

ホルモン活性内分泌活性を有する動物用医薬品の食品健康影響評価の考え方(案)

(2018年6月日 動物用医薬品専門調査会決定)

1. 背景

2016年、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、肥育ホルモンの一つである酢酸メレンゲステロール(MGA)について食品健康影響評価(以下「評価」という。)を行った。その際、JECFAがADIを設定している一方で、EUはMGAを含む肥育ホルモン(天然型も含む。)全般について、データが不足していることから定量的な評価は困難ができないとしてADIを~~設定~~できないとしていたことから、JECFA及びEUで議論された点について考え方を整理し、調査審議を行った。石川専門委員ご修文

MGA以外の(肥育)ホルモン剤についても、国際機関等によって~~評価~~の考え方が異なることから、今後、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会において内分泌活性ホルモン活性を有する動物用医薬品(以下「ホルモン剤」という。)についてを一貫性を持って評価するためには、その考え方を整理しておく必要がある。青木専門委員、石川専門委員、小川専門委員ご修文

【青木専門委員】(L12: ホルモン活性を有する動物用医薬品について)

定義に関わるものですが、効能効果にホルモン活性を謳っているものと理解します。一方、記載振りでみれば、成分(主成分・副成分・添加剤)にホルモン活性を有するものが含まれる場合も該当するように読み取れます(現実的には少ない)。

【事務局より】MGAの評価も含め、本「考え方」は製剤ではなく成分の評価に適用するものですので、有効成分として内分泌活性を有するものを対象としています。

2. 基本的な考え方

(1) 評価は、ホルモン剤を直接ヒトに投与した場合のリスクではなく、ホルモン剤を投与された動物由来の食品をヒトが摂取した際のリスクについて行う。したがって、畜産物を介したヒトの経口摂取によるばく露量についても検討する。

(2) 毒性試験等の評価では、①投与による直接的な毒性影響(~~adverse effect~~)に加え必要に応じて、②投与による間接的な毒性影響について得られた知見を確認・検討する。

小川専門委員ご修文

【小川専門委員】直接的な影響(adverse effect)とありますと、

直接的な影響の訳がadverse effectという意味か、直接的な影響=adverse effectで、間接的な影響はadverseではない(3.において、間接的な影響も検討するとしていますので、後者ではないとわかりますが、)としているようにとられないかと危惧されます。

「①投与による直接的な毒性影響」あるいは、単に(adverse effect)は削除してはいいのでしょうか?

【事務局より】「①投与による直接的な毒性影響」に修正しました(以下3.(1)、(2)も同じ)。ご確認をお願いいたします。

改めて用語集等確認したところ、adverse effectは「有害影響」としておりました。また、「毒性」は「toxic」と訳されますので、「有害影響」としてよろしいでしょうか?

(3) 剤の化学構造から考えて畜産物を介してヒトの健康に及ぼす影響が極めて低いと考えられるタンパク質及びペプチドホルモンについては、残留性等の情報に基づき以下に示す詳細な検討を行わない場合がある。

(4) 当面、国際機関等によって評価の考え方が異なるホルモン剤について、以下に示す

28 詳細な検討を行う。事務局修正

29

30 3. 評価方法

31 (1)ホルモン剤の投与による直接的な毒性影響

32 ① 遺伝毒性

33 評価対象のホルモン剤に、~~は~~生体にとって特段問題となる遺伝毒性がないと判
34 断できるかを検討する。石川専門委員ご修文遺伝毒性がないと判断できれば、各種
35 毒性試験から求められた NOAEL 又は LOAEL から毒性学的 ADI を設定すること
36 は可能と考える。

37

38 ② エンドポイント

39 評価対象のホルモン剤に対する感受性に種差があるかを検討する。各種毒性試
40 験等で得られた知見から種差が認められれば、それを考慮した上でヒトへの外挿可
41 能なエンドポイントを決定する。

42

43 ③ 間接的な DNA 及びヒストンタンパク質等への化学修飾により間接的に遺伝子発
44 現が調節される制御機構(エピジェネティック)による影響事務局修正

45 ヒトが畜産物を介してホルモン剤を摂取することによって DNA 等への化学修飾に
46 による遺伝子発現が調節される等の影響について、評価対象物質について具体的
47 に考慮すべき知見があるかを総合的に考察・確認する。小川専門委員ご修文

48 知見がある場合は、精子形成時期等の DNA 複製時が最も影響を受けやすいと
49 考えられることから、生殖発生毒性試験のエンドポイントに含めて総合的に判断する
50 ことについて検討する。

【小川専門委員】(マイナーな点ですが)最も受けやすい時期は決まっているようでしたら、「等」は不要に思います。少しご検討いただけませんか。

【事務局より】2007年にEFSAが示していたエピジェネティックな影響として精子形成期が挙げられていましたが、必ずしもこれに限る必要はないと考えております。

51

【事務局より】「間接的な DNA 及びヒストンタンパク質による」という記載が分かりにくいことから修正しました。ご確認をお願いいたします。(2)④も同様に修正しています。

52

53 ④ ばく露時期による感受性の差

54 ヒトが出生前、周産期、思春前期又は閉経後の時期に評価対象物質を畜産物を
55 介して摂取することによる影響について、具体的に考慮すべき知見があるかを確認
56 する。

57 知見がある場合は、③と同様に、生殖発生毒性試験のエンドポイントに含めて判
58 断することについて検討する。

59

60 (2)ホルモン剤の投与による間接的な毒性影響

61 ① 考慮すべき内因性ホルモン等

62 ホルモン剤の投与により家畜体内で増加する別のホルモン(内因性ホルモン)等

- 63 があるかを確認する。
- 64
- 65 ② 考慮すべき内因性ホルモン等の量の変化
- 66 ①で家畜体内で増加する内因性ホルモン等がある場合、その増加は投与しない
- 67 動物での生理的な変動範囲内の影響かについての知見を確認する。
- 68
- 69 ③ ヒトへの影響
- 70 ②で生理的な変動範囲内を超えると考えられる場合、その内因性ホルモン等に
- 71 関するヒトの経口吸収率及びヒトの生理的なホルモンの変動範囲等を総合的に考
- 72 察し、ヒトへ及ぼす有害影響について検討する。
- 73
- 74 ④ その他
- 75 ばく露時期による感受性の差や DNA 及びヒストンタンパク質等への化学修飾に
- 76 より間接的に遺伝子発現が調節される制御機構による影響については、上記の①
- 77 ～③までを検討した後、更に必要があれば検討する。
- 78

【事務局より】

タイトルを「ホルモン活性を有する動物用医薬品」としてありますが、L11 に記載したとおり国際機関の評価が分かれているのは肥育目的に使用される性ホルモン剤で、調査会決定の目的はポジリス制度導入により暫定基準が定められた同様の剤を調査審議する際の方針を整理するものです。本調査会決定のタイトルについてご検討をお願いします。

【小川専門委員】 タイトルにつきましては、「肥育目的に使用される性ホルモン活性を有する動物用医薬品の食品健康影響評価」でも良いと思います。

【青木専門委員】

「ホルモン活性を有する」という表現（定義）が不明瞭に感じます。「事務局より」の記載内容や、その他のホルモン剤で「評価の考え方」が必要なものが想定されないというのであれ、「肥育目的の性ホルモン剤」に指定・限定するのが良いと感じます。L12 へのコメントも踏まえて、「肥育を目的とする性ホルモン剤」、または同じ趣旨のタイトルにするのが良いと考えます。

【事務局より】

動物用医薬品の評価は使用目的が前提ではありますが、評価の考え方は使用方法によって変わるものではないこと、又、内分泌活性を有する物質が所謂「ホルモン」と呼ばれていることから、タイトルを「内分泌活性を有効成分とする動物用医薬品」とし、「1. 背景」の2パラで肥育を目的とするホルモン剤についての評価の考え方として整理する旨の記載に修正しました。

また、2（4）に当面は国際機関によって評価の考え方が異なるホルモン剤について本調査会決定を適用する旨の記載をしました。ご確認をお願いいたします。

79

80

【小川専門委員】 全体的に、知見がない場合は、十分検討されていて知見がない場合と十分に検討されていないため、知見（あるいはデータ）がない場合があると考えますが、後者はどのような扱いになるのでしょうか？少々わかりにくいかもしれません。

【事務局より】 「知見がない場合」に十分検討されたか否かは結局知見の有無に反映され

ると考えますが、negative publication bias も考えられますので注意は必要と思われ
ます。また、文献調査の結果、知見がない場合に食安委が知見（データ）を得るために
研究を行うことはありませんので、検討されていて知見がない場合又は検討されてい
なくて知見がない場合のいずれについても、その項目における検討は終了となりま
す。

【小川専門委員】検討された上で、知見があると判断されている場合は次に進むという
ことですね。了解いたしました。

81

【石川専門委員】お送りいただいた素案について確認しました。
「エピジェネティクス」の記載についても、わかりやすくなったと思います。

82