

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 128 回議事録

1. 日時 平成 22 年 9 月 10 日（金） 14:00～16:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（プリフィニウム）に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、石川（さ）専門委員、石川（整）専門委員、小川専門委員、寺岡専門委員、
寺本専門委員、天間専門委員、能美専門委員、福所専門委員、舞田専門委員、
松尾専門委員、山手専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、見上委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、
福永専門官、井上係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 22 年 9 月 9 日現在）

資料 2 （案）動物用医薬品評価書 プリフィニウム

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから第 128 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。本日は頭金専門委員、山口専門委員、山崎専門委員の 3 名が御欠席でございまして、13 名の委

員が御出席です。

それでは、議事を進めさせていただきたいと思います。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 128 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局から議事、資料などの確認をお願いいたします。

○関谷課長補佐 資料の確認の前に、事務局の人事異動がありましたので御紹介させていただきます。

7月30日付けで評課課長が北條から坂本に変わりましたので、よろしくをお願いいたします。

○坂本評価課長 坂本でございます。よろしくをお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、議事と資料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 1 剤に係る食品健康影響評価及びその他となります。

資料の確認をいたします。本日の議事次第、委員名簿、座席表。資料は 1 と 2 がございます。そのほかに参考資料の束があります。

資料 1 「意見聴取要請（平成 22 年 9 月 9 日現在）」。

資料 2 「(案) 動物用医薬品プリフィニウム」。

参考資料の束が一つと、机上配付としまして一枚紙がございます。

議事、資料の確認につきましては以上でございます。

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

○関谷課長補佐 それでは、資料 2 を御覧いただきたいと思います。

3 ページに審議の経緯が載っております。本品目はポジティブリスト制度導入に伴いまして、暫定基準が設定されているものでございます。これにつきましては 2009 年 3 月 10 日に、厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価についての要請がございました。食品安全委員会を経て本日、本専門調査会で御審議いただくこととなります。

プリフィニウムはポジティブリスト制度導入に伴って暫定の残留基準が設定されておりますが、このような場合は、通常 JECFA や EMEA の評価書をもとに御審議をいただいているところですが、本剤につきましてはもともと日本で開発された製剤でございますので、JECFA や EMEA の評価が行われていないというものでございます。したがって、評価書は承認申請時の資料をもとに作成しております。

5 ページは評価対象動物用医薬品の概要ということで、プリフィニウムは用途として自律神経剤と書いてございます。

冒頭ですが、石川さと子先生から御指摘をいただきまして、評価書全体に関係するところなのですが、医薬品あるいは動物用医薬品の有効成分として臭化物が使用されております。その他にヨウ化物もあるのですが、動物用医薬品及びヒト用医薬品では臭化物が使われている状況です。

今回の評価書に書いてございます毒性試験に関しましては、臭化物が使われております。ただ、これは食肉中に残留するときには、イオン化してプリフィニウム単体として存在すると考えられるので、最終的に ADI を決定するときには、臭素イオンの原子量を考慮した値に変換する必要があるということ、石川さと子先生から御指摘をいただきました。したがって、ADI の設定のときには臭素イオンの原子量を考慮した値に変換をした上で、全体としてプリフィニウムとしての評価書に整理したいと考えておりますので、この点についても御議論いただければと思います。

厚生労働省からの諮問の物質名もプリフィニウムということで、臭化物でないものとして諮問が来ているところでございます。

「4. 分子式」で抜けがございますが、イオンのプラスを付けるべきかと思っておりますので、分子式の N の横に「+」を付けるということで修正させていただければと思います。

分子量、構造式等は御覧のとおりです。使用目的、使用状況ですが、プリフィニウムは消化器や尿路系の鎮痙作用等、末梢での副交感神経抑制作用を示すアトロピン様の副交感神経遮断剤ということで、臭化物が使用されていると、少し事務局で言葉遣いを直させていただきました。

6 ページに移りますが、日本では牛の消化器疾患に伴う胃腸管の緊張・痙攣、運動機能亢進及び疼痛の緩解、尿石症に伴う尿路の緊張・痙攣及び疼痛の緩解等を効能・効果とします動物用医薬品が承認されています。用法・用量は臭化プリフィニウムとして 0.1~0.2 mg/kg 体重を 1 回静脈内投与することになっております。また、同様の胃腸管の痙攣あるいは運動機能亢進等を効能・効果としますヒト用医薬品（注射剤）が承認されてございます。

外国では動物用医薬品としては承認されていませんが、ヒト用医薬品が使用されております。

ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値、これが暫定基準になりますが、設定されております。基準値はプリフィニウムとして設定されております。各種試験は臭化プリフィニウムを用いて実施されているということで、明記をさせていただきます。

先ほど一枚紙を机上配付させていただいたものがございますので、そちらを少し御覧いただきまして、これはヒト用医薬品の医薬品集からですが、現在はここにあります臭化プ

リフィニウムの注射液が承認されております。これは少し古い資料でございまして、過去には錠剤も承認をされていたということでございます。

用法・用量に関しましては左下、表と裏がわかりづらくて申し訳ございませんが、矢印が書いてあるところに用法・用量がありますが、錠剤は 45~120 mg、注射剤に関しては 7.5 mg となっております。右側の列には副作用の一覧等もございまして。動物用医薬品だけでなくヒト用医薬品にも使われているという成分でございまして、このヒト用医薬品が承認されましたのが 1968 年ということで、非常に古いということもありまして、データの的には 1960 年代のものが主体といった状況になっております。

評価書に戻っていただきまして、6 ページの 12 行目から安全性に係る知見の概要ということですが。今回のものは動物用医薬品の承認申請時の添付資料、これはもともと基礎毒性に関してはヒト用医薬品の承認申請に用いられたものと思われまますが、その資料をもとに作成をしております。

薬物動態試験ですが、こちらに関しましては天間先生から修文をいただいております。ラットとイヌで標識臭化プリフィニウムを投与して薬物動態が調べられております。

ラットにおいて、経口投与では尿中排泄率が皮下投与に比べて非常に低かったということ、代謝物については尿中あるいは胆汁中を調べたところ、いずれも臭化プリフィニウムのみが検出された。経口投与では投与した放射活性の 89%以上が消化管に存在し、これに肝臓及び胆汁中への排泄量を合わせると 98%となる。あるいは皮下投与では胆汁、尿、消化管、投与部位、肝臓、腎臓の順に多く分布したことが示されております。

イヌでは経口投与では尿中、胆汁中排泄率ともにほぼ同等だった。しかし、両排泄率は皮下及び静脈内投与より桁違いに低かった。次のページに表 1 がございまして、こちらに結果が載っています。イヌの結果を見ていただきますと経口投与では尿中、胆汁中の排泄率が皮下投与、静脈内投与に比べてかなり低いという結果になっています。7 ページの一番上で、これはイヌの皮下投与で血中濃度を測っているのですが、投与 24 時間後までは経時的な減衰を示さなかったということで、250~500 dpm/mL の範囲で変動していたということでございます。こちらは頭金先生から修文していただいております。

7 行目からは対象となる牛の薬物動態試験がございまして。臨床適用投与経路の静脈内投与で 0.1 及び 0.2 mg/kg 体重の用量で投与試験を行っております。結果は表 2 と表 3 にそれぞれ示されておりますが、血清中濃度は投与後速やかに減少する。尿中濃度は投与 1 時間後が一番高いということで、その後速やかに減少しております。

7 ページの下からはヒトの薬物動態試験でございまして。こちらは静脈内投与、経口投与がございまして。結果が表 4 にまとめられておりますが、終末相 $T_{1/2}$ の半減期は約 2 時間と

ということで、静脈内と経口投与は同様な結果でございます。表をこちらで作りましたときに投与量を記載しておりませんでした。静脈内投与は 7.5 mg/ヒト、経口投与は 60 mg/ヒトですので、表の中にも投与量を追加させていただければと思います。済みません、訂正をさせていただければと思います。

それぞれの投与量も換算しまして、8 ページの 14 行目から書かれておりますが、経口投与時の生物学的利用率は 3.4 %ということで、個体間での変動は小さかった。尿排泄のデータから計算しますと投与量の 2.9 %が利用されたということで、経口利用率は低いという結果が出ております。

このヒトの試験では、分析をして測定をしているのがプリフィニウムイオンと書かれております。先ほどのイヌとラットの試験、牛の試験、この後御説明いたします牛の残留試験では、報告書の記載が臭化プリフィニウムを測って、臭化プリフィニウムが検出された、検出されないという表現を使っております。ここも頭金先生と山崎先生に事前に確認をさせていただきましたところ、やはり臭化プリフィニウム自体がそこにあるということではなくて、血清で管理されているものとしては臭化プリフィニウムということなのですが、通常イオンの形として測定した上で、計算上で臭素の重さを考慮して臭化プリフィニウムとしての濃度を出しているのではないかという御見解でございました。詳細がなかなか分からない部分がありますので、ここでは報告書に書いてあるとおりの記載にとどめておく方向でいきたいと考えております。

8 ページの 20 行目からは牛の残留試験でございます。表 5 と表 6 に試験結果が出ております。同様の試験が 2 試験行われておりますが、筋肉で一番長く残留しておりますが、21 日目には検出されなくなっております。

9 ページの 8 行目から乳汁中の残留試験が行われております。これは二つ試験がありまして、一つ目は健康な泌乳牛で試験をされていますが、臨床投与量を静脈内投与したところ、乳汁中の臭化プリフィニウムは定量限界未満であったということでございます。

二つ目の試験は、このプリフィニウムの適応症に罹患している泌乳牛を用いた試験ですが、こちらについても投与したその日の夕方の搾乳時も含めまして、いずれの時点も乳汁中の臭化プリフィニウムは定量限界未満だったことが示されております。

以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたように、プリフィニウムは自律神経剤でございます。我が国においてヒト用及び動物用医薬品として承認されているということです。外国ではヒト用としてのみ使用されているということです。薬物動態試験及び残留試験までで御意見、コメントなどがありましたらお願いいたします。寺本専門委員、ど

うぞ。

○寺本専門委員 言葉の問題ですが、6 ページの 4 行目に胃腸管の痙攣、運動機能亢進等が効能・効果として書かれているのですが。

○関谷課長補佐 痙攣を起こさせるという意味ではなくて、それを抑えるということなのですが、効能・効果として書き方を工夫させていただきたいと思います。先ほどの一枚紙の左下に効能・効果がございしますが、特に緩解とか抑制という言葉が入ってなくて適応症のみ書いてあるので、例えばこれらを適応症とするヒト用医薬品という形ではいかがでしょうか。その方がよろしいでしょうか。

○三森座長 よろしいですか。

○寺本専門委員 それならよろしいです。このままですと、すぐ上の記載の仕方と少し違ったものですから。

○関谷課長補佐 済みません、動物用医薬品の効能・効果では緩解まで付いた形で承認をされていますが、ヒトではそれが入っていませんでした。ただ、いきなり効能・効果ですと、それを起こさせるように受け取られてしまう可能性がありますので、そこは修正いたします。

○寺本専門委員 わかりました。

○関谷課長補佐 そのほかございしますか。

○石川（さ）専門委員 今のところで一つコメントで、適応症という言葉が出てきたのですが、運動機能亢進は疾患ではないので、適応症という言葉は気をつけて使っていた方がいいかと思います。適応となるという言い方だと良いと思うのですが。適応症となるといわゆる疾患になってしまいますので、よろしくお願いします。

○三森座長 では「症」は取るということですね。

○石川（さ）専門委員 その方がよろしいかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。舞田専門委員、どうぞ。

○舞田専門委員 やはり動物の試験で臭化プリフィニウム濃度として定量したのか、イオンとして定量したのかというところは非常に気になっていまして、それを換算したかしないか明確でないのはわかるのですが、ヒトでの試験ではイオンとして測定していると書かれていて、動物での試験は臭化プリフィニウム濃度として示されているところに違和感があります。臭化プリフィニウムとして換算しているかどうかわからないから、原記載をそのまま転載しているというのはよく理解できますので、その部分について何か注釈を入れておいた方が、読む方としては非常に理解しやすいのではないかと思います。

○三森座長 具体的には、例えばどのような形で修文を入れたらよろしいですか。

○舞田専門委員　すぐには思いつかないのですが、先ほど関谷さんがおっしゃったようなことを若干アレンジして、誤解のないような表現を考えていただくということかなと思います。

○三森座長　それは5ページの有効成分の一般名に注釈を下に付けるということですか。

○舞田専門委員　濃度として測定したという最初の部分が6ページの24行目に出てきますので、この辺りで以下同様という形で注釈を入れておけば、動物での試験についてはそういう解釈なのだというのは理解できるのではないかと思います。

○三森座長　事務局で検討していただけますか。

○関谷課長補佐　薬物動態の御担当の山崎先生と頭金先生とも相談させていただければと思います。

○三森座長　石川（さ）専門委員、どうぞ。

○石川（さ）専門委員　今の部分なのですが、お送りいただいた承認時の資料の中に恐らく定量の実験の資料が入っていて、もう一度確認していただきたいのですが、臭化プリフィニウムを溶かして標準品をつくっているという記述があったので、その辺を具体的に書けば恐らく標準品の濃度で、これが物質質量ではなくて重さで実施しているので、臭化プリフィニウムとしての重さというか、濃度で出てきているという形にうまくまとめられるのではないかと思います。

○三森座長　それは調べられるのですか。

○石川（さ）専門委員　たしかそういう具体的な実験の記述があったような気がします。

○関谷課長補佐　血清や組織中の分析法の資料がありまして、そこで臭化プリフィニウムを使用して標準溶液を調整したという記載がございますので、検量線を作成するときに臭化物を使って検量線を書いているというようなことを書かせていただくということになるかと思います。

○三森座長　わかりました。そのほかいかがですか。石川（整）専門委員、どうぞ。

○石川（整）専門委員　6ページの1行目、2行目に「緩解」という言葉が書かれているのですが、緩解というのは普通「寛解」と書くのだと思うのです。一応広辞苑で確認しましたが、多分そちらの字の方が正しいのではないかと思います。

○三森座長　事務局よろしいですか。

○関谷課長補佐　これは薬事法上の承認内容がこの字を使っておりまして、もう一度確認はいたしますが、それが使われているとすると、こちらで直してしまうことができないのです。

○三森座長　石川先生、いかがいたしますか。薬事法上のことだそうなのです。

○石川（整）専門委員 薬事法上のことですか。承認申請書ですか。

○関谷課長補佐 薬事法でこの医薬品が承認をされているのですけれども、その中でどういう内容の効能・効果を認めるかという承認内容が薬事法で決まっているのですが、その承認内容として書かれている言葉が「緩解」となっています。

○石川（整）専門委員 承認申請書の中でこの字を使われているということですか。

○関谷課長補佐 はい。

○石川（整）専門委員 どうすればいいのか私はわからないのですが、こういった「緩解」という字が本当に使われているかどうか、広辞苑で「かんかい」という熟語をすべてチェックしたのですが、広辞苑には載っていなかったので「寛解」が正しいのではないかと思って発言させていただいたのですが、それ以上の部分についてはどうすればいいのかわかりません。

○三森座長 あとは事務局にお任せするしかないですね。

○関谷課長補佐 もう一度よく農水省にも承認内容を再度確認します。

○三森座長 よろしくお願いします。

私からの質問です。6ページの35行目で修文されている字がありますが、「排泄率は皮下及び静脈内投与より桁違いに低かった」という表現はどのようなのでしょうか。

○天間専門委員 自分なのですが、桁が一つ違うのです。だからそういう言い方をしたのです。

○三森座長 どうでしょうか。読んで少し気になったものですので、「非常に」などの言葉でよろしいですか。では事務局「非常に低かった」ということでお願いいたします。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 そのほかございますか。ないようでしたら、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 10ページを御覧いただければと思います。急性毒性試験からでございます。

臭化プリフィニウムの急性毒性試験の結果が表7に示されております。2系統のマウス、ラット、イヌでそれぞれの投与経路で行われております。経口のLD₅₀については大体マウスで300 mg/kg体重、ラットで1,100 mg/kg体重、イヌで300 mg/kg体重程度というデータが示されております。中毒症状としては散瞳あるいは自発運動の低下が観察されたということでございます。投与量の増加に伴って筋弛緩や正向反射の消失、呼吸抑制も見られて、間代性の痙攣を経て死亡例では呼吸麻痺によって死亡したということが示されております。

10 行目からは亜急性毒性試験ということで、ラットで1ヶ月間、3ヶ月間、6ヶ月間の亜急性毒性試験が実施されております。1ヶ月間亜急性毒性試験に関しましては、山手先生から、「後胃」という記載が報告書にあったのですが、これは「腺胃」ということで修文をいただいております。こちらの試験につきましては、資料では投与による影響としていないということだったのですが、散瞳が100 mg/kg 体重/日で見られていますので、散瞳が見られたことを根拠としてNOAELは50 mg/kg 体重/日とするとさせていただきます。

散瞳の取扱いについて事前に事務局から先生方に御質問をさせていただいてまして、11 ページに各専門委員の先生方からのコメントを書かせていただいております。

山手先生からは、毒性と捉えるならば、その程度と判定基準について議論する必要がありますという御指摘をいただいております。

寺岡先生からは、臨床現場ではムスカリン受容体拮抗薬で散瞳や口渇というのは望ましくないということですが、薬理作用から見れば当たり前ということで、副作用とは見ない。しかし、畜産物を摂取して起きたとすれば消費者は予想しないことなので、毒性所見と捉えることに賛成しますというコメントをいただいております。

天間先生からは、プリフィニウムによる散瞳作用は次回投与前までに消失する一過性のものでしょうか。そうなりますと反復投与試験でなくても、この投与量で散瞳作用は観察されることになります。また、散瞳作用については1ヶ月実験では100 mg/kg 群と250 mg/kg 群、3ヶ月実験では100 mg/kg 群、6ヶ月実験では100 mg/kg 群で認められ、文章で簡単にしか示されていないということで、それ以上の濃度ではどうだったか、なぜ投与途中で作用が消失してしまったのかの記載を探すことはできません。そのような作用を取り上げてNOAELとすることに少し戸惑いを感じますということで、これまでの取扱いはどうでしょうかというコメントをいただいております。

ただ、一方では散瞳は抗ムスカリン様作用に起因していることは確実ということで、濃度を上げるとこの作用が原因で死亡することになると、NOAEL とする根拠にもなり得ると考えられますと御指摘をいただいております。

小川先生からは、剤の効果として毒性所見とすべきという御指摘をいただいております。

そのほかに山手先生からは、この試験では死亡例が出ておりますが、その死亡の死因を特定すべきではないかということ。それから、肺炎が起きておりますが、その理由について、確認が必要ではないかという御指摘をいただいておりますが、なかなかその部分についてはデータのきちんとして書かれていないものがない状況でございます。その点も御議論

いただければと思います。

(2) のラットの 3 ヶ月間亜急性毒性試験ですが、こちらにも腺胃ということで修文をいただいております。こちらに関しましては、やはり死因と肺炎について山手先生から同様の御意見をいただいております。こちらにも散瞳を毒性ととるかどうかでございますが、山手先生からは毒性と捉えるならば程度、判断基準を議論する必要がありますということでコメントをいただいております。

11 ページの 30 行目から脾臓について病理組織所見が出ておりますが、これについて山手先生から毒性病理学的な意義が分かりにくいということで御指摘をいただいておりますので、これの取扱いについても御審議をいただければと思っています。

11 ページの下からラットの 6 ヶ月間の試験があります。こちらにも同様な散瞳の取扱いになりますが、12 ページにそのほか、ここでも肺炎が出ておまして、山手先生から肺炎の原因ということで御指摘をいただいております。

9 ページで散瞳の次に心臓の比重量の減少及び脳下垂体の比重量の増加の修文を小川先生からいただいております。コメントが 15 行目から書いてありますが、これらの重量の所見について雄の比重量のみの変動はあまり大きい意味を持たないかもしれませんが、雌にみられないという理由で影響としないのは難しいという御指摘をいただいております。弱いながらも用量相関傾向もみられるということで、影響としていただいております。

イヌの 1 ヶ月間亜急性毒性試験が、最終的には ADI の案の根拠として使用しているものですが、これは対照の 0 mg/kg 体重/日という投与群がないということで、投与前の測定データと比較をするという試験で行われております。対照群ではなくて対照時と書いてありますが、投与前と比較ということで実施されておりますが、こちらにも散瞳及び口渇が、一番下の 5 mg/kg 体重/日で見られるという記載がございますので、これを根拠に LOAEL とさせていただきます。こちらについても山手先生から同様に程度と判定基準ということで、議論する必要があると思いますというコメントをいただいております。死亡例についての死因の特定等についても御指摘をいただいております。天間先生から 27 行目の「以上」という修文をいただいております。

次のページは経口投与ではないので参考として書かせていただいておりますが、まずイヌの皮下投与の 3 ヶ月間と 6 ヶ月間の試験がございます。こちらでもやはり散瞳、口渇が観察されておりますが、3 ヶ月間では 5 と 10 mg/kg 体重/日、6 ヶ月間では詳しい結果がきちんと書かれていないのですが、3 ヶ月間皮下投与群と異なった所見は得られなかったということが示されております。

ウサギの静脈内投与の試験ですが、こちらにつきましては死亡例について山手先生から

死亡の原因についての詳細をという御指摘ですが、結局その詳細がわからないという状態でございます。

BUN の減少が 22 行目からありますが、これの意義に疑問があるという御指摘を山手先生からいただいております。一応有意差があるということですが、減少ということですので、これの取扱いについても御審議をいただければと思います。

慢性毒性、発がん性試験については実施されておられません。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。急性毒性試験から慢性毒性/発がん性試験までの説明が事務局からありました。まず急性毒性試験はよろしいかと思いますが、10 ページの亜急性毒性試験の 1 ヶ月間亜急性毒性試験から御議論をお願いしたいと思います。まず一点目は最低用量の件でしょうか。これは 100 mg/kg 体重/日投与群から散瞳が観察されているということですが、散瞳について毒性と捉えるかどうかについての議論が最初だと思います。いかがでしょうか。

11 ページの 3 行目から 4 名の先生方にコメントをいただいておりますが、毒性試験を実施された時期が 1960 年代ということで、かなり古いデータでございますので、さらに詳細はわからないということが一つあります。その上での御議論でございますが、寺岡先生からのコメントのように、この作用を消費者は予想していないということなので、このような散瞳や口渇については、毒性所見として捉えるべきではないかというお考えが主ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

○小川専門委員 そういう意見に賛同させていただきます。やはり緑内障のある人が摂取する可能性もありますので、そういった場合は禁忌となりますので、やはり作用のある濃度というのは、一応毒性所見としてとらざるを得ないのではないかと考えます。

○三森座長 ありがとうございます。松尾先生、どうぞ。

○松尾専門委員 これは経口投与で実施していて、散瞳が発現しているのですが、iv でやったときに、もっと低い濃度で出てくる可能性があるのではないかと考えてしまうのです。そうしたときに経口投与で出てきた LOAEL をとっていいかが一つの問題だと思うのです。

もう一つ、これ自身は単なる薬理作用として出てきているのだらうと思うのです。だから動物の死とつながる直接的な原因というものについて考えてみたときに、ほかの薬理作用が何らかの作用をしている可能性があるのではないかと考えてしまいます。ただ、薬理実験としては出てきているのですが、毒性試験では薬理試験で認められる変化と関連するような変化が出てきていないということに問題を感じたのです。現実的には三森先生が言

われましたように古いデータで、実験的に検証できないようなものであるということで、言われている意味はよくわかるのですが、毒性評価をするときに、それでいいのかなという疑問を感じました。

○三森座長 そうしますと、疑問で終わると困りますので、最終的に評価しなければいけません。

○松尾専門委員 それで薬理実験で障害の影響や結果への影響など、そういうものを見てみたのですが、もう少し低い濃度で発現する所見はあるのですが、これが毒性所見なのかというところから分からないのです。だから問題提起のみして結論に持っていけない状態なのです。

○三森座長 いわゆる薬理作用ですね。典型的な薬理作用ですので、ただ、それを食肉の中に含んだ状態で一般消費者が食べた場合に、それは予想していないものが入ってくるわけですので、散瞳が出てくるということは有害作用とらざるを得ないという論理で、評価せざるを得ないと思います。

静脈内投与で試験を実施すればもっと下の用量でも発現してくるということなのですが、これについてはいかがでしょうか。あくまでも食品の健康影響評価ということで、食肉中に含まれたこの検体を食べてのこととなりますので、毒性評価上からいくと経口投与の毒性データから評価していくという基本的な考え方、概念があると思うのですが、それでも静脈内のデータをさらに必要としていくかどうかということでございます。

○松尾専門委員 NOAEL のとらえ方だと思うのですが、本来的には投与経路に従った毒性実験を実施するという建前になっていると思うのです。そうだとこれの適用が iv であることを考えますと、iv から出てきたデータを NOAEL の対象に持ってくるのが一番適切かもわからないと考えるのですが、ただ、データがここしかありませんので、これは言っても仕方がないことなのですが、納得せざるを得ないかなという気がします。ただ、問題点はあるなという気がします。

○三森座長 いかがでしょうか。松尾先生の御指摘の点について、どなたか。寺本専門委員、どうぞ。

○寺本専門委員 薬理作用について、もう少し議論する必要があるということだと思います。となると、最後の ADI を決めるところで根拠となるデータをどれにするかという、そこら辺にも関わりが出てくるように思いますので、後ろの一般薬理試験でも議論されたらいかがでしょうか。

○三森座長 という御意見が出ていますので、まず散瞳は毒性所見として一応捉えて、経口毒性試験において NOAEL はこういうことだということに抑えておきましょうか。

二点目が 10 ページの 18 行目ですが、肺炎で死亡例が出ているという記載がありまして、

これは山手先生から御指摘がありました。原因は何ですかということなのですが、これが調べようがないです。1960年代では、バリアシステムでの動物試験は実施されておりませんので、肺炎のほとんどがマイコプラズマ汚染によるものと推測はされるのですが、そこから先に進めないということです。いかがいたしましょうか。

○山手専門委員 この肺炎による死亡あるいはその前の投与、高用量群で死亡したということも含めて、確かにデータが古いのでここでは十分な議論ができないとは思いますが、委員会は科学的に物を考えないといけないので、考えられる死因あるいはそういう原因を少し議論しておいた方がいいかなということで、コメントとして出させていただきました。

先生が言われましたように、肺炎に関してはマイコプラズマの感染あるいは場合によっては投与過誤の可能性があるのかなという気がいたします。ですから、この議事録に残しておいていただくだけで結構です。

もう一点、その前に死亡した個体について、胃がガスで膨満し腺胃に出血巣が観察されたということですが、ここを読んだ後にずっと流れていくと、病理組織学的検査では投与による影響はない。剖検でも投与による影響はない。

これはメーカーから提出された資料だと思うのですが、添付資料 8 の 20 ページを見ていただきたいのですが、ここに死亡例では肺、肝臓、腎臓にうっ血が見られ、脾臓のリンパ濾胞の萎縮もあった。以上の所見より薬物投与各群の生存例では、特に薬物と思われる異常所見はなかった。しかし、途中死亡例の所見により、この検体、肝臓、胃、副腎に影響を及ぼすものと考えられると書いてあるのです。ですから、この死亡例に関して胃の出血だけではなくて、出来ればその後に肝臓、腎臓のうっ血と脾臓のリンパ濾胞の萎縮を付け加えておいた方がいいのではないかと。

○三森座長 そうすると 10 ページの 17 行目ですね。

○山手専門委員 出血巣が観察されたという、その前に先ほど 20 ページの所見ですけれども、死亡例では肺、肝、腎のうっ血と脾臓のリンパ濾胞の萎縮が認められた。これに対する考察が後ほど検体による影響があったと書いてありますので、追加しておいていただければと思います。

○三森座長 それでは事務局、これについては山手先生からの修文を参考にさせていただいて、再度まとめていただけますか。

○関谷課長補佐 はい、わかりました。

○三森座長 山手先生、17 行目の 100 mg/kg 体重/日投与群と 250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 例の肺炎も投与に関連しますか。

○山手専門委員 私は関係ないと思うのですが、これに関しまして先ほどありましたよう

にマイコプラズマの感染、あるいは私自身は投与過誤の可能性など、色々と考えられるので、この場だけで議論しておいていただくだけで結構です。それ以上追及しようがないので。

○三森座長 そうしますと、これについては追及しようがないので、ここまでということにして、500 mg/kg 体重/日投与群に死亡例がみられますが、これについては肺のうっ血などがありますので、それとは区別するということですね。

○山手専門委員 はい。

○三森座長 わかりました。そのほか 1 ヶ月間亜急性毒性試験で何かございますか。NOAEL は散瞳をとるということですので、50 mg/kg 体重/日となります。よろしいですか。

○山手専門委員 一点だけ、もしどなたか専門の先生にお聞きしたいのですが、この剤は最終的に胃の痙攣など、そういうものに対しての治療薬であるし、後ほど胃潰瘍を軽減するという記述があるのですが、実はこの死んだ例において胃の出血があったと書いてあるので、相反するような記述をどう考えたらいいか。どなたか説明していただける方があると。

○三森座長 薬理を担当されている先生方で、高用量暴露になるとこういうことが起こるのかということですね。どなたかいかがでしょうか。いらっしゃらないようです。

○山手専門委員 わかりました。私自身疑問を感じた点ですので、こういうコメントのみ残しておいていただければ結構です。

○三森座長 なければ次の 11 ページの 19 行目から、ラットの 3 ヶ月間亜急性毒性試験ですが、ここでは先ほどの議論で散瞳を毒性所見としてとるということでいきますので、NOAEL は 30 mg/kg 体重/日でよろしいかと思えますけれども、ディスカッションしなければいけないのは、30 行目の「病理組織学的検査では、脾臓について」というところですね。この変化について議論をしておくべきであるとの山手先生からのコメントですが、これはいかがいたしましょうか。

○山手専門委員 これは少し付け加えさせていただくと、死亡した個体で形質細胞が増えている。一方、巨核球が増えている。この形質細胞についてはこういう剤でなぜ増えたのかなというのが一つ疑問に感じました。そういうことはないと思うのですが、形質細胞をひょっとして組織レベルで赤芽球と誤っていると考えれば、単なる髄外造血が増えているということで理解できるのかなと思ったもので、この形質細胞という言葉が私自身、病態として理解できないなということで、コメントさせていただきました。

○三森座長 しかし調べようがないということですね。困りましたね。GLP にも基づいて

実施されておられませんので、第三者評価されておられませんから、あくまでも study pathologist の診断できてしまっているということです。今、山手先生がおっしゃる形質細胞は、ひょっとして赤芽球増生とも考えられますから髄外造血の可能性もあるかもしれませんが、どうにもなりません。不備なデータで最終的にリスクアセスメントをしなければいけないという最後のところに行くかと思いますが、一応こういうコメントがあったということで、これは投与に関連する変化なのでしょうね。

○山手専門委員 生存例は明確ではないのですが、死亡例の血液生化学データを見ると貧血傾向がありますので、ひょっとすると髄外造血ではないかなという見方をしておいた方が、この委員会ではいいのではないかと。あくまでも議事録レベルですが、この文章自身を変えることはできないと思います。

以上です。

○三森座長 病理担当の小川先生、いかがですか。無視できますか。

○小川専門委員 これだけの記載から病態を推論するのは困難であると考えますし、あまり重篤な毒作用とも考えにくいところがあるので、一応記載にとどめるという形でいいのではないかと考えます。

○三森座長 ありがとうございます。では、そのような形でこの記載のままとさせていただきます。

○山手専門委員 もう一点いいでしょうか。このラットの3ヶ月亜急性毒性試験でも先ほどの資料の続きで38ページを見ますと、死亡例に限っては腺胃の出血に加えて肺臓、肝臓、腎臓のうっ血、脾臓のリンパ濾胞の萎縮が認められたと書いてありますので、これも追加しておいていただければと思います。11ページの24行目です。

○三森座長 これも後ほど事務局にもう一回伝えていただけますか。

○山手専門委員 はい、わかりました。

○三森座長 それ以外、3ヶ月亜急性毒性試験についていかがでしょうか。なければ38行目からですが、ラットの6ヶ月間亜急性毒性試験です。ここでも12ページの1行目に肺炎が100 mg/kg 体重/日投与群でみられたということで、これも偶発性のものだと思いますので、この記載にとどめておくということでしょうか。よろしいですか。

○山手専門委員 結構です。

○三森座長 小川先生から15行目にコメントがございます。臓器重量のことで心臓と脳下垂体の比重量の変動のことですが、これについて用量相関性があるので影響と考えているということですが、これは100 mg/kg 体重/日投与群での変化ですので、書いておいても別段構わないと思うのですが、これについてはいかがですか。9~10行目に追記されてお

りますが、これでよろしいですか。最高用量の 100 mg/kg 体重/日です。

○小川専門委員 これ自体もそれほど意味はないのかもしれないし、比重量のみの変化ですので、あまり大きなことではないのかもしれないのですが、雌ではみられなかったら影響ではないという言い方は問題があると思いますので、そこを外すと後ろに述べざるを得ないのかなと考えました。

雌雄についての記載をし忘れておりましたので、散瞳は恐らく雌雄だと思いますが、こちらは「雄」という記載を「本試験において」以下の 9 行目に雌雄が分かるような形で追記していただくようお願いします。

○三森座長 「雄の」を入れるのですね。

○小川専門委員 そうです。お願いします。

○三森座長 その前の 100 mg/kg 体重/日投与群で、雌雄の散瞳ですか。雌雄を入れた方がいいですね。

○小川専門委員 そう思います。明確な記載がないのですが。

○三森座長 3 行目では雌雄と書いていませんね。

○関谷課長補佐 資料の中では明確に書いていなくて、群でという記載にとどまっています。

○三森座長 そうしましたら、このままでいきますか。「雄における心臓の比重量の減少」でしょうか。

6 ヶ月間亜急性毒性試験ですが、それ以外にございますか。なければイヌの 1 ヶ月間亜急性毒性試験になりますが、これについてもまず一点目で御議論いただかなければいけないのは、29 行目です。「対照群は設定されていないが、投与前の所見を対照として用いている」ということです。現時点の毒性学的な評価から言えばしてはいけないことなのですが、1960 年代のデータだということ。その時代ではよくやることですので、無処置対照群がなくても実験開始前に所見をみておくという形で、一応それとの対比はできているようです。まずこれから御議論いただきたいと思います。これでとにかくイヌの毒性試験として認めるかどうかということですが、いかがでしょうか。致し方ないということでもよろしいですか。

対照群が設定されていない毒性試験ですが、一応評価の対象とするということで、本専門調査会としては評価していくことでよろしいですか。

この散瞳については 5 mg/kg 体重/日投与群から既に認められておりますので、NOAEL は得られないので LOAEL となるということ。こういう形で記載されておりますが、これでよろしいですか。

最後の食品健康影響評価でもう一回議論になるかと思いますが、とりあえずイヌの1ヶ月間亜急性毒性試験ではLOAELは5 mg/kg 体重/日で評価をしておきます。

そのほか13ページの参考でございますが、ここで何かございますか。22行目でBUNの減少というのがありますが、通常BUNは毒性学的な意義があるのはBUNの増加ですので、減少を書くかどうかということです。これは山手先生からですか。抜いてもよろしいということですね。

○山手専門委員 言われたとおりで、あまり毒性学的に意義がないのではないかとということで、一応削除しておいた方がいいのではないかと気がしました。

○三森座長 そうすると22行目は、血液生化学的検査では、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群でBUNの減少、血漿コリンエステラーゼの増加はよろしいですか。

○山手専門委員 本当はコリンエステラーゼの場合は増加のレベルが問題になってくるのですが、これは薬効の上で意義があるのでしたら残しておいていただいてもいいと思います。

○三森座長 御専門の立場から松尾先生あるいは天間先生、寺岡先生いかがですか。こういう剤で血漿コリンエステラーゼは増加しますか。しないですね。では一応こちらだけは載せておきますか。BUNの減少のみ削除してください。

他にありますか。29行目からは慢性毒性/発がん性試験ですが、これは実施されていないということで、現時点での毒性評価からでは、データは十分ではないということが御理解いただけたと思います。

ほかにないようでしたら、事務局からその次の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 13ページの32行目、生殖発生毒性からです。寺本先生と渡邊先生から修文をいただいておりますが、二世世代繁殖毒性試験は実施されていないということを明記していただいております。

催奇形性試験がマウスで行われております。こちらに関しましても14ページに先生方からのコメントを書いております。山手先生からメーカーでは自社の背景データあるいは他の施設との背景データとの比較を行っているのかというご指摘ですが、これも明らかでない状況です。

天間先生からの頸椎弓分離/分裂については確かに用量間の明確な差は少ないですが、対照群より20 mg/kg 体重/日投与群、20 mg/kg 体重/日投与群より50 mg/kg 体重/日投与群が高くなっているということで、頸肋骨についても然りということで、記載のNOAELでよろしいのではという御意見をいただいております。

寺本先生からは頸肋は骨格異常に分類されるとコメントいただいております。

寺本先生、渡邊先生からは、投与期間が十分な期間カバーされていないという御指摘をいただいております。一応、NOAELは母動物で50 mg/kg 体重/日、児動物で20 mg/kg 体重/日ということで記載はさせていただきます。

ラットの催奇形性試験も投与期間が十分ではないということでございます。ここについても寺本先生と渡邊先生から修文をいただいております。こちらについても母動物については最高投与量の100 mg/kg 体重/日、児動物については50 mg/kg 体重/日というNOAELで、寺本先生から20 mg/kg 体重投与群での胎児体重の減少というのは、被験物質投与に関連した変化とは考えられなかったということで削除していただきまして、NOAELを50 mg/kg 体重/日に変更していただいております。

経口投与以外のもので、皮下投与によるマウスの催奇形性試験が14ページの下から次のページにかけてございます。こちらでも外表観察で口蓋裂が見られていたり、骨格観察でいくつか有意に増加したものが見られております。事務局から肋骨の異常が10 mg/kg 群に1例、20 mg/kg 群に2例ということで、発生率では有意な差は認めなかったと記載があったのですが、その取扱いについてお聞きしたところ、寺本先生からは、投与に関連した変化かどうか、それぞれの奇形のタイプが異なるということで、判断は困難ですというコメントをいただいております。

静脈内投与によるウサギの催奇形性試験につきまして、これも参考試験ですが、修文をいただいております。こちらでは被験物質投与による関連した変化とは考えられなかったということで、胎児に対しても影響は見られなかったとされております。

続きまして15ページの29行目から遺伝毒性試験になります。こちらにつきましては *in vitro* の復帰突然変異試験、DNA修復試験、*in vivo* のマウス骨髄細胞を用いた小核試験につきまして、いずれも陰性ということで結果が示されております。

16ページの5行目からは一般薬理試験が、先ほどお話に出ておりましたが、かなり様々な種類が行われております。脳波に対する影響として、いずれもこの一般薬理試験に関しましては経口投与ではない試験あるいは *in vitro* の試験となりますが、まず脳波に対してはツボクラリンの静脈内投与で不動化したネコを用いて脳波を測っております。5 mg/kg 体重では影響を与えなかったということですが、10 mg/kg 体重では一過性の紡錘波様徐波が見られた。覚醒波の閾値がわずかに増加したということが示されております。

脊髄反射抑制作用ということで、ネコを用いた試験が行われております。こちらに関しましては影響が10 mg/kg 体重で一部出ておりますが、5 mg/kg 体重では影響がなかったという結果が示されております。

末梢神経系に及ぼす影響ということで試験がされております。こちらに関しましては50

$\mu\text{g/mL}$ の臭化プリフィニウムで抑制されたということで、横隔神経刺激による収縮反応は抑制されたということですが、筋肉刺激では $100 \mu\text{g/mL}$ でも影響を受けなかった。

麻酔をしたネコにおける電気刺激による瞬膜及び血圧の反応ということで、こちらも 2.0 mg/kg 体重で瞬膜の収縮が完全に遮断しということですが、15分以内に正常に回復した。血圧下降作用も並行して見られたとされております。

循環器系・呼吸器系に及ぼす影響ということで、モルモットの摘出心臓標本の試験ですが、今までいくつか出てきておりますが「作成」の「成」を山手先生から修文させていただいております。「成」から「製」という字に直していただいております。

17 ページに移りますと、アトロピンとの比で抑制作用がモルモットの摘出心臓で調べられております。アトロピンの 5 分の 1 の抑制作用と示されております。また、麻酔したイヌ、ネコに静脈内投与でアセチルコリンあるいは迷走神経の短形波刺激による降圧反応に対する抑制効果を調べたということで、いずれのものによる降圧反応に対しても抑制が示されております。

11 行目からは平滑筋に及ぼす影響ということで、摘出回腸の試験も行われております。生体消化管運動に対する影響ということで、胃、空腸の自動運動に対する影響。こちらでは寺岡先生から修文をいただいておりますが、これは熊田、人見らの論文ですが、これで $5 \mu\text{g/kg}$ 体重から抑制するということが書かれていますが、表では $2.5 \mu\text{g/kg}$ 体重でも効果があるように示していますということで、ごく軽度であるとすれば特に気にする必要はないというコメントをいただいております。

オッジ氏括約筋及び空腸の攣縮に対する影響ということで、麻酔したイヌにモルヒネとネオスチグミンの投与下でオッジ氏括約筋及び空腸の攣縮を惹起させて、臭化プリフィニウムを投与したということで、 $10 \mu\text{g/kg}$ 体重で抑制作用が確認されております。

18 ページに移りますが、空腸の攣縮に対する影響ということでイヌでの試験が行われております。

消化管輸送能も山手先生から修文をしていただいております。「端末」という字が間違っております、修正をしていただいております。

胃液分泌に対する影響が 14 行目からございます。こちらは皮下投与ということで、胃液の酸度に関しては影響を与えなかったということですが、胃液の分泌に関しては抑制作用を示した。また、潰瘍の形成を抑制したことが示されております。

21 行目から胃粘膜に対する影響ということで、これも皮下投与で、肉眼的に胃粘膜を観察しておりますが、潰瘍形成を完全に抑制したという報告でございます。

26 行目から散瞳及び口渴に対する影響ということで、先ほど来の毒性所見ということで

ございますが、マウスの腹腔内投与による試験、イヌの静脈内投与による試験が行われております。マウスの腹腔内投与では 1.0 mg/kg 体重で瞳孔の中等度拡張が見られ、60 分持続したが、0.5 mg/kg 体重では見られなかったという結果が得られております。

イヌは静脈内投与ですが、50 µg/kg 体重で瞳孔の軽度の拡張が見られております。口渇は 20 µg/kg 体重以上で軽度、100 µg/kg 体重で中等度に見られたということで、静脈内投与ですと、かなり低いところから散瞳あるいは口渇が見られているといった薬理試験の結果が得られております。

35 行目から唾液分泌に対する影響ということで調べられておりますが、これはウサギに静脈内投与したということでございます。こちらに関しましては天間先生から修文をいただいております。次の 19 ページに結果が書いておりますが、ピロカルピンを投与する直前に投与した場合には、唾液分泌を完全に抑制したということですが、60 分前に投与した場合には半分以下になっていたということで、段落の最後を「半分以下であった」と寺岡先生から修文をいただいております。

そのほかイヌの試験で唾液分泌を電気刺激によって亢進させているというのですが、抑制効果がみられている。

10 行目からは膀胱収縮に対する影響、18 行目からは局所麻酔、散瞳及び局所刺激作用に対する影響ということで試験が行われております。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。生殖発生毒性から遺伝毒性試験、一般薬理試験まで御説明がございましたが、まず生殖発生毒性からいきましょうか。13 ページの 32 行目からでございます。二世世代繁殖毒性試験は実施されていないということで、催奇形性試験が 32 行目から載っておりますが、投与期間が十分カバーされていないことがあった上での評価になりますが、いかがでしょうか。12 行目から山手先生、天間先生、寺本先生のコメントがありますが、このような形でよろしいですか。

○寺本専門委員 全体的には最初に書きましたように、二世世代繁殖毒性試験を実施されていません。医薬品の記載も見させていただきましたが、生殖に対しての影響があるかどうか明らかでない医薬品の方でも書かれています。ですから生殖関係の毒性については全くわからない。手がかりがないという状況です。

その上で催奇形性については、マウスとラットの 2 動物種で一応調べられてはいますが、現在のガイドラインに従うとラットとウサギとされていますが、なぜウサギを使わずにマウスを用いたのかということとは分かりません。

そういう状況でマウスの試験で様々なコメントが書かれてはいますが、例えば背景データ

など、他の施設での背景データ、その類のものはこの試験が行われたのは 1966 年でしたので、こういう背景データという概念も当時はなかったと思います。ですから、こういったものを使っての比較というのは無理だと思います。

マウスの NOAEL については、児動物に対しては 20 mg/kg 体重/日と判断してよろしいかと思えます。ラットとマウスを含めて考えたときには、現在のガイドラインでは少なくとも胎児の器官形成期はカバーされるような投与期間を設けないといけない。出来れば器官形成期を含めた全妊娠期間を投与するという方向にあることから考えると、投与期間はかなり短いということですが、その上でマウス、ラットともに母体に対する影響がほとんどないという状況で、胎児に一部その変化が出てきているということで、胎児に対しての影響が感受性は高いだろうということですが、二つの試験からは明確な催奇形性があるというデータではないと思えます。

全体としてはそういう感じです。

○三森座長 ありがとうございます。渡邊先生、何か追加はございますか。

○渡邊専門委員 特に昨日まで意見の調整をさせていただきまして、また、先ほど始まる前に私もデータの読み違い等ありましたが、GLP ができる前の初期のころの催奇形性試験としては、この程度で仕方がないのかなということで、私も今のコメントで特にそれ以外ございませんので、結構です。

○山手専門委員 私も今、寺本専門委員が言われましたように、背景データに関してはそういうことで理解しましたので、結構です。

○三森座長 参考でマウスの皮下投与試験とウサギの静脈内投与試験がありますが、ここについても寺本先生、何かございますか。

○寺本専門委員 参考データは 15 ページの 9 行目に平均産子数で「子」と書かれていますけれども、これは「児」を今は使いますので、ここの漢字を訂正していただきたいと思えます。

○三森座長 事務局よろしいですか。

○関谷課長補佐 はい、わかりました。

○三森座長 とにかく二世世代繁殖毒性試験は実施されていない。催奇形性試験は投与期間が短いけれども、何とか評価できるというところでしょうか。

○寺本専門委員 そうですね。それと一応胎児の感受性が高いということではありますが、重篤な催奇形性があるとは読み取れないという程度だと思います。

○三森座長 ありがとうございます。なければ 15 ページ 29 行目の遺伝毒性試験に入ります。三つの試験がなされておりますが、能美先生、少し御説明をお願いしますか。

○能美専門委員　そうですね。定型的な *in vitro* の Ames 試験、復帰変異試験、バクテリアを使った試験で、いずれも陰性という結果です。もう一つは枯草菌を使った DNA 修復試験というのは、これは DNA に対して損傷を与えるかどうかを見ているわけですが、これについても陰性ということで、染色体試験等が普通は *in vitro* で行われることが多いですが、今回はそのデータはない。その代わりに *in vivo* でマウス個体を使った小核試験が行われていて、そちらも陰性ということですので、*in vitro* の染色体試験は抜けていますが、*in vivo* の小核試験、*in vitro* の Ames 試験で陰性ということですので、こちらの事務局の案にあるように、問題となるような遺伝毒性を示すとは考えられないということによってよろしいかと思えます。

簡単ですが、以上です。

○三森座長　ありがとうございました。それでは残りは 16 ページの 5 行目から一般薬理試験でございます。あと、石川さと子先生、遺伝毒性はよろしいですか。

○石川（さ）専門委員　はい。そのとおりで結構です。

○三森座長　失礼いたしました。

○前田評価調整官　事務局からよろしいですか。「生体にとって問題となる遺伝毒性はない」という表現ですが、ほかの専門調査会では *in vitro* で陽性で *in vivo* で陰性のときにこの表現を使うのですが、すべて陰性の場合には「遺伝毒性がないと考えられる」という表現が使われるケースがあるのですが、今回は「生体にとって問題となる程度ではない」という表現の方が正しいということでしょうか。そこを御議論いただければと思います。

○三森座長　染色体異常試験の *in vitro* がないのですね。

○能美専門委員　そうですね。そこにどれぐらいの重さをつけるかということですが、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられるということで、なかなか難しいですが、*in vivo* の試験というのはほかの毒性試験は基本的には生体といいますか、雄ラットを使って行われているわけですが、遺伝毒性については、小核試験は個体を使っていますが、ほかの *in vitro* の試験、Ames 試験はバクテリアを使っていますので、生体にとってはという言い方は、そこで一段置いているという言い方なのだろうと思うのです。

確かに全部オールネガティブではあるのですが、今、三森先生がおっしゃられたように染色体異常試験などが抜けているところがありますので、証拠としては一つ弱い可能性はあると思います。*in vitro* で染色体異常試験を実施したら何か影響が出る可能性も否定はできないというところではあります。ですから、これでいかがかなというところではあります。

○前田評価調整官　ありがとうございました。

○三森座長　私も同じ意見ですので、こういう表現でよろしいかと思えます。

一般薬理試験ですが、ここについては寺岡先生、天間先生、松尾先生からコメントをいただいておりますが、ここで御議論しておかなければいけないところがありましたらお願いいたします。寺岡先生から 17 ページ 28 行目に 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の話がありますが。

○寺岡専門委員 報告書とレフリー付きの論文とで、この評価書にあるような表現で 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重からと書いてあるのですが、実際両方とも 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でも効果としてはプラスとなっていて、5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ との違いもないように見えるのが少し気になるのですが、これもし分かるのでしたらどうかと思ったのですが、レフリーのいる論文で通っていますので、恐らくほとんどはプラスと書いてもないような状態だったのではないかと思いますので、特段問題でもないのかなということで、最後にそういう書き方をさせていただきますので、特に問題はないと思います。

○三森座長 そうすると、27 行目の表現はこのままでよろしいということですか。

○寺本専門委員 はい。

○三森座長 そのほか何かございますか。18 ページの 26 行目で散瞳と口渇に対する影響ということで、先ほど松尾先生が御指摘しましたように、かなり低い用量が iv で起こっています。ですから、こういうことが先ほどの経口投与毒性で NOAEL はあの程度のところでいいのかという、その議論だと思います。

○松尾専門委員 それと、逆説的なことを言って申し訳ないのですが、経口投与の 5 mg/kg 体重を生体利用率の 3% と考えますと、150 μg ぐらいになってくる。毒性で出ていた散瞳というものの調査期間の明記がないです。だから、どれぐらい持続していたのかも分からない。下手するとこの程度の薬理実験で出てくるような変化をつかまえて言っている可能性もあるのではないかという気もしました。

動物の死因というか、何で死んだかという、胃の拡張や出血があったと思うのですが、こういう腸管に対する作用を抑えるという、もともと持っている作用というのが毒性作用としてどんなふうに見えるかというのが、一切書いていないのです。病理所見におきましても腸管のそういう変化というのが書かれてないということで、判断のしようがないとか、むしろ評価していないわけですから、ないということを考えなければいけないかもわからないと思うのです。

そうなってくると、先ほど先生が言われましたように 5 mg/kg 体重として明記されているのを、本報告書が示す LOAEL と判断することになるかと考えます。ただ、本資料からはむしろそれははっきり言いまして、感じとしましては、これでは評価できないのではないかというのが一番初めなのですが、ただ、時代的な背景なども考えますと、それと現実にヒトで承認されていることを考えると、そういうことだなと考えます。

○三森座長 18 ページ 26 行目の薬理試験、散瞳と口渇に対する影響というところを見ると、かなり下の用量まで薬理作用がありそうだという感じがあるということです。それを皆様認識された上での最終ディスカッションになるかと思います。

そのほか何かございますか。渡邊専門委員、どうぞ。

○渡邊専門委員 今、読んでいましたら、先ほどの「緩解」が 17 ページの 16 行目と 18 行目に「寛解作用」ということで出ておりますけれども、こちらは先ほどと違う「寛」が書いてあるのですが、一つの評価書ですので、どちらかに統一するか、あるいは何かの使い分けをきちんとした方がよろしいかなと思いました。

以上です。

○三森座長 これは事務局にお任せいたしますので、どちらかにしてください。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 ありがとうございます。寺本専門委員、どうぞ。

○寺本専門委員 念のため質問させていただきますが、ヒトの薬理作用に関するデータというのはないのですか。

○三森座長 事務局いかがですか。

○関谷課長補佐 それも含めて入手できるかどうか厚生労働省に確認したのですが、ないという状況でございます。

○三森座長 ないのですか。

○関谷課長補佐 あるのかもしれないですが、入手ができないというのも含めて利用可能なものがないという状況です。

○三森座長 ということです。しかしヒト用としては経口剤として承認されているのですから、当然、経口投与の毒性試験一式、非臨床から臨床試験のデータがあるはずですが。厚生労働省が今のところ入手できないということだそうです。

○山手専門委員 一点よろしいですか。薬効作用という意味での散瞳、口渇の件ですが、確かに 18 ページには低用量で散瞳があった、あるいは口渇があったということで、もとのメーカーのデータを見ると、それに対して散瞳効果という形で、例えば瞳孔の幅を測ったり、薬効効果としては時間も見ているのです。

ですから、そういう薬効があるという上でメーカーの考えに好意的に立ってみれば、一般毒性で散瞳があったというのは、よりひどい状況のものをとったと理解もできるかなと。こういういろんなグレードをつけて評価をした上で、さらに一般毒性ではかなりひどいものをとったという理解もできるのかなという気がいたします。そういう意味では、この評価書を今、進めていますが、その範囲内で ADI を設定してもいいのかなという気がいたし

ます。難しいところがありますが。あくまでもこれは推測です。

○三森座長 その薬理作用で今、核心の箇所に入っているのですが、先に薬理作用で何かほかにコメントがありましたら、そちらを済ませてから山手先生の御議論に入りたいと思うのですが、ほかについてはよろしいですか。

それでは、一応 19 ページの 22 行目まで終わりました。この後、食品健康影響評価に入りますが、松尾先生から御指摘がありましたように、経口投与の毒性試験のデータの NOAEL から、安心できる評価は難しいのではないかということです。薬理試験のデータからいくとそういうことが伺えるので、12 ページ 19 行目からのイヌの 1 ヶ月間亜急性毒性試験で散瞳が 5 mg/kg 体重から認められているので LOAEL としているが、本当はもっと低いのではないかという御指摘だと理解しております。そのようなことから、データがもっとほしいのか、それとも、山手先生がおっしゃったような形で十分評価できるので、ADI の設定を行ってよいのではないかという御意見もございしますが、それを審議してからにいたしましょうか。

事務局どうしましょう。食品健康影響評価に入る前に、結局この提出された毒性試験でリスクアセスメントをして、ADI 設定に持っていけるかどうかというところを先にディスカッションした方がよいと思うのですが、いかがですか。

○関谷課長補佐 そのように思いますので、そこから御議論いただければと思います。

○三森座長 それでは、もし ADI 設定に持っていくのであれば、一番感受性の高いパラメータとしては、12 ページ 19 行目からのイヌの 1 ヶ月間亜急性毒性試験の LOAEL 5 mg/kg 体重/日あげられます。この値に安全係数をかけた上での ADI 設定になるかと思うのですが、先ほどの松尾先生の御指摘の点について、当専門調査会としてどう考えるかというその御議論をお願いしたいと思います。

松尾先生としては不安があるということですね。しかし、これでいくしかない。いかがでしょうか。とても大事なところだと思います。データが古いからということで目をつぶっていくのか、ある程度襟を正して、足りないものは評価に足りないので、資料を提出してもらってから評価するのか、その辺について御意見をいただけたらと思います。活発な御意見をいただきたいです。

山手先生はこのデータで何とか評価しようという御意見ですか。

○山手専門委員 そうですね。最終的に ADI のときに係数を 1,000 にすることも含めて、いいのではないかということです。

○三森座長 安全サイドに立ったとしても、1,000 を持っていけば十分だということでしょうか。

○山手専門委員 はい。

○三森座長 事務局に伺いますが、一枚紙でいただいた、臭化プリフィニウムの経口剤の用法・用量ですが、1日 45 mg。これは「/ヒト」ですね。

○関谷課長補佐 そうです。

○三森座長 kg 体重換算にすると、どれくらいになるのですか。

○関谷課長補佐 体重 60kg として 0.75 mg/kg 体重です。

○三森座長 0.75mg/kg 体重でも、これは薬用量ですね。ということは薬理作用があるという認識でよろしいわけですね。

○関谷課長補佐 そのようになるかと思えます。

○三森座長 ですから、それよりも下の用量が無影響量。ヒトでは無影響量がいくつかはわかっていないのですが、少なくとも 0.75 mg/kg 体重でまだ薬効があることを頭に入れた上で、先ほどの 12 ページのイヌの 1 ヶ月間亜急性毒性試験の LOAEL が 5 mg/kg 体重/日だということです。ヒトでは薬理作用がまだ 0.75 mg/kg 体重であるということです。ということは、イヌの 1 ヶ月間亜急性毒性試験では 5 mg/kg 体重/日で散瞳が見られているが、もっと下の用量でも散瞳が誘発される可能性は否定できないということだと思いののですが。

○小川専門委員 一つ教えていただいてよろしいですか。普通 LOAEL からとる場合は追加の安全係数を加えるということだと思いののですが、それと慢性あるいは発がん性の試験がない場合は、必ず 10 加えると認識しているのですが、LOAEL であって慢性毒性/発がん性がないという場合も追加が 10 でいいのか。ほかの剤など、そういった場合どうなるのかなというのが気になったのですが。

○三森座長 今までで安全係数 1,000 以上ということはないと思います。

○小川専門委員 ないということよろしいですか。

○三森座長 100~1,000 の間というところで、一番多くても 1,000 までしか、確かとっていないと思います。

○前田評価調整官 化学物質でございますけれども、3,000 というものがございます。

○三森座長 化学物質と、あとは食品中に含まれる化学物質の評価に分かれると思いますが、食品中に含まれる化学物質の農薬、添加物、動物薬の場合では、ほとんどの場合は 1,000 までだと思います。ですから、これだけ不備なデータがあって 1,000 でセーフティファクターをかけた状態で ADI に持っていくかという、そこにも関連してくるかと思います。

○寺本専門委員 先ほど申し上げたように、生殖関係のデータが全く欠いているという状況です。なので、今、発がん性試験や慢性毒性試験が実施されていないから追加の 10 と

いうのは当然だと思いますが、感覚的には生殖関係のデータがないから追加の 10 という感じがするのです。ところが、それを全部かけていくと 1 万になってしまいますので、どうしたらいいか決めかねています。

○三森座長 今、前田評価調整官がおっしゃったのですが、3,000 というのが化学物質ではあった。食品安全委員会でもそういう評価をしているということで、3,000 もありだということですか。1 万というのもありだという。

○前田評価調整官 1 万という事例はまだございません。

○三森座長 とにかくデータが不備なのです。これで食品健康影響評価に持っていくのに、1,000 分の 1 でも少し危ういのではないかという皆さんのニュアンスですね。

先ほどの議論ですが、イヌの LOAEL でとにかく毒性評価して、安全係数をかけて ADI を設定する。遺伝毒性試験では大きな問題点がないということですから、閾値はとれるということで、先ほどそれを能美先生が御指摘されていますので、そこはよしとして、安全係数を例えば 1,000 は少し不安なので、3,000 ぐらいで ADI を設定するというのも一つの手かもしれませんが、この辺について御議論いただけますか。

○山手専門委員 もう一点ですが、薬効試験の先ほどの散瞳と口渴の生データを見ると、イヌに限って 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重で散瞳が出始めている。20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重で出ていない。口渴が 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重で出始めて、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重では出ていないというデータなのですが、この係数のことを言えば 1,000 で ADI が 0.005 mg/kg 体重/日というのは 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日になりますので、一応イヌの薬効評価ではその影響が出ない値になるということも含めて、1,000 辺りがリーズナブルかなという気がいたします。

○三森座長 18 ページのイヌの薬理試験では静脈内投与ですね。ですから強制経口投与になるともっと減少するということですから、そういうことから判定しますと、一応 12 ページのイヌの 1 ヶ月亜急性毒性試験の LOAEL の 5 mg/kg 体重/日から安全係数をかけることで、ADI 設定をしてよろしいということになるかと思いますが、いかがでしょうか。

○小川専門委員 もう一つ、やはりヒトの剤として認可をされていることもありますので、それほど重篤な毒性を示すことはない。ただ、そういった薬効として現れる量を十分なセーフティファクターを置けば、発がん性などそういうことに関してはあまり考慮する必要はなくて、セーフティファクターを十分にとったということで評価できるのではないかと考えます。

○三森座長 事務局、休薬期間は何日ですか。

○関谷課長補佐 これは 21 日です。

○三森座長 21 日ですね。これが守られている限りはほとんど検出限界以下だということ

ですね。

○関谷課長補佐　そうです。

○三森座長　動物用医薬品として使われているのは、そういう疾患があった場合に1回投与のみということですね。頻回投与はしていないということですね。

○関谷課長補佐　繰り返し投与したり、群に投与するというものではないので、その点では。

○三森座長　そうすると、休薬期間を設けて、さらに安全が担保された状態で屠場から一般消費者に出回っているときには、ほとんどこの剤は含まれていないと認識してよろしいということですね。

○関谷課長補佐　そうですね。適切にリスク管理されて出されているという前提であれば、それほど人が暴露する可能性は大きくないと思います。

○三森座長　その辺を、記載された方がよいのかもしれませんがね。

○舞田専門委員　例えばデータが不備で安全係数を大きくとって、より低いADIを設定し、そのADIをもとにして残留基準値を見直したときに、その値が実際の検出限界の50 ppbを下回るようだと、果たしてこれが意味のあるADIなのかなという気もするのです。

○三森座長　これは事務局、厚生労働省の考えている残留基準値、MRLとの関連性というのはあるのですか。これは暫定基準値ですか。

○関谷課長補佐　今は暫定基準値ですので、こちらでADIが決定されれば、それに基づいて見直されることになりますので、もちろんリスク管理上測れないようなMRLというのはいり得ないと思いますので、そこは分析法の開発もされるでしょうが、確かにそういう問題も出てくると思います。

○三森座長　大体御意見は出尽したのではないかと思います。使用頻度や休薬期間のことも踏まえた上で評価しますと、遺伝毒性もないということですので、イヌの1ヶ月間亜急性毒性試験のLOAELからADI設定にあってよろしいのではないかと御意見だと認識しておりますが、よろしいですか。

あとは安全係数をいくつにするかという議論になりますが、ここからは食品健康影響評価に入りましょうか。先に議論してしまいませんか。

○関谷課長補佐　はい。もしよろしければ入らせていただきます。

○三森座長　なるべく低くする方向性でということですが、従来の安全係数100にさらに生殖発生毒性の二世世代繁殖毒性試験がないということ、そして慢性毒性/発がん性試験もないということで、すべて総合的に含めてもあと10を増加させ、合計1,000ということでもよろしいですか。それとも3,000まで持っていきますか。ただ、今までの専門調査会の横

つながりでいきますと農薬、動物薬、添加物では 3,000 というのではないと思います。1,000 分の 1 で十分安全性が担保できるということであれば、ADI は LOAEL×1,000 分の 1 という形になります。それでよろしいですか。

山手先生は 1,000 分の 1 で十分だということですね。

○山手専門委員 先ほど言ったイヌの薬効、散瞳、口渇の影響が出るのが 0.02 mg/kg 体重ですので、iv ですが、それよりもさらに低い 0.005 mg/kg 体重になりますので、私はよろしいのではないかと思います。

○三森座長 いかがでしょうか。御異論なければその形で、LOAEL の 5 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用するという方向性で、本専門調査会としては評価したいと思います。

最後の食品健康影響評価、19 ページから事務局よりお願いします。

○関谷課長補佐 24 行目から食品健康影響評価ということで、まず ADI 設定につきまして山手先生から、最初の事務局案が書き過ぎの部分があったということで、前がん性変化が 6 ヶ月までの試験で出ていないという記載をしておりましたが、そこについてはもともと前がん性病変が出現しないような試験であるということで御指摘をいただきましたので、少し事務局で案を作って修文をしております。

読ませていただきますと、「臭化プリフィニウムは慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられ、追加の安全係数を加えることによって ADI を設定することが可能であると判断された。」という記載案を書かせていただいております。

35 行目以降でございますが、毒性試験において最も低い用量で認められた影響は、イヌの 1 ヶ月間亜急性毒性試験における散瞳及び口渇で、LOAEL は 5 mg/kg 体重/日であったということですが、先ほど冒頭に申し上げましたようにプリフィニウム単体として、分子量換算いたしますと 3.9659 で、4 となりますので、例えば括弧書きで LOAEL は 5 mg/kg 体重/日、括弧してプリフィニウムイオンとして 4 mg/kg 体重/日と記載させていただく方向で考えています。

ADI の設定に当たってはというところですが、種差 10、個体差 10 に、今まで御議論いただいていたので、まず慢性毒性及び発がん性試験が実施されていないということ、それから、先ほど根拠となる本試験に対照群が設定されていないというのもありました、NOAEL でなく LOAEL を用いること、寺本先生からの生殖毒性について試験が不備であるということも加えた上で、追加の係数 10 ということで、合計で 1,000 の係数を記載するというところにこれまでの議論からはなるかと思えます。

したがって、プリフィニウムの ADI としては LOAEL 4 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000

を適用しまして 0.004 mg/kg 体重/日ということで、「プリフィニウムの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当である。プリフィニウム 0.004mg/kg 体重/日」ということで結論となるかと思えます。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。事務局から御説明がありましたように、一部修文をされてきているということです。確かに山手先生のおっしゃる前がん性変化というのは言い過ぎではないかということで、そのコメントに従って事務局で 29~31 行目に、そのような書き方に変えてきているということでございます。これについてはよろしいですか。

35 行目になりますが、LOAEL は 5 mg/kg 体重/日ではなくて 4 mg/kg 体重/日ということで、臭化物の臭化を取ったプリフィニウムのみの値にしたということですね。

安全係数ですが、種差、個体差 10 以外に慢性毒性/発がん性試験がないということと、実施されたイヌの亜急性毒性試験の対照群がないということ、二世代繁殖毒性試験がないこと。このような不十分なことも考慮して、さらに追加の 10 をかけるということでございます。合計 1,000 を適用するということでございます。いかがですか。

○石川（さ）専門委員 今の記述ですが、内容は問題なくて、表現の仕方として前半の部分が臭化プリフィニウムで話を進めてきて、ここで 5 mg/kg 体重/日ではなくて 4 mg/kg 体重/日と言うのであれば、LOAEL は臭化プリフィニウムではなくてプリフィニウムであるということを明記した方がいいと思うのです。プリフィニウムとして 4 mg/kg 体重/日という形に書いておいた方が、読んでいてきちんとそこで換算がされると思えます。

○三森座長 ありがとうございます。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。わかりました。

○三森座長 それ以外いかがでしょうか。寺本専門委員、どうぞ。

○寺本専門委員 一応、生殖関係の毒性評価ということで一つ段落を設けて書いていただくと、ありがたいと思えます。最低限強い催奇形性はなかったということが書かれた方がよいかなと思えます。

○三森座長 その文章を後ほど事務局に渡していただけますでしょうか。

あとはよろしいですか。36 行目から ADI 設定のための安全係数のとり方という文章ですが、催奇形性はないという文章も付け加えるべきだということです。それ以外よろしいですか。

ないようでしたら、20 ページで 1 行目に書いてありますように、LOAEL 4mg/kg 体重/日、これはプリフィニウムとしてということです。それで 1,000 をかけて ADI は 0.004 mg/kg 体重/日という形で御異論がなければこの方向でいきたいと思えます。よろしいです

か。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、最後にまとめさせていただきたいと思いますが、報告書の文言にたくさん修正がございますけれども、プリフィニウム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、プリフィニウムの食品健康影響評価については、ADIとして0.004 mg/kg 体重/日を採用することが適当と考えられるということで、資料2をもとにいたしまして報告書を取りまとめたいと思います。各専門委員の先生方におかれましては、必要に応じまして御意見などを伺いたいと思いますので、その節はよろしく願いいたします。

それでは、事務局は作業をお願いします。

○関谷課長補佐 本日御意見をいただいた内容について、座長に御相談させていただきながら事務局で内容を修正しまして、各委員の先生方に御確認をさせていただきたいと思っております。よろしく願いいたします。

本案につきましては委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられまし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させていただきまして、必要に応じて本調査会にお諮りしたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 そのほか何かございませんか。事務局から何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませませんが、次回の調査会の予定ですが、10月29日の金曜日の午後に予定しておりますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 これで本日の議事はすべて終了いたしました。最後に専門委員の先生方から何かほかに御発言などございませんか。

それでは、以上をもちまして閉会といたします。どうも御協力ありがとうございました。

(了)