

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 119 回会合議事録

1. 日時 平成 21 年 11 月 30 日（月） 15:00～17:01

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1)動物用医薬品（アセトアミノフェン）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）

寺本座長代理、石川整専門委員、小川専門委員、天間専門委員、能美専門委員、
舞田専門委員、松尾専門委員、山口専門委員、山手専門委員、渡邊専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、廣瀬委員、見上委員

（事務局）

栗本事務局長、北條評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、田中評価専門官、
福永評価専門官、井上係長

5. 配布資料

資料 1 動物用医薬品（アセトアミノフェン）に係る食品健康影響評価について

資料 2 （案）動物用医薬品評価書アセトアミノフェンを有効成分とする豚の経口
投与剤（アレンジャー10、アレンジャー30）

参考資料

6. 議事内容

〇〇〇 それでは、ただいまから、第 119 回「動物用医薬品専門調査会」会合を開催いた

します。

本日は、〇〇専門委員、〇〇専門委員、〇〇専門委員、〇〇専門委員、〇〇専門委員、〇〇専門委員が御欠席でございまして、10名の委員が御出席です。〇〇座長が御欠席ですので、座長代理として私が議事進行をさせていただきたいと思っておりますので、引き続きよろしくお願ひしたいと思ひます。

では、議事に入りたいと思ひます。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第119回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思ひます。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○事務局 まず本日の議事は「(1)動物用医薬品(アセトアミノフェン)に係る食品健康影響評価」と「(2)その他」ということとさせていただきます。

次に資料の確認をさせていただきます。本日の議事次第、委員名簿、座席表。

資料1が「動物用医薬品(アセトアミノフェン)に係る食品健康影響評価について」。

資料2が「(案)動物用医薬品評価書アセトアミノフェンを有効成分とする豚の経口投与剤(アレンジャー10、アレンジャー30)」。

参考資料の分厚い束が1冊ということになっております。また、2枚紙で概要と書かれた資料を後から追加させていただいておりますので、御確認いただければと思ひます。

資料は以上でございます。不足の資料等はございますか。

〇〇〇 それでは、議題の1に入らせていただきます。「動物用医薬品(アセトアミノフェン)に係る食品健康影響評価について」です。

まず事務局から説明をお願いします。

○事務局 資料1と資料2に基づいて御説明させていただきます。今回御審議をお願いいたします動物用医薬品アセトアミノフェンにつきましては、こちらの資料1の3ページに審議の経緯が載っております。

資料2の2ページにも審議の経緯があります。こちらを見ていただきますと、今回の剤につきましては2009年1月30日付けで、農林水産大臣からは製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請がございました。また、厚生労働大臣からはアセトアミノフェンについての残留基準設定に係る食品健康影響評価の要請があったものでございます。ですので、資料2が製剤の方の評価書、資料1が成分としてのアセトアミノフェンの評価書ということになっております。

審議の経緯ですが、今年の2月に第107回動物用医薬品専門調査会で一度御審議をいた

だいております。前回の調査会で継続審議となっておりますが、理由としましては全般的に資料が十分でないということ。それはアセトアミノフェンということで、ヒトで広く使われているというのですが、一般に知られているような肝臓あるいは腎臓の毒性に関する知見等が全く網羅されていなかったというようなことで、そういった一般的な毒性についても少し触れる必要があるだろうということで、その辺の資料を要求しております。

また、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、あるいは発がん性試験で、NTPで亜急性毒性試験と発がん性試験があるということから、それを引用するよという御指摘がございました。生殖発生毒性試験についてもデータが不十分ということで、公表論文等を取り寄せて評価書に追記するよということ。また、申請者の方から、豚の排泄試験のデータが新たに提出されたということで、評価書に追記したところです。それらのデータの提出がありまして、評価書（案）の修正をして、今日御審議をいただくことになっております。

今回の製造販売承認の申請があった品目については、資料2の3ページに概略があります。今回の承認に関しましては、豚の経口投与剤、豚の細菌性肺炎における解熱を目的としておりまして、飲水または飼料に添加して与えるという飼料飲水添加の医薬品としての承認申請でございます。

この製剤につきましては、リスク管理機関の方で使用禁止期間、いわゆる休薬期間が設定されることになっておりまして、豚については3日間を予定しているということでございます。

資料1の4ページでございます。用途としては解熱鎮痛剤ということで、アセトアミノフェンは別名がパラセタモールということになります。

開発の経緯にありますように、1800年代からヒト用医薬品として使用されてきておりまして、非常に広く使用されております。動物用医薬品としては2003年にEUで豚用の解熱鎮痛剤として承認販売されておりますが、日本では今回の承認申請が初めてということで、未承認ということになります。

「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」でございます。薬物動態試験がラットで行われております。5ページに各パラメータあるいは平均血漿中濃度の推移が載っておりますが、ラットにおける表2のT1/2を見ていただきますと半減期が1時間、1.19というようなこと。あるいは表3を見ていただきますと、ラットの経口投与後の組織内ということで、24時間後には血漿等が胃に若干出ておりますが、ほとんどがN.D.になっているということで、速やかに消失をしているというデータとなっております。

6ページの4行目ですが、アセトアミノフェンは主に未変化体と代謝物であるグルクロ

ン酸抱合体及び硫酸抱合体として排泄されるということで、ラットでは硫酸抱合体が高い値となっております。

豚の薬物動態試験が行われておりました、豚のデータが血漿中について、7ページに続いております。ここで今回追加された試験としましては、8ページの18行目から「(7)薬物動態試験(豚、排泄、経口投与)」というものでございます。こちらは代謝物を測定しているもので、尿中と糞中の排泄についてのデータで、9ページの表10に結果が出ております。主に尿中に排泄されるということで、未変化体よりもグルクロン酸抱合体が非常に多く出ております。続いて硫酸抱合体、アセトアミノフェンの未変化体はこちらのように3.6%となっております。

糞中に関しましては、少ないということですが、代謝物はN.D.ということで、未変化体が若干出ております。これが追加された資料でございます。ここに関しましては、今日は御欠席でございますが、〇〇先生と〇〇先生からは、特段コメントをいただいております。

残留試験に関しましては、9ページ以降でございます。こちらの残留試験では最終投与後2日において0.01の定量限界というようなことで、残留性、蓄積性はあまりないというような結果が出ています。

とりあえず、ここままで一旦切ります。以上です。

〇〇〇 ただいま薬物動態試験と残留試験について説明をしていただきました。御担当の先生方からは特にコメントはないということでございますが、今日御出席の先生方でもしコメントがございましたら、よろしいでしょうか。

では、引き続き、資料の説明をお願いします。

○事務局 10ページの16行目以降に毒性試験の記載がございます。

まず急性毒性試験は表13にまとめられておりますが、11ページにかかっております。ラット、マウスの雄雌の幼若のものと成獣のものがラットでは出されておりますが、いずれもここに記載のとおり結果となっております。

イヌの致死量の試験ということで11ページの2行目からございます。これも結果が表14にあります。概略の致死量としては600 mg/kg体重以上あるいは7~8か月齢ですと1,000~2,000というような値となっております。

続いて、亜急性毒性試験です。マウスの14日間。こちらに関しましては、あまり情報量がないですが、病理学的検査は実施されなかったということでありますので、NOAELとLOAELも設定はしていません。

8行目。これは EMEA での評価書の記載でございます。これに関しまして、事前に〇〇先生からのコメントで、NOAELの根拠が明記されていないということで、根拠を明記すべきですという御指摘がございました。これは「事務局より」と書いてありますが、やはりこれは EMEA の評価書からの記載で、情報としてはこれ以上ないということですので、EMEA ではそのようにしているということを明記しております。ここについても是非御議論いただければと思います。

13週の亜急性毒性試験、17行目からマウスのもの。これは先ほど申しあげました NTP 米国国家毒性プログラムのデータということになります。まずこちらの20行目から書いておりますが、全被験動物を剖検に供してはおりますが、病理組織学的検査はここに記載のとおり、全部の動物にはしていないということでございます。

この試験に関しましては、6,200 ppm 以上の雄、あるいはその上の投与群で病理組織学的病巣が見られたということで、肝細胞の凝固壊死が36行目にございます。また、小葉中心性肝細胞腫大が認められております。

こちらの試験に関しましては、投与に関連した変化としては12ページの下の方でございますが、門脈域あるいは肝臓被膜下に淡黄褐色の色素または微細な鉍質沈着を伴う大型細胞も見られたということで、これに関しましては、投与に関連した変化として考えております。

ただ、13ページの上にあります、一部の投与群のみの病理組織学的検査ということで〇〇先生からのコメントにもありましたが、NOAELは求められなかったという扱いに、この試験もされております。この試験につきましては、〇〇先生の方から嗜好性について議論をしておく必要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。〇〇先生からは嗜好性そのものについては毒性とみなさないことで、調査会としては合意されておりますというコメントをいただいております。

腫大した肝細胞は大量の微細顆粒状好酸性細胞質。この本体が何かミトコンドリアかどうかということで、作用機序を含めて討議しておく必要があるということで、〇〇先生から御意見をいただいております。

〇〇先生からは「ヒトで広く使われている薬剤であり、作用機序の解析まで要求できません」というコメントをいただいております。また、門脈域あるいは肝臓皮膜下において鉍質沈着が認められたという記載がございますが、これの病理学的意義と検体との関連についての討議をしておく必要があると思いますという〇〇先生よりのコメントをいただいております。

これについては、〇〇先生のコメントでは、投与に起因した変化とみなすということによいのではないかというコメントをいただいています。この点についても後で御議論いただければと思います。

14 日間の亜急性毒性試験ラットの試験です。これに関しましては、参考としております。病理組織学的検査は実施されていないというものでございます。

19 日間のラット亜急性毒性試験が行われております。体重の増加抑制が 320 で認められて、あるいは尿検査でタンパク質、ビリルビンで潜血等が認められるといった影響が出ております。

14 ページの 4 行目から 80 の用量で、雌雄において肝臓の比重量は高値を示したというものがございます。結論としましては、80 mg/kg 体重/日以上以上の投与群での肝臓の比重量の高値あるいは回腸上皮細胞の空胞化というものから、NOAEL は雌雄ともに 20 mg/kg 体重/日と考えられたという結論になっております。

続いて 13 週間のラットの試験。これが EMEA のものですので、先ほどのものと同じように、この LOAEL の記載は EMEA での判断ですという修文をさせていただきます。この試験では LOAEL が 100 ということになります。

14 ページの 35 行目から「(6) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)」で、F344 ラットを使ったものですが、これは NTP のデータで御議論をいただくポイントとなる試験でございます。

15 ページになりますが、先ほどと同じように 4 行目以下にかけて、摂餌量の減少に伴う体重減少ということで、これは嗜好性が悪いことに起因するというような考察がされております。

また、投与に起因するものに関しては、800 ppm 以上の投与群で肝臓及び腎臓の比重量の増加ということが 14 行目に書かれております。剖検と病理組織学的検査の結果が表 17 にあります。肝臓、腎臓、リンパ節、その他で認められた影響が書かれております。

16 ページの 5 行目で、軽度から中程度の慢性活動性肝炎が認められたが、肝細胞壊死の二次的影響であり、死後、肝硬変と診断されていると。ここは修文をいたしました。

ここについては、後ほどいただいたコメントについて、御説明いたします。

16 行目 6,200 及び 15,000 ppm で観察された精巣の変化は有意ではないということで、投与による可能性は低いと考えられたというような記載もございます。

最初はこれを LOAEL800 ということで、先ほども比重量の増加、肝臓及び比重量の増加をもとに書いてございましたが、これについても病理組織学的検査はすべての動物につ

いて実施していないので、NOAEL、LOAELは設定できないでしょうという〇〇先生のコメントをいただいております。

そのほかコメントといたしましては、先ほどの摂餌量の低下ということで、嗜好性についての討議をしておく必要はないかというところの〇〇先生からの御指摘がございます。

慢性活動性肝炎については、加齢によるものではなく投与に関連する影響と考えられたとされていますが、この病変の意義ということで、〇〇先生からコメントをいただいております。

これに関しましては、〇〇先生からは、慢性活動性肝炎は用語としてあまり用いられないが、報告書にそのように記載されているのならば、それに従わざるを得ませんというコメントをいただいております。先ほどの肝細胞壊死の二次的影響であり、死後の肝硬変と診断された旨を記載しております。

参考となっておりますが、17ページの10行目。41週間の慢性毒性試験のマウスということで、これが亜急性となっておりますが、〇〇先生からは41週の毒性試験は慢性ではないでしょうかという御指摘をいただいております。慢性に一応事務局で直しましたが、14行目は直し忘れておりますが、ここがその亜急性とすべきかどうか、慢性としてすべきかどうかについても御議論をいただければと思っております。

この試験については最大耐量を求めるということで、混餌投与の0.6%を最大耐量としたという結論で、ここについて〇〇先生から、なぜこの試験で最大耐量を求めているのでしょうかというコメントをいただきまして、事務局としてはここに青字で書いておりますが、慢性毒性試験の用量を決定するために行ったということですので、もしこの試験自体がそれほど必要でなければ、削除した方がよろしいでしょうかという問いかけをさせていただいておりますので、ここについても御議論をいただければと思います。

亜急性毒性試験まで以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。「3. 急性毒性試験」と4. 亜急性毒性試験」について説明をしていただきました。

たくさんございますので、最初に、急性毒性についてはこれでよろしいでしょうか。御担当の〇〇先生、いかがでしょうか。

〇〇専門委員 急性毒性については、こちらで結構だと思います。13週の亜急性の(2)については、評価書評価でない場合もEMEAではというような結論を導いていたのか、ここでの委員会ではこういう結果であるという形で、NOAELは決められないという形にしたのかというところがよくわからないと思いました。

○事務局 確かにフル評価というか、評価書評価でない場合はあまりこういう書き方はしてきていないので、とりあえず NOAEL の根拠がないということで書かせていただきました。EMEA の評価だよということを明確にして書いてみたのですが、取扱いとしてはフル評価の場合には、あまり EMEA ではこうですよというような書き方はしていないので、削除すべきであれば、削除した方がよいかと思います。

○○○ 今、○○先生がおっしゃったのは 12 ページの 8 行のマウスの試験と 14 ページの 21 行のラットの試験の 2 試験についてですか。これは○○先生、何かお考えはありますか。

○○○ 私も急性の方はとりあえずありません。亜急性の方の 13 週ですが、これも本当に限られたデータですので、NOAEL を決定する上で、この EMEA を加えるかどうかという議論ですね。これは従来の子の動物薬の記載の仕方があると思うのですが、この場合はこれを書かざるを得ないのかなと思います。本当に限られていますし、根拠が書いてありませんので、しょうがないかと思っております。

○○○ というような方向でよろしいでしょうか。EMEA ではという、本調査会としての考えとしては、なかなかしづらいということのようですが。

○○○ ということは、これは NOAEL としては承認しないというふうに理解してよいのですか。結局どういう姿勢をとるかということだと思うのですが、EMEA ではこういうふうに評価していますが、本調査会ではこれは NOAEL とは扱わない。

○○○ 難しいところだと思います。

○事務局 恐らく○○先生からの御指摘は、これでは根拠がないから何とも判断できないでしょうという御指摘だと思いますので、それに対して EMEA はこうしていると書いたとしても、本調査会として、それを追認するというところまでは恐らくできないと思いますので、もしそうであれば逆に書かなくてもというか、削除してしまうという手もあるのかもしれないなと思いました。

例えば事実のみを書いておいて、変化が認められたということで、NOAEL、LOAEL についての記載は全くしないとかですね。

○○○ 両方の方法があるということですが、EMEA ではというふうにして NOAEL をというところまで書くか、NOAEL に関しての記述を削除しておくという方向にするかということのようです。

○○○ 言い出しましたので、EMEA ではこの NOAEL を用いているはよいと思うのですが、委員会として、それを認めるか認めないかは判断する必要があるだろうと思います。

データが不足しているという立場から言えば、認められないということになってくるだ

ろうという判断だと思います。だから1例として、彼らはこういうふうに認めているというだけの話だろうかだと思います。

○事務局 そうですね。いずれにしても、これのみの内容で本調査会として結論をお認めいただけるのであれば、「EMEAでは」の箇所を抜いて、本調査会の判断としてNOAELと書くことはできると思いますが、この限られた情報では、それが多分難しいという〇〇先生からの御指摘でもあると思いますので、そうであれば、やはり書くとすればEMEAではと書かなければいけないということになるかと思います。書かないのであれば、本調査会としては判断していないということになるかと思います。

〇〇〇 どうでしょうか。これはここで結論を出していくということですか。

○事務局 それでは、〇〇先生からのコメントでもあるので、そこはこれまでの取扱いとの整合性もありますので確認させていただいて、少なくとも調査会としては、これでNOAELは判断できないということで、それに合わせた記載にするということよろしいでしょうか。

〇〇〇 たまたまこれは亜急性試験で出てきましたが、ほかの試験についても同じことになると思いますので、それは御確認いただくということにしたいと思います。

○事務局 通常ですと追認していただいた場合には、この「EMEAでは」の箇所を外して、この調査会で追認していただいたということの整理にしていますので、そこを確認した上で必要な修正をさせていただきます。

〇〇〇 では、この部分についてはそういうことでお願いしたいと思います。

急性毒性については御担当の先生方は特にないということですので、亜急性のほかの部分ですね。〇〇先生、もしコメントがございましたら、できれば順番にやっていただくとありがたいです。

最初は11ページの26行のマウスの14日間亜急性です。これはよろしいですか。

〇〇〇 12ページの(2)は飛ばすことになるとと思いますが、12ページの(3)の13週の試験と13ページの試験に関しては、特に問題ないかと思っております。

慢性活動性肝炎という言葉がというコメントがありました。14ページの(7)の試験に関しては、ヒューマンの場合だと慢性活動性肝炎という言葉を使うのですが、報告書の記載がそういう言葉そのものだったか、今は記憶しておりませんので、その辺に關してもう一度確認をしてからコメントをしたいと思います。

17ページの41週の亜急性が慢性でよいのではないかという〇〇先生のコメントですが、私も勉強不足があるかと思いますが、亜急性は12か月の48週までという認識だったので

すが、41週は今まではどういった扱いになっていたかを確認させてください。

○事務局 今まで VICH の方では、12 か月以上を慢性毒性にしましょうということにはなっています。ただ、古い動物用医薬品のデータなどですと、6 か月以上を慢性として書いてくるところもあるので、必ずしも今まで統一されていなかったとは思いますが、規定からいいますと 12 か月以上を慢性毒性としていますので、41 週ですと微妙なところで、どちらがよいのかは事務局としてもわかりません。

○○○ 私が今までやってきたものでは、亜急性は 3 か月くらいまでで、6 か月試験をやっているのもたまにありますか。普通、亜急性は 3 か月前後で、1 年以上は慢性と考えるので、3 か月から 6 か月以上は慢性と見てもよいかと私は思います。○○先生の意見に賛成します。

○○○ いかがでしょうか。期間としては微妙な中途半端な期間だと思いますが。あまりこれは本質的なところではないので、とりあえず慢性という表記にしていくということにして、もしそうだとすれば、場所はここではなくて、5.の方に動かしていただくことになるかと思います。そんなところでよろしいですか。

○事務局 はい。

○○○ ○○先生はほかにはよろしいですか。

○○○ やはり病理組織学的検討が十分に行われていなくて、対照群と最高用量ではフル臓器で見っていますが、後では限られた臓器でしか検討していないということなので、○○先生も御指摘されていますように、NOAEL、LOAEL の算定は難しいのではないかとこの試験も含まれているので、それを除いたところで 13 ページの (5) の 19 日の亜急性毒性試験では十分な検討がされていて、この NOAEL が出ているという状況でよいのではないかと考えております。

○○○ ありがとうございます。○○先生、いかがですか。

○○○ まずは 12 ページの 13 週間亜急性のマウスからコメントをしているのですが、○○先生の方からうまくまとめていただいているので、どう議論してよいのかなと思っています。

最初の嗜好性については合意されているということですが、もしそうであるならば、12 ページの 27 行は餌の嗜好性が低いことに起因するということですが、もしそうであるのだとしたら、これは被験物質を含んだ餌など、そういう言葉が必要ではないかと思えます。餌自身は丸々餌ですので、まずそれが 1 点です。嗜好性が毒性でないということは私もわかるのですが、そうなることは餌を食べなかったことによる体重の減少も毒性でない

いう合意がなされているという理解でよいのでしょうか。

○事務局 必ずしもそこまでではないかと思えます。ケース・バイ・ケースというか、ほかの知見、所見も見ていただいた上でということになると思えます。

○○○ 明らかに嗜好性以外に何らかの影響があるのではないと思って、そうなると逆に 12 ページの 27 行は餌の嗜好性の文章は要らないような気がします。それは後で議論していただければと思えます。

2 番目の肝細胞の腫大、微細顆粒状好酸性物質が認められたということですが、これは御存じのように病理学的には、もしミトコンドリアが影響を受けるようでしたら何らかの再生性の変化か、あるいは逆に腫大していれば混濁腫脹のような変性性の変化。あるいはもう一つは、ライソゾームのようなものが影響を受けていれば硝子滴変性か。そのところがもしわかれば、議論しておく必要があるかなと思ったのですが、こう書いてあるということにとどめるのであれば、これ以上の議論は特に要求いたしません。

3 番目の門脈域あるいは肝臓被膜下です。これは門脈域に起こるのはある程度理解するのですが、なぜあえて肝臓の被膜下に石灰沈着があったのが疑問でしたので、もし病理の専門家の先生でこれがわかれば、議論していただこうと思ったのですが、これもあったという事実でよいだろうということですので、これ以上は要求いたしません。

これに関しては以上です。その嗜好性のみ議論しておいていただければと思えます。

○○○ 事務局よろしいでしょうか。12 ページの 27 行。

○事務局 その 27 行の記載を削るか削らないかというところで、先生方の御意見がもしございましたら、教えていただければと思えます。

○○○ これは後ほど委員の先生方からコメントがもしあれば、事務局にいただくというような形でもよいのではないかと思います。

○事務局 それでは、座長を含めて、後ほど御意見をいただくということで。

○○○ もしあれでしたら、その明瞭なやり取りは時間がかかるようでしたら、これは実際に英文の中に書いてあるわけですので、餌という前に被験物質あるいは検体を含む餌というふうにしておいてもらえば、それでよいかと思えます。あまりこれに時間をかけても申請者に対して気の毒だと思いますので。

○事務局 これは被験物質を含んだ餌の嗜好性が低いことに起因するという形で書かせていただいてもよろしいでしょうか。

○○○ そういう提案をさせていただきます。そのほかのラットの 14 日間、ラットの 19 日間、(6) のラットの 13 日間亜急性、ここまでについては特に意見はありません。先ほ

どの(6)のラットの13週間は〇〇先生のコメントを含めて、もう一度検討するということですね。EMEAを含めるかどうかということです。

(7)の13週間に関しましては、先ほど〇〇先生も言われましたように、慢性活動性肝炎はヒトのウイルス性肝炎をイメージしてしまうので、用語としてはふさわしくないかと思っております。〇〇先生の回答は、書いてあるのだから従わざるを得ないということですが、この委員会では私はできるだけこれを使わない方がよいのではないかと考えています。ここに書いてある、肝細胞の壊死による二次的な影響で壊死後肝硬変がわかりやすいかと思っております。したがって、軽度から中等度の肝細胞壊死による二次的な影響による壊死後肝硬変でよいかと思ったのですが、〇〇先生いかがでしょうか。私は慢性活動性肝炎という言葉にすごく抵抗があります。

○事務局 先ほど〇〇先生から御質問があった原文は、**Chronic activeinflammation of mild to moderate severity**と書いてありますので、それをこちらで事務局が訳しています。

〇〇〇 **inflammation**であって、**hepatitis**という言葉はないのですね。それでしたら、むしろ慢性の炎症が認められたという言葉でよいのではないのでしょうか。肝炎という言葉があるので誤解を招くのかなと。**Chronic active inflammation**は正確に訳せば、慢性活動性の炎症という意味ですが、肝炎という言葉を使わない方がよいのではないかと考えていますが、〇〇先生どうでしょうか。

〇〇〇 内容的にはあまり問題はないのかなと思うのですが、肝炎といった場合はどうしてもウイルス性などそういったところを想起してしまうということであるとなれば、特に慢性活動性の炎症という言葉で問題はないと思います。

○事務局 肝炎を炎症に変えさせていただきます。

〇〇〇 それと〇〇先生が提案された41週間の亜急性、慢性という言葉ですが、6か月以上ですので慢性にしておいた方がよいと思います。

以上です。

〇〇〇 ほかに亜急性毒性試験についてはよろしいでしょうか。

〇〇〇 この12ページの亜急性毒性試験は混餌投与の試験ですが、明らかにそれを摂餌量が減少している場合に、体内濃度は実際に例えば6,200 ppmと同等に上がっているのかどうかという確認はされているのでしょうか。

これは摂餌量が減少することによって体内濃度が上がっていない場合に、この12ページの39行目以降の12,500 ppmでの投与の変化が実際にそのアセトアミノフェンによって引き起こされたものかどうかという確認ができないのではないかという気がします。

〇〇〇 恐らく濃度については分析していないのではないかとと思いますが、どうですか。

〇事務局 これに関しては濃度というか、実摂取量についての記載はありません。もとのppmの餌中の濃度しか情報がなかったということになりますので、摂取量が下がれば実摂取量としては下がるということにはなっているかと思いますが。

〇〇〇 そうすると、この12ページの39行目からについての記載は、実際の実測値はないのですが、こういう見方をしてもよいということでは理解してよろしいでしょうか。

〇〇〇 組織学的な変化から言えば、間違いなく検体の影響が発現しているなという所見だと思います。勿論言われたように、摂取量は下がっていますので、血中の被験物質濃度をきちんと測っていれば、もう言うことはないですが、少なくとも組織学的には影響が発現しているかと私は思います。

〇〇〇 よろしいでしょうか。では、〇〇先生、お願いします。

〇〇〇 確認ですが、例えば高用量での組織学的検査を全例について実施したという記載があって、そのほかにそこにおいては変化がなかったということが記載されているとしますね。そうしたら、それ以下もしくは最高量で何か変化があったときに、当然のこととして、より低い濃度での変化も同じ臓器では見ているとは認識しないわけですね。

毒性試験でこの最高用量のみを検査したという記載があるわけですね。そこで何らかの変化があった場合、当然、普通だとその下の濃度まで検査するはずですね。その記載がなかったということは、その下のドーズにおいても変化がなかったと理解するのか。それとも記載がないから、これは何もわからないという姿勢でいくということですか。

〇事務局 そうですね。わからないということでLOAEL、NOAELは出せないという結論になると思います。

〇〇〇 もう一つ恐れ入ります。16ページで精巣の変化がなかったと、16~17行目にかけてですが、有意ではないことから投与による影響ではないという表現になっていますが、これは本文がこのようになっていたということではよろしいですか。

〇事務局 原著には書いていなくて、前回のときからの先生方の修文の中で直ってきているところだと思います。

〇〇〇 少し思いましたのは、生殖試験のところで生殖に対する影響が出ていますね。それとも関係からいって、これらのドーズでの変化が、本当に変化がなかったというふうに判断してしまってよいかどうかはわからなかったものですから。

〇〇〇 これは修文いただいた先生方はいかがですか。

〇〇〇 正確には覚えていないのですが、〇〇先生からいただいたと思うのですが、やはり

有意差が付かないという変化なので、とれないというふうに判断されたと考えております。

もう一つ前のお話をしてよろしいですか。先ほど 12 ページの (3) の 13 週の試験についてですが、標的臓器である肝臓については low dose でも病理組織を見てありますが、そちらでは確かに変化はなかったということではあるのですが、ほかに血液生化学のデータなど、そういったものが欠失しておりましたので、その低いドースで GPT がどうであったとか、そういうところまでがないので、どこで切るかということが判断できないということで、このようになったという状態です。

〇〇〇 わかりました。質問した意味はそういうことではなしに、理解の仕方として、こういうデータが出てきたときに組織学的な変化としまして、もしくは高ドーズで変化があった場合、当然低ドーズでも変化があるものと認識するのか。それとも書いていない以上、それは確認できないこととして扱うのかということの確認のみです。言われている意味はわかります。ほかのデータがないので判断ができないという判断をされているのはわかっています。

〇〇〇 そうしますと、亜急性毒性試験についてはこの程度でよろしいですか。

〇〇〇 1 つ質問があります。16 ページの 17 行目「子宮及び卵巣の萎縮」の次に「体重減少による二次的な変化である」という 1 行がぽつんと出てくるのですが、これは全部にかかっているのですか。それとも子宮と卵巣のみですか。もしそれが全体にかかるとすれば、精巣の萎縮などは体重減少が起これば、どんな動物にでも起こるということになりまますので、その辺はいかがですか。これをきちんと書くということは、それが証明されない限り無理ではないかと思えます。

〇〇〇 事務局は場所をすぐに追えますか。

〇事務局 少しお待ちください。すみません。

〇〇〇 もし確実であるのなら、こういう推測で書くはやめた方がよいのではないかと思います。

〇事務局 原文にはここまでの記載がないので、やはり以前に先生方の修文をいただいたときに付いたところだと思います。もしそこまで言えないような話でありますと、原文に戻させていただければと思います。

19～20 行目に「胸腺リンパ節の」がございます。これに関しては「重度の体重減少の二次的な影響と考えられた」が原文にも載っております。原文を確認をしまして、先生方とも御相談しながら修文したいと思います。

〇〇〇 ほかによろしいですか。もしなければ、事務局から引き続き資料の説明をお願いします。

します。

○事務局 続いて 17 ページの 32 行目から「5.慢性毒性／発がん性試験」に入ります。

まず慢性毒性試験は実施されていないということですが、先ほどの 41 週間の試験をここに入れますと、慢性毒性試験として記載はさせていただくと。ただ、最大耐量を出すというデータではございますが、そういうふうに修文をさせていただきたいと思います。

発がん性試験ということで、まず NTP のマウスの試験が (1) の試験でございます。こちらについては十分な血液生化学的検査が実施されていないということですので、やはり NOAEL、LOAEL に関しましては設定すべきでないということになるかと思えます。

こちらに関しましては、まず 18 ページに甲状腺濾胞細胞過形成の発生率ということで、〇〇先生から発生頻度の表を追加すべきということで、12 行目以降に表を追記させていただいております。実際には 3,000 以上の雌で有意差が出ておりまして、この p 値の書き方につきまして、先ほど寺本座長代理から、 $p=0.004$ と原文はなっているのですが、その記載として例えば 0.01 以下とすべきではないかということで御指摘をいただいております。星印の 1 つを 0.01 以下にして、2 つを 0.001 以下ということが通常書き方という御指摘をいただいておりますので、そのように訂正をしたいと思います。

続いて、21 行目から腎の尿細管の過形成が認められているという記載がございます。また、腎の尿細管腺腫も認められておりますが、用量相関がなく過形成病変もわずかであることから、また腎臓に被験物質投与による腎毒性を示す病変が認められなかったということで、投与に起因するものではないと判断をされております。したがって本試験において発がん性は認められなかったという結論にされております。ここについては NOAEL を求めることはできないという〇〇先生からのコメント、またその他専門委員の先生方からのコメントをいただいております。

「(2) 104 週間発がん性試験 (ラット)」です。F344 のラットを用いた試験でございますが、これが今日一番のポイントとなるころかと思えます。これも NTP の試験ということでございます。

19 ページに網かけがございます。ここにつきましては〇〇先生から具体的にその病変を記載した方がよろしいのではないのでしょうかというコメントをいただきましたので、そこについて事務局で追記をしたものです。

その後〇〇先生のコメントで、投与に起因する病変でない場合は、具体的な記述はむしろ削除すべきではないかという御意見もいただきましたので、その所見の中から投与に起因するものではないものは削除しようということで、事務局でなかなか判断できなかつ

た部分があるのですが、一応案として削除するところは削除した上で記載をしておりますので、ここにつきましてもどういう形がよろしいか御議論をいただければと思います。

単核細胞性の白血病の発生率について、20 ページの一番上に表を入れております。これは〇〇先生からの御指摘に基づきまして、背景データも含めて表示しております。大変申し訳ございません。この行の番号 3~7 が右側に重なってしまっているのですが、これは修正したいと思います。

ここの 6,000 で見られた 48 %というものの取扱いについて御審議をいただきたく考えております。ラットの慢性腎症の重度について、これも若干の上昇が認められておりますので、これについても〇〇先生からの御指摘で表を追加して、ここについても取扱いの御議論をいただければと思っております。

17 行目から、ここでの結論としましては、6,000 以上の雌において、単核球性白血病が単核細胞性ではないかという〇〇先生からのコメントをいただいておりますので修文をしておりますが、これが有意に増加して背景データを上回っていたことから明確ではないが、雌において発がん性が認められた。一方では雄で発がん性が認められなかったという記載をしております。これについて、どのように評価をするかについてのコメントが必要ですよという〇〇先生のご指摘をいただいております。

その下の専門委員からの先生からのコメントということで、先ほど御紹介しました〇〇先生からの御指摘、肝細胞腫の発生に関する考察がないということで、肝細胞腫についての変性肝細胞巣との関連等についての背景データとしての比較が必要かということでコメントをいただいております。〇〇先生からは増加していないということで追記は必要ないのではないかという御意見もいただいております。

また、腎症に関しましては、慢性腎症が表現としては適当ですよという〇〇先生からの御意見で修文をしております。慢性腎症に関しての表を記載しております。この白血病に関しても〇〇先生のコメントに従いまして、表を作成しております。ここについては御議論いただきまして、どのような考察を加えるべきかを御審議いただければと思います。

134 週間の発がん性マウスの試験につきましては、発がん性は認められなかったということで結論が出ております。104 週のラットのもう一つの試験ですが、こちらでは 22 ページに幾つか腫瘍が出ております。対照群と投与群に種々の腫瘍が認められたということで、下垂体腺腫あるいは先ほどの単核細胞性の白血病も含めて出ておりますが、用量相関性のある発生頻度の増加はなかったということでございまして、これについて〇〇先生からすべて腫瘍について書かなくてもよろしいのではないのでしょうかというコメントをいただい

ておりますので、ここに書いておりませんが、その記載の必要性についても御議論をいただければと思います。

発がん性については以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。この「5. 慢性毒性／発がん性試験」はたくさん検討いただくことがあるかと思いますが、まず〇〇先生、いかがでしょうか。

〇〇〇 ある程度適切に修文していただいたとは思っておりますが、〇〇先生と〇〇先生と御意見が合わないところはどうしたらよいのかなど、実は思っております。できれば評価書自体はなるべくシンプルでわかりやすい方がよいだろうと思われるので、有意ではないというものに関しては、あまり細かいところまで書く必要はないという方向でまとめていったらよいのではないかと思います。肝細胞腫瘍について、あるいは 21 ページから始まる (4) の 104 週のラットの試験についても、あまり最終的に関係しない腫瘍については、細かく書く必要はないと思っております。

以上です。

〇〇〇 20 ページの (2) 104 週間ラットの発がん性試験の単核細胞性白血病の発生率が 6,000 ppm で有意だったということについての考え方はいかがでしょうか。

〇〇〇 やはりこれは有意に上がっていたということは一応記載する必要があると思いますが、特にこの F344 系のラットで起こりやすい腫瘍であるということ、ヒトに直接外挿できるものではないというか、この動物に特異的な腫瘍であるということは、ここか、最終的な評価で書くという形で、きちんと明記する必要があると考えます。

〇〇〇 先ほどの事務局の説明の中で、9 行のラットの慢性腎症の重篤度についてのお考えはどうでしょうか。

〇〇〇 記載した方がわかりやすいとは思いますが、記載された方がよりよいと思います。

〇〇〇 〇〇先生はいかがでしょう。

〇〇〇 幾つかコメントをさせてもらいましたので、それを順番に説明させていただきます。

17 ページの「(1) 104 週間発がん性試験 (マウス)」です。これに関しましては、〇〇先生の表にしたらというコメントで、これは非常にわかりやすくなったと思います。そういう意味では、この表に基づいて、雄は 6,000、雌は 3,000 ppm 以上で有意に増加したという文言を入れた方がよいと思います。この 18 ページの 4,5 の辺りですね。それをお願いしたいと思います。

その同じ試験で、やはり血液生化学を実施していないので、NOAELを求めることができないという先生のコメントには同意します。

「(2) 104 週間発がん性試験 (ラット)」です。これは私も結局は〇〇先生と同じ意見です。要するに検体に影響のない所見はあえて書く必要がないと思うのですが、その意味で確認ですが、19 ページの「要検討」で造血系、肝臓、腎臓、上皮小体、ジンバル腺ということで、ここは本来、検体に起因する所見があったという記載だったのですが、もう一度これを見ていただいて、肝臓にはない、ジンバル腺にもないという理解でよいですね。○事務局 それが正しいかどうかはわからないのですが、事務局として、恐らく本文を見て、投与に起因すると考えていないものについては削除した方がよいのかなと思って見え消しで消してありますが、これがそれでよいかどうかは先生方の御意見をいただければと思います。

〇〇〇 それで評価するとき、例えば肝臓ではどういう変化が出たのかがこの文章でわからなかったということで、私はわかれば書いてほしいと思っただけです。ジンバル腺も投与に起因する所見があったのはどういう所見か。ジンバル腺の上皮が過形成になったのか。そういう所見があったのがどうかを知りたかったという意図です。これで行く限りでは、事務局ではないだろうという御判断でしたら、私はそれでよいと思います。

○事務局 例えば 19 ページの 32 行目のジンバル腺腫が出てはいますが、結局は 1 例ずつで特に投与の影響とされてはしないようだ、我々としては判断しました。

〇〇〇 ジンバル腺腫ですか。そのことを最初の 2 行に反映されたということですね。

○事務局 そうです。したがって、これがもし必要であれば、復活させていただいて。

〇〇〇 意図はわかりました。私はその意味がつかめなかったもので、ジンバル腺腫という意味ではなくて、ジンバル腺のほかの非腫瘍性の病変でも挙がっているのかなと理解したもので、それでしたら具体的に書いてほしいということと言っただけです。したがって、肝臓、ジンバル腺は削除していただいてもよいと思います。

この試験で肝臓の腫瘍について、私は様々な前腫瘍性病変を含めて表にしてほしいとお願いしたのは、実はこれは最初の文章には肝臓の腫瘍が 1 例認められて、検体の影響があるのかなのかがわからないような記述になっていましたね。それで具体的に記載するのでしたら、そういうこともしてくれということをお願いただけですので、影響がないということがはっきりすれば、特に〇〇先生の言われるように私も必要がないと思います。したがって、これもそのままよいと思います。

この試験では、腎症の表現はこの形でしておいていただきたいのと、白血病は単核細胞

性という言葉にするという〇〇先生の表現は正しいと思います。

これに関しては、あと白血病です。先ほどの白血病の発生も表にさせていただいて、非常にわかりやすくなったと思います。これは先ほど〇〇先生も言われていましたように、この F344 ラットに特異的な白血病ですので、そういうことを明記し、かつヒトには外挿ではない腫瘍であるということでもとめていけばよいかと思います。

「(3) 134 週発がん性試験 (マウス)」と「(4) 104 週間発がん性試験 (ラット)」については修文された形、あるいはこのままで結構です。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。後々検討をもう少しした方がよいところについては、事務局で整理をしていただけますか。

〇事務局 22 ページの 5 行目から始まる様々な腫瘍の具体的なところは、〇〇先生と〇〇先生からは削った方がよろしいということでしょうか。

〇〇〇 22 ページの 5 行目辺りから「精巣間細胞腫」云々とありますね。これはラットに普通出てくる腫瘍をずっと書いてあるだけですので、私は要らないのではないと思います。

〇事務局 単核細胞性白血病も発現しているのも、特によろしいですか。

〇〇〇 これは別試験になるのですね。

〇事務局 もしかしたら、これは書いておくのかなと思ひまして。

〇〇〇 これがあるから、いろいろと並べて書いたのかな。これは要らないと思います。全く用量相関性がないし検体の影響もないものなので、通常あるものなので、要らないと思いますが、いかがでしょうか。強調したいという意図があって、もともとの原文に書かれているのかもしれませんが、書くことによって、より複雑になるような気がいたします

〇事務局 わかりました。では、削除させていただきます。ありがとうございました。

〇〇〇 ほかに慢性/発がん性試験について御質問等がございましたら。

〇〇〇 1 点のみコメントしておかないといけないと思うのは、17 ページの「(1) 104 週間発がん性試験 (マウス)」ですが、18 ページの最後に、腎の尿細管の過形成、腺腫があったと。マウスではまれであります、用量相関がなく、検体投与の影響はなかったと。私はそれでよいと思います。

しかしながら、一方で慢性腎症を含めて腎臓には毒性があるということは、この委員会ではしっかり理解しておく必要があるかなと思ひていますので、コメントとして述べさせていただきます。それで結構です。

〇〇〇 では、事務局は引き続き資料の説明をお願いします。

○事務局 22 ページの 12 行目「6. 生殖発生毒性試験」に入ります。こちらに関しましては、事前に送付させていただいた評価書（案）がありましたが、〇〇先生より大幅に修文をいただきました。ほとんど全体的に直していただきましたので、全部溶け込んだ形で書いてございますので、よろしくお願いたします。

「（1）継続繁殖毒性試験（マウス）」の試験がございます。こちらに関しまして、実際の毒性影響が 23 ページの表 20 にまとめております。こちらで一覧表になっておりますが、これらのパラメータのうち有意なものとしては、まずこの P の親動物の出産回数が 1 %混餌濃度以上で有意に減少が認められております。

F1 児の離乳時あるいは交配時の体重に関しましては、交配時では 0.25 %以上で有意な減少が認められております。離乳時の雌でも 0.25%以上で減少がみられています。また、一番下の生存時の体重、これは F2 の体重ですが、 1.39 ± 0.02 ということで、こちらが有意な低下になっております。したがって LOAEL としては 0.25 %と考えられたという結論になっています。

次の「（2）繁殖試験（雄ラット）」ということで、雄のラットに 30 日間強制経口投与して繁殖能あるいは交尾行動等の観察をしている試験でございます。こちらに関しましては、500 mg/kg 体重/日以上で性行動に対する影響が認められたと 4～5 行目に記載がございます。1,000 mg/kg 投与群におきましては、膣垢中精子に有意な数の減少と運動性の低下等が見られております。肝機能検査でも 1,000 mg/kg では SGPT 値に変化はなかったですが、SGOT 値に有意な上昇が認められております。

それらの結果から、500 以上の用量では雄ラットの繁殖能に阻害作用が認められるが、休薬によって回復が可能ということにしております。

24 ページの 21 行目「（3）器官形成期投与試験（ラット）」で、125 mg/kg 体重/日投与群で胚／胎児吸収数の増加等が認められておりますが、250 ではなかったということになっております。したがって用量相関性がないということから、NOAEL は 250 mg/kg 体重/日とし、催奇形性は認められなかったというような結論にしております。

37 行目は（5）ではなく（4）の間違いです。済みません。「（4）器官形成期投与試験（マウス）」におきまして、こちらは母動物に体重増加抑制、妊娠末期胎児に骨化遅延が認められたということで、こちらも〇〇先生に、考え方等を変更していただきまして、NOAEL は 100 mg/kg 体重/日ということで催奇形性は認められなかったと直していただいております。

参考試験が 2 つあります。「妊娠末期単回投与試験（ラット）」は動脈管に対する収縮

作用ということで見えておりますが、動脈管収縮作用は軽度であったとされています。

もう一つの「慢性毒性生殖毒性併合試験（マウス）」ですが、こちらは慢性毒性生殖毒性併合試験という名前を案で書いておりましたが、慢性毒性とはみなされないだろうというお話でしたので、生殖毒性試験とするべきか、試験の名称として何か適当な名称がありましたら、御教示いただければと思います。

この試験においては各投与群で平均生存期間が有意に短縮された。あるいは出産率及び離乳率の低下が認められております。

生殖発生毒性試験は以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。これは大部分を私が修文させていただきましたが、観点はなるべく読みやすいようにということと、できるだけコンパクトにまとめるという方向でやらせていただきました。

補足する点は、22 ページの「(1) 継続繁殖毒性試験（マウス）」。これは投稿論文ですが、読んでいきますと NTP の試験データということです。それで FDA の GLP に従った GLP 試験ということで、信頼性はあるかと思えます。

23 ページの「(2) 繁殖試験（雄ラット）」については、用量が 5,000 と 1,000 と 2 ドーズを使っていますが、実は 2 ドーズを使った検査は性行動の観察のみでして、それ以外は 1,000 mg 群のみの試験です。追加するのはそんなところですか。

〇〇先生、コメントをいただければと思います。

〇〇〇 私は十分に検討する時間がなかったのですが、特に最初の継続繁殖毒性試験という試験名は、最初は 2 世代繁殖毒性試験とされていましたが、これは私もどちらがよいのかは迷いましたが、これは特別な理由がありますでしょうか。

〇〇〇 通常、2 世代繁殖試験というと、親の動物を 1 回交配して子どもをとって、その子どもを次の F1 の親動物としてもう一回繁殖させてということになるのですが、この試験は親の動物を 100 日以上ずっと雄雌を同居させたまま交配状態において、まずトータルでどれくらい子どもが得られるかという見方をして、その上で最後に得られた動物について F1 世代の親動物として、もう一回検体の投与を続けながら繁殖性を見たということで、確かに 2 世代ではあるのですが、通常の 2 世代とは少し違って、もっと大規模な試験になっていますので、区別ができた方がよいだろうという考えです。

〇〇〇 わかりました。あとは先生の直した点で結構かと思えます。特に私からコメントはありません。

〇〇〇 24 ページですが、12~13 行に SGPT と SGOT とありますが、これは多分 ALT、

ASTで全体的に統一されていると思いますので、修正しておいていただければと思います。

○事務局 わかりました。

○○○ もしほかに質問、コメント等がございませんようでしたら、次の項目に移りたいと思います。よろしいでしょうか。

では、事務局から説明をお願いします。

○事務局 26ページの「7. 遺伝毒性試験」です。こちらは今回、試験などで追加したところはないですが、一部で陽性という試験が非常に多くございます。*in vivo*に関しましてもヒトの*in vivo*試験等も行われていますが、かなり高い用量ではありますが、一部で陽性ということが28ページの表23に書かれております。

こちらに関しましては、29ページの20行目から、○○先生のコメントとしまして、遺伝毒性を否定するという方向で行きますと、後ろの食品健康影響評価には根拠を書いておりますが、こちらにもということでしたので、後ろで書いていることを一部抜き出しまして、5行目以降に加えさせていただいております。

その記載を加えた上で、もともと修正していただきました「以上より、アセトアミノフェンは遺伝子突然変異を起こさないが、染色体異常を発現させる物質で、*in vivo*においても高用量において染色体異常を誘発する」というところも13~14行目にかけて入れた上で修正をしております。

「(2) EMEAにおける遺伝毒性の評価」。これはEMEAの評価書の翻訳になっております。これにつきましても○○先生からのコメントとして30ページの5~7行目にかけての記載が尻切れとんぼということで、修正が必要という御指摘をいただきましたので、少し文章のつながりをよくするために前後を入れ替えたりして、修正を事務局でしてみました。

最後の書き方として、最後に試験であいまいな結果が得られており、ごく最近の試験では陰性結果であったということが最後に来ていたので、最後にEMEAでの考え方を記載するというので、その部分を前に出しまして、30ページの1行目から書いて、あいまいな試験結果になっているがただ、EMEAにおいては、総合的にはアセトアミノフェンは遺伝子突然変異を誘発していないと結論できるとしているというように修正をさせていただきました。

以上です。

○○○ ありがとうございます。では、御担当の○○先生、お願いします。

○○○ アセトアミノフェンにつきましては、昔からフェナセチンの代謝物ということで

遺伝毒性は随分調べられておりますので、こちらにありますように *in vitro* で染色体異常を起こすことは多数報告があるところだと思います。

in vivo におきまして、用量は高いかもしれませんが、やはり陽性の結果が出てくるということは知られているということだと思いますので、書き方をどのようにするかということはあるかと思いますが、染色体異常に関する限りは遺伝毒性があると考えた方がよいのではないかと思います。

ただし、EMEA の評価書では、EMEA は閾値という言葉を使っております。それと同じように、活性代謝物が解毒などによってトラップされることによって、ある一定用量以下では遺伝毒性の検出限界以下に抑制されるということは、やはり言えるのではないかと思います。

ですので、通常 DNA に反応するような遺伝毒性物質ですと、低用量域から *in vivo* においても突然変異や染色体異常が起きてくるわけですが、そうしたものは違ったものではないかと思います。

文章としてどのように書くかは、また事務局と御相談させていただければと思います。特段問題となる遺伝毒性はないという、これは例えば *in vitro* では陽性だったのですが、*in vivo* は小核試験等がネガティブなのというような表現を使いますが、それとは違った表現をとったほうがよいのではないかと思います。*In vivo* においても高用量域では染色体異常を起こす力がある。

ただし、そういうものはある一定用量域では検出限界以下に抑制されるという言い方が妥当ではないかと思います。閾値という言葉を使うのはいろいろと難しいところもあるかもしれませんが、EMEA ではそういう言葉を使っているようでもありますので、現実としてはそうしたものが事実を反映しているのではないかと思います。肝臓等で毒性もある一定以下であれば毒性が出ていないのと比較的似たようなメカニズムで、遺伝毒性が起きているのではないかと思います。

ただ、そういう活性代謝物が染色体異常は起こすけれども、なぜ遺伝子突然変異を起こさないのか。それはなかなか難しいところで、現状ではよくわからないということです。実際リスクに関わる場所としては、高用量域では染色体異常を *in vivo* でも起こすけれども、それが抑制されて、低用量域では検出限界以下に抑えられていく。そのような言い方を文章でしていけばと思います。周りくどい言い方で、白と黒というふうにはならないですが、このデータを見ていただければ、そのようなことが現実的ですので、その文言については事務局と相談させていただければと思います。

以上です。

〇〇〇 事務局はよろしいでしょうか。

〇事務局 はい。よろしくお願ひいたします。

〇〇〇 ほかに遺伝毒性については、ほかの先生方はよろしいですか。

なければ引き続き、事務局から資料の説明をお願いします。

〇事務局 30 ページ「8. 一般薬理試験」がございます。こちらは幾つか試験が行われておりますが、いずれも高用量投与で影響が認められたというような結果になっております。

31 ページ「9. ヒトへの影響」でございます。まず「(1) 経口投与試験」がございます。小児患者にパラセタモール液剤を経口投与した試験ということで、こちらでは 5 mg/kg 体重投与群の体温降下が統計学的に有意なものではなかったが、10 以上では有意な降下が認められたとされております。したがって 5 mg では解熱剤として作用は持たないと考えられたということです。

EMEA の評価においては、小児に対する投与試験では十分な解熱作用を得るためには、10~15 mg/kg 必要で、4 時間ごとに投与する必要があるということですが、別の試験では小児に対する 5mg/kg 体重の用量は解熱剤として、やはりプラセボと同様に降下がなかったとしています。

ただし、幾つかの国における臨床用量について考慮し、5 mg/kg 体重の用量が特定の病状におけるヒト幼児の推奨用量とされているということ等から、総合的に判断した結果、5 mg/kg 体重の投与量で影響があることを否定できないということから、EMEA では薬理学的な LOEL として 5 mg/kg と結論しております。

これは前回の御審議の中で、EMEA の評価の中で LOEL を 5 としている根拠がよくわからないという御指摘で、そこは重要なところなので確認をするということになり、EMEA に照会をしております。その答えが 31 ページの 28 行目からあります。その概要を記載して、今、御説明したとおりに本文に説明を加えております。

EMEA によりますと、幼児におけるオーダーにして、オーダーのときの特定病状に対して使用する場合に 5 mg/kg が使用されていることがあるそうでございまして、そういったことから 5 mg/kg では十分な解熱作用がないということではあるのですが、やはり薬理学的な LOEL としては 5 mg/kg という結論にしているという回答でございました。

32 ページの「(2) 肝臓・腎臓毒性のメカニズム」。N-アセチル-p-ベンゾキノニンによる肝臓あるいは腎臓の毒性の一般的な知見について、前回の調査会でそういった知見に全く触れないのはいかがかというコメントをいただいておりますので、そこについ

て補足資料を提出していただいた上で追記しております。

「(3) 肝毒性及び腎毒性に関する知見」の実際の投与量等に関する情報も加えております。こちらの中で 27 行目に「小児において 1 回用量は」というところで、この括弧書きのものは体重 60 kg として換算するということですが、小児ですので、それも 60kg で換算をしてしまっておりますので、27 行目の括弧については削除させていただければと思います。

さまざまな知見が書いてありますが、アセトアミノフェンとしては 33 ページに書かせていただいています。ヒトに対しては忍容性が高い。一部、慢性疾患患者等では、肝毒性が出るというようなこともあります。一般的に忍容性が高いということ。

一過性の肝毒性が生じる量は 9 行目に書いてありますが、125 mg/kg 体重/日ということで、これが LOAEL になると書いております。

薬物動態における代謝、排泄等を考えると、アセトアミノフェンがヒトへの肝、腎毒性を発現させるほど高濃度で長期間、食用動物の臓器及び組織中に残留するとは考えられないというような考察も加えております。

以上でここの部分は終わりですが、事前に送付させていただきましたように、〇〇先生から一部、ヒトの疫学のデータを追加していただきました。お手元に 2 枚紙で概要を付けさせていただいているかと思いますが、仮訳であまりきちんとした翻訳になっていなくて申し訳ございません。参考に見ただけであればと思います。実際の原著論文については、こちらの分厚い参考資料の束の 240 ページから付いております。送付させていただきましたものと同じです。

中身ですが、240 ページからのもの。Aspirin and the Risk of Hodgkin's Lymphoma で始まる論文です。こちらはホジキンリンパ腫について、アセトアミノフェンの常用患者が非常用患者に比べて統計学的に有意にリスクが上昇するというような内容になっております。

2 つ目のものは、Use of anti-inflammatory and non-narcotic analgesic drugs で始まる文献もの。これが 252 ページからございます。先ほどはホジキンリンパ腫で、こちらは非ホジキンリンパ腫のリスクと、これらの鎮痛薬との関係ということで、こちらもアセトアミノフェンについては非ホジキンリンパ腫の危険性は鎮痛薬と非麻薬性の鎮痛薬の使用頻度によって、ホジキンリンパ腫の危険性が高くなるというようなデータで、これはアスピリン、イブプロフェンなどを含めてオッズ比が 1.9 ということです。ただ、イブプロフェンでは非常に高くなって、アスピリンでは低く、アセトアミノフェンではより低く、

わずかという結果になっているようでございます。

Regular use of aspirin で始まる論文で 260 ページからのものに関しましても、非ホジキンリンパ腫についてのもので、アスピリンの常用は非ホジキンリンパ腫の危険性を減少ということで、結果が異なりますが、オッズ比が **0.82** となっています。一方、アセトアミノフェンに関しましては **1.71** というオッズ比になっていまして、非ホジキンリンパ腫の危険性は上がるのではないかとされています。

考察としては、リンパ球は特に DNA 損傷の影響を受けやすいとされていて、アセトアミノフェンは一時的な DNA 修復の低下というものに関連するとされているので、というように考察されているようです。

4 つ目のものは、**Opposing effects of aspirin** で始まるもの。これに関しては 270 ページからです。こちらは急性の白血病のリスクの増加ということで、やはりアセトアミノフェンは DNA 修復の一時的な低下と関連があるということから、アセトアミノフェン服用者の間に急性白血病のリスク増加があったと。オッズ比としてはアスピリンが **0.84** に対して、アセトアミノフェンが **1.53** ということです。これらのケースコントロール・スタディーの文献を御紹介をいただいておりますので、これらの取扱いについても御議論いただければと思います。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。30 ページの「8. 一般薬理試験」からになります。御担当の〇〇先生、コメントをお願いいたします。

〇〇〇 31 ページになりますが、この「9. ヒトへの影響」の「(1) 経口投与試験」はかなり明らかなものが出てきていますので、これはこれでよいのかなと考えています。

「(2) 肝臓・腎臓毒性のメカニズム」ですが、これは大学で講義するくらいのことで一般的なものですが、書いておいても丁寧でよいかということで、このままでよいかなと思っています。

(3) ですが、今まではその投与量ですが、**mg/kg** 体重ということで出てきたのですが、突然 **g/ヒト** ということでびっくりしましたが、この辺を今までの流れと比較してわかりやすいようにということで、この赤字はあまりにもしつこいかなと思ったりもするのですが、あった方が丁寧かなということで入れていただきました。

33 ページになりますが、最後の 10 行目から **NOAEL** が **120 mg/kg** 体重/日ということでよいのかなということでございます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。今、気が付いたのですが、32 ページの 12 行の標題ですが、肝臓の字が「肝蔵」になっています。

引き続き、御担当の〇〇先生、お願いします。

〇〇〇 特にはないですが、ヒトの 32 ページです。網かけで書いております幼児における黄疸の話ですが、この辺の現実的にこういうデータは出てきているという認識でよろしいのでしょうか。

〇事務局 これは今回のアセトアミノフェンはフル評価であり、評価書評価ではないので、きちんとしたデータに基づいてということですが、この部分に関しましては EMEA の評価書を引用しております、その中で薬理学的な LOEL を 5 mg にしていますが、その詳しい記載がなかったので、EMEA に直接問い合わせ、どういうことだったのですかと聞くことが前回の調査会の御指摘でした。

それで聞かせていただいたのがこの網かけで、その範囲では幼児における黄疸の病状に対しての使用があるということから、EMEA の CVMP が判断をしたという回答を得たという範囲だけで、具体的にどういように使われているとかいうことまで把握しているわけではないです。

〇〇〇 これが最終的な ADI 決定の値になってきているわけですね。フォローデータがどの程度か気になったのです。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。あとヒトについての文献が追加されましたが、〇〇先生から特に補足等については何かありますか。

〇〇〇 もともとは発がん性の試験の動物のデータが少なかったもので、人間の疫学のデータはどうなのかなと思って見てみたのですが、ポジティブなデータとして Hodgkin、non-Hodgkin リンパ腫と急性白血病があがってきていたので挙げましたが、ほかには卵巣 o や脳腫瘍に関してはむしろネガティブであるというようなデータなどもいろいろありました。どうしても疫学のデータだと、調べると様々なポジティブ、ネガティブなものが出てくると思いますし、医薬品として使われている剤ですので、そちらとの扱いの整合性等も考えて記載するのもしないのかということも含めて、我々も把握した上で判断する必要があるかということで、紹介させていただきました。

特に JNCI のペーパー等に関しては、それなりにしっかりされているデータだと思いますので、諸外国ではどのように扱われているのか、こういうデータもあるが、特に大きな問題ではないとしているのかという、医薬品との兼ね合いと外国での扱いも併せて、どの

ように扱うかということで検討していただけたらと思いました。

〇〇〇 ありがとうございます。これは評価書に書いた方がよいかどうかについては、〇〇先生御自身のお考えはございますか。

〇〇〇 私としては、一応あげるべきとは思っております。だから、イコールいけないということではないと思っております。

〇〇〇 今の点について、御担当の先生方はいかがでしょう。

〇〇〇 これはまた話が違いますか。35ページの11行目「(5) ヒトにおける影響」がありますが、その辺にまとめて入れるということはおかしいですか。

〇〇〇 そちらか、あとは31ページの「9. ヒトへの影響」のどちらかに、いくつかの疫学のデータがあるという形で述べる必要はあるかなと思っております。それは固形腫瘍でむしろ陰性であるというか、抑制的なデータも含めて書いた方が、よりフェアな書き方になるかもしれないと思っております。

〇〇〇 〇〇先生、いかがですか。よろしいですか。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 では、これはどうしましょうか。もし記載するというのであれば、文章をお考えいただかないといけないということになります。

〇〇〇 たたき台をつくっていただいて、〇〇先生とも相談しながら、そこを修正していくような形でできますでしょうか。

〇〇〇 よろしくお願いします。

〇事務局 もし今日少し方向性がわかると非常にありがたいです。特に文献に関して、ほかの先生方の御意見がございましたら教えていただくとありがたいです。

〇〇〇 〇〇先生に、入れるとしたらどのようなというたたき台をつくっていただけないことですか。

〇事務局 事務局がまずたたき台をつくります。

〇〇〇 それを〇〇先生に見ていただいて。

〇事務局 では、4つについて文献の概要をまず書きまして、その後にそれをどう考えるかと。即駄目だとならない形に案をつくらせていただくという感じでしょうか。また御相談させていただきながら、やりたいと思います。

〇〇〇 あと一つ、特にアメリカ等では、勿論把握されているとは思いますが、どのように扱われているのかがもしわかれば、どこかそういったものが含まれている文等があれば、そういうのを参考にできたらと思っておりますので、見ていただけますでしょうか。

〇〇〇 それはヒト用の医薬品として取扱いということでしょうか。

〇〇〇 そうです。

〇事務局 わかりました。

〇〇〇 1点よいでしょうか。私も文献をこの評価書に加えることに全く異論はないですが、気になるのはこのように Hodgkihn と non-Hodgkihn のリンパ腫がアセトアミノフェンの治療を受けた患者さんで多いですよ。それを考えたときに、先ほどの F344 との考察を加えていく必要があるような気もしないでもないです。LGL 白血病は通常出るので、それが更にこのアセトアミノフェンで長期投与すると、より増強されている可能性も否定できなくなるのかなという懸念がありますが、そこら辺を含めて加える必要があるかないかを議論しておく必要があるかなと思ったのです。なければなかったで、私もよいとは思いますが、少し気になります。

〇〇〇 直接的には単核細胞性白血病とは、NK 細胞由来になりますので、ターゲットが多少違うかなとは思いますが、その辺も含めて検討しておいた方がよいのかなと思います。

〇〇〇 その意味では、先生が今回紹介された論文は、固形腫瘍では影響はないと。白血病関係であるという論文を探されてきているので、事実を述べるのみでよいような気もするのですが、あまり複雑な考察をすると、ややこしくなるかなという気がします。そこら辺は事務局と検討していただければよいと思います。

〇〇〇 いろいろと御検討いただきましたが、時間もそろそろではないでしょうか。

〇事務局 それでは、今日様々な御議論いただきましたので、次回の 12 月の調査会に向けて御相談させていただきながら、修文をさせていただいて、次回の御審議につなげたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

〇〇〇 それでは、各御担当分野の専門委員の先生方、よろしく願いしたいと思います。

そのほかに事務局から何かございませんでしょうか。

〇事務局 特にございませんが、次回の 12 月の調査会ですが、今御連絡差し上げていますように、22 日火曜日の午後ということで予定をしております。このアセトアミノフェンについても修文を御相談しながら進めていって、御審議いただければと考えておりますので、よろしく願いいたします。

〇〇〇 それでは、大変長い 1 日でしたが、本日の議事はすべて終了いたしました。

以上をもちまして、閉会させていただきます。どうもありがとうございました。