

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第223回) 議事録

1. 日時 平成31年4月19日(水) 14:00~16:57
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
  - (1) 動物用医薬品(酢酸トレンボロン)に係る食品健康影響評価について
  - (2) 農薬・動物用医薬品(ペルメトリン)の食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について(案)
  - (3) 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、島田章則専門委員、島田美樹専門委員、  
下地専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、宮田専門委員、吉田専門委員、  
渡邊専門委員
  - (食品安全委員会)  
山本委員、吉田(緑)委員
  - (事務局)  
箆島評価第二課長、入江調整官、青山課長補佐、一ノ瀬専門官、酒井専門官、  
大谷評価専門職
5. 配布資料
  - 資料1 2019年度食品安全委員会運営計画
  - 資料2 意見聴取要請(平成31年4月18日現在)
  - 資料3 (案)動物用医薬品評価書「酢酸トレンボロン」
  - 資料4-1 農薬・動物用医薬品(ペルメトリン)の食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について(案)
  - 資料4-2 (案)農薬・動物用医薬品評価書「ペルメトリン」
  - 参考1-1 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施基準」に基づく報告について(フェニトロチオン)
  - 参考1-2 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施基準」に基づく報

告について（ベタメタゾン）

参考1-3 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施基準」に基づく報告について（[モノ，ビス（塩化トリメチルアンモニウムメチレン）] - アルキルトルエンルベンズロン）

参考1-4 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施基準」について

## 6. 議事内容

○青山座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第223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、須永専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員が御欠席でいらっしゃいますので、残る11名の専門委員で議論を進めたいと思います。

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223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、そちらを御覧ください。

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。

○青山課長補佐 議事の確認の前に、4月1日付けで事務局の人事異動がありましたので、御紹介させていただきます。

評価第二課長として、箆島が着任しております。

評価調整官として、入江が着任しております。

課長補佐として、私、青山が着任しております。

専門官として、一ノ瀬と酒井が着任しております。

どうぞよろしくをお願いいたします。

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「（1）動物用医薬品（酢酸トレンボロン）に係る食品健康影響評価について」と「（2）農薬・動物用医薬品（ペルメトリン）の食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について（案）」及び「（3）その他」です。

次に、資料の確認をお願いします。

本日の議事次第、委員名簿、座席表の2枚紙。

資料1から資料4、枝番号がございますが、議事次第の裏面に記載されているとおりです。

このほか、参考資料を2種類と机上配付資料を1種類お配りしております。

また、御審議の参照資料等は、タブレットにて、お一人に1台ずつお配りしております。

不足の資料等がございましたら、事務局にお知らせください。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局のスタッフが大きく変わられたようですので、先生方、引き続きよろしく願いいたします。

不足の資料等はございませんか。大丈夫ですか。

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、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。

○青山課長補佐 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（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。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、提出いただいた確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。

それでは、議題に入ります前に、本年度の運営計画について説明があると伺っております。事務局から説明をよろしくお願いいたします。

○箆島評価第二課長 それでは、議事に入る前に、2019年度食品安全委員会運営計画につきまして、御説明申し上げます。

資料1を御準備いただけますでしょうか。

1ページ目でございます。審議の経緯です。企画等専門調査会での審議を経まして、国民からの意見の募集を経て、3月26日の食品安全委員会で決定されたものでございます。

2ページ目をおめぐりください。一番上の、第1、「2019年度における委員会の運営の重点事項」でございます。第1に重点事項を書いております、第2以降は、個別の中身になっています。

「（2）重点事項」を御覧ください。①としまして、「食品健康影響評価の着実な実施」ということで、読み上げますと、「食品の安全に関する国際的動向を踏まえた我が国の食品の安全の確保に資する制度の見直し等を踏まえ、客観的かつ中立公正なリスク評価を推進する。2019年度においては、特に以下の事項に係る取組を重点的に行うこととする」ということで、a、b、cの記載があります。

aにつきましては、法律改正等に伴いまして、対応が求められてくる内容を記載しております。食品衛生法の改正に伴いまして、食品用器具・容器包装についてのポジティブリスト制度が導入されてまいりますので、器具・容器包装から食品へ移行する物質について、評価ガイドラインを取りまとめ、また、リスク評価依頼がなされた物質について、順次、リスク評価を行うこと。それから、農薬取締法の改正に伴いまして、導入される農薬の再評価について、対応を進めることが記載されております。

bにつきましては、評価ガイドラインに係る記載で、まず農薬につきまして、評価ガイドラインを作成していくこと。それから、添加物につきましても、評価ガイドラインの改定を検討する旨が記載されているところです。

cは、評価手法等の記載でございまして、ベンチマークドーズ法につきまして、ガイドラインの作成を進めること、また、*in silico*評価手法につきまして、知見の蓄積を行う旨が書かれているところです。

②は、「リスクコミュニケーションの戦略的な実施」ということで、ここでは重点テー

マと重点対象を絞って行うことの記載があります。重点テーマにつきましては、下でございますが、リスクアナリシス及び食品安全の基本的な考え方と食中毒の2つでございます。

重点対象ですが、従来の学校教育関係者に加えまして、食品関係事業者も対象とする旨が記載されているところでございます。

③、「研究・調査事業の活用」でございます。3ページ目に移っていただきまして、ロードマップは、食品安全委員会が推進すべき研究や、調査の方向性を明示するものですが、2020年度から2024年度までの5年間を明示するための内容の改正を行う旨の記載がございます。

④に「海外への情報発信、国際会議等への参画及び関係機関との連携強化」が記載されているところでございます。

3ページ目の第2以下が個別の内容になっています。

まず「第2 委員会の運営全般」でございます。 (1) としまして、食品安全委員会は、毎週火曜日に開催している旨の記載でございます。

(3) に専門調査会の開催についての記載がありますが、内容に変更はございません。

④としまして、委員会と専門調査会の連携の確保についての記載があるところでございます。

4ページ目をお願いいたします。「第3 食品健康影響評価の実施」でございます。まず「1 リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件の着実な実施」としまして、(1)～(3)と分けていますが、いずれにつきましても、計画的・効率的な調査審議を行う旨の記載となっています。

真ん中辺りですが、「2 評価ガイドラインの策定等」ですが、先ほどの重点事項で御説明申し上げましたので、説明は割愛させていただきます。

5ページ目でございます。第4につきましては、食品健康影響評価が終わりまして、その結果を通知した後のリスク管理機関の対応に問題ないかどうかの確認等を行う業務でございます。これも計画的に着実にやっていく旨の記載があります。

「第5 食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」でございますが、ここは先ほど重点事項で御説明申し上げました、ロードマップの改正の話となっております。

6ページ目をお願いいたします。「2 食品健康影響評価技術研究の推進」と「3 食品の安全性の確保に関する調査の推進」でございますが、これはいずれも改正されましたロードマップを踏まえて、対応していく旨の記載となっております。

7ページ目をお願いいたします。「第6 リスクコミュニケーションの促進」でございます。この上4行は、重点事項で御説明申し上げましたので、割愛させていただきます。

新たな取り組みとしまして、「1 様々な手段を通じた情報の発信」の2行目でございますが、新たな媒体の活用について、検討する旨の記載があるところでございます。

8ページ目をお願いいたします。上から3分の1辺りでございますが、「2 「食品の安全」に関する科学的な知識の普及啓発」ということで、「(1) 意見交換会、講師派遣等」

については、重点テーマに基づきまして、講座ものの2つ「みんなのための食品安全勉強会」と「精講：食品健康影響評価」を実施する旨の記載がございます。

下から5行目辺りにありますが「フードチェーンの一部をなす流通に携わる事業者に対して、科学的根拠に基づく情報を提供する」というのが、新たな取組として、記載のあるところがございます。

9ページ目の「第7 緊急の事態への対処」、10ページ目の「第8 食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用」につきましては、日常業務といいたしでしょうか、計画的に行うものでございますので、説明は割愛させていただきます。

「第9 国際協調の推進」につきましては、委員及び専門委員に行っていただく、あるいは事務局員が行かせていただくということで、現在決まっているものをここにお示ししているものでございます。

説明は以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から御説明がありましたが、これらにつきまして、御質問、コメント等、先生方からございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、議題（1）に入りたいと思います。

本日の議題は「（1）動物用医薬品（酢酸トレンボロン）に係る食品健康影響評価について」です。

それでは、事務局から、説明をお願いいたします。

○大谷評価専門職 資料3の審議の経緯を御覧ください。

酢酸トレンボロンはポジ剤で、2014年に厚生労働省から、残留基準値設定に係る諮問を受けました。昨年度の調査事業で収集整理した家畜における薬物動態、毒性試験等の知見についても、今回、こちらの評価書案に記載をしています。

内分泌活性を有する動物用医薬品については、昨年調査会決定した評価の考え方の中で、机上配付資料でお配りしておりますが、国際機関等によって、評価の考え方が異なるものの評価方法について、整理が行われました。今回に関しては、その際の基本的な考え方及び評価方法に沿って、御議論いただければと思います。

本日は、食品健康影響評価の手前まで御審議いただければと思います。

まずは毒性試験以外の部分の御説明をいたします。

8ページをお開きください。「I. 評価対象動物用医薬品の概要」について整理をしております。

「6. 構造式」は2つ並んでおりまして、事前にお配りしていたものには、上の構造式を載せていたのですが、島田美樹先生、宮田先生、青山座長より、酢酸トレンボロンではなく、トレンボロンの構造式になっているとの御指摘を受けて、修正をしております。

9ページの2行目から、「7. 使用目的及び使用状況」です。酢酸トレンボロン、以下、TBAと表記しますが、タンパク同化作用を持つ合成ステロイドで、分子の17位に $\alpha$ と $\beta$ の2

種類のエピマーが存在します。市販品は、酢酸トレンボロンの $\beta$ -エピマーです。

用途としましては、肉用牛に対して、体重増加や飼料効率の向上などを目的として、使用されます。

用法としては、酢酸トレンボロン単独、あるいは $17\beta$ -エストラジオール又はゼラノールと併用して、食肉処理前の60日から90日間にわたって、直にインプラントを皮下移植する投与が行われます。

9行目からは、海外での使用状況です。米国、カナダ、オーストラリアにおいては、一定の処方に基づいて、酢酸トレンボロン等のホルモン剤の使用が認められています。

一方で、欧州では、成長促進を目的とした使用が禁止されています。また、ホルモン剤が使用された牛肉及び牛肉製品の輸入も禁止されています。

15行目から、国内での使用状況になりまして、日本では、1960年代から、去勢牛の肥育促進を効能・効果とする天然型ホルモン剤が承認・使用されておりましたが、1999年に事業者が自主的に承認を取り下げました。酢酸トレンボロンを主剤とするホルモン剤については、これまで承認・使用されたことはありません。また、ヒト用医薬品としての承認・使用もありません。なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている剤です。

次のページに行っていただきまして、「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」です。【事務局より】に書いているとおり、代謝物の記載については、以下のように統一しております。 $\alpha$ -トレンボロン、 $17\alpha$ -トレンボロンは $\alpha$ -TBOH、 $\beta$ は $\beta$ -TBOHと表記する旨、記載をしております。

7行目から、「1．薬物動態試験」です。薬物動態試験と残留試験は、非常に実験数が多いので、特に御確認いただきたい試験とポイントとなる試験に絞って、御説明をさせていただきます。

まず8行目から「(1) 薬物動態試験 (ラット)」です。胆管カニューレを装着したラットに標識酢酸トレンボロンを単回静脈内投与した試験で、投与した放射活性の84%が投与後24時間に胆汁中に排泄されました。同定された代謝物は、図1に示されています。

こちらの11ページの図1についてなのですが、ボックスにあるとおり、右上の構造式になるのですが、2位の置換基がCHとなっているのですが、島田美樹先生より、これは水酸基との御指摘をいただいておりますので、もし差し支えなければ、こちらは後日、赤丸をつけている部分を水酸基に修正させていただければと思います。

13ページをお開きいただきまして、23行目から、不妊牛の耳根部に標識酢酸トレンボロンを皮下移植投与した試験です。インプラントからの吸収は緩やかで、インプラントからの消失半減期は68日から84日であった。移植投与後、3か月にわたって、放射活性の約33%が血漿中で抽出され、そのうちの70%をトレンボロンが占めた。主要排泄経路は、胆汁及び尿中であった。投与3か月後の組織中濃度は、肝臓で0.5 ng/g、腎臓で4.5 ng/g、その他では約1 ng/gであったということです。

次の試験は、泌乳牛を用いた試験です。酢酸トレンボロンは、搾乳牛は適用外なので、参考情報といった程度だと思えますが、泌乳牛に標識酢酸トレンボロンを皮下移植投与したところ、40行目の終わりですが、乳汁中に排泄された放射活性は1%未満であったということです。

14ページの26行目になりまして、牛を用いた薬物動態試験が記載されておりますが、こちらについて、【事務局より】で、本評価に必要な試験か御確認いただくようお願いしていました。島田美樹先生、宮田先生より、トレンボロンの動態についての記載がないので、削除が良いと思えますということで、コメントをいただいております。

17ページをお開きいただきまして、(5) (6) と昨年の調査事業で収集された試験のデータを記載しております。

まず(5)ですが、未成熟の雌牛に皮下移植投与を行って、30日後の肝臓、あるいは筋肉中の酢酸トレンボロン代謝濃度が検討された試験です。こちらについては、下のボックスにあるのが、調査事業有識者検討会での結論なのですが、この試験については、筋肉ごとにどの程度未変化体や代謝物があるかという論文として採用し、事務局で薬物動態の項に使えるかどうかを検討するということだったのですが、部位ごとのデータは、この試験以外にはないので、こちらに載せているということです。

15行目から、こちらにも牛の試験ですが、酢酸トレンボロンとエストラジオールの合剤を皮下投与された牛の血液、尿及び糞を解析した試験です。尿及び糞では、 $\alpha$ -トレンボロンが主要な代謝物であった。一方、血清中の主要な代謝物は、 $\beta$ -トレンボロンであり、酢酸トレンボロンを投与された全ての牛の血清から検出されたということで、こちらの試験については、排泄される尿中と胆汁中に $\alpha$ の形で出る点、血中では、尿と異なり $\beta$ が主たる代謝物であることなどが記載されています。評価書に代謝経路を記載する際に、種々の組織の主たる代謝物を記載する必要があるため、採用する必要があるということで、コメントがつけられております。

18ページの24行目に行きまして、こちらにも調査事業で得られた文献です。ヒトの代謝試験で、標識酢酸トレンボロンをハンバーガーに注入して、ヒトに食させることで経口投与をして、尿を72時間にわたって採取した試験です。放射活性の排泄率は、24時間までに約50%、尿の分画ごとの放射活性の割合を測定したところ、主な放射活性は、グルクロン酸抱合体分画で54.7%、硫酸抱合体、遊離型それぞれの分画では29.9%、24.4%であったということです。

各分画に含まれる代謝物については、硫酸抱合体分画は、主に2つの未知の代謝物により構成されており、また、遊離型分画では、 $\beta$ と $\alpha$ 、トレンジオン及び複数の極性代謝物により構成されていた。グルクロン酸抱合体分画は、主に $\alpha$ -トレンボロンと少量の $\beta$ -トレンボロンより構成されていたということで、代謝経路をみるのに最も優れた論文であるというコメントがついています。

その下から、「2. 残留試験」に行きまして、24ページをお開きください。9行目から

です。去勢牛に酢酸トレンボロンの配合剤を移植して、投与15日及び30日後の筋肉、肝臓、腎臓、脂肪中のエストラジオール、 $\alpha$ -トレンボロン、 $\beta$ -トレンボロンの濃度を測定したというものです。

それらの結果は、25ページの表17にエストラジオール、表18に $\alpha$ -トレンボロンと $\beta$ -トレンボロンの濃度がまとめられています。

エストラジオールを御覧いただきますと、最も残留が多いのは肝臓で、15日目で84.8 pg/g、次いで多いのは脂肪で67.1、腎臓で60.4、筋肉で13.4となります。30日目には、肝臓では28.6まで低下しますが、腎臓と脂肪では、低減は緩やか、あるいは残留濃度は変わらないということです。

下の表18を御覧いただきまして、 $\alpha$ -トレンボロン、 $\beta$ -トレンボロンの濃度について、左側の列は、配合剤を投与した場合、右側は、単剤を投与した場合で、表の上側は $\beta$ 、下側は $\alpha$ と区切ってまとめています。御覧いただきますと、最も顕著な傾向が見られるのは、 $\beta$ -トレンボロンの単剤をみていただければと思うのですが、肝臓で多く、次いで脂肪、腎臓、筋肉ということで、濃度が残留しています。

本文に戻っていただきまして、24ページの15行目からなのですが、ボックスでも御確認いただきたいことなのですが、エストラジオールの濃度を、未処置の対照群において、天然に生じた濃度と比較すると、許容可能な安全値よりも大幅な低値を示したと記載しております。この「許容可能な安全値」という訳なのですが、本文中の記載に忠実に和訳をした場合は、25ページの上のボックスに書いてあるとおり「許容可能な増加量」と訳するのが適切だと思うのですが、26ページの12行目にあります「acceptable safe incremental levels」という表現がされておまして、こちらについては「許容可能な安全値」ということなので、24ページもこちらに合わせて「許容可能な安全値」と和訳しておりますので、御確認いただけたらと思います。

31ページの25行目に行っていただきまして、こちらも御確認いただきたい試験になるのですが、去勢牛と未經産牛に対して、配合剤を移植投与する試験が行われました。

結論としては、32ページの5行目からですが、移植投与60日後の主要組織中の $\alpha$ と $\beta$ の濃度は、「[II. 2. (3)①]」という24ページの9行目からの試験になるのですが、こちらで報告されている濃度と同様の傾向がみられたと記載しております。このことについて、同様の傾向がみられたとって良いのかどうかをボックスで確認しておりましたところ、島田先生からは、同様の傾向が見られたとは言い難いので、同様に検出されたという表現ではいかがでしょうかというコメントをいただきました。

宮田専門委員からは、同様の傾向があるとは思いますが、結論として何が言いたいのかわからないので、具体的には、例えば肝臓では $\alpha$ の濃度が高くなどのように記載してはどうかという示唆をいただきましたので、7行目に行きまして「同様に検出され、肝臓では $\alpha$ -TBOHの濃度が高く、筋肉及び脂肪では $\beta$ -TBOHの濃度が高かった」と修文をしております。

少し飛びまして、71ページをお開きください。「9. その他の試験」と整理しております。14行目からです。まず15行目からの試験ですが(1)タンパク質結合に関する *in vitro* の試験ということで、高齢女性由来ヒト血漿を用いて、 $\alpha$ 及び $\beta$ -トレンボロンのコルチコステロイド結合グロブリンに対する親和性を測定する試験を記載しております。これらの親和性は非常に低く、グロブリンに対する $\alpha$ 及び $\beta$ の親和性は、テストステロンに対する親和性の約1%であったということです。22行目から23行目に行きまして、 $\beta$ -トレンボロンの総血液クリアランスは、テストステロンの2倍であったということです。

次の試験は、ラットを用いたタンパク質結合に対する影響ということで、ラットの頸部に酢酸トレンボロンを7日間又は14日間皮下投与をして、タンパク質結合に対する影響を調べたものです。投与群では、対照群と比べて、成長率の亢進が見られましたが、その成長率は、水分保持量の増加に起因するものではなく、総窒素含有量が有意に高いという結果でした。総脂肪含有量は有意ではないものの、8.3%減少したという結果も出ています。一部の組織では、酢酸トレンボロンに対するタンパク質合成速度については、子宮及び骨格筋がまじった組織タンパクのタンパク質合成速度が有意に減少したということです。このことは、タンパク質合成に用いられるチロシンプールの特異的な活性の変化によるものではなく、合成速度の変化を反映したものと考えられたということです。

次の試験は、こちらでも調査事業で得られた試験になりまして、ラットを用いたハーシュバーガーアッセイが行われています。ラットに対して、テストステロンプロピオネート又は酢酸トレンボロンが10日間皮下投与された試験です。組織重量に対する酢酸トレンボロンの皮下投与の作用として、最高用量の200  $\mu\text{g}/\text{日}$ 投与群でのみ、腹側前立腺、精囊+凝固腺、カウパー腺の組織重量が有意に増加した。全ての酢酸トレンボロンの皮下投与群では、球海綿体筋と肛門挙筋の組織重量が有意に増加した。一方で、副腎の組織重量は減少したということです。

17行目からですが、酢酸トレンボロンの経口投与によるアンドロゲン作用を検討するため、酢酸トレンボロンが10日間経口投与されたということで、こちらでは経口投与による組織重量増加作用は、皮下投与群に対する作用と比較して弱く、陰茎亀頭に対する作用での比較は約100分の1、腹側前立腺、SVCGに対する作用の比較では、約80分の1の力価であったということです。

次の試験も調査事業で得られた試験となります。ラットに酢酸トレンボロン又は溶媒を6週間連続で皮下投与したところ、酢酸トレンボロン投与群では、脂肪が減少した。血清トリグリセリド、HDL、LDLは、酢酸トレンボロン投与群では、それぞれ62%、57%、78%減少したということです。酢酸トレンボロン投与群の前立腺の組織学的検査では、前立腺組織重量の増加を伴った良性の過形成が観察されましたが、心臓及び肝臓に対する有害影響は観察されなかったということです。

こちらの試験については、検討会の結論として、薬物動態ではなく、薬理的及び毒性的な内容を採用するのであれば、評価書に採用しても良い。評価書全体をみて、採否を決め

るということで、コメントが出されております。

25行目からの(7)の試験を御覧いただきまして、アンドロゲン作用及び同化作用に対する影響ということで、ラットを用いた試験です。こちらの試験では、酢酸トレンボロンの同化及びアンドロゲン様作用は、テストステロンの約5倍強かったという結果が出ております。

(8)の試験は、ラットを用いたエストロゲン作用を見た試験でして、74ページに結論を書いておりますが、酢酸トレンボロンは、本質的にエストロゲン活性を示さず、エストラジオールの約1,000分の1の活性が確認されたということです。

75ページの23行目、「11. ヒトにおける知見」ということで、ボランティアに酢酸トレンボロンを1日おきに14日間筋肉内投与した試験です。投与量は5又は10 mg/人です。5 mg/人投与群では、窒素保持を含めた窒素バランスが崩れ、10 mg/人投与群では、一部の女性で月経周期の乱れがみられ、軽度ではあるが、17-ケトステロイドの排泄の減少がみられたということです。投与による17-ヒドロキシコルチコステロイド排泄への影響及び血液のパラメーターへの影響はみられなかったということです。

以上で、前半部分の説明を終わります。

○青山座長 どうもありがとうございました。

非常に分厚い評価書ですので、前半部分だけでも随分たくさんありますが、いつものように順にみていきたいと思えます。

実際の化合物の使用につきましては、国内での承認は1999年に取り下げられているということから、国内での使用実績は現在はないと考えてよろしいと思えます。

一方で、海外ですと、アメリカ、カナダ、オーストラリアでは一定の処方に基づいてTBA等のホルモン剤の使用が認められているということです。輸入の肉には、これがごく微量だとは思いますが、一定の濃度で検出される可能性があるとお考えいただいてよろしいと思えます。

まずいつものように薬物動態試験であります。データが非常に豊富ですので、事務局の説明も基本的には事務局からの質問に対する専門の先生方のコメント等を中心にしていただけたと思っております。全体を島田美樹先生と宮田先生からかいつまんでもう一度ご確認いただけたらありがたいのですが、一部事務局からの質問に対するお答えも含めて、特に11ページの構造式の修正等々も含めて、島田先生、まずよろしいでしょうか。

○島田美樹専門委員

11ページの代謝物なのですが、印刷の関係だと思えますが、個人的に2位に入っているのは、OHではないかと思えました。

それと、その前で、全体のこの図1の放射性の活性と、文章中に書いてあった文献中のパーセンテージが異なるということなのですが、個人的には構造が同定されたものが、ここに示されているという形で、一部の非放射活性から算出されているのではないかと思っております。

あとは、特徴があって、血漿中では $\alpha$ 体が多くみられて、尿中では $\beta$ 体が検出される構造として、特徴的だったという印象を持っております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

一応先生方にも御確認いただきたいと思うのですが、11ページの図1を見ていただくと、一番上にTBAがあって、その次の列の右端に、このまま読むとCHに見えなくもない部分があります。しかし、「O」がおにぎりのような形ですので、おにぎりの右側が欠けてCに見えてしまうだけで、ここはOHではないか。さらに、「O」ではなく「C」だというなら結合手が余ってしまうのでCH<sub>3</sub>でないといけないような気がするので、ここは恐らくOHであるべきでしょうというのが島田先生の御意見だったと思います。

データがあるわけではないので、厳密に言うと確認しにくいところではあるのですが、常識的に考えると印刷の事情でCに見えるだけでOHと考えるのが妥当だと思うのですが、宮田先生もこのあたりのお考えは御同意いただけているのでしたね。

○宮田専門委員 それで良いと思います。

○青山座長 それでは、ここはOHということで、印刷のかすれを修正するという扱いでいきたいと思いますが、先生方、CHかもしれないという御意見はございますでしょうか。よろしいですか。

どうぞ。

○石塚専門委員 原文で、CHではなくて、CH<sub>3</sub>と書かれてあるように見えなくもないのですが。

○青山座長 確認できますか。

○石塚専門委員 参照5の2ページの図です。

○島田美樹専門委員 私も最初、CH<sub>3</sub>だと思ったのですが、「3」というのが下の説明の3なのかと思いました。

○青山座長 1はヒドロキシというものです。

石塚先生、親化合物は「CH<sub>3</sub>」になっていますね。問題の部分は「CH<sup>3</sup>」になっています。

○石塚専門委員 3の位置が違うので、微妙に違うのかということも、先生方のお考えに従います。特に強く主張するものではありません。

○青山座長 島田先生がおっしゃったように、ここは脚注の3の番号だと考えるとつじつまは合いますね。

○島田美樹専門委員 一番下のものが1位の水酸基で、今、問題になっているところの構造は、多分2位の水酸基という形になってくるのだと思います。私も最初、石塚先生と同じで、メチル基ではないかと思ったのですが、3の位置が微妙に違うことと、下に説明の番号があったので、恐らくそこに該当するのではないかと考えました。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、石塚先生、恐らくこれは脚注であろうということで、ここはOHとさせていただきます。

ほかにございますか。

それでは、宮田先生、御専門分野として追加することがございましたらお願いします。

○宮田専門委員 残留試験のデータで、ホルモン作用とも関わってくると思うのですが、この化合物は、酢酸トレンボロンなのですが、酢酸はすぐに加水分解されて、水酸基になって、 $\alpha$ -トレンボロンと $\beta$ -トレンボロンになります。その形で残留がされるようなことです。

特徴としては、肝臓では $\alpha$ が多くたまって、濃度も高いのですが、一方で、筋肉や、脂肪のような可食部位については、 $\beta$ -トレンボロンが残留しやすい。特に濃度が高いことが特徴ということで、そのあたりのホルモン作用との関連で、1つのポイントになるのかと考えました。

評価書のデータで、コメントにも書いたのですが、確かにもとの論文に検出限界以下の値は、標準偏差を示さないと書いてあって、値が示されているのですが、もとのデータがそうなのですが、検出限界以下の値を示す必要があるのかと考えたのですが、どうかと思いました。

以上、そんなところです。

○青山座長 ありがとうございます。

たしか先生のコメントでは、まず本来であれば検量線があって、その時点で検出限界をどこと定めてから分析するのでしょうか、実際に測定してみても余り信頼できないので、この辺が検出限界と決めたのではないかということですか。

○宮田専門委員 そうですね。そういうコメントですね。

○青山座長 そういうことでよろしいでしょうか。

○宮田専門委員 わかりました。

○青山座長 あり得るといえるか、そういうことだと私も納得したのでありますが、いずれにせよ、そのあたりは検出限界以下ということで取り扱っていくということですね。

○宮田専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

おおむね御専門の先生方からは以上のような御説明でありまして、残留につきましては、部位によって $\alpha$ が残ったり、あるいは可食部では $\beta$ が残ったりする傾向があるという御説明だったと思います。

先生方、代謝、あるいは残留について、御意見はございますでしょうか。そうすると、念のためボックスの確認だけ順にしておきますか。

これでいきますと、11ページはこれでオーケーとします。

14ページの(3)の薬物動態試験で、エストラジオールとの併用というところでしたが、これはエストロゲンの変化をみても余り意味がないということで、削除させていただいて

良いかという点に関する御専門の先生方からのコメントです。先生方、よろしいですか。ありがとうございます。

そうすると、引き続き17ページで、調査事業のデータが(5)(6)と並んでおります。ここにつきましては、先に文献評価を別途お願いしておりました、いわゆる毒性試験や、あるいは登録申請、各国、各組織での評価書には載っていない文献ではありますが、薬物動態を理解する上で優れていると思われる論文の要約が2つ追記されております。これらを追記することについて、先生方、特段反対意見がなければこのままにさせていただきますが、よろしいでしょうか。御同意いただけたものと判断いたします。

18ページの24行目から、これもヒトでハンバーガーに放射性トリチウムでラベルした $\beta$ -TBOHを入れて食べていただいて、尿中排泄をみたというデータがあります。これで、ヒトの代謝も主なものはグルクロン酸抱合であって、それ以外に硫酸抱合があって、遊離型のままのものは24%程度である。それから、尿中の分析で確認したところによると、24時間で大体50%は抜けていくということが情報として得られているということを追記したいと思います。これにつきましても、御同意いただいてよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それ以降は、残留のデータになっております。

文言で、25ページの冒頭のボックスです。allowable incremental increase、あるいはacceptable safe incremental levelsという言葉があります。これを許容可能な増加量、あるいは許容可能な安全値という訳にしているということとして、記述自体は24ページの15行目から16行目ですか、一応赤字で英語がそのまま入っております。ここが不自然でなければこのような表現にしたいと思いますが、先生方、もう少しわかりやすい言葉やその他の修正案がございましたらお伺いしたいと思うのですが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○吉田(緑)委員 誰に対して安全かというものがないと、その後に、私たちが全体で行うのは、ヒトに対する毒性影響評価なので、ここは牛ですが、そこだけがわかれば、そこを書き込まないと混乱する読者がいるといけないと思ったので、もしわかる範囲であれば、事務局が加えてください。

○青山座長 もしこの場で良い案が出なければ、一度お預かりして、検討させていただくということにいたします。事務局、それでよろしいですか。

それでは、ここの部分につきましては事務局でお預かりして、もう一度検討させていただきます。

26ページのボックスは島田先生に御確認をいただけて、27ページは先ほど宮田先生が御説明くださったということで、このボックス2つは問題ないと思います。

31ページまで、宮田先生から検出限界値についてお尋ねがあった部分は、表中に追記されているということです。

32ページは6行目から7行目で、原文は同様の傾向がみられたという表現だったのですが、

よく見ると同様の傾向とは言い難いということで「同様に検出され」というような表現に改めています。ここにつきましても、島田先生、宮田先生の御同意はいただけたと思いましたが、先生方よろしいですか。

33ページで一応残留までが終わるのですが、13ページを改めて読み返してみると、ちょっとひっかかる個所があるようです。本日は獣医の先生方がいらっしゃいますので、お尋ねしたいと思います。⑤と⑥のパラグラフ、14行目と23行目ですが、不妊牛に何々を投与したという言葉が2つ並んでいます。確かにbarrenはsterileと同じ意味だと思うのですが、ほかの部分、例えば未経産牛、泌乳牛、子牛と記載しています。不妊の雄ということで、わざわざ不妊の動物を選んで実験をしたのですか。

何となく雄牛のほうが自然な感じがするのですが、こういう位置付けは意味があるのですか。あるいは、この雄が不妊であることをどうやって確認したのだろうかという点が、不妊と書かれると気になります。単に雄牛のほうが自然な気がするのですが、先生方、いかが思われますか。

ひょっとして、廃牛だったりするのですか。年をとった雄でもう繁殖には使わないとか、そういう用語があるわけではないのでしょうか。どなたか御存じでいらっしゃいますか。事務局、何かありましたらお願いします。

不妊牛と書いて、全く違和感がないということでしたら、そう書いてあるのだから、それで良いのですが、どうぞ。

○吉田専門委員 質問なのですが、去勢した牛を用いることがあるのですか。

○青山座長 実際にこれを見ていきますと、去勢牛に何々を投与したということもあったような気がします。例えば15ページの2行目の②で、「薬物動態試験(牛)②」とあって、「牛(月齢不明、去勢雄2頭)」とあります。だから、去勢動物を使っている実験もあるのですね。この場合は、去勢牛と書かずに牛ときているので、何となく不妊牛とは何だということが気になります。

事務局、どうぞ。

○青山課長補佐 事務局の確認が足りておりませんでした。原文を確かめると、恐らく雌だと思います。参照文献は5です。22分の3ページの図の直前のパラグラフと図の下のパラグラフが⑤と⑥に該当しているものと思ひまして、それを見ると、⑤は、ページtwo barren cowsで始まっているのです。例えば乳用牛の雄という注記がないのを見ると、cowだけであれば、雌牛のことを恐らく指していて、barrenも辞書を調べると、不妊になります。雄、雌の区別は特段ない情報や、雌でよくbarrenという言葉も使うというものも出てきます。雌で一般的に使う表現なのかなという感じがします。

あと、⑥もin two barren cowsとなっておりますので、ここは誤りだと思いますので、修正をいたします。その場合は、不妊牛でもよろしいのですか。

○青山座長 barrenといったら、妊性がないということになるのでしょうか。そこを含めて、私も含めて言葉を検討させていただくということで、お預かりいたします。

残留の項の後は、先ほどの事務局の説明ですと71ページに飛んでいただきまして、その他の試験ということで、タンパク質結合に対する影響ですとかハーシュバーガーアッセイの結果が出ております。これらのうちの72ページの(3)と(4)につきましては、先ほど申し上げたとおりで、文献調査の結果、こういうものを参照として入れておくとよからうということでここにに入れていただいたものです。

まず、72ページの(3)はハーシュバーガーアッセイですので、アンドロゲン様作用をみているにすぎませんが、皮下投与に比べて経口投与にするとアンドロゲン様作用自体が100分の1程度まで低下したとの結果が記載されています。すなわち、我々が評価するのはあくまで食品に残留するTBAを経口摂取した場合の影響ということですので、家畜に対してはインプラントとして皮下に埋設するのでありますが、ヒトに対するリスクを考えるとときには経口投与したときに大体どの程度の作用かということがわかるような参考資料としてこれをつけておいたほうがよからうという判断で、ここにしております。

(4) 体組成及び循環代謝に関する影響という項も、薬理的、毒性的な内容を採用するというのであればこれも1つ入れておくとよからうということで、入れております。

先生方、この2つについても、余りに場違いでかえって読者の誤解を招くということであれば削除も可能と思っておりますが、これら2つを含めて、このようなまとめ方にするということについて御同意いただけますでしょうか。もし御意見があれば、お伺いしたいと思います。いかがでしょうか。よろしいですか。

どうぞ。

○吉田(緑)委員 私は、入れていただくことは全く異論がないのですが、72ページの最後の結論で、皮下に比べて経口が弱い、これはよろしいのですが、どの用量から出ていたのか、全ての用量に発現しているのか、結局、どこがエフェクトレベルかという線引きにはなるので、そこを加えていただければありがたいと思います。多分文献に書いてあるので、私も今から見ますが、よろしくお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、これは文献を確認して、どの用量から効果がみられたのかを追記するというで、次回までにここを事務局で修正いただきたいと思います。

その他、いかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、ここまで確認できたとして、引き続き事務局の説明をお願いいたします。

○大谷評価専門職 それでは、33ページをお開きください。遺伝毒性試験から最後まで、御説明させていただきます。

表33に酢酸トレンボロン、トレンボロンの遺伝毒性試験の結果をまとめております。こちらを御覧いただきますと、まず*in vitro*の復帰突然変異試験の一部で陽性が出ております。具体的には、33ページの一番下のTA100で陽性が出ております。

こちらについては、35ページに行きまして、表の下に注が載っているのですが、こちらのcを御覧いただきまして、S9非存在下のTA100で増加がみられているが、コロニー数は、

対照の1.3倍を超えないというものです。

哺乳類培養細胞を用いた突然変異試験ということで、36ページを開いていただきまして、9行目から遺伝毒性のまとめを記載しております。11行目からですが、*in vitro*では、細菌を用いた復帰突然変異試験、先ほど御説明した試験ですが、1試験のみ、S9非存在下のTA100に用量依存性の増加が認められたが、コロニー数は対照の1.3倍を超えないものであった。哺乳類培養細胞を用いる突然変異試験では、L5178Y細胞で擬陽性の報告があるが、不定期DNA合成試験及びDNA修復試験は、いずれも陰性であった。したがって、遺伝子突然変異誘発性とDNA損傷性はないか、あっても極めて弱いと考えた。また、培養細胞を用いた染色体異常試験は陰性であり、小核試験で擬陽性又は陽性の報告があるが、*in vivo*では、ラットの骨髄細胞及び精原細胞に対する染色体損傷性は認められず、末梢血を用いた小核試験も陰性であったということで、調査会の結論としては、酢酸トレンボロン並びにその代謝物である $\alpha$ -トレンボロン及び $\beta$ -トレンボロンには、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えたと結んでおります。

急性毒性試験にまいりまして、急性毒性試験の結果は、表34にまとめております。マウスとラットの試験が並んでおりまして、経口の試験を見ていただきますと、マウスではLD<sub>50</sub>が1,500、ラットでは5,000又は1,000と、高い値となっております。

37ページから、亜急性毒性試験です。マウスに酢酸トレンボロンを8週間、0、25、50又は100ppmを混餌投与した試験で、結果は表35にまとめております。

雄では、最高用量の100ppmで、精巣の絶対及び相対重量の低下がみられた。雌では、25ppm以上で、肝臓の絶対及び相対重量の低下並びに子宮の絶対及び相対重量の高値がみられ、卵巣の周期的活動の抑制や黄体の欠如、子宮内膜腺の数の減少などがみられたということで、雄では、NOAEL 50ppm、雌では、LOAEL 25ppmとして、まとめております。

こちらのppmについてなのですが、脚注に書いておるとおり、ppmの値については、JECFAで用いられているEHC240の換算値を使って、mg/kg体重/日に換算をしております。それで行きますと、雄では、NOAELが7.5 mg/kg体重/日に相当、雌では、LOAELが3.75 mg/kg体重/日に相当になるということで、以下同様の換算をしております。

22行目から、マウスの10週間亜急性毒性試験が実施されております。0、1、2、5又は10ppmで10週間混餌投与をして、病理組織学的検査は、生殖器のみみていて、肝臓はみていない試験です。

案としては、38ページの8行目から、調査会結論として、いずれの投与群においても、投与による影響がみられなかったことから、本試験のNOAELを最高用量である10ppmとしたとしておりますが、【事務局より】にあるとおり、まず病理組織学的検査が対照群と最高用量群の2群しか確認されていないということと、本試験では、生殖器のみに限られており、(1)の試験で肝臓の影響がみられておりますが、こちらについては、検討されていないという状況の中で、NOAELが設定できるかどうかをお尋ねしております。

21行目から、ラットを用いた13週間亜急性毒性試験について、まとめております。ラッ

トに対して、0、25、50又は100ppmの13週間混餌投与を行った試験で、結果は、39ページの表36にまとめております。雄では、25以上のppmで、前立腺重量の低下がみられていることから、LOAELは25ppm、雌では、子宮内膜間質の減少がみられたということで、NOAELは50ppmとしております。

【事務局より】で、雄の前立腺重量の低下という所見から、NOAELをとることについて、重量のみの変化を毒性と捉えるか、御議論をお願いしますということで、御確認をいただいております。

小川先生からは、毒性と考えますという御回答をいただいております。

40ページの上に、2つ目のボックスになるのですが、島田章則先生から、これまで重量のみでも評価したことはありますかという御質問をいただきまして、確認をしたところ、モネパンテルのラットの52週間慢性毒性試験では、雌ラットに見られた肝臓の重量の増加に対して、NOAELをつけているということがありました。

こちらの試験についても、ppmをEHC240の換算リストを用いて換算をしているのですが、これはラットを用いた試験になりまして、40ページの最後のボックスに記載している事務局からの御相談なのですが、EHC240のリストについては、ラットは、oldとyoungで換算値が違ってございまして、こちらの試験については、oldの数字で換算をしているのですが、それが適切な選択なのかどうかを御確認いただければと思っております。

次に、40ページの2行目からに行きまして、ラットに対して、0、50、100、200又は1,000 µg/kg体重/日を3か月間経口投与した試験です。

結果については、42ページの表37に整理してございまして、雄で100 µg/kg体重/日以上で、精嚢重量の減少がみられたということで、NOAELは100、雌では、表では50以上で卵巣所見を記載してございまして、本文では200以上の肝臓及び脾臓重量の増加や子宮の菲薄化から、NOAELを50と記載をしております。

42ページの4行目からに行きまして、ラットにα-トレンボロンを23週間強制経口投与、用量は0、10、40、360又は3,600 µg/kg体重/日を投与した試験です。本文に赤字で英語を追記しているのですが、論文の中で実際の投与量を書かずに「high dosed」と「highest dosed」という記載がされてございまして、それがそれぞれ360 µg/kgと3,600 µg/kgに対応すると考えて良いでしょうかという質問を、事務局からお送りしていたのですが、それについて、小川先生からは、「highest」は3,600、「high」は360と判断して良いのではないかというコメントをいただきましたので、本文は全て数字で記載するように修正をしております。

この試験の結果は、43ページの表38にまとめてございまして、血液パラメーターは低い値で出ているのですが、本文は、誤りがありましたが、雄では、3,600で摂餌量の増加、MCV及びトロンボテスト時間の減少、下垂体重量の増加並びに前立腺及び精嚢重量の減少がみられた。雌では、360 µg/kgでトロンボテスト時間の増加並びに下垂体及び子宮重量の減少がみられたことから、NOAELを360と記載をしております。

こちらの試験についても、もう一つ、【事務局より】の中で御相談をしております、JECFAのFAS25の中で、初回の会議の中で要求された、動物を用いた $\alpha$ -トレンボロンの90日間経口投与の試験をまとめた試験が、この試験であるという記載があるので、90日ということは、13週間試験の間違いなのではないでしょうかということに記載したところ、小川先生より、文献を実際に引いていただいて、こちらについては、13週間試験が正しいのではないかというコメントをいただいております。そのため、ここの表記を「23週間試験」から「13週間試験」にするのか、「23週間試験」のまま脚注をつけて、13週間の可能性があるとするのかなど、幾つかの選択肢があると思うのですが、御検討いただけたらと思います。

参考資料が続くので、そちらは御説明は基本的に割愛をさせていただくのですが、46ページをお開きいただきまして、9行目の⑥の牛の単回皮下投与試験についてですが、本評価書に記載する必要がある試験かどうか、御確認をいただきたいということで、ボックスをつけておりましたところ、小川先生からは、精囊の変化の内容が不明瞭であり、削除して良いのではないかというコメントをいただいております。

寺岡先生からは、皮下投与ですし、使用動物についての情報も不足しているが、異なる動物種の実験でもあります。ほかの問題がなければ、参考資料ですので、残しても良いと思いますということで、コメントをいただいております。

48ページをお開きいただきまして、慢性毒性試験及び発がん性試験です。マウスに対して、酢酸トレンボロンを0、0.5、1、10又は100ppmで95～104週間混餌投与をした長期試験です。

結果は、表40に非腫瘍性所見をまとめておりまして、その下、表41には腫瘍性所見をまとめております。こちらの雄を御覧いただきたいのですが、腫瘍所見では、10ppm以上で肝腫瘍が増加していて、非腫瘍所見では、肝臓の結節性過形成がみられるという結果が出ております。

これについて、本文の49ページ、5行目からですが、JECFAでは、これらの所見は、発がん性によるものではなく、トレンボロンのホルモン作用によるものと判断しています。調査会の判断として、現時点の評価書案としては、10ppm以上の雄で、肝臓の結節性過形成が、100ppm投与群の雌で、肝臓の増殖性病変、腎炎の増加、脾臓の造血性の低下などがみられたことから、NOAELを雄で1ppm、雌で10ppmと設定した。10ppm以上投与群の雄でみられた肝腫瘍の増加は、トレンボロンのホルモン作用によるものと考えたと記載をしておりますが、そちらの判断がどうなのか、あるいは腫瘍性所見の肝臓の所見をどのように考えるかということ、御検討いただければと思います。

こちらの文章の中で、雌で包皮腺という記載があるのですが、こちらの臓器について、雌にあるのかという質問をお送りしていたところ、小川先生から、雄の器官なので、陰核腺などの誤りかもしれないが、証拠はありませんということで、どう修正するかですが、脚注をつけたほうが良いのかということで、御検討いただければと思います。

50ページの2行目から、ラットを用いた112週間慢性毒性試験です。ラットに対して、0、0.5、1、4、16、50ppmの投与量で、酢酸トレンボロンを112週間混餌投与した試験です。

結果は、52ページの表42と表43にまとめておりまして、表43の腫瘍性所見を御覧いただきますと、50ppmで睪島細胞腫瘍の発生頻度が雌雄ともに増加しているということで、このことについて、51ページの11行目、JECFAとFDAでは、これらの所見について、発がん性によるものではなく、トレンボロンのホルモン作用によるものだと判断をしております。

調査会の判断としては、1ppmの雄で精巣の小型化がみられたということと、1ppmの雌で肛門性器皮膚ですが、ここの表現は、肛門生殖突起間の皮膚が正しいのか、御確認いただきたいのですが、下垂が用量依存的に発現したということで、NOAELは0.5と結論付けております。それから、睪島細胞腫瘍の発生頻度の増加については、発がん性によるものではなく、ホルモン作用によるものと考えたとしております。御確認をいただければと思います。

54ページに行っていただきまして、生殖発生毒性試験です。23行目から、ラットを用いた2世代繁殖試験について、記載をしております。ラットに対して、0、0.5、3又は18ppmの酢酸トレンボロンを混餌投与するという2世代繁殖試験が実施されております。

結果については、55ページから56ページにかけての表44にまとめておりまして、0.5ppm投与群の雄では、F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>で見られた精囊／前立腺重量の低下又は精巣上体重量の低下、雌では、F<sub>1</sub>で見られた膣開口の僅かな遅延から、LOAELは0.5と記載をしております。

こちらの試験についても、ppm表記なのですが、換算値として、ラットのoldの数字を用いておりますが、それで良いかどうかを御確認いただけたらと思います。oldで換算をすると、0.5ppmは0.025 mg/kg体重/日に相当するということです。

57ページ、2行目からですが、ラットを用いた生殖毒性試験が行われています。ラットに対して、交配9週間前から分娩21日後までにわたって、酢酸トレンボロンを0、0.5、1、4又は16ppm混餌投与し、雌に妊娠1日から分娩21日後まで、50ppmで混餌投与をする別の試験を設定したということです。

表45に結果がまとめられており、親動物では、1ppm以上で妊娠率の低下が認められたので、NOAELは0.5、児動物では、0.5以上で哺育児の死亡率の上昇がみられたということで、LOAELが0.5でまとめております。こちらについても、換算値はEHC240のラットのoldの数字を当てはめております。

60ページを開いていただきまして、こちらの(5)のラットの生殖発生毒性試験は、FDAがADIを設定する根拠とした試験です。ラットに酢酸トレンボロンを交配2週間前から妊娠終了までの間、F<sub>0</sub>世代の雌雄に0、0.1、0.3、0.5、3又は18ppm混餌投与をした試験です。

結果は、表47に整理してございまして、雄では、3ppm以上で僅かな体重増加抑制がみられた。雌では、3ppm以上で交配前期間では体重増加、妊娠中は体重増加抑制、妊娠期間の僅かな延長がみられたということで、NOAELは0.5ppm、児動物についても、3ppm以

上で同腹児数減少、あるいは哺育児の体重増加や精嚢重量の増加、陰核の隆起などがみられたということで、NOAELは0.5としております。

下のコメントボックスで、青山座長からコメントが入っているのですが、こちらの試験は、先ほどの（１）の試験のフォローアップとして実施されているようなので位置を変えて「（２）」としてはいかがでしょうかということですので、御検討いただければと思います。

（６）の試験に関しては、座長より（７）の試験を実施するための用量設定試験なので、削除すべきではないかという御指摘をいただいております。

16行目から（７）の試験にまいりまして、ラットに5、10又は20 mg/kg体重/日の用量で強制経口投与を行うという発生毒性試験が実施されておまして、結果は、62ページの表48に整理されております。母動物では、5 mg/kg体重/日以上で体重増加抑制がみられたということで、LOAELは5、胎児では、20 mg/kg体重/日で胎児重量及び肛門生殖突起間の距離が固定後、短縮がみられたということで、NOAELは10になります。

本文とずれがありますが、当初、胎児では、毒性影響はなしとしていたので、NOAELを最高用量である20としていたのですが、渡邊先生から、最高用量に所見の追記をいただいたので、こちらのNOAELは10になると思いますので、御確認をお願いいたします。

62ページの24行目からは、ホルモン作用に関する試験です。豚を用いた14日間投与試験が行われておまして、成熟した豚にβ-トレンボロン又はα-トレンボロンを去勢後14日間経口投与した試験で、結果は、63ページの表49ではβ、表50ではαについて、まとめられております。β-トレンボロンは、16 µg/kg以上の投与群でLH値の減少、前立腺上皮の形態学的変化がみられたということで、NOAELは10、α-トレンボロンについては、160以上でLH値の減少がみられたということで、こちらはNOAELが100になるということで、結論付けております。

25行目からは、別の豚を用いた14週間試験になりまして、こちらは0、5、7.5、10 µg/kg体重/日を投与した試験です。

結果は、65ページの表51にまとめておまして、雄の最小用量では、肝細胞の細胞質の組織学的変化がみられ、中用量では、プロゲステロンの有意な低下と胸腺重量の減少及び肝臓重量の増加がみられたということで、こちらの用量をもって、NOAELは5というものを本文でつけております。雌については、10 µg/kg体重の投与群で脾臓重量が増加したということで、NOAELは7.5としております。

（３）の試験についてなのですが、こちらについては、今、御説明をした（２）の試験と非常によく似ておまして、同一の試験なのかと思ったのですが、下のボックスの中に引用文献を記載しておまして、（２）は、CHERRYの1986年の文献とROBERTSの1985年の文献を引いておまして、（３）の試験は、ROBERTSの1985年の文献を引いているということで、別著者の試験も引いているので、別の試験ということで分けて記載をしています。

内容については、豚に対して、先ほどの試験と同じ用量、同じ期間で試験を行ったものですが、こちらについては、明確なホルモン影響がみられなかったため、ホルモン影響に対するNOAELは、最高用量である10 µg/kg体重/日と設定したとしております。

66ページの19行目からの試験について、JECFAは2回、1987年と1989年に評価をしており、いずれの評価においても、この試験をもってADIを設定する根拠としました。性成熟期の豚に対して、0、0.1、2又は20ppmの濃度で14週間混餌投与した試験です。

結果は、67ページの表52にまとめておりました、雄では、2ppm以上でコレステロールが有意に増加、テストステロン及びエストラジオールの減少、生殖器重量の減少がみられたということです。雌では、2ppm以上でコレステロールが有意に増加、子宮重量の減少、卵巣と子宮で所見がみられたということで、NOAELは0.1とまとめております。

この試験は、本評価書全体を通して、下から2つ目に低いNOAELが出ているのですが、換算値で変えますと、赤字の括弧に書いてあるとおり、0.004 mg/kg体重/日というのがNOAELになります。

14行目から、こちらもまた14週間の豚の試験になりまして、今、御説明をした(4)の試験と非常に酷似した試験となっているのですが、著者が違いますし、年代も違うということで、別の試験として記載をしております。豚に対して、先ほどの試験と同じ用量で14週間投与をしたところ、69ページの表53の結果が得られたということで、2ppmの雄で、精巣間質細胞の萎縮がみられ、雌で、周期的な卵巣活動の抑制と子宮内膜腺の発達の結果的な欠如がみられた。日本語は後ほど御確認していただけたらと思います。NOAELは0.1ということで、整理をしております。

69ページの4行目からの試験に行きまして、サルを用いた30日間投与試験です。この試験が最も低いNOAELが得られた試験で、JECFAが最初の評価の際に、暫定的なADIを設定する根拠としたもう一つの試験です。去勢直後のアカゲザルにβ-トレンボロンを30日間、0、1、20又は400 µg/匹/日の用量で経口投与をした試験です。8行目からになるのですが、去勢17日後から試験終了までの間、最低用量の投与群には、1,600 µg/匹/日のβ-トレンボロンを投与しています。

本試験でみられた毒性所見を70ページの表54にまとめておりました、400 µg/匹/日で部分的又は完全な精囊の形態がみ見られたということで、NOAELは20、換算をしますと、2 µg/kg体重/日になり、こちらが最も低い用量ということで、整理をしております。

14行目から、サルを用いた3月経周期又は122日間投与試験について、記載をしております。こちらはFDAがADIを設定する根拠とした試験です。性成熟したサルに酢酸トレンボロンを3月経周期又は最長122日間混餌投与、用量は60、240、960 µg/匹/日で投与する試験が行われました。

結果は、71ページの表55に整理しておりますが、240以上で、投与による影響と思われる無排卵がみ見られたということで、NOAELは60 µg/匹/日ということで整理をしております。

毒性試験はここまでです。

77ページをお開きください。最後、国際機関等における評価について、御説明いたします。まずJECFAにおける評価ですが、先ほども申し上げたとおり、2回評価が行われておりまして、1回目は、1987年に行われております。その際は、遺伝毒性試験の一部で擬陽性の結果が得られたということが考慮されました。また、酢酸トレンボロンの長期混餌投与試験の結果、マウスの肝臓とラットの膵島細胞で腫瘍がみられたが、これらについては、ホルモン活性によるものと考えられたので、ホルモン影響に対するNOELを設定することで、安全性の評価をすることが可能であろうと判断されたということです。

その結果、アカゲザルを用いたβ-トレンボロンの経口投与試験が評価され、アカゲザルが抗性腺刺激活性のある化合物に非常に感受性が高いことから、ヒトのADI設定の基準として、ホルモン影響に対するNOEL2 μg/kg体重/日を設定しました。また、感受性の高いモデルである豚を用いた試験でも、酢酸トレンボロンのホルモン影響に対するNOEL2 μg/kg体重/日が設定されたということで、これらのNOELに基づいて、暫定的なADIとして、0~0.01 μg/kg体重が設定されました。

2回目の評価は、1989年に行われまして、追加の遺伝毒性試験とラット及びマウスを用いた長期混餌投与試験、短期投与試験の結果から、酢酸トレンボロンの遺伝毒性は起こり難いと結論付けられ、豚を用いた14週間混餌投与試験のうち、最も感受性の高い試験、前回の評価のときと同じ試験ですが、こちらを用いて、安全係数100を適用して、酢酸トレンボロンのADIは、0から0.02 μg/kg体重が設定されたということです。

20行目から、欧州の評価です。先ほどの概要で御説明したとおりですが、欧州では、成長促進を目的とするホルモン活性を有する物質の家畜への投与は禁止されております。それから、その後、何度か再検討は行われておりますが、初期の評価は変わっていない状況です。

34行目から、米国の評価になりまして、FDAでは、マウスの肝臓とラットの膵臓細胞で腫瘍がみられたということについては、JECFAの判断と同じく、発がん性によるものではないと結論付けております。

混餌投与試験の結果から、酢酸トレンボロンの主要な影響は、ホルモン活性と関連があることが示唆されたため、ヒトの食品の安全性評価においては、雌ザルのモデル系におけるホルモン影響を起こさない最も低い値を採用することが適切だと考えられました。

アカゲザルを用いた試験で得られたホルモン影響に対するNOEL 40 μg/kg体重/日から、酢酸トレンボロンのADIは、0.4 μg/kg体重/日と設定されました。

残留許容量については、牛の未調理の食用組織における全トレンボロンの残留許容量を設定する必要はないとしております。

豪州については、JECFAの評価を追認したという形になっておりまして、結論としては、ADIを0.01 μg/kg体重/日と設定したということです。

説明は、以上となります。

○青山座長 ありがとうございます。

一部文章に不備のある場所もあるようですが、それも含めて、順に議論していきたいと思えます。

どうぞ。

○吉田（緑）委員 御提案なのですが、今、事務局は全部説明したのですが、順番に説明していただくのはよろしいのですが、NOAEL、LOAEL、あるいは所見というよりも、この剤の全体のプロファイルは何だろうか、どのあたりからホルモン様の作用が出ているかということ、一人一人の先生に御専門の立場からみていただいて、私が口を挟んで申しわけないのですが、肝臓の重量の今回のインパクトの強さと、精巣の重量の低下のインパクトの強さは、本剤では違うと思えますので、先生方にそういうことをリマインドしていただきながら、毒性試験をみていただかないといけないというのが1点です。

あと、1点、注意していただきたいのは、JECFAの評価が30年前なのです。環境ホルモンの問題が起きる前でございませう。それ以降、JECFAは再評価をしていない。その当時のJECFAのサイエンスでこれは評価をしているのであって、今のレベルのトキシコロジーのサイエンスで評価をしているのではないということも含めて、先生方にはみていただきたいと、私からお願いしたいと思えます。

以上です。

○青山座長 お話しをありがとうございます。

今回は基本的に評価書評価を実施して、たたき台は概ねJECFAの評価書のようです。ところが、その評価は30年前のものであって、内分泌攪乱作用の問題がクローズアップされたのは恐らく1990年代の半ば頃からですので、その後の感覚でいくと、JECFAの評価書に書いてあることが今のサイエンスでは丸ごとのみにできない、あるいはそのまま受け入れるわけにはいかないという部分がある。そのようなことを念頭に置いてくださいというのが今の発言の御趣旨だったと思えます。

それで、進め方ですが、順番にみていきながら、この評価書案ではこう書いてあるのだが、ここについてはこういうことを念頭に置いて議論しましょうというように、ポイントポイントで、少なくとも座長が気づいた点についてはこういう概念で、原文をそのまま直訳しておしまいでなく、ここについて議論していただきたいということを思いつく限り注意喚起するというような進め方でよろしいでしょうか。座長が気づかないようなところがありましたら、先生方、あるいは委員の先生方からも御指摘いただければありがたいと思っております。

それから、今ざっと見たところでも、亜急性毒性試験に分類されている試験の幾つかが実はハーシュバーガーアッセイであったり子宮肥大試験であったりして、亜急性という分類にするよりは、文献評価でお尻につけたハーシュバーガーアッセイの並びにしたほうが良いというところもありました。それらも注意しながらみていきたいと思えます。

それから、せっかく吉田委員からコメントがありましたので、先生方にも注意していた

だきたいのは、去勢動物や性成熟に達していない動物を使った試験と、繁殖試験でintactなのだが様々なフェーズを含んでいる試験、通常の毒性試験で性成熟後の動物に暴露を継続しているものと、混在しております。去勢をしてしまうと、先生方お気づきのとおりで、自前のエストロゲンであれテストステロンであれ性ホルモンがなくなりますので、酢酸トレンボロンはホルモナルな活性があって、例えば雄の生殖器の重量はプラスの方向へ動いています。一方で、去勢をしないintactの動物ではマイナスの方向へ動いていますので、そういうところについても、条件によって上下するのだがリスク評価に我々が使うにはどれが適切かということ十分に考慮しながら議論を進めたいと思いますので、先生方にも御協力いただけましたらと思います。

それでは、遺伝毒性に戻ります。33ページからです。

能美先生と石川先生からまだコメントを頂戴していないようです。本日は石川先生がお休みでいらっしゃいますので、能美先生からまず遺伝毒性について総論をお伺いしたいと思います。

○能美専門委員 遺伝毒性については、33ページの表33にまとめてありまして、それほど複雑な結果ではなくて、部分的に陽性ですとか、擬陽性という結果が出ておりますが、*in vitro*、*in vivo*を含めて、陰性の結果になっておりますので、事務局で36ページの9行目からまとめられていますが、こうしたまとめ方で問題ないのではないかと思います。

35ページの13行目に「(2) DNA共有結合試験」があるのですが、これはどうですか。ここへ入れるのが良いのか、参考に回すのが良いのか、普段どうしていたのかと思うのですが、ここにはインキュベーションすると、DNAと一部分結合したという記載はありまして、それ自身は間違いではないことだと思います。しかし、結果として、表33にあるように、ほとんどの場合、陰性という結果になっておりますので、リスク評価という意味では、余り大きな意味は持たないのではないかと思います。「(2) DNA共有結合試験」は、普段どうしていたか、そこだけ調べていただいて、ここに入れていないのであれば、参考資料に回しても良いのではないかと思います。

結論として、この物質については、食品安全委員会の結論として、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えてよろしいのではないかと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

能美先生から、DNA共有結合試験に関する記述をどこに置くかというところは一度検討するとして、遺伝毒性試験の総括としては概ねこの結論でよろしいのではないかというコメントがございました。

先生方、これらにつきまして、御意見その他はございませんでしょうか。石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 結論に異議があるわけではなくて、単純な確認なのですが、35ページの表の脚注というか、右上についているa、b、c、d、e、f、gなのですが、iがないのです。

○青山座長 私も気がつきました。

○石塚専門委員 iが書いてあるので、hなどもあったのかと、考えてしまいました。そのあたりの整理だけ、お願いできればと思います。

○青山座長 特に、調査事業でハムスターV79細胞で陽性という結果が出ていて、そこにiという脚注があります。hはどこかと探していくと、hは見つかりませんという石塚先生の御指摘であります。陽性は気になりますので、御確認いただきたいと思います。

○大谷評価専門職 確認させていただきます。

○青山座長 それから、今の石塚先生のコメントにつけ加えるようですが、34ページ、遺伝子突然変異試験で、Forward mutation assayの中の4つ目のBHK21細胞を使ったもので、用量がバーになったままS9がプラスマイナスどちらでも陽性というものがあるのですが、ここについては用量不明ということですか。総論としては大きな問題はないだろうということで、必ずしもこれに同意できないわけではないのですが、陽性の情報が不正確だったりすると少し心配になることもありますので、表についてはもう一度事務局で確認させていただくということにしたいと思います。事務局、御協力ください。

それから、DNAの共有結合試験に関する記述ですが、この枠ではなくてどこか後ろにしたほうがよろしいですか。ここにアダクトができるということです。確かにずっと座長を務めていて、こういうものがぽこっとあるのは初めて見たような気もするので、場所についても一度、検討するということでお預かりしておきたいと思うのですが、先生方よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、引き続きまして急性毒性試験ですが、36ページに記述があるとおりです。LD<sub>50</sub>がこのようになっていて、ここは特に問題はないと思います。それほど急性毒性が強いわけではないということできたいと思います。

37ページからですが、これは基本的に事務局にお尋ねですが、薄い網掛けが見えている部分は、今の評価書のルールで議論のために陽性反応あるいは毒性がどうだったということは記載しているのだが、表にしたら最終バージョンではこの記述は消えるという理解で進めてよろしいですか。

○大谷評価専門職 原則としてそのように対応させていただきたいと考えています。

○青山座長 ありがとうございます。

私も網掛けに余り気がつかなくて、消えるところの修文を一生懸命したりしたのですが、もちろん議論の上で誤りがあれば御指摘いただきたいですし、解釈等についても確認をしていますが、基本的に網掛け部分は表の記述と整合性がとれていれば最終的な評価書では削除されるということを念頭にお話ししたいと思います。

37ページ、1つ目の亜急性毒性試験がマウスで実施されております。表の部分、25以上の雌です。現状の記述ですと「肝臓の絶対及び相対重量低下並び絶対及び相対重量の高値」と書いてあるのですが、ここは「並びに子宮の」という言葉が入るということでしょうか。もしそうだとすると、一番下に「子宮内膜線の数の減少」とあって重量が増えたのに減少

したのは変だということと、ほかの試験は子宮重量が低下しているという結果が出ているので、それらと矛盾するような気がします。いずれにせよ、ここは御確認いただけますようお願いいたします。低下なら低下で構わないと思います。

この試験につきましては、今のままですと、雄のNOAELが50で、雌のLOAELが25という結論です。ppmですので、これを換算すると、下に書いてあります脚注の4と5を御覧ください。JECFAの場合は、マウスだとこのような換算で、ppmがmg/kg/日に換算されるということです。事務局からのお尋ねは、oldとyoungという言葉が使われていまして、若齢動物といわゆる成熟動物とで摂餌量が大きく異なるので、換算式が2つあるということです。何週齢以降とか、動物種ごとに体重が何グラム以上でこちらの式というような明確なことが決められていないので、試験ごとにoldの換算で妥当だと思われるものについてはoldで換算していますし、若齢個体の換算式の方が良いと判断されたものは若齢で判断しているということです。先生方、今はoldの換算だけれどこれは若齢で換算したほうが良い、あるいは逆のことがあれば、ぜひ御指摘いただけたらと思います。

補足がありましたらどうぞ。

○大谷評価専門職 59ページの脚注に、EHC240のラットのyoungとoldの換算表を記載しています。その表では、最終体重の目安として、youngだと100 g、oldだと400 gとあるので、それらが御参考になると思います。

○青山座長 補足ありがとうございました。

毒性試験を実施の御経験がある先生方は実感されていると思うのですが、若齢動物ですと、oldに比べて被験物質の摂取量は概ね2倍になるということで、これを反映したような換算式です。実際にはこんな階段があるわけではなくて、徐々にyoung、adultを経て成熟個体になって、年をとってくるとますます小さくなるということですが、oldとyoungという2区分です。正確に言うとは間ではないかという議論があるかもしれませんが、そこは御容赦いただくということでいきたいと思います。

1つ目の試験では、ここにありますとおりで、雄ですと一番上の用量でだけ精巣の絶対重量の低下が見られている。雌では、最も下の用量から卵巣の周期的活動の抑制が見られている。卵巣の周期的活動の抑制というのは、性周期の抑制ですか。

渡邊先生、このあたりどう思われますか。

○渡邊専門委員 そこは、余り深く考えておりませんでした。性周期ですかね。

○青山座長 この文言も、全体を流してみたいと思いますので後ほど考えるということにして、この試験ではLOAELが25ppmになる。ここについては、先生方、特にコメントはございませんでしょうか。

続きまして、37ページの(2)で、同じくマウスで10週間の亜急性毒性試験であります。今度は用量が上の試験よりも低くなっていまして、1、2、5又は10ppmです。これでいきますと、この試験はそもそも生殖器官に対する影響をみるためだけに特化しているようにもみえるところでして、病理組織学的検査は生殖器官についてのみ実施されている。した

がって、これで本当にNOAELあるいはLOAELと言って良いかというところを確認すべきだと思います。

それ以外に、寺岡先生からどうして肝臓をみていないのかというコメントがありますし、島田章則先生もこれについてコメントがあると伺っていますが、まず先生の御意見を伺って良いですか。

○島田章則専門委員 これは先ほど吉田緑先生がおっしゃったことと関連すると思うのですが、肝臓や、腎臓は、代謝したり、排泄したりするときの影響ということで、肥大したり、重量が重くなったりしているかもしれないのですが、基本的に毒性ということですので、ほかの試験をみても、今回の薬剤に対しては、豚を含めて、評価書に様々な試験が載っているのですが、肝臓、腎臓等のほかには、特に生殖器を中心に、そこだけを見ている試験が多いので、そういう全体像として考えると、妥当なのではないかと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

肝臓をみていないから参考資料にするとしなくても良いのではないかという御意見だと思いますが、このあたり、病理の先生方あるいは毒性の先生方、全体論として、どうしてもホルモン剤ですのでフォーカスは生殖器官にやや偏るところがあるのですが、肝臓をみていないとか、あるいは論文からの引用もありますので、今のOECDのガイドラインの推奨に必ずしもそぐわない部分があるものについても、是々非々で考えれば良いということに進めていってよろしいですか。

それでいけば、NOAELが10ppmであるという結論になろうかと思います。つまりポジティブの結果がないので表をつくることができなくて、文章で何も影響はなかった、したがってNOAELは最高用量である10ppmに設定したということです。これ1つでADIが決まるわけではないので、この記載で進めさせていただこうと思うのですが、よろしいでしょうか。それでは、事務局、ここはこれで良いということです。

どうぞ。

○渡邊専門委員 報告書の記載の件なのですが、戻って申しわけないのですが、37ページで、2段落目が、大部分が網掛けになっておりまして、この部分は、下の表35に書かれているので、毒性所見としてここは削除する。そうしますと、残ってくるのが、死亡率などや、10行目の副腎以下、みられなかった、この2文が最終的に残るということによろしいのですか。これだけだと意味がわからないので、例えば「全投与群における雄及び雌においては」などがついて、これが残るという意味なのですか。生殖についても大分削られていると思います。

○青山座長 順番に読んでいただくと、例えば37ページの冒頭からいきますと、マウスでこういった試験をして、亜急性毒性試験が実施された。その次に、本試験で見られた毒性所見を表35に示すという文言がありますので、毒性が出たということは表35を見ていただきたいということになろうかと思います。それに加えて、どこどこは注意してみたが影響はなかったということなので、恐らく誤解は生じないですし、そう読んでいけば良いという

ことだと思います。

強いて言えば、これでいくと表の位置を5行目と6行目の間に入れたほうが誤解がないという議論が残りますが、原則としては、食品安全委員会の結論を書いた後に表を入れるというフォーマットが評価書で踏襲されている。こういう説明で事務局はよろしいですか。

○大谷評価専門職 そのとおりです。

○青山座長 そういうことですので、もしよろしければ、原則をお認めいただけるとありがたいと思います。

○渡邊専門委員 それで結構なのですが、残った文章に、多少説明が入るという理解でおりますので、よろしくをお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

そういう原則であるということは、先生方、御了承ください。

2つ目までよろしいですか。

(3)は、10日間亜急性毒性試験で参考資料ですが、これは典型的なハーシュバーガーアッセイで、去勢雄に10日間ホルモン様作用物質を投与して、標的器官である前立腺、精囊、肛門挙筋などの重さを測定している。もちろん参考データとして、3 mg以上ではホルモン活性があることがはっきりわかっているので記載すること自体は良いと思うのですが、これは後ろへ持っていくべきだと思います。先生方、よろしいですか。では、(3)はそのようにさせていただきたいと思います。

(4)は去勢動物を使った試験ではありませんので、このまま亜急性毒性試験として取り扱って問題ないと思います。

ここに書いているように、雄では25ppm以上で前立腺の重量が低下して、50ppm以上になると精囊重量も低下するということですので、intact、つまり去勢をしていない動物に13週間混餌投与すると、雄に対するNOAELは得られなかったという結論だと思います。

一方で、雌に対しては、最も上の用量ではここに書いてあるような所見がみられたのですが、50ppm以下では毒性所見はなかったという結果です。

事務局からのお尋ねで、ここにございますように、前立腺については立方上皮に覆われる小胞を伴うといった所見がありますが、形態学的変化はありません。重量のみの変化を毒性と捉えるか御議論をお願いしますということで、小川先生からは明快に毒性と考えますという御返事をいただいています。小川先生、これにつけ加えることはないということでもよろしいですか。

○小川専門委員 もとの文からわかりにくいところがあって、「形態学的変化を伴わない」というのが、どこに係るのかということが、少しわかりにくかったりするのですが、その前に、100ppmの雄では、腺房が小さくなった前立腺ということなので、それは100ppmでは形態学的変化があったということで、それ以下の用量では、重量から先に変化があったということになって、これはホルモン作用のある剤ですので、程度によるところもありますが、50%や、30%の重量減少というのは、分泌物の減少も含めてだと思っておりますが、毒

性変化として捉えたほうがよろしいのではないかと考えました。

○青山座長 ありがとうございます。

私も同じような意見でして、少なくとも作用機序と標的器官がはっきりしておりますので、典型的な作用については形態学的な変化がみつからなかったかどうかではなくて重量が統計学的に有意に変動したら影響ととってよろしいかと思いますが、そのほかの先生方、そうではないというお考えはございますでしょうか。

○吉田専門委員 この剤の特徴は、結局、どちらなのか。両方なのか。アンドロゲン作用と抗アンドロゲン作用の両方があるということですか。

○青山座長 これも先ほど吉田委員から御指摘いただいたとおりで、私が全体をざっとみて感じたのは、性腺を摘出して精巣あるいは卵巣をとってしまうと内在性のステロイドホルモンの合成がとりますので、ネガティブフィードバックも全くかかからなくなる。そうするとアンドロゲン作用がありますし、用量を上げていけば雌に対してエストロゲン作用が出る。ところが、性腺、下垂体のネガティブフィードバック機構が生きたまの動物に投与しますと、恐らくネガティブフィードバックが鋭敏にかかってしまうので、例えばintactな雄に瞬間的にワンショットして翌日に生殖器官の重量を測定すると、前日まで分泌されていた自前のテストステロンに加えて酢酸トレンボロンの作用が加わって、精囊腺、凝固腺、あるいは前立腺の重量が上がる可能性があると思うのですが、そういうデータは存在していません。

一方、少なくとも数週間から数か月—暴露を続けますと、その間にネガティブフィードバックがかかってしまって、試験によっては血中のテストステロン、ジヒドロテストステロン等のステロイドホルモンの濃度を測定している実験もあるのですが、例外なく血中のステロイドホルモン濃度が下がる。なおかつ、程度の差はあるものの、副生殖器の重量も下がるという結果が得られています。したがって、受容体レベルでの拮抗阻害ではなくて、ネガティブフィードバック機構を介した副生殖器の重量なり活性なりの低下を考えると基本的には全て説明がつくのではないかと考えて私は全体を見ているのですが、吉田委員、このあたりについてコメントはございますか。

○吉田（緑）委員 ありがとうございます。

確かにハーシュバーガーだと出てくるとは思っていました。先生方にみていただきたいのは、こうだからこうでなければならぬではなくて、このあたりからホルモンに関連している変化が発現しているのではないだろうか。さらに長期になると、今まで予想もしなかったような変化が出ていないのか、いるのかをみていただきたいということです。

ありがとうございます。勉強になりました。

○青山座長 ありがとうございます。概ね座長と吉田委員は似たようなところをみているという気がいたします。

そういうことで、吉田敏則先生、こうでなければならぬではなくて、データをみていくとそのようなモード・オブ・アクションが推測されると青山は考えているということで、

おかしければもちろん御指摘いただければと思います。

そうやってみていくと、先ほど小川先生がおっしゃったとおりで、前立腺、精囊の重量などの低下というのは、組織学的に見た場合、はいわゆる病理所見としてはみつからなかったかもしれないですが、これはこれらの器官の活性が低下していると読んで、悪影響であると考える良いのではないかと思います。

島田先生、病理学者として今のような考えに御同意いただければ皆さんそんな方向で進むと思うのですが、いかがですか。

○島田章則専門委員　そういう意味があると思います。

先になってしまいますが、40ページで、これまで重量のみでも評価したことはありますかと聞いているのも、要するにこの専門調査会として、こういうものをどういうふうに評価するかということは、今、座長にまとめていただいたように、そういう認識で確認すれば良いと思います。

○青山座長　ありがとうございました。

それでは、この点についてはコンセンサスが得られたと考えて、程度問題というのは当然考慮されるべきだと思うのですが、統計学的な有意差をもって重量が低下している、毒性ですから、intactの動物に投与した場合は低下になると思いますので、これについては悪影響だと判断したいと思います。そうしますと、(4)の結果の解釈は事務局案のとおりでよろしいかと思います。

続きまして、40ページ、3か月の亜急性毒性です。41ページは、単にスペースがあいているだけで、コメントなどを入れていたらページ区切りがこうなってしまったということです。結果は42ページの表にあるということです。

今度は、AST、ALTの減少について、単独で毒性とするかというところですが、トータルコレステロールの減少も含めて、これについては毒性とみなす必要はない。そもそもこれを無理にとらなくても、最も下の用量の雌で卵巣に所見が発現しているということで、これも全体でみるとNOAELはとれていないということになるかと思うのですが、41ページの記述でいくと、NOAELは雄で50 µg/kg体重/日、雌で100 µgで、雌は100がNOAELだということになっています。そうすると、卵巣所見は毒性所見ではないと解釈したということです。

卵巣では、全投与群において、嚢胞及び放出された卵胞が見られています。卵巣の嚢胞形成になっていて排卵がうまくいっていないという組織像なので悪影響ではないかという気がするのですが、原文を確認したほうが良いですか。小川先生、この点についてコメントはございますか。

○小川専門委員　私も悪影響だと思いました。表に入っているのですが、NOAELの数字を確認できておりませんでした。悪影響だと思っております。確認をさせてください。

○青山座長　エストロゲンを連続暴露すると典型的に出てくる像で、放出された卵胞がみられというところは排卵像だと思います。バランスよく放出後から黄体までみられていれ

ば正常像だと思うのですが、何かおかしいという記述ではないと思います。参照を見てくださいか。

○大谷評価専門職 参照05の2213の真ん中から始まる試験です。

○青山座長 これは異常所見という意味で、シストの形成が最低用量の群まであったと読み取るべきだと思うのですが、病理の先生方、そのような解釈で大丈夫ですか。

○島田章則専門委員 all testと書いてあるので、検査されたもので、全て所見があるということで、ゼロも含まれているという意味だと思いました。all test groupsという意味と、あと、同じ段落の3行目には、in all dosed groupsということで、分けている可能性があると思いました。要するにall test groupsは、コントロールにもみられるという意味だと解釈できれば、これは毒性所見でないということだと思いました。そこの理解を先生方に伺いたいと思います。

○青山座長 御指摘は十分にわかります。ただ、そうすると、逆に卵巣は影響がなかったということをおざわざここで言っているということですか。それだとすると、一番上の文で、卵巣が何もないというのは腑に落ちないところがあります。少なくとも、最高用量では卵巣の重量は増えている。重量は増えていないのだが、組織学的に見たら一番下の用量までシストはあると読んで、確かにdosed groupとtest groupでは文言が違いますが、英語圏の人はステレオタイプに同じ言葉を使うのを嫌います。もしコントロールが含まれるなら、all the test groups including the controlと言うのではないかという気がするのですが、いずれにしろ推測が入ります。

○渡邊専門委員 マウスですと、コントロールを使っています。上のマウスの記載ですと、ゼロのところは、control groupということで、分けて使っています。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、これは参照5でしたね。

○大谷評価専門職 はい。

○青山座長 参照6では取り上げていないですか。

生殖試験は、参照5と参照6で大体同じものを取り上げていたような気がします。

○大谷評価専門職 これは参照6では見当たりませんでした。

○青山座長 わかりました。

どうぞ。

○吉田（緑）委員 これは評価書評価です。最後のレファレンスを見ると、その当時は、あるメーカーが申請資料として、全部WHOに提出しているということになっています。ただ、3か月のラットの試験は何本か提出されていて、ほかではどうだったかということもありますし、ここは評価書評価なので、この記載を毒性と考えたとするならば、そういうふうに記載するしかない。個人的には、島田先生と同じように考えていて、シストは不思議ですが、released folliclesというのはノーマル像だし、子宮の菲薄化は発情前期には起こるし、隣の表38を見れば、その用量は卵巣や子宮には出ていないので、そうなのかと

思っていたのですが、あくまで評価書評価なので、これをどう御判断するかというのは、専門調査会で御判断していただければ良いと思っております。恐らくここがADIになることはないという、うがった見方もございます。

○青山座長

ありがとうございました。

これ以上こだわっても仕方がないので、島田先生がおっしゃるとおり、**all the test groups**という**dosed groups**ではないということと、コントロールが入っているかどうか分からないということから、少なくとも排卵した後の卵胞があるというのは正常像ですので、表37の雌の50以上で卵巣所見を削除して、雌のNOAELは100だという記述を生かす。心配なら、脚注でもつけるかということですが、これはこれで、こう解釈したということでもよしいという気もしますが、先生方、御同意いただけますか。では、表だけ卵巣所見を削除いただくということでまとめたいと思います。

次は、42ページの(6)です。これも少し混乱があって、表に10以上の雄で血小板、PCV及びHb減少と書いてあって、これだとNOAELがないことになるのですが、それで良いですか。TPの有意な低下とALPの増加というのは、毒性と考えますか。病理の先生、クリニカルパソロジーのイメージですか。

○吉田(緑)委員 青山先生、こちらについても、何回も言うのですが、評価書評価になってしまうので、例えばどこかの機関が生データを評価したものが妥当であれば、それは妥当と考えたとか、それしかないと思います。生データがあれば、先生方に時間をかけてみていただいているということがあるのですが、難しいです。これは記載があるのだから、うちは毒性ととろうということになれば、そういう記載をしていただくし、ある機関でNOAELの中に入っていないのであれば、それでよしか、それを追認したとかというような書き方で書いていただくしか、な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。

そうすると、43ページの9行目ですが、JECFAはNOAELを40だと言っている。これも先ほど吉田委員がおっしゃったとおりで、これがPoint of Departureになるとは思われませんので、追認するとしたら、表38の雄の10以上で血小板数、PCV及びHb減少を削除しておけば論旨は合うということになるろうかと思います。これ以上は無理だと思いますが、先生方いかがですか。

○小川専門委員 最終的なところとしては、評価書評価なので、そうせざるを得ないというところだと思います。ヘモグロビンだけであれば所見ととらないが、ほかに赤血球のマーカーと一緒に動いているときはどうするかという話が今まではあるのですが、何分数字も何も見えないので、そのように数字を見た人が判断したのであれば、やむを得ないと思います。

○青山座長 ありがとうございました。

どうぞ。

○吉田（緑）委員 先ほど青山先生が解説してくださったことを思うと、私が想像していたよりも、ホルモンの作用が見えるのは、若干高いところですが。私はもっと低いところでセンシティブに出てくれるのではないかと思っていたのですが、余り高くないというのは、意外な気がします。

○青山座長 一方で、2世代試験ではもっと低い用量で様々な変化がいっぱい発現しているので、悪く言うときちんとみているのかという疑いが若干あるのですが、桁が違います。こんなに高い用量で変化が出ないはずはないと思うのですが、当時のデータではそこまでみていなかったということで、やむを得ないと考えます。ありがとうございました。

44ページへ行きますと、(7)の試験は投与期間も不明なのですが、ここまで不明のものを亜急性に入れるのかということを見ると、このデータは削除するわけにはいきませんか。先生方、いかがですか。系統不明、匹数不明、投与期間不明です。子宮重量は増加しています。この用量だと、ほかの亜急性試験では低下しています。だから、去勢しているかもしれないという気がします。参考資料として載せるにしても参考になりにくいと感じますが、先生方、いかがですか。

事務局、削除でも差し支えありませんか。この試験は抜いたほうが良いかと思えます。

(8)は子宮肥大試験そのものですので、これは後ろに回したほうが良いと思えます。卵巣を摘出してしまうので、用量依存的に子宮重量が増加した。だから、エストロゲン活性もあるというデータだと思えます。

②は、今度は逆に去勢した雄に投与しています。これは典型的なハーシュバーガーアッセイで、アンドロゲン様作用があるので、前立腺、肛門挙筋などの重量を測定した。

45ページの3行目からの記述は、日本語が理解しにくいのですが、「全ての用量において臓器重量が用量依存的に増加した」だから、 $\beta$ は全群に効いているのですね。 $\alpha$ は100以上の用量のみが効いたという意味ですね。

○大谷評価専門職 はい。

○青山座長 皮下投与でハーシュバーガーアッセイをやったらこれぐらいの用量でアンドロゲン様の作用が検出されたということで、これも後ろへ回したほうが良いと思えます。

次の③も同じです。去勢した雄にTBAを10日間連続投与したところ、前立腺、精囊、肛門挙筋の重量が増えた。TBAは、テストステロンの5倍、17-エチニル-19-ノルテストステロンの20倍高い、顕著なタンパク同化及びアンドロゲン活性を示したということで、(8)の①②③は後ろへ回しましょう。

④は亜急性毒性のままで良いと思うのですが、皮下投与なので、参考資料にする。皮下投与でいくと、経口投与よりもかなり感度よく様々な変化が出ます。200  $\mu\text{g}$ ということは0.2 mgなのですが、それでも2か月間皮下投与すると、雌では卵巣重量も子宮重量も低下する。雄では精巣重量が全群で低下する。さらに1,000以上だと、精囊及び前立腺の重量も低下することがわかった。去勢していないと逆向きに効いているというのが、これで非常によくわかると思えます。ここは特にこだわることなく、このままでよろしいかと思

ます。

⑤の4日間亜急性毒性試験ですが、皮下投与なので、参考資料になっています。肝機能を見たようですが、ASTの僅かな増加等がある。これはこのままで、それ以上の情報はないということでもよろしいかと思えます。

⑥ですが、このあたりの分類が非常に難しいところなのですが、これは亜急性毒性にこだわらずに皮下投与試験ということでもくくっているから、単回投与でも投与期間の長さは関係ないということです。このようなデータが出ています。

牛の単回投与試験はここに残しておく意味があるかどうかという質問ですが、小川先生は削除でも良いのではないかという意見ですし、寺岡先生はどちらでも良いが残しても良いということです。

島田章則先生からも何かコメントをいただいたが、事務局でどちらかわからなかったのですか。コメントがあるはずですよという意味のボックスだと思います。

○島田章則専門委員 どんな変化かということは、記されていないですから、記載はなくても良いと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

余り内容もはっきりしないし、削除でもよろしいかと思うのですが、削除はしないほうが良いという御意見はございますか。よろしいですか。それでは、ここは削除にしたいと思えます。

どうぞ。

○島田美樹専門委員 1つだけ、確認したいのですが、今の44ページの後ろに回すといった②の9日間の亜急性毒性試験の結果なのですが、毒性試験で代謝物の水酸化体を扱っているのは、恐らくこれのみだと思うのですが、これを読むと、TBAのみではなくて、水酸化体にもテストステロン様の作用があって、この用量からすると、 $\beta$ のTBOHのほうが強いということになるという理解でよろしいのでしょうか。

11ページにある代謝のプロファイルを見ますと、TBAはかなり早くに水酸化体になってしまうということを考えると、テストステロン様作用を示しているのが、混餌投与のようにならずにずっと投与している場合、皮下投与もインプラントのように持続的に放出されている場合など、様々あると思うのですが、TBOHというか、水酸化体が寄与しているところが多いという印象を持ちました。

○吉田（緑）委員 島田先生のそういった御意見もあるので、通常3か月や、毒性試験だけをまとめて、その後その他の試験として、ホルモンに対する試験や、今、先生が言った水酸化体に対する試験を、見る人がわかるようなタイトルにして、後ろに、なるべくわかりやすくまとめるというのは、いかがでしょうか。

○青山座長 実はそのつもりでして、71ページにその他の試験があって文献調査でハーシェンバーガーアッセイなども加えていますので、このくくりを持っていこうというのが青山が後ろに回しましょうと言っている趣旨なのです。削除ではなく、今、吉田委員がおっし

やったような形で、貴重な情報でもあるので、そこでわかりやすいように列記をすることにしたいと思います。島田先生、よろしいでしょうか。

○島田美樹専門委員 βのTBOHをサルなどに投与している試験もあるので、そのあたりの代謝プロファイルと様々な作用や毒性の関係がわかりやすくなると思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

総合考察のところできょういったものを取り上げて、どう解釈するかということのを少し考えましょう。

○島田美樹専門委員 ありがとうございます。

○吉田（緑）委員 これだけいっぱい試験があるので、読み手に読みやすいということもあると思いますから、最後まで行った段階で、文献だと、様々な検査項目をしているのですが、この評価において何が重要かという試験があれば、例えば島田美樹先生にも御協力いただいて、この試験とこの試験はこうまとめて、こういうタイトルで幾つか書くことによって、毒性プロファイルがわかるということもありますので、先生方には引き続き、どういう項目に分けるかということで、御協力いただきたいと思っておりますので、よろしく願います。

○青山座長 ありがとうございます。

全てその他に分類してしまうよりは、その他の中の1、2やその他という言葉ではなくくりなども頭に入れつつ再度編集し直すということで、事務局に作業いただきたいと思っております。先生方、御協力いただきますようお願いいたします。

このあたりは、1個ずつみていくと物すごい量ですが、移植投与試験も一連のものが並んでいます。このあたりについては、再整理した後にもう一回議論するチャンスがあるということで、細かいところの議論は飛ばして、48ページの慢性毒性及び発がん性試験に入りたいと思います。これは毒性のコアの部分ですので、少し時間も経過しておりますが、ここへ飛ばさせていただきたいと思っております。あるいは、時間もかなりかかっていますし、次の話題もあるようですので、ここで一旦切ってしまうということも考えられますが、事務局いかがですか。慢性毒性と生殖発生毒性を議論し出すとたくさんあるので、エンドレスになりそうです。

○青山課長補佐 次の議題もありますので、ここで一旦区切らせていただきます。

○青山座長 ありがとうございます。

能美先生から修正があるということですので、そこだけ願います。

○能美専門委員 もとへ戻ってしまうのですが、34ページと35ページ、遺伝毒性の表33のところ、34ページの真ん中あたりの遺伝子突然変異試験は「CHO細胞（*Egprt*遺伝子座）」となっているのですが、これは「*Hgprt*」です。下のCHO細胞と同じように「*Hgprt*」だと思いますので「E」は「H」に変更してください。

あと、BHK21細胞があるのですが、横棒は用量がわからないということだと思っておりますが、これは遺伝子突然変異試験ではなくて、形質転換試験なので、後ろの参考へ回してく

ださい。

先ほど石塚先生からありました、35ページで、3つ目、ハムスターV79細胞陽性で「i」と書いてありますが、これは「g」の間違いだと思います。下の脚注にあるように、異数性誘発性有意であることが示されたというのが、ハムスターV79細胞の陽性というところ

です。

○青山座長 ありがとうございます。

今回は、慢性毒性影響、生殖の議論をして、その後に少し編集をしていただいて、今の言葉でいうその他の試験をうまくまとめた形で御提示しつつ、議論を再開できるように準備していただきたいと思います。事務局、よろしくお願いします。

○青山課長補佐 承知いたしました。今回、不正確な部分や、誤りのある部分が多く、大変申しわけございませんでした。記載整理もし、いただいた御意見を反映させた上で、次回、議論できるように準備してまいりますので、また御相談させていただきます。よろしくお願いいたします。

○青山座長 どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、酢酸トレンボロンについての議論は、ここでひとまず打ち切りまして、次の議題に入りたいと思います。

本日は、農薬・動物用医薬品ペルメトリンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)について意見・情報の募集をしていただきまして、いわゆるパブリックコメントでござい

ますが、これに対する回答案が準備できたということですので、事務局から御説明をいただきたいと思います。事務局、よろしくお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 それでは、資料4-1と資料4-2を御用意ください。資料4-1は、パブリックコメントでいただいたコメント、その回答案になりまして、資料4-2が御審議いただいた評価書案です。

農薬・動物用医薬品であるペルメトリンにつきましては、昨年12月の本調査会にて御議論

いただいております。その後、親委員会に報告いたしまして、意見・情報の募集を行いました。募集につきましては、本年の1月末から2月まで、1か月間行われておりまして、御意見が1件寄せられております。

資料4-1を用いまして、御説明いたします。事前に先生方には御確認いただいたものですので、内容を簡単に御説明させていただきます。

意見1ですが、ADIについて、0.05 mg/kg体重/日と設定されておりますが、もっと低い値にすべきではないかという趣旨の御意見です。

回答といたしまして、ADIの設定の根拠となりました部分につきまして、御説明しておりまして、イヌを用いた1年間の慢性毒性試験の5 mg/kg体重/日を根拠としているというものになっております。

意見1の理由1といたしまして、根拠となっているイヌの試験よりも、もっと低い無毒性

量がマウスの2年間慢性毒性／発がん性試験、①の試験でみられているのではないかというコメントになっております。

回答といたしまして、マウスの①の試験で出ておりますNOAELよりも若干高い値が、同じマウスを用いた試験②で出ておまして、これらのマウスの無毒性量の違いは、用量設定の違いによる差だと農薬専門調査会にて判断されまして、5.4をマウスにおける無毒性量として判断いただいております。さらに、マウスの無毒性量である5.4と先ほどのイヌの無毒性量である5を比較したときに、そちらのほうが低いということで、そちらが根拠になったという回答になっております。

理由2といたしまして、神経毒性があるにもかかわらず、発達神経毒性の試験がないというコメントをいただいております。

そちらにつきましては、本成分が農薬として申請された当時の農水省が出している農薬のテストガイドライン試験の要求内容の中に、発達神経毒性試験が含まれていなかったということで、適切に評価されているという回答になっております。

続きまして、理由3ですが、こちらについては、肝臓と肺で腫瘍がみられたことについて、雌雄で異なる理由が不明というコメントになっております。

こちらにつきましては、性差が生じる理由は不明ですが、遺伝毒性試験で陰性が得られていることと、腫瘍発生メカニズムが遺伝毒性によるものとは考え難いと判断され、閾値を設定することは可能と判断いただきましたという回答になっております。

理由4です。こちらはペルメトリンを含む蚊帳が売られており、その蚊帳に書かれている注意事項で、アレルギー、皮膚かぶれ等を起こしやすい体質の人は注意してくださいという意味の喚起がなされている。食品残留以外の経口摂取や、大気経由の摂取も評価すべきという御意見になっております。

こちらにつきましては、食品安全委員会の評価の範疇というのは、食品以外から摂取についてはみていないということで、厚生労働省、農水省、環境省に伝えますということを回答しております。

理由5と理由6については、同じような内容になっておりますが、理由5については、内分泌攪乱についての文献の紹介があり、理由6については、ADHDの増加について、疫学的な調査があるということで、コメントをいただいております。

こちらは農薬専門調査会で、その文献を含めて御確認いただいた結果、いただいた情報については、内容とペルメトリンの摂取との直接的な関連が不明なため、評価に用いることは困難と判断しましたということで、回答を記載しております。

理由の7つ目です。4ページです。こちらは、ペルメトリンの代謝物について、評価をされていないというコメントになっております。

ここに記載のあるPBA、DCCAという代謝物については、評価書中でそれぞれ代謝物J、代謝物Oに該当し、それらについても問題がないと評価をいただいているという回答になっております。

理由8です。EUでペルメトリンの農薬登録が廃止されているというコメントです。

こちらにつきましては、農水省のテストガイドラインに沿って実施された試験が提出されて、提出された資料の中で評価を行っているという回答になっております。

理由8についての上から3行目、語尾につきまして、ほかと合っていないということで、青山座長からコメントをいただきまして、こちらは修文いたしております。

こちらで意見1と理由に対する回答については、終わりです。

それ以降、意見2は、ARfDの設定についてのコメントになっておりますので、本日、本調査会での御議論はいただかない部分となっております。

事務局からは、以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

この部分については先生方に既にメールでお知らせして、御意見を伺ったところ、特段の御意見はなかったというものでありまして、青山が1つのみ指摘させていただいたところであります。

ただいまの御説明で、このような回答を準備するということについて、先生方、特段の御意見、コメント等がございましたらお聞かせください。御了解いただいたと判断させていただいてよろしいですか。ありがとうございます。

それでは、事務局、先生方の御同意が得られましたので、この案をもとにして手続をお進めください。

それでは、その他、事務局からございますか。

○青山課長補佐 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告が3点ございます。こちらについて、一ノ瀬から御報告させていただきます。

○一ノ瀬専門官 資料ですが、参考1-1から参考1-3について、御説明いたします。

これらは、参考1-4としてお配りしております、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく厚生労働省からの報告です。

ポジティブリスト制度導入に伴って暫定基準が設定されているもので、リスク評価が終了したものについて、厚生労働省から暫定基準の見直しを行う際に、基準値案等について、報告をいただくものとなっております。3剤ございまして、3剤の評価書につきましては、タブレットに入っております。

資料に沿って、御説明させていただきます。

参考1-1を御覧ください。こちらはフェニトロチオン、殺虫剤になっておりまして、36ページを御覧ください。「7. ADI及びARfDの評価」となっておりまして、ADIとして、0.0049 mg/kg体重/日ということで、食品安全委員会に評価をいただいております。

こちらにつきまして、厚生労働省で基準値を設定後、推定摂取量を計算したところ、37ページの中ほど「(3) 暴露評価」ですが、EDI試算が行われた結果、最大の幼児で78.1%というものになっております。

続きまして、参考1-2、ベタメタゾンをお願いいたします。資料にページ数を振って

おりませんでした。ページをめくっていただきまして、3ページ、こちらは合成副腎皮質ホルモン剤になっております。

ページをめくっていただきまして、6ページです。「3. ADIの評価」になっておりまして、こちらはADIとして、0.01 µg/kg体重/日ということで設定いただいております。

次のページ「(3) 暴露評価」ですが、この成分については、厚生労働省で、不検出基準ということで設定されておりましたので、推定摂取量の計算は行われていません。

続きまして、参考1-3です。[モノ、ビス(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)]-アルキルトルエンで、こちらは消毒剤です。

8ページ目の「3. ADIの評価」につきましては、ADIとして、0.013 mg/kg体重/日と設定いただいたものです。

下に「(3) 暴露評価」とございまして、ページをめくっていただきますと、こちらはTMDI試算で行われているものになりまして、最大の幼小児で59.5%というものになっております。

厚労省からの報告については、以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

我々が評価した物質について、厚生労働省からこのような報告をいただけたということですが、ただいまの報告について、御質問、コメント等がございましたら、お伺いしたいと思います。先生方、いかがでしょうか。特によろしいでしょうか。幸いなことに、少し高目ではありますが、ADI比で見ますと、リスクを回避できていると考えてよろしい結果だったと思います。

それでは、ここの部分につきましては、御了解がいただけたものと判断させていただきます。

事務局、その他、いかがでしょうか。

○青山課長補佐 ございません。

先生方におかれましては、お忙しい中、お越しいただき、御議論いただきまして、ありがとうございました。

次回の調査会は、調整ができ次第、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 それでは、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。御協力ありがとうございました。

(了)