

食 品 安 全 委 員 会

動 物 用 医 薬 品 専 門 調 査 会 確 認 評 価 部 会

第 11 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 21 年 4 月 17 日（金） 14:00～15:55

2. 場 所 食品安全委員会中会議室

3. 議 事

- （１）動物用医薬品（メベンダゾール、クロルスロン）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）

三森座長、今井専門委員、津田専門委員、寺本専門委員、頭金専門委員、能美専門委員
（食品安全委員会委員）

見上委員長、長尾委員、畑江委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、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 （案） 動物用医薬品 メベンダゾール

資料 2 （案） 動物用医薬品 クロルスロン

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 定刻となりましたので、ただいまから、第 11 回「動物用医薬品専門調査会確認評価部会」を開催いたします。

本日は井上専門委員が御欠席でございまして、6 名の専門委員が御出席です。

それでは、議事に入りたいと思います。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第 11 回動物用医薬品専門調査会確認評価部会議事次第」が配付されております

ので、御覧いただきたいと思います。

議事に入ります前に、事務局より議事、資料などの確認をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、資料の確認に入りますが、その前に御紹介をさせていただきたいと思います。

4月に事務局に人事異動がございまして、新しく評価専門官として福永が着任しておりますので、御紹介させていただきます。

○福永評価専門官 福永です。よろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 3月まで動物用医薬品を担当しておりました石川は、青森県の県庁に戻りまして、主に表示関係の仕事に就くということでございます。いろいろとお世話になりました。ありがとうございます。

それでは、資料の確認に入りたいと思います。本日の資料はまず議事次第、動物用医薬品2物質における食品健康影響評価ということでございます。

議事次第、委員名簿、座席表。

資料1が「(案)動物用医薬品評価書 メベンダゾール」。

資料2が「(案)動物用医薬品評価書 クロルスロン」です。

参考資料の束が1つございます。不足の資料等はございませんでしょうか。

資料は以上でございます。

○三森座長 それでは、議題1に入らせていただきます。動物用医薬品に係る食品健康影響評価です。

まず事務局から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、まずメベンダゾールでございます。資料1を御覧いただきたいと思います。

3ページをお開きください。「審議の経緯」でございますが、2005年11月に暫定基準が告示され、ポジティブリスト制度導入に伴って暫定基準が設定されている剤になります。2007年3月5日に厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価についての要請がございまして、本日、動物用医薬品の確認評価部会で御審議いただくということで、ポジティブリスト制度導入に伴って暫定基準が設定されている剤ですので、確認評価部会で国際機関の評価書等を基に評価書評価をしていただくというものでございます。

それでは、6ページへお願いいたします。

「I. 評価対象動物用医薬品の概要」です。メベンダゾールは寄生虫駆除剤でございます。化学名、分子式、分子量、構造式に関しましては、ここに記載のとおりでございます。

このメベンダゾールはベンズイミダゾール系の駆虫薬ということで、30行目から書いておりますが、国内では動物用医薬品としての承認はございません。

ヒト用の医薬品としては国内でも承認がございまして、駆虫剤として使用されているものでございます。海外ではヒト及び動物用医薬品としても使用されているということです。

動物用医薬品としては、馬に対してこの用量で、あるいは羊、山羊に対して使用されるということで、その他ここに記載されている動物にも使用されてきております。経口投与剤として飼料添加剤、ペースト剤、その他、このような剤形の単剤が認可されているほか、トリクロロンあるいはクロサンテル、セレンやコバルトのようなミネラルとの合剤も使用されているということです。

7 ページに移ります。ヒトでは消化管内の線虫症あるいは包虫症の治療薬として使用されております。先ほど申し上げましたように、ポジティブリスト制度の導入に伴う暫定の残留基準値が設定されております。

続きまして「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」です。本評価書は EMEA のレポートを基に毒性に関する主な科学的知見を整理したものでございます。

まず薬物動態試験、吸収、分布、代謝、排泄、残留試験に入ります。

(1) としまして「薬物動態試験 (ラット、イヌ、ヒト等)」と書いてありますが、数種類の動物におけるメベンダゾールの薬物動態試験が実施されております。

まずラットで標識メベンダゾールの経口投与の試験が行われております。ほとんどの放射活性は消化管から未変化体のメベンダゾールとして回収されております。血中からは投与した放射活性の 1 %未満という少ない量が検出されております。

主要な排泄の経路が糞中ということで、糞中の放射活性の 70～90 %が未変化体でございます。

ヒトでは食事とともに投与すると吸収が増加したというような結果が出ております。また、胆汁うっ滞の患者においては、有意に高い濃度が認められております。ヒトでは尿中に約 9 %、残りは糞便中に排泄されたという知見もございます。

ヒトで静脈内及び経口投与試験から生物学的利用率が算出されていますが、これが 17 %あるいは 22 %で、更に高い用量ですと生物学的利用率が 2 %前後と低くなるということでございます。

更に 32 行目からラット、イヌ、ヒトにおける代謝物についてですが、まずメベンダゾールのカルバミン酸塩の加水分解体からなる代謝物 A というものが主要なものとして検出されております。また、ラットの胆汁中に認められる主要な代謝物としては、ケトン還元により生成された代謝物 B であったということでございます。

8 ページに移りまして、4 行目から主要代謝経路が 2 つ判明したということで、一つは、*in vitro* の試験からですが、ラット、イヌ、山羊、羊、馬、牛の *in vitro* で実施した試験において、主要代謝物は代謝物 B が、もう一つの馬及びヒトにおける試験では主要代謝物は A となっております。

メベンダゾールの代謝はフルオロ誘導体であるフルベンダゾールという別の同系統の薬がございましたが、それと似ているということで、主要代謝経路としてはケトン還元、カルバミン酸塩の加水分解及び抱合ということです。

15 行目から「(2) 残留試験 (馬)」です。馬で単回あるいは連続投与での試験が行われておりまして、この試験では最終投与 5 日後に肝臓、腎臓の組織中残留が検出限界未満という結果が出ております。

22 行目からは、こちらも単回経口投与で 20 mg/kg 体重と少し用量が高いですが、この試験においては 3 日後あるいは 5 日後の腎臓あるいは肝臓でそれぞれ検出されておりますが、脂肪中残留については測定されていないということでございます。

30 行目から、こちらも単回経口投与ということで行われておりまして、投与 1 日後の肝臓、筋肉、腎臓、脂肪における残留濃度が測られております。

馬においては代謝物 A の特に肝臓と腎臓の残留が多く検出をされております。投与 28 日後にはメベンダゾールと代謝物 B については定量限界未満ということで、代謝物 A は 28 日後に肝臓と腎臓に認められ、筋肉と脂肪では認められなかったとされております。

9 ページに移ります。「(3) 薬物動態試験及び残留試験 (羊)」ということで、まず 5 行目から単回経口投与が行われております。この試験でも肝臓から多くの濃度が検出されております。次に腎臓という順番で高い濃度が出ております。脂肪中に関しましては、72 時間後には検出されておられません。

更に 13 行目から、羊を用いた単回経口投与が行われておりますが、肝臓の残留濃度は 1 日後から 3 日後に低下をしております。その後は検出されなかったとされております。また、腎臓においては 1 日後で検出された後、その後の時点では検出されておられません。筋肉に関しては、全試料について定量限界未満となっております。

24 行目から、これもまた別の試験で単回経口投与が行われております。この試験では肝臓における総残留物の 54 %は抽出不可能ということで、残りは極性化合物あるいは抱合体、またアセトニトリルに抽出されるメベンダゾール及び遊離代謝物で構成されていたということでございます。

34 行目から、これも単回経口投与で羊の試験でございます。こちらは血漿中の Cmax が測られておりまして、2.8 µg-eq/g で、Tmax が投与 12 時間後ということになっております。糞及び尿からは投与後 168 時間にそれぞれ 59 及び 30 %が回収されております。

組織中の濃度に関しては、10 ページにあります。やはり肝臓あるいは腎臓で多く検出しているという結果となっております。

また、結合型残留という言葉がありまして、これは原文ですと **bound residues** と書いてあるのですが、事務局でどういう意味があるのか判断しかねておりますので、後ほど御助言いただければと思います。結合型残留については、記載の数字となっているということでございます。

代謝物に関しましては、羊は代謝物 B が多いということになっております。また、代謝物 M3 というものも検出されたということが書かれております。

10 ページの 24 行目から羊の残留試験、結果を表 1 にまとめております。投与 1 日、7 日、

28 日後ということで、ページがまたがっておりますが、11 ページに代謝物 B のみ、28 日後には肝臓で 115 という数字が出ておりますが、ほかの組織においてはすべて検出されなかったということになっております。

11 ページの 3 行目からは、山羊の残留試験でございます。こちらやはり肝臓及び腎臓が多いということですが、また、羊と同様に代謝物 B が一番多いという結果になっております。

以上が、薬物動態残留試験の結果でございます。

○三森座長 ただいま事務局からメベンダゾールの薬物動態及び残留試験の説明がございましたが、ここまでにつきまして、何かコメント、御質問などがありましたら、お願いいたします。頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 既に何点か修文をしていただいておりますので、特に付け加えることはございません。この剤の特徴といたしましては、経口で投与した場合もあまり消化管からの吸収は多くないようであり、生物学的利用率はあまり大きくないということが示されています。

吸収されましたこの剤は、主に胆汁から便に、また、代謝をされたものは尿に排泄される可能性が示唆されております。代謝物としては 2 種類同定されております。したがって、残留試験におきましては、代謝物につきましても測定がされています。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。10 ページ 5 行目で、結合型残留という言葉は **bound residues** ということですね。

○関谷課長補佐 はい。原文ではそう書いておまして、それがどういう意味なのかが。

○三森座長 アセトンなどで抽出ができない、タンパク質と結合してしまっているもののことです。結合型残留物と遊離型残留物の両方を足したものが総残留物と言われており、通常の方法では抽出できないようなものを結合型残留物と言っているのではないですか。

○関谷課長補佐 わかりました。ありがとうございます。記載はこれで間違いのないということではよろしいでしょうか。

○三森座長 結合型残留物と変更しておいた方がよいと思います。

ほかにございませんか。ないようでしたら、引き続き、資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 11 ページの 18 行目「2. 急性毒性試験」からです。

まずラットにおきます経口 LD₅₀ は、雌雄で測られておりますが、714 あるいは 1,434 mg/kg 体重ということで、マウス、モルモット、ウサギにおいては 1,280 以上となっております。

経口投与試験で最も頻繁に生じる毒性は、下痢及び嘔吐であったとされています。また、筋肉内投与の試験では、350 mg/kg 体重を投与したラット、あるいは 2,000 mg/kg 体重までの筋肉内投与を行ったイヌにおいても死亡例がなかったとされております。しかし、幾つかの毒性徴候が認められております。

30 行目から「3. 亜急性毒性試験」になります。

ラットの 13 週間亜急性毒性試験が行われております。結果は 12 ページにありますが、最

高用量では死亡率が上昇あるいは体重増加量が低下をしております。血液学的な検査値から貧血を示す変化が認められております。また、血清の ALP 濃度も上昇しているということです。性腺重量が中用量及び高用量群の両方で有意に減少しております。

最高用量群の精巣においては、精細管の変性等、病理組織学的な変化が認められております。中用量群以上ですと、肝比重量の有意な増加というものが認められておりまして、NOAEL は雄で 7.8、雌で 8.4 と考えられたという結果になっております。

12 行目から、イヌの 13 週間亜急性毒性試験です。これはビーグル種のイヌを用いまして、試験が行われております。こちらは 10 mg/kg 体重/日投与群においてヘモグロビン及び赤血球数等の変化が見られております。

もう一つ別の群に違う用量で投与をしておりますが、こちらでも同様の影響が認められたとされておりますが、結果として NOAEL は 2.5 と考えられたとされております。

26 行目からは「4. 慢性毒性試験」です。

まず、イヌの慢性毒性試験です。24 か月の経口投与による、これは 1 週間に 6 日間の投与ということですが、ゼラチンカプセルを使用して行われております。雌が 1 例死亡しておりますが、これは腸炎によるということで、投与に起因するものではないと考えられたと結論しております。明らかな毒性徴候あるいは被験物質に起因すると考えられる体重、心電図等の影響はなかったとしております。

肝重量に関しまして、10 mg/kg 体重/日投与群で有意に増加したが、40 では認められなかったということで、また、病理学的所見もなかったということで、より高用量で認められていないということについての説明はされていないということでございます。

慢性毒性試験までは、以上です。

○三森座長 毒性試験のうちの急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性試験についての説明が事務局からありましたが、何かコメントがございましたら、お願いしたいと思います。

11 ページの急性毒性から行きましょうか。更に 11 ページの 30 行目からの亜急性毒性試験。この辺はよろしいですか。既にコメントいただいて修文されておりますが、今井先生、何かございますか。

○今井専門委員 事前にコメントを送らせていただいたものに従って修正されておりますので、特にコメントはございません。

○三森座長 津田先生もここを見てくださいね。

○津田専門委員 問題はないです。

○三森座長 ないようでしたら、引き続き、資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 13 ページから「5. 遺伝毒性試験」です。遺伝毒性試験に関しては、表 2、表 3 にまとめられております。このメベンダゾールは *in vitro* 試験を見ていただきますと、染色体異常試験あるいは小核試験で陽性が出ております。また、*in vivo* でも染色体異常試験あるいは小核試験で陽性の結果が発現しています。

この結果から、EMEA の評価書の考察としては、これらの実験からメベンダゾールは直接的な作用として突然変異誘発性または染色体異常誘発性は示さないが、ほ乳動物の体細胞においては異数性を誘発することが示唆されたとしておりまして、*in vivo* の試験からは、その異数性誘発に対する NOEL は設定できないということだったのですが、*in vitro* の FISH 試験、これは下の表 2 の脚注の 5) に書いてありますが、蛍光 *in situ* ハイブリッド形成法というものです。これにおいては無影響濃度 85 ng/mL の結果が出ておりまして、異数性誘発に対する閾値濃度が設定されたという結論としております。

14 ページに移らせていただきます。8 行目から「6. 発がん性試験」です。ラットを用いたメベンダゾールの 23 か月の混餌投与による発がん性試験において、同様にマウスでも行われておりまして、こちらは 22 か月ということですが、両試験において発がん性は確認されていません。ただし、生存率の低さ、あるいは病理組織学的な検証が不十分というところで、試験としては不十分であると考えられたとしておりますが、発がん性は確認されていないということが記載されております。

「7. 生殖発生毒性試験」です。19 行目からですが、まずラットの混餌投与による 1 世代の繁殖毒性試験では影響は認められておりません。F0 及び F1 母動物の妊娠 6～15 日に混餌投与をした 3 世代の繁殖毒性試験が実施されておりますが、これに関しては試験が限られた投与方法ということで、不十分だと結論されております。

妊娠ラットを用いて、妊娠 16 日から授乳終了までの混餌投与による周産期及び授乳期投与試験が実施されております。40 mg/kg 体重/日投与群では母動物の体重増加量の減少が認められております。

したがって、母動物は NOAEL が 20、また胎児に関しましては 20 で同腹児数の減少あるいは死産児数の増加等が認められておりますので、NOAEL は 10 と考えられたとされております。

9 行目から、繁殖毒性試験がイヌ、ネコ、その他で行われております。明らかな催奇形性は認められなかったが、これらは試験には不備が多いということで、有用性は限られていると結論されております。

15 行目から「(3) 催奇形性試験 (マウス)」でございます。妊娠 6～15 日に経口投与しております。40 mg/kg 体重/日では母動物に強い毒性が見られたということで、8 匹が死んでおります。母動物の体重増加量も 5 mg で減少するなどの影響が出ております。奇形の発生頻度が 22 行目からですが、10 mg/kg 体重/日以上投与で著しく増加をしております。認められた奇形は、脳脱あるいは水頭症あるいは脳室拡張、口蓋裂並びに心臓、肝臓、その他の異常が認められたとされていまして、母体毒性と胎児毒性から NOAEL は 2.5 と考えられたとされております。

また、ラットの試験が 27 行目からございます。こちらに関しましても、まず混餌投与と強制経口投与で試験が行われております。混餌投与では胎児毒性及び催奇形性からの

NOAEL が 10 ということでありました。また、強制経口投与試験においては、妊娠 9 または 10 日に 10 mg/kg 体重/日を投与したラットで奇形胎児が認められて、明らかに催奇形性があると考えられたとされています。

認められた奇形は、先ほどと同様ですが、ここに記載のような奇形が認められたとされています。

16 ページに移ります。ラットの妊娠 6～15 日での催奇形性試験が実施されております。こちらはすべての投与群において母毒性が観察されたということが書かれております。

10 mg 投与では奇形が発生をしております。こちらは EMEA の評価書では、NOAEL として 2.5 という判断をしております、下に事務局注を書かせていただいておりますが、16 ページの 3 行目にすべての投与群において、母毒性が観察されたという一言があるので、ここについて、これが見られたにもかかわらず NOAEL と EMEA が評価していたので、事前に問い合わせをしたところ、ここに書いてあるような回答を得ております。

EMEA としては、この 2.5 で見られた母毒性が母体増体重のわずかな減少ということで、反復投与毒性試験において、より信頼性のある評価ができるということで、ここでの体重減に関しては採用していないという内容の回答を得ております。

ただし、ここは寺本先生から御修文いただいておりますように、やはり LOAEL としてとった方がよいのではないかとということで、母動物に対しては LOAEL として 2.5 という修文をさせていただいております。

16 ページの 21 行目「(5) 催奇形性試験 (ハムスター)」です。これも不十分な試験ということで、きちんとした結論は得られておりません。

また、28 行目から「(6) 催奇形性試験 (ウサギ)」が行われておりますが、ウサギにしましては 40 mg/kg まで催奇形性は認められなかったということでございます。

ただ、骨格変異の詳細が報告されていないということで、NOAEL は設定できなかったとされています。また、メベンダゾール代謝物の催奇形性試験ということで、これは公表文献によるということなのですが、*in vitro* の試験がラットその他の肝臓を用いて行われております。肝臓を用いた *in vitro* 試験で得られた代謝物で行われているのですが、メベンダゾールの代謝物 B には催奇形性が認められているということでございます。

以上です。

○三森座長 事務局から遺伝毒性、発がん性試験、生殖発生毒性試験に関する説明がありましたが、順番に行きますか。

まず遺伝毒性についてですが、何かコメントはございますか。

○能美専門委員 13～14 ページに遺伝毒性のまとめの表が出ておりまして、いわゆる Ames 試験では陰性でありますので、ここに直接的作用としてはという文言が出ておりますが、DNA に対する反応性、損傷性を持つ物質ではないということだと思います。

しかし、一方で哺乳類の細胞に対して染色体異常、異数性細胞を誘発する。恐らく紡錘体

の形成ですとか染色体の分離に関係するタンパクに標的がある物質だろうと思います。文献的にもこのメベンダゾールによる異数性細胞の発現は、幾つか文献があるようでして、一種のポジティブ・コントロールとしても使われている物質と考えます。したがって、評価はなかなか易しくはないわけですが、標的が DNA ではないということで、閾値の設定ができるということは言えるのではないかと思います。

ただ、その場合に何をどのドーズをもって閾値とするか。遺伝毒性に関する閾値とするかは、種々議論があるところではないかと思います。今回の評価書、EMEA は *in vitro* の試験から 85 ng/mL という値を出しているわけですが、そういう *in vitro* の試験の濃度、用量というものをどう実施して動物実験での NOAEL に換算していくかは、一つの問題ではないかと思っています。

あと、14 ページの頭にあります *in vivo* の小核試験についても、これは 2.5~320 mg/kg 体重/日まで試験をしまして、10 mg から有意に増加しているということで、2.5 の一番低いドーズは有意な増加はなかったということだろうと思うのですが、EMEA ではこのドーズを遺伝毒性に関する NOAEL としてはとっていないくて、議論も何も書いていないのですが、それはどういうことなのかなという疑問は若干残ります。

ただ、恐らく多分この 85 ng/mL を換算している方が用量としては低いということなので、そちらをとっているのかなと思います。ですので、今回の遺伝毒性に関するまとめとしてはこれでよろしいかと思います。が、*in vitro* で出てきた値をどのようにして *in vivo* の値に換算するかは、後で ADI を設定するところで改めて議論していただければと思っております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。EMEA での評価と本確認評価部会でどのように考えるかということですが、今、能美先生がおっしゃったような紡錘糸のタンパクがターゲットで、それによって細胞分裂ということが起こる。それによる染色体異常など、そのような文章をどこかに入れておく必要がありますか。

○能美専門委員 そうですね。メカニズムに関する考察が多分オリジナルの文献に戻らないと、EMEA の文書には何もそういうことは書いていないと思うのです。したがって、それをもう一度検討しまして、事務局に修正した文章を送らせていただきたいと思います。確かにメカニズムがある程度明らかであれば、閾値の設定も可能でしょうということとは言えると思います。

○三森座長 事務局これは可能なのですか。EMEA から染色体異常の原因となるメカニズムなど、その辺を聞くことなどできますか。

○関谷課長補佐 文献ですね。まず EMEA なのですが、事前に確認をしております、やはり直接的な機序というところまでは触れていないのですが、EMEA において公表されておりますガイドラインがありまして、その中にも通常、遺伝毒性に関しては閾値がないのですが、異数性に関しては閾値が設けられるというような記載がそのガイドラインの中にござい

て、我々の問い合わせに対しても EMEA としてはこの考えに基づいて閾値が設定できるので、最終的には ADI まで持ってきているというようなことですので、もし更に聞く必要があれば。

○三森座長 これはベンズイミダゾール系の化合物ですね。そうすると JECFA でオックスフェンダゾールやフルベンダゾールなど既に評価は終わっています。それらもやはり紡錘糸に対する異常が指摘されています。したがって、このベンズイミダゾール系化合物に共通した毒性メカニズムだと思います。

もしこのメベンダゾールでそういうデータが得られなくても、JECFA から引用できるのではないかと思います。*in vitro* の染色体異常が誘発されるということで、JECFA でも評価されております。それは *in vivo* の生体に対しては異常を起こさないということで、除外視して議論されてきているかと思います。

○関谷課長補佐 事務局で事前に能美先生ともお話をした中で、チアベンダゾールという物質がやはり JECFA と EMEA でも評価されていまして、紡錘体に対する影響が出ておりましたので、そういうところを引用して、説明を能美先生と御相談しながら付け加えるという、そういう形でよろしいでしょうか。

○三森座長 EMEA が異数性の場合には除外視するといっても、その根拠は何なのか。それを食品安全委員会として妥当だと思えるかどうかの議論はされていませので、それについては、能美先生と御相談していただいた方がよいと思います。

○能美専門委員 やはり DNA に対して反応するような場合ですと、Ames テストのようなもので陽性になりますし、染色体異常もいわゆる交換型の異常というエクステンジタイプが非常に増えますが、こういう異数性細胞が出てくるのは、今、事務局からお話があったような染色体をうまく分配していくような分裂装置のタンパクに影響する場合は非常に多いわけですから、恐らくそういうことも含めて EMEA でガイドラインをつくられていると思います。

したがって、これはオリジナルの文献も幾つかあるようですので、私も見させていただいて、事務局と相談して、適切なメカニズムについてのコメントを入れる形にしたいと思います。

○三森座長 ありがとうございます。共通事項は精巣が萎縮することです。紡錘糸に異常が起こってきた場合は、大体精細管が萎縮するという事象が起こります。このメベンダゾールにおいてもラットの亜急性毒性試験で認められましたね。12 ページの 5 行目に書いてありますが、精細管の剥離など精子形成が異常になっていますので、恐らくメカニズムは同じだと思います。したがって、その辺のことを入れた方がよいかと思います。

○関谷課長補佐 わかりました。能美先生と御相談させていただきながら、修文したいと思います。よろしくお願いいたします。

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、発がん性試験ですが、今井先生、ここはいかがですか。

○今井専門委員 ここに記載がありますように、病理組織学的な検証が不十分であること、

あるいは生存率が低いということではありますが、先ほどの話で、遺伝毒性で紡錘糸の変化が若干あるということで、最後の結論に持つていくためには、発がん性試験の記載も重要だと思いますので、このような記載を残しておくべきだと考えています。

○三森座長 EMEA の評価書から見る限りは、発がん性はないということで、これを信じるしかないということですね。わかりました。

次は、生殖発生毒性ですが、寺本先生、種々の問題がありますが、これについてはいかがですか。

○寺本専門委員 大体修正をしていただいたのですが、15 ページの 23 行目で「奇形の発現頻度は 10 mg/kg 体重/日投与群において著しく増加した」とありますが、これは著しいかどうか分かりません。元は significantly です。ので、有意に増加したと訂正をしてください。

同じ行の認められた奇形の 1 番目で「脳脱」ですが、これは原文では exencephaly になっていますので、元の外脳症がよろしいと思います。これは神経管が閉鎖するときうまく閉鎖できなかったことに基づく神経管の異常と体表面の二次的な形成不全といったことを伴った異常だろうと思いますので、これは外脳症に戻していただきたい。

同じことが 35 行目の右にもございます。

36 行目の一番右で「脊柱側湾」。これは scoliosis ですが、漢字はさんずいのない「弯」が正しいので、修正をしてください。

37 行目で「催奇形性は妊娠 10 日目における投与で顕著であった」とありますが、10 日目の「目」は削除してください。

16 ページの 7 行目も「脊柱側湾」の漢字を「弯」に直していただきたい。

8 行目の母動物に対する LOAEL、2.5 mg を LOAEL にした方がよいと判断しましたが、これは 16～17 行目に EMEA からの回答があるようですが、妊娠動物に対する影響は催奇形性試験あるいは繁殖毒性試験でしか見られませんので、ここに出てきた母体に対する影響は一応評価をしておいた方がよいと判断しまして、LOAEL という評価がよろしいだろうと考えました。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。ほかはございますか。よろしいですか。

それでは、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 17 ページの 7 行目から「8. ヒトにおける知見」がございします。メベンダゾールはヒトの消化管線虫症あるいは包虫症の治療に用いられておりまして、1 日 1 回 100 mg を単回投与、2～3 週間後に再投与、1 日 2 回 100 mg、あるいは 500～600 mg の単回というような使い方をされております。

副作用としては、腹痛や下痢が認められる。過敏症はまれだとされております。また、催奇形性のおそれがあるということで、妊婦には禁忌とされております。

17 行目「9. 残留マーカーについて」です。先ほどから出てきておりますように、馬にお

いては代謝物 A が主要な残留成分でありました。羊あるいは山羊では代謝物 B ということがあります。残留マーカーとしては、すべての動物種で同じ残留マーカーが適用されるのが理想的であるという観点で、残留マーカーは親化合物、未変化体のメベンダゾールと代謝物 A、B の総計とすべきであるとされておりま。

27 行目です。すべての動物種において残留は肝臓において最も持続的とされており、EMEA では MRL を筋肉、脂肪、腎臓においては定量限界の 2 倍という取扱いをしているということでございます。

以上でございます。

○三森座長 ヒトにおける知見と残留マーカーについて説明がありましたが、何かコメントがありましたら、お願いしたいと思います。

ヒトにおける知見についてですが、津田先生、何かございますか。

○津田専門委員 ありません。

○三森座長 次の残留マーカーですが、頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 これは代謝のときに申し上げましたように、2 種類の代謝物ができるのですが、これは種差がある可能性がありますので、マーカーとしましては未変化体、代謝物 A、B の総計とすべきであるという結論は妥当だと思います。

以上です。

○三森座長 そのほかにもございますか。よろしいですか。

それでは、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 17 ページの 32 行目から「Ⅲ. 食品健康影響評価」に入ります。

まず EMEA での評価ということで記載させていただいております。EMEA では 13 週のイヌの亜急性毒性試験、ラット、マウスの催奇形性試験における、EMEA の判断では NOAEL として 2.5 ということでした。それに安全係数 200 をかけるということで、ADI は 0.0125 mg/kg 体重/日と設定をしております。安全係数の 200 は、イヌの試験で 1 週間に 6 日間の投与ということであったことが考慮されております。

催奇形性に関しても考察されておりまして、40 mg の用量の混餌、あるいは強制経口で 10 mg で催奇形性を示すということがありますが、この ADI では十分な安全マージンが確保されているとしております。

18 ページに移ります。また、ウサギでは 40 mg まで催奇形性が認められなかったということにも着目すべきだとされております。ヒトに対する 25 mg/kg 体重の経口投与試験において、投与 2~4 時間後に血漿濃度が 27 ng/mL から 42 ng/mL になったという報告があると。この投与量自体は設定された ADI の 2,000 倍に当たるということですが、この投与量におけるメベンダゾールの濃度は、先ほどの遺伝毒性試験の異数性誘発に対する NOEL、85 ng/mL に対して 1/2~1/3 ということで、ADI の 2,000 倍の用量を投与しても、そこが担保されているということで、ADI によって異数性誘発影響についても十分考慮されていると結論づけてお

ります。

今回の当部会としての結論に移りますが、先ほど寺本先生から修文いただきまして、催奇形性試験の母体毒性に関して 2.5 は LOAEL という取扱いをしておりますので、それに従って書き直しをさせていただいております。

まず 14 行目からですが、メベンダゾールは遺伝毒性試験において異数性を誘発すると考えられるが、閾値が設定されていること。発がん性試験においては病理組織学的検証が不十分であるが、明らかな発がん性を示す証拠はないと評価されているということから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性発がん性物質ではないと考えられるため、ADI の設定は可能であると判断されたとしております。

19～21 行目は削除し忘れておりまして、ここは削除していただきたいと思います。

次に 31 行目に移りまして、毒性試験において最も低い用量で投与の影響が認められたと考えられるのは、先ほどのラットの催奇形性試験における LOAEL 2.5 ということになりま。ADI の設定に当たって、安全係数としては種差 10、個体差 10 に LOAEL を使用しておりますので、追加の係数を適用する必要があると考えられます。

しかしながら、催奇形性試験より長期の投与試験であるラットを用いた 13 週の亜急性毒性試験では、雌において 8.4 で NOAEL とされておりますので、安全係数に関しましては L O A E L を用いること。遺伝毒性試験において異数性誘発が認められること。慢性毒性及び発がん性試験が不十分なこと。これらを総合的に考慮した上で、追加の係数として 10 を適用するのが妥当であるということで、合計の安全係数としては 1,000 が適切と考えられたという結論にしております。

したがって、食品健康影響評価についてはメベンダゾールの ADI として 0.0025 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると考えております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。事務局から説明がありましたように、EMEA での評価を参考にして、遺伝毒性試験では異数性が誘発されますが、閾値が設定されるのだということですね。発がん性試験で明確な発がん性はないということから、生体にとって特段問題となるような発がん物質ではないというような形で話を進めてきておりますが、ここまでに、まずいかがですか。

この 18 ページの 14～18 行目ですが、ADI の設定は可能であると判断されたとなっておりますが、ここについて御議論いただけますか。

○津田専門委員 確認といいますか、同じ 18 ページの 5～8 行目に当たる文章を変えたのは私ですが、これは EMEA の原文とは違うのです。EMEA は事務局が書いてくれたような元の文章に近いといいますか、こういう文章なのですが、読んでみますと恐らく何かのミスで、原文が文法的にもおかしくて意味が取れないので、違うようには書けませんので、書いてあることの意味の取れないところを削って、取れるような書き方で、しかも事実と合うように

しましたが、これでよいですか。

○三森座長 私もここについては、初めの直訳の文章を読んで意味が通じなくて、どういうことを言っているのだろうと思っておりまして、津田先生からの御指摘の修文のことだろうなと思っていました。そうしないと意味が通じないと思ったのですが、いかがですか。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。先ほど触れるのを忘れて申し訳ございません。津田先生に御修文いただいて、意味が通るようになったと思いますので、事務局としてはそれで行きたいと思っております。

○三森座長 ほかに御異論がなければ、この形で行きたいと思います。

○津田専門委員 本論ですが、その前に教えていただきたいのですが、はっきりしないところがあるのです。LOAELにするのか NOAEL かというところです。

○三森座長 催奇形性ですね。

○津田専門委員 そうです。こういう認識でよいですか。15 ページで同じ用量を混餌でやったときには、2.5 でも母体重に対して妊娠しているが、影響はなかった。しかし、次の実験で胎児と催奇形性を見るために強制経口投与した場合には、すべての群において体重減少があった。我々は混餌の中に入っている食品安全を評価しているが、この場合はこちらを採用するのか。

ただし、読んでも厳密にその片方には親の体重が書いていなくて、片方のみに書いてあるし、片方に強制経口という言葉がなくて、多分そうだと理解するのですが、ここはどのように理解したらよいですか。

○三森座長 寺本先生、いかがですか。

○寺本専門委員 先生が今おっしゃったのは、16 ページの一番上ですね。これは強制投与されたのか、混餌投与されたのかは、書かれていませんのでわかりません。2 種類の投与方法、混餌法と強制投与方法と混在しているのですが、通常、催奇形性試験の場合には、強制経口投与を用います。これは投薬した投薬量を厳密に評価したいということが 1 点ありますので、混餌よりも強制投与を通常は選びます。したがって、そういう点でもここに挙がってきているデータは、いろんな報告書が混じっていて、評価が非常に難しい。そういう点があります。

○津田専門委員 今までの例で亜急性毒性試験などがほかにあっても、やはり強制経口であっても母体重に影響があったときには、これを根拠として ADI を決定したことがあります。これは寺本先生がおっしゃったように、妊娠している状態と全く違うということがある。ところが今回は 2 つの実験が妊娠していて、もし混餌で出なくて強制投与のみで出たということであったとしたら、今までなかった判断になるものですので、ここで話を 1 回決めておいた方がよいかなと思います。

○三森座長 どうぞ。

○寺本専門委員 細かいことはわかりませんが、15 ページの 28 行から書かれている試験では、混餌投与を実施した場合でも強制投与を実施した場合でも催奇形性が認められるという

結果が1つありますので、いずれにしても、何らかの物質が胎児に影響を及ぼしているだろうという推測ができるかと思います。

したがって、母体に対する影響も体重増加抑制があったということであれば、母体に対する毒性ととっておいた方がよいのではないかと思います。

○三森座長 津田先生はどう思っているのでしょうか。

○津田専門委員 明確に書いていないところが非常に問題なのです。もしこちらで混餌のものが書いていないとして、この書き方だと多分ないと思うのです。次の同じコンテキストの文章の中に、片方は用量が書いてありますので、多分強制だだと思います。通常、先生がおっしゃるように、これは催奇ですから強制経口でしょう。

次の混餌が上に書いてありますから、そのコンテキストで母体重が書いていないということは、多分なかったろうと。こちらはあったろうと。こういう状況だとすれば、それと今までの長期のものを比べて、我々が今までやったのは混餌で出る影響を投与経路のみによって起こるのであれば、そちらを優先していたように思うのです。

○三森座長 催奇形性試験の場合には、先ほど寺本先生がおっしゃったように、実摂取量を明確にするために強制経口を実施することが多いです。したがって、この場合は混餌よりも強制経口で発現しているわけですね。

○寺本専門委員 今、津田先生が気にされている部分については、15ページの試験については混餌と強制経口と両方実施しているのですが、強制投与は多分、これも書かれていないので、文脈から判断しているわけですが、恐らくこれは単回投与の試験なのです。それで妊娠のどの時期に感受性のピークがあるのかを並行して調べようとしたようです。通常の器官形成期中、強制経口投与を連続して続けるという試験とは、どうもこれは違うと思うのです。

○三森座長 推量で話をしても先に進みませんので、EMEAに聞いていただくしかないのではないですか。

○津田専門委員 16ページのEMEAの答えは英語では何と書いてありましたか。反復投与により信頼性のある評価ができると考えたという、ここがどちらの反復を言っているのかと思ったのです。

○関谷課長補佐 読ませていただきます。並行してコピーを用意します。

「The NOEL of 2.5 mg/kg bw/day relates to teratogenic and foetotoxic effects. It is correct that maternal toxicity was seen at all doses. The maternal toxicity seen at the lowest dose was limited to a small reduction in maternal body weight gain. In all likelihood, the CVMP would have considered that effects on body weight were more reliably evaluated in the repeat dose studies, particularly given the magnitude of the effect seen in this rat teratology study.」。

○寺本専門委員 16ページの問題の試験に戻りますが、投与方法が混餌であったのか、強制投与であったのかは不明ですが、いずれの投与方法によったとしても、母体重の増加抑制が

あったということであれば、一応毒性と評価しておいた方がよろしいだろうと思いました。

○津田専門委員 例えば特別、胃に何かあるなどといった状態ではなくて、全体的な体重抑制ですので、先生のおっしゃることに賛成します。

○三森座長 16 ページの 2 行目からの試験が強制経口か反復投与かということを探ねなくともよろしいですか。

○津田専門委員 はい。

○三森座長 ということは、18 ページの ADI の設定に入ってくると、ラットの催奇形性試験の LOAEL 2.5 はよろしいですか。

○津田専門委員 はい。

○三森座長 先ほどのところに戻ります。18 ページの 14～18 行目で、遺伝毒性試験で異数性が誘発されるが、閾値があること、発がん性試験は陰性だということから ADI は設定可能であるという判断に持っていきっておりますが、ここについてはいかがですか。よろしいですか。これは能美先生。

○能美専門委員 現在の考えでは、そのような考えでよろしいかと思います。

○三森座長 先ほどの発現メカニズムについて、少し文章を足していただくということになりますね。

○津田専門委員 能美先生のおっしゃった、*in vivo* で 2.5 であって、それよりもはるかに *in vitro* が低いとおっしゃったのも一言あってもよいのではないですか。

○能美専門委員 18 ページの上の 25 mg/kg 体重の経口投与において、血中濃度が 27 ng ということだと、もし 2.5 mg/kg 体重というその 10 分の 1 の用量だと、更にその 10 分の 1 という濃度になりますからね。そうしますと、かなり低い濃度という形になります。

○津田専門委員 ですが、*in vivo* でそれであって、最も感度のよい *in vitro* であっても、まだこれであったという書き方が方が説得力がありますね。それは入れておいた方がよいです。

○三森座長 では、事務局、文章は後ほど、能美先生からつくっていただいて、入れるようにしてください。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 今、配付されたプリントは。

○関谷課長補佐 先ほど私が読ませていただいたものです。裏面にこちらの質問と EMEA からの回答が書いてあります。こちらは全投与群で母体毒性が発現していると書いてあるのに、何で NOAEL としているのですかという内容で聞いておりまして、その回答として、先ほどの回答が来ております。

○三森座長 わかりました。そうしますと、18 ページの ADI の設定は可能だという方向性で行きます。

31 行目のアンダーラインが引いてある文章になりますが、このような形で安全係数 1,000 をかけて ADI を設定する。そのような文面になっておりますが、ここについて御議論をいた

だきたいと思います。よろしいですか。

通常の 100 に更に追加の係数 10 を適用するということですね。遺伝毒性試験における異数性の誘発、慢性毒性及び発がん性試験が不十分であるという、この辺の不確定係数を更に 10 適用しようということでございます。よろしいですか。

○北條評価課長 この文章の 34 行目「しかしながら、催奇形性試験に比べより長期間の投与試験であるラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験では、雌において 8.4 mg/kg 体重/日で影響が認められていない」という文章が挿入されておりますが、何となくつながりがわかりにくいのですが。

○三森座長 34 行目の「しかしながら」から 36 行目の「認められていない」までは要らないと思いますので、削除いたしましょう。よろしいですね。

今の文章を削除した形で、最終的には 19 ページの食品健康影響評価で ADI は 0.0025 となりますが、御異論がないようでしたら、まとめさせていただきたいと思います。

先ほどの遺伝毒性試験で、修文を少ししていただくことになりますが、メベンダゾールの食品健康影響評価については、動物用医薬品確認評価部会において審議を行った結果、メベンダゾールの食品健康影響評価については、ADI として 0.0025 mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられるということによろしいですか。

（「はい」と声あり）

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの審議結果については、私の方で事務局の協力を得ながら、資料を基にした報告書を作成させていただきたいと思います。事務局は作業をよろしく願いいたします。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。本日御意見をいただいた内容について、まず能美先生と御相談をさせていただいて、座長の指示をいただきながら、事務局で評価書の内容を修正いたしまして、各委員の先生方に御確認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。

評価書については専門調査会に報告しまして、その後、委員会に報告し、意見・情報の募集の手続をいたします。寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めて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。

○三森座長 次に、動物用医薬品クロルスロンに関わる食品健康影響評価に入りたいと思います。まず事務局から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 資料 2 を御覧ください。

2 ページの「審議の経緯」ということで、こちらも先ほどのメベンダゾールと同様に暫定基準が設定をされておまして、2007 年 3 月 19 日に厚生労働大臣より残留基準の設定に係る評価の要請が来ています。

5 ページへ移ります。「Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要」として、こちらも用途は寄生虫駆除剤です。駆虫剤になっていますが、寄生虫駆除剤です。化学名等に関してはここに書いてあるとおりで、26 行目から「7．使用目的及び使用状況等」が書かれております。こちらはベンゼンスルホンアミド系の寄生虫駆除剤ということで、これは日本においては動物用医薬品、ヒト用医薬品とも承認されたものはございません。海外では動物用医薬品として使われておりまして、牛の肝蛭の駆除に経口投与あるいは皮下投与で使用されるということで、経口投与で 7 mg/kg 体重、皮下投与で 2 mg/kg 体重の用量で使用されるということで、イベルメクチンと併用されることが多いとされております。

ポジティブリスト制度に伴う残留基準値が設定されているものでございます。

6 ページです。「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」として、こちらも EMEA のレポートを基に毒性に関する主な知見を整理しております。

「1．薬物動態試験」でございますが、牛でまず行われております。標識クロルスロンの第一胃内への投与ということですが、Cmax が約 3 mg/L、Tmax がかなり長く 24 時間ということ。血漿からの消失が二相性を示しているということで、投与 21 日後においても若干検出をされております。皮下投与試験では 2 及び 3 mg/kg 体重の 2 種類の用量で投与されておりますが、Cmax が 1.29 あるいは 2.5、Tmax は 6 時間ということで、投与 7 日後には血漿中濃度は検出限界近くに落ちたということです。

別の標識クロルスロンをやはり第一胃内に投与した試験が 17 行目からございます。投与量の約 90 %が 7 日以内に排出されたということで、主な排泄は糞中が 70 %、尿中が 30 %とされています。

23 行目からですが、こちらも標識クロルスロンを第一胃内投与ということで、投与 7、14、21 日後にと殺をして、組織中の放射活性残留物をはかっております。30 %が有機溶媒で抽出可能だったとされております。肝臓に関しましては、ここに記載されている方法で主要代謝物として、アセトアルデヒド誘導体あるいはブチル酸誘導体の 2 種類が確認されています。

他の化合物も確認されておりまして、そのうち 10 種類は極性がより低い化合物で、3 種類は極性がより高い化合物が検出されております。ただ、総残留の 5 %を上回る化合物は見られなかったとされております。

また、腎臓では、主な成分は未変化体ということで、その他にも物質が検出されておりますが、5 %以上は認められていないということが書かれております。

同様の試験が更に 35 行目から書かれておりますが、総残留物に対する比率に関しましては、投与 7 日後では腎臓 75 %以下、このようになっております。脂肪では濃度が低過ぎて算出できなかったとされています。投与 14 日後では筋肉でも同様だということです。

7 ページの 5 行目から「(2) 残留試験 (牛)」が行われておりまして、こちらは皮下投与で行われておりますが、投与 3 日後には記載のとおり、肝臓あるいは腎臓に認められております。

9 行目の修正ができておりませんで、75 クロルスロン μg 当量と訂正をさせていただきたいと思います。

14 行目から、こちらは皮下投与における非放射性の試験が行われておりまして、投与 1 日後に最高になるということで、平均濃度はやはり肝臓、腎臓で高いという結果になっております。投与 3 日後には濃度が低下しております。投与 7 日後においては低濃度のクロルスロンが肝臓及び腎臓においてのみ検出されております。注射部位に関しては、7 日後には 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ まで低下したと記載しております。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局からクロルスロンの薬物動態試験及び残留試験についての御説明がございましたが、ここまでに、何かコメント、御質問などがありましたら、お願いいたします。

頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 特に付け加えることはございません。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。

よろしければ、引き続いて、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 7 ページの 25 行目から「2. 薬効試験及び忍容性試験」です。

「(1) 薬効試験」ですが、クロルスロンは肝蛭の主要なエネルギー源である解糖系に関わる酵素を阻害するというので、ホスホグリセリン酸キナーゼ及びホスホグリセリン酸ムターゼの拮抗的阻害剤ということであります。

34 行目から、クロルスロンは炭酸脱水素酵素阻害剤としての薬理学的活性を有すると考えられるとしております。炭酸脱水素酵素阻害剤であるアセタゾラミドを用いたラットの 54 週間慢性毒性、これは反復と書いてありますが、慢性毒性と訂正させていただきます。すべての投与レベルにおいて尿の pH や量、あるいはナトリウム濃度の有意な増加が認められたことにより明らかになったとしております。

この系統の化合物は、水素イオンの排泄を減少させるため、ナトリウムイオンの尿細管再吸収を減少させる作用を持つとしております。これらの影響に関しては短期的であるということも報告されているということですが、この影響の NOAEL は設定されております。また、肝蛭を感染させたラットでの試験において、肝蛭にクロルスロンが吸収されるということが示されております。また、動物の忍容性の試験においては皮下注射では注射部位の腫脹が認められておりますが、忍容性は良好とされております。

15 行目から「3. 急性毒性試験」。マウス、ラットにおいて経口の LD₅₀ は 10,000 mg/kg 体重以上、腹腔内でも 678~938 というような結果でございます。

21 行目から「4. 亜急性毒性試験」。

まず 1 か月のラット及びイヌの試験があります。雌ラットのすべての投与群で甲状腺重量の減少が認められております。したがって、NOAEL は得られておりません。また、イヌに

おきましては組織学的変化として、肝臓及び脾臓のヘモジデリン沈着症、骨髓過形成、その他が認められております。

33 行目から、ラットの 13 週間亜急性毒性試験が行われております。こちらは最高用量で甲状腺、その他の比重量の増加が見られております。また、雄 7 例、雌 1 例に膀胱に過形成あるいは腎盂上皮の過形成が雄 1 例、雌 5 例で認められています。また、甲状腺の濾胞上皮細胞の過形成も雄 4 例で認められております。

150 mg/kg 体重投与群の雄において甲状腺の濾胞上皮細胞の過形成が更に認められたということ。甲状腺の比重量の増加も認められております。更に膀胱の過形成も雄 6 例に報告されております。

20 mg/kg 体重の雄においては、甲状腺の比重量に有意な増加が認められていますが、組織学的な所見は認められていないということで、NOAEL は設定できなかったとされています。

ここに参考で、先ほどの同じ系統の別の物質ですが、アセタゾラミドの慢性毒性試験のラットについて、参考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、クロルスロンを投与されたイヌとラットに認められた膀胱過形成に関して、炭酸脱水素酵素阻害の結果として生じた尿組成の変化による二次的な影響と見なすことができるということで、直接作用して膀胱に過形成を起こすことはないと考えられたとされております。

次に、イヌの 14 週間亜急性毒性試験が実施されております。こちらは甲状腺重量に対する影響がないことから、NOAEL は 2 mg と考えられたということで、非常に簡単な記載になっておりますが、8 mg/kg 体重では何らかの影響があったと思われます。ここににつきましては、津田先生から御意見をいただいております。先ほどの 1 か月の試験で、8 ページの 28 行目のイヌのすべての投与群、10～900 なのですが、この試験ではここに記載されていますような影響が認めているにもかかわらず、3 か月の試験で甲状腺重量に対する影響がないということのみで、NOAEL が 2 mg と書いてあるということで、その結論が理解しにくいというコメントをいただいております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。薬効試験、忍容性試験、急性毒性、亜急性毒性試験までの概略説明がございましたが、まずは薬効試験及び忍容性試験について、何かコメントはございますか。

○津田専門委員 7 ページの 28 行目の「8-ホスホグリセリン酸キナーゼ」を直したのは私です。長尾先生、おかしいですね。8 なんてないですね。グリセリン酸は 3 つしかないのだから、3-グリセリン酸に付けて 1,3-ジグリセリン酸にするのですね。でも、原文が 8 なので、私は切りました。いずれにしても 8 とか 3 は付いていないので、これだろうと思ったのですが、よろしいですか。

○長尾委員 確認をしないとわからないです。

○津田専門委員 少し自信がないというか、もし本物があつたら困るなと思ったのですが、多分グリセリンは炭素は3つしかないの。

○長尾委員 これは確認してもらった方がよいですね。

○津田専門委員 これは前も全部そうなのです。少し自信がないので直しました。

○関谷課長補佐 確認をして、御報告いたします。

○三森座長 そのほかありますか。なければ、次の急性毒性から亜急性毒性です。9 ページの24 行目から津田先生からのコメントがありますが、1 か月のイヌの試験では、すべての投与群で毒性が認められているが、3 か月ではなくなってしまったという、考えにくいということです。

○津田専門委員 考えにくいというか、こういう書き方をしたときに誤解が生じてしまうのではないかと。つまり1 か月で出ていて、ただ14 週で出ない、甲状腺のみの影響がないというのみでこうしたという書き方をすると、読んだ人が誤解をしてしまうので、結論が理解しにくいので、表現を変えたらよいかなと思ったのですが、よい表現が見当たりませんでした。

○三森座長 この20～22 行目のみの文章しかないのでしょうか。

○津田専門委員 ないです。私が考えたのは2 つあって、1 つはもう全部取る。「甲状腺重量の影響がないことから」を切って「NOAEL は、2mg/kg 体重と考えられた」にしてしまう。

○三森座長 この甲状腺にこだわることはないわけですね。

○津田専門委員 それか本当に聞いて、しっかり書くかのどちらかだろうと思います。

○三森座長 事務局、この14 週間の亜急性毒性試験のもう少し詳しい情報が入手できるか、EMEA に聞けますか。

○関谷課長補佐 聞くことは可能です。

○三森座長 ここの甲状腺重量のみではなくて、もう少し詳しい情報を得られたら、いただきたいということで、聞いてもらいましょう。

○関谷課長補佐 わかりました。EMEA に問い合わせをします。

○三森座長 ここはペンディングにさせていただきます。

ほかにございますか。今井先生、何かありましたか。修文されていますので、この内容でよろしいですか。

○今井専門委員 はい、特に追加はございません。

○三森座長 亜急性まではよしとしまして、9 ページの31 行目の遺伝毒性試験から、事務局、説明をお願いします。

○関谷課長補佐 「5. 遺伝毒性試験」です。クロルスロンについては、3 種類の *in vitro*、2 種類の *in vivo* の遺伝毒性試験が行われております。

結果が10 ページの表1 にまとめられております。*in vitro* ではいずれも Ames 試験ほか、陰性の結果ですが、*in vivo* の小核試験あるいは染色体異常試験では陽性という結果が出ております。

これについての考察ですが、9 ページの 37 行目から、クロルスロンの染色体異常誘発性は、骨髄細胞毒性が関与している可能性があるということが書かれております。

10 ページの 4 行目に「6. 発がん性試験」があります。こちらでは、マウスとラットで発がん性試験が行われておりまして、生存率が低いというような不備な点があるということなのですが、いずれも発がん性の徴候は認められていないということで、発がん性なしとされていると記載されております。

この試験の詳細については、EMEA に事前にメールにて確認した部分がございます。用量の設定などを聞いております。

16 行目から「7. 生殖発生毒性試験」があります。

まずラットの 3 世代繁殖毒性試験ということで、こちらは最高用量の 300 で雌ラットの繁殖能力、各世代の児の生存能力等が影響を受けているということで、NOAEL は 30 mg/kg 体重/日とされています。

25 行目から催奇形性試験、マウス及びウサギです。マウスにおいては 50 mg/kg 体重/日投与で胎児重量の有意な低下が認められています。

11 ページです。その結果から、胎児毒性の NOAEL は 10 とされております。

ウサギに関しましても試験が行われておりますが、母体毒性、胎児毒性 NOAEL は、それぞれ 2 及び 10 mg と考えられたとされております。いずれの試験においても催奇形性は認められなかったとされております。

8 行目から「8. 微生物学的特性及びヒトに関する知見」に関しましては、被験物質の特性から考察する必要があると考えるとしております。また、ヒトの医薬品としては使用されていないということで、ヒトの使用例はないということを記載しております。

以上です。

○三森座長 遺伝毒性と発がん性試験、生殖発生毒性試験まで御説明がございました。

まず遺伝毒性試験からコメントをいただきたいと思います。染色体異常誘発性、小核のどちらも *in vivo* で陽性の結果が得られております。

○能美専門委員 見せていただきまして、今、三森先生から御指摘がありましたように、*in vivo* で小核試験、染色体異常試験は共に陽性という結果です。*in vitro* では Ames テストでネガティブという結果になっていますが、このデータのみから明確な結論はなかなか難しいというのが正直なところではないかと思えます。

先ほどのメベンダゾールにつきましては、文献もあり、類似物質について作用機序は比較的わかっているわけですが、私はこの物質について文献検索をしましたが、何もヒットしてこないという状態で、例えば *in vitro* の染色体異常試験の結果などが出てきて、そちらは例えば陰性であると。あとは骨髄の細胞毒性という文言があるわけですが、一体どの程度の毒性が出て、どの程度の小核が発現しているのかは、具体的な記載はありませんので、正直申し上げて、遺伝毒性に関して、このデータのみから何か結論を出すのは、難しいというのが

正直なところですよ。

○三森座長 能美先生からの御指摘ですが、これは EMEA に聞いて、データはいただけるのですか。

○関谷課長補佐 先ほどお配りした 1 枚紙に、今、能美先生がおっしゃったような内容ではないのですが、遺伝毒性に関して質問を事前にはおりました。

表のページの真ん中くらいに「(2.3) Genotoxicity」とありまして「Question」とありまして、この *in vivo* の陽性の試験結果を EMEA ではどのように考えて、ADI を算出できると判断しているのか。non-genotoxic と判断しているのかという内容でお聞きしたところ、レスポンスとしましては、その *in vivo* の genotoxicity 試験が陽性であるという結果があって、それは CVMP としても別に遺伝毒性がないと結論しているわけではないのだと。

ただ、遺伝毒性試験で陽性があったので、発がん性試験を実施したところ陰性だったというような内容が書かれております。したがって、聞き方もこの範囲で聞いているので、更に詳しい小核試験の陽性の具合というところは、付け加えて回答が来るということは、可能性はあると思います。

○三森座長 可能性はあるのですね。

○関谷課長補佐 少なくとも小核試験の詳細といったところに関しては、何らかの回答は得られると思います。ただ、この剤は国内でも承認がないということなので、申請者という者が存在しないという形になりますので、そちらからは難しい状況であると思います。

○能美専門委員 事務局ともお話をさせていただいたときに、通常ですと *in vitro* の試験で、Ames 試験とポピュラーなのは *in vitro* の染色体異常試験ですとか、あるいは遺伝子突然変異、マウスリンフォーマアッセイ等もよく使われるのですが、それらがいない状態で *in vivo* の試験の結果のみが陽性になっているということで、非常に解釈しにくいというところです。

したがって、要望を言えば、*in vitro* の染色体異常試験及びマウスリンフォーマアッセイのデータがあってしかるべきではないか。そういうものに基づいて、やはり *in vivo* の小核試験や染色体異常の試験の結果を解釈していくのが順当なところではないかというのが私の結論です。

○三森座長 それに関連して、10 ページの 4 行目の発がん性試験ですが、マウスとラットを実施していますね。それでマウスは生存率が低くて不十分な評価ですね。ラットは子宮内暴露という特別な試験系が実施されているのですが、それは先ほどの *in vivo* の小核試験と染色体異常で陽性結果が得られたので、EMEA としてはその子宮内暴露をした上での長期がん原性試験を実施せよという指示を出されたのかどうか。いつぐらいに実施されてきたのかどうかによって、考え方が変わるのではないかと思います。

この 9 行目の子宮内暴露の 126 週間発がん性試験の実施時期は、いつぐらいかわかりますか。

○関谷課長補佐 現時点ではわかりません。

○三森座長 今井先生、これだけの文章しかないのですが、とても大事なことなのですね。遺伝毒性で *in vivo* が陽性のデータが出ていて、EMEA は発がん性試験で陰性だから問題ないという論理で行っているのですが、私たちはデータがこれのみしかないのです。

○今井専門委員 先ほどお配りいただきました質問と回答の紙を改めて拝見しまして、この文章にもう少し日本語が加えられると思っています。

細かいですが、そこを申し上げますと、実際には子宮内暴露をしたのは 14 日間で、その後、子どもが生まれてから哺乳中並びに離乳直後からずっと 126 週間にわたって投与が行われたということです。暴露期間としてはかなり長期間で、より発がん性に対するセンシティブティーの高い試験系で行われていると理解できるのですが、1 つここで理解できないのが、なぜ試験が不十分であったかという理由の記載がないので、そこについては EMEA に確認していただいて、結論に導いていくというような形が望ましいかと思います。

○三森座長 それでは、事務局で、なぜ不十分だったのかを確かめていただくことはできますか。

○関谷課長補佐 ほかの御指摘の点も含めて、EMEA に確認をさせていただければと思います。

○三森座長 子宮内暴露での発がん性試験を実施した理由ですね。*in vivo* の小核染色体異常試験が陽性であったので、より暴露期間の長い特殊な発がん性試験を申請者に実施させたのか。その理由がわからない。それも聞いていただく。

○寺本専門委員 はっきりしたことは言えませんが、ガイドラインが出てくる前の時代の試験のやり方として、リプロダクションスタディーから得られた子どもの一部を発がん性試験に使うという試験のやり方は、多々見受けたことがあります。これがそうかどうかはわかりません。

○三森座長 動物用医薬品ではないですが、添加物の調査会で、現在新しいガイドラインを作成中なのですが、米国の FDA でこの *in utero exposure* の発がん性試験をケース・バイ・ケースで実施せよという文面が載っているのです。それは 2006 年版でも載ってまして、添加物では、より危険性のあるものについては、そういう *utero exposure* での発がん性を実施しなさいとなっているのです。

したがって、そういう新しい時点でのガイドラインに準じて実施しているのか。あるいは昔の 1980 年代か 1970 年代では確かに、寺本先生がおっしゃったように、2 世代繁殖の一部分から発がん性に持っていくということもあったので、この試験がいつなされたのかによって評価が変わってくるのではないかと思います。

それと年代ですね。いつぐらいに実施されたのか。どうしてこういう複雑な *exposure* の試験を要求されたのか。その辺の理由を聞いていただきたいと思います。

○関谷課長補佐 わかりました。とりあえず EMEA に聞く詳細な内容は御相談して、細かいところを詰めたいと思います。今のところ聞く内容としては、14 週のイヌの亜急性毒性試験

ですね。毒性影響の詳細。

遺伝毒性に関しては、*in vitro* の染色体異常試験等がないのか、あるのか。また、*in vivo* の陽性の中身の詳細を聞くということ。発がん性試験においては、なぜこういう特殊な試験を行っているのか。いつ行われた試験であるか。不十分というのは、どこが不十分だったのかという点ということで、**EMEA** に照会をかけたいと思います。

○三森座長 廣瀬先生。

○廣瀬委員 発がん性試験のことについてですが、結論として発がん性なしとされていますが、90 日の亜急性毒性試験の結果を見ると、150 mg/kg 以上、特に雄で膀胱あるいは甲状腺の過形成が出ていますし、最高用量の 425 では腎盂にも過形成が発現しているというようなことを考えると、150 以上の投与で長期に行えば、発がん性が見られたのではないかと想像します。

しかしながら、子宮内暴露ということもあるのでしょうか、発がん性試験では最高用量が 48.8 mg/kg 体重/日と、90 日亜急性毒性試験の 425 の 10 分の 1 近くの用量になっていますので、発がん性が出なくても当然だろうと思います。したがって、もっと高用量でやれば、発がん性は出た可能性が十分にあると考えています。

○三森座長 この 48.8 mg は、最大耐量に到達していないと思うのです。2 世代試験と絡めているので、用量は低くした可能性があるかと思います。そういう面で、今、廣瀬先生がおっしゃったように、最高用量が最大耐量に到達していないわけですので、発がん性は陰性になる可能性は十分あるということですね。

先ほどの 150 mg/kg くらいの用量で実施すれば、甲状腺あるいは膀胱に、発がん性は陽性の結果は得られるという推測は成り立つと思います。その辺のこともお聞きしますか。

○廣瀬委員 そうですね。最高用量をどうして決めたかということです。

○三森座長 それも聞いていただけますか。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 ほかにございますか。なければ生殖発生毒性についてのコメントをいただきたいと思います。寺本先生、いかがですか。

○寺本専門委員 指摘した部分は修正していただきましたので、これ以上はございません。

○三森座長 ありがとうございます。幾つか **EMEA** にコメントで聞いてみないと先に進めないということでございますが、関谷さん、どうしますか。11 ページの後も審議しますか。

○関谷課長補佐 その辺が解決しないと先に進めないような感じもしますので、**EMEA** に確認をするということで、継続ということにさせていただければと思います。

先ほども申し上げたのですが、申請者がいないということです。新しい試験を実施しなさいと申請者に求めるのが難しい性格のものであるということはこの場で述べさせていただきます。事務局でも文献検索を試みたのですが、先ほど能美先生がおっしゃったように、毒性試験に類するものはなく、効果などに関するものはあるのですが、そういう状況であり

ます。

○三森座長 もし今回 EMEA に質問をして、適切な答えが返ってこなかった場合は、どのようにしたらよろしいですか。本確認部会としては、評価できないという形で厚生労働省にお返しするということはしてよろしいですね。

○関谷課長補佐 またそこは結果も含めて御相談はしたいと思っておりますが、それも 1 つの選択肢としてはあり得ると思います。あるいは先ほどなかなか難しいと申し上げましたが、こういった試験が足りない指摘をすることも選択肢の 1 つかと考えております。

○三森座長 今後もこの確認評価部会において、JECFA が評価したのはよいかもしれませんが、特に過去のものを見てみますと、EMEA の評価書がかなり不十分な状態のものが多いのです。それを毎回これからもかけていった場合、結局こういうことが何回も起こると思うのです。

したがって、これだけのものがなかったら、もう初めから評価しないなど、そういう取り決めがあってもよいと思うのですが、事務局で御検討いただけたらと思います。

○関谷課長補佐 検討させていただきます。なるべく事前に少し確認すれば何とか行けそうなものに関しては、今回もしているのですが、事前に EMEA に確認をして、評価書案をつくらせていただくということを徹底してまいりたいと思います。

○三森座長 わかりました。それでは、11 ページの 7 行目まででペンディングとさせていただきます。

○津田専門委員 よけいなことかもしれませんが、昔、何年か前にそういう評価ができないものをやったことがありますね。ただし、その場合は種々の特殊性があって、現実的な使用状況を考えた場合には、その予想されることから考えると、種々の作用があるとしても、ともかく 100 万分の 1 にもなってしまうので、現状では ADI を設定できないが、という評価はしたことがありますね。

そういうやり方もあるかもしれませんが、もし可能ならば、現実的にこれを使ったときに、どのくらいのレベルになるかという予想もあれば、場合によるとそういう判断はできるかもしれない。

○三森座長 今回の場合には、遺伝毒性というものが付きまといてきますので、今の状態で行きますと、どこの公的な評価機関も遺伝毒性物質であるということについては、閾値がないということになりますので、そこから先に進めなくなってしまうということ。したがって、過去、今までの使用経験から言ってという方向性で行く場合には、まず非遺伝毒性ということであれば行ってもよいのかと思うのですが、こういうものについては先に進めないというのが個人的な意見です。

○北條評価課長 農薬の事例で比較的最近ですが、やはりデータが不十分ということで、なおかつ毒性としてもなかなか見逃せないようなものが発現しているといったものについて、評価ができないという結論でまとめたものがあります。対応としては、基本的には厚労省等

で考えることになりますが、通常はそういったケースの場合は不検出ということで、検出し
てはならないといったことで対応するということになるかもしれません。その辺はまたデー
タの揃い具合であるとか、管理機関の取扱いの方針などを確認しつつ検討するということに
なりますが、必ずしも無理をして ADI を設定することは、必要ないのではないかと考えてお
ります。

○三森座長 津田先生、もう評価できないということでもよいということで、いかがですか。

○津田専門委員 はい。

○三森座長 わかりました。ほかにございませんか。

なければ、そのほかになります、事務局。

○関谷課長補佐 特になのですが、次回はまだ調査会になるか確認評価部会になるか決定
しておりませんが、5月15日金曜日の午後から予定しておりますので、よろしく願いいた
します。詳細については、また改めて御連絡を差し上げます。

○三森座長 審議事項は全部終わりましたが、何かほかにございませんか。

なければ、以上をもちまして、閉会とさせていただきます。

どうもありがとうございました。