

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 162 回) 議事録

1. 日時 平成 26 年 3 月 7 日 (金) 14:00~16:23

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品 (クロルプロマジン及びダイアジノン) に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、石川さと子専門委員、小川専門委員、須永専門委員、
辻専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、松尾専門委員、山崎専門委員、
山手専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員長、三森委員、山添委員

(事務局)

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、渡邊係長、津田技術参与、北嶋技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (平成 26 年 3 月 6 日現在)

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書「クロルプロマジン」

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書「ダイアジノン」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 それでは、定刻になりましたので、ただ今から第 162 回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

本日は、石川整専門委員、川治専門委員、舞田専門委員、宮田専門委員、吉田和生専門委員、吉田敏則専門委員、渡邊専門委員の 7 名が御欠席でございます。11 名の専門委員で審議を進めていきたいと思っております。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に第 162 回動物用医薬品専門調査会議事次第が配布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、事務局より議事、資料等の確認をよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 本日は専門委員の先生方におかれましては、お忙しい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。それでは、議事等について御説明いたします。

本日の議事でございますが、動物用医薬品 1 品目並びに農薬及び動物用医薬品 1 品目に係る食品健康影響評価とその他となっております。

次に資料について確認させていただきたいと思います。

本日の議事次第、委員名簿、座席表を記載しております 3 枚紙をお配りしております。こちらの議事次第でございますが、石川整委員が出席となっておりますが、本日、急遽御欠席という御連絡いただきまして、座長からも御紹介いただいたところでございます。HP の公表資料では、石川整先生につきましては、欠席とさせていただければと思っております。出席委員につきましては 11 名、欠席委員 7 名で、本日、御審議いただく予定となっております。よろしくお願いいたします。

次にその他の資料について、御説明させていただきます。まず資料 1 ですが、昨日現在のリスク管理機関からの評価要請の状況と、その審議状況についてまとめたものでございます。

それから資料 2 でございます。こちらは動物用医薬品のクロルプロマジンの評価書（案）でございます。

それから資料 3 でございますが、農薬・動物医薬品のダイアジノンの評価書（案）となっております。

その他、机上配付資料として、「クロルプロマジン 専門委員コメント」というタイトルを付けてございますが、先生方からいただいたコメントにつきまして、17 ページまでの資料をお配りしております。

その他、参考資料として、海外資料をまとめましたものを 1 冊ずつ、各先生方にお配りをしているところでございます。

お配りしている資料につきましては、以上でございます。資料の不足等ございましたら、事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

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

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等への参加に関する事項について、御報告いたします。

本日の議事につきまして、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、平成 15 年 10 月 2 日の委員会決定の 2 の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生方は、本日はいらっしゃらないということでございます。

ので、御報告させていただきます。

以上でございます。

○山手座長 それでは、提出いただきました確認書について、相違はございませんでしょうか。ありがとうございます。

それでは、議題 1 に入らせていただきます。動物用医薬品「クロルプロマジン」に係る食品健康影響評価です。

それでは、事務局から御説明よろしく願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、クロルプロマジンについて御説明したいと思います。御説明の前に、今回お配りしている資料についてでございますが、当方のカラーコピーの調子が非常に悪くて、一部インクがかすれたような状態になってしまっているようなものがあるかもしれませんので、大変お手数ではございますが、もしそのような読みにくい部分がございましたら、事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

それでは、説明をさせていただきます。資料につきましてはこの資料 2、（案）動物用医薬品評価書「クロルプロマジン」、こちらを御用意いただきたいと思います。

まずこちらの 3 ページをお願いいたします。こちらに審議の経緯を記載させていただいておりますが、本剤につきましては、一昨年の 2 月に厚生労働大臣から残留基準の設定ということで、評価要請されたものでございます。こちらにつきましては、昨年の 10 月の本専門調査会におきまして、一度御審議をいただいておりますが、その際に本剤につきまして、慢性毒性/発がん性試験の所見が全くなかったということで、類似物質でございますフェノチアジン系の発がん性について確認をすること等の御指摘をいただいております。それによりまして、継続審議とされたところでございます。

本日は、前回の御指摘等により、追記、整備等をさせていただいた箇所、また、前回、御審議いただけなかったその他の毒性試験以降の部分について、御審議をいただきたいと思いますと考えております。

それでは、5 ページをお願いいたします。5 ページの 23 行目から 7 として、使用目的及び使用状況がございます。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というものでございます。こちらにつきましては、ヒト用医薬品として、統合失調症、器質性精神病、躁うつ病の躁病期の治療に使われているものでございまして、日本でもヒト用の医薬品としては承認・使用されているものでございます。また、動物用医薬品として日本では承認されていないものでございます。

クロルプロマジンにつきましては、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して、現在、暫定的に規定されている状況となっております。

次に 8 ページをお願いいたします。前回の指摘等に基づいて、修正整備をさせていただいたものについて、御説明させていただきたいと思っております。8 ページの 22 行目から遺伝毒性試験がございます。遺伝毒性試験について、*in vitro* の試験については、こちらの表 2、*in vivo* の試験については、10 ページの表 3 に、取りまとめさせていただいております。まず、表 2 の *in vitro* の試験でございますが、陽性と陰性の結果が混在しているという状況となって

おります。このような所見に基づきまして、前回の専門調査会におきましては、こちら 11 ページの 7 行目のボックスに記載をさせていただいておりますが、*in vitro* で陰性と陽性が混在しているということ、また、*in vivo* では、ほとんどが陰性という結果でございますが、ヒトの染色体異常試験の一部で陽性という結果が出ているということで、ヒトに対しての遺伝毒性について問題にならないというような結論は出せないのではないかと。場合によっては、ヒト遺伝毒性の専門の方に助言を求めているかどうかという御指摘をいただいております。

こちらにつきましては、考察を前の 10 ページの 8 行目から記載をさせていただいております。

in vitro の試験につきましては、幾つかの試験で陰性と陽性ということで、結果が混在しておりますが、クロルプロマジンについては遺伝毒性を示す可能性が示唆されたということを記載しております。また、*in vivo* の試験においては、ほとんどのもので陰性であったということでございますが、11 ページ 2 行目の後ろからございますが、小核試験で陽性となるものがあったということ、それから、4 行目のところで、ヒトの患者の試験で陰性と陽性の結果が混在しているということで、本専門調査会の結論といたしましては、「クロルプロマジンが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かった」というような形で、事務局案で整備をさせていただいております。

こちらにつきましては、この下のボックスにございますとおり、山手先生からこの「判断できなかった。」という表現でよいのではないかとということで、御意見を頂戴しておりますが、こちらの表現について、後ほど御審議いただければと思っております。

次に同じ 11 ページの 9 行目から、(2) として光遺伝毒性について記載をしております。こちらについては表 4 でまとめておりますが、光遺伝毒性につきましては、ほとんどの試験で陽性という結果が出ております。こちらの光遺伝毒性につきましても、前回の本専門調査会で御指摘をいただいているところでございます。指摘の内容につきましては 13 ページのボックスでございます。こちらでこの光遺伝毒性について、DNA 付加体を形成するということについて、記載すべきであろうということ、それから本専門調査会でのこちらの光遺伝毒性に関します最終的な結論、考察を記載すべきだという御意見をいただいているところでございます。

こちらの指摘に基づきまして、少し前のページにまた戻っていただいておりますが、12 ページのこちらの黄色で囲っている部分、7 行目から DNA 付加体のメカニズムについて記載をさせていただいております。また、11 行目からこちらの考察として、クロルプロマジンにつきましては光遺伝毒性を有すると判断いたしました、動物用医薬品として家畜に使用した場合に、ヒトが食品を通じて暴露する量は限られるということから、ヒトにおいて動物用医薬品としてのクロルプロマジンが光遺伝毒性を示す可能性は低いと判断したという記載をさせていただいております。

こちらにつきましては、能美先生からいただいた御意見をもとに整備をさせていただいております。13 ページのボックスにございますとおり、山手先生からは、この記載でよいと思いますというような御意見をいただいております。また、石川さと子先生からでございますが、こちらの記載だけだと少し誤解を受ける可能性もあるということで、誤解を避けるために、

12 ページの 14 行目、一番下のところに二重線で下線を引いてありますが、この「動物用医薬品としてのクロルプロマジンが」というような記載を修正案としていただいているところでございます。こちらにつきましても、この考察の内容等につきまして、後ほど御審議いただければというように考えております。

続きまして、14 ページでございます。14 ページの（２）亜急性毒性試験でございますが、6 週間のラットの亜急性試験でございます。こちらにつきましては、フェノバルビタールと比較している試験で、前回の専門調査会で御意見をいただいております。そちらにつきましてはこの 24 行目のボックスでございますが、こちらのデータについては、参考データとして扱うべきではないかという御意見でございます。また、こちらの試験の結果として、総 T₄ の増加傾向という所見がみられておりますが、それについてはこのクロルプロマジンのラットに胆汁うっ滞を起こす作用が関連しているのではないかということで、それについて考察として加えるべきではないかという御意見を頂戴していたところでございます。これをもとに、こちらの 14 ページの 20 行目からございまして、クロルプロマジンラットにおいて、胆汁うっ滞を引き起こすことは知られており、T₄ は胆汁から排泄されることから、本試験の最初にみられた血漿中総 T₄ の増加傾向は、胆汁うっ滞の結果生じたものと考えられたという記載をさせていただいております。

こちらの二重線で下線を引いたところにつきましては、山手先生から修正案をいただいております。こちらはこの記載内容について、御審議を後ほどいただければと思っております。

次に 26 行目から慢性毒性/発がん試験でございます。こちらについては、前回の専門調査会では、先ほど申し上げたとおり、こちらの試験については所見がないという記載のみをさせていただいたところでございます。こちらにつきましては、こちらの下にあるボックスにございまして、文献としてこのクロルプロマジンの発がん性について記載があることから、それらについては評価書案に追記すべきではないかということ、また必要な文献について何かあればということで、探してみるということになっております。また、こちらに関連して、フェノチアジンの発がん性に関する文献を入手して、参考とすべきではないかという御意見も賜っているところでございます。こちらの上の[1]の指摘の部分につきましては、次のページの 15 ページでございますが、こちらの 2 行目からございまして、文献をもとに記載をしておりますが、最初のは米国の FDA、NTP の所見をもとに記載したものでございます。こちらについては、クロルプロマジンラットの雄の膀胱における腫瘍を増加させるという結果を記載させていただいております。

こちらにつきましては、この試験の詳細がわからないということで、取り扱いについての御相談を事前にさせていただいているところでございますが、こちらのボックスにございまして、記載事実はあるので、この文章でよいと思いますという御意見を、山手先生からいただいております。

また、その他の文献のところ、この 8 行目から抗精神病の神経遮断薬については、プロラクチンの放出を刺激するが、フェノチアジンについてはそのような作用はないということ、「好発する」という修正案を山手先生からいただいておりますが、クロルプロマジンはマウスで

好発する自然発生的な乳腺腫瘍の増殖に影響しないことが報告されているということで、脾臓における腫瘍が増えるが、乳腺腫瘍については影響がないという結果が出ております。

これらの所見を踏まえまして、13 行目からでございますが、本専門調査会の発がん性に関するまとめとして、クロルプロマジンを用いた発がん性試験の詳細な報告はなく、クロルプロマジンが発がん性を有する可能性は判断できなかったという記載を事務局で追加させていただいております。

こちらにつきまして、記載について後ほど御審議をいただければと考えております。

また、事前にお送りした資料では、こちらの 17 行目からでございます遺伝子改変マウスを用いた 26 週間の発がん性試験をこちらの 5. 慢性毒性及び発がん性試験の項目に記載をさせていただいておりましたが、この取り扱いについて事前に御相談させていただいたところ、山手先生からその他の遺伝毒性に含めたほうがよいという御意見をいただいております。また、小川先生からも、参考データとすべきでその他に入れるべきではないかというような御意見をいただいております。こちらにつきましては、その他の毒性試験に移動させていただいておりますので、後ほど御説明をさせていただきたいと思っております。

また、こちらの腫瘍のメカニズムについて、事務局から御相談をさせていただいております。15 ページの一番上のボックスでございますが、寺岡先生から御意見をいただいております。余りめばしい記述や出典は見当たらなかったとのことで、文献がもう古いもので、データベースも拾っていないということが気になるという御意見であります。

また、後ほど御説明しますこの遺伝子改変マウスのデータについても、メカニズムにまでは触れていないということで、類似構造体に関する文献を探すほかはないのではないのでしょうかという御意見を頂戴しているところでございます。

そのほか、次の 16 ページから生殖発生毒性試験でございます。こちらにつきましても前回御審議いただいたところでございますが、生殖発生毒性試験につきましては、前回の御審議の際に、こちらの 16 ページの 4 行目からのボックスでございますとおり、こちらの試験の取り扱いですが、発生毒性試験としていたものについて、(12) から (14) に該当するものについては、生殖発生毒性試験に修正したほうがよいのではないかという御意見を青山先生から頂戴しておりました。それに基づきまして、修正をしたものを事前に先生方にお送りいたしまして、全体の試験の並びについて御確認いただきたいとお願いをしていたところでございます。

それにつきまして、渡邊先生から御意見をいただいております。こちらの生殖発生毒性試験の分類については、繁殖試験、発生毒性試験の一つとして催奇形性試験があるということで、大まかに繁殖試験については非妊娠動物への投与であり、慢性毒性試験については妊娠動物への投与であるということで、新たにした分類が少しおかしいのではないかということで、御意見をいただいております。こちらにございます (1) から (4) の試験については、発生毒性試験ということで、取り扱ったかどうかということでございます。

それから (10) から (15) の試験は、そのまま発生毒性、事務局案のままでよいのではないかとございまして。この (5) から (9) の試験については、1 世代繁殖試験としては、試験結果は十分ではないということで、一般毒性と対になっている生殖毒性試験でよ

いと思います。並びとしては発がん性試験の後ろでどうでしょうか、という御意見を頂戴をしているところでございます。

これにつきましては、青山先生からも御意見を頂戴しております。本日、お配りしております机上配付資料を御用意いただければと思います。こちら机上配付資料の 2 ページ目、一番上の裏側でございますが、こちらにクロルプロマジンの生殖発生毒性試験の分類について、青山先生からのコメントをいただいております。（１）から（１５）までそれぞれの試験ごとに御意見をいただいているところでございますが、（１）につきましては渡邊先生と同様に発生毒性試験としてよいのではないかという御意見でございます。（２）の試験につきましては、発生毒性発達神経毒性併合試験と分類したほうがよいのではないかという御意見でございます、このような分類の前例がないのであれば、苦肉の策ではありますが、生殖発生毒性試験と表記してもよいのではないかという御意見でございます。（３）、（４）につきましては、発達神経毒性試験に分類すべきという御意見、（５）につきましては、生殖毒性試験とすべきであるという御意見でございます。（６）から（１５）については、現行の事務局案の分類で問題ないのではないかという御意見をいただいております。こちらの分類につきましては、後ほど、どのような形にすべきかということで、先生方の御意見を賜れればと思っているところでございます。

また、こちらの机上配付資料の次の 4 ページ目からでございますが、こちらで青山先生からこちらの（６）から（１０）、それから（１１）、（１２）について、それから 6 ページ目でございますが、（１３）についての御修文の案をそれぞれいただいております。4 ページの（６）の試験につきまして、この中ほどにございます見え消しで記載しております「一般的な」という記載について、この記載の理由については、統計学的に有意差はないにしても、概して増加傾向にあったと読めると思うので、「一般的な」という記載について削除をするか、割合がやや増加したというような形で修文してはどうかというような御意見を賜っているところでございます。

それから次の（１０）の試験につきましては、このような形で修文をいただいておりますが、こちらの 4 ページの下から 3 行目にありますとおり、この体重増加量という部分について、実質体重増加量という形の御修文をいただいております。これにつきましては次の 5 ページ目のボックスでございますが、剖検時の体重から、妊娠子宮重量を引いて、実質体重を求めて、この値から妊娠 6 日目の体重を引いて実質体重増加量という形で求めたというように考えられるので、記載について実質体重増加量として記載したほうがよいのではないかという御意見でございます。

これにつきましては、5 ページから次のページにかけてでございます（１２）の試験についても、同様な御指摘をいただいております、該当部分について、実質体重増加量という記載の修文をいただいているところでございます。（１３）についても、御覧のとおり御修文案をいただいております。後ほど、青山先生からも御説明をいただければと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

また、こちらの生殖発生毒性について、前回御指摘いただいた箇所、修正していなかった

箇所がございましたので、それについて御説明をさせていただきたいと思います。資料 2 に戻っていただきまして、17 ページでございます。16 ページから続く (2) のラットの発生毒性試験、あるいは生殖発生毒性試験に分類するところでございますが、こちらの 3 行目のところでございますこの「胎児の平均重量について、」というような記載がございますが、こちらについては前回の本専門調査会の際に、これは分娩し終わったものについての所見ということで、「胎児」ではなくて、この「胎」は削除がよいのではないかというような御意見を青山先生からいただいていたところでございます。修正できておりませんでしたので、こちらについては「胎児」ではなくて、「児動物」というように修正をさせていただきたいと思っております。また、それに伴いまして、この 19 行目の「胎児」という部分についても、「児動物」、また、20 行目の「胎児の NOAEL について」は、こちらの胎児では所見が特にみられていなかったというものがございしますので、NOAEL については、「1 mg/kg 体重」ではなくて、「最高量の 9 mg/kg 体重」と修正をさせていただきたいと思っているところでございます。

前回までに御審議いただいたところの説明は、以上でございます。御審議のほど、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。今、御説明ありましたように、このクロルプロマジンに関しましては、昨年 10 月の本専門調査会で一度審議しております。審議として残っているポイントは、遺伝毒性と発がん性試験の資料を集めてどう考えるかということだと思います。

そこで早速ですが、8 ページの遺伝毒性の試験から審議していきたいと思います。まず、10 ページの下になりますが、クロルプロマジン、10、11 行目ですか、クロルプロマジンは遺伝毒性を示す可能性が示唆されたというポイント、それと 11 ページの上になりますが、ヒトの患者において、陰性と陽性の結果が混在している。その結果、5 行目になりますが、クロルプロマジンが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かったということが一つのポイントです。

こちらに関しまして、御専門の能美先生、こちらの記載ぶり含めて御意見いただきたいのですが、よろしいでしょうか。

○能美専門委員 クロルプロマジンは昔から医薬品として使われているものですので、その遺伝毒性試験に関するデータというのは非常にたくさん出ておるのですが、こちらの表にまとめられていますように、必ずしも同一のと言いますか、特に *in vivo* での結果については、陽性、陰性が非常に混在しているわけです。さらに私にとって非常に判断を難しくしているのは、患者さんに投与した結果というのがレポートされておりまして、これは 10 ページの表 3 の下です。染色体異常試験というのがありまして、そこで幾つかここに文献の結果が記載されておりますが、非常に限られた数の患者さんに投与して、その染色体を調べていると。それがやはり陰性の場合と陽性の場合と両方混在しているということで、それを一体どのように判断すればいいのかというのは、非常に迷うところです。ヒトの結果というのは非常に重いわけですが、一方では調べている患者さんの数ですとか、あるいはその患者さんというのも幾つかのほかの薬もやはり飲んでおられる可能性はあるでしょうし、また喫煙などの影響というのもありますでしょうし、これが果たしてこの薬剤だけの影響なのかというのは、なかなか判断がつかない

というところですが。ただし、やはりそういうヒトでの結果も出ていることから、こちらに記載しておりますように、非常に明確な形ではないのですが、判断が難しいというような形で記載しております。

これ以上の結論を出そうと思いますと、やはり追加の試験ですとか、実験ですとか、非常に大がかりのことをやらないとなかなか難しいのではないかなというのが私の印象です。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。石川さと子先生から、何かこの遺伝毒性に関しまして、御意見があればよろしくお願いいたします。文章の表現になると思うのですが。

○石川さと子専門委員 表現上はもうこちらに書いてあることしか書けないのではないかと思います。今、能美先生がおっしゃられたように、非常に長い間、ヒトの医薬品としてもう使われているという事実はある。そして実験自身が古いこともあります。今あるデータで判断する限りは、ヒトのデータが、どれが、どの程度、試験としてきちんと実施されたものか、これから先に実施されて同じ結果が出るかどうかなどが気になります。そういうことも含めて考えると、現時点ではこれ以上を求めるというのは無理だと思いますので、こちらのデータで判断した、このような記載でいくのが最善ではないかなと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほかの専門委員の先生方で、こちらの遺伝毒性の評価と、その記載ぶりに関しまして、御意見等ありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。特にないようでしたら、最終的には 10 ページの下 8 行目から 11 ページの 6 行目、こちらの文章で進めさせていただきたいと思います。

それでは、続きまして、光遺伝毒性として、11 ページの 9 行目から記載していますが、こちらに関しましては、光遺伝毒性試験の結果はほとんどが陽性ということで、これに関してはあるだろうと。しかしながら、12 ページの 13 行目、14 行目になりますか、動物用医薬品としてのクロルプロマジンが食品を通じてヒトに摂取される、そういう意味でヒトへの光遺伝毒性を示す可能性は低いと判断したということで、能美先生と石川さと子先生から修文、また、追加の文章をいただいています。こちらに関しまして、それでは能美先生から御意見のほど、お願いいたします。

○能美専門委員 今、座長から御紹介がありましたように、11 ページ、12 ページにかけて、表の 4 というのが光遺伝毒性試験の結果として報告されています。こちらにありますように、全てと言ってよいと思うのですが、陽性の結果になっておりまして、この物質は光遺伝毒性の一種の陽性対象物質であるということです。さらに DNA 付加体まで検出されているということで、少なくとも *in vitro* においてはそういう光遺伝毒性の活性を持つ物質だということに断定してよいと思います。

問題は、本専門調査会で議論しておりますように、動物用医薬品としてこの剤を使用した場合に、ヒトに対するリスクがどれくらいあるかということを考えていった場合には、動物に投与してから休薬期間を置いて薬が残らないような状態にして、食品としてヒトが摂取するわけですが、そうした非常に量が限られた量で、ヒトが皮膚の表面などで光遺伝毒性により一種の

リスクを負うという可能性は限りなく低いのではないかというように、私は言ってよいのではないかと思います。そういうことで、この 12 ページで黄色く塗ってありますような形で、「ヒトにおいて動物用医薬品としてのクロルプロマジンが光遺伝毒性を示す可能性は低いと判断した。」というように記載しております。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

石川さと子先生も、基本的には賛同というか、こちらの文章の中で 12 ページの下に追加の修文をいただいています。何か追加のコメント等ありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そのほかの専門委員の先生方で、この光毒性に関しまして、審議すべきこと、あるいは御意見があればいただきたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

それでは、続いて毒性試験です。3. 急性毒性試験、4. 亜急性毒性試験です。14 ページの(2) 6 週間亜急性毒性試験(ラット)、こちらは参考データという扱いになりますが、20 から 22 行目の「胆汁うっ滞を引き起こすことが知られており」というところに、この「T₄」のことを私から少し追加させていただいたのですが、これに関しまして、何か御意見等ありましたらお願いしたいのですが、よろしいでしょうか。それでは、この形で文章は進めさせていただきます。

それでは、14 ページの 26 行目の 5. 慢性毒性及び発がん性試験です。これに関しましては、前回は資料がないということで、もう少し調べてはどうかという御意見が出たところでございます。それで 15 ページになりますが、専門委員の先生方でいろいろ調べていただいて、2 行目の(2) 発がん性についてですが、完全な論文ではないのですが、こちらにありますよう「クロルプロマジンはラットの雄の睪臓における腫瘍を増加させる」という記載があったということです。この文章は事実記載としてありましたので、こういう形で記載するのがよいのかなと私は判断しましたが、こちらに関しまして、小川先生何かご意見等ありましたら、よろしくをお願いいたします。

○小川専門委員 こちらは論文中の表に書かれているという状況ではありますが、出典自体がはっきりしたところでありますので、この形で出典を明らかにした上で記載するのがよいのではないかというように思いました。

○山手座長 ありがとうございます。

これに加えまして、15 ページの 8 行目にも、クロルプロマジンはマウスの乳腺腫瘍の発生には影響しないというの、発がん性についてということで記載追記されておりますが、これも含めまして、何か御意見等ありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

ただ、少し気になるのは、発がん性試験そのものをきちっと整理したものがないというのは、どこか記載しておかないといけないというような気がしたのですが、いかがでしょうか。あくまでも発がん性についてという資料で、2 つの文献で簡単な報告があったというのはこちらのように記載するのはよいと思うのですが、評価できる発がん性試験についてはなかったという記載など必要ないでしょうか、事務局としては、いかがでしょうか。

○関口課長補佐 それについては、事務局としては 13 行目からの記載ということでまとめて、詳細な報告はないとして、追加をさせていただいているところでございます。

○山手座長 そうですね。13 行目にたしかに記載がありますので、これでよいと思います。そのほか、専門委員の先生方で御意見等ありましたらお願いいたします。これに基づいてクロルプロマジンの発がん性をどう考えるのかということで、寺岡専門委員から少し御意見を記載させていただいていますが、何か御意見がありましたらお願いします。

○寺岡専門委員 要するに調べても今お話しされたとおりで、詳細な発がん性試験として行われたものもないし、またそれで発がん性について、詳細に検討されたものはなく、しかもほかの類似体についても、結局、高プロラクチン血症が下垂体腫瘍を起こすことが知られているので、プロラクチン血症を起こす作用がクロルプロマジンにあるという事実がありますが、下垂体腫瘍についてほかの類似物質で記載されているものは自分はみつきりませんでしたし、こちらでも報告がないようですので、やはり判断できないということで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。

小川先生、何か、本当に限られたデータというか、発がん性試験のきちとしたフルセットのデータはないのですが、発がん性という意味で、スペキュレーションでも何かお考えになるところはあるでしょうか。

○小川専門委員 ちゃんと判断できるような実験がないということですので、参考データとして 23 ページの (2) の p53 マウスの 26 週間の発がん性試験というのは、インフォメーションとしてはよいと思いますが、これだけで判断できるというものではやはりありませんので、今、記載されているような考え方にせざるを得な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。評価すべきデータがほとんどないので、発がん性について議論すること自身、非常に難しいとは思いますが、今お二人の専門委員の先生から、発がん性の機序に関しての評価は、この我々の手元にある資料からは評価できないという御意見をいただいています。こちらに関しましてどなたか専門委員の先生方から御意見等ありましたら、お願いしたいのですがよろしいでしょうか。

それでは、こちらの 15 ページの発がん性についてという文章は、この形で進めさせていただきたいと思います。

それでは、続きまして 17 行目に斜線で消してあります遺伝子改変マウスにつきましては、また後ほど議論したいと思います。

それでは、16 ページです。6. 生殖発生毒性試験、こちらは既に内容については審議は終わっていますが、確認頂きたい一つ目は、17 ページの以前青山先生から御指摘いただいた 3 行目です。こちらの記載ぶりが修正されていなかったということ、それに基づいて 17 ページの 19 行目から 23 行目ですが、胎児に関しては NOAEL は 1 mg/kg 体重ではなく最高用量に修正するということです。

○関口課長補佐 これについて、事務局から補足をさせていただければと思うのですが、本日、お配りしております机上配付資料でございます。こちらの 9 ページ目からにございますが、

青山先生からこちらの（２）の試験のものの文献を御提供いただいております。こちらについて、青山先生からもこちらの文献をもとにもう少し記載を見直すほうがよいのではないかと思います。御意見を頂戴しておりますので、こちらも参考にしつつ、修正をさせていただきたいと思います。

○山手座長 わかりました。今、事務局から御説明いただきましたが、机上配付の 9 ページからにあります文献をもとに、17 ページの（２）の試験につきましては、もう一度事務局で記載ぶりを練っていただきまして、青山先生、渡邊先生に御確認いただき、座長預かりという形で進めさせていただきたいと思います。

これに加えまして、青山先生から机上配付の 4 ページ以降ですが、各試験において修文をいただいております。これは適切な修文だと思いますので、これはこの形で対応させていただきたいと思います。

何か追加コメント等ありましたらお願いいたします。よろしいですか、お願いいたします。

○青山専門委員 ちょうどこの議論を出されたのが、私が初めてこの専門調査会に出席した日でありまして、事前にこういうようにコメントを差し上げるということを知らなかったものですから、後出しじゃんけんのようになって、誠に申しわけございませんでしたが、よろしくをお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。それでは、机上配付の先ほどの青山先生からの修文については、これに従って修正していくという形で進めさせていただきます。

あともう一点は、クロルプロマジンの評価書案の 16 ページの 4 行目にありますが、各試験のタイトルが、それぞれの試験の内容を反映していないのではないかというような御意見だと思います。それで、こちらに関しましては渡邊先生からの御指摘と、青山先生からの御意見ということで、机上配付の 2 ページ、3 ページです。こちらに文献に基づいて詳細な説明をいただいております。これに関しまして、簡単な御説明をよろしく願います。

○青山専門委員 これも場外乱闘のようになってしまって誠に申しわけございませんでした。実は、まず資料 2 の 16 ページのボックスにある指摘というのが、昨日、渡邊先生から届きまして、前回の議論のときの私の指摘が一部承服できないので、このように修文したらどうか。ついては、もう一度私にも確認していただきたいということだったものですから、急遽、昨日私ももう一度見直して、机上配付資料としてお配りしたということです。

それで、本日渡邊先生が御欠席なので、結論としましては後ほど座長預かりにさせていただいて、もう一度すり合わせたほうがよいかなと思うのですが、要点だけ申しますと、渡邊先生は繁殖試験と発生毒性試験というのを、非妊娠動物への投与か、妊娠動物への投与かで分けるのだという原則で考えていらっしゃる。私は誠に申しわけありませんが、全く違う考えをしております。試験の性格上、妊娠動物を使おうが非妊娠動物を使おうが、生殖に及ぼす影響を評価していれば生殖毒性をみたということで、一方で基本的には胎児の奇形を含めた胎児への影響に限定して試しているものが発生毒性試験と分類するのが極めて一般的であろうと考えていたものですから、こちらについて少し渡邊先生と意見交換の必要があると思っております。

もし、ほかの専門委員の先生方から何か御示唆いただければ、お伺いしたいと思います。

うのですが。

○山手座長 どうもありがとうございます。

試験内容にかかわることではなくて、タイトルとしてその記載されている試験がどう反映されているかというポイントになるかと思いますが、本日は渡邊先生は御欠席ですので、後日、御専門とされています青山先生、渡邊先生のお二方で少し議論していただいて、最終的には座長預かりという形で決めていきたいと思います。ほかの専門委員の先生方で、何か御意見等ありましたらお願いいたします。

青山先生、一点私からお聞きしたいのは、発達神経毒性という試験も含まれているというような御意見があるのですが、これはどう解釈したらよろしいでしょうか。やっぱり行動をみているということでしょうか。

○青山専門委員 私はむしろ農薬の毒性試験の経験が長いものですから、そちらの概念に基づくものですが、最近、EPA も OECD も発達神経毒性ガイドラインというのをつくりました。かつて 1980 年代には“behavioral teratology”という言葉を使っておりまして、日本語で言いますと「行動奇形」というような言葉でしたが、それらの概念が統一されて、今は“developmental neurotoxicity”という言葉になっております。たしか（３）と（４）の論文のタイトルが“behavioral teratology”ということでしたので、これはもう現在の概念で言ったら全く発達神経毒性です。最もわかりやすいのはその言葉なのですが、特に今までそういった分類をされておられなければ、広く生殖発生毒性には違いないと思いますので、余りこれは生殖毒性だとかこれは発生毒性だとかとこだわらずに、ガイドラインにある二世代繁殖試験なり一世代繁殖試験なりであれば生殖毒性試験、developmental toxicity、あるいは発生毒性試験というようなものであれば発生毒性試験、それ以外のものは大きく生殖発生毒性とでも括っておいたらどうでしょうというのが私の基本的なスタンスということです。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、こちらに関しましては、専門とされるお二人の御意見を少し詰めていただいて、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います。

事務局、それで結構でしょうか。

○関口課長補佐 わかりました。よろしくお願いいたします。

○山手座長 それでは、青山先生よろしくお願いいたします。

次は、23 ページになります。前回までに審議されていないということで、7. その他の毒性試験の（１）免疫毒性試験です。これに関しまして、何か御意見、コメント等ありましたらお願いいたします。特段、事前にはいただいていないようですが。

○福永評価専門官 座長、すみません。こちらは、まだ事務局で説明しておりませんので、ご説明させていただければと思います。

○山手座長 では、説明よろしくお願いいたします。失礼しました。

○関口課長補佐 23 ページ、7. その他の毒性試験でございます。（１）免疫毒性試験でございますが、ラットにアルミニウム水酸化物ゲルで予備免疫をいたしまして、その後にクロルプロマジンを混餌投与したという試験でございます。予備免疫された群の 10 例中 7 例で、胆汁

中 IgA が上昇しております。抗クロルプロマジン抗体もみられておりますが、抗体のタイプについては同定されていないということでございます。剖検の所見は特になく、病理組織学的所見で、肝臓にグリコーゲンの門脈周囲損失、限局性脂肪変化、細胞質の増加が観察されたという結果になっております。

次に 17 行目からの (2) 26 週間発がん性試験ですが、こちらが先ほどの発がん性試験から移しました遺伝子改変マウスのデータでございます。こちらにつきましては、遺伝子改変マウスを使った試験で、参考データという取り扱いをさせていただいております。C57BL の野生型と、同系統の p53 の遺伝子改変型のマウス、こちらを用いた 26 週間強制経口投与した試験となっております。一般状態で嗜眠、虚脱、粗毛、運動失調等の所見が増加したということでございまして、鎮静効果に伴う摂餌量の減少がみられまして、その結果、体重は減っているということでございます。

体重につきましては、対照群に比べて 10 mg/kg 体重/日投与群の遺伝子改変型で 12.4%、野生型で 7.0%減少となっております。また、10 mg/kg 体重/日投与群の野生型では、子宮重量が低下をして、子宮の小型化と卵巣萎縮を伴っており、遺伝子改変型の投与群には、投与に関連した組織学的所見はなかったということでございます。

また腫瘍の病変でございますが、野生型及び遺伝子改変型の投与群において、最高用量まで投与しても、対照群に比べて腫瘍の発生率及び特異的な種類の増加はみられなかったということで、腫瘍については特段の所見はなかったということでございます。こちらにつきましては、この二重下線で記載してある部分及び 30 行目からの二重取り消し線の部分につきましては、山手先生から御修文をいただいたもので、それに基づいた修正をさせていただいております。こちらの内容につきましては、後ほど御審議をいただければと考えております。

次に 24 ページでございます。(3) のフェノチアジンの発がん性試験でございます。こちらにつきましては、先ほどの発がん性試験でフェノチアジンの発がん性について何か資料を集めるべきではないかということで、記載をさせていただいたものでございます。こちらにつきましては、このマウスにフェノチアジンを混餌投与した後に、ベンゾピレンを投与するという二段階発がんの試験でございます。フェノチアジンのプロモーション作用をみている試験でございまして、フェノチアジンの単独投与群というのは設定されていない試験となっております。こちらにつきましては、各群における前胃腫瘍の発生率及び 1 匹当たり腫瘍数を表 6 に示しております。フェノチアジン投与群では、1 匹当たり腫瘍数が有意に増加したということで、フェノチアジンのプロモーション作用がみられたということかと思えます。

こちらの資料の取り扱いにつきまして、事前に御相談をさせていただいております。13 行目下のボックスにございますが、こちらにつきまして山手先生からは、参考資料の扱いで、その他に入れたらどうかという御意見でございます。ただ、この機能性を含めて、どれぐらいこのフェノチアジンとクロルプロマジンの類似性があるかというのを議論する必要があると思いますということで、薬理学的な特性を含めて議論して、議論が煮詰まらなければ載せる必要性は低くなるのではないかと御意見をいただいております。

また、こちらについては、吉田敏則先生からいただいた文献を参考に記載しておりますが、

吉田敏則先生からは山手先生からの御提案の内容で特に異存はないという御意見でございます。また、寺岡先生からも山手先生の御意見に賛成ですということで、これは下垂体腫瘍ならばともかく、他の腫瘍についての記載とするかどうかは慎重に考えるべきかもしれませんという御意見をいただいております。また、こちらについては本日御欠席の宮田先生からもコメントをいただいております。本日お配りしております机上配付資料でございます。こちらの 1 ページ目に宮田先生のフェノチアジンに関するコメントを記載しております。宮田先生から、構造的な部分で動物の体内でクロルプロマジンがフェノチアジンには変換されるというのは非常に考えにくいということで、このクロルプロマジンの安全性評価において、このフェノチアジン骨格を有する化合物全般に発がん性が指摘されているのではないのであれば、このフェノチアジンの発がん性に対して必要以上に考慮をする必要はないのではないかとということで、御意見をいただいているところでございます。これらの御意見を踏まえまして、こちらのフェノチアジンの試験を記載するかどうかという部分も含めまして、後ほど取り扱いを御検討いただければというように考えております。

それでは、こちらの資料 2 に戻っていただきまして、24 ページでございますが、こちらの 15 行目から薬理試験を記載させていただいております。クロルプロマジンの薬理作用につきまして、次の 25 ページの表 7 に一覧表で取りまとめさせていただいております。また、こちらのクロルプロマジンの抗ドーパミン作用と、高プロラクチン血症につきまして、こちらの 3 行目から記載を取りまとめさせていただいております。こちらの 10 行目に、事務局案として「前下垂体」という記載をしておりました。こちらは、参照の薬理書でそのような記載がされていたのですが、「前下垂体」という記載が適切ではないのではないかと御意見もございまして、こちらのような見え消しの形で修正をさせていただいております。

また、こちらの記載につきましては、一番下のボックスにございますとおり、発がん性に係る内容となると思いますが、記載場所についてはこちらでよいでしょうかというような形で、事前に先生方に御相談をさせていただいております。それにつきまして、寺岡先生から 26 ページの上でございますが、もともと薬理作用の文章ですし、高プロラクチン血症が発がん性の原因であるかどうかははっきりしていないと思いますので、こちらの方案どおりの記載の場所、内容で構わないのではないかと御意見を頂戴しているところでございます。

次に 26 ページの 2 行目からヒトにおける知見として、ヒトで報告されているクロルプロマジンの副作用について記載をさせていただいております。クロルプロマジンにつきましては、ヒトの治療用量で起立性の低血圧、それから失神に至る場合もあるということや黄疸、肝臓の好酸球の増加症等がみられるということに記載しております。また、投与期間、こちらの「期」につきましては、松尾先生から御修文いただいておりますが、白血球の増加症、あるいは減少症の所見もみられるということでございます。また、本剤は光毒性があるということで、皮膚関係の副作用もみられるということが 10 行目から書いております。過敏性反応、接触性の皮膚炎、光過敏症というような所見がみられるということ、それからこちらの 17 行目からございまして、眼にも所見が若干みられるということでございます。

また、20 行目からあるとおり、乳汁の漏出症、あるいは無月経というような症状も副作用

として報告されているということでございます。

次に 27 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が、まず、1. 国際機関の評価として、(1) JECFA の評価について記載しております。JECFA におきましては毒性データについてデータギャップがあるということと、薬剤のさらなる薬理作用の非選択化、及び少用量でさえ行動の変化を引き起こす可能性があるということ、また、このヒトにおけるクロルプロマジンの作用の持続性という観点から、ADI について設定することはできないというような評価をしております。こちらの 4 行目から 7 行目までの記載でございますが、もともと JECFA の評価書の内容をそのまま訳したという形で事務局案としては記載しておったのですが、少し表現としてわかりにくいということで、このような形で修正をさせていただいております。

また、こちらの中のこの「少用量での行動の変化」という部分でございますが、もともとの事務局案では、ヒトにおける所見のような形で文言を記載させていただいておりました。ただ、JECFA の評価書の中では、こちらの少用量のヒトでの投与の行動の変化をみたデータというのは記載がなかったということが確認されましたので、こちらの「少用量の行動の変化」は何に基づくものかという点につきまして、事務局で検討させていただきました。JECFA ではこの生殖毒性で、ラットの児動物で少用量での行動の影響をみているものがあるということで、恐らくこれに基づいてこの記載をしているのではないかとということを事務局で判断をいたしまして、こちらの欄外の脚注の 18 でございますが、「JECFA の評価書には明確に記載されていないが、繁殖毒性試験で見られたラットの児動物の行動への影響を考慮したものと考えられた。」というような注書きを、新たに記載を追加させていただいております。こちらの記載内容について、後ほど御審議をいただければというように思っております。

また、12 行目からは(2) EMEA の評価でございます。EMEA につきましては、基本的に JECFA の評価を追認しているということと、新たなデータの提供がなかったということで、こちらについても ADI の設定はできなかったという結論になっております。

最後に 17 行目から、本専門調査会における評価を記載をしております。クロルプロマジンにつきましては、*in vivo* で実施された遺伝毒性試験の幾つかの試験で陽性を示したということで、遺伝毒性を示す可能性が示唆されたとしております。また、クロルプロマジンを服用したヒトの患者において、染色体異常が誘発されるという報告があるということで、*in vivo* の関係でございますが、クロルプロマジンが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、判断できなかったとしております。こちらは、先ほどの遺伝毒性試験の結論として書いている内容でございますが、こちら見え消しの部分については能美先生から御修文をいただいております。このような形で取りまとめております。また、発がん性の部分でございますが、こちらにつきましても先ほどの発がん性についての部分で取りまとめた記載でございますが、クロルプロマジンを用いた発がん性試験の詳細の報告はなく、現時点で評価した知見からは、クロルプロマジンが発がん性を有する可能性は判断できなかったとしております。

以上の知見に基づきまして、本専門調査会では、クロルプロマジンに ADI を設定することは適当ではないという結論とさせていただいております。こちらの結論の内容につきまして、

御審議をいただければというように考えております。

事務局からは以上でございます。御審議のほど、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。それでは、23 ページです。その他の毒性試験で、まず（１）の免疫毒性試験、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。

○小川専門委員 すみません、十分に見切れていなくて申し訳なかったのですが、少し文言を訂正したほうがよろしいかと思っております。

まず、6 行目のところの、これはあってもなくてもよいかもしれないのですが、「予備免疫されていない」の後の、「ラットの 2 番目の群に」というのは、特にいらないかなと思いますので、「予備免疫されていない群にも同様に混餌投与し、」にすればよろしいかと思っております。それと、13 行目以下の病理組織学的検査の所見のところですが、原文は、こちらのドッチファイルの参考資料の 14 ページの一番上にあります。“periportal loss of glycogen”と、“focal fatty changes”と“increased cellularity”ということなので、「門脈周囲のグリコーゲンの消失と、限局性脂肪変性及び細胞増加」でよろし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。私もたしかに少し見切れていなかったのですが、まず 6 行目のところです。御指摘の点、文章がわかりにくいので、「ラットの 2 番目の群」はいらないということと、13 行目にあります病理組織学的検査の所見です。こちらは「門脈周囲の肝細胞におけるグリコーゲンの消失」、あるいは「枯渇」という表現になるかと思いますが、あるいは「限局性脂肪変性」、それと「細胞増加」ということで、修文をお願いします。これに関しましては、事務局で案文をつくっていただいて、確認は小川先生と私で対応しますのでよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 わかりました。

○山手座長 こちらについては、座長預かりということで、進めさせてもらいたいと思います。

そのほか、この免疫毒性試験に関しまして、御意見等ありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、（２）の遺伝子改変マウスを用いた試験ですが、こちらに関しまして御意見等ありましたら、よろしくお願いいたします。結局のところ、何らかの特異的な支障が出たということはなかったという結論ですが、小川先生、何かありましたらお願いします。

○小川専門委員 一応、ICH でも遺伝子改変動物でのデータについては考慮するということですので、きちっと記載した上で、特異的な種類の腫瘍の発生はなかったという記載でよろしいかと思っております。

○山手座長 それから、私で少し文章を削除していますが、このあたりは数例に出た所見を羅列しているのみであるし、目的とする腫瘍性の変化を特に記載したものではないので削除しましたが、これについてはいかがでしょうか。

○青山専門委員 一つよろしいですか。これはその他の試験ということで、別に発がんについてだけ書かなければいけないことではないので、あってもよろしいのですが、この二重線のある 10 mg/kg 体重/日投与群で野生型だと子宮重量が低下して、さらに卵巣萎縮を伴った云々というところですが、これはどういう影響なのだろうということについて非常に興味を持って

しまって、何か考察があるかなと少し思ったのですが。記載を消せという意味では決してございません。

○山手座長 ありがとうございます。こちらに関しまして、どなたか専門委員の先生で御意見ありますでしょうか。次の薬理試験で高プロラクチン血症を起こすとか、あるいは、26 ページのヒトの試験の最後のあたりになりますが、下垂体、性腺機能への何らかの影響は記載されているので、そこら辺を反映したものかなということと、青山先生の御意見は、野生型でなぜということでしょうか、むしろ。

○青山専門委員 はい、それが一点と、ドーパミン、プロラクチンと来たときに、この所見はどうもエストロジェニックなところが拮抗作用を受けているようにみえるので、つながらないなという気がいたしまして、それで少し気になるなという、その程度の疑問です。

○山手座長 青山先生の御意見に関しまして、どなたか専門委員の先生方で何かあるでしょうか。少なくとも野生型に限っての所見のようですが、所見としてはあったということで、今、青山先生から御指摘があったことはこの専門調査会で議論したということにとどめさせていただいて、事実事実として記載させていただきたいと思うのですが、いかがでしょうか。

それでは、ないようでしたら、続きまして、24 ページの(3)です。フェノチアジンの発がん性についてです。このクロルプロマジンはこのフェノチアジン系の鎮静及び抗嘔吐剤であるということに基づいて、これは吉田敏則先生に文献を調べていただきまして、このフェノチアジンの発がん性の試験がありましたという御提案です。ただし、これはベンゾピレンを使った二段階発がんの試験であるということですが、この試験に関しまして、データの評価、あるいはこちらを实际この評価書の中に加えるべきか否かということも含めまして、御意見いただきたいと思います。小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 なかなかデータがない中で、いろいろ調べていただいて、検討したということになると思うのですが、私もどれぐらい近い類似化合物なのかというのがよくわからなくて、コメントができなかったのですが、本日はいらっしゃらないですが、宮田先生などの御意見をみせていただくと、かなり近いとは言えない構造だとすると、こちらの評価書に書く意味は少し弱いのではないかなというのが私の印象ではあります。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか、寺岡先生にも御意見いただいているのですが、何か追加のコメント等がありましたらお願いいたします。

○寺岡専門委員 追加と言えるものは特にありませんが、結局、今、小川先生言われたとおりで、少し遠いのではないかと思います。

○山手座長 私も説明を忘れましたが、この机上配付資料の1 ページです。本日、御欠席ですが、宮田専門委員から、クロルプロマジンとフェノチアジンに関する関連性というか、体内代謝についての記載があるのですが、この点も含めまして、どなたか専門委員の先生方で御意見等ありましたらお願いいたします。この2 剤についての関連性というのはおかしいですが、関連性がないわけではないのですが、生体内での生体に対する影響、代謝という点で、御意見等ありましたらいただきたいのですが。山崎先生、何かありますでしょうか。

○山崎専門委員 構造的な母核ではありますが、代謝物としてこの母核が直接出てくることはかなり確率的には低いと思いますので、先生方の言う、遠いということを示唆していると思いますので、記載はなくても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。そのほか、どなたか御意見ありますでしょうか。専門委員の先生方の御意見、それから、宮田先生の御意見によりますと、生体における代謝が違って、フェノチアジンからクロルプロマジンに変換される可能性は低いということを考えると、24 ページの（3）にある発がん性試験ですが、しかもこれはベンゾピレンを使った二段階発がん試験であるということを含めれば、こちらに記載するのはこの剤の評価において、少し違和感があるのではないかという御意見だと思うのですが、いかがでしょうか。

山添先生、よろしくお願いいたします。

○山添委員 こちらのフェノチアジンとベンゾピレンの併用の試験なのですが、フェノチアジン自身は平面構造で、実はこれは Ah レセプターのリガンドになります。ですから、CYP1A が誘導されて、ベンゾピレンの活性化が上がるというシステムです。現在でわかっているのは、el-Bayoumy が実施している試験は、その当時の試験です。それに対して、クロルプロマジンは CYP1A の誘導作用もない、つまり Ah レセプターのリガンドにならないし、全く作用的には現時点では別のものというように考えられています。

○山手座長 ありがとうございます。

今、山添先生からは、フェノチアジン、クロルプロマジンの体内におけるレセプターへの反応性の違い、また、その代謝機能を含めて違いがあるという御意見をいただいたと思います。となりますと、この（3）の試験は、本専門調査会では今のような議論をしたということで、この評価書からは削除ということで進めたいと思うのですが、いかがでしょうか。

特に御異論がなければ、事務局、そのような形で対応、よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

○山手座長 それでは、24 ページの下で薬理試験です。25 ページにかかりますが、このあたりに関しまして、御意見等ありましたらよろしくお願いいたします。

松尾先生、御修文いただいているようですが、御意見等ありましたらよろしくお願いいたします。

○松尾専門委員 一つ追加なのですが、10 行目に「中脳隆起」という表記があるのですが、これは多分、「正中隆起」のことだと思うのです。だから、用語的な間違いではないかと思うのです。ただ、いただいた原文の薬理書にはこのように書いてあるのですが、解剖学的な用語として、“median eminence”と言いまして、これ多分、「正中隆起」のことだと思います。

○山手座長 それでは、「正中隆起」と改めてもよいということです。こちらは、本専門調査会で確認したということで、「正中隆起」と修文したいと思います。

薬理作用に関しまして、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。特にないようでしたら、26 ページに入ります。9. ヒトにおける知見です。やはりヒトにおいては、副作用と呼べるような所見が出ているようです。特に 10 行目から 14 行目では、光遺伝毒性の影響でしょうか、皮膚にいろいろな所見が出るということです。この記載ぶりを含めて、何か追加の御意見、あるいは審議すべきことがあれば、御提

案よろしく願いいたします。

青山先生、よろしく願いいたします。

○青山専門委員 内容ではなくて、文言ですが、26 ページの 6 行目、せっかく直していただいているのですが、「クロルプロマジンの投与の期間」でもいいのですが、単純に「クロルプロマジンの投与中」とか、「投与期間中」のほうが読みやすいかなと思ったのですが。これでいけないという意味ではありません。

○山手座長 わかりました。それでは、「クロルプロマジンの投与期間中」ということで、よろしく願いいたします。

山添先生、よろしく願いします。

○山添委員 先ほどのところなのですが、25 ページの 11 行目で、「黄体刺激ホルモンがドーパミンの持続的なプロラクチン阻害作用を調節している」と記載されているのですが、ドーパミンはプロラクチンを阻害するというのではなくて、正確にはプロラクチンの放出を阻害しているのですよね。だから、そのところは「プロラクチン放出阻害作用」というようにするのがよいかもしれません。

○山手座長 ありがとうございます。それでは、事務局、よろしく願いいたします。

そのほか、薬理試験、ヒトへの試験を含めて何かありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、27 ページの III. 食品健康影響評価に入りたいと思います。（1）JECFA における評価には、少し文言の修正をいただいています。JECFA においては、クロルプロマジンを食用に供する動物に使用してはならないという提案がされています。（2）の EMEA に関しましては、データ不足ということで、ADI の設定はできないとされています。本専門調査会におきましては、2. になりますが、遺伝毒性に関する点、それと発がん性試験がなされていないという点、最終的には ADI を設定することは適当でないという結論になるかと思いますが、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。

能美先生、よろしく願いいたします。

○能美専門委員 27 ページの 21 行目ですが、二重線で消されているところで、「*in vivo* で実施された遺伝毒性試験がないことから、」これは試験結果があとからみつかったもので二重線で消して修正しておるのですが、もう一度最初からと言いますか、この 18 行目から読み直してみますと、*in vitro* では遺伝毒性を示す可能性が示唆されたとありますので、その後にやはり *in vivo* では陰性結果が示唆されたという文章はやはり入ってこないと、その後に今度ヒトでは染色体異常が誘発されるという報告があったので、判断ができなかったというようにならないと思うのです。*in vivo* がないというのと、では *in vitro* では陽性の結果が示されて、ヒトでもあったのだったら、やはりこれは遺伝毒性物質だと言うべきではないかというようにやはりなってくるのではないかと思うのです。ですが、やはり実験動物を使った *in vivo* の試験では、陰性の結果が示唆されたということがあるので、相反している。*in vitro* では陽性、*in vivo* では陰性、ヒトでは陽性の結果もあるというような混ざったと言いますか、統一しない結果になったので判断がつかなかったという文章になるのではないかと思います。

ですので、この文章、21 行目ですが、「また」というところを消していただいて、「*in vivo* で実施された遺伝毒性試験は陰性結果を示唆したが、」で、そのあとは「クロルプロマジン服用したヒト患者において」云々というような形に修正していただけたらどうかというふうに思います。

○山手座長 ありがとうございます。*in vitro*、あるいは *in vivo*、そしてヒトの染色体異常試験で、陰性、陽性のデータがさまざま出ているということで判断できなかったという御意見だと思いますので、今、御提案いただいた修文で事務局よろしく願いいたします。よろしいでしょうか。たしかに判断できなかったという根拠を明確にすべきかなと思います。

○関口課長補佐 ありがとうございます。こちらの遺伝毒性の取りまとめについては、11 ページにもとになる部分を記載する形になると思いますが、そちらでも、*in vivo* では陰性が示唆されたというものも加えて整理させていただいてよろしいですか。

○能美専門委員 11 ページには、*in vivo* の結果というのが書いてありまして、11 ページのたしか 10 ページの終わりですね。10 ページの 11 行目の「*in vivo* 試験において」というところから始まっておりまして、いろいろな試験がずらずらと並んで、弱い陰性であったというようになって、小核試験で陽性になっているものはあるのですが、これは体温が下がるという人為的な結果であるということが書いておりますので、こちらでは明確に *in vivo* では陰性が示唆されているということは、読んでいる方にとってわかると思うのです。ですからそれをまとめるというような意味で、この 27 行目のところに一文、「*in vivo* 遺伝毒性試験は陰性結果を示唆したが」というように入れていただければというように思います。

○山手座長 事務局、よろしいでしょうか。

○関口課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

○山手座長 よろしく願いいたします。

そのほか、青山先生、お願いいたします。

○青山専門委員 全く文言だけです。27 ページの 5 行目の中ほど以降ですが、少ない用量で「少用量」とありますが、これ余り一般的に学問の場では使わないと思うので、例えばここ「及び」以下を、「比較的低い用量で行動の変化を引き起こす可能性」というような文言にしていかががでしょうか。

○山手座長 少用量という言葉は一般的ではないという御意見だと思うのですが、「比較的低用量で」、これは英文表現では「比較的低用量で」がたしかに耳には入りやすいと思うのですが、いかががでしょうか。

○関口課長補佐 お配りしております参考資料の資料 1 というタグがついておりますものの 15 ページのところに JECFA の評価書がございまして、4.の Evaluation というところがこちらの記載の原文でございまして。この中で 3 行目、“and the probably that even small dose can cause...”という記載をしております。

○山手座長 “small dose”。

○関口課長補佐 「少用量」と事務局で訳しております。

○青山専門委員 これ時々、レポートでもみますが、我々は“small dose”は「低用量」と訳し

ております。

○山手座長 あとは、「比較的」を付けるかどうかということはいかがでしょうか。

○青山専門委員 どちらでもよいです。

○山手座長 「比較的」というのはまたいろいろなニュアンスがあるので、難しいかなとは少し思ったのですが、それでは「低用量」でよろしいでしょうか。事務局修正をよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

○石川さと子専門委員 すみません、実は気になっていたのですが、こちらを「低用量」にするのであれば、前のページの 26 ページの一番下の行なのですが、こちらに「大用量の使用に」というのがあるのです。今と同じ資料をみてみましたら、こちらは“large”という単語が使われているのですが、もし、先ほどのを「低用量」と直されるのであれば、こちらは「高用量」が聞きなれた言葉ではないかと思います。

○関口課長補佐 ありがとうございます。修正させていただきます。

○山手座長 よろしく願いいたします。

そのほか、食品健康影響評価全般に関しまして、御意見等ありましたら、よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 脚注 18 について、御検討いただければと思います。JECFA における評価で、動物実験で、低用量で行動の変化を引き起こす可能性を触れておりまして、これがレポートからは明確にどの試験かということとはわからないのです。事務局としては恐らく（２）の生殖発生毒性試験で実施されているオープンフィールド試験、そういったところを考慮しての考え方なのではないかと、脚注を付けさせていただいた次第でございます。このような記載は余りしてきてはいないのですが、この記載ぶり等について、御検討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。

青山先生、よろしく願いいたします。

○青山専門委員 それについて、こちらの記載でよろしいと思うのですが、実は本日、机上配付資料でお配りした論文の中に、こちらの評価書でも引用している Ordy らの 1966 年のマウスの実験結果等々も引用したディスカッションが一部ありまして、実は結果が逆に出ています。ラットは子どもの行動量が増えるのだが、マウスではほぼ同じような実験を実施してみると、行動量が減るというようなことになっていて、どうもはっきりしない面はたしかにある。ところが、それよりかなり古いですが、ほかにもこの人たちが挙げている 1960 年代の仕事が幾つかあって、そういうところではどうもクロルプロマジンを投与してやると子どもの行動が変化するので、我々はこの変化を投与によるものだと、“we believe”と書いていまして、“concluded”とか、“it is thought”とかではなくて、“we believe”というところを評価して、JECFA も余りはっきり書きにくいために、こう書いたのかなという福永さんの御推測は当たっているのかなと思います。

○山手座長 ありがとうございます。27 ページの（１）の JECFA の低用量というところの記載ぶりというか、その根拠となるデータのお話だと思います。基本的には生殖毒性試験でみ

られたラットの児動物の影響を勘案した記載ではないかということですが、そのほかどなたか御意見等ありましたらお願いいたします。

それでは、ないようでしたら、このクロルプロマジンの ADI、これは設定することは適当でない、でとまるのですね。

○関口課長補佐 判断したという記載にしているのですが、ほかの剤で ADI を設定しない場合の評価書との横並びで、言い切りとしておりますので、「適当でない。」という形でさせていただければと思っております。

それから、もう一点、事務局から急で申しわけないのですが、修文の御相談をさせていただきたいのですが、10 ページでございます。遺伝毒性の *in vitro* の試験の表 3 でございますが、こちらの染色体異常試験でヒトの所見について、記載をしております。こちらのヒトの「精神病」というような記載をしているのですが、適切ではないと思いますので、「精神性疾患」に修正をさせていただきたいと思いますので、御了承いただければと思います。

○山手座長 わかりました。ありがとうございます。

「精神的疾患」ですか。

○関口課長補佐 「精神性疾患」でございます。

○山手座長 「精神性疾患」ですね。修文、よろしくお願いいたします。

それでは、クロルプロマジンについて、そのほか何か審議すべきことがありましたらお願いいたします。なお、マイナーな文言の修正等は、座長預かりということで進めさせてもらいと思います。結論は先ほどありましたが、クロルプロマジンは ADI を設定することは適当でないということで、本専門調査会では進めていきたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、事務局、よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。それでは、生殖発生毒性試験の分類につきましては、青山先生、渡邊先生とも御相談させていただき、座長にも御相談をさせていただきながら進めたいと思います。

その他の修正部分につきましても、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いたしまして、各専門委員の先生方に御確認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た意見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、必要に応じて改めてまた本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、続きまして、ダイアジノンに係る審査を進めたいと思うのですが、少し休憩、5 分ぐらいとってもよろしいですか。あちらの時計で 30 分から始めたいと思います。

○関口課長補佐 よろしくお願いいたします。

○山手座長 それでは、5 分ほど休憩入れまして、30 分からよろしくお願いいたします。

(休 憩)

○山手座長 それでは、おそろいようですので、引き続きまして、ダイアジノンに関する食品健康影響評価を進めたいと思います。

事務局、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 3 の（案）農薬・動物用医薬品評価書「ダイアジノン」に係る食品健康影響評価になります。お手元の資料 3 の 4 ページをお願いいたします。

審議の経緯となつてございます。本日御審議をいただく、このダイアジノンにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴いまして、暫定基準が設定された動物用医薬品の用途があるものでございます。一方で、農薬の用途もございまして、そちらについても同時に評価依頼要請がなされております。

今回の審議に当たりまして、農薬が主な用途ということもありまして、先に農薬専門調査会で審議を行っております。昨年の 12 月 13 日、第 100 回農薬専門調査会幹事会において、このダイアジノンの ADI の案が了承されております。今回の動物用医薬品専門調査会におきましては、主として、動物用医薬品に関する資料の部分、体内状態、動物体内運命試験と残留試験になりますが、こちらについて御確認いただきまして、また御追認いただくところも何か所かありますが、そちらを御確認していただいた上で、これらが ADI に影響するものでなければ、両専門調査会から食品安全委員会に報告させていただきたいと考えております。

まず、動物用医薬品関係として追記した試験について、説明させていただいて、その後、毒性試験等、それから食品健康影響評価を説明させていただければと思います。

では 10 ページをお願いいたします。ダイアジノンの概要になります。まず、用途でございますが、3 行目にありますとおり、動物用医薬品では外部寄生虫駆除剤の用途となっております。33 行目に開発の経緯がございまして、この剤は 1953 年、農薬としては 1953 年に開発されたというもので、かなり古い剤でございます。37 行目にございまして、動物用医薬品としては国内の承認はございません。海外では外部寄生虫駆除を目的としまして、薬浴剤、それから噴霧剤、後に出てきますが、耳標のようなさまざまな製剤が使用されております。

それでは、追記した動物体内運命試験の内容になりますが、こちらが 17 ページをお願いいたします。こちらでまず②の試験として、牛の噴霧投与による試験でございます。泌乳牛を用いて実施しておりまして、乳汁中の代謝について調べております。乳汁中には未変化体のみ、代謝物 M1 は検出されなかったという結果でございます。

7 行目からが羊を用いた試験でございます。①としまして、局所、いわゆる皮膚への投与による試験でございますが、a の試験では各代謝物、放射能分布の割合について表 6 に示しております。

脂肪、心臓、筋肉などの主要残留放射能は、ダイアジノン由来ということでございまして、脂肪を除く全組織中の主要代謝物は B と D であり、腎臓、肝臓では B と D のグルクロン酸抱合体も検出されてございます。尿中からは B が 10%、D が 22.7%検出されたということでございます。こちらの試験では腎臓で残留放射能は比較的高いということになってございます。

それから 23 行目から、ヒツジクロバエ症という寄生虫の病気に罹っている羊に、このダイ

アジノンの粉末製剤を使って経皮投与をした試験でございます。投与 10 日後の組織中の濃度につきましては、表 7 にお示ししておりますが、大網脂肪を中心に分布がみられたということでございます。

4 行目から②として薬浴による試験が実施されております。5 行目からの a の試験でございますが、こちらは血中濃度を測定しております。C_{max} は 4 時間以内にみられたとのことでございます。

また b の試験でございますが、こちらでも単回薬浴で実施しております。代謝物についても調べてございます。代謝物 B、M1、M2 については検出限界未満、ダイアジノン濃度については表 8 にお示ししたとおりで、脂肪中残留が高いという結果でございます。

それから残留試験の説明をさせていただきます。こちら 27 ページをお願いいたします。畜産物残留試験として、20 行目から追記しております。経皮投与による試験でございます。まず、牛のデータでございますが、噴霧投与実施しております。今般、提出された資料には、動物用医薬品の用途で用いられた試験がかなり豊富にございましたが、詳細がわからないものもございました。したがって、残留試験の詳細がわかるようなもの、あるいは用量等が明確なもの、こういった試験を中心に大きくまとめて今般の評価書案に記載させていただいております。

まず、a の噴霧投与による試験でございますが、試験設定につきましては、表 14 にお示ししたとおり、A、B、C、D、E と 5 群でございます。結果については表 15 に示しておりますが、試験群 A では投与 21 日後でも脂肪で検出されると、脂肪中への残留がみられております。試験群 C の赤字の修正につきましては、宮田先生からいただいております。

11 行目からが牛を用いた噴霧投与による試験で、こちらは大網脂肪を測定対象としております。こちらは反復投与で実施しているのですが、反復投与をしていくと残留濃度が増加していくということでございますが、最終投与 14 日後には、0.05 µg/g 未満に減少という結果でございます。

それからおめくりいただきまして、29 ページの 3 行目からが薬浴による試験でございます。こちらにつきましても複数の試験をまとめて記載しておりますが、試験設定については表 16 にお示ししております。表 17 に脂肪中の残留濃度を記載しておりますが、最終薬浴 7 日後でも残留がみられているという結果になっております。

14 行目からは耳標を用いた試験でございます。ダイアジノンをしみ込ませた耳標を片耳に 1 個、両耳で計 2 個装着して試験がなされております。試験設定については表 18 でございます。大変申しわけありません。試験群 A のところに「〇〇種」とございます。当初、先生方にお送りしました資料には品種を記載させていただいたのですが、現在、マスキング確認中ございまして、今後の評価書では「〇〇種」という部分につきましては、削除させていただければと考えております。

結果でございますが、表 19 にお示ししております。表 19 の値につきましても、事前にお送りした資料ではもう少し詳細な数値を載せさせていただいたのですが、こちらについてもマスキングについて確認中ということですので、こちらは公開されている JMPR の資料に基づ

く数値に変更させていただいております。したがって、小数点の細かい数値が少し変更になっておりますが、元のデータは一緒でございますので、試験の残留性の評価については問題がないものと考えております。

こちらの試験群 A の残留でございますが、投与 28 日後の舌で一部、それから脂肪を中心に残留がみられているという結果でございます。また、試験群 B につきましては、投与 14 日後では残留がみられておりますが、100 日後では 0.01 µg/g 未満という結果でございます。

30 ページの 3 行目からその他の経皮投与による試験でございます。こちらの 5 行目にありますバックラバー投与について原文にございまして、どのような方法かが、少し御説明しづらいものなのですが、ゴム製か何かの布みたいなものに、薬液をしみ込ませて、それを動物の背中にかけて浸透させるような投与方法のようでございます。ただ、明確に説明できる文章がございませんで、経皮投与の一手法であるということで、現時点では脚注 4 のような形で記載させていただいております。そのような投与方法をして、何日間かそのまま布を置いて、どのくらい脂肪中に残留するかというのを調べたのがこの試験でございます。腰部と腎周囲の脂肪中の残留濃度を調べておりますが、腰部では投与 10 日後まで残留がみられているという結果になっております。

それから 12 行目からが羊を用いた噴霧投与試験でございます。こちらはさまざまな製剤を使って単回噴霧投与した試験でございまして、結果につきましては 31 ページの上の表 22 のとおりでございます。A、B の試験では投与 14 日、C、D、E では投与 28 日で脂肪での残留がみられているという結果でございます。

3 行目からが羊を用いた薬浴の試験でございます。結果につきましては、表 24 にお示しさせていただきますが、試験群 A では投与 21 日で、腎臓周囲の脂肪以外にも筋肉中での残留が検出されてございます。

それから 32 ページの 5 行目から山羊の試験がございまして、6 行目からが噴霧投与による試験でございます。こちらについては単回噴霧で行われておりますが、投与 14 日後でも脂肪中で、特に大網脂肪での残留がみられたということでございます。b の薬浴の試験でも同様にダイアジノンの残留がみられているところでございます。

22 行目からが豚の試験でございます。こちらは単回、又は 10 日間隔の 2 回噴霧投与しておりまして、ダイアジノン以外に代謝物についても残留性を調べているものでございます。ダイアジノンの残留濃度につきましては、表 27 にお示ししておりますが、この試験では単回投与で筋肉への残留がみられているという結果になってございます。脂肪よりも筋肉での残留がみられるというデータになっております。代謝物の残留性につきましては、33 ページの 2 行目からでございますが、代謝物 B、M2 につきましては、数例で検出されております。ただ、M1 につきましては、いずれの試料からも検出されなかったという結果でございます。

33 ページの 11 行目からが、牛、水牛、羊、山羊の乳汁を用いて残留性を調べた、乳への移行性を調べた試験でございます。まず、12 行目からが噴霧投与による試験でございますが、移行量につきましては表 28 にお示ししております。水牛と乳牛では検出が、24 時間と 36 時間までみられたという、動物種で少し異なっているような状況でございます。

34 ページの 7 行目からの泌乳牛を用いた試験では、4 回噴霧投与を行っておりますが、乳汁中への移行量は、投与 6 日後でも検出されるという結果でございます。

それから 17 行目からも牛に噴霧投与した試験でございます。こちらはバルク乳の濃度は、5 頭から採取した乳の平均値と同じというような結果でございます。表 30、表 31 をみていただくとおわかりになるかと思いますが、ダイアジノンとは先ほどの動物体内運命試験や残留試験で、脂肪に分布しやすいことが示されております。脂肪分の高いバター、あるいはクリームでは全乳よりも高く検出されることが示されており、乳の中でも脂肪分にダイアジノンは残留していくことがこの表から読み取れるのではないかと思います。

それから 35 ページ 4 行目からが山羊を用いた噴霧投与による乳の試験でございます。移行量は表 32 にお示ししておりますが、投与 78 時間後でも微量ながら検出がなされているという結果でございます。

また、同じく羊を用いた薬浴による試験でございます。表題が切れてしまって申しわけございません。表自体は 36 ページの始めにございますが、高用量では薬浴 15 日後まで、低用量ですと 7 日後まで検出されるという結果でございます。

また、耳標についても調べてございます。乳汁への移行量として表 34 にございますが、投与 28 日後まで調べております。もう一つの試験では乳脂肪への移行量として表 35 にございますが、投与 14 日後まで調べておりますが、それぞれ検出がされております。

また、22 行目から、泌乳中期に耳標を装着した牛の乳脂肪のデータがございますが、37 ページの表 36 にお示したように、こちらでも装着して 84 日後でも検出がされているという結果です。

6 行目にございますように、その他の経皮投与としまして、粉末を投与した粉末散布での乳汁移行が調べられており、投与 24 時間後でも残留がみられております。それから 14 行目からの試験は、粉末を、これも投与方法がバックラバー法と記載されていたのですが、粉末を布にしみ込ませて、背中にすり込むというような投与方法で実施されております。塗布した群、それからすり込みした群で、それぞれ残留濃度の範囲を記載されてございますが、どちらの群でも最終投与 15 日後では 0.05 µg/g 未満という結果であったということでございます。

追記しました動物体内運命試験、それから残留試験については以上でございます。御確認、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。

それでは、このダイアジノンについて審議したいと思います。今、事務局から御説明ありましたように、既に農薬専門調査会での審議は終了して、ADI の設定の案が了承されております。また、このダイアジノンですが、農薬としての用途のほかに、海外では動物用医薬品としての用途があるというものです。そのために、リレー審議ということで、本専門調査会におきましては、主に動物体内運命試験、及び畜水産物残留試験、このあたりを中心に審議していきたいと思っております。なお、ADI の設定に関しましては、農薬専門調査会で詳細に審議が行われておりますので、当調査会におきましては同じ作業を繰り返す必要はないと考えていますので、その点、よろしくお願いいたします。

それでは、まず、動物体内運命試験ということで、17 ページになるかと思います。さまざまな動物を用いて投与方法を変えることによって、体内運命試験が行われているということです。代謝物は B、D で、M1 は検出されていないということになると思います。

このあたりにつきまして、特段、御意見、コメント等は来ていないようですが、山崎先生何か追加というか、御意見等ありましたらよろしくお願いします。

○山崎専門委員 こちらでは投与は比較的短い時間、それと長い時間の限られた条件でのデータをうまくまとめているものかと思いますが、特に追加することはないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。そのほか、専門委員の先生方でこの体内運命試験につきまして、御意見等ありましたらよろしくお願いいたします。

ないようでしたらこの形で進めさせていただきます。

それでは、続きまして、27 ページからになりますが、畜産物残留試験です。これもさまざまな動物を使って噴霧であったり、経皮であったり、薬浴であったり、耳標をつけて投与していると言いますか、さまざまな状態で残留をみておりますが、基本的には脂肪組織への蓄積が主体になるということのようです。

それでは、27 ページ、28 ページ、このあたりに関しまして、御意見はないでしょうか。

ないようでしたら、29 ページのこの耳標の試験に関しましては、一部マスキング扱いになるという御説明がありました。この点、御了承願いたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それと 30 ページのところで、バックラバーという投与方法、こちらどなたかどういう方法で投与するかご存じの方、おられますか。とりあえずは経皮投与の一つには間違いはないということによいかとは思いますが、特に御意見はないでしょうか。

それでは、次に進めさせていただきます。30 ページ、31 ページ、32 ページと動物を変えて試験が行われています。33 ページになりますが、ここは乳への移行をみた試験がやはり動物種・投与方法を変えて行われています。特に 35 ページのあたりでは、脂肪を含む、クリームやバターですね、このあたりの製品中に移行していくということです。

37 ページまでご確認いただきまして、何か追加コメント、あるいは審議すべきことがありましたらよろしくお願いいたします。山崎先生、いかがでしょうか。

○山崎専門委員 外部から投与したものの一部脂肪への移行を、さまざまなデータを包括的にまとめているという状態ですので、特段申し上げることはないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。そのほか、専門委員の先生方から、審議すべきポイント等ありましたら、御提案よろしくお願いいたします。

それでは、よろしいでしょうか。ないようでしたら、事務局、続きまして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、37 ページからが一般薬理試験、それから各種毒性試験となります。

まず、7. 一般薬理試験の概要ですが、表 38 にお示しさせていただいております。こちら最初の説明で少し言い忘れておりますが、ダイアジノン是有機リン系の殺虫剤でございます。

アセチルコリンエステラーゼに対する作用を有してございます。したがって、毒性試験でも、特に脳、それから赤血球の AChE に対しての阻害作用を指標にして評価しているところでございます。表 38 の一般薬理試験でございますが、AChE 阻害作用に関連する影響が出ております。

39 ページをお願いいたします。8. 急性毒性試験でございます。こちらは表 39 にお示ししておりますが、経口での LD₅₀ は、マウスで大体 3 桁、一番低くて ICR マウスを用いた試験の雄で 145 mg/kg 体重、雌の場合ですと同じく ICR マウスを用いた別の試験の 178 mg/kg 体重という結果でございます。原体混在物についても調べておりまして、結果は表 42 にございます。

それから 41 ページをお願いいたします。こちらからラットを用いました急性神経毒性試験が 4 試験実施されております。まず一つ目の試験、(2) の試験でございますが、毒性所見については表 41 にお示ししております。自発運動量低下がみられたということで、それぞれの急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重という結果になってございます。②でも同じような試験が行われております。毒性としましては、AChE 活性をみておりまして、42 ページの 3 行目からこの試験のまとめが書いてございますが、この試験では急性神経毒性に対する無毒性量は 2.5 mg/kg 体重となっております。(4)、(5) は補足試験ということで、赤血球の AChE、あるいは脳の AChE の活性に対する影響について調べております。

43 ページをお願いいたします。43 ページの 8 行目からニワトリを用いた急性遅発神経毒性試験が 3 試験実施されております。(6) の試験では、病理組織学的検査で、神経の軸索膨化などが観察されたということでございますが、軽微、それから運動機能障害等が認められないといったところから、最終的に明らかな急性遅発神経毒性は認められなかったと結論してございます。残りの試験につきましては急性遅発神経毒性は認められないという結果でございます。

44 ページ、15 行目からが、ウサギを用いた眼及び皮膚の刺激性試験、モルモットを用いた皮膚感作性刺激試験でございます。ウサギの試験では、皮膚に対して非常に弱い刺激性があるということ、モルモットの試験では皮膚感作性は陽性という結果でございます。

22 行目からが 10. 亜急性毒性試験となっております。ラットを用いました 90 日間の亜急性毒性試験は、2 試験実施されてございます。いずれも毒性所見としましては AChE の活性阻害、一部肝重量への影響、それから肝小葉中心性の肝細胞肥大などがみられたという報告でございます。それぞれ無毒性量が設定されております。

それから 46 ページの (3) からが、ラットを用いました 42 日間の亜急性毒性試験で、ラットを用いた同じ投与期間のものが 3 試験ございます。いずれも参考試験となっておりますが、毒性の所見としましては赤血球、それから脳の AChE の活性阻害となっております。

47 ページをお願いいたします。47 ページの 7 行目から、イヌを用いました 90 日間亜急性毒性試験がございまして、こちら 2 試験実施されております。いずれの試験につきましても、TP、カルシウムの減少が高用量でみられてございます。指標としましては、赤血球及び脳の

AChE の活性阻害ということで、それぞれ無毒性量が設定されているという結果でございます。

それから 48 ページの（８）、こちらはイヌの 28 日間亜急性毒性試験でございます。参考資料でございますが、同じように、AChE の影響がみられております。26 行目からがウサギを用いた経皮毒性試験で、2 試験実施されております。それぞれ無毒性量が認められておりますが、指標としましては赤血球、脳の ChE の活性阻害でございます。

49 ページをお願いいたします。24 行目から、こちらは吸入による毒性試験が実施されておりますが、こちらについても無毒性量は求められております。34 行目からが亜急性神経毒性試験で、ラットを用いて 2 試験実施されてございます。いずれの試験につきましても赤血球、脳の AChE 活性阻害で、亜急性神経毒性に対する無毒性量が得られております。また、こちらの（１３）の試験では、高用量で振戦、あるいは過敏反応といった症状がみられております。（１４）に補足試験として、ラットの試験が実施されております。これは亜急性神経毒性の試験でございますが、ChE 及び AChE 活性の経時的変化、それから中枢神経の部位における感受性の差が検討されてございます。

結果につきましては 51 ページの 8 行目にございますが、赤血球の AChE 活性の阻害の程度は、2 週目に最大に達して、実質的には同じ濃度で続くということでございます。また、感受性の差につきましては無いというデータでございます。

51 ページ、16 行目からが 11．慢性毒性及び発がん性試験でございます。（１）のラットを用いました 98 週間の慢性毒性試験、それから（２）のラットを用いました 6 か月間の慢性毒性試験と 2 試験実施されております。

また、52 ページにあります、8 行目に、イヌを用いました慢性毒性試験が同じように 2 試験実施されておまして、（４）の試験では、AChE 活性を中心に無毒性量が得られております。（３）のイヌの試験では、参考となっておりますが、一部腎臓への影響というのも多少みられております。

それから 53 ページの 3 行目をお願いいたします。（５）の 2 年間の慢性毒性/発がん性の併合試験ですが、ラットを用いて実施しております。こちらの無毒性量が最終的な ADI の根拠となっている試験でございます。毒性所見については表 57 にお示ししておりますが、赤血球の AChE 活性阻害、こちらを指標に無毒性量が設定されております。53 ページの 20 行目から（６）のラットを用いた発がん性試験でございます。発がん性はないということでございます。

御追認いただきたい事項が次の試験でございます。54 ページの 2 行目から（７）としてマウスを用いました 2 年間の発がん性試験でございます。今回、ChE 活性阻害がエンドポイントとなっておりますので、こういったところをみていくときに、この試験ではそれが測定されていないというところで、11 行目から 13 行目にかけて、一般毒性に対する無毒性量は設定することは適当でないという判断を、農薬専門調査会でしております。この判断について本専門調査会においても御追認いただければと考えております。

次に 16 行目からの（８）の試験がもう一つのマウスを用いた発がん性試験でございますが、

参考試験となっております。発がん性は認められないという結果でございます。

54 ページの 23 行目からが 1 2. 生殖発生毒性試験でございます。ラットを用いました 2 世代繁殖試験が 2 試験実施されておりました、一つ目の試験は 55 ページの 5 行目に各世代動物でみられた毒性所見をまとめてございます。こちらの 2 世代繁殖試験では、交尾率、妊娠率の低下が、一部毒性所見としてみられたということが報告されておりました、繁殖能に対する無毒性量は得られております。

それから御追認いただきたい試験が、12 行目からの (2) の 2 世代繁殖試験でございます。この試験ではウイルス感染があったということで、この感染による試験成績への影響が不明ということで、農薬専門調査会ではこの試験を評価に用いることは適当でないという判断をしております。この判断につきまして、本専門調査会においても御追認いただけるかどうか、お願いいたします。

21 行目から、ラットを用いました発生毒性試験が 2 試験実施されております。それぞれの試験で、骨化の遅延、骨格変異などが報告されております。いずれの試験からも催奇形性は認められないという結果でございます。

56 ページの 3 行目からが、ウサギを用いた発生毒性試験でございます。2 試験実施されてございます。親動物で振戦等の神経症状が報告されておりますが、無毒性量は得られております。いずれの試験も催奇形性は認められないという結果でございます。

それから 24 行目から 1 3. 遺伝毒性試験でございます。結果につきましては表 60 にお示ししております。一部の DNA 修復試験で陽性の報告があるとのことで、こちらの考察につきましては 56 ページの 30 行目にございます。この陽性につきましては再現性がないということ、それから同じく DNA 損傷性をエンドポイントとするラットの初代培養肝細胞を用いた UDS 試験では陰性ということ、これらからダイアジノンの DNA 損傷作用は極めて弱いと考えられたとされてございます。また、*in vitro* で実施された染色体異常試験、また *in vivo* の小核試験では陰性ということもあり、ダイアジノンに生体において特段問題となる遺伝毒性はないという最終的な判断がなされてございます。

こちらの表の表記について、石川さと子先生から 1 点コメントをいただいております。こちらの表 60 の復帰突然変異試験が 2 試験ございます。上の試験では、大腸菌 *E.coli* につきまして、WP2 の「*hcr*株」が用いられております。次の試験では同じく大腸菌の WP2 の「*uvrA* 株」が用いられておりました、こちら両方は同じ株ではないでしょうかというコメントでございます。こちらの表記について資料を確認しましたが、参照資料の原文どおりの記載となっておりますので、間違いでなければこのままとさせていただきたいのですが、御確認いただければと思っております。

続きまして、原体混在物を用いた復帰突然変異試験ですが、結果は表 61 にお示ししております。全て陰性という結果でございます。

58 ページからが、その他の試験として、ヒトにおける試験が報告されてございます。まず急性試験として (1)、ヒトにカプセル経口でこのダイアジノンを投与しまして、赤血球の ChE 活性を測定したという試験でございます。結果でございますが、影響については表 62 に

お示ししております。20 行目からまとめでございますが、無毒性量は 0.2 mg/kg 体重となっております。また、25 行目にあります記載につきましては、寺岡先生から修文いただいております。ありがとうございます。

おめくりいたしまして、59 ページにも亜急性試験として、ヒトに投与した場合の経過を記載しておりますが、こちらについては、赤血球の ChE 活性に変動はあったが、個人データの変動の範囲であったということでございます。

最終的な食品健康影響評価でございます。まず、動物医薬品関連として追記させていただきましたのが、16 行目からになります。経皮投与の結果として、羊で最も高く残留放射能がみられました腎臓の値、それから肝臓、腎臓中の主要代謝物について B、D であることとその抱合体もみられること、それから泌乳牛の乳汁中では、未変化体のダイアジノンが検出されることを記載しております。

また、残留試験に関しては、37 行目から記載しております。ダイアジノンの最大残留値は、組織の場合ですと羊の皮下脂肪で、値については記載のとおりでございます。また乳汁につきましては、泌乳牛におけるこの 0.6 µg/g であったということでございます。また、豚ですと各代謝物を分析対象にして残留試験が実施されておまして、ダイアジノンは脂肪中で最大 0.22 µg/g、それから M2 が 0.2 µg/g から 0.03 µg/g みられましたが、M1 についてはいずれの組織でも検出されていないという結果でございます。

61 ページ、6 行目からダイアジノンの毒性所見の試験の結果をまとめてございます。ダイアジノン投与による影響は、主に赤血球、それから脳の AChE の活性阻害、神経症状ということ。発がん性、催奇形性、それから生体において問題となる遺伝毒性はないという報告でございます。9 行目は生殖発生に関するものとしまして、2 世代繁殖で交尾率、それから妊娠率の低下が認められたとございます。

ADI の設定に関する内容になりますが、13 行目からになります。通常、ADI の設定の仕方としては、一番低い小さい無毒性量から導き出すことをしておりますが、今般のダイアジノンにつきましては、最も低い無毒性量が得られた試験ですと、公比がとても広いという問題点がございまして、そのため、農薬専門調査会では、イヌの複数の試験からイヌとしての総合的な無毒性量を導き出すということを行ってございます。一番小さい無毒性量はイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.015 mg/kg 体重/日ですが、最小毒性量が 4.7 mg/kg 体重/日と高いことから、その試験以外のイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験①、それから有機リン剤の赤血球の ChE 活性に対する阻害作用が 90 日間とそれ以上の投与期間において変化することは考えにくいこと、こういったことからダイアジノンのイヌにおける無毒性量を 90 日間亜急性毒性試験①に基づきまして、0.3 mg/kg 体重と導いております。

23 行目から記載がございしますが、ラットも同じようにラットとしての無毒性量を求めてございます。こちらは 28 日間亜急性神経毒性試験、90 日間亜急性神経毒性試験、98 週間慢性毒性試験、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験からラットにおける無毒性量を 0.1 mg/kg 体重/日と導き出しております。

31 行目でございますが、ヒトを対象にした急性試験では、同じように、赤血球の ChE 活性

阻害が認められておりまして、そのときの無毒性量は 0.2 mg/kg 体重でございます。この値よりも小さいラットの無毒性量を ADI の設定に用いることが妥当というような判断がなされてございます。

最終的な ADI の設定ですが、34 行目からございますが、ラットを用いた 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験、こちらの無毒性量の 0.1 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を用いまして、0.001 mg/kg 体重/日としております。こちらの ADI 設定についても、御追認いただければと考えております。なお、62 ページの 4 行目の Box でございますが、渡邊専門委員から、ADI の設定につきまして、了解しましたという内容のコメントをいただいております。

説明は以上でございます。御確認及び御検討をお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。ただ今、事務局から 37 ページの一般薬理試験から各種毒性試験、食品健康影響評価まで説明していただきました。各毒性試験において、一番重要な指標となるのが、この剤の特徴であります、AChE の阻害剤ということで、脳とあとは血中、特に血中では赤血球、この低下を一つの指標として評価されています。37 ページから遺伝毒性の前まで、それと 54 ページの上の発がん性試験のところまで、試験の内容に関しまして何か御意見等ありましたらお願いいたします。

ないようでしたら、54 ページの 12 行目です。この試験の「一般毒性に対する無毒性量を設定することは適切でないと判断した。」という文章の前に、「動物用医薬品専門調査会」を加えるということよろしいでしょうか。

ないようでしたら、生殖発生毒性試験になりますが、56 ページの 23 行目までですが、こちらに関しまして、この試験の内容、評価に関しまして、御意見等はないでしょうか。

○福永評価専門官 すみません。御追認いただきたいところがございます。55 ページの 18 行目、ラットを用いました 2 世代繁殖試験の御追認をお願いいたします。

○山手座長 ええ、これを今から少し言おうかなと思って。すみません。55 ページのところ、今、言われましたが、ウイルス感染によって参考資料となったというところです。ここに動物用医薬品専門調査会を加えるということよろしいでしょうか。

ないようでしたら、56 ページの遺伝毒性試験ということです。若干、一部陽性という結果がありましたが、基本的には特段問題となる遺伝毒性はないということです。このまず内容に関しまして、何か御意見等ありましたらお願いいたします。ないようでしたら、石川さと子先生から 57 ページの復帰突然変異試験の *E.coli* の株名、こちらに関しては、評価書案の記載はもとの資料のとおりということのようですが、石川先生からいかがでしょうか。

○石川さと子専門委員 現在、「*hcr-*」というのは、少し古い文献だとこういうような表記をしております、現在の表記は「*uvrA*」ということで統一をされていて、たしか以前の専門調査会でそのような修文があったと記憶しておりましたので、今回、コメントさせていただきました。そちらにお任せいたしますが、いかがでしょうか。

○山手座長 わかりました。以前はこの「*hcr-*」で表記されていたものが、今は「*uvrA*」ということだということですが、事務局、どう対応しましょうか。それとも原文どおりでしたら、おわかりになる方はおわかりになるのかもしれませんが。

○能美専門委員 事務局で今までどのような形にされておりましたでしょうか。また、ほかの専門調査会で了承されているということで、原文でもよいかなとは思いますが。「*hcr*」は“host-cell reactivation”という略語で、修復能があるとその宿主の細胞の中で傷が治るという、表現型でとられていた名前だと思うのです。だからその実態としてはその“*uvr*”という遺伝子がそういう役割をしているということで、先ほど石川先生からお話があったように、今は「*uvrA*」という株の名前になっていると思うのですが、どうなのでしょう、引用したということであれば、もともとこういう「*hcr*」という形で書かれているのであれば、それはそれでというように思いますが。

○山手座長 事務局、どのように対応できるかというのを少しお聞きしたいのですが。

○福永評価専門官 既に農薬専門調査会で審議されておりまして、それを表記につきましても資料に基づいて作成し、確認しておりますので、できれば原文どおりでさせていただければと思います。

○能美専門委員 あるいは、もしあれでしたら脚注に振るとかというのも一つのやり方かなと思いますが、違うものではなくて同じものですか。

○山手座長 脚注に入れるのでしたらたしかです。

○関口課長補佐 農薬専門調査会の担当とも相談させていただいて、対応を検討させていただきます。

○山手座長 御指摘、ありがとうございました。

それでは、14. その他の試験ということで、58 ページになりますが、(1) ヒトの急性試験と、59 ページの(2) のヒトの亜急性試験です。ここは寺岡先生から、「個体」の間違ひの修正をいただいています。その他、内容等につきまして、御意見等ありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、ないようでしたら、III. 食品健康影響評価で、まず 16 から 19 行目のあたりです。本専門調査会で審議しました動物体内運命試験のまとめは、このような記載ぶりになっていますが、いかがでしょうか。

山崎先生、よろしくをお願いします。

○山崎専門委員 17 行目の経口投与の結果のその次なのですが、こちらでいう数字、「9.4 $\mu\text{g/g}$ 」というのは、放射能から換算している物質質量でありまして、その中の存在形は未変化体は 6%しかないという条件なのですね。なのでこちらでこの「9.4 $\mu\text{g/g}$ 」というのは最も高い数字にみえてしまいますので、外部暴露でもありますので、「結果、」のあとの句読点から、こちらの記載の固まりを削除して、「肝臓及び腎臓中の」というように続けていただくのはいかがでしょうか。

○山手座長 「9.4 $\mu\text{g/g}$ 」というのが要するに残留放射能の値なので。

○山崎専門委員 その「9.4 $\mu\text{g/g}$ 」のうち、内訳を表でみますと、6%が未変化体であって、ほとんどが代謝物 B と D、すなわち有機リンではないものになっているという結果なのです。ところがこちらで「9.4 $\mu\text{g/g}$ 」と書いてしまうと、その前の強制経口投与の数字をはるかに超えた数字にみえてしまうので、誤解を招かないかという意味であります。

○山手座長 事務局、そういう形の修文でよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

○山手座長 そのほか、この動物体内運命試験に関しまして、御意見等ありましたらよろしく願いいたします。いいでしょうか。

ないようでしたら、60 ページ、37 行から次ページの 5 行目になりますが、畜産動物の残留試験です。代謝物 B、M1、M2 が対象とされて、M2 は脂肪組織にあるが、M1、これについては検出されなかったというのがポイントになるかと思いますが、山崎先生、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そのほか、残留試験に関しまして御意見等はないでしょうか。。

ないようでしたら、既に農薬専門調査会で審議はされていますが、ADI の設定に進みます。重要なポイントは、本剤は AChE の阻害剤ということで、それを指標に 61 ページの 12 から 21 行目ですが、まず一つはイヌの試験で、非常に公比が広いということで、最終的には 90 日間の亜急性毒性試験の無毒性量 0.3 mg/kg 体重/日、これが無毒性量になるだろうと判断したという点、続いて 23 から 30 行目のラットの試験です。これも同じく非常に公比が広いということで、最終的には 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験、こちらの 0.1 mg/kg 体重/日が無毒性量になるという判断がなされております。こちらに関しまして、何か御意見等ありましたら、よろしく願いいたします。

ないようでしたら、31 行目からですが、ヒトの急性試験において、無毒性量が 0.2 mg/kg 体重であったということで、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量の 0.1 mg/kg 体重/日の方が小さいです。農薬専門調査会では、このラットの無毒性量の 0.1 mg/kg 体重/日を根拠に安全係数 100 で除した 0.001 mg/kg 体重/日、これを ADI と設定したということです。これを本専門調査会では追認となりますが、御意見等ありましたらよろしく願いいたします。

ないようでしたら、これでダイアジノンに関しましては、ADI、0.001 mg/kg 体重/日を追認したということで審議を終わらせていただきたいと思います。

それでは、事務局よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 わかりました。先ほどいただきました遺伝毒性の部分につきましては、事務局内で検討させていただきます。それ以外の修文等につきましては、座長に御相談させていただきますながら修正して、各委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、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させていただきますが、意見募集で寄せられました意見の対応につきましては、また事務局内で内容を取りまとめさせていただいて、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか、事務局から何かありましたらよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 事務局から特にございませんが、次回の予定につきまして、御連絡させてい

ただきたいと思います。

次回の本専門調査会につきましては、4 月 11 日の金曜日の午後を予定しております。年度またぎますが、議題等固まりましたら改めて御連絡させていただきますので、よろしくお願いいたします。

事務局からは以上でございます。本日は長時間、御審議いただきましてありがとうございます。

○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いたします。どうもありがとうございました。

－了－