

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第229回) 議事録

1. 日時 令和2年1月29日(水) 14:00～16:13

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 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
- (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、島田美樹専門委員、
中西専門委員、能美専門委員、宮田専門委員

(専門参考人)

吉田敏則専門参考人

(食品安全委員会)

山本委員、吉田緑委員

(事務局)

箴島評価第二課長、青山課長補佐、酒井評価専門官、一ノ瀬評価専門官、
田村技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(令和2年1月28日現在)

資料2 (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229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、島田章則専門委員、下地専門委員、須永専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員の6名が御欠席です。

御出席の専門委員の中で、石川専門委員、石塚専門委員、小川専門委員がそれぞれ交通の事情等で少し遅れるとの連絡を頂戴しております。

したがいまして、出席の専門委員は8名、現在、おそろいの専門委員は私を入れて5名、専門参考人として吉田専門参考人に御出席していただいております。このメンバーで議論を始めたいと思います。

本日の会議全体のスケジュールについては、お手元に第229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、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より、議事、資料の確認等をまずお願いいたします。

○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「（１）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」及び「（２）その他」です。

資料の確認をお願いします。

本日の議事次第、委員名簿と座席表の1枚紙、それから、資料１及び資料２は、議事次第の裏面に記載されているとおりです。

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。また、机上配付資料を1枚お配りしております。

会議資料ではございませんが、食品の安全性に関する用語集第6版をお配りしております。この用語集は、評価書の読者である一般消費者を含む方々が、食品健康影響評価を理解するのに役立つよう、食品安全に関する基本的な考え方を整理しつつ、各用語の内容を説明するものとして、食品安全委員会で編さんされたものです。用語集を踏まえて、評価書案の検討を進めてまいりたいと思いますので、会議終了後、お持ち帰りいただければと思います。

不足の資料等ございましたら、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。資料等は大丈夫でしょうか。

それでは、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、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、相違はございませんでしょうか。

それでは、議題「（１）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」に入りたいと思います。

事務局から、御説明をお願いしたいと思いますが、前回同様に小さく区切って御説明いただけたらと思います。まずは前回審議した箇所について、全体像を御説明ください。

○酒井評価専門官 資料２「（案）動物用医薬品評価書（ゼラノール）」を御用意ください。

前回、御審議いただいた「5. 亜急性毒性試験」までで座長預かりとなった箇所及び事前送付後に修正があった箇所について、簡単に御説明いたします。

前回の御審議を受けて修正を行った箇所には、「第228回」と青字で記載しておりますが、基本的には、御審議いただいたとおり反映しております、事前に資料を御確認いただき、特段のコメントはありませんでしたので、説明は割愛させていただきます。

そのほかで形式的な修正以外の修正を行った箇所について、説明をいたします。

18ページから19ページ、遺伝毒性試験結果の表を御覧ください。表7がゼラノール、表8が代謝物であるゼアララノンとタレラノールです。それぞれ上から3つ目の遺伝子突然変異試験について、能美専門委員より御修正をいただいています。FDA評価書には、いずれも「±S9」の記載がありまして、JECFA評価書では、ゼラノールとタレラノールについては「+S9」と記載があり、ゼアララノンについてはS9に関する記載はありませんでした。前回、御議論いただいたAmes試験と合わせる形で御修正いただいております、表では、FDAの評価書の記載「±S9」を採用して記載した上で、JECFA評価書の記載については、脚注をつけています。

表8のタレラノールの上から2つ目のAmes試験の用量の記載についても、同様に、FDAの記載に合わせた上で、JECFAの記載について脚注をつけております。こちらはインデントがずれておりますので、修正をさせていただきます。また、参照のオレンジで記載している著者名ですが、後ほど削除をする部分ではありますが、こちらも御修正をいただいています。

なお、前回、座長預かりとさせていただいたのは、それぞれ上から2つ目のAmes試験の記載でして、次のページに事務局よりボックスを設けて、御説明をしておりますが、現在の記載で御了承をいただいているところです。

22ページ、5. の「(3) 6週間亜急性毒性試験(ラット)」、6行目からの試験を御覧ください。用語の説明ですが、前回、enlargementは増大と訳すと島田章則専門委員から御意見をいただき、修正をした箇所です。外陰部については、この後、数か所、別の試験でも出てきますが、英語の表記がswellingとenlargement等で揺れています。日本語訳としては「腫脹」で統一してはどうかということで、島田章則専門委員にも事前に御確認をいただき、肉眼的な観察での結果なので、腫脹でよろしいのではないかと御意見をいただいています。

前回からの修正は、以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局から大きく2つのポイントについて、説明をいただいたところです。

遺伝毒性については、能美先生の御意見に従って、このように修正をいたしました。

この内容については、全てFDAの評価書を基準にして、JECFAの評価書がずれている場合は、脚注をつけるということで、以前のようにところどころFDAを優先したり、JECFAを優先したりという凸凹がなくなりましたので、非常にすっきりしたと思いますが、先生

方、いかがでしょうか。

能美先生、もし追加がございましたら、どうぞ。

○能美専門委員 追加はございません。非常にすっきりと整理していただいた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。

ほかの先生方もよろしいでしょうか。

それでは、ここはこれで了解いただいたと思います。

20ページに事務局よりのボックスが1つ残ってしまして、ゼラノール及びタレラノールの復帰突然変異試験の2つ目について、「「±S9」の情報は、JECFA評価書にのみ記載されていることから、参照には両評価書を記載しています。しかし、菌株については、前回の議論も踏まえて、FDA評価書をもとに5菌株を記載しています。他の箇所との並びでJECFA評価書に関する脚注は残したほうがよいと考えますが、再確認をお願いします」ということです。

今、御確認いただいたとおりですので、先生方、ここもよろしいですね。一時、脚注は取るか、取らないかという議論も少しあったと記憶しておりますが、これでいきたいと思っています。

22ページ、13行目にある、以前は「外陰部の増大」と記載していた箇所です。英語ですと、swelling、enlargementと、様々な言葉が使われますが、ラットを使った生殖発生毒性試験を行いますと、ちょうど交配適期の雌の外性器は、少しぷっくりした感じになって、そのことを表現していることで間違いのないと思いますので、最も妥当な日本語は「腫脹」がよかろうと私も思います。先生方、御異存はございませんか。

ここについても、これで御確認がいただけたということです。

その他、コメント等はここまででございますか。

それでは、ここまでは確認できたと考えます。

事務局、引き続き御説明をお願いいたします。

○酒井評価専門官 それでは、次に、「6. 慢性毒性及び発がん性試験」について、御説明をさせていただきます。

評価書の25ページ、20行目から「(1) 104週間慢性毒性／発がん性併合試験(マウス)」です。陽性対照として、エストラジオール-17βを投与しています。陽性対照群では、所見が多くみられておりますが、ゼラノール投与群でみられた所見は、本文に網掛けをしている箇所で、28ページの表11にまとめています。最高用量の15ppm投与群で各種影響がみられておまして、雄では、剖検で下垂体の大型化、病理組織学的検査で精嚢の拡張、副腎の褐色変性、顎下腺の雌型への転換がみられたほか、胸骨の骨梁形成がみられており、雌では、剖検で脱毛症、病理組織学的検査で副腎の褐色変性がみられたほか、子宮頸管及び膈上皮の粘液産生の増加がみられているものです。

表中の用語の修正ですが、**enlargement**の訳を前回「増大」で統一しましたが、事務局内でも再検討いたしまして、「大型化」と訳すことでどうかと島田章則専門委員にも御確認をいただいております。

また、表12、本文ですと、26ページの25行目からの記載ですが、雄で下垂体前葉腺腫の発生頻度が高くなっています。

結論としましては、27ページ、31行目からに記載していますが、NOAELは1.5ppmをEHC240の値で換算し、0.23 mg/kg体重/日相当としまして、青山専門委員に御修正をいただいておりますが「下垂体前葉腺腫の発生頻度の上昇は、発がん性を示唆するもの」とまとめています。

このほかに本文で幾つか修正がありますので、紹介させていただきます。

26ページの15行目から16行目を青山専門委員より御修正いただいております。「卵巣に対する作用」としていたところですが、こちらを「卵巣に観察された変化」と御修文いただいております。

18行目から19行目にかけては、小川専門委員より、こちらは元の文の意味が若干取りづらかったものを分かりやすく御修正いただいております。

31行目から32行目辺りで用語の御修正、次のページの9行目から11行目辺りも、文言の御修正を青山専門委員からいただいております。

27ページの17行目から幾つかある修正ですが、こちらは次のページのボックスの事務局より①でお伺いしていた箇所です。JECFA評価書では、0.15ppm投与群で有意に減少となっていたものでして、FDAの評価書の記載とは一見矛盾するようですが、小川専門委員に御修正いただいたとおり、増加に一貫性があるものではない、一貫性はないということかと思えます。

同様の御意見を寺岡専門委員からもいただいております。

29ページ、ボックス内に小川専門委員から御意見をいただいております。②というコメントですが、「投与群の死亡率の増加と、投与途中の52週までみられた体重増加抑制をどのように考えるか、御議論が必要と考えます」と御意見をいただいておりますのでご確認をお願いします。

次の試験を説明させていただきます。29ページ、2行目から「（2）1年間慢性毒性試験（ラット）」です。こちらは参考資料でして、ラットの系統が不明であり、全投与群で体重増加抑制がみられていますが、最低用量の0.1 mg/kg体重/日が、途中で20 mg/kg体重/日に増量されており、実際の投与量も不明となっていることから、参考資料としています。

事務局よりから始まるボックスですが、小川専門委員より、参考資料にすることに異存はありませんが、全ての投与群で体重増加抑制がみられていることに考慮が必要ではという御意見をいただいております。

まずはこの2試験について、御議論をいただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、本日の議論は「6. 慢性毒性及び発がん性試験」の項目からということで、25ページにお戻りください。

慢性毒性及び発がん性について、1つ目の試験は、25ページの20行目から始まっております。これは比較的しっかりした試験の結果でありまして、まず用語について、下垂体のenlargement、英語では26ページの5行目にあります「pituitary enlargement」ということで、私は必ずしも病理の専門ではございませんが、enlargementを「大型化」と訳すことで統一しましょうということが、事務局からの御提案かと思いますが、小川先生、用語のenlargementは、ここで「大型化」ということでよろしいですか。

○小川専門委員 結構です。

○青山座長 吉田敏則先生も御同意いただけますか。

○吉田敏則専門参考人 毒性試験だと腫大のほうが一般的で、医学事典も確認したのですが、enlargementには腫大や腫脹という訳がついていまして、必ずしもswellingと明確に区別する必要はないのです。他の評価書でも出てくる用語なので、この評価書のみ言葉が違うのはどうかと思いますので、全体をみて、事務局で確認していただければ良いかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

参考のため、吉田委員、もし御意見があれば、お聞かせいただけますか。

○吉田緑委員 ありがとうございます。

どの臓器かということによっても違いますし、私も、柔軟性を持って、適切な肉眼所見に直していただければ良いと思います。腫大だと、組織所見と混同があるかもしれないので、それが肉眼所見であることが明らかに分かる用語を事務局で選んでいただければ良いと考えます。

○青山座長 ありがとうございます。

吉田敏則専門参考人、これは肉眼所見なので、組織学的な所見としてのいわゆる腫大とは区別したいこともあって、大型化としたように座長は聞いておりますが、それでも変ですか。

○吉田敏則専門参考人 大型化も場合によっては使うので、これでも結構です。

組織との関連なのですが、以前、腫脹は、細胞の形態が大きくなる時に使っていたのですが、今は過形成なのか肥大なのかという言葉で、明確に分かるように使うケースが多いと思います。昔のものは仕方がないです。

○青山座長 どうぞ。

○吉田緑委員 基本的なことで、必ずしも新しい資料を使っている場合ではないので、例えばどうしても読み手が理解しにくい場合は、現在の用語だとうであると、専門性から脚注を入れていただくとありがたいのですが、勝手に原文は書き換えないということは、評価上は重要な部分ではないかと思うので、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。

そうすると、一応病理の先生方からは、必ずしもじっくりするところではないという感覚は若干残りますが、ここでは大型化で統一ということで了解できると判断させていただきたいと思います。ありがとうございました。

それでは、事務局、この用語は「大型化」ということで確定したいと思います。

網掛けになっている部分で、**15ppm**投与群の雌雄に様々な影響が出ています。その中で**26**ページの**15**行目からですが、卵巣にみられた変化については、投与による影響ではないと判断したということと、精囊の拡張についても、加齢が進んだ動物によくみられるものなので、特に影響ではないと判断したと考察しております。

私が修文させてもらった部分は、影響ではないと判断するのであれば、「作用」だと日本語がおかしくなるので「観察された変化」にしたほうが良いというコメントです。

その他、文言については、小川先生にも幾つか整理していただいております。

この辺りの文言について、先生方にお尋ねいたしますが、このような表現でよろしいでしょうか。考え過ぎて読みにくいという御意見があれば、お伺いします。先生方、よろしいですか。ありがとうございます。

議論をしておくべきところで、黄体を伴う卵巣の発生頻度の増加に一貫性がないということについては、問題ないということによろしいですか。

もう一つ、小川先生から注意をいただきましたが、投与群の死亡率が増加した、**52**週までの雄の体重増加が抑制されたという記載が出てきます。これらは表の中には特に入れておりません。この辺りの考え方ですが、事務局と座長は、体重増加抑制が何らかの影響であったと解釈することは十分に可能だと思いますが、最高用量群の**15ppm**群では、そのほかにも**28**ページの表のとおり明らかな影響がたくさんみられていますので、途中で回復したもののについて、どの程度だったか毒性でどの程度だったか**marginal**だと判断するかというようなぎちぎちの議論はしなくても良いのではないかと考えています。

小川先生、体重低下は**25**ページの**33**行目からの記述ですが、これについては、陽性対照群でももっと長い期間で体重が低値であったことが述べてありますので、本文で断っておいて、これで読者には理解いただけるとと思いますが、表に入れたほうが良いというお考えですか。

○小川専門委員 難しいと思っていまして、というのは、これは影響であろうと考えます。ほかの試験期間が短いラットの試験でも、初期には特に雄の体重増加抑制がみられ、それ以外の試験でも体重増加抑制はあるので、ホルモンですから、影響の受けやすい時期はあると思うので、これは影響で、もしこれが有意だったら必ず入れなければいけないのだらうと思います。

ここはやや、僅かという言葉で、どの程度意義があるのかが分からない言葉で書いてあることが、判断を難しくしていると思います。一時的だから、回復したから良いと言われると、特にホルモンなので影響の受けやすい時期がより若い時期にある可能性があるのですが、ただ、有意までではないということでこれを取らなかったということであれば致し

方ないという整理だと思っていて、これ以降の試験についても、その辺りを一応考えながら評価する必要があるのではないかと思います。

○青山座長 貴重な御指摘をありがとうございました。

評価書評価の限界で、データをみて有意であるかどうかの判断ができないので、どうも言葉を読む限りは、陽性対照群は有意と明言しているのに対して、やや低かったという表現であることから、本文に書いておいて、確認しようがないので表からは抜いたということで、できれば御同意いただきたいと思っております。

ほかの先生方、いかがでしょうか。何か御意見はございますか。ありがとうございます。

それでは、小川先生、そのようなことで、十分に我々は議論して考えた上で、このような文章にさせていただいたということで、御了解いただけたらと思います。

2つ目の試験が29ページからありますが、こちらについては、系統が不明であることと、投与期間中に用量を変更して、一番低いところを随分と高くしておりますので、これについては、参考資料とさせていただいて、簡単に結果の概要のみを述べております。

いずれにせよ、小川先生から、30ページのボックスにあるとおり、下垂体の病理組織所見等が不明瞭で、NOAELの設定は困難なので、参考資料とせざるを得ないという御意見をいただいていますし、事前にコメントを下さった先生方もそれで同意できるということだったと思います。

この辺りについて、先生方、特に異論はございませんか。ありがとうございます。

それでは、慢性毒性試験の（１）と（２）は、これでよろしかろうという御判断がいただけたと考えますが、この2つの試験について、追加で御意見はございますか。よろしいですか。

それでは、（２）まではこれで同意が得られたと考えます。

事務局、引き続きお願いいたします。

○酒井評価専門官 続きまして、（３）と（４）について、御説明をいたします。

30ページの2行目から「（３）104週間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」でして、（１）と類似した試験設計で、こちらはラットを用いたものです。FDAがこの試験の結果を根拠にADIを設定しております。

ゼラノールでみられた所見は、32ページの表13にまとめて記載しておりまして、雌の25ppm投与群で、病理組織学的検査において子宮の拡張と黄体嚢胞の減少がみられています。本文での該当箇所は、31ページの10行目以降、網掛けをしているところです。

2.5ppm投与群の雌でみられた所見については、31ページの31行目以降に記載されているとおり、いずれも「（marginal）」とされておりまして、事務局案でも毒性所見とはしておりません。

なお、marginalの訳については、酢酸トレンボロンの評価書案を作成いただいた際に御議論いただいております。同じく「意味のないも」のとした上で「（marginal）」と記載する形で修正をしております。

結論としましては、31ページの36行目からです。繰り返しになる37行目の記載について青山専門委員に削除の御修文をいただいておりますが、NOAELは、雄は所見がありませんので、最高用量の25ppmをEHC240の値で換算して1.3 mg/kg体重/日相当、雌については、1つ下の用量の2.5ppmを同様に換算しまして0.13 mg/kg 体重/日相当とし、発がん性はみられなかったとまとめております。

このほかに御修文いただいた箇所としまして、31ページの5行目から6行目を御覧ください。小川専門委員より、apparentの訳を御修正いただいたことと、6行目の最後、有意差がみられなかったのは卵巣重量ではないかという御意見をいただいております。元の事務局案では、子宮重量が見かけ上増加したが、それは卵巣重量にばらつきがあったためであり、子宮重量の増加は有意差がないものだったと読めるのではないかと考え、この文章を作成しております。必要に応じて、タブレットでお配りしている原文を御確認いただければと思います。

ボックス内ですが、先ほどと同様にこちらの試験でも、投与途中まで体重増加抑制がみられましたので、そちらについて御注意いただきたいということで、小川専門委員から御意見をいただいております。

次の試験について、御説明します。33ページの1行目から「(4) 104～105週間慢性毒性試験(ラット)」、混餌投与で行われた試験です。全投与群で様々な所見がみられておりますが、こちらも最低用量の0.1 mg/kg体重/日が28週から20 mg/kg体重/日に大きく増量されており、投与量が不明であるということで、参考資料としています。事前に御意見をいただいている委員からは、ボックスに記載のとおり、いずれも参考資料で良いと御同意をいただいております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは「6. 慢性毒性及び発がん性試験」の(3)と(4)について、議論したいと思います。30ページにお戻りください。

30ページの3行目から「(3) 104週間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)」ですが、注意事項として、この試験はFDAがADIを設定する根拠としている試験と断っておりますので、少し慎重に確認したいと思います。

主に小川先生から幾つかコメントをいただいております。1つ大きなところは、30ページの24行目からの記述に関係したところで、25ppm投与群の雄で、投与開始52週後まで陰性対照群に比較して体重の軽度の増加抑制がみられたという記述がございます。これに関して、32ページのボックス内で、小川先生から、52週まで25ppmでは有意な体重増加抑制があったので検討が必要だという御趣旨のコメントかと思えます。原文には、slightlyけれどもsignificant等の記述はありますか。

事務局、該当の資料は、タブレットでいうと、どこになりますでしょうか。

○酒井評価専門官 タブレットを開いていただいて、z_参照11というものです。ページは

2ページです。2/16ページの下から2段落目にラットとありまして、ここから始まる試験です。

体重に関しては、3ページ目に行っていただいて、上から2つ目の段落に記載があります。
○青山座長 先生方、発見できましたか。「Male rats in the highest-dose zeranol group showed a slight decrease in weight gain compared to negative controls during the first 52 weeks of the study, but weight gains were similar to controls during the remainder of the study.」ということです。

有意差があったという強い表現ではないです。先ほどの試験と同じ議論ですが、これを表中に影響として体重増加抑制があったと書くか、本文中に「slight decrease」があったことを日本語にして記述しておくかかと思います。これについては、統計学的に有意かどうか、あるいはslightは主観的な表現ですので、例えば何パーセント低かったかということも評価書評価では分かりませんので、表中に断定的に悪影響として記述してしまうのは避けておくというのが事務局案だと思います。

先生方、率直な御意見を伺ってみたいと思いますが、事務局としては、前の試験と同様に明確に表現がなければ、本文中に書いておいて、表には入れないという整理で評価書案をつくっていただいていると考えていただければよろしいと思いますが、これについて、表に入れたほうが良いという御意見はございますか。どうぞ。

○吉田敏則専門参考人 毒性試験の報告書を考えると、試験期間中の一時期のみの変化で、最終的には差がなくなっているのので、投与の影響かもしれないですが、毒性学的に意義が低いと思います。それほど意義の高いものではないと考察する所見ではないかと思うので、原案でよろしいのではないかと思います。先ほどの感受性時期のことは、議論の上でということです。

○青山座長 ありがとうございます。概ね事務局及び座長の御提案に賛成の御意見をいただけたと思います。

小川先生、先ほども同様に、我々は無視したわけではなくて、きちんと考えたし、議論しましたということが議事録にも残せて、本文中にも記載するということで御同意いただけますでしょうか。

○小川専門委員 きちんと議論をした上であるということであれば、特に大丈夫だと思います。

○青山座長 その他の先生方もよろしいですか。ありがとうございます。

体重については、25ppm程度の濃度で混餌投与を続けると、少し体重の増加が抑制されるという傾向が共通してみられるということを認識していただけたと思います。

事務局から先ほど問いかけがありました、31ページの5行目からの表現です。原文はどこからか出てまいりますか。

○酒井評価専門官 今、タブレットをお開きいただいているのであれば、先ほどの体重と同じページです。3/16ページの下から3つ目の段落「At autopsy」から始まる記載の上から

3行目「There was an apparent increase in uterus…」の文章です。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、ここを読んでいただけますか。「There was an apparent increase in uterus weight in females in the highest-dose group, but because of the large variation in ovary weights in this group, this was not statistically significant.」という文章です。素直に読むと、最高用量群の雌では、子宮重量に見た目、見かけ上の増加がみられたが、この群の卵巣重量には大きなばらつきがあることから、これは恐らく見た目の子宮重量の増加は、統計学的に有意ではなかった、でしょうか。

言いたいことは、子宮重量は増加したようにみえたのですが、卵巣重量がばらついているので、恐らく内因性のエストロゲンなり、その他のホルモン濃度がばらけていて、そのように重量が増加したようにみえたのだと私は感じますが、この辺り、中西先生、いかがですか。

○中西専門委員 書いた人がどういう意図で書いているのかだと思いますが、読み取りにくいです。あえて「statistically significant」と書いてあるところを見ると、卵巣重量がばらけなかったら、変わったということが言いたいようにも取れますし、何とも言い難いところ です。

○青山座長 この点、小川先生の解釈だと、恐らくこの文章になるのだと思いますが、小川先生、どう捉えられたのでしょうか。

○小川専門委員 apparentの取り方が間違っていたと思います。見かけ上の増加という意味も分かりにくいところではあるのですが、趣旨として、子宮重量の増加は、統計的に意義がないということであれば、それで問題はないと思います。元に戻していただく形で結構だと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

見かけ上という言葉が少し引っかかるようでしたら、より良い文言があれば、考えましょうか。例えば、増加しているようにみえたがというのは、候補です。最後の「統計学的に有意差がなかった」というところに、なぜ卵巣の重量がばらついたから、統計学的に有意ではないと続くのかは、どうしても素直な日本語になりませんが、中西先生、何かございますか。

○中西専門委員 恐らく卵巣の影響が絡んでいることを言いたいのだと思いますが、強弱の判断をすると、apparentは余り強くないです。よって、書き手もそれほど自信を持って差があると言っているわけではないと考えます。強く書くときは、markedlyやdramaticallyと書いたりすると思いますので、そういう意味では、書き手もそんなに強い変化ではないと感じているような気がします。

○青山座長 子宮の重量が少し増加したようにみえたけれども、統計学的な有意差があったわけではない、恐らく卵巣の重量がばらけたことと関連しているのだろうということが、著者の本心という気がします。この部分については、座長でお預かりして、文言は整え

たいと思います。趣旨は、見た目は増加したようにはみえたけれども、それは有意ではないという、事務局が最初に書いてくださったような趣旨の文章に改めたいと思います。それでよろしいですか。ありがとうございます。

そうすると、そのほかに25ppmでは投与の前半には少し体重の増加抑制傾向があったものの、強い毒性というほどでもなくて、後半は回復したのですが、雌では、子宮の拡張や黄体嚢胞の減少といった、明らかな病理学的変化があったので、雄に対しては、25ppmはNOAELと判断するが、雌については、25ppmの1つ下の2.5ppmがNOAELであったという結論にしたいと思います。

この試験について、その他、文言の修正部分も含めて、先生方、ほかに御意見はございますか。特によろしいですか。ありがとうございます。

それでは、我々もFDAの判断と同じく、この試験においては、NOAELは2.5ppmということで判断したいと思います。

33ページ、(4)の慢性毒性試験ですが、これについては、途中で投与用量が変わってしまいましたので、参考資料にするということで、先生方には、御同意いただいています。

もう一つ、小川先生からは、病理所見が投与群の全例でみられているということですが、統計学的な詳細が不明ですというコメントをいただいております。いずれにせよ、一番下の用量まで何らかの反応があったと読んでも良いのかという試験だったように思いまして、そうすると、1つ前のFDAがADIの根拠にしている104週間試験では2.5ppmがNOAELですので、少なくとも0.8では何かあったのかかもしれないということを念頭に置いたほうが良い、小川先生、そういう御指摘をいただけていると考えてよろしいですか。

○小川専門委員 おっしゃるとおりです。

○青山座長 それでは、総合評価のときに今の点も先生方は十分に念頭に置いて、改めて御議論をいただければと思います。

評価書の表現自体は、このような形式で、参考資料でまいりたいと思います。

事務局、引き続き説明をお願いいたします。

○酒井評価専門官 それでは(5)と(6)の試験について、説明をさせていただきます。

34ページの2行目から「(5)1年間慢性毒性試験(イヌ)」の混餌投与試験です。こちらは匹数が不明でありまして、対照群の設定もないことから、参考資料としております。事前に御意見をいただいている委員からは、ボックスに記載のとおり、いずれも参考資料で良いという御同意をいただいております。

所見としましては、2.5 mg/kg体重/日以上投与群で、生殖器系の影響がみられております。

16行目から「(6)104週間慢性毒性試験(イヌ)」混餌投与試験です。毒性所見については、次のページの表14のとおりですが、1,000ppm投与群の雌雄で、血液学的検査の所見、生殖器を含む臓器重量の変化、剖検や病理組織学的検査における所見がみられております。

enlargementの訳については、先ほど御説明したとおり「増大」ではなく「大型化」と

修正をしておりますが、外陰部については、35ページの10行目にもありますとおり、FDAではswellingと書かれておりまして日本語訳は「腫脹」で統一しております。

表の「100以上」の欄に記載しておりました骨髓過形成と骨髓の萎縮ですが、本文ですと、35ページの4行目から6行目に該当します。36ページの事務局よりボックスの中に、小川専門委員から御意見をいただいております。1,000ppm投与群でみられたかどうかは、御指摘のとおり不明でありまして、また、こちらの試験は、各群4匹で行われておりますので、みられたのは1匹という記載もあり、有意差があるかも不明ということで、毒性所見から外すよう、事務局案を修正させていただいております。

それに伴って、結論も変更しまして、本文の35ページに戻っていただいて、15行目から、1,000ppmの投与群でみられた各種所見を根拠に、NOAELは100ppmをEHC240の値で換算し、2.5 mg/kg体重/日相当としております。

前後しますが、その他の本文の修正として、35ページの9行目、FDA評価書の判断の部分で、寺岡専門委員からは「largest nontoxic dosage」についての記載は特段要らないのではないかと御修正をいただいております。

以上です。

○青山座長　ありがとうございます。

イヌの試験が2つで、1つ目の慢性毒性試験、(5)ですが、こちらはまず匹数が分からないことと、それにも増して、対照群の設定がないということで、無処置の動物と比較のしようがないので、必然的にここからNOAELを求めることはできないから、参考資料としたということです。

内容については、簡単にこちらに記載がございます。これについては、そんなに細かい議論はなく、先生方も御同意いただけていると思います。これでよろしいですか。

事務局、1点確認ですが、この試験は混餌投与なのに、初めからmg/kgの用量が出ていまして、非常にきれいです。例えばppmで実施して換算式で当てはめると、こんなにきれいに10倍の比が取れることはないと思いますが、これは念のためですが、原文にppmではなくてmg/kgで書いてあるのですか。

○青山課長補佐　はい。

○青山座長　ありがとうございます。

どう実施したかはよく分かりませんが、そう書いてあれば、そのように書いておくということだと思います。

2つ目の試験は、104週間でビーグル、雌雄の各4匹、対照群はきちんとあるという試験です。

内容については、網掛けの部分に言葉で書いてありまして、表14にも記載されていますが、一番上の1,000ppm群では、エストロゲン様作用物質に特徴的な所見も含めて影響が発現しているということで、ここは影響量であることは間違いないと思います。

100ppmですが、骨髓の過形成あるいは骨髓の萎縮といった所見が、事務局は当初、

1,000ppm群にもあっただろうという判断でまとめておられますが、修正したということです。

ここについては、先生方の御意見も概ね同意だと思いますが、小川先生、骨髄過形成及び骨髄の萎縮は、1,000ppmでもみられているかどうかは不明というコメントで、結局、この所見については、取り上げないということによろしいということですか。

○小川専門委員 匹数が少ないので難しい話だとは思いますが、全く上の用量でみられていない所見となると、影響と考えて良いのかは難しいと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

100ppmではみられているのですが、その10倍量で全くみられていないということから、イヌの匹数が各群4匹と少ないものの、偶発的と判断せざるを得ないだろうということだと思います。

先生方、これについて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。

そうしますと、この問題さえ解決すれば、この試験は比較的明瞭でして、一番上の1,000ppmでのみ影響がみられていて、雌雄とも100ppmでは何も毒性はなかったということで、NOAELを100ppmと設定しました。計算すると、2.5 mg/kg体重/日程度で妥当なところに落ちている気がいたします。ここまでよろしいですか。

それでは、事務局、引き続きお願いします。

○酒井評価専門官 続きまして、(7)と(8)の試験について、説明いたします。

36ページ、2行目から「(7)7年間慢性毒性試験(イヌ)」の雌を用いたもので、21日間の連続経口カプセル投与後7日間の休薬を1サイクルとしまして、7年間91サイクルを行った試験です。

みられた毒性所見は、37ページの表15のとおりでして、用量設定が0、15、38 mg/kg体重/日と全体的に高いので、全用量で剖検又は病理組織学的検査の所見等が多くみられております。

結論としましては、同じページの表の上、4行目からのとおり、NOAELは設定できず、LOAELを15 mg/kg体重/日と設定したとしております。

11行目から「(8)10年間慢性毒性試験(サル)」の雌を用いたもので、(7)と同じく21日間連続投与後7日間の休薬を1サイクルとしまして、10年間131サイクルを行っております。こちらは溶媒を用いた強制経口投与試験です。

みられた毒性所見は、39ページから一部40ページにまたがりますが、表16のとおりで、こちらも用量設定が0、15、75 mg/kg体重/日と全体的に高いので、全用量で(7)と同様又はそれに加えて複数の所見がみられております。一部所見がみられた用量が分からないものがあり、そちらについては、表の中に「不明」という欄を設けて、記載をしております。

結論としましては、39ページの表の上、13行目からのとおり、NOAELを設定できず、LOAELを15 mg/kg体重/日としたとしております。

38ページ辺りの本文と表16の記載で幾つか修正があります。

まず、**enlargement**は、先ほどと同様に「大型化」と訳を修正しております。

次に、表にも出てきますが、本文ですと38ページの33行目と39行目辺り、**development**の訳を「発達」ではなく「形成」としてはどうかという御意見を、島田章則専門委員よりいただいております。

最後に、40ページのボックス内③で、表の記載で剖検所見と病理組織学的検査の所見で重複しているものを削除することでよいですかとお伺いをしておりましたところ、小川専門委員から、削除で結構ですと御意見をいただき、具体的には、投与量**75 mg/kg**体重/日の一番上「触知可能な子宮の腫瘍」と、不明の欄の40ページの上から2つ目のポツの「子宮の増大」という所見について、削除をしてもよいのではないかという案をいただいております。

また、本日御欠席の寺岡専門委員からは、投与方法が珍しいという点などがありますが、事務局案の結論には賛成しますという御意見をいただいております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、(7)と(8)について、議論したいと思います。この2つは、恐らく同じ試験施設で実施したと思いますが、やや特殊な投与方法を用いていまして、いずれもが3週間投与して1週間休薬するという28日間を1サイクルとして、イヌに7年、サルでは10年という極めて長期にわたるばく露を継続した試験であります。

いずれもが用量は比較的高くて、低用量であってもどちらも**15 mg/kg**体重/日、イヌの場合は高用量が**38 mg/kg**体重/日、サルの場合はほぼその2倍の**75 mg/kg**体重/日と設定しておりますので、**NOAEL**はどちらからも得られておりません。

みられた所見も、大体イヌもサルも共通しておりまして、先生方に用語の問題も含めて検討していただいた結果、このような表にまとめられると思います。

内容については、**LOAEL**しか得られていないということで、御異存はないと思います。

用語を確認しておこうと思いますが、**hypertrophy**は肥大、**enlarged**は大型化ということとで、病理の先生方中心にこれでよろしいでしょうか。

○小川専門委員 結構だと思います。

○青山座長 もう一つ、島田章則専門委員の御提案で、この場合、**development**は形成という言葉にしたほうが、日本語として理解しやすいということだと思いますが、事務局、**development**は何ページの何行目ということをお教えいただけますか。

○酒井評価専門官 38ページの33行目「管発達」を「管形成」、もう一か所、39行目「乳腺小葉の発達」を「乳腺小葉の形成」の2か所です。

○青山座長 ありがとうございます。

もともと管形成や小葉の痕跡とまでは言いませんが、存在はするのだけれども、それが過剰に発達したということだと思いますが、この場合、無理に日本語として発達というよ

りは、形成としたほうが分かりやすかろうという御意見です。

病理の先生方、こういうふうにご利用問題がないということでしたら、島田章則先生の御意見に従おうと思いますが、何かありますか。吉田敏則先生、何か意見はありますか。

○吉田敏則専門参考人 今の用語で言えば、lobular hyperplasiaですか。小葉が目立っているので、発達でも変ではないかと思いますが、違和感がある先生がいらっしゃるということなので、もちろん形成でも結構です。

○青山座長 小川先生、吉田委員、形成でお許しいただけますか。ありがとうございます。

それでは、吉田敏則先生も、発達に違和感がある先生がいらっしゃるのだったら形成でいきましょうということですので、今回の評価書では、ここは形成という言葉にしたいと思います。

結論は明確ではありますが、記載ぶりについて、網掛けの部分は削除になってしましますが、そのほかにまとめ方について、御意見はございませんか。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、事務局、引き続き、次の生殖発生毒性の説明をお願いいたします。

○酒井評価専門官 それでは、次に「7. 生殖発生毒性試験」の（1）と（2）について、御説明をいたします。

こちらの試験で得られるNOAEL等が恐らくかなり低いものになると思いますので、お配りしております机上配付資料を御覧になりながら、御検討をいただければと思います。

40ページの4行目から「（1）1世代繁殖試験（ラット）」です。混餌投与で実施されておりまして、雌雄が各10匹と少なくなっております。また、本試験では、病理組織学的検査が実施されておられません。

みられた毒性所見は、42ページの表17にまとめております。児動物でみられた体重増加抑制について、JECFAとFDAの評価書で解釈が難しい部分がございます、事務局よりというボックスの中の⑤で、評価書の該当箇所を抜粋した上で伺いをしておりました。

43ページの中ほどから、青山座長より御説明いただいたとおり、最高用量の25ppm投与群では、離乳を遅らせなければならないほどの著しい低下であって、12.5ppm投与群では、親動物の体重低下に伴う二次的な影響と判断されたと解釈できるのではないかとということで、これをもって、FDAの評価書では、12.5ppm投与群では影響がなかったと最終判断をしていると考えられるものの、いずれも体重増加抑制についてはみられているということで、本評価書では、12.5ppm以上投与群で、児動物の体重増加抑制を毒性所見という記載に修正をしております。

表の中の雄親動物での所見と、雌親動物の臓器重量の低下については、FDA評価書には記載がなく、JECFA評価書にのみ記載があったものです。

結論としましては、41ページの32行目から次のページにかけてですが、二重下線の部分は事前送付後に修正をさせていただいて、少し分量の多い記載とさせていただいております。先ほど御説明した表のとおり毒性所見を判断しますと、結論の最後、42ページの4行目

からの「したがって」以降ですが、親動物では、LOAEL 0.25ppmをEHC240の値で換算して0.013 mg/kg体重/日、児動物では、NOAEL 1.77ppmを同様に換算して0.18 mg/kg体重/日となります。

一方、本試験の参照元であるJECFA評価書とFDA評価書では、本試験のNOAEL等は設定しておらず、こちらの事務局案よりも高いNOAEL等をもとにADIを設定しているところですが、NOAEL等をこの試験で設定しなかった理由等については、JECFA評価書及びFDA評価書の中では、特に説明されていないのですが、その辺りの経緯も含めまして、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会として毒性所見として判断した理由を、今回、二重下線で追記しております。41ページの32行目からですが、全投与群の親動物でみられた所見については、いずれもJECFA評価書の記載では有意な変化であるかは不明であること、FDA評価書には言及されていないということ、両評価書においてLOAELが0.25ppmという判断はされていないことから、重篤な所見であったとは考えられないものの、みられている所見は生殖器における所見ですので、投与に関係ないとは言いきれないと判断をしたとしております。

また、児動物でみられた体重増加抑制については、先ほど御説明したとおりでして、FDA評価書では母動物の体重低下に起因する変化という判断をされていますが、みられたという事実に基づき、毒性所見と判断していますという記載をさせていただいております。

(2) の試験を御説明します。43ページの事務局よりボックスの下、2行目から始まる「(2) 2世代繁殖試験(ラット)」です。こちらでも混餌投与で実施されておりますが、雌雄各30匹を用いております。また、親動物について病理組織学的検査が実施されております。

みられた所見については表18です。44ページと45ページにまたがっており申し訳ありませんが、最高用量の30ppm投与群で、F₀親動物とF₁親動物で体重への影響、F₁児動物とF₂児動物で生存児数の減少と体重低値、また、F₁の親動物で妊娠への影響がみられています。

よって、44ページの28行目からの結論に記載のとおり、NOAELについては、3ppmをEHC240の値で換算して、親動物で0.15 mg/kg体重/日、児動物で0.3 mg/kg体重/日相当としております。

なお、本文の44ページの17行目、網掛けの後ろのところですが、臓器重量、肉眼的剖検所見及び親動物の病理組織学的所見では、投与による影響はみられなかったとされております。

こちらの文章の18行目、「親動物」の箇所に網掛けがついておりますが、こちらは誤りなので、網掛けはなしで、本文に記載をさせていただければと思います。

20行目の催奇形性に関する記載ですが、青山専門委員より削除との御意見をいただいております。御趣旨としましては、内臓や骨格の検査をしていると言うわけではないのであれば、催奇形性とまでは言えないのではないかとということで、原文を確認しましたところ、生まれてきた児動物を外表的に観察して異常がなかったということだと判断しまして、削

除をさせていただいております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、40ページの3行目からの「7. 生殖発生毒性試験」に移りたいと思います。

(1) と (2) の試験の結果について概要をお話しいただきましたが、先生方、お気づきのとおり、この2つの試験は、結果が大きく食い違っておりまして、1つ目の試験は、1世代試験で、ばく露期間も比較的短くて、1群当たりの動物数も少ないのですが、こちらだと一番下の用量まで様々な影響があったという結果です。

2つ目の2世代試験は、1群当たりの匹数も多いですし、世代も2世代にわたっていますし、投与期間も1つ目の試験は交配前4週間しかないのが、こちらは交配前10週間で、ほぼ現行のガイドラインのばく露期間を取っているのですが、高用量では大体似たような影響が出ていますが、3ppm以下では影響が出ていないという相反する試験結果になっております。

ここについて、先ほど事務局が1枚紙を配ってくださったのですが、point of departure になり得る試験ではあるものの、1つ目の試験結果がどの程度信頼できるのかということも含めて議論したいと思います。

順に確認していきますと、1つ目の試験は、SDラットを使って、各群10匹、交配前4週間から児動物を離乳するまで混餌投与したということです。そうしますと、本文中に書いてあるとおり、41ページの5行目から、全投与群の雄親動物で体重及び摂餌量が低下したと明言してありますし、14行目、雌雄親動物の全投与群で肝臓の絶対及び相対重量が低下した、また、投与群の雄親動物全例で精囊の絶対及び相対重量の低下が、雌親動物では卵巢の絶対及び相対重量の低下がみられたということで、極めて明瞭に影響があったと書いてあります。

生殖発生が御専門の中西先生にお伺いしますが、少なくともこう明言された以上は、エストロゲン様作用に基づくような、例えば、体重低下、精囊の重量の低下、卵巢の重量の低下等がみられたと普通は判断しますか。

○中西専門委員 そう判断すると思います。

○青山座長 ありがとうございます。

したがって、この試験のみで見れば、41ページの32行目から書いたとおり、我々としてはLOAELが一番下の0.25ppmであったと判断することになるのですが、少し考えたいのは、FDAはこれをLOAELとしていない。41ページの20行目以降に書いてあるとおり、25ppmで哺育児に影響があったのは影響だろうけれども、12.5ppmは、親の体重が低下したので、二次的に子供の哺育能力が少し下がって子供の体重が下がったのみで、これは子供に対して毒性ではないという言い訳のようなことが書いてあって、12.5ppmだったら繁殖には影響がないということをいっているのみで、いわゆる親に対する一般毒性学的な影響については言及を避けているような状況であります。

一方で、2つ目、43ページからのより大規模な2世代繁殖試験で、少し古い試験ですが、

こちらでみていくと、一番上の30ppmの用量では、前の試験と共通して、親動物の体重低下、あるいは体重の増加抑制がみられています。それから、妊娠率や受胎率の低下、産児数の減少という典型的なエストロゲン様作用物質の影響が出ておりますが、3ppmでは、44ページの17行目のとおり、臓器重量、肉眼的剖検所見及び病理組織学的評価においては投与による影響はみられなかったということで、生殖器官の重量にも変化はないと明言しています。これはこれで産児数が低下しているのに卵巣の重量も何も動いていないということは、若干気にはなるのですが、もしかすると、正常に子供が離乳できた親動物のみを対象にして、そういう指標をみている可能性が考えられますが、相矛盾する結果になっています。

中西先生、これらについて、事前のコメントは頂戴しておりませんが、両試験について、先生の御意見がぜひ伺いたいと思っております。

○中西専門委員 青山先生の手書かれた御意見を拝見させていただいて、ほぼこれで良いのではないかという判断を私もしているのですが、ただ、児動物の影響に関しまして、はっきりと**significant**という表記がみられない箇所が何か所かあるので、これをどう読むかかと思います。JECFAの評価書で、**decreased weight gain was also observed**という箇所がありますが、これは前文を受けての話ではないかと思うので、書き手としましては、**high dose**は、恐らく**25ppm**だと思いますが、同じような影響があったのではないかという判断がなされると思います。

青山先生の御意見は**significant**が**statistically**と書いていないと統計学的という判断ができないということですか。

○青山座長 そこまでこだわっていないのですが、この文脈はこう考えても良いのではないかという意味です。

○中西専門委員 そういうことですね。私の認識では、**statistically**がなくても**significant**は統計学的有意だと思っています

FDAの同じく**12.5ppm**は、統計学的に有意ではなかったのではないかと思います、**markedly**という表現をしていますので、恐らくどちらも**12.5ppm**では明らかに下がっているという判断をしたのではないかと考えています。

親動物に関しては、他の試験との整合性が一部取れていないことを考慮に入れて良いのかどうかは、私自身も疑問です。結果として、児動物にはその用量で影響がないということですので、生殖毒性試験としての児動物への影響に関しては、青山先生の御提案どおりで良いのではないかと判断します。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、生殖発生毒性を専門とする私と中西先生の意見としては、**LOAEL**又は**NOAEL**は、それぞれの試験でこの評価書の記載どおりということで、相矛盾する結果の解釈については、この後、その他のデータを総合的に勘案するところで、もう一度、議論をさせていただくということにしたいと思います。

その他の先生方、お気づきの点はございますか。よろしいですか。

それでは、先生方、ここで結果が若干矛盾していて、より大型の試験ではより高い用量でNOAELが得られているという事実を、今後、我々が総合判断としてどうするかということについて、議論したいということを念頭に置いて、まずは次に進めたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、事務局、お願いいたします。

○酒井評価専門官 1点確認をさせていただいてよろしいですか。44ページの20行目、催奇形性についての記載を削除させていただいたのですが、場合によっては、原文に記載があるような胎児の外表的な異常はなかったという記載に修正するということも考えられますが、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

これは私が修文しました44ページ、20行目です。通常、催奇形性の有無は、発生毒性試験を実施して、胎児の外表面のみではなく、内臓と骨格をきちんとみて、そのいずれにも奇形がなければ催奇形性がないと判断するのですが、(2)2世代繁殖試験では、少なくとも外表に奇形はなかったということが、FDAの評価書には書いてあります。事務局は、その記述から、催奇形性はないと書いてくださったのですが、それは催奇形性がないとまでは言えないということで消しました。

事務局のお尋ねは、全体をみていただくと先生方は既にお気づきかもしれませんが、催奇形性の評価がなされておられませんので、何らかの情報ということで、少なくとも外表に奇形はなかったという文言は残したらどうかという、御指摘です。

それについて、特に御意見がなければ、外表に異常はなかったという記述は残しても良いと思いますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。ありがとうございます。

事務局、そこは胎児ではなくて哺育児ですので、哺育児の外表面に異常はみられなかったという文言を残しましょう。

○酒井評価専門官 承知しました。ありがとうございます。

それでは、次の試験の(3)から(8)について、まとめて御説明をさせていただきます。いずれも参考資料となっております。

45ページの「(3)3世代繁殖試験(ラット)」については、試験の詳細は不明であるということから、参考資料としております。

「(4)生殖毒性試験(ラット)」ですが、こちらについても、系統、匹数と試験の詳細は不明であることから、参考資料としております。

次のページに行っていただいて「(5)発生毒性試験(マウス)」ですが、こちらは皮下投与で実施されておりますことから、参考資料としております。

「(6)発生毒性試験(ラット)①」と「(7)発生毒性試験(ラット)②」、「(8)発生毒性試験(ウサギ)」についても、系統や匹数を含め、不明な点が多いことから、詳細不明ということで、参考資料としております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

ただいまの御説明は、45ページの3行目、3世代繁殖試験から、46ページにかけて、6つの試験について一括して御報告をいただきました。

念のため確認いたしますと、45ページにある(3)3世代繁殖毒性試験については、概要が記載されているのみで内容の詳細が分からないということで、参考資料とさせていただきました。

(4)についても同様に、動物の匹数も分からないし、詳細が分からないということで、参考資料にせざるを得ません。

(5)については、皮下投与ですので、経口ではないということで、参考資料にせざるを得ない。

(6)については、単回投与試験ですし、1群4匹しかいませんので、これも参考とせざるを得ない。

(7)もラットですが、少し古いものですが、投与期間は当時のガイドライン試験とほぼ同等に、妊娠6日から15日ですが、残念ながら、動物の匹数が全く分からないということで、これも試験の詳細が分からないので、参考資料とします。

(8)の発生毒性試験のウサギについても、投与期間は妊娠6日から18日で最低線はクリアできていると思いますが、残念ながら、匹数が分からないということで、信頼性について評価できないということで、いずれも参考資料とさせていただいております。

試験の扱いについて、これらを参考資料とせざるを得ない点について、私はやむを得ないと考えておりますが、中西先生、いかがでしょうか。

○中西専門委員 3世代繁殖試験に関しましては、試験が2世代よりもより重いことと、設定用量がこれまでの試験からすると低めに設定されているということで、個人的に検索をしたのですが、残念ながらゼラノールをキーワードとして検索して出てくることはなかったもので、情報としてはこれしかないということで、致し方ないと思います。

その次の生殖毒性試験以降については、Baldwinさんの論文が引っかかりまして、Williamsさんがセカンドオーサーだったので同じ研究室から出ている論文ではないかと思いますが、レビュー論文でして、実験条件は細かく記載されていないのではないかと予測されますので、この情報で参考文献とせざるを得ないと思います。

○青山座長 どうもありがとうございます。

ここについては、これ以上、深い議論はできないということでよろしいと思います。どうぞ。

○石塚専門委員 中西先生がおっしゃった3世代の試験なのですが、匹数も系統も分かっているのですが、評価書評価なので、原著に当たらないことは評価の対象にはならないかもしれないと思っているのですが、不十分過ぎて耐えられないということでよろしいでしょうか。

○青山座長 事務局、いかがですか。どのみち用量が低くて一番上の用量でも0.2ppmですから、全群に影響なしということですので、仮にこれを評価対象にしたとしても、PODとは無関係になるとは思いますが、ここが情報不足という理由はございますか。

○酒井評価専門官 「観察したいずれの指標にも」という記載がございしますが、実際の検査項目等も分からないので、どの程度詳細な検査をされたか分からない中で観察されなかったということだと、詳細が分からないとせざるを得ないというのが、事務局案です。

○青山座長 石塚先生、そういう御説明です。

○石塚専門委員 分かりました。

○青山座長 どうぞ。

○吉田敏則専門参考人 コメントなのですが、こういう1ppm以下の試験を混餌試験でやろうとするときに、今だと均一性や、餌の値を当然出さないといけないのですが、現実的に正確な餌をつくるのは無理なので、試験としての信頼性が低いと思います。

前の試験でも0.3や0.25ppmとあるのですが、その辺りの用量は、適切な用量でばく露されているかという問題があるので、きちんとデータが読み取れるという用量ではないと思います。

○青山座長 大変貴重な御指摘をありがとうございました。恐らく今の基準で混餌投与試験を行う場合、ある一定量の試験物質を餌に混合して、分析でそれを保証しようとすると、0.5ppm程度が限界で、0.1ppmというと均一性がほとんど取れているとは言い難い状況もあるということを御指摘いただいたものと思います。

そういうことも考えると、0.01ppmを餌に混ぜましても、一かけら入ると数ppmになってしまうので、信頼性が低いことは、確かに吉田専門参考人のおっしゃるとおりだと思います。

また、常識的には、この種の試験であれば、繁殖成績から臓器の重量、あるいは主要臓器、生殖器官の病理組織学的検査が実施されているであろうと思われるのですが、何にも影響がないという一言だと、何を調べたかも分からないということで、参考資料とすることをお許しいただきたいと思います。

そのほか、よろしいでしょうか。ありがとうございました。

それでは、事務局、引き続き御説明をお願いいたします。

○酒井評価専門官 「8. ホルモン作用に関する試験」に入りたいと思います。

4試験ございしますが、まずは（１）と（２）について、説明いたします。

47ページ、3行目から「（１）13週間投与試験（サル）」です。こちらは対照群が設定されていないことから、参考資料としておりまして、小川専門委員、寺岡専門委員より同意する旨のコメントをいただいております。

なお、最高用量でもエストロゲン様作用が検出されておられません。

22行目から「（２）3月経周期投与試験（サル）」です。こちらについても、いずれの群でも投与の影響がみられなかったとしておりますが、48ページのボックスに記載しており

ますとおり、いずれの群という場合に、原文では様々な英語が使われておりますことから、御確認をお願いしておりました。

また、エストロゲン様作用を検出できなかったとした場合について、本試験の取扱いについても、御確認をお願いしておりました。参考資料とする、削除とすると、ボックスには記載しておりますが、(1)の対照群が設定されていないものと類似の結論で、(1)は参考資料としておりますことから、明らかにおかしいということでなければ、基本的には、残していただくことも考慮いただければと思っております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

まずは47ページから、2つの試験について、御説明をいただきました。

「(1) 13週間投与試験(サル)」ですが、この試験については、まず対照群が設定されておきませんので、内容にかかわらず、NOAEL設定に使うことはできないということで、参考資料にさせていただきました。

検査項目等々は書いてあります。雄のみを使っておりますが、最高用量に至るまで投与の影響は何もみられなかったということであります。雄に対しては、5 mg/kg体重/日程度では何も影響がないということは分かることは分かるのですが、対照群の設定がないということで、原則どおり、参考資料にしたいと思えます。

この点について、先生方、御異議はございませんか。よろしいですか。ありがとうございます。

2つ目のサルの試験は、試験としては、対照群の設定もありますし、検査項目も一通り記載されています。しかし、読み方によって英文が微妙ではあるのですが、陽性対照群を置いているにもかかわらず陽性対照群に反応がないということは、正直に言うと、実験が失敗してしまったのではないかという気もしないでもありませんが、陽性対照群も含めていずれの群にも、少なくとも実験者らが推測したような影響はみられていないということでもあります。

寺岡専門委員からは、削除でも良いという御意見をいただいています。

座長としては、別に残っていても構わないと思っておりますが、先生方、率直な御意見を伺いたいと思えますが、どなたか御意見はございますか。生殖の御専門の中西先生、お願いします。

○中西専門委員 JECFA評価書に書かれていたということですので、特にNOAEL等に影響がないようでしたら、説明として残しても良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。

それでは、記載は残すということにします。事務局、今、気がついたので、48ページの15行目からの食品安全委員会動物用医薬品専門調査会の結論ですが、「陽性対照と考えられるエストラジオール-17 β 投与群を含む全投与群で投与の影響がみられなかったことから、本条件下では被験物質のエストロゲン様作用を検出することができなかったと判

断した」というのは、繰り返しになっている気がするのですが、「エストラジオール-17 β 投与群を含む全投与群で投与の影響がみられなかった。」のみの方が素直ではないでしょうか。

いかがでしょうか。先生方、どう思われますか。どうぞ。

○吉田緑委員 1点伺わせてください。エストラジオール-17 β を通常10 $\mu\text{g/kg}$ 体重でサルに打ったら必ずエストロゲン様作用は出るのですか。そう申しますのは、次に事務局が説明されるでしょうが、48ページから始まる試験のゼラノールの最高用量は50 mg/kg 体重なのです。この試験のゼラノールの最高用量は5 mg/kg 体重です。なので、この試験で何もみられないということは、ひょっとしたら妥当かもしれないのですが、それでもこの試験を参考資料とする理由は、陽性対照で本来出るものが出なかったということですか。

そういうことを申しますのは、卵巢がある動物ですと、特にエストラジオール-17 β は、内因性のエストロゲンと同じものですと、ラットでは見方によっては難しいということを経験したことがあるものですから、どうなのかと。10 $\mu\text{g/kg}$ 体重では影響が必ず出るものだと御専門家が判断をされるのであれば、この実験は失敗したということも考えられ得るのですが、その辺りを御説明いただけますとありがたいと思います。

○青山座長 お尋ねをありがとうございました。

まずこれは参考資料ではなくて、残しますので、本専門調査会の結論も載せるという扱いにしています。

○吉田緑委員 言葉が足りなくてすみません。通常エストラジオール-17 β を卵巢のあるサルに10 $\mu\text{g/kg}$ 体重で連続投与すれば、必ずエストロゲン様作用は認められるのかということが、私の質問でございます。

○青山座長 投与経路にも依存すると思いますが、この場合、この記載のみだと、注射をしたのか飲ませたのかが分かりません。私はサルの実験はやったことがございませんが、ラット又はマウスで実験するときに、10 $\mu\text{g/kg}$ 体重を皮下投与すれば、影響は出ると思います。経口投与だと、恐らくさしたる影響は出ない場合がしばしばあるのではないかと思います。

私がこのボックスの中に「試験は失敗した」と書いたのは、陽性対照で影響がみられないということは実験者にとって失敗だという意味であって、この試験が評価に値しないということを言いたいわけではないので、そこは誤解を招く書き方をしてしまって申し訳なかったと思います。通常、陽性対照は、少なくとも自分たちがそれなりのデータを持っていて、この実験系が稼働していることを示すために使うわけですから、そういう点で、この人たちは実験に失敗してしまったと感想を述べたという程度に御理解ください。

その上で、もう一度お尋ねにお答えすると、エストラジオール-17 β を経口投与してしまうと、しばしばこういうことは起こり得ると考えております。お答えになりましたでしょうか。

○吉田緑委員 私たちは、様々なところからのデータで評価書評価をする場合、複数の文

献からそれをconfirmすることもできるものですから、お尋ねをいたしました。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。

扱いとしては、参考資料扱いではなくて、本専門調査会の結論も付すという扱いでよろしいかと思います。少なくともゼラノール投与群では、最高用量まで何もなかったということを記載しておけば良いと思います。

吉田委員、私が誤解していたかもしれませんが。そうすると、影響がみられなかったということではなくて、NOAELは一番上の用量だと書いたほうが良いという御指摘ですか。

○吉田緑委員　私も言葉が足りませんでした。47ページの2行目に「8. ホルモン作用に関する試験」とあるので、無毒性量というよりも、ホルモン作用に対する無作用量という書き方にされた方が、他の毒性試験との切り分けとしては良いと思いました。これは私のコメントです。

あと、他の項目は、全く調べてなくて分からないわけですから、ここであえて書くべきかどうかということは、先生方の御判断だと思います。

○青山座長　大変重要な御指摘、ありがとうございました。

まず先生方と御相談したほうが良いと思います。47ページの2行目からは、毒性試験ではなくてホルモン作用に関する試験ですので、今、吉田委員が御指摘くださったとおりで、NOAELを求めるべきものではないと、私も改めて同意いたします。

仮に参考資料にしなかったとしても、それまでのところでは、毒性試験の結果ですので、NOAELは幾つであった、あるいはNOAELが得られなければ、LOAELが幾つであったと書いておりますが、動物用医薬品専門調査会の結論の書き方については、例えばエストロゲン様作用に関するNOELは〇〇 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日であった等、そんな書き方でいくということで、先生方、御同意いただけますでしょうか。あるいは後にADIを設定するときのPODにするかという議論で紛らわしいということであれば、無理に用量は書かなくても、一定の用量以上でエストロゲン様作用が確認されたという書き方もできると思います。ケース・バイ・ケースで、1つずつ判断して、今、ここでどういう書き方をしなければいけないと決めてしまわないという手もあると思いますが、御意見を伺います。

中西先生、どうぞ。

○中西専門委員　FDAの原文にもそう書かれているから、事務局の原文にもそういうふうに記載されているのだと思いますが、No Hormonal Effect Levelと記載してありますので、そういう表現をそのまま使えば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　事務局、どうぞ。

○青山課長補佐　この辺りは、酢酸トレンボロンのときの経緯も踏まえて整理させていただいた上で、恐らく今回では終わらないので、次回に修正案を御説明させていただければと思います。酢酸トレンボロンのときには、FDAやJECFAで、No Hormonal Effect Level、NHELという書き方をしていたところについても、試験の内容をみて、NOAELと言えるも

のについては、食品安全委員会として、NOAELとして取るという判断もしていますので、酢酸トレンボロンでこういうふうに書いていたので、今回こういうふうに書きますということを、次回説明したいと思います。

○青山座長 ありがとうございました。

酢酸トレンボロンの議論を思い出していただくと、*intact*な雄に経口投与したときに、例えば精巣上体の重量が下がった/上がった、前立腺の重量が下がった/上がった、あるいは病理組織学的に何か変化があったというときは、実験者の意図は、*hormonal*な影響をみようとしたことなのだけれども、みられた変化が毒性指標として十分に使えるものであれば、適宜、NOAELの設定に使ったという経緯がございますので、一度、ここについては、事務局でお預かりして、検討することにいたします。

それでは、ホルモン影響をみた試験については、一義的に必ずこう書くとは言い切ってしまうので、原則としては、都度、判断するということにします。もちろん試験によっては、中西先生が御提案のように、ホルモン作用としての無作用量がこうであったと記載する場合もあるということで、今日のところは、宿題にさせていただきたいと思います。

ありがとうございました。

今、事務局から、ここについては、一度、事務局でも整理するという意見が出ましたが、時間もほぼ4時になりました。もう少し進められますか。

○青山課長補佐 できれば国際機関等における評価まで、すなわち食品健康影響評価の前まで、今回終わらせてしまい、次回、結論を出せるようにしていただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、もう少し続けたいと思います。

ここまでの記載は、これでよいとして、引き続き、48ページの20行目以降、御説明をお願いいたします。

○酒井評価専門官 残りのホルモン作用に関する試験ですが、(3)と(4)について、説明をいたします。

48ページ、20行目から「(3) 3月経周期又は111日間投与試験(サル)」です。

毒性所見については、49ページ、表19に記載のとおり、最高用量の50 mg/kg体重/日で月経周期の停止又は著しい延長や排卵抑制、ホルモン値の変化がみられています。

月経周期の停止又は著しい延長については、ボックス内、50ページですが、青山座長より御解説いただいたとおり、多くの個体では月経周期が停止したが、周期が維持された個体であっても、周期長が延長したと考えております。

結論は、49ページの20行目、こちらは先ほどの(3)と併せて事務局で検討させていただければと思いますが、いずれにしても、50 mg/kg体重/日で影響がみられています。

50ページの3行目からは、調査事業で採択された文献になっておりまして、雌の妊娠マウスに4日間強制経口投与をした試験です。

50ページから51ページにかけて、ボックスがございますが、青山座長より御解説いただ

いているとおり、生殖発生メカニズムの解析のための試験となっておりまして、調査事業の委員会においては、NOAELの評価にも使えるのではないかとされておりましたが、投与期間等も考慮しまして、NOAELの設定はしておりません。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、48ページにお戻りください。20行目から、3月経周期又は111日間投与試験ということで、サルの実験結果が出てきます。

これについては、50ページの先頭にボックスがあつて私が解説をさせていただきました。本来はこの前のサルの試験と同様に、3月経周期試験のつもりで開始されたのですが、レポートをよく読んでみますと、高用量群で6匹のサルの3月経周期を観察しようと思って合計18周期をみられるはずだったのですが、2匹で発情の回帰があつたので長い月経周期が1回ずつあり、残り4匹では周期が停止してしまつたので、3月経周期とは言えなかつたという試験だと考えれば、全部つじつまが合うと思います。

その上で、この試験については、先ほど事務局からも御説明があつたとおり、目的はエストロゲン様作用の確認をするという試験なので、試験の実施者は毒性試験として実施したわけではないかもしれませんが、みられた影響は、月経周期の停止、排卵の抑制、様々なホルモンの血中濃度の対照群との著しい差の出現等であり、これらの指標は全て毒性の指標としても使えるということで、総合的に考えると、50 mg/kg体重/日では月経周期の停止を含む強い悪影響が雌ザルに及んだのですが、5 mg/kg体重/日以下では、それらの雌に何ら異常はなかつたということで、この試験からは、NOAELとして5 mg/kg体重/日という結論が下せると判断をしたということでもあります。

この点について、中西先生、いかがでしょうか。

○中西専門委員 それで結構だと思います。

○青山座長 ありがとうございます。生殖発生毒性の御担当の中西先生からは、御同意いただけました。

他の先生方、何か御意見はございませんか。よろしいですか。

それでは、この試験からはNOAELが得られたということで、このように記載したいと思っています。

引き続きまして、50ページの3行目から「(4) 生殖毒性メカニズムの解析に関する試験(マウス)」ということで、マウスの実験結果でございます。これは論文検索をして拾ってきたものであります。非常に参考になるデータではあると思いますが、妊娠の13.5日から16.5日、どの時点を妊娠0日とするかで、通常であれば、13日から16日と書いてもおかしくないところですが、論文にはこう書いてあるということです。

ゼラノールを4日間経口投与して胎児を検査した試験ですが、51ページのボックスに記載しましたとおり、通常、マウスの器官形成期は妊娠6日から15日程度であり、最新のガイドラインでは、帝王切開の直前までばく露を続けて初めて完全な催奇形性の評価ができる

とされています。全器官形成期を通じての投与で何も起こらなければ催奇形性はないと結論できるのですが、残念ながら、投与が13.5日から16.5日で、恐らく生殖器の発生に対する影響をみたのだと思いますが、この期間に前後での影響、例えば神経系に及ぼす影響も含めての評価にはなっていないので、この試験については、得られた結果を今後の我々の議論のための基礎資料として記載するという事で、NOAEL等に関する記載はしないという方針でいかかかと思っております。

この点について、中西先生、いかがでしょうか。

○中西専門委員 青山先生が言われたとおり、投与期間が特殊な器官形成のみを検出しているものですので、そういう判断で結構ではないかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

生殖発生が御担当でない先生方、いかがでしょうか。このような判断で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、事務局から、残りの部分の御説明をお願いいたします。

○酒井評価専門官 53ページ「10. ヒトにおける知見」は、試験成績がございません。

54ページ「Ⅲ. 国際機関等における評価」について、御説明をいたします。

「1. JECFAの評価」です。1982年と1983年に評価を行った際にはデータが不足しているということで、追加提出を求めまして、1988年に評価を行い、卵巣摘出サルの試験で得られたホルモン作用としてのNOEL、0.05 mg/kg体重/日を根拠に、安全係数100を適用し、ADIを0.5 μ g/kg体重/日と設定したとなっております。

「2. EUの評価」については、酢酸トレンボロンの評価書案とほぼ同じ内容になっておりまして、それに合わせた修正をしております。

1980年代末から2000年代にかけて、何度か議論を行っておりますが、1989年に決定されたホルモン剤の使用禁止等の結論が覆らない状況となっております。

55ページに行っていただきまして「3. 米国の評価」です。1989年にADIが設定されておりまして、ラットを用いた104週間慢性毒性／発がん性併合試験のNOELを根拠に、ADIを1.25 μ g/kg体重/日と設定しております。

「4. 豪州の評価」は、1980年代後半に数回行われております。詳細は公開されておられませんので、不明ですが、ラットを用いた2年間の混餌投与試験において、子宮頸部の重層扁平上皮がみられたということで、NOAELを0.015 mg/kg体重/日と取っており、ADIが0.2 μ g/kg体重/日と設定されております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

この項では、国際機関がどのように評価基準を設定しているかということが、淡々と説明されています。

特徴的なのは、JECFAは、腫瘍に関連したホルモン作用としてのNOELを確定すれば、これをPODにして、安全レベルの推定が可能になるというスタンスを取っております。

対照的にEUは、ここに記載があるとおり、何度議論しても、ホルモン剤については、一切閾値を設定することはできないという結論でして、この対応は今も変わっていないということです。

FDAについては、2002年に一部CFRの記載が変わりましたが、結果的には1985年に評価した際のADIがそのまま用いられる状況です。

オーストラリアにおいても、1985年、1986年、1988年に評価を行いまして、NOAELは0.015 mg/kg体重/日、安全係数100で、ADIは0.2 μ g/kg体重/日とされているということが紹介されております。

最初の評価書から、事務局が赤字で幾つか修正されました。この部分について、先生方から特段事前のコメントは頂戴しておりませんが、コメントあるいは御意見はございますか。よろしいですか。

ここについては、淡々と事実を記載していますので、解釈を持ち込む余地はないと思います。

この部分については、基本的にこれを御理解いただいた上で、今後さらに議論を続けたいと思います。

その他、御質問はございませんでしょうか。

それでは、本件については、引き続き、次回以降に審議するという事で、本日は、これを持ちまして、ゼラノールに関する審議は終了とさせていただきたいと思います。

それでは、引き続き、議事の「(2) その他」に入りたいと思います。

事務局、何かございますか。

○青山課長補佐　ございません。

次の調査会は、調整が出来次第、改めて御連絡さしあげますので、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した。

それでは、本日の議事は全て終了いたしました。以上を持ちまして、閉会としたいと思います。御協力ありがとうございました。

(了)