

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会 (第135回) 議事録

1. 日時 平成23年11月11日(金) 10:00~12:09

2. 場所 食品安全委員会中会議室

## 3. 議事

- (1) 専門委員の紹介
- (2) 専門調査会の運営等について
- (3) 座長の選出
- (4) 動物用医薬品(アザペロン)に係る食品健康影響評価について
- (5) その他

## 4. 出席者

(専門委員)

三森座長、石川さと子専門委員、石川整専門委員、寺本専門委員、天間専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、山口専門委員、山手専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員、野村委員、畑江委員

(事務局)

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、福永評価専門官、安河内評価専門官、小澤評価専門官、渡邊係長、津田技術参与、森田技術参与

## 5. 配布資料

資料1 専門委員職務関係資料

資料2 動物用医薬品専門調査会分野の審議事項について

資料3 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順

資料4 食品安全基本法第11条第1項第1号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときについて(照会及び回答)

資料5 食品安全委員会が既に食品健康影響評価の結果を有している評価対象について、食品安全基本法第24条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて(平成21年10月8日食品安全委員会決定)

資料 6 意見聴取要請（平成23年11月10日現在）

資料 7 （案）動物用医薬品評価書 アザペロン

参考資料

## 6. 議事内容

○前田評価調整官 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 135 回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

先生方におかれましては御多忙のところを御出席いただきまして、まことにありがとうございます。私、食品安全委員会事務局評価課の前田と申します。座長が選出されるまでの間、暫時私が議事を進行させていただきますので、よろしくお願いいたします。

このたび、10月1日付をもちまして多くの専門調査会の専門委員の改選が行われたところでございますが、本日は改選後最初の会合に当たりますので、まず初めに小泉食品安全委員会委員長よりごあいさつをさせていただきます。

○小泉委員長 おはようございます。失礼ですが座ってごあいさつさせていただきます。

このたびは本務がお忙しい中、食品安全委員会の専門委員をお受けいただきまして、まことにありがとうございます。既に内閣総理大臣から平成23年10月1日付で食品安全委員会専門委員として任命書がお手元に届いていると思いますが、所属する専門調査会は委員長が指名することになっておりますので、先生方には動物用医薬品専門調査会の専門委員としてお願いすることといたしました。どうかよろしくお願いいたします。

動物用医薬品専門調査会は、医学、薬学、獣医学、水産学等の分野の計15名の専門委員の方々にお願ひし、動物に使用される医薬品により人がどのような健康被害を受けるかについてリスク評価を行っていただく調査会でございます。先生方には、これまでの知識や御見識を生かして御審議していただけると信じ、非常に心強く思っております。

専門調査会の役割、使命等につきましては後ほど事務局から御説明いたしますが、僭越ながら私から三つほどお願いがございます。一つ目は、長年、食品安全委員会に御協力くださっている先生方は十分御理解いただいていると存じますが、この食品安全委員会はリスク評価を行う機関であり、リスク管理とは明確に区別し、中立公正な立場から科学的にリスク評価をしていただきたいと存じます。

二つ目は、科学的に丁寧にリスク評価をしていただくことは非常に重要ではございますが、科学者といえども考え方はそれぞれ異なることもあると思います。今ある科学的知見に基づいて適切かつ迅速に評価を行っていただければと存じます。

三つ目は、食品安全委員会の専門調査会は原則公開で行っておりまして、世界的にも非常に透明性のある審議を行っております。本務がお忙しい中、丁寧にデータ等に立ち返って検討していただいていると感謝しております。その検討結果をぜひ専門調査会の席で御発言いただければと存じます。そうすることで傍聴の方々にも先生方の科学的議論が聞けますし、また情報共有もでき、理解も深まると思っております。

最後にですが、先生方が今何期目かを知らせてほしいとの御意見がありましたので、読み上げさせていただきます。このことを申し上げるのは、一応、専門委員の方々には 5 期 10 年がめどということになっておりますので、そういうことも考えつつ、今から任期をお知らせさせていただきたいと思います。石川さと子先生 2 期目、石川整先生は 2 期目、小川先生 4 期目、寺本先生 5 期目、天間先生 2 期目、頭金先生 3 期目、能美先生 3 期目、福所先生 2 期目、舞田先生 2 期目、松尾先生 2 期目、三森先生 5 期目、山口先生 2 期目、山崎先生 4 期目、山手先生 4 期目、渡邊先生 2 期目となっております。

どうかよろしく願いいたします。

○前田評価調整官 ありがとうございます。

次に、本日席上に配布してございます資料の確認をお願いいたします。本日の資料は 8 点でございます。

資料 1 が専門委員職務関係資料。

そして、資料 2 が動物用医薬品専門調査会分野の審議事項について。

資料 3 が「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」。

資料 4 が食品安全基本法第 11 条第 1 項第 1 号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要なときについて。

それで、資料 5 が食品安全委員会が既に食品健康影響評価の結果を有している評価対象について食品安全基本法第 24 条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて。

資料 6 が意見聴取要請で、昨日現在のものがございます。

そして、資料 7 でございますが、動物用医薬品評価書（案）のアザペロンでございます。

そして、参考資料が一つ御用意させていただいているところでございますが、不足の資料はございますでしょうか。

それでは、議事に入らせていただきます。

議事の 1 の専門委員の御紹介についてでございます。このたび、動物用医薬品専門調査会の専門委員に御就任いただいた方を私からお名前の五十音順に御紹介させていただきますので、よろしく願いいたします。

まず、石川さと子委員でございます。

次に、石川整委員でございます。

そして、本日御欠席ですが、小川久美子委員でございます。

続いて、寺本昭二委員でございます。

続きまして、天間恭介委員でございます。

頭金正博委員は御欠席でございます。

続きまして、能美健彦委員でございます。

続きまして、福所秋雄委員が御欠席でございます。

続きまして、舞田正志委員でございます。

続きまして、松尾三郎委員でございます。

続きまして、三森国敏委員でございます。

続きまして、山口成夫委員でございます。

そして、山崎浩史委員は御欠席でございます。

続きまして、山手丈至委員でございます。

続きまして、渡邊敏明委員でございます。

また、本日は、食品安全委員会から冒頭ごあいさついただきました小泉委員長を初め、本専門調査会の主担当委員である熊谷委員でございます。

それから、あと副担当は長尾委員でございますが、少し遅れておられます。

続きまして、廣瀬委員でございます。

続きまして、畑江委員に御出席いただいております。

最後に事務局を紹介させていただきます。食品安全委員会事務局の栗本事務局長でございます。

中島事務局次長でございます。

坂本評価課長でございます。

関谷課長補佐でございます。

福永評価専門官でございます。

安河内評価専門官でございます。

そして、この10月に新たに着任いたしました小澤評価専門官でございます。

続きまして、渡邊係長でございます。

そして、津田技術参与でございます。

続きまして、森田技術参与でございます。

そして、私、評価調整官の前田でございます。今後ともどうぞよろしく願いいたします。

それでは、次に議事の2の専門調査会の運営等についてでございますが、お手元の資料1をご覧ください。食品安全基本法から始まりまして、専門委員の職務に関する内容が書かれてございます。時間が限られていることもございますので、ポイントのみ簡単に説明させていただきます。

1ページをおめくりいただきまして、食品安全基本法についてということでございますが、平成15年に施行された法律でございますが、目的といたしまして、第1条の5行目に書いてございますが、食品の安全性の確保に関する施策を総合的に推進することを目的といたしてございます。

そして、2番のリスク分析手法の導入ということでございますが、食品の施策策定に当たりましては、食品健康影響評価が施策ごとに行われなければならないということございまして、2ページ目の枠の一番下の3でございますが、食品健康影響評価は、その時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正に行われなければならない、ということが法律にも明記されているところでございます。

続きまして、3ページ目の第12条がリスク管理についてでございますが、この食品の施策の策定に当たりましては、食品健康影響評価が行われたときは、その結果に基づいて、これが行われなければならない、ということが規定されてございます。

続きまして、4ページ目の食品安全委員会の所掌事務ということでございますが、第23条の2

号にございますが、次条の規定——これはリスク管理機関からの諮問によるものでございますが、その諮問又は自ら食品健康影響評価を行うことということが主な業務でございますが、5 ページ目の解説の 2 行目にございますが、食品健康影響評価以外に評価結果に基づいた行政的対応の確保、リスクコミュニケーションの推進、食品安全行政全般についての意見具申、その 4 点が主な所掌事務でございます。

続きまして、専門委員に関する条項につきましては、8 ページの第 36 条の 5 番の専門委員というところに記載してございますが、委員会に、専門の事項を調査審議させるため、専門委員を置くことができるということで、内閣総理大臣が任命し、非常勤ということで規定されているところでございます。

続きまして 12 ページにございますが、専門調査会の調査審議についてということでございますが、第 1 の食品健康影響評価に関する調査審議の手順といたしまして、リスク管理機関から諮問を受けた場合に、食品安全委員会がその説明を受け、その上で専門調査会に専門の事項に関して調査審議を依頼するという規定がございます。そして、専門調査会は、2 番でございますが、評価書案を取りまとめ、その後原則として 30 日間、国民からの意見・情報の募集を行った上で、食品安全委員会においてその評価結果を決定して、リスク管理機関に通知をするという流れでございます。

そして、第 2 の組織及び運営の一般原則でございますが、13 ページの①にございますが、専門委員は委員長が指名すること、そして座長は専門委員の互選により選任すること、座長が会議の議長になること、あらかじめ座長代理を指名することなどが規定されてございます。

そして、第 3 の調査審議に当たって特に留意すべき事項ということでございますが、専門調査会における調査審議において、その資料の作成にかかわられた方、そういった方で利害関係者の除斥という規定があるところでございます。

そして、調査審議の公開ということでございますが、会議、議事録、提出資料等につきましては原則公開ということでございますが、個人の秘密ですとか企業の知的財産等が開示されて特定の者に不当な利益又は不利益をもたらすおそれがある場合につきましては、非公開ということでございます。

それで、ただいま本専門調査会の副担当でございます長尾委員が到着されましたので、御紹介させていただきます。

続きまして、14 ページ以降は審議手順についてのフローチャートでございますが、15 ページが専門調査会の運営規程を記載してございます。

この運営規程の中に、17 ページでございますが、各専門調査会、今 12 の専門調査会がございまして、動物用医薬品専門調査会につきましては上から 4 段目でございます。動物用医薬品の食品健康影響評価に関する事項について調査審議をすることが所掌事務となっておりますが、対象外物質ですとか、あとは抗菌性物質、そういったものにつきましては、肥料・飼料等専門調査会で御議論いただくということになっているところでございます。

そして、19 ページがその調査審議方法についてということで、申請資料の作成に協力された方、そして間接的に提出資料の作成に協力された方、そういった方については出席とか発言ができない

という規定がございますが、この専門調査会においてその発言が特に必要であると委員、専門調査会が認めた場合に限り、意見を述べるができるという規定がこの 19 ページに規定されているところでございます。

そして、20 ページがこの「食品安全委員会の公開について」ということで、日時、場所、会議、議事録、提出資料、評価結果は原則公開ということでございます。

21 ページが専門調査会の調査審議以外の業務についてということで、この食品の安全性の確保についての正確な情報の提供ということで、リスクコミュニケーションについて意見交換会を平成 16 年度から行っていただいておりますが、専門調査会の先生方にも御協力をいただいているところでございますので、その節はまたよろしくお願ひいたしたいと思ひます。

そして、22 ページの(2)の食品安全モニターという全国に 470 名の食品安全モニターを指名しているところでございますが、そういった方々への会議にも御出席いただくことがあるかもしれませんので、その節はよろしくお願ひいたします。

そして、23 ページの国際会合への出席ということでございますが、食の安全の確保に関する国際会合に御出席いただきまして、海外のリスク評価機関との連携ですとか食品健康影響評価に必要な科学的知見の充実に御協力をいただいているところでございます。そして、出席していただいた方についての名簿を下に記載してございます。また、こういった国際リスク評価機関において、会合のメンバー候補として専門家名簿に登録する専門家を定期的に募集しておりますので、そういった募集案内があった場合には、対応する専門調査会の専門委員に周知をさせていただいているところでございます。

そして、24 ページでございますが、3 番の調査・研究の企画調整会議ということで、食品安全委員会の持っております研究事業、調査事業について中期的な計画案ですとか課題の調整にも御協力をいただいているところでございます。

そして、25 ページの 4 番の国会への参考人招致ということでございますが、これは国会から要求された場合について、専門委員の方に参考人又は政府参考人として出頭を求め、その意見又は説明を聞くことがあるということでございますが、平成 17 年度に 7 件ほどございましたが、それ以降は専門委員の先生に招致されたケースはございません。

そして、5 番でございます。評価書等の英文翻訳についてということでございますが、食品安全委員会の行います評価の結果を英訳してホームページに掲載し、情報提供を行っているところでございます。そして、内容としましては、1 つ目のポツにございますが、評価書の要約の部分と食品健康影響評価の部分の英訳して、ホームページに掲載することを原則としてございます。そして、事務局において英訳の確認や修正を行い、仮訳であることを示す「Tentative translation」といった内容を付記した上でホームページに掲載することとしてございます。

そして、26 ページにございますが、ただ評価ガイドラインにつきましては、評価書よりも一段と厳重なチェックが必要ということでございますので、ホームページに掲載する前に関係の専門委員に御相談さしあげて、「Tentative translation」等を付記した上でホームページに掲載することといたします。そしてまた、評価書の翻訳などについて、訳が少しまずいのではないかと、そうい

った御指摘がございましたら、随時ホームページを更新することといたしてございます。

それから、27 ページでございますが、「自ら評価」、ファクトシートに関する作業の進め方ということで、国民に情報提供をするために、1. の3行目でございますが、Q & A ですかファクトシート等を作成して、国民に情報提供を行っているところでございます。

それからまた、食品安全委員会が自ら評価対象を決めて評価を進めていく「自ら評価」につきましても、募集段階ではいろいろと御意見をお伺いすることもございますが、企画等専門調査会で審議することといたしまして、そして28 ページの(2)の集まってきた案件候補を絞り込む段階で、2 段落目の2行目に記載してございますが、必要に応じて関連する専門調査会又は当該専門委員に対して、企画等専門調査会の審議結果を報告又は送付し、科学的立場からコメントを依頼することがあることもございますので、またよろしく願いいたします。

そして、ファクトシートの作成段階につきましても、基本的に事務局が作成しているものでございますが、最終的に専門調査会において確認してもらおうと。事実関係に誤りがないかどうか、そういった確認をお願いすることがあることがございますので、またその際はよろしく願いいたします。

続きまして、31 ページでございますが、緊急時対応において専門委員に期待される役割ということでございますが、2 番の(1)でございますが、平時及び緊急時における関連情報や科学的知見の提供ということで、専門委員が独自に収集されました情報等についても情報提供していただければと思っております。

そしてまた、臨時に食品安全委員会を開催する場合に、専門委員の方々に御出席いただいて専門的見解を示していただくこともございますので、その際はよろしく願いいたします。

それからまた、32 ページの(3)でございますが、各専門調査会の緊急的な開催ということをお願いすることもありますので、その節はよろしく願いいたしたいと思っております。

それから、34 ページが専門委員の服務についてということでございまして、非常勤の国家公務員ということで、国家公務員法の規定が適用されるところでございます。その1 番の服務の根本基準にありますように、国民全体の奉仕者であるということ、それから2 番の法令及び上司に従う義務が課せられるということでございます。具体的には、食品安全委員会委員長の専門の事項の調査審議に係る職務上の命令に従うことが義務づけられているところでございます。

そして、3 番目の争議行為等の禁止、そして35 ページの4 番目の信用失墜行為の禁止、こういった規定もかかってまいりますので、御留意のほどよろしく願いいたします。

それから、秘密を守る義務についてでございますが、専門調査会の審議前に情報が外部に漏れたり、それから審議結果につきましても、他国とか国際機関に関する非公開情報のように、漏れたら信頼関係を損なう場合がございます。また、調査審議に際して得た個人情報ですか知的財産に係る情報、それについても漏れることによりまして個人や法人の利益を損なう場合がございますので、専門委員には守秘義務が課されてございますし、お辞めになられた後にも課せられているところでございますので、御留意のほどよろしく願いいたします。

それから、6 番の職務に専念する義務ということで、専門調査会の開催時間等においては、全力

を挙げて職務の遂行に専念すべきということでございます。

そして、違反した場合の処分規定もでございます。

そして、下の括弧で囲んでございますが、これはよくあるケースかもしれませんが、非常にマスコミなど報道機関の関心の高い事案について審議している際に、専門委員としての立場からではなくて一専門家として食品の安全性の確保についての個人的見解を聞かせてほしいという取材が来るケースがあるかもしれませんが、その場合に意見を述べられることについては、直ちに懲戒事由ということに該当することではございませんが、その場合におきましては、先生方の御意見が食品安全委員会の全体の見解というような誤解を招かないように御留意いただければと思います。

それから、36 ページが食品健康影響評価技術研究ということでございまして、37 ページにその採択課題ということで、現在 20 本の研究が動いているところでございます。

それから、38 ページが食品安全総合情報システムということで、ホームページから情報検索ができるシステムになっているところでございます。

そして、39 ページが事務局の組織図で、職員が 58 名、評価課が 27 名というところでございます。

そして、40 ページからが食品安全基本法の法律、そして 48 ページからが食品安全基本法に規定する基本的事項ということで、また後ほどお目通しいただければと思います。

基本的事項に関しては本当に駆け足で恐縮でございますが、以上でございます。

この内容につきまして、御意見もしくは御質問はございますでしょうか。

それでは、今説明しました内容につきまして御確認いただき、また御留意いただきまして専門委員をお務めいただきたいと存じます。

次に、議事の 3 の本専門調査会の座長の選出をお願いしたいと思っております。座長の選出につきましては、食品安全委員会専門調査会運営規程第 2 条第 3 項により、専門調査会に座長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により選任するということとされております。どなたか御推薦はございますでしょうか。

では、寺本委員、お願いします。

○寺本専門委員 たくさん先生方がいらっしゃる中、僭越でございますが、私の考えをお話したいと思うのですが、これまでの長い御経験など実績、そういったものを考えますと、やはり三森先生にまたお引き受けいただくのがよろしいのではないかとこのように思います。

○前田評価調整官 ありがとうございます。

ほかに御意見はございますでしょうか。では、石川さと子先生。

○石川（さ）専門委員 私も三森先生にお願いできればと思っております。よろしくお願いします。

○前田評価調整官 ありがとうございます。

ほかに御意見はございますでしょうか。

ただいま、寺本専門委員、石川さと子専門委員から三森専門委員を座長にという御推薦がございましたが、いかがでしょうか。

ありがとうございます。それでは、御賛同いただきましたので、座長に三森専門委員が互選さ

れました。

それでは、三森専門委員、恐縮でございますが座長席にお移りいただきたいと思います。

それでは、一言ごあいさつをお願いいたします。

○三森座長 ただいま座長を御指名いただきました三森でございます。よろしくをお願いいたします。

先ほど小泉委員長から私が既に 5 期目に入ったということで、もう 4 期やったのだなということですね。回数も 135 回だそうでございます、いろいろあったと思います。昨今、このポジティブリスト案件の動物用医薬品の評価は、パテントが切れたものについて評価書評価という形で実施することが多くなりまして、もとになる資料を入手することができなく、非常に専門委員の先生方は御苦労されることが多いかと思えます。これから 2 年間、同じようなことがたくさん起こるかと思えますが、どうぞ皆様の御協力をいただき、国民のための食品安全が確保できるようご努力いただけたらと思います。

簡単ではございますが、ご挨拶とさせていただきます。よろしくをお願いいたします。

○前田評価調整官 ありがとうございます。

それでは、これ以降の議事の進行を三森座長をお願いいたします。

○三森座長 それでは、議事の進行を引き継がさせていただきますが、その前に私から提案がございます。

まず、食品安全委員会専門調査会運営規程第 2 条第 5 項に、座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者がその職務を代理するというように記載ございます。私から座長代理といたしましてぜひ山手専門委員をお願いしたいと思っておりますので、皆様、いかがでございましょうか。

ありがとうございます。それでは、山手座長代理から一言ごあいさつをお願いいたします。

○山手専門委員 大阪府立大学の山手と申します。大変多くの委員の方がおられて、僭越ではありますが、また若輩ではありますが、座長を代理するというので、座長代理の職務にのっとりこの委員会の審議、さまざまなそういう資料に対しての審議を速やかに行えるよう、微力ながら貢献したいと思っておりますので、よろしくをお願いいたします。

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、引き続き事務局から資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、資料 2 から 6 までの御説明をさせていただきます。今回の改選においては新任の先生はいらっしゃいませんので、ポイントのみ御紹介をさせていただきますと思います。

まず、資料 2 ですが、本動物用医薬品専門調査会分野の審議事項ということで、これまでもそのようなのですが、今期においてもこの専門調査会で御審議いただく内容についての御紹介でございます。

まず、食品安全基本法第 24 条でリスク管理機関の農林水産大臣あるいは厚生労働大臣から意見の要請があると、評価を依頼してくるということになります。まず、一つ目としては、こちらの食品衛生法に基づく、これは残留基準、いわゆる MRL を決めようとするときの評価依頼に基づくも

ので、モネパンテルなどアセトアミノフェンを例に挙げておりますが、こういった事例がこれまでございます。

それから、二つ目のものについては、薬事法に基づきまして動物用医薬品を承認しようとするとき、あるいは承認の後、一定期間の経過の後、再審査を行うということが法律で決められておりますが、そういった際の評価依頼に基づくもの。これは、これまでの事例としては、ここに記載されているような製剤がございます。ワクチンもありますし、こういったアセトアミノフェンの製剤のようなものもございます。

それから、三つ目ですが、こちらは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴って、まず残留基準を暫定的にリスク管理機関、厚生労働省で先に決めてしまって、その後に食品安全委員会に評価の依頼をしていくという場合でございます。これがたくさん案件がございますが、例えばここに記載しているプリフィニウムですね。最近御審議いただいているような、こういったものがございます。こういった評価依頼に基づいて評価をしていただくということになります。

続いて、資料 3 ですが、先ほど三森座長のごあいさつにもございましたが、ポジティブリスト制度導入に伴って暫定基準が定められたものについては、この資料 3 の実施手順というものを食品安全委員会で定めているものがございます。こちらに基づいて御審議をこれまでもいただいているところでございます。先ほど三森座長からも御紹介がありましたが、これらの暫定基準が定められたものが 7 百数十成分あって、それらについて順次厚生労働省から評価依頼が来るわけですが、それらについての実施手順ということで、5 ページですが、②というところでリスク評価に用いる資料ということで、アに、我が国政府機関が作成したリスク評価書、それから国際リスク評価機関、これは JECFA や EMEA、外国政府機関、FDA 等のリスク評価書ということで、これだけのたくさん案件を処理していくという中で、こういった国際機関等の評価書をもとに御審議をいただいているというところでございます。今日、この後、御審議いただく品目についてもそういった品目、これに該当するものということになります。

それから、資料 4 ですが、これは先ほど御説明いたしましたように、法律でこういう施策をする場合には食品安全委員会に評価を依頼しなければいけないということが法律で定まっておりますが、これに該当するものは評価をしなければいけないかということなのですが、そうではなくて、例えばこの事例では、動物体に直接適用しない動物用の殺虫剤で、用法、有効成分の特性等から、食用に供する動物あるいは乳や卵、そういった畜産物を生産している動物に暴露される可能性がないというようなものに関しては、法律に規定されている評価をする必要がない場合に該当すると考えられるということで、必要な評価はもちろん実施する必要があるのですが、必要でないものに関してはそういった仕組みで、食品安全委員会の見解、回答としてリスク管理機関に返しているものがございます。

それから、資料 5 ですが、これは題名がすごく長いのですが、これは既に食品安全委員会 で 1 回評価をしたものに関してもう一度評価依頼が来た場合の取り扱いです。したがって、動物用医薬品の場合では、例えば承認時に 1 回御審議をいただいて評価をし、その後、再審査に伴ってもう一度同じものについて評価依頼が来たというときの取り扱いです。これも効率性・迅速性等のため

に、1枚めくっていただいて後ろの2の取り扱いの流れ図というものがございますが、こちらに説明がございますが、最初の評価結果の後に新たな科学的知見の存在が確認できないときというのは、もう新たな知見がないわけですから、評価結果が変わるはずもないということで、これは明らかな不要ということで評価する必要がない場合に区分けされると。

ただ、新たな科学的知見がある場合、この矢印が下に行っておりますが、その場合でも既に評価を行ったその評価結果に影響を及ぼすかどうかというところ、そういう可能性があるかどうかというところは、食品安全委員会の親委員会で判断をするということで、影響が及ぶ可能性があると思われられないということになれば、こちらは通常評価は専門調査会で御審議いただくということですが、食品安全委員会の親委員会で結果を取りまとめてリスク管理機関に返すというような、こういった取り扱いをして、迅速化・適正化を図っているというような取り組みもしているという御紹介でございます。

資料6につきましては、通常これまでも調査会ごとにお示ししている意見聴取要請の現状でございます。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

ただいまの事務局の説明につきまして何か御質問、コメントなどありますでしょうか。

よろしいでしょうか。

それでは、次の議事に入らせていただきます。議事4の動物用医薬品アザペロン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。

○福永評価専門官 それでは、御説明いたします。資料7をごらんください。動物用医薬品評価(案)ですが、アザペロンに係る食品健康影響評価となります。

まず、3ページをお願いいたします。審議の経緯ですが、このアザペロンはポジティブリスト制度の導入に伴いまして暫定基準が定められているものでございます。2009年に厚生労働大臣より残留基準の設定に係る諮問がございまして、本日御審議いただくということになっております。

それでは、5ページをお願いいたします。このアザペロンの用途ですが、これは鎮静剤でございます。有効成分の一般名はアザペロンで、化学名、分子式、分子量、構造式は記載のとおりでございます。

24行目から使用目的、状況等ですが、このアザペロンはブチロフェノン系の神経遮断性鎮静薬として、海外では動物用医薬品として豚に抗攻撃性、それから産科、ストレス、鎮静、麻酔作用といった広範囲の用途で使用されております。日本では、過去、承認がありましたが、現在は整理されておまして、使用されていないという状況でございます。豚に筋肉内投与して使われるということですが、ヒト用医薬品としては用いられておりません。

この産科という言葉につきまして、繁殖ストレスという意味なのでしょうかと松尾先生からコメントをいただいているのですが、こちらの産科の表記につきましては、EMEAの評価書に基づいて記載しており、単語では「obstetrics」とあったので、産科学領域という意味で産科と記載させ

ていただいております。

次に、6 ページの安全性に係る知見の概要です。5 行目からラットにかかわる試験が行われています。6 行目から経口投与、それから皮下投与試験の結果になります。

7 行目、経口投与で標識アザペロンを投与しているのですが、4 日間で放射活性が尿中 16 %、それから糞中に 81 %回収されたということです。

13 行目から単回経口投与、それから皮下投与で同じような試験が行われていますが、同じような割合でやはり尿中、糞中に排泄されております。

23 行目から皮下投与の結果になりますが、投与後 30 分以内に血液、肝臓、それから脳中の総放射活性及び未変化体アザペロンの最高濃度が見られております。その後、脳、血液中からは速やかに排泄されていますが、肝臓からは比較的緩やかに排泄されているということです。

30 行目からは皮下投与における妊娠ラットにおける生体内運命試験が行われております。胎盤及び胎児中の最大濃度は投与の 60 分後に見られておまして、その後速やかに消失しております。

38 行目になりますが、やはり単回皮下投与をした場合に血漿及び組織中の最高濃度というものは、投与後 0.5~1 時間以内に見られたということです。

7 ページをお願いいたします。7 ページの②番に修正していますが、これはアザペロンの代謝物と言われるアザペロールを静脈内投与した試験でございます。5 行目にありますが、アザペロールを投与して、投与量の 6 %程度がアザペロンにまた変換されているという知見でございます。

7 行目から豚の薬物動態試験になります。豚に単回筋肉内投与をしておりますが、血漿中濃度というものは投与後 30 分以内に最高、 $T_{max}$ が見られたということで、半減期は投与 30~60 分後の間の 20 分、それからその後の 2.5 時間ということで二相性の消失を示しております。

13 行目からも単回筋肉内投与試験が行われていますが、尿中に 62~90 %近く、それから糞中には 1~13 %未満が排泄されております。

27 行目からラットの代謝試験の結果でございますが、36 行目になります。ラットに皮下投与してアザペロンの分解産物が調べられておりますが、排泄物中の主要代謝物というものは、アザペロンをピリジン基の酸化的除去したものと、それからその結果生じたアセチル化された遊離ピペラジンが検出されたということで、主に括弧で図 1 の代謝③と、9 ページに図 1 を記載させていただいておりますが、③という化合物が見られたということになっております。

8 ページの 4 行目からになります。こちらは *in vitro* の代謝試験になります。豚とラットの肝臓画分を用いてアザペロンを *in vitro* で代謝物を確認した試験になります。推定される代謝経路が先ほどの 9 ページにあります図 1、それから各代謝物の相対量が表 1 に記載されております。ラットでは、主要代謝物がアザペロール、それから 5-水酸化アザペロン、5-水酸化アザペロール、それから 4-fluoro-g-oxobenzenebutanoic acid、代謝物⑨というものができたということです。

15 行目からの豚の結果ですが、やはり同じようにアザペロールの生成、それから代謝物④、それからピリジン環の水酸化というものが起きております。

ただ、18 行目にありますように、種々の代謝物の相対量に豚とラットの間で差が認められております。

9 ページをお願いいたします。9 行目から同じような主要代謝経路について記載されております。ただ、この試験の記載ですが、先ほど図 1 にあるような①から⑩とは多少異なる代謝物が見られていますが、重複している代謝物もあります。

それから、10 ページの 27 行目からになりますが、こちらに豚の *in vivo* の試験についても多少触れられておまして、*in vivo* で見られた代謝物は *in vitro* で見られたものと同一代謝経路に由来するということが確認されたということです。

10 ページの 36 行目から残留試験の結果となります。まず、一つ目の試験ですが、豚に標識アザペロンを単回筋肉内投与して、その後の総放射活性の残留を調べております。総放射活性はすべての測定時点において腎臓、それから肝臓が最も高い値を示したということです。

次のページ、11 ページになります。5 行目からになりますが、すべての組織において主要な残留成分はアザペロールで、その次がアザペロンということでしたが、アザペロンとアザペロールの総残留物に対する濃度比には、組織及び採取時期ごとで大きなバラツキが見られたということです。

11 ページの 23 行目、12 ページの 11 行目から、同じように豚の残留試験が行われております。二つ目の試験では、4 時間、8 時間、16 時間及び 24 時間後の結果、三つ目の試験では、4 時間、8 時間、16 時間後の各組織のアザペロンとその代謝物の濃度が調べられております。いずれも、二つ目の試験では 24 時間後、三つ目の試験では 16 時間後になりますが、肺、腎臓、肝臓、三つ目の試験では血液を含みまして未変化体が見られているという状況ですが、ほかはかなり低くなったということです。

13 ページをお願いいたします。19 行目から、これは五つ目の残留試験になりますが、これは投与部位に関しての残留が検討されております。筋肉内投与をしていますが、残留している範囲は注射針の先端の肉に限られていて、周辺部にはほとんど移行はしていないということです。

それから、26 行目、残留マーカーについてですが、得られたデータすべてを再検討結果から、アザペロン及びアザペロールの和が残留マーカーとして適当であると見なされる、その理由としては、アザペロン、それからアザペロンの代謝物のアザペロールのみが活性を示すということからだという事です。

31 行目からですが、アザペロールはアザペロンに再変換されるということがあり、アザペロールはアザペロンよりも活性は低いのですが、消費者を適切に保護するための最悪の場合として、アザペロールがアザペロンと同等の活性を有するものと見なすということ、EMEA では考えられております。

次、14 ページの 3 行目から、記載を見え消しにしてありますが、こちらは MRL についてのお話ということでしたので、削除させていただきたいと思っております。

残留試験までは以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局からアザペロンの薬物動態から残留試験まで説明がございましたが、ここまですつきまして御意見、コメントなどがありましたら、お願いいたします。

本日、頭金先生、山崎先生が御欠席でございますが、今までのところで赤字で示されているところはすべてお二人の先生からのコメントということでしょうか。

○福永評価専門官 修文に関しましては主に天間先生と一部、頭金先生からいただいております。

○三森座長 ということですが、何かございますか。

ないようでしたら……

○石川（さ） 専門委員 すみません。

○三森座長 どうぞ。

○石川（さ） 専門委員 今の部分で表記のことなのですが、8 ページの代謝試験の中に様々な代謝物の名前がありまして、14 行目に「N-脱アリル化」という言葉があります。片仮名にするときの決まり事があるので、「アリアル」と書いたほうがよろしいかと思えます。「アリル」と言うと日本語ではまた別のものになってしまいますので、ピリジン環が恐らく脱離するというので、「アリアル」という言葉に統一していただいたほうがよろしいので、よろしくお願いします。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○福永評価専門官 はい。わかりました。ありがとうございます。

○三森座長 ほか、ありますでしょうか。

ないようでしたら、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○福永評価専門官 14 ページの 9 行目から遺伝毒性試験になります。

まず、10 行目から EMEA の評価書というように記載をしておりますが、こちらが (2) 番の JECFA のデータとほぼ重なっておりますので、その JECFA の記載のほうで内容が網羅できているようでしたら、10 行目～24 行目までは削除させていただきたいと思えます。

26 行目から遺伝毒性試験の結果ということになります。このアザペロンの結果ですが、*in vitro* 試験を表 6、それから *in vivo* の試験を表 7、それからアザペロンの代謝物の復帰突然変異試験結果を表 8 に示しております。表 6 にございますが、*Salmonella typhimurium* を用いたアザペロンに関する 2 種類の復帰突然変異試験で、陽性と陰性という矛盾した結果が報告されております。一つ目は、肝ミクロソーム S9 存在下において陽性、これはフレームシフト変異ですが、これを示したというものです。二つ目の試験では、この陽性結果というものは再現されなかったということですが、個々の代謝物については調べられておりません。なお、培養マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験、それから *in vivo* の小核試験、優性致死試験はともに陰性だったという結果になっております。

16 ページの 12 行目からですが、この *Salmonella typhimurium* を用いた復帰突然変異試験の S9 存在下で陽性だったという結果が、アザペロン代謝物の変異原性の可能性を反映しているのではないかと考えられたということで、代謝物の変異原性を確認するため、復帰突然変異試験の条件下で生成された代謝物の同定を目的とした *in vitro* の生体内変換試験が行われております。結果としては、24 行目からになりますが、5 種類の代謝物が明らかにされたということです。

29 行目になりますが、*in vivo* で見られたほぼすべての主要代謝物が復帰突然変異試験の条件下でも生成されているということが確認されたということで、アザペロンと代謝物の変異原性の可能性は復帰突然変異試験で十分に評価されていると考えられたとございます。

結果としまして、このアザペロン、それから代謝物を用いた *in vitro* の復帰突然変異試験におい

ては陽性と陰性の結果が得られております。アザペロンの *in vitro* のリンフォーマ試験では陰性ですし、*in vivo* の小核試験も陰性ということもありますので、事務局としては当初、生体内変換の結果も考慮すれば、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないのではないかとこのように記載させていただきましたが、次の 17 ページの上部に専門委員のコメントということで、能美先生から、陽性と陰性の結果が得られているこの状況の中で、*in vivo* の試験が表に書かれた情報しかないという限られた状況ですので、現時点ではこの遺伝毒性についての判断というものは非常に難しいものであるというコメントをいただいております。*in vitro*、それから *in vivo* の試験の詳細について確認・精査する必要があると考えます、その上で評価書の記載内容を検討する必要があります、というコメントをいただいております。

遺伝毒性については以上になります。

○三森座長 事務局から遺伝毒性試験についての説明がございましたが、御意見、コメントなどがありましたら、お願いいたします。

どうぞお願いいたします。

○能美専門委員 今、事務局から説明がありましたように、この物質につきましては、サルモネラ、バクテリアを使った復帰突然変異試験が行われているわけですが、一つ目の試験では陽性の結果が出ておるのですが、またその後に別なグループから出されてきた報告では陰性という結果になっておりまして、それについての決着というのがそのまま持ち越しになっているというような段階です。さらにその後、培養細胞を使いましたマウスリンフォーマアッセイが行われ、あと *in vivo* でラットのの小核とそれからマウスの優性致死試験が行われているわけですが、この培養細胞を使った試験の陰性データとあと *in vivo* の試験データ、これはいずれも未発表データということで、社内の、Jansen というのでしょうか、ベルギーの会社のテクニカルレポートという形で報告されているというものだと思います。

こちらの——これは JECFA ですか、そちらのほうでは会社から提出された文献を見て、陰性であるということで、最終的には陰性というような、生体にとっては *mutagenic* ではないだろうという結論を出されているわけですが、その部分についての記載というのは、最初の Ames 試験での陽性の結果というのがそのまま持ち越しになっているような段階のものでありますから、マウスリンフォーマアッセイの結果、それから *in vivo* での試験結果というのは非常に重要だと思ひまして、それについてはできればやはり原著の論文を取り寄せていただいて、それを見た上で判定することが適切ではないかというのが私の見解です。

○三森座長 ありがとうございます。

能美先生から、アザペロンの *in vivo* 試験、評価書 15 ページの表 7 ですが、この陰性ということについてもう少し調べておくべきであるとのこと。JECFA の評価書では結果しか記載がないということですが、事務局、この資料は入手できるのでしょうか。

○関谷課長補佐 今確認中でございまして、結論が出てないのですが、厚生労働省が評価依頼をしてくれていますので、厚生労働省に依頼をすることは可能です。ただ、JECFA の場合もデータコールをし、各国から企業の未発表データも含めてデータコールで集めたものをもとに評価しています

ので、入手が必ずできるかということは今のところ不明でございますが、提出依頼を行うことはできると思います。

○三森座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○能美専門委員 ついでと言ってはなんですが、マウスリンフォーマ試験についても、これ、私は PubMed で検索した結果出てこなかったもので、何か社内データなのではないかと思うのですが、こちらについても厚生労働省に文献を出してくれという要求をしてもらいたいと思います。 *in vivo* のみではなくて *in vitro* のマウスリンフォーマ試験についても文献を要求していただきたいというように考えます。

○関谷課長補佐 *in vitro* のマウスリンフォーマの試験も Jansen から JECFA に提出されたものようですので、そちらについても資料要求をしたいと思います。

○三森座長 能美先生にお伺いしますが、評価書 15 ページの 8 行目の表 8 ですが、アザペロンの代謝物についての復帰突然変異試験結果が載っておりますが、そこにアザペロールなど代謝物についても陽性結果が出ておりますね。代謝物についての *in vivo* 試験というのは必要ないですか。

○能美専門委員 もちろん、それはあればあったにこしたことはないというところなわけですが、先ほど最初の事務局からのお話で、追加試験等を要求するというものはこの評価には必ずしも一致しないということなので、既存の文章の中から判断ということで、それは差し控えたところですね。正直申し上げまして、もしこれが新規の農薬などであれば、最低限 GLP 施設で Ames 試験をもう一度やり直すということは必須だというように思います。ただ、そこまでだれがやるかという問題もあると思いますので、実現可能な現在のこの枠組みの中でできることとしては、厚生労働省に対して原著の論文を取り寄せてくださいということだというように私は思います。以上です。三森先生おっしゃるように、もっと総括的な *in vivo* の試験をやったほうがよいということはないと思います。

○三森座長 わかりました。

それでは、事務局からこのマウスリンフォーマアッセイと小核試験、優性致死試験については厚生労働省にこの原典について入手できるようにお願いするということで、今回は持ち越しということになりますね。わかりました。

○関谷課長補佐 そのようにさせていただきます。

○三森座長 そのような方向でお願いいたします。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 ほか、ございますか。石川先生、何かございますか。

○石川（さ）専門委員 資料がもし入手できましたら、またそのときによく見たいと思います。

○三森座長 そのほかよろしいでしょうか。

今の三つの文献、原典を見させていただいた上でということにさせていただきます。

それでは、引き続き資料の説明、単回投与のほうからでしょうか、よろしく申し上げます。

○福永評価専門官 それでは 17 ページ、5 行目から急性毒性試験の結果となっております。

11 行目になりますが、アザペロンの結果は表 9 に示したとおりでございます。アザペロンの代謝物であるアザペロール、それから代謝物⑧というものにつきましては、マウスで静脈内投与による LD<sub>50</sub>が求められておまして、それはそれぞれ 56 及び 150 mg/kg とアザペロンよりも高い値であったということです。修文につきましては天間先生からいただいております。

それから、18 ページになります。2 行目からアザペロンを豚に筋肉内投与したときの症状と観察が記載されておまして、40 mg/kg において重度の運動失調、それから多量の流涎、速い不規則な呼吸等が観察されたということです。また、8 行目でも筋肉内投与した忍容性試験が行われていますが、鎮静、血圧、それから動脈の二酸化炭素分圧の低下というものが全投与量で見られたということです。

13 行目から亜急性毒性試験になります。14 行目から EMEA の評価と記載しているのですが、ここに記載された試験は (2) 以降の JECFA で記載されている試験と重複している状況です。ただ、19 行目にありますイヌの胸腺、それからイヌの心臓に関する臓器重量に関しては、EMEA では記載があるのですが、JECFA ではこれに関連する記載というものが無いので、評価書案に記載させていただいたのですが、JECFA のほうがより詳細に記載されているということもありますので、JECFA のほうで内容が網羅できるであろうということであれば、(1) につきましては削除させていただきたいと思っております。

では、(2) の 26 行目からラットを用いた 15 週間亜急性毒性試験になります。混餌投与で行われております。

31 行目なのですが、「全投与群で用量相関的な鎮静が観察された」と網かけをしておりますが、こちらはもとの原著では試験期間中に毒性症状は見られなかったと記載されております。ただ、JECFA のコメントに、イヌ、それからラットの亜急性、慢性毒性の試験で用量相関的な鎮静が見られたと、全投与量で観察されたということもありまして、事務局で「全投与群で用量相関的な鎮静が観察された」と記載させていただいた次第です。しかしこの試験については確認がとれないので、原著のとおり「試験期間中に毒性症状は見られなかった」と戻したいと考えております。これについてコメント等をいただければと思います。

ほかの所見としましては 33 行目から、血液生化学的な所見として 1,600 ppm 群の雌雄でコレステロールの低下、それから雄でウロビリノーゲンの上昇、雌で尿クレアチンの増加というものが見られております。

37 行目から病理所見が記載されておりますが、400 ppm 以上の投与群の雄の肝臓に軽度な胆管増生が見られた、雌では雌の卵巣に大きな黄体等、雌の生殖器に関する所見が見られております。ここの訳なのですが、事務局では適切に訳がされていない部分もございます。ただ、今回遺伝毒性試験がペンディングとなっておりますので、この用語につきましては次回、正確に御確認いただければというように考えております。

19 ページの 4 行目ですが、先ほどの鎮静をどう捉えるかで変わってしまうのですが、この鎮静をもとの表記に戻すのであれば NOAEL が 100 ppm ということになります。現時点では JECFA のコメントに基づいた記載とさせていただいているので、LOAEL は 100 ppm と書いております。

それから、12 行目から 6 カ月及び 12 カ月間の亜急性毒性試験になります。ラットを用いて行われております。こちらでも血液生化学検査ではコレステロール、それからビリルビンに影響が見られております。

27 行目から病理組織の記載になりますが、こちらにつきましては、先ほどの 15 週間と同じように卵巣、子宮、膣、脳下垂体等に病理的所見が見られております。こちらの英語につきましても適切な訳ではなかったりしておりますので、先生方に御確認いただければと思います。本日確認できないようでしたら、次回にでも確認をお願いしたいと思っております。

20 ページの 8 行目から確認事項と記載させていただいているのですが、ラットの亜急性毒性試験で下垂体、生殖器等に所見が見られております。ただ、後に出てきます長期の毒性試験では見られなかったり、あるいは最高用量では見られていないということがございまして、見られなかったもので毒性と取らないとするかについて判断を迷った際に、JECFA で順応の可能性が示唆されるといふコメントがございましたので、所見が見られなかったのはその順応の可能性ということ、見られた所見については毒性として記載させていただくことを確認のため記載させていただきました。

それから、20 ページの 20 行目から同じくラットを用いた 13 週間の亜急性毒性試験が行われております。これは皮下投与で行われた試験ということで、参考データと記載をさせていただいております。

25 行目からですが、全投与群に鎮静が見られております。

29 行目からは血液学的な所見としまして、リンパ球から好中球への白血球の百分比の主体の推移ということで、こちらの修文につきましては山手先生からいただいております。

それから、31 行目に、10 mg/kg 以上投与群の雄に血清 ALP の軽度の上昇というものが見られております。

32 行目ですが、剖検で 40 mg/kg で脾臓が変性しているようであったというように訳してございまして、こちらも原著では「looked degenerated」というように書いてあったのでこのように訳しているのですが、山手先生からは、脾臓の変性ということについては、所見が不明ですとコメントをいただいております。

それから、34 行目ですが、40 mg/kg で肝重量が増加、それから卵巣の黄体数の減少等の所見が見られております。こちらの修文につきましては、山手先生、天間先生、松尾先生からいただいております。

21 ページの 2 行目からになります。イヌを用いた 13 週間の亜急性毒性試験が行われてございまして、こちらでは 20 mg/kg で鎮静が見られております。5 mg/kg では散発的な嘔吐、流涎が見られたということです。

12 行目から剖検等の結果になりますが、5 mg/kg 以上で肝重量の増加傾向、ただ、これにつきましましては用量相関性が明らかでなかったということと、次の肉眼的及び病理組織学的検査に影響はなかったということで、毒性としない方向として 16 行目の NOAEL を 1.25 mg/kg と記載させていただいております。修文につきましては、小川先生と天間先生からいただいております。先ほど

の肝重量の増加傾向に関しましては、小川先生から了解しましたとコメントをいただいております。

28 行目からは慢性毒性・発がん性試験になります。発がん性試験は実施されておられません。EMEA では、アザペロンは哺乳動物で遺伝毒性を示さないと判断しており、なおかつアザペロンには structural alerts というものを有していないということで、発がん性試験は必要でないとしております。

35 行目からラットを用いた 18 カ月の慢性毒性試験の結果となります。当初、この試験につきましては、JECFA では発がん性を踏まえた併合試験と記載してございましたが、22 ページの 9 行目に記載しましたように、投与期間が 18 カ月間と短いということと、1 群当たりの動物数が少ないということで、腫瘍発生率を十分に確認することはできないということから、評価書としては慢性毒性試験と記載をさせていただいております。

この試験では、22 ページの 4 行目から記載しておりますが、肉眼的病理所見は特記すべきものはなかったということですが、リポイド肺炎を引き起こす肺の中核細胞の増殖が 1,600 ppm 群で顕著であったということです。これにつきまして、山手先生からは所見の本態が不明ですというコメントをいただいております。また、6 カ月、12 カ月の亜急性毒性試験で見られた下垂体、卵巣、子宮等への影響は、この試験では明らかにならなかったということです。

この試験の LOAEL は 100 ppm と設定をしております。

14 行目からはイヌを用いた 24 カ月間の慢性毒性試験になります。19 行目ですが、20 mg/kg の用量で鎮静、背弯姿勢等の症状が見られております。また、1.25 mg/kg でも散発的な嘔吐、それから流涎が見られたということになっております。剖検では 5 mg/kg で十二指腸粘膜に胆汁の分泌の増加ということで、これは山手先生から修文をいただいております。

27 行目からは病理所見ですが、こちらにつきましては、最高用量では見られておりません。最低用量の 1.25 mg、それから中間用量の 5 mg/kg で子宮、卵巣、膈、下垂体に病理所見が見られたということですが、この最高用量で見られなかったということに関しましては、JECFA では順応の可能性が示唆されるということですので、これらを毒性と捉えて、この試験では最低用量でも病理所見が見られておりますので、LOAEL として 1.25 mg/kg と設定をしております。

23 ページになります。13 行目からは発がん性についてということで、こちらの記載は JECFA から引用をしております。JECFA では、18 カ月の試験では発がん性が十分に評価できないということもありまして、このような、こちら 23 ページの 14 行目から書かれている内容で補完をしているところです。内容としましては、アザペロンには遺伝毒性がないということ、それから既知の発がん物質と構造的に類似していないということで、アザペロンは発がん物質ではないと考えられるとしております。

21 行目ですが、アザペロンはブチロフェノン系の抗精神薬ということですが、このアザペロンと代謝物の反応性がある反応亜基というものがピリジン基であるということです。同じようなアザペロンに似たヒト用の抗精神薬には、既知の発がん物質との間に構造的類似性を持っていない。それから、アザペロン、ハロペリドール等の同じブチロフェノン系も遺伝毒性がないということで、構造的類似性がないということがさらに妥当性が強められているのではないかとということです。こ

この修文につきましては天間先生からいただいております。

構造的に類似性がないということで、発がん性がまず問題ないのではないかとということと、それから乳腺刺激についてはドーパミン拮抗作用で誘導されるエピジェネティックな変化と考えられているのですが、アザペロンについてはラットで比較的弱いプロラクチン放出作用剤として働いていて、40 mg/kg 以上で乳腺を刺激するだろうということがわかっておりますので、アザペロン自体にはプロラクチン放出腫瘍における発がん促進等の作用はないのではないかと、アザペロンが既知の発がん物質と同様であるというようには言えないのではないかとということが記載されております。

発がん性試験までは以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

事務局から単回投与毒性から発がん性試験のところまでの説明がありましたが、御意見、コメントなどお願いします。今日のうちに最後の ADI 設定のところまで少し御議論をいただきたいということです。各試験の文言の「てにをは」などは次回まわしということにさせていただきたいと思います。事務局から幾つか確認事項がありますが、事務局、それも今実施しますか。

○福永評価専門官 最終的な ADI の根拠となるようなところに係るようなものでなければ、次回見ていただければと思っております。

○三森座長 この評価書案には、本薬の薬効作用が鎮静剤ですので鎮静という臨床症状が出ていますが、これは投与に関連する変化としてまとめているということですね。そういうことでよろしいですね。

○福永評価専門官 はい。投与によって毒性として捉えて記載しております。

○三森座長 ということで、JECFA は薬効作用について初めは否定した形で NOAEL を出していますが、そこが大きな違いだということです。

○福永評価専門官 ほかの試験につきましては、鎮静について毒性と捉えて記載されているようですが、このラットを用いた 15 週間の試験のみが鎮静に関する記載が一切ない状況で、毒性所見という記載をされてきているものでしたので、この試験のみ鎮静の状況がわかりません。

○三森座長 ということで、この反復投与、発がん性のところで、今後、遺伝毒性試験の結果がどうなるかがまだわかりませんが、遺伝毒性がない場合には ADI 設定に持っていくということになります。ADI 設定に持っていく場合、どうしてもここで議論あるいはコメントしておかなければいけないというところがありましたら、それについて御意見をいただけたらと思います。山手先生、いかがですか。

○山手専門委員 そのラットの 15 週間の亜急性毒性試験の JECFA で毒性と捉えている、すべての投与群では鎮静という記述があるのですが、これは基本的に豚への臨床的な適用量が 0.4～2 mg/kg になっているわけです。ということは、ラットでそれ以上の投与をすると、当然鎮静が薬効の延長で出てくるのは当たり前ではないかなと思うのですが、そういう意味では私はこれはとらなくてもいいと思うのです。というのは、豚への投与の目的が鎮静ということで、その用量が 0.4～2 mg/kg ですので、当然それ以上の 15 週間ラットの混餌投与の 10 mg/kg というのは、投与量が多いですから出てきて当然なのかなという気がします。そういう意味ではこの鎮静というのは毒

性とはとりづらいと思うのですが。

○三森座長 そうすると、18ページの31行目のところでしょうか。

○山手専門委員 はい、そうです。

○三森座長 事務局のほうで「用量相関的な鎮静が観察された」と記載しましたが、JECFA のの評価書ではこれが記載されていないということですね。

○福永評価専門官 「毒性症状は見られなかった」という記載しかございません。

○三森座長 ということで、事務局としてはこの記載は外しておきたいと先ほど説明されたと思うのですが。

○福永評価専門官 はい。この試験の原著には記載されておりませんので、当初書かれている「毒性症状は見られなかった」という記載に戻せればと思ったのですが。

○三森座長 いかがいたしましょう。

○山手専門委員 私はですからその事務局……

○三森座長 それでよろしいですね。

○山手専門委員 のほうを支持すると。

○三森座長 わかりました。では、その文言は削除するというので、オリジナルの JECFA の評価書に書いてある文章、毒性的な症状はなかったという記載に変えるということですね。

あと、文言が様々ありますが、これは次回まわしにさせていただくということで、次の19ページからのところでいかがでしょうか。6カ月及び12カ月亜急性毒性試験です。

山手先生、よろしいですか。

○山手専門委員 ここは、先ほど座長から言われましたように、文言に関しては次回検討ということで。ただ、非常に難しいのは、やはりこういうプロラクチンの産生増加という、性腺、性ホルモンに関する様々な複雑な影響が出てきて、20ページの8行～16行にもコメントで書いてありますが、時には黄体が活性化したり黄体が萎縮したり、あるいは膣粘膜の粘液産生が亢進したり、あるいは扁平上皮化したりという、それは投与期間あるいは投与量によって変化するというのが非常に少し評価しにくいなと。そういう意味では、こういう性腺に対するホルモン剤の影響というのは、やはりどこまでを毒性ととるかというのをきちっと明確にしておかないと、評価が複雑になってくるのではないかなと。私個人的に言えば、やはり発情周期への不規則な影響を与えるような場合は毒性としてとったほうがいいかなと思います。ただ、組織変化に関しては、個々、投与量に応じて多様な変化がありますので、それを見て判断するべきかなと思います。コメントということで。

○三森座長 この剤がドーパミンergicニューロンを刺激するというので、本来であればプロラクチンの産生が抑制されているところが逆に抑制が解除されてしまうという、それが薬効です。それに伴って生殖器など乳腺に影響が発現してくるということで、それを薬効だからといって無視はできず、有害作用としてとらざるを得ないが、どこからとるかということについては議論が必要ということでございます。これについては一応メカニズムがわかっていたとしても、このような剤を投与することによって発現してきたということで、この評価書案では毒性という形で記載されてあるということですので。よろしいでしょうか。

あと、発がん性ですが、18 カ月間の慢性毒性試験しかないということで、本来であればハロペリドールと同じようにプロラクチン産生が続きますと、乳腺腫瘍が増加してくるという予測が立つのですが、残念ながらこのアザペロンでは 2 年間の発がん性試験のデータがないということです。その辺のことも問題点になるかと思えます。

ほか、毒性御担当の先生方でコメントありますでしょうか。アザペロンの薬効作用に対して、本専門調査会としては薬効ということで投与との関連性はないというような形でいくのではなく、有害性があるという形でいくということです。そういうスタンスについてはよろしいでしょうか。

天間先生、よろしいでしょうか。

では、そのような方向性でここはいくということにしまして、詳細なディスカッションについては次回まわしということにさせていただきます。

それでは、ほかございませんか。

ないようでしたら、引き続き資料の説明を、事務局、お願いいたします。

○福永評価専門官 23 ページの 37 行目から生殖発生毒性試験になります。

38 行目から (1) ということで EMEA の評価がございましたが、こちらにつきましては (2) 以降の JECFA の内容と重複しているということと、寺本先生から奇形の評価が科学的でないので削除してもよいのではないかと御意見をいただきましたので、24 ページの 10 行目まで削除させていただきたいと考えております。

それから、24 ページの 12 行目から生殖毒性試験がラットを用いて行われております。こちらの修文につきましては、寺本先生、それから渡邊先生からいただいております。こちらは器官形成期に投与が行われております。

20 行目ですが、いずれの世代の投与群にも母動物に死亡例はなく、ほかの毒性症状も観察されなかったということです。

23 行目ですが、出生時の生存率が 40 mg/kg の F<sub>2</sub> の哺育期間のみ低下したということで、30 行目から NOAEL 等になりますが、雌の一般毒性的影響に対するものは、最高用量の 40 mg/kg、生殖能に対する影響については 10 mg/kg というように修正をいただいております。

34 行目から雄のラットを用いた生殖毒性試験でございます。この試験につきましては、35 行目から JECFA でなぜこの試験を行ったのかという理由を記載しておりました。理由とは、この上に記載された生殖毒性試験では雌にしか投与を行っていなかったもので、雄に対しては生殖能が十分に調べられていないということで、それを補足するために行ったということです。説明につきましては削除という形にさせていただいております。先ほど、器官形成期の投与試験においても寺本先生からコメントをいただいております、不十分な試験ですが、II 節試験、III 節試験、それから雄の生殖試験データがあるので、NOAEL 等の設定はできるのではないかといただいております。

それから、25 ページの 4 行目から雄のラットの生殖毒性試験の結果になります。8 行目になりますが、20 mg/kg で軽度から中等度の鎮静、それから眼瞼下垂というのが見られております。

16 行目からになりますが、この投与群の雄と交配した無処置の雌では、体重摂餌量、黄体数等

に有害影響は見られておりません。胚及び胎児の発生、この発生というのは生存及び死亡胎児数、平均同腹児数、着床数等になりますが、これらについても有害影響は見られなかったということです。80 mg/kg を投与した場合でも、児動物に奇形の発現は見られなかったということです。

23 行目になりますが、この試験の NOAEL 等ですが、雄の一般毒性的影響に関するものにつきましては 5 mg/kg、雄の生殖能に対するものについては最高用量の 40 mg/kg と考えられたとしております。

こちら、17 行目に「胚及び胎児の発生」を、「発育」ではないですかと渡邊先生からコメントをいただいております。この用語につきましては次回御確認いただきたいと思いますと思っております。

26 行目から同じく周産期から授乳期にアザペロンを投与したラットの生殖毒性試験になります。

31 行目になりますが、母動物に体重増加量が見られております。ただ、同腹児数、児動物の出産時重量及び出生後体重増加量には特記すべき事項は見られておりません。哺乳期間における児の生存率については 40 mg/kg 体重で低下したということですが、胎児異常は見られなかったということで、36 行目から本試験の NOAEL、LOAEL になりますが、母動物に対しては LOAEL が 2.5 mg/kg、それから児動物に関しては NOAEL が 10 mg/kg と設定されております。

26 ページからになります。こちらはマウスを用いた器官形成期の毒性試験が行われております。死亡が見られているのですが、こちらは溶媒に対する有害作用の結果としての投与障害というように判断されております。10 mg/kg 以上の投与群でカタレプシー、四肢硬直と修正いただいておりますが、そういうものが見られております。

13 行目になりますが、胎児の検査において 40 mg/kg 体重/日群で前後肢の足根骨及び指骨の軽度の骨化遅延が見られています。外表及び内臓奇形というものは誘起されなかったということです。

16 行目からこの試験の NOAEL、LOAEL になりますが、母動物に対しては NOAEL が 2.5 mg/kg、それから胎児につきましては前後肢の足根骨、指骨の軽度な骨化遅延が見られたということで、NOAEL が 10 mg/kg となっております。こちらにつきましても、寺本先生と渡邊先生から修正をいただいております。

また、10 行目に「黄体数の減少及び吸収数の軽度な増加による同腹児数の減少を反映したものと考えられた」と体重に関して記載しているのですが、寺本先生から、「黄体数の減少は投与に関連しないのではないか」というコメントをいただいております。したがって、この黄体数の減少につきましては、見え消しになっておりませんが、削除させていただきたいと思っております。

22 行目からはラットを用いた器官形成期の試験が行われております。こちらにつきましては、母動物、それから胎児に対する NOAEL が最高用量の 40 mg/kg となっております。

次が 33 行目から、これはラットの器官形成期の試験ですが、皮下投与で実施されていますので、こちらにつきましては参考データとさせていただきます。修文につきましては寺本先生からいただいております。

結果ですが、38 行目にありますように、40 mg/kg で着床数に比べて吸収胚数がわずかに増加したということと、それから同腹児数が少なくなったということ、それから胎児重量が低下したということが見られております。

次、27 ページになります。4 行目からですが、こちらについても皮下投与試験で行われておりますので、参考データと記載させていただいております。こちらにつきましても寺本先生から修文をいただいております。

14 行目からですが、こちらはハムスターを用いた器官形成期の試験になります。19 行目の結果ですが、投与後 2 時間に 2.5 mg/kg 以上で眼瞼下垂等が見られたということです。

22 行目からですが、40 mg/kg で胎児重量の低下に伴って母動物の体重増加量が低下したという所見が得られております。

また、着床数、着床胚数というもの及び同腹児数は群間で同じということですが、胎児検査で 40 mg/kg で骨化遅延が見られたということですので、27 行目から NOAEL 等になりますが、母動物に対しては LOAEL が 2.5 mg/kg、胎児に関しましては NOAEL が 10 mg/kg と設定がされております。

32 行目からですが、ウサギを用いた器官形成期の試験ですが、こちらも 37 行目にありますように、40 mg/kg で着床数の低下、それから同腹児数の低下が見られています。また、10 mg/kg 以上で体重増加量の低下が見られておりますので、こちらの NOAEL 等につきましては、28 ページの 1 行目からになりますが、母動物に対しては 2.5 mg/kg、胎児に対しては 10 mg/kg と設定されております。

5 行目からその他の毒性試験ということですが、免疫毒性に関するもの等の試験というものは提出されていない状況です。ただ、反復毒性試験において見られた検査値等を見ますと、アザペロンの免疫毒性の可能性というものは示されていないという結果になっております。

10 行目からヒトにおける知見になります。こちらは精神病患者の男性 20 名にアザペロンを投与、あるいは投与しない群としてはそれまでの処方そのままの処方でいたという試験でございます。アザペロンの投与については、投与量が 0.5 mg を 1 日 3 回 (t.i.d.) から開始して、20 mg t.i.d. まで増量しております。臨床観察では 2 mg t.i.d. までは症状が見られなかったということで、2.5 mg t.i.d 以上になると用量相関的に鎮静が観察されたということです。

20 行目からになりますが、このヒトにおける鎮静に関する NOAEL は、30 µg/kg と考えられたということですが、JECFA では、この試験について観察が主観的である、それから試験が十分に管理されていないということで、ADI の設定にこの試験を採用することはしておりません。

25 行目から見え消しになっておりますが、こちらが同じ試験で EMEA の記載になります。ただ、JECFA と同じ内容になっておりますので、こちらにつきましても削除したいと考えております。修文につきましては天間先生からいただいております。

それから、33 行目から一般薬理試験になります。こちらはラット、マウス、それからイヌを用いた単回投与の種々の薬理的試験というものが行われています。イヌの 1 試験を除いてすべて皮下投与試験ということで、最も低い用量で最も関連性のある NOAEL がラットへの皮下投与によるノルエピネフリン拮抗作用の 0.08 mg/kg 体重/日であったとなっております。この記載が EMEA の ADI の根拠という形になっております。

37 行目の心的外傷性というところにつきましても、松尾先生から修文をいただいております。

心的外傷性ショック死を表すのではないのでしょうかといただいたのですが、ストレスに関連する死亡率の低下にもつながっておりますので、心的外傷性に関する死亡率の低下と修正させていただいております。

29 ページをお願いいたします。1 行目ですが、アザペロールの薬理的活性について触れられておりますが、アザペロールはアザペロンの 1/4~1/30 低い活性を示したということです。

表 11 ですが、こちらはアザペロンの皮下投与による ED<sub>50</sub> の値を記載しております。修文につきましては、渡邊先生からカタレプシーは四肢硬直と修正いただいておりますので、そちらに統一するよう修正させていただいております。

30 ページの頭からになります。EMEA で 0.08 mg/kg 体重というのがノルエピネフリン拮抗作用ということで出ておりました。詳細が不明でしたので、EMEA に問い合わせさせていただいた文献をこちらで入手いたしました。その文献に基づいた記載がこの 1 行目からのラットの試験とそれから 10 行目からのイヌの試験になっております。

まず、ラットの試験ですが、これはノルエピネフリンを投与する前にアザペロンを皮下投与して、その後ノルエピネフリンを静脈内投与して拮抗作用というものを調べております。6 行目になりますが、0.08 mg/kg でノルエピネフリンの拮抗作用というものは見られておりません。

10 行目からになります。こちらはイヌのジャンプ箱試験というものが行われております。こちらは、この試験で得られた NOAEL が JECFA における ADI の根拠となっております。こちらは経口投与で行われておりますが、13 行目にありますように、投与 1 時間後の回避行動の消失についてですが、0.63 mg/kg では消失は見られなかったということで、それが NOAEL ではないかと考えております。

19 行目からですが、アザペロンの薬理作用について記載させていただいております。アザペロンは中枢神経系に種々の作用を及ぼすということで、ほかの神経遮断薬のように脳内カテコールアミン（特にドーパミン）によって仲介されるアポモルフィン、アンフェタミン誘導性行動に拮抗するというものです。そのため、脳内ドーパミン受容体を阻害することによってこの種々の中枢神経系の作用が出てくると考えられております。ただ、ほかの多くの神経遮断薬とは異なって、アザペロンはより低用量で  $\alpha$ -受容体を強く阻害するが、高用量でドーパミン受容体を阻害するというものです。この低用量の  $\alpha$ -受容体については確認がとれてないのですが、抗アドレナリン活性が関与する鎮静の誘導というのは治療用量で発現するのですが、カタレプシーという四肢硬直等のようなドーパミン受容体の阻害に関連する作用というものは、高用量でのみが発現というようになっているということです。

ここで御確認いただきたいのが、 $\alpha$ -受容体を強く阻害することと抗アドレナリン活性が関与するということが同じと考えてよろしいかどうか、一点御確認をお願いしたいと考えております。

それから、27 行目から生殖器に対する作用についても述べられております。アザペロンはドーパミン D<sub>2</sub> 拮抗薬として知られておりました。視床下部-下垂体系の段階でプロラクチン放出抑制因子を阻害するというものです。この作用によって下垂体からのプロラクチン放出の促進を誘起し、血清のプロラクチン濃度が上昇することで雌性生殖腺のプロゲステロン状態が亢進、乳腺刺激が増

強されるというように考えられております。

一般薬理試験までが以上になります。

○三森座長 ありがとうございます。

生殖発生毒性試験から一般薬理試験まで御説明がりましたが、生殖発生毒性試験で寺本先生、渡邊先生から修文されておりますが、今後 ADI 設定の根拠となるところで問題点などがあるようでしたら御指摘いただきたいと思います。寺本先生、何かありますか。

○寺本専門委員 この EMEA の考え方といいますか、全体のデータとしては生殖毒性に関しては 3 世代の試験が一つあるということなのですが、これは通常のいわゆる 3 世代の繁殖試験と違って、投与期間が器官形成期に限定されたものなのですね。それを 3 世代にわたって繰り返しているということですから、これは FDA の II 節試験のかなり変形したものという見方ができると思います。

それともう一つ、生殖に関しては、III 節試験に相当する周産期から授乳期にかけての投与試験がもう一つあります。したがって、雌に対しての生殖能力に対しての影響については、器官形成期投与とそれから III 節の周産期以降の投与、ただし、これ両方とも試験としては不十分な形ですが実施されています。JECFA の判断としても、3 世代試験しかなくて、それも雌にしか投与していないので、雄に対しての影響が見られてないということで、雄のデータを要求したという経緯で、雄の試験が追加されたということですが。私はむしろ、雌の I 節試験の交配前及び妊娠初期投与試験、これが欠落しているというように思っているのですが。そういうことで、生殖関係については、雌の交配以前の影響が十分観察できてないと。その点を除けば、不十分ながらそのほかの点についてはあるだろうと。

それから、発生毒性試験ですね。催奇形性についてはウサギとラットに加えてマウスとハムスターのデータもありますから、こちらについては評価できるというように思っています。結論としては、催奇形性はない。ただ、EMEA は骨格に対して骨化遅延が認められたというものを奇形の発現というように捉えていますので、この点については EMEA の判断は受け入れがたいと、そういうように思います。全体としてはそういうことです。

○三森座長 ありがとうございます。

渡邊先生、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 既に寺本先生と何回かやりとりいたし修文あるいは削除等をさせていただきました。特に、今御説明ありましたように、試験内容について十分でないところがありますことと、ADI の設定に直接影響を与えるところはないと考えております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

今御指摘があった寺本先生からの雌の第 I 節試験ですね、交配前のところの影響を見ている、これが欠落しているということについて、これがなくても何とか生殖毒性は評価できるというように考えてよろしいですか。

○寺本専門委員 少し難しいのですが、プロラクチン作用があるということで、性周期への影響だとか卵巣、黄体形成だとかそういうところに影響があるとすれば、生殖にも結果として出てくると

思います。でも、それは多分、薬理作用に基づくものだろうというように読めますので、そこから判断できるのかなと思います。したがって、その点では、先ほど事務局が 26 ページのマウスの発生毒性試験の中で 10 行目で、黄体数の減少を私、削除してもいいのではないかと——実はこれ、昨夜、事務局に修文を返信しましたので、事務局は大分作業が大変だったのだらうと思いますが、これも薬理作用というのを考えたときには、器官形成期の投与のみで本当に効くのかどうかというのはわかりませんが、黄体に対しての影響が薬理作用としてあるのだったら、これはそのまま残したほうがいいかなというように思います。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○福永評価専門官 はい。では、残すという形でこのまま記載させ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。

そして、その次のヒトへの知見と一般薬理試験でございますが、先ほど事務局からは、一般薬理試験の 30 ページでしょうか、23 行目の辺からですね、アザペロンは、より低用量で  $\alpha$ -受容体を強く阻害するが、高用量でのみドーパミン受容体を阻害するという事で、抗アドレナリン活性が関与する鎮静の誘導というように書いてございますが、この  $\alpha$ -受容体を阻害する結果、抗アドレナリン活性という形で発現してくるというように理解してよろしいかどうか、松尾先生、天間先生から御意見いただけますか。

○天間専門委員 この EMEA の論文も読んでいるのですが、普通に読むとそういうことになりますねという感じですね。ただ、これ以上深くは書いてないですね。

○三森座長 事務局、この文章、30 ページの 19 行目からは、これはどこから持ってきた文章なのですか。

○関谷課長補佐 EMEA の、参考資料でいうと 17 ページの 3 番ですね。EMEA の評価の中にございます。17 ページの 3 番ですね。

○三森座長 最終的な食品健康影響評価のところまでこれを引用してきておりますので、この記述が間違いないということであれば、そういう形でもいいのかと思います。

○松尾専門委員 ここに引用されております 12 番ですか、そのところのデータの的に実験を実施しているのを見ますと、ノルエピネフリンの拮抗作用というものも実験を実施しているのですが、それが一番早く出てきているということがこのデータ的に出てきているわけなのですね。だから、こういうような書き方をしているのだらうと考えております。

それと、ついでで少しほかのことなのですが、この JECFA と EMEA の捉え方なのですが、これ同じ実験データを対象にして実施していて、何で EMEA はラットをとって JECFA はイヌをとっているのか、それが少しわかりづらいなという感じを受けました。だから、抗エピネフリン作用というのは両方とも出ているのですが、それで JECFA がなぜ試験データのうちイヌの経口投与の所見を採用したか少しわからなかったのですが。

○三森座長 これは最終的に EMEA の ADI 評価と JECFA の ADI 評価に響いてくるところです。

○松尾専門委員 そういうことです。

○三森座長 したがって、ここを明確にしないといけないと思います。少し時間はありませんが、

事務局、どういたしましょうか。食品健康影響評価のところまでいきますか。

○関谷課長補佐 それでは、少し、もう若干時間がございますので、ある程度方向性を御議論いただけるのであればしていただきたいと思うのです。遺伝毒性の結論もまだですので、もし遺伝毒性が問題なくて ADI ができるとしたらということになるのですが、薬理的な影響で、先ほど松尾先生がおっしゃったように、EMEA はラットのこれは皮下投与の試験をもとに ADI を設定しまして、JECFA は経口ですが、イヌの少し高いやはり薬理作用ということでございます。そのどちらをとるかというような話にもなってくるのですが、さらには毒性の 24 カ月の長期試験のイヌがございまして、そちらですと、NOAEL はとれてなくて LOAEL なのですが、1.25 mg/kg という LOAEL が得られておりますので、毒性的なほうから見ますとそれが一番低いということになりますので、それをもとにする方向がいいのか、あるいは JECFA と EMEA ではヒトのデータは余りに不備が多いということで根拠にはしていませんが、ヒトのデータで、先ほど御説明いたしました 28 ページの 11 行目からのヒトのところの 20 行目ですか、NOAEL は鎮静に関する NOAEL が 30 µg/kg という、データのあまり管理できてないようですが、そういった知見がございまして、多分、それらの中からどの試験を ADI の根拠としていくかということがポイントになるかと思っておりますので、そのあたりの考え方を次回の御審議に向けて少し御議論をいただければありがたいなと思っております。

○三森座長 30 ページの 36 行目から JECFA の評価と次のページの 10 行目から EMEA の評価が出ていますが、少し事務局で簡単に説明していただけますか。

○福永評価専門官 では、30 ページから JECFA の評価が書いてあるのですが、まず 31 ページの 5 行目、お願いいたします。JECFA では、アザペロンの薬理的な影響が ADI の設定に関して最も重要ということですので、アザペロンを経口投与されたイヌにおける神経行動学的な影響に関する NOAEL を根拠としまして、安全係数 100 を適用として、ADI を 0~6 µg/kg 体重/日と設定しております。

10 行目から EMEA の評価になりますが、EMEA では JECFA の根拠としたイヌの試験につきましては、イヌが試験された中で最も感受性の高い動物ではないと考えていることと、それからラットの試験で皮下と経口とでは、いずれも同程度の有効性があるだろうということを考えておられて、それらをもとにラットの皮下投与のノルエピネフリン拮抗作用の NOAEL 0.08 mg/kg をもとに、安全係数 100 を用いて 0.8 µg/kg 体重/日を ADI として設定しております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

このように、EMEA と JECFA での考え方が違っており、ADI 設定の値が異なっているということでございます。当専門調査会としては、遺伝毒性試験の結果がまだわかっておりません。ペンディングという状態ですので、現時点では遺伝毒性に問題がないという前提条件で話をした場合、この EMEA での評価、と JECFA の評価の根本的な違いは、JECFA は、どちらも薬理作用から評価しているのですが、経口投与のデータから持っていっているのが JECFA です。一方、EMEA はラットの皮下投与の値から、30 ページの 1 行目~8 行目に記載されてあるほうですが、

こちらの値から ADI 設定をしているということです。

それで、御議論いただきたいのは、食品安全委員会としては、今まで食品健康影響評価についてはすべて経口投与のデータから評価するというスタンスがあります。しかし、今回の EMEA については、アザペロンについてラットの皮下投与のデータ、30 ページの 6 行目にあります 0.08 mg/kg 体重、これを ADI の根拠としているということですね。一方、JECFA は、30 ページの 10 行目～18 行目にあるイヌでの経口投与による NOAEL、これが最も感受性の高いパラメータであるということで評価したということです。

座長としての個人的な見解になりますが、先ほどお話しましたように、食品安全委員会としては経口投与のデータから食品安全影響評価を出しているということになりますので、そういう面で行くと、JECFA の方向性になるかと思いますが、これについて御議論いただきたいということです。もう一点は、もしこの薬理学的な影響では少し無理があるということになった場合は、22 ページの 24 カ月間の慢性毒性試験（イヌ、経口投与）のデータがございます。その 22 ページの 40 行目に、LOAEL として 1.25 mg/kg 体重という値がありまして、この値からの ADI 設定は可能だということになります。この辺について御議論いただきたいと思いますが、どの方向性でいかを本日の専門調査会で決めていただけると、次回の審議が非常にスムーズにいくということでございます。少し急がせて申しわけございませんが、御意見いただけましたら幸いです。

毒性から発がん性も兼ねて、山手先生、何か意見ございますか。

○山手専門委員 確かに、経口投与をこの委員会ではデータを採用しているということでは、このイヌのビヘイビアの試験になると思います。ただ、このイヌのビヘイビアの試験で、この試験の方法を踏まえて考えると、1 時間後に何か回避行動が消失したなど、その程度と言ったらあれなのですが、薬効の延長線上の変化じゃないかなというような印象を受けます。そういう意味では、私は毒性病理を担当しているという意味では、先ほどのイヌ、22 ページの、明らかに 24 カ月のイヌ、これはイヌにとって 24 カ月は非常に長い試験であるということ踏まえれば、この LOAEL の 1.25 mg/kg、場合によっては 100 ではなくて、LOAEL ですので安全係数を少し考えるということも含めて考えるのが考えやすいかなという気がいたします。これは私の個人的な意見です。

○三森座長 ありがとうございます。

あといかがでしょうか。もう時間が 12 時になっておるのですが、ここまで来ましたら、少し 5 分ぐらいお時間いただきまして御意見いただけたらと思います。

松尾先生。

○松尾専門委員 本当に薬理作用をベースにして毒性というものを判断するかという。どこで有害でどこまでが必要なことかという判断基準が引けないというのが現状だと思うのです。ただ、今言われましたように、これ、確かに 1 時間ぐらいで出てきて、2 時間、3 時間経ってきたらこれはなくなってくる反応なのですよね。だから、普通の一過性の変化として出てくるのですが、ただ、そのダメージが強過ぎるというイメージからすれば、とったほうがいだろうという立場にとっているのだと思うのですね。薬理作用をとるということはそういうことだろうと考えるのですが、その面からいえば、とり方の一つかなという考えは持っております。ただ、言われましたように、

病理組織学的な検査などそういうものでいって、後々に残ってくるダメージという面から考えると、今言われました 1.25 mg/kg というものがより安定したとり方かもわかりません。ただ、薬理的な過剰な反応ということから考えれば、とってもしいのではないかなという考えはします。

○三森座長 ありがとうございます。

事務局に伺いますが、22 ページのイヌの試験ですが、LOAEL として 1.25 mg/kg ですが、安全係数を 1,000 とした場合、ADI は幾つになりますか。

○関谷課長補佐 ADI は 1.25 µg/kg になります。

○三森座長 1.25 µg/kg です。それと、あと JECFA の ADI は幾つでしたか。

○関谷課長補佐 JECFA は 6 µg/kg です。

○三森座長 6 µg/kg。それよりも下になるということですね。

○関谷課長補佐 それよりは下になります。

○三森座長 EMEA と比較するとどうですか。

○関谷課長補佐 EMEA では 0.8 µg/kg です。EMEA よりは高くなります。イヌの 24 カ月をもとにしますと 1.25 µg/kg で、EMEA は 0.8 µg/kg です。若干高い値になります。

○三森座長 それと、ヒトでのデータがありましたね。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 28 ページですか。ヒトにおける知見で、ここでは鎮静に関する NOAEL で 30 µg/kg というものですから、このデータからいっても、ADI はずっと下だということになりますね。

○関谷課長補佐 通常、ヒトのデータからいきますと、個体差の 10 で割ると 3 µg/kg になります。

○三森座長 3 µg/kg です。LOAEL のイヌからとって、1.25 µg/kg です。もっと下になるということですね。

○関谷課長補佐 そうですね。

○三森座長 その辺を少し御理解いただいた上での御議論をいただきたいと思います。

あと、松尾先生、それで皮下投与はどうされますか。JECFA が経口投与、EMEA は皮下投与で来ているというところです。

○松尾専門委員 このデータを見せてもらってびっくりというか、あれっと思ったのは、これ皮下と経口でしたら経口のほうが低いのですよね、反応性が。それなのですが、ただ、今、座長が言われましたように、今までの慣例的に経口をベースにとってきているということであれば、それはそれで結構かなと思うのですが。そう考えます。

○三森座長 わかりました。ありがとうございます。

薬理の影響で見るという形で、その場合も経口投与でいくと。JECFA の方向性ということで行くということです。しかし、22 ページにあるイヌの慢性毒性のデータの LOAEL から総合的に評価してもよいのではないかなという山手先生のご意見も入っているということですが、ほかございますでしょうか。

○廣瀬委員 一ついいでしょうか。

○三森座長 はいどうぞ。

○廣瀬委員 イヌの2年間の慢性毒性試験でLOAELが1.25 mg/kgになっているということで、これをADIの根拠にすると、安全係数1,000であるというような話が今ありましたが、ほかの部会等でのディスカッションを見ている、ほかのデータがあつたりあるいはLOAELでの毒性所見が非常に弱いというような場合には、必ずしも安全係数を1,000でとってないということもあります。ケース・バイ・ケースですが、安全係数、2倍にしたり3倍にしたり、そういうことも考えられるということです。御参考までに。

○三森座長 事務局、動物用医薬品で今までLOAELからADI設定の場合は、原則1/1000、例外がありましたか。

○関谷課長補佐 例外的には、例えばJECFAなどほかの国際機関での取り扱いで、例えば何かしらの根拠を持って2にしますというような評価書があれば、それを追認するという事はしてきております。

○三森座長 これについては議論する時間がないですので、いかがいたしましょうか。次回までに皆様、この資料をお持ち帰りいただいて、今の三つのシナリオの、どこに収斂していくべきか、それも次回御議論いただくということで、事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 はい、時間のなかで大変申し訳ございませんでした。今の御議論のポイントを次回に向けてメール等でもご意見をいただきながら、少し今回のものから進めた形の評価書案をつくって、次回の御審議をいただければと思いますので。ありがとうございました。

○三森座長 ありがとうございます。

では、そのような形で、遺伝毒性がペンディングという状態でございます。今回は各毒性試験で用語のチェックはまだしておりません。次回その辺の整合性のこともディスカッションしながら、最終的には食品健康影響評価として、JECFA方式なのか、EMEA方式なのか、あるいは新たな食品安全委員会からの提案という形で出すのか、この辺についてお考えをおまとめいただいて、事前に事務局に御意見いただいても結構でございますので、そのような形で進めさせていただけたらと思います。

ということで、今回、このアザペロンについては継続審議ということにさせていただきます。

事務局、それ以外に何かございますか。

○関谷課長補佐 特にごございませんが、次回の専門調査会の予定を12月13日火曜日の午後ということで予定しておりますので、よろしくお願いたします。また改めて御連絡を差し上げます。

○三森座長 これで本日の議事はすべて終了いたしました。

以上をもちまして閉会とさせていただきます。

どうもありがとうございました。

(了)