

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 159 回) 議事録

1. 日時 平成 25 年 11 月 29 日 (水) 14:00~16:36

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品 (ジクラズリル) 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)

青山専門委員、小川専門委員、須永専門委員、辻専門委員、舞田専門委員、
松尾専門委員、宮田専門委員、山手専門委員、吉田和生専門委員、渡邊専門委員
(食品安全委員会)

熊谷委員長、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、森田技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (平成 25 年 11 月 28 日現在)

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書「ジクラズリル」

参考資料

机上配布資料

6. 議事内容

○山手座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 159 回動物用医薬品専門調査会を開催したいと思います。

本日は、青木専門委員、石川さと子専門委員、石川整専門委員、川治専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、山崎専門委員、吉田敏則専門委員の 8 名の専門委員の先生が御欠席でございます。10 名の専門委員で審議を進めていきたいと思っております。

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 159 回動物用医薬品専門調査

会議事次第が配布されておりますので、ご覧いただきたいと思ひます。

それでは、審議に入ります前に、事務局より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 本日の議事等の確認の前に、本年 10 月の専門委員改選で新たに御就任いただきまして、本日御出席いただきます先生がいらっしゃいますので、御紹介させていただきます。

簡単に御挨拶をいただけますと幸ひでございます。須永専門委員でございます。

○須永専門委員 麻布大学獣医学部の須永と申します。よろしくお願ひいたします。

○関口課長補佐 それでは、議事・資料の確認をさせていただきますと思ひます。

本日の議事でございますが、動物用医薬品「ジクラズリル」の食品健康影響評価とその他となっております。

次に、資料の確認をお願ひいたします。

本日の議事次第、委員名簿、それから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 として、リスク管理機関からの評価要請の状況と、その進捗の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、動物用医薬品の「ジクラズリル」の評価書（案）となっております。

それから、参考資料でございますが、ジクラズリルの海外評価書等をまとめましたものを、水色のファイルでお配りしております。それからジクラズリルのインポートトランス申請の資料ということで、少し分厚目の、紙ファイルで 3 分冊の資料をお配りしております。こちらにつきましてはお二人に 1 冊ずつお配りしております。

また、ジクラズリル関係として、資料 2 に反映できなかった先生方からのご意見を机上配布資料としてお配りしております。

資料の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、お願ひいたします。

以上でございます。

○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行ってください。よろしくお願ひします。

○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、御報告させていただきます。本日に議事につきまして、専門委員の先生方から事前に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 10 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先生方はいらっしゃいませんので、御報告いたします。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

提出いただきました確認書について、相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

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「ジクラズリル」に関わる食品健康影響評価です。

それでは、事務局から説明、よろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、資料 2、それから机上配布資料の御用意をお願いいたします。

大変申しわけございませんが、事務局での修文等が反映できていない部分がございますことから、亜急性毒性試験以降につきましては、机上配布資料をもとに御説明させていただきます。それまでは資料 2 に基づいて御説明させていただきます。

まずは 4 ページをお願いいたします。ジクラズリルにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴いまして、残留基準が設定された動物用医薬品でございます。また今般、インポートトレランスに係る評価依頼要請がございまして、今回御審議いただくものとなっております。

6 ページをお願いいたします。

1. から、評価対象動物用医薬品の概要ということで、用途等を記載してございます。このジクラズリルは寄生虫駆除剤でございまして、一般名、化学名、分子式、分子量、構造式につきましては記載のとおりでございます。

22 行目に使用目的及び使用状況がございしますが、ジクラズリルはベンゼンアセトニトリルの誘導体の抗コクシジウム剤でございます。作用機序につきましては、正確には知られておりませんが、コクシジウム類の無性又は有性生殖期に作用して、オーシストの排出を阻止し、これらの寄生虫の生活環を妨害すると考えられております。海外では、欧州等で動物用医薬品又は飼料添加物として使用されておりますが、7 ページにありますように、日本では動物用医薬品及びヒト用医薬品としての使用はございません。

8 ページをお願いいたします。安全性に係る知見の概要ということで、今回、JECFA 評価書、それからメーカーから提出された IT の申請に係る資料、それらの資料をもとに毒性に関する主な知見を整理してございます。

6 行目から、薬物動態試験でございます。

8 行目からラットを用いた試験でございしますが、こちらは EMEA のレポートをもとに記述させていただいております。経口投与した場合には、C_{max}は投与 8 時間後にみられたこと、ジクラズリルの AUC は総放射活性の 75%であること、それから、糞中排泄が主であること、排泄の代謝物につきましては 90%近くがジクラズリルであったことが報告されてございます。

16 行目からの記載が JECFA のレポートに基づく記載でございます。この 8 行目からの EMEA のレポートの場合はリファレンスがわからない状況でございまして、JECFA と同じ試験かどうかを確認できておりません。通常ですと、リファレンスがわかる JECFA のデータをもとに記述はしているのですが、今回は黄色でお示ししたとおり、JECFA の記載とは少し異なる部分がございますので、記載させていただいております。

このデータの扱いにつきましては、14 行目からの【事務局より】というボックスでお伺い

させていただいているところがございますが、宮田専門委員、それから山崎専門委員からは、このまま記載して問題はございません、という御回答をいただいております。

また、16行目からは、EMEAからのレポートとほぼ同様の内容が報告されてございますが、投与経路につきましては、レポートの本文に記載されておりませんでした。リファレンスのタイトルをもとに単回経口投与と記載させていただいておりますが、それにつきましては、宮田専門委員からは「問題ないと思います。」という御回答をいただいております。

23行目からは、放射標識したジクラズリルを用いたラットの単回経口投与試験が行われております。

結果は9ページになります。血漿中と組織中の総放射活性及びジクラズリルの濃度につきましては、表1、表2にお示しさせていただいております。吸収につきましてはわずかということ、それから、血漿中の放射活性のほとんどはジクラズリルが由来ということが報告されております。また、血液と血漿中の濃度比につきましては0.7ということで、血球への分布はわずかということが報告されているほか、血漿中と組織中の割合を比較しますと、組織中では、特に肝臓では50%、筋肉では5~7%ということで、筋肉の分布は量的には少ないことが報告されております。

20行目の【事務局より】ボックスのところがございますが、この試験につきましても、JECFAのレポートの本文には投与経路が明確に記載されておりませんでした。リファレンスに単回経口投与とございましたので、そのように記載させていただいております。これにつきまして、宮田専門委員から「問題ないと思います。」というコメントをいただいております。次に、10ページをお願いいたします。

1行目からもラットを用いました経口投与の試験が行われております。2行目に「結果は表2及び表3と同様」と記載しているのですが、これは「表1及び2」と修正させていただきま。大変申しわけありません。データは表1及び2と同様であったという内容でございます。

5行目から、マウス及びラットを用いた動態を調べた試験でございまして、マウスでは血漿中、ラットでは血清中のジクラズリル濃度が測定されております。雌雄差を確認している試験でございまして、11行目にありますとおり、マウスでは雌雄では同程度、ラットでは雌のほうが高いという報告でございまして、13行目でございますが、全身組織での利用率は増加量の伴い増加したということでございまして、投与量については比例しなかったということで、この理由につきましては、高用量では吸収が飽和に達するということが原因ではないかと考えられております。

10ページの20行目からウサギを用いた試験でございます。

まず、単回経口投与による試験が2試験行われ、報告されておりますが、内容としましては、糞中への排泄は70%と主であるということ、それから胆嚢への排泄はごくわずかということが示されております。尿中代謝物につきましては、主なものがグルクロン酸あるいは硫酸抱合体ということでございまして、また、糞中での代謝物につきましては、大部分がジクラズリ

ルであるということでございます。組織中の分布につきましては、表 4 にお示しさせていただいておりますが、わずかであるということが報告されております。また、11 ページの 1 行目でございますが、肝臓中の放射活性の抽出は容易であったということから、結合残留はそれほど考える必要はないのではないかとということも報告されております。

また、11 ページの 10 行目からが反復投与による試験でございます。血漿中のデータにつきましては表 5 にお示しさせていただいております。

22 行目からの【事務局より】のボックスでございますが、JECFA のレポートでは、標識を用いた試験ではないにもかかわらず、equivalent という意味の「eq」が記載されております。放射標識を用いていない場合には「eq」は使わないかと思っておりますので、ほかにも同じような記載がされている試験が幾つかございますが、事務局のほうで、標識ではないものにつきましては「eq」を削除して記載をさせていただいております。それにつきましては、宮田専門委員からは削除してよいと思えますと御回答をいただいておりますし、山崎専門委員からも全般的に問題はありませぬという回答をいただいております。

24 行目から、同じく反復経口投与による試験でございます。こちらの試験につきましては 3 試験、ウサギを用いた 2 週間亜急性毒性が 2 試験と発生毒性試験 1 試験で、それぞれ血漿中のジクラズリルの濃度を測定してございまして、それらをまとめて報告しております。各投与量におきます血漿中の濃度につきましては、表 6 にお示しさせていただいております。12 ページの 6 行目に、結果について記載しているのですが、これらの結果からは、ウサギではジクラズリルの腸管吸収があり、全身暴露がなされることが示されたということでございます。また、血漿中の濃度の低下は極めて遅い、緩慢であるという点から、ジクラズリルが飽和する、あるいは排泄不良が示唆されるということでございます。JECFA では、この試験からは C_{max} あるいは AUC の適切な評価はできなかつたという報告をしております。

12 ページの 21 行目からは、牛を用いた単回経口投与による試験でございます。血漿中のジクラズリル濃度が調べられておりますが、 C_{max} は投与 12 時間後にみられたと報告されております。

29 行目から次のページの 2 行目にかけて黄色でマークさせていただいております。13 ページの 3 行目から【事務局より】とあるのですが、当初、この内容につきましては、IT の資料の概要から記載させていただいております。その概要のもととなった R-3 という文献にはこの記載の根拠が記載なかつたという点で、メーカーに問い合わせをさせていただいております。メーカーからは記載の根拠が確認できないという回答がございましたので、できれば削除させていただきたいと考えております。

それから、13 ページの 5 行目から羊を用いた薬物動態試験でございます。こちらの試験は単回投与なのか、反復投与なのか資料から確認ができなかつたので、メーカーに問い合わせましたところ、単回投与という連絡ありましたので、新たに追記を行っております。ジクラズリルの吸収については少ないということ、それから、 C_{max} につきましては 24~48 時間後にみら

れるという結果でございます。

14 行目からも羊を用いた試験がございますが、単回投与と 2 回投与で行っております。血漿中の濃度につきましては、表 7 にお示ししておりますが、若干単回投与のほうで数値が高く出ております。投与 7 日後には 0.005 µg/mL 以下というデータでございます。

27 行目から馬を用いた試験でございます。こちらの試験では、馬に家きん用のプレミック製剤あるいはペレット剤を投与し、動態を調べているものでございます。ペレット剤を単回経口投与した場合の生物学的利用率は大体 5%と推定されております。また、脳脊髄液中の濃度は血漿中濃度の 1~5%という結果でございます。

14 ページの 3 行目からも馬を用いて動態を調べておりますが、8 行目にありますように、雌雄差では雌のほうで濃度が低いという傾向がみられたという結果でございます。

11 行目からは参考資料として記載させていただいております。こちら馬にペレット剤を投与して動態を調べた試験でございますが、18 行目にありますとおり、対照群の血漿中と脳脊髄液中からジクラズリルが検出されております。そのため、脚注の 3 にありますとおり、事務局で参考資料扱いをすることを当初御提案させていただいております。宮田専門委員、山崎専門委員からは、参考資料でよいのではないのでしょうかという御回答をいただいていたのですが、試験として成立するのかどうかという問題もございますので、11 行目から 20 行目までは問題がなければ削除させていただきたいと考えております。後ほど御検討をお願いいたします。

28 行目からが豚を用いた経口投与による試験でございます。C_{max}につきましては投与 1 日後にみられております。当初 IT 資料の概要に基づいて 17.3 と記載しておりましたが、データを確認しましたところ、測定したうちの 1 頭は NQ と、定量限界未満でしたので、最高値の最高濃度の 35.3 を残し、17.3 を削除させていただければと考えております。

それから、15 ページをお願いいたします。鶏を用いた単回経口投与による薬物動態試験でございます。5 行目にありますとおり、投与量の半分が 24 時間以内に排泄され、その全量がジクラズリルでございます。血漿中あるいは組織中の総放射活性濃度につきましては表 8 にお示しさせていただいております。10 行目にございますが、組織中の濃度につきましては血漿中よりも低いということで、分布はしても量的にはわずかではないかと考えられております。13 行目から代謝物について述べておりますが、DM5 という代謝物が投与量の 5.3%を占めたということでございます。この代謝物は明確に同定されておりませんが、恐らく 4-アミノ-2,6-ジクロロ-a-(4-クロロフェニル)ベンゼンアセトニトルの誘導体ということが示されたということでございます。

また、15 ページの 24 行目から、四角で囲って、「②反復投与（経口投与）からの移動」と記載させていただいております。25 行目からの記述につきましては、16 ページの 21 行目から 26 行目にかけて記載させていただいておりますが、投与回数が不明という点で、取り扱いを動態の先生方にお伺いいたしました。宮田専門委員、山崎専門委員からは、確認できなけ

れば削除してくださいというコメントをいただいていたのですが、メーカーから単回投与であるとの回答が得られましたので、単回投与の項目に移させていただきます。結果につきましては、表 9 と、反復投与と同様の結果ということが報告されております。

16 ページの 2 行目から反復経口投与による試験の結果でございます。10 行目にありますが、残留した総放射活性については全てジクラズリル由来ということ、肝臓でもジクラズリルが主要ということが報告されております。また、代謝物について触れられておりますが、排泄物中の主要代謝物は投与量の 5.6～8.3%を占めており、10%を超えるものはないということでございます。

17 ページをお願いいたします。2 行目から、すみません、④とございますが、これは③の間違いですので、修正をさせていただきます。混餌投与のデータでございます。2 種類のプレミックス製剤を用いて混餌投与をし、血漿中の濃度を測定したデータでございます。結果を表 10 にお示しさせていただいたとおりでございます。

16 行目から七面鳥を用いた単回経口投与による試験でございます。内容としましては、ほぼ鶏と似たような状況でございます。組織中の分布につきましては血漿中に比べて低いということ、それから、血球への分布は少ないということが報告されております。また、18 ページの 2 行目に代謝物について触れられておりますが、肝臓中では放射活性の 10%を超える代謝物はみられないということでございます。排泄物中の大部分がジクラズリルということでございます。

14 行目から反復経口投与による試験でございますが、組織中濃度につきましては、表 12 にお示しさせていただいているとおりでございます。

また、19 ページの③につきましても、反復混餌投与による試験が行われておりますが、こちらは 2 種類のプレミックス製剤を使って行われておりますが、結果につきましては表 13 にお示ししております。

19 行目から代謝試験でございます。①には、今まで記載させていただいた内容の、ほぼまとめに近いようなものでございますが、ほとんどが糞中排泄、あるいは鳥類の場合には排泄物中に排泄されて、主な残留物はジクラズリルであるということが記載されております。また組織中でも、残留物のほとんどがジクラズリルという結果でございます。

また、②、③に *in vitro* の試験が、各種動物の肝臓を用いて懸濁培養あるいは初代培養により実施されております。懸濁培養よりも初代培養のほうが代謝が進展するというところでございますが、進展した場合でも、総放射活性のほとんどはジクラズリルという報告がなされております。こちらの 2 試験では、代謝物について、M1、M4 などが報告されておりますが、より詳細なデータは当方のほうには提出されていないことから、この記述に留めさせていただければと考えております。

これらの代謝のデータから、33 行目にありますように、(11) 残留マーカールについて JECFA の記述を記載させていただいております。代謝物は総放射活性の 10%を超えることは

ないという点から、ジクラズリルを残留マーカースとすとなつております。

動態までは以上になります。よろしくお願ひいたします。

○山手座長 ありがとうございます。ジクラズリルの評価書の薬物動態と代謝試験のところまで紹介していただきました。

この剤は、6 ページにありますように、駆虫剤、特に抗コクシジウム剤として使われているということです。欧州、米国等で使用されているということで、7 ページに説明がありましたように、国内では動物用医薬品あるいはヒトでの使用はされていないというものです。

8 ページ以降、評価に入りますが、まず、薬物動態試験ということで、幾つかの試験が動物を使って行われています。

まず、8 ページ、ラットの薬物動態試験ですが、ここに関しましては、宮田先生、山崎先生から事務局の対応について御意見いただいています、これは、この対応で問題ないということでしょうか。

○宮田専門委員 結構です。

○山手座長 黄色の部分は残すということで進めさせていただきます。

それ以降にも、事務局からの対応でコメントをいただいています、宮田先生からは問題ないということで回答いただいています。

9 ページですが、これも投与経路を明確にしたということで、コメントで同意していただいています。

続きまして、10 ページの(2)のマウス、ラットの薬物動態試験、(3)のウサギの薬物動態試験ですが、このあたりは特段御意見等いただいておりますので、進めさせていただきます。

11 ページ、反復投与の混餌投与による薬物代謝試験に関しまして、これは JECFA の記載の「eq」、これに間違いがあるということで、これを削除したということで、これも、宮田先生からも、そのとおりだということいただいています。

これで問題ないということでしょうか。

○宮田専門委員 結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

これに関しましては、ほかにも同様のコメントがありますが、「eq」を除くということです。

続きまして、12 ページの(4)の牛の薬物動態試験ですが、この最後の 29 行目から次ページの 2 行目まで、ここに関しましては考察的な表現になっていますが、データが曖昧であるということで削除したいという事務局の意向です。もとの IT 資料の R-3 というデータ、そこにも根拠が明確に書かれていないということで、メーカーにも確認されて、この根拠となったものはっきりしないということのようですが、これ、宮田先生、削除ということでしょうか。どうでしょうか。御意見いただければと思います。

○宮田専門委員 削除でよいと思います。IT 資料を読んでみたのですが、確かにそういう記載はあるのですが、少しくわからないなという。吸収は低いだろうと思いますが、少しくわからないので、削除でよいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

これに関しまして、ほかの先生から何か御意見あればお願いします。

よろしいでしょうか。それでは、先ほどの黄色いカラムのところは削除ということで進めていききたいと思います。

続きまして 13 ページです。これは羊の薬物動態試験ですが、単回であるということが明記されたということです。

続きまして、13 ページの (6) の馬の薬物動態試験です。これは 3 試験なされています。そのうち最後のクォーターホースを用いた試験ですが、これに関して、対照群にジクラズリルが検出、わずかに検出されたということで、試験自体どうなのかという疑問が残るということで、宮田先生、山崎先生は参考扱いということで書かれています。この専門調査会としてはどう扱うかということになります、事務局としては削除したいということの意見です。

これ、宮田先生、もう一度、どうでしょうか、御検討いただいて、何か御意見があればお願いします。

○宮田専門委員 一応、この試験以外に 2 試験、同様の試験もありますから、削除でもよいかなどは思います。

○山手座長 いかがでしょうか、ほかの先生で何か御意見があれば。

確かに他に 2 試験なされていますし、この試験の対照群に検出されたというのが、何かはつきりしないということもありまして、この専門調査会では科学的に評価しにくいということで、削除ということで進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ないようでしたら、削除ということで進めさせていただきます。

続きまして、豚の薬物動態試験ということで、これ、32 行の最高値、これについては、最高 35.3 をもって、それ以下のところで未測定であったということで、17.3 を除くということです。

続きまして、鶏の薬物動態試験ですね。経口投与ですが、これは、代謝物として DM5、これが 5.3%あった。その分解の状況によっては、16 行に書いています 4-アミノ-2,6-ジクロロ-a-(4-クロロフェニル)ベンゼンアセトニトリルの誘導体が考えられるということが記載されています。

加えて、15 ページの 24 行目のところに、新たに反復経口投与として、16 ページ下のところの記載を移動したということです。投与経路を確認されたので移動したということです。

この辺りの記載につきまして、宮田先生、何かありますか。この形でよろしいでしょうか。

○宮田専門委員 別段、よいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

16 ページの②の反復経口投与の試験ですが、ここでも、12、13 行目のところで、主要代謝物で 10%を超えるものはないということが明記されています。ここについても、特段大きなコメントは来ていませんので、進めさせていただきます。

17 ページ 2 行目、これは④と書いてありますが③ということで、反復の混餌投与試験です。これも「eq」を除くということです。

続いて、七面鳥の試験がなされていますが、ほぼ鶏と同じであるということです。この試験が 19 ページまでであるということですが、特段コメント等は来ていません。

この剤は、基本的には多くは糞として、未変化体として出ていくということと、血漿中の濃度が非常に高いが、ほかの臓器への吸収はそれほど多くない、高くないという、そういう特徴があるようです。

続きまして、19、20 ページの代謝試験です。ラット、ウサギ、鶏、七面鳥、羊ということで、このあたりに関しましては、20 ページの③のところに代謝物として M1 から M14 と、こういうものがあるということですが、これがどういう代謝物であるかという記載はなかったということです。

ここまで御説明いただきましたが、何か討議すべきこととかコメント等ありましたら。宮田先生、何か追加の審議事項とかありましたら、お願いします。

○宮田専門委員 別段ないと、これでよいと思います。

○山手座長 青山先生、お願いします。

○青山専門委員 すみません、本質的なことではありません。20 ページの *in vitro* の説明で、少し用語を確認させていただきたいのですが、例えば 4 行目に、これこれして懸濁培養又は初代培養と出てきますが、懸濁培養と初代培養というのは対応する言葉ではないのではないかと思います。つまり、初代培養に対応するのは継代培養というのがあって、例えば腫瘍細胞みたいに、凍結しておいて使っては起こし、また凍結しと実施していくのは継代培養で、それに対して、新たに組織からとってきたら、それは全て初代培養なので、恐らく懸濁培養も初代培養のうちの一つだと思うのですね。

この場合は恐らく肝スライスみたいなものではないかと推測しますが、そうであれば、器官培養という言葉が、肝細胞にしたシングルセルカルチャーと対応する言葉なのですが、少し御確認いただくことでできませんでしょうか。

○山手座長 事務局、いかがでしょうか、この懸濁培養と初代培養。

これはひょっとすると、僕は、例えば肝臓をとってきてばらばらにして、それを、特にどの細胞とは区別せずに、ぼんと培養したというのが懸濁培養かなと思ったのですが。その一方で、初代は肝細胞だけを単離して見たのかなという。

何かほかの御意見あれば、少し説明していただければあれなのですが。

○青山専門委員 確かに、その可能性もある。

○山手座長 ええ。どうでしょうか、この専門の先生がおられたら御意見をお願いします。私

は少しそういう理解したのですが。いかがでしょうか。

○関口課長補佐 原文を確認しましたところ、懸濁培養については、「suspension cultures」となっておりますので、これは、肝臓を細切して消化した細胞を浮遊培養したものと思われま。一方、初代培養については、得られた肝細胞を 6 ウェルのマイクロプレートに付着させてシートさせたものようです。

○山手座長 少なくとも器官培養ではないと思うのですが。

○青山専門委員 なるほど。

○山手座長 差し支えなければ、この形で残させていただきたいのですが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そのほか、どなたか、コメント等ありましたら。

○舞田専門委員 すみません、一点よろしいでしょうか。

○山手座長 お願いします。

○舞田専門委員 すみません、11 ページの一番上の 1 行目、2 行目なのですが、結合残留を考慮する必要がない根拠として、放射活性の抽出が容易であることというように記載されているのですが、どういう方法で抽出できるから簡単に抽出できたのだというような、そここの記載がないと、その抽出が容易か容易でないかというのは、なかなか判断がつかないのではないかと思うのですが。

○山手座長 ありがとうございます。

今、舞田先生から、11 ページの 2 行目からの 2 行ですが、御意見いただきました。このあたり、宮田先生、何かありますか。

○宮田専門委員 どうですかね。確かに方法については書いていないですね。

○山手座長 舞田先生、もし書くとしたら、何か記載のアイデアはございますか。

○舞田専門委員 このところ、容易であるということを明確に根拠として示すことができないのであれば、単純に、「肝臓中の放射活性は容易に抽出され、結合残留を考慮する必要はないと考えられた。」という程度の記載でもよいのかなと思います。

○山手座長 今の表現で、宮田先生、いかがでしょうか。御提案の表現でよろしいでしょうか。「抽出は容易であり」で切って、切るというかカンマで、あと「結合残留を考慮する必要はないと考えられた。」ということです。これを理由とするということが少しわかりづらいということです。そういう表現でも問題ないでしょうか。

○宮田専門委員 よいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

ここをもう一度、事務局、原文を確認していただいて、今の舞田先生の表現で問題がなければ、その表現で修正してください。あるいは何かあるようでしたら、もう一度、座長預かりという形で検討させていただきたいと思いますが、舞田先生、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○福永評価専門官 この記述なのですが、JECFA のレポートに基づいておまして、抽出法等の詳細については記載されておられません。したがって、舞田専門委員の御提案がありましたような修文をさせていただければと考えております。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか、いかがでしょうか、

それでは、ないようでしたら、21 ページ、残留試験から説明をよろしくお願いたします。

○福永評価専門官 残留試験について御説明させていただきます。

牛を用いた単回経口投与による試験が実施されておまして、各組織中の濃度を表 14 にお示しさせていただいております。筋肉では、1 日目から LOQ、定量限界未満という結果でございますが、脂肪では投与 5 日後でも高い数値がみられております。この数値につきましては、8 行目に最高値という形で記述させていただいております。また、表 14 の*で脚注をつけておりますが、1 例のみの検出でございまして、6 例調べておりますが、そのうちの 4 例につきましては定量限界未満ということでございまして、1 例が高かったために、平均値としてこのような 103.1 という高い値となっているという状況でございます。

19 行目からが羊を用いた試験でございます。26 行目とあわせて 2 試験行われておりますが、最初の一試験では、全時点の、全例の組織中で残留はないという結果でございます。もう一つの試験につきましては、結果を表 15、表 16 にお示しさせていただいております。こちらは単回と 2 回投与で行われているデータでございます。

それから、豚を用いた試験が 22 ページの 5 行目からございます。結果を表 17 にお示ししておりますが、最も高い残留が皮膚付き脂肪でみられたとのことです。腎臓、筋肉につきましては投与 1 日後から、肝臓、皮膚付き脂肪につきましては 3 日後から、定量限界未満であったという結果でございます。

また、鶏を用いた試験が 22 行目から実施されております。

最初の試験につきましては、結果が表 18 にございますが、2 点間で調べておまして、消失については最後までみておりませんが、肝臓、それから次いで腎臓に高く残留するということが認められております。

6 行目からの試験につきましては、2 種類のプレミックス製剤を用いた試験でございます。表 19 が 0.5%の製剤を使って、HPLC で測定しておりますが、肝臓、腎臓で 120 時間後まで検出され、168 時間後で全て ND というデータでございます。表 20 につきましては、GC で測定しておりますが、筋肉を除き 216 時間後まで、わずかながら検出はされている結果になっております。

24 ページの 2 行目からは、卵について測定しております。

まず一つ目の試験では、定常状態における濃度を求めておりますが、全卵で約 7.1 µg が残留するという状況でございます。

また、12 行目からは、産卵前の鶏に投与しまして、その後、休薬して、産卵を開始したときにどのくらい残留しているかを調べた試験でございます。全例で定量限界以下であったとのことでございます。

17 行目からが七面鳥を用いた残留試験でございます。2 種類の製剤を用いて実施しております。HPLC で測定しているのが表 21 になりますが、こちらにつきましては、肝臓で 216 時間後まで検出されておりますが、それ以外につきましては ND となっております。また、表 22 につきましては GC で測定しておりますが、筋肉以外は 216 時間後まで検出されております。

25 ページの 7 行目から、きじを用いた試験でございます。こちらも 2 点間のみを測定したデータでございますので、消失までみていないのですが、残留につきましては、肝臓、腎臓で高く残るとということが示されております。

16 行目からがウサギを用いた試験でございますが、こちらにつきまして 2 試験をまとめて表 24 にお示しさせていただいております。投与 10 日後の肝臓に残留がみられておりますが、筋肉では ND になるというデータでございます。

以上、残留試験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。

各種動物の残留試験ということで、21 ページ以降、試験が記載されています。

まず、最初に 21 ページ、牛のところの表ですが、表 14 の脂肪組織のところの 5 日目の数字がぼんと上がっていると。3 日で下がって、ぼんと上がっているということ。これについての脚注への説明が追加されたということですが、これはこれでよろしいでしょうか、宮田先生で。少しわかりにくので。

○宮田専門委員 そうですね。説明として入れてあればよいと思います。

○山手座長 実際、8 行のところにもそのことが書いてありますので、それとあわせて読み取れるということでよいかと思います。

それ以外、羊の①、②の試験、それと豚の試験、23 ページに鶏の試験が続いています。採材の日には違いがありますが、最高 9 日までみているということです。ここについても「eq」の削除ということで御了解を得ています。24 ページに卵と七面鳥の試験がなされています。また、25 ページにきじとウサギの試験がなされていますが、このあたり、特段コメント、審議すべきことの御意見等来ていませんが、何かありましたらお願いします。

よろしいでしょうか。

舞田先生、お願いします。

○舞田専門委員 すみません、25 ページの (7) のきじの残留の記載なのですが、これは最終投与 48 時間後の値が高いか低いかということを述べているという理解でよろしいのでしょうか。

○山手座長 そうですね、2 時点、ここに 1 時点しかないのです。

○舞田専門委員 そうすると、これは肝臓と腎臓の濃度に有意差があるように思えないのです。有意差がないとすれば、これは「残留は」とするよりは、例えば「48 時間後の組織濃度は肝臓及び腎臓で高かった」というくらいの記載の、データの解釈になるのかなという気がするのです。

○山手座長 ありがとうございます。要するに、48 時間の時点しかみていないのに、どちらが高いとか言いにくいということですね。

宮田先生、そのような表現でよろしいでしょうか。今御提案いただいた、25 ページの (7) のきじの残留ですが、10 行のところになると思いますが、「表 23 に示した。ジクラズリルの組織濃度は、肝臓、腎臓で高かった。」という程度でよいのではないかという御提案です。

○宮田専門委員 よいです。結構です。

○山手座長 よろしいでしょうか。お願いいたします。

○福永評価専門官 すみません、23 ページの 1 行目でございますが、似たような試験が鶏でも実施されておりまして、2 点間でみておりまして、こちらにつきましても「最終投与 48 時間後の組織濃度は」という形で記載したほうがよろしいでしょうか。

○山手座長 そういうことですね、舞田先生。

○舞田専門委員 私もそう思います。この試験についても同じような記載でよろしいのではないかと思います。

○山手座長 「肝臓、次いで腎臓」という言葉の裏には、何か有意差があったりとか、そういう大きな違いがあったりということを含めてという御意見だと思うのですが、それがはっきりしていないのでしたら、修正したほうが良いということですか。「肝臓、腎臓で高かった」という程度に留めたらどうでしょうかという御意見かと思えます。

確かに、この専門調査会ではそのようにしたいと思えますので、よろしくお願いいたします。

では、残留試験につきまして、そのほか特段何か御意見等ありましたらお願いします。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、26 ページの遺伝毒性試験の説明をよろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 26 ページ 6 行目からが遺伝毒性試験でございます。表 25 に *in vitro* 試験、表 26 に *in vivo* 試験の結果を記載させていただいております。

まず、27 ページの 3 行目から【事務局より】と記載させていただいております。*in vivo* の試験で優性致死試験が報告されているのですが、JECFA では、標的組織への被験物質の暴露を明示する報告がないという点で、不十分な試験という結論をしております。そのため、事務局としても参考資料という形で記載させていただいております。この試験の取り扱いについて御担当の先生方にお伺いしましたところ、能美専門委員からは、用量設定の根拠が記載されていないので、参考資料としての扱い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。また、石川さと子専門委員からも、能美専門委員の御意見と同様で、参考資料扱い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、参考資料と

いう形にさせていただければと思います。

また、全ての遺伝毒性試験につきましては陰性という報告でございます。

27 ページ 5 行目から結論としてまとめさせていただいておりますが、ジクラズリルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないとしてございます。こちらにつきましても、能美専門委員からは「遺伝毒性に関する懸念はないと結論してよいと思います。」というコメントをいただいているところでございます。また、石川さと子専門委員からも、ジクラズリルの構造を見ても、遺伝毒性が陰性であるという結果と矛盾しないと考えますというコメントをいただいておりますので、この記載とさせていただければと思っております。

9 行目からが急性毒性試験の結果でございます。表 27 にお示ししておりますが、LD₅₀につきましては 4,000、5,000 mg/kg 体重、あるいは 5,000 mg/kg 体重を超える値ということで、毒性につきましてはあまり強くはないのではないかと考えられております。腹腔内投与を行った場合のみ死亡が観察され、みられた影響としましては、中枢神経にかかわるものとして、振戦等があったということでございます。

それから、28 ページの亜急性毒性試験になりますが、これ以降の御説明につきましては、机上配布資料を用いて御説明させていただきます。

同じページ番号を振っておりますが、机上配布資料の最初の 28 ページの 5. から亜急性毒性試験でございます。

まず、3 行目から、ウサギを用いた用量設定試験でございますが、こちらの試験は、後に出てきます発生毒性試験の用量設定の目的で行われております。また、血漿中のジクラズリルの濃度が測定されておまして、そのデータにつきましては、先ほど御説明した薬物動態試験で記載させていただいているところでございます。

結果でございますが、11 行目でございますように、2 試験のうちの一つで、生殖腺の相対重量の減少、あるいは絶対重量の減少がみられておりますが、剖検、病理所見で変化がなかったということから、偶発的なものであるという結論がなされているところでございます。また、試験 2 では臓器重量の変化がないということでございます。病理組織学的検査については、試験 1 のみで実施されておりますが、投与に起因する影響は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は、最高用量の 1,280 mg/kg 体重/日、こちらにつきまして経口投与でよく耐容したという結論がなされております。21 行目にありますが、病理組織学的試験が十分に行われていないと、1 試験のみであるということがございますので、本専門調査会としては NOAEL を設定しないとさせていただいているところでございます。

24 行目からが、SPF マウスを用いました 3 か月間の亜急性毒性試験でございます。

29 ページの（参考 1）の表をお願いいたします。こちらに、混餌した場合の摂餌量を記載させていただいております。また、毒性所見につきましては、（参考 2）という表にまとめさせていただいているところでございます。通常ですと、動物用医薬品関係の評価書では、余り

このような表の記載をしてきていないのですが、農薬専門調査会などの他の専門調査会の並びということもございまして、あったほうがわかりやすいのではないかとということで、こういう記載をさせていただいております。このような表を今後続けていくか否か、後ほど御助言いただければと考えております。

この試験の結果でございますが、28 ページの 29 行目に戻らせていただきます。摂餌量の最高用量の 1,600 ppm の雄で餌の取りこぼしが特にあったということでございます。ただ、体重の相関性から、対照群と同等であるだろうという推定がなされているところでございます。

この取りこぼしにつきまして、頻度について、事務局から今回少し付記をさせていただいております。29 ページ 17 行目、【事務局より】ボックスの水色文字で、取りこぼしの頻度について、記載させていただいておりますが、こちらにつきましては、有意差はないという状況でございます。

所見の説明を続けさせていただきます。28 ページ 31 行目に戻りますが、体重増加量につきましては、1,600 ppm 投与群の雄で一時的な減少がみられたということでございます。臓器重量につきましては、同じく 1,600 ppm 投与群の雄で肝臓の相対重量の有意な増加がみられております。絶対重量に有意な増加はないものの、この変化につきましては投与に起因する影響と考えられております。37 行目でございますが、肝臓の退色が同じ群の雄でみられております。また、病理所見としましても、小葉中心性の肝細胞腫大の増加が 400 ppm 以上投与群の雄、最高用量の雌でみられております。また、1,600 ppm 投与群の雄の肝細胞に脂肪化がみられたということでございます。

29 ページの 4 行目でございますが、JECFA では NOEL を雄で 200 ppm、雌で 800 ppm と設定しております。こちらの修文、「脂肪化」の表現ですが、山手専門委員からいただいております。専門調査会としての本試験の NOAEL につきましては、JECFA と同じ値を設定させていただいているところでございます。

脂肪化の表現につきましては、29 ページ 17 行目からの【事務局より】のボックスで、お伺いをさせていただいているところでございまして、山手専門委員からは「脂肪化」、小川専門委員からは「脂肪化」あるいは「脂肪変性」というコメントをいただいております。「脂肪化」で統一させていただければと考えているところでございます。

次に 19 行目から、マウスを用いた 3 か月間の混餌投与で行った試験でございます。

30 ページに、(参考 3) の表に摂餌量を記載させていただいております。また、毒性所見につきましては(参考 4) の表に記載をさせていただいているところでございます。

所見でございますが、30 ページの 1 行目でございますが、摂餌量について、投与群、対照群ともに餌の取りこぼしがあったということでございまして、この取りこぼしの頻度につきましては、24 行目からの【事務局より】ボックスのところで、水色文字で記載させていただいております。

この取りこぼしにつきまして、JECFA では換算表に基づいて算出した被験物質の摂取量が

2 倍というようなことを英文で説明しておりました、この試験について、どのように扱ったらよろしいでしょうかと、(1) としてお伺いさせていただいているところでございます。吉田敏則専門委員からは、「投与群で摂餌忌避があったのかもしれませんが。現行の記載のままでよいと思います。」というコメントをいただいております。山手専門委員からは「参考扱いが良い」というコメント、小川専門委員からは「現在の記載でよいと思います。」というコメントを、それぞれいただいているところでございます。餌の取りこぼしにつきましては、有意差がなかったという点もでございますので、問題がなければ現状のこの記載のままとさせていただければと思っております。御検討をお願いいたします。

また、3 行目から 4 行目にかけて、血液学的検査について、JECFA では報告はなかったのですが、IT の資料では白血球数の減少が 2,000 ppm 以上投与群の雄でみられたという報告がございます。それを毒性ととるか否かにつきましても、事務局からということでお伺いをさせていただいているところでございます。31 ページの【事務局より】ボックスの [2] になりますが、吉田専門委員からは、特段どちらにするかというコメントはいただいているのですが、山手専門委員、小川専門委員からは、毒性としてよいのではないのでしょうかという趣旨のコメントをいただきましたので、30 ページの 4 行目のような修正をさせていただいております。

6 行目からは血液生化学的検査ということで、全投与群の雄で T.Bil の減少、同じく雌で ALP の減少がみられたという報告がございます。この報告につきまして、31 ページの【事務局より】ボックスのところがございますが、ALP の減少につきまして、メーカーに確認しましたところ、雌のみの所見だという確認がとれたということ報告させていただくとともに、この雄雌にみられた生化学的検査の項目の結果については、毒性学的意義が低いのではないのでしょうかというコメントを吉田敏則専門委員からいただいているところでございます。したがって、削除するのか、あるいは一応毒性としてこの所見を残すのか否か、こういったところを御検討いただきたく存じます。

8 行目からの臓器重量でございますが、肝臓への影響として重量の変化がみられております。10 行目から病理組織学的検査の結果でございますが、小葉中心性の肝細胞腫大、あるいは肝細胞の細胞質空胞化がみられているところでございます。

JECFA ではこの試験における NOEL を設定できなかったとしてございますが、現時点の、本専門調査会における NOAEL につきましては、NOAEL は設定できないのですが、LOAEL として、それぞれ値を提示させていただいているところでございます。

(参考 4) の表を御確認いただきたいのですが、先ほど白血球数の減少を毒性とするお話がございましたので、2,000 ppm 以上の雄のところ追記を行っております。また、1,000 ppm 以上の雄の T.Bil の減少、それから雌の ALP の減少、こちらにつきましては、毒性としないとした場合には、肝臓の相対重量の増加のみが所見として残ってしまうこととなりますので、肝臓の他の毒性所見を伴わない場合での相対重量の増加の扱い、こういったところにつきま

て、場合によっては御検討いただきたく存じます。よろしくお願いたします。

先に進めさせていただきます。

31 ページの 2 行目から、ラットを用いた 3 か月間の混餌投与による試験でございます。

こちらにつきましても、摂餌量等につきましては 32 ページの（参考 5）の表にお示しさせていただいております。また、毒性所見につきましては（参考 6）の表にお示しさせていただいているところでございます。

所見でございますが、体重増加量、摂餌量に増加がみられております。

また、この試験でも餌の取りこぼしがみられたということございまして、取りこぼしの頻度につきましては、32 ページの【事務局より】というボックスに、水色文字で記載させていただいております。本文にありますとおり、800 ppm 投与群の雌で顕著とございまして、データでも雌の 800 ppm で若干多いのですが、有意差はないということでございます。したがって、本文の記載のままにさせていただければと考えているところですが、取り扱いについて御検討いただければと考えております。

また、31 ページの 11 行目では尿検査について削除させていただいております。尿検査につきまして、JECFA では報告はないのですが、IT 資料で、200 ppm 以上投与群の雄、それから 800 ppm 投与群の雌で pH の低下、全投与群の雌に尿量の低下が報告されており、15 行目に新たに追記を行っております。こちらについて、毒性ととるか否かについて、御担当の先生にお伺いをしているところでございますが、32 ページから 33 ページの【事務局より】ボックス [2] に山手専門委員と小川専門委員からコメントをいただいております。事実として記載しておいたほうがよいと思いますという御回答でございましたので、毒性として記載したほうがよいのかなと思ひまして、15、16 行目のとおり追記を行っております。

これに伴いまして、（参考 6）の表をご覧いただきたいのですが、雌の全投与群で尿量の低下ということで、雌の場合、NOAEL ではなく LOAEL となるということをご確認いただければと思います。

その他の毒性所見としまして、血液生化学的検査におきまして、TP の増加、それから AST、LDH の減少がみられております。AST、LDH の減少につきましては、黄色で色をつけさせていただいているのですが、吉田敏則専門委員からは「毒性学的意義が低いと思います。」というコメントをいただいておりますので、こちらにつきまして、削除するか否かの御検討をお願いいたします。

臓器重量につきましては、肝臓の重量の変化がみられております。病理所見につきましても、マウスと同様、小葉中心性肝細胞腫大、それから細胞内の脂肪化がみられたという状況でございます。

JECFA につきましては、小葉中心性の脂肪化の増加を伴う肝細胞腫大、それから肝臓重量の変化、こういったところにつきましては、背景データの範囲内であるが毒性という判断されております。

32 ページの 7 行目にありますとおり、本専門調査会の NOAEL につきましては、雄につきましては、当初原文どおりにさせていただいているのですが、雌で尿量の低下を毒性とするというお話がございましたので、LOAEL と修文させていただいております。

33 ページをお願いいたします。(5) に二つ目のラットを用いた混餌投与による試験でございます。

こちらにつきましては、摂餌量を(参考 7)の表に、毒性所見を(参考 8)の表にお示しさせていただきます。

(参考 7) は JECFA の記載に基づいたものになってございます。【事務局より】ボックスに記載させていただいたのが、JECFA のもととなった IT 資料の数値でございます。JECFA では、IT 資料で示された値を四捨五入、一部四捨五入になっていないのですが、有効数字 2 桁で示しているようです。JECFA の値をそのまま用いてしまってよろしいでしょうか。あるいは、IT の資料の数値をどのようにまるめて記載をしていったほうがよいかについて、御助言をいただきたいと考えております。吉田専門委員からは「JECFA の記載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。山手専門委員からも、JECFA をもとにするのであれば JECFA の記載でよいのではないですかというコメントをいただいております。小川専門委員からは、これまでの記載方法はどうでしたでしょうかといただいておりますが、評価書評価の場合ですと、通常は JECFA の記載のもとになったレポートの値を用いているのですが、今回のようなメーカーの資料が出てきて、JECFA との値が二つ存在するということが余りないものでございまして、今回新たに御検討いただければと考えております。

この試験における毒性所見でございますが、ほぼ先ほどのラットあるいはマウスにみられたものと同様、肝臓における臓器重量の変化、それから細胞内、肝細胞における空胞化で、一部、雄で好酸性の凝縮物がみられたということでございます。また、体重、体重増加量、摂餌量の増加も雄でみられたという結果になってございまして、雌雄ともに小葉中心性の肝細胞腫大が最低用量でみられておりますので、こちらにつきましては LOAEL を記載しております。修文につきましては吉田敏則専門委員からいただいているところでございます。

34 ページの 4 行目からがイヌを用いた 3 か月間の試験でございます。所見につきましては、(参考 9) の表にまとめさせていただきます。

13 行目の臓器重量について、「起因する異常は認められなかった。」とさせていただいておりますが、35 ページの【事務局より】ボックスの [2] に事務局より、肝臓の相対重量についてお伺いさせていただいております。5 と 80 mg/kg 体重/日で相対重量の増加がみられているのですが、絶対重量の増加がみられていないので、これをどのように取り扱ったらよろしいでしょうかとお問い合わせをさせていただいております。吉田敏則専門委員からは、いずれも毒性所見としなくてもよいのではないのでしょうかという御回答、それから、山手専門委員、小川専門委員からも、用量相関性がないので採用しなくてもよいと思いますという御回答をいただいているところでございます。

また、34 ページの 15 行目でございますが、血液生化学的検査で BUN の増加がみられております。病理所見でございますが、肝細胞に、微細顆粒状の黄色～褐色の色素増加がみられたことが報告されているほか、同じく肝類洞内皮細胞でも同様なものがみられております。当初、PAS 染色で黄色～褐色と記載していたのですが、吉田敏則専門委員から、PAS 染色ではそのような色になるのでしょうかという御指摘がございまして、「PAS 染色陽性」という形で修正をさせていただいております。

この試験の NOEL につきましては、22 行目に JECFA の記載をさせていただいております。JECFA は、この後に出てきますイヌを用いた 12 か月の慢性毒性試験とあわせまして、NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定しております。本専門調査会の NOAEL につきましては、BUN の増加、それから肝細胞質中の色素沈着を指標にしまして、NOAEL を 20 mg/kg 体重/日とさせていただいております。

一旦こちらで切ったほうがよろしいでしょうか。

○山手座長 そうですね。結構量がありますので、一つ一つ見ていきたいと思えます。

それでは、資料 2 で、遺伝毒性試験について御説明いただきましたが、これに関しましては、御専門の能美先生、石川さと子先生から、この形で問題ないのではないかと、基本的には遺伝毒性はないと結論してよいと、構造的にもそういう物質ではないというコメントをいただいておりますので、この形で進めたいと思えますが、遺伝毒性試験のところでは何か御意見等ありましたらお願いいたします。

ないようでしたら、急性毒性試験に入っていきたいと思えます。急性毒性試験は、5,000 mg/kg 体重以上という 3 桁の LD₅₀ということになっています。これについて、特段コメント等は来ていません。

それで、机上配布資料の 28 ページに入っていきたいと思えますが、亜急性毒性試験のウサギを用いました 2 週間の用量設定試験です。これに関しましては、NOAEL の設定はできなかったということで、これはこれでよいと思えますが、いかがでしょうか。

ないようでしたら、28 ページの (2)、マウスを用いた 3 か月亜急性毒性試験です。

これ以降にも問題にありますが、取りこぼし、マウスの性格といいますか、餌をはねながら食べる場所があるので、取りこぼしがあったということが一つ議論の焦点になるかと思えます。

それと、この試験では、それ以降にもありますが、肝細胞の脂肪化です。脂肪化あるいは脂肪変性、小川先生も書かれていました、どちらでもよいと思えますが、ここは脂肪化で進めさせていただきますので、よろしく願いいたします。「FAT 染色」と書いていますが、これは「脂肪染色」という具体的な名前がよいと思えます。これに関しましては、この御意見で進めさせていただきたいと思えます。

続きまして、29 ページ下のマウスを用いた 3 か月間亜急性毒性試験ですが、これは、30 ページの上にありますように、白血球の減少というポイントと、それと T.Bil と ALP の減少、

ここをどう捉えるかということで御意見をいただいています。白血球の減少については毒性学的意義はあるかと思いますが、T.Bil、ALP については、毒性学的な意義は不明であるというようなコメントも来ていますが、現実としてこの所見があるということで、残してはどうかということかと思っています。

小川先生、このあたり、何か御意見があればお願いいたします。

○小川専門委員 白血球につきましても、本当ならば好中球が減少する傾向とか、何か百分率ではっきりするとわかりやすかったのですが、そこは特にないのですが、かといって投与との関係を否定するような要因もないということなので、残したほうがよいと思っています。

T.Bil と ALP の減少についても、普通は、著しい毒性のときは反対に上がることが多いと思うのですが、ALP の減少については甲状腺機能が低下するとか、栄養状態が非常に悪くなると下がるというようなこともございますので、今回は体重減少とか、明らかなものがないという状況ですが、現状として明らかな差があるということなので、残してもよいのではないかなと思っています。

○山手座長 ありがとうございます。

本来ならば、毒性学的にどういう意義があるかというのを本当に詰めていく必要はあると思いますが、なかなかそこまでは難しいところがあるのかなと思います。現実として動いたという、減少したということは事実ですので残しておくということ、それと、これも飼料の取りこぼしがありますが、この試験に関しましては参考扱いではなくて、このままの記載という形で進めていきたいと思いますが、よいでしょうか。

ないようでしたら、31 ページの (4)、ラットを用いました 3 か月亜急性毒性試験ですが、これに関しまして、所見として、32 ページの (参考 6) の表に、尿 pH の低下あるいは尿量の低下というのがありますが、これをどう考えるかということ事務局から問われていますが。

小川先生、何かこの御回答に対する追加コメント等がありましたら、よろしく願いいたします。

○小川専門委員 尿量の低下については、意義は確かに難しいところではありますが、かなり明らかな変化にみえますので、残しておいてよろしいのかと思います。特に追加事項ありません。

○山手座長 確かにそうですね。尿量あるいは pH の低下という意味では、腎障害とかが組織所見でもあれば、その意義はある程度みえてくるのですが、実際、腎臓に対する毒性はないのですが、尿量が低下するというのは、やはりそういう尿代謝、腎臓代謝、pH の低下も含めて、全く否定できないのではないかと私もそう思っていますので、これは参考 6 ですか、この形で残す。ただ、この場合は、雌は LOAEL ということになります。

また、AST、LDH の低下について、この黄色のところは、残すか残さないかという御意見でしたか。肝機能障害の AST、LDH ですね。

○福永評価専門官 はい。吉田敏則専門委員から、毒性学的意義が低いのではないかというコメントがございます。

○山手座長 そういふことですね。これに関しまして、いかがでしょうか。確かに肝障害の場合は上がるというのがあるのですが。

小川先生、何かありますか。減少で、先ほどと少し同じような御意見を伺うことになりましたが。

○小川専門委員 AST については、肝細胞の、逸脱酵素ですので、下がるということは、ほとんど毒性として捉えることはないのではないかなと思いますので、少なくともこちらは毒性とは取りにくいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○山手座長 これは、むしろ JECFA では AST、LDH は残していたのですね。尿量とか pH のところは記載していなかったということですね。

となると、私も少し意見も言わないといけないと思うのですが。確かに AST、LDH は肝障害の指標としてみるのですが、肝臓、肝細胞腫大とか脂肪化とかあるので、本来ならば上がるのではないかという気はいたします。

また、下がっているということですので、その毒性学的意義は確かに難しいとは思いますが、最近の論文を見てみますと、何か肝臓の障害のときに、肝細胞自身にはそんな変化がなくても、肝臓のクッパー細胞が何か活性化していると、このような肝臓の逸脱酵素は動くという論文は少しみていまして、ひょっとするとそういう、組織球が動いたとする記載が後の毒性試験に記載されていますので、ひょっとすると肝のクッパー細胞も動きがあり、詳細にみると何かこの生化学値の意義がみつかるのかなと。もちろん科学的にはまだ一般には使われていないのですが、肝臓のクッパー細胞の動きによって、こういう生化学値が影響を受けるというようなものがあります。特に肝臓のクッパー細胞が減少すると、肝細胞には影響なくても AST が上がるというのはあるようです。

そこら辺を含めると、肝毒性との関連はハッキリしないのですが、下がったということも含めて、下がったということは事実として、私は残しておいたほうがよいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

三森先生、何かあれば。

○三森委員 通常は、毒性学的意義はないという形で、削除することが多いのですが、これはわからないです。

でも、記載しておいても、結局最後の ADI 設定のところにかかわってくる問題ではないので、今、座長と小川先生がおっしゃるような形で、わからないところもあるので、一応載せておきましょうということであれば、それでもよいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

確かに、増加ではなく減少という、その意義は毒性学的にはまだ明確には確立されていませんが、一つの所見として残させていただきたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

それでは、この試験も飼料の取りこぼしということで議論になっていますが、これも参考扱いではなくて、この形で残す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、33 ページのラットの 3 か月間亜急性毒性試験の②ですね。これが一つ、有効数字をどう、有効数字とといいますか、検体摂取量をどう捉えるかということになりますが、JECFA と IT の資料から来ているということです。これに関しましては、私、吉田敏則先生は JECFA の記載を、ほかの試験との関連がありますので、整合性をとる意味では残し、そちらを採用したほうがよいのではないかと。小川先生は、過去の方法ではどういう取り扱いをしているかということですが、今回のようなケースは初めてであると事務局から御説明がありました。評価書評価であれば、基本的な採用している JECFA 等を残すのだが、メーカーの資料と二つ出てきたということです。

少しこれ議論していただきたいと思います。後のほかの試験、ADI 設定とかにも同様な問題がありますので、少し議論していただきたいと思うのですが、このあたりいかがでしょうか。

青山先生、お願いします。

○青山専門委員 一般論で恐縮です。次の繁殖毒性のところでも同じようなことがありまして、現実には体重と摂餌量を測定して算出した値ではなくて、機械的に ppm の 10 分の 1 mg というようなやり方をしている部分もありますので、有効数字は、僕は少なくてよいというか、しよせんすごく、何ていうのでしょうか、推測値に近いような値ですので、余り細かく書く意味はないのではないかと気がいたします。これらの試験についてですが。

○山手座長 ということは、JECFA の記載。

○青山専門委員 そういうことになります。ざくっと、よりざくっとしているほうが。

○山手座長 無理がないのではないかと。

○青山専門委員 はい、というのが私の印象です。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか。小川先生、お願いいたします。

○小川専門委員 本当は、取りこぼしはかなりあるということと、摂取量を多く見積もってしまっているという可能性があるのが気になるころではあって、本当ならば、もっと NOAEL 値が低く、実際食べた量はもっと少ないという可能性もあるのですが、数字としてデータが出てこないの、非常に難しいところだなと思っております。だから、ppm である程度推測値が出せるようにしながら、実測値と両方で記載をするという形になると思うのです。推測値と大きくずれがあるのかは議論するところが必要なかもしれないと思っております。

この記載の、参考の表としての書き方としては、細かい数字には余り意味がないので、JECFA の記載の方法とか、ほかの今までの試験に合わせた書き方でよいのではないかなと思っております。

○山手座長 ありがとうございます。

となりますと、専門委員の先生方の多くの御意見は、前後の試験を含めた統一性ということ

と、ppm ということ、食べたというか、摂餌量をもとに計算しているということを含めると、有効数字、小数点以下、細かくみていくのも、みていく必要は、そこまでないのではないかと御意見かと思えます。

そういう意味では、最初に JECFA 等の試験を参考にと書いてありますので、JECFA の数値で進めさせていただきたいと思うのですが、これに関しまして御意見、御反論というのはおかしいですが、さらに何か御意見ありましたらお願いいたします。

よろしいでしょうか。それでは、JECFA の数値をこの専門調査会では用いて進めるということでもらいたいと思います。

続きまして、34 ページのイヌを用いた 3 か月間亜急性毒性試験です。ここは、吉田敏則先生から御意見・コメント来ていますが、これは問題ないと思います。黄色いところで、他にないと思えますが。

あと、肝臓の相対重量、これに関しましては、この分野の先生方の御意見では、事務局の案でよいということです。

続きまして、ここまでですね、今のところ、説明していただいたのは。

そうか、あと表のこと、何か一点ありましたね。

○関口課長補佐 はい。今回、参考ということで、毒性の所見の表をつけさせていただいたのですが。

○山手座長 この表を、このような形でつけるというのは、今後どうしようかという御意見です。これ、ほかの農薬専門調査会とか、基本的にはつけていますよね。

○関口課長補佐 農薬専門調査会の場合は、このような表をつけた場合は、文章としては毒性の所見を余り記載しない取り扱いをしているのですが、今回は文章と表の両方記載させていただいておりますが、こちらについて農薬専門調査会に合わせるか、このように文章も表も記載するかについて御検討いただければと思うのですが。

○山手座長 これは、今後の試験、統一してどうなるかということも含めた議論になりますが、要するに毒性試験、文章として、こういう所見があったという記載を書く方法と、今回参考として表示していただいておりますが、こういう形で所見を箇条書きというか項目書きにして、文章の表現は可能な限り少なくしていくと、そういうことにするかどうかという。今回に関しては両方残すという形になるかもしれませんが、いかがでしょうか、毒性試験されている先生方。

これはこれに限らず、生殖発生試験もそうですか。ですね。そういうことですね。

○関口課長補佐 今回、毒性関係はそのような表にまとめさせていただいております。

○山手座長 毒性関係の試験についてまだ説明は終わっていませんが、そこも含めた、表をつくるかどうか。いかがでしょうか。

小川先生、何か。

○小川専門委員 私は、私見としましては、表になっていると非常にわかりやすいと思うのです。表がひとり歩きする懸念はあるかもしれないですが、非常にわかりやすいかなと思います。

あと、少し戻って申しわけないのですが、(6)のイヌを用いた3か月間亜急性毒性試験ですが、先ほどのPAS染色のところなのですが、このT-15の資料の453ページのところにLiverの所見が記載されているのですが、そのところでPAS染色、“On periodic acid Schiff stain of paraffin embedded liver sections the sinusoidal lining cells with yellowish to brown pigment were more prominent in this group.”ということが記載されておりまして、PAS染色陽性というよりも、PAS染色でも色が変わらなかったとか、そのピグメントの色であったということを行わんとおっしゃっていると思いますので、PAS陽性という記載の方法は少し違うのではないかなと思います。

○山手座長 といいますと、それでは、もとの文章のままということですか。

○小川専門委員 そうですね。

○山手座長 確かに、PAS陽性というのはムコ多糖とかグリコーゲンのようなものですが、そういうものとは違う可能性もあるということも含めて、「PAS染色では」というのを残したほうがよいということですね。PAS染色陽性とは必ずしも言えない所見ではないかということですね。

確かに言われてみるとそうだと思いますので、これは、文章中では、吉田敏則先生からの「PAS染色陽性」というのを消していただいて、もとの形が確かによいかと思いますので、修正をよろしくをお願いします。

それと、先ほどの表に関しては、表示していただくということでよいと思います。過去、表を使わなかった理由は何かあるのではないかなと思うのですが。

○三森委員 ほかの専門調査会では、農薬専門調査会が、このまとめた表を使っているのですが、その場合には本文の記載が非常に簡略化されているということになっています。動物医薬品専門調査会でこれを採用した場合、本文の記載を短縮化する作業をしなければいけないと思うのです。どちらにするかということだと思います。

Food Safety というジャーナルでは、評価書は英文化していくことになっています。英文で記載することを考えると、表よりも文章で記載されたほうが評価書はわかりやすいです。その辺について御検討いただけたらと思います。

一つの代案として、評価書(案)をみていくときにはこの表を使うが、最終的には本文だけ残すというやり方もあると思います。

○山手座長 青山先生、お願いします。

○青山専門委員 三森先生、例えばのお話ですが、記載ぶりが、表を残すと、何々群では表何の何にみられるような所見が認められたので被験物質投与に関連すると考えられたみたいな、そのような書き方になってしまうということですか。

○三森委員 そうですね。表にほとんどの所見が載っていますので、文章は本当に短縮化した形しか載っていないということですね。しかし、今回そちらに決まると、事務局が相当作業をしなければいけないです。

○山手座長 一番よいのは、表も記述も両方書いてもらうことでしょうか。確かに表だけでしたら、僕も農薬専門調査会へ出ていますが、最終的に LOAEL を決定するとき、あるいは NOAEL を決定するときに、例えば肝臓重量が増加したことを中心にとか、そういうような表現になってきます。細かい所見は書かないような形になります。

表も文章もと両方残していくというのは、これは事務局としてはどうなのでしょう。

○関口課長補佐 もともと動物用医薬品の評価ですと、JECFA なり EMEA などのレポートを参考にしておりまして、これらのレポートでは、毒性所見について表ではなく文章で記載されているケースがほとんどでございます。そのため、動物用医薬品の評価書では、毒性所見について、文章の形で記載させていただいたということが、今までの経緯になります。ですので、文章の記載をそのまま残すというのは、そのレポートの文章を翻訳して引用するなり参照することになるかと思うので、これまでより過度な負担になるわけではないと思うのですが。

○山手座長 ということは、少ししばらく、様子見もありますが、文章も従来どおりの形で、その中で表もみやすく残していただいて、もしそれを英語にする場合は、文章を出したら文章だけで英語にしていくとか、そういう方向で進めさせてもらってもよいかと思うのですが。

どうぞ、先生。

○小川専門委員 すみません、言っていることが矛盾するかもしれないですが、JECFA とかですと文章でというのが基本になるかと思うのです。反対に、日本が先に審議をした場合、その文章を使ってもらう場合には、肝臓の変化を主にしてというよりも、こここのところのこういう変化に重きを置いて NOAEL を設定したとわかりやすい文章を残すことが重要なところはあるので、二者択一というとな非常に難しいかと思っておりますので、また今後少し検討していただきたいと思っております。

○山手座長 ほかの先生、何か御意見等ありましたら。

これ、二者択一ではなくて、私はもう、文章もしっかり書いていただいて、表もわかりやすく残してもらうということなのですが、いかがでしょうか。いつも何か事務局には負担かけますが。

○関口課長補佐 とりあえず当面そのような形で、文章と表の両方を記載するということとさせていただきます。また今後、折を見て御相談させていただこうと思っておりますので、よろしくお願ひします。

○山手座長 わかりました。では、当座というよりか、これから幾つかの評価書に関しましては、文章も従来どおりの形で記載していただいて、表にもその所見を箇条書きで残していただくという形で進めさせていただきたいと思っております。

○三森委員 座長、すみません、そうしましたら、34 ページ、(参考 9) の表ですが、PAS 染色の記載の仕方も修正しなければいけないですね。

○山手座長 はい、そうですね。これは、ですから、HE 染色で黄色～褐色、PAS 染色で留めてもらって、「陽性」は取ってもらう形でよいかと思うのですが。ああ、そうか。

○三森委員 要らないのではないですか。

○山手座長 要らないです。34 ページの（参考 9）の表ですが、指摘は小川先生のとおりだと思いますので、括弧のところの黄色いカラムの文章を取っていただいてよいと思います。

ほかに。青山先生、お願いします。

○青山専門委員 表の話が出ましたので、少し表の整合性について。

まず、参考の 1、3、5、それから 7 ですが、これは全て「摂餌量」と書かれていますが、「被験物質摂取量」の誤りだと思います。例えば表 1 をみてもらうと、1,600 ppm の群は対照群の 8 倍も御飯食ったわけではなくて。

○山手座長 おっしゃるとおりだと、はい。

○青山専門委員 被験物質の量だと思います。

それからもう一つ、整合性だけの問題で、32 ページの（参考 6）ですが、先ほどの御議論で、尿量の低下というのを毒性ととることにしたわけですが、本文 9 行目では「全投与群の雌で尿量の低下」とありますので、この（参考 6）の表でも、50 ppm にだけ尿量の低下があると、200 ppm 以上とか 800 ppm はなかったのかと読めてしまうので、少し修正いただいたほうがよろしいかと思います。

○山手座長 これは、表、50 ppm をもって、その上全て含まれた所見をここに。

○青山専門委員 これでよいのですか。

○山手座長 表の中に書くとなるのですよね。

○福永評価専門官 すみません、多分これは「50 以上」と書くところになるかと思います。

○山手座長 そうですね。ここは、そうか。

○福永評価専門官 「以上」を入れさせていただきます。

○山手座長 投与量のところは「50 以上」と。わかりました。おっしゃるとおり。

○青山専門委員 ただ、そうすると、「50 以上」にすると、雄の「毒性所見なし」が削除になるということですか。

○関口課長補佐 雌の欄にだけ「50 以上」と記載させていただくことにしたいと思います。

○青山専門委員 はい、承知しました。

○山手座長 どうもありがとうございました。しばらく少し表のことで混乱が生じるかもしれませんが、事務局、よろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 あと、事務局からの少し説明で、一点修正させていただきます。

31 ページの 12 行目で、先ほど、ラットを用いた 3 か月間の混餌投与試験で、AST と LDH について御議論いただいたところなのですが、これは IT 申請資料に基づく記載でございますが、JECFA では血液生化学的検査の項目については何の記載もされていない状況でございます。

誠に申しわけございませんが、修正させていただきます。

○山手座長 わかりました。少し出典の話がありましたが、議論としては、先ほどの形で残し

ていきたいと思えます。

○関口課長補佐 確認させていただきたいのですが、(参考 6)の毒性の所見として AST、LDH の減少についてもこのまま残すということによろしいですか。

○山手座長 先ほどの議論では、明確な毒性とはなかなか、上昇していないので言えないのですが、一応所見としては残すという形になります。確かに、このタイトルが毒性所見となると、また表をどう扱うか、難しくなりますね。議論を踏まえると、一応毒性の一つのポイントとして形で残していただいてもよいと思えます。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

○山手座長 そのほか、ないでしょうか。今のところ、35 ページの上まで説明いただいているのですね。

それでは、慢性毒性/発がん性試験の説明をよろしく願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、35 ページの 3 ページ目からが慢性毒性及び発がん性試験のデータになります。

4 行目から、ラットを用いました 12 か月間の慢性毒性試験の結果でございます。

先ほど、摂餌量、被験物質摂取量になりますが、そちらにつきましては(参考 10)の表にお示しさせていただいております。先ほどのご審議により JECFA の値を用いることとなりましたので、この表のままとさせていただければと考えております。所見については(参考 11)の表に記載させていただいております。

こちらの試験では、15 行目になりますが、非腫瘍性病変としまして、腸間膜リンパ節に組織球の集簇がみられてございます。

また、肺への泡沫細胞の増加が、雌では有意でございますが、雄では有意差なしという状況でございます。この肺への泡沫細胞の増加につきましては、36 ページの 9 行目からの【事務局より】ボックスのところでお伺いをさせていただいているところです。取り扱いにつきましては、吉田敏則専門委員からは、現在の記載でよいのではないのでしょうかというコメント、山手専門委員からは雌のみ、小川専門委員からも雌のみ毒性としての取り扱い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きましたので、(参考 11)の表では雄の所見を 1,000 ppm のところから削除させていただいております。したがって、本文につきましても、雄につきましては削除させていただければと考えております。

また、病理所見では、1,000 ppm の雄で小葉中心性の肝細胞腫大の増加がみられたということでございます。修文につきましては、吉田敏則専門委員、山手専門委員からいただいております。

JECFA、FDA における NOEL につきましては、ともに 63 ppm をとっております。本専門調査会におきましても NOAEL を、雄で 250 ppm、雌で 63 ppm と、それぞれ設定しているところでございます。

次に、イヌを用いました 12 か月間慢性毒性試験が 36 ページの 11 行目からになります。

一般状態でございますが、14 行目でございますように、暗色便が一時期みられたということでございます。

また、37 ページの病理所見でございますが、肝細胞の細胞質中に黄色～褐色の微細な顆粒の増加がみられておりまして、JECFA、FDA は NOEL を 20 mg/kg 体重/日としております。本専門調査会としましても、同様に NOAEL を 20 ppm と設定させていただいております。JECFA は、II. 5. の (6) にあります 3 か月間のイヌの亜急性毒性試験とあわせて NOEL を 20 ppm ととしておりますが、文言につきまして、37 ページの 5 行目は抜けておりますので、そこは追記させていただければと考えております。

それから、37 ページの (3) がマウスを用いました 25 か月間の慢性毒性/発がん性併合試験になります。こちらは、JECFA、EMEA とともに ADI の設定根拠となっている試験でございます。

摂餌量、被験物質の摂取量につきましては (参考 12) の表にお示ししております。JECFA の値を用いるということで、このままの記載とさせていただきます。所見につきましては (参考 13) の表にお示しさせていただきます。

37 ページの 19 行目から一般状態でございますが、1,000 ppm 投与群の雄で、cachexia を悪液質と訳させていただいたのですが、少しその表現はオーバーなのではないかということで、三森委員から「一般状態の悪化」ではどうかとの御意見をいただき、修正させていただいております。この増加がみられたということでございます。また体重増加量につきましても、1,000 ppm 投与群で減少がみられたということでございます。

また、この試験につきましても餌の取りこぼしがみられてございます。頻度につきましては、38 ページの【事務局より】ボックスの [2] に水色文字で記載しております。投与群、対照群ともかなりの割合で取りこぼしがみられておりまして、16 ppm 投与群の雄では有意差がついている状況でございます。本試験の取り扱いにつきまして、吉田敏則専門委員、山手専門委員、松尾専門委員、小川専門委員からそれぞれいただいておりますが、参考試験にしなくてもよいのではないのでしょうかというような内容でございます。

戻りまして、37 ページの 25 行目でございます。摂餌量、餌の取りこぼしがあつたということではございますが、1,000 ppm 投与群の雄で体重増加量の減少があつたということから、摂餌量も何がしか減少があつたというように考えられております。

27 行目でございますが、血液学的検査で、白血球増多症が対照群、投与群でみられたということでございますが、群間に頻度に差がないということから、投与に起因する影響とは考えられておりません。また、これらのうちの数例で造血系の腫瘍がみられたということでございますが、こちらにつきましても発生頻度に有意な増加はないということ、それから、白血球の分画から白血病の発生頻度、そういったところに投与・用量に関連した影響はみられなかったということでございます。

病理学的所見でございますが、肝臓への影響ということで、肝細胞腫大、それから肝細胞あ

るいは類洞細胞の脂肪化を伴う脂肪過多、こういったものがみられてございます。投与に起因する腫瘍の発生は認められなかったとされておりまして、修文につきましては、吉田敏則専門委員、山手専門委員からいただいております。

JECFA での NOEL につきましては 16 ppm となっております。本専門調査会の NOAEL につきましても、表でお示ししてありますが、雄の 16 ppm、雌で 250 ppm と、それぞれ設定させていただいております。また、発がん性はみられなかったと結論させていただいております。

39 ページをお願いいたします。3 行目から、今度はラットを用いました 28 か月間の慢性毒性/発がん性併合試験でございます。

被験物質の摂取量につきましては（参考 14）の表で、JECFA の値を用いたものを使わせていただきます。毒性所見につきましては、（参考 15）の表にまとめさせていただいております。

所見でございますが、血液学的検査で白血球増多症が対照群と各投与群でみられたということでございますが、群間で頻度に差はないということで、投与に起因する影響とはみられておりません。また、一部に造血系の腫瘍が確認されたということでございますが、白血球分画から白血病の発生頻度に影響はないということでございます。

それから、病理所見としまして、腸間膜リンパ節で組織球の増加、それから色素沈着マクロファージの発生頻度の増加がみられたということでございます。17 行目に、当初、「腸間膜リンパ節」の記載の位置が組織球の前ということで、色素沈着マクロファージがどこでみられたのかがわかりづらいという御指摘を山手専門委員からいただきました。したがって、14 行目に「腸間膜リンパ節において」と記載することによりまして、いずれの所見も腸間膜リンパ節でみられたということをわかりやすくさせていただいております。

18 行目にあります肺の泡沫細胞の増加でございますが、こちらにつきましては、JECFA では記載があるのですが、実際のもととなりました IT の資料では記載がないということで削除させていただいております。これにつきましては、40 ページの 15 行目からの【事務局より】ボックスでお伺いしておりますが、山手専門委員、小川専門委員から、同意します、了解しますというコメントをいただいております。

それから、腫瘍に関する結果でございますが、39 ページの 19 行目になります。甲状腺腺腫の増加傾向、軟部組織の血管内皮腫の増加傾向が示されたということでございますが、有意な増加ではないということ、背景のデータ範囲内であったということでございます。

JECFA では、この試験における NOEL を 63 ppm と設定しております。また、発がん性はないという結論もしております。25 行目の後半から、松尾専門委員から、JECFA の決定根拠がわかりませんというコメントをいただいております。あくまで推測ではございますが、この試験における NOEL を 63 ppm と置いたときに、雌雄の少ないほうの値を用いて、このような 4 mg/kg 体重/日に相当というような使い方をしたのではないかと考えております。

27 行目でございますが、FDA の評価結果でございますが、FDA では、増加傾向がみられた 2 種類の腫瘍につきまして生物学的意義はないという判断をしているところでございます。

本専門調査会の判断ということで、案でございますが、40 ページの 2 行目からになります。NOAEL につきまして、雄で 250 ppm、雌で 63 ppm とそれぞれ設定しております。各腫瘍の増加傾向につきましては、有意ではないということと、それから背景データの範囲内ということから、投与による影響とは考えないということで、発がん性はみられなかったと結論しております。

慢性毒性/発がん性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。

それでは、35 ページ、ラットを用いた 12 か月間の慢性毒性/発がん性試験のところですか。ここは、検体摂取量は JECFA に従うということです。それと、それ以外は泡沫細胞ですね。これについては、雌について採用するということで、それぞれの先生の御意見、同意をいただいているところです。これに関しまして、何か御意見等ありましたらお願いします。

ないようでしたら、36 ページ、イヌを用いた 12 か月の慢性毒性試験ですが、これに関しましては JECFA の NOEL の設定が、6 か月間の試験との関連で提示されているということです。特にコメント等来ていませんので、進めさせていただきます。

37 ページ、(3) のマウスを用いた 25 か月慢性毒性/発がん性併合試験です。これも、検体摂取量に関しては JECFA に従うということでよいと思います。それ以外、三森先生からの「悪液質」は「一般状態の悪化」。確かに悪液質とまで、表現は少し過剰かと思いますが、これでよいと思います。それ以外は、言葉の表現が来ていますが、これが ADI 設定にかかわりますが、この試験に関しまして、追加コメントあるいは審議すべきことがあればお願いします。

マウスの 25 か月間試験ですが、小川先生、何かありますでしょうか。よろしいでしょうか。

○小川専門委員 血液学的な所見が少し動いていますが、マウスで 2 年投与している実験ですから、そういったのは背景として起こってくるということと、特に、この事務局案で結構かと思います。

○山手座長 そのほか。

○三森委員 一点よろしいですか。

○山手座長 先生、お願いします。

○三森委員 38 ページの 3 行目、NOAEL の根拠ですが、「1,000 ppm 投与群の雌で肝臓に対する影響がみられたことから」という、「肝臓に対する影響」というよりは、「肝臓に毒性所見がみられたことから」ということではないでしょうか。NOEL を出すのではなく NOAEL ですので。

○山手座長 そうですね、NOAEL です。

○三森委員 肝臓には毒性所見が出ていますので、そちらの用語を使ったほうがよいと思いま

す。

○山手座長 はい。それでは、事務局、38 ページ 3 行目、「肝臓に対する毒性所見がみられたこと」という形で、修文をよろしく願いいたします。

そのほかないでしょうか。

なければ、39 ページ、ラットを用いた 28 か月慢性毒性/発がん性併合試験です。これは、文言の修正等がなされていますが、これはこれでよいかと思えます。あとは、肺の組織球症、これはきちっとした資料に基づいていないということで、削除ということです。腫瘍として、雄の甲状腺の腺腫と、雌では軟部組織の血管内皮腫の増加傾向があったが、背景データの範囲内であったということで、本専門調査会では発がん性はないという判断になります。このラットに関しまして、何か御意見等ありましたらお願いいたします。

松尾先生、何かそういえば、あるのではないですか。

○松尾専門委員 すみませんでした。

○山手座長 少し。

○松尾専門委員 いえ、僕が誤解していたみたいで。

○山手座長 いや、よいのです。雄雌のあれですね。

○松尾専門委員 はい。

○山手座長 これは事務局の御回答でよいでしょうか。

○松尾専門委員 はい。

○山手座長 わかりました。すみません。

特にないようでしたら、続きまして、生殖発生毒性試験の説明をよろしく願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、41 ページをお願いいたします。

生殖発生毒性試験になります。2 行目からラットを用いた 2 世代繁殖試験でございます。混餌投与で実施されております。所見につきましては（参考 16）の表にまとめさせていただいております。

親動物につきましては、一般状態等に毒性、投与に起因する影響はみられておりませんが、第 2 世代で、800 ppm 投与群で体重増加量の低下、それから、200 ppm 以上投与群で妊娠及び授乳中の摂餌量の低下がみられたとございます。

12 行目からが児動物でございますが、第 1 世代では 800 ppm 投与群で出生時体重の低下がみられております。第 2 世代のほうでございますが、同じ群で出生時の低下がみられておりますが、有意ではございません。したがって、これを毒性ととるか否かというところを一点御審議いただきたいと考えております。現在の事務局案では、有意な減少ではございませんが、1 世代でもみられているということを踏まえまして、投与による影響というような形で案を作成させていただいております。15 行目からでございますが、第 2 世代では 200 ppm 投与群、それから 800 ppm 投与群で、「離乳時」とありましたが、哺育児の生存率低下がみられたと、修文を青山専門委員からいただいております。ありがとうございます。それ以外にも

200 ppm 投与群では離乳児の体重低下、800 ppm 投与群で出生児、離乳児の、すみません、「定住」と書いてございますが、「体重」の入力ミスでございます。体重低下が観察されたということでございます。

剖検では特記する病変がなかったということで、病理組織学的検査は行われておりません。

また、雌雄の生殖系の組織については、投与による影響はないということでございまして、JECFA では本試験の NOEL を 50 ppm と置いております。FDA においても同様の NOEL を設定しております。本専門調査会の NOAEL の案としましては、先ほどの 200 ppm 以上投与群の母動物の影響、それから児動物の影響をみまして、NOAEL を 50 ppm とさせていただいております。また、29 行目でございますが、「生殖毒性はみられなかった。」とさせていただいておりますが、青山専門委員より、「200 ppm 以上投与群では児動物の体重又は生存率の低下がみられた。」という修文をいただいております。催奇形性は認められてございません。

42 ページの【事務局より】ボックスをお願いいたします。先ほどの第 2 世代の児動物の出生児の体重の取り扱いをお伺いさせていただいているところでございます。渡邊専門委員からは、有意でなくとも用量依存的な減少が確認される場合には毒性ととるべきですという内容の御回答をいただいているところでございます。また、青山専門委員からは、離乳時も低下、生存率も低下ということで、こういったものに関しては明らかな毒性と解釈されるという御回答、それから、2 世代では 20 ppm でも哺育児の生存低下、離乳児の低下があるので、児動物への影響はあったと、毒性があったと考えられますという内容をいただいているところでございます。

哺乳児生存率の低下が統計学的に有意であったか否かを確認できれば判断は容易になりますとございまして、こちらにつきましては、IT 資料の T-19 というメーカーのデータになります。そちらでみますと、第 1 世代の最初の腹では 20 ppm のみ、第 2 世代の最初の腹では 80 ppm のみで有意差がついておりまして、ほかは有意差がついていないところでございます。したがって、取り扱いにつきまして御助言いただければと考えております。

それから、42 ページの 3 行目からがラットを用いました発生毒性試験でございます。こちらは混餌投与で行われております。

母動物につきましては、体重の低下、有意ではないですが体重増加量の減少がみられてございます。

胎児では、200 ppm 投与群で出生時の体重の低下がみられております。波状肋骨がみられておりますが、これにつきましては、同腹児でみられているということ、それから低体重であったこと、それから波状肋骨が未熟児と関連することから、最終的に投与に起因する影響ではないという判断がなされているところでございます。また、50 ppm 投与群で変形肋骨がみられたということでございますが、こちらにつきましては発生率が背景データの範囲内、それから群間で差がないということから、同様に投与に起因する影響ではないと判断されております。

FDAにおきましては、この試験については、NOELを50 ppmと設定しております。

摂餌量の換算につきましては、43 ページの 4 行目の【事務局より】ボックスに記載させていただいております。これは、JECFA の関連のペーパーになるのですが、この値につきましては、受け入れざるを得ないと思います、あるいは、了解しましたというコメントを御担当の先生からいただいております。

また、今説明させていただきました試験の 200 ppm で毒性影響がみられたということで、再度試験が実施されております。所見につきましては（参考 18）の表に示させていただいておりますが、200 ppm 以上投与群で出生時体重の低下がみられたということでございます。また、波状肋骨、短肋骨がみられておりますが、こちらにつきましても、投与群、対照群の数例ということでございます。最終的には、投与に起因する影響ではないと判断されております。

また、高用量群で奇形ということで、腰椎不完全骨化あるいは腰椎の変形がみられておりますが、こちらにつきましても背景データ範囲内、あるいは群間で差がないという点から、投与に起因する影響ではないとされております。

FDA では、この試験については、NOEL を設定できなかったとしております。

44 ページの 2 行目からございますが、JECFA では、今御説明しました発生毒性試験 2 試験を合わせまして、NOEL を 50 ppm と設定しております。本専門調査会の案としまして、4 行目より記載しておりますが、JECFA と同様に、NOAEL を 50 ppm と設定させていただいているところでございます。また、催奇形性は認められなかったと結論させていただいております。

44 ページの 9 行目、それから 23 行目からが、ウサギを用いました発生毒性試験でございます。2 試験とも強制経口投与で行われております。

種々のみられた所見につきまして記載されておりますが、最終的に、投与による影響ではないという判断がされておりました、この 2 試験では毒性影響はみられなかったという判断を JECFA ではしております。45 ページの 1 行目からになるのですが、JECFA におきましては、この 2 試験で毒性の所見が得られなかったということ、それから、ウサギにおける腸肝吸収に関するデータがないので、発生毒性試験の催奇形性の評価に必要な量が十分に暴露されていないのではないかとことを考えまして、NOEL を設定しておりません。

FDA におきましては、この 2 試験を合わせて NOEL を設定してありまして、160 mg/kg 体重/日と設定しているところでございます。

8 行目から本専門調査会の案を記載させていただいておりますが、現在評価しようとした場合には、既にウサギの薬物動態の結果があるということになります。したがって、本専門調査会としては NOAEL が設定できるのではないかとということで、事務局案を記載させていただいてありまして、2 試験の最高用量の、当初は 80 mg/kg 体重/日としてまいりましたが、松尾専門委員、青山専門委員から御意見をいただき 160 mg/kg 体重/日という形に修文しております。

この試験の NOAEL の設定につきまして、12 行目からの【事務局より】ボックスでお伺いをさせていただいております。渡邊専門委員からコメントをいただいております。真ん中にありますが、薬物動態試験で血漿中の濃度に用量依存性がないということから、NOAEL を 80 mg/kg 体重/日とするのが妥当ではないでしょうかといただいているところでございます。一方で、青山専門委員からは、この条件下では 160 mg/kg 体重/日になりますというコメントをいただいております。

それから、14 行目からが三つ目のウサギの発生毒性試験でございます。先ほどの 2 試験が JECFA では NOEL を設定しておりませんので、そういう経緯があって、改めて実施されて JECFA に提出された試験となっております。

この試験では、強制経口で実施されておりました、20 行目にありますが、母動物で、320 mg/kg 体重/日以上で流産がみられたということでございます。また、糞便量の減少もみられておりました、より高用量では投与終了後も続いたということでございます。それ以外にも、高用量の投与群では、吸収胚数あるいは着床胚損失率が有意に増加している、あるいは、生存胎児数、同腹児数がわずかに減少しているという結果でございます。

6 行目からが胎児の結果でございます。JECFA ですと、80 mg/kg 体重/日と 320 mg/kg 体重/日でみられた影響というものは軽微な異常、変異としております。320 mg/kg 体重/日投与群で頭蓋縫合線のプラーク、当初は「プラーク」としておりました。「斑」と訳し直しております。すみませんが、波線で少し書かせていただいているところには事務局でも訳について余り自信がないところでございます。申しわけございませんが、訳について御確認をお願いいたします。この 320 mg/kg 体重/日では胸骨の癒合、あるいは第一肋骨対の未発達といったような変異が有意に増加したということでございます。また、最高用量の 1,280 mg/kg 体重/日ですと、口蓋裂、口唇裂といったような重大な異常や奇形が認められたという結果でございます。これにつきましては JECFA においても、投与に起因するものという判断がなされております。

21 行目から、JECFA では、NOEL につきまして、母動物、胎児ともに 80 mg/kg 体重/日と結論しております。また、催奇形性はみられなかったと結論をしているところでございます。

24 行目からが本専門調査会の案で、当初記載させていただいております。320 mg/kg 体重/日でみられました影響をどのようにとったらよいかということがございまして、同じ所見が高用量で認められなかったという点から、胎児の NOAEL を、320 mg/kg 体重/日の得られた所見を毒性とはとらないという形で当初記載させていただいておりますが、毒性ととるべきですという趣旨のコメントを、渡邊専門委員、青山専門委員からいただいておりますので、それを受けまして修文をさせていただいているところでございます。（参考 20）の表がございまして、そちらを見ていただければと思いますが、320 mg/kg 体重/日で母動物、胎児ともに毒性所見があるということで、NOAEL につきましては、いずれも 80 mg/kg 体重/日とさせていただきます。

また、催奇形性でございますが、当初、「催奇形性はみられなかった。」としておりましたが、高用量では明確にあるということから、母動物で毒性がみられない用量では催奇形性はないと修正させていただいております。

47 ページをお願いいたします。

8. 薬理学的影響でございますが、特段、薬理学的作用として特出しするものはございません。

9. その他の毒性試験ということで、羊を用いた耐容性の試験が行われております。5 倍量を投与した場合でも、異常な臨床所見はなく、副作用もないという結果でございます。

また、10. ヒトにおける知見でございますが、コクシジウム症の原因はアイメリア属でございますが、ヒトのイソスポーラに感染した人に投与した所見が記載されております。特段臨床症状に関しては、改善、下痢症状の回復ということで、副作用はないという結果でございます。ただ、20 行目からの知見につきましては、生化学的パラメータに関する記載等ですとか、その影響についての記載というのはなかったということでございます。

こちら、8. から10. の試験につきまして、寺岡専門委員から、重点的に確認しましたが、特に問題はありませんでしたというコメントをいただいております。

11. 微生物学的影響としまして、真菌あるいはグラム陰性菌、陽性菌を用いまして抗菌作用について調べられております。抗真菌作用、抗細菌活性については無視できる、あるいは認められなかったという結果でございます。

続きまして49 ページをお願いいたします。国際機関における評価でございます。

JECFA では2 回評価しております。1 回目の評価では、先ほどのウサギを用いた発生毒性試験において、腸内吸収の薬物動態が欠落しているという点から、母動物のジクラズリルの暴露が十分ではないと指摘してございます。そのため、安全係数として200 を用いてADI を算出しております。2 回目の評価を1998 年に行っておりまして、ウサギを用いた発生毒性試験等の追加試験が提出されております。薬物動態試験も同様に提出されておりまして、妊娠ウサギでは被験物質が十分に暴露されているという判断がなされております。その結果、安全係数として100 を用いることとなり、ADI を0~30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定しております。

49 ページ23 行目からが EMEA における評価でございます。EMEA では、JECFA と同じくマウスを用いた2 年間の慢性毒性/発がん併合試験のNOEL を用いまして、安全係数100 を適用してADI を設定しております。この場合、EMEA ですと3 mg/kg 体重/日に安全係数100 を適用して求めているのですが、同じ欧州委員会の動物栄養に関する科学委員会では同じ試験のNOAEL を2.9 mg/kg 体重/日として、安全係数100 でADI の数値を算出しております。

FDA でございますが、こちらはJECFA と EMEA と異なりまして、ラットを用いた2 世代繁殖試験、発生毒性試験で得られた胎児毒性に対するNOEL をもとにADI を設定しております。ただ、このNOEL の算出、換算につきましては、脚注3 とさせていただいておりますが、

今回提出されている試験と同じ試験を用いているようなのですが、摂餌量の扱い、換算値が異なっております。理由が不明という点で、このまま記載をさせていただいているところがございます。

本専門調査会の結果でございます。50 ページからでございます。通常、評価書評価の場合は、各毒性試験のまとめを3. 食品健康影響評価ではしていません。したがって、この記載についてどのように、評価書評価と合わせるような形にするのか、あるいは今回のような表記をするのかについて、御助言いただきたいと思いますと考えております。

結果でございますが、全般的に長くなってしまっておりますので、少し短くさせていただいております。

まず、4 行目でございますが、遺伝毒性につきましては、各種遺伝毒性試験で陰性ということで、「ジクラズリルは生体にとって問題となる遺伝毒性はない」とさせていただいております。

亜急性毒性試験、につきましては、ウサギ、マウス、ラット、イヌを用いた試験が行われております。主な毒性所見は肝臓ということで、肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞腫大、脂肪空胞、すみません、ここは「脂肪化」に修正させていただければと考えております、や色素沈着等がみられております。亜急性毒性試験の中で最も低い影響がラットを用いた 3 か月間の混餌投与試験でございますが、先ほど、雌の尿量低下を毒性ととるというお話がございましたので、LOAEL について触れさせていただいております。NOAEL も同じ試験で、雄で 4 ppm 得られているのですが、併記をするか、あるいは LOAEL にするか、ここについても御検討いただければと考えております。

慢性毒性/発がん性試験でございます。

慢性毒性試験につきましては、ラットでは腸間膜リンパ節の組織球の集簇又は増加、イヌとマウスで肝臓への影響がみられております。最も低い影響がマウスを用いた 25 か月間の投与試験になりまして、63 ppm 投与群の雄の肝臓への影響で、NOAEL を 16 ppm とさせていただいております。NOAEL16 ppm の換算値につきましては、先ほど JECFA のものを用いるというお話がございましたので、このまま 3 mg/kg 体重/日を用いさせていただければと思います。

発がん性につきましては、マウス、ラットを用いて行っております。ラットで甲状腺腫あるいは血管内皮腫の増加傾向が報告されておりますが、こちらにつきましては有意な増加でなく背景データの範囲内ということで、発がん性はないという判断とさせていただいているところでございます。

51 ページをお願いいたします。

生殖発生毒性試験についてでございます。これから生殖発生毒性につきましては御審議いただきますので、今後修文が入るかとは思いますが、事前に修文いただいた時点のもので作成させていただいております。

ラットを用いた 2 世代繁殖では母動物、それから児動物に摂餌量の低下、あるいは生存率の低下といったものがみられたということで、それらをもとに NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と設定させていただいております。また、生殖毒性がみられなかったとしておりましたが、青山専門委員から修文いただいております。先ほどの本文の修正されたものをそのまま適用しまして、児動物の影響について記載させていただいております。また、ラットを用いた発生毒性につきましても、200 ppm 投与群で母動物、胎児体重の減少がみられたということで、NOAEL を 50 ppm と設定しております。

また、ウサギを用いた発生毒性試験でございますが、14 行目の後半から、320 mg/kg 体重/日で母動物に流産、同じ投与群の胎児に頭蓋縫合線のプラーク、というか斑、あるいは胸骨癒合の有意な増加がみられたという点で、いずれも NOAEL は 80 mg/kg 体重/日とさせていただきます。また、催奇形性につきましても、高用量では明らかであるという御指摘がございましたので、それを受けて、最高用量では明らかな催奇形性が認められたが、母動物に毒性がみられない用量で催奇形性はないと修正させていただいております。

22 行目からが全般的なまとめでございます。

遺伝毒性試験でいずれも陰性であること、それから、マウス、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験で発がん性がないと、みられていないことから、ジクラズリルにつきましては、遺伝毒性発がん物質ではないとして、ADI の設定が可能としております。

26 行目から、各種試験の最も低い用量でみられた影響という点で、マウスを用いた 25 か月間慢性毒性/発がん性併合試験における肝病変をもとに記載してございまして、NOAEL は 16 ppm、こちらは JECFA の換算値を用いますので、3 mg/kg 体重/日に相当とさせていただきますが、こちらに安全係数 100 を適用しまして、最終的に 0.03 mg/kg 体重/日を ADI にさせていただければと考えております。

以上、説明は以上でございます。お時間かけて申しわけございません。御審議をお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、41 ページに戻っていただきまして、生殖発生毒性試験の審議をしたいと思っております。

(1) のラットを用いた 2 世代繁殖試験に関しまして修文等をいただいております。これに関しましては、青山先生、何か追加コメント等ありましたら、お願いいたします。

○青山専門委員 ただいま、こちらの資料で報告書を確認させていただきました。そうしたところが、少なくとも、42 ページにあります一番上の要約表をみながらお話しするとわかりやすいと思うのですが、児動物の体重というのは F_{2b} で 200 mg/kg 体重/日以上で用量反応関係を伴って有意に低下しておりますし、それから、児動物の生存率も雄では F₂ の a、b、これは雌雄ではございません。失礼しました。一番上の 80 mg/kg 体重/日投与群では F₂ の a も b も有意に低下、それから 200 ppm 群では F₂ の b で有意に低下と、いずれも統計学的な有意差が

ございますので、このとおり断定して、いずれも明瞭な毒性と判断してよろしいと確認させていただきます。

○山手座長 児体重といいますか、a と b に関しまして、どちらも体重は有意に減少しているということですね。

○青山専門委員 失礼、b について、雌雄とも両投与群で有意にです。

○山手座長 b については雌雄ともということですね。

○青山専門委員 はい。

○山手座長 これ、渡邊先生からも御意見来ていますが、体重についていかがでしょうか。

○渡邊専門委員 今の御説明あったとおりで良いと思います。出生時体重および離乳児の体重については F₁ 世代、F₂ 世代で少し異なっておりますが、それぞれ有意に減少していますので、毒性、つまり本投与の影響であると考えて良いと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

それで、続きまして 42 ページの (2) のラットを用いた発生毒性試験です。これに関しましてはお二方から御意見いただいておりますが、これはこのままで了解しましたということでしょうか。何か追加コメント等ありましたらお願いいたします。

○青山専門委員 一つだけよろしいでしょうか。

○山手座長 はい、お願いします。

○青山専門委員 先ほどの被験物質摂取量の計算のことですが、ここではものすごく単純に計算しているだけで、実測値に基づいた数値ではないというのがございました。先ほどもある程度実測値に基づいたものだけ、余り細かく見ても整合性がとれないというのは、これを根拠にしております。失礼しました。

○山手座長 ありがとうございます。JECFA を採用するという裏づけの御意見をいただいたかと思いますが。

ないようでしたら、44 ページのウサギの発生毒性試験の①、②ですね。

これは、①については特段御意見等来ていませんが、②に関しまして、事務局から提案された御意見で、青山先生は、NOAEL は 160 mg/kg 体重/日ということでよいのではないかといいこと、一方、渡邊先生は、これは 80 mg/kg 体重/日という御意見になるのでしょうか。この辺、少し御意見があればお願いいたします。

○渡邊専門委員 私が少し勘違いしていたと思います。今日の参考資料の 12 ページの表 6 を見ますと血漿濃度が、80 mg/kg 体重/日と 160 mg/kg 体重/日で同じ程度であるために 160 mg/kg 体重/日で十分に影響されていないと考えていましたが、今いろいろと御意見伺い、吸収や排泄を総合的に判断して、NOAEL は 160 mg/kg 体重/日で良いと思っております。

それから、私が修正した 45 ページ 9 行目のところを事務局案に戻して頂きたいと思っております。当初、事務局の案として、「.....影響がみられなかったことから、これら 2 試験における.....」となっております。この部分を復活させてください。また私が記載した「本剤の薬物

動態の結果を勘案し」の部分を削除して下さい。よろしくお願いたします。

○山手座長 ありがとうございます。45 ページの 8 から 9 行目にかけて、特に 9 行目のところですね。これはもとの文言に戻してくださいということです。

これも含めまして、青山先生、松尾先生に 160 mg/kg 体重/日の NOAEL ということで御意見いただいています、何か追加意見とかはよろしいですか、松尾先生。

○松尾専門委員 特にありません。

○山手座長 それでは、続きまして 45 ページ、(5) のウサギを用いた発生毒性試験になりますが、これは文言の修正等をいただいています、青山先生、何か追加御意見・コメント等、お願いたします。

○青山専門委員 ありがとうございます。

まず、大変申しわけございません、言葉の不自然なところについて、ここで原文をみましたら、やっぱり原文以上の情報がございませんので、少し考えさせていきたいのですが。特に 46 ページの 16 行目にあります「**protrusion of brown masses**」というところは、正直に申しまして、診断名がついている髄膜瘤というのがございますので、これがもう少しひどくなって脳髄膜瘤でありますとか、あるいは髄膜が破れますと外脳というような奇形学的用語があるのですが、恐らくそこまで丁寧にみていなくて、脳が脱出しているものを「**protrusion of brown masses**」ってどうも表現しているようなので、書き過ぎても悪いので、もう少しもっともらしい日本語はないか、少し検討させていただきたいと思います。

いずれにせよ、このあたりで一番上の 1,280 mg/kg 体重/日投与群では催奇形性は明らかであると思います。320 mg/kg 体重/日は報告者自身も、マイナーな変化、変異であるとか、マイナーな奇形であるとかが誘発される量であると正直に書いておりますので、JECFA の表現どおりでよろしいと判断いたしました。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。といいますと、青山先生、16 行目の「**protrusion of brown masses**」に関しましては、文言については少し検討されるという御意見でしょうか。

○青山専門委員 はい。いかがでしょう。

○山手座長 もしよければ、渡邊先生も含めて、何かよい表現があればお願いたします。

○渡邊専門委員 私もどのように訳したらよいか、少し困ったところです。何かあれば検討させていただきたいと思います。

○山手座長 これは三森先生からコメントいただいているのですね、表現としては。何かありますか。

○三森委員 これは髄膜瘤の激しいものだと思うのですが。

○山手座長 ええ、そうですね。

○三森委員 少しわからないですね。

○山手座長 それでは、少し検討していただいて、最終的には座長預かりの修文という形で、

事務局と検討していただいて、またよろしくお願ひいたします。

あとは、催奇形性があるということで、1,280 mg/kg 体重/日以上ですね。

そのほか、御指摘いただいている渡邊先生、三森先生、何か御意見、よろしいでしょうか。

ないようでしたら、生殖発生毒性試験のところは以上です。

続きまして、47 ページになりますが、8. の薬理学的影響、そのほかの毒性試験とありますが、あと微生物学的影響を含めまして、特段コメントは来ていませんが、何かありましたら、よろしくお願ひいたします。

よろしいでしょうか。ないようでしたら、49 ページ、食品健康影響評価ということで、まず、国際機関における評価というのが載っています。(1) JECFA、(2) EMEA、(3) FDA ですね。

これは、36 行目にある【事務局より】ボックスは、FDA の摂餌量の取り扱いについてどういう扱いをしたらと。これは、この専門調査会ではどのような形で対応したらよいのでしょうか。この脚注をつけるだけで、もうやりようがないということですね。

○福永評価専門官 確認することができないので、脚注の対応でさせていただく、このままの記載とさせていただければと考えております。

○山手座長 はい、わかりました。

50 ページになりますが、事務局案ということで、本専門調査会でどう評価するかということになるかと思ひます。この文章に関しましては、事務局でもう一度再検討しますということですので、より要約を含めた形での表現をお願ひしたいと思ひます。

ただ、この中で、17 行目から 19 行目、ラットを用いた 3 か月の混餌投与試験での扱いで、これは 200 ppm 投与群の雄の小葉中心性の肝細胞腫大、これに関しては NOAEL が設定できるという文章を残してはどうかということですが、これは併記して問題ないのではないのでしょうか。どうでしょうか。

○福永評価専門官 併記させていただければと思ひます。

○山手座長 それと LOAEL の件ですね。もう一つの試験では雌の尿量の低下ということで、いかがでしょうか。

小川先生、何かありますか。併記でよいと思ひのですが。

ただ、AST、LDH の減少は、これ、カラムのところは消すと。肝細胞腫大がありますので、これを前面に出すほうが、より毒性所見としてよいかと思ひます。

続きまして、慢性毒性及び発がん性試験。ここももう一度練っていただくということで。

続きまして、51 ページの生殖発生毒性試験。ここは、先ほどの御専門の先生方からの御意見を踏まえて修文がなされていると思ひますが、何か御意見等ありましたら。文章についてはもう一度検討して事務局で検討してもらえと思ひますが、よろしいでしょうか。

ないようでしたら、最終的な ADI 設定ということで、51 ページの 3. 食品健康影響評価になります。これは 26 行目以降になりますが、ジクラズリルの各種毒性試験の結果から、最も

低い用量、これがマウスを用いた 25 か月間慢性毒性/発がん性併合試験、ここで肝臓に病変がみられたということで、JECFA の 3 mg/kg/体重/日、これをもとに安全係数 100 で除するということになります。0.03 mg/kg 体重/日ということになります。

○福永評価専門官 すみません、山手座長、一点、今回の ADI の設定について御確認いただきたいことがございます。

先ほどの亜急性毒性試験、50 ページの (2) をみていただければと思います。特に 18 から 19 行目に記載しましたように、全投与群の雌の尿量の低下ということで、LOAEL が 50 ppm、6 mg/kg 体重/日となっております。もしこれに安全係数を、いつも LOAEL ということで追加の安全係数を加えていきますと、場合によっては JECFA が出しております ADI より下がるというようなこともございまして、ADI の根拠とすべき試験の選び方、こういったところについて一度御検討もいただきたいと考えております。

○山手座長 ラット 3 か月の亜急性毒性試験のところですね。

○福永評価専門官 はい。

○山手座長 これが、LOAEL の 50 ppm、6 mg/kg 体重/日ですね。

○福永評価専門官 はい。

○山手座長 これは、その前の試験で 50 ppm の 4 mg/kg 体重/日の NOAEL は出ているので、議論するというのは、どういうポイントになるのでしょうか。

○福永評価専門官 ADI を設定するとき、通常、LOAEL ですと追加の安全係数が、動物用医薬品の場合、10 がついてしまう可能性がございます。

○山手座長 ええ、そうですね。

○福永評価専門官 雄では NOAEL はとられているのですが、雌では LOAEL のままという形になっておりますので、雌の LOAEL がとれていない状況になりませんか。

○三森委員 座長、よろしいですか。

○山手座長 はい、お願いします。

○三森委員 こういう場合には、慢性毒性試験で NOAEL がとれていれば、そこでカバーできるという形になります。

39 ページ、3 行目からラットを用いた 28 か月間の慢性毒性/発がん性併合試験があります。これの雌の NOAEL が 40 ページの 4 行目です。そこに、雌では 63 ppm で 5 mg/kg 体重/日であり、NOAEL はとれていますので、90 日間の亜急性毒性試験で LOAEL であっても、慢性毒性試験で NOAEL がとれていますから、追加の安全係数を考慮する必要はないと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

今、三森先生から御意見いただきましたように、ラットの雌に関しましては、28 か月間の試験で NOAEL が 5 mg/kg 体重/日ということになっておりますので、ここら辺を含めた記載を少し考えていただければよいと思うのですが。

○福永評価専門官 わかりました。最終的に、26 行目の前後のところに、LOAEL だが、それは確認がとれているというような趣旨のものを記載するという事と。

○山手座長 そうですね。

○福永評価専門官 はい、加えさせていただきます。

○山手座長 それで、最終的というか、結局はマウスを用いた 25 か月の慢性毒性/発がん性試験の 3 mg/kg 体重/日、これに安全係数 100 で除すると。これで適用するという事になると思いますが、これに関しまして御意見等ありましたらお願いいたします。ADI を根拠する NOAEL、安全係数ですね。どうでしょうか。

小川先生、お願いします。

○小川専門委員 先ほどの三森先生の御意見ももともとですし、あと、例えば LOAEL に追加の安全係数を加えることを考慮しても、この場合の所見となったのが雌の尿量の低下というもので、毒性としても余り強くないものであるということと、慢性毒性の NOAEL の設定というのが、慢性毒性/発がん性併合試験において雄の肝臓への影響ということから、その下の用量の 3 mg/kg 体重/日というのが十分にとれているということなので、値としても、例えば LOAEL に掛ける 2 をつけた値ぐらいだということになると思いますので、妥当な値ではないかと思えます。もし必要であれば何か少し記載するか、しなくてもまあよいのかなと思えます。以上です。

○山手座長 ありがとうございます。御意見としては、ADI を設定する根拠とする試験と安全係数については、この形で問題ないという御意見です。それは、より文言としてしっかり、そこを書いていくということになると思えます。

そのほか、御意見等あるでしょうか。

それでは、ないようでしたら、このジクラズリルの食品健康評価につきましては 0.03 mg/kg 体重/日、これを採用するという事と進めたいと思えます。文言、文章に関しましては、まだ検討事項がありますので、それに関しましては座長預かりということで、各専門委員の先生の御意見をいただきながら進めていきたいと思えます。

それでは、事務局、よろしくをお願いします。

○福永評価専門官 わかりました。本日、今いただきました修文等につきまして、反映等させて対応させていただきます。また、修正につきましては座長に御相談させていただきたく、また、分野によっては各担当の委員の先生方にも御相談させていただきたいと思えますので、よろしくをお願いいたします。

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ました意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきます。必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思えますので、よろしくをお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、これは引き続き議事の 2、そのほかということとよろしいのでしょうか。

○関口課長補佐 はい。そのほか、事務局から特にございません。

次回の開催日程の予定について御連絡をさせていただきたいと思います。

次回の本専門調査会でございますが、年末押し詰まったときで大変申しわけございませんが、12月26日の木曜日の午後を予定をしております。年末の非常にお忙しいところ、まことに恐縮でございますが、議題等固まりましたら改めまして御連絡させていただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

本日はどうもありがとうございました。

○山手座長 それでは、本日の議事は全て終了いたしました。これ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)