

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第283回) 議事録

1. 日時 令和7年12月25日(木) 14:00~14:58

2. 場所 食品安全委員会 第二会議室 (Web会議システムを併用)

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(クロルマジノン)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)

石塚座長、赤沼専門委員、石川専門委員、笛吹専門委員、大山専門委員、
小川専門委員、熊本専門委員、島田専門委員、寺岡専門委員、内木専門委員、
中西専門委員、平塚専門委員、山本専門委員

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員

(事務局)

中局長、前間次長、古田評価第二課長、蟹江評価調整官、五島課長補佐、
久保評価専門官、木庭評価専門職、田村技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(令和7年12月25日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「クロルマジノン」

6. 議事内容

○石塚座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第283回「動物用医薬品専門調査会」を開催したいと思います。

少し遅れていらっしゃる方もおられると伺っていますけれども、全部で13名の専門委員が御出席と伺っております。お忙しいところ、ありがとうございます。

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283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、御確認いただければと思います。

議題に入ります前に、事務局から議事、資料の御確認をお願いできますでしょうか。

○五島課長補佐 本日の議事は、「動物用医薬品（クロルマジノン）に係る食品健康影響評価について」及び「その他」です。

次に、資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、それから、資料1から2は議事次第に記載されているとおりです。これらの資料は事前にシェアポイントまたはプライムドライブにてお手元に送付させていただきました。

不足の資料等ございましたら、事務局にお知らせください。

○石塚座長 ありがとうございます。

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」、こちらは平成15年10月2日の食品安全委員会決定ですが、こちらに基づいて、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お願いします。

○五島課長補佐 専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の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専門委員はいらっしゃいません。

○石塚座長 ありがとうございます。

御提出いただきました確認書、皆様、相違はないでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議題（1）「動物用医薬品（クロルマジノン）に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思います。

では、事務局から御説明をお願いします。

○木庭評価専門職 では、お手元に資料2の評価書案を御準備ください。

まず、表紙の事務局ボックスのところでございますが、クロルマジノンにつきましては、前回の調査会で、ポジ剤スキームではなくADIを設定する通常評価の方針に決まり、今回、通常評価用の評価書案を作成いたしました。本日は、成分の概要、薬物動態試験、残留試験、遺伝毒性試験までを御審議いただきたいと思っております。

遺伝毒性試験については、前回の調査会で御審議いただいたところですが、コメント照会で修正意見をいただいたため、一部修正しております。

急性毒性試験以降については、次回以降の調査会で御審議いただく予定としております。

コメント照会版から修正した部分は赤字で記載しております。

全体について、小川先生、熊本先生から、コメントはないとの御意見を頂戴しております。

続いて、5ページをお開きください。評価対象動物用医薬品の概要でございます。用途、一般名、化学名、構造式などは記載のとおりでございます。

26行目からの「7. 使用目的及び使用状況」を御覧ください。前回の調査会での御説明とも重複してしまうのですが、クロルマジノンは、黄体ホルモン作用を示す合成プロゲステロンであり、通常、酢酸エステル（CMA）が用いられます。

EUでは、現在、発情同期化を目的に、牛に対する製剤が承認されております。

日本では、家畜を対象とした動物用医薬品の承認はありませんが、過去、雌イヌの発情抑制

のためのインプラント剤が承認されておりました。また、人用医薬品としても、無月経や前立腺がんなどの治療のための経口錠が承認されております。

次に、7ページにお進みください。薬物動態試験で使用された放射性標識化合物の標識位置、表記方法は、表1に記載しているとおりでございます。

10行目から薬物動態試験でございます。

まず(1)は海外評価書に概要のみ記載されている試験でございます。ラット経口投与では速やかに吸収され、 C_{max} は投与30～60分以内、半減期はラットでは16時間、イヌでは30時間とされております。

次に(2)でございます。①は雄ラットに標識CMAを単回経口投与し、投与30分～48時間後の血清及び諸臓器組織中の放射能濃度と未変化体濃度を測定した試験でございます。

齋藤先生と大山先生からの御意見で、赤字のとおり文章を修正しております。これ以降の試験も同様に、主に齋藤先生と大山先生からの御意見で修正しております。

結果は次の8ページの表2にお示ししております。放射能濃度は、肝臓で最も高く、次いで腎臓、脂肪で高かったという結果になっております。また、脳、肝臓、胃、精囊では、投与30分後に最高濃度となり、その他の臓器、血清の放射能濃度や未変化体濃度は、概ね2時間後に最高値になったとされております。半減期は、肝臓、腎臓、脂肪で13～16時間、副腎で28時間、その他の臓器や未変化体は9～10時間だったとされております。

続いて、8ページ、9行目からの②の試験でございます。こちらは雄ラットに標識CMAを4週間反復経口投与し、投与開始1～4週間後の諸臓器中の放射能濃度を測定した試験でございます。

先ほどの試験と同様に、齋藤先生と大山先生から赤字のとおり修正しております。いただいた修正理由は、9ページの5行目からのボックスに記載しております。

結果は、9ページの表3にお示ししております。いずれの臓器でも、単回投与後24～48時間と同様の数値レベルを示し、反復経口投与による放射能濃度の顕著な増加はみられなかったとされております。

続いて、9ページ、20行目からの③の試験でございます。こちらは妊娠ラットに標識CMAを妊娠20日に単回経口投与し、投与1～24時間後の母動物、胎盤、胎児の放射能濃度を測定した試験でございます。

結果は、10ページの表4にお示ししております。

母動物では、放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、脂肪、副腎、卵巣で高かった。そして、胎児の肝臓、筋肉の放射能濃度は比較的low、概ね母動物の筋肉程度であり、胎盤を介した胎児移行は少ないことが示されたとされております。

次に、10ページ、6行目から④の試験でございます。こちらはラットに標識CMAを単回経口投与し、2～72時間後に全身オートラジオグラムを作成した試験でございます。投与2時間後では肝臓で最も高く、次いでハーダー腺、副腎皮質、褐色脂肪であり、心筋、白色脂肪、唾液腺にも放射活性がみられたが、その他の組織は低い活性だったとされております。投与24時間

後では肝臓、ハーダー腺、胃壁で低い活性がみられたが、投与72時間後には痕跡程度に減衰したとされております。

続いて、16行目から(3)の試験でございます。こちらはラット、ウサギ、イヌ、ヒトの尿、糞、胆汁中の放射エネルギーや代謝物をみた試験でございます。こちら赤字のとおり修正しておりますが、先生方からいただいた御意見は、12ページの6行目からのボックスに記載しております。

結果は、11ページと12ページの表5と表6にお示ししております。

11ページの9行目からですが、CMAの排泄には種差がみられ、ウサギでは糞尿中に三十数%ずつ排泄されたが、ラットやイヌでは主に糞中に排泄されたとなっております。

11行目から、胆汁中の総排泄量は、大山先生からの御意見で少し記載を修正しております、投与24時間後までにラットで80%TAR、イヌで18%TAR、ウサギでは48時間後までに約60%TARとしております。

続いて、16行目から代謝物についてですが、未変化体のほか、非抱合型の代謝物が13種、抱合型の代謝物が3種検出されたとされております。

代謝物の構造については、24ページからの別紙1に一覧表にしております。

また、種差や試料によって違いはありますが、非抱合型の代謝物A、B、I、Jやグルクロン酸抱合体の代謝物N、O、Pなどが主要代謝物とされております。

続いて、12ページ、18行目からの(4)の試験でございます。こちらはイヌ、サル、ヒトによる試験でございます。数や投与経路など、試験の詳細は不明でございます。

23行目からの①分布、排泄についてですが、各パラメーターや糞尿中の排泄率は、次のページにまたがっておりますが、表7に記載しております。ヒトと比較して、イヌでは分布容積が大きく、尿中排泄が少なく、排泄速度が遅いという特徴がある。そして、サルでは半減期が短いことを除き、ヒトと同様の結果となっております。

続いて、13ページ、4行目から②の代謝でございます。結果は表8にお示ししております。ヒトと比較して、イヌやサルでは3 α -アリル型アルコールへの代謝は少なく、3 β -アリル型アルコールへの代謝は同程度であり、イヌではヒトやサルと比較して抱合体より遊離体の割合が顕著に高いという結果となっております。

ここまで概要と、主に実験動物での薬物動態試験について御説明いたしました。ここまでについて、赤字の修正ですとかその他記載に問題ないか、御審議をお願いいたします。

○石塚座長 御説明ありがとうございます。

それでは、まず、5ページと6ページの概要について確認させていただきます。

事務局から御説明いただきまして、これは前回、先生方にも御確認いただいておりますが、よろしいでしょうか。

では、続きまして、7ページ以降になります。7ページからの薬物動態試験、まず7ページの10行目からです。修正いただいたのが、(2)の薬物動態試験からのまず単回経口投与なのですが、こちらは齋藤先生から文言等々、追加修正をいただいております。こちらの①の単回

経口投与の試験はよろしいでしょうか。もし何か追加の修正がございましたら。

では、続きまして、8ページの9行目、②反復経口投与です。ラットに関するものですが、こちらは齋藤先生と大山先生からそれぞれ修正をいただいております。

9ページをおめくりいただきまして、5行目から齋藤先生、大山先生のコメント、御指摘をいただいているところです。こちらに関してはよろしいでしょうか。何かもし追加の修正、もしくは補足がございましたら、お願いします。

続きまして、今度は妊娠動物になるのですが、9ページの20行目から③の単回経口投与試験です。文言といたしましては、22行目に少しだけ御修正いただいております。こちらはよろしいでしょうか。胎児にはほとんど移行が非常に低いという結果が出ております。

もし追加の御修正、御意見がないようでしたら、10ページ目の6行目、全身オートラジオグラフィの結果ですけれども、今までのデータを見てもそうなのですが、まず肝臓に集まる剤だということが分かるかと思えます。10ページの④の全身オートラジオグラフィのところについては、文言としては修正いただいております。こちらは追加の御指摘は大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

続きまして、16行目です。薬物動態試験でラット、ウサギ、イヌ及びヒトです。こちらはちょっとおめくりいただきまして、11ページにかけて文言等々の御修正をいただいております。12ページの四角囲みにコメントいただいているところですが、まず11ページ、かなりいろいろ細かく御修正をいただいておりますが、こちらはよろしいでしょうか。

動態の先生、平塚先生、こちらはいかがでしょう。

○平塚専門委員 よろしいと思えます。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

では、ほかの先生方もよろしいでしょうか。

○島田専門委員 細かいところで確認をよろしいでしょうか。

○石塚座長 お願いします。

○島田専門委員 12ページの表6の下なのですけれども、このNDはNot Detectedですか。Determinedですか。

○石塚座長 ちょっと原著を見ないと。

○島田専門委員 これは分からないですね。

○石塚座長 ちょっとお待ちください。

○木庭評価専門職 事務局でございます。

こちらはNot Detectedとなっております。

○島田専門委員 Detectedですね。そうすると、今までの評価書の書き方だと、恐らく検出限界以下というような書き方をしていたかと思ったのですが。

○石塚座長 そうしましたら、そこは前例を確認していただいて、もし検出限界以下という表記で統一されているようでしたら、その修正をお願いできればと思います。事務局、よろしいでしょうか。

○木庭評価専門職 過去の事例などを確認して修正いたします。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、そのほかはいかがでしょうか。大丈夫でしょうか。

そうしましたら、12ページの18行目です。薬物動態試験でイヌ、サル、ヒトで、これは割と大きな種差が見えたということがありますが、まずは①の分布及び排泄、23行目からになりますが、こちらはいかがでしょうか。大丈夫でしょうか。

大丈夫でしたら、次に代謝です。13ページの4行目、②ですが、こちらもイヌとサル、それからヒトで種差がありますということが報告されております。こちらはいかがでしょうか。

もし特に御指摘がないようでしたら、先ほどここまででしたよね。

では、事務局で、続いての御説明をお願いします。

○木庭評価専門職 続きまして、13ページ、21行目からの(5)の試験を御覧ください。こちらは牛にCMAを単回経口投与した試験でございます。結果ですが、速やかかつ完全に吸収され、投与約5時間後にC_{max}に達するとなっております。また、初回肝通過時に集中的に代謝が行われ、かなりの量が体循環せずに胆汁中に排泄される。そして、血漿中には2種類の代謝物が未変化体と比較して低濃度でみられたとなっております。未変化体の半減期は約14時間で、主要排泄経路は糞中、投与36時間後までに約60% TARが回収され、うち未変化体は8%で残りが代謝物だったとなっております。そして、乳中の代謝物濃度は未変化体の2%未満だったとなっております。

14ページの2行目から大山先生の御意見を記載しておりますが、13ページに記載している下線の部分について、未変化体濃度に対する代謝物濃度の割合の数値が微妙に異なっていると御指摘いただきました。こちらの試験は、参照3のEMEAの評価書を引用した試験なのですが、原著が不明であり詳細を確認できないため、参照3のとおりに記載しております。後ほどこの記載でよいか御審議いただければと思います。

続いて、14ページ、10行目からの(6)の試験でございます。こちらは、山羊に標識CMAを単回静脈内投与し、血清、乳中の総放射能濃度、それから酢酸エチル抽出物、未変化体、代謝物Aの放射能濃度を測定した試験でございます。乳中の総放射能濃度は血清中より若干高く、投与72時間後までの乳中排泄は総投与量の0.24%となっております。そして、酢酸エチル抽出物、未変化体、代謝物Aの放射能濃度は血清、乳ともにほぼ同様の減衰曲線を示したとなっております。そして、乳と血中の半減期はほぼ同等という結果になっております。

続いて、22行目の(7)の試験でございます。まず①ですが、こちらは健康成人男性にCMAの錠剤を空腹時に単回経口投与後、血漿及び尿中のCMA濃度を測定した試験でございます。各パラメーターは表9にお示ししたとおりでございます。尿中の未変化体排泄は極めて低く、大部分が糞中に排泄されると考えられたとされております。

続いて、15ページの②の試験を御覧ください。こちらは健康成人男性にCMAの錠剤を空腹時または食後に単回経口投与後、血漿及び尿中のCMA濃度を測定した試験でございます。こちら各パラメーターは表10に記載しているとおりでございます。空腹時投与より食後投与のほう

がC_{max}やAUCが高く、食事により分泌が亢進した胆汁によるCMAの溶解性の増加によると考えられたとされており。

次に、15行目の③の試験でございます。こちらは前立腺肥大症患者にCMAの錠剤を食後に6日間経口投与後、血漿及び尿中のCMA濃度を測定した試験でございます。

血中濃度推移は表11のとおりでございます。投与5～6日で定常状態に達したとなっております。累積尿中排泄量は投与量の約0.15～0.2%であり、標識体を投与した場合、尿中に11%排泄されたとの報告があることから、代謝を受けやすいことが示唆されたとされております。

続いて、16ページ、2行目からの④の試験でございます。こちらは健康女性に標識CMAを投与した場合、72時間以内に5.5%が尿中に排泄され、主な代謝物は3位の水酸化物だったとされております。

続いて、7行目の(8)でございます。こちらは子宮筋腫患者に標識CMAを静脈内投与し、投与3日後までの尿や各摘出組織の放射能濃度を測定した試験でございます。結果は表10のとおりでございます。放射能濃度は、下腹部皮下脂肪で最も高く、生殖器系では頸管、頸管粘液で高かったとなっております。また、投与数か月後でも一部の患者で尿中に放射能が検出されたとされております。

続いて、17ページにお進みいただきまして、3行目から(9)の試験でございます。こちらは女性に標識CMAを単回経口投与した場合、代謝物も含めて投与量の約0.05%が乳中に排泄されたとされております。

続いて、8行目からの(10)でございます。こちらの試験もEMEAの評価書から引用した試験でございます。EMEAは、代謝については、動物種間でかなり多様性が認められるとしております。

まず①がウサギについてですが、ウサギでは、C2位の水酸化、C6位の脱塩素化、ステロイド環の二重結合の一つまたは両方の水素付加で代謝されると考えられるとされております。

次に、②*in vitro*の試験でございます。ラットやヒトの肝ミクロソームにCMAを添加した場合、主要代謝物は、C3位の水酸化物だったとなっております。一方、フェノバルビタールで前処置したラットやウサギの肝ミクロソームにCMAを添加した場合、主要代謝物は、C2位の水酸化物だったとなっております。よって、肝モノオキシゲナーゼの誘導状態により代謝は異なると考えられたとされております。また、代謝物の顕著な腸肝循環が起こる動物種もあれば、起こらない動物種もあるとされております。

続いて、27行目からのボックスを御覧ください。実験動物の組織中に含まれる代謝物や食用動物の可食部中の代謝物の情報が不足しておりますので、ヒトが摂取する畜産食品に含まれる代謝物が毒性試験で使用されている実験動物体内で生成するか、直接確認できないという状況でございます。ですが、31行目から35行目に記載しておりますような考察から、データの不足を考慮しても評価可能か御検討くださいとコメントを照会しておりました。

いただいたコメントですが、まず平塚先生からは、主要代謝物が水酸化体であることから、実験動物の組織中に含まれる代謝物や食用動物の可食部の代謝物を測定すること自体が困難か

もしれません。EMAが未変化体を残留マーカースにしているのもそのような理由があるかもしれません。したがって、現状の情報で評価するのがベターだと思いますというコメントを頂戴いたしました。

また、齋藤先生からですが、可食部中の代謝物の情報が不足していますが、事務局コメントのとおり、現状の資料でも評価可能だと思いますとコメントをいただいております。

そして、18ページ、4行目から大山先生の御意見でございます。胆汁中の代謝物プロファイルを見ると、肝臓で活発に代謝を受けている様子がうかがわれることから、可食部位である畜産動物の肝臓や腎臓中の残留物プロファイルは確認しておきたいところです。この点、EMEA評価における親化合物のみが薬理作用に関連しているとされている点が確認できれば、評価できるように思われますというコメントを頂戴いたしました。

その下の15行目からの事務局のところですが、動物用医薬品の評価指針では残留マーカースは設定することになっておらず、通常は人が摂取する畜産食品に含まれる代謝物が、毒性試験に使用されている実験動物体内で生成するかを確認しております。しかし、暫定基準が設定されている成分については、データが不足していることも多く、これまでも一部データが不足していても評価しているという状況でございます。

20行目から例として3成分記載しておりますが、いずれも少し古いせいか、データ不足について特に議論はされていない様子でございました。

また、22行目からですが、EMEA評価書で未変化体のみが薬理作用に関係しているとされていることについては、EMEAが評価に用いていない試験、例えば前回の調査会の資料3の(2)などがございます。そちらの試験の結果の表を抜粋しておりますが、これのように未変化体と代謝物A及びBは同程度の活性と思われる試験もございます。

追加資料の提出は見込めず、追加試験の実施も現実的ではないため、何とか現在のデータで評価できないかということで、28行目から次のページにかけて追加で考察しております。まず1点目が、(5)の牛へのCMAの単回経口投与試験において、「初回肝通過時に集中的に代謝が行われ、かなりの程度の量が体循環せずに胆汁中に排泄される」とあり、「血漿中には2種類の代謝物が未変化体より低い濃度で認められた」とあることから、実験動物やヒトの糞、尿及び胆汁に含まれる代謝物以外の、牛特異的な代謝物は、牛の肝臓や腎臓においても多量には生じないのではないかというのが1点。そして、次のページに進みまして、2点目が、生じたとしても、(2)の④でラットに単回経口投与後の肝臓のオートラジオグラムでは72時間後には痕跡程度に減衰したこと。また、(2)②のラットへの反復経口投与によりいずれの臓器でも放射能濃度の顕著な増加はみられなかったことから、牛への反復経口投与においても投与終了後に短期間で減衰するのではないかというのが2点目でございます。

これらの推定について、事前に大山先生に御意見を伺いましたところ、19ページ、7行目からですが、御紹介いただいたほか3剤では、確かにほとんど代謝物についての情報が得られていない様子であり、この点、クロルマジノンのほうがまだデータがあるほうかもしれません。現有データから評価するというのであれば、蓄積性はなく減衰も早いこと及び山羊での主要

代謝物Aはラットでも認められており、また、ラットではほかの動物に比べ多種類の代謝物が認められていますが、これら以上に畜産動物特異的な代謝物が有意に生成することも実際には考えにくいでしょうから、御提案いただいたような考え方で進めることになろうかと思えますというコメントを頂戴いたしました。

薬物動態試験については以上となります。

ここまで赤字の修正やその他記載に問題ないか、また、一部データが不足しておりますが、御説明したような考察により評価可能か、御審議をお願いいたします。

○石塚座長 ありがとうございます。

それでは、先生方、13ページにお戻りください。13ページの21行目、薬物動態試験の牛からになります。まず(5)の試験ですが、こちらは何か追加で御指摘ございますでしょうか。参照3がまた後からも出てくるところであるのですが、現時点では大丈夫でしょうか。

では、14ページの10行目で、今度は山羊になります。(6)の薬物動態試験ですが、こちら、追加の御指摘もしくは何かコメントございますでしょうか。

大丈夫でしたら、次に、22行目の(7)ヒトです。ヒトの薬物動態試験で幾つか報告があるのですが、まずは①の単回投与試験、23行目からです。普通製剤と徐放性製剤を用いている試験ですが、こちらは特には大丈夫でしょうか。

では、15ページの1行目からが②単回投与試験です。ここは特に修正は入っておりません。追加がなければ、こちらはよろしいでしょうか。

続きまして、15行目、③反復投与試験で、こちらは成人男性ということで記載がございます。これは確かに「健康」を除いたということですね。よろしいでしょうか。

それでは、16ページの2行目の④排泄試験、今度は健康女性ということで、すごく短い文章ですが、こちらよろしいでしょうか。

その下、7行目が薬物動態試験、こちらもヒトです。こちらも特に修正は入っておりません。

17ページが(9)薬物動態試験(ヒト)、もう一つが8行目の(10)代謝試験は①のウサギ、②の*in vitro*があります。

まずは(9)のヒトまではよろしいでしょうか。

では、17ページの8行目、(10)の代謝試験に入りたいと思います。こちらは事務局からも御説明がございましたが、一番大きなポイントとしては、可食部の代謝物の情報があまりないというこの状況下で、このまま評価ができるかどうかという点です。平塚先生、齋藤先生、大山先生も最終的には現行の方法で評価を進められるのではないかという御意見をいただきました。先生方はいかがでしょうか。

何人かオンライン先でもうなずいていただいております。恐らくこれで評価できないということはないだろうと私も思いますので、それでは、こちらの代謝試験をこのまま採用というか、記載をしたいと思います。記載についての修正は大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、19ページの14行目まで見ていただいたこととなりますが、ここまで先生方、何

かこれは言い逃したところがあるなどはありますか。大丈夫でしょうか。

それでは、事務局、引き続きお願いしてもよろしいでしょうか。

○木庭評価専門職 では、続いて、19ページ、16行目の残留試験から御説明させていただきます。

こちらは泌乳牛にCMAを20日間経口投与し、未変化体濃度を分析した試験でございます。腎臓、筋肉では最終投与翌日以降、LOQ未満になったとなっております。脂肪や肝臓ではしばらく検出されておりますが、最終投与7日後では1頭の脂肪から検出されたほかLOQ未満となり、8日後ではいずれの組織においてもLOQ未満だったとされております。乳中濃度は、最終投与翌日では8例中5例から検出されたが、最終投与7日後では1例を除きLOQ未満になったとされております。

残留試験については、コメント照会でも、特にコメントはいただいておりません。

続いて、その下の遺伝毒性試験でございます。表13については、赤沼先生からの御意見で、赤字のとおり修正しております。

まず、20ページの中ほどを御覧ください。原著が同じ染色体異常試験と姉妹染色分体交換試験を併せて記載しておりましたが、分けて記載するように修正しております。

その下のDNA付加体試験ですが、こちらは動物の系統について記載する場合はほかの試験も記載してはという御意見をいただきましたので、系統を確認できる試験については追記しております。

次に、21ページにお進みください。上のほうのDNA修復試験については、不定期DNA合成試験に修正しております。

その下の細胞発生試験については、詳細が不明のため削除してはという御意見をいただきました。

その下、SDラット肝細胞の小核試験については、試験方法の詳細を脚注cで追記いただいております。

続いて、21ページの6行目から次のページにかけてのまとめの文章についても、赤沼先生と寺岡先生からの御意見で赤字のとおり修正しております。

22ページの27行目から、赤沼先生からいただいた御意見と、その次、23ページに事務局からの回答を記載しております。

まず、28行目の①ですが、参照3のEMEAの評価書は詳細不明が多いが、表に入れる必要はあるかという御意見をいただきました。

これに対しましては、海外が評価に用いた知見であるため記載しておりましたが、もし削除すべきであるということであれば削除いたしますので、御審議をお願いいたします。

続いて、②についてですが、21ページの6行目から8行目にかけて下線を引いている部分について、参照3の試験を削除する場合の修正案を23ページの3行目から記載しております。もし参照3を削除するというのであれば、こちらの文章についても御審議をお願いいたします。

また、④についてですが、最後の「CMAは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えた」

という結論について、赤沼先生から、閾値を超えた場合は問題が生じますので、ここでは「活性酸素種の生成を介して二次的に遺伝毒性を誘発するが、その作用には閾値がある」との記載にとどめるほうがよいでしょうかという御意見をいただきました。

これに対しましては、23ページの6行目からになりますが、これまでの評価では、陽性となった試験があっても原因やメカニズムなどを考察することにより遺伝毒性を否定可能とされた場合は、「生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えた」という結論にしておりますので、このままの記載としてよいかと記載しておりました。こちらの記載についても御審議をお願いいたします。

以上、残留試験と遺伝毒性について御審議をお願いいたします。

○石塚座長 御説明ありがとうございます。

それでは、19ページの16行目にお戻りください。まず、残留試験の牛になります。こちらについては特に御指摘、修正等々は入っておりませんが、こちらはいかがでしょう。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

では、19ページの33行目の遺伝毒性試験に入りたいと思います。

まず、赤字を確認していただく前に、今御指摘のあった参照3なのですが、皆さん、先生方のお手元もしくはオンラインの方は資料を見ていただけるかと思うのですが、参照3がサマリーレポートになっておりまして、確かに詳細がほぼない感じではあります。今まで先生方に見てきていただいていた中で、実はこの参照3はちょこちょこ出てきてはいるのですが、そこでは例えば時間の数字が載っていたり、 C_{max} をきちんと出していたりなどというような記載になっていたのですが、遺伝毒性に関しては、赤沼先生の御指摘のとおり、例えばDNAアダクトがあるとか、全くどんな試験をやったかということの記載は確かにされていない状況です。

事務局から評価書評価という御説明がありました。これまで海外もしくは国際機関できちんと精査をしていた上で、要はモノグラフだったり何かのレポートとして出てきて評価しているものに関しては、評価書評価の観点からのデータとして尊重するという今までのやり方があったのですが、あまりにも記載が確かにここは少ないなというのは私も読んでいて思ったところです。この辺りはいかがでしょう。まず、「3. 遺伝毒性試験」の中の参照3の扱いについて、先に決めたほうがいいかなと思いました。

赤沼先生、再びの御意見で申し訳ないのですが、補足をお願いします。

○赤沼専門委員 座長の先生、どうもありがとうございます。

これは全く内容が分からず、下に書いてある試験と同じ試験である可能性もあります。出典が分からず確認しようがない試験を、入れるべきかどうか。これまでこちらの調査会がどうしていたかということは、私は分からないのですが、あまりに詳細が分からないので、入れることには躊躇するという意見です。

○石塚座長 ありがとうございます。

石川先生、いかがでしょうか。

○石川専門委員 ありがとうございます。

今までは、このぐらいでも実際に評価書評価という形で取り上げてきたというのがあったので、今回は自分としてはそのまま読んでしまっていたというのが現状だと思います。これを除いてしまうと、今度は逆にデータが足りなくなってしまうかと思って、赤沼先生のおっしゃることは確かにごもっともなのですが、そこの折り合いをどうしたらいいかと思って今見ていました。

○石塚座長 ありがとうございます。

恐らくこれを一般の方が見たときに、用量などが全部消えているので、多分データがないんだというのは分かっていたかとは思いますが、脚注にするほどのことではないと思うのですが、もし気になるようであれば、脚注に詳細は不明という書き方はできるかと思えます。ただ、石川先生がおっしゃるとおり、遺伝毒性試験は非常に細かいところはあまり記載がない試験も結構今まで多かったなというのも事実になります。

ほかの先生方で御意見ございますでしょうか。

もし特になくようでしたら、これまでもあまり詳しいデータが載っていないものはありましたが、海外の国際機関のデータであるということなので、一応残す方向にしつつ、ただ、あまりにもデータがないということで、今のデータがないですよという線のままでいくか、それとも脚注にわざわざ一言入れるか。要はサマリーレポートなので、細かいデータがないのは仕方がないと思うのですが、この辺りはいかがでしょうか。

赤沼先生、いかがですか。

○赤沼専門委員 私は、やはり詳細不明と入れていただいたほうがいいのかなと思っています。それは、先ほども申しましたように、ほかで引用されている試験と同じものである可能性があり、2本の試験の結果が陰性なのと1本だけ陰性なのではやはり見た人の印象が違いますので、詳細不明という言葉を入れていただいたほうがいいように考えています。

○石塚座長 石川先生、いかがでしょうか。

○石川専門委員 赤沼先生が書かれているように、表に入れるか入れないかということは、確かに参照3で線になっているところが多過ぎるかと思うので、表から削除してしまって、本文の中にうまく引用して、こういう報告があるというのが書ければ一番いいのかもしれないと思います。詳細不明という、表に全部入れなければいけないかというところは、ちょっと今までの評価書を思い出せないのですが、そこはどうなのでしょう。やはり載せるからには載せる。

○石塚座長 今まで、あまりにも不明であった場合には、たしか遺伝毒性試験でも落としたことはあったような気がします。ただ、その辺りの加減といえますか、どこまで落とすか。今回も国際機関の評価ではあるので、このまま残してもいいとは思いますが、確かに赤沼先生がおっしゃるとおり、どこが重複しているのかとか、そういったところも難しいかなとは思いますが。もし石川先生が落としたほうがよいという御意見でしたら。

○石川専門委員 もし載せるのであれば、例えば20ページのDNA付加体試験というのが、一番初めから参照3が陽性なのだけれども線が引かれていますね。だから、詳細が分かるものをま

ず持ってきて、あとは詳細不明なものを追加で置くとか、表のつくりそのものを少し入れ替えてもいいかとは思いますが。

○石塚座長 なるほど。例えば20ページであれば、ラットの話を上にも先に持ってきて、その後によく詳細が分からない参照3を並べるみたいな感じですか。

○石川専門委員 そういうことではいかがでしょうか。

○石塚座長 なるほど。分かりました。

このDNA付加体も、本当に付加体があったとしか書かれていなくて、どういう試験だったのかは全く記載がなかったのですが、そうしましたら、事務局に確認なのですが、今までも私の記憶だと、あまりにもなければ落としたり、掲載したりというのは、その都度その都度の判断であったと思うのですが、その解釈でいいですか。

○木庭評価専門職 問題ありません。

○石塚座長 分かりました。

そうしましたら、今回、例えばなのですけれども、一旦載せる方向で、今、石川先生がおっしゃってくださったように、きちんとしたデータが出ているものを先に優先して上に上げていただいて、中身がほぼ分からないものに関しては少し下のほうに下げて、一応一旦全部表記を掲載していただくという方向ではいかがでしょうか。

では、その方向で一旦整理をさせていただければと思います。そうすると、記載は全部基本的には残るのですけれども、順番が幾つか変わるかと思います。

では、それを踏まえた上で、「3. 遺伝毒性試験」の赤字を修正していただいております。この内容についてはよろしいでしょうか。こちらは寺岡先生にも御意見をいただいております。寺岡先生、こちらの表の赤字の修正についてはよろしいでしょうか。

○寺岡専門委員 どうもありがとうございます。

ただちょっと文章で自分が読みやすいようにしただけですので、そのまま採用していただきまして、どうもありがとうございます。このままで結構です。

以上です。

○石塚座長 分かりました。

表の修正については、石川先生もよろしいですか。

ありがとうございます。

ほかに先生方、御意見は。小川先生と目が合いました。

○小川座長代理 1つ教えていただきたいのですが、ちょっと気になるのが、形質転換試験が *in vivo* の試験として挙げられているのですが、形質転換試験はがん原性と遺伝毒性とどちらでもないということによく問題になるのですが、ここに入れるのがよいか、あるいは何かその他のような形にするのか、御意見をいただければと思いました。

○石塚座長 御指摘ありがとうございます。

この辺りはいかがですか。赤沼先生、石川先生。

○赤沼専門委員 確かに遺伝毒性試験ではないですね。発がん性の予測の試験であるというこ

とから、ここに載っているのだと思いますが、入れるとしたら、表を分けるということでしょうか。

○石塚座長 事務局に確認していいですか。今まで形質転換試験は載せていましたか。すみません。記憶がほぼないのですが。

○石川専門委員 別にするとしたら、またちょっと扱いが難しいのかなとも思って、陰性なので、ここに載せておくと、全体としてスマートになるかなとは思いますが。

○石塚座長 ここには載せるが、脚注で下に a、b、c、d で、d をくっつけるという手もあることはあるかなと思うのですが。

○木庭評価専門職 今2つほど例を見つけたのですが、2つともその他の試験という項目に記載されておりました。

○石塚座長 ありがとうございます。

その他の試験というのは、この遺伝毒性試験とは分けてですか。なるほどですね。そうしたら、同様に記載することは可能でしょうか。

○木庭評価専門職 記載を検討してみます。

○石塚座長 分かりました。では、今までの例に従って、記載を分けていただくことにしようと思います。ありがとうございます。

それと、もう一つ確認なのですが、「生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えた」の文言で、赤沼先生から御意見をいただいて、それに対する回答が23ページの6行目からです。今のところ生体にとって問題となる遺伝毒性というのは、例えば直接的に遺伝子を傷害するようなということになるので、そうではないという意味でこの文言になっていますが、赤沼先生、この辺りは大丈夫ですか。

○赤沼専門委員 私は、遺伝毒性がないと言い切って良いのかということについて、閾値を超えたら遺伝毒性があるというところが気になりました。が、今先生がおっしゃったように、直接的に遺伝子障害作用を持つわけではありません。ほかの評価書を調べてみたところ、同様に活性酸素種を介して、染色体異常とか、ほかの *vivo* の試験などで陽性結果を示すものについて、間接的な影響であるから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないというような結論となっていました。コンセンサスが得られている評価でありますので、この最後の生体にとってというところは入れていただいてもいいのかなと考えました。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

では、この部分の記載は、このとおりということにさせていただければと思います。

では、21ページの6行目から22ページの20行目までです。こちらは幾つか修正をいただいておりますが、先ほど参照3は取りあえず残すということになりましたので、この部分も修正はないということになりますが、こちらの表記、記載ぶりはよろしいでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

では、遺伝毒性試験の記載についてはこれでオーケーということで、御承諾をいただいたと

ということになります。

本日予定をしていたクロルマジノンに関する議論は、ここまでということですね。

では、確認事項ではないのですが、一部事務局で確認をして、場合によっては記載をということが2点ほどたしか出たと思いますので、そちらは確認をいただくということで、お願いいたします。

では、事務局は、各項目について確認の上、内容について、次回以降の調査会において報告をお願いできればと思います。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

○石塚座長 それでは、(2)の「その他」なのですが、こちらは、引き続き入ってもよろしいですかね。少々早めの時間になっていますが、引き続き、議事の「その他」に入らせていただければと思います。その他、事務局から何かございますか。

○五島課長補佐 いいえ、ございません。

本日は、この後、非公開で第284回専門調査会を予定しております。10分ほど時間を置いてと思いますので、15時10分頃から始めさせていただければと思います。

○石塚座長 それでは、これで第283回「動物用医薬品専門調査会」の議事を全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会したいと思います。どうもありがとうございました。