

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 93 回 会合 議事録

1. 日時 平成 20 年 4 月 23 日（水） 16:05～17:27

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（オメプラゾールを有効成分とする馬の強制経口投与剤（ガストロガード））の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、青木専門委員、今井専門委員、今田専門委員、江馬専門委員、
下位専門委員、津田専門委員、寺岡専門委員、寺本専門委員、頭金専門委員、
中村専門委員、能美専門委員、山崎専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

栗本事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、増田課長補佐、
田中専門官

5. 配布資料

資料 1 (案) 動物用医薬品評価書 オメプラゾール

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書 オメプラゾールを有効成分とする馬の強制経口
投与剤（ガストロガード）

資料 3 オメプラゾールの諸外国における評価状況について

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから、第93回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。本日は、井上専門委員、小川専門委員、戸塚専門委員が御欠席でございまして、14名の専門委員が御出席です。

本専門調査会は、平成15年7月1日内閣府食品安全委員会決定の「食品安全委員会の公開について」に基づきまして、企業の知的財産などが開示され、特定の者に不当な利益もしくは不利益をもたらすおそれがあることから非公開で行います。

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93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います。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料などの確認をお願いいたします。

○増田課長補佐 まず、本日の議事でございますが「(1) 動物用医薬品(オメプラゾールを有効成分とする馬の強制経口投与剤(ガストロガード))の食品健康影響評価について」と「(2) その他」になります。

次に、資料の確認になります。

まず、本日の議事次第、委員名簿、座席表。

それから、資料は1～3がございます。そのほかに参考資料がございます。

資料1が「(案) 動物用医薬品評価書 オメプラゾール」。

資料2が「(案) 動物用医薬品評価書 オメプラゾールを有効成分とする馬の強制経口投与剤(ガストロガード)」。

資料3が「オメプラゾールの諸外国における評価状況について」。

その他が参考資料となっております。

資料の確認は以上でございますが、不足等はございますか。

以上です。

○三森座長 それでは、議題の「(1) 動物用医薬品(オメプラゾールを有効成分とする馬の強制経口投与剤(ガストロガード))の食品健康影響評価について」に入らせていただきます。まず、事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、説明させていただきます。まずオメプラゾールについてということで、資料1を御覧ください。

1ページに「I. 評価対象動物用医薬品の概要」として記載されております。

「1. 用途」としては、胃酸分泌阻害薬になります。

「2. 有効成分の一般名」で、和名はオメプラゾール。

「3. 化学名」「4. 分子式」「5. 分子量」「6. 構造式」は、このようになっております。

「7. 使用目的及び使用状況等」ですが、オメプラゾールはプロトンポンプ阻害剤である。

32行目ですが「ヒトではオメプラゾールは経口投与後、小腸から吸収され、血液によって胃の壁細胞に運ばれプロトンポンプの働きを阻害することにより胃酸分泌を強力に抑制する。動物においてオメプラゾールを主剤とする製剤は、馬の胃潰瘍治療薬として2005年現在24カ国で承認されている」ということでございます。

オメプラゾール製剤の効能・効果につきましては、各国で共通であり胃潰瘍の治療、それから、再発予防という形でございます。米国及びイギリスにおける用法・用量は、胃潰瘍の治療では4 mg/kg 体重/日を1日1回28日間経口投与ということで、胃潰瘍の再発・悪化防止においては1～2 mg/kg 体重/日を28～30日間経口投与することになっております。

「残留基準については」ということで、各国の評価状況がそこに記載してありますが、詳細につきましては資料3を御覧いただきたいのですが、資料3に「オメプラゾールの諸外国における評価状況について」というものが記載されております。

現状については、先ほどの内容とかぶりますので省略させていただきます。

23行目から「諸外国における評価状況」が記載されております。

当該物質については、2002年にEMEAによって評価が実施されている。そして、イヌにおける1年間発がん性試験のNOEL0.7mg/kg 体重/日に安全係数100を課してADI0.007mg/kg 体重/日が設定されているということでございます。

29行目ですが、FDAにおきましては、本製剤のラベルに食用に用いないこととされまして、対象動物が食用とならないことからMRLは設定されていない。ADI評価もされていないということでございます。

「EMEAの評価」を32行目から記載しております。

「ADME、急性、亜急性、慢性毒性/発がん性、繁殖毒性、催奇形性、遺伝毒性の結果から考察を行っている」とのこと、2～3ページに「表. 3 EMEAの評価状況」ということで簡単に記載させていただいております。このような試験結果を基に、EMEAではADI評価をしているということでございます。

ただ、EMEAもADIの評価はしているのですが、MRLについては少数の動物種でまれに使用されるものであるということで、ヒトへの経口投与での吸収が乏しいことなども含めてMRLの設定は必要ないとされております。

また、資料1の2ページに戻っていただきたいのですが、13行目から国内におけることが記載してありまして「国内においては馬の胃潰瘍に効能・効果が承認された動物用医薬品はないことから、日本においてもオメプラゾールを主剤とする製剤の承認申請が行われている」ということで、それによって食品健康影響評価が求められているということでございます。

これは資料2を若干見ていただきたいのですが、資料2は製剤の評価書ということで、成分のADIが決まったら書き入れる形になるのですが、ここに用法・用量、効能・効果などが記載してありますので、参考に見ていただきたいのですが、資料2の1ページになります。

「1. 主剤」は、オメプラゾール。

「2. 効能・効果」は、馬の胃潰瘍の治療、胃潰瘍の再発率の低下及び胃潰瘍の悪化の軽減です。

「3. 用法・用量」としましては「馬の胃潰瘍の治療に1回体重1kg当たりオメプラゾールとして4mg（ペースト製剤として10.7mg）を、1日1回28日間を限度に経口投与する。その後馬の胃潰瘍の再発率の低下及び胃潰瘍の悪化の軽減に、継続して1回体重1kg当たりオメプラゾールとして1mg（ペースト製剤として2.7mg）を、1日1回28日間を限度に経口投与する。

本評価結果に基づき、リスク管理機関において使用禁止期間が設定されることとなっている」ということで、下の注釈にあります。現在、承認申請書においては、馬において5日間ということで考えておるとのことでございます。

概要まで御説明しましたが、まず、ここまではいかがでしょうか。

○三森座長 ただいま、事務局の説明がありましたように、資料1の1ページ「I. 評価対象動物用医薬品の概要」ということで、2ページの15行目までと、資料3の「オメプラゾールの諸外国における評価状況について」などの御説明がございましたが、ここまでに何か御質問・コメントはありますでしょうか。

よろしいでしょうか。

それでは、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、続きまして御説明します。

「II. 安全性に係る試験の概要」の「1. 吸収・分布・代謝・排泄試験」ということで、まず「(1) 単回投与後の薬物動態試験(馬、経口・静脈内)」でございます。雌馬に単回静脈内及び単回経口投与試験が実施されたということでございます。

30行目ですが、薬物動態変数の推定値を静脈内投与した試験動物6頭のうち5頭のデータから算出した結果は表1に示しております。

3ページになりますが、尿サンプルのTLC分析結果については表2に示しております。

12行目ですが「経口投与後のオメプラゾール類縁体は、投与24時間後に採取した尿サンプルすべてにおいて検出された。投与48時間後には、静脈内投与及び経口投与のいずれにおいても全て陰性となった」とされております。

19行目「(2) 反復経口投与後の薬物動態試験(馬)」が実施されております。馬を用いて、オメプラゾールペースト剤を1日1回21日間反復経口投与した試験が実施されております。

5行目ですが「最終投与1日後に採取したすべての尿サンプルのTLC分析において、オメプラゾール類縁体は陽性であったが、最終投与2日後以降に採取された尿においてはすべて陰性であった」。

「(3) 単回投与による摂食時及び絶食時の生物学的利用率の比較(馬)」がなされております。馬を用いて絶食中と摂食中にオメプラゾールペースト剤の経口投与試験が実施されております。絶食時と摂食時の投与は7日間間隔で表3のように割付は交換されております。

21行目ですが「平均血漿オメプラゾール濃度は表4に示されている。AUCは、オメプラゾールを摂食馬に投与した時より絶食馬に投与した時が、有意に大きかった($p < 0.01$)。生物学的利用率の幾何平均は、絶食時で10.9%、摂食時で4.0%であった」とされております。

代謝の部分も長いので、まず、ここまででいかがでございましょうか。

○三森座長 事務局から説明がありましたように、馬を用いた単回投与後の薬物動態試験、反復経口投与後の薬物動態試験、単回投与による摂食時及び絶食時の生物学的利用率の比較が実施されておるといことですが、ここまでについて何かコメント・御質問はございませんでしょうか。

頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 いえ、特にございません。

○三森座長 山崎先生、何かございますか。

○山崎専門委員 ありません。

○三森座長 ないようでございますので、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、引き続き御説明いたします。

次の5ページの6行目の「(4) ^3H 標識オメプラゾールを用いた吸収・分布・代謝・排泄(馬、経口・静脈内)」についてでございます。ポニーを用いて ^3H オメプラゾールの7日間経口と静脈内投与試験が実施されております。表5に基づいて試験をしております。

まず「①静脈内投与後の薬物動態」でございますが、21行目で「オメプラゾール及びその代謝物のクリアランスは非常に速やかで、血漿中放射活性濃度は投与後24時間以内に検出限界(数値不明)未満となった」とされております。

6ページの8行目ですが「単回及び7日間静脈内投与後の薬物動態パラメーターは表6に示されている。単回投与と7日間投与による差異は認められなかった」。

「②経口投与後の薬物動態」ですが、単回経口投与後の血漿中放射活性 C_{max} は雄で投与1時間後で、雌でも投与1時間後に観察されております。血漿中放射活性濃度はその後雌雄とも2相性に急速に低下しているということでございます。

30行目ですが、7日間経口投与後の血漿中放射活性 C_{max} は、雌雄いずれも最終投与0.5~1時間後に観察されております。

7ページになりますが「単回及び7日間経口投与後の薬物動態は表7に示されている。単回投与と7日間投与による差異は認められなかった」とされております。

「③排泄」ですが「静脈内投与及び経口投与後の排泄率は表8に示されている。両投与経路において排泄速度及び排泄経路に大きな差異は認められなかった」とされております。

「④組織分布」ですが、18行目です。7日間静脈内投与において投与72及び168時間後ではすべての組織でオメプラゾールは認められなかった。

7日間経口投与後の状況で、22行目ですが、最終投与24時間後にはすべての組織で最終投与1時間後の値よりも低く、8ページになりますが、最終投与72、168時間後には更に低くなっているということでございます。

「⑤代謝物」ですが、被験動物の尿、糞、組織を分析した結果、性差や投与経路間に代謝物プロフィールの顕著な差は認められなかった。

尿、糞、組織における暫定同定結果は表9に示されておるような代謝物が検出されたということでございます。

ここで区切りまして、ここまではいかがでございましょうか。

○三森座長 5ページ目の6行目からでしょうか。馬を用いた経口投与及び静脈内投与試

験が実施されまして、吸収・分布・代謝・排泄に関するデータが記載されてございますが、ここまですべてについて何かコメント・御質問はございますか。

ここも、頭金先生あるいは山崎先生から何かございますか。

○頭金専門委員 オメプラゾールはヒトで医療用薬品として使われておりまして、代謝経路につきましてもヒトも含めて非常に詳しく調べられておりますので、そういうデータと比較しても特に問題はないと思っています。

○三森座長 ありがとうございます。

山崎先生、いかがでしょうか。

○山崎専門委員 お話のとおり、特に問題はございません。

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 8ページの19行目からになります。「(5)各動物種におけるオメプラゾールの代謝(マウス、ラット、イヌ、ヒト及び馬)」ということで「オメプラゾールの代謝がマウス、ラット、イヌ、ヒト及び馬で検討されている。各動物種の代謝は表10に示されている」ということで、表10にそれぞれの尿・糞中の排泄率、未変化体排泄率、それから、主要代謝物についての記載がされております。

9ページの3行目ですが「オメプラゾールの代謝パターンは動物種間(マウス、ラット、イヌ、ヒト)で質的に同じであると考えられている」。

5行目になりますが「すべての動物種で量的な差はあるが、オメプラゾールは以下のように代謝される」ということで、ここに(a)～(d)に記載されているように代謝されるということでございます。

10ページの「(6)残留試験(馬)」が6行目からございます。馬を用いて、本製剤の1日1回28日間連続経口投与試験が実施されております。

12行目ですが「最終投与1日後の小腸において3例中1例でオメプラゾールが検出されたが(0.028 μ g/g)、その他はいずれの時点においても定量限界未満(0.005 μ g/g)であった」とされております。

同じく馬を用いた残留試験が実施されておりまして、22行目ですが「いずれの時点においても、各組織からオメプラゾールは定量限界未満(0.005 μ g/g)であった。しかし、最終投与1日後の腎臓1例のみ検出限界(0.002 μ g/g)以上定量限界未満の微量が検出された」とされております。

ここまではいかがでしょうか。

○三森座長 8 ページの 19 行目からです。マウス、ラット、イヌ、ヒト及び馬についてのオメプラゾールの代謝のデータと、10 ページの「(6) 残留試験(馬)」のデータがございまして、その御説明がありました。ここまではいかがでしょうか。御質問・コメントなどがありましたらお願いしたいと思います。

ないようですので、事務局、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、10 ページの「2. 急性毒性試験」になります。

それぞれの動物種、投与経路における LD₅₀ が表 11 に示されております。マウスの経口の LD₅₀ が雄雌とも 4000mg/kg 体重以上。それから、ラットの経口の LD₅₀ が雄で 2210mg/kg 体重、雌で 2638mg/kg 体重となっております。

11 ページで「3. 亜急性毒性試験」になります。

SD ラットを用いた強制経口(0、8、32、125、500mg/kg 体重/日)投与における 13 週間の亜急性毒性試験が実施されております。

12 ページの 2 行目ですが、臓器重量では、8 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で胃の比重量の増加、雌で胃の絶対及び比重量の増加が認められております。

次に 11 行目ですが「病理組織学的検査では、8 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 32mg/kg 体重/日以上投与群の雌で胃の主細胞分泌顆粒の好酸性化が認められた。また、8 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で胃底腺領域に enterochromaffin-like (ECL) 細胞の増加が認められ、胃重量の増加も同時に認められていることから、血中ガストリン濃度上昇の影響が関与していると推察された」とされております。

それから、23 行目で「(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験(ラット)」が実施されております。強制経口投与で、用量が 0、13.8、43.1、138、414mg/kg 体重/日になっております。

31 行目ですが、血液学的検査及び血液生化学的検査におきましては、13.8mg/kg 体重/日投与群の雄で MCHC の低下及び Hb の低下が認められております。

次に、13 ページの 10 行目になります。「病理組織学的検査では、胃の主細胞分泌顆粒に好酸性化が高率に、軽度の腎石灰沈着が低率にすべての群に発生していた」とされております。

「本試験の LOAEL は、雌雄とも 13.8mg/kg 体重/日であると考えられる」としております。

ここで、病理組織学的検査の軽度の腎石灰沈着は毒性影響とみなしていないが、記載が必要かどうかということで、今日御欠席の小川先生からは、「代謝異常の可能性もあるので、記載した方が良いと思います」という意見が来ています。

一方で、吉田先生からは「資料 7-1 の表 7 によれば、対照群を含めて発生していること、頻度に用量相関性がないことから、投与による影響でないことは明らかです。その場合は記載する必要はないと思います」という意見が来ています。

その辺、御判断をお願いしたいと思います。

それから「(3) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)」で実施されております。ビーグル犬を用いた強制経口の 0、0.5、5、50mg/kg 体重/日ということです。

33 行目になりますが「5 mg/kg 体重/日投与群で投与 1～2 週間後に散発的なよろめき歩行と嘔吐が認められた」とされております。

14 ページの 11 行目ですが「臓器重量では、0.5mg/kg 体重/日以上投与群の雄、50mg/kg 体重/日投与群の雌の胃で比重量の増加が認められた。0.5mg/kg 体重/日投与群の胃重量の変化は剖検及び病理組織学的検査で異常がみられず、正常範囲内の変化であるとみなされることから、投与に起因する影響ではないと考えられた」としております。

本試験の NOAEL については、雌雄とも 0.5mg/kg 体重/日とされております。

25 行目ですが「(4) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)」が実施されておまして、ビーグル犬を用いた強制経口投与ということで、0、1、5.5、27.6、138mg/kg 体重/日投与における試験が実施されております。

29 行目、一般状態ですが、5.5mg/kg 体重/日以上投与群で嘔吐が認められた。

15 ページの 2 行目ですが「病理組織学的検査では、5.5mg/kg 体重/日以上投与群でわずかな胃底粘膜の萎縮が認められた。この変化では胃小窩の萎縮によるものであり、壁細胞の変化はみられなかった」とされております。

「本試験の NOAEL は、雌雄ともに 1 mg/kg 体重/日であると考えられた」としてあります。

「(5) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ、回復試験)」でございます。ビーグル犬を用いた強制経口投与で、0、138mg/kg 体重/日投与による 3 か月間の亜急性毒性試験です。3 か月間の回復群を設けております。

20 行目ですが「血液学的検査では、投与群で PCV、Hb 濃度及び RBC のわずかな減少が認められた」。

23 行目ですが「病理組織学的検査では、投与群で中程度の（胃底粘膜と底部粘膜との修文あり、どちらがよいか）の萎縮性変化が認められたが、この変化では胃小窩の主細胞の大きさの減少がみられる一方で壁細胞は良好に保持されていた」。

31 行目ですが「回復群において、投与に関連した一般状態および血液学的検査値は回復が認められたが、病理学的検査において主細胞の変化は完全に回復したものの、粘膜固有

層のわずかな線維化及びひだ形成は残存していた。

本試験では NOAEL は求められなかった。（LOAEL は、雌雄とも 138mg/kg 体重/日であると考えられた）」としております。

急性毒性、亜急性毒性の結果でございますが、ここまではいかがでしょうか。

○三森座長 10 ページの 26 行目からでしょうか、「2. 急性毒性試験」。更に、11 ページから「3. 亜急性毒性試験」がラットとイヌで、ほとんどが 3 か月の亜急性毒性試験のデータが載っております。15 ページの 36 行目までですが、ここまでに何か御質問・コメントはありませんでしょうか。

どうぞ。

○津田専門委員 資料が複数存在した場合にはローデータなどがありしっかりしているものを採用するという原則はわかるのですが、例えば急性毒性ですと、いただいた資料の EMEA のデータだと、LD₅₀ が 1300mg/kg 体重くらいとかなり小さくて、こちらは 4000mg/kg 体重以上。例えば、このように値が開いたときでもそちらは無視して、こちらのデータを使うことになりますか。

○三森座長 申請資料がしっかりしているのですね。

○津田専門委員 申請資料は 4000mg/kg 体重で全く死亡がないという「応用薬理」に発表されたデータなのです。一方、18 ページの資料の EMEA ですと、LD₅₀ は、例えばマウスだと 1480 ですか。それから、雌が 1380 とか、そういう値なのですがね。

○三森座長 乖離があるということですね。

○津田専門委員 そういう場合は「一方」くらい併記しても、ほかの人がこれを読んだ場合といいますか、もし、公表されているものを両方読んだときにどうでしょう。

○三森座長 併記しますか。津田先生としては、EMEA のデータがあるのですね。

○津田専門委員 簡単に「一方」くらいで併記してあればよいかなと思います。

○三森座長 事務局、問題ないと思いますので、よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 はい。それでは、その下に、なお、EMEA ではこう評価しているということで、18 ページの 4 の内容を記載するというところでよろしいでしょうか。

○三森座長 はい。

ほかはございますか。

修文が幾つもされておりますが、問題点は 13 ページの「(2) 3 ヶ月間亜急性毒性試験(ラット)」で、石灰沈着について委員の先生方の御意見が違っておるのですが、19 行目から 20 行目までが小川先生ですが、代謝異常の可能性もあるから、記載した方がよろし

いかということでございます。一方、吉田先生は、資料 7-1 の表 7 によると、対照群にも認められているので、用量相関性がないから、投与による影響とみなす必要はないということでございますが、これは今井先生も見ているらしいですね。

○今井専門委員 はい。私だけがコメントをしていないので、そういう立場でお話しさせていただきます。

小川先生御指摘の該当部位は、資料 1 の 15 ページの 4 行目にイヌの亜急性毒性試験の中での腎臓の記載がございますが、イヌに関しましても用量反応性が特にないということで削除になっておりますので、あるいはラットのデータを見ましても用量反応性がないということで、この部分は削除してもよいのではないかと考えます。

○三森座長 私も確認させていただいて、他所見にもありますので、投与との関連性は否定してもよいかと思えます。

ここは削除ということで、吉田先生、よろしいですか。

○吉田専門委員 はい。

○三森座長 それでは、13 ページの 11 行目の石灰沈着の記載も削除ということになりますね。そのようにさせていただきます。

ほかはございますか。

なければ、16 ページの「4. 慢性毒性及び発がん性試験」に入りますが、説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、16 ページを御覧ください。「4. 慢性毒性及び発がん性試験」です。

まず「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。ビーグル犬を用いた強制経口 (0、0.7、5.5、28mg/kg 体重/日) 投与における 1 年間の慢性毒性/発がん性試験が行われております。

17 行目ですが「剖検では、5.5mg/kg 体重/日以上投与群で胃粘膜の肥厚性の皺襞形成が認められた」。

36 行目からですが「オメプラゾールの長期投与により二次的な高ガストリン血症誘発に伴い内分泌性の ECL 細胞数の増加が報告されていることから、本試験において胃底の ECL 細胞に及ぼす影響が検討された。その結果、28mg/kg 体重/日投与群で胃底粘膜の単位面積当たり ECL 細胞数の有意な増加が認められた。4 ヶ月の休薬期間後、ECL 細胞数は軽度で減少したが、対照群との間には依然として有意差がみられた。

本試験の NOAEL は、雌雄ともに 0.7mg/kg 体重/日であると考えられた」としております。

それから「(2) 104 週間慢性毒性/発がん性試験(ラット)①」が実施されております。SD ラットを用いた強制経口(0、13.8、43.2、138.2mg/kg 体重/日)投与における 104 週間の発がん性試験で認められた毒性所見が述べられております。

29 行目ですが、臓器重量で、13.8mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で胃の絶対及び比重量の有意な増加が認められております。

35 行目ですが「病理組織学的検査では、13.8mg/kg 体重/日以上投与群の雌 56 例(各群それぞれ 13/60、19/60、24/60)、43.2mg/kg 体重/日以上投与群の雄 7 例(各群それぞれ 1/60、6/60)で胃の内分泌細胞の過形成及びカルチノイドが認められた。胃以外へのカルチノイドの転移は認められなかった。その他の胃の病変は、肥厚性/過形成性の胃障害、粘膜の皺襞形成、壁細胞の過形成、主細胞の萎縮及び細胞質内好酸性顆粒、胃腺の拡張、腺底部の線維化及び単核細胞の増加が特徴的であった」とされております。

18 ページの 5 行目ですが「また、13.8mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 138.2mg/kg 体重/日投与群の雄に好酸性細胞増殖域の増加並びに小葉中心性及び多巢性の肝細胞肥大の頻度及び程度の増加が認められた」とされております。

7 行目の「腎臓では」から 13 行目のことかと思うのですが「(この記載は毒性ではないと考えられるので削除可能ではないでしょうか)」というコメントをいただいております。

「本試験では NOAEL は求められなかった。(LOAEL は、雌雄とも 13.8mg/kg 体重/日であると考えられた。)」。

「(3) 104 週間慢性毒性/発がん性試験(ラット)②」でございますが、SD ラットを用いた強制経口(0、1.7、3.4、13.8mg/kg 体重/日)投与における 104 週間の発がん性試験が実施されております。

35 行目ですが「臓器では、3.4mg/kg 体重/日以上投与群で胃の絶対及び比重量が有意に増加した」。

39 行目ですが「3.4mg/kg 体重/日以上投与群及び 52 週高用量群で胃の肥厚性/過形成性の胃障害、腺管内の線維性又は結晶性物質及び主細胞の好酸性化の増加が認められた。また、1.7mg/kg 体重/日以上投与群及び 52 週高用量群では胃での好酸性細胞の過形成の増加が認められた。腫瘍性変化については、1.7、3.4、13.8mg/kg 体重/日投与群のそれぞれ 1/50、4/50、12/50 で胃にカルチノイドを有する個体が認められたが、52 週高用量群及び 52 週回復群では認められなかった。

本試験では NOAEL は求められなかった」とされております。

以下、12行目からなのですが、特に16～26行目に記載された内容についてですが「以下の発がん性については考察部に記載すべき項目だと思います。原文の和訳を転記したものと見えますが、この内容のままでは、矛盾点が多く、大幅な訂正が必要です」ということで、これは27ページのIIIの1の(4)に修文して記載していただいております。

それから、19ページの28行目ですが「(4)104週間慢性毒性/発がん性試験(ラット)③」が実施されております。SDラットを用いた強制経口(0、1.7、3.4、13.8mg/kg体重/日)投与における発がん性試験が実施されております。

20ページの7行目ですが「投与55週後及び投与106週後では好銀性細胞の過形成に用量依存性の増加が認められ、投与106週後では1.7、3.4、13.8mg/kg体重/日投与群のそれぞれで12/20例、17/19例、15/15例の好銀性細胞の過形成が認められた」。

「本試験ではNOAELは求められなかった。(LOAELは、雌で1.7mg/kg体重/日であると考えられた。)」としております。

慢性毒性は以上です。

最終的な結論で、NOAELは求められなかった。括弧でLOAELは云々という記載をさせていただいているところが数か所ありますが、この場合はストレートにLOAELは幾つと記載した方がよいのか。それとも、NOAELは求められなかったと記載した方がよいのか。その辺の御指示もいただければよいと思います。

以上です。まず、ここまでをお願いします。

○三森座長 16ページから「4.慢性毒性及び発がん性試験」です。16ページでは「(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)」が実施されておまして、17ページの3行目に、NOAELは0.7mg/kg体重/日ということがございます。

17ページの6行目から、2年間の慢性毒性/発がん性試験が3つ実施されております。それで、20ページの3番目のラットの慢性毒性/発がん性試験ですが、「本試験ではNOAELは求められなかった。(LOAELは、雌で1.7mg/kg体重/日であると考えられた。)」ということで、最終的にはADI設定の根拠となるNOAELの御議論になるかと思いますが、ここまでにつきまして御質問・コメントがありましたらお願いいたします。

1点目ですが、19ページの16～26行目の文章ですが、ここに記載するのは適切ではないということで削除して、27ページの13行目からでしょうか、ここに考察という形で述べた方がよろしいではないかということですが、これはどなたからの御提案ですか。

○増田課長補佐 吉田先生です。

○三森座長 どうぞ。

○吉田専門委員 済みません、いろいろ申し上げました。

実を申しますと、イヌの慢性毒性試験もそうだったのですが、報告書がかなり古くて、和訳もあまり適切でないような表現で、このまま記載したのでは一般の人はおろか、我々にもよくわからないというような表現の和訳が非常に多いものだったので、非常に評価書にしにくかったと思います。でも、やはり、この試験で行われたことはその試験の項目に記載すべきですが、例えば考察を加えたほかの報告書なり文献を引用している部分は発がん性として考察すべきと思って、19ページについては記載させていただきました。

特に、このカルチノイドの誘発については、恐らく本剤の発がん性試験における目玉です。しかし、これは先ほど頭金先生もおっしゃったように、非常によく調べられている剤ですので、私自身は十分考察は可能だと思います。これを一試験の(3)にすべて記載するよりも、この3つを合わせた考察を発がん性のところにすべきと思ひまして、記載させていただきました。

私の内容が決して十分とは思えないので、今後、関係の先生方と、この文をブラッシュアップして発がん性のところに記載するという事を御提案したいと思ひます。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。オメプラゾールはプロトンポンプ・インヒビターですので、胃にカルチノイドが誘発されることは既によく知られていることです。メカニズムもかなりわかってきております。この19ページの16～26行目に矛盾した点がありますので、ここは削除いたしましょう。

それで、27ページの「III. 食品健康影響評価」の1の「(4)慢性毒性/発がん性試験」にこのような文章を入れたらよろしいかということですが、これは今回、審議は全部終わりませんので、ここについては病理、発がん性の御担当の先生方にお目通しをいただいて、もう少しブラッシュアップしていただけたらと思ひます。

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それで、事務局からもう一つの御提案は、20ページの16行目に括弧して「LOAELは」というように記載してございますが「NOAELは求められなかった」で切るのか、それとも、LOAELからADI設定も可能でございますので「LOAELは、雌で1.7mg/kg体重/日である」という文章を入れてよろしいかということですが、これについては入れてよろしいですね。最終的にADI設定の場合に、このLOAELでADI設定ということも考慮せざるを得ませんので、括弧づけにしますか。外してもよろしいのではないかと思ひますが、

併記したらよいかと思います。「NOAELは求められなかった。LOAELは」という形でよいかと思います。

よろしいでしょうか。

よろしければ、事務局、20ページの19行目「5. 生殖発生毒性試験」から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは「5. 生殖発生毒性試験」です。

まず「2世代繁殖毒性試験の代わりにFDAの3節試験が実施されている」ということで「(1) 一代繁殖試験(ラット)」の「①妊娠前及び妊娠初期投与試験(第I節)(ラット)」です。SD系SPFラットを用いた強制経口(0、3.2、32、320mg/kg体重/日)を投与した試験が実施されております。

30行目ですが「親動物では、320mg/kg体重/日投与群の雌雄で一過性の流涎、投与期間中の体重増加抑制、雄で投与3、7及び10日後に、雌で投与期間の前半に摂餌量の減少が認められた。生殖能力への影響は認められなかった。

胎児では、生存及び発育に対する影響はみられず、外表、内臓及び骨格検査の結果でも奇形及び変異の発現頻度、骨化状態に投与の影響は認められなかった。

本試験におけるNOAELは、親動物で32mg/kg体重/日、胎児で320mg/kg体重/日であると考えられた」とされております。

21ページで「②器官形成期投与試験(第II節)(ラット)」が行われております。SD系SPFラットの妊娠7～17日に強制経口(0、3.2、32、320mg/kg体重/日)を投与しております。

11行目ですが「母動物では、320mg/kg体重/日投与群で一過性の流涎、投与期間中の体重増加抑制、投与初期に摂餌量の減少が認められた。

胎児では、生存及び発育に対する影響はみられず、外表、内臓及び骨格検査の結果でも奇形及び変異の発現頻度、骨化状態に投与の影響は認められなかった。F₁児の生後の発育、行動及び生殖能検査の結果にも悪影響は認められなかった。

本試験におけるNOAELは、母動物で32mg/kg体重/日、胎児及びF₁児では320mg/kg体重/日であると考えられた」としております。

22行目で「③周産期及び授乳期投与試験(第III節)(ラット)」が行われております。SD系SPFラットの妊娠17日から分娩後21日までの強制経口(0、3.2、32、320mg/kg体重/日)を投与した試験が実施されております。

母動物では、320mg/kg体重/日投与群の哺育期間中の投与直後に一過性の流涎、妊娠末

期投与期間中に体重増加抑制、妊娠 20 日に摂餌量の減少が認められております。

F₁ 児においては、投与に起因する影響は認められておりません。F₁ の生殖にも投与の影響は認められておりません。そして、F₂ 胎児の生存・発育にも投与の影響は認められていないということでございます。

「本試験における NOAEL は、母動物で 32mg/kg 体重/日、F₁ 児及び F₂ 胎児で 320mg/kg 体重/日であると考えられた」とされております。

22 ページになりますが「(2) 催奇形性試験 (ウサギ)」ということで、ニュージールランドホワイト種ウサギを用いた妊娠 6 日から 18 日までの強制経口 (0、6.9、27.6、69.1、138.2mg/kg 体重/日) を投与して試験が行われております。

11 行目ですが、27.6mg/kg 体重/日以上投与群で投与期間中の摂餌量が減少したが、投与終了後の妊娠 19~28 日には対照群に比べて増加した。

同腹児数は 69.1mg/kg 体重/日以上投与群で減少した。胎児における外表、内臓及び骨格奇形の発生頻度等に投与群と対照群との間で有意差は認められなかったとされております。

そして、24 行目ですが「本試験における NOAEL は、母動物で 6.9mg/kg 体重/日、胎児で 27.6mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった」とされております。

生殖発生毒性については以上です。

○三森座長 FDA の 3 節試験がラットで実施されていますね。あと、ウサギの催奇形性試験のデータがございます。いろいろ修文されておりますが、コメントなどがございましたらお願いしたいと思います。

寺本先生、江馬先生、何かございますか。

○江馬専門委員 特にありません。

○寺本専門委員 22 ページの「(2) 催奇形性試験 (ウサギ)」ですが、EMA は一番高用量群への投与を途中でやめたということで、ウサギについては評価できないとされておりますが、残りの 4 群で十分評価できると判断して、このようにしてあります。

○三森座長 ありがとうございます。ほかはございませんでしょうか。

なければ、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、22 ページの「6. 遺伝毒性試験」からになります。オメガゴールの遺伝毒性に関する各種の *in vitro*、*in vivo* 試験の結果ですが、これが表 12、表 13 にまとめてあります。

「上記のように、*in vitro* の Ames 試験、前進突然変異試験、染色体異常試験及び *in v*

ivo のげっ歯類を用いた小核試験、染色体異常試験のいずれも陰性であり、オメプラゾールは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる」としております。

それで、遺伝毒性についてなのですが「参考資料 8-16 及び 8-17 の論文データの扱いについては、評価書に記載すべきかどうか、検討」ということで、これは参考 1 を事務局で準備させていただきました。「オメプラゾールの遺伝毒性について」ということで、オメプラゾールの遺伝毒性に関する各種の *in vitro*、*in vivo* 試験の結果を表 1～3 にまとめさせていただいております。

これは、ここの 3 ページに記載してありますように、参考資料 8-16～18 が追加で出てきておりまして、まず、申請者から提出された遺伝毒性試験に関する報告書というものが参考資料 8-4～7 というところで、これは遺伝毒性試験結果はすべて陰性であった。また、公表論文が出ておりまして、これが参考資料 8-16 と 8-17 という論文なのですが、これではオメプラゾールの遺伝毒性が示唆されております。こういったことで、申請者で他の遺伝毒性試験結果もまとめた総論をつくっております、これが参考資料 8-18 なのですが、その中には微生物変異原性試験とか、マウスリンパ腫 TK 遺伝子座試験とか、ヒトリンパ球における *in vitro* 染色体異常試験とか、マウスにおける小核試験、マウス骨髄における染色体異常試験、ラット肝細胞におけるアルカリ溶出試験と調べておりまして、これらはすべて陰性であったことから、オメプラゾールは遺伝毒性はないと結論付けているものでございます。

そして、オメプラゾールについては、特殊な条件下において小核誘発を示唆する報告もあるが、参考資料 8-16、8-17 がそういうものでございます。申請者から提出された報告書のうち、*in vitro* でのマウスリンパ腫前進突然変異試験、ヒトのリンパ球を用いる *in vitro* での染色体異常試験、それから、*in vivo* での小核試験、これらは GLP に準拠した信頼性の高い試験であること、それから、参考資料 8-4～7 及び 18 の試験結果がすべて陰性であることから、オメプラゾールは生体にとって特段問題になる遺伝毒性はないと考えられるという形でまとめております。

もとのデータがあるものを表にするということでしたので、評価書案では、参考資料 8-4～7 のデータと、参考資料 8-18 のデータも一緒に載せてしまっているのですが、現時点で詳細な生データがあるものが参考資料 8-4～7 だけありますので、ここからすると、参考資料 8-18 のデータを 24 ページには付け加えているのですが、その部分はもとのデータではなく総論のデータということで削除した方がよろしいのかなと思っております。

あと、この辺の参考資料 8-16、8-17 の論文の扱いをここの中に記載するかどうか。その辺も御意見をいただければと思います。

以上です。

○三森座長 「6. 遺伝毒性試験」で、申請者から提出された遺伝毒性試験に関する報告書ではすべて陰性結果であったということですが、公表論文でしょうか、参考 1 に載っております参考資料 8-16、8-17 について遺伝毒性が示唆されておりますので、この辺のことについてどのように解釈するかが問題になるかと思えます。

ここについては、能美先生、下位先生のコメントをいただきたいと思えます。

○能美専門委員 文献を見させていただきますと、参考資料 8-16 はヒトのリンパ芽球細胞にヒトの P450 の遺伝子を発現させて小核を見るという *in vitro* の試験であります、ほかにもオメプラゾールについては DNA に対する障害性があるのではないかというので、確かに幾つかの文献はあるのではないかと思えます。

ですので、ある条件においては、そういう小核を誘発する作用を持つことはやはりあるのかもしれないというのが私の正直な印象でありまして、したがって、この評価書の中に、この参考資料 8-16~17 の文献の結果も含めて記載して、その上で、結論としては特段の問題はない。こういうところに特段という言葉を使えばよいのではないかと思うわけです。

したがって、確かに評価書の陰性だけでしたら特段も何もなくて、全くの無害な、遺伝毒性はない物質だとはっきり書けばよいのではないかと思うのですが、やはり遺伝毒性試験は GLP 試験とは別個に大学等では随分たくさん行われておりまして、ここには出ておりませんが、ショウジョウバエとか、酵母とか、いろんなデータがありますから、その中には幾つか陽性を示す文献はどうしても出てくるのです。したがって、必ずしもそれを除外しなくても、もしスペース等があれば記載した上で、しかし、特段の問題はないのではないかというふうに結論していった方が全体を包括したような結論になるのではないかと私は考えます。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

下位先生、いかがでしょうか。

○下位専門委員 私も能美先生のお考えと同じなのですが、この参考資料 8-16 の文献は、ヒトのリンパ芽球の細胞を使つての実験なのですが、P450 系の CYP1A1 とかを高発現させていますので、ほかの試験系とは少し違うと思えます。それでポジティブに出ているとい

うことですので、場合によってはヒトの場合も、もし、CYP1A1 とかが高発現していて、この実験で投与されたときの濃度ぐらいのものを投与すれば、小核を誘発する可能性はあるかと思うのです。しかし、濃度的に実際の残留性とかを考えると、これぐらい高い濃度のものは恐らくないのではないかという気がいたします。

ですので、やはり、ポジティブに出ているものを伏せてしまうのもどうかと思いますので、一応、示されて、先ほど能美先生がおっしゃったように、いろんな理由から特段の問題はないということで示されておいた方がよいのではないかと思います。

○三森座長 お二人の先生方、この参考資料 8-16~17 については文献があるわけですので、それをこの評価書に追加した上で、今、申し上げたような理由を付けて最終的に総合評価すると、生体にとって特段問題になる遺伝毒性はない。そういうような形にされた方がよろしいということでございます。

私も座長としてその意見に賛成でありまして、あるものを消すことはできませんので、陽性のデータもあるが、特別な状態での陽性であるということで、本専門調査会としては、そういうものもあるが、総合評価としては特段問題となる遺伝毒性はないという形でまとめられた方がよいかと思います。いかがでしょうか。

どうぞ。

○下位専門委員 この 2 つの論文は、確かに大学等で行われている研究結果ですので、GLP に対応しているかどうかはわからないのですが、雑誌も、ミュータジェネシスで遺伝毒性の分野では、私たちからしてみますと有用な雑誌でありますので、そんなに変な結果ではないと思います。ですから、そういう意味でも、載せておいていただいた方がよいのではないかと思います。

○三森座長 そうですね。GLP 試験でなくても、こういう遺伝毒性試験については、ミュータジェネシスというインパクトファクターのある有名な雑誌でございます。査読者が付いているわけですので、そこで評価された上でのデータということで、やはり載せるべきだと思います。

それでは、そのような形で、ここは能美先生と下位先生で御協力いただいて、評価書を少し変えていただくということになりますでしょうか。よろしく願いいたします。

事務局、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、次が 24 ページの「7. 一般薬理試験」になります。

まず「(1) 中枢神経に対する作用 (マウス、ラット、ウサギ及びネコ)」の試験が実施されております。

ラットを用いた経口投与において、全身症状の観察が実施され異常は認められなかった。マウスを用いた経口投与において、自発運動、筋弛緩、麻酔強化、鎮痛及び抗痙攣作用は認められなかった。また、ラットを使った経口投与で、カタレプシー誘起作用、抗アポモルフィン作用、条件回避反応等の影響は認められていません。それから、ウサギの体温、ネコの脊髄反射及び脳波、イヌの脳波においても特に作用は示しておりません。

25 ページになります。「(2) 呼吸・循環器系に対する作用(ラット、モルモット、ネコ及びイヌ)」において行われております。

イヌにおいて心拍数の減少、血流量の増加が認められています。ネコにおいては呼吸には影響は認められなかったが、血圧の下降、心拍数の減少、心電図の R 波の増高が認められています。

10 行目ですが、イヌ及びラットを用いた経口投与試験では呼吸、循環器系に対する影響は認められなかったとされています。

14 行目ですが、モルモットの摘出心房では陽性変力性作用と陰性変時性作用がともに軽度に認められております。それから、イヌの摘出伏在動脈では、KCl 収縮に対して中等度の弛緩作用が認められた。

以上の結果から、オメプラゾールは呼吸、循環器系に対してほとんど作用を示さないとされております。

22 行目ですが「(3) 自律神経系及び運動神経系に対する作用(ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌ)」の試験が実施されております。

ネコを用いて、アセチルコリン及びヒスタミンにおける降圧反応、更には短波形の電気刺激による瞬膜収縮に対する作用は認められなかったとされております。そして、アドレナリンによる昇圧及び降圧反応については、昇圧反応の増加傾向と降圧反応の抑制傾向が認められております。

瞳孔径等には、特に影響は認められていません。

34 行目、モルモットの摘出回腸及び摘出気管、ラットの摘出輸精管及び摘出胃条片においては、アゴニストによる収縮に対して、いずれも軽度の抑制作用が認められたとされております。

26 ページですが、横隔膜神経筋標本に対しては、溶媒で筋収縮の減少が軽度に認められた。

「(4) 消化器系に対する作用(マウス、ラット及びウサギ)」で実施されております。ウサギの摘出回腸の自発運動においては中等度の抑制作用が認められた。生体位胃腸管

運動では作用が認められなかった。

その他、何個かの試験が実施されていますが、影響は認められていません。

「（５）消化器及び生殖器系に対する作用（ラット）」ということです。

23行目ですが、ラットの摘出非妊娠子宮及び妊娠子宮の自律運動に対しては、抑制作用が見られております。その作用は妊娠子宮でより高かったとされています。

29行目で「（６）血液系に対する作用（マウス、ラット及びウサギ）」でやられた試験では特に問題になっておりません。

「（７）その他の作用（ラット及びウサギ）」ですが、特にカラゲニン足浮腫、レアギンPCA反応と実施されていますが、特に問題は出ておりません。

以上が薬理についてでございます。

○三森座長 「7. 一般薬理試験」について事務局から御説明がありましたが、ここにつきまして何かコメント・御質問がありましたらお願いしたいと思います。

どうぞ。

○津田専門委員 この呼吸・循環器系と、自律神経系及び運動神経系は、結論的には変わらないのですが、記載が冗漫で非常にわかりにくいので、簡単に、半分ぐらいにして、結論は、呼吸・循環器系はあまり明確な影響はなかったということだけなのですが、そのように、後で修文を送ってよろしいですか。

○三森座長 それでは、修文をよろしくお願いいたします。

寺岡先生も一緒に実施していただくようにしましょうか。

○寺岡専門委員 特別はないのですが、確かに（２）で、最後に「以上の結果からオメプラゾールは呼吸、循環器系に対してほとんど作用を示さないとされている」と記載しているのですが、幾つかポジティブな影響があったというふうに記載していて、それは溶媒の影響だというふうに見ているのはわかるのですが、少しわかりづらいところもあるので、やはり修文をしていただきたいと思います。

○三森座長 ありがとうございます。そうしましたら、津田先生と寺岡先生で御協力いただいて修文案をつくっていただいて、事務局にお送りいただけますでしょうか。よろしくお願いいたします。

ほかはございませんか。

なければ、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、ここから最後になります。27ページの「III. 食品健康影響評価」の部分になります。まだ基本的には項目を羅列したところがございます。詳細

の中身は記載していません。

食品健康影響評価に入ります前に、ADI 設定の根拠になる知見として、どの知見を用いるのが適切かということの御検討をお願いしたいと思っています。

これまで確認しました毒性試験でいきますと、得られています最も低い NOAEL として、イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験での 0.5mg/kg 体重/日、それから、イヌを用いた 1 年間の慢性毒性試験で得られた NOAEL、0.7mg/kg 体重/日などが挙げられます。また、LOAEL ということ、ラットを用いた 104 週間慢性毒性/発がん性試験の 1.7mg/kg 体重/日というものもございます。

これらを踏まえまして、エンドポイントとしてどの知見を採用するのが適当なのか。また、安全係数は幾つを採用すればよいかについて御検討いただければと思います。

以上です。

○三森座長 事務局から御説明がありましたように、どの毒性試験の NOAEL をエンドポイントとして ADI に結び付けていくかということでございます。

御説明のあった 13 ページの 25 行目から 3 の「(3) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)」のデータがございます。14 ページの 23 行目に、以上の結果から、NOAEL は 0.5mg/kg 体重/日と記載してありますが、これについては 13 ページの 26 行目に投与用量が記載してございます。0、0.5、5、50mg/kg 体重/日ということで、公比が非常に離れている、10 ということです。したがって、5 mg/kg 体重/日では影響があったが、その下の、どこに NOAEL があるかが明確ではないです。よって、0.5mg/kg 体重/日と 5 mg/kg 体重/日の間に本来の NOAEL があると考えべきだと思います。

続きまして、4 の「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」が 16 ページに載っておりますが、この用量が 16 ページの 3 行目に「強制経口 (0、0.7、5.5、28mg/kg 体重/日)」ということで、これも非常に公比が開いていることになります。

以上のこのような用量から、17 ページの 3 行目に、NOAEL は 0.7mg/kg 体重/日と判定されているのですが、このイヌの毒性試験のデータも、0.7mg/kg 体重/日の上は 5.5mg/kg 体重/日ということで、NOAEL は 5.5mg/kg 体重/日と 0.7mg/kg 体重/日の間と理解すべきではないかと思えます。

それと、ラットのデータですが、20 ページです。4 の「(4) 104 週間慢性毒性/発がん性試験 (ラット) ③」がございしますが、これについては、20 ページの 7～8 行目に好銀性細胞の過形成が用量依存性に増加しているということで、最低用量の 1.7mg/kg 体重/日から増加している、これは毒性と取らざるを得ないということです。したがって、20

ページの 16 行目に、NOAEL は求められなかった。一方、LOAEL は、雌で 1.7mg/kg 体重/日ということになります。

この 2 つの NOAEL、1 つの LOAEL、この辺から、どのデータを ADI 設定の根拠とするかという御議論をしていただきたいと思います。

あと 10 分しかありません。5 時半には終わりますので、どなたか御提案がございましたらお願いいたします。

どうぞ。

○江馬専門委員 多分、104 週のラットが一番低くなると思いますので、この試験の信頼性があれば、この値を取るべきだと思います。

○三森座長 ただいま江馬先生が、ラットの 104 週間慢性毒性/発がん性試験③の内容について信頼性があるものであれば、LOAEL として 1.7mg/kg 体重/日を ADI の根拠にすべきであるという御提案をいただきました。御異論はありますでしょうか。

なければ、この LOAEL を基に安全係数として、動物種差 10 分の 1、個人差 10 分の 1、それと、LOAEL から NOAEL への転換ということで 10 分の 1 になりますので、1000 分の 1 という安全係数をかけざるを得ないことになりますが、いかがでしょうか。ここについて御議論をいただきたいと思います。

どうぞ。

○江馬専門委員 諸外国の評価状況について、国際機関が 0.7mg/kg 体重/日を出しているのですね。

○増田課長補佐 7 μ g です。

○三森座長 資料 3 ですね。0.007mg/kg 体重/日。7 μ g です。

○江馬専門委員 それで出しているのです、これより低くなりますね。それでよいのなら、それでよいと思います。その 7 倍ぐらいよくなって、いろんなことが出なければ、それでよいとは思いますが。

○増田課長補佐 基本的に馬しか使われていないので、残留値というふうに考えれば、これは厚生労働省の考える問題なのですが、ある程度、基準値が低くなっても、ADI 比として見た場合には恐らくかなり低く行くのではないかという感じはいたします。

○三森座長 事務局、1.7mg/kg 体重/日の 1000 分の 1 は幾つになるのですか。

○増田課長補佐 0.0017mg/kg 体重/日です。

○三森座長 そうすると、先ほどの資料 3 の諸外国の評価状況は、EMEA では 7 μ g ですね。それで、今回はこれでいくと 17 μ g ですか。

○増田課長補佐 いえ、 $1.7\mu\text{g}$ です。

○三森座長 それでは、 $0.00017\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日でしょう。

○増田課長補佐 違います、 $0.0017\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日です。

○三森座長 $1.7\mu\text{g}$ ですね。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 わかりました。

ということで、 $7\mu\text{g}$ よりも更に下になるということですね。それでも、これは残留基準値を求めているのですね。

○増田課長補佐 EMEAは求めています。

○三森座長 FDAも求めているのですね。

○増田課長補佐 FDAはADIの評価すらしていないところです。基本的に、問題があるとしたら、馬肉だけなのです。

○三森座長 それで、日本人の場合には、この $0.0017\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日というADIを設定した場合に、国民栄養調査から行った摂取量でいくとどのくらいですか。何%ぐらいになりますか。計算か何かはされていますか。

○増田課長補佐 この剤では計算をしていますが、恐らく余裕があると思います。

○三森座長 問題ないということですね。

○増田課長補佐 問題ないと思います。

○三森座長 ということでございます。 $1.7\mu\text{g}$ というADIを設定しても、ほとんど問題ないということです。

どうぞ。

○中村専門委員 少しとんちんかんになるかもしれませんが、国民栄養調査というのは平均1人幾ら食べるとかという話になりますか。馬を食べるのは地区としては熊本とか十和田とか長野で、食べる人は食べますが、食べない人は全く食べないで、さらっと平均にしまった話でやってよいのか。食べない人と食べる人との差が物すごく大きい話になりますのでね。

○三森座長 馬肉を食べるところと食べないところがありますが、本専門調査会としてはそこまで考えるのですか。

○増田課長補佐 いえ、ここは厚生労働省で暴露評価をして結論を出すということで、基本的には平均値で出すというふうに認識しています。

ただ、多分、馬しか食べないのであれば、相当低い値を付けたとしても全然大丈夫な、0.

01 以下の残留基準値になるようなことはないと思います。そこは、残留基準値をどういふふうを設定するか、幾つにするかというののうちが決めることではないので何とも言えないのですが、全然余裕はある値だと思います。

○中村専門委員 わかりました。

○三森座長 そうすると、今までの論議から行きまして、LOAELを1.7mg/kg体重/日、そして、安全係数は1000ということで、ADIは0.0017mg/kg体重/日ということでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。ここでちょうどおしまいになりましたね。

事務局、何かほかにございますか。

○増田課長補佐 それでは、本件につきましては、最後の「III. 食品健康影響評価」の部分について、まだ項目立てしかしていませんので、もう一度、その部分をつくりまして、次回、継続審議をしていただくという方向でまとめていただきたいと思いますと思いますが、よろしいでしょうか。

○三森座長 ということでございますので、次回、最終的な食品健康影響評価の文章をつくって、再度審議ということになります。

ほかにございますか。

○増田課長補佐 特にございませんが、次回の専門調査会ですが、5月23日の午後から予定しております。また、時間等につきましては追って御連絡いたしますので、よろしくお願いたします。

○三森座長 それでは、これで本日の議事はすべて終了いたしました。最後に特段コメントなどがございましたらお願いしたいと思います。

それでは、以上をもちまして閉会とさせていただきます。ありがとうございました。