

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 185 回) 議事録

1. 日時 平成27年9月18日(金) 11:15～12:10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品(アルトレノゲスト)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)

青木専門委員、青山専門委員、石川さと子専門委員、小川専門委員、川治専門委員、
須永専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、
松尾専門委員、宮田専門委員、山手専門委員、吉田敏則専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高橋課長補佐、福永評価専門官、中村係長

5. 配布資料

資料1 (案) 動物用医薬品評価書「アルトレノゲスト」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 それでは、委員の先生方おそろいですので、定刻になりましたので、ただいまから第185回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

本日は、石川整専門委員、山崎専門委員、吉田和生専門委員、渡邊専門委員の4名が御欠席でございます。14名の専門委員で審議を進めてい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、お手元に「第185回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されています。ご覧いただきたいと思っております。

それでは、議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をよろしく願いいたします。

○高橋課長補佐 本日の議事は「動物用医薬品（アルトレノゲスト）に係る食品健康影響評価について」と「その他」になります。

資料の確認をお願いします。

議事次第、委員名簿、座席表の二枚紙。

資料1としまして、アルトレノゲストの評価書案をお配りしております。

参考資料といたしまして、灰色の紙ファイルがお一人にお一つずつ、ドッジファイル二冊分、分厚いものですが、そちらがお二人にお一つずつお配りしております。

不足の資料はございませんでしょうか。

○山手座長 資料を御確認ください。いいでしょうか。よろしくをお願いします。

資料を御確認いただいたでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、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。

○高橋課長補佐 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日委員会決定の2の（1）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。

○山手座長 御提出いただきました確認書について、相違はございませんでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、議題に入らせていただきます。動物用医薬品「アルトレノゲスト」に係る食品健康影響評価です。

それでは、事務局から説明をよろしくお願いたします。

○福永評価専門官 資料1を御用意お願いたします。

3 ページの審議の経緯にございますが、今回御審議いただくアルトレノゲストは前々回の第183回会合で御審議いただき、継続審議となっているものでございます。

前回御説明できなかったその他の試験以降の御審議、前回検討すべきとされたサル試験の記載や、ラット1年間慢性毒性試験の記載についての御確認をお願いいたします。

また、薬物動態におきましても追記した部分がございますので、それについても御説明させていただきます。

では、16ページをお願いいたします。

薬物動態で、こちらは馬の試験になります。26行目から、アルトレノゲストを10日間、餌に混ぜて馬に経口投与した場合の尿中代謝物について追記しております。尿試料からは、第I相反応の代謝物はなく、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体が検出されたことから、馬における代謝はグルクロン酸抱合又は硫酸抱合が主要であることを記載しております。

31行目に【事務局より】とボックスがございます。こちらは山添委員から、馬における代謝

についての文献の御提供があったものでして、追記を行った次第です。豚と同様、グルクロン酸抱合または硫酸抱合により排泄される旨を記載しております。

こちらは宮田先生から御確認をいただきまして、修文をいただいております。

次に 20 ページ、ラットの 2 か月間亜急性毒性試験がございます。

この試験でございますが、30 行目から【事務局より】というボックスがございます。前回の審議の結果「各群の精嚢重量が用量反応関係を伴って低下していた」という文言を入れることとなっていたのですが、それをそのまま入れてしまうと 0.5 mg/kg 体重/日を LOAEL とするよ様に読めてしまうような内容になっておりましたので、20 ページ 21 行目から 22 行目にかけて修正をさせていただいております。

表現としては、「精嚢の絶対重量が用量反応関係を伴って低下しており、2 mg/kg 体重/日投与群で有意であった」と、それをもとに 0.5 mg/kg 体重/日を NOAEL と取りましたということがわかりやすいような形にさせていただいております。

21 ページの上に専門委員から、3 人の先生から同意しますというコメントをいただいております。

21 ページの 2 行目から、ラットの試験です。

10 行目から 11 行目にかけては、表 22 に所見として記載、あるいは剖検所見で、病理所見で読める部分があるということで削除しておりますので、御確認をお願いいたします。

22 ページ 24 行目から、サルを用いた 3 月経周期の試験でございます。

こちらは記載についてよりわかりやすいように修正をするということがございまして、青山先生を中心に松尾先生とお二人から修正をいただいております。内容には変更はございません。

特に 23 ページの 1 行目から 2 行目にかけて、エストラジオールと性腺刺激ホルモンのサージがなくなっているというところで、LH サージがポイントになるかと思うのですが、そういったことがわかりやすいような表記に直していただいております。御確認をお願いいたします。

23 ページ 25 行目から、ラットの 1 年間慢性毒性試験でございます。

この試験でございますが、24 ページ 21 行目からのボックスに【第 183 回会合検討事項】とございます。こちらの試験については幾つか病理所見が不足している、あるいは組織重量も前立腺、精嚢について測定されていないという不足の点があるのですが、回復性等を追記した上で参考資料としないということとなっております。

したがいまして、24 ページの 11 行目に回復傾向があったことを追記し、15 行目からまとめとして、病理組織検査が十分ではない。臓器重量も指標となる前立腺、精嚢については測定されていない、だが、精嚢重量は回復傾向がみられているということを追記した上で NOAEL を設定するという書きぶりに修正をしております。

精嚢重量について統計処理がなされていないのですが、減少傾向ということでボックス内に重量を記載しております。

吉田敏則先生からは、これを対パーセンテージでみた場合に 90%を下回っているということもあるので、50 ppm のところは毒性ととったほうがよいのではないのでしょうかという御提案

をいただいております。

これに対して 25 ページ、山手先生からは記載してもよいのではないですかという御意見。一方で、松尾先生からは統計的などところを実施していないので、あくまで傾向なので、毒性変化としないほうがよ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。

また、この試験の取り扱いについて、小川先生から、各項目が試験されていないということを見ると、参考資料にしたほうがよいのではないのでしょうかというコメントもいただいておりますので、もう一度、この試験の取り扱いについて御議論いただければと思います。また、修文についても御確認いただきますようお願いいたします。

25 ページ、イヌの1年間慢性毒性試験です。

10 行目から 11 行目にかけては、先ほどと同じように、剖検所見あるいは毒性所見として表に記載があるということで、削除させていただければと思います。

また、表 25 で「精子低形成」とあったのですが、“Spermatogenesis”は「精子形成の低下」とするということでしたので、そのように修正をさせていただいております。

27 ページ 20 行目、「精子低形成」とあったのですが、こちらも“Spermatogenesis”という原文になってございましたので「精子形成の低下」で統一させていただきました。

30 ページ、こちらからが前回未審議となった部分でございます。

「8. 安全性試験」です。

(1) は豚を用いた忍容性試験ということで、豚に経口投与をして実施しております。

親動物への影響、児動物への影響に著変はなかったという結果でございます。児動物に外表奇形の発生もないということでございます。

この試験でございますが、参考資料ということで脚注 7 番をつけております。「家畜を用いた試験」という説明をしていたのですが、家畜に対する安全性の試験であって、生殖発生毒性試験とはまた異なるということで、参考資料としましたという追記をさせていただいております。

12 行目からが豚を用いた安全性試験ということでございます。こちらも同じ理由で参考資料としております。

この試験は、このアルトレノゲストの製剤を成熟した雌の豚に 14 日間経口投与をして実施されております。この期間で妊娠期間、交配、妊娠、授乳まで調べたということで、試験設定について先生より追記をいただいております。

結果でございますが、具体的には表 29 にお示ししております。特段大きな影響はみられておりません。血液学的検査で若干動いた項目もあるのですが、こちらについては正常値の範囲内ということで、生物学的な関連性はないという判断がされております。

児動物についても投与による関連はないということで、この結果から、アルトレノゲストを成熟豚の発情の同期化に用いることに関して、動物の安全性に何の影響もないということが示されたとなっております。

表 29 の修文は、渡邊先生からいただいております。

31 ページの 6 行目から、青山先生からは、これは各群 10 頭使っているのですが、分母が 10 になるのに、なぜ受精率については 82 とか 69 という値が出てくるのですかというコメントをいただいておりますが、これは原文どおりなのでということでお願いいたします。

31 ページの 8 行目からが「9. その他の試験」になります。

アルトレノゲスト及び代謝物のホルモン活性ということで、このヒト黄体ホルモン B の受容体、マウス乳がんウイルスのプロモーター、ルシフェラーゼレポーター遺伝子を形質導入したチャイニーズハムスターの卵巣由来細胞を用いて、このアルトレノゲスト、その異性体、それから代謝を抽出したときの分画を用いてそれぞれの黄体ホルモンの活性を調べております。結果は、ホルモン活性は EC₅₀ という形で評価したということでございます。

結果は表 30 に示されております。試料番号 1 がアルトレノゲストで、EC₅₀ は 0.08 という値でございます。それよりも低い値を示すものはないという結果でございます。分画はアルトレノゲストの代謝物を含むものとなるのだと思うのですが、アルトレノゲストよりも強い活性を示すものはないという結果になっております。

33 ページをお願いいたします。

前回お示したときには、食品健康影響評価の中に国際機関等における評価と食品安全委員会の評価と一緒に形で記載させていただいたのですが、国際機関等の評価を別に項目立てして記載させていただいております。

まず、EMA における評価でございます。EMA では複数回評価をしております、サルの NOEL をもとに ADI を導いております。当初は安全係数 100 としていたのですが、33 ページの 20 行目にありますとおり、2012 年にもう一度再評価をしております、ホルモン活性が最も鋭敏だということで、安全係数を 20 に下げいております。種差を 10 から 2 に下げ、安全係数が 20 になったということです。

26 行目が米国の評価でございます。米国では、同じサルのデータをもとに安全係数 100 を用いて導いております。

32 行目から豪州の評価でございます。豪州では、今のところの情報では NOEL を 0.004 mg/kg 体重/日、すなわち 4 µg/kg 体重/日という情報しかないのですが、どの試験から導いたのかわからないのですが、恐らく値からみると、サルの試験ではないかと思われま。ADI が示されているのですが、これをもとに安全係数を逆算しますと、2,000 という値が算出されております。

Health Canada における評価でございます。Health Canada は ADI として 1.2 µg/ヒト/日という形で示されております。具体的な算出根拠の NOEL、安全係数については明記されてはおりません。ただ、34 ページの 3 行目のボックスにあります、体重を一人当たり 60 kg と仮定すると、ADI は 0.02 µg/kg 体重/日となるので、もしかすると同じようにサルのデータから導いたのではないかということは思うのですが、それは確認がとれない次第です。

食品健康影響評価までは以上になります。

○山手座長 ありがとうございます。

前回からの継続審議ということで、アルトレノゲストです。

最初は、16 ページに一部情報の提供ということで記載があります。26 から 30 行でございます。この点に関しましては、宮田先生から修文を含めて対応していただいておりますが、宮田先生、何か追加の御意見あるいは何かコメントがありましたらお願いいたします。

○宮田専門委員 ここのところなのですが、実際はグルクロニダーゼを処理したところ、フリーのアルトレノゲストが数百倍になったということなので、実際はグルクロン酸抱合があるということなので正しいと思うのですが、そこは除いたほうがよいかということで修文しました。

○山手座長 ありがとうございます。

馬における代謝、グルクロン酸抱合または硫酸抱合が主であるという記述になっています。この点に関しまして、ほかの専門委員の先生方、よろしいでしょうか。御意見がありましたらお願いします。

よろしいでしょうか。

ないようでしたら、毒性試験に移っていきます。このあたりは既に審議はしていますが、文章、文言の修正がなされています。

まず、20 ページです。これに関しましては、事務局から提案されたこの文章でよいかと思います。小川先生、松尾先生、私とオーケーという形で返事をしてはいますが、吉田敏則先生、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それと、21 ページの 13 週、ここも肉眼所見を除くということで、特段異論は来ていないと思います。

よろしいでしょうか。

続きまして、22 ページの（４）のサル の 3 月経周期経口投与試験ということです。

これに関しましては、青山先生から適切な修文をいただいているかと思いますが、これの修文を含めて何かコメントがありましたら、青山先生、お願いしたいと思います。

○青山専門委員 松尾先生にも少しお直しいただいて、私はこれで理解しやすくなったと思います。

○山手座長 ありがとうございます。松尾先生からもいただいております。

○松尾専門委員 これはこれで結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

続きまして、23 ページの「6. 慢性毒性試験及び発がん性試験」ということで、1 年間慢性毒性試験のラットです。

ここに関しましては、精巢の重量をどう扱うかということで事務局から提案がありました。50 ppm で確かに精巣重量が低下する傾向があるということ、それが回復するという傾向は記載しておいたほうがよいのではないかという御意見ですが、これに関しまして一点、松尾先生は統計処理がないということを含めて判断できないのではないかという御意見ですが、何かほかの先生の御意見を踏まえてさらにコメントいただければと思います。

○松尾専門委員 本文で、24 ページの 7 行目で本文が書かれていると思うのですが、この評価書を書いた人が、これは多分単なる傾向だろうと判断したのだとまず考えたのです。それで、この表を出していただきまして、その数値的なばらつきをみてみたときに、有意差があるかどうかというのは統計的なデータがありませんのでわからないということなのですが、この範囲において傾向だと考えるならば、毒性変化でないとしてもよいのではないかと考えました。

○山手座長 ありがとうございます。

ほかの先生方は他臓器を含めて精巣への影響があるということで、傾向であっても毒性の一つの指標になるのかという御意見だと思うのですが、吉田敏則先生は 50 ppm のところということで、記載をすべきではないかという御意見なのですが、これはほかの先生の御意見を踏まえて、50 ppm については傾向ということで記載していきたいと思うのですが、松尾先生、よろしいでしょうか。

○松尾専門委員 毒性の一つのパターンとして、この傾向があるということは確かだと思うのです。それが毒性反応として同定するかどうかということに多分傾向ということを行ったのだと思いますので、それで結構だと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、今、言われましたとおり、ここの追加の文章はこの形で進めていきたいと思えます。

もう一点、小川先生から検査が不十分ではないかという御意見をいただいておりますが、この試験のあり方というか、ADI 設定も含めて、もう一度、小川先生からコメントをいただければと思います。お願いします。

○小川専門委員 ほかの試験結果をみますと、内分泌に関する影響がある剤だということで変化が観察されている前立腺とか精嚢の重量が、本試験では測られていないというところはあるのですが、もともと慢性毒性の試験にそこは要件ではないということもございまして、試験としては投与直後の n 数が少ないというところは問題とは思いますが、そこを含めて、ある程度プロファイルがみられているということで、参考試験ではなく評価できる試験とすることには同意できるかと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。

長期の試験というものが実際ない状態で、1 年間ですが、検査数は確かに少ないのですが、情報を得る上では重要な試験かと。

小川先生も、先ほどのほかの先生方の御意見を踏まえて、参考試験としなくてもよいという御意見をいただきました。この御意見に関しまして、何か先生方からコメント等ありましたらお願いいたします。

吉田敏則先生、どうぞ。

○吉田敏則専門委員 確認なのですが、参考試験になった場合、ADI の設定根拠として使えるのですか。使えないのですか。

○福永評価専門官 ADI の設定根拠には使えないと思うのですが、ただ、何か補足する内容に

関しては記載をすることはできると思います。

○吉田敏則専門委員 例えば発がん性の試験がないのですが、1年間の試験も参考試験になってしまうと。

○福永評価専門官 参考試験ではあるが、こういった試験からはこういうものはみられていないということが確認されているなど、そういうことは書けるのではないかと思います。基本的にADIの根拠にするかしないかというところが参考試験の線引きだと理解しております。

○吉田敏則専門委員 ちょっとその辺が個人的には余りすっきりしないのですが、参考試験だったら食品健康影響評価に使わないとかそういうことだったらわかるのです。

○福永評価専門官 それはないです。

○吉田敏則専門委員 一部は使えるということですね。

○福永評価専門官 はい。

○山手座長 使わないが、ちょっと弱くなりますね。1年間の試験が参考試験扱いになりますので、かなりいろいろな理由を最後に書かないといけなくなるというのがありますね。場合によっては安全係数をどうするかという議論もしないといけなくなってくると思います。

吉田先生はこのままでよろしいでしょうか。前のときは、吉田敏則先生は発がん性がないのでこの1年間の試験というのは回復も含めて有用ではないかということでしたのでいたっていたのですがね。

○吉田敏則専門委員 そういう意図で、参考資料とすると後の評価が難しくなるかということです。

○山手座長 私も同じ意見だったのです。

小川先生、お願いします。

○小川専門委員 もし3月経周期の試験とかがなくてという話になると、かなり評価が難しいと思うのですが、内分泌に関する試験が行われていて、そちらでより低い数値が出されているということも考慮すると、1年間の試験としては発がん性の検討はできていないのですが、慢性毒性の試験としては、ある程度データがあると評価して、全体としてADIをとれるとしてもよいのではないかと考えます。

○山手座長 ありがとうございます。

前回の審議も踏まえますと、基本的には生殖器への影響があるということで、そういう意味では精巣への影響を含め、それが回復するという点では私自身はこの慢性毒性試験は評価できるのかとはみています。

そこら辺は審議したという議事録を残す形で、参考資料ではなく、このまま生かすという形で進めさせていただきたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山手座長 ありがとうございます。

○福永評価専門官 座長、一点確認させてください。

先ほどの精巣重量の低下傾向を毒性とみなすという形になる場合、24 ページの 18 行目の

NOAEL の設定の雄のほうが 10 ppm にする必要はないかと思うのですが、そのところの御確認をお願いできますでしょうか。

○山手座長 わかりました。

精巣重量の低下はあくまでも傾向ということで、松尾先生の御意見は、毒性として判断するのは統計処理がされていないので難しいという御意見だったのですが、この 50 ppm の影響について毒性ととるかからないか、あるいは傾向であったということで毒性のエンドポイントとしてとらないかという点が審議になると思うのですが、御意見をお聞きしたほうがよいですね。

小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 非常に微妙で、どうしたものかと思うのですが、私は毒性ととったほうが妥当と思います。n=5 なので非常に有意差がつきにくいという状況ですから、絶対、相対重量とも 10%、20%近く下がっているというのは影響ととらざるを得ないと思います。ただ、統計とこのを前提とすると難しいという非常に悩ましいところだと思います。

○山手座長 吉田敏則先生は 90%を切っているということで、これは毒性の影響だと理解してもよいのでしょうか。

○吉田敏則専門委員 そうですね。本剤の特性から考えると、生殖系への影響は明らかなので、そのあたりは慎重に拾えるものは拾うというスタンスのほうがリスク評価としてはよいのではないかと思います。

○山手座長 青山先生、お聞きしようと思っていました。

○青山専門委員 私も小川先生、吉田敏則先生と近い意見ですが、試験設計が悪くて 5 匹しか使っていないので統計的に有意差が得られていないということはもちろん事実ではありますが、その他繁殖試験等々の結果から、精巣重量がこの用量で影響を受けないと判断してしまうと、今度はほかの試験との矛盾が大きくなって、例えばこれを系統差で説明するのか、あるいは試験の方法に不備があると書かざるを得なくなるのかという議論にも及ぶので、私はプロフェッショナルジャッジとして、精巣には 50 ppm で投与の影響があったと判断するのが妥当ではないかと思っています。

○山手座長 ありがとうございます。

松尾先生、これは 50 ppm の低下傾向、統計処理されていませんが、毒性としてこの専門調査会ではとりたいと思いますが、いかがでしょうか。

○松尾専門委員 それで結構ですが、ただ、そうしますと本文に書きました「低下傾向」の「傾向」は省くべきだと思うのですよ。

○山手座長 ここは低下傾向であっても、最終的には毒性としてみなしたという文章になると思います。それで、実際に NOAEL は 10 ppm という形です。

○福永評価専門官 先生、あれでしたら 15 行目から 20 行目のパラグラフのところに「50 ppm で低下傾向であったが、10%を超えて減少していることから、専門調査会としては毒性とみなした」という形で追記させていただければと思います。

○松尾専門委員 結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

では、修文に若干追加がありますが、その点と NOAEL、これは 10 ppm になりますね。それで修文していきたいと思います。これはまた座長預かりということで。

○福永評価専門官 雄のほうは 10 ppm、雌は 50 ppm のままという形で修正を御提案させていただきます。

○山手座長 お願いいたします。

続きまして、25 ページのイヌの 1 年間慢性毒性試験です。ここは剖検を除いたということで、問題はないかと思えます。また「精子の低形成」を「形成の低下」と、こちらのほうが正確かと思えますが、修文されています。このあたりは問題ないと思えます。

27 ページにおいても「精子形成の低下」という修文をいただいています。

30 ページ、忍容性試験と豚の安全性試験が行われていますが、青山先生あるいは渡邊先生から修文をいただいています。このあたり、青山先生から生殖試験との関連で御意見あるいは追加のコメントをいただければと思います。

○青山専門委員 30 ページから 31 ページにかけては、これで結構だと思います。

最後に総合的な結論で、36 ページで一つだけありますので、先走って言ったほうがよろしいか、後ほどのほうがよろしいか。

○山手座長 後でまた審議します。ありがとうございます。

実際に表 29 の受精率が 82 とか、その辺の数値が調べた範囲ではわからないということですが、どういうところから出ているのでしょうか。この専門調査会では指摘があったということだとどめておきたいと思えます。

31 ページの「9. その他の試験」に関しましても、特段大きな御意見はいただいていないと思えます。

32 ページに【事務局より】とありますが、ここに関しまして、事務局の指摘されたとおりかと思えますが、何か専門委員の先生、御意見ありますか。

よろしいでしょうか。

なければ、最後に 33 ページの、まずは国際機関等における評価です。この記載ぶりに関しては問題ないと思えますが、このような各機関において評価されているということを念頭に置いていただいて、35 ページの「IV. 食品健康影響評価」に入りたいと思えます。

まず、説明をお願いいたします。

○福永評価専門官 35 ページから「IV. 食品健康影響評価」として評価をまとめております。

2 行目から「1. 薬物動態及び毒性学的影響について」ということで、(1) が薬物動態試験です。

10 行目から【事務局より】とありますが、委員より、薬物動態についても本項目でまとめたほうがよいという御指摘がございましたので、追記をしております。

内容としましては、4 行目からラット、豚、馬を用いた薬物動態試験が実施された。ラットを用いた試験の結果から、経口投与による体内吸収率は少なくとも雌雄で 80% 超となっております。

ます。また、各種試験の結果から、アルトレノゲストは主に肝臓に分布する。排泄については、一部の豚の試験では、尿中排泄という報告がありましたが、大部分の試験では、グルクロン酸抱合又は硫酸抱合による胆汁排泄を介した糞中排泄が中心である、とまとめております。

12 行目からが遺伝毒性試験です。アルトレノゲストでございますが、各種試験が実施された結果、15 行目後半から生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられたとしております。

18 行目からが亜急性毒性試験です。ラット、サルを用いた試験が実施されております。投与による影響としては、主にホルモン作用に基づく生殖器、特に雄の生殖器ですが、精巣、前立腺及び精嚢並びに卵巣の絶対重量の減少、病理組織学的変化として雄では前立腺及び精嚢の分泌の減少、精子形成の低下であったことを記載しています。

24 行目ですが、最も低い用量でみられた影響は、サルを用いた 3 月経周期の経口投与試験の 48 µg/匹の月経周期及び性腺刺激ホルモン等への影響ということで、NOAEL は 24 µg/匹、約 4 µg/kg 体重/日であったとしております。

27 行目からの【事務局より】のボックスでございます。豚のほうでも同じようなことがみられていること。ただ前回、豚の試験は参考試験という形になりましたので、こちらも参考という形でご覧になっていただければと思います。

29 行目からは、慢性毒性及び発がん性試験です。ラットとイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験が実施されております。これらの試験でみられた変化は亜急性毒性試験でみられたものと同様で、ホルモン作用に関連したものとしております。

また、32 行目後半ですが、1 年間ということもあるのですが「腫瘍性変化及び前腫瘍変化はみられなかった」と入れております。

34 行目、発がん性試験は実施されていないとしています。

36 ページ 2 行目からの【事務局より】のボックスは、先ほどと同じように豚の試験についての参考としての情報になります。

3 行目からが「(4) 生殖発生毒性試験」となります。ラットを用いた 2 世代繁殖試験が実施されておまして、影響としては、精巣、精巣上体における精子形成の低下、交尾率、妊娠率、同腹児数の低下、哺育児の生存率の低下等ということですが、NOAEL がそれぞれとれているという状況です。

9 行目、催奇形性はみられなかったとしております。

10 行目から、非げっ歯類を用いた発生毒性試験は実施されていない。青字で追記していますが、参考資料ではあるが豚を用いた安全性試験では催奇形性はみられていないということで、12 行目からの【事務局より】のボックスにあります。非げっ歯類のデータがないので、補足ができないかということを試みているのですが、御検討をお願いいたします。

14 行目からが食品健康影響評価です。

15 行目からは遺伝毒性について触れておまして、問題となる遺伝毒性を示さないとしております。

16 行目、発がん性試験は実施されていないが、各動物種を用いた 1 年間慢性毒性試験でみられた変化はホルモン作用に関連したものであり腫瘍性変化及び前腫瘍性変化はみられなかった。したがって、アルトレノゲストは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADI を設定することが可能であるとしております。

20 行目から 25 行目にかけては、各試験の所見をまとめております。ホルモン作用に基づく生殖器の重量の変化、病理組織学的変化があったこと、繁殖試験で催奇形性がなかったということも記載しております。

26 行目から、各種毒性試験から、最も低い用量でみられた影響は、サルを用いた 3 月経周期投与試験における月経周期、血清中ホルモン濃度への影響ということで、NOAEL が 0.004 mg/kg 体重/日、つまり 4 µg/kg 体重/日という結果でございます。

この ADI の設定に当たっては、安全係数 100 を適用して、0.04 µg/kg 体重/日とすることが適切であるとしております。

37 ページの 6 行目から【事務局より】というボックスがございます。確認させていただきたい事項としましては、発がん性試験がないことに対する補足、非げっ歯類を用いた発生毒性が家畜を用いたもの以外ないということに対しての補足、ADI の根拠となる NOAEL、安全係数とさせていただいております。

松尾先生からは、これはサルの試験の NOAEL をもとに、安全係数 100 でよ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。

青山先生からは、非げっ歯類の発生毒性試験はないのですが、2 世代の中でラットについてはきちんと評価されていますというコメントをいただいております。

小川先生からは、内分泌への影響がエンドポイントになるので、ラットの試験が参考でも、一定の毒性プロファイルは得られると考えられます。ただ、慢性毒性試験があり、がん原性試験がないという条件でも、これまでに UF、安全係数の追加はありましたでしょうかというコメントをいただいております。

山手先生からは、ほかの類似剤あるいは同様の作用のある剤で発がんデータがあれば参照したい。遺伝毒性がないことを踏まえ、100 でよいと思います。当日議論したいと思いますというコメントをいただいております。

小川先生から御質問がありました追加の安全係数なのですが、今まで動物薬で審議したものの中に、発がん性試験だけがないというものがございませでした。基本的に慢性毒性試験も発がん性試験も欠くというものが多く、単独で発がん性だけを欠くというところがございます。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

35 ページの「IV. 食品健康影響評価」を審議したいと思います。

薬物動態試験に関しましては、新たに追記していただいているということ踏まえまして、宮田先生、何かこの記載ぶりで御意見がありましたらお願いしたいと思います。

○宮田専門委員 代謝については、この記載でよいと思います。

ただ、私はコメントしなかったのですが、動態試験の記載をするのだったら残留試験の結果についても、肝臓を除いて1週間以内でほとんどの組織で検出限界以下になるようなデータがあるので、それも記載したらどうかというのを考えました。

○福永評価専門官 わかりました。

○山手座長 ありがとうございます。

では、追加の修文ということで、事務局に検討していただいて、また宮田先生ほか関連の先生に御意見を伺って、座長預かりでよろしく願いいたします。

○福永評価専門官 ありがとうございます。

○山手座長 そのほか、この薬物動態試験に関しまして、何か御意見、コメント等ありましたらお願いします。

ないようでしたら、遺伝毒性試験になります。これも前回審議していますが、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないということになります。能美先生、これでよろしいでしょうか。

○能美専門委員 はい。このとおりでよろしいと思います。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほかの先生方から御意見がありましたら、お願いします。

ないようでしたら、亜急性毒性試験です。このあたりは先ほどの審議した修文内容を踏まえて記載をしていただいているのかと思います。また、慢性毒性、発がん性試験、これは先ほどの1年間のラットの毒性試験を踏まえて、このような記載ぶりになるのかと思います。発がん性試験は実施されていないという形です。

この亜急性、慢性、発がん性試験に関しまして、何か専門の先生方から御意見がありましたら、記載ぶり等に関しましてお願いいたします。

吉田敏則先生、お願いします。

○吉田敏則専門委員 確認させていただきたいのですが、この剤を投与すると動物の生体の中ではFSHもLHも下がって、アンドロゲンもエストロゲンも低くなっている状態がずっと続くと考えるのですか。

懸念は、そのうちに下垂体が刺激されて、臓器が反応して発がん性に至らないのかということを考えるのですが、そういったデータは全くないようなので、それでよいかどうかです。

○山手座長 私もそういう可能性もないことないのだろうということで、ほかの類似剤があれば何かデータはありませんかということをお事務局にお問い合わせしたのですが、そういう剤はないということでした。

青山先生、何か御意見がありましたら、お願いいたします。

○青山専門委員 読みは先生方と同じです。ただし、ここで得られているデータは全て雌を使ったデータばかりですので、雌ではプロゲステロンがネガティブフィードバック作用を及ぼし

てLH、FSHのサージを落としていると読んで大丈夫だと思いますので、そうすると、本質的には雄には性周期がありませんが、ネガティブフィードバックによってというところを類推していけば、つじつまは合うと解釈できるように思えます。

○山手座長 ありがとうございます。

この点、小川先生、何かコメントはあるでしょうか。

○小川専門委員 同じような意見で、特に問題ないと思います。

ここの慢性毒性及び発がん性試験の慢性毒性については、NOAELは記載するような形になるのでしょうか。

○山手座長 事務局、お願いします。

○福永評価専門官 それでしたら、慢性毒性試験でみられたNOAELほどの試験の何々であったということを追記させていただきます。

○山手座長 先ほどの1年間のラットですね。それを少し追記をお願いしたいと思います。

亜急性、慢性毒性、発がん性試験、これに関しまして少し御意見をいただきましたが、そのほか御意見等ありましたらお願いします。

よろしいでしょうか。

ないようでしたら、36ページに移って、生殖発生毒性試験の記載ぶりですが、修文等をいただいているようですが、このあたり、青山先生いかがでしょうか。

○青山専門委員 事務局から36ページの10行目ですが、その下のボックスにあるように、非げっ歯類を用いた発生毒性のことについて、どうしてもお書きになりたいというお気持ちは伝わりますが、実はこれは豚の試験、先ほどのところで向こうの書きぶりはこれで結構ですと言ったのですが、投与期間が妊娠の28日からということで、豚も着床は受精後1週間ぐらいで起こって、器官形成はそこから始まってしまうので、神経系とか消化管とか主要な臓器ができてしまってから投与しているから、催奇形性がないとは残念ながら言えない。

どうしても何かということであれば、例えば参考資料ではあるが、豚を用いた安全性試験では、以下、明らかな生殖発生毒性は観察されていないというのだったらうそにならないと思うのです。

○山手座長 ありがとうございます。

豚の着床後の胎児形成ですね。その辺を踏まえると催奇形性という表現は無理があるのではないかという御意見ですが、事務局、今の御意見を踏まえて修文をお願いいたします。

そのほか、よろしいでしょうか。

それでは、食品健康影響評価に入ります。記載ぶり等、御意見をいただいているかと思いますが、29行目の「ADI設定に当たっては」というところがありますが、この上まで、このあたりで御意見がありましたらお願いいたします。

よろしいでしょうか。

ないようでしたら、ADIの設定に入りたいと思います。安全係数は100ということで0.00004 mg/kg 体重/日という提案がなされていますが、これに関しまして、37ページに専門の先生方

から御意見をいただいています。

私と松尾先生は、100 でよいのではないかということです。

青山先生は、先ほど言われた非げっ歯類、豚の試験を踏まえた御意見をいただきました。

小川先生は、クエスチョンで御意見が来ていますが、何かこれに追加される御意見がありましたらお願いします。

○小川専門委員 今までに発がん性試験データだけないというのはないということは理解しましたが、今回、慢性毒性試験において 10 ppm が NOAEL だということで、kg 体重/日あたりに計算しますと、性周期の乱れの NOAEL との間に 100 倍ぐらいは十分マージンがあるということになりますので、さらに追加で UF をつける必要性はないと考えますので、UF は 100 でよいという意見に賛同したいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

青山先生、これは発生毒性関係を踏まえて、何か安全係数の御意見がありましたら、お願いしたいと思います。

○青山専門委員 確かに非げっ歯類のデータはないのですが、剤の特性から考えて、非げっ歯類がげっ歯類と異なる反応をすることは極めて考えにくいので、その不足分を理由に過剰な UF をつける必要はない。したがって、100 でよいと私は考えます。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか、専門委員の先生方から安全係数に対する御意見がありましたら、いただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

吉田敏則先生、お願いします。

○吉田敏則専門委員 33 ページの各国の評価をもう一度確認をさせていただきたいのですが、EMEA は安全係数を 20 に下げているのです。これは理由は書いていないのですが、サルデータなので、ヒトに近くて、種差は 10 ではなくて 2 でもよいという、そういう判断をしたということですか。

○福永評価専門官 種差を 10 から 2 に下げたということに関しては、詳しくは書いていないのですが、ホルモン活性が最も鋭敏な影響なのでというような書きぶりをしているので、先ほど青山先生がおっしゃいましたが、余り種差が出にくい剤の性質というのも加味されているのかとは推測しております。

○吉田敏則専門委員 一方で発がん性がないので、私は少し安全係数を付加するほうになるのかと思っていたのですが、例えば古いのですが、豪州の評価が 2,000 になっていますね。これは今、データがないからわからないかもしれないのですが、かなり大きな値をとっているの、発がん性も含めてデータが不十分だったと判断したのですね。

○山手座長 それは事務局、あるいは調べてもその記載ぶりは書いていないのですね。

○福永評価専門官 恐らく評価が 1992 年なので、今回提出されている試験の幾つかは提出されていない中で評価しているのではないかと思います。

実際的に結果しか提示されていないので、どういうデータに基づいて評価したのかというの

は、今のところ把握できておりません。

○山手座長 年代を考えると、データセットが十分でなかったということがうかがえるという意見ですが、それも踏まえまして、吉田敏則先生から何か安全係数の御意見をお願いします。

○吉田敏則専門委員 EMAが2012年の比較的新しい段階でこういった安全係数を使っていますので、あえて100以上の安全係数は追加する必要はないのだろうということだと思います。

○山手座長 かといって、20では問題だろうと。発がん性がないということを20というところに含めると、100でよいのではないかという御意見でしょうか。

○吉田敏則専門委員 はい。

○山手座長 そのほか、専門委員の先生方から御意見がありましたら、お願いしたいと思えます。

よいでしょうか。

それでは、ないようですので、このアルトレノゲストのADIの設定はサルの試験、NOELの0.004 mg/kg 体重/日、これに安全係数100を適用するというので、0.00004 mg/kg 体重/日、0.04 µg/kg 体重/日、これが適切であると考えられるということにしたいと思えます。

幾つかの修文等がありますので、そのあたりは専門の先生方の御意見を踏まえながら、座長預かりで進めていきたいと思えます。

これでよろしいでしょうか。

それでは、本日の審議はこれで終了しますが、この体制では2年間の任期が今日で終了いたします。本当に拙い進行で先生方には御迷惑をおかけしましたが、各専門の先生方から適切な御意見をいただき、それなりに審議でき、国民に対して動物の可食部位を通じた安全性リスク評価というものを発信できたのではないかと考えています。

私事ですが、私は来年3月で実は任期が10年で終わるという立場にあります。その意味では、この専門調査会、さらに充実した審議をされて、国民に安全なデータを供給していただければと思えます。

本当にどうもありがとうございました。御礼申し上げます。

○高橋課長補佐 事務局から、その他の議題は特にございませんが、ただいま座長からお話がありましたとおり、10月に専門委員の改選がございます。先生方におかれましては、2年間大変お世話になりました。本当にありがとうございました。

また、引き続き就任される先生方におかれましては、今後ともよろしく願いいたします。

次回の専門調査会の予定につきましては、専門委員の改選がございますので、後日改めて御連絡させていただきます。どうぞよろしく願いいたします。

以上です。

○山手座長 ありがとうございました。

それでは、本日の議事は全て終了いたしました。以上をもちまして、閉会いたします。どうもありがとうございました。

(了)