

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第113回議事録

1. 日時 平成28年5月27日（金）14:00～16:50

2. 場所 食品安全委員会中会議室

## 3. 議事

- (1) 動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質（トコフェロール）の食品健康影響評価について
- (2) その他

## 4. 出席者

（専門委員）

今井座長、荒川専門委員、石原専門委員、植田専門委員、小林専門委員  
高橋専門委員、中山専門委員、宮本専門委員、山中専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

唐木専門参考人

（食品安全委員会委員）

熊谷委員、山添委員、吉田委員

（事務局）

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高橋課長補佐、水野評価専門官、林評価専門官

## 5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成28年5月26日現在）

資料2 （案）動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質 トコフェロール

資料3 動物用医薬品の承認審査等手続の見直しについて

## 6. 議事内容

○今井座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第113回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、今田専門委員、桑形専門委員、佐々木専門委員、下位専門委員、菅井専門委員、戸塚専門委員、宮島専門委員、山田専門委員が御欠席でございまして、10名の専門委員が御出席です。

また、唐木専門参考人が御出席でおられます。

それでは、議題に入ります前に、事務局から、議事、資料の確認と「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について説明を行ってください。

○高橋課長補佐 それでは、議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は「動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質（トコフェロール）の食品健康影響評価について」と「その他」になります。

資料については、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから、議事次第に記載した配付資料3種類でございます。

また、参考資料をタブレットにて、お一人に1台ずつ机の上に置かせていただいております。

不足の資料等はありませんでしょうか。よろしいでしょうか。

また、専門委員の先生方から御提出いただきまし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。

以上です。

○今井座長 提出いただいた確認書について、相違はありませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、早速ですが、議題「(1) 動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質（トコフェロール）の食品健康影響評価について」です。事務局は資料の説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、お手元に資料2、トコフェロールの評価書案を御用意ください。

審議の経緯につきましては、3ページの上段に記載してございます。2010年に厚生労働省から諮問を受けているものになりまして、今回、第1回目の御審議ということになります。

6ページ、こちらから「I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要」として記載してございます。トコフェロールとしましては4種類の同族体がございます、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 、これら4つの分子量等を記載してございます。

7ページ、14行目から「7. 使用目的及び使用状況」を記載しております。ビタミンEにつきましては、1922年にラットの不妊症を改善する因子として発見されまして、1924年にビタミンEと名づけられております。その作用としましては抗酸化作用でありまして、不飽和脂肪酸からの過酸化脂質の生成を抑制するということになっております。ビタミンEにつきましては、植物由来の食品である果物及び野菜中に多く存在するということになっております。

8ページ、ビタミンEにつきましては4種類のトコフェロールと4種類のトコトリエノールの同族体というものがございまして、それぞれに $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 体に区別されております。

10行目、日本におきましては動物用医薬品として使用されております。こちらは動物用医薬品として、牛、豚、鶏、魚類等を対象に使用されております。ヒト用医薬品としてもビタミンEの欠乏症の予防や治療、末梢循環障害、こちらは荒川先生と宮本先生に御修文をいただいております。このような効果を目的としまして使用されております。また、飼料添加物としても使用されておまして、さらに食品添加物としても使用されております。

荒川先生からコメントをいただいております、評価書案の文中におきまして、「*d*や*dl*、 $\alpha$ などのフォントが不揃いの部分が多いです」というコメントをいただいておりますので、再度見直しをしまして、フォント等を統一しております。

9ページ、「II. 安全性に係る知見の概要」ということで、動態について記載しております。

6行目から、ビタミンEの吸収・分布・代謝・排泄ということで総論的なことを記載してございます。こちらはビタミンEにつきましては、小腸で受動拡散によって取り込まれ、その大部分はほかの脂質とともにキロミクロンに取り込まれてリンパに放出され、血液循環に入っております。また、肝臓にいきましたビタミンEにつきましては、 $\alpha$ -TTP、 $\alpha$ -トコフェロール輸送タンパク質によって超低密度リポタンパク質 (VLDL) に受け渡されて、肝臓から血液中に放出されるということになっております。 $\alpha$ -TTPにつきましては、 $\alpha$ -トコフェロールと選択的に結合するため、 $\alpha$ -トコフェロールが優先的に肝臓の外に運ばれるということになっております。

ビタミンEの主要な代謝経路につきましては32行目から記載しております、こちらはクロマン環を保持したまま側鎖が酸化されて短くなっていったカルボキシエチルヒドロキシクロマン (CEHC) へ代謝されるということになっております。この代謝は主に肝臓で行われまして、生成しましたCEHCにつきましては、グルクロン酸抱合を受けて極性を増して、血液を介して尿中に排泄されるということになっております。

39行目から、動物の試験について記載しております、ラット、ウサギ、牛、豚等についてまとめております。

ラットにつきましては、10ページになりますが、こちらは $\alpha$ -トコフェロールの吸収率は約64%であったと。本試験においてはビタミンEの大量経口投与で $\alpha$ -トコフェロールの吸収率は低下すると判明したというようなことになっております。排泄につきましては10行目からということで、糞中に3~15%排泄されたというようなことになっております。

ウサギの試験につきましては16行目からになっておまして、経口投与につきましては、投与後3日間で投与量の74%が糞に排泄され、尿中への排泄は極めてわずかであったということでございます。

牛につきましては、28行目から記載しております。こちらは*d*- $\alpha$ -トコフェロールとビタミンAの投与試験となっております。その結果を表1及び2に記載しております。こちらの試験につきましては、石原先生、宮本先生からコメントをいただいております、ビタミンA (酢酸レチニル) に関する記載は不要ではないでしょうか、というコメントをいただいております。

おりましたので、削除させていただいております。

分布につきましては、12ページの2行目から記載しております。11行目の試験についてですが、こちらはトコフェロールを単回強制経口投与しまして、投与24時間後の血漿及び組織中のトコフェロール濃度を測定しております。結果は表3に示しております、肝臓や腎臓、脾臓に多く出ているような結果になっております。

豚の試験につきましては、13ページの2行目から記載しております。4行目から始まりまず試験につきましては、35日間混餌投与しております、その結果、表4、表5に血清及び組織中の濃度を記載しております。表5におきまして、こちらは組織中濃度になるのですが、肝臓、肺、心臓に多く分布している結果となっております。

14ページから同じく豚の試験で、こちらは今度は21日間混餌投与し、さらに飲水投与も行ったというような試験になっております、その結果は表6、表7に記載しております。

21行目から始まりまず試験につきましても、21日間飲水投与試験ということで、同様の結果が15ページの表8、表9に記載しております。

17ページの8行目から、豚の試験におきまして、乳汁中濃度と児動物における分布ということで、豚の体重40kgのときから5回分娩するまでトコフェロールを混餌投与した試験になっております。その血清中や組織中濃度を測定した結果が表13～16まで記載しております。表13～15までが母豚の血漿、乳、組織中濃度結果となっております、子豚の結果が表16となっております。

18ページ、13行目から、ヒトの体内動態試験について記載しております。14行目から始まりまず吸収につきましては、こちらは健常なヒトにトコフェロールを4種類の食事と一緒に投与して調べた試験になっております。結果としましては、トコフェロールのキロミクロン及び血漿中への取り込みというものにつきましては、バタートーストが一番高かったということになっております。シリアルと高脂肪ミルク食につきましては、シリアルと低脂肪ミルク食より吸収率が高かったということになっております、この試験結果から食品中の含有脂肪量が $\alpha$ -トコフェロールの吸収に影響を与えることを示しているということになってございます。

19ページの10行目からの試験につきまして、ヒトの経口投与試験において吸収率等を記載しております。10行目からの試験につきましては75%、15行目からの試験につきましては69%、20行目からの試験につきましては80.8%となっております。

39行目から始まりまず試験につきまして、こちらは健常なヒトにおける $dl$ - $\alpha$ -トコフェロールの経口投与による吸収率は51～86%であり、 $T_{max}$ につきましては投与後5～9時間、半減期につきましては53時間であったというようなことが報告されております。

20ページの8行目から始まりまず試験におきましても、ニコチン酸 $dl$ - $\alpha$ -トコフェロールを単回投与した結果、投与6時間後に血漿中 $C_{max}$ に達して、半減期が4.3時間であったということになっております。

14行目から、分布及び代謝ということで記載しております、こちらは $d$ - $\alpha$ -トコフェロ

ールを3か月間、食事とともに投与しまして、血漿、赤血球、血小板、白血球等の濃度について調べております。

結果としましては23行目からになりますが、血漿、赤血球及び白血球中の $\alpha$ -トコフェロール濃度は、投与開始約4週間後に投与前濃度の2.5~3倍に上昇して、平衡状態に達したということになっております。血小板及び粘膜細胞中の $\alpha$ -トコフェロール濃度も投与前濃度の約3倍に上昇しましたが、この上昇には12週間を要したということになっております。赤血球中の $\alpha$ -トコフェロール濃度は最終投与7日後までに投与前濃度に戻りましたが、粘膜細胞中の濃度が戻るには最終投与1か月後でも上昇したままであったということになっておりまして、この違いにつきましては血球細胞内と比較して組織細胞内での代謝が遅いことを示していると試験報告者は推察しております。

32行目からの試験につきまして、酢酸 $\alpha$ -トコフェロールを21時間経口投与して、血液及び尿中の $\alpha$ 及び $\gamma$ -トコフェロール濃度、尿中の代謝物を測定しております。

36行目からですが、酢酸 $\alpha$ -トコフェロールの投与の場合におきましては、血漿中 $\alpha$ -トコフェロール濃度は上昇し、 $\gamma$ -トコフェロール濃度は低下しております。尿中の代謝物につきまして、用量依存的に有意に上昇しましたが、 $\gamma$ -CEHC濃度はいずれの用量においても変化はみられなかったということになっております。

21ページに移りまして、 $\gamma$ -トコフェロール濃度が低下しましても、 $\gamma$ -CEHCの尿中排泄は増加しないことから、 $\gamma$ -トコフェロールの代謝及び排泄は経路が異なることが考えられたというようなことになっております。

22行目からですが、体内の $\alpha$ -トコフェロールの90%が脂肪組織に存在すると報告されております。

排泄につきましては27行目から記載しておりますが、29行目からの試験につきまして、放射標識したトコフェロールを経口投与しまして、血中及び尿中排泄物を17日間採取して測定しております。 $\alpha$ -トコフェロールの組織からの流出率は0.191 pools/dであったということになっております。

この試験報告におきまして、この流出速度と別の試験におけます投与前の血漿中 $\alpha$ -トコフェロール濃度等を考慮しまして、体内からの $\alpha$ -トコフェロールの排泄量は $5.1 \pm 0.9$  mg/ヒト/日と推定されております。

こちらの試験につきまして、22ページの上から【事務局より】ということで、「pool/日」という訳についてお尋ねしておりました。佐々木先生、宮島先生からコメントをいただいております。

佐々木先生からは、脂溶性ビタミンで血液、肝臓、ほかの組織にある一定量がプールされていて、摂取及び排泄を含め、体内を移動しているということでしょうから、pool/日で意味は理解できるのではないのでしょうか。ただ、組織からの流出は組織からの流出率のほうがよいと思います、というコメントをいただいております。

また、宮島先生からも「もとの論文（参照52）を確認しましたところ、Fig4でplasma

fractional disappearance ratesの単位として示されておりました。参照にこの論文も追加して、そのままpools/dと記載してはいかがでしょうか」ということでコメントをいただいております。

こちらは宮島先生、佐々木先生からそれぞれ参照52または参照53として論文を御提供いただきましたので、それらを追加しております。

22ページの2行目から、また別の試験で経口投与試験を記載しております。こちらは8行目になりますが、糞便及び尿中の排泄率につきまして、それぞれ投与量の23.2または4.26%であったということになっております。

14行目からですが、EFSAの栄養製品、栄養及びアレルギーに関する科学パネル（NDAパネル）におきましては、これらの試験結果から、 $\alpha$ -トコフェロールの主な排泄経路は糞便であり、泌乳期の健常なヒトにおける $\alpha$ -トコフェロールの消失量は約4~5 mgと判断したということになっております。

19行目からの試験につきまして、 $\alpha$ -トコフェロールを単回経口投与してございまして、結果としまして、23ページの3行目、吸収された量の約90%が尿中に $\alpha$ -CEHCとして排泄されたということになっております。

6行目からですが、申しわけありません。こちらはEVMといきなり記載してございしますが、イギリスのビタミン・ミネラル専門家委員会になります。こちらの報告におきましては、ビタミンEの30~70%は胆汁を介して糞便に排泄され、尿からの排泄は1%未満とされているとなっております。

9行目から、乳について記載してございします。ヨーロッパにおきまして、正常分娩した女性を対象とした5試験における母乳中の $\alpha$ -トコフェロール濃度が約3~25 mgの範囲でありました。その最高濃度につきましては分娩3日後の初乳であったということになっております。

16行目、食事以外にビタミンEをサプリメント等で摂取していないことが明らかである2試験における母乳中の $\alpha$ -トコフェロール濃度は3.5~5.7 mg/Lであったということになっております。

20行目から、NDAパネルにおきましては、授乳期の初めの6か月間の乳への $\alpha$ -トコフェロールの分泌は約4 mg/日と判断したということになっております。

24行目から、残留試験ということで、まず、牛の乳汁中の残留試験を記載しております。こちらは分娩予定14日前から分娩14日後まで混餌投与しております。その結果は表17に記載しておりますが、初乳の濃度が一番高かったという結果になっております。

豚の残留試験につきましては、24ページの2行目から記載しております。32日間混餌投与しまして、血清中の濃度につきましては表18、組織中の濃度につきましては表19になっております。組織中の濃度としましては、肝臓、背部皮下脂肪、心臓、脾臓、脳が比較的高い濃度になっております。

25ページから、鶏及び鶏卵の残留試験を記載しております。1つ目の試験におきまして

は、30日間混餌投与しました結果を表20に記載しております。卵の残留試験につきましては、表21に試験計画を記載しております、その結果は表22に記載しております。こちらの表21のタイトルの部分につきまして、宮本先生、宮島先生から御修文いただいております。表21のところには誤字がありまして、「る計画」と記載しております、申しわけありませんでした。

26ページの6行目から、鶏に10週間混餌投与した試験を記載しております、血漿、組織及び卵黄中の濃度を表23に示してございます。こちらは肝臓や腹部脂肪、卵黄が高い濃度となっております。

魚の試験につきましては16行目から記載しております、こちらも結果は表24に記載しております。試験方法の「750degree.day」の訳について【事務局より】ということでボックスを作成させていただいております。石原先生、宮本先生、佐々木先生、宮島先生から、「度日」というのが正しいと思いますというコメントをいただいております。

残留試験までは以上になります。よろしくお願いたします。

○今井座長 ただいま事務局より、対象物質の概要、吸収、分布、代謝、排泄、残留試験までの説明がございました。事務局からの説明に対しまして、専門委員の先生方から何か御質問がございましたら、この場でお願いいたします。もし質問がないようでしたら、冒頭に戻りまして、順次ポイントについて御議論をいただくようにいたします。

それでは、8ページ目にお戻りください。概要のところですが、赤字で追記修正されている部分について、荒川先生、宮本先生から事前にいただいているコメントがございます。まず、荒川先生から御説明をお願いできますでしょうか。

○荒川専門委員 ここに修正していただいたとおりで、痘瘡というのはウイルスの感染症なので少しおかしいということで、添付文書を調べまして、末梢循環障害の症状として、その括弧内のものがあるということで、そういうふうな文章の訂正を提案させていただきました。全体を通じて、 $\alpha$ とか、そういうアルファベットのフォントが様々でしたので、可能であれば統一したほうがよいのではないかという提案をさせていただきます。

○今井座長 ありがとうございます。もともとの痘瘡というのが間違いであったということだと思いますが、宮本先生、追加でございますか。

○宮本専門委員 同じです。痘瘡がおかしいということで直しました。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、このページにつきましては、適切に御修文いただいたということで、先に進めさせていただければと思います。

次は10ページ目にお進みください。21行目に宮島専門委員から御修文がありますが、こちらに関しましては修文どおりでよいと思います。宮本先生は今日御欠席ですので、特にコメントはいただけませんが、この修文どおりで特に問題がなければ、進ませていただきます。

続きまして、30行目、31行目あたりですが、石原先生からコメントをいただいております。

すでしょうか。御説明をお願いいたします。

○石原専門委員 酢酸レチニルは今回の評価物質ではないので、それを投与したときのトコフェロールの血中濃度に特に影響はないのではないかと、私は削除でよろしいのではないのでしょうかというコメントを出させていただきました。

○今井座長 ありがとうございます。失礼しました。今、説明が不足しておりましたが、11ページの最下段のあたりに四角がございまして、石原専門委員から御説明いただいた点について追記がございまして、続きまして、宮本先生、この点につきまして御説明をお願いいたします。

○宮本専門委員 基本的には、まず、酢酸レチニルというものが必要か、その影響が必要かどうかということで、私としては同時投与も要らないのかなと、実はそういうつもりで書いたのです。ビタミンEとビタミンAをそれぞれ大量に同時に投与するとお互いに影響して、その下のほうのコメントに書いてあるように、この表から読めるのは、トコフェロール濃度は14時間で高値を示すのですが、ビタミンAと一緒に投与すると、その濃度上昇が抑制されますよということが、この表の意味です。この評価書にそれが必要かどうか。消すとしたら、下の同時投与も消したほうがよいし、このまま残すのだったら、何かコメントは書いておいたほうがよいかなということです。

○今井座長 ありがとうございます。確かに11ページ目の一番下2行に追記いただきました説明がなければ、何を言っているかがよくわからないという試験になってしまうわけですが、基本的にビタミンAを同時投与したところ、この試験自体は残して、宮本先生の2行のコメントを追記する方向でいかがかと思いますが、ほかの先生方から、そのような方向性で御意見がもしございましたら、お聞かせいただければと思います。よろしいでしょうか。

それでは、宮本先生からいただいたコメントを追記する方向で、事務局で修正をお願いいたします。

続きまして、13ページ目、14ページ目に進むのですが、私から1点、特に修文・追記はいただいているところではありますが、14ページの3行目から始まる子豚の実験です。この記載が少しわかりづらくて、実験の内容としては下の表を見ると非常によくわかるのですが、21日間混餌投与をする分と、それに加えて混餌投与と同時に飲水投与をする実験が2つ併記されているという内容なのですが、例えば14ページの3～4行目を見ますと、「酢酸 $d\text{-}\alpha$ -トコフェロールを21日間混餌投与し、さらに飲水投与し、経時的に」という文章にすると、その実験の中身がよくわからないというようなところもありまして、この場で修正するのも時間をとるように思いますし、この専門調査会が終わりまして、親委員会に上がる前に全員の専門委員の先生方に、この会議を受けて修正されたものを一度見ていただく機会がありますでしょうか。

○水野評価専門官 そのようにさせていただいております。

○今井座長 それでは、ここは宮島専門委員からもコメントを一部いただいているような



ところもありますので、宮島先生の御意見なども伺いながら記載整備をした上で、ほかの先生方に御確認をいただくという流れにさせていただければと思います。

続きまして、14ページ21行目から始まる子豚の試験です。ここで宮島先生から語句の修正をいただいているところですが、15ページの6行目をごらんください。「また、」から始まる文章ですが、「酢酸 $dl$ - $\alpha$ -トコフェロール投与群の肝臓、心臓及び腰部筋肉中濃度は、酢酸 $dl$ - $\alpha$ -トコフェロールと比較して、有意に高かった」という記載になっているのですが、本当にそうかということで、これは15ページの表8に関する記載であります。表8、表9のところでは、

特に表9を見ていただいたときに、 $dl$ 体に比べて $d$ 体のほうが高いというのは、ほぼ全体にわたって言えることと読みとっていただけるように思いまして、唯一例外が50IUの肝臓だけがそのようにはなっていないで例外なのですが、それ以外は全て $dl$ 体に比べると $d$ 体のほうが高いというのが御確認いただければと思います。ですので、ただいまの50の肝臓を除いて全てというような記載に、やはりこちらも記載整備をさせていただくような形で、後ほど修正されたものを専門委員の先生方に御確認いただくという形にさせていただきたいと思います。

○吉田専門委員 すみません。今の御指摘のところはよくわかったのですが、最後の15ページの7行目に「有意に高かった」と「有意に」がついているのですが、これの根拠となるのはどこになるのでしょうか。統計が実施されているわけではないのですか。

○今井座長 こちらはiPadのほうを見ていただく資料としては、参照24の資料を御確認いただくことになるかと思えます。文献の中に幾つかのテーブルが出てきて、この場で確認するのも大変な気がいたしますので、事務局で、もとの文献に戻っていただきまして、もしも有意差がついているものだけを抜粋して、もとの文章、6～7行目に記載してあるとおりで正しければ、このテーブルに有意差マークをつけるべきという気がするわけです。

そのような2つの可能性として、吉田先生、もしも統計学的有意差があるものに関して記載されているのであれば、表9にそのような記載を追記するというので、もしも統計学的有意差を確認した上でも、やはりほぼ全体的に $d$ 体のほうがより吸収が高いというようなデータなのであれば、先ほど私から申し上げたように、本文の記載を修正していただくという形での対応をお願いしますでしょうか。

○水野評価専門官 承知しました。

○今井座長 引き続き、体内動態で時間をとってしまって恐縮ですが、17ページの8行目の「②乳汁中濃度及び児動物における分布」という試験について、内容をごらんください。こちらについては実験の中身としては、母親の豚に対して酢酸 $dl$ - $\alpha$ -トコフェロールあるいは酢酸 $d$ - $\alpha$ -トコフェロールを投与して、その乳汁中あるいは乳汁を摂取した子豚の体内濃度を測定している実験です。

その試験内容について、17ページ目に非常に詳しく記載されていまして、それに伴って結果の表も表13、14、15、16と多くの結果が記載されているのですが、この試験に対する

結論が記載されていません。もとの文献に戻りますと、結論として著者らが言っているのは、*d*体のほうが吸収がよくて、乳汁中あるいは組織中の濃度が高いというのが1つ目の結論。

そして、2つ目の結論としましては、この試験は対照群がなくて、30IU及び60IU濃度差を見ている試験なのですが、30に比べて60が全般的に高いというのが2つ目の結論として述べられているようですので、やはりこの点についても、もと文献からその結論のところを抜粋いただきまして、事務局で追記していただいた上で、また専門委員の先生方に確認をいただくという流れにさせていただければと思います。よろしくお願いいたします。

続きまして、18ページ、14行目からのヒトに対する試験の結果については、宮島先生から修文をいただいたところが赤字で記載されていますが、この点につきまして、特にほかの専門委員の先生方から御意見がないようであれば、このままお認めいただいたということで先に進めていきたいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、20ページにお進みいただきまして、20ページ目、特に先生方からコメントはございませんか。17行目をごらんいただきたいのですが、「3か月間食事とともに投与（1日3回単盲試験法で投与）」と書いてあるところについては、恐らく1日3回投与、単盲試験法というのは多分余り一般的には使われなくて、単盲検試験というのが一般的な呼び方かと思しますので、そのように修文したらと思いますが、それでよろしいですか。

1日3回投与、単盲検試験し、高用量の*d*- $\alpha$ -トコフェロールという文章にさせていただいて、21行目ですが、「白血球及び口の粘膜中濃度について調べた」というところに関しては「白血球及び口腔粘膜細胞中濃度」としたほうが適切かと思しますので、そのように修文をお願いいたします。よろしいですか。

それでは、お進みいただきまして、次のポイントになりますのが21ページの29行目「非喫煙のヒト」という文言で始まる試験に関しまして、事務局から22ページのボックスの中の事項になります。「参照5では、 $\alpha$ -トコフェロールの組織からの流出について、『pool/日』という単位を用いていますが、どのように訳せばよいかご検討をお願いいたします」というような質問が投げかけられまして、佐々木先生からコメントをいただいております。宮島先生からもコメントをいただいております。両先生は今日御欠席でいらっしゃいますので、いただいているボックスの中の解釈について確認してまいりたいと思います。

こちらにつきまして、iPadに資料が新たに追加されていると思しますので、そちらをごらんいただければと思います。資料の参照53、かなり下のほうです。

○水野評価専門官 先生、こちらはplasma fractional disappearance ratesと書いているのが、宮島先生のコメントですと参照52のFig4になっております。

○今井座長 失礼しました。52のほうだそうです。

○水野評価専門官 参照52の図4の表題といたしますか、棒グラフになっているものでございます。こちらはplasma fractional disappearance rates of the percentage of Tocopherolという感じで続いております。

○今井座長 資料を御確認いただきましたでしょうか。事務局から説明がありましたFig4のY軸のところの表示がpools/dということになっておりまして、この原文のままよいというのが宮島先生の御意見です。ですので、この点につきましては原典に戻れておりますので、原典に従って表示をするということによろしいのではないかと考えます。

宮島先生のコメントの52に関しては、そちらでまた後ほど御意見があれば、お伺いするとして、先ほど一旦開いていただきました参照53のほうもごらんいただきたいのですが、参照53につきましては佐々木先生からコメントをいただいている fractional disappearance rates というものの中身が記載されていまして、すなわち一日の血漿中 $\alpha$ -トコフェロールの流出は、FDR×血漿量×血漿中のトコフェロール濃度ということで計算されているということから、組織からの流出率という表記にしてはどうかという御意見が佐々木先生の御意見です。

そちらも参照53を確認いただいて、そのような記載になっているので、全般的には佐々木先生、宮島先生のコメントのとおりで、原文に従った記載に若干の修正を加えるという流れでよいように思いますが、原典の参照52、53の両方を御確認いただきまして、もし御異議等がございましたら、専門委員の先生方からお聞かせいただければと思います。よろしいでしょうか。

それでは、原典をごらんいただいた上で、もう少しよい修文があるようでしたら、この会議の終了前でも結構ですし、後ほどメールにて修文後の評価書案が送付されたときに改めてコメントをいただくという形にさせていただければと思います。

それでは、先に進んでまいりたいと思います。引き続きまして、22ページから健常なヒトに<sup>14</sup>Cで標識した $d$ - $\alpha$ -トコフェロールなどの投与をした実験が進められているところです。22ページの前に、21ページの29行目から、一連のヒトに関する体内動態の結果が示されています。

まず1つの結論としては、21ページの36～37行目にかけて、尿中の糞中の排泄量の比較がされています。21ページの37行目を見ますと、糞便中が主であるという結論になっています。

続きまして、22ページの2行目からの段落につきまして、結論がやはり10～11行目にまとめられていますが、糞と尿を比較すると、11行目、糞のほうが主であるという結論になっています。14行目から始まるEFSAのNDAパネルに関しましても、15行目「 $\alpha$ -トコフェロールの主な排泄経路は糞便であり」という記載になっています。

ところが、ということになるのですが、19行目、健常なヒトに標識した酢酸 $\alpha$ -トコフェロールを単回経口投与するクロスオーバー試験が実施されたというところなのですが、この試験に関しましては23ページの3行目が結論になります。吸収された量の約90%が尿中に排泄されたということで、今までの2つ、3つの結論と若干趣が異なります。

もう一つ、さらに続きまして、23ページの6行目、EVMにつきましては、先ほど事務局からこのポイントでフルの名称に変更するというコメントがございましたが、いずれにし

まして、EVMの報告ではビタミンEの30ないし70%は胆汁を介して糞便に排泄されると。糞便メインということになっていて、最後のEVMの報告に関してはビタミンEという表記になっているので、その中身がよくみえないのですが、全体を眺め渡してみると、22ページの19行目から始まるものに関しては、酢酸 $\alpha$ -トコフェロールを使っていて、酢酸が構造の中に入ってくると、この1つの結果しかないのですが、ひょっとしたら体内動態が若干変わってくる可能性があるのかもしれないというような気がするのです。

石原先生、私はそのように感じたのですが、4つ、5つの試験の中で結論の違うものが混在していて違和感を感じるのですが、ここはどのように変更なり、対応したら読みやすくなるか、すっきりするかということコメントいただければと思います。

○石原専門委員 私からこういうのが、という提案はないのですが、確かに1つだけ違っていると、ここをどう捉えてよいか分からないというところはあると思います。

○今井座長 1つの案として、EVMの報告に関して、酢酸 $\alpha$ -トコフェロールの実験の前に持ってきて、糞便主体の結果を上にとりまとめ、最後に酢酸 $\alpha$ -トコフェロールについてはということで、最後に1つだけ逆の結果に、せめてそれぐらいにしたほうが、何か若干混乱が避けられるような気もするのです。ほかによいアイデアがないのですが、もしほかの先生方からも、こうしたらわかりやすいのではないかというのが何かあれば。

山中先生、お願いします。

○山中専門委員 よけい混乱させるような気もするのですが、9ページ目、今までの要するにビタミンEのトコフェロールの代謝の仕方ということで、教科書的な書き方の中に32行目以下のところで、要するに最終的に抱合を受けて尿中に排泄されるとなっています。ここでは酢酸がついているわけではなくて、これは見直したほうがよいのかなという気がします。教科書にこう書いてあって、でも、こちらは糞便で、尿の90%があるというのはどうもおかしいですので、もとのものが書いてあるのですが、何か見直す必要があるのかなという感じがいたします。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、この場でこのような形で修文するという具体的な案を出すわけではなく、山中先生を中心に修文案を、もとの文献にも戻っていただきながら考えていただいた上で、後ほど改めて全員で確認するというような形にさせていただきますでしょうか。ありがとうございます。

それでは、先に進みます。25ページの表21のタイトルについてです。宮本先生、宮島先生から案をいただいているところで、ここは特にコメントをいただくところでもないと思いついて、恐らく混餌投与期間及び採卵計画と事務局ではされていますが、採卵時期でよいのではないかと思います。特段何か御意見がなければ、先に進めさせていただきます。

26ページでは、宮島先生から単位に対するコメントなどの修文をいただいているところです。そこは修文どおりでよろしいとして、引き続きまして、26ページの19行目、最終行の単位に関する御議論であります。もともとdegree.dayと記載されていた単位について、

事務局から訳としてよいかどうか、750日間と提案されていたところですが、4名の先生方からコメントをいただいております。いずれも基本的には「度日」という二文字で修文をすべきだということでコメントをいただいておりますので、こちらは意見が一致しているということで、「度日」を採用するということがよろしいですか。もしよろしければ、先に進めさせていただきます。

とりあえず毒性の前までは以上になりますね。そのほか、残留までのところで今までずっと通しましたが、ほかにコメントがあるようでしたら、お聞かせいただけますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、もし何かあれば、また後ほど御発言をいただくとして、事務局から引き続き、遺伝毒性試験から御説明をお願いします。

○水野評価専門官 それでは、27ページの9行目からの「3. 毒性に関する知見」について御説明します。

まず、遺伝毒性試験につきまして、 $\alpha$ -トコフェロール関係のものになりますが、遺伝毒性試験の結果を28ページの表25にまとめてございます。こちらはいずれの試験においても陰性という結果になっております。染色体異常試験のところでは、赤字で追記してあります試験につきましては、山田先生から論文を御提供いただきまして、追記したものになっております。

7行目から、参考として $d$ - $\gamma$ -トコフェロール及び $d$ - $\delta$ -トコフェロールの遺伝毒性試験につきまして、陰性の報告がある旨を記載しております。結果としまして、 $\alpha$ -トコフェロール以外のトコフェロールの遺伝毒性試験は得られていないが、 $\alpha$ -トコフェロールの*in vitro*及び*in vivo*の実施された全ての試験において陰性の結果が得られていること、及び上述の $d$ - $\gamma$ -トコフェロール及び $d$ - $\delta$ -トコフェロールの遺伝毒性試験に関する参考情報から、トコフェロールに遺伝毒性はないと考えられたとしております。

こちらの遺伝毒性試験につきましては、29ページにおきまして、山田先生から2つコメントをいただいております。表のタイトルの化合物名についてコメントをいただきました。こちらはほかの動態や残留の試験と同様に、投与している被験物質の名称をきちんと記載するというような修文にさせていただきます。

もう一つのコメントとしましては、「(まとめの文章において) 試験の種類、数が少ないので『実施された』という制限付きにしておくのが正確だと思います」ということでコメントをいただいております。

29ページの3行目から急性毒性試験ということで、LD<sub>50</sub>を表26にまとめております。9行目から亜急性毒性試験をまとめております。28日間の亜急性毒性試験につきましては、30ページの上から記載しております。4週間混餌投与した試験となっております。死亡例及び毒性兆候はみられておりません。体重及び摂餌量にも投与の影響はみられておりませんが、2,400 mg投与群におきまして、小葉辺縁部の肝細胞の脂肪化があったということになっております。

EFSAの食品添加物及び食品に添加される栄養源に関する科学パネル（ANSパネル）におきましては、肝臓重量への影響は適応性変化と考えており、本試験におけるNOAELは最高用量である2,400 mgを超えると判断しております。本専門調査会におきましても、肝臓でみられた変化は適用性の変化と考え、本試験におけるNOAELは2,400 mg/kg体重/日と判断したとしております。

14行目から始まる試験につきましては、毒性所見を表27に記載しております。

20行目からですが、この試験につきましては、ANSパネルでは、総コレステロール及びリン脂質への影響は一般的に観察される所見であることを考慮し、この所見がみられたことにつきまして、本試験におけるNOAELは600 mg/kg体重/日としております。本専門調査会の判断としましても、2,000 mg/kg体重/日投与群の雌で総コレステロール及びリン脂質の減少、または雄で脾臓の絶対及び相対重量の減少がみられたことから、本試験におけるNOAELは600 mgと記載してございます。

31行目から、90日間の亜急性毒性試験に記載しております。こちらは被験物質としましては、コハク酸*d*- $\alpha$ -トコフェロールポリエチレングリコール1000（TPGS）というものを90日間混餌投与しております。

結果につきましては、31ページの6行目からということで、特段、投与の影響というものはみられておりません。したがって、EFSAのANSパネルにおきましては、本試験におけるNOAELは500 mgを超えるものと判断しております。

10行目から、本専門調査会の判断を記載してありまして、投与による影響はみられなかったことから、本試験におけるNOAELは最高用量の500 mg/kg体重/日と判断したとしております。

14行目から、13週間の亜急性毒性試験を記載しております。こちらは19行目からになりますが、2,000 mg投与群の雄の10例中7例が死亡または瀕死状態のため、安楽死ということになっております。また、2,000 mg投与群の雄におきまして、一般状態で下痢、呼吸促進、鼻出血等がみられております。

血液学的検査につきましては23行目から記載してありまして、最高用量の2,000 mgの雄におきまして、投与開始90日後に、トロンボプラスチン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長等がみられております。

病理学的検査につきましては35行目からになりますが、出血性徴候ということで、鼻や食道、唾液腺、気管等から出血または出血性炎症が最高用量2,000 mgの雄の10例中7例、雌の10例中2例でみられたということになっております。

38行目からになりますが、肺の腺腫様過形成及び慢性間質炎症が全投与群で観察され、その発生率及び重篤度は用量依存的であったということになっております。

EUの食品科学委員会（SCF）におきましては、肝毒性を示唆する所見等に基づきまして、本試験のNOAELは125 mg/kg体重/日と判断したとなっております。

本専門調査会の判断としましては7行目から記載しておりますが、全投与群の腺腫様過

形成及び慢性間質性炎症がみられていることから、本試験におけるNOAELは設定できないと判断したとしております。

11行目から始まります試験につきましては、毒性所見につきましては次のページの表28に記載しております。本試験におきましては、死亡例または摂餌量、体重に投与の影響はみられておりません。眼科学的検査及び機能観察総合評価に悪影響はみられておりません。

そのほか、17行目から1,200 mg以上投与群の雌におきまして、活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長がみられておりますが、投与終了後にはみられなかったというようなことになっております。

28行目から、ANSパネルの判断を記載しておりますが、試験報告者の考え、こちらは4,000 mg投与群で記載しておりますプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長がみられたことから、本試験におけるNOAELは1,200 mgと試験報告者はしておりますが、この考えに同意しまして、EFSAのANSパネルも本試験におけるNOAELは1,200 mgとしております。

本専門調査会の判断としましては30行目から記載しております、1,200 mg投与群の雌でみられた活性化部分トロンボプラスチン時間の延長は一時的なものと判断しまして、4,000 mg投与群の雄でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長がみられたことから、本試験におけるNOAELは1,200 mgとしております。

33ページ、3行目から、13週間混餌投与試験を記載しております。毒性所見は次のページの表29に記載しております。こちらは死亡例や臨床的な毒性徴候等、投与による影響はみられておりません。

11行目からですが、こちらは被験物質を2種類使っておりますが、両被験物質の各投与群の雄に活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長がみられたということになっております。

試験報告者の考えにつきましては16行目からということで、血液凝固に関するパラメーターに対する影響につきましては、ビタミンKの補充が十分でなかったことによるものであり、それによって毒性学的に重要でないと考えまして、本試験におけるNOAELは2,000 mgと考えております。

EFSAのANSパネルにおきましては、血液凝固に対する影響はトコフェロールの試験で一般にみられる影響であることを考慮しまして、雌における総脂質、総コレステロール、トリグリセリド及びリン脂質の低下及び雄におけるプロトロンビン時間の延長に基づきまして、NOAELは600 mgとなっております。

本専門調査会の判断は、24行目から記載しております。こちらは酢酸ビタミンE及び酢酸*d*- $\alpha$ -トコフェロールの最高用量におきまして、プロトロンビン時間の延長及び血液生化学的变化がみられたことから、NOAELとしまして、酢酸ビタミンEにつきましては600、酢酸*d*- $\alpha$ -トコフェロールにつきましては180と判断していたしました。

こちらは29行目、事務局からのお尋ねとしまして、EFSAのANSパネルはNOAELを設

定してございますが、両被験物質の各投与群の雄に活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長がみられているのですが、こちらは特に毒性所見とせずNOAELは600としております。この部分につきまして、本専門調査会の判断としまして同様に、毒性所見としないことでよいか御検討をお願いいたしますとさせていただきます。

こちらは吉田先生からコメントをいただいております、前後の試験との整合性もあるので毒性としたほう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。こちらはもし180 mg投与群におきましても、この所見を毒性所見とした場合に本試験の専門調査会としての判断につきまして、NOAELは設定できないということになるのかどうか御検討をいただければと思います。

表29に記載しておりましたプロトロンビン時間の有意な短縮につきまして、宮本先生からコメントをいただいております、こちらは臨床的意義はないとされていますので、毒性所見から外すべきだと思います、というコメントをいただいておりますので、表29から削除させていただきます。

5行目からは、*dl-γ*-トコフェロールを用いた急性毒性試験を参考として記載させていただきます。この試験におきましても2種類、*d-α*-トコフェロールまたは*dl-γ*-トコフェロールを投与しております。13行目からは*d-α*-トコフェロール投与群についての内容になっておりますが、腸間膜リンパ節におきまして、雄2例及び雌3例でマクロファージの集簇がみられ、しばしば微細な細胞質内空胞を伴っていたというようなことになっております。

*dl-γ*-トコフェロールにつきましては、19行目からということになっております。結果の内容につきましては35ページになりまして、こちらにおきましても3行目からになりますが、腸管膜リンパ節において、しばしば細胞質内に微細空胞を伴うマクロファージの集簇が*dl-γ*-トコフェロール800 mgの雌雄各5例、あと1,600 mg投与群の雌で観察されたというようなことになっております。

1,600 mg投与群の2例におきましては、微細な細胞質内空胞を有するマクロファージからなる中等度の洞組織球症がみられたというようなことになっております。

36ページの13行目から、豚の13週間毒性試験について記載しております。こちらは試験期間中に被験物質投与群の各群1例及び参照物質投与の2,000 mg投与群の1例が死亡または状態が悪化のため安楽死されたということになっております。残った動物におきましては、臨床所見に悪影響というものはみられておりません。活性化部分トロンボプラスチン時間のわずかな延長が両投与物質の投与群において用量依存的にみられておりますが、回復期間後の影響は明瞭ではなく、ビタミンKの供給が不十分であることによると考えられたとなっております。

EFSAのANSパネルは、本試験につきましては活性化部分トロンボプラスチン時間の用量依存的な延長がみられたが、2,000 mg投与群のみの有意な延長であったということから、本試験のNOAELは600 mgとしております。本専門調査会の判断としまして、両被験物質の2,000 mg投与群のみに活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長がみられたこ



とから、本試験におけるNOAELは600 mgと判断したとしております。

36行目から「(4) 慢性毒性及び発がん性試験」を記載しております。

37ページの②が評価対象の試験になりますが、こちらは104週間混餌投与した試験となります。

20行目からになりますが、2,000 mg投与群の雄におきましては投与15週、1,000 mg投与群の雄では投与16週、500 mg投与群の雄では投与18週に消化管、尿路、眼窩、髄膜からの出血、外傷による出血傾向がみられたとなっておりましたが、ビタミンKの投与により回復したということになっております。このほか、死亡率や一般症状には、投与による影響はみられておりません。

血液学的検査におきまして、被験物質の全投与群の雄で投与4～13週にプロトロンビン時間の延長がみられておりますが、こちらは投与24週からビタミンKを投与開始したところ、投与26週までにこれらのことは回復したということになっております。尿検査や剖検投与による影響はみられておりません。

34行目からですが、被験物質の全投与群におきまして、肝小葉の中心に空胞性の脂質染色性マクロファージの集簇がみられた。この変化に用量依存性は認められなかったが、対照群では観察されなかったということになっております。腫瘍の発生に関しましては、対照群と投与群との間に差は認められなかったとなっております。

EFSAのANSパネルにおきましては、血液凝固及び肝臓組織への影響から、本試験におけるNOAELは設定できないとしております。本専門調査会の判断としましては、38ページの上からになりますが、全投与群においてプロトロンビン時間の延長及び肝臓への影響がみられたことから、本試験におけるNOAELは設定できないと判断した。発がん性はみられなかったとしております。

37ページの34行目のところで、黄色で色づけしている部分につきまして、中山先生、吉田先生からそれぞれ御修文をいただいております。

慢性毒性試験まで以上になります。

○今井座長 ただいま事務局より、遺伝毒性試験から発がん性試験までの御説明がございました。それでは、順次ポイントを絞って御議論いただきたいと思います。

遺伝毒性試験につきましては、山田先生から幾つかコメントをいただいていることと、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験についても一つ追加されているということです。遺伝毒性試験に関しまして、高橋先生からコメントは何かございますでしょうか。

○高橋専門委員 特にございませぬ。

○今井座長 ありがとうございます。こちらは修文どおりで進めさせていただくということにさせていただきます。

急性毒性試験につきましては、事務局でLD<sub>50</sub>の単位が修正されているということだと思います。急性毒性試験も特に大きな問題がなければ、先に進めてまいります。

30ページの1行目から亜急性毒性試験になります。こちらは中山先生から肝臓の所見に

対して小葉辺縁部という記載に修文いただいているということで、こちらも御修文どおりでよろしいかと。特にほかの先生方から御意見がなければ、先に進めさせていただければと思います。

続きまして、21行目には、宮本先生から修文をいただいているところですが、こちらも修文どおりでよろしいでしょうか。

吉田先生、お願いいたします。

○吉田専門委員 先ほどの30ページの上段のほうの試験です。肝細胞の脂肪化の解釈を適応性の変化としているのですが、例えば29ページの下の方の1週間の試験でも肝臓の脂肪化が出ていて、さらに動脈硬化のような変化もあります。この後、血中の脂質の低下の所見だとか、 $\gamma$ -GTPの増加で示される肝毒性も出ていまして、ここの解釈は新しいのかどうかを御議論いただきたいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。29ページ目の1週間の試験は参考資料ということもございますが、もとの資料にあった記載はそのまま記載されているということで、このままでよろしいかと思います。

30ページの1行目から、28日間ラット亜急性毒性試験について、特に適応性の変化としてよいかどうかというようなところが論点かと思うのですが、そのあたりは中山先生、いかがでしょうか。

○中山専門委員 これは小葉周辺性の肝細胞脂肪化が、ということですか。理解できてなくてすみません。

○吉田専門委員 脂肪性のビタミンなので、肝細胞に取り込まれて脂肪化の所見として出ていると思いますが、11行目の適応性の変化というのはわかるのですが、この後の試験で血中の脂質の減少などもあって、ひょっとしたら脂質の減少は肝臓のほうに脂肪化が進んでいるための反応、関連した反応という考えもありますよね。28日間から90日間の試験に移行すると肝障害も出てくるということで、適応にするには議論が必要かなという感じがします。

○中山専門委員 そういうことですね。

○今井座長 吉田先生に1つお伺いしたいのですが、肝重量の変化は全投与群で出ているという記載が6行目にあるところで、恐らくその延長と考えられるという今の吉田先生のコメントでの脂質の変化等につきましては、2,400の最高用量群だけでみられているというところになると思いますが、そこは連続の変化なので、もしも肝細胞の脂肪化も含めて用量依存的な肝臓の重量変化を毒性と捉えるということになりますと、全用量を毒性ととるべきというような御意見と理解してよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 例えば、この後に議論になる34ページの表29ですが、酢酸 $d$ - $\alpha$ -トコフェロールのほうで低い用量の180 mg/kgで肝臓の重量が増加していきまして、これは毒性なので、例えば、肝臓の影響があって、プラス血液生化学の変化がある高い用量だけ毒性にするという解釈も可能だと思いますので、ほかの試験とうまく整合性をとれば、肝重量だけ

の変化はひょっとしたら適応性という解釈も可能かなと思います。

○今井座長 ありがとうございます。お願いします。

○山添委員 ここで様々な肝臓のパラメーターが多少変化をしていますが、これをどのように解釈をするかということだと思います。ビタミンEとかビタミンKというのは消化管から吸収をされる際に胆汁酸等のミセルになる必要があります。トリグリセリドも同じです。結局ミセルになってトリグリセリドもモノアシルグリセリドになって腸管膜を通過して吸収される。胆汁酸とミセルになれた部分だけがビタミンEもビタミンKも吸収されるということになります。

ここでは、かなり大量のもののビタミンEだけを投与した場合には、これらのものについてインバランスが起きるわけです。その結果として、ばらつきのために恐らくビタミンKの吸収も低下してしまう。それだから、プロトンピンに影響が出てくる。そして、トリグリセリドとかにもバランスが変わってくるために、結果的にバイルアシッド・ディペンドントのバイルフローが下がってしまう。そのためにビリルビンの値も高い投与量のところだけに出てくる。

そういうことで、これは非常に高い投与量だけのビタミンEを投与して、それが胆汁酸ミセルの形成に通常ではない状態をつくるために出てくると解釈すると全体像は見えるかもしれないので、その辺の意味合いも少し議論をしていただければよいと思います。

○今井座長 大変貴重なコメントをありがとうございます。そのようなところで、特に高用量のトータルコレステロール等の変化については非常にクリアに説明されるということだと思うのですが、吉田先生の御指摘の肝臓の重量ですとか、脂肪のところ少し立ち返ってみたいと思うのですが、こちらは吉田先生の解釈もそうですし、ほかの先生方の御意見もそうだと思うのですが、脂質系の脂溶性のビタミンを摂取することによって、一部でありながらもミセルをつくって吸収されたものが肝細胞の中に取り込まれたものが見えているというようなことであるという解釈をすると、適応性の変化という表現が適切かどうかというところはあるのですが、毒性か毒性でないかという判断になると大きくは外れていないのかなというような気もいたすわけです。

○吉田専門委員 そうですね。剤の特性から考えると、そんなに深刻に考えなくてもよいのではないかと思います。ただ、例えば、肝細胞の肥大は、今、薬物代謝酵素の誘導であれば適応と考えるようになってきているのですが、脂肪化については慎重に判断したほうがよいかなという感じを持っていて、もっと一般的な話をすると、非アルコール性の脂肪肝炎がはやっていて、肝がんになるような話も一般的に話題になっていますし、ここでそういった議論をした上で剤の特性を考えて、これは起こるべくして起こったことで、肝障害が出ているような状況でなければ、それは適用と考えるというような結論に持ってもよいのではないかと思います。

○今井座長 もう一つ、今、肝臓の所見がポイントになっているわけですが、私はすぐに見つけることができないのですが、後段の反復投与毒性試験の中で腸管膜リンパ節に肉芽

様の変化が出ているというような記載もあったかと記憶しているのですが、それも脂溶性ビタミンの吸収の過程で腸管膜リンパ節の中で起こっている現象だと理解して読んでいました。

というところで、整理の仕方が後先するかもしれないのですが、まずは最終的にヒトでも副作用の可能性の一つとして危惧されている出血傾向などを伴うような現象、あるいは脂質の低下も場合によって極端に高用量をやったときの反応ということではあるかもしれませんが、毒性学的に見れば、血清生化学の変化まで出れば、毒性と捉えてよいのではないかと一つ整理できるかどうかということが一つのポイントであって、もう一つは、かなり低用量というか、それでもそこそこの用量なのですが、脂溶性ビタミンを投与したときに肝臓を通して吸収される過程で起こる肝細胞の肥大と一部、小葉中心性の脂質の蓄積というものをどのように捉えるかということなのです。

私から1つ質問ですが、吉田先生が懸念事項としておっしゃいました、ヒトの臨床でみられるような肝臓、肝細胞の脂肪化ということもございしますが、メカニズム的にまだよくわかっていないところもありますが、肝障害を最終的に誘発するような脂肪化ということを考えますと、それは恐らく脂質をたくさん摂ったことによる、その通過過程の話ではなくて、恐らく低酸素の状態ですとか、若干の炎症反応を伴ってくるとか、様々な附帯現象というのも伴いながら起こることに関して、今、問題視されているという認識も一つはあります。そのあたりはもし御意見があれば、お願いできますか。

○吉田専門委員 脂肪肝も何事もなく、ずっと経過する単純性の単なる脂肪肝というのもありまして、一方で先ほど御紹介のあった肝障害が進行するものもあるので、現時点の用量で短い投与のものでは、単に脂肪がたまっているだけで肝障害が進んでいるわけではないので、それをあえて毒性とする必要はないという解釈は当然可能だと思いますので、そういったコンセンサスを得ながら、一つ一つを慎重にデータを見ていけばよいかなと思います。

○今井座長 ありがとうございます。お願いいたします。

○吉田委員 30ページの28日間の亜急性毒性で最高用量だけにみられた脂肪化については、2,400 mg/kgという、かなりの大用量です。肝細胞の脂肪化は確かに高用量でみられ、下の肝臓重量までもそうと捉えるかというのは、それは生化学でも出ていませんし、オーバーエスティメートのところもあるのではないかと。重量増加が出たということは確かなのかもしれませんが、あくまでこれは報告書レベルですから、いちいち詳細なものに戻れないということもございします。また、小葉周辺性というのは病理を実施している方は御存じだと思いますが、絶食をかけるときれいに消えるというような場所がありますので、私は例えば、肝障害の発端となるような重篤な脂肪化でないような気もいたしますし、何しろ脂肪化も出ていない重量については現在の解釈だと毒性の兆候も出ていないので、適用ということで判断できるのかなというようにも思いますが、病理のほかの先生はいかがでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの吉田緑委員の御意見及び先ほど来、吉田専門委員からの意見としましても、生化学的な変化として、例えばですが、37ページの104週間の慢性毒性試験/発がん性試験の中でALTの用量依存的な上昇などという現象の記載があるところなのですが、こちらは後ほど、ただいまの議論を踏まえて全体的に解釈をしていきたいと思いますが、全体的な流れとしては障害性の指標が動いていない重量変化あるいは脂肪の蓄積に関しては毒性と捉えなくてもよいという、ほぼ一致した意見なのかなと思うわけです。

また、お戻して申しわけございませんが、中山先生から、そのような毒性の判断基準について御意見をいただければと思います。

○中山専門委員 結局、毒性の定義ということでしょうかね。どういうふうにお答えしたらよいかがよくわからないですが、適応性という言葉でしょうかね。非障害性とか何かそんな言葉を使ったほうがよいのであれば、そのほうがよいのかもしれません。

○今井座長 どうぞ。

○山添委員 まだヒトではよくわからないのですが、ビタミンEはある経路でPXR、Pregnane X Receptorを介した系でCYP3Aを誘導することがある程度マウスではわかっています。それとCYPの4F2とで、その2つの経路で代謝が進行して側鎖が切れていきます。そのためにPXRの誘導がマウスでは少なくともかかっていますので、そうすると肝重量は脂質の導引が一部かかります。それは正しい酵素誘導ですので、適応の変化の範疇に入れてもよいのではないかとは思いますが。これがげっ歯類での現象であれば、そのように解釈をするということも可能なので、そういうことも含めて御判断を先生方でしていただければとよいのかなと思います

○今井座長 ありがとうございます。

今、山添委員からの御意見につきましては、30ページの11行目にあります「肝臓でみられた変化は適応性の変化と考え」という、このまとめ方に関しても御示唆をいただいたところですが、今のCYPの誘導までの話をイメージしながらであれば、適応性の変化ということでも問題はなかろうということになるのです。

一方、中山先生からは適応性の変化という、代弁するわけではないのですが、そこまではっきりわかっていないのであれば、適応性という言葉ではなく、例えば、毒性と捉えないというような意味合いで御意見をいただいたかとも思いますので、一つ整理させていただきますと、今回のトコフェロールの一連の変化、吸収の過程で起こる肝臓での通過に伴う現象と、それに加えて、ビタミンKとの脂質の取り合いによって出血傾向を起こすような現象ということ。

それぞれ捉え方を整理して、肝臓の肥大あるいは脂質の蓄積というところまでであれば、言いかえますと、酵素変化などを伴わないようなレベルであれば、毒性としては捉えない。30ページの11行目の記載の方法としては、肝臓でみられた変化は、特にほかのパラメーターで毒性学的な兆候を認めないので、NOAELの要件とはしなかったというような言い方

に整理させていただければというのが一案かと思いますが、そのような案に関しまして、もしよろしければ、ここから先の反復投与毒性試験などにつきましても、そのような解釈で進めていければと思います。現時点で特段、今の整理で御意見がなければ、先に進めさせていただきます。ありがとうございます。

引き続き、31ページの13週間ラット亜急性毒性試験についてです。吉田専門委員から20行目にコメントをいただいておりますが、このコメントで特に御意見がございませんでしたら、先に進めさせていただきます。

ただ、13週間の亜急性毒性試験で1つ確認だけなのですが、病理組織学的に38行目にあります、肺の腺腫様過形成及び慢性間質性炎症が全投与群で観察されたということと、32ページの1行目、その発生率及び重篤度は用量依存的であったということから、これは先生方から特に異論のないところでコメントがございませんので、結論としては7行目、本専門調査会としては全投与群の肺に腺腫様過形成及び慢性間質性肺炎がみられていることから、NOAELは設定できないと判断したという結論になっています。この点についても御確認をいただきながら、先に進めていきたいと思っております。

次に引き続き、Wistarラットを使った13週間混餌投与試験についての記載がございますが、宮本専門委員と中山専門委員からそれぞれ赤字で示されている修文をいただいております。こちらはいただきました修文案どおりでよろしければ、先に進んでまいりたいと思っております。

次は33ページに進ませていただきます。同じくWistarラットを使った試験についてであります。11行目、活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長が各投与群の雄にみられたというのが一つのポイントになり、33ページの一番下のボックス、事務局からの問いかけにつながっているわけですが、これはEFSAのデータですので、もとの文献には戻れないと思っておりますが、吉田先生の御意見としては、全投与群の雄にAPTTの時間延長がみられるというのは毒性としたほうがよいと思うということになりますので、現時点の表29のまとめにおきましては、180、600に関するただいまの記載がされていませんが、もし毒性としてとるということであれば、雄のみプロトロンビン時間の有意な延長が、「有意な」というところを入れてよいかどうかは確認が必要ですが、記載をして、NOAELが求められないというような結論になるかどうかというところでもあります。

それに加えて、34ページの上から2つ目のボックス、宮本専門委員からは、雌に関しては180でプロトロンビン時間の短縮があったのだが、これは毒性所見からは外すべきということで、これは恐らくほかの先生方からも御異論がないところかと思っております。

もとデータに戻れませんので、吉田先生から御意見をいただいておりますように、全投与群の雄に関してのプロトロンビン時間の延長に関しては毒性とするという方向で、話を進めさせていただきますが、その点に関して特に御異論はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、事務局でこの点は吉田先生と御相談をいただきながら、全体の見直し整備を

お願いいたします。

34ページ、7行目からのWistarラットを使った試験の記載になります。そこで15行目、文言の修正ではありますが、吉田先生から修文をいただいております。腸間膜リンパ節でマクロファージの集簇、早期の肉芽腫と類似している所見があるというようなことでもあります。

35ページに進んでいただきまして、腸間膜リンパ節における組織学的所見の詳細な記載に関しての修文がいただいております。こちらは中山先生からいただいた修文になります。この修文案で特に問題がなければ。

○吉田専門委員 私が直した34ページのところと中山先生に直していただいた35ページのところはほぼ同じことを言っているのです。35ページの修正のほうがわかりやすいので、私のところもそれに倣った並びにさせていただければと思います。

○今井座長 ありがとうございます。そうしましたら、この点につきましても事務局で、吉田先生とお話しいただきながら修文をいただくという形にしたいと思います。

先ほどの議論にもございましたが、この試験におきまして、1,600 mg/kgにおきましては、35ページの1行目のあたりですが、ビリルビン、ALT並びに肝臓、脾臓の絶対相対重量の増加ですとか、800 mgにおきましてはクレアチンキナーゼ及びALTの活性が有意に増加したというような記載がございます。このあたりのところは毒性として捉えられているということでもあります。

続きまして、ハムスターの試験は参考資料となっています。こちらは1用量の試験であることから参考ということにされています。先ほどのWistarラットに関しましても同様です。1用量の試験につきましては、参考資料としてまとめられているところでもあります。

特に問題なければ、36ページ、36行目からの慢性毒性及び発がん性試験になります。

37ページの黄色のマーカー部分につきまして、「肝小葉の中心に空胞性の脂質染色性マクロファージ」というのをどのように修正するかというところについて、中山先生、吉田先生からそれぞれ意見をいただいております。内容的にはほぼ同じ御意見だと理解しております。私のほうで拝見しまして、主に中山先生は「肝の小葉中心性に脂質含有マクロファージ」で全体的に簡潔で、こちらでよいのかなと考えています。もし特に大きな問題がなければ、そのようにさせていただきますが、よろしいでしょうか。

それでは、発がん性、慢性毒性まで御意見をいただきましたところで、引き続き、事務局から、生殖発生毒性試験以降をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、38ページの6行目から御説明します。生殖発生毒性試験についてです。

7行目からは、ラットの生殖毒性試験ということで記載しております。ラットに最長38週間TPGS、コハク酸トコフェロールポリエチレングリコール1000を混餌投与しております。

結果としましては20行目以降になりますが、生殖指標並びに兎動物の剖検及び病理組織

学的所見に投与の影響はみられておりません。親動物の臓器重量や血液学的検査等のパラメーターにも投与の影響はみられておりません。

EFSAのANSパネルの判断としましては、生殖毒性に対するNOAELはビタミンEとして500 mg/kg体重/日以上というようなことになっております。本専門調査会の判断は27行目から記載してございますが、全投与群におきまして、投与による影響はみられなかったということから、本試験における母動物、児動物及び生殖能に対するNOAELは500 mg/kg体重/日と判断したとしております。

31行目からの試験を参考資料としておりますが、内容は次の39ページになります。こちらは1週間あたり3回の頻度で混餌投与というようなことになっております。試験計画につきましては、表30に投与期間が2種類ございます。投与量はそれぞれのグループによって異なっているということになっております。

こちらの結果につきましては22行目からになりますが、グループ①の900 mg群の母動物3例のF<sub>1</sub>児動物におきまして、後肢の小指欠損がみられております。同グループのF<sub>2</sub>児動物の8例に感染による閉眼状態またはドライアイにより半眼状態であったということになっております。

グループ④の2,252 mg投与群のF<sub>1</sub>児動物3例には、感染による閉眼状態であり、本投与群の母動物1例の全F<sub>1</sub>児動物ではドライアイで半眼状態であったということになっております。グループ③の2,252 mg投与群のF<sub>1</sub>動物3例におけるF<sub>2</sub>児動物に、授乳14日後に眼瞼開裂が完成していませんでしたが、離乳時には完成していたということになっております。

30行目からですが、全投与群の児動物におきまして、生後1週または毛生確認時期まで鱗屑がみられたが、程度及び頻度の用量依存性は認められなかったということになっております。

40ページ、9行目から、こちらも参考資料ということにしてございますが、こちらは当初、発生毒性試験としておりましたが、生殖毒性試験ということで、小林先生、桑形先生から御修文をいただいております。

内容につきましては13行目からになりますが、児動物の生存率や体重、同腹児数に差はみられず、外表奇形、開眼時期や被毛の発達といった初期発達に対する影響はみられなかったということになっております。

18行目の「試験報告者は」で始まるこちらの文章につきましては、中山先生、桑形先生からそれぞれ御修文をいただいております。

41ページの一番上から、ラットの発生毒性試験を記載してございまして、こちらラットにTPGSを投与して行っております。母動物の体重や摂餌量に投与による影響はみられておりませんが、11行目からになりますが、0.002%投与群の胎児1例に大血管転位がみられております。0.2%投与群の胎児では前肢の指2本の欠損及び精巣の欠損が各1例ずつみられたということになっております。また、2%投与群の胎児1例は死亡胎児でありましたが、巻尾、小顎症、水腫及び網膜ひだがみられたということになっております。



本試験でみられた胎児の異常につきましては、母動物1例の胎児のうちの1例にみられたものでして、用量相関性はみられなかったこと、最高用量でみられましたものは胎児138例中1例しか異常はみられず、その胎児は子宮内で死亡していたことから、TPGSの投与による影響とは考えられなかったということになっております。

EFSAのANSパネルは、本試験において500 mg/kg体重/日までのTPGSは器官形成に悪影響はないと判断しております。

22行目から、本専門調査会の判断を記載しております。母動物には投与による影響はみられなかったことから、母動物に対するNOAELはビタミンEとして500 mg/kg体重/日と判断したとしております。胎児につきましては、本試験でみられた異常には用量相関性がなかったことから、投与による影響ではないと考えまして、胎児に対するNOAELはビタミンEとして500 mg/kg体重/日と判断した。催奇形性はみられなかったとしております。

27行目、事務局からのお尋ねとしまして、NOAELの設定におきまして、ビタミンEとしての用量を記載しております。0.5 mg/kg of vitamin Eというような記載をさせていただきまして、こちらはビタミンEとしてのNOAELを記載しました。ADIと書いておりますが、こちらはNOAELでございました。申しわけありません。これでよいか御検討をお願いいたしますということをお尋ねしておりました。荒川先生から「良いように思います」というコメントをいただいております。

29行目から、トコフェロールの血液凝固に関する試験としまして、ラットにそれぞれ*d*- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ のトコフェロールを7日間混餌投与しまして、出血を惹起する作用を調べております。結果につきましては42ページの表31になりまして、その作用につきましては $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ の順に強かったということになっております。

9行目から、ヒトにおける知見について記載しております。

ビタミンEの欠乏症と過剰症ということで記載しております。食事から摂取するビタミンEの大部分は $\alpha$ -トコフェロールと $\gamma$ -トコフェロールであるということになっております。通常、摂取する食事に豊富に含まれており、その摂取源は野菜・果実類、油脂類、魚介類の順に多いということになっております。通常の食品からの摂取において、欠乏症や過剰症をきたすことはないとされております。

17行目から、その他の試験としまして、ヒトに関する試験を記載しております。

18行目からの試験につきましては、*d*- $\alpha$ -トコフェロールを28日間経口投与しております。血漿及び血小板中 $\alpha$ または $\gamma$ -トコフェロール濃度及び血液生化学的検査を実施しております。

血小板中 $\alpha$ -トコフェロール濃度は投与期間中、対照群と比較して有意に高かったということになっております。血小板中 $\gamma$ -トコフェロール濃度は投与期間中、対照群と比較して有意に低かったが、終了後には投与前の濃度に戻ったということになっております。

28行目からですが、トロンボプラスチン時間や活性化部分トロンボプラスチン時間等の血液凝固パラメーターに影響はみられなかったということになっております。こちらの試

験が後ほど出てきます日本人の食事摂取基準における耐容摂取量 (UL) の根拠となっている試験になっております。

32行目から、別の試験で $dl$ - $\alpha$ -トコフェロールを4か月間投与した試験になっておりまして、健康状態やクレアチニン濃度、出血時間等に投与による影響や副作用はみられなかったとなっております。

43ページの4行目から始まる試験、8行目から始まる試験につきましても、それぞれ投与による副作用は認められなかったというようなことになっております。

13行目から始まる試験につきましても、こちらは循環器系疾患やがんの罹患率等を調べた試験となっておりますが、こちらでは鼻出血の頻度はわずかに上昇したという記載がございました。

19行目からの試験につきましても、健常なヒト2名ですが、 $\alpha$ -トコフェロールを1日当たり720 mg投与したところ、脱力感や疲労感が認められたというようなことになっております。

44ページの5行目からは、多くの臨床試験の論文をまとめた総説がございまして、そちらにおきましては1,600IU以下のビタミンEの摂取は安全であるというような結論になってございます。

45ページから「Ⅲ. 国際機関等における評価について」を記載しております。

まず、JECFAにおける評価を記載しておりまして、こちらは最初、トコフェロール関係に関しましては、第6回と第17回で評価しておりまして、その第17回の会合におきまして、ADI0~2 mg/kg体重/日が設定されておりました。その後、第30回におきまして、新しい試験成績を含めて再度評価を行っております。

$\alpha$ -トコフェロールにつきましても、遺伝毒性、発がん性及び生殖発生毒性を有しない、また、ラットを用いた長期投与毒性試験におきましては、血液凝固に対する作用や肝臓における病理組織学的変化がみられたことから、NOELを設定できなかった等を記載してございました。

13行目からですが、 $\alpha$ -トコフェロールは必須な栄養素ということ、また、米国の学術研究会議におきまして、栄養所要量として0.15 mg/kg体重/日を推奨しているというようなことを踏まえまして、18行目からになります。第30回会合におきまして、 $dl$ - $\alpha$ -トコフェロール及び $d$ - $\alpha$ -トコフェロールのグループADIとしまして、0.15~2 mg/kg体重/日が設定されております。

21行目から、EUにおける評価ということ。食品科学委員会におきましては、2003年にビタミンEの耐容上限摂取量を設定しております。こちらはヒトの臨床試験におきまして得られたNOAEL540 mg/kg体重/日に不確実係数2を適用しまして得られた数値、270を丸めて、ULは300 mg/日としております。

EUにおきましては、EFSAの飼料添加物関係のほうのパネルのFEEDAPパネルも評価しております。こちらは2010年に評価しておりまして、ヒトにおけるビタミンEの保守的な

暴露評価によって背景的にヒトの摂取量が多い場合、及び家畜の飼料に通常より高用量のビタミンEが添加された場合を想定しても、ヒトの摂取量はULを超えることはないことが示唆されたとなっております。

46ページ、その結論としまして、飼料への通常の添加量であれば、消費者の安全性に問題はなく、飼料中のビタミンEの最高含有量を設定する必要はないと判断したとなっております。

食品添加物のほうのパネルのANSパネルが2015年に再評価をしております、こちらは利用可能な毒性データはトコフェロールのADIを設定するには不十分であったが、ビタミンEは広く食品として摂取されていること、必須栄養素であること、遺伝毒性及び発がん性を示唆する報告はないこと、ヒトのいずれの世代においても $\alpha$ -トコフェロールの摂取量はULを超えないと考えられることから、 $\alpha$ -トコフェロールは食品添加物として報告されている使用法及び使用量であれば、ヒトへの安全性に懸念はないと結論したということとなっております。

19行目から、米国における評価ということで、米国栄養評議会、米国医学研究所のULを記載しております。こちらは同じ数値になっておりますが、1,000 mg/日となっております。

31行目から、その他の機関ということで、こちらは「英国の英国」となっておりますので、「英国のビタミン・ミネラル専門家委員会」にさせていただきます。ビタミン・ミネラル専門家委員会におきましてもULを設定しております、こちらは800IU/日、*d*- $\alpha$ -トコフェロールとして540 mg/日とされております。

38行目から、日本における評価ということで記載させていただいております。こちらは「日本人の食事摂取基準（2015年版）」におきまして、ビタミンEの目安量及びULが設定されておりました。2行目からは目安量について設定の根拠のことを記載してございます。日本人を対象とした摂取量と濃度を測定した報告におきまして、全集団において平均血中濃度、22  $\mu\text{mol/L}$ 以上に保たれており、その集団摂取量の平均値が5.6～11.1 mg/日であったということとなっております。こちらの平均値が平成22年と23年の国民健康・栄養調査における性別及び年齢階級ごとの摂取量の中央値に近かったということから、現在の日本人の摂取量程度を摂取していれば、ビタミンEの栄養状態に問題はないであろうということを示唆しているとしまして、こちらの平成22年及び23年の調査の性別及び年齢階級ごとの摂取量の中央値をもとにしまして、目安量が設定されております。

10行目から、ビタミンEというものは通常の商品からの摂取において欠乏症や過剰症を来すことはないと言われておりますが、過剰摂取による健康障害は出血作用を指標とすることが適当と考えられているということで、ULにつきまして、健常な成人男性に800 mg/日の $\alpha$ -トコフェロールを28日間投与した試験、先ほど御説明しました試験の成績に基づきまして、成人男性における $\alpha$ -トコフェロールのNOAELを800 mg/ヒト/日、不確実係数を1としまして、参照体重を用いて性別・年齢階級別にULを表32のとおり設定しております。

48ページ、食品安全委員会におきましては、2006年に食品添加物としての酢酸 $\alpha$ -トコフェロール（*d*体及び*dl*体に限る。）ということで健康影響評価をしております、その結果としまして、保健機能食品に限って使用され、かつ当該食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる $\alpha$ -トコフェロールの量が150 mgを超えない場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを設定する必要はないと評価しております。

7行目以降につきまして、トコフェロールは動物用医薬品及び飼料添加物として使用されておりますので、投与された食用動物由来の畜水産物が食品と流通していますことから、畜水産物による日本人のトコフェロール摂取量、最大値になりますが、それを推定しております。

こちらの推定に当たりましては、食品中のトコフェロール量としましては、文部科学省から公表されております日本食品標準成分表に示されております牛肉、豚肉、鶏肉、市販牛乳、鶏卵及び魚類の各ビタミンE最高含有量を用いております。

牛肉及び豚肉につきましては、「脂身つき、生」と記載されている項目の中から最高含有量を用いております。鶏肉につきましては、「皮付き、生」と記載されているものから最高含有量を採用しております。魚類につきましては、農林水産省から公表されております平成27年漁業・養殖業生産統計におきまして、海面養殖業及び内水面養殖業で挙げられている魚類を対象に調べております。

それぞれのビタミンE最高含有量につきましては、表33のとおりになっておりまして、肉類の中では牛肉が最も高く1.1となっております。魚類は7.5となっておりますが、こちらは養殖業の中で挙げられている魚種の中で一番高かったのがウナギの数値であって、7.5ということになっております。

食品の摂取量につきましては、平成26年の国民健康・栄養調査結果に示されている食品群別の平均摂取量を用いております、その結果は表34に記載しております。こちらのビタミンE最高含有量の数値と食品群別それぞれの摂取量をかけ合わせたものが表35ということで、推定最大摂取量ということになっております。こちらの範囲としましては、2.9～9.2 mg/ヒト/日となっております、一番低い2.9 mgというのは1～6歳の女性の値となっております、一番高い9.2というものは60～69歳の男性の値ということになっております。

こちらの推定最大摂取量というものが、日本で摂取されている目安量及びULに対して、どれくらいの割合を占めるかを計算したものが表36になります。目安量に対しましては58～142%の範囲であったということで、ULに対しましては0.74～2.3%ということになっておりました。

参考で51ページに国民健康・栄養調査において、日本人のビタミンE摂取量が報告されておりましたので、表37に参考情報として記載しております。

以上になります。

○今井座長 　ただいま生殖発生毒性試験から国際機関等における評価まで御説明があった

ところですが、この一連の試験などにつきましても、もとに戻りまして、一つ一つ確認してまいりたいと思います。

まず、生殖発生毒性試験、38ページにお戻りください。生殖発生毒性試験になりまして、いずれの試験もTPGSを混餌投与と9行目に記載がございます。このTPGSは先ほど私のほうで飛ばしてしまいましたが、30ページの31行目から始まります90日間ラット亜急性毒性試験でも使われておりまして、そこでフルネームが記載されております。コハク酸 $d\text{-}\alpha$ -トコフェロールポリエチレングリコール1000の略としてTPGSということになります。

では、生殖発生毒性試験ですが、まず38ページの7行目の試験につきまして、小林先生、中山先生、桑形先生から修文をいただいております。特にコメントをいただかず、このまま各先生方で御確認いただけるようであれば、先に進めてまいりたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、続きまして、38ページの31行目、参考資料とされているのは投与頻度が1週間に3回だけであったということから参考資料になっている試験であります。39ページにお進みいただきまして、こちらは桑形先生から赤字で修文されているところのコメントをいただいているところです。特に試験の毒性評価そのものにかかわるところではなく、文言の修正とおおむね理解できるかと思っております。31行目には中山先生からも御意見をいただいておりますが、用語の修正ということで、特に問題がなければ、先に進みます。

40ページの1行目から始まる試験の名称につきましては、発生毒性試験ではなく生殖毒性試験と修正するというものでありましたが、こちらも桑形先生、小林先生から幾つかコメントがございます。失礼、今の名称の変更は9行目のほうですね。1行目のほうは発生毒性試験のままでよろしいかということです。

幾つか修文はございますが、23行目まではこのような形で行くとして、24行目の次にありますボックスの中で、中山先生と桑形先生から、事務局、この文章はどこ部分になりますでしょうか。

○水野評価専門官 こちらは18行目から始まる「試験報告者は」というところです。

○今井座長 失礼しました。18～22行目までの1段落につきまして文章が修正されておりまして、それぞれこれを拝見しまして、中山先生、桑形先生からも御意見があるところですが、ここだけはぜひこちらを採用すべきというようなことはございますか。

○中山専門委員 これは非常に読みにくかったので変えてみたのですが、桑形先生の修文案と1か所だけ私のと違うところがあって、それが最後のところです。私の修文案ですと下から2行目「海馬依存性の長期持続空間記憶も」となっていますが、桑形先生のほうは下から2行目「海馬障害に起因する空間記憶」となっています。これは原文を当たってみると、hippocampus-dependent, long-lasting spatial memoryとなっているので、hippocampus-dependentは、海馬依存性というのは空間記憶にかかっていると思われるのです。ですから、その海馬障害に起因するとなると、これは欠損のほうにかかりますので、私のほうの意味合いのほう为正しいのではないかと思ひまして、そこだけ御検討をいただ

ければと思います。

○今井座長 ありがとうございます。承知いたしました。そうしましたら、最後の部分については中山先生の原文に戻っていただいた記載がよいということですので、あと冒頭から少し確認させていただきますと、「投与群の児動物では」という文章で始まるほうがわかりやすいように私自身は思っております、ニューロンの成熟過程、シナプス形成は桑形先生の「の」をとったほうがすっきりしますし、桑形先生は「投射先に影響はなかった」と、これもニューロン、シナプスの脳の中でのことを言っているので、投射先という言葉をお使いになっているのは、これはこちらのほうがよいのかなと思えました。「投射先に影響はなかったが」というところで、また中山先生のほうに戻りまして、「海馬における長期間のシナプス可塑性が顕著に低下していた」というような流れになるかと思えます。

ただ、ここで中山先生の御修文案ですが、可塑性ということになると「長期間の」というのはやはり要るのですかね。もとの原文がそのようになっているのでしょうか。

○中山専門委員 原文がlong-term synaptic plasticityになっています。long-termがsynaptic plasticityにかかっているのです、訳すのだとしたら、こう訳さざるを得ないです。

○今井座長 ありがとうございます。では、もし異論がなければ、事務局で両先生のよいところ取りで修文をしたような形で、また後で整理をさせていただければと思います。

○小林専門委員 私から2点ほど確認してよろしいですか。中山先生が非常に細かく修文してくださっていて、2点ほどあるのは、シナプスの可塑性が低下とありまして、桑形先生は減少となっているのですが、程度という意味では中山先生の低下のほうがよろしいのではないかと一つ思いました。

もう一つは、これは文言のことですが、評価書全体で成獣という言葉がありますが、成熟期なのか成獣なのかという言葉の統一にしても、ほかの部分と整合性を合わせていただければと、その2点をお願いします。

○今井座長 ありがとうございます。成獣という言葉は中山先生の修正の該当ではないですが、上から4行目の「興味深いことに、この欠損は成獣になるまで」というところですね。これは成獣よりも成熟期のほうがよろしいですか。

○小林専門委員 評価書全体がそのようになっているのであれば、どちらでも構わないのですが、統一をしてほしいということです。

○今井座長 わかりました。では、こちらも含めて、今、小林先生からいただいたコメントも含めて、事務局で整理していただければと思います。

○中山専門委員 日本語として統一すれば、よろしいのではないですかね。アダルトフットと書いてありますから、児動物、子動物となっていれば、それに対応するのであれば、成熟動物とか、そこら辺は統一的にさせていただければ、よろしいかと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、先に進ませていただきます。41ページに進みますと、桑形先生、小林先生から若干修正をいただいているところですが、こちらは特に異論のないところかと思えます。

27行目、事務局からビタミンEとしてのNOAELの記載でよいかということに関しまして、荒川先生から、よいというコメントをいただいているところですが、恐らく先ほどの30ページにさかのぼりますと、ラットの試験のほうでもビタミンEとしての用量として記載されていたと思います。毒性の評価としても、そのほうが妥当だと考えられますので、荒川先生の御意見のとおりということで進めさせていただきたいと思います。

42ページ、ヒトにおける知見ということになります。特に17行目から始まります「②その他の知見」と記載されている健常な14名の男性の試験。こちらが後で出てまいります。ULを設定した根拠になっている試験だということですが、内容を御確認いただいて、最終的に結論としては28行目にありますように、トロンボプラスチン時間や活性化部分トロンボプラスチン時間等の血液凝固パラメーターに影響はみられなかったということ。800 mg/ヒト/日の用量においても、そのような副作用はみられなかったということの記載になります。

さらに43、44ページ目とお進みいただきまして、特にコメントがないようであれば、45ページからの「Ⅲ. 国際機関等における評価について」ということでもあります。こちらの赤字につきましては、基本的には事務局で修正された内容かと思いますが、それぞれの国際機関におきまして、ADIあるいはULといったような基準となる数値が記載されています。

少し御議論になるかどうかということで確認させていただきたいのは、まず、45ページの3行目から始まりますJECFAの評価です。8行目、9行目、ラットを用いた長期投与毒性試験において血液凝固あるいは肝臓における病理組織学的変化があり、NOELを設定できなかったということ踏まえての評価であると。こちらは長期試験は最低用量が500 mg/kg体重/日という値であったかと思いますが、かなり高いところでの最低用量で毒性がみられたということ踏まえてということになります。

続きまして、46ページになります。46ページはEFSAの評価の続きですが、5行目「これらのトコフェロールのADIを設定するには不十分であったが」というようなところが、やはり先ほどのラット長期反復投与毒性試験のこともございますし、もう一つ確認いただきたいのが、ラットの28日試験であったかと思いますが、最低用量125 mg/kgのところ、全投与群において肺の所見があったというのを先ほど御確認いただいたかと思いますが。

いずれにしても、JECFAでとられているラットの長期試験は500 mgでありますし、今、申し上げました125 mgというのも100 mgを超えるような非常に高い用量のところでの所見であり、かつNOAELは求められていないということですが、最終的に同じく46ページの23行目におきましては、米国における評価、ULがヒトに対して1日1,000 mgというのがULという形で示されていますし、英国のビタミン・ミネラル専門家委員会におきましては、1日当たり540 mgという非常に高いところでの安全域が示唆されるという考察がなされているということでもあります。

それに引き続いて、日本における評価としては幾つかの膨大なデータをもとにして、最終的な結論づけがなされていまして、まず、47ページの表32におきましては、各年齢にお

ける年齢別に非常に細かくビタミンEの目安量及びULを設定されているということが表にまとめられておりますし、さらに次の48ページ目になりますと、トコフェロールが動物用医薬品及び食品添加物として使用されていることを踏まえて、それら動物飼料への添加ということ踏まえた推定摂取量ということも推定されています。

49ページ目におきましては食品群別の平均摂取量と続きまして、事務局の御説明と重複して恐縮ですが、最終的には食品からの摂取量は非常に低い値であるし、それに対しまして、先ほど毒性試験でNOAELが求められていないという試験も含めまして、体重kg当たりになりますが、100 mgを超える高いところでの議論であったということでもあります。

そこで一つ先生方に御確認をしたいのは、日本における評価に関しましては、日本人のトコフェロール摂取量を推定して、その摂取量は日本における目安量やULと比較して、トコフェロールの安全性を示す方向で記載されているのですが、このような最終的なまとめでよろしいかどうかということについて御意見をいただければと思います。

○吉田委員 若干先ほどの議論に戻るのですが、**Food and Chemical Toxicology**に出ている例の125で出るというのを見てみましたら、どうもこれは同じような用量をしているほかの試験では、このような出血傾向は見えていないです。これは強制経口で実施されているということと、どうも申しわけないが、論文の質が余りよくないのではないと思われるのが、まず、インタクトとコーンオイルの群を設けているのですが、コーンオイルの群でも、やはり間質性の肺炎が2例ですが、出ている。そして、死亡が消化管の出血、インテスティナルヘモラジーで死んでいるということがある。出血傾向があるということはあるかもしれないのですが、もし本当にこの用量で出血傾向が出るものならば、ほかの試験でも4,000 mgという場合の投与量の混餌投与もあります。

この試験はどうも大静脈から5週、45週、90週と採血をしているので30匹使っているのですが、病理の表はnが検索動物は10です。このあたりも途中経過のことも出ていませんし、どうも申しわけないですが、これ以上の試験のクオリティーがわからないのですが、そういった試験であるということ踏まえて、ほかの試験でもし出血傾向があれば、もちろんビタミンEということで出血傾向を考えやすいのですが、もし再現性がとれていないということも、先生方に少し考えていただけたらなと思ひまして、見るのが遅くてすみません。

○今井座長 ありがとうございます。

御指摘がありましたのは、31ページの14行目、13週間亜急性毒性試験になります。今の御指摘に関連するのですが、私から一つ、小林先生に実は御意見をいただきたいのですが、この反復投与毒性試験はほかの試験と違うのは、離乳ラットを使っているという記載になっていて、若干ですが、ほかの反復投与毒性試験に比べると投与開始時期が早いということなのだと思います。ただ、生殖発生毒性試験におきましても、やはり若いといいますが、それよりも若い動物を使っている試験もなされているわけで、今の吉田緑委員からの御意見というのは、このものに関しては小さい動物を使っているがゆえに強制経口投与に技術的



な問題があった可能性もあるというような解釈でよいかどうかということについてコメントをいただけますでしょうか。

○小林専門委員 この離乳ラットというのは3週以降投与。

○吉田委員 25日齢と書いてありますが、36ページの16か月のラットも離乳です。

○小林専門委員 25日齢ですか。原著論文はあるのですか。

○吉田委員 あります。

○小林専門委員 その原著論文を見てみないと何とも、というところはあります。

○今井座長 ありがとうございます。私が見落としていたのは、36ページの最終行、16か月、参考資料とされているラットの試験ですが、1用量なので何とも難しいところはございますが、やはり離乳ラットを使っている。

同じようなラットを使っていて、しかも16か月間投与していて全く似たような所見がみられないということで、先ほどから問題になっている31ページの試験を場合によっては、極端な提案としては削除してしまうということもあるのですが、そこまでの根拠は明確にはできないので、この試験自体は残すとして、今、最終的な結論に入っているところですが、特に健康影響評価をするのに当たってJECFAなどが文章として取り上げている最終投与量500 mgの慢性毒性試験、慢性毒性及び発がん性試験についてのNOAELはとれていないということは若干考慮するとしても、今の125 mgが最低用量のラットの短期の試験に関しては、特にこの議論の場でも俎上に上げるまでではないというような流れで話を進めさせていただければと思います。

再確認ですが、そのようなことで日本における評価としては、事務局案としてはULですとか目安量を根拠にされて最終的な結論を導こうというところではありますが、そこに関して、もし御異論がなければ、先に進めてまいりたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、特になければ、引き続き食品健康影響評価の御説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、52ページの「IV. 食品健康影響評価」から御説明いたします。今回の評価に用いました資料につきましては、 $\alpha$ -トコフェロールに関するものがほとんどとなっておりますが、生体内や食品に含まれるトコフェロールにつきましては、 $\alpha$ -トコフェロールがほとんどであること、また、トコフェロールの同族体間でその薬理作用等が大きく異なる等の報告は確認できなかったことから、今回用いた資料によってトコフェロールの評価を実施できると判断したとしております。

7行目から体内動態に関して記載しておりまして、今回示したヒトを対象とした試験では、トコフェロールの吸収率は約70~80%であったが、一方でさまざまな吸収率が報告されている。吸収されたトコフェロールは分布及び残留試験の結果から、主に肝臓や脂肪組織に分布または蓄積されると考えられた。また、その主な排泄経路は糞であったとしております。

11行目からになります。遺伝毒性についてはトコフェロールに遺伝毒性はないと考えられたとしております。

慢性毒性及び発がん性試験では、発がん性はみられなかった。

13行目から先ほどの推定の話になりますが、トコフェロールは動物用医薬品または飼料添加物として使用されており、投与された食用動物由来の畜水産物が食品として流通していることから、畜水産物による日本人のトコフェロール最大摂取量を推定したところ、2.9～9.2 mg/ヒト/日であった。この推定最大摂取量は保守的に算出したものであり、日本人の食事摂取基準において設定されているビタミンEの目安量に対して58～142%、ULに対して0.74～2.3%であったことから、畜水産物以外の食品からのトコフェロール摂取量を加味したとしても、日本人の食事摂取基準において設定されているビタミンEのULを超えることはないと考えられる。

また、トコフェロールは必須栄養素であり、上述の推定最大摂取量から考えても、通常の食品からの摂取において過剰症を来すことはないと言われており記載しておりますが、申しわけありません。ここは「来すことはないと考えられる」にさせていただければと思います。

29行目、したがって、トコフェロールについては、ADIを特定することは必要ないと判断した。

以上のことから、トコフェロールは動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと考えられるとしております。

33行目からになりますが、事務局からの御質問としまして、先ほど少し御議論いただいた部分と重なりますが、今回、動物を用いた毒性試験におきまして、毒性所見がみられてNOAEL等が得られておりますが、こういった動物試験の結果に不確実係数を適用して評価するよりも、トコフェロールにつきましては必須栄養素ということもあり、また、ヒトの知見が多くありますので、そちらの試験を用いて評価することが適切と考えておりますので、食品健康影響評価に動物試験に関しての記載は特にしておりませんが、このような考え方でよろしいでしょうかというようなことを質問として書かせていただいております。

申しわけありません。10行目に書いてある主な排泄経路は糞であったというところは、最初の動態のところでは山中先生と御相談をさせていただいて、適切に記載をさせていただきたいと思っております。

以上になります。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま食品健康影響評価について御説明いただき、1つのポイントは最後に事務局からございましたように、毒性所見などでNOAEL等が得られているが、そのようなことは特に文章の中にも記載することなく、ヒトのデータあるいは推定摂取量などをもとにして取りまとめる形でよいかどうかということです。言いかえますと、先ほどJECFAのまとめなどにもありましたが、最終的に毒性でNOAELに関連する用量が一つ出てくるとする

と、500 mgのNOAELが得られていないので、例えば50 mg/kg体重/日というような値も一つの基準になるのかもしれないですが、それにしても非常に高い値であるので、特に言及しなくてもよいかどうかという点になるかと思いますが、その点について、もし御意見がございましたら、お聞かせいただきたいと思います。

ちなみにこれまで食品安全委員会におきまして、議論されて評価書がまとめられている脂溶性ビタミンとしては、ビタミンDとカルニチンでしたか。2品目。

○水野評価専門官 本専門調査会で最近、御評価いただいたのは、脂溶性ビタミンではビタミンDです。あと、カルニチンもございます。

○今井座長 それにつきましても、基本的には毒性のデータには言及していない状態でまとめてきたということですので、特段あえてこのトコフェロールで、その点につきまして言及する必要はないということでお認めいただけますようであれば、現在の事務局案で進めていただければと思います。

ここで出されたULなどの値につきまして、あるいは推定摂取量などにつきまして、保守的という言葉が使われていますが、既に事務局から説明があったところですが、日本人が摂取する魚介類が全てウナギとして換算しているとか、非常に慎重なところに立っての評価でありますので、私自身としても十分な評価がなされているのではないかと感じております。

それでは、特に御異論、御意見がないようでしたら、これで本評価書案を取りまとめさせていただきますと思います。

最後にまとめさせていただきますと、トコフェロールについては動物用医薬品及び食品添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれはないことが明らかであるものと考えということで、資料2をもとにして評価書案を取りまとめたいと思います。

幾つかの点につきまして、文言の整理ですとか、あるいは山中先生のほうで修正案をつくっていただくような点につきまして、総合的にもう一度、事務局で追記修正されたものを電子会議のような形で確認いただく場面はございます。

○山添委員 ちょっとよいですか。動態はヒトでの吸収のところでしたよね。あそこですが、もとの英文をもう一度よく見てみると、若干ここの記述と違います。23ページですが、1つはEVMの報告では、というので、かなり違っていましたね。そのEVMの報告では、これは未吸収及び胆汁を介して糞便中に排泄された量は30～70%と読むべき文章になると思います。ですから、胆汁を介して30～70%出ているわけではなくて、未吸収の糞便を含んでいるということになると思います。それが1つ。

もう一つ、その前のところの文章は90%が尿中に排泄されたと。これは投与量が非常に小さい、低いときにこういう現象があったために、一番最後の乳の手前のところに「以上のことから、体内動態の非線形性が示唆される」という文章を1文入れておけば、これで上と下で違うという理由が理解できると思いますので、それであれば、わざわざ山中先生

のお手を煩わせなくてもよいのかなと思います。

○今井座長 山中先生、よろしいですか。

○山中専門委員 はい。今、伺ったのですっきりしますので、そのように直していただければと思います。

○今井座長 私の理解なのですが、もう一つ、今のお話で21ページからのヒトの排泄に関しては、この一連の取りまとめに関しては非常にすっきりする御解説をいただいたということなのですが、もう一つ気になっているポイントとして挙げられていたのが、教科書的にトコフェロールが基本は尿中排泄なのだということところが9ページの35行目に記載がございまして、それと今の一連の試験結果との整合といいますか、そのあたりのところの整理も若干確認といいますか、整理も必要になってきますか。

○山添委員 結局、日常の常用量のレベルにおいては、恐らく入ってきたものは酸化的代謝を受けて短くなって、それが尿中に出ていくという経路で正しいのだと思います。ただし、ファーマコロジカルといいますか、薬理用量というか強制的に大量に投与した場合には別の経路、それでほとんど吸収されないのですが、そういう形で出ていくということで、それはそれほど矛盾はしないのではないかと思います。

ほとんどが脂肪組織にストレージされていて、もう一つはリンパ系にも入ってしまうので、それでリンパ系が最初の吸収の段階でカイロミクロンを介して通常と肝臓と両方の経路で行っているのですが、そのために少し動態が変わっていて、大量の場合はカイロミクロンもかなり入るので、トリグリセリドと同じで脂肪組織に先に入ってしまうのです。そのためにストレージが起きてしまう。それ以外のルートで行けば、肝臓で行って通るので、肝臓である程度代謝をされて、低い用量ではそちらの経路で行っていると理解をすればよいのではないかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま科学的な動態に及ぼす影響を解説いただいたところですので、すみません、山添委員から山中先生の宿題をリセットしたと言われたのですが、1つだけ山中先生にお願いは、今の山添先生の御解説を踏まえて、恐らくですが、EVMの報告がほかのヒトのデータとなぜ違うかということを加えていただくことで、この22ページ、23ページ目の内容がわかりやすくなると思いますので、その部分だけ追加していただくようお願いさせていただきます。

○山中専門委員 わかりました。

○今井座長 ということで、最終的に食品に残留することにより人の健康を損なうおそれはないことが明らかであるものと考えられるということで、資料2をもとにいて評価書案を取りまとめたいと思いますので、事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○水野評価専門官 承知しました。

○今井座長 それでは、全体に主な議題は終わったのですが、引き続き、議事「(2) その他」に入らせていただきます。事務局から何かございますでしょうか。

○高橋課長補佐 1件ございます。資料3を御用意ください。農林水産省より動物用医薬品の承認審査等手続の見直しについて説明がございます。農林水産省からよろしく申し上げます。

○岡村専門官 農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課の岡村と申します。

本日はこの「動物用医薬品の承認審査等手続の見直しについて」ということで御説明をさせていただきます。よろしく申し上げます。

資料3ですが、承認審査等手続の見直しということで、大きく分けて2つの話がございます。

まず、「1 3府省の承認審査等手続の並行化等」ということでございます。

「(1) 現状と課題」から順番に御説明いたしますと、皆様は御存じのとおり、動物用医薬品を製造販売するためには、医薬品医療機器等法に基づきまして、申請品目ごとに農林水産大臣の承認を受ける必要がございます。そのため、農林水産省では申請のあった品目の品質、有効性及び安全性に関する審査を行っております。この中では、薬事・食品衛生審議会での審議もいただいております。さらにこの点も御存じのとおりでございますが、平成15年に食品安全基本法等が施行されまして、動物用医薬品の承認に当たりまして、食品安全委員会の食品健康影響評価を受けること。また、厚生労働省に残留性に関する意見聴取をする。そういう手続が導入されております。

現在これらの3府省の承認に関する審査、審議、評価等に関しましては、まず、農林水産省が審議を行いまして、おおむね終了した段階で、次に食品安全委員会と厚生労働省に意見聴取を行うということで、手続がリレー的に直線的に行われている状況でございます。この3府省での手続の仕組み自体は非常にシステマティックなもので適切なものなのですが、ともすると承認までに時間がかかってしまうということで、生産者、農家の方々とか製薬メーカーの方々からも審査等のこの手続の迅速化について要望をいただいているところ です。

これまでも一方で、いわゆる明らか不要の対象を拡大していただくとか、効率化に努めてきたところではありますが、これら3府省の手続をより迅速化、効率化するという観点で、この3府省が連携して手続を見直すこととなりました。

「(2) 手続の見直しの概要」となります。①が、農林水産省は承認申請を受けてから資料が整備されたと判断される品目に関して、可能な限り速やかに食品安全委員会、厚生労働大臣に意見聴取を行うということでして、直線的にではなくて、なるべく3府省が並行して審査を行うということでございます。

②でございますが、動物用医薬品の承認申請の際に申請者の方に提出していただく資料の中に臨床試験、いわゆる治験の試験成績に関する資料がございます。これまでは承認申請をいただく際に、その治験の資料も含めて、全てそろえてから申請をしてくださいという決まりだったのですが、これを申請後に提出することも可能にするということでございます。これによりまして、臨床試験部分以外の非臨床試験の成績について、先に先行して

審査をいたしまして、ということですので、これも審査の効率化につながるものと考えております。

ここで2枚めくっていただきまして、別紙1をごらんいただければと思います。今、申し上げた2点の見直しについて図示しております。まず、1点目の3府省の審査等の並行化についてですが、現行の手続が上のほうに書いてありますように、申請者が申請してきたものを農林水産省がまず審議をいたしまして、その後、食品安全委員会で評価いただきまして、その後、厚生労働省に引き継ぎまして、最終的に農林水産省が承認をするという、このような直線的な形で行われております。これを下の見直し後の手続ということで、このようにそれぞれ重なる部分が出てくるということで、並行化をするということ承認までの期間を短くするということを考えております。

2点目ですが、下のほうに斜線つきの矢印が幾つかついていると思います。このような形で承認申請後に治験データを提出してもよいということ、ともすれば、こちらで食品健康影響評価をいただく際には、まだ治験のデータがないというようなことにもなり得るということではございます。

以上が、主にこの審査等の迅速化を目的とした見直しとなります。

戻っていただきまして、2ページ目でございます。「2 動物用医薬品等の治験における休薬期間の確認手続の見直し」について御説明いたします。

まず、「(1) 現行の取扱い」でございます。そもそも治験というのは非臨床試験、すなわち毒性試験とか薬理試験とか品質に関する試験とか、そういう基本的な試験が終わりまして、そこで安全性、有効性が確認されました上で、さらに実際の臨床現場でもそれらの有効性、安全性が得られるかどうかということを開発の最終段階で確認するという試験でございます。

この臨床試験、治験に関しましては、GCP省令という法令で、この治験に管理に関して基準を設けております。具体的にはここにもありますように、計画書をあらかじめ作成して、そのとおりに実施しなければいけないですとか、治験薬の管理についてですとか、そういったことが決まっておりますが、このGCP省令の中に治験に使用した動物に由来する生産物の安全性確保についての規定がございます。現行ですと、治験に使用する薬物等が残留している生産物が食用に供されることにならないよう、必要な措置を講じなければならないと規定されております。この規定に基づきまして、主に製薬会社でございますが、そこが適切な休薬期間を設定した上で治験を実施するというようになっております。

主に製薬メーカーが設定をしました休薬期間についてですが、治験で使用する薬物が新しい成分を含んでいる、もしくは新たな動物に使用する、そういった新規性の高い治験の場合には、農林水産省への事前の届け出をするようにということで義務づけておりまして、農林水産省におきまして、休薬期間の妥当性も含めて届け出内容の確認を行っているところでございます。

以上が現状でございます。

「(2) 見直しの概要」ですが、治験における生産物の安全性の確保のための措置として、規定をより明確化しまして、管理措置をより徹底するという事で、以下の見直しを考えております。

①でございますが、食品衛生法でポジティブリスト制度が導入されておりますが、現行は先ほど御紹介しましたGCP省令の規定ぶりが、残留しているものは食用に供さないようにということで、ポジティブリスト制度導入以前の記載ぶりの形になっております。これをポジティブリスト制度の考え方にに基づきまして、人の健康を損なうおそれのある生産物が食用に供されないよう必要な措置を講ずるという規定に変更したいと考えております。これは、要は食品衛生法に基づく残留基準等の規格基準に適合するように適切な休薬期間を設定しまして、そういった考え方になります。

見直しの②でございますが、先ほど御説明しましたように、新規性の高い治験については現在も農林水産省に事前に届け出をいただいておりますが、この届け出の対象を拡大いたしまして、今後は治験に供した動物に由来する生産物を食用に供する場合には、必ず農林水産省に事前に届け出をしてくださいねと、そういうルールにいたしまして、治験の際の休薬期間の妥当性を確実に農林水産省が確認できる体制にしたいと考えております。

別紙2をごらんください。「動物用医薬品等の治験における休薬期間の設定の考え方」ということで、この資料で、今、申し上げたことをもう少し具体的に御説明いたします。まず、一番上のところで治験に供した動物の生産物を食用に利用する場合と食用に利用しない場合に分かれておりますが、食用に利用する場合の流れを追って御説明いたします。まずは食品衛生法の規格基準に適合するように、ということですので、製薬メーカー等がこの表にあります考え方にに基づきまして、適切な休薬期間を設定することとなります。

1つずつ順番に見ていきますと、種類のところで①残留基準、すなわちMRLが設定されている物質についてですが、これは当然ながらMRLを超えないように休薬期間を設定することになります。

②対象外物質ですが、これは休薬期間を設定しないことが可能となります。

③食品中に自然に含まれる物質と同一の物質でございますが、これは設定しないことが可能。すなわち食品中に通常含まれる量の程度以上にはならないように、ということになります。

④ワクチンですが、これについては約2年ほど前から食品安全委員会の動物用医薬品専門調査会でワクチンのアジュバント等の添加剤の各成分について評価をいただきまして、評価済みの成分のみで構成されているワクチンについては休薬期間を設定しなくてもよいですよ、という制度を既に開始してございまして、それは既に製造販売されているワクチンの休薬期間の話なのですが、これを治験においても同じような考え方にしようということでございます。

ただ、これに関しては別途、注射部位の注射反応を考慮いたしました厚生労働省の指導がございまして、ワクチン注射後に二十日以内の家畜は食用出荷を控えるという規定でございまして、

ざいますので、それは守っていただくということになります。また、仮に食品安全委員会で評価していただいている未評価の成分を含むような場合には、治験を実施するまでに評価をしていただき、それを踏まえて判断するということになります。

⑤MRL、残留基準が定められていない抗菌性物質ですが、これは食品衛生法上、含有してはならないという規定がございますので、組織中で検出されなくなるまでの期間に基づいて十分な休薬期間を設定するということになります。

最後に⑥残留基準が定められていない抗菌性物質以外のものに関しましては、基本的に組織中で検出されなくなるまでの期間に基づき設定ということですが、ただしということで一定の要件を満たす場合には食品衛生法上の一律基準である0.01 ppmを下回るまでの期間に基づき設定するということになります。

この要件を括弧書きのところで書いておきまして、このいずれかを満たすことを要件としておりますが、まず1つ目が、国内主要国または国際機関が設定するADIが0.03以上とあります。これは食品衛生法の一律基準が設定された際の考え方と同じなのですが、ADIがこの数値以上であれば、この0.01 ppmという一律基準でカバーできるだろうという、そういった考え方で考えられていたものでございます。それを今回もそのまま適用したいと考えております。2点目としまして、主要国や国際機関がMRLを0.01 ppm以上としていれば、0.01 ppmという一律基準を適用しても構わないだろうと、そういう考えになります。

こういった考え方にに基づきまして、製薬メーカー等が休薬期間を設定いたしまして、その後、農林水産省に治験の届け出が出てまいります。今後は先ほど申しましたように、治験に供した動物を食用に利用する場合には、必ず農林水産省に届け出いただくということになりますので、全ての事例について農林水産省でチェックいたしまして、休薬期間がこの表の考え方にに基づきまして、ちゃんと適切に設定されているかどうかということを確認するということになります。その後、治験の開始を認めると、そういった手順になります。

以上、大きく2点、3府省の承認審査等手続の並行化等によります手続の迅速化の話と、治験における休薬期間の確認手続の見直しについて御説明いたしました。

最後に3ページ目に「3 今後のスケジュール」がございます。本日御説明しましたこの2つの内容につきましては、農林水産省の薬事・食品衛生審議会でもう既に御説明をしておきまして、了承をいただいております。今後はパブリックコメント等の必要な手続を行った上で、関係省令あるいは関係通知を改正していきたいと考えております。

説明は以上になります。

○高橋課長補佐 ただいま御報告のありました手続の見直しに関しまして、食品安全委員会でのリスク評価に関係してくる部分について、2点補足させていただきます。いずれも別紙1の手続の並行化に関係する部分です。

1点目は、3府省で審議を並行化することで、農林水産省での審議途中に食品安全委員会でも審議を行うということが生じます。ですので、評価用資料として提出されている資料



が途中で差しかわるという可能性が生じてまいります。農林水産省から諮問を受ける時期等については担当者間で、今、調整をしておりますが、評価に直接関係するような部分の差しかえが頻繁に行われることがないように調整を行っていきたいと考えています。

もう一点ですが、同じ別紙1の下のほうにあります治験データが承認申請後に提出することが可能になるということに伴いまして、食安委での評価の際に治験データがついてこないということが出てくる可能性があります。ただ、治験データに関しては、これまでも評価に直接的に影響を及ぼすものではなくて、参考資料としての扱いですので、特に大きな影響はないと考えています。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの説明に関しまして、御質問、コメントがありましたら、お聞かせください。

食品安全委員会の事務局に1つ質問なのですが、途中で差しかえられるときは最終的に体内動態のデータと残留性のデータも加わった評価書案として、本専門調査会で仕上げるができると思うのですが、最終的に先にこちらの審議が終わってしまって、後で提出されるということになりますと、そこは欠損したままで評価書が取りまとめられることになるのですか。

○高橋課長補佐 差しかわった資料の内容にもよるかと思うのですが、改めて審議をし直したほうがよいような内容であれば、もう一度、調査会を開いてお伺いするという形になるかと思えますし、軽度な差しかえであれば、メール等で確認させていただくような流れになるかと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほかにございませんでしょうか。

それでは、事務局から何か追加がございますでしょうか。

○高橋課長補佐 特にございませません。次回の調査会は6月22日水曜日の午後を予定しております。改めて御連絡を差し上げますので、よろしく願いいたします。

○今井座長 それでは、ほかに特にないようでしたら、これで本日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。どうもありがとうございます。