

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第 285 回) 議事録

1. 日時 令和 8 年 2 月 5 日 (木) 9:30~11:58

2. 場所 食品安全委員会 第二会議室 (Web会議システムを併用)

3. 議事

- (1) 動物用医薬品 (クロルマジノン) 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)

石塚座長、赤沼専門委員、石川専門委員、笛吹専門委員、大山専門委員、小川専門委員、  
熊本専門委員、齋藤専門委員、島田専門委員、内木専門委員、中西専門委員、平塚専門委員  
(食品安全委員会)

祖父江委員長、浅野委員、春日委員

(事務局)

中局長、前間次長、古田評価第二課長、蟹江評価調整官、五島課長補佐、  
久保評価専門官、木庭評価専門職、田村技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (令和 8 年 2 月 5 日現在)

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書「クロルマジノン」

参考資料 1 内分泌活性を有する動物用医薬品の食品健康影響評価の考え方 (平成 30 年 6 月  
1 日 動物用医薬品専門調査会決定)

参考資料 2 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順 (平成 18 年 6 月 29  
日 食品安全委員会決定)

6. 議事内容

○石塚座長 では、定刻になりましたので、ただいまから第 285 回「動物用医薬品専門調査会」  
を開催したいと思います。

本日、寺岡専門委員と山本専門委員のお二人が御欠席で、12名の専門委員に御出席いただい  
ております。大変お忙しい中、先生方におかれましては、ありがとうございます。

なお、石川専門委員は本日遅れて出席されると伺っております。

本日の会議全体のスケジュールについて、お手元に議事次第が配付されておりますので、御覧いただければと思います。

それでは、議題に入ります前に、事務局から議事、資料の確認をお願いできますでしょうか。

○五島課長補佐 それでは、議事の確認の前に、先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その報告をさせていただきます。

山本前委員長については、1月6日に3年間の任期が満了し、1月7日付で新たに春日委員が任命されました。

また、委員長には祖父江委員、委員長代理には浅野委員、頭金委員、春日委員が選出されました。

本日、食品安全委員会からは3名の委員が御出席です。

このたび委員長に就任されました祖父江委員長でございます。

○祖父江委員長 よろしく申し上げます。

○五島課長補佐 続きまして、新任の春日委員でございます。

○春日委員 春日文子と申します。皆様と一緒にリスク評価に当たりたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○五島課長補佐 それでは、改めまして、本日の議事でございますが、「動物用医薬品（クロルマジノン）に係る食品健康影響評価について」及び「その他」です。

次に、資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、それから、資料1から2、参考資料1から2は議事次第に記載されているとおりです。そのほか、机上配付資料1から2がございます。これらの資料は、事前にシェアポイント又はプライムドライブにてお手元に送付させていただきました。

○石塚座長 ありがとうございます。

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」、こちらは平成15年10月2日の食品安全委員会決定になりますけれど、こちらに基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告をお願いします。

○五島課長補佐 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。

○石塚座長 ありがとうございます。

御提出いただいた確認書について、先生方、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、議題(1)「動物用医薬品（クロルマジノン）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。

では、早速ですけれども、事務局から御説明をお願いします。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

まず、資料2の評価書案を御準備ください。クロルマジノンにつきましては、前回、遺伝毒性試験まで御審議いただきました。今回は生殖発生毒性試験まで評価書案を作成しております。

まず、前回までに御審議いただいた部分の修正点について御説明いたします。

資料2、評価書案の6ページをお開きください。構造式の下にボックスがございますが、石川専門委員から、参照2の日本薬局方について、現行は18改正でCMAが収載されていることを確認しましたとコメントをいただきました。評価書案57ページの参照資料の記載は、当初、16改正としておりましたが、2021年の18改正に修正しております。

続いて、11ページをお開きください。(2)薬物動態試験の④でございます。島田先生の御意見で、3行目に雄と追記しております。

続いて、その下の(3)薬物動態試験でございますが、12ページの一番下のボックスを御覧ください。12ページの17行目の表6の下の脚注の「ND:不検出」という記載について、前回、島田先生から、記載方法を過去に合わせるように御指摘をいただきました。過去の評価書を確認し、「検出限界値は不明」と赤字で追記しております。

次に、13ページにお進みください。(4)薬物動態試験の①でございます。こちらも島田先生からの御意見で、13行目から14行目にかけて文章を修正しております。

続いて、18ページからの遺伝毒性試験でございます。20ページのボックスを御覧ください。12行目でございますが、1ポツ目、まず試験の記載順については、詳細が確認できる試験を先に記載し、その後に詳細不明の試験を記載するように順番を入れ替えております。

また、2ポツ目、形質転換試験は、次回以降御審議いただくその他の試験という項目に移動するために削除しております。

そして、3ポツ目、詳細不明の試験の記載方法についてですが、前回、詳細不明と入れたほうがよいとの御意見がございましたので、過去の評価書での記載方法も確認し、19ページの表の脚注に詳細不明と追記しております。

これらの修正について、石川先生から、確認しましたとのコメントを頂戴しております。

また、19ページから20ページにかけてのまとめの文章について、石川先生の御意見で文章を修正しております。

前回審議いただいた部分の修正点は以上でございます。

ここからは前回未審議の部分ですが、まず、20ページの急性毒性試験を御覧ください。マウスやラットにCMAを経口、皮下又は腹腔内投与し、症状観察や剖検を行っております。

結果は、次のページにかけての表14に記載しております。経口投与でのLD<sub>50</sub>は、マウスで15,000以上、ラットで10,000以上で、どちらの動物種でも症状変化、死亡、剖検での異常はみられなかったという結果になっております。

また、皮下投与においては、活動量の減少、投与部位の硬化、内分泌系器官の萎縮などがみられております。

腹腔内投与では、活動量減少、身悶え、内臓の癒着等が見られ、マウスでは高用量で死亡もみられております。

次に、21ページの3行目から記載しておりますが、EMEAは、急性毒性は低く、ラット及びマウスの経口LD<sub>50</sub>は6,400だったとしております。

急性毒性試験については、コメント照会では特に御意見はいただいておりません。

ここまで御説明しましたので、ここまで御審議をお願いいたします。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、最初に、前回先生方に御審議いただいて、その後、確認をいただいて修正いただいたところがございます。事務局からございましたが、6ページから20ページの急性毒性の手前まで、まずは6ページの26行目に記載がございますけれど、こちらの文献も御修正いただいています。

11ページなのですが、こちらは雄というのを3行目について、それから、12ページについては17行目、こちらは過去に合わせて御修正をいただいております。

それから、13ページは13行目と14行目について、文言の修正の御指摘をいただきました。

まず、ここまではいかがでしょうか。何かほかに追加するコメントがあればと思いますけれど、大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、続きまして、少し飛びまして、18ページからが遺伝毒性試験になるのですが、こちらは前回の審議で順番等々について御指摘と申しますか、御助言いただいております。

20ページの四角囲み、事務局から今御説明をいただきましたが、まず詳細確認ができるものを先に回し、形質転換試験については移動、それから、19ページの1行目の「不明」と書かれてあったところを「詳細不明」というふうに修正しております。こちらの修正についてはよろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○石塚座長 ありがとうございます。うなずいていただきました。

それでは、20ページの23行目からが急性毒性試験です。今、事務局から丁寧に御説明をいただきまして、21ページの4行目までになるのですが、非常に毒性が低い剤ということで、こちらは特に御指摘はいただいておりません。

急性毒性試験について何か追加、補足がある先生はいらっしゃいますでしょうか。

赤沼先生、お願いします。

○赤沼専門委員 赤沼です。

21ページの3行目からなのですが、経口LD<sub>50</sub>は6,400であったという結果のような形で書いてあるのですが、これはEMEAの記載なのだと思いますが、表ではもっと高い1万5000や1万以上になっていまして、ここの6,400という結果が表中にないのに、ここにだけ書いてあるのは少し違和感があるので、この6,400というのも、表に書くのであれば、表に入れたほうが良いと思いますが、いかがでしょうか。

○石塚座長 御指摘ありがとうございます。

事務局、こちらの6,400は表の中には入っていないですね。

○木庭評価専門職 事務局でございます。

この表14は、参照28と29の内容を記載しているのですが、3行目、4行目の記載はEMEAの評価書の参照3を記載しておりました。もし表に入れたほうがよければ、入れることは問題ないかと思っておりますので、修正したいと思います。

○石塚座長 もし入れるとしたら、表の中の経口のところに入るとと思いますが、赤沼先生の御指摘は多分、EMEAのデータだけすごく特出しになっているように見えて、少し不自然だという御指摘だと思うのですが、それでは、表の中に入れるほうが自然かなと私も思いますので、こちらは表の中に入れ込むということで、先生方、よろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○石塚座長 ありがとうございます。

赤沼先生、御指摘ありがとうございます。

では、21ページの3行目、4行目は、一緒に表の中に入れ込むということで御修正をお願いします。

先生方、ほかにもございますか。

なければ、事務局から、引き続き御説明をお願いします。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

続いて、亜急性毒性試験について御説明いたします。

まず、21ページの7行目から(1)ラットの21日間の試験でございます。雄ラットにCMA、50 mg/kg 体重/日を21日間経口投与した試験でございます。

EMEAは、副腎皮質、前立腺及び下垂体のACTH産生細胞の萎縮がみられたとしております。

その下のボックスでございますが、この試験の出典は入手できておりません。通常は、その場合、海外の評価機関の判断を支持するという結論としておりますが、EMEAがNOAEL等を設定していないことから、参考資料とする案としておりました。

なお、参考資料としたとしても、ほかにも詳細が確認できる試験が入手できていることや、机上配付資料2で一覧としておりますが、ほかの試験と比較して投与量が高く、ADIの設定には影響しないと思われることから、支障はないと考えているということも併せて御説明しております。

コメント照会の結果、寺岡先生、小川先生、齋藤先生から、参考資料でよいというコメントを頂戴いたしました。

続いて、22ページ、(2)ラットの30日間の試験でございます。ラットにCMAを30日間経口投与した試験でございます。結果は、23ページにかけての表15にお示ししております。最低用量群から副腎の重量減少や萎縮、血中11-OHCSの低値、さらに雄では前立腺や精嚢の萎縮等、雌では卵巣の萎縮、子宮内膜増殖等がみられたことから、LOAELを60 mg/kg 体重/日とする案としております。

なお、副腎重量や血中11-OHCSの減少は、30日間の休薬後には回復したとされております。

この試験については、コメント照会では、特に御意見はいただいておりません。

続いて、23ページの(3)ラットの30日の試験でございます。雌ラットにCMAを30日間経口投与した試験でございます。先ほどの(2)は最低用量が60でしたが、こちらは10となっております、より低い用量からみております。結果は表16でございます。最低用量群からコレステロール高値、子宮重量減少がみられたことから、LOAELを10とする案にしております。

24ページにかけて、いただいた御意見を記載しておりますが、寺岡先生からは、原案の記載に賛成、齋藤先生からは、事務局案でよいと御意見をいただきました。また、島田先生から、参照資料の順番について、通常は年代の古い順と御指摘いただきましたが、評価書では通常、引用する箇所が早い順としております。また、小川先生からは、通常BUNの低値は毒性としないことが多いという御意見をいただきましたので、表から削除する案としております。

続いて、24ページの(4)でございます。こちらはモルモットにCMAを33日間混餌投与した試験でございます。結果は表17にお示ししております。結果ですが、雄では飼料中濃度0.1%以上投与群で精嚢重量減少、精嚢及び前立腺の腺上皮の萎縮等がみられ、雌では0.01%以上投与群で子宮内膜増殖がみられたことから、最低用量である0.01%、換算しますと4~6 mg/kg 体重/日相当を雄のNOAEL、雌のLOAELとする案にしております。

この試験についても、コメント照会では、特に御意見はいただいておりません。

次に、その下、(5)の試験でございます。こちらはイヌにCMAを3か月間混餌投与した試験でございます。結果は、25から26ページにかけての表18にお示ししております。最低用量群から体重減少、体重増加抑制、また、肝臓や副腎、生殖器、副生殖器、乳腺の組織形態学的変化、血中ホルモン変動等がみられたことから、LOAELを20 mg/kg 体重/日とする案にしております。1か月の休薬後では、いずれの所見も回復又は回復傾向がみられたとされております。

コメント照会では、この試験についても、特に御意見はいただいておりません。

次に、26ページの(6)でございます。こちらはイヌにCMAを5~7か月投与した試験で、EMEAの評価書を引用しておりますが、出典は入手できておりません。結果は表19にお示ししております。EMEAは、高用量群で多飲、高血糖、糸球体症、子宮蓄膿症といった重度の毒性学的影響がみられたが、低用量群の5か月時点では、いかなる毒性学的兆候もみられなかったとし、NOAELを0.06と設定しております。

結論としては、これを支持し、NOAELを0.06とする案にしております。

27ページにかけてのボックスでございますが、寺岡先生からは、匹数、出典とも不明なのは気になる。過去の事例ではどうなっているかと御質問をいただきました。

27ページの2行目から記載しておりますが、海外評価書の原著を入手でき、調査会で十分な根拠をもって判断できると思われる場合は調査会で判断し、本試験のように、海外評価書の原著を入手できず調査会で十分な根拠をもって判断できないと思われる場合は、海外評価機関は根拠をもって判断していると考えられることから、その結論に準ずると整理していることを御説明しております。

また、所見の訳について御意見を伺ったところ、寺岡先生、島田先生からは、問題ない旨、コメントをいただきました。また、齋藤先生からは、多飲症としていたところ、多飲と修正い

ただいております。

また、糸球体症については、小川先生からは糸球体腎症、齋藤先生からは糸球体障害又は糸球体病変と御提案いただきました。いずれの表現がよいか、後ほど御審議をお願いいたします。

続いて、27ページの(7)の試験でございます。こちらは雌牛にCMA、12 mgを20日間投与した試験でございます。EMEAは、毒性影響がみられたとの報告はなかったとしております。

詳細不明であることから、参考資料とする案としておりましたところ、寺岡先生、小川先生、齋藤先生から事務局案に同意する旨コメントをいただきました。

亜急性毒性試験は以上となります。ここまで、よろしく願いいたします。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、先生方、21ページに戻っていただきまして、まず6行目、亜急性毒性試験になりますけれど、(1)の21日間亜急性毒性試験、こちらはラットです。通常ですと、評価書評価ですので、海外の評価機関については判断を尊重するというような方針でこれまで評価を行ってまいりました。ただ、この試験に関しましては、EMEA自体がNOAELを設定していないということで、事務局案では参考資料ということで御提案いただいております。先生方からも、参考資料でよいのではないかと御意見を多数いただいておりますけれど、参考資料ではなくて本資料として引用すべきだという御意見がもしございましたら、お願いします。

それでは、こちらは特に大きな意見はないと思いますので、参考資料のままということで進めさせていただければと思います。

続きまして、22ページの(2)30日間亜急性毒性試験です。こちらは先生方からは特にコメントはいただいていないところです。LOAELは、この試験の場合は60 mg/kg 体重/日と判断されておりますけれど、この試験について何か追加の補足、コメントはございますか。大丈夫でしょうか。

続きまして、23ページの(3)も30日間亜急性毒性試験です。こちらなのですが、先ほどの試験と違いまして、雌のみの試験ということになっております。いずれも表16の一番下のコラム、投与量が10 mg/kg 体重/日のコレステロールの高値、子宮重量減少です。特にこちらのコレステロール高値については、様々な先生方からこちらをLOAELとして取ることに御賛同をいただいております。こちらについては、先生方から何か追加でコメント、御指摘はございますか。コレステロール高値は毒性としてよく指標にも用いますので、私も問題ないかと。

小川先生、お願いします。

○小川専門委員 判断自体はこれでいいのかなと思っているのですが、LOAELだからいいのかなということも少しありまして、この試験からNOAELを判断するには、雌しか実施していないので、最終的なADI設定の根拠にするには、雄のデータがないので、少しどうかなということが、議論になるかもしれないのですが、(3)の試験としては、これをLOAELとするのは可能かなということで意見させていただきました。

○石塚座長 ありがとうございます。

先生おっしゃるとおり、こちらは雌のみということで、引っかかっている先生がほかにもい

らっしゃるかと思います。幸いPODにはかからない試験ではあるのですが、それでは、23ページの10行目で「子宮重量減少がみられた」ということで、明らかに雌だというのが分かる内容にはなっているのですが、例えばここに、当該試験において雌では、のような形で、雌であるということを追記しますか。それとも、長い記載ではないので、試験を読めば片性だということは分かるのですが、小川先生としては、雌だということを強調したほうがよいでしょうか。

○小川専門委員 雌のみの試験ではあるがなど、書いておいてもいいのかもしれないかなとは思いますが。これはたまたま参考試験にはしなかったのですが、片性でも全部参考試験ではなくNOEL、LOELを出す試験にするという前例みたいにならないければいいなということだけです。

○石塚座長 分かりました。

過去の評価でも、片性のみを理由に参考資料にまではしていなかったと思ひまして、例えば詳細が不明であったりなど、そういうことの合わせ技で参考資料に落とすことはあったのですが、今回の試験はデータの的にはそろっていますし、雄がないのですが、試験そのもの自体は成立しているだろうということです。

それでは、今までそこまできちんと記載をした記憶があまりないのですが、23ページの10行目のLOELの前に、雌のみの試験であるが、LOELを10 mg/kg 体重/日と判断したというように、雌のみであるがという文言を入れることでいかがでしょうか。

事務局に確認ですが、今まであまりそういう書き方をしていなかったと思うのですが、問題ないですか。

○木庭評価専門職 問題ないと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。

先生方、いかがでしょうか。

では、特に御異論がないようでしたら、この部分、雌のみですよということを読み手にも分かりやすくするために、LOELの前に少し文言を入れていただくということで対応できればと思います。ありがとうございます。

そのほかは大丈夫でしょうか。

では、続きまして、24ページの16行目、モルモットの試験です。こちらに関しましては、0.1以上で毒性がみられたということで、33行目の表17に記載がされております。

これに関しては、先生方から特にコメントをいただいておりません。先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

続きまして、24ページの35行目、こちらはイヌの試験です。26ページまで記載がまたがっているのですが、LOELとしては、最低用量の20 mg/kg 体重/日でも毒性がみられているということで、25ページの18行目、LOELを20 mg/kg 体重/日と判断しております。こちら事前には先生方から御指摘がなかった試験ですが、何かございますか。

特にないようでしたら、このままの記載でいきたいと思います。

続きまして、26ページの5行目です。同じくイヌの試験です。前の試験は3か月だったのですけれど、こちらは5か月又は7か月ということです。こちらに関しましては、事務局からの問合せ、それから先生方から幾つか御意見をいただいております。

1点、本文の中で26ページの表19の真ん中辺り、0.6 mg/kg 体重/日のところの糸球体症と訳しているところで幾つか御指摘をいただいております。27ページの11行目、それから14行目で、小川先生、齋藤先生から、糸球体症ではなくて糸球体腎症、もしくは糸球体障害、糸球体病変というような御提案をいただいております。糸球体症という言い方も多分するとは思いますが、よりこちらが適切ではないかということで御意見をいただいたのですが、こちらはまず小川先生、齋藤先生から、もし何か追加でコメントがあればと思うのですが、いかがでしょうか。

○小川専門委員 小川ですけれど、ネフロパチーとまで言っていないので、むしろ齋藤先生の御提案の糸球体障害程度にしておくほうがよいと思いました。腎症かどうかは、何を根拠に言っているか示せないなので、臨床的には糸球体腎症という言葉を使うこともありますけれど、そこまで書いていないので、糸球体障害がより適切と思いました。

○石塚座長 ありがとうございます。

私もここは少し広く取ったほうがいいかなという気もするのですが、齋藤先生、何か追加でコメントございますか。

○齋藤専門委員 私も小川先生と同じ意見でして、糸球体症まで言い切っていないような英語ではないと思いましたので、毒性的に糸球体障害、病変辺りが適切という意見です。

○石塚座長 ありがとうございます。

ほかに先生方、御意見ございますか。

では、もしよろしければ、こちらは糸球体障害ということでいかがでしょうか。確実に間違っ  
てはいけなくて、よく使われている言葉かなと思います。

(首肯する委員あり)

○石塚座長 では、多くの先生にうなずいていただきましたので、26ページの13と14の間の糸球体症については、糸球体障害ということで修正をお願いできればと思います。

では、続きまして、27ページの22行目です。こちらは牛の試験です。こちらは参考資料としていただいております、その理由が、(1)と同じ理由からということで、EMEAの試験なの  
ですけれど、EMEAで毒性影響がみられたとの報告はなかったとしているということからも、参考資料に落としているのですが、小川先生からは、記載する意義も乏しいと御意見いただ  
いているのですけれど、小川先生、こちらは記載するのは大丈夫でしょうか。

○小川専門委員 一応これも見ましたということで、残すことには特に異論はありませんが、  
匹数も何もかも不明と言われると、少し微妙かなとは思いましたが、特に消す必要はないかと思  
います。

○石塚座長 ありがとうございます。

あまりにも、匹数も、しかもこれも片性なのですね。参考資料として記載する分には多分問題ないと思いますので、それでは、こちらは参考資料としてこのままの記載ということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、そのようにさせていただきます。

では、事務局続いての御説明をお願いしてもよろしいでしょうか。

○木庭評価専門職 続きまして、28ページからの慢性毒性試験、発がん性試験について御説明いたします。

まず(1)でございます。マウスにCMAを生涯混餌投与した試験でございます。試験設計や結果は、29ページにかけての表20と21にお示ししております。雌では、乳腺腫瘍発生までの期間が延長し、発生が抑制され、試験者は卵巣機能の一部を抑制するためと考察しております。雄では、発生率、発生までの期間に影響はみられなかったとなっております。

結論としては、腫瘍発生率の増加がみられなかったことから、NOAELを最高用量である0.8、発がん性はみられなかったと判断したとする案としておりました。

29ページのボックスでございますが、本試験は、検査対象臓器が乳腺や腫瘍、主要な内分泌腺に限られておりますが、IARCが評価書に記載していることも踏まえ、扱いについて御意見を伺っておりました。また、最高用量をNOAELとしてもよいか、御意見を伺っておりました。

いただいた御意見ですが、寺岡先生からは、系統、十分な匹数など、条件が明示されているので、この資料を採用ということによい。また、最高用量をNOAELという事務局案に賛成というコメントを頂戴いたしました。

小川先生からは、血液生化学検査等は考慮しない、GLP前の古い試験、検討臓器も不明瞭ということで、参考資料とし、NOAELは言及不要という御意見をいただきました。

齋藤先生からは、検査対象が乳腺に限定されており、全身検査と乳腺のみの検査の結果が同義になることに違和感があるということで、参考資料とし、NOAELは判断しないほうがよいという御意見をいただきました。

したがいまして、参考資料とし、28ページの16から17行目にかけて赤字で「試験者は、本試験条件下では発がん性はみられなかったとしている」ということを追記しております。

続いて、29ページの下の方から30ページにかけて、マウスの発がん性試験でございます。マウス乳腺腫瘍ウイルスを発現していないマウスに、CMA単独又はCMAとメストラノールを80週間混餌投与した試験でございます。EMEA、IARCは、CMA単独では腫瘍発生の増加はみられなかったとしております。

30ページの【事務局】でございます。EMEA、IARCは、全ての試験の結果を踏まえて結論が記載されており、個々の試験についての発がん性の判断は記載していないという状況です。本試験について、発がん性はみられなかったと判断したと記載可能か、あるいは参考資料とするか、御意見を伺っておりましたところ、寺岡先生、小川先生、齋藤先生から、参考資料でよいとの御意見をいただいたため、そのように修正しております。

続いて、30ページ、(3)のマウス発がん性試験でございます。マウス乳腺腫瘍ウイルスを発現しているマウスに、CMAを混餌投与した試験でございます。

EMEAは、乳腺腫瘍発生率は対照群においても高く、増加はみられなかったとしております。

31ページにかけて御意見を記載しておりますが、寺岡先生、小川先生、齋藤先生から、参考資料でよいとの御意見をいただきましたので、そのように修正しております。

続いて、31ページの(4)の試験でございます。こちらは、マウスにCMAとエチニルエストラジオールの配合剤を混餌投与した試験でございます。配合剤による試験であることから、参考資料とする案にしております。

雌では、乳腺腫瘍の発生率、発生までの期間に影響はみられなかったが、雄では、発生率が増加し、発生までの期間も短縮したとされております。

コメント照会では、特に御意見はいただいておりません。

次に、その下(5)の試験でございます。こちらは、CMAをマウスに20か月間、ラットに2年間経口投与した試験でございます。

IARCは、マウスでは肝腫瘍の発生頻度がやや増加したが、統計学的有意差はなく、ラットにおいては肝細胞腺腫の発生はみられなかったとしております。

32ページにかけてのボックスでございますが、寺岡先生、小川先生、齋藤先生から、参考資料でよいとの御意見をいただきましたので、そのように修正しております。

また、島田先生からは、アブストラクトしか入手できていない文献について御意見いただきましたが、こちらは引用文献とはしない案としております。

次に、(6)ラットの6か月慢性毒性試験でございます。ラットにCMAを6か月間経口投与しております。結果は、33ページの表22にお示ししております。最低用量群から、雄でALT高値及び血中11-OHCS低値、雌で副腎や子宮の重量減少、子宮萎縮がみられたことから、LOAELを5.1とする案にしております。いずれの所見も、1か月の休薬後に回復又は回復傾向がみられたとなっております。

33ページのボックスでございます。小川先生から、慢性毒性試験を先に記載したほうがよいのではないかと御意見をいただきました。過去の評価書を確認したところ、慢性毒性試験を先に記載するケースもありましたし、現状のように慢性と発がん性を区別せずに動物種順に記載するケースもございました。今回、どちらの順番がよいか御審議をお願いいたします。

続いて、33ページの(7)の試験でございます。こちらはラットにCMAを104週間混餌投与した試験でございます。

EMEAとIARCは、腫瘍発生率に変化はなかったとしております。

参考資料とするか御意見を伺ってありましたところ、34ページにかけて記載しておりますが、寺岡先生からは、系統不明のほかは問題ないので、調査会に任せる旨コメントを頂戴しております。

一方、小川先生、齋藤先生からは、参考資料でよいと御意見いただきましたので、そのように修正しております。

次に、34ページの(8)モルモットの2～6か月間の試験でございます。結果については、EMEAは、腎障害が発現したとしております。詳細不明であることから、参考資料とする案としておりましたところ、寺岡先生、小川先生、齋藤先生から、同意する旨、コメントを頂戴しております。

続いて、34ページの(9)イヌの発がん性試験でございます。こちらは、イヌにCMA、0.25 mg/kg 体重/日を経口投与した試験でございます。米国が人用医薬品を販売中止とした根拠の試験と思われま。1用量のみでの試験のため、参考資料とする案としております。結果は、36ページの表Xに記載しております。まず、①の2年時点では、乳腺腫大、乳房結節、良性混合性乳腺腫瘍等がみられております。また、病理では副腎皮質萎縮、胆嚢嚢胞性粘液性過形成、子宮炎、子宮頸部炎、乳腺腺房増生等がみられております。

次に、本文では35ページの10行目から②4年時点では、乳房結節の発生は増加し、加えて、子宮鉦質沈着物等もみられております。投与開始40か月後に1例が死亡し、乳腺がんが発生してはりましたが、試験者らは、1例で1つみられたのみであることから、自然発生性と考察しております。

EMEAは、主な毒性影響はホルモン様作用を除き、糖尿病の進行によるものと考えられたとしております。

次に、③5年時点では、乳腺の良性混合性腫瘍、導管乳頭腫、腺がんが増加したという結果になっております。EMEAは、これらの発がん性は対象組織のホルモン受容体との黄体ホルモン作用によると考えられたとしております。

36ページから37ページにかけての事務局ボックスを御覧ください。まず、①の所見の訳については、小川先生、齋藤先生から御意見をいただき、赤字のとおり修正しております。

また、齋藤先生からの御指摘で、子宮頸部炎の頸の字を修正しておりますが、子宮頸部嚢胞状腺の頸の字の修正が2か所漏れておりましたので、追加で修正したいと考えております。

また、評価書案全体について確認したところ、16ページの薬物動態試験の表12にも2か所、この頸という字がございましたので、こちらも修正したいと考えております。

また、御意見を伺っておりました2点目、1用量のため、参考資料とするかについて、寺岡先生からは、1用量でNOELとするのは違和感があると御意見をいただきました。

小川先生からは、通常は参考資料になると思いますが、長期間にわたる試験で、一貫して影響が認められていることから、無視できないということで、参考資料としないという御意見をいただきました。

齋藤先生からは、参考資料でよいとの御意見をいただきました。

参考資料とするか、後ほど御審議をお願いいたします。また、参考資料とする場合は、通常は毒性所見は表ではなく本文に記載しておりますが、所見が多いため、表を残してよいかということも御審議をお願いいたします。また、参考資料とする、しないにかかわらず、表を記載する場合は、現在参考として記載している対照群の記載を残してよいかも御検討をお願いいたします。

なお、過去1用量のみの試験を参考資料としなかった事例について確認したところ、肥料・飼料等専門調査会で審議した成分で1例ございました。クロキサシリンというポジ剤スキームで評価した成分でございまして、非げっ歯類を用いた唯一の発生毒性試験であることから、評価に参照したとしておりました。

このときは、その旨を脚注に記載しておりましたので、今回も参考資料としない場合は、その理由を追記したいと考えておりましたので、理由の記載についても御審議をお願いいたします。

慢性毒性試験は以上でございます。よろしくお願いたします。

○石塚座長 御説明ありがとうございます。

それでは、28ページに戻っていただければと思います。28ページの1行目の6. から慢性毒性及び発がん性試験です。

まず、説明の途中で御指摘がございましたが、小川先生からの御指摘で、慢性毒性試験を通常であれば先に記載をして、その後に発がん性試験を記載するというパターンも、私も別の調査会だとそちらが多いかなと思ってはいるのですけれど、それはどちらが読みやすいかという観点でも見ていただければと思います。

まず、28ページなのですが、最初に発がん性試験が来ております。こちらは参考資料となっておりますけれど、この参考資料の理由が、検査対象の臓器が限られているということで、事務局案で参考資料として変更していただいております。

28ページの18行目からは削除をして、発がん性がみられなかったというところだけの記載にとどめていただいております。これは29ページの3行目からのボックスについて御覧ください。寺岡先生、小川先生、齋藤先生から御意見をいただいております。寺岡先生からは、参考資料までしなくてもいいのではないかと御意見をいただいているのですけれど、小川先生、齋藤先生からは、参考資料でもよい、もしくは参考資料とするほうがよいという御意見をいただいております。こちらについては、これまで検査対象が通常の試験系ではなくてごく一部の臓器に限られている場合、調査会の判断で参考資料にしたり、あるいは非常に重要な所見が得られているときには通常資料として引き上げたりということがあったかと思っております。私の記憶だと、多くの場合は参考資料が多かったかなという気もするのですが、この試験自体については、先生方にも御意見をいただければと思っております。

まず最初に御意見いただいていた小川先生と齋藤先生におかれまして、参考資料にするか否かについて、何かもし補足があれば御意見いただければと思うのですけれど、いかがでしょうか。

○小川専門委員 比較的たくさんの動物が使われた試験で、ちょっと正確な動物数が分かりませんが、古い試験を全て駄目というわけではないのですけれど、MTVポジティブの動物を使って、主に乳腺をターゲットとした腫瘍と主な内分泌臓器のみをみているということなので、参考資料にしたほうがいいのではないかなと思っております。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

28ページの表20の真ん中と右端に数を書いてありまして、小川先生がおっしゃるとおり、かなり数は使っている試験ではあります。

齋藤先生、何かコメント、補足はございますか。

○齋藤専門委員 事前にコメントさせていただいているとおり、やはり乳腺に限って発がん性を評価していますので、これでNOAELなどが決まってしまうと、発がん性の判断としては違和感を覚えますので、参考資料にとどめるのがいいかなと思っています。

○石塚座長 ありがとうございます。

私もこちらは、臓器が非常に限られているということで、少なくともNOAELの判断はなくてもよいのではないかと考えております。

臓器が限られているので、参考資料としたほうがよいのではないかという御意見をいただいておりますが、ほかに先生方、別の御意見はございますか。

では、こちらのマウスの発がん性試験については、非常に臓器が限られているということで、28ページの脚注の4、検査対象臓器が限られていることからという理由のままで、参考資料というふうに進められればと思いました。ありがとうございます。

すみません。私、事前のチェックで漏れていたのですけれど、事務局に確認なのですが、表にしたとき、投与量は低いところから上に行くにつれて高用量になっていくイメージがすごく多かったのですけれども、この試験は逆転しているのですが、何か理由があるのでしょうか。すみません。確認するのを忘れていたのですが。

○木庭評価専門職 事務局でございます。

通常、毒性所見の表ではそのようにしておりますが、こちらは毒性所見ではないので、低い順と記載しておりました。もし順番を変えたほうがよければ、修正したいと思います。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

すみません。私もふだんずっと読んでいたのですけれど、少し先ほどひっかかったのですが、これはほかの毒性試験と同じような感じに並べ替えていただくのがいいかなと思います。少し間違い探しのように恐縮なのですが、よろしいでしょうか。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

○石塚座長 では、なじみのある形をお願いします。ありがとうございます。

続きまして、29ページの(2)発がん性試験、こちらもマウスの2つ目の試験です。メストラノールとの併用投与になっているのですけれど、単剤のみの試験結果について記載がございました。こちらの試験は雄雌を使っているのですけれど、匹数が不明ということになっております。こちらに関しては参考資料でよいのではないかという御意見を多数いただいております。寺岡先生、小川先生、齋藤先生ともに、参考資料でよいのではないかということで、30ページの6、7行目は削除ということになっております。

これについては、先生方、何かございますか。

発がん性試験だと、特に匹数は結構重要かなと思いますので、それでは、こちらはコメント、

それから事務局からの御指摘どおり、参考資料ということで進められればと思います。ありがとうございます。

続きまして、30ページの30行目です。同じく3つ目のマウスの試験です。こちらは匹数に加えてさらに系統も分からないということで、41行目からボックスがございすけれど、寺岡先生、小川先生、齋藤先生からは、参考資料でよいのではないかとコメントをいただいております。

30ページの脚注の7番ですね。試験の詳細が不明であることから、参考資料としたという提案になっておりますけれど、こちらについて何か追加で御意見ございますか。

では、特に御意見がないということでしたら、こちらも参考資料ということにさせていただきます。

続きまして、31ページの13行目、マウスの4つ目の試験です。こちらは脚注に理由が書いてあるのですが、脚注の8番目です。合剤の試験なので、こちらは参考資料というふうになっております。

これについては、コメントは特にいただいいてなくて、リーズナブルな理由だろうと先生方は納得されたと思うのですが、何か追加補足ございますか。

特にないようでしたら、続きまして、(5)でここからラットが入ってきますけれど、マウス、それからラットで、ラットが系統、匹数が不明ということになっております。こちらに関しては、参考資料とするか否かについてということで、31ページの35行目から32ページの23行目までのボックスで、寺岡先生、島田先生、小川先生、齋藤先生から御意見いただいております。まず、寺岡先生、小川先生、齋藤先生からは、この試験自体は参考資料としてよいのではないかと御意見をいただいております。島田先生からは、アブストラクトの御指摘をいただいておりますが、これまでも食品安全委員会でアブストラクトのみは引用しないという方針になっていたかと思っております。こちらの(5)の試験について、まず、参考資料としてよいか否かなのですが、こちらはいかがでしょうか。マウスについても、片性のみで参考にするということはないというお話はさせていただいたのですが、同じくラットは、匹数、系統も不明ということで、いかがでしょうか。このあともラット系統不明が出てくるのですが、特に発がん試験だとラットの系統によって感受性が結構異なってくるかなというところも気になりますので、もし先生方から追加の御指摘がなければ、(5)については参考資料とすることよろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○石塚座長 ありがとうございます。何人かの先生にうなずいていただきましたので、それでは、31ページ、25行目の試験については、参考資料ということで扱わせていただければと思います。

続きまして、32ページの25行目です。こちらはラットの試験になりまして、これについてはきっちり系統、週齢、雌雄、匹数、投与量も全て記載がございす。これによりますと、32ページの41行目です。LOAELについては5.1 mg/kg 体重/日ということで判断をいただいております。

ます。

毒性試験としての結果については、先生方から特には御指摘をいただいているのではありませんが、33ページの4行目で小川先生から、慢毒と発がん性試験の順番をどうするのかという御指摘をいただいております。今までですと、慢性毒性が先で発がん性が後というような形が多かったかなという気はするのですが、今回は動物ごとに記載をいただいているところです。

まず、小川先生、これについて何か追加で補足の御意見などはございますか。

○小川専門委員 どちらかというとな慢性毒性と発がん性は別にするのが多いのかなとは思っていたのですが、他に慢性毒性の試験がなくて、これしかないような状況なので、動物種ごとに記載ということに特に反対はありません。前例に従っていただければと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。

恐らくこの試験を前に出せば、慢性毒性試験が先で、発がん性が後というふうに区分けはできるのかなと思っております。今回、発がん性試験についても全部、LOAEL、NOAELとも出しているの、一緒に動物種ごとにしてもよいのではないかなという考え方も取れることは取れるかなと思っております。

読み手としてはどちらが読みやすいでしょうか。ほかの先生方、いかがでしょうか。もし御意見があればお願いしたいのですが。

もし先生方が読んでいて特に違和感がないようでしたら、このままでもよいのかなと思いつつ、私は、実は慢性毒性が先のほうがいいのではないかなという派ではあるのですが、いかがでしょうか。

齋藤先生、お願いします。

○齋藤専門委員 通常読み慣れている評価書は、投与期間などで分かれているところがありますので、慢性毒性が先のほうが読みやすいです。

○石塚座長 ありがとうございます。

実は何人かの先生がうなずいてくださっているのが見えるので、それでは、もし特段の御意見がほかにないようでしたら、慢性毒性試験を先に出していただいて、その後に発がん性試験を出していただくというふうに、少しフォームを変えていただこうと思うのですが、先生方、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

事務局そういうふうに順番を変えていただいて差し支えありませんか。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

○石塚座長 ありがとうございます。よろしく願いいたします。

では、続きまして、33ページなのですが、11行目を御覧ください。こちらは104週間の発がん性試験、ラットです。こちらは系統不明になっております。匹数は75匹、それから雄雌はそろっております。こちらを参考資料とするか否かなのですが、寺岡先生からの御意見は、系統不明のほかには問題ないということなので、討議にお任せしますという御意見をいただいております。寺岡先生から、動物の系統や例数が一部不明の場合、過去はどうしています

かということで、そのときそのときのジャッジメントなのですけれど、例えば試験の内容によっては、動物の系統が不明でも、通常の試験として引用していることもあったかと思えます。小川先生、齋藤先生からは、参考資料でよいのではないかという御意見をいただいております。

小川先生、齋藤先生から、何かもし補足があればと思えますけれど、ございますか。大丈夫ですか。ありがとうございます。

ほかの先生から御意見ございますか。

私も、特にこれは104週で発がん性試験なので、ラットの系統によって様々差が出るなどいうところを心配しております。なので、やはり長期にわたる試験系で系統不明というのは、この不明事項が1つであったとしても、この場合は参考資料でもよいのではないかと考えております。

先生方から、もしほかに特段の、いや、せっかくなのでこれは普通に引用したいという御意見がないのであれば、こちらは参考資料としてもいいかなと思うのですが、いかがでしょうか。

(首肯する委員あり)

○石塚座長 では、先生方にうなずいていただいておりますので、33ページの(7)の104週間の試験については、参考資料ということで記載をさせていただければと思えます。

続きまして、34ページの10行目、モルモットの試験です。こちらについては、参考資料でいかどうかという事務局の問合せについて、寺岡先生、小川先生、齋藤先生からは、事務局案どおりでよいのではないかと御意見いただいております。こちらに関しては、品種も匹数も不明ということになっております。恐らく大きな反対意見はないかと思うのですが、参考資料としてもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、こちらは参考資料にさせていただきます。

続きまして、34ページの29行目、イヌの5年間の発がん性試験です。こちらは事務局で36ページのボックスの中でも指摘されておりますけれど、米国が人用医薬品を販売中止した根拠と思われる試験になっております。こちらの試験は少し記載が長くて、37ページまで記載がわたっておりますので、御覧いただければと思えます。

まず、こちらは5年間ですので、36ページの表を見ていただければと思うのですが、年度で切って所見を記載いただいているところですか。こちらの試験について、参考資料とするか否か。と申しますのは、実はこれは1用量になっております。事務局から既に御説明いただきましたとおり、クロキサシリンについては、この調査会ではないのですけれど、別の専門調査会では、1用量でも非常に重要な試験であるということで、参考資料とはせずに資料として引用しているケースがございました。なので、恐らく食品安全委員会として一律にがちと決まっているわけではなくて、1用量であっても重要な試験というふうに調査会で判断いただければ、残すという形になるのかなと思えます。そちらを踏まえて、こちらを参考資料にするか否かについて御判断いただいて、その後、表について御判断いただければと思えます。

まず、参考資料とするか否かについて、小川先生からは、通常であれば参考資料になると思えますが、長期間にわたる試験なので、こちらは引用してもよいのではないかという御意見か

と思います。

それから、齋藤先生は、1用量だからという理由だと思うのですが、参考資料としてよいのではないかと御意見をいただいております。

それから、順番前後しましたが、寺岡先生からも、1用量でNOELとするのは違和感があるということで御意見をいただいております。参考資料とするか否かというよりも、NOELと数字を出すのはどうなのかということで御意見をいただいたところです。

こちらについては、まず、何度もレポートして申し訳ないのですが、小川先生、齋藤先生からは、何か追加の御意見はございますか。

お願いします。

○齋藤専門委員 レビューの段階では、1用量の場合は参考資料にすることが通例のため、参考資料としたほうがよいという意見を述べたのですが、先ほど、重要な所見であれば1用量であっても参考資料から外して正式な知見として格上げするケースがあるという話をお聞きして、もしそういう判断ができるのであれば、この試験データ自体は非常に精緻にされており、経時的なデータもそろっていますし、所見も細かく取られていますので、参考資料から格上げしてもいいかなと今は思っています。

○石塚座長 御意見ありがとうございます。

今、齋藤先生から追加の御意見をいただきましたけれど、ほかにございますか。

中西先生、お願いします。

○中西専門委員 私、コメントできていなかったのですが、ホルモン作用を有する薬剤であることを踏まえると、発がん性についてSDラットのみで評価している点はやや気になります。ホルモン製剤では系統差や種差が大きい場合があるため、本来であれば別の系統又は動物種による評価も望ましいと思います。一方で、現時点で採用可能な試験としては本試験が最も適切であり、試験内容もしっかりしていることから、慢性毒性試験の観点も含めて採用してよいのではないかと考えます。

○石塚座長 御意見ありがとうございます。

ほかにございますか。

今、中西先生からも御意見いただきましたし、齋藤先生からも御意見いただきました。それから、小川先生はもともと残したほうがよいのではないかと御意見だったので、私もこれは1つ重要な知見なのかなというふうに考えております。米国がこの試験を根拠にしているようで、海外でも根拠としていると思われるというのも少し後押しはしているのですが、かなりデータもきっちり取られておりますし、十分に引用できるデータかなと考えております。

私もこれまで調査会に出てきて、1用量で引用した経験は、実はほかの調査会でもなかったのですが、今回に関しては引用したほうがいいかなと逆に思っておりました。

もしほかに追加の御意見がないようでしたら、こちらのイヌの試験については、参考資料ではなくて、引用する方向で修正をかけたいと思いますけれど、よろしいでしょうか。

お願いします。

○小川専門委員 小川ですけれど、私としては、引用したほうがいいのかと思っていて、中西先生もおっしゃるように1用量の試験でというところはあるのですが、これがNOAELだったらちょっとなというところもあるのですが、LOAELでこの用量で毒性がありますということなので、参考にしないで、意味のある試験というふうに考えたほうがいいのかと思ったというところも1つです。追加です。

○石塚座長 ありがとうございます。

そうすると、小川先生としては、35ページの45行目、LOAELの記載は残したほうがよいという御意見ですね。分かりました。ありがとうございます。

通常であれば、1用量でNOAELなどの判断はしないものだと思うのですが、今回はNOAELではなくてLOAELであるということで、毒性が出ていることに関しては間違いないということなので、最小用量かどうかと言われると違和感はもちろんあるのですが、35ページの45行目の記載は残してもよろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○石塚座長 ありがとうございます。

何人かの先生にうなずいていただきましたので、かなり珍しいケースではあると私も。

中西先生、お願いします。

○中西専門委員 LOAEL という記載にはやや違和感があります。過去に1用量のみの試験を参照した事例で、LOAELとして整理していたのか、それともNOAELとしていたのかを確認し、整合的に記載したほうがよいと思います。特に、この用量を最小用量として扱ってよいのかは少し気になるところです。

○木庭評価専門職 事務局でございます。

過去の事例は、ポジ剤スキームを用いた評価ですので、毒性所見は一覧表にしております。その中では、NOAELやLOAELの欄に投与量を記載していたという状況です。

○中西専門委員 その際は、その1用量の判断としましては、LOAELという表記だったのでしょうか。NOAELという表記だったのでしょうか。さきほど石塚先生が、これを最小用量としていいのかというのは、確かに少し気になるところでありますので。

○木庭評価専門職 過去の事例では、投与による影響なしということで、NOAELとしております。

○石塚座長 中西先生の御指摘は、私も少しそこが実は引っかかっているのですが、まず、データとして引用するのは、多分、先生方皆さん賛成してくださっていると思っております。NOAEL、LOAELを書くかどうかなのですが、事務局に確認なのですが、これは最小用量というか1用量なのですね。LOAELという言葉を使わずに、毒性が認められたような書き方は可能ですか。

○浅野委員 石塚先生、よろしいですか。食安委の浅野です。

○石塚座長 お願いします。

○浅野委員 どうも御指摘ありがとうございます。

こういった少ない情報でエキスパートジャッジしていただいて、本当にありがとうございます。今、先生方に御指摘いただいたように、LOAELという結果とするのは非常に違和感があると私個人も考えます。したがって、この用量で毒性が認められたと、あくまでLOAELという判断ではなくて、実際にあった用量として0.25 mg/kg 体重/日で異常が認められたという、そういった判断でよろしいのではないかなと思います。したがって、LOAELかどうかは分かりませんが、少なくともこの時点では、この用量で毒性がみられるということで、最終的な判断にまた御慮いただければと思います。よろしくお願いします。

○石塚座長 ありがとうございます。多分、委員の先生方もこれで少しすっきりされたのではないかと思います。

それでは、35ページの44行目と45行目については、LOAELという言葉を使わずに、0.25 mg/kg 体重/日の投与により、複数の時点で何とかかんとかなどがみられたというような形で順番を入れ替えて、毒性がみられたという記述にとどめるという修正をいただければと思います。事務局、よろしいでしょうか。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

○石塚座長 ありがとうございます。

もう一つ、宿題といたしまして、36ページの表なのですけれど、こちらは参考文献ではないということで、本文になりましたので、私の理解だと、今、文章の中にいっぱい入っている文言の幾つかは、こちらの毒性所見の記載になるのかなと理解しております。この場合、文献として引用されることになったので、表は残ることになると思うのですけれど、事務局、その理解でよろしいですか。

○木庭評価専門職 そのとおりです。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、表はこのまま残るということで、本文を削られることになると理解しているのですけれど、その理解も正しいですか。

○木庭評価専門職 その方向で考えております。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、通常の文献の引用のような修文になるということで理解させていただきました。その場合、対照を残すかどうかなのですけれど、対照は当然残したほうがいいのかと思っているのですが、逆に、事務局に確認してしまって恐縮なのですが、対照を削ろうとする理由は何かあるのですか。

○木庭評価専門職 通常の毒性試験では、対照群でみられた所見は表にしていないのが理由です。

○石塚座長 なるほど。確かに何とか投与以上などが記載になっているので、分かりました。

ただ、今回の場合は5年間ということで、当然対照群にも様々な病態が現れてしかるべきかなと思いますので、イレギュラーで恐縮なのですけれど、今回に関しては対照群を残したほう

がいいのではないかなと個人的には思うのですが、先生方、いかがでしょうか。すみません。私がこういう言い方をすると、反対するのに勇気が要りそうな気がするのですが。

お願いします。

○齋藤専門委員 少なくとも慢性毒性や発がん性は、スポンテニアス（自然発症的）な所見が対照群にも出ますので、対照群における所見を書くのが逆に一般的ではないかなと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。

長期にわたるものなので、今回は対照群について記載いただいたほうがいいかなと思います。多分、今まで対照群で様々な病態が出た場合には、剤による毒性ではないので本文に入れていたと記憶しております。今回も本文に記載はいただくとするのですが、表にさせていただいたほうが見やすいかなというところで、もし反対意見がなければ、齋藤先生からも後押しをいただきましたので、今のまま対照群を残すという形でもよいかと思います。剤が、投与量が1つで、年代で分けているというところで、今、齋藤先生がおっしゃったように、年代ごとにどういう病態が出るのかというところの判断も必要になってくるかなというのが理由の一つでもあります。

ほかに御意見ございますか。

では、特段の反対の御意見がないようですので、この試験については、表については対照群を残すということで進めていただければと思います。ありがとうございます。

慢性毒性・発がん性試験はここまでとなりますけれど、何か先生方から追加の御意見、見逃してしまったなどいうところがありましたら御発言いただければと思いますが、大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

では、事務局から続けての御説明をお願いします。

○木庭評価専門職 慢性毒性試験について1点お伺いしたいのですが、最後の（9）の試験について、参考資料としないとなりましたが、その場合、参考資料としなかった理由として、例えば1用量による試験であるものの、長期間にわたる試験で一貫して影響が認められていることから評価に参照したなどといった説明を入れたほうがよいか、もし入れる場合は、その文章についても御審議をお願いできればと思います。

○石塚座長 御指摘ありがとうございます。大変申し訳ありません。抜けておりました。

では、こちら、参考ではなくて本資料として残すことになりました。さすがに見ている人が、あれ、1用量じゃないかと思われるのではないかという気もしますので、今、事務局から、半分御提案ではないかと思うのですが、脚注については入れたほうがいいかなと思うのですが、先生方、いかがでしょうか。

（首肯する委員あり）

○石塚座長 ありがとうございます。

皆さん、力強くうなずいていただいておりますので、脚注は入れていただくということで、34ページの13番ですね。本試験は1用量のみの試験であるが、というところで、参考資料とし

なかった理由といたしましては、今、事務局から言っていただきました。これは37ページの8行目、小川先生の文言でいただいているのですけれど、長期間にわたる試験で、一貫して影響が認められていることからという御提案もいただいております。小川先生の御意見そのままな気がするのですが、特に反対の御意見がなければ、非常にリーズナブルな御提案をいただいておりますので、先生方もうなずいていただいておりますので、では、この文言を脚注に入れるということで修文をお願いできますでしょうか。

事務局、それでよろしいですか。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、そのようにお願いいたします。

不手際がございまして、申し訳ございませんでした。引き続き、事務局から御説明をお願いします。

○木庭評価専門職 続きまして、生殖発生毒性試験について御説明いたします。

37ページでございます。まず、(1)の試験名については、中西先生からの御意見で3世代繁殖試験に修正しております。詳細は不明ですが、交配前10日間投与した試験で、EMEAは、発情同期化と同腹児数及び体重には負の相関がみられたとしております。

参考資料とする案としておりましたが、次の38ページにかけて、寺岡先生、熊本先生、齋藤先生、中西先生から、同意する旨、コメントをいただいております。

また、38ページの15行目から、中西先生からの御意見でございますが、参考資料とする理由の脚注について、もう少し補足説明を入れてはどうかと御意見をいただきました。現在記載している文章は、過去の評価書の記載に合わせております。この記載でよいか、あるいは補足説明を足すか、御意見、御審議をお願いいたします。

次に、38ページの(2)ラットの雄交配前投与試験でございます。雄ラットに交配前63日間と同居期間14日間に投与し、無処置の雌と交配した試験でございます。結果は39ページの表23にお示ししております。亜急性などと同様に、雄では副腎、精囊、前立腺重量減少などがみられ、高用量では交尾率及び受胎率の低下もみられております。投与した雄と交配した無処置の雌については、妊娠率及び着床率低下、同腹児数減少等がみられております。胎児については、体重高値、尾椎化骨数のばらつきがみられたとされております。

結論としては、親動物の一般毒性に対するNOAELを6、雄の繁殖能に対するNOAELを60、胎児に対するNOAELを60と判断したとしております。1か月の休薬後では、受胎交尾率は50%まで回復し、母動物や胎児の体重、着床率等に群間の差はみられなかったとされております。

39ページのボックスでございます。高用量で14肋骨の有意な増加がみられておりますが、試験者は(2)の試験から次の(4)までの試験、併せて対照群を含めた発生率や用量依存性も踏まえ、単なるばらつきと考察しております。そのため、38ページの35から38行目の下線部のように記載し、毒性影響とは考えなかったとしておりました。

この点については、熊本先生、齋藤先生、中西先生から、同意する旨、コメントを頂戴して

おります。

続いて、40ページの(3)ラットの雌交配前投与試験でございます。雌ラットに交配前14日間投与し、無処置の雄と交配した試験でございます。結果は表24にお示ししております。母動物では、高用量で妊娠交配遅延がみられ、胎児では(2)と同様に体重高値がみられております。性周期について、中用量群以上では間期が多く出現する傾向がみられたが、休薬後に回復したとされております。

結論としては、母動物の一般毒性に対するNOAELを最高用量である300、繁殖能に対するNOAELを60、胎児に対するLOAELを0.6と判断したとしております。

41ページにかけてのボックスでございます。14肋骨の増加については、先ほどの(2)と同様に、毒性としないという案に同意する旨、コメントを頂戴いたしております。

41ページ、2行目からの中西先生からのコメントでございます。胎児体重増加について、原著では、黄体ホルモン様作用による可能性が示唆されており、可逆的な薬理作用として説明されていることを踏まえると、胚死亡・吸収、奇形等の発生毒性を示す所見を伴わないことから、御意見をいただきました。

この点については、第282回の会合で、作用であっても毒性という御意見もございました。胎児体重高値という所見の有害性も踏まえ、毒性所見とするか御検討をお願いいたします。

次に、41ページ、ラットの妊娠初期投与試験でございます。こちらは雌ラットに妊娠0～7日に投与した試験でございます。毒性所見は表25にお示ししております。母動物には影響がみられず、胎児では体重高値、尾椎化骨数増加がみられております。結論としては、母動物に対するNOAELを最高用量である300、胎児に対するLOAELを6と判断したとしております。

次の42ページにかけてのボックスでございますが、胎児の手骨の基節骨が用量反応的に増加と記載しておりましたが、有意差がないことから、毒性所見とは記載しない案としていたしました。この案でよいか御意見を伺っておりましたところ、寺岡先生、熊本先生、齋藤先生、中西先生から、案に同意する旨、コメントをいただきました。

また、熊本先生と中西先生から、41ページの28から30行目の下線部の文章の表現について御意見をいただきましたので、正確な記載となるように赤字のとおり修正しております。

また、42ページ、18行目から、中西先生からの御意見ですが、先ほどの試験と同様に、胎児体重増加や化骨促進を薬理作用として捉えるのであれば、ほかの試験における判断との整合性が求められるとのコメントを頂戴いたしましたので、先ほどと同様に御検討をお願いいたします。

一旦ここまで御審議をよろしくお願いいたします。

○石塚座長 御説明ありがとうございます。

では、先生方、37ページまでお戻りください。37ページの26行目、生殖発生毒性試験から入ります。ボックスの中に、この試験名でいいかどうかという御指摘をいただいておりますが、後からも幾つか修正が入っております。

まず、34行目です。マウスの試験です。系統、性別、匹数不明ということで、これまでの状

況から、こちらは参考資料ということで特に問題ないのではないかと思います。

(首肯する委員あり)

○石塚座長 ありがとうございます。早くも先生方、うなずいていただきました。

参考資料とする理由なのですが、37ページの脚注14番、試験の詳細が不明であることから、参考資料としたというようにしております。

この点について、38ページの15行目、中西先生から、EMEAが引用する原著が入手できず云々というふうに補足説明を入れてはどうかという御指摘をいただいております。ただ、EMEAが引用する原著が入手できずというのは、これ以外の慢性毒性や、亜急性など、あの辺りも多分全部同じ状況ではあるかなと思うのですが、中西先生としては、ぜひこの一言をやはり全てに入れたほうがよいでしょうか。

○中西専門委員 ありがとうございます。

特段こだわるものではありませんが、説明を補足したほうが読み手には分かりやすいと思い、コメントしました。もっとも、過去の事例に合わせるのであれば、その整理で問題ないと考えます。

○石塚座長 ありがとうございます。

過去の事例に合わせると、多分、試験の詳細が不明であるというほうが多いかなと思いますので、では、中西先生の御了承もいただきましたので、こちらについては、このままの「試験の詳細が不明であることから」というふうにさせていただければと思います。

ほかにこの試験について何か追加はございますか。

試験名については34行目ですね。3世代繁殖試験というふうに修正をいただいているところです。よろしいでしょうか。

では、次の試験ですが、38ページの23行目です。こちらはラットの雄交配前投与試験です。これについて、35行目から38行目にこの文言を入れていただいております。最終的な判断といたしましては、42行目からNOAEL等々についての御判断をいただいているところです。

39ページの10行目、14肋骨の有意な増加がみられているけれど、試験者としては、これは単なるばらつきであるという判断をされております。熊本先生、齋藤先生、中西先生からは、解釈としてはこれでよいのではないかという御意見をいただいております。

熊本先生、齋藤先生、中西先生から、何か補足、追加の御意見はございますか。

○熊本専門委員 熊本ですが、そもそも今回、Wistarラットですので、かなりばらつきがあるということが背景データでも分かっております。もしこれが50%を超えるようでしたら考えないといけないのですが、今回の程度であれば問題ないかと思います。

以上です。

○石塚座長 重要な御指摘をありがとうございました。

それでは、非常にリーズナブルな御助言をいただきましたので、こちらについては、ばらつきであるという試験者のそのとおりでということで、本文はこのままの記載とさせていただければと思います。

続きまして、40ページです。こちらは雌交配前の投与試験です。今、熊本先生から御指摘いただきましたけれど、こちらでもWistarラットです。こちらでも14行目から17行目については、ばらつき云々の話が出ております。ちょうど今、ディスカッションさせていただいた部分です。

そういたしますと、40ページの30行目、事務局から14肋骨についての質問というか、コメントいただいております。先生方からの御回答では、事務局案でよいのではないかとということでいただいております。

まず、この14肋骨のばらつきについては、熊本先生からも御発言いただきました。このままの記載で特に修正はなくてもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

もう一点、この試験については、41ページの5行目です。本来であれば、体重増加については可逆的な薬理作用ではないかということで、7行目のところで胚死亡・吸収、奇形等の発生毒性を示す所見を伴わないことから、発生毒性の有害影響として扱わなくてもよいのではないかとというのが中西先生の御指摘です。これは胎児体重の増加に関する御指摘なのですが、一方、事務局では過去、第282回の調査会において、食品から摂取する場合は薬理作用であっても毒性として捉えるほうがよいのではないかと御意見をいただいておりますので、胎児の体重高値、これ自体はふだんは有害性として捉えている事項かと思っておりますけれど、今回について毒性所見とするか否か、御検討くださいということでコメントいただいております。

まず、中西先生、こちらを御発言いただいてもよろしいでしょうか。

○中西専門委員 ありがとうございます。

ホルモン製剤であることを踏まえると、胎児体重の増加は薬理作用による可能性もあるのではないかと考え、その観点からコメントしました。ただし、この後の(4)の試験でコメントさせていただいておりますが、この試験も踏まえると判断に迷いがあるため、この点について他の先生方の御意見も伺いたいと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。

もしよろしければ、熊本先生、いかがでしょうか。

○熊本専門委員 私、特に意見はないところで、確かに中西先生のおっしゃるとおり、薬理作用と曖昧なところがあると。ただ、影響としてはみられておりますので、毒性という表現は難しいですけれど、影響があったという捉え方はしたほうがよろしいかなと考えております。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

それでは、毒性関係の先生方、いかがでしょうか。もし御意見いただければと思うのですが。

小川先生、お願いします。

○小川専門委員 薬理作用であっても、医薬品として使う分にはよいかもしれないですけれど、食品として扱う場合は、母動物の性周期の変化などもみられておりますので、これについては胎児への影響も含めて、回復するものであっても老若男女、一般の人に与えるものとしては毒

性と取るべきだというふうに思います。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

ほかに御意見いかがでしょうか。

もしほかに御意見がないようでしたら、少し意見が割れているところではあるのですが、前回の282回で、確かに薬理作用については判断が難しいという形でディスカッションが行われています。人の口から入るもので、医薬品ではなくて食べ物として摂取する場合の作用なので、仮に薬理作用であったとしても、それは一つの影響であるというふうに捉えるというような形で前回決着しておりました。その影響が重要な影響であれば、毒性として捉えるというような形で話が出ておりました。

そして、胎児の体重増加というのは、かなりこれは重視すべき影響というふうに捉えてもよいのかなと思います。これについては、多分、先生方も賛同していただけるのではないかと思います。

中西先生からも、少し揺らいでいるので、ここでディスカッションできればという御意見をいただいておりますので、毒性の先生からも、私も毒性ではあるのですが、今回毒性として取ってよいのではないかと御意見をいただきましたので、今回は毒性として体重増加抑制を捉えてはどうかと思うのですが、いかがでしょうか。

(首肯する委員あり)

○石塚座長 ありがとうございます。

先生方にうなずいていただきまして、中西先生も力強くうなずいていただきましたので、それでは、今回、体重増加については有害性ありということで、毒性として捉えていきたいと思っています。ありがとうございます。

続きまして、41ページの15行目から妊娠初期の投与試験です。こちらもWistarラットです。41ページの40行目、胎児の手骨の基節骨が用量反応的に増加というふうになるけれど、有意差がないということで、毒性所見としては捉えませんでしたということが記載されております。

そして、42ページに先生方のコメントをいただいております。寺岡先生は、原案でよいと思いますということで、熊本先生からは、毒性影響として考えなくてよいのではという御意見をいただいております。それから、中西先生からは、こちらも毒性ではなくて事務局の方針でよいのではないかと御意見をいただいております。これについては毒性として捉えないということで、41ページの29から30行目、有意差がないことから毒性影響と考えなかったということで明記しておりますけれど、この記載に関して、ほかに先生方、何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。

熊本先生の、Wistarラットだからという御意見が非常に参考になるなと思って、確かにWistarラットはばらつきが多いので、では、このまま、毒性所見としては取らないということで進めたいと思います。

そのほかの御意見については、その前の試験で決着しているかと思っておりますので、次の試験に

進んでもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次からは、事務局の説明を引き続きお願いいたします。

○木庭評価専門職 続きまして、42ページの(5)の試験から御説明いたします。

まず(5)ですが、試験名については、中西先生からの御意見で、妊娠中期投与試験に修正しております。マウスにCMAを妊娠7～12日まで投与した試験でございまして、結果は次のページの表26にお示ししております。母動物では体重増加抑制、胎児では死亡率増加、体重低値、また、母動物で毒性影響がみられなかった用量でも口蓋裂等の形態異常がみられております。

中西先生からの御意見で、母動物の体重増加抑制に脚注aを追記しまして、原著では用量別の記載が明確でないが、胎児死亡・吸収とほぼ平行するものであったとされているということを追記しております。また、胎児の所見についても、正確な記載となるように修正しております。

結論としましては、母動物に対するNOAELを10、胎児に対するLOAELを10とする案としております。

43ページの21行目からの齋藤先生のコメントでございしますが、原著では皮下投与による試験も併せて実施されておりますが、皮下投与の結果は記載しなくてもよいかと御意見をいただきました。

44ページの7行目から事務局コメントを記載しておりますが、皮下投与の結果については、今回は経口投与による試験が多くあるため、記載しない案としておりました。過去の事例を確認しましたところ、2017年に評価いただいたベタメタゾンでは、経口投与による発生毒性試験がなかったこともあると思われませんが、皮下投与による発生毒性試験を評価書に記載しておりました。この際は、皮下投与の試験は参考資料扱いとし、催奇形性について調査会としての判断は記載しておりませんでした。よって、今回も同様に皮下投与の結果は別試験として参考資料で追記し、調査会としての判断は記載しないという対応でよいか、御検討をお願いしたいと思います。

この対応でよろしければ、次回までに追記案を作成したいと考えております。

また、熊本先生、中西先生からの御意見ですが、経口投与では、口蓋裂の増加は限定的と御意見いただきました。毒性所見として口蓋裂等の形態異常の記載を残してよいか、御検討をお願いいたします。

また、催奇形性の結論につきまして、熊本先生からは、口蓋裂の増加は限定的であり、催奇形性はみられなかったといえる。ただし、皮下注射では劇的に増加しており、CMAは口蓋裂と無関係とは言い難いというコメントを頂戴いたしました。

また、齋藤先生からは、皮下投与では口蓋裂が有意に増加し、用量依存性もみられることから、催奇形性を有すると判断してよいとコメントをいただきました。

中西先生からは、口蓋裂の頻度は増加しているように見えるが、形態異常は統計学的には上昇傾向にとどまっている。また、胚・胎児死亡の増加が奇形を誘発したのか、強い胚・胎児毒

性の条件下でたまたま残った胎児に偏って見えるのか、切り分けが難しいということで、「催奇形性については判断できない」が妥当というコメントを頂戴いたしました。

経口投与による催奇形性の判断について御審議をお願いいたします。

続いて、44ページの(6)の試験でございます。試験名については、中西先生からの御意見で、器官形成期投与試験に修正しております。dds系、CF-1系のマウスにCMAを妊娠中に投与した試験でございます。

結果は、45ページにかけての表27にお示ししております。どちらの系統においても口蓋裂がみられております。胎児死亡・吸収率は、CF-1では影響はみられませんでした。ddsでは増加したとなっております。結論としましては、LOAELを1 mg/kg 体重/日とする案にしております。

当初、事務局案では、母動物の所見が不明であることから、催奇形性についての判断は記載しないという案としておりました。いただいた御意見ですが、45ページの7行目から齋藤先生の御意見ですが、母動物の毒性に関する情報がなかったことから、催奇形性については判断できなかった等の文章を入れてはと御意見いただきまして、44ページの37行目から38行目の赤字を追記いたしました。

一方、45ページの15行目からですが、中西先生からは、本試験は、先ほどの(5)の試験と比べて催奇形性を示す根拠が強く、結論として催奇形性ありと判断するのが妥当と御意見をいただきました。

また、中西先生からは、ddsマウスでは1 mg/kg群では胚致死の増加が顕著でない条件下でも口蓋裂が有意に増加しており、CF-1マウスでも10 mg/kg群で同様の奇形増加が認められる。胎児の形態異常の増加は明確であることから、母動物の所見の不足を理由に催奇形性の判断を留保する必要はなく、催奇形性ありと整理できると考えますと御意見をいただきました。

こちらも催奇形性の結論について御審議をお願いいたします。

続いて、45ページの(7)の試験を御覧ください。マウスの発生毒性試験でございます。こちらは詳細不明のため、参考資料とする案にしております。EMEAは、10投与群で奇形の発現頻度が有意に増加し、先ほど(6)の試験の結果も踏まえ、催奇形性の閾値は約10としております。

次のページにかけて、寺岡先生、熊本先生、中西先生から、参考資料でよい旨、コメントを頂戴しております。

また、中西先生からは、先ほどの試験と同様ですが、参考資料とする理由の脚注について、もう少し補足説明を入れてはと御意見いただきまして、また、いっそのこと削除してもよいという御意見をいただきました。削除するべきか、御審議をお願いいたします。

続いて、(8)ラットの器官形成期投与試験でございます。試験名については、中西先生からの御意見で器官形成期投与/発生毒性試験に修正しております。

ラットにCMAを妊娠7～18日に投与した試験でございます。

結果は47ページ、表28にお示ししております。母動物では、副腎や胸腺の重量減少などがみ

られております。胎児では、体重低値やAGD（肛門・生殖器間距離）への影響などがみられております。

6～7週齢時に実施したIrwin法、オープンフィールド試験、水迷路試験における行動や学習成績には群間の差はみられなかったとされております。

また、F<sub>2</sub>世代の胎児については、毒性影響はみられなかったとなっております。

結論としては、母動物に対するNOAELを10、児動物に対するNOAELを100とする案としております。催奇形性はみられなかったとする案としておりましたが、中西先生から、「本試験条件下では」等の条件をつけたほうが誤解がないと思いますと御意見をいただきました。条件を追記するか、もし追記する場合は、条件をつける理由について御審議をお願いいたします。

次に、47ページ、(9)の試験でございます。試験名については、中西先生からの御意見で、妊娠中期投与試験に修正しております。ラットに、CMAを妊娠9～14日まで経口投与した試験でございます。先ほどの(8)よりも投与期間が短く、投与量も低くなっております。母動物、胎児で毒性影響はみられず、NOAELを最高用量である100とする案にしております。

次の48ページにかけてのボックスでございますが、催奇形性については、先ほどと同様に、中西先生からの御意見で、「本試験条件下では」と追記しております。

こちらの試験は、一般的な器官形成期投与試験と比較して、投与期間が短いという理由で条件をつける案としております。

また、こちらの試験についても、皮下投与でも実施されておまして、皮下投与の結果をどうするかにつきましては、先ほどの(5)の試験と同様に対応したいと考えております。

マウス、ラットについては御説明しましたので、ここまで御審議をお願いいたします。

○石塚座長 御説明ありがとうございました。

では、先生方、42ページにお戻りいただければと思います。ここから先は先生方の御意見が少し割れているところであるのですが、まず、42ページの32行目、(5)の試験に入りたいと思います。こちらについては、NOAEL、LOAELについては39行目以降に判断が記載されております。こちらは特に問題となるのが、何点かあるのですが、まず1つは口蓋裂についてです。口蓋裂あるいは催奇形性について、先生方の御判断が分かれておまして、これはもしよろしければ、熊本先生、齋藤先生、中西先生から事前に御意見をいただいておりますので、補足の説明がございましたら、もう一度お願いできればと思うのですが、いかがでしょうか。順番でもしお願いできれば、熊本先生、よろしければ。

○熊本専門委員 まず、皮下注の議論については、人への経路ではないですので、口蓋裂のことが心配だったのであるのですが、これについては、ほかの試験をもって口蓋裂のことが出てきておりますので、特に皮下注について記載しなくてよろしいかなと考えております。

○石塚座長 分かりました。口蓋裂については、この試験においては剤とは無関係ということですね。

○熊本専門委員 はい。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

齋藤先生、いかがでしょうか。

○齋藤専門委員 私は、皮下投与についてもデータは載せたほうがいいかなと思っています。食品ですので経口投与がメインであることは明白ではあるのですが、同じマウスの系統で皮下と経口で口蓋裂の発生率が大きく異なるということは、肝臓での代謝等の影響が大きく出ているということですので、そうなりますと、生物種などで肝臓の代謝能は違いますので、それを考えますと、皮下投与でのデータは、皮下だから無視できるということではなくて、生物種や投与経路の違いによって影響が出る可能性があるという視点で、載せたほうがいいかなと考えております。恐らく皮下投与のデータを載せる、載せないで催奇形性の判断も左右されるかなと思っていまして、もし経口投与しか載せないとなりますと、発生率としては用量依存性が乏しく、発生率自体もそれほど高くありませんので、催奇形性を有するとこの試験から判断するのは難しいかなと思っています。

一方で、皮下投与を載せるとなりますと、発生率が非常に高いのと、用量相関性もみられていますので、母動物に大きな影響が出ていないという前提で、催奇形性ありという判断になるかなと考えています。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

中西先生、いかがでしょうか。

○中西専門委員 ありがとうございます。

皮下投与試験については、食品を介した影響評価であることを考えると、必ずしも本文に記載しなくてもよいのではないかと考えています。というのも、この後の経口投与試験で催奇形性ありと判断できる試験もありますので、当該試験で本剤の催奇形性を評価できるのであれば、この経口投与試験については『本試験条件下では催奇形性は認められなかった』と記載するのが適切ではないかと思えます。この表現を入れることで、この試験単独では催奇形性の有無を断定するものではないことが明確になると考えます。

○石塚座長 御説明ありがとうございます。

ほかの先生方からも御意見いただければと思うのですが、いかがでしょうか。

赤沼先生、お願いします。

○赤沼専門委員 催奇形性はみられなかったとしてしまうのには、やはり違和感があって、口蓋裂が発生したが、発生頻度が低く判断できなかったとか、中西先生が書いておられるように、上昇傾向がみられたなど、そういう記載とするほうがいいような。催奇形性がみられなかったという、口蓋裂もほとんど出なかったのかなという印象があるので、そのほうがいいのではないか。特に皮下投与の試験を載せないとする、口蓋裂が少数ではあるが出ていたという事実をしっかりと書いておいたほうがいいように考えます。

○石塚座長 ありがとうございます。

先生、その場合、42ページのLOAELの判断はできないということですか。

○赤沼専門委員 そうですね。LOAELの判断に使うかどうかというところは、また少し難しい

ところになってしまうので、そこはほかの先生の見解をお聞きしたいのですが、催奇形性がなかったという、LOAELでもなくなるということですね。なので、判断できなかったとするという方法もあって、そうすると、LOAELとはしないけれど、口蓋裂は発生していて、その試験からは明確な判断ができなかったということになるかと思います。

○石塚座長 そうすると、調査会としては、口蓋裂の発生は認めるものの、その頻度は低く、催奇形性については判断できなかったのような形ですね。ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。なかなかここはエキスパートジャッジの分かれるところかなと私も思っているのですが、まず、皮下投与の試験について、齋藤先生からも御意見がありましたけれど、載せる、載せないで結構読み手にも印象が大きく変わりますし、載せるからには多分、判断の根拠として載せるということになるかと思いますので、そうすると催奇形性の判断も御指摘のとおり変わってくるかなと思っております。食品で経皮投与を載せたケースは今までもあるのですけれど。

○中西専門委員 石塚先生、少しいいですか。

○石塚座長 中西先生、お願いします。

○中西専門委員 本剤に催奇形性があることは、評価書のどこかで明確に記載すべきだと思います。その上で、この後の試験で催奇形性ありと判断しないのであれば、皮下投与試験を記載して催奇形性ありと整理する必要があると思います。逆に、ほかの試験で催奇形性ありと判断できるのであれば、評価書全体としてそのように評価できますので、皮下投与試験を無理に記載しなくてもよいのではないかと考えます。

○石塚座長 十分にほかの試験系で催奇形性については指摘ができるからということですね。

ごめんなさい。私、ちょっと忘れてしまったのですが、事務局に確認なのですけれど、毒性のまとめは書くのでしたっけ。例えばほかの調査会だと、発がん性の後に発がん性のまとめを書いたりとか、文献が多いときなどは生殖発生毒性の後に生殖発生毒性試験のまとめとして書いたりということもあるのですけれど、今回のこの剤については、50ページ以降が切れているので分からないのですけれど、載せる予定ですか、載せない予定ですか。

○木庭評価専門職 最後の食品健康影響評価のところには、生殖発生毒性試験全体を踏まえた結論は記載する予定としております。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

では、セクションの後に生殖発生毒性のまとめは載せないけれど、最後の食品健康影響評価のところでは通常どおりの記載があるということで、今、中西先生に言っていただいたところは、多分、俯瞰して最後に書くことが確かにできるかなと思います。そうすると、例えば齋藤先生が懸念されている、この剤に関して催奇形性はあるけれど、この試験においては少しはつきりしないから、経皮を載せる必要も、もしかしたらなくなるかもしれないかなと思います。要は最後の俯瞰するところで催奇形性があるというふうに出るかなとは思いますが。

齋藤先生、そのような形ではいかがでしょうか。

○齋藤専門委員 基本的にやはり催奇形性の懸念がある物質だと思いますので、発生毒性全体

としてそこが指摘されるのであれば、無理に皮下投与の結果を記載した方がよいとは言いませんけれど、やはり皮下投与での口蓋裂の発生率が異常に高かったので、そこは非常に気になるところではありました。

○石塚座長 ありがとうございます。

場合によっては、まとめに何かそういう、経皮がもしあったほうがまとまるのであれば。

中西先生、お願いします。

○中西専門委員 齋藤先生がおっしゃる発生率というのは、原著の参照資料43の100の発生率が9.1%だということでしょうか。

○齋藤専門委員 (参照資料43のTable3にある) 「Type」のCP (Cleft palate:口蓋裂) が (1 mg/kg) で31例だとか、(10 mg/kg) で42例だとか。

○中西専門委員 ごめんなさい。皮下の話ですね。

○齋藤専門委員 すみません。皮下投与の話です。この試験に関しては、恐らく皆さん感じられているとおり、経口だった場合は少し微妙な判断材料になるかなと思います。経口投与では発生はしているけれども、用量依存性や発生率はそれほど高くないのですが、私が、皮下も載せたほうが良いという意見なのは、通常は載せないのでしょうけれど、同じ動物でも経口と経皮で発生率が違うということは、肝臓での初回通過効果の影響のありなしなど肝臓の代謝能が結構影響しているかなと思っています。肝臓の代謝能は結構生物の種差が大きいので、この動物で出なくてこの動物で出るとというのが結構ある剤だなという印象を受けたので、事実として、皮下投与ではほぼ100%に近い発生率ですので、この発生率の高さと投与経路が毒性の出方、種差も含めて影響しているという2点で、載せたほうが良いかなと思っています。

○中西専門委員 皮下のデータは先生のおっしゃるとおりだと思います。ありがとうございます。

○石塚座長 ありがとうございます。

催奇形性があるのは間違いないけれど、各試験で個別に判断は必要になってくるかなと思いますので、先ほど催奇形性がないと書くのは少しためらいがあるというお話だったのですけれど、この剤自体は催奇形性があるということで、別の試験など、最後の評価書のまとめで記載が多分出てくるのだと思います。その場合、例えば(5)の試験については、このドーズでこの条件下では催奇形性が認められなかったというふうにして、ほかの試験では認めるという形にする方法もあるかなと思います。そうすると各試験ごとに数字が出せて、これ以下であれば催奇形性はないけれど、これ以上であればというような評価に用いるものが出せるかなと思うのですが、この辺りはいかがでしょうか。お願いします。

○中西専門委員 その意味でも、これまであまり用いてこなかった表現かもしれませんが、催奇形性の記載には『本条件下では』を付したほうが、誤解が生じにくいと思います。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

例えばなのですけれど、42ページの結論で、今回、口蓋裂に関しては、この条件下においては毒性としては取らないという判断がもしされた場合は、本試験の条件下では云々という文言

になると思います。通常あまりやらないのですけれど、場合によっては、本試験の条件下ではということに脚注をつけて、なぜこの文言をつけたかという説明。例えばこの剤については、経皮毒性試験では明らかに催奇形性があるが、今回の試験の条件下では催奇形性の判断はできなかったというか。

ごめんなさい。ちょっと混乱してきたのですが、この場合、もし仮に皮下試験を本文に入れなかった場合、口蓋裂に関しては催奇形性が認められなかったという結論もできるけれども、その場合は眼瞼開裂は残すということでしょうか。中西先生、熊本先生、すみません。

○中西専門委員 ごめんなさい。もう一度お願いします。

○石塚座長 43ページの表26の10 mg/kg 体重/日で、母動物はいいのですけれど、胎児の形態異常について。

そうか、ごめんなさい、いいのですね。1ではできないけれども、10ではこれは残すということでもいいのですね。すみません。ちょっと私が混乱して勘違いしていました。大変失礼しました。

そうしますと、形態異常で口蓋裂の所見は、10 mg/kg 体重/日以上は残してよろしいですか。それとも、もしこれを残すとなると、42ページの文言は変わらないと思うのですが。

○小川専門委員 小川ですけれど、(5)の試験では、口蓋裂や眼瞼の開裂など成長遅滞がみられたけれど、有意ではなかったので、判断が難しいということと拝察しています。それをNOAEL、LOAELの根拠にするのは難しいのかもしれないのですが、本文中には残しつつ、本試験では有意とはいえなかったというようなことで残しておいて、ほかの知見でNOAEL、LOAELを決めるということではどうでしょうか。(5)の試験でも同じような傾向があったのだということが分かるように残しておくということなのかなと思ったのですけれど、いかがでしょうか。

○石塚座長 ありがとうございます。

その場合、口蓋裂以外の成長遅滞や皮下出血が100で発現しているのですけれど、これも一応、有意性としては少し微妙という御意見だというふうに理解していて、あくまでも上昇傾向だという御意見を中西先生からいただいているのですが、形態異常がそっくり消えて、100で胎児死亡増加と生存胎児体重低値が表に残ることになるかと思います。小川先生、ありがとうございます。

本文には、表からの文言が本文に移りまして、42ページの38行目にその辺りが少し入ってきて、最終的に食品安全委員会動物用医薬品専門調査会としてはということ、母動物に対してはNOAELが10、胎児に対してもNOAELが10という記載になるかと思います。催奇形性については、本文の38行目の書き方の中で、口蓋裂などが起こったけれども、用量依存性や発生頻度を考慮して、本試験の条件下では、この剤が明らかな催奇形性を有するとは判断できなかったというような形を補足するか、もしくはLOAELの判断をした後に催奇形性について補足するかという形になるかと思います。すみません。頭の中でようやく整理ができました。

こちらは、まず、表26の投与量10の胎児、それから投与量100の胎児の形態異常については

ごっそり消えて、これが全部本文に移るということで、そこまではよろしいですか。

ありがとうございます。

では、そのように、まず表からの記載を全て本文に移していただくことになると思います。

催奇形性についての文章をどこに差し込むかなのですけれど、事務局で一度こちらは整文をしていただいて、催奇形性の重要性を考えると、実は個人的には最後に一言入れたほうがいいのかと思ってはいるのですけれど、そのような形は可能ですか。事務局への確認です。

○木庭評価専門職 表から形態異常を削除ということであれば、まず事実として、38行目の後などに、形態異常の増加がみられたが、有意ではなかったなどという事実を記載して、最終的な判断としては、最後に追記したいと思います。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

その追記の際に、例えば、この条件下ではのような、その脚注を入れるか入れないかというところが出てくると思うのですけれど、この後に出てくる本条件下ではというのは、多分、最初に使うとしたらこの試験に入ってくるのかなと思ったのですが、中西先生、恐らくそうですね。本条件下では認められた、認められなかった、本条件下ではこの結果であったというのを、この次の試験から中西先生は出しているのですが。

○中西専門委員 評価書では、本剤に催奇形性があるか否かを示す必要があると考えます。その際、『催奇形性はみられなかった』と断定すると、誤ったメッセージになるおそれがありますので、『本条件下ではみられなかった』あるいは『本条件下では判断できなかった』といった整理が適切ではないかと考えます。また、(5)の経口投与試験における口蓋裂の発生は、リッター10における児動物が103匹で、そのうち口蓋裂は3匹で合ったのに対し、コントロールでもリッター7の児動物93匹のうち口蓋裂1匹という比率であり、背景データの範囲内とも考えられるため、その趣旨でコメントしました。

○石塚座長 今の事務局の、38行目にいろいろと毒性試験の表から移すとして、最後の43行目のところの今だと「催奇形性がみられた」になっているのですけれど、ここが恐らく、本試験条件下では、有意な催奇形性の上昇は認められなかったなど、そういう文言を入れるか入れないかなのですが。

○中西専門委員 ごめんなさい。説明不足だったと思うので、補足します。ホルモン製剤であるためか、マウスの試験では、かなり系統差が大きいという印象を持っています。この試験で用いられているのはICRですが、児動物に催奇形性が明確に現れる前に母動物への影響が強く出て吸収胚が増加し、胎児の表現型として捉えにくくなっている可能性があります。

一方、次の dds マウス及び CF-1 マウスの試験では、母動物の妊娠維持に対する影響に系統間差がみられるとともに、母動物への影響が少ないと考えられる用量域においても口蓋裂の発生に同様の系統差が認められています。こうした系統差も踏まえると、催奇形性の有無は『この条件では』と限定して記載したほうがよいと考えます。

○石塚座長 分かりました。

御提案なのですけれど、一旦この試験については、この条件下では、少なくとも（５）について催奇形性として、毒性としては認められないということになるかと思しますので、淡々と各試験ごとに、例えば（５）については、本試験の条件下では催奇形性は認められなかった、（６）の試験では、これこれで催奇形性が認められたなど、最後にどうしても催奇形性は重要なのでもう少し強調したほうがいいのかという修文は入るかもしれないのですけれど、一旦試験ごとに淡々とジャッジメントができればと思うのですが、いかがでしょうか。

ありがとうございます。

では、そのようにさせていただくとして、そうすると、42ページの（５）の試験については、38行目に毒性所見ではなくなったものを移していただいて、このような結果は出たけれども、催奇形性については、この試験下では認められないと判断したという評価を一旦つけていただくこととなります。その後の試験系についても、このように淡々と一旦進めさせていただければと思います。

一旦、（５）の試験についてはよろしいでしょうか。

では、（６）の試験なのですが、44ページの22行目です。こちらはマウスの試験で、今、中西先生から系統についてのお話がありましたddsとCF-1の系統です。こちらについては、38行目、催奇形性については判断できなかったという言い方になっております。

45ページの10行目、母動物の毒性に関するということで齋藤先生から御指摘いただいている、この文言は修文させていただいております。

一方、15行目、中西先生からは、結論として催奇形性ありと評価するのがよいのではないかという御意見をいただいております。

これについては、中西先生から御意見をいただいたほうがいいのかと思うのですが、いかがでしょうか。

○中西専門委員 ありがとうございます。

母動物のデータがないため判断できないのではないかという御意見は理解できますが、本製剤がホルモン製剤であることを考慮して胚致死や吸収胚のデータを判断すると、母動物の妊娠維持には明らかに負荷がかかっていると考えられます。その上で、dds マウスでは 1 mg/kg でも胚致死の増加が顕著でない条件下で口蓋裂が有意に増加しており、CF-1 マウスでも吸収胚の増加がそれほど大きくない 10 mg/kg で奇形の増加が認められています。以上から、本試験は催奇形性ありと判断できる試験ではないかと考えます。

○石塚座長 ありがとうございます。

そうすると、44ページの37行目、母動物の毒性に関する情報はなかったが、催奇形性については認められたというような書きぶりになるかと思います。

齋藤先生、この点、いかがでしょうか。

○齋藤専門委員 今、中西先生にいただいたコメントのとおりでよいと思います。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

では、こちらについては、44ページの37、38行目の文言について、少々逆転する表現になり

ますが、母動物の毒性に関する情報はないものの、催奇形性については認められると判断したなどのように修文をいただければと思います。

では、本日はここまでの試験になるのかなと思うのですが、一旦、各試験ごとに判断させていただいて、最後にまとめてまた先生方にいろいろディスカッションいただければと思います。よろしくをお願いします。

私の不手際ですみません。事務局がせっかく説明してくださったのに、最後まで到達できず、大変申し訳ございませんでした。

それでは、幾つか修文がございますので、こちらについては事務局にお願いいたします。

本日のクロルマジノンに関する議論は、ここまでとさせていただきます。

では、事務局、修文の上、また次回、資料をお願いできればと思います。よろしくお願いたします。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

○石塚座長 それでは、引き続き、議事の(2)「その他」なのですが、事務局から何かございますか。

○五島課長補佐 いいえ、ございません。

次回の調査会は、調整ができ次第、改めて御連絡をさしあげますので、よろしくお願いたします。

○石塚座長 ありがとうございます。

途中、ちょっともたついてしまって、大変申し訳ございませんでした。

それでは、これで第285回「動物用医薬品専門調査会」の議事を全て終了いたしましたので、以上をもちまして閉会したいと思います。どうもありがとうございました。