

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会 (第225回) 議事録

1. 日時 令和元年8月22日(木) 10:00～11:51

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) 動物用医薬品(ゼラノール)に係る食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、石川専門委員、小川専門委員、島田美樹専門委員、
須永専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、宮田専門委員、吉田敏則専門委員、
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)

小川事務局長、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、田村技術参与

5. 配布資料

- 資料1 意見聴取要請(令和元年8月21日現在)
- 資料2 (案)動物用医薬品評価書「酢酸トレンボロン」
- 資料3 (案)動物用医薬品評価書「ゼラノール」

6. 議事内容

○青山座長 定刻になりましたので、ただいまから、第225回「動物用医薬品専門調査会」
を開催いたします。

本日は、石塚専門委員、島田章則専門委員、下地専門委員、辻専門委員及び寺岡専門委

【機密性2情報】

員の5名が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いては、お手元に「第225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、そちらを御確認ください。

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 議事等の確認の前に、事務局の人事異動について御紹介させていただきます。事務局長が、7月9日付けで川島に代わりまして小川が着任しております。所用のため遅れておりますので、参りましたら簡単な御挨拶をさせていただきたいと思います。

それでは、議事、資料等の確認をいたします。

本日の議事は、動物用医薬品（酢酸トレンボロン及びゼラノール）に係る食品健康影響評価並びに「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1～3は議事次第の裏面に記載されているとおりで。

また、参考資料等は、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。

先生方、資料等、問題ございませんでしょうか。

では、続きまして、事務局から、食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づきまして、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。

○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、提出いただいた確認書について、相違ございませんか。

それでは、早速、議題1の「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」、審議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。

表紙にありますとおり、赤字で記載しているのは前回の調査会からの修正です。青字で記載しているのは初回の事前送付後の修正です。

前回の調査会では、「8. ホルモン作用に関する試験」の（4）まで審議が終了しています。（5）以降は未審議ですが、前回及び前々回に既に御説明をしておりますので、詳細な説明は控えさせていただき、前回の調査会資料からの修正を中心に御説明をさせていただきます。

それでは、資料2の15ページをお開きください。21行目からの薬物動態試験で、前回の

【機密性 2 情報】

調査会において、23行目の「合剤」の構成がわかりにくいという御指摘を石川専門委員からいただきましたので、脚注を修正しました。御確認をお願いします。

次に、32ページを開いていただきまして、9行目から8週間亜急性毒性試験があります。

33ページに毒性所見の表35がありまして、この試験のように所見がみられた用量が雌雄で異なる場合の表の記載がわかりにくいという御指摘がありましたので、例えば雌で「毒性所見なし」というセルがありますが、こちらについては「(50ppm以下)」と追記をしております。これ以降の試験の毒性所見の表についても、同様に修正をしております。

それから、その下のボックスに【事務局より】と記載していますが、特に体重や臓器重量の変化について、評価書内で「低値」「高値」「減少(低下)」「増加」というように表記の揺れがみられていたので、参照で「decrease/increase」と書かれているものは「減少/増加」と修正をしました。その後、青山専門委員より、これらの語については、一律に修正するのは適切ではない箇所もあるという御指摘をいただきましたので、御確認をいただけたらと思います。

それでは、34ページを開いていただきまして、17行目からラットを用いた3か月間亜急性毒性試験があります。

35ページの2行目から、臓器重量について、「100及び1,000 µg/kg 体重/日投与群の雄で前立腺重量の減少」がみられたという記載があります。この所見に関しては用量相関性はありませんが、表37で1,000 µg/kg 体重/日の用量の欄の3行目に「前立腺重量低値」と書いていますとおり、1,000 µg/kg 体重/日でみられた所見については毒性所見として表に書き、2行目の「及び1,000」の部分は削除しております。

次の14行目からの試験を御覧ください。「23週間亜急性毒性試験」と記載をしておりますが、第223回の御審議において、この試験は、JECFA評価書の本文中に23週間の試験であるという記載がある一方、JECFA評価書の参照を確認すると、13週間の反復経口投与試験と記載されておりますので、本来の投与期間は13週間でしょうという御指摘がありました。

次のページのボックスに記載しておりますとおり、小川専門委員から御指摘いただき、以上の説明を35ページの脚注に書いております。差し支えなければ、この試験は本評価書では「13週間亜急性毒性試験」に修正させていただいて、(4)の試験と順番を入れ替えさせていただけたらと思います。

次に39ページ、慢性毒性及び発がん性試験に参りまして、マウスを用いた95～104週間慢性毒性試験です。こちらについては、下のボックスにあるとおり、前回の審議の中で、マウスにみられた肝腫瘍発生頻度の増加は、ホルモン作用による間接的な影響ではあるが、毒性であるという結論をいただきましたので、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会の結論として、この肝腫瘍の発生頻度増加をNOAEL設定根拠として記載させていただきました。

次の40ページを開いていただきまして、6行目から、ラットを用いた112週間慢性毒性試

【機密性2情報】

験です。この試験は、試験78週に雌雄各13～14匹/群を用いて中間検査が実施されています。

41ページの毒性所見の表の中で、112週間でみられた所見と78週でみられた所見が混在しておりましたので、78週でみられた所見に関してはアスタリスクをつけて、表の下に「中間検査でみられた所見」という記載をしております。

次に、42ページから生殖発生毒性試験です。(1)の試験は2世代繁殖試験ですが、F₁とF₂の児動物について、離乳時に検査をしていたり、成熟個体について検査していたりと、少々変則的になっておまして、用語の整合をとるために本文を修正したところです。表はまだ直しておりませんので、用語の整理をしていただいたら、表をそれに合わせて修正したいと思っております。

43ページの4行目から、この2世代繁殖試験についての調査会の結論を記載しておりますが、児動物が成熟個体と離乳動物で所見が異なりますので、それに合わせて、こちらも修正をしております。

次に44ページに参りまして、2行目からラットを用いた生殖発生毒性試験です。この試験は今回の審議の論点となる「ホルモン作用としてのNOEL」という表現が初めて出てくる試験です。前回の審議の中で、今回の評価は評価書評価であり、FDA評価書やJECFA評価書の中でNH₂L、「ホルモン作用としてのNOEL」という表現がされているものについては、調査会の結論としても「ホルモン作用としてのNOEL」と記載をしようという結論が得られたかと思えます。

ただ、その後、45ページのボックスの3つ目にありますとおり、吉田緑委員から、本試験に関しては、生殖発生毒性試験なので、通常の生殖発生毒性試験のように、今回の結論に関してはNOAELが良いのではないかという御指摘をいただきました。御検討いただければと思います。

もし、この試験を「ホルモン作用としてのNOEL」ではなくて「NOAEL」に修正することになりましたら、今、44ページの17行目の「NOEL」の後ろについている脚注21については、この後に出てくるホルモン作用に関する試験の項目に移動させていただきたいと思えます。

もう一つ、この試験の修正として、44ページの15～16行目ですが、体重や臓器重量の変化について「平均」という言葉を追記しております。

47ページに参りまして、14行目からラットを用いた発生毒性試験です。ボックスに記載するのが間に合わなかったのですが、渡邊専門委員より御意見を頂戴しております。22～23行目にかけて取消し線で削除している部分になるのですが、この試験では平均肛門生殖突起間距離はブアン液とアルコールで固定したものはかっていることから削除しようということになりましたので、それに合わせて、17行目にある「肛門生殖突起間距離」という言葉についても削除したほうが良いでしょうというコメントをいただいております。

次のページからホルモン作用に関する試験になります。

【機密性2情報】

(1)は14日間投与試験です。こちらは「ホルモン作用としてのNOEL」という語が2番目に出てくる試験ですので、先ほどの生殖発生毒性試験においてNOAELにするのであれば、こちらの語の後ろに先ほどの脚注を移動したいと思います。

49ページの13行目から、豚を用いた14週間投与試験です。前回論点となった試験ですが、JECFAで1987年と1989年の2回、評価が行われておりまして、いずれも同一の試験に関する記述なのですが、参照文献が異なるため、そこをわかるように記載しようということになりました。四角のゴシック体で書いているとおり、この「(参照5、13)」の部分に必要な注釈をつけるということになりましたので、脚注31として「参照5のRoberts & Cameron (1985)並びに参照13のCherry (1986)及びRoberts *et al.* (1986)の情報を統合して記載した。」という脚注を設けております。

次の(3)の14週間投与試験についても同様に、脚注32を参照文献の後ろの脚注としてつけております。

それから、この(3)の14週間投与試験については、51ページの2行目からJECFAの評価がありまして、JECFAの評価書の中で0.1ppm投与群でみられた影響はmarginalであったという記載がありました。こちらの表現の和訳については、前回、検討が必要という議論になりましたが、「境界領域の変化(marginal)である」という和訳を当てておりますので、御確認いただけたらと思います。よろしく願いいたします。

次のページを開いていただきまして(4)の30日間投与試験です。こちらが前回の審議までで進んだ最後の試験です。こちらについては去勢したサルを用いた試験であり、毒性評価に用いるのは不適切な試験であると結論をいただきましたので、54ページからの「9. その他の試験」のハーシェバーガーアッセイと子宮肥大試験等という項目の中、55ページの4行目から移動しております。また、それに当たって、調査会としての結論は削除しております。

53ページに戻りまして(5)の8週間投与試験については、参考資料ですが、こちら以降が未審議の試験となります。

こちら以降については大きな修正はありませんが、58ページを開いていただきまして、DNA共有結合試験の①と②の試験について、石川専門委員から若干修正をいただいております。

事務局から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。

この評価書については、今回が3回目の審議になるかと思っております。内分泌活性を持つ化合物の評価については悩ましいところがございます、様々な意見が出まして、修正をいただきましたので、今回はぶり返して何度も議論するのではなくて、2回目の審議以降に修正した部分について議論していきたいと思っております。

ちょうど良い区切りです。青山補佐、局長がお見えになりましたので、少々中断させていただきます。

【機密性2情報】

○青山課長補佐 それでは、局長が到着いたしましたので、改めて御紹介させていただきます。7月9日付けで事務局長として川島に代わりまして小川が着任しております。

○小川事務局長 中断させてしまいまして、申しわけありません。小川と申します。よろしくお願いたします。

○青山座長 よろしいでしょうか。

では、順にみていきますが、修正後に先生方に御確認いただきたい箇所、あるいは少し議論したほうが良いと思われる箇所を今、事務局から出していただきましたので、まずは32ページをお開きください。8行目から「5. 亜急性毒性試験」がございまして、ここでは雌雄で影響の出方が異なったときに、何ppm以上あるいは何ppm以下でどうなるかという書き方が若干、表の中で混乱していましたので、このように修正していただきました。

これで見ると、割と上手にまとまっています、33ページの表35の例えば雄をみていただきますと、左側のカラムは「50以上」「25以上」となっていますが、雄については100で一旦、実線で区切ってあって、100ppm群では精巢の絶対及び相対重量に変化があった。それで、50以下については何もなかったということから、左のカラムは「以上」と書いていますが、この枠の中には「(50ppm以下)」と断った上で、「毒性所見なし」と記載していただいております。

このような表現法について、先生方、これでいかがでしょうか。何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。

では、今後もこういった込み入った表現が必要な場合は、このように表現していきたいと思えます。

それから、33ページのボックスで、事務局からももとのJECFAなり、FDAなり、あるいはその他の機関の英文の評価書で「decrease/increase」という言葉が使われている場合は、全てを統一して、これらの訳語として「減少」又は「増加」と統一したいという意見がございまして、実際には幾つかの部分について表あるいは本文が修正されております。

これについてコメントを出したのは実は私ですが、確かに統一をとりたいというお気持ちはわかるのですが、本来、減少という言葉の意味は、ある時点から量なり、数なり、あるいは重さなりが減ることを意味するので、例えば体重増加抑制があっても、体重自体は増加していますが、増加の程度が弱いために対照群のある時点の体重より有意に低いときに、私はこれを減少と言ってしまうのは当たらないと思っています。

このような現象については、体重増加が抑制された、あるいはある時点での体重が対照群の値より有意に低かったとは言っても、体重自体が減少していくということではないので、一律に減少あるいは増加というふうに機械的に割り振るのではなくて、ケース・バイ・ケースになって申しわけないのですが、本当に体重が例えば100gのものが95g、90gというふうに減っていったのであれば体重の減少ですが、そうでなければ低かったとか、低値であったとか、低下したとかという表現がよろしいのではないかと考えております。

【機密性2情報】

それから、臓器重量についても、原則的にはある時点で動物を殺処分して、そこで測定するわけですから、投与期間が一定の日数あると、成長に伴って増加していった、ある時点でmaxに達して、そこから本当に減少してきて、殺した時点で値が低かったのか、あるいは成長に伴って緩やかに重量は増加しているのですが、やはりある時点で評価をしたら、対照群の値より有意に低かったのかということは事実上確認できないことです。

こういうことについても、なるべく正しい日本語と言うと、事務局が間違っているという言い方で少々失礼ですが、低かった、あるいは低値であったという表現にしたほうが良いと思いますが、先生方、青山はこだわり過ぎでしょうか。どうぞ、御忌憚のない御意見をお聞かせください。いかがでしょう。

どうぞ。

○小川専門委員 確かに「decrease/increase」という英語自体はそういう「減少」「増加」という訳になると思いますが、やはり意味合いとしては青山先生がおっしゃった、比較したときに低値であったという記載のほうが誤解を生みにくいと思いますので、特に先生も触れられましたように、体重に関してはよく増加抑制という言葉を使いましょうという方向性もあると思いますので、ケース・バイ・ケースということもあるとは思いますが、ここに関しては、やはり「低値」「高値」という記載のほうがわかりやす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。

ほかに、そうは考えないという御意見は。

どうぞ。

○吉田（敏）専門委員 私は余りこだわらないのですが、普通、一般毒性だと、そのポイントで対照群に対して高いか低い統計をかけるので、さらに考察するときは前の値や開始時の値と低いか高いかとやるのですが、そこは普通、統計をかけないので、増加でも減少でも、それは対照群に対して低いというふうに普通は捉えると思います。

あと、成長が抑制されたかどうか。それで臓器の増減があるのですが、そのときは相対重量があるので、体重が減少して臓器が減少していれば相対重量は差が出ないですし、体重がそのまま臓器が下がったら絶対重量が明らかに下がるので評価は可能なような気がします。

○青山座長 ありがとうございます。

例えば発生毒性試験だと妊娠期間中の体重増加量という指標がありますので、これは体重増加量が正の値になっているのに減少したと機械的にやると、混乱すると思います。したがって、今、吉田敏則専門委員のお言葉は理解いたしました。全て一律に減少とか増加とかと言ってしまわずに、そう表現して良い部分はそれで良いのですが、1つずつ注意してみていくという原則を御了解いただけたらと思います。

だから、私も何でもかんでも減っているのに「減少」と書いてはならぬということをお願いしたいのではなくて、機械的に一つの言葉を一つの日本語にしかしないという原則ではな

【機密性2 情報】

くて、1つずつ注意深く言葉を選ぶという趣旨で御理解いただけたらと思いますが、いかがでしょうか。それは同意いただけますか。

ありがとうございます。

では、そういうことにして、ここについては一度、全体をもう一回、座長で預かって、事務局と一緒に適切な言葉を選びたいと思います。よろしく願いいたします。

それでは、引き続き34ページ、17行目から（4）の3か月間亜急性毒性試験です。

ここについては、35ページに移っていただいて、表37をまとめるに当たって、用量反応関係が認められていない変動は偶発的と判断して表から削除したとともに、そういったものについては、表に出てきませんが、本文中では触れておくという趣旨ですね。

それでいきますと、35ページの2行目に、これは偶発性と基本的には判断されたのですが、臓器重量は100 µg/kg 体重/日投与群の雄で前立腺重量の減少、100及び200 µg/kg 体重/日投与群の雌で子宮重量の減少がみられた。このみが記載として残っているところです。

ここについて、まずは先生方の御意見を伺いたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

これは、このまま読むと表と矛盾するようにもとれるので、これを記載することは構わないと思いますが、例えば100でみられた前立腺重量の減少と、100及び200の群でみられた雌の子宮重量の減少については、用量反応関係を伴わないことから、偶発的な変動と判断したという文章にして残したほうが誤解が生じないのではないかと思います。いかがでしょうか。よろしいですか。

では、ここも座長でお預かりして、要はこういうのがあったが、我々はtreatment relatedとは判断していないという文言を追加させていただきたいと思います。

引き続き35ページですが、（5）の亜急性毒性試験について、下の脚注にございますように、参照13のJECFAでは23週と書いてあったのですが、その原典となる「Hooks 1988」では13週と明記してございます。

それから、常識的に考えて、13週試験、90日試験は典型的な亜急性毒性試験であるのに対して、23週であっていけないとは言いませんが、やや不自然なので、ここは13週間と修正させていただいて、脚注として一番下にあるような記述をしたらどうかという事務局の案ですが、これについては、先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

ここがクリアできますと、次は39ページです。冒頭「6. 慢性毒性及び発がん性試験」の（1）の試験ですが、ここで評価書では、特にJECFAですが、肝腫瘍が増加はしているが、これはホルモン作用によるものであって、毒性ではない云々ということが記載されております。

その扱いについてですが、我々は、内分泌作用を介するものであれ、あるいはその他のMode of Action、例えばmutagenicityに基づくものであれ、腫瘍が増えたことは悪影響で

【機密性2 情報】

あると考えるので、無理に内分泌学的な問題であって毒性指標とはしないという考えをせずに、このようにまとめてはいかかかという議論であります。小川専門委員を含めて、基本的にはNOAELの根拠として問題ないという御意見を頂戴しております。

もしも、特段の御反論がなければ、このようにさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、ここは先生方の御同意をいただいたと判断いたします。

40ページの6行目から(2)でラットの112週間慢性毒性試験が出ております。この試験は、慢性毒性/発がん性併合試験のようなイメージで捉えればよろしいかと思いますが、78週齢に中間と殺動物が出てまいります。

41ページの表42に、全ての結果を非腫瘍性病変と腫瘍性病変に分けて2つの表にまとめたのですが、このうち78週の中間と殺でみられた項目で、最終と殺のときには特に言及されていないものがありますので、それについては右肩にアスタリスクを振りまして、脚注をつけさせていただきたいという提案です。

脚注は41ページの9行目にあるとおりで「中間検査(投与開始78週)でみられた所見」と一言述べておけばよろしいかという事務局の提案であります。いかがでしょうか。この点についても、先生方、御了解いただいてよろしいですか。

ありがとうございます。

次が42ページ、19行目から「7. 生殖発生毒性試験」になります。

これについて、実は昨日まで座長である青山と事務局との間で幾つか議論を重ねましたが、「児動物」がどこまでを指すかということについて若干内部的な混乱がございました。例えば2世代繁殖試験を実施し、F₀世代の動物が6週齢で試験を開始しても、これは親動物として開始するから表現は紛れません。しかし、F₁個体について、哺育期間中、それから、離乳直後は、それぞれ哺育児、離乳児とってわかりやすいですが、その後、F₁親動物として選抜されますと、週齢は4週齢程度であっても、通常の2世代繁殖試験の報告書ではF₁親動物の体重や摂餌量と表現されるので、私はそういう場合はF₁親動物という表現で統一すれば最も紛れないと思っております。

一方で事務局側は、例えば6週齢で膣開口をみたといった場合に、これは個体として成熟していないわけだから、子供でしょうという解釈もあって、そういったものは児動物として表なり、あるいは本文の表現なりをまとめている部分があるということから若干混乱しておりました。

まだ現状は、例えば43ページの表44等について整理されておられませんので、ここで先生方に一応御了解をいただいて、その御了解とは、先ほど御説明したとおり、2世代あるいは3世代も含めた多世代の繁殖試験においては、子供が哺育期間中から離乳直後は児動物というくくりで表現するのですが、親動物として選抜されて以降のものについては、あくまでその世代の親動物でみられた所見、あるいは親動物の体重という表現で統一させていただきたいと思いますが、先生方、これでよろしいでしょうか。

【機密性2情報】

あるいは吉田緑委員も含めて、農薬専門調査会でもそのようなまとめをしていらっしゃるのではないかと私は思いますが、渡邊先生、いかがでしょう。

○渡邊専門委員 その点に関しては、私もこれまで余り深く考えたことはないのですが、要するに、F₁動物の哺乳あるいは離乳直後はF₁の児動物ですが、成熟後はF₁の親動物というふうにする、それで説明がつくのではないかと思います。

○青山座長 生物学的には全く渡邊先生のおっしゃるとおりですが、例えば2世代繁殖試験の一般的な報告書を見ますと、子供が離乳した後、親動物として選抜されると全てF₁ parental animalsの体重あるいは摂餌量という、これは万国共通でそういう整理をしています。それが変則的に、6週齢で一部を解剖して精巣重量をはかった場合は、今まではどこにどうまとめて良いか、よくわからなかったところです。

私の考えでは、こういう場合はケース・バイ・ケースで判断せざるを得ないのですが、親動物として選抜されていない動物について、離乳直後ではなくて1週間なり2週間なり経ってから殺処分されたとしても、そのデータは子供のデータとして整理すべきと思います。一方で、生物学的には同腹児で同じ日齢ではありますが、親動物として選抜されている個体から得られたデータ、例えばF₁親動物の体重というものについては、それは親動物の項目に入れて表をつくっていくというくくりで文言整理等をしたいということであります。

そうすると若干、児動物に及ぼす影響や親動物に及ぼす影響の表の中の記載が動きますので、もし、この原則を御了解いただけましたら、それで座長で預らせていただいて、ここの表と表現を少し整理させていただき、追って先生方に御確認いただくという手順にしたいのですが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、そのようにいたします。

○渡邊専門委員 表にまとめるときに、例えばF₁の中がF₁の親動物とF₁の児動物というふうに分類していくということですね。了解です。

○青山座長 ありがとうございます。結論に、どうしても親に対する影響と子に対する影響と書かれるものですから、これは子供としてのF₁でしょうというものの子供に対する影響でみたいということですね。

○吉田（緑）委員 生殖毒性の専門家はいても、繁殖毒性の専門家は少ないのですが、この専門調査会はお二人いらっしゃいます。ガイドラインに準じたような試験は書きやすいのですが、論文などのように非常に書きにくいものは、専門の先生方と御相談しながらまとめるということをお願いできればと思っております。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。

そうしますと、42ページの31行目からの一文を少し修正させていただきます。要は、6週齢で一部の動物を剖検したところ、雄の生殖器の重量に低値がみられたのですが、親動物として選抜した個体が成熟後に繁殖したところでは全く問題なく繁殖できました。したがって、成長途中でmarginalな影響はあったのですが、繁殖自体は、この用量は障害されていないという結論でありますということをお述べたいのですが、若干、このままだと意味

【機密性2情報】

が通じないところがございますので、そのように修文させていただくことで御了解ください。

次に44ページに移ります。44ページの2行目から生殖発生毒性試験の2つ目で、こちらはガイドライン試験のような2世代試験ではなくて、1世代の試験であります。

まずは、1つ目として44ページの15行目と16行目に事務局から「平均体重増加」や「平均精囊/前立腺重量の増加」というように「平均」を一部に入れていただきました。これについては、評価書に「mean」という言葉があったものについては、それを追記していただいたという御説明だったと思います。

翻訳としては全くおっしゃるとおりだと思いますが、基本的にはあらゆる指標が平均値で評価されていると思いますので、英訳にこだわって、ある部分にのみ「平均」を入れると、かえってほかの部分では中央値なのか等、わけがわからなくなるおそれもあると思いますので、私は、ここは基本的に平均値で評価したことが明らかである場合は「平均」を入れない方が良くと思います。例えば議論の中で、平均値をみると低かったが、中央値は変わっていないとか、そういう個別の議論があるときに限り「平均」という言葉を正しく使って入れるという原則で整理していただいてはどうかと思いますが、先生方、いかがでしょう。よろしゅうございますか。

それでは、事務局、正しい英文和訳にさせていただいたところもありますが、原則は「平均」は入れないということとし、これも座長で預かって整理したいと思います。

どうぞ。

○渡邊専門委員 44ページの件なのですが、よろしいでしょうか。

今、みていただいている表44の0.5ppmのF₁の雌の欄、下から5行目の「統計学的」が削除になっているのですが、これは今後、有意差に関しては、伴わないときのみ、この「統計学的」を削るのか、あるいは全て「統計学的」を削るということでしょうか。

○青山座長 御指摘ありがとうございました。

ここで「統計学的」を取ったのは、どういう根拠でしたでしょうか。

○青山課長補佐 評価書の記載整備の関係で、過去に整理しているかと思いますが、「統計学的有意差」と書いてあるところと単に「有意差」と書いてあるところが評価書内であり、平仄がとれていないという指摘等が記載整備の観点から事務局内でありました。原文に戻るとstatistically significantと書いてある場合と、単にsignificantと書いてある場合で、原文に違いがあるので、訳にもそういう違いをつくっていたのですが、実際は、こういう論文上、統計学的ではないものに有意差があるとか有意であるという言葉を使うことは無いという判断のもと、「統計学的」は一律に削除を行っていると聞いています。「統計学的」が入っている場合には、もとに戻そうということから削除をする事務的な作業をしました。

○青山座長 ありがとうございます。

渡邊先生、そういうことだそうです。

【機密性2 情報】

○渡邊専門委員 確かに入ったり入っていなかったりしてしまっていて、今『Nature』等でも、この統計学的有意差が様々議論されているので、そういう意味で、何か特別な意味があって削除されたのかということがあり、少々確認をさせていただきました。ありがとうございました。

○青山座長 ありがとうございました。

これもまたまれにあるのですが、もしレポート等の原文でstatistically not significant, but biologically significant等という議論があれば、そういうときには必要があって、統計学的に有意ではなかったが、生物学的には意味があるというふうにきちんと表現すれば良いことで、通常、統計学的な有意差という記載は、単に有意差がある、あるいは有意差を伴わないという表現で統一することで、ここはお許しいただけたらと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次にまた戻ります。44ページの最後の17行です。少なくともFDAは、先ほどの一般毒性の項目にも出てまいりましたが、ホルモン作用としてのeffectなので、これは毒性とはとらないというスタンスもあって「ホルモン作用としてのNOEL」という言葉を使っています、FDAの結論を紹介するにはそのとおりでよろしいかと思いますが、我々も評価書評価をしているので、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会の結論にもホルモン作用としてのNOAELを0.5ppmにしたと記載していたところですが、吉田緑委員より、これはよくみるときちんとした毒性試験になっていて、観察された影響も明らかに悪影響であるので、ここを無理に「ホルモン作用としてのNOEL」と言わなくても、我々は素直に、これこれを根拠に、この用量をNOAELとしたと判断してよろしいのではないですかという御指摘をいただきました。

座長としてはごもっともと思いますが、いかがでしょう。よろしいでしょうか。

○小川専門委員 そのとおりだと思っております。

FDAが当時、どういう意図でNOELという言葉を使ったのか、わからないのですが、JECFAに関しても、1980年代あたりはNOAELではなくNOELという言葉を使っても使っていたということです。現在ではJECFAでも多分NOAELを使うと思いますので、FDAがこの時点において「ホルモン作用としてのNOEL」とした文章はそのまま用いられればよろしいかと思いますが、食品安全委員会としては現在の考えに基づいて、生殖発生毒性試験でのNOAELという言葉を使うほうがより適切ではないかと思います。私は、生殖発生毒性は専門ではありませんが、そういうふう考えております。

○青山座長 ありがとうございました。

それでは、先生方が御了解いただけたと判断してよろしいでしょうか。

では、ここは通常の文章でNOAELと記載したいと思います。

それから、以後も、例えば特にこの先、またゼラノールでも同じようなことが起こるのですが、去勢動物、雄を去勢して、ある化合物を投与してアンドロゲン作用があるかどうか

【機密性2 情報】

かを調べたような試験だと、リスク評価のためにやる試験ではなくて、あくまでhormonal activityをみるものですので、その場合はある用量以上で反応して、ある用量で反応しなければ、まさしくホルモン活性としてのNOELであって、advercityについては議論しない。

そういうことで、そのような場所ではNOELという言葉が我々も使いますが、例えばエストロゲン様作用をみたといっても、intactの動物に長期間ばく露していったら、性成熟が遅れる以外に、例えば産児数が低下したとか妊娠率が低下した場合は、そのレポートを書いた人の意図とは裏腹にといいますか、毒性評価として十分に成り立っているデータであれば、我々は毒性評価にそのデータを使って、NOAELという判断をしていって良い。こういうふうにケース・バイ・ケースで考えていきたいと思います。先生方、どうぞよろしくお願ひいたします。

では、ここについては、NOAELという言葉を使うことでいきたいと思います。

それから、47ページ、14行目で(6)の発生毒性試験ですが、これは渡邊先生から御指摘がありまして、22～23行目にかけて「雌では、ブアン液及びアルコール保存された平均肛門生殖突起間距離は、全群で同等であった。」という文言がございますが、もともと生のままで測定したのではなくて、固定後であることから、もう一つは何も影響なかったということで、強調するまでもないという趣旨から、ここは削除しましょうということをお前の議論で合意をいただきました。

そうであれば、17行目においても、「肛門生殖突起間距離」があるから、こちらにのみ入れるのはおかしいので、こちらをあわせて削除させていただきたいということです。

渡邊先生、それでよろしゅうございますね。

○渡邊専門委員 はい。それで結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

続きまして、48ページの9行目から14日間投与の豚の試験が出てきます。これについては、去勢した動物ですので、もちろん、NOEL、NOAELの議論はできないので、NOELでいきたいと思います。

次に49ページの13行目から、今度は14週間投与の豚の試験が出てきます。これは、くくりとしてはホルモン作用に関する試験で、試験の目的が、この場合はアンドロゲン様作用がどの程度かということのみようとしているのですが、去勢した動物ではなくて、5～6か月齢の動物に14週間投与している試験であります。

ここで、まず1つは、27行目に必要があれば注釈をつけましょうということです。JECFAが議論したときに、1回目の議論ではRoberts & Cameronという引き方をしていたのに対して、恐らく追加の資料請求なり追加のデータ提出なりがあったとみえて、2回目の議論ではCherryとRoberts *et al.*という引き方をしていて、1回目に関与した人の名前も混じったものですから、これに注釈をつけることによって、我々は基本的には1つの試験であると考えて評価しましたということを書かせていただいております。

ここについて、よろしいでしょうか。

【機密性2情報】

ありがとうございます。

この試験について、50ページの1行目ですが、JECFAは、これはあくまでホルモンとしての影響をみているから、ホルモン作用としてのNOELが幾つであるというふうに書いております。

では、我々はどうするかということですが、ここについて、みられた変化が49ページの21行目から、まず「テストステロンの一過性の増加」。それから、24行目から「病理組織学的検査では、肝細胞の細胞質の組織学的変化（部分的なすりガラス様変化）」。

こういったものがみられた。ただし試験者は、こういった変化は恐らく適応反応であろうと言っている。

最終的には胸腺重量の、これは「減少」が良いか「低下」が良いかは別にして、胸腺重量に低値がみられて、肝臓重量に増加がみられている。さて、これを我々は「ホルモン作用としてのNOEL」と改めるか、あるいは「NOAEL」と書くかということをお諮りしたいと思います。

悩ましいところではありますが、基本的にここでみられている胸腺重量の低下ですとか、それから、肝臓重量の上昇ですとか、あるいは10 µg/kg 体重/日投与群の脾臓重量の増加ですとか、こういったものが悪影響と言い切れるかどうかにかかると思いますが、これは病理の先生方の意見をまず聞くのがよろしいですか。あるいはほかの先生方でも構いませんが、小川先生、何かありましたら。

○小川専門委員 この情報のみから全くホルモン影響がないと言えるかということ、難しいかとは思いますが、わざわざ「ホルモン作用としての」と明記する必要があるのかという感じはいたします。この試験のNOELというか、NOAELはという言い方でとどめるわけにはいかないのかなという意見が正直なところです。

○青山座長 一般毒性、一般的な亜急性毒性試験と同様に、NOAELと考えて良いのではないかという意見かと思えます。

吉田敏則先生、どう思われますか。

49ページから始まる豚の試験で、これは去勢していないので、先ほどの原則で考えていただくと、実験者の意図はともかく、そこから毒性評価として用いられるような情報があれば、我々はそれを抽出していきたいということを念頭に置いて、ここで得られている結果、あるところからは影響がないのだけれども、このときに影響のない量をNOELと言わなければいけないのか、あるいはみられた影響はadversityがある可能性があるので、NOAELで表現してよろしいかという二者択一問題なのです。

○吉田（敏）専門委員 その辺の議論はよくわからないのですが、表によってはホルモン作用でのみ構成されている表があって、例えば表49とか表50はそうですが、表52は毒性の、いわゆる一般毒性で出てくるような項目も入っています。腎臓への影響や肝臓への影響、肝臓への影響もこの後の試験で同化作用の話が出てくるので、タンパク合成の促進後、ホルモンを介したものと理解すれば理解できなくもないのですが、一方で適応反応のような

【機密性2 情報】

表現もあって、CYPの誘導を示唆するような記載もあるのかなと思ったので、はっきり、これがホルモン、これがいわゆる薬の毒性というふうに分けるのは難しいです。それをもとにNOEL、NOAELという議論をするところが私はまだ理解ができていません。

○青山座長 申しわけない。前回お休みだったかもしれないですが、では、吉田緑委員。

○吉田（緑）委員 この試験でというよりも、次にも続きますし、全体をみて、例えばこの所見は再現性があるか、あと、御提案としましては、吉田敏則先生がおっしゃったように、何とか試験でみられた所見としても良いわけですね。あえて「観察されたホルモン作用を示唆する所見」まで入れなくても「所見」でとどめておくというエクスキューズもあるのではないかと思います。

と申しますのは、次の試験では、性成熟期の豚で、1頭ずつ少ないですが、若干高用量でやった試験においては、同じような変化が重量についてはみられないのです。ということは、再現性についてのことも言えますから、肝臓は繰り返し出てくるということもありますので、総合的に御判断いただきまして、一個一個での試験でというよりも大体、このあたり、恐らく10 µgは何かあるかもしれないという形で御覧いただいて、どこで最終的にこの影響はみられてくるかを御判断いただくのはいかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

まず、吉田敏則専門委員に座長として1つ解説させていただくと、本剤をみていますと、先ほど言ったとおりで、去勢動物を使ったハーシュバーガーアッセイ、子宮肥大試験等、ホルモン作用そのものしかみない試験のデータがたくさん出てきますので、これについては通常の動物も、我々、ヒトの集団も去勢はされていないので、そこでみられる影響の境界線についてはNOELという言葉を使いましょうということにしたのです。

したがって、表49、表50に記載しているのは去勢豚に対する影響なので、去勢した動物にホルモン活性のある物質を入れたら、こういう変化があった、ここから下はなかったということだから、NOELで整理します。

一方で、同じような目的ではあっても、性成熟前の動物にこの剤を投与し、どういった影響が起こるかを見ていくと、ホルモン活性をみつつも、指標によっては、例えば肝臓の病理組織学的な検査や胸腺の検査等の毒性指標にもなり得るものが入っているわけですから、我々がそういうものをみた上で、ある用量から下に影響はないといったときにはNOAELと使うべきか、それでもNOELかということを議論しています。議論が調査会の回数によって、一旦はこういう定義でいこうとしてやると、全部直すようになってしまいますが、よろしいですかということを、今、見直していると御理解ください。

それで、今、吉田緑委員から助け船が出ましたが、どうしてもホルモン作用としてのNOELであるということを明記しないと誤解が生じる、あるいは議論が前に進まない場合に限り、ホルモン影響に関するNOELとするが、一般的な毒性試験とは少しスタイルは違うものの、これは十分に毒性の評価ができていると考えられる場合は、単に所見としてはどうかということです。ホルモン作用を示唆するというのも言わずに、といて、微妙

【機密性2 情報】

な部分もあるので、毒性所見とまで言ってしまうと言い過ぎるおそれがあるから、単に所見というまとめで表をつくっておこうという折衷案が提示されたのですが、そこについてはいかがですか。

つまり、そうしていただけると少し座長としても議論がしやすいと思うのは、一つ一つ、この所見は本当にホルモン作用を示唆するのかと確認すると微妙なものが結構出てきますので、そのまま所見とさせていただくほうが整理しやすいと思っておりますが、この点については、まずよろしいでしょうか。

もし、そうであれば、まとめの部分で、例えば50ページの7行目、前回の議論で、ホルモン作用をみたのであればNOELであり、そうであれば「ホルモン作用としてのNOEL」でしょうということを原則で座長がお預かりしたものですから、今、「ホルモン作用としてのNOELをそれぞれ5 µg/kg 体重/日及び7.5 µg/kg 体重/日と設定した」と修文されているのが経緯であります。

また、ぶり返しになるようですが、1つずつみて決断していこうと思います。ここはもとに戻して、素直に「NOAEL」でよろしいのではないかという御意見が大勢のように私にはみえますが、いかがでしょう。その根拠は、決して去勢した動物を使っているわけではないということと、逆に全ての所見がホルモン作用を示唆する、あるいはその証拠であるとの根拠もないところでありますが、もし、それでよろしければ、ここは「NOAEL」と戻すこととしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、そうしたいと思います。

それから、引き続きまして、50ページの14行目、(3)で14週間投与の豚の試験です。これは性成熟期の豚を使った試験であります。これもみられている変化は、例えば表52をみていただくと、これもこの前の議論に沿って、毒性所見ではなくて「ホルモン作用を示唆する所見」と書き直したのですが、中には精嚢や下垂体の重量が動いたということから、内分泌系に関与しているだろうというものもあります。

ほかには、例えば肝細胞の腫大、あるいは肝及び腎臓の重量増加等、これはホルモン作用でなくても起こるものもありますので、ここも黙って毒性とは言えないものが入っている可能性がある中で、これこれ試験で観察された所見という表記にはさせていただきますが、例えば精嚢重量の低下や精嚢間細胞の萎縮等、明らかに毒性と判断して良いような所見もございます。この試験の結果からの我々の判断も、また、これは無理に「ホルモン作用としてのNOEL」と言わなくても、NOAELを求めてよろしいのではないかと思います。いかがでしょう。よろしいですか。

その上で51ページの、言葉遣いについて、先生方の御意見をいただきたいのですが、「marginal」という言葉のニュアンスとしては、少なくとも何もなかったかということ、ごく軽微な変化がみえてしまっただけです。しかし、これが少なくとも、この所見を取り上げねばならないほどのものではない、もしくは無視し得る範囲の変動と考える場合に、英語として「marginal」という表現が使われているという解釈は恐らく全ての先生に一致す

【機密性2 情報】

るところだと思います。

まず、この解釈に、それは間違っているとお考えの先生はいらっしゃいませんか。よろしいですか。

もし、そうであれば、これを日本語としてどう表現するかということが今回の問題でして、現在、事務局が書いてくださったのは、51ページの2行目から「JECFAは、2ppm以上投与群でみられた精巢重量の有意な減少は用量相関が認められたが、0.1ppm投与群でみられた影響は境界領域の変化（marginal）であるとし、本試験におけるホルモン作用としてのNOEL（marginal no- hormonal effect level）を0.1ppm（2～3 µg/kg 体重/日に相当）とした」ということです。この表現でよろしいかという確認です。

あるいは座長としては、「0.1ppmでみられた変化は無視し得る程度であるとし、」というふうに書いてしまってもよろしいかと思いますが、先生方、いかがでしょうか。

小川先生。

○小川専門委員 あとは日本語の問題だとは思いますが、評価書評価なので、JECFAがこういうふうに判断した。それで、細かいデータまではみることができないということだとすると、それを踏襲せざるを得ないのかなと。ほぼぎりぎりだという形だと思うので、それで「marginal」という言葉をどのように訳すかといったときに、無視できるとまで言わなくても、事務局の「境界領域」という言葉も微妙ではあるのですが「（marginal）」という言葉を残しておけば意図としては伝わ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。

では、日本語としては必ずしも余り格好よくないかもしれませんが、正しくJECFAの意思が伝わるという点では、これが最も良いのではないかという御意見だと思います。

もし、先生方が御了解いただければ、このままにしたいと思います。

どうぞ。

○舞田専門委員 済みません。イメージとして「境界領域」の「境界」が何を示すのかが、やはり一般の人にわかりづらいのではないかと思います。その「境界」が、毒性がない部分と、ここから先は何らかの作用がある部分の境界ということにするのであれば、やはり閾値ということになるのかなと思いますが、そうすると、ここは閾値付近の変化というところで、影響があるかないか、ぎりぎりであるということを示せば良いのではないかと思います。

○吉田（緑）委員 私の経験では、結構、海外の人は「marginal」という表現をお好きなような気がいたしまして、私が参加しているような農薬の評価で、WHOの会議では海外の方はよく「marginal」を使ういます。それは閾値を必ずしも示すわけではなくて、この変化の質として、その程度とかを考えてmarginalということですから、ボーダーの表現で、再現性があるかどうかはわからないけれど、この変化をみる限り、影響が明らかにないとは言えない。それは毒性かどうかは別として、そういう場合にmarginalと使います。

したがって、次のステップとして、それを例えばPoint of Departureに持っていく場合

【機密性2情報】

は、**marginal**がNOAELになる場合ももちろん多くありますし、それがLOAELになる場合もあるので、まず、その判断をして、次に評価のステップというときに、まず、そういうふうに認識するといえますか、そういうときに使われるのではないかと思うので、閾値という考えとは違うように思います。

能美先生、きっと国際会議の御経験があるので、そういう表現について、いかがでしょうか。いきなり振って済みません。

○能美専門委員 遺伝毒性では、よく閾値がある又はないという言い方はするのですが、お話を伺っていると、最初に青山先生がおっしゃられた、無視できるとかという日本語でも良いのかなという、流行の言葉だと「微妙」というものですが、評価書には余り適切ではないです。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、どうぞ。

○小川専門委員 実は石川先生からヒントをいただいたのですが、片仮名で「マージナル」にしてしまったほうが語弊がなくて良いのではないかと。閾値とか、確かに境界というところからこっちという何か仕切りがあるように見えてしまうのですが、そういうのがないグレーなあたりということだとすると、「マージナル」にし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。

片仮名で通じますか。

○小川専門委員 だめですか。

○青山座長 島田先生、どうぞ。

○島田（美）専門委員 今、調べてみますと、**marginal**には、無意味とか取るに足りないという意味があるので、意味のある変化ではなかったという書き方のほうが、意味というか、何と言ったら良いでしょうか。意味は少し違うかな。何かそういったほうが近いのではないかという気がしました。

○青山座長 ありがとうございます。

私、もう一つ気づいたのですが、そもそも「0.1ppm投与群でみられた影響は」と言ってしまうと、影響があったということになってしまいますので、ここをまず「変化」に変えて「0.1ppm投与群でみられた変化は」、今、島田先生がおっしゃってくださった「意味のないものである（**marginal**）」という記載はいかがでしょうか。まず「影響」は「変化」に変えたほうが良いと思います。

では、議論が尽きないのですが、大体、先生方の御意思はわかりましたので、お預かりして、「無意味」は言い過ぎかもしれないですが、「ほとんど意味のない」などの意味の表現を考えて、先生方に後ほどお示ししたいと思います。どうも、熱心な御議論ありがとうございました。一旦、ここで区切りにさせていただきます。

どうぞ。

【機密性2 情報】

○渡邊専門委員 今、言葉の問題でまた恐縮なのですが、その下に表52がございますが、先ほど、減少、低下、低値等の話がありましたが、表52の20ppmの欄、私は余りそんなにこだわりを持っているわけではないのですが、教えていただければと思います。

そこにBUN及びASTが「上昇」というふうに「増加」が直されているのですが、下のテストステロンのあたりは「減少」が「低下」と直されています。「低下」と「減少」はどちらでも良いと思いますが、「上昇」は「増加」のままで良いのではないかと思います、こういう血液学的な検査に関しては何か特別な「上昇」という用語が使われたのですか。

余りこだわっているわけではないのですが、そこは直してあるので、確かにいつも、そのあたりは「上昇」と使っているかなと思いますが、もし何か理由があれば御説明していただければと。

○青山座長 ありがとうございます。

多分、対語だと思いますが、どうぞ。

○青山課長補佐 この辺、事務局で修正をしているところは、基本的には同じものについて上昇という言葉と増加という言葉、高値等があって、同じものを指しているのに違う表現が出てくる場合に、どちらに統一するかを、英語を見た上で決めようと考え、ここでは「value」となっている数値について、「decrease/increase」と書いてあるものについては、どちらかと上昇、低下かと思い、「上昇」と「増加」の両方の日本語がある場合には「上昇」に統一するという修正をしました。

一方で重さ、weightについては、decrease/increaseは、先生方から、高値、低値という考え方をするものだと、今、御教示いただきましたが、日本語ではよく増加、減少と言うので、量については増加、減少とするように、記載に揺れがあるものについて修正をしています。事務局として、これはこうするものだという正しい知識があるわけではなく、統一的に修正をする場合、先生方に御知見をいただけましたら、それに合わせて修正したいと思います。

○青山座長 ということだそうであります。

○渡邊専門委員 特に私もそうかなという程度なのですが、わかりました。

○青山座長 いっそ、客観的事実で、高かった、低かったで、高値、低値が良いかもしれないですね。これについては後ほど議論したいと思います。

どうぞ。

○石川専門委員 今の説明で私はしっくりきたのですが、値なのか、量なのかということ言えば、例えば検査値の扱いなわけで、そういう値はやはり増えるというよりも、その値が高くなったか、低くなったかということ「上昇」とか「減少」という言い方をしたいと思います。

今、説明された内容でこれからも整備されていけば良いかと思っています。むしろ変えていただいでスッキリしたと私は思っています。

○青山座長 ありがとうございます。

【機密性2 情報】

では、だんだん時間がなくなってまいりましたので、次へ進みたいと思います。

52ページ、今度は2行目で(4)の30日間投与試験、サルの試験です。これについては、去勢した動物を使っておりますので、基本的にはリスク評価には使えないので、ここでみられている変化も、去勢していますから、外見上は陰嚢が小さくなっているわけですが、それが形態が部分的に回復したのだ、しないのだということで、明らかにホルモン作用に係る所見だろうと思います。

これは位置を変えるのでしたか。

○大谷評価専門職 はい。そうです。

55ページのその他の試験の(2)に移動しようと思っています。

○青山座長 これはラット、マウスで実施しているハーシュバーガーアッセイと極めて類似していますので、中身はこのままですが、位置をその他の試験の「ハーシュバーガーアッセイ、子宮肥大試験等」へ持っていく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。では、これはそのようにさせていただくとします。

53ページは、少し文言の修正がありますという程度で、これについてもよろしいかと思えます。

これで一通り。

○大谷評価専門職 (6)のサルを用いた3月経周期又は122日間投与試験もホルモン作用の試験として、こちらも「ホルモン作用としてのNOEL」なのか「NOAEL」なのかについて、御検討をお願いします。

○青山座長 53ページの10行目の(6)です。この試験については、まず性成熟に達したサルを使って、月経周期に変化があるかどうかをみている。その結果、無排卵が1匹みられた。

それから、表53に下垂体性腺軸の阻害、無排卵。これはどちらもホルモン作用でもありますが、無処置の動物にこういうことが起これば毒性でもあります。

したがって、これはNOAELでも良いのではないかという気がいたしますが、いかがでしょうか。

NOAELと考えることに御異論がなければNOAELと判断したいと思いますが、よろしゅうございませうか。

では、御異論はなかったと考えたいと思います。

○大谷評価専門職 ホルモン作用に関する試験が一区切りついたのでありますが、次に行く前に1点御確認させていただきたいことがあります。

今、個別に試験を判断いただいて、豚の14週間投与試験とサルの試験に関しては、調査会の結論としてはNOAELと言って良い試験だということを御確認いただきました。

結果として、調査会の結論として、ホルモン作用としてのNOELであると判断した試験は、48～49ページの(1)の14日間投与試験のみになるかと思えます。

先ほど、調査会の結論として「ホルモン作用としてのNOEL」という表現を使うに当た

【機密性2 情報】

っては、脚注をつけることになったと思いますが、その脚注の文言について、44ページにある脚注を持っていきますと御説明しておりました。この表現で良いかどうかということをお確認いただけたらと思います。

○青山座長 先生方、44ページにお戻りください。「ホルモン作用としてのNOEL」という記載は1か所しか使っていないので、必然的に脚注をつけるとしたら、そこへこの脚注は移動される。ここについては問題ないと思います。

読みます。冒頭は少し変わりますが、「ホルモン作用に関する試験は、全身への影響や臓器・組織に対する毒性を観察していない試験を含むため、それぞれの項では一律にNOAELではなく『ホルモン作用としてのNOEL』と記載した」。1個しかないので、一律にという文言は取るにして、言っている趣旨は、全身への影響や臓器・組織に対する毒性を観察していないため、NOAELではなく「ホルモン作用としてのNOEL」と記載したという脚注であれば問題はなさそうに思いますが、いかがでしょう。

○吉田（緑）委員 時間も迫っているところで済みません。

こうだからこう、ああだからこうということではなくて、結局、この去勢した豚の試験、あるいはサルの試験からみえてきたホルモン作用はこんなもので、その中にはadversityにかかわるものもある。それはどの程度の用量から出ているかということがわかることが毒性評価では一番大切なわけですから、一個一個、事務局として精緻に書きたい御意図はわかりますが、評価で大切なのは、実際、豚ではどの辺から影響があって、ヒトにも外挿するようなadversityになるものはこのあたりであるという御判断を先生方にさせていただく。

なので、これはNOAELとしたからadverseだというよりも、もしそうなのであれば、最後のその他の試験の前に、これはホルモン作用による試験のまとめとしていただいて、ここにこの専門調査会の判断を書く。こういうものがみられた。このあたりから恐らくホルモン作用があるのではないか。それを専門調査会としては、adverseとするのか、しなかったのかということをもとめていただければ、事務局もその次のステップとして、恐らくhealth-based guidance valueに進みやすいのではないかと思います。

私はあえて、先ほどは所見のみで良いのではないですかと申し上げたのです。やはり一個一個の試験で決め打ちするよりも、全体をみていると、吉田がみる限りにおいて、数十μg程度では影響がみられるものはあるが、それはどうも、adverseではないということは言えるので、むしろそういうふうにとめていただいたほうが先生方としても御納得いただける文章として残るのではないかと思います。読み手についても、では、このホルモン作用の試験、幾つかあった中からどういうことがみえてきたかということがわかりやすいのではないかと思います。座長、いかがでしょうか。

あと、ほかの、特に毒性の先生方でも、そうでなくても、こういう書かれ方をしたら、この評価書は読みやすいのではないか。これは評価書評価なので個別には当たれないのですが、専門調査会としてはこういうように要約したということをごここに記載できるなら、もちろん、食品健康影響評価の項目でも良いですが、少々分量が多くなってしまいますので、

【機密性2 情報】

ここでまとめていただいているということはいかがでしょうか。

○青山座長 御意見ありがとうございます。

おっしゃることは理解できています。問題は、事務局が悩んでいるのは、1つずつについて食品安全委員会はこうしたと書かなければいけないので、そこを取ってしまうという考えがあると思います。先生方で恐らく理解は共通していると思いますが、例えば卵巣を取ってしまったたり、精巣を取ってしまったたりした動物でわざわざホルモン作用があるかどうかをみるのは、そうすると感度が良いからなのです。ネガティブフィードバックループを壊してしまうから、非常に弱い作用でも、少なくとも無処置のままの動物に投与するよりは、感度よくみつかるからそういう試験をするわけです。ところがそういう試験で、投与量が下の群で影響が出たからといって、それを毒性だとか、あるいはそこをNOAELだといってリスク評価をしようとする、現実的な量よりもすごく低いところをとってしまうおそれがあるので、それは避けなければいけない。

そのため、ハーシュバーガーアッセイとか子宮肥大試験にはいちいちNOELがどうかは書きません。それは、そういうことをみる試験ではないからです。それでいけば、今、1試験のみ例外で「9. その他の試験」の項目から出ている豚の試験も「9. その他の試験」に移し、ここではどこがNOELかNOAELかという議論をしないことにすれば、結果的に全ての悩みが解消するのではないかと思います。そういう解決の仕方はいかがでしょうか。吉田緑委員、それでもお許しいただけますか。そうしておけば、そんなに込み入った議論をしなくてもスムーズになってしまうかなという気はしますが、必要があれば、今、委員から御指摘いただいたところをどこかに含めるということを考えれば良いのではないかと思います。

恐らくホルモン活性があるかどうかをみるために子宮肥大試験をやったり、ハーシュバーガーアッセイをやったりしたときに、どこで反応したという、その量が問題ではなくて、これは潜在的にアンドロゲン様の作用があるとか、抗エストロゲン作用があるとかということを見るもので、用量の問題ではないです。したがって、そういう趣旨からいくと、いちいち、どこがNOELかNOAELかということと言わないことにすれば、ほとんど悩みは解消するかなと思いますので、こういう形で座長がお預かりして整理させていただきたいと思います。

どうぞ。

○舞田専門委員 一市民として考えた場合に、多分、こういうホルモン作用のあるものがリスクがあるかないかということは、子供が食べたときに、本当にその影響がないのか。影響があるとすれば、どの程度のレベルで影響があるのかをきちんと評価してほしいという気持ちが強いのではないかと思います。では、それがどこで読み取れるのかということがよくわからないのです。

○青山座長 そのために生殖発生毒性試験が実施されているので、そこは全体のまとめで少し書いたほうが良いかもしれませんが、2世代の繁殖試験でありますとか、あるいは発生

【機密性2情報】

毒性試験で、胎児及び新生児あるいは生育途上の子供さんに対する影響はここできっちり評価されています。あくまでそういった本来の姿の動物での評価に基づいて、我々は閾値なり、あるいはADIなりの設定の根拠にしているのであって、感度を上げたいがために生殖器を取ったり、様々なことを行った試験について、その仮想の数字を使ってはいませんということは間違いなく言えると思います。それをどこかに書くことにいたしましょうか。

○舞田専門委員 多分、そういう数字の持つ意味が正しく理解というか、解説をしないと、数字のみが本当にひとり歩きをしてしまって、この数字では安全ではないのではないかという意見が出るようではやはりまずいのではないかと思います。

○青山座長 どうぞ。

○吉田（緑）委員 済みません。1つ御説明させてください。

今、行っているのはハザード判定であって、リスク評価ではないです。リスク評価とは、どの程度、実際に人々が一日当たり、こういうものを摂取しているかということに比較して、どの程度のリスクがあるかということをしているのであって、これはあくまで、この物質のハザードの大きさが大きいのか小さいのか。それは全てのpopulationにおいて、赤ちゃんから大人までどうかということは今、先生方に御判断いただいていると御理解いただければありがたいです。

したがって、もちろん、これは全てのpopulationについて、どのハザードがどうかということを書き込むことのプロセスでございます。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。

○小川専門委員 結局、先ほどのホルモン作用に対するNOEL、NOAELの議論で、使っているのが去勢動物であった場合、強く出過ぎて、その数字がNOAELとして扱えるかどうか、ADIに使えるかどうかという問題があるので、むしろ、NOEL、NOAELの議論をやめてしまおうと。それはよろしいのかなと思っているのですが、わかりやすいように、先ほどの豚の14日間の試験等で「去勢豚」とタイトルにきちんと明記しておいたら、ほかの評価書との兼ね合いもあるかもしれないのですが、可能であれば、タイトルをみて、これが普通の動物を使ったわけではないということがわかるようにしたらよろしいのかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

先ほどの議論の中で、去勢直後のサルを使った試験はその後ろへ持っていきましたので、これも去勢した動物を使った豚の試験も同じように後ろへ持って行って整理してしまったほうがわかりやすいかなと思います。

○吉田（緑）委員 もちろん、先生方の御判断なのですが、その場合はまとめて、これについては、使う使わないという御判断は書き込んでいただかないと「去勢豚」と書いただけでは読み手にはわからないです。今、青山先生が丁寧に御説明していただいているようなことは、脚注でも良いので、なぜ、これについては判断の根拠で使わなかったかという

【機密性2情報】

ことを、評価書評価でもありますので、先生方のお考えを示す唯一の手段は評価書ですので、書き込んでいただけるように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。

舞田先生の御指摘も、趣旨は同じようなところにあるかと思っております。したがって、本日は終われなくなりそうですが、もう一度、総合評価で、我々がハザードの **characterization** をする上で、感受性を高めるために去勢手術した動物からのデータも、それは理解のために使いましたと明記しましょう。でも、この先、今度はリスクを評価するためには、そういったデータも情報としては有用だけれども、そういった感受性を極めて高くした動物でどの用量まで影響したから、**NOAEL**はそれ以下にするという議論はしませんという趣旨の文章をつくりましょう。

そうすると、それは座長預かりで、本日、結論というわけにはいかないかもしれませんので、大変残念ながら、座長も協力いたしますので、事務局案を作成した後に、もう一回、議論するという形にしたいと思います。

もしそうであれば、一応、切りの良いところまで議論して、最後の食品健康影響評価の部分は、本日は無理に議論しないで、1回待ってもよろしいかなと思いますが、事務局、座長の不手際でまことに申しわけありませんが、いかがでしょう。そこ以外は、本日は行けるところまで続けていきたいと思えます。

そうすると、ここで一応、先ほど事務局が説明してくださった部分についての議論を一区切りにして、その続きを事務局に説明していただくことでよろしゅうございますか。あるいはまだ積み残しがありますか。

○大谷評価専門職 「9. その他の試験」からの御確認をお願いします。

その他の試験は、過去にその他の試験に入っていなかったものをここに組み込んだというのと、代謝試験、残留試験の続きで確認をいただいているので、実質、修正箇所だけ見ていただければと思います。

ただ、58ページのDNA共有結合試験に、石川先生から修正をいただいております。

○青山座長 ありがとうございます。

今の事務局の御説明どおりでして、その他の試験については、前回までの審議でみておりまして、特に修正あるいは追加等はございません。

唯一と言って良い部分が58ページ2行目の(10) DNA共有結合試験ですが、ここについて、石川専門委員から①と②を修正いただきました。

ここについて、もし石川先生、何か御説明があればお伺いいたします。

○石川専門委員 ここは、①の日本語が気になったので、原文を当たり始めていたところなのですが、これは、もともと①、②、③が全部同じ文献に由来しています。そうすると、実はトリチウム標識が①のみに書いてあるのですが、②、③もその可能性があって「純度」と書かれているのが物質としての純度ではなくて、**radiochemical**な **purity** と書いてありました。このあたりは、次回、もう一回ということにもなりましたので、もう少し整理をし

【機密性2 情報】

て、必要な情報を確実に書いたほうが良いかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、事務局、ここは石川先生のお力を借りて修正してください。chemicalの純度ではなくて、radiolabelしたものが何%入っていたかを書いている可能性があるということです。

どうぞ。

○石川専門委員 ①の修正は、もとの文章がサルモネラから分離したDNAと結合したと読めてしまったのですが、実際はバクテリアとトレンボロンをインキュベートしておいて、そこからDNAを単離したら結合していたという実験なので、そこはそのように読めるように変えたいと思っております。

○青山座長 ありがとうございます。御趣旨はよく理解できました。

では、事務局、ここについては少し修正していただくとして、時間的にどうでしょう。そうすると、次は国際機関等ですか。もう少し頑張れるようでしたら、お願いいたします。

○大谷評価専門職 国際機関等の評価についても過去に御説明したとおりでして、用語については本文の他の修正に合わせて修正しています。

EUの評価に関する修正についても、こちらはゼラノールの評価書で御確認いただいた際の修正を反映しているものです。

○青山座長 ありがとうございます。

基本的には、前回までの議論に基づいて変更したところが反映されているということです。

ここについて、まずJECFAの評価については、彼らが「ホルモン作用としてのNOEL」という言葉を使っているので、この表現を「ホルモン作用としての無作用量」ではなくて「ホルモン作用としてのNOEL (no-hormonal effect level)」と改めたのが一連の修正です。

それから、EUの評価については、一部、言葉が改まっている。それから、米国の評価について、あるいは豪州の評価については、本当に小さな修正があるところです。

このあたりを通して、何か御意見ございますか。この海外の状況の説明は、基本的にこれでよろしいと御了解いただいて良いですか。

ありがとうございます。

では「Ⅲ. 国際機関等における評価について」まではこれで了承されたことにしたいと思います。

残り時間が10分少々となりましたので、ここで一旦。

どうぞ。

○大谷評価専門職 審議自体はここで一旦終了になるかと思いますが、食品健康影響評価の部分は青字が入っていて非常にみにくい状態になっておりますので、事務局からの提案なのですが、次に専門委員の皆様へ評価書案をご確認いただく際には、この青字を反映し

【機密性2 情報】

たものをお送りしたいと思います。

ただ、65ページの7行目で、各種試験の結果、最も低い用量で認められた影響は豚を用いた試験だったという、ここまではおそらく、内容は変わらないので青字を反映しても問題ないと思いますが、それ以降の部分については、「ホルモン作用としてのNOEL」という言葉を使用しないという今回の議論に合わせて修正したものを御確認いただくことに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 それが一番みやすいと思います。

先生方、それで御了解いただいてよろしいでしょうか。

では、御心配をお持ちの先生がいらっしゃいましたら、念のため、本日の配付資料はお持ち帰りいただいて、どこがどう変わったか、履歴をみながらきちんと検証する必要がある場合はそれを御利用いただくということをお願いしたいと思います。

それでは、座長の差配が非常に悪くて、審議が途中で終わってしまいましたが、酢酸トレンボロンに関する審議は、本日は、ここまでとしたいと思います。

事務局にはまことに申しわけございませんが、次回は最初にこの酢酸トレンボロンの審議を再開させていただいて、それが終了次第、引き続きゼラノールの審議に入ることで御了解いただきたいと思います。

では、事務局、その他、連絡事項をよろしくお願いいたします。

○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。

それでは、本日の議事はこれにて終了とさせていただきます。

以上をもちまして閉会いたします。

ありがとうございました。

(了)