

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第212回) 議事録

1. 日時 平成30年3月29日(木) 14:40～16:48

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品(ブロムフェノホス)に係る食品健康影響評価について

(2) 動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針(案)についての意見・情報の募集結果について

(3) 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、小川専門委員、島田美樹専門委員、
須永専門委員、能美専門委員、宮田専門委員、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、山本委員、吉田委員

(事務局)

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、橘評価調整官、大倉課長補佐

大谷評価専門職、西川係員

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成30年3月28日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「ブロムフェノホス」

資料3 動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について(案)

資料4 調査計画書

資料5 酢酸メレンゲステロール(MGA)に係る論点

参考資料

- 机上配付資料1 「動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針（案）」
机上配付資料2 「これまで動物用医薬品専門調査会で評価を行ったホルモン剤」
机上配布資料3 「ホルモン活性を有する動物用医薬品の食品健康影響評価の考え方(素案)」

6. 議事内容

○青山座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから「第212回動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、島田章則専門委員、下地専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、舞田専門委員、吉田敏則専門委員の6名が御欠席ですので、9名の専門委員で議論を進めたいと思います。

専門参考人として、石塚真由美先生にも御出席いただいておりますので、合計10名で議論いたします。

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212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、そちらをごらんいただきますようお願いいたします。

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。

初めに、議事の追加を1件お願いしたいと思います。

議事（2）としまして「動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針（案）についての意見・情報の募集結果について」を追加させていただければと思います。

このため、本日の議事は、「（1）動物用医薬品（ブロムフェノホス）に係る食品健康影響評価について」「（2）動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針（案）についての意見・情報の募集結果について」「（3）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、委員名簿、座席表の二枚紙、それから、資料1～5の5種類は、議事次第の裏に記載させていただいております。

机上配付資料が3種類、参考資料として、タブレットを一人に1台ずつ机の上に置かせていただいております。

○青山座長 ありがとうございます。

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、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ください。

○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（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す。

先生方、御提出いただきました確認書につきまして相違はございませんか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

早速、議題に入りたいと思います。

まず、議題1「動物用医薬品（ブロムフェノホス）に係る食品健康影響評価」です。

事務局から説明をお願いいたします。

○大谷評価専門職 それでは、資料2の3ページ<審議の経緯>をごらんください。

本剤はポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が設定された剤で、2013年に本調査会において一度御審議をいただきました。その際に、代謝物である脱リン酸ブロムフェノホスの遺伝毒性のデータが不十分ということで、リスク管理機関に対して追加の資料要求を行うこととされました。2014年に類似化合物に関する追加資料1と2が、2017年に脱リン酸ブロムフェノホスの復帰突然変異試験の最終報告書が提出されたので、今回、二回目の御審議をしていただくことになりました。

まずは、遺伝毒性試験まで御説明いたします。7ページをお開きください。

本剤の用途は寄生虫駆除剤、有効成分はブロムフェノホスで、リン酸エステル系の寄生虫駆除剤であり、牛の肝蛭の駆除に用いられます。日本では、搾乳牛以外の牛の肝蛭の駆除を目的とした動物用医薬品が承認されており、用法・用量としては体重1kg当たり12mgを1回経口投与します。

8ページから「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」の「1. 薬物動態試験」で、「(1) 薬物動態試験（ラット）」では、ラットにブロムフェノホスを単回強制経口投与したところ、末梢の血漿中ではブロムフェノホスは検出されなかった。脱リン酸ブロムフェノホスは、 T_{max} が9時間後、血漿 C_{max} は113.4、消失半減期は約24時間でした。

(3) は子牛に対してブロムフェノホスを単回経口投与した試験になります。4行目から「ほとんどの被験動物で、脱リン酸ブロムフェノホス濃度は投与1.5日後（午後9時測定）よりも投与2日後（午前9時測定）が低いことから、著者らは、夜間の腸肝循環における再吸収は低いと考えた」という文章あります。ボックス【事務局より】にあるとおり、著者らの夜間の腸肝循環における再吸収についての考察を記載する必要があるかどうか御検討をお願いします

次に、15行目以降は、牛を用いた薬物動態試験で、乳牛に標識されたブロムフェノホスを単回経口投与した試験です。吸収率については、ラットのデータがないため、(4)の牛の試験と(6)の羊の試験について、事前資料では吸収率を追記しておりました。具体的には10ページの26行目からになります。もともとの文章は「ブロムフェノホスの経口吸収率は少なくとも6%以上」と推定となっておりましたが、島田美樹専門委員より、静脈投与と経口投与の試験結果から経口吸収率を用いるのではないのでしょうかという御指摘をいただきましたので、「経口投与したブロムフェノホスの6%以上が吸収される」という表現に修正しました。

ボックスの一番下の宮田専門委員からの御意見は、(4)と(5)に関連する御意見です。

(5)は乳牛に対して行った薬物動態試験ですが、14行目から「投与後7日間で糞中に82.26%、尿中に5.62%が排泄された。これは牛を用いた薬物動態試験〔Ⅱ.1.(4)〕とほぼ一致」という文章がありますが、この部分の根拠が書かれていないという御指摘をいただきました。そのため、(4)の薬物動態試験の20行目に「投与後7日間で糞中に投与放射活性の87.2%、尿中に5.7%が

排泄された」という一文を追記しました。

「(6) 薬物動態試験(めん羊)」に関しては、(4)と同じく、20~23行目に吸収に関する記述を記載しています。

14ページから「2. 残留試験」ですが、こちらについては前回調査会の御指摘に基づいて修正をしておりますので、説明は割愛させていただきます。

16ページから「3. 遺伝毒性試験」になります。

まず、表9として、ブロムフェノホス(一水和物)及び実質的な評価対象物質である脱リン酸ブロムフェノホスの遺伝毒性をまとめた表を記載しています。ブロムフェノホスについては前回の調査会でお示ししたとおり、*in vitro*の復帰突然変異試験及び染色体異常試験、*in vivo*の小核試験が実施されており、いずれも陰性という結果になっています。

17ページの表9の一番下の試験が、昨年提出された資料に基づいて追記した試験で、脱リン酸ブロムフェノホスについて*in vitro*の復帰突然変異試験が実施され、陰性という結果が得られたと整理しております。

表10は<参考資料>として、類似化合物の遺伝毒性試験の結果をまとめています。

19ページに遺伝毒性に関するまとめとして、

「ブロムフェノホス(一水和物)を用いた*in vitro*及び*in vivo*の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ブロムフェノホスには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

脱リン酸ブロムフェノホスを用いた*in vitro*の復帰突然変異試験では陰性の結果が得られていることから、少なくとも脱リン酸ブロムフェノホスはDNAに直接反応する物質ではないと考えた。

なお、類似化合物である3,3',4,4'-テトラブロモビフェニルのV79細胞を用いた*in vitro*の突然変異試験では陰性の結果が得られている。類似化合物である2,4,6-トリブロモフェノールのCHL/IU細胞を用いた*in vitro*の染色体異常試験では代謝活性化の有無にかかわらず陽性の結果が得られているが、*in vitro*の復帰突然変異試験及び*in vivo*のマウス骨髄細胞を用いた小核試験では陰性の結果が得られている。

以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、脱リン酸ブロムフェノホスには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。」

としています。

本日、遺伝毒性について御審議いただきたい点は大きく二点ありまして、20ページにボックスが三つ並んでいますが、真ん中のボックスが一点目となります。

2017年に提出された脱リン酸ブロムフェノホスの遺伝毒性について、薬物動態試験では動物体内(ラット、牛及び羊)からは親化合物がほとんど検出されず、脱リン酸ブロムフェノホスが検出されています。一方、脱リン酸ブロムフェノホスはDNAと直接反応する可能性は低いと考えられます。このことから、親化合物を用いた*in vivo*の小核試験で陰性の結果が得られていることから、脱リン酸ブロムフェノホスの遺伝毒性も陰性と判断することができるかどうかについて、本日御審議いただきたいと思います。

二点目は、その下のボックスとなります。

類似化合物については、遺伝毒性試験結果のデータがリスク管理機関から提出されておりますが、2017年に提出された脱リン酸ブロムフェノホスの復帰突然変異試験で陰性の結果が得られていること、類似化合物については本評価と直接かかわる物質ではないことから、類似化合物について整理した表10を削除するとともに、本文の関連箇所である19ページの9～13行目のなお書きの Paragraph を削除してもよいかどうか、御検討をいただければと思います。

以上となります。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、まずは遺伝毒性の部分までを順に議論したいと思います。

先生方、一度7ページまで戻っていただけませんか。

ここから評価対象の動物用医薬品の概要が始まっています、8ページからが薬物動態試験になります。

まず、10ページの13行目にボックスが一つありまして、この前後の記述についてですが、(3)の子牛を使った薬物動態試験で、著者の考察として夜間の腸肝循環における再吸収について記載があったのですが、この記載を残すべきか、あるいは削除でもよいかという事務局からの質問がありました。

これについて、島田先生、宮田先生から御意見をいただいております、島田先生からは、脱リン酸ブロムフェノホスについての議論をすべきであることを前提にということかと思いますが、この化合物は体内にとどまりにくい物質であることを示しておいたほうがよいでしょうという御意見をいただいております。先生、ここについて少し補足をいただければよろしいでしょうか。

○島田美樹専門委員 ここに記載を残したほうがよいと考えたのは、ブロムフェノホスは速やかに動物の体内で代謝されて、ほとんど脱リン酸ブロムフェノホスになるということで、主要代謝物であることを考えると、一応、それについてどういう薬物動態を示しているかは記載しておいたほうがよいと考えました。

○青山座長 ありがとうございます。

そのような意見ですが、宮田先生、いかがでしょうか。残してもよいのではないかという御意見ですが。

○宮田専門委員 そういう意図で残すのはよいと思います。私的には、腸肝循環だけにこだわってディスカッションをするのはどうなのかという意味で言いましたが、再吸収されにくいものであるという意図を残す意味で、残してもよいかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、宮田先生からも御同意いただけましたので、この記述は残させていただくことにしたいと思います。

11ページの2行目にボックスがございます。これはもとはといえば島田先生から御指摘いただきまして、最初の文章には「経口吸収率」という言葉が使っていたのですが、この言葉は静脈投与と経口投与との比でもって出す言葉なので、用語としてはやや不適切ではないですか

という御指摘かと思えます。

そこで、言葉をかえまして、例えば、10ページの28行目からの「経口投与したブロムフェノホス6%以上が吸収されると推定した」と、直接数値を記載するように修文させていただきましたが、先生、これはいかがでしょうか。

○島田美樹専門委員 実際の記載に沿ってここにも書いたほうがよいかと私も考えております。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。

山添委員、どうぞ。

○山添委員 先ほどの腸肝循環の話なのですが、腸肝循環があるという証拠はないのですよね。だから、文章の書き方なのですが、腸肝循環における再吸収の寄与はあったとしても、わずかであると考えられたということですよ。

○青山座長 では、この文言はあるかないかの直接証拠もないわけだから、修正しますか。

○大倉課長補佐 一応、主語として「著者らは」とつけていますので、低かったとしても「低いと考えたとしている」など、そういった記載に修正することを検討させていただきたいと思えます。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。

もう一点、宮田委員から御指摘いただいております、(5)で「これは牛を用いた薬物動態試験 [II.1.(4)] とほぼ一致し」という文言があるのだけれども、「一致し」の根拠となる数字を出しておかないと、読者は一致したかどうか分からないのではないですかという御指摘だったものですから、10ページの20行目に「投与後7日間で糞中に投与放射活性の87.2%、尿中に5.7%が排泄された」という事実を補って、文章の流れの整合性をとらせていただきましたが、宮田先生、いかがでしょうか。

○宮田専門委員 これで結構です。

○青山座長 その他の先生方も、このあたりの修文につきましてはよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここまではこのように修文させていただくことにしたいと思います。

12ページのボックスでも同じように「経口吸収率」という言葉を使うのはあまり適切ではないということで、ここは22~23行目に当たりますが、「経口投与したブロムフェノホスの18%以上が吸収されると推定した」と修文させていただきました。

ここまでが薬物動態ですが、今の個別の問題以外に何かお気づきの点がございましたら、御意見を伺いますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 続いて、14ページからが「2. 残留試験」ですが、このあたりは特段の問題はないということで、16ページの「3. 遺伝毒性試験」に移りたいと思えます。

そもそも今回のもう一回議論することになった大きな理由が、最初はブロムフェノホスの遺伝毒性についてはデータがあったのですが、投与後すぐに脱リン酸ブロムフェノホスに代謝さ

れて、残留があるとすれば、この脱リン酸ブロムフェノホスであると考えられるにもかかわらず、この物質の遺伝毒性がないということで、管理機関にデータをお願いしたところ、これが出てきたということです。そこで、まずはブロムフェノホスと脱リン酸ブロムフェノホスについての要約を表9に取りまとめて、前回までの議論でやむなく類似化合物の遺伝毒性をもとに何らかの評価をしようと思っていた部分がありますので、それを今は表10に残しております。

まず、このあたりについて、ブロムフェノホスそのものと脱リン酸ブロムフェノホスの遺伝毒性が陰性であるというデータを表9に並べることができました。ここまでのことから、我々はADIの設定を前提にして議論すると、ヒトに対する遺伝毒性を無視し得るかどうかの結論が下せるかということをお話したいと思うのですが、遺伝毒性の先生方二人が今日は御参加いただいています。まず、能美先生からお話しいただいてよろしいでしょうか。

○能美専門委員 表9にあるとおり、親化合物につきましては*in vitro*試験と*in vivo*の試験が実施されており、脱リン酸ブロムフェノホスについては、*in vitro*の復帰突然変異試験の結果が出ていて、いずれも陰性ということですので、結論から言うと、この段階で脱リン酸ブロムフェノホスを含めて、遺伝毒性の懸念はないと考えてよいのではないかと思います。

一つ、この*in vivo*の小核試験、親化合物について陰性という結果が出ているわけですが、この場合も経口で投与しているわけですが、これも脱リン酸ブロムフェノホスになって体の中を回っていると考えてよいのではないかと思います。

ですので、*in vivo*小核試験について、脱リン酸体で改めて試験をしてはいないのですが、この場合ですと、生体内で速やかに脱リン酸体になるということですので、親化合物の*in vivo*試験が、脱リン酸体の*in vivo*試験の代替とまでは言えませんが、答えを出していると考えますので、結論としては、脱リン酸ブロムフェノホスを含めて、遺伝毒性の懸念はないと考えてよ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、もし補足があれば。

○石川専門委員 補足ということではないのですが、19、20ページに前回の調査会での我々の意見が載っているわけですが、今回、追加資料を出していただきましたので、その追加資料が今、能美先生の御意見としても「最も重要な判断資料」と書かれています。私もそのように思います。二つの化合物のデータが両方そろってよかったと思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

遺伝毒性の専門の先生方からは、これでヒトに対する遺伝毒性の懸念は払拭されたと考えてよいという趣旨の御意見をいただきましたが、その他の先生方、この考えに御同意いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、これでこの部分はまとめることとして、そうしますと、20ページの二つ目のボックスの事務局からのコメントにありますように、まず表10にまとめた、類似化合物の遺伝毒性

試験の結果、19ページの9～13行目に類似化合物に関する議論が載っておりますが、この部分はむしろ削除したほうが読みやすいのではないかというお尋ねですが、いかがでしょうか。削除でよろしゅうございましょうか。

○能美専門委員 参考データは、今まで物によっては別に後ろのほうに持っていった場合もあったと思うのですが、どうでしたか。

○大倉課長補佐 遺伝毒性のデータを後ろに持っていったことは余りないと思います。

○能美専門委員 遺伝毒性ではないですか。ほかの毒性試験ですか。

○山添委員 特殊な試験だったらあったかもしれないね。

○能美専門委員 そうですね。メカニズムを調べるような試験ですとか、そのようなものはあったかなと思います。

どうですか。せっかく調べたので、載せておいても悪くはないと思うのですが。

あと、文章のところで、19ページの9～13行目を抜いてはどうかということで、基本的にはよいと思うのですが、文章にしたときに、6～8行目までで「脱リン酸ブロムフェノホスはDNAに直接反応するではないと考えた。以上のことから」ということで、二回同じようなことが繰り返されているように思うので、もう少しすっきりした文章はないかなと思うところです。

もう一つ、先ほど申し上げましたが、親物質の*in vivo*の小核試験の結果は、体の中で脱リン酸体が速やかにできるということなので、脱リン酸ブロムフェノホスの小核試験結果にも該当することをどこかに記載しておいたほうがよいのではないかと思うのです。

したがって、脱リン酸体については*in vitro*の復帰突然変異試験で陰性である。*in vivo*の試験がないのではないかということに対しては、親物質について試験が行われていて、この場合には速やかに脱リン酸体になるので、*in vivo*においても陰性と考えられるので、それらの二点から生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないという論理構成にしたほうがよ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。

恐らく、石川先生はこのあたりの関係ですよ。

○石川専門委員 まず、表10の取り扱いなのですが、ここに残すと、その情報に関して言及しなければいけないと思うのです。そうすると、この表の中に「陽性」という言葉がありますので、むしろ余計な情報になってしまう可能性があり、私としては削除のほうがすっきりしてよいと思います。

もう一つの*in vivo*の小核試験の話ですが、これは前のほうにある動態の情報を引用して、該当するという書き方でもよいと思うのですが、動態試験で経口投与の場合は大部分が加水分解となっているからという、関連した情報を一緒に載せておくとよいと思います。

先ほどの19ページの6～8行目の部分に関しては、「少なくとも」と言っていますが、「脱リン酸ブロムフェノホスはDNAに直接反応しない」と言ってよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、19ページの記載を少しお預かりして、修正させていただきたいと思います。

今のような論旨でいけば、ブロムフェノホスに*in vitro*でも*in vivo*でも遺伝毒性はなかった。*in vitro*で脱リン酸ブロムフェノホスに遺伝毒性はなかった。前を引用して、*in vivo*のブロムフェノホスを用いた小核試験の結果は、脱リン酸ブロムフェノホスに遺伝毒性がないことを十分に示唆し得ると続けて、したがって、あるいは以上のことから、「食品安全委員会は、ブロムフェノホス及び脱リン酸ブロムフェノホスは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた」というような修文で、先生方は大体御意見は一致でしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

最後に、表10の件だけですが、能美先生、まことに失礼ですが。

○能美専門委員 一生懸命やったので、もったいないとは思いますが、削除してください。

○青山座長 では、せっかく作成していただきましたが、陽性が一部残ったものを残して何も言及しないと誤解が生ずると座長も思いますので、表10は削除させていただきたいと思います。

事務局に一点だけ確認ですが、表9が16ページから始まって、最初のブロムフェノホスの復帰突然変異だけが「*Salmonella*」とフルスペリングで書いてあって、それ以外はみんな「S.」で略していますので、冒頭も「S.」でよろしいのではないのでしょうか。いつも冒頭はフルでいくのですか。

○山添委員 これはいつも冒頭だけ書いています。

○青山座長 大変失礼しました。

では、前例に倣ってそのようにお願いいたします。

○山添委員 斜体にするのですか、しないのですか。

○能美専門委員 斜体でしょう。

○山添委員 全部斜体のままにするのですか。

○能美専門委員 全部斜体です。

○山添委員 実を言うと、これは全部が統一していないのです。

○須永専門委員 「*Salmonella*」の場合はセロタイプなので、最初は正体で大文字ですよね。

○山添委員 正体のままにするほうがだんだん多くなってきているのです。ただ、変異原のときは斜体のままになっています。

○須永専門委員 なるほど。病原体のときは斜体ですか。

○山添委員 おっしゃるとおりなのです。今は統一されていないのです。

○青山座長 なるほど。専門領域によって違うのですね。

○須永専門委員 この内容と全然関係ないのですが。

○山添委員 どうにかしなければとは思っていたのです。

○青山座長 では、どういたしますか。

○大倉課長補佐 では、遺伝毒性試験については特殊な記載をさせていただいているということもありますので、ほかの評価書との並びも見て整理させていただきます。ありがとうございます。

○青山座長 では、よろしく願いいたします。

そうしますと、これで遺伝毒性まではほぼ合意が得られたと思います。

先生方、次へ進んでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 では、事務局、引き続きお願いいたします。

○大谷評価専門職 それでは、「IV. 食品健康影響評価」の手前まで御説明いたします。

20ページの4行目以降「4. 急性毒性試験」からは既に審議済みですが、前回調査会后に追記した箇所などがありますので、御確認をお願いいたします。

21ページの「5. 亜急性毒性試験」の「(1) 30日間亜急性毒性試験(マウス)」については、脚注に書いてあるとおり「試験の詳細が不明であることから、参考資料とした」ということで、説明は割愛いたします。

23行目からの「(2) 1か月間亜急性毒性試験(ラット)」は、ラットにブロムフェノホスを1か月間経口投与した試験です。22ページの7行目からが結果で、「雄のみの限定的な試験ではあるが、12 mg/kg体重/日以上投与群で体重の減少が認められたことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験の雄に対するNOAELを6 mg/kg体重/日と設定した」と記載しています。ボックスのとおり、本試験は雄のみを対象とした試験のため、結論部分を「雄に対するNOAEL」に特定してよいか、御検討をお願いいたします。

次に、12行目から「(3) 22週間亜急性毒性試験(ラット)」となります。ラットにブロムフェノホスを8.4、12.0、16.7または20.2 mg/kg体重/日の用量で、22週間経口投与した試験です。血液学的及び生化学的検査では、全投与群の雌雄でALPの上昇が、12.0 mg/kg体重/日以上投与群の雌で赤血球数(RBC)及びリンパ球の減少並びに好中球の増加が見られました。臓器重量については、全投与群の雌で腎臓の相対重量の増加、12.0 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄に肝臓の相対重量の増加及び雄に精巣の相対重量の顕著な減少が認められました。病理組織学的検査では、12.0 mg/kg体重/日以上投与群の精巣に精細管の変性及び萎縮、多核巨細胞の形成を伴う胚上皮細胞の減数及び崩壊、管壁上皮細胞の完全な減少及び崩壊が見られ、投与量の増加に伴う増強が見られた。12.0 mg/kg体重/日以上投与群の雄の腎臓では、正常にある近位尿細管刷子縁が減少し、皮質内尿細管腔内の好酸性貯蓄物(タンパク尿)がやや高頻度に見られた。どの投与群においてもブロムフェノホスによるものと考えられるその他の病理学的変化は観察されませんでした。

結論として、「(案1)」として、「絶対臓器重量などの情報は得られていないが、全投与群の雌雄でALPの上昇及び雌の腎臓の相対重量の増加がみられたことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験の最小毒性量(LOAEL)を8.4 mg/kg体重/日と設定した。」と、「(案2)」として、「絶対臓器重量などの情報は得られていないが、12.0 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄の肝臓並びに雄の精巣及び腎臓にみられた所見より、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験のNOAELを8.4 mg/kg体重/日と設定した。」を記載しています。

【事務局より】のとおり、8.4 mg/kg体重/日以上投与群で見られた毒性所見は、雌雄のALPの上昇と、雌の腎臓の相対重量の増加となっております。いずれも対照群と比較して統計学的に有意な変化となっておりますが、これらの所見をPODと考え得るとする案1(LOAEL 8.4

mg/kg体重/日)と、これらの所見はPODとは考え得ないとする案2 (NOAEL 8.4 mg/kg体重/日)について、御検討をお願いいたします。

なお、「POD」という表現を使っておりますが、本試験はADIの設定根拠とはならない試験であることを申し添えます。

こちらの試験については、青山座長より「ALPの有意な上昇については、一般論としてこの指標が肝臓への毒性をモニターするものであることを考慮すると、今回のデータでは偶発性的な変化である可能性もあるのではないかというコメントをいただいています。

また、本日お休みされている寺岡専門委員からは、「少なくとも雌では8.4 mg/kgから濃度依存性に腎臓の相対重量が増加しています。腎臓の絶対重量のデータがありませんが、投与により体重が減少傾向であることから絶対重量の低下はほぼ明らかです。また、8.4 mg/kgからALPが増加していますが、これは腎臓由来ではないのでしょうか。やはり、ブロムフェノホスによる腎臓重量の低下がどのような病態を反映する可能性があるか、病理の先生方をはじめ皆様のご意見をうかがいたいと思います。しかし、その論議をうかがう前に判断するとすれば、やはりLOAELが8.4 mg/kgと言えるのではないのでしょうか。条件付きで、案1に賛成いたします。」というコメントをいただいています。

小川専門委員からは、「(案1)が妥当かと考えます。ALPの上昇には用量相関性があると考えます。一般には肝臓の胆管系の傷害に関するマーカーですが、骨や腸管からの可能性も残ります。(4)6か月間亜急性毒性試験(ラット)においてもALPの上昇が観察されており、共通の変化と考えられます。(こちらは、雌の肝臓の相対重量のみ、僅かに増加しています)」というコメントをいただいています。

また、島田章則専門委員からは「用量相関性がみられないことから案2に賛成します」という御意見をいただいています。

次に、「(4)6か月間亜急性毒性試験(ラット)」です。ラットにブロムフェノホスを6か月間強制経口投与したところ、15日行目から結論になりますが、「12 mg/kg体重/日以上投与群に体重の抑制、ALPの増加、精巣の相対重量の減少及び病理組織学的所見がみられたことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験のNOAELを6 mg/kg体重/日と設定した」としてありますが、こちらにもNOAELの設定根拠に「ALPの増加」が入っているので、先ほどの(3)の亜急性毒性試験の議論の結果によっては、こちらの「ALPの増加」の取り扱いをどうするかということをお検討いただければと思います。

25ページに参りまして、「6. 慢性毒性及び発がん性試験」については実施されておられません。

「7. 生殖発生毒性試験」については、2世代繁殖毒性試験及び非げっ歯類を用いた発生毒性試験は実施されていません。

これらのことについて、前回の調査会では吉田専門委員と小川専門委員から長期のデータがなく、一番長くても6か月までの亜急性毒性試験しかありません。また、脱リン酸ブロムフェノホスには、アロマトラーゼ活性抑制があるので、雌の卵巣への影響が出てくると思うがデータがない。現状では判断しかねるという御意見をいただいております。その後、リスク管理機関

から提出された資料1及び2を含め、その他の資料も見ましたが、新たな知見は得られませんでした。

9行目から「(1) 発生毒性試験(ラット)」となりまして、こちらがADIの設定根拠となっている試験です。ラットにブロムフェノホスを0、2.5、5、10または20 mg/kg体重/日の用量で強制経口投与をしたところ、14行目からになります。母動物では、全ての投与群の妊娠8~15日の体重増加量が、対照群より有意に低かった。20 mg/kg体重/日投与群の事例では、投与期間の後期に流産過多、呼吸促進等がみられ、1匹が妊娠13日に死亡した。胎児の体重増加量の有意な低下が全投与群でみられた。20 mg/kg体重/日投与群において、着床胚の約91%が吸収され、強い胚致死作用がみられた。いずれの投与群においても外表奇形はみられなかった。20 mg/kg体重/日投与群では、生存胎児の骨格変異及び内臓奇形の発生率が、対照群と比較して有意に高かった。確認された骨格変異は椎体分離及び波状肋骨、内臓奇形は無眼球症、水腎症及び子宮低形成であった。母動物の妊娠8~15日の体重増加量の有意な低下並びに胎児体重の低下が全投与群でみられたことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験の母動物及び胎児に対するLOAELを2.5 mg/kg体重/日と設定した。なお、最高用量の20 mg/kg体重/日投与群では催奇形性がみられた。催奇形性に対するNOAELは10 mg/kg体重/日であった。」としています。

(2) から (5) まで、その他発生毒性試験がありますが、これらの試験は、脚注にお示ししているとおり、1用量の試験又は単回投与の試験のため、参考資料としていますので、説明は割愛いたします。

28ページの20行目から「8. その他の知見」を記載しています。「ヒトの胎盤マイクロソームを用いて脱リン酸ブロムフェノホスのアロマトラーゼ活性阻害を調べた試験では、高濃度(0.4 mmol/L)下で最大50%のアロマトラーゼ活性阻害を示すことが報告されている。また、脱リン酸ブロムフェノホスは、*Pseudoalteromonas*属菌等の海中の微生物により天然に産生されることが報告されている。」と記載しています。

29ページに参りまして、「III. 国際機関等における評価」については「JECFA、EMA、FDA等において、ブロムフェノホスの食品健康影響評価は実施されていない」としています。

説明は以上となります。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、順に見ていきたいと思えます。20ページ4行目の「4. 急性毒性試験」までお戻りください。

「4. 急性毒性試験」については、特に問題はないということで、ここでまず21ページの23行目からの「(2) 1か月間亜急性毒性試験(ラット)」につきましては、22ページのボックスにありますように、雄だけを使った試験であるということから、NOAELは雄についてしか得られていないという記載でよろしいかということについて、寺岡先生、小川先生から同意をいただいております。

ここにつきましては、その他の先生方もこれでよろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

引き続き、22ページ12行目からの(3)について、少し議論しなければいけないことがあります。これについて、23ページの4行目からと11行目からに、このデータをどう読むかということで、事務局からは案を二つお示ししております。

議論は、23ページの16行目からの【事務局より】というボックスにいろいろあるのですが、一つは、ALPの上昇が全ての群で見られているのだけれども、これについて毒性指標と考えるかどうかという論点が一点です。

それがいずれであったとしても、それ以外に雌の腎臓の相対重量は全群で有意に変化していることを根拠にすると、少なくとも一番下の「8.4 mg/kg体重/日」という投与量は、LOAELと考えるとよいのではないかというのが基本的に1の案です。

それに対して、2の案では、臓器の絶対重量の情報が限定的であって、12 mg/kg体重/日以上で、肝臓と雄の精巣、腎臓に所見が見られていることから、8.4をNOAELとしてもよいのではないかという、基本的には二つの案であります。ここについて、先生方から幾つか意見をいただいております。

本日は御欠席ですが、島田章則先生は、用量相関性が見られないことから案2、すなわちNOAELを8.4 mg/kg体重/日と考えるとよいという御意見かと思いますが、寺岡先生、小川先生は、むしろ8.4はLOAELと考えるべきでしょうという御意見かと思いますが。このあたりについて、先生方と少し議論したいと思います。

ちなみに、青山の意見は、8.4がLOAELでよいのだけれども、肝臓が何も動いていなくて、単独でALPだけ動いたというのは、毒性指標にしなくてもよいのではないですかという限定的な修正意見だと御理解ください。

では、先生方には、ここについてはフランクにお話しいただきたいと思うのですが、最初に口火を切りますと、22ページの22行目から臓器重量についての記載がありまして、腎臓の相対重量は全投与群で上昇したのですが、肝臓の相対重量と雄の精巣の相対重量の低下は、12 mg/kg体重/日から上でないで見られていないことから、8.4で腎臓が動いている限りは、これを影響と見て、NOAELは得られなかったということには賛成だけれども、肝毒性はどこまでが適応範囲で、どこまでをあるいはどれ以上を毒性ととるかということになりますと、少なくともこの記載では組織学的な変化があったとは何一つ書いていないことから、肝臓は12 mg/kg体重/日以上で、相対重量はふえているが、組織学的な変化はないから、ALPは有意に変動している。

一番下の8.4は、重量も動いていないし、組織学的な変化もないし、単にALPが動いただけであるという、少なくとも二段階あります。重量とALPの両方が動いている場合に、組織学的に少なくともこのレポートでは異常を見つけていないのだけれども、データの信頼性というところがあって、どこまで組織学的あるいは病理学的な検査がなされていたかというウエート・オブ・エビデンスの概念を少し持ち込むと、見落としていた可能性も否定できないことから、12から上は肝臓に毒性があったと見てもよいのかなというのが、青山の率直な感覚です。

ただし、NOAELの根拠としては、8.4で腎臓の相対重量が動いている以上、NOAELは得ら

れていないというデータの読みはいかがでしょうかということですが、余り私の意見にとらわれずに、先生方、どうぞ。

小川先生、よろしいでしょうか。

○小川専門委員 非常に悩ましいところで、GOTもGPTも動いていないところもあり、ただ、 γ -GTPはなかなか動きにくいのですが、データもなくてというところで、普通に考えますと、肝臓のALPが上がっているということで、特に胆管系を考慮することになると思うのですが十分なデータがありません。ほかの臓器は余り見ていないところもあって、影響であることは問題ないということですが、どこからとるかというお話だと思うのです。情報量が少ない中で、保守的にとってしまうと、低用量からとらざるを得ないのかなというところではありますが、今までの評価方法に従いますと、胆管の変化は出にくいところがあるかと思うのですが、組織学的な変化もないということで、低用量からはとらない、ということと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、例えば、23ページの4行目からの案1で、全投与群の雌の腎臓の相対重量が増加したことからLOAELは8.4という記載を、ALPに関する記載だけ抜いて、8.4をLOAELにするという案に賛成いただいたと理解してよろしいですか。

○小川専門委員 そうですね。この腎臓の増加の原因はまた難しいところですが、腎臓も毒性が組織像として出にくい臓器だと思いますので、絶対重量が書いていないのですが、寺岡先生がおっしゃるように、今ある情報から考えると、恐らく絶対重量も上がっている可能性が高いとすれば、こちらは無視できな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。

おおむね、青山の意見と小川先生の意見は収束できたように思うのですが、先生方、何かよい知恵、あるいはもう少し違った見方がございましたら、率直な御意見を伺いたいのですが、こういうときは石塚先生が何か言ってくださるのではないかと思います。

○石塚専門参考人 結論というか、LOAEL 8.4というのは私も賛成させていただきます。

その理由なのですが、ふだんど絶対と相対と両方だけれども、今回はそろっていない。でも、安全側の立場からすると、腎臓の増加は一つ根拠に入れたほうがよいと思っています。

ALPなのですが、小川先生がおっしゃるように、ほかの血液マーカーは全然動いていないので悩ましいのですが、用量相関性がないとは言えないこともないので、非常に緩やかではあるのですが、残しておいてもよいと個人的には思っております。なので、案1でそのままの記載でもよいのかなとは思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員 先ほど、事務局からもお示したように、この試験は恐らくADIの設定根拠にはなりにくいということもあるし、非常に古い試験でデータも個別に当たれないこともあるので、とるにしろとらないにしろ、こういう判断なのでこういたしましたということを記載していただくと、今回はしっかりしたデータがあるからよいというのが次のときに先生方が参考になるので、なぜとったか、なぜとらないかを記載していただきたくよろしくお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、ここは事務局でお預かりして、結論としては8.4をLOAELとするのだけれども、データが若干不十分であるので、例えば、正確に評価できていない可能性も考慮して、全てを毒性指標であったという判断をしたことを少し書き足して、後に先生方に見ていただくということで、LOAELが8.4という結論にしたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 であれば、24ページの一番下に書いてあるボックスで、次の試験からもALPの変動についてはまとめて、今のところで肝臓の微小な変化を見ようとしている可能性を拭えないということも含めて事務局案をお示しするということでお預かりしてよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 小川先生には文案を一緒にお考えいただきたいと思います。

それでは、亜急性毒性まではこのような議論でまとめたいと思います。

25ページからは、2行目、5行目の「6. 慢性毒性及び発がん性試験」と「7. 生殖発生毒性試験」ですが、いずれもが残念ながら欠落していることを記載しております。

第153回での議論では、データが著しく不十分であるから、ADI設定は極めて困難だという議論があったことが記載されておまして、事務局からは相変わらず追加のデータはございませんということでしたので、ここはこのとおり、事実をまず認識していただいて、25ページの9行目の「(1) 発生毒性試験(ラット)」に議論を移したいと思うのですが、ここではっきりしていることは、2.5、5、10、20 mg/kg体重/日という4用量の投与群を設定したところ、全ての投与群で母親の体重増加量と胎児の体重に影響が見られた。

最高投与量の20 mg/kg体重/日では、90%強の胚死亡があって、生き残った子供には奇形も見られたというデータがあります。

したがって、この試験では母親と胎児の両方について、2.5 mg/kg体重/日がLOAELであったという結論であります。

後ほどの議論で重要だと思いましたので、少し青山が追記させていただいたのは26ページの3行目からで、催奇形性については20 mg/kg体重/日で認められたのだけれども、NOAELが10 mg/kg体重/日で得られていることは後の議論に必要だと思いましたので、追記を提案いたしました。

渡邊先生から何か御意見があればぜひ伺いたいのですが、このあたりはよろしゅうございますか。

○渡邊専門委員 発生毒性試験に関しましては、通常、催奇形性に対するNOAELは余り使わないと思いますが、胎児への影響が明確になりますので、これでよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局に一点だけ私から確認ですが、25ページの18行目で、紫で「胎児の体重増加量の有意な低下」と書いてありますよね。帝王切開して胎児を得ると、そこで体重をはかったら、解剖してしまうからその後に体重をはかることがないので、増加量という指標はとれないと思います。だから、多分「体重」でよろしいかと思えます。

そうすると、恐らくこの「2.5」が後の議論でPODになってくると思いますので、この点については先生方の頭に入れておいていただいて、26ページ以降は発生毒性試験が幾つか続きますが、全て参考資料でありますので、今回は特段の議論は必要がなく、文言の修正のみであります。

何かお気づきの点がございましたら、渡邊先生から幾つか適切な用語に修正をいただいておりますので、私は先生の修正に全て賛成ですが、もし補足があれば渡邊先生に伺います。

○渡邊専門委員 特に修正ではないのですが、事務局に伺った点としまして、単位の表記方法であります。例えば、26ページの28行目の「妊娠8又は10日」、あるいはその下の投与量の「0、10、20、30又は40 mg/kg体重」と、27ページの4行目、6行目にあります「12.8%及び13.4%」の方式の違いが気になりましたので、お伺いしました。書き方を合わせていただければどちらでも結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

御指摘の部分は、「%」のときは「12.8及び13.4%」ではなくて「12.8%及び13.4%」と二回繰り返しているが、ほかの部分は数字のみ来て最後に単位を書いているというところですか。ここは事務局でお預かりして、統一を考えさせていただきます。

28ページの「8. その他の知見」まで進みたいと思います。どうぞ。

○吉田委員 25ページの「(1) 発生毒性試験(ラット)」なのですが、体重増加抑制は全ての群であるのですが、体重減少があるのは、子供に催奇形性が見られた最高用量だけということになりますか。

つまり、母動物に著しい毒性があるというような量で催奇形性があると見るべきなのか、そんなこともないと見るべきなのかを専門の先生に教えていただきたいと思えます。

○青山座長 一度、データを確認いたしましょうか。恐らく、胎児死亡率が90%になってしまっているんで、体重は減少していると思えます。

○吉田委員 論文では最高用量だけ体重増加量がマイナスなので、どうなのかと思いました。

○青山座長 おっしゃるとおり、これは親動物に対する毒性も極めて強いということになりますし、死亡の時期が特定できていないので余りはっきりしたことは言えませんが、少なくとも妊娠の後半で胎児が死亡していれば、その分、母親の毒性と相まって大きく体重が減少するという解釈でよろしいかと思えます。したがって、それを強調して書いたほうが、いわゆる催奇形性については、親に対して極めて強い毒性があつて胎児がほとんど死んでしまう用量で初めて起こることだということを、もう少しわかりやすく書いたほうがよいということでしょうか。

○吉田委員 それは多分、食品健康影響評価のところになるのかもしれないのですが、催奇形性は親動物より低い用量で認められ、強い母毒性量のところで認められたのか、そうではないのかが最近重要だと教わってきました。

そうなりますと、全体の毒性を見ますと、雄の精巣毒性も、次世代に対する影響も大体同じような用量からラットにおいては出るように見えますね。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

先生がおっしゃったような意味もあって、催奇形性はあったのだけれども、親の体重低下が起こっている10 mgが催奇形性に対するNOAELだということを明記したいというのは、基本的には同じ気持ちからです。

では、最後の総合評価でこの書き方を話したいと思います。

どうぞ。

○石塚専門参考人 25ページの慢性と発がん性試験で事務局に確認なのですが、前の153回のときの議事録で、類似物質も含めて慢毒と発がん性試験の資料を調べるということが書かれてあったのですが、これは見つからなかったということなのですね。

あと、EPAのデータベースに、ブロムフェノホスの発がん性のデータがあるという一言が書いてあったのです。その後、追ったのですが、間違いではないかというぐらい何も一切出てこないのです。私の力が及ばなかったので、事務局のほうで念のため確認をいただければと思います。

○青山座長 では、事務局は念のため。

○大倉課長補佐 確認させていただきます。ありがとうございます。

○青山座長 そうしますと、これでもう一度、28ページの20行目「8. その他の知見」で、一応、脱リン酸ブロムフェノホスにはアロマターゼ活性阻害を調べた試験があって、高濃度(0.4 mmol/L)でこの程度のアロマターゼ活性阻害作用があることがわかっているということが記載されています。

29ページに「JECFA、EMA、FDA等において、ブロムフェノホスの食品健康影響評価は実施されていない」というところまで記載がございます。

ここまでは大体議論できたと思うのですが、先生方、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 では、事務局、この後の「IV. 食品健康影響評価」についてお願いいたします。

○大谷評価専門職 それでは、資料2の30ページをごらんください。

第153回調査会でお示しした食品健康影響評価案は、取り消し線を引いて32ページに載せています。現在の評価書は当時とは様式が異なりますので、今の様式に合わせて、新たに30ページから食品健康影響評価案を書きおろしています。それでは読み上げます。

「ラット、めん羊及び牛を用いた経口投与による薬物動態試験の結果から、経口投与後、ブロムフェノホスは消化管内で大部分が加水分解され、脱リン酸ブロムフェノホスとして吸収されると考えた。牛及びめん羊では、ブロムフェノホス及びその代謝物は、主に糞から排泄された。糞、尿及び乳汁を除く試料からはブロムフェノホスは検出されなかった。これらのことから、ブロムフェノホスを経口投与した場合、生体内には主として脱リン酸ブロムフェノホスが存在すると考えた。

牛を用いた経口投与による残留試験の結果から、脱リン酸ブロムフェノホスは肝臓で最も高い残留がみられ、投与14日後で12.5 µg/g、21日後では検出されなかった。乳汁にも移行し、投与2日後に最高濃度0.27 µg/mLであり、投与8日後に0.01 µg/mLであった。

各種遺伝毒性試験の結果、ブロムフェノホスには生体にとって特段問題となる遺伝毒性は

ないと考えた。また、脱リン酸ブロムフェノホスの復帰突然変異試験の結果が陰性であったことから、少なくとも脱リン酸ブロムフェノホスは、DNAに直接反応する物質ではないと判断した。したがって、ブロムフェノホスのADIを設定することは可能であると判断とした。

各種毒性試験の結果から、ブロムフェノホスの投与による影響は、体重又は体重増加量の減少、ALPの上昇、精細管の変性及び組織崩壊等であった。

慢性毒性及び発がん性試験は実施されていない。

生殖発生毒性試験では、ラットを用いた発生毒性試験において催奇形性が認められた。

各種毒性試験及び薬物動態試験の結果から、脱リン酸ブロムフェノホスにはブロムフェノホスと同程度の毒性があるものと考えた。

各種毒性試験の結果、最も低い用量で認められた影響は、ラットを用いた発生毒性試験でみられた母動物の体重増加量の減少であり、LOAELは2.5 mg/kg体重/日であった。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、

- ①ADIの設定根拠にLOAELを用いること、
- ②慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されていないこと、
- ③亜急性毒性試験で精巣毒性のNOAELが得られたが、雄の繁殖能については、生殖発生毒性試験及び非げっ歯類を用いた発生毒性試験が実施されていないこと、
- ④他方で、牛を用いた残留試験で脱リン酸ブロムフェノホスは減衰がみられていること、
- ⑤脱リン酸ブロムフェノホスはポリ臭化ビフェニル骨格を有するフェノール性物質であり、ポリ臭化ビフェニル誘導体は一般的にその構造から体内での蓄積性が懸念されるが、脱リン酸ブロムフェノホスは体内への蓄積性は低いと考えられること、
- ⑥LOAELと催奇形性が認められた用量に十分なマージンが認められることを総合的に勘案し、追加の安全係数として10を適用することが妥当であると考え、ラットを用いた発生毒性試験におけるLOAELが2.5 mg/kg体重/日を根拠とし、安全係数1,000で除した0.0025 mg/kg体重/日をADIとして設定することが適当と考えた。

以上より、ブロムフェノホスはブロムフェノホスの食品健康影響評価については、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいてはADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。

ADI 0.0025 mg/kg体重/日

ばく露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。」

なお、安全係数について御検討していただくに当たり、下のボックスに整理していることについて御考慮いただいた上で、御検討いただければと思います。

親化合物については、亜急性毒性試験で腎臓及び精巣への影響が見られます。括弧内に、4ポツ等の考慮すべき状況があります。病理所見を含む所見についてNOAELが得られている

こと、代謝物にアロマターゼ活性阻害作用があることが報告されていること、繁殖毒性試験が実施されていないこと、繁殖能への影響が不明であること等です。

また、代謝物については、薬物動態試験及び残留試験では、動物体内からは脱リン酸ブロム

フェノホスのみが検出されています。したがって、食品を介したヒトへの暴露は、脱リン酸ブROMフェノホスによるものと考えられます。「体内への蓄積も懸念されますが」という部分は削除していただければと思います。長期の投与試験データはありません。脱リン酸ブROMフェノホスについては、毒性試験の情報がないため、その毒性が、親化合物の毒性よりも強いのかどうか不明という状況です。

これらのことを鑑みて、ラット及び牛で、代謝物として脱リン酸ブROMフェノホスが確認されているので、ラットを用いた毒性試験の結果をもって、代謝物の毒性は把握されていると考えることが可能かどうかを御検討いただければと思います。

なお、宮田専門委員からは、「ブROMフェノホスは経口摂取された場合消化管内で脱リン酸化が起り吸収されることからブROMフェノホスの経口投与試験は実質脱リン酸ブROMフェノホスの毒性を評価していると考えられる。」というコメントをいただいています。

以上でございます。

○大倉課長補佐 一点補足させてください。

30ページの15～19行目の遺伝毒性とペンディングの個所は、まだ先ほどの御議論の中で本文を修正しているところがございますので、今、読み上げさせていただきましたが、こちらについては、本文の修正を反映してこちらに記載させていただければと思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

今、事務局が説明くださったところは、要するに、残留するのはブROMフェノホスそのものではなくて、脱リン酸ブROMフェノホスが恐らく食肉等々に残って、ヒトが食品を経由してばく露されるのは、親化合物ではなくて脱リン酸のタイプのブROMフェノホスであることを十分に考慮した上で、食品健康影響評価をしたいという気持ちがこもっております。

30ページの記載を順番に読んでいくと、そのような趣旨が全体を通じて、あるいは行間から十分に読み取れるようなものになっているかということを生方先生方に御議論いただけたらと思っております。

最初の30ページの4～10行目は、一部、山添先生が修文していただきましたが、今のような趣旨を考えると、この修文によって大体我々の意図が伝わるようにお直しいただけているのではないかと思います。最初のパラグラフはいかがでしょうか。島田先生、何か御意見はございますか。

○島田美樹専門委員 主の代謝物が脱リン酸ブROMフェノホスであるということがわかればよいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

宮田先生、このあたりの書きぶりはこれでよろしゅうございませうか。

○宮田専門委員 これでよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、それに引き続きまして、今度は残留の部分が11～14行目のパラグラフですが、最も高いところでもこの程度で、21日後には不検出となった。乳汁にも移行するのだけれども、2日後の最高濃度が0.27 µg/mLであるのに対して、8日後には少なくとも0.01まで下がるという

事実が淡々と書いてございます。

ここについても、特にこの記載で問題ないように思いますが、よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 15行目から「各種遺伝毒性試験の結果」というところで、ブロムフェノホスそのものには問題となる遺伝毒性がないし、脱リン酸ブロムフェノホスでも復帰突然変異の結果が陰性であった。したがって、少なくとも脱リン酸ブロムフェノホスは、DNAに直接反応する物質ではないと判断したという論法ですが、ここをもし補強するとすれば、先ほどの議論であったように、*in vivo*の小核試験は事実上、生体内で脱リン酸ブロムフェノホスに代謝されているはずだから、*in vivo*であっても脱リン酸ブロムフェノホスには問題となるような遺伝毒性はないことが示唆されるということを追記するかどうかという程度だと思うのですが、石川先生、そんなくどいことを言う必要はないですか。

○石川専門委員 同じページのすぐ上に、経口投与の場合の話がありますので、そこを繰り返さなくてもよいかと思いました。少なくとも脱リン酸ブロムフェノホスだけではなくて、この時点で「したがって、ブロムフェノホス及び脱リン酸ブロムフェノホスは、DNAに直接反応する物質ではないと判断した」としていただいてよいと私は思うのですが、能美先生はいかがでしょう。

○能美専門委員 私も結論の部分ですので、すっきり書いていただいて、このままというか、石川先生がおっしゃるような形でよいのではないかと思います。

○青山座長 そうすると、15～19行目の記載は特段いじらなくてもよろしいですね。

○能美専門委員 詳しくは本文を見てくださいということで、このままでよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

20～21行目は、先ほど、事務局からのお話がありましたように、基本的にweight of evidenceの件も含めて、2行で終わるのではなくて、信頼性のことも少し述べるということで、ここは座長に預けていただきますようお願いいたします。

22行目の「慢性毒性及び発がん性試験は実施されていない」はよいのですが、23行目の点で「発生毒性試験において催奇形性が認められた」はやや強いので、先ほど吉田委員からも御示唆いただいたとおり、「催奇形性が認められた」ではなくて、例えば「着床胚の90%以上が死亡する用量で生存胎児の一部に奇形の発生が見られた」ぐらいに書いておいたらどうかと思うのですが、吉田先生、いかがですか。

○吉田委員 直接このものがそういった催奇形性を起こすものなのか、親動物に非常にシリアスな毒性を与えた結果、本当に1割ぐらいの動物しか生き残らなくてというのかどうかを書き込んでいただくのがよいのかなと私は思うのです。

○青山座長 気持ちは十分に伝わっております。

これだけのデータですと、直接影響か間接影響かは少し推測しにくいところがあって、通常は、そもそも最近であれば、90%の胎児が吸収されてしまうような用量はとりませんし、とったとしても動物愛護の問題があって、胎児検査の前で試験を終了してしまっ、意図的に胎児検査をしないのです。

ちなみに、EUに出すと、彼らは基本的に、99%の子供が死んで、残った1%に奇形があったら、それが間接的か直接かはわからないけれども、出たものは出たと書いてくれという判断です。

○吉田委員 言葉が足りなくて済みません。

直接とかそういうものはわからないとしても、少なくともこの用量ではシリアスな母毒性があったかどうかという事実を書いていただくとありがたいかなと思っております。

○青山座長 わかりました。

そうすると、例えばですが「動物の体重が著しく減少し、着床胚の90%以上が死亡するほどの高用量で、生存胎児の一部に奇形の発生が見られた」ぐらいでいかがでしょうか。

では、事務局、そのように修正させていただくということをお願いします。

したがって、極めて高い用量での催奇形性が疑われはするのですが、大きなリスク要因ではないというところを行間に読み取っていただけるような作文に修正させていただきたいと思えます。

「各種毒性試験及び薬物動態試験の結果から、脱リン酸ブロムフェノホスにはブロムフェノホスと同程度の毒性があるものと考えた」。これは、毒性試験そのものがブロムフェノホスで実施していても、脱リン酸ブロムフェノホスの毒性が見られているという意味と、もう一つは、残留する脱リン酸ブロムフェノホスをヒトが摂取しても、十分にリスクは評価できるのでありますという両方をこの一言でまとめた言葉だと理解しておりますが、先生方、このような記載でよろしゅうございましょうか。

○渡邊専門委員 御指摘の点はそれでよいと思えます。27～28行目にも、「母動物の体重増加量の減少」と書かれていますので、「母動物及び胎児の体重の低下」と、先生が言われたように記載しておけば良いと思えました。

それに関連して、今後のこともありますので、23行目の「生殖発生毒性試験では、ラットを用いた発生毒性試験において催奇形性が認められた。」に、「生殖発生毒性試験として、繁殖毒性試験は実施されていないが、発生毒性試験において・・・」と、繁殖毒性試験が実施されていないことを加えていただいていたほうが良いと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、ここは20行目からの記載と合わせて、精細管の変性があることだけ今は言いつ放しになっていますが、それで繁殖試験はないということも、慢性毒性及び発がん性試験はないというだけではなくて、うまく盛り込むということでお預かりしたいと思えます。御指摘ありがとうございます。

そうすると、28行目の記載を「母動物の体重増加量及び胎児体重の低下であり」ぐらいの記述がよろしいですか。

○渡邊専門委員 そのほうがより明確であると思えます。

○青山座長 では、ここもそのように修文したいと思います。

いずれにせよ、我々として、PODをLOAELである2.5 mg/kg体重/日にするところまでは確認いただけたと思えます。

この後ですが、ボックスにありますように、私たちが考えなければいけないことは、一つはADI設定根拠がLOAELであるということと、慢毒、発がん性試験がいずれもないことと、亜急性毒性試験で、もちろんNOAELは得られているのだけれども、精巣毒性があることがはっきりしたにもかかわらず繁殖試験がない。この三つが、データがないけれども考慮しなければいけないリスク要因であると整理いただいたわけです。

一方で、少し朗報があるとすると、4番以下では、残留は限りなく低くなっていくであろう。それから、その他類似化合物等々も含めて蓄積性は低い。31ページの6番目に書きましたが、LOAELは2.5であっても、催奇形性に対するNOAELは少なくとも10であって、ここのマージンは十分にある。

こういったことを総合的に考えて、今、事務局は、これは追加の安全係数を10としてADIを設定したいという意見であります。

こういう点について、31ページの10行目から、代謝物についても、ここに記載したような「病理所見を含む所見についてNOAELが得られている」云々ということがございます。こういったことを総合的に考えて、追加の安全係数を幾つにするか。まずは、ADIを追加の安全係数を用いて設定することについて、先生方に御同意をいただくのが先ですか。データは不十分であるのだけれども、何とか追加の安全係数で補ってADIを設定することについては、先生方は御同意いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、恐らくいろいろ考慮すると、LOAELを使うことと、慢毒と発がん性試験がないこと、繁殖試験がないことと少し不確実な要素が重なるので、10が妥当かなと思います。追加の安全係数が10でよろしいかについて、先生方の率直な御意見を伺いたいと思いますが、いかがでしょうか。

能美先生、このあたりはいかがですか。

○能美専門委員 妥当な線ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

小川先生はいかがですか。

○小川専門委員 それなりに毒性なども見られていますので、10はとらざるを得な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。

一応、事務局の提案を御了解いただけるという意見が多いかと思うのですが、もし何か10まではという積極的な根拠があればお伺いしたいのですが、これはやむを得ないと考えてよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

では、この点につきまして同意をいただきましたので、31ページの2行目から、以上より、ブロムフェノホスの食品健康影響評価についてはこれこれこう進めるということでいきたいと

思います。どうぞ。

○石川専門委員 今回の結果に対してではなく、話を戻して申しわけないのですが、30ページの24行目から修正していただいている部分なのですが、このとおりにここだけを読んでしまうと、「各種毒性試験及び薬物動態試験の結果から、脱リン酸ブロムフェノホスにはブロムフェノホスと同程度の毒性があるものと考えた」で、どちらが主語かわからないと思いました。もともとこの毒性試験と薬物動態試験の結果はブロムフェノホスによるもので、遺伝毒性なども同じですが、9～10行目にあるように、生体内にあるのはほとんどが脱リン酸ブロムフェノホスだからということだと思えるのですが、ここで「毒性がある」という言葉が少しひっかかるのです。そのように言うおいて、最後の文章のほうにはまた主語が「ブロムフェノホスには」というふうに戻っているので、それ以外の文章がみんな「ブロムフェノホスには」というふうな話になっていて、そのまま読んでいくと思考が一遍そこで途絶えてしまう気がしてしょうがない。よい案が私はいま思いつかないのですけれども。

○山添委員 確におっしゃるとおりで、言葉としては多分、ブロムフェノホスは生体内で脱リン酸ブロムフェノホスとして毒性を示すということなのです。

○石川専門委員 そうですね。

○吉田委員 恐らくこれにしか変わらないので、様々な代謝経路がある場合はイコールでないのかもしれないのですが、これしか出てこないような場合は、ある意味では親化合物の毒性で代謝物もカバーされている。それが動物内に現れているので、これが牛だけにしか脱リン酸ブロムフェノホスが出てこないのであれば、評価するのは非常に大変なことになるのかもしれないのですが、私も山添先生がおっしゃったような文言に変えていただいたほうが、読む方に違和感がないというのは賛同いたします。

○石川専門委員 そうしていただけると。今のですっきりしました。ありがとうございます。

○青山座長 では、ここはお預かりして、事務局で修正させていただきます。

どうぞ。

○石塚専門参考人 非常に細かいところなのですが、30～31ページにかけての青枠はそのまま残るのですか。

○山添委員 青枠はなくなるのではないですか。

○青山座長 青枠はなくなりますね。

○大倉課長補佐 ここは御審議いただきたいところなので青枠で残しているのですが、要は、PODはLOAELの2.5というふうに書いて、その次に追加の安全係数を何にするかというところの理由をここで記載して、その後に「以上より」というところが来るので、これは残ります。

○石塚専門参考人 残らないと大変なことになると思ったのです。

○青山座長 失礼いたしました。

○石塚専門参考人 その中で、一般の方が見たときに、実は個人的には⑤を結構気にされる方がいらっしゃるのだろうと思っています。そこの修正の最後に「蓄積性は低いと考えられる」とありますが、蓄積性が低いことが実験データから見えていると思うので、「低い」でとめてもよいのかなと思います。細かいこだわりなのですが、安全のことを考えたときに、一般の方

がかなり気にされるところだと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

山添先生。

○山添委員 別によいです。どうぞ。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここは「低いこと」。どうぞ。

○石川専門委員 今のお話ですが、例えば、順番を逆にして、⑤番で「蓄積性が低い」と言った後に④のところ、残留試験で確実に脱リン酸ブロムフェノホスが減衰していることを関連させたほうがわかりやすいと思ったのです。

○青山座長 ⑤と④をひっくり返して書いたほうがわかりやすいということですか。

○石川専門委員 そうすると、蓄積性がないし、データからも減衰していることが言えるかと思えます。

○青山座長 因果関係がわかりやすい。石塚先生、どうぞ。

○石塚専門参考人 もし可能でしたら、「減衰している」の前に、例えば「短期間で」などを入れていただけるとよりわかりやすいと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

○石川専門委員 非常に細かい点なのですが、日本語的に「脱リン酸ブロムフェノホスは減衰がみられている」よりも、今おっしゃったみたいに「脱リン酸ブロムフェノホスは減衰している」と動詞で書いていただいたほうが伝わりやすいかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

細かい点でも結構です。読者が恐怖を感じないというか、事実を正しく認識していただけて、かつ行間を理解していただけるような記載があれば。

ほぼ出尽くしたでしょうか。小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 恐らく記載していただけると思うのですが、31ページのボックスの⑥の「LOAELと催奇形性が認められた用量に」というので、もう少し文言を足していただいて、催奇形性のLOAELではないことがわかるような形で、LOAELが何のLOAELかがわかる工夫をしていただければと思います。

○青山座長 よろしいでしょうか。

では、これまでの審議をもとに、ブロムフェノホスの評価をまとめたいと思います。

報告書の文言の修正点はございますが、ブロムフェノホス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、ブロムフェノホスの食品健康影響評価については、ADIを0.0025 mg/kg体重/日を採用することが適切と考えたということで、資料2をもとに報告書を取りまとめたいと思います。

各専門委員の先生方におかれましては、必要に応じて修正案等に関する御意見をお伺いしたいと思えますので、よろしく願いいたします。

事務局は、作業をお進めください。

○大谷評価専門職 事務局で修正の上、また先生方に御確認をお願いしますので、どうぞよろ

しくお願いいたします。本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○青山座長 では、そのようなことで、本件につきましてはこれで終了にしたいと思います。引き続きまして、二つ目の議題に移ります。

2番目は「動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針（案）についての意見・情報の募集結果について」でございます。

では、事務局から説明をお願いいたします。

○大倉課長補佐 それでは、右肩に「資料3」と書いてある一枚紙の資料と、「机上配付資料1」と右肩に書いてある資料をお手元に御用意ください。資料3を中心に御説明させていただきます。

「動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針（案）」につきましては、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会で御審議いただきまして、先月2月20日の第685回食品安全委員会に報告をしまして、意見・情報の募集に入りました。

意見募集につきましては、2月21日から3月22日まで30日間行いまして、この間に御意見が1通寄せられましたので、この御意見に対して事務局にて回答案を作成しましたので、先生方に本日、御確認いただければと考えております。

意見につきましては「4. 意見・情報の概要及び動物用医薬品専門調査会の回答（案）」というところに記載がございます。

左側は「意見・情報の概要」と記載しておりますが、こちらにはいただいた意見をそのまま記載しております。意見としましては「本審議結果（案）に基づき、動物用医薬品、飼料添加物の食品健康影響評価においては、指標残留または暴露評価対象物質についても検討することを要望します」ということで、理由といたしまして、

本審議結果（案）の評価の基本的な考え方では、「評価は、評価対象物質、代謝物及び分解物の食品への残留性、毒性試験成績等の情報に基づき、科学的かつ総合的に行う」とあります。

動物用医薬品、飼料添加物は投与動物体内で代謝を受ける場合があるため、食用動物への残留は投与物質だけとは限らず、また、残留する代謝物が未変化体と同等以上の毒性を有する場合や、毒性に関する情報が不十分な場合もあると思います。

これらのことから、ADI設定においては適切な指標残留の考察も行い、リスク管理機関へ答申することが望ましいと考えます。

リスク管理機関においても、指標残留について検討し、残留基準を設定していますが、ひとつひとつの評価品目について、代謝、残留から毒性までを詳細に評価している食品安全委員会においても検討することが適切と考えます。評価指針の審議においても、食品安全委員会が行う食品健康影響評価の内容を、将来的にはコーデックス委員会のリスク評価に一致させる必要があるとのお話がありましたが、現時点でも一歩前進させることは可能と思います。

また食品安全委員会農薬専門調査会では、「農薬の食品健康影響評価における暴露評価対

象物質に関する考え方について」を定めています。本審議結果（案）の目的に示された、「評価分野間における評価方法の整合」の観点からも、指標残留または暴露評価対象物質の検討は必要ではないでしょうか。

という御意見でございました。

これに対しまして「専門調査会の回答（案）」というものを右側に示しております。

御意見ありがとうございました。

ばく露評価対象物質については、本指針（案）の第1章第3の評価の基本的な考え方の中で、「評価は、評価対象物質、代謝物及び分解物の食品への残留性、毒性試験成績等の情報に基づき、科学的かつ総合的に行う。」としています。指標残留について何を指すか不明ですが、これまでの評価でも、得られたデータの範囲内で、主要な代謝物の毒性も考慮しつつ総合的に評価しています。これは国際的な考え方や評価方法とも同様です。

という回答を作成させていただきました。

以上です。

○青山座長 ありがとうございました。

まさしく今日のような議論を想定しての御意見のように感じられる面もありますが、先生方、この御指摘に対して回答案が提示されておりますが、これにつきまして何か少し補うことがある、あるいはこれでよい等、率直な意見をお伺いしたいと思いますのですが、いかがでしょうか。どうぞ。

○石川専門委員 机上配付資料1のほうでもう一度確認していたのですが、資料3の回答の鍵括弧の中に入っているのは、2ページの第3の2番ですね。4番についてもこの回答の中に入れておいたほうが、もっと直接的な回答になるのではないかと思いますのですが、いかがでしょうか。

○大倉課長補佐 2ページの「動物用医薬品は、動物の体内で代謝又は分解を受ける」から始まる4番の параグラフですか。

○石川専門委員 恐らく、これは指摘をされていること自身のように私には読めるのです。

○大倉課長補佐 それでは、2番の中で「行う。また、動物用医薬品は」といった形で、このパラグラフについても追記させていただきたいと思っております。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございました。

そのほかに御意見はございますか。

では、事務局は今、せっかく御示唆いただきましたので、この部分を追記して回答案を作成していただきますようお願いいたします。

○大倉課長補佐 ありがとうございました。

本回答案につきましては、一緒に御審議をいただきました肥料・飼料等専門調査会にも御確認をお願いしております。今後の軽微な修正等につきましては、座長に御確認をいただきたいと考えております。

○青山座長 ありがとうございました。

では、この案件もこれで終了とさせていただきます。

事務局、「(3) その他」はありますか。

○大倉課長補佐 事務局から一点、御相談でございます。お手元の資料4、資料5、机上配付資料2と机上配付資料3で御説明をさせていただきたいと思っております。

資料4でございますが、調査計画書ということで、来年度の調査事業で「ポジティブリスト制度施行に伴い暫定基準の設定された動物用医薬品（ホルモン剤等）に係る食品健康影響評価に関する文献調査」を予定しております。

2016年に酢酸メレンゲステロールの評価をした際に、2パラグラフ目にありますが、海外のリスク評価機関であるJECFAとEFSAで評価の考え方が異なっていたということで、EFSAが示した懸念に対する考え方を整理して、論点整理ペーパーをまとめていただきました。これに基づいて文献を確認して、評価書に記載するか、しないのか、調査会の場で議論の必要があるのかといったことを御議論いただいて、評価をしていただきました。

ここに記載のあるゼラノールと酢酸トレンボロンにつきましても、EFSAが同様の懸念を示しているということで、この二剤の評価をするに当たりまして、文献の調査を考えております。

そこで、当時の調査会の資料2である、資料5の「酢酸メレンゲステロール（MGA）に係る論点」を、動物用医薬品であるホルモン剤に関する食品健康影響評価の考え方ということで、調査会決定をしていただいて、文献収集、確認に当たっての考え方として進めさせていただきたいと考えております。

事前にお配りしていないので、今日は素案ですが、机上配付資料3は、当時の調査会の論点整理ペーパーが箇条書きみたいになっているので、調査会決定という形で文章にしておろしたものがこちらで、内容としてはほとんど同じなのですが、こちらで調査会決定のたたき台を作成させていただきました。

「1. 背景」だけは追記させていただいておりますが、資料5の「1. 総論」に当たるところを「2. 基本的な考え方」としておりまして、（1）はホルモン剤を投与した動物の肉をヒトが摂取した場合のリスクを評価するものであるということ。

（2）では、直接的な影響と間接的な影響に分けて知見を確認するということ。

（3）につきましては、前回、事前にこの調査会決定について先生方にメールで御意見を伺ったところ、タンパク質やペプチドホルモンみたいなものは残留性の情報などがあって、このような詳細な評価は要らないのではないのでしょうかという御意見をいただきましたので、それを文章にして追記しております。

資料5の「2. 各論」は、この箇条書きをそのまま「3. 評価方法」として、文章にして書きおろしております。

今日、これをお示ししたばかりですので、この後、先生方に御確認をいただきたいと考えておりまして、これを調査会決定しますと、今、机上配付資料としてお配りしている動物用医薬品の食品健康影響評価指針のほうに追記させていただきたいと思っております。追記の場所が、3ページの「第1章 総則」の「第5 薬物動態試験、残留性試験及び毒性試験等の評価」のこれまでの調査会決定を記載している項目でございますが、4ページの「5 肝肥大の取扱い」が昨年調査会決定をしたもので、この次に6としてこの調査会決定を追記する形で、今はパブコメ中ですが、指針を改訂させていただきたいと考えております。

また、机上配付資料3の裏の一番下に【事務局より】というボックスをつけておりますが、今、御説明をしたとおり、当時、もともと酢酸メレンゲステロールという肥育ホルモン剤を対象に評価したときの整理ペーパーということで、今はタイトルを「ホルモン活性を有する動物用医薬品の食品健康影響評価の考え方」としてありますが、割と広い範囲なのですが、実質的な中身としては、肥育ホルモンを評価するときの考え方になるということで、タイトルがこのままでよいのか、もしくはもっと限定したようなタイトルがよいのか、御検討いただければと思っております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

このあたりについて、これからここで議論をするのですか。

○大倉課長補佐 本日終わりましたら、こちらは先生方にメールでお送りさせていただいて、次回の調査会で、今、配付した机上配付資料3について改めて御審議いただきたいと考えております。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、ただいまの事務局からの発言は一種の予告編であって、今日これから短い時間で全てを議論しろということではないのですね。ありがとうございます。

先生方、そのような状況ですので、今、事務局で動物用医薬品専門調査会の中での議論の指針として、この机上配付資料3では「ホルモン活性を有する」云々と書いてあります。あるいは「内分泌活性」でもよいかもしれませんが、本来の趣旨というか、論点を整理すると、実は肥育用のホルモンですから、合成エストロゲンと合成プロゲステロンに限定してもよいかと思うのですが、EU、JECFAあたりで議論が分かれている物質について、我々はどこかに右へ倣えをするのか、あるいはきちんと独自の判断で進めるかといったようなことを、まず全体の方針として議論しておきたいということであります。

この場で細かい議論はしませんが、先生方、今のようなことで、これについて内容をお読みになって、それぞれの御意見をまとめて次にお備えくださいというような御依頼ですが、総論的なことについて御質問、御意見等がございましたら。どうぞ。

○小川専門委員 この方針で特によろしいかと思うのですが、肥育ホルモ的なものに限定するのであれば、そのように明記したほうがよいと思うのですが、ソマトスタチンや、ほかのホルモン活性のあるものを、ステロイドやペプチドホルモンに限らず含めるということであればこのタイトルが妥当ということで、対象がわかるようにした方がよいと思いました。ソマトスタチンを含めて、結構EUと他の規制当局では議論が違う印象を受けているので、コメントだけです。

○青山座長 ありがとうございます。

そのほかに今、御意見あるいはコメント等、頂戴することはございますか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 では、この件については、本日はここまでにとどめたいと思います。

事務局、そのほかはございますか。

○大倉課長補佐 そのほかは特にございません。

次回の調査会につきましては、日程調整でき次第、改めて御連絡を差し上げますので、引き続き、どうぞよろしく願いいたします。

○青山座長 それでは、これで本日の議論は終了いたしました。

以上をもって閉会いたします。どうも遅くまでありがとうございました。

(了)