

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第197回) 議事録

1. 日時 平成28年11月28日(月) 14:03～17:24

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)

青山専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、島田美樹専門委員、能美専門委員、
宮田専門委員、吉田和生専門委員、吉田敏則専門委員

(専門参考人)

江馬専門参考人、山崎専門参考人

(食品安全委員会)

吉田委員、山添委員、熊谷委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、橘評価調整官、大倉課長補佐、中村係長、
武内評価専門職

5. 配布資料

- 資料1 意見聴取要請(平成28年11月25日現在)
 - 資料2 酢酸メレンゲステロール(MGA)に係る論点
 - 資料3 2009年以降の新たな知見を確認するための文献検索で使用したキーワード
 - 資料4 文献検索結果から調査会において確認した文献リスト及びその概要
 - 資料5 文献検索結果の「酢酸メレンゲステロール(MGA)に係る論点」に沿った
まとめ
 - 資料6 (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

○青山座長 では、定刻をやや過ぎましたが、ただいまから第197回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、青木専門委員、石川専門委員、島田章則専門委員、須永専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、舞田専門委員及び渡邊専門委員の合計8名が御欠席でいらっしゃいます。したがって、出席の8名の専門委員がいらっしゃるということでもあります。

専門参考人として、江馬眞先生、山崎浩史先生にお越しいただいております。よろしくお願いいたします。

また、本日は御欠席でいらっしゃいますが、専門参考人として奥田潔先生、前多敬一郎先生及び山手丈至先生にも評価書（案）等々の御確認をいただいております。

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197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、そちらを御参照ください。

では、議題に入ります前に、事務局より、議事・資料等の確認をお願いいたします。

○大倉課長補佐 それでは、議事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（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」と「その他」となります。

次に、資料の確認をお願いいたします。

本日の議事次第、委員名簿、座席表をつづった2枚紙。

資料1～6は議事次第の裏に記載をさせていただいているとおりでございます。6種類ございます。

参考資料といたしまして、お手元にタブレットをお一人に1つずつお配りしております。不足の資料等はございませんでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

皆さん、よろしいでしょうか。

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）」に基づきまして、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御報告ください。

○大倉課長補佐 本日の議事1、酢酸メレンゲステロールに関する審議につきまして、参照12の文献、Plasma concentrations of melengestrol acetate in humanから始まるタイトルの文献でございますけれども、こちらにつきましては、山崎専門参考人が共著者でいらっしゃいますが、本文献は査読を経て公表された科学論文でございます。調査審議等に参加しないこととなる事由には該当しないということを申し添えます。

そのほかにつきましては、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の先生はいらっしゃいません。

以上です。

○青山座長 ありがとうございました。

議事1の参照12の文献についてであります。これにつきましては、山崎専門参考人が共著者のお一人でいらっしゃるわけですが、これは査読を経て公表された科学論文でありますので、調査審議等に参加しないこととなる事由には該当しないということでもあります。したがって、この議論に参加いただいて問題ないと座長も判断いたします。

その他、御提出いただいた確認書につきまして、先生方、相違ございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

では、早速、議題に入りたいと思います。

議題「（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」です。では、事務局、説明をよろしくお願いいたします。

○武内評価専門職 それでは、まず資料6の評価書（案）の御用意をお願いいたします。

先に審議のこれまでの経緯を御説明させていただきます。4ページをお願いします。今回御審議いただきます酢酸メレンゲステロールは、2007年に残留基準設定に係る評価要請が厚生労働省からあったもので、2010年12月の第129回及び2011年2月の第130回専門調査会にて、食品健康影響評価の前まで一通り御審議をいただいております。

その2回目の2011年2月の調査会におきまして、2007年のEFSAの評価と2009年のJECFAの評価において考え方が異なっているということについて精査すべきとされておりましたために、今年の5月、第191回専門調査会におきまして、EFSA及びJECFAの評価の考え方の違いも踏まえまして、本専門調査会としてどういう方針で評価を行うべきかということについて御議論をいただいたところでございます。

では、続いて、資料2をお願いいたします。1枚の両面の紙でございます。

この資料2ですけれども、これは本年5月の御審議で、特にEFSAが示した懸念に対して、本専門調査会としてどのように考えるかという点を御議論いただいて論点を整理したものでございます。5月にお示ししたものと変わっておりませんが、簡単に御紹介だけさせていただきます。

まず、総論としまして、（1）として、ホルモン剤を直接ヒトに投与した場合のリスクを考えるのではなく、MGAを投与した動物の肉をヒトが摂取した際のリスクについて整理すべきだということ。

（2）として、MGAを投与したときに、MGA自身が何か影響を及ぼすかという直接的な影響と、あとはMGA以外のホルモンのようなものが何か影響を及ぼすか、これを間接的な影響と書いておりますが、その2つに分けて整理すべきというようにされております。

では、各論ですけれども、まず直接的な影響、そのもののリスクでございますが、それを4つに分けております。

1つ目が、まず遺伝毒性について。MGAの遺伝毒性が陰性なのか、陽性なのかということ。それに基づいて、NOAEL/LOAELからADIを設定することが可能かという点。

2番目、エンドポイントについて。牛、マウス、ヒト、サルといろいろ試験が出てきますが、それらの感受性に種差があるのか。種差の有無を考慮して、どのエンドポイントをとることが適当かという点。

3番目として、EFSAが懸念しているところでもあります、MGAそのものによるエピジェネティックな影響についてはどう考えるかということで、まず、そもそも考慮すべき具体的な知見があるのか。また、影響を受けやすいDNA複製時などについては、ラット、イヌ、ウサギなどの生殖発生毒性試験でそういうエピジェネティックな影響が仮にあっても、その影響を含めてエンドポイントを判断できるのかどうかという点。

(4)としまして、暴露時期によって感受性に差があるのではないかというEFSAの考え方をどういうように考えるかという点がございます。

続いて、裏に行きまして、裏が間接的な影響のほうでございますが、まず1点目として、MGAを投与したときに、牛の体内でどういったほかのホルモン等について考慮すべきかということで、エストラジオールであったり、IGF-1、MGAとは違う内因性のプロゲステロンといったものが挙げられるのではないかとということ。

2番目としまして、MGAを投与したときに、牛の生体内でホルモン量がどういように変化するのかということで、投与しない場合と比べてホルモンの変動範囲はどうかという判断をしていただけるかどうか。

その牛の生体内のホルモン量で判断ができない場合は、(3)に移りまして、MGAを投与した牛をヒトが食べたときに、ヒトの食べていないときのホルモン量と食べたときのホルモン量を比べて生理的な変動の範囲内であると判断できるかどうかということ。

また、(4)として、これは直接的なほうとも同じ懸念ですが、暴露時期によって感受性の差があるのではないかと、エピジェネティックな影響があるのではないかとというEFSAの懸念に対して、(1)～(3)で検討が終わっていれば、改めて検討する必要はないかといったところで、こういう形で論点をまとめていただいております。

今年5月の調査会の御審議の中で、こういう論点に沿って御審議をいただくということは決まっていたのですが、JECFAが最後に評価を行った2009年以降も新たな知見がないかどうかというのは確認すべきだという御意見もいただいておりますので、先ほど御説明しました論点に沿った形で、主に2009年以降の文献について文献検索を行いまして、各分野の御担当の先生方に御確認を事前にいただいております。

それについて、まず資料3でございます。

こちらが文献検索を行ったときのキーワードでございまして、先ほどの論点からmutagenicityから始まるキーワードをピックアップしてございまして、左側がmelengestrol掛ける、そのピックアップしたキーワード、右側がもう少しレンジを広げてprogesterone掛けるキーワードとしたときの文献のヒット件数をここに示しております。

今回御確認いただきましたのは、あくまで今回の審議は酢酸メレンゲステロールの審議ということですので、melengestrolと何かを掛け合わせたものというものに絞って文献の

結果を確認いただいております。いろいろキーワードで検索はしているのですが、一番上のmelengestrol単独のキーワードでヒットした37件、これで全て網羅できておりますので、この37件を全て御確認いただいたという状況でございます。

具体的にどういう文献があったかというのが、次の横に大きい紙、資料4でございます。

この資料4につきましては、真ん中のあたりにA、B、C、Dで動物用医薬品専門調査会としての判断案という項目をつけておりますが、事前に御確認をいただきまして、A～Dの4段階でこの文献を評価に使えるかどうかという判断を先生方にさせていただいております。

Aというのが評価に使用して評価書にも記載すべきという文献、Bになっているものは、実際はないのですが、評価書に記載すべきかどうかをこの調査会場で議論する必要があるとされている文献。Cは、評価書に記載する必要はないけれども、必要に応じて内容について調査会場で議論が必要と言われているもの。Dに関しては、評価書に記載する必要はない、評価には使えないと判断された文献でございます。

ここではAに判断されたものを中心に御説明をさせていただきたいと思います。まず、1ページ目の文献番号、一番左に4番と書いてあるものでございます。これが冒頭にも利益相反の御紹介をさせていただきましたが、山崎先生が共著者になっておられる文献でございます。MGAの血中濃度のシミュレーションをしたような文献でございます。今回、代謝の部分に評価書の中に記載させていただいておりますので、具体的な内容はそちらで御紹介したいと思います。

続いて、2ページ目の文献14番、これは韓国においてホルモン剤のリスク評価を行った論文でして、ホルモンの濃度等が記載されているので評価に使えるのではないかと御意見をいただいていたものですが、座長と相談したところ、単位に誤記があつて1,000倍違うオーダーで書かれているということがわかりましたので、これについては、評価書には記載しておりません。そういう判断でいいかどうか、後ほど御意見をいただければと思います。

3枚目は特になのですが、4枚目、文献番号28番です。こちらにつきましては、MGAの受容体結合能を示した文献でして、既にJECFAの引用として評価書案の中に内容は記載しておりました。ただ、今回、原著が得られたということで、出典のみ追記するという事で評価書（案）のほうに記載させていただいております。

一番最後、5ページ目の文献34番、これはCまたはDと書かせていただいているのですが、これがまとめて御確認をいただいた際には、論文のabstractしか入手できていなかったもので、今回全文が入手できましたので改めて御確認をいただくというものになります。食肉中のプロゲステロン濃度を調べた文献でして、ほかにも似たような文献、下に35番、36番といったものもDと判断されているものがありましたので、事務局としてはCまたはDということにさせていただいておりますので、この文献についてどう扱うかについては、後ほど御議論をいただければと思います。

簡単ではございますが、今のが文献検索の結果の御紹介になります。

先ほど御説明した論点と今の文献検索の結果がどう結びつくかということでまとめさせていただいたのが資料5でございます。

資料5の一番左端に論点の項目を書かせていただいております、それに対してEFSA/JECFAがそれぞれどう考えているかというのをまとめています。今回御説明させていただくのが一番右です。今回の文献検索の結果、この論点に沿った文献はあったか、なかったかということでございます。

まず上から行きますと、MGAの遺伝毒性についての論文はございませんでした。

続いて、エンドポイントの議論をする際に、先ほどのリストの番号で言うと文献7番であったり12番であったりというような、牛にMGAを投与してホルモン作用が認められた最小有効量を示すような論文がございました。後ほど感受性の種差を議論する際の参考になるかもしれないということで、このように記載させていただいております。

続いてがエピジェネティックな影響に関してですが、こちらも特段新たな知見は認められておりません。

また、暴露時期に関する懸念についても、新たな知見はないという状況です。

下のMGAの間接的なMGA以外の物質の影響については、MGAを投与した際のMGA以外のホルモン等の影響ということでは、特段新たな知見は認められていないという状況でございます。

まず、これまでの審議の経緯も含めまして御説明させていただきました。ここまでのところをお願いいたします。

○青山座長 どうもありがとうございました。

ただいま事務局から、前回の第191回動物用医薬品専門調査会、これが5月30日に開催されているのでありますが、そのときに議論した内容と、その後、そのときの議論に基づいて一部文献調査等々をして、その結果を資料5としてまとめていただいたというところまで御説明いただきました。ここまでは前回のおさらいのようなところではありますが、先生方、ここまでのところで何か念のため御確認いただく点、あるいは御質問等ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

では、次へ進めたいと思います。事務局、引き続き説明をお願いいたします。

○武内評価専門職 それでは、資料6の評価書（案）のほうをお願いいたします。

先ほども御説明させていただきましたが、既に2010年、2011年の段階で一通り食品健康影響評価以外のところは審議済みということで、修正を加えた部分を中心に御説明させていただきますと思います。

では、まず薬物動態でございますが、11ページ、真ん中あたりにボックスを加えておりますけれども、「排泄器官」という訳でいいかという御確認をお願いしておりましたが、山崎先生から、結構ですというコメントをいただいております。

13ページの23行目から「（5）薬物動態に係る知見」という項目を追記しております。これが先ほどの文献検索で山崎先生が共著者になっている論文ということで評価書（案）

に記載をさせていただいていた文献の内容でございます。内容としましては、マウス、ラット、ヒト肝細胞キメラマウス、ヒト生理学的薬物動態（PBPK）モデルを用いまして薬物動態を検討した論文ということで、結果としてはヒトの血漿からのMGAの消失というのは、マウスまたはラットの消失よりも緩やかであるという結果でございます。

15ページ、7行目から「（9）MGA代謝物の同定及び代謝経路」ということですが、ここにも先ほどの同じ論文の内容を一部追記しておりまして、それが22行目ですが、ヒトのCYPによるMGAの主要代謝経路は代謝物Eへの変換であったという旨、追記させていただいております。

残留試験のところは特段修正がございませんので、18ページからの「遺伝毒性試験」のところに移りたいと思います。

遺伝毒性試験に関しましては2報、論文を追加しておりまして、それが真ん中あたりにある小核試験、ヒトMCL-5を使った論文と、削除されておりますがDNA付加体形成試験の2報でございます。事前に能美先生に御確認をいただいております、小核のほうは評価に使用可能。一方で、DNA付加体形成試験のほうは学会抄録ということで評価には使えないということで今、削除ということになっております。結果としましては、全て陰性という結果が出ております。

遺伝毒性のまとめですけれども、それが20ページの3行目からまとめていただいておりますが、標準的な遺伝毒性試験でほとんどのプロゲストゲンが陰性である。ただ、17-hydroxy-3-oxo-pregna-4,6-diene構造を持つ一部の合成プロゲストゲンでは、代謝活性化を受けて遺伝毒性陽性を示すという情報がありつつも、今回、MGAについては、*in vitro*、*in vivo*ともに陰性結果を示すということで、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないというように御判断をいただいております。最後に、JECFAのほうでも、遺伝毒性はないという評価を2009年に再確認しているというようにまとめていただいております。

一部、JECFAの“前回の”評価というところが少しわかりにくいかなと思いましたので、“2000年の”というように変えさせていただければと思っておりますが、それも含めて御審議をいただければと思います。

ここまでお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、順に、ただいまの説明に沿って議論していきたいと思います。

まず本文が8ページから始まっておりまして、10ページには変更はなく、11ページですね。ここで1つ用語の確認がありまして、11ページの13行目、*excretory organs*というものの訳は排泄器官でよろしいかということを事務局が確認しておりましたが、山崎専門参考人からはこれでよろしいというお返事をいただいております。

その他の先生方も特段この訳文には御異存はなかろうと思います。

13ページの23行、ここが大きな追記になっておりまして、先ほど事務局が説明くださったとおり、薬物動態に係る部分は山崎先生らの論文がありましたので、その内容を山崎先

生御本人に少しまとめていただいたというところではありますが、山崎先生、差し支えなければ簡単に概要をお話しいただいてもよろしいですか。

○山崎専門参考人 今、事務局からお話があったのは、ネズミに比べてヒトでの代謝が緩やかであるという元の原文をそのまま御説明いただいたものです。しかし、これは代謝物Eというものに変換されていることを強調したく、ネズミに比べればヒトは遅いですが、それでもヒトで、酢酸メレンゲステロールの半分以上はEに変わっている。それは、後ほどホルモン作用の話に効いてくるわけですが、未変化体と代謝物のホルモン作用を比べると、代謝物のほうが10分の1あるいはそれ以上に弱いというところを意識しています。よって、比較的速やかに酢酸メレンゲステロールの存在形が変わっているということが伝われば、私はそれで結構だと思います。

○青山座長 どうもありがとうございました。

16ページに図が載っておりますが、ラット、マウスですと酢酸メレンゲステロールというのは6-methylの部位と15 β の部位でそれぞれ水酸化が起こる経路とともに、2 β の部分での水酸化も起こる。それに対して、ヒトの主たる代謝経路は、この一番右の2 β の水酸化ということです。相対的にはラット、マウスよりも緩徐であるということは事実であるが、しかし、十分な代謝能力を持っているというところでもありますね。

この代謝物Eのプロゲステロンとしての生理活性は少なくとも親化合物の10分の1以下であるというようなことが後の議論に必要であろうということです。このあたりについて、薬物動態にお詳しい先生方、何かコメントなり御意見なりございましょうか。

島田美樹先生、何かいかがでしょうか。

○島田美樹専門委員 山崎先生が追加された文章で結構だと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

宮田先生、いかがでしょうか。

○宮田専門委員 代謝物の情報も加わっているということで、より理解できると思いますので、これでよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、御専門の先生方もこれで十分に理解できるであろうという御意見であります、どうぞ。

○石塚専門委員 記載は全然異論がないのですが、ここで多分代謝物B、C、Dが初めて出てくるのではないかと思うのですが、図1を参照とか、代謝物Bが何かとかというのは、後から説明が代謝試験の(7)とか(9)とか、あと16ページの図にはもちろん出てくるのですが、ここで多分最初に出てくるので、何か一言あったほうがよいかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、どうぞ。

○武内評価専門職 済みません、追記をただけで説明を加え忘れておりましたので、後

ろのほうに出てくる説明を最初に持ってきたと思います。

○青山座長 では、この図1を例えば14ページの冒頭あたりに移すのが一番よろしいですか。13ページの23行目以下のところで、どこか適当なところに（図1）とか（図1参照）とかと入れるのが読みやすいかなと思います。では、ここにつきましては、修正をよろしくお願いいたします。貴重な意見、ありがとうございます。

そのほかにいかがでしょうか。では、薬物動態までについてはよろしいですか。

山添先生、どうぞ。

○山添委員 私もうろ覚えなので気になっているのですが、14ページのヒト試験の（8）のところで、代謝物Aというのが出てきているのです。これは2αのたしか代謝物だと思うのですが、この1か月くらい読んだ論文の中に、昔のことだったので構造が間違いではないかと記載があるのをどこかで見たような気がするのですけれども、後で確認をして連絡をします。

○青山座長 ありがとうございます。

2βだけではなくて2αでの代謝があるかもしれないという文献と、その記載が正しいか、誤りかという点ですね。

○山添委員 というのは、この論文自身が古い論文でして、60年代だったかの論文で、今は恐らくそのときの分析技術の差でそうなったのだろうというのを日曜日に読んだ論文で見たのだけれども、ごめんなさい、忘れてしまった。後で連絡します。

○青山座長 ありがとうございます。

では、これは座長で預らせていただいて、山添先生から確認いただいたら事務局のほうで対応願います。

では、代謝についてはおおむねよろしいかと思いますので、もう一つ、遺伝毒性についてです。18ページであります、19～20ページにかけてで、これは我々が議論したことがボックス内にずっと残っておりまして、最終的には20ページの3行目からの記載でいかがでしょうかという提案ですが、これにつきましては、能美先生、コメントをいただいてよろしいでしょうか。

○能美専門委員 こちらの評価書に書いてありますように、新しく入れていただいた論文の一方は評価書に記載して問題ないと思うのですが、二重線で消してあるほうについては学会抄録なので、評価書に記載するのはふさわしくないのではないかということです。

結論としましては、この物質についての遺伝毒性は*in vitro*、*in vivo*ともに陰性ということで、文章を20ページの頭のところに赤字で書いてありますけれども、「前回の評価を」というところは「2000年の評価を」というように直していただいて問題ないと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

これらの記載ぶりあるいは修正につきまして、先生方、何か御意見あるいは御質問等ありますでしょうか。特によろしいでしょうか。ありがとうございます。

○吉田敏則専門委員 済みません、少し細かいことで確認をさせていただきたいのですが、18ページの表5の脚注なのですが、d、e、fで、dがアポトーシスで、e、fが細胞毒性となっているのですが、このdのアポトーシスが細胞毒性という意味合いと理解してよろしいでしょうか。

○能美専門委員 そのところ、今は確認できませんので、改めて確認したいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

ネクロシスではなくてアポトーシスというところが吉田敏則先生は気になるというようなことですか。

○吉田敏則専門委員 はい。

○青山座長 では、この点については、能美先生に御確認いただいて、後ほどお知らせいただくということで座長として預らせていただきたいと思います。

そのほか、御質問、御指摘等ございますでしょうか。ありがとうございました。

では、最終確認であります、20ページの8行目の部分、7行目の最後からですが、「JECFAも、MGAには遺伝毒性がないという前回の評価を2009年に再確認している」というようにJECFAの評価が2000年ということですが、2009年に再確認したという旨、追記させていただきました。これにつきましても、御了解いただいたということで進めたいと思います。ありがとうございました。

では、事務局、続きをお願いいたします。

○武内評価専門職 それでは、同じく20ページの11行目から、まず「急性毒性試験」でございます。

次のページの3行目から(2)として「ウサギ皮膚刺激性試験」という項目をつくっておったのですが、既にその前の表の一番下のところにウサギの内容が書かれておりまして内容が重複しておりましたので、1つにまとめさせていただきました。

続いて、21ページ、7行目から「亜急性毒性試験」でございます。

まず9行目から2つ目、マウス10日間亜急性ですが、これに関しては対照群が設定されていないということで参考資料とさせていただきます。

なお、この報告書の中に23行目から書いておりますが、牛、イヌ、ヒトにおけるMGAのホルモン作用の最小有効量というものが値だけ記載されておりました。この記載について、どのように考えればよろしいでしょうかということでお伺いをしていまして、22ページの上あたりに山手先生、寺岡先生、小川先生より御意見をいただいております。

それも踏まえまして、この記載自体は、特段マウス10日間亜急性の試験に直接関係する物でもございませんし、これ以上の詳細も不明ということで、この脚注に移させていただきたいと思っておりますが、この点、御意見を後ほどいただければと思っております。

22ページ、2行目からマウスの20日間の①ですが、これは試験の詳細が示されていないということで参考資料にさせていただきます。

17行目からマウス20日間の②ですけれども、こちらにつきまして、23ページの11行目か

らボックスがございます。以前の審議で参考資料としつつLOAELを設定していたということで、これを参考資料とするかどうかという御意見を伺ってありましたところ、吉田敏則先生から離乳時のマウスを使った投与期間が20日の特殊な試験だということで、参考資料でもよいのではないかといいた御意見をいただいております、その参考資料にするかどうかというところを改めてお伺いしたところ、山手先生、寺岡先生、小川先生から御意見をいただいております。少し御意見が割れておまして、参考資料とすべきかどうかについては後ほど御議論をいただければと思います。

23ページ、18行目からのマウス、20～21日間については、組織学的な評価結果が報告されていないということで参考資料にしています。

この報告中の24ページの3行目あたりに書いてある「子宮重量の用量相関的变化は三相性で」という文言がございます。この「三相性」という言葉について訳の御確認をお願いしておりました。寺岡先生から、有意ではない低濃度について記述することもないという御意見をいただいているので、事務局としては削除してもよいのかと思っておりますが、この点についても御議論をお願いいたします。

24ページ、16行目から、マウスの30日間亜急性でございます。

これにつきましては、25ページの2行目からボックスを書いておりますが、子宮及び卵巣重量の低下あるいは②としてわずかな体重増加といった所見についてどのように考えるかということをお伺いしておりましたが、吉田敏則先生、山手先生から、原案どおりでよいというコメントをいただいておりますので、特段修正はしておりません。

25ページ、4行目から、ラットの28日間亜急性です。

この試験に関しまして26ページの5行目からボックスを書いております。

吉田敏則先生から、幼若ラットを使用した試験のため、参考資料でよいという御意見をいただいております、一旦参考資料として記載をさせていただいておりますが、この参考資料とするかどうかについて、山手先生、小川先生より御意見をいただいております、ここも若干意見の割れているところがございます。後ほどこれを参考資料にするかどうかについて、御議論をお願いします。

また、25ページの19行目に波線で下線を引いているところがございます。皮質重量の低下及び帯状分化の不良。この言葉の使い方がよいかどうかということも御意見をいただければと思います。

26ページ、7行目から、ラットの90日の①でございます。

これに関しましては、27ページのほうに所見を表11として載せております。1点修正がありまして、一番下の0.015 mg/kg体重/日のところですが、「以上」という言葉が抜けておりますので、まずその修正をお願いいたします。

その上で、この0.015 mg/kg体重/日以上で見られている乳腺腫大という所見ですが、0.015 mg/kg体重/日では有意差はないというようにされておまして、この所見を毒性所見ととるかからないかというところについて、後ほど御議論をいただければと思っております。

ます。

その点について、27ページ、12行目からのボックスの中に書いているのですが、これも先生方で若干意見の割れているところございまして、有意差がないので毒性所見とする必要がないのではないかとお考えの先生、本剤が特に影響を与える器官の所見だから毒性ととってもいいのではないかという御意見。双方ございますので、後ほど御議論をいただければと思います。

27ページの14行目から、ラット90日間の②ですが、これは投与量が1用量ということで参考資料にしております。

28ページの18行目、ウサギの22日間ですが、こちらは筋肉内投与ということで参考資料にしております。

1点、36行目に黄色のボックスでコメントをいただいておりますが、35行目の副腎の球状帯の顆粒の減少の「顆粒」という言葉がよいのかどうかについて御意見をいただければと思います。

29ページ、5行目から、イヌの29日間ですが、これにつきましては30ページのほうに1行目からボックスを書いてございます。吉田敏則先生からn数が少ないという御指摘をいただいております、今回、匹数が少ないことから参考資料に落としておりますので、表も削除した上で判断も削除しております。小川先生からは、この旨は同意いただいております。

「慢性毒性及び発がん性試験」に移りたいと思います。

30ページの4行目から、イヌの2年間慢性毒性でございます。

まず15行目あたりから、吉田敏則先生からコメントをいただいております、「有害作用」という言葉がございましたが、評価書全体の統一としまして、全て「有害影響」ということに修正をさせていただいております。この試験については、31ページの23行目あたりから結果が書いてございますが、専門調査会としてNOAELを2 µg/kg体重/日と設定したという判断をいただいております。

32ページの3行目から、マウスの24.5か月間発がん性試験でございます。

この試験に関しては、投与量が0、0.017、17 mg/kg体重/日ということで、2用量で実施されておまして、公比が1,000と非常に大きい試験になっております。発がん性の判断、NOAELの判断をどのようにするかということで、27行目から次のページにかけて御意見をいただいております。

33ページの②のところ、試験のNOAELを設定できるかどうかというところを吉田敏則先生、山手先生、小川先生から御意見をいただいております、少し意見の割れているところでございますので、こちらも後ほど御議論をいただければと思います。

33ページの2行目から、マウスの27か月間発がん試験でございます。

こちらに対しては記載整理が主となっておりまして、特段内容に修正はございません。

34ページの11行目から、マウスの29か月間発がん試験でございます。

少し飛びますが、36ページの2行目からボックスを書いております、この中で肝細胞腺腫が見られております。この肝細胞腺腫というのは、他の同じ系統のマウスを用いた長期投与試験では報告がないもので、どのように判断すればよいかということをお伺いしておりました。吉田敏則先生、小川先生から、完全に否定するのは難しいというような御意見をいただいております。

現在、事務局案として、肝細胞腺腫に対するNOAELを記載しておりますが、その点について小川先生から、NOAELの判断はよいけれども、遺伝毒性機序とは考えにくいという点も考察が必要というコメントをいただいております。

36ページの4行目から、マウスの33か月発がん性試験でございます。これも先ほどもございましたが、公比の大きい試験ということで、公比が1,000でございます。現在、NOAELのほうは0.017 mg/kg体重/日というように設定をしておりますが、その点について、37ページの一番上のボックスのところに、吉田敏則先生、小川先生から御意見をいただいているところでございますので、こういうNOAELの判断でよいかどうかは後ほど御議論をお願いします。

最後になりますが、37ページの2行目から「発がん性に関するその他の知見」ということで一部、訳の御確認をしておりましたが、この訳でよいということで御同意いただいております。

以上、御審議をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、急性毒性試験のところから順に議論していきたいと思います。

20ページの11行目にお戻りください。ここから議論を始めます。まず21ページの3行目から、文章で記載しておりました「(2) ウサギ皮膚刺激性試験」というのは、表7の中に一連の急性毒性試験結果とともに記載してしまいましたので、この本文は削除させていただくということにしております。この点については、厳密に言うと皮膚刺激性試験は急性毒性試験ではないというような御意見もあるかもしれませんが、このように整理させていただくということで御了解いただいてよろしいでしょうか。ありがとうございます。特段の異論はないものと判断させていただきます。

続きまして、21ページの9行目から10日間亜急性毒性試験というのがマウスで実施されておりますが、事務局、済みません、11行目ですが、マウス（ICH系）は「ICR」かな。

○武内評価専門職 済みません、後ほど確認させていただきます。

○青山座長 多分C3HとICRで混乱しているだけと思いますが、スペルは座長預かりで確認いたします。

この試験につきまして、冒頭に書いてありますように、10行目ですね。発情抑制の最小有効量及び発がん性試験の用量設定を目的とした予備試験ということで実施されております。したがって、用量設定ができればよいということで恐らく10日間で投与が終了しているのだと思います。

この試験の中に、恐らく考察としてですが、23行目以下、最小有効量が牛で0.0005 mg/kg 体重/日、イヌで云々、これがヒトで0.0416 mg/kg体重/日というような記載があつて、以前はここに載っていたのですが、単純に10日間亜急性毒性試験で得られた結果ではなくて、マウスの試験、次の試験を実施するための考察としてこのような議論があつたというのをそのまま評価書に載せていたということで、マウスの項で牛、ヒトというのが出てくるのは少なくともおかしいので、事務局と相談の上、この部分の記載については、脚注にこのような記載があつたというようなことで追記させていただきたいと思うのです。あるいは場合によっては、こんなことを書くと混乱するという御意見もございましょうか。先生方、いかがでしょう。もし脚注に残すということで議論する必要なしということであれば、そうさせていただきます。

○小川専門委員 確かにそういう記載があつたということだと思いますけれども、最小有効量というのが発情に対する有効性ということなのか、また、有効であるということと、毒性ということのをイコールとしていいのかということもあるので、脚注に書くか、もう少しわかりやすい形でないと、唐突な感じがあるという印象を受けております。

○青山座長 ありがとうございます。

確かにおっしゃるように、この試験の報告書にはこう書いてあるとはいえ、出典等々は記載がないですね。そうすると、報告書には著者がこう書いたというだけで、脚注に残すにしてもちょっと疑わしいので、削除のほうがよいのではないかという御意見かと思いますが、事務局はこれ、削除なら削除でも構いませんか。何か根拠がございますか。

○武内評価専門職 構いません。

○青山座長 ありがとうございます。

では、何をもとにこんなことを言えるのかがわからないということで、削除ということにさせていただきますと思います。

続きまして、22ページに移ります。今度は、20日間の亜急性毒性試験、ICRとC3Hと両方使った試験。恐らく、いずれも雌5匹だと思います。これについては、参考資料とさせていただきます。

次に、同じく22ページ（3）で20日間の亜急性毒性試験（マウス）。離乳マウスで試験を開始しておりますが、20日間の亜急性毒性試験であります。この試験の取り扱いについて、少し議論が必要だと思われます。前回までの審議でいきますと、23ページの11行目からのボックスですが、一応LOAELがとれる、あるいは参考資料としないでLOAELをここから求めるというような議論をしておりました。これに対して、吉田敏則専門委員から、離乳直後のマウスを用いた試験というのは特殊な試験なのだけれども、本当にここからLOAELを求めてよいかというような問いかけがございました。

改めて事務局から先生方にお伺いしたところ、山手専門参考人からはLOAELをとってもよいという意見、寺岡専門委員からは、無理にここでLOAELをとる必要もなかろうという意見、小川先生からも、実験系が特殊なので参考資料のほうがよからうという御意見と

ということで、少し先生方の御意見が割れているというようなところがございます。これにつきまして、では、冒頭に、吉田敏則先生、ここにお書きいただいたとおりとは思いますが、先生は少し実験系が特殊なので無理にLOAELの根拠にしないほうがよいという御意見でしょうか。

○吉田敏則専門委員　そういうように考えております。あと、系統なのですが、C3Han/fというのが乳腺の感受性が高い系統ということなので、こういった高感受性の系統のデータをそのまま用いてNOAELを設定することがいいのかどうということも気にはなっておりますので、その点も御確認をいただければいいかなと思います。

○青山座長　ありがとうございました。

これについては、今日、寺岡先生はいらっしゃらないですが、参考でよいという御意見と、それから、小川先生は今のような要因プラス検索項目も必ずしも十分ではないというようなところがあるという御意見でしょうか。

○小川専門委員　高感受性の系ということを理解していなかったところはあるのですが、前提として、この剤のエンドポイントとして内分泌に対する影響を見ることが重要であるということは一応理解しているのですが、亜急性毒性を見るときは、乳腺だけでいいのでしょうか。子宮、卵巣とかも見ていませんし、大きく言えばほかの臓器とかも見ていないので、最終的にはそちらのほうに影響はないかもしれないのですが、無理にここからNOAEL、LOAELを設定する必要はないのではないかというように思いました。

○青山座長　ありがとうございました。

たまたま本日御出席の先生方の御意見は参考資料でいいのではないかとのことですが、これに関して、その他先生方、御意見ございますか。

どうぞ。

○石塚専門委員　私も参考資料のほうで、参考資料にする場合はLOAELも記載しないという御意見に賛成なのですが、原文にも評価書にも書いてあるのですが、一部結果が抜けているところがあって、きちんと報告されていないということも記載されているので、GLPはとりあえず置いておきまして、抜けているということで参考資料としたほうがよいかと思いました。

○青山座長　ありがとうございました。

おおむねここでの議論は参考資料がよかろうという意見が大勢のように思われます。参考資料にしないほうがよいというような御意見の先生、もしいらっしゃいましたら、どうぞ御遠慮なく御意見をお述べください。よろしいですか。

では、一応座長も22ページの21行目にあるように、そもそも実験の目的が血清プロラクチン濃度及び乳腺発達に及ぼすMGAの影響評価ということで、必ずしも亜急性毒性を見たいということではないようですので、これをもって亜急性毒性の項目に関するNOAELあるいはLOAELを判断するのは避けたほうがよろしかろうという判断に賛成いたします。

では、ここは参考資料にさせていただいて、参考資料にすれば自動的にLOAEL等々の表示は削除ということでよろしいと思いますので、石塚先生御指摘のとおり、LOAELに関する記述の分の23ページの5～8行目、ここは削除とさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

続きまして、23ページの18行目（4）、これも参考資料とさせていただくということで、この点については合意が得られているのですが、24ページの表現です。3行目から「子宮重量の用量相関的变化は三相性で、高用量のみで有意な増加を示したが」のこの部分、三相性というのをどう解釈するかということで、山手専門参考人からは、山が3つあったということなのでこれでよいでしょうということですが、寺岡専門委員からは、有意ではない低濃度について記述することもないのではないかと御意見がいただけております。

いずれの先生も本日は御欠席でいらっしゃるのですが、triphasicという言葉も曖昧ですし、寺岡先生のおっしゃるとおり、有意でない、しかも低用量群の変化について参考資料の中で余りごちゃごちゃ記載するのもかえって読者に誤解を招くということで、例えば24ページの3行目を「子宮重量は高用量のみで有意な増加を示したが」というような文言にすれば誤解も生じなかるうと思うのですが、いかがでしょうか。ありがとうございます。では、御賛同いただけたものとして、ここの部分はそういった簡単な表記にさせていただいて、三相性という部分は削除させていただきます。

24ページの16行目から「（5）30日間亜急性毒性試験（マウス）」であります。これにつきましては、25ページのボックスで事務局からお尋ねしている項目について、吉田敏則先生、山手先生ともに御同意いただけていますので、ここについてはこのような記述でいかがかと思いますが、先生方、特段の御意見がございましたら、お聞かせください。よろしいでしょうか。では、ここはこのままでいきたいと思います。

続きまして、25ページの4行目「（6）28日間亜急性毒性試験（ラット）」であります。これにつきましては、参考資料にするかどうかで少し議論をしたいと思います。まず1つは、これはまたWistar系はごくごく一般的なラットですが、幼若ラットを用いたということで、若干標準的な試験からずれているところがある。それが1つ。

山手先生は、無理に参考資料にしなくてもよいとは思いますが、専門調査会の結論に一任するということです。小川先生からは、組織学的検討が不十分なので、参考資料にしたほうがよろしかろうという意見であります。これらの点について、吉田敏則先生、小川先生、何か追加のコメントなり何なりいただくことはございますでしょうか。どちらからでも。

では、吉田敏則先生から。

○吉田敏則専門委員 済みません。幼若ラットということで週齢がさらにはっきりしてなくて、先ほどは離乳マウスと書いてあったので恐らく3週齢ぐらいだと思うのですが、その点が気になるということと、副腎の所見で余り聞かない所見がありまして、副腎皮質も恐らく三相構造がうまく分化していないということで、一般毒性のデータという

より少し発生が絡んでいるような記載にもなっておりまして、試験の位置づけが難しいような気もしております。

○青山座長 ありがとうございます。

では、続けて小川先生も御意見をどうぞ。

○小川専門委員 そういった吉田敏則先生がおっしゃった点もあるのですが、あと9行目のところで、確かにこれは組織の変化は見ているのですが、雌雄各2匹について見たという記載になっていて、5匹の実験だけれども、一部しか見ていない状況でもありますので、少し信憑性として難しい部分があるのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

28日間の亜急性ですので、せめて病理組織学的検査は1群5匹しかいなければ全例見てほしいというのはやはり正直な印象であろうと思います。したがって、これらのことから、参考資料にしたほうがいいのかという御意見が支配的と思われるのですが、むしろ参考資料にすべきでないという御意見の先生、いらっしゃいましたら、まず御意見を伺いたいと思うのですがいかがでしょうか。参考資料とすることによってよろしいのでしょうか。ありがとうございます。

では、まず、参考資料とするということにして、その上で文言ですが、今、吉田敏則先生からも出ましたが、25ページの19行目、ここの記述が私には理解できなくて、「副腎には皮質重量の低下及び帯状分化の不良が観察された」というところです。原文を確認したほうがいいのかと思うのですが、通常、副腎の重量を皮質だけ測定したり、逆に髄質だけを分けて測定するのは、そんなきれいに切り取れるとは思えないので、多分何らかの誤訳か何かあるのではないかと思います。

○小川専門委員 多分重量ではなくて、**mass**と書いてあるので。

○青山座長 そうすると、皮質の塊の形成不全みたいな雰囲気になるのですか。皮質層の形成不全ぐらいが適切でしょうか。

○小川専門委員 元の記載が、**cortical mass**というのと**loss of zonal differentiation**とありますので、見た目を含めた皮質量が少ないというのと、その**zonal differentiation**ということで、帯状分化が不十分というか**loss**ということですので。

○青山座長 ありがとうございます。では、ここは座長預かりとさせていただいて、表現について、少し病理の専門の先生から適切な用語を後ほど事務局にお聞かせいただくということによってよろしいでしょうか。恐らく副腎皮質の、そうすると菲薄化と言ってもいいぐらいですか。それは言い過ぎですか。

どうぞ。

○吉田敏則専門委員 それよいかもしれません。

○青山座長 では、副腎皮質の菲薄化及び帯状分化の。

○吉田敏則専門委員 いや、もう一言で、菲薄化でまとめたほうが。

○青山座長 では、副腎皮質に菲薄化がみられたというような表現でいきたいと思います。参考資料という点は先生方に御同意いただけたと判断いたします。

続きまして、26ページ、7行目から（7）、今度はラットの90日間亜急性毒性試験であります。これにつきましては、まず27ページにあります表11、これで「0.015 mg/kg体重/日」の後ろに「以上」を補ってくださいという事務局からの説明がございました。

これについて、全ての群で乳腺の腫大がみられたというような記述がありまして、これにつきましては、統計学的にその頻度が有意に上昇したわけではないようであります。これについて、どのように評価するかという点で、恐らく病理の御専門の先生方を中心に、これだけの記述ですと細かいことがわからないと思いますので、いわゆるプロフェッショナルジャッジをお願いせざるを得ないかなと思うのであります。簡単にいただいたコメントを読みますと、山手先生からは、低用量の乳腺腫大の肉眼所見はあってもよい気がしますということですね。小川先生も毒性と捉えるべきだと考えますというような御意見です。

一方で、奥田先生は、統計学的に有意差がない所見も毒性所見とするのでしょうかというような、やや懐疑的な御意見です。寺岡先生も、もし有意でもないものを毒性ととるのであれば、一般の方にも想像がつく簡単な説明を追記したほうがよいというような御意見をいただいています。

いかがでしょうか。もし毒性ととるとすれば、座長も何らかの理由を追記した上で毒性と評価いただいて構わないと思います。そのあたりについて、病理の先生方御中心に御意見をお伺いしたいと思うのです。

小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 済みません、肉眼の所見と組織の所見でどちらがどうなのかが私も混乱しているところなのですけれども、26ページの21行目のところで、乳腺過形成等が見られていて、それらも含めて0.015 mg/kg体重/日では有意ではないということだとすると、乳腺の組織は全体を細かく見るというのは非常に難しい組織というように認識しています。もちろん同じように採材して比較できるようにやっているとは思いますが、所見として複数の動物に見られているけれども、有意ではないというのを無視できるのかどうかというところが少し懸念されるということです。確かに有意ではないというものまでとるとするのは、説明が難しいかもしれません。

○青山座長 ありがとうございます。

26ページ、見え消しで削除にはなっておりますが、19行目に、投与に関連した唯一の肉眼的所見は全ての投与群の雌の乳腺の腫大であったというような記述もあって、恐らく肉眼的にもpathologistが見て乳腺が腫大しているというような所見があって、組織学的に見ると、この部分は残っていますが、複数の動物に0.015 mg/kg体重/日群でも観察されている。ということですね。0.015 mg/kg体重/日投与群というのは表10にありますように最低用量ですので、もしこれを毒性と捉えるのであれば、必然的にNOAELは求められなかったということになるわけです。これだけ共通して見られているとあっさり切り捨てるわけにもいかないというような御意見かと思いますが、病理の先生にこだわらずに先生方、お

知恵を拝借できればと思うのですが、いかがでしょうか。

石塚先生、何か妙案がありそうですか。

○石塚専門委員 済みません、全然妙案ではなくて、これは原著が見られないということではよかったですか。原著はあるのですでしたか。

○青山座長 事務局、これの原文はございませんか。単に評価書にそう書いてあったというだけです。

○吉田委員 これを毒性とするかどうかというのは先生方の御判断だと思うのですが、この剤で大切なことは、今後出てくる種差があるかないかというところをディスカッションポイントで事務局が挙げたと思うのですけれども、恐らくげっ歯類はセンシティブな種ではないと思いますので、こんなことを言っただけではあれですけれども、そこでの議論よりも、むしろ最後まで行って全体として見てということでもよいのかなと思います。

あと若干誤訳かなと思うのですけれども、JECFAなのですが、JECFAは、NOEL was 0.015 mg/kg体重/日というのではないのですか。5,400 ppbという、私は違うのを見ていますか。5,400 ppbですね。ここでalthough marginal hormonal effects。marginalというのは境界と訳さなくては行けなくて、だから、若干影響はあるけれども、ないというように軸足を置いたというのが恐らくWHOの表現。marginalとした場合は、むしろあるというよりも、ニュアンスはmarginalなのです。だから、ほぼないに近いというときにmarginalを使うことが多いと思いますので、ここの訳だけ、私が違うところを見ているのかもしれないので、どちらを選ぶかというのは先生方のジャッジで私はよろしいのではないかと思いますけれども、種差があるということは今後も続くのでということで。

○青山座長 貴重な御示唆、ありがとうございます。

26ページの28行目、最終行ですが、この日本語は最小有効量と書いてありますが、吉田委員の御指摘は、marginalな変化は見られたけれども、NOELは幾つであるというような記述ではないですかということです。

○吉田委員 それは後でまた確認させていただければと思います。

○青山座長 あるいは事務局、すぐ出ますか。

○武内評価専門職 JECFAの評価書の中に、著者の判断をそのまま書いた部分と、JECFAの判断として書いた最後のコメントのところとがあって、そのコメントの部分では28行目に書いてあるような最小有効量という言葉が使われています。

著者らが言っているのはmarginal、“わずかなホルモン影響が明らかに見られたが”という訳がおかしいということかと思いますが、そういう判断かと思われます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、まず24行目から25行目にかけての記述で、著者らはこれこれが見られたがを「明らか」を「わずか」に直しましょうか。marginal。その上で、ここについては、では、後ほど戻ってもう一度議論するというにさせていただきます。この先、種差の問題等々も出てまいりますので、一応このままでは捨て置けなさそうだけれどもというよ

うなところで一旦保留にさせていただいて、次の議論を進めます。

27ページの14行目ですが、(8) 90日間亜急性毒性試験(ラット)、これにつきましては参考データとするということで特段の問題はないと思います。

28ページの18行目(9)の今度は22日間亜急性、ウサギですが、これにつきましても参考資料とさせていただいていますが、吉田敏則先生から、35行目、これは34行目から読んでいただくといいのですが、「副腎の球状帯の顆粒の減少及び軽度の尿細管の石灰沈着」というところで、この「顆粒」という用語について確認くださいという御指摘ですが、事務局、これは原文がgranuleとか何かそういう言葉ですか。

○大倉課長補佐 一応decreased granulationという言葉になっています。

○青山座長 decreased granulationというと顆粒形成の低下とか減少とかというような、直訳すればなりますね。病理学的には何かもう少し別の解釈が成り立ちますか。

○吉田敏則専門委員 副腎の皮質はステロイド合成を行っていますので、コレステロールも含めて、そういうものがあるところなのです。なので、顆粒というのがいま一つ表現として適切でないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

それに対して吉田敏則先生は、空胞とか脂肪滴とかというような言葉がよいというような意見でしょうか。

○吉田敏則専門委員 一般的な副腎の皮質の組織像からすると、そういったことが思い浮かぶのですけれども、ただ、ここで言葉を変えてしまう根拠もないので、削除すべき所見かもしれないのですが、ただし、削除してしまうと副腎の影響がなくなってしまうのです。

○青山座長 小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 済みません、途中であれなのですけれども、おっしゃるようにこれはおかしい書き方だということがあるのですが、元の文章のほうに責任を押しつけてというか、日本語はそう書いても括弧して原文を入れておいたらだめでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

そう書いてあるのであれば、この言葉の後ろにdecreased granulationというのを括弧して追記しておくという御意見ですが、顆粒と空胞では素人がお聞きしても明らかに異なるであろうと思われますので、そのようにせざるを得ないのかなと思うのですが、いかがでしょう。ありがとうございます。では、ここの記述はそうようにさせていただきたいと思います。

続きまして、29ページ、5行目から「(10) 29日間亜急性毒性試験(イヌ)」であります。これについては匹数も2匹しかいないので、参考データでいかがですかというところがありますが、これにつきましては、コメントをお寄せくださった先生方は参考データとするということで御賛同いただいております。その他の先生方、よろしいでしょうか。n=2です。では、そのように扱わせていただきます。

30ページ、3行目から「慢性毒性及び発がん性試験」に移りたいと思います。

まず、2年間毒性試験のイヌが30ページから記載されております。これにつきましては、毒性所見を表にまとめたということで御了解いただいております。先生方、この内容につきましては特に議論の必要はないかと思うのですが、よろしいでしょうか。

続きまして、32ページ、今度は(2)で3行目から「24.5か月発がん性試験(マウス)」ですが、この中の発がん性があるかないかという結論について、少し議論が必要かと思われます。いずれにせよ、これは用量が2用量でして、1,000倍の開きがあるという公比が極めて大きいものになっております。これはわざと全滅に近いところまで続けたのか、マウスで24.5か月という中途半端な暴露期間でありまして、生存率というのが高用量群では4.4%とほとんど生きている動物がいなくなってしまうところまで続けているということ、小川先生はNOAEL設定するにはデータが不十分かなというような御意見です。一方、吉田敏則先生もほぼそれに近くて、別の試験でNOAELが確認できているので、ここで無理にNOAELを設定する必要はないのではないかというような御意見です。山手先生は、非腫瘍性病変がないことを見ており、NOAELを設定してもよい気がします。調査会に一任しますという御意見です。

もし、NOAELを設定しないのであれば、例えば公比が極めて大きくて、それから、動物の生存率が極端に低いということを理由に参考資料扱いにするということになろうかと思うのですが、このあたりにつきまして、先生方、忌憚のない御意見を伺いたいと思います。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 まず、この試験なのですけれども、24.5か月試験というよりはlifespan studyなので、生涯暴露試験を多分して、その結果、24.5か月まで生きたということなのかなと解釈をしていました。これだけ長い期間で、非GLPで死亡率が高いので、あと公比が余りにも離れているということで、私は参考文献でもいいのかなと個人的には思っていました。

○青山座長 ありがとうございます。

いずれにせよ、発がん性の有無についてははっきりした結論は導き出せないようなデータのように見受けられる部分もあるのですが、しいてNOAELを見つけるとすると、高用量群、こちらで生存率が有意に低下したということから、その下、1,000分の1で0.017 mg/kg 体重/日をNOAELとするというような書き方になると思います。この一番下の用量の生存率が何%かということは、事務局、数字として確証はとれるのでしょうか。

○武内評価専門職 いや、現状、これ以上のデータはわかりません。

○青山座長 どうぞ。

○石塚専門委員 先ほどの意見を修正したいのですが、参考文献は言い過ぎだったのですけれども、公比がやはり多過ぎるので、NOAEL算出は難しいのかなというように思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

では、特に参考データにはしないで淡々と記載しますが、32ページの24、25、26行あた

り、2用量での実施及び公比が大きいことから、ICRマウスにおけるMGAの発がん性について、確かな結論は導けないと判断したという結論で御了解いただいてよさそうな御意見だと思いますが、よろしいでしょうか。特にNOAEL云々も述べないという記述でいきたいと思います。

続きまして、33ページの2行目から、これも同じように生涯暴露に近い試験でありまして、33ページ、11行目を見ますと、本試験は死亡率が90%に達した27か月齢で終了したということで、書きぶりは27か月で終了しているのので27か月間発がん試験としていますが、これも無理に生涯試験としないで、タイトルはこのままでいくとして、おおむねこのように記述しております。

これは先ほどのお話でいきますと、C3Han/fのマウスの乳腺の感受性が極めて高いという系統であるということですね。そういう系統を使うと生物学的影響に対する最小有効量が5 mg/kg体重/日で、それにもかかわらず乳腺腫瘍に対するNOELを1 mg/kg体重/日と著者らは設定できると主張しているということですね。

このデータから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、乳腺腫瘍に対するNOAELを1 mg/kg体重/日と設定したという結論を34ページの4行目から7行目にかけて述べております。これにつきましては、特に御異論、御意義はなかったものと承知しておりますが、先生方、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

続きまして、34ページの11行目から。

どうぞ。

○吉田委員 どうでもよいことで申しわけないのですけれども、33ページの今の試験なのですが、最近余り春機発動という、大変言葉がクラシックなので、かなり性成熟後なので、性成熟期とか成熟でよいのではないかと、済みませんが、年寄りなもので申しわけありません。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

33ページ、3行目です。春機発動というのはpubertyをそのまま訳してくださったのだと思うのですが、最近では性成熟のほうがよろしいかと思しますので、表現をそのように修正したいと思います。

34ページ、11行目に戻ります。29か月間の発がん性試験、これもマウスの試験でありまして、36ページの2行目のボックスにあります。肝細胞腺腫について、これを偶発とするかどうかというような議論がありますが、さて、吉田敏則先生と小川先生の意見が必ずしも一致しておりませんか。小川先生、何か完全に否定するのは難しいということは、催腫瘍性があるかもしれないというような記述がよろしいという意味でしょうか。

○小川専門委員 そうですね。投与が何週齢からという記載が試験によってはたしかなかったですか。かなり幼若期から投与すると、また感受性が変わるということもあるとすると。

○石塚専門委員 44日。

○小川専門委員 44日ですか。ありがとうございます。

否定する理由がはっきりしないのではないかと思います。ピルとは全然違う機序かもしれないですけども、肝臓に対する影響というのもあり得るのか若干気になったところでは。いずれにしても、遺伝毒性はないということです、どの用量から見られていたということをきちっとしておけば、否定しなくてもいいのではないかと思いますように思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

今、35ページの記載にかかわるところの議論かと思うのですが、35ページの17行目「肝細胞腺腫の発生に対する最小有効量を5 mg/kg体重/日と設定している」という記述がぼんとあって、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、以下28行目からの記述ですが、「5 mg/kg体重/日以上投与群では肝細胞腺腫が増加した。C3Han/f系を用いた他の長期投与試験では、肝細胞腺腫が見られていない。しかし、肝細胞腺腫の発生を完全には否定できないことから、肝細胞腺腫に対するNOAELを2.5 mg/kg体重/日と設定した」というように事務局ではまとめて、これについて一応了解はいただいたのですが、それでも遺伝毒性機序によるものではないというのをもう一言追加するということでしょうか。

○小川専門委員 ここに書く必要はないと思うのですけれども、これはあったことをあったように書けばいいと思うのですけれども、もしここに肝臓に関することを残すのであれば、最後のところで肝臓に対しても懸念はないというような記載が必要になってくるかもしれないという意味合いです。載せるか載せないかというのは、ディスカッションした上で決めればよいことだと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員 本項につきましては、この剤につきましては、先ほど遺伝毒性の結果から生体にとって問題はないので遺伝毒性はないということからADIは設定できますので、それらの文言については、あえて書かないということに最終的になっております。よろしくお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

では、最後の総合考察というか、一番後ろでももう述べなくていいという御意見ですね。小川先生、それでよろしいでしょうか。

○小川専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここにつきましては、全て解決したものと判断させていただきます。

36ページ、4行「(5) 33か月間発がん性試験(マウス)」ですが、こちらも公比が1,000ととても大きな試験でして、ボックスでNOAELの設定、発がん性の判断について検討するようにという事務局からのお願いに対しまして、無理にこの試験でNOAELをとる必要はないというのが先生方の意見かと思えます。ここにつきましては、いかがでしょうか。いか

がでしょうかという聞き方は極めて曖昧ですね。事務局案では36ページ、23行目から記載がありまして、雌におけるNOAELは0.017 mg/kg体重/日と設定した。発がん性が示唆されたとまとめておりますが、いかがいたしましょうか。吉田敏則先生、ここの記載はなくてもよいというような御指摘でしょうか。

○吉田敏則専門委員 確認です。発がん性の部分でしょうか。

○青山座長 NOAELをとるかということと、発がん性の判断、両方について、あるいはどちらかがこのままでどちらかは変えたほうがよいというような御意見でも結構です。

○吉田敏則専門委員 先ほどの同じような用量の試験もそうなのですが、やはりこのような用量が非常に広い設定の試験からNOAELを判断するのは非常に難しいですし、不適切なような気がしますので、あえてつける必要はないと考えております。

○青山座長 吉田敏則先生はそういう御意見ですが、それに対して、小川先生も似たような御意見でしょうか。

○小川専門委員 意味合いとしては同じようなことなのかもしれませんが、もしこの試験で言うとしたら、低い用量がこの試験のNOAELとなるのかなと思うのですが、それが例えば一番低い用量のNOAELからADI設定を考えるのであれば、overall NOAELの考え方からマウスの試験同士の中でLOAELとの差でもって、これは公比が大きすぎるからほかのもう少し高いところのNOAELをとるということもあり得るのかなとは思ったのです。NOAELをつける必要がないという議論であれば、それはそれでいいかもしれませんが、この試験から見れば、低い用量ということもあるのではと思っています。

○青山座長 ありがとうございます。

これはその後の議論にかかわるところなのでしょうか。つまり、この試験条件では公比1,000にとると上の用量では影響があったので、下がNOAELということになるのだけでも、その後の総合的なADI設定等々に関して、これがクリティカルであれば、一応この条件ではと限定的にしたとしても値は変えておいたほうが議論はしやすいということもあろうかと思います。

一方で、そうでなければ2つの試験で、上で何がみられた、下では何もみられなかったで言いつ放しても構わないように思うので、先生方の御意見と同じような印象を持つのですが、事務局、ここは書いておく必要はありますか。

○武内評価専門職 ADI設定という意味では、げっ歯類の試験についてはオーダーがmgオーダーで実施されておりまして、それよりも低いμgオーダーで実施されているほかの動物種の実験がありますので、特にげっ歯類についてそういう懸念はないと思われます。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、ただし、雄は17 mg/kg体重/日まで何もないということは言えるのですね。ここの書き方をどうするかですが、もしも書かないとすると、36ページの23行目からですが、食品安全委員会云々は、本試験において17 mg/kg体重/日投与群の雄では投与の影響がみられず、雌で寿命の短縮がみられたことを確認したとでも書くのですか。書かない、

NOAEL云々を言わないとなると、そのような書き方しかなくなってしまうのですが、どういたしますか。

○武内評価専門職 済みません、例えばですが、先ほどの前の試験もそうなのですが、この2つの試験について、公比が大きいのでNOAELの設定はできなかったとか、参考にはしないのですけれども、そういう記載を残すというのはいかがでしょうか。

○青山座長 今のような意見が事務局から提案されました。いかがでしょうか。もし御同意いただければ、では、その旨あるいはNOAELを設定するべきではないと判断したとか、座長で預かってそのような記述にさせていただくということで、では、おさめたいと思います。ありがとうございました。

最後に37ページ、2行目「発がん性に関するその他の知見」というところですが、ここは訳の確認ということで、この訳でよろしいという御意見が出ております。一応これでここまでの議論ができたと思うのですが、それ以外に、もし文言の修正も含めて、今お気づきの点がありましたらお伺いいたしますが、次へ進んでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○吉田敏則専門委員 済みません、細かいところの文言の使い方なのですが、32ページの(2)の試験で、14行目、乳腺がんが全群において数例の雌に観察されたが、17 mg/kg体重/日のところで最も多かった。この最もなのですが、対照群が2例、低用量が1例で17 mg/kg体重/日が4例なので、最もは言い過ぎですね。

あと24行目のところの記載が、わずかで有意ではないが増加したというのは、もう本当にわずかなので記載を少し弱めてもよいかなと思います。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

まず、乳がんについては正直、散見されたというぐらいの緩やかな表現がよろしいかと思います。最後の24行目以下も、これは座長でお預かりして、適切な文言に修正させていただくということでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○吉田委員 恐らく吉田敏則先生がおっしゃりたかったのは、本当にこれで乳がんがふえたというのですかというところではないかと思うので、もしそうであれば、先ほど石塚先生がおっしゃったように、これはサバイバルまでみたということなので、それで本当に死んでいったところでずっとみていてという、よく放射線影響などを見るような形の試験だと思うと、普通の毒性試験の発がん性試験とは異なる形態だとすれば、それがもし専門の先生方がこれでもって増加したということを使うのはというのであれば、専門調査会の考えとしては、これで特に増加した種はないと判断したという記載でもよろしいのではないかと思いますので、それは先生方の御判断で。

○青山座長 ありがとうございます。

私の印象では、これは単に散見されただけで、先ほどのmarginalの話と同じですね。腫瘍が1例もなかったとは言えないけれども、有意な増加があったわけでもなく、発がん性が

あるというようにみえたわけでもないというような記述に修文すればよろしいかと思いますが、そのような形。

どうぞ。

○吉田委員 多分吉田敏則先生が思っているとすれば、22か月も飼っていればいろいろな腫瘍がマウスは出てきているはずなのに、何でここで殊さらというのでは、吉田敏則先生、そういうことではなかったでしょうか。

○吉田敏則専門委員 乳腺に対して発がん性が最終的にあるかないかという議論になったときに、C3Han/fだと乳腺腫瘍が増加するのだけれども、通常のマウスだと恐らく出ていないというような議論になってくると思うので、この記載は少し慎重にしたほうがよいかなと思っています。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、やはり吉田敏則先生は、ICRを使えば乳腺腫瘍は出ないのだというような記述は残したほうがよいという御意見だと理解してよろしいですか。

○吉田敏則専門委員 はい。微妙な変化なので、先生方の御意見も含めて結論を持っていたいただければよいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、いずれにせよ、そのような趣旨で少し座長で預からせていただいて、先生方の御判断が少なくともこの32ページに記載のあるICRを用いた24.5か月間発がん性試験では、乳腺腫瘍は出ていないのだという解釈に御同意いただけるということであれば文言修正でお預かりさせていただきますが、いやいや、そうではなくて乳腺に催腫瘍性があるではないかという御意見の先生はいらっしゃいませんね。大丈夫なようですので、では、文言については後ほど吉田敏則先生からも、もしよい文言があればお寄せいただけますようお願いいたします。

そのほかいかがでしょう。では、事務局、ここまでは読了ということで、生殖発生毒性のほうへ移りたいと思います。お願いいたします。

○武内評価専門職 それでは、37ページの13行目から「生殖発生毒性試験」です。

まず16行目からラット、1世代繁殖毒性試験ですが、細かい文言を幾つか修正をいただいております。まず25行目の小さい※印のついているところですが、原文damのところを妊娠母動物というように渡邊先生から修正いただいております。

38ページの6行目のあたりにボックスで書いてあるのですが、1行目のところ、「妊娠」を「分娩」に修正させていただいております。これが前のページの25行目、先ほどのところ、妊娠母動物の数を書いているのと齟齬が生じるので、もとの記載に戻りまして正確な表記に修正したというところでございます。

38ページの3行目に出てくる胚吸収数の記載ですが、ここに関しては39ページの5行目からのボックスの中に、リスク管理機関にどういう趣旨かというのを問い合わせをしまして、その回答が来たところで、この解釈について江馬先生、渡邊先生から御意見をいただい

おります。最終的には毒性学的な意義はないということかと思いますが、もし御意見ございましたら、後ほどお願いいたします。

38ページに戻っていただきまして、18行目あたりに書いてある、剖検で認められた所見の部分で、この取り扱いを御確認いただくようお願いしておりましたが、そこについては40ページの1行目からの渡邊先生のボックスがありますが、散発的な所見であり、繁殖毒性とのかかわりも明らかではないということで、削除でよいのではないかという御意見をいただいております。

40ページ、3行目からイヌの1世代繁殖毒性①ですが、これは対照群が設定されていないということで参考資料にしております。

同じページの22行目から、イヌの1世代繁殖毒性②ですが、こちらは投与群が1用量しか設定されていないということで参考資料にしております。この試験の中に、全妊娠期間中という言葉が幾つか出てくるのですが、そこに関して41ページの9行目から、渡邊先生から、「全妊娠期間」という言葉がいいのか「妊娠全期間」がいいのか、どちらか一般的なほうにしてくださいという御意見をいただいております。

41ページ、11行目から、イヌの1世代繁殖の③でございます。これに関しては、先ほど御議論いただいたイヌの慢性毒性試験と同じ試験ということで、みている項目が違いますので、こちらにも記載をしております。

42ページの10行目からボックスがございますが、雌は匹数が多いのですが、雄の匹数が少ないということで、雄のNOAEL設定はできないのではないかと御意見を江馬先生からいただいておりますので、雄のNOAELは設定できないというように修文させていただきます。

42ページ、12行目から、牛の1世代繁殖でございますが、これは投与量が1用量しか設定されていないということで参考資料にしております。参考資料にすることにつきましては43ページの10行目からのボックスで御同意いただいております。

43ページ、12行目から、牛の1世代繁殖の②です。こちらにも投与群が1用量しか設定されていないということで参考資料にしております。一部、21行目からのところ、英訳の確認をお願いしておりましたが、特に修文いただいております。

44ページの2行目からウサギの生殖毒性です。これも投与群が1用量しか設定されていないということで参考資料にしております。こちらにも同じく英語の訳の確認をお願いしておりました。20行目あたりから原文の書いてある部分ですが、ここについては奥田先生、江馬先生から細かい御修正をいただいております。

44ページ、31行目から、ラットの発生毒性の①ですが、これは皮下投与ですので参考資料にしております。

45ページの10行目から、ラットの発生毒性②ですが、こちらにも皮下投与ということで参考資料にしています。

45ページの33行目から、ウサギの発生毒性試験の①ですけれども、これに関しては46ペ

ージの11行目あたりから催奇形作用というような文言を書いてあったところについて、江馬先生より御修文いただいております。また、表の中身等について細かいところを渡邊先生からも御修正いただいております。最終的な母動物に対するNOAELについては、御同意をいただいているところです。

47ページに移りまして、3行目からウサギの発生毒性試験の②ですが、試験が2つございますが、どちらも筋肉内投与ということで参考資料にしております。

48ページの9行目から「ホルモン作用に関する試験」です。

まず10行目から、サルの1月経周期投与試験①でございます。これに関しては49ページの3行目から結論を書いておりますが、もともとNOAELを1.5から15 µg/kg体重/日というように幅で記載しておったのですけれども、江馬先生より、NOAELに幅の記載はしないという御意見をいただきましたので、NOAELは1.5 µg/kg体重/日と修正しております。ただ、一方で、先程ほどではないのですが、公比が10と大きいということでその点、留意する旨、5行目に記載をさせていただいております。

49ページの8行目から、サルの1月経周期②でございます。30行目からボックスがございしますが、NOAELを設定できないという判断にしていたものについて、参考資料にするかしないかということですが、事務局の整理としては、試験の設定不備等で参考資料にした場合はNOAELを設定しないというように決めておりますが、判断はできるけれども、NOAELの設定ができなかったということですので、参考資料には今のところしなくてもよろしいのかなと思っています。

また、小川先生から、28行目あたりから記載のある2.5及び5 µg/kg体重/日でLHのAUCの低下がみられていて、さらに上の用量である10 µg/kg体重/日ではみられていないということがございまして、そこの考え方について御質問がございますので、後ほど御意見をいただければと思います。

50ページ、サルの3月経周期投与試験です。これに関しましては25行目から調査会としての判断が書いておりますが、5 µg/kg体重/日でみられているホルモン影響というのは、統計学的な有意差はないけれども、それより上、10 µg/kg体重/日または25 µg/kg体重/日でみられている作用と同じということで、LOAELを5 µg/kg体重/日というようにしております。この考え方について、JECFAのほうでは23行目に書いておりますが、NOELに近いという判断をしております。

51ページ、牛の投与試験①です。中に3つ試験がございます。まず2行目の16日間投与試験については、対照群が設定されていないこと。18行目からの111日間に関しましては複数の品種を用いた試験であること。28行目からの③の試験については、投与群が1用量しか設定されていないということで、3つとも参考資料としておりまして、江馬先生より御同意いただいております。

52ページの3行目から、牛の投与試験②ですが、これも投与群が1用量しか設定されていないということで参考資料としております。

53ページ、8行目から、マウスの乳腺増殖性病変の修飾作用に関する特殊試験ということで記載をしておりますが、こちらに関しては特段修正の御意見はいただいております。

54ページの6行目から「その他の試験」でございます。まず7行目から「(1) 免疫毒性試験」でございますが、内容としましては、22行目からの表27に記載をしております。

一部、55ページのほうに移っていただいて、最後のカラム、10番のカラムのところですが、免疫抑制に係る試験であるということで記載を一部修正しております。

55ページの3行目から、薬理活性に関する知見ということでまとめております。修正を入れた箇所としては、56ページの4行目から、MGAのプロゲステロン活性の部分でございますが、これは内容についてはもともと記載をしていた内容なのですが、先ほどの文献検索の結果から出典を追記するというので、こちらに出典を追記したものでございます。

57ページの5行目から「エストロゲン受容体等への作用」ということで内容を追記させていただきます。これは牛にMGAを投与したときに、IGF-1であったりエストラジオールであったりというほかのものの濃度が変化するという記載でございます。この記載についてはJECFAの引用という形で記載させていただきます。

57ページ、25行目から「ヒトにおける知見」でございます。ヒトにおける知見に関しましては、30行目からのボックスで小川先生から御意見をいただいております。27行目から書いてある2行分の記載について、必要性を議論させていただきたいという御意見をいただいております。

58ページの12行目から、この情報及びMPAの薬理学的活性を示す最低用量云々という最後の一文がございますが、ここの部分について、避妊作用のある用量はおおむね0.5 mg/ヒト/日に相当することが示唆されている程度ではないでしょうかという意見を小川先生よりいただいております。

59ページですけれども、「その他の知見」としまして、冒頭申し上げたような文献検索を今回行っております。通常、暫定基準の見直しの場合には評価書評価で行っているという記載はしていないのですが、今回、特別にEFSAの示した懸念について精査したということがわかるような形で2～4行目、記載をさせていただきます。この記載の必要性を御確認いただいておりますが、山手先生、寺岡先生より、残すべきという御意見をいただいております。

60ページから「国際機関等における評価」でございます。内容については既に御紹介をしておりますので、ポイントだけお知らせしますが、まずEUのほうでは、4行目からございますように1989年からホルモン剤の使用を禁止しております。1999年に最初に評価をしていて、9行目にございますが、MGAに限らず6種類のホルモンのいずれにも閾値は設定することができないという判断をしております。その判断を以降、何回か評価をしておりますが、変えておりません。

JECFAのほうですが、14行目から、まず2000年の評価を書いております。JECFAでは、16行目に書いておりますが、最も適切なエンドポイントを非ヒト霊長類におけるプロゲス

テロン活性としておりまして、カニクイザルを用いた3月経周期投与試験から最小有効量5 µg/kg体重/日をとって、この値が明確にNOELに基づいていないということで追加の安全係数2を掛けて安全係数200を適用してADIを0.03 µg/kg体重/日としております。JECFAもその後、2009年に評価をしておりますが、結論は変えておりません。

少し飛びますが、最後、63ページの11行目から、「2. FDAの評価」がございます。FDAのADIの記載があったのですけれども、ここについて明確な根拠を確認できなかったために記載を削除しております。

以上、御審議をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

かなり広範囲に及びますね。では、37ページに戻っていただいて、順に議論していきたいと思います。

まず37ページ「7. 生殖発生毒性試験」のラットにおける1世代繁殖試験についてですが、文言の修正等をいただいております。この文言の修正については、特に問題はないと思いますが、38ページの表現についてと、39ページのボックスにある部分について、少し確認をしておきたいと思います。妊娠13日に吸収胚数を調べたところ、どうだった、こうだったという議論があるのですが、リスク管理機関から吸収胚数についてどういうものかという答えが返ってきたのでありますが、このボックスの中の7行目に、「御存じのとおり、そもそも吸収胚数は、黄体数引く生存胎児数で計算されます」というような回答があるのですが、私はこれが間違っていると思っていたら江馬先生がきちんと解説してくださいました。すなわち、吸収胚数というのはこういう数字で求めるのではなくて、着床数から生存胎児数を引いたものが吸収胚数であるというように訂正いただいております。これにつきましては、渡邊先生も同意いただいておりますし、私も全くこのとおりだと思いますので、ここの部分は誤解のないような表現にさせていただきたいと思っております。

その上で、38ページの3行目の記載、吸収胚数は0.03 mg/kg体重/日投与群で対照群の2倍であったというように修文いただいているのですが、実際には、この39ページのボックスにあるように、吸収胚数の定義が間違っているのですが、対照群の黄体数と生存胎児数というのがそれぞれ11.8、10.9に対して500 µg/kg体重/日投与群の黄体数、生存胎児数が13.3及び11.3ということで、統計的に有意な差がないばかりか、むしろ500 µg/kg体重/日投与群のほうが数字は上回っております。つまり、着床数が計算上は少し高かったのですけれども、これは毒性学的な意義がないという説明については同意できると思います。しかし、38ページの記述を読むと、これでは投与の影響で吸収胚数が増えたというように読めてしまうと思うので表現を変えたほうがよいのではないかと思うのですが、生殖発生毒性の専門でいらっしゃいます江馬先生、今のような解釈について、御意見いかがでしょうか。

○江馬専門参考人 この39ページのボックスに書いてある吸収胚数、対照群0.88、投与群で2.0、これが正しければこの数値を入れてしまえばいいわけで、2倍と書くからすごいよ

うに感じるだけです。

37ページの最後の30行目の受胎率、妊娠率、これは一緒でないですか。妊娠率だけでいいように思います。

23行目の交配前に行った膣の細胞学的検査、これは性周期検査としてしまったほうがわかりやすいだろうと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、まず38ページの3～4行にかけての記述は、対照群で幾つ、投与群で幾つとそのとおりに書く。これぐらいの数字は決して異常な数字ではありませんので問題はないと思います。

戻って37ページの30行目ですが、受胎率と妊娠率は同じではないかという御指摘ですが、これは原文というかオリジナルデータがあると、もしかすると、着床はあったけれども、生存胎児がないというような動物について、妊娠はしたけれども、分娩していないから何か違う言葉で表現していて、その訳が、片方が受胎率、片方は妊娠率と言っている可能性がないわけではないような気もするのですが、これは確認しようがないのであれば、どちらがよいのでしょうか。妊娠率だけを残すのは誤解がないと思いますが、そのように修正したいと思います。

もう一つは、性周期の観察という表現がよろしいという江馬先生の御指摘は全くそのとおりだと思いますので、そこの文言も修正いただきたいと思います。

38ページの18～19行にかけての剖検で唯一認められた所見は1 mg/kg体重/日投与群の雌における副腎の小型暗色調であったというのを、渡邊先生から散発的な所見であって繁殖毒性とのかかわりも明らかではないのでなくてもいいのではないかという御意見ですが、ここにつきまして、一応副腎はどうも一般毒性試験の結果を見えていますとtarget organではあるようなので、一言述べておいたほうがよいのか、あるいはこの試験では特に唯一の所見がこうであったというようなことを残す必要もないのかというところです。1 mg/kg体重/日というのは、8,000 ppb投与群で最高用量の所見であるとは思いますが、病理の先生方、この文言を残したほうがよいのか、削除か、御意見をお聞かせいただけたらありがたいのですが、試験の本質には余りかかわらない記述には違いないのですが、いかがでしょうか。削除してしまっても構わないでしょうか。

○小川専門委員 済みません、フォローできていないところがあって、今、問題になっている文言。

○青山座長 38ページの18行目から19行目にかけて、systemic toxicityについて一応述べているパラグラフがありまして、重量は動いていなかったけれども、高用量群の雌で副腎の小型暗色調というよりは、小型暗調化ぐらいですか。こんなことを書かなければいけないのかというような御指摘です。

○小川専門委員 絶対書かなければいけないと言われると微妙なところではあるのですが、表には載せないところで記載だけあっても、先ほどの菲薄化のお話とこれが全く同じ

所見ではないところがまた悩ましいのですが、唯一みられた所見ということですので、残しておいてもよいのではないかと思います。吉田敏則先生はいかがですか。

○青山座長 吉田敏則先生、御意見ありますか。

○吉田敏則専門委員 本剤のホルモン活性でグルココルチコイドの活性はあるというような結論になっていくのですね。例えば56ページのホルモン活性のところなのです。56ページの5行目、6行目で、MGAはプロゲステロン活性及びグルココルチコイド活性の両方。これはそのまま採用されるのですね。となると、残しておいたほうがよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。適切な御意見かと思えます。それで、“副腎の小型暗色調であった”は奇異に感じますが、“暗調化”ぐらいでよろしいでしょうか。では、暗調化と修正してこの記述は残すということで同意が得られたと判断いたします。

どうぞ。

○山添委員 一応、ある資料によれば、プロゲステロンの100分の1にグルココルチコイドの作用。100分の1しかない。

○青山座長 ありがとうございます。

でも、極めて弱いとはいえ、一応検出可能な活性があると理解して、一言、この所見は残すということで判断したいと思えます。

ここにつきましては、あと文言修正が幾つかありますが、特段問題になるようなことはないと思えます。

次、40ページ、1世代繁殖試験（イヌ）ですが、これにつきましては、結果が表に入ったということと参考資料にするということで特段変更はございません。

一言だけ、何回か全妊娠期間という言葉が出てくるのですけれども、渡邊先生から、妊娠全期間とどちらか一般的なほうにということですが、江馬先生、これは妊娠全期間のほうがよろしいでしょうか。

○江馬専門参考人 わかりません。この中で統一されていればそれでよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

「全」は「期間」にかかると思えますので、「妊娠全期間」で統一ということでよろしいでしょうか。では、そのようにさせていただきます。

41ページ、1世代繁殖毒性試験、これはイヌを使った試験ですが、雄については、少なくとも1群、3匹ずつしかいないので、NOAEL設定は不可能ということで、その旨を修正いたしました。一方で、雌につきましては、1群10匹ないし20匹を使っておりますので、従来どおり雌に対するNOAELというのは2 µg/kg体重/日という判断を踏襲したいということですね。ここにつきまして、特に議論はないと思いますが、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○小川専門委員 この御判断には特に異論はないところなのですけれども、同じ試験について、先ほどの一般毒性のところでも30ページからについても、やはり雄についてはそういうコメントが必要なのか、このまま残しておいていいのかというところが若干ひっかかる

ところではあります。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、こちらの30ページの(6)の2年間慢性毒性試験では3匹で、雄に対するNOAEL設定というのはイヌの場合、一般毒性試験では比較的匹数が少ないけれども、NOAELは設定しているだろうというような判断ですか。

○武内評価専門職 いいえ、雄雌区別せずにトータルのNOAELを今、記載しているだけでございます。

○青山座長 ありがとうございます。

NOAELの設定根拠はほとんど雌での所見でしょうか。小川先生、これはそうしたら、雌の所見に基づいてとかというような文言を一言入れましょうか。

○小川専門委員 雄のほうが低くなることはまずあり得ないと思いますので、一応検討はしたけれども、このNOAELで良いということがわかるような形のことがあればいいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

ではここは座長で預らせていただいて、この判断は雌に基づくものだけでも、剤の性質上、これで適切と思われるということが一言どこかに書けるようにしたいと思います。ありがとうございました。

では、議論に戻ります。今、1世代繁殖、イヌのところへ来まして、次が42ページ、1世代試験(牛)であります。これにつきましては、参考資料とするということで先生方の同意をいただいております。

43ページの(6)牛の1世代試験②につきましても、投与量の不足等々による理由から参考資料にするということで同意いただいております。訳語につきましても渡邊先生から御確認いただいております。

これらの点につきまして、江馬先生、ここらあたり、特段このままでよろしいでしょうか。

○江馬専門参考人 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

44ページに移ります。ウサギの生殖毒性試験であります。これにつきましても文言の修正あるいは確認をいただいております。脚注にありますように、投与量が1つということで、これは参考資料であります。

同じく44ページの31行目から、ラットの発生毒性試験であります。これも皮下投与であることから参考資料とする。

45ページに移りまして、10行目から(9)の発生毒性試験であります。徐放剤を用いた皮下投与ですので、これも参考資料とするということで、このあたりは問題ないと思います。

文言の修正をいただいておりますが、江馬先生、1つ、45ページの24行目、投与量の増加

により発生毒性が上昇したというのは、例えば増強されたとか。

○江馬専門参考人 それでも結構です。

○青山座長 よろしいですか。では、ここは毒性が上昇と言うとちょっと、というところがあるかもしれませんので、増強されたというような表現に改めさせていただきたいと思います。特に問題はないと思います。

45ページ、33行目から、ウサギを用いた発生毒性試験で、これは混餌ですので、比較的に有用なデータかと思います。幾つかの修正がございますが、ここにつきましては母動物に対するNOAELが0.8 mg/kg体重/日で、胎児に対するNOAELは0.4 mg/kg体重/日ということで特に議論はないと思いますが、よろしいでしょうか。では、ここはこれでいきたいと思っています。

47ページ、ウサギの発生毒性試験、(11)ですが、これも筋肉内投与が続いております。いずれも筋肉内投与ということで参考資料であります。

○吉田敏則専門委員 座長、済みません。細かいことで言葉の確認なのですが、本剤のコルチコステロイド活性という記載が幾つか出てきまして、この後の免疫毒性とかホルモン活性のところだとグルココルチコイドという言葉になっていますので、どちらかに統一したほうがいいかもしれません。

○青山座長 御指摘、ありがとうございます。

恐らく生殖発生毒性の分野ではグルココルチコイドという言葉のほうが一般的なような印象を私は持っていますが、江馬先生、いかがでしょう。コルチコステロイド活性、あるいはグルココルチコイド活性、統一するとしたらどちらがよろしいかというようなところでは。

○江馬専門参考人 どちらが多く出てくるか。

○青山座長 あくまで私の個人的印象ですが、通常、グルココルチコイドによる催奇形性は口蓋裂の誘発が典型的で、生殖発生毒性分野のジャーナルだとグルココルチコイドと言う方が多いように思うのですが、全体論として生殖発生だけ見ているわけではないので、どちらかと言われると自信がないところです。その他の先生方、いかがでしょうか。どちらがより一般的かという漠然とした問いです。

事務局、何か御意見ありますか。

○大倉課長補佐 原文を確認させていただいて、例えばどちらかに統一しつつ、原文はこうだったみたいな書き方を括弧ですとかみたいなやり方もあるのかなと思いますが、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

では、この点については、座長預かりで少し原文を確認した上で適切に処理させていただくということでよろしいでしょうか。ありがとうございます。では、そのようにさせていただいて、用語は後ほど修正いたします。

続きまして、48ページから「ホルモン作用に関する試験」ということで、サルを用いた

試験が3つございます。これらについて、まず1つ目の試験につきましては文言の修正であります、江馬先生から、NOAELをレンジで示すのは適切でないのではないかという御指摘をいただきましたので、NOAELを一番下の数字、すなわち1.5 µg/kg体重/日とさせていただきます。これが49ページの4行目の記述です。

49ページの8行目から「1月経周期投与試験（サル）②」ですが、これについては、参考とするかどうかというのについて、少し議論したいと思います。

それと、小川先生から、2.5 µg/kg体重/日及び5 µg/kg体重/日でみられたLHの低下は偶発的との判断でしょうかというような点が1つありますので、これについても少し議論したいと思います。

これもこれ以上の記述がなければやむを得ないのですが、49ページの11行目から12行目にかけて、一般状態及び月経が毎日観察され、血液試料が採取されたというような記述がございます。血液試料は毎日採取したというように原文にあるかどうかをまず確認したほうがよさそうな気がいたしますが、事務局、出ますか。

○武内評価専門職 この原著に関しては、タブレットのほうの中ほどにある（参照3）と書いたJECFAのFAS45という資料の7ページからでございます。7ページの一番下のパラグラフ、In anotherから始まるパラグラフになります。

○吉田委員 青山先生、非常にprimitiveな質問なのですが、それぞれのホルモンをそもそもAUCでみるべきものなのか、それはどうなのか。

○青山座長 実は私もそれは気になっていまして、日内変動もあるので、そもそもそういう議論ができるような採材をしているのかどうかというのを確認したくて、どんな頻度で採血しているのだというのを確認したかったのですが、疑問は多分吉田委員と同じところにあると思います。

済みません、そういう意味で、どの程度に信頼したデータが得られているかというところが参考資料にするかどうかの判断基準の1つかなと思ってお尋ねした次第です。

○大倉課長補佐 原文は28分の7ページの一番下のパラグラフの5行目の後ろのあたりから、The animals were observed daily for clinical signs and menstruationとあるところで、この「,」でand a blood sample was taken for determination if serum concentrationsとあるので、このdailyが多分どこにかかるかということになるかと思います。

○青山座長 多分1日1回採血ぐらいでしょうね。このまま平たく読めば。ありがとうございます。これは本当に先ほど吉田委員が御指摘くださったように、1日1回の採血でAUCを求められるものなのか、山崎先生とか島田美樹先生とか。

どうぞ。

○石塚専門委員 次の8ページのほうの5行目のところから、どうやってホルモンのAUCを出したのかということが書かれております。その中で、time courseというのが書いてあるのですが、詳細がわからない。

○青山座長 ありがとうございます。

ただし、ここにあるように、whereas the AUC for LH was decreased during the luteal phase at the low and intermediate doses but not at the high doseですから、つまり、否定的な記述に読めますね。関連した影響はみられなかったということで、信頼度はともかく、影響はないという結論は得られるであろう。

○江馬専門参考人 用量反応がないので、この影響は不確かなものという判断ができるのではないですか。

○青山座長 そうすると、NOAELを設定できなかったではなくて、10 µg/kg体重/日投与群に至るまで影響はみられなかったからNOAELは10 µg/kg体重/日だという議論ができるということになりますか。

○吉田委員 済みません、その後に黄体期と follicular phase と luteal phase での serum estradiol concentration は。

○青山座長 これは抑制されているのだと読めます。

○吉田委員 そうですね。これは影響。だから、何からの影響は、この high dose ではあった。今、読んだところなのです。

○青山座長 ありがとうございます。

なおかつ、コルチゾール濃度は全ての群において、投与期間中、徐々に増加してストレスが誘発されていることが示唆された。したがってということですか。そうすると、NOAELは設定できなかったとしても、この28行目にある黄体期相にみられたLHのAUCの低下が云々というところは、NOAELは設定できなかった理由になっていないということですね。

どうぞ。

○江馬専門参考人 全ての群においてコルチゾール濃度が徐々に増加したのでNOAELが設定できなかったということではないのですか。

○青山座長 ありがとうございます。

今、江馬先生が御指摘くださったように、NOAELが設定できなかった理由は今のよう修正したほうがよろしいかと思えます。では、ここについてはそのような整理でよろしいでしょうか。

どうぞ。

○吉田委員 ぜひ生殖関係の先生方に、ここの1月経周期のところで、まず排卵に対する影響というのがこの試験ではない。そういうような排卵の影響は記載していただけていたでしょうか。この文章からはなかなかわかりにくいので、排卵への影響は認められないと判断したという専門調査会での判断を少し素人にもわかりやすく書いていただけるといいのかな。

○江馬専門参考人 15行目の5及び10 µg/kg体重/日投与群の2例以外、この2例というのは1例、1例ですか。この2例を毒性とみるのか、そうみないで偶発的なものとみるのかで違ってくると思うのです。6例中の2例なら毒性影響のような気がします、6例中の1例だと偶

発的なこともあり得るのかなというように判断が難しいと思います。

○青山座長 私も、しかもこの排卵というのは、読んでいくと、要はLHの血中濃度から一見サージのように高い値があったから排卵したと判断しているだけですよね。例えば卵を回収してみているわけではないので、1例がこのような試験の方法だと排卵していないというように判断されただけであって、6分の1ずつ偶発的にそういうものがあってもちっともおかしくないという数字ではあると思われますので、これ以上の情報がなければプロフェッショナルジャッジをする以外ないと思うのですが、吉田委員が御示唆くださったように、排卵に対する影響はないと読むのが妥当のように思われるのですが、江馬先生、いかがわれますか。

○江馬専門参考人 2例は、1例、1例ですか。

○吉田委員 2例ではないですか。1例、2例、1例、2例。

○江馬専門参考人 6例なので有意差は絶対出ないのです。

○吉田委員 1例、2例、1例、2例、2例。

○江馬専門参考人 どういうことですか。

○吉田委員 対照群2の1例。

○江馬専門参考人 対照群2の1例で、5 µg/kg体重/日で。

○吉田委員 2.5 µg/kg体重/日で2例、5 µg/kg体重/日で1例、10 µg/kg体重/日で2例。1例、2例、1例、2例だと思います。

○大倉課長補佐 済みません。原文を戻っていただきますと、先ほどの28分の7ページというところの一番下の2行なのですけれども、**All but two monkeys at the intermediate and high doses ovulated during treatment**、合計2匹なので1、1なのかなというところですが、いずれにしても、元のデータは見られないという状況で、この文で御判断をという状況ではございます。

○青山座長 ありがとうございます。

多分、各群にだったら、**All but two monkeys each in the**これとこれと来たら2匹ずつだけれどもね。

○江馬専門参考人 結果を想定するのはまずいと思います。こちらで記載から結果を想像するのはまずいと思うので、オリジナルが入手できなくて評価書から判断せざるを得ない状況であれば、判断できないというような記載にしたほうがよいと思うのです。

○大倉課長補佐 済みません。これのさらに原著がタブレットのほう、参照5-1、ファイザー：見直し用資料1というファイルですが、こちらの、65ページに真ん中に**TOXYCOLOGY Reference24**というのがあるページがあるかと思うのですが、ここの真ん中に(1)(2)(3)(4)とありまして、**Study group (1)**のその下に**Dosage**と**Sex, Number of test animals**とあって、そこの6のところに、(3)と(4)のところにそれぞれ十字のマークがついていまして、その下のこの十字の説明のところを見るとそれぞれ1例ずつだったということが御確認いただけるのかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

確かに第3群と第4群のNumber of test animals 6の次に十字がついていまして、各群1は確認できたと思います。いかがでしょうか。

○江馬専門参考人 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、排卵に及ぼす影響はないと読んで大丈夫と思われるので、この49ページ15行目、5及び10 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日投与群の2例以外全てが投与期間中に排卵し、MGAは雌の排卵に影響を及ぼさないと判断されたというように補う。それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。では、同意いただけましたので、事務局はそのように一言つけ加えるということをお願いいたします。

続きまして、50ページの3か月の月経周期投与試験に移りまして、この赤いバックグラウンドのコメントのところを議論すればよろしいですか。全部のコメントが載っていますね。

○武内評価専門職 はい。お願いします。

○青山座長 そうすると、これでLOAELは設定できるであろうということで江馬先生の同意をいただいておりますので、これが5、10、25 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日の投与で実施して、5 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日で僅かながら影響があった。ここがmarginalなのだけれどもというところをうまく表現したい部分ですね。この文言でもう少し補強して、5 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日はNOAELにはできなかったのだけれども、みられた変化というのは極めて微弱な変化であって、影響としてはmarginalであるというような補い方をできる部分はございましょうか。

どうぞ。

○江馬専門参考人 そのことに関して、おそらく松尾専門委員も同様なコメントをしていると思います。多分もう少し説明が必要だろうということだと思います。要するに、本調査会では、一番低いdoseの影響に対して毒性学的な意味があるという判断をしたということだと思うのですけれども、そういうことをうまく書ければとは思うのです。

○吉田委員 これは排卵には影響がないのですか。

○江馬専門参考人 影響はなさそうです。

○吉田委員 5 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日ではない。

○江馬専門参考人 そうです。

○吉田委員 青山先生、これは5 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日では先ほど今回の剤の最もsensitiveなエンドポイントが排卵抑制ということなのですからけれども、排卵には影響がない。

○青山座長 そうですね。

○吉田委員 排卵に影響がないということは5 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日で書いてありますか。書いていない。そこもやはり書く。

○青山座長 べきですね。

○吉田委員 先ほども記載していただいたので、文言を記載していただいて、今、江馬先

生のおっしゃったことにつなげるようなのでいかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

そのようにしたいと思いますが、これは一度お預かりしてもよろしいですか。それとも、ここでいい修文が出ますか。まず、50ページの10行目、25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群で月経及び排卵を示した動物は有意に少なかった、で切れていますが、この後に、例えば少なかったが、5及び10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日では。

○吉田委員 書いてありますね。

○青山座長 書いてありますか。

○吉田委員 済みません。13から14行目に、統計学的有意差はみられなかったと書いてるのは、これは5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日で排卵への影響に統計学的有意差はみられなかったということですね。これをどう判断するか。

○青山座長 では、こう書いてあるので。

○武内評価専門職 今、そこに書いてあるのは、月経周期の変化に関するものです。

○吉田委員 だから排卵は問題ないでしょう。

○青山座長 排卵抑制はみられなかったと理解してよいかということですから、そういう理解でよいですね。もし紛れるのであれば、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日では排卵を示せなかった動物がいなかったなり、排卵異常は誘発されなかったなり、補えばいいかと思ったのです。

○武内評価専門職 済みません。10行目に8分の3例で、25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群で排卵を示したほうが書いてあって、11行目に8分の5例で周期の変化が有意に多くみられた。これが重複しているということかと思いますが、片方消すということでもよろしいですか。

○青山座長 少し待ってください。排卵した、イコール正常な月経周期だったという意味ですか。そうすると、25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日では排卵したのは8分の3例しかいなかったということですね。10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日では周期の変化が有意に多くみられたというのだけれども、延長しただけなのですね。あるいはもしかすると、たまたま8分の3と8分の5で裏表のように見えますが、排卵した動物は8分の3であって、それを含むかどうかは別にして、性周期の延長が8分の5例にみられたという可能性もありますね。事務局、だからこれはこれで正しいのではないのでしょうか。その上で、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日では統計学的有意差はなかったと書いてあるのですけれども、変化は何もなかったとか、月経周期または排卵に影響を及ぼさなかったとか、影響はみられなかったとかと修文すれば明快になりませんか。

○吉田委員 多分データがこれで限られていると思いますので、それはある意味では先生方のエキスパートジャッジで、こういう限られたデータからエキスパートジャッジとして食品安全委員会専門調査会は、この上の用量ではある、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日ではちょっと疑わしい。では、次の5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日をどう考えるかというのをエキスパートジャッジで書き込んでいただくということに。

○江馬専門参考人 1群8例の実験で影響のあった頭数を有意差をもって判定するという

のは無理だと思います。だから、無理であればどうするかというエキスパートジャッジになるとは思うのです。だから、ここに余り統計学的な有意差はなかったとかあったとか書いても意味がないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

データを確認して、少なくとも5 µg/kg体重/日。

○江馬専門参考人 調査会でどの投与量で影響と判断したかということがポイントだと思います。

○青山座長 こう言えれば非常にすっきりすると思うのですが、5 µg/kg体重/日ではホルモンの濃度に変動がみられたのでNOAELとはしないけれども、少なくともそれは排卵や月経周期に影響を及ぼすものではなかったというように書いておけば、marginalだという意味は伝わる。ですから、できれば本調査会はそのように判断したというように書きたいところであります。あとはデータが本当にそうかというところですが、この記述だけでは、恐らくそうだろうと推測はできるのですが、事実として確認できますか。この場で確認できればそれで決定してしまいたいと思いますが、資料の原文で、どこかに排卵できなかった動物がいたわけではないということが出てきませんか。あるいは逆に今ここで、この前の資料で見たものの続きの中に、この続きも出ませんか。

○武内評価専門職 先ほどの資料の続きのReference25というのがこの原文にはなるのですが、今、JECFAの引用として書いている以上の情報はないものと思われれます。

○青山座長 これのページ2分の2を見ると、ちゃんと書いていますね。だから、これをもってそういうものはなかったと言えそうに思われるのです。

○吉田委員 青山先生、ある意味ではこういうdoseはadverseなのか、ある意味では薬理的なところですから、effect levelだとは思いますが、ただ、adverseかどうかというのは非常に微妙なところのlevelだろうということは、先生方もし思っていたければ、もしここに今で言う本当はLOELなのでしょうけれども、LOAELという値をつけるならば、ただし、このlevelはこういうように考えたということを解釈としてつけていただければよろしいのではないかと思います。

○青山座長 全く同意いたします。

では、ここについては少し座長で預らせていただいて、データが確認できる範囲でそのような表現をするということではよろしいでしょうか。これを見ると、何も動いていないのに何でホルモン影響があると言っているのかがここではわからなくなりつつありますので、落ちついて実データを確認させていただきます。

少し時間をとってしまって申しわけございませんが、51ページ以降の牛の試験3つについては、それぞれ、1つ目は対照群が設定されていない、2つ目は品種が複数入りまじっている、3つ目は投与用量が1つしかないということで、いずれも参考データにさせていただくということで、結果のみ、このように記載いたしました。これらについては、一応江馬先生からも御同意をいただいておりますが、ここについて先生方、御意見ございますでし

ようか。よろしいでしょうか。

では、続きまして、52ページ（5）投与試験（牛）であります、これも品種及び頭数が不明ということで参考データとさせていただきます。記述は変わっておりませんが、53ページの4行目にJECFAはNOELを設定できなかったとしているのを記入しております。

53ページ8行目から「乳腺増殖性病変の修飾作用に関する特殊試験（マウス）」の試験が来ております。これにつきましては、江馬先生から、乳腺発達の増加傾向は2.5 mg/kg体重/日投与群で観察され、より高用量ではMEAの有無にかかわらず有意であったと記載されているけれども、乳腺発達の影響が有意にみられた投与量はどこですかというような質問が来ております。

これに対しての事務局からの返事がここにあります、江馬先生、これにつきましてはいかがでしょうか。

○江馬専門参考人 5 mg/kg体重/日以上ということなので2.5 mg/kg体重/日がNOAELということになると思います。それから、乳腺発達傾向の有意はおかしいので、傾向は要らないと思います。

○青山座長 文言は、乳腺発達が有意に促進されたとか、そのような文言ですか。

○江馬専門参考人 傾向という記載はややこしくなるので、削除したほうがいいと思います。

○青山座長 事務局、今の部分、大丈夫でしょうか。それでいくと、5 mg/kg体重/日群で乳腺の発達が促進されているのであれば、NOAELは2.5 mg/kg体重/日とすべきではないかというのが今の江馬先生の御指摘ですね。

○江馬専門参考人 5 mg/kg体重/日ということは併用投与群なのですか。

○武内評価専門職 そうです。MEAとの併用投与群。

○江馬専門参考人 併用投与群だと、MGAのNOAELは設定できないことになるので、ややこしいですね。だから、単独の群が0.5、1.5、2.5 mg/kg体重/日で、NOELか。2.5 mg/kg体重/日で影響はないのだからNOAELでいいのですね。

○青山座長 2.5 mg/kg体重/日は単独群があるので、単純に53ページの35行、「5」を「2.5」に修正すれば今の江馬先生の御指摘に答えられるということになるかと思いますが、江馬先生、それでよろしいでしょうか。

○江馬専門参考人 はい。

○青山座長 では、ここはどのように修文したいと思います。

どうぞ。

○武内評価専門職 MGA単独投与群では、5 mg/kg体重/日ではみられていなくて10 mg/kg体重/日以上でみられているのですが、併用で5 mg/kg体重/日があるので2.5 mg/kg体重/日という御判断でよろしいということでしょうか。

○江馬専門参考人 表25ですか。

○青山座長 座長も誤解がありました。申しわけありません。江馬先生、事務局の答えが54ページの4行目からのボックスにあって、MGA単独投与群の場合は10 mg/kg体重/日以上で、併用群だと5 mg/kg体重/日で乳腺発達の増加が促進されているということです、単独群であれば5 mg/kg体重/日では出ていない。

○江馬専門参考人 単独群の5 mg/kg体重/日はあるのですか。

○武内評価専門職 ございます。

○青山座長 でも、ここの53ページの10行目には、5 mg/kg体重/日はない。

○武内評価専門職 済みません、所見の記載はございません。そういう群は存在するということです。

○青山座長 恐らく今、混乱しているのが、53ページの9～10行目にかけて、MGAを1年間混餌投与、表25でいくと、0.5、1.5、2.5、5、10、20 mg/kg体重/日、全群あるということですね。

○武内評価専門職 そうです。

○青山座長 そうすると、MGA単独投与群は5 mg/kg体重/日という群があって、そこでは出ていない。だから、単独群では5 mg/kg体重/日がNOAELという論法だということですね。ということです、よろしいでしょうか。失礼しました。では、NOAELは5 mg/kg体重/日のままで結構です。

ここまでよろしいでしょうか。議論が混乱して申しわけありません。54ページ「その他の試験」で免疫毒性試験が来ておりますが、これについては一部表の文言を修正させていただいております。

55ページ、56ページ、57ページで、57ページの5行目から、エストロゲン受容体への作用ということで追記いたしまして、奥田専門参考人に修文をいただいております。ここまで御意見ございますでしょうか。

では、ここまではよろしいとして、57ページの25行から「ヒトにおける知見」がございしますが、これについて、小川専門委員から幾つか御意見をいただいておりますので、まずは小川先生、御指摘の趣旨を御説明いただいてよろしいでしょうか。

○小川専門委員 済みません、わかりにくい書き方をしてしまったのですが、57ページの27行目のところで、ヒトにおける試験成績から、ヒトではMGAに対する忍容性が十分によいと示されているということになっているのですけれども、これは非常に限られたデータで、この表を載せることは別によろしいと思うのですけれども、がんの患者さんに投与してこういう所見がありましたということとか、多分月経に異常のある人で消退出血がみられたとかという反応であって、これで忍容性が十分問題ないという書き方をすることには抵抗があるというか、ここにこれを書く必要が余りないのではないかと思うので、削除してこのデータはデータとして載せればよいと思いますが、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、57ページの記述は、25行目「10. ヒトにおける知見」と来て、26行目に「ヒ

トにおける知見の概要を表28に示した」、これは残して、27行目、28行目、29行目を削除してしまう、そういうことのような御提案です。

ここについては、JECFAあるいは文献の記述に基づいて書いてあったのですが、我々はここまで強い記述は必要ないということで、削除するという判断であればそれでよろしいかと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。ありがとうございます。では、27～29行目は削除ということにさせていただいて、まずはデータをここに示すということで表を載せる。その上で、58ページの2行目から記述していくのでありますが、小川先生からの意見で、最後の1文、この情報及びMPAのこれこれであることが示唆されたについて、前段の内容からはおおむね避妊作用のある用量は0.5 mg/ヒト/日に相当することが示唆されている程度ではないでしょうかという御意見ですね。

○小川専門委員 「あらゆる薬理学的活性」を示す最低用量というものを担保できるものではなくて、この数値というのはヒトが避妊目的で経口的に使用される量ということなので、そこに相当する量としてはこれぐらいであろうということしか言えないと思いますので、そのぐらいの書き方のほうがよいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

いかがでしょう。先生方、御同意いただけますでしょうか。

そうすると、これが58ページの15行目からの記述をこのボックスの中に御指摘いただいたような書き方にすればよろしいということで理解していいですね。

○小川専門委員 もう少し私も整理して書かなければいけなかったのですが、13行目のMGAの「あらゆる薬理学的影響を認識する」ような用量というのが言い過ぎだと思うので、そのこのところの文言が避妊に経口的に投与される量の4分の1でしたか、これぐらいが想定されるという言い方で、後でもう少しきちとしたほうがよいかと思います。

○青山座長 では、これは座長預かりにさせていただいて、ここの記述例を小川先生、お送りいただけますように。趣旨は同意できていると思いますので、文言だけお預かりいたします。ありがとうございます。

最後に、59ページにJECFAの評価以降に公表されているMGAに関する科学的知見を検索したが、本評価書に記載したものを除き、MGAのリスク評価に資する科学的知見は得られなかったというのを追記するということまでよろしいでしょうか。

以後、「国際機関等における評価」というのが60、61、62、63ページと来ておりますが、ここについて大きな修正はございませんので、ここまではよろしいかと思います。

さて、5時になってしまいましたが、事務局、どういたしましょうか。

○大倉課長補佐 お願いします。

○青山座長 では、座長の采配が悪くてまことに申しわけございませんが、あと一息ですので、最後のところ、続けさせていただきたいと思います。

では、事務局、お願いいたします。

○武内評価専門職 64ページから「食品健康影響評価」でございます。

2～7行目の記載に関しては、薬物動態試験のところからまとめさせていただいております。

8行目、9行目が残留試験の結果でございます。

10行目、11行目のところ、遺伝毒性の結果でございますが、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないということでADIを設定することは可能と判断を書いております。

12行目から15行目が受容体との反応性で、16行目から各種毒性試験の結果でございますが、発がん性の話と催奇形性という言葉は使わないということですが、形態異常、生殖発生毒性の話、2つを書いております。

25行目からでございますが、まずイヌの2年間慢性毒性試験と1世代繁殖毒性試験において、NOAELが2 µg/kg体重/日と得られております。

また、27行目から、サルを用いた1月経周期投与試験で排卵抑制に基づくNOAELが1.5µg/kg体重/日。そして、同じくサルを用いた3月経周期投与試験、この「有意ではないが」という書き方は先ほどのところの修正に合わせたいと思いますが、LOAELが5 µg/kg体重/日というように得られております。

31行目、32行目に、今回のエンドポイントを判断するに当たってということで、非ヒト霊長類におけるMGAのホルモン作用を最も鋭敏な指標とすることが適当と判断したと書かせていただいております。

34行目から、非ヒト霊長類ということで、では、サルの2つ得られているうちから何をとるかということを書いておりますが、まず、1月経周期のほうはNOAELが得られた1.5 µg/kg体重/日の上が15 µg/kg体重/日ということで公比が10と大きいことを考慮すること。3月経周期のほうで得られているLOAELは、有意ではないという表現はよろしくないかもしれませんが、NOAELに近い値だと考えられることということで、それをまとめて3月経周期のほうのLOAELをADIの設定根拠として、それがNOAELに近い値であるということで、LOAELということから安全係数として2を追加するという案にさせていただいております。

40行目からまとめでございますが、先ほどの5 µg/kg体重/日に安全係数200を適用して、次のページの1行目、0.025 µg/kg体重/日というような案にさせていただいております。

この案につきまして、65ページのボックスに書いておりますが、山手先生、寺岡先生、奥田先生からは、御同意いただいております。

以上、御審議、よろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

では、最後のところでありますが、どうぞ。

○石塚専門委員 最初に青山先生のほうから、ここはペンディングにして。

○青山座長 NOAELをつけるかどうかという。

○石塚専門委員 26ページのラット、あれは飛ばして。

○青山座長 back to backで議論できるかなと思って、今、意識しながらここへ先に飛び込んでしまったのですが、では、済みません、先に26ページのほうで結論を出してからこちらへ行ったほうがすっきりしますか。よいですよ。

○石塚専門委員 もちろん、大丈夫です。

○青山座長 何が言いたいかといいますと、ここの90日間亜急性毒性試験、26ページから記載の件のNOAELを出すか、LOAELとするかという、これがLOAELを0.015 mg/kg体重/日と仮にした場合、これはmgですので15 µg/kg体重/日ですね。実は少なくともこちらでいくと、カニクイザルで1.5 µg/kg体重/日がNOAELでとれているので、ひるがえって、26ページにあります90日間亜急性毒性試験のラットの場合は、これがLOAELであっても恐らく総合的な判断には影響しないと思います。

それを前提に、乳腺の腫大をもって病理の先生方、これをLOAELとしてとっておくかどうかについて御判断をいただきつつ、最後の議論に行こうかと思ったのですが、つまりところ、このラットの亜急性毒性試験の結果は総合考察には出てきませんので、そうすると、27ページの2行目から6行目にかけての記述が、NOAELを設定できず、LOAELを0.015 mg/kg体重/日としたでも、結果論ではありますが、これでも特に問題はないし、乳腺腫大が有意差はなくても一応毒性所見としておくという慎重な立場をとったことになるかと思いますが、こういう提言の仕方はずるでしょうか。

吉田敏則先生、小川先生、いかがでしょうか。したがって、26ページ、(7) 90日間亜急性毒性試験では、LOAELを一番下の用量にしたとおさめておいて差し支えないのではないかと思いますのですが、あるいは石塚先生、これについて。

○石塚専門委員 私は同意できると思います。

○青山座長 ありがとうございます。

吉田敏則先生、どうですか。

○吉田敏則専門委員 LOAELにするのですね。わかりました。

○青山座長 ありがとうございます。

では、これで前の分を片づけておいて、それで64ページに戻ります。

まず、ここで重要なことは、先ほど来、議論いたしました非ヒト霊長類という言いにくい言葉ですが、霊長類が最もヒトに近いので、サルデータをADIの設定根拠にしたいという議論につきまして、御同意いただけるかどうか議論したいと思います。先生方、よろしいですか。あるいは別の議論がございますか。石塚先生、何かございますか。

○石塚専門委員 いいえ、ないです。

○青山座長 では、ここの論理は、カニクイザルを用いた試験のNOAELが最も低いということで、これに基づいてADI設定したいと思います。もちろん、言いませんでしたが、遺伝毒性については問題となる遺伝毒性がないのでADIを設定できるということは条件であります。

これでいきますと、3月経周期試験でNOAELが得られていないと先ほど判断しました。

極めてmarginalではあるのですが、残念ながら一番下の用量が5 µg/kg体重/日しかあっていなくて、1か月で1.5 µg/kg体重/日は担保できたのでありますが、3か月でNOAELがとれないというところを考慮して、少し追加の安全係数が要るだろうというような議論をしています。

まず、文言から考えましょうか。64ページの36行目に、有意ではない所見に基づくというのは事務局がおっしゃったとおりで少し修正したほうがよいと思うのですが、例えば微弱な影響に基づくとか、ニュアンスはそんなところですね。marginalなエフェクトというのをうまくそういうニュアンスの出る日本語にしたいというところですが、先生方、何かよいお知恵はございますか。弱い。極めて弱い影響みたいなイメージだと思うのです。

○山添委員 要は生化学的なパラメーターに限局した影響がみられたということですね。

○青山座長 はい。具体的に言ってしまったほうが、弱いだの、わずかだのと言うよりはよろしいですか。そうすると、35から36行にかけて、カニクイザルを用いた3月経周期投与試験において得られた生化学的な所見。

○山添委員 生化学的所見に限定された影響が認められた。限定されるけれども、影響が認められたということですね。

○青山座長 生化学的パラメーター、指標のほうがいいですか。

○山添委員 いや、パラメーターでもどちらでも結構です。

○青山座長 所見というと形態のような気がするので、指標でもよろしいですか。

○山添委員 そうですね。

○青山座長 では、生化学的指標の変動がみられたことからにしましょうか。では、みられたことからではなくて、みられたからLOAELにしたのだけれども、これはNOAELに近くというようなこと。

○山添委員 機能的な影響は認められなかったのです。機能への影響は認められなかったということです。

○青山座長 そうすると、生理学的指標に変動はみられたものの機能的な異常は認められなかったことから、このLOAELはNOAELに極めて近いと考えられるみたいな言い方でよろしいですか。このLOAELでよろしいですか。

○江馬専門参考人 LOAELから2を導き出すのか、NOAELから2を導き出すのか、どちらが書きやすいかという。

○山添委員 そちらですね。

○吉田委員 LOAELから2。

○江馬専門参考人 NOAELにして、ただ、このNOAELは生化学的な影響がみられているから、NOAELと言ってしまったら戻せないですね。

○山添委員 落とせないのです。だから、言わないほうがよい。

○吉田委員 ある意味の毒性量ではないということを記載すればいいと思うのです。一番感受性の高いエンドポイントというのは、サルのも月経周期あるいは排卵に対する影響がみ

られていないわけですね。生化学だけだということなので、でも、やはりどこかで軽微なというので、それで2を用いる場合は最小の安全係数であるということで、軽微なので最小の安全係数でよいのだというようなつながりで書き込むことがある。

○江馬専門参考人 2が軽微かというところでもないのです。LOAELからNOAELを導き出すための係数で1990年にルイスという人が、普通は2でよいと書いてあります。大体3でおさまる。だから、2とか3は別にそんな軽微ではないです。

○山添委員 軽微は余り言わないほうがよいと思うのです。だから、生化学的に非常に変動が認められたが機能に影響はなかった。一方で、 $1.5 \mu\text{g/kg}$ 体重/日でNOAELが得られていることを考えると、両者の試験の間にNOAELが近くに存在すると考えられた。そこでこの数字を選んだというような形でどうですか。

○青山座長 よい論旨ですね。

○江馬専門参考人 大体3。日本は10と言うけれどもね。

○山添委員 それを議論すると終わらない。

○青山座長 では、そのような趣旨で作文を座長預かりでさせていただいて、後ほど先生方に御承認いただくということでよろしいでしょうか。そう書ければ、そうすると、我々は極めてmarginalとはいえ、少し変動がみられたのでLOAELとした $5 \mu\text{g/kg}$ 体重/日をもとに追加の安全係数2を採用して、65ページにございます $0.025 \mu\text{g/kg}$ 体重/日をADIと設定するという結論にたどり着けるわけではありますが、先生方、これで御了解いただけますでしょうか。

では、そのような形で細かな文言、修文につきましては、座長で預からせていただいて、後ほど先生方に御確認をいただきたいと思います。

では、これまでの審議をもとに、酢酸メレンゲステロールに係る評価をまとめたいと思います。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は、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、酢酸メレンゲステロールの食品健康影響評価については、ADIとして $0.025 \mu\text{g/kg}$ 体重/日を採用することが適切で考えられるということで、資料6をもとにして報告書を取りまとめさせていただきたいと思います。

各専門委員の先生方には、後ほど修文案の御確認をお願いいたしますので、どうぞよろしく御意見を賜れますよう、お願いいたします。事務局、そのような作業をお願いいたします。

○武内評価専門職 御審議、ありがとうございました。

本日、御意見をいただいた内容については、座長と御相談させていただきながら、事務局で修正を行って、再び先生方に御確認をいただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

なお、本案については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見の対応については、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員 1点だけ。66ページの表29なのですけれども、今回は申し上げますが、せっかくこのように何回にもわたって先生方に御審議いただいているのですから、ここはJECFAの比較ではなくて食品安全委員会における一覧表に今後はしていただけるように思うのですが、これは次回以降でもよいので、今日はもう時間がございませんので、先生方のほうからも御意見が承れれば私はありがたいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

我々は結論を出すときにJECFAの追認をしているわけではないので、ここで議論した結果をせっくなのでこういう表に残すということで、今後はJECFAの表を丸写しすることにはしない。先生方が御同意くだされば、私は全く異論ございませんが、先生方、よろしゅうございましょうか。ありがとうございます。では、次回以降、そうすると事前資料が、結論が出る前に一応案として出していただいて、最終的に座長が預かって修正するという事になると思いますが、そのようにさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

では、引き続き議事（2）に移りたいと思います。その他、事務局は何かございましょうか。

○大倉課長補佐 本日は長時間の御審議、まことにありがとうございました。

その他、特にございませんが、次回の調査会は調整でき次第、改めて御連絡を差し上げますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

では、本日の議事はこれで全て終了いたしましたので、以上をもちまして閉会といたします。どうもありがとうございました。

（了）