

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 158 回) 議事録

1. 日時 平成 25 年 10 月 22 日 (水) 14 : 00～17 : 10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 専門委員の紹介

(2) 専門調査会の運営等について

(3) 座長の選出

(4) 動物用医薬品（テフルベンズロン、クロルプロマジン及びメトロニダゾール）に係る
食品健康影響評価について

(5) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、石川さと子専門委員、石川整専門委員、小川専門委員、
川治専門委員、辻専門委員、能美専門委員、松尾専門委員、宮田専門委員、
山崎専門委員、山手専門委員、吉田和生専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員長、三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、本郷事務局次長、山本評価第二課長、前田上席評価調整官、
関口課長補佐、福永評価専門官、森田技術参与、北嶋技術参与

5. 配布資料

資料 1－1 食品安全委員会専門調査会運営規程（平成 15 年 7 月 9 日食品安全委員会決定）

資料 1－2 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）

資料 1－3 「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）」に係る確認書について

資料 2 動物用医薬品専門調査会分野の審議事項について

資料3 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順（平成 21 年 6 月 29 日付け府食第 542 号）

資料4 食品安全基本法第 11 条第 1 項第 1 号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要ないときについて（照会及び回答）

資料5 意見聴取要請（平成 25 年 10 月 21 日現在）

資料6 （案）農薬・動物用医薬品評価書「テフルベンズロン」

資料7 （案）動物用医薬品評価書「クロルプロマジン」

資料8 （案）動物用医薬品評価書「メトロニダゾール」

参考資料

6. 議事内容

○前田上席評価調整官 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 158 回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

先生方には、御多忙のところ御出席いただきまして、誠にありがとうございます。私は、食品安全委員会事務局上席評価調整官の前田と申します。座長が選出されるまでの間、暫時私が議事を進行させていただきますので、よろしくお願いいたします。

このたび、10 月 1 日付をもちまして各専門調査会の専門委員の改選が行われましたが、本日は改選後の最初の会合に当たりますので、まず初めに、熊谷食品安全委員会委員長より御挨拶させていただきます。

委員長、よろしくお願いいたします。

○熊谷委員長 熊谷でございます。

このたびは、御多忙のおり専門委員への就任を御快諾いただきまして、ありがとうございます。食品安全委員会の委員長として、ここで御礼申し上げます。

この後、座って失礼します。

既に内閣総理大臣から、平成 25 年 10 月 1 日付で食品安全委員会専門委員としての任命書がお手元に届いているかと思います。専門委員の先生方が所属される専門調査会につきましては、委員長が指名することになっておりまして、先生方を動物用医薬品専門調査会に所属する専門委員として指名いたしました。専門家としての優れた科学的知見と御見識を食品の安全性を向上させるための食品健康影響評価に生かしていただけることになり、大変心強く思っております。今後とも、どうぞよろしくお願い申し上げます。

食品安全委員会は、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品健康影響評価を実施することを目的として、平成 15 年 7 月に設置されましたリスク評価機関であります。原則として毎週委員会会合を開催し、私を含め 7 名の委員によりさまざまな案件を審議しております。

また、食品安全基本法に基づき専門事項の審議を行うため、全体の運営等について審議を行う企画等を含め、12 の専門調査会を委員会の下に設けており、この動物用医薬品専門調査会

もその一つです。リスク評価機関としての独立性と中立性を確保しつつ、科学的な知見に基づいて客観的で公正な立場から食品健康影響評価を行うということは、非常に重要なことであります。

専門委員の皆様方におかれましては、レギュラトリーサイエンスの専門家もいらっしゃいますが、最新の科学的知見に基づいて、リスクアナリシス、リスク分析とも言いますが、リスクアナリシスの考え方を十分の御理解し、総合的に判断していただきたいと思っております。

皆様方の検討結果をぜひ専門調査会場で御発言いただければと存じます。それによって、傍聴者の皆様方も科学的な議論を聞くことができますし、情報の共有にも資するものと考えております。

動物用医薬品専門委員会は、医学、薬学、獣医学、水産学等の分野の計 18 名の専門委員の方々にお願いし、抗菌性物質を除く駆虫薬やワクチン等の動物用医薬品のリスク評価を行っていただく専門調査会であります。皆様方には、これまでの知識、御経験を生かしていただきまして、御審議をお願いいたします。

長くなりましたが、食品の安全性に関するリスク評価は、国の内外を問わず強い関心が寄せられております。この仕事は、食品の安全を支える重要かつ意義深いものであります。専門委員の皆様方におかれましては、国民の期待に応えるべく、適切な食品健康影響評価を速やかに、かつ科学的に遂行すべく御尽力いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

どうもありがとうございました。

○前田上席評価調整官 次に、本日席上に配付しております資料の確認をお願いします。

本日の議事次第、委員名簿、座席表の 3 枚紙、そして資料でございますが、資料 1-1 が食品安全委員会専門調査会運営規程、資料 1-2 が食品安全委員会における調査審議方法等について、資料 1-3 がその調査審議方法等についてに係る確認書について、資料 2 が動物用医薬品専門調査会分野の審議事項について、資料 3 が暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順について、資料 4 が食品安全基本法第 11 条第 1 項第 1 号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときについて、そして資料 5 が意見聴取要請、そして資料 6 が（案）農薬・動物用医薬品評価書「テフルベンズロン」、資料 7 が（案）動物用医薬品評価書「クロルプロマジン」、資料 8 が（案）動物用医薬品評価書「メトロニダゾール」でございます。

参考資料としまして、参考資料 1 から 3 までをまとめた紙ファイル、こちらが一つございまして、そしてホチキスどめのものとしております参考資料の 4-1 と 4-2 が机上に配付させていただいているところでございます。

それから、また、その下の机上配付資料としまして、1、2、3 と 3 種類ございます。不足の資料等はございませんでしょうか。

それでは、議事に入らせていただきます。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元の第 158 回動物医薬品専門調査会

議事次第が配付されておりますので、ご覧いただきたいと思います。

まず、議事 1 の専門委員の御紹介についてでございます。このたび、動物用医薬品専門調査会の専門委員に御就任いただいた方を、私からお名前の五十音順に御紹介させていただきますので、よろしくお願いいたします。また、新任の専門委員の方におかれましては、簡単な自己紹介をいただけると幸いです。

では、まず、青木博史専門委員でございます。

○青木専門委員 日本獣医生命科学大学の青木と申します。若輩ですが、どうぞよろしくお願いいたします。

○前田上席評価調整官 続きまして、青山博昭専門委員でございます。

○青山専門委員 残留農薬研究所の青山と申します。専門参考人でお邪魔したことはございますが、委員に就任するのは全く初めてですので、どうぞよろしく御指導賜りますようお願いいたします。

○前田上席評価調整官 続きまして、石川さと子専門委員でございます。

○石川さと子専門委員 慶應義塾大学薬学部の石川と申します。引き続きよろしくお願いいたします。

○前田上席評価調整官 続きまして、石川整専門委員でございます。

○石川整専門委員 動物衛生研究所の石川と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○前田上席評価調整官 続きまして、小川久美子専門委員でございます。

○小川専門委員 国立衛研病理部の小川と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○前田上席評価調整官 続きまして、川治聡子専門委員でございます。

○川治専門委員 動物衛生研究所の川治です。よろしくお願いいたします。

○前田上席評価調整官 そして、本日御欠席ですが、須永専門委員でございます。続きまして、辻尚利専門委員でございます。

○辻専門委員 動物衛生研究所の辻でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○前田上席評価調整官 そして、本日御欠席ですが、寺岡専門委員でございます。続きまして、能美健彦専門委員でございます。

○能美専門委員 医薬基盤研究所の能美でございます。よろしくお願いいたします。

○前田上席評価調整官 そして、本日御欠席ですが、舞田専門委員でございます。続きまして、松尾三郎専門委員でございます。

○松尾専門委員 大阪府立大学の松尾です。よろしくお願いいたします。

○前田上席評価調整官 続きまして、宮田昌明専門委員でございます。

○宮田専門委員 水産大学校の宮田昌明です。よろしくお願いいたします。

○前田上席評価調整官 続きまして、山崎浩史専門委員でございます。

○山崎専門委員 昭和薬科大学の山崎でございます。よろしくお願いいたします。

○前田上席評価調整官 続きまして、山手丈至専門委員でございます。

○山手専門委員 大阪府立大学の生命環境科学研究科の山手です。どうぞよろしくお願いいたします。

○前田上席評価調整官 続きまして、吉田和生専門委員でございます。

○吉田和生専門委員 動物衛生研究所の吉田と申します。よろしくお願いいたします。

○前田上席評価調整官 そして、本日御欠席ですが、吉田敏則専門委員でございます。続きまして、渡邊敏明専門委員でございます。

○渡邊専門委員 兵庫県立大学の渡邊です。よろしくお願いいたします。

○前田上席評価調整官 また、本日は食品安全委員会から冒頭御挨拶いただきました熊谷委員長、そして本専門調査会の主担当委員でございます三森委員、そして副担当委員でございます山添委員に御出席いただいております。

最後に、事務局を紹介させていただきます。

まず、姫田事務局長でございます。

本郷事務局次長でございます。

山本評価第二課長でございます。

関口課長補佐でございます。

福永専門官でございます。

渡邊係長でございます。

森田技術参与でございます。

津田技術参与でございます。

秋山技術参与でございます。

北嶋技術参与でございます。

それから、私は上席評価調整官の前田と申します。引き続きよろしくお願いいたします。

それでは、お手元に議事の 2 でございますが、専門調査会の運営等についてでございます。資料 1-1 と 1-2 をご覧ください。ポイントのみ簡単に説明させていただきます。

まず、この食品安全委員会の専門調査会運営規程でございますが、この第 2 条に、専門調査会を食品安全委員会に置いて、その所掌事務が決められているところでございますが、この 1 枚めくっていただきました 3 ページの上から 4 段目が動物用医薬品専門調査会でございます。そして、審議内容といたしましては、抗菌性物質、飼料添加物と共通の物質及び対象外物質を除く動物用医薬品、そして動物用医薬部外品、動物用医療機器の食品健康影響評価に関する事項について調査審議することとされているところでございます。

また、1 ページの第 2 条の第 3 項でございますが、専門調査会に座長を置き、専門調査会に属する専門委員の互選により選任すると。そして第 5 項でございますが、座長に事故があるときは、専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理するという規定があるところでございます。

そして、資料 1-2 の食品安全委員会における調査審議方法等についてでございます。こち

らにつきましては、いわゆる利益相反規定と称されるものでございまして、1 の基本的な考え方の 4 行目にございますが、評価に係る調査審議または議決は、各分野の第一線の学識経験者により行われているが、調査審議に用いられる資料の作成に学識経験者が密接に関与している場合など、中立公正な評価の観点の確保からは、専門調査会における調査審議に学識経験者が参加することが適当でない場合も想定されるということでございまして、2 の（1）でございまして、その利益相反に該当する方は調査審議に参加させないということですが、ただし書きで、科学的知見が調査審議に不可欠と認められる場合は調査審議に参加させることができるという規定もあるところでございます。

そして、その利益相反に該当する場合といたしましては、①の調査審議の対象となる企業申請品目の申請企業から、過去 3 年の各年において金品が、例えば報酬が 100 万円以上とか、株式利益 100 万円以上と、そのような場合に該当するものが利益相反に適用するものでございます。そして、②が特定企業の株式の保有割合が全株式の 5%以上ですとか、③が特定企業の役員等に就任されていた場合とか、そして、④が特定企業からの依頼により申請資料の作成に協力した場合などが該当しますが、その査読を経て公表された科学論文の作成ですとか、国際機関等の海外の公的なリスク評価機関が作成した資料の作成に関与していた場合は、特に利益相反には当たらないということでございます。

そして、2 ページの⑤でございまして、リスク管理機関の審議会の長である場合ですとか、その他調査審議等の中立公正を害するおそれがあると認められる場合という、この六点が利益相反に抵触する場合ということでございます。

そして、既に専門委員の先生方には提出いただいておりますが、確認書を最初の委員会等の開催の 1 週間前までに提出されるということで、（4）にございまして、開催する委員会等の都度、その確認書に記載された事実の確認が行われているというものでございます。

これが資料 1-2 の説明でございまして、何か御意見または御質問はございますでしょうか。

それでは、今、御説明しました内容につきまして御確認をいただき、また御留意いただき、専門委員をお務めいただきたいと存じます。

次に、議事 3 番の本専門調査会の座長の選出をお願いしたいと思います。

座長の選出につきましては、先ほど説明しました運営規程の第 2 条第 3 項により、専門調査会に座長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により選任することとされております。

いかがでしょうか。能美先生、お願いします。

○能美専門委員 座長につきましては、山手専門委員が適任かと存じますので、御推薦申し上げます。

以上です。

○前田上席評価調整官 そのほかございますか。渡邊先生、お願いします。

○渡邊専門委員 私も山手専門委員が適任だと思いますので、御推薦したいと思います。

○前田上席評価調整官 そのほか、御推薦はございますでしょうか。

ただいま能美専門委員、渡邊専門委員から、山手専門委員を座長にという御推薦がございました。いかがでございましょうか、御賛同される方は拍手をいただければと思います。

(拍手)

○前田上席評価調整官 ありがとうございます。

それでは、御賛同いただきましたので、座長に山手専門委員が互選されました。

それでは、山手座長、座長席にお移りいただきたいと思います。

それでは、山手座長から一言御挨拶をお願いいたします。

○山手座長 ただいま御指名にあずかりました、これからこの専門調査会の座長の任を務めさせていただきます、大阪府立大学の山手と申します。

私の専門は獣医病理学ということで、ここ二十数年、犬、猫、馬、牛の病気もそうですが、毒性病理学という観点から研究も進めてまいりました。そのような意味では、毒性学に関する評価というのを、これからも引き続き 1 人の専門委員として行っていきたいと思います。

今、事務局の前田上席評価調査官から御説明がありましたが、この専門調査会は、動物用医薬品に含まれる化学物質、これを食品を介して人が摂取した場合どのようなリスクがあるかということを、科学的見地から評価するという専門部会と理解しています。また、今回から新たに多くの専門委員の先生に参加していただくことになりましたので、それぞれの立場からより充実した審議になるように、私自身、進行していきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○前田上席評価調整官 ありがとうございます。

次に、食品安全委員会の運営規程第 2 条第 5 項に、座長に事故があるときは当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者がその職務を代理するとございますので、座長代理の指名をお願いいたします。また、これ以降の議事の進行は、山手座長をお願いいたします。

○山手座長 それでは、座長代理ということですが、小川専門委員にお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。

(拍手)

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、座長代理は小川専門委員にお願いしたいと思います。

それでは、一言、御挨拶をお願いいたします。

○小川専門委員 先ほど申しましたが、国立衛研病理部で病理を担当しております小川と申します。国立衛研の病理部に参ります前は、名古屋市立大学で人の病理も担当しておりましたが、いろいろ人と動物と違うというところもございしますが、そういった意味でいろいろ検討していきたいと思いますので、また、微力ではございますが、精一杯務めさせていただきたいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。よろしくお願いいたします。

それでは、議事を進行していきたいと思います。

それでは、事務局から資料の御説明、よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 事務局で動物用医薬品を担当しております課長補佐の関口と申します。何卒よろしくお願いいたします。

それでは、当専門調査会におきまして審議していただく事項等について、簡単ではございますが、御説明させていただきたいと思います。

こちらの専門調査会の所掌事項につきましては、先ほどの資料 1-1 の 3 ページで簡単に説明させていただいたところでございますが、補足の御説明させていただきたいと思います。

資料につきましては、お配りしております資料 2 を御用意いただきたいと思います。「動物用医薬品専門調査会分野の審議事項について」という資料でございます。

こちらにございますとおり、動物用医薬品専門調査会では、動物用医薬品、先ほど申し上げたとおり抗菌性物質、飼料添加物と共通の物質、それから対象外物質という食品衛生法で人の健康に影響がないことを厚生労働大臣が定めている物質でございますが、そのような物質以外の動物用医薬品、具体的には駆虫薬であるとか麻酔薬であるとか、ワクチンであるとか、そのようなものについて食品健康影響評価を行っていただくという専門調査会でございます。

具体的には、この動物用医薬品の主剤、有効成分として使われております成分の一日摂取許容量、ADI と申しますが、そちらについて主に設定していただきます。また、主剤以外、添加剤も含めまして、製剤という形で評価要請される場合もございますので、そのような場合について、製剤が食品を介して人の健康に影響を与えるおそれがないかどうかということについて御評価をいただいております。

具体的に評価すべき内容というのが、食品安全基本法の第 24 条というところで記載されておりますが、こちらの具体的な内容といたしまして、こちらの 1 に記載がございますとおり、厚生労働大臣から評価要請される場合がございます。これにつきましては、食品衛生法に基づく食品中の残留基準値新たに設定する場合、あるいは後ほど御説明いたしますが、食品安全委員会の評価を経ずに暫定的に定められている食品中の残留基準がございますので、そのようなものにつきましてこちらの専門調査会で御審議いただいております。

また、2 といたしまして、農林水産大臣からの評価要請ということで、こちらは薬事法関係でございますが、薬事法に基づいて動物用医薬品について承認、再審査あるいは再評価等を行う場合には、食品安全委員会の評価を受けなければならないということが定められておりますので、それに基づく評価をいただいているところでございます。

そのほか、こちらの第 24 条につきましては、関係大臣が必要と認める場合には、また別途評価要請することができるという規定もございます。

こちらの資料については、以上でございます。

続きまして、資料 3 でございますが、こちらは「「暫定基準が設定された農薬等の食品健

「健康影響評価の実施手順」について」という資料でございます。こちらにつきましては、先ほど少し申し上げましたが、食品衛生法に基づく食品中の残留基準につきまして、平成 18 年 5 月からポジティブリスト制度が導入されております。こちらについては、以前、食品中の農薬等の残留につきましては、残留基準があるものについては規制の対象になりますが、基準がないものについては規制の対象になっておりませんでした。それにつきまして、残留基準がないものにつきましても、0.01 ppm という一律の基準を設定いたしまして、残留基準が設定されたものについてはその基準が適用され、基準がないものについても一律基準等が適用されるという制度が定められているところでございます。

この平成 18 年のポジティブリスト制度の導入に当たりまして、残留基準が必要なものについて、厚生労働省が新たに残留基準等の設定・見直しを行っておりますが、これにつきましては、先ほど申し上げたとおり食品安全委員会の評価をまだ受けていない暫定基準ということで、適宜評価を受けながら進められているところでございます。その評価の実施手順について定めたのが、こちらの資料 3 でございます。

具体的な審議の流れでございますが、こちらの資料の 8 ページに審議のフローをご覧ください。厚生労働省からの評価依頼を受けまして、食品安全委員会で ADI 等を設定いたします。その評価結果を通知いたしまして、厚生労働省において残留基準値、MRL でございますが、そちらを設定するという流れでございます。その設定における暴露量の確認については、食品安全委員会の確認をするという対応になっております。

続きまして、9 ページの実施手順でございます。暫定基準が設定された農薬等につきましては、当初 758 品目ありましたが、これらの農薬、動物医薬品、飼料添加物について適宜見直しを行っているところでございます。

この暫定基準が設定されているもののうち、この最初の四角の中にございますように、国際リスク評価機関で ADI が設定不可とされたもの、あるいは日本の国民の摂取量が多いもの、あるいは発がん性等新たな重要な毒性知見が得られたもの等の条件に該当するものについて、優先物質ということで厚生労働省が定めておりまして、優先的に評価をするべきものということにしております。

このような優先物質に該当するものにつきましては、こちらの左側の流れにございますとおり、毒性試験等、評価に必要なフルのデータを用いまして評価をして ADI を出すという対応をしております。

この優先物質以外の物質につきましては、右側の流れにございますとおり、フルの毒性試験等のデータではなく、国内での政府機関の評価書であるとか、国際機関あるいは外国政府機関の評価書等を参考に評価をするというやり方もしております。そのようなポジティブリスト制度の品目について、このようないわゆる評価書評価を行っているということでございます。

このような評価に基づいて ADI を設定いたしまして、厚生労働省で残留基準値を設定するという流れになっております。

資料 3 につきましては、以上でございます。

続きまして、資料 4 でございます。こちらにつきましては、例えば残留基準値を設定する場合であるとか、動物用医薬品の承認を得るときには、基本的には先ほど申し上げたとおり必ず食品安全委員会に評価要請をしなければならないということが食品安全基本法で決まっておりますが、その中で評価を受けなくてもよいというケースがございます。それらについての事例を挙げさせていただいたものでございます。

例えば、こちらの資料 4 の 5 ページにございますが、食品安全委員会への評価要請が必要ないものの事例がございます。こちらにございますとおり、犬あるいは猫を対象とした動物用医薬品の承認等を受けるような場合につきましては、評価要請は不要となっております。また、直接動物の体に用いないような体外診断薬につきましても、評価要請は不要となっております。また、既に承認されている動物用医薬品と同じ成分等を含んでいるもの、いわゆる後発品でございますが、そのようなものにつきましても評価要請は不要となっております。

また、8 ページをお願いいたします。

こちらにワクチンの事例を挙げさせていただいております。ワクチンで評価要請不要となっているものにつきましては、こちらにございますとおり、主成分である病原体・毒素等が不活化されており、また、ワクチンに含まれておりますアジュバント等の添加剤が既に食品安全委員会で評価を受けているものであって、その量が評価されている量よりも多くない場合については、評価要請は不要という取り扱いとなっております。

また、9 ページでございますが、先ほど犬、猫というお話をさせていただきましたが、犬、猫以外の愛玩用の動物用医薬品の承認等につきましても、評価要請は不要となっております。

それから、次に 12 ページでございますが、動物用の殺虫剤の中には動物体に直接使わないものがございます。ただ、噴霧等をする場合には、使用する段階で動物が暴露される可能性がありますので、そのようなものについては評価をいただくことになるのですが、で、畜体に直接使わない殺虫剤で、例えば畜舎に据え置く、壁に塗るなど、動物が暴露する可能性が低いような使い方をするものにつきましては、評価要請は不要となっております。

その他にも事例がございますが、それについては、後ほどこちらの資料を御確認いただければと思います。

次に、資料 5 でございます。こちらにつきましては、リスク管理機関からの評価要請の状況と、その審議の状況の資料でございます。こちらにつきましては、毎回リバイスしたものを専門調査会でお配りいたしますので、その都度御確認いただければと思います。

こちらの資料の中で 1 のキシラジン、それから 5 のアレスリンについては、*印をつけておりますが、これらが先ほどポジティブリスト関連で説明させていただいた優先物質という取り扱いとなっております。

事務局からは以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

ただいま、事務局から本専門調査会の評価の方法、あるいは決まり事等について御説明がりましたが、御質問等ありましたらよろしくお願いいたします。

よろしいでしょうか。また、詳細については、資料をお持ち帰りいただいて御確認いただければと思います。

それでは、次の議事に入らせていただきます前に、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、報告をよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 先ほどは資料 1-2 で利益相反関係の御説明をさせていただきましたが、そちらに関する御報告でございます。

資料 1-3 は、先生方から事前に御提出いただいております確認書でございます。こちらにつきましては、公表の資料という取り扱いにさせていただきますので、本日配付させていただきます。

本日の議事につきまして、こちらの資料 1-3 がございますとおり、専門委員の先生方から御提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、先ほどの平成 15 年 10 月 2 日の委員会決定の 2 の (1) に規定いたします「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する先生は、本日いらっしゃらないということでございますので、御報告いたします。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、今御説明ありましたように、提出いただきました確認書について相違はないでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議題の 4 に入らせていただきます。

農薬及び動物用医薬品「テフルベンズロン」、動物用医薬品「クロルプロマジン」及び「メトロニダゾール」に係る食品健康影響評価です。

それでは、事務局から御説明をよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、本日御審議いただく品目につきまして、御説明させていただきます。

本日は、農薬・動物医薬品「テフルベンズロン」のほか、動物用医薬品 2 品目の食品健康影響評価を予定しております。時間が限られておりますので、できるところまでという形にさせていただきます。

それでは、まず、テフルベンズロンから御説明したいと思います。

資料 6 を御用意ください。こちらはテフルベンズロンの評価書案でございます。

こちらのテフルベンズロンにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴いまして、暫定の残留基準が設定された動物医薬品の用途があるものでございます。また、テフル

ベンズロンにつきましては、農薬の用途もございますので、そちらにつきましても同時に厚生労働省から評価要請がされているものでございます。

こちらの資料 6 の 4 ページをご覧いただきたいと思います。

一番上に審議の経緯を記載しておりますが、今回の審議に当たりましては、主な用途が農薬であるということがございますので、この剤につきましては先に農薬専門調査会で審議を行っておりまして、本年 9 月 11 日の農薬専門調査会の幹事会で ADI の案が了承されております。

このような複数の専門調査会にわたって審議するものにつきましては、私どもはリレー審議という呼び方をしておりますが、このようなものにつきましては、各専門調査会の審議の重複を避けまして、効率的に食品健康影響を進めるという観点から、農薬あるいは動物医薬品等の用途にかかわらず共通で評価できると考えられる分野、例えば実験動物の薬物動態や毒性試験等、それらに基づく ADI の評価につきましては、先に審議をすることとされました専門調査会で内容の確認、あるいは評価をいただいているところでございます。

リレーされる後の専門調査会におきましては、まとめられた評価書案に科学的な誤りであるとか誤記がある場合を除きまして、基本的に大きな問題がない場合には、先に御審議いただいた内容を尊重していただくということとしております。

また、それぞれの専門調査会で農薬あるいは動物用医薬品等で固有の分野がございます。例えば動物用医薬品の場合ですと、家畜等を使った残留試験等が動物用医薬品の内容になると思いますが、そのようなものにつきましては、それぞれの個別の専門調査会の中で重点的に御審議いただくということとしております。

本日の動物用医薬品専門調査会におきましても、主として動物用医薬品の用途に関する資料、本日の剤は薬物動態及び残留試験について追記させていただいておりますが、これらの内容につきまして御確認いただきまして、これらが ADI に影響するものでなければ、農薬及び動物用医薬品の両専門調査会の意見ということで食品安全委員会に御報告させていただきたいと思っております。

まず、追記しております残留試験までを御説明させていただきまして、一度御審議をいただいて、その後に毒性試験、それから食品健康影響評価まで御説明したいと思います。

それでは、資料 6 の 8 ページをお願いいたします。

こちらに評価品目の概要を記載させていただいております。

こちらの 7. 開発の経緯でございますが、テフルベンズロンにつきましては、次の 9 ページにかけて記載がございますとおり、ベンゾイルフェニルウレア系の殺虫剤ということで、昆虫の外骨格を形成しますキチン質の合成を阻害する作用によりまして、殺虫効果を示すというものでございます。

動物用医薬品の用途といたしましては、9 ページの 4 行目の「また」以降の記載にございますが、国内で承認はないのですが、海外でさけの外部寄生虫の駆除を目的といたしまして、飼料に混合する製剤が使用されているというものでございます。

この動物用医薬品の用途といたしましては、さけのみということでございますので、本評価書案における動物用医薬品関係として、さけの薬物動態及び残留試験について EMEA の資料に基づきまして追加の記載をさせていただいております。

本日はこれらの資料を中心に御審議いただければと考えております。

次の 10 ページからでございますが、Ⅱ．安全性に係る試験の概要を記載しております。こちらから 1. 動物体内運命試験ということで、薬物動態関係の記載をしております。

16 ページをお願いいたします。

30 行目から (10) として、動物用医薬品関係の追加資料ということで、さけの薬物動態試験について記載しております。

まず、(10) のさけ①の試験でございますが、水温の条件を変えまして、テフルベンズロンを単回強制経口、あるいは 7 日間連続混餌投与した試験でございます。こちらの結果につきまして、血漿中の薬物動態パラメータを次の 17 ページの表 8 にまとめております。

血漿中濃度は、強制経口投与の試験では 9 から 24 時間後、7 日間の連続混餌投与では約 3 日後で最高濃度に達しております。また、こちらのページの 6 行目から、さけにおけるテフルベンズロンの生物学的利用率について記載しておりますが、9℃では約 4%、13～14℃で約 9%と低かった旨を記載しております。

こちらの試験につきましては、本日御欠席の舞田先生より修正とコメントをいただいております。コメントにつきましては、こちらのページの下ボックスにございます。まず、こちらの評価書案中の経口投与と混餌投与という記載についてでございますが、魚の場合には経口投与とした場合には、通常、強制経口投与が一般的なので、こちらの「経口投与」と「混餌投与」という記載については、「強制経口投与」と「混餌投与」という形に修正すべきではないかという御意見でございます。

この御意見を受けまして、先ほどの 16 ページの 32 行目等で、赤字二重下線で修正しておりますが、さけを用いた試験で「経口投与」と記載している箇所につきましては、評価書案全般におきまして「強制経口投与」に修正させていただいております。

次のコメントは、17 ページの表 8 の内容についてでございますが、単回強制経口投与での最高濃度が 7～8℃より 9℃のほうが低いということで、こちらの 17 ページの 7 行目には、「温度依存性の吸収が示された。」という記載がされていたのでございますが、この記載については、こちらのデータからは適切ではないのではないか、また、何らかの説明を記載すべきではないのではないかという御意見をいただいております。

こちらの記載につきましては、参照の EMEA の評価書からそのまま引用したものでございますが、いただいた御意見をもとに、こちらの 7 行目にございまして、「温度依存性の吸収が示された」という記載については削除させていただきまして、結果のみを記載させていただく形に修正させていただいております。

それから、舞田先生からの三つ目のコメントでございます。こちらにつきましては、4 行目

のテフルベンズロンを単回静脈内投与した試験の記載についてでございます。舞田先生から、魚については静脈のみの投与は困難であるということで、こちらの「静脈内投与」につきましては「血管内投与」に修正すべきという御意見をいただいております。こちらの御意見に基づきまして、この 4 行目の静脈内投与につきましては、血管内投与という形に修正させていただいております。

それから、舞田先生からの御意見といたしまして、18 ページの一番上のボックスの最後の部分になりますが、こちら血管内投与における血漿中濃度に関する和訳について、事務局から御質問させていただいていたものについての回答という形でいただいております。

事務局では、「平均血漿中濃度」という記載をしていたところでございますが、こちらの記載については、「peak」ともともとの英語の原文では記載があるということで、「平均血漿中最高濃度」ではないかという御意見でございます。この御意見に基づきまして、先ほどの 17 ページの 5 行目の部分の記載でございますが、「平均血漿中最高濃度」と修正させていただいております。

これらの舞田先生からの御意見に基づきます修正につきましては、後ほど御審議いただければと考えておりますので、よろしくお願いいたします。

次に、18 ページの 2 行目からが（11）のさけの②の試験となっております。こちらは¹⁴C で標識いたしましたテフルベンズロンをさけに単回強制経口投与した試験となっております。6 行目からございますとおり、最高放射能濃度は胆嚢、肝臓及び腎臓でみられております。筋肉及び皮膚では投与 24 時間後に最高濃度に達しまして、その後 4.7 及び 6.5 日の消失半減期で低下しております。

また、いずれの臓器等においても主要な代謝物は未変化体のテフルベンズロンでございました。また、微量の代謝物といたしまして、腎臓からは 2-hydroxy- 及び 3-hydroxy-teflubenzuron、肝臓からは代謝物 H が同定されているということでございます。

次に、21 行目からはさけの③の試験でございます。

こちらの試験では、非標識のテフルベンズロンを 6 日間連続混餌投与した後に、¹⁴C で標識いたしましたテフルベンズロンを単回投与しております。

結果につきましては、次の 19 ページの 2 行目から記載がございます。最高放射能濃度は投与 1 日後の肝臓でみられております。筋肉及び皮膚においても投与 1 日後に最大放射能濃度を示しております、消失半減期についてはそれぞれ 2.6 日及び 3.6 日でございました。

代謝物につきましては、先ほどと同様に主要な代謝物は未変化体テフルベンズロンとなっております。

また、12 行目からございますとおり、肝臓から 3 種類の代謝物が検出されております。そのうち 2 種類につきましては 3-hydroxy-teflubenzuron と代謝物 G が同定されたということでございます。

こちらの 16 行目から EMEA の評価書の記載に基づきまして、事務局で「反復投与による

最終投与量から算出された残留割合が、推奨された完全な反復試験から得られた結果と同様であるというようなデータは得られていない」というような記載をさせていただいております。こちらの記載の内容につきまして、下のボックスにございますとおり、舞田先生から御意見をいただいております。御意見の内容といたしましては、この記載にございます推奨された完全な反復投与試験について、少しわからないので脚注で説明したほうがよい、あるいは、この記載について削除しても差し支えないのではないかという御意見でございました。

こちらの記載につきましては、通常のさけに使用される用法といたしまして、7 日間の連続の混餌投与となりますが、この試験では、放射標識したテフルベンズロンの最後の 1 日だけの投与量に基づく放射活性で代謝物の残留割合を算出しているということで、投与開始 6 日間の非標識の残留割合については考慮されていないと考えられますので、EMEA ではこのような考察を行っているのではないかと事務局では考えているところでございます。

そのため、事務局といたしましては、こちらの 19 ページの 16 行目からございますとおり、この見え消しの記載のような形で、「反復投与による最終投与量から算出された代謝物の残留割合は、推奨用量における反復投与から得られた結果と同様であるというデータは得られていない」と修正させていただいております。こちらの記載につきましては、この修正が妥当であるか、あるいはこの記載について削除しても差し支えないかどうかにつきまして、後ほど御審議いただければと考えております。

次に、こちらのページの 22 行目から (13)、さけの④の試験でございます。

こちらの試験では、非標識のテフルベンズロンを 13 日間混餌投与した後に、放射標識したテフルベンズロンを単回投与しております。こちらの試験でも、最高放射能濃度は肝臓中でみられておりまして、投与 1 日後の筋肉及び皮膚の残留放射能濃度は、それぞれ 153 及び 218 ng/g で、その後低下したということでございます。また、初期の消失半減期につきましては、それぞれ 3.8 及び 5.5 日であったということを記載しております。

次に、残留試験について御説明いたします。

追加いたしました残留試験につきましては、27 ページでございます。

③にさけの残留試験ということで、まとめさせていただいております。

こちらは、大西洋さけにテフルベンズロンを 7 日間、または 14 日間混餌投与した試験でございます。

結果につきましては、次のページの表の 16 に示しておりますが、最も高い残留濃度につきましては、この 7 日間連続投与群の投与後 1 日の皮膚でみられました 1,310 ng/g でございます。また、皮膚付き筋肉におけるテフルベンズロンの消失半減期につきましては 3.4 日で、組織中濃度は 24 から 35 日後に、30~40 ng/g で定常状態となったとしております。また、この理由については、おそらく試験系内に認められたテフルベンズロンの背景濃度によるものではないかということを記載させていただいております。また、14 日間の投与におきましては、初期の消失半減期は 4.8 日で、組織中濃度につきましては、最終投与 24 から 35 日後に 25~

50 ng/g で定常状態となったとしております。

長くなりましたが、残留試験まで以上でございます。御審議のほどよろしく願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

こちらのテフルベンズロンですが、農薬としての用途のほか、海外では動物用医薬品としての用途があるということです。また、先ほど御説明がありましたように、既に農薬専門調査会での審議は終了し、ADI の設定についてもその案が了承されているということです。

本剤ですが、

農薬専門調査会での審議が終了しているということで、本専門調査会ではリレー審議を行うという形になります。

9 ページになりますが、御説明いただきましたように、さけの外部寄生虫の駆除を目的として使用されているということで、16 ページからのさけの体内での代謝、それから、27 ページのさけの残留試験に関してこれから審議していきたいと思います。

それでは、16 ページを開いていただきまして、(10) さけ①になりますが、これに関しまして、本日御欠席の舞田専門委員から、修文あるいはコメント等をいただいています。これに関しまして、その修文も提示していただいています、これに関しまして御意見等ありましたらお願いいたします。

一点は、「強制経口投与」という修文です。もう一点は、「温度依存性」という表現は適さないということで修文をいただいております。もう一点は、動脈、静脈の区別がつかないので「血管内」という表現にされたということです。

また、18 ページの上にあります、訳文として「mean peak」というこの「peak」を加えた表現として「最高濃度」という修文をいただいています、いかがでしょうか。

EMEA の評価書評価という形になりますが、山崎先生、何か御意見があればお願いいたします。

○山崎専門委員 いただいた修正後の表現は適切であると思います。

○山手座長 ありがとうございます。

早速ですが、宮田先生、何か御意見あればお願いいたします。

○宮田専門委員 私も同感です。

○山手座長 ありがとうございます。

青山先生、お願いします。

○青山専門委員 素人で恐縮ですが、19 ページまで続けて、今御議論いただいておりますか。

○山手座長 今は、16 ページの(10)のさけ①ということについてお願いしています。

○青山専門委員 それでは、さけ③で後ほど意見を言わせていただきます。

○山手座長 それでは、続きまして、さけの②の試験ですが、こちらに関しましては特段コメントは寄せられておりませんので、③に関しまして、それでは審議していきたいと思います。

こちらに関しましては、舞田先生から御意見を頂いております。19 ページの 16 行目から 18 行目の記載ですが、これに関しては、EMEA の評価書から持ってきていますが、削除でもよろしいのではないかという御意見もありますが、これも含めまして審議をお願いいたします。青山先生、よろしくお願いします。

○青山専門委員 単に日本語の表現のことにすぎませんが、19 ページの 16 行目ですが、反復投与による最終投与量というのは、少し日本語として意味がわかりにくく感じるので、「7 日間反復投与試験の最終投与量」というような文言にしていただけると、私は個人的には非常に理解しやすいと思うのですが、いかがでしょう。

○山手座長 ありがとうございます。

この文章に関しましては、舞田先生からは特になくてもよいのではないかという御意見も来ていますが、青山先生の御意見では、7 日間反復投与という言葉を入れて、このまま残したほうがよいのではないかという御意見と理解させていただいてよろしいでしょうか。

○青山専門委員 はい。

○山手座長 そのほか、代謝関係のご担当の先生方で何か御意見があればお願いいたします。

○山崎専門委員 この記載は残すべきであると考えます。事務局案のとおりで結構だと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

となりますと、お二方の御意見を反映して、(12) さけの③になりますが、19 ページの 16 行目から 18 行目の文章は残すという形で進めさせていただきたいと思います。ただ、青山専門委員から御意見をいただきましたように、7 日間反復投与という言葉を追記するという事です。すみません、もう一度、修文の文言をお聞かせ願えますか。

○青山専門委員 ここの冒頭を、「7 日間反復投与試験の最終投与量から算出された」という表現にされると読みやすいと思いますが。

○関口課長補佐 わかりました。ありがとうございます。そのように修正させていただきたいと思います。

○山手座長 それでは、このさけの薬物動態に関しましていかがでしょうか、19 ページの(13)のさけの④もありますがよろしいでしょうか。

特にないようでしたら、27 ページのさけの残留試験になります。

これについては特にコメントは寄せられていないようですが、基本的には、この剤は皮膚に残留するということと、24 から 35 日後には定常状態に戻るとというのがポイントかと思います。こちらに関しまして御意見等があればいただきたいのですが、よろしいでしょうか。

それでは、残留試験はこの形で進めさせていただきたいと思います。

それでは、引き続き、事務局御説明をよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 続きまして、毒性試験、それから食品健康影響評価等について簡単に御説明させていただきます。

30 ページをお願いいたします。

15 行目からでございますが、10.として亜急性毒性試験を記載させていただいております。

亜急性毒性試験といたしましては、こちらの16行目から(1)のラットを用いた90日間の試験、それから次のページの31ページでございますが、12行目から(2)のマウスを用いた90日間の試験、それから次の32ページの4行目からでございますが、イヌを用いた90日間の試験がございます。

これらいずれの試験におきましても、血液生化学的検査におけるAST等の増加、あるいは、病理組織学的検査における小葉中心性の肝細胞肥大といった肝臓に関連した所見がみられております。

次に、33ページをお願いいたします。

11.慢性毒性及び発がん性試験でございます。

こちらのページの25行目から(2)のラットを用いた120週間の慢性毒性/発がん性併合試験、それから次の34ページの(3)のラットを用いた2年間の慢性毒性/発がん性の併合試験について記載しております。これらいずれの試験につきましても、先ほどの亜急性毒性試験と同様に、肝臓に関連した所見が得られております。また、発がん性については、これらの試験では認められなかったという結果になっております。

次に、35ページをお願いいたします。

14行目から(4)のマウスを用いた78週間の発がん性試験を記載しております。

本試験の非腫瘍性の病変の所見につきましては、次の36ページの表33にまとめられております。こちらにございますとおり、本試験におきましても、肝臓に関する所見が得られております。本試験の最小投与量でございます15ppm投与群の雄のマウスで肝細胞の肥大がみられていることから本試験から得られました雄の最小毒性量、LOAELでございますが、こちらを15ppm、2.1mg/kg体重/日相当としております。こちらのLOAELが本評価書案における毒性に係る最も低い値となっております。

また、こちらの下の表34には本試験におきます肝細胞腺腫、それから肝細胞癌の発生頻度について示しております。こちらにございますとおり、375ppm投与群の雄、こちらで肝細胞腺腫に有意な増加がみられたという結果となっております。

次に、こちらのページの15行目から12.生殖発生毒性試験を記載しております。

生殖発生毒性試験につきましては、こちらのページの16行目、次の37ページの9行目からでございますラットの2世代の繁殖試験、それから37ページの24行目から次の38ページにかけて、ラットとウサギを用いた発生毒性試験、こちらも2試験ずつでございますが、記載されております。これらの試験につきましては、いずれも繁殖能に対する影響、あるいは催奇形性は認められなかったという成績でございました。

こちらの生殖発生毒性試験につきましては、渡邊先生よりコメントをいただいております。

大変申しわけございませんが、評価書案に反映させる時間がございましたので、本日、別紙でまとめをさせていただいております。こちらの机上配付資料 1 という 1 枚紙をご覧ください。こちらが渡邊先生からいただいた御意見でございます。

まず、12の(1)の2世代繁殖試験(ラット①)でございますが、評価書案ですと36から37ページに記載がされているものでございます。こちらの試験の表35に平均検体摂取量がございしますが、こちらの表の数値が EMEA の評価書と異なっているのではないかというような御指摘でございます。

こちらの表の記載につきましては、本剤の農薬抄録をもとに農薬専門調査会で取りまとめたものでございます。農薬抄録につきましては本日お配りしておりませんでした、お二人に1冊という形でございますが、至急お配りさせていただきたいと思います。申しわけございません。

また、EMEA 評価書でございますが、紙ファイルで配付しております参考資料の3をご覧くださいと思います。紙ファイルを開いていただいて、タグに参考資料3という紙がございしますが、それ以降がテフルベンズロンの資料となっております。

参考資料3の4ページに EMEA の評価書でございますが、同ページの一番下に9. ということで、2世代繁殖試験が記載されております。こちらの EMEA 評価書の検体摂取量の数値と本評価書案の表35の数値が合っていないのではないかという御指摘でございます。

こちらの評価書の表35については、今お配りした農薬抄録の193ページの表から、記載をさせていただいたものでございます。

こちらの参考資料3の4ページにございます EMEA 評価書の雌の検体摂取量の数値につきましては、親世代につきましては、こちらの農薬抄録の表の妊娠期間の摂取量、F₁ 世代については、農薬抄録の表の授乳期間の摂取量を参照しているようでございます。

なお、雄につきましては、全て農薬抄録の表の交配までの1から10週間における摂餌量で記載がされております。

雌につきましては、こちらの評価書案の表35では、P 世代及び F₁ 世代ともに交配前の1から6週間の値を記載しているということで、参照している値が違うため数値に異なっているという状況でございます。

こちらについては以上でございます。続きまして、また机上配付資料1に戻っていただきたいと思いますが、こちらの(3)の発生毒性試験(ラット①)でございます。

こちらにいただいたコメントでございますが、EMEA では最高用量で胎児数のわずかな減少が認められたとしておりまして、無毒性量は胎児で50 mg/kg 体重/日と設定していますが、どの程度体重変化があったのか確認してくださいという御意見でございます。

こちらにつきましては、農薬抄録の205ページから206ページ、ラットにおける催奇形性試験でございます。本評価書案につきましては、こちらの資料をもとに記載しております。EMEA の評価書につきましては、こちらの参考資料3の5ページ目の一番上の10に記載が

ございますので、あわせて御参照いただければと思います。

農薬抄録におきましては、205 ページの下の結果にありますとおり、高用量の 250 mg/kg 体重/日の生存日数が少なかったが、着床数が少ないことに起因する変化であり、検体投与の影響ではないとされております。

なお、体重については、次のページの表にございますとおり、親動物の体重変化については特段記載がなく、胎児動物について記載されておりますして、対照群と差はみられないという結果でございました。

こちらについては以上でございます。続きまして、また机上配付資料 1 にお戻りいただきまして一番下の（6）の発生毒性試験（ウサギ②）について、渡邊先生からいただいたコメントでございます。いただいたコメントは机上配付資料 1-1 の裏側にございますが、肝臓の断面粗造について確認してくださいということと、また、母動物の無毒性量について、EMEA 評価書では設定しておりませんが、確認してくださいという御意見をいただいております。

こちらにつきましては、農薬抄録の 216 から 218 ページのウサギにおける催奇形性試験参照しております。EMEA 評価書につきましては、先ほどのラットの発生毒性試験と同じ参考資料 3 の 5 ページの 10 に記載がございますので、御参照いただければと思います。

こちらの農薬抄録の 216 ページの一番下から次の 217 ページにかけて結果の記載がございますが、帝王切開時の母動物の剖検の結果、肝臓断面の粗造化の発生数が対照群に比べて 1,000 mg/kg 体重/日投与群で多く、検体投与による影響によると考えられたということとしております。

この断面の粗造化については、余り細かい記載がされておりますませんが、母動物につきましては、肝臓断面の粗造化に影響をとりまして、農薬専門調査会では無毒性量を 1,000 mg/kg 体重/日未満と設定したということでございます。

それから、こちらのウサギの（6）の試験につきましては、机上配付資料の裏側の 2 ページ目の一番上の 1 行目にございますとおり、「1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で」というところで投与群と母動物の間に「の」を追加する修文を渡邊先生からいただいております。

事務局といたしましては、この生殖発生毒性試験の記載につきましては、農薬抄録の記載に基づいて、農薬専門調査会で了承された内容でございますので、リレー審議という取り扱いも踏まえ、大きな問題がなければ、このままの記載とさせていただきたいというように考えております。

また、この（6）の投与群と母動物の間に「の」を入れるという修文につきましては、反映させていただきたいと考えております。こちらにつきましても、後ほど御審議いただければと考えております。

長くなって申しわけありません。続きまして、資料 6 の評価書案に戻っていただきまして、こちらの 38 ページをお願いいたします。

30 行目から 13. 遺伝毒性試験を記載しております。結果につきましては、次の 39 ページ

の表の 37 に原体での遺伝毒性試験の結果を、それから 39 ページから 40 ページにかけまして、表の 38 に代謝物及び原体混在物での遺伝毒性試験の結果をまとめておりますが、原体、あるいは代謝物等につきましては、いずれも遺伝毒性陰性という結果になっております。

次に、41 ページをお願いいたします。

14. その他の試験でございます。こちらでは、先ほど 35 ページにございましたマウスを用いた 78 週間の発がん性試験でみられた所見である肝細胞肥大、それから肝細胞腺腫の発生メカニズム等につきまして考察を行っております。

まず、3 行目から①の肝細胞肥大のメカニズムについて検討されております。結果につきましては、こちらの 12 行目からございますとおり、こちらテフルベンズロンの投与における肝細胞の肥大につきましては、本剤による肝臓の薬物代謝酵素が誘導された結果生じることが示唆されたということでございます。

また、肝細胞腺腫の発生機序につきましては、こちらの 23 行目の（2）の肝発がんプロモーション作用の検討試験が実施されております。

結論でございますが、次の 42 ページの 7 行目からございますとおり、テフルベンズロンにつきましては、こちらの試験の条件下でラットにおいて発がんプロモーション作用を有することが示されたが、その作用は弱いとされております。したがって、本剤はマウスにおいても肝腫瘍のプロモーション作用を有する可能性が示唆されたということとしております。

次に、43 ページをお願いいたします。Ⅲ. 食品健康影響評価でございます。

こちらにつきましては、動物用医薬品関係として 8 行目からさけの動物体内運命試験、薬物動態試験でございますが、そちらの内容について記載しております。こちらにつきましては、先ほどの舞田先生からの御指摘に基づきまして、「経口投与」については「強制経口投与」とさせていただいております。また、「温度依存性の吸収」につきましては削除させていただいております。

また、18 行目からは、さけの残留試験結果について記載しております。

また、こちらのテフルベンズロンの結論でございますが、25 行目からございますとおり、マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められましたが、メカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたとしております。

また、31 行目からございますとおり、各試験で得られた無毒性量、または最小毒性量のうち、最小値がマウスを用いた 78 週間発がん性試験の LOAEL、2.1 mg/kg 体重/日であったということで、こちらを根拠といたしまして、安全係数として種差 10、個体差 10、また LOAEL を用いたことによる追加の 2 を適用いたしまして、安全係数 200 で除しました 0.01 mg/kg 体重/日を ADI として設定したとしております。

これらの動物用医薬品として追記させていただいた内容につきまして、御審議をいただきますとともに、農薬専門調査会で設定された ADI につきまして、御追認いただけるかどうか

ついて御審議いただきたいと考えております。

説明は以上でございます。御審議のほどよろしく願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

ただいま 28 ページからの毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、それから食品健康影響評価まで御説明いただきました。

まず、毒性試験に関しまして、特段御意見等は寄せられておりませんが、いかがでしょうか。本剤は肝細胞肥大を起こすというのが特徴であるということ、それから、35 ページになりますが、ADI の設定根拠となったマウスの 78 週間発がん性試験、こちらの試験においては肝臓の腫瘍、最高投与群で、特に雄に限って肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計数が有意に増加したということです。これに関しましては、41 ページになりますが、プロモーション作用であるということがその他の試験に記載されています。

ここまで毒性試験、この点に関しまして御意見等がありましたら、コメント等がありましたらお願いいたします。小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 一貫した変化がみられておりまして、特に追加することとはございません。

○山手座長 ありがとうございます。私も、毒性病理専門ということでみさせていただきますが、評価は適切になされているかなと思います。

それでは、続きまして生殖発生毒性試験に関しまして、渡邊先生から幾つかコメント、あるいは調べてくださいという依頼が来ています。まず、(1) 2 世代繁殖試験（ラット①）ですが、これに関しましては、渡邊先生、いかがでしょうか。農薬抄録を採用された評価であるということです。

○渡邊専門委員 3 点のご確認をお願いしました。まず、ご丁寧にご説明いただきましてありがとうございます。

座長が言われましたように、農薬専門調査会で、既に審議されていることで、私として特に異論ございません。また、表 35 の中身につきましても理解できましたので、これで結構です。

また、その他の 2 点につきましても、今ご説明いただきましたので、これで結構かと思います。

○山手座長 それでは、渡邊先生からコメントをいただきました発生毒性（ラット①）ですか、こちらに関しましても、わずかな減少というのは着床数が少なかったということが農薬抄録に記載されていますので、御理解いただいたということでよろしいでしょうか。

続きまして、発生毒性試験（ウサギ②）の肝臓の所見ですね。断面粗造がみられておりますが、この本体は一体どういうことかという御質問だと思います。農薬抄録だけでは少しわからないということになりますが、毒性試験で肝細胞の肥大とかありますので、そのあたりが少し反映された肉眼所見かなと、私は思います。この辺に関しまして、青山先生、お願いします。

○青山専門委員 一つだけ追加コメントさせていただきますと、EMEA 評価書の記載をみますと、「a NOEL for maternal toxicity could not be established」で、無毒性量ではなくて、

無作用量がとれなかったというだけで、つまり肝臓の影響はアドバースとはとっていないよと
いうことで、整合性はとれていると思いますので、これを農薬専門調査会は毒性ではないとい
う判断をされたということで、尊重されてもよろしいのではないかと、私は思いました。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

今いただいたコメント、ウサギの発生毒性試験でしょうか。

○青山専門委員 はい。

○山手座長 わかりました。

こちらの試験は、投与量が対照群と 1,000 mg/kg 体重/日しかないので、これだけではなか
なか評価にはつながらないと思いますが、そういうことで渡邊先生もよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 専門分野でないのですが、この断面粗造というのは、これは一般的に使われ
ているものなのですか。

○山手座長 小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 断面といったほうが聞きやすい言葉ではあると思うのですが。問題がなけれ
ば、断面がよろしいのではないのでしょうか。

○山手座長 臓器があって、これに割を入れて、本来ならば断面という言葉がより一般的だと
思うのですが、これは断面という言葉で修文したほうがわかりやすいかもしれません、断面
でも、いかがでしょうか。こちらは農薬専門調査会で既に審議されておりますので、断面とい
う言葉でも意味合いはわかるので、このまま残してもいいかなと思うのですが、よろしいでし
ょうか。ありがとうございます。本来ならば断面、それが粗造ということで、恐らく肝細胞の
腫大、肝小葉の腫大のようなものが想像されますが、こちらの記載はそのままということで進
めさせていただきます。

それでは、生殖毒性試験の以降の審議に進みます。本剤はプロモーション作用としてマウス
に肝臓の腫瘍があったということも含めまして、遺伝毒性試験の評価を検討したいと思います
が、能美先生、こちらに関しましていかがでしょうか。

○能美専門委員 コメントはございません。このままで結構と思います。

○山手座長 石川さと子先生もいかがでしょうか。

○石川さと子専門委員 私もこのままで結構だと思います。

○山手座長 その他の試験に関しましては、特段コメント等寄せられておりませんので、先に
進みたいと思います。43 ページの食品健康影響評価をご覧ください。

こちらに関しましては、本日審議しました動物用医薬品としてのテフルベンズロンの用途と
して、特にさけを用いた体内運命試験、それから残留試験の記載がなされています。この辺の
記載に関しまして、修文あるいはコメント等ありましたら、お願いいたします。

ないようでしたら、31 行目以下になりますが、農薬専門調査会の審議結果も含めて、本日
の動物用医薬品専門調査会として確認していきたいと思います。マウスを用いました 78 週間

発がん性試験、こちらの LOAEL になりますが、最小毒性量 2.1 mg/kg 体重/日、こちらを根拠に、最小毒性量を用いたということで追加係数 2 を加えていますが、安全係数 200 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を ADI と設定するとされております。こちらを追認するという形になりますが、こちらに関しまして御意見等ありましたら、お願いいたします。

それでは、御意見等ないようですので、本専門調査会におきましても、テフルベンズロンの ADI として 0.01 mg/kg 体重/日を追認するという事で、審議を終わりたいと思います。

○関口課長補佐 それでは、本日、こちらの 19 ページの 16 行目の記載の部分について、青山先生から修文をいただきましたので、その部分等について修正をさせていただきまして、専門委員の先生方に御確認いただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

本案につきましては、食品安全委員会に報告後、意見・情報の募集手続をいたします。また、意見募集で御意見が寄せられた場合には、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、改めてまたこちらの専門調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

ありがとうございました。

○山手座長 どうもありがとうございました。

それでは、次の審議に入ります前に少し休憩したいと思います。あちらの時計で 25 分ぐらいまで休憩した後、次の剤の審議に入りたいと思います。

(休 憩)

○山手座長 それでは、そろそろ時間が来ましたので、よろしいでしょうか。

それでは、続きまして動物用医薬品「クロルプロマジン」について、事務局から御説明、よろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、資料 7 の説明に入ります前に、山添先生から一点、文献を御提供いただきましたので、皆様に配付させていただきました。発がん性関係の分野の文献ですので、そちらの審議に入ったときに、改めて御紹介させていただきます。

それでは、資料 7 をお願いいたします。

まず、4 ページの審議の経緯をお願いいたします。

このクロルプロマジンでございますが、いわゆるポジティブリスト制度の導入に際しまして、食品において不検出とされる成分と設定されているものでございます。

2012 年に評価要請がございまして、今回御審議いただくものでございます。

それでは、6 ページをお願いいたします。

I. の評価対象動物用医薬品の概要でございます。

まず、用途でございますが、このものは鎮静剤でございます。化学名、分子式、分子量、構造式につきましては、こちらに記載させていただいたとおりでございます。

23 行目から 7、使用目的及び使用状況でございます。このクロルプロマジンにつきましては、フェノチアジン系の鎮静及び抗嘔吐剤でございまして、主にドーパミン、ノルエピネフリ

ン、セロトニン受容体を阻害することによって、中枢神経系のそれらの作動性神経作用を抑制すると言われてございます。

海外では、ヒト用医薬品として塩酸塩が統合失調症等の精神疾患の治療に使われておりまして、日本でもヒト医薬品としての承認はございます。

30 行目の承認に脚注 1 を振らせていただいておりますが、ヒトにおける用法・用量を追記しております。成人では、通常、塩酸塩として 1 日 30～100 mg、精神科領域において使う場合には、通常 1 日 50～450 mg を分割経口投与とするということが、添付文書にございます。

31 行目でございますが、動物用医薬品としての承認はございません。

7 ページの上でございますが、ポジティブリスト制度導入に際しまして、食品において不検出とされる農薬等の成分でございます。この不検出に関しまして、海外の評価について先に御説明させていただきます。

この資料 7 の 27 ページをお願いいたします。

Ⅲ. の食品健康影響評価でございますが、こちらに海外における評価を記載させていただいております。

まず、JECFA における評価でございますが、このものにつきましては、毒性学的データが不足していること、それから、ヒトにおける長期間投与、薬剤の作用の範囲、あるいは少用量で行動の変化を起こすといった観点から ADI を設定することができなかったという評価をしているものでございまして、さらに食用に供する動物に使用してはならないということを提案している物質でございます。

また、EMEA でも評価を行っているのですが、JECFA の結論、提言を考慮しまして、また、適切な毒性学的データも提出されなかったということを理由に ADI を設定できないと結論してございます。

このような海外の評価がございましたので、7 ページに戻りますが、このポジティブリスト制度の導入のときには、食品において不検出という措置がリスク管理機関でとられているものでございます。

それでは、資料 7 の 7 ページから説明を続けさせていただきます。

まず、安全性に係る知見の概要でございます。

こちらの評価書案でございますが、JECFA、EMEA の評価書を中心に評価書評価ということとでまとめを行っております。

まず、9 行目から薬物動態試験でございます。（1）吸収・分布でございますが、クロルプロマジン は腸管から吸収されるということ、それから肝臓で代謝されるということが報告されてございます。血中に入りますと血漿のタンパク質と結合しまして、その結合率は 90%以上という報告でございます。

13 行目から①として網かけがございまして、訳の御確認をお願いしたく、19 行目にありますボックスに事務局よりとして記載してございます。

①の訳につきましては、青山先生からコメントとともに修正案をいただきましたので、それらを評価書案に反映させていただいております。13 行目でございますが、ヒトに投与しますと、投与数週間後に血中濃度が低くなるということから、このクロルプロマジンはその物質自身の肝臓における代謝、それから抱合を促進させる可能性があるということが示されたということでございます。

それから、15 行目から②とございますが、こちらについても、訳の御確認をお願いしているところでございます。19 行目からのボックスに、松尾先生と青山先生のお二人から修正案をいただいているところでございます。後ほど御確認いただければと思います。内容としましては、吸収後クロルプロマジンは体中に広く分布すること、それから、物質が脂質親和性であるということから、細胞膜の安定性や流動性に影響を及ぼす濃度に、膜内濃度を到達させるということが、JECFA で報告されているものでございます。

21 行目からでございますが、こちらは、黄色に塗っております部分は、医薬品の添付文書をもとに、ヒトに単回経口投与したときのパラメータを追記させていただいています。

結果でございますが、8 ページの表 1 にまとめてございますが、100 mg を投与しますと、その半減期は 30.5 時間でございました。

それから、4 行目から (2) 代謝でございます。主要な代謝経路は水酸化、それから、グルクロン酸抱合とのことでございます。代謝物につきましては、ヒトでは 10~12 種類できるとのことでございます。

9 行目にございますが、ヒトを含む幾つかの動物種では、N-オキシド代謝物ができますが、こちらは親化合物に再度還元されるとのことでございます。

(3) としまして、排泄でございます。

イヌにおける生物学的半減期は 6 時間。山羊では、静脈内投与でございますが、血漿中の消失半減期は 1.51 時間とのことでございます。また、乳汁中にも排泄されるのですが、この濃度は血漿中よりも高いという結果でございます。

また、20 行目でございますが、ヒトで最終投与 16~18 か月後でもクロルプロマジン、それから、その代謝物が尿中から検出されるとの報告もございます。

23 行目からは (4) 薬物動態試験 (豚) でございます。

豚に単回筋肉内投与をして各組織中のクロルプロマジンの濃度が測定されております。血漿中最高濃度につきましては、0.01~0.015 µg/mL と記載のとおりでございます。主に投与 0.25~1 時間後にみられたとのことでございます。

それから、その他の組織中濃度につきましては、こちらに記載のとおりでございます。

29 行目の後半にあります、組織中の代謝物のデータにつきましては、不十分であったため評価できなかったとのことでございます。こちらは松尾先生から修文をいただいております。ありがとうございました。

33 行目からは、肝シトクロム P450 の誘導についてと、黄色の網かけをさせていただいて

おります。こちらは、本日御欠席であります吉田敏則先生から御提供いただいた文献をもとに追記させていただいております。

酵素誘導を確認している文献でございますが、ラットに 4 日間腹腔内投与を行ったものでございます。クロルプロマジン総 P450 量については影響を及ぼさない範囲で CYP2B、それから CYP3A 分子種を誘導したということでございます。

こちら、修文につきましては、吉田敏則先生と山崎先生からいただいております。ありがとうございます。

4 行目からは残留試験でございますが、今回提出された資料、参照した資料には記載がないということでございます。

薬物動態、代謝、残留試験につきましては以上でございます。御審議のほどよろしく願いたします。

○山手座長 ありがとうございます。

クロルプロマジンの審議に入りたいと思います。今御説明いただきましたように、6 ページにありますように本剤は鎮静剤であるということ、6 ページの下に書いてありますが、ヒトでは医薬品としてこのような神経症状を示す患者さんに使用されているということです。

その一方で、日本ですが、ヒトでの医薬品との承認はあるが、動物用医薬品としての承認はないということです。

また、7 ページの上のあたりでは、ポジティブリスト制度導入に伴う不検出とされる農薬等の成分であるとされています。この辺を踏まえまして審議をしていきたいと思います。

まず、7 ページの薬物動態試験ですが、(1) 吸収・分布というところ、この辺の訳文について御意見をいただいておりますが、これに関しまして、①、②というように分けて記載いただいておりますが、本日提示されました修文について、コメントいただきました松尾先生、いかがでしょうか。

○松尾専門委員 気になりましたのは、一般的に膜に、脂質に対する親和性があるかどうかということだろうと思ったものですから、「脂質親和性」という言葉を使ったほうがよいのかなというように考えたわけです。それと、あとは、少しわかりにくかったので、要するに膜の安定性とこれに対する影響を及ぼす程度の濃度まで、膜で濃度が上がるということだろうというように考えたものですから、このような修文にしたらいかがですかということです。

○山手座長 ありがとうございます。

「脂質親和性」という文言は同じように使えるとは思いますが、このあたり、青山先生からも修文をいただいておりますが、御意見があればよろしく願いたします。

○青山専門委員 すみません、私は単に日本語を読みやすくということだけしか考えておりませんでしたので。

○山手座長 わかりました。「親油性」は削除されていますが、「親油性」という言葉を用いてもよいということですか。それとも「脂質親和性」がよいということでしょうか。

○松尾専門委員 通常は、「脂質親和性」かなという気はするのですが。

○山手座長 このあたりどうでしょうか。「親油性」という表記について。

石川さと子先生、お願いします。

○石川さと子専門委員 ここをどう変えたらよいかわからなくて、意見を出していなかったのですが、「脂質親和性」という文言はもちろん間違いではないのですが、このままだと「脂質親和性」が何かに影響するというというときに、親和性が高いのか低いのかということが明確でないような気がするので、例えば「脂溶性が高いため、膜内濃度が細胞膜の安定性や流動性に影響を及ぼす濃度に到達する」など、そういうような形で読みかえてしまってもよいかと思いましたが、いかがでしょうか。

○山手座長 「親和性」という文言からは高いのか低いのかという、そういうイメージを次の文章に抱くということですので、親和性が高いからという……

○石川さと子専門委員 脂溶性が高いから。油に溶けるということで脂溶性という言葉もあります。

○山手座長 わかりました。「脂溶性」という文言ですね。

今御提案いただいた表現ですが、いかがでしょうか。

○松尾専門委員 「脂溶性」という言葉は納得できると思います。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか、専門委員の先生から御意見がないようでしたら、このあたりの文章は、石川さと子先生、松尾先生とも相談しながら座長預かりということでもよろしいでしょうか。事務局、少し文章を練っていただいて、また御提案いただければと思います。審議する上では、そういう膜の脂質に対して影響を与えやすいというのがポイントかと思っています。

続きまして、次の 8 ページになりますが、(2) 代謝、(3) 排泄、(4) 薬物動態(豚)ですが、山羊における排泄に関しましては、乳汁中に排泄されやすいというのが、先ほどの脂質に対しての親和性があるというポイントになるかと思っています。このあたり、御意見あるいは審議すべきことがあれば御提案していただければと思います。

特にないようでしたら、8 ページの下(5) 肝シトクロム P450 の誘導についてになります。本日御欠席ですが、吉田敏則専門委員から、肝シトクロム P450 の誘導について情報をいただいて、それをこちらに追記されています。

こちらについては山崎先生から修文いただいています、これに関しましてコメント等あればよろしくお願いいたします。

○山崎専門委員 特にありません。これでお願いします。

○山手座長 こちらは、試験としましてはどのような扱いにしましょうか。一つは、毒性に絡んで、その他の試験に入れたらよいのか、あるいは代謝に絡んでこちらに置いておくのがよいのかという点と、あとは参考資料扱いにするか否かということですが、この辺、山崎先生、御意見があればよろしくお願いいたします。

○山崎専門委員 このままでよいと思います。というのは、ヒトの反復投与試験で酵素誘導をみた結果、きちんと下がるということが（１）で記載されているので、それを後ろのラットを用いた試験で確認しても同じようなことがあったという意味で、このままで構わないと思います。

○山手座長 参考資料にはしないということですね。ありがとうございました。

では、そのような形で事務局、よろしくお願いいたします。

山添先生、お願いします。

○山添委員 単に用語の問題ですが、先ほどのテフルベンズロンでは、「チトクローム」という用語を使っています。確か、農薬の評価では「チトクローム」としていたので、こちらは、多分いろいろ議論はあると存じておりますが、食品安全委員会は「チトクローム」という用語を使っているの、そちらに統一していただければと思います。

○山手座長 「チトクローム」ということで、統一していきたいと思います。事務局、よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 申しわけございません。事務局内で統一させていただきたいと思います。

○山手座長 では、続きまして事務局、説明をよろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、9ページの8行目から、2. 遺伝毒性試験でございます。

（１）としまして、黄色文字で書いておりますが、当初、JECFA、EMEA の評価書を中心にまとめてございました。その際には、白地部分を記載させていただいていたのですが、吉田敏則先生から、文献の御提供がございまして、黄色部分のように追記、修正を行っております。

in vitro、*in vivo*の結果につきましては、表2、表3にまとめさせていただいております。

表2でございますが、復帰突然変異試験では陽性と陰性の結果がありまして、陰性が多く得られている状況でございます。Fluctuation test では陽性、また、次の10ページでございますが、新たに追記した試験では陰性が多い状況でございます。こちらの修正につきましては、能美先生からいただいております。

また、11ページから表3がございしますが、こちらは *in vivo* の試験でございます。全て追記した試験ですが、こちらをみますと、ショウジョウバエを用いた試験では陰性、マウスの小核では陰性と、ddY マウスでは陽性という結果で、陰性及び陽性の両方の結果があるという状況でございます。また、F344 ラットの肝臓における小核試験に関しましても陰性と弱陽性という結果でございます。

また、マウスを用いましたリンパ球、染色体突然変異試験、こちらでは陽性、それからDNA鎖切断試験では陰性、染色体異常試験では、ヒトの患者を対象に試験が実施されているのですが、詳細については不明の状況でございます。結果につきましては、陽性と陰性が両方混在しているという状況でございます。

12ページをお願いいたします。

7 行目からは JECFA 評価書に基づく記載でございます。遺伝毒性試験結果については、当初陽性があるということで、遺伝毒性を有する可能性があるということが指摘されたとございます。

9 行目の後半から 11 行目にかけて、JECFA の評価書では、ある反応性代謝中間体が DNA を含む高分子と結合することが確認されたということが報告されていますが、JECFA が参照した文献はリファレンスに記載されておりませんでしたので、事務局で確認できなかったことから、こちらの記載について削除したほうがよいでしょうかと専門の先生方にお伺いしているところでございます。

こちらに関しまして、机上配付資料 2 をお願いいたします。

時間の関係で反映できなかったコメント等をこちらに記載させていただいております。こちらにつきましては、能美先生から削除でよいと思いますというコメントをいただいております。また、石川さと子先生からコメントをお寄せいただきまして、DNA 付加体の形成が報告されているものがあるということで、光遺伝毒性に関する DNA 付加体の形成に関しては、そちらで追記したらいかがでしょうかという御提案をいただいております。

この付加体に関する文献につきましては、机上配付資料 2 をめくりまして、3 ページから 9 ページまでの文献でございます。今般追記した光遺伝毒性は後ほど説明いたします。

資料 7 に戻らせていただきます。

12 ページの 14 行目から遺伝毒性のまとめとして記載させていただいております。*in vitro* では陽性を示しているものがありますので、遺伝毒性を示す可能性が示唆されたとさせていただいております。また、*in vivo* の試験が当初の案ではなかったもので、最終的に遺伝毒性については確認できないという内容を事務局案としてございましたが、吉田敏則先生からいただきました文献をもとに、追記、修正をさせていただいております。

ショウジョウバエを用いた体細胞突然変異試験、組換え試験、それから伴性劣性致死試験、マウス、ラットを用いた小核試験、優性致死試験、ハムスター、ヒトにおける姉妹染色分体交換試験、ラット肝細胞における DNA 鎖切断試験では陰性の結果が得られたということでございました。ただ、小核試験で弱陽性となった場合があるということですが、その原因はラット及びマウスの体温低下が原因であったと、能美先生から修文いただいております。

しかしながら、クロルプロマジン服用したヒト患者において、陰性と陽性の結果が混在しており、最終的に生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性については判断できないとさせていただいております。現状では、この範囲でのデータしかない状況でございます。

13 ページのボックスの二つ目に、能美先生からいただいたコメントを記載しております。ヒトの患者でのデータはどのように扱うかについて、専門家の意見を聞いたほうがよいのではないのでしょうかというコメントでございます。

最終的な遺伝毒性のまとめ方、判断の仕方につきまして御審議いただければと考えております。

それから、13 ページの 2 行目から光遺伝毒性ということでまとめさせていただいております。こちら吉田敏則先生から文献の御提供がございまして、修文につきまして能美先生からいただいているところでございます。

表 4 にまとめてございますが、全て *in vitro* の試験でございまして、復帰突然変異試験、染色体異常試験、DNA 修復試験等々がございまして、こちらにつきまして、ほぼ陽性という結果でございまして。一部「陰性」「陽性」という書き方ではない部分がございますが、その他は文献のとおりに記載させていただいているところでございます。

14 ページの 7 行目でございまして、ほぼ陽性の結果を示したとさせていただいておりますが、以下の考察につきましては、今後の専門委員の先生の御意見を踏まえて作成させていただければと考えております。

まとめの方向性につきましても、御指示、御提案いただけますようお願いいたします。

また、光遺伝毒性に関する考え方につきましては、10 行目からのボックスに能美先生からいただいたコメントを記載しております。下から 2 行にあります。光遺伝毒性の評価法は定まっていないということで、ケースバイケースでの判断ということでございまして、動物用医薬品の場合には、ヒトへの暴露量が低いという点から、ヒトへの遺伝毒性は考えにくいのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

最終的に ADI の設定にかかわる部分になりますので、御審議のほどよろしくをお願いいたします。

続けて説明を進めさせていただきます。

15 ページでございまして。

3. として急性毒性試験の結果を表 5 にまとめてございます。経口投与では LD₅₀ はマウスで 135 mg/kg 体重、ラットで 210 mg/kg 体重という 3 桁の値となっております。

9 行目からが亜急性毒性試験でございまして、(1) はモルモットを用いた試験でございまして、こちらは腹腔内投与の試験でございまして。食品健康影響評価ということで、本剤について、最終的に ADI の設定が可能と判断されましても、その根拠にはなりませんので、この腹腔内投与の試験につきましては参考データとさせていただいているところでございます。

こちらの試験の結果でございまして、7 日間腹腔内投与をして、腹部の回腸、結腸、盲腸のみを採材してみているというものでございまして、腹膜表面への癒着ですとか、あるいは病理組織学的にも線維性癒着とったものがみられたというような報告でございまして。

20 行目からが、(2) 6 週間亜急性毒性試験 (ラット) でございまして。こちらにつきましても、机上配付資料 2 をお願いいたします。

こちらの 6 週間亜急性毒性試験 (ラット) と題名を振らせていただきました試験につきましては、吉田敏則先生から提供された文献をもとに追記させていただいております。

内容としましては、Wistar ラットにフェノバルビタール、あるいはクロルプロマジン 6 週間、経口で投与してございまして、その後の血漿中の肝酵素、乳酸脱水素酵素、それから甲状腺

腺にかかわるホルモン、それから肝臓、甲状腺重量の測定、下垂体を含む組織学的検査が行われております。

結果でございますが、机上配付資料 2 の 2 ページ目の事務局よりのボックスご覧ください。御提供いただきました文献は、当初は abstract のみでしたので、原案では abstract のみから記載していたのですが、事務局内で文献全体を確認しましたところ、値の増減の見方、パラメータの見方が対照群との比較ではなく、前の測定時点のパラメータと比較して増えた、あるいは減ったというような記載の仕方で行っていました。従いまして、この文献の取り扱い、あるいは評価書案の記載の仕方について御確認いただけますようお願いをさせていただいております。

1 ページ目の 22 から 26 行目の修文につきましては、寺岡先生からいただいておりますが、寺岡先生からは、血漿中の総 T_4 が増加する傾向であるということ。また、AST、ALT の活性も増加傾向であるということ。それから甲状腺濾胞細胞の肥大が両投与群の最初の 4 週間にみられたが、6 週間後に戻ったという修文をいただいております。

その下でございますが、赤字二重線の部分でございますが、組織学的病変について追記をいただいております。こちらが吉田敏則専門委員からの修文でございますが、2 ページ目にコメントも載せさせていただいておりますが、吉田敏則先生からは AST、ALT の変動ははっきりしたものではないということ、それから、甲状腺の変化もはっきりしないということで、1 週目の T_3 の低下は投与の影響のようですが、 T_4 の増加は理屈に合わないというようなコメントをいただいております。吉田敏則先生からの 22 行目から 26 行目に関する修文でございますが、本日の机上配布資料 2 では寺岡先生の修文に沿って修正しておりますが、こちらの修文案につきましては、こちらに記載されているような御提案をいただいております。

酵素の動きに関しましては、机上配付資料 2 の最後のページをご覧くださいませようお願いいたします。

こちら、吉田敏則先生から御提供いただきましたエクセル表ですが、丸がついたところで有意差が出たところのようです。先程御紹介したコメントにつきましてはこのように計算された上でいただいているという状況でございます。従いまして、こちらは文献に基づいた記載ということもございますので、まず、この文献に基づくデータの取り扱い方、それから AST などの酵素の動きに関してどうみるか、また、病理学的所見、剖検の所見、臓器重量について御確認をいただければと考えております。

では、資料 7 に戻らせていただきます。

16 ページの 10 行目をお願いいたします。

5. 慢性毒性及び発がん性試験でございますが、当初提出されました資料の中には記載がない状況でございます。先ほどお配りさせていただきました文献でございますが、山添先生からいただいております。発がん性に関する文献としてこういう情報があるので、この情報につい

て多少なりとも記載したほうがよいのではないかという御趣旨でいただいているものでございます。後ほど文献の内容、あるいは記載につきましてコメント等いただければと思います。

長くなりましたので、一旦ここで切らせていただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

遺伝毒性試験、光毒性試験、そして毒性試験までご説明をいただきました。毒性試験はほとんど充実したものが無いのですが、このあたりが本剤の評価が難しい点かと思います。

それでは、まず、9 ページの遺伝毒性試験に関しまして、事務局から提出していただいたデータに加え、さらにその後幾つか文献の提供があったということで追記されています。このあたり、能美先生、遺伝毒性試験の評価も含めて御意見いただければと思います。

○能美専門委員 大変データがたくさん出ているのですが、一方で必ずしも統一的に解釈できるようなデータにはなっていないというものですから、非常に判断に迷うというところです。

9 ページの表の 2 は *in vitro* の試験の結果でありまして、多くの場合は陰性という結果が、あるいは判定ができないというような結果になっておりますが、やはり一部で陽性の結果というのも出てきています。さらに代謝活性化、S9 を入れた状態で陽性になるというような結果もあるのですが、ヒトのリンパ球ですと S9 で陽性であるということで、この原体が遺伝毒性を持っているのか、それとも代謝物がこういう陽性の結果を出しているのかということについても、統一的な解釈に迷うというところです。

in vivo 試験につきましては、先ほど事務局からお話がありましたように、当初は *in vivo* 試験の結果がないということだったのですが、吉田敏則先生から大きな総説の文献の提供をいただきまして、表 3 にあるような形でリストが出ています。

多くの結果は陰性となっているのですが、小核試験は遺伝毒性試験の *in vivo* の試験としては代表例なのですが、これは非常に珍しい例で、マウスやラットで骨髄で陽性ないしは弱陽性の結果を与えるのですが、これは体温を低下させるためにこういうことが起きるということなのです。

従いまして、投与した後にマウスやラットの体温をきちんと維持するような形で試験を行うと小核が出てこないということで、これは国際的なワークショップでも取り上げられておりまして、小核試験で陽性になる、しかし DNA などに影響を与えずに陽性になる場合があるから気をつけなさいという警告が出ているのですが、その一つの例です。

しかし、一方で人の、これは精神病の統合失調症などの治療薬として用いられているということで、かなり古いデータではあるのですが、実際に人が摂取しておりまして、その患者さんの染色体を調べたというような文献がありまして、これについては、一部陽性というような結果も出てきているところです。このヒトのデータというのをどのように扱うかというところが、またなかなか難しいところで、*in vitro* や *in vivo* の実験動物でのデータに比べますと、確かにヒトを使っているということで、非常に重いわけですが、もう一方では、コントロールされ

た条件で実験が行われているというわけではないので、そのデータの重みというのは一体どれぐらいに考えたらいいか、そういう点でも大いに迷うというところです。

そうしたことを反映して、まとめていきますと *in vitro* としては陽性と陰性の結果が混在していて、それから、*in vivo* においては、多くが陰性という結果になっているのですが、ヒトについて、一部陽性というような結果も出ていて、現段階でこの物質について、ヒトに対して遺伝毒性は問題にならないだろうというような結論は、なかなか出せないという状況です。

従いまして、今後の課題として、本専門調査会で行われるかどうかですが、こういうヒトのデータについては、また別途、人の染色体を専門としておられるような方に専門参考人など、あるいは専門調査会の外でお話を伺って、こちらのデータをどのように読むかというようなことも考える必要があるのではないかと思います。

少しプラクティカルというか、実際的な面でいきますと、文章の 12 ページの 7 行目から 12 行目の、微生物を用いた復帰突然変異試験云々というところは、14 行目からの文章と基本的にダブっているので、9 行目から 12 行目の部分というのは削除しても差し支えないのではないかと思います。14 行目からでは、*in vitro* 試験においてはということで、その 7 行目からの結果がまとめられておりますので、それで十分ではないかというように思います。

それから、ヒトの光遺伝毒性ですか、13 ページから表 4、非常に大きな表がありまして、こちらにつきましては、このクロルプロマジンというのは光遺伝毒性のいわゆる陽性対照物質のようなものでありまして、この物質に少なくとも *in vitro* で光遺伝毒性があるということは、間違いのないということだと思います。それが果たして *in vivo* の実験動物のレベルでも出てくるのか、あるいはさらにヒトでもそうしたことが起こるのか、さらに本専門調査会で評価しているような動物用医薬品として使用した場合に、それが食品を経由してヒトに暴露されてくる、それによってヒトが日光を浴びた場合に、光遺伝毒性を出す可能性がどれぐらいあるのかということは、また別な問題ではないかなというように思うところです。

従いまして、光遺伝毒性をどのように考えるかということについては、必ずしも国際的にもコンセンサスがあるというわけではないと思うのですが、このような一種の陽性対照物質のようなものですので、ケースバイケースでどういう用途で使うかということを含めて、慎重に考える必要があるのではないかというように思うところです。

それから、修文といいますか、細かいことですが、光遺伝毒性の表 4 の一番最後にヒトアデノウイルスの不活化という試験のがありまして、私は修文したつもりだったのですが、左から二つ目のカラムの試験対象に、「ヒトアデノウイルス、野生 (WT) 及び色素性乾皮症の豚患者」となっている。これはこれは人間で、豚ではないですね。これは「*pigmentosum*」の「*pig*」だけになったので、それが残ってしまったのだと思います。

○福永評価専門官 すみません、事務局でここは修正し忘れております。能美先生からは修文をいただいております。

○能美専門委員 このような除去修復能が欠損された患者さんの細胞と、それから野生型といえますか、一般の人のヒト細胞にこのアデノウイルスを、あらかじめクロルプロマジン可視光線のもとで処理しているわけですが、どれぐらいアデノウイルスが回復してくるかということとをみている実験で、DNA に付加体ができているということを示唆しているという実験だと思います。

以上、現段階で私のコメントとして、ここでとめさせていただきます。

○山手座長 ありがとうございます。

なかなか評価が難しい剤だというコメントだと思います。*in vitro* に関しては陽性か陰性かというのも難しいと。*in vivo* に関しては、一部陽性があるという点と、人の患者さんを用いた材料で陽性と出ていると点があります。これらを本剤の用途を含めた上でどう考えていくかということかと思えます。

また、光毒性試験に関しては、*in vitro* で陽性対照物質として使われているので、こういう所見が出てくるのは当然であるというような御意見かと思えます。こちらに関して一つ、12 ページの 9 行目から 12 行目ですが、こちらの文章は削除してよいのではないかとということに加えて、これは机上配付で石川さと子先生からいただいているコメントですが、こちらを少し御説明いただけますか。

○石川さと子専門委員 項目を混ぜたコメントをしてしまって、大変申しわけなかったのですが、遺伝毒性に関していろいろ調べているうちに、DNA 付加体を単純に消してよいかどうかということで調べていくと、本日配付していただいた資料の中では、これも光遺伝毒性だったのですが、DNA の付加体ということが明記されていました。DNA 付加体ができているという事実があれば、それは遺伝毒性とやはりつながると思いましたので、単純に削除するというよりは、どこかに残したいという気持ちがあり、コメントをさせていただきました。

ただ、載せる場所としては、コメントにも書きましたように、こちらの場所にそのまま載せるではなくて、先ほど、これから考察を記載すると説明いただいた光遺伝毒性の欄に追記していただければよいのかなというように思います。

○山手座長 ありがとうございます。

机上配付資料 2 の最初のボックスに石川さと子先生からいただいたコメントがありますが、DNA 付加体というのは遺伝毒性を考える上で重要であるということで、特に光遺伝毒性、これは今の御説明では、14 ページの 7 行目以降にうまく組み込んでいくという御意見でよろしいですね、わかりました。

能美先生、そういう形の修正でいかがでしょうか。

○能美専門委員 賛成です。

○山手座長 このあたりの文言、文章については少し事務局で案文を検討していただいて、また石川さと子先生と能美先生と協議していただき、最終的には座長預かりという形で進めさせていただきたいと思えます。

それから、本剤は、基本的には国内では動物用医薬品として承認されていないということですが、能美先生から、人の患者さんを用いた遺伝毒性、これをどう評価するかということも含めて、13 ページですか、ヒト染色体の専門家の御意見を聞いたほうがよいのではという御意見です。本専門調査会では、先ほど言われましたようにどのような扱いにするかなかなか難しいところがあるのですが、基本的には、動物を介した暴露ということになるのですが、専門調査会の趣旨としましては、いかがでしょうか。

○能美専門委員 そうですね。また少し事務局ともこれからどうしようにするかということで相談させていただいて、座長の山手先生にお預けという形にいただければと思います。

○山手座長 場合によっては、このデータを専門家の先生にお送りして御意見をいただいて、そのあたりを反映させるという、そういう方向でよろしいでしょうか。そういう対応を事務局で行っていただけますか。

○福永評価専門官 わかりました。

○山手座長 それでは、結論としては、結果の判断が難しいということで、遺伝毒性ある・なしという白黒はつけられないのですが、能美先生が言われましたような点を含めて、最終的なADI 設定の判断に少しこれを勘案して考えていきたいと思います。

とりあえず議論は進めさせてもらいたいと思います。続きまして、15 ページの毒性試験ですが、ほとんど実施されていない状況ですが、まずは急性毒性試験です。それから亜急性毒性試験ですが、(1) はモルモットを用いた腹腔内投与であるということで、参考データ扱いとしております。こちらは腹腔内投与したということで、線維素性の癒着があるなど、二次的な影響はどうも出ているような所見です。

それから(2)の6週間の亜急性毒性試験ですが、吉田敏則先生から提示いただいた文献から記載しています。これに関しまして、机上配付資料2の1 ページの下あたりに、吉田敏則先生から、修文をいただいています。データの動きとしては少しはっきりしないのですが、机上配付資料2の27 行目からにありますように、臓器重量、あるいは組織学的な変化に関しては明確な変化があるので、こういう記載ができるという御提案かと思います。小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 人に医薬品として投与しているということなので、もう少しデータがあってもよさそうだというようには思うのですが、本当に試験が余りないということで、審議がしにくい剤だというように思います。6週間の亜急性毒性試験ということで御提案いただいているのですが、所見としてみられたということを記載するのは、データが限られている中で必要なことと思うのですが、こちらの試験自体が1 用量で、雄のみの試験ということで、非常に限られたデータだということがあると思いますので、参考データ扱いにするのかどうするのかということも含めた検討が必要だと思います。

○山手座長 ありがとうございます。私も、用量設定も含めて、スタンダードな試験ではないので、参考データ扱いでよいと思います。

吉田敏則先生は御欠席ですが、私と小川先生の意見も含めまして、こちらの文章に関しましてはもう一度修正案を提案していただいて、基本的にはこの流れでよいと思うのですが、座長預かりということで、参考資料ととしてまとめていきたいと思います。小川先生、その方向でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

その他の専門委員の先生方から御意見等ありましたらお願いいたします。

○小川専門委員 発がん性試験は、後で審議ということになりますか。本日、山添先生から御提示いただいたものにつきましても、後で審議するとのことでしょうか。

○山手座長 そちらはこれから審議いたします。16 ページの慢性毒性、発がん性試験になりますが、本日配付していただきましたこちらの論文ですが、これは、*P53* の遺伝子改変動物を使った試験ということになりますが、山添先生、もしよければ概要について御説明をお願いいたします。

○山添委員 先ほどの 6 週間の論文の内容について少しよろしいですか。

これ、参考資料 1 の 107 ページから文献になりまして、実際に 108 ページに記載があります。そちらの Table2 で、先生方の質問でサイロキシンレベルの変化が何かおかしいというようにコメントをいただいたところがあると思います。確かに一見すると、例えば 1 週間後の値では、クロルプロマジン 50 mg で、トータルの T_4 レベルが 16.4 mg/mL となっていて、ほかに比べると高いのです。2 週以降になると 10.5 mg/mL、それから 4 週になると 4.4 mg/mL というように下がっていくのです。

この値がおかしいということなのですが、実はクロルプロマジンは特にラットで胆汁うっ滞を起こす典型的な薬物です。それで、フリーの T_4 をみていただくとわかりますが、濃度は変わっていないのです。

ということで、 T_4 のコンジュゲートの排泄がここで胆汁から出ていけないので、血中に上がっていつて出ていくということだろうと思います。だから、データそのものがおかしいのではなく、実際はきちんと測かっているのだろうと思いますし、これは肝臓の胆汁のうっ滞を起こすクロルプロマジンの作用が最初にきれいに出て、それから、以降は酵素誘導がかかるために若干改善されているということだろうと思います。これらの作用はクロルプロマジンでは知られていることなので、データそのものとしてはそんなにおかしいデータではないというように思います。

○山手座長 今の点に関しましては、机上配付資料 2 の最後のページに吉田敏則先生より折れ線グラフを提供いただいています。最初一過性に T_4 が上がるということに対する御意見をいただいたと思いますが、その辺のことも含めて文章として生かしていきたいと思います。事務局、素案を作成していただいて、検討していきたいと思います。よろしくお願いします。

○山添委員 それから、次の点は、発がん性の問題なのですが、医薬品でこれだけ使用しているのに試験がないのかなど。評価書案の記載では、参照した資料に報告がなかったとされているので、一応調べてみたところ、やはりデータは少ないのです。まともな発がん性の試験では

ない、それは記載のとおりですが、それに関連したところで拾えたデータがあったのでそちらを参考にということで、本日、配布させていただいたということです。

内容については、また後、三森先生から少しコメントいただければと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

この本日配布していただいたこの文献の内容をもう一度精査して、こちらは遺伝子改変動物を用いた試験ですので、評価書案のどこに入れたらよいのかという点もありますが、そちらは事務局でたたき台を作成していただいて、これもまた毒性試験の専門の先生方を含めて検討させていただきたいと思います。小川先生、その方向でよろしいでしょうか。

こちらの文献に関しましては、結論としては、*P53* の遺伝子改変マウスを用いて 26 週間投与していますが、発がん性はなかったとされております。最高用量は 10 mg/kg 体重/日までとなっていますが、「not carcinogenic」と書いてありますので、発がん性はないという結論になっています。この辺、こちらのデータを踏まえて、能美先生、遺伝毒性と関連するようなコメントなどありますでしょうか。いきなりで申しわけないですがよろしくお願いいたいいたします。

○能美専門委員 非常に難しいのではないかなと思います。先ほど申し上げましたように *in vivo* での遺伝毒性の試験というのはかなりの試験が陰性というような結果を示しておりますので、その DNA にこの物質が作用するのかどうかということも、今一つ明確でない。*in vitro* で確かに陽性のデータというのは出ているのですが、これは石川さと子先生が御専門と思いますが、構造を見て DNA と反応するようには、なかなかそうは見えないような物質というところですね。

ですから、こちらの *P53* の遺伝子改変マウスモデルで発がん性は陰性ということですが、それと遺伝毒性試験の結果とどういう関係になっているかというのは、少し明確ではない。なかなかコメントしにくいところだと思います。

○山手座長 本来なら、この *P53* の遺伝子改変動物を使う前に、発がん性試験も含めて評価すべきだと思うのですが、評価書の 16 ページに記載されていますように、慢性毒性及び発がん性試験に関する資料の提出はなかったということです。本当に発がん性がないのかというのは難しいと思います。

○三森委員 よろしいですか。

山添先生から配付された「TOXICOLOGIC PATHOLOGY」の論文ですが、発がん性試験のデータがあるようですね。701 ページをご覧ください。

左カラムの「DISCUSSION」の下から 2 行目に書いてありますが、FDA に提出された発がん性試験の結果からクロルプロマジン、肝臓腫瘍が雄ラットで増加しているというデータがあります。この (6) というのが文献ですが、703 ページを見ていただくと、「REFERENCES」の 6 をみてください。1997 年 Contrera、Jacobs、それに DeGeorge とありますので、FDA のスタッフですね。Regulatory Toxicology and Pharmacology の 1997

年に報告があるようですので、確かめてみないといけないと思います。

したがって、評価書案の 16 ページですが、10 行目の慢性毒性、発がん性試験ですが、この *P53* 遺伝子改変マウスでの 6 か月間の発がん性試験と今の FDA のデータ、恐らく申請者が提出した発がん性試験データだと思いますので、これも引用して文章を書いたほうがよいのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

三森先生からの御提案ですが、発がん性試験があるということですので、これは事務局でまた資料を集めていただいて、このあたりも含めた評価ということになるかと思います。それ以外にも、もしかするとこの論文から孫引きできるものがあるかもしれませんので、少し検討していきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、これ以上は資料がありませんので、なかなか議論ができませんので、生殖発生毒性試験を少し進めていきたいと思います。事務局、説明よろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 先ほどの発がん性に関します情報につきましては、後ほど先生方に、ほかに集めるべきデータがないかどうかという点についてもお伺いさせていただきますので、集めるべきデータございましたら御連絡いただけますようお願いいたします。

それでは、16 ページの 13 行目から、生殖発生毒性試験でございます。

14 行目にございますが、多世代繁殖試験につきましては、今回提出された参照した資料の中には記載がないという状況でございます。

16 行目から、(1) としてマウスを用いた経口投与の生殖発生毒性試験でございます。

マウスにクロルプロマジンを経口投与しておりますが、16 mg/kg 体重の単一用量で実施されております。

結果でございますが、妊娠数の減少、体重増加量の減少がみられたということでございます。母動物の脳重量、肝臓グリコーゲン、血清コレステロールについても変化したということ。それから、一腹あたりの重量、脳、肝臓、心臓の相対重量、児の血清及び臓器の生化学的検査において有意差が出たということでございますが、具体的にどういうパラメータに変化が出たのかということは、報告されてございません。

EMEA あるいは JECFA の評価書におきましても、詳細は報告されなかったとございまして、この試験につきましては、脚注 3 に記載しておりますが、単一用量で実施されていること、詳細が御報告されていないことということで、参考データ扱いとさせていただければと考えているところでございます。

修文につきましては、松尾先生からいただいております。

17 ページをお願いいたします。

こちらマウスを用いました生殖毒性試験でございます。経口投与で行われておりますが、マウスの系統につきまして、JECFA 評価書の原文ですと「C5BL」ということで、「7」が抜けているという状況でございました。脚注 4 に記載しておりますが、こちらにつきましては、

「C57Bl10」ということが正しいということで、青山先生と渡邊先生から修文をいただいております。従いまして、JECFA 評価書ではこのように記載されているが、「C57Bl10」が正しいという形で修正させていただいております。こちらの試験は 2 用量で実施されております。

結果でございますが、7 行目の後ろにあります、行動については 4 mg/kg 体重/日では差がなかったということでございますが、16 mg/kg 体重/日を投与した場合には、投与後に常習的な 1~5 時間の持続性の鎮静が出ているということでございます。

また、同投与量では、交尾から分娩までの期間に延長が有意に出たということ、それから、児動物数についても減少が出たということでございます。こちら、修文は松尾先生からいただいております。

同腹児重量につきましては、4 mg/kg 体重/日と 16 mg/kg 体重/日の 2 つの投与群をまとめて統計学的事実を処理しますと、有意に減少したというように JECFA 評価書では報告しているのですが、14 行目にありますとおり、EMEA 評価書では、一つ一つの投与量で有意差が出たのかどうかということが判断できなかったというように記載されております。

18 行目から本専門調査会の結果として、事務局案を記載させていただいております。通常ですと、各投与群での有意差が出るか出ないか、こういった点で毒性と取るか否かをみておりますので、それを理由に本試験における NOAEL は設定できないというように、事務局案ではさせていただいております。

事務局よりということで、21 行目からボックスがございしますが、JECFA、EMEA 評価書では NOAEL/LOAEL については設定をしていないという状況でございます。このような 18 行目から 20 行目の記載について御確認いただければと思いますが、渡邊先生からは、詳細なデータが不明なので、NOAEL の設定はできないと思いますというコメントをいただいております。

23 行目からは、(3) としてマウスを用いた皮下投与で実施された生殖毒性試験でございます。こちらにつきましては、皮下投与という点から参考データという扱いにさせていただいております。

マウス新生児に 1 用量でございしますが、生後の時期に皮下投与を実施しておりまして、特に精巣、それから精囊の影響について調べております。

28 行目から結果がございしますが、精細胞、精子、それから管腔内精子、このようなものの精細管の割合の増加というものがみられたということでございます。特に影響というのは生後 7 日に投与した動物でみられたということでございまして、この群では精巣重量、精囊重量にも増加がみられたということでございます。

また、生後 10 日までに投与すると、雄のマウスの性成熟を早めるということが示されたということでございます。

18 ページをお願いいたします。

(4) ラットの生殖毒性試験でございしますが、こちらにも筋肉内投与というところで参考デー

タの扱いとさせていただいているところでございます。7 日間、あるいは 15 日間、1 用量を投与して実施しております。7 行目から結果でございます。

7 行目から 9 行目につきまして色をつけさせていただいておりますが、訳について御確認をお願いしているところでございます。青山専門委員、渡邊専門委員から修正案をいただいております。評価書案では青山専門委員の修正を現在記載させていただいているところでございますので、後ほど御確認いただければと思います。

結果でございますが、アンドロゲン依存性の酵素の活性に影響を与えているということ、それから精巣、精巣上体頭部、尾部の重量に有意な低下がみられたということでございます。

また、その他の酵素に関しましても低下、あるいは酸性ホスファターゼ、などには増加がみられたということでございます。

16 行目からは、(5) のラットを用いた筋肉内投与による生殖毒性試験でございます。こちらにしましても、投与経路が筋肉内でございますので、参考データとさせていただいております。

19 行目に網かけがございますが、こちらにつきましては訳の御確認をお願いしております。青山先生から修正をいただいているところでございます。この試験につきましては詳細が報告されておられません。唯一、薬剤が妊娠後期に悪影響を及ぼすということのみが報告されてございます。

24 行目からは(6) のラットを用いた腹腔内投与による生殖毒性試験ですので、こちらにつきましても参考データ扱いとさせていただいております。

27 行目に網かけをさせていただいております。訳のご確認をお願いしているところでございます。渡邊先生から修正をいただいて、修正させていただいているところでございます。射精前の交尾回数の減少、それから交尾回数、交尾率が減少したということでございます。

3 行目からは(7) のマウスを用いました経口投与による発生毒性試験でございます。

CD-1 マウスに強制経口投与で実施しております。9 行目から結果でございますが、母動物に鎮静、粗毛などの臨床症状が出ております。低体温についてもみられているということでございます。死亡につきましては、30 mg/kg 体重/日でみられたということでございます。

体重につきましては、5 mg/kg 体重/日では妊娠 11 日のみ、それ以上の 15 mg/kg 体重/日以上になりますと、妊娠 11、15、17 日の時点での有意の体重の低下というものがみられております。

また、15 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加量の低下、30 mg/kg 体重/日投与群で、それ以外に子宮重量の低下がみられたということでございます。また、用量に相関して肝臓重量も低下し、相対重量が増加したということでございます。こちら、修文につきましては渡邊先生からいただいております。

21 行目からでございますが、胎児に関しましては、生存胎児数、雌雄の割合に投与群間の差はないということでございましたが、胎児重量については 15 mg/kg 体重/日以上投与群で

有意に低下したということでございます。

また、奇形率、奇形出現率、奇形胎児を有する母動物の割合につきましては 30 mg/kg 体重/日投与群で増加しているということでございます。

また、25 行目、中盤からありますが、腹当たりの平均奇形出現率、これにつきましては 30 mg/kg 体重/日投与群で 13.7%、奇形胎児を有する腹の出現率については 18 例中 8 例、44% ございました。観察された奇形は、眼瞼開裂、口蓋裂などがみられたということでございます。

こちらの修文につきましては、松尾先生、青山先生、渡邊先生からいただいているところでございます。

網かけをしておりますが、こちらについては訳の御確認をお願いしております。

全般的な修文はここに書かせていただいているのですが、20 ページ目に各先生からいただいた修正案をいただいておりますので、後ほど御確認をいただければと考えております。

30 行目から、この試験の結果として、本専門調査会のまとめという形で記載させていただいております。母動物につきましては、妊娠 11 日のみが低下しているのですが、有意ということから、母体毒性と考えまして NOAEL を 2.5 mg/kg 体重/日とさせていただいております。胎児につきましては、15 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重の低下、奇形の誘発がみられておりますので、NOAEL を 5 mg/kg 体重/日とさせていただいております。

催奇形性につきましては、母動物に異常が投与異常でみられたとまとめさせていただいております。こちらにつきましては、NOAEL を求めているということがございますので、その点について御確認をいただきたいと考えております。

めぐりまして 20 ページ、この試験についての NOAEL の設定について、事務局よりと記載させていただいております。それにつきまして、渡邊専門委員からコメントをいただいております。この試験の用量設定について気になりますが、NOAEL を設定できるのではないのでしょうかというようなコメントと、奇形誘発率を指標としていないのでしょうかとのコメントもいただいているところでございます。

20 ページの 2 行目からが、(8) のマウスに用いた腹腔内投与による発生毒性試験でございます。腹腔内投与ですので、こちらは参考データとさせていただいております。

こちらは陽性対象としまして、ビタミン A と D を含有するタラ肝油を用いております。

8 行目からが結果でございますが、異常胎児の発生率が投与群で陰性対照に比べて有意に増えたという結果でございます。また、胎児体重については低いという結果で、奇形の胎児の割合につきましては、各投与量においてこの記載のとおりのパーセンテージが報告されているところでございますが、この奇形の詳細については報告されていないところでございます。

こちらの修文につきましては松尾先生からいただいているところでございます。

(9) はラットを用いた強制経口投与による発生毒性試験でございます。F344 のラットを用いて実施されております。

結果でございますが、21 ページの 2 行目にございますが、母動物では鎮静等の臨床症状が

みられております。30 mg/kg 体重/日投与群で死亡がみられておりますが、ほかでは死亡がなかったということでございます。

また、体重につきましては、用量相関的に減少したということですが、30 mg/kg 体重/日以上投与群で有意な低下ということでございます。体重増加量のみが変動したのが 5 mg/kg 体重/日投与群ですが、ただ有意差がついたのが 15 mg/kg 体重/日以上投与群ということでございます。また、30 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加量と子宮重量が有意な低下をしております。また、30 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓重量についても減少しているということでございますが、相対重量につきましては差はないとのことでございます。一腹当たりの胎児吸収率の増加などにつきましては、30 mg/kg 体重/日以上投与群で有意差が出たという結果でございます。

こちらの修文につきましては渡邊先生からいただいております。

生存胎児における一腹当たりの数、それから割合、これらには差はなかったということですが、胎児重量は減少がみられ、特に 5 mg/kg 体重/日以上投与群で有意差があった。ただ、胎児奇形率、奇形胎児を有する母動物の割合については、差はないという結果でございました。

こちらの試験につきましても、20 行目からありますとおり、NOAEL、LOAEL を設定させていただいております。全投与群で投与期間中の体重増加量、それから胎児重量の有意な低下があったという点から、NOAEL ではなく LOAEL を設定させていただいております。催奇形性はみられなかったとしております。

26 行目からが（10）のラットを用いた経口投与による発生毒性試験でございます。

ラットの妊娠 13、14、15 日のいずれかにクロルプロマジン等の物質を単回経口投与したという試験でございます。脚注 10 として記載しているのですが、単一用量で実施ということと、詳細が報告されていないことで、参考データとしております。通常、参考データという文言をタイトルに入れておりますので、こちらの（10）のタイトルには参考データと入れさせていただきたいと思います。

結果ですが、33 行目にありますが、クロルプロマジンの投与群で胎児の死亡率、それから胎児重量の有意な低下というものがみられたということでございます。

22 ページの（11）はラットを用いた経口投与による発生毒性試験でございます。

7 行目から結果がございしますが、同腹児数につきまして最高用量の 35 mg/kg 体重/日投与群で有意な減少、吸収率については 25 mg/kg 体重/日以上投与群で有意な増加がみられております。

胎児体重につきましては、5 mg/kg 体重/日と 25 mg/kg 体重/日投与群で低下しているのですが、最高用量投与群ではその低下がみられなかったということでございます。11 行目からありますが、5 mg/kg 体重/日投与群の胎児 1 例に腰椎の尾側の 3 椎骨と尾椎の欠損、それから脊柱骨化の遅延という奇形が認められたとございます。

こちらにつきましては、松尾先生から修正をいただいているところでございます。後ほど御

確認いただければと思います。

14 行目からが本試験のまとめということで記載しておりますが、25 mg/kg 体重/日以上投与群で吸収率の増加がみられておりますので、母動物に対しては NOAEL を 5 mg/kg 体重/日、また、胎児体重の低下につきましては、最高用量でみられていないのですが、それ以外の下投与群で有意な変化をしておりますので、事務局案としましては、それらを毒性と捉え、LOAEL を設定させていただいております。

また、奇形が認められたと 12 行目にございますが、奇形率等が報告されておきませんので、判断できないとさせていただきます。

後ほど、こちらにつきましても御確認いただければと思います。

(1 2) が、同じくラットを用いました経口投与による発生毒性試験でございます。

結果が 29 行目からございます。母動物では最高用量の 9 mg/kg 体重/日投与群で活動の低下がみられておりますが、生殖状態あるいは胎児重量に変化はなく、催奇形性も観察されなかったということでございます。

ただ、分娩した雌において、胎児重量につきましては、3 mg/kg 体重/日以上投与群で有意な低下がみられたとのことですが、用量反応関係は観察されなかったとのことでございます。こちらの修文は松尾先生からいただいております。

23 ページの頭にありますが、この試験では行動について確認をしております。オープンフィールド試験を実施しております、有意な活動の増加が 3 mg/kg 体重/日投与群でもみられているところでございます。また、3 行目にありますとおり、3 mg/kg 体重/日投与群で、潜時時間の減少がみられたという報告がございします。

この試験につきましては、7 行目にございますが、催奇形性に対する NOAEL を JECFA では設定しております。

本専門調査会のまとめとして、9 行目から記載させていただいておりますが、母動物につきましては、活動の低下をポイントとしまして NOAEL を 3 mg/kg 体重/日とさせていただきます。

また、胎児に対する NOAEL でございますが、3 以上で胎児重量の低下が見られたこと、それから用量反応性はみられていないのですが、これらは毒性というようにさせていただいているところから、NOAEL を 1 mg/kg 体重/日というようにしております。

また、オープンフィールド試験の潜時時間の減少がみられていること、それから、活動の増加もみられているという点から、児動物に対する NOAEL を 1 mg/kg 体重/日とさせていただきます。

(1 3) がラットを用いました経口投与による発生毒性試験でございますが、こちらにつきましては単一用量で行われているという点から、参考データとさせていただいているところでございます。

飲水投与で実施されていしますが、結果につきましては 25 行目からございます。児について

外表検査を実施しておりますが、奇形はみられなかったとのことでございます。

また、身体的なパラメータについての記載があるのですが、こちらについては、立ち直り反射につきましては有意な強化がみられてございます。

雌の歩行に関しまして、30 行目でございますが、生後 35 日に増加したということ、生後 22 日でロータロッドの能力が低下したとありますが、これは雄のみ低下とのことでございます。

また、33 行目にありますが、投与群間では有意に夜行性活動の低下がみられたということでございます。

生化学検査では差がほとんどないのですが、脳全体の DNA 濃度の有意な減少がみられたとございますが、病理所見では変化はなかったということが報告されております。

24 ページをお願いいたします。

こちらの（14）はラットを用いた皮下投与の発生毒性試験ですので、参考データとさせていただきます。

6 行目に結果がございますが、児動物で運動活性の低下、聴原発作が増加したという報告が上がっております。

（15）はラットを用いた腹腔内投与による発生毒性試験ですが、こちらも参考データとさせていただきます。

16 行目にありますが、骨化遅延が報告されておまして、胸骨文節が最も影響を受けることが報告されております。

長くなりましたが、生殖発生毒性試験が多数ございますので、一端、ここまでで説明を切らせていただければと思います。

○山手座長 毒性試験に比べて、こちらの発生毒性試験、生殖毒性試験は非常に豊富です。幾つか審議しないといけない点があると思いますので、一つ一つみていきたいと思います。

まず、16 ページですが、16 行目の（1）マウスの経口投与による試験です。参考データという扱いですが、詳細の報告がなかったということです。

これに関しては、特段、御意見ありますでしょうか。

○青山専門委員 すみません、一つだけ文言についてですが、21 行目から 22 行目にかけての部分で、「一腹当たりの平均重量、脳、肝臓及び心臓の相対重量並びに児の」と来ると、脳とか肝臓及び心臓の相対重量というのは親なのか児なのか、少しわかりにくいと思います。原文をみますと全部児動物についてということですので、例えば、冒頭に「児動物については、」みたいにして、そのあと記載されてはいかがでしょうか。

○福永評価専門官 ありがとうございます。

○山手座長 事務局、よろしくお願いします。

それでは、そのほかないようでしたら、17 ページの（2）のマウスを用いた経口投与による生殖毒性試験に入りたいと思います。

これに関しましては修文いただいていますので、まず、こちらの修文に関しまして、追加コメント等ありましたらお願いいたします。問題なければ、この形で進めさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

こちらの試験に関しましては、大きなポイントは、NOAEL の設定ができるかできないかということです。渡邊専門委員から御意見をいただいていますけれども、NOAEL の設定はできないと思いますということです。これにつきまして、御意見いただければと思います。

○渡邊専門委員 用量設定が 4 mg/kg 体重/日、16 mg/kg 体重/日という 2 群であるのですが、体重につきまして、それぞれの投与群の詳しいデータがわからないので、設定はできないと判断をいたしました。

○山手座長 ありがとうございます。

これに関しまして、よろしいでしょうか。

続きまして、(3) マウスを用いた皮下投与による生殖毒性試験ということで、これは一つのポイントとしては、精子、あるいは精細管、これらの変化が増加したということですね。こちらについては参考データですが、特段コメント等は寄せられていませんので、次の 18 ページの(4)の試験に進みたいと思います。こちらの試験では、アンドロゲン依存性酵素の活性変化に影響があるようです。こちらに関しまして、修文も含めて、青山専門委員から御意見いただいておりますが、いかがでしょうか。こちらについては修文を渡邊先生と青山先生のお二方からいただいておりますが、この形で結構でしょうか。

ポイントは、今言いましたが、アンドロゲン依存性酵素の活性の変化です。この変化が精巣の病変に反映されるということのようですが、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 この青山先生の修文で結構です。

○山手座長 わかりました。ありがとうございます。

ほかにないようでしたら、続きまして(5)のラットを用いた筋肉内投与試験、これも参考データになります。あわせて、(6)のラットの腹腔内投与の生殖毒性試験です。こちらも参考データ扱いになりますが、このあたりに関しまして、英語の訳の修文をいただいておりますが、追記するコメント等がありましたらお願いいたします。

○渡邊専門委員 私はこれで結構です。

○山手座長 青山先生、いかがでしょうか。

○青山専門委員 結構です。

○山手座長 続きまして、19 ページの(7) マウスを用いた強制経口投与による発生毒性試験です。こちらに関しましても修文等いただいております。20 ページのボックスの事務局よりというところになるかと思いますが、NOAEL の設定について渡邊先生からは設定できるということでコメントをいただいております。こちらに関しまして追加の御意見等ありましたらお願いいたします。

○渡邊専門委員 まず、英語の訳の確認ですが、母体単位、それから児単位で観察しております

すので、こちらの修文でよいと思います。

それから、NOAEL 等につきましては、体重減少を一つの指標にしておりますが、基本的に用量相関的に有意な増加、減少等がみられる場合には、薬剤の影響とみなしてよいのではないかと思います。これに基づいて考えますと、今回のケースは、19 ページに記載されておりますように、NOAEL は母体で 2.5 mg/kg 体重/日、胎児で 5 mg/kg 体重/日でよいと考えております。

ついでに、33 行目の修文で「及び奇形の誘発」との文言を入れたのですが、これは少し私の勘違いでしたので、こちらは削除して下さい。30 mg/kg 体重/日投与群で奇形率が高くなっていますが、15 mg/kg 体重/日投与群に関しましては何も記載しておりませんので、この部分の「及び奇形の誘発」は、削除していただきたいと思います。よろしくお願いします。

○山手座長 ありがとうございます。

一点は修文に関して、この形でいいでしょうという御意見、そして、NOAEL に関しては、用量相関性の体重減少、これに基づいているので適切な判断であろうということ。それから、33 行目ですか、これは「及び奇形の誘発」を削除するということですね。

○渡邊専門委員 はい、削除して下さい。

○山手座長 ありがとうございます。

今の御指摘に関しまして、青山先生、いかがでしょうか。

○青山専門委員 異議ございません。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか、専門委員の先生から御意見等なければ、(8) マウスを用いた腹腔投与による発生毒性試験です。こちらは参考データということで、こちらにも修文をいただいておりますが、こちらはよろしいですね。松尾先生。特にコメント等ないと思います。

続いて、(9) ラットを用いた強制経口投与による発生毒性試験になります。

こちらに関しましては、修文は幾つかありますが、事務局から、NOAEL の設定について御確認くださいということです。渡邊先生、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 これにつきましても、先ほどの考え方でいけば、これは 5 mg/kg 体重/日以上投与群で体重の低下がみられたことで、LOAEL 5 mg/kg 体重/日でよろしいかと思います。

一つ、これはお願いです。以前、生殖発生毒性の評価書案等におきましては、いろいろな指標が一つの表にまとめて示されていたことがあったと思うのですが、たとえば(7)、(9)、それから(11)の試験については、表にまとめていただけると見やすいと思います。文章でかなり説明はしていただいているのですが、指標を表にまとめて頂くことを御ご検討いただきたいと思います。

○山手座長 わかりました。

これ、事務局、そういうような対応をされた評価書もあるのでしょうか。

○福永評価専門官 かなり生データに近い各投与量のデータが記載されているものについては

表にまとめることもできるのですが、今般参照しております NTP のレポートでは、概要的な記載でしたので、このまま評価書案に記載させていただいた次第です。先生方の作業用という点でみやすい表をとということであれば、データ量に踏まえまして御用意はさせていただければと思います。

○山手座長 わかりました。よろしくお願いします。

では、この試験に関しましては、NOAEL の設定はできないと、LOAEL になるというところがポイントかと思いますが、青山先生、何かあれば御意見よろしく願いいたします。

○青山専門委員 異議ございません。

○山手座長 ありがとうございます。

続きまして、(10) のラットを用いた経口投与による発生毒性試験ですが、これは参考データ扱いにするということです。それらを踏まえまして、特段大きなコメントは寄せられていないようですが、よろしいでしょうか。

ないようでしたら、続きまして、22 ページ (11) ラットを用いた経口投与による発生毒性試験です。

こちらにも修文、それから NOAEL の設定について事務局より確認依頼がありましたが、こちらに関しては、体重の低下には用量相関性はなかったということによろしいでしょうか。また、胎児に対する LOAEL を 5 mg/kg 体重/日としてありますが、この辺、青山先生、渡邊先生、いかがでしょうか。LOAEL の設定しかできないかなとは思いますが、御意見、お願いします。

○渡邊専門委員 こちらは用量設定が 5 mg/kg 体重/日、25 mg/kg 体重/日、35 mg/kg 体重/日で、胎児体重の低下が最高用量の 35 mg/kg 体重/日投与群で認められていないので、LOAEL の設定で、よいのではないかと考えております。

○山手座長 ありがとうございます。

青山先生もお願いいたします。

○青山専門委員 胎児体重が 35 mg/kg 体重/日投与群で低下しなかったのは、この群では子どもの数が有意に減っていますので、たまたま子どもが少ないと体重は、1 匹当たりの体重が重いというように考えれば、別の面で影響が出ていますので、結論はこのとおりでよろしいかと思います。

○山手座長 35 mg/kg 体重/日投与群に関しては、兎動物には別の影響は出ているということで、体重には反映されていないだけであって、やはり 5 mg/kg 体重/日投与群、25 mg/kg 体重/日投与群での体重低下はあるだろうという御意見だと思います。ありがとうございます。

そのほか、御意見等なければ、(12) ラットを用いた経口投与による発生毒性試験です。

こちらに関しましては、最終的に NOAEL を 1 mg/kg 体重/日と設定しておりますがよろしいでしょうかという問いかけがあります。こちらに関しましていかがでしょうか。修文に関してはこれでいいと思います。

渡邊先生、よろしくお願いいたします。

○渡邊専門委員 これ結構であると思います。

○山手座長 青山先生から、御意見があればお願いします。

○青山専門委員 申しわけありません。この委員会の定義がこれであれば結構ですが、生殖毒性試験と発生毒性試験の分離ですが、この試験は、半分は発生毒性ですが、母親の半分は子どもを産ませて、新生児の影響をみていますので、もしこの場合、可能であれば生殖発生毒性とされたほうがわかりやすいのではないかと思いますのですが、それが一点目です。

それから、二点目が、同じよう、22 ページの 32 行ですが、一番後ろで、分娩後に胎児という表記は変だと思しますので、多分生存及び死亡児数で、「胎」の字だけ抜かれればよろしいかと思います。あとは、これを生殖発生毒性とするかどうかだけ御意見を伺えればと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

事務局、ほかの剤の評価書では試験の扱いはどのような項目にしていますか。

○福永評価専門官 恐らく生殖発生毒性にしていたかと思しますので、そのように修正いたしまして、記載の場所については後ほど御相談させていただければと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

渡邊先生、その方向で問題ないですね。ありがとうございます。

それでは、23 ページの（13）ラットを用いた経口投与による発生毒性試験です。参考データという取り扱いになっていますが、こちらに関しましては、特段大きなコメント等は寄せられていませんので、次の 24 ページに進みたいと思います。

○福永評価専門官 すみません、こちらの（13）の試験も、生殖発生毒性になりますでしょうか。

○山手座長 同じ扱いですね。ありがとうございます。それでは生殖発生毒性試験ということで修正いただきたいと思います。

それ以外のコメント等はよろしいでしょうか。

ないようでしたら、24 ページの（14）ラットを用いた皮下投与による発生毒性試験、それから、（15）ラットを用いた腹腔内投与による発生毒性試験です。ともに参考データ扱いですが、こちらに関しまして御意見等あればよろしくお願いいたします。

ないようでしたら、その他の毒性試験ということになるのですが、時間がそろそろ 17 時になりましたし、この後、事務局から幾つか報告事項もあるということですので、このクロルプロマジン、先ほども議論しましたように、幾つか論文を追加して評価しないといけないという点があります。それから、遺伝毒性に関しては、ヒトのデータをどのように扱うかということ、少しこれを詰めないといけないということもありますので、本日の審議はここで終わるという形でもいいでしょうか。事務局、よろしいですか。

○三森委員 よろしいですか。先ほど言いそびれてしまったのですが、クロルプロマジンはフェノチアジン系の鎮静剤ですので、フェノチアジンのデータは沢山あります。ドーパミナージ

ックニューロンを抑制するので、プロラクチンが放出されてしまうことから、長期投与すると乳腺腫瘍が誘発されるというデータはたくさんありますので、そのデータもこの評価書に入れておいたほうがよいと思います。

クロルプロマジンで検索すると、先ほどの文献ぐらいしかデータがないようですが、フェノチアジンで検索しますと、乳腺腫瘍の発がんメカニズムまで明確になっていますので、最終的にはこの剤の発がん性評価のときに使わなければいけないと思います。先ほど山添先生からいただいた文献の「REFERENCE」の 30 と 47、これはプロラクチンが関与する乳腺腫瘍の発がんメカニズムについての総説ですので、これも参考になると思います。ぜひご検討をよろしくお願いします。

○山手座長 三森先生、どうもありがとうございます。確かにフェノチアジン系の鎮静、抗嘔吐剤ということで、このフェノチアジン系の毒性試験を引けば、幾つか参考になるデータが出てくるかと思います。

恐らくそのほかの毒性試験、あるいは関連物質の毒性試験という形でまとめていかないといけないと思います。もう少しデータを集めて、また、先ほど言われましたように、事務局から各先生方に必要な論文等あれば、御提示願いたいということがありましたので、それも含めて進めていきたいと思います。

それでは、今日はここで審議を終了させていただきます。

幾つか対応することがこのクロルプロマジンがありますが、それでは、事務局から、その他、よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 その他ということで、御説明を幾つかさせていただきたいと思います。

まず、こちらの参考資料の 4-1、4-2 ということで、二つの資料をお配りしております。こちらの資料 4-1、4-2 でございますが、先ほど資料 3 で、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順をお示ししておりますが、こちらの 8 ページに、審議のフローがございます。こちらにつきましては、食品安全委員会で ADI を決めたものを厚労省で MRL を設定いたしまして、暴露評価の確認をまた食品安全委員会に報告するという流れになっております。こちらの暴露量の確認として厚生労働省から提出された資料が、こちらの参考資料の 4-1、4-2 でございます。

まず、こちらの参考資料 4-1 について御説明させていただきたいと思います。

こちらにつきましては、1 枚目にありますとおり、アニロホスから幾つか成分がございますが、こちらの 3 ページ目に用途がそれぞれございます。

3 ページ目の 2. 概要ということで一覧表になっておりますが、こちらのアクロミド、一番下のものがございますが、こちらが動物用医薬品の用途があるということで、本日、こちらの専門調査会で御説明させていただくものでございます。

こちらの剤でございますが、次の 4 ページの 5. 基準案ということで、その下の 1 行あいっておりまして記載がございますが、こちら、アクロミドを含めましてこの 7 品目につきまして

は、国内の登録、承認がない、または失効しているということ、また、国外においても基準値の設定がないということ、あるいは JMPR、JECFA、国際機関での毒性評価がされているというものがあるものの、コーデックスの基準も残留基準が国際的には設定されていない、あるいは設定が見込めないということを、厚生労働省で確認したということでございますので、こちらにつきましては、5 ページで基準値の新旧の対照表として載っておりますが、こちらの真ん中ほどにございます、少し色がついております基準値の現行というのが、現在、こちらのアクロミドの暫定の残留基準として設定されている値でございますが、海外で基準もないし、使用もされていないということで、厚労省としては、こちらは基準を削除するという事で進めたいという御報告をいただいたものでございます。

こちらの成分につきましては、4 ページの一番下にございますとおり、残留基準の削除後は、一律基準でございます 0.01 ppm で規制していくという対応をする予定としているものでございます。

資料 4-1 については以上でございます。

次に、資料 4-2 ということで、こちらはアザペロンでございます。アザペロンにつきましては、鎮静剤ということで使われているものでございますが、こちらにつきましては、こちらの 5 ページにございますとおり、中ほどの 3.の ADI の評価というところで、食品安全委員会で 0.0013 mg/kg 体重/日という ADI を設定させていただいて、厚生労働省に通知をしております。

厚生労働省におきましては、この ADI をもとに新たに MRL を設定し直したということでございまして、資料 4-2 の 7 ページに、こちら基準の一覧表と、新旧ございまして、こちら基準値現行というのが現在の暫定基準となっておりますが、これについて、こちらの左側にございますとおり、新たにこちらのアザペロンの基準値を設定したいという形で示されているものでございます。

暴露評価につきましては、こちらの 8 ページにございますとおり、国民平均、乳幼児、妊婦ということでございますが、ADI 占有率につきましては、国民平均 3.2%、一番高い幼少児でも 6.9%となっております。

こちらの報告については、以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、今事務局から説明がありました資料につきまして、御質問、コメント等がありましたら、よろしくお願いいたします。

ないでしょうか。

特段ないようでしたら、それでは、事務局、そのほか何かありましたら、よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 本日は長時間御審議いただきまして、まことにありがとうございました。特にメトロニダゾールにつきましては、非常にお忙しい中、事前に御確認いただいたにもかかわ

らず、本日、御審議いただけず、誠に申しわけございませんでした。こちらにつきましては、次回、また御審議いただければと考えております。

次回の調査会の予定について御報告させていただきます。

次回の本専門調査会でございますが、11月29日金曜日の午後、同じく14時からという形にさせていただきたいと思いますが、こちらを予定しております。メトロニダゾールについては、また御審議いただくということにしたいと思いますが、そのほか、議題等固まりましたら、また改めまして御連絡させていただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

本日はどうもありがとうございました。

○山手座長 それでは、本日の議事はこれで全て終了いたしました。

それでは、以上をもちまして閉会としたいと思います。

どうもありがとうございました。

(了)