

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 164 回) 議事録

1. 日時 平成 26 年 5 月 16 日 (金) 14:00~17:28

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品 (モサプリド及びクエン酸モサプリドを有効成分とする馬の経口投与剤 (プロナミド散 1%)) に係る食品健康影響評価について
- (2) 使用制限期間が設定されている既承認の動物用ワクチンの添加剤に係る食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、石川さと子専門委員、小川専門委員、川治専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、宮田専門委員、山崎専門委員、山手専門委員、吉田和生専門委員、吉田敏則専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員長、山添委員、三森委員

(事務局)

東條事務局次長、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、中村係長、森田技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (平成 26 年 5 月 15 日現在)

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書「モサプリド」

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書「クエン酸モサプリドを有効成分とする馬の経口投与剤 (プロナミド散 1%)」

資料 4-1 「食品健康影響評価について」 (平成 26 年 4 月 9 日付 26 消安第 119 号)

資料 4-2 「動物用ワクチンの使用制限期間の見直しに関する食品健康影響評価の依頼」

資料 4-3 「食品健康影響評価について (回答)」 (平成 26 年 4 月 15 日付府食第 312 号)

資料 5-1 フェニトロチオンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての
意見・情報の募集結果について（案）

資料 5-2 （案）農薬・動物用医薬品評価書「フェニトロチオン」

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 164 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、青山専門委員、石川整専門委員、須永専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、渡邊専門委員の 7 名が御欠席でございます。11 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。よろしくお願いいたします。

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 164 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っております。

なお、本日は、石川さと子専門委員は所用のため、中途退室されると伺っております。後程審議いたしますモサプリドの際には、御担当である遺伝毒性を先に審議したいと考えておりますので、よろしくお願いいたします。

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いいたします。

○関口課長補佐 事務局でございます。それでは、本日の議事あるいは資料につきまして、御説明をさせていただきます。

本日の議事につきましては、動物用医薬品 2 品目、モサプリドとその製剤でございます。それから、使用制限期間が設定されている既承認の動物用ワクチンの添加剤に係る食品健康影響評価、また、その他として、以前、御審議いただきましたフェニトロチオンのパブリックコメントの回答（案）について御相談させていただき予定にしております。

それでは、資料について御説明したいと思います。御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、座席表がつづっております 4 枚紙をお配りしております。

資料 1、昨日現在のリスク管理機関からの評価要請と審議の状況について取りまとめた 2 枚紙の資料でございます。

資料 2、動物用医薬品評価書モサプリドの評価書（案）となっております。

資料 3、クエン酸モサプリドを有効成分とする馬の経口投与剤（プロナミド散 1%）の評価書（案）でございます。

資料 4-1 「『食品健康影響評価について』（平成 26 年 4 月 9 日付 26 消安第 119 号）」ということで、農林水産省からの評価要請の文書でございます。

資料 4-2 『「動物用ワクチンの使用制限期間の見直しに関する食品健康影響評価の依頼』』ということで、こちらは先程の評価要請の農林水産省の説明資料になります。

資料 4-3 「『食品健康影響評価について（回答）』（平成 26 年 4 月 15 日付府食第 312

号)」ということで、先程の評価要請に対する回答の文書をお配りしております。

資料5-1「フェニトロチオンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について（案）」ということで、フェニトロチオンのパブリックコメントの御意見と回答の案でございます。

資料5-2、フェニトロチオンの評価書（案）でございます。

本日は参考資料ということで、2つの紙ファイルをお配りしております。

まず、背中に164回動物用医薬品専門調査会参考資料1と書かれております黄色のファイルでございます。こちらにつきましては、モサプリド、プロナミド散1%の関係の参考資料でございます。

もう一つ、水色のファイルで参考資料2としてお配りしておりますが、ワクチンの使用制限期間関係の参考資料でございます。

そのほか、机上配布資料として3つほどお配りしております。

机上配布資料1として「諸外国におけるワクチン等の使用制限期間の設定に関する関係規定」でございます。

机上配布資料2「使用制限期間が設定されている既承認の動物用ワクチンの添加剤のリスト（97成分）」でございます。

机上配布資料3「動物用ワクチンの添加剤の成分の評価の進め方について（案）」という資料をお配りしております。

そのほか、先程のモサプリド関係として、プロナミド散1%の承認申請書と添付資料を、2分冊になりますが、先生方お二人に1部ずつお配りしております。今回、お配りした資料がかなり大部でございまして、申しわけございませんが、御確認をよろしくお願いいたします。不足等がございましたら、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。

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よろしくお願いいたします。

○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10月2日食品安全委員会決定の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、相違はございませんでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○山手座長 どうもありがとうございます。

それでは、議題（１）に入らせていただきます。動物用医薬品モサプリドについて、事務局より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、まずお手元の資料２と資料３の御用意をお願いいたします。経緯の説明をさせていただくに際しまして、資料３の２ページをお願いいたします。

こちらはプロナミド散１％というクエン酸モサプリドを有効成分とする馬の経口投与剤でございます。こちらにつきましては、今年の３月に農林水産大臣から動物用医薬品の製造販売承認に係ります食品健康影響評価についての要請がございました。それに伴いまして、資料２にございますモサプリド、本製剤の有効成分でございますが、こちらに関しまして、残留基準の設定を行う必要があることから、厚生労働大臣から評価要請がなされたものでございます。

それでは、資料２に戻りまして、５ページをお願いいたします。まず、こちらの用途ですが、５ページの３行目にありますとおり、消化器官用薬でございます。

有効成分ですが、モサプリドクエン酸塩でございます。

化学名につきましては、１５行目から記載させていただいております。なお、動物用医薬品の主剤として、水和物が使われておりますので、１９行目にありますように、参考として水和物のCAS、英名を記載させていただいております。

分子式、分子量、構造式につきましてはクエン酸塩のものですが、こちらに記載されているとおりでございます。

６ページの１行目から「７．使用目的及び使用状況」でございます。このモサプリドクエン酸塩は、モルホリン環を有するベンズアミド化合物ということで、消化管運動促進薬でございます。機序としましては、セロトニン受容体、特に5-HT₄の受容体ですが、そちらを刺激しまして、アセチルコリンを遊離させて、胃腸の腸管の運動を活発にすると考えられております。

６行目にありますが、日本では、この二水和物のものがヒト用医薬品で承認されてございません。動物用医薬品としましては、イヌで上部消化管の運動機能低下に伴う食欲不振、嘔吐の改善を目的とした製剤が既に製造販売されておりますが、畜水産動物を対象としたものはございません。したがって、今回のものが畜水産動物としては初めてのものとなります。

１２行目から、海外の状況でございますが、動物用医薬品としての使用はございません。ヒト用医薬品としては、中国、韓国等では用いられているとのことでございます。

１４行目にありますとおり、今回、馬の便秘症における消化管運動機能の低下の改善を目的とした製剤が承認申請されまして、それに伴う残留基準の設定に係る評価要請がございました。

７ページ、「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」になります。

４行目のボックスに【事務局より】と記載させていただいておりますが、今回、製剤はプロナミド散１％、こちらは水和物が有効成分ですが、今回提出されている毒性試験あるいは薬物代謝関係の試験は全てクエン酸無水和物を使われて行われておりますので、モサプリドクエン酸塩の無水和物を「モサプリドクエン酸塩」と評価書内では記載させていただいております。

それでは、遺伝毒性について御説明させていただきます。２２ページをお願いいたします。

12 行目から「3. 遺伝毒性試験」でございます。*in vitro*、*in vivo*の試験の結果は表 20 に
お示しさせていただいております。*in vitro*の復帰突然変異試験、染色体異常試験は共に陰性、
*in vivo*の小核試験も陰性という結果でございます。表中の *Escherichia coli*の株名の修正につ
きましては、石川さと子先生からいただいております。

19 行目から、この遺伝毒性についてのまとめが記載されておりますが、23 ページの 1 行目
にございますとおり、モサプリドクエン酸塩は生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考
えられたとしております。

これにつきまして、能美先生、石川さと子先生からコメントをいただいております。お二人
とも、この結論で問題はないというコメントでございます。

以上、遺伝毒性についての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。

ただいま事務局から本剤、これはモサプリドクエン酸塩ということで試験がなされていると
いう御説明と、これはヒト、イヌでの消化器官用薬という形で使用されているということです。
今回、馬の便秘症への適用ということで審議が依頼されたということです。

石川さと子先生のお時間の都合ということで、22 ページの遺伝毒性のところを御説明いた
きました。ここに提示されています *in vitro*、*in vivo* 試験で全て陰性ということですが、これ
に関しまして、石川さと子先生から御意見をいただければと思います。

○石川さと子専門委員 先にお時間をいただき、ありがとうございます。表 20 に非常にシ
ンプルにまとまっておりますが、申請書概要に書いてあるとおりで、実際に論文としても出
ているものも確認をして、特段問題のないきちんとした試験だということがわかりました。この
陰性という結果のとおりで結構だと思います。

○山手座長 これは遺伝毒性がないということに関連して、後の試験であります。発がん性
試験では肝臓の腫瘍が発現してきたり、その辺を含めて閾値が設定できるというような記載文
になっていますが、その辺も含めて遺伝毒性がないということで、問題はないと受け止めてよ
いでしょうか。

○石川さと子専門委員 はい。

○山手座長 わかりました。ありがとうございます。

遺伝毒性を先に審議していますが、発がん性の点、閾値は設定できるということも含めて、
ほかの先生方で遺伝毒性に関する点で審議すべきことがあれば、コメントをいただきたいと思
います。

○吉田敏則専門委員 記載の確認ですが、小核試験で雄 30 匹と書いてあるのですが、これは
全体で 30 匹だったということですか。

○山手座長 事務局、これはいかがでしょうか。小核試験の雄 30 匹というところでは、これは
全体で 30 匹なのか、あるいは各投与群で 30 匹なのか、そういう御質問だと思います。

○福永評価専門官 これは参照した資料の原文どおりの記載ですが、一群当たりの動物数とし
ては記載されていない状況です。

○吉田敏則専門委員 実際は対照群と陽性対照群があつて合群の試験のようなので、一群 6 匹ですかね。でも、原文でもわからないですね。

○山手座長 それでは、調べていただいて、場合によっては各群なのかということも含めて、今コメントいただきましたように、遺伝毒性に関しては陰性として進めさせてもらいたいと思います。

石川先生、何かありますか。

○石川さと子専門委員 確認が不足して申しわけありません。今資料概要をみておりますが、使用動物数が本試験で 30 匹、これで全数だと思います。それが陰性対照群と陽性対照群が二つと、三つの投与群がありますので、それがそれぞれ何匹とここには書いていないのですが、全部で 30 匹ということだと思います。

○山手座長 これは 30 匹という記載は必要になりますか。トータルということですが、はっきりわからないのでしたら、ICR 系マウス、骨髄細胞というだけの記載で不十分でしょうか。

要するに、この表をみた段階では、この数が理解できないという御意見なので、この専門調査会としてはわかりやすくするか、あるいは削除するかということがポイントになると思いますが、いかがでしょうか。

○石川さと子専門委員 もし削除で問題なければ、今回は陰性という結果でもありますし、構わないのではないかと思います。その 30 匹の中には陽性対照のものも入っているので、匹数はない方がむしろよいかもしれません。

○山手座長 わかりました。それでは、ICR 系だけを残して、数は削除ということをお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、匹数につきましては、削除させていただきます。

○山手座長 そのほかに御意見、関連する他の発がん性、閾値ということで、何か御意見があれば、よろしいでしょうか。

それでは、ないようでしたら、事務局から続いて御説明をよろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、7 ページの 12 行目から「1. 薬物動態試験」です。今回はラット、イヌ、サル、馬、ヒトに関して報告されております。

(1) でございます。これは複数の試験をまとめて記載させていただいております。表 1 に各試験群の試験設定について、投与量等をまとめております。

21 行目から、吸収でございます。各試験群におけるパラメータにつきましては、8 ページの表 3 にお示しさせていただいております。単回経口投与時の雄の放射活性濃度につきましては、ほぼ同じ T_{max} を示して二相性の減少を示しておりますが、 C_{max} や AUC につきましては、投与量にほぼ比例して増加をしております。

ラットの雌は経口投与で二相性の減少を示しておりますが、 C_{max} 、AUC は同じ量を投与した雄よりもとても大きいということで、性差がみられております。特に表 2 の試験群 II、10 mg を投与した群ですが、そちらの雌雄の AUC をみていただきますと、雄で 6,460 ng eq・h/mL、雌で 13,100 ng eq・h/mL、試験群 IV の静脈内投与時でも雄で 697 ng eq・h/mL、雌で 1,280 ng

eq・h/mL と、性差が大きくみられている状況でございます。

反復投与に関しまして、13 行目から記載しております。初回投与後の放射活性濃度につきましては、単回投与時とほぼ同様の变化でございます。各回投与した 24 時間後につきましては、6～7 回までは徐々に増加したものの、その後は一定となったという結果でございます。蓄積性はみられないとなっております。8 ページの修文は宮田先生からいただいております。

9 ページの 3 行目から、吸収率になります。

4 行目から、経口投与と静脈内投与の AUC の比、尿中排泄率の比から算出された放射活性の消化管吸収率につきまして、雄でそれぞれ 93%、95%という報告です。また、経口投与と静脈内投与の AUC の比から算出された未変化体のバイオアベイラビリティにつきましては、雄で 7%、雌で 47%、排泄試験から算出された吸収率につきましては、少なくとも 40%と推定されております。

この吸収率につきまして、御確認をお願いしましたところ、14 行目からのボックスにありますように、宮田先生、山崎先生から、吸収率については確認いたしました、結構ですというコメントをいただいております。

また、4 行目からの記載につきまして、松尾先生から「承認申請資料の記載の方がわかりやすいので修正してください」というコメントをいただいております。宮田先生からも同様のコメントをいただいております。それに伴いまして、事務局で 4～6 行目を修正しております。この修正により、静脈内投与のデータが用いられておりますので、後の 11 ページになりますが、そちらに静脈内投与の吸収率、排泄率の追記をしております。

一点御確認いただきたいのですが、この AUC の比較をしている場合は、バイオアベイラビリティと言えるのかと思っておりますが、承認申請資料では「消化管吸収率」という表記になっておりまして、こちらの表記の仕方について、バイオアベイラビリティと記載できるものなのか。用語の御確認をお願いしたいと思っております。

修文等は、山崎先生、松尾先生、宮田先生からいただいております。

16 行目から、分布でございます。組織中の放射活性濃度を調べておりまして、経口投与時のものを表 4、反復投与時のものを表 5 にお示しさせていただいております。いずれの表におきましても、肝臓で高く分布しております。その後、腎臓あるいは小腸でみられているのですが、反復投与で若干、甲状腺での濃度が高めに突出していることがみられてございます。

11 ページ、2 行目からのボックスに【問合せ中】とございます。1 行目の表中脚注に「定量限界未満」と修正して記載しているのですが、測定信頼限界をこのような記載の仕方ができるのかなど、現在、リスク管理機関に問い合わせをさせていただいておりますので、こちらにつきましては、確認後に記載の整備をさせていただければと考えております。

4 行目から、全身オートラジオグラフィーで、全身の体内分布が調べられております。雄と雌でほぼ同じように組織に分布するということですが、脳と脊髄の分布の仕方、組織中の濃度で性差があるという結果です。

13 行目から、排泄になります。排泄率、単回投与のものでございますが、表 6 にお示しさせ

ていただいております。単回投与では尿中に約 40%、糞中に約 60%排泄されるということでございます。

反復投与については 20 行目にありますが、単回投与時の排泄率とほぼ同様という結果でございます。

12 ページから「(2) 薬物動態試験 (ラット) ②」を記載させていただいております。

①の吸収ですが、消化管のどの部位が吸収されるのかが検討された試験でございます。

7 行目にありますが、消化管の十二指腸、こちらで投与の約 70%が吸収され、胃からはほとんど吸収されないということでございます。

11 行目からは②の分布ということで、胎盤・胎児の移行性が検討されております。放射活性濃度につきましては、表 7 にお示しさせていただいておりますが、血漿中の濃度に比べまして、生殖器系、乳腺、卵巣、卵管、子宮あるいは胎盤、こういったところへの濃度が高いという結果となっております。

13 ページ冒頭のボックス内の【問合せ中】の事項につきましては、先程同様、確認しまして、記載を整備させていただければと考えております。

2 行目から、乳汁への移行性ということで、ラットについて調べられております。パラメータにつきましては、表 8 にお示ししておりますが、血漿中の濃度に対しまして、乳汁中の濃度は C_{max} 、 $T_{1/2}$ 、AUC については全般的に大きいという結果となっております。乳汁中への移行が示されております。

13 行目からのボックス内の【事務局より】という事項でございますが、この試験につきましては、申請資料の概要書に数値が記載されているのですが、承認申請書資料に数値の記載がなかったりという状況でございました。出典について確認しましたところ、申請者から、詳細なデータは別にございまして、そのデータをもとにして作作したという回答がございました。データにつきましては提出可能ということですので、数値等の確認は後日させていただいて、記載整備をさせていただければと考えております。

15 行目からが、③の排泄になります。こちらは胆汁の排泄を検討している試験でございます。

18 行目でございますように、総投与放射活性の約 40%が胆汁中に排泄されることが報告されております。

21 行目にありますように、回収した胆汁を再度ラットに十二指腸内投与した場合の回収率が出ておりまして、約 50%の胆汁の再吸収がなされるということが報告されております。腸肝循環を受けるということが報告されているところでございます。

25 行目からが、(3) のイヌの試験になります。こちらは単回経口投与で行われております。結果につきましては、パラメータは表 9、排泄率につきましては表 10 にお示ししております。パラメータですが、ラットと異なりまして、性差はほとんどない状況でございます。主な排泄は糞中ということが読み取れるかと思えます。

14 行目からが、(4) のサル of 試験になります。こちらも単回経口投与で行われております。パラメータにつきましては表 11、排泄率につきましては表 12 にお示ししております。こちら

も性差はほとんどないという状況でございます。排泄は尿が中心となっております。

15 ページの 2 行目から、(5) 馬での動態試験です。親化合物、代謝物 M-1 のパラメータが検討されております。濃度の違いは若干ございますが、8~13 行目に結果が示されておりますとおり、ほぼ似たような結果を示しております。

17 行目からのボックスの事項につきましては、出典を確認しております、こちらのデータにつきましては申請者で記載していることを確認しております。

19 行目からが、②の分布でございます。馬の単回強制経口投与したときの分布の結果が報告されておりました、親化合物、代謝物 M-1、いずれも肝臓を中心に分布をしております。その次に腎臓で濃度が高いということですが、筋肉、脂肪あるいは血漿などでは濃度は低くなるという結果です。

30 行目からが、③の排泄でございます。排泄率につきましては、表 14 にお示ししております。

16 ページの 6 行目にありますが、投与後 120 時間の総排泄率は、投与量の 26%という結果でございます。

こちらにつきましても 12 行目からのボックスで【事務局より】と、データの出典を確認しております、申請者からの回答を確認しております。

14 行目からが、(6) のヒトの薬物動態試験の報告でございます。こちらは健常人における単回経口投与時でのデータの報告でございます。0.8 時間で C_{max} に達するという。 $T_{1/2}$ は 2 時間、48 時間の尿中排泄率につきましては、モサプリドクエン酸塩では 0.1%、主要代謝物では 7%という結果でございます。

19 行目にありますとおり、血清タンパク質の結合率が 99%ということでございます。代謝は主として肝臓で行われまして、代謝酵素は主として CYP3A4 という報告です。

24 行目からは、タンパク質の結合性ということで、先程のヒトの試験でも報告されておりますが、血清中のタンパクとの結合率がとても高いという状況でございます。ラット、イヌ、サル、こちらにつきましても調べられておりました、その結合率につきましては表 15 にお示ししております。値につきましては、いずれも 90%を超えるとなっております。

17 ページの 3 行目から代謝試験でございます。尿中の代謝物、推定代謝経路については図 1 にお示ししております。参照した概要書にの記載が誤っているようでして、申請者に誤記であることを 13 行目のボックスにありますとおり、確認をしております。

18 ページの 1 行目、ラット、イヌ及びサルの代謝試験で、血漿中の代謝物、尿中代謝物を調べている試験でございます。

血漿中代謝物でございますが、表 16 に結果をお示しさせていただいております。ラットの雄、イヌの雌雄、サルの雌雄、いずれも M-1 で濃度が高くなっておりますが、ラットの雌のみが親化合物であるモサプリドクエン酸塩の濃度が高いという状況でございます。こちらにも性差がみられているという結果です。こちらの出典につきましても、申請者に確認をさせていただいております。

19 ページ、尿中、糞中の代謝物の報告でございます。濃度につきましては、表 17 にお示しさせていただいております。特にイヌ、サルは性差はないのですが、ラットでの雄と雌で糞中代謝物の割合に性差があるとの報告になっております。こちらは算出方法等につきましても出典の確認を申請者にさせていただいて、報告が来ております。こちらにつきましても事務局にて確認をしております。

20 ページの 2 行目からが、*in vitro* の代謝の試験ということで報告でございます。

3 行目からが、ラットの肝ミクロソームを用いた試験でございますが、こちらの試験の結果からは、7 行目にありますが、チトクローム P450 がモサプリドの代謝に関係しているということが示唆されております。修文は石川さと子先生からいただいております。

10～19 行目にかけては、二つ、ヒトでの試験の報告を記載しております。分子種について検討されておまして、まとめでございますが、ヒトでは主な CYP3A4 によって代謝されるということが報告されております。こちらにも修文を石川さと子先生からいただいております。

22 行目から「事務局より」ということで、10 行目にあります用語の訳の御確認を先生方をお願いしておりました。原文では“lymphoblastoid cell”とあり、こちらの訳につきましては、松尾先生、宮田先生、山崎先生から、リンパ芽球様細胞でよいというコメントをいただいております。

20 ページの 24 行目から、2. の残留試験となります。馬の残留試験が 2 試験報告されております。いずれも 3 日間の強制経口投与で行われております。

結果でございますが、21 ページの表 18、もう一つが 22 ページの表 19 となります。親化合物でございますが、肝臓で最終投与 5 日後まで検出がなされておりますが、それ以外につきましては、最終投与 3 日後ではほぼ定量限界未満となっております。1 例で脂肪でも検出されておりますが、ほぼ定量限界に近い値となっております。

また、代謝物 M-1 につきましては、最終投与 1 日後まで検出はありますが、3 日後からは定量限界未満となっております。

21 ページの 13 行目からのボックスに【事務局より】とありますように、出典の確認をしており、申請者の回答がございまして、確認をしております。

残留試験までの説明は以上です。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。今、薬物動態試験、残留試験の説明をしていただきました。

それでは、7 ページの「1. 薬物動態試験」ということで、ラットから進めたいと思います。幾つか修文あるいはコメントをいただいていると思います。その辺りを中心に審議を進めたいと思います。ラットでは、代謝において、 C_{max} 、AUC などにおいて性差があるというのが、後の毒性試験を含めて一つポイントになるかと思っております。

9 ページの吸収率ですが、修文を松尾先生、宮田先生からいただいております。ここに関しまして、事務局から、承認申請資料では「消化管吸収率」あるいは「バイオアベイラビリティ」という表現があるので、この辺の用語の確認をお願いいたしますということですが、御意見があれ

ば、お願いします。

○宮田専門委員 私は、ここに関しては放射活性で比較していて、未変化体も代謝物も全部含めたものの比を取っていると考えると、バイオアベイラビリティというよりは、ここでは初回通過効果がありますから、消化管吸収率がそれでわかるとは限らないのですが、吸収率でよいのかなと解釈しました。

○山手座長 松尾先生、何か御意見はありますか。

○松尾専門委員 バイオアベイラビリティと言ったら、何か引っかかったのです。むしろ、これはどれだけ入ってくるのかということを示す意味であれば、消化管吸収率の方がわかりやすいのではないかと思ったのです。

○山手座長 ありがとうございます。

山崎先生、お願いいたします。

○山崎専門委員 意見が違いまして、静脈内投与に対して経口投与の血中濃度比を使っているのは、定義どおりバイオアベイラビリティを使うべきだと思います。ただ、尿中排泄等、体内を通らないと出てこないというマスバランス試験の場合は吸収率だと思いますので、まとめずに別々に記載の方が好ましいのではないかと私個人は思います。

○山手座長 ありがとうございます。このバイオアベイラビリティを生かした修文にした方がよいのではないかという御意見だと思うのですが、いかがでしょうか。

宮田先生、何か御意見はございますか。

○宮田専門委員 代謝物を同定していないという意味で、全てを含んだものということはどうなのかなと考えたのですが、山崎先生の意見で結構です。下のほうには、未変化体のバイオアベイラビリティという表現が出ていますね。私はその辺がよくわからなかったのですが、上のほうはトータルの活性、未変化体も代謝物も全て含んだものではかっているようなことですね。その辺の区別がつかないのかなと考えました。

○山手座長 概要書にこのような表現があるということを勘案しますと、山崎先生、5行目のところで、「放射活性のバイオアベイラビリティ」というのを残した方が適切だということですか。文章としてはいかがでしょうか。

○山崎専門委員 最初の案のとおり、静脈内投与に対比している場合はバイオアベイラビリティの方が、読んだ方が理解しやすいだろうということだと思います。

○山手座長 松尾先生、それでよいでしょうか。

○松尾専門委員 結構です。

○山手座長 わかりました。それでは、山崎先生の御意見に従って、基本的には事務局案となりますが、ここの修文をもう一度検討していただきます。

○福永評価専門官 「及び」につなげてしまっているのでわかりにくくなっておりますので、AUCの比に関してはバイオアベイラビリティ、尿中排泄の比からは消化管吸収率という形で記載させていただきます。

○山手座長 座長預かりという形で、文言修正をよろしくお願いいたします。

そのほかにいただいているコメントで、幾つかは申請者に問い合わせたり、数値によっては整合性を取るというものもありますが、大きなコメントはいただいていると思いません。薬物動態試験のところに関しまして、何か追加のコメントあるいは審議すべきことがあれば、よろしくお願いたします。

特にないようでしたら、残留試験はいかがでしょうか。これも特段コメント等はいただいているませんが、リンパ芽球様細胞はこの表現でよいと思えます。

薬物動態試験、残留試験、このあたりに関しまして御意見等がなければ、次に進みたいと思えますが、よろしいでしょうか。

それでは、遺伝毒性は先程審議しましたので、続きまして、事務局より、急性毒性から御説明をよろしくお願いたします。

○福永評価専門官 それでは、23 ページをお願いいたします。4 行目からが「4. 急性毒性試験」でございます。

(1) は未変化体、親化合物の急性毒性試験でございます。表 21 にマウス、ラット、イヌのそれぞれで行われました試験の結果を記載しております。所見としましては、行動減少、呼吸異常、痙攣が共通してみられております。イヌは嘔吐、下痢のみでございました。

値としましては、3 桁から 4 桁ということでございますが、マウスの腹腔内の値、ラットの経口投与での値で雌雄差がみられておまして、18 行目の後半にあります。毒性の影響に性差もみられるということでございます。

24 ページの 3 行目からが、代謝物 M-1 の急性毒性ということで報告がございます。腹腔内投与で行われておりますが、表 22 にお示ししましたとおり、260~270 mg/kg 体重台ということで、いずれも小さめの値となっております。

こちらにつきまして、11 行目にありますとおり、同じ投与経路である腹腔内投与による親化合物の LD₅₀ と比べますと、小さいということでございます。

13 行目にございますが、この LD₅₀ が小さい、いわゆる腹腔内投与では代謝物 M-1 の方が強く毒性が出た。こういったところについて、原因を明らかにするために以下の①、②の試験が検討されてございます。

①の試験でございますが、16 行目ですが、マウスに未変化体、代謝物を静脈内投与しまして、急性最小致死量を測定してございます。いずれも 40 mg/kg 体重でございましたが、モル数換算で比較すると代謝物 M-1 の急性最小致死量は、未変化体モサプリドクエン酸塩の 1.8 倍という結果でございます。

25 行目からが、腹腔内投与時の血漿中濃度の報告でございます。こちらはマウスに急性最小致死量相当の未変化体、あるいは代謝物 M-1、これらの単回腹腔内投与を行っておりまして、それぞれの血漿中濃度が測定されております。この濃度につきましては、次のページの表 23 にお示しさせていただいております。

結果でございますが、代謝物 M-1 を投与したときの血漿中の濃度は、この未変化体を投与したときの未変化体の濃度、代謝物の濃度、こちらを合計したものよりも高いということで、承

認申請資料では、当初、代謝物 M-1 の急性最小致死に要する血漿中の濃度は未変化体の濃度の 2.2～2.5 倍ということが記載されております。

25 ページの初めのところに、松尾先生と山崎先生から、この試験についてコメントをいただいております。松尾先生からは、これは測定結果の記載に留めた方がよいとので、2.2 倍、2.5 倍というところについては削除をした方がよいという御指摘でございます。

山崎先生からもその部分の削除と、あとは御指摘ということをお願いしております。最小致死量とはいえども、表 23 の死亡率を見ますと、代謝物 M-1 の方は死亡例がゼロという状況なので、ここのデータの扱い方ということにはなると思いますが、御指摘をいただいております。

25 ページの 5 行目からのボックスの【事務局より】と、このどうやって 2.2～2.5 倍になるのかということの出し方を記載させていただいております。申請者にもどういう考え方を算出しているのかの確認をしております。それがボックスの【メーカー回答】でございますが、考え方は事務局の示させていただいたものとほぼ同じでございます。

M-1 の毒性の考え方について、25 ページの 7 行目からまとめさせていただいております。代謝物 M-1 の致死毒性については、親化合物の 1/1.8 以下と現時点では記載させていただいております。ただ、このデータの取り扱い方、考え方を御検討いただきたいと考えておまして、26 ページの初めのボックスに【事務局より】と記載しておりますが、M-1 の毒性について親化合物と同等と考えるのか、あるいは弱いという記載にしてよいのか。こういった表記の御確認と御検討をいただければと思っております。

26 ページの 1 行目から「5. 亜急性毒性試験」でございます。今回、ラットを用いた亜急性毒性試験が 3 試験、報告されております。

(1) の 13 週間亜急性毒性試験でございますが、こちらの毒性所見につきましては、27 ページの表 24 にお示ししております。この表 24 のうちの網かけの部分につきましては、承認申請資料において、毒性学的意義はない、あるいは乏しいや不明というような記載がされていた所見でございます。最終的に毒性所見としたのかどうかは確認できない部分もございす。そちらにつきまして、本専門調査会で毒性と判断していくのかについて、御相談させていただきます。

28 ページの 2 行目のボックスの【事務局より】のところで、特に色素沈着について、どのように捉えたらよいかを御質問させていただいております。それにつきましては、山手先生からは、色素沈着は残す方がよいということ。臓器重量については絶対重量と相対重量の両方が動いているもの、あるいは組織変化があるもの。こういったものは毒性と取るというコメントをいただいております。表 24 の下線太字のような形で、毒性に残すものは記載させていただいております。

松尾先生からも、最高用量 1,000 mg/kg 体重/日の褐色色素沈着・色素沈着、こちらについては投与に関連した変化とした方がよいというコメントをいただいております。

29 ページになってしまうのですが、1 行目に小川専門委員からも、全般的なことの修正案に同意いたしますというコメントをいただいております。したがって、この試験につきまし

ては、毒性所見として残すものを御確認いただきますようお願いいたします。

全般的な毒性としましては、肝臓を中心に出しております。肝細胞腫大、肝臓の重量の変化。それ以外に脂肪代謝に関係するようなトリグリセリド、遊離脂肪酸、リン脂質、こういったところの変動が出ている状況でございます。

もう一点御確認いただきたいのが、30 mg/kg 体重/日以上に雄に T.Chol 上昇という所見がございます。300 mg/kg 体重/日以上ではこれを毒性とされておりますが、30 mg/kg 体重/日のみが承認申請資料では毒性としておりません。そういう判断でよろしいかどうか。本試験の NOAEL の設定にも関係しておりますので、その点を御確認いただきたいと思っております。

26 ページの本文でございます。現在、赤字で修正等をいただいているところでございますが、表 24 と記載が重複する形になってございまして、見づらい部分もございまして、したがって、表に毒性所見として明記できた所見につきましては、重複を避けて、本文からは削除したいと事務局で考えておりますので、そちらについても御助言等をいただければと考えております。

29 ページからは、(2)としてラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験①でございます。強制経口投与で行われております。

毒性所見につきましては、30 ページにあります表 25 にお示ししております。

先程と同じように、グレーの網かけがついた部分につきましては承認申請資料で毒性学的意義はない等々のコメントがついているもので、毒性とする所見はあるかということで御確認をお願いしているところでございます。

特に 30 ページの 2 行目のボックスの【事務局より】に、肝細胞腫大について、事務局からお伺いさせていただいております。肝細胞腫大につきましては、山手先生からは毒性とした方がよいのではないかというコメントをいただいております。松尾先生からも投与の影響と考えられるというコメントをいただいております。小川先生からも同様の趣旨でいただいているような状況でございますので、これに伴いまして、当初記載させていただいた NOAEL が変更となります。

29 ページの 23 行目からになります。申請者は、この 10 mg/kg 体重/日の肝細胞腫大につきましては毒性と取らないということをしておりまして、NOAEL は雌雄ともに 10 mg/kg 体重/日であるという判断をしてございますが、この雌の 10 mg/kg 体重/日の肝細胞腫大が毒性と取ることになりますと、NOAEL が雌の場合は一つ下がります、2 mg/kg 体重/日となります。こちらについて御確認いただければと考えております。先程の 13 週間の亜急性毒性試験と同じように、肝臓における所見を中心にみられております。

30 ページの 4 行目から、ラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験の二つ目の試験でございます。こちらにつきましては、32 ページの表 26 に毒性所見として記載しております。こちらにつきましても、T. Chol やリン脂質の変動、あるいは肝細胞の腫大といった肝臓への所見、肝臓重量の変化などの影響がみられております。

32 ページの 2 行目からのボックスの【事務局より】で、同様にグレー網かけの所見について

の取扱いについて、お伺いしております。山手先生からは肝臓に関する所見については残した方がよいのではないかということで修正をいただいております。その修正いただいた箇所が表 26 の下線太字になっております。小川先生からも肝臓重量増加は毒性に入れるという御意見を支持しますということ。肝細胞腫大につきましても毒性とする方向で同意するというのですが、どの群から毒性とするかにつきましては、26 週の①の試験と整合性を考慮したいとコメントをいただいております。

この試験で表 26 の雌の剖検所見に黄緑色で色を塗らせていただいているのですが、この剖検所見の取扱いについて御相談させていただきたいと考えております。動物用医薬品専門調査会では、剖検所見につきましては、毒性所見であればということで、表等に記載をしてきているのですが、病理組織学的検査で確認されたものを毒性所見として記載した方がよいのではないかという御助言を三森委員からいただきました。特記すべき剖検所見であれば、表に載せることにはなるかと思うのですが、そのような所見以外の剖検所見について毒性所見として表に記載する必要があるかどうか。このことについて御検討をさせていただきたいと考えております。

33 ページ、2 行目から「6. 慢性毒性及び発がん性試験」でございます。慢性毒性試験は実施されておきませんが、マウス、ラットを用いた発がん性試験が報告されております。

6 行目から、マウスを用いた発がん性試験でございます。こちらにつきまして、14 行目から、全投与群の雄で肝腫瘍がみられたということでございます。病理組織学的検査では、非腫瘍性変化としまして、肝臓、特に雄の方ですが、小葉中心性肝細胞腫大の増加、あるいは高用量群で肝臓変異細胞巣、小葉中心性肝細胞空胞変性などの増加がみられたとございます。

18 行目に「空洞化」とございますが、こちらは原文を確認しましたところ、“**Centrilobular hepatocyte vacuolation**”ということでございまして、肝細胞空胞変性という修文をいただいております。ほかの部分でこの修正ができていないところがございますので、統一して修正させていただきます。

腫瘍性変化としては、全投与群の雄で肝細胞腺腫がみられたということで、その発生頻度等につきましては、表 28 にお示ししております。発生頻度は背景データを上回ったということでございますが、肝細胞癌については有意差はないということでございます。また、肝細胞腫瘍ということで、良性、悪性の両方をみたときの状態でも最高用量投与群で p 値が境界領域ということですが、有意差はないということでございます。

したがって、承認申請資料に基づいた記載になりますが、発生頻度に用量相関性がないという点で、10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群における肝細胞腫瘍、こちらにつきましては投与による増加でないとさせていただきます。

25 行目にありますとおり、吉田敏則先生からコメントをいただいております。投与の影響とする場合は、ここは記載を修正してくださいとございますので、後程、どの投与量から投与の影響とするのか、こういったところの御審議をお願いしたいと考えております。

27 行目からございますが、肝細胞腫瘍につきましては、考察がなされております。遺伝毒性が陰性だったことから、更に検討がなされているのですが、こちらは肝臓の薬物代謝酵素につ

いて調べられておりました、その報告が 48 ページに記載しております。

ページが飛んで申しわけないのですが、48 ページの 23 行目、下から 2 行目、③のマウスになります。こちらに記載しているのですが、この発がん性試験で肝臓の薬物代謝酵素の含量、活性について、対照群を 1 としたときに各投与群で何倍になっているかの報告がなされております。こちらは結果につきましては、表 34 にございます。マウスの場合は特に雄の 7-PROD という酵素の比が 100 mg/kg 体重/日を投与したときで 24.6 倍ということで、活性がかなり高く上昇しているということが報告されております。

この試験に関するの修文は、宮田先生からいただいております。

34 ページに戻りまして、薬物代謝酵素が上がっているということをポイントとしまして、特に性差に関しても考察を行っているところがございます。全般的にモサプリドがフェノバルビタールと同じような作用機序で、このような発がんプロモーターとして作用したのではないかとすることを考察しております。性差につきましては、マウスにおける肝細胞腫瘍の発生頻度が雌より雄の方が高いということ。肝細胞腫瘍発生に対する感受性も雄の方が高いということ。先程の酵素活性比は雄の方が高く、上昇しやすい。こういったところから、より性差が出たのではないかとこの考察をしております。

34 ページの 2 行目、その他の腫瘍の種類、発生頻度については、投与による影響はないということでございます。

4 行目から、本専門調査会のまとめについて記載でさせていただきます。この肝細胞腫瘍につきましては、遺伝毒性を示さない機序によるものということをお考えして、閾値が存在するとしております。肝臓の病変があるということで、亜急性毒性試験でも肝臓に対する影響をみておりますので、こういったところから NOAEL 等を設定できるのではないかとこのことで、現時点の案でございますが、NOAEL をお示ししているところでございます。

表 27 につきましては、肝細胞における前がん病変の記載が抜けておりましたので、赤字で追記をさせていただきます。用語につきましては、山手先生、吉田敏則先生から修正いただいております。

こちらの試験につきましては、34 ページの 16 行目からのボックスで【事務局より】と幾つか確認をしております。表 28 にお示しさせていただいた、雄、雌それぞれの発生数の和が一致していないということがありまして、それについてはリスク管理機関に確認をお願いしておりました。山手先生からも、あるいは吉田敏則先生からも確認してくださいという趣旨でのコメントをいただいております。

それにつきまして、申請者から回答が来ておりました、そちらはそれぞれについて確認をしている。腺腫、がんを重複して有する答えがあるということなので、単純にその和となりませんということのコメントをいただいております。

また、肝細胞腫瘍に関する考え方ということで、小川先生からコメントをいただいております。それが 35 ページの上の三つ目のカラムになります。恐らくプロモーターに係る考え方だと思いますが、こちらは異存はないとのことですが、酵素誘導、こういったところが一因だと

はと思いますが、ほかの可能性がないような記載は違和感があるというコメントでございます。

非腫瘍性病変、NOAEL ということに関しまして、剖検所見の肝腫瘍をもとにしてもよいのでしょうかというコメントをいただいております。現時点で肝腫瘍は特にエンドポイントとして NOAEL と設定した記憶にも事務局にはないので、そちらについてはどのような NOAEL の設定をしていくのかについて、御検討いただければと考えております。

(2) として 104 週間の発がん性試験がラットで行われております。一般毒性につきまして、最高用量群の雄と雌のそれぞれで体重増加抑制がみられたということでございます。また、剖検の所見としまして、肝臓での所見が皮膜下隆起巣あるいは退色巣、肝腫瘍、こういったものがみられたということでございます。用語につきましては、山手先生、吉田敏則先生から修正いただいております。

14 行目から、非腫瘍性病変ということで、肝臓変異細胞巣の所見がみられたことが報告されております。

19 行目の後半ですが、精巣病変として記載しておりましたが、こちらはきちんと記載した方がよいのではないかと吉田敏則先生からコメントをいただきましたので、精巣の精子形成減少などの所見を追記させていただいております。

腫瘍性変化に関しましては、肝細胞腺腫、甲状腺濾胞上皮の腫瘍がみられております。雌の方で肝細胞腺腫がみられておりました、肝細胞癌の発生頻度が背景データを上回ったのは 30 mg/kg 体重/日のみで、それ以外のところについての肝細胞癌の発生頻度には有意差がないということでございますが、用量相関性はあるということで、有意差があった 30 mg/kg 体重/日投与群の肝細胞腫瘍につきましては、投与による影響とされております。

メカニズムにつきましては、先程のマウスと同じようなことが考えられております。こちらでも薬物代謝酵素が測定されておりました、そのデータが 48 ページのラット②の試験になります。48 ページの表 33 にデータとして載せさせていただいております。こちらにつきましては、7-PROD が雌の方で高く、有意な上昇をしていることが確認されております。こういったことからフェノバルビタールと同じような作用機序が考えられておりました、性差につきましては、先程の活性の雌雄差といったところで生じたのではないかと考えられております。

もう一つ、36 ページの 5 行目から、甲状腺濾胞上皮腫瘍についても報告がされております。これは全投与群の雄でみられておりました、その数につきましては、37 ページの表 30 にございます。100 mg/kg 体重/日投与群の濾胞上皮腫瘍、腺腫とがんを合わせたものですが、そこで有意差があるという状況でございます。

ただ、こちらにつきましては、36 ページ 11 行目の真ん中からありますが、同じように考察がなされております。雌の方では甲状腺濾胞上皮腫瘍の増加はなかったのですが、甲状腺濾胞上皮腫瘍につきましてもフェノバルビタールと同様の作用機序で、肝チロキシン UDPGT を誘導して、T₄ の代謝、排泄の亢進によって血中の T₄ 濃度が低下、あるいはネガティブフィードバックが視床下部、下垂体にあった上で、血漿中の TSH 濃度が増加した。こういった一連の作用機序が関連しているのではないかとということが記載されております。

この試験における甲状腺機能のメカニズムにつきましては、49 ページ 12 行目から甲状腺機能に対する影響ということで報告がされております。これは本試験とは別の試験でございますが、ラットにモサプリドクエン酸塩を 14 日間投与したときの甲状腺への影響をフェノバルビタールの作用と比較をしております。このときに 100 mg/kg 体重/日以上ではフェノバルビタールと同じように肝ミクロソームのチロキシン UDGPT の活性の有意な上昇が認められたということでございます。

また、49 ページ 19 行目から、一般的なメカニズムとして言われている内容でございますけれども、ラットに T_3 、 T_4 の血中濃度を低下させるような状態が続くような状況をつくりますと、視床下部、下垂体のネガティブフィードバックによって血中 TSH が上昇。それに伴って甲状腺濾胞上皮腫瘍が発生するということが報告されております。

22 行目にありますが、 T_3 、 T_4 の濃度の低下は、肝チロキシン UDGPT 誘導による T_4 の代謝排泄の亢進で起こるということで、こういった一連の関連が今回のラットの発がん性試験でみられた甲状腺濾胞上皮腫瘍でもメカニズム的には考えられるのではないかとされております。

なお、性差につきましては、36 ページの 15 行目から記載されておりますが、血中 TSH 濃度、あるいは甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンの濃度にテストステロンが関係することが言われておりまして、甲状腺の制御機構にも性差があるということが報告されております。こういったところで、より性差が今回生じたのではないかとということでございます。

36 ページ 20 行目からが、この試験のまとめを記載しております。この試験でみられた肝細胞あるいは甲状腺濾胞上皮腫瘍につきましては、遺伝毒性を示さない機序によるもので、閾値は存在するとさせていただきます。肝臓等の影響がみられているという点から、NOAEL 等が設定できるのではないかとということで、現時点は NOAEL の記載をさせていただきます。こちらにつきまして、御検討いただければと思っております。

なお、表 29 につきまして、剖検所見等は黄緑色で網掛けさせていただきます。先程剖検所見をどうするかというお話をさせていただきましたので、こちらにつきましても御検討いただければと思っております。

非腫瘍性変化に対する統計学的な検討がなされているのかを確認しております。37 ページの 6 行目から、そのことについてリスク管理機関に確認をお願いしましたところ、申請者からは非腫瘍性変化については統計学的な検討は実施していないというコメントをいただいております。また、肝細胞腫瘍に関しまして、小川専門委員からもコメントをいただいております。考え方としては異存はないのですが、記載の仕方、こういったところについて違和感があるというコメントをいただいております。甲状腺腫瘍のメカニズムに関しましては、特異性が高い反応ということで異存はないというコメントでございます。

発がん性試験までは以上でございます。御審議を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。

それでは、今、急性毒性から発がん性試験まで御説明をいただきました。23 ページの急性毒性のところに戻っていただきまして、審議を進めていきたいと思っております。これはラットにおい

ては、雌により低い濃度で影響が出やすいということ。

続きまして、24 ページの代謝物 M-1 が 10 行目に書いてありますように、LD₅₀ が代謝物の方が低いという結果になっています。

これに基づいて、21 行目、モル数換算によって比較すると 1.8 倍であったということですね。代謝物の最小致死量がモサプリドクエン酸塩の 1.8 倍であったということです。

続きまして、32～33 行目、急性最小致死に要する血漿中濃度ということで、2.2～2.5 倍。ここについて、お二方の先生方からは、不要ではないかという御意見をいただいています。

さらに事務局の方から申請者に問い合わせた、この値の設定がここに記載されています。端的にいいますと、2.2～2.5 は残すか残さないかという議論になると思います。この点に関しましてコメントをいただいています。松尾先生、要するに M-1 の方が少し LD₅₀ が低いということの裏づけとして必要ではないか。あるいはやはり要らないのかということですが、お願いいたします。

○松尾専門委員 この記述だけで、わざわざ 2.2～2.5 倍という数字を書かなくてもわかるのではないかと、まず考えたのです。この計算ですが、どうしても代謝物が残ってくるのです。単純計算で引き算をしています。その引き算計算が完全な計算にはならないだろうと思いますので、それだったら省いた方がよいのではないかと考えたわけです。

○山手座長 ほかのデータから M-1 の方が少し致死性が高いということと、さらにこの出てきた数値自身が必ずしも正確ではないというのはおかしいですが、誤差があるのではないかと御意見だと思います。死亡率ゼロということでコメントをいただいているのですが、山崎先生はいかがでしょう。

○山崎専門委員 24 ページにあります、腹腔内投与をして 14 日間観察した場合の強弱はグラムで比較すると 3.5 倍ですから、分子量換算をすると 6 倍くらい代謝物の方が強い。それを①の静注で 3 日間観察すると、分子量の違いで 1.8 倍である。今、問題となっているのは、投与して 1 時間以内の血中濃度比がかなり 2.5 倍になっても、さらに 6 倍や 1.8 倍とどういう関係になるのかということにもありますし、実際に観察期間がわかりませんが、1 時間までみて死亡率ゼロと、14 日間若しくは 3 日間で死亡例を確認した段階での議論とはレベルが違うだろうということから、観察にとどめて、少なくとも事務局に書いていただいたように、1.8 倍というところで収めるのが妥当ではないかと思いました。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

宮田先生、何か御意見はありますか。

○宮田専門委員 これも省くということで、私もよいのではないかと考えています。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、今のコメントからしますと、数値としてはそれほど科学的に評価できるものではないという御意見だと思いますので、削除ということで進めたいと思います。

続きまして、26 ページの亜急性毒性試験になります。ここではメーカーから幾つか所見であ

り、それを否定するようなコメントが出ています。それに対して、こちらではどう評価するかというのが一つのポイントになるかと思います。

ここに関しまして、私も残したらという指摘はしておいたのですが、表 24 の 1,000 mg/kg 体重/日の雄の心臓の絶対重量の減少・相対重量の増加というのは、残すように記載していたわけですね。これは心臓への組織所見もないし、減少と増加という動きなので、これは要らないと思います。

これも含めまして、毒性の専門の先生方から御意見があれば、お願いしたいです。見にくいところもありますが、小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 基本的には、色素沈着等は残すという話と、今、線が引いてあるところでそんなに問題はないと思っておりました。事務局からもお話がありましたように、30 mg/kg 体重/日の T.Chol の上昇を除くのかどうかが一番ポイントになってくるのかなとは思っていたのですが、流れとして、上の用量になってくると T.Chol は上がっていますので、そういった変化は起こってくる。用量相関性を持って上がってきているとは思いますが、どこで切るのかを考えたときに、やはり T.Chol が若干上がっていて、ほかのパラメーターが全く動いていないところは入れないという山手先生のお考えでよいのではないかと思います。

そういう考えで、ほかのところも合わせて考えていったらよろしいのではないかと考えております。ほかのところでは、大体 T.Chol とリン脂質だったり、遊離脂肪酸と一緒に動いているとかいうのがありますので、30 mg/kg 体重/日の T.Chol はそういう考えで毒性と取らないということでもよろしいのではないかと考えました。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

吉田先生、何か御意見があれば。

○吉田敏則専門委員 これは実際の数値は今回確認できないでしょうか。

○福永評価専門官 現時点では提出されておられません。どうしても必要ということであれば、別途問い合わせる形になります。

○吉田敏則専門委員 本当であれば、対照群に対して何%ぐらいかなど、そういったことで判断したいところではあります。

○山手座長 30 のところの T.Chol については、今の段階では判断できないという御意見でしょうか。確かに T.Chol は、ほかの上の投与群でも動いているということ。それを含めると影響はありなのかなと思います。ただ、ほかのリン脂質やトリグリセリド等の動きと関連してないということを含めると、毒性と取るのか否かという話になってくるとは思うのですが、ほかの項目が動いていないということを含めて、御意見をいただければ。

○吉田敏則専門委員 それも重要な点ですので、例えば肝細胞の脂肪化という所見もここでは取られていないですので、そういった点では、これだけで毒性というのはいづらいということも納得できる場所だと思います。

○山手座長 ほかの先生方で御意見があればお願いいたします。ないようでしたら、30 mg/kg

体重/日の T.Chol は、この専門調査会では毒性と取らないとして進めたいと思います。

それ以外に網かけやアンダーラインがあるのですが、ここは統一した意見として議論していきたいのは、基本的には組織変化のある臓器重量、これは採用すると。相対と絶対重量が動いている臓器についても採用するというので、もう一度これは事務局でよくみていただいて、整理していただければと思います。字が乱雑でわかりづらいところもありますので、もう一度しっかりみたいと思います。

色素変性に関しては、申請者からも、この薬剤がライソゾームへの指向性があるということですので、これも毒性と捉えた方がむしろよいのではないかということだと思います。

事務局から、この表の中にさまざまな所見があるということで、文章の中に、この所見を全て列記する必要はないのではないかとすることを審議してくださいということでした。たしか農薬専門調査会では、そのような記載の仕方をしていきますので、基本的にはこの表を主体に評価して、文章では代表的な所見を1個ぐらい挙げて記載するという方向でよいのかなと思いますが、吉田先生、何かあればお願いいたします。

○吉田敏則専門委員 文章を簡潔にするということですか。

○山手座長 そうです。表は当然一つ一つの所見を残して、文章の方では、例えば何 mg/kg 体重/日でどういう所見を中心に変化があったという記載になるかだと思います。

○吉田敏則専門委員 その方が読みやすいかもしれないです。

○山手座長 小川先生、よろしいでしょうか。

○小川専門委員 そういう方向にあると理解しております。確かに文章の中では、この用量から変化があったと書いておいて、表の中には入っていないところがあるという状況であれば、なぜそこに入れていないのかという理由まで書かなければいけないということにもなってくるかと思うので、やはり簡便にわかるという意味合いでは、表なら表できちんと書いた方がよろしいのではないかと思います。

○山手座長 これに関しては何回か前の専門調査会で議論をして、表をつくるということになり、そのときに一つ一つ所見も文章中に残しておいた方が英訳する上でやりやすいという御意見があって、このような記載にしてきたわけですが、今後は表の中に詳細な所見を記載して、文章は代表的なものを挙げていくという形で考えてみたいと思います。ただ、やはりケース・バイ・ケースになると思いますので、そこら辺は御了承しておいていただきたいと思います。

それでは、29 ページの「(2) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット) ①」と 30 ページの「(3) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット) ②」。

○前田上席評価調整官 座長、すみません、一点確認してよろしいでしょうか。27 ページの一番右下の雌の 3 mg/kg の腎臓の相対重量増加でございますが、26 ページの 27~28 行目に毒性学的意義はないと考えられたということで記載がございますので、表 24 の表題が毒性所見となっておりますが、この場合の相対重量の増加は 30 mg/kg 体重/日の欄に記載するのか、3 mg/kg 体重/日の欄に記載するのか、どちらがよろしいでしょうか。3 mg/kg 体重/日が毒性学的意義がないということでしたら、ここの 3 mg/kg 体重/日のところを削って、30 mg/kg 体重/

日に移すということも考えられると思いますが、いかがでしょうか。

○山手座長 雌の 3 mg/kg 体重/日の腎臓の相対重量は毒性としないという審議になっています。

○山本評価第二課長 今の基本的な考え方に基づいて精査して、事務局で表をつくり直して、もう一度御確認いただきたいと思います。

○山手座長 よろしく願いいたします。

それでは、29～30 ページに移りたいと思います。まず、29 ページのラットの 26 週間亜急性毒性試験①。ここでは表 25 の 10 mg/kg 体重/日の雌に肝細胞腫大があります。14 例中 2 例、これを毒性と取るか、あるいは取らないかということですが、これに関しまして、小川先生と松尾先生を含めて、私もそうですが、薬剤の影響と取る方がよいだらうという意見ですが、吉田敏則先生から御意見があれば、お願いいたします。

○吉田敏則専門委員 50 mg/kg 体重/日に明らかな変化がある所見なので、私も毒性と取る方がよいと思うのですが、29 ページの 23 行目に、10 mg/kg 体重/日の所見は軽微であったと書いてあるのですが、この根拠になるデータはございますか。まとめ表しかないですね。

○福永評価専門官 まとめしか現時点では提出されていないので、確認する場合には、別途また新たに問い合わせることになります。

○吉田敏則専門委員 例えば、もとの報告書の個体表で程度がプラスマイナスなど、そういった記載であれば、軽微ということの確認がとれるので、その際はこういったことも考慮できるかもしれないと思います。

○山手座長 この軽微というのがどの程度なのかということで、本当は肝細胞腫大は、明確なグレード分けをして評価されたものがあれば、わかりやすいということだと思います。ただ、これは申請者が血液生化学的な検査に変化がなかった、これも含めてということで適応反応という考えを出していると思います。

ただ、例えば、AST、ALT ですが、これはほかの群でも肝細胞腫大があっても全く動いていないです。これは 30 ページのラットの②の試験においても、やはり肝細胞腫大があるにもかかわらず、動いていないということになると、必ずしもこの肝臓の肝細胞腫大については、血液生化学的変化とは関連づけられないと私は思います。

そういう意味では、軽微であっても私は毒性と取っておいた方がよいのかなということでコメントをしたのですが、このあたりは小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 多分ここは非常に議論があるところだと思います。例えば、JECFA だったら取らないのではないかと思います。全般的には肝細胞腫大は取らないという方向にあるのですが、その辺のところの考え方は私自身もまだ議論のあるところだと認識しているのですが、少なくとも酵素誘導があって、肝臓の小葉中心性の腫大が投与に関連して起こっていることは確かだと考えています。

用量相関性をもって、10 mg/kg 体重/日以上の場合は雌で 14 例中 2 例で、50 mg/kg 体重/日の場合は 15 例中 13 例ということで、明らかに投与に関連して起こっている変化だと考える

のですが、それをどこから切るのか。1例でもあったら毒性と取るのかというところがなかなか難しいのかなと思っています。

吉田先生がおっしゃるように、例えば、軽微なものが1例でもあったら取るのかというところも非常に議論になるのかなとすると、有意なところをとるという考えもあるのではないかなと思っていますので、私自身は50 mg/kg 体重/日だけでよいのかなというのが実は迷いがあるところです。

そうすると、②の試験についても15例中3例が雄の50 mg/kg 体重/日のところなのですが、それを同じような考えにするのかどうかということ、整合性を持って議論する必要があると考えています。この場合はコントロールは全くゼロということでもよろしかったでしょうか。その辺を確認していなかったもので、申しわけないです。

○山手座長 何か資料はわかりますか。対照群の組織と見比べながらということで所見は取っていると、私は個人的には思うのですが。

○関口課長補佐 今、お二人に1冊お配りしております、申請書添付資料の概要の160ページが該当の表になります。表で対照群につきましては、病理学的検査については特記すべき所見なしという記載になっております。この記述を信じるのであれば、基本的に対照群では、このような所見はみられていないのではないかと考えられます。

○山手座長 恐らく対照群の肝組織を見ながら、肝細胞腫大を評価して、軽微ではあるが、やはり2例あったということだと思います。2例といえども用量相関性がありますが、松尾先生、御意見をお願いいたします。

○松尾専門委員 小川先生が言われましたように、どこで引くかというのは物すごく問題があるところだと思いますが、酵素が誘導されているということ自身は、毒性的に考えてみたら、ほかの薬物に対しても影響は出てくる可能性があるというものも含まれてくると思うのです。

そういう面から考えたら、やはりその動き自身は余りよろしくないだろうと思いますので、毒性と取るべきだろうと考えるのですが、普通のかすかな誘導で多少の肥大が起こってくると。それが毒性に即つながるかどうかということについては、先生が言われるとおりの、簡単に結びつけられるものではないだろうという気はします。だから、言われるように、どこまでで線を引くかということがすごく重要な問題だとは思いますが。

○山手座長 三森先生、御意見をいただければ。

○三森委員 確かに肝細胞肥大だけであれば、適応現象ということでJECFAと同じような評価もよいと思うのですが、どうもこれは引っかけますね。次の26週間試験の②でも、肝臓には褐色色素沈着が発現していて、それがリポフスチンということですから、やはりライソゾームにアタックしているのだと思います。ですから、それに伴う脂質過酸化は行っていると推測せざるを得ないです。そういうことを考えると、この2例で有意差がつかなくても、やはり毒性とみなさざるを得ないのではと思います。

もう一つ、とても気になるのが、評価書案の50ページにヒトにおける所見があります。ここで副作用の重要な情報が載っておりますが、劇症肝炎から肝機能障害、黄疸等もあり、やは

り肝臓に対して、単なる肝細胞肥大の適応現象だけではない、何らかの毒性が起こっているとみなさなければならぬとも思うのです。そのような未知の因子が含まれているので、現時点では匹数が 14 例中 2 例で、有意差は明らかにつきませんが、毒性と取っておいた方がよいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。肝細胞腫大ですが、いろいろなメカニズムによって腫大というのがあると思いますが、小葉に影響を与え、かつリポフスチンの沈着も起きているだろうと。そういう意味では、過酸化脂質を含めた細胞障害がありそうということですね。

それと、ヒトへの副作用としては、多分これは適応量を投与していても劇症肝炎を含めて肝障害が現れるということを含めると、より安全サイドに立った方がよいのではないかと御意見かと思いますが、この辺を含めまして、10 mg/kg 体重/日の雌の肝細胞腫大は毒性と取っておいた方がよいかと思いますが、いかがでしょうか。

小川先生、お願いいたします。

○小川専門委員 おっしゃるように、ヒトでそういったファクターがあるのは非常に大きなことだと思います。

○山手座長 ありがとうございます。特にそのほかにコメントはございますか。

松尾先生、お願いします。

○松尾専門委員 質問ですが、33 ページの 18 行目で肝細胞の空胞変性が出ています。この変化はどういうイメージで捉えたらよいのかを教えてくださいと思います。

○三森委員 一つは、ライソゾームの中に脂質過酸化物がたまってきた場合にも、この脂肪変性という形になりますし、単なる中性脂肪が細胞質にたまってくるといふ、二通りがあると思います。しかし、この剤は、ライソゾームに何か作用している可能性もあるのではないかと思います。但し、そこから先のデータはありませんので、不安に思うのであれば、毒性と取っておいた方がよいと思います。

○松尾専門委員 それが代償性肥大というのですか、それとどういふように結びついてくるかなということですが、酵素誘導とこの肝細胞腫大が起こってくると、この肥大と色素沈着を導いてくるまでの一つの道筋がつながってくるかどうかがわからなかったのです。

○三森委員 二通りのメカニズムがあるのではないかと思います。薬物代謝酵素誘導で、これは CYP の 2B が上がっているので、明らかに酵素誘導されているわけですが、別の事象としてライソゾームを攻撃していることはあると思います。よって、二つのことが同時に起きているのではないかと思います。

○松尾専門委員 ファクターとしては考えられる。

○山手座長 この肝細胞腫大に関しては非常に解釈やメカニズムが難しく、たしか特別な評価試験でも研究が進められているところですので、安全サイドという一言で片づけてはいけないのですが、今回この雌の 10 mg/kg 体重/日は採用したいと思います。特に御意見がなければ、これで進めさせてもらいたいと思います。

あと、グレーで網かけされているところは不採用ということによいと思いますが、いかがで

しょうか。表 25 の 50 mg/kg 体重/日の雄の MCHC の低下、2 mg/kg 体重/日の雄の Cl⁻低下、あるいは雌のトリグリセリド及び T.Bil の上昇のところですが、これは申請者からのコメントもあるので、これでよいかと思いますが、よろしいでしょうか。

続きまして、特にないようでしたら、今度はラットの 26 週間亜急性毒性試験②に入ります。ここでは大きな問題はないのですが、これは肉眼所見の剖検所見ですね。肝臓の暗赤色化を含めて、ほかの発がん性試験でも肉眼所見があるのですが、これは組織所見があれば、記載する必要はないのではないかとという事務局からの提案ですが、確かに農薬専門調査会もそういう方向で記載していると思います。

まず、この点に関しまして、いかがでしょうか。小川先生から肝腫瘍の御意見もいただいています。

○小川専門委員 肉眼のみだと、どういった変化なのかということがわからない部分もありますので、基本的には組織所見がある場合は、よほどのものでない限りは入れる必要はないのではないかと思います。

○山手座長 吉田敏則先生はいかがでしょう。肉眼所見ですが、組織所見があれば、記載する必要はないのではないかとということです。

○吉田敏則専門委員 表 26 のラットの肝臓の暗赤色化という言葉自体が誤解を招く言葉で、酵素誘導があったりして肝臓が腫れる場合に、もともと褐色の臓器なので、その褐色が増す場合があって、暗調化というように取ったりするのです。暗赤色化と言うと出血を示唆するような言葉でもあって、恐らく出血がなくて暗調化の所見だと思いますが、言葉としても問題があるかと思いました。

○山手座長 それでは、肉眼所見はこの黄緑の網かけですね。これは他の試験も含めて削除することとして進めたいと思います。ただし、ケース・バイ・ケースで状況によっては肉眼所見を生かすということもあると思いますので、そこら辺は臨機応変に対応していきたいと思いますので、よろしくをお願いします。

先程いい忘れてましたが、29 ページの 26 週間亜急性毒性試験のラット①の試験は、雌の NOAEL は 2 になるということで御了承をよろしくお願いいたします。

先程の 30 ページの 26 週間亜急性試験のラット②に関しましては、修文等をいただいています。これで進めさせていただきたいと思います。

続きまして、33 ページになります。慢性毒性試験は実施されていないということです。

(1) のマウスの 92 週間の発がん性試験です。ここでは空胞変性あるいは空胞化、どちらでもよいと思うのですが、用語を統一するということです。

33 ページの 23～26 行、ここに吉田敏則先生からコメントをいただいています。これは御意見としては、肝臓腫瘍は影響があると記載すべきということでしょうか。もう一度、追加コメントをよろしくお願いいたします。

○吉田敏則専門委員 マウスの発がん性試験ですね。10 及び 30 mg/kg 体重/日で腫瘍が増えてくるのですが、その数値が 34 ページの表 28 になります。雄の肝細胞腺腫をみていただくと、

コントロール 4 に対して 10 以上でちょっと高いようにみえておりまして、どの用量から腫瘍が増えているかは判断が難しいところです。

最初にみたときに 10 mg/kg 体重/日から増えているのではないかと思ったのですが、この CD-1 という系統は背景的に雄は肝臓の腫瘍が多い系統ですので、コントロールが低いのではないかという気がいたします。可能であればですが、ラットのがん原性試験のところでは背景データとの比較の考察があるので、マウスで背景データとの確認をしていただくようなことは可能ですか。

○山手座長 この表の下に一応、背景データはみているみたいですね。

○吉田敏則専門委員 私が読んでいなかったということで、上限は 23%ですね。そうすると、少し超えているということですね。

○山手座長 確かに非常に判断が難しいというか、悩ましいところだと思います。

○吉田敏則専門委員 これは今のところの結論としては、10 mg/kg 体重/日は取ってあるということでもよろしかったですね。34 ページの 6 行目、雄では最低用量の 10 mg/kg 体重/日以上から肝腫瘍がみられるということの結論が書かれているので、その結論と 33 ページの 24 行目の記載は相反する記載になっていると思います。取るということであれば、33 ページの 24 行目の記載は要らな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。表 27 の 10 mg/kg 体重/日以上のところは肝腫瘍の上昇があって、これは明らかに肝臓の腫瘍を表した所見だと私も思います。そういう意味では、この表 28 の 10 mg/kg 体重/日のところでの肝細胞腺腫が背景データを超えているということを見ると、やはり増えていると理解する方がよいのではないかと思います。小川先生から何か御意見があれば、お願いいたします。

○小川専門委員 少なくとも表 28 に関しましては、先生の御指摘のように、10 mg/kg 体重/日以上のところでは背景データを上回るということですので、腺腫は投与によって増えていると私は考えます。その 10 mg/kg 体重/日以上のところは、肝腫瘍の発生が上がっているという書き方をするのかどうかということが、今までだと肉眼で腫瘍というと、もちろんヘルニアのようなものは入れないとは思いますが、肉眼の所見で毒性変化の最終的な NOAEL の設定にするということは引っかけがありまして、もし肝臓の変異細胞巣ということにいえるのであれば、その方がよいのかなというのは考えているところです。

ただ、少なくとも 33 ページの 23~24 行のところは矛盾することになるので、この記載は要らないと考えております。

○山手座長 ありがとうございます。ということで、これは肝臓の腺腫に限っては背景データよりも上限を上回っていたということで、10 mg/kg 体重/日以上のところでは肝臓の腺腫に関しては発生率が増加したと。そういう専門調査会の意見になるのですが、そのほかの専門委員の先生方から、これに関しまして御意見等がありましたら、お願いいたします。三森先生、お願いします。

○三森委員 コンカレントコントロールに比べれば、良性腫瘍の肝細胞腺腫が 10 mg/kg 体重/

日から有意に増えているのですが、背景データの上限が 23.2%ですので、それに比べてみると 10 mg/kg 体重/日も 30 mg/kg 体重/日も明らかに高い値ではないと思います。このようなマージナルな増加に対して、このように統計的に有意だからといって、10 mg/kg 体重/日から発がん性ありとしてよろしいのでしょうか。

100 mg/kg 体重/日の 18 匹、36%、ここのところは何か増えているような感じはするのですが、30 mg/kg 体重/日まででは余り腫瘍が増えているという感じには取れないのです。もともと ICR の雄マウスですので、自然発生で非常に肝腫瘍が発現しますから、その辺をやはり考慮した方がよいのかなと思います。その辺りを御議論いただけませんかでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。

確かにマウスの雄は ICR ですが、自然発生の腫瘍が多いと。そういう意味では、この試験施設の背景データの範囲がむしろ低いのかなと。先程吉田敏則先生が言われましたが、そういう印象を受けます。場合によっては 50%近くなるという印象も持っています。そこも含めると 23.2%という上限に限りなく近い 10 mg/kg 体重/日と 30 mg/kg 体重/日は増えたとはなかなかいい切れないのではないかと御意見だと思いますが、これは統計処理はしていないのですね。恐らく統計処理をしたら多分出ますね。

○前田上席評価調整官 この承認申請資料の 185 ページの下の (ウ) ですが、肝細胞腫瘍において対照群との群間比較で 100 mg/kg 体重/日群に境界領域の p 値という 0.051 という表現が出てございます。

○山手座長 100 mg/kg 体重/日だけということですね。となりますと、今の承認申請資料の文言を生かす方がむしろよいような気がします。このデータに基づきますと、10 及び 30 mg/kg 体重/日では統計学的な有意差はないと。ただし、100 mg/kg 体重/日に関しては限界領域に近い 0.051 ということで増加を伺えるという文言をここに書いて、100 mg/kg 体重/日に関しては肝臓の腺腫の増加があるというような記載を少し事務局で考えていただくのがよいのかなと思います。お二方の毒性専門の小川先生、吉田敏則先生、いかがでしょうか。

○吉田敏則専門委員 承認申請資料の 187 ページにマウスの 92 週間がん原性試験のまとめ表があります。腫瘍性変化として肝臓の腫瘍の欄、非腫瘍性変化として肝細胞肥大、空胞化、一番下に酵素活性が測ってあるのです。なかなか悩ましいデータなのですが、例えば、非腫瘍性変化の肝細胞肥大が明らかに増えるのは 30 mg/kg 体重/日ですね。30 mg/kg 体重/日と 100 mg/kg 体重/日は同じ程度の頻度です。ただし、酵素誘導が一番下の 10 mg/kg 体重/日から起きているという感じです。こういったバックグラウンドのデータがある中で、肝臓の肝細胞腺腫のこの数値をどこから取るかというのが非常に難しいなと思って、今、みております。

○山手座長 吉田先生、それに基づいて御判断はいかがでしょうか。どこから肝臓の腫瘍が増加しているとお考えですか。

○吉田敏則専門委員 推察もあるのですが、実は肝細胞肥大がはっきりしているのが 30 mg/kg 体重/日と 100 mg/kg 体重/日なので、酵素誘導に関連した発がんということを考えると、この 30 mg/kg 体重/日の肝細胞腺腫 13 例と 100 mg/kg 体重/日の 18 例は、どちらかというと投与

の影響に傾いていて、10 mg/kg 体重/日の肝細胞肥大がわずかながら増えているのですが、どちらかという背景値に近い 13 例なのだろうなど。同じ数値でもちょっと意味が違うのだろうなどはみえます。ただ、それでは、ちょっとわかりづらいですね。

○山手座長 小川先生、何か御意見があれば。悩ましいところでしょうか。

○小川専門委員 なかなか決めかねるところです。

○山手座長 ここは座長の判断とさせていただきたいと思うのですが、確かに 187 ページの表をみれば、やはり肝細胞腺腫に関しては a というのが載っています。ここにも背景データがかなり上回るということもありますので、雄の 100 mg/kg 体重/日に関して先程のような統計学的な限界値に非常に近いということ。ここでは背景データは 100 についてのみ、a がついているのですが、10 mg/kg 体重/日と 30 mg/kg 体重/日はついていないですね。

187 ページの表の 18 の a という意味合いも生かしていただいて、ここを採用するというところで、事務局で素案を練っていただいて、座長預かり、もちろん専門の先生にみていただきますが、この 100 mg/kg 体重/日に関して肝腺腫の発生が増加しているというような内容で評価したいと思います。これに関しましてはよろしいでしょうか。

あとは前がん病変の可能性があるとされている肝細胞変性巣、これが 10 mg/kg 体重/日の雄で 50 例中 2 例。これは対照群では全く肝細胞変性巣がないので、これは残して生かすということになります。すみません、この肝細胞変性巣も議論しないといけません。10、30、100 mg/kg 体重/日でそれぞれ 2 例、3 例、5 例ということですか。

この 10 mg/kg 体重/日のところの肝細胞変性巣の 50 例中 2 例をどう考えるかということですが、申請書資料の 187 ページになりますが、このあたりで御意見があれば、お願いしたいです。

○三森委員 これもやはり同じだと思います。ですから、背景データでどれくらい発生するかを調べないと結論は出ないと思います。今回のコンカレントコントロールではゼロだったわけですが、ないわけではないと思います。事務局、ここは調べることはできるのですか。

○福永評価専門官 はい。問い合わせることはできます。

○三森委員 そこでみて、コントロールでも例えば、50 例中 2 例発現するのであれば、最低用量群の 10 mg/kg 体重/日は無視してよいということになりますので、そこまでお調べいただいた上でのディスカッションではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○山手座長 ただ、この 187 ページの表を見ると、対照群はゼロになっていますね。ゼロということは考えづらいです。

○三森委員 これは背景データではないでしょう。これはコンカレントですね。

○山手座長 背景データではなくて、コンカレントです。ただ、その後も 2、3、5 例ということなので、これで行くと多分 5 例のところが一番影響があるのかなと思います。これに関しまして、事務局で一度申請者に問い合わせいただけますか。対照群が肝細胞変性巣ゼロというのも気にはなりますが、背景データ等を比べて、いかがなものかということで問い合わせをよろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 わかりました。

○山手座長 この試験に関しましては、雌の NOAEL 100 mg/kg 体重/日はよいと思いますが、雄の LOAEL か NOAEL か、これに関してはもう一度検討するという事で進めたいと思います。ただ、この流れで行きますと、10 mg/kg 体重/日でその肝細胞変性巣が背景データの範囲内であれば、これはなしということになりますので、10 mg/kg 体重/日が NOAEL ですね。30 mg/kg 体重/日のところは明らかに肝細胞腫大がありますので、これは影響があると取りたいと思いますが、10 mg/kg 体重/日のところについて問い合わせ願いたいと思います。

あとの ADI 設定に関しては、その問い合わせを含めて影響はないと思いますが、とりあえずは審議を進めていきたいと思います。

そのほかにマウスの発がん性試験のところで審議すべきところがあれば、御提案いただきたいと思いますが、いかがでしょうか。お願いいたします。

○三森委員 反復投与の亜急性試験では動物種がラットしかないですね。マウスのデータがないです。最終的に ADI 設定に持っていくためにマウスの亜急性毒性試験を実施していないということであれば、追加の安全係数を取らざるを得なくなるということになりますが、92 週間のマウスの発がん性試験を実施しているわけですので、NON-GLP で用量設定試験が必ずあるはずですね。それをみておいた方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。確かにマウスの発がん性を実施している限りにおいては、自分たちのデータとしてマウスの亜急性毒性試験のデータがあるのではないかという御意見だと思いますが、これもメーカーに問い合わせてもらえますか。

○福永評価専門官 パイロットスタディに関しましては、187 ページの表の投与量設定根拠に投与量等の記載がございます。13 週間で予備試験を行っているということでございます。体重増加抑制、肝臓の変化というものがみられておりますが、これらについて詳細をリスク管理機関に問い合わせましたところ、この試験では用量設定を目的として行われていたために、病理組織学的な検討は実施していないということでございます。したがって、前がん病変などの確認はわからないということをお願いしております。

○山手座長 ということは、問い合わせも返ってこないということだと思うのですが、そういうことでちょっと難しいかと思えます。ただ、安全係数をどうするかというところに寄与すると思えますので、それを含めて議論を進めていきたいと思えます。

それでは、35 ページのラットのところになりますが、これに関しましては吉田敏則先生から、精巣の所見の追加ということで御意見をいただいています。

そのほか、このラットの試験についてのコメント等は、小川先生からフェノバルビタールと同様の作用という、この表現についての御検討をという御意見をいただいています。まず吉田敏則先生から追加コメント等がありましたら、お願いしたいです。

○吉田敏則専門委員 精巣病変の内訳ですが、先程の承認申請資料の 196 ページにラットの非腫瘍性病変のまとめ表がございます。テーブル中段下のところに精巣と精巣上体の所見があって、精子形成減少から各所見の頻度が出ております。今まとめて全投与群と書いてあるのです

が、数値を細かく読んでいくと精子形成減少は 10 mg/kg 体重/日から、萎縮は 100 mg/kg 体重/日で、鉍質沈着、間細胞増生も 100 mg/kg 体重/日だけだと思います。精巣上体の精子の欠如は少し難しいですが、明らかなのは 100 mg/kg 体重/日だけです。精液瘤は 30 mg/kg 体重/日くらいからかなというところで、若干用量による差があるようです。ここをどこで線を引くかが難しいところだと思います。

○山手座長 多分そこら辺を含めて精巣病変として 10 mg/kg 体重/日以上、多分これは一つ一つの所見が独立したものではなくて、関連したものであるということで申請者は書いていると思うのですが、表は 35 ページの 20 行のところで詳細な記述ということでしていただいています。精巣病変で括弧して、こういうものとして、基本的には精巣病変として 10 mg/kg 体重/日以上で生かしていけばよいと思うのですが、いかがでしょうか。

○吉田敏則専門委員 そういった理解であれば、よいと思います。

○山手座長 そういうことで、もう一度、事務局案に戻りますが、精巣の所見については幾つか代表例を挙げていただくということでよいと思います。代表例としては、特に 10 mg/kg 体重/日以上の所見を挙げてもらえばよいかと思います。事務局はよろしくお願ひします。

あとは小川先生からコメントをいただいています。説明をよろしくお願ひいたします。

○小川専門委員 マウスと共通しての話だと思うのですが、肝細胞肥大とともに肝細胞の腫瘍が出てくるのが酵素誘導と関連しているということは、フェノバルビタールでみられたときのような機序は関連しているとは思いますが、本当にそれ以外のことは全く考えなくてよいのかということは、酵素誘導があったからといって、ほかのものはないという免罪符にはならないのではないかと思います。

このところで食品安全委員会の考え方としてフェノバルビタールと同じ機序に基づいたものであると断定的に書くのは危険ではないかと私は思いましたので、こういった機序が関連しているなど、一因と考えられるまではいえるのかなとは思いますが、フェノバルビタールと同じ機序であるとまで明記してしまうには違和感を覚えるということで、御議論をいただけたらと思っています。

○山手座長 ありがとうございます。これは要するにフェノバルビタールと同じように酵素の誘導があって、甲状腺への影響もあるというところを含めて断定したという表現になっていると思うのですが、どうでしょうか。小川先生の御意見を採用させていただいて、関連しているなど、あるいは表現を緩めて、類似の作用によりというような、それでも強いですか。

○小川専門委員 先程のお話で、脂質に対する影響など、ほかのこともみられるというところもありますし、それが発がんに関連するかといわれると、またわからないところでもあります。酵素誘導などが関連している可能性はもちろん否定するものではないのですが、そのフェノバルビタールと同じ機序という言葉自体は、私は要らないのではないかと考えております。

○山手座長 お願いいたします。

○前田上席評価調整官 少なくとも、ここは実際の発がん性試験の結果ということでいきますと、食品健康影響評価に記載することはあるかもしれませんが、このエビデンスの部分に書く

ことは余りないかと思えます。

○山手座長 おっしゃることは大変よくわかりますので、ここは今の御意見を参考に事務局で少し文言を練っていただいて、また関係する先生方、座長預かりという形で進めたいと思いますが、それで問題ないと思えますが、よろしいでしょうか。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

○山手座長 36 ページの 20～21 行、ここは食品健康影響評価の最後の文章にもかかわりますが、閾値が存在する。ここに関してはいかがでしょうか。遺伝毒性がないという御意見をいただいていますので、プロモーターとして作用すると。そして、閾値が存在するというところで進めたいと思えますが。御意見がないようでしたら、ラットの発がん性試験です。

ここに剖検所見について緑色のマーカーが引いてありますが、これで行くと肝臓の肉眼所見は確かに記載しなくても大丈夫かと思えます。胃の陥没も要らないと思えます。精巣上体の黄色腫脹も多分精巣の所見と関連するので要らないと思えますが、雌の 10 mg/kg 体重/日以上の副腎片側性腫大を裏づける組織所見はないですね。これは残しておいた方がよいかと思えますが、どういう意義があるかと言われるとわからないですが、いかがでしょうか。副腎の片側性腫大ということですが、意味がわからないということになれば、取ることも可能かと思えます。

小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 重量が変わらなくて腫大を肉眼だけで評価したということだと、そこまで無理に毒性と取らなくてもよいのではないかという気はします。

○山手座長 確かにおっしゃるとおりですね。組織所見がなくて、その意義がわかりづらいということですので、この副腎片側性腫大も削除ということではよろしいでしょうか。

吉田敏則先生、いかがですか。

○吉田敏則専門委員 副腎の非腫瘍性病変の増加もなくて、腫瘍性病変の増加ももちろんありません。しかも片側性ということなので、何か誘発性のものであれば、両側性で出る可能性が高いですので、「毒性学的意義はない」や「低い」などという所見だったのだと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。それでは、緑色の網かけは削除するという形でお願いいたします。

発がん性試験のところまで何か御意見、あるいはさらに審議すべきことがあれば、御提案をいただきたいと思うのですが、お願いいたします。

○三森委員 表 30 まで終わったのでしょうか。

○山手座長 はい。

○三森委員 そうすると、肝臓腫瘍が増加しているということが書いてありましたね。通常は表 30 に肝臓腫瘍の発生頻度も載せるのではないのでしょうか。

○山手座長 そうですね。表 30 に雌の肝細胞腫瘍は投与による影響と書いてありますので、表に生かしていただけますか。

○福永評価専門官 甲状腺と同じように、雌雄両方を載せられればと思えます。

○山手座長 よろしくお願いいたします。

そのほかに御提案がありましたら、よろしくお願ひいたします。

ないようでしたら、生殖発生毒性試験の御説明をよろしくお願ひいたします。

○福永評価専門官 それでは、37 ページの 9 行目からお願ひいたします。生殖発生毒性試験で、まず、ラットの生殖毒性試験です。

こちらはラットにモサプリドクエン酸塩を強制経口投与して実施されております。親動物への影響ですが、16 行目からありますように、雄の流涎、肝臓や脾臓といった臓器の重量への影響がみられております。

38 ページの 1 行目からは雌の影響ということで、雄と同じような流涎、摂餌量減少、胸腺の絶対重量の減少が認められております。生殖能力に関する影響はみられておりません。

6 行目から、胎児の影響ということで報告がございますが、最高投与量の群で骨格変異が有意な低下として報告がされております。ただ、これについては自然発生率の範囲内ということで、異常は認められないという結論となっております。申請者では、この試験に基づきました、親動物に対する NOAEL を雌雄それぞれ 100 mg/kg 体重/日と 30 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL を雄で最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日、雌で最高用量の 300 mg/kg 体重/日と設定しております。

この NOAEL の設定の仕方は、胎児の部分につきまして、17 行目から【事務局より】というコメントを出ささせていただいております。今回、胎児に対する NOAEL を申請者は設定しているのですが、雄の投与期間が交配前まで、雌では妊娠 7 日までということで、胎児に対する NOAEL というのは胎児に影響を与えるような時期へのカバーしていないので、胎児への影響とは書かずに、繁殖能に対する NOAEL と考えた方がよいのではないのでしょうかということで、お伺いをさせていただいております。

渡邊先生からコメントをいただいております。ラットの胎児の影響は確かに報告はされてはいるのですが、着床前の妊娠 7 日までにおいて、その移行があるかどうかは不明であるということ。ばく露が胎児発育の全期間をカバーしていない。そういったところから胎児に対するというよりは、雌雄の繁殖能に対すると考えた方がよいというコメントをいただいております。それを受けまして、14～15 行目にありますとおり、「胎児」としておりましたのを「雌雄の繁殖能」と改めて NOAEL を設定させていただいております。

19 行目から同じくラットを用いました周産期及び授乳期の投与試験でございます。こちらでも強制経口投与で行われております。母動物への影響ということで、24 行目から報告がございますが、最高投与量群で体重の増加抑制、摂餌量の減少、肝臓の臓器重量の変化などが報告されております。

また、分娩時の観察ですと、死亡胎児率が増加、生存胎児数の減少傾向が報告されておりますが、それ以外の妊娠の経過、分娩状態、保育状態、こういったところに関する影響はございません。

29 行目から、出生児に対する影響ということで、最高投与量群で眼瞼開裂、精巣下降の軽度遅延がみられたということでございます。ただ、30 mg/kg 体重/日でも眼瞼開裂の遅延がわず

かにあったのですが、この眼瞼開裂の発現時期は個体差が大きいということで、これに関しては偶発的な変動と考えられております。出生時の行動機能検査、生殖能力、剖検、臓器重量、こういったところに関しては投与による影響はないということでございます。

また、39 ページ 3 行目、母動物 F₁ で繁殖を行っているのですが、このときの最高用量投与群の F₁ で黄体数、着床数の減少がみられたということでございますが、それ以外のパラメータには影響がないということで、生殖能力に問題はないという判断がなされております。申請者は母動物、胎児ともに NOAEL を 30 mg/kg 体重/日と置いていまして、本専門調査会としましても 8 行目からありますが、同様の根拠で NOAEL を 30 mg/kg 体重/日とさせていただいております。

12 行目からボックスに【問合せ中】とさせていただいておりますが、こちらは申請者から回答がございまして、F₀ の親動物のみの被験物の投与ということでございます。

14 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。強制経口投与で行われております。母動物の影響は 19 行目からありますが、全投与群で胸腺重量の減少、最高用量投与群で投与期間中の自発運動の減少といったものがみられております。ただ、妊娠経過、分娩状態、保育状態などへの影響は認められないということです。

胎児 F₁ に関しましては、最高用量投与群で骨格変異の発生率の有意な上昇、化骨遅延というものが見られたということですが、生存胎児数、生存胎児の体重性比に異常はなく、外表、内臓、骨格検査についても影響はないということでございます。

26 行目から、自然分娩させた方の出生児では、特段大きな問題はないということですが、性比について雄の割合が低いという報告。児を成長させまして、骨格検査を行っているのですが、このときに化骨状態で 300 mg/kg 体重/日投与群の雌で化骨核数の有意な減少がみられております。

33 行目から、胎児 F₂ をみておりますが、こちら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す。申請者では、NOAEL を母動物及び胎児ともに 30 mg/kg 体重/日と設定をしております。同じような所見をもとにしまして、本専門調査会としましても NOAEL を 30 mg/kg 体重/日とさせていただいております。

40 ページの 5 行目にありますが、催奇形性は認められないとしております。

この試験につきましては、資料からは読み取れない部分がございますが、幾つか問い合わせをさせていただいております。試験設定や脚注が抜けていたり、そういったことで問い合わせをさせていただいていまして、申請者からは回答が来て、確認をしております。

胸腺重量の変化について、どう捉えたらよいかということで、事務局から渡邊専門委員にお伺いしております。

40 ページの二つ目のボックスに書いてありますが、渡邊先生からは、胸腺重量は毒性評価の指標となると思います。今回の場合には具体的なデータがなく、有意あるいは用量依存的、こういったような表現もないということなので、これらの情報だけでは毒性が認められたと考えることはできないということなので回答をいただいております。試験名に関しましても、資料で

は器官形成期投与試験とありましたが、発生毒性試験でよいということですので、そのように改めさせていただきます。

40 ページの 8 行目からが、ウサギを用いた発生毒性試験でございます。強制経口投与で行われておりまして、母動物で最高投与量群で排糞量の減少が有意に高いという報告がございます。体重増加抑制、摂餌量の減少も 25 mg/kg 体重/日以上で依存的にみられたということでございます。

胎児につきましても、41 ページ 7 行目からでございます。こちらについては、異常はないという結果でございます。申請者はこの NOAEL を母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で最高投与量の 125 mg/kg 体重/日と設定し、催奇形性は認められないとしてございます。当専門調査会の NOAEL の設定につきましても、同様の内容となっております。

16 行目のボックスに、渡邊先生から排糞量及び F₀ の母動物の体重についてデータを確認してくださいというコメントをいただいております。排糞量の減少、その頻度、こういったところに有意に高かったと記載、体重及び摂餌量については用量依存的にとあるので、投与による影響と考えてよいと思いますというコメントとともに、その記載についての確認ということでお伺いございまして、事務局で確認をしましたところ、リスク管理機関から回答がございまして、この記載のとおり有意に高いということを確認してございます。

41 ページの 18 行目からが「8. 薬理学的影響」ということで、一般薬理試験と薬効薬理試験、その他の薬理試験ということで記載させていただいております。今回お示しさせていただいたのですがとても膨大なデータでございまして、取捨選択が事務局では難しかったもので、専門委員の先生に取捨選択に関しまして、お伺いをさせていただいているところでございます。

19 行目のボックスの真ん中あたりからございますが、寺岡専門委員からは、期待される薬効でも影響があれば問題になってしまうので、全部は削除をしない方がよいだらうという趣旨のコメントをいただいております。松尾先生からも、この御意見に同意しますというコメントをいただいております。

「(1) 一般薬理試験」では、親化合物の結果が表 31、代謝物 M-1 の結果が表 32 というところで 44 ページにお示ししております。松尾先生からは、残した方がよいのではないかと、あるいは逆に削除をした方がよいのではないかとということでそれぞれコメントをいただいておりますので、これらを反映する形で対応させていただければと考えております。

44 ページの 4 行目からが「(2) その他の薬理試験」ということで、薬効・薬理について親化合物が表 A、代謝物 M-1 が 46 ページの表 B と記載しております。こちらにつきましても松尾先生から、表 A と B と、その整合性的なところを踏まえて残した方がよい試験についてコメントいただいておりますので、こちらにつきましても、そちらを反映させていただきたいと思っております。寺岡先生からも全部は削除しない方がよいという御意見がございましたので、主体となるような試験に関しましては、残して整理させていただければと考えております。

47 ページからが「9. その他の毒性試験」で、2 行目から「(1) 抗原性試験」でござい

す。モルモット、マウス、ウサギと3種類の動物を使って、それぞれ行われておりますが、結果としまして、27行目にまとめてございます。モサプリドクエン酸塩に抗原性は認められないという結果となっております。

30行目から「(2) 肝臓薬物代謝酵素系に対する影響」です。

①のラットの試験でございますが、こちらはラットに7日間モサプリドクエン酸塩を経口投与した場合に、その肝臓薬物代謝酵素系への影響を検討してございます。

結果が48ページの2行目からありますが、50 mg/kg 体重/日投与群でチトクローム P450 量の増加、あるいは肝臓薬物代謝酵素活性の上昇がみられたということでございますが、この酵素系への影響はフェノバルビタール投与群よりも軽度という報告でございます。

48ページの9行目からの②のラット、23行目からの③のマウスにつきましては、先程、発がん性試験のときに御説明させていただいた内容でございますが、発がん性試験の際に測定された薬物代謝酵素の活性が比として表されてございます。

49ページの12行目から「(3) 甲状腺機能に対する影響」ということで、既に先程のラットの発がん性試験の説明の際に併せて説明させていただいておりますが、チロキシン UDPGT の活性の影響で甲状腺濾胞上皮腫瘍が発生することが報告されております。

50ページの1行目から「10. ヒトにおける知見」ということで、こちらは医薬品添付文書を基に記載をさせていただいておりますが、ヒトにおいて報告されている重大な副作用としましては、劇症肝炎、あるいは肝機能障害、黄疸といった肝臓を中心にしたものが報告されております。

説明は以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

生殖発生毒性試験ということで37ページになります。この辺りに関しましては、既に事務局との対応で渡邊先生からコメントをいただいて、あるいは修文をいただいているところです。特段大きな議論といいますか、審議すべきことはないと思うのですが、専門委員の先生方から生殖発生毒性試験、37～41ページの17行まで、御意見等がありましたら、お願いしたいのですが、この最後のウサギの発生毒性試験のところでは有意差について確認ということになっておりますが、これを確認しても NOAEL、LOAEL には大きな影響はないですね。

○福永評価専門官 ございません。

○山手座長 渡邊先生が適切に御確認いただいていると思うのですが、よろしいでしょうか。

○舞田専門委員 用語の問題ですが、40ページの11行目は、ほかのパートでは帝王切開が全て安楽死処置と用語を修正してあるのですが、ここでだけ帝王切開が残っているのは何か理由があるのでしょうか。

○福永評価専門官 おそらくこちらも同様の修正になるかと思っておりますので、渡邊先生に確認させていただきます。

○山手座長 ありがとうございます。修文をよろしく願いいたします。

そのほかにどなたか、専門委員の先生方から御意見がないようですので、41ページの薬理学

的影響ということですが、ここに関しましては、松尾先生あるいは寺岡先生から、表の修正、採用すべき項目とそうでないものを取捨選択していただいています、何か松尾先生から御意見がありましたら、お願いいたします。

○松尾専門委員 寺岡先生がコメントされていますように、基本的には載せた方がよいだろうと思うのですが、煩雑に成り過ぎて、少しややこしいということですので、もし省くなら、いわゆるコアバッテリー試験とフォローアップ試験があるわけですが、フォローアップ試験のうちでカバーできているというか、必要ないだろうと、変化のないところなど。変化のないものも大切なところだと思うのですが、削除してもよいかというところを挙げさせてもらっています。

薬理試験ですが、これも薬効のメカニズムを知るためには阻害試験も残した方がよいかというのを残させてもらっているという感じです。ヒトの薬効で、結腸に有効性があるのですが、その実験がこれに載っているのです。イヌなどの動物種では必要はないかもわからないですが、残した方がよいかと思ひ、残させていただきました。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、ここは修文あるいは削除したものを含めて、事務局で対応をしていただければと思います。

そのほかに一般薬理試験のところでは御意見等がありましたら、提案していただきたいです。

ないようでしたら、47ページの「9. その他の毒性試験」ということで、幾つか毒性発現機序試験も含まれていますが、特段大きなコメントはいただけていません。何か審議すべきことがあれば、47～50ページですが、御意見等をいただきたいと思ひます。いかがでしょうか。

山添先生、お願いいたします。

○山添委員 例えば、48ページの15行目の右側、特に雄では7-PRODの活性が同用量投与群の雄よりも高かったとあるのですが、これはあくまでも比活性です。性差がもともとあるので、雄雌でバックグラウンドは同等ではないです。したがって、このところは活性の上昇率だけです。

○山手座長 ということは、そのように修文しないと、背景が違うから、おかしいということですね。

○山添委員 そうです。そのところが出てきてしまうと思ひます。同様のことで、49ページの4行目のところとも文章を合わせていただければと思ひます。

○山手座長 今、先生は活性比と言われたのですが、これは対象を1として評価した表になっていますが、それでも。

○山添委員 対象1というのは無処置群の活性を1にしているわけですね。そのところでもともと1桁ぐらい性差があるわけです。どちらが高いか本当は絶対値はわからないです。

○山手座長 となりますと、この表34も含めた修正を申請者にさせないといけないということですか。

○山添委員 比で出てきているので、もう比で読むしかないと思ひます。もとのデータを出し

てくださいと言うと、すごくややこしいことになる。

○山手座長 今回の御意見では、ただ、活性比というものをつけた方がよいということでしょうか。

○山添委員 要するに上昇率です。酵素誘導が何倍かかったかという比率だけでみているので。

○山手座長 そこは山添先生の御意見をいただいて、修文をお願いしたと思いますので、よろしく願いいたします。

そのほかにもその他の毒性試験ということで、御意見等がありましたら、お願いします。

○舞田専門委員 先程フェノバルビタールと同様の機序でというのは削除されたのではないかと思うのですが、48 ページからあとの部分でフェノバルビタールの結果が記載されているというのは、先程の機序と関連のある記載ということでしょうか。だとしたら、ここのところは先程削除したということであれば、必要ないのかなという気がしました。

○山手座長 ここに関しましては、小川先生から、フェノバルビタールと同様の機序であるというものの表現と私は理解をしておいて、その表現を少し断定的ではない表現にするというように理解をしていますが、そこは少し事務局で練っていただいて、もう一度この専門委員の先生方で、座長預かりという形で文言を考えたいと思っています。よろしいでしょうか。

山添先生、お願いいたします。

○山添委員 その点は小川先生が心配されているとおりでと思いますし、実際に今回、ラットで見れば、雌雄で比べた場合にどちらがこの薬物にばく露されているかということ、圧倒的に雌です。そのためにばく露が多いから、ラットの場合は雌でも出てきている可能性も十分あるので、結局ばく露がどちらか。マウスのデータがないので、どちらがばく露されているかはよくわからないのですが、LD₅₀から見るとマウスの場合は大抵同等ぐらいかなという感じもするのですが、データがない。けれども、ばく露が多いというのは、それだけ毒性に効いているとみるのが自然だと思いますので、フェノバルビタールの誘導率だけではないと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、少し文章を練っていただくということでよろしく願いいたします。

それでは、続きまして、食品健康影響評価のところになると思います。

○福永評価専門官 それでは、51 ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。今般それぞれの毒性試験について、まとめさせていただいて、その上で最終的な ADI の設定を記載させていただいております。

3 行目から、遺伝毒性試験でございます。こちらにつきましては、各種遺伝毒性試験が実施されておりますが、いずれも陰性ということから、モサプリドクエン酸塩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。

7 行目から、亜急性毒性試験でございます。亜急性毒性につきましては、ラットを用いました 13 週間と 26 週間の 2 試験の計 3 試験が実施されてございます。主な毒性所見につきましては、肝臓でみられておいて、肝臓重量の増加、肝細胞腫大、色素沈着等ございました。腎臓、骨髄の影響、あるいは軽度な貧血、こういったものもみられてございますが、この記載

文については評価書の本文と合致していない部分がございますので、そちらは修正させていただきます。毒性所見につきましては、性差がみられ、雌では雄に比較して感受性が高かったとしてございます。

12 行目から、最も低い用量でみられた影響ということで記載しております。当初 13 週間の亜急性毒性試験のデータを記載させていただいてのですが、先程御審議いただきましたように、肝細胞腫大を毒性と取るということが 26 週間の亜急性毒性試験の①でございましたので、そちらの内容に修正させていただければと考えております。

12 行目後半に 30 mg/kg 体重/日とありますが、こちらの記載につきましては、10 mg/kg 体重/日の雌での肝細胞腫大が最も低い用量で認められた影響となりますので、それに基づく NOAEL で 2 mg/kg 体重/日となっております。ただ、その場合に雄に対する記載がなくなってしまうので、その後、雄に対してどうだったのかということを追記させていただければと考えております。

17 行目から、慢性毒性及び発がん性試験でございます。

18 行目から、慢性毒性試験は実施されていないという状況でございます。

19 行目から、発がん性試験でございますが、マウス及びラットを用いた試験が実施されてございます。マウスを用いた試験では、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞腫瘍の発生頻度が上昇してございます。肝薬物代謝酵素活性比、肝薬物代謝系に対する影響を検討した結果、フェノバルビタールと同様な作用機序によって発がんプロモーターとして作用したことが原因とさせていただいております。ただ、こちらの記載につきましては、先程検討すべき事項となっておりますので、どのような表現にさせていただくかを御相談させていただければと思っております。

この肝細胞腫瘍につきましては、遺伝毒性を示さない機序によるものと考えられますので、本試験による腫瘍の発生には閾値が存在するとしてございます。この試験における肝細胞腫瘍の発生につきましては、雄だと 30 mg/kg 体重/日以下、雌では最高用量の 100 mg/kg 体重/日以下では発生はなかったとしております。

ラットの試験については、27 行目からになります。100 mg/kg 体重/日の雄で甲状腺腫瘍がありますが、これは甲状腺濾胞上皮腫瘍に修正させていただきますが、こちらの発生頻度が上昇してございます。また、30 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝細胞腫瘍の発生頻度が上昇してございます。

こちらの甲状腺濾胞腫瘍の増加につきましては、先程の発がん性試験の本文にも記載しておりますが、甲状腺機能への影響を検討した結果から、フェノバルビタールと同様の作用機序によって引き起こされる T₄ の代謝排泄の亢進、血中 T₄ 濃度の低下、視床下部・下垂体のネガティブフィードバック機構による血中 TSH 濃度の増加といった一連の反応が原因としております。

肝細胞腫瘍の増加につきましては、マウスと同様、フェノバルビタールと同様の作用機序という形で記載させていただいておりますが、ここの記載ぶりにつきましては先程同様、修正等

を御相談させていただきたいと思っております。

35 行目の半ばから、「したがって」ということですが、これらの腫瘍の発現は遺伝毒性を示さない機序によるものということで、閾値が存在するとさせていただいております。雄で 30 mg/kg 体重/日以下、雌では 10 mg/kg 体重/日以下、ここで腫瘍の発生はないということです。

39 行目から、発がん性に関するまとめでございますが、発がんプロモーション作用を有するが、腫瘍の発現には閾値が存在するとさせていただいております。なお、こちらについては NOAEL の記載をさせていただきますので、NOAEL 等の記載についても追記をさせていただければと考えております。

52 ページの 2 行目からが、発生毒性試験に対するまとめでございます。

3 行目で、ラットを用いた 3 試験、ウサギを用いた発生毒性試験 1 試験が実施されております。ラットを用いた生殖毒性試験では、親動物ですが、雌雄で流涎がみられております。そのため NOAEL は、雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 30 mg/kg 体重/日とさせていただいております。

8 行目後半から胎児として記載しているのですが、先程胎児に対しては余り結論はいえないのではないかとコメントをいただいておりますので、こちらは繁殖能に対する NOAEL を代わりに記載させていただければと思っております。また、この試験における胎児の影響をどこまで記載するかは、御担当の渡邊先生に御相談させていただきたいと思っております。

11 行目から、周産期及び授乳期の投与試験のまとめでございます。こちらにつきましては、死亡胎児の増加等がみられておりまして、母動物、胎児に対する NOAEL を 30 mg/kg 体重/日としております。

14 行目は、発生毒性試験でございます。こちらにつきましても、NOAEL が得られたということ。催奇形性についてみられなかったとまとめております。同様にウサギを用いた発生毒性試験につきましても、母動物と胎児に対する NOAEL をそれぞれ設定しておりまして、催奇形性は認められないとしてございます。

最終的に 22 行目からが食品健康影響評価になります。

23 行目から、遺伝毒性試験がいずれも陰性という状況でございます。慢性毒性試験は実施されていないのですが、マウス及びラットを用いた発がん性試験が実施されていて、これらの試験では肝臓あるいは甲状腺に腫瘍の発生はあるのですが、こちらにつきましては、いずれもモサプリドクエン酸塩が発がんプロモーターとして作用したことが原因と考えられるとしております。

肝臓のところの記載内容につきましては、検討事項になっておりますので、表記についても御相談させていただければと思っております。これらの腫瘍の発現に関しましては、遺伝毒性を示さない機序と考えておりまして、モサプリドクエン酸塩については閾値の設定が可能で、ADI の設定が可能としております。

30 行目からが、NOAEL から ADI の設定に係る記載でございます。現時点で得られている NOAEL の最小値は、ラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験①にの雌の肝細胞腫大に基づく 2

mg/kg 体重/日でございます。次の用量が 10 mg/kg 体重/日ということで、本試験では 2 と 10 と公比が 5 という事なので、実際に毒性が出てくる値としては、2 mg/kg 体重/日と 10 mg/kg 体重/日の間にあるのではないかと事務局では考えております。ラットを用いた 104 週間の発がん性試験では、26 週間亜急性毒性試験①と同じように、肝臓で細胞への影響がみられておりますので、それらに基づいて、104 週間発がん性試験では NOAEL を 3 mg/kg 体重/日としております。

この肝細胞の影響につきましては、投与期間が延長されたことにより増強された影響はないと考えられること。感受性が高いと考えられる雌ラットで確認がされていること。それ以外に公比の差。26 週では公比が 5 ですが、104 週では公比が 3、こういったところを総合的に勘案しまして、ADI の根拠とする NOAEL を 104 週間発がん性試験で得られた 3 mg/kg 体重/日にさせていただければと考えております。ただ、こちらにつきましては、雌に関する値となっておりますので、この 3 mg/kg 体重/日における毒性の発現は雄ではないということを付記させていただいている次第でございます。

53 ページの 5 行目から、ADI の設定になります。現時点でこの 3 mg/kg 体重/日に安全係数 100 とさせていただいて、0.03 mg/kg 体重/日を ADI とするという事を事務局案とさせていただいております。

14 行目からのボックスで【事務局より】と記載しておりますが、ADI の設定が可能かどうか、あるいは ADI の設定の根拠となる NOAEL について、どこから選択をするか、追加の安全係数について、御審議を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。

○山手座長 ありがとうございます。

51 ページの食品健康影響評価でございます。遺伝毒性から生殖発生毒性の説明をしていただきましたが、ここは本日の幾つかの審議を踏まえて、もう一度、修文をよろしく願いいたします。

52 ページの「2. 食品健康影響評価について（事務局案）」ですが、このあたりも一部、今日の審議に基づいて、前半部分の修文をお願いすることになると思います。ポイントは 30 行以下になると思います。ADI 設定の試験をどこに設定するかということになると思います。

これは一点確認ですが、35 行目に 104 週間発がん性試験から 26 週間亜急性毒性試験と同様に、肝臓において肝変異細胞巣とありますが、これは 26 週間で出ていないですね。要するに肝臓に影響が認められているということだと思います。そのみ確認です。

最終的には、26 週の 2 mg/kg 体重/日が NOAEL に一つあるのですが、公比が広いということ、その一方で長期間投与した 104 週間のラットの発がん性試験の NOAEL が 3 mg/kg 体重/日であるということで、事務局からはこの 3 mg/kg 体重/日が一つの設定根拠にならないかということなんです。

これに関しまして、どの試験を ADI の設定根拠の試験とするかということで御意見をいただきたいのです。少し複雑ですが、資料をみていただいて、御意見をいただきたいと思っております。

○福永評価専門官 山手座長、その前に発がん性について、これは閾値があって ADI を設定するという御判断はよろしいでしょうか。

○山手座長 先程発がんのところでも少し議論いたしましたように、遺伝毒性がないということで、プロモーターとして閾値が設定できるのではないかとということで、特に御議論はなかったのですが、このあたりはよろしいでしょうか。

○吉田敏則専門委員 発がん機序のところにも盛り込めるかどうかですが、評価書案の 20 ページにヒトのリンパ芽球様細胞を使って M-1 の代謝がどの酵素によって行われるかというのがあって、CYP3A4 だという結論になっているのですが、細胞の種類も肝臓ではないので、これを発がん性の根拠というか、関連事項として入れてよいのかどうかはよくわからないのですが、それについてはいかがでしょうか。

○山手座長 先生の今の御意見は、リンパ芽球様細胞での試験ですね。それで CYP3A4。

○吉田敏則専門委員 20 ページの 10 行目にリンパ芽球様細胞を使ったデータがあって、15 行目からヒトの肝ミクロソームのデータもありまして、両方ともヒトでは CYP3A4 ということで、これをラット、マウスの発がん性と絡めてディスカッションはできるかということです。

○山手座長 どのようなディスカッションになりますか。

○吉田敏則専門委員 フェノバルビタール様という記載は消すということでしたが、CYP2B と CYP3A は多分フェノバルビタールでも上がるのですが、CYP3A が強調されるとまた別の剤になってくると思うのです。比較できるような事象なのか、ちょっと判断しかねるところです。

○山手座長 ありがとうございます。フェノバルビタールに関しては、それと同じという表現ではなくて、フェノバルビタールに類似した作用が伺えるなど、そういう表現になるかと思うのですが、そこはフェノバルビタールと同じというところを削除するという意味ではないと思いますので、フェノバルビタールの誘導の酵素を比較してという、そこまでは記載していると複雑な気がするのですが、御意見をいただければと思います。

○山添委員 要はこの薬物を代謝するのは CYP3A4 でよいのだと思います。フェノバルビタールなり CYP2B なり CYP3A でも結局、発がんとの関連性をいっているのは酵素誘導の機序ということで、この薬物を代謝する分子種と必ずしも一致する必要はないということです。酵素誘導で基本的には細胞のターンオーバーですね。肝細胞が増殖のところにいわゆる CAR や PXR という状態がかかっている、特に CAR の場合に発がんに関連をする。それはノックアウトの動物では、発がんが起きないから CAR の状態が関係しているのだという考え方がだんだん強くなってきているということだろうと思います。

したがって、ここで代謝をされるのは、いずれもヒトの遺伝子をこれらのリンパ芽球のもの、あるいは別のところにヒトミクロソームというのは、結局、代謝する分子種を同定するために単純に使ったと判断をすればよいのだと思います。ですから、発がんとは関連づけなくてよいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

山崎先生、お願いいたします。

○山崎専門委員 今、ヒトの組換え酵素の名前が書いてあるその前のところは、ラットの肝ミクロソームで大きな性差があるということを書いていますので、予測されるのはラットでは CYP2C であろう。雄では CYP2C11 であって、それが M-1 という毒性化代謝を触媒しているのである。それをヒトに持ってくると、発現系で調べると CYP3A4 だろうということで、代謝酵素の種差はある。ただ、その後、毒性化代謝にかかわる酵素分子種の種差がありますが、がんにつながるかどうかはわからないというのが今の山添先生のお話だと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

○山添委員 ラットの代謝も多分 CYP3A2 だと思います。それも雄で性差がすごくあるから、多分そちらで、分子種についてはそんなに大きな、サブファミリーは同じ可能性が高いと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

吉田敏則先生、それでよろしいでしょうか。

○吉田敏則専門委員 はい。

○山手座長 問題は閾値ですが、これに関しまして、逆に御議論がありましたらお願いいたします。

では、ないようでしたら、ADI 設定の根拠とする試験をどれにするかということになりますが、御意見等がありましたら、お願いいたします。事務局の提案の 104 週間発がん性試験の 3 mg/kg 体重/日でよいでしょうか。あるいはこれはやはり用いることができないという御意見をいただきたいのですが、小川先生、お願いいたします。

○小川専門委員 13 週の試験のみだったら非常にまずいと思うのですが、より長期の試験で公比なども考慮した上で 3 mg/kg 体重/日であるということに関しては、特に問題ないのではないかと考えます。慢性毒性試験の結果があれば、よりクリアかなとは思いますが、発がん性試験のところから持ってくるとすれば、この 3 mg/kg 体重/日であるところが公比としても妥当ではないかと考えます。

○山手座長 ありがとうございます。

36 ページをみていただいて、表 29 になりますが、ラットの 104 週間発がん性試験。37 ページで雌の 3 mg/kg 体重/日は毒性所見なしですが、実は雄では実施されていないです。といいながらも 10 mg/kg 体重/日のところで、雄では肝小葉中心性の肝細胞腫大など発現しているのですが、ここをどう考えるかというのがポイントになるかと思えます。雄で試験されていないところは文章に残すという形で事務局案は出ていますが、小川先生、吉田敏則先生、何か御意見がありましたらお願いいたします。

○吉田敏則専門委員 3 mg/kg 体重/日を実施したら、あったかどうかということでしょうか。

○山手座長 そういう心配はあるかと思えます。

○吉田敏則専門委員 196 ページの実際の生データの発生頻度をみていると、小葉中心性肝細胞肥大が 104 週だとコントロールで 50 例中 4 例であって、雄の 10 mg/kg 体重/日は 13 例で発現しているのです。この間をみたら心配だなという気は少ししていますが、データはデータで

これ以上推察しようがないので、雌の 3 mg/kg 体重/日を取らないとしようがないのではないかと思います。

○山手座長 104 週の NOAEL である雌の 3 mg/kg 体重/日を基準にしてもよいのではないかとこの御意見ですね。

○吉田敏則専門委員 それで例えば、雄の 3 mg/kg 体重/日がないということ、マウスの亜急性がないということ。それとイヌもデータがないです。そういったことで安全係数を検討した方がよいと思います。

○山手座長 今、御提案いただいた安全係数をもう少しかけるかと。100 にもう少しかけることによって、その辺もクリアできるかなという御意見だと思うのですが、三森先生、お願いいたします。

○三森委員 ラットは雄と雌で代謝がかなり違います。雌の方がいつまでも残っているということがあるので、雌の方で 3 mg/kg 体重/日が取れているわけですから、雄はそれよりも毒性は出にくいという考察は食品健康影響評価に入れておいた方がよいと思います。

○山手座長 大変ありがとうございました。今、御意見をいただいたように、雄の 3 mg/kg 体重/日がないところをカバーする意味で、雌の方での残留性など代謝が遅いということを少し加えていただいて、雄の 3 mg/kg 体重/日の試験がなされていなくても、雌の 3 mg/kg 体重/日のところで ADI の設定にいけるということで記載をお願いしたいと思います。

そのほかの先生方で何か。あとは同じ議論になると思いますが、安全係数をどうするかということで、吉田先生は今、マウスがない、慢性がない、イヌがないということで、10×10 プラスアルファ、ここをどうお考えでしょうか。

○吉田敏則専門委員 そのあたりは教えていただきたいという感じです。これまでの農薬を含めた試験の評価でどれくらいかけているか。2 か 3 かというところだと思います。

○山手座長 小川先生、何か。2 か 3 か、あるいは 10 か 5 かとなるのですが。

○小川専門委員 今までこういうケースで加えていましたか。どちらかというとならないのかなという印象はあります。

○福永評価専門官 動物用医薬品はデータのセットがそろっていることが余りないので、そういうデータギャップから、あるいは LOAEL かということで安全係数 10 をよく用いてきた経緯はございます。JECFA 等で既に評価されている場合には、そういったものを参考にすることがございますが、全くそういうものがない場合からの安全係数は、今回がほぼ初めてに近い状況でございます。

○山手座長 この専門調査会が決めたことが、その後の基準になるということかと思いますが、三森先生、何か御意見があれば、お願いいたします。

○三森委員 10 は多いのではないかと思います。エンドポイントをみていくと、例えば、コリンエステラーゼ阻害剤のような有機リン系の場合には、すごく感受性の高いパラメータがあるわけですが、これは実質障害ですね。ですから、一応、毒性は把握されているのではないかと思います。肝臓が標的であって、ライソゾームに蓄積して、それで作用しているという、

その変化が毒性ではないかと思っておりますので、その辺のところではイヌではなくてということでしょうか。マウスの亜急性試験のデータはないですが、発がん性試験が実施されていて、一応のNOAELは取れているのですから、そのことを考えていくとデータギャップで10というのは取り過ぎだと思います。2か3くらいかなと思います。

○山手座長 お願いします。

○山本評価第二課長 今、言ったような課題も提案していただいているし、事務局で整理すべき事項もあるので、ほかの農薬の例なども含めて、次回にこういうケースがあるということも参考でお示しさせていただきたいと思っております。

○山手座長 確かに農薬ではいろいろな追加の掛数が使われていますので、それを指標にもう一度、ADIは設定するというところでよろしいでしょうか。その方がこの専門調査会としても、より科学的に評価できると思っております。

それでは、そういうことで、本日はモサプリドの審議は終えたいと思っております。幾つか検討事項もありますし、申請者に問い合わせることもありますので、その辺りは事務局、よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 先程御指摘がありました、マウスの肝臓変異細胞巢の背景データの入手、安全係数につきまして、ほかの専門調査会の状況を踏まえたものということで調べさせていただきます。

○山手座長 それでは、本日はそういう意味では、このプロナミド散1%の審議は保留にしたいと思っております。

事務局のきょう必要な審議事項がありましたら、よろしく願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、時間がかかり迫っておりますが、延長を何分かさせていただければと思っております。すみません。

○山手座長 延長してよろしいでしょうか。お願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、議事にしたがって進めさせていただきます。使用制限期間が設定されている既承認の動物用ワクチンの添加剤の係る食品健康影響評価についてでございます。資料4-1～4-3まででございます。それから、机上配布資料1～3までをお配りをしております。

今回の農林水産省からの評価要請の背景と内容等について、簡単に御説明のみさせていただきます。簡単だと思っております。

資料4-1にございますとおり、農林水産省から、今年の4月9日付で評価要請がされたものでございまして、4月15日の食品安全委員会で要請事項の説明を受けております。そちらの要請事項説明の中で使われた資料が、こちらの資料4-2となりますので、こちらに基づいて簡単に背景等について御説明させていただきたいと思っております。

動物用のワクチンにつきましては、免疫の持続の効果を目的として、アジュバントといったような物質を加えられているものがございます。具体的にはアルミニウム、軽質流動パラフィン、あとはビタミン、酢酸トコフェロールなど、そういう物質がいろいろ使われておまして、

免疫持続に効果持っております。そのほかにもワクチンの中には、保存剤とか不活化剤とか、さまざまな添加剤が含まれております。

特にこのアジュバントを含有しているワクチンにつきましては、アジュバントが注射局所に残っていくということもあるので、そのワクチンの注射局所におけるアジュバントの残存が組織学的にもなくなるまでと畜場や食鳥処理場に出荷しないといったことを指導する、使用制限期間を設定しているものがございます。

そのようなものにつきまして、こちらの食品健康影響評価の中でも様々なものを評価をいただきまして、かつてはその使用制限期間について延長するなどの指摘をこちらから行ったものもございます。

(3) ですが、そのほかに厚生労働省からは、と畜場法の中で、ワクチンを打った動物については、20 日間とは畜申請等はしないようにという指導も別途行われてきているということもございます。

基本的に農林水産省としては、注射部位の異物としてアジュバント成分が消失するまでの期間、これが厚生労働省の指導する 20 日を超える場合には、使用制限期間を設定をしてきたということでございます。

こちらにつきまして、諸外国等の比較表が資料 4-2 の 2 枚目の裏側に別紙 1 ということで添付しております。海外でも承認を受けていて、日本でも使われているワクチンについて、その出荷までの期間について比較した表となっております。米国と EU、その他の国について記載しております。

同じようなワクチンで、例えば、日本でアビプロ SE の 300 日とついているようなワクチンであっても、米国では 40 日でよい、サーコバックについては日本では 175 日の使用制限期間がつくのですが、米国では 21 日、EU では 0 日でよいというように、日本の方が全体的にこの使用制限期間がかなり長く設定されております。

日本においては、このような長い使用制限期間が設定される場合があるため、効果が高いワクチンであっても、ブロイラーや豚など飼育期間が短い動物にはこのようなワクチンが使えないというような問題があるということで、特に業界あるいは生産者団体から、この動物用ワクチンの使用制限期間の取り扱いについて見直しができないかという要望を受けているところでございます。

このように海外と違う理由はなぜかといいますと、日本におきましては先程申し上げたとおり、アジュバント等の異物が注射局所から消失するまでの期間を使用制限期間として設定していることとしておりますが、米国や EU におきましては、基本的に添加剤も含めて、動物用医薬品として使われている成分の人に対する安全性等についての評価も行いまして、安全性に問題がないようなものであれば、EU では 0 日としていたり、米国におきましては使用制限期間を最低限 21 日つけなければならないというルールがございまして、以前承認された評価済みの類似の添加剤を使用したワクチンでどのくらいの使用制限期間が設定されているか等を参考として、適切な使用制限期間を設定しているという状況になっております。

そのような状況もございますので、資料4-2の2ページ目でございますが、農林水産省としては、EUや米国の取り扱いを参考にしまして、注射部位の消失に着目した評価ではなくて、アジュバント等の添加剤の毒性学的な知見等によるヒトの健康影響の観点から、この使用制限期間設定の見直しを進めていくということで、薬事・食品衛生審議会の動物用医薬品等部会で了承されたということでございます。

海外の取り扱いにつきまして、先程申し上げましたが、詳細は机上配布資料1としてお配りしております。こちらについては後程ご覧いただければと思っております。

農林水産省は、この使用制限期間につきまして、顕微鏡下の注射部位からの異物の消失に基づく設定方法からヒトの健康影響に基づく設定方法に変更するというので、今回このような評価要請を行ってきたということでございます。

この要請に基づく食品健康影響評価の結果を受けたワクチンの接種家畜のと畜検査等の取り扱いについて、農林水産省は、厚生労働省とも協議をし、薬食審の意見を踏まえまして、使用制限期間の設定等について見直しを進めることとしたいと思っております。

また、今後、農林水産省は、ワクチン承認の際の評価要請に当たっては、今回、評価要請を行う添加剤以外の添加剤が使用される場合には、ヒトへの健康影響の観点から必要になる資料を新たに提出するというのでございます。

次に、評価の方向性でございます。こちらにつきましては、資料4-2の一番最後の別紙4にまとめております。こちらが農林水産省から提案されている見直しの方向性の考え方でございます。

使用制限期間が設定されている既承認動物用医薬品ワクチンにつきまして、アジュバント等の添加剤の各成分について、その使用状況、ADI等の既存の毒性評価に基づきまして分類を行い、適切に使用される限り、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると評価されるものについては、基本的には使用制限期間の設定は不要とすることとしたいということでございます。

具体的には、こちらの別紙4にありますとおり、例えば、食品に当たるもの、食品添加物として使用されているもの、あるいはポジティブリストの対象外物質のようにADI、MRLが設定不要とされているようなもの、あるいはADIが設定されているようなものであっても、ワクチン1用量中の含有量がそれを下回っているものについては、基本的にヒトの健康に問題ないとしてよいのではないかと。それ以外のもので、このような四つのカテゴリーに含まれないものについては、安全性に係る資料に基づき個別に評価をしていくことではどうかということで、農林水産省として提案してきております。

資料4-1に戻っていただきたいのですが、今回、農林水産省から評価要請された内容でございますが、資料4-1の「記」以下の内容でございます。まず、1.でございます。こちらにつきましては、先程申し上げたとおり、使用制限期間の設定の方法について、注射局所からの異物の消失を観察するという方法から、ヒトの安全性に関する評価に基いて設定する方法に変更することについてはどうかというものでございます。

こちらの1番につきましては、資料4-3ということでお配りしておりますが、既に食品安全委員会で、ヒトの健康に悪影響のないのが明らかであることに該当するというので、既に了承され、回答されております。

次の2.でございます。別添の使用制限期間が設定されている既承認のワクチン、具体的にはこちらの資料の1枚目の裏以降にございます112品目が該当しますが、こちらに含まれております97成分についての評価を行ってほしいというものでございます。こちらについては、食品安全委員会において、こちらの専門調査会で御審議いただくこととされております。

97成分の具体的な内容につきましては、今回お配りしております机上配布資料2にお示ししております。

○山本評価第二課長 ここまでが背景で、説明が続き過ぎたものですから、御理解いただけましたでしょうか。

○山手座長 動物用ワクチンの添加剤に係る食品健康影響評価ということで、今後この添加剤97成分について審議していくことになると思いますが、御意見等がありましたら。

○山本評価第二課長 若干補足すると、資料4-2の一番裏に別紙4とあって、現行のワクチンの休薬期間の設定の考え方で、アジュバント、添加物が入っているのが注射局所から消えてなくなるまでを使用制限期間として設定していました。それはもともとはざつぱらんにいいますと、と畜場法などにおいて、と畜検査で注射痕があつてはいけないというような品質規格の規定があります。

それはワクチンに限らないですが、豚などに打ったときの注射痕。アジュバントなどが残っているところには、そういうものが残ってしまいますので、以前は肉眼的にそういう注射痕がどのくらいでなくなるかというのをメーカーが承認申請時にチェックしていたのですが、近年は組織的な病変までみて、オイル系のアジュバントや、アルミ系のアジュバントなどの残存や接種反応を、顕微鏡レベルでもなくなるまでチェックしていたというのが最近の実態です。そうしますと、数か月のような使用制限期間が実際に生じてきていた。

ただ、それは食肉としての品質規格のチェックであつて、安全性の観点で設定されているものではありません。ヒトが食べてよいか悪いか、あるいは残留して問題がないかという安全性の観点からチェックするというのが見直し後の考え方で、例えばですが、食品成分であれば残っていても、それはヒトが食べるということにおいて、食の安全上の問題はないだろうという方向に評価の軸を変えるということになります。

では、注射痕があつてもよいのかというのは、厚生労働省から説明がありましたが、と畜場法でワクチン接種後20日間出荷するなという指導は引き続き、彼らは食の安全ではなくて、規格の観点でしょうが、指導は続きます。そこはそれでの話としては残る。ただ、我々がいうところの使用制限期間の評価の考え方は、この新しい考え方にしてはどうかというのが今回の評価要請の根幹の部分です。

○山手座長 ありがとうございます。

続いて、この専門調査会ではどうするかというところの御説明を事務局からお願いいたします。

す。

○関口課長補佐 先程申し上げましたとおり、成分としては、机上配布資料でお示した 97 ということで要請されております。方向性といたしまして、机上配布資料 3 としてお配りしておりますが、この 97 成分については基本的に農林水産省からの提案に則したような分類として、食品に該当するもの、食品添加物に該当するもの、ADI、MRL の設定が不要とされるもの、ADI は設定されているが、それを下回るようなものに個別に仕分けていくこととしたいと考えております。

それらに該当しないものにつきましては、安全性に係る詳細な資料を要求をしていくことになるかと思えます。今後、評価要請を受けている成分を分類し、審議を行う中で検討事項等がございますので、そちらにつきましても個別の成分を御審議いただく中で、御相談をさせていただきたいと思っております。大きな流れとしては、このような方向性で進めさせていただきたいと考えております。

また、こちらの青い紙ファイルの参考資料がございますが、こちらの 13 ページから EU のレギュレーションがございます。EU が薬理活性がある動物用医薬品成分のうち、食用動物に使用できる成分とその MRL 等を示したものですが、15 ページからこのような形で、例えば、17 ページの下からアルミニウム関係のものがございますが、食用動物に使用できる動物用医薬品の成分のリストを EU では示しております。

事務局としましても、どのような形のリストになるかは検討が必要になるかとは思いますが、このような形でメーカーさんなりユーザーさんなりが、このような成分であれば、使用制限期間を設定しなくてよい成分・分量であることを把握できるリストを公表することが望ましいのではないかと考えているところでございます。

事務局からは以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

この動物用ワクチンの添加剤に関する食品健康影響評価は、今後 97 成分について、事務局で資料をつくっていただいで進めるということになりますが、何か御意見等がありましたらお願いします。

特にないようでしたら、そのほかとして、フェニトロチオンの回答書についての御説明までは進めておかないといけないですね。申しわけありません、時間が過ぎていますが、もう少し調査会を進めたいと思っておりますので、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、引き続き、資料 5-1 と 5-2 としてお配りしているものでございます。

資料 5-1 がフェニトロチオンの審議結果の意見募集の御意見と回答の案ということでまとめているものでございます。こちらに基づいて御説明いたします。

こちらにつきましては、農薬専門調査会からのリレー品目ということで昨年御審議をいただいております。こちらの評価結果案につきまして、パブリックコメントの募集を行ったところ意見が提出されたものでございます。こちらの表の右のカラムにございます回答案につきまし

ては既に4月の農薬専門調査会幹事会で御了承はいただいているところですが、リレ一品目であること、また、動物用医薬品関係でも追記等が必要な箇所があるということで、本日御相談をさせていただくものでございます。

「4.コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会の回答」の部分につきまして、特に関連する部分のみを御説明させていただきたいと思っております。

【意見1】につきましては、フェニトロチオンの評価に用いた資料の多くが企業が行った未公表資料というのが問題なのではないかということで、それに対する回答を取りまとめているものでございます。

農薬専門調査会幹事会と、ここに新たに「動物用医薬品専門調査会」というクレジットを入れさせていただきたいと考えております。農薬専門調査会幹事会や動物用医薬品専門調査会で審議された剤のうち、公開で審議されたものについては、資料については原則閲覧可能であることを回答しています。ただ、公にすることにより試験成績所有者の権利、競争上の地位その他正当な利益を害するおそれがあるものについては、非公開ということでございます。

【意見2】につきましては、毒性評価を行うに当たって、参照されていないデータがあるのではないかと御意見でございます。例えば、(1)にあるとおり、発達神経毒性のデータがないのではないかと、あるいは2ページ目の(2)男性ホルモン受容体拮抗物質としての観点である、(3)アレルギー関係などのデータがないのではないかとということであります。

個別の理由に対する回答として、農薬専門調査会で回答をまとめております。3ページ目の上の方でございます。これらの御意見に対する回答のまとめということで、なお書き以下、こちらで「農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会では、食品中の残留農薬、動物用医薬品等について食品健康影響評価を行っており、今回設定したADIに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性が担保されると考えます」という一文がございます。ここにも先程と同様に、農薬専門調査会の後に「動物用医薬品専門調査会」と追加をさせていただきたいと考えております。

【意見3】につきましては、フェニトロチオンの評価いたしましたADI 0.0049 mg/kg 体重/日が誤りではないかと御意見でございます。こちらの御意見につきましても、無毒性量の10 ppmという値がおかしいのではないかとということで、様々な理由をお示しいただいております。

こちらの4ページの3に御意見の理由がございますが、評価書案作成の参照とした農薬抄録で、血漿ChE活性阻害を指標にしたラットの無毒性量が10 ppmより低いという知見が示されていることから、本評価書案にある10 ppmを無毒性量とするのは適切ではないとの御意見をいただいております。

本剤の毒性評価におきましてはAChの阻害を指標にしておりますが、有機リン系殺虫剤における過去の農薬の評価においては、基本的には赤血球のChEの活性阻害を指標に毒性評価を行って、血漿のChE阻害については指標としないという取扱いをしてきたということを回答の中に記載しております。

こちらの3の回答につきましても、そのように、血漿 ChE 活性阻害を毒性影響と判断しませんでしたとの回答をしているところです。この ChE の取扱いにつきましても、動物用医薬品専門調査会では、今まで特段、有機リン系剤の評価の中では、赤血球のみ扱うなどの取扱いは行っていないところですが、本剤の評価として農薬での毒性評価について御追認をいただいておりますので、こちらの3の回答につきましても、「動物用医薬品専門調査会」というクレジットを追加させていただきたいと考えております。

5 ページ目も同じく、無毒性量は妥当ではないとする理由の御意見でございます。こちらも血漿 ChE の活性等の阻害について、評価の対象にしないのはけしからんという御意見ですが、こちらと同じように、基本的には血漿 ChE 阻害を採用しなかった理由について回答しております。こちらにつきましても同様に、「そのため」以降でございますが、「農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会」ということで、「動物用医薬品専門調査会」のクレジットを追記させていただきたいと考えております。

また、回答欄にある「ご指摘の」以降の内容に関して、評価書本体の修正が行われております。こちらの御指摘のラットの 92 週間の毒性試験[Ⅱ. 11. (1)]は、資料 5-2 の 48 ページの 11 の「(1) 92 週間慢性毒性試験 (ラット)」でございます。5-2 の資料で見え消しになっておりますが、こちらの記載については、資料 5-2 の 43 ページでございます 6 か月間のラットの試験の記載をもとにして、この「最低濃度の 1 ppm で雌の血漿 ChE 活性阻害がみられたので、最大無作用用量を求めるため」という記載をしていたところですが、もともとの 43 ページの試験において血漿 ChE 活性阻害については言及しておりませんでしたので、48 ページのこの見え消しの部分については削除させていただきたいと考えております。

次に、資料 5-2 の 61 ページの「(3) 亜急性暴露試験 (ヒト)」での記載でございます。こちらにつきましても「血漿及び赤血球の ChE 活性」という記載をしていたのですが、この血漿については指標としておりませんので、「血漿及び」という記載は削除させていただきたいと考えております。その他、「25%」を「20%」に、あるいは「赤血球 ChE 活性は」との記載を追記させていただくこととして、評価書案を修正させていただいております。

資料 5-1 に戻っていただいて、5 ページでございますが、「以上のことから」、最終的な ADI の結論につきましては、「農薬専門調査会あるいは動物用医薬品専門調査会でも妥当であると考えます」として、こちらにも「動物用医薬品専門調査会」の名称を追加させていただきたいと考えております。

6 ページの【意見 5】でございます。こちらの 6 か月間亜急性毒性試験で代謝物 B に関する記載がございます。それにつきましては、無毒性量が雌雄とも 15 ppm であると考えられたというのは間違いではないかという御意見でございます。

こちらにつきましては、【回答 5】としてお示ししております。御指摘の代謝物 B のラットの 6 か月間亜急性毒性試験、資料 5-2 の 47~48 ページにかけてございます「(10) 6 か月間亜急性毒性試験 (代謝物 B、ラット)」の記載に関してでございます。こちらにおいて、雌 15 ppm 投与群で認められた脳 ChE 活性阻害は 13%であったということから、「農薬専門調

査会と動物用医薬品専門調査会では毒性影響と判断せず、無毒性量については雌雄とも 15 ppm と判断した」という回答をさせていただいておりました、こちらにつきましても「動物用医薬品専門調査会」というクレジットを追記させていただきたいと考えております。

7 ページの【意見 6】ということで、こちらでも代謝物 B の関係でございます。ヒトへの健康影響はラットの 6 か月間亜急性毒性試験で評価されるのみであるが、十分な毒性評価を実施するべきであるという御意見をいただいております。

こちらの理由の 3 で、スミオクソンというのは代謝物 B でございますが、それがこのフェニトロチオンを動物薬として使用された場合、「動物体内にも検出されるだけではなく」という記載がされております。こちらが動物用医薬品関連の御意見ということで、こちらの回答の欄にある記載を追記したいと考えております。

資料 5-2 の 31 ページの「③ 牛③（噴霧投与）」で、代謝物 B について記載しておりますが、残留量は各組織中で検出限界未満となっております。

豚につきましては、32 ページからの「⑧ 豚（噴霧投与）」で、33 ページに代謝物 B について記載していますが、代謝物 B の残留については同様に検出限界未満とされております。

鶏は 33 ページの「⑩ 鶏（噴霧投与）」に、こちらでも代謝物 B につきまして、検出限界以下であったということをごさしました。

したがいまして、御意見の中で「動物体内で検出されるだけではなく」という記載がございますが、これらの試験の結果から、代謝物 B につきましては、牛、豚、鶏において検出限界未満でした」という記載をこちらの回答欄に追加させていただきたいと考えております。

8 ページ、同じく、【意見 6】の理由の 5 でございます。「散布により飛散したフェニトロチオンから代謝物 B が生成したり、植物体に付着したりして、フェニトロチオンから代謝物 B が生成することが知られている」という理由と、次の「水道水の浄化処理で、水中のフェニトロチオンからも代謝物 B が生成されることが知られている」という理由です。こちらにつきまして、「回答 5 及び 6 について」として、「農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会では、食品中の残留農薬、動物用医薬品について、食品健康影響評価を行っており、今回設定した ADI に基づく適切なリスク管理が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保され则认为ます。いただいた御意見については、リスク管理機関に伝えます」ということを記載しております、こちらの方で「動物用医薬品専門調査会」の名称を追記させていただきたいと考えております。

最後の部分で、「動物体内運命試験及び各種毒性試験結果より代謝物 B を含めた評価が実施されたと考えられることから、農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、フェニトロチオンの ADI に基づく管理を行うことにより、安全性は担保されるものと考えられます」との記載をしておりますが、こちらは農薬専門調査会幹事会で追記されたものでございますが、こちらでも「動物用医薬品専門調査会」の名称を追記したいと考えております。

最後に 10 ページ目の【意見 9】ということで、「有機リン剤への感受性の高い人への影響解明、化学物質過敏症患者の発症防止を視野に置いて、食品や水だけでなく、空気中から MEP

吸入摂取について、詳細な健康影響評価が必要である」という御意見でございます。こちらにつきまして、回答として、先程と同様に、「農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会では、食品中の残留農薬、動物用医薬品について食品健康影響評価を行っており、ADIに基づく管理が適切に行われれば経口摂取による安全性は担保されると考えます。いただいた御意見はリスク管理に関係すると考えられることから、」関係のリスク管理機関に伝えますとさせていただきます、こちらにつきましても、「動物用医薬品専門調査会」との名称についての記載を追加させていただきたいと考えております。

説明は以上でございます。御審議のほど、よろしくお願ひ申し上げます。○山手座長 ありがとうございます。

昨年9月に本本調査会で、農薬専門調査会からのリレー品目として審議いたしました、フェニトロチオンのパブリックコメント回答案について御説明していただきました。加えて、このフェニトロチオンの資料5-2も一部修正されたということになりますが、御意見等がありましたら、よろしくお願ひいたします。

○関口課長補佐 事務局からよろしいでしょうか。本件につきましては、青木先生から「御追認いたします」という御意見を頂戴しておりますので、御紹介させていただきます。

○山手座長 特にないようですので、このフェニトロチオンに関する評価書も修正したということで、この専門調査会では回答書に対する議論を終わったとしたいと思います。

それでは、事務局、そのほかに何かありましたら、よろしくお願ひいたします。

○関口課長補佐 本日は時間を超過して申しわけございませんでした。事務局からは特にございません。次回の日程だけ御報告させていただきたいと思ひます。

次回の本専門調査会でございますが、6月13日金曜日の午後を予定しております。今回モサプリドが継続とになっておりますので、それも含めまして議題等が固まりましたら、改めて事務局から御連絡をさせていただきたいと考えております。お忙しいところお手数をおかけいたしますが、よろしくお願ひいたします。

本日は長時間、まことにありがとうございました。

○山手座長 それでは、本日の審議はこれで終了いたします。

時間を超過しましたが、どうもありがとうございました。終わります。

(了)