

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第232回) 議事録

1. 日時 令和2年6月24日(水) 15:10～16:13

2. 場所 食品安全委員会 中会議室(Web会議)

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)

青木専門委員、青山専門委員、石川専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、
島田章則専門委員、島田美樹専門委員、中西専門委員、能美専門委員、宮田専門委員
(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、鋤柄次長、箆島評価第二課長、矢野課長補佐、一ノ瀬専門官、
植木係長、田村技術参与

5. 配布資料

- 資料1 「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)」に係る確認書について
- 資料2 意見聴取要請(令和2年6月24日現在)
- 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 ただいまから、第232回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、下地専門委員、須永専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、山本専門委員の5名が御欠席ですので、残る10名の専門委員で議論を進めたいと思います。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に第232回「動物用医薬品専門調査会」議事次第が配付されていますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入る前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○矢野課長補佐 それでは、議事の確認をさせていただきます。

本日の議事は、動物用医薬品（ゼラノール）に係る食品健康影響評価についてになります。

次に、資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿の1枚紙、資料1～3は議事次第に記載されているとおりです。このほか、机上配付資料として1種類準備しています。これらの資料は、事前に印刷したものをお手元に送付させていただきました。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

今、事務局からお話があったとおりで、資料3の動物用医薬品評価書案ですが、これが僕のところにも昨日届いたと思います。先生方、最新のものをお手元に御準備いただきましたでしょうか。

では本日は、既に2回にわたって議論をしていますので、今日は前回座長がお預かりした部分の修正案の御報告と未審議の部分とに絞って議論していきたいと思います。

まず、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いて、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、まず報告を行ってください。

○矢野課長補佐 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2－1に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんね。

どなたもお手を挙げていらっしゃいませんので、相違ないと判断いたします。

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」に入ります。

先ほど申し上げたとおりの要領で進めていただけたらと思っています。

事務局、説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 お手元に資料3を準備願います。

先ほど青山座長がおっしゃったとおり、ゼラノールについては2019年11月に開催された第228回「動物用医薬品専門調査会」及び今年1月に開催されました第229回「動物用医薬品専門調査会」において、IIIの国際機関等における評価まで御審議を頂いているところです。

本日は残りますIV食品健康影響評価の部分をメインで審議いただきますが、その前にIIIまでに幾つか修正がございますので、その御説明を1つずつさせていただければと思います。

なお、御審議いただきまして、その審議のとおり反映してあるもの、または軽微な修辭

上の修正につきましては、事前に先生方にコメント照会をかけまして、特段のコメントがなかったものについては説明を割愛させていただきます。

○青山座長 よろしく申し上げます。

○矢野課長補佐 ページ順に1つずつ御説明をさせていただきたいと思います。

初めに、29ページの9～10行を御覧ください。こちらは前々回から座長預かりとなっている文言修正になります。104週間慢性毒性/発がん性併合試験における25 ppm投与群の雌の子宮重量の変化についての記載を、見た目は増加したように見えるが、それは有意ではないという趣旨の文章に改めるという指示が出ておりました。

適切な訳は見当たらなかったもので、見かけ上という言葉を削除しまして、統計学的な有意差は見られないという文章に改めました。こちらの修正で問題ないか、御意見を頂ければ幸いです。

○青山座長 先生方、今、御説明いただいたとおりです。島田章則委員と中西委員からはこれでよいという意見を頂いていますが、ならぬという先生がいらっしゃらなければこのように修正させていただきます。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。一通り、先生方の顔を拝見いたしました。

では、この部分はこのとおり修正ということにいたします。

事務局、引き続き申し上げます。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。

次に、30ページの11行目及び表13を御覧ください。こちらは座長と相談の上、事務局から修正案を提示させていただいているものになります。104週間慢性毒性/発がん性併合試験の毒性所見につきまして、前回は子宮の拡張となっておりましたところ、子宮腔の拡張と言葉を改めたほか、黄体嚢胞の減少につきまして、黄体嚢胞が減る分には悪影響とは言えないのではないかという考えから、毒性所見から黄体嚢胞の減少という言葉削除してあります。

後者の黄体嚢胞の減少を毒性所見から削除した件に関しましては、小川先生よりホルモンへの影響が示唆されるという御意見を頂いています。この修正につきまして、特に黄体嚢胞の減少を毒性所見として維持するか否かにつきまして、先生方から御意見を頂戴できればと思います。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。

該当部分は30ページです。まずは文言ですが、11行目、**dilatation**というと、例えば**hydroureter**の少し程度の低いものを**dilatation of ureter**とか、脳室の拡張とか、空間の拡張を指す言葉ですので、意識すると子宮腔の拡張ということにしたいと思います。

これについては先生方の御了解が頂けたものと判断いたします。

それから、黄体嚢胞の減少について、これは毒性と取るか取らないか、本質的な問題ではないのですが、小川先生の御指摘もごもっともだと思います。

小川先生、今の事務局の説明について補足がございましたら、どうぞ、御遠慮なくお願いいたします。

○小川専門委員 私自身は、黄体の減少なのか、ここは黄体嚢胞の減少ということで記載されているのですけれども、明らかに黄体嚢胞が減少しているということだとすると、やはりtoxicityというか、内分泌に影響してくるものだという事になるのではないかと思います。

○青山座長 吉田先生、どうぞ。

○吉田緑委員 小川先生、ありがとうございます。

黄体であれば吉田も同意します。黄体の減少というのは何かというと、黄体嚢胞というのはそれ自体がアブノーマルですね。まず、ここはいいですね。それが減少することに対しては、私は事務局の御提案でいいのではないかと思うのです。

そもそもaged ratの卵巣において、黄体嚢胞は多くは出ません。ほとんどないです。むしろ黄体はなくなるという方向になるというのがラットの卵巣の加齢性の病変というふうに私は理解していますので、ここについてはよいのではないかというのが私のパソロジストとしてのコメントです。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

趣旨をよく理解できました。つまり、黄体がいつまでも残っていたというのであれば、ホルモンのアンバランスか何かがあって、そのこと自体は悪くないかもしれないけれども、通常だったら加齢に伴って減っていかなければいけないのが、うまくエイジングが進んでいないと考えてもいいかもしれないのですけれども、嚢胞の形成というのはそれ自体が病変なので、その嚢胞が減った、つまり、病変が減ったということは、毒性と捉えなくてもよいのではないかというふうに、事務局に御指摘いただいた意見だと理解いたしました。

島田章則先生、病理の観点からいかがでしょうか。

○島田章則専門委員 私も黄体嚢胞はあまり経験がないものですから、吉田先生がまとめてくださったように、これまでの黄体嚢胞の位置づけというのはこういうふうに捉えているということで御説明いただいたので、私はそれでよろしいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、表から削除して構わないという御意見ですね。

○島田章則専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

小川先生、いかがでしょう。もしそんなに大きな問題でなければ、恐らく病変の出現頻度が低下したことについては、必ずしも黄体の嚢胞に限らず、様々な毒性試験で病変が対照群よりも減ったということについては、そのこと自体は毒性とは取らないで、投与と関連があったとしても毒性所見の中には入れていないのではないかというのが座長と事務局の判断ですが、まだ腑に落ちませんか。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 一応、それは104週のことなので、結構かなと思います。

そうすると、11行目の根拠のところからも消したほうがいいのかと思います。そこが表と合っていないというところが一番気になったところですので、合わせていただきたいです。

○青山座長 ありがとうございます。おっしゃるとおりです。表から削除したのであれば動物用医薬品専門調査会のNOAELの設定根拠からも削除するべきだと思いますので、30ページの11行目、句読点以下、25 ppm投与群では子宮腔の拡張が見られたことから、雄に対するNOAEL云々、雌に対するNOAEL云々というふうに修正したいと思います。

事務局、よろしいでしょうか。

○矢野課長補佐 はい。座長、そのとおりでいいと思います。

○青山座長 御理解ありがとうございました。

では、引き続いて、事務局、修正部分の説明をお願いできますか。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。

次は、34ページから36ページにかけて、1世代繁殖試験です。こちらの記載について御説明させてください。

1世代繁殖試験ですが、こちらは少し説明が長くなります。御容赦くださいませ。

こちらの1世代繁殖試験に関しましては、前回までPODの候補となっておりました。このため、後ほど出てくる食品健康影響評価に深く関係していたため、本当にADIの設定根拠としてふさわしいのか、再度、原著を読み込み、座長と相談の上、適宜修正を加えさせていただきました。

結論から申し上げますと、試験結果の詳細が不明であり、JECFAやFDAの見解も各種所見で異なるなど、参考資料に落とすのが適切ではないかと事務局は考えています。

より詳細に説明をさせていただきます。まず、大前提です。この試験について記載をしているのはJACFAとFDAの2つになります。

JECFAは、当該試験によりLOAELやNOAELを設定しておりません。したがって、これから所見について少し紹介させていただくのですけれども、これらの所見を毒性所見として捉えていない可能性が十分ございます。

他方、FDAは無毒性量を設定しています。いずれの用量でも生殖に及ぼす影響は認められないとしまして、生殖の無毒性量を一番高い用量である25ppmとしています。

また、エンドポイントは不明なのですが、無毒性量、No-effect doseを12.5ppmに設定しています。これを前提に、記載されている所見について少し御紹介させていただきます。

まず、親動物において見られた所見なのですが、1つ目として、親の雄の全投与群で体重の減少が見られています。

2つ目として、雌の高濃度投与群で体重の減少が見られています。

3つ目として、全投与群において、肝臓、精嚢、卵巣の重量が低下しています。このうち、雄の体重減少、肝臓、精嚢、卵巣の重量低下についてはJECFAのみが記載しています。FDAの評価書には記載がございません。そして、この低下がどの濃度で有意であったのかということは明確に記載されていないところです。

次に、児動物において見られた所見なのですが、1つ目が体重の減少、そして、哺乳期間の延長です。2つ目が生存率への影響です。

FDAの見解によりますと、体重の減少というのは、ゼラノールが直接作用したというよりは、親動物の雌の体重低下が原因であり、また、哺乳期間の延長は、子供の体重が減少していたことが原因である。したがって、ゼラノールの直接的な作用ではないとしています。

そして、生存率への影響ですが、こちらはFDAのみが記載しています。JECFAはむしろ生存率や哺育率に、用量に依存する重篤な作用はなかったという結論を出しています。

細々と説明いたしました但、結論として、JECFAのみ、またはFDAのみの記載しかないものが多々ある。また、JECFAとFDAで見解の異なる内容がございます。そして、特に全投与群で見られた影響、具体的に、雄の親動物の体重減少、肝臓、精嚢、卵巣の重量低下については、その度合いが不明瞭です。よって、JECFA及びFDAともに、どの投与量の何を毒性所見として判断しているのか不明瞭で、これを基にNOAELを設定するのは大変困難であると判断しました。

今回皆様に提示した評価書には、今、紹介した所見を正確に記載し、結論としてこの試験を参考資料にすべきということが記載してあります。

この結論でよろしいか、御審議を頂ければと思います。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。これらの点につきましては、生殖発生毒性を分担している私と中西先生と事務局で何度も議論しまして、いずれにせよ、JECFAは全く評価を避けている。それから、FDAの評価で無理があると思うのは、離乳を延期しなければならないほどの哺育児の体重低下があるにもかかわらず、生殖に関して無毒性量は子供が離乳できなかった量だというやや矛盾したところもあって、統計学的な有意差の有無が分からないまま、ここがNOAELで、ここから上は毒性量あるいは中毒量と判断することはできないという結論に至りましたので、この部分は参考資料にさせていただきたいという提案です。

中西先生、少し補足いただけたところがありましたらよろしくお願いいたします。
○中西専門委員 おおむね事務局と青山先生から御説明いただいたとおりに思うのですが、私もコメントで書かせていただきましたとおりに、significantという言葉と、それを使っていない箇所がありました。評価書を客観的に評価する場合には、行間を読んで評価するということではできないので、文面通りに評価を致しますと、significantがついているところだけに有意差があったと理解されます。したがって、私の意見として資料にも書いてありますが、significantがついていないこの値がNOAELになることはないのではないか

というのが私の見解ですし、事務局と青山先生が言われましたとおり、不明な点が多いため、この評価書から読み取れるNOAELがPODにならないということであれば、いっそのこと、参考資料としてしまうというのも一つの手ではないかと考えています。

○青山座長 ありがとうございます。

決して評価書評価を批判するという意図は私にも、もちろん中西先生にもございません。ただ、JECFAとFDAの2つの評価書で取り上げているポイントが違ったり、どこに有意差があるかということが分からないとなると、残念ですが、これについては、我々としてはNOAELを設定できないという判断で、この判断について先生方、御了解いただけますでしょうか。何か御意見があれば挙手をお願いいたします。

よろしいですか。

もし、これを参考資料とすることに御同意いただけたということであれば、少し文言も、35ページの28行目以下を御覧ください。今の書きぶりですと、28行目から、いろいろと言いつつ、これは重篤なものではないと考えたとか、毒性とはみなさなかったとか、判断できないと言いつつ、このままだと判断してしまっているように、自己矛盾にも見えるところもございますので、28行目以下を今から読み上げるような文章に修正させていただきたいと思います。事前にお配りできなくて申し訳ありませんが、ちょっと読みます。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、F₀世代の全投与群で見られた雄の体重及び摂餌量の低下と、肝臓、精嚢及び卵巣の絶対及び相対重量の低下について、JECFA評価書の記載では統計学的有意差の有無が不明であること及びFDA評価書ではこれらについて言及がないことから、不確実なデータを基にNOAELを設定することは適切でないと判断した、というふうに明確に言って、勝手に有意差は分からないけれども大したものではないことにしたという記載は今のような記載に差し替えたいと思うのですが、中西先生、いかがでしょうか。

○中西専門委員 それで結構かと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、このような形で、1世代試験については参考資料とさせていただいて、明確にその理由を本文中にも述べるということにさせていただきたいと思います。

もしどうしてもそれは不適切であるという御意見がありましたらお伺いいたしますが、いかがでしょうか。

ありがとうございます。では、ここにつきましては御了解が頂けたものと判断いたします。

吉田委員、どうぞ。

○吉田緑委員 ありがとうございます。

エディトリアルですけれども、ノンエフェクトレベルは無毒性量ではなくて無作用量と訳されたほうがいいかと。2か所です。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。NOELですね。

○吉田緑委員 はい。

○青山座長 事務局、少なくとも僕がみたところでは、1か所は35ページの24行目、**Reproduction no-effect dose**が生殖における無影響量で、25行目が**No-effect dose**、最後です。これを無影響量。この2か所ですね。

御指摘ありがとうございます。では、修正させていただきます。

では、事務局、次にお進みください。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。

次は38ページ目です。1～2行目を御覧ください。こちらは事務局からの訂正になります。

こちらは換算係数を変えています。2世代繁殖試験における児動物の被験物質の摂取量なのですが、前々回御提示した案では児動物の摂取量の換算値を用いてこの計算を行っておりました。しかし、哺育期間中は母乳経由の摂取を前提とすることから、親動物の摂取換算値を用いるのが適切であるという御指摘を頂きまして再計算いたしました。このため、数値を訂正させていただいています。

この部分に関して、何か御意見があればお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

ここは単純な問題でして、少なくとも哺育の最終週には子供も少しずつ餌を食べ始めるのですが、哺育の大体2週ぐらいまでは母親が被験物質を摂取して、それがミルク経由で子供に届くということです。これを哺育児が、自分が被験物質を摂取したという前提で換算するのは適切でないということで修正をお願いいたしました。

この件につきましては、通常の繁殖試験では常にこのように計算していますので、この試験だけ特殊なことになってしまっていたということに座長が気づいての修正ですので、御了解いただけましたらと思います。

引き続き、事務局、お願いいたします。

○矢野課長補佐 次ですが、41ページ目の34～35行目を御覧ください。こちらは前回座長預かりになっていた部分です。

3月経周期投与試験ですが、こちらはエストラジオール-17 β を投与された陽性対照群においても投与の影響が見られなかったということで、陽性対照群でも影響が見られなかったということは試験の失敗を意味する可能性もあるというコメントに対しまして、前回の審議において、少なくとも5 mg/kg 体重/日までの用量では被験物質のエストロゲン様作用は検出されなかったと判断したところまでは記載できるはずだという結論になりまして、その旨、記載を反映したところです。

こちらで問題がないか、御意見を頂ければと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

ここも座長が預かって文言を修正した部分でして、この試験条件下ではエストロゲン様作用が陽性対照群も含めて何も検出されなかったということを明記すればいいということで、このような文章にさせていただきました。

全くのエディトリアルな修正ですが、これについて何か御意見があればお聞かせ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。では、ここはこのように修文させていただきます。

もう少しありますね。事務局、お願いします。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。あと数点ございます。

次は、43ページの23～24行目を御覧ください。こちらは中西委員からのコメントを反映したものになります。きちんと原著に沿った記載に修正するようにという御指摘を頂きまして、そのとおり修正してあります。

こちらは文言がよろしいかどうか、御審議いただければと思います。

よろしくお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

要するに、まず1～2週間馴化して、それを8週齢で卵巣を摘出して、そこから1か月ということは、12週齢で実験をした。経時的にきちんと中西先生が修文してくださったということです。ここについても特に問題はないと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、ここはこのように修文したいと思います。

事務局、お願いします。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。

44ページ目の2～4行目と12～13行目、また、関連して、45ページの9行目。この2つを一緒に御審議いただければと思うのですが、こちらに関しましても中西専門委員からコメントを頂戴して反映したものです。

試験に用いる放射標識体の濃度を追記して、結論の文章の位置を移動してあります。こちらについても御意見があれば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。

では、44ページの修文については、中西先生、趣旨の説明をお願いしてよろしいですか。

○中西専門委員 はい。修正前ですとIC₅₀値のみが記載してあったのですが、そのIC₅₀値というのは、以前も申し上げたと思うのですがけれども、ある一定量の放射標識体に対しての阻害濃度になりますので、きちんと基になる放射標識体の条件を書かないと意味がないものと考えまして、原著に沿ってその条件を追記させていただきました。

実験条件をしっかりと読まないと、この放射標識体の濃度である10 nMにはたどり着かないのですがけれども、論文で与えられた値を計算すると9.99 nMになることから、恐らく10 nMでやったと判断していいのではないかと思います。以上から、10nMの標識体に対するIC₅₀値ということで追記させていただきました。

○青山座長 ありがとうございました。

中西先生がおっしゃったとおりで、要はcompetition assayですので、競合するときに競合物をどれだけ入れたかという条件を明記していかないと、ほんの少しの競合であれば圧倒的に親和性が高いように見えますし、競合物が多ければほとんど親和性がないように見えてしまうというところを、定量的にも誤解のないような表現に中西先生が修正してくださったということでもあります。

ここについて、特に先生方から御異存はないとは思いますが、これもエディトリアルな問題ですので、何か文言についてさらなる修正、追記が必要だとお考えの先生、いらっしゃれば、どうぞ、御遠慮なくおっしゃってください。

よろしいですか。

ありがとうございます。

中西先生、ありがとうございました。

事務局、あとは45ページですか。

○矢野課長補佐 はい。そうです。

○青山座長 お願いいたします。

○矢野課長補佐 最後は、45ページの30行目から46ページの1行目にかけて御覧ください。こちらは座長と相談の上、事務局より追記を提案させていただくものになります。

卵巣摘出サルを用いた試験というのは、JECFAがこれをPODとしておりまして、きちんと追加で卵巣摘出サル試験に対する考察を追記したほうが良いと判断いたしまして、ここに書いてある文言を追記いたしました。

簡単に読ませていただきます。食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、限られた情報ではあるものの、卵巣を摘出したサルを用いた試験では0.5 mg/kg 体重/日以上のゼラノール投与が膣に対してエストロゲン様作用を示したものと判断した。また、この用量では下垂体ホルモンへの影響は観察されなかったことから、その作用はネガティブフィードバック機構の変化をもたらさない可能性が高いものと推察した。一方、0.05 mg/kg 体重/日の用量ではゼラノールのエストロゲン様作用は何も認められなかった。こちらを追記することを御提案させていただきます。

よろしくをお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございました。

ここの追記のもう一つの理由が、後ほど全体の議論を、食品健康影響評価に関する議論をするときに、ラットの長期毒性試験あるいは2世代繁殖試験の感度が、卵巣を摘出してエストロゲン様作用を最も感度よく検出しようとしたスクリーニングとほぼ同じぐらいある。つまり、検出感度が卵巣を摘出していないラットの試験で大体これとパラレルに出ているということをきちんと理解していただくために、卵巣摘出をしたサルですので、そのままリスク評価に使わないとしても、そういったことをきちんと記載して後の議論につなげたいという趣旨であります。

このような追記について、もし何か意見があればお聞かせいただきたいのですが、どうか御意見はごさいましょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

いろいろと御示唆を頂きまして、このような追記が適切と私どもも判断いたしましたので、先生方、特に御異存がなければ、このような座長預かり部分の修文とさせていただきますと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございました。では、ここまでのいわゆるエディトリアルな修正と、それから1つだけ、1世代試験を参考資料扱いにするという点について御了解が頂けたものと思います。

では、事務局、最後に食品健康影響評価の部分の説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 では、最後の食品健康影響評価について御説明をさせていただきます。49ページ目から52ページ目を御参照ください。

まず、49ページ目の2～9行目にかけまして、代謝試験と残留試験の結果を記載しています。こちらは長々と読み上げることはいたしません。前に書いてあることを要訳してあるものになります。

その後、10行目から18行目について、こちらは削除しているのですが、エストラジオールとの比較に係るその他の試験に関しては全体的に記載が長目でごさいまして、果たして記載する必要がありますかという質問をさせていただいたところ、特段不要という回答、または何のコメントもなしということでしたので、とりあえず削除させていただきました。

なお、一部、エストロゲン様作用のまとめとしまして、50ページに記載を移動させているものはごさいます。

次に、21行目から25行目についてですが、こちらは遺伝毒性試験の結果になりまして、ゼラノールについて、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられたことから、ADIを設定することは可能であると判断したという記載をしています。

26行目から28行目については、ゼラノールの毒性のまとめです。生殖器の機能的または器質的な所見等、ホルモン影響を示唆する所見が各種試験に共通して見られたとまとめさせていただきます。また、催奇形性は見られなかった旨の記載をしています。

そして、29行目から50ページにかけては、毒性試験の結果をまとめて記載したものになります。ラットを用いた1世代繁殖試験を参考資料としたことから、1世代繁殖試験に関する記載を削除いたしまして、ラットを用いた104週間慢性毒性試験／発がん性併合試験及びラットを用いた2世代繁殖試験の2つについて、結果を記載しています。

そして、50ページの18行目から27行目にかけて、エストロゲン様作用のまとめと考察を追記させていただいています。

30行目から結論になります。単純比較で一番低いNOAELを取った結果、ラットを用い

た104週間慢性毒性/発がん性併合試験がPODとなり、子宮腔の拡張が見られたことをもって、雌のNOAELを0.13mg/kg 体重/日とした旨の記載をしています。

当該NOAELをADIの設定根拠として、安全係数100で除した1.3 µg/kg 体重/日をADIとして設定することを提案しています。

以上になります。

○青山座長 ありがとうございます。やっと総合評価にたどり着きました。

この部分が我々の結論になるわけですが、いつものように上から順に見ていきたいと思っています。

まず、49ページの3行目から、代謝について簡単に記載して、残留についてはウシの残留試験の結果から、比較的長く残るとはいえ、徐々に減っていくという特徴を淡々と記載いたしました。

この辺りはかなり短く、エッセンスだけを記載したのでありますが、代謝の先生方、このような記載でよろしいでしょうか。

島田美樹先生、いかがでしょう。

○島田美樹専門委員 エストラジオールとの比較のところは少し長目でしたので、そこをちょっと簡潔にまとめていただいたというふうに思っています。

○青山座長 ありがとうございます。

宮田先生、いかがでしょう。

○宮田専門委員 結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここの表現についてはこれで問題なしと御判断いただいて、その後の10行目からはエストラジオール-17βとの比較ですが、ここについてはごたごたと記載する必要もないでしょうということで、特に御異存がないということでしたので、思い切って削除させていただきました。

49ページの21行目から、遺伝毒性について特段問題となる遺伝毒性はないということで、ADI設定は可能であると判断した旨が述べられていますが、石川さと子先生、このような記載でよろしいでしょうか。

○石川専門委員 はい。問題ありません。

○青山座長 ありがとうございます。

能美先生、いかがでしょう。

○能美専門委員 これは英語の記載があるのですけれども、2つ目のBone marrow cytogenic assayというのがありまして。

○青山座長 22行目と23行目の辺りですね。

○能美専門委員 cytogenic assayになっています。

○青山座長 Bone marrow cytogenic assay。これがおかしくないかという。

○能美専門委員 cytogenic assayか。cytogenetic assayですね。

○青山座長 そのような気もしますね。

石川先生、どうぞ。

○石川専門委員 記憶が曖昧なのですが、ゼラノールの遺伝毒性を評価したときに **cytogenic**と**cytogenetic**と、たしか両方あった気がするのです。

ここに英語が必要かどうかというのが分からないのですけれども、前に遡って確認をしていただければと思うのですけれども、能美先生、それでいかがですか。

○青山座長 ありがとうございます。

○能美専門委員 そうですね。英語そのものを抜いたほうがいいと思います。

○青山座長 抜いたほうがいいということであれば、上の**DNA binding assay**とどちらも抜いてしまいますか。

○能美専門委員 そうですね。別に英語を入れる必要もないと思います。よろしくお願いします。

○青山座長 分かりました。それでは、**22**行目、**23**行目の括弧で英文が書いてある部分ですね。これは削除するということにしたいと思います。

事務局、これは削除で何か問題は生じますか。大丈夫ですか。

○矢野課長補佐 全く問題はございません。削除しておきます。

○青山座長 では、これは削除としましょう。ありがとうございました。

続いて、**26**行目からゼラノールの、まずは主な影響として、生殖器の機能的または器質的な所見、あるいはホルモン影響を示唆する所見が様々な毒性試験に共通して見られたということを断っておいて、催奇形性はもろんなかった。

それから、**29**行目から慢毒でこういったことを書いています。

50ページに行って、**14**行目からラットの2世代繁殖試験です。

それで、ラットの**104**週間慢性毒性/発がん性併合試験の**NOAEL**が、雌が**0.13mg/kg** 体重/日。それから、2世代繁殖試験で同じように親動物、子動物に対する**NOAEL**が**0.15mg/kg** 体重/日ということで、ほぼ同じような数値で**NOAEL**が得られている。

それプラス、**18**行目から少し追記させていただきましたが、先ほどのサルのところを一部受けたような表現でもあるのですけれども、ゼラノールというのは、基本的にはエストロゲンとして作用している。それで、実験動物の間で感受性を比較してみると、ラットが最も感受性が高い。感受性が高いということは、低用量まで反応しているということです。

これらのことから、ラットを用いた試験で観察されたエストロゲン様作用に基づく悪影響を指標として**NOAEL**を求め、それを基にして**ADI**を設定することが適切であると判断したというようなことをきちんと書いておこうという戦略であります。毒性の先生方、この辺りのまとめ方について、何か御意見はございますでしょうか。どうぞ、御遠慮なく。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 まとめのところではなくてエディトリアルなところなのですが、**50**ペー

ジの19行目のところで、エストラジオールがここだけ英語になっているので片仮名のほうがいいかなと思いましたのと、私が持っている評価書だけかもしれないのですが、24行目のエストロゲン様作用ではないのですか。エストケロヨ作用と手元に書かれてあるのです。

○青山座長 ゼラノールのエストケロヨ作用と書いてあります。誤植です。

○石塚専門委員 すみません。細かいところでした。

○青山座長 いえ、ありがとうございます。

それでは、まず、50ページの19行目、 17β -estradiolは英語表記ではなくて、 17β -エストラジオールでよろしいですね。

中西先生、どうぞ。

○中西専門委員 17β -estradiolのところですけども、先ほどの競合阻害試験のところだと 17β が後ろに来ていたりするのです。

○青山座長 エストラジオール 17β ですね。

○中西専門委員 なので、どちらでもいいと思うのですが、評価書の中では統一したほうがいいのかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、前に出ています表記に合わせて、エストラジオール 17β と片仮名表記にしたいと思います。

事務局、よろしいでしょうか。

○矢野課長補佐 はい。大変失礼いたしました。修正しておきます。

○青山座長 よろしく申し上げます。

それから、24行目はもしかすると私がお送りした文案でエストケロヨ様作用と書いてしまった可能性があります。失礼しました。エストロゲン様作用に修正します。

そのほか、この毒性試験のまとめについて御意見はございますでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございました。

それで、50ページの30行目から、これは結論に当たる部分ですが、各種試験の結果、最も低い用量で認められた影響は、長期のラットを用いた104週間慢性毒性/発がん性併合試験において見られた子宮腔の拡張であり、NOAELは0.13 mg/kg 体重/日であった。これを基にして、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、当該試験のNOAEL 0.13 mg/kg 体重/日をADIの設定の根拠とし、安全係数100で除した1.3 μ g/kg 体重/日をADIとして設定することが適当と考えたという結論ですが、先生方、ADIはこれでよろしいでしょうか。

以前は1世代繁殖試験のどこまでが統計学的に有意な変化か、すなわち、どこまで毒性と取ってよいかということが明らかにならなかったものですから、少しパターン1、パターン2のように、PODをいろいろに持ってきたり、あるいは不確実な部分があるので安全係数を200分の1とか300分の1とかいろいろ文章にも残しましたが、このようにすっきり

させることができるというのが座長でお預かりした部分の結論であります。いかがでしょうか。

では、このような形でいきたいと思います。

これで3回にわたって議論した結論が出たので、これまでの審議を基にゼラノールに係る評価をまとめたいと思います。

幾つか誤植の修正を含めて、少し座長でお預かりする部分が残りましたが、ゼラノールに係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、ADIとして1.3 µg/kg 体重/日を採用することが適当と考えられるということで、資料3を基に評価書を取りまとめたいと思います。

各専門委員におかれましては、必要に応じて御意見をさらにお伺いすることがあると思いますので、よろしく御協力いただけますようお願いいたします。

事務局におかれましては、本日の審議結果に基づいて評価書をまとめていただけますようお願いいたします。

○矢野課長補佐 座長、承知いたしました。

本日御意見を頂いた内容について、ほとんどエディトリアルな修正ではございますが、座長と御相談をさせていただき、事務局にて内容を修正し、必要に応じまして委員の皆様にご確認いただきますので、よろしくお願いいたします。

本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、よろしくお願いいたします。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方も3回にもわたる議論、本当にお疲れさまでした。では、事務局、議事2のその他に入りたいと思いますが、何か事務局から御連絡はありますか。

○矢野課長補佐 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、よろしくお願いいたします。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

以上をもちまして閉会いたします。