

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第207回) 議事録

1. 日時 平成29年11月8日(水) 10:00~11:59

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(モネパンテル)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、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、渡邊専門委員

(専門参考人)

石塚専門参考人

(食品安全委員会)

山添委員、吉田委員、山本委員

(事務局)

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、橋評価調整官、大倉課長補佐、大谷評価専門職、西川係員、橋爪技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成29年11月7日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「モネパンテル(第2版)」

資料3-1 動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価結果

資料3-2 動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方

参考資料

6. 議事内容

○青山座長 皆さん、おはようございます。定刻になりましたので、ただいまから第207回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、石川専門委員、下地専門委員、須永専門委員、辻専門委員、宮田専門委員、吉田専門委員の6名が御欠席ですので、9名の専門委員によって議事を進めたいと思います。

また、石塚専門参考人は20分ほどおくれて御出席とのことですので、議論を開始したいと思います。

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207回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御確認いただきたいと思います。

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。

○大倉課長補佐 議事の確認をさせていただきます。

本日の議事は「動物用医薬品（モネパンテル）に係る食品健康影響評価について」と「その他」でございます。

資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、専門委員名簿と座席表の二枚紙。

議事次第の裏に記載をしております資料1、資料2、資料3-1、資料3-2でございます。

参考資料のタブレットを机の上にお一人に一台ずつ置かせていただいております。

机上配布資料1-1～1-3までの三種類。

2-1～2-6までの六種類。全体で一つになってはいますが、こちらを御用意させていただいております。

不足の資料等はありませんか。

○青山座長 よろしいでしょうか。

それでは、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（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報告をお願いいたします。

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

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、提出いただいた確認書について、相違はありませんか。

（「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。本日の議題（1）のモネパンテルに係る食品健康影響評価です。事務局から早速説明をお願いします。

○大倉課長補佐 それでは、お手元に資料2のモネパンテルの評価書と机上配布1-1～1-3を御用意いただけますでしょうか。

モネパンテルにつきましては、牛に関するインポートトレランス申請に伴う評価要請がございまして、前回の第206回動物用医薬品専門調査会にて、今回追記した牛の薬物動態試験ですとか残留試験、初版の通知後になされた海外での評価について、おおむね御了解をいただいたところです。

まず本日は前回御了解いただいた記載は反映した上で、御指摘いただいた修正を青字で記載をしておりますので、それらの修正について御確認いただきたいと思います。その後、204回の

調査会で肝肥大の取り扱いについてお認めいただきましたので、初版でADI設定根拠となっている試験のNOAEL等の設定について、この取り扱いに沿って御検討をいただきたいと考えております。

評価書は前回追記してお認めいただいた部分は全て黒字で反映をさせていただいております。先生方にお送りしたときに既に記載している調査会後の修正は青字で記載をしております。先生方に事前にお送りした後に事務局で修正をしたものですか、専門委員の先生方から御指摘をいただいたものについては赤字で記載をしております。

繰り返しになって恐縮ですが、経緯は4ページでございます。10月3日に厚生労働省から評価要請が来ておりまして、先月10月11日の動物用医薬品専門調査会で御議論をいただいたところでございます。

少し飛びますが、30ページをお願いします。遺伝毒性試験を記載しております。前回、昔の体裁で後ろのほうに遺伝毒性試験があったのですが、今回の改版に合わせて記載整備といった形で前のほうに移動するよという御意見をいただきましたので、前に移動をさせていただいています。

遺伝毒性のまとめの記載が31ページになります。能美先生から専門調査会の際に御指摘いただいたものを修正しています。

31ページから各種の毒性試験が始まりますが、初版のときに平均被験物質摂取量を文章で書いておりましたが、表のほうがわかりやすいということで、全て表にして記載をさせていただいています。

32ページになります。表41の下、15行目にボックスで記載しておりますが、投与量30以上で「毒性所見なし」というところが、「以上」の記載がおかしいのではないかと御指摘をいただきましたので、こちらも修正をさせていただいています。その後の全部の表で同様の修正をさせていただいています。

少し飛びまして、海外の評価が52ページになります。23行目にボックスで記載しております。前回、吉田緑先生からFDAやEMAでNOAELやNOELの書き分けがあるのでしょうかと御指摘をいただきました。全体でもう一回海外評価書を確認したのですが、モネパンテルについては、EMAは基本的には全部NOEL、52週間のイヌの試験の一つのみがNOAELと評価をされておりました。JECFAは全てNOAEL、FDAは全てNOELという記載になっております。このEMAが何でこの試験だけNOAELにしているかの理由までは調べられておりません。

戻りますが、47ページからの生殖発生毒性試験の記載で渡邊専門委員から表記上の修正をいただいておりますので、赤字の二重線にて記載を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。

それでは、ただいまの説明について、御意見、コメント等をお伺いしたいと思います。どういたしましょう。順に見ていったほうがお話ししやすいでしょうか。

それであれば、ページを戻っていただいて、最初に話題になったのが30ページの遺伝毒性の部分です。ここにつきましては、基本的には位置を移動したということですが、能美先生、記

載等々について少し御意見はございますか。

○能美専門委員 これ結構だと思います。もっと先で議論されるかもしれないですが、53ページ、54ページの食品健康影響評価の記載の順番で、53～54にかけて（１）、（２）、（３）、（４）、（５）となっていて、遺伝毒性が（５）になっていて、そこは直したほうがよいですか。

○大倉課長補佐 昔の評価書の体裁だと毒性試験だけをばっと並べて書いていますので、一応事務局で代謝物、薬物動態試験や残留試験の結果も最近食品健康影響評価に書かせていただいていますので、そういったことも含めて食品健康影響評価の記載は整理を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。

そうしますと、この点は能美先生からはこれで問題ないということですから、ほかの先生方もよろしゅうございませうか。そうしますと、31ページの9行目までは問題なく評価書案が読み切れたということになるかと思えます。

それ以降ですが、31ページから急性毒性試験に始まって、一つ大きなところは混餌投与をしたときにppmを1日体重1kg当たりの被験物質摂取量に換算する部分を全て表にさせていただいたということと、例えば32ページの13行目、表41になっていますが、こういったところで投与量何々以上というところの「以上」の使い方に若干問題があった部分は修正をいただいたということでもあります。ここら辺は先生方、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

33ページですが、このあたりから、まず用語として小葉中心性肝細胞肥大という言葉に統一をいただいたということで整備されております。これは座長からの確認ですが、33ページの24行目から表43があります。表のタイトルは青字になっている部分、「～における毒性所見」というように「毒性」と明記しているわけですから、この表の中に記載のある所見は、我々は毒性所見であると。つまり悪影響とみなしているという解釈かと思えます。

その中に、例えば1,000以上で肝臓の小葉中心性肝肥大が出てくるのですが、この場合に特に病理の先生方に丁寧に見ていただきたいのですが、座長の感覚では例えば小葉中心性肝細胞肥大があって、それ以外にそれに伴うさまざまな所見がある場合は、これは毒性ととるということで構わないと思うのですが、まず一つ書き方として、単独で「・肝臓の小葉中心性肝細胞肥大」と来ると、私の感覚では単独所見として毒性と見たと誤解されるというか、そういうスタンスで書いていらっしゃるよう見えてしまって、少し気になります。

このあたりは例えば1,000以上で雄、「・肝臓の小葉中心性肝細胞肥大」、「・甲状腺のびまん性濾胞肥大」と来ると、これは肝臓ではほかに何も動いていないにもかかわらず、この所見単独で毒性所見としてとったのかというふうに私には読めるのですが、このあたりはいかがでしょう。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 なかなか書き方が難しいところではあるのですが、甲状腺への影響も含めて、ある程度評価しないといけないところもあるのかなとは思っております。

○青山座長 つまり、甲状腺のびまん性濾胞肥大は悪影響もしくは毒性影響であるということ

に異論はないのですが、このことと肝臓の小葉中心性肝細胞肥大と関連しているのですかという疑問です。何の関係もなく甲状腺への影響とこれがあるのであれば、ここはとらないのではないかという気がするのです。

吉田委員、どうぞ。

○吉田委員 これは若干、食品を扱う我々と医薬品では考え方が違いまして、私はここに就任する前に主任研究者として吉成先生と一緒に肝肥大を取りまとめたのですが、そのときに医薬品では、これは関連していて、甲状腺はげっ歯類で特にセンシティブであるということなので、両方ともヒトにはnot relevantという意見を随分いただいたのですが、食品関係においてはWHOのガイダンスも含めまして、確かにその二次的な影響として甲状腺が腫れる。ダイレクトは違いますね。そうした場合ですが、これは”functional capacity”などという言い方を英語ではするのですが、そのほかに障害などがない場合、これが肝臓の中で保っている間は適用としよう。

ただ、甲状腺への影響があるのは、それからさらにTSHという1回下垂体を介しているということから、とりあえず今は、これはadverseとしようではないかというのが、WHOは恐らくそういう考え方だというように、それぞれのJECFAもJMPRもガイダンスでそういうふうに記載はされていますので、今回御提示したところでも肝臓までの二次的影響が出た場合、今後科学が発展して、また変わるかもしれませんが、現在はその場合はadverseとするということになっていると考えています。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。理解できました。そうすると、これも先生方がそれで誤解が生じないということであれば構わないのですが、雌の場合にT.Chol、PL及びTGの増加などがあるので、例えばこれを伴う肝細胞肥大みたいに書いてあると一くくりの因果関係のある一連の変化なので、こういう場合は毒性ととっているのですよというのがわかりやすいかなと私は少し思ったのです。

だけれども、吉田委員の御説明ですと、甲状腺への影響が出るほどに肝臓にはそれなりのダメージがあって、肝臓で見られた所見ということと確かに小葉中心性の細胞肥大なのだけれども、これは甲状腺とリンクしているのでありますということであれば、説明としては私は十分理解ができました。あとは表現上、こういうときに単独で並べてしまうと誤解が生じませんかという、ただそれだけの質問というか指摘であります。

○小川専門委員 もちろん先生の御懸念はおっしゃるとおりではあるのですが、吉田先生もおっしゃったように、肝細胞からの酵素の関連から甲状腺への影響ということまでが一連のものであろうという想定ではあるのですが、それが100%そうなのかというところがなかなか難しいので、並列であって甲状腺へのびまん性の濾胞肥大を伴う肝臓の小葉中心性肝細胞肥大まで言えるかが、そこが難しいとすると、並列で書かざるを得ないのではないかと認識しております。難しいところだと思います。

○青山座長 島田先生、どうぞ。

○島田章則専門委員 私も同様の意見ですが、雄だと4,000以上のほうでT.Cholが増加してい

るということ、雌のほうで4,000で甲状腺にびまん性濾胞肥大が出ていて、なお、1,000以上でやはりT.Cholの増加が見られるので、この肝臓の小葉中心性肝細胞肥大はadaptという適応性のものというよりは、やはり毒性に関連する一つの肝臓の機能異常を強く示唆するものなのかなど。100%そうだとすることは評価できないかもしれないが、何かこういうそれぞれのデータを見ていると、ここに肝臓の小葉中心性肝細胞肥大と甲状腺のびまん性濾胞肥大が並列して書かれているということは、機能異常の毒性を示唆する所見と考えることは適切かなと感じています。

○青山座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員 一点、島田先生の御意見とともに、先生方に気をつけていただきたいのは、もしこの33ページの4週間のラットの試験におきまして、甲状腺の変化あるいはコレステロールの変化が一段上の4,000にあった場合は1,000はNOAELとなります。例えばこの用量でこの期間であれば、あったからという、この試験、試験で完結していただきたい。これが例えば13週でより投与期間が長くなると、一段低い用量まで変化があらわれた場合は、そのときは変化があらわれたら、そこは毒性量とし、変化のあらわれない場合はNOAEL。それは各試験で基本的には完結していただきたいというように思います。

座長が御指摘だった毒性所見にならない場合がもしあるとしたら、それは表外に記載をして、この所見はこういうことで毒性所見とはとらなかったというような記載にするというような形はいかがでしょうか。

○青山座長 御提案をありがとうございました。それなら非常にすっきりしまして、そうすると単独で小葉中心性肝細胞肥大があったのだけれども、ここは毒性ととらないというときは、例えば表の脚注みたいにして書いていただく。あくまで表の中に書いている場合は、十分に我々は他の所見との関連性を確認した上で一連の毒性所見の中の一つの所見であると理解をしている。こういう原則であれば、誤解は生じないように思います。ありがとうございました。

では、以後も表はそのように読むということで、むしろ毒性ではないけれども、この所見があった場合は脚注を付して誤解を招かないようにするというような対応でいけたらよろしいかと思えます。先生方、そのような原則だと御理解をいただいてよいでしょうか。

○山添委員 今、先生が毒性ではないからおっしゃったのですが、結局、ラットに対しては甲状腺の影響は毒性なのです。ヒトの場合はどうして違うのかということは、要するに甲状腺ホルモンのバーニングプロテインというものがあって、実際には肝臓で酵素誘導が起きてても下がらないのです。だから、この甲状腺のこういう結果はラットによく起きるし、メカニズムもそこに違いがあるので、ヒトにはrelevanceはないということで、ヒトには適用しないということなのだけれども、動物についてこれは二次的に影響が発現しているので毒性と見ましようという、先ほど吉田先生がおっしゃったような解釈をしているのだと思います。

○青山座長 ありがとうございました。

私は十分に先生方の御説明が理解できました。これがPODになってしまうようなドーズだとこのような議論をどこかでしなければいけないのだけれども、今回はPODとは無関係というか、

高いところでのことなので、そこまでの議論は必要ないという理解でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それで行きますと、ここは問題がなくて、同じく36ページの表でも、ここに出ている1,000以上の雌のラットの90日もコレステロール云々と重量とセットで来ているので、ここにもこの場合は小葉中心性肝細胞肥大はきちんと枠の中に記載しておく。これは確認ですが、もし200以下で単独で小葉中心性肝細胞肥大が見られているのであれば、ここは脚注が必要だと考えればよろしいですね。

○大倉課長補佐 脚注か、例えば本文で、200で見られた小葉中心性肝細胞肥大については適応性変化であると考えられたという記載をするのかなと思います。

それと一点、この90日のラットの試験で御確認をいただきたいのですが、今は35ページの32行目からのまとめの記載にも一応このセットで小葉中心性肝細胞肥大を入れているので、これはこれで大丈夫ということですよ。

○青山座長 ありがとうございます。

では、そのようなくくりで行けば、これはこれで整合性がとれているということかと思えます。ここが最初かどうかはわかりませんが、若干気になったのが、35ページの33行目に「肝比重量」という言葉が出ていて、ここは相対重量ではなくて比重量という言葉のままでいきますか。最近では相対重量と使っているのですが、この際、変えますかというような細かい議論ですが、もともとの評価書案があつての改訂であれば、そういう細かいところまではいじらないという考えもあつてしかるべきだと思いますので、率直に先生方の御意見を伺いたいと思います。

○小川専門委員 文言の違いのみですので、整合性をとって統一させたほうがよろしいのではないかと思います。

○青山座長 どうぞ。

○渡邊専門委員 これまでの議論を十分に確認していなかったため、絶対重量を実重量、比重量を相対重量と修正しましたが、本評価書では絶対重量および比重量で全部統一されていますので、そのままよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

○吉田委員 大変申しわけないのですが、今回は要請がありました部分と、これは再評価の部分ではございませんので、どうしてもこの間違いだとこの評価書が出て恥ずかしい、これは科学的にどうしても間違いであるというところだけと、例えば新しいガイダンス等が出て変えたというところに焦点を絞っていただけると大変ありがたいというように思います。よろしく願いいたします。

○青山座長 コメントをありがとうございました。それでは、そういうことで、比重量は別に意味が間違っているとか通じないなどということはございませんので、後ほど生殖毒性の記載も場合によっては、座長、事務局で、ここここは前のままにさせていただくというようなことしていきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 それで結構です。

○青山座長 ありがとうございます。では、細かな文言については再評価項目ではないので、

原文どおりということで行きたいと思います。

36、37、38ページはよろしいですか。念のため、結果をおさらいしていくと。

○大倉課長補佐 一点よろしいでしょうか。38ページのイヌの13週間亜急性毒性試験です。ここは”hepatocellular hypertrophy”になっているのですが、変えたほうがよろしいですか。このままでよろしいですか。

○青山座長 ありがとうございます。事務局の質問は、これが小葉中心性なのかどうかはデータがあれば一応確認はできるので、そこははっきりさせたほうがよいのではないかと思いますし、そうであれば、もちろんほかの所見との関連から、もう一度見直して、単純にこれだけ小葉中心性肝細胞肥大の部分は毒性ととるかをとらないかを一応確認したほうがよいのではないかと思います。

JECFAの評価書では”hepatocellular hypertrophy”など、そのようなことですね。念のために確認をしたいと思います。どこを見ればよいか御指示ください。

○大倉課長補佐 お手元のタブレットを開いていただきまして、イヌ13週間亜急性のファイルがあるかと思うのですが、こちらをお開きいただいて、一番上のところがサマリーになります。

○島田章則専門委員 小葉中心性に起こって少し広がるという意味ですので、小葉中心性に起こっているという理解でよいと思います。

○青山座長 表記について、これは小葉中心性肝細胞肥大と理解してよいという島田先生の御指摘です。病理の先生方、ここについてはそれでよろしいですか。

ありがとうございます。そうであれば、38ページ、JECFAがこう言ったというところは変える必要はないですね。我々のまとめ表の39ページの3行目から。これが今この資料の36ページのnが4ではありますが表になっていまして、30,000 ppmの肝細胞肥大という表中の記載は、これは小葉中心性肝細胞肥大に修正してよいと。雌では300、3,000、30,000と一例ずつですが、300以上ということで一番下に書いています。これも小葉中心性の肝細胞肥大と修正してよいと、こう考えてよろしいですね。

ここで既に前の評価書がつくられるときに300 ppmの肝細胞肥大、36行目も小葉中心性、これは食品安全委員会としての評価ですので、小葉中心性を入れさせていただく。先生方、よろしゅうございますか。少し複雑で申しわけございません。それで表にも小葉中心性を入れる。ここでは小葉中心性の肝細胞肥大以外に雌雄で小腸腺の拡張など、雌では脾臓のアポトーシス像の増加などの所見があるので、これが直接あるいは間接的に肝細胞肥大と関連があるかどうかは別として、いずれにせよ300はNOAELにならない。ここの理解はこれでよろしいでしょうか。3,000以上になりますと、ALPが増加するとか胆管増生があるなど、様々なものがあるので、ここでもやはり小葉中心性の肝細胞肥大は、この試験の中では毒性所見として我々は判断しているということで表に残す。こういう理解でよろしいですか。

病理の先生方、そういうことでよいですね。

つまり、この試験における小葉中心性肝細胞肥大は、ほかの関連所見とあわせて考えると毒性所見として捉えていますよという理解でよろしいですねということです。それが先ほど冒頭に言ったとおりで、表のタイトルが毒性所見となっているので、ここに挙げていけば毒性とと

っているのですよという理解だからということで確認させていただいています。

○大倉課長補佐 確認ですが、表49の肝細胞肥大が今は二か所、雄の30,000と雌の300以上のところにあると思うのですが、これを肝細胞肥大ではなく、小葉中心性肝細胞肥大という文言に変えるというのが座長の御指摘ということでよろしいですか。

○青山座長 それで、これを変えて表に残すのであれば、これは毒性所見として表に載せたわけだから、我々は毒性ととっているのですよということでよろしいですねというのが病理の先生方への確認です。

○吉田委員 表49でいきますと、例えば雄については既に3,000でALPや胆管増生という肝障害があるので、これは残す。雌については300では、ここには肝障害を示すのは300にはありませんね。3,000にはクッパー細胞があるので、3,000は肝障害がある。となると、300にはないので、通常であれば、これは一段上げるということです。

○青山座長 ありがとうございます。まさしく私が確認したかったのはそういうことでありまして、そうすると雌について、300以上の項に今は肝細胞肥大と書いてあるのを3,000以上に移して小葉中心性肝細胞肥大と記載するというのが毒性判断の表のまとめ方だということになるかと思うのですが、小川先生は頭をひねっていらっしゃるんですね。

○小川専門委員 ガイダンスに沿ってそのように決めるということであれば、そのとおりなのかなとは思いますが、イヌの試験ですとnが4というような形で血液生化学のデータなどもなかなか有意差がつきにくいというようなこともあると思うのですが、それも全部一律に扱うということでもよろしいですか。

○吉田委員 そうです。今、見せていただいたテキストテーブルを拝見しましても、雌の程度というのが用量相関性がないということは、あとは肝肥大はそもそも細胞一個一個が大きくなるので、もしこれが激しくなれば、必ず重量増加を伴いますが、そのような程度もない。絶対重量も相対重量も動いていないという程度の非常に軽度なものであろうということは、容易に想像はつくような変化なのかなと思います。ただ、3,000になりますと様々に出てくるので、これは適用の範囲は超えている。イヌにおいてもラットとほぼ同じように滑面小胞体がふえてくるというのは既に論文等で十分検証されていることであると思います。

○青山座長 私も吉田委員の考えに賛成でして、実は表にするとどうしても紋切り型になるので、細かいニュアンスや、少しくこういう懸念があるが、総合的にこう判断したというような言葉がなくなって黒か白かになってしまうのですが、毒性所見というタイトルの表にした以上は最終判断してまとめるという必要があるかと思うので、もし今のようなことで同意いただけるのであれば、3,000以上に小葉中心性肝細胞肥大と書くのが結論と一致する表になると思うのです。

それが今、机上配布資料1-1にあります、必ずしもこのとおりにするわけではないのだけれども、原則として我々は生体の恒常性が維持されている限りにおいて、肝細胞肥大は適用変化であり、毒性影響としないというようなことをこの前、整理したわけがありますから、結果的にはこのような判断になるかとは思いますが、まだ納得行かない点が残りますでしょうか。

○小川専門委員 そういうふうに関係するということであれば、ある程度のところで線は引かな

ければいけないと思いますので、特に異存はありませんが、そうすると300で肝細胞肥大があったというけれども、これは毒性とはとらなかったことを本文の中には書くということになるのでしょうか。

○青山座長 どこかに書いたほうがよいと思います。

○大倉課長補佐 例えば22行目に「病理組織学的検査では、投与に起因する影響が肝臓、小腸及び膵臓で認められた」とありますので、300 ppm投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、これについては適応性変化であると考えられたといったような文言を追記することになろうかと思ひます。

もう一点、35行目からのまとめの記載の36行目の「雌に肝細胞肥大及び」、ここは削除させていただくということになろうかと思ひます。

もう一点。今、適応性変化であることを追記するところの параグラフの22行目からの網かけの部分は表の中に入っていますので削除させていただきたい部分なのですが、「休薬期間終了後にはいずれも回復した」というのは残したほうがよろしいですか。それとも不要ということであれば、まとめてこのパラグラフは削除かなと思ひますが、ちなみに休薬期間終了後というのは14行目などにも出てきますので、御確認をいただければと思ひます。

○青山座長 ありがとうございます。

第1版は投与の影響はあったということと同時に、休薬すれば、それは収まるということは重要な情報だと思ひますので、私は残しておいてよいと思ひますが、この点について先生方はいかがでしょう。よろしいですか。

ありがとうございます。島田先生も御賛同いただけましたので、ここは残すということをお願いいたします。

○寺岡専門委員 一つ確認させていただきたいのですが、要するに表49もそうですが、「における毒性所見」と書いたことで様々あると思ひのですが、これは毒性とつけなければいけないのでしょうか。つまり、所見と書いてしまうと何とも言えないのですが、そうすると結局、現在の評価書のままでも所見についてはどう毒性ととったかということを書いてあるし、これからも書き直しやすいので、今回の場合、肝細胞肥大について毒性というふうになったり、ならなかったりということを経済、表の中でもう既に修正した状態で盛り込むということになって何となく書きづらい、なおかつ少し隠している部分があるので、毒性所見としなければいけないかどうかだけ確認をさせていただきたいです。

○青山座長 御指摘をありがとうございます。実は座長も若干これは「主な所見」ではまずいのかなというような気がしたことも事実ですので、ここについて何かよい整理があれば、お伺いしたいですし、もともとこの評価書のみではないですね。事務局、どうぞ。

○大倉課長補佐 おっしゃるとおりでございます、一応この調査会での評価書は通常この表は毒性所見という形で整理をさせていただいていること、それから、ほかの調査会での記載も毒性所見という形で整理をしていると理解しています。

○青山座長 ありがとうございます。

寺岡先生、ということだそうですので、表のタイトルは毒性所見として、ほかの調査会の評

価書との整合性はとりたいということだそうですが、やむを得ないかなという面もあると思います。

○寺岡専門委員 仕方がないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

済みません、私も仕方がないかなと思って、いかに誤解を少なくするかというセカンドベストのような方法をとっております。お許しただけならと思います。ありがとうございます。

○石塚専門参考人 念のための確認です。13週の試験の中の筆者らは脾臓と小腸については毒性所見ととらないということは書いてはあるのですが、調査会ではそれを毒性所見ととることについては何か一言書く必要はないでしょうか。

○青山座長 御指摘をありがとうございます。この評価については既に前評価書をつくられたグループが判断をしたことだろうということで、申しわけございません。座長も余り深く考えていなかったのですが、確かに報告書あるいは著者あるいは申請者は偶発所見だとしているのだけれども、食品安全委員会の専門調査会では毒性所見としたというようなことを書くのであれば、その根拠を書かないと意味がないということになるかと思うのですが、何かございますか。

○吉田委員 実を言うと確かにその点はあるのですが、今回は再評価ではないので、もしここに触らずに済むならば一番ですが、これが先ほど座長がおっしゃったようにPODにかかわるのであれば、実を言うと、この所見では1年では見られていないのですよね。というのもあるのですが、今回は触らずにいけるのであればということで、とりあえず最後まで行って。

○石塚専門参考人 第2版だということを失念してしまって、そのままスルーしてください。済みません。

○青山座長 御協力をありがとうございます。恐らくPODにはならないと思いますので、その場合は前回の評価を踏襲させていただくということで、後ほど最終確認をさせていただきたいと思います。

○島田章則専門委員 確認ですが、表49の一覧表ですが、3,000以上の雌で肝細胞肥大という記載は1例だからしないということでしょうか。

○青山座長 3,000の欄に小葉中心性肝細胞肥大を移す。

○島田章則専門委員 先ほど御紹介のあった英文のほうだと雌で1例、肝細胞肥大の例がありまして、38ページの30行目でも3,000 ppmで肝細胞肥大と書かれているので、表に書かなくてもよいのかどうか御確認をいただいたほうがよいのかなと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。済みません、私の言葉遣いがうまくなかったかもしれませんが、3,000以上の雌の欄に小葉中心性肝細胞肥大という記載を入れて、300以上の項にある肝細胞肥大を削除するという事です。

○島田章則専門委員 わかりました。失礼しました。

○青山座長 御確認をありがとうございました。

では、39ページまでは一とおりの了解がいただけたと理解をして、次へ進みます。

40ページから慢性毒性の52週間のラットがまず出てきておりまして、ここでは200が毒性所

見なし、雌ですね。雄は1,000ですね。ここがNOAELというデータが得られております。ここについては問題ないですね。

42ページ、今度はイヌの52週間慢性毒性試験があって、最初に表を見ましょうか。そうすると、100は毒性所見なしということで、ここは小葉中心性肝細胞肥大があったのだけれども、毒性ととらないということで表から記載が削除されています。副腎皮質細胞の肥大も削除されておりますが、この辺について、病理の先生方はこれでよろしいでしょうか。よろしゅうございますかね。

そうすると、100がNOAELとしてとれたということで、42ページの30行目からの記載です。100 ppm投与群でみられた肝細胞肥大について、用量依存性がなかったこと並びに同投与群では臓器重量の有意な増加などの記載がなかったことから、適応性変化であると考えたときちんと説明をする。それから、副腎皮質細胞の肥大は用量相関性がなかったことから、投与による悪影響ではないと考えた。このように説明するということですね。

小川先生、何かございますか。

○小川専門委員 一応念のため、用量相関性についてはどこを見たらよいか、もう一度確認させていただきますか。

○大倉課長補佐 タブレットのイヌ52週間慢性毒性試験の資料でございます。

○青山座長 少なくとも著者らは有害影響ではないと言っているということで、我々はこれを追認できるかということですね。これ以上の議論は証拠もないし、この程度であればということかと思うのですが、小川先生はいかがですか。

○小川専門委員 今までがどういうふうにしてきたのかが思い出せないところではあるのですが、何しろ1群4匹での検討で、確かに用量相関性はないのですが、なかなかどういうふうに判断するのが、用量相関性がないというだけですと、とらない理由としては弱いのではないかなと思ったのです。

○吉田委員 Pathologistとしてのアドバイスですが、用量相関性はなく、かつ重量等の増加もない程度のものということではありますよね。なので、著者はこういうふう考えたので、その考えをこの専門調査会としては支持したというのも一つですし、先生方はどう考えたかを書いていただければよいのです。

繰り返しになりますが、副腎なども上がったら、多分これは個別別表も出ているとは思いますが、見ていただいて、本当に上がっているかどうかなど、そういうところも本来はチェックして、前回はそのように考えられたのではないかというようには思っています。

○青山座長 ありがとうございます。議論がずれるかもしれませんが、実は42ページが少し私は気になっているのです。42ページの12行目からの記載が今、残っていると、「臓器重量では、全投与群の雌雄で、有意差はないが副腎に増加傾向が認められた」と、さも副腎に何かあったかのような記述が残ってしまっている。13行目から「病理組織学的検査では、肝臓及び副腎に投与に起因する影響が認められた」と、ここで投与に起因すると断言してしまっていて、この本文は12行目に「全投与群の雌雄で」というのがそのままつながっているように読めてしまいます。

ここら辺は必要なければ削除するか、あるいは前の世代の専門調査会がこれは本当に **treatment related**だと判断して、このように書いていらっしやるのかというところは小川先生の指摘と重なる部分かと思うのですが、委員の先生方も御記憶にはないですね。

○吉田委員 先生、少し先に進めていただいて、私は個別別表を拝見します。

○青山座長 ありがとうございます。これは100がNOAELと判断できるかどうかは少し大きい問題だと思いますので、一部確認をお願いして次へ進めたいと思いますが、この時点で小川先生は何かございますか。

○小川専門委員 これは毒性とする所見として弱いということもあるのかもしれないのですが、コントロールには全くなくて、投与群に見られたというのが本当に意味があるのかないのかというところは少し慎重であってもよいのかなというふうには、前の委員会はそういうことでとったというふうに認識しております。

○青山座長 ありがとうございます。では、ここはペンディングにさせていただいて、44ページ。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門参考人 細かいのですが、42ページの34行目の「悪影響」という言葉は毒性影響とは区別しているのですか。何となく悪影響という言葉に引っかかりを、毒性影響でよいのではないかと思ったのです。

○青山座長 何行目でしょう。もう一度。

○石塚専門参考人 42ページの34行目です。

○青山座長 ありがとうございます。単純に「毒性影響ではない」というような言葉でよろしいでしょうか。ありがとうございました。

では、申しわけありません。44ページのマウスの発がん性試験に移ります。44ページに表55がありまして、ここで肝臓の病理所見、これは別に毒性とは断っておりませんで、病理所見の発生数及び重篤度という表があります。二つの所見が取り上げられていまして、脂肪化と肝細胞肥大、これは小葉中心性とこだわらないほうがよろしいですか。

○大倉課長補佐 その上の16行目に「小葉中心性肝細胞肥大の」とあるので、これは初版の記載を維持しているので確認をしていないのですが、恐らく小葉中心性肝細胞肥大を指していると思われます。確認をします。

○青山座長 よろしく申し上げます。いずれにせよ、これがありまして、対照群では脂肪化が雄で8例、雌で2例、その程度は1.1と1.5と、こう読むわけですね。そうすると全群で脂肪化は発生していますが、有意差があるのは120 ppm、500 ppmの上2群で、30 ppm以下は少なくとも出限度数に有意差はありません。下の枠の恐らく小葉中心性肝細胞肥大だと思われるのですが、これについては一番下の10 ppm群から出限度数について有意差が現われているということで、第1版の評価書ではNOAELは得られていない。したがって、LOAELが10 ppmであると判断しております。ここについて、もしもほかに何らかの肝障害あるいは肝臓の機能の低下なり異常なりを引き起こすことなく、小葉中心性肝細胞肥大が単独で見られているのであれば、その用量はNOAELでもよろしいのではないかという議論が本日したいところでありまして、率

直に言って30 ppmまでは脂肪化の出現率も上がっておりませんし、その他、肝臓の機能の変化に基づくと思われるような所見は一切ございませんので、30 ppmがNOAELでよいと判断できるのではないかというのが座長の率直な意見であります。

これについて、44ページの26行目にJECFAはなぜか30 ppm投与群の雌で肝臓の脂肪化の頻度が増加したことに基づき、NOAELは10だと結論しております。多分我々と近い議論をしたとは思われますが、恐らく雌でということは1群50匹ですので、2/50と9/50は統計学的な有意差はないのだけれども、これは脂肪化の頻度が上がっていると読むのだというのが彼らの判断だと思います。それ以上のことはこの記載からは読み取れませんが、私としてはそこが非常に疑問を感じるところでして、統計学的な有意差もないのに、これが上がっていると読むと言い出すのであれば検定は要らないというか、イヌのように4例ならともかく、50例をもってして、なおかつ統計学的な結果が得られていて、それにもかかわらず有意差がないところまでこれは増えていると読んだところについて、もし小川先生、JECFAのこの会議に出ていらっしゃったら御記憶をたどっていただいて、どんな議論だったかというところをお話しいただけるとありがたいです。

○小川専門委員 一番初めに出席したときで、もうかなりたつのでなかなか全部まで覚えていないのですが、かなり議論があったと思います。私はこのときは肝細胞肥大の扱いについて、そういう議論があること自体をよく理解していなかったのですが、肝細胞肥大と脂肪化は一連のものであるという意見もありまして、でも、脂肪化はやはりadverseととらないといけないところで、かなり座長判断に近いような形で30からをとりましょうという形になったと理解しております。とにかく脂肪化というところはadverseととらないといけないのだという意見が強かったと理解しております。

○青山座長 どうもありがとうございます。

○吉田委員 先ほどの件を調べました。individual dataがないので、話が戻って恐縮ですが、イヌの52週の副腎の件です。先ほどの52週の表をごらんいただくと、ここに雄の副腎の重量、絶対重量と比重量が出ています。1がコントロールで、2、3、4が投与群です。大体1割くらい投与群で全体が上がっているのですが、少なくとも2群と3群の間に有意差は、投与の相関性は全くないことを御確認ください。通常は大体全部ないなというくらいの差が雄でございます。

次が雌でございます。これが雌ですが、体重の次が副腎重量です。これも確かに対照群に比べて投与群は全て上がっていますが、雌については少なくとも全く用量相関性はない。10増加としても何割くらいですかね。大きな増加ではないなといったような形でございます。

次に病理の所見でございます。ここが副腎、個別別表があればもっと詳細に組織重量と比較できるのでもう少しはっきりしたと思うのです。グレード別に分かれておりますが、頻度といったしましては、0、2、1、3ということで、投与群で対照群は0です。グレードをごらんいただきますと、トリートメントグループ2は1、1、0というグレードですが、3になりますと0、0、1ということになり、何よりも4例中1例しかないというような所見でございます。余り頻度についても用量相関性が少なくとも2群と3群の間には明らかではないし、というような形です。

雌は0、3、1、4で、これは頻度からいっても用量相関性はなく、かつグレードからいっても

特にという感じでございます。これらの組織重量とhistopathologyを合わせて、先生方がどうエキスパートジャッジをしていただくかということでございます。

○青山座長 ありがとうございます。

今、少なくとも頻度までは確認できて、おっしゃるとおりで、第2群ですから100ですね。ここでは数の上では幾つか出ていて、第3群の300 ppmでは雄も雌も1匹ずつしか出ていないので、これをtreatment relatedだと言うのは困難だというのは率直な印象です。一番上については微妙かなと思うのですが、少なくとも100で出たものをその上の300でほぼ何もないに等しいような状況で、100はtreatment relatedなのだというのは無理がある。つまり、ここで副腎皮質細胞の肥大を100で投与によって誘発されたと判断するのは少しやり過ぎではないかというのが私の率直な意見であります、ほかの先生方はいかがでしょう。

○小川専門委員 私は判断できないというのが正直なところで、コントロール群で出ていないというところが引っかかるころではあります。一切片しかつからないので、もしかしたらたくさんつくっているのかもしれませんが、私はイヌはあまりよくわからないので、専門的判断として先生方がこれは問題ないのだということであれば、それ以上のことは何とも判断できないのが私の正直なところ。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、率直にどうぞ。例えば私が論文の査読をするときに、これでeffectがあったって結論されると、この程度でeffectと本当に言えるのかというコメントを返すというのが正直なところですが、石塚先生、率直にいかがでしょう。

○石塚専門参考人 こちらの变化は、何か数字を見ている分には毒性影響とはとらなくてもよいのではないかとというのが率直な感想なのですが、副腎の腫大のほうも少し似たような感じのデータではあって、何ページだったか忘れてしまったのですが、1群、2群、3群、4群の3群と4群でそれぞれ1匹ずつ発現しているということだったのです。それとの関連性は、皮質のほうと副腎の腫大の関連性はないと申請者たちは言っているところなので、まず副腎皮質のほうの肥大は積極的にとる理由はないかなと思っておりますが、腫大も個人的には、これは毒性としてとるのかが気になっているところではあります。

○青山座長 ありがとうございます。

表にすると300以上の雄で副腎の腫大と来ているので、少なくともこれは3,000には出ていないですね。

○吉田委員 これはマクロ所見ですね。

○大倉課長補佐 そうです。necropsyとなっていますので、肉眼かと思えます。

○青山座長 これは0、0、1、0だから、私はこれがtreatment relatedだとは思えないという石塚先生の意見に賛成です。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 それで結構だと思っておりますが、重量の増加の見方が、まとめのページの組織重量の項で言うと、一番上が副腎のコントロールに対して何%増加という項で、普通は絶対重量と相対重量の両方ともでということだと思っております、20%くらいの重量増加があると

見るのかなと思っていたのですが、これはどういう見方をすればよろしいですか。

○吉田委員　むしろ、これはテキストテーブルではなくてサマリーテーブルで、テキストテーブルはある意味では報告者が書きたいところを書いてくるというところがあります。GLPですからQAUもチェックしておりますが、できればサマリーテーブルでごらんになったほうが、よいかもかもしれません。

先生方にもう一点お考えいただきたいのは、この剤のプロファイルが大体どのようなところにターゲットがあって、どういう変化だったということもあわせて考えていただけると、このターゲットがもし副腎であれば、かなり副腎というものは、先生方には難しい副腎の剤は随分御評価いただきましたが、かなり副腎というものは考えなければいけません、様々な試験が行われていますが、それぞれの先生方の御専門の分野で、この剤のプロファイルだどうだったかなということを御判断いただきながら、この副腎をどう考えるべきかということもあわせて御評価いただければありがたいなというように思います。

○青山座長　アドバイスをありがとうございました。

○小川専門委員　プロファイルとしては、脂質代謝やそういったところと肝臓への影響ということが気になるなと思っておりまして、脂質代謝という意味では副腎のほうにも影響があり得るかなとは思っているのですが、私はイヌのほうは余り見ておりませんので、御経験のある先生方のところで、イヌのこのくらいの程度であればadverseとはとらないということでありましたら、その判断でよろしいかと思えます。

○青山座長　ありがとうございます。

まずは簡単なほうで、43ページの表53で、300以上の雄の副腎の腫大は削除しましょう。これはよろしいですね。その上で、今、慎重な意見と、私のようにこれを無理にtreatment related とするのは行き過ぎではないかという意見が一部拮抗していたようなところがありますが、小川先生からそのような専門的判断であれば了承はできるという御意見をいただきました。座長が強く意見を言い過ぎているかもしれませんが、ほかの先生、例えば島田先生は何か御意見はございますか。

○島田章則専門委員　表の中身を拝見しているのですが、副腎で見られた変化が皮質の細胞のhypertrophy、regeneration、変性という両方を見ているのですが、これが毒性の変化なのか、あるいは肝臓とも関連するような機能に関連した副腎皮質も何かそういうホルモンに関連した影響なのかどうか、このデータのみだとわかりにくいので、この表をどういうふうに読んだらよいかというところで御教示いただければよいかと思いました。

○青山座長　ありがとうございます。

どなたかこの表の読み方がですが、これが雌かな。雌ですが、少なくとも副腎皮質細胞のregenerationというものについては、むしろコントロールが1、最低用量群が2で、高用量群にはないので、regenerationについては何も投与と関係した変化ではないと推察されます。一方でhypertrophyについてはさきほど吉田委員から御指摘があったとおりで、匹数だけでいくと3、1、4で、少なくとも第3群で壁が1個あって、無理に読んだとしても、高用量群では何かあるかもしれないけれども、中間用量群までは偶発所見に過ぎないと私には見えます。表の値だけ

を見ての話で、組織を見せていただいているわけではないのですが、少なくとも100で、これで毒性なのだというのは、このデータからは少し無理があるのではないかというのが率直な意見だということです。

○島田章則専門委員 少なくとも用量依存性は認められないと思います。

○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、43ページにあります表でいくと、100は毒性所見なしということでまとめさせていただきたくと思いますが、どうしても承知できないという先生はいらっしゃいますか。

○吉田委員 やはりこれだけディスカッションがありましたので、42ページに事務局案として副腎の肥大はということが書いてありますが、また青山先生には少し御協力いただいて、小川先生とも相談をしながら、もう少し丁寧に、どうしてこう判断したかということを書き込むのは、次にこれがもし第3版になったときに先生方が悩まずに済むかもしれませんので、どうかよろしくお願いいたします。

○青山座長 承知いたしました。では、ここにつきましては、文言について座長がお預かりしたいと思います。あわせて42ページの12行目、13行目あたりの記載についても座長でお預かりして、誤解が生じないような文章に修正させていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

さて、これで、イヌで一応100をNOAELと考えるというところまでは行きました。

続いて、44ページのマウスの発がん、ここでもJECFAは30の脂肪化について、恐らく雌のことを言っているのですが、雌で脂肪化の頻度が上がったと言っていることに対して、座長としては率直な感想として統計学的有意差がないところにまでnが50もある試験で深読みするよりは、統計学的に有意差のある120については脂肪化と小葉中心性とはいえ肝細胞肥大の両者がそろっている、ここはadverseととるにしても、30はNOAELと判断するのが、この剤に限らず、今までの我々の通常の評価の基準でいけば、妥当ではないかと感じるのですが、先生方、これについてはいかがでしょうか。

○小川専門委員 この試験の評価の仕方の困ったところは、血液生化学のデータがないということがありまして、前の委員会ときには、脂肪化と肝細胞肥大は肝臓に対するeffectの一連のものであろうという形で評価しておりました。そのところで、ほかの血液生化学のデータも一緒に動いているなど、そういうことがあれば、よりはっきりどこからとるという話ができるのですが、そういったデータがないので、そういうデータギャップがある上では肝細胞肥大をとらないことをはっきりするところが難しいのではないかとというのが慎重側に傾いた原因の一つだと考えています。

○青山座長 貴重な意見をありがとうございました。

○吉田委員 こういう場合は、マウスの発がん性試験は血液生化学を特にガイドライン上は求めているものではございませんが、かなり多くの試験でマウスの試験をもとにADIあるいはTDIを決めているということもありますし、これは論文の査読ではございませんで、毒性評価でございますので、そういう場合は先生方の専門性を最大限に生かして判断をしていただい

いるのですが、今回は13週でございますが、血液生化学を調べた試験が行われておりまして、31～32ページに記載してあります。これは13週ですから必ずしも18か月を全部カバーするものではありませんが、投与量がかなり上まで、12倍が最後に、500 ppmという発がん性に対して6,000 ppmまで行っておりますので、出るものは出るというふうに見ますと、マウスで発現しているというのは例えばコレステロールやビリルビンなど、ある意味では脂肪化あるいは肝の胆道系への障害を示すようなことです。

私が申し上げるのも大変申しわけないのですが、恐らくビリルビン等が上がれば、長期になれば、例えば胆管に何か変化が出るのではないかと。コレステロールがあれば、例えば胆道系ももちろんあるかもしれませんが、脂肪化等がどうなのかなというようなことを、確かに脂肪化は既に600 ppmで出ていますが、そういったこともあわせ持って、では、この10で出た変化なり、30で出る可能性についてはどうなのだろうか。今回はラットも行われていまして、ラットにおいては血液生化学検査は行われていて、どうだったのか。もちろん種差というものがありますが、剤のプロファイルとして、肝臓への例えば肝肥大がメインのターゲットだとすると、大体同じようなプロファイルを示すものもそう少なくはございませんので、そういった先生方の専門性を最大限にフル活用していただければありがたいと思います。

○青山座長 アドバイスをありがとうございました。32ページの表にあります13週間亜急性毒性試験のデータは非常に参考になると思います。例えばですが、肝臓の脂肪化は雄で6,000、雌で600から上でないと思われていませんし、雄だと600だとT.Bilが上がってくるというようなことが出ています。それに対して暴露期間が延びたとはいえ、30 ppmというのは例えば600と比べても20分の1ですので、ここで仮に血液生化学検査をして何か変化が検出できるかという点、少なくとも雄では難しいでしょうし、雌ではコレステロールの増加がやはり600以上で出ていますが、30について調べていない項目にまで、しかもその調べていない項目は、ガイドラインに沿って必ずしも必須でないから調べていないという面もありますので、これで30を調べたら影響があるかもしれないからというのは、私は深読み過ぎるようになります。

ただし、これはあくまで私個人の感覚でして、率直に言ってNOAELを30でよいか、JECFAの意見のほうがよいか。つまりJECFAの意見であれば、10でよいかということだと思いますが、今、小川先生と座長の間で若干意見が、どうとるかによって、これはお互いに推測の上での話ですので、より安全側に立った考えをとられるか、あるいは単純にそう科学的に言えないものは無理にとらないと割り切るかの問題かだと思います。決して多数決で決めることではないと思うのですが、ほかの先生方の御意見も伺いたいと思います。

○石塚専門参考人 タブレットのマウスの78週齢の発がん性の資料に詳細が載っています。こちらを見ますと”Fatty change”というのがあって、グレード1、2、3、4で、雄と雌が交互に記載されているのでわかりにくいのはわかりにくいのですが。

○大倉課長補佐 マウスの試験は2種類ありまして、タブレットで「マウス78週間発がん性：A-39」と書いてあるほうのファイルをお開きください。

○石塚専門参考人 LIVERの上のほうが肥大で、下のほうが”Fatty change”になっているのですが、JECFAの判断で雌の脂肪化の頻度が増加したので、30 ppmを毒性ととったという記載

が書いてあるのですが、表を見ますと確かに全部ドーズディペンデントに”Fatty change”が上がっているように見えるのですが、雌はそんなに頻度が高くないというところが一つと、要はコントロールでも78週齢ですの”Fatty change”が出ているというのがありまして、座長のおっしゃるとおり、もしどこかで基準を設けるとすると、有意差をとるのは一つ考え方かなと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

確かに資料を見ると本文の記載どおりであります、皆さんが探すのに手間取っていらっしゃるようですので、少しお待ちしましょうか。皆さん、目的の表にたどり着いていらっしゃるでしょうか。これでいきますと、ページの下に”Fatty change”があって、グレードごとの頻度があって、”total affected”で雌だけで見ると2、4、9、14、25ということで、この評価書案にあるとおり、きれいに用量相関性があって、統計学的にその出現頻度に有意な差が最初にあらわれるのは第4群で、石塚先生の御意見は座長とほぼ類似で、まずnがもちろん50であれば十分な統計学的検出力を持っているので、有意差のあるところで切るのが最も素直な評価ではないかという御意見かと思えます。ありがとうございます。

舞田先生、こういう問題はいかがですか。

○舞田専門委員 確かに実験的には有意差で切るのは合理的だとは思いますが、傾向として明確に増加傾向が見られていると思うのですが、ある濃度から突然影響が出始めるという考え方と、それ以前から影響が出始めているという考え方の両方があると思うのです。例えば10 ppmと30 ppmの頻度の差が5ですね。30 ppmと120 ppmの頻度の差が5というところでいくと、統計学的ではないけれども、影響が30 ppmから出始めていると推察が可能であるとすれば、30 ppmが何らかの影響を受けているという判断をできるということも考えられるのではないかと思ったのです。

○青山座長 ありがとうございます。

それでいくと、一方でhypertrophyについて見ると、これは若干用量相関性については欠けていますよね。むしろ10が7に下がって3に下がってというようなところもあって、ここは脂肪化によってマスクされているというせいかもしれませんが、そうすると確かに変曲点は10と30の間にあるかもしれないというような見方もできることもまた事実です。

○吉田委員 少し混乱していると思うのですが、今回は第2版であるということを生先生方に御確認いただいたはずですが、これは再評価ではないということで、前回の審議をもし戻すならば、もう一度、全部のデータをもとに先生方に見ていただく必要があるということになります。前回は恐らく先ほどのイヌとは違って、この表56が前回の評価結果なのですよね。それを専門調査会の判断としてされた。小葉中心性肝細胞肥大はそのときは毒性影響としてとって、脂肪化はとらなかった。今どうも先生方の議論が脂肪化に移ってしまっていて、今回の議論は小葉中心性肝細胞肥大というガイダンスをもとに、ここの部分について見直した場合にどうでしょうかということ、そのときに脂肪化まで立ち入る必要があるかないかということ、最初に議論をしないと、非常に複雑になっているような気がするのですが、いかがでしょうか。

○青山座長 またまた貴重なコメントをありがとうございます。御指摘の御趣旨は皆さん御

理解いただけますでしょうか。要は、我々は全てについて再評価をするのではなくて、せっかく小葉中心性肝細胞肥大の取り扱いについては一とおりの合意ができたので、その部分について見直したいというのが本来の目的であるから、例えば45ページの表でいけば、30以上というところにある、この小葉中心性肝細胞肥大をこのまま毒性所見として残すべきか、そうでないかを議論すべきであって、総合的な議論をし始めると、これは評価書全体を全部見直すということにつながるの、そこは少し線を引いていただきたいという御指摘かと思えます。確かにおっしゃるとおり、座長の采配も悪かったと思えます。申しわけございませんでした。

それであれば、少し戻りますが、石塚先生あるいは青山が言ったように、統計学的有意差は全部あるのだけれども、もう一つの根拠である脂肪化とあわせて出たところからは毒性ととってもよいけれども、脂肪化が伴っていないところはとらないという、そこにもう一回戻って、その脂肪化が現われているかどうかの判断は様々な見方があるとはいえ、まずは統計学的な有意差があるかどうかという判断基準を大前提にすると、30 ppmから下の小葉中心性肝細胞肥大はこの表から削除して、小葉中心性肝細胞肥大という言葉全体を雄も雌も120以上というところへシフトするのが極めて自然な扱いかと思われま。恐らくほかの懸念まで議論し始めるときりがないといえますか、本来の目的からどんどん遠ざかりますので、座長の采配で120以上に小葉中心性肝細胞肥大を上げさせていただくということではいかがでしょうか。

ありがとうございます。では、ここにつきましては、120以上では脂肪化でありますとか、重量の増加でありますとか、その他の所見とあわせて、小葉中心性肝細胞肥大も一連の毒性所見の一つという判断をして、30以下につきましては毒性所見と判断しないということでもとめたいと思えます。申しわけございません。時間が押しております。

46ページ、今度は104週間の発がん性試験であります。これにつきましては、雌の12,000のみ所見ありとするのですか。これはNOAELはなしですか。ここも前回のとおりで、先ほどの小葉中心性肝細胞肥大と関係ないので、ここは我々が議論しないでよいということですね。失礼しました。

生殖発生毒性試験の部分につきましては、渡邊先生が御修文くださったのですが、差し当たり肝臓の組織学的所見にかかわらない部分は文言はいじらないということで、渡邊先生、せっかくの御努力を申しわけございませんが、それでよろしゅうございましょうか。

○渡邊専門委員 第2版ということ存じ上げず修文しましたが、原文に戻していただければ結構です。

○青山座長 申しわけございません。

○吉田委員 思っているところがあれば、ぜひ。

○渡邊専門委員 それでは、一つお願いします。47ページの13行目で、精子数及び精子細胞数となっておりますが、精巣上体精子数と精巣精子数が正しいのではないかと思います。原文では多分“epididymal and resistant sperm count”となっていたかと思えます。そこだけを事務局でチェックしていただけますか。このほかはこのままで結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

渡邊先生の御指摘は私も賛成でして、精巣の精子は恐らく“homogenization resistant sperm

head count”で間違いないと思いますので、これは精巣上体の精子数と、精巣の精子の頭だけを数えるのですが、これのことだと思しますので、このように修文をしたいと思ひます。では、ほかの部分はまことに申しわけございませぬが、このままとさせていただきます。

○大倉課長補佐 49ページの20行目にいただいている御修文は、20行目からの部分は第2版のときに国際評価を追記した部分でございますので、ここは渡邊先生の御修文を反映させていただきますと思ひます。

○渡邊専門委員 そうです。そこは確かに間違っておりましたので、このほうが正しいと思ひます。

○青山座長 ありがとうございます。

それ以降は特に修正はないと思ひますので、次に国際機関等についての部分へ移ってよろしいですか。52ページですが、ここもNOELとNOAELの問題について、海外の状況は先ほど事務局からお答えがあったとおりですので、我々としては、座長の考えを先に述べるよう申しわけございませぬが、ここの委員会ではNOAELベースで悪影響があるかないかを考えればよくて、例えばホルモン剤のように薬効あるいは薬理的な作用のときにNOELが出てくることはあっても、常にそれがadverseかどうかを基準にして議論をしておりますので、基本的にNOAEL表記でいきたいと思ひます。この点については先生方、よろしゅうございませぬか。吉田委員、そういうまとめでよろしいですか。

ありがとうございます。そうすると、引き続き、事務局の説明に移ってよろしいですか。

○大倉課長補佐 食品健康影響評価はイヌの試験でNOAELをとれて、マウスでもNOAELがとれたということになりますので、食品健康影響評価のADIの設定根拠試験についてになります。55ページに事務局の案を二つほど、この議論の前だったということもありまして、記載をさせていただきます。

(案の1)がイヌの試験をとる。イヌでNOAELがとれた場合ということになっておりまして、今までの議論でとりあえず御紹介させていただきますと、NOAEL 3 mgで安全係数100を採用するというので、両試験で共通して見られた肝毒性に対するNOAELとしては、イヌの試験のNOAELを採用して、イヌを用いた52週間慢性毒性試験のNOAELをADIの設定根拠として、安全係数として100を適用し0.03 mg/kg体重/日とすることが適当と考えたとしております。

(案の2)のほうは、マウスの試験でNOAELがとれないとなった場合の記載をしておりますので、ここはもうないのかなというふうになっております。

マウスの試験が先ほどの78週間の試験で、30 ppmがNOAELということになりますと、マウスの試験のNOAELが4と6となりますので、いずれにしてもイヌの3がNOAELに自然になるということになるかと思ひます。最後の記載は改めて、イヌの試験のほうが適切などという文言はなくなるのかなと思ひます。

○青山座長 ありがとうございます。

ただいまの説明のとおりでして、先ほどイヌで、あるいはマウスの長期毒性試験で少し熱心に、あるいは深く議論をしていただきましたが、この二つのいずれかがPODになろうということで、実質的にはイヌの試験の3 mg/kg体重/日が横並びにしますと一番低い用量になりますの

で、これがNOAELとして確認できたということであれば、通常の安全係数100を適用して、0.03 mg/kg体重/日をADIとしたいという結論でございます。これについては何かございますか。

一応、机上配布資料1-2、1-3で整理していただいております。JECFA、EMEA、FDA、それぞれの評価結果が出ております。事務局から何かもし説明があれば。

○大倉課長補佐 最後まで進めていただきましたので、最後の記載の確認だけ。さきほどのマウスの試験で座長のほうから、表55で肝細胞肥大と書いてあるのは小葉中心性ですかという御質問をいただいております。先生方もごらんいただいているかと思いますが、これは小葉中心性肝細胞肥大ということになります。

53ページから食品健康影響評価の記載がございますが、先ほども能美先生から御指摘をいただきましたように、遺伝毒性を前に持ってくるのか、特に53ページの「(2)慢性毒性試験」が結局、初版の記載を今は維持している形になっていますので、食品健康影響評価は評価書全体として主な残留マーカ―がM2代謝物であるなど、そういったこともここに書くということになっておりますので、ここは全体の整理をし直させていただいて、メールで先生方にお送りさせていただきたいと思っておりますので、お忙しいところを恐縮ですが、御確認を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。

というようなことで、少し大きな修文がございますが、結論として、ADIが0.03 mg/kg体重/日というところは、先生方に御了解いただいたと判断させていただきたいと思っております。先ほどペンディングになっていた石塚先生の御意見の部分もADI設定の根拠にならないので、申しわけございませんが、今回はそのままということで御了解させていただきたいと思っております。

それでは、幾つかの内容について文言の修正あるいは文章の大きな書きかえはございますが、モネパンテルに係る食品健康影響評価については動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、モネパンテルのADIとして0.03 mg/kg体重/日を採用することが適当であると考えられるということで結論としたいと思います。事務局、作業が大変ですが、よろしく願いいたします。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。結構書きかえが多くなってございますので、事務局で先生方に評価書案を直してから御確認をさせていただきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。御確認いただいた後は委員会に報告して、パブコメの手続を始めさせていただきます。意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめて、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○青山座長 では、事務局、よろしく願いいたします。

さて、私の采配が悪くて時間が押してしまいましたが、「その他」に入りたいと思っております。事務局、どういたしましょうか。あとはよろしく願いいたします。

○大倉課長補佐 その他、本日2点ほど、御連絡、御報告がございます。

まず1点目、資料3-1と3-2をお手元に御用意いただけますでしょうか。動物用ワクチンの添加剤の件でございます。こちらにつきましては、前回の先月の調査会で11剤の評価が終わりまして、その際にワクチンの添加剤の資料がわかりにくいとか、クレジットがないとかいう

話がありまして、先生方に記載やクレジットを変えるなど実施し御報告させていただくことになっておりました。ワクチン添加剤の11剤につきましては、昨日付で答申をさせていただいております。どうもありがとうございました。結果として、資料3-1と3-2という形で整理をさせていただきました。

順番が逆になりますが、資料3-2が通常使っているフローチャートがある「動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方」で、これは最初にワクチン添加剤の評価をして答申をしたときに、この考え方も食品安全委員会として答申をしておりますので、平成26年10月14日食品安全委員会決定としております。いつものフローチャートも5ページに別添1として記載をさせていただいております。このフローチャートは若干、前回の調査会のときに御連絡したとおり、幾つか表記上の修正をいただいておりますので、その10月14日食品安全委員会決定に脚注として、平成29年11月7日改定とさせていただいております。

添加剤は随時、農水省から評価要請があって、答申をするたびに成分の数がふえてまいりますので、資料3-1に動物用ワクチン添加剤の食品健康影響評価結果として、この考え方に基づいて評価を行った結果ですということで、右肩には直近の答申の日付を書きまして、食品安全委員会という記載をして整理をさせていただきました。この形でホームページに掲載をさせていただいております。

報告は以上です。

○青山座長 ありがとうございました。

○吉岡評価第二課長 では、続きまして、もう一点だけお話をさせていただきたいと思っております。ダブルクリップでとめてあるかと思いますが、机上配布資料2をお願いいたします。

「動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針の策定について」というテーマでございます。大変恐縮でございますが、ダブルクリップを外していただきまして、机上配布資料2-1を見ただけですでしょうか。

実は「1. これまでの経緯」に書いてございますが、動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針につきましては、平成20年のときに一度つくろうということで動き出したという経緯がございます。平成21年10月まで動いてきたのですが、大変申しわけありませんが、事務局のほうで新規評価依頼案件の作業のほうにかかりまして、こちらの手が回らないという状況が続いておりました。なので、もう8年、9年くらい前の話ということになります。

めくっていただきまして、次のページでございます。これをどうするかということでございますが、食品安全委員会または事務局といたしましては、思い立ったが吉日ということわざもございまして、このタイミングで一気呵成につくってしまったらどうかと思っております。

「2 対応方針」でございますが、策定作業を再開する。新規の審議の進捗に影響を与えないように配慮する。既存の指針との整合に留意する。簡潔な記述を目指す。電子メールを活用して専門委員の先生方の意見集約を効率的に行うという方針でぜひ進めさせていただきたいと思っております。

繰り返しになりますが、できれば軽やかに最大公約数を束ねていくということで進めさせていただきたいと思っております。年度内にはまとまる範囲でまずつくり、新たに出てきた知

見等は改訂をして加えていくというスタンスでやらせていただきたいと思いますので、どうぞよろしく願いいたします。

以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

本当はもう少しお話しいただきたいところですが、きょうは時間が押してしまいまして、まことに申しわけございませんでした。

では、事務局、最後に何かございましょうか。

○大倉課長補佐 その他は特にございません。次回の専門調査会は12月13日水曜日の午前中を予定しております。議題等につきましては改めて御連絡を差し上げますので、どうぞよろしく願いいたします。

○青山座長 ありがとうございました。

では、これで本日の議事は全て終了いたしました。これで閉会いたします。どうもありがとうございました。

(了)