

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第191回) 議事録

1. 日時 平成28年5月30日(月) 14:00～16:57

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(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)

青木専門委員、青山専門委員、石川専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、
島田章則専門委員、島田美樹専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、
舞田専門委員、宮田専門委員、吉田和生専門委員

(専門参考人)

奥田専門参考人、前多専門参考人、山崎専門参考人、山手専門参考人

(食品安全委員会)

佐藤委員長、吉田委員、山添委員、熊谷委員

(事務局)

姫田事務局長、東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高崎評価調整官、
高橋課長補佐、中村係長、武内評価専門職

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成28年5月27日現在)

資料2 (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

○青山座長 定刻になりましたので、ただいまから「第191回動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、須永専門委員、辻専門委員、吉田敏則専門委員、渡邊専門委員の4名が御欠席でございます。したがって、12名の専門委員が御出席ということで議事を進めたいと思います。

また、本日は専門参考人といたしまして、奥田潔先生、前多敬一郎先生、以前こちらの委員

もしていただいております山崎浩史先生、山手丈至先生にお越しいただいております。

さらに本日は御欠席であります。江馬眞先生にも、専門参考人として評価書案等の御確認をいただいております。

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191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、そちらを御参照ください。

では、議題に入ります前に、事務局より、議事、資料等の確認をお願いいたします。

○高橋課長補佐 本日の議事等の確認の前に、前回の調査会でお名前のみ御紹介させていただきましたが、本年4月1日付の改選に伴いまして、島田美樹先生に新たに専門委員に御就任をいただいております。島田美樹先生、一言御挨拶をお願いいたします。

○島田美樹専門委員 鳥取大学病院薬剤部の島田と申します。どうぞよろしくをお願いいたします。

○高橋課長補佐 ありがとうございます。

それでは、議事の確認をいたします。本日の議事は、酢酸メレンゲステロールに係る食品健康影響評価とその他になります。

次に、資料の確認をお願いします。本日の議事次第、委員名簿、座席表の2枚紙。

資料1と2は、議事次第の裏に記載しているとおりでございます。

参考資料といたしまして、紙媒体で参考資料1及び2、その他については、お一人にお一つずつタブレットでお配りしております。本日のタブレット操作については従来どおり、iBooksで御確認をいただきますようお願いいたします。

そのほか、机上配布資料といたしまして、1～4までの4種類をお配りしております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

○青山座長 事務局、ありがとうございました。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づきまして、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告をお願いいたします。

○高橋課長補佐 本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○青山座長 ありがとうございました。

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、早速議題に入りたいと思います。本日から、動物用医薬品（酢酸メレンゲステロール）に係る食品健康影響評価に着手いたします。事務局、まず冒頭の御説明をお願いいたします。

○高橋課長補佐 それでは、まず資料2及び机上配布資料1に基づきまして、これまでの酢酸メレンゲステロールに係る審議の経緯と、そこで挙げられたポイントについて御説明いたしま

す。

酢酸メレンゲステロールは合成のプロゲステロンでありまして、海外で肉牛の飼養効率の改善、成長促進等を目的に使用されている動物用医薬品でございます。我が国では、厚生労働省においてポジティブリスト制度導入に伴う食品中の残留基準値が設定されておりまして、厚生労働省より残留基準の見直しに係る評価要請があったものです。

本専門調査会では、2010年12月の第129回専門調査会及び2011年2月の第130回専門調査会において、食品健康影響評価の前まで一通り審議を終えています。その際、幾つか確認が必要となった点がございました。そのうちの一つ、特にEU、EFSAの示した安全性に関する懸念点、これについても本専門調査会でも確認すべきという意見が出ております。詳しくは机上配布資料1をご覧ください。

こちらは平成23年2月に実施された第130回専門調査会の議事録でホームページに公開されているものの抜粋となっております。この机上配布資料の1枚目の裏、ページ数が34となっているところをご覧ください。下線を引いておりますが、当時の座長から「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を設定していないというところに現在いるという事です。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」という発言がございました。

その下、一番下の下線ですが、専門委員からも、「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います」という発言がございました。

これらの御発言を受けまして、本専門調査会においてEUの示した懸念点を確認した上で評価を行うこととなったという経緯でございます。その宿題を踏まえまして、事務局でこれまでのJECFA及びEFSAにおける評価の経緯をまとめましたので、まずはその御説明をさせていただきます。

○武内評価専門職 では、資料2の評価書案を御用意ください。59ページから「Ⅲ. 国際機関等における評価」ということで、今までもこの項目の記載はございましたが、今回改めて時系列にまとめ直して、JECFA及びEUの状況をわかりやすくまとめております。

まず、59ページの4行目から、過去のEUの取り扱いでございますが、1989年、ECは、成長促進を目的としたMGAを含みますホルモン剤の使用を禁止しております。1999年にSCVPHでは、これら6種類のホルモンのいずれにも閾値は設定することができないという意見を取りまとめております。

15行目から、2000年のJECFAの評価でございます。JECFAは2000年にこの酢酸メレンゲステロールの評価を行いまして、エンドポイントとして、非ヒト霊長類におけるプロゲステロン活性をとりまして、結果的にカニクイザルの雌の月経周期に及ぼすMGAの最小有効量である5 µg/kg体重/日に安全係数200、この200というのは明確なNOAELに基づいていないため、追加で2をつけたものでございますが、その安全係数を適用しまして、ADIを0.03 µg/kg体重/日と設

定しております。

そのJECFAの評価の後、23行目から、さらにEUのほうで検討が行われております。

25行目から、2000年、2002年に検討し、2002年のときには17の特殊試験の結果も考慮されておりますが、先の1999年の閾値を設定することができないとの結論を変えることはありませんでした。

28行目から、2007年にEFSAのCONTAMパネルで再度評価を行っておりまして、そのときに先ほど説明させていただいたEFSAの懸念点というものが出てまいります。

31行目から次のページにわたりまして、丸が6つございますが、順に御説明いたします。

31行目、①ですが、これは2002年に検討したときから、2007年初めまでに公表されていた新たなデータを検討することによって、新しいデータが出てきています。そして、ここで言う成長促進ホルモンというのは、特定の受容体との相互作用のみで作用するものではなくて、複雑なゲノム及び非ゲノム機構というものが関与しているものもあるのではないかといった懸念を示しています。

38行目から②でございますが、まず、*in vitro*の系においては、エストロゲン、アンドロゲン、プロゲステロンの受容体親和性、遺伝子発現調節といったMGAの作用というのは、最も活性の高い天然ホルモンと同等か、それ以上である。また、*in vivo*の系に関しては、肉中残留に伴う暴露レベルでの知見は不足しているといった懸念を示しています。

60ページの5行目から③でございますが、これらのホルモン剤の分析としては高感度のものが利用できつつあるが、まだ実験レベルなので非常に限られているという分析方法に対する懸念も示しております。

11行目から④でございますが、調査研究から得られるデータが不足しているので、残留による暴露量を定量することはできないということで、肉牛に対する実際に使用した条件下での組織中の残留量とか、その起源のデータというのは、リスク評価をする上で不十分だと言っております。

⑤でございますが、これはred meatを食べたときに、そのホルモンに依存して乳がんとか前立腺がんといったものが出てくるのではないかとというデータがあるけれども、これらに関しましては多くの交絡因子が存在するために、肉中のホルモン残留による寄与がわからないので定量化できないと言っております。

最後、19行目から⑥でございますが、牛の農場からの廃水にそのホルモン剤が出ているかもしれないということで、水生生物への悪影響とも関連づけられるのではないかと言っています。

結論としましては、22行目に書いておりますように、最初のSCVPHの意見の改訂を必要としない。つまり閾値は設定することができないとされております。

26行目から、2009年のJECFAの評価について御説明させていただきます。先ほどのEFSAの評価を受けまして、ECにより提出された新しい科学的データに基づいて、JECFAに対してMGAの評価を再考するようにとコーデックスが求めております。そのときにコーデックスは、35行目から書いてございますが、四つの点につきまして、具体的な検討を求めています。

まず①が、思春期前の子供たちといった感受性が高いと考えられるような時期のものに対し

ての影響といった重要なエンドポイントを再考すること。

②が、受容体を介するメカニズムだけではなく、ほかのメカニズムに関するデータも議論すること。

39行目から③ですが、ホルモンを処置した動物由来の食肉中の残留からのデータを再計算して、分析能力も含めて考慮すること。

61ページ、最後に④でございますが、動物用医薬品として適正使用した場合に、その潜在的な暴露とリスクの推定に対する評価及びそれぞれの影響において適切であると考えられることを正確に説明すること。

この四つの具体的な検討項目をコーデックスが挙げ、それに対してJECFAが評価をしております。

そのJECFAの評価内容といたしましては、61ページの10行目からでございます。①MGAはプロゲステロゲン及びグルコルチコイドの両方の作用を有す。比較的高い濃度においてもエストロゲン活性は弱いといったことを確認しております。

14行目から②でございますが、先に決めてあったADIの上限値0.03 µg/kg体重/日をヒトが摂取したときの血漿中のMGA濃度を0.5～1 pg/mLと推定しております。その濃度とヒト乳がん細胞株であるMCF-7を使った増殖刺激に必要な最小濃度であったり、ウサギの経口投与の血漿中MGA濃度であったりというものを比較してマージンが十分であると結論づけております。

26行目の後半あたりから書いてございますが、*in vitro*及び*in vivo*の両方で遺伝毒性作用はなく、このような閾値のない発がんメカニズムが何らかの役割を果たす可能性は低いということも確認しております。

29行目から③プロゲステロゲン活性に関してですが、MGAは、がんのイニシエーターとしてよりもプロモーターとして作用することが示唆されているといったことと、あとはプロゲステロン受容体に何らかの影響を生じる量はADI上限値でのMGA及び代謝物の暴露量と比較して、量的な関係で問題ないと言っております。

37行目から、マウスに乳腺腫瘍を誘起するというようなプロラクチン分泌に関するデータもございましたが、そこから得られているNOELもADI上限値の暴露よりも15,000倍高いということで、量的な関係で問題ないと言っております。

最後、62ページの2行目から④ですが、グルコルチコイド活性及び免疫抑制作用に関しては、新しい知見はなかったということ。ヒトにおける副腎ホルモン応答性に対するNOELも、ADI上限値の暴露量と比較してマージンが十分にあると言っております。

最終的な総合的な結論として7行目から書いてございますが、JECFAは先に決めてありましたADIを見直すためのいかなる根拠も提供しないと結論づけております。

以上、JECFAとEFSAのこれまでの評価の経緯の御説明でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から説明がありましたが、これまでの本調査会での審議の経緯と、さきにEFSA、続いてJECFAの評価の要点及び議論の経緯を御説明いただいたと思います。まず、この段階で今の部分について御質問でありますとか、コメント等がございましたら、先生方、ど

うぞ遠慮なくお手をお挙げください。よろしいでしょうか。

座長から一つだけ確認させていただいてよろしいでしょうか。評価書案の59ページの最初はJECFAにおける評価及びEUにおける状況で、EUで全面的に禁止したというのは1989年の審議ということですね。そうすると年代から考えて、この時代はまだ、いわゆる内分泌かく乱作用というような議論が始まるよりも4～5年は先行しているので、単純にこれは内分泌かく乱作用が懸念されるからというよりも、データが不足している。したがって、ヒトに対するリスクが十分に評価できないという、ここに書いてあるとおりの議論と理解してよろしいですね。

○高橋課長補佐 そのように理解しております。

○青山座長 ありがとうございます。先生方、このあたりの御理解はよろしいでしょうか。

では、一応ここまでは御理解いただけたとして、引き続き、事務局は説明をお続けください。

○高橋課長補佐 続きまして、先ほど御説明しました主にEFSAの懸念点に対しまして、食品安全委員会として今後どのように審議を進めていく必要があるかを議論するために、EFSAやJECFAの評価書をもとに事務局のほうで論点を整理した案を作成いたしましたので、その説明をさせていただきます。

○武内評価専門職 では、机上配付資料2を御用意ください。こちらがMGAに関する論点案として、事務局がまとめさせていただいたものでございます。

総論としまして、今回、ホルモン剤を直接ヒトに投与した場合のリスクを考えるのではなく、MGAを投与した動物の肉を人が摂取した際のリスクについて整理すべきではないかという点。

二点目としまして、そのMGAを投与したときに肉中に残ったMGAが人に何か影響を与える。それを直接的な影響と書いてございますが、それと、その肉中で例えば裏面にも少し出てくるのですが、エストラジオールなど、ほかの物質が何らかの変動を起こして、それを人が摂取したときの影響。これを間接的な影響と書いていますが、その二つに分けて整理するという二点を総論として挙げさせていただいております。

続いて、それぞれについて各論を御説明させていただきます。まず一つ目、MGAそのもののリスクに関してでございますが、「(1) 遺伝毒性について」です。MGAの遺伝毒性を陰性と判断できるかどうか。陰性と判断できるのであれば、通常と同様に毒性試験から得られたNOEL、LOAELの値からADIを設定することが可能であるかどうか、これが一つの論点になるかと思えます。

続きまして、エンドポイントは何をとるかというところで、感受性に種差があるのかどうか。種差があるとすれば、それを考慮して、どのエンドポイントをとることが適切かといった点が挙げられます。

ここに関しまして、評価書案のほうで具体的な数字を先に申し上げておきますと、資料2の評価書案の22ページをご覧くださいませでしょうか。22ページの10行目からでございますが、これ以上の詳細な記載はございませんが、発情抑制の最小有効量として、牛では0.0005 mg/kg体重/日、イヌで0.01 mg/kg体重/日、ヒトで0.0416 mg/kg体重/日ということで、感受性があるのではないかとと思われるようなデータが出ているということをつけ加えさせていただきます。

もとに戻っていただきまして、机上配布資料2の続き、(3)をお願いいたします。EFSAの

懸念点にも出てきましたが、MGAそのものによるエピジェネティックな影響についても論点として必要かと思っております。そのエピジェネティックな影響というものに具体的な考慮すべき知見があるかどうか。また、エピジェネティックな影響があるとして、その影響を受けやすいのは精子形成時期等のDNA複製時と考えられることから、ラットやイヌの1世代繁殖毒性試験であったり、ウサギの発生毒性試験といったものが評価書に記載しておりますので、そういったものを検討いただくことで、エピジェネティックな影響も含めて、エンドポイントを判断できるかどうかという点が論点として挙げられるかと思えます。

最後に「(4) 暴露時期による感受性の差について」。EFSAは出生前、周産期、思春前期、閉経後について懸念があるのではないかと考えておりますが、出生前、周産期については(3)でも申し上げましたが、生殖発生毒性試験で考慮できるのかどうか。思春前期及び閉経後についてはどのように考えればよいかといった点が論点となるかと思えます。

続いて裏側をお願いいたします。これは先ほども申し上げましたが、MGAを投与したときに、その家畜の体内で増加した何らかの物質をヒトがその肉を介して摂取した場合のリスクということで書いております。

まず一つ目ですが、そういった物質、内因性のホルモン等について考慮すべきものは何があるかということで、例としてエストラジオールであったり、IGF-1であったりというものを挙げております。

これについても少し評価書のほうで補足させていただきたいと思いますが、評価書の56ページをご覧くださいませでしょうか。56ページの22行目から「③エストロゲン受容体等への作用」ということで今回改めて記載させていただいているところがございますが、牛に対してMGAを8週間混餌投与した実験の結果でございます。投与量としましては、0、0.5、1.5、5 mg/日を投与しておりまして、その結果、血漿中のMGA、IGF-1、エストラジオール、プロゲステロンの濃度を測定したという実験でございます。

結果としましては31行目からですが、今回のMGAの目的とする使用量である0.5 mg/日投与群において、対照群と比較して血漿中のエストラジオール及びIGF-1の濃度が有意に上昇し、プロゲステロン濃度が有意に低下したという結果になっております。一方で、それよりも高い用量、1.5 mg/日以上投与群では、エストラジオール及びプロゲステロン濃度は有意に低下したといった結論になっております。

その実験の結果も含めまして、先ほどの論点のペーパーでは、エストラジオールとIGF-1を挙げさせていただいておりましたが、その他にも考慮すべき物質がないかどうかという点が論点になるかと思えます。

では、前のペーパーに戻っていただきまして、続いて(2)でございますが、そういったMGAの投与によって引き起こされる何らかの別の物質の量の変化というのは、牛の体内で、投与しない場合と比較して投与した場合、生理的なホルモンの変動範囲内での影響なのかどうかということも論点になるかと思えます。

そこで判断できないということになりましたら、(3)に移っていただきまして、その牛由来の肉をヒトが食べたときにヒト体内に吸収される量というのを考えた上で、ヒト体内の本来の

生理的な変動の範囲内であると判断できるかどうかということも論点になるかと思えます。具体的に先ほどエストラジオールとIGF-1を挙げましたので、その二つの物質についての考え方がございますが、例えばエストラジオールはもともとヒトの生体内に存在する物質であるので、肉由来のものを合計しても生理的な変動の範囲内と考えられれば、影響はないと判断できるのかどうか。また、IGF-1についてはポリペプチドですので、ヒトが肉を経口で摂取するといった状態でヒト体内に吸収されないと考えられるかどうかといった点でございます。

最後でございますが、(4)としてMGAそのもののほうにも書かせていただいておりますが、暴露時期による感受性の差であったり、エピジェネティックな影響であったりというのは、この間接的なほうにも言えるかと思えますが、(3)までの議論がまとまった場合に改めて検討する必要があるかないか。こういった点を御議論いただければと思っております。

続きまして、机上配布資料3、横に長い一枚の紙でございます。これが机上配布資料2で御説明させていただきました論点案を一番左にトピックとして挙げておりまして、それに対して、これまでのEFSA 2007年の評価とJECFA 2009年の評価において、どういうふうに記載されているかをまとめた表でございます。中身に関しては、先ほど評価書の国際機関等の評価で御説明した内容を分類しただけでございますので、詳細な説明は省略させていただきますが、御参考にしていただければと思えます。

以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ただいまの事務局がお示しいただいたこれまでの経緯と事務局案による今後の我々の議論の方向性につきまして、少し議論をしていきたいと思うのですが、実は今日は様々なプログラムを用意しておりまして、方向性を議論するに当たって、まず私どもは毒性でありますとか、代謝でありますとか、あるいはpharmacologyを含む薬効・薬理の問題についてはこれまでも十分経験を有していると思っておりますが、内分泌系に関して、JECFAとEFSAの観点あるいは問題意識が大きく異なることから、しばらくの間は専門参考人にも入っていただいて、特に内分泌系に対する影響についてアドバイスをいただいきたいと思っております。

つきましては、総論的にいわゆるホルモンの作用について、簡単に専門の先生方から少し御講義をいただくことを考えております。最初に東京大学の前多先生から、内分泌学の基本中の基本というようなところについて、事務局からの問題提起にあったような形で御説明もお考えいただけているようですので、少しお話をお伺いしたいと思えます。前多先生、よろしく願いいたします。

○前多専門参考人 東京大学の前多と申します。今日は基本的なところからという御用命だったので、余りに基本的なところもたくさんありますが、復習ということでお聞きいただければありがたいと思えます。

(PP)

まず、性ステロイドについてのお話をさせていただきます。ステロイドは御存じのようにコレステロールからできる一連の物質ですが、これには性ステロイドと副腎皮質ステロイド。コレステロールからできる他の物質には、胆汁酸とビタミンDがありますが、これらはステロ-

ル類でして、ステロイドと呼ばれるのはこの2種類です。今、問題になっております性ステロイドは主に三つに分けられまして、gestagensとestrogensとandrogensで、御存じのようにgestagensの中で一番効果が強いのがプロゲステロン、estrogensではエストラジオール、androgensではテストステロンということになります。

(PP)

これはステロイドの合成経路ですが、ここにコレステロールがありまして、まず最初にできてくるのがプロゲステロンであります。プロゲステロンは δ -3と δ -4という経路がありますが、どちらの場合もエストラジオール、一番強いエストラジオールはこのテストステロンから主にできてくるということになります。その場合に一番重要なのは芳香化酵素ですが、血中の濃度で行きますとプロゲステロンとテストステロンは大体数十ngのオーダーです。mL当たりで数十ngのオーダーですが、エストラジオールだけは数pgから数十pgのオーダーですから数百倍から数千倍の濃度でプロゲステロンとテストステロンは体内で働いているということになります。逆に言えば、エストラジオールは大変低濃度で生理的な効果をあらわすということになります。

(PP)

性ステロイドの作用を考える場合に最初に考えなければいけないのは受容体、もう一つは血液中では結合タンパクにくっついております、フリーの遊離型のステロイドが効果をあらわすと考えられております。性ステロイドの受容体の中で一番メジャーなのは核内受容体です。核内受容体は、プロゲステロンはプロゲステロン受容体、エストロゲンはエストロゲン受容体、アンドロゲンはアンドロゲン受容体という特異的な受容体にくっつきませんが、一般的に言えば、cross-reactivityはあります。お互いに交差する活性はもちろんあります。

プロゲステロン受容体のほうは今のところ、A、Bという受容体が知られております。このAとBの違いは、これはBが完全型で、AはN末端の170くらいのアミノ酸が欠落したタイプであります。これはプロゲステロンを考える場合には、このPRAとPRBの両方を考えなければいけないのですが、文献によってはPRBとPRAが全く逆の作用を示すという例も報告されております。

エストロゲン受容体に関しては、 α と β が今のところ発見されております。主にエストロゲン β のほうは前立腺から発見されたわけですが、これはアンドロゲン受容体あるいはエストロゲン受容体と言っても実は男女、雌雄にかかわらず、どちらも重要な生理活性を示すということがわかっております。

ここにgenomicとnon-genomicと書きましたのは、普通は核内受容体はステロイドとくっつきまして、核内に入りまして、核内で転写活性を起こすと考えられておりますが、最近の例では、いわゆるこれらの受容体ですね、核内で働くと考えられた受容体も核内へ入らずに細胞質内でsignal transductionの細胞内のシグナル伝達経路に入りまして、何か効果をあらわすという作用が知られております。したがって、これをnon-genomicな効果と言っております。これはどういう実験からわかってきたかということ、これらの受容体のDNAに結合する部位を全部欠落した受容体で作用が出るということから、最近こういう効果がわかってきております。

唯一知られております膜に存在する受容体としまして、エストロゲンの膜受容体があります。

これはGPR30と呼ばれていたもので、ここ数年の間にエストロゲンの膜受容体として発見されてきたものです。

結合タンパクですが、結合タンパクは全ての脂溶性の物質はアルブミンに弱く結合して大用量が血液中で回っておりますが、より特異的で結合力の高い結合タンパクとして知られているのが性ステロイド結合グロブリン、これはSHBG、sex hormone binding globulinというのですが、これは特異的なものです。胎児期には非常に特異的なタンパクが生まれて、 α -fetoproteinと言いますが、これは胎児の肝臓でつくられて、胎児の間だけ主にエストロゲンと結合して、母親のエストロゲンが胎児に働かないように守る、そういう意味の結合タンパクが胎児期だけ出現いたします。

(PP)

ステロイドの作用を大きく分けると、Organizational action (形成作用) とActivational action (活性作用) が考えられると思います。この形成作用というのは主に妊娠期後半から新生児期、これは動物種により異なりますが、人間の場合は妊娠期後半ということになりますが、それに作用し性差を形づくる、そういう作用です。その性差というのは何かというと、主に外部生殖器、副生殖器、脳に働いて、その臓器の形態、生理機能、最後には脳の性差は行動の性差になりますので、行動の男女差あるいは雌雄差をつくるという働きを示します。これがOrganizational actionです。

Activational actionのほうは、一般に成熟してからさまざまな生理作用をもたらす、その生理作用のことを言いますが、例えば行動ですね。父性・母性行動、摂食行動の調節あるいはホルモン分泌の調節や神経そのものに働いた保護作用など、そういうさまざまな作用が考えられます。

(PP)

この遺伝子を介した作用あるいは介さない作用については、これも様々なデータがありますが、一つは先ほど申し上げたように核内受容体による遺伝子発現ですね。これは遺伝子を介した作用です。介さない作用については膜受容体のGPR30などを介した作用。これは普通の神経伝達物質とかホルモンのような作用です。先ほど申し上げました核内受容体のnon-genomicな作用。

例えば、これは有名な例ですが、エストロゲンレセプターがmetabolic glutamate receptorと言いますが、神経伝達物質の中で主に80%を占めるのがグルタミン酸と呼ばれていますが、このグルタミン酸のレセプターと相互作用することによって神経伝達を変えてしまうという作用が非常によく知られております。

プロゲステロンで有名なのはGABA受容体とのinteractionで、これはプロゲステロン系の麻酔薬というのがありますが、そのもとになっている作用です。プロゲステロンがGABA受容体に直接働いてGABA受容体の活性を抑制すると。高めると。そのことによって麻酔作用が起きます。そのことによって抵不安作用などが報告されております。

(PP)

性ステロイドのフィードバックについて説明をさせていただきます。下垂体からは我々の体

の中では、いつも黄体形成ホルモンと卵胞刺激ホルモンというホルモンが出ています。これは雄も雌も男女全部出ているわけです。これは雌の場合だけ書いてありますが、このパルス状の分泌ですね。これは主に雌では卵胞発育とか、あるいはステロイド合成に働いています。

雄では、これは精子形成とステロイド形成に働くわけです。雌と雄の両方ですね。このパルス状の下垂体ホルモンによって刺激されて分泌される性ステロイドは、常に脳にフィードバックしまして、ネガティブフィードバック、負のフィードバックというのをしております。これは何のためにそうやっているかという、余りたくさんこのホルモンが出ないように **fine tuning** と言いますが、微調整をやっているわけです。微調整をやるがゆえに、このパルスの頻度というのは適度に保たれてまして、この卵胞が非常によい速度で徐々に発育していくわけです。

卵胞がどんどん発育していきまして、成熟卵胞になりますと、その成熟卵胞からは多量のエストロゲンが分泌されます。このエストロゲンは主にこの視床下部に働きまして、何らかのメカニズムによって、性腺刺激ホルモン、放出ホルモンという神経ペプチドの大量分泌を引き起こします。この大量分泌が下垂体ホルモンの大量分泌を引き起こして排卵に至るということで、これまでエストロゲンの負のフィードバック、正のフィードバックという、一つのステロイドホルモンが全く逆の効果を持つと考えられてきました。実はこれは全く逆の効果を一見持つわけですが、これを詳しく読み解いていきますと、違う結果が出てきます。

(PP)

正と負のフィードバックというのは、エストロゲンというステロイドホルモンが全く逆の方向に働くと考えられていたのですが、実はこれはよくよく見ていくと全く違うところに働いている。一見、全く逆の効果を示すように見えるということがわかってきました。実はこのステロイドが脳の中にどうやってフィードバックするか。その標的というのは今まで全くわからなかったのですが、近年、キスペプチンという物質が発見されまして、このキスペプチンを持つニューロンが正と負のフィードバックの標的であるということがわかってきました。このキスペプチンニューロンは **GnRH** のパルス状ですね。パルスを発生させる機構です。

(PP)

パルスというのは、いつも出ているこれですね。パルスを発生させる機構。

(PP)

それから、サージを発生させる機構。これが脳の中で二つ別々にありまして、これが実はキスペプチンというニューロンが主体となっているわけですが、こちら側の集団のニューロンに働くと負のフィードバックを示す。逆にこちらのニューロンに働くと、正のフィードバックを示すということがわかってきました。それによって負のフィードバック、正のフィードバックが使い分けられているということがわかってきましたので、これは昔から非常になぞの多いところだったのですが、実は全く働く部位が違うということで、この2つの全く真逆の効果を説明できるということがわかってきました。

(PP)

最後に少しだけエピジェネティクスのお話をしますと、エピジェネティクスというのはDNAの塩基配列の変更を伴わなくて、細胞から細胞に受け継がれる、そういう様式です。それは細胞

が遺伝子をどうやって読むかというところの、そこの修飾のところをエピジェネティクスと言います。エピジェネティクスには主に幾つかありますが、主だったのはDNAのメチル化とヒストンのmodificationですね。ヒストンにはアセチル化、メチル化、リン酸化、まだ2種類ぐらいありますが、DNAのメチル化とヒストンの修飾と最近ではnon-coding RNAもエピジェネティクスの一つに入っています。

ステロイドが働いて、遺伝子にエピジェネティックな影響を及ぼすかどうかということについては余りわかっていなかったのですが、これは最近我々のグループが見つけた、エストロゲンがニューロンの遺伝子発現に対してエピジェネティックな効果をあらわすという例です。この場合はヒストンのH2Dというタンパクがアセチル化されるわけです。

(PP)

このAVPVとARCというのは、先ほどのサージ中枢とパルス中枢。だから、排卵の中枢と卵胞発育の中枢ですね。この二つです。

(PP)

この二つの部位で、実はエストロゲンが全く真逆の効果を示す。この排卵の中枢ではエストロゲンはヒストンのアセチル化を促進するのに対して、こちらの神経では抑制するということがわかってきました。したがって、これはステロイドがエピジェネティックな変化を及ぼすということの一つの例であります。ただ、プロゲステロンとかアンドロゲンについては、恐らくまだ全くわかっていないと思います。この場合も研究者によっては、これがメチル化に関係しているという研究者もいます。その場合もエストロゲンですね。プロゲステロンとかアンドロゲンについては、まだそういう結果は世の中では出ていないと思います。

以上です。

○青山座長 先生、どうもありがとうございました。

どういたしましょう。まず、前多先生のお話に対して質問を受けつける前に、もうお一方、奥田先生にも今日せっかく来ていただいていますので、つけ加えることも含めて、奥田先生の観点から少しお話をいただける部分があれば、それをお伺いしたいと思います。

○奥田専門参考人 奥田です。どうぞよろしくお願いたします。

補足というほどのことではありません。ほとんど前多先生が御説明いただいたことですが、今回ここで審議すべき化学物質が合成プロゲステロンの物質であるということで、プロゲステロンに関して少しだけ、当たり前のことですが、お話をさせていただきます。

プロゲステロンというのは、排卵後にできる黄体というorganから主に分泌されるステロイドです。排卵があった後ですから当然受精がなければならぬ。受精があったはずだということで、牛あるいはヒトも含めてですが、高等の哺乳動物は妊娠しているはずだ、妊娠を成立させるためにプロゲステロンを分泌します。

一定のところまで発生するために胚を卵管の中にとどめ、そして、成長させて、一定の発生まで行ったところで子宮にそれを送り届ける。その間のそのプロゲステロンは簡単に言いますと、妊娠といいますか、胚を着床させるための準備をさせるというようなことかと思えます。そして、着床した胚は生まれるまでプロゲステロンに依存して、妊娠に至るということになり

ます。妊娠を成立させ、維持するということですから排卵する。これはエストロゲンに感作した脳のほうからLHサージが起こって、そして排卵するわけですが、それをスタートラインとしますと、その後から非常に重要なできごとが卵管で起こります。受精です。

受精を制御しているのはもちろんエストロゲンとプロゲステロンの両方ですが、エストロゲンが繊毛に作用して卵胞細胞を受精部位まで運ぶ。そして、エストロゲンの作用によって精子を受精部位まで運ぶ。もちろん精子は動くわけですが、その作用をもエストロゲンが担っているということになるかと思えます。そして、受精が成立し次第、今度はプロゲステロンのほうに依存しまして、胚は成長し、先ほど申し上げたように子宮のほうに行き、着床まで至ることが非常に重要なポイントかと思えます。

私は最近、卵管の仕事をやってまいりました。主に黄体の仕事をやってきたのですが、ここでプロゲステロン、ここで論ずるべきかどうかはわかりませんが、プロゲステロンは先ほど申し上げたような作用以外に、黄体そのものに作用して黄体を維持するような役割、すなわち黄体は妊娠していなければ、一定の期間がたちますとなくならなければならない。なくなることによってプロゲステロン支配から解放されて、次の排卵が周期として戻ってくるということになります。

したがって、プロゲステロン支配にある黄体は消失しないで、ある黄体対抗因子、すなわち妊娠が成立しなかったときに出てくる対抗因子、これは動物種によって異なるわけですが、それによって黄体がなくなる。それを維持しようとして頑張るのがプロゲステロンであるということも一つのポイントになるかと思って、お話ししました。

そのほかに卵管にも作用しますし、子宮にも作用するというを私は自分のデータでも持っております。この会議で、差し出がましい話かも知れませんが、MRLの3分の1量が肉に残っている。これはMRLですから大丈夫ということで決められたレベルなのですが、しかし、今ここで論じられますMGAが非常に感受性がプロゲステロンの親和性が高いというような話から、ひょっとすると卵管にも作用し、そして、子宮にも作用し、というようなこと。そして、弱いエストロゲン作用をも有しているというようなこと。

主として、この毒性を論じます場合、変異原性、発がん性、催奇形性等でお話をされますが、生理学者から見ますと、雌の性周期において、排卵周期において、ピンポイントでステロイドは結構大きな役割をしているので、1回食べた肉がもし親和性が高ければ、合成のこの物質がどれくらい生理活性を持っているのかというのは、私は知りませんが、考慮すべき内容ではないかと思って、資料を読んでまいりました。

以上です。

○青山座長 奥田先生、どうもありがとうございました。

お二人の先生から言わば内分泌学の基礎の部分について、全体論をお話いただきました。実はお二人方の先生には机上配付資料2に当たるものを事前にお見せいたしまして、我々が今後議論する上で論点に出てきそうなところについて駆け足ではありますが、基礎的なところをお話していただいたわけです。この時点でもしお二方の先生に御質問があれば、これは学会ではありませんので、何か聞かなければいけないということではありません。今後の我々の評価

に關与するようなところで、今、御質問があれば、一つ、二つはお受けいたしますが、先生方、何かございますか。どうぞ。

○山手専門参考人 前多先生、今日はどうもありがとうございました。一点お聞きしたいのは、このエピジェネティクスというのは、この剤を評価する上で非常にポイントになる点だと思うのですが、先ほどの議論の130回のところで私がそれを懸念して質問したというか、継続審議にさせていただいた経緯があるのですが、今回ここで示されたデータはあくまでも内因性のものであり、外因性のエストロゲンの影響によっても同様に起きていると理解してよいのでしょうか。

○前多専門参考人 これは生理的に起きている現象です。

○山手専門参考人 ということは、あくまでもこれは個体レベルで起きている脳の中の細胞レベルのphenotypeが変わる可能性があるという理解でよいのですね。

○前多専門参考人 はい。

○山手専門参考人 あくまでも、これがさらに何らかの生殖器に影響を与えて、継続的に何かに人に影響を与える。

○前多専門参考人 これは生理的なメカニズムとして起きていまして、排卵するときにはこの場合はキスペプチンという神経ペプチドの合成が上がるわけですが、それが内因性の卵胞から分泌されるエストロゲンによって、その遺伝子発現がアセチル化によって上がっているというデータです。したがって、あくまでも体の中で。

○山手専門参考人 わかりました。外から投与されたものではなく、ということですね。

○前多専門参考人 はい。体の中で日々起こっていることについて申し上げました。

○山手専門参考人 わかりました。それが一点確認させていただきたかったのと、もう一点は、先生のお話でプロゲステロンではまだ証明されたものはないという理解でよいですか。

○前多専門参考人 はい。私の知る限りでは。

○山手専門参考人 どうもありがとうございます。以上です。

○青山座長 ありがとうございます。これは正常な性周期を示す、あの漫画ですと、耳が丸いのでマウスのように見えますが。

○前多専門参考人 マウスです。

○青山座長 マウスで起こっている出来事ということです。外から何か大量のホルモンを入れて、adverseなeffectが起こる際のMode Of Actionを説明しているという話ではありません。よろしいでしょうか。

では、一つだけ、私から前多先生と奥田先生にお伺いしたいことがあります。一つは、まずは前多先生に、これは同じようにキスペプチンを分泌する神経細胞ではあるのですが、恐らく部位によって発現している遺伝子群が違うので、同じようなエストロゲンシグナルが来ても逆のことが起こるとい、概念的にはそのように理解をすればよろしいでしょうか。

○前多専門参考人 そうです。現象としては最終的なアウトプットとしては全く逆なことが起こっていますが、それは細胞によって全く異なったレスポンスをするというところが、最終的にそういう判断になっているという理解でよろしいかと思えます。

○青山座長 どうもありがとうございました。ここは大事なところだと私は思っていて、例えば、先ほどの論点整理でも出ましたが、IGF-1がセカンドメッセンジャーとして働いているというのは子宮の内膜上皮で見つかったことで、例えば内膜上皮では上皮細胞が増殖するときにはIGF-1レセプターはリン酸化される。同時に例えば、EGFのようなgrowth factorも遺伝子発現のレベルではいっぱいふえますし、タンパクレベルでもふえることが確認できるのですが、レセプターレベルでのリン酸化は起こらない。

だから、IGF-1は少なくとも子宮の内膜上皮細胞ではセカンドメッセンジャーの役をしていると考えられるのですが、これが例えば、脳細胞でありますとか、その他の細胞でIGF-1がふえたからと言って、本当にそこで働いているかどうかというのは必ずしも共通であるとは限らないと私は考えています、もしそこを証明するのであれば、レセプターのリン酸化なり、そのまたダウストリームで確認していくと議論がはっきりできるのですが、mRNAがふえたというだけでは、そこでeffectを仲介したということにはならないという、そういう大事な概念を理解するためにすごくよい例をお示しいただいたと私は感じました。勝手な論評をして失礼いたしました。

奥田先生に一つお伺いしたかったのは、そうしますと、せっかくマウスの絵が出ていますので、発情前期の夕方に排卵が起こって、発情期から発情後期にかけてプロゲステロンが比較的高い相に入っていくわけですが、仮にですが、そんなときに外からプロゲステロンを暴露あるいは投与し続けると、黄体は退行していかないというようなことが起こり得ると理解してよろしいでしょうか。奥田先生、いかがでしょう。

○奥田専門参考人 退行すると思います。実際にどうなのですか。

○前多専門参考人 恐らくマウスの場合は非常に特殊でして、プロゲステロンと黄体刺激因子としてのプロラクチンの間にフィードバックがありますので、プロゲステロンを投与するとプロラクチンのサージがずっと続きますので、そのまま黄体は維持されると考えたほうがよいと思います。ほかの動物は全く違うと思います。

○奥田専門参考人 今マウスとおっしゃったので、ほかの動物では全く違うということによろしいでしょうか。

あと、先ほどの話の中で言うべきことを忘れておりました、ごめんなさい。本剤は発情抑制、要するにプロゲステロンですから、もう生殖する必要がないよと。今、子供はもう生殖しているわけですから、子供がお腹の中に入っているという前提ですから、もう発情はしなくていいよという役割、生体にそういう作用を及ぼすということで、発情しますともちろん摂食作用、摂食はしなくなります。ところが、そこでプロゲステロンを投与、今回の剤は摂食作用をふやすということで飼養効率を上げるというような作用かと思います。

私は妊娠黄体、妊娠している動物にも80%、90%で卵胞を有しているということを確認しております。しだかいます、黄体期にあっても卵胞はできる。そして、そのエストロゲンの作用もあると資料から読みとりました。すなわち、このプロゲステロン製剤を投与してもエストロゲン並びにIGF-1の濃度は高いのだよという、この信用できるかどうかは置いておきまして、そのようなデータがこの中に載っておりました。

そして、それでは、どうしてエストロゲンが高いのでLHサージが起こらないのだという疑問を私は持ったのですが、プロゲステロン支配によって、さきほどの前多先生の御説明から、排卵は起こらない、LHサージは起こらないということかと思えます。話が逸れてしまいまして、ごめんなさい。

○青山座長 どうもありがとうございます。私には非常に興味深く、また今後のリスク評価で文献の信頼性評価などをするときには非常に大切な問題だと思って、お話を伺ったのですが、ほかの先生方から、もし何かこの時点で。小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 貴重なお話をありがとうございました。1つ教えていただきたいのが、ステロイドのフィードバックというのがやはり難しいところだと思っているのですが、そうすると、この剤などを投与されたときの反応としてはdose dependentにはいかないということが起こり得るのでしょうか。作用起点が二つあって、正と負に作用しているというところだと、少量で起こることと多量で起こることがlinearに起こりにくいような可能性があるのか。Dose dependencyとoutcomeをどう考えたらよいのかというところを教えていただきたいのです。

○前多専門参考人 エストロゲンの場合とプロゲステロンの場合と全然話は違ってくるわけですが、エストロゲンの場合で申し上げますと、片方は非常に低いdoseで反応が起こる。片方の部位はある程度高いdoseにならないと反応が起きないと理解してよいと思えます。こちらの低いdoseで起こるほうは高いdoseになっても反応が起こっているわけです。つまりネガティブフィードバックというのは常に起こっているわけですが、高いdoseを投与するとポジティブフィードバックの効果が強く出てくるので、こちらの効果が全く出なくなると考えればよいと思えます。プロゲステロンのほうは、このネガティブフィードバックにしか働きません。

実はややこしいことを申し上げますと、ネズミはプロゲステロンでポジティブフィードバックがあるのですが、ほかの動物は全くありません。例えばネズミ以外の動物について申し上げますと、プロゲステロンについてはネガティブフィードバックの効果しかありません。ネズミの場合は両方あります。そういう話ですね。だから、非常に種差は大きいです。こと、このステロイドの効果に関してはネズミと他の種は非常に違うような気がします。それでよろしいでしょうか。少しややこしいですね。

○小川専門委員 まだもう少し自分も勉強しないといけないなと痛感します。済みません。

○青山座長 ありがとうございます。今後も恐らく、例えばラットのデータが出るとか、あるいは牛のデータが出たときに、ヒトに対する外挿性とかリダンダンシーについては種差の観点から十分に議論する必要があると思えます。心強いことにお二方の先生にはしばらくおつき合いいただけるということですので、都度、御意見を伺いながら議論を進めたいと思えます。

○寺岡専門委員 今、プロゲステロンでネガティブフィードバックと言われたのですが、これはGnRHに対してでしょうか。

○前多専門参考人 そういう意味です。

○寺岡専門委員 ありがとうございます。

○青山座長 先を急ぎ過ぎて申しわけありませんでした。この際ここで一つ確認したいことが

もしおありでしたら遠慮なくいいのですが、今度こそ前に進んでよろしいでしょうか。

では、事務局、次の議論に進めていただきますように。

○高橋課長補佐 ありがとうございます。

それでは、次に、最近の動向に係る参考情報として、先日、EC加盟国のリスク評価の専門家による内分泌かく乱物質に関するワークショップの報告書がBfRのホームページに公開されましたので、簡単に御紹介したいと思います。

参考資料2を御用意ください。こちらがドイツのBfRのホームページに公表されている文書ですが、ページ数を振ってなくて大変申しわけございません。5枚目の裏面からがConsensus statementになっております。EUでは内分泌かく乱物質の定義ですとか規制につきまして、以前より検討を進めてきておりますが、今回2016年4月にドイツBfRの主催によってEC加盟国の科学者が集まってワークショップを開催したということです。目的は、そのページの4番にも書いてあるのですが、内分泌かく乱物質の同定、identificationに関してEC加盟国の科学者間のconsensusを得るという目的で開催されたと理解しています。

内分泌かく乱物質の定義ですが、次のページの10番のところに記載があります。基本的にWHOで示している定義に同意すると書かれていまして、WHOでは内分泌かく乱物質とは内分泌系の機能を変化させることによって健全な生物個体、その子孫、集団の健康に有害な影響を及ぼす外因性の化学物質またはその混合物と定義をしています。

今回の会合で、次のページに行ってくださいまして、例えば17番あたりからですが、内分泌かく乱物質の直線的ではない用量反応関係ですとか、低用量での影響、この閾値の問題等が議論されております。現時点では、この直線的ではない用量反応関係等については、まだ科学的な結論が得られていない。引き続き研究が必要とされていて、ただ、内分泌かく乱物質作用の有無を同定することは可能であるということでconsensusを得たとなっています。

このconsensus paperを今後ECにおいて、どのようにリスク評価や規制に活用していくかということについては、現時点で具体的に触れられておりませんが、今後も引き続き議論が行われていくと考えています。

事務局からの説明は以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

実はこのconsensus会議には私がオブザーバー参加させていただいておりますので、少し補足説明を加えさせていただこうと思います。特に資料は用意しておりませんが、今、参考資料2で配付していただいたところで見えていきますと、このconsensusの内容というのは6枚目にタイトルが「Scientific principles for the identification of endocrine disrupting chemicals- a consensus statement」というのがあります。

そもそもなぜこういうことになってしまったかという経緯を簡単にお話しします。タイトルページの一番下にAcknowledgementsが書いてありますが、ここの2～3行目に出てきます前ECプレジデントのサイエンティフィック・アドバイザーだった女性でAnne Gloverという方が、ECにおいて内分泌かく乱物質をどのように規制するかということについて提言をされました。

その提言では、現時点では内分泌かく乱物質のNon-monotonic dose-response問題について

科学的consensusは得られていないというところを最も重視しています。つまり、高用量で何らかの影響があつて、用量を下げてくるとその影響は見かけ上は一旦消えるけれど、内分泌かく乱作用に関する限りはそれが真の閾値であるかどうかわからないという主張を否定できないと判断したわけです。事実、もっと低い用量になると全く同じ影響がまたあらわれたということを示す論文がたくさんあつて、特にアメリカの内分泌学会では内分泌活性物質についてもはやNon-monotonic dose-responseの存在を前提として議論すべきであるという強い意見があるということから、農薬とbiocidesの二つについては、内分泌かく乱作用があつたら今の規制枠の中で全て登録を抹消するという決定を下すように進言したそうです。このため、現実に今ECではこの二つの範疇に入る化合物については内分泌かく乱作用があつた途端に登録を抹消するという政策がとられているそうです。

ところが、これに対して、仮にNon-monotonic dose-responseだけが理由で全てを抹消するというのであれば、そのこと自体はまだ科学として完全に証明されたものではないわけですから、少し政策としては行き過ぎではないかという声がたくさん上がりました。

例えばECの専門家からも上がりましたし、公開されたものでいきますと『toxicology letters』、『regulatory pharmacology and toxicology』、『food and chemical toxicology』というような極めて古典的というか、権威のある毒性関係の雑誌の編集長十数名が連名で、その考えはおかしいと批判の声明を公表しました。毒性学の分野では、内分泌かく乱作用というのはエンドポイントではなくてMode Of Actionに過ぎないのであって、毒性学的には、「内分泌系の変化を介して、例えば生殖毒性があつたとか、発がん性があつたとかという評価が十分にできる」という指摘です。

低用量影響があつたという論文については、そのMode Of Actionが何一つ明らかになっていないことから、現在のところサイエンスとしてそれを受け入れるのは時期尚早であるということ根拠に、内分泌活性のある物質であっても、あるいは高用量で悪影響が出たことから内分泌かく乱物質だと同定することができる物質であっても、NOAELの設定が可能であると考え専門家がたくさんいるわけです。そのような考えを持つ専門家の一部が、「NOAELが設定できれば、それに基づいて不確実係数なり、あるいは安全係数なりを幾つにとるかという議論のもとに、ADIなりTDIなりの設定が可能である」という強いメッセージを出しました。

それがもとで、ECのparliamentと言うからEC議会が、科学者に対して「もう一度一から議論し直して、今の科学でどこまでconsensusが得られているかをまとめて提出しろ」という宿題を出しました。今回のconsensus会議はそれを受けて開催されたものであり、科学的に合意できるものはどこまであるかというのを明瞭にするというのがその目的だったわけです。

そこで合意できた内容が、このページに書いてあります。私は日本の食品安全委員会でのような議論をしているかをゲストとして冒頭にお示しはしましたが、ここから先の議論については参加権がないものですから、アドバイスは受け入れられるけれども、どちらかに投票するというか、決定権はないという立場でずっと議論を見守っていました。

そこで得られたconsensusは、まず第一に、「内分泌かく乱物質の定義として、WHO/IPCSの定義を我々も受け入れる」というものです。これは、恐らく日本でも広く受け入れられていま

すし、アメリカでも受け入れられているので、何をもって内分泌かく乱物質とするかということとは比較的簡単に合意ができたということです。それは定義のとおりでして、“Definition of endocrine disruptors and related concepts” というところの冒頭です。10番にある “We acknowledge” 以下ですね。

次に、では、何をもってこの物質は内分泌かく乱物質であると同定することができるかという議論に入りました。ここでは、通常のリスク評価は4つのステップからなるということをも確認しました。その4つのステップというのは、**hazard identification** と **hazard characterization** と **exposure analysis** と **risk analysis** です。そこで、この4つのステップがあって初めて **risk assessment** が成り立つという前提のもとに、内分泌かく乱物質であると **identify** するためには、最初のステップの **hazard identification** に当たる作業が実施できれば良いのだということを確認したわけです。

Identification という単語は、日本語で恐らく同定と言ってよいのではないかと思うのですが、内分泌かく乱作用があるということは比較的簡単な実験から同定できるという点が合意されました。どういうことかと言うと、本来は卵巣や精巣をとってしまった動物やある特定の腫瘍細胞に対する影響ではなく、無処置の動物に対する悪影響が確認されて初めて内分泌かく乱作用と判断するという定義ではあるのだけれども、既にポジティブコントロールとして使っている、例えばエチニルエストラジオールですとか、強いアンチアンドロゲンですとかを使うと、*in vitro* の **receptor binding assay** でどの程度の **affinity** があって、**reporter gene assay** でどの程度のエピジェネティックな **effect** があって、細胞増殖活性に対する影響をどの程度の濃度で引っ張り出すか、あるいは *in vivo* であれば **uterotropic assay** によってどの程度の用量であれば典型的なエストロゲン作用を及ぼすかということは既にわかっており、なおかつその用量を無処置の動物に投与したときにさまざまな生殖毒性が悪影響として現れるということもわかっているので、たとえ *in vitro* のデータしかなくても、それらの典型的なエストロゲンなりアンチアンドロゲンなりと同等の強さで影響を及ぼすことが確認できれば、これは内分泌かく乱物質であると同定してよいという合意を得ました。ここが新しい概念です。

したがって、強いエストロゲン活性物質とか、強いアンチアンドロゲン活性物質については、「2世代繁殖毒性試験や発がん試験の結果がないから内分泌かく乱物質だと言えない」というような議論はもうしませんということを EC は言ったわけです。

一方で、次のステップとして **hazard characterization** へ進もうとすると、今度はその作用の **potency**、強さでありますとか、用量反応関係だとかを確認しなければならなくなりますが、それをやろうとすると、今問題になっている **NMDR** 問題、すなわち **Non-monotonic dose-response** 問題ですから、用量反応関係が非直線的であるという問題ですね、これを解決しなければならなくなる。しかし、興味深いと言えば興味深いのですが、17番の項目の4行目から、「However」以降ですが、「we believe that a consensus about these issues is unlikely to emerge in the near future」という結論になりました。つまり、この議論については、「我々には近い将来科学的に統一された見解が得られるとは思えない」ということを **consensus** として得てしまったというわけです。彼ららしいなというか、日本人は決してこういう議論はしないだろうと思

いながら私は見ていたのですが、つまり、hazard identificationはできるのだけれども、hazard characterizationは当面consensusを得た上で進めることができないという結論です。

したがって、hazard characterization以降のリスク評価をconsensusのないまま進めるか、あるいはconsensusが得られるまで何もしないかというのは、もはやサイエンスの問題ではなくてポリシーの問題であるというのが、言ってみればこの議論で得られた結論です。サイエンスの問題としては、だから頑張っってそこの科学的議論を進めましょうという合意も簡単に得られました。しかし、「このような科学的consensusの下に、EC規制当局がどのような方法でリスク評価を実施するかは、議会に委ねる」という大きな宿題が残ってしまいました。

もう一つ大事なことは、これとback to backの関係でECがロードマップというのをを出していて、今回の会議でどこまでconsensusが得られるかによって、今度はpolicy makingとしてロードマップにしめされた幾つかのオプションの一つが選択されると期待されていたのですが、この見通しがちょっと怪しくなりました。この点については、ECのpolicy officerに帰国後も連絡を取り続けて聞いたところ、今のところ議会はこの中のどのオプションを選択するかを決めていないのだそうです。

というわけで、非常に会議は踊るというか、議論は混乱しておりまして、科学的に全員が同意できたところは、同定までは簡単にできるのだけれども、その先の幾つかの科学的問題が解決しないと、その後のリスク評価に進むステップについては全員の意見を一つにして進めることはできないという結論になりました。誰が正しくて誰が間違っているかは裁定できないというのが、結果的に結論になるということだと思います。

我々は、こういう状況ではあるものの、それでも必要があれば内分泌かく乱作用を持つ物質のリスクを評価していくというオプションを選択することも可能だと思っております。先ほど言いましたとおり、参加の二十数名でしたか、数が書いてありますが、内分泌かく乱物質の低用量影響については、この全員が同意できなかったというだけで、その存在を否定できなかったと同時に、「閾値を求めることができない」という文章も削除されました。つまり、低用量影響の存在を否定する意見もたくさんあったわけです。一方で、通常のリスク評価が実施できるというような議論も残念ながら全参加者の同意が得られなかったので、そこまでのconsensusは得られないというのが現在のポジションということです。

このような状況ですので、我々は、低用量影響は絶対にあるのだという意識を持つ必要もありませんし、逆に絶対にはないのだという意識を持つ必要もないと思います。我々のスタンスとして、我々のベストサイエンスを尽くしてどう議論するかというのは、我々次第であるというような結論かと思えます。先生方、事務局あるいは7人の委員の先生方も、状況としてはそういうところがございますので、このような状況を踏まえて、今後、論点整理をしつつ、議論を深めていく必要があるかと思っております。

勝手に長々としゃべりましたが、もしこの件について御質問等がございましたら、私で答えられる範囲でお答えいたしますが、何かございましょうか。よろしいでしょうか。

では、次のステップへ進みたいと思います。それでは、どこかにたたき台がないと話が前に進みませんので、机上配付資料2に事務局がまとめてくださったこの資料をもとに、我々はこ

のような方向で、できるところまで議論を進めていきたいと思っているわけですが、ここについて少し先生方の意見を聞きながら、方向性を決めていきたいと思っております。

いきなり方向を決めましょうと言っても、なかなか難しいのですが、どういたしましょう。基本的に資料2におまとめいただいているようなことを常に常に頭の片隅に置きつつ、実際には評価書案の議論を進めていって、ことあるごとに専門参考人の先生方を含めて、ここについては例えば論点整理をしたら、このような観点から、このまま我々は議論をしていく、あるいはデータの信頼性はこれで担保されていると考えてよいか、あるいはもう少し文献検索をして資料を探してきてでも、ある点についてクリアにしないと前に進まないというような進め方をしていかなざるを得ないと私は思っています。

極めて漠然とした説明で申しわけありませんが、先生方、議論の進め方についてももう少し良い方法というか、先にまず役割を決めてしまえとか、そういうお考えもあろうかと思うのですが、いかがでしょう。

寺岡先生。

○寺岡専門委員 厄介な御質問をすることになるのだと思うのですが、要するに低用量効果を信じるか信じないかを決めるのは難しい。どちらともとれないという状態だということは先ほど御説明されて非常によくわかったのですが、要するに評価書と申しますか、データに基づいて判断をしていますので、要するにその使った最低用量よりもさらにかなり低い濃度で、またまた何かが出現する可能性としては認めた上でADIは設定するということは、自分としてはかなり難しいというか、どうすればよいのかという気がするのですが、これは聞いてよいのかどうかとさえ思うのですが、青山先生としてはどのようにお考えなのでしょう。

○青山座長 御質問をありがとうございます。後ほど前多先生と奥田先生の意見もぜひ伺いたいと思うのですが、私が感じているのは、まず低用量影響があったとされる論文を読んでいくと、欠点が幾つか見られます。1つは、実験に使っている動物が比較的、遺伝的多型をたくさん含んだ動物、例えばoutbredのCF-1マウスであるとか、あるいはボーンサールのグループですと、そのoutbredの動物を買ってきて自家繁殖したような動物ということで、遺伝的な討議は全くされていないことです。

そうすると、先ほど来、先生方の御説明にもあったように、例えばステロイドの代謝に関して関与する酵素には、マウスであれヒトであれ、あるいはあらゆる動物種でさまざまな遺伝的多型が入ってまいしょうし、細胞の中にある化合物、ホルモンであれ何であれ、取り込むときの薬物トランスポーターのたぐいにもたくさんの変異があることもわかっておりますので、様々な意味で、たまたま1群あたり少数の動物を使って実験をしたところ飛び抜けて変な反応をする動物がどこかの群に混じっていると、必ずしも用量反応関係が直線に見えない場合は往々にして起こり得ると推測されます。

私は、これまでの議論の中でそういう誤差を抜いた議論ができていないということが非常に大きい欠点だと思っております。それに対して、例えばガイドライン試験のように1群20匹以上を使っていると、突然変異個体は確率論的に各群に分散して万遍なくばらけると推測されますので、誤差に基づく有意差が出にくくなる可能性が一つあると思います。

二つ目に、餌に含まれる植物エストロゲンの影響について誰も討議をしておりませんで、実際には動物に給餌する餌であっても大豆に由来するイソフラボンを中心に、非常にたくさんのエストロゲン様作用物質が入っていることを考慮する必要があると思います。しかも、天然原料を使った餌ですので、同じ大豆を使ったと書いてあっても、産地でありますとか、収穫した年によって、質的にも量的にも植物エストロゲンの含有量に極めてバリエーションの大きい餌を使っていると思われます。したがって、エストロゲン様作用を持つある物質が体重1 kg当たり μg オーダーで影響を及ぼすとすると、実際には動物が飼料中のイソフラボン類を体重1 kg当たり数百mgという単位で摂取しておりますので、同じようにエストロゲン受容体を介して影響を及ぼす物質が何万倍という量があるにもかかわらず、ごくごくわずかの量の影響を本当に動物実験で検出できるのかというような疑問が残ります。私は、むしろ誤差を拾っている可能性が高いのではないかと推測しているところでもあります。

もし今の問題について前多先生、奥田先生、一般論として御意見をお持ちでしたら、お聞かせ願いたいのですが、いかがでしょうか。

○前多専門参考人 例えば、こういう物質が二次的に内分泌に影響を与えて、それがというときに、その測定の方法が非常に問題になると思います。つまり、文献には値は出てきますが、私どもから見れば、少し馬鹿げた測定法も散見されますので、やはりその文献文献できちんとその差があるということだけを問題にするのではなくて、そのもとから測定法を検討したほうがよいのではないかとと思われるデータもあると思います。

最低用量は何でしたか。

○青山座長 NOAELあるいは無毒性量でしょうか。

○前多専門参考人 それについては、これはやはり生理的なメカニズムを介して働くということを前提にいたしますと、この物質自体の働く受容体に対するaffinityを考慮して、濃度との関連で生体に存在するホルモンに比べて、どの程度の量が存在しているかということを精査すれば、それはおのずと結論が出るのではないかと思いますし、我々がホルモンの実験をする場合でもdoseを落としていって反応がなくなれば、そこでそれはそれ以上は落としても効果はないだろうといつも考えて実験をしておりますので、それ以上落として、また何か効果が出てくるかもしれないと考えるのは、可能性はありますが、理論的に考えれば、非常に可能性は低いのではないかと感じます。実験をしていて、そういうふうに感じます。

○青山座長 ありがとうございます。

奥田先生、もし何かあれば。

○奥田専門参考人 やはり動物の数はかなり大切なポイントだと思います。それと文献の精査というのが重要かと思えます。統計処理とか当たり前の話なのですが、もし古い文献であるならば、そのあたりも考慮して、もう一回精査する必要があると考えています。

○青山座長 ありがとうございます。お答えにならないお答えですが、恐らく両先生ともweight of evidenceを考えて、きちんとまず見ていくことはできるとのアドバイスを下さったのだと思います。ただし、絶対にあるとか絶対はないとかいう態度ではなくて、議論を進めていったらどうかという御示唆に私には聞こえました。返って悩ませたでしょうか。

○吉田委員 青山先生、よろしいでしょうか。私も今、座長がおっしゃったweight of evidence baseだということは、先生方には納得していただきやすいところかなと思います。この目次をご覧になっていただきますと、動態のところでは、いわゆるげっ歯類だけではなくて、牛などもありますし、残留試験では主に牛のデータがごございます。比較的、毒性試験はどうしてもrodentが多いので、先ほど奥田先生や前多先生がおっしゃったrodentでspecificなものというのがありますが、その中でもこういう影響で、これが起きたのではないかということを探し出していただくということは、このエビデンスとしてはできると思います。また、ホルモンに関する作用につきましては、primateのデータもごございますし、この中から拾い上げられるものがあるかないかというようなことを先生方には見ていただければと思います。

これだけ確かに元データまでは戻れないものも文献の場合はごございますが、それでもそれなりのデータはそろっておりますから、この中のエビデンスとして、どう見ていくかということ先生方にはご覧いただけるとありがたいと私は考えております。

○青山座長 ありがとうございます。

座長を含めて総論的なお話でまことに申しわけございませんが、この場で全てギブアップするのではなくて、行けるところまで証拠を積み重ねて行って、果たしてADIが設定できるかという議論をその重みづけによってやっていくべきであるとのご示唆であったように思います。現時点で手を触れてはならないとか、あるいは初めからギブアップするという態度である必要は、私はないと考えております。ほかの先生方、この基本的な戦略については御了解いただけると考えてよろしいでしょうか。

では、一応そういうやり方で進めるということで、今後必要な文献等があれば、補って、これについてデータを一緒に読みながら、果たしてこのデータというのほどまで信頼できるか、信頼できるデータであったとして、先ほど来たくさん勉強させていただいたとおりで、それはこの実験に用いた動物で起こることであるのだけれども、ヒトに当てはめることができるか、当てはめることができるのであれば、ヒトのリスク要因として我々はどこまでだったらその影響が無視し得る程度に小さいリスクに抑えることができるか、という三段論法でその都度議論をしていきたいと思っております。

どうしてもデータが足りなくて、今、吉田委員から出ましたが、場合によっては評価書評価にならざるを得ない部分が出るかと思っておりますが、その場合は最新の知見でもって、そのようなことが科学的に妥当と考えてよいかどうかというような意味合いで、元データが探せないのであれば最新の文献から判断するというようなこともしていかなければならない局面が出てきようかと思っておりますが、そういった方向で進めるということで、事務局は差し当たって何か文献として、例えば我々専門委員に読むべき文献あるいはどなたかの先生から文献をいただいて、しっかり読んでおいたほうがよいというような心当たり等がございましたら、おっしゃっていただいてもよろしいかと思っております。あるいは検索して、これから探すというのであれば、どういった戦略で探すかというようなお話でも結構です。

○高橋課長補佐 先ほどの机上配付資料2は、事務局で作成した論点案になっておりますので、事務局としては、もしこれでよろしければ、この観点で必要な文献を探していこうかと思っております。

いるのですが、この論点整理そのものについて、何かもっとほかに考慮すべき点があるのではないかなど、ご意見があれば、伺いたいと思っているのですが、よろしいでしょうか。

○青山座長 承知しました。では、順番におさらいをしていきましょうか。

まず、机上配付資料2の「1. 総論」です。(1) ホルモン剤を直接ヒトに投与した場合のリスクではなく、この評価書ではMGAですが、今後、化合物が変わっても、それらの動物薬をホルモン剤として投与された動物の肉をヒトが摂取した場合のリスクについて整理するのだというスタンス、この基本スタンスはよろしいでしょうか。ヒトのモデルとして牛のデータがあるわけではないですよ、という理解ですね。よろしいですね。

二つ目が、さきほど武内さんが補ってくださったのですが、こたびの評価書ではMGAの評価を実施しますで、以下MGAと言いますが、MGAの投与による直接的な影響と、二番目に間接的な影響に分けて議論を整理したい。ヒトが肉に残留しているMGAを摂取することによる影響というのが、一番の直接影響というくくりですね。

二番目の間接的な影響というのは、例えばMGAを投与された牛の生理的条件が変わるとか、あるいは何らかの副産物ができるとか、そういったことがあって、unknownではあるかもしれないけれども、そういったものを込みで、あるいはそういったものが肉に残留していてMGA以外にヒトの健康に障害を及ぼすような物質があるとすれば、それについても議論をする。そういう意味で間接的と言っているわけですね。例えば、genomic actionとnon-genomic actionを分けるという、そういうサイエンスの問題ではありません。ここを可能な限り分けて議論をしたいということで、先生方よろしいでしょうか。御異論はないようです。

「2. 各論」として、そうすると、まず最初に投与したMGAそのものの残留によるリスクについて何を話すか。二つ目に、MGAを投与したことによって牛の生理状態なり何なりが変わって、そこで無処置の肉とは違う性質になったかもしれない肉で何かリスクがあるかという、この2つについて順番に議論するぞということでよろしいですね。

通常と言いますか、最もわかりやすい議論として直接影響についてですが、これについてはMGAの遺伝毒性は陰性と判断できるかという観点からの議論が必要であると判断する。これは、さきの議論で遺伝毒性のデータが不足しているというような議論があったということでしょうか。事務局、簡単にもう一度。

○武内評価専門職 そういうわけではなくて、評価書のほうで申し上げますと、遺伝毒性試験は18ページから記載しております。今回新たに追加した文献も少数ありますが、これら一般的にMGAを投与した*in vitro*の遺伝毒性試験、*in vivo*の遺伝毒性試験から、通常的判断として遺伝毒性が陽性となるのか、陰性となるのかという、その判断をしていただけるかどうか、そういうことでございます。

○青山座長 ありがとうございます。

特にここは大きな問題はなさそうに思いますが、能美先生、石川先生、特段問題になるようなところはありましようか。

○能美専門委員 私は大きな問題はないと思います。横長の机上配付資料3の中に「(1) 遺伝毒性」がありまして、「EFSA 2007における評価」という最初のところにホルモンを調節する遺

伝的及び非遺伝的メカニズムに関する知見云々というのがあるのですが、何かこれといわゆる遺伝毒性はちょっと混ざっているような。したがって、ここの横長の机上配付資料3の遺伝毒性のステロイドホルモンの複雑な作用機構云々というのは、ここは遺伝毒性には当てはまらないのではないかと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

石川先生の御意見も類似ですか。

○石川専門委員 今、能美先生が明確にさせていただきましたが、いわゆる遺伝毒性という意味で言うと、今の評価書案のままで問題ないと思います。

○青山座長 どうぞ。

○吉田委員 済みません、各論に入る前に申し上げるべきだったのですが、総論のところに戻っていただいてよろしいですか。(2)は今、青山座長がおっしゃった観点ですと、むしろ直接的な影響の前にadverseがつくような気がするのですが、いかがでしょうか。2についても間接的なadverse effectということで、その点については先生方に御確認をお願いいたします。

○青山座長 おっしゃるとおりですね。プラスの影響を見ている薬効評価ではありませんので。申しわけありません。影響というのは全てadverse effectと私自身は勝手に思い込んでおりましたが、明確にadverse effectについて我々は議論をするのだということで、先生方は御異存ございませんね。大丈夫だと思います。ありがとうございます。

そうしますと、戻します。遺伝毒性については特に追加の資料等を漁る必要もなく議論ができそうだということで、この論点(1)は恐らくクリアできるだろうと考えてよろしいと思います。

(2)に事務局が提示してくださった「(2) エンドポイントについて」というところで、感受性に種差があるかというのは、先ほど来、前多先生や奥田先生のお話から極めて大きい種差があるということが明らかでありますので、これは一括して種差があるから全て種によって違うというわけではなくて、どの作用についてはどの種とどの種は共通するが、どの作用についてはどれとどれは一致しないというように、一つずつアドバイスをいただきながら、この評価書に出てくる実験のデータがまずそうだとする、それはヒトに外挿すべきかどうかという議論を重ねるということですね。それぞれの、例えば一般毒性試験のところでこれはヒトに当てはまる、当てはまらないではなくて、最後の総合考察のところ、どこで見られたどれは当てはまらないとか、あるいはこれはヒトのほうが感受性が高いとかいうようなまとめをしていきたいと思います。そのために必要な文献があれば、お二方の先生のアドバイスをいただきながら追加するというようなスタンスでよろしいかと思います。先生方はそれでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。種差の問題がそこで議論できれば、必然的に仮にADIを設定しようとするのであれば、どのエンドポイントに基づいていけばよいかというのは明らかになっていくと思います。

「(3) MGAそのものによるエピジェネティックな影響について」は、これもEFSAがステロ

イドホルモンの複雑な作用機構を理解することは未だ科学的な研究課題であり云々というところがあるので、これを受けてあるのだと思うのですが、あらゆる毒性が、言ってみればみんな複雑な作用を介して、いずれについてもその全てが理解できているわけではないということだと私は個人的に思うのですが、もし比較的新しい概念だと捉えて、何かエピジェネティックな影響、特に悪影響について追加すべき指標があれば見ていけばよいのだと思います。

事務局としては、最も影響を受けやすいのは精子形成時期などのDNA複製時、これは遺伝子のreprogrammingのことをおっしゃっているのですね。したがって、卵子であれ精子であれ、一旦どこかの組織のどこかの細胞になってしまうと、既に発現する遺伝子と発現しない遺伝子がそれぞれの転写調節領域のメチレーションなりあるいはヒストンの修飾で運命づけられているのですが、配偶子になるときに1回メチレーションが刷新されてゼロに戻るというステップがあるので、例えばそういうステップに何か特別な悪影響を及ぼす可能性があるかということについてきちんと見ていこうと、こういう意識と理解してよろしいですか。

○武内評価専門職 その点に関して、机上配付資料4で少し補足させていただければと思います。今回、論点にこのエピジェネティックな影響というものを挙げさせていただいた背景としまして、EFSAが懸念点として挙げているエピジェネティックな影響の部分の記載でございませぬ。直接MGAに関して云々という話ではないのですが、2報の論文を挙げてEFSAが記載しておりますので、御紹介だけさせていただきたいと思います。

1行目からの一番大きい四角の部分をご覧くださいと思います。一つは、2005年のAnwayらの論文でございまして、抗アンドロゲン作用を有するビクロゾリンをラットに腹腔内投与したときに、次世代への有性生殖細胞への影響ということで精子数及び精子前進運動率の低下といったようなものが報告されていまして、その次世代間伝達にエピジェネティックな変化であるDNAメチル化が関与していると、この論文が言っているという、まず1報目です。

2報目は、ホルモン依存性及び発達疾患に対するホルモンシグナル伝達及び感受性影響などのホルモンの暴露に起因する持続的な変化を検討した論文で、こちらのほうもエピジェネティックな影響の一つの例としてEFSAが懸念しているという状況でございませぬ。そのために(3)のエピジェネティックな影響というのを論点に挙げさせていただいております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

これは化合物が全然違うし、作動系もビクロゾリンなのでアンチアンドロゲンで、プロゲステロンとアンドロゲンレセプターのcrosstalkについては余り一般的ではない。むしろプロゲステロンによって、このようなことがあれば、そういう文献はぜひ検索していただいて、合成プロゲステロンでもそのリスクを考えるべきかという議論になろうかと思うのですが、それがなければ、ここは余りこだわり過ぎても、むしろ逆にアンドロゲン受容体を介して、こういうことが起こったからプロゲステロンでも同じことが起こるのだという証拠もないのに、だからリスクがあるのだという議論は乱暴なような気がします。

ということで、これについては文献を検索していただくときに、プロゲステロンというキーワードを入れて探していただくのがよいのではないかと私は思うのですが、奥田先生、前多先

生、何かこういう面について、プロゲステロンでこのような話で御存じのものはございますか。

○前多専門参考人 先ほど申し上げましたが、ステロイドでエピジェネティックな変化が起こるといのは、今ほとんど文献はないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。では、そういう状況ですので、事務局で探すだけ探して、もしあれば提出いただいて、その科学的信頼性について議論していくということによろしいかと思ひます。

生殖発生毒性の分担の青山からお答えすると、1世代繁殖試験であれ、2世代繁殖試験であれ、暴露は精子形成の時期あるいは妊娠初期の卵が形成されて、まさしくreprogrammingが起こる時期をカバーしておりますので、もしそういった影響があるのであれば、何らかの形で、まず受精に至るまでのステップと、胎児の発生のステップと、生まれてきた子供の生後発達の三つのステップの何処かで、悪影響があれば出てきていると思ひます。そこで何も目に見える悪影響がないのだけれども、可能性としてエピジェネティックなmodulationがあったかもしれないといのは、これはデータなり論文なりがないと、推測だけを言っているかもしれないとい議論ではないかと思ひますので、まずは生殖発生毒性のデータをきちんと精査することで対応可能かなと思ひております。もし何か怪しげな動きをしているようでしたら、こういった観点も含めて議論をしていけば、進めていけるのではないかと思ひております。

ほかの先生方、何か御意見はございますか。

○石塚専門委員 事務局に確認なのですが、今回、1世代のほうは幾つか論文が出ているのですが、2世代はないということによろしかったでしょうか。

○武内評価専門職 今のところはないです。

○青山座長 恐らくこれも医薬品のスタイルの試験が多いのではないかと推測しております。

「(4) 暴露時期による感受性の差について」。出生前、周産期の暴露の影響は(3)で考慮されるか。これも、もう一度評価書案に載っているデータをよく見ていって、暴露期間がどこからどこまでであるかを精査するしかないと思うのですが、閉経後まで保証できているかどうかは極めて疑問だと思ひます。その点についても、そこが抜けているとしたら、では、我々はそのリスクをどう考えるかという議論をしたらよろしいかと思ひます。先生方、それによろしいでしょうか。直接影響についてはこんなところですよ。

奥田先生。

○奥田専門参考人 恐らく最後の(4)になると思うのですが、今のお話とは別かと思ひますが、ヒトの女性の排卵周期におけるこのポイントで暴露されたときの排卵周期に及ぼすような影響といのは、どういう形でここでは議論をされるのかなと思ひました。

○青山座長 先ほど来、奥田先生の御懸念といのか御心配を伺うと、慢性暴露では影響が見えなくなるのだけれども、ワンポイントだけの暴露が起こると何か悪影響が顕在化するといような懸念があるといような御指摘と考えてよろしいですか。

○奥田専門参考人 はい。

○青山座長 ありがとうございます。恐らくヒトの排卵周期はおおむね28日と考えると、その全てのポイントについて一つずつ区切って、といようなデータはもちろんないと思ひれます

し、動物を使った実験でもたかだか4日周期、5日周期の動物で、発情期にだけ暴露というようなデータは少なくとも評価書案の中では取り上げていませんね。現状はそういうところです。

○奥田専門参考人 私の懸念しておりますのは、私は卵管の仕事をしておりまして、先ほど申し上げましたように、卵胞細胞が排卵された後、卵管の中を下がっていく。そして、精子が下から上がってくる。そのときにエストロゲンが大きな役割をするということを先ほど申し上げました。その逆の作用をプロゲステロンがするとするならば、あるタイミングでプロゲステロンに暴露されることによって、本来起こるべき受精のタイミングがおくれるのではないかとこの懸念です。

○青山座長 ありがとうございます。その場合、継続して暴露するとそれは修正されるのか、あるいはそもそもそういうことは起こらなくなってしまうというような想定がなし得るということですね。わかりました。では、そういう論文があるかどうかはわかりませんが、もし先生が具体的にそういう論文を御存じでしたら。

○奥田専門参考人 先生の今の御質問では、排卵が起こらないのですよね。ある動物実験で、私が読ませていただいたこの剤に関しましては。したがって、普通のヒトが摂取した場合の話です。

○吉田委員 済みません、青山先生のお答えをとってしまうのですが、一応、毒性試験としては次世代に対する影響は2タイプありまして、雄と雌をずっと交配前から、その餌を食べさせる。強制経口が多いのですが、それをしておいて交配をして、それがちゃんと受精をするかというのを見る試験から、ちゃんとお母さんのお腹の中でネズミだと21日育って生まれて、その生まれた子供がちゃんと育つかという繁殖試験という試験と、あとはいわゆるサリドマイドを契機に出た発生毒性試験といいますが、既に妊娠した雌ラットに器官形成期に感受性の高いと言われている時期に、という試験はありますが、そこで何か出てきた場合はそれらの懸念がある可能性があるとして、さらに追加ということはあると思うのですが、まず、主にげっ歯類ですが、それらを1回見ていただいてということがあります。

今回はホルモン剤ということがありまして、サルですが、月経周期に及ぼす影響という試験も何本か提出をされておりますので、それらを総合的に判断して、今、奥田先生がおっしゃったような受精に対する影響というのが、これはどうも肉を介してヒトが食べた場合にありそうなのか、ありそうでないのかというところをぜひぜひ御専門の見地から見ていただくとありがたいと思っております。

○奥田専門参考人 先生の御判断では、そういう毒性試験が既に実施されているので、恐らくその懸念は払拭されているというふうに。私は長い牛の卵管の仕事をしておりまして、下から精子が上がってきて、上から卵胞細胞が落ちてきて、そして受精すると。そのタイミングがずれると受精が起こらないというような、すごくタイミングというのは大切ではないかなと。したがって、普段は食べていない女性が肉を食べて、プロゲステロンに暴露される。本来ないところで暴露されるわけです。そういうことに対する影響はどうなのだろうということですね。ずっと摂取しているのではなくて。

○吉田委員 それは恐らくプロゲステロン作用の強さというものによるのではないかと。先ほ

ど前多先生がプロゲステロンに関してはネガティブフィードバック機構としてという、げっ歯類以外はですね。げっ歯類は一緒に上がってしまうので。ということもありましたので、それはある意味では毒性学の基本の骨格となっている、その用量相関性というところで先生方に御評価いただけるのではないかと考えておりますが、青山先生、補足をお願いいたします。

○青山座長 あくまで経験論で申しわけございません。私は現場を離れるまで30年くらいはずっと生殖発生毒性で主にラットとつき合っていました。連続暴露をするとマスクされてしまうのだけれども、単回暴露だと悪影響が出るという経験はないです。ただし、プロゲステロン様作用物質を投与したことはありません。エストロゲンは何回かあります。

例えばですが、交配して、交尾を確認して、プラグの見つかった日にエストロゲンを1回投与しても、その日から連続してエストロゲンを投与しても、あるいはその交配の前から連続して投与しても、全てある一定の用量以上ですと妊娠が100%ブロックできると思いますし、ある一定の用量より低いと全く正常に妊娠、着床、出産に至るといような経験がありますので、ワンショットでは見つかるのだけれども、連続暴露したら出なくなってしまうということは考えにくいかなというのが、あくまで経験に基づく推論です。なぜそうかと証明できているわけではございません。

疫学データ等々も見ていって、ぜひ奥田先生が懸念されるようなものに近いようなデータがあれば、探してみたいと思いますので、そこでありったけのデータを投入して、なおかつ疑問が残るかどうかということで、その場に来たところで、また御意見を伺うということではいかがでしょうか。

○奥田専門参考人 ありがとうございます。あと、私はnon-genomicなプロゲステロンの作用ということで検索しましたら、6つか7つの論文が出てきて読む時間がありませんでした。申しわけありません。したがって、もしnon-genomicな作用がかなり早いスピードでシグナルを伝達するのであれば、何らかの作用があるのかなと思って、お話ししました。

○青山座長 ありがとうございます。先生、ぜひ検索された論文を事務局にお伝えいただけますと、事務局がきちんと用意しまして、何人かで同じように読んで議論できるようにしたいと思いますので、情報提供をよろしくをお願いいたします。

直接影響についてはこのあたりが事務局の論点整理ですが、それ以外に先生方で、ここで漏れている点とか、加えたほうがよいと思われるような点がございましたら御示唆いただきたいのですが、いかがでしょうか。

○山添委員 今回の案でよいと思うのですが、今回の暴露というものはあくまでもお肉を食べた後の暴露ということになります。これは何を言っているかということ、経口で摂取をするということになりますので、消化管と肝臓を通過して全身に循環血流中に入っていくということになりますので、その間に代謝が起きてしまいますので、低い用量のものはほとんど肝臓で代謝を受けるなりして、処理をされる確率が出てきます。ですので、実際にお肉の中に入っている量そのものよりも、さらに低い量が恐らく生体の中に作用するというのを考えてよいのではないかと思いますので、その点も含んで全体として先生方間で判断いただければと思います。

○青山座長 私にとってはいつものことなので、経口摂取しか想定しないで話しておりまして、

申しわけございませんでした。先生、ありがとうございました。

では、続きまして、ちょうど今、山添先生からいただいたアドバイスが間接的な影響についても同じように言えることでして、あくまで今、事務局が出してくれているのは、例えばMGAを投与すると、投与を受けた牛の体内で17β-エストラジオールの量がふえたり減ったりするかもしれないという想定です。そうすると、一定量のエストラジオールが、しかし極めて低い用量で残った肉を我々が食べて、その結果、何か悪影響が起こるかという観点で間接的な影響をまとめてくれたわけです。

どうしてこういうことを言うかということ、これはまたEFSAが正しいリスク評価ができないのだというような理由に様々挙げていたからです。真っ先に考慮すべき物質として、内因性ホルモンの中でたまたまエストロゲンが挙がっていたからということですが、外からプロゲステロンを投与しているのならendogenousのプロゲステロンの量が変わってもおかしくないではないかと私は思うのですが、如何でしょう。プロゲステロンは見なくてエストロゲンだけでよいのかと言い出すと切りがなさそうな気はするのですが、そのあたりについてプロゲステロンは議論に入れていないというのに何か根拠はございますか。

○高橋課長補佐 特にプロゲステロンを排除したということではないので、必要があれば、入れていただけますでしょうか。

○青山座長 気になるのであれば、先ほどのお話ではないですが、プロゲステロンとエストロゲンとアンドロゲンは3点セットだろうという気がしないでもないのですが、参考人の先生方、何かアドバイスはございますか。

○前多専門参考人 特にありません。

○青山座長 ありがとうございます。これは何か指摘があってということですか。

○中村係長 JECFAとEFSAが両方引用している論文をここでお示ししたという経緯がございました。

○青山座長 ありがとうございます。であれば、その論文は委員の先生方で読んでいただいて、weight of evidenceを含めて、何を言っていて何が信頼できるかということと同時に、それがどれくらいの量変化すると、食べている我々にとって、どれくらいのインパクトがあるかという見方できちんと評価するということできましょう。

○武内評価専門職 先生、済みません。今の論文を参考資料として御用意しておりまして、タイトル順に並べていただいて、上のほうに行ってくださいと02と書いたPfafflらの論文がそれに該当しますので、御確認をいただければと思います。

○青山座長 journal of veterinary medicine. A physiology and pathological clinical medicine 云々の2002年のものですね。

○武内評価専門職 そうでございます。

○青山座長 先生方、開けましたでしょうか。これをみんなで読みましょうか。今という意味ではないですよ。

○武内評価専門職 そのPDFの5枚目の下にテーブル5がありまして、そこでエストラジオール

なりIGF-1なりが上がったり下がったりという、もとのデータがございました。

○青山座長 プロゲステロンもあります。P4と書いてある。何かaとかbとかいっぱいありますね。これは、どのホルモンだけを見るということではなくて、一度これを読んで、どういうものかをきっちり評価するというのでいきたいと思えます。

それ以外にIGF-1みたいなgrowth factorも載っていますが、ポリペプチドは多分消化管で壊れてしまって、そのままgrowth factorとして働く可能性は想定しなくてもよいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

小川先生。

○小川専門委員 私も食べてしまう場合はほとんど壊れるのかなとは思ってはいるのですが、副腎などの数値が結構動いているのもどういう機序なのかなというところがあって、視床下部のホルモンとしてACTHなども動いてくるのかなど。経口で食べたならほとんど関係ないとは思いますが、実際に動物で動いている機序に関するデータがあれば、助けになるのかなと思った次第です。

○青山座長 ありがとうございます。文献があれば、とにかくきっちり評価してみましよう。

○吉田委員 青山先生、余計なお世話なのですが、文献の場合はやはり文献の信頼性といえますか、今はレビューペーパーしかないとは思いますが、先生方がそれぞれの御専門の見地からご覧になりまして、先ほど前多先生がこんな数字は出ないよねとおっしゃっていたのがあったと思うのです。確かにこのauthorはこう言っているけれども、この文献のリスク評価を行う上での正しさといえますか、authorのことを反対しているわけではなくて、リスク評価に用いるには残念だというような感じで見ただけであればよろしいのではないかと思うので、ぜひそこはお願いしたいと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。おっしゃるとおりで、この前のドイツの会議でもweight of evidenceをきっちり評価していく姿勢が必要であるというのは満場一致でちゃんとconsensusが得られたところでもあります。私は、ここの先生方は必ずそれは御理解くださっていると思っておりますので、ピアレビュージャーナルに載っていることが全部本当であるという前提で議論をするのではなくて、それを読んで本当にこの部分はサイエンスとして裏打ちがあって、信頼するに値するかということから文献の信頼性評価を含めて、きっちり議論をしていくということでいきたいと思っております。

そういう意味で事務局としては、こういうことが書いてありましたというだけではお悩みでしょうから、ぜひそういうものがあれば出していただいて、我々専門委員のほうでもきっちり読んで、このうちのどこどこは意味のある変化として捉えるべきであって、場合によってはどこどこは誤差であろうとか、ある部分については論理的に破綻しているとかという批判的な読み方をしていけばよろしいと思っております。

話を進めますと、「(2)MGA投与に起因する牛の生体内ホルモン量の変化について」ですが、これも、もし事務局でデータがあればとっていただきたいのは、通常の食肉というのは、と殺時期に、雌であれば性周期上のどのようなステージになっているかという情報です。何かありますか。何もなければ、エストロゲンの濃度であれプロゲステロンの濃度であれ、その他のあ

りとあらゆるホルモンなりシグナルなりの体内濃度というのは千差万別で、一定のrangeの中に入っただけでも、比較的高いものがあれば低いものもあるということで、暴露によって少し動いたとしても、性周期の各ステージの上限と下限に入っているのであれば余り気にしてもしようがないような気がするのですが、先生方、何か御意見はございますか。

むしろ畜産学関係の論文で、専門委員の先生方がお詳しいと思うのですが、正常な動物で一性周期中の最大値がどれくらいで最小値がどれくらいというデータがあれば参考になると思いますが、血中濃度のデータはともかく、筋肉内のホルモン濃度ををはかる人は余りいないですね。可食部位ということなのですが、無理ですよ。

○前多専門参考人 ないと思います。

○青山座長 ただ、血中濃度等についてはおおむねデータがありますか。

○前多専門参考人 それはあります。

○青山座長 では、そういったデータも参考にさせていただくということでしょうか。

○山崎専門参考人 動物用医薬品としての質問ですが、出荷までの期間制限というのはあるのですか。

○高橋課長補佐 この剤に関しては、海外で使われていますが、休薬期間は設定されていないようです。

○山崎専門参考人 連投の後のデータを見てみると、2日たつと未変化体はもう残っていないというデータがあって、放射能はありますが、未変化体はない。つまり、2日たつと代謝物にかわっていて、ホルモン作用は恐らく解毒的に低下しているから、親化合物の毒性はより安全に見ているということになるのですが、山添先生がおっしゃった存在型という意味でいくと、かなりの部分が代謝型ですので、代謝物を含めて議論をしてもメレンゲステロールそのものの議論をしても、やはり代謝はかなり進んでいると動態のほうからも見えます。今のお話では制限がないということは、薬をやめて出荷までの期間が短いものもあるのかもしれないということです。ありがとうございました。

○青山座長 ありがとうございました。そのあたりも頭に入れて議論しようと思います。

では、この牛の生理的な変動範囲といいますか、大体どれくらいからどれくらいという情報につきましては、前多先生と奥田先生に少し御指導をいただいて、もし教科書的なものでデータが示されているものがあれば、それを少し勉強させていただければよいですし、なければ論文等を御指摘いただいて、大体のrangeを推定しておけば、仮に評価書に採用するような論文で有意に上がったと言うけれども、たまたまその論文では無処置の動物に対して、これだけ上がったけれども、通常の食肉として流通している肉を考えたら、さほど意味があるかないかというような重みづけをしていくことができるのではないかと思います。

「(2)で判断できない場合」の「(3)ヒトのホルモン作用への影響について」というのは、これは私の理解で間違っていたら訂正いただきたいのですが、例えば血中のエストロゲン濃度ををはかるELISAキットなどは、ヒト用のキットを使うとラットなどは丸つきり測れないという事実があることから、ヒトは、通常の女性はと言ってもよいのですが、実験動物と比べたらかなりエストロゲンの血中濃度は高いのかなと推測しますが、前多先生、種差等について如何で

しょう。

○前多専門参考人 エストラジオールの場合は、基本的にはradio immune assayを基本的に皆使っていますが、どれも同じようには測定できると思います。ただ、radio immune assayでは測定が一番難しいホルモンなので、私らも臨床検査所に出すときは非常に気をつけて出します。必ずreferenceを入れておいて、それが本当に正しくはかれているかどうか。

もう一つは、さきほどの文献では気になったのですが、恐らくはかかれていないところで有意差が出たりしておりますので、ホルモン濃度を見るときにはかなり気をつけないといけないような気はします。

○青山座長 ありがとうございます。先ほど文献について一部見ていただいたところ、ちょうどここで見た論文でしたか。

○前多専門参考人 さきほどのPfafflですか。

○青山座長 通常のRIAですと、せいぜい数pg/mLというところが検出限界もしくは定量限界かなというのが私の理解ですが、それに対して1 pg/mL以下のコントロールの値で有意差があると言われても、これは測れているのかどうかは怪しいという御指摘ですね。

○前多専門参考人 そうです。

○青山座長 こういったところもweight of evidence baseで議論するときの材料にしていくということで、事務局、「(2)で判断できない場合」以下が、座長が必ずしもうまく理解していないような気がするのですが、上の(1)、(2)で大体の議論ができれば、それ以下、特に今から用意しておかなければいけないというわけではないと理解してよろしいですか。

○武内評価専門職 そうです。(2)が牛の通常と牛の投与後の比較であることに対して、MGA投与の牛由来の肉を人が食べたときと、普通の人との比較ということで、人同士の比較を書かせていただいているというのが(3)でございます。(2)で判断できるということでしたら、(3)は必要ないものかと思います。

○青山座長 万が一にも、例えばですが、MGA投与によって牛の肉に含まれるエストロゲンならエストロゲンの量が10倍も100倍も違うということがあったとしても、それを食べた人でどれくらいのバイオアベイラビリティがあって、その血中濃度の何%くらいの変動かというような議論ができますよ、という意味ですね。ありがとうございます。

では、これについては前半の議論でどうしてもリスクがぬぐえないというようなことになった場合に、このあたりの議論をすると心構えをしておけばよろしいかと思います。

最後の「(4) 暴露時期による感受性の差、エピジェネティックな影響 (MGAの間接的な影響)」について、これも先ほど吉田委員が御説明くださったとおりで、通常はステロイドホルモンの感受性あるいはwindowと言われるような時期が生殖発生毒性でほぼカバーできていると思われます。私はまだその部分は正確に読んでおりませんが、そこで漏れがあるようなことがあったら考えるということで、差し当たって、今どこかに欠点があるかということをお指摘いただいているわけではないと理解してよろしいですね。

では、このようなことを注意しながら、順番に評価書を見ていくということできたいと思います。強引に評価に取りかかりましょうという呼び方をしておりますが、先生方、そのよう

な形で御協力いただいでよろしいでしょうか。どうしてもだめであれば、これこれの理由でここから先へ進めないという判断をするということで、先生方、よろしゅうございましょうか。

○山手専門参考人 一点、EFSAとJECFAの机上配付資料3で紹介していただいている点と、以前、私は130回の議事録でも述べているのですが、要するにこれはもうアメリカのほうでは使用されているわけですね。その中で実際にこのred meatを食べた消費者の中で乳がん、あるいは前立腺がんが多いとするデータもあるとか、もちろん複雑な因子は絡んでいるという記載になっているのですが、実際にそういうことを裏づけるような、エビデンスとなるような論文がどの程度出ているかというのは、これからリスクを評価する上であってもよいのかなとは思いますが、逆にそれが入り込むと議論が複雑になるというのでしたら結構ですが、そこは少し気になるなど。JECFAのほうは実際にそこら辺のデータに関しては十分なものがないという記載になっていますので、いかがでしょうかという問いかけです。データが論文として必要なのかどうかというのを議論していただければ。

○青山座長 ありがとうございます。今、御指摘を山手先生からいただきましたが、かつて山手先生らが御議論くださったときからもう5年以上たっていると思いますので、もしかするとアメリカ、カナダもしくはその他の地域でepidemiologyが進んで、論文が幾つか出ている可能性はあろうかと思えます。そういった文献は事務局で収集可能でしょうか。あるいは既に幾つか収集しておられるでしょうか。

○山手専門参考人 その前に、これを集める意義があるかどうかという話を専門委員の先生方に議論をしていただいで、なければ無理には必要ないと思えます。こういう疫学データというのは非常に評価が難しいと思えますので。

○青山座長 私は、あればこれもまたみんなで読んで、交絡因子の問題も含めて、どの程度に信頼できるか、オッズ比はどの程度かというのは参考になると思うのですが、いかがでしょうか。そんなものはないほうがよいという御意見もございましょうか。あれば評価するという点では、山手先生の御提案どおりでいきたいと思えます。

事務局、あれば、ですが、いかがですか。

○武内評価専門職 これから検索をさせていただきたいと思うのですが、その際に一点確認させていただきたいのですが、検索する条件として今回、MGAの評価ということでお願いしているところですが、MGAというキーワードを入れるべきなのか。それとも、もっとrangeを広げてプロゲステロンと言ったようなもので調べていくべきなのか。そのあたりはいかがでしょうか。

○青山座長 あるいは山手先生にお伺いしたほうがよいかな。かつて、そういうデータを探したことが専門調査会であったのであれば。

○山手専門参考人 専門調査会では、かつてなかったと思えます。今の疫学データということに関しましては、もし探すとすれば、やはりred meat中のプロゲステロンという剤の残留性ですね。加えてred meatより、ヒトへの発がん性あるいは生殖器毒性になるのですかね。体重抑制ですか。そういうようなキーワードになると思えます。

○青山座長 多分最初は広めにとって、例えばですが、分野がepidemiologyでMGAと、ただそ

れだけのキーワードでやってみても、そんなにたくさん出てこないように思います。何も出ないようだったら、プロゲステロンとepidemiologyくらいでいけば、さまざまな疾患に関する疫学データがあれば、引っかかってくると思います。物すごく出てしまうようだったら、絞っていけばよろしいのではないのでしょうか。山手先生、そんな戦略で一度探してみただいて、みんなで読もうと思いますので。

○山手専門参考人 お手間ですが、参考になればということで、よろしくお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

その他に何か。

○山添委員 プロゲステロンと疫学をやってしまうと、とんでもなく出てしまって、意味のないものをたくさん集めてしまうことになって、それでは茫洋とし過ぎるので、やるなら何かをしなければいけない。例えば、red meatで今やると何かというとニトロソアミン、食肉のほうがあちらのほうで問題になってIARCでも、ほとんどそちらが出てしまうと思うし、現在ではちよっと出てこないと考えたほうがよい。

それから、この薬物を投与した場合は内因性のプロゲステロンそのもののレベルが下がってしまっているわけですね。ただ、プロゲステロン様作用は当然アゴニストとしての作用はあると思うのですが、そうすると何をみているのかということがわからなくなってしまう可能性のほうが大きいので、疫学で何らかの米国とそれを使っていないヨーロッパとの間での差を何かうまい関連のものを見つけられるのならば、やってみるということで、それをその前提となるようなところを先生方に、何かうまいのがあれば、御意見をいただいて検討するというのではいかがでしょうか。

○青山座長 アドバイスをありがとうございます。うかつでした。not ニトロソアミンだけではうまくいかないわけですね。では、ここの文献検索につきましては、先生方からこうやると大体これくらい意味のあるものが拾えそうというような体験談を含めて、御意見があれば、ぜひ事務局にお寄せいただけますように、それで、どうしてもうまく見つからない場合は当面はないからできないと考えずに、availableなデータで議論を進めるというような方針で行かせていただきたいと思います。山手先生、うまく見つからなかったら御容赦ください。

○山手専門参考人 私はあくまでもなければ、それで結構だと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、大体このような形で方針が決まったということで、具体的に進めていきますが、事務局から何かございますか。

○高橋課長補佐 ありがとうございます。それでは、文献の検索のキーワード等も含めて御相談しながら、状況も共有しながら進めさせていただきたいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

これで大体、事前の方針が議論し終わったかなと思います。議論の行方については逐次評価書案のどこにどのような議論を盛り込むかということを考えながら進めたいと思います。いずれにせよ、前半部分の残留ですとか一般的な毒性データの評価につきまして進めた上で、今、議論をしたような追加の文献情報なり、あるいは疫学的な知見なりを加えて総合考察をすると

いう方針ですので、時間がさほど残っておりませんが、できるところまで評価書案のおさらいを含めて、事務局から順番に評価書案の内容について御説明いただきたいと思いますが、先生方、そのように進めてよろしいでしょうか。

もう時間は余りないですが、もう一踏ん張り頑張りたいと思いますので、事務局、最初のところの説明をお願いしてよろしいでしょうか。

○武内評価専門職 では、資料2、評価書案の8ページからお願いいたします。この剤は先ほども御説明しましたように、2度の審議をいただいて、一通り審議は終えておりますので、今回の御説明は赤字で書いた修正部分のみとさせていただきますと思います。

8ページの25行目から、今の評価書では開発者等を追記することとしておりますので、1960年代前半にUpjohn社、現ゾエティス社により開発されたといった情報をつけ加えております。

9ページの3行目から【事務局より】というボックスを書いておりますが、今の評価書の体裁に記載整備をしていますということでございます。

10ページから「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」です。6行目から、薬物動態試験及び残留試験等々でMGAの放射性標識化合物が幾つか使われておりますが、表にしたように略称を使ってまとめさせていただいております。

具体的な薬物動態試験の中身でございしますが、げっ歯類の薬物動態試験はございませんで、12行目からの「(1) 薬物動態試験 (ウサギ)」が一つ目になります。

13行目から「①排泄」ですが、新たに追記したのが19行目からでして、投与後168時間の尿中排泄率から吸収率を追記させていただいております。少なくとも15%と算出されたとさせていただきます。

11ページ、1行目からはその続きで「②分布及び胎盤移行」ということでまとめております。結論としては10行目あたりに、胎盤通過性を有していることが確認されたとなっております。

続きまして、「(2) 薬物動態試験 (牛) ①」でございします。以前の評価書では残留試験などに分けて記載されていた部分もあるのですが、まとめて薬物動態試験として記載の整備を行っております。今回新たに追加したのが20行目からの「①分布」の下のほうに表1とございしますが、これを文献をもとに新たに記載させていただいております。

その他、赤字は多数ございしますが、基本的に記載整備でございします。

12ページの11行目からは「②代謝」でございしますが、ここでは脂肪中に放射活性が高いというような結論が出ております。

20行目から「③排泄」の結果も記載しておりますが、基本的に記載整備のみでございします。

13ページ、9行目から「(3) 薬物動態試験 (牛) ②」です。

16～20行目あたりに書いてあった灰色で色をつけている部分ですが、これを表のほうにまとめてあります。さらに文献をもとに休薬48時間後の腎周囲脂肪に残ったMGAの濃度を追記しております。投与終了時と休薬48時間後でそれほど差がないという結果になっております。

31行目からは「(4) 薬物動態試験 (ヒト)」です。文献をもとに一部、14ページの1行目、2行目あたりに括弧内で用量の換算値等を書いておりますが、文献どおりの換算値を記載しているのですが、低用量と高用量で似たようなCiの値になっていまして、この記載が正しいのかど

うかというのは先生方で確認をいただければと思います。

14ページの11行目は「(5) 代謝試験 (*in vitro*)」、17行目から「(6) 代謝試験 (ウサギ)」でございます。ウサギの代謝試験の中から、その後もそうなのですが、代謝物については今の形式にまとめさせていただいておまして、別途、後ろの66ページに代謝物/分解物の略称ということで別紙1をつけております。下に構造式も記載しておりますので、あわせて御確認をいただければと思います。

もとに戻っていただきまして、14ページの36行目から「(7) 代謝試験 (ヒト)」で、15ページの23行目から「(8) MGA代謝物の同定及び代謝経路」ということで、16ページの真ん中に図1としてMGAの推定代謝経路を記載しております。

引き続き、残留試験まで御説明させていただきたいと思います。16ページの13行目から「2. 残留試験」でございます。牛の残留試験が4報ございまして、17ページを見ていただきますと、9行目に表4として、³H標識のMGAを経口投与したときの残留濃度を記載しております。

その他、②、③、④の牛の残留試験に関しては記載整備のみでございます。

18ページの9行目から、最後に「(5) 残留マーカーについて」の記載もしております。

一旦ここまで御審議いただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、ほとんどが記載整備ですので、具体的な議論は少ないかと思いますが、順番に見ていきたいと思います。

8ページをご覧ください。8ページでは、開発者としてUpjohn社、今はUpjohn社がないので、ゾエティス社によって開発された云々ということが追記されております。

10ページ、標識化合物の略称について、ルールを表にさせていただいたところが追記。それ以降、文言等々が現在の様式に順番に置きかえていただけているという御説明でした。

12ページ、代謝、排泄まで、13ページの7行目くらいまでで、この修正について、御専門の先生方から何かコメントや御意見がございましたら、お伺いしたいと思いますが、いかがでしょうか。

○宮田専門委員 別段これでよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。それでは、表現はこのようにしていただきたいと思えます。

石川先生。

○石川専門委員 細かな点で申しわけないのですが、先ほどの化学名を拝見させていただきまして、66ページの別紙1で、代謝物Cの略名を6-hydroxymethyl-MGAとしていただいているのですが、このメチル基はもともとMGAにあるものですので、6-hydroxymethylにすると、MGAにメチルがもう一つ多く結合しているような略になると思うのです。6という位置はメチルがついている根本を示すので、もし書くのであれば、6'-hydroxyとか、そういう形になるでしょうか。MGAの一つヒドロキシがついたという略名になるように、工夫をしていただいたほうがよいかもしれません。

もう一つ、代謝物Aに2 α と名付けていて、 α であるということを明示されていますが、右下の

Eはβで、こちらはくさび式で構造を示していますので、Aのほうは点線で構造を示すと対応すると思います。これは名前ではなくて構造式の表し方です。

○武内評価専門職 修正させていただきます。

○青山座長 ありがとうございます。事務局、大丈夫でしょうか。ほかの先生方はよろしいでしょうか。

今度は13ページの薬物動態に行きます。13ページから行った中で、14ページの1行目と2行目にかかる部分で事務局から確認を求められたと思います。つまり、ヒトの薬物動態試験、13ページの31行目からですが、読みますと、「34～57歳の女性6名に、[6-methyl-¹⁴C] 標識MGAが単回経口投与 [3名には3.2～4.8mg (以下この項で「低用量」という。1～3 μCiに相当)、他の3名には93.5～95.8mg (以下この項で「高用量」という。2.5～3.0 μCiに相当)] された」と書いてあるのですが、用量が20倍近く違っているのに放射活性は2倍かequivalentかというので、これは活性物質の濃度が違うのか、非常にわけのわからない記載のように見えるというところですね。原文はありますか。

○武内評価専門職 参照のIという文献です。

○中村係長 タブレットの一番下の文献にあります。

○山添委員 青山先生、わからないけれども、こういうときに時々やるのは、コールドとホットの混ぜる比率を考えるので、それでこうなっている可能性もあるので、検出できればよいので。

○青山座長 考え過ぎずに高用量の場合は放射活性物質の量が少なく、低用量の場合は多めに入れたと、単純にそういうことであると解釈すればよろしいのですね。

○山添委員 というか、投与できるのがヒトなので、できるだけ低い用量で検出が可能な最低量を投与するというのが原則なので。

○青山座長 ありがとうございます。動物実験ではないので、動物実験だと一定の量をつくったら、それで行くのですが、こういうことがあったということで、特に誤りとは考えないで、このままでよろしいという御意見かと思います。恐らくそれくらいしか想像できないと思います。ありがとうございます。ここは恐らく問題はないと思われま。

代謝試験が(5)、(6)でウサギ、ウサギと来て、2α-hydroxy-MGAについて、化学名の確認を願いたいということですが、石川先生、ここは後ろも含めて、いかがでしょうか。

○石川専門委員 今ちょっと前の方を見ておりました。申しわけありません。

○青山座長 では、もし何かお気づきのことがございましたら、後ほどで結構ですので、御指摘いただけたらと思います。今日中でなくて結構です。

ヒトの代謝が14ページの36行目から来ております。代謝物A、ケトン体、このように来ていまして、MGAの代謝物の同定及び代謝経路というので15ページの23行目から始まって、16ページに一応、代謝経路がこのように整理できるという推定で絵を描いていただけております。このあたりまで修正点の妥当性も含めて御意見がございましたら、お伺いいたします。

宮田先生、どうぞ。

○宮田専門委員 図1ですが、矢印にモノ水酸化とか、C2位水酸化とあるのですが、これは代

謝物Cだと6メチル水酸化、代謝物Dだと15β水酸化、代謝物Eだと2β水酸化、DからBに対しては2β水酸化ですね。そういうふうに記載をしたほうがよいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。確かに私の専門ではないのですが、あるところにだけボックスがあって余り統一されていない感はございますが、事務局、今の御指摘で修正は可能でしょうか。

○武内評価専門職 承知しました。修正します。

○青山座長 ありがとうございます。

そのほかに何かコメントはございますか。

○前多専門参考人 戻るかもしれないのですが、「ng eq」というのは放射活性から判断して、ngであるという意味ですね。そうすると例えば、13ページの表3は「ng/g」になっているのですが、これもradio activeなものを投与しているので、これはeqではないのですか。

○青山座長 御指摘をありがとうございます。ヒトの場合はeqで、牛の場合はeqにしていないう御指摘ですね。

○前多専門参考人 表3だけが「ng/g」です。

○青山座長 御専門の先生方はいかがでしょう。

○山崎専門参考人 分析方法が違うので、これはこれで結構かと思います。放射能ではないと思います。

○青山座長 山崎先生、ありがとうございます。

宮田先生。

○宮田専門委員 これはホットではないですね。

○青山座長 LC-MSと書いています。

○宮田専門委員 ホットを投与したのではないですね。

○山添委員 二つの試験が一緒に書いてあるから、わからないですね。

○青山座長 前多先生、御指摘いただいた部分ですが、どうも表3に出ているのは13ページの9行目にタイトルがあるところから書いてあるところで、12～13行に「腎臓及び筋肉中濃度はLC-MS法で、腎周囲脂肪中濃度はGC-MS法により測定した」ということで、表3の値はコールドのままやったようでして、22行目から追加された2頭/群に³H標識MGAと来てきているのですが、この値は特に表にはしていないと読めば、矛盾はないのではないかと御意見ですが、御了解いただけますでしょうか。

○武内評価専門職 済みません、その22行目からのものも表に入れておりますので、文献を確認して修正させていただきます。

○青山座長 ありがとうございます。では、ここにつきましては座長が預らせていただいて、正しい修正案を後ほど頂戴するというので、事務局よろしく願いいたします。どうもありがとうございました。

これで16ページの図については宮田先生の御意見をいただきました。その後、残留試験が牛で4つありまして、18ページ、最終的に残留マーカについて、「JECFAは、第54回会合において」に始まる部分で、MGAが肝臓中の33%、脂肪中の85%を占めると言及しているというところ

ろまで御了解いただけますでしょうか。

ありがとうございました。では、これで18ページの16行までが検討できたと考えたいと思います。全くもって中途半端で議論が続いているところですが、ちょうど時間もよい時間になったと思いますので、ここで一旦打ち切りとして、本日の審議はここまでとさせていただきます。審議は次回以降に継続いたします。

その他、何かございましたら、事務局。

○高橋課長補佐 どうもありがとうございました。議題としては特にございませぬ。

次回の調査会は6月24日金曜日の午後を予定しております。審議予定の剤の名前等も含めて、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。

○青山座長 どうもありがとうございました。今日初めての先生あるいは専門参考人の先生もいらっしゃいますが、ここで一旦区切りにしますと、また事務局が参考文献等々の準備をいたしまして、準備ができたところで、またここへ戻ってまいります。次回の会合では、この剤をそのまま続けるということにはならないということによろしいですね。

○高橋課長補佐 はい、なるとは限らないという意味です。また別途、御連絡をさせていただきます。

○青山座長 ということで、途中で審議が切れた後、非常に記憶が飛びそうで申しわけございませんが、そのように議論を進めておりますので、どうぞ御了解をいただけますようお願いいたします。

では、本日の議事はこれもちまして、全て終了といたします。どうもありがとうございました。

(了)