

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第 140 回) 議事録

1. 日時 平成 24 年 5 月 15 日 (火) 13 : 59 ~ 16 : 26

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、キシラジン) 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、能美専門委員、福所専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、  
山口専門委員、山手専門委員

(欠席専門委員)

石川さと子専門委員、山崎専門委員、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

(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 5 月 14 日現在)

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書「アザペロン」

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書「キシラジン」

資料 4 「食品安全委員会における調査審議方法等について (平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員  
会決定)」に係る確認書について

参考資料

### 6. 議事内容

○三森座長 定刻より少し早いですが、皆様お集まりになりましたので、ただ今から第 140 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、山崎専門委員、渡邊専門委員の 3 名が御欠席でございます、12 名の委員が御出席です。さらに、食品安全委員会の委員も御出席でございます。

それでは、議事に入ります。

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 140 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、ご覧ください。

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 議事、配付資料の確認の前に、事務局の人事異動について御紹介させていただきます。

5 月 1 日付で、動物用医薬品と肥料・飼料等専門調査会の担当として新たに北嶋技術参与が加わりましたので、よろしくをお願いいたします。

○北嶋技術参与 北嶋です。よろしくをお願いいたします。

○関谷課長補佐 本日の議事は、動物用医薬品アザペロン、キシラジンに係る食品健康影響評価と、その他でございます。

次に、資料の確認です。

本日の議事次第、委員名簿、座席表、資料 1 から 4 まで、さらに参考資料がございます。資料 1 が「意見聴取要請（平成 24 年 5 月 14 日現在）」、資料 2 が「（案）動物用医薬品評価書（アザペロン）」、資料 3 は「（案）動物用医薬品評価書（キシラジン）」、資料 4 が「「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）」に係る確認書について」でございます。

それから参考資料 1 として、少し厚い束のもの、参考資料 2 として 1 枚紙の「アザペロン毒性試験等の NOAEL、LOAEL 一覧表」、参考資料 3 として、これも 1 枚紙ですが「キシラジンの食品健康影響評価に当たり必要と考えられる資料について」でございます。それから参考資料 4「キシラジンの食品健康影響評価の方向性について」これも 1 枚紙となっております。

資料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、議題に入らせていただきます。

事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告していただきます。

○関谷課長補佐 本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、御報告いたします。

本日の議事について、資料 4 にありますように、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定の 2 の（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

なお、本日の議事のうちキシラジンにつきましては、評価依頼に際して提出された資料の中に三森専門委員と廣瀬委員が著者になっている公表論文が含まれているということで、前回の御審議では改

正前の旧規定により、それらの資料については発言が必要と専門調査会が認めた場合に限り御意見をいただくこととし、議事進行につきましても座長代理に交代していただいたところでございますが、改正後の規定では、当該資料のように査読を経て公表された科学論文の作成に関与されていた場合には、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当しないことが明確化されております。

○三森座長 調査審議等への参加に関する事項についてでございますが、既に専門委員の先生方から確認書を御提出いただいております。その確認書については相違ございませんね。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○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(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 本日御審議をお願いするアザペロンにつきましては、昨年11月と今年1月に御審議いただきまして、継続審議となっているものでございます。

御指摘いただきました点は、アザペロンと同じブチロフェノン系抗精神病薬であるハロペリドール等の発がん性について確認をするということでございます。

前回以降、変更しました点、修文いただきました点を含めて説明させていただきます。

まず、資料2の6ページをお願いいたします。

5行目から、薬物動態及び代謝試験を記載させていただいております。

13行目から14行目にかけて、腸管吸収率について記載させていただいております。こちらは小泉委員長から御指摘を受けまして、今回、追記しております。

また、16行目から18行目につきましては、前回、意味が余り通らない、また確認がとれないということもございまして、頭金先生から削除してはどうかという御提案をいただき、山崎先生から同意の御意見をいただいておりますので、削除させていただきたいと思っております。

次に、10ページをお願いいたします。

残留試験につきましては、松尾先生から検出方法について、わかるものは記載すべきという御意見をいただきまして、13行目にありますとおり、この試験については「TLCにより」と追記させていただいております。

また、12ページに飛びますが、こちらの16行目にも同じ理由から、検出方法として「HPLC/UVにより」という文言を追記させていただいております。

その他の修文につきましても、松尾先生からいただいたものでございます。

13ページをお願いいたします。

6行目、豚で行われた残留試験の中で、こちら当初「肉」と書いておりましたが、評価書として余りよい言葉ではないという御指摘をいただきまして、松尾先生から「筋組織」と修文をいただいております。

次に、14ページをお願いいたします。

こちら松尾先生から意味がわかりにくい部分があるということで、二重線の部分を修文いただい

ております。

次に、15 ページをお願いいたします。

22 行目、松尾先生から、14 ページの 18 行目から行われておりますラットの生体内変換試験において生成された代謝物と、1 の (5) 代謝試験 (*in vivo*) での代謝物とが量的に変わっていることについて、実験の差異と考えてよろしいかという御質問をいただいております。

これにつきましては、26 行目からの山崎先生からのコメントの中で、33 行目にありますとおり「酵素源、反応時間、基質濃度、さらには酵素活性の種差など様々な異なる条件で調べておりますので、成果は定性的に理解するものと考えます」というコメントをいただいております。

17 ページをお願いいたします。

亜急性毒性試験についてです。

11 行目の「Chol.」と略語につきまして、寺本先生、渡邊先生から「CH」とした方がよいのではないかと御意見いただきましたが、他の評価書等で総コレステロール等、コレステロールを表すときにはほとんど「Chol.」と記載しております、「CH」という例がございませんので、原案のとおり「Chol.」で記載させていただきたいと思っております。

また、15 行目の「活動性の大きな黄体」という文言につきましては、38 行目にも同じように「活動黄体」という文言がございまして、ほぼ同じ単語から記載されておりましたので、統一すべきという御指摘を松尾先生からいただきました。したがって、15 行目を「大きな活動黄体」という形で統一させていただいております。

20 ページをお願いいたします。

こちらは前回御指摘いただいた点に係る部分になりますが、17 行目から、発がん性についての記載でございます。

18 行目から 23 行目につきましては、松尾先生からコメント及び修文をいただいております、これは JECFA の評価書から引用してきておりますが、評価書にある「委員会は、情報は示されるべきであると考えられた」に当たる一文は省くべきではなく、記載したほうがよいということで、このように修文をいただいているところでございます。

25 行目からにつきましては松尾先生から修文をいただいております。内容でございますが、前回、御指摘いただいた大きな部分としては、29 行目からになります。「同じクラスのヒト用抗精神病薬は、既知の発がん物質との間に構造的類似性を有していない。アザペロン並びにハロペリドール、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他のブチロフェノンには遺伝毒性がないことから、構造的類似性がないということの妥当性は強められている。」。これにつきましては、アザペロンの遺伝毒性に伴います発がん性に関する文言でございます。

それから 34 行目の「また、これらのヒト用ブチロフェノン系抗精神病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では、げっ歯類に下垂体及び乳腺の腫瘍の増加が一部報告されているが、それらはプロラクチン介在性影響によるものと考えられている。」について、これはアザペロンの非遺伝毒性の発がんに関する記載でございますが、当初、33 行目に「下垂体及び乳腺に対する非特異的なプロラクチン介在性影響は別として、」と記載していたのですが、ハロペリドールとヒト用

のブチロフェノン系抗精神病薬の腫瘍についての記載を、実際は、げっ歯類には下垂体、それから乳腺腫瘍の増加が報告されておりますので、そういったことを踏まえて、もう少しわかりやすいようにすべきということで、修文させていただいております。

続きとしましては 38 行目からの乳腺刺激からについては、そのまま記載させていただいております。

21 ページになります。

3 行目にあります専門委員コメントは、天間先生からいただいております。前のページの 33 行目の「議論は補強された」という部分について、議論について記載したほうがよいということで追記をいただいたものでございます。

6 行目からは舞田先生からのコメントで、「「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。「構造類似がないという……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、ブ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」ということで、今回、多少表現を変えさせていただいております。もしこれでもわかりづらい部分がありましたら、表現について御助言いただければと思っております。

次に、26 行目からの生殖毒性試験で、37 行目、38 行目につきましては、寺本先生、渡邊先生から修文をいただいております。

また、22 ページの二重線で修文されているところにつきましても、寺本先生と渡邊先生に御意見をいただいたものでございます。内容としましては、前回記載した内容とほぼ変わっていないかと思っております。

23 ページにつきましても、同様に修文をいただいております。特に 31 行目から 32 行目にかけては、データが確認できないため削除ということで修文をいただいております。

○三森座長 ただ今、事務局からアザペロンについて、前回からの変更点と発がん性についての御説明がありましたが、ここまでについて御意見、コメント等がありましたらお願いいたします。

薬物動態から順番にいきたいと思いますが、薬物動態の変更点について、頭金先生、何かコメントございますか。

○頭金専門委員 先ほど事務局から御説明がありましたように、6 ページの削除に関しましては、後ろに同様のことが詳しく記載してあるということもございまして、ここの表現は削除してよいのではないかとということで提案させていただきました。

○三森座長 山崎先生は本日御欠席ですが、何かコメント等ありましたでしょうか。

○福永専門評価官 先ほどの頭金先生の御提案に対する同意をコメントとして承っております。

○三森座長 そうしましたら、発がん性にいきたいと思います。

20 ページです。前回に比べてかなり読みやすくなっておりますが、ここについてコメントをいただきたいと思っております。

小川先生、何かございますか。

○小川専門委員 大分わかりやすくなったかなとは思いますが、アザペロンがドーパミン拮抗作用を

介したプロラクチンの分泌を亢進するというエピジェネティックな作用であることがもう少しわかりやすい文章でもよかったかなとは思っておりますが、内容的には、これでよろしいのではないかと思います。

○三森座長 山手先生、いかがでしょうか。

○山手専門委員 今、小川先生が言われたとおりの趣旨は、よくわかるようになったと思います。

ただ、26行目で「短い議論」を「短報」と書き換えられていますが、「短報」はケースレポートなど、論文ではそういう表現になるので、JECFAの中で軽く議論されているという意味では、ここは「短い議論」そのままがよいような気がします。これは使い方だけの問題なのですが。

それ以外は、特に意見はありません。

○三森座長 「短い議論」のままですということですか。

○山手専門委員 そのままでよいような気がするのですが。

○三森座長 そうすると、「短報が評価されている」の「短報が評価」までをとってしまうことになりませんか。

○山手専門委員 そうですね。

○三森座長 「……ことに関する短い議論がなされている。」。確かにショートコミュニケーションなど、論文の短報と意味合いが違いますね。

○松尾専門委員 これは私が提案したことなのですが、これは評価書では「brief report」と書かれているのですよね。だから、短報を評価して結果的に類似性がないぞと結論づけていると思ったものですから、「brief report」という言葉を「短い議論」と言ったら少しわかりにくいので、「短報」としたほうがよいかという感じで、いつの報告書から見たら。

○三森座長 これはそういう「brief report」があったのですか。

○松尾専門委員 書いていたと思いますが。

○関谷課長補佐 参考資料 1 の 96 ページの 10 行目です。「The Committee reviewed a brief report on the lack of structural similarity of...」というところで、「brief report」と書いてあります。

○山手専門委員 「brief report」でしたら短報になると思いますが、論文として成り立っているということですので、ここは「構造的類似性はないことに関し議論されている」でよいのではないのでしょうか。「短報」によって評価されているという意味だと思うのですが、もう短報自身が報告されたものということを考えれば、「構造的類似性はないことに関し議論されている。」ですっきりするのではないのでしょうか。

○三森座長 「brief report」についてレビューしたということですね。やはり何か書いておいたほうがよいような気もしますが。「短報」というか、「類似性はないことに関する報告について議論された」という感じですか。

○山手専門委員 はい。

○三森座長 松尾先生、よろしいですか。

○松尾専門委員 はい。

○三森座長 では事務局、そのような形でお願いします。

○福永評価専門官 わかりました。ありがとうございます。

○三森座長 それから、20 ページの 32 行目の「構造的類似性がない」という部分のコメントについては、21 ページでしょうか。前回もコメントがついてきましたが、「「議論」とは何ですか」と御指摘されたのは天間先生ですか。この文章でどうですか。

○天間専門委員 最初よりは随分よくなったかなと思っていますが。

○三森座長 要するに、ドーパミンergicニューロンを刺激することによって下垂体からプロラクチンが放出されたというエピジェネティックなメカニズムによるものだということで、ブチロフェノン系の物質には遺伝毒性の発がん性はない、そういうことを言いたいということですね。

よろしいでしょうか。

○廣瀬委員 やはりここはわかりにくい。言いたいことはわかるのですが、文章が、さっと読んだだけでは理解できないので、今、座長がおっしゃったようなことをもう少しわかりやすく書いたほうがよいと思うのですが。

○三森座長 38 行目から下にドーパミン云々とありますね。このことをメカニズム的に説明した上で、非遺伝毒性のメカニズムだという説明のほうがわかりやすいのではないかということですね。

どういたしましょうか。小川先生と山手先生にその辺の修文をお願いできますでしょうか。

○山手専門委員 事務局に一度ドラフトを作っていたいただければ、あと検討します。

○福永評価専門官 それでは、こちらでまた修正させていただきまして、御提示させていただきます。

○三森座長 それでは、事務局でドラフトを作っていて、小川先生と山手先生に修正していただくことにいたします。

それ以外に、生殖発生毒性は寺本先生、何かございますか。

○寺本専門委員 21 ページの 26 行目が「後肢足手骨」になってしまっているのですが、足は「中足骨」ですね。「中手骨」と「中足骨」です。

他の部分も補足してよろしいですか。

22 ページの 19 行目から 20 行目にかけて、母動物に対する影響として 2.5 mg/kg 体重/日群で体重増加量が低下したということですが、これは実は 10 mg/kg 体重/日群では影響はないのですね。なので、もしかすると 10 mg/kg 体重/日が NOAEL かもしれないのですが、JECFA の評価ではそのことに全く触れていませんので、とりあえずこれを LOAEL としたということでございます。

ただ、ADI 設定には関係しないかと思えます。

それから、23 ページの 31 行目から 32 行目ですが、N 社の資料ということで対照群と投与群の動物の胎児の数を書かれていました。これは確かに日本語の簡単なレポートというか、要約したようなものですが、そこにはこの数が書かれているのですが、いわゆる結果の部分の記載が JECFA の記載と全く違うのですね。したがって、同じ報告書を見ての評価なのかよくわかりませんので、これは削除したほうがよろしいかと思って、このようにさせていただきました。

○三森座長 寺本先生から幾つか修正の理由をお話いただきましたが、御質問はございますか。

よろしければその他の修文ということで、松尾先生、他にありましたか。この内容でよろしいでし

ようか。

○松尾専門委員 はい。

○三森座長 今までのところでなければ、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、27 ページをお願いいたします。

Ⅲ. 食品健康影響評価の 1. 国際機関の評価に (1) JECFA の評価について記載させていただいております。

前回、8 行目にありますように、「イヌを用いた感受性試験」がどの試験を指しているのかわかりづらいという御指摘がありましたので、「薬理試験」と指しております試験を記載しております。

34 行目からは、前回、舞田先生から「ラットでの「経口投与と皮下投与の比較により、……示された」という部分について、それ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この値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か」というコメントをいただきまして、2. 食品健康影響評価について理由を記載することになってございました。

28 ページから、アザペロンの食品健康影響評価についてです。

2 行目から 10 行目にかけては、遺伝毒性、発がん性に関する記載になっておりまして、先ほどの発がん性の項の修正に伴って、修正を行っております。

読ませていただきますと「アザペロンは、各種遺伝毒性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。アザペロンと同じブチロフェノン系抗精神病薬であるハロペリドール、ピモジド及びブロムペリドールでは、げっ歯類に下垂体及び乳腺の腫瘍の増加が一部報告されているが、それらはプロラクチン介在性の影響によるものと考えられている。また、アザペロンは structural alert を有しないことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断された。」

11 行目になります。「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、イヌを用いた 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。」。17 行目に飛びまして「毒性学的 ADI の設定にあたっては、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対する NOAEL が 0.63 mg/kg 体重が得られており、薬理学的 ADI の設定にあたっては、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/日と設定することが適当であると考えられた。EMEA では、ラットへの皮下投与によるノルエピネフリン拮抗作用に関する NOAEL 0.08 mg/kg 体重を ADI の根拠に用いているが、本試験は皮下投与によるものである上、経口投与と皮下投与が同程度の有効性を示したとされるデータを確かできなかったことから、この薬理学的 NOAEL は ADI の根拠に用いることはできないと考えられた。

毒性学的 ADI (0.0013 mg/kg 体重/日) は薬理学的 ADI (0.0063 mg/kg 体重/日) よりも低い値であることから、ADI の設定するにあたっては、0.0013 mg/kg 体重/日とすることが適当と判断され



た。」

34 行目から 39 行目までのこちらの記載は、今回のような中枢神経系に作用するようなお薬に関しましては動物とヒトとで種差が大きい物質であることを留意すべきではないかという御指摘を小泉委員長からいただきまして、事務局で追記させていただいたものでございます。

読ませていただきますと「なお、ヒトにアザペロンを投与した試験では、ヒトにおける鎮静に関する NOAEL 30 µg/kg 体重/日が報告されている。この試験は、観察が主観的で試験が十分に管理されていないことから、JECFA 及び EMEA は ADI の設定に採用していないが、動物を用いた各種毒性試験の NOAEL 又は LOAEL と比べると、このヒトにおける NOAEL は小さく、アザペロンの影響は種差が大きいと考えられた。設定された毒性学的 ADI はこの NOAEL に対して、23 倍の安全域を有している。」

この内容につきましては、表現等、御審議いただければと思っております。

29 ページの 1 行目から「以上より、アザペロンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。アザペロン 0.0013 mg/kg 体重/日」としております。

9 行目からのコメントは、前回、天間先生からいただいたものでございます。ただ、このコメントにつきましては、先ほどの発がん性の項の修正に伴いまして、修正させていただいている次第でございます。

また、12 行目からは松尾先生からいただいたコメントでございますが、27 ページの舞田先生からのコメントとほぼ同様でございます。こちらにつきましては、28 ページの 24 行目からのように記載させていただいております。

参考資料 2 をお願いいたします。

こちらは今回の毒性試験等の NOAEL 及び LOAEL を一覧表にしたものでございます。

先ほどの種差に関しましては、一覧表の一番右端に「ヒトにおける知見」ということで、下から 3 段目に NOAEL 0.03 mg/kg 体重/日という値を記載させていただいております。

その左隣がイヌの試験でございます。これはジャンプ箱試験になりますが、この NOAEL 0.63 mg/kg 体重/日が JECFA で ADI の根拠に用いたもの、安全係数がその下にありますように 100 となっております。

また、その左隣がラットの試験でございます。これは皮下投与によるもので EMEA が ADI の設定に用いた試験になります。

一方で、今のところの案として記載させていただいておりますものがイヌの 24 ヶ月間慢性毒性試験ということで、一覧表の左から五つ目の試験でございます。こちらの LOAEL 1.25 mg/kg 体重/日を、今回の ADI の根拠として提示させていただいております。

○三森座長 事務局から食品健康影響評価について説明がありましたが、ここにつきまして御意見、コメント等ありましたらお願いいたします。

27 ページに国際機関の評価が載っていますが、28 ページの 1 行目から食品健康影響評価についてということで、まず第 1 パラグラフでは先程、廣瀬委員から御指摘があったことに関連してきます。ここも修文ということになるかと思いますが、5 行目からの「ハロペリドール、ピモジド及びブロム

ペリドールでは、げっ歯類に下垂体及び乳腺の腫瘍の増加が一部報告されているが、それらはプロラクチン介在性の影響によるものと考えられている。」ということで、一気に飛んでいます。

通常、ドーパミンergicニューロンは下垂体に対してプロラクチンの産生を抑制しているのが正常なのですが、ブチロキノン系の抗精神病薬を投与するとドーパミンergicニューロンが刺激されて、プロラクチン産生の抑制が解除されてしまうことによってプロラクチンの血中レベルが高くなるために、下垂体、乳腺腫瘍が誘発されるということなのです。その辺のことをもう少しわかりやすく書いたほうがよろしいという廣瀬委員の御指摘に従って、ここも事務局で修正をお願いいたします。

○福永評価専門官 わかりました。

○三森座長 あとは、11 行目から毒性学的な ADI と薬理的な ADI の記述が記載されていて、31 行目で毒性学的 ADI が低いということで、こちらをとりたいということでございます。

最後の 34 行目からについては、ヒトでの鎮静に対する NOAEL のことが気になるということで、こういう文章を事務局が追加したということでございますが、28 ページの 11 行目以降でコメント等ありましたらお願いしたいと思います。

論理性からいきますと、先ほどの毒性学的な ADI と薬理的な ADI は、前回御議論いただいたことで皆さんは御了承いただいていると思いますが、最後の 34 行目からのこのような内容でよろしいでしょうか。先ほど事務局から説明がありました参考資料 2 です。この表の一番右側がヒトにおける知見で、NOAEL が 0.03 mg/kg 体重/日でございますが、毒性学的な ADI の根拠になったのは表の左から五つ目のイヌの 24 ヶ月慢性毒性試験、この LOAEL が 1.25 mg/kg 体重/日、これに対して安全係数 1,000 を適用して、ADI が 0.0013 mg/kg 体重/日という形になりまして、ヒトでの NOAEL よりももっと下の値であるということです。23 倍の安全域があるという記載ですが、いかがでしょうか。

次のページは最終的に ADI 設定になりますので、ここでヒトでの鎮静について追記して、それでも安全域は 23 倍ぐらいあることを強調しておくべきだということで文章が追加されたそうです。

どなたか、よろしいでしょうか。御異論なければ、この形で進めさせていただきたいと思います。

その他、今回、修文が必要なところが 2 カ所、下垂体、乳腺腫瘍のプロラクチン介在性の影響についてですが、ここについては小川先生と山手先生に修文していただいたものを私の方で確認します。座長一任ということでよろしいでしょうか。事務局、その方向性でよろしいのでしょうか。

○関谷課長補佐 そのようにお願いできればと思います。

○三森座長 では、その文章は、今、申し上げたような形で座長に一任とさせていただきます。

そういうことで、御議論いただきました結果をまとめさせていただきます。

部分的な修正がありますが、アザペロンに係る食品健康影響評価については、ADI として 0.0013 mg/kg 体重/日を採用することが妥当と考えられるということで、資料 2 をもとに報告書を作成させていただきます。

場合によりましては、また各専門委員に必要な応じて御意見を賜ることもあるかと思いますが、そのときはよろしくお願いいたします。

事務局、作業をお願いいたします。

○福永評価専門官 わかりました。

本日御意見いただきました内容につきましては、座長に御相談させていただきながら事務局で内容を修正させていただきまして、各委員の先生方に御確認いただきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

本案につきましては委員会に報告後、意見、情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 それでは、次の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、資料3について御説明いたします。

こちらはキシラジンの食品健康影響評価になります。

前回、対象動物用医薬品の概要、薬物動態試験、遺伝毒性試験、発がん性試験を中心に御説明しておりますので、今回は、前回御説明していないところ、又は変更点を中心に説明させていただきます。他、前回資料要求とされた事項等について御検討いただきたいと思っております。

まず、3ページをお願いいたします。

審議の経緯でございますが、前回、年代等が間違っておりまして、大変申しわけありません、こちら2006年の日付に修正させていただいております。

次に、9ページをお願いいたします。

22行目からの代謝物の化学式につきましては、石川さと子先生よりイタリック等の修正をいただいております。

10ページをお願いします。

薬物動態に関しては前回御説明させていただいておりますが、10行目からのラットの試験につきましては、前の内容ですと少しわかりづらいという御指摘を松尾先生からいただきまして、頭金先生から記載のとおり修文をいただいております。

11ページをお願いいたします。

2行目の2,6-キシリジンの図です。石川さと子先生から、メチル基が記載されているものに差し替えということで別の図をいただいたのですが、今回うまく印刷できませんでした。次回までに評価書に写るようにしたいと思っております。

12ページをお願いいたします。

1行目から馬の代謝試験についての記載がございますが、この記載につきましても松尾先生からわかりづらいという御指摘をいただきまして、頭金先生から御修文いただいております。事務局の訳が良くなかったということもございまして、御迷惑をおかけしまして申しわけありませんでした。

次に、20行目からの残留試験になります。

こちらは前回、御説明していない部分ですので、説明させていただきます。

21行目から、羊及び牛を用いた残留試験になります。

羊に過用量、牛に推奨用量のキシラジンを筋肉内投与しておりまして、投与部位と投与部位から離れた筋肉中のキシラジンの残量を調べております。

25 行目から、結果ですが、羊において投与量の 1/3 が投与 10 分後の投与部位に見られたが、投与 20 時間後にはわずかな量まで低下したということ、それから、投与部位から離れた筋肉では投与 20 ～40 分後に最大値が検出されたとなっております。また、牛につきましては、いずれも投与 24 時間後に全く検出されなくなったということでございます。

31 行目からは子牛、乳牛を用いた残留試験になります。

こちらはチアジン環標識のキシラジンをを用いております。総残留濃度につきましては、13 ページの表 3 に記載しております。

12 ページの 36 行目でございますが、「投与 10 時間後の肝臓及び腎臓からは未変化体キシラジンは検出されなかった」とございます。こちらの修文につきましては、頭金先生からいただいております。

総残留濃度の脚注につきましても、同じく頭金先生からいただいております。

13 ページの 8 行目からは、牛にフェニル環標識のキシラジンを投与した試験になってございます。結果が表 4 にございますが、総残留濃度は筋肉、脂肪では投与 1 日後には 8  $\mu\text{g eq/kg}$  未満となっております。肝臓、腎臓については投与 6 日後でも 29、10  $\mu\text{g eq/kg}$  と、それぞれ残留している状況でございます。

21 行目からは、牛に標識していないキシラジンを投与した試験でございます。

23 行目から結果でございますが、各組織を調べた結果、いずれの試料中にもキシラジンは検出されなかったということでございます。

14 ページをお願いします。

1 行目から、同様の牛の試験が行われておりますが、こちらでも、いずれの試料中にもキシラジンは検出されなかったということでございます。

6 行目からは、フェニル環標識のキシラジンをを用いた試験でございますが、こちらは乳汁中の総残留濃度とキシラジン濃度を調べてございます。

結果は表 5 にございますが、投与 3 日後には定量限界未満となっております。

表 5 の投与日、午後、1 回目というところに乳汁中の総残留濃度として 46.2、63.4  $\mu\text{g eq/L}$  とございますが、この中のキシラジンの濃度は 2～21  $\mu\text{g/L}$  の範囲ということで、低くなっているという結果でございます。

17 行目から、また別の試験でございます。こちらは非標識のキシラジンをを用いた残留試験ですが、乳汁中の残留が調べられております。1 回目の搾乳では 3/6 例で検出されておりますが、それ以降についてはすべて定量限界以下という結果でございます。

23 行目からも乳汁中について調べた試験ですが、これについては、キシラジンは全く検出されなかったという結果でございます。

31 行目は、頭金先生から「残留マーカーについての記載がありません。代謝を受けやすく、未変化体がほとんど残留しないので、残留マーカーを指定する必要があるのではないのでしょうか。この点は 2,6-キシラジンの生成と関連しますか？」というコメントをいただいております。

今回の試験では、残留マーカーについて事務局の案として御提示できませんでしたが、次回までに

は頭金先生、山崎先生に御相談させていただきまして、検討したいと考えております。

15 ページをお願いいたします。

こちら前回御説明しておりますので、修正した部分を中心に御説明させていただきます。

18 行目につきましては、石川さと子先生から修正をいただいたものでございます。

16 ページをお願いします。

4 行目から 2,6-キシリジンの遺伝毒性試験が行われております。

復帰突然変異試験につきまして、表 8 に下線を引いている部分がございますが、この試験につきましては、前回、能美先生より御紹介いただきました文献をもとに、新たに追記してございます。*in vitro* の復帰突然変異試験で、陰性という結果になってございます。

また、表の脚注の修正等につきましても石川さと子先生からいただいております。

17 ページをお願いします。

8 行目から、急性毒性試験です。こちらは前回、御説明していない部分になります。

まず、各種動物におけるキシラジンの LD<sub>50</sub> を表 10 に示しております。

17 行目から、イヌにおける LD<sub>50</sub> を記載させていただいております。こちらは表と重複しますので、よろしければ 17 行目、18 行目の記載は削除させていただければと考えております。

19 行目はイヌに常用量の 10 倍量を投与した試験ですが、こちらでは、4 例中 2 例が死亡し、死亡しなかった動物は痙攣、意識消失及び呼吸抑制障害が出たようですが、後遺症なく回復したという結果になってございます。

23 行目からはネコの試験ですが、23、24 行目の LD<sub>50</sub> の記載につきましては表にありますので、同様に削除させていただきたいと思っております。

25 行目です。ネコに 10 mg/kg 体重を静脈内に投与した試験ですが、こちらは痙攣が見られたということでございます。

18 ページをお願いいたします。

ネコに常用量の 10 倍量を静脈内投与した試験でございます。こちらイヌと同じような結果となっております。

5 行目からは、馬にキシラジンを投与した試験です。静脈内投与した場合には死亡が見られております。また、静脈内投与では 24 時間、筋肉内投与では 48 時間で投与に関連した影響から回復したという報告でございます。

10 行目では、0.5~2.8 mg/kg 体重で馬に静脈内に投与すると、予期しない死亡が報告されたということでございます。

12 行目からは、1.5~3 mg/kg 体重を馬に投与した試験でございますが、こちらでは致死は見られなかったということでもあります。

14 行目に 2~3 mg/kg 体重を馬に筋肉内投与したときの事例として、当初、原案では「何ら問題はなかった」と記載しておりましたが、松尾先生から不明瞭な記載ぶりではないかという御指摘がありましたので、原文を確認しましたところ、鎮静以外のものは見られていないということでしたので、「臨床症状に有害な変化は認められなかった」という表現にさせていただいております。

また、馬に皮下投与した場合には興奮、異常反応が認められたという報告もあるということでございます。

18 行目からは、牛に対しての試験でございます。

19 行目、牛に 0.2 mg/kg 体重の筋肉内投与した例では心停止が見られましたが、その個体はその後、回復したという報告でございます。

また、23 行目では牛の静脈内投与試験で品種を比べていますが、Hereford 種の方が速やかに横臥、回復も遅かったことが報告されております。

26 行目、最も感受性の高い牛では最小致死量は最大推奨用量の約 3 倍量、すなわち 0.9 mg/kg という報告になってございます。

29 行目からは、2,6-キシリジンの急性毒性試験について記載させていただいております。

現時点では、キシラジンの代謝物として 2,6-キシリジンが生成される可能性があると考えられておりますので、このまま評価書にも記載させていただいております。

こちらの LD<sub>50</sub>につきましては、表 11 のとおりでございます。

19 ページをお願いいたします。

こちらは亜急性毒性試験になります。こちらも前回御説明していないので、説明させていただきます。

3 行目から、ラットを用いた 4 週間の亜急性毒性試験として記載させていただいております。

ただ、14 行目にありますように、こちらは公表文献の記載を引用してきたものです。また、通常の亜急性毒性試験と異なり血液学的及び血液生化学的検査、あるいは限られた病理組織学的検査ということもありますので、事務局側では「参考データ」と記載させていただいております。山手専門委員からは「了解です」というコメントをいただいております。

内容ですが、9 行目、剖検で甲状腺肥大が見られておりまして、組織学的検査でも甲状腺濾胞上皮細胞の肥大、あるいは濾胞腔が狭くなっているという所見、濾胞のコロイド内容物が減少し、エオジンにわずかに染色されております。

この試験では、キシラジンと 2,6-キシリジンの血漿中濃度も調べておりまして、そちらは検出限界以下という報告でございます。

19 行目からは、ラットを用いた 32 週間の亜急性毒性試験となります。混餌投与で行っておりまして、22 行目の血液学的検査については、こちらに記載されている項目のみが行われております。

24 行目の死亡数につきましては、参考にしました概要が間違っておりまして、原文に沿ったものに差し替えさせていただきたいと思っております。死亡の総数は変わりません。100 ppm 及び 250 ppm 群の雄で体重増加量が少ない傾向が見られておりまして、500 ppm 群の雌に体重増加の有意な低下が見られております。

また、29 行目にありますように、尿細管上皮細胞の脂肪変性が見られておりまして、これらは重度の感染症によるものと考えられております。

この試験につきまして、20 ページの 4 行目に「事務局より」と記載させていただいておりますが、JECFA では NOAEL を求めながらも、感染症が見られたという理由で「信頼性は疑問である」とい

う評価をしております。EMEA では、血液学的検査が不足していること、病理組織学的検査も限られていること、あるいは感染症が見られたことを理由に、「NOAEL は設定できなかった」としております。

今のところの案としましては、19 ページの 32 行目から 33 行目にありますとおり、感染症に罹患していることと血液学的検査が十分に行われていないということで、「NOAEL は求められなかった」という案にしております。

こちらにつきましては、山手専門委員から「了解です」というコメントをいただいております。また、修文につきましては天間先生からいただいております。

20 ページの 10 行目から、イヌを用いた 13 週間の亜急性毒性試験でございます。こちらは混餌投与で行われています。

見られた影響としましては、20 行目にございますが、最高用量の 100 ppm まで投与しても毒性作用は認められなかった。これ以上の用量については、イヌが経口摂取を拒否するため検討されなかったということでございます。

この試験につきまして、28 行目に「事務局より」と書かせていただいておりますが、JECFA では、この試験については NOAEL を 3 mg/kg 体重/日と設定しております。一方、EMEA では飼料中のキシラジンの含有量、均一性、安定性が確認されていないことから実際の投与用量が不明であること、イヌにおける治療用推奨投与量は非経口だが 1~3 mg/kg であるということで、最高経口投与量 3 mg/kg までの薬理学的影響が記載されていないこと等を理由に、「明確な NOAEL は導き出せなかった」としております。

26 行目、事務局の今のところの案としましても、EMEA と同様のことを理由に「NOAEL は求められなかった」ということで記載させていただいております。

山手専門委員からは、「了解です」というコメントをいただいております。

21 ページをお願いいたします。

イヌを用いた 14~16 週間亜急性毒性試験になります。

この試験は、ゼラチンカプセル経口投与で行われております。投与量は記載のとおりでございます。

7 行目に一般症状について記載されておりますが、100 mg/kg 体重/日群で投与後すぐに無気力及び筋肉衰弱が見られております。また、同様の所見が 25 mg/kg 体重/日群にも見られております。

14 行目にございますが、病理組織学的検査では 100 mg/kg 体重/日群で肝臓の脂肪変性及び肝細胞壊死、腎臓の脂肪蓄積及び尿細管上皮の壊死が見られております。この所見は、25 と 50 mg/kg 体重/日の投与群では見られておりません。

この試験につきましても、20 行目から記載しておりますが、JECFA では、対照群がないこと、各群の動物数が少ないこと、試験計画が不備であるということで、不十分な試験という位置づけをしております。EMEA も同様の理由、それから血液生化学的検査及び病理組織学的検査が限られていることを理由に「NOAEL の設定はできなかった」としてしております。

これらを受けまして、現時点の案でございますが、対照群が設定されていない、病理組織学的検査が肝臓及び腎臓のみであることを理由に、NOAEL は求められなかったという記載にしております。

山手専門委員からは「了解です」というコメントをいただいております。

2,6-キシリジンの毒性試験についても、26 行目から記載させていただいております。

ラットを用いた試験が行われております。

一つ目の試験では、31 行目にありますように、脾臓のヘモジデリン沈着症の有意な増加が見られております。

また、35 行目では 2,6-キシリジンの強制経口投与、4 週間のものが行われておりまして、22 ページの 1 行目にありますように、体重増加量の低下、ヘモグロビンの減少、肝腫大が投与に関連した影響であったという結果が出ております。

5 行目からは、1 週間の強制経口投与の後に 3 週間の連日投与を行った試験でございますが、やはり体重増加量の低下、肝腫大が見られております。この肝臓の組織については、電子顕微鏡で見ているということですが、肝臓の滑面小胞体の増殖が見られております。

15 行目から、2,6-キシリジンの混餌投与の試験が行われております。

投与期間としては 3~6 ヶ月間ということですが、この試験では 25 %の体重減少、貧血、病理組織学的変化を伴わない肝腫大、脾臓のうっ血、腎毒性が見られてございます。

20 行目からは、2 週間の亜急性毒性試験の結果でございます。

26 行目にございますように、310、620 mg/kg 体重/日の投与量の雄で汎発性白血球増多症、有核赤血球数の増加が観察されております。

また、31 行目にありますように、雌でも軽度の不同赤血球症、変形赤血球症及び多染性赤血球症が見られております。

この試験につきましては NOAEL が求められておりまして、80 mg/kg 体重/日とされております。

ただ、ここで 160 mg/kg 体重/日についての記載がなかったということで松尾先生から御指摘をいただきまして、「160 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に 10 %以上の体重低下が認められたことから、」と追記しております。

その他の修文につきましては、天間先生、山手先生からいただいております。

22 ページの 37 行目からは、13 週間の亜急性毒性試験が行われております。

結果は 23 ページの 3 行目にありますが、白血球の有意な減少を含む投与に関連した血液学的影響が見られたということでございます。それ以外にも、肝臓の比重量あるいは脳重量に対する肝臓、腎臓の比重量が増加したということで、この試験における NOAEL として 20 mg/kg 体重/日としております。

修文は、天間先生からいただいております。

また、14 行目からはイヌを用いた試験ですが、こちらは 10 mg/kg 体重/日以上で嘔吐や高ビリルビン血症、低タンパク血症が見られて、なおかつ投与量の増加に伴って重症度が増した肝臓の脂肪変性が見られたということでございます。

こちらの修文につきましても、天間先生と山手先生にいただいております。

○三森座長 ただ今、事務局からキシラジンについて、前回審議していなかった残留試験以降、急性毒性、亜急性毒性試験と追加の変更点について説明がありましたが、ここまでについて、何かござい



ますか。

今回は残留試験の 12 ページから御審議いただくことになっております。既に修正が入っておりますが、頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 修正していただいている箇所は説明のとおりです。残留マーカースにつきましては、この剤の ADI が設定できるかどうかによると思いますが、設定できるのであれば、親化合物は非常に代謝を受けやすいということがありますので、残留マーカースを指定する必要があるのではないかとコメントを出させていただきました。

○三森座長 事務局、何かございますか。

○福永評価専門官 今回、残留試験のデータを見た限りでは、どのように表現してよいのかということがあったのですが、頭金先生と山崎先生に御助言いただきながら、検討させていただきたいと考えております。

○三森座長 ADI を設定することになった場合は、一応残留マーカースについても検討しておかなければいけないということですか。

○福永評価専門官 検討する必要はあるかと思います。

○三森座長 MRL のことになりますね。

○福永評価専門官 MRL がどのようにされるかということにも関係してくるのではないかと思います。

○三森座長 本日の議論を踏まえた上でということになりますね。

○福永評価専門官 そうですね。

○三森座長 残留試験は頭金先生からコメントがありましたが、その他、ございませんでしょうか。

ないようでしたら、15 ページからの遺伝毒性試験でございますが、結論的には 17 ページの 4 行目から 6 行目になります。

○能美専門委員 このような形でよろしいと思います。2,6-キシリジンにつきましては、遺伝毒性が疑われるという結論だと思います。

○三森座長 その親化合物のキシラジンについては、遺伝毒性は示さない。一方、代謝物の 2,6-キシリジンについては、遺伝毒性はある、という結論ですね。

○能美専門委員 はい。

○三森座長 急性毒性試験から亜急性毒性試験ですが、キシラジンと 2,6-キシリジンを含めて御意見いただけたらと思います。

コメントいただいた山手先生、19 ページのラットの 32 週間亜急性毒性試験について、感染症によるもの云々というところですが、これはもうよろしいのでしょうか。

○山手専門委員 この試験もそうですが、それ以外の試験もかなり評価できない内容があつて、これで本当に毒性試験がきちっと評価できるのかなというのが危惧する点です。それ以外にも幾つか、亜急性試験で事務局から NOAEL を設定できないということも含めて記載されていますが、確かに、評価できるに足る十分なデータがないなというのが印象です。

○三森座長 小川先生、よろしいでしょうか。

○小川専門委員 このラットの 32 週間亜急性毒性試験については、感染症が非常にひどいといったことが書いてあるのですが、非常に古いデータでして、むしろこういう理由を述べて残しておくか、削除してしまったほうがよいのか。他の試験がたくさんあるのであれば削除してしまいたいところですが、種差がかなりあるということで、ラットの試験といっても限られてしまうので、このような形で残さざるを得ないのではないかと考えます。

○三森座長 キシラジンについては、この後、遺伝毒性に問題がないという形で進んだ場合、ADI 設定となりますが、毒性試験として ADI のもととなる NOAEL を、どれに特定するかという、反復投与毒性試験では、適切なものはないということになります。ほとんど NOAEL が求められないという形で、今のところ、信頼できるキシラジンの毒性試験はないという理解でいるということになりますでしょうか。

○小川専門委員 そうですね。生殖発生毒性のデータしか使えるものがないのかなと思います。

○三森座長 その他、天間先生、松尾先生で修文か何かございますか。

○廣瀬委員 すみません、細かいところですが、19 ページの 22 行目の「血球分化」は「分画」のことだと思います。それから、その後の「differential boold」はスペルが違ってきます。

○三森座長 「blood」ですね。

○福永評価専門官 申しわけありません、修正いたします。

○廣瀬委員 もう一つ、20 ページの 25 行目、「キシラジンの含有量、均一性及び安全性」になっていますが、これは「安定性」です。よろしくをお願いします。

○三森座長 19 ページの 22 行目ですが、「differential blood picture」は白血球百分比ですね。血球分化ではないので、これは白血球百分比ですすね。いいですね。

○山手専門委員 よいと思います。

○福永評価専門官 修文いたします。

○三森座長 それと、20 ページの 25 行目は「均一性及び安定性についても」に修正ということですか。

○小川専門委員 23 ページの上から 4 行目に「80 mg/kg 体重/日以上投与群では、WBC の百分率の減少」とありますが、ここは「リンパ球の百分率の減少」だと思いますので、御確認をお願いします。

○三森座長 「白血球」ではなくて「リンパ球」なのですか。

○小川専門委員 はい。それで分葉核好中球が上がっているという所見だったと思います。

○三森座長 では事務局、そのように修正してください。

○福永評価専門官 ありがとうございます。

○三森座長 他、よろしいでしょうか。

ないようでしたら、23 ページの 22 行目、慢性毒性及び発がん性試験をお願いします。

○福永評価専門官 ここからは前回御説明している部分になりますので、修正点のみ御説明させていただきます。

まず 35 行目ですが、DHPN の英名の一部の表記を間違えておりましたので、石川さと子先生より修文をいただいております。

それから 24 ページの表 13 につきまして、当初「扁平細胞がん」と記載させていただいております。

したが、「扁平上皮がん」ということで山手先生から修文いただいております。

また、18 行目に「0.05～0.20 µg/mL」と濃度を書いておりますが、どの濃度かわかりづらいということで、「(血漿中濃度)」という修文を天間先生からいただいております。

29 行目から次のページの頭にかけても、天間先生から修文をいただいております。

25 ページの 14 行目につきましては、「投与」が二つ重複しておりましたので、山手先生から修文いただきました。

23 行目につきましては、松尾先生からいただいたものでございます。

26 ページの 16 行目からの試験の修文につきましては、天間先生と山手先生からいただいております。

27 ページの 14 行目から、IARC のリスクについての記載ですが、この置き場所をどのようにしたらよいか事務局から御相談させていただいております。これにつきまして石川さと子先生から、まず「なお、」という部分をとって、この場所のまま単独で、参考情報として項目をつくって記載したらいかがでしょうかというコメントをいただいております。

次に 19 行目から、生殖発生毒性試験になります。

20 行目にありますように、二世世代繁殖毒性試験は行われておりません。発生毒性試験が以下のとおり実施されております。

この試験は妊娠ラットを用いたキシラジン塩酸塩の強制経口投与が行われておりまして、投与は器官形成期の妊娠 6～15 日に行われております。

結果ですが、16 mg/kg 体重/日群のみに眼瞼の部分的閉鎖及び活動低下が観察されております。また、運動失調及び平伏姿勢も散見されたということでございます。また、母動物の増体量の軽度な低下、胎児の平均体重の低下が見られております。胎児の外表、内臓及び骨格検査に投与による影響は見られなかったということで、31 行目にありますように、本試験の NOAEL は 4 mg/kg 体重/日であると考えられたとしております。また、催奇形性は見られなかったということでございます。

33 行目から、一般薬理試験でございます。

まず一つ目として、鎮静作用に対する記述でございます。

鎮静作用に対する必要な用量には種差があるということで、表 15 に記載させていただいております。表 15 では山羊で、静脈内で 0.01～、筋肉内でも 0.05～という一番低い値が出ておりますが、牛、羊、山羊は全般的に他の動物に比べて低いことがわかるかと思えます。

27 ページの 39 行目、種差についての記載ですが、動物種差は顕著で、牛が最も感受性が高く、馬、イヌ及びネコと同等の鎮静作用を得るのに必要な用量は約 1/10 ということで、牛で感受性が高いことが示されております。

28 ページの 6 行目から、ネコにおける特徴である散瞳について記載しております。この作用機構に関しては後シナプス  $\alpha_2$  受容体の活性化による虹彩の副交感性緊張に対する中枢性の抑制によるものということでございます。

10 行目からは、体温調節についての記載でございます。ネコにおいては鎮静あるいは鎮静回復後において高体温や低体温症によりかかりやすくなるということ、子馬に関しては体温下降反応を示す

ということ、牛に対する体温調節効果は変動的ということでございます。

こちらの修文につきましては、松尾先生からいただいております。

15 行目から、循環器への影響ということで、心拍数の減少あるいは血圧に対する種々の影響が見られてございます。特に 17 行目にありますように、キシラジン誘導性の不整脈というものは馬で見られておりまして、洞房及び房室ブロックによるものということでございます。この不整脈はイヌでも報告されているようですが、羊では起こらないということでございます。

19 行目の後ろから 21 行目に関しましては、「投与経路により影響される可能性が考えられた」という JECFA の記載をそのまま持ってきておりますが、同じ投与経路で牛と馬とを比較しての話ですので、原文があるようでしたら、そちらを確認して修正させていただきたいと思っております。

こちらにつきましては天間先生と松尾先生から修文をいただいております。

23 行目から、呼吸器系への影響ですが、キシラジンの呼吸あるいは酸-塩基平衡、血液ガス分圧に対する作用は、動物種、麻酔の組み合わせによって異なるということで、特に牛では呼吸数の低下を引き起こし、pH の上昇、代謝性アシドーシスを伴うということでございます。イヌでも呼吸数は低下するというのですが、pH や酸素分圧、あるいは二酸化炭素の分圧は影響されないということでございます。馬の呼吸数に対する作用の報告は一致しておりません。

こちらの修文につきましては、松尾先生からいただいております。

29 ページの 1 行目からは、血液生化学項目への影響でございます。

2 行目にありますように、キシラジンによって高血糖症が誘導されるということでございます。血中グルコース濃度の増加はインスリン濃度の低下を伴っていたということで、3 行目にありますように、馬では糖尿を伴わない尿量増加を伴っているということです。馬の新生児に投与した場合は高血糖症にはならないということで、この高血糖の作用は、インスリン分泌阻害を引き起こす膵臓  $\beta$  細胞の  $\alpha_2$  アドレナリン受容体への直接作用によるものと考えられております。

こちらの修文につきましては、松尾先生と天間先生からいただいております。

また、8 行目ですが、山羊に投与した場合、血清生化学的あるいは脳脊髄液の変化が見られております。

また 12 行目、牛及びイヌにおいて赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンは、投与により有意な低下を示したが、その作用は可逆的であったということです。

15 行目から、消化器系への影響でございます。

反芻動物における影響としましては、腸の運動性の低下、消化管通過時間の延長、反芻胃の収縮抑制が見られているということでございます。

また、25 行目ですが、イヌ、ネコの場合には消化管通過時間の短縮、嘔吐が見られまして、この嘔吐は延髄の最後野（嘔吐に対する化学受容器トリガー領域）に存在する  $\alpha_2$  アドレナリン受容体に対する作用によるものと考えられたということでございます。

30 行目からは、イヌ、牛及び馬の忍容性試験について記載されておりますが、33 から 34 行目にありますように、試験計画、動物数、投与量等、これらに関して十分なものではないという報告になってございます。

38 行目からは、イヌにおける忍容性が調べられております。歯科学的研究の一環として 2 mg/kg 体重を 2 年間筋肉内投与したもので、ケタミンも併用されたということですが、結果としましては、30 ページの頭にありますように、一過性あるいは軽度の痙攣様発作が認められたのみという報告でございます。

4 行目から、ヒトにおける知見でございます。

キシラジンはヒト用医薬品として認可されておりませんが、ヒトにおける投与事例が報告されてございます。内容は、表 16 にまとめております。

こちらの表で見られる特徴としましては、昏睡あるいは無呼吸、傾眠、心拍数の減少、不整脈、低血圧といったものがほとんどの例で見られております。

31 ページでございます。

二段目のカラムの「本態性高血圧症の患者 6 名」という事例が、この投与事例の中で最も低い用量でのヒトへの影響として記載されております。投与量の範囲としては、0.17~0.3 mg/kg 体重相当の単回経口投与ですが、影響としては、血圧、心拍数の低下が見られたということでございます。

31 ページの 2 行目から、その他の知見ということで、免疫毒性試験について書いてございます。

4 行目ですが、免疫学的特性に関する特別な試験は行われておりません。イヌを用いた経口反復投与試験で 43 mg/kg 体重まで投与しておりますが、免疫毒性影響の兆候も観察されなかった、馬についても、静脈内投与しても血清  $\gamma$  グロブリンレベルに変化はなかったということですが、イヌに筋肉内投与した場合に、一部、皮下の肥満細胞の脱顆粒が観察されたという報告がございます。

感作能に関しては、評価されてございません。

11 行目からは、代謝物とされる 2,6-キシリジンについての試験を追加させていただいております。

12 行目、ネコ及びイヌにおけるメトヘモグロビン血症の試験結果が記載されております。ネコ、イヌに 2,6-キシリジンあるいは N-アセチル-2,6-キシリジンを投与して、メトヘモグロビン血症がどの程度誘起されるのかを見ております。2,6-キシリジンの場合は 10 %のネコにメトヘモグロビン血症を誘起するということですが、イヌでは影響は見られなかったというものです。

17 行目は、2,6-キシリジンをネコに静脈内投与した試験です。こちらでは、平均メトヘモグロビン濃度は 7 %ぐらいであったということでございます。投与前の通常濃度は約 1 %ということでございます。

22 行目は、ヒト患者における 2,6-キシリジン-ヘモグロビン付加体濃度についての知見でございます。

2,6-キシリジン-ヘモグロビン付加体は、リドカインを投与すると濃度が上がることが知られているということで、この記載がなされております。ただ、リドカイン暴露が不明の患者でも一部見られておまして、27 行目にありますように、タバコの煙など、そういったものがございまして、恐らく環境的なもの、あるいは実際にリドカイン暴露があったということで医原性のものが考えられるということでございます。

32 ページの 3 行目ですが、心疾患の患者にリドカインを静脈内投与して、メトヘモグロビン血症がどの程度みられるかを調べております。1 mg/kg 体重のリドカインを投与した 15 分後に 0.5

mg/kg 体重のリドカインを投与しておりますが、これらを投与した患者のメトヘモグロビン濃度は有意に上昇しているが、その増加はそれほど高くないものであったという報告でございます。この試験では、2,6-キシリジン代謝物の役割については言及されていないということでございます。

○三森座長 生殖発生毒性試験から、その他の知見についての説明がありましたが、ここまでのついて、御意見、コメント等ありましたらお願いします。

まず、生殖発生毒性試験ですが、寺本先生。

○寺本専門委員 データとしては非常に不足しております。特に生殖毒性試験、2 世代繁殖毒性試験がありませんので、大幅に足りないかと思えます。

○三森座長 そうすると、今回の毒性試験のデータでは、発生毒性試験の NOAEL、4 mg/kg 体重/日が一番低い値ですね。

○寺本専門委員 ただ、この記載を見ていただくとわかるように、体重ですとか一般状態、そういったものを指標にした取りまとめということですので、他に一般毒性のデータがあった上でということであれば、それなりに評価できると思いますが、これのみではかなり足りないかと思えます。

○三森座長 一般薬理試験ですが、ここについて御質問ございますか。

天間先生、松尾先生から何かございますか。

○松尾専門委員 一点だけ。自分自身が確認できていないのですが、29 ページの 39 行目、「本試験は歯科学的研究の一環として実施された」これがどういう意味か理解できなかったのです。もとのところを自分自身、当たらなかったのですが、どういうことなのか説明をお願いできれば。

○福永評価専門官 この試験ですが、純粋な忍容性試験として行われたものではなくて、歯科治療を行うときにどの程度麻酔をしたらよいのかといったことを調べた試験もとにしております。したがって、通常の忍容性試験ではないので記載したほうがよいのか少し迷ったのですが、一応 2 年間筋肉内投与している試験ということで、記載させていただいております。

○三森座長 他、いかがでしょうか。

○石川整専門委員 細かいことですが、表 15 のタイトル「種々の動物におけるキシラジンの投与量」と書いてあるのは、これは「種々の動物の鎮静に必要とされるキシラジンの投与量」のほうがよいのではないかと思います。

○福永評価専門官 修正させていただきます。

○三森座長 その他、ございますか。

ないようでしたら、事務局、続きをお願いします。

○福永評価専門官 32 ページの 12 行目から、食品健康影響評価になります。

1. 各国際機関における評価として、14 行目、JECFA の評価でございます。

JECFA は、遺伝毒性発がん物質である 2,6-キシリジンがキシラジンの代謝物であると結論づけておりまして、キシラジンについては、ADI は設定できないという判断をしております。

18 行目からは EMEA の評価でございます。

EMEA では、利用可能な薬理、毒性試験が余りにも限られていたため、薬理的又は毒性学的 ADI は設定できなかったとしております。キシラジンの薬理的影響は、最も感受性の高い動物種

である牛において 16 µg/kg 体重という非経口投与量で見られたと報告されております。ヒトでは、最初の薬理学的影響が 170 µg/kg 体重の経口投与量で誘起され、最初の急性毒性影響が 700 µg/kg 体重の経口投与量で生じたとあります。

ここまでは毒性について触れておりますが、24 行目からは残留基準値に言及しておりまして、26 行目からありますことを理由に、MRL を設定しておりません。

読ませていただきますと、まず、「キシラジンは、不定期に少数の個々の動物に使用される。投与された動物は投与中あるいは直後にと場に送られる可能性は低い。牛組織及び乳汁中のキシラジンは、非常に速やかに広範に代謝され、また、非常に速やかに排泄される。牛組織及び乳汁中のキシラジンは、非常に速やかに消失し、牛由来の食品中の残留物は、投与後初日の時点で既に消費者が懸念する可能性のある量を十分に下回る。2,6-キシリジンは牛の尿、組織及び乳汁中に見られず、チアジン環及びフェニル環の開裂又はチアジン環の分解に由来する代謝物は牛の組織及び乳汁中に存在しない。」。このようなことから、EMEA では、牛で 2,6-キシリジンは生成されないというデータをもって、このような判断をしております。

ここで、参考資料 3 をご覧ください。

前回、評価に当たりまして代謝の試験、それから 2,6-キシリジンの遺伝毒性についてまず評価が必要ではないかということでございましたので、各御担当の先生方に御相談、御確認いただきまして、キシラジンの食品健康影響に当たり必要と考えられる資料をまとめさせていただいております。こちらは、リスク管理機関に資料を求めたいとしているものでございます。

1. キシラジンの代謝試験についてですが、【試験要求の背景】としましては、ラット、牛、馬を用いた試験で 2,6-キシリジンが検出されたり、あるいはされなかったという報告があるという状況を書いております。

また、二つ目のパラグラフにあります、第 137 回の審議ではラット、馬に用いた投与量が牛よりも高いこと、それから、牛でも高用量の投与量であれば 2,6-キシリジンが生成される可能性があるのではないかということ、それから、牛を用いた代謝試験よりも馬を用いた代謝試験、こちらでは 2,6-キシリジンが検出されているのですが、こちらのほうが新しいこと、また、2,6-キシリジンには揮発性があること、こういったことが原因で、牛を用いた代謝試験の分析法では 2,6-キシリジンが検出できなかった可能性があるのではないかと指摘されています。

したがって、要求事項 1 としまして、1998 年及び 2001 年の「2,6-キシリジンは生成されない」とした牛の代謝試験の再考察をしたらどうかという内容でございます。

読ませていただきますと、「2000 年に実施されたラットを用いた単回強制経口投与毒性試験、1999 年に実施されたラットを用いた 52 週間混餌投与毒性試験、1973 年に実施された乳牛を用いた代謝試験及び 2004 年の馬を用いた試験において 2,6-キシリジンが検出されている。

投与量、単回あるいは反復投与及び分析方法の違いや 2,6-キシリジンは揮発性があることなどの特性を踏まえた上で、1998 年の子牛を用いた代謝試験及び 2001 年の乳牛を用いた代謝試験のデータについて再考察し、低用量の単回投与条件下の知見をもとにキシラジンの代謝物として 2,6-キシリジンは生成されないとする妥当性を示すこと。」

(2) としては、これらの妥当性が示せない場合は、その妥当性を示せない理由を考慮した上で、適切と考えられる試験設定で代謝試験の実施を検討してくださいということ。

この後段の「高用量あるいは……予測される」という一文につきましては、(1) と重複してございますので、削除させていただきたいと考えてございます。

「なお、」以下でございますが、(1) 及び(2) の要求事項につきましては、後ほど説明させていただきますが、別途資料を要求している遺伝毒性試験の結果によって 2,6-キシリジンの遺伝毒性が否定されるような場合は、閾値があるということで、2,6-キシリジンが残留したとしてもキシラジンの ADI 設定が可能になるということで、この対応は必要ないということでございます。

こちらの試験に関しまして、山崎先生からコメントをいただいております。

読ませていただきますと、「低用量の単回で検出されなかった点を根拠に毒性/安全性に直結する懸念を否定するには無理があります。大量あるいは反復で懸念の何段階にも及ぶ代謝物が生成されることが予想されます。言いかえれば、このレベルの暴露がなければ、必要がないと言えるかもしれません。通常の用法・用量の単回投与では検出限界ぎりぎりなので、結果が相反するようですが、反復投与、あるいはもう少し高い用量の暴露条件下では懸念の遺伝毒性物質が捕まるのではないかという懸念があります。こういった状況をもとに、どのような説明がされるかが問題だと考えられます」というものでございます。

続きまして、2 ページをお願いいたします。

こちらはもう一つ、資料を要求する話が出ておりました 2,6-キシリジン、現時点ではキシラジンの代謝物と考えられているものですが、そちらの *in vivo* の遺伝毒性試験についてでございます。

要求の背景としましては、2,6-キシリジンが IARC においてグループ 2B に属する物質と考えられておりますが、2,6-キシリジンの遺伝毒性試験では、陰性と陽性の結果が混在しており、遺伝毒性発がん物質と断定してよいのか疑義が生じてございます。仮に 2,6-キシリジンが非遺伝毒性発がん物質と判断されれば、キシラジンの代謝物として 2,6-キシリジンが生成されたとしても、キシラジンの 1 日摂取許容量が設定できる可能性があるということで、遺伝子改変動物を用いた 2,6-キシリジンの *in vivo* の遺伝毒性試験の成績の提出を求めるとということで、試験設定を書いております。

使用動物としては、Sprague-Dawley gpt delta ラットの雄、投与量としては混餌濃度 0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm、それぞれ換算して 0、50、150 及び 500 mg/kg 体重に相当するもの。投与方法としては、混餌投与と強制経口投与、投与期間としては最低 28 日間で、試験項目としては鼻腔、肝臓、血液、これは小核を含みますが、これらの遺伝毒性パラメータを測定するというものでございます。

遺伝毒性が陰性となった場合、そのまますぐに 2,6-キシリジンが非遺伝毒性と考えてよろしいでしょうかということで、事務局から能美先生と石川さと子先生にお伺いしましたところ、能美先生からは、2,6-キシリジンは代謝活性された後に変異原性を示すと考えられるので、肝臓、鼻腔、骨髄などの多臓器での変異原性を調べて陰性であれば、生体 (*in vivo*) における遺伝毒性は否定できると思います」というコメントをいただいております。また、石川さと子先生からは「トランスジェニック動物の whole body 遺伝毒性が陰性となった場合は、S9、OAT 存在下の Ames 試験で陰性であった



2012 年の報告と関連する結果となり、三森先生から御提示いただいた投与量での結果であれば、2,6-キシリジンが非遺伝毒性であると判断してよいと思います」というコメントをいただいております。

この要求する事項についての御確認をいただきたいと思います。

次に、参考資料 4 をご覧ください。

先ほどの参考資料 3 に基づく資料が提出された後、もしキシラジンに ADI が設定できるのではないかという方向になったときに、再度資料要求を行うことになりましてかなり時間等がかかってしまうということもございますので、ADI が設定できるのではないかという方向になったと仮定した場合のお話ですが、その際に、今のところ、どのような ADI の根拠があるのか、ないのであればどのような試験が必要なのか、あるいは設定する必要はないという EMEA のような判断ができるのか、このようなことについても御検討いただきたいと考えております。

○三森座長 キシラジンの国際機関の評価と、前回、資料を要求することとされた事項、その他に必要とされる資料の検討等について説明がありました。

順番にいきたいと思います。まず、評価書 32 ページの食品健康影響評価ですが、各国際機関における評価、JECFA と EMEA のところについて何か質問ございますか。

JECFA では、キシラジンの代謝物である 2,6-キシリジンは遺伝毒性発がん物質の可能性が高いということで、ADI は設定できないということです。一方、EMEA では、牛では代謝物である 2,6-キシリジンが産生されてこないということで、26 行目から 33 行目の理由から消費者の口に入るときにはキシラジンはほとんど残っていないということから、ADI は設定できないが MRL を設定しない、そういう論理で評価しているということですね。

よろしいですか。

そうしましたら参考資料 3 に入りますが、キシラジンの食品健康影響評価に当たって必要となる資料ということで、前回御審議いただきまして、キシラジンの代謝試験について要求事項を出しましたよということですね。

ここについて、本日、山崎先生は御欠席でございますが、頭金先生、いかがでしょうか。

○頭金専門委員 要求事項の趣旨といたしましては、牛の一つの試験では 2,6-キシリジンが検出されたが、他の牛の試験等では検出されなかった理由をまず明確にしてくださいということだと思います。特に、分析方法や試料の抽出方法等の技術的な問題で検出されなかったのか、それとも投与量や投与方法などに原因があるのか、明確にすることを求めています。これはつまり、2,6-キシリジンが特定の条件下では検出されることが十分予測されるのですが、そういう場合でも、それが実際に使用される場合に意味をなすような毒性を持つことがあるのかといったことについての判断につながるということではないかと思います。

その妥当性が示せない場合ですと、実際に妥当と思われるような、つまり検出がきちんとできる分析条件、あるいは抽出条件を使った実験方法で試験を実施してくださいということです。

○三森座長 そうしますと、考察していただいて 2,6-キシリジンが生成されないとする妥当性が示せない場合には、さらなる代謝試験の実施をということになりますが、今、頭金先生がおっしゃったよ

うにもう少し具体的に書きますか。「適切と考えられる試験設定により、代謝試験の実施を検討すること」ということでよろしいでしょうか。これを評価要請機関に出して、この内容で理解していただけるかどうかですが。

○福永評価専門官 事務局から補足させていただきます。

再考察の結果、妥当性が示せないとなったとき、その妥当性が何かによって必要な試験設定が変わってくる可能性がございますので、現時点では、このような記載ぶりにさせていただいている次第でございます。

○三森座長 そうしましたら、それに関連して遺伝毒性試験ですね。参考資料 3 の 2 ページですが、2,6-キシリジンの *in vivo* 遺伝毒性試験についてということで、今、事務局から説明があったような形で、このような試験設定で実施された試験成績の提出を求めますということですが、これについては能美先生、いかがでしょうか。

○能美専門委員 妥当だと思います。

一つ付け加えさせていただきますと、陽性対照を加えるようにということは重要だと思います。この場合、2,6-キシリジンの遺伝毒性は *in vivo* の遺伝毒性試験ですべて陰性でしたといった場合、一方で本当にその試験が適切に実施されたという証拠がないと、試験の実施が不適切だったために陰性だったという可能性も残りますので、例えば 2,4-ジアミノトルエンという物質がありますが、こうした物質を陽性対照として一方では実施して、肝臓では確かに陽性の結果が出るのだということを明らかにした上で、陰性ならば陰性という結果を報告していただかないと、陰性結果は不十分と言わざるを得ないと思います。

○三森座長 陽性対照群として 2,4-ジアミノトルエンを用いて試験する。これは標的は肝臓でしょうか。

○能美専門委員 そうですね。これにつきましては、28 日間の試験はたしか論文があったと思いますので、後日座長と事務局に提出させていただこうと思います。

○三森座長 すでに *gpt delta* ラットで実施されているということですね。

○能美専門委員 フィッシャーラットですが実績がありますので、それを使っただけだと思います。

○三森座長 肝臓に陽性結果ができるという、そのような陽性対照群を追加したほうがよろしいということですね。

発がん性に関連してきますので、小川先生、山手先生からもコメントをいただけたらと思いますが。

○山手専門委員 前回議論されたことに基づいて資料要求ということで、キシラジンの代謝試験、私はこの請求で問題ないと思います。

遺伝毒性試験に関しましても、やはり *in vivo* での遺伝毒性を見るべきだという御意見があって、特にこれは揮発性もあるということで、鼻腔を含めて、あるいは代謝物ということで肝臓を見るということで、今、能美先生から言われた点がきちっと含まれていますので、これを要求していくべきだと思います。

○小川専門委員 やはり遺伝毒性の有無が非常に重要になってくると思いますので、*in vivo* での遺

伝毒性試験が一番有用かと思います。

こちらの投与方法について、「混餌投与、強制経口投与」とありますが、どちらかという意味合いでよろしいのでしょうか。経口であればどちらでもよいということか、できれば揮発性があるので強制経口投与のほうがよいということなのか、何か。

○三森座長 血中レベルが違うのです。強制経口で実施すると。

○小川専門委員 ええ、大分違うと思うので。

○三森座長 一過性に上がりますが、混餌のほうが、持続的に血中レベルは上がります。この2年間の発がん性試験も混餌で実施しているので、混餌で実施せざるを得ないと思うのですが。

○小川専門委員 第1選択としては混餌投与という形で。

○三森座長 はい。

○能美専門委員 あとは、28日間で十分なのか。一般的には28日と言っておるわけですが、小川先生を初め病理部の先生方は3ヶ月間混餌投与といったことを実施しておられると思うのですが、その点いかがでしょうか。

○三森座長 いかがですか。

○小川専門委員 OECDのガイドライン等でも、4週間がスタンダードになりつつあるとすれば、4週間で本当は、出るか出ないかはっきりするのが一番よいのですが、なかなか難しいところではあります。用量の設定としては、かなり十分な量だとは思われますので、原則4週間を考えたいと思います。

○三森座長 発がん性試験では3,000 ppmで鼻腔発がんしていますので、用量を10,000 ppmまで上げて、用量設定の試験が実施されていますが、10,000 ppmで鼻腔に影響が出てきているのですね。それで28日間ということを出ていますので、このぐらいで十分と思います。

3ヶ月で実施すると、spontaneous mutation（自然発生性突然変異）も拾うのではないかと思うのですが。

○福永評価専門官 事務局から確認ですが、前回、混餌投与の場合、揮発性がある物質だと直接吸入して、あるいは接触して炎症によって発がんが起きたりするのではないかという御指摘が廣瀬委員からありまして、混餌投与と強制経口投与とそれぞれの試験を求めたらどうかという御趣旨だったと思うのですが。

○三森座長 そうでしたね。

鼻腔への刺激性ということもあるので、それを区別するために強制経口と混餌投与の二つでしたね。したがって、投与方法はこの二つで実施していただくということですね。

○廣瀬委員 もう一つ、環境省から出している2,6-ジメチルアニリン、これは2,6-キシリジンと同じことですが、その評価書の中で、2,6-キシリジンをマウスに静脈内投与すると肝臓と膀胱で付加体ができるというデータも出ています。それから、2,6-キシリジンはアニリン化合物でもありますので、膀胱も一応見ておいたほうがよいのかなという気持ちがあるのですが、その辺、いかがでしょうか。

○三森座長 廣瀬先生、環境省のデータとは。

○廣瀬委員 私も今、その論文を持っていないのですが、その論文を精査してもらって、その論文の

信頼性が高いのでしたらその辺を考えてくれたらよいかなど。

○三森座長 そうすると標的臓器として、膀胱も入ってくる可能性があるということですね。

事務局、これについてはもう一度、次回に審議することは可能ですか。今回ということではなくて、次回までに必要な資料を要求するというので。まだ時間的には大丈夫でしょうか。

○関谷課長補佐 もう一度御議論が必要であれば、そのようなことで結構ですが。

○三森座長 廣瀬委員から御指摘のありました、2,6-ジメチルアニリンのマウスでの静脈内投与試験で膀胱が標的で、遺伝子突然変異が生じたと書いてあるのですか。

○廣瀬委員 付加体ができたと。

○三森座長 そのデータも見せていただいた上でということで、そうしますと、参考資料 3 の 2. 試験設定の試験項目のところが増えることになりますので、環境省のデータ、静脈内投与の 2,6-ジメチルアニリン、2,6-キシリジンと同義語ですが、これについて DNA 付加体が発現しているというデータを見た上で、試験設定は修正が必要になるかもしれません。そのようにさせていただきたいと思えます。

それに伴って、参考資料 4 でございますが、キシラジンの食品健康影響評価の方向性についてですね。もし今回の資料要請に従って 2,6-キシリジンの gpt delta ラットを用いて *in vivo* 遺伝毒性試験が陰性だったであった場合、今までそこが一番問題であったのですが、2,6-キシリジンが遺伝毒性陰性ということになりますと、発がん性試験で認められてきた鼻腔の腫瘍などについては非遺伝毒性発がん物質のジャンルに入るということで、閾値設定ができます。ということは、親化合物のキシラジンについても ADI を設定するのか、あるいは EMEA のような方向性でいくのか、これについて事前に確認しておかないといけないということになります。

まず、参考資料 4 の確認事項 1 ですが、キシラジンの ADI を設定しようとしたときの根拠として、本日御議論いただいた評価書の反復投与毒性試験から生殖発生毒性試験の成績で ADI が設定できるかどうか、ここについて御議論いただきたいと思えます。

現時点での NOEL というので、ラットを用いた発生毒性試験、これは先程、寺本先生から、NOEL は適切なパラメータでは見ていないとのことで、十分な発生毒性試験ではないということがありました。それからヒトにおける知見ということで、本態性高血圧症の患者の血圧や心拍数の低下が発現していて、それが 0.17 mg/kg 体重、これが LOEL になるというデータがあるということですね。反復投与毒性試験では、NOEL はないのですね。

○福永評価専門官 先ほどの御議論ですと、キシラジンの亜急性毒性に関しましては NOEL は出ていないという形になります。

○三森座長 したがって、ADI 設定に持っていくための適切な反復投与毒性試験は一切ないということですね。

○寺本専門委員 今、お話の中で、発生毒性試験が不十分だということだったので、発生毒性の評価そのものには十分な知見データですので、弁護しておきます。

○三森座長 それ以外のパラメータとしては十分ではないが、発生毒性のパラメータとしては評価できるということですね。

○寺本専門委員　そういう意味です。

○三森座長　そうしますと、4 mg/kg 体重が NOAEL ということは納得できますね。

○寺本専門委員　そういうことです。

○三森座長　そういうことで、これは確認事項 1 ですが、御出席いただいている専門委員の先生方には、もしキシラジンの代謝物である 2,6-キシリジンの遺伝毒性が gpt delta ラットのデータから陰性となった場合ですが、キシラジンの ADI を設定するという方向でいくのか、あるいは確認事項 2 ですが、EMEA と同様に ADI を設定しないという形でいくのか、これを本日御議論いただいて、方向性を決めておかなければいけないということでございます。

評価書案 32 ページの 18 行目から EMEA の評価が載っておりますが、先ほど事務局から説明がありましたように、毒性試験が余りにも限られているということで、ADI は設定できなかった。しかし、使用頻度が非常に少ないことから、そして、牛の組織ではキシラジンから代謝物である 2,6-キシリジンは産生されないという根拠から、ADI は設定できないが残留基準値の MRL は設定しないという論理です。

EMEA はリスク評価とリスクマネジメントの両方を一緒に実施していますので、このようなことができるのですが、食品安全委員会では ADI 設定までですので、このような形でいくのかどうか、そここのところでございます。

事務局にお伺いしますが、評価書 32 ページの 26 行目に「キシラジンは、不定期に少数の個々の動物に使用される」ということですが、これは日本でも同じでしょうか。具体的にどのような形で使われているのか教えてください。

○福永評価専門官　実際に承認をしております農水省に口頭でお伺いしましたところ、肥育する前の雄の子牛の去勢等に使用すると伺っております。

あとは、承認にございますが、と場に持ち込む前、使用後に必ず 48 時間の休業期間がございます。今のところ確実なお答えはできないのですが、恐らく不定期に少数の個々の動物に使用されるものではないかと思えます。

こちら辺は確認をとらせていただきます。

○三森座長　肥育のために雄牛を去勢するときに、鎮静剤という形でキシラジンを使っているということだそうです。それから、農水省ではと場に動物を移動する 2 日前までにということですか、これは。

○福永評価専門官　使用後 48 時間は出荷してはいけないという形で休業期間をとっております。

○三森座長　キシラジンが筋肉内に蓄積しないという、そのためですね。

○関谷課長補佐　そうですね。残留性の観点からということですか。

○三森座長　そうすると、使い方としてはほとんど 2 回程度しか使わない、そういうことになりそうですね。そこをもう少しお調べいただいたほうがよろしいのかもしれませんが、EMEA では、評価書案 32 ページの 26 行目に「不定期に少数の個々の動物に使用される」ここがかなり大きな意味合いになっているようでございますので、事務局でその辺の情報をもう少し集めていただくことになるかと思えます。

○福永評価専門官 わかりました。

○三森座長 非常に使用頻度が少ないということで、EMEAのようにMRLを設定する必要もないという形でいくのか。2,6-キシリジンに遺伝毒性がなくても親化合物であるキシラジンにはADIを設定するほうがよろしいということであれば、参考資料4の確認事項1になります。今のところの毒性データでは、ADIを設定するためのNOAELはラットを用いた発生毒性試験とヒトにおける知見の二つしかないのですが、これで十分かということです。

十分ではない場合、当専門調査会としてはさらにどのような毒性試験データが必要なのかをまず明確にしないと、参考資料3の二つの代謝試験と*in vivo*の遺伝毒性試験のデータ要請をするだけではその後の評価に支障が出てくるということです。

御質問、コメントいただけたらと思いますが、どなたかありませんか。

座長代理の山手先生お願いします。

○山手専門委員 前回の議論を踏まえて、キシラジンの食品安全影響評価をどうするかということで進めてきていると思うのですが、今回、資料要求ということで二点大きなものが出ています。

ただ、この二点とも、私は牛での代謝残留を確認する、それと*in vivo*の遺伝毒性を確認するというとらえ方をしています。特に遺伝毒性は、もしこの試験で遺伝毒性が明確でなかった場合においても、やはり代謝物である2,6-キシリジンの発がん性試験で明らかに腫瘍が出ていますので、私は、その親化合物であるキシラジン自身のADI設定は難しいのではないかと思います。

それは当然、発生毒性試験や生殖試験が不十分であるということも含めて、正直なところを申しまして、私は、少し厳しいのではないかという見方をしています。

○三森座長 遺伝毒性試験で2,6-キシリジンが陰性となった場合ですね。

○山手専門委員 なったとしても、やはり。

○三森座長 親化合物のキシラジンは毒性試験データが不十分なわけですね。2,6-キシリジンについては、遺伝毒性発がん物質ではなくて非遺伝毒性発がん物質になりますね。そうすると閾値が求められると思いますので、そちらでは安全域がどのくらいとれるかということで、2,6-キシリジンについてはよいのかもしれませんが、それでも親化合物のキシラジンについては別途ADIを設定すべきということになります。

○山手専門委員 難しいのではないかと思います。

○三森座長 これだけのデータでは評価できないということですか。

○山手専門委員 ええ。毒性試験含めて不十分である。

○三森座長 ただし、このキシラジンは既にパテントは切れておりますので、フルパッケージの毒性試験データを今から要求しても、まず手に入りませんね。

○山手専門委員 そういう意味では、確認事項2のような対応はできないのかなとは思っていますが。

○三森座長 EMEAと同じような方向性ということですね。

○山手専門委員 はい。

○三森座長 そういう御意見が出ておりますが、いかがでしょうか。

発がん性は大きな問題でございますので、小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 この剤の難しいところは、動物の種によっても大分違うところがある点でありまして、ラット、マウスが牛、馬より感受性がすごく高いのかということからしても、むしろ余り高くないのかなといったところも、少し気になります。

今のところ、本態性高血圧症という非常に特殊な状況下のヒトのデータしかないのですが、一応ヒトのデータが少しありまして、それでは、限られたデータではありますが、ラットの発生毒性よりも低いところに LOAEL がとられている。これが経口投与の試験であることも考えると、これ以上ラットで新たにデータを得ることが非常に難しいとすると、こちらを考慮せざるを得ないのかなと考えています。

○三森座長 JECFA では、パテントが切れた昔の動物薬で現に使われているものに対してのリスク評価として、**Evaluation of veterinary drugs with a long history of use** というような評価法があります。それを事務局で調べていただけませんか。

○関谷課長補佐 今のところまだ確認はできておりませんが、引き続き調べてみたいと思います。

○三森座長 何週間かは忘れましたが、13 週間ぐらいの亜急性毒性試験のデータと遺伝毒性試験の Ames、染色体異常、小核試験でしょうか、その辺のデータがあれば何とか評価し得るという形で、過去に実績があるということから、そのような評価原則がありますので、それをお調べいただくということですね。

山手先生からは、参考資料 4 の確認事項 2、EMEA と同様の方向性で ADI を設定しない、小川先生としては、やはりキシラジン自身が  $\alpha_2$  アゴニストでありますので、薬理作用を持った物質である程度の毒性も発現しているの、それなりの ADI 設定は必要ではないかということで、意見が分かれています。事務局、この後、もう少し情報をいただいた上での御議論という形でいけますか。

○関谷課長補佐 先ほどの遺伝毒性試験の試験項目についてももう一度ご審議いただくということになっておりますので、参考資料 4 についても必要な情報を事務局で整理させていただいて、改めて御審議いただくということをお願いできればと思います。

○小泉委員長 科学的評価に関しては、文献等、できるだけ詳しく調べることが重要かと思いますが、先ほど座長が言われたように、これはほとんど不定期に少数の動物に使用するということが一点あります。それから、6 ページの 28 行目から 29 行目に、日本では牛に対しては 0.05~0.3mg/kg 体重、馬に対しては、たまに使用するとしても 0.5~1mg/kg 体重ということで、今回、確認事項 1 のラットを用いた発生毒性試験で NOAEL の 4 mg/kg 体重/日であり、たとえ牛、馬に使用したとしても、実際の使用量は 4 分の 1 から 10 分の 1 以下という量ですので、ほとんど残らないということと、投与後 48 時間は出荷しない、あるいは去勢のときのみということで、実際の残留量から言えば非常にリスクは低いのではないかと私は思います。

○三森座長 委員長からも御指摘がありましたように、用途が非常に限定されていて、縛りもあるということですね。休薬期間を置いた上でと場に持っていくということもありますし、代謝が非常に早いという、その辺のことも考慮すべきであろうということです。

それ以外に、今、ここでディスカッションしておいたほうがよいことがありますか。

ないようでしたら、1 回ペンディングとさせていただくことになります。

まとめますと、今回の食品健康影響評価には、さらなる資料が必要だということです。一点目は先ほど廣瀬委員から御指摘のありました、マウスの静脈内投与試験で膀胱、肝臓などに DNA 付加体が形成されるということがありますので、その環境省のデータでございますが、それを当専門調査会で内容をもう少し確認させていただいて、参考資料 3 の 2、gpt delta ラットを用いた試験の検索部位が鼻腔、肝臓、血液となっていますが、さらに膀胱も加えるかどうか、この辺についてももう少し調査会で調べたいということです。

それと、先ほどの農水省での使用方法ですが、もう少し具体的に、肥育牛の去勢のときに使うなど、と場に持っていくときにどういう形で使われているのか、そのみにしか使わないのか、他のものではほとんど限定的で、使っていないのか、その辺の情報を得ることですね。

あと一点は、JECFA の Evaluation of veterinary drugs with a long history of use というような評価の仕方方法があるが、それをもう少しお調べいただいて、キシラジンの毒性試験データは非常に少ないのですが、この JECFA の評価方法を適用して評価できるかどうかです。

そのようなこともすべて次回までに資料をいただいて、その上で御議論いただきますが、小泉委員長からも御指摘がありましたように、キシラジンの投与、治療に使うなどそのようなことは非常に限定的であって、代謝が速やかだという EMEA が指摘しているところなど、その辺のこともよく頭に入れた上で、再度、御討議いただきたいと思います。

よろしいでしょうか。

○熊谷委員 もう一つありますのは、休薬期間が 2 日間ということで、そのベースになるデータがおわかりになれば教えていただければと思いますが、いかがですか。

○関谷課長補佐 恐らくここに出しております残留試験も一つの根拠になっているのかなとは思いますが、休薬期間は農林水産省で承認時に設定しますので、そのときにどれを根拠にしたか、はっきりとはわかりません。

○熊谷委員 もし農水省でわかるようでしたら、それも教えていただければと思います。

恐らく検出限界で切っているのかなという気がしているのですが、その点の確認をいただければと思います。

○関谷課長補佐 確認させていただきます。

○熊谷委員 それはつまり、もしかすると「現状の 2 日間でそのレベルだったらよいでしょう」という話になるかもしれない、そういう考えです。

○小泉委員長 もう一つ確認ですが、6 ページに書かれている牛では 0.05~0.3 mg/kg 体重しか投与しない、馬では多くて 1 mg/kg 体重ということは、ラットを用いた発生毒性試験からの NOAEL の馬で 4 分の 1、牛で 10 分の 1 以下、この投与量は確実なのかを確かめていただきたい。そうすると、もうほとんど肉中には残らないということにもなると思いますので。

○福永評価専門官 承認事項の製剤の用量につきましては、参考資料 122 ページ、125 ページに記載させていただいております。

122 ページですと、用法用量というものがございまして、最大でも総量 0.3 mg/kg 体重を超えないようにし、キシラジンとして 0.05~0.3 mg/kg という記載になってございます。125 ページは馬です



が、同じく用法用量にキシラジンとして 0.5~1 mg/kg 体重と、承認上は用量が決定されております。

○三森座長 もう一点ですが、次回までに専門委員の先生方の頭に入れておいていただきたいのは、参考資料 4 です。もしキシラジンの ADI を設定しようとした場合、JECFA の Evaluation of veterinary drugs with a long history of use というような評価方法の他に、このデータが必要ではないかということも御検討いただきたいと思います。

例えば、26 週間ぐらいの反復経口投与毒性試験が必要であるなど、それらについても次回、御議論いただく内容になるかと思えます。この JECFA の評価方法のみでは安全性を担保できないという場合には、具体的に何を毒性試験として実施すべきなのか、例えば生殖発生毒性のデータがないので、これはやはり必要なのかなど、その辺についても御検討いただいて、次回、御議論いただけたらと思えます。

反復投与試験は、投与期間ですね。例えば 4 週間ぐらいの反復投与試験でよいのか、13 週間なのか、あるいは 6 ヶ月間ぐらいの慢性毒性試験のデータまで必要になるのか、その辺も事前に御検討いただきたいと思えます。よろしいでしょうか。

それでは、キシラジンの食品健康影響評価については、いろいろ宿題が出ましたので、そのような形で今回はペンディングにさせていただきます。

○福永評価専門官 わかりました。ありがとうございます。

○三森座長 その他、事務局から何かありますでしょうか。

○関谷課長補佐 特にございませぬ。

次回の調査会の予定ですが、6 月 19 日火曜日の午後を予定しております。また改めて御連絡を差し上げますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 これで本日の議事はすべて終了いたしました。最後に何か御意見等ございましたらお願いいたします。

ないようですので、以上をもちまして閉会といたします。

御協力どうもありがとうございました。

(了)