設定ということで参考試験として取扱いと考えております。非常に長くなって申し訳ございません。ここで一旦切らせていただきたいと思っております。よろしく申し上げます。

○三森座長 ありがとうございます。ホルモン作用に関する試験まで事務局から説明がございましたが、遺伝毒性から御議論いただきたいと思っております。15 ページの 21 行目からです。事務局から遺伝毒性試験が今まで発がん性試験の後に記載されていましたが、座長会の要請によりもっと前に持ってきたらということで、添加物専門調査会では既に単回投与の前に持ってきて、一番早いところで見ようということなんです。今回も 15 ページの 21 行目ということで毒性の一番前に持ってきております。このような方向性で食品安全委員会としては進めていきたいということですが、これについては何か御異論はございませんか。では、そのような方向性で進めさせていただきます。

その遺伝毒性試験の内容でございますが、これについては能美先生からはコメントがないということですが、石川先生、何かございますか。

○石川（さ）専門委員 書かれている内容については能美先生と同じで、資料の内容がまとめられたものだと思います。幾つか気づいたところは16ページですが、3行目の2)の注意書きで「1試験で要請」は「陽性」。これは先ほど事務局にも漢字のことは言ったのですが、その後「2番目の試験」という言い方をしています。これは特にやり直したという意味ではなくて、二つある試験のうち的一方で陽性ですが、もう片方でという意味にとらえられる文章にさせていただいた方がよいのかなと思います。

その下の13~19行目に関してですが、これは結局アポトーシスが認められたということが書いてありますが、結果的に不純物によるものであったという確認がされていますので、今回の化合物によるものではないということであれば、不純物の記載をしないのであれば、削除しても問題はないのか。あるいは不純物由来の活性が認められたのみであったと、もう少し簡単に書いてもよいのかなと思いました。

同様のことが21~25行目ということで、幾つかのプロゲストーゲンで遺伝毒性を有する可能性があるということで、構造上可能性があるという書き方なのかなと。原文からもそういうふうにしは読めないのですが、実際、活性があるという表記はどこにもないので、ここの部分の必要性についても検討していただいてもよいのかなと思いました。コメントは以上です。

○三森座長 ありがとうございます。それでは、16ページの3行目の修文を石川先生にお願いできますでしょうか。それと13行目のアポトーシスのことですが、御指摘のとおり不純物によるものであるということで、本MGAに関連するわけではないですので削除という方法もあるかと思いますが、いかがでしょうか。

御異論がなければ、ここは13行目からですか。

○石川（さ）専門委員 13行目の75~100  $\mu\text{mol/L}$  というところからが、それに関連する部分だと思います。19行目の「示された」というところまでがすべて不純物に関わるものだと思います。

○三森座長 そこは削除するということにさせていただいて、もう一点、21行目からプロゲストーゲンの大部分は遺伝毒性がないのですが、MGAと類似するもので遺伝毒性の可能性があると書いてあるのですが、それを支持するような表現はないということですね。

○石川（さ）専門委員 全部調べてくる時間がなくて申し訳なかったのですが、そのような報告がもしあれば、そういう構造由来のものも考えられるということですが、今回いただいた資料の中には、そういう記載がなかったような気がします。

○三森座長 本日はすべて終わると思えませんので、ここのことについては文献をチェックしていただいて、そういう記載がなければ削除するという形にさせてください。

あと一点、私からですが、11行目に「MGAの遺伝毒性について追加の*in vitro*試験が実施されたが、詳細についてはあまり提供なかった」は、日本語になっていないです。この辺も済みませんが、もう少し適切な表現をお願いします。

結論ですが、27行目に「以上のことから、MGAは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないものと考えられた」という形で締めくくっておりますが、これでよろしいですか。

異論がないということで、ここはそのままにさせていただきます。

17 ページ「4. 単回投与毒性試験」に入ります。そこから亜急性毒性試験まで長いのですが、一つ一ついきましょう。

17 ページの 2 行目「(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)」で御質問、コメントなどはありますでしょうか。

なければ、18 行目「5. 亜急性毒性試験」に入ります。一つ一ついきます。

「(1) 30 日間亜急性毒性試験 (マウス)」ですが、これについて、強制経口の non-GLP で実施された古い試験ですが、NOAEL が 1 mg/kg 体重/日という、ここまではよろしいですか。

なければ 18 ページの 7 行目「(2) 10 日間亜急性毒性試験 (マウス) (参考試験)」。これは原文を見ますと 9 行目ですが、「ICH マウス」と書いてあります。恐らく ICR ですが、わかりません。したがって、ICH を削除してマウスのみでよいのかもしれませんが。この試験ですが、参考にさせていただきたいということですが、よろしいでしょうか。では、9 行目の ICH は削除ということにいたします。

24 行目「(3) 20～21 日間亜急性毒性試験 (マウス) (参考試験)」。これについては先ほど事務局から説明がありましたように、32 行目「これらの器官の組織学的な評価結果は報告されなかった」ということでございまして、毒性試験としては不備であるということから、40 行目のように「NOAEL は設定できなかった」というように、参考試験ですけれども、そのようにさせていただいたということです。ここはよろしいでしょうか。

○廣瀬委員 25 行目に「乳腺腫瘍発達に対する影響を調べる」ということが書かれているのですが、これはそういう結果が出ていないのですが、本当に調べているのでしょうか。

○三森座長 亜急性毒性試験ですから、本来であれば乳腺腫瘍は見られないですね。乳腺発達くらいしか見られないと思いますが、ここはチェックをしていただきたいと思います。乳腺腫瘍ではなくて乳腺発達だと思いますが、いかがでしょうか。

小川先生、山手先生、いかがですか。

○山手専門委員 気が付かなかったです。

○三森座長 20 日間の試験ですので、通常であれば乳腺の発達くらいしか見られないです。事務局、参考資料の何ページになりますか。

○関谷課長補佐 参考資料の 9 ページです。原文では“tumour”と入っています。

○三森座長 しかし、この時期には乳腺腫瘍は誘発されませんので、ここは乳腺発達に変更しましょう。このワーキングペーパーをまとめられた専門家は必ずしも病理学者ではないので、こういうことが時折あります。

○廣瀬委員 この評価書の内容では、乳腺の発達についても調べていないのではないのでしょうか。確認が必要です。

○三森座長 評価書評価になりますので、この参考資料の文章しか記載されておりません。不適切であれば評価に耐えられないということで、削除という選択肢もあります。いかがいたしましょう

か。この用量は、一番下が 0.05 mg/kg 体重/日ですが、最後の ADI 設定の方向性からいけば、評価に影響はないので、参考として、このまま記載しておいても、あるいは評価に耐えられないということで本専門調査会としては削除してもよいかと思えます。

○山手専門委員 この原文を見ると、“preliminary study”という表現をされていますから、予備実験だと思います。目的は書かれていますが、その結果が出ていない点は確かに疑問ですが、参考試験という形で置いておいてもよいのではないかと思います。

○三森座長 JECFA はこのデータも評価の対象にしていますので、廣瀬先生、よろしいですか。

○廣瀬委員 それなら、乳腺発育あるいは乳腺の発育に対する影響を調べる予備試験など、そういうことではどうでしょうか。

○三森座長 (3) に予備試験と入れたらどうですか。20～21 日間亜急性毒性予備試験という形にされたらどうでしょうか。

19 ページの 9 行目「(4) 20 日間亜急性毒性試験 (マウス) (参考資料) ①」については、17 行目に書いてありますように、報告書が不完全であったということから NOAEL は設定できなかったということにして参考試験になっていますが、これについて事務局から、こういう形のものであれば削除してもよろしいのではないですかという御提案ですが、いかがでしょうか。

○小川専門委員 私自身は削除してもよいのかなと思ってコメントをさせていただいたのですが、評価書評価の場合、情報をできるだけ入れる方向がよいのか。報告書が不完全だったというところは“Owing to the study design...”という study design がおかしいなど、その辺の文章も不明瞭なのですが、なるべくシンプルな評価書にする方がよいのかという全体的な方向性はどのようになりますか。

○三森座長 評価書評価を食品安全委員会で実施するわけですので、原文を見ていないですね。あくまでも JECFA が評価したものを参考にして評価しています。したがって、こういうものについても本当に不適切かどうかは、私たちはわからないわけです。なるべく載せておいた方がよいかと思えます。あとは最終的にそれをどうするかということになりますので、もとの資料を見ることができない私たちにとっては非常に厳しい責務があります。したがって、不完全なものでわからないものは参考という形で記載しておいてもよいかと思えます。評価に耐えられないのであれば、削除してもよいかと思えます。そのように考えますと、これも参考試験ということでよいのではないかと思います。

○小川専門委員 わかりました。なるべく載せておいて、こちらではどういうふうに評価したという形でよいということで理解しました。

○三森座長 では、そのような形で参考試験とさせていただきます。

19 ページの 28 行目「(5) 20 日間亜急性毒性試験 (マウス) (参考試験) ②」。これはプロラクチンの阻害剤の MEA を投与した併用投与での影響を見えています。これについて 20 ページでは、0.5 mg/kg 体重/日は LOAEL という形でよろしいのではないのでしょうかということですが、これについても御議論をお願いいたします。全投与群で血清プロラクチン濃度と乳腺発達に有意な増加

が見られたということがありますので、一番最低での 0.5 mg/kg 体重/日でも影響があるということです。この 20 ページの 1 行目に書いている LOAEL が 0.5 mg/kg 体重/日ということでもよろしいでしょうか。そのような形にさせていただきます。

20 ページの 12 行目「(6) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)」。これは事務局で説明がありましたように 16 行目を見ていただきますと、本来であれば雌雄各群 5 匹ずつ使用しているのですが、各群 2 例しか、それも 18 種類の臓器のみを病理組織学的検査したということで、毒性試験からいけば不備だということがお分かりいただけるかと思えます。37 行目に「本試験においては病理組織学的検査が全動物に行われていないことから、NOAEL が設定できなかった」という文章に修正してありますが、これについてはいかがでしょうか。御異論がないようでしたら、この形にさせていただきます。

21 ページの 1 行目「(7) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」。ここも何人かの先生方から修正がされております。20~21 行目ということで、0.015 mg/kg 体重/日においてもこれらの変化が見られるということから、LOAEL 0.015 mg/kg 体重/日となっております。これについては 28 行目「専門委員コメント 1」と 29 行目「専門委員コメント 2」で意見が違っております。私は、頻度が不明であるということですが、現にこういう変化は無処置対照群では認められませんので、有意な発生頻度ではないですが、見られたということで LOAEL と取るべきとしたのですが、コメント 1 は小川先生ですか。

○小川専門委員 背景データのほとんど限りなくゼロではあろうとは思ったのですが、なるべく有意なところから取る方がよいのだらうと思いました。しかし、背景データではほとんどない腫瘍発生などの場合は 1 例でも意味のある変化ということで、結構取ることもあると思えます。この場合においても LOAEL を取ることにしても、現実的にはあまり変わりはないかなと思えます。

○三森座長 20~21 行目の文章になりますが、これでよろしゅうございますか。では、そういうことにさせていただきます。

21 ページの 31 行目「(8) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (参考試験)」。これは用量が 1 用量しかないということですね。0.055 mg/kg 体重/日の MGA のみということで、そういうことから参考試験にさせていただくということですが、ここはよろしいでしょうか。

○廣瀬委員 21 ページの 32 行目、繁殖毒性試験でステロイドが子宮内暴露された F1 世代に投与しているのですが、これは評価書評価なのでわからなければ仕方ないのですが、このステロイドはどのような種類のステロイドなのか。また、ステロイドを投与した目的は何か書かれているのでしょうか。

○三森座長 これは毒性のデータですか。事務局はわかりますか。

○関谷課長補佐 これも JECFA の中の記載ですので、参考資料の 12 ページの 3 行目で、“which had been exposed to the steroid in utero in a study of reproductive toxicity” と書いてあるのみです。

○廣瀬委員 しょうがないですね。それから、22 ページの 5 行目「観察されたこれらの影響は、

MGAのプロゲステロン及びコルチコステロイド活性によるものと推定された」ということですが、この試験の結果から見ると、2行目に書いてありますが、ホルモン濃度は対照と変わらなかったと書いてあります。したがって、こういうことが言えるのかどうか非常に疑問ですが、これも評価書評価だから仕方がないと言えば、仕方がないですが、この「(Wood et al.1983)」は確認できますか。

○三森座長 文献があるかもしれません。

○関谷課長補佐 これはJECFAに海外のメーカーが提出した未公表のデータのようなのです。

○三森座長 申請者がJECFAに提出しただけですね。したがって、これを私たちが見ることはできません。

○廣瀬委員 しようがないですね。

○三森座長 しかし、ステロイドを入れた状態での試験はどうなのでしょう。MGAの純粋な変化を見ているわけではないと思います。

○廣瀬委員 意義がわからないですね。

○三森座長 なぜこういうことをしているのか。性成熟に達していないラットにステロイドを入れることを人為的にしているのです。その上で発情の有無がどうなるかということプロゲステロン製剤であるMGAの影響を見ているという、無理やり人為的にステロイドを入れて発情させたような状態ですか。そういう形でMGAの作用を見ているという試験のようですね。

○寺本専門委員 32ページに生殖発生毒性試験の「(1) 一世代試験(ラット、投与期間;交配前~離乳)」が実施されています。これは1983年の報告ですが、今、問題になっている21ページの試験も同じ年の報告です。したがって、32ページの試験で出てきたF1をこの試験に使ったという可能性は考えられなくはないです。

○三森座長 どうでしょうか。類推をして先に進みたくないですが、こういうものこそ削除するしかないのではないのでしょうか。最終的なNOAELの判定、ADI設定に持っていくところで非常に重要な試験であれば、何が何でもデータを取り寄せないといけないと思いますが。

○関谷課長補佐 確かに寺本先生がおっしゃるように、JECFAの参照資料を見ますと、試験番号が“Upjohn Technical Report”として書いてありまして、このWoodが623-9610-83-002で、今、寺本先生がおっしゃったRaczniakのものが1番違いなので、恐らく同じときのものだとは思いますが、推測の域ではあります。同じUpjohn Companyのデータということではあります。

○三森座長 これについては1用量しか実施していないので、評価書評価として、こういう文章のみ入れておいて参考試験ということで、最終的なNOAELからADI設定には持っていかないわけですので、廣瀬先生、どうでしょうか。

○廣瀬委員 仕方がないですね。

○三森座長 では、1用量ということで、そこは参考試験にさせていただきます。

次が22ページの15行目「(9) 22日間亜急性毒性試験(ウサギ)(参考試験)」。ウサギの場合は何羽という言い方が適切でしょうという山手先生の御提案ですが、事務局としては何匹という

ことで統一をしているということなので御了承いただきたいということですが、よろしいでしょうか。

○山手専門委員 結構です。

○三森座長 では、そういうことにさせていただきます。

○寺本専門委員 GLP 試験のガイドラインなども匹と全部表現されています。

○三森座長 それは何の GLP ですか。

○寺本専門委員 催奇形性試験ですとか農薬、動薬も同じだったと思います。

○三森座長 これについて、39～40 行目で筋肉内投与の毒性試験であって、本来の経口投与での毒性ではないということですから、ここは要らないのではないのでしょうかという小川先生からのコメントだと思いますが、いかがいたしましょうか。参考試験という形ではなくて、削除してしまうということですが。こういう試験があって評価しているのだということで、参考試験に入れておきましょうか。そのようにさせていただきます。

23 ページの 1 行目「(10) 29 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」。これについては幾つか修文されておりますが、NOAEL が求められなくて、LOAEL が 1 mg/kg 体重/日ということです。ここはよろしいでしょうか。

ないようでしたら「6. ホルモン作用に関する試験」に行きます。

23 ページの 28 行目「投与試験 (サル) ①」。これについては、11 行目に書いてありますように、15 µg/kg 体重/日で排卵抑制が有意に見られたということですので、公比は 10 分の 1 と大きいのですが、そういう試験設定であったということで、本当はもっと上だと思えますが、この試験条件下では NOAEL 1.5 µg/kg 体重/日と考えられたという形の表現にしております。よろしいでしょうか。この辺からホルモン活性の濃度、作用用量がかなり問題になってまいります。最終的な ADI を設定する場合には、サルや牛の値が出てきますので要注意になりますが、それはよろしいですね。

24 ページの 21 行目「(2) 投与試験 (サル) ②」。ここについても修文が幾つかされております。これは 2.5 µg/kg 体重/日群、ここでも黄体期相の LH の AUC の低下が見られたということで、LOAEL は 2.5 µg/kg 体重/日となっておりますが、25 ページの 3 行目から専門委員のコメントで、これは適切なコメントだと思いますが、最高用量では有意な差は付いていないということですね。したがって、一番上の用量では AUC に変化がないわけですので、25 ページの 1 行目の記載は削除されるということになるわけです。

したがって、ここは 24 ページの 40 行目から 25 ページは削除になりますが、事務局、そういうことですね。

○関谷課長補佐 そうです。

○三森座長 これは小川先生のコメントですね。いかがでしょうか。AUC で 2.5 µg/kg 体重/日と 5 µg/kg 体重/日が確かに動いているのですが、一番上の 10 µg/kg 体重/日では有意な差がないということですので、用量依存性がありませんから、LOAEL が取れないということになりますね。御異論がなければ、24 ページの 40 行目から 25 ページの 2 行目まで削除になります。

25 ページの 7 行目「(3) 投与試験 (サル) ③」。これが JECFA では ADI の設定の根拠になっています。これは 22 行目の辺に書いてありますが、「最低用量 (5 µg/kg 体重/日) の影響は、統計学的な有意差はないが、高用量投与群で見られたホルモン反応と一致していた」ということで、26 行目に書いてありますように「JECFA では、5 µg/kg 体重/日で見られた影響は、統計学的な有意差はなかったが、高用量のホルモン作用と一致するものであることから、5 µg/kg 体重/日を最小有効投与量」という表現を使用しております。

最小有効投与量は“minimally effective dose”という表現となりますが、食品安全委員会ではこういう表現法は使用しておりません。読み換えて LOAEL にしているかと思いますが、JECFA はこの 5 µg/kg 体重/日に安全係数 200 分の 1 をかけて ADI を設定しているということですが、本調査会としてはこれを LOAEL と読み換えて、30~32 行目のような形で、LOAEL は 5 µg/kg 体重/日という形に書き換えたということをございます。いかがでしょうか。ここも大きな議論になると思いますが、最後の ADI 設定で御議論をいただくこととなりますが、とりあえずはよろしいですか。最小有効投与量という用語は本調査会では使っていないということで、LOAEL に読み換えているということです。

なければ 26 ページに行きます。5 行目「(4) 投与試験 (牛) ①」。これもまた最終的な安全性評価の根拠となるべきデータであります。これについては事務局から説明がありましたように、6 行目に書いてあります。0.16 µg/kg 体重/日。これは臨床用量だそうです。そうですね。

○関谷課長補佐 臨床用量もかなり低いですが、その臨床用量よりももう少し低いです。

○三森座長 この 0.16 µg/kg 体重/日投与群ですべての動物に見られた黄体形成が阻害することなく発情期の動物 40 %が減少したという影響が出ています。これについて 14 行目を見ていただくと、専門委員のコメントということで、0.16 µg/kg 体重/日群で発情期の動物数を 40 %減少させているが、有害作用とみなさないのでしょうか。これは松尾先生からのコメントと思いますが、大きなところだと思います。これについて御議論をいただきたいと思います。この値が一番低い値になります。これから ADI 設定に持っていきますと LOAEL という形になります。JECFA での ADI はどれくらいですか。

○関谷課長補佐 JECFA は 0.03 µg/kg 体重/日ですので、もし 0.16 µg/kg 体重/日を LOAEL として 1,000 で割ると 0.00016 µg/kg 体重/日ですから、160 ng/kg 体重/日ということです。

○三森座長 低過ぎるということです。

○松尾専門委員 ホルモン作用が出るということを考えますと、そういう作用があったということは、やはりその辺に対しての影響を考える必要があるだろうと考えたものですから、こういう作用があるということは認めるべきかと思ったのです。それが有害か有害でないかということのはかり知れないところがあるのですが、普通ホルモン作用は有害的に出る可能性があると考えた方がよいかなと思いました。

○三森座長 この文献ですが、参考資料 2 の 53 ページの下から 2 行目の欄に“Zimbelman”と記載されています。1966b。その上もそうですね。1966a というものも、Journal of Reproduction and

Fertility というジャーナルに掲載された論文から持ってきているようです。これを私たちはどなたも見っていないです。したがって、評価書（案）の 26 ページの 6～11 行目にかけての牛の試験についての表現が本当に適切かどうかは、再度調べなければいけないのではないかと思います、いかがでしょうか。

参考資料の 53 ページの Zimbelman らの文献を事務局で取り寄せることはできますね。

○関谷課長補佐 公表論文であれば入手できると思います。

○三森座長 これについては評価書評価というよりは論文を直接見ることができますので、これを皆さんに再度チェックしていただいて、その上で議論をしないと先に進めないと思います。

もう一点、私からよろしいでしょうか。ヒトにおける知見が 40 ページから載っていますが、表 11 ということでヒト臨床試験の概要が載っております。41 ページの表の上から 3 番目に女性と書いてあるものがありますが、7.5 mg/日の投与でしょうか。この用量で月経開始の遅延があったということですが、その下の 5 mg では遅延はなかったということで、5 mg/日を kg 換算にすると 80 µg/kg 体重/日です。よって、ヒトの場合には 80 µg/kg 体重/日を投与してもほとんど差が出てこないということがありまして、人間がこの MGA に対してはそれほど効力がないというところがあります。

一方、26 ページの 6 行目からあります未経産牛での臨床試験のデータは 0.16 µg/kg 体重/日でも薬効があるということがありまして、感受性に大きな差があるということです。この辺のことも本調査会としてはよく議論をした上で結論を引き出すべきではないかと座長は思います。

私の個人的な意見もございまして、その辺も生殖発生毒性が終わった後で御議論をいただくことになるかと思しますので、座長の提案として 26 ページの 6 行目の牛の試験については文献を見ていただいて、再度ディスカッションということでよろしいでしょうか。

では、そのような形にさせていただいて、評価書（案）の 26 ページの 17 行目「(5) 投与試験（牛）②（参考試験）」。31 行目に事務局からの提案がありますが、頭数が不明であるということで、参考試験とさせていただきたいということでございまして、ここはよろしいでしょうか。

御異論がなければ、ホルモン作用までは終わります、次に事務局、お願いできますでしょうか。

○関谷課長補佐 26 ページの 34 行目「7. 慢性毒性試験」。こちらは試験名を変えております。これはイヌの 2 年間の試験ですが、座長から発がん性までは見られないだろうというご指摘をいただき、試験名を慢性毒性試験に変更しております。

この試験ではビーグル犬に対しまして、2 年間経口投与をしております。27 ページの表にございますような群構成でされております。この試験は後ほど出てまいります 34 ページにございますが、イヌの 1 世代の試験ですね。生殖発生毒性試験で書かれております試験の一部分として行われているものです。

結果は 27 ページです。群構成としては表 7 のように低用量群としては 1 µg/kg 体重/日、次が 2 µg/kg 体重/日で 2 年間、高用量群としては最初の 1 年間は 8 µg/kg 体重/日、次の 1 年間は 4 µg/kg 体重/日という投与量で行っております。したがって、表 7 の表題も「発がん性併合」を削除させて

いただきます。削除し忘れておりました、済みません。

こちらに関しましては、幾つか山手先生から修文をいただいているところがございます。「その他の器官重量に」と「房」の字を直していただいております。こちらの結果としましては、高用量群の雌に見られた唯一の投与による病理組織学的変化はプロゲステロン様物質に特徴的な子宮内膜の変化であったということが 29 行目にあります。これは高用量投与群ということでございます。

一方、35 行目から本試験において、やはり高用量投与群の雌に子宮蓄膿症、難産等のプロゲステロン活性が関与する一般状態が見られたということが書いてありまして、以上のことから JECFA では 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の投与を NOAEL としておりますが、その上の 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の投与群で毒性影響がどのようなものが出たかははっきりしておりません。

そこで専門委員の先生方からの修文をいただいているのは、これは NOAEL 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日は NOAEL の根拠が不明ということで、三森座長からは NOAEL は設定できなかったとすべきという御指摘をいただいております。また、松尾先生から投与による発情抑制及び子宮内膜の変化は、最高投与量では書かれている部分があるのですが、1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日投与での影響記載がなく、根拠が不明という御指摘をいただいておりますので、ここの取扱いについて御審議をいただければと思います。

次は「8. 発がん性試験」。

「(1) 24.5 ヶ月間発がん性試験 (マウス)」。こちらでは生存率の低下がございまして、23 行目ですが、17  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日であったということで、これの考察ですが生存率の低下、MGA による肥満のストレスが原因であったとなっております。これに関して、山手先生から背景データはありますかという御指摘をいただいているのですが、JECFA の記載のみですので、背景データについてはわからないのが実情です。小川先生からは、推察の範囲なので削除してもよいのではないかとということで御指摘をいただいております。良性及び悪性腫瘍の発生数に関しては、投与群の雄では変化がなかったが、雌では対照群の 28 % から 0.017  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日は 12 %、あるいは 17  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日ですと 18 % に低下しているということが見られております。

本試験において、結論としては 33 行目に 17  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日において乳腺がんのわずかで有意ではない増加が観察されたということで、発がん性について確かな結論は導き出せなかったと結論しています。

29 ページ「(2) 33 ヶ月間発がん性試験 (マウス)」。こちらは最大で 33 ヶ月間混餌投与されております。これは C3Han/f マウスということで、このマウスは ICR マウスよりも高用量の MGA の乳腺発達に対するホルモン作用の影響の感受性が高いことが示されているというものでございます。雌では 17  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日の 41 例では悪性腫瘍の発生率が増加をしております。悪性腫瘍の高発生、高くなったのは乳腺がんの増加によるものであるということが書かれております。

16 行目には、このマウス MGA のホルモン作用に関する感受性が高いということで、乳腺腫瘍の増加は MGA の直接的な発がん作用ではなくて、乳腺発達におけるプロラクチン濃度上昇によるプロモーション作用であると考えられたという考察がされています。

マウスの27ヶ月の発がん性試験が21行目からございます。これは24行目に書いてあるように、日齢で群分けして、実施されております。

ここで28行目から山手先生から意味がわかりにくいという御指摘をいただきました。これは事務局で修正させていただいておりますが、若齢時よりMGAを投与されたマウスで乳腺発達により顕著であるということで、乳腺腫瘍ウイルス等の乳腺腫瘍検査に関わる他の因子による相互作用を受けやすいことを示している、趣旨としてはこのように思われたので、修正させていただきます。

また、下の方に最も若い1例群における発生は対照群より有意な差が認められたということで、これも山手先生から御指摘をいただいておりますが、これは最も若い日齢群は先ほどの群分けの63～84日齢の群ということで、そちらで対照群との差があったという意味ではないかと考えております。こちらに関しましては、30ページに最終的な結論を書かせていただいております。本試験においてプロラクチンに感受性の高い若齢群により高い腫瘍の発生が認められている。これはMGAは直接作用する発がん性物質ではなく、放出されたプロラクチンが原因となることを示唆しているということで、乳腺腫瘍に対するNOAELということで、1 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

30ページの17行目「(4) 乳腺増殖性病変の修飾作用に関する特殊試験」。「発がん性試験」と事務局(案)で記載してございましたが、内容的に乳腺増殖性病変の修飾作用に関する特殊試験が適切だということで、三森先生から修正をさせていただいております。こちらは先ほど出てきましたMEAの同時投与の群を設けて試験をしております。

30ページの35行目。全投与群で血清プロラクチン濃度が上昇したということです。10 mg/kg 体重/日以上単独群でもそうですし、併用群では25 mg/kg 体重/日の投与群で有意に増加しております。こちらの結論としては、本試験においてMGA 10 mg/kg 体重/日以上投与群で血清プロラクチン濃度が有意に上昇していることから、ホルモン作用に対するNOAELは5 mg/kg 体重/日ということで、有意であったところから考えるということで、NOAELを5 mg/kg 体重/日ということに修正させていただいております。小川先生からのコメントがコメント1で、三森先生からの試験名に関する御指摘が専門委員コメント2でございます。

31ページの14行目「(5) 29ヶ月間発がん性試験(マウス)」。こちらはMGAの血清プロラクチン濃度の上昇による乳腺腫瘍の発生ということで、この仮説を調べるという目的でされております。これもMGA単独群とMGA+MEA投与群を設定しております。こちらに関しましては、34行目の「生殖管」を「生殖器」ということで修正を山手先生にさせていただいております。

こちらに関しましては、32ページの一番上でございますが、乳腺で種々の分化程度の腺がん、時折、良性の腺腫が確認されております。MGAは群当たりの乳腺腫瘍の数と腫瘍を持つ動物の数に有意な影響を及ぼしたということで、MGAの投与量と腫瘍発生の増加に用量反応パターンが見られるということでございます。こちらは有意性が1.5 mg/kg 体重/日投与群で対照群との間に認められております。

7行目に山手先生から御指摘をいただきました。「発達を予防し」という事務局(案)でしたが、

これは“prevent”ということですので「抑制し」と修正させていただきたいと思います。もう一つが12行目の「肝細胞がんの発生率に投与による影響は検出できなかった」を「見られなかった」に修正をさせていただいております。

これに関しましては先ほど申し上げましたように、1.5 mg/kg 体重/日で乳腺腫瘍の有意な増加が見られているということで、乳腺腫瘍発生に関する NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日とさせていただいております。

「(6) 発がん性に関するその他の知見」。ノックアウトマウスを用いた動物モデルから、プロゲステロン受容体が乳腺のがん化において成長促進ということで、原文では“growth stimulation”と書いてありますので、適切な言葉を御指示いただければと思いますが、成長促進及び腫瘍プロモーションの役割を果たしていることが示されているということ。またはネコ科の動物での MGA の避妊用インプラントで乳がんリスクが更に増加するというような知見が書かれております。ネコ科の動物ではプロゲステロン受容体の発現が維持されていて、エストロゲン受容体の発現は低いということが書かれております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。慢性毒性試験、発がん性試験のところ、26 ページの 35 行目「(1) 慢性毒性試験 (イヌ)」ですが、ここについては様々な所見が見られています。28 ページの 4 行目ですが、用量が 1 µg/kg 体重/日となっていますが、その 1 µg/kg 体重/日の根拠となる所見が JECFA の評価書には記載されていないということがありまして、2 µg/kg 体重/日群でどんな変化が起こったのかが読めません。NOAEL は設定できなかったという形にさせていただいたということですが、これはよろしいでしょうか。

○廣瀬委員 読んでいてわからなかったのですが、27 ページの 9 行目の「2 年目に子宮蓄膿症、難産」と 18 行目に「MGA で誘導された生殖器異常を有する雌に起こっていた」を見ると、これは繁殖させているようなニュアンスもあります。この実験のプロトコールがどうなっているかがよくわからないです。

○関谷課長補佐 こちらはプロトコールが、34 ページの「(4) 一世代試験 (イヌ、投与期間；交配を含む 2 年間)」ですが、こちらの試験の一部として、慢性毒性試験が行われていますので、こちらに書いてありますように、交配をさせているという事実があるようです。ただ、どこの部分が共通しているかがはっきりしないので、確実なことは申し上げられないです。

○廣瀬委員 もしそうだとすると、NOAEL を考えるときに、本来は親動物と児動物に分けて考えないといけないわけですが、それはわからないですね。

○関谷課長補佐 そうですね。34～35 ページにかけてのものでも母動物に対しての NOAEL ということで、こちらは 2 µg/kg 体重/日になっておりまして、先ほどの慢性毒性は 1 µg/kg 体重/日になっております。

○廣瀬委員 そもそも慢性毒性と名称を付けるのは無理があるのではないかという気がします。その辺はどうでしょうか。

○関谷課長補佐 詳細がわかりません。これは公表論文ではないですので、調べようがないところでございます。

○三森座長 JECFA の評価書にこの文章がこのまま載っているのですね。そこから先に行けないのです。したがって、combined study で一世代繁殖と一緒に実施したデータということで、むしろ 26 ページの 36 行目くらいに注を付けておいた方がよいのかもしれませんが。

○廣瀬委員 その方がわかりやすいと思います。

○三森座長 34 ページの 26 行目からの「(4) 一世代試験 (イヌ、投与期間; 交配を含む 2 年間)」と同時進行になされたということですね。そういう文章を入れておいた方がよろしいのではないのでしょうか。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 廣瀬先生、ありがとうございます。一世代繁殖試験についての文章を入れることとします。

それ以外で JECFA の評価書からですと、2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日での毒性所見が見当たらないということですので、28 ページの 4~5 行目のような記載にさせていただいたということですが、よろしいでしょうか。

○舞田専門委員 この文章の解釈としまして、27 ページの 7 行目に、1 及び 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の投与群では有害性が見られなかったとあります。35 行目に、本試験において、高用量投与群の雌に所見が見られたということで、これを毒性所見として見るとすれば、高用量が 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日だったと思いますが、その投与量では毒性があつて 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日では毒性が見られないという解釈をするのかなと思ったのです。

○三森座長 しかし、JECFA は 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日を NOAEL と評価してしまっているのです。したがって、矛盾があるのですね。それは私たちがどう見ても、この文章からは 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日に何かの毒性があるとは読めないのです。このような形で書いたということでございます。よろしいでしょうか。

○舞田専門委員 わかりました。

○三森座長 28 ページの 12 行目「8. 発がん性試験」。

16 行目「(1) 24.5 ヶ月間発がん性試験 (マウス)」。これについては、23~24 行目ですが、生存率が 746 日目で 4.4%と対照群の 21%より有意な低下があったということで、これは MGA による肥満のストレスが原因であったという文章が記載されていますが、この記載は必要か。事務局からの問い合わせもありましたし、専門委員からは要らないのではないですかということ。あくまでも 24 行目は現象面のみつかまえて、対照群の 21%より有意な低下を示した。その後の生存率の低下は MGA によるというところは不要ということだと思いますが、これについて御意見をいただけないでしょうか。背景データはありませんし、わかりません。したがって、肥満のストレスもあくまでも推測ですね。書く必要があるのでしょうか。

○小川専門委員 もし書くならば、JECFA はそう言っているということは言えるかもしれないで

すが、我々としてはわからない。ただ、腫瘍による死亡ではないということは下から見て取れると思いますので、特に記載しなくてもよいのではないかと考えております。もし残すのであれば、JECFAはこういうふうに行っているという言い方ではないかと思いますが、そこまで必要があるのかなと思ったのです。

○山手専門委員 読めば読むほど肥満のストレスはあいまいですので、削除してもらった方がすっきりすると思います。

○三森座長 では、これは削除します。

29 ページの 1 行目「(2) 33 ヶ月間発がん性試験 (マウス)」。これは 16 行目から乳腺腫瘍が増加したのは MGA の直接的な発がん作用ではなくて、プロラクチン濃度の上昇によるという二次的な変化だということです。そのプロモーションによるものであるということ JECFA も推察しているのですが、これはよろしいですか。用量も 0.017 と 17 mg/kg 体重/日ということで大きくかけ離れた用量ですので、特殊な試験ということになります。このような表現のみにさせていただきますということですか。

29 ページの 21 行目から「(3) 27 ヶ月間発がん性試験 (マウス)」。これは日齢を変えて、どの年齢が感受性が高いのかを調べた発がん性試験だということです。28～31 行目に山手先生から、この日本語はなっていないという御指摘をいただいて、事務局から逐語訳ではございませんが、少し意識をしていますが、言っていることはこういう内容だろうということで変えさせていただいたということです。

39～40 行目も日齢が違う個体での比較をしているので、この文章はこのままで仕方がないだろうということですが、山手先生、いかがでしょうか。

○山手専門委員 結構です。

○三森座長 では、そのようにさせていただきます。

○廣瀬委員 参考のために聞きたいのですが、1 群 80 匹は各日齢 16 匹で、かける 5 で 80 匹ということですか。それとも 1 群が 80 匹ということになると、トータルで 3,600 匹になるのです。

○三森座長 80 匹を 16 匹ずつに分けたのではないのでしょうか。

30 ページの 8 行目。結局 MGA の直接的な作用はなく、放出されたプロラクチンが腫瘍の原因となっていること。それによって乳腺腫瘍に対する NOAEL は、1 mg/kg 体重/日だという結論になっておりますが、よろしいですか。

30 ページの 17 行目の (4) は「1 年間発がん性」と書いてありましたが、見ているのは乳腺増殖性病変の修飾作用に関する特殊試験だということで、そのように変えています。やはりこれも 20 行目の右側に「乳管の増殖及び乳腺腫瘍発達」と書いていますが、腫瘍は検索していませんので、乳腺発達との関係という形に修文されるべきだと思います。

これについては 31 ページの 5 行目、MGA の 10 mg/kg 体重/日投与群以上で血清プロラクチン濃度が有意に上昇しているということから、ホルモン作用に対する NOAEL は 5 mg/kg 体重/日と考えられたという形になっておりますが、ここについてもよろしいのでしょうか。ホルモン作用など見

ているのはかなり高い用量になっていますね。

31 ページの 14 行目「(5) 20 ヶ月間発がん性試験(マウス)」。目的はそこに書いてある 15～16 行目で、乳腺腫瘍の誘発は MGA によって誘導された血清プロラクチン濃度の上昇によるものであるという仮説を証明するために行った試験であるということです。

32 ページの 2 行目に MGA 投与量と腫瘍発生の増加に用量反応パターンが見られているということとございまして、1.5 mg/kg 体重/日からということになりますね。それで 17 行目から結論が載っておりますが、19 行目に MGA 1.5 mg/kg 体重/日投与群で乳腺腫瘍の有意な増加が認められたということで、乳腺腫瘍発生に関する NOAEL はその下の 0.5 mg/kg 体重/日であるということです。ここは何かコメントはありますでしょうか。

ないようでしたら、22 行目「(6) 発がん性に関するその他の知見」。事務局から 2 行目の「乳腺のがん化において成長促進及び腫瘍プロモーション」の「成長促進」は英語で growth promotion ですか。

○関谷課長補佐 stimulation です。

○三森座長 ちょっと違いますね。成長刺激がよろしいのではないのでしょうか。成長刺激及び腫瘍プロモーションの役割を果たしているという形でどうでしょうか。

○廣瀬委員 成長促進と腫瘍プロモーションは似たような感じになるのですが、原文はどうなっているのですか。

○関谷課長補佐 “progesterone receptor has a role in growth stimulation and tumour promotion in mammary carcinogenesis” とされています。

○廣瀬委員 乳腺の発がんにおいてというのがよいのかもしれないと思います。

○石川(さ) 専門委員 もしかしたら、刺激という意味では promotion と progression というときの progression の意味をここに持ってきているのかなど。がん化の段階で発がんの段階と言うのであれば、順序からすると progression が後ですが、promotion を受けた後の progression だと。刺激という意味だと、もしかしたらそういう意味合いがあるのかなと思いました。

○廣瀬委員 ただ、原則として原文に忠実でなければいけないわけですね。

○三森座長 腫瘍プロモーションと progression でしょうね。そういうことを言っているのだと思いますが、この英文でいくと、そのようになっているから仕方がないですね。

○廣瀬委員 mammary carcinogenesis ですから、乳腺のがん化というと乳腺の腺腫からがんになる過程というような狭い意味になってしまうので、乳腺の発がんにおいてという方が私はよいと思いますが、どうでしょうか。

○石川(さ) 専門委員 二つとも論文が確認できるようなので、大元を見たら、その辺がはっきりするのではないのでしょうか。

○廣瀬委員 今、mammary carcinogenesis というお話だったと思うのですが。

○石川(さ) 専門委員 ここの後の括弧書きにある 2002 年と 2003 年の論文が両方とも読めると思います。

○三森座長 これは原典に当たることができますので、そこをチェックしてもらいましょう。御専門の小川先生、山手先生、お願いできますか。63 ページの参考資料の第 3 パラグラフの 3 行目の「Schairer, 2002」という文献を事務局に取り寄せていただいて、要チェックです。

○石川（さ）専門委員 もう一点、ここの表記でよろしいですか。32 ページの 23 行目の「プロゲステロン受容体 KO マウス」と書いてあるのですが、これは実際にノックアウトマウスのことだと思いますので、ノックアウトマウスと片仮名で書いた方がよいのではないかと思います。

○三森座長 ノックアウトマウスですね。事務局、その後はよろしいですか。

○関谷課長補佐 それでは「9. 生殖・発生毒性試験」に移ります。

「(1) 1 世代試験（ラット、投与期間；交配前～離乳）」。雌は交配前 14 日間、雄は交配前 60 日間混餌投与。その後、交配、妊娠、哺乳及び離乳を通じて更に 55 日間継続して投与がなされており、こちらは二重線のところを渡邊先生に修正していただいております。御相談なのですが、例えば 32 ページの一番下の行で、25 例と事務局案でさせていただいたところを「匹」ということで修正していただいたのですが、ほかの部分でも最初の動物を何匹使ったかというところは「匹」として、何か毒性影響など所見が出たのが何例あったかというところでは「例」を使わせていただいているのですが、もし不適切でなければ、これまで「例」という形で書かせていただいているので、差し支えなければ、そのようにさせていただければと思いますが、御意見をいただければと思います。

この試験に関しては 33 ページの 17 行目から、0.06 mg/kg 体重/日以上投与群で血清プロラクチン濃度が有意に増加したということです。プロゲステロン濃度の有意な低下が 0.13 mg/kg 体重/日から見られているということで、全投与群の雌で副腎等の重量の用量依存的な低下、あるいは 0.06 mg/kg 体重/日投与群で有意差が見られたということが記されております。

雄では副腎あるいは、ここの「選抜された」は selected の訳語なのですが、生殖器官の重量に投与による影響は見られなかったとしています。剖検で唯一目立った肉眼所見ということで小川先生から修文をいただいております、「小さな濃い副腎」を「小型暗色調の副腎」と修正をいただいております。

組織学的検査では、投与母動物の卵巣及び子宮にプロゲステロン作用が明らかになったということで、この変化は 0.13 mg/kg 体重/日以上で有意だということでございます。母動物では 0.06 mg/kg 体重/日以上で血清プロラクチン濃度の増加、副腎等の重量の低下が示されたということで、NOAEL が 0.03 mg/kg 体重/日。更に雄と児動物に関しては、投与に関連した影響はないということで、最大投与量の 1 mg/kg 体重/日としております。

「(2) 一世代試験（イヌ、投与期間；240 日間又は発情まで）」。これは対照群が設けられておりません。投与期間中は投与終了後に発情を観察し、発情期に交配が行われております。

結果が 34 ページにあります。20 µg/kg 体重/日以上ですべての雌で発情が抑制された。次があまり明確ではないのですが、低用量では発情に対して部分的な効果を示したか、または無影響であったということでございます。投与量の増加に従って、次第により長い間隔の性周期を示したとい

うことも書かれておりますが、こちらに関しては NOAEL が設定できなかったという結論としております。詳細が不明でございます。

10 行目「(3) 一世代試験 (イヌ、投与期間 ; 分娩予定前 5~16 日間又は妊娠期間中)」。こちらは 1 用量設定ということで、小川先生に修正をしていただいておりますが、100 µg/匹ということです。こちらについては 1 用量設定ということで参考試験として取扱いたいという提案をさせていただき、了解しましたというコメントを渡邊先生からいただいております。

「(4) 一世代試験 (イヌ、投与期間 ; 交配を含む 2 年間)」。こちらに関しては 26 ページの慢性毒性試験の一部として行われたものでございます。群の構成は先ほどと同様になっています。

こちらの結果は 35 ページにありますが、高用量投与群で発情が抑制されたが、全例で投与終了後、発情が戻っております。

8 行目。2 年目の交配後、高用量投与群で分娩が障害された結果、有意な産児数の減少が見られております。

11 行目。MGA の雄の受胎能に対する有害作用は認められなかったということで、NOAEL が高用量投与群で分娩障害が見られたということで、先ほどの慢性毒性試験とは違いまして、2 µg/kg 体重/日と考えられたとされております。

17 行目「(5) 一世代試験 (牛、投与期間 ; 妊娠 90 日から分娩後 35 日までの 236 日間) (参考試験)」。これは 1 用量設定ということで参考試験としておりますが、ホルスタインの未経産の牛に投与しております。肉眼あるいは顕微鏡的観察では、投与に関連する異常は見られなかったということです。同様な試験計画で行われた試験で、こちらは更に長期間 889 日間等の試験でございまして、こちらに関しては最終投与後の発情期に見られた一時的な受胎率の低下等を除き、発情、受胎率、妊娠率で調べられた繁殖能には投与による影響はなかったとされています。と殺されたものについても影響は見られなかったとされています。これについても参考試験ということで、渡邊先生からご了解をいただいております。

36 ページ「(6) 一世代試験 (牛、投与期間 ; 約 210~774 日齢) (参考試験)」。これは雄牛の受胎能に対する影響ですが、結果として有害作用はないということで 14 行目に結果が出ております。

20 行目「(7) 発生毒性試験 (ラット、投与期間 ; 妊娠 9~20 日) (参考試験)」。こちらは皮下投与による妊娠 9~20 日までに投与が行われている試験でございまして、この試験では「報告されなかった」というような言葉がありまして、発生毒性については結論を得られていないということで、参考としていますが、場合によっては削除でもよいのかなと考えておりますので、御意見をいただければと思います。

31 行目「(8) 発生毒性試験 (ラット、投与期間 ; 妊娠 6 日) (参考試験) ①」。こちらでも皮下投与ですが、36 行目以降に影響が出ております。吸収痕数の増加など骨格異常が見られております。

33 行目の記載ですが「10 例/群の 2 群には溶媒のみが投与された」ということで、溶媒対象が 2 群あるというような記載で、こちらは山手先生から確認をしてくださいというコメントをいただい

たのですが、原文でも“Two groups of 10 animals each received the vehicle only.”ということで書かれておりましたので、コントロールが2群あるのかと推測しております。

37 ページに影響が出ています。持続性臍ヘルニア等の内臓異常に関しても見られておりました、25 mg/kg 体重/日投与群で胎児毒性及び催奇形性に関して直線的な用量反応関係が見られたということですが、NOAELは持続性徐放剤のトキシコカインेटィクスの情報がないため、設定することはできなかったということで、渡邊先生からの修正をいただいております。これに関しても皮下投与であるということで、参考試験とさせていただきたいと思っております。

「(9) 催奇形性試験 (ウサギ、投与期間；妊娠 6～18 日)」。こちらに関しては妊娠 6～18 日にこの用量で経口投与が行われております。

23 行目ですが、母動物の体重の増加が見られておりますが、高用量では低下する傾向が示されております。また、1.6 mg/kg 体重/日以上では有意に低くなったということが示されております。吸収痕数、浸軟胎児の数及び死亡胎児数の大幅な増加によって示されるように、0.8 mg/kg 体重/日以上で胎児毒性が示されております。

31 行目から口蓋裂、彎足、臍ヘルニア、不完全な骨格骨化を含む顕著な催奇形性作用が 0.8 及び 1.6 mg/kg 体重/日で認められています。実験動物、特にウサギではコルチコステロイドは胎児毒性及び催奇形性を持つことが示されています。このことから、これらの MGA のコルチコステロイド活性に起因すると考えられるとしております。

結論としては 37 行目からございますが、0.8 mg/kg 体重/日以上において胎児への影響があったということで、NOAEL は 0.4 mg/kg 体重/日としております。

38 ページ「(10) 催奇形性試験 (ウサギ、投与期間；妊娠 6 日) (参考試験) ①」。

①が人工授精後 6 日目に投与していると。これは皮下投与ということですが、持続性徐放製剤ということで、こちらに関しましては投与群の胚はすべて死亡し吸収されていたということでございます。

やはり単回皮下投与の試験で、②の試験が行われております。こちらは 22 行目から結果がありますが、15 mg/kg 体重以上では胚致死性を、5 mg/kg 体重では胎児毒性が示されております。やはり MGA のコルチコステロイド活性に関与するものと思われたということで、母動物の一般状態は報告されておられません。やはり皮下投与なので、参考試験とさせていただきたいということで、渡邊先生から了解しましたというコメントをいただいております。

このページの 6 行目で渡邊先生から「平均 4 胎児」を「4 生存胎児」と修文をしていただいております。

33 行目「(11) 生殖毒性試験 (ウサギ、投与期間；妊娠/授乳期、幼若期又は成熟期) (参考試験)」。ウサギの様々な時期に経口投与で試験が行われております。酢酸トレンボロンとゼラノールが比較のために使われております。

結果が 39 ページにあります。幼若期に投与された雄では体重及び器官重量が有意に増加した。あるいは成獣期に投与されると雄の精巣に軽度の精上皮損失が見られた。あるいは幼若期に投与さ

れた雄では、ここに記載のような影響が見られております。こちらも1用量設定ということで参考試験として取扱いたいということで、御了解のコメントをいただいております。

「10. 免疫毒性試験」としまして、表10に免疫毒性試験の表がございます。17行目から全体的な話を書かせていただいております。ここは significant ということで「顕著な」がよいか「かなりの」がよいか御意見をいただければと思いますが、ハムスターの頬袋の肉芽腫の誘導にヒドロコルチゾンとほぼ同じ能力を有するなど、あるいはデキサメタゾンの40分の1の血清コチルゾール濃度抑制活性を示す。あるいは実験動物を用いた試験において、高用量のMGAはヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロンのようなものと同程度の抗炎症及び免疫抑制を示したということがあります。具体的には表10に幾つか試験が示されております。

こちらに関しましては、今日は御欠席でございますが、寺岡先生から一部修文をしていただいたのと、一重線の部分は事務局で修正をさせていただきます。

40ページの3行目からですが、これらの結果、以上のことから、MGAがプロゲステロン作用の最小有効投与量では免疫毒性は持たないとJECFAではされておまして、それを引用して結論としております。

「11. ヒトにおける知見」。先ほど三森座長から御指摘をいただいた部分も含まれますが、臨床試験の結果が一部あります。表11に具体的に載っております。例えば先ほど三森座長から御紹介がありました、41ページの上から3番目の試験では、80 µg/kg 体重で月経開始の遅延が見られなかった。

一方、下から二つ目ですが、これはエストロゲン投与で無月経の女性ということで、MGAそのもののみではないのですが、42 µg/kg 体重/日相当で消退出血が見られた、あるいは詳細不明となっておりますが、一番下では0.166 mg/kg 体重/日相当で、こちらは副腎の反応性を抑制しない用量ということで、免疫抑制作用のNOAELと推定することができる。それらのヒトに関するデータが得られております。以上です。

○三森座長 ありがとうございます。生殖発生毒性、免疫毒性、ヒトにおける知見までの説明がありました。これも順番に行きたいと思っております。

32ページの31行目です。まず「匹」とするか「例」とするかですが、事務局、「例」にするのですか。先ほどのウサギは「匹」にしましたね。

○関谷課長補佐 最初の何匹使ったかというところでは「匹」を使うのですが、途中の所見が何例に出たというところでは「例」というように使い分けております。

○三森座長 そのような取決めがあるのですね。

○関谷課長補佐 取決めということまでにはなっておりません。

○渡邊専門委員 私が気になって直しましたが、今までの報告書に従って申し合わせにしておけば良いと思っております。最初のみ匹とか頭で、あとは例で結構です。

○三森座長 わかりました。初めだけ「匹」を使って、その後は「例」ということで、元に戻すということですね。

一世代試験ですが、これについては何かコメントはございますか。

○寺本専門委員 これはできれば一世代試験のみではなくて、一世代生殖試験か繁殖試験か、どちらかに統一していただきたいと思います。原文は“one-generation study”になっていますが、内容は生殖試験または繁殖試験です。

○三森座長 どちらにいたしますか。

○寺本専門委員 ガイドラインに従えば繁殖毒性試験ですが、ほかの調査会との関連ということであれば、最近では生殖という表現を使っているのではしたか。

○関谷課長補佐 確認してみます。

○寺本専門委員 催奇形性試験も同じですが、発生毒性。

○関谷課長補佐 肥料・飼料等専門調査会などですと、最近の試験は催奇形性でなくて、新しいガイドラインの発生毒性試験に直していただいたりはしております。

○三森座長 こちらは生殖毒性ですか。

○寺本専門委員 生殖毒性ですね。それと、33ページの30～34行にかけて結論が書かれています。特に32行の最後から、雄及び児動物のNOAELは1 mg/kg 体重/日と書かれていますが、JECFAではすべて0.03 µg/kg 体重/日とされていると思います。逆にJECFAの0.03 µg/kg 体重/日の理由がよくわからないのです。

○三森座長 30行目からについては、JECFAの結論ではなくて本専門調査会の結論ですね。それについて、渡邊先生はこういう形でよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 この部分は十分に検討しておりませんでした。

○寺本専門委員 雄に対してはずっと読んでいっても影響があったということが書かれていないのです。ただ、児動物に対しては33ページの5行目に胚吸収数が0.03 mg/kg 体重/日投与群で倍増したと書いてあって、子どもに対しての影響はこれくらいなのです。これが有意差だったのかどうかはわかりませんので、数値的には倍になっていますが、正常の範囲内であれば、影響でないということになりますので、JECFAはそういうふうを取っているのかもしれませんが。

○三森座長 どうでしょうか。一度見ていただいてもデータはJECFAの評価書しかないのです、JECFAの評価に合わせますか。

○寺本専門委員 それしかないのでしょうか。ただ、ずっと読んでいくと、5行目は引っかかるには引っかかるのです。倍増したと言いつばなしになっているので、影響としてこう出たのかなとも取れます。

○三森座長 30～34行目は事務局で0.03 mg/kg 体重/日に胚吸収数が倍増したということから、NOAELを一段階上げたということですか。

○関谷課長補佐 JECFAでは単にreproductive toxicityのNOAELが0.03 mg/kg 体重/日としか書いてございませんので、この雄と児動物に関してはこちらで付けたものです。見られた毒性があまりはつきりしなかったため、1 mg/kg 体重/日にしてしまったというところがございます。

○三森座長 これはもう一回検討してもらいましょう。

○寺本専門委員 原文は 25 ページですか。25 ページの一番下に NOEL が書かれているのですが、“toxicity, male fertility, and litter development” と並べてあります。その三つの項目について 500 µg/kg、equivalent to 0.03 mg/kg 体重/日と JECFA では書かれています。

○三森座長 文章を読んでいくと、胚吸収数が倍増しているのは引っかけますね。矛盾です。

○寺本専門委員 したがって、数値的には倍になっても、有意でなければ影響でないということですが。

○三森座長 JECFA の評価書に合わせておくしかありませんか。

○寺本専門委員 ないですね。本当は原文が見られればよいのですが。

○三森座長 では、ここを修正していただけますでしょうか。32 行目の「雄及び児動物では」というところですか。

○寺本専門委員 30 行の「母動物」の後に雄と児動物を全部並べてしまうとだめですね。

○三森座長 違いますね。これは修正をお願いします。渡邊先生と寺本先生でよろしく願います。

次はどうでしょうか。33 ページの 36 行目 (2) です。

○寺本専門委員 33 ページの 22 行目で副腎の小型暗色調。これは小川先生に修正していただいたということですが、その次の行の“papillary endometrial hyperplasia”もこの日本語でよろしいでしょうか。病理の方に教えていただきたいです。

○三森座長 よいのではないのでしょうか。

○山手専門委員 一般毒性でもこの表現が使われていましたので、よいと思います。

○三森座長 事務局、どうしますか。

○関谷課長補佐 この後、小川先生から御報告をいただくので、継続ということになりますが、ポイントを整理させていただければと思います。時間が迫ってきているので、生殖発生毒性は中途になってしまいますが、また御相談させていただきながら、修正をしたいと思います。

次回に向けて、先ほどの牛の公表論文等を取り寄せまして、先生方に見ていただいた上で、ヒトとの関係、ヒトでの感受性の関係なども一部公表論文が JECFA で引用されていますので、それで比較をしていただいて、内容を御確認いただいた上で評価書(案)を修正して、また御審議いただくというような方針でよろしいでしょうか。

○三森座長 40 ページの「11. ヒトにおける知見」の表 11 ですが、これの出典となる原著は入手可能ですか。

○関谷課長補佐 すべてではないと思いますが、公表論文であれば入手できます。

○三森座長 そこをどなたにお願いしましょうか。毒性担当の先生にお願いしてよろしいでしょうか。松尾先生、天間先生、今日お休みの寺岡先生の 3 名に 40 ページの表 11 で原典に戻れるものがあつたら、そこは事務局で文献を取り寄せさせていただいて、そこを精査していただくということで、動物の種差、人間を含めて、牛が非常に感受性が高いのか。その牛のデータを使って ADI を設定すべきなのか。とても大事なところだと思います。

復習になりますが、25 ページの 7 行目のサルの投与試験③がありますね。これが JECFA の ADI 設定の根拠になっています。これと 26 ページの 5 行目から (4) 投与試験 (牛) の値の 0.16 µg/kg 体重/日が一番低い値です。この値をもとにして ADI に持っていくのか。この試験自体が信頼性のあるものかどうか。その辺については、どなたに見てもらいましょうか。

○関谷課長補佐 やはり毒性の先生方と、できれば病理の先生にも。

○三森座長 病理の先生にもサポートをしてもらう形でよろしいでしょうか。小川先生、山手先生。その二つがとても大きいところだと思います。それと 40 ページのヒトにおける知見のデータ。この辺りで、次回の専門調査会では ADI 設定をするのかしないのか。そこの議論に入るかと思imasuので、是非ともよくお調べいただきたいということが一つ。また、評価書の文章が逐語訳をされていて日本語になっていないところがまだあるようですので、御専門の領域について、もう一回お目通しをいただいて、修文をしていただきたいと思imasu。よろしくお願ひいたします。

このメレンゲステロールについてはペンディングということで、次回に再審議ということにさせていただきます。

次に事務局、お願ひします。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。それでは、冒頭御紹介いたしましたように、小川先生に御出張の報告をいただくので、プロジェクターの用意をしますので、2~3 分のお時間をいただければと思imasu。こちらの壁に映写をしますので、先生方によりましては、少し体勢を変えていただく必要があると思imasu。恐縮ですが、よろしくお願ひいたします。傍聴の方も前に出てきていただく必要があると思imasuのですいませんがよろしくお願ひいたします。

○小川専門委員 このたび 10 月 25、26 日にワシントンで VICH の急性参照用量の会議ということで参加させていただきましたので、その経過について御報告いたします。

出席者につきましては、全部で 13 名。アメリカからは 4 名、EU から 3 名、カナダから 2 名、ニュージーランド、日本からは農水省の小池先生とバイエルの澤井先生と私が参加させていただきました。

(PP)

これまでの経緯としましては、2009 年 2 月に 22 回の VICH の運営委員会において、FDA から急性参照用量の設定に関する知見のための Harmonization に関するコンセプトペーパーが紹介されまして、FDA ではこのトピックをレビューする専門作業部会の設立を提案いたしました。2009 年 6 月にそのガイドラインを作成するために 3 極からなる専門作業部会を編成するという運びになりまして、23 回の VICH の運営委員会において、どこまでが作業部会の範囲かということで、scope の範囲が決められました。スコープ内にあるものとしましては、ARfD の設定のためのデータの性質及び推奨される試験方法と算出の方法。scope 外としては、どのような場合に算出をすべきかということとどのように引用するかということに関しては、これはリスク管理側が行うことであるということで、この scope の中には含まれないということになりました。それから、腸内細菌叢に対する影響というものは今回は含めないということで、そちらも scope 外とされております。

(PP)

その後、eメールで案について討議を繰り返して、今回 **Physical meeting** が行われるということになったわけですが、その前に日本国内の対応ということで、国内検討委員会が実は2回行われていたのですが、1回目には私は参加しておりませんでした。2回目は製薬会社の4名と農水省の小池先生と私が参加させていただきました。

その中で日本国内としては **scope** から外れないような形で内容を検討することが必要であろうということと、既に **OECD** でガイドラインがかなりきちんとしたものが決まってきたので、そちらをベースとして農薬などではなくて、動物薬に合うような形に修正するという形で作成するのがよいのではないかという提案がされました。

また、あまりきっちりとしたものをつくるのではなくて、国によってはある程度フレキシブルな形に柔軟な対応ができるような形にしないといけないのではないかということと、ベンチマークドーズの指標についても利用できるような形にするという提案をしてはどうかというようなこと。あるいは安全係数についてはプラスの安全係数などといったものについてもケースバイケースで選択できるようにする。あとは古い試験なども使う必要もあると思われるので、**GLP** に適用する試験かどうかということはガイドライン中には明記されると困るというようなお話がありました。

(PP)

実際の会議では、一番初めに動物薬としての特性などについて、ざっくりばらんな形ではあったのですが、ディスカッションがありました。その中では薬物動態がほかの農薬等に比べてもかなりバリエーションがあるだろうということなど、代謝の影響あるいはスコープの外にあるということですが、やはり腸内細菌の影響は無視できないのではないかという議論がされました。

また、一般的な事項としましては、やはり **OECD** のガイドライン 124 を基礎としましては、あとは **IPCS** のガイドライン 240 も参考としたものを下敷きにしたような形でつくることが決まりました。そして、既存のものは農薬等に主体が置かれているのですが、特異的な事項を盛り込む必要があるだろうということと、エンドポイントはこういったものが何かということに関しては、今までに既存のデータを見直して、どういったところから一番エンドポイントになり得るのかということを中心として、そこから算定をしていくということと、ベンチマークドーズについても用いるという点。あるいはやはり **3R** の原則は大前提として明記する必要があるであろうということ。形式としては **OECD** の形式ではなくて、**VICH** 特有の形に直す必要があるだろうということが言われました。

腸内細菌への影響というものに関しては、やはり無視できないところがあるので、**VICH** 運営委員会からは入れないということではあったのですが、今後の運用についてはもう一度運営委員会に上げて協議する必要があるだろうと考えられております。

(PP)

必要なデータと試験方法については、非常に概念的なことでは決められていないのですが、今までの使用できる最大限のデータを活用することを原則として、**3R** の原則によって動物の数は最

小限にする必要があるだろうと。反復投与の初期の変化というものは急性参照用量の設定に応用すべきであるということで、急性の本当の毒性のみではなくて、慢性投与の初期の変化を中心として算出する必要があるのではないかと考えられました。

また、ヒトのデータが利用できる場合は、それを使うことは有効であるということと、形式としては VICH のガイドラインの 33 という残留動物薬の食品に対する影響ということで書かれているガイドラインがあるのですが、それと同じようなアプローチで盛り込むことがよいのではないかとというようなことが言われております。

(PP)

不確実性ファクターは、こちらでは安全係数という言い方をよくされているのですが、VICH では今までずっと **Uncertainty Factor (UF)** ということで用いられているので、不確実性ファクターという言葉はこちらは使うということで統一をなされることになりました。

決め方として、デフォルトは 10 かける 10 をデフォルトとするのですが、それが保守的過ぎるのではないかという意見がありますが、変更については今後の検討事項であって、現状としては 10 かけ 10 のデフォルトを用いるということになっております。

(PP)

ベンチマークドーズの扱いについては、今後もっと使用されるようになるのではないかとということで議論となりました。ベンチマークドーズはその設定において **point of departure** として重要であるという認識で一致いたしました。アイデアとして盛り込むということになるのですが、その運用についてはまだ、特に日本においてはこれを使うといったものが特に決まっていない状況ではあるのですが、EU の PROAST や EPA の BMDS というウェブ上に載っているものがあるので、こちらを参考にして今後検討していく必要があるのではないかとことでした。ベンチマークドーズを決めるに当たって、より多くの用量群が必要となってきたりすると、反対に動物の数を増やさなければいけなくなるという懸念もあるので、もう少し議論が今後必要になってくるだろうという話がありました。

(PP)

進捗状態としましては、会議においてガイドラインのアウトラインの策定をいたしました。今まで述べたことがその前提とした内容になっております。未解決の問題としては、腸内細菌への急性の影響をもう少し検討する必要があるだろうということで、運営委員会に議論を戻すということになっております。

今の段階としては議長からドラフトをいただいているという段階で、それに対してコメントをして、もう少し修正していくということですが、非常に短い形で、こちらはまだプリントにはなっていないのですが、イントロダクションと目的とバックグラウンド、**scope** 等がある 7 ページくらいの非常に短いものです。三森先生には原文を送らせていただいたのですが、詳しく見ていただく必要があるかどうか、私では決めかねるところがあったのですが、もしこちらの専門調査会で確認をしていただく必要があるということであれば、見ていただきたいと思います。

(PP)

形としては、もし決める必要があれば、今まではデータベースを全部確認して、その中でどういったものが急性参照用量として決めるべきエンドポイントになるかを確認して、それが十分なデータがあるかどうか。もしないということであるのならば、もう少しデータを加える必要があるであろうということになりますし、それで十分であるということであれば、何が最終的なエンドポイントの数字になるかということで、こちらの委員会で実施しているのと同じだとは思いますが、**Uncertainty Factor** をかけて、最終的な **ARfD** を決めるという形で進めていけばよいのではないかという段階に今はなっております。

具体的に細かいことを決めるということは特にありませんで、**OECD** のガイドラインに沿った形にやや修飾を加えて、動物薬についても同じような形の急性参照用量を設定していく形で進めていくという方針が決まったというようなことだと思います。

(PP)

こちらの真ん中の方が **FDA** の議長をやっている先生になります。今回はこの 2 人が同時通訳をしてくださいますので、非常に優秀で細かい専門用語もきれいに訳していただいて、議論自体は非常にわかりやすく、勉強させていただく機会になって、私としてはありがたいと思えました。どうもありがとうございました。

○関谷課長補佐 小川先生、どうもありがとうございました。何か御質問がございましたら、いただければと思います。

○三森座長 **OECD** のガイドラインがあるわけですね。そのガイドラインと別のものをまたつくるのですか。

○小川専門委員 ほとんど同じというか、**OECD** のガイドラインは、神経毒性はこう見るなど血液の変化はこう見るなど、かなり細かく決まっていますが、今回こちらで言われているのは、**OECD** のガイドラインを引用するような形を目指しているということで、基本的には全く違うものをつくるというよりは、**OECD** に合わせるというような姿勢だと思います。

○三森座長 今までの方向性と同じですね。**VICH** のガイドラインは既存のガイドラインがあったら、それを利用するという形でやってきているので、それと同じと理解したらよいということですね。

○小川専門委員 そうですね。ガイドラインの 33 に準じたようにということで、今までの残留農薬のようなものと同じような形で残留動物薬という形であったと思いますが、それと同じような形で、引用するような方向であって、別にはしないとされています。

○三森座長 次の段階で出てくることに対して、日本はどうするのかという議論になるわけですね。**VICH** としては **ARfD** について、こういう形で評価しようというような文面が出てきますね。それが出てきてから、ここでディスカッションということで、現時点では何もディスカッションする内容は無いわけですね。

○小川専門委員 最後に小さい字でお見せしたところではあるのですが、内容としてはかなり一般

論的なことしかなくて、それ以上になることはほとんどないだろうというように思います。それについても少なくとも三森先生には見ていただいた方がよいのかなと思っています。

○三森座長 スタンスとしては、農水省が3極の代表になっているのでしょうか。ということは、農水省が動かしていくわけですね。あくまでも食品安全委員会はアドバイスということですか。

○小川専門委員 そうです。

○関谷課長補佐 ただ、勿論、食品健康影響評価の中で ARfD を設定していくという話になれば、それは動物薬の企業がデータを出してくることになるので、その場合にはその企業が VICH のガイドラインに従った試験セットを出してくるというようなこととなりますので、そういう意味では食品安全委員会の評価に直接的にも影響があると思われま。

○三森座長 わかりました。

○関谷課長補佐 もしほかにございませんでしたら、以上で終了させていただきたいと思います。座長にお返しします。

○三森座長 次回はどうなっていますでしょうか。

○関谷課長補佐 次回は2月21日月曜日の午後に現在のところ予定しております。改めて御連絡を差し上げますので、よろしく申し上げます。

○三森座長 わかりました。今日の審議事項は以上ですね。ほかに何かございませんでしょうか。

ないようでしたら、以上をもちまして閉会とさせていただきます。どうも御協力をありがとうございました。

(了)