

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 155 回) 議事録

1. 日時 平成 25 年 8 月 1 日 (木) 14:01~16:56

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品 (ベダプロフェン及びクロサンテル) 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)

石川整専門委員、小川専門委員、能美専門委員、福所専門委員、松尾専門委員、山口専門委員、山崎専門委員、山手専門委員、吉田専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

三森委員、山添委員

(事務局)

本郷事務局次長、山本評価第二課長、前田上席評価調整官、関口課長補佐、福永評価専門官、渡邊係長、北嶋技術参与

5. 配布資料

- 資料 1 意見聴取要請 (平成 25 年 7 月 31 日現在)
 - 資料 2 (案) 動物用医薬品評価書「ベダプロフェン」
 - 資料 3 (案) 動物用医薬品評価書「クロサンテル」
- 参考資料

6. 議事内容

○山手座長 それでは、ただ今から第 155 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、寺本専門委員、天間専門委員、頭金専門委員、舞田専門委員の 5 名の方が御欠席です。10 名の委員で審議を進めていきたいと思ひます。

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 155 回動物用医薬品専門調査会議事次第が配布されていますので、ご覧いただきたいと思ひます。

それでは、議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をよろしくお願ひいたしま

す。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事等の確認の前に、事務局に人事異動がございましたので御報告させていただきます。

本日、8月1日付けで前田評価調整官が、上席評価調整官に就任しておりますので、御報告いたします。引き続きよろしく願いいたします。

それでは、本日の議事、資料について御説明させていただきます。

本日の議事でございますが、ポジティブリスト関係で厚生労働省から評価要請を受けております動物用医薬品「ベダプロフェン」と「クロサンテル」についてでございます。また、議題(2)としてその他となっております。

次に、資料の確認をお願いいたします。

資料といたしまして、本日の議事次第、委員名簿、座席表を綴っております3枚紙をお配りしております。

それから、資料1から3、参考資料及び机上配布資料をお配りしております。まず資料1でございますが、7月31日現在のリスク管理機関からの意見聴取の要請の状況、その審議状況について取りまとめたものでございます。

それから、資料2でございますが、動物用医薬品「ベダプロフェン」の評価書案でございます。

資料3でございますが、同じく動物用医薬品「クロサンテル」の評価書案でございます。

また、お二人に1冊となっておりますが、参考資料としてベダプロフェン及びクロサンテルの参考文献等をまとめた紙のファイル、それからクロサンテルの追加提出資料の紙ファイルをお配りしております。

また、机上配布資料の1として、ベダプロフェンのイヌにおける90日間亜急性毒性試験の所見についてまとめたものをお配りしております。

それから、机上配布資料2として、過去に評価した動物用医薬品のうち、追加の安全係数10を用いた理由に慢性毒性及び発がん性試験の不足としているものを取りまとめた資料をお配りしております。

また、机上配布資料3として、クロサンテルの各毒性試験の所見を取りまとめたものをお配りしております。

資料については以上でございます。不足等ございましたら事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

○山手座長 それでは、続きまして事務局から「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をよろしく願いします。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方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。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただいております確認書を確認い

たしましたところ、平成 15 年 12 月 2 日の委員会決定の 2 の (1) に規定いたします「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の先生方はいらっしゃいませんので、御報告をさせていただきます。

以上でございます。

○山手座長 提出いただきました確認書について相違はないでしょうか。

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「ベダプロフェン」に係る食品健康影響評価です。

それでは、事務局から説明をよろしくお願いたします。

○関口課長補佐 それでは、本日配布しております資料 2 を御用意ください。動物用医薬品「ベダプロフェン」の評価書案でございます。

3 ページをお願いいたします。審議の経緯を記載させていただいておりますが、本剤につきましては、2007 年に厚生労働省から残留基準の設定に係る評価要請を受けておりました、2008 年 4 月の第 5 回動物用医薬品専門調査会確認評価部会で一度御審議をいただいておりますのでございます。本剤につきましては、EMEA の評価に基づきまして評価書案をまとめ、確認評価部会で御審議をいただきましたが、資料が非常に足りないという御指摘がございまして継続審議とされたものでございます。今般、こちらの EMEA の評価書の詳細データ等を含めまして追加資料を入手いたしました。それらに基づきまして評価書案を全体的に整備いたしましたので、本日御審議いただくというものでございます。

それでは、6 ページをお願いいたします。

I. 評価対象動物用医薬品の概要でございます。

1. 用途から 6. 構造式までについては、こちらに記載しているとおりでございます。

23 行目からは 7. 使用目的及び使用状況等でございますが、ベダプロフェンは、アリアルプロピオン酸誘導体の非ステロイド系抗炎症薬でございます。

次のページ、7 ページをお願いいたします。

8 行目から、海外では、こちらの剤について馬の筋・骨格疾患に伴います疼痛又は炎症を治療する目的で、経口投与剤、あるいは注射剤が使用されております。16 行目からございまして、日本では動物用医薬品、あるいはヒトの医薬品として使用されておられません。

次に、19 行目から、II. 安全性に係る知見の概要でございます。24 行目から薬物動態試験を記載しております。

まず、25 行目の (1) 薬物動態試験 (ヒト) ①でございます。こちらはベダプロフェンをヒトに単回投与した試験となっております。こちらの 200 mg 投与時の血漿中の体内動態パラメータにつきまして、次の 8 ページの表 2 に取りまとめておりますが、 T_{max} については約 2 時間、半減期も約 3 時間でございますので、ベダプロフェンの血漿中の消失については比較的早いことが示唆されております。また、全身クリアランスにつきましては比較的低かったということから、生物学的利用率が高い可能性が示唆されたことを記載しております。

次の 7 行目から (2) 薬物動態試験 (ヒト) ②の試験でございます。こちらは、ベダプロ

フェンをヒトに単回及び反復経口投与した試験となっております。結果につきましては、表 3 に取りまとめしておりますが、100 mg 及び 200 mg 投与群における各薬物動態パラメータは単回投与時及び反復投与時で同程度ということ、また、単回投与時及び反復投与時における T_{max} 及び半減期については、投与量にかかわらず同程度ということです。こちらの試験においても消失が比較的速やかでございまして、また、反復投与の結果から蓄積性が非常に低いのではないかと考えられております。

次の 9 ページをお願いいたします。

8 行目から (3) 薬物動態試験 (イヌ) でございます。イヌにベダプロフェンの水溶剤又はゲル剤を単回静脈内若しくは経口投与、あるいは反復経口投与した試験となっております。こちらにつきましては、ベダプロフェン及びそのエナンチオマーの血漿濃度を測定しております。

こちらの単回静脈内及び経口投与時における薬物動態パラメータについて、表 4 にお示しております。単回経口投与時における生物学的利用率については $86 \pm 7\%$ でございました。単回静脈内及び経口投与時での半減期、あるいは AUC については同程度ということでした。なお、イヌにおける半減期については、ヒトより若干長くなっております。

また、反復経口投与時の経時的な薬物動態パラメータについては、次の 10 ページの表 5 に取りまとめしております。各薬物動態パラメータについては、数日投与後の日数間で同程度であったということから、イヌにおいてもベダプロフェンの蓄積性は低いのではないかと考えられております。

また、9 ページの 23 行目でございますが、単回の静脈内及び経口投与時のタンパク質結合率を測定したところ、約 0.01% が遊離体であったということから、ベダプロフェンについてはタンパク質結合率が高いことが考えられております。

また、こちらの 13 行目でございます「エナンチオマー」につきまして、本日御欠席の舞田先生から「脚注で説明を入れたほうがよいのではないか」という御意見を頂戴いたしましたので、こちらにございますとおり、脚注の 2 としてエナンチオマーの説明を追加させていただいております。

10 ページをお願いいたします。

(4) 薬物動態試験 (馬) でございます。こちらの内容につきましては、石川さと子先生、頭金先生、山崎先生、松尾先生より修文、あるいはコメントをいただいております。

27 行目から吸収について記載しております。馬においてベダプロフェンは経口投与後速やかに吸収されまして、吸収率は 80%~90% であったということ、また、馬にベダプロフェンを単回投与及び反復経口投与したときの T_{max} については投与 2 時間以内であること、また、33 行目でございますが、反復経口投与では蓄積性がみられず、速やかに定常状態に達したということに記載しております。

次の 11 ページをお願いいたします。

9 行目から②として分布について記載をしております。こちらについては、他の非ステロイド系の抗炎症薬と同様に、ベダプロフェンについては血漿中のタンパク質との結合率が高く、

血漿中濃度が 0.15～11 µg/mL の範囲では血漿タンパク結合率が 99%以上であったことを記載しております。

次に、③として代謝でございます。20 行目から血漿中の代謝物について記載をしております。血漿中では主要な代謝物は未変化体のベダプロフェンで、次いで代謝物の VII というモノ水酸化体となっております。

22 行目からは尿中の代謝物について記載しております。尿中では主要代謝物は代謝物 VII で、未変化体ベダプロフェンはほとんどみられなかったとされております。また、尿中排泄率は投与量の約 70%、糞中排泄率は約 10%～14%であったことを記載しております。

こちらの血漿中、尿中の代謝物につきまして、このモノ水酸化体とグルクロン酸抱合体の割合等について 29 行目から取りまとめを記載させていただいております。こちらの内容につきまして、こちらの下のボックスの「事務局より」に記載しておりますが、こちらのモノ水酸化体とグルクロン酸抱合体の割合の考え方について、事務局から事前に先生方に御相談をさせていただいております。その結果なのですが、左側のモノ水酸化体の中にグルクロン酸抱合体が含まれるという御意見については、山崎先生からいただいております。また、右側のモノ水酸化体とグルクロン酸抱合体の割合は別のものではないかという御意見については、石川さと子先生、頭金先生、松尾先生から頂戴しているところでございます。

また、12 ページの 3 番目のポツに「代謝物 D の構造式は？」という専門委員コメントがございます。こちらは 11 ページの 29 行目の血漿中、尿中の主要代謝物として、モノ水酸化体の「代謝物 VII 又は D」であったことが記載されておまして、この D の構造式について頭金先生から御質問をいただき事務局で確認したのですが、詳細はわからない状況でございました。

以上の割合の件と、あるいは代謝物 D の構造式が不明であることも含めまして、こちらの 11 ページの 29 行目から 31 行目の記載につきましては、全部削除するか、あるいは、このパーセントの数値のみを削除するか等、取扱いを御審議をいただければと考えております。

それから、12 ページ 2 行目から④として排泄について記載しております。ベダプロフェンの推奨用量経口投与後の排泄でございますが、尿中の未変化体ベダプロフェン及び第一相の代謝物は、投与 72 時間後には尿中には認められなかったこと、また、投与量の 95%は投与 10 時間以内に排泄されたことを記載しております。

次に、7 行目から 2. 残留試験でございます。残留試験につきましては、こちらの馬の 1 試験のみを記載しております。結果につきましては、こちらの表 7 に記載しておりますが、親化合物のベダプロフェンにつきましては、筋肉及び脂肪中からはいずれの時点でも定量限界未満でございました。ただ、肝臓、腎臓中からは最終投与 12 日後まで検出がされているという結果でございます。

また、代謝物としてモノ水酸化体が検出されておりますが、筋肉及び脂肪の抽出物中からは検出されなかったという結果を記載しております。肝臓及び腎臓の抽出物中では微量の代謝物が検出されまして、最終投与 4 日後の肝臓 4 例中 2 例を除き定量限界以下であったことを記載しております。

残留試験まで、以上でございます。御審議をよろしくお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、ベダプロフェン評価書案ですが、12 ページの残留試験まで説明していただきました。6 ページにあります、本剤は抗炎症剤であるということです。NSAIDs の一つということです。

続きまして、7 ページに記載されていますように、海外では馬の骨格・筋疾患に使われており、国内では動物用医薬品としての承認がなされていないということです。今回の評価書案は、基本的に EMEA の評価をもとにまとめていただいているということです。

それでは、1. 薬物動態試験からの審議になりますが、7 から 8 ページのヒトの試験、そして 9 ページのイヌの試験となりますが、代謝は速い、しかも蓄積性は余りないという結論が出ていますが、ここまですべて専門委員の先生方から御意見、あるいは何か追加コメント等ありましたらお願いします。

山崎先生、何かいかがでしょうか。

○山崎専門委員 特になく、先ほどの代謝物、数字を削除の議論さえすればよろしいのではないかと思います。

○山手座長 そのほか、いかがでしょうか。本日御欠席の頭金先生、石川さと子先生、舞田先生のコメント、あるいは修文も紹介していただいています。特段ないようでしたら、進みます。10 ページの馬の薬物動態試験のところ少し修文などが来ていますが、特に 11 ページの③の代謝、これは石川さと子先生ほか、頭金先生、松尾先生、山崎先生からもコメントをいただいています、特に審議しないといけないのが、11 ページの 29 から 32 行目のところの血漿中あるいは尿中の代謝物の構造、あるいは割合ですか。その議論なのですが、このあたり、山崎先生、どうでしょうか。御意見が分かれているようなのですが。

○山崎専門委員 実験方法がわからない記載の解釈のところで意見が分かれているところですね。明らかなのは、水酸化を受けた後、抱合されていること、これは一致しているところなんです。実験方法がわからないので少し考えてみたところ、混合物を考えていますので、脱抱合処理をしたもの、しないものの差を単純に分析していると考えましたので、私は抱合体の割合は含まれているのではないかと考えました。

もう一つは、9~13%のちょうど 67%が 6~9%となり、この割合は一定であるので、これは抱合体の比率をそのままかけたものだと私は判断しておりました。議論をすると方法がないのでわからないということになるので、事務局案のように反応の事実だけを書いて数値を削除、あるいは、私個人としては、グルクロン酸抱合体は一次代謝物の中に含まれていると判断していますが、そこはお任せしたいと思います。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

この点につきまして、松尾先生からも御意見をいただいています、いかがでしょうか。

○松尾専門委員 多分、このどちらですかということに対して、それは右の図ではないかなと

いうことを意見させてもらいました。文章としましてははっきりと、こういうように書いておられるのはこれでよいかという気はします、というのが意見です。

○山手座長 ありがとうございます。確かに実験の方法が少しわかりづらいのと、表現の仕方によってとり方が難しいと。御専門の先生方でも御意見が分かれているということなのですが、それに関しましては、ほかの専門委員の先生方で何か御意見があればお願いいたします。

また、12 ページの上ですか、代謝物 D の構造式について頭金先生からどのようなものでしょうかという御意見でしたが、これも事務局で調べた範囲ではわからないという、こういうことを含めまして、事務局から、また山崎先生からも提案いただきましたが、29 から 32 行目の文章を削除するか、あるいは数値を抜いて残すかということになると思います。山崎先生、どちらがより良いでしょうか。

○山崎専門委員 口頭でお話のあった数字を除くだけで、水酸化体、抱合体は書いておくべきだと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

松尾先生、いかがでしょうか。

○松尾専門委員 別に、多分水酸化体と抱合体が出てきているわけですから、それは残されるというのは正しいと思います。正しいというか、そのとおりだと思います。

○山手座長 それでは事務局、これは数値を削って、この文章を再度検討するというにしたいと思います。事務局、御検討願います。

○関口課長補佐 またこちらで検討しまして、また先生方に御相談させていただければと思います。

○山手座長 そうですね。また専門の先生方に御意見を伺われて、かつ、何かあれば座長預かりの文言として進めていただければと思います。

○関口課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

○山手座長 いかがでしょうか。ほかの専門委員の先生方、何かご意見ございますか。

ありがとうございます。ないようでしたら、12 ページの残留試験、これは、馬のみですが、筋肉、脂肪での蓄積性はないということです。肝臓、腎臓では 12 日ごろまで残留がみられるということですが、これに関してコメント、あるいは審議すべきことがあればお願いいたします。よろしいでしょうか。

では、ないようですので、続きまして遺伝毒性から説明を続けてよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 すみません。事務局からでございますが、本日御欠席の石川さと子先生から追加の御意見をいただいております。戻っていただいて恐縮なのですが、6 ページでございます。7. の使用目的及び使用状況等でございますが、一番下の 31 行目に、ベダプロフェンについて光学異性体という記載をしているのですが、こちらの記載についても、石川さと子先生から、この「光学異性体」を「エナンチオマー」に修正をしたほうがよいのではないかという御意見をいただいております。差し支えなければ、こちらの記載については「エナンチオマー」ということで修正をさせていただきまして、先ほどあった脚注についても、こちらに移す

形にさせていただきたいと考えております。

以上でございます。

○山手座長 それでよいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、御了承いただいたということで、13 ページですね。遺伝毒性からまたよろしくお願いたします。

○関口課長補佐 それでは、13 ページから遺伝毒性試験でございます。こちらにつきまして、能美先生よりコメント等をいただいております。ありがとうございます。

ベダプロフェンの *in vitro*、*in vivo* の遺伝毒性試験結果について、13 ページでございます。表 8、表 9 に取りまとめさせていただいております。いずれの試験結果についても陰性でございますので、ベダプロフェンにつきましては「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」という結論を記載しております。

こちらの表 8、表 9 の見え消しで記載してある部分でございますが、こちらは、もともと EMEA の評価書で記載されている内容でございますが、試験の対象や用量の詳細が不明であることから、14 ページのボックスの「事務局より」の「なお」以下にあるとおり、こちらの取扱いについて、事前に先生方に御相談をさせていただきましたところ、能美先生から、「こちらについては削除して差し支えない」という御意見をいただいておりますので、これらの記載は削除させていただきたいと考えております。

また、14 ページのボックスでございますが、後ほど慢性毒性/発がん性試験のところでも御説明いたしますが、こちらの試験では、慢性毒性/発がん性試験が行われておりません。EMEA ではそれで問題ないという判断をしておるのでございますが、今回、遺伝毒性については問題ないと考えられますので、その判断をもとに、こちらの ADI の設定について追加の係数で対応できるかどうかという旨を、こちらの「事務局より」のボックスの上のほうにあるとおり先生方に御相談をさせていただいております。こちらについては、一番ボックスの下側に山手先生のコメントでございますが、「過去の審議会で同様の対応を行った剤がありましたら、参考までに調査会当日までに御紹介願います。安全係数の妥当性を審議する際の参考になります」という御意見を頂戴しております。

その御意見に基づきまして、本日の机上配布資料 2 として、過去に慢性毒性/発がん性試験を欠くもので追加の安全係数を設定したものの事例を取りまとめておりますので、後ほど、最後の食品健康影響評価の御参考としていただければと考えております。

それでは、評価書 14 ページに戻りまして、4. 急性毒性試験でございますが、マウスへの経口投与による LD₅₀ については 401~519 mg/kg 体重、ラットへの経口投与による LD₅₀ については 222~317 mg/kg 体重という結果でございました。

それから、7 行目から 5. 亜急性毒性試験、イヌの 90 日間の亜急性毒性試験でございます。こちらについても、亜急性毒性試験で詳細が記載されている試験はこれだけになっております。こちらの試験の内容については、吉田先生、天間先生、舞田先生から御修文をいただいております。

こちらについては、所見としては、他の非ステロイド系の抗炎症剤でもみられるような消化器系や、血液学的な所見がみられております。17 行目にございますとおり、一般状態で 0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で便鮮血など、便に異常がみられております。

それから、次の 15 ページでございますが、4 行目から血液生化学的な所見として、0.5 mg/kg 体重以上の投与群で総タンパク質 (TP)、それからアルブミン (Alb) の減少がみられております。

また、6 行目から剖検所見として、こちらも 0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌、それから 1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で胃前庭部の粘膜表面の褐色又は赤色の圧迫巣がみられております。

また、10 行目からの病理組織学的所見として、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に胃前庭部の粘膜のびらんがみられたことを記載しております。

また、17 行目からのございますが、1.5 mg/kg 体重/日投与群においてみられた全ての有害事象については、投与終了 6 週間以内に正常範囲内に回復したことから、ベダプロフェンのイヌにおける毒性については可逆的な反応であったことを記載しております。

以上のことから、こちらの亜急性毒性試験につきましては、NOAEL として 0.125 mg/kg 体重/日と設定しております。

こちらの 20 行目でございますが、当初「著者らは」と記載をしておりましたが、舞田先生から、これは適切ではないということで、「以上のことから」にしたかどうかの御意見をいただいておりますので、そのように修正しております。

また、こちら、「事務局より」でございますが、こちらの試験は動物数が非常に少なく、統計処理がなされていないということでございます。そのような問題がございますので、こちらの試験での所見を、本日お配りしております机上配布資料 1 に、取りまとめております。こちらについて事前に先生方に御報告いたしまして御確認等をいただいております。こちらにつきまして、山手先生から、「この試験において非ステロイド系の抗炎症剤の特性の影響が 0.5 mg/kg 体重/日以上で出ていると思います。0.125 mg/kg 体重/日の雄の APTT の低下については対照群にもありますので、重要な所見ではないと考えます」というコメントをいただいております。

また、こちら、最後のところで ADI 案の設定根拠の試験として取り扱わせていただいておりますが、こちらの取り扱いについては事前に御相談をさせていただいております。山手先生から、当日の御審議でというコメントをいただいておりますので、またこれについては後ほど、こちらの試験の NOAEL を ADI の根拠とする妥当性について御審議をいただければと考えております。

それから、24 行目から (2) 亜急性毒性試験 (ラット、ウサギ、イヌ及びミニブタ) として、EMA の評価書の内容を記載しております。こちらにつきましては、ラットの 13 週間、ウサギの 3 週間、イヌの 4~21 日及び 13 週間、それからミニブタの 13 週間の試験を記載しておりますが、ほかの非ステロイド系の抗炎症薬と同様に、ベダプロフェンの主な毒性作用と

して胃腸への影響、その他の毒性として体重・摂餌量の減少、再生性低色素性貧血、それから次のページでございますが、白血球増多症、生化学的パラメータの影響等がみられているということで、EMEA はこれらの毒性学的影響についてベダプロフェンの薬理学活性によるものではないかと評価していることを記載しております。また、EMEA は、このイヌの 13 週間の試験から NOEL を 0.125 mg/kg 体重/日と設定していることを記載しております。

こちらの試験については詳細な内容が不明な部分がございますので、取扱いについて 16 ページのボックスでございますとおり、事前に先生方に御相談をさせていただいております。こちらの取扱いにつきましては、山手先生より「参考試験にするということによい」という御意見をいただいておりますので、こちらについては参考データとさせていただきたいと思っております。

また、こちらの 15 ページの一番下の 30 行目でございます「再生性の低色素性貧血」という記載につきましては、吉田先生から、「余りこれはみない表現でございますが、後ほど出てきます別のところにも同じような記載がございますので、そちらもあわせて、この「再生性」を残した表現にしてほしい」という御意見をいただいております。

また、松尾先生から、こちらの全体の文の構成について御意見を頂戴しておりますので、それについてもこのように反映をさせていただいております。

また、(2) のところで記載をさせていただいております、イヌの試験等の「13 週間」という記載ですが、(1) のイヌの「90 日間」の試験との整合性を考えて、「「13 週間」を「90 日間」と修正してはどうか」という御意見を松尾先生からいただいておりますが、こちらにつきましては、原文が 13 週間と記載されておりますので、こちらの(2)については「13 週間」のままとさせていただきたいと事務局としては考えております。

次に、16 ページの 10 行目から 6. 慢性毒性及び発がん性試験でございます。こちらにつきましては試験が実施されていないということでございますが、EMEA では、ベダプロフェンは発がん性があるものとして知られている薬物群に分類されていないこと、また、変異原性及び現在得られている毒性試験結果から発がん性を疑う所見はみられていないことから、これらの試験については必要ないと判断されたことを記載しております。

こちらについては、このボックスでございますとおり、このようなデータがない中で ADI の設定について判断できるかということで、先ほどの遺伝毒性の部分と同様の内容につきまして、事前に御意見等をお願いさせていただきました。こちらにつきましては、先ほどの遺伝毒性の部分と同様に、山手先生から「当日事例を参考にしつつ審議したい」との御意見をいただいております。

次に 17 ページの生殖発生毒性試験でございます。

こちらについては、(1) の生殖発生毒性試験（ラット）でございますが、渡邊先生から御修文をいただいております。

9 行目からでございますが、母動物では、15 mg/kg 体重/日以上投与群で授乳期間中の体重増加量及び摂餌量について低下がみられております。また、胎児では投与の影響はなしとなっております。児動物でも 15 mg/kg 体重/日以上投与群で体重低下がみられたということから、

この試験の NOAEL については母動物と児動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で最高用量の 35 mg/kg 体重/日となっております。

また、19 行目から (2) 発生毒性試験 (ウサギ) でございます。こちらでも渡邊先生から御修文をいただいております。ありがとうございます。

25 行目からございますとおり、15 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等がみられておりますが、29 行目からございますとおり、生存胎児については投与に影響はございませんでしたので、NOAEL は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で最高用量の 40 mg/kg 体重/日とされております。また、催奇形性は認められなかったことを記載しております。

それから、(3) 生殖発生毒性試験 (イヌ)、(4) 生殖毒性試験 (馬) でございますが、こちらについては、いずれも影響はなかったという結果でございます。

18 ページの馬の試験につきましては、家畜を用いた試験でございますので参考データという取扱いをさせていただいております。これらについては、いずれも天間先生から御修文をいただいております。

また、18 ページの (5) 生殖毒性試験 (ラット、ウサギ、イヌ及び馬) ということで、EMEA の評価書に記載されている生殖毒性の部分、評価書案の (1) から (4) の内容を取りまとめた内容になると思っておりますが、記載をさせていただいております。14 行目から、EMEA では胎児毒性は認められなかったとしておりまして、これらの試験でみられた母体毒性から、母動物に対する NOEL については 5 mg/kg 体重/日としております。また、2 世代の生殖発生毒性試験については行われておりませんが、ベダプロフェンの使用は一時的であること、また、得られております生殖発生毒性試験の結果から、繁殖への影響、胎児毒性、催奇形性は認められなかったことから、2 世代の生殖試験については必要ないという判断を EMEA ではしていることを記載しております。

また、ベダプロフェンについては、分娩時に必要な $\text{PGF}_{2\alpha}$ の合成阻害の作用を有するため、分娩直前の投与については禁止されていることを記載させていただいております。

こちらの (5) の試験についても、詳細が不明ということで、取扱いについて事前に御相談をさせていただいております。これにつきまして渡邊先生から、「参考試験で構わない」というコメントをいただいておりますので、こちらの (5) につきましては参考データとして取扱わせていただきたいと思います。

それから、31 行目から、8. その他として、(1) 抗原性試験 (モルモット) でございますが、こちらについてはベダプロフェンでアレルギーの作用はみられなかったとの結果でございます。

次の 19 ページをお願いいたします。

3 行目から、(2) 薬理学的作用でございますが、こちらは、先ほどの 15 から 16 ページにございます亜急性毒性試験の記載とほぼ同じ内容となっております。ベダプロフェンの主な毒性については、ほかの非ステロイド系と同様に消化管の毒性があったことや、その他の毒性として体重の減少等がみられたということでございます。

こちらについては、下のボックスにございますとおり、天間先生、松尾先生から、7行目にございます、当初「再生不良性貧血」という記載を事務局でさせていただいておったところがございますが、「記載が適切ではないのではないか」という御指摘をいただきましたので、先ほどの15から16ページにございます部分の記載に合わせまして、こちらについては「再生性低色素性貧血」という記載に修正させていただいております。

それから、15行目から(3)馬における安全性でございますが、馬のペダプロフェンの単回、反復投与の数例の忍容性試験の結果から、治療用量の安全域が非常に狭いことが示唆されております。経口投与によって、非ステロイド系の抗炎症薬に共通の有害事象でございます口腔粘膜の浸食、あるいは消化管の潰瘍というのが認められたことを記載しております。

また、臨床試験では、推奨用量、2倍量では忍容性が高かった結果でございますが、3倍から5倍用量を投与した場合には、抑うつ、摂餌量の低下がみられまして、5倍用量では敗血症、あるいは毒血症で、死亡例もみられた旨を記載しております。

また、31行目から(4)ヒトの知見ということで、こちらの19から21ページまで、ヒトにさまざまな用量で単回、あるいは反復投与した場合の副作用といたしまして、頭痛、胃痛、食欲不振、下痢などがみられておりますが、その発現を調べる試験を実施しております。

32行目からの①の試験でございますが、こちらはEMEAでもデータの信頼性が不十分であるということで、この①の試験の取り扱いについては、20ページのボックスにあるとおり事前に先生方に御相談をさせていただいております。山手先生からは、「信頼性がない理由が不明確ですが、採用しないでよいと思います」という御意見をいただいておりますので、こちらの試験につきましては参考データとさせていただきたいと思っております。

また、②の試験、③の試験、それから次の21ページの⑥の試験でございますが、こちらの試験の成績から、ヒトにおいては、ヒト1人当たり50mgまでの投与であれば忍容性が非常に高いのではないかとということが示唆されたと考えております。

したがって、こちらの21ページの「事務局より」という部分でございますが、こちらの50mg/ヒトという値から出てまいります、この0.83mg/kg体重というのは、おおむねNOAELとして捉えることができないかということで御相談をさせていただいております。

こちらにつきましては、舞田先生から、④の試験、あるいは⑥の試験等から、「この50mg/日の投与で非忍容の有害作用は起こらないということを推測してよいのか」という御意見をいただいております。また、山手先生からは、「所見から判断して、50mg/60kgをおおむねNOAELとして記載してもよいと思います」というコメントをいただいておりますので、こちらの取扱いにつきましては後ほど御審議をいただければと考えております。

また、こちらの21ページでございますが、14行目に「多発性関節リュウマチ」という記載をしております。こちらにつきましては、本日御欠席の石川さと子先生から、この「リュウマチ」という記載については「リュウマチ」と記載するのが適切ではないかという御意見をいただいておりますので、差し支えなければ、こちらについては「リュウマチ」から「リュウマチ」に記載を修正させていただきたいと考えております。

次に、22 ページでございますが、(5) その他の試験ということで、EMEA は、ベダプロフェンについて免疫毒性試験、神経毒性試験、あるいは微生物学的影響の試験については不要と判断をしたことを記載させていただいております。

最後に、Ⅲ. の食品健康影響評価でございます。

まず、8 行目から EMEA の評価を記載しております。EMEA におきましては、イヌを用いた 13 週間の亜急性毒性試験の NOEL、0.125 mg/kg 体重/日に安全係数として 100 を適用いたしまして、ADI を 1.25 µg/kg 体重/日と設定したとしております。

また、13 行目から、こちらの本専門調査会としての食品健康影響評価ということになります。こちらにつきましては、舞田先生から御修文をいただいております。ベダプロフェンについては遺伝毒性に問題がないこと、また慢性毒性及び発がん性試験については実施されていないということでございますが、EMEA 等で判断されているとおり、そのような薬物に分類されるものではないこと等から、こちらの専門調査会としては、追加の安全係数を加えることによってベダプロフェンの ADI を設定することが可能と判断したという記載とさせていただいております。

また、エンドポイントでございますが、こちらについては、先ほど申し上げました 90 日間のイヌの亜急性毒性試験の NOAEL が、0.125 mg/kg 体重/日でございますので、こちらの所見をとりまして、これに安全係数として種差 10、個体差 10、それから慢性毒性及び発がん性試験を欠いていることにより追加の 10 を適用いたしまして安全係数を 1,000 とし、0.00013 mg/kg 体重/日と設定をするという事務局案を取りまとめさせていただいております。

これに関しましてコメントをいただいております。次の 23 ページでございますが、こちらにつきましては、小川先生から、前回の専門調査会の際にいただいたコメントなのですが、「今回のこちらのデータは非常に限定的だということでございますので、過去の事例等も含めて整合性がとれているか。最低でも 6 か月の試験は必要ではないかと思われます」とのコメントをいただいております。山手先生からは、こちらについて「当日審議」との御意見をいただいております。

また、こちらにつきましては、先ほどお示ししました机上配布資料 2 に、過去の事例について取りまとめさせていただいておりますが、こちらの資料については事前に先生方にお送りしております。それをご覧いただきまして、小川先生からは、「過去の事例を踏まえまして追加の安全係数対応で差し支えないのではないか」との御意見をいただいているところでございます。

事務局からの説明は以上でございます。先ほど申し上げたとおり、ADI について今回データが非常に少ないということでございますが、EMEA はこのデータセットで判断しているということでございます。本専門調査会におきましても、このデータで ADI を設定できるかということ、また、設定できるという場合には、こちらのイヌを用いた亜急性毒性試験の NOAEL がその根拠として適切かということ、また ADI を設定できるという場合には、こちらの事務局案でございますと EMEA より 1 桁低い ADI の値ということになりますので、こ

の追加安全係数を 10 とするのか、また、とる必要があるかということについて、御検討いただければと思います。

慢性毒性及び発がん性試験を欠くことにより追加の安全係数で対応した過去の事例については、この机上配布資料 2 としてお配りしております。この剤の使用状況は、基本的には治療目的で使われますので、EMEA も言っておりますとおり非常に一時的な使用にしかありません。また、イヌでは少し感受性が高いのではないかとこの所見もみられております。薬物動態試験で、ヒトではかなり半減期も短いということもございます。したがって、EMEA では安全係数を 100 としておりますので、追加の係数をとる必要があるか、とるとしたらどれぐらいをとるべきかということ、現時点では追加の安全係数を必要とする理由について、慢性毒性/発がん性試験を欠くことによることとしておりますが、追加の係数が必要だということであればその理由についても御検討いただければと考えております。

説明は以上でございます。御審議のほどよろしくお願いいたします。

○山手座長 どうもありがとうございます。

ただ今、遺伝毒性から食品健康影響評価までを説明していただきました。最終的に ADI をどう設定するかという非常に重要な試験が幾つかありますので、一つ一つ審議していきたいと思うのですが、まず 13 ページになります。この遺伝毒性試験に関しまして、最終的には ADI の安全係数をどう考えるかということにもつながると思うのですが、この試験の内容から、これが本当に遺伝毒性を示さないのかということも含めまして、能美先生から御意見をいただきたいのですが。

○能美専門委員 わかりました。

遺伝毒性に関しましては、13 ページの表 8、表 9 にありますように、*in vitro*、それから *in vivo* での試験が行われまして、いずれも陰性となっております。構造からみましても、DNA と反応するような構造ではないというように考えますので、遺伝毒性に関しましては懸念はないというように判断しております。こちらの評価書にあるとおりで差し支えないというように私は考えます。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。構造的、あるいはこの試験からして遺伝毒性はないと判断できるという御意見だと思うのですが、ほかの専門委員の先生方から、遺伝毒性に関しまして何か御意見、いかがでしょうか。疑問点、あるいは審議すべき点があればお願いいたします。

ないようでしたら、今、能美先生から御意見いただきましたように、この剤に関しましては、限られた試験になるかもしれませんが、構造上も含めて遺伝毒性はないということで進めていきたいと思っております。

○吉田専門委員 すみません。一点だけ教えていただきたいのですが、*in vivo* の染色体異常のところ、脚注に記載があるのですが、「最高用量で染色体異常が有意ではないが増加した」というのは、どういう解釈をすればよいのでしょうか。

○山手座長 能美先生、よろしく申し上げます。

○能美専門委員 これは *in vivo* ですか。これ、*in vitro* ではないかなと思ったのですが、確認をしていただければと思います。

○山手座長 この脚注の二つの星印のところですね。

○福永評価専門官 参考資料の 19 ページになります。19 ページの下のほうに Mutagenicity という項目がございまして、その 2 行目の cytogenetic test の前に *in vivo* という記載がございまして、この試験をもとに、ここは記述させていただいております。

○能美専門委員 これ以上の詳細は今のところないのだと思いますが、統計的な有意差が出ていないということと、あとは用量依存性がみられないということで、陰性という結果でよろしいのではないかなと思いますが、いかがでしょうか。

○山手座長 吉田先生、それでよろしいでしょうか。では、御了解いただいたということで進めさせていただきます。

それでは、急性毒性から亜急性試験に入っていきます。

○能美専門委員 すみません、少しだけ今のところ。今、19 ページのところを見せていただくと、用量 333 µg/mL と書いてあって、333 µg/mL、これは *in vitro* 試験の最高用量ですね。だから少し話が伝わらなかったのですが。この試験は私もたしか *in vitro* ではなかったかなと思ったのですが、表 8 に染色体異常試験というのがありまして、用量というところがありますが、一番高い用量が 333 µg/mL で+S9 の試験が行われているという記載があって、今の参考資料の 19 ページですが、highest does level が 333 µg/mL となっていて、これは *in vitro* 試験のことを言っているのではないかなと思うのですが。*in vivo* の小核試験ですと、0、10、125 mg/kg 体重。単位が「kg 体重」ですから、「mL」と書いてあるのは *in vitro* の試験ではないかなと思うのです。ですから、この参考資料の 19 ページのほうは *in vivo* ではなくて *in vitro* の間違いではないかなと思います。

○山手座長 事務局、これは確認できますか。

○関口課長補佐 恐らく、原文の記載からすると *in vivo* ではなく *in vitro* だと判断されますので、こちらの 13 ページの表 9 の染色体異常試験のところは削除させていただき対応をさせていただきます。

○山手座長 能美先生、そういう扱いで大丈夫でしょうか。

○能美専門委員 そうですね。ですから、吉田先生から御懸念がありましたが、*in vitro* での試験での最高用量で非統計的に上がっているということですから、懸念はより少ないというように私は考えます。

○山手座長 ありがとうございます。それでは、表 9 の *in vivo* 試験の最後のところ、これは除くということですね。ありがとうございます。事務局、では、そういうことで進めていただければと思います。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

○山手座長 それでは、急性毒性から亜急性毒性試験です。試験が非常に限られているもので、なかなか評価しにくいという点もあると思うのですが、一つ一つみていきたいと思います。

まず、14 ページの 5. 亜急性毒性試験です。これが本剤の ADI の設定になるとは思いますが、これに関しまして机上配布資料 1、これを見ていただきながら御議論していただきたいと思うのですが、一つは 15 ページのところになります、0.125 mg/kg 体重/日のところ。ここが NOAEL として、この試験では考えることができるのではないかとことです。これに関しまして修文も吉田先生にさせていただいていますが、いかがでしょうか。この試験に限ってということで、少し議論させていただきたいのですが。

○吉田専門委員 NOAEL をどこに置くかというところが気になるところで、座長からもコメントを書いていただいておりますように、この机上配布資料 1 を見ますと、0.125 mg/kg 体重/日のところで APTT の短縮というのが 1 例ございます。ただし、対照群にもあるということで意味がないだろうという解釈でよいと思います。ただ、結局、本文をみていただきますと、15 ページの上の 1 から 3 行目ですが、全ての APTT と PT も含めてですが、短縮傾向については、値の変動域が正常範囲内であったため、毒性学的意義はないというような解釈がされているようです。これの確認なのですが、APTT と PT に注目していただきますと、2.5 mg/kg 体重の雄で all、1.5 mg/kg 体重/日で 2 から 3 例、0.5 mg/kg 体重/日で 1 例というようになるので、数としては用量相関性があるように見えます。右の雌をみますと、APTT には変化がなく PT が 2 例、2.5 mg/kg 体重/日、それから 1.5 mg/kg 体重/日が all です。こちらは発生数が逆転しているので用量相関性が余りはっきりしません。ただ、本文中の記載をみると全て正常範囲内と解釈できる程度のものであるということなので、意義は少ないかなという気がします。

この NSAIDs の副作用で、ヒトで血栓形成が懸念されているので、この二つの項目、血液凝固に関係するところですので注意してみないといけないのですが、値の変動域が正常範囲内ということですので、毒性学的意義は少ないという解釈でよろしいかなというように思っています。

○山手座長 ありがとうございます。APTT、PT の短縮という所見ですが、これは机上配布資料 1 には、0.125 mg/kg 体重/日と対照群の APTT の減少については、もう記載はされていないということですね。それを包括して、上の 1 から 3 行目のところで、この APTT と PT の短縮の話はまとめられるだろうとは思いますが、小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 そちらの解釈で結構かと思います。確かに血栓形成なども考えないといけないところはあるかと思うのですが、ほかの所見との関連性など、そういったことも含めると、今回、この正常範囲内の APTT については考慮しなくてもよいのではないかとこのように考えます。

○山手座長 ありがとうございます。となると、0.125 mg/kg 体重/日の雌雄とも薬剤の影響はないという判断になる。それと同時に、この 15 ページの 6 行目からずっと剖検所見が書いてありますが、これはいわゆる NSAIDs による典型的な毒性所見であると、またこれも回復性があるという、この点に関してもいかがでしょうか。問題ないでしょうか。毒性試験御担当の吉田先生、お願いいたします。

○吉田専門委員 胃腸障害は典型的な毒性と言われておりまして、記載ぶりもよく書かれてあ

りますので問題ないというように思います。

○山手座長 小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 結構です。

○山手座長 胃腸障害と、あと腎乳頭の壊死というのも特徴的だと言われているので、そこら辺の所見がとられていますので、ここに記載されている所見、私自身もこの剤の影響だと思います。ということで、この試験に関しましてほかにどなたか専門委員の先生方から御意見があればお願いいたします。

ないようでしたら、このイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験、この試験に記載されている所見はこの剤の有害事象であるということと、0.125 mg/kg 体重/日を NOAEL とするということで進めさせていただきたいと思います。

続きまして、15 ページの (2) 亜急性毒性試験、これは参考データという扱いにしたいということですが、私もそれに同意いたします。これに関しまして松尾先生から御意見が来いますが、先ほどの事務局の説明でよろしいでしょうか。

○松尾専門委員 結構だと思います。

○山手座長 これに加えまして何か御意見がありましたらお願いいたします。参考データですが、よろしいでしょうか。

○吉田専門委員 すみません。では一点だけ。低色素性貧血の修飾語として再生性というのがあって、私、コメントさせていただいたように、実は余り聞かない言葉だったのです。再生性不良性貧血というのは骨髄の反応がない貧血ということで、よく教科書にも書いてあるのですが、今回の再生性の意味は、14 ページの貧血の毒性の記載の中で網状赤血球や赤芽球まで血中に出てきているということで、骨髄が非常に反応しているというような貧血のようです。一部の文献などでは、この「再生性」という言葉が用いられているようですので、ほかの先生方がよければ、この言葉を残す形にさせていただきたいなと思います。

○山手座長 これに関しまして、小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 再生不良性貧血は全く異なる病態ですので、それでなければ大丈夫かと思えます。

○山手座長 回復性があった可逆的な毒性という言葉が 18、19 行に書いてありますので、それも含めると「再生性」が私も適切かなと思いますが、いいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、16 ページの慢性毒性及び発がん性試験ですが、これが実施されていないということですが、EMEA の評価書には実施されていないということが書いてありますが、これ等の試験がなされていないということが最終的な ADI の設定の安全係数をどうするかということになります。あと、これに関しましては記載ぶりとしてはいかがでしょうか。変異原性及び現在得られている毒性試験結果からということから慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないということです。EMEA の記載もそのものなのですが、よろしいでしょうか。

ないようでしたら、続きまして 17、18 ページになりますが、ラット、ウサギ、イヌ、ある

いは馬を用いた生殖発生毒性試験、発生毒性試験になります。これに関しまして、天間先生から修文をいただいておりますが、渡邊先生から何かコメント、あるいはポイントとなる審議事項があればお願いいたします。

○渡邊専門委員 全体を通して、既にコメントをお送りしているとおりです。事務局の質問等に関して、(5) 生殖毒性試験につきましては、これは単にこれまでの試験の概要をまとめたもので、具体的な投与量や具体的な試験内容が十分にわかりませんので、参考データで良いと思っております。

○山手座長 ありがとうございます。特に問題となる有害事象などは発生毒性試験や生殖発生毒性試験ではみられないということで進めさせていただきたいと思えます。また、(5) に関しましては参考データということで、修文もいただいておりますが、これで進めさせていただきたいと思えます。

それでは、そのほかの試験ということで、18 ページのモルモットの抗原性試験、続きまして 19 ページの薬理学的試験です。この薬理学的試験に関しましては、再生性の低色素性という言葉で修文をいただいているということです。あと、馬に対する安全性ということで試験が実施されています。ここのところまで、何か御意見はありますでしょうか。

ないようでしたら、そのほかの試験ですが、ヒトにおける知見ということで、①、これは参考データという扱いで進めさせていただきます。それ以外に②、単回試験、それ以降、単回・反復試験がヒトでなされています。

また、21 ページの⑥までヒトでの試験が記載されていますが、これに関しまして事務局から、50 mg、この投与量のあたりが NOAEL になるのではないかとということ議論してくださいということです。試験全体を見ると、私の意見としては、体重 60 kg とした場合、0.83 mg/kg 体重になりますが、おおむねこのあたりが NOAEL かなという印象を持っています。そういう意味で、このヒトの試験の全体を総括して NOAEL の記載をしてもいいかなと思うのですが、小川先生、いかがでしょうか。この幾つかの試験、限られた試験ですが。

○小川専門委員 ヒトの。

○山手座長 はい。(4) のヒトにおける知見というものの全体をまとめて。ヒトの試験全体を見て、最低投与量の 50 mg、ここで忍容性の試験や、あるいはいろいろな患者さんに対する副作用の状況などが調べられていますが、この最低の用量ではほとんど影響がなかったような記載ぶりになっていきますので、そういう意味で、ここあたりを事務局としては NOAEL としての記述をしてもよいのではないかとということなのですが。何か御意見があればお願いいたします。

○小川専門委員 そうですね。⑥の試験だと 150 mg/日でも悪影響はなかったということになりますので、総合的には、50 mg であれば NOAEL に近いと考えてもよろしいのではないかと思います。

○山手座長 吉田先生、限られた知見ですが、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 50 mg ですよね。ヒトとイヌの違いはよくわからないのですが、イヌの試

験だと胃の障害が 0.5 mg まで出るので、どうなのですか。ヒトではすごく抵抗性があるというか、イヌに比べると毒性は低いというように解釈してよろしいのでしょうか。

○山手座長 そのあたりが、先ほど事務局からありましたように、イヌの感受性が少し高いのではないかという見方になると思います。50 mg、これは体重が全てわかりませんが、体重平均 60 kg とした場合は 0.83 mg/kg 体重になりますので、イヌよりは少し高いと思います。それで余り症状が出ていないということになると思います。

○吉田専門委員 そうですね。「/kg」ではなかったですね。わかりました。

○山崎専門委員 ヒトのこのデータは、プラセボでも 5 人程度、各用量も 5 人程度で非常に限られたものでありまして、観測された事実を書くのはよいと思うのですが、統計的な処理も何もないので、ここでこのような議論をするのは適切ではないと思いますので、事実のみを書いて、そういう評価は一切書かないというのがよいと私は思います。

○山手座長 ありがとうございます。本来ならば、確かに血液データや血液生化学データ、そういうものも含めてきちんと評価すべきであって、これはそこがされていないので、この専門調査会としては NOAEL まで持っていくのは非常に無理があるという御意見だと思います。いかがでしょうか。

○松尾専門委員 少しよろしいですか。質問的なもので申しわけございません。もしこれが NOAEL となると、優先されますよね。

○山手座長 ならないと思います。イヌです。

○松尾専門委員 ADI を設定するとき、ヒトのデータを優先していくということはないのですか。

○山手座長 事務局、そういうことはないと私は認識しているのですが。

○前田上席評価調整官 ヒトの知見が十分あって、それが評価に足り得るものであれば、そちらを優先するということはございますが、その評価に足り得るものかどうか、この①から⑥について御検討いただければと思います。

○松尾専門委員 その意味におきまして、先ほど言われましたように、これを NOAEL として明記するのは避けたほうがよいのではないかなという気がします。

○山手座長 ほかに御意見ないでしょうか。

○三森委員 よろしいですか。JECFA に限らず JMPR でも共通原則というのは、ヒトのデータがあったらヒトのデータから ADI を設定するというのも可能だということで評価を実施しています。ただし、今回のこれに関しては、山崎先生がおっしゃったように非常に限定されたデータであって、パラメータもよくみていないわけですので、ここから NOAEL を出すということ自身がかなり危険をはらむのではないかと思うのです。ましてや、これらのデータから ADI の根拠にしていくというのは少し考えたほうがよいのではないかなと思います。

○山手座長 ありがとうございます。ということは、ここに書かれている事実のみを残すということで進めさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

そういうことで、続きまして 22 ページの試験です。(5) その他の試験、これは特に問題

というか、御意見はないでしょうか。ないですね。

それでは、食品健康影響評価のところに入っていきたいと思います。

まず EMEA ですが、ここではイヌの 13 週間亜急性毒性試験、これを NOAEL として安全係数 100 で算出しているところです。一方、今回、本専門調査会におきましてはどうするかということになりますが、最終的に慢性毒性及び発がん性試験がなされていないということ、その一方で遺伝毒性がないということ、そこら辺を含めてどう判断するかということになると思うのです。このあたり、専門委員の先生方で御意見があればお願いしたいのですが、能美先生、いかがでしょうか。遺伝毒性はないが、ほかの試験がなされていない状態で、どう安全係数をとるかですが。

○能美専門委員 結局、この追加の安全係数を入れていくかということなのだろうと思うのですが、確かにこちらは事務局で追加の 10、全部合わせて 1,000 という値を出されていて、それは一つの考えだと思いますが、一方で変異原性がみられなかったということから、必ずしも発がん性が示唆されるわけではない。ですから、発がん性試験を実施しなかったことについては、必ずしも落ち度ではないという、落ち度というのですか、欠けているわけではないという考え方もあるかなと思うのです。ですから、少しそこら辺は私も、安全係数をここで入れるかどうかということについては、これまでの経過もあるところだと思いますので議論する価値があることだと思います。ただ、遺伝毒性という面からみますと、必ずしもそういう懸念のある物質ではないというように私は思いますし、長期の発がん試験を実施した場合に、いわゆる遺伝毒性発がん物質になる可能性というのは低いのではないかと思います。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

小川先生、お願いします。

○小川専門委員 確かに発がん性という面においては余り問題はないのだろうとは思いますが、今回、この最長の投与試験が 90 日の試験であるという点。イヌを用いた試験は、本来一群 4 匹は必要であるところ 3 匹であるという点。いずれにしてもかなり限定されたデータの中で行われているということで、一般毒性という面においても長い試験が全くないという懸念もありますので、今までの試験などの整合性も考えると、ある程度の追加の安全係数は必要ではないかというように私は考えます。

○山手座長 ありがとうございます。遺伝毒性はないだろうと。しかしながら、発がん性/慢性毒性試験がきちんとなされていないと、そういう意味で通常の安全係数を 100 とするにはやや難があるというお二人の御意見かと思いますが、それ以外の専門委員の先生方、御意見があればお願いしたいと思うのですが、いかがでしょうか。もしこのイヌの試験の NOAEL を ADI の根拠に用いるとしても、非常に限られた短い試験ですし、限られた動物数ということも非常に懸念すべき点ですが、松尾先生、いかがでしょうか。

○松尾専門委員 私も、イヌの数が 3 匹で実施しているということに少し抵抗を感じる嫌いはあるのです。3 匹でよいのかなという気がすごくします。だから、そうしたらどれぐらいの

係数を掛けたらよいかということになるかも知れませんが、ただ一つ、ヒトのこのデータを出してきてみて、その数値を考えてみると、ヒトに対する安全性というのはいま少し深く考えられているのかなど。深くというか、安全領域があるのかなどということはあるのかなどは思うのですが、その辺を考えて少しは掛けておいたほうがよくだろうという、さらに追加した係数を掛けたほうがよいとは考えます。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか、御意見があれば。

○山添委員 ここで種差の問題ですよね。ヒトとイヌとの関係をどうするのか。大体 NSAIDs の場合には多くの事例でイヌのほうが大体毒性は出ますよね。動態の面から見ても、当然アシルグルクロナイドの量など、その辺のところ当然消化器系に対する影響というのはイヌのほうが出るというのは共通した事項なのですよね。だから、種差の 10 倍をどう今回の場合扱うのか。データ不足で追加をする分と、ヒトは少し補助的なデータと、これまでの NSAIDs でのデータで種差を 10 としてみるのか。その辺のところは山崎先生、どうみておられますか。

○山崎専門委員 それはすぐにはわからないですね。既に安全側に入っているという、そういうお話ですか。

○山添委員 ある程度。

○山崎専門委員 安全側に入っているということですね。よくわかりません。

○山手座長 今、山添先生から、種差という意味ではイヌの感受性が高いと。これは裏返せば、先ほどのイヌの試験を根拠にした場合、その安全係数をどうとるかという御意見になるかと思うのですが、多分その辺があって、EMEA は掛ける 100 で抑えているのかなという気がいたします。ただ、やはり何と云っても慢性毒性/発がん性試験がないというのが非常に大きなポイントです。これまで先議した幾つかの剤をここにある机上配布資料 2 として事務局に用意していただきましたが、これをみる限りでは、慢性毒性/発がん性試験がない場合は通常 1,000 を用いているということを考えれば、本剤も、このイヌの試験をもとに安全係数 1,000 で考えることができるのかなと私は思います。

その一方で、やはりこれはそう簡単に設定すべきではないという御意見がもしあればいただきたいのですが、いかがでしょうか。もしその場合は、こういう資料を新たに用意して評価すべきだというようなことも含めて御意見をいただければと思うのですが。事務局、さらに何か別の資料というのは難しいというのが現状という理解でよろしいですか。

○関口課長補佐 そうですね。現状では入手はできる資料はこれ以上難しいのではと考えております。

○山手座長 いかがでしょうか。

○吉田専門委員 少しイヌの試験について補足させていただくと、通常一群 4 匹で実施するところ、今回 3 匹ということなのですが、この机上配布資料 1 をみていただくと、イヌの個体差を考慮してかなり詳細にデータがとられていて、我々も現場でこういう解釈をすることが

あって、非常に試験としてはよくできているかなというように思います。ですから、一群の動物数、3匹、4匹のところは何とかクリアできるかなという試験になっているとは思いますが。

○山手座長 ありがとうございます。n=3 ということで、その数が余りにも限られているという御意見がありました。吉田先生の御意見は、イヌの試験ですから、一例一例を非常に丁寧に詳細に見て、その評価はかなりできるのではないかと御意見だと思います。イヌの試験ということと ADI、安全係数、御意見はないでしょうか。

○三森委員 最終的に ADI を出していく、その根拠をもう少し明記しておいたらどうでしょうか。山添先生がおっしゃるように、NSAIDs に対してはイヌで非常に感受性が高いことも考慮して、さらには半減期も短い。ですから、かなり分解してしまうわけですが、片や小川先生がおっしゃるように、発がん性はまだしも、慢性毒性のデータがないというところが非常にネックなところであるのと、現在の 90 日試験のガイドラインでいけば最低 4 匹のイヌは用いなければいけないわけで、そこを 3 匹だからとってみれないことはないのですが、その辺のことも不備があるということで、総合的に考慮すると追加の安全係数 10 という、そのような、少し文章が長くなるかもしれませんが、そのことも専門調査会は全て認識した上での追加係数というような文章を追記したらいかがでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。最終的には御判断としては追加の 10 を加えるということですが、それを加える理由として幾つか文言にきちんと記載したほうがよいだろうという御意見だと思います。

一つはイヌの感受性がヒトよりも高いということ。高いが、その一方で、イヌの今回の試験は 3 匹と限られているというようなこと。あるいは、やはり慢性毒性試験/発がん性試験が欠いているということ。この辺をより明記して、最終的に安全係数 1,000 を適用するというような文章になるかと思いますが、このあたりは後ほど事務局で練っていただいて、また関係する専門委員の先生方に回していただいて、最終的には座長預かりという形で進めさせていただきたいとは思いますが。

そういうことで、この専門調査会としましては、そこら辺をきちんと認識した上で、本剤に関しましてはイヌの 90 日間亜急性毒性試験の NOAEL 0.125 mg/kg 体重/日、これに安全係数として、種差 10、個体差 10、幾つかの試験が欠いているということの追加係数 10、トータル 1,000 ということを適用して最終的に 0.003 mg/kg 体重/日というように ADI を設定したいと思いますが、いかがでしょうか。

特に御異論なければ、そういう形で進めさせていただきます。最終的な説明文の文言に関しましては、先ほど言いましたように少し検討していただいて進めるという形でお願いしたいと思います。座長預かりということで進めさせていただきたいと思います。

○関口課長補佐 ありがとうございます。それでは、最後の健康影響評価の部分も含めまして、また全体、少し修正をさせていただきまして、先生方に御確認いただいた上で、また意見・情報の募集等を行わせていただきたいと思います。意見・情報の募集の回答等につきましても、必要があれば御相談させていただきますのでよろしくお願いたします。どうもありがとうございます。

ございました。

○山手座長 どうもありがとうございました。

それでは、もう 1 剤ありますので、引き続き進めさせていただきたいと思います。

それでは、事務局で資料 3 の説明、よろしくお願いたします。

○福永評価専門官 それでは、資料 3 をお願いたします。こちら、クロサンテルでございますが、こちらもいわゆるポジティブリスト制度の導入に伴いまして暫定基準が設定された動物用医薬品の用途があるものでございます。

審議の経緯でございますが、3 ページ目をお願いたします。昨年の 2 月に評価要請がございまして、今回御審議いただくということでございます。

続きまして、5 ページをお願いたします。

このクロサンテルの用途でございますが、I. の 1. にございますように寄生虫駆除剤でございます。化学名、分子式、分子量、構造式につきましては評価書案に記載されているとおりでございます。

22 行目から、使用目的及び使用状況等が記載されておりますが、クロサンテルはサリチルアニリド誘導体でございます。主に肝蛭等の吸虫類、線虫類、節足動物、こういった寄生虫の駆除剤として用いられるというものです。海外では牛、羊に予防目的、あるいは治療目的で使われておまして、剤形としてはドレンチ剤、ポーラス剤、注射剤が用いられております。このボレンチ剤、ポーラス剤につきましては、動物用医薬品特有の使い方ということもございますので、脚注を記載させていただきまして、飲薬、あるいは丸薬といった説明を加えさせていただいております。また、海外での使い方ですとメベンダゾール、レバミゾールといった他のベンズイミダゾールのものと組み合わせた合剤が用いられるということでございますが、6 ページの 3 行目でございますとおり、日本での承認は、動物用医薬品、ヒト用医薬品ともないという状況でございます。

続きまして、II. 安全性に係る知見の概要ということで 6 ページの 6 行目になります。今回は JECFA の評価書等をもとにまとめさせていただいております。

各種薬物動態、それから代謝及び残留試験では ¹⁴C 標識のクロサンテルが用いられております。この評価書案に反映できていないのですが、石川さと子先生からコメントがございまして、10 行目後半からの標識部位の説明「ベンズアミドのカルボニル基」と記載しているのですが、この「ベンズアミド」という文言は不要ではないかというコメントをいただきましたので、削除させていただきたいと思います。このクロサンテルの構造の中にカルボニル基は一つしかございませんので、「ベンズアミド」という言葉は不要という御指摘でございます。

それから、14 行目から 1. の (1) 薬物動態試験 (ラット) を記載しております。①では単回経口投与を行っておりますが、血清中のクロサンテル濃度は、 C_{max} が投与 1 日後、その後は単一指数的に消失するというので、半減期は 2.8 日、AUC につきましてもここに記載されている値が得られたということでございます。

②の試験では、放射標識のクロサンテルを用いた経口投与の動態試験が用いられております。

26 行目になりますが、こちらの血漿中の放射活性濃度について、単位を「 $\mu\text{g/g}$ （又は mL ）」と記載をしていたのですが、舞田先生と頭金先生から、「血漿や血液については「 $\mu\text{g/mL}$ 」、組織中の残留量については「 $\mu\text{g/g}$ 」で統一したほうがよい」という御指摘を受けましたので、修正をさせていただいております。ほかに出てきます残留試験等でも、全て同様の修正をさせていただいております。

この試験の結果でございますが、排泄について 27 行目から記載されております。糞中には投与量の 88.4%、尿中では 0.4%ということで、主な排泄は糞中でございます。

32 行目から（2）薬物動態試験（牛）になります。①では放射標識を用いた単回経口投与の試験が行われておりますが、 C_{max} は 48 時間後ということを 38 行目に記載しております。

また、半減期等につきましては、おめくりいただいた 7 ページの 1 行目に記載しておりますが、半減期が 11 日、それから AUC が $593 \mu\text{g}\cdot\text{日/mL}$ という値が得られております。排泄率につきましては 90%が糞中、0.25%未満が尿中ということでございます。

また、表 1 でございますが、こちらは血漿中の放射活性濃度を 1 としたときの組織中の放射活性の濃度の比を記載しております。分布を示していることになりますが、14 日、28 日、42 日では肝臓が、ここにお示ししている組織中では一番高いという結果になってございます。

13 行目からは牛の二つ目の試験でございますが、こちらは非放射標識のクロサンテルを用いた経口投与の試験でございます。こちらの結果の C_{max} 、半減期、AUC につきましても、先ほどの放射標識を用いた試験とほぼ同様の値が得られているという状況でございます。

20 行目からは三つ目の試験として筋肉内投与の試験でございますが、こちらの血漿中のクロサンテル濃度につきましては、 C_{max} が 2~4 日にみられております。この試験では乳汁中での排泄等もみておまして、乳汁中の最高濃度につきましては投与 4 日後にみられたということでございます。

27 行目から排泄に関して記載しておりますが、血漿及び乳汁中における消失半減期は両方とも 12 日ということで、両体液間の動的平衡を示したということでございます。当初「均衡」と訳していたのですが、舞田先生から、下のボックスにありますように「「動的平衡」ではないか」という御指摘を受けまして「動的平衡」と修正をしております。

続きまして、8 ページになります。こちらは四つ目の試験でございますが、筋肉内投与で実施した試験でございます。半減期は 12 日で、血漿中からは投与 70 日後までにほとんど検出されなくなるということでございますが、組織中では投与 56 日後に検出されなくなるということでございます。

8 ページの 10 行目からは羊を用いた試験でございます。

まず①が ^{14}C を用いた経口投与と筋肉内投与の試験でございます。最高値に関しましては、17 行目にありますように両投与経路とも投与 8 時間~24 時間後にみられたということでございます。半減期につきましては、経口投与では 26.7 日、筋肉内投与では 22.7 日ということでございます。AUC につきましては両投与でほぼ同じということでございましたので、経口投与時の全身生物学的利用率は筋肉内投与時の半分であることが示されております。

また、23 行目でございますが、血漿中放射活性濃度に対する全血中の放射活性濃度の比が得られておりまして、この結果から 0.65 という値が得られているのですが、この結果から、タンパク質に結合した画分が非常に高いのではないかとということを記載しております。

27 行目からは排泄に関することでございますが、いずれの投与におきましても、投与量の 80%が糞中、0.5%が尿中ということで、主な排泄経路が糞中ということが示されております。

また、31 行目に分布がございますが、肺、腎臓で高いという結果でして、腎臓中の半減期が 25 日ということでございます。

35 行目にありますとおり、先ほどと同じように血漿中の放射活性濃度に対する組織中の放射活性濃度の比が求められており、結果を表 2 にお示ししておりますが、血漿中が組織中濃度よりも高いという結果が得られたということでございます。

おめぐりいただきまして、9 ページの 5 行目、②の羊の二つ目の試験でございます。こちらは羊に単回経口投与を行った試験でございます。この試験の半減期は 9 行目に「24 日」と記載されているのですが、こちらにつきまして、13 行目以下のボックスにありますように松尾先生からコメントをいただいております。15 行目からあります③の試験では半減期が 15 日とあるのですが、そちらの値と大きな違いがあります、測定計画の差異でしょうかといただいております。そこで、事務局におきまして②の試験の試験計画について確認しましたところ、14 日ごと、投与 2 週間ごとに血液を採取して測定をしているということでしたので、半減期、あるいは最高濃度が得られた日も投与 14 日後ということで、③と違っているということでございます。当初、本試験の測定計画については記載しておりませんでしたので、6 行目の後半のように「血液試料は」と追記をさせていただいた上で、このまま本試験の記載をさせていただければと思っております。この修正につきまして、山崎先生と頭金先生から、「この修正案でよいです」とのコメントをいただいております。

③の試験が 15 行目から行われております。こちらは羊に単回経口あるいは筋肉内投与した試験でございますが、先ほど述べましたが、最高値につきましては投与 8~24 時間後に得られておりまして、半減期は約 15 日という結果でございます。分布につきましては 22 行目にありますが、肺、腎臓で高いという結果でございます。

それから、10 ページからラット、牛及び羊を用いた代謝試験について記載しております。

まずラットの経口投与の試験でございますが、血漿中では 93.4%が未変化体のクロサンテル、4.7%がモノヨードクロサンテルということでございます。糞中におきましても未変化体が主という結果になっております。モノヨードクロサンテルにつきましても検出されておりますが、こちらの構成につきましては 3-モノヨードクロサンテルであるということでございます。それ以外にも脱ヨードクロサンテルが微量検出されたということもございます。こちらも反映できていないのですが、11 行目の「脱ヨードクロサンテル」という「脱ヨード」という言葉の使い方につきまして、石川さと子先生からは「「脱ヨード」を「ヨウ素化」というように記載したほうがよいのではないか」という御指摘をいただいております。ほかの試験も含めて「脱ヨード化」という言葉を使っておりますので、そちらを「脱ヨウ素化」と統一させてい

ただきたいと思っております。

また、こちらのラットの試験の尿中の代謝物でございますが、クロサンテル、それからモノヨードサリチル酸とともに共溶出される代謝物が認められたということでした、これらから、クロサンテルの代謝におきましては、還元的脱ヨウ素化、アミド加水分解が起きているのではないかということが記載されております。抱合体につきましては全く検出されなかったということでございます。また、この「グルクロニド」という文言につきましても「グルクロン酸」と石川さと子先生から修正をいただいておりますので、対応させていただきます。

18 行目以下のボックスで「事務局より」とございます。JECFA の評価書ではラットと羊の代謝が同様であるということが考察されているのですが、羊の代謝試験では脱ヨウ素化したクロサンテルとアミド加水分解物は検出されておりましたので、今回、その考察についてはこの評価書案には記載しておりません。それにつきまして頭金先生からは、「事務局の案のように、ラットと羊の代謝経路の比較については言及しないほうがよいと思います」というコメントをいただいております。

20 行目から (5) 代謝試験 (牛) でございます。

こちらの血漿中の放射活性代謝物につきましては、24 行目にありますように、全て未変化体クロサンテルでございます。

25 行目からありますが、糞、腎臓などの組織の代謝物につきましても未変化体のクロサンテルが主ということですが、肝臓では逆に未変化体はわずかで、3-モノヨードクロサンテルが主という結果でございます。

また、投与後 2 週間の糞の抽出物中からは胆汁中でも検出される代謝物が検出されており、これにつきましてはベンズアミド部位に水酸基が一つついたモノヨードのクロサンテル誘導体の硫酸抱合体と推察されております。こちらも 31 行目のところの「ベンズアミド部位」と記載しているのですが、これは「構造の芳香環」と石川さと子先生から修文をいただいております。また、「一つ付いた」というのを「一つ置換した」という修文を同じようにいただいておりますので、対応させていただきます。

続きまして 11 ページをお願いします。(6) 代謝試験 (羊) でございます。経路につきましては図 2 にお示ししているのですが、糞中の代謝物の主成分は未変化体クロサンテル、代謝物につきましては 3-モノヨードクロサンテル、それから 5-モノヨードクロサンテルが同定されておりますが、3-モノヨードクロサンテルのほうが多いという結果でございます。しかし、この図の破線の下にある脱ヨウ素化クロサンテル、こちらについては検出されなかったということでございます。組織中の残留につきましても、先ほどの牛と同じようにほとんどが未変化体クロサンテルでございました。肝臓でも未変化体のクロサンテル、主要代謝物についてはモノヨードクロサンテルということですが、尿中の代謝物については微量ということで構造解析は行われておりません。

羊の代謝試験のまとめを、12 ページの 4 行目から記載しております。主な主要代謝経路は、モノヨードクロサンテルを生成する還元的な脱ヨウ素化の反応ということでございますが、考

えられる別の代謝経路としまして、完全な脱ヨウ素化、あるいは、その次のアミド部位の加水分解があるのですが、その代謝によって産生する代謝物は得られなかったということでございます。8行目のところに JECFA による代謝の考察になるのですが、JECFA の評価書では、このアミドの部位の加水分解が起きなかった理由としては、アミド結合の周囲の立体障害、これが原因ではないかということが考察されております。

14 行目からは、(7)として記載させていただいた内容につきましては、このクロサンテルの作用機序の話でございましたので、13 ページの 9 行目以下のボックスのところにありますとおり、その他の試験ということで記載させていただければと事務局から御提案をさせていただいております。頭金先生から、「その他の試験として記載するほうがよい」と思いますという御了解をいただきましたので、ヒトの知見の前のところその他の知見という項目を設け、そこに移動させていただいておりますので、後ほどまた御説明させていただきます。

13 ページの 11 行目から 2. 残留試験が行われております。

まず、(1) 残留試験 (牛) が行われておりますが、①の a. の試験では総残留濃度とクロサンテル濃度を測定しております。総残留濃度につきましては肝臓で、クロサンテル濃度については腎臓で最も高いという結果でございます。

また、二つ目の試験 b. が 28 行目からございまして、こちらについてはクロサンテルを調べております。表 4 ですが、42 日後の肝臓で $0.49 \mu\text{g/g}$ と、28 日後よりも高い値でございまして、こちらにつきまして舞田先生から、9 行目からのボックスにありますように、「再分布しているように受け取られるので、表記方法を変え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。この $0.49 \mu\text{g/g}$ のところには図表脚注 c を記載させていただいているのですが、こちらは 4 例中 3 例が $0.1 \mu\text{g/g}$ 以下という、検出限界以下という値でして、 $0.49 \mu\text{g/g}$ は 4 例中の 1 例のみの値として記載させていただいております。こういったことなど、これ以上詳細はわからないということもございまして、このまま原文のままの記載とさせていただきたいと思っております。

11 行目からは c. の妊娠牛にクロサンテルを経口投与した試験で、乳汁中のクロサンテルを見ておりますが、初乳期以降ではクロサンテル濃度は $50 \mu\text{g/kg}$ 以下に減少したという結果でございます。

19 行目からは②皮下投与の試験でございます。この試験でございますが、投与開始、それから投与開始 21 日後、それから、すみません。「投与開」の後ろに「始」が抜けております。「始」という字を入れていただければと思っておりますが、50、80、120 日後と複数回反復の皮下投与した試験でございます。結果につきましては、後ろのおめくりいただきました表 5 に記載しておりますが、腎臓中で最も濃度が高いということでございます。当初、投与後日数 150 日と記載していたのですが、投与最終後から 150 日後と混同しやすいので、両括弧内に直近の投与後日数を追記させていただいております。

15 ページの 5 行目からは③筋肉内投与で、子牛を用いて単回投与で行われております。こちらの結果が、表 6 にございまして、脂肪中の値が 28 日後より 42 日後で増えたような結果

になってございます。14、28 日後では腎臓が高いという結果でございます。

一方で、19 行目からのもう一つの試験でございますが、表 7 を見ていただくとおわかりになるかと思いますが、28 日後から 56 日後の脂肪中の濃度につきましては下がっているということがみられております。また、こちらの試験につきましても、腎臓において高いという結果が得られております。

また、16 ページの 4 行目からは、c.乳牛に単回筋肉内投与した試験でございますが、乳汁中のクロサンテル濃度を測定しておりますが、結果については表 8 にお示ししております。投与の 21 日の前後で検出限界以下という結果でございます。

また、(2) 残留試験(羊)が 14 行目から記載してございます。①経口投与時の結果でございますが、表 9 にお示ししておりますとおり、腎臓と、それから脂肪で高いという結果が得られております。

また、ページをおめくりいただきまして、17 ページの 5 行目でございますが、こちらと同じような試験をしておりまして、2 用量で行っておりますが、腎臓で高い結果が得られておるところでございます。

②の試験では、経口投与と筋肉内投与のデータを表 11 にお示ししておりますが、こちらも総残留濃度とクロサンテル濃度、両方測っておりますが、いずれも腎臓で高いという結果が得られているところでございます。

また、18 ページの 2 行目からも経口投与と筋肉内投与の試験が行われておりますが、結果が表 12 にありますとおり腎臓で高いという、全般的に腎臓で残留が 56 日以後までもみられるというようなデータが得られているところでございます。

すみません。長くなりましたが、御説明につきましては以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

クロサンテル、この剤は、5 ページに書いてありますように、肝蛭等の駆虫剤として海外では広く牛や羊に用いられているようです。日本では、動物用又はヒト用医薬品としての承認はなされていないと。また、ポジティブリスト制度で残留基準値が設定されているというものです。JECFA の評価書をもとにここで審議するという評価書になっています。

それでは、薬物動態試験、ラット、牛、あるいは羊、幾つかの試験が 12 ページの途中まで行われていますが、石川さと子先生から幾つか修文が来ているということですが、それは事務局で対応していただけるということですが、そのほか、天間先生を含めて修文をいただいておりますが、この薬物動態試験に関しまして、何か審議すべき点、あるいは問題点などあるようでしたら、山崎先生、何かあればお願いしたいのですが。

○山崎専門委員 御説明のとおりで、特に追加はありません。

○山手座長 ありがとうございます。

あと、舞田先生からも幾つかコメントをいただいて、それには対応されているということだと思いますが、松尾先生、何かありますか。

○松尾専門委員 特にありません。

○山手座長 ないでしょうか。

ないようですので、薬物動態試験に関しましては専門委員の先生方からいただいたコメントを中心に修文をしていただくというのが中心になるかと思いますが、よろしく願いいたします。

それでは、13 ページの残留試験ですが、これに関しましては 14 ページの、この表 4 のところです。舞田先生から、表 4 の 42 日後の肝臓の 0.49 $\mu\text{g/g}$ 、この表記方法でよいのでしょうかということですが、これは検査数のうち 3 例が、もう除外されたというのが脚注に書いてありますので、これはもう 1 例しかないということがわかると思いますので、このままでよいかなと思いますが、いかがでしょうか。

よろしいですね。御了承いただいたということで。残留試験ですが、経口投与、皮下投与、筋肉内投与、15 ページ、あるいは 16、17 ページに、事前にコメント等は来ていませんが、若干の修文がありますが、ここまでいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

○吉田専門委員 すみません。内容的なことではないのですが、最初に血漿中の単位は $\mu\text{g/mL}$ というお話があって、乳汁もそれに準じますか。

○福永評価専門官 乳汁の場合ですと、 mL で測定している場合と、重量で g で測定している場合があります。ppm 記載だとどちらかがわからない場合が結構ありますので、「 mL 」と「 g 」の両方の併記で「又は」ということで記載させていただいております。

○山手座長 これは、6 ページのところで舞田先生に指摘、御意見ということで修正していただいたところですね。よろしいでしょうか。

それでは、残留試験まで特に審議するようなポイントがあればお願いしたいのですが、ないようでしたら、18 ページの遺伝毒性試験からお願いします。

○福永評価専門官 それでは、18 ページの 15 行目から遺伝毒性試験の結果でございます。

in vitro、それから *in vivo* の結果につきましては、表 13、14 にまとめてございます。復帰突然変異試験、細胞毒性試験、DNA 修復試験、それから *in vivo* では伴性劣性致死試験と優性致死試験、これらが行われております。細胞毒性試験が 3 種類ございますが、こちらについて陽性の結果が報告されております。図表脚注 b でございますが、3 試験で全てのうち細胞毒性作用がみられたという報告がなされております。

19 ページの 6 行目からは、これらの各試験で認められた所見をまとめておまして、10 行目から結論を記載させていただいております。10 行目の修文につきまして能美先生からいただいております。 *in vitro*、それから *in vivo* においてはほ乳類に対する染色体異常誘発性を評価する試験は実施されていないが、提出された遺伝毒性試験の結果から、クロソニテル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結論してございます。

19 ページの 15 行目からが急性毒性試験でございます。各種動物における急性毒性試験の結果は表 15 にお示ししております。

急性毒性試験の数値につきまして、20 ページの 6 行目のところのボックスに緑字で記載しているのですが、マウスとラットにおける筋肉内投与による LD_{50} の値が雌雄で大きく異なっ

ております。こちらにつきまして確認をしたのですが、提供された資料が外部に公表できないということがございました。また、今回、食品健康影響評価では経口でのデータが重要であるということがございますので、この筋肉内投与によるデータにつきましては、マウス、ラット、羊、それから牛のいずれも削除させていただきたいと考えておりますので、御検討をお願いしたいと思います。

なお、急性毒性試験でみられた所見につきましては、20 ページの 1 行目から 5 行目に記載させていただいております。ラットやマウスでは運動失調、下痢、あるいは牛、羊では努力性呼吸、視力減退、視覚消失、こういった所見がみられたということでございます。

それから、8 行目からラットを用いました 13 週間亜急性毒性試験でございます。混餌投与で行われております。死亡率、臨床上的行動又は体重に投与による影響はみられなかったということでございます。

こちらの試験は、JECFA の所見と、それから 33 行目からのように一部追加資料として提供されたデータに基づいて記載しております。これらの所見につきましては、表 16、あるいは机上配布資料 3 にも記載させていただいております。JECFA の評価書の記載ですと、各用量でみられた毒性所見については記載されているのですが、NOEL の設定時に、その上の用量で何がみられたということが一切記載されないで NOEL を記載している状況でございます。当専門調査会での評価では、NOAEL の設定の際にはどういった理由で NOAEL を設定するかを説明しておりますことから、NOAEL 設定に係る毒性所見のとり方を御審議いただきたく、机上配布資料 3 を御用意させていただいております。

資料 3 に戻らせていただきます。

まずラットにみられた所見でございますが、14 行目にありますとおり、体重等には投与による影響はみられなかったということでございます。血液学的検査、あるいは血液生化学的検査で最高用量の 400 ppm 投与群の雌雄に赤血球の軽度の減少、あるいは雄にリンパ球の軽度の増加がみられております。一方で、400 ppm 投与群の雄、それから 100 ppm 以上投与群の雌に血糖値の軽度な上昇がみられております。また、400 ppm 投与群の雄に総ビリルビンの上昇がみられております。

臓器重量につきましては、400 ppm 投与群の雄に精巣、当初「生殖腺」と記載してありましたが、追加資料により精巣であるということの確認がとれましたので修正させていただいております。こちら、精巣の絶対及び相対重量の増加が認められております。あと剖検所見ですが、25 行目からありますとおり、精巣上体の嚢胞性拡張、当初「膨満」と記載してありましたが、英文が“cystic distention”ということで「拡張」が正しいと三森先生から御修文をいただき、修正しております。この嚢胞性拡張がみられてございまして、25 ppm 投与群で 1 例、100 ppm 投与群で 2 例、400 ppm 投与群で 7 例ということで、これらは投与、用量に関連しているとみなされてございます。

28 行目から病理所見でございますが、100 ppm 投与群の 1 例、400 ppm 投与群の雄 8 例に精巣上体の円形細胞浸潤を伴う精子肉芽腫、浮腫、それから線維症がみられたということござ

ございます。また、400 ppm 投与群の雄の肝臓の一部に小葉中心性脂肪沈着がみられたということでございます。こちらは「雌にはみられなかった」と記載しておりましたが、吉田先生から修文をいただいております。表における臓器重量につきましては山手先生から修正をいただいております。

また、33 行目でございますが、こちらの脂肪沈着につきまして、両群の脂肪沈着はごく軽度で、明らかにびまん性に広がっているものではない、正常範囲の変化であると考えられた、これらの脂肪沈着は雌にはみられなかったという修文を吉田先生からいただいております。

36 行目でございますが、JECFA ではこの試験における NOAEL を 25 ppm と設定しております。

おめぐりいただきまして 21 ページでございますが、3 行目から、JECFA の NOAEL 設定について説明がございませんでしたので、事務局の素案として 3 行目から 8 行目を追記させていただいております。後ほどのどのような所見を毒性ととるか否かを御審議いただくので、修正させていただきますが、案としては、有意差が認められなかった所見、すなわち 100 ppm の雄の所見、精巣上体の嚢胞性拡張、精子肉芽腫、肝小葉中心性脂肪沈着につきましては、100 ppm 以下の雄では有意差がないので毒性ととらないという観点で、NOAEL を雄で 100 ppm としております。また、雌で血糖値上昇が 100 ppm 投与群でみられておりますので、25 ppm を NOAEL として記載させていただいております。

この試験では、先ほど申しましたように JECFA では NOAEL を 25 ppm としておりますが、100 ppm、25 ppm でみられた所見を最終的にどのように判断したのかが記載されておられません。したがって、どこを毒性として判断されるか否か、こういったところの御審議を後ほどお願いしたいと考えております。

また、コメントの中ほどですが、吉田先生からコメントをいただいております。「一部に」という文言を訳として入れるかどうかということ、それから、先ほど御紹介させていただきました脂肪沈着につきましての原文での判断の追記を記載させていただきます。

あと、山手先生からもコメントをいただいております。25 ppm の所見につきまして、組織での病態が不明、あるいは程度についてお聞きになっているのですが、現時点では追加の資料以上のデータはない状況でございます。また、毒性としない理由づけが必要だと思いますというコメントをいただいております。

事務局からの(1)にあります所見のとり方につきましても、記載させていただいているように毒性所見についての可能性は否定できないということですが、例数が 1 例で軽度であると考えられるということと、それから、イヌの試験で、2.5 mg/kg 体重/日ではそういう所見はみられていないということ、あるいはラットの 24 か月間試験でも、2.5 mg/kg 体重/日ではそういう肉芽腫、あるいは肝細胞変性がみられていないことから、「本試験の 25 ppm の所見を毒性所見とまで判断しなくて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。また、事務局からの(2)につきましては、生殖腺のところの修正でございますが、こちらにつきましては「絶対重量の増加だけで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。

松尾先生からは、「25 ppm 投与群の雄にみられた沈着、これは肝臓の脂肪沈着の所見でございますが、こちらについては LOAEL ととるべきではないでしょうか」というコメントをいただいております。また、精巣上体の剖検所見も同様に考えますといただいております。後ほど御審議をお願いいたします。

22 ページの 2 行目からは、(2) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) が行われております。

7 行目から結果でございますが、表 17 にもまとめさせていただいております。また、机上配布資料 3 にも記載させていただいております。死亡率、あるいは臨床上の行動、体重などに対する投与による影響はみられなかったということでございます。血液学的検査、あるいは血液生化学的検査におきまして、凝固時間の延長が認められたと JECFA では報告されているのですが、追加資料のデータを確認しますと、こちらは数値が小さくなっており、短縮されておりますので、評価書案では「短縮」と修正させていただいております。また、10 mg/kg 体重/日以上投与群で T.Bil の軽度な上昇が認められ、40 mg/kg 体重/日投与群では血清 AST の軽微な増加が認められたということでございます。尿検査、臓器重量、剖検では投与による影響はなしということでございまして、病理所見で 40 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓に脂肪沈着の軽度な増加がみられておりますが、それ以外に目立った変化はないということでございます。

19 行目でございますが、JECFA では本試験による NOEL を 2.5 mg/kg 体重/日と設定しております。現時点での案でございますが、この食品安全委員会動物用医薬品専門調査会におきましては、この試験の NOAEL を 2.5 mg/kg 体重/日としておりますが、その理由としては、10 mg/kg 体重/日以上で T.Bil の上昇がみられたことを理由にしております。

ページをおめくりいただきまして 23 ページをお願いいたします。1 行目のところのボックスにございますが、吉田先生から、肝臓の脂肪沈着の目立った変化は認められなかったということにつきまして、病理組織学的検査について、追加資料 2 ですと肝臓は正常となっておりますというコメントをいただいております。また、山手先生からは、ほかの試験では 40 mg/kg で肝臓に病変が出ているので、10 mg/kg 以上でみられた T.Bil の所見につきましては毒性と扱ってもよいというコメントをいただいております。この肝臓脂肪沈着の所見につきまして、後ほど御議論いただければと考えております。

23 ページの 3 行目から羊を用いた試験でございますので、参考資料とさせていただいております。経口、それから筋肉内投与で反復投与した試験でございますが、クロサンテルは死亡率に影響しなかったということです。別の理由、腎臓病で 4 例が死亡したという結果でございます。40 mg/kg 体重の経口投与群で一過性の流涎、あるいは下痢が認められておりますが、血清学的パラメータにつきましては投与による影響はないということでございます。

病理所見でございますが、40 mg/kg 体重の経口投与群、あるいは 20 mg/kg 体重の筋肉内投与群のそれぞれ 2 例について生殖上皮に不規則な変性が認められたということでございます。こちらの「生殖上皮」につきまして、20 行目にありますように、吉田先生からコメント

をいただいております。原文でも臓器名が記載されておりませんが、現時点ではどこの部分を指すのかがわからない状況でございます。

23 ページの 22 行目から慢性毒性及び発がん性試験の項目になります。マウスを用いた 18 か月間発がん性試験、それからラットを用いた 24 か月間発がん性試験が報告されており、慢性毒性試験は実施されていないということでございます。

まず、(1) 18 か月間発がん性試験 (マウス) でございますが、混餌投与で行われております。こちらの試験では、生存率、あるいは死亡の発生時期、あるいは腫瘍発生の頻度や腫瘍のタイプに用量依存的な影響は認められないということで、最終的に発がん性は認められなかったという結論となっております。

24 ページでございますが、5 行目から(2) 24 か月間発がん性試験 (ラット) でございます。この試験は JECFA ですと長期試験という分類に入っているのですが、血液学的検査についての報告が一切ないので発がん性試験という扱いで評価書案では記載させていただいております。

36 行目に飛んで申し訳ございませんが、JECFA では、この試験については NOEL を設定しておりますが、本専門調査会の場合、通常発がん性試験には NOEL を設定しておりませんので、本試験の NOAEL の設定につきましては、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会の結論としては触れておりません。

結果でございますが、9 行目から累積死亡率について記載しております。累積死亡率を表 18 に記載しておりますが、死亡率がとても高くなっております。この理由につきましては、この用いた系統が原因ではないかということが記載されております。死亡率については投与による用量依存性はないということでございます。

16 行目から剖検所見について記載させていただいております。剖検所見に精子肉芽腫などの病理所見の記載が入っておりまして、内容の整合性がとれていなかったのですが、吉田先生から御修文いただきました。「精巣の小型化及び軟化」、それから「精巣上体の嚢胞性拡張の発生率の有意な増加」と修正をいただいております。

また、11 行目から 12 行目に、当初「一貫した影響は認められなかった」と記載していたのですが、舞田先生から「表現がわかりにくい」という御指摘をいただきました。要するに「「用量依存性はみられなかった」ということではないですか」というご指摘でしたので、そのように修正をさせていただいております。

また、病理組織学的検査の結果につきまして 19 行目から記載させていただいております。100 ppm 以上投与群の雄の精巣上体に精子肉芽腫がみられたということで、それにつきましては表 19 に記載しております。400 ppm 投与群の雌雄において、視神経の空胞化の増加が認められたということでございます。

腫瘍発生率につきましては、それぞれ記載しておりますが、100 ppm 以上投与群の雌で全腫瘍発生率の用量依存的な減少がみられております。また、100 ppm 投与群の雄に下垂体腺腫の発生率の増加がみられておりますが、こちらにつきましては、この投与群の生存率が高く、

また、それによって生存期間が長くなったということで、そうなったのではないかという考察がされております。

26 行目から、100 ppm 投与群の雄において造血器系の腫瘍の発生率が有意に増加したことが報告されております。その考察でございますが、この増加はこの投与群だけであるということ、それから、バックグラウンドデータとして、この同じ Wistar ラットを用いた 9 件の発がん性の背景データがあるようなのですが、それと比較すると、対照群の雄における造血系の腫瘍発生率というのが異常に低いということがあったので、この発生率の増加は投与に影響するものではない、クロサテンルに影響するものではないという結論が出されております。また、その背景データと比べますと、25 ppm、それから 100 ppm の雄でみられた発生率は、その Wistar ラットの正常範囲内ということでございまして、逆に対照群、それから 400 ppm の投与群の雄では逆に低いということでございます。雌では、異なる群間のさまざまな腫瘍タイプの分布は非常に類似という結果でございます。

本試験の結論としまして、37 行目に記載しておりますが、発がん性は認められないと判断したと記載させていただいております。

おめぐりいただきまして、この試験について幾つかコメントをいただいております。

まず、舞田先生からのものは先ほど御紹介させていただいたものになります。

山手先生からは、本試験を発がん性試験として取り扱うことから、発がん性の有無のみの記載についてさせていただいていることにつきまして、「事務局案で結構です」というコメントをいただいております。

また、小川先生からは、剖検所見について、16 行目に「100 ppm 以上」というように当初記載していたのですが、「400 ppm」ということで、すみません、一重線ですが二重線になります、小川先生から修正をいただいているところでございます。また、下垂体腺腫の発生率の増加につきましては、「対照群の頻度が低いことが関連しているように思われます」というコメントをいただいております。

続きまして、25 ページの 8 行目から生殖発生毒性試験でございます。

9 行目の (1) 生殖毒性試験 (ラット) ①の試験でございますが、こちらは多世代で行っているのですが、投与が月 1 回でございます。結果につきましては、17 行目でございますとおり、親動物では同腹児の体重増加量のわずかな低下、それから同腹児数の減少が認められたということでございます。また、妊娠率の減少傾向が最高用量の 40 mg/kg 体重/月で認められたということでございます。また、児動物につきましては、最高用量の 40 mg/kg 体重/月で同腹児数の着床数のわずかな減少がみられたということでございますが、胚毒性作用は認められなかったということでございます。

病理検査をこの試験では行っておりまして、精子肉芽腫が各投与群に数例確認されたということで、JECFA の評価書では、この本試験の NOEL を 2.5 mg/kg 体重/月と設定しております。事務局の案としましては、月 1 回の投与であるということですので、本試験は参考資料の扱いとしたほうがよいのではないかとということで御提案させていただいております。

この提案につきまして、渡邊先生から「投与時期と交配時期との関連が良く分かりませんので、参考データでよいと思います」というコメントをいただいておりますので、この①の試験については参考資料とさせていただきたいと思います。また、修文についても渡邊先生からいただいております。

26 ページの 6 行目に「以上のことから」と NOEL について記載してしまっているのですが、こちらについて、「JECFA での評価書では」という文言をつけるか、あるいは一文を削除するか、そこら辺について御助言いただければと思います。

それから、26 ページの 10 行目からが (2) 生殖毒性試験 (ラット) ②が行われております。混餌投与で投与した雄と非投与の雌の交配、あるいは投与した雌と非投与の雄と交配ということで、各生殖能に関する毒性試験影響を調べております。15 行目にあるのですが、400 ppm を投与した雄と交配した非投与の雌で体重増加量の減少、あるいは妊娠率の減少がみられております。児動物につきましても同様の群で着床数、それから同腹児数の減少がみられておまして、クロサンテルの投与に起因する奇形はみられなかったということでございます。

22 行目から、この試験のまとめということで記載させていただいておりますが、非投与の雌でみられた影響をどう考えてよいのかを事務局から御質問させていただいております。渡邊先生から「妊娠動物の体重減少によって妊娠や胚への影響は考えられますが、投与した雄動物の影響とは考えにくいと思います。」というコメントをいただいております。したがって、23 行目に「雄の生殖能に対する NOAEL は 100 ppm」と記載させていただいておりますが、こちらの内容につきまして、NOAEL を最高用量の 400 ppm としてよいのか、あるいは、今回言及できないので削除するのか、こういったところの結論につきまして御議論いただきたいと考えております。

27 行目からは牛や羊を用いた試験でございますので、参考資料とさせていただいております。主に雄に筋肉内投与、あるいは経口投与をして精液等をみておりますが、こちらにつきましては影響はないという結果でございます。

おめくりいただきまして、27 ページの (4) 生殖毒性試験も羊で行われておりますので参考資料とさせていただいております。こちらは雌で行われておりますが、胎児毒性、催奇形性は問題はないという結果になってございます。

13 行目から、(5) 周産期・授乳期投与試験 (ラット) でございますが、投与に起因する影響はないという結果でございます、NOAEL につきましては最高用量である 400 ppm とさせていただいております。

(6)、それから (7) でラットとウサギの発生毒性試験が行われております。ラットの試験におきましては投与に起因する影響は認められないということで、NOAEL を最高用量の 400 ppm と記載させていただくとともに、催奇形性は認められなかったとしております。また、ウサギの試験におきましては、体重、妊娠及び胎児毒性に投与の影響はないということですが、みられた所見につきましては、38 行目から次のページの 1 行目までに記載させていただいておりますが、左前肢の変形ですとか、二分岐肋骨、波状肋骨、こういったものが認めら

れているとのございます。しかし、対照群でも認められたということをございますので、最終的な結論は 28 ページの 3 行目から 5 行目にありますとおり、催奇形性は認められなかったとしております。NOAEL につきましても最高用量の 40 mg/kg 体重/日と設定とされております。

7 行目から 8. その他の知見として、先ほどの代謝試験の項にあった知見をここに移しております。クロサンテルの作用機序でございますが、電子伝達系が関連したリン酸化に影響を及ぼすということをございます。

16 行目にございますが、*in vitro* ですとラットの肝臓のミトコンドリアにおける電子伝達系のリン酸化を阻害するというようなことが報告されているところをございます。一方、*in vivo* ではラットの肝臓のミトコンドリアに影響は与えないで、肝蛭のミトコンドリアにおけるリン酸化を阻害するといったことが報告されているところをございます。

25 行目から 9. ヒトにおける知見でございます。肝蛭症の患者、あるいは、何の患者かが記載されていないのですが、患者に対してクロサンテルを経口投与した結果が 2 試験行われております。28 行目に記載されておりますが、副作用としましては頻脈や発汗、あるいは神経過敏といったようなものが報告されております。一方で、37 行目にありますが、こちらでは忍容性が良好ということをございますが、鉤虫に対する作用は低いということをございます。

おめくりいただきまして 29 ページでございますが、こちら、投与経路が不明な状態でございますが、単回投与をすると下痢、眠気、視力障害、こういった副作用が観察されたということをございます。

29 ページの 6 行目から III. 食品健康影響評価になります。

まず、国際機関等における評価でございますが、(1) の JECFA における評価では、ラットを用いた毒性試験、どの試験かということは特定せずに、ラットの毒性試験ということで NOEL を 2.5 mg/kg 体重/日と設定してございまして、それに安全係数 100 を適用して ADI を求めております。ADI は 0~0.03 mg/kg 体重/日という結果でございます。

また、(2) の EMEA における評価ですが、EMEA では 2 回評価をしております。まず 1996 年の評価でございますが、ラットにおける NOEL 2.5 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用するというので、JECFA の評価を追認するという形をとってございます。また、2011 年にも、このクロサンテルについて評価、検討しているのですが、このときは残留基準値の設定に関するものでございましたため、ADI の設定に関する評価というものは特段行ってはおりません。

また、20 行目から、(3) 日本における評価ということで、過去に評価していることが昨日確認がとれましたので追記させていただいております。1995 年に厚生省で評価されております。24 行目にありますが、このときの評価では、ラットを用いました 24 か月間の発がん性試験、すみません、「試験」が抜けておりますが、発がん性試験に NOEL を設定してございまして、その NOEL の 2.5 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除して 25 µg/kg 体重/日と設定して

おります。

今回の食品安全委員会動物用医薬品専門調査会の評価としまして、28 行目から記載してございます。先ほどのクロサンテルの遺伝毒性については提出された範囲という形ではございますが、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないということ、それから、発がん性試験が 2 試験報告されておりますが、発がん性が認められないと考えられますので、クロサンテルにつきましては ADI を設定することは可能であるとしております。

33 行目からでございますが、各種毒性試験で最も低い用量で認められたのは、先ほどのラットを用いた 13 週間の亜急性毒性試験における、雌でみられております血糖値の上昇、及びイヌを用いた 3 か月間亜急性毒性における T.Bil の上昇から、NOAEL を 2.5 mg/kg 体重/日とさせていただいております。この 35 行目の後半から、ラットを用いた毒性試験でみられました精巣上体の精子肉芽腫について、2.5 mg/kg 体重/日ではみられていないということを事務局でつけ加えさせていただいておりますが、先ほどの精巣上体の嚢胞性拡張との関連性もございまして、この記載については、削除するか、あるいは精巣上体の嚢胞性拡張についてどこまで関連して記載するか、こういったところについて御検討いただきたいと考えております。

最終的な結論でございますが、39 行目でございますように、安全係数につきましては 100 を適用しまして、先ほどの NOAEL 2.5 mg/kg 体重/日に安全係数 100 ということで ADI を 0.025 mg/kg 体重/日というように現時点では事務局案として記載させていただいております。先ほどの肝臓における脂肪沈着、精巣上体の嚢胞性拡張、これらについては、どの所見を NOAEL とするか否か、こういったところで記載が変わるかと思っておりますので、そのときにまた修文をさせていただきます。どうぞ御検討をお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。18 ページの遺伝毒性から最後の食品健康影響評価までを今説明していただきました。

それでは、まず 18 ページに戻っていただいて、遺伝毒性試験、これに関しまして能美先生からコメント、あるいは修文が来ていますが、追加の御意見があればよろしく願いいたします。

○能美専門委員 遺伝毒性ですが、18 ページの表の 13 と 14 に結果がまとめられております。Ames 試験は陰性であります、その下のマウスリンフォーマ、チャイニーズハムスター V79、それから CHO 試験、これは通常、染色体異常試験ですとか、*in vitro* の遺伝子突然変異試験として実施されるのですが、ここでは細胞毒性試験というようになっておりまして、これは JECFA の評価書に表が載っておるだけのデータなのですが、細胞が死ぬかどうかというのをみたというような結果でありまして、染色体異常、あるいは培養細胞に対する遺伝子突然変異を起こすかどうかという試験としては成立していないというものです。それからあと、培養細胞の DNA 修復試験は陰性という結果です。

それから、*in vivo* に関しましては、これはショウジョウバエの伴性劣性致死試験、それからマウスの優性致死試験が行われ、いずれも陰性という結果です。しかし、通常行われているようなマウス、あるいはラットでの小核試験というのが行われていないという点があります。

ですので、現在のスタンダード、標準的な試験のバッテリーから見ますと、*in vitro*、それから *in vivo* の染色体異常誘発性をみる試験が欠けているという状態です。こういう状態で果たして評価できるかというのはなかなか難しいところですが、一つは Ames 試験が陰性という結果が出ておりますので、この物質、あるいはその代謝した後に DNA と反応する可能性というのは低いだろうというように考えています。

それから、*in vivo*、*in vitro* で染色体異常の誘発性があるのかもしれませんが、たとえそうであったとしても、いわゆる ADI の設定ができないような、DNA 等の反応性に基づくような染色体異常の誘発ではないのではないかと、そういうように考えた次第です。ですので、ここには赤字で書いてありますように、今回提出された遺伝毒性試験結果からは、クロサンテルは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えたという結論を出しています。ただ、望むところとしては、現在の標準から考えますと、*in vitro*、それから *in vivo* の染色体異常試験、特に *in vivo* ですと小核試験が抜けていますので、できればそういうものは実施していただきたいというのが要望です。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。遺伝毒性試験については、スタンダードの試験が全て満たされていないと。ただ、提出された試験の範囲からは遺伝毒性はないだろうという御意見だと思うのですが、ただ、今の御意見では、希望としては不足しているところは追加すべきということでしょうか。

○能美専門委員 そうですね。

○山手座長 これは評価書評価ですのでメーカーにはもう言えないですよ。

○能美専門委員 試験の結果というのが非常に古い、1970 年代とか 80 年ぐらいの試験ですから。

○山手座長 ええ、そうですね。少し古いので、どういたしましょうか。ただ、今言われましたように、構造的なものからして、ADI 設定にかかわる上で今回の試験は ADI 設定には持っていけるだろうという御意見ですよ。

○能美専門委員 そうです。そのとおりだと思います。ですから、もしかすると *in vivo*、あるいは *in vitro* で染色体異常誘発性が試験してみると出てくるという可能性もあるとは思いますが、ただ、その場合でも DNA との反応性に基づくものではないのではないかと、そういうように考えるところです。

○山手座長 これに関しましては、ほかの専門委員の先生方、いかがでしょうか。

○福永評価専門官 すみません。石川さと子先生からも、この遺伝毒性に関してのコメントをいただいております、能美先生からの修文、これについて確認しましたということと、この内容で結構ですというようなコメントをいただいているところでございます。紹介が遅れまして申しわけありません。

○山手座長 ということになりますと、評価書評価にならざるを得ない、この評価なのですが、先ほど不足している点は、この専門調査会では議事録として残すという形で、一応 ADI の設

定には、先ほど言われましたように DNA と特別にくっつくような反応ではないだろうという御意見を踏まえまして、この形で進めさせていただきたいと思いますので、よろしいでしょうか、ほかの専門委員の先生方。

○三森委員 やはり、能美先生がおっしゃったように、そこは大事だと思うので、染色体異常試験も小核試験も実施されていないわけですから、Ames 試験が陰性であるということで、DNA の反応性の変化、いわゆる mutagen ではないという、そこは強調されて記載しておいたほうがよいのではないのでしょうか。

○能美専門委員 そのとおりだと思います。

○山手座長 わかりました。それでしたら、ここのところ、特に 10 から 12 行目のあたりになるとと思いますが、少し事務局と詰めていただいて、最終的には座長預かりということで進めさせていただきたいと思いますので、ありがとうございます。

よろしいでしょうか。遺伝毒性試験に関しまして、ほかに御意見がなければ。

○小川専門委員 一つすみません、先生。あと、例えば構造式上とか、懸念される構造があるかどうかといったことも、もしコメントがいただければ。

○山手座長 そうですね。

○能美専門委員 私、みたのですが、そう明確に遺伝毒性を疑うような、特に DNA との反応性を疑うような構造ではないとは思いますが、ただ、みて、これは大丈夫ですねというのはなかなか少し言いがたいというところもあって、ですから、有機化学専門の石川さと子先生などに、もう一度その点、コメントがあれば聞いていただくというのが一つかなと思います。あるいは山添先生、何かいかがでしょうか。

○山添委員 この化合物は通常の挙動をとらないのですよね。肝臓で多分甲状腺ホルモンの脱ヨード化酵素で脱ヨード化されてヨードが抜けるのと、それから、もう一つ非常に特異的なのは、通常、こういう化合物はシアンが抜ける、それでシアンの毒性が出るのですが、抜けていない。代謝物もないし、シアンが抜けたと思われる毒性兆候も出ていないのです。ですから、そういう意味では、あと反応点ってそれほどないので、mutagen としての性質は持っていないだろうというように一応は想像はされます。

○山手座長 ありがとうございます。それでしたら、石川さと子先生にも御意見を伺っていただいて、構造的なものも含めて少し文言を追加させていただきたいと思いますので、能美先生も含めてよろしく願いいたします。

それでは、4. 急性毒性試験ですが、ここは事務局から筋肉内投与、雌雄かなり違いがあるということでデータの確認ができないということで削除したいということですが、よろしいでしょうか。経口投与というのが本剤の評価になると思いますので。

ないようでしたら、続きまして 5. 亜急性毒性試験ということになります。ラットとイヌが行われていますが、特にラットに関しまして、21 ページの表 16、それとお手元の机上配布資料 3 ですね。これをみていただきながら評価していきたいと思います。

やはり一番のポイントは、この精巣上体の嚢胞性拡張と、それに関連すると思われる精子肉

芽腫です。それと肝臓の小葉中心性の脂肪変性、これが 100 ppm と 25 ppm でみられております。この雄のところの扱いをどうするかというのがポイントになってくると思いますが、統計学的には確かに例数が少なく有意差はないのですが、この薬剤の影響という意味ではどうでしょうかという議論になると思います。この点、NOAEL をどうするか、あるいは LOAEL になるかということも含めて、吉田先生、何か御意見があればお願いしたいのですが。

○吉田専門委員 精巣上体の変化は、肉眼と組織を少し区別して見ないといけなくて、精巣上体の嚢胞性拡張は肉眼所見です。肉芽腫、あるいは線維化、浮腫が組織所見で、低用量の 25 ppm は肉眼しかありません。100 ppm は例数が少ないが組織の変化を伴っているということなので、ここで線が引けるかなということなのです。

それから、肝臓については、事務局案では 100 ppm と 25 ppm が軽微な脂肪化があるということですが、原文に当たりますと、20 ページの 33 行目から書いてあるように、ごく一部のことで、正常範囲の変化であるというような記載があったので、それを追記させていただきました。

肝臓の組織評価をするときに、通常 2 断面ぐらい標本をつくるのですが、片側は異常がなく、片側の一部に脂肪化が出るというのはままありまして、影響ととるかどうかはすごく悩むところです。ここに書いてありますように「正常範囲の変化」と書いてありますし、もともととるかからないかというようなところを丁寧にとったということなので、NOAEL にできるかなと考えています。

○山手座長 ということでいいますと、吉田先生の御意見は、肝臓の小葉中心性脂肪沈着に関しては 100 ppm も 25 ppm も正常範囲内とみなされるのではないかという、そういう御意見ですね。

○吉田専門委員 そうですね。

○山手座長 その一方で、精巣の変化に関しましてはどうお考えでしょうか。25 ppm、これは肉眼だけですが、あるいは 100 ppm もそうですが。

○吉田専門委員 そうですね。肉眼だけで組織で確認できなかったとなると、これが本当に最小中毒量だったかどうかという自信を持って言えるような変化ではなかったのかなというように少し思います。

○山手座長 といいますと、これも統計学的に有意差がないということも含めれば、100 ppm のところは無視してよいのではないかという御意見ですか。

○吉田専門委員 そうですね。

○山手座長 わかりました。

小川先生、どうでしょうか。このあたりの毒性試験、非常に悩ましいところだと思うのですが。

○小川専門委員 本当に非常に難しいところというか、経験が余りないところがあるのですが、精巣上体や精巣の精子肉芽腫というのは正常でもたまには観察されることもあると考えられますので、100 ppm の 1 例というのが、確かに浮腫や線維化も伴っているということなので、1

例でもととするのかというところが非常に悩ましいのですが、400 ppm のところは有意な増加ですので、有意なところでとらざるを得ないのかなと思っています。

肝臓については、吉田先生がおっしゃるように、100 ppm と 25 ppm は正常範囲だったということであれば、そのところまではとらなくてもよいと思っています。

○山手座長 ということになりますと、小川先生も 100 ppm、25 ppm の精巣、あるいは肝臓の所見は毒性として捉えることではないのではないかと御意見と御理解させていただいてよろしいでしょうか。

あと、松尾先生も御意見をいただいているのですが、いかがでしょうか、この辺。

○松尾専門委員 この初めに評価書を読ませてもらったときに、どこで線を引いているかがどうもはっきりしなかったのです。それで、みると、2 例だと変化として捉えていて、1 例だと変化して捉えていないということなのですが、統計学的なバックボーンもないという感じがしたものですから、もしそういうようにとっていくのであったら、なぜ 1 例のほうもとらないのか、その理由をはっきりさせなかったらおかしいのと違うかなというように感じたわけなのです。それで、もしそれをとるならば LOAEL になってしまうのではないかなというように感じて言わせてもらったのですが、皆さんの御意見をお伺いして、それだけ軽度なものであって、一般的にも出る可能性のあるという程度のものであれば、変化としては捉えなくてもいいのかなという気はします。

○山手座長 ありがとうございます。私も毒性病理をやっているもので、非常に悩ましい所見なのですが、確かに肝臓に関しては脂肪沈着というのは時に薬剤と関係なく出るということを含めれば、正常範囲内という理解も成り立つとは思いますが、精巣のこの変化というのは、13 週間の試験で spontaneous に出るかと言われると、必ずしも出るものではないし、かといって、ほかの試験でも精巣上体にこういう精子肉芽腫というような病変が出ていますので、そこら辺を踏まえると、例数、有意差はないといっても、100 ppm の特に精巣上体の変化というのはなかなか無視できないなと、そういうようなことを思っています。そういう意味では 25 ppm を LOAEL にするということも考えないといけないのかなとは思っていますが、若干少し意見が分かれています、三森先生も何か御意見があればお願いいたします。

○三森委員 クロサントールの追加資料の 1 番目の付箋紙がついている、13 週間の亜急性毒性試験、ラットのデータですが、少しみていただきたいです。その R 10.5 というページをあけていただけますか。そこに半分から下のところに epididymis という精巣上体の所見が載っていますが、問題になっている 2.5 mg の雄の変化ですが、下から 4 行目のところですが、10 mg の所見には Spermatic granuloma があるが、2.5 mg では正常であったと書いてあるのです。組織学的には異常を認めていないという、そのところが落としどころになるというように考えます。肉眼所見でみつかったとしても、それは組織学的検査によって確認されない限りは所見としてとらないほうがよいのではないかと思うのです。

したがって、この報告書の文章から読むと、精子肉芽腫は、2.5 mg では認められていないという、このところが線引きになるということです。そうすると、松尾先生のおっしゃった、

何で 1 例はとらないのだというところもクリアできると思うのです。あくまでも組織学的な検査で確認されたものから所見と捉えたほうがよろしいのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。いかがでしょうか。今の御意見ですが、確かに今御指摘いただいたページのところでは、この 25 ppm は、追加資料の文章中では 2.5 mg と書いてありますが、ノーマルと書いてありますので、となると、たまたま少し精巣が腫れていて、特に病的なほどの組織病変をつくっていなかったという解釈もできるかと思います。となると、有意差はないですが、100 ppm のところの精子肉芽腫は病変ととるという御意見だと思のですが、肝臓の脂肪変性に関しては有意差がつくという御判断でしょうか。

○三森委員 ええ。皆さんおっしゃるように、100 ppm と 25 ppm は、これはインシデンタルでよいと思います。

○山手座長 わかりました。では、肝臓の所見は 100 ppm、25 ppm のところでは毒性ととらないという御意見で、残りの精巣に関しましてはいかがでしょうか。この組織学的変化に基づいて、25 ppm の嚢胞性拡張もとらないという考え方もあると思うのですが、松尾先生、その辺りはいかがでしょうか。

○松尾専門委員 よろしいです。

○山手座長 わかりました。

私も、そういうことも踏まえて、22 ページの上のあたりに同じ 2.5 mg/kg 体重というのを横並びで見たときに、ほかの試験では全く変化が出ていないので、25 ppm、2.5 mg/kg 体重/日ですが、ここが NOAEL になるのかなという考え方を持っています。ほかの先生方で何か御意見があればお願いいたします。

この試験に関しましては、それでは、表 16 になりますが、100 ppm の雄のところでは精巣上体の所見は残すと。そして、肝臓小葉の中心性脂肪沈着は削除すると。25 ppm のところの雄に関してはどちらも毒性所見なしという形で進めさせていただきたいと思います。そういう意味では、雄の NOAEL は 25 ppm (2.5 mg/kg 体重/日) です。雌は 100 ppm (10 mg/kg 体重/日) という形で進めさせていただきたいと思うのですが、いかがでしょうか。事務局、よろしいでしょうか。

○福永評価専門官 今回の御審議で 25 ppm の雄の所見がなくなりますので、雌雄両方とも NOAEL が 25 ppm ということでよろしいでしょうか。

○山手座長 そうですね。すみません。勘違いしていました。そうです。おっしゃるとおりです。雌雄とも 25 ppm (2.5 mg/kg 体重/日) が NOAEL ですね。

では、続きまして (2) の 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) になりますが、これに関しましては T.Bil をどうするかというポイントですが、これ、吉田先生からもコメントが来ていますが、この試験に関しましてはいかがでしょうか。御意見があればお願いいたします。

○吉田専門委員 T.Bil については座長の御意見で結構です。

気になったのが肝臓の脂肪化の記載で、これは結局どちらが正しいのですか。あったのか、なかったのかなのですが。みせていただいた追加資料の 2 だと正常になっていたように思っ

たのですが。

○山手座長 非常に軽度な変化ということで、英文ではとっていなかったのでしょうか。どうでしたかね。

○吉田専門委員 英文が恐らく、この肝臓の脂肪沈着に非常に軽度な増加を除いてというのがあったのですよね。和文は正常。

○福永評価専門官 現時点の評価書案の文章は JECFA の評価書の記載に基づいて記載させていただいておりますので、追加資料の記載に基づくのであれば、そのように修正をすることになると思います。

○山手座長 ただ、この肝臓の脂肪沈着、非常に軽微、軽度ですが、AST のわずかな増加もあることも含めれば、最高投与群であるということもあれば入れておいたほうが私はよいのではないかと思うのですが。少し不明確な記述になっていますが、いかがでしょうか。吉田先生、どうでしょうか。

○吉田専門委員 結構です。

○山手座長 小川先生、いかがでしょうかね。

○小川専門委員 すみません。原典を少し探せないでいるのですが。追加資料の 2 番目の R の資料になると思うのですが、吉田先生が日本語のところではとおっしゃっていたと思うのですが、この R の 12 でしょうか。

○山手座長 この記載は、一応 JECFA の資料としては記載されているということです。

○小川専門委員 わかりました。では結構です。

○山手座長 私からは、AST の軽度な増加も含めれば毒性としてとっておいたほうがよいのではないかなということなのですが。

○吉田専門委員 追加資料の 2 番の試験ですか、イヌは。R 12.4 です。真ん中に Liver とあって “normal” となっています。これが原典ですよ。

○山手座長 これは原文に基づくか、あるいは、JECFA を基準に今回評価書をつくっていますので、そちらを参考にするかという話になると思うのですが、確かに大した変化ではない。ノーマルと書いてありますが、この専門調査会としてはどうするかということになると思いますが。

○小川専門委員 私も、そのところで no significant change というふうに書いてありましたので、無理に肝臓の所見を残さなくても良いかと思います。T.Bil の上昇と AST の増加ということは、こちらのもとの資料でも確認できますので。

○山手座長 これ、JECFA がなぜ採用したかというのはわからないですよ。確かにおっしゃられるとおりで。わかりました。では、この専門調査会としては、肝臓の脂肪の変化というのはノーマルと書いてありますので、削除するというところで進めさせていただきたいと思えます。

そのほか、何か議論することがあれば。このイヌの 3 か月間の試験ですが、よろしいでしょうか。

それでは、続きまして 23 ページの羊を用いた亜急性毒性試験。マウスを用いた 18 か月間発がん性試験、また慢性毒性試験がありません。マウスの試験、この試験には特にコメントは来ておりませんが、これはよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 羊の亜急性毒性試験の組織検査のところで「生殖上皮に不規則な変性が認められた」ということで、臓器名を入れたいところなのですが、どうでしょうか。「精巢」と入れてよろしいですか。確認できないのですが。

○山手座長 何か資料として確認できるものはあるでしょうか。

○福永評価専門官 この試験につきまして、詳細資料を入手しておりませんで、JECFA の記載に基づいているところでございます。

○山手座長 精巢に限らず、精巢上体にもいろいろ出ていることを考えると、そこを意識した所見かもしれませんね。吉田先生は精細管の上皮、精上皮というようなイメージなのですか。

○吉田専門委員 と思ったのですが、では、出てきた精子を含めて精巢上体に何かあるかもしれないということですか。

○山手座長 ええ。僕も、その可能性も含めて少しみていたのですが。

○三森委員 英名で何と書いてあるのですか。

○前田上席評価調整官 英名では germinal epithelium。

○三森委員 germinal epithelium でしたら、精巢ですね。

○山手座長 そうですね。わかりました。これは精巢の精上皮ですね。わかりました。ありがとうございました。精巢の精上皮という形でよいと思います。

○福永評価専門官 修正させていただきます。

○山手座長 ありがとうございました。そのほか、いかがですか。マウスの発がん性試験までですが。

ないようでしたら、続きまして (2) 24 か月間発がん性試験 (ラット) です。これに関しましては幾つか修文をいただいています。あと、下垂体の腺腫の発生についても小川先生からコメントをいただいています。このラットの発がん性試験に関しましていかがでしょうか。何か追加コメント、あるいは審議すべきことがあればお願いいたします。

この試験では最終的には発がん性の有無だけということで、吉田先生、小川先生、よろしいでしょうか。ほかの細かいパラメータをみていないのですが、御意見をいただければと思います。

○吉田専門委員 そうですね。腫瘍以外のところで少し気になったのが、20 行目に視神経の空胞化という毒性があります。それで、この剤では、視神経に毒性があるのかなと思って少しみてみますと、20 ページの急性毒性なのですが、上から 3 行目に視力減退又は視覚消失という所見があります。ただ、これをみたときに、横臥や全身性脱力感など、すごく動物が弱っているんで、本当に視覚に特異的に毒性が出ていたのかなと少し疑問に思いました。ここも視力と視覚を並行して書いてあるので、どちらかに統一できるかもしれません。

それで、もう一点、29 ページ。これから議論になるところで申しわけありません。29 ページ

ジ 3 行目にヒトで視力障害というのが副作用で報告があつて、記載はこのとおりで結構なのですが、何らかの影響がありそうだなと少し思いました。

それで、もしよければですが、イヌを用いた亜急性毒性試験では眼科検査で異常がないと書かれているので、ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験でも眼科検査が実施されていたら、異常がないというように追記していただけるとよいと思います。

○山手座長 これは事務局、確認できますか。眼科検査。吉田先生、あればということによろしいですね。

○吉田専門委員 はい。

○山手座長 少し原文というか、JECFA の資料をみていただいて、あれば眼科検査で異常がなかったという一文を入れてくださいということなのですが。確かに視神経の空胞化というのは非常にある意味重篤な変化で、それ以外にも眼の検査で気になる異常所見があるという御意見だと思うのですが、これに関しては、これ以上原因が少し追及できないので、一応ここで議論させてもらったということによろしいでしょうか。

○関口課長補佐 これについては、確認をさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

○山手座長 確認して追記していただきたいと思います。

それでは、ラットの発がん性試験、これに関しましていいでしょうか。

特にないようでしたら、生殖発生毒性試験、これに関しまして、まず（1）生殖毒性試験（ラット）ですが。

○三森委員 山手先生、すみません。事務局にお伺いしますが、24 か月間の発がん性試験で慢性毒性はないということですね。

○福永評価専門官 慢性毒性としては扱わないという整理でおります。

○三森委員 そうすると、慢性毒性試験から NOAEL を出すというところが抜けてしましますね。最終的な ADI 設定で慢性毒性試験がないということで、ADI のところに持っていくことが難しくなります。これはガイドラインにそう書いてあるのですか。私も、動物薬ではそのような形で評価してきたという記憶はあるのですが、横並びで農薬の安全性評価を見ると、ほとんどの場合 NOAEL をとっているのです。発がん性試験で NOAEL を出しており、これは JMPR も JECFA もそういう方式でとっています。それで、今回、このクロサンテルの場合は慢性毒性試験がないということになると、ADI は 90 日間亜急性毒性試験からとるということになるので、安全係数として何らかのプラスアルファを掛けなければいけなくなりますか。

○福永評価専門官 なる可能性もあるかと思えます。

○三森委員 少し、その辺のところをどう考えるのか御議論いただけたらと思うのです。

○山手座長 ありがとうございます。安全係数に関しては、必ずしも 100 にしなければならないのかなというのも少し考えながら審議を進めていたのですが、これ、どうしましょうか、事務局。この 2 年間のラットの試験ですが。

○関口課長補佐 今回の試験については、JECFA 等では長期毒性試験ということで取り扱っ

ているのですが、動物用医薬品専門調査会における従前からの取り扱いで血液学的な所見がないということで、発がん性試験のみのデータということで取り扱わせていただいております。血液所見について記載されておられません、JECFA のデータを尊重して、本試験を慢性毒性/発がん併合試験として取り扱えるという御判断をいただけるのであれば、こちらについてはそのような取り扱いで、NOAEL も設定できるのではとも考えております。

○三森委員 山手座長から先ほど御指摘のあった、24 か月間発がん性試験で、非腫瘍性病変、25 ページの表 19 で、精子肉芽腫が 100 ppm で切れているという、これはとても大事なパラメータだと思うのです。25 ppm では 0 で出ていないということで、これは慢性毒性のパラメータにもなると思うのです。90 日間亜急性毒性試験でも出てきた変化ですから、発がん性のみで評価するとなると、この表も要らなくなるわけであって、何かその辺のことも考慮して総合的に判断されたほうがよいのではと思うのですが、いかがでしょうか。

○山手座長 確かに僕も、この資料を見たときには発がん性試験の有無しか評価できないなと思ったのですが、しかし、この精子肉芽腫の件を含めると、この試験を慢性毒性として扱うこともできるのかなという印象を持っています。もちろんその前提としては、血液学的な、そういうパラメータはきちんと検査されているというのが前提で、非腫瘍性病変を含めた慢性毒性、あるいは 24 か月間発がん性試験ということで、非腫瘍性病変を基準にという判断になるかなという気がいたします。多分それが 29 ページにある食品健康影響評価の ADI のところで、特に日本での評価がその当時、これを生かしてきたのかなという気がしないではないのですが。

事務局、これ、もう一度整理し直したほうがよいような気が少ししてきたのですが。そういう意味で、非常に中途半端で申しわけないのですが、時間も 5 時に近づいていますので、とりあえずこの(3)の亜急性毒性試験(羊)までを一応審議したという形で、慢性毒性/発がん性試験以降のところをもう一度整理し直していただきたいと思うのですが、ほかの専門委員の先生方、いかがでしょうか。そこを整理しないと、ADI まで持っていくのに非常に複雑な情報が錯綜してきますので、そうさせていただきますと思うのですが。

○福永評価専門官 事務局から確認させていただきたいのですが、この 24 か月間の発がん性試験と現時点では記載しております。そこを慢性毒性/発がん性試験とみなして NOAEL を設定するようにするのか、あるいは、発がん性試験ですが、エンドポイントがとれているからこそ NOAEL を設定するというように記載していくのかで、大きく多分二つに分かれると思います。こちらの感触的なものをいただければ。

○山手座長 座長の立場としては、慢性毒性/発がん性試験という形で、ただし書きとして、そういう血液生化学的な、あるいはそのほかの検査は実施されていないが組織学的な検査が行われているということで、特に非腫瘍性病変、エンドポイントとなる精子肉芽腫、これが評価できるというような所見がとられているので云々という形になると思うのですが、この辺、どうでしょうか、吉田先生。どうでしょうかね、小川先生。このように判断していますが。

○小川専門委員 すみません。少し確認させていただきたいのですが、JECFA は発がん性試験の結果として、この試験の NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日ということなのですが、最終的な

評価のところは 13 週間亜急性毒性試験の 2.5 mg/kg 体重/日を採用しているということですか。
○福永評価専門官 具体的にどの毒性試験という特定がなく、ラットの毒性試験で 2.5 mg/kg 体重/日という記載の仕方をしております。

○小川専門委員 少なくとも 13 週の試験のところでは NOAEL が 2.5 mg/kg 体重/日であって、発がん性の試験のところでは、2.5 mg/kg 体重/日のところには毒性の変化はこの試験においてはなかったということではあるが、完全にフルで見えてはいないというところではあると思うのですが、そのみられる範囲で毒性の変化はなかったということなのかなというようには思っているのですが。

○山手座長 あくまでもこれは想像ですが、JECFA も多分、発がん性試験が行われたものの、やはり不十分なものがあるということで、この机上配布資料 3 ですか、ここの低用量のところ、ラットを見ていただければ、多分ここら辺を総括した形で用いたのかなという印象を持っているのですが。場合によっては今回、この専門調査会でもそのような形のまとめ方になるかなと思います。

○三森委員 山手先生、少しよろしいですか。小川先生にお伺いしますが、JECFA に参加されていて、現時点ではどうなのですか。動物用医薬品の JECFA の評価では慢性毒性/発がん性試験でなく、発がん性試験からも NOAEL を出していますか。

○小川専門委員 すみません。まだ 1 回しか参加していなくて、今年 11 月に参加させていただくので、そのところでもう少し情報を収集したいと思います。

○三森委員 昨年はどうでしたか。

○小川専門委員 昨年はなかったのです。

○三森委員 開催していないのですか。

○小川専門委員 はい。

○三森委員 少し知りたいですね、その辺のところを。

○小川専門委員 そうですね。

○山手座長 JECFA のそういう現状の情報というのは若干入るのでしょうか。今回はここで終わるとして、次回まで。

○山本評価第二課長 少しよろしいですか。今、まだ少しどういう整理ができるか、いろいろと調べた上で、場合によっては幾つかの整理の仕方も含めて相談させていただいたほうがよろしいかと思えます。今、少し無理に進めるのは難しいかなと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。

少し最後、うまく私もまとまっていなくてもありますが、23 ページの亜急性毒性試験、羊のところまで審議したという形にさせていただいて、それ以降に関しましては、先ほどから出ています御意見、コメントを踏まえて、もう一度事務局で整理していただいて、また改めてこの専門調査会で審議させていただきたいと思えますが、その方向で御議論はないでしょうか。

ないようでしたら、本日の委員会はこれで終了したいと思えます。事務局からよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

それでは、次回の開催の御予定を御報告させていただきたいと思います。

次回の本調査会でございますが、9月4日の水曜日の午後を予定しております。今回、宿題をいただいておりますので、またそれも含めまして、審議品目が固まりましたら御連絡させていただきます。よろしくお願いいたします。

本日は長時間ありがとうございました。

○山手座長 本日の議事はこれで終わりにしたいと思います。

それでは、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した。

(了)