

食 品 安 全 委 員 会 動 物 用 医 薬 品 専 門 調 査 会

第 107 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 21 年 2 月 18 日（水） 14:00～17:10

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）

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

小川専門委員、津田専門委員、寺岡専門委員、寺本専門委員、頭金専門委員

戸塚専門委員、中村専門委員、能美専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官

関谷課長補佐、田中評価専門官、井上係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 21 年 2 月 17 日現在）

資料 2 （案）動物用医薬品評価書 アセトアミノフェン

資料 3 （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（アレングャー10、アレングャー30）

資料 4 アセトアミノフェン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 定刻となりましたので、ただいまから第107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、下位専門委員、山崎専門委員、吉田専門委員が御欠席でございます、13名の委員が御出席です。

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107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。

○事務局 それでは、本日の議事は、動物用医薬品に係る食品健康影響評価のアセトアミノフェン、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）という製剤についてです。

その他といたしまして、エプリノメクチンの意見募集の回答案について、それから、昨年の10月に今井専門委員が、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合（JECFA）にご出席されましたので、その御報告をいただくことになっております。

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。

それから、資料は1～4でございます。

資料1「意見聴取要請（平成21年2月17日現在）」。

資料2「（案）動物用医薬品評価書 アセトアミノフェン」。

資料3「（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）」。

資料4「アセトアミノフェンの諸外国における評価状況について」。

参考資料としましては、動物用医薬品エプリノメクチンの意見募集に対する回答案が、参考と右上に記載してあるもの。

それから、少し分厚目の参考資料と記載してある束。

先ほど最後にお配りした、最終報告書と記載してある「豚用アセトアミノフェン製剤の排せつ試験－代謝物についての検討－」。

以上が配付資料でございます。不足の資料等ございますか。

○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。事務局から、説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、お手元の資料4をまずお願いいたします。今日、御審議いただくアセトアミノフェンの諸外国における評価状況という資料を付けてございます。まず、諸外国における物質の評価状況について御説明させていただければと思います。

御承知のとおり、アセトアミノフェンはヒト用医薬品として広く使われているものでございます。動物用医薬品としては、EMAが豚用のものを承認しているということで、EUにおいて豚用の解熱鎮痛剤として承認・販売されているが、日本では未承認ということで、今般、日本でも承認申請がありまして、それに伴う評価依頼が来ているということになります。

1999年のEMAのSummary Reportにおいて、評価がなされております。豚の飼料添加剤として、15～30 mg/kg 体重/日の投与量で3～5日間の投与ということで、加盟国によっては牛あるいは家禽でも使われているということですが、詳細な情報はないということがEMAの評価書に記載されております。

EMAの評価の中では、21行目からありますが、幼児における薬理作用のLOEL 5 mg/kg 体重/日に安全係数100を課しまして、ADIを0.05 mg/kg 体重/日と設定しております。ただ、EMAにおいては、ADIは設定しておりますが、MRLについては、非常に迅速に吸収され、排泄が早いということ。それから、24時間後の残留量を基準としても、ADIと比較しますと42%程度の残留量だということで、MRLは設定する必要はないという取扱いがされている物質でございます。

詳細につきましては、次のページの表にございますが、これらの試験データを基に、EMAではヒトの、幼児の薬理学的なLOELからADIを設定して、0.05 mg/kg 体重/日とされております。

続いて、資料2をお開きいただければと思いますが、資料2の3ページ「審議の経緯」ということで、今年の1月30日に残留基準設定に係る食品健康影響評価について厚生労働大臣から評価依頼、同時に農林水産大臣からも承認に係る評価依頼が来ております。そして、本日、当調査会で御審議いただくことになります。

4ページ「I. 評価対象動物用医薬品の概要」ということで、用途は解熱鎮痛剤、有効成分はアセトアミノフェン（別名：パラセタモール）ということです。

化学名、分子式、分子量、構造式等は、記載のとおりとなっております。

本医薬品の「開発の経緯」につきましては、資料3で御説明をさせていただければと思います。資料3の3ページを御覧ください。今回、承認申請がございました動物用医薬品

の概要でございます。主剤がアセトアミノフェンということで、アレンジャー10 及びアレンジャー30 という製剤名で、それぞれ1 g 中に 100 あるいは 300 mg のアセトアミノフェン含有しております。

効能・効果は、豚の細菌性肺炎における解熱ということで、用法・用量としては、豚の体重1 kg 当たりアセトアミノフェンとして1 回量 15 mg を1 日に1 ～2 回、1 日間飲水または飼料に添加して投与するという事で、飼料添加あるいは飲水の投与経路となっております。

食品安全委員会の評価結果に基づいて、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おります。

承認申請書では、豚について3 日間という案が記載されております。

26 行目の「開発の経緯」ですが、アセトアミノフェンは1873 年に合成された中枢性の解熱鎮痛薬ということで、1893 年にヒト用医薬品として初めて使用されたという歴史のあるものです。

豚の細菌性肺炎につきましては、家畜衛生上の問題ということで、抗菌剤の治療ということが考えられるのですが、耐性化等の問題もありまして、通常、群ごとに管理されている豚での集団的な治療を目的とした、今回の飼料添加、あるいは飲水添加の動物用医薬品の承認申請があったものでございます。

今までは、解熱鎮痛消炎剤が注射剤としては承認されていたということですが、こういった経口投与の剤型によりまして、投薬が容易であること、それから、豚にストレスを与えない薬剤ということが開発の目的とされております。

4 ページ、ヒト用医薬品としては、標準的治療量で胃に対する刺激及び興奮・眠気など、副作用、依存性等が少ないということで、日本を始め、世界中で広く使用されております。動物用医薬品としては、先ほど申し上げましたように、EU で承認・販売されておりますが、日本では未承認となっております。

概要につきましては、以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局から概要について説明がございましたが、今までのところにつきまして、質問、コメントなどがありましたらお願いいたします。

どうぞ。

○中村専門委員 前に戻ってしまうようですが、資料4 の1 ページの14 行目、「粉末剤を使用」。

○事務局 済みません。これは誤字でございます。「粉末剤が使用されている」というこ

とでございます。修文させていただきます。

○三森座長 ほかにございますか。

なければ、引き続き資料の説明をお願いします。

○事務局 それでは、資料 2 の 4 ページになります。30 行目から「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」ということで、まず、薬物動態試験、1 つ目は、ラットの静脈内投与の試験です。これは、ヨウ素の標識アセトアミノフェンを静脈内投与いたしまして、経時的に剖検をし、RTLC によりまして体内分布を調べております。

ここに記載してありますように、肺、肝臓等で認められていまして、脳でも認められるということで、鎮痛剤の中枢作用から血液脳関門を通過するということが考えられたとされております。

2 つ目の試験は、今度はラットの経口投与試験でございます。10、15、100 mg/kg 体重を投与しまして、経時的に血漿中濃度、組織内濃度及び尿中排泄が HPLC により検討されております。

投与後の結果が表 1、表 2、表 3 ということではありますが、血漿中濃度も速やかに上昇した後に、24 時間では検出されていない状況で、表 2 にありますように、Tmax も 0.25 や 0.5 時間で、半減期も 1 時間程度ということで、吸収も早く、消失も早い薬剤になっております。

組織内の濃度については、表 3 にございますが、組織中におきましても、24 時間では胃で検出されておりますが、ほとんど検出されていない状況になっております。

尿中排泄率が表 4 に載っておりますが、尿中の排泄につきましては、アセトアミノフェンの未変化体がここに記載されていますように、一番高い投与量 100 でいきますと 5.59% になっておりまして、この APAP-G がグルクロン酸抱合体、APAP-S が硫酸抱合体ですが、特に硫酸抱合体がほとんどを占める。61～71% ということで、未変化体は 3.56～5.59% という少ない量になっております。

続きまして、豚における血漿中濃度、これは混餌投与での薬物動態試験です。豚に混餌投与でアセトアミノフェン製剤を投与して、血漿中濃度について HPLC で測っております。結果が表 5 にございます。

また、薬物動態パラメーターが表 6 にございますが、豚においても速やかに吸収をされて、速やかに排出する結果となっております。

次の（４）の試験は、今度は飲水投与による豚の血漿中濃度ということで、こちらについても、結果が表 7 と 8 に出ておりますが、やはり同様の結果で、表 8 の薬物動態パラメ

ーターを見ていただいてもお分かりになりますが、すぐに吸収をされまして、素早い排泄が起こるという動態となっております。

次の（５）の薬物動態試験の今度は飲水投与の分布試験でございます。こちらにも豚に飲水強制経口投与ということで投与がされております。結果は、８ページの上に出ておりますが、一番高いのが投与１時間後では腎臓、血漿、胆汁という順番で検出されております。

次の（６）ですが、こちらは豚の排泄を見ている試験でございます。こちらは混餌投与によりまして、アセトアミノフェン 15 mg/kg 体重ということで、治療用量を投与したときの尿及び糞における排泄を見た試験です。アセトアミノフェンは、糞よりも尿中に多く排泄されているという結果でございます。

下の表 9 に結果が出ておりますが、未変化体量としましては、０～24 時間ですと 1.35～12.5、パーセントでいきますと 0.7～6.4% ということで、量としては未変化体の排泄が多くないという結果でございます。

代謝物については、尿中でグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体がともに検出されておりますが、糞中ではどちらも検出されなかったとされております。

ここにつきましては、頭金先生と山崎先生から、こちらの代謝物について、なぜ定量してないのかという御指摘がありました。農林水産省に確認しましたところ、一応この 15 行目に記載してありますように、同定はしたということであったのですが、きちんとした定量を行っていないということだったのですが、先ほど配付資料の御説明の中で、最後に配らせていただきました最終報告書と記載してある別紙の「豚用アセトアミノフェン製剤の排せつ試験－代謝物についての検討－」というものを配らせていただいておりますが、この試験において、一応測ったものがあったということで、追加の提出がされております。

結果については、この報告書の 20 ページに出ておりますが、平均でいきますと、一番下のカラムでございますが、グルクロン酸抱合体ですと、尿中で平均 50.3%、硫酸抱合体ですと 5.7%、糞中ではいずれの抱合体も出ていないというデータがあったということで、追加の提出がありましたので、合わせて御審議いただければと思います。

以上です。

○三森座長 薬物動態試験についての説明がございました。本剤ですが、ヒト用医薬品の中枢性の解熱鎮痛剤として使用されておりますが、ラットでは血液脳関門を通過することが確認されておまして、吸収も早く、速やかに排泄されるということですね。今までのところにつきまして、御質問がありましたら、よろしくお願いします。

どうぞ。

○頭金専門委員 先ほど事務局からも指摘があったのですが、８ページの（６）の排泄試験に関しまして、アセトアミノフェンはラットでは６ページの表４のデータが示しているように排泄物としてはグルクロン酸抱合、あるいは硫酸抱合が主な排泄物となります。未変化体は、マイナーな排泄の形となります。しかし、（６）では未変化体のみしか測っておりませんので、マイナーな排泄物しか測っていないということになり、排泄量を推定するには不十分ではないかと考えます。本日、追加提出していただきました最終報告書の表３を見ますと、豚におきましても、尿中での主な排泄物がグルクロン酸抱合体であり、抱合体量を測定したデータが示されておりますので、このデータを（６）の表９に追記する必要があると考えます。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。そうすると、本日配布されている最終報告書の 20 /26 ページのデータを評価書の 8 ページの表 9 に付け加えていただくこととなりますが、事務局、よろしいでしょうか。

○事務局 はい。分かりました。

○三森座長 ほかにございますか。どうぞ。

○廣瀬委員 様々な試験の投与方法で、例えば 7 ページの（４）ですと、アセトアミノフェン製剤を飲水強制経口投与と記載してありますが、これは水溶液を強制経口投与したということでしょうか。あまり使わない言葉なので、どういう方法ですか。

○三森座長 製剤を溶かしたものを強制経口投与という意味合いに取れないということですね。飲水強制経口はおかしいですね。強制経口投与ではないですか。

○廣瀬委員 片や、（６）は混餌投与になっているのですが、これは強制ではないのですね。

○三森座長 これは餌に混ぜているということですから、（４）は強制経口で投与したということなので、飲水というのはおかしいですね。アセトアミノフェン製剤を水に溶かして強制経口投与したという意味だと思います。

○事務局 水に混ぜてということで、不適切だったと思いますので、強制経口投与に修正したいと思います。

○三森座長 飲水という言葉はやめた方がよいですね。

○事務局 はい。強制経口投与という言葉に変えたいと思います。

○三森座長 本日、御欠席の山崎先生からは、何かコメントありましたでしょうか。

○事務局 先ほどの代謝物の定量的のところ以外には特にございません。

○三森座長　ほかにはないようでしたら、引き続き資料の説明をお願いします。

○事務局　続きまして、8ページの残留試験に入ります。まず、豚の、これも飲水強制になっていますので、直したいと思います。強制経口投与における残留試験が行われておりまして、結果が9ページの表10に示されておりますが、最終投与後2日目において定量限界の $0.01\mu\text{g/g}$ 未満になっているというデータでございます。

また、同様の試験ですが、豚の飲水投与、これも強制経口投与ということですが、同様に結果が表11にございますが、いずれの組織においても2日目に $0.01\mu\text{g/g}$ 未満になっているということで、残留性は非常に低いということが示されております。

続きまして、急性毒性試験に入ります。9ページの18行目から、まず、マウス、ラット、モルモットにおいて、 LD_{50} が算出されております。10ページの表12に、アセトアミノフェンの経口投与による LD_{50} ということで、マウスにおきましては、絶食や非絶食など、条件が違うものもありますが、 $467\sim 1,212\text{mg/kg}$ 体重の間。それから、ラットにつきましても、1～3日齢という、幼若のラットを用いた試験では 420 mg/kg 体重というものがありますが、成獣になりますと $3,000$ あるいは $4,000\text{ mg/kg}$ 体重以上というような値になっております。

モルモットに関しましても、 $2,620\text{ mg/kg}$ 体重という LD_{50} となっておりまして、急性毒性はそれほど高くないというデータかと思われます。

続きまして、イヌの致死量を推定する急性毒性試験が行われておりまして、3週齢のイヌ（幼若イヌ）と7～8か月の成熟したイヌで行われております。幼若イヌにおいて、死亡例は認められなかったということで、ただ、 600 mg/kg 体重の投与群で、一過性の振戦、口腔粘液の潮紅が認められたと記載されております。

成熟イヌにつきましては、 $2,000\text{ mg/kg}$ 体重という高い投与量で、投与翌日までに死亡したということで、 $1,000\text{ mg/kg}$ 体重以下の投与群では、死亡例は認められなかったと記載されております。

この試験の結果からの致死量なのですが、表13に結果が出ておりますが、3週齢の幼若イヌにつきましては、 600 mg/kg 体重以上の致死量。それから、 $1,000\sim 2,000\text{ mg/kg}$ 体重の間の致死量だろうという試験結果となっております。

以上でございます。

○三森座長　残留試験については、豚で2試験が実施されていて、いずれも投与2日後には定量限界未満になっているということですね。急性毒性試験がマウス、ラット、モルモット、イヌで実施されておりまして、幼若な動物と成熟動物での違いが報告されています

が、今までにつきまして、コメント、質問がありましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○津田専門委員 急性毒性ですが、以下というのは、1,000 mg/kg 体重以下の投与群では、一過性の溶血貧血は、2,000 mg/kg 体重では認められずに 500 と 1,000 mg/kg 体重で認められたということですか、記載の仕方が 1,000 mg/kg 体重以下というのは何か不思議ですが、死亡しているからないということですか。

○今井専門委員 そうです。今おっしゃったように、2,000 mg/kg 体重は死亡していますので、特に症状等の記載はしませんでした。

○三森座長 投与翌日で死亡してしまっているのですね。

○津田専門委員 誤解なく読めますかね。

○今井専門委員 失礼。追加させていただきます。死亡例に関しましては、14 行目で、翌日まで死亡した間に見られた種々の症状につきましては追加させていただきまして、それに引き続く形で生存している 1,000 mg/kg 体重以下の投与群でという意味合いで記載させていただいたつもりです。

○三森座長 生存したという言葉を入れますか。

○津田専門委員 生存した群すべてについてはということですか。投与群。

○三森座長 以下の投与群というと、1,000 と 500 mg/kg 体重ということですね。そこでは起こっているということですね。

今井先生、そういうことですね。

○今井専門委員 はい。おっしゃるとおりです。500 mg/kg 体重と 1,000 mg/kg 体重で認められているということです。それと、1,000 mg/kg 体重以下投与群という記載につきましては、事務局と御相談なのですが、ほかの試験項目についてもすべてそのような形での記載になっておりますので、それに合わせるということで、特に修正もしませんでしたし、修文自体もそのような形に統一させていただいたところですが、分かりづらいようでしたら、具体的に 500 及び 1,000 mg/kg 体重という記載の仕方もあろうかと思います。

○三森座長 これは事務局で統一しているのですね。

○事務局 確実にこういう形に統一しているというわけではないと思いますので、具体的に 1,000 と 500 mg/kg 体重とした方が誤解がないようでしたら、その形に修正させていただきます。

○津田専門委員 最高用量で死亡したと、その下の群では最低用量からこういうものが見られたという方が分かりやすいと思います。

○三森座長 今までそういう形の記載でしたか。違いますね。たしか上からですね。

○津田専門委員 今までも、これ以上は出ましたという記載の仕方です。これ以下は出ていたという記載の仕方はないと思います。

○廣瀬委員 少なくとも農薬は、ここで言えば 500 mg/kg 体重以上ではという記載の仕方です。

○津田専門委員 ここもそうですよ。というか、そういうものですよ。

○三森座長 これは初めて出てきた言葉ですか。

○津田専門委員 そうです。

○三森座長 これは申請者からの文章をそのまま持ってきましたか。そこは事務局でチェックしてくれますか。分かりにくいということであれば、500 mg/kg 体重以上の投与群といえは 1,000 mg/kg 体重ですね。2,000 mg/kg 体重は死亡しているので。

○事務局 2,000 mg/kg 体重は全部死亡しているので、見られなかったという形になります。

○三森座長 今までの記載方法に準拠するということでしょうか。

○事務局 今までのものを確認しまして修文いたします。

○三森座長 それは事務局で確認してください。

○事務局 はい。

○三森座長 それと、残留試験ですが、頭金先生、何かございますか。この内容でよろしいですか。

○頭金専門委員 特に修正するところはないと思います。

○三森座長 非常に早いということですね。

○頭金専門委員 そうです。血漿中の半減期からしましても、非常に短い薬物ですので、残留性も低いということで、リーズナブルだと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

ほかになれば、引き続き資料の説明をお願いします。

○事務局 11 ページの亜急性毒性試験から御説明いたします。まず、13 週間の亜急性毒性試験、マウスを用いております。これは、EMA の評価書からの記載ですが、混餌投与において 13 週間の投与を行った結果、死亡例、肝毒性等の変化が認められたということで、NOAEL は雄で 400 mg/kg 体重/日、雌で 800 mg/kg 体重/日と考えられたとされております。

2 つ目が、19 日間亜急性毒性試験、これはラットを用いたもので、3 日齢の幼若ラットを用いました強制経口投与、20、80、320 mg/kg 体重/日の亜急性毒性試験ですが、こちら

については 14 行目の最初の「死亡例は、」という記載は削除していただければと思います。
320 mg/kg 体重/日の雌 1 例で、投与 7 日後に呼吸緩徐が発現し、切迫剖検をしているという
ことでございます。

それから、同じ群で、雄 1 例に投与 13 日後の死亡例があったということでございます。

その他の動物に関しましては、投与に起因する一般状態への影響は認められなかったと
されております。

血液学的な検査、23 行目ですが、80 mg/kg 体重/日以上投与群において、PLT の高値傾
向あるいは高値が認められたとされております。また、臓器重量で、やはり 80 mg/kg 体重
/日以上で肝臓の比重量の高値が認められております。その他、320 mg/kg 体重/日でも、
種々の影響が見られておりますが、12 ページの 3 行目では、やはり 80 mg/kg 体重/日以上
の投与群で、空胞化した回腸上皮細胞の増加が認められておりますので、結論としまして
は、この試験において 80 mg/kg 体重/日以上投与群で、これらの影響が見られておりま
すので、NOAEL としては雄・雌とも 20 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

13 週間の亜急性毒性試験、これはラットでございますが、これも EMEA の評価書からの
抜粋です。こちらの 13 週間亜急性毒性試験につきましては、最高用量が 3,200 mg/kg 体重
/日で死亡例が認められております。また、1,600 mg/kg 体重/日では腎毒性、3,200 mg/kg
体重/日では肝毒性と腎毒性が認められておりまして、NOAEL は求められず LOAEL が 100 m
g/kg 体重/日であると考えられるとされております。

続きまして、18 行目からは参考とさせていただいておりますが、これは尿検査や血液学
的、あるいは血液生化学的検査が実施されていないということで、参考とさせていただ
いております。これはマウスの混餌投与による 41 週間の亜急性毒性試験ということで、混餌投
与のパーセントのみしかわかっておりませんが、死亡例は 1.25% 以上投与群で認められ
たとされております。

さまざまな影響が出ておりますが、この試験からは混餌投与における最大耐量は 0.6%
ということで、その上の 1.25% 以上で、ここに記載されているような影響が見られたとい
う結果となっております。

続きまして、慢性毒性／発がん性試験に入ります。12 ページの下からですが、この試験
については、最初事務局では、慢性毒性／発がん性試験という題名で案を記載させてい
ただいたのですが、13 ページの 22 行目に記載してありますように、血液学的な検査や
血液生化学的検査が行われていないということで、慢性毒性試験という位置づけとはでき
ない、発がん性を見る試験としてであれば評価できるという御指摘をいただきましたので、

タイトルからは慢性毒性を削っております。

これは、まずマウスの発がん性試験ということで、134 週間混餌投与でございます。これも餌の中のパーセントとしては、0.3 及び 0.6%という濃度での混餌投与であります。総摂取量が、0.6%で算出されておりますので、これが表 14 にありますが、雌で 675 g/kg 体重、雄で 863 g/kg 体重、この値から参考値としてですが、1 日の平均摂取量を算出したところ、この表のようになっております。

この投与量におきます発がん性試験ですが、死亡率は対照群を含む各群に相違は認められなかったとされております。摂取量に関しても、投与に起因する影響は認められておりません。

体重に関しましては、投与群の雄において、わずかな増加抑制が認められたとされております。

剖検及び病理組織学的検査においては、対照群を含む各群に造血組織、肺、肝臓等、ここに記載の臓器組織に腫瘍が認められたということですが、発生率に差異はないということで、本試験の結論としては、発がん性は認められなかったとされております。ただし、先ほど申し上げたように、血液学的検査等を行っておりませんので、LOAEL、NOAEL は算出しておりません。

次の 29 行目からのラットの発がん性試験につきましても同様に、血液検査あるいは生化学的検査等は実施されております。こちらでも餌の中のパーセントとして、雄で 0、0.45、0.9%。雌で 0、0.65 及び 1.3%という濃度での混餌投与ということで、こちらは 1 日の平均摂取量が算出されておまして、雄でここに記載のとおり、雌の方が多いのですが、それぞれ記載のと通りの平均摂取量であったということでございます。

死亡率に関しては、相違は認められなかったとされております。

一般状態における腫瘍の発生状況において、対照群と投与群で相違は認められなかったとされております。こちらの試験におきましても、9 行目から、種々の腫瘍が認められたということですが、特に精巢間細胞種は、ほぼ全例に認められるということですが、これらのアセトアミノフェンによる発生頻度の増加は認められておりません。

結論としては、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がされております。LOAEL、NOAEL に関しましては、先ほどと同様に設定がされております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございました。11 ページの亜急性毒性試験からですが、13 週間のマウスの毒性試験が実施されておりますが、これは EMEA からの抜粋ですね。すべてのデータ

が整っていないですが、NOAEL は設定されているということです。

2 番目が、19 日間の亜急性毒性試験で、幼若ラットに投与したデータです。これで NOAEL は 20 mg/kg 体重/日という値が引きだされております。

12 ページの 9 行目から、13 週間のラットの反復投与毒性試験がありますが、これは LOAEL で、しかもデータは EMEA の評価書から来ているということです。

18 行目からは、41 週間の亜急性毒性試験ですが、血液生化学検査がなされていないということで、NOAEL の設定は不十分だということです。慢性毒性はありません。マウスとラットの発がん性試験は実施されていて、どちらも発がん性は陰性だということですが、ここまでにつきまして、資料がこれしかないということも考えながら御議論いただきたいと思いますのですが、いかがでしょうか。

今井先生、小川先生、何かございますか。どうぞ。

○今井専門委員 1 点だけ、事務局に質問も含めてお話をさせていただきたいと思いましたが、13 ページの 5 行目に参考値としてというのを追記したのと、18 行目の表の説明に（参考値）と記載しましたのは、報告書を見ますと、報告書では総摂取量と記載されている表 14 の左側のカラムの数値しか出ていなくて、恐らく 1 日当たりのという形で計算するために、この場合ですと 134 週間に 7 日をかけて、それで割り算した値を記載されたのだと認識したのですが、それで間違いないですか。

○事務局 はい。そのように計算しています。

○今井専門委員 少し細か過ぎるかもしれないのですが、ひょっとしたら 134 週間が例えば 1 日短いなど、そういうケースもあるとすると、正確ではなくなる可能性があるのではということで、参考値とさせていただいたのですが、それでよろしいでしょうか。

○事務局 報告書には記載されていなくて、事務局で計算したので、参考値ということによいと思います。

○三森座長 ほかにございませんでしょうか。毒性学的な ADI をこれから求められるかということですね。今回申請されているデータで使えるのは、11 ページの 9 行目からの 19 日間亜急性毒性試験だけだということです。あとは発がん性は陰性ということはわかっていますが、それだけのデータだけです。

どうぞ。

○江馬専門委員 後で出てくる RxList を見ているのですが、NTP の F344 ラットと B6C3F1 マウスの発がん性試験が NTP のレポートにあるようなのですが、NTP レポートを入手できますか。

○三森座長 取れます。

○事務局 ホームページに載っているようなものであれば、入手できます。

○江馬専門委員 この内容がどの程度のものか分からないのですが、この記載は、carcinogenicity の evidence はマウス、ラットではなかったというものです。そこに投与量が載っていれば NOAEL は出てくる可能性はあります。

○三森座長 事務局、NTP のテクニカルレポートは入手できますね。

○事務局 はい。

○三森座長 恐らく発がん性試験を見ているので、用量設定試験で短期間、3 か月間ぐらいの亜急性毒性試験が実施されていると思います。発がん性試験の用量設定試験として、血液生化学検査も実施されているので、そういうデータを入手できるのであれば、そうしましょう。幾ら古い薬だからといって、データがないという形で評価してよろしいですか。

小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 この剤の資料があまりに少なく、それでよいのかなと実際思うところがあります。EMA のまとめでしかないの、よく分からないところはあるのですが、ヒューマンのケースでも、腎毒性がかなりあるような記載の仕方がしてあるのですが、今回いただいている資料の中で、あまり腎毒性に関わるようなエビデンスが載っていないというところもありまして、もしそういった追加の資料があるということであれば、そういった点も含めてもう一度検討し直した方がよいと思います。

○三森座長 どうぞ。

○江馬専門委員 ヒトにおける影響は、5、6 行しか記載してないのですが、RxList にかなり記載してあります。言われた腎毒性、肝臓、中枢神経系、消化管への影響、過敏、アレルギー等々記載してあります。古い薬で、そういう情報もあってもおかしくないの、それは入れておくべきだと思います。簡単にインターネットで取れるようなものがあるので、かなり記載が抜けているという印象はぬぐわれないので、もう少し整理した方がよいと思います。

○三森座長 ありがとうございます。RxList というインターネットのウェブサイト情報が収集できるそうですので、申請者に資料を収集してもらうことになりますか。

○事務局 多分これだけ広く使用されているとなりますと、文献を見るとすれば多数あって、どういう文献を収集するか、範囲など、その辺がなかなか難しい部分もあるかと思うので、こういった観点で文献検索をすればよいかというところを教えていただければ助か

ります。

○三森座長 医薬品として使われていて、人間に副作用として肝障害性もありますね、腎障害もある、そういうことがわかっているけど、この評価書に記載されていないこと自身がおかしいと思うのです。肝障害性は毒性学の教科書にも載っているぐらい有名な毒性発現メカニズムですので、そういうことも一切記載していなくて、19日間の亜急性毒性試験のデータだけでADI設定に持っていくのは、非常に危険があると思うのです。ヒトで既に、1900年の初めごろから使われているわけですので、非常に長い間の使用歴があり、副作用情報はよくわかっているわけですので、せめて腎毒性・肝毒性については、更に文献収集されることが必要だと思います。

それと、米国のNTPで長期発がん性・慢性毒性試験が実施されているのであれば、それもデータとして見ておいた上で評価すべきだと思います。

そういうことで、いかがでしょうか。あと、今井先生、小川先生、私から質問ですが、11ページの19日間亜急性毒性試験、この19日間にこだわったのは何故ですか。それと、幼若ラットの毒性試験をなぜされたのですか。何か記載してありましたか。

○津田専門委員 幼若ラットについては、小児で影響が強いからです。したがって、普通成人の場合の10倍以上、100倍ぐらいです。小児はすごく影響が強いので、ここの急性毒性でもそうですね、それで実施されているので、一番危険な集団については評価ができているということだと思います。

○三森座長 あとは従来のオーソドックスなデータが足りないということですね。

そうしますと、申請者に、米国のNTPの2年間の慢性毒性／発がん性試験、それに伴って実施された予備試験も付いていると思いますので、その辺の情報収集をしていただくことと、ヒトの副作用で、小川先生、腎障害と何ですか。

○小川専門委員 腎障害と肝障害だと思います。

○三森座長 あと、江馬先生から御指摘のあった、RxListというものに、インターネットから情報が収集できて、かなり総説的に記載してあるようですので、その情報も入れていただくということで、よろしいでしょうか。その辺の情報を収集していただくという形でお願いできませんでしょうか。

委員の先生方、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それでは、その反復投与毒性から発がん性については、そのような形で資料を収集していただいて、その情報を見た上で評価させていただきたいと思います。

○事務局 それでは、基本的に公表ベースの論文等ということになると思いますが、今、おっしゃられた範囲で申請者に指示をしたいと思います。

○三森座長 ほかに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します。

○事務局 続きまして、14 ページ「6. 生殖発生毒性試験」からです。こちらは、事前に寺本先生と江馬先生から修文をいただいております。内容的にも参考資料の範囲であろうということで修文をいただいております。

まず、1 つ目の 29 行目から記載してございますマウスの試験なのですが、この試験の名称について、事前に事務局から御相談しましたところ、慢性毒性生殖毒性併合試験が適切だろうというコメントをいただいております。もしこれが慢性毒性も見られているということになれば、慢性毒性試験がないということではなくて、慢性毒性試験が不十分だという記載に修正すべきか、前の慢性毒性／発がん性試験の 12 ページで、17 行目で、先ほど発がん性試験のところ、慢性毒性試験とは言えないというお話がありまして、慢性毒性試験は実施されていないと一応入れてはあるのですが、もしもこちらの生殖の方で慢性毒性試験と見なせるということであれば、実施されていないということではなくて、不十分だという記載に直すべきかどうか、その辺も御助言いただければと思います。

まず、参考とされましたマウスの試験ですが、こちらはやはり混餌投与で、餌中のパーセントとして 0.1、0.5、1 % で、生殖への影響について検討したということなのですが、5 世代にわたって試験を継続する予定だったが、出生数が各投与群で減少したために、第 1 世代を超えて試験を継続することができなかったという試験内容になっております。これは、それぞれ平均摂取量も算出はされておりますが、各投与群において、平均生存期間が有意に短縮されたほか、出産率及び離乳率の低下が認められたということで、表 15 にそのデータが載っておりますが、用量依存的な影響も発現しているところでございます。

続いて、次の試験についても参考ということで御指摘をいただいております。こちらはラットですが、妊娠 8 ～19 日にアセトアミノフェンを強制経口投与いたしまして、妊娠 20 日に剖検して、妊娠及び胎児への影響について検討がされております。

母動物の体重は、投与に起因する影響は認められなかった。胎盤重量にも投与に起因する影響は認められなかったとされています。胎児では、胚吸収率が有意に増加した。あるいは胎児体長の有意な短縮等が認められております。

生存胎児数及び胎児重量に関しては、差が認められなかったという結果となっておりますが、LOAEL、NOAEL 等については、求められないのではないかと思います。

その下の二重下線が付いているところについては、江馬先生からの御指摘で、今、御説明した2つの試験については、参考として挙げる程度のものだということで、やはりほかに論文等で、こういったものがあるのかということで御紹介をいただいたものです。

まず、600 mg/kg 体重/日を雄ラットの交配前 60 日と記載されている試験でございますが、これでは妊娠 6～15 日経口投与等で催奇形性及び embryotoxicity がなかったというデータがあるのですが、これにつきましては、出典が下に記載してあるデータなのですが、これがヤンセンという製薬会社の社内データの的なもので、今回の申請者あるいは厚生労働省、農林水産省からの入手が可能かを確認したところ、これに関しては基のデータを入手するのが困難だという回答が来ております。

16 ページに、こちらも御紹介いただいたもので、先ほどのヤンセンのものとは別で、これは実際の出版物の中にあるということで、江馬先生から該当部分を送っていただいたものがございます。参考資料と記載された、少し分厚目の束がございます。「平成 21 年 2 月 18 日開催 第 107 回動物用医薬品専門調査会 参考資料」と記載してある束の 99 ページと 101 ページに、ヒト胎児への影響について、奇形発現を示す 5 つのケースレポートがあるが、一方では、それを否定するような数編の疫学研究が存在するという内容をいただいておりますので、これを参考文献として加えた上で、本文中に加えたいと考えております。

先ほどお話が出た RxList というウェブサイトのものが、同じ参考資料の 103 ページにございます。これが、Tylenol という製剤の情報が出ているのですが、その中に、先生から御指摘のあった部分が記載されておまして、105 ページの真ん中辺りの「*Pregnancy/Teratogenicity*」ですが、ここの記載が評価書（案）の 16 ページの 6 行目からの 40 年以上にわたる使用経験及び入手可能な資料は、アセトアミノフェンの妊娠母親及び胎児に対する有害影響はないことを示しているというところの記載に該当します。

また、少し戻って恐縮ですが、先ほどの 108 ページに、評価書（案）の 15 ページの下に該当する記載がありまして、参考資料の 108 ページの真ん中辺りの「*Reproductive and Teratogenic Effects (Animal)*」というところが該当してまして、先ほどのヤンセンの資料がそこで引用されておまして、具体的には参考資料の 112 ページに引用文献が載っているのですが、168 番と 169 番ということで載っているものでございます。

そのような御指摘をいただいておりますので、これも入手可能なものに関しては記載する。ただ、ヤンセンのものに関しては、入手が困難だということでございます。

評価書に戻りまして、16 ページの 10 行目から、事務局の案では参考としてラットの胚細胞を用いた、胚に対する毒性試験を記載しておりましたが、これは *in vitro* 試験という

ことで、参考ではなくて削除してよいのではないかという御意見をいただいておりますので、削除することとしたいと考えております。

以上です。

○三森座長 生殖発生毒性、催奇形性ですが、2世代繁殖毒性試験は実施されていない。催奇形性試験も実施されていないということで、提出されたデータでは、NOAELの設定ができない、参考データとして扱うしかないようですが、ここまですつきまして、コメントがありましたらお願いしたいと思います。

江馬先生、寺本先生、何かございますか。

○江馬専門委員 私がメモ書きみたいに書いたのですが、15ページの21～27行目は、なるべく原文に忠実に訳したつもりで、メモ書き程度のものです。そのときは、ヤンセンの報告書が手に入るものだと思っていましたので、手に入ればもう少し整理すればよいと思って書いた程度のものです。情報はこれしかありませんので、NOAEL、LOAELは、ここからは出てきません。

結局、アセトアミノフェンの生殖発生に関わる結論は、長い間使っていて、臨床用量ではヒトの母体、胎児に対する有害影響はないということなのだと思います。

○三森座長 そうすると、そういう文章を付け加えるということですか。

○江馬専門委員 そうですね。ここに書いた16行目の参考の胚毒性試験の上に書いたところを使って、生殖発生毒性の項を締めくくるということでよいと思います。

○三森座長 16ページの2行目から記載してございますね。そのヒトでの使用経験についてという、これはTylenolのRxListですか。

○江馬専門委員 そうです。

○三森座長 ここをもう少し詳しく記載するということですね。

○江馬専門委員 詳しく記載してもよいのですが、それほど詳しくはならないのです。

○三森座長 文献は入手できないのですか。

○江馬専門委員 ヒトのケースレポート、あるいは疫学の論文は結構ありまして、それは入手できるのですが、それを精査していても、結局行き着くところは臨床用量では、妊娠母体、胎児に及ぼす影響を示すものはないという結論になると思います。

したがって、膨大なケースレポートなど疫学の論文を集めるよりは、RxListに出ているものを評価するのがよいと思います。

○三森座長 ほかにいかがですか。寺本先生、どうぞ。

○寺本専門委員 この動物試験の部分をもう少し説明させていただきたいのですが、14ペ

ージの併合試験のデータ、これは試験のやり方が非常に珍しい、変わったやり方をしている、1960年代の論文に出てきているものです。

先ほど、慢性毒性のデータとして使えないかというお話も事務局からあったのですが、何剤かを並べて試験をされていて、その中の1つとしてアセトアミノフェンが加わっていたというものです。

たまたまアセトアミノフェンの場合には、試験のやり方としては交配を50週間以上の期間にわたって、恐らく同居をさせっぱなしにして、何回ぐらい子どもがとれるか、そういうやり方をしているようです。アセトアミノフェンの場合には、最初の世代で、もうほとんど子どもが取れなくなってしまったということで、うまく子どもが取れば、次の世代、次の世代ということで、5世代ぐらい続けていこうとしたという試験のようですから、次の世代につなぐときに、どのように実施したなど、詳しいことが全く記載されていないのです。それと、たくさんの剤を並べての論文なので、恐らく慢性毒性としての評価にも情報としては足りないと思います。これは一般毒の先生が御覧になっていただければと思います。

そういうことで、この試験については、ほとんど評価には耐えないだろうと。そういう意味では、15ページの一番上に表15というものが出ていますが、これもわざわざ掲載しなくてもよいようなものだと思います。

2つ目の試験については、一応催奇形性試験と事務局は記載していただいたのですが、試験の条件からいくと、まさに催奇形性試験の条件にぴったりの設定がされているのですが、どういうわけか肝心の催奇形性についての検査がされたのか、されていないのかも全く分からなくて、記載がないのです。ですから、胎児の生死だけ、ほかには体重、体調、そういったものに対しての影響は分かりますが、肝心の催奇形性の評価については全くできないということで、これも参考程度がよいだろうとした大きな理由です。

あと追加していただいたのは、すべて江馬先生から情報をいただいたもので、特に15ページの22行からの数行の部分については、ヤンセンのデータで、これが、いわゆるFDAの三節試験を実施しているので、これを見れば恐らく繁殖、催形についての評価ができるのではないかと思うのですが、データが手に入らないということです。

○三森座長 江馬先生、ヤンセンファーマのデータはFDAが評価しているのですか。

○江馬専門委員 想像しかできないのですが、このタイトルを見ると申請用かもしれません。

○三森座長 そうすると、FDAのFederal Registerに載りますよ。したがって、インター

ネットで取れるはずですが。これは事務局お調べいただけますか。FDA が申請資料について評価した場合は、Federal Register という公の文書で出てきますね。そこにヤンセンの資料が載るはずですので、ウェブサイトで取れると思います。

○事務局 確認してみます。それは生データというか、報告書自体が載っているのでしょうか。

○三森座長 かなり細かいデータが載っていると聞いたことがあります。それがもし入手できるのであれば、もう少し生殖発生、催奇形性はものが言えると思います。

○事務局 確認をします。

○三森座長 それと、14 ページの慢性毒性・発生毒性の併合試験については、今井先生と小川先生は見ていますか。

○今井専門委員 見ていません。

○三森座長 評価に耐え得るかどうか、一度ペンディングになりますので、お調べいただいて、慢性毒性の資料に使えないのかどうか、そこを確認していただかせんでしょうか。

○今井専門委員 はい。

○三森座長 事務局に伺いますが、16 ページの RxList の文章は、江馬先生の話でいくと、Tylenol のウェブサイトの文章を利用して、40 年間の使用歴で問題がないという情報も載せておくということですね。江馬先生。

○江馬専門委員 1 つ確認しないといけないのは、RxList がどこで運営されているものか。FDA かも分からない。それも確認してないので、例えば Wikipedia のようなものは引用できませんね。だから、これが信頼できる機関から公表されているものなのかどうかは、確認する必要があると思います。

ここから孫引きした論文で評価書をつくるなら、孫引きを引用すればよいわけですね。だから、これが信頼できるところであれば、この文章ではよいと思いますが、確認はしないといけないと思います。

○三森座長 これも申請者に問い合わせることはできますか。

○事務局 事務局でも少し調べてみたのですが、なかなか分からないところでした。

○三森座長 もしヤンセンのデータが、Federal Register から入手できることであれば、こちらから評価することはできますね。Tylenol の RxList を使わなくても。

○事務局 はい。FDA のサイトで文書が出ているのであれば、それを引用することは大丈夫だと思いますし、江馬先生がおっしゃったように、このウェブサイトがどういう位置づけなのかということは確認した上で、引用できるかどうか判断しないといけないと思いま

す。

○三森座長　お願いします。

あと 16 ページの「（参考）胚毒性試験」は削除ということで、10～29 行目は削除いたします。

ほかに何かコメントありますでしょうか。

なければ、遺伝毒性試験の資料の説明をお願いします。

○事務局　16 ページの 30 行目から遺伝毒性試験があります。結果の一覧が、表 17 と 18、次のページからあります。かなり多くの試験が行われておりまして、*in vitro*、*in vitro*、いずれも一部陽性が出ている結果でございます。

特に一部陽性というものに関しましては、例えば表 17 であれば、18 ページの脚注の中で、どういう場合に陽性だったかというところが記載されておりますが、やはり高い濃度の場合に出ている陽性になる傾向がございます。

in vivo も表 18 にございますが、同様に脚注にそれぞれの一部で陽性という中身が記載されております。19 ページに文章で、これは事実だけを記載しておりますが、Ames 試験におきましては陰性ということで、不定期 DNA 合成試験の一部では陰性だったのですが、げっ歯類、動物細胞を用いた DNA 損傷試験、あるいは DNA 合成阻害試験、不定期 DNA 合成試験の一部、あるいは姉妹染色分体交換試験、染色体異常試験及び小核試験においても、陽性あるいは一部で陽性があったというデータになっております。

in vivo の染色体異常試験等についても、いずれも一部で陽性という結果となっております。

19 ページの 15 行目から、EMEA における遺伝毒性の評価結果ということで記載させていただいております。これは、EMEA の評価の中での考察の部分なのですが、一連の Ames 試験においては、アセトアミノフェン、代謝物の N-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンについても、細菌の遺伝子突然変異を誘発することはなかった。

DNA との共有結合が認められ、DNA 修復に関するアッセイの結果は、陽性・陰性があり、一貫性が認められないということが記載しております。反応性の中間代謝物によって、肝毒性及び腎毒性が誘発されるという機序と同様な機序で、これらの染色体構造異常が生じると考えられるということで、治療用量に付随して見られる血漿中濃度の 3～10 倍の細胞毒性を示すような濃度において、そういった構造異常が発生するようであるということで、突然変異誘発性が見られない用量の閾値が存在する。閾値は、治療用量の範囲を上回る高い濃度であるという考察をしております。

ヒトの *in vivo* の染色体構造異常の誘発、一部陽性というものがありますが、これらの試験につきましては、方法論あるいは解釈等に批判があるということで、最近のよく管理された二重盲検試験では、そういった異常誘発性が認められなかったというデータもある。生殖細胞、DNA に対するアセトアミノフェンの作用に関しても、信頼できる試験はないが、細胞毒性を示す高用量を投与した場合を除いて、このような異常が発生することはなかなか考えられないという考察をしまして、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ないと結論できるという考察になっております。ただし、実験的研究では、高用量では染色体を損傷する。あるいはヒトでの染色体構造、異常誘発性に関する試験では、あいまいな結果が出ているということですが、最近の試験については陰性の結果も得られているという考察が、EMA の評価ではされているところです。

続きまして「8. 一般薬理試験」ですが、これもいろいろ実施されておりますが、特に影響が認められなかった作用については、試験について削除させていただいております。いずれも比較的高用量の投与で何らかの影響が見られているという内容のデータとなっております。

21 ページの 2 行目に、ヒトへの影響ということで記載をさせていただいております。これは、まず先生方にお送りした時点で入手できていなかったものなのですが、先ほどの参考資料の束の中に、1 つ文献が申請者から追加提出されまして、87 ページに文献がございます。これも 76 年と新しくはないのですが、これの日本語訳が 93 ページから載せてあります。93 ページを見ていただければと思いますが、先生方に事前に送付いたしました評価書（案）の EMA の評価に直接これが使用されているかどうかは定かではないのですが、使用できるような、何かしらの論文がないかということで、申請者に提出を求めたところ出てきた文献です。

その内容を、この 21 ページの 3 行目から付け加えさせていただいております。これは、小児患者にパラセタモール、液剤を経口投与しまして、5、10、20 mg/kg 体重で投与しております。体温降下作用を見ているわけですが、5 mg/kg 体重投与群の体温降下作用は、統計的に有意なものではなかった。ただ、10 mg/kg 体重以上であれば有意な体温降下が認められるということで、解熱剤としての有用性は 5 mg/kg 体重では持っていないという結論を記載しております。

先ほどの参考資料の 98 ページの上に、体温降下の影響をグラフにしたものが載っておりますが、5 mg/kg 体重が一番上の▲で表示されていますが、若干体温降下しておりますが、有意ではなかったという内容の文献でございます。

評価書（案）に戻りますが、11 行目に EMEA の評価について記載しておりまして、これについても、5 mg/kg 体重では解熱作用が不十分だと。別試験では、小児に対する 5 mg/kg 体重の用量は、解熱剤としてプラセボと同様に効果がなかったとされておりまして、幼児における薬理学的な LOAEL は、5 mg/kg 体重であったという結論が EMEA ではされていることになります。

事前に先生方から、これは NOAEL ではないでしょうかという御指摘をいただきまして、先ほど見ていただいた参考資料の 98 ページでいきますと、5 mg/kg 体重でも若干の体温降下も見られているということで、あと EMEA での評価でも、5 mg/kg 体重では解熱作用が不十分という記載がありますので、そのようなことから恐らく NOAEL ではなくて LOAEL ということにされているのではと考えております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。まず、遺伝毒性試験、16 ページからですが、ここについて、陽性・陰性結果がいろいろ出ておりますが、能美先生、いかがでしょうか。

○能美専門委員 非常に昔から使われている物質ですので、遺伝毒性試験もたくさん行われておりまして、それに従って様々な結果が出てきています。

事務局から御説明がありましたように、特徴としましては、サルモネラの Ames 試験に代表されるようなジーンミューテーション、EMEA の文章ですと遺伝子突然変異と記載しておりますが、そういう例えば塩基置換で A が T になったり、G が C になったり、そういう変異は起こりにくい、ないしは起こらないという特徴があります。それに対して、いわゆる染色体異常や小核の誘発は、高用量で起きてくるという点に特徴があると思います。

評価として問題になってくるのは、やはり *in vivo* での染色体異常の誘発を、どのように考えるかということが問題になってくるかと思うのですが、事務局が指摘されるように、かなり高用量で起きてくるということが 1 つの特徴かなと思います。

高用量で起きる 1 つの原因は、先ほど代謝の方でお話がありましたように、非常に代謝されやすいということと、あとは解毒、グルタチオン抱合等が起こるために、いわゆる見かけの閾値というものが出ているのではないかと考えます。

それから、突然変異が起こらないのに、染色体異常が起きてくるということで、キノン体を経てタンパクに様々な付加体ができてきますので、一方では肝毒性なども起こすわけですが、染色体のタンパクに付加体をつくったような場合に染色体異常が起きている可能性もなくはないと思います。ただ、文献的には必ずしもそういう証拠はありません。

ですから、染色体タンパクに対して共有結合して、そのために染色体異常が起こるとい

う形であれば、DNA に対する付加体が付いていたとしても、そちらよりも染色体に対する修飾ということの原因にして、閾値ということを考えることも可能かもしれません。

いずれにせよ、*in vivo* で高用量投与しますと、少なくとも実験動物に対しては染色体異常が起きてくるという結果が出ていますので、そうした物質であるということは否定できないと思います。

簡単ですが、以上です。

○三森座長 そうしますと、19 ページの 7～13 行目で、遺伝子毒性試験の要約が記載してありますが、ここで本専門調査会としてどう解釈するかについてを入れておかなくてよろしいでしょうか。

○能美専門委員 あと後ろの方でしょうか。

○三森座長 食品健康影響評価ですね。

○能美専門委員 そうですね。そこで記載されていることと、どのように切り分けるかといえますか。ここで、1 つ総括のような形を入れておいてもよろしいかとは思いますが。例えば先ほど申し上げましたように、遺伝子突然変異は起こさないが、染色体異常を起こす物質であって、*in vivo* でも起こすが高用量で起こすのだという特徴を記載しておくのはよいと思います。

それをまた後の方で、どのように考えていくかという形で総括されてはと思います。

○三森座長 そうしますと、能美先生、19 ページの 13 行目以降に、今おっしゃったような内容を修文して、追加していただくということでよろしいでしょうか。

○能美専門委員 分かりました。

○三森座長 あと、EMA の遺伝毒性の評価結果がそこに載っていますが、これは下位先生が修文してくださったのでしょうか。

○事務局 はい。

○三森座長 能美先生、この内容でよろしいですか。

○能美専門委員 そうですね。1 点気になりましたのは、6 行目辺りに、治療用量に付随して見られる血漿中濃度の云々というのがありまして、この治療用量というのはヒトだとも思うのですが、ヒトの場合ですと、マウスに比べてかなり低い用量で毒性が出てくるのだと思うのですが、ダイレクトに比較してよろしいかなという点は感じたところです。

訳文そのものは間違えていませんので、これは EMA がこのように記載しておりますから、このように記載されるのは正しいと思うのですが、人間の治療用量とマウスでの、マウスはよくグルタチオン抱合酵素活性が非常に高いということがよく知られていますので、そ

ういうものをダイレクトに比較してよいものかなというのは一部感じたところです。

あと閾値という言葉はここでは使われていますが、よくこういう解毒によって見かけ上対照群よりも異常が起こらないような閾値に対しては、見かけ上の閾値や、実際的な閾値など、そういう言葉が使われていますので、この訳文自体はこの閾値でよろしいと思うのですが、絶対的な意味での閾値というものと、また少し違った意味で使われているのかと考えました。感想です。

○三森座長 ここは EMEA の評価文書だということで、最終的には食品健康影響評価の遺伝毒性試験で、そこの辺のまとめをしていただくことになりますね。

○能美専門委員 そのとおりだと思います。

○三森座長 分かりました。一般薬理試験は、いかがでしょうか。津田先生、寺岡先生。

○寺岡専門委員 修正をお送りしたつもりが、一部間違えて申し訳なかったのですが、20 ページの表 19 の解熱のところで、投与経路、投与量で、500～400 となっているのは、きっと 50 からということだと思います。

○事務局 済みません。修正します。

○津田専門委員 細かいですが、21 ページの表の循環器系のところで、ネコ単離心臓は摘出心臓です。

○三森座長 摘出心臓ですね。

ほかにございますか。

ないようでしたら、21 ページの 2 行目、ヒトへの影響ですが、本日お配りいただいた参考資料の 87 ページから、こういう文章を入れましたということで、5 mg/kg 体重でも薬理的な影響が出ていますよということですね。EMEA がこのデータを使ったかどうかは分かりませんが、こういうデータがあって、5 mg/kg 体重まで薬理的な体温降下作用があるのだということですが。

あと、11 行目から、EMEA の評価の文書が載っていますが、御指摘があるように、なぜ 5 mg/kg 体重が LOAEL なのか。専門委員のコメントは NOAEL ではないでしょうかと。これはどなたのコメントですか。

○江馬専門委員 はい。この文章を読んでいくと、NOAEL に読めるということです。したがって、LOAEL ならば LOAEL であることが分かる文章にしないといけないと思います。プラセボと同様に効果がなかったということは NOAEL です。

○三森座長 座長も同じ意見で、これは本日の参考資料の 1 ページ、EMEA の評価文章が載っていますが、そこの 2 番目の第 2 パラグラフの文章が、今回の評価書 21 ページの 11 行

目から記載されている内容です。どう読んでも 5 mg/kg 体重が LOEL とは取れません。江馬先生と同じ意見なのですが、これは事務局、どうにもならないのでしょうか。どう見ても体温低下作用、すなわちアセトアミノフェンの薬効が発現しているとは思えません。したがって、LOEL という最低影響用量にはならないと思います。

○事務局 そうですね。EMA の評価書なので、詳細は把握してないのですが、この文章の中で最初の文で、5 mg/kg 体重の経口投与では不十分であったという記載があって、ここが別試験では出てない、プラセボと同様で何も効果がなかったのだが、上の試験では不十分だということで、効果がなくはなくて、若干はあったが不十分だったのかなと、私の方では考えてみました。

○三森座長 最終的にはこのデータを使って EMA は ADI 設定に持っていつているわけですが、少なくとも参考資料の 1 ページの 2 番目の 4 行に記載してある文章からは、理解に苦しむということですね。

ほかに調べようがないのでしょうか。

○事務局 先ほどの文献では、5 mg/kg 体重に下がっているというデータであるということぐらいしか、今のところ裏づける根拠はありません。

○三森座長 EMA に聞くことはできませんか。

○事務局 聞くことはできますが、恐らくそのほかの部分においても、LOEL を前提として EMA は評価しておりますので、恐らく間違えているということではないと思いますが、なぜそうしているかということを知ることはできます。

○三森座長 参考資料の 6 ページに、Conclusions and recommendation が、22 番目の次のパラグラフから載っていますが、そこの 1 つのボツに載っていますね。a pharmacological ADI が 0.5mg/kg 体重/日だと。さきほどのデータから来ていることになりますね。

○津田専門委員 先生、もし取れるなら、このデータをもらった方がよいかもしれません。というのは、今、見せたもらったものは別の試験ですね。多分、別の試験のシングルドーズだと思うのです。これに記載してありますが、*einmalige Gabe* と記載してありまして、シングルドーズではないですか。この場合には下がっているが、89 ページですと、*Die Temperaturreaktion auf die niedrigste Paracetamoldosis ist statistisch nicht signifikant* と記載してありますから、ここは有意な作用がない。ですが、上に記載してある EMA は 4-hourly doses であって、*inadequate* ですから、違う仕事なのですね。

作用は不十分が出たと、さきほど事務局のおっしゃったことと同じことがもしあれば、それを評価にして LOAEL になるので、そこを調べてもらったかどうか。

○三森座長 EMEA が、これに対するそのような答えをくれればよいですね。

○津田専門委員 データはあります。

○三森座長 データがあるのですか。

○津田専門委員 4 時間間隔で実施されている。

○事務局 もしそのデータが公表されているようなものであれば、入手は可能ですが、もし先ほどのヤンセンのようなデータで、公表されていないようなものであれば、入手ができない可能性もあります。

○三森座長 EMEA に聞いてみますか。

○事務局 必要であれば、必ずデータまでたどれるかどうかは分かりませんが。

○三森座長 とにかく、この参考資料の 1 ページの文章から行くと、LOEL というところには到達できない。

○津田専門委員 ただ、もしかしたらこの表が inadequate でしょう。したがって、解熱の効果として見ていて、5 では inadequate の程度で、毒性として見たときは出ているということなのか、その辺りがよく分からない。

○三森座長 分からないのです。したがって、不確定因子が入っている状態で審査は進められませんので、よろしいでしょうか。申請者には聞けないですね。申請者はこのデータを出してないでしょう。

○事務局 申請者からは EMEA の根拠資料は出してないません。この文献は申請者から来ていますが。

○三森座長 EMEA に照会していただくことになりますね。

○事務局 それでは、EMEA に、どこまで分かるか定かではございませんが、照会をしたいと思います。

○三森座長 もう 4 時 10 分前になりますが、いかがいたしますか。ここで止めましょうか。

○事務局 先ほどの文献を追加で収集する指示をして、食品健康影響評価が変わってしまうことになる、今評価していただいてもということなののですが、ただ、遺伝毒性などに関しては、もし今の評価書の内容で御審議いただけるのであれば、できる部分だけは御審議いただきたいと思います。

○三森座長 そうすると、21 ページの食品健康影響評価に入ります。亜急性毒性から慢性毒性／発がん性はペンディングになりますね。生殖発生毒性もペンディングになりますね。そうすると、22 ページの 34 行目「(4) 遺伝毒性試験」になりますね。そこの説明をお願いします。

○事務局 それでは、22 ページの遺伝毒性試験の食品健康影響評価の考え方です。遺伝毒性試験については、*in vitro* の Ames 試験、その他ここに記載されているものが実施されております。*in vitro* では、ここに記載されております試験について、一部で陽性結果が示されております。ただ、この陽性結果は、次のページにまたがりませんが、1 mM 以上で認められているということで、ヒトが治療用量、アセトアミノフェン、これは海外での治療用量なのですが、約 1 g ということで服用した場合の平均血漿中濃度は 20 μ g/mL の知見があるが、この濃度は *in vitro* における 0.13 mM に相当するということで、*in vitro* で陽性結果を示す 1 mM の用量を下回ると考えられるということが、これは遺伝毒性試験の 1 つの試験の文献中の考察にあった部分でございます。

また、*in vivo* の染色体異常試験、あるいは姉妹染色分体交換試験では、400mg/kg 体重以上で陽性を示しているということで、高用量で反復して処理した場合は、マウスの骨髄、あるいは精母細胞に顕著な細胞遺伝学的な毒性を示すと考えられた。

また、不定期 DNA 合成試験においては、24 時間後のみ、小核試験では初回投与 72 時間後のみに陽性結果が得られているということで、それ以外の処理時間では陽性結果は認められなかったということで、アセトアミノフェンが体内に高濃度で長時間暴露することにより、DNA 修復に影響することが示唆されたと考えられたとしております。

しかしながら、アセトアミノフェンについては、ヒト用医薬品として長年使用されているということで、経口投与後、吸収が速やかであり、投与後 24 時間で 90~100% が尿中に排泄されるということで、蓄積性に関しては低いと考えられたとしております。

以上のことから、アセトアミノフェンを高用量で継続的に摂取しない限り、ヒト体内において高濃度で長時間蓄積する可能性は低いと考えられるので、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を記載しております。

以上です。

○三森座長 今のような文章ですが、能美先生、いかがでしょうか。

○能美専門委員 全体としてはよいと思うのですが、1 つは 23 ページの 11~12 行目にかけて、DNA 修復に影響を与えると記載してあるのですが、これは UDS 試験についてはこのように言えるのですが、小核試験の場合には必ずしも修復を見ているわけではないので、ここは少し文章を直す必要があると考えます。後でお示しますが、DNA 損傷、染色体異常を誘発することを示唆するものと考えられたと直されたらよいと思います。

あと、1 行目から 5 行目の辺り、*in vitro* での濃度 1 mM 以上というものが、ヒトでの血漿中濃度に比べてという文脈で、そういうものが果たしてどれぐらい意味があることな

のか、これは別に遺伝毒性ということだけではなくて、*in vitro*ですとかなり条件が違いますので、確かにこのように主張されるような製薬メーカーもおられるのですが、果たしてどうかというところです。

ですので、これについては、私だけの意見だけではなくて、代謝の先生など、そうした先生からも御意見をいただければと思うところです。

したがって、*in vitro*での処理条件、その濃度というものを、ヒトの血中濃度と比較して、こちらが低いではないかという形で、どれぐらい説得力を持つのかということですね。この計算自体が間違えているとは思わないのですが、このようにダイレクトに比較できるものかという点かと思います。もしそういう点について、御議論をいただければと思います。

○三森座長 頭金先生、いかがでしょうか。

○頭金専門委員 能美先生のおっしゃったとおりでして、例えば血漿中の濃度を考える場合、血漿中のタンパク質と結合していないフリー体の濃度を考える必要があります。そのような点が、*in vitro*の試験では反映をされておられませんので、単純に *in vitro* の濃度と血漿中濃度を比較することにつきましては、あまり意味がないと思います。

以上です。

○三森座長 事務局、ここの 23 ページの 1 行目から 4 行目の文章のもとになるのは、EMA のデータですか。

○事務局 添付資料の文献データの中での考察を引用してきております。

○三森座長 頭金先生の御指摘からいくと、こうは言えないのではないですかということになります。

○能美専門委員 この 8 の 7 は、Mutation Research ですかね。

○津田専門委員 先生、毒性学的には、非常に高用量やったときには、N-アセチル-p-ベンゾキノニンができて、そういったものが様々タンパクも含めて影響する。しかし、普通の教科書的には、治療量では極めて安全である。しかも、今回、これは先走るかもしれませんが、一番感受性の高い小児を使って、大体 10～15 mg の投与量ですね。その 5 mg に 100 倍かけるような、そういうところを議論するときですから、教科書レベルの、治療量では極めて安全な薬であるという、そして非常に高い場合に限って抱合などが外れて、ああいう代謝物ができるのだという表現ではどうなのでしょう。

○能美専門委員 ですので、例えば 23 ページの 11 行目付近に、これらの結果はアセトアミノフェンが体内に高濃度で長時間暴露することによって云々というような表現があり、

そのあとに、代謝的に早く代謝されるという文言がありますので、こうした文脈や結論については、私は問題ないと思います。

ただ、こうした *in vitro* の濃度と *in vivo* の濃度を、ダイレクトに比較すると主張される先生もおられるのですが、あえてここに書かなくてもよいかなというのが正直なところでは。

例えば 1 mM 以上という高用量で認められているなど、そういう文章だけにしておいて、2 行目～5 行目の文章は、今回は削除しておく。そして、後ろに *in vivo* といいますか、代謝的に早く排泄されるという文言が入っていますので、それで最終的な結論としては、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性は考えにくい。そうした結論に導いていかれた方が、よろしいのではないかと思うところです。

○三森座長 そうすると、23 行目の 1 行目の「認められている」というところまでで、その後ろの「ヒトの治療用量」は、さきほど頭金先生から御指摘がありましたように、アルブミンの結合能ということになって、*in vivo* と *in vitro* では違うということですので、その 2 行目～5 行目までは削除という形でよろしいですか。

○能美専門委員 あと 1 行目ですが、1 mM 以上の後ろに、「と比較的高用量で認められている」という記載を一言入れておいた方がよいと思います。

○三森座長 それは能美先生、文章表現をお願いしますでしょうか。

○能美専門委員 分かりました。

○三森座長 あとは、最後の 17 行目～19 行目の結論的な文章は、こんな形でよろしいですね。

○能美専門委員 よろしいと思います。

○三森座長 そうすると、21 行目からのヒトにおける影響については、先ほどの EMEA の 5 mg は LOEL だという根拠が明確になってから審査させていただきますということになりますね。したがって、これもペンディングになります。

ということで、31 行目の ADI 設定については、ここも事務局、とりあえず今、説明しておきますか。

○事務局 大方針だけ御意見をお伺いできればと思いますが、事務局としては、確認事項もありますが、ヒトのデータからの 0.05mg/kg 体重/日の方を採用して、ADI とするということを考えておりますが、動物試験における毒性学的に ADI がどうなるか分からない状態ではあります、基本的にはヒトのデータで決めていくということではよろしいでしょうか。その辺りは、御意見を伺えればと思います。

○三森座長 いかがでしょうか。どうぞ。

○津田専門委員 先ほど小川先生がおっしゃったことが気になっているのですが、ここで決めているのは、解熱効果の認められる一番低いところで決めているので、それ以外にその用量では肝障害、その他は認められなかったという表現を、データがあればそれを引いて、そしてヒトでは、これ以下では作用がないと思われる、毒性がないと思われるという表現があった方がよいと思います。

○三森座長 でも、5 mg/kg 体重のヒトのデータが、先ほどの 4 行しかないです。

○津田専門委員 もっと上のデータがあるではないですか。それでもそんなに出てないと思います。

○三森座長 今回の資料にはないですよ。

○津田専門委員 したがって、それを出していただいて、一応記載した方がよいのではないですか。10～15 ぐらいのヒトで使っている、小児でもほとんど影響がない。

○三森座長 肝障害も起こらないというデータは入手できるのですか。

○事務局 一応できる限りのデータは提出して下さいということで揃えてありますので、さらにできるとすれば、公表論文を検索するという範囲になるかと思われます。

○三森座長 先ほどの 20 mg 投与で体温降下作用が認められたということですね。このときの時点で肝障害を示唆するようなバイオマーカー、例えば ALT が増加する、AST が動くなど、そういうことはなかったという情報が得られるかということです。これはあくまでも EMEA のデータですね。

○江馬専門委員 今おっしゃられたことが得られるかどうかは分からないのですが、少なくともどのくらいで肝障害が発現するなど、腎臓への影響が発現するなどというデータは文献として得られると思います。

○三森座長 それも申請者に文献収集をしていただくということはできますでしょうか。

○事務局 文献ベースの話でしたら可能だと思います。

○三森座長 したがって、副作用の影響は、体温下降作用は薬効ですので、それ以外のものはほとんどないという、その担保が欲しいということですか。

○津田専門委員 EMEA の 16 で、小川先生がおっしゃったことですが、ここでもって Chronic exposure to therapeutic dose may be associated with chronic renal disease ということが記載してあるじゃないですか。だから、こういうものが実際にさきほどの 4 時間でやったときのデータを LOAEL にした根拠と、ここではしなかったはずですから、彼らはこれはないと言っていると思うのです。そういったことを、データを確認した上でここ

に記載して、LOAEL ごとに見れば十分であろうということにすればよいかと思います。

○三森座長 参考資料の 4 ページの 16 番ですね。ここに治療用量が載っていますが、この辺のデータも入手した上でということではよろしいでしょうか。津田先生、そうしたら、そのデータまで申請者に文献として収集してくださいということになりますね。

○津田専門委員 EMEA のデータですか。

○三森座長 EMEA はこの文章以外にどこまでデータがあるかということですね。事務局から EMEA に聞いていただくということになりますよ。

○津田専門委員 そうだと思います。もしできればですね。ついでに同時に聞くと。

○事務局 確実に元データが入手できるかどうかは定かではございませんが、どういうデータに基づいて、それが公表文献なのかどうかということを照会することはできます。

○三森座長 では、それを求めていただくということで、24 ページの 14 行目に記載してありますが、0.05 mg を ADI とするという方向性で、何もなかったらという条件です。

ここまででほかにございますか。

○事務局 事務局からなのですが、もし EMEA で例えばこれが申請時のデータなどで公表できないもので詳細が出てこなかった場合は、どういうもので御判断いただけるのかと。

○江馬専門委員 ヒトへの影響がいろいろ高用量であるわけですから、どの程度の用量でそういう影響が出ているということを記載していけば、5 mg が安全だということが浮かび上がってくるだろうと私は思っています。それはさきほどから言っていますように、RxList に肝や腎に対する影響などの項目があって、それらを記載しているところに引用文献がありますので、それを孫引きしていけば分かるはずですよ。だから、RxList に載っている論文を全部申請者に持ってくるように言ったらどうなのですか。それが一番早いと思います。それは多分ほとんどのものは公表された論文なので、ほとんどのものは手に入ると思えます。

○事務局 それでは、EMEA には事務局が聞きます。ただ、RxList に載っているものすべてというと、非常に多くの文献ともなりますので、そこはできればどういうものを指示して、先ほどのように肝毒性あるいは腎毒性についてなど。

○江馬専門委員 160 か 170 の論文コピーを持って来なさいというのは、それほどすごいことですか。大したことではないと思います。

○事務局 勿論可能だとは思いますが、ある程度絞れるものであればということです。絞れなければしょうがないと思いますが、どういった観点のものを収集しなさいと。そこはある程度絞って指示をできればした方が、委員会としてもよいのではないかと思います。

○津田専門委員 さきほどの 16 で EMEA に聞いたことと同じことを RxList で、ここに肝障害、腎障害、chronic exposure が出ているので、どこから下だったら安全だということが分かるように文献を集めなさいと言えよいいのではないですか。

○事務局 分かりました。そういう趣旨で、EMEA に対しては事務局が、その他文献に関して申請者に指示をして、収集をお願いするということによろしいでしょうか。

○三森座長 ほかにございますか。なければ、アセトアミノフェンの件につきましては、EMEA 及び申請者に関連する情報提供をお願いするということにさせていただきたいと思います。

それでは、引き続きまして、事務局から資料の説明をお願いできますか。

○事務局 それでは、製剤の方の評価書（案）です。結論はまだ御審議いただけないのですが、製剤の含まれております添加剤等に関しましては、影響はないと思われますので、そこについて御説明させていただきます。

資料 3 の 3 ページの 16 行目に「4. 添加剤等」がございしますが、ここに本製剤には添加剤として界面活性剤、着色剤、賦形剤及び流動化剤が使用されていると記載してあります。参考として具体的に記載されておりました、ここに関しましては下の脚注の 2 番に記載してありますように、一般に公開するということではないので、今回は記載されておりますが、実際にホームページなどに出すときには記載を削除させていただきます。

この製剤には、ここに記載されておりますように、界面活性剤として〇〇〇。ここに〇〇及び〇〇〇とありますが、これは〇〇〇の間違いでございします。済みません。着色剤として〇〇〇及び〇〇〇、賦形剤として〇〇〇、アレンジャー 30 だけ〇〇〇が〇〇〇使用されているということであります。

4 ページの「II. 安全性に係る知見の概要」に移ります。

「1. ヒトに対する安全性ということで記載させていただいております。18 行目、本製剤に使用されている添加剤のうち、流動化剤及び賦形剤は過去に動物用医薬品の添加剤として食品安全委員会で評価されているということです。界面活性剤及び着色剤については、日本で指定添加物とされておりまして、JECFA において ADI が設定されているものでございます。これらの物質の使用状況、本剤の投与量を考慮すれば、ヒトへの影響はないと考えられるとしております。

4 ページの 32 行目に「(1) 豚に対する安全性試験」が行われております。これは治療用量の 3 倍までの用量で投与しておりますが、これについては特段の影響は見られていないということです。

8 行目に記載してあります血清中アルブミン量及び毒性中間体を抱合するグルタチオンペルオキシダーゼ活性に月齢による差は認められずという言葉があるのですが、これに関しまして、頭金先生から御指摘をいただきまして、山崎先生からも同様なコメントをいただいております、二重線で引いてあるところです。毒性中間体は抱合するペルオキシダーゼと記載してあるのですが、非酵素的に行われるので、正確ではないのではないかと思います趣旨のことをコメントでいただいております。

これに関しましては、申請者に確認したところ、グルタチオンペルオキシダーゼがないとグルタチオン抱合されないということではなくて、毒性中間体を還元し解毒することが知られているということだということで、申請書にこういう表現で記載してあったのですが、訂正したいということで、「毒性中間体を還元し解毒するグルタチオンペルオキシダーゼ」と記載を改めたいという回答が来ております。ここについても御審議いただければと思います。

30 行目「(2) 臨床試験」に関しましては、特段の異常はなかったということで、ADI についてペンディングですが、その他に関しましては、健康影響は無視できるという結論で案を作っております。

以上です。

○三森座長 資料3で行きますと、本製剤に含まれている添加剤については、何かコメントがございますか。3 ページの 16 行目と 4 ページの 18～22 行目とがありますが、既に JE CFA あるいは食品安全委員会で本製剤に含まれている添加剤については、安全性が担保されているということよろしいでしょうか。

よろしければ5 ページ目の先ほどのグルタチオンペルオキシダーゼのことについてのコメントですが、頭金先生方がコメントされていて、データを変えたいという申請者からの御意見だったのですが、ここについてはいかがでしょうか。頭金先生。

○頭金専門委員 アセトアミノフェンの毒性の発現機序の代謝の面からの理解は、先ほどから、複数の先生の御指摘のように、CYP2E1 が NAPQI という反応性の非常に強い代謝物を生成し、これが先ほど能美先生の御指摘のように、タンパクに結合して毒性が生じるというメカニズムになりますが、通常は細胞内にある還元型グルタチオンにトラップされまして、解毒されるというメカニズムが解毒機構と考えられております。

この反応に関しましては、非常に NAPQI は反応性が高いのです、非酵素的に還元型グルタチオンと結合するということが知られております。この表現の抱合するという毒性中間体は、恐らく NAPQI を指していると思いますが、これを抱合するということであれば、グ

ルタチオンペルオキシダーゼという酵素ではありませんので、修正する必要があるという意見を事前に申し上げました。

今日、グルタチオンペルオキシダーゼとアセトアミノフェンの毒性に関する論文の要約を見せていただいたのですが、論文の中身は詳しく見ておりませんが、実験事実といたしましては、グルタチオンペルオキシダーゼを投与するとアセトアミノフェンの毒性を弱めるという根拠は示されているようです。したがって、そのような実験事実に基づいた表現に修正をした方がよろしいと考えます。

以上です。

○三森座長 事務局、ここは申請者が変更してくださるということですか。

○事務局 はい。もとの資料も変更した上で、評価書も変更させていただきます。

○三森座長 ほかにございますか。なければ、あと残りは主剤のアセトアミノフェンの審議がまだ終わっておりませんので、これもペンディングということになりますね。よろしいでしょうか。

○事務局 はい。ありがとうございました。

続きまして、エプリノメクチンの回答案の御説明をさせていただければと思います。右上に参考と記載してある資料です。

エプリノメクチンに関しましては、3枚めくっていただきますと、審議の経緯ということで、当調査会で御審議いただいた後に2008年11月6日に食品安全委員会で報告をしまして、その後意見募集の手続を行った経緯がございます。この1枚目に記載してあります御意見をいただきまして、それに対する回答について、今日は内容を御確認いただければと思います。

まず1枚目の1番で、御意見の中身ですが、慢性毒性試験における障害の進行性について何らコメントがない。急性は大人のイヌ、慢性は若いイヌで所見が異なると。これらを考察せずに生涯試験を不要とした理由はということです。評価書案に記載されておりますとおり、エプリノメクチンの毒性影響と考えられる神経変性については、JECFAにおける評価と同様にイヌを用いた14週間の試験と53週間の試験で、同様なNOAELが得られているということで、投与期間を延長した場合でも毒性影響の進行は認められないと考えられると判断しております。

したがって、更に長期間の追加の慢性毒性試験を実施する必要性は低いと考えますという回答案にしております。実際に後ろについております評価書の24ページの一番上の1～2行目に、そのような記載があります。

2 つ目に関しましては、遺伝背景の考察ということで、この系統の薬剤は遺伝子型によって影響が異なるのが常識ですが、これについて一言もなく、ビーグルが感受性が一番高いと断定しているが、科学的根拠及び考察しない理由は何かということです。

評価書の中では、エプリノメクチンがイヌ以外の動物を用いた慢性毒性試験が実施されていないということで、非常に類似しているエマメクチンのイヌ、ラット及びマウスの試験から考察をしております。

その中でイヌが最も感受性が高いということが考えられたということで、JECFA のこれも評価と同様なのですが、エプリノメクチンはイヌ以外の慢性毒性試験を必要としないと判断しているということであります。本調査会の審議におきましても、JECFA の評価結果は適切なものと判断されておりますし、今回の評価結果案の ADI につきましては、神経系への影響を考慮して、十分な安全性を見込んで設定をされており、遺伝背景等の差、違いにおいても十分な安全性が確保されているものと考えておりますということで回答案としております。

3 番、グループ ADI ということで、他の同系薬剤と作用機序が同じとしておきながら、用途が乳牛に拡張されるこの薬剤の登場に際してもグループ設定しない理由は何かということです。

これに関しましては、グループ ADI は毒性学的に同様な作用を示す一群の化合物について、基本骨格の化合物あるいは総量で許容量を設定することにより、それらの化合物の累積的な摂取を制限する必要がある場合に設定するものと考えています。

今回のエプリノメクチンを含むアベルメクチン系の化合物にしては、毒性学的に同様の作用を示すと考えられますが、これら同系化合物の効能等を考慮した場合、同時に使用される可能性は低いと考えられ、また化合物ごとに残留マーカとなる物質は異なっているということ。個別のリスク管理は可能と考えられておりますという内容にしております。

JECFA 及び EMEA の国際機関においても、アベルメクチン系化合物には、化合物ごとにそれぞれの ADI を設定しております。

以上のことから、本調査会においても現時点では個別の ADI を設定することは適切と判断しましたという回答案です。

ARfD について、NOAEL の 2 倍で重篤症状が生じているが、ARfD を考慮する必要はないのか。不要とするならば、以前考慮された農薬と何が違うのかということです。急性参照用量 ARfD については、ヒトへの急性影響を考慮して、24 時間またはそれより短時間の経口摂取により、ヒトの健康に悪影響を示さないと推定される量として設定されるものであり、

急性中毒事例の報告等を受けまして、一部の農薬では ARfD を参考値として示した事例がございます。

エプリノメクチンについては、これらの場合と異なりまして、急性毒性、急性中毒事例の報告等はなく、また急性毒性影響が認められる用量に比べて、今回設定しています ADI が十分に低いと。これは 0.004 mg/kg 体重/日なのですが、したがって、今回設定した ADI に基づいて、適切なリスク管理措置が行われる限りにおいては、急性的な毒性影響の懸念はないものと考えられ、現時点では ARfD を設定する必要はないと考えますという回答になっております。

ちなみに急性影響につきましては、12 ページの急性毒性試験のデータから見ますと、下の 3、急性毒性試験マウス及びラットですが、経口投与では 19.5 mg/kg 体重以上投与で毒性影響が出ております。これと比べましても、設定される 0.004 mg/kg 体重/日の ADI に関して、十分低い ADI が設定され则认为しているという内容になっております。

以上です。

○三森座長 エプリノメクチンの意見募集に対する専門調査会の回答が説明されましたが、御意見はございますか。このような内容でよろしいですか。

（「はい」と声あり）

○三森座長 御異論がないようならば、専門調査会の回答ということにさせていただきたいと思います。

そのほか、事務局は何かございますか。

○事務局 それでは、今井先生から JECFA に御出席された出張報告ということでよろしく願いいたします。プロジェクターを準備いたしますので、少々お待ちいただければと思います。2 分くらい休憩ということでお願いします。

（休 憩）

○今井専門委員 どうも貴重な時間をいただきまして、ありがとうございます。先ほど御紹介いただきましたように、昨年 10 月 21 日～29 日にかけて、ジュネーブの WHO で開催されました、第 70 回の FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会、JECFA に参加させていただく機会を得ました。

FAO/WHO 合同ということなのですが、私は WHO 側のテンポラリーアドバイザーという形での参加ということになります。

(P P)

今日報告させていただく内容につきましては、1～3に示しましたように、今回の具体的な評価対象物質になりましたものの主に毒性につきましては JECFA 提言についての内容。

2 番目には、具体的な評価対象物質ではありませんが、総論的な内容として議論された内容に関して主なもの。

3 番目に、その他という形での御紹介になります。

(P P)

まず評価対象物質の毒性についてです。毒性学的評価及び FAO 側で残留基準値の設定が行われましたが、その両者が行われたものにつきましては 6 品目、下の 2 番目につきましては、FAO 側の残留基準値の設定のみが行われた。すなわちもう既に過去の JECFA におきまして、毒性学的評価が終了しているものにつきましては 3 品目という形で、合計 9 品目の評価が行われたわけであります。

(P P)

毒性学的評価が行われました 6 品目であります。こちらに示しました 6 つ具体的なもの。主に抗菌剤あるいは抗菌作用を持つものが中心という形の構成になっておりますが、本調査会あるいは食品安全委員会におきまして、既に健康影響評価が終了しているものとしましては、マラカイトグリーンがあるかと思いますが、私が調べました限りは、ほかの物質についてはまだ健康影響評価が終了していないということだと思います。

具体的に仔細にわたる内容をこれから手短に御報告させていただきますが、特にアピラマイシンにつきましては、近々確認評価部会で審議される予定になっている 3 物質の 1 物質であると認識しておりますので、こちらにつきましては、EMA との毒性評価が若干異なっているということもありまして、詳しく御紹介をします。そのほかの物質につきましては、若干簡略化して御紹介するという形にさせていただきます。

(P P)

それに先立ちまして、もう御承知のとおりかもしれませんが、JECFA におけます動物用医薬品の毒性評価の流れを示させていただきました。前後しまして申し訳ございませんが、今回参加しました第 70 回の JECFA ということですが、動物用医薬品につきましては 2 年に 1 回、おおむね秋に開催されるということで、70 回の大体 4 分の 1 に当たるとと思いますが、動物用医薬品につきましては第 18 回目のミーティングということでありました。

10 月 21 日からの開催でありましたが、おおむね 6 か月前に申請者を含む機関からの資料を募集することがインターネット上でも公表されております。それを受けまして、今回

おおよそ 10～12 名くらいのテンポラリーアドバイザーが参加しておりましたが、6 物質をこれらテンポラリーアドバイザー 1 名あるいは 2 名に振り分けまして、JECFA に送られてきましたペーパーをこちらの委員会と同じように段ボールに入れて、ディストリビュートするという形がとられるようです。それが 2～3 名の方に聞きましたら、大体この JECFA のミーティングの 2～3 か月前に送られてまいりまして、それを受けてテンポラリーアドバイザーはこの JECFA の審議での主な資料になりますワーキングペーパーの原案を作成するということです。

JECFA のミーティングでは、そのワーキングペーパーを基に、まずは毒性評価をしまして、それを若干簡略化して、最終的にテクニカルレポートシリーズ（モノグラフ）にまとめるためのレポートをこの審議の中で作成していくという形がとられていました。

余談になりますが、ちなみにテンポラリーアドバイザーにつきましては、このワーキングペーパーをつくるという重要な任務が課せられるということと同時に、実際に届出者あるいは試験が実施された機関に対して疑問点があれば、直接電話をしたり、メールをしたりという形での質問事項を出し、ワーキングペーパーを仕上げていくというようなプロセスをとっているようです。

（ P P ）

それでは、物質の具体的な内容につきまして、まずアピラマイシンでございます。このアピラマイシンにつきましては、テンポラリーアドバイザーではなくて、WHO のメンバーとしての方ですが、FDA の方 1 人と、韓国の農林水産省の研究機関の方 1 人が主になって、ワーキングペーパーをつくったというような形になっております。

アピラマイシンはもう既に御承知のとおり抗生物質でありまして、鶏、豚、ウサギ等に使われている。ここでデータを紹介させていただくことにしたのは、提案あるいは採用された ADI が EMEA と今回の JECFA の中でのドラフト段階で示されていた提案と最終的にレポートに反映されるものが随分変わってきたということでもあります。

EMEA は体重 kg 当たり 1 日 115 μ g ということでありますし、JECFA でこの 2 人が提案してきた ADI につきましては、それよりもかなり低い 15 μ g ということになってきたわけなのですが、いろいろ審議が重ねられまして、最終的に 2 mg という値になっています。随分いろいろと変動しています理由としましては、被験物質投与群に見られた肝毒性指標の変化について意見が分かれたということがその原因になっております。

（ P P ）

このデータは JECFA のミーティングでも実際に細かいところは、最初は示されていませ

んでしたし、審議の中で先ほどの担当した2人がみんなに分かりやすく説明するというところで、特別の配付した資料から作ったスライドなものですから、お手元の資料には添付しておりません。

まず EMEA で出していた $15\mu\text{g}$ というところがどこに基づいているかと言いますと、EMEA の評価はホームページで公開されているものを見ても、少し分かりにくい部分があるのですが、ラット3世代繁殖試験というものが上の2つの試験に比べると一番低い用量で行われておりまして、なぜか F2 の雌だけで肝重量の値の変化が 10.13、10.67、11.31、11.02 mg/kg/d と若干増加傾向を示しておりますが、用量の明らかな反応性はありません。我々の中でも恐らくこれは毒性とはとらないのではないかと思います。更に肝重量の変化だけで生化学的検査値も病理の変化もございませんので、恐らく最初から毒性とはとらないのではないかと感じるわけですが、EMEA ではなぜか上2つの用量間にあまり違いは認められないのですが、この間で線を引きまして、15 というような形にしているような評価でありました。

(P P)

次に JECFA のドラフトの段階での $15\mu\text{g}$ は、安全係数 100 で、ここで切っているということです。つまりこの肝重量のわずかな変化、しかも F1、F3 では全く変化が認められなかったのに、F2 だけで認められた統計学的有意差がみられたものの僅かな違いを毒性影響として。最初の提案としては $15\mu\text{g}$ という提案をしてきたわけです。

後先になって申し訳ございませんが、上からのデータを御紹介しますと、まずラット 14 日間の混餌投与の試験で、ALT の変化が雌のみで認められております。その設定用量としては 300、3,000、6,000 mg/kg/d で、3,000 mg/kg/d から有意差が認められている。これにつきましても、ALT の変化だけで肝重量の変化もありませんし、病理組織の変化もないのでありますが、とりあえず有意差が認められている、毒性として無視するわけにはいかないということで、ここで線を引いて、NOAEL は 300 mg/kg/d という形で JECFA でも合意されています。

次にイヌの6か月の試験であります。この試験につきましても、イヌに最終的に6か月投与するわけですが、中間検査としまして、14日目と113日目と174日目に生化学検査を実施しております。

まず雌で認められた ALT の変化ですが、こちらにつきましても、3.56、35.6、178 mg/kg/d という用量設定の中で、178 mg/kg/d で有意差が認められた。上昇が認められているということで、これは採用してよかろうという結論になっていますが、もう一つの背景とし

ましては、14 日目でも見られましたし、119 日目でも見られましたし、ここにはデータは示されていませんでしたが、174 日目も一貫して ALT の変化があったということで、これは毒性として評価すべきだという結論になっております。

それに対しまして、雄での変化を見てみますと、14 日目では 35.6 mg/kg/d から有意差があるのですが、113 日目、174 日目には有意差がなくなっているということで、一過性の変化については重篤な毒性変化としてとる必要はなかろうということで、最終的な JECFA の結論としては、病理組織あるいは血液生化学的な変化がないということと、F1、F3 で認められていなくて、F2 だけで認められたことを考慮し、何ら毒性学的な意味はなかろうということで、これはデリットしまして、最終的にここで線を引いて、このイヌの 6 か月での無毒性量は 635.6 mg/kg/d ということなのですが、ここで 150 mg/kg/d で何ら変化が認められていませんので、この 150 mg/kg/d という値を採用しまして、四捨五入といいますか、これを 200 mg/kg/d と読むことによって、最終的に ADI を 2 mg/kg/day という形にしたという背景があります。

(P P)

確認評価部会でここまでなかなか中身を突っ込んで、EMEA あるいは JECFA のデータを評価することは難しいかと思ひまして、ここで紹介させていただきました。

(P P)

あと一点、アビラマイシンで微生物学的 ADI につきまして、簡単にですが、紹介をさせていただきますかったのは、毒性学的 ADI が先ほどの 150 mg/kg ということで、この 100 分の 1 で 2 mg ということなのですが、実は微生物学的 ADI は微生物を使った MIC のデータでもって評価しますと、具体的なデータを見ることはできなかったのですが、毒性学的 ADI を下回るというようなことが示されています。

それでは、なぜ毒性学的 ADI を採用されて、微生物学的 ADI が採用されなかったかと言いますと、アビラマイシンの場合は鶏や豚やウサギに吸収されて、わずかではあるのですが、主に肝臓にその代謝物が検出されるのですが、その代謝物に関しては生物活性がないということが確認されていて、その生物活性がない肝臓などのお肉を食べても、ヒトには何ら影響がないということで、最終的に毒性学的 ADI が採用された。微生物学的 ADI は採用されなかったということでもあります。

(P P)

次にモネンシンという物質で、このモネンシンにつきましては、イオノフォアと呼ばれている特定の陽イオンをイオンチャネルを介さずに透過させることによって、細胞の中

に入る形にするというような作用機序による抗菌剤なわけであります。その作用機序に基づくと考えられますが、薬理作用として心臓などの筋肉に対する影響が見られます。

概ね先ほどのアピラマイシンにしてもそうですが、JECFAに参加してきまして、この調査会での評価方法と JECFA での評価方法が大きく変わるとは思っておりませんで、モネンシンの評価につきましても、我々と大体同じような評価をしていることが確認できればということで紹介させていただく内容であることを御了解ください。

まず薬理作用に基づく変化は、今日のアセトアミノフェンでもございましたが、当然 ADI の設定の根拠とするという点で認識は一致しております。しかし、モネンシンの場合、1 つのデータとして出されてきましたのは、イヌに 0.69 mg という非常に低い用量で 1 回投与しますと、数時間レベルでの一過性の薬理作用としての肝血流量の増加が見られるということですが、数時間の変化を長期間、食事から摂取することを前提とした毒性学的評価に用いるのは適切ではなかろうということで、今回の場合は肝血流量に対するデータは採用されなかったということをまず御紹介したいと思います。

第 2 番目にモネンシンにつきましては、主にこのカナダの Prof. Ritter という方が中心になって評価していたのですが、毒性学的な ADI の設定根拠として、彼の非常に強い思いとして、マウス、ラット、イヌにおきまして、種を超えて低用量群から体重増加抑制が認められるということに、まず 1 つ注目をしておりました。

特にイヌの試験につきましては、非常に低いところから体重増加抑制が認められまして、この 2.5 mg というドーズよりも一つ上なのですが、その一つ上からのドーズにおきまして、薬理作用に基づく変化と関連していると考えられる心臓あるいは骨格筋の変性が認められるということを考え併せまして、心筋あるいは骨格筋変性を伴うような毒性のものについては、摂餌量の減少を伴わない形での体重増加抑制が見られる。

すなわち 2.5 mg で認められた体重増加抑制に関しては、その上から認められている心筋、骨格筋変性と関連する毒性なので、是非これをこのモネンシンの代表的な毒性として、ADI の根拠として採用して、その試験の中での NOAEL 1.25 を採用したいということを主張したわけなのですが、周りの方からは、何も必ずしもイヌの 2.5 mg で認められた体重増加抑制が心筋、骨格筋変性にリンクしているとも言い切れないので、それだけではなくて、幅広く評価すべきだという議論がなされました。

別のメンバーからの意見としましては、マウスの 2 年間試験では低用量といいますのは、同じく 2.5 mg なのですが、白血球の減少が用量反応性に認められておりまして、このマウスの 2 年間試験で求められる NOAEL に関しても 1.2 mg で非常に似ている用量なので、両者

を併せて ADI の設定根拠としようという結論になったわけです。このような議論は本専門調査会におきましても、必ずしもその化合物を代表するような所見だけを採用しているわけではなくて、同じような NOAEL が得られているときには併記していますので、特に JECFA で特別なことがきめられたというような印象ではありません。

(P P)

そのほか、ナラシンは、やはり抗菌剤です。雑駁な話になって申し訳ありませんが、臨床データは ADI の設定根拠として採用されることは間違いないのですが、ナラシンの場合は先ほどのモネンシンの場合と同じように、骨格筋に対する影響がありまして、ヒトにおきましても 1 mg/kg という用量で、1 例だけの横紋筋融解症が認められましたが、これを参照用量として扱うかどうかということがほんの少し議論になりましたが、1 例で 1 ドーズのような臨床データは採用できないと。この専門調査会でも近い過去にそのようなことがあったような気がいたします。

2 番目に記載しました項目につきましては、先ほどの微生物学的 ADI に関する内容です。本物質は結腸中では糞と結合して、この内容も具体的にデータ等は見ることが出来ないのて分からないのですが、ほとんど生物活性を示さないということで、これにつきましても微生物学的 ADI が毒性学的 ADI よりも低いわけではありますが、最終的に動物のデータから出した毒性学的 ADI が採用されているということです。

マラカイトグリーンにつきましては、本調査会でも審議されているので、多くは必要ないと思いますが、特に話題になりましたのは、この JECFA での動物用医薬品のミーティングは、あくまでも動物用医薬品を評価するのだという意識が非常に強いようでありまして、マラカイトグリーンは本来食用目的とした魚に使うものではないですし、特にヨーロッパにおきましては、多くは繊維や皮革の染料として、河川を汚染したものからの汚染物質としてのケースが多いということです。何でこの場で議論するのだということは 1 つ話題になりました。

もう一つは、特に代謝物でありますロイコマラカイトグリーンで、はっきりした発がん性が認められている物質であります。遺伝毒性発がん物質の評価として、最終的に ADI は設定できないという結論には違いないのですが、64 回目の JECFA ミーティングで提案されておりますように、遺伝毒性発がん物質の場合は暴露マージンを算出して、その算出値を併記しようということになっておりまして、ここでも MOE が設定され、マラカイトグリーンの場合は 13 万、ロイコマラカイトグリーンの場合は 3 万という非常に大きな値なので、大きな問題にはならなかつたということでありました。

(P P)

残留基準値のみの物質につきましては、主に FAO で審議されましたので、ほとんどその審議には加わっておりませんので、特に報告することはありません。

(P P)

次に、総論的に考慮されるべき事柄ということで、今回はここに示しました 4 つの項目について議論されたわけですが、それぞれについて簡単に御報告しますと、まず一番上の食品中に残留する動物用医薬品の安全性評価に係る過程に基づく決定木の方法。これは私の訳ですので、あまりよい訳ではないと思うのですが、英語で言いますと、要するにディシジョン・ツリーをつくっていかうということでもあります。

(P P)

第 17 回、2007 年に開催されましたコーデックスでの結論を受けて、行動に移しているということでありました。つまりコーデックスでは、FAO/WHO に要請して、動物用医薬品の評価をどのような手順で実施されていくかというようなことについて、きちんとしたガイドラインのようなものをつくってくださいというような要請をしているわけですが、JECFA のミーティングにおいて、1 回では結論が出ないので時間をかけて審議していきましようというようなことでもあります。

簡単に結論が出ないとする主な理由としては、このスライドでは小さくて見えないと思いますが、Threshold of Toxicological Concern、TTC という値をこのディシジョン・ツリーの中に入れていくかどうかというところが一番の議論のもとになっておりました。

TTC は本来ですと、例えば医薬品の代謝物の中でどうしても避けられない、非常に微量であるが、遺伝毒性を持っているようなものが出てきた場合に、その代謝物が微量に生成するという理由だけで該当物質を排除するわけにはいかないということで、例えば 1 日当たり $0.15 \mu\text{g}$ までだったら OK としようなど、そういうような内容なのです。その TTC の議論は EFSA など非常に慎重に議論されているところでありまして、先ほど申し上げましたような医薬品のようなリスクベネフィットでものが語れるようなものについては、採用してよい可能性はあるが、動物用医薬品の残留問題ということに関しますと、この TTC を本当に採用してよいのかどうかというところが大きな議論に今後なっていくと思われます。

(P P)

2 番目のハチミツの話は、ハチミツは各国それほどたくさん消費しているわけでもないし、あるいはハチミツは多くの場合、製品に入ってくるものなので、評価してもどうなのだと、あまり盛り上がりませんでした。Millstone らの論説ということですが、これは複

雑なので、説明を避けさせていただきます。

4 番目、この動物用医薬品以外の調査会では、もう既に話題になっているかと思いますが、JECFA におきまして、無影響量と無毒性量の使い方が、第 68 回目の JECFA のミーティングで取り上げられていますので、これは改めてこの場でも少しだけ紹介させていただきます。

(P P)

JECFA では原則的に NOAEL という用語は使いますが、NOEL という用語は原則として使いませんという話であります。それは JECFA におきます NOAEL の定義は、使い方としては一番左の例えばハイ、ミドル、ローという用量設定がありまして、ミドルで毒性影響がありということであると、ローが NOAEL になる。これは認識として全く問題ないわけですが、JECFA での NOAEL の言葉での定義が、毒性影響があった用量よりも一つ下の用量を NOAEL と定めるという言葉上の定義になっています。

例えば 2 番目のこちらの説明ですが、ハイドーズで毒性影響があって、ミドルで何らかの投与による影響はあったが、毒性ではないということになりますと、毒性影響のあった用量の 1 つ下ですから、ここが NOAEL になるということで、そうしたらロードーズが NOEL かと言いますと、そういう使い方はしないということです。

ここで NOEL と記載していますが、これはどういうことかと言いますと、1 つの試験の中で高用量も含めて、いずれの用量でも何ら変化が認められなかったというような場合に、先ほどの JECFA の定義ですと、何らかの毒性影響があったら、その 1 つの下の用量を NOAEL とするという定義にしておりますので、この場合はこの上が毒性用量が出てくる値がどこか見えないわけです。

そういう意味で、ここがないのにここを NOAEL と言うわけにはいかないもので、こういう場合には、高用量について NOEL という用量を使いましょうということです。一番下の LOAEL は、我々も普段使っているような定義と同じであります。

(P P)

最後にその他ということで、これで最後のスライドになります。私が実際にミーティングに参加させていただいて、こういう評価をしているのだということを、議論の中では出てきませんが、いろいろと話を聞いたりする中で知ったことを御紹介します。

もう御存じの方はたくさんいらっしゃるのかもしれませんが、JECFA では当初御紹介しましたように、テンポラリーアドバイザーがそれぞれ、本専門会で言います評価書のようなものを作るということで、その評価書をどのような形で作っていくか。そのひな形

のようなものも含めまして、非常に細かなことがこの文章の中で決められています。

これは IPCS/96.30 というのをインターネットで入れますと、PDF ファイルとして拾えますので、もし御覧になったことがない先生におかれましては、見ていただくことは可能だと思います。

その中で1つ、今日のアセトアミノフェンの中でもありましたが、ときどき毒性試験の中で混餌試験の濃度だけは記載してあるが、用量が具体的に分からないというようなケースがあります。そのような場合はどうするかということがこの文書の中で決められていて、例えばイヌの場合ですと1 ppm の場合は0.025 mg/kg と換算しますよということですので、概算の参考値ということであるとは思いますが、報告書の中でこの餌の中の濃度だけがあって、こちらが分からないのでということにはならないという決め事がされているということでもあります。

ただ、この決め事を見たらすべて分かるかというと、そういうことでもなくて、例えば混餌投与の濃度表記をワーキングレポートの中でどのように記載するかということも、前回か前々回くらいの JECFA で決められたらしいのですが、混餌のときの濃度にパーセントや ppm は使用せず mg/kg とまるで体重当たりの投与量とあまり区別が付きづらいような単位に統一することが決められています。しかし、この文書の中では ppm という単位も使っていますので、ここは合わないわけではありますが、臨機応変にそれぞれミーティングで新しく決まったことはどんどん使っていくのだということで実施されているという印象を持ちました。

雑駁な報告になって大変申し訳ありませんが、報告としては以上です。

最後になりましたが、今回 JECFA に派遣していただくに当たりまして、食品安全委員会の委員の先生方、あるいは事務局の方々にいろいろとお世話になりました。どうもありがとうございました。

○事務局 どうもありがとうございました。先生方から何か御質問などがありましたら。

○津田専門委員 少し教えてください。さきほどの NOAEL と NOEL ですが、68 回前だったら NOAEL を NOEL としているのですね。ところがそれ以降は NOAEL と記載してあって、それ以降の NOEL は意味が違うと考えてよいわけですか。

○今井専門委員 実際、正確にお答えできるかどうか分かりませんが、ブルーブックといえますか、モノグラフは文章としてもう既に残っていますので、68 回以前のものはそのままの表記で行っていて、68 回以降のものに関して、こういう定義で行くという流れで運用しているのだと理解しています。

○三森座長 68 回までは薬理学的な作用については NOEL です。

○津田専門委員 でも、あれは全部 NOEL と記載していませんでしたか。古いのは NOAEL はなかったような気がします、JECFA はありましたか。

○三森座長 NOAEL と NOEL の鑑別はしていました。JMPR は全部 NOAEL で表記しますが、動物用医薬品の場合には、薬理作用を最終の評価に使う場合には NOEL で、NOAEL ではありません。有害作用があったものについての最低用量は NOAEL という形でずっと評価されてきました。

○津田専門委員 そうすると、68 回以降は、今度は薬理作用でもそれを毒性と評価して NOAEL と記載することになったということですか。

○三森座長 68 回以降は違うのではないですか。右から 2 番目のものでしょう。変化がない場合だけでは NOEL ということで、薬理作用のことは一切考えないということになっていきますね。

○今井専門委員 ただ、薬理作用であっても、今日のアセトアミノフェンの例もそうだと思うのですが、それを毒性と評価したら、そこは NOAEL の要件にはなるのだと思います。

○津田専門委員 昔に NOEL と言っていたのが NOAEL になるということですね。

○今井専門委員 違います。ここの例が当てはまると思うのですが、昔はこの左から 2 番目の例ですと、ロードーズを NOEL と言っていて、ここを NOAEL と言っていたと私は認識しているのですが、違いますか。

○津田専門委員 だんだん分からなくなってきました。

○三森座長 考え方を変えたのです。Pharmacological effect というものをする場合には NOEL という概念で行く。Adverse effect の場合には NOAEL を使うという基本的な合意で来ているはずなのですが、今回それを変えたということですね。

○今井専門委員 それは崩れて、変わっていると思います。

○津田専門委員 両方 NOAEL になるということですね。

○三森座長 というように理解しました。

○今井専門委員 それをアドバースと判断した場合は、それは Pharmacological effect であっても NOAEL です。

○事務局 そのほかに何かございますか。

○津田専門委員 もう一つ済みません。先生がここにはないスライドで説明したアピラマイシンの中で、2 mg/kg/d を決めた根拠がラットのデータとイヌのデータを 2 つ組み合わせてしていたのですね。

○今井専門委員 そこは変則的だなと思いますが、確かにこの試験の中では 35.6 mg/kg/d は NOAEL と評価しておりまして、下の 3 世代繁殖におきまして、150 mg/kg/d を NOEL。この場合は何も変化がないと言っていますので、NOEL ということになるのですが、これとこれを比べると、こちらがより高い。済みません。御紹介していて、自分でも分からなくなってきました。

○三森座長 私もこれは不思議に思ったのです。150 mg/kg/d から最終的に ADI がなぜ 2 mg/kg/d になるのですか。さきほど 150 mg/kg/d を四捨五入して 200 mg/kg/d という言い方をされていましたね。そうすると、178 mg/kg/d を超えてしまっているのではないかと。それは絶対に許されないですね。178 mg/kg/d で有害作用が発現しているわけですので、NOAEL を 150 mg/kg/d の一番下のラット 3 世代の 150 mg/kg/d から四捨五入して 200 mg/kg/d を NOEL とするのはおかしいことです。そうしないと、この前のスライドで 2 mg/kg/d という ADI で、どこが 2 mg/kg/d の根拠になったのかが私も分からなかったです。

○津田専門委員 少なくとも 178 mg/kg/d は作用がないと言わなければダメなのです。そういう説明ですね。だから私はすごく不思議に思ったのです。

○三森座長 これは毒性量ですね。

○今井専門委員 議論の中では、これは一貫して実験期間を通して ALT の上昇があるので、これは採用すべきという話は確かです。ただ、ふたを開けてみたらといいますか、結構今回は時間が押している状態で、最終日はもう皆さん、徐々に帰り始めたというようなところもありまして、最終的な先ほどの 2 mg/kg/d という値につきましては、非常にシンプルな形ですが、インターネット上でサマリーが公表されていますので、この 2 mg/kg/d はもう決定していることだと思うのです。

○三森座長 ということは、NOAEL は 200 mg/kg/d です。200 mg/kg/d はどこから来ているのか。178 mg/kg/d がもう出ているわけですので、これよりも下でなければいけないですね。

○今井専門委員 これは毒性として評価しなければ、2 mg/kg/d というのも四捨五入か何か分からないですが、あり得るという理解ですね。

○津田専門委員 そうです。それなら理解できる。さきほど様々な期間を通してもあるし、全部あるので、それはとるのだと。片方の雄だけは time dependent でないので、とらないのだといったら、どう考えてもね。

○三森座長 アビラマイシンは確認評価部会にかかるのですか。

○今井専門委員 かかります。

○事務局 近日中に予定はしています。

○三森座長 直接関係してきますね。JECFA の評価の妥当性について。

○今井専門委員 ですので、今日、私は一つ宿題ができたと認識しておりまして、この 150 mg/kg/d は採用しないということも間違いないと聞いてきましたので、ここは最終的にどうなったのかということについて、向こうの事務局あるいはこの担当した韓国の人の連絡先も分かりますので、問い合わせて、確認評価部会に臨みたいと思います。中途半端な状態で申し訳ありません。

○事務局 今井先生、どうもありがとうございました。では、時間が過ぎてしまいましたが、次回の調査会あるいはもしかしたら確認部会になるかもしれないのですが、3月17日火曜日の午後を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 これで本日の議事はすべて終わりましたが、何かほかに御意見はございますか。

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。