

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 130 回議事録

1. 日時 平成 23 年 2 月 21 日（月） 14:00～17:14

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（フルニキシン、酢酸メレンゲステロール）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）

三森座長、石川（整）専門委員、寺本専門委員、天間専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、山口専門委員、山崎専門委員、山手専門委員、渡邊専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、福永専門官、井上係長、津田技術参与、西尾技術参与、

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 23 年 2 月 18 日現在）

資料 2 （案）動物用医薬品評価書 フルニキシン

資料 3 （案）動物用医薬品評価書 酢酸メレンゲステロール

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから第 130 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は石川さと子専門委員、小川専門委員、頭金専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、福所専門委員の 6 名が御欠席でございまして、10 名の委員が御出席です。

それでは、議事を進めさせていただきたいと思っております。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 130 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますの

で、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局から議事、資料などの確認をお願いいたします。

○前田評価調整官 配付資料の確認をさせていただきます前に、事務局から食品安全委員会及び事務局の人事異動について御報告がございます。

食品安全委員会におきましては前委員でございました見上委員が委員を御退任されました。そして、その御後任といたしまして熊谷進氏が1月7日付けで委員に任命され、1月13日の第362回食品安全委員会会合におきまして、委員長代理に指名をされましたので御紹介をさせていただきます。

○熊谷委員 熊谷でございます。よろしくをお願いいたします。

○前田評価調整官 続きまして、食品安全委員会事務局におきまして、1月11日付けで事務局次長が大谷次長から中島次長に異動がございましたので、御紹介をさせていただきます。

○中島次長 中島でございます。よろしくをお願いいたします。

○関谷課長補佐 続きまして、資料の確認をさせていただきますと思います。本日の議事は動物用医薬品2品目に係る食品健康影響評価とその他となります。

配付資料でございますが、本日の議事次第で訂正がございまして、福所専門委員におかれまして、本日は御欠席ということですが、議事次第の出席専門委員の中に記載してしまっております。申し訳ございません、訂正いたします。座席表も同様に訂正させていただければと思います。

配付資料でございますが、この議事次第と委員名簿、座席表。

資料1「意見聴取要請（平成23年2月18日現在）」。

資料2「動物用医薬品評価書フルニキシシ（第2版）（案）」。

資料3「動物用医薬品評価書酢酸メレンゲステロール（案）」。

参考資料がかたいファイルのものと、ファイルには入っていない束のものがございます。

机上配付としまして1枚紙を置かせていただいております。

議事、資料の確認については以上でございます。不足の資料等はございますでしょうか。

○三森座長 それでは、議題1に入らせていただきます。動物用医薬品に係る食品健康影響評価です。事務局から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 資料2「(案)動物用医薬品評価書フルニキシシ（第2版）」をお願いいたします。このフルニキシシに関しましては過去にこの専門調査会で御審議いただきまして、平成18年12月14日付けで一度、答申を行っております。

2ページの第1版関係と書いてあるところですが、2006年（平成18年）12月14日に一度、厚生労働大臣に通知をしております。今回は2011年1月20日に厚生労働大臣から、残留基準の設定に係る食品健康影響評価についての要請がございました。

評価要請の経緯でございますが、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会で豚に関する休薬期間の見直しに伴う審議を行ったところ、豚とは関係ないところだったのですが、乳汁中のデータに残留で代謝物が多いものがあるということで、規制対象物質を代謝物にするという方向で御

審議がされたということでございます。したがって、乳汁中の規制対象物質が今までは親化合物のフルニキシシだったのですが、そこから後ほど出てきます5-ヒドロキシ体というものに変更することがきっかけとなり今回の評価要請となっております。

したがいまして、今回新しく出てきております資料としましては、代謝試験、薬物動態試験、残留試験となります。基本的には最終的なADIに影響するような試験結果はないということで、その部分については以前の第1版の評価書をもとに書いてございます。ですので、これから私から説明をさせていただく内容は、新たに付け加わった試験データを中心としまして御説明をさせていただければと思います。

5 ページ、このフルニキシシについては解熱鎮痛消炎剤ということでございます。非ステロイド性の抗炎症薬ということで、5 ページの下から開発の経緯及び使用状況等とございますが、通常、メグルミン塩の形態で製剤化をされております。本剤ですが、米国あるいは欧州各国でも承認をされております。日本でも馬、牛、豚を対象とした医薬品が承認をされております。今回は乳における残留基準設定に係る評価ということで、規制対象の物質を変更することに関する評価要請がされております。

今回新しく付け加わったわけではないのですが、7 ページ 22 行目からラットの薬物動態試験がございまして、その結果が 8 ページ表 1 に示されております。ここでラットでも代謝物として表 1 でいきますと 5-OH 体と書いてありますが、これが 5-ヒドロキシフルニキシシ (5-ヒドロキシ体) ですが、これについてラットでも見られている。今回の乳の残留で多く見られたのは、この 5-OH 体となります。

実際に新しく付け加わった資料としましては 10 ページからになりますが、薬物動態試験として (6) の牛の薬物動態試験がございまして、これは標識化合物を静脈内投与いたしまして、動態について検討をされております。

排泄 (糞及び尿) ということで、これは泌乳の雌と雄を使用した試験ですが、いずれも約 90 % が糞プラス尿の中に排泄されております。今のものが 48 時間で、72 時間後までには平均 97 % の放射活性が回収されております。

22 行目から血中濃度のデータもございまして、2 相性の変化を見せているということでございます。

実際の動態に関しましては表 6 に血中濃度の推移が出ております。24 時間経ちますと、かなり低い値になっております。

11 ページは代謝物ごとにはされておきませんが、乳汁中の放射活性濃度の測定結果が出ております。表 7 に結果がございまして、57 時間あるいは 71 時間後にはそれぞれ放射活性としても、かなり低い値になっているというデータが示されております。

組織中の放射活性については表 8 でございまして、肝臓、腎臓、胆汁、血漿におきましては、それぞれ 120 時間後までのデータが出ております。また、筋肉等ほかの組織中放射活性濃度は、いずれの時点でも定量限界に近い値あるいは定量限界未満の値であったことが示されております。

12 ページは豚の試験ですが、前回の評価のときには提出されていなかったということで追加記載をしております。豚では臨床投与経路が筋肉内投与ということで、1日1回3日間、常用量の2 mg/kg体重と2倍量としての4 mg/kg体重を投与しております。それぞれ5-OH体、4'-OH体、2'-MeOH体、これはヒドロキシメチルフルニキシンというのですが、それぞれの代謝物の残留が検討されております。

結果は2回、同様の試験が行われていますので、表9、表10に結果が載っております。豚の残留の場合は、未変化体フルニキシンの残留濃度がメインであるという結果が得られております。一部5-OH体も出ておりますが、主な残留の形としては未変化体となります。表10も同様の結果が得られておまして、こちら一部肝臓に5-OH体が出ているものもありますが、残留量として一番多いものは未変化体ということに結果としてなっております。

18 ページに残留試験（豚②）というのがあります。こちらは同じく1日1回3日間投与しておまして、最終投与後の表11に示してある日数で検出をしております。注射部位では7日目で、これは4頭ずつ実施しておりますので、例えばこの7日ですと1頭は検出限界未満、2頭が0.010、もう1頭が0.587という結果が得られているという意味になります。したがって、腎臓ですと7日目には検出限界未満が3頭、1頭のみ0.013が検出されたという表になってございます。

続いて(3)の残留試験が乳汁中のもので、今回の評価依頼に関連したものとなります。

乳汁①の試験に関しましては、牛の投与経路であります静脈内投与で1日1回3日間投与をしております。これも常用量の2 mg/kg体重、2倍量の4 mg/kg体重を投与しております。フルニキシン及びその代謝物5-OH体、4'-OH体、2'-MeOH体というそれぞれの代謝物について検討されています。

結果としましては表12が19ページにございますが、常用量はいずれも検出限界未満となっておりますが、2倍量投与では5-OH体で12時間後に表に示した値が検出されております。

同様に試験が行われておまして表13に示されておりますが、こちら5-OH体が常用量でも12時間後に認められております。

20 ページに表がまたがっておまして申し訳ございません。この2倍量投与でも5-OH体が検出されておまして、これはフルニキシン、未変化体よりも長く36時間後まで検出をされているというデータになっております。

(4) 残留試験（乳汁②）は、標識フルニキシンメグルミンを3日間静脈内投与しております。これは2.2 mg/kg体重ということでございます。乳汁、尿及び糞について採取をしております。

乳汁中の残留消失は速やかだったということで、放射活性1例で142 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ と少し高かったということですが、残りについては71以下であったということで、高かった1例を除いては、最終投与後4回目の搾乳時までに5 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ 以下になったと示されております。それぞれの組織中の放射活性につきましては17行目から範囲で示されておりますが、9日目、13日目ではこのような範囲の放射活性が検出されております。20行目からは排泄物中ということで、

尿中の放射活性濃度はここに記載のとおり、大分範囲が広がってございますが、2頭ですが、尿中の排泄量の総投与量に対する割合が22あるいは69%、糞中では58あるいは50%であったというデータになっております。

参考資料7の試験で一部記載が漏れておりまして、お手元の参考資料1、表紙が付いていない方の分厚めの、ひもでとじてあります参考資料を御覧いただければと思います。196ページに試験の最後のところが載ってございます。195ページからCONCLUSIONSということで載っておりまして、196ページを見ていただきますと、一番上に5-OHフルニキシシンについて46%、17%、22%がそれぞれ1回目、2回目、3回目の搾乳でその割合であったということが載っておりますので、これが最終的には一番下にありますように、一番たくさん検出されたものが5-OHフルニキシシンだったということで、marker residueとして5-OHフルニキシシンが考えられたという記載がございます。ですので、このところがこの試験の最終的な結論になってございますので、先ほどの5-OHフルニキシシンのパーセントについて、評価書(案)に付け加えさせていただきたいと思っております。併せて2ポツ目のフルニキシシン親化合物も載っておりますので、18%、20%、22%ということで、この内容について漏れてございましたので追記をさせていただければと思います。

20ページ25行目から、もう一つ乳汁の試験が実施されております。こちらも2.2 mg/kg体重ということで3日間、静脈内投与をしております。こちらに関しましては結果が21ページの3行目以降に載っております。最終投与後4回目の搾乳では25例中24例が検出限界未満となりまして、最終投与後6回目の搾乳時には全例で5-OH体に関して検出限界未満になっているデータが得られております。現在決められています休薬期間というか、使用禁止期間と呼んでいますが、これが乳汁中に関しては60時間となっております。

新しいデータとしては今、御説明させていただいた試験となるわけですが、この試験を追記させていただきまして、32ページ11行目の食品健康影響評価に「1. 残留試験について」という項目を付けさせていただいております。「フルニキシシンの乳汁中の残留試験において代謝物の5-OH体が未変化体よりも残留濃度が高く、より長期間検出されたことから、乳汁中の残留マーカーとして5-OH体を考慮する必要があると考えられた」ということで、今回の評価依頼に至った経緯に対する評価として記載を追加したいと考えております。

ただ、毒性的な新しいデータ等はございませんので、最終的な結論に関しましては34ページのフルニキシシンのADIとして、0.0098 mg/kg体重/日は変更なしということで評価書(案)を作成しております。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局から御説明がありましたように、フルニキシシンは既に食品安全委員会で審議が行われておりまして、ADIが設定されております。今回新たな毒性試験の成績は出ておりませんが、牛の薬物動態試験、豚と乳汁中の残留試験成績が提出されているということです。それを既存の評価書に追加しているということでございますが、追加されました代謝試験及び残留試験について御意見、コメントなどありましたらお願いいたします。

○山手専門委員 18ページの乳汁①の試験は牛の品種などはわからないのですか。ほかはホルスタイン種と書いてあるのですが。

○関谷課長補佐 確認いたします。

○山手専門委員 それと品種に関して一点、もし議論しておかないといけないものであればお聞きしておきたいのですが、これはあくまでもホルスタインという体重400～600kgぐらいの牛を使った乳汁中の排泄です。その一方で乳をとるのは、御存じのようにジャージーのような200～300kgぐらいの牛がいるのですが、こういう試験をやる場合に異なる品種の牛で試験をしておくべきという基準はないと思うのですが、いかがでしょうか。

○関谷課長補佐 18ページの試験もホルスタイン種で行われております。追記をさせていただきます。

残留試験の基準として、複数の種類、例えば、ジャージー種で行わなければいけないという規定があるかということについては、実際に今、農林水産省で承認申請のための試験のガイドラインというものがありますが、そこでは品種を変えてまでやりなさいということは書かれていないので、通常はホルスタインの試験結果が添付されているという現状です。

○山手専門委員 御存じのように、ジャージーはホルスタインに比べると乳汁中の脂成分が数倍高く、実際に乳成分が違うので、本来ならばそういう試験もあった方がより良いのかなという気がいたしました。これはコメントです。

○関谷課長補佐 一応2倍量など、ある程度の幅を見て休業期間を設定していることにはなると思います。

○三森座長 そのほかいかがでしょうか。御専門の山崎専門委員から何かございますか。

○山崎専門委員 追加いただいたところに特に問題はないと思います。この新しい代謝物は検出限界の3倍程度、ごく微量で以前は見つからなかったものが見つかる程度ということですので、そのことを書かれたのだと理解しています。

○三森座長 ありがとうございます。本日御欠席の頭金専門委員から何かございますか。

○関谷課長補佐 特にいただいておりません。

○三森座長 そうしますと32ページの食品健康影響評価、12行目の残留試験のような文章を付け加えさせていただいたということですが、よろしいでしょうか。5-OH体を乳汁の場合には残留マーカーとして考慮する必要があると、食品安全委員会としてはアドバイスするということがございます。文面に御異論がないようでしたら、まとめさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○舞田専門委員 21ページ5行目なのですが、5-OH体の回収率による換算値は、通常、回収率で実測値を換算して調べるものなのでしょうか。

○関谷課長補佐 通常は残留試験では、恐らく分析法のバリデーションでは回収率を求めるのですが、実際に出てきた実測値に回収率をかけてデータとすることはされていないと思います。ただ、これに関しては海外の試験でございますので、回収率の換算値も一応出しているものかと思えます。

○三森座長 よろしいですか。

○舞田専門委員 データの取扱いとして、回収率で換算したデータを示すのは違和感があるのです。多分、動物用医薬品の審議会などでは換算しないで実測値でやられるのではないかと思います。

○関谷課長補佐 今回、評価書に付け加えさせていただいたほかのところも、回収率で換算はしていないもので通常書いておりますので、これがもし必要でなければ、例えば回収率による換算値というところは削除させていただいても、中身的には大丈夫かと思えます。一応、試験報告書には両方出していたということがございます。

○三森座長 山崎専門委員、いかがですか。削除することも考慮してよいということですが。

○山崎専門委員 そうですね。非常に少ないということを行っているだけだと思いますので、お任せできるかと思えます。

○三森座長 そうすると、削除しますか。

○関谷課長補佐 少し紛らわしいということでありましたら。

○三森座長 4～5行目の40 ppb未満となったところまでですか。

○関谷課長補佐 そうですね。「いずれの被験動物においても5-OH体は40 ppb未満となった」と記載させていただければ、通常の実測値だということの特には断らなくてもよいかと思えます。

○三森座長 では、そのような形で。ありがとうございます。ほかはよろしいですか。なければフルニキシンについてまとめさせていただきます。一部修文がございますが、フルニキシンに係る食品健康影響評価については、本専門調査会において審議を行った結果、乳汁中の残留マーカについて記載した上で、フルニキシンのADIについては変更の必要はないということで、資料2をもとにいたしまして報告書を取りまとめたいと思います。専門委員におかれましては必要に応じて御意見を賜る場合もございますが、その節はよろしく願いいたします。事務局は作業をお願いいたします。

○関谷課長補佐 わかりました。それでは、事務局で先ほどの修正部分の案をつくりまして、先生方に御確認いただいきたいと思えます。その後、委員会に報告いたしたいと思えます。よろしく願いいたします。

○三森座長 それでは、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○福永専門官 それでは、御説明いたします。資料3を御覧ください。(案)動物用医薬品評価書酢酸メレンゲステロールに係る食品健康影響評価についてです。

これは昨年12月に行われました第129回動物用医薬品専門調査会で継続審議となったものがございます。今回は前回からの続きの生殖・発生毒性試験以降の御審議と、初めに戻りまして先生方からいただきました修文、コメント等の御説明、前回の確認事項の検討をお願いしたいと考えております。

35 ページ28行目を御覧ください。まず29行目に「二世代生殖発生毒性試験は実施されていない」と、寺本専門委員から御修文をいただいております。

30 行目から (1) 一世代生殖毒性試験 (ラット) でございます。こちらは F344 ラットに記載の用量の MGA が投与されております。投与期間は雌では交配前 14 日間、雄では交配前 60 日間、交配、妊娠、哺乳及び離乳を通じて更に 55 日間継続して投与されております。結果としまして 0.13 mg/kg 体重以上投与群で発情が抑制されております。

母動物の受胎率につきましては、0.06 mg/kg 体重/日投与群で 1 例のみが妊娠したとされております。

36 ページ 3 行目ですが、胚吸収数が 0.03 mg/kg 体重/日投与群で、対照値の 2 倍であったとございます。対照値の 2 倍ということに関しまして、前回どの程度なのかという御指摘がございましたが、メーカーから提出されました資料を確認しましたところ、対照値が 0.88、この 0.33 mg/kg 体重/日投与群では 2.0 という値でございました。

17 行目、0.06 mg/kg 体重/日以上投与群で血清プロラクチン濃度が有意に増加しております。また、0.13 mg/kg 体重/日以上ではプロゲステロン濃度が有意に低下しております。

臓器重量ですが、全投与群の雌で副腎、卵巣及び子宮の重量が直線的で用量依存的に低下を示しており、0.06 mg/kg 体重/日投与群で対照群との間に有意差が見られております。剖検で唯一認められた所見は、1 mg/kg 体重/日投与群の雌における副腎の小型暗色調であったとございます。

組織学的検査では、投与母動物の卵巣及び子宮に用量相関的な排卵抑制、黄体発達の抑制及び乳頭状子宮内膜過形成などのプロゲステロン作用が明らかになったとございます。これらは 0.13 mg/kg 体重/日以上投与群で有意であったということでございます。

33 行目からこの試験のまとめでございしますが、雌動物における NOAEL は 0.03 mg/kg 体重/日とございます。二重線で寺本専門委員から御修文いただいておりますが、雄では投与に関連した影響が見られなかったことから、NOAEL は最大投与量である 1 mg/kg 体重/日、児動物に関しましては 0.03 mg/kg 体重/日としております。

37 ページ (2) 一世代生殖毒性試験でございします。こちらにつきましても修文を寺本専門委員からいただいております。イヌ 4 匹に記載の用量の MGA が 240 日間または発情が起きるまで経口投与されております。なお、対照群は設けられておりません。

結果ですが、20 µg/kg 体重/日以上投与群のすべての雌で発情が抑制されたとございます。

10 行目、投与量の増加に従って、次第により長い間隔の性周期を示したというものでございます。

16 行目から (3) 一世代生殖毒性試験でございします。こちらはイヌの試験でございしますが、発情を抑制する最低有効量 100 µg/匹の MGA が経口投与されております。この試験につきましては 1 用量設定であるということで、参考試験として取り扱う旨を御連絡しましたところ、渡邊専門委員より了解しましたとコメントをいただいております。なお、小川専門委員と寺本専門委員からも修文をいただいております。

(4) 一世代生殖毒性試験はイヌを用いた交配を含む 2 年間の試験でございします。38 ページ表 9 にございしますように投与量が 0、1、2 µg/kg 体重/日、高用量とございしますが、8 µg/kg 体

重/日を1年間投与後、引き続いて4 µg/kg 体重/日を1年間投与した群がそれぞれの動物数で行われております。なお、この試験は慢性毒性試験の一部ということがわかっております。慢性毒性試験は28ページに記載がございます。

表8の※の記載ですが、実際には高用量の雄に関しましては8 µg/kg 体重/日を2年間投与しておりますので、脚注につきまして後ほど修正をさせていただきたいと思っております。

10行目から結果となりますが、高用量投与群で発情が抑制されております。

12行目、高用量投与群の平均妊娠数は、受胎数が減少したこと及び交尾数が限られていたことの両方の理由により低下しております。

15行目から、2年目の交配後、高用量投与群で分娩が障害された結果、死亡児数が有意に増加したとございます。

22行目からこの試験のまとめになりますが、雌動物では高用量投与群において発情抑制、分娩障害が見られたということで、NOAELは2 µg/kg 体重/日と考えられたとございます。また、追記を渡邊専門委員と寺本専門委員からいただいております、雄及び児動物に関しましてはNOAELは4 µg/kg 体重/日となっております。この4 µg/kg 体重/日につきましては、先ほどの雄の投与量が8 µg/kg 体重/日を2年間投与したということですので、少し変わってくるかもしれませんが、それについてコメントをいただければ幸いです。

27行目(5)は牛の一世代繁殖試験でございます。こちらはホルスタイン牛を用いまして0と2 µg/kg 体重/日のMGAが混餌投与されております。この結果としましては、影響は認められなかったということでございます。

同様に未経産と経産の牛に0と2 µg/kg 体重/日のMGAが889、736、371日間混餌投与されております。結果としまして一時的な受胎率の低下が見られておりますが、それ以外は発情、受胎率、妊娠率で調べられた繁殖能には影響は見られなかったとございます。また、子牛の平均重量は対照群よりも低下しましたが、離乳時体重は同程度だったとございます。

こちらの牛の試験に関しまして1用量設定であることから、参考試験として取り扱ってはどうかと事務局から御連絡しましたところ、渡邊専門委員からは了解しましたというコメントをいただいております。また、牛という動物を使っておりますので、適用対象動物のデータなので削除してはいかがでしょうかと、寺本専門委員からコメントをいただいております。削除するかどうかについても御検討をお願いします。

39ページ15行目(6)は牛の一世代繁殖試験になります。こちらは雄の子牛に0または1 mg/頭のMGAが、約210日齢の離乳から774日齢まで混餌投与されたものでございます。

結果としましては19行目からございますように、投与群ではより高い割合で雄が初回の雌への乗駕を拒否したとございます。受胎率につきましてはピンク色で色を付けておりますが、これはJECFAのレポートと実際にメーカーから提出されました値が異なっております、現在どちらが正しいのかの確認をしているところではございますが、後ろに実際にメーカー側から提出された、本来の原文の概要の数値を入れさせていただいております。

28行目から結果となりますが、雄牛の受胎能に明らかな有害作用はないことが示されている

というものでございます。

事務局からこの試験につきましても1用量設定であるということから、参考試験として取り扱ってはどうかと御連絡しましたところ、渡邊専門委員からは了解しましたというコメント、寺本専門委員からは適用対象動物のデータなので削除してはいかがでしょうかとありますので、先ほどの(5)の試験と同様に御検討をお願いいたします。

36行目(7)はラットの発生毒性試験でございます。こちらはラットの妊娠9~20日にかけて2 mg/kg 体重/日のMGAが皮下投与されたものでございます。

40ページに結果がございますが、2行目に結論としまして、本試験からMGAの発生毒性についての結論は得られなかったとあります。こちらは皮下投与という投与経路ということもありますので、参考試験として取り扱ってはどうかとしましたところ、渡邊専門委員、寺本専門委員から賛同します、了解しましたとコメントをいただいております。

9行目から(8)ラットの発生毒性試験になります。これはMGAの持続性徐放製剤が皮下投与された試験でございます。

13行目ですが、母動物につきましても臨床的行動、体重変化、摂餌量が記録されておりましたので、評価はできなかつたとされております。

15行目、同腹児重量及び平均胎児体重は25 mg/kg 体重/日以上投与群で有意に低かつたとございます。吸収胚数は100 mg/kg 体重/日投与群で有意に増加した。異常骨格につきましても有意に高い割合で100 mg/kg 体重/日投与群の同腹児で見られております。

31行目、本剤につきましても持続性徐放製剤のトキシコカインेटィクスの情報がないということでNOAELは設定できなかつたとございます。また、この持続性徐放製剤の皮下投与ということもございますので、この試験につきましても参考試験として取り扱いたいと考えております。渡邊専門委員と寺本専門委員からは修文とともに、この参考試験として取り扱う旨について了解しました、賛同しますというコメントをいただいております。

37行目から(9)ウサギの発生毒性試験になります。こちらはウサギの妊娠6~18日にMGAが混餌投与されております。

結果につきましても41ページの5行目からになります。母動物の体重は0.16 mg/kg 体重/日以下投与群で増加しましたが、より高用量では低下する傾向が見られ、1.6 mg/kg 体重/日以上の投与群で有意に低かつたとございます。母動物に関するほかの指標には見られなかつたということですが、ここの「見られなかつた」の前に「影響は」という言葉があるのですが、抜けてしまっておりますので、追記をお願いいたします。申し訳ありません。

8行目から胎児毒性に関してですが、0.8 mg/kg 体重/日以上で吸収胚数、浸軟及び死亡胎児数が大幅に増加したとございます。胚死亡率につきましても3.2 mg/kg 体重/日以上で100%に達しております。同腹児数は1.6 mg/kg 体重/日で減少し、生存胎児数、平均同腹児及び胎児の重量は0.8 mg/kg 体重/日以上で、有意に低下しております。

口蓋裂、彎曲足、臍ヘルニア及び不完全骨化等の顕著な催奇形作用が0.8及び1.6 mg/kg 体重/日で見られております。この作用につきましてもウサギはコルチコステロイドに対して胎児

毒性及び催奇形性を示すことが言われていることから、本試験で認められた知見に関しましては、コルチコステロイド活性によるものであると考えられております。

本試験のまとめでございますが、22 行目から 0.8 mg/kg 体重/日以上投与群において、生存胎児数、平均同腹児及び胎児の重量が有意に低下しておりますことから、胎児に対する NOEL は 0.4 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。こちらにつきまして修文を渡邊専門委員と寺本専門委員にいただいております。

26 行目から (10) ウサギの催奇形性試験になります。この試験につきましてはウサギの人工授精 6 日目に MGA の持続性徐放製剤が、単回筋肉内投与されたものでございます。こちらの投与経路につきましても JECFA では皮下投与と記載されておりましたが、メーカーから提出されております資料によりますと筋肉内投与ということで、後者に修正をさせていただきたいと考えております。

30 行目にこの試験の結果ですが、投与群の胚はすべて死亡し吸収されていたとございます。

35 行目から②の同様の試験になります。こちらにも MGA の持続性徐放製剤を単回筋肉内投与しております。

結果は 42 ページの 8 行目でございます。15 mg/kg 体重以上で胚致死性、5 mg/kg 体重で胎児毒性を示したとございます。この二つの試験について 12 行目から、NOEL は設定できなかったとしております。理由としましては 13 行目後半より、MGA の持続性徐放製剤のトキシコキネティクスについての情報が得られていないこととございます。これらの二つの試験につきましても持続性徐放製剤の皮下投与ということもございますので、参考試験として取り扱いたいと考えております。これにつきまして渡邊専門委員から了解しましたとコメントをいただいております。

(11) はウサギの生殖毒性試験でございます。ウサギに 0.5 mg/kg 体重/日の MGA を種々の期間経口投与されております。比較対照としまして酢酸トレンボロンまたはゼラノールが皮下投与されております。

こちらの結果としまして 30 行目からになります。幼若期に MGA が投与された場合は体重及び器官重量が有意に増加しております。妊娠/授乳期に MGA が投与された雄の精巣重量は有意に小さかったとございます。

34 行目、成獣期に MGA が投与された場合は雄の精巣に軽度の精上皮脱落が見られたとございます。

35 行目に幼若期に MGA が投与された場合は、FSH 及び LH の基準濃度が 6 週齢では低かったのですが、12 週齢では低くなっていないということとございます。こちらの試験につきましても MGA の用量が 1 用量という設定でございますので、参考試験として取り扱いたいと考えております。これにつきまして渡邊専門委員より了解しましたとコメントをいただいております。

43 ページの 3 行目から免疫毒性試験について説明を続けさせていただきます。

4 行目の後半に原文として最初は「ハムスター頬袋の肉芽腫の誘導に」と記載していたので

すが、実際の JECFA レポートのリファレンスから原文を当たりましたところ、ハムスターを実際に使った試験ではなく、後に書いてありますラットの背部皮下に作出した気腫にクロトンオイルを注射して、炎症を起こした試験ということがわかりましたので、記載を修正させていただきます。この試験では MGA は抗炎症作用を示したとございます。

7 行目、ヒトにおきまして MGA は、デキサメタゾンの約 1/40 の血清コルチゾール濃度抑制活性を有するとございます。

9 行目、MGA は高用量においてですが、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロンのような高用量のグルココルチコイドと、同程度の抗炎症及び免疫抑制を示したとございます。免疫毒性試験は幾つかございますが、表 9 にまとめてございます。こちらにつきまして修文を寺岡専門委員からいただいております。

結果は 44 ページ 4 行目にございます。「以上のことから、MGA はプロゲステロン作用の最小有効用量では免疫毒性作用は持たないと考えられる」とございます。

11. ヒトにおける知見が 7 行目からございます。ヒトにおける試験の成績から、MGA を大量連日投与しても、ヒトにおける耐受性が十分によいことが示されているということで、ヒトにおける試験の概要を表 10 にまとめております。

45 ページ目の表の一番上でございますが、女性の人数が不明ということですが、こちらにつきましては MGA の 5 mg/日を経口投与したところ、月経開始の遅延は見られなかったということでございます。この 5 mg/日を体重に換算しますと 80 µg/kg 体重/日ということでございます。

次の段の試験ですが、女性 3 人に 2.5 mg/日の MGA とエチニルエストラジオール 0.05 mg/日を併用して投与しております。この経口投与試験でございますが、子宮内膜の腺及び血管の発達が抑制されたとございます。

次の段になりますが、エストロゲンで薬物刺激された無月経女性 11 名で MGA とエストロゲンを投与した試験ですが、これはいずれにつきましても消退出血が見られたということでございます。

コメントなのですが、前のページの 12 行目になります。これらの試験につきましては「いずれもかなり古く、限られた条件での投与と見受けられますが「大量連日」という表現は不明瞭に思われ、また、耐受性が十分によいと言い切れるのか躊躇されます。肝臓に対する影響も明らかと言えるのか、コメントがほしいと考えます」と小川専門委員からコメントをいただいております。

45 ページ 4 行目に戻らせていただきます。こちらは前回からの確認事項でヒトにおける MGA の感受性についてということもありまして、JECFA の第 70 回のレポートを参照にヒトにおける MGA と同様の作用を持つ酢酸メゲストロール、酢酸メドロキシプロゲステロンを用いた用量との比較に関する記載を追記させていただきます。ヒトでは MGA は治療薬として使用されておきませんが、関連物質である酢酸メゲストロールと酢酸メドロキシプロゲステロンが避妊、子宮内膜症及びがんの治療等に用いられております。

使われる経口の用量でございますが、30～80 mg/日の範囲でございます。避妊に経口的に使用される酢酸メドロキシプロゲステロンの量は低く、2.5～10 mg/日の範囲であったとございます。ヒトと実験動物におけるデータから、子宮内膜における活性については MGA は酢酸メドロキシプロゲステロンの約 4 倍の効力を有しているということで、この情報と酢酸メドロキシプロゲステロンの最低薬理学的活性用量の情報から、子宮内膜における活性と明確に認識できる用量としまして、ヒトでは MGA の経口用量 0.5 mg/日以上が必要ではないかということが示唆されております。

19 行目から専門委員のコメントとしまして、先ほどの表 10 に関連することになりますが、「2.5 mg/ヒトでの子宮内膜及び血管の発達抑制や消退出血は、MGA の作用ではないでしょうか」というコメントを、松尾専門委員からいただいております。

「牛でホルモン作用が現れる用量とヒトとの間で大きな隔たりがありますが、霊長類の間でも NOAEL と LOAEL の差はありますが、同一種間で 4 倍程度の差があるようです。ヒトにおいても同様にばらつきがあると考えられます」とコメントをいただいております。

以上です。よろしくお願いいたします。

○三森座長 ありがとうございます。ただいま事務局から生殖・発生毒性試験からヒトにおける試験までの説明がありましたが、幾つか検討しなければいけないところがあります。35 ページの 9. 生殖・発生毒性試験から入っていきたいと思いますが、38 ページの 26 行目までについて御質問、コメントなどありますでしょうか。

○寺本専門委員 少し修文も始めたのですが、事務局からの評価書（案）の到着を待っていたということがあって、結局最後まで修文の作業をやり切れておりません。もう一つ、渡邊専門委員とのディスカッションができておりませんので、全体の修文についてはまた渡邊専門委員と確認させていただいた後に、訂正も出てくるかと思えます。そういったところでお許しいただきたいと思えます。

36 ページで事務局にお尋ねしたいのですが、4 行目で胚吸収数が対照値の 2 倍ということで、対照群の値と投与群の値それぞれの数値をメーカーさんからいただいたという説明がございましたが、報告書が手に入ったということでしょうか。

○福永専門官 報告書といいますか、JECFA に提出されました資料の概要をメーカーからいただいた形になっておりまして、試験の細かいデータではなくて、集計等がされた結果的なものになってございます。

○寺本専門委員 ここの部分で一番欲しいのは 2 倍ということと、有意差があったのかどうかという点なのですが、それはいかがでしょうか。

○福永専門官 数値につきましては対照では 0.88、0.03 では 2.0 と値を得られてはいるのですが、統計学的処理はなされていない状況にございます。

○寺本専門委員 統計処理を求めることは可能ですか。要するにここの部分は胚致死作用があるかどうかを判断するに当たって必要な部分なものですから、有意差でなければ数値的には多少コントロールが大きくても、剤の影響とみなさなくてもよいだろうと思えますので、もし確

認ができるのでしたら。

○福永専門官 海外のデータではありますが、日本に関連する企業がございますので、統計処理ができる状況かどうか確認させていただきます。

○寺本専門委員 こういう数値まで手に入ることはわかりませんでしたので、前回からの引き続きで倍増という表現をすると2倍に増えたと読み取れるので、単純に数値的に2倍だったという表現にとりあえず書いておいたということです。これは事務局のお返事をいただいてから、また考えさせていただきます。

○福永専門官 わかりました。

○三森座長 37 ページに (2)、(3)、(4) とありますが、この辺はいかがでしょうか。(4) は先ほど事務局から説明がありましたように、38 ページ 24 行目で雄の動物に対する NOAEL の記載が 4 µg/kg 体重/日になっていますが、雄は 2 年間 8 µg/kg 体重/日で継続投与されているということです、どうするかということです。これについても寺本専門委員、渡邊専門委員とまだ御議論されていないということでしょうか。

○寺本専門委員 まだできておりませんし、雄は 8 µg/kg 体重/日という部分が JECFA の評価書からは読み取れませんでしたので、これもまた事務局にコメントをいただいてからになるかと思えます。

もう一つ、(4) のイヌの試験については一応 NOAEL が出せるかなと思って修文をしてきているのですが、一番後の食品健康影響評価に関係していきませんが、イヌの慢毒試験では NOEL を求めるのには適さないという扱いにされております。そのことと関連して考えると、生殖毒性試験についてはイヌの慢性毒性試験の一部として実施したという形になっておりますので、本体がそういうことだと付属の試験で NOAEL は、少しどうかなという感じがしております。

○三森座長 事務局、寺本専門委員にはこの資料をお送りしているのでしょうか。

○関谷課長補佐 提出された資料についてはお送りしてはおりますが、時間的なものが足りなかったもので、そこは今日恐らく継続審議となると思えますので、詳細に関しては次回に向けてこちらとしても表記を修正させていただいて、余裕を持って先生方に御確認いただければと思っております。

慢性毒性の話としましては 28 ページで、一応こちらでは後ほど少し御説明をさせていただく予定ですが、29 ページの 39~40 行目で、前回御審議いただいた後から NOAEL は 2 µg/kg 体重/日と考えられたという、今の案にはなっております。

○三森座長 イヌの慢性毒性では NOAEL は 2 µg/kg 体重/日ということですね。後ほどの説明になるかと思えますが。

○関谷課長補佐 そうですね。追加資料に基づいて御議論いただいて、一応の案をお示ししております。

○三森座長 そうすると、38 ページのイヌの一世代生殖毒性試験についても、NOAEL は慢性毒性と併せて出しておいた方がよろしいということになりますか。

○寺本専門委員 そうですね。

○三森座長 雄が2年間8 µg/kg体重/日で継続しているので、38ページ24行目は再度検討ということでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 今回の点に関しましては、もう一度寺本専門委員などと検討させていただきたいと思うのですが、それ以外少し細かなところで修文がまだ不完全なところがあると思うのですが、一つだけ確認しておいていただきたいのですが、(3)一世代生殖毒性試験の1行目の10 µgが100 µg/匹ということで、これは修文というか、もともと違っておりましたので、それに伴いまして52ページに、これは後で結構なのですが、無毒性量の比較表も修正させていただきましたので、後でまた御確認いただければと思います。

○三森座長 52ページのどこになりますか。

○渡邊専門委員 失礼しました。下から3個目の一世代繁殖試験です。0.01を0.1と修文しています。

○三森座長 修正されているのですね。わかりました。

それでは38ページの27行目(5)一世代繁殖試験から、区切りのよいところというところと42ページの19行目ぐらいまででしょうか。その辺で先ほど事務局から38ページ(5)一世代繁殖試験ですが、適用対象動物のデータであるので削除してよろしいのではないですかというのが、39ページ13行目に載っております。次の(6)も同じコメントで、参考というよりは削除してよいのではないかというコメントを寺本専門委員から出されておりますが、これについて御議論いただきたいと思います。

通常のリスクアセスメントをしていく上には適用対象動物、牛といった動物についての毒性試験での評価は通常しないので、寺本専門委員の御意見もごもっともだと思いますが、いかがいたしましょうか。

○寺本専門委員 今、三森座長がおっしゃったようなことで少しコメントを書かせていただいたのですが、後ろの部分、特に食品健康影響評価の部分に書いていくと、牛が特に感受性が高いという部分が出てきます。もしそういうことを触れていくということであれば、それとの兼ね合いで参考データとして残した方がよいという考えも出てくるかなと、今は考えています。

○三森座長 ということは、参考試験という形で残しておいてもよろしいのではないかということですね。最後の食品健康影響評価での評価の一つの参考となるのではないかということですので、よろしいでしょうか。38ページの(5)と(6)については、参考試験としてとどめておくことにいたします。

39ページ(7)、40ページ(8)辺りはいかがでしょうか。ほとんどここは皮下投与となりますので、これも参考試験ということでもよろしいのではないかと思います。

○寺本専門委員 40ページ11行目で徐放製剤が単回皮下投与という部分で「単回」を削除しました。これは徐放製剤なので1回しか皮下に入れないはずなので、間違いではないと思うのですが、単回が付いているといわゆる単回投与というものと誤解を招くかなと思って、むしろない方がよいと思いました。

○三森座長 徐放製剤ですので、置いておけばそれですずっと効いているという形ですから、単

回は要らないですね。

40 ページ (9) の発生毒性試験ですが、そこからはいかがですか。

○渡邊専門委員 先ほどの (10) の催奇形性試験のウサギの部分なのですが、これは JECFA の資料では①、②の先ほどの徐放製剤の単回皮下投与で、資料では①はそのように読み取れるのですが、②は特に皮下投与は読み取れないのですが、これは先ほど御紹介いただいたオリジナルの資料では、両方とも筋肉内投与ということによろしいのですか。②も筋肉内投与ですか。こちらは JECFA の資料にも書いていないのです。両方とも筋肉内投与によろしいのですか。

○関谷課長補佐 済みません、今、確認をしております。

○三森座長 確認をさせていただく間に、それ以外いかがですか。

○福永専門官 先ほどのところなのですが、参考試験 402 ページのリファレンス 45 に当たる試験なのですが、Administration route が intra-muscular という形で書いてございます。それに従いまして JECFA の表記ではなく、こちらの参考資料の投与経路に修正をさせていただいているところでございます。

○渡邊専門委員 どうもありがとうございました。

○三森座長 では、ここは筋肉内ということで、単回はどうしますか。先ほどの皮下は徐放製剤ということで単回を外していますが、同じようにしますか。

○渡邊専門委員 はい、合わせて。

○三森座長 では単回は外してください。それと 42 ページ 21 行目 (11) 生殖毒性試験は経口投与ですが、1 用量しかなく、これも参考試験ということで、寺本専門委員、渡邊専門委員も御了解されているということですね。

以上のところまでについてはもう少し見直しをしていただいて、修文が増えるということで次回まわしとさせていただいてよろしいでしょうか。

43 ページ 3 行目 10. 免疫毒性試験に移ります。免疫毒性試験で御意見、御質問などありましたらお願いいたします。

事務局、本日は寺岡専門委員が本日お休みですが、赤字はほとんど寺岡専門委員ですか。

○福永専門官 修文は寺岡専門委員からいただいております。

○三森座長 44 ページの 4~5 行目に結論が出ておりますが、プロゲステロン作用の最小有効用量では免疫毒性作用は持たないという結論になっているということです。

7 行目 11. ヒトにおける知見ですが、ここについては幾つかコメントが来ておりますが、表 10 について少し修文がされてきているということと、45 ページ 4 行目から酢酸メドロキシプロゲステロンについて、比較の文書が加わっているということでございますが、11 のヒトにおける知見について御質問、コメントなどがありましたらお願いいたします。

○松尾専門委員 コメントを加えられました最後、ヒトにおけるメレンゲステロールの投与量が 0.5 以下ですね。こういうふうを考えられるのはどういう根拠の下に出てきているのでしょうか。ヒトの体重が 60 kg として 0.5 以上必要であるのは、どのヒトのデータで影響があったから、ここまでやったら大丈夫だろうということですか。

○関谷課長補佐 これは JECFA の 70 回の報告書そのものを引用してきておりまして、参考資料でいきますとタグ 3 の 70 ページ 13 行目辺りに実際の 8 µg という記載がございますが、その上からこの段落自体で酢酸メドロキシプロゲステロンとの比較等で考察をしている箇所になります。したがって、8 µg/kg 体重は 0.5 mg/ヒトということですが、実際に酢酸メレンゲステロールを投与した試験があるということではなくて、比較をして類似の化合物から推定をしているというものでございます。

○三森座長 松尾専門委員、よろしいですか。あと 44 ページ 12 行目からコメントが出ておりますが、これは本日御欠席の小川専門委員ですか。

○福永専門官 はい、小川専門委員からです。

○三森座長 これについては小川専門委員がいらっしゃらないので、次回でよろしいですか。

○関谷課長補佐 ここについては評価書（案）8 行目の記載についての御指摘ですが、小川専門委員にも御確認して、次回までに修文の案と御意見をいただくような形にしたいと思います。

○三森座長 表 10 に対するコメントが 45 ページ 19 行目から載っておりますが、これは松尾専門委員からですか。少し御説明いただけますか。

○松尾専門委員 この表から見ましたら、原文を見まして 2.5 mg/日の投与で、女性で子宮内膜の成長に対して影響があると書いてあったものですから、それに対しては影響があると認識すべきではないですかというイメージなのですが、それがまず一つです。

最終的な評価との関係があるのですが、NOAEL を決める上において統計的な有意差なしに変化があったというところととっているのが 5 µg だと思うのですが、それとの関係でどういうとり方をするのか確認をしたかったというのは、後にも書いているのですが、それとの関係で述べさせてもらっているのが現状です。

○三森座長 ADI 設定に持っていくときには、この辺のことも考慮した上でということですか。

○松尾専門委員 どの作用をもって捕まえるのだということ、その根拠となるべきところをはっきりさせた方がよいのかなと。例えばホルモン作用として出てくる。それが有意的に出てくる、あるいは有意的に出てこなくても、出てきているものに対して霊長類であるからとる。または霊長類ではないからとらない。その辺に対してどういう考え方をしていくかということをはっきりしなかったものですから、はっきりさせた方がよいかなと思ったものです。

○三森座長 そうしますと、これは後ほどの食品健康影響評価に入っていきますね。本委員会での ADI 設定の 49 ページで、再度御議論いただくことでよろしいですか。

○松尾専門委員 はい。

○三森座長 わかりました。それ以外に何かございますか。なければ引き続き資料の説明をお願いいたします。

○福永専門官 それでは、前回御審議いただいた後に、幾つか各担当の専門委員から修文いただいておりますので、それを中心に初めから御説明をさせていただきます。

7 ページの薬物動態試験ですが、17 行目からのウサギの薬物動態試験につきましては、頭金専門委員から修文をいただいております。(3) につきましても同じく修文をいただいております。

す。

9 ページ 31 行目から (7) 代謝試験 (ヒト) ですが、35 行目のグルクロニドという文言を「グルクロン酸抱合体」ということで、石川さと子専門委員に修文をいただいたのですが、こちらはクエスチョンマークが付いてきた状況ですので、この形でよろしいか御確認をいただければと思います。

11 ページ 図 1 ですが、この図につきましては石川さと子専門委員から前回の図が見つらいということもありまして、作成して御提供いただきました。

13 ページ (5) 残留試験 (牛) ⑤ ですが、こちらにつきましても頭金専門委員から修文をいただいております。

23 行目 (7) 未変化体の残留の表 3 につきましては、数値が JECFA では平均値を用いたもの、原文では個々の数値を用いたものということをございまして、表の記載をどうするかお尋ねしましたところ、頭金専門委員から表 3 は削除して問題はないのではないかとコメントをいただきましたので、本文と実際の数値の混乱というものがございまして、事務局としましても削除したいと考えております。

15 ページ 38 行目から遺伝毒性試験になります。16 ページ表 3 の一番下、DNA 損傷 (アルカリ溶出) 試験につきまして、用量に 3) の脚注を付けてございました。この脚注の S9 の由来につきましては、メーカーから提出されました資料からマウスとラット両方の S9 を用いていることを確認できておりますので、この記載につきましては JECFA では記載されておりますが、削除させていただきたいと思っております。

17 ページ 2 行目からの MGA の遺伝毒性に関する記載につきましては、文献を確認した後、問題がなければ削除しようという形になっておりましたが、8 行目から石川さと子専門委員からコメントをいただきまして、文献を読むとただ削除するのではなく、適切に記述することが必要かと思いましたが、10~19 行目にかけて修文をいただいたところがございます。ただ、この修文内容につきまして意味合い的にわかりにくい部分もございまして、その記載のさらなる修正につきましては現在、石川さと子専門委員にお願いをしているところがございます。結果としまして遺伝毒性物質ではないということは結論づけられるということでございます。

19 ページ 4 行目から (2) 10 日間亜急性毒性試験 (マウス) について、コメントを追記させていただいております。参考扱いにすることにつきまして見解ということで「本専門調査会では、本試験を参考試験とした」と追記をさせていただいております。今まではこのような記載をしてはいなかったのですが、試験の扱い方につきましてわかりやすく考え方を書く必要があるのではないかと、今回改めて記載させていただいた次第です。同じように参考試験としているものにも追記しているのですが、このような記載が必要かどうか、あるいはどういった記載がよろしいかについて御意見をいただければと考えております。

39 行目 (5) につきましては動物数が不明となっておりますが、メーカーから提出されました資料を確認しましたところ、実験で使われました動物数は確認できましたので、40 行目に

ありますように雌 20 匹/群という内容を追記させていただいております。

21 ページ 28 行目 (8) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) でございます。こちらにつきましても前回、29 ページのステロイドとはどういった物質かという御質問等がありまして、メーカー側の資料を確認しましたところ、MGA を投与したものと確認できております。繁殖毒性試験とありますが、その内容につきましても先ほど御説明させていただきました 9. (1) 一世代生殖毒性試験から得られた F1 世代を用いていることも確認できておりますので、脚注のように追記をさせていただいております。

この試験につきまして 22 ページ 3 行目から「観察されたこれらの影響は、MGA のプロゲステロン及びコルチコステロイド活性によるものと推定された」と最初は書いてありましたが、この記載につきましても推定なので削除が必要かどうか御意見をお願いしましたところ、寺岡専門委員、天間専門委員、山手専門委員、小川専門委員から削除をして問題ないと思いますという御意見をいただきましたので、3~4 行目の文章は削除したいと考えております。

22 ページ (9) 22 日間亜急性毒性試験 (ウサギ) ですが、39 行目が見え消しになっておりますが、この記載につきましても推定ということで削除が必要かどうかお聞きしましたところ、同様に寺岡専門委員、天間専門委員、山手専門委員、小川専門委員から削除して問題ないと思いますというコメントをいただいておりますので、削除したいと考えております。

24 ページ 6. ホルモン作用に関する試験に入ります。(1) ~ (3) までサルを用いた投与試験なのですが、雌のみが使用されておりまして、内分泌臓器である下垂体、副腎、卵巣、子宮等の病理組織所見がございません。これについて若干議論が必要ではないかという御意見がありましたので、専門委員の先生方からの御意見、御審議いただければと思っております。

(1) 投与試験 (サル) ①ですが、28 行目 NOAEL につきまして公比がこの試験はとても幅が広がったのですが、NOAEL は 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日~15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日未満、この 1.5~15 の間にあると考えられたという形で修文を三森座長からいただいております。ただ、小川専門委員から 29 行目にありますように、この試験について「機能を見ることである程度ホルモン作用に関する影響は検討できていると考えますが、その結果から NOAEL を設定することはできないのではないのでしょうか。あるいは「ホルモン作用に対する NOAEL は 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と考えられた」という表現の使用はできるのでしょうか」というコメントをいただいております。

25 ページ (3) 投与試験 (サル) ③は、26 ページの 3 行目から松尾専門委員と小川専門委員からコメントをいただいております。「LOAEL について有意差の示されていないホルモン作用を対象に LOAEL とする根拠を明確にする必要があります。牛での排卵抑制作用と関連します。霊長類で示された adverse な作用と判断するのでしょうか。」また、「全臓器に対する影響を見た試験ではないので NOAEL、LOAEL は設定できないとするか、ホルモン作用に対する LOAEL は 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と考えられたとしてはいかがでしょうか」といただいております。こちらにつきましても議論をお願いしたいと思います。

(4) 投与試験 (牛) でございます。こちらは前回の御審議の際、文献の原文に当たりまして確認をすることになっていたのでございます。21 行目から修文案を寺岡専門委員、天間専

門委員、山手専門委員、松尾専門委員から、それぞれいただいたところでございます。

ただ、コメントとしまして 23 行目から同じく寺岡専門委員、松尾専門委員、天間専門委員、山手専門委員、小川専門委員からいただいておりまして、まず寺岡専門委員からは、この試験について「最大の問題は対照実験を行ってないことであり、実験として成立していないとみなされても仕方がない」といただいております。

松尾専門委員からのコメントといたしまして、「追加文献の示された実験方法、投与期間、投与群数が異なっています。JECFA の報告書では十分に内容が把握できないように思います。まずはここに試験を明瞭に記載すべきと考えます」といただいております、27 ページ 24 行目の下から事務局案としまして、差替えの案を御提示させていただきました。

コメントの続きですが、27 ページ 4 行目から、「提示の文献では排卵抑制が 1 mg/匹以上ですべての個体で観察されていることを示し、0.5~2 mg/匹の用量で 72 匹の排卵同期化とその後の排卵を調べ、排卵が起こらなかったものを 4 例としています。また、2 回の交尾での受胎率は影響を受けていないとしています。期待される作用と扱っているのではないかと考えますが、生体への影響は出ています。上記サルでの投与試験のホルモン作用の取扱いと絡み合うのではないかと考えます」といただいております。

次のコメントですが、天間専門委員からは、「論文には 0.16 µg/kg の混餌投与群では発情が 40 %抑制されること、そして、その抑制作用は投与量に依存的であることが記載されています。やはり、牛では他の動物より感受性が高いように見受けられます。評価書案 1. (7) 使用目的及び使用状況では 0.25~0.5 mg/頭が成長促進や発情に用いられているとあることから、その論文の結果の信憑性が裏付けられています。しかし、そうだからといって、その牛での値を感受性の比較的高くない人間相手の ADI の設定に機械的に反映させることには戸惑いを感じます」とあります。

次のコメントですが、山手専門委員からは、「この現象は有害とするよりも薬効と捉えることができると思います」といただいております。

小川専門委員からは、「追加文献から 62.5~400 µg/匹での作用が示唆されており、かなり低用量から作用があるものと考えられますが、全臓器を見ていない試験なので「NOAEL が設定できない」とするのが妥当と考えます。「ホルモン作用に対する LOAEL は 0.16 µg/kg 体重/日と考えられた」とするには、各群の匹数や用量相関性が不明すぎると思います。発情が 40 %減少を有意に見るかどうかが問題かもしれませんが、この試験の全容は不明瞭であり、この結果を重視することは困難と考えます」といただいております。

28 ページからは (5) で同じ牛の試験を記載させていただいております。14 行目から「1 用量しか設定していないことから、本専門調査会では、本試験を参考試験とした」と付け加えさせていただいております。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。ホルモン作用に関する試験まで御説明いただいたわけですが、幾つか検討しなければいけないことがありますので、まず 7 ページからの薬物動態試

験から残留試験までについてコメント、御質問などありましたらお願いいたします。

9 ページに確認事項がございます。35 行目の「グルクロニド」を「グルクロン酸抱合体」としましたが、これでよろしいですか。山崎専門委員、いかがですか。

○山崎専門委員 これ結構です。

○三森座長 わかりました。

○山崎専門委員 もう一件よろしいですか。11 ページの構造式ですが、反応が進むところを矢印で書いていただいているところに、四角で C2 位水酸化であるという反応を書いていただいているところと書いていないところがあります。D から B への反応と親化合物から E への反応は、同じ C2 位の水酸化であります。省略してしまうのが簡単ではないかということをおもいました。統一という意味で。

○三森座長 外してしまうということですか。

○山崎専門委員 その方が簡単かと思えます。書くのも簡単ではありますが、どちらでも構いません。

○三森座長 よろしいですか。

○関谷課長補佐 では、外してしまうということで。

○三森座長 それ以外に 13 ページ表 3 については、削除してよろしいのではないですかということですが、これについてはよろしいですか。

○山崎専門委員 削除でよいと思えます。

○三森座長 それ以外で何かございますか。遺伝毒性試験の前までです。ホルモン活性まで入りますが。

○熊谷委員 お伺いしたいのですが、14 ページ (8) ①の牛及び何々という文章なのですが、少し私自身はよく理解できないのですが、これはどういう意味ですか。

○関谷課長補佐 これは JECFA の資料でして、参考資料の 91 ページの真ん中から少し下に該当する記載がございます。事務局で感じたところでは、牛など *in vitro* でもそうなのですが、代謝物が量的にたくさんできないということで、それらの試験は不十分である。したがって *in vitro* で受容体の活性化、遺伝子発現系で、ここに書いてあるようなものを見てみたというようなことだと思ったのですが。

○熊谷委員 英語のままでも私はよくわからないのですが、どなたか解説していただけませんか。

○福永専門官 評価書 10 ページ 17 行目にもあるのですが、MGA が混餌投与された牛の組織あるいは排泄物中の代謝物の濃度が非常に低かったということがございましたので、この代謝物の同定、代謝経路につきましては *in vitro* の試験系である程度得られたものを代謝経路として考えているところがございます。したがって、14 ページにつきましては、そういった理由から牛あるいは *in vitro* の試験で行われたものは、有効性や毒性に関する試験に関して不十分と考えられるのではないかとということで、牛及び *in vitro* 試験系において記載されているものと考えております。

○熊谷委員 全般の御説明は非常によくわかったのですが、それがこの文章になるのはあまりよくわからないのです。大体、原文を読むと *The small quantities of metabolites of MGA* が不十分な研究であると書いてあるのです。こういう文章があり得るのかなど。済みません、すごく些細な文章面のことになってしまって申し訳ないです。

○三森座長 熊谷委員がただ今御指摘の評価書の 14 ページ 16 行、17 行は英文をうまく表現していないですね。*in vitro* 試験系で得られているデータは、従来用いられている実験動物の *in vivo* モデルに比べると不十分な試験であるという意味だと思うのですが、これを読むと 17 行目は *in vivo* での牛または実験動物における試験は不十分な試験であるとなってしまって、逆のことを言っているような感じですね。ここは検討が必要かと思います。

○関谷課長補佐 もう一度確認をしまして、修正案を先生方に見ていただきたいと思います。

○三森座長 特に頭金専門委員と山崎専門委員にここは見ていただいて、修正していただきましょう。

○関谷課長補佐 はい、わかりました。

○三森座長 それ以外にいかがですか。なければ遺伝毒性試験に入りますが、15 ページ 38 行目からです。ここについては 17 ページ 1 行目から削除しましょうという話だったのですが、よく読んでみたらもう少し適切に記述しておいた方がよろしいのではないかということで、17 ページ 10～18 行目まで、石川専門委員からこのような文案が提案されてきております。これについて能美専門委員から何かコメントはあったのでしょうか。

○関谷課長補佐 追記された内容を御確認はいただいているのですが、特に御意見をいただいているので、最終的に本当に大丈夫かというところまで、確実な確認はとれていない状況です。

○三森座長 そうしましたら次回の調査会までに、能美専門委員にもこの文章については内容を確認していただくということでよろしいですか。

○関谷課長補佐 はい、お願いします。

○三森座長 17 ページ 25 行目から単回投与毒性に入りますが、単回投与はよろしいでしょう。

18 ページ 10 行目から亜急性毒性試験が載っておりますが、19 ページの上から 4～6 行目です。参考試験とするという文章を事務局が入れたということでございますが、これを入れるということは評価書すべてに適用することになりますね。

○関谷課長補佐 そうです。全部書き切れていない部分がございますが、書くとなれば全部に書くのかなと思います。

○三森座長 いかがでしょうか。理由を明記して、こういう理由なので本専門調査会では本試験を参考試験としたという結論を、入れておいた方がよろしいのではないかということです。評価書評価ですので、こういう文章は私も入れておいた方がよいと思います。誤解を招く危険性がありますので、そういう面では 19 ページの 4～6 行のような文章を参考試験の場合には入れておくという形で、作業をしていただくことになるかと思います。

したがって、19 ページ 22 行目も参考試験としたということですね。36 行目 (4) のマウス

の試験もそうだということになります。そうすると 19 ページ 39 行目 (5) 20 日間亜急性毒性試験も参考試験になりますので、その言葉をどこかに入れたいといけません。事務局よろしいですか。

○関谷課長補佐 はい。18 行目については追加していないので、追加する必要があるかと思えます。

○三森座長 20 ページ 21 行目(6)の亜急性毒性試験のラットですが、ここはよろしいですか。21 ページの (7)、(8) といきますが、(7) まではよろしいですか。

(8) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)ですが、これについては 29 行目にステロイドとありましたが、これは MGA だということで明確になりましたということです。

22 ページ 3~4 行目ですが、そこの表現についてはあくまでも推定であるということです。専門委員の皆様方のコメントを総括すると削除した方がよろしいということで、22 ページ 3~4 行目の文章は削除となったということです。

同じようなことが 22 ページ 22 行目 (9) 22 日間亜急性毒性試験におきましても、39 行目に書いてありますが、これらの有害事象は MGA のコルチコステロイド活性によるものと推察されたという、ここも削除ということです。よろしいですか。

23 ページ(10)29 日間亜急性毒性試験(イヌ)がありますが、ここについて LOAEL は 1 mg/kg 体重/日ということです。

24 ページ (6) ホルモン作用に関する試験ですが、(1) 投与試験(サル)①について 29~31 行目にコメントが載っておりますが、NOAEL を設定することはできないではないか、あるいはホルモン作用に対する NOAEL 1.5 µg/kg 体重/日と考えられたという表現の使用は可能でしょうかということです。これについては 24 ページ 3 行目に用量が書いてありますが、0、1.5、15、75、150 µg ということで、公比がしっかりしていないですね。1.5 µg と 15 µg の間は公比 10 です。15 µg と 75 µg の間は公比 5 になります。75 µg から 150 µg の間は公比 2 という形で毒性評価上、このように公比がばらつくのはよくないと思いますが、NOAEL を 1.5 µg とするよりは、15 µg と 1.5 µg の間ぐらいと考えたらどうでしょうかということをご提案しまして、28 行目に書かせていただいたということです。これについていかがですか。

ホルモン作用に対する NOAEL という言葉を使ったらどうかと 30~31 行目に書いてありますが、これについてはいかがですか。

24 ページ 6. ホルモン作用に関する試験ですが、これは試験パラメータとしてはホルモン作用をパラメータとして測定しているということで、従来の毒性試験とは違うことになります。そのようなことからホルモン作用があるところから有害作用とみなすべきと考えておりますが、これについていかがでしょうか。少し御議論をいただきたいということです。

25 ページ 16 行目から (3) 投与試験(サル)③がありますが、これについて 26 ページ 1 行目に LOAEL が 5 µg/kg 体重/日となっておりますが、3 行目からコメントが専門委員から出ておりますが、LOAEL について有意差の示されていないホルモン作用を対象に、LOAEL とする根拠を明確にする必要がある。牛の排卵抑制作用と関連しますと書いてあります。この有意差の

示されていないホルモン作用を対象にして LOAEL をとるとということについては、いかがでしょうかということになります。この辺のことにも関与してきますので、御専門の先生方からの御意見を伺いたいと思います。

○松尾専門委員 私自身もコメントをしているのですが、結局ここに書いてあるとおりにホルモン作用に対する有効性を見ているということで、ホルモン作用としてはこういうことが出てきたということを書いているだけだと思うのです。ただ、それを有害的なものとしてサルの③の実験では有意的ではないが、作用としてこれをとって、最終的には ADI に持っていつているということですが、これについてこれでよいのかは私も考えてほしいなという気はするのですが、牛に対してもそういう感じで、牛との違いをはっきりさせていく必要がある。

ただ、牛の実験では結局ホルモンとして使える有効性を見ていて、排卵抑制などそういうもので同期化に対して実験を実施していて、休薬した後に正常に排卵してきて妊娠もします。だから影響はないということを行っている。それは繁殖試験でも牛のテストで、休薬した後の 2 回目のブリーディングまでの間に成立してきて、正常値と同じであったということを書いて、この書き方は、ホルモン有害性についてはないのだろうという表現をとってきていると思うのです。そういうことかなという感じがするのです。だから、持っているものとしてこれはこういうものがありますよということは、書いておいた方がよいのではないかという気はします。

○三森座長 サルの 25 ページ 16 行目の試験の LOAEL で、JECFA は NOAEL に限りなく近いということで評価していると思うのですが、この値から ADI 設定に持っていつているわけです。松尾専門委員としては、ホルモン作用に対して有意差がないところから投与に関連すると持つていくべきかどうかという、そこについて本専門調査会としては何らかのコメントをつけておくべきということですが。

○山手専門委員 この剤はホルモン作用があるという意味で、毒性をどこからとらえるかは非常に私自身、試験を見ていて難しいなという印象を受けました。サルと牛の試験を含めてどう評価するかというところにポイントがいくと思うのですが、この剤は基本的には牛に投与されるものであって、そう考えると 26 ページ (4) の牛の試験は、牛の発情にどう影響を与えているかという薬効の延長上で見ている試験として、位置付けるべきではないかと思います。先ほどの 0.16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日で発情が 40 %抑制は、ここに書きましたが、有害とするよりも薬効と捉えた方がよいというのは、そういう観点で意見を出しました。

その一方でサルの試験は、やはりヒトを意識した上で、サルに対する発情への影響はどうかという試験として捉えるべきではないかと思います。サルの試験という意味では、少しでも発情に影響があるところを毒性として捉えた方がよいのではないか。有意差がなくても私はそのように考えております。

○三森座長 山手専門委員としては牛は適応種の動物での薬効を見る試験と捉えて、サルについてはヒトを対象にする毒性試験の一環だということで、そういう面ではサルの試験の場合にはホルモン作用に有意差がつかなくても変動してきていることから、そこを毒性と取るべきではないでしょうかという御意見でございます。

○舞田専門委員 私も今の御意見に賛成で、結局メレンゲステロールが残留した肉を食べて、それが人間に対して同じホルモン作用を示すのは、明らかに **adverse** な作用であると捉えるべきだと思います。したがって、そういう意味では評価書では (4)、(5) の牛の試験は逆に意味を持たないと思いますので、この部分は削除して (1) ~ (3) の霊長類の試験で評価をするという形でよろしいのではないかと思います。

○三森座長 舞田専門委員は山手専門委員とお考えが同じであることから、26 ページ (4) からの投与試験 (牛) については参考データということで、場合によっては削除してもよろしいのではないかと御意見でございます。

あと 2~3 人ぐらいから御意見をお伺いしたいと思います、いかがですか。

○天間専門委員 私は反対に考えたのです。最後は人間への作用ですが、牛へ使用することから、牛のデータも大切にすべきだなと考えたわけなのです。したがって、それで次の (4) はうまい具合に事務方がまとめてくれたのですが、こんなものでここにとどめておいたらよい。サルの場合は確かに ADI に反映するには、自分としてはあまりにも説得力が低いような結果だということで、戸惑っていますとコメントを書かせていただいたのですが、実際に自分も決めあぐねているところです。

○三森座長 サルのデータから ADI 設定に持っていくには、少し不備なところもあるのではないかと。牛の投与試験では標的動物に対してこういうデータがあるということで、そういう面では記載しておいてもよろしいのではないかと御意見でございますが、意見が完全に分かれています。いかがいたしましょうか。とりあえずそういう御議論があるということで、最後までいかないと議論できないと思いますので、とりあえずサルを後回しにします。26 ページの投与試験 (牛) ですが、皆さんよく見ていただきましてコメントをいただきました。それを総括しまして 27 ページ 24 行目に事務局案ということで、このような文章が提案されてきており、非常にわかりやすくなったと思います。

二つ試験があって、片方については対照群が設定されていない、1 群の動物数が少ないということで、NOAEL の設定には無理があるということです。もう一つの試験の 1 群当たり 18 頭で実施したものについては、明らかな **adverse effect** があるので、それは評価できるだろうということで、NOAEL は 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ という形でまとめていただいたのですが、27 ページ 24 行目からの事務局でまとめられた文章について、何か御意見はございますか。

○山手専門委員 舞田専門委員は牛の試験は削除してもよいと言われていたのですが、私自身は牛の試験はこういう形で事務局案があってもよいかなと思っています。ただ、一つ私が思っているのは、対照群が設定されておらずと最初の試験で書いてあるのですが、これは古い試験であるからかもしれませんが、私自身はこれは多分きちんとした発情周期を持った牛を選んで、それで投与していると思います。したがって、対照群ではなくて、これは投与前の状態と比較してという意味で、対照群はあえて設定されていないのは当たり前かなという気がいたします。勿論この文章は残しておいていただいてもよいと思うのですが、この試験としては対照群云々は、多分投与前と比べて発情が抑制されたという表現で、そういう目的でこの試験は行われて

いるのではないかという気がいたします。

それと同時に、この試験に関しては先ほど言いましたように、牛がこの剤を投与する対象動物ですので、あくまでも毒性というよりも、ホルモンの影響がどのくらいあるのかを見た試験だという認識で、評価した方がよいかと思います。

以上です。

○三森座長 そうしますと、対照群が設定されていないことは、むしろ書かなくてよろしいということですか。

○山手専門委員 対照群はないのは間違いないので、文章はあってもよいです。

○三森座長 試験開始前に正常値の値がありますので、それとの比較では一応評価できないことはない。しかし標的動物に対する一つの安全性など薬効を求めるための試験であって、毒性試験ではないということですね。しかしこういうデータがあるので、それも載せておいて、最終的にどう判断するかということ、最後の食品健康影響評価で御議論いただくことにさせていただきたいと思います。

ほかにコメントがないようでしたら、この形にさせていただきまして、事務局が 28 ページの慢性毒性試験から前回の調査会以降、修正されているところがございますので、その御説明を聞かせていただきましょう。お願いいたします。

○福永専門官 それでは、28 ページ 17 行目から慢性毒性試験でございます。こちらは 2 年間慢性毒性試験（イヌ）でございまして、メーカーから出されました資料をもとにいろいろ追記をしたのですが、一世代生殖毒性試験の一部として行われた試験であることは記載しても、実験方法と結果の間に齟齬が生じ、実験方法には妊娠・出産のことに触れていないにもかかわらず、結果には難産等の記載があるということで、記載について方法と結果が一致する内容にすべきという御意見がございましたので、オレンジ色の部分のような繁殖に関するところにつきましては、削除をしたいと考えております。

29 ページ 28～30 行目にかけて、メーカーからの資料及び公表文献から 1 及び 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を投与した雌雄と 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を投与した高用量の投与量の雄に、対照群との差は見られなかったという考察が記載されておりましたので、その結果を追記させていただいております。

それに伴いまして 38 行目から NOAEL に関しまして 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と記載させていただいております。

41 行目から次のページにかけまして、山手専門委員から「児動物に関して記載はないのですが、得られたデータからは、毒性試験の評価は可能かと思えます。児動物に対するデータの記述は除いてください」という御指摘をいただいております。

30 ページ 5 行目から小川専門委員より、もととなった公表文献の Summary にはこのような英語の記載があって、内容的にもほぼ全臓器を検索していることから、NOAEL は 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日としてよいように思われます。ただし、子宮頸部から体部の重量は用量相関的に増加していますが、有意差はありませんということで、個人的には繁殖を行った非定形的な 2 年間試験ではありますが、NOAEL を設定してよいと思いますとコメントをいただいております。

16 行目から発がん試験になります。

20 行目 (1) 24.5 ヶ月間発がん性試験 (マウス) ですが、こちらにつきまして 33 行目から乳がんの発生数の母数はどの程度だったのかという御質問がありましたので、メーカーから提出されましたデータをもとに母数を追記させていただいております。

31 ページ 1 行目、MGA の発がん性について確かな結論は導き出せなかったということにつきまして、松尾専門委員と小川専門委員からそれぞれコメントをいただいております。松尾専門委員からは母数が 61~71 匹/群において 2 から 4 への倍増ですが、発がん性に関して特異的な影響とはなっていないのではと考えますといただいております。

4 行目からは小川専門委員からでして、資料 3 の JECFA のレポートに途中死亡もほとんど検索できていると記載されているので、1 群の母数は 61~71 匹と考えられます。17 mg/kg 体重投与群の 4 例が対照群の 2 例に比較して増加とは言いにくいと思いますが、明確にされていませんので、この試験からは明確に言えないとするのも容認できると考えますというコメントをいただいております。

9 行目から (2) 33 ヶ月間発がん性試験でございます。前回の亜急性毒性試験で推測によるものは削除ということもございましたので、この試験の 24~26 行目にかけての文章は推測になるのではないかと事務局で考えましたので、こちらは削除が必要なものであるかどうか御意見をいただければと思っております。

32 行目から (3) 27 ヶ月間発がん性試験 (マウス) でございます。32 ページ 24 行目でございますが、「試験開始時の日齢が若い同じ系統のマウスの 25 %より著しく低かった」ことに関しまして、この記載は文献データをもとにしているのかどうか、本来 63~84 日齢のマウスと比較すべきではないかという御意見がございまして、それにつきまして寺岡専門委員からは、「この部分がなくても理解できるので削除でよいのではないのでしょうか。」

松尾専門委員からは、「比較対象についての適切なご指摘と思いますが、年齢差による影響を記載すべきと考えます。修正文に同意します」というコメントをいただいております。

天間専門委員からは、「この文章をもとに何かを言おうとしているのであれば必要でしようが、そうでもないので削除でよいと考えます」といただいております。

山手専門委員からは、「日齢の違いによる試験ですので、修文の形で残すのがよいと思います」というコメントをいただいております。

事務局としましては修文案の形で残させていただければと考えております。

8 行目の「腫瘍又は乳腺腫瘍を有するマウス数に明瞭な用量反応関係は観察されず」というところが見え消しになっておりますが、これは小川専門委員からの修文ということで、32 行目に報告書の整合性が不明ということで結果からの記載を採用すると、削除してもよいと考えますというコメントをいただいております。

33 ページ 1 行目 (4) 乳腺増殖性病変の修飾作用に関する特殊試験ということで、この試験は前回、発がん性試験としていましたところ、発がん性まで見ていないということで特殊試験という形に修文をいただいたものでございます。

29 行目から試験を記載する場所について事務局から問い合わせさせていただきましたところ、小川専門委員からは 6. ホルモン作用に関する試験に入れた方がよいのではないのでしょうか。ただ、その場合はホルモン作用に関する試験の記載場所は、発がん性の後にはいかがでしょうかというコメントをいただいております。発がん性試験ではないということもありますので、この試験の記載すべき場所について御意見をいただければと思います。

(5) 29 ヶ月間発がん性試験でございます。こちらは 34 ページ 38 行目に肝細胞腺腫に関しまして、最小有効投与量を事務局で記載しましたところ、肝細胞腺腫の最小誘発用量は 5 mg/kg 体重/日であったとしていると、修正を三森座長からいただいております。

この試験に関しまして 35 ページ 6 行目、肝臓に対する発がん性についての結論、過形成結節と肝細胞腺腫の用語について御質問がありまして、これにつきましては山手専門委員から、「結節性過形成と肝細胞腺腫は別物として評価しているようです。追加の記載で対応するしかないと思います」というコメントをいただいております。小川専門委員からは、肝臓の腺腫につきましては JECFA のレポート 21 ページからと 41 ページからとが一致していません。マウスでは adenoma と hyperplastic nodule は同じと認識しています。この記載の理由はわかりません。肝腫瘍の発生にはプロゲステロン作用の関与が疑われますが、MEA による抑制は見られていないということですので、確定的なことは言えないと考えます。もう少し考察が望まれるように思いますというコメントをいただいております。

15 行目からは、この試験が行われた当時は過形成結節と肝細胞腺腫は分けていたということで、ここでも別物としているはずですというコメントを、三森座長からいただいております。

17 行目から(6)発がん性に関するその他の知見におきまして、19 行目の記載につきまして、原文を当たって記載を修正するという宿題を前回からいただいていたところですが、こちらにつきまして事務局で直しましたところ、寺岡専門委員から修正をいただきまして、18 行目後ろから、プロゲステロン受容体は乳腺の成長促進及び乳腺のがん化における腫瘍プロモーションの役割を果たしていることが示されているという形に直させていただいております。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。慢性毒性から発がん性まで事務局に説明をしていただきましたが、修正された点についてコメントなどがありましたらお願いをしたいと思います。まず 28 ページ 17 行目から慢性毒性試験（イヌ）がありますが、オレンジ色の部分は繁殖毒性試験と重複するというので、全部削除したということです。

29 ページに緑色で示されてありますが、これはデータをいただいたので事務局で付け加えさせていただいたということです。これについて NOAEL をどうするかということですが、2 µg/kg 体重/日という形で評価できるのではないかというコメントがありますが、ここはいかがでしょうか。何かコメントはございますか。

○山手専門委員 29 ページの下の辺りに書いたのですが、条件付きですが、イヌの試験としてのいろんな検査を実施していますので、兎動物のデータをここから省いて慢性毒性試験として評価してよいと思います。

○三森座長 ありがとうございます。ほかに御意見がなければ、この修文の形で進めさせていただきたいと思います。

次に 30 ページ 16 行目 8. 発がん性試験でございますが、20 行目 (1) 24.5 ヶ月間発がん性試験 (マウス) です。これについては乳腺腫瘍の発生例数と発生母数を付け加えたということであって、対照群が 33 行目にあるように 71 例中 2 例に対して 17 mg/体重/日投与群で 68 例中 4 例であるということで、31 ページ 1~7 行目に書いてありますように、特に 4 行目からの小川専門委員のコメントでは、明らかに増加しているとみなすものではないということで、30 ページ 38~40 行目辺りに書いてありますように、ICR マウスにおける MGA の発がん性について、確かな結論は導き出せなかったという形でのよろしいということでございます。ここについては御異論なければ次にいきたいと思います。

31 行目 (2) 33 ヶ月間発がん性試験 (マウス) です。事務局からの確認事項は 24~26 行目の考察ですが、あくまでもこれは推測であるということで削除したいということでございます。修正案ではここは削除されているということですが、ここに対して何かコメントがありましたらお願いします。

○山手専門委員 これでよいと思います。

○三森座長 よろしいですか。それでは、31 ページ 32 行目 (3) 27 ヶ月間発がん性試験 (マウス) です。ここについては 32 ページ 24 行目から、評価書中に「試験開始時の日齢が若い同じ系統のマウスの 25%より、著しく低かった」という文章についてのコメントがありましたが、26~31 行目の専門委員からのコメントを総括いたしますと、修文案のような形でのよろしいのではないかということが一つ、もう一つは 32 行目ですが、評価書案中で「腫瘍又は乳腺腫瘍を有するマウス数に明瞭な用量反応関係は観察されず」というところがありますが、それについては小川専門委員からのコメントで 37~38 行目にありますように、報告書の整合性が不明瞭であって結果から記載を採用すると「明瞭な用量反応関係は観察されず」については削除してもよいということで、事務局としては削除しましたということです。ここについて何か御質問がありましたらお願いいたします。ないようでしたら、ここはそのような形にさせていただきます。

33 ページ 1 行目 (4) 乳腺増殖性病変の修飾作用に関する特殊試験については 6. のホルモン作用に関する試験に移動した方がよろしいということです。そのようなことでよろしければ 6. に移したいということでございます。発がん性のことを言っているわけではないので、よろしいですか。

○山手専門委員 ただ 6. に移すと同時に、発がん性試験の最後にホルモン作用を全部移したらどうかという小川専門委員の御意見だと思うのですが。

○三森座長 その場合、ホルモン作用に関する試験の記載場所を発がん性の後にはいかがですかということです。

○山手専門委員 一般毒性試験の間に 6.のホルモン試験が入っている。そういう意味では小川専門委員の提案に賛成します。

○三森座長 事務局よろしいですか。発がん性試験が終わった後にホルモン作用に関する試験をまとめるという形にいたしましょう。

○関谷課長補佐 はい。生殖発生の前ですね。

○三森座長 そうです。それと 33 ページ 33 行目の 29 ヶ月間発がん性試験（マウス）ですが、ここについては肝細胞腺腫と hyperplastic nodule について、35 ページにコメントが出ております。これについては肝細胞腺腫という形でまとめていくと、最小誘発用量は 34 ページ 39 行目に書いてありますように、5 mg からとなります。しかし、乳腺腫瘍はそれよりも下の 1.5 mg からということで、肝細胞腫瘍は誘発されていますが、用量はもっと上からだということになります。当時の試験、これは何年でしたか。

○関谷課長補佐 1985 年です。

○三森座長 その当時は、まだ hyperplastic nodule と肝細胞腺腫を別々に使っていた時代があったということで、山手専門委員がそこに書いてあるように、別物として評価しているようだというこれに相当すると思います。ここについてはいかがですか。なければそのような形の記載にさせていただくことになります。

35 ページ 17 行目（6）発がん性に関するその他の知見ですが、赤字で修文がされています。乳腺の成長促進と腫瘍プロモーションの役割ということであるので、両方書いておくべきだということですので、そういう文章が出てきたということですが。

○関谷課長補佐 事務局からですが、19 行目の乳腺のがん化における腫瘍プロモーションの役割の「乳腺のがん化における」は削除させていただければと思います。

○三森座長 乳腺の成長促進及び腫瘍プロモーションの役割ということですか。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 わかりました。以上ここまでよろしいですか。

○山手専門委員 少し細かいことになりますが、先ほどホルモン作用に関する試験を生殖・発生毒性試験の前、発がん性試験の後がという話だったのですが、これからいくと免疫毒性の前に置かれた方がよいのではないですか。43 ページの生殖・発生試験が終わった後に免疫毒性試験があるのですが、この前に置けば流れとしてはよいような気がします。

○三森座長 いかがですか。発がん性試験、生殖毒性試験が終わった後の 43 ページ 2 行目辺りです。10. 免疫毒性試験の前辺りがどうでしょうかということ。かなりホルモナルな影響が生殖・発生毒性試験に出てきていますので、それを総括した後でという、そこでよろしいのではないですかということです。御異論がなければそのような形に変えさせていただきます。

以上ここまでになりますが、この後、食品健康影響評価に入りますので、事務局から引き続き説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、1 枚紙でお配りした横の表の紙、机上配布でございますが、お願いいたします。

既に先生方から関連したコメントをいただいているところなのですが、前回からの宿題とな

っておりました大きなポイントといいますと、サルの試験の取扱い、JECFA では表の二つ目のカニクイザルの試験で SF を 200 で ADI を決めております。

先ほど御議論いただきましたような牛の試験の取扱いをどうするか。牛の試験はかなり低いところでホルモン作用が出ておりますので、牛の感受性がヒトに比べて非常に高いかどうかといったところが、わかるかというのもポイントでございました。それに関連しまして、ヒトのデータを文献で当たってみるという宿題がございました。ADI を決めていくに当たって、一応、今、考えられる試験としては、ここの表にお示しした試験が候補といいますか、議論に挙がっているところでございます。

サルの試験で二つございまして、先ほど出てきました一番上のものがアカゲザルの試験で、先ほど修文をいただいて NOAEL の公比が大きいということで、1.5~15 μg の間としていただきました。仮にこれを根拠としますと、安全係数としては種差と個体差で 100 となり、0.015 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日になります。

カニクイザルは JECFA はここに記載しておりますように、5 μg を最小有効用量と考えまして、NOAEL に近いけれどもということで、SF を 200 にして 0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日にしております。とりあえずの事務局案としては、何らかの影響があるのであれば LOAEL と考えたとする、当調査会では通常 1,000 を採用するというので、0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を現時点での事務局の案として出させていただきます。

未経産牛に關しましての試験は、一つ目が先ほど出てきましたように対照群が設定されてなくて、頭数が 4~5 頭ではあるのですが、発情抑制が一番下まで見られるということで、これが投与量で/kg 体重にしますと、0.16 μg でも発情抑制が発現している。仮にとるとすれば LOAEL 0.16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日となります。

もう一つの試験、追加文献 4 に関しても、こちらは対照群もきちんとありますし、統計学的に有意な差を見ておりまして、卵胞液重量の増加、黄体数の減少で NOAEL が 0.7 μg と、これもかなり低いものが出ています。仮にこれを根拠とすると、ADI が安全係数 100 として 0.007 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日となるかと思えます。

先ほど先生方に御議論をいただいたように、牛の試験自体を薬効的なものであるのも、そもそも毒性と取るべきかどうかというところがあると思いますが、前回の宿題で牛の感受性をどう考えるかということが一番右のカラムに書かせていただいておりますが、追加文献 3 には、牛では MGA は MPA の 300~900 倍効力を有する。一方、実験動物では 2~4 倍、あるいは追加文献 8 でいきますとヒトは大体 4 倍とあります。したがって、相対的ではありますが、牛の感受性がある程度高いのではないかと推測されるような文献がございました。

直接ヒトのデータではどうかということで、先ほどヒトに関する知見でも出てきましたが、一番下に書いてあります追加文献 8 の試験は、月経開始の遅延を指標としておりますが、ここでは 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重でも月経開始の遅延は見られなかったとありますので、NOAEL と考えれば 80 が NOAEL となりますので、ヒトの試験ということで安全係数として 10 を適用すると、ADI は 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と考えられます。

後ろをめくっていただきまして、そのほかにヒトの試験としては先ほど出てきました二つの試験がございます。追加文献 8 の試験はエチニルエストラジオールであらかじめ薬物刺激をした女性におけるデータということですので、直接根拠とするのはなかなか難しいかと思いますが、ここではそれぞれ 42 μg という影響が発現している用量が得られておりますので、これを LOAEL と考えればヒトの試験ですので SF を 100 として、0.42 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日ぐらいになります。

一方、先ほど評価書の最後に書かせていただいていたところですが、JECFA でのメレンゲステロールのヒトにおける作用はどの程度かという推定がございます。これは先ほどの MPA から推定をしているわけなのですが、一番下のカラムに書いてございますように、最低薬理学的活性用量と言っていますが、少なくとも 8 μg ぐらいが必要であろう。したがって、直接のデータではないのですが、ヒトでの MPA の感受性から比較をして推測した限りにおいては、LOAEL が 8 μg となります。そうしますと、これを根拠にしますと個体差 10 と LOAEL を使用することによる追加の 10 というところで、SF100 を適用して 0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日という仮の ADI が算出されます。

これらの知見から、どのように ADI を考えていけばよいのかというところがポイントかと思えます。一応、宿題となっていました牛の試験の詳細については先ほど御説明したとおりで、そもそも牛の試験をどうするかというところがございますが、仮に牛は一つの情報として必要だという立場に立ったとしても、感受性的には人での感受性は牛に比べて低い。牛は非常に高いということで、牛の試験を直接 ADI のもとにするにはどうかといった情報が得られていることがあります。

実際にヒトで推定した LOAEL が先ほど出てきていましたが、8 μg というものですから、これらから算出した ADI と比較しても、今のところ事務局案にさせていただいています 0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日という、カニクイザルの LOAEL 5 μg を根拠とした ADI については、一定のマージンはとれている。そういう状況かと思えます。この表をもとに御議論をいただければと思います。

説明は以上です。

○三森座長 事務局から説明がありましたように、MGA について ADI は設定するという方向性でいくのかどうなのか。その方向で行く場合には 1 枚紙の机上配布のデータ、カニクイザルの三月経周期の毒性試験の LOAEL 5 μg が一番低いので、その値から ADI を設定したらどうかという事務局案でございますが、まず ADI を設定するか否か、そこから御議論をいただきたいと思えます。石川さと子専門委員からは、MGA については生体に遺伝毒性を起こすようなことはないという結論をしておりますので、遺伝毒性物質ではないことが根底にあるかと思えます。そういう面からいくと閾値はとれるのではないかとということでございますが、これについていかがですか。

事務局は 46 ページの国際機関の評価書は説明されなくてよろしいのですか。

○関谷課長補佐 そうですね。ここがまだ御説明をさせていただいていないので、それでは、

先にこちらを御説明させていただきたいと思います。

46 ページですが、JECFA の評価に関しましては今、評価書（案）にしていますように、カニクイザルの知見をもとに安全係数 200 を適用しまして、0.03 µg/kg 体重/日という ADI が設定をされております。

非常に修文が多いので 47 ページにとけこみがございます。時系列的に御説明をいたしますと、JECFA で先ほどの評価が行われた後、47 ページの下に EU における取扱いということで書かせていただいております。こちらもとけこみを 48 ページ 24 行目から書かせていただいておりますので、そちらを御覧いただければと思いますが、1989 年に EC は成長促進を目的とする、こういったホルモン活性を有するものの投与を禁止しております。結果として肉の生産において成長促進を目的としてエストラジオール-17β や酢酸メレンゲステロールも含めて、そういったものを単独あるいは併用で使用することが禁止されております。また、その後 1999 年に、これらのホルモンはいずれも閾値は設定できないという意見を取りまとめております。理由としては利用可能な情報、得られている情報は MGA についても定量的なリスク推定に不十分だということで、このような取扱いがされております。この意見については 2000 年、2002 年に再検討されておりますが、結論は変わっておりません。

その後の 2007 年にも、これは EFSA ができた後ですが、FESA の CONTAM パネルというものがございますが、ここで、エストラジオール以外のもの、この MGA も含めて再度評価をしておりますが、この中でも様々なホルモンにおける複雑さがあるということで 49 ページにあります。CONTAM パネルは、公表されている新しいデータは、リスクの特徴づけのために有益な定量的情報を提供していないという、これまでの意見を改訂しないという結論になっています。これが EU の見解ということです。

様々な議論がされてきたわけですが、JECFA が EU からの提案等を受けて、その後の 2009 年に JECFA が再評価を行っておりまして、それが 47 ページ 3 行目からのとけこみです。これは実際に EU から提供されたデータや文献をもとに JECFA で再評価を行ったという経緯がございます。評価が行われた概要がここに書かれておりますが、プロゲステロン活性、グルココルチコイド活性の両方を有するということですが、比較的高濃度においてもエストロゲン活性については弱い。

食品からの MGA 暴露後のヒト血漿中の濃度は、実際の濃度のデータはないということですが、JECFA でつくった ADI の 0.03 µg/kg 体重/日をヒトが摂取したときの血漿中 MGA 濃度を推定したり、あるいはウサギのデータから検討しますと、MGA が投与された動物の肉を摂取したヒトにおいて、残留した MGA がエストロゲン作用を示すおそれはほとんどない。

MGA に遺伝毒性はないということで、ここは表現を修正したいと思いますが、閾値のない発がんメカニズムが何らかの影響を及ぼす可能性があるとは思われないということで、何らかの閾値が設定できるのではないかという意味だと思われま。

プロゲステロゲンの活性に関しては、エストロゲン及びプロゲステロゲンの併用経口避妊薬あるいはホルモン補充療法による暴露において、ヒトでの乳がんのリスクは小さいのですが、

有意な上昇が見られていることがあります。プロゲステロン様作用物質についてはイニシエーターというよりも、プロモーターとして作用するということですが、このプロゲステロン活性によるものと推定されたことに基づきますと、やはりここで ADI の上限値を暴露されたとしても、薬理的に活性を示すような摂取量、あるいはプロゲステロン受容体に何らかの影響を及ぼす摂取量には至らないだろうということが考察されています。

先ほど出てきましたように、プロラクチン分泌を刺激することによるマウスの乳腺腫瘍の誘起に関しても、十分なマージンがあるだろうということ。

グルココルチコイド活性あるいは免疫抑制作用に関しても、ADI の上限値の暴露で安全域としては十分であろう。このような総合的に新たなデータを見直して、評価がされて、結論的には JECFA は 2000 年に設定をした ADI を見直す必要はないという結論がされている。こういった国際的な経緯がございます。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。JECFA が評価したものに対して、EU がそれについて物申したということですね。それで EU としては 2007 年に評価をしましたが、結局利用可能な情報がまだ少ないということで、EU としては JECFA の評価結果については同意していないということです。

一方、EU の評価結果に対して再度 2009 年に JECFA は再評価しましたが、集めたデータから、閾値のある遺伝毒性発がん物質というカテゴリーではなく、ホルモン活性からみても安全域はとれるということで、2000 年に JECFA が既に評価している ADI をそのまま踏襲するという結論だということです。

したがって、国際評価機関としては ADI を設定していますが、EU は依然として ADI を設定しないというところに現在いるということです。それを踏まえた上で食品安全委員会としては、メレンゲステロールに対して ADI 設定をするかどうか、そこを御議論いただかなければいけないということです。

各国の状態がわかったと思いますが、アメリカなどでは残留基準値の設定をしているということです。日本に輸入されてきているアメリカ牛肉は、基準値よりも下の値の肉が輸入されてきているということです。

一方、EU 諸国ではこのようなホルモン剤が禁止されているという状態で、世界的なハーモナイゼーションになっていないのが現状です。その辺のことも御理解いただいた上での本専門調査会としての結論ですが、今までで何か御質問はございますか。

○山手専門委員 EC の ADI を設定できないということの根拠の中に、ホルモンの恒常性を調節する複雑なゲノム及び非ゲノム機構への新しい知見など、あるいはこの red meat を食べたヒトと、前立腺がんあるいは乳がんとの関連を示す疫学データや文献が出ていると書いてあるのですが、現段階で私たちがこれを評価する上で、こういう情報も得て評価をしないといけないのではないかと思うのです。要するに、こういう論文も含めてこの評価書に記載しておく必要があるのではないかと。

○三森座長 山手専門委員からそのような御提案がございましたが、48 ページの一番下です。ゲノム及び非ゲノム機構への新しい知見については本専門調査会では一切見ておりません。恐らくメチレーションの辺の話だと思うので、ホルモンによってメチレーションが起こるといことがいろいろと言われてきておるのですが、その辺のことも精査した上で ADI 設定をすべきかどうかを、議論した方がよいのではないかという御提案です。

○天間専門委員 こういうことを発言してよいのかどうかわからないですが、三森座長からの説明で肉の輸入ということで、これは大きな問題です。そういう専門家の意見を聞くということはできるのですか。

○三森座長 できると思います。

○天間専門委員 それを聞いた上で、何か我々が考えるということとはできないものなのかなと感じたのです。

○三森座長 ホルモン剤については、厚生労働省においても以前からこういうことに直面していますので、議論されてきています。現在ではリスクアセスメントについては、食品安全委員会が行うことになっていきますので、ここで議論されるということです。

確かにポリティカルな面が非常にあるということではありますが、そこをいかに科学で評価していくかということだと思います。松尾専門委員はこの辺についてご意見をお持ちだったかと思しますので、お伺いさせていただきたいのですが。

○松尾専門委員 正直言いまして、しっかりとしたデータを持っているわけではないですし、ただ怖いというだけのイメージによる可能性が強いのです。この報告書などをずっと見せていただいていますと、このメレンゲステロール自身が次世代に対して、ホルモン作用的に何らかの悪影響を及ぼしますというデータは出していないのです。安全だということしか出していないのです。ホルモンが少しでも含まれていて怖いと思うのは、次世代に対してどういう影響があるかということ判断できるかどうかだろうと思うのです。ただ、現在のところそれが的確に判断できていないから、怖いからやめておこうかと、この報告書はここまでは安全だから、大丈夫でしょうということを行っているのだろうと思うのです。

だから判断だろうと思うのですが、危険かどうかと言われたときに、もう少し見る必要があるかもわかりませんが、実際にヒトの 2.5 mg から計算していったらこれぐらいになることから考えますと、それに幾らかの係数をかけて更に決めることはできるかもわかりません。安全だという意味からはできるかもしれないのですが、ただ、ホルモンが入っていたらだめなのだという立場をとると、そういうふうな立場をとるとの違いです。座長も言われましたが、ポリティカルに言えばそうならざるを得ないという意見も出るかもわかりません。それはわからないのですが、危険だと言うだけではだめかなという気がします。

○三森座長 JECFA としてはメレンゲステロールについては受容体を介しても、かなり用量を下げればホルモン作用はない。これが大きな理由であり、あとは遺伝毒性発がん物質ではない、閾値がとれるということで ADI 設定をされている。これが今までのところのわけです。本専門調査会も同じような意見でいくのか、山手専門委員がお話になった EU で問題になっているよ

うな DNA のメチル化など、非ゲノムの情報は一切本調査会では調査していないので、その辺を見てから、議論をした方がよろしいのではないですかという御提案です。

事務局にお伺いしますが、これは時間的には制約はありますか。厚生労働省に食品安全委員会からの回答は、できるだけ早く出すようにということですか。

○関谷課長補佐 実際に今これについてはポジティブリスト制度の導入に伴って暫定基準が定められておりますので、その見直しのためのご審議をさせていただいているということですから、幾らでも時間をかけてよいということではないです。

○三森座長 今は暫定基準によって規制がされてアメリカ牛肉は輸入されているのですね。

○関谷課長補佐 暫定の MRL、残留基準により規制がされておりますので、それを満たしていれば輸入をされている状況です。

○三森座長 もう一つ事務局に伺いますが、評価書（案）48 ページ 40 行目ですが、EU が懸念しているホルモンの恒常性を調整する複雑なゲノム及び非ゲノム機構への新しい知見、あるいは 49 ページ 4 行目辺りの、ホルモン依存性の乳がん及び前立腺がんとの間の相関を示す疫学的データ、この辺は入手できますでしょうか。

○関谷課長補佐 お配りしております参考資料のタグ 10 が 2007 年の EU の意見になります。

○三森座長 この後ろを見れば引用文献がありますか。

○関谷課長補佐 147 ページではサマリーと目次しか、とりあえずここには御用意してございませんが、実際にウェブサイトでも出されているものです。これで引用しているような文献であれば探すことはできると思いますが、具体的に MGA に関するデータはあまりないかもしれません。主に様々なホルモンの一般的な話が書かれています。

○三森座長 これは EFSA の評価書ですね。

○関谷課長補佐 はい。149 ページに全体の目次が載っておりますが、例えば 149 ページの目次の 48 ページ辺りに **hormone-dependent cancers** とありますので、このような項目でどのような文献を引用しているかということにはなると思います。

○三森座長 その辺を本専門調査会としても資料を見た上で、ADI を設定すべきかどうかという議論にいくという御提案もなされておりますし、それに対して反論がございませんので、その辺をもう少し慎重に審議した上で ADI 設定をするかしないのか、その結論に持っていこうということでもよろしいでしょうか。御異論がなければ、そのような形にさせていただきます。

○舞田専門委員 暫定基準はどれぐらいなのでしょう。

○関谷課長補佐 参考資料 1 から書いてございますが、0.03 ppm です。1 ページ左上に牛の筋肉 0.03 ppm などが載っております。

○舞田専門委員 例えば今回、事務局が提案されている 0.005 µg/kg 体重/日という数字で ADI を設定した場合に、残留基準値が暫定基準値よりも低くなることになれば、リスクを回避するという意味では、この評価書評価という形で ADI を設定してという形をとって、なおかつ現在の評価の問題点はこのところがあるというところで、引き続き検討が必要だという結論があってもよいかという気もするのです。

○三森座長 こちらで ADI 設定をしても、残留基準値は本専門調査会では設定いたしません。あくまでもこれは厚生労働省で設定いたしますので、すぐ計算値が出てこないです。

コーデックス規格はできていないのですね。

○関谷課長補佐 コーデックス規格はできております。

○三森座長 0.03 ppm ですか。

○関谷課長補佐 若干違います。

○三森座長 どのくらいですか。もっと上ですか。

○関谷課長補佐 少し低い値かと思えます。確認させていただきます。

○三森座長 このまま ADI を設定するのか、あるいは山手専門委員が御指摘の、ホルモン剤に対する非ゲノムのメカニズムなどについて私たちはまだ精査していない状態ですので、その辺を見てからでも遅くないのではないかという御意見です。事務局、次回までにその辺の資料は。

○関谷課長補佐 それでは、いかがでしょうか。EFSA の評価書がございますので、一度それを見ていただきまして、その内容で個別の引用文献まで当たる必要が果たしてあるかどうかというところを、まず見ていただく。

○三森座長 それは御専門の先生に見ていただくのですか、全員に見ていただくのですか。

○関谷課長補佐 どういたしましょうか。

○山手専門委員 結局この報告書にそういう新しい情報があると書いてあるので、これを公表した際には評価したのかと言われると思うのです。したがって、それが事務局でこういう文献をピックアップするということを判断していただいて、もう一度次の調査会、次回になるか次々回になるかわかりませんが、そこら辺は慎重にやった方がよいのではないかという気がいたしました。

○三森座長 それでは、事務局だけではどれが適切かわからないと思うので、毒性担当と病理担当の先生方に EFSA の報告書を見ていただいて、この文献が必要だと御示唆いただいたら、それを取り寄せて全員の専門委員の先生方に見ていただくという形にいたしましょうか。かなり膨大なものだと思います。

○関谷課長補佐 まずそういう形で。

○三森座長 疫学的なところと、ホルモナルな影響の受容体介在の辺りの非ゲノムに関連する文献となるかと思えます。

EFSA の評価書は何ページぐらいあるのですか。

○関谷課長補佐 これは 60 ページ程度です。

○三森座長 それでしたら送ることができますね。

○関谷課長補佐 インターネットでも出ておりますし、紙ベースでもお送りいたします。

○三森座長 松尾専門委員、天間専門委員、寺岡専門委員、山手専門委員、小川専門委員、石川さと子専門委員、能美専門委員にお送りいただいて、この文献は見ておくべきだという御示唆をいただいたら、事務局でその文献を早急にとっていただくということでよろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 わかりました。

○山崎専門委員 話がかなり複雑になるのですが、ヒトでの限られた代謝物のデータを見ますと、このステロイドはあつという間に構造変化されるということですので、未変化体を見てもしようがないではないかという話が出てくる可能性があるのですが、どのような話が広がっていく可能性があるか。一般にステロイドは水酸化されるとホルモン作用が消える、解毒と言われていいますので、どこまでが過大でどこまでが正しい評価という、構造変化も入れていく必要があるのか、かなり話が複雑になる可能性があるかと思えます。

○三森座長 その辺も調べておきますか。

○山崎専門委員 ホルモン剤の新しいメカニズムといったときには、未変化体を見てもしようがないのではないかという議論が出ますから、どこまでが現実的なのかという議論をしていく必要があるかと感じましたので、発言させていただきました。

○三森座長 すごく広がりますね。

○山崎専門委員 今、発言した根拠はヒトの動態で、先ほど最初の方で黄色く塗っていただいたグルクロン酸抱合体が正しいと申し上げたのは、水酸化体になって抱合体で出ているということは、ホルモンは水酸化されている。ということは一般的には受容体との作用は消えているだろうと予測される。そういうところで今、膨大なお話をしようという議論が始まっていますから、ここを踏まえておくの見解が変わる可能性があることを、定性的な話ですが、申し上げたところです。

○三森座長 それに関連して、EFSAでの代謝のデータは見ておいた方がよろしいですか。

○山崎専門委員 今日の前半で出てきたのはヒトではCYP3A4が水酸化しています。それはラットとあまり変わりませんというのは出てきたのですが、牛でどうなのかは全くわからない。どこがターゲットなのかわからない。それで議論をしていくと話がかなり複雑になっていくのではないかという懸念がありましたので、親委員の先生方からもこの件は御指摘をいただいた方がよいのかもしれないなと思ったのです。

○関谷課長補佐 EFSAが引用している文献には、直接のMGAの知見はあまりなく、それらはJECFAが2009年に見ているものだと思います。確認いたしますが、ホルモン全体としての話をまとめている意見書になっているようですので、場合によってはMGAに直接関係するかどうかというところが文献の選択の中で少し参考になるかなという感じはいたします。

○三森座長 ホルモンの専門家にオブザーバーに来ていただく、専門参考人の形をとりますか。

○関谷課長補佐 専門参考人は座長が呼んでいただければ、お呼びすることができることになっています。

○三森座長 とりあえずEFSAの報告書から関連するところを、まず引っ張ってみるということでしょうか。山崎専門委員、頭金専門委員とでその辺のことについてどこまで入っていくのか御議論していただいて、場合によっては事務局にそれに関連する文献も取り寄せていただくなり、していただくこととなりますが。

○山崎専門委員 わかりました。

○三森座長 時間が予定より過ぎてしまいましたので、事務局、今日はこの辺でよろしいでしょうか。それでは、本件については、継続審議ということにいたします。

○関谷課長補佐 まずは EFSA の評価書を精査することにいたしたいと思います。

○三森座長 そのほか事務局から何かございますか。

○関谷課長補佐 次回の調査会については 3 月 16 日水曜日の午後ということで予定をしておりますので、また決まりましたら改めて御連絡いたしますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 これで本日の調査会の審議はすべておわりでしたが、何か皆様からコメントか何かございますか。ないようでしたら、以上をもちまして閉会とさせていただきます。どうもありがとうございました。

(了)