

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会 (第136回) 議事録

1. 日時 平成24年1月30日(月) 13:59~15:47

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(アザペロン)に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、石川整専門委員、小川専門委員、寺本専門委員、天間専門委員、頭金専門委員、
福所専門委員、舞田専門委員、山口専門委員、山崎専門委員、山手専門委員

(食品安全委員会)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、本郷事務局次長、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、渡邊係長

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成24年1月27日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書 アザペロン

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第136回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

本日は、石川さと子専門委員、能美専門委員、松尾専門委員、渡邊専門委員の4名が御欠席でございますが、11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136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。

○関谷課長補佐 それでは、最初に事務局の人事異動について御紹介させていただきます。

1月16日付で事務局の次長の異動がございました。中島次長の後任として本郷次長が着任しております。

○本郷次長 本郷でございます。よろしくをお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、本日の議事、資料等の御説明をいたします。

まず、本日の議事は、動物用医薬品アザペロンに係る食品健康影響評価と、その他ということになります。

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と2がございまして、1が意見聴取要請、1月27日現在のもの、それから資料2が（案）動物用医薬品評価書、アザペロンです。また、参考資料が少し厚めの束が1冊、それから参考資料2と3として厚生労働省からの報告に関する資料がございまして、参考資料は1から3まで三つございます。

資料の確認については以上でございます。不足の資料等ございませんでしょうか。

○三森座長 それでは、議題の（1）に入らせていただきます。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。

アザペロンは、昨年11月に一度御審議いただきまして、幾つか確認が必要な事項があるとして継続審議となったものでございます。このたび確認事項について厚生労働省から追加資料の提出があり、また、前回御指摘いただいた修正等を行いましたので御説明させていただきます。

まず、資料2の5ページをお願いいたします。

このアザペロンですが、鎮静剤として使われる動物用医薬品でございます。

24行目から使用目的及び使用状況でございまして、豚に抗攻撃性、産科、こちら、当初「ストレス」と書いてございましたが、石川さんと子先生より「抗ストレス」と修文をいただいております。また、この剤は鎮静及び麻酔といった広範囲の用途に使用されております。日本では使用されておらず、ヒト用医薬品としても使用はされておられません。

次に6ページをお願いいたします。前回、詳細は御説明させていただきましたので、こちらにつきましては修正点を中心に説明させていただきます。

1. 薬物動態試験及び代謝試験ですが、「未変化体」と「アザペロン」の表記が混在しておりましたので、そういったところの修正を行ったほか修文はございません。

7ページをお願いいたします。

7行目から（2）薬物動態試験で豚の知見を記載しております。10行目に「二相性の」というのを消してございます。こちら、舞田先生より、「二相性の消失というのは分布相と消失相のことを言っているのでしょうか。一般的な知識として、 T_{max} の直後は分布相、その後は消失相と理解できるのではないのでしょうか。そうだとすれば、単純に「二相性の消失」ではなく「迅速な消失」というだけでもよいのではないのでしょうか」というコメントをいただいております。

それから、23 行目、(3) 代謝試験 (マウス) でございます。こちら、「チトクローム」と記載しておりましたが、「シトクローム」が学術的に正しいとして石川さと子先生より修文をいただいております。23 行目に修文していないところがございますので、こちらにつきましても「シトクローム」と修正させていただきます。

それから、8 ページをお願いいたします。

こちらは *in vitro* の代謝試験でございます。こちらにつきましても、文言の修正を頭金先生、それから石川さと子先生からいただいております。当初、化学式名として、9 行目にありますように「5-水酸化アザペロン」ですとか、あるいは 10 行目に「4-fluoro-g-oxobenzenebutanoic acid」等を記載させていただいておりますが、36 ページに別紙 1 としまして代謝物一覧をつけてございます。こちらに化学式等を記載しておりますので、以下、この評価書の本文につきましては代謝物幾つというように統一させていただきたいと思っております。そのため、こちら、一重線で消してございます。

それから、9 ページをお願いいたします。9 ページにつきましても同様の修文をさせていただいております。

10 行目の「脱アルキル化」を「脱アリアル化」に修正させていただいております。図 1 がございますが、アザペロンから代謝物③の代謝経路ではピリジン基がなくなっておりますので、これはアルキル化ではなく脱アリアル化であろうということで事務局で修正させていただいております。

それから、10 ページをお願いいたします。こちらもほぼ同様の修文をさせていただいております。

36 行目から (1) 残留試験 (豚) ①になります。38 行目の記載ですが、「総残留放射活性が調べられた」と修正をしております。こちらにつきましても頭金先生よりコメントをいただいております。「この放射活性では単位は Bq/g というようになります。残留放射活性を指標にして残留濃度を計算しているので、そのことを最初に明示したほうがよいのではないのでしょうか」というコメントをいただいております。今まで残留放射活性を指標にしているという説明を記載したことはないのですが、ただ、残留濃度を見ているのは確かでございますので、こちらの表現につきましては「放射活性」と書かずに「残留濃度」、あるいは「残留量」という形で修正させていただければと考えております。

それから、11 ページをお願いいたします。

こちら先ほどの御指摘に伴いまして、「放射活性」を「残留濃度」等に修正させていただいております。また、表 2 の数値も転記を間違っていたところもございましたので修正させていただいております。また、表 3 につきましても、腎臓のアザペロールの濃度につきましても括弧で百分率を追記しております。こちら腎臓のアザペロールだけ当初記載していなかったのですが、JECFA の TRS を参考にしますと明記されておりましたので、こちらにつきましても記載いたしております。

それから、12 ページをお願いいたします。12 ページにつきましても同じような修正をさせていただいております。

それから、13 ページをお願いいたします。こちらも同じように修正させていただいております。

14 ページの 5 行目から (6) 残留マーカールについて記載しております。こちら、「活性」と記載させていただいたのですが、これは「薬理活性」ではないかと頭金先生から修文をいただいております。

残留試験まで、以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

薬物動態から残留試験のところまで事務局から御説明がありましたが、御意見、コメントなどがありましたらお願いいたします。

○頭金専門委員 前回の調査会、欠席しておりましたので、この剤の薬物動態的な特徴につきまして簡単に御説明させていただきます。

この剤の特徴は、非常に代謝を受けやすいということでございます。例えば 12 ページの表の 4 を御覧いただきたいと思います。これは単回筋肉内投与した後の総残留量と、未変化体であるアザペロンの各組織中濃度を測定しておりますが、例えば投与後 4 時間の段階で最も残留が多い腎臓におきましても、総残留量の中でアザペロン、これは未変化体ですが、これが占める割合が 3 %のみということでございまして、それ以外はすべて代謝を受けているということでございますので、非常に代謝を受けやすいということ、この残留試験のデータは示していると考えます。

そこで、残留マーカーについてなのですが、14 ページに記載されておりますように、未変化体のアザペロンだけでは残留マーカーとしては適当でないということで、代謝物ということになります。代謝物の中で薬理活性がございますアザペロールとアザペロンの和を残留マーカーとするのが適当ではないかということでございます。

簡単ですが以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

そのほかございませんでしょうか。

○小泉委員長 6 ページの 13 行目ですが、これ、単回経口投与、あるいは皮下投与しても同じように、次の 14 行目、尿中に約 20 %、糞中に約 80 %排出されたとありますが、これは投与量の 20 %ということでしょうか。もしそうだとすれば、皮下投与も経口投与も 100 %、もちろん皮下投与はほとんど 100 %吸収ですが、経口投与でも 100 %吸収するという理解でよろしいのでしょうか。

○関谷課長補佐 これは EMEA の評価書からの記載なのですが、経口の場合は必ずしも 1 回吸収されたものを指しているかどうかははっきりしないので、少なくとも事象として糞中から出てきたものが 80 %だということで、ここでいう吸収率というのが少しよくわかりません。割合のみしか書いてございませんので。

○小泉委員長 その 20 %というのは、投与量の 20 %ですか。

○福永評価専門官 こちらの原文なのですが、参考資料の 18 ページを御覧いただきたいと思います。参考資料 18 ページの上から 6 行目から 7 行目にかけての記載に基づいて書いてございまして、現時点ですと、これ以上の情報がないというところでございます。

○三森座長 小泉先生、よろしいでしょうか。

○小泉委員長 よくわからないのですが。書いてあるのはそうなのですが、その投与量の 20 %なのかさっぱりわからないので、少しわかる範囲で確認していただだけませんか。

○関谷課長補佐 これが EMEA の評価書なので、もとの文献などが入手できない状況で、不明確ですので、不明確な表現で適切でないとなれば削除するということも考えられるとは思いますが。

入手できない状況でございます。

○小泉委員長 書いてある内容がよく理解できないことになりますので、確認できる範囲で結構ですが見ていただけますか。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 頭金先生、いかがですか。この文章から。

○頭金専門委員 この文章からすると投与量の 20 %と想像しますが、そうすると吸収率が 100 %ということになりますので、少しそれも考えづらいと思います。小泉先生がおっしゃったように、この項については、合理的な説明がなかなか難しいところですので、もう一度、私も文献を見まして、整合性がとれないようであれば削除が適当かなと思います。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 わかりました。確認の上、そのようにさせていただきます。

○三森座長 そのほかございますでしょうか。

舞田先生から幾つかコメントがあったようですが、何かございますか。

○舞田専門委員 いいえ、御説明いただいたとおりです。

○三森座長 それ以外、山崎先生から何かございますか。

○山崎専門委員 特にありません。

○三森座長 ありがとうございます。

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 それでは、14 ページをお願いいたします。

3. 遺伝毒性試験になります。前回、こちらの遺伝毒性の有無について確認ができないということで継続になった事項になっております。

まず 14 行目からですが、こちら、EMEA の評価書として記載しておりましたが、JECFA の内容と重複していることから削除したいと考えております。能美先生、それから石川さと子先生からは、それについては御了解をいただいております。

33 行目から遺伝毒性の結果についてでございます。表 6 及び表 7 にアザペロンの遺伝毒性、それから表 8 にアザペロン代謝物についての復帰突然変異試験の結果をまとめてございます。

まず表 6 でございますが、*Salmonella typhimurium* の TA98、TA1537、TA1538 について一部陽性という結果が出ておりますが、それ以外の復帰突然変異試験では陰性、それからマウスリンフォーマ細胞を用いました前進突然変異でも陰性となっております。

また、表 7 にございますが、小核試験、優性致死試験も陰性となっております。

表 8 のアザペロン代謝物についてでございますが、アザペロール、代謝物 C、それから代謝物⑨というものにつきましては、TA98 あるいは 1538 等で一部陽性が見られております。

この表 6 のマウスリンフォーマ細胞を用いました前進突然変異試験、それから表 7 の小核試験、優性致死試験の陰性について確認しないと遺伝毒性に問題があるかどうかの判断ができないというコメントが前回ございましたので、事務局でこちらに関する資料を入手してございます。入手した資料は参照の 12、それから 14、15、16 ですが、こちらを能美先生、石川さと子先生に御確認いただき

まして、問題はないだろうというコメントをいただいております。そのコメントにもとづきまして、31 行目より記載をしております。読ませていただきますと、「アザペロンは、アザペロン及びその代謝物を用いた *in vitro* の復帰突然変異試験において陽性と陰性の結果が得られているがアザペロンの *in vitro* のマウスリンフォーマ細胞を用いた前進突然試験並びに *in vivo* の小核試験及び優性致死試験では、いずれも結果は陰性と報告されていることから、アザペロンは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた」というようになってございます。

17 ページから 4. 急性毒性試験にございます。

こちらは表 9 に LD₅₀ をまとめてございます。主な毒性症状としては、眼瞼下垂、鎮静、振戦等、それから散発性の間代性痙攣が見られてございます。

18 ページでございます。

8 行目ですが、当初「鎮静」と記載しておりましたが、天間先生より「流涎」と修正をいただきました。

それから、10 行目から亜急性毒性試験にございます。当初、この (1) EMEA の評価書と記載しておりましたが、こちらの内容について、ほぼこの (1) 番以降の記載内容に含まれますことから削除したいと考えております。

27 行目から、ラットを用いた 15 週間亜急性毒性試験でございます。こちら、15 週間の混餌投与で実施されております。

まず 32 行目ですが、前回御説明させていただきましたが、JECFA の原本には「試験期間中に毒性症状はみられなかった」とございましたが、事務局のほうで鎮静が見られたのではないかとということで、「全投与群で用量相関的な鎮静が観察された」と書いてしまいましたが、やはり原本どおりにするというので、「試験期間中に毒性症状はみられなかった」と修正させていただいております。

それから、39 行目でございますが、こちら、語句の確認を前回できませんでしたので、今回御確認いただければと思います。こちらの所見としましては、36 行目になりますが、臓器重量で脳重量が 1,600 ppm 群で増加をしております。病理組織学的検査では、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ております。雌では卵巣に活動性の大きな黄体、それから子宮壁に好酸球の減少、膣粘膜の粘液産生の亢進/粘液産生細胞の過形成というものが見られております。また、乳腺により発達した腺房組織、下垂体に酸好性細胞の増加が見られた。これら雌の影響は 1,600 ppm 群で明確に発現し、400 ppm 群ではその程度は小さかったということで、次の 19 ページの 4 行目からございますけれども、NOAEL は 100 ppm (10 mg/kg 体重/日相当) と考えられたというようにしております。

こちら、用語の確認ですが、山手先生からいただいたものでございます。

18 行目からですが、6 ヶ月及び 12 ヶ月の亜急性毒性試験でございます。こちらはラットを用いて混餌投与で行われております。

23 行目ですが、全試験期間を通じて全投与群で用量相関的な鎮静が観察されております。各種検査の結果ですが、27 行目にありますとおり、1,600 ppm 群の雌において両試験ともにビリルビン、それから血中尿素窒素及び尿中ウロビリノーゲンが高値を示したとございます。

剖検所見ですが、両試験ともに 1,600 ppm 群の脳重量が増加したとございます。また、肺の中隔細胞の増殖が著しく、リポイド肺炎を引き起こしていたということです。雌では同じく 1,600 ppm 群で卵巣の活動低下を伴う子宮の発情間期の延長、12 ヶ月間投与試験では子宮は萎縮ということですので。膣の角化を伴わない粘液産生及び上皮の菲薄化、粘液産生亢進及び粘膜菲薄化及び下垂体のより広範囲な嫌色素性細胞の増加が見られたということで、こちらの所見は 12 ヶ月投与試験でより顕著であったということです。

こちらの試験の NOAEL 等でございますが、全投与群に鎮静が見られているということで、LOAEL は 8 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

20 ページの 3 行目から記載させていただいておりますが、この用語に関しまして山手先生、それから小川先生からいただいております。

また、8 行目に「12 ヶ月間投与試験では萎縮」と当初書いておりましたが、何の萎縮かというのがわからないということで御指摘いただいております。英文では「uterus」の後ろに「atrophic」とございましたので、「子宮の」という文言を追記しております。

また、12 行目から、前回も記載しているのですが、JECFA のコメントを記載させていただいております。この記載の意図としましては、短期の試験、亜急性毒性試験で見られた試験の所見の一部が、この後ろに出てきます 18 ヶ月の試験、それから 24 ヶ月の試験で見られていなかったということがございました。ただ、これについては JECFA では順応の可能性が示唆されるということもありましたので、いずれも毒性として記載するという意図を意図して書いてございます。したがって、17 行目にあります下線部の「軽度の刺激」について、山手先生から意味がわかりませんというコメントをいただいたのですが、この内容は、この 6 ヶ月及び 12 ヶ月の試験に限ったことではなくて、亜急性毒性試験に対するコメントということで、少し誤解を招いてしまったのではないかとということで、大変申し訳ありませんでした。

それから、27 行目になります。ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験で、これは皮下投与で実施した試験でございます。結果としましては、32 行目でございますが、全投与群で鎮静を示したということです。雄では体重増加量が 40 mg/kg 体重/日群で顕著に低下しております。

21 ページになります。各種検査の結果ですが、10 mg/kg 体重/日群の雄、それから 40 mg/kg 体重/日群の雌雄においてリンパ球から好中球への白血球百分比の主体の推移と、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で血清 ALP の軽度の上昇が見られております。

また、剖検では 40 mg/kg 体重/日群で脾臓が変性しているようということで、後ろに「looked degenerated」と記載させていただきます。13 行目に山手先生から所見が不明ですというコメントをいただいたのですが、原本で「looked degenerated」というような記載しかありませんでしたので、それがわかるように、後ろに併記させていただきます。

5 行目ですが、10 mg/kg 体重/日群の雄、それから 40 mg/kg 体重/日群の雌雄で胸腺重量が低下、雌では肝重量が 40 mg/kg 体重/日群で増加しております。また、卵巣の黄体数の減少、間質腺組織の増加が見られたということで、こちら、訳等の修文は山手先生からいただいております。また、こちら、皮下試験ということでございますので、参考データというようにさせていただきます。

16 行目からイヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験が実施されております。こちら、カプセル経口投与で行われております。

21 行目から結果ですが、20 mg/kg 体重/日群で鎮静を示したということで、5 mg/kg 体重/日群では嘔吐及び流涎が散発的に見られております。

それから、26 行目から剖検所見でございますが、5 mg/kg 体重/日以上での投与群で肝重量が増加傾向を示しましたが、用量相関性は明らかではなかったということです。肉眼的・病理組織学的検査に影響はなかったということで、この試験の NOAEL は 1.25 mg/kg 体重/日というように記載させていただいております。こちら、前回も記載させていただいたのですが、この 36 行目の JECFA のコメントで、この 5 mg/kg 体重/日以上で軽度な肝毒性が見られたということで毒性ととっているようなのですが、用量相関性がないということ、それから肉眼的及び病理組織学的検査に影響はないということで、この所見につきましては毒性としない方向で記載しております。それにつきましては、前回ですが、小川専門委員から了解しましたとコメントをいただいております。

22 ページから 6. 慢性毒性及び発がん性試験になります。

2 行目ですが、発がん性試験は実施されておられません。EMEA では、このアザペロンは哺乳動物では遺伝毒性を示さないと見なし、また structural alerts を有しないということで、発がん性試験は必要ではないとしております。

8 行目からラットを用いた 18 ヶ月間の慢性毒性試験になります。こちら、混餌投与で行われております。

13 行目になりますが、鎮静がすべての投与量で見られております。また、摂餌量及び体重増加量の低下、抑制というものが 1,600 ppm 群で見られております。

各種検査の結果ですが、1,600 ppm 群の雌でビリルビン、それから BUN 及び尿中ウロビリノーゲンが上昇しております。

17 行目から剖検の結果ですが、1,600 ppm 群で脳重量が増加しております。また、18 行目ですが、リポイド肺炎を引き起こす肺の中隔細胞の増殖が 1,600 ppm 群で顕著であったということです。19 行目になりますが、6 ヶ月及び 12 ヶ月間亜急性毒性試験で見られた下垂体、卵巣、子宮及び膣における影響というものは、この試験では明らかではありませんでした。腫瘍の増加はなかったということです。

この試験につきまして NOAEL 等ですが、全投与量群で鎮静が見られたということで、LOAEL を 100 ppm (7 mg/kg 体重/日) というようにしております。ただ、この試験につきましては、腫瘍についての記載がございますが、投与期間が 18 ヶ月間と短いこと、それから一群当たりの動物数が少ないということから、腫瘍発生率を十分に確認することができなかったとしております。

26 行目ですが、山手先生からこの 18 行目にありますリポイド肺炎の記載について、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。

30 行目からイヌを用いた 24 ヶ月間慢性毒性試験になります。こちら、カプセルの経口投与で行われております。

所見としましては、35 行目になりますが、鎮静、背弯姿勢が 20 mg/kg 体重/日群のほとんどのイ

又、それから 5 mg/kg 体重/日群の数例のイヌで見られております。また、1.25 mg/kg 体重/日群では散発的な嘔吐及び流涎が見られております。

23 ページになります。

剖検の所見ですが、5 mg/kg 体重/日以上投与群で十二指腸粘膜に胆汁分泌の増加が見られたとございます。

病理組織学的検査の結果ですが、1.25 と 5 mg/kg 体重/日群で活動黄体により著しい又は発情後期の期間の延長というものが見られております。また、同用量群で子宮に空胞細胞／粘液分泌細胞、それから膈上皮の菲薄化を伴う発情休止期の生殖器が見られております。また、20 mg/kg 体重/日群で子宮壁の萎縮、1.25 及び 5 mg/kg 体重/日群で乳汁分泌の亢進、1.25 mg/kg 体重/日群で下垂体の酸好性細胞の増加が見られております。こういった所見ですが、主に 1.25 mg/kg 体重/日群、それから 5 mg/kg 体重/日群の雌で見られているのですが、20 mg/kg 体重/日群では実質的な影響は見られなかったということです。

15 行目になりますが、この試験の NOAEL、LOAEL 等につきましては 1.25 mg/kg 体重/日で、散発的な嘔吐、流涎、雌生殖器及び乳腺における各種病理所見というものが見られておりますので、LOAEL が 1.25 mg/kg 体重/日というようにさせていただいております。

18 行目から、前回、山手先生からコメントをいただいております。それに伴いまして本文を修正させていただいております。

まず 21 行目から用語確認ということで、山手先生、それから小川先生からいただいております。語句の修正につきまして御確認をお願いいたします。

次の 29 行目からにつきましては、先ほど 20 ページで御説明させていただいたことと重なっておりますので、説明は割愛させていただきます。

それから、24 ページの発がん性についてでございます。

4 行目からですが、アザペロンには遺伝毒性がなく、既知の発がん物質と構造的に類似していないこと、毒性学的試験から予期しない有害作用は示されなかったことから、アザペロンは発がん物質ではないと考えられ、アザペロンと既知の発がん物質との間に陰性的な構造活性関係を支持する知見は得られなかったとございます。

10 行目から JECFA の評価の中での記載になりますが、この既知の発がん物質とアザペロンと、その代謝物の間に構造的類似性はないという短い議論がされております。このアザペロン、それからその代謝物の唯一反応性がある反応亜基というものがピリジン基ということでございます。さらに同じクラス、これはブチロフェノン系ということですが、このヒト用の抗精神薬は、既知の発がん物質との間に構造類似性を有していないということでございます。アザペロン、それからハロペリドール、ピモジド、プロモペリドール及びデカン酸プロモペリドールのようなほかのブチロフェノンに関しても遺伝毒性がないことで、構造的類似性がないという考えの妥当性は強められている。最終的に、この下垂体、乳腺に関する非特異的なプロラクチン介在性影響は別として、抗精神薬であるハロペリドール、ピモジド及びプロモペリドールに関して発がん性の知見は見つかっていない。乳腺刺激は、プロラクチンを放出する腫瘍において発がん促進に必要とされる量よりも低い量のドーパミン拮抗剤に

より誘導されるエピジェネティックな変化である。アザペロンは、ラットにおいて比較的弱いプロラクチン放出作用剤であり、40 mg/kg 体重/日以上以上の投与量で乳腺を刺激する。それゆえ、アザペロン及びその代謝物が既知の発がん物質と同様である知見はないというように書いてございます。

こちら、16 行目から 17 行目にかけての修文は天間先生からいただいております。

また、今回、29 行目から舞田先生のコメントを記載させていただいております。「この「構造類似性」について、「類似性」という表現だけでは意味がわかりにくいと思います。「構造類似性がないというその考えの妥当性は強められている」について、この部分で言わんとすることは、構造類似性がないから、プチロフェノン類が発がん性を有しないという評価の妥当性は強められたということでしょうか」という御質問がございました。

以上、お願いいたします。

○三森座長 ありがとうございます。

遺伝毒性試験と発がん性試験のところまで事務局から説明がありましたが、まず遺伝毒性試験のところですが、何か質問、コメントはありますでしょうか。

本日、石川先生、能美先生は御欠席ですが、前回の専門調査会で問題であった遺伝毒性ですね。復帰突然変異試験のところの一部陽性がありましたが、小核試験などで陰性ということで、総括的に見ると遺伝毒性として問題はないということで能美先生、石川先生から修文されておりますが、いかがでしょうか。何かございますか。

ないようでしたら、次の 17 ページからの急性毒性試験以降のところに入ります。ここについてコメント、御質問などありましたらお願いいたします。

○熊谷委員 すみません、一点。19 ページの 32 行目の、この赤字の「子宮の」というのは必要なのでしょうか。何か、今までこういう表現をしたことがなかったのですけれども。

○三森座長 32 行目のところでしょうか。

○熊谷委員 はい。

○三森座長 「卵巢の活動低下を伴う子宮の発情間期の延長」。山手先生いかがですか。

○山手専門委員 記憶にないですが、これは要らないと思います。

○三森座長 よろしいですか。

○山手専門委員 ええ。その次の「萎縮」というところに「子宮」というのは必要かなと思います。

○三森座長 33 行目ですね。では、32 行目の「子宮の」は削除。熊谷先生、よろしいでしょうか。

○熊谷委員 はい。

○三森座長 ありがとうございます。

それ以外、幾つかコメントがありましたが、22 ページでしょうか、22 ページの 26 行目のところで山手先生から、「リポイド肺炎を引き起こす肺の中隔細胞の増殖が」というところですが、所見の本態が不明ですとのこと。これは。

○山手専門委員 海外の報告書にも、このような記載しか書いていないので、これ以上はわからないと思うのですが、一応この委員会では、このリポイド肺炎がどういう病態を指すのか、少しおわかりの方がいれば議論しておいたほうがいいかなという一つの提案なのです。確かにこれ以上、どう考え

ていかわからないので、所見はこのままでいいと思いますが、もしどなたかおわかりになればということで、お願いいたします。

○三森座長 小川先生、どうですか。ちょっと文章的にはおかしい表現ですね。

○小川専門委員 そうですね。中隔細胞という言葉も、最近はあまり使わないのかなというところもあると思います。本来は肺胞上皮が増えているのか、サーファクタントの産生が亢進しているかということがあるのではないかと思われるのですが、そういった所見が全く記載してありませんので、現状としてはこのまま記載するしか、方法がないのかなと思っております。

○三森座長 現状は、もうこれしか書いていないですね。

○山手専門委員 そうですね。この表現でいくしかないと思いますが、一応議論しておいていただいたということで議事録に残していただければいいと思います。

それともう一点、21 ページのところで私のコメントとして、「脾臓が変性」という所見が、これも本態がわからないということで書いたのですが、確かに海外の報告書では、21 ページの 4 行目に書かれていますように「looked degenerated」という、それしか書いてありませんでしたので仕方ないと思うのですが、これも議論するのは難しいと思いますが、本態がわからない所見だなということでコメントさせていただきます。

○三森座長 これもいかがでしょうか、小川先生。

○小川専門委員 これに関しては全く想像もできないというか、とって削除するのめどうかというところではあるので、このまま記載するしか方法がないように思います。

○三森座長 大きな意味なのでしょう。退行性変性の色素沈着から、いろいろあります。そのどれかを指しているのでしょうか。よろしいですか。

あと、事務局に聞きますが、22 ページの 5 行目ですが、「structural alerts」という言葉に戻していますけれども、なるべく評価書は日本語にということだと思っていたのですが、何か意味合いがありますか。

○関谷課長補佐 これまでも、この言葉は EMEA が使っておりまして、今まで評価書にする際に肥料・飼料等専門調査会のほうでも抗菌剤の評価をいただいています。できれば日本語にということでもいろいろ御議論いただいたのですが、なかなかやはりしっかりする言葉がございませんので、そのまま英語で書いたという、今までの経緯でございます。ですから、これまでの評価書でも、このように英語で書いてあるものが幾つかございます。

○三森座長 よろしいですか。日本語にならないのでこのままにするということです。

あとは 24 ページでしょうか。

○山手専門委員 すみません。その前に、病理学的な用語に関して幾つかこちら、私のほうからと、あるいは小川先生のほうからも提案していただいて、それぞれ同意を得た表現があるのと、一部私どもから提案しているというのがあるのですが、23 ページなのですが、上から 6 行目になります。

「fatty superficial epithelium」という表現なのですが、これは私のほうから、空胞変性、あるいは粘液分泌細胞の亢進のことを言っているのではないかということで書かせていただいたのですが、とても粘膜上皮が脂肪変性、脂肪化するとは考えられないと思います。その一方で、「粘液」という言

葉がこの表現から出てこないのです、私としては「空胞細胞」という程度にとどめたほうがいいかなという提案なのです。粘液分泌までは読み取れないかなと思って、fatty というのは脂肪が穴があいているので、空胞ぐらいでいいかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 いかがでしょうか。小川先生。

○小川専門委員 これも特にズダンⅢで染めてあるとか、脂肪であるということを証明してあるとか、そういったことも特にありません。ただ粘液かどうかということもわからないとすると、上皮の空胞化とか空胞細胞とか、そういった言葉で、どちらの可能性も含む言葉になるのではないかなというようには思うのですが。

○三森座長 なるほど。「superficial epithelium」と書いていますので、この「表層上皮」という言葉を入れたほうがよいということですね。それでは、「表層上皮の空胞化」という形でいかがでしょうか。山手先生。

○山手専門委員 私もそれで結構だと思います。ありがとうございます。

○三森座長 ではそのように、事務局、直しましょう。

○福永評価専門官 わかりました。

○三森座長 それ以外、この 23 ページの 24 ヶ月間の慢性毒性試験、イヌですね。16 行目のところに LOAEL1.5 mg/kg 体重/日、これが後の食品健康影響評価のところに出てきます ADI の設定根拠になりますが、この辺のところについても、御異論なければその次に行きたいと思います。

○熊谷委員 すみません。24 ページなのですが、7 行目に「発がん物質との間に陰性的な構造活性関係を支持する知見は得られなかったとしている」とありますが、この「陰性的な」というのが少しわかりにくいので、例えば「との間に構造活性関係を支持しない知見」としてはいかがでしょうか。少し意識になるかもしれません。

○三森座長 わかりにくいですね、この文章は。「アザペロンと既知の発がん物質との間に構造活性関係を支持する知見は得られなかった」でよいのではないかと思うのですが。

○熊谷委員 「支持しない知見」。

○三森座長 「支持しない」になってしまうのですか。陰性的だから。

○熊谷委員 それでいいのでしょうか。わかりにくいですが。

○三森座長 もう意識してしまったほうがよいのではないですか。結局、構造活性関係があるような知見は得られていないということですよ、このアザペロンと既知発がん物質との間に。「陰性的」というのが余計な感じがしますが、言っていることは、今まで知られている発がん物質と構造活性相関が、このアザペロンにほとんどないということだと思うのです。そういうことですよ。「陰性的」が入るから、かえっておかしくなってしまうのかなというように思いますが、いかがでしょうか。熊谷先生は「支持しない」というように「陰性的」というところをかみ砕いてくださっているのですが。

○熊谷委員 はい。そのはずなのですが、前後からすると。すみません。少し時間をいただいて。

○三森座長 参考資料。

○熊谷委員 ええ。参考資料の 122 ページの上から半分ぐらいのところに「The Evaluation Report」というところの段落なのですが、その 4 行目に「Evidence in support of a negative structure-

activity relationship ... was not available」と書いて。

○三森座長 not available ですね。

○熊谷委員 ええ。この文章がその意味であれば。

○三森座長 そうすると、今、熊谷先生がおっしゃっているように「negative structure-activity relationship」ですよ。

○熊谷委員 「……をサポートするエビデンスは得られていない」ということですよ。

○三森座長 そうすると、「陰性的な」という言葉がおかしいので、「構造活性関係を支持しない知見は得られなかった」というように訳されますね。日本語になっているかな。いかがでしょうか。山手先生、あるいは小川先生。

○山手専門委員 最初に熊谷先生が提案された「支持しない」という表現でいいと思うのですが。

○熊谷委員 「陰性的」を消して。

○山手専門委員 そうですね。

○三森座長 「支持しない」。小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 陽性であることを支持するのがないということではないので、より正確に言うと、やはり先生がおっしゃるような「支持しない知見がない」ということになると思います。支持する知見がないということは言及していないようなので。

○三森座長 支持しない知見は得られなかったという、ネガティブな表現ということですからね。ではそうしましょう。廣瀬先生、いかがですか。

○廣瀬委員 どこかで言おうと思っていたのですが、アザペロンとハロペリドールは類似しているわけですよ。ここでは下のほうに、19 行目に、ハロペリドールに関して発がん性の知見は見つかっていなかったと書いてあるのですけれども、これについて、まだ十分に調べていないのですけれども、FDA の official information、side effects and uses というところに、Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility という項目があって、その中に経口での発がん性試験がラットとマウスで行われていて、マウスの高用量で乳腺腫瘍、それから下垂体の腫瘍が増加しているというようなことが書かれてありますので、ここに文献の引用がされていないので詳細はわからないのですが、このことについて一度、確認する必要があるのではないかなというように思っているのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 私も同じ意見でして、ハロペリドールはマウスの下垂体・乳腺腫瘍が増えるということが言われております。ですから、この表現については、これは発がん性の知見はないというように書いてありますが、この物質の催腫瘍性についてはかなり有名な話で、プロラクチンを増加してしまうために誘発されるということです。ドーパミン産生神経細胞を刺激するためにプロラクチンが放出されてしまって、プロラクチン産生細胞の下垂体腫瘍と、それに伴って乳腺腫瘍も増えるということは、かなり定説になっておりますので、もう一回調べる必要がありますね、これ、どこの文章になりますか、事務局。

○福永評価専門官 こちら、参考資料の 122 ページの記載と、それから。

○三森座長 JECFA の評価書にこのように書いてあるのですよ。

○福永評価専門官 はい。JECFA の評価書からの記載をとっております。

○三森座長 しかし、JECFA に参加されている方の誤解もあるかもしれません。ハロペリドールについてはこの評価書の 24 ページ 19 行目に載っていますが、これが公に出ますとパブコメとして質問が出ると思います。発がん性があるというように思っている専門家は多いと思いますので、このハロペリドールは削除しておいたほうがよいと思うのです。

○関谷課長補佐 すみません。参考資料の 245 ページの上のほうにハロペリドール等の記載の部分がございます。

○三森座長 245 ページの。

○関谷課長補佐 10 行目ぐらいのところです。

○三森座長 6 行目からになりますね。

○関谷課長補佐 そうですね。6 行目から続いています。

○三森座長 10 行目に書いてありますね。Mammary gland と pituitary の腫瘍については。どうしましょう。少し誤解を受けると思いますね、ハロペリドールについては。

○関谷課長補佐 この評価自体が 1994 年の JECFA の評価ですので、その後の知見によって、ということが知られているということであれば、適切に記載をしたほうがいいかなと思います。

○三森座長 ハロペリドールは医薬品で売られていますので、恐らく FDA の Federal Registers を探せば出てくると思います。廣瀬先生がおっしゃったマウスの発がん性試験での乳腺・下垂体腫瘍の増加については出てくると思うのです。もし確認がとれれば、この評価書案の 24 ページ 19 行目のハロペリドールは削除しておいたほうがよいかと思います。よろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 はい。では、FDA の federal register 等を確認させていただいて、もしそうであれば削除をするということで作業をさせていただきます。

○三森座長 それと、先ほどの話に戻りますが、24 ページの 7 行目の熊谷先生からの御指摘でございますが、「陰性的な」という日本語がわかりにくいということですので、「構造活性関係を支持しない知見は得られなかったとしている」という形にさせていただきます。何かダブルネガティブで、かえってわかりにくいのかなという気もするのですが、でもそう書いていますね。この参考資料を見ますとそう書いてありますから、読んでいけば、構造活性相関がないということを言っていると思うのですが、英文の文章にこれを合わせておくということでもよろしいでしょうか。御異論がなければ、このままにいたします。

あともう一点、24 ページの 30 行目から、舞田先生からコメントが出ておりますが、この「構造類似性」という言葉の表現がわかりにくいということですが、これについてどういたしましょうか。これ、事務局、「構造的類似性」という言葉はよく使っているのですか。

○関谷課長補佐 ちょっと確認が必要ですが、それほど記憶に残っているものがないので、一般的にいつも使っているような用語ではないと思います。

○三森座長 そうしますと、天間先生が 16 行目から 17 行目のところの文章を直してくださっていますけれども、この「構造的類似性がないというその考えの妥当性は強められている」と、もともとは「議論は補強された」というわかりにくい表現だったので直されています。舞田先生、そういう意

味ですか。

○舞田専門委員 この部分でコメントをつけましたのは、この部分で言いたいことは、構造類似性がないということが重要なのか、構造類似性がないことによって発がん性がないということが議論の焦点になっているのか、それがはっきりしないということでこういうコメントをつけさせていただきました。

○三森座長 舞田先生としては、構造活性相関から発がん性がないというのがこの文章だと思うのですが、それを強めていくためには、この文章ではわかりにくいという、そういうことでしょうか。具体的に適切な修正案をご提示いただけると助かります。

○舞田専門委員 このところは、要は構造的類似性がないということをこの文章で言いたいということであれば、構造類似性がないということを使う、その必然性というか、それが前後の文章からちょっと読み取れないなと思うのです。

○三森座長 いかがでしょうか。発がん性について、発がん性試験は実施されておられませんので、それでもアザペロンには発がん性はないという結論に JECFA が持っていた文章なのですが。

○廣瀬委員 いいですか。これ、さっき言ったように、アザペロンとハロペリドールというのは構造的に非常に類似しているわけなのですよね。それで、もしハロペリドールに発がん性があるということになると、そういう構造的に類似しているし、ホルモ的な作用もメカニズム的にも同様なことがあるので、アザペロンにも発がん性があるのではないかという方向に変わっていく可能性もありますので、ハロペリドールに発がん性があるかどうかというのは非常に重要なポイントになってくると思うのですよね。だから、ここをまずちゃんと確認しておく必要があるのではないかなという気がするのですが。

○三森座長 事務局、このところは JECFA が 1994 年に評価したということですね。

○関谷課長補佐 そうですね。

○三森座長 ですから、その時点から後のことについての事象がわからないので、このまま現在の形で評価するのは難しいと思うのですが。

ハロペリドールの発がん性について、FDA の **Federal Registers** をお調べいただいて、発がん性が陽性だということになれば、この 19 行目の文章のところはおかしくなります。アザペロンも、構造活性相関があって、ハロペリドールと同じように乳腺腫瘍、下垂体腫瘍が誘発される可能性があるということになると思いますが、そうすると、この文章は生きてこなくなってしまうので、ここを少し調べていただくこととなります。データを入手できますでしょうか。

○関谷課長補佐 公表文献であればこちらで調べる、あるいはこの評価要請をしてきているのが厚生労働省ですので、そちらに依頼をするということになります。

○三森座長 もしハロペリドールに乳腺・下垂体に催腫瘍性があるということになった場合、今の 24 ページ 16 行目、15 行目の辺でしょうか、この表現の方向性でいくとおかしいことになってしまいます。発がん性の可能性はある、遺伝毒性はないと。けれども、非遺伝毒性発がん物質の可能性は否定できないという形になりますので、JECFA の評価と違う方向性に行ってしまうということです。

○関谷課長補佐 そうですね。そうしましたら、そこの部分を確認するというので、確認した上で

ここの表現を、結果にもよるかと思いますが、適切に修正をしていくというような方向性ということになりますでしょうか。

○小泉委員長 少しよろしいですか。ハロペリドールというのは、これは抗精神病薬で、非常によく使われているのです。確かにここに書いてあるように、乳房が男性でも臨床所見ですが張ってきますが、がんになったというのは聞いたことはないですね。それで、人体用の医薬品としても非常に繁用されていますので、医薬品のところで、ヒトでの発がん性もきっちり見ていると思いますので、その辺も調べてみたらいかがですか。

○三森座長 現に使われている抗精神病薬ですので、閾値があるということです。ハロペリドールの場合には、臨床用量の場合にはほとんどこのようなことは起こらないということで上市されていると思うのですが、その辺のことも調べておかないといけませんね。結局発がん性があるとなった場合、その閾値も見えないわけですので ADI 設定にも持っていけないということになります。アザペロンについては、発がん性試験がないわけですね。JECFA、それに EMEA も ADI 設定をされているわけですが、当専門調査会としてはアザペロンについては ADI を設定できないという、そちらの結論に行く可能性も出てきますので、このハロペリドールのデータについては事務局で資料を探していただいて、その上での議論ということにさせていただきます。

○関谷課長補佐 はい、わかりました。では公表文献、あるいは小泉委員長からご指摘のあった医薬品の関係を調べて、またどういう内容がいいかというところで御相談しながらしたいと思います。

○三森座長 まずは御専門の小川先生、山手先生に、その資料を見ていただいて、そこからまたスタートということになりますでしょうか。

○関谷課長補佐 はい、わかりました。

○三森座長 ありがとうございます。

そのほか。

○山手専門委員 ちょっと、今のこのハロペリドールの下垂体の腫瘍と乳腺の腫瘍に関連して、このアザペロンがやはり下垂体のプロラクチンを産生する酸好性細胞を増殖させたり、あるいは乳腺の刺激と書いてあるのですが、そういう所見があるということで、これらの所見が具体的に、何か詳細に見ておく必要はないのでしょうか。例えば酸好性細胞が増えたというのは実際、前がん病変まではいかないまでも腺腫様の病変であったとか、あるいは乳腺の刺激と書いてあるのですが、それがどのレベルであったのかとか。そこまで無理であるならば、それを議論したということをやちょっと一応残しておいていただければなと思いますけれども。大変気になっている点です。

○三森座長 これは JECFA と EMEA の評価書評価になりますので、そのもとになるものは入手できないということです。

○山手専門委員 できないということですね。わかりました。

それと、その所見に関連して、私が 23 ページの 10 行目なのですが、イヌの 24 ヶ月の試験で、「乳腺刺激」という言葉がわかりづらいということで「乳汁分泌亢進」という表現ではないかということで提案させていただいているのですが。ただし、評価書の 18 ページになりますけれども、ラットの 15 週間亜急性毒性試験のところの一番最後の 40 行目になるのですが、これは developed

alveolar tissue という表現が英語でされています。一つ御意見をいただきたいのは、私が提案した「乳腺刺激」というのはわかりづらいので、「乳汁分泌」というような、少し具体的な表現をしていますが、ここまでは書き過ぎかなという印象もあるのですが、その所見のとり方を一点、御意見いただければと思うのですが。あえて言えば「乳腺房組織の刺激」か、何かにしておいたほうがわかりやすいかなと思います。

○三森座長 「乳腺の肥大」ですかね。

○山手専門委員 ええ。具体的にはそうなります。

○三森座長 プロラクチンの刺激を受ければ当然誘発されると思いますので、その辺の言葉でしょうか。乳汁分泌までは書かないほうがよいですね。

○山手専門委員 そうですね。それ、意見が。

○三森座長 では事務局、23 ページ 10 行目ですが、「乳汁分泌亢進」のところは「乳腺の肥大」という用語で修正しておいていただけますか。

○福永評価専門官 わかりました。

○三森座長 そのほか、ありますでしょうか。

ないようでしたら、その次の生殖発生毒性のところ、お願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、24 ページの 35 行目からを説明させていただきます。生殖発生毒性試験になります。

こちら、36 行目からの記載につきましては、25 ページの 9 行目に記載しておりますけれども、前回の調査会において評価が科学的でないという御指摘も専門委員の先生からいただいておりますので削除させていただきます。

25 ページ 13 行目からになります。こちら、ラットを用いた生殖毒性試験になります。混餌投与で器官形成期に投与を三世代にわたって実施しているもので、この投与というものは雌のみに行っております。結果でございますが、23 行目でございますように、出生時の生存率が 40 mg/kg 体重/日群のうちの F₂ の哺育期間のみで低下しております。

こちら、結果ですが、28 行目からになりますが、この試験において雌の一般毒性的影響に関する NOAEL は最高用量の 40 mg/kg 体重/日、生殖能に関しましては 40 mg/kg 体重/日の F₂ の哺育時に生存率の低下が見られたということで NOAEL が 10 mg/kg 体重/日というようになってございます。

それから 37 行目、これは雄のラットを用いた生殖毒性試験になります。雄のみに投与して、無処置の雌と交配して雄の生殖能を調べております。40 行目から所見になりますが、80 mg/kg 体重/日群で毒性症状、鎮静ですとか眼瞼下垂等が見られております。こちら、同様なものが軽度、あるいは中等度ですけれども、20 mg/kg 体重/日群でも見られております。血清生化学的変化としまして Cl の増加、それから Ca、TP、アルブミン、コレステロール、トリグリセリド等が減少しております。それ以外にも血液学的変化として血小板の減少が見られております。胸腺の重量がわずかに増加、それから副腎重量の低下というものも見られております。ただ、交尾及びその受胎率、それから交尾までの所要日数というものは投与群間で同じだったということでございます。また、この投与群の雄と交配した無処置の雌に見られた影響としては、特段特記すべき事項はございませんでした。

11 行目から本試験の結果ですが、20 mg/kg 体重/日群で鎮静等が見られておりますので、雄の一般毒性的影響に関する NOAEL は 5 mg/kg 体重/日、雄の生殖能に関する NOAEL は最高用量の 40 mg/kg 体重/日というようになっております。

15 行目に渡邊先生からコメントをいただいております、この 7 行目に記載しております「胚及び胎児の発生」につきましては「胚及び胎児の発育」ではないでしょうかというようにいただいております。この記載について御検討いただければと思います。

それから、17 行目からでございます。こちら、ラットの周産期から授乳期に投与した生殖毒性試験でございます。所見としましては、22 行目からございますように 2.5、それから 40 mg/kg 体重/日群で母動物の体重増加量が低下しております。哺乳期間における児の生存率は 40 mg/kg 体重/日群で低下しております。胎児異常は見られなかったということで、本試験の結果ですが、2.5 mg/kg 体重/日群の母動物で体重増加量が低下としたことから、母動物に対する LOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日、40 mg/kg 体重/日群の児動物について生存率が低下したということで、児動物に対する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日というようになってございます。

32 行目から、マウスにおける発生毒性試験でございます。こちらの修文等については、寺本先生、それから渡邊先生からいただいております。

所見ですが、38 行目からございますように、10 mg/kg 体重/日以上投与群で活動低下、眼瞼下垂等が見られてございます。また、溶媒の対照群でも母動物の体重増加量が低下というのが見られております。10 mg/kg 体重/日以上投与群では、さらに体重増加量は低下したということです。

そのほかの影響としましては、3 行目からございますように、性比が対照群と 40 mg/kg 体重/日で低下しております。胎児の検査においては 40 mg/kg 体重/日群で前後肢の足根骨及び指骨の軽度な骨化遅延が見られたということでございます。外表及び内臓奇形は誘起されなかったということです。

7 行目からこの試験の結果でございますが、10 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で臨床症状の発現、体重増加量の低下、黄体数の減少並びに吸収胚数の軽度な増加による同腹児数の減少が見られておりますので、NOAEL が 2.5 mg/kg 体重/日、それから 40 mg/kg 体重/日群の胎児で前後肢の足根骨及び指骨の軽度な骨化遅延が見られたということで、胎児に対する NOAEL が 10 mg/kg 体重/日というようになっております。

それから、27 ページの 16 行目になります。こちらはラットにおける発生毒性試験でございます。こちらにつきましては、20 行目から結果の所見でございますが、生存率、体重増加量に影響はなかったということで、そのほかにも特記すべき事項はなかったということで、23 行目より母動物及び胎児に対する NOAEL は最高用量の 40 mg/kg 体重/日というようになっております。

26 行目から、同じくラットにおける発生毒性試験でございます。こちら、皮下投与で行われている試験です。30 行目から所見でございますが、10 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加量が低下しております。40 mg/kg 体重/日群で吸収胚数がわずかに増加したため、同腹児数はわずかに少なく、胎児重量も低下しております。40 mg/kg 体重/日の胎児 1 例で脊柱側弯が見られたのが唯一の胎児異常ということです。この試験につきましては、皮下投与ですので参考データというようにさせていただいております。

36 行目から、同じくラットを用いた発生毒性試験です。こちらも皮下投与による試験でございます。

所見ですが、40 行目から、10 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物の体重増加量が低下しております。また、同用量以上で着床数も低下しております。40 mg/kg 体重/日群で胚吸収数が増加して胎児重量が低下しておりますが、胎児の異常の増加は認められなかったということで、こちら、皮下投与ですので参考データというように記載させていただいております。

また、28 ページの 6 行目から、ハムスターを用いた発生毒性試験でございます。所見ですが、11 行目の後半から毒性症状として 2.5 mg/kg 体重/日以上の投与群で眼瞼下垂、10 mg/kg 体重/日以上投与群で自発運動の低下、40 mg/kg 体重/日群で四肢硬直等が見られております。また、同じ 40 mg/kg 体重/日群で胎児重量の低下に伴う母動物の体重増加量の低下が見られております。15 行目からは胎児に関してですが、40 mg/kg 体重/日群で中足骨の軽度な骨化遅延が見られてございます。

結果ですけれども、18 行目から、母動物に対する LOAEL が 2.5 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL が 10 mg/kg 体重/日というようになってございます。

26 行目から、ウサギを用いた発生毒性試験でございます。30 行目から所見でございますが、母動物につきましては 10 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加量が低下しております。また、40 mg/kg 体重/日群で着床数の低下、それから同腹児数の低下も見られてございます。投与に関連した胎児異常は見られなかったということです。

34 行目から結果になりますが、母動物に対する NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL が 10 mg/kg 体重/日が得られております。

29 ページになります。

その他の毒性試験として記載しております。特段免疫毒性に関する特殊試験は提出されていない。しかしながら、反復毒性試験において見られた関連する検査値は、アザペロンの免疫毒性の可能性を示さなかったということです。

6 行目からヒトにおける知見でございます。こちら、精神病患者の男性 20 名に、10 例は今までの処方のまま、10 例はアザペロンに変更して試験が実施されております。投与量は、0.5 mg を 3 回/日 (t.i.d.) から開始しまして 17 日間をかけて 20 mg t.i.d.にまで増量し、その後、最大投与量が 2 ヶ月間投与されております。臨床観察では 2 mg t.i.d.までは症状は見られなかった。2.5 mg t.i.d.以上では用量相関的に鎮静が観察されたということで、16 行目から、ヒトにおける鎮静に関する NOAEL は 30 µg/kg 体重/日であると考えられたとございますが、JECFA 及び EMEA では、この試験について、観察が主観的であり、試験が十分に管理されていないという点で、ADI の設定にこの試験を採用しておりません。

21 行目からは EMEA の記載としておりましたが、内容が JECFA と重なっておりましたので、上記のように JECFA と EMEA をまとめて記載させていただいて、21 行目から 27 行目は削除させていただいております。

それから、29 行目から一般薬理試験になります。

このラット、マウス及びイヌを用いたアザペロンの単回投与による種々の一般薬理試験が実施され

ております。イヌの 1 試験を除いてすべて皮下投与試験で行われたということで、35 行目からございますが、最も低い用量で最も関連性のある NOEL は、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/日であったということで、これが EMEA の ADI の根拠になってございます。この試験の詳細につきましては、また後ほど説明させていただきます。

37 行目から、アザペロールの活性について書いてございます。マウスの腹腔内投与で活性を調べておりますが、アザペロールはアザペロンの 1/4~1/30 低いということがわかってございます。

それから、30 ページの

表 11 には皮下投与における各試験項目の ED₅₀ を記載させていただいております。

9 行目に移ります。こちらが EMEA の根拠とした試験の詳細になります。ラットにノルエピネフリンの投与の各時間前にさまざまな濃度のアザペロンを皮下投与し、その後、ノルエピネフリンを静脈内投与して、このアザペロンのノルエピネフリン拮抗作用を調べてございます。14 行目からにございますが、0.08 mg/kg 体重では拮抗作用は見られなかったということでございます。

また、31 ページの 4 行目からにございます。こちらはイヌを用いた薬理試験で、これは経口投与で行っております。ジャンプ箱試験というものでございますが、結果としましては 8 行目になります。この 0.63 mg/kg 体重では、このジャンプ箱試験の回避行動は消失しなかったということで、11 行目にありますように、この試験に関する NOAEL というものは 0.63 mg/kg 体重ということで、JECFA はこの試験を ADI の根拠に用いてございます。

13 行目からでございます。アザペロンにつきましては、中枢神経系に種々の作用を及ぼすということで、特にこの作用につきましては脳内のカテコールアミン（特にドーパミン）によって仲介されるアポモルフィン及び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で作用すると考えられております。ただ、ほかの神経遮断薬とは異なって、このアザペロンというものは低用量で α -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もので、抗アドレナリン活性が関与する鎮静というものの、眼瞼下垂が指標というか、反映されるということですが、この誘導というのは治療用量で発現しますが、高用量で見られるドーパミンの受容体の阻害に関するものに関しては四肢硬直等がありますが、これについては高用量のみ発現ということとなっております。

また、この中枢神経系作用以外の作用としましては、アザペロンは生殖器官にも作用するというもので、この作用に関しましては、ドーパミン D₂ 拮抗薬であるということで見られているというものでございます。この作用としましては、アザペロンが視床下部、それから下垂体の過程でプロラクチン放出抑制因子を阻害することが知られておりますので、これによって下垂体からのプロラクチン放出の促進を誘起する。それによって血清プロラクチン濃度の上昇によって雌性生殖腺のプロゲステロン状態が亢進し、さらに乳腺刺激が増強されるというものでございます。

薬理試験まで、以上でございます。

○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事務局から説明がありましたが、ここまでのところにつきまして御意見、御質問などございましたらお願いいたします。

まず生殖発生毒性ですが、寺本先生が、いろいろ直していただいております。

○寺本専門委員 26 ページの 7 行のところに「胚及び胎児の発生」ということについて、渡邊先生、今日御欠席ですが、この点、少し議論をしまして、「発生」のままで結構だということをお願いいたします。

それから、同じページの 37 行のところに、少し修文したのですが、「被験動物の死亡」の後、「がみられたが」という、「が」が抜けておりますので、これを追加していただきたいと思っております。

以上です。

○三森座長 そのほか、よろしいでしょうか。

なければ、一般薬理試験のところですが、何かございますか。松尾先生は今日のご欠席ですね。天間先生、いかがですか。

○天間専門委員 特に気になった点はございませんでした。

○三森座長 ほかにないようでしたら、引き続き資料の説明をお願いします。

○福永評価専門官 それでは、31 ページ 27 行目から食品健康影響評価でございます。

まず JECFA の評価でございますが、JECFA は 1991 年の会合で、このアザペロンの評価において発がん性試験、それから生殖発生毒性試験が不十分であるということと、それから細菌を用いた遺伝毒性試験で弱い陽性が見られたということから ADI は設定できないとしてございます。1994 年の会合では、新たに提出されたデータから、アザペロンの遺伝毒性を有する可能性は低いと判断されておりまして、ただ、生殖発生毒性試験は不十分なままということもございましたので、安全係数等を通常の 100 ではなくて 200 を用いて、ADI の根拠としては、イヌを用いた感受性試験から得られた NOAEL を用いて算出しております。このときの ADI が 0~3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日という値でございます。その後、1998 年の会合で追加試験等がさらに提出されまして、このアザペロンが遺伝毒性を有する可能性は低いということを確認しております。また、ラットの雄を用いた生殖毒性試験というものの結果も提出されておりまして、NOAEL が設定されたということもございますので、最終的に当初用いたイヌの薬理試験からの NOAEL、630 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重をもとに、安全係数を 100 にしまして ADI を 0~6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定をしております。

32 ページの 10 行目から、今度は EMEA の評価でございます。EMEA では、この薬理学的影響というものがアザペロンに関する ADI を設定する上で最も重要であるということ、それから、先ほど出ましたヒトにおける試験というのは、この目的に適さないという点で JECFA と一致はしているということですが、イヌが最も感受性の高い動物ではないということで、このイヌの経口の NOAEL は ADI の根拠に用いておりません。17 行目にありますように、ラットへの皮下投与によるノルエピネフリン拮抗作用に関する NOAEL 0.08 mg/kg 体重が最も重要な薬理学的 NOAEL というように考えております。この皮下投与のデータでございますが、EMEA としては経口投与と皮下投与の比較で、いずれの経路も同程度の有効性であるということを考えて用いたようでございます。最終的には、この 0.08 mg/kg 体重に安全係数 100 を用いまして、0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日というものが ADI として設定されております。

25 行目から舞田先生からコメントをいただいております。こちらにおきましては、「経口投与と

皮下投与の比較により、いずれの経路も同程度の有効性であることが示されたということに関しまして、このことを示すデータが評価書にないように思います。このデータがないことがラットでの 0.08 mg/kg 体重を用いない理由であれば、それを記載したほうがよいのではないのでしょうか」といただいております。今回、ハロペリドール等のことで ADI 設定についてはペンディングになってしまっていますが、もし設定されるようであれば、これを踏まえまして、食品健康影響評価にも記載をどのようにさせていただくかというのを御相談させていただきたいと思っております。

30 行目から事務局案として食品健康影響評価を記載してございます。

まず 31 行目になりますが、アザペロンは、各種遺伝毒性の試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。発がん性試験は実施されていないが、アザペロン及びその代謝物が既知の発がん物質と乳腺刺激のメカニズム等で同様であるという知見はなく、また、アザペロンは structural alert を有しないことから、アザペロンは遺伝毒性発がん物質でないと考えられ、ADI を設定することは可能であると判断された。各種毒性試験において、最も低い用量で認められた影響は、今用いた 24 ヶ月間慢性毒性試験における散発的な嘔吐及び流涎、下垂体、生殖器及び乳腺における病理所見で、LOAEL は 1.25 mg/kg 体重/日であった。毒性学的 ADI の設定に当たっては、安全係数として種差 10、個体差 10、発がん性試験が実施されていないこと及び NOAEL ではなく LOAEL を用いることを考慮した追加の 10 の 1,000 を適用し、0.0013 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

一方、薬理試験において、イヌにおける神経行動学的な影響に関する NOAEL が 0.63 mg/kg 体重が得られており、薬理学的 ADI の設定に当たっては、安全係数として種差 10、個体差 10 の 100 を適用し、0.0063 mg/kg 体重/日を設定することが適当であると考えられた。毒性学的 ADI は、薬理学的 ADI よりも低い値であることから、ADI の設定をするに当たっては 0.0013 mg/kg 体重/日とすることが適当であると判断されたというようにしております。ここにつきましては、先ほどの宿題がございまして、どのようにされるか、御検討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。

31 ページの食品健康影響評価のところですが、まず JECFA の評価のところですが、松尾先生から、32 ページの 6 行目のところの、イヌを用いた感受性試験について、これはどの試験結果ですかという質問がありますが、これは一般薬理試験のことですか。

○福永評価専門官 JECFA では感受性試験と書いてはございましたが、実際に出ているデータとしては、この薬理試験しかございませんので、この試験を指していると考えております。

○三森座長 そうすると、31 ページの 34 行目、ここは「イヌを用いた感受性試験」というのは「薬理試験」に変更するのですか。

○福永評価専門官 はい、変わります。

○三森座長 それと、もう一つ、松尾先生からコメントが 32 ページの 7 行目に載っていますが、JECFA の FAS34 ですか、それと TRS855 にはラットの結果に対するコメントがないようです。JECFA はラットの試験結果も踏まえてこの結論に至っているのかははっきりしません。これはどのように。これに対応して事務局のほうで修正されているのでしょうか。

○福永評価専門官 FAS34、TRS855 に関しては、確かにラットの結果に対するコメントは載って
ごさいません。ただ、最初に出ました FAS29 の、こちら、30 ページの表 11 に記載しているの
ですが、こちらのラットの皮下の ED₅₀ で 0.33 という値がノルエピネフリン拮抗作用で出ているの
ですが、このデータのもとというのが、先ほどのラットの皮下の NOAEL として EMEA が参照した試験
を踏まえた上で出てくる値ですので、JECFA としてはこの結果も見ているものだとは思いますが、
ただ、そこら辺が実際評価書案には記載されていないので、わかりづらいのかなということはござい
ます。

○三森座長 そうすると、これはあくまでも JECFA の評価書、これは 1998 年が最後ですね。

○福永評価専門官 はい、最後になります。

○三森座長 このときでも、このラットの皮下投与の試験データはその中には載っていないとい
うことですか。載っているのですか。

○福永評価専門官 載っていないというか、最初の FAS29 で提示された以外、提示されることはな
かったという形になります。

○三森座長 ということは、皮下投与のデータということで、JECFA は初めから無視しているとい
うことですね。

○福永評価専門官 だと思われま。

○三森座長 でしたら、このままでいくしかないですね。松尾先生、次回るときに、ここにつ
いはそのようなことなので、JECFA では評価書には書いていないということによろしいです
か。

○福永評価専門官 はい。こちらで御説明しておきます。

○三森座長 それと、32 ページの EMEA の評価ですが、舞田先生から 26 行目、「経口投与と皮下
投与の比較により、……示された」について、このことを示すデータは評価書にはないよう
です。ありましたか。

○福永評価専門官 いいえ、具体的にどの試験かは、こちらでは確認できませんでした。

○三森座長 そうすると、EMEA は、経口投与と皮下投与で、いずれの経路でも同程度の有効性
を示すということが評価書に書いてあるわけですね。でも、これの根拠になるデータは示され
ていない。

○福永評価専門官 はい。

○三森座長 これはいいですか、そうしましたら、舞田先生。何か書いたほうがよろしい
ですか。

○舞田専門委員 結局、経口と皮下で同程度の有効性があるということがこの委員会で確
認できないのであれば、これは皮下投与のデータであるので採用しないという結論であ
れば、それでよろしいと思います。

○三森座長 それは、その次の食品安全委員会での文言ですね。ここはあくまでも EMEA
の評価なので、ここではそういう記載はされていないということによろしいでしょうか。

では、最後の 32 ページの 30 行目以降のところ、今の舞田先生の御指摘を入れるとい
うことにさせていただきます。

ここまでで、ほかにございますでしょうか。

○舞田専門委員 最終的な ADI の案が 0.0013 mg/kg 体重/日というのは、これは LOAEL の 1.25 というところの数字を丸めているということによろしいのでしょうか。

○福永評価専門官 はい。有効数字 2 けたということにしております。丸めて。

○舞田専門委員 これは四捨五入ではなくてということですか。

○福永評価専門官 いいえ、四捨五入で上げているのですが。

○舞田専門委員 多分数字の丸め方で JIS の規格があつて、丸める位が 5 の場合に、その上の位が偶数の場合は切り捨てるという、そういう形になっていると思うのですが、そういう数字の丸め方の何かオフィシャルな取り扱い方法というのは決まっているのでしょうか。

○関谷課長補佐 食安委で特に明文化したものはないので、これまでは通常の動物用医薬品では四捨五入で処理をしてきております。分野によっても異なる場合があると思います。

○三森座長 舞田先生、よろしいですか。

それで、先ほどから問題になっておりますのは、このアザペロンとハロペリドールが構造的によく似ているということで、ハロペリドールに発がん性があった場合には、ここの最後の食品健康影響評価の書きぶりはかなり変わりますね。また、発癌性があったとしても非遺伝毒性発がん物質ということになるかと思しますので、その辺の文言の修正をしながら評価していかなければと思います。現時点ではそこから先の議論ができませんので、次回に持ち越すということにさせていただきます。ほかに今日議論しておかなければいけないことがありましたら、お願いいたします。

山手先生が先ほど指摘のように、乳腺の肥大が短期の毒性試験でも見られていますね。それがドーパミン放出神経細胞を刺激としてプロラクチンの産生抑制を解除してしまうということもありますね。それに関連してくるので、そこから持っていけますか。ADI をもし設定する場合に。

○山手専門委員 はい。薬理試験を基本にした評価というのが EMEA とかありますが、このイヌの試験はあくまでも薬理試験ということで、しかもジャンプ箱試験ということを見ると、どちらかという観察は主観的な面も含まれて、毒性としてこれを考えるのは難しいかなということで、前の委員会でも言いましたが、やはりイヌの 24 ヶ月の所見で出てきたものを毒性として考えて、ここに ADI 設定で 1,000 で割ることになります。そう持っていくのがいいのではないかなと私は思っています。ただ、本当に正直なところを言えば、この剤の発がん性試験がきちんとあればより明確な判断ができると思うのですが、そういうコメントです。

○三森座長 32 ページの 13 行目の辺でしょうか。EMEA の評価では、イヌの試験結果は感受性がよくないということで、評価から除外していますね。

○山手専門委員 すみません、勘違いしていました。そういう意味では、根拠は、私が今お話しした根拠と同じだと思います。

○三森座長 ええ。それについて、EMEA はイヌの試験成績は参考にしないというようにしておりますけれども、そこについては当専門調査会としては議論しておかなくてもよろしいのでしょうか。

○山手専門委員 私は、やはり薬理試験であるということと、皮下投与であるということも考えると、評価として外しておくべき、むしろ外すべきだと思います。

○三森座長 EMEA はラットの皮下投与の試験結果から持っていくということについては、当専門

調査会としては、同意しないということですね。よろしいでしょうか。

なければ、次回までにハロペリドールについての資料をいただきまして、それを調査した上で最終評価ということになります。乳腺肥大の短期毒性試験での影響レベルはどこかわかりますか、一番低い用量は。

○山手専門委員 どうでしょうかね。私も見切っていないのですが。

○三森座長 先ほどのイヌの薬理試験のデータ、0.63 mg/kg 体重よりもずっと上ですよ。それがそれより下になると問題です。それも調べておいていただけませんか。

○山手専門委員 そうですね。事務局で横並びの表でも作っておいてください。

○三森座長 乳腺肥大、あるいは下垂体のプロラクチン産生細胞の増生がどの用量から発現しているのか、それを次回までに調べておいてください、その上で評価ということになりますでしょうか。よろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 わかりました。では、その乳腺及び下垂体の影響と用量がわかるような表等をつくって提示させていただきます。

○三森座長 ほかにございませんでしょうか。

ないようでしたら、アザペロンについては宿題が出てしまいましたね。次回まで持ち越しということにさせていただきたいと思います。

○福永評価専門官 わかりました。

○三森座長 それ以外、事務局から何か御説明はございますか。

○福永評価専門官 それでは、その他としています議事の(2)の御説明をさせていただきます。

参考資料の2と3でございます。こちらはプリフィニウム、それからメベンダゾールに係る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に基づく厚生労働省からの報告になります。これはポジティブリスト制度に伴いまして暫定基準が設定されているもので、リスク評価が終了したもののについて厚生労働省が暫定基準の見直しを行うときに基準値案等について報告するというものになっているものでございます。

まず参考資料の2でございます。こちらがプリフィニウムの報告でございます。こちら、表紙でございますように、平成23年4月7日付で食品安全委員会から食品健康影響評価の結果の通知をさせていただきます。

まず3ページをお願いいたします。

まずプリフィニウムの用途でございますが、こちらは臭化プリフィニウムが牛の消化器疾患、それから尿石症に伴う胃腸管、尿路の緊張・痙攣及び疼痛の緩解等を効能・効果とする動物用医薬品として承認されてございます。また、ヒト用医薬品としても国内外で承認をされているものでございます。

続きまして4ページをお願いいたします。

4ページの3番、許容一日摂取量評価とございます。こちら、イヌの1ヶ月間の亜急性毒性試験のLOAELをもとに安全係数1,000を用いましてADIを0.004 mg/kg 体重/日として通知をしたものでございます。

基準値案でございますが、6ページをお願いいたします。

6 ページの別紙 1 のとおり、網かけのところが現行の基準値でございますが、その左側に基準値案としてこれらの値が設定されてございます。

5 ページに戻りますが、5 ページの (3) 番ですが、一日当たり摂取する量の ADI に対する比というものが出てございます。詳細が 7 ページの別紙 2 でございますが、このセルの一番下に ADI 比が%で求められていて、このような値となっております。

次に、参考資料 3 をお願いいたします。こちら、メベンダゾールに関する報告でございます。メベンダゾールは、この平成 22 年 3 月 4 日付で食品安全委員会から結果を通知してございます。

まず 3 ページをお願いいたします。

まず、このメベンダゾールの用途でございますが、これは馬、羊、山羊等の寄生虫駆除剤として使われてございます。ベンズイミダゾール系の寄生虫駆除剤ということです。我が国では動物用医薬品としての承認はないのですが、ヒト用医薬品としては承認されてございます。

4 ページの 2 としまして許容一日摂取量の評価がございまして、こちら、ラットの催奇形性試験の LOAEL をもとにしまして、ADI が 0.0025 mg/kg 体重/日と通知をしてございます。

この基準値案として 4 ページの下の方、4 番の (2) でございますが、こちら、下から 3 行目にございますように、基準設定の根拠となる残留試験データ等の詳細な情報が確認できなかったということで、残留基準を削除し一律基準 (0.01 ppm) で規制することとするということになりまして、詳細が 6 ページ、7 ページにあります。網かけの現行の設定されておりました値が削除されて空欄となっております。0.01 ppm の一律基準が適用されるということでございます。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

今までのところについて何かコメントございますか。よろしいでしょうか。報告ということでございますので、なければ事務局、そのほか何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませませんが、次回の調査会の予定は 2 月 29 日水曜日の午前中を予定しておりますので、よろしくをお願いいたします。

○三森座長 これで本日の議事はすべて終了いたしました。何かございますか。

ないようでしたら、以上をもちまして閉会といたします。

どうもありがとうございます。

(了)