

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第288回) 議事録

1. 日時 令和8年6月29日(月) 14:00～15:10

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、小川座長代理、赤沼専門委員、石川専門委員、井上専門委員、
笛吹専門委員、大山専門委員、熊本専門委員、寺岡専門委員、中西専門委員、
平塚専門委員、山本専門委員

(食品安全委員会)

浅野委員、春日委員

(事務局)

中局長、前間次長、國保評価第二課長、蟹江評価調整官、五島課長補佐、
森本評価専門官、鶴岡評価専門職、田村技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(令和8年6月29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)

6. 議事内容

○石塚座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第288回「動物用医薬品専門調査会」を開催したいと思います。

本日ですが、齋藤専門委員、内木専門委員が御欠席で、中西専門委員が遅れて参加と伺っております。12名の専門委員が御出席になります。

本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に第288回動物用医薬品専門調査

会議事次第が配付されているかと思しますので、御覧いただければと思います。

それでは、議事に入ります前に、事務局から議事、資料の御確認をお願いします。

○五島課長補佐 それでは、議事の確認に移ります。

本日の議事は「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します。

本日の議事次第、委員名簿、それから、資料１から２及び参考資料１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３がございます。

これらの資料は、事前にシェアポイントにてお手元に送付させていただきました。

不足の資料などございましたら、事務局にお知らせください。

○石塚座長 先生方、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」に基づいて、こちらは平成15年の委員会決定ですけれども、専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いします。

○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。

先生方から御提出いただきました確認書について、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（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。

○鶴岡評価専門職 事務局の鶴岡です。よろしくお願いします。

それでは、お手元に資料２、クロルマジノンの評価書案の御用意をお願いいたします。

資料２の表紙にコメントボックスを記載しておりますが、前回の調査会では全体を通して事前に御確認をいただいております。当日は「Ⅲ．国際機関等における評価」まで御審議いただいております。残り未審議は「Ⅳ．食品健康影響評価」となっております。

既に御確認いただいた範囲において、前回の調査会からの修正点は赤字にしております。また、今回のコメント照会後の修正については青字で反映しております。

残り「Ⅳ．食品健康影響評価」に入る前に、まずは既に審議を終えた箇所に関して、薬物動態試験について５試験にコメントをいただいておりますので、説明をさせていただきます。そちらを審議いただいた後に、前回の審議を受けて修正した事項、宿題につきまして、生殖発生毒性以降の修正点７試験分について御説明をさせていただきます。

まずは、既に審議を終えた箇所、薬物動態試験５試験に関して御説明いたします。お手元の資料２の12ページを御覧ください。

12ページ目の（３）の試験になります。こちら26行目及び、めくっていただきまして表

6の脚注に関しまして大山先生からコメントをいただいております。コメントは13ページの下の方に記載してございますが、最後のパラグラフ、13ページの7行目になりますが、こちらに関しまして、表6には代謝物N、O、Pが無いにもかかわらず、胆汁中の主要代謝物はN、O、Pとされている点に整合性がないと御指摘をいただいております。また、原著を確認していただきまして、表6に関しましては脱抱合処理後の分析結果であることを御指摘いただいております。こちらを反映するといった形で、12ページ26行目及び、行ったり来たりで申し訳ありませんが、13ページの表6の脚注に修正をいただいております。反映をさせていただきます。それが1点目です。

続きまして2点目に参りますが、14ページの(4)の試験、②代謝を御覧ください。こちらは30行目及び31行目に修正をさせていただきます。こちらは井上先生から御指摘をいただいております。「遊離体」という文言を「未変化体」あるいは「血漿中の未変化体」としてはどうかと御指摘をいただいております。14ページ目の30行目、31行目及び、めくっていただきまして15ページ目の表8の脚注に関して修正を反映している次第でございます。

3点目に参ります。お手元の資料の15ページを御覧ください。

(5)の試験になります。こちらは13行目に井上先生から追記のコメントをいただいております。主語を明確にするため、「その代謝物の多くは」がよいかと思いと御指摘をいただいております。反映しております。

続きまして、4点目になりますが、同じく15ページ目の(7)の試験になります。こちらは次のページに参りまして、16ページ目の2行目から記載しておりました文章を見え消しにしております。井上先生からコメントをいただいております。本考察の対象がCMAの未変化体あるいは代謝物なのかが不明であるため、本文章は削除することが望ましいと考えますとコメントをいただいております。

事務局で確認しましたところ、参照13に同一記載はあったのですが、その出典が帝国臓器製薬株式会社 社内資料となっており、詳細を確認できない状態ですので、御指摘のとおり削除している状況でございます。

最後になりますが、18ページ目をおめくりください。

18ページ目の(10)の試験、②代謝試験になります。こちらは22行目と24行目の後半のほうにありますとおり、「培養」という文言を「インキュベート」に修正しております。こちらでも井上先生から御指摘をいただいております。「インキュベートした」あるいは「一定時間反応させた」といった文言がよいと御指摘をいただいております。反映しております。

以上のところまで御確認をいただければと思っております。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。

それでは、まず、12ページから13ページに関しまして、大山専門委員の御指摘で修正がございました。こちらはよろしいでしょうか。

では、続きまして14ページから18ページまでです。こちらは井上先生の御指摘に従いまして修正をさせていただいております。幾つか文言が修正されて、例えば培養をインキュベートにしてあったり、あるいは原著で詳細が確認できない文章についての削除等がされております。こちらはいかがでしょう。大丈夫でしょうか。

井上先生、こちらはこのままで大丈夫ですか。

○井上専門委員 井上ですけれども、幾つか指摘させていただきました。御承認いただければ幸いです。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、ほかにもし御意見がないようでしたら、こちらの修正どおりということにさせていただければと思います。ありがとうございます。

それでは、引き続き御説明をお願いします。

○鶴岡評価専門職 事務局でございます。ありがとうございます。

それでは、続きまして前回審議をいただいた点について修正した事項について御確認をいただきたいと思います。

お手元の資料2の33ページをおめくりください。

33ページ目の(5)の試験になります。16行目に記載してございますが、こちらは前回の審議を受け、ホルモン作用に関する試験から生殖発生毒性の試験の項に移動しております。

続きまして2点目に入りますが、36ページへお進みください。

36ページ目の(12)の試験になります。こちらに関しても、前回の審議を受けまして、ホルモン作用に関する試験から生殖発生毒性の試験の項に移動しまして、37ページに表30を記載してございますが、こちらが毒性所見の記載を本文から表に修正しております。

こちらの修正に関して熊本先生からコメントをいただいております。ラット妊娠中期に関して、妊娠14日から20日に関しては明らかに含まれないという御指摘をいただいております。その上で、妊娠中期・後期投与試験と試験名を変えてはどうでしょうかという御指摘をいただいております。36ページ目の27行目、試験名を妊娠中期・後期投与試験及び、めくっていただきまして37ページ目の表30のタイトルにも同様に「妊娠中期・後期投与試験における」と反映させていただいております。

次に参ります。41ページ目を御覧ください。

こちらが表34 CMAの一般薬理試験成績の表の続きになっておりますが、中ほどに記載しております麻酔作用に関する試験につきまして、前回の審議を受け、ホルモン作用に関する試験からこちらに移動しております。記載場所につきましてこちらでよいか先生方にお伺いしたところ、中西先生、齋藤先生からこの記載でよいとコメントをいただいております。

また、齋藤先生からは通し番号が抜けておりますという御指摘をいただいております。御覧のとおり反映させていただいております。ただ、前後の試験にも赤字で記載しており

ますが、この通し番号につきましては便宜上反映させていただいておまして、最終的には削除させていただく予定でございます。

続きまして、43ページ目をおめくりください。

こちらからホルモン作用に関する試験に入りますが、（１）の試験に関しまして、事務局から、前回審議では参考資料とするか本資料とするか、追って審議となっていましたので、今回御検討をお願いしますと御連絡をしておりました。

熊本先生からまずコメントをいただいております、39ページにある＜催奇形性に関する試験のまとめ＞にも関連づけられている内容であり、記載は必要ですが、量的な関連性を示すものではありませんので、参考資料とするのがよろしいかと思ひますとコメントをいただいております。

一方で、中西先生から、催奇形性に関する議論を行う上で重要なデータの一つになると思ひますので、本資料としたほうがよいと思ひますとコメントをいただいております。

さらに、小川先生からもコメントをいただいております、こちらに反映ができませんでしたので、事務局のほうからいただいたコメントを口頭で紹介させていただきます。小川先生から、がん細胞であり、反応性の外挿性に懸念があると考えられるため、参考資料になると思ひます。OECDガイドライン等にもなっていないとの認識ですとコメントをいただいております。

コメントボックスに戻りますが、事務局のほうで、過去の評価書における *in vitro* で実施された試験の取扱いを確認したところ、下記２点が確認されております。記載場所を現在の「9. ホルモン作用に関する試験」から「10. その他の試験」の（１）として移動した上で参考資料から引き上げることも含め、御検討いただきたいと思っております。

過去の評価書としましては、まず１点目、ゼラノールの評価書に関しまして、エストロゲン受容体との親和性に関する特殊試験（*in vitro*）は「8. ホルモン作用に関する試験」とは別に「9. その他の試験」に掲載されており、参考資料ではなかったという事実がございます。

また、酢酸メレンゲステロールの評価書に関しまして、*in vitro* で実施したMGA及びその代謝物のステロイド受容体特異性と相対的活性等の試験は、こちら「8. ホルモン作用に関する試験」とは別に「9. その他の試験」に掲載されており、参考資料ではなかったという状況でございます。

続きまして、44ページ目を御覧ください。

44ページ目の（３）の試験になります。こちら前回の審議を受け、参考資料に修正しております。また、参考資料とする理由について、脚注25の記載でよいか御検討いただくようお願いをしておりました。

熊本先生からは、この記載に関しまして特に指摘はない旨、コメントをいただいております。

あわせまして、小川先生からもコメントをいただいておりますので、私のほうから口頭

で御案内させていただきますが、妥当と考えますとコメントをいただいております。

続きまして、46ページ目を御覧ください。

46ページ目の(8)の試験になります。こちらは前回試験で試験名について「内分泌臓器」という文言を使ってはどうかと御提案いただいていたのですが、事務局のほうで過去の評価書を確認したところ、そういった用語を使った例が見当たらず、内分泌器官への影響としている例はございましたので、内分泌器官への作用及び筋肥大作用試験としてよいか御検討いただきたいと御連絡をしておりました。

御覧いただけますように、熊本先生、井上先生、齋藤先生、中西先生、また、小川先生から、問題ないといった旨御賛同いただく旨のコメントをいただいております。

最後になりますが、47ページ目を御覧ください。

47ページ目の(13)の試験になります。こちらにつきまして、前回審議を受け、脚注37を修正しております。この記載でよいか御検討くださいとお願いをしていたところ、熊本先生からコメントをいただいております。0.00133 mg/kg 相応と極めて低用量であります。やはり定量的評価に限界があり、参考資料がよろしいかと思います。脚注に指摘はございません、また、齋藤先生から事務局案のとおりでよいといただいております。

さらに、小川先生からコメントをいただいております。私のほうで読み上げさせていただきます。脚注25、44ページ目に記載されている脚注25の話になりますが、こちらとも合わせて系統不明も記載してはいかがでしょうかという御提案をいただいております。

事務局からの説明は以上になります。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。

それでは、33ページのほうから始めたいと思います。

(5)です。ホルモン作用に関する試験からこちらのほうに移動しておりますけれども、これについてはよろしいでしょうか。

では、位置的にはこちらのほうで行きたいと思います。

続きまして、36ページなのですけれども、まず記載場所がこちらのほうに移動になっております。これについてもよろしいでしょうか。

では、こちらは期間が後期のほうになるということで、試験名を妊娠中期・後期投与試験と変更してはどうかという御提案をいただいております。まず、こちらについてはよろしいでしょうか。大丈夫でしょうか。

そうすると、もう一点です。37ページのほうですけれども、通常ですと試験の中で毒性が出たものについても表にするとということになっておりますが、表30のほうにこのように整理をさせていただいているところです。こちらもよろしいでしょうか。

熊本先生、ここまでで何かありますか。

○熊本専門委員 特に追加のコメントはございません。

○石塚座長 ありがとうございます。

続きまして、41ページを御覧ください。

こちらは複数の先生方からこちらの場所でよいのではないかとということですが、麻酔作用試験をホルモン作用試験に関する試験から移動しております。こちらよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

続きまして、43ページです。ここは議論が必要かなと思っているのですが、ホルモン作用に関する試験ということで、これを参考資料にするのか、それとも本資料にするのかというところで御意見が分かれております。

こちらは先に御意見をいただいた熊本先生、中西先生、それから、小川先生から一言ずつ御意見、補足をいただければと思うのですが、まず熊本先生、いかがでしょうか。
○熊本専門委員 やはり私も記載どおりの考えです。中西先生がおっしゃるとおり、重要なデータですし、あと、この後またまとめのほうにも関連づけとして必要なのですけれども、ただ、試験法として確立されているものではなく、また、量的な議論も難しい。ほかの試験系と比べて何か量的なものを比較できるものとも違いますので、まだ考えをまとめ切れておりませんが、どちらかというと参考資料なのかなとまだ考えている次第です。

○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 ちょっと遅れましてすみません。

今回の毒性評価では催奇形性が重要な論点の一つとなっていることから、その発現機序を考察する上でグルココルチコイド作用及びプロゲステロン作用が重要と考えられます。CMAは比較的低用量からプロゲステロン様作用を示す一方、より高用量ではグルココルチコイド様作用も認められ、これが催奇形性の発現に関与している可能性が考えられます。この試験は*in vitro*試験ではありますが、これらの作用が発現する用量の違いを理解する上で重要なデータと考えられます。そのため、参考資料とはせず、評価の判断材料となる試験として掲載することが適切ではないかと考えます。

○石塚座長 ありがとうございます。

小川先生、いかがでしょうか。

○小川座長代理 私もこの試験自体は重要だろうとは思いますが、バリデーションがどの程度できているのかというのが分かりかねるところですので、ゆくゆくは正式な方法になるかもしれないのですけれども、現時点では参考資料にとどめたほうがいいのかと思っています。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

ほかに先生方、いかがでしょうか。

これは43ページのボックスのほうにも記載があるのですけれども、過去に*in vitro*の試験でも本資料として引き上げて記載した例がありまして、私の知る限りだと、最後のまと

めのところで引用しつつも、参考文献に落とした例も今まで経験しておりまして、実は両方ある例になるかと思います。

ほかにもう少し御意見をいただければと思うのですが、寺岡先生、いかがでしょうか。

○寺岡専門委員 寺岡です。

ちょっと難しいところだなとは思いますが、自分が覚えている限り、やはり *in vitro* 試験を本試験で使ったデータは比較的少ないのかなと思いますので、今、石塚先生のお話もあったとおり、もし参考資料にしたとしても、根拠として最終的に考察のようなことで使ってはいけないということでもないということであれば、取りあえず参考資料ということで収めておいてはどうかなと思います。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

ほかにもなたか追加の御意見はございますでしょうか。

これは両方の意見が本当にごもっともな意見になっているのですけれども、そうしましたら、確かに重要な文献であることには間違いがなく、これまでそういったものも *in vitro* であっても本資料としたこともあれば、参考資料とした上で考察のところで引用した例もございますので、多数決を採るつもりは全くないのですけれども、これまでの慣習からすると、恐らく参考資料に使うほうが多かったのではないかなと考えております。

本件につきましては、参考資料にするか本資料にするかで十分に議論をさせていただいた上で、かつこちらの記載については考察のところでも重要になってきますので、一旦こちらは参考資料という置き方をさせていただいて、このままもし違和感がなければ、そのまま参考資料として結論のところ、考察のところでは引用させていただくという形ではいかがでしょうか。

中西先生。

○中西専門委員 催奇形性についてNOAELが得られているのであれば、参考資料とする整理に特段の異論はありません。しかし、今回はLOAELしか得られていないため、催奇形性が認められる物質の安全性を評価するに当たっては、その判断を支える科学的根拠を十分に整理しておく必要があると考えます。本試験がガイドラインに準拠した試験ではないことから、評価資料としての取扱いに慎重な意見があることは理解できます。一方、その点のみを基準として参考資料とした場合、他のガイドライン非準拠試験についても、同様に評価資料として採用できないとの判断につながるおそれがあります。今回の事例には特殊な面があると思いますが、催奇形性についてLOAELしか得られていない現状を踏まえると、本試験を参考資料とすることにより、催奇形性の機序や安全性評価を支える科学的根拠が弱くなるのではないかと懸念します。

以上です。

○石塚座長 なるほどですね。

そうすると、参考資料と本資料の違いは何かと考えると、先生が今おっしゃったLOAEL、

NOAELを評価するかどうかというところが今までの分類だと一番大きかったところかなとは思っております。要はLOAEL、NOAELを出すためには、例えば匹数が少ないだとか、系統が不明であったり、そういったところは全て参考資料にしてきたという経緯があります。恐らく中西先生の中ではそういう参考資料ではないということをおっしゃっているのだと思います。

なので、LOAELとNOAELの根拠にはならないというところでは、今までの定義だと参考資料になるのですけれども、催奇形性成という重篤のところでもう一度考えてはどうかという御提案かと思いますが、その辺り、いかがでしょうか。本当にどちらの御意見もごもっともになっていると思うのですが。

どうぞ。

○中西専門委員　今回、催奇形性が重要な論点となっていることから意見を述べました。催奇形性についてLOAELしか得られていないことをもって、直ちに評価が困難である、あるいは安全性を担保できないと結論づけるのではなく、得られている知見を総合して評価の論理を構築することが重要と考えます。その際、各作用が発現する用量又は反応の違いが重要な判断材料になると思います。この点、本試験は、*in vivo*試験でみられる作用発現用量の違いだけでなく、プロゲステロン受容体とグルココルチコイド受容体に対する親和性の違いという機序面からも、その用量差や反応差を説明するための情報を提供しています。したがって、本試験のデータは、今回の催奇形性評価における作用機序及び用量反応関係を考察する上で、重要性が高いと考えます。

○石塚座長　ありがとうございます。

事務局のほうで出していただいた2例があると思うのですけれども、私、過去のゼラノールと酢酸メレンゲステロールの評価書を全部チェックできていなかったのですが、少なくともゼラノールのほうは多分最後は使っていない実験だったと記憶しております。

すみません。これは事務局に確認したほうが早いですね。やはりそういうような形ですよ。細胞を使ったか使っていないかは定かではないのですけれども、ど忘れしてしまったのですが、メレンゲステロールのほうはどういった内容になっていましたか。ごめんなさい。

○五島課長補佐　事務局でございます。

手元にゼラノールのほうの評価書がありますので、先にそちらから御紹介させていただきますと、ゼラノールの評価書におきましては、ホルモン作用に関する試験については全て*in vivo*の試験になっておりまして、その他の試験のほうにつきましては*in vitro*の試験と*in vivo*の試験が両方記載されている状況でございます。具体的に申しますと、子宮肥大試験（マウス）及びエストロゲン受容体との親和性に関する特殊試験（*in vitro*）というものがその他の試験のほうに記載されている状況になっております。

一方、酢酸メレンゲステロールについてなのですけれども、こちらのほうもホルモン作

用試験とその他の試験というものがございまして、ホルモン作用試験につきましては全て *in vivo* の試験が記載されております。その他の試験につきましては、ラットを用いた免疫毒性試験ですとか、また、薬理活性に関する試験ということで、MGA及びその代謝物のステロイド受容体特異性と相対的活性ということで *in vivo* 及び *in vitro* の試験が両方とも記載されている状況になっております。

以上でございます。

○石塚座長　ありがとうございます。

両剤の場合でも結論とか考察のところでステロイドホルモン作用というのがひとつ毒性を理解するためのキーになっているというところで、このように本試験のほうで残していたという理解になります。

小川先生、お願いします。

○小川座長代理　だんだん *in vivo* の試験がなくなっていく中で、*in vitro* も拾っていかななくてはいけない方向にはあるのだろうとは思いますが、やはりどこまでバリデーションが取れているのかは考慮する方が良いと思います。定性的なことは比較的この受容体と結合性があるということは言いやすいかなとは思いますが、定量的なところがどれぐらいきちんと使えるデータなのかというところはかなり慎重にいかないと、プロゲステロン作用、アンドロゲン作用よりもコルチコイドの受容体の結合のほうが本当に3～4倍ぐらい強いのかという点は、このデータから言えるのかというところまで言及していいのか、ほかの分かっている剤のデータである程度コンセンサスが得られたもののほうがいいのではないかなと思うのです。

OECDでも新しい *in vitro* の試験を一生懸命ガイドライン化しようとしているのですが、そういうときもかなり慎重にバリデーションを何施設とかいろいろやった上で使える試験としているという流れもありますので、もちろんこのデータ自体を捨ててしまうということはいけないと思うのですが、どこまで使うのかというところはある程度国際的なところも合わせながら検討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。

中西先生、43ページの7行目から9行目にかけては具体的に数字が出ていて、もちろん読む方はこの試験においてこの活性化能なのだということは多分理解していただけたとは思いますが、本資料にすると重みが変わってくるのかもしれないというのが今の小川先生の御意見かと理解しています。この辺りはいかがでしょうか。

○中西専門委員　皆様の御意見については、よく理解できます。一方で、本試験を参考資料とする場合と、評価の判断材料となる資料として扱う場合とで、評価上の重み付けがどの程度異なるのか、私には必ずしも明確ではありません。両者の取扱いによって評価への影響が実質的に変わらないのであれば、参考資料とする整理でも差し支えないと考えます。ただし、今回認められた催奇形性をグルココルチコイド様作用のみで十分に説明できるか

については、なお不確実な点が残るというのが率直な印象です。他方、各作用の発現には明らかな用量差がみられることから、本試験は、その用量差や作用機序を考察するための一つの根拠として重要と考えます。繰り返しになりますが、このような関連資料を幅広く評価に取り入れることにより、催奇形性に関する評価の妥当性をより十分に補強できると考えて発言しました。参考資料としても同様に評価の判断に活用されるという理解であれば、参考資料とすることに異論はありません。

○石塚座長 分かりました。

いずれにしても、中西先生がおっしゃるとおり、この文献が重要だということには変わりではなくて、考察等で引用させていただくというところも変わりはないので、現段階で*in vitro*をどうやって本試験に引き上げるのかというところのガイドライン的なものがまだ不足しているといえ、確かにそれは小川先生の御指摘のとおりかと思います。

では、今回、具体的に数字が出ている記載になっていることもあり、この数字も大事なところではあるのですけれども、一旦こちらは参考資料ということにさせていただいて、ただし、考察のところでは十分にこちらの文言を生かすような形でということで、一旦こういうふうに進めさせていただくのはいかがでしょうか。

よろしいでしょうか。どちらの意見も本当に重要な御意見かと考えております。ありがとうございます。

では、こちらは一旦参考資料のままではあるのですけれども、先生方にもこの論文の重みについては十分に御理解いただいているということで、少し先のほうに進められればと思います。

では、続きまして44ページになります。44ページの（3）です。こちらは参考資料ということで、その理由が脚注に記載されております。これについては特によろしいかと思います。

46ページに飛んでいただきまして、こちらは試験名の修正になっております。46ページの4行目のほうは内分泌器官ということで、こちらから先生方から特に問題ありませんということでしたので、よろしいでしょうか。

では、31行目はこのように修正させていただいておりまして、47ページです。こちらのほうの脚注の修正についてもよろしいでしょうか。小川先生のほうから少し脚注25に倣ってということでしたけれども、このような修正でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、そのように修正をさせていただきます。

それから、試験の掲載順なのですけれども、動物集と本資料と参考資料が入り乱れているので、これは修正していただくというのは事務局からお示ししているとおりになります。

そのほか、48ページまでで事務局の説明、御提案、御修正に何か追加の御意見は大丈夫でしょうか。

では、ないようでしたら、事務局のほうで引き続き御説明をお願いしますでしょうか。

○五島課長補佐 それでは、最後の章になりますが、食品健康影響評価について御説明し

ます。

評価書案に加えて、机上配付資料 1 から 3 をお手元に御準備ください。

評価書案 55 ページをお開きください。

4 行目から薬物動態試験についてでございます。大山先生より、必ずしも糞排泄が主経路とは言えないように思いましたので、糞排泄が主要排泄経路としない表現としてみましたということで青字の修正をいただいております。

11 行目から代謝物に係る説明となっております。こちら大山先生より、薬物動態試験の表 6 のデータが脱抱合化処理後の代謝物の分析結果であることが分かるような形で青字の修正をいただいております。

最後、17 行目からになりますが、CMA 及び一部代謝物の乳汁移行が牛及び山羊で認められたとしております。

続きまして、28 行目から残留試験でございます。牛に CMA を 20 日間経口投与した試験において、脂肪及び肝臓では最終投与 8 日後で定量限界未達となったが、乳汁では最終投与 7 日後においても定量限界を上回る残留が示された。一方、筋肉及び腎臓で最終投与翌日には定量限界未達となったとの案を作成しております。

続きまして、32 行目は遺伝毒性試験についてでございます。

こちらについて赤沼先生より修正案をいただいておりますので、机上配付資料 3 を御覧いただけますでしょうか。

机上配付資料 3 でございますが、元の「生体にとって問題となる遺伝毒性はみられなかった」という部分と差し替えまして、読み上げさせていただきますが、「一部の遺伝毒性試験では陽性結果がみられたが、経口投与による *in vivo* 試験の結果はほとんどが陰性であった。遺伝毒性試験の陽性結果は DNA に対する直接的な作用ではなく、活性酸素種を介した二次的なものであると推察されることから、CMA の遺伝毒性には閾値が設定できると考えた。したがって、CMA は、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた」との修正意見をいただいておりますので、こちらでよろしいか御確認をお願いいたします。

評価書案に戻っていただきまして、33 行目から毒性試験について記載しております。CMA 投与による影響は、主に CMA のホルモン作用に起因すると考えられる雌雄の生殖器、副生殖器、乳腺及び副腎の重量変化、組織学的変化等に見られたということを記載しております。

また、その下、発がん性試験についてですが、イヌで乳腺腫瘍の増加が見られたが、CMA は生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断されたことから、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたとしております。

続いて、39 行目から生殖発生毒性試験について記載しております。こちらですが、第 286 回で御審議いただいた催奇形性に関する試験のまとめに基づきまして記載をさせていただいております。

ページをめくっていただきまして、56 ページの 2 行目を御覧ください。2 行目からホル

モン作用に関する試験でございます。こちら第286回で御審議いただいたホルモン作用に関する試験のまとめに基づきまして、赤字のとおり修正をしております。

御参考まで、ホルモン作用に関する試験のまとめについては50ページに記載をしております。先ほどホルモン作用に関する試験の9の(1)の試験について審議いただきましたけれども、50ページの32行目から34行目にかけまして9の(1)の試験に関する記述を載せておりますので、御参考まで申し添えます。

行ったり来たりで恐縮ですが、56ページのほうにお戻りください。

10行目になりますが、ヒトにおける知見につきましては既に審議済みとなっております。そして、各試験のNOAELなどにつきましては評価書の60ページからの表36のほうに記載をしております。

ここで、机上配付資料1をお手元に御準備いただけますでしょうか。

机上配付資料1「クロルマジノン毒性影響所見一覧」というものでございます。こちらに各試験のNOAELなどをまとめております。投与量の欄に何かしら丸がついているところが投与量となっております。白抜きの丸が所見が見られなかった投与量で、塗り潰してある丸が所見が見られた投与量でございます。所見が見られなかった投与のうち、最も高い投与が青い丸で、これがNOAELとなっております。NOAELが得られていない試験のLOAELは赤い丸にしております。

まず、毒性学的ADIの設定根拠の候補となる試験でございます。机上配付資料1の1ページ目になりますけれども、イヌの5か月間亜急性毒性試験のところを御覧ください。多飲、高血糖、糸球体障害、子宮蓄膿症のNOAEL 0.06 mg/kg 体重/日が最も低い値となっております。

この次に低いのが、2つ下ですが、イヌの5年間発がん性試験で、1用量で実施され、NOAELが得られていない試験ですが、0.25 mg/kg体重/日で見られた良性混合性乳腺腫瘍等が次に低い値となっております。NOAELが得られていないこと及び腫瘍性病変が見られていることから、追加の安全係数を考慮する場合、この0.25を根拠としたほうが毒性学的ADIの値が低くなると思われます。

続いて、裏をめくっていただきまして2ページ目でございますが、薬理学的ADIの設定根拠の候補となる試験についてでございます。NOAEL等のうち、最小値はウサギのプロゲステロン様活性検討試験で見られた子宮内膜過形成のLOAEL 0.005 mg/kg体重/日でございます。こちらLOAELですので、追加の安全係数について御検討いただきたいと思いますと考えております。

LOAELを基にADIを設定した過去の評価事例での追加の安全係数については机上配付資料2にまとめておりますので、審議の参考にしていただければ幸いです。

ここで評価書案にお戻りいただきまして、56ページを御覧ください。

説明が長くなり恐縮ですが、13行目から30行目にかけまして今御説明した内容を記載しております。31行目に、薬理学的ADIのほうが毒性学的ADIより低い値であることから、

そちらを本剤のADIとする旨の案を記載しております。

飛びますが、59ページのほうにクロルマジノン酢酸エステルとしてのADIを最後に記載するという形の案を準備しております。

先生方からいただいたコメントは、56ページから59ページに記載しております。

まず、事務局からADI設定根拠試験の案についてお伺いをしておりましたが、先生方から案に賛同の御意見をいただいております。

毒性学的ADIの安全係数については、小川先生、寺岡先生、山本先生、内木先生、熊本先生からは2,000、齋藤先生からは追加の安全係数を20より弱めてよいのではないかといい印象ですということで、その理由を57ページの28行目から齋藤先生からのコメントの中で記載しております。中西先生からは、過度に重くしなくてよい印象ですとのコメントをいただいております。安全係数やその根拠の記載について御検討をお願いできれば幸いです。

続きまして、薬理学的ADIの安全係数については、小川先生から十分に取りたいとの御意見をいただいておりますが、追加のコメントといたしまして、500を提案しますとの御意見をいただいております。ほかの先生方からも500との御意見をいただいております。

また、いただいたコメントを踏まえまして、追加の安全係数の根拠につきまして、事務局から59ページのコメントボックスにてお伺いしております。薬理学的ADIの追加の安全係数の根拠について、LOAELであることに加え、ホルモン作用に基づく影響であり、CMAにはホルモン作用に起因すると考えられる催奇形性があることなどの追記が必要か、御審議をお願いいたします。

長くなりましたが、ここで座長にお返ししますので、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。

それでは、最終局面になりますけれども、まず55ページを御覧ください。

まず、55ページのほうで重要なところが排泄経路ですね。こちらについては糞排泄が主経路とは言えないということで、確かに参考文献を見ますとそのようになると思います。

大山先生、この55ページについて何か補足はありますか。

○大山専門委員 大山です。

特に補足はありません。このままで結構かなと思っていますところでは。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、大山先生のこの修正に追加の御意見がもしあればお願いします。

大丈夫でしょうか。

では、続きまして残留試験、その後ろですね。55ページの28行目から下になりますけれども、特に32行目の遺伝毒性につきましては、先ほど事務局から説明がありましたけれども、机上配付のほうを御覧いただければと思います。遺伝毒性試験のほうでは陽性結果が見られたが、経口投与による云々ということで赤沼専門委員から修正案をいただいております。

ます。

こちらにつきましては、赤沼先生、何か追加、補足はございますか。

○赤沼専門委員 赤沼です。

追加および補足はありません。遺伝毒性の項目のところに記載していることをもう一度簡単に書きました。げっ歯類を用いた試験で遺伝毒性が見られなかったわけではないので、どうして生体にとって問題にならないと考えたのかを詳しく説明する形といたしました。

○石塚座長 ありがとうございます。

陽性の結果が出ているので、それをなぜ毒性と取らないのかというのを少し丁寧に説明していただいている内容になります。

こちらのほうの説明に修正ということで、皆様、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、読み手に分かりやすいよう、そのように修正をお願いできればと思います。

55ページはそのほかは大丈夫ですね。

56ページに行ってくださいまして、こちらは先ほど御意見をいただいておりますホルモン作用の部分ですけれども、ホルモン作用に関する知見のまとめが50ページのほうにあり、それに基づいて修正をいただいております。その大本は先ほど議論になっておりました参考資料文献ということになります。

まず、この56ページの9行目のほうまではいかがでしょう。何か追加はございますでしょうか。

特に熊本先生、中西先生、こちらは大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。うなずいていただいておりますので、このような修正ということをお願いできればと思います。

そして、その下のヒトにおける知見からについてはよろしいでしょうか。

それでは、いよいよADIの部分になるのですけれども、今回の試験は毒性学的ADIと薬理学的ADIの2つのADIを出すことになります。事務局のほうからお示ししております机上配付資料1にいろいろな毒性影響の所見について記載がございます。

そして、まずは毒性学的ADIのほうなのですけれども、56ページの13行目から事務局に説明していただいたとおりの記載がございます。それで、こちらのほうのADIの安全係数を幾つにするかというところで、若干ですけれども意見が分かれています。ただ、通常の係数よりも、やはりLOAELを根拠にするということで、追加係数をつけるということについては皆さん異論がないところかと思います。追加係数を掛けて2,000にするか、1,000にするか、中西先生は過度に重くしなくてもよいということだったのですが、多分それでも追加係数は考えていらっしゃるのだと思うのですけれども、この辺りはいかがでしょう。もし何か補足の御意見があればと思います。

では、重い2,000を提案していただいた先生方から何か御意見をいただければと思うのですが、小川先生、いかがでしょうか。

○小川座長代理 いろいろな考え方があるだろうとは思いますが、LOAELに対する追加係数と、それが腫瘍に基づくものであると。確かに良性ではあるのですが、がんが続くようなものであるということから、追加をつけることが必要なのかなと思いました。1,000なのか2,000なのかというところはなかなか迷うところであるのですが、重大性を鑑みて2,000と考えました。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

寺岡先生、いかがでしょうか。

○寺岡専門委員 寺岡です。

LOAELの追加係数は難しいと思いますけれども、あまりこの調査会でLOAELを使ったことがなかったと思うのですが、何せ結局どれぐらいで有害作用が出るか分からないということを見ると、やはりできるだけ大きい値を取りたいというのが自分の気持ちです。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

山本先生、いかがでしょうか。もし補足があれば。

○山本専門委員 私も1,000か2,000かどちらが絶対正しいというのは分からないのですが、やはり安全を考えて多少大きいほうがよいのかなというところで、迷いはあるところです。

○石塚座長 ありがとうございます。

追加係数はいつもなかなか難しいなと私も思うのですが、内木先生は今日御欠席なので、熊本先生、いかがでしょうか。

○熊本専門委員 ここまでの議論のとおりかと思います。結局、腫瘍性病変の評価ということになるかと思うので、そちらのほうの御専門の先生の御意見が特に重視されるところ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、中西先生、いかがでしょうか。中西先生は多分こちらよりも薬理学的という話になるのかもしれませんが、お願いします。

○中西専門委員 安全側に立って評価する必要があることについては、私も異論ありません。薬理学的ADIを別途設定しないのであれば、毒性学的ADIの算出に当たって安全係数2,000を適用するという考え方は理解できます。一方、今回は薬理学的ADIが毒性学的ADIよりも相当低い値となり、最終的なADIとして薬理学的ADIが採用されることから、毒性学的な不確実性についても、より低いADIによって十分に安全側に評価されたいと考えます。したがって、毒性学的ADIに過度に大きな安全係数を適用する必要はない、というのが私の意見です。

○石塚座長 ありがとうございます。

そのほか、先生方から何か追加の御意見はございますでしょうか。

机上配付資料2を見ていただければと思うのですけれども、いろいろ考え方があるかと思いますが、LOAELの場合で、例えばなののですけれども、下から2つ目がまず発がん試験です。これは腫瘍性の病変が見られたということで追加係数が10になっていて、LOAELであるという理由で追加係数が2となっております。

その下の発生毒性試験で、こちらは1,000なののですけれども、発がん試験がそもそも行われていない試験になっているところです。

そのほかは300とか200とか500なののですけれども、例えば発がん性の懸念がないだとか、腫瘍性の病変がないというところであれば、そこまで重く係数を掛けていないのですが、今回小川先生もおっしゃっていたのですけれども、良性とはいえ一応そういった懸念があるということで、例えばなののですが、安全側に立って2,000としてもよいのではないかと考えましたが、いかがでしょうか。こちらは薬理学的ADIのほうが十分に小さいのですけれども、毒性学と薬理学は別々で設定する必要がありますので、毒性は毒性で設定する必要があるということで、私も1,000か2,000かは非常に迷ったところではあるのですけれども、これまでのジャッジメントからして、少し重めに2,000という意見が多いかなと理解しているのですが、いかがでしょうか。いや、2,000は絶対に重過ぎるという御意見があればお伺いしたいところですが、特に反対の御意見はないでしょうか。

では、安全サイドに立って今回は2,000、しかも腫瘍性ということもあり、少し重めの2,000ということで取りたいと思います。ありがとうございます。

そして、薬理のほうなののですけれども、薬理につきましては、多くの先生方が500でどうかと。小川先生のこの十分に取りたいというのは、小川先生、これは500以上という意味になりますか。

○小川座長代理 いえ、最終的に500という意味で、100以上というような意味合いになります。普通だと100でいいのかもしれないのですけれども、これもうまく取れていないので、やはりそこに追加をしたいということでございます。

○石塚座長 ありがとうございます。

私もここはやはり十分にマージンを取るべきかなと。マージンを取るといいますか、係数を取るべきかなと思いますので、そうしますと、多くの先生が賛同いただいている500というところでいかがでしょうか。

ありがとうございます。多くの先生がうなずいてくださいましたので、それでは、薬理学的ADIのほうは500ということで設定できればと思います。

もう一点、薬理学的ADIのところなののですけれども、LOAELであるということとプラスホルモン作用に基づく影響であって、CMAにはホルモン作用に起因すると考えられる催奇形性があることというところまで書くかどうかということなのですが、中西先生に今日いっぱいお尋ねしているのですけれども、すみません。中西先生、この辺りの御意見は何かございますか。

○中西専門委員 評価書に記載するのであれば、CMAにはグルココルチコイド様作用が認められ、グルココルチコイドには催奇形性があることが既報として示されていること、またCMAについても実際に催奇形性を示す試験成績が得られていることから、CMAの催奇形性はホルモン作用、特にグルココルチコイド様作用に起因する可能性があることと記載するのが適切ではないかと考えます。

○石塚座長 ありがとうございます。

熊本先生、いかがでしょうか。

○熊本専門委員 今回の評価書はまた今後の前例にも使われるものですので、そういう意味で、せっかくですので、ここまでの議論のまとめがあったほうがよろしいかと考えた次第です。

以上です。

○石塚座長 そうしますと、そこまで書くということですかね。ホルモン作用に起因すると考えられる催奇形性があることからというような形で。

○熊本専門委員 そうですね。今回の我々の検討のほうではということで、あったほうがよろしいかと思いました。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

ほかはいかがでしょうか。

○中西専門委員 もう一点、補足させてください。当初、評価書及び関連資料を確認した際には、CMAの催奇形性をホルモン作用に起因すると整理してよいのか、慎重に検討する必要があると考えていました。一方、催奇形性についてNOAELが得られず、LOAELに基づいて評価することを踏まえると、その場合でも安全性を確保できることを説明する上で、ホルモン作用との関係を整理することが重要になります。したがって、CMAの催奇形性がホルモン作用、特にグルココルチコイド様作用に起因する可能性があることを評価書に明記し、より低用量で認められる薬理学的作用を基準として、十分な安全係数を適用してADIを設定していることを併せて示すことで、LOAELに基づく評価であっても十分な安全域を確保しているという説明の説得力が高まると考えます。

○石塚座長 ありがとうございます。

55ページから56ページの途中まで、特に例えば55ページですと43行目ですかね。催奇形性というのはここでも明記しておりまして、その上で最後のLOAELプラスさらに重い追加係数をつけた理由はこの部分にありますよというところで、そうしましたら、最後にLOAELプラスホルモン作用に基づく影響で云々ということも安全係数の根拠としては明記するということがよろしいでしょうか。

ありがとうございます。多くの先生にうなずいていただきましたので、それでは、こちらのほうに明記するということにしたいと思います。

事務局のほうはそれでよろしいですか。

○五島課長補佐 はい。御審議のとおり、最終的な評価書案で記載を整備させていただきます。

ます。

○石塚座長 ありがとうございます。

そうしますと、ADIとしては毒性学的ADIが0.00013、薬理学的ADIが0.00001 mg/kg体重/日ということでよろしかったでしょうか。すみません。これは事務局への数字の確認でした。

○五島課長補佐 事務局でございます。

56ページに毒性学的ADIの安全係数が2,000の場合の数字、また、57ページに薬理学的ADIの安全係数が500の場合の数字を記載しておりますので、今の座長の御発言で間違いございません。

○石塚座長 ありがとうございます。

それでは、これで一通り審議のほうが終了しております。

それでは、ここでまとめさせていただきます。今回審議を行いましたクロルマジノンに係る食品健康影響評価につきましては、動物用医薬品専門調査会におきまして審議を行った結果、クロルマジノン酢酸エステルのまず毒性学的ADIとして0.00013 mg/kg体重/日、薬理学的ADIとして0.00001 mg/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2を基に評価案を取りまとめたいと思います。

各専門委員には必要に応じて再度御意見等を伺いたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局のほうで作業を進めていただけますでしょうか。

○五島課長補佐 承知いたしました。

1点確認なのですが、クロルマジノン酢酸エステルのADIとしては、毒性学的ADIと薬理学的ADIのうち、より低いほうの値が最終的に本剤のADIとして採用されることになりますので、クロルマジノン酢酸エステルのADIとして0.00001ということでお間違いないでしょうか。

○石塚座長 大変失礼いたしました。56ページの31行目のほうには両方書いてあるのですが、低い値になるので、56ページの32行目では薬理学的ADIのほうを書いていたかということで間違いありません。

○五島課長補佐 承知いたしました。ありがとうございます。

本日御意見をいただいた内容につきましては、座長と御相談しながら事務局にて修正し、専門委員の皆様にも最終確認させていただきます。

本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続き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。

○石塚座長 よろしくお願ひします。

それでは、議事（2）の「その他」に入らせていただきます。

事務局からその他として何かございますでしょうか。

○五島課長補佐 いえ、ございません。

この後、第289回の調査会を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

○石塚座長 先生方、ありがとうございました。

それでは、これで第288回の「動物用医薬品専門調査会」の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会いたします。