

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 282 回) 議事録

1. 日時 令和 7 年 11 月 13 日 (木) 15:30~16:59

2. 場所 食品安全委員会 中会議室 (Web 会議システムを併用)

3. 議事

- (1) 専門委員等紹介
- (2) 専門調査会の運営等について
- (3) 座長代理の指名
- (4) 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
- (5) その他

4. 出席者

(専門委員)

石塚専門委員、赤沼専門委員、石川専門委員、笛吹専門委員、小川専門委員、
大山専門委員、熊本専門委員、齋藤専門委員、島田専門委員、寺岡専門委員、
中西専門委員、平塚専門委員

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員

(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 - 1 食品安全委員会専門調査会運営規程 (平成 15 年 7 月 9 日食品安全委員会決定)
- 資料 1 - 2 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)
- 資料 1 - 3 「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 7 年 11 月 13 日現在)
- 資料 3 NOAEL/LOAEL が低い試験
- 資料 4 遺伝毒性について

- 参考資料 1 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）
- 参考資料 2 暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について（令和 2 年 5 月 18 日 動物用医薬品専門調査会及び令和 2 年 6 月 15 日 肥料・飼料等専門調査会決定）
- 参考資料 3 過去のMOEの事例

6. 議事内容

○石塚座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第282回「動物用医薬品専門調査会」を開催したいと思います。

本日は、内木専門委員、山本専門委員が御欠席で、12名の専門委員が御出席いただいております。ありがとうございます。

去る10月 1 日付をもちまして各専門調査会の専門委員の選任が行われ、本日は選任後初めての調査会となります。

そこで、まず初めに食品安全委員会の山本委員長から御挨拶をいただきたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○山本委員長 皆さん、こんにちは。食品安全委員会の山本でございます。

このたびは専門委員への就任を御快諾いただき、ありがとうございました。食品安全委員会の委員長としてお礼を申し上げます。

既に内閣総理大臣名の令和 7 年 10 月 1 日付食品安全委員会専門委員としての任命書がお手元に届いていると思います。専門委員の先生方が所属される専門調査会あるいはワーキンググループについては委員長が指名することになっており、先生方を動物用医薬品専門調査会に所属する専門委員として指名させていただきました。

動物用医薬品専門調査会は、毒性学、獣医学、薬学、医学等の分野が御専門の計14名の専門委員で構成されており、動物用医薬品製剤や動物用医薬品に含まれる成分の食品健康影響評価を担当していただいております。ワクチン剤、ホルモン剤や殺虫剤、幅広い分野を対象とした評価を実施する調査会であり、新たな動物用医薬品の承認申請やインポートトレランス申請等に基づく評価要請は途切れることはありません。

食品安全委員会は、リスク評価機関としての独立性と中立性を確保しつつ、科学的な知見に基づき、客観的で公正な立場から食品健康影響評価を行うことを掲げております。専門委員の先生方におかれましては、この大原則を御理解の上、それぞれの専門分野の科学的知見に基づき、会議の席で御意見を交わしていただけますようお願い申し上げます。

通常私どもが考える科学は、精密なデータをもとに正確な回答、真理を求めていくものです。一方、御承知のようにリスク評価は多数の領域の学問が力を合わせて判断していくという科学、いわゆるレギュラトリーサイエンスの一部であると考えられています。リスク評価において、あるときは限られたデータしかない場合でも、限られたデータに基づいて何が言えるのかを突

き詰め、不確実性を明記した上で、その範囲内で何らかの回答を出すことが求められることもあることを御理解いただきたいと思います。

なお、本調査会をはじめ、食品安全委員会の審議については原則公開ということになっております。公開することの意義としましては、先生方の御経験を生かした御発言や、最終的な判断、決定に至るまでの議論を広く公開することによって、審議対象となった評価方法の概要や活用の意義といったものを国民の皆様にも広く御理解いただき、情報の共有に資するものと考えています。

最後になりますが、食品安全委員会の活動には国の内外を問わず高い関心が寄せられております。専門委員としての任務は食品の安全を支える重要かつ意義深いものであります。専門委員の先生方におかれましては、科学的に妥当性の高い食品健康影響評価を遂行できますように御尽力いただきますよう重ねてお願い申し上げます、私からの挨拶とさせていただきます。どうぞよろしくお願いいたします。

○石塚座長 ありがとうございます。

続きまして、議題に入ります前に、事務局から本日の議事と資料について確認をお願いします。

○五島課長補佐 本日の議事は「専門委員等紹介」「専門調査会の運営等について」「座長代理の指名」「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4及び参考資料1から3は議事次第に記載されているとおりでございます。そのほか机上配布資料1から5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。

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。

○石塚座長 ありがとうございます。

先生方、お手元の資料大丈夫でしょうか。

それでは、議事（1）「専門委員等紹介」に入りたいと思います。

こちら事務局から御説明をお願いできますでしょうか。

○古田評価第二課長 それでは、お手元の専門委員名簿を御覧ください。

専門委員名簿にございますとおり、動物用医薬品専門調査会は14名の専門委員から構成されております。

今回、新たに2名の専門委員に御就任いただいております。

私から名簿の順番でお名前を御紹介させていただきますので、恐れ入りますが、専門委員の先生におかれましては、簡単に一言御挨拶をお願いできればと思います。

赤沼専門委員でございます。赤沼専門委員は新任の専門委員でいらっしゃいます。

○赤沼専門委員 赤沼三恵です。株式会社クレハに所属しております。

安全性研究評価センターで化学物質の有害性評価全般を実施しておりました。その前は、残

留農薬研究所において遺伝毒性試験や農薬の毒性評価全般を実施しておりました。

本調査会での担当は遺伝毒性です。よろしくお願いたします。

○古田評価第二課長 石川専門委員でございます。石川専門委員は10月1日付で再任された専門委員でいらっしゃいます。

○石川専門委員 石川でございます。慶應義塾大学の薬学部におります。

専門は有機化学ですけれども、今は教育全般に携わっております。こちらでは遺伝毒性を中心に担当させていただいております。引き続きよろしくお願いたします。

○古田評価第二課長 石塚専門委員でございます。

○石塚座長 北海道大学獣医学研究院の石塚と申します。専門は毒性学になります。

本調査会の座長を拝命しております。どうぞよろしくお願いたします。

○古田評価第二課長 笛吹専門委員でございます。笛吹専門委員は10月1日付で再任された専門委員でいらっしゃいます。

○笛吹専門委員 鳥取大学農学部共同獣医学科の笛吹と申します。

専門は獣医ウイルス学を専門としております。よろしくお願いたします。

○古田評価第二課長 大山専門委員でございます。大山専門委員は10月1日付で再任された専門委員でいらっしゃいます。

○大山専門委員 一般剤団法人残留農薬研究所の大山と申します。

専門は農薬の代謝動態あるいは残留化学というところですが、家畜代謝試験であったり、残留試験のGLP試験の経験がありますので、この辺りについてお役に立てたらと思っております。よろしくお願いたします。

○古田評価第二課長 小川専門委員でございます。小川専門委員は10月1日付で再任された専門委員でいらっしゃいます。

○小川専門委員 小川でございます。よろしくお願いたします。

以前は国立医薬品食品衛生研究所に在籍しておりましたが、4月から星薬科大学の毒性学研究室を担当しております。もともとは病理が専門で、毒性病理といったところが一番の専門になります。この委員会では一般毒性を担当させていただいております。どうぞよろしくお願いたします。

○古田評価第二課長 熊本専門委員でございます。熊本専門委員は10月1日付で再任された専門委員でいらっしゃいます。

○熊本専門委員 奥羽大学薬学部に所属しております熊本隆之と申します。

こちらの委員会のほうでは生殖発生毒性を中心に担当させていただきます。どうぞよろしくお願いたします。

○古田評価第二課長 齋藤専門委員でございます。

○齋藤専門委員 岡山理科大学の齋藤と申します。

毒性学を専門としていまして、特に一般毒性ですとか、あと、リスク評価の業務も以前関わっておりました。どうぞよろしくお願いたします。

○古田評価第二課長 島田専門委員でございます。

○島田専門委員 島田です。

前鳥取大学医学部附属病院のほうにおりました。専門は薬物動態、それに伴う毒性ということで、実験動物からヒトに至るところまでを中心に行っていました。

以上です。よろしく申し上げます。

○古田評価第二課長 寺岡専門委員でございます。寺岡専門委員は新任の専門委員でいらっしゃいます。

○寺岡専門委員 酪農学園獣医学類の寺岡です。

獣医ということですのでけれども、毒性学を一応やっております。よろしくお願ひいたします。

○古田評価第二課長 内木専門委員は本日御欠席でございます。内木専門委員は10月1日付で再任された専門委員でいらっしゃいます。

中西専門委員でございます。中西専門委員は10月1日付で再任された専門委員でいらっしゃいます。

○中西専門委員 岐阜薬科大学の中西と申します。

専門は生殖発生毒性になります。よろしくお願ひいたします。

○古田評価第二課長 平塚専門委員でございます。平塚専門委員は10月1日付で再任された専門委員でいらっしゃいます。

○平塚専門委員 東北大学薬学研究科の平塚と申します。

この調査会では薬物動態を担当しております。何とぞよろしくお願ひいたします。

○古田評価第二課長 山本専門委員は本日御欠席でございます。

本日、食品安全委員会からは、冒頭御挨拶いただきました山本委員長と浅野委員に出席いただいております。

また、事務局からは、中事務局長、前間事務局次長、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、私、評価第二課長の古田が出席しております。

どうぞよろしくお願ひいたします。

○石塚座長 どうもありがとうございました。

それでは、議事（2）の「専門調査会の運営等」に進みたいと思います。

事務局から御説明をお願いできますでしょうか。

○古田評価第二課長 それでは、資料1-1を御覧ください。

食品安全委員会専門調査会等運営規程でございます。

まず、第2条を御覧ください。専門調査会の設置等について定めております。

本日の議事に関係するところを説明いたします。第2条の第3項に「専門調査会に座長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により選任する」とあります。

また、第5項には「座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理する」とあります。

第3条を御覧ください。議事録の作成について定めております。

第4条では専門調査会の会議について定めております。第1項には「座長は、専門調査会の会議を招集し、その議長となる」とあり、第3項には「座長は、必要により、当該専門調査会に属さない専門委員あるいは外部の者に対し、専門調査会に出席を求めることができる」とあります。

第5条を御覧ください。専門委員の任期を定めており、2年となっております。また、第3項に基づき、再任可能となっております。

次のページの別表を御覧ください。各専門調査会の所掌事務が記載されております。

動物用医薬品専門調査会の所掌事務は、動物用医薬品、動物用医薬部外品及び動物用医療機器の食品健康影響評価に関する事項について調査審議することとなっております。このうち、動物用医薬品については抗菌性物質、飼料添加物と共通の物質及び対象外物質を除くとしていただいております。

続きまして、資料1-2を御用意ください。

1-2は「食品安全委員会における調査審議方法等について」でございます。

まず「1 基本的な考え方」を御覧ください。食品健康影響評価は科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に行わなければならないと記載しております。その際に、当該調査審議等に用いられる資料の作成に当該学識経験者が密接に関与している場合など、中立公正な評価の確保の観点からは、当該調査審議等に参加することが適当でない場合も想定されるため該当する専門委員に調査審議への参加を控えていただく場合があることが明記されております。

「2 委員会等における調査審議等への参加について」を御覧ください。

(1)に委員会等は、その所属する専門委員が次に掲げる場合に該当するときは当該委員等を調査審議等に参加させないものとする場合がございます。具体的にはその下の①から⑥に記載しております。

例えば①ですけれども、調査審議等の対象となる企業申請品目の申請企業もしくはその関連企業又は同業他社から、過去3年間の各年において新たに取得した金品等の企業ごとの金額が別表に記載されているいずれかに該当する場合がございます。

もう一つ例を御紹介しますけれども、④ですが、特定企業からの依頼により、当該調査審議等の対象品目の申請資料の作成に協力した場合が該当します。

このような場合が該当することになりますので、御留意のほど、よろしく願いいたします。

利益相反を確認するため、2ページの(2)ですけれども、任命された日から起算して過去3年間において、(1)に掲げる場合に該当すると思われる事実の有無を記載した確認書を提出いただいているところです。

(3)のとおり、任命後に該当することとなった場合には、速やかに確認書を再提出願います。

また、(4)のとおり、提出があった日以降に開催する調査会の都度、事実の確認を行わせていただきます。

説明は以上でございますが、何か御質問等がございますか。よろしいでしょうか。

それでは、ただいま説明しました内容について御理解、御留意の上、専門委員としてお務めいただきますよう、どうぞよろしく願いいたします。

○石塚座長 御説明ありがとうございます。

では、続きまして、議事（３）の「座長代理の指名」に進みたいと思います。

先ほど資料１－１で御説明いただきましたが、食品安全委員会の専門調査会等運営規程の第２条第５項に「座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理する」とされています。

私、今期ももし可能であれば小川先生に引き続き座長代理を務めていただきたいと考えているのですが、いかがでしょうか。

（首肯する専門委員あり）

○石塚座長 ありがとうございます。多くの先生方にうなずいていただきました。

それでは、小川先生、どうぞよろしく願いいたします。

もしよろしければ、一言御挨拶をいただけますでしょうか。

○小川座長代理 御指名いただきましたので、微力ですが、務めさせていただきます。事故なんてないように、健康に御留意いただければと思います。どうぞ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。どうぞよろしく願いいたします。

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」、こちらは平成15年10月2日の食品安全委員会において決定しておりますが、こちらに基づきまして、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、御提出いただいた確認書に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、続きまして議事（４）「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」に入りしたいと思います。

では、早速ですが、事務局から御説明をお願いします。

○木庭評価専門職 では、お手元に机上配布資料１、机上配布資料２－１と２－２を御準備ください。

まず、机上配布資料１で全体の概要について御説明いたします。

１ポツですが、クロルマジノンは合成プロゲステロンで、黄体ホルモンとしての作用を示す成分であり、通常、酢酸エステル（CMA）が用いられます。

国内では食用動物を対象とした動物用医薬品の承認はなく、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されております。そして、EUでは発情同期化を目的とした牛用の製剤が承認されております。また、日本とEUでは人用医薬品としても承認されており、女性には月経周

期異常や機能性子宮出血等の治療に、男性には前立腺肥大症や前立腺がんの治療などに使用されております。

そして、2ポツの評価に用いる知見でございますが、EMEAの評価書、IARCの評価書、人用医薬品のインタビューフォーム、また、過去の食品安全委員会の調査事業で収集したそれらの引用文献、人用医薬品関係で出されたEMAやPMDAの文書とその引用文献となっております。

次に、3ポツの動物用医薬品の評価指針では、暫定基準が設定されている、いわゆるポジ剤の評価は、今回参考資料1としてお配りしている実施手順に従うとされております。

この実施手順の2の(2)の①において、優先物質以外のものについては、一定の条件下において、ADIの設定又はその他の方法で評価を行うこととされております。

このその他の方法については、参考資料2の考え方で具体化されております。この考え方はポジ剤スキームと呼んでおりますが、ポジ剤については、ADIの適切な算定に必要な資料がないケースがあること、ポジティブリスト制度の導入以降、実際のばく露状況が把握できていることなどを鑑みて、現在実施されているリスク管理の妥当性について評価を行うこととされております。

そして、4ポツ、御相談事項として次のページに3点挙げておりますが、本日は通常のADIを設定する評価とポジ剤スキームでの評価に共通した論点について御審議いただき、次回以降の調査会の資料を準備したいと考えております。

ここまでが全体の概要となりまして、これから御相談事項について御審議いただく前に、成分の概要について御説明させていただきたいと思っております。

机上配布資料2-1を御覧ください。

机上配布資料2-1ですが、こちらは概要や主にEMEAの評価の概要をまとめたものでございます。

コメント照会以降に追記した箇所は赤字にしております。

まず2ページ、国際機関及び海外での評価状況を御覧ください。EUでは2000年に評価されておまして、ウサギの子宮内膜増殖に基づくNOAELからADIが設定されております。米国では、過去、人用の経口避妊薬として使用されておりましたが、イヌで乳腺腫瘍が発生したことから、1972年に市場からの撤去を決定したとされております。

その下の薬物動態を御覧ください。かいつまんで御説明させていただきますが、ラットや牛では速やかに吸収されるとされております。ラットではC2位やC3位の水酸化体などに代謝されるという情報はありますが、組織中に含まれる代謝物の情報は記載されておられません。

そして、次の3ページ目にかけて、牛では血漿中に2種類の代謝物がみられておりますが、可食部中の代謝物の情報は記載されておられません。乳汁では代謝物濃度は未変化体濃度の2%未満だったとされております。

次に、3ページの残留試験でございます。牛にCMAを20日間経口投与し、未変化体の濃度を分析しております。腎臓や筋肉では最終投与翌日以降LOQ未満となっております。脂肪や肝臓ではしばらく検出されておりますが、8日後では全てLOQ未満になったとされております。乳

では最終投与翌日では8例中5例で検出されておりますが、7日後では1例を除きLOQ未満になったとされております。

次に遺伝毒性試験でございます。幾つか試験が実施されておまして、*in vitro*でDNA付加体を形成ですとか*in vivo*で小核形成という知見もございます。詳細な理由は不明ですが、ほかのprogesteroneと同様に遺伝毒性はないと結論されております。

そして、次が急性毒性試験ですが、急性毒性は低く、ラットやマウスの経口でのLD₅₀は6,400 mg/kg体重であったとされております。

次に急性毒性試験でございます。雄ラットでは副腎皮質、前立腺、下垂体ACTH産生細胞の萎縮がみられ、雌ラットでは子宮重量減少がみられております。

次に4ページにお進みいただきまして、イヌでは多飲症、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、NOELが0.06 mg/kgと設定されております。これがEMEAの評価で、薬理的試験の次に低いNOELとなっております。後ほどこの試験の話がまた出てきますので、頭の片隅に置いておいていただければと思います。

その下、慢性毒性／発がん性試験でございます。2ポツ目ですが、イヌ4年間の試験では、子宮内膜過形成、糖尿病の兆候などがみられ、生殖器におけるホルモン作用を除くと、主な毒性影響は糖尿病の進行によるものと考えられたとされております。マウスやラットでの発がん性試験では、一部の試験で発がんはみられておりますが、発生率の増加はみられなかったとされております。

次に、5ページのイヌの試験でございますが、イヌでは乳腺に良性腫瘍や腺がんがみられ、投与期間が長くなると数が増えるという結果になっております。

EMEAは、ステロイドホルモンは*in vivo*での遺伝毒性はなく、発がん性は生理学的反応に必要な量より相当高いレベルで長期間ばく露された場合のみと結論しており、CMAの発がん作用は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るとしております。

次に下から2ポツ目、IARCですが、CMAについて実験動物における発がん性についての限定的な証拠があるとしておまして、CMAを含む合剤の経口避妊薬としてグループ1に分類しております。また、progesterone単剤の避妊薬としてはグループ2Bに分類しております。

次に6ページにお進みください。

生殖発生毒性試験でございます。マウスやウサギを用いた試験では口蓋裂などの奇形がみられておりますが、ラットではそれより高用量を投与した場合でも催奇形性は示さなかったとされております。

その下の薬理的試験ですが、こちらが冒頭御説明したADI設定根拠となった試験でございます。

次に、机上配布資料2-2を御覧いただけますでしょうか。

こちらがEMEAの評価書以外の情報をまとめたものでございます。

1ページ目から薬物動態試験が多く実施されておりますが、先ほどの御説明と矛盾するような知見はないかなと考えております。これらの知見を踏まえましても、実験動物の組織中の代

謝物や対象動物の可食部中の代謝物についての情報は不足していると考えております。

5 ページをお開きください。

遺伝毒性試験と、その下、急性毒性試験についても同様でございます。

6 ページから亜急性毒性試験を記載しております。多くの試験で子宮重量減少や子宮内膜増殖がみられております。また、そのほか副腎重量減少や、雄の場合は精巣や精嚢の重量減少などもみられており、NOAELが得られていない試験も多いという状況でございます。

次に、9 ページから慢性毒性／発がん性試験でございます。

11 ページの下のほうのイヌの5 年間発がん性試験を御覧ください。こちらが米国が市場からの撤去を決定した根拠と思われる試験でございます。

12 ページに結果を記載しております。投与開始から2 年時点で良性の乳腺混合腫瘍がみられたとされております。そして、4 年時点ではその数が増え、5 年時点ではそれに加え、導管乳頭腫や腺がんもみられているという結果になっております。

次に、13 ページから生殖発生毒性試験について記載しております。ラットでは、高用量では交尾率や妊娠率の低下などがみられております。また、一貫していませんが、試験によっては胎児の体重高値や低値がみられております。また、マウスやウサギの場合、口蓋裂などの奇形のほか、死亡率の増加もみられております。

次に、18 ページからですが、ホルモン作用に関する試験を記載しております。多くの試験が実施されておりますが、概要としましては、CMAの黄体ホルモン活性はプロゲステロンよりも強く、ゴナドトロピン分泌抑制効果はプロゲステロンと同程度であり、ACTH抑制効果、コルチコイド様作用、性ステロイド作用及び中枢作用はみられないか僅かであったという結果になっております。また、一部の報告では、女性化作用、雄胎児の肛門性器間距離の短縮がみられております。

続いて、24 ページをお開きください。

ヒトにおける知見でございます。

1 ポツ目は、配合の経口避妊薬による静脈血栓塞栓症についてのEMAによるリスク評価について記載しております。このリスクを製品情報に反映すべきとされております。

2 ポツ目からは髄膜腫のリスクについて記載しております。疫学研究によりCMAは髄膜腫のリスクを増加させることが示唆されております。このことから、PMDAは使用上の注意に髄膜炎に関する注意喚起を追記しております。そして、EMAは、必要最小量・期間で使用し、症状を観察し、髄膜腫と診断された場合は使用中止、髄膜腫の患者や既往歴のある患者には禁忌としております。

そして、その下、赤字部分ですが、毒性試験で最小のNOAELは、EMEAの判断に倣いますと、イヌの高血糖などに基づく値となります。また、イヌの慢性毒性試験でも糖尿病による所見がみられております。人用医薬品の副作用としても、糖尿病の悪化や高血糖についてインタビューフォームに記載されているということを追記しております。また、参照資料によりますと、実際に糖尿病や高血糖の副作用も報告されております。

ここまでが成分の概要となります。一旦区切らせていただきますので、ここまで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、ただいまの御説明につきまして御意見、コメントがございましたらお願いいたします。

ここまでの御説明はよろしいでしょうか。

では、特に御質問、御意見等はここまでないようですので、引き続き事務局のほうから御説明をお願いできますでしょうか。

○木庭評価専門職 では、続きまして資料3と机上配布資料3をお手元に御準備ください。

まず資料3を御覧いただければと思いますが、御相談事項の1点目、ホルモン作用に関する試験でございます。特にNOAEL等が低く、ADIやMOEの根拠となる可能性があると思われる試験について記載しております。(1)から(3)まで3つ記載しておりますが、それぞれについて評価に使用するかなど御審議いただきたいと思っております。

まず(1)の試験ですが、EMEAがADIの設定根拠にしていると思われる試験でございます。原著と思われるドイツ語の文献の仮訳が机上配布資料3でございます。

資料3には評価書に記載する場合の記載案を記載しておりますが、この記載に引用した部分を机上配布資料3では赤字にしております。

試験の概要ですが、ウサギにエストロンを投与後、CMAを5日間10~30 µg/Lを200 mL強制経口投与し、子宮の組織学的検査を実施した試験となっております。結果ですが、10 µg/L以上の投与群の各5~6例で子宮内膜増殖がみられたが、対照群では全例でみられなかったとされております。

10行目から11行目にかけての下線部につきましては、文献のメソッドの部分には記載はありませんが、結果の部分に5と8 µg/Lでは有意な反応はみられなかったと記載がございます。

いただいている御意見でございます。

まず、19行目から、寺岡専門委員からは、投与用量は事務局案で正しいと思いますということです。

また、ウサギの系統や月齢の記載がないが、以前、ラットやマウスの系統や週齢が不明の試験は参考試験でPODの根拠にはならないという事例があるが、ウサギの場合はどうかと御質問をいただきました。

資料3の2ページ目の24行目からの事務局のところに回答を記載しておりますが、ウサギでも同様に参考資料とした例もございます。ただし、ラットでも系統不明の場合も参考資料としなかった例もありますので、今回もどうすべきか御検討いただきたいと思っております。

1ページ目に戻っていただきまして、寺岡先生からは、そのほかNOAELではなくLOELではないか。また、採用するか、参考資料とするか討議する必要があるとの御意見をいただいております。

そして、2ページ目に進んでいただきまして、熊本先生からは、サンプルサイズに対する差

異が示されず、統計解析も不十分。子宮重量も示されていない。純度等に関する記載がなく、質保証が十分でないなどから、評価資料とすることは厳しいと思われると御意見をいただいております。

次に、小川先生からは、ドイツ語であることを理由に削除はできない。系統などを含め、詳細が不明瞭であることから参考資料としてはどうかと御意見をいただいております。

そして、齋藤先生からは、方法と結果の記述について整合性が取れないことから、参考資料になると思いますと御意見をいただいております。

続いて、30行目からの(2)の試験について御説明いたします。ウサギにエストラジオールを投与後、CMA、代謝物A又は代謝物Bを5日間経口投与し、子宮重量測定、組織学的評価を実施しております。

結果は3ページの表に記載しております。全ての投与群で子宮内膜過形成を示し、子宮内膜上皮の乳頭状変化もみられたとされております。子宮内膜増殖スコアは用量依存的に増加し、子宮相対重量は高用量群で有意に増加したとされております。

いただいた御意見ですが、寺岡専門委員からは、子宮内膜増殖スコアについては偏差の情報がないので判断できないということで、子宮重量を根拠にNOAELを判断するという御意見でございます。

そして、4ページ目にかけて熊本先生、小川先生、齋藤先生からのコメントを記載しておりますが、評価可能というコメントをいただいております。

次に4ページ目の(3)の試験についてでございます。こちらはウサギにエストラジオールを投与後、CMAを5日間経口又は皮下投与し、子宮内膜のCarbonic esterase活性を測定した試験でございます。

結果は表に示しております。経口投与の結果は4ページから5ページにかけてまたがっておりますが、有意差の記載はございませんが、対照群60に対し低用量群でも91、高用量群では207であり、増加しているように見えるというところでございます。

いただいた御意見ですが、寺岡先生からは、最低用量での活性上昇が有意な影響と言えるか様々御検討いただきまして、有意な影響と考えてよいと思いますとコメントをいただいております。

次に、小川先生からは、毒性の指標とすることが可能か、これまでの評価方法と併せて議論が必要、また、参考資料にとどめるほうがよいと思われましてコメントをいただいております。

次に、齋藤専門委員からは、Carbonic esterase活性について有意差検定に関するデータがないことから、参考資料になると思いますとコメントをいただいております。

次の6ページ目にかけての事務局でございますが、動薬の評価書で毒性試験の項目にCarbonic esteraseやカルボキシルエステラーゼについて記載している事例はありませんでした。農薬の評価書では記載している事例はあったのですが、参考資料とされたため、毒性所見とはしていなかったという状況でございます。

これら(1)から(3)の試験それぞれにつきまして、評価に使用するか、つまり、評価書

に記載するか、記載する場合、NOAELやLOAEL、又はNOELやLOELを設定するか、参考資料とするか、御審議いただきたいと思っております。

また、コメント照会のおきから追加で恐縮ですが、これらの試験でみられた所見はホルモン作用によるものと考えているのですが、これが薬理作用の範疇と言えるのか、毒性と考えられるのか御審議いただきたいと思っております。

6 ページの8行目からの事務局ですが、15行目からの参考を御覧ください。動物用医薬品の評価指針では、動物用医薬品は薬効を期待して使用するものであることから、影響を及ぼすことは当然起こり得るため、危害要因判定はNOELではなく、NOAELで判断することを基本とするとあります。また、農薬の有害影響の判断に関する考え方では、薬理学的変動について有害影響との区別が必要な場合があるとされております。

次に、26行目から過去のホルモン剤の評価事例について記載しております。

1 ポツ目、合成グルココルチコイドであるプレドニゾロンの評価では、ホルモン作用のNOELは0.02でございましたが、毒性所見との関連性が明確でないとして、結論としては、このNOELよりも高い0.25という毒性試験での副腎皮質萎縮及び変性のLOAELからADIを設定しております。

それから、7 ページ目にかけて記載しておりますが、合成の性ホルモンである酢酸メレンゲステロール、酢酸トレンボロン、ゼラノールの場合は、ホルモン作用のNOAEL等からADIを設定しております。

このようなことも踏まえまして、(1) から (3) の試験でみられている所見が薬理作用の範疇と言えるか毒性か御審議いただき、NOAELなどを設定する場合はどの用量をNOAELやNOELとするのか御審議いただきたいと思っております。

ここまでよろしく願いいたします。

○石塚座長 御説明ありがとうございました。

今回、この資料3の試験なのですけれども、ただいま事務局から御説明いただきましたとおり、NOAELなのかNOELなのか、LOAELなのかLOELなのかというところの判断も必要になってきます。これによって今後の方針も変わってこようかと思えます。

今回は、資料3は3つ試験がございますけれども、まずは1つ目の式から順番にみていきたいと思えます。

まず、資料3の(1)のウサギの試験なのですけれども、事務局から説明がございましたけれども、こちらがヨーロッパのほうである意味PODとして用いられた根拠資料であろうということでした。ドイツ語で書かれているということで、その翻訳を机上配布資料のほうで配付させていただいております。

こちらなのですけれども、寺岡先生、熊本先生、小川先生、齋藤先生からコメントをいただいております。こちらの四先生方におかれまして、事務局からの説明にさらに追加の補足のコメントはございますか。

事務局の御説明どおりでよろしかったでしょうか。

承知しました。

それでは、こちらのウサギなのですけれど、まず先生方のコメントといたしましては、参考の資料が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。寺岡先生からは、こちらのほうは少しNOAEL等を御検討いただいておりますけれど、参考資料とするかどうかが討議が必要ということ。それから、熊本先生におかれましては、評価資料とすることについては厳しいのではないかということ。小川先生につきましても、こちらは詳細が不明瞭ということで参考資料としてはどうかということ。齋藤先生におかれましては、整合性が取れないということで参考資料という御意見をいただいております。

実際にこちらはヨーロッパのほうの根拠資料になってはいるのですが、そして、評価書評価の原則ではございますが、詳細が得られない、それから、少し不明瞭なところがある等で、多くの先生方から参考資料としてはという御意見をいただいております。

この点につきまして、ほかの先生方で御意見をお持ちの先生はいらっしゃいますでしょうか。

そうしますと、先生方、こちらは参考資料ということに御同意ということになりますでしょうか。

お願いします。

○中西専門委員 事務局に確認なのですが、資料の最後のほうの6ページで、参考の評価指針等のところでのということなのですが、「動物用医薬品は、何らかの薬効を期待して使用するものであるから、動物に対して生物学的な影響を及ぼすことは当然起こり得る。したがって、危害要因判定はNOELではなくNOAELで判断することを基本とする」とありますけれど、原則としてはインタクトな動物に対して行っていない試験の評価に対しては毒性試験ではないと認識しているわけですが、今回の場合はこういう試験でもNOAELとするということによろしいでしょうか。

○木庭評価専門職 まさにNOELとするのかNOAELとするのかということをご審議いただきたいと思っております。

○中西専門委員 それはケース・バイ・ケースで、特に今回のようなホルモン製剤の場合はその判定も含めて議論するというところによろしいでしょうか。

○木庭評価専門職 そのとおりお願いいたします。

○中西専門委員 分かりました。

そうしますと、今回の結果を採用する採用しないに当たっては、まずどちらで判断するのかなというところにもよるのかなと思ったのですけれど。

○石塚座長 中西先生、よろしいですか。

資料を参考資料にするか、それとも評価対象資料にするかどうかというのは、薬理作用がある云々ではなくて、資料の中の整合性が取れているとか、あとは例えば情報が十分であるかどうかとか、要はこの資料をもとにNOAEL等を出しても、きちんと精査したNOAELが出せるかどうかということが根拠になるので、まずはこの資料自体を評価に用いるかどうかというところの判断をいただければと思っております。

その上で、評価資料として用いるということになれば、次に行うのはNOAEL、NOEL、LOAEL、LOELをどうするのかという判断になると思いますので、まず評価資料とするかどうかというところを先に御判断いただければと思っております。

先生の御懸念どおり、通常であれば毒性試験のデータについて我々は今まで評価資料と普通するのですが、今回はホルモン剤ということで、ホルモン作用試験についても参照にさせていただいているところです。なので、これは毒性試験ではなくて、本来であればホルモン作用試験ではあるのですが、まずこの試験自体がNOAELとかNOELを出すことができる試験かどうかということについて御判断いただければと思っておりますが、いかがでしょうか。

○中西専門委員 ありがとうございます。ごめんなさい。その辺が混同していたのですが、私の意見としては、毒性試験としては参考資料にしかないのかなと思うのですが、要するにこの物質の薬理活性のトレンドを見るという意味では使えるのではないかなという判断です。

○石塚座長 ありがとうございます。

そうしますと、薬理活性のトレンドはもちろん見ることができると思いますので、例えば参考資料としたときに、具体的に数字としてNOAELとかNOELとかは出さないけれども、資料を落とすほどではないという御意見かと思えます。要は、全くリファレンスとして載せないということではないという御意見かと思えますので、前の先生方、それから、中西先生の御意見を踏まえたと、この1つ目のドイツ語の論文に関しては参考資料として引用するという形よろしかったでしょうか。ほかにもし御意見がございましたらお願いします。

大丈夫ですので、それでは、まず（1）の黄体ホルモン様作用というウサギのドイツ語の論文については参考資料ということにしてはと思います。参考資料とした場合にはLOAELの数字は出しませんので、1ページ目の12行目、14行目というのは今回はまずはスキップすることになります。ありがとうございます。

では、続きまして（2）です。2ページ目の30行目、プロゲステロン様活性検討（ウサギ）2009年という論文についてお諮りいたします。こちらに関しては子宮内膜増殖スコア等について出している論文ですが、事前に御意見を伺っている寺岡先生、熊本先生、小川先生、齋藤先生からは、こちらは評価資料としてよいのではないかという御意見をいただいております。

ほかの先生方、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

うなずいていただいている先生がいらっしゃいますので、そうしますと、こちらのほうは評価対象資料ということになります。

そうしますと、次にやらなければいけないところが3ページ目の8行目、9行目、10行目になります。評価資料となりますので、ここでNOAEL、NOEL、LOAEL、LOELというのを出すこととなります。具体的には、こちらの作用が単なるホルモン作用で毒性として取らない、もしくはホルモン作用ではあるけれども毒性につながるものとして毒性として取るのどちらかの判断をここで一旦する必要があるかと思えます。と申しますのは、事務局から最初に御連絡というか御説明がありましたとおり、この判断によって今後の議論の進め方が変わってくるか

と思います。

なかなか難しい判断になると思うのですが、これについてはいかがでしょうか。

寺岡先生、お願いします。

○寺岡専門委員 ありがとうございます。

これはすごく昔から似たような討議がこの動物薬の専門調査会でもあったと記憶しているのですが、つまり、薬効が出た場合、それは薬の作用だから当たり前だと思われる先生はそのときもいらっしゃいましたけれど、自分としてはそのときも思って発言はしているのですが、やはりお薬として使って何かあった。これは薬効ですけれども、消費者に影響があるかどうかというのを考えているので、食べた肉製品とかそういうものに薬が残留していて何かしらの作用があった場合、それは薬理作用であっても望ましい作用ではないし、場合によっては有害だとも。それを有害と考えるかどうかはなわけですけれど、それはやはり毒性と考えて良いのかなと思っています。

これが自分で自覚作用があるような、例えば唾液が出なくなったりとかそういうことであれば、多分消費者は騒ぐと思うのですよね。この場合、子宮のことなのでそんなに分からないかもしれませんが、そういうふうになると、やはり望んでない効果ははっきり現れるということであれば、それはやはり毒性かなと自分としては考えております。

以上です。

○石塚座長 御意見ありがとうございます。

ただいま、やはりホルモン作用ではあるけれど、明らかにこれは作用が出ているということで、特に内膜増殖スコア等ですね。これについて毒性と取るべきではないかという御意見をいただきました。

先生方、ほかにいかがでしょうか。

小川先生、お願いします。

○小川座長代理 私も寺岡先生と同じ意見です。以前からこれは時々議論になっていますが、薬理作用だから良いのではないかというのは医薬品としての話であり、やはり食品中に含まれるものとしては、明らかな薬理作用としてホルモン作用があって、特に内膜の増殖性の病変が数日の投与で起こってくるということは明らかな毒性と取るべきだと思います。例えば、ICH-S1B(R1)B(R1)においてもこれがあったら必ずがん原性試験を実施してくださいというための指標になるような増殖性の変化というものは重きを置くべきではないかと思います。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

そのほか御意見はいかがでしょうか。

そうしますと、これは親化合物の投与では、3 ページ目の13行目と14行目の間の表なのですが、0.05で既に内膜増殖スコアが上がっているということで、今の御意見からすると、こちらがNOAELではなくLOAELになるという御意見になるかと思いますが、その御意見でよろしかったでしょうか。

お願いします。

○中西専門委員 これを毒性判断の指標とすることに関しては、寺岡先生、小川先生がおっしゃったとおりで賛成なのですけれども、どの指標を使うかということに関しては、スコア化は客観性や定量性に少し疑問が残るなという印象です。寺岡先生もコメントされていますが、私も相対重量のほうであればデータとして明確ですので、そちらで判断するのが良いのではないかと思います。いかがでしょうか。

○石塚座長 ありがとうございます。私、見逃しておりました。大変失礼いたしました。

そうしますと、相対重量のほうが増加して有意差がついている0.0045がLOAELになって、0.05がNOAELということになるかと思えます。

という御意見ですが、小川先生、こちらは今、挙手いただいていますか。

○小川座長代理 私もそれはどうしたものかなと実は思うところなのですが、一応この文章の2行目としては、全ての投与群で顕著な分泌像を伴った子宮腺の増加を特徴とした内膜過形成があるという記載ですので、病理の所見としては全ての投与群に所見があったと読み取れます。そこで有意差のつく指標のみを取るかどうかというところがなかなか匹数的にも難しいところなのですが、低用量のほうでも所見があった、有意というか、考慮すべき病理所見があったということと判断して、そうすると無視はできないのではないかなと思ったのですが、皆様、いかがでしょうか。

○石塚座長 ありがとうございます。

ほかに御意見はいかがでしょうか。

齋藤先生、お願いします。

○齋藤専門委員 私も基本的に小川先生と同じ意見でして、やはり病理所見が全ての投与群で起きているというところで、0.005、内膜増殖スコアでいけばあまり信頼性が置けない半定量的、せめて個別にスコアを出していただいて有意差検定ができたのではないかなと個人的には思いますけれども、そのデータがないのですが、0.005 mgから病理所見がみられていますので、今回はLOAELかなと思えます。

○石塚座長 ありがとうございます。

寺岡先生、中西先生、この辺りはいかがですか。お二人の御意見を伺って。

寺岡先生、お願いします。

○寺岡専門委員 ありがとうございます。

これについては、内膜増殖スコアというのがよく分からなくて、自分がちらっと見た限りだと確かに増えている写真が載っていたと思いますけれども、どこまで信用して良いのかというのは言い過ぎですけど、なんせ平均値かもしれないけれども、どういった基準かというのは書いていないので、自分のような病理所見がよく分からない素人からすると採用はできないのですが、病理を専門とされている方が、特に対象の場合は0.33というスコアですので、かなり差があるということで、所見というか、みられて判断されるのであれば、もともと反対する気はありませんで、0.005が有意だとは思われているということですから、専門家の御意見だと

いうことを根拠にして、0.005をLOAELにするということに賛成いたします。

以上です。

○石塚座長 分かりました。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。

情報からすると、やはり私も寺岡先生と同じでよく分からないものを採用するのはどうなのかなとは思いますが、病理の御専門の先生方がやはりそこは無視できないとおっしゃるのでしたら、そこには特に異論はありません。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

それでは、こちらのほうは、一旦0.005をLOAELの可能性ありということで置かせていただいて、次の(3)のほうの御意見をいただければと思います。

(3)なのですが、4ページ目になります。こちらのほうは同じくウサギの実験になるのですけれども、(3)につきましては寺岡先生、小川先生、齋藤先生から事前に御意見をいただいております、寺岡先生のほうからは最低限での活性上昇は有意な影響、小川先生につきましてはそもそも毒性の指標とできるかどうかについては議論が必要ということ、それから、齋藤先生については、Carbonic esteraseの活性自体については、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。

先生方も御存じのとおり、こちらは指標としては特異ではあるのですけれども、まず、御意見を事前にいただいた先生方から何か補足で御意見はございますか。

寺岡先生、お願いします。

○寺岡専門委員 ありがとうございます。

確かに黄体ホルモン様作用があるということなのですけれども、子宮を摘出して子宮内膜のCarbonic esterase活性を測定したということで、組織の変化というよりも、酵素活性を測定して、この酵素活性が薬理作用に関係があるということでしたので、可能性があるかとは思ったのですけれども、ちょっと話が遠いので、確かにほかの先生が言われているように、これをもってNOELとかNOAELとかを判断するのはできればやりたくないと思います。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

先生方、ほかに追加で何か御意見はございますか。

お願いします。

○中西専門委員 ホルモン活性をどう評価するかというのは先ほどから難しい問題だと皆さん議論されていて、私もそう思うのですが、今回の場合、やはりアウトカムとしては弱いなとは思いますが、やはり重量が変化しているとか、病理組織が明確に変化しているというのですと、それは毒性所見として捉えても良いと思うのですけれども、それに至るまでのパスウェイに関しても、ホルモン製剤の場合には検出するタイミングと用量によって必ずしも用量反応性を描かないわけなのです。これは私がレポーターマウスとかを使ってエストロゲン活性と

かを検出している、本当にすごく波打つようなプロファイルを描いたりするわけなのです。なので、それを一々毒性と捉えていると、やはりNOAELとかLOAELというのが揺らいでしまいますので、どこかで線を引かないといけない。そういう観点からすると、この酵素活性を毒性と捉えるのは私は反対です。なので、薬理活性のNOEL、LOELとして捉える分には良いと思うのですけれども、毒性と捉えるのは私は反対です。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

今御意見をいただきまして、そうしますと、資料3の(3)の3つ目の実験報告につきましては、毒性というよりはやはり参考資料にとどめたほうがよいのではないかという御意見になるかと思えます。

これについてほかに何か反対とか別の意見をお持ちの先生はいらっしゃいますでしょうか。大丈夫でしょうか。

そうしますと、資料3に関しては、(1)、(3)については参考資料として評価書のほうに掲載していただいて、評価の対象、すなわちNOAEL等を出す試験については(2)の試験にしようということになるかと思えます。

先ほど(2)の試験について、LOAEL、NOAELはどうしましょうかというお話をさせていただいたのですが、(2)の試験については、まず0.05がLOAELになるだろうという意見もございましたし、もしくは0.005はLOAELではなくてNOAELだという御意見もいただきました。いずれにしても、この0.05というのが一つのPODになるかと思えますので、今日の議論は多分ここまで大丈夫なのではないかと思えますけれども、事務局、その判断でよろしかったですか。

○木庭評価専門職 ありがとうございます。問題ありません。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、この資料3につきましては一旦ここまでで、取りあえず(2)については毒性評価の対象とするということ、それから、その数字について、NOAELもしくはLOAELとして議論する必要があるということを確認させていただきました。

それでは、引き続き事務局から続きの説明をお願いしますでしょうか。

○木庭評価専門職 では、続きまして資料4と机上配布資料4と5を御準備ください。

御相談事項の2点目の遺伝毒性についてでございます。遺伝毒性試験については陽性となっている試験が多いので、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断できるか検討が必要となっております。EMEAは、ほかのプロゲスターゲンと同様に遺伝毒性はないとしておりますが、詳細な理由は不明でございます。

入手している試験の概要は、1ページから3ページにかけての表に記載しております。黄色マーカーをつけている部分が陽性という結果になっております。

まず、1ページ目の染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験では、CMA単独では陽性となっておりますが、カタラーゼ単独やスーパーオキシドジスムターゼとカタラーゼを併用した場

合、異常細胞やSCEは減少するという結果になっております。

2 ページ目ですが、DNA付加体試験、不定期DNA合成試験でも陽性がみられております。

また、*in vivo*におきましても、2 ページ目から3 ページ目にかけて小核試験や染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験で陽性となっております。

また、過去、遺伝毒性の判断については専門委員にメールで御意見を伺ったことがありまして、その際にいただいた御意見の概要を机上配布資料4にお示ししております。

概要としましては、ステロイド骨格の一部が酸化されてエポキシ化し、DNA結合能が生じるのではないかと御意見ですとか、活性酸素が関連しているという報告を御紹介いただいております。

また、EMEAが遺伝毒性はないと判断した根拠などを問い合わせ、検討したほうがよいと御意見をいただきまして、EMEAに問い合わせたのですが、正式な回答は得られなかったというところがございます。

資料4に戻っていただきまして、3 ページ目の6 行目からまとめの文章でございますが、染色体異常や姉妹染色分体交換の発生頻度がカタラーゼやスーパーオキシドジスムターゼの同時添加で低下するという報告があることから、陽性結果は活性酸素による間接的な影響と考えたとしております。

いただいた御意見ですが、まず寺岡専門委員からは、活性酸素の介在で不定期DNA合成試験の陽性は説明できるかもしれませんが、付加体形成につながるのかですとか、活性酸素が介在していれば閾値が存在すると考えられているのか、遺伝毒性の先生方の御意見をいただきたいとコメントをいただいております。

次に4 ページ目ですが、小川先生からは、生体への影響や閾値の設定の可否については御専門の先生にお任せしたいとコメントをいただいております。

齋藤先生からは、遺伝毒性の先生方に意見を伺いたい、代謝過程の活性酸素種の生成量が臓器や性差の影響を受けるのではないかとコメントを頂戴しております。

そして、赤沼先生からは、CMAの遺伝毒性は活性酸素種によるものとみられます。活性酸素種の生成を介して遺伝毒性を誘発する化学物質は、DNAに酸化損傷を与えるが、その作用には閾値があると予想されます。そして、CMAは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えましたとコメントをいただいております。

また、赤沼先生からまとめの文章につきましても修正案をいただきましたので、机上配布資料5に記載しております。

机上配布資料5を御覧ください。

グレーで塗り潰している部分がありますが、注の部分は詳細を記載しましたが、評価書案への記載は必要ないと思いますということで、事務局にてグレーをつけさせていただきました。

内容としましては、特に25行目から27行目などを追記いただきました。また、記載順序なども修正していただいております。

資料4の表の記載ですとか、机上配布資料5の考察、まとめの記載について適切か、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、資料4ですけれども、遺伝毒性があったとしてもADIが取れるかどうかというところが非常にポイントになってくるかと思います。

こちらも事前に寺岡先生、小川先生、齋藤先生、赤沼先生から御意見をいただいております。ただいまの事務局の説明に加えて何か補足等はございますか。大丈夫でしょうか。

寺岡先生、お願いします。

○寺岡専門委員 ありがとうございます。

赤沼先生に大変クリアな説明をしていただいて、よく納得できたところなのですが、恐らく問題となる遺伝毒性はないのかなとは思っているのですが、1つだけ、付加体ができているわけなのですが、これをどう処理するかだと思うのですが、もしお考えがあったら教えていただけないかなと思います。

○石塚座長 赤沼先生、よろしいですか。

○赤沼専門委員 赤沼です。

活性酸素によって付加体ができても、それを効果的に修復する機能が生体には備わっています。修復しきれずに残った分というのは損傷にはなるのですが、閾値があり、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えます。

経口投与後に肝細胞で小核を検出する試験では小核の発生頻度が上昇していますが、骨髄細胞では染色体異常は出ていません。ラットの発がん性試験でも肝臓にがんは出ておりませんし、肝細胞での小核の形成も弱いものです。

DNAに損傷を与えるかということ言えば、活性酸素種による損傷というのはあるけれども、それが生体にとって問題となるような強いものではないと考えます。

○石塚座長 寺岡先生、よろしいでしょうか。

○寺岡専門委員 事務局の案として比較の薬の話をしていただきましたけれど、それに比べても十分低いということもあったと思うので、付加体があったからといって遺伝毒性につながる程度ではないというような理解でよろしいでしょうか。付加体の形成具合ですね。

○石塚座長 赤沼先生、いかがでしょうか。

○赤沼専門委員 そう思います。

○寺岡専門委員 ありがとうございます。

○石塚座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。

それでは、まず資料4の表なのですが、こちらは評価書に掲載するという事によろしかったでしょうか。

では、一旦この形で評価書に掲載することと、もう一つ、机上配布資料5を御覧いただきたいと思っているのですが、赤沼先生に非常に分かりやすくまとめていただいておりますけれど、このような記載ぶりで、重要なところは活性酸素が原因であるということ、すなわちADIが取

れるということにつきましてはよろしかったでしょうか。

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、こちらはこのように評価書作成を進めていただくこととなります。

では、引き続き事務局のほうから御説明をお願いします。

○小川座長代理 小川ですけれど、少しだけよろしいでしょうか。

○石塚座長 お願いします。

○小川座長代理 御専門の方が活性酸素種によるものだろうというお話でいただいているのですけれど、できればそのところも引用文献のようなもので補強してもらえると良いのかなと思いました。ここでのディスカッションを含めてではなく、評価書のみを読む人にとっても説明が分かりやすいかなと思うので、一般的なお話であれば、何か引用できればなと思いましたので、御検討いただければと思います。

○石塚座長 では、それにつきましては事務局のほうでも御調整をお願いできればと思います。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。

ほかにございますか。

それでは、続きまして、また事務局から御説明をお願いしますでしょうか。

○木庭評価専門職 では、続きまして机上配布資料1と参考資料3を御覧ください。

机上配布資料1の2ページ目の(3)の御相談事項の3点目でございます。ポジ剤スキームで評価する場合の想定されるMOEの値についてでございます。記載しておりますように、過去の事例から想定される推定摂取量は0.000021 mg/kg体重/日と想定しております。先ほど資料3で御審議いただいたホルモン作用試験から想定されるMOEは50~250程度となっております。このMOEで十分な余裕があると言える可能性があるか、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、もし100を下回るのであれば、十分な余裕があると言えないのではというコメントをいただきました。

そして、2ページ目から3ページ目にかけて小川先生の御意見ですが、動物の子宮内膜などへの影響のデータからはマージンが厳しいように拝察します。また、ヒトの髄膜腫のデータも考察が必要で、十分なマージンを置けることが望ましいという御意見をいただきました。

また、齋藤先生からは、十分な余裕があるとは言えないと思いますというコメントを頂戴しております。

また、コメント照会では御意見を伺っておらず、追加で恐縮なのですが、4ページ目の【事務局】を御覧ください。毒性試験で最小のものと想定されるのは机上配布資料2-1の3ページ目のイヌの7か月間亜急性毒性試験でEMEAが設定している0.06 mg/kg体重/日となりまして、これと比較した場合のMOEは約2,800となります。過去、ポジ剤スキームで十分な余裕があると判断された成分のMOEは参考資料3に一覧表にしておりますが、最低でも1,300となっております。このようなことを踏まえ、十分な余裕があると言える可能性があるか御審議いた

だきたいと思っております。

先ほどの御審議で資料3の(1)と(3)の試験については参考資料ということになったかと思えます。残る(2)の試験ですが、NOAEL又はLOAELが0.005ということで、この場合、比較したMOEは約240となっております。このことを踏まえ、十分な余裕があると言える可能性はあるか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す。

ただいま事務局のほうから御説明がありましたとおり、今回に関しましてはLOAELもしくはNOAELになるポイントが0.005ということで、マージンとしては240となります。この240という数字が低いか十分かというところの先生方の御意見をいただきたいと思います。こちらに関しては何人かの先生、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。既に寺岡先生は100を下回るのであればということでしたが、小川先生、齋藤先生に関しましては、事務局から240という数字が出ていても十分な余裕があるとは言えないのではないかという御意見をいただいていると理解しております。

寺岡先生、何か追加、補足の御意見はございますか。お願いします。

○寺岡専門委員 240というのは今認識したのですけれども、これは結局NOAELではなくてLOAELで計算しているのですよね。

○石塚座長 0.005がもしNOAELであればそのNOAELを使いますし、この後の議論でLOAEL、要は毒性として捉えた場合には、これはLOAELになりますので、240よりもさらにマージンは低くなるということになります。

○寺岡専門委員 先ほどの議論のすう勢といいますか、LOAELになったのかなと思っていたので、そうすると、NOAELがまだ分からないということになると、240というのはかなり微妙で、十分安全である、余裕があるというのは言い過ぎではないかとは思っています。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

先生方、ほかに御意見はいかがでしょうか。

0.005が仮にNOAELだったとしても240、もしくは今後の議論でLOAELになった場合にはそれ以下ということになりますので、これで十分に安全性が確保できていると言うのは現時点ではなかなか難しいかなと考えておりますので、最終結論ではございませんので、一旦ここではやはり議論が必要ということで、恐らく通常評価にしたほうがよいのではないかとこのところに行くのではないかと思うのですが、先生方、いかがでしょうか。そうではなくて、やはりポジティブスキームで行けるのではないかという御意見ももしかしたらあるかもしれませんが。

では、先生方、これは通常評価になるような。

中西先生、お願いします。

○中西専門委員 先ほどの数字がNOAELかLOAELかで結構大きく違うかなと思います。LOAELだと全然マージンがないだろうなという判断ですし、NOAELであれば、寺岡先生もコメントとして書いておられますけれども、240あれば個人的には良いのかなと思いますけれど、

NOAELかLOAELかで変わってくるのではないかと思います。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

先生方、ほかに御意見はございますか。

小川先生、お願いします。

○小川座長代理 ADIとしてはぎりぎりのところかもしれないのですが、一般的に食品として摂取するというと、ADIの何%とかという話になってくるので、そのぎりぎりでは個人差もあったりしてなかなか難しい。マージンが十分に置けているとは言えない数字になってしまうのかなという感じはしておりますので、議論は必要なのではないかと。薬理作用としてかなり重篤なものがあり得るのかなというようなデータなのかと思っております。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

そのほか御意見はございますか。

総合的に考えますと、中西先生の御意見もございましたけれど、中西先生の御意見も最終的にはLOAELかNOAELかで御議論が必要になってくるという御意見でもあろうかと考えております。その場合なのですけれど、ポジ剤スキームに移行する場合には、やはり十分な安全マージンが確保できているかどうかというのがひとつポイントになりまして、現時点では確保できているとはなかなか言い難いというのが多くの先生の御意見なのかなと思いました。

そこで、事務局に御相談なのですが、今日の時点では十分な安全マージンを確保できていますというところが結論としてはなかなか言い難いということですので、その方向に舵を切るということは可能でしょうか。

○木庭評価専門職 次回の調査会で通常評価を進めるということでしょうか。

○石塚座長 そのとおりです。

○木庭評価専門職 問題ございません。

○石塚座長 では、先生方、その方向でよろしければ、ポジ剤スキームではなくて、慎重を期して安全側に立って通常評価を行うという形でいかがでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

○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、そのような評価方法が進められればと思います。ありがとうございます。

時間があと1分になりましたけれど、引き続き議事の「その他」を事務局からお願いしてもよろしいでしょうか。

○五島課長補佐 その他の議事については特にございません。

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、よろしく願いいたします。

○石塚座長 ありがとうございます。

それでは、これで第282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。
以上をもちまして閉会したいと思います。お忙しいところ、御出席いただきましてどうもありがとうございました。