

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第224回) 議事録

1. 日時 令和元年6月19日(水) 10:00～12:01

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) その他

4. 出席者

(専門委員)

青山専門委員、石川専門委員、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、能美専門委員、舞田専門委員、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)

小平事務局次長、箆島評価第二課長、青山課長補佐、一ノ瀬評価専門官、  
酒井評価専門官、大谷評価専門職

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(令和元年6月18日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「酢酸トレンボロン」

6. 議事内容

○青山座長 皆さん、おはようございます。

それでは時間になりましたので、ただいまから第224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、下地専門委員、須永専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、宮田専門委員及び吉田敏則委員の7名が御欠席、9名の専門委員が御出席です。

本日の会議全体のスケジュールについては、お手元に「第224回動物用医薬品専門調査会会議事次第」が配付されていますので、こちらを御覧いただきたいと思います。

議題に入る前に、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 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（酢酸トレンボロン）に係る食品健康影響評価」及び「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、2は議事次第の裏面に記載されているとおりです。

このほかに机上配付資料を1種類お配りしています。

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 続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○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の1に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、事務局からお話があったとおり、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、早速、議題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」について議論を始めたいと思います。

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2を御用意ください。

表紙に書いているとおり、評価書内の青字は第223回調査会資料からの修正、赤字は事前送付以降の修正です。

酢酸トレンボロンについては前回の調査会で亜急性毒性まで審議が終了しています。まずは、前回の審議を受けて修正した部分を中心に、亜急性毒性試験まで御説明します。

9ページをお開きください。【事務局より】に記載したとおり、本評価書の中では、エストラジオールを「E2β」と表記していましたが、「E2」に修正しても良いか御確認をお願いしたところ、石川専門委員、島田美樹専門委員より、修正して問題ないというコメントをいただきましたので、評価書全体を一律に修正しました。

10ページのラットの薬物動態試験の図1について修正をしています。図1の右上のⅢと書いてある構造式ですが、赤丸部分が前回の評価書ではCH基になっていましたが、OH基に修正しました。

それから、前回、石川先生から御指摘いただきまして、一番下の真ん中のⅨの構造式にも赤丸をつけています。脚注のcがついていなかったのですが、OH基に脚注cを付記する必要があるという御指摘をいただきましたので、こちらも図を修正しました。

12ページ、⑤と⑥の試験で「不妊牛 (barren) (雄)」と前回書いていましたが、こちらは原文を確認したところ、barren cowsと記載されていたので、「不妊牛 (barren cows) (雌)」と修正しました。

16ページの(6)牛の薬物動態試験、こちらは調査事業で報告された試験ですが、こちらについては記載されている情報が少なかったため、黄色マーカー部分、事務局で試験結果についてより詳細な情報を追記しています。

18から19ページにかけての子牛を用いた残留試験ですが、18ページの30～32行目にかけて、組織中放射活性濃度についての記述があります。19ページのボックスに、事務局から、この試験では、表4に示す総放射活性濃度と表5に示す非揮発性放射活性濃度がありますが、組織中放射活性濃度についての本文記載では、表4の総放射活性濃度の数字を記載しているのですが、それで良いかどうか御確認をお願いしました。

島田美樹専門委員から、18ページの赤字部分、「総放射活性濃度と不揮発性放射活性濃度の比較から、トリチウム水の生成は僅かであることが判明した」という文章について、移動したらわかりやすくなるのではないかと御助言をいただきましたので、そのように修正をしています。

23ページに、去勢牛を用いた残留試験です。17～18行目に第223回の御意見で、もともと「許容可能な安全値」と記載していた語について、誰又は何に対する安全値かわかるように記載することという御指摘をいただきましたので、「食品中の動物用医薬品の許容可能な安全値」と追記をしています。

こちらの修正については、25ページの②の去勢牛の試験についても同様に行っています。

遺伝毒性試験、32ページの表33の上から3行目ですが、Equivocalをてへんの「擬陽性」としていましたが、「疑う」の「疑陽性」に評価書全体を修正しています。

33ページ、遺伝毒性試験の中に(2)としてDNA共有結合試験を記載していましたが、この部分について、前回、能美先生より、DNA共有結合試験は遺伝毒性試験として扱うのか、それとも、その他の試験として扱うのか、それとも参考資料とするのかを確認した上で整理をしてくださという御指摘をいただいていた。他の評価書ではDNA共有結合試験はその他の試験として扱っていることを確認しましたので、後ろに移動しています。

35から36ページ、10週間亜急性毒性試験を御覧ください。36ページの6行目から、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会の結論として、NOAEL 10ppm、換算値として修正前は「1.5 mg/kg 体重/日に相当」と記載をしていました。この1.5という数字は脚注の黒字部分に書いてあるとおり、JECFAで用いられている換算値を用いて摂取量を推定していたものなのですが、35ページの21行目、22行目を御覧いただきますと、JECFAの評価書の中で、当時の換算値が既に示されていますので、わざわざ現在の方法で換算をするのではなく、当時、JECFAが示していた換算値をそのまま採用するというので、1.5ではなく1.2 mg/kg 体重/日と修正させていただいて、脚注を、通常はEHC240を用いて摂取量を推定しているが、本試験については、JECFA評価書に示されている既報値を採用したと修正

をしています。

この後の幾つかの試験でも同じような修正をしていますので、御了承いただければと思います。

次に、37ページからの(4)3か月間亜急性毒性試験の結論部分を御覧ください。38ページです。3～4行目にかけて、専門調査会の結論として、NOAELの根拠として子宮重量の減少を記載していたのですが、こちらを確認したところ、【事務局より】にも書いてあるとおり、子宮重量の減少は100と200の用量でのみ認められ、用量相関性がないので、こちらからは削除させていただきました。

次に、(5)の23週間亜急性毒性試験を御覧ください。表38にこの試験の結論をまとめています。もともと最低用量で雄にみられた影響として、血小板数、PCV及びHbが減少したと書いていたのですが、こちらについては前回の御審議で、もとのデータを確認できない場合、血液生化学的データについては、海外機関が評価したものを追認するか追認しないかということで考えるべきという御指摘をいただきました。

こちらについては、JECFAでは毒性所見としては判断していないので、表38から削除しました。そうすると、専門調査会の結論としては、雌の360以上でみられたTPの低値とALPの増加が一番低い投与量の所見になるため、雌に対するNOAELを40 µg/kg 体重/日と本文に追記しました。

亜急性毒性までの修正に関する説明はここまでとなります。

○青山座長 ありがとうございます。

ただいまの事務局の説明は、既に前回の議論で我々が十分に話し合ったところでありまして、その議論に基づいて修正いただいた点をざっと説明していただいたものです。したがって、それほど細かく一つずつみていく必要はないかとは思いますが、念のために幾つかの修正について御確認いただきたいと思います。

まず、9ページの「E2」の表記です。常識的には「E2」と書けば17-beta-estradiolのことであろうということで、「E2β」という記載を「E2」に改めさせていただきました。

この点については御了解いただけるものと思いますが、よろしゅうございましょうか。ありがとうございます。

10ページのボックスも前回十分に議論しまして、OHなのかCHなのかということで、印刷がかすれてCに見えるがOHと考えるのが妥当であろうということで修正させていただきました。

12ページは私が不妊牛とはどういう意味かというコメントを前回お出ししました。不妊の雄と書いてありましたが、cowですので、これは雌でしょうということ。それから、余り使わない表現なので、このまま不妊牛で、括弧してbarren cowsと、紛らわしいところには英文を併記ということで評価書を作成したいと思います。

これについても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。

16ページの薬物動態に少し記載が不十分と思われるところがあったので、内容を詳しく書いたということです。ここについては、先生方から特段反対の意見は頂戴しておりませんので、御了解いただけたものと考えております。よろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

18、19ページは、島田先生がアドバイスを下さいました。日本語の表記で少しわかりにくかったところを18ページで赤字のように修正いただいたということ。それから、表について、総放射活性濃度が表4、非揮発性放射活性濃度が表5で、よく似た表ではありますが内容が違うということで、このように表記しております。ここについても、特段問題はないと思います。

○島田美樹専門委員 18ページの27行目に、後ろにあった文章を持ってきたのですが、ここは不揮発性となっているので、非揮発性に修正が必要かと思えます。お願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

表と本文で言葉が違うのは読みにくいと思えますので、全て非揮発性に統一ということにしたいと思えます。

次に32ページ、遺伝毒性の記述で疑陽性の疑の字が誤っておりましたので、「疑」に修正させていただきました。

33ページ、能美専門委員から御指摘いただいたDNA共有結合試験については、事務局が調べたところ、他の評価書ではその他の試験に分類してあったということですので、能美先生の御指摘に沿って、その他の試験にこの部分を移動させていただくことにいたしました。

36ページ、ppmオーダーで混餌投与の試験であります。これを体重1 kg当たりの1日の摂取量に換算するとき、通常この専門調査会ではIPCSのEHC240に示されている換算式を用いて、その都度、換算しておりましたが、今回のような評価書評価の場合に、既に既存の評価書でその組織におけるその当時の換算式に基づいた数値が明記されている場合に、これを新たに、我々が現在用いている換算式で計算し直すと、10%未満ではありますが少し誤差が出ます。そこで、我々が再計算して違う値を出すというのは、かえって混乱を来すという判断から、既に公にされた評価書に用量が明記されている場合にあっては、そのことを紹介しつつ、既存の評価書に載っている値をそのまま採用させていただくという判断をいたしました。

こういう場面が、この後も幾つかの試験で出てまいります。これについて先生方の御了解をいただきたいと思うのですが、よろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。それでは、ここもこのようにするというにしたいと思えます。

38～39ページにかけてですが、23週間の亜急性毒性試験について、これも既に既存の評価書で評価されているものについて我々がローデータ若しくは追加のデータの確認ができない場合、無理に解釈を変えるのではなくてオリジナルの評価を追認できるかできないか

という議論に絞りましょうという提案が吉田委員、座長の青山、小川専門委員から出ておりました。

この方式に沿ってもう一度見直してみますと、39ページの表38にありますように、血小板、PCV及びHb減少が10以上の欄に書いてありましたが、これはオリジナルの評価書では毒性ととらないということが明記されているので、ここを削除させていただくことにしたいと思います。ここについても、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。

40ページ以降で、亜急性毒性試験として今まで記載があったものの、幾つかが、例えばアンドロゲン様もしくは抗アンドロゲン作用をスクリーニングするハーシュバーガーアッセイであったり、あるいはエストロゲン様作用、抗エストロゲン作用をみるウテロトロピックアッセイであったりしたものです。したがって、こういったものは全て亜急性毒性のくくりではなくて、後ほどのその他の試験というところで一括して整理させていただくということで、そうしますと、該当する試験は移動もしくは削除となります。

ここについて、先生方、これでよろしゅうございましょうか。

文言のみの問題です。40ページの10行目をみていただくと、片仮名でウテロトロピックアッセイとありまして、これが一般的であれば私はこれで良いと思うのですが、ハーシュバーガーアッセイはハーシュバーガーが人の名前なので略称がないのですが、ウテロトロピックアッセイと片仮名で書くよりは子宮肥大試験と書いたほうがわかりやすいのではないかと思います。いかがでしょうか。そのようにさせていただいてよろしゅうございましょうか。

それでは、事務局、ここは子宮肥大試験で行きたいと思います。

これで43ページの21行目まで、主な変更点について確認させていただきました。

ここまでの部分で、今、座長が取り上げなかった変更等について何か御意見がございましたらお伺いしたいと思います。

○石川専門委員 10ページの私が少し文章を変えさせていただいた図1に関するのですが、今、下に注釈でa、b、cとあるのですが、図とずれているのです。もともとのaは、原文でいくとI番とされているのですが、これはパーセンテージの注釈を書いてあって、例えば化合物IXは暫定的に同定された構造というのが、一番下のIX番の1.9%と書いてあるところにbとなっています。直すときに気がつかなくて申しわけなかったのですが。先ほどのOHについているcが、今、bと書かれている1位又は2位のヒドロキシの立体配置が不明というのに相当するので、ここは図か注釈を修正しなければいけないところだと思います。

もう一つ、一番下のcと書かれているところなのですが、両方向の矢印は、可逆的というのがやはりしっかりこなかったのが、構造が相互変換する可能性を意味するというようにすれば、一般的にこの両方向の矢印で通じると思いますので、そのようにしていただくと良いと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

確にかみ合わないの、この脚注は訂正する必要があると思います。

そうしますと、今、19行目のbの脚注として書いてあることが、cに該当すると。

○石川専門委員 原文だと、aが図の中に残っているのですが、aに対応する注釈が今、下にないのです。これは放射活性に基づいて求めた比率であると参考資料には書いてありますので、それを追記されるとそろってくるのではないかと思います。

もともと、新しくdになる文章に対しては、図には特に矢印のところに書いてはいないのですが、それは追加でということだと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、この表の中にbはIXの横にありますね。一番下の1.9%。bの脚注として合うのはaに書いてあるものということですね。

○石川専門委員 aに書いてあります。一つずつずれているので、どちらを尊重するか。

○青山座長 どちらがaでどちらがbでも構わないけれど、整合性をとるとのことですね。

○石川専門委員 はい。

○青山座長 それと、両方向の矢印がある3か所のどれか最初に出ている代表のところdを追加して、今、cに書いてある脚注を石川先生がおっしゃったような文章に変えて添付するという御指摘かと思います。

それでよろしゅうございますか。

○石川専門委員 そのとおりです。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、これについては、そのように事務局で修正させていただきたいと思います。

○石川専門委員 もう一点良いですか。

16ページの脚注なのですが、この調査事業の黄色の部分に関する内容だと思うのですが、14行目の合剤に対する説明文が下の脚注に書いてあるということだと思います。

TBA200 mgとエストラジオール40 mgに対して、20 mgのTBAと4 mgのエストラジオールのペレットがおのおの10個と書かれると、合計20個あると思えるのです。合剤の場合は、一つの錠剤の中に両方入っているのかなと思って本文を読んだのですが、おのおのではなくて、それぞれ20 mgと4 mgが入ったペレットが10個、移植製剤はこの10個から成っていると書いてあります。

したがって、少し意味合いが変わってきて、例えばそれぞれ10個だったら、それぞれ10個をどこに移植するとか、そういうことになると思うのですが、2つが一緒に入っていれば、同時にリリースされるという使い方になるのだと思うのです。

もう一点、こちらは表現の問題なのですが、その後、10個のうち4個は速やかに溶解しと書いてあるのです。これは溶解して血流に乗ると書いてあって、その後、移植後70~80日をかけて吸収とあるのですが、本文をみるとリリースになっているので、これは吸収ではなくて放出と書かないと、放出して血流に乗るという書き方なので、意味が変わってき

ますので、こちらは修正をお願いします。

○青山座長 御指摘ありがとうございました。

そんなに難しい修正ではないので、事務局、御対応をお願いしたいと思います。

○石川専門委員 薬剤が放出されると書けば、より正確に伝わると思います。

○青山座長 ありがとうございました。

それでは、ここについては、後ほど修文案をまた先生方に見ていただくという扱いにしたいと思います。

ほかによろしいでしょうか。

○小川専門委員 37ページからの3か月試験ですが、21行目からの消してあるところですが、雄において、100 µg/kg 体重/日以上で群で精嚢の重量が低値ということですので、次のページの表37で、精嚢が100以上と1,000に2回出てきているのですが、100以上のみで十分ですので、1,000の精嚢を削除していただければよろしいかと思えます。

○青山座長 御指摘ありがとうございました。

細かいところですが、事務局フォローできていますね。それでは、この点も修正したいと思います。

そのほか、よろしいですか。

それでは、ここまでは先生方の御確認がいただけたと判断いたします。

引き続き、続きの部分について、事務局、説明をお願いいたします。

○大谷評価専門職 それでは、43ページの慢性毒性及び発がん性試験から、食品健康影響評価の手前まで御説明させていただきます。

前回既に説明している部分については、なるべく省略して、簡単に御説明をしたいと思います。

まず、43ページ、マウスを用いた95～104週間慢性毒性試験についてです。マウスに酢酸トレンボロンを95～104週間、用量としては0、0.5、1、10又は100ppm投与した試験です。

こちらについては45ページの表40に非腫瘍性所見、表41に腫瘍性所見として整理しています。

表41の腫瘍性所見を御覧いただきますと、雄では10ppm以上、雌では100ppm以上で肝腫瘍発生頻度の増加がみられています。このことについて、44ページの17行目にありますとおり、JECFAはこの肝腫瘍は、トレンボロンのホルモン作用を介した影響と判断したと記載をしています。事前送付資料では、ここの部分を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判断したと記載していましたが、発がん性によるものではないという表現は誤っているという御指摘をいただきましたので、ホルモン作用を介した影響と修正をしています。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会の結論としても、この部分については24～25行目にかけて、肝腫瘍の増加は、トレンボロンのホルモン作用を介した影響と考えたと整理



しています。

発がん性ではなく一般毒性については、表40に戻っていただきまして、雄で10ppm以上で肝臓の結節性過形成、雌では100ppmで腎臓の腫大又は卵巣嚢胞の増加などがみられたということで、雄ではNOAELが1、雌ではNOAELを10としています。

なお、この試験について、その下にボックスがありまして、前回、小川先生から、包皮腺は雄の器官で、もしかしたら陰核腺の誤りかもしれないが、証拠がないというコメントをいただきました。

現在、44ページの22行目に、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会の結論の中で、嚢胞性の包皮腺がみられたことからと記載しているのですが、ここの部分を食品安全委員会の評価として記載して良いのか、それとも、等でまとめるなどをするべきなのかを御確認いただけたらと思います。

45ページの6行目から、ラットを用いた112週間慢性毒性試験です。ラットに酢酸トレンボロンを112週間、0、0.5、1、4、16又は50ppm投与した試験です。こちらについても、47ページの表42、表43に非腫瘍性所見と腫瘍性所見を並べています。

表43の腫瘍性所見を御覧いただきますと、雌雄ともに50ppmで睪島細胞腫瘍の発生頻度の増加がみられたということで、こちらについても46ページの28行目からにありますとおり、JECFA及びFDAでは、睪島細胞腫瘍の発生頻度の増加はトレンボロンのホルモン作用を介した影響と判断したと記載をしています。

31行目から、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会の結論として、こちらについても34行目に、ホルモン作用を介した影響と考えたと記載をしています。

表42を御覧いただきまして、一般毒性については、雄で1ppm以上で精巣の小型化、雌で0.5ppmで肛門生殖突起間皮膚の下垂がみられたということで、雄ではNOAELは0.5、雌ではLOAELが0.5ppmということで記載をしています。

48ページ、23行目から生殖発生毒性試験となります。

まず、2世代繁殖試験について御説明します。ラットに酢酸トレンボロンを0、0.5、3又は18ppm混餌投与した試験で、49～50ページにかけての表44にその結果を整理しています。

0.5ppm投与群では、雄のF<sub>1</sub>で精囊/前立腺の重量の低下、F<sub>2</sub>で精囊/前立腺重量の低下と精巣上体重量の低下がみられ、雌のF<sub>1</sub>で膣開口の僅かな遅延がみられたということで、LOAELは0.5ppmとしています。

続いて、51ページの4行目から、生殖発生毒性試験です。こちらはFDAがADIを設定する根拠とした試験で、酢酸トレンボロンをラットのF<sub>0</sub>世代の雌雄に混餌投与した試験となります。

表45にその結果をまとめていて、3ppmの親動物の雄では軽度の体重増加抑制、雌では軽度の体重増加と妊娠期間の僅かな延長がみられ、F<sub>1</sub>の児動物では精巣重量の低下、精囊/前立腺重量の増加がみられたということで、NOAELを0.5ppmとしています。

ここで、21行目に【事務局より】ボックスを設けてありまして、用語の御確認をいただき

たいと記載をしています。13行目からFDAの評価、本試験において、ラットにおける hormonal no-effect levelが0.5ppmであったという記載があります。もともとホルモン影響に対するNOELと記載をしていたのですが、こちらについてはホルモン作用としての無作用量という表現にしても良いでしょうかという御確認です。

意図としては、ボックスに書いてあるとおり、FDA、JECFAの評価書では、NOAEL、NOEL、hormonal no-effect level又はno hormonal effect levelなどのNHELについては、全て使い分けられているということがあります。したがって、NHELと記載されているものについては、本評価書においてはホルモン作用としての無作用量、その後括弧して原文に示されている英語を示す表現にしてはどうかということで修正をしていますので、御確認いただけたらと思います。

53ページからのラットを用いた2つ目の生殖発生毒性試験で、ラットに酢酸トレンボロンを交配前から混餌投与して、この試験で得られた児動物に対しても離乳後13週間にわたって混餌投与した試験です。

54ページの表46に試験の結果をまとめています。親動物が繁殖相(F<sub>0</sub>)ですが、こちらについては全ての用量で毒性影響がみられなかったということで、NOAELは10ppm、児動物については、5ppmの雄で精嚢相対重量の低値がみられた。雌では2ppmで摂餌量の増加と体重増加がみられたということで、NOAELは1ppmとしています。

4行目からのラットの生殖毒性試験で、ラットの雌雄にTBAを混餌投与した試験で、結果は55ページの表47に整理しています。

親動物では1ppm以上で妊娠率の低下がみられたということで、NOAELは0.5ppmとしています。児動物については、最低用量の0.5ppm以上で哺育児の死亡率の上昇がみられています。こちらについては、青山座長より、哺育児の死亡率上昇は悪影響であり、NOAELは得られなかったと判断すべきというコメントをいただいています。

9行目から、(6)としてラットの発生毒性試験を記載していますが、こちらは(7)、その次の試験の用量設定試験という位置づけの試験なので、削除して良いかどうかを御確認いただけたらと思います。

(7)の発生毒性試験を御覧ください。こちらはラットに酢酸トレンボロンを強制経口投与した試験となります。表48に結果をまとめていて、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 mg/kg 体重/日、胎児では20 mg/kg 体重/日以上で胎児重量及び頭殿長の範囲高値又は肛門生殖突起間距離の低値がみられたということで、NOAELは10としています。

27行目から、ホルモン作用に関する試験ですが、大幅な修正を加えていて、その御説明をさせていただきたいと思います。

机上配付資料をお手元に御用意いただけますでしょうか。8. (1)から(5)の豚を用いたホルモン作用に関する試験は、机上配付資料の1ページに書いてあるとおり、1987年の1回目のJECFAの評価(FAS23)でSpecial studies on no hormonal effect levelで、

ホルモン作用に関する特殊試験と分類されている3試験が記載されています。

ただ、こちらについては、FAS23の評価書の中で指摘事項として個体の病理組織学的データが不足しているため、これらの試験のデータを追加提出することという指示が示されていました。これを受けて、2回目の評価として1989年のJECFA評価書（FAS25）で同一の豚の試験が示されたという関係になっています。その対応関係を、机上配付資料の2ページに整理しています。

この表を御覧いただきまして、まず、左側の列がFAS23、最初の1987年の評価書で示された豚の試験を縦に3つ並べています。8.（1）というのが、今回、修正する前の評価書案の項目番号になりまして、8.（1）に該当する試験がFAS23では1985年のRoberts & Cameronを引いた試験となっています。8.（3）、（5）も1985年のRoberts & Cameronを引いた試験ですが、それぞれに対応する試験が、右の列を御覧いただきまして、FAS25に示されているとおり、8.（1）は1983年のRobertsを引いています。内容としては、3～7頭の雄の豚を用いた14日間の試験となります。こちらは同一の試験だろうということで、当初の案からも8.（1）ということで、まとめて記載をしているので問題はないかと思えます。

その下、FAS25で1986年のCherryの論文とRobertsらの論文を引いた試験が8.（2）となります。こちらは、豚を雌雄各5頭ずつ用いた14週間試験で、もともとは試験者が異なっているため、別の試験として8.（2）と8.（3）に分けていましたが、先ほど申し上げたとおり、FAS25に提出された試験の背景から考えると、どちらも同一の試験と判断して良いのではないかとということで、統合させていただけたらと考えています。

3つ目の試験についても同様で、FAS25では1980年のRossらの文献を用いて記載をしていて、8.（4）としていましたが、こちらは8.（5）と同一の試験ということで、統合させていただけたらと考えています。

ここでまた評価書案に戻っていただきまして、56ページの28行目からが雄の豚を用いた14日間の投与試験です。こちらについては、表49と表50に $\beta$ -トレンボロン投与群と $\alpha$ -トレンボロン投与群の結果を整理していて、 $\beta$ -トレンボロンでは16  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日でLH値の減少と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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日。 $\alpha$ -トレンボロン投与群では、160  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日でLH値の減少がみられたということで、NOAELは100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日としています。

次が8.（2）と（3）は同一の試験ということだったので、8.（3）が古いほうの評価書に記載されていた試験となりますので、（3）は削除させていただいて、（2）に統合と修正をさせていただいています。豚雌雄各5頭に酢酸トレンボロンを14週間経口投与した試験になりまして、表51にまとめているとおり、雄では7.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日以上でプロゲステロンの有意な低下がみられ、胸腺重量の減少、肝臓重量の増加もみられたということで、NOAELは5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日としています。雌では、10ppmで脾臓重量の増加がみられたので、NOAELは7.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日としています。

表51の雄の5 µg/kg 体重/日以上で、肝臓でみられた部分的なすりガラス様変化を記載していますが、こちらについてはJECFAの評価書では毒性影響としていなかったということで、表からは削除させていただきました。

59ページ以降、もともと（４）、（５）としていた試験ですが、こちらについても同様の試験ということで、新しい試験に統合させていただけたらと思いますので、もともと（５）としていた14週間投与試験は削除させていただいています。

（４）を修正して（３）となりますが、性成熟期の雌雄の豚各4頭に対して、酢酸トレンボロンを14週間混餌投与したところ、表52の結果が得られたということで、2ppm以上投与群で、雄では精巣重量の減少や精巣の間細胞の委縮がみられた。雌では子宮重量の減少などがみられたということで、NOAELは0.1ppmとなります。

この試験が本評価書の中で最も低い用量でNOAELを設定した試験となりまして、0.1ppmはJECFAの評価書の換算値にして2～3 µg/kg 体重/日になります。

ここでまた机上配付資料に戻っていただきまして、2ページと3ページを両方みながら御説明させていただきたいのです。

今、最後に説明をしたFAS23で言うと1985年のRoberts & Cameron、FAS25で言うと1980年のRossから引いている試験になるのですが、机上配付資料の3ページに書いてありますとおり、FAS23でも1980年のRossの試験を引いた試験が記載されていて、それがホルモン影響の試験ではなくて、Short-term studiesとして分類された試験として記述されています。

FAS23とFAS25のリファレンスをみますと、3ページの12行目からを御覧いただきましたら、全く同一の参考文献と記載をされています。ただ、内容をみますと、表2にFAS23のRossらの試験をまとめているのですが、雌雄の豚各4頭に対して、0、0.1、2又は20ppmを投与したというのは同じなのですが、その換算値をみていただきましますと、表1に記載されている換算値とは大きなずれがあるのかなということ。

あと、評価書案の62、63ページを開いていただきまして、こちらで「(●)」と書いてある14週間試験なのですが、こちらがFAS23のRossらの試験を整理した文書になるのですが、表53をみていただきまして、黄色マーカーをつけている部分がFAS25のRossらの試験で書いてある結果と逆のデータが書かれている。具体的に言うと、20ppmでみられた脳下垂体重量の低値となっているのですが、FAS25だとここは高値と書かれていますし、2ppm以上の尿素が増加という部分については、FAS25だと20ppmで増加したことになっています。0.1以上でみられたテストステロンとエストラジオールの血中濃度低値についても、0.1以上ではなくて2ppm以上になっているということで、内容に齟齬がありますので、この試験の取扱いをどうするか、具体的に言うと、この評価書に載せておいて良いのかどうかを御確認いただけたらと思います。

評価書案の63ページ、引き続きまして、サルを用いた30日間投与試験が5行目から記載しています。去勢したサルに対してβ-トレンボロンを30日間経口投与した試験です。なお、

最低用量の投与群に対しては、去勢17日後から試験終了後までの間、1,600 µg/匹/日投与した試験です。

こちらの試験の結果については、64ページの表54に整理していて、400 µg/匹/日投与群以上で精囊の形態が部分的又は完全に回復という所見がみられたので、NOAELは20 µg/匹/日と記載していましたが、こちらについては青山座長より、この試験は去勢雄を用いた試験であり、「intact」の動物を使った試験ではないので、参考資料にすべきではないでしょうかというコメントをいただいています。

次に、15行目からサルを用いた8週間投与試験については参考資料なので、説明は省略をします。

24行目からサルを用いた3月経周期又は122日間投与試験です。性成熟した雌のサルに酢酸トレンボロンを3月経周期又は最長で122日間混餌投与した試験で、結果は65ページの表55に整理しています。240 µg/匹/日以上で無排卵がみられたということで、NOAELは60 µg/匹/日としています。

13行目にJECFAの評価を記載していたのですが、JECFAではNOAELについては具体的に明記はしていないため、こちらについては削除をしています。

66ページ以降については、その他の試験となります。これ以降については前回で審議と説明は済んでいるので、詳細な説明は省略させていただきますが、前回の審議の中で、その他の試験については、ホルモンに対する試験や水酸化体に対する試験のように、読む人がわかるようなタイトルにして、わかりやすく整理する必要があるという御指摘をいただきました。

そのため、こちらの試験については、項目立てや記載する順番などについてわかりやすい構成になっているかどうかという部分を中心に御確認いただけたらと思います。

最後、飛んで75ページに参りまして、国際機関等における評価です。こちらについても説明済みのため、詳細な説明は省略させていただきますが、用語の修正以外の修正が2つありますので、そちらだけ御説明させていただきます。

JECFAの評価についてなのですが、16行目から2回目の評価、1989年の評価について記載しています。当初は14週間の豚の試験からADIを設定したと記載をしていたのですが、PODとしては豚の14週間の試験だけではなく、サルを用いた経口投与試験もADI設定の根拠としているので、そのことについて追記をしています。

最後、76ページ、オーストラリアの評価です。オーストラリアの評価については、IIの8.(4)の試験を根拠にしたと当初は書いていましたが、原文を確認したところ、具体的にどの試験を根拠としているかという確認がとれなかったので、試験の詳細は不明と修正をさせていただきました。

後半の説明は以上となります。

○青山座長 ありがとうございます。

盛りだくさんではありますが、慢性毒性及び発がん性から確認していきたいと思います。

43ページまでお戻りください。23行目から慢性毒性及び発がん性試験が始まります。最初はマウスの慢性毒性試験です。ここについて、44ページ、データの解釈というか変化自体はさほどややこしいものではないのですが、JECFAが、以前はがんは出ているのだけれど、これはこの化合物の発がん性によるものではなくて、ホルモン作用によるものだという記載をしていました。これについて、吉田委員から貴重な御指摘をいただきまして、酢酸トレンボロンを暴露するとがんが出ることは事実なので、暴露によってがんが出たのに発がん性ではないというのはどう解釈すれば良いのだという議論になりかねないということで、むしろ現代の解釈でいくと、これらはmode of actionを示しているであろうということで、うまく修文していただきまして、肝臓の過形成及び肝腫瘍の増加は、TBOHのホルモン作用を介した影響と判断したと修文させていただきました。

したがって、食品安全委員会の結論も、同じように発がん性がないという無理な言い回しではなくて、23～24行目にかけて、これこれの肝腫瘍の増加は、TBOHのホルモン作用を介した影響と考えたという結びにさせていただきたいと思います。

まず、この点の表現の修正について、先生方、いかがでしょうか。御同意いただけますでしょうか。

○小川専門委員 まさにそのとおりだと思います。例えば遺伝毒性ではなくてということが言外にあるのだと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、ここの基本的な方針と言いますか表現はこのようにしたいと思います。

もう一つ、この報告書では議論すべき問題が残っていて、45ページ、小川先生からのコメントがボックスに載っておりますし、表40の100ppm群に赤字で記載してあるとおりでして、雌の所見で嚢包性の包皮腺という言葉が使われていて、これが原文を見ますと **preputial gland** と書いてある。

ところが、少なくとも我々の知る限り、**preputial** というのは包皮ですので、これは包皮腺としか読めなくて、言葉がおかしいでしょうということで、表については脚注をつけましょうということで、包皮腺に原文ママという脚注をつけましょう。例えば「原文ママ（陰核腺と思われる）」などと一言加えたほうが良いですか。それとも、このままでよろしいですか。

小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 どちらでも良いですが、確実ではないので、このままでも良いのかなと思っています。

○石塚専門委員 文献などを調べると、**female preputial gland** というのが時々使われていて、**female** とついた場合には、同義語として陰核腺だという説明が英語の文書などだと時々出てきているようなので、もしかしたら誤植ではなくて、そういうつもりでつかわれたのかもしれないです。

なので、もしかしたら包皮腺と書かずに、陰核腺と書いて、原文ではこう書かれていた

が、という書き方もあるかもしれないです。

○青山座長 貴重な御指摘をありがとうございました。

私は知りませんでした。もし石塚先生が、様々な論文を調べるとfemale preputial glandということをお確かめいただけたのであれば、陰核腺と書いて、脚注をつけるのであれば原文ではpreputialと書いてあったということにしましょうか。

MGIに用語集で載っておりますので、これはサイエンスのタームとしては信頼してもよろしいということで、それでは陰核腺と訳すということで、あとは脚注をつけるかどうかだけです。

一応、つけておきますか。それとも用語集で確認できたのであれば、脚注なしで陰核腺で行きますでしょうか。

深刻な問題ではないので、用語集で確認できたので、特に脚注は付さないで、あっさり陰核腺とするということにしたいと思います。

○小川専門委員 そのとおりで結構かと思います。

雄雌を間違えるということはずないと思いますので、その扱いでよろしいと思います。

○青山座長 ありがとうございました。

そうしますと、44ページに戻っていただいて、22行目の表現です。先ほど事務局から、曖昧な言葉であれば削除するというようなことも議論してほしいという御指摘でしたが、22行目は、そのまま読みますと腫大化、膿瘍化及び/又は嚢胞性の陰核腺と明記してしまえば問題のない文章になると思いますので、そのように修正したいと思います。

ここでも、先ほど申し上げたとおりで、換算式がEHC240というのがあって、それに基づいて換算した値が、以前書いてございましたが、JECFAの評価書に換算値が出ている場合は、恐らく異なる式を使って算出したから、もしくは摂餌量と体重の関係から我々がローデータをみられないだけで、こういう数値があったものと考えられますので、評価書どおりの記述にすることにしたいと思います。

45ページから、今度はラットの慢性毒性試験ですが、ここについても、言葉遣いについて46ページの28～29行目にかけて、JECFA及びFDAは50ppm投与群でみられた腓島細胞腫瘍の発生頻度の増加はTBOHのホルモン作用を介した影響と判断したという文言にさせていただいて、我々の結論も、50ppm投与群でみられた腓島細胞腫瘍の発生頻度の増加はTBOHのホルモン作用を介した影響と考えたと。ここが34～35行目です。このような結論にしたい。

したがって、雄に対するNOAELと雌に対するLOAELがいずれも0.5ppmになります。

このような記述について、先生方の御同意がいただければこうしたいのですが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それから、換算ですが、事務局から47ページのボックス、Rat (old)の数値を用いて換算してよろしいかということでもあります。これは長期毒性試験ですね。

○大谷評価専門職 JECFAの換算値を結局使うことにしましたので、事務局の削除漏れです。申しわけございません。

○青山座長 失礼しました。どうぞ無視なさってください。

そうしますと、47ページの一番下のボックスは議論しておいたほうがよろしいですか。睥島にみられた腫瘍の発生頻度について、どう考えるか。

小川先生からは、β細胞の増殖が促される可能性があるという御意見をいただいています。つまり、**treatment-related**と考えるよろしいかというお尋ねに対して、そう考えるべきですよというお返事かと思えます。

ここについて、いや自然発生と考えるべきであるという御意見がなければ、結論もこのとおりでよろしいということになるかと思いますが、いかがでしょうか。

皆さんうなずいていらっしゃるので、これは**treatment-related**という解釈に我々は同意するというところでよろしゅうございますか。

それでは、そうしたいと思えます。

○吉田緑委員 この剤にはプロラクチンが上がっているという証拠を示すような所見は一切ないですね。恐らく、よくエストラジオールが非常に高用量になるとプロラクチンも引きずられて上がるということはあると思いますが、そういったことはないようなので、何で上がったかというメカニズムはわかりませんが、恐らく上がったという事実だけはあるという解釈ではないでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

一応、我々はそこまで議論した上で、オリジナルの評価書の意見を尊重するという結論に達したということをきちんと議事録に残したいと思えます。上がっているものを上がらないとひっくり返すわけにはいかないという点では、先生方の御同意がいただけたと思っております。ありがとうございます。

どうぞ。

○渡邊専門委員 今みていただいております表42について、本文の記載と整合性をとっていただければと思います。本文46ページ32行目では、「全投与群の雌で肛門生殖突起間皮膚の下垂がみられた。」と記載されています。しかし、表42で肛門生殖突起間皮膚の下垂は投与量0.5ppmだけになっておりますので、0.5ppm以上と入れていただければと思います。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

確かに0.5に限局になってしまいますので、雄では0.5が毒性影響なしですが、雌では0.5以上で全ての群に肛門生殖突起間皮膚の下垂があったという表の書き方に修正ということで、対応をお願いいたします。御指摘ありがとうございます。

48ページについては、ラットの122週間慢性毒性試験と同一の試験の可能性があるのだが、確証がないのでこのように記載しておいたということでもあります。これについては、これでよろしいでしょうか。



それでは、48ページからの生殖発生毒性試験に行きたいと思います。

こちらについても、まず、49ページのボックスの、換算については生きていますか。

○大谷評価専門職 はい、生きています。

○青山座長 ありがとうございます。

これは2世代試験なので、どちらもありとはいえ、どちらかで行くしかないし、どのみち推定ですので、恐らくRat (old)の数値で統一していくという決め事にしてしまえば問題ないと思いますが、渡邊先生、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 結構です。

○青山座長 それでは、事務局の提案どおりの換算でいきたいと思います。

これは様々な影響が出ておりますが、結果を表にまとめると、恐らくこんなことであろうと思います。

渡邊先生、ここについて特に何か御指摘はございますでしょうか。

渡邊先生、ここについて特に何か御指摘はございますでしょうか。

○渡邊専門委員 この部分については既にかなり修正していただいておりますので、これで結構です。

○青山座長 そういうことで、一番下の用量に至るまで、子ども、ちょうど性成熟に達する前から暴露が継続しておりますと、6週齢になったところで測定したのでは、最後の世代に至るまで、雄の精囊/前立腺の重量の低下が一番下の用量までみられてしまった。

雌については、膣開口の僅かな遅延がみられたということで、いずれもがNOAELが得られていないという判断で0.5ppmをLOAELとするというのが食品安全委員会の結論だと思えます。

51ページのボックスの一番下に、青山のコメントを付記させていただきました。一見すると、雄の性成熟前の動物に継続暴露すると、精囊や前立腺の重量の低下又は精巣や用量を上げていきますと精巣上体等にまで重量の低下が及ぶので、アンドロゲン受容体レベルでの拮抗阻害が起こっているのかなと最初は思いましたが、実は後で、このコメントですと9. (7)と書いておりますが、今、表現を整理すると69ページにあります9. (4)に当たります。

69ページの26行目から、アンドロゲン作用及び同化作用に関する影響で、去勢雄にこれを10日間皮下投与してみたところでは、31行目から、TBA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倍強かったということで、アンドロゲン様作用が強いにもかかわらず、抗アンドロゲン作用がみられるということで、mode of actionが最後まで解明されているわけではないので、これ以上の議論は無理ですが、恐らく下垂体へのネガティブ・フィードバックループを介した影響を同時に想定しておく必要があると思われるます。何が言いたかったかということ、最初、精巣重量が増加したとか、世代によって上がったり下がったりしているという表現があって、一部誤植もあったのですが、全部整理すると、渡邊先生も今、おっしゃってくださったとおりで、これで正しい記述ですので、誤解や間違

った記載はないということを確認できたということを経験にとどめたいということであり  
ます。

この点について、御了解いただけたらと思います。

引き続きまして、51ページの4行目から、生殖発生毒性試験がございます。ここについ  
ても、毒性影響というものと、いわゆる内分泌活性ということで、52ページの13行目から、  
FDAは本試験において、ラットにおけるホルモン作用としての無作用量を0.5ppmと設定  
しているという表現を使わせていただきました。

食品安全委員会の結論も、52ページの18行目からですが、親動物及び児動物に対するホル  
モン作用としてのNOAELをとともに0.5ppmとしたと記載しています。しかし、きっちり  
読んでみますと、表45、0.5以下の用量で毒性影響なしと明記しています。したがって、  
毒性影響がないのにホルモン作用としてのNOAELという不可思議な表現を使わなくても、  
ここは19行目のホルモン作用としてを削除して、そのままNOAELとすっきり記載すれば  
よろしいのではないかと、先ほどの評価書案をみて思ったのですが、渡邊先生、結局、  
生殖発生毒性がないから、ホルモン作用としようがしまいが毒性影響なしということで、  
この一言は要らないように思うのですが、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 事務局の説明を聞いて、確かに「ホルモン作用としてのNOAEL」した  
言い方もあるのかなと思いました。しかし、先生がおっしゃるように、0.5ppm以下で有害  
な影響がないので、特にホルモン作用をつけ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。

同意を無理にお願いしたようなところがあって、申しわけございませんが、日本語とし  
て特になくてもよろしいのではないかとフランクに考えていただいて、先生方、よろしゅ  
うございませうか。

ありがとうございます。それでは、ここの表現はそのまま親動物及び児動物に対する  
NOAELを0.5という文言に修正したいと思います。

53ページに、2つ目の生殖発生毒性試験が出ております。ここについては事務局の修正  
で、換算式の問題等があるような結論になっております。いずれにせよ、1ppmで  
は影響がないということですが。

事務局、54ページの表46で、ここも1以上で毒性影響なしとか、2以上で影響なしとなっ  
ているので、これは以上をとったほうが良いと思います。2以上で毒性影響がないが、5以  
上で影響が出るというのは変なのです。

○大谷評価専門職 以上のところは以上を取っても良いかと思うのですが、雌で摂餌増加、  
体重増加が2以上で出ているので、悩ましいなど。

○青山座長 そうすると、2以上と2と分けるしかないですか。

いずれにせよ工夫して、ここは整合性がとれるような表現に修正したいと思います。一  
部座長でお預かりさせていただきます。

54ページが生殖毒性試験のラット①です。これについては特に問題はないと思いますが、

55ページのボックスに記載したように、哺育時の死亡率が全ての群で上昇しており、哺育時の死亡率の上昇というのは明らかな毒性影響又は悪影響だと思えますので、NOAELは得られていないという結論にすべきというのが私の判断です。

渡邊先生も御同意いただけていると考えてよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

哺育時に死亡率の増加がみられたことは、毒性ととっていただいて結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

○石塚専門委員 ここも表記の問題なのですが、55ページの表47の親動物の0.5以上、これは良いのでしょうか。

○青山座長 いえ、やはり以上だとおかしいですね。

雄に影響があるが雌にはないとか、親には影響があるが子にはないというところで、一つの用量で以上を入れたりとつたりのところは知恵を絞るということで、整理をお願いします。

引き続き、(5)の生殖毒性試験は詳細は不明ですが、ここに書いたとおりで、参考資料とする。

(6)の発生毒性試験ですが、これは調べてみますと、次の(7)の発生毒性試験の用量設定試験であるということが、JECFAの評価書だけに書いてありましたので、用量設定試験の結果は削除したほうが良いのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

○渡邊専門委員 この試験に関しましては、他のの試験に比べまして情報が非常に少ないので、削除していただいても結構かと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、(6)は削除させていただきたいと思えます。

55ページ、現状(7)の発生毒性試験ですが、こちらについては、結果が割合はっきり出ており、親に対しては一番下の用量で体重増加抑制がありますが、子に対しては10以下で毒性影響はなし。ここも以上の使い方を考えていただくのかな。したがって、母親に対してはLOAELしか得られなかったということです。

いずれにせよ、この辺は用量が極めて高いので、どのみちADIを議論する際のPODにはならないというところであります。

56ページの8. のホルモン作用に関する試験です。

どうぞ。

○渡邊専門委員 発生毒性試験(ラット)②について、56ページの10行目から17行目に、ブアン液とアルコール保存の結果が書いてあります。これは評価書なので固定の条件や状態が詳しく示されておられません。一般に、このような固定標本で計測をすることはあまりありません。また、ばらつきも非常に大きくなっていること、アルコール保存とブアン液で結果が異なっていることもあるので、10~17行目の固定のデータは、削除しても良い

のではないかと思います。いかがでしょうか。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

もしもこれをデータが不確実なので評価しないということにすると、胎児に対しては何も影響がないという結論になるということですか。

○渡邊専門委員 そうです。

この毒性所見は、固定標本のデータだけですので、胎児に対して明確な毒性はみられていません。有意差についても、**marginal**ということですが、これも余りはっきりしていないのではないかと思います。いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局にお尋ねしますが、**FAS23**では、**JECFA**はどのように解釈しているかという記述が全くないのですが、そのあたりはいかがでしょうか。

○大谷評価専門職 この試験については、**JECFA**は評価していません。この試験を紹介しているだけで、何かしらの評価は行っていないということです。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、先ほど議論したところで、もし**JECFA**が評価しているのであれば、我々はそれを受け入れるか受け入れないかの判断はするけれど、データがないところで議論してもしようがない部分については、独自の判断をしないという方針とは、今、渡邊先生に御指摘いただいた部分は抵触しないので、渡邊先生の御提案に沿って、確かに通常は生きたままで測定すべきものを、アルコールとブアン液という相異なる固定液を使って固定した後で測って見たらばらつきが大きかったが、傾向はあった、なかったというのは評価に値しないと考えることについては差し支えないと思います。

まずこの点については御同意いただいてよろしいですか。

もしそうであれば、今、渡邊先生が御指摘くださったとおり、極めて曖昧な結果でありますので、これを毒性所見として取り上げることは避けるという結論でもよろしいかと思います。

そうさせていただくことでよろしいでしょうか。

そうしますと、どのみち表になるので、本文は削除される部分ではありますが、10行目から16行目にかけての記載の部分は取り上げないということで、本文削除と同時に、胎児に対しては一番上の用量まで毒性影響なしと我々は判断することとしたいと思います。

ありがとうございました。

次が56ページの27行目に行きます。ここは、先ほど事務局から時間をかけて御説明いただいたとおりです。**JECFA**の評価が2回行われており、87年と89年にそれぞれ評価書が出ております。**FAS23**というのが87年、**FAS25**というのが89年ではありますが、どうも89年の再評価に当たっては、87年の評価に加えて様々な追加データの要求があって、恐らく87年に評価したときの報告書に加えて、その試験で得られたローデータから新たな計算値なり何らかの追加の資料を提出したと思われるために、例えば、8. (1)に取り上げた参照

文献については、報告者の名前が87年の評価当時はRoberts & Cameronだったのが、89年の評価書ではRoberts *et al.*に変わっているとか、様々な矛盾があるということでありませう。

これを解釈していくと、8. (1)についてはこれで良いが、以前の評価書の8. (2)、(3)として2つにしていたものは、実は同じもので、追加のデータを加えたので報告者の名前が変わったのであろうということで、8. (2)として統合したい。

以前の評価書の8. (4)と(5)もどうも同じものと思われるので、8. (3)として統合したい。

さらに、8. (4)というのが、3ページにあるように何が本当かわからないので、本質的な情報でもないので削除してはどうかという提案であります。

こういう場合、評価書評価ですのでどうしようもないところもあると思うのですが、まずは先生方、こういうときに何か妙案がおありでしたらお伺いしたいと思います。

小川先生、何かありますか。

○小川専門委員 なかなか難しいところではありますが、基本的には後の年代の評価では、前の年代のものも見直してはいるだろうと思います。

もちろん報告者の名前は違うのですが、同じ試験機関から出ているものですので、同じものだろうというところだと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

実は、いずれの先生からも特にコメントがなければ、座長として複数回評価したものであれば最終評価のものが全て含まれていると解釈してはどうでしょうかと提案したかったのですが、小川先生から全く私が考えていたような解釈を提案いただきました。

ローデータがあるわけではないし、どうしようもないものについては、このような原則で、最後の評価が全てを含んでいるので、それに基づくという解釈で行きたいと思うのですが、御同意いただいでよろしいでしょうか。

○石塚専門委員 全く異論はないのですが、脚注も何もつけずに修正されるのですか。

○青山座長 鋭い御指摘だと思うのですが、それでは、最後まで議論した後で、例えば何年の評価のこれこれと何年の評価のこれこれというのは、同じ報告書に基づくものと解釈してこう記載したという脚注が必要であれば付記するという形で、まずは内容を議論させていただいてよろしいでしょうか。

それでは、必要があればそういう脚注を付すことも考えて、順にみていきたいと思います。

そうしますと、今の原則に沿って番号を付すと、8. (1)が14日間の投与試験で、これが成熟豚を用いた試験です。これも先ほどと同じですが、57ページの13行目で、JECFAはホルモン作用としての無作用量を $\beta$ -TBOHで10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、 $\alpha$ で100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と設定したということでありませう。

我々ですが、57ページの16行目、これも先ほどと同じなのですが、表49の $\beta$ については

10以下で毒性影響なし、表50のaについては100以下で毒性影響なしで、毒性影響はないのだと明記しておりますので、ここは57ページの18行目から、食品安全委員会としてはNOAELだけで、ホルモン作用としては入れなくてよろしいのではないかと思います。

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。

次に、57ページの(2)が14週間投与試験であります。こちらについては、58ページに結果が出ております表51です。雌については10で脾臓の重量が増加、しかし7.5から下では影響なし。雄については10で精巣上体重量が減少して、7.5以上ではプロゲステロンの低下や胸腺重量、肝臓重量の減少又は増加があるが、5では毒性影響なしということで、表の以上の使い方は考えていただくとして、58ページの21行目の食品安全委員会動物用医薬品専門調査会では始まる文章ですが、きっぱりと雄及び雌のNOAELをそれぞれ5及び7.5としたと書いています。

これでよろしいかと思います。よろしいでしょうか。

59ページで、新たな(3)が14週間の投与試験と同じく豚で、性成熟前の豚を用いて14週間混餌投与した。投与期間中に恐らく性成熟に達したものと思われませんが、このような試験をいたしますと、60ページの表52に記載されているとおり0.1では毒性影響が雄にも雌にも認められませんでした。ここも0.1以上ではなくて、以上を削除で良いですね。2以上では、様々な変化が認められたので、結論として、60ページの12行目、JECFAは、これもホルモン作用としてのmarginal no hormonal effect levelとしておりますので、こういう文言です。

食品安全委員会の結論は、表52の0.1ではいずれも毒性影響なしと判断しています。したがって、18行目のホルモン作用としてのというのは削除して、NOAELは0.1ppmであったと記載すればよろしいかと思います。

22行目に脚注があります。これはaではなくてAaでよろしいですか。

○大谷評価専門職 aが正しいです。失礼しました。

○青山座長 それでは、これはaとして、JECFAは0.1ppm投与群でみられた精巣重量に対するごく僅かな影響を毒性所見としてホルモン作用としての無作用量を設定したということですが、我々はこのごく僅かな影響は、毒性影響としないということになるわけですね。

この脚注があるとそう読めるのですが、それでよろしいですか。

○大谷評価専門職 ごく僅かというのが、統計学的有意差がないということなのかなと思ったので、表52には事務局として記載をしなかったのですが、もしJECFAが毒性影響として認めているので、それを追認するというのであれば、こちらにはその所見を記載することになります。

○青山座長 ありがとうございます。

○吉田緑委員 私のつたない経験なのですが、marginalという言葉は海外の方がよく使う用語で、境界領域だということであって、影響があるというよりも、むしろmarginalだよ

ね、境界で何かあるように見えるが、ほとんどないという場合によく **marginal** と使われるので、むしろ日本語の精巣重量にごく僅かな影響がみられたというよりも、境界の変化 (**marginal effect**) と記載したほうが、読み手の方にはそのままの状況が伝わるのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○青山座長 アドバイスありがとうございました。

まさしく私の懸念を酌んでくださって、アドバイスをいただきました。日本語にしたときに僅かとはいえ影響があったと書いてしまうと、読者は影響があったのでしょうかというふうに読むと思いますので、今、吉田委員からアドバイスいただいたように修文して、ここは境界領域の変化に限られていたとか、毒性としてとるほどの影響はなかったというような脚注に修文した上で、結論としては0.1ppm群では毒性影響はなかったということにしたいと思います。

そういうことで御承知いただいてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○石川専門委員 読み方がいけないのかもしれないのですが、今の部分は本文でいう12～13行目あたりに相当するというので良いのでしょうか。

○青山座長 12～13というのは「JECFAは」以下の文章ですか。

○石川専門委員 はい。

ここはホルモン作用としての無作用量と書いてあって、先ほどの脚注だと、ホルモン作用としても無作用量を設定した。又は、今の **marginal effect** が、本文では **marginal no hormonal effect level** というように、もし同じことを示しているのであれば、表現をそろえたほうがわかりやすいのではないかと思います。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

**marginal no hormonal effect level** というのは難しい英語ですね。こんな英語は成り立つのですかね。

事務局、念のため、FAS25の13を確認しましょうか。 **marginal no hormonal effect level** と本当に書いてあるか、もしかすると単に **marginal hormonal effect level** ではないかという気がするのです。

資料は出ますか。

○大谷評価専門職 資料ですと、お手元のタブレットを開いていただいて、参照13の3～4ページにかけてです。結論は、4ページの上から2行目から記載されております。

○青山座長 本当に書いていますね。

○石川専門委員 もし使うとしたら、**no**の後のハイフンはあったほうが良いと思うのです。

○青山課長補佐 今の関係の部分なのですが、訂正を1か所よろしいでしょうか。

**marginal no-hormonal effect level**、12～13行目は今、御指摘いただいたように、0.1を **no effect** として設定しておりますので、表52の脚注に書いてある毒性所見として設定したというのは誤りになります。

精巢重量のmarginal effectというのは、吉田委員から御指摘があったとおり、境界線上のもので、このeffectとしては取っていないので、したがって12~13行目に書いてあるように、0.1ppmがmarginal no-hormonal effect levelという考えになるかと思しますので、脚注は毒性所見とはしていないという方向で修正させていただきたいと思します。

○青山座長 ありがとうございます。

今の点、気づいていただきまして、非常に結論が出しやすくなったと思します。

marginal no-hormonal effect levelという言葉の正しい訳がすぐに思い浮かびませんが、石川先生、何か。

○石川専門委員 専門から外れるので、わからなかったのですが、今、逆に英語をno-hormonal effect levelというようにハイフンでみてしまうと、ホルモン作用としての無作用量という意味合いと合わなくなるなと思ったのです。no effectではなくて、ホルモン作用にnoをつけている単語としてここで使っているのです、そこが今まで持っていたイメージと変わってしまったのです。うまい日本語があるわけではなくて申しわけないです。

○青山座長 ハイフンがあれば、内分泌系又はホルモン様ではない影響と読むべきですね。それは一般毒性かもしれないし、何だかわからないのだけれど、内分泌系を介さない影響ともほぼ同義。

○石川専門委員 どのような作用かは別として、いわゆるホルモン作用というエンドポイントではなくて、毒性所見がみえる、みえないということかなと。もともとのホルモン影響に対するというのがあったから、今、ホルモン作用としての無作用量という日本語に修正しているのかなと思ったのです。

○吉田緑委員 その下に3. でコメントがありますね。一般的に、ここがいわゆる考察部分に当たるのです。1パラ、2パラと始まっていて、恐らく下の2パラ目が今、先生方が議論している豚の14週間の試験について書かれていると思うのですが、恐らく、JECFAの評価のプロセスとして、最も感受性の高いエンドポイントを使うということで、今回はホルモン影響を選んだ。

多分、これが評価のステップとして最初にあるのです。だから、どこのエンドポイントがホルモンに対する影響であって、そこで一番低いのはどこかなということを見つけるプロセスだと思うのです。それが恐らくその前もずっと、ラットのホルモンに対する一番低い用量は0.5ppmだよねとか書かれているのです。

今回は、ここを明らかに影響のない量というようなことは、JECFAは言っていないのです。ただ、これに安全係数100を掛けることによってという表現をして、記載をしているということです。それで、最終的なADIをみついている。したがって、最後のevaluation、結論に当たるところでは、marginal no hormonal effect levelということです。ここは最後まで全く何もないレベル、いわゆるNOAELではないということはここでみえてくるので、このような判断を、一番センシティブなものを選び、その中からどのように評価していったかというプロセスがみえてくるのかなと私は思っているのです。



その100で掛けることによって、最後はAcceptable Daily Intakeなので、ここであれば人の健康への影響はないだろうということで、JECFAはこの結論をしているということですね。

そこまで来て、今回は評価書評価なので、先生方が受け入れられるかどうかということになると思いますが、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

3. のコメントの下から2つ目のパラグラフの最後、**These effects were dose-related and significant at higher dose levels but marginal at 0.1 ppm**というのが結論で、まさしく吉田委員が先ほど御指摘してくださったとおりで、上2つの用量では用量反応関係をもって認められたが、一番下の0.1ppmではmarginalだった。これを素直に日本語にして書くのが一番紛れないと思いますので、この表現については、脚注も含めて少し座長でお預かりして、0.1ppmは毒性としないというJECFAの評価を追認するという方向でまとめたいと思います。

ここをお預かりすることについて、御了解いただいてよろしいでしょうか。

それでは、そのようにして、文言については考えたいと思います。

62ページについては、14週間投与試験ですが、極めて出典も曖昧なので、赤字で書いていますが、これについては削除したいということで、事務局からお諮りしたいということです。PODになるような試験も含めて、それでなくても十分なデータがあるので、本当のところがよくわからないものについては削除するという方針でいかがでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、番号が付けてありませんが、62ページの2行目からの試験については、削除ということです。そうしますと、この表53で上がると書いてあったり下がると書いてあったりして、どちらなのかわからないというボックスについても、この試験そのものを削除して、本当のところはわからないというものは入れないという方向で行きたいと思います。

63ページの(4)で、去勢したアカゲザルを使った30日間投与試験ですが、これについても表54が64ページにあります。これは去勢しているので、当然ですが精巢がないから精囊を外見で見れば萎縮しているのですが、この化合物を投与することによって、部分的又は完全に回復したとあります。一見、去勢しなかったごとくみえるようになったと解すればよろしいかと思えます。

こういう試験ですので、そもそも毒性評価をしているわけではないと私は考えるべきだと思っており、したがって、例えば表54で20以下は毒性影響なしと書いていますが、恐らく一番上の用量まで特に毒性影響はなくて、アンドロゲン様作用があったか、なかったかという観点から見ると精囊の形態が回復したのだということがあるので、20以下は毒性を取ってしまって、影響なしと書いたほうが良いような気がするのですが、私が申し上げていることを御理解いただけますでしょうか。

いかがでしょうか。

○吉田緑委員 そういたしましたら、この前からもそうなのですが、渡邊先生達のお力添えもいただいて、「毒性所見」で良いのか、それとも「ホルモンの影響」とするようにタイトルを変えたほうが良いのか、みている臓器が限られている場合は毒性所見としてしまうと、全てをみたように読み手に誤解を与える可能性もありますので、お手数をかけますが、少し前に戻っていただいたほうがよろしいのかもしれない。

○青山座長 ありがとうございます。

部分部分に目をとられていたかもしれません。その他試験でも出てまいります。最初に亜急性毒性に分類されていたもののうち、ハーシュバーガーアッセイやウテロトロピックアッセイについては、毒性試験ではなくて、ホルモン活性を調べるスクリーニング試験ということで、後ろに持ってきていただきました。

恐らくJECFAの評価がなされた1987年又は1989年というところ、いわゆる内分泌攪乱物質の問題が生ずる前でしたので、こういった内分泌活性物質についても苦勞をして評価したのだと思うのですが、その後、1990年代から2000年代にかけて、OECDを含めて様々な議論がなされて、現在では、こういった去勢動物を使った動物でのスクリーニングは、あくまでホルモン活性の有無を迅速かつ感度よくとらえるということで、そういう実験をしたときに、例えばその他に毒性影響があるかという点で、体重程度はモニターしますが、組織学的検査を含めて、基本的には毒性評価がなされていないと考えるべきだと思っております。

したがって、全体をもう一度、座長でお預かりして、そういったことで用語も含めてホルモン活性はどこまでみられて、どこから下にはみられなかったと記載したいと思えます。ただし、この試験では毒性評価をしているわけではないので、何もない場合も、毒性影響なしという表現ではなくて、影響なしとか作用なしといったことで整理するというところで、お預かりいたします。

これは注釈を書いていたとおり、1989年当時又はそれ以前は、FDAやJECFAがADIを設定する根拠に使ったかもしれませんが、今は無処置の動物を使ったデータからADIを設定することが恐らく常識だと思いますし、幸いなことに、それで今回も十分にできると思えますので、そういった目で統一的にみていきたいと思えます。

○舞田専門委員 先ほど、JECFAとFDAはNOAEL、no hormonal effect levelと使い分けしているとボックスに記載されていたのですが、「ホルモン作用としての」という文言を削除した場合、それは全て毒性所見として解釈されると思われるのですが、もう少し用語の定義、つまり、こういうものに対しては毒性所見としてNOAELを使う。こういう試験については、ホルモン作用としてno hormonal effect levelを使うというような定義をしてからでない、今、混在しているように思えるのです。

○青山座長 舞田先生と吉田先生の両者から、本質的にはほぼ同じような御指摘をいただいたと思えますので、この点については、焦って結論を出さずに、改めて座長と事務局で整理をして、それに沿って少し全体の表現なり結論なりを修正したバージョンでもう一度、

議論させていただくことにしたいと思います。

議論の途中ではありますが、極めて重要な御指摘をいただいて、再整理ということであれば、議論の途中ではございますが、本日は一旦ここで区切りとさせていただいて、残り、もう一度議論するというので、事務局、よろしゅうございますか。

○青山課長補佐 いただいた御指摘、特にホルモン作用に関する部分をもう一度整理しまして、ホルモン作用の続きから、また次回、お願いできればと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、本日のところは、ただいま申し上げたとおりでございます。もう一度仕切り直して、今度は全体の整理がもう少しすっきりとできますので、繰り返しにならない範囲で再整理の部分を先生方にお示しして、最終的なADI設定まで進めたいと思います。

それでは、その他、事務局からございますでしょうか。

○青山課長補佐 その他はございません。

次回の調査会は、調整でき次第、改めて御連絡さしあげますので、どうぞよろしく願いいたします。

○青山座長 どうもありがとうございました。

それでは、これをもちまして本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会いたします。

どうもありがとうございました。

以上