

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 166 回) 議事録

1. 日時 平成 26 年 6 月 13 日 (金) 15:15~17:09

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)

青山専門委員、石川さと子専門委員、小川専門委員、須永専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、山手専門委員、吉田和生専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員長、三森委員、山添委員

(事務局)

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 (案) 動物用医薬品評価書「モサプリド」

資料 2 (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%)」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 それでは、皆様おそろいですので、ただいまから、第 166 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、青木専門委員、石川整専門委員、川治専門委員、宮田専門委員、山崎専門委員、吉田敏則専門委員、渡邊専門委員の7名が御欠席です。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。

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166回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配布されていますので、御覧いただきたいと思っております。

それでは、議題に入ります前に、事務局から、議事、資料等の確認をよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 引き続きの会議での議事でございますが、前回継続審議になっておりますモサプリドと、その製剤関係の審議。それから、前回御説明させていただきました使用制限期間が設定されております既承認の動物用ワクチンに含まれております添加剤の成分の評価の関連につきまして、御審議等をいただければと思っております。

次に、資料について確認させていただきます。

資料といたしまして、議事次第、委員名簿、座席表がございます2枚紙をお配りしております。

資料1、資料2、机上配布資料をお配りしております。その他参考資料がございます。

資料1は、モサプリドの評価書（案）となっております。

資料2は、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%）という製品の評価書（案）となっております。

机上配布資料ということで、3種類ほどお配りしております。

机上配布資料1は、モサプリド関係でございます。「マウスの92週間がん原性試験の非腫瘍性変化について」という資料をお配りしております。

机上配布資料2は、「動物薬のADI算出の際に用いた追加の安全係数の根拠」でございます。こちらも前回モサプリドの審議の際に追加の安全係数の過去の状況についてわかるものがあればとの御意見をいただきましたので、事務局で整理し参考としてお配りをさせていただいているものでございます。

また、番号のない机上配布資料ということでお配りしておりますが、「5. 亜急性毒性試験」ということで、モサプリド関係で新たに御評価いただきたい試験ということで、本日お配りさせていただいたものでございます。

そのほか、参考資料でございますが、背表紙に第166回動物用医薬品専門調査会参考資料と記載しております紙のファイルをお配りしているところでございます。

お配りしております資料につきましては、以上でございます。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。

○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。よろしく願います。

○関口課長補佐 非公開の会議の利益相反に関する御報告でございます。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でございます。

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相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山手座長 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及びプロナミド散1%に係る食品健康影響評価です。

それでは、事務局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、御説明いたします。お手元の資料1を御用意ください。

3ページに審議の経緯がございます。前回5月に一度御審議いただきまして、幾つか指摘をいただきました。マウスの発がん性試験における非腫瘍性変化の判断等で御指摘をいただきまして、継続審議となっております。今般御指摘いただいた点に関するデータ等が提出されておりますので、再度御審議をお願いするところでございます。

前回、御指摘いただき、修正したところを含めて説明させていただきます。

9ページ、ラットの薬物動態試験が報告されております。吸収率につきまして、当初AUCと消化管吸収率を併記して記載してはいたのですが、分けたほうがわかりやすいという山崎先生からの御指摘がございまして、3~6行目にかけて修正しております。

9ページの10行目、分布の報告でございます。組織中放射活性濃度について報告が表4、表5とございますが、こちらの測定信頼限界について、リスク管理機関に問い合わせをしておりました。

問い合わせ内容としましては、10ページの6行目の【事務局より】のボックスでございます。資料では「測定信頼限界」とございまして、これについては定量限界と解せるのかどうかを確認しておりました。

【メーカー回答】でございますが、こちらは放射能標識を用いた試験で、液体シンチレーションで測定をしている。そういった点から定量限界ではなくて、測定信頼限界を使うということとございました。したがって、表4、表5の脚注にございます、あるいは9ページの19、20にもありますが、これらの表現につきましては、定量限界とさせていただいたのを測定信頼限界という記載に戻させていただいております。

なお、定量限界に値する相当量につきましては、算出できるということで、0.1 µg eq/mL or gと報告がございましたので、この値につきましては、9ページの19行目の後半にありますとおり追記をしております。本文では「mg」という記載になっておりますが、正しくは「µg」ですので、修正させていただきます。同じように測定信頼限界の表現につきましては、表7も

ございますので、同様に修正させていただければと思っております。

17 ページ、こちらは表 16 にモサプリドクエン酸塩を用いた各動物種における血漿中代謝物濃度が報告されておりました、サルの雌の濃度が間違っていたという連絡がございました。それに伴いまして、修正をしております。

20 ページの 3 行目「3. 遺伝毒性試験」がございました。表 20 の *in vivo* 小核試験は試験対象にマウスとございます。動物数について削除という御指摘を石川さと子先生からいただいておりますので、反映させていただいております。

22 ページの 27 行目「5. 亜急性毒性試験」がございました。

「(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)」がございました。毒性所見につきましては、表 24 にまとめさせていただいております。それ以外の毒性所見として判断しなかった部分につきましては本文に記載させていただいているところでございます。

23 ページの 8 行目、他のラットの試験では、このクエン酸モサプリドを投与したときにみられる褐色色素について、リポフスチン様物質と資料に記載してございました。この試験におきましても、資料には同様の記載がありまして、それが評価書 (案) の記載から漏れておりましたので、新たに追記をさせていただいております。

24 ページの「(2) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット) ①」をお願いいたします。この試験におきましては、25 ページの表 25 の雌の 10 mg/kg 体重/日投与群で肝細胞腫大が 14 例中 2 例みられておりますが、こちらについて毒性所見とするか否かということをお審議いただきました。

こちらにつきましては、毒性所見とみなすこととなりましたが、その理由につきましては、評価書 (案) に記載をしておりませんでしたので、24 ページの 20 行目から、10 mg/kg 体重/日投与群でみられた雌の肝細胞腫大については、毒性所見とみなす理由を追記しております。

その上の 50 mg/kg 体重/日でも同じように肝細胞腫大がみられているという点で、用量相関性があること。先ほどのラットの 13 週、27 週間の亜急性毒性試験でも同じようにみられているということ。それらの 2 試験では、血液生化学的検査に影響はないような用量でも、リポフスチン様の色素沈着がみられている。こういった点から肝細胞腫大を投与による影響と判断したとさせていただいております。こちらについては修文を山手先生、松尾先生からいただいております。

25 ページ「(3) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット) ②」がございました。

14 行目、剖検所見ということですので、削除ということで山手先生に御確認をいただいているところでございます。全体の毒性所見は表 26 にお示しさせていただいております。

26 ページの「(1) 92 週間発がん性試験 (マウス)」がございました。この試験でございしますが、27 ページの表 27、表 28 をお願いいたします。表 28 のほうで、雄で肝細胞腺腫がみられたというところで、100 mg/kg 体重/日のところを肝細胞腫瘍が発現した用量としております。

その関連もございしますが、非腫瘍性病変として表 27 にお示ししておりますが、肝臓変異細胞巣について、どの時点から毒性と取るのかといったところが審議のポイントとなっております。

ました。

28 ページの 1 行目から色つきのボックスがございます。そちらのほうに記載をしておりますが、コンカレントコントロールでは 0 例とだったのですが、試験実施施設の背景データも確認したほうがよいということがありましたので、そちらについて確認をさせていただきました。

机上配布資料 1 の御用意をお願いいたします。こちらがリスク管理機関側から提出いただきました、試験実施施設における背景データでございます。

2 ページ目に表 1、表 2 とあります。この試験実施施設における肝臓の変異細胞巢（明細胞巢）の雌雄の発生率のデータが載せられております。共に 0 例という報告でございました。

3 ページの表 3 でございます。こちらはコンカレントコントロールとの比較での統計学的検定をしたものでございまして、100 mg/kg 体重/日で有意差があったという報告です。表 4 が試験実施施設の背景データと比較して、統計学的手法で検定した場合の結果でございまして、同じように 100 mg/kg 体重/日のところで有意差があったという報告でございます。

これらの報告を受けまして、現時点で事務局案として、100 mg/kg 体重/日のみ有意差がありましたので、毒性所見と捉えまして、その下の 10 mg/kg 体重/日、30 mg/kg 体重/日につきましては、毒性とはとらないということを考えております。

これにつきまして、吉田敏則先生からコメントをいただいております。今回、試験実施施設から提出された明細胞巢の値が雌雄ともに 0 例という報告だったのですが、これにつきまして、マウスの変異細胞巢はもともと少ないのですが、通常 1 試験では数例出るところで、もともとこの変異細胞巢というのはわかりづらい変化ということで背景病変として認識していないとか、何かそういう原因があったのではないかということコメントをいただいております。

今回提出されたこのデータに基づいて判断するのであれば、背景的な発生はないということで議論を進めたほうがすっきりします。しかし、経験的なものから言って、明細胞巢は対照群にも数例は観察される変化なので、今回提出された背景データの取り扱い、あるいは一般的に報告されている頻度。これらをどの程度考慮して判断するか。こういったところについて御議論をさせていただいたほうがよいと思いますというコメントをいただいております。

山手先生からもいただいております。変異肝細胞巢につきましては、肝細胞腫瘍との関連性が示唆されるという点で、対照群には発生がないということで、10 mg/kg 体重/日と 30 mg/kg 体重/日については当日議論をしたいということでございます。個人的には、と 100 mg/kg 体重/日の雄のみの採用でよいのではないかとございます。

松尾先生からは、事務局案の 100 mg/kg 体重/日のみを毒性とするという案に同意しますというコメントをいただいております。こちらを中心に御審議をいただければと考えております。

その他の試験における修正事項でございますが、26 ページの 13 行目、剖検所見を記載しておりました。剖検所見は通常は削除という方向になりましたので、削除させていただいておまして、山手先生からは不要ですという確認をいただいております。

15～17 行目につきましては、先ほどの審議の結果で修正させていただきます。

19～27 行目が肝細胞腫瘍の判断になっております。10 mg/kg 体重/日と 30 mg/kg 体重/日に

については、上限は上回っているものの、有意な相関関係とか、あるいは増加も有意でない。こういったところから投与による影響ではないとさせていただいております。100 mg/kg 体重/日については、発生頻度が背景データを上回っていて、p 値も境界領域だという点で、投与の影響とさせていただいております。

27 ページの 2 行目、当初、試験ごとに性差がみられる理由、考えられるメカニズムにつきまして、両方を記載させていただいております。前回の御審議の中で、メカニズムについて、余り断定的な書き方はよろしくないという御意見をいただいております。今回整理しております。各試験の項目では性差については触れるものの、メカニズムにつきましては「Ⅲ. 食品健康影響評価」の発がん性のところで述べさせていただければと思っております。したがって、一部削除をして、性差の理由のみを記載しております。それらにつきましては、11 行目にありますが、山手先生からは了解ですといただいております。

もう一点、御確認いただきたい点でございます。今回、腫瘍がみられたということでございますが、遺伝毒性では陰性という状況でございます。したがって、13 行目の後半から 14 行目にかけて、遺伝毒性がいずれも陰性であると。こういった点から、この試験でみられた肝細胞腫瘍については遺伝毒性を示さない機序によるもので、閾値が存在するという記載をさせていただいております。遺伝毒性の試験との関連性という形もあるのですが、この記載ぶり等について御確認いただければと考えております。

この試験では、事務局案で先ほど 10 mg/kg 体重/日と 30 mg/kg 体重/日の肝臓変異細胞巢、こちらについては毒性と取らないということにさせていただいておりますので、当初 LOAEL としていたのですが、LOAEL ではなく NOAEL として 10 mg/kg 体重/日と、雄では設定させていただいております。雌のほうでは NOAEL は最高用量の 100 mg/kg 体重/日でございます。

28 ページの 3 行目「(2) 104 週間発がん性試験 (ラット)」でございます。こちらにつきましての確認事項としましては、10 行目から剖検所見がございまして、それらの剖検所見については削除させていただいているところです。

一点御確認いただきたいのが臓器重量でございます。肝臓の重量につきまして、特に雄のほうで高用量 100 mg/kg 体重/日では有意な増加ですが、30 mg/kg 体重/日では増加傾向という状況でございます。この増加傾向につきましては、毒性所見とさせていただいていいかどうか。こういったところで御確認をいただければと思っております。

15 行目にこれに関するコメントとしまして、山手先生からは、肝細胞腫大との関連性で採用可能というコメント。松尾先生からは、高用量でみられる有意な増加と関連する変化ということで、このまま毒性所見として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。

29 ページ、前回表記の整理という形で御指摘をいただいておりますので、1~2 行目にかかまして、精巣、精巣上体の病変に関しての記述を整理しております。

5 行目からが、肝細胞腫瘍が報告されていることを記載させていただいております。30 mg/kg 体重/日の雌の肝細胞腫瘍は投与による影響とさせていただいております。

13 行目からが、このメカニズムについて記載させていただいておりますが、先ほどのマウ

スの記載と同じようにしておりました、ここからは性差については述べるものの、メカニズムに関するものは「Ⅲ. 食品健康影響評価」で述べさせていただくということで整理をさせていただいております。

20 行目からは、甲状腺ろ胞上皮腫瘍が雄でみられたということを報告させていただいておりますが、こちらは 100 mg/kg 体重/日の雄で発生頻度が増加と考えられております。

27 行目からは、性差とメカニズムについて記載させていただいておりますが、こちらも性差のみの記述とし、メカニズムに関するものは後述とさせていただいております。

38 行目、先ほどのマウスのほうでも記載しているのですが、遺伝毒性試験の結果がいずれも陰性と、こういったところから肝細胞腫瘍、甲状腺ろ胞上皮腫瘍、こちらは遺伝毒性を示さない機序によるもので閾値が存在するという記載にしておりますので、こちらについても一緒に御確認をいただければと思っております。

30 ページの表 30 でございます。肝臓の発生数について記載がなかったという点で、青字ですが、追記を行っております。

31 ページの 31 行目「(2) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)」を報告しております。

38 行目、分娩後の動物を観察している状態なのに胎児という表現をしておりまして、それは通常分娩されているので、児動物とすべきということで、青山先生から御指摘をいただいております。また、御修文もいただいているところがございますので、こちらにつきましては反映させていただければと思っております。

32 ページの 14 行目にも修文の理由という形でコメントをいただいております。F₁ 動物はほ育期間中にも乳汁経路で被験物質のばく露を受けている。こういった点からは、F₁ 児動物と記載すべきということでございます。ありがとうございます。

そのほか、記載整備という形で追記等を行っている部分、前回の御指摘で文字を追加したところがございますが、38 ページに「(2) 肝臓薬物代謝酵素系に対する影響」ということで、ラットを 2 試験、マウスを 1 試験記載しております。②の試験と③の試験につきましては、それぞれ酵素の活性の上昇比だということで修文をいただいておりますので、そちらについては反映させていただいております。

食品健康影響評価になるのですが、前回イヌの試験がありませんということで、吉田敏則専門委員から御指摘をいただいております。事務局での資料確認が不十分であったところがございます、実はイヌの試験もあるということがわかりましたので、そちらについても御説明させていただければと思います。

番号が書いていない机上配布資料を御用意いただければと思います。また、プロナミド散と表紙に記載されている承認申請書と添付資料を、お二人に一部、お配りさせていただいております。承認申請書、食品安全委員会提出資料 2/2 と記載されている方を御用意いただきますようお願いいたします。

2/2 の後ろに参考資料 1 というタグがございます。一番後ろのタグになります。こちらに参考資料 1 でプロナミド錠 2.5 mg あるいは 5 mg の製造販売承認申請書の添付資料概要がござい

ます。

○関口課長補佐 表紙にラベルを張ってありますが、下のほうに小さく括弧書きで、食品安全委員会提出資料；2/2 と書いています。参考資料1というタグのついた青い紙が挟まっておりますので、それをめくっていただきまして、添付資料の概要という資料がありますので、そちらの140ページになります。

○福永評価専門官 こちらは今回、馬の製剤として承認申請されているのですが、それ以外にもイヌの製剤がございまして、イヌの製剤の承認申請の際に提出されている資料になります。

140ページの安全性というところで、イヌの13週間亜急性毒性試験が報告されておりました。事務局でこのチェックが抜けており、現時点の評価書に記載しておりませんでした。したがって、イヌの試験があるということで、今回、机上配布資料として評価書（案）の一部を抜粋して御用意させていただいた次第でございます。

こちらの試験でございますが、ビーグル種のイヌを用いて13週間強制経口投与による試験が実施されております。投与量につきましては、0、12.5、50、200 mg/kg 体重/日で行われており、対照群と最高用量200 mg/kg 体重/日の一部につきましては、回復試験も実施しているというものでございます。

承認申請書参考資料概要の124ページに、イヌの試験の所見の表があります。表と本文をもとに事務局で机上配布資料の表Aを作成させていただいております。12.5 mg/kg 体重/日投与群では、ほとんど毒性所見はないという状況でございます。50 mg/kg 体重/日以上で雌雄で嘔吐、流涎、軟便又は下痢がみられたということ、摂餌量減少が雄では50 mg/kg 体重/日のみ、雌では200 mg/kg 体重/日のみにみられております。

共通した所見としては、トリグリセリドとALPの上昇でして、雄では最高用量で、雌では50 mg/kg 体重/日でみられたとなっております。

また、肝臓重量の増加につきましては、50 mg/kg 体重/日以上で雌雄ともにみられております。幾つかの血小板の増加という報告がございます。こちらにつきましては貧血ですとか、あるいは血液学的検査値の異常、骨髄の異常、こういったものがみられていないので、申請者は毒性学的意義はないと考えております。

最高用量群の雌雄で脾臓と膵臓の重量の減少が報告されておりますが、こちらにつきましては原因は明らかではないが、組織学的、血液学的変化は伴っていないということで、毒性学的意義がない変化としております。

回復試験につきましては、血小板の増加について、机上配布資料ではミスタイプしておりますが、回復性があったということですが、もう一例では回復性はなかったということ。ALPの上昇については回復又は回復傾向があったということ。その他の所見についても回復性があったという経過でございます。

申請者はこの試験のNOAELを12.5 mg/kg 体重/日としております。本専門調査会でも、22行目からありますように、肝臓重量の増加をもとに、NOAELを雌雄で12.5 mg/kg 体重/日とする案とさせていただいております。

この試験については資料として提出されていることに気づきながらも、実際にイヌの亜急性毒性試験であるという認識が不足、評価書案への記載をしておりませんでした。

したがって、後の食品健康影響評価で追加の安全係数の検討になるかと思いますが、当初、イヌのデータがないということも考慮に入れるべきだという御意見がありましたが、今回イヌのデータがあるという点で、検討事項は変わってくるかと思いますが、御審議をよろしくお願いいたします。

それでは、資料1と机上配布の2ページ目を見比べながらで申しわけないですが、両方を御用意していただければと思います。「Ⅲ. 食品健康影響評価」の御説明をそのままさせていただければと思います。

資料1の41ページの1行目から「Ⅲ. 食品健康影響評価」で、「1. 毒性学的影響等について」とまとめさせていただいております。

3行目から「(1) 遺伝毒性試験について」は、いずれも陰性という点で、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行目からの「(2) 亜急性毒性試験について」につきましては、机上配布資料のほうを御覧いただければと思います。2ページ目の3～14行目、こちらに記載させていただいておりますが、イヌの試験があるということで、その部分を追記させていただいております。

亜急性毒性については、ラットを用いた13週間、26週間の投与試験、イヌを用いた13週間の投与試験が実施された。いずれも肝臓のほうで影響がみられておりますので、そのまま6行目にありますとおり、主な毒性所見は肝臓でみられ、肝臓重量の増加、肝細胞腫大、色素沈着等であったとしております。骨髄と腎臓の影響、貧血、これらに関してはラットのみ所見になりますので、7行目に「ラットでは」と追記させていただいております。ラットでは、毒性所見で性差があって、雌では雄に比較して感受性が高いとさせていただいております。

9行目からは前回御説明した内容と変わっておりません。最も低い用量でみられた影響は26週間の強制経口投与試験①における10 mg/kg 体重/日の雌の肝細胞腫大でNOAELは2 mg/kg 体重/日でございます。雄については本試験、26週間亜急性毒性試験②において10 mg/kg 体重/日の投与で影響は認められないとしております。

資料1に戻ります。41ページの19行目「(3) 慢性毒性及び発がん性試験について」となります。慢性毒性試験は実施されておりません。発がん性については、マウスとラットを用いた試験が実施されております。

22行目からでございますが、当初メカニズムについて、この時点で触れていたのですが、整備した方がわかりやすいかなということで、この記載から後ろに移動しております。22行目からは、まずマウスを用いた試験で100 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞腫瘍の発生頻度が増加したと記載させていただいております。

29行目、ラットを用いた試験で同じく100 mg/kg 体重/日、これは雄で甲状腺ろ胞上皮腫瘍の増加、30 mg/kg 体重/日の雌で肝細胞腫瘍の増加がみられたことを記載しております。

42ページの1行目から性差とメカニズムに関する事項としてまとめさせていただいてお

ります。いずれの動物種でみられた肝細胞腫瘍、これはマウスの雄とラットの雌になりますが、こちらの発生頻度の増加の性差につきましては、肝臓薬物代謝酵素の測定結果から、7-PROD 活性の上昇比における性差によるものと考えられたとさせていただきます。

このメカニズムに関係する内容でございますが、フェノバルビタール型の肝薬物代謝酵素誘導物質、こういったものでは CYP2B の分子種の誘導、肝細胞腫瘍のプロモーションとの間に相関関係があるということが報告されているので、このモサプリドクエン酸塩に関しましても、同じような発がんプロモーションの作用があると考えられたとさせていただきます。

8 行目からが甲状腺ろ胞上皮腫瘍に関する性差とメカニズムに関する内容です。性差につきましては、前の項目でも記載しておりますが、テストステロンが関与する血中 TSH 濃度、TRH 濃度に対する反応性、甲状腺の制御機構の本質的な性差、こういったものによって起こると考えられております。また、フェノバルビタール型の肝薬物代謝酵素誘導物質は、肝チロキシン UDPGT を誘導し、T₄ の代謝排泄を亢進させて、血中の T₄ 濃度を低下させる。その結果、視床下部、下垂体へのネガティブフィードバックが起こって、血中の TSH 濃度が増加する。それに伴って甲状腺ろ胞上皮腫瘍が発現する。こういったことを記載させていただきます。

今回そのモサプリドクエン酸塩を 100 mg/kg 体重/日以上を投与した場合でも、雄で UDPGT の活性が有意に増加するということが報告されておりますので、メカニズムとしてはこの一連の反応によるものとさせていただきます。

既に遺伝毒性のまとめのところにて記述はございますが、18~19 行目に遺伝毒性について触れさせていただいた上で、20 行目から発がん性に対するまとめを記載しております。モサプリドクエン酸塩は発がんプロモーション作用を有するが、これらの腫瘍の発現には遺伝毒性を示さない機序によるものであり、閾値が存在すると考えられたとしております。

マウスとラットの試験でみられた最も低い用量の影響は、ラットの投与試験の肝細胞腫大、肝臓変異細胞巢ということで、雄で LOAEL の 10 mg/kg 体重/日、雌で NOAEL の 3 mg/kg 体重/日という報告になってございます。先ほどのマウスの発がん性の試験の肝臓変異細胞巢の毒性の取り方が関係しておりますが、先ほどの 10 mg/kg 体重/日と 30 mg/kg 体重/日は毒性としないということであれば、この記載のままにさせていただければと思っております。

27 行目から「(4) 生殖発生毒性試験について」でございます。前回、胎児の影響について記載させていただいたのですが、ラットを用いた生殖毒性試験では、胎児に対する影響をみることはできないのではないかと、削除したほうがよいのではないかと御意見がございました。その代わりに繁殖能に対する NOAEL として記載をさせていただいているところで事務局よりということで 36 行目のボックスに、胎児における影響を記載することができますかとお伺いさせていただいておりますが、青山先生からは、器官形成期以降の時期には被験物質のばく露は継続されていないので、胎児に対する影響は評価できませんという御回答をいただいております。

43 ページの冒頭 1~4 行目につきましては、先ほどの生殖発生毒性試験等の青山先生からの御指摘を反映させていただきます。

最後に 13 行目からあります「2. 食品健康影響評価について（事務局案）」でございます。こちらにつきましては先ほどの机上配布資料で御説明させていただければと思います。

机上配布資料の 2 ページの 17 行目からが、「食品健康影響評価について」です。

18 行目から、遺伝毒性について述べさせていただいております。

19 行目から、マウス及びラットを用いた発がん性試験で肝細胞及び甲状腺ろ胞上皮に腫瘍の発生が認められたが、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であり、閾値が存在すると考えられた。したがって、モサプリドクエン酸塩には ADI の設定が可能であるとさせていただいております。

26 行目からが ADI の根拠による NOAEL の検討になっております。各種毒性試験の結果から得られた NOAEL の最小値は、ラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験①における雌の 2 mg/kg 体重/日でございます。このエンドポイントとしては肝細胞腫大でございますが、この試験の最小毒性量は 10 mg/kg 体重/日ということで、公比が開いているということもでございます。したがって、別の試験の NOAEL を本試験の NOAEL にできないかということで記載させていただいております。

ラットを用いた、より長期の 104 週間発がん性試験においては、先ほどの 26 週間の亜急性と同じように肝臓における肝細胞への影響というものがみられておまして、それに基づく NOAEL の 3 mg/kg 体重/日が得られております。この肝細胞への影響については、投与期間が延長されたことによる増強はないということ。薬物代謝動態試験から、ラットでは代謝に性差があつて、雌では雄よりも長く本剤の影響を受けるが、肝細胞への影響は雌ラットで確認されているということ。それから、公比の問題、これらの点から 104 週間の発がん性試験で得られた NOAEL、これは雌の NOAEL ですが、こちらを本剤の NOAEL とすることが適当であるとさせていただいております。

この 104 週間の発がん性試験では、3 mg/kg 体重/日という投与量が雄では設定されておられません。NOAEL は得られておらず、LOAEL が 10 mg/kg 体重/日という状況でございますが、2 ページの後半から 3 ページ目の 1 行目に記載しておりますが、薬物動態試験から、雄は雌よりも本剤の影響を受けにくいということ、亜急性毒性試験では 3 mg/kg 体重/日とか 2 mg/kg 体重/日、これらの用量で投与による影響が認められないということから、雌で得られた 3 mg/kg 体重/日という NOAEL を雄の NOAEL とみなすことは可能であるとさせていただいております。

5 行目からでございます。前回イヌの試験がないということをお指摘いただいておりますので、当初の事務局案として、それを踏まえた上での安全係数を記載させていただきましたが、今回イヌの試験が追加されたということで、5～7 行目は削除させていただいております。

安全係数の検討ということで、17 行目の検討事項というボックスの御確認をお願いいたします。前回御指摘のあった点として、四点ほどございました。ラットの 104 週間発がん性試験で雄は LOAEL でございました。3 mg/kg 体重/日の用量の設定がないという点でございます。ただ、先ほど上記のほうで記載しておりますが、雌の NOAEL を雄の NOAEL とみなせるのでは

ないかという点で、ここは解決できるのではないかと考えている次第です。

二つ目のポツですが、マウスの 92 週間発がん性試験については、雄が NOAEL か LOAEL とあります。現時点では NOAEL が置けるという状況ですので、こちらについても問題はないと考えております。

三つ目でございます。イヌを用いた短期又は長期の毒性試験がないという御指摘でございます。こちらにつきましては先ほど御説明させていただきましたように、13 週間亜急性毒性試験がございましたので、こちらについても解決できているのではないかと考えている次第でございます。

四つ目のプロモーション作用については、考慮したほうがよいのではないかと御指摘をいただいております。机上配布資料 2 の御用意をお願いいたします。こちらは今までに追加の安全係数を取ったことがある剤の一覧ということで、動物薬、一部農薬の剤をまとめております。動物薬もそうですし、農薬のほうもそうですが、追加の安全係数にプロモーション作用があるということを理由にしたものは見当たりませんでしたので、プロモーション作用ということと理由に追加の安全係数は今までないことですので、追加の安全係数をつける必要があるか御検討いただければと考えております。

したがって、この四つの検討事項と挙げさせていただいたものは、ほぼ解決しているのではないかと考えておりますので、事務局としては、追加の安全係数は必要なく、種差 10、個体差 10 の安全係数 100 を用いまして、先ほどのラットの 3 mg/kg 体重/日の NOAEL を根拠に ADI を 0.03 mg/kg 体重/日とすることを案として御用意させていただいております。

説明が複雑で大変申しわけございませんが、御審議のほど、よろしく願いいたします。
○山手座長 ありがとうございます。前回からの継続審議ということで、モサプリドでございます。馬の便秘症に適用される消化管運動促進薬ということですが。

審議のポイントは、前回マウスの発がん性試験の肝細胞変性巣と肝臓腫瘍、その LOAEL か NOAEL かによって ADI の設定に係るというポイントと、あとは ADI を設定する上で、実際にイヌの試験が前回のときになかったということで、安全係数の追加をどうするかというところが継続審議となっていたかと思っております。お手元に本日はイヌの 13 週間の試験があったということですので、それもみていただきながら審議を進めていきたいと思っております。

それでは、文章の追加あるいは確認ということで、9~10 ページに事務局から修正が出ていますが、このあたりはこれでよいでしょうか。問題なければ、この修文で進めていきたいと思っております。

ラットにおいては、この剤は雌のほうでより長く体内に残り、影響を与えるというのが一つの特徴かと思っております。

22 ページの亜急性毒性試験、ラットのところです。ここで 23 ページの 8 行目、肝臓及び腎尿管にみられた褐色色素はリポフスチン様物質であったということで、実際にこれは承認申請資料にも記載されていることですが、この剤があちこちに色素沈着するという意味で、ここに明記しておいたほうがよいだろうということで提案されています。これに関しても問題はな

いと思います。

続きまして、24 ページのラットの 26 週間、亜急性毒性試験のところ、25 ページの表 25 に載っています。雌の 10 mg/kg 体重/日以上肝細胞腫大が 14 例中 2 例、これに関する修文を 24 ページの 23～26 行のあたりにしていただいています。毒性病変としてみなしたということです。これも前回審議しましたので、これでよいかと思えます。

あとは肉眼所見については削除ということで進めてきました。もちろんケース・バイ・ケースによって採用しないといけない所見もあると思いますが、今回のケースは削除されているということです。このあたりも問題はないかと思えます。

さて、継続審議でありました、26 ページのマウスの 92 週間発がん性試験のところ、これに関しましては、一番わかりやすいのが 27 ページの表 27、表 28 です。10 mg/kg 体重/日の雄、30 mg/kg 体重/日の雄のところに肝臓の変異細胞巣があった。50 例中 3 例と 50 例中 2 例ということです。これに関しまして、有意差はないということ。逆に対照群の発生が全然ないということで、この 2 例であっても 3 例であっても目立つということです。

その一方で 100 mg/kg 体重/日のところに関しましては、50 例中 5 例、これに関しては有意差がつくということです。ここに関しまして、吉田先生のほうからは、申請者からは、対照群の肝細胞変性巣が背景データとして全くないという資料が提示されているが、少なくともそこまでの所見ではなくて、特に対照群であってもみる場合がありますという御意見かと思えます。私のほうも吉田先生は御経験が深いので、そういう御意見が出るかなと思っていました。

実際にそういう御意見ですので、私も採用するとすれば、有意差がついた 100 mg/kg 体重/日の雄のみの肝細胞変異巣、この所見だけでよいかと思えますが、ここに関しまして、小川先生、何か御意見がありましたら、お願いいたします。

○小川専門委員 こちらで結構だと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

三森先生、何か御意見をいただければと思います。

○三森委員 この CRO ではみた事がないとのことですが、ICR マウスですので、この明細胞巣は発生します。ですから、100 mg/kg 体重/日より下の群での頻度くらいでは、背景の発生頻度の中に入れていいということではないでしょうか。最高用量だけということで、事務局の提案でよろしいと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。

100 mg/kg 体重/日の肝細胞変異巣、有意差がついたということで、このみ採用するという進めていきたいと思えます。また、この 100 mg/kg 体重/日に関しましては、前後しますが、26 ページの 25～27 行、この群での肝臓腫瘍、これに関しては投与の影響と考えたという文章が前回の審議にも載っていますが、これを踏まえて 100 mg/kg 体重/日のところでは肝細胞変異巣を毒性所見として採用したいと思えます。ということで、このマウスの発がん性試験に関しましては、NOAEL が雄 10 mg/kg 体重/日になるということで進めていきたいと思えます。

○前田上席評価調整官 この肝臓変異細胞巣という用語ですが、座長の御指摘のメモですと、変異肝細胞巣という用語が使われているのですが、農薬ですと変異肝細胞巣という言葉が使われているのですが、こちらはどちらがよろしいでしょうか。

○山手座長 私は変異肝細胞巣のほうがより一般的かと思いますが、肝臓変異細胞巣でも意味としては通じるとは思いますが、修正してよいのでしたら変異肝細胞巣のほうが私はよいかと思いますが、いかがでしょうか。

小川先生、どちらのほうが一般的に使われますか。

○小川専門委員 私自身も普通は変異肝細胞巣と言いますが、ほかのところとの整合性で使いやすいほうで、特に私自身はこだわりはないです。

○三森委員 事務局では何と言いますか。

○前田上席評価調整官 変異肝細胞巣です。

○三森委員 “altered hepatocellular foci”ですので、変異肝細胞巣のほうがよいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。それでは、同じ所見を表していると思いますので、変異肝細胞巣ということでよろしくお願いいたします。

この試験に関しましては、後の試験も絡んできますが、小川先生のほうからフェノバルビタールとの作用機序の記載について御指摘いただいていた。27 ページの 2～5 行目、ここを削除して、後の食品健康影響評価あたりに記載するとなっていますが、これでよいでしょうか。

○三森委員 私もそのプロモーションのことはここで書くべきではないと思うのです。その下の性差について、CYP2B 分子種のことをここで書いていますが、CYP2B 分子種の誘導は 92 週間の発がん性試験の試験結果に載っているのでしょうか。

○山手座長 載っていないと思います。

○三森委員 これも載っていなければ、ここで書くことについては、何を根拠にしたかがわからないではないでしょうか。

○福永評価専門官 この試験において肝臓の薬物代謝試験の含量を測定しています。

○三森委員 これは 90 週間の発がん性試験でみているのですね。

○福永評価専門官 はい。39 ページに③マウスとして記載させていただいております。この試験で肝薬物代謝酵素の含量あるいは活性、こういったものについては測定を行っています。

○三森委員 その他の試験ですが、これはもとは発がん性試験から記載しているということですか。ということは、発がん性試験の中にこの言葉が載っているわけですね。

○福永評価専門官 はい。

○三森委員 わかりました。それと、その下の 13 行目「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会」ですが、閾値があるということはここでいつも言っていましたか。食品健康影響評価のところでも総合的に評価するのではなかったかなと思ったのですが、違いますか。ここはあくまでも肝臓腫瘍が増えたということと、あとは非発がん用量の無毒性量は 10 mg/kg 体重/日というだけで終わっていたのではないかと思ったのですが、違いましたか。

○福永評価専門官 ケース・バイ・ケースな感じがありますので、そういう形で整理させてい

ただくということで問題はないと思います。

○三森委員 最終的に食品健康影響評価でその辺のディスカッションがされているから、ここで記載しなくてもよいと思います。

○福永評価専門官 わかりました。

○山手座長 ありがとうございます。確かに食品健康影響評価のところに記載がありますし、同じことが繰り返されて記載されているというのもあると思いますので、従来の評価書もみていただいて、なければ削除という形で進めていきたいと思います。

そのほかに、このマウスの発がん性試験に関しまして、御意見あるいは審議すべきことがあれば、御提案をお願いしたいと思います。

○能美専門委員 言葉だけですが、27 ページの 14～15 行目「遺伝毒性を示さない機序」という言葉がここだけでなく、ほかでも使われているのですが、物質が遺伝毒性を示すということはあるのですが、機序が遺伝毒性を示すということはない。例えば「非遺伝毒性機序によるものと考え」とか、あるいは「遺伝毒性を介さない機序によるもの」という言い方にされたほうがよいかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。ここの記載ぶりは削除する形になると思います。それで食品健康影響評価のところで、今、御指摘いただきました文言を修正するという形で、事務局、よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 ありがとうございます。

○山手座長 それでは、28 ページのラットの 104 週間発がん性試験です。ここでは肝臓の重量の増加傾向を取るか取らないかということで、肝臓には組織学的な変化を含めて所見があるということで、取るのがよいでしょうということで、松尾先生と私のほうから、残しておくのがよいということを提案していただいています。これはこれでよいかと思います。

これも 29 ページのところに CYP の話とか載っていますので、ここは削除するというです。まとめて後のほうに記載する。先ほどのマウスの場合は、ここで検査されているから記載を残すということですね。

○福永評価専門官 ラットにつきましても、この試験で測定されております。

○山手座長 わかりました。それでは、これも実際に発がん性試験でされているので残すということですね。

このラットの発がん性試験に関しましては、雌の肝臓の腫瘍が最高用量の 30 mg/kg 体重/日で増加したということ。雄の甲状腺腫瘍が 100 mg/kg 体重/日で増加したということ。これは前回審議していただいていると思いますが、このラットの試験に関しまして、記載されている内容あるいは成績について、再度御意見あるいはコメント等がありましたら、御提案いただきたいと思います。お願いいたします。

○三森委員 今ラットの発がん性試験ですが、29 ページの 31 行目から性差の話がここにも載っていますが、テストステロンが関与する血中 TSH 濃度及び甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) の反応性が雌より雄のほうが高い。これも報告書に書いてありますか。

○福永評価専門官 はい。これは資料に基づいて記載をしております。

○三森委員 テストステロンが関与するとのことですが、どこにその根拠があるのですか。

○福永評価専門官 プロナミド散の提出資料：1/2 と表紙に書いてあるものになります。概要というタグがついていまして、その 202 ページになります。202 ページの（7）の甲状腺ろ胞上皮腫瘍発現の性差ということがございます。

○三森委員 これは発がん性試験ではないですね。

○青山専門委員 今お示しいただいた部分ですが、恐らく 202 ページの下から 10 行目あたりに、去勢ラットに放射線を照射して甲状腺腫瘍を発現させるモデルにおいて、テストステロン処置は血中 TSH 濃度の上昇と血中 T₄濃度の低下の方向に働き、血中 TSH 濃度の上昇に相関して甲状腺腫瘍の発生率が上昇するというので、引用が 27 というので、これはこの試験の中で実施したことではなくて、考察として別の論文を引用しているわけです。

そうすると、三森先生の御質問で、この試験の中で実施したデータですかということ、この試験の中のデータに基づいているものではないので、ここに書くのであれば、何か引用文献がないと、この試験でそういうことを証明したように誤解されるおそれはある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。確かに御指摘のとおり、この試験ではないので、これは 39 ページの甲状腺機能に対する影響、このあたりの 1 か 2 に分けて記載するほうがよいのかなと思いますが、いかがでしょうか。

○三森委員 39 ページをみると、テストステロンに関係なく、ネガティブフィードバックがかかるデータが載っているわけです。モサプリドを投与すれば、こういうことが起こるわけですから、テストステロンの話をしなくてもよいと思います。

○山手座長 ただ、これは甲状腺腫瘍の性差をみたいというような試験みたいです。そういう意味で私が思ったのは、39 ページの（3）の甲状腺機能に対する影響を 1 として、甲状腺腫瘍の発生を 2 として、甲状腺腫瘍に与える性差という形で分けておくという方法もあるかなと思いましたが、いかがでしょうか。

○三森委員 去勢ラットを使って実施した実験であって、モサプリドと一切関係ない話だと思うのですが、いかがでしょうか。

○山添委員 甲状腺ホルモンはラットの場合、もともとから代謝系に性差があります。T₃のサルフェーションは成長ホルモンディペンデントで雄のほうがはるかに高く、雌は低いので、もともと雄のほうが消失しやすいです。だから、別にテストステロンは遠くはグロースホルモンのインプリンティングに効いてくるから、インプリンティングとして雄型には聞いてきますが、ここでの部分には余り関係がないと思います。

○山手座長 ありがとうございます。甲状腺腫瘍の誘発性に対する性差は、テストステロンに関する考察が承認申請書資料にはなされていますが、これは記載する必要がないでしょうという御意見ですが、小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 おっしゃるように、放射線によるモデルでは、こういうことが言えるという

ことはあるかもしれないですが、今回は、肝臓に対する影響から来ているということなので、全く機序が違う可能性もあります。ここに記載すると混同するといけないと思うので、事実だけ述べるような形のほうがよろしいかと思います。

○山手座長 それでは、事務局、29 ページの 31～34 行を少し検討していただいて、テストステロンという言葉があると、より混乱してしまうということですので、この剤によって甲状腺腫瘍が発生した。それは後のほうのメカニズム試験でネガティブフィードバックだということ。それがわかるような形での記載を検討していただいて、座長預かりという形で進めさせていただければと思いますが、いかがでしょうか。

○福永評価専門官 そうすると並びから、肝臓腫瘍のほうも性差についてはどうでしょうか。マウスのほうも同じように性差を述べさせていただいておりますが。

○山手座長 肝臓腫瘍はこの薬剤が雌のほうでよく長く残留するというので、山添先生、いかがでしょうか。肝臓腫瘍に関しては確かに性差があります。

○山添委員 マウスは腫瘍もきれいに発現していますね。ラットの場合はそんなに。

○山手座長 ラットの雌で肝臓腫瘍が発現しています。

○山添委員 ラットの場合は、この薬物は実は CYP3A で代謝をされますので、雄のほうが代謝能が高く、雌のほうが遅いのでばく露が長くなるというのはよいと思います。一つは、そのばく露は雌のほうが高いので、毒性影響は出やすいというのはよいのですが、もう一つは、いわゆるフェノバルビタール型のプロモーションがどちらで出やすいかという話になってきます。そうすると、一般にラットの場合はフェノバルビタール型のプロモーションは雌ではなくて、雄のほうが出やすいです。こここのところで無理やり PROD の上昇比が高いからといって、雌のことを言っていますが、絶対値は雄のほうが高いです。かなり強引にこういうストーリーを作っているきらいがあるので、我々は慎重に表現をしたほうがよいのかなと思います。

○山手座長 一つ議論ですが、30 ページのラットの肝臓の腫瘍が雌のほうで有意差がついたということに関しては、今、言われた代謝が性差で違うということで、これは残しておいたほうがよいという御意見ですね。その一方で、甲状腺を含めたテストステロンの記述は、この剤の作用からすると的外れな記述になりますよ、という御意見ですね。

○山添委員 そうです。

○山手座長 ラットの肝臓腫瘍の発生の性差については残しておき、テストステロン云々のところは削除という形で進めたいと思います。そのほうがすっきりすると私も思います。事務局のほうはよいでしょうか。検討していただけますか。

○関口課長補佐 はい。

○山手座長 お願いいたします。

○前田上席評価調整官 先ほどの肝臓のほうの話ですが、29 ページの 17～18 行目の「性差はこれにより生じたものと考えられた」と、ここの表現はどうでしょうか。残したほうがよろしいでしょうか。

○山手座長 これは実際にこの試験で実施したということですので、これは残しておくという

ことでよいと思います。先ほど三森先生から言われて、マウスとラットで同じく実施しているということで、残す形でお願いしたいと思います。

○山添委員 私も頭がクリアではないのですが、マウスのところで先ほどプロモーションのことと関連でマウスの腫瘍のことを議論して、雄のほうが発現しているのは、ということになっていましたね。ただ、ここも結局マウスの場合、これは代謝のデータがないのでよくわからないのですが、ラットと違って結構、雄のほうが代謝が遅いですね。

だから、基本的にはばく露のレベルがかなり違うからと言った方が本当はすっきりはするのですが、プロモーションを片一方で採用して、ラットの場合は矛盾しているからといって削除してしまうと、後々にどういうストーリーにしたらよいのかを考えないと難しいです。少し整理しないといけないかもしれません。

○山手座長 ただ、マウスの場合には性差についても、そういう代謝酵素を調べていないですね。そういう意味では書きづらいかなと思うのと、肝臓腫瘍の発現ということから言えば、ラットでの発現は余りもともと自然発生ではないです。一方、マウスに関して言えば、雄は自然発生でやたらと発現する。そういう意味では、余り代謝云々というよりも自然発生で出てくるものが何か助長されたような見方のほうが、メカニズムにはなりません、よいのかなと気が私はいたします。ですから、マウスの肝臓腫瘍の性差ということは、余り議論をしておかないほうがよいかなと思いますが、いかがでしょうか。

○山添委員 私もそのほうがよいと思います。ただ、27 ページの 8～10 行目にかけて、ここで性差の議論をしています。これが必要なのかどうかということです。

○三森委員 事務局に聞きます。27 ページの 8 行目に「肝臓薬物代謝酵素 CYP2B 分子種の誘導指標である 7-PROD の活性の上昇比が、雌より雄の方で明らかに高かった」、これは事実ですね。

○福永評価専門官 はい。

○三森委員 これは先ほどの後ろのページに載っている内容ですね。その後の 27 ページの 10 行目「性差はこれらにより生じたものと考えられた」というところはここで言わないほうがよいのではないのでしょうか。最後の総合考察でディスカッションするほうがよいのではないのでしょうか。今の山添先生のお話を聞いていると、もともと雄マウスに多いわけですから、これだけの話ではないと思います。

○山手座長 ありがとうございます。確かに自然発生が多いということも考慮すると、性差がこれによるというだけでは片づけられないと思いますので、10 行目のところの一文は削除という形で。

○福永評価専門官 薬物代謝酵素をその他の試験ということで区分けしていますので、性差に関しましても後ろの考察で全てまとめる。発生頻度等の事実のみを各試験だけにして、性差に関するコメントも全て後ろに持っていくという形でいかがでしょうか。

○山手座長 よいのでしょうか。そういう形で一度文章を検討していただいて、前後の関係をみながら、座長預かりという形でみてみたいと思いますので、よろしく願いいたします。

少し議論が長くなりましたが、ラットの発がん性試験、ここまですつきまして、何かさらなるコメント、あるいは審議すべきことがあれば、御提案願いたいと思います。

マウスとラットの発がん性試験に関しましては、事務局で今の議論を踏まえて少し整理をしていただいて、もう一度関係する先生方、又は私のほうにみせていただければと思いますので、よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 わかりました。

○山手座長 それでは、31 ページからの生殖発生毒性試験に関しましては、青山先生から兎動物の修正が来ていますが、これは何か追加コメントなどはありますか。

○青山専門委員 用語についてはこれで結構ですが、申しわけありません。今ここに来て、ちょっと矛盾があるかなと思って気がついたところがありますので、32 ページの前半部分ですが、よろしいでしょうか。

まず、6～7 行目にかけて、「300 mg/kg 体重/日投与群で対照群と比較して黄体数及び着床数の減少がみられたが、着床率及び胎児 (F₂) の着床後死亡率に影響はなかったことから、生殖能力に問題はないと考えられた」。

つまり、300mg/kg 体重/日は黄体数も着床数もやや低かったが、これは偶発だと判断したと読めますし、私はそう読んでいたのですが、13 行目に来て NOAEL の根拠を話すところで、黄体数及び着床数の減少がみられたことから 30mg/kg 体重/日を NOAEL にしたというので、どちらに取っているのかというのが混乱します。私は上のとおりでよいと思いますので、NOAEL の根拠から「黄体数及び着床数の減少」を抜いていただければよろしいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○山手座長 では、そういうことで、事務局はよろしく願いいたします。

○福永評価専門官 はい。

○山手座長 そのほか、生殖発生毒性試験について、何か追加の御意見等はないでしょうか。なければ進めさせていただきます。

薬理学試験については、前回審議をしています。

37 ページからの「9. その他の毒性試験」のあたりも審議をしています。このあたりは先ほどの薬物代謝のところをうまく組み入れていただきたいと思いますので、修文、追加をよろしく願いいたします。

続きまして、食品健康影響評価に入る前に、今日配布されました机上配布資料の 13 週間亜急性毒性試験のイヌの試験です。これに関しまして、御意見あるいは審議すべきことがあれば、提案していただきたいと思います。

50 mg/kg 体重/日以上のところ毒性所見が表れているということです。この中で肝臓重量増加というのがありますが、今日見せていただいた評価書資料は、絶対重量なのか相対重量なのかはわかりませんが、肝臓に関してはほかの試験で組織変化が出ていますので、肝臓重量増加ですが、残しておくのがよいかと私は思います。ただ、組織学的な変化はないということです。

小川先生、今日提出されましたイヌの試験で、急ですが、何か御意見があれば、お願いいたします。

○小川専門委員 雄の 50mg/kg 体重/日以上のところは摂餌量の減少が括弧して 50mg/kg 体重/日のみということですが、資料をみせていただくと 4 例中 1 例のみということで、それが 1～4 週の時点でみられているということです。200 mg/kg 体重/日の雄のところにもないということですので、雄の所見として載せなくてもよろしいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○山手座長 50 mg/kg 体重/日のみで、しかも初期一過性のようで例数も少ないということで、削除をお願いします。

○小川専門委員 17 行目ですが、1 例については回復性がほとんどなかったということを言っているのですが、その上の 11 行目のところで、200 mg/kg 体重/日の投与量で雌雄に 1 例ずつ血小板の増加がみられたが、これは毒性学的な意義はないと言っています。

「毒性学的な意義はないけれども、回復性はない例があった」というのは、矛盾したような感じがするので、確かに 1 例ずつということですが、むしろ影響として残すほうが回復性がなかったということと整合性があるのか、あるいはもう回復性については触れる必要がないほどのわずかな変化なのかというのは、数字自体が確認できていないので、どれくらいの変化なのかということがわからないのですが、このままの形で残すのは矛盾したような感じがするのではないかと思います。

○山手座長 これは先ほど事務局も、この血小板については申請者も毒性でないというコメントをつけているということですので、この 11～13 行の記載ぶりと回復のところの血小板については削除という形で、ただ、ALP については回復性があったということで、これは残すということで、少し文言を検討していただけますか。

これは今日出てきたばかりで、一部についてはしっかりみないといけないのかなと思います。50 mg/kg 体重/日以上での毒性所見については、表に記載されている内容でよいと思いますので、一度これも文章を検討していただいて、もう一度関係する先生方に御提示いただければと思います。

そのほかに御意見はいかがでしょうか。それでは、ないようでしたら、食品健康影響評価のところに入っていきたいと思います。

まず、亜急性毒性試験に関しましては、先ほどの机上配布の裏面の亜急性毒性試験の記載を提示されています。これに関しては 10 mg/kg 体重/日が NOEL ということで。

続きまして、慢性毒性/発がん性に関しましては、もとの資料 1 の 41 ページの記載になります。ここは小川先生のフェノバルビタールの表現も含めて、42 ページの中ごろあたりに記載されています。また、先ほど性差に関する CYP の記載も 1～6 行目あたりに記載されていますが、このあたりで御意見がありましたら、お願いいたします。

小川先生、お願いします。

○小川専門委員 もちろん性差もあって、この剤自体がフェノバルビタールに類似した機序で

肝毒性及び甲状腺への影響があることは否定するものではないのですが、別の試験では、リポフスチンがかなり発現してくるということで、消耗色素が発現してくるような反応も一部でみられているという可能性がこの文章の中には含まれないという状況ですので、モサプリドクエン酸塩には少なくとも一部はフェノバルビタールに類似した機序によるプロモーション作用があるということは言えると思うのですが、ほかの機序もある可能性を残すような形にしないと、言い過ぎではないかと思えます。一部なのか、主にはこの機序であるという言い方なのか、その辺の記載ぶりにしないと、片方に寄り過ぎているのではないかと思えます。

○山手座長 リポフスチンの色素沈着との関連では、どのあたりにどのような文言を入れるのが適切であるということか、少し提案していただければわかりやすいです。

○小川専門委員 もし入れるとしたら、42 ページの 5~6 行目で「モサプリドクエン酸塩には発がんプロモーション作用があると考えられた」の前というか、モサプリドクエン酸塩には少なくとも一部には本機序による発がんプロモーション作用があると考えられた。済みません、リポフスチンが増えるのはどういう機序というのがありますか。

○山手座長 酸化ストレスみたいなものが増えていると思えます。

○小川専門委員 それも考慮する必要があるような記載はなくてもよろしいでしょうか。

○山手座長 山添先生、お願いします。

○山添委員 今のところは、1~6 行は書き過ぎの感があるので、みんな抵抗感があるのだと思います。例えば、1 行目から「いずれの動物種でみられた肝細胞腫瘍（腺腫+癌）の発生頻度の増加の性差については、CYP2B 分子種の誘導指標である 7-PROD 活性の上昇比からフェノバルビタール型プロモーションとの関連が示唆された」くらいではないかと思えます。

これは胆汁うっ滞が結構起きているところがあって、それでリン脂質とトリグリセリドがいろいろなところで上がっています。それと、この薬物自身がアセチルコリン様作用があって、胆道に関してはムスカリン様の M3 の受容体があるので、それがあると収縮がかかるのです。そうすると、もともと胆道系の排泄のキャパシティが下がってしまう。そのために胆汁酸が戻ってきたときに管内でたまってしまうと、さっきのリポフスチンや、脂質過酸化など、そういうのが起こりやすいという機序も十分考えられます。

これは想像をたくましくしていますので、私は今まで言わなかったのですが、そういう機序もある上で考えておかないと、今までの生化学データや所見などが合わないと思えます。これは私の言っているのは想像だけのことですが、小川先生に考えていただいて、ほかの機序もさりとどこかに入れていただくとありがたいと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。今、山添先生のほうから御提案いただいた文章、最終的には明確に記載するものではなくて、示唆されたというような表現を用いるということと、もう一つは、それ以外の機序もありそうだというような記載ですね。今すぐに私もどういう文章がいいのかは出てきませんが、ここはもう一度検討していただいて、小川先生なり、私のほうにも見せていただければ、座長預かりということで進めていきたいと思えます。

○福永評価専門官 色素沈着については、発がん性の長期の試験ではみられてはいないので

が、亜急性でみられた色素沈着について触れる形で、この発がん性のところで述べるということでもよろしいでしょうか。

○山手座長 私は、色素沈着という言葉は入れないほうがよいかなと思っています。これ以外の作用もあるような感じの記載ですね。これだけではないですよ、というような示唆された。先生が言われたのは、そういうことですね。

○山添委員 そうです。

○山手座長 スペキュレーションをやれば、幾らでも考えられるのですが、先ほど最後に、示唆されたという言葉が使われて、そこに包括できるかなと思います。リポフスチン沈着という言葉はここには入れておかないほうがよいかなと思います。余りにも飛躍し過ぎるところもあるかなと思います。そこを含めて、もう一度大変な作業ですが、事務局で考えていただいて、提案していただければ検討できると思いますので、お願いいたします。

小川先生、それでよいでしょうか。

○小川専門委員 長期の実験のところにあるわけではないので、ただ、肝臓の他腎臓にもみられたということだと思いますので、そういった機序による毒性影響の可能性なども含めて、示唆されたというような形で記載していただければ、よろしいかなと思います。

○山手座長 ありがとうございます。事務局、よろしくお願いいたします。

8~17 行のあたりと、遺伝毒性の先生方には 18~19 行のあたりもそうですが、御意見をいただきたいと思います。

三森先生、お願いします。

○三森委員 42 ページの 9 行目のテストステロン関与、これは削除していただいて、39 ページの 17 行目から甲状腺機能に対する影響についてのラットの試験が実施されていますので、これでは UDPGT 活性が上昇しているということが明らかに証明されています。このことと、40 ページの 2 行目から、ネガティブフィードバックのメカニズムが知られているというのは入れて、このようなことが関与してモサプリドで甲状腺腫瘍が誘発された可能性がある。そういう文章に入れ替えたらいいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。先ほどの議論から続きますが、テストステロンが関与するというような性差があるような記述は削除して、本当にシンプルに UDPGT が誘導されたことによるネガティブフィードバック、そういう表現を簡単にするのがよいのではないかなという御意見だと思うのですが、いかがでしょうか。

小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 事実として、この実験においてはみられておりますので、UDPGT を誘導していることから示唆される所見として書いたほうがよろしいかなと思います。

○山手座長 では、事務局はよいでしょうか。

○福永評価専門官 作成させていただきます。

○山手座長 この前に審議した剤のようなシンプルな形でよいかなと思いますので、よろしくお願いいたします。

18～19 行のあたり、遺伝毒性で御意見があれば、お願いします。能美先生。

○能美専門委員 18 行目から段落分けになっているのですが、もう少し簡単に、例えば、18 行目の「なお、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ことから」ということで下に飛んで、「これらの腫瘍の発現は非遺伝毒性機序によるものと考えられた」という形にされては、と思います。閾値云々というのはもう少し後のところで考えられることだと思いますので、あとプロモーション作用云々はまた別途かなと思いますから、遺伝毒性との関係ということであれば、18～19 行目の文章と 20～21 行目を連結されて、一つの文章にされては、と思います。以上です。

○山手座長 ありがとうございます。今の御提案は事務局、よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 はい。

○山手座長 閾値というのは、後で食品健康影響評価で出てきますので、そこで生かすということで、石川さと子先生、よろしいでしょうか。

○石川さと子専門委員 はい。

○山手座長 ありがとうございます。

少し長くなりましたが、発がん性/慢性毒性試験に関しては、雄ではラットの LOAEL として 10 mg/kg 体重/日、雌で NOAEL の 3 mg/kg 体重/日ということで進めていきたいと思います。

それでは、生殖発生毒性試験に関しまして、これは青山先生のほうから事務局の御意見に対してコメントをいただいておりますが、何か追加コメントはありましたら、お願いいたします。

○青山専門委員 事務局の考えでよろしいと思いますので、このまま、おまとめいただいて大丈夫だと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価に入ります。机上配布の 2 ページを御覧いただきたいと思ます。

種々検討をしてきましたが、3 ページの 17 行の検討事項のところになります。最終的にイヌの試験があったということ。マウスの NOAEL が設定できたということ。ラットの発がん性試験、雄雌で違いはあるが、雄の LOAEL の 10 mg/kg 体重/日は、雌の NOAEL が 3 mg/kg 体重/日、雌への影響を考慮するとこのあたりでも影響はないということが考えられるだろうということが記載されています。

前回、試験をしている動物種が少ないということで、安全係数をさらに追加する必要があるかどうかという議論を少ししましたが、そのあたりがクリアできたということで、この剤に関しては通常どおり、安全係数 100、種差 10、個体差 10、ラットの雌の NOAEL である 3 mg/kg 体重/日を基準に除して、0.03 mg/kg 体重/日を ADI として設定できるのではないかとということです。いかがでしょうか。

三森先生、お願いします。

○三森委員 イヌの毒性試験のデータが出てきたということは非常によかったのですが、それは 13 週間亜急性毒性試験です。長期の毒性試験がない。それに対する補てんということ考

える必要がないのか。蓄積性がないとか、これは薬物動態のデータから考察していただければよいのかもしれませんが、蓄積性のあるような毒性ではないことを記載して、十分慢性毒性まで担保できるという文章があったほうがよいのかなと思うのですが、いかがでしょうか。御議論を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。これは代謝試験のところではイヌを使っている試験があります。割と早急に代謝されるという理解をしているのですが、16、17ページのあたりになるのでしょうか。このあたりを事務局で少し検討していただいて、代謝や残留性は高くないという表現がよいのか、速やかに代謝されるという表現がよいのか。もちろんマウスでは雌雄差はあるのですが、イヌではないということですね。そこら辺の文章を一文つけ加えた形で、食品健康影響評価の記載をもう一度検討していただきたいと思います。

そのほかに ADI 設定において、何か御意見等をいただきたいと思います。

それでは、ないようでしたら、一点は食品健康影響評価の文言を先ほどの議論に基づいて検討していただくということと、最終的に ADI は 0.03 mg/kg 体重/日で設定したいと思いますが、いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山手座長 それでは、ないようでしたら、モサプリドクエン酸塩の ADI は、ラットの発がん性試験の雌で得られた 3 mg/kg 体重/日に基づいて、安全係数 100 を除した 0.03 mg/kg 体重/日としたいと思います。

事務局、続いてよろしくお願ひいたします。

○福永評価専門官 修文が結構ございますので、事務局で整理しまして、改めて御相談をさせていただきます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、続きまして、資料の説明をよろしくお願ひいたします。

○関口課長補佐 それでは、モサプリドの ADI が設定されましたので、製剤の御審議をお願いしたいと思います。お配りしております資料 2、クエン酸モサプリドを有効成分とする馬の強制経口投与剤（プロナミド散 1%）の評価書（案）でございます。

4 ページ「I. 評価対象動物用医薬品の概要」でございます。

本剤の主剤につきましては、モサプリドクエン酸塩水和物で、本製剤 100 g 中に 1.059 g を含有しているものでございます。

効能・効果は、馬の便秘症における消化管運動機能低下の改善でございます。

用法・用量は、体重 1 kg 当たりモサプリドクエン酸塩として、1 日 1 回 1.0～2.0 mg を 1～3 日間強制経口投与するものでございます。

添加剤につきましては、賦形剤として D-マンニトール、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムと形質無水ケイ酸が使用されております。

開発の経緯がございますが、こちらにつきましては先ほどの成分の評価書（案）の内容と同じでございますが、5 ページの 9 行目から、製剤の対象の疾病でございます、馬の便秘症に関

しまして、若干の記載を追加させていただいております。

6 ページ「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」でございます。

「1. ヒトに対する安全性」で、本剤の主剤のモサプリドクエン酸塩水和物につきましては、ヒト用医薬品ということで既に承認され、使用されているものでございます。動物用ですが、イヌ用の製剤が既に承認されておりますが、食用の動物の適用は今回初めてでございますので、海外等でも評価がされていないことを記載させていただいております。今回 0.03 mg/kg 体重/日という ADI が設定された旨をこちらに記載させていただきたいと考えております。

添加剤で使用されております成分につきましては、いずれも食品添加物として使用されているものということでございます。いずれも JECFA におきまして、ADI を特定しない、または制限しない物質という取り扱いをされているというものでございまして、局方に収載されている医薬原料でもございます。

以上のことから、本製剤に含まれる添加剤につきましては、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられるとまとめております。

7 ページ「2. 残留試験」でございます。こちらは成分の評価書（案）の残留試験に記載しているものと同じ内容でございます。親化合物と代謝物 M-1 について測定しておりますが、親化合物につきましては、投与 5 日後まで肝臓から検出されております。

8 ページの 19 行目から「3. 馬に対する安全性」でございます。これは実験室内で馬に高用量あるいは常用量の量を投与した場合の所見をみたものでございます。

9 ページの 8 行目から、実際の野外の馬に使用した臨床試験ということで記載しております。これらの安全性試験あるいは臨床試験におきましては、馬にこちらの製剤の投与に起因するような異常な所見はみられないということでございます。

最後に 10 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。本製剤の主剤であるモサプリドクエン酸塩水和物はヒト用医薬品として使用されておまして、今般、ADI として 0.03 mg/kg 体重/日が設定されたとしております。

添加剤につきましては、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられるとしております。

残留試験におきましては、モサプリドクエン酸塩は最終投与 5 日後でも肝臓のみで検出されておまして、代謝物 M-1 は最終投与 3 日後に全例が定量限界未満となったと記載しております。また、安全性試験及び臨床試験でも安全性に係る所見は認められなかったとしております。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、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考えられるとしております。

この結論につきましては、山手先生、渡邊先生から、特段のコメントはなしという御意見をいただいているところでございます。

以上でございます。御審議のほど、よろしく願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

クエン酸モサプリドの製剤であるプロナミド散1%の評価書(案)について御説明いただきました。各専門委員の先生から特段御意見はいただいていませんが、6ページのところで1つは添加剤ですね。これに関しては既にJECFAにおいてもADIは設定しないものであるという記載がなされております。実際に添加剤としても使用されているというものです。

そのほか、残留試験、馬に対する安全性試験、食品健康影響評価の前の9ページまで、何か御意見、御審議すべきことがあれば、御提案願いたいと思います。

それでは、ないようでしたら、10ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」です。これは主剤であるモサプリドクエン酸塩、先ほどADIを0.03 mg/kg 体重/日と設定いたしました。それを加えていただき、添加剤に関する情報、本製剤の安全性試験、臨床試験においても安全性に係る所見はなかったということ。

最終的に13行以降になりますが、本製剤が適切に使用される限りにおいては、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考えられるということです。

これに関しまして、御意見あるいは何か審議すべきことがあれば、御提案願いたいと思います。ないでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山手座長 それでは、ないようですので、このような形でプロナミド散1%については審議を終わりたいと思います。ありがとうございました。

○関口課長補佐 こちらにつきましても、成分の評価に合わせまして、食品安全委員会に報告させていただきたいと思います。また、意見・情報の募集を行いまして、意見等がございましたら、事務局のほうで整理をさせていただきます。必要に応じて、こちらのほうに御相談させていただきますので、よろしく願いいたします。ありがとうございました。

○山手座長 もう時間が来ているのですが、大変申しわけありません。少し時間をいただいて、議事(2)を事務局から御説明願いたいと思います。簡潔に説明していただければ、10分くらいで終わりますかね。どうでしょうか。

○関口課長補佐 手短に説明させていただきます。資料をまだ配っておりませんでしたので、至急配らせていただきます。申しわけございません。

○山手座長 大変申しわけありません。これも動物用医薬品のほうで審議しないといけない項目になりますので、概略だけ事務局から説明させていただきます。

それでは、よろしく願いいたします。

○関口課長補佐 机上配布資料3としてお配りしております。「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)」でございます。

こちらにつきましては、前回、農林水産省から使用制限期間が設定されております既承認のワクチンの添加剤等の成分につきまして、食品健康影響評価の要請が来ているという説明をさせていただきました。従来、アジュバント等を含有した動物用ワクチンでは、注射部位でのアジュバント等の消長を顕微鏡等でみて、それが消えるまでの期間をと畜場等への出荷にかかる使用制限期間として設定する方法から、個別の添加剤の成分の安全性を勘案した評価に変更す

るということで、その考えの変更につきましては、食品安全委員会で御了承をいただいたという説明をさせていただきました。

こちらの資料は、今後これら使用制限期間が設定されているワクチンの個別の添加剤成分について評価していく上で、その進め方ということでまとめさせていただいたものでございます。前回は簡単に御説明をさせていただいておりますが、前回と変更した内容等がございますので、それも併せて御説明させていただきます。前回説明しましたが、例えば、食品として通常摂取されている成分。添加物として使用されているようなもので、含有量が添加物の摂取量を上回らないようなもの。あるいは ADI、MRL の設定が不要とされているもの。ADI が設定されているが、ワクチン中の含有量がそれよりも量を上回らないようなもの。これらにつきましては、ほぼ問題なく安全なものということで判断できるのではないかと考えております。

それらの中で前回なかったものとして、食品の考え方でございます。食品につきましては、日本食品標準成分表に掲載されております食品、これを対象に食品として分類していったらどうかと考えているところでございます。その他、この成分表の食品の個別の成分と考えられる成分については、①の食品のカテゴリーに入れてよいかということで、個別に検討していきたいと考えております。

②の食品添加物でございます。こちらにつきましては、食品衛生法に基づきまして使用されている食品添加物を対象とすることと考えております。ただ、天然香料等、用途に制限があるものについては、こちらに含めていかどうかということについて、個別に検討していきたいと考えております。

ADI を超えるものについては、③以降で検討することとしております。

海外で食品添加物として使用されているものにつきましては、こちらのカテゴリーに入れられるかどうかというものにつきましても、個別に検討させていただきたいと考えております。

③の ADI、MRL の設定が不要とされているものでございます。こちらにつきましては、日本で ADI の設定が不要とされているものと評価されたもの。あるいは MRL が不要とされている、いわゆるポジティブリストの対象外物質のようなものが該当するというのを考えております。JECFA 等で ADI が設定しない、あるいは制限しないものと評価されているもの、海外、主に EU で MRL 設定不要とされているような成分についても、これに含めるかどうかということにつきましては、個別に検討していきたいと考えております。

④の ADI が設定されているもので、それを上回らないようなものでございます。これは食品安全委員会によって評価された ADI を上回らないようなものについて対象とすることを考えております。なお、日本の評価であります、食品安全委員会ができる前に既に ADI ができているもの。これについても同等に扱っていかどうかについては、個別に検討させていただきたいと思っております。

また、日本以外の評価に基づく ADI につきましても、同様に扱うかどうかについて、個別に検討させていただきたいと思っております。

これらに入らない⑤に分類されるようなものにつきましては、①～④のカテゴリーに入れる

ことが可能かについても改めて検討をしていくということで、こちらは、ワクチンの添加剤の含有量が微量であること、あるいは接種直後の注射部位を人が反復継続して摂取するとは考えにくいことも考慮しつつ評価をしてはどうかということを検討しております。

こちらのものにつきまして、評価手順 2 ということで、⑤に当たるもので上の①～④に入らないものにつきましては、個別のデータをもとに評価を行っていくことを考えております。こちらにつきましては、評価に必要なデータがないものについてはどうするかということも検討していく必要があると考えております。

この評価の結果、ヒトの健康影響は無視できるということで、右側のカテゴリーに入るようなものにつきましては、使用制限期間の設定は不要という取扱いとすることを考えております。ヒトへの健康影響が懸念されるものにつきましては、含有量の上限や使用制限期間について、別途設定していくことを考えております。

最終的には、これらの成分について、リスク管理機関とも調整の上、リスト化等も含めて検討していきたいと考えているところでございます。

現時点では、このような形で進めていきたいということで考えておりますので、何か御意見があれば、いただきたいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。今日は時間が超過していますので、特にこの内容について、コメント等をいただく予定はないのですが、持ち帰っていただいて、何かありましたらメール等で事務局にお聞き願いたいと思います。これにつきましては、今後、添加剤 97 成分の審議をこの専門調査会で行っていくこととなりますので、事務局は準備のほうをよろしく願いたいと思います。

○関口課長補佐 次回に個別の成分については御審議いただくことにしたいと思っておりますので、よろしく願いたいと思います。ありがとうございました。

○山手座長 そのほか、事務局から何かありますでしょうか。

○関口課長補佐 事務局から、今、検討している事項について簡単に御連絡をさせていただきたいと思っております。

今月から農薬専門調査会では、農薬等の申請企業を呼びまして、専門調査会に出席して、専門委員の先生方からの資料等に関する質問に回答していただくことをしております。

今後、本専門調査会におきましても、特に承認関係などの企業申請品目等を中心に、そのような申請企業の出席を求めていくことも検討していきたいと考えております。そのことにつきましても、事務局で対応案等が固まりましたら御相談させていただきたいと考えておりますので、よろしく願いたいと思います。

次回の予定につきまして、御連絡させていただきたいと思っております。次回の本専門調査会でございますが、7月25日金曜日の午後を予定しております。月末のお忙しいところをまことに申しわけございません。議題等が固まりましたら、改めまして御連絡させていただきますので、よろしく願いたいと思います。

本日は長時間ありがとうございました。

○山手座長 ありがとうございました。

それでは、本日の議事はこれで全て終了いたしました。どうもありがとうございました。終了いたします。

(了)