

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 176 回) 議事録

1. 日時 平成27年3月16日(月) 14:00～16:29

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(メトクロプラミド)に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、川治専門委員、須永専門委員、辻専門委員、
能美専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、宮田専門委員、山手専門委員、
吉田和生専門委員、吉田敏則専門委員

(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、関口課長補佐、福永評価専門官、中村係長、
津田技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成27年3月15日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「メトクロプラミド」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第176回「動物用医薬品専門調査会」を開催したいと思います。

本日は石川さと子専門委員、石川整専門委員、小川専門委員、寺岡専門委員、山崎専門委員、渡邊専門委員の6名の方が御欠席でございます。12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176回動物用医薬品専門調査

会議事次第」が配付されていますので、ご覧いただきたいと思います。

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、議事及び資料について御説明させていただきます。

本日の議事でございますが、動物用医薬品メトクロプラミドに係ります食品健康影響評価とその他でございます。

次に、資料の確認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、座席表の二枚紙。

資料1でございますが、平成27年3月13日現在のリスク管理機関からの意見聴取要請の状況と審議の状況を取りまとめた二枚紙でございます。

資料2でございますが、動物用医薬品メトクロプラミドの評価書案となっております。

参考資料ということで、メトクロプラミドの薬事資料等をまとめたものをお一人に一冊ずつお配りしております。

机上配付資料ということで、ホチキス止めの三枚紙のもの。こちらはメトクロプラミド評価書の生殖発生毒性試験の部分でございますが、青山先生からいただいたコメントに加えまして、渡邊先生からのコメントを追加したものでございます。

お配りしている資料につきましては以上でございます。資料の不足等ございませんでしょうか。

○山手座長 資料それぞれ大丈夫でしょうか。

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。

○関口課長補佐 それでは、御報告いたします。

本日の議事につい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したところ、平成15年10月20日委員会決定の2（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員の先生方はいらっしゃいません。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

御提出いただきました確認書において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（メトクロプラミド）に係る食品健康影響評価です。事務局から説明よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 資料2の3ページの審議の経緯をお願いいたします。

今回御審議いただくメトクロプラミドは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準が設定された動物用医薬品の用途があるものでございます。2013年1月に評価要請がご

ざいまして、今回初めて御審議いただくものでございます。

5 ページ、評価対象動物用医薬品の概要でございます。

用途は整胃腸剤。

有効成分の一般名、化学名、分子式、分子量、構造式は記載のとおりでございます。

使用目的及び使用状況ですが、25 行目にありますとおり、メトクロプラミドはベンズアミド置換体と言われるものでございます。

作用機序としましては、ドパミン受容体拮抗作用、セロトニン₄の受容体作動性、迷走神経及び中枢セロトニン受容体拮抗作用、それから、恐らくということでございますが、平滑筋のムスカリン受容体感受性を上げるという作用も有しており、消化器の機能的反応あるいは運動機能を改善するというものです。また、中枢性の嘔吐、末梢性の嘔吐のいずれに対しても制吐作用を示すものでございます。

欧米、日本ではヒト用医薬品として承認されております。動物用医薬品としては日本のみで承認されておまして、牛、豚の注射剤あるいは牛の経口投与剤が用いられております。

7 ページ、安全性に係る知見の概要でございます。

6 行目から薬物動態試験ということで、一つ目がマウスの試験でございます。トリチウム標識を用いた分布を用いて放射活性の分布を調べておりますが、分布が極めて速やかということから吸収が早いということが報告されているほか、脳内分布があったということで血液脳関門を通過すると考えられております。また、排泄は極めて早いとのことでございます。

17 行目からラットの試験です。

18 行目の静脈内投与の試験が二つ報告されておまして、一つ目の試験では $T_{1/2}$ が約 60 分でございます。二つ目の 23 行目からの試験では分布が調べられており、放射活性としては小腸に最も高濃度に、次いで肝臓に分布しているということですが、メトクロプラミドとしては腎臓、小腸での分布が高いということでございます。

31 行目から事務局よりということで、この二つの試験について ¹⁴C を用いているということで、測定対象についてお伺いをさせていただきました。放射活性濃度ではないかと思うのですが、確認できないので原文のまま記載しているということ。それから、単位については eq を入れましたということをお伺いしております。

これにつきましては山崎先生、宮田先生からは eq の追記は適切。記載を支持というコメントいただいております。

7 ページ 33 行目からが腹腔内投与での試験でございます。三つ報告されておまして、一つ目の試験では ¹⁴C が二酸化炭素としても呼吸器から排出されることが報告されております。

8 ページ 4 行目からが分布でございますが、肝臓、小腸などでの分布が高いということ。

9 行目からの試験では、代謝物に関してですが、尿中の代謝物に関してメトキシ基が脱メチル化された水酸化体、脱 *N*-エチル体といったものが同定されてございます。

排泄に関しまして、18 時間尿から投与量の 18% に当たる未変化のメトクロプラミドが検出されております。

15 行目からは、ウサギを用いた試験でございます。

静脈内投与での試験の結果でございますが、メトクロプラミド、酸不安定抱合体（グルクロン酸抱合体）の和に関しまして $T_{1/2}$ は 1.8 時間、投与量の約 60% が投与 24 時間後までに尿中の未変化体あるいは抱合体として排泄されるということでございます。

24 行目からは胆汁の排泄についても調べられておりまして、約 4% が胆汁中に未変化のメトクロプラミド、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体として排泄されるということでございます。

36 行目から経口投与時の結果でございます。経口投与時では約 1 時間後に C_{max} に達し、 $T_{1/2}$ は約 0.86 時間でした。

9 ページ 10 行目から、メトクロプラミドのグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体を十二指腸内投与して検討しております。硫酸抱合体につきましては胃腸管内で分解することなく吸収されて排泄されるということでございます。一方、グルクロン酸抱合体につきましては、吸収された後に硫酸抱合体あるいは未変化のメトクロプラミドの形で排泄されてくるということでございます。

26 行目からイヌを用いた薬物動態試験の結果でございます。筋肉内投与の試験でございますが、こちらはメトクロプラミド、抱合体の和としての濃度が報告されておりまして、投与 24 時間後には表 1 にございますとおり、血漿中からは検出されなくなるということでございます。パラメーターにつきましては表 2 にお示ししております。

10 ページ 4 行目から尿中代謝物について触れられておりますが、24 時間尿には尿中に 29% の遊離体、モノエチル体を含むということでございますが、そういったものが排泄されるということでございます。

11 行目が経口投与時のデータでございますが、こちらでは投与後 48 時間尿に投与量の 5.4% がメトクロプラミド、29.1% がモノエチル体として排泄されるということでございます。

25 行目から牛の薬物動態試験でございます。静脈内投与時のデータが 29 行目にありますが、投与 6~8 時間後に血中より消失するというところでございます。

30 行目から事務局よりということで、この試験につきましては総メトクロプラミドと資料では記載がありました。こちらにつきましてはメトクロプラミド以外に抱合体等を測定していると思うのですが、そこは確認できないということで原文のまま記載させていただいております。

こちらにつきましては山崎先生、宮田先生からは、この記載について支持するというコメントをいただいております。

11 ページ、こちらは、牛に筋肉内投与したときのデータでございます。こちらもメトクロプラミド、抱合体の和の濃度としてパラメーター、血漿中の濃度が報告されておりますが、投与 4~6 時間後で血漿中の濃度は検出限界未満になるとのことでございます。

16 行目から経口投与時のデータでございますが、2 用量で試験が実施されております。21 行目にありますとおり、50 mg では投与 24 時間後、250 mg では投与 48 時間後に検出限界以下となるということでございます。

26 行目から、豚に筋肉内投与したときのデータでございます。こちら総メトクロプラミド

として報告がされておりますので、これは原文のままということで先ほどと同じようにコメントをいただいております。

血漿中からの消失でございますが、投与 8 時間後までで 8 ng 検出されるといったデータが認められるということでございます。

もう一試験が 12 ページ 2 行目から報告されております。こちらメトクロプラミドと抱合体の和の濃度とパラメーター、和の濃度として血漿中の濃度の推移とパラメーターが報告されておりますが、投与 24 時間後には血漿中の濃度は検出限界未満となるということでございます。

16 行目からヒトに関するデータでございます。

静脈内投与時の $T_{1/2}$ (β 相) ですが、こちらについては 5.4 時間という報告が 19 行目のとおりでございます。筋肉内投与では代謝物に関してですが、尿中に 24.5% が遊離型として排泄される。 $T_{1/2}$ は 1.5 時間ということでございます。

13 ページには、こちらは妊婦に 3 日間筋肉内投与をしたというデータでございますが、投与の約 23% が遊離型として、59% が遊離型と結合型の和として排泄されたということでございます。こちら結合型ということで 5 行目から事務局よりというボックスで記載をさせていただいております。恐らく抱合体と考えてよいのではないかとコメントを記載させていただいております。山崎先生からは、そのとおりではないかということで御提案を支持しますというコメント。宮田先生からも、恐らく遊離型と結合型を対比で記載しているので、結合型は抱合体と考えて妥当というコメントをいただいております。そのため 2 行目から 3 行目にかけてなのですが、結合型と当初書いてありましたものを抱合体と追記をさせていただいております。

7 行目から経口投与時のデータでございます。ヒトにメトクロプラミドの糖衣錠を経口投与した場合の尿中排泄率でございますが、こちらメトクロプラミドとグルクロン酸抱合体を足した形で出されておりますが、40~50% ということでございます。

同じく経口投与したときの排泄でございますが、 $T_{1/2}$ につきましては 4.7 時間でございます。

16 行目から残留試験でございます。

まず牛に静脈内投与したときの試験の結果でございますが、表 7 に組織、全血中の濃度の推移を記載しております。いずれの組織、全血からも 24 時間後には検出限界未満とのことでございます。

筋肉内投与につきましては 14 ページ 3 行目から記載しておりますが、最終投与 1 日後の腸管、筋肉中の濃度を測定した結果、いずれの試料からも検出されなかったということでございます。

12 行目から経口投与ということで、まず一つ目の試験、a でございますが、こちらの結果は表 8 にございます。肝臓、腎臓、小腸で最終投与 3 日後ぐらいまで検出されておりますが、筋肉、脂肪では 3.5 時間あるいは 1 時間後で既に検出限界未満という結果でございます。

二つ目の試験が 14 ページ 26 行目から 15 ページにかけて記載しておりますが、3 行目にありますとおり、最終投与 2 日後の肝臓、1 日後の腎臓、小腸で低濃度検出されたのみで、他は

検出限界未満という結果でございます。

7行目から今度は豚の試験でございます。

まず一つ目の試験が9行目からございますが、こちらは筋肉内投与で実施されております。組織中濃度の推移につきましては表9にお示ししておりますが、投与24時間後には検出限界未満でございます。

二つ目の試験が25行目からございますが、こちらも最終投与1日後の腸管、投与部位、筋肉などを測定しておりますが、最終投与1日後では検出されないという結果でございます。

16ページ、こちらは牛の乳汁に関する残留試験の結果でございます。表10に血漿中濃度、表11に乳汁中濃度をお示ししておりますが、投与後36～48時間の乳汁中濃度は0.0 ng/mLと、検出限界未満となるということでございます。

23行目から経口投与時の試験でございます。乳汁中濃度につきましては17ページ表12にお示しさせていただいております。2用量で試験を実施しておりますが、多いほうの用量でも投与3日後の朝の乳汁からは検出限界未満であったという結果になっております。

二つ目が6行目からございますが、こちらについては結果を表13にお示ししております。2 mgを投与した場合には投与3日後の朝まで測定されておりますが、夕方には検出限界未満と、メトクロプラミドは比較的速やかに排泄されるという状況でございます。

薬物動態、残留までは以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、審議に入っていきたいと思えます。5ページになりますが、御説明がありましたように、海外ではヒト用医薬品で承認されていますが、動物では使われていない。ただ、日本に限って動物用医薬品として整胃腸剤として使われているという剤です。それゆえにこの調査会で審議を初めてするというものになります。

7ページ、薬物動態試験に関しまして13ページまでさまざまな動物で、さまざまな投与部位で行われておりますが、非常に吸収、排泄が早いというのが特徴ではないかと思えます。このあたりきょう山崎先生は御欠席ですが、宮田先生から、事務局からということも含めまして何かコメントあるいは追加で審議すべきことがありましたらお願いしたいと思えます。

○宮田専門委員 別にありません。

ただ、代謝物について迷うような記載が何か所かあるような感想を持ちましたが、こういう形でよいと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。

それと13ページで抱合体ということで回答というか記載していただいておりますが、これは何か追加のコメント等よろしいでしょうか。

○宮田専門委員 これで結構だと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか13ページの上までになりますが、薬物代謝試験に関しまして何かコメント等ありましたら。山添先生、お願いします。

○山添委員 8 ページ 33 行目でグルクロン酸抱合体の一部はそのままの形で、一部は加水分解されという記載があります。これはこの資料を見てもそのまま書いてあるのですが、今、考えるとグルクロン酸抱合体が抱合体のまま吸収されることはまずないので、グルクロン酸抱合体は例えば主に加水分解されというふうに持ってくるか、あるいは一部はそのままの形だけとって、グルクロン酸抱合体の一部は加水分解されるとするか、どちらかにしたほうがよいように思います。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、ここは修文を事務局で検討していただいて、座長預かりという形で関連する専門の先生方に御提示させていただいて、確認していきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

そのほかどなたか何かコメント等ありましたら御提案願いたいと思います。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、13 ページの残留試験になります。ここも牛や豚が使われて残留性が見られていますが、大体肝臓、腎臓、乳汁において3日以内には検出限界未満になるという記載になっています。このあたり宮田先生、何かコメント等ありましたらお願いいたします。

○宮田専門委員 別段ありません。

○山手座長 よろしいでしょうか。そのほかの専門委員の先生方から何かコメントがありましたら御提案よろしく願いいたします。

ないようでしたら、続きまして17ページの遺伝毒性試験から御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、17 ページ 19 行目からが遺伝毒性試験でございます。

表 14、表 15 にメトクロプラミドの *in vitro* 試験結果、*in vivo* 試験結果を記載しております。18 ページにあります、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験、遺伝子変異試験、小核試験で陽性がみられておりますが、ほかの試験につきましては *in vivo* 含めて陰性という結果になってございます。

18 ページ 11 行目に事務局よりというボックスがございます。今回提出された資料、メーカーからの資料も含まれておりますが、かなり文献が多いという状況でございます。したがって、参照 13、14 に当たる文献につきまして評価に採用できるか御確認お願いいたしますと事務局よりお伺いさせていただいております。

これにつきましては能美先生からは参照 13、14 は同じグループから出された報告で評価に採用できるというコメントをいただいております。また、こちらにコメントの記載が間に合わず申しわけございませんが、石川さと子先生からも、いずれの文献につきましても評価に採用しても問題はありませぬというコメントをいただいております。

19 ページ 2 行目に事務局よりというボックスを記載させていただいております。先ほど *in vitro* の哺乳類由来細胞でみられた遺伝毒性の結果、陽性結果をどう考えたらよいでしょうかと事務局からお伺いさせていただいております。

能美先生からは *in vitro* では S9 の条件下で染色体異常、小核、HPRT 遺伝子変異を誘発しますが、Ames では陰性であるので、メトクロプラミドは DNA と反応する化合物とは考えられません。*in vivo* 小核試験が実施され、ラットの肝臓と骨髄、マウスの骨髄で陰性であり、複数の臓器で行われた DNA 溶出試験も陰性であることから、メトクロプラミドは生体にとって問題となる遺伝子毒性を示さないと考えますというコメントをいただいております。

また、石川さと子先生からもコメントをいただいておりますので紹介させていただきます。*in vitro* の陽性結果は文献 1 にも記載されているように、メトクロプラミドの DNA 切断作用に関連すると考えられます。しかしながら、生体内で速やかに代謝され、活性を消失することも報告されており、*in vivo* の陰性結果を説明することができます。また、陽性の結果が得られている各試験の最高用量は、ほとんどヒトに投与した場合の血漿中濃度に比べてずっと高い。かなり高濃度であることが文献 1 の記述にもあるということ。それから、*in vivo* での試験結果も陰性であること。日本ではヒト用医薬品として長くかなり重要な医薬品として使用されてきていること。こういったことをあわせて考えると生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えますというコメントをいただいております。

また、能美先生が Ames 試験で陰性なので DNA と反応する化合物は考えられないということで、補足として、構造からみても DNA と共有結合すると思いませんというコメントもいただいております。

したがって、これらの遺伝毒性試験の結果につきましては 18 ページ 17 行目、一番下の行から 19 ページにかけて記載しておりますが、メトクロプラミドは生体にとって特段問題となる遺伝毒性は示さないと考えられたとしております。

19 ページの 4 行目から急性毒性試験になります。表 16 に LD₅₀ の値を記載しております。若干投与量に関しまして、換算値があるもの、塩酸塩で測定したということが明らかなものが確認できる資料が提出されましたので、それをもとに表中の脚注にありますように塩酸塩として、あるいは換算値としての記載となるよう、修正しております。

7 行目からありますが、メトクロプラミドの致死量投与では痙攣を経て死亡する例が多いとのことでございます。また、経口投与時では遊離塩と塩酸塩との間に毒性の差はないという結果でございました。

20 ページ 3 行目からが亜急性毒性試験でございます。

まず一つ目の試験でございます。5 日間亜急性毒性試験ですが、皮下投与で実施されていることから、参考資料としております。メトクロプラミドに関しまして、乳腺刺激作用をクロロプロマジンの同作用と比較したということで、10 行目になりますが、メトクロプラミド 50 mg の効果はクロロプロマジン 5 mg/kg 体重の効果に相当するということでございます。

13 行目からは、SD ラットを用いた 1 か月間の亜急性毒性試験でございます。

17 行目は所見でございますが、全ての投与群の雌で子宮重量の低下、発情間期像を示す例が多いということ。それから、乳腺には腺の増殖及び分泌物の貯留がみられたということで、これらについては用量相関性があったということでございます。

また、高用量になってきますと、少数例でございますが、黄体、卵胞に軽度の萎縮があったとのことでございます。

21 ページに本専門調査会の結論を記載しております。全ての投与群の雌で子宮重量及び乳腺への影響がみられたということで、LOAELとして16 mg/kg 体重/日を設定しております。

4 行目から事務局よりというボックスがございます。こちら所見につきましては雄雌の区別なく記載がございました。したがって、乳腺の影響につきまして雌雄で、雄でもみられたのではないかと考えられますということ、LOAEL の設定について御確認をお願いしております。

山手先生からは、乳腺への影響は毒性と考えたほうがよいということでLOAELでよいということ。吉田敏則先生からは、雌への影響はあるようですが、雄でも生じたかは不明というコメント、及びLOAELは適切だというコメント。松尾先生からは、雄に関しては記載がないので、雄は記載しないほうがよいというコメント、及びLOAELについては同意とのこと。小川先生からは、LOAELとして同意しますといただいております。

したがって、21 ページの1 行目にあります雄の記載ですが、こちらについては削除させていただき、全ての投与群の雌で子宮重量及び乳腺への影響とさせていただければと思います。

6 行目からが皮下又は経口投与で実施されているラットを用いた1 か月間亜急性毒性試験でございます。

この試験でございますが、所見が経口投与時か皮下投与時かどちらの投与時でみられたのかが明確に記載されていないということもありまして、参考資料としております。

所見でございますが、11 行目にありますように、投与群では性周期の抑制、発情間期が持続。病理組織学的には15 行目にありますが、乳汁分泌を伴った乳腺の増生があったとのことでございます。

19 行目からはWistar ラットを用いた6 週間の亜急性毒性試験でございます。こちらの試験につきましては特段大きな影響がみられておりませんが、22 ページの最初に事務局よりというボックスがございます。体重増加度につきましては体重増加量という記載にしていますということに関しまして、山手先生から了解ですとコメントをいただいております。

また、この試験では血液検査の結果、病理組織学的所見等についての記載がなく、実施されたのかどうかかわからない状況です。本試験の取扱い、NOAEL の設定について御審議をお願いいたしますとお伺いさせていただいております。

こちらにつきましては寺岡先生、山手先生、吉田敏則先生、松尾先生、小川先生からは、情報が限定的であってNOAEL の設定はしなくてよいのではないかと。参考資料でよいのではないかとというコメントをいただいております。したがって、この御意見をもとに21 ページの19 行目に参考資料と追記し、脚注8 に動物数が少なく、詳細な内容が報告されていないことから参考資料としたと記載しております。

また、参考資料となりましたので21 ページ26 行目から27 行目の結論につきましては、削除とさせていただきます。

22 ページ 2 行目から、Wistar ラットを用いた 3 か月間の亜急性毒性試験でございます。この試験につきましては、吉田敏則先生から肝胞嚢虫の感染ありという御指摘をいただいております。

所見でございます。9 行目にありますが、一般状態では 300 mg/kg 体重/日投与群で減動状態、立毛、流涎といった影響がみられたとのことでございます。また、これらの変化は雄よりも雌のほうに強く発現したとのことでございます。

10 行目後半にありますように、山手先生から、減動状態とは何でしょうかという御質問をいただいております。これは資料の原文のまま記載しておりますので、ほかに適切な用語があるようございましたら修正していただければと思っております。

14 行目にありますが、体重につきましては 300 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で増加抑制があったということ。それ以外にも高用量で血液パラメーターへの影響がみられております。

21 行目の臓器重量について、23 ページ 6 行目からの事務局よりというボックスに記載しておりますが、当初事務局では確認不足で絶対重量について記載がないと認識しておりました。松尾先生から資料に記載があり、差がないとある旨の御指摘をいただき、それを受けて 22 ページ 23 行目のとおり、絶対重量は対照群との間に差は認められなかったと追記しております。

相対重量の変化ですが、山手先生、吉田敏則先生、小川先生からは、絶対重量が動いていないので相対重量に関しては毒性をとらなく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。

病理組織学的検査でございますが、300 mg/kg 体重/日投与群で脾臓に赤芽球及び巨核球の軽度の増加がみられ、雄では肝臓に脂肪化がみられたとのことでございます。25 行目にある形質細胞を赤芽球と修正したことにしましては、山手先生から、原文では形質細胞と書いてあるが赤芽球と見間違えているのではないかという御指摘、当日議論したいと思っておりますというコメントをいただいております。

この試験の NOAEL の設定でございますが、23 ページ 3 行目からありますように、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で一般状態の変化、体重増加抑制がみられたことから NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と設定しております。

8 行目から SD ラットを用いた 3 か月間の亜急性毒性試験でございますが、皮下投与ということで参考資料としております。お送りした資料よりもやや詳しい資料が入手できましたので、それをもとに 12 行目から 15 行目、20 行目から 21 行目にかけて追記をしております。

体重増加量につきましては 16 mg/kg 体重/日投与群の雄、64 mg/kg 体重/日投与群の雌に抑制があったということ。それ以外にも生化学的パラメーターの若干変動があったということと臓器重量の変化について報告がございました。

27 行目から Wistar ラットを用いた 14 週間亜急性毒性試験でございます。こちらにつきましては、肝臓の相対重量が動いたという報告がございまして、絶対重量の変化はないということで、毒性としないということを 24 ページ 9 行目の事務局よりボックスに記載しております。それにつきましては山手先生、吉田敏則先生、小川先生から、その考え方でよいというコ

メントをいただいております。NOAELにつきましては最高用量の 20 mg/kg 体重/日を設定しております。

24 ページ 11 行目から、Wistar ラットを用いた 6 か月間の亜急性毒性試験でございます。この試験につきましても吉田敏則先生から肝胞嚢虫の感染ありという御指摘をいただいております。こちら一般状態について 300 mg/kg 体重/日投与群で 3 か月間の亜急性毒性試験と同じような変化を示したとのことでございます。体重につきましては御確認いただきたいのですが、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制の傾向を示したとございます。この試験の NOAEL は体重増加抑制傾向をもとに設定しておりますので、この傾向とある所見を毒性と捉えてしまってよいのかどうか、御確認をお願いいたします。

病理組織学的検査でございますが、300 mg/kg 体重/日投与群の脾臓に赤芽球、巨核球の軽度の増加、雄の肝臓に脂肪化があったとのこと。こちらの形質細胞と赤芽球におきましては、先ほどと同じように当日御議論というコメントを山手先生からいただいております。

NOAEL の設定につきましては、先ほどの体重増加抑制傾向について御議論いただきたいと思いますが、雌については立毛、流涎等の兆候をもとに NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と設定しております。

25 ページ 2 行目からウサギを用いた 1 か月間の亜急性毒性試験ですが、静脈内投与で行われておりますので、参考資料としております。この試験につきましては、吉田敏則先生からコクシジウムの感染ありという御指摘をいただいております。

所見でございますが、9 行目にありますとおり、5 mg/kg 体重/日投与群で縮瞳、自発運動の低下等、中枢抑制症状があったとのことですが、これは一過性とのことでございます。

17 行目から同じくウサギを用いた 12 週間の亜急性毒性試験ですが、こちらも皮下投与で行われておりますので参考資料としております。

所見としては、雌で体重増加量が対照群に比べてやや小さいということ。それから、卵巣肥大が観察されたとのことでございます。

29 行目からイヌを用いた 1 か月間の亜急性毒性試験でございます。

こちらは 26 ページに所見がございしますが、全ての投与群で行動に落ち着きがなくなり、不穏な状態、眼瞼下垂、失調性歩行、振戦がみられたということですが、これらは投与 24 時間後に消失したとのこと。

血液学的検査、病理組織学的検査などの所見に関しましては投与による影響はなかったとのこと。

6 行目から、この試験の結論としておりますが、先ほどの不穏な状態などをもとに、NOAEL を設定できず、LOAEL を 2 mg/kg 体重/日と設定しております。

9 行目からの事務局よりボックスにございしますが、この試験は 1 群の動物数は雌雄各 2 匹と、とても少ない状況でございます。したがって、この試験の取扱いについてお伺いさせていただいております。また、24 時間後に消失する不穏な状態や振戦などの症状について一過性と考えられるのですが、これについてどのように捉えていいのかも伺いさせていただいており

ます。

山手先生からは、イヌの試験なので例数が少なくとも評価できると思いますということ。ほかの検査もできているので評価は可能と判断しますということをお願いしております。

また、一過性の症状というところにつきましては、毒性と捉えたほうがよいとお願いしております。

吉田敏則先生からは、6 か月試験の予備試験の位置づけのようにもみえますが、神経症状は有用なデータだと思いますということ。松尾先生からは LOAEL の記載に同意というコメント。小川先生からは、匹数は少ないですが、ほかの試験とも共通した明らかな影響と考えられるので、この提案に同意しますというコメントをお願いしております。

26 ページ 11 行目からイヌを用いた 6 か月間の亜急性毒性試験でございます。こちら 15 行目から一般状態ですが、最低用量の 0.5 mg/kg 体重/日で一部に不穏な状態が投与 2 か月後まで散見されたということでございます。乳腺につきましては組織学的に観察した結果、増殖像はなかったとのことでございます。

23 行目からこの試験の結論ですが、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で不穏な状態がみられ、これを投与の影響と判断しまして、NOAEL を設定できず、LOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日と設定しております。

これにつきまして事務局よりボックスが 26 行目からございますが、2 か月後まで散見された症状について毒性と捉えるべきかどうかの御検討をお願いしますとお伺いさせていただいております。

山手先生からは、この不穏な症状は一過性でも人では副作用とされているので、毒性ととるほうがよいと思いますということと、当日議論したいと思いますというコメントをお願いしております。吉田敏則先生、松尾先生、小川先生からは、LOAEL で同意しますというコメントをお願いしております。こちらが一番低い LOAEL となりますので、御議論をお願いしたいと思います。

27 ページ 2 行目から 16 週間亜急性毒性試験ですが、こちらについては投与経路が記載されておりましたので、参考資料としております。高用量で行動の変化、振戦の所見がみられたとのことでございます。

9 行目から慢性毒性及び発がん性試験でございます。慢性毒性試験については（1）及び（2）を報告しておりますが、詳細なものは報告されておられません。また、発がん性試験は実施されていない状況です。

（1）77 週間慢性毒性試験でございます。ラットを用いて実施されておりますが、詳細な内容が不明ということで参照資料としております。最高用量が 40 mg/kg 体重/日でございますが、この試験の結果では血液学的検査、血液生化学的検査、病理組織学的検査に、投与に起因する変化はないとのことでございます。

17 行目の事務局よりボックスで、この試験の取扱いについてお伺いしております、山手先生、吉田敏則先生、小川先生からは参考資料として残しておいたほうがよいというコメントを

いただいております。

19行目からは、イヌを用いた14週間の慢性毒性試験ですが、こちらにつきましては投与経路が不明ということで参考資料としております。54週間投与しても耐性を発現しないということ。検査についても投与に起因する変化はないという結果でございますが、この試験の取扱いについても山手先生、吉田先生、小川先生からは参考資料として残したほう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。

では、お願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、17ページになりますが、遺伝毒性試験から審議を進めていきたいと思っております。

ここに关しましては *in vitro* で幾つか陽性所見が出ていますが、【事務局より】に対するコメントも含めまして、今日は石川さと子先生が御欠席ですが、能美先生、このコメントを再度御説明していただけると助かります。

○能美専門委員 17ページ表14に *in vitro* 試験の遺伝毒性試験結果が出ておりまして、18ページの表15に *in vivo* 試験の結果が出ています。*in vitro* 試験の場合にはAmes試験で陰性という結果が出ていまして、石川先生のコメントにもありますように、構造からみてもDNAと反応するような物質ではないという判断ができると思っております。

幾つか *in vitro* で陽性という結果が出ておりますが、アミン系の物質については-S9の状態では染色体異常を出すということはまま、時々あることであります。この文献①を出したイタリアのグループ、陽性の結果を出しているグループと同じグループが *in vivo* 試験を報告しておりまして、それが文献②という形で表15に記載されています。*in vivo* 試験では全て陰性という結果になっておりまして、同じグループが *in vitro* で陽性という結果を出したグループが *in vivo* で追試をして陰性であった。その原因というのはいはつきりとはわかりませんが、ディスカッションを見ますと代謝的に早く代謝されるということが一つの原因ではないかということが記載されています。

ということで、全体としてみますと生体にとって問題になるような遺伝毒性というのはいは考えられないのではないかと考えています。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

ただいまの遺伝毒性の評価について御説明を能美先生からいただきましたが、最終的には18ページが一番下にあります、生体にとって特段問題となる遺伝毒性は示さないと考えられたという評価になるかと思っております。その理由について今、御説明いただきましたが、これに关しまして追加のコメントあるいは御質問等ありましたら、ほかの専門委員の先生方から御提案願いたいと思っております。よろしいでしょうか。山添先生、お願いします。

○山添委員 中身はそれでよいと思うのですが、能美先生、これはWP2 *uverA* と書いてあるのだけれども、*uvr* ではないですか。

○能美専門委員 失礼しました。*uvr* です。eは省いてください。17ページ表14の試験対象

というところですか。*Escherichia coli* WP2 *uvrA* ですね。見落としていました。失礼いたしました。

○山添委員 同じものが 18 ページの 4 行目にあります。

○能美専門委員 そうですね。*uvrA* です。e は要りません。

○山手座長 ありがとうございます。

事務局は修文よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 はい、ありがとうございます。

○山手座長 そのほか何か御意見、コメント等ありましたらお願いいたします。ないようでしたら 19 ページの亜急性毒性試験に入っていきたいと思います。ここは幾つか塩酸塩としての値ということで修正が加えられていますが、急性毒性試験に関しまして何か審議すべきことがありましたら御提案願います。

○青山専門委員 日本語表現のみの確認ですが、19 ページ 7 行目の後半に非特異的な全身の抑制という表現がありますが、全身の抑制ってどういうことだという気が少ししますが、申しわけありません、私は参考資料等々でこの表現を見つけられなかったので、修文案がお示できません。機能が抑制されたなど、何かないと、体が抑制されるというのは言わないような気がしたのでお声がけした次第です。

○山手座長 ありがとうございます。

確かにわかりづらい表現です。

○福永評価専門官 参考資料の 15 ページに急性毒性の項目がございまして、こちらをもとにそのまま記載させていただいた次第でございます。

○山手座長 青山先生、何かよい案は。確かに読めば読むほどわからない日本語だなと私も思いましたが、どなたか御提案していただければ。

○吉田敏則専門委員 推察でしかないのですが、恐らく行動が不活発になったということですね。それを何かうまく表現できたらと思うのですが。

○山手座長 もし書くのであれば、わかりやすく言えば自発運動の抑制みたいになるのかなと思うのですが、投与経路にかかわらず、自発運動の抑制がみられる。いかがでしょうか。

○青山専門委員 それでよろしいと思います。

○山手座長 吉田先生はそういうことで今、コメントをいただいたのですね。では、そういうことで修文をよろしく願いいたします。

そのほかいかがでしょうか。ないようでしたら 20 ページの亜急性毒性試験に入っていきたいと思います。一つ一つみていきたいと思いますが、まず 4 行目の (1)、ラットの 5 日間の皮下投与試験。これは皮下ということで参考資料になりますが、特段コメント等はいただいていません。

ないようでしたら 13 行目 (2) ラットの 1 か月間亜急性毒性試験です。これに関しましては 21 ページの一番上です。これは松尾先生からコメントをいただいて、子宮重量、乳腺への影響、どちらも雌をみているのではないかとということで修文を提示していただいています。また、

これは NOAEL が設定できず LOAEL を設定したということ。これには関係する先生方から同意をいただいております。これに関しまして追加のコメント、何か御審議すべきことがありましたら、御提案願いたいと思います。よろしいでしょうか。

○三森委員 一つ戻ってよろしいですか。

20 ページ 9 行目ですが、**mammatropic index** を日本語訳していますが、乳汁刺激指標と言うのですか。マンモトロフィーだから乳腺刺激ではないかと思うのですが、乳汁刺激指標という形で資料では記載されているのでしょうか。

○関口課長補佐 参考資料の 16 ページの下から 3 行目の **mammatropic index** とあります。原文は日本語訳がない状況で、こちらで訳したものです。

○三森委員 それをこちらで日本語に変えたということですか。

○福永評価専門官 はい。

○三森委員 そうでしたら乳腺刺激でしょうね。乳汁ではないと思います。

○山手座長 それでは、修文よろしく願いいたします。

そのほか 21 ページの 5 行目までですが、何かコメント等ありましたらよろしく願いいたします。

ないようでしたら 21 ページ 6 行のラットの 1 か月間亜急性毒性試験です。これは皮下又は経口ということで、どちらで実際になされたかがわかりづらいということで、参考資料扱いになっています。これに関しまして特段コメント等はいただいておりますが、よろしいでしょうか。ないようでしたら 19 行目の (4)、ラットの 6 週間の亜急性毒性試験になります。これは動物数が少ないということを含めて参考資料扱いがよいのではないかとということで、関係する専門委員の先生方から了承を得ておりますが、いかがでしょうか。0、2、10 mg/kg 体重/日を投与して特段影響がなかったということの参考資料にはなるかと思いますが、よろしいでしょうか。

続きまして、ないようでしたら 22 ページ (5)、3 か月間の亜急性毒性試験 (ラット) になります。これに関しましては、まず吉田先生から肝胞囊虫の感染というコメントが来ていますが、先生から御説明をいただければ。

○吉田敏則専門委員 原文を確認していたのですが、この記載がございました。評価書によっては感染があったという記述をなされている評価書もあるので、書くかどうかというところだと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

これは 1~2 例にあったという記載でしたかね。試験としてはかなり古い試験になって、その当時はこういう寄生虫の感染があったのかとは思いますが、事務局、過去の試験でたしかそういう記載をする評価書もあったと思うのですが、どのように扱いましょうか。ここで吉田先生は記載しておいたほうがよいという御意見ですね。評価する上で。

○福永評価専門官 記載することは問題ないと思うのですが、この試験の取扱いをどうするかということもありますので、お決めいただければと思います。

感染によってこの試験が評価できるかできないかというところを込みで記載するのであれば、問題はないのかなと思います。

○山手座長 もし吉田先生の御意見を踏まえるのであれば、肝胞囊虫の感染が 1~2 例にみられたという記載があるが、試験としては評価したというようなことになりますか。

それでは事務局、今、私が言いましたことを踏まえた修文をお願いしたいと思うのですが、どのあたりに入りますかね。お任せします。

○福永評価専門官 恐らく 5 行目に試験が実施されたとありますので、6 行目の後ろか、なお書きの前か、そこら辺に入れたほうがわかりやすいのかなと思います。

○山手座長 では、このあたりに一文入れていただいて、古い試験であるということも含まれると思いますが、吉田先生、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 それと、これに関しては私が 9 行目に減動状態というものに、恐らく通常の行動が低下したということを表していると思いますが、通常こういう言葉というのは使われますか。もし差し支えなければ、先ほども出てきましたが、まさにこれも自発運動の低下ではないかと思うのですが、そういう意味では「投与後自発運動の低下を示し」とするほうがわかりやすいかと思うのですが、よろしいでしょうか。それとも何かほかの意味をあらわしているという御意見がありましたら検討しますが、ないようでしたら「投与後自発運動の低下を示し」という形で修文願えればと思います。

22、23 行は事務局よりというコメントともかかわりますが、松尾先生から絶対重量には差がなかったという記述がありましたという御提案をいただいています。何か追加のコメントはよろしいですか。

○松尾専門委員 特にありません。

○山手座長 ありがとうございます。

それと、少し御検討いただきたいのが 25 行目です。脾臓に形質細胞及び巨核球の軽度の増加とあるのですが、この脾臓の形質細胞は恐らく赤芽球を見間違えているのではないかという気がいたします。といいますのは、23 ページ 17 行目になるのですが、恐らく脾臓での赤血球の増生という言葉がありますので、何らかの髄外造血がこの剤では出るのかなと。そういう意味では脾臓は形質細胞ではなくて赤芽球のような気がいたします。病理所見、慣れていない方と言うのは失礼かもしれませんが、見違える方が時にある所見なのですが、いかがでしょうか。議論していただいて、吉田先生、どう思われますか。

○吉田敏則専門委員 3 か月亜急性毒性試験（ラット）の 22 ページ 17 行目、600 mg/kg 体重/日で貧血傾向が発現しているのですが、今回の脾臓の所見があったのが 300 mg/kg 体重/日です。もとの報告書を確認しますと、300 mg/kg 体重/日でもヘマトクリットが低い傾向がありますので、恐らく軽い貧血に対する反応性の変化があったのだらうと推察できると思います。ただ、本当は最高用量の 600 mg/kg 体重/日投与群に病理所見がないので、用量相関性のない変化とすることもできるのですか。

○山手座長 そうなるのですかね。600 mg/kg 体重/日投与群の組織所見としては脾臓の形質細胞、巨核球というのは記載がないということですね。

三森先生、お願いします。

○三森委員 参考資料をみましたら 384 ページの薬学研究にこの論文が載っています。その一番上の 1 行目に今の所見が載っています。脾臓の形質細胞と書いてあるので、変更するのであれば形質細胞として括弧書きして「赤芽球と思われる」と書く。そのようにしないと、どこから赤芽球としたのかわからなくなりますので、原著に書いてある限りは、これをまず書いておいたほうがよいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。

書きかえるか、あるいはこのままにしておくかというところの議論になると思うのですが、三森先生の御提案は一番その折衷案といいますか、形質細胞（赤芽球と思われる）というのがこの専門調査会の意見という形でもよいのかなと思うのですが、吉田先生、この分野の専門ですが、よろしいでしょうか。

○吉田敏則専門委員 赤芽球であろうということを記載されていたほうが、貧血の所見もありますので矛盾がなくてよいと思います。

○山手座長 それでは、今、三森先生から御提案いただきました 25 行に関しては、形質細胞（赤芽球と思われる）という記載でよろしいでしょうか。

○福永評価専門官 そうしましたら 9 行目の減動状態につきましても、括弧つきで自発運動の低下と思われるという形に恐らくならないと思いますが、同じように直させていただいてよろしいですか。

○山手座長 原文がそうなっていますので、そのほうが無難かと思います。

○福永評価専門官 はい、わかりました。

○山手座長 あとは吉田先生の浸潤を脂肪化。これは意味としては全く同じなので脂肪化でよいのかなと思いますが、この試験に関しましては結局、NOAEL 100 mg/kg 体重/日となります。

続きまして 23 ページの 8 行目の (6) 3 か月間の亜急性毒性試験です。これは皮下投与ですので参考資料扱いとなります。幾つかの記述が追加されていますが、ここを含めまして何か御意見あるいは追加のコメント等ありましたらよろしく願いいたします。

ないようでしたら、23 ページの (7)、14 週間亜急性毒性試験のラットになります。これも相対重量のみですので、毒性ととらないということに同意はいただいているところです。この試験に関しまして何かコメント等ありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、24 ページの (8)、6 か月の亜急性毒性試験になります。これも吉田先生から肝胞囊虫の感染についてということで記載されていますので、これも適切なところに、この感染があったが、評価できるという記述で修文をしておいていただければと思います。

これに関しましては 19 行、100 mg/kg 体重/日以上投与群での体重の増加抑制傾向をどう捉えるかということ議論していただきたいということなのですが、要するにここは雄の LOAEL になりますので、これに関しましていかがでしょうか。

○吉田敏則専門委員 よろしいでしょうか。資料の 379 ページをお願いします。ここに図 3 がありまして、6 か月試験の体重曲線が書いてあるのですが、実はかなり体重が投与群で落ちておりまして、これを読むと 10 mg/kg 体重/日投与群や 30 mg/kg 体重/日投与群でも低い傾向にあるのです。それで実際の数値が 383 ページの表 8 です。カラムの中に週体重というものがございまして、コントロールの平均値が 436 と書いてあるのですが、投与群はかなり低くなっています。なので、ここの記載は少しこの数字をみていただいて、どのように記載するか検討していただいたほうがよいように思います。

○山手座長 ありがとうございます。

確かにこれは実際の評価されたデータをみますと、100 mg/kg 体重/日投与群も体重増加抑制がかなりあるということですね。ただ、文章としては、原文としては体重増加抑制傾向となっていますので、これを生かした形で、これは重要な所見であるということでこの評価書、専門調査会では考えたいと思うのですが、いかがでしょうか。それでよろしいでしょうか。文章としては増加抑制傾向であるが、基本的には重要な体重の減少である。雄の 100 mg/kg 体重/日ということですね。ですからこのままで事務局、対応をお願いしたいと思います。

それと、この試験も 25 行目、形質細胞（赤芽球と思われる）という形で加えていただければと思います。脂肪化はこれでよいかと思います。

○三森委員 今、そこを読んでいましたら 24 ページ 26 行目に「これらは対照群でもみられた」と書いてあるので、その前の脾臓の赤芽球と巨核球の増加など、肝臓で軽度の脂肪化は発生頻度が増えたということですね。それを追記したほうがよいのではないのでしょうか。

○山手座長 これは発生頻度が増えたというような記述は、どこの原文から持ってこられましたか。

○三森委員 先ほどの薬学研究の実験 1 でしたか。あちらでは、増加例数と書いてありました。

○山手座長 そうなりますと、これは対照群でもみられたが、所見の例数が増加したという表現になるのでしょうか。

○三森委員 377 ページの 4) の病理組織学的所見をみると「形質細胞及び巨核球の軽度増加している例は認められ」という言い方をしています。増加している例は認められというのは、発生頻度が増えているという意味ではないですね。でも、そうすると無処置対照群にみられたという、差がつかないような感じになります。

○山手座長 少なくともこの今、御指摘いただいた 377 ページには対照群のことは書いていないのです。

○三森委員 これは 3 か月試験のほうですか。

○関口課長補佐 今の 377 ページは 3 か月の試験の記載ですので、先ほど御審議いただいた評価書案 22 ページの (5) の試験の内容になります。6 か月のものについては 384 ページの上で先ほど先生から御紹介いただいたところです。

○三森委員 認められる例もあったと書いていますね。でも対照群においても認められることがある。これを削除しましょう。これがあるからおかしくなるのです。

○山手座長 3か月の試験では先ほどの脾臓、肝臓の所見はあるという記載になっていますので、ここの6か月の試験もその所見があってもおかしくないということで、26行の「これらは対照群でもみられた」という一文は削除してもよいかと思うのですが。

○三森委員 削除したほうがよいです。

○山手座長 事務局、お願いいたします。

○三森委員 座長、よろしいですか。今、山添先生とデータをみていましたら、先ほどの減動状態というものがありました。22ページの9行目。これを読むと参考資料の387ページの総括のところに、1.の「ラットの3か月～6か月間経口投与」の2行目に、投与開始初期に中枢抑制症状がみられるとあります。このことを指しているのではないのでしょうか。こちらで対応したほうがよいと思うのですが、もともとドーパミンニューロンへの抑制作用ですから、こういうことが起こっていると思うのですが、御検討いただけたらと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、22ページの9行目の減動状態。これはほかのどこかにも記載がありましたが、中枢抑制症状を示すという形のほうがよいのではないかという御意見なので、そのように修正してください。

それでは、続けます。25ページになりますが、2行目、ウサギの1か月間亜急性毒性試験です。ここもウサギのコクシジウム、古い試験のときにはありましたが、これもつけ加えたほうがよいという御意見ですね。吉田先生からコメントをいただければ。

○吉田敏則専門委員 他の評価書に合わせて記載をされたほうがよいのではないかと思います。

○山手座長 ウサギの試験は一応、参考資料扱いではありますが、387ページに肝臓にコクシジウムの寄生が認められると書いてありますので、どのように記載しましょうか。吉田先生、何か御意見がありましたら。

○吉田敏則専門委員 先ほどと同じように試験設計に書いていただいて、感染があったが、毒性の評価はできたみたいな記載がよいのだと思います。

○山手座長 事務局、5行目あたりにうまく加えていただけますか。

○福永評価専門官 わかりました。

○山手座長 26%に認められたのは結構高いですね。ありがとうございます。

今の試験の10行目に、先ほど御提案いただいた中枢抑制症状という言葉も使われていますので、これでよいかと思います。

続きまして、25ページ17行目のウサギの12週間亜急性毒性試験ということで、これも参考資料扱いになります。特段コメントはいただいておりませんが、よろしいでしょうか。

29行目(11)、1か月間亜急性毒性試験(イヌ)になります。これは匹数が少ないが、どのように扱いましょうかという御意見ですが、これはそれぞれの専門の先生方から数が少なくても評価できるという御意見。それと神経症状も重要な毒性指標になるという御意見をいただいていますので、この形で残したいと思います。これに関しましてはよろしいでしょうか。

26 ページ (12)、イヌの 6 か月間亜急性毒性試験になります。これに関しましては不穏な状態ということです。これをどう捉えるかということですが、27 ページの上あたりに専門委員の先生方のコメントをいただいておりますが、毒性と捉えるべきではないかということですが、それで LOAEL。これが ADI 設定にかかわってきますが、LOAEL として設定できるのではないかという御意見です。これに関しまして何か追加のコメント等ありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

ないようでしたら 27 ページ (13)、イヌの 16 週間亜急性毒性試験。これは投与経路不明ということで参考資料扱いになります。これも何らかの神経症状が発現しています。

27 ページの 6. 慢性毒性及び発がん性試験です。これに関してはこう呼べる試験は実施されていないということです。ただ、12 行にあります 77 週間慢性毒性試験、これは用いた匹数、系統は不明ということで参考資料扱いになりますが、ここに書いてあるような検査をした結果、特段、毒性所見はなかったということになります。データ不十分ですが、参考資料扱いとして載せておけばよいのではないかという御意見を各専門委員の先生方からいただいております。

同様に 19 行目 (2) イヌの 52 週間慢性毒性試験に関しまして、参考資料扱いとして記載しておいてもよいという御意見をいただいております。ほとんどデータがないので何とも言えない試験だなという気がいたします。

吉田先生、ラット、イヌの慢性毒性試験に関しまして何か御意見、コメント等ありましたらお願いいたします。

○吉田敏則専門委員 今、御説明があったように詳細不明なのですが、貴重な長期間の試験になりますので、このまま残しておいたほうがよいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

参考資料で一応記載しておくということで進めていきたいと思います。

それでは、28 ページの生殖発生毒性試験から御説明よろしくをお願いいたします。

○関口課長補佐 済みません、ここで休憩をとらせていただいてもよろしいですか。

○山手座長 15 時 30 分まで休憩ということで進めていきたいと思います。

(休 憩)

○山手座長 それでは、おそろいですので審議を進めていきたいと思います。

生殖発生毒性試験に入ります前に、ここまでの試験で何かコメント等ありましたら御提案願いたいと思います。

舞田先生、お願いします。

○舞田専門委員 少し戻って申しわけないのですが、24 ページの 6 か月の亜急性毒性試験の 19 行目で、先ほど参考資料の 379 ページのデータからみると、30 mg/kg 体重/日投与群も増加抑制を示しているのではないかと思うのですが、もしこの 30 mg/kg 体重/日投与群の体重変化を体重抑制と判断するならば、この試験による NOAEL が雄の 30 mg/kg 体重/日というところ

は合わなくなるのではないかと思うのですが、この点は審議をしたほうがよろしいのではないかと思うのです。

○山手座長 ありがとうございます。

先ほども少し議論になりました、参考資料の 379 ページの 6 か月試験のラットの体重の推移ですが、30 mg/kg 体重/日、100 mg/kg 体重/日、300 mg/kg 体重/日、この体重は明らかに低下しているのではないか。30 mg/kg 体重/日を含めてです。先ほどの議論では 100 mg/kg 体重/日が下がっているという話になりました。これをよくみると 100 mg/kg 体重/日と 300 mg/kg 体重/日の体重は 90 日以降、逆転しているのです。100 mg/kg 体重/日のほうがより体重増加抑制がかかっているというデータになっているようです。これも含めて次の 380 ページの下に、これが雄の 6 か月時の体重の平均が載っていますが、確かに雄の体重は対照 436 g 平均に対して 397 g、それ以上の投与量はもっと下がっていますが、特に 30 mg/kg 体重も明らかに低下しているのではないかという御意見だと思いますが、確かに低下していると思います。これをどう考えるかということになってくるとと思いますが、吉田先生いかがでしょうか。かなり下がっているというのは御提案いただいたとおりでと思います。

○吉田敏則専門委員 御指摘のとおりで私も先ほどそのように発言したつもりでした。では 30 mg/kg 体重/日なのか 10 mg/kg 体重/日なのかということにもなるのですが、10 mg/kg 体重/日も低い傾向にあるのは確かなのですが。

○山手座長 青山先生、お願いします。

○青山専門委員 380 ページの資料をみますと、投与開始時の体重も載っています。これは既に昭和 43 年ということは 60 年代ですので、50 年近く前ではないかと思うのですが、恐らく投与開始時に既に各群の体重は有意に異なっているようにみえるのです。当時は余りこういうところの実験計画もしっかりしていなければ、感染症も出てしまって、しかも薬学研究にどういう方法で統計検討をしたのかも書いていないので、そのころの試験というのはこういうものだったのかもしれませんが、今の常識で読むと差があるようにみえるというような、何か補足を入れて、これでいくと動物数が 6 なので、ローデータがあってもう一回、例えば多重比較検定をやったときに本当に有意差がつくかどうかはわかりませんが、プロフェッショナルジャッジで私は一番下の群にも体重増加量が抑制される傾向があると読んでよいのではないかと個人的には思います。

○山手座長 同じ表ですが、一番右端に 1 日平均増加量というものがあまして、それをみても投与開始時の体重に違いがあっても、体重増加抑制はあるのかなという印象を受けます。ただ、言われたように古いデータであるということと、統計処理がどのようになされているのかというのがわかりません。実際に統計学的に有意差が出てもおかしくないのではないかという気はいたしますが。事務局、もとの資料とは表現が違いますが、この専門調査会では特に 30 mg/kg 体重/日ですね。30 mg/kg 体重/日に関しては体重増加抑制があるという方向に判断してもよいのですか。もとの資料が十分ではないという点もありますが、非常に悩ましいところで議論が難しいところなのですが、限られたデータですので。

○関口課長補佐 こちらの専門調査会の御判断としてであれば、差し支えないと思います。もともとの資料としてはこのようになっていたというのを脚注に書かれるとか、そのような対応はとらせていただく必要があると思います。

○山手座長 ただ、統計処理もできないですね、生データというか個々のデータがないので。

それでは、24行目になりますが、10 mg/kg 体重/日に関しては、これこそ統計処理してきちんと判断しないといけないと思いますが、10 mg/kg 体重/日は難しいのかなという気がします。ですから雄に関しては10 mg/kg 投与群から体重増加抑制傾向を示したがという形にさせていただいて、特に30 mg/kg 体重/日ですね。30 mg/kg 以上投与群では明らかに体重増加が抑制されたという文章になるのでしょうか。それで雄に関しては30 mg/kg 体重/日をLOAELとして、NOAELは雄の場合は10 mg/kg 体重/日という形になるのかなと思いますが、吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田敏則専門委員 そうですね。雄のデータだけみるときれいに用量相関性があるのですが、380ページの雌のグラフをみますと、逆に投与群で体重が上がっていきまして、恐らくNが6ということもあって、30gぐらいはばらつく試験だったように思います。ですので、30gぐらいはばらつくと読むと、10 mg/kg 体重/日はばらつきの範囲かなと解釈することも可能ではないかと思うのです。

○山手座長 舞田先生、座長の判断ということで今の意見を総合させていただくと、雄の体重に関しては各投与群において体重の減少傾向はみられたが、これは10を含めてです。特に30 mg/kg 体重/日以上において明らかな体重増加が抑制されたという表現にしたいと思いますが、いかがでしょうか。かつ、NOAELになりますが、雄では10 mg/kg 体重/日、そのようにこの専門調査会では考えたいと思いますが、その方向でよろしいでしょうか。

○関口課長補佐 また書きぶりを含めて御相談させていただきます。

○山手座長 座長預かりの形で事務局で提案していただければ。

貴重な御提案ありがとうございます。

そのほか慢性毒性試験及び発がん性試験までで追加のコメントあるいは審議すべきことがありましたら、御提案していただければと思います。

○福永評価専門官 先ほど27ページの(13)の16週間亜急性毒性試験です。5行目に高用量群でみられた所見として微小振戦とございましたが、これはfine tremorsということで微細な振戦というほうがよいのではないかという御修文を三森先生からいただきましたので、そのように修正させていただきます。

○山手座長 わかりました。ではそのように修正よろしくお願いたします。

それでは、ないようでしたら生殖発生毒性試験から御説明をよろしくお願いたします。

○福永評価専門官 生殖発生毒性試験ですが、お手元の机上配付資料と左上に記載されております三枚紙で御説明させていただきます。

生殖発生毒性の28ページとなっておりますが、3行目からが生殖発生毒性試験でございます。多世代の生殖毒性試験、普通の生殖毒性試験が行われていないという状況でございます。

6行目からマウスの発生毒性試験で、Swiss albino を用いて行われております。この試験でございますが、20行目にボックスがありますように、1群当たりの動物数が不明ということで、本試験の取扱いについて御議論をお願いしますとさせていただいております。

また、原文では生仔体重という記載があるのですが、それについては生存胎児体重と記載させていただいております。あと、母動物の観察結果がないということも挙げさせていただいております。

この試験につきましては、青山先生から NOAEL を確認するために必要最小限の情報が欠けているので、参考データとすべき。NOAEL に関する記載は削除すべきというコメントをいただいております。したがって、群全体で使った動物数がその後に 47 匹ということがわかったのですが、1群当たりの動物数は不明でございますので、参考資料としております。この試験では母動物、胎児及び児動物について調べておりますが、母動物への結果はわからない状態です。奇形等はみられなかった。児動物に対しても投与の影響はなかったという結果でございます。

22行目から ICR マウスを用いた発生毒性試験でございます。この試験では投与を 7～12 日に行っておりまして、母動物、生存胎児の外表、泌尿器、骨格についての観察、児動物の観察を行っております。

4行目から結果ですが、母動物に関しては体重増加量、総着床数、平均着床数に投与の影響はみられなかったということでございます。この平均着床数につきましては、青山先生からコメントをいただいております。現時点では母動物を標本単位にするということで追記をいただいております。

7行目からは胎児の観察でございますが、特段、異常はなかったということになっております。

10行目からも児動物について観察の結果がございまして、投与の影響はないとのことです。

この試験につきましては 13行目からありますとおり、母動物、胎児、児動物に投与の影響がないということで、NOAEL を最高用量の 200 mg/kg 体重/日を設定しております。催奇形性はみられなかったとしております。

17行目から ICR マウスを用いた発生毒性試験ですが、こちらの試験につきましては皮下投与で行われているため、参考資料とさせていただいております。観察項目は先ほどの(2)と同じ状況でございますが、胎児のほうで生存胎児体重の有意な低下がみられた以外は特段、影響はみられておりません。

28行目は先生からコメントをいただきまして、体重に関して減少という記載よりは低下と言うほうが適切というコメントをいただいておりますので、そのように修正させていただいております。

34行目から Sherman ラットを用いた発生毒性試験でございます。こちらの試験につきましても 30 ページ 8 行目から事務局よりというボックスがございますが、1群当たりの動物数が不明ということで、本試験の取扱いについて御議論をお願いしますとしております。青山先

生からは、NOAEL を確認するための情報がないということで参考データとすべき。NOAEL に関する記述は削除すべきというコメントをいただき、渡邊先生からもそのコメントに対して同意しますといただいておりますので、結論に当たる 30 ページ 4～7 行目は削除しております。

この試験では胎児、離乳児、生後 10 週の子動物について観察を行っております。

30 ページの 1 行目に「異常」が誤変換になっておりまして申しわけありません。修正させていただきますが、異常はみられなかったということでございます。

10 行目からが Wister ラットを用いた発生毒性試験でございます。

13 行目に自然分娩させて「出生時」となっておりますが、「児」に修正をさせていただければと思います。

この試験でございますが、母動物、胎児を観察しております。母動物には特段投与の影響がみられなかったとのことでございます。

19 行目から胎児、23 行目から子動物について報告されておりますが、生存胎児体重の有意な減少がみられた以外、特段、特記すべき異常はないという結果でございます。

27 行目から、本専門調査会の結論でございますが、母動物、子動物には投与の影響がないということで NOAEL を最高用量の 200 mg/kg 体重/日、生存胎児体重が 200 mg/kg 体重/日投与群で減少したということを受けて、胎児に対する NOAEL を 100 mg/kg 体重/日としております。催奇形性はみられておりません。

31 ページ、こちらにつきましては Fauve de Bourgogne 種というウサギを用いた発生毒性試験でございます。この試験につきましても 12 行目からの事務局よりというボックスがございますが、1 群当たりの動物数が不明でございます。この試験の取扱いにつきまして青山先生、渡邊先生からは参考データ。結論は削除というコメントをいただき、8～11 行目は削除しております。

こちらの試験につきましては胎児と離乳児を奇形学的に観察したということでございますが、投与に起因した外表、内臓奇形の出現、異常はなかったとのことです。

14 行目からが、日本白色種ウサギを用いた発生毒性試験でございますが、こちらにつきましては動物数不明ということで参考資料としております。妊娠末期の胎児について奇形学的に観察してということでございますが、影響は認められなかった。母動物に関しましては摂餌量が最高投与量で低下したことと、体重減少があったということですが、これは最終投与後、速やかに回復したということでございます。

この試験の取扱いにつきましては、先ほどと同じように 25 行目から事務局からお伺いさせていただきますまして、青山先生、渡邊先生からコメントをいただいている次第でございます。

32 ページ 1 行目からが日本白色ウサギを用いた発生毒性試験ですが、静脈内投与ということで参考資料にしております。こちらは胎児について奇形学的に観察。母動物についても観察したということでございます。母動物のほうでは 10 mg/kg 体重/日投与群で一過性の縮瞳、自発運動の低下等が認められたとのことです。胎児のほうでは特段、大きな投与の影響はみら

れなかったとのこととございます。

11 行目からもウサギを用いた発生毒性試験ですが、こちらでも皮下投与ということで参考資料としております。こちらの試験では異常はなかったという結果でございます。

18 行目からがその他の試験でございます。性ホルモン、子宮内膜等に及ぼす影響ということで、文献の内容をまとめておりますが、マウスを用いてメトクロプラミドを 50 日間皮下投与して実施されております。

血清中のプロラクチンと着床数を調べたということとございますが、投与群のほうで性周期の延長、プロラクチンの濃度が高いということ。それから、着床率が低下したということが報告されております。

32 行目からも同じように文献からの情報でございます。マウスにメトクロプラミドを皮下投与しまして、エストラジオールの濃度、プロゲステロン濃度、それ以外に黄体数、排卵数、それらを測定したというものでございます。

33 ページ 2 行目に結果でございますが、発情期の非妊娠動物では黄体数、排卵数に変化はなかったとのことですが、エストラジオールとプロゲステロンの血中濃度については、投与群のほうで有意に下がったとのこととございます。交尾後の妊娠動物では、これについては差がないという結果でございます。

11 行目からは「さらに」ということで、受精卵移植をした追加の試験の報告がされております。着床状態を観察し、投与群、対照群の受胎率、着床数を調べておりますが、投与群のほうで有意に少ない、低下していることが報告されております。

16 行目からはマウスを用いた自発運動、学習行動に及ぼす影響が報告されておりますが、メトクロプラミドを皮下投与した場合、自発運動が抑制される。d-アンフェタミン誘発運動が促進されるということが報告されております。ただ、環状水迷路学習試験については変化がないとのこととございます。

ヒトにおける治験からは資料 2 に戻りまして説明を続けさせていただきます。資料 2 の 33 ページになります。ヒトにおける試験で (1) は副作用でございます。主な副作用は椎体外路障害ということ。それから、急速な静脈内投与時では筋緊張異常など、パーキンソン様の症状がありますが、こちらは休薬すると回復するものでございます。慢性的治療、数か月から数年投与した場合には、遅発性の運動障害が発生する可能性があるということで、これについては不可逆的と考えられております。椎体外路徴候は小児、若年者でよくみられ、投与量が多いほど起こりやすい。また、ドパミン拮抗薬と同じようにドパミンのプロラクチン遊離抑制作用が遮断することにより、乳汁分泌過多が起こることもあることが報告されております。

30 行目から、通常の治療用量が投与された場合には、ほとんど副作用は起こさないとのことですが、みられる副作用な発現率につきましては表 18 にお示ししております。この治療用量につきまして山手先生からは具体的な用量の記載が必要なのではないのでしょうかというコメントをいただきましたので、33 ページの下の脚注 22 のとおり、ヒトにおける治療用量を追記しております。

34 ページ 7 行目からも副作用についてでございます。倦怠感、眠気がみられるということ。そのほかにもドライマウス、アナフィラキシー、遅発性ジスキネジーが発現することも報告されております。

23 行目からは椎体外路徴候について取り上げております。この副作用につきましてはまれということでございますが、ジスキネジーは投与後に急性的に発現するというものでございます。ただ、投与中止すると 24 時間以内に消失するとございます。

35 ページでございます。この椎体外路徴候としましては手指振戦、筋硬直、それ以外に眼球回転発作や焦燥感等が発現する可能性があるということ。子供における影響としては、同じように 8 行目の後半からありますが、動揺とか興奮性、椎体外路性ジストニアといったものがみられるということですが、これがみられるときは適正用量の上限を超える場合あるいは上限に近いという状況だったことが報告されております。

内分泌に及ぼす影響として 13 行目から記載しておりますが、メトクロプラミドにつきましてはプロラクチン放出刺激剤ということで、長期投与した場合には乳汁漏出症を呈する場合がありますということ。それから、19 行目にありますが、無月経、乳汁分泌、女性型乳房などの影響もあるということでございます。

以上、ヒトに対する知見はここまでになります。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、机上配付資料の記載にあります生殖発生毒性試験から審議していきたいと思えます。

まず、マウスの発生毒性試験に関しましては、御専門の青山先生、渡邊先生から参考資料扱いとすべきという御意見をいただいております。この試験に対しましてそのほか追加コメントはよろしいでしょうか。お願いいたします。

○青山専門委員 念のため御説明だけさせていただきますと、例えば (1) のマウス発生毒性試験で合計 45 匹という情報が後で事務局から頂戴できましたが、4 群あるということは割り算するとせいぜい 1 群 11 匹ないし 12 匹で、しかもその中で帝王切開しているのと子供を産ませているものがあるということは、半々で考えると 5~6 腹がいいところかなということで、数がわからないことプラス仮に推測したとしても例数が少なくて余り信頼できないという判断もあることを一言つけ加えさせていただきます。ありがとうございました。

○山手座長 ありがとうございます。

続きまして、22 行目のマウスの発生毒性試験です。これは適切な修文をいただいているかと思いますが、これに関しまして追加のコメント等ありましたら青山先生、お願いいたします。

○青山専門委員 これにつきましても、たまたまこの評価書案では着床数について総着床数だけ取り上げていただけていたのですが、報告書と原文をみるとちゃんと平均着床数も表に載っております、差がないことは確認できましたので、今の評価基準でいけば普通これは腹の平均値で評価していきますので、一言追加させていただきました。

○山手座長 ありがとうございます。

この試験では影響はなかったということで、NOAEL は最高用量 200 mg/kg 体重/日ということですが。

続きまして（３）のマウスの発生毒性試験。これに関しましては参考資料扱い。皮下投与なので参考資料扱いということですが、幾つか青山先生からコメントをいただいておりますが、さらに追加のコメントがありましたら。同じようなコメントですかね。

○青山専門委員 はい。

○山手座長 ありがとうございます。

（４）のラットの発生毒性試験です。これも数が不明ということで参考資料扱いにすべきという御意見を青山先生、渡邊先生からいただいております。これもこれでよろしいでしょうか。

○青山専門委員 はい。

○山手座長 ありがとうございます。

続きまして（５）のラット発生毒性試験になります。これも適切な修文をお二方からいただいております。これも最終的に NOAEL は最高用量。母と児動物に対しての NOAEL は最高用量。胎児に対しては NOAEL は 100 mg/kg 体重/日ということですが。これに関しまして追加のコメント等は。お願いいたします。

○青山専門委員 これは私から要望をお尋ねしたいのですが、29 行目から 30 行にかけて母動物及び児動物に対する NOAEL という言葉が出てきますが、その後で胎児という言葉が出てくると、胎児は児動物ではないのかという議論があるようでしたら、母動物及び出産児に対する NOAEL がこうで、胎児というふうで、出産児と胎児という対比も可能かなと思うのですが、座長のお考えをお伺いしたいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

児動物は出産児と胎児両方と受けとめられる方もおられると思いますので、出産児のほうがよいと思います。ありがとうございます。

そのほかの専門委員の先生方から御意見ありましたらお願いいたします。ないようでしたらウサギの発生毒性試験になります。これも 1 群当たりの数が不明で参考資料扱いということで御提案いただいております。修文等もいただいております。

（７）の同じウサギの試験ですが、これも同様の御意見をいただいておりますが、この（６）、（７）のウサギの参考資料の試験に関しまして、追加のコメント等ありましたら青山先生、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、ウサギの（８）ですね。静脈内投与試験。投与は静脈内ということで参考資料扱いとなっています。修文等はいただいておりますが、適切な修文をいただいていると思います。

続きまして（９）のウサギの皮下投与試験です。これも参考資料扱いとなりますが、青山先生、ここまで発生毒性試験に関しまして何か審議すべきことがありましたら。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そのほかの試験ということで、性ホルモン、子宮内膜等に及ぼす影響が①、②という試験で記載されています。ここは修文等いただいておりますが、これに関しまして御専門の先生方か

ら何か追加のコメントがありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。三森先生、お願いします。

○三森委員 33 ページの表 17 ですが、エストラジオールとプロゲステロンの濃度が投与群の発情期で、有意に低下していると本文に書いてありますが、表には有意差のマークがないです。つけ落としているのでしょうか。

○山手座長 事務局、確認できますか。

○福永評価専門官 参考資料の 409 ページ、table 4 になります。有意差のアスタリスクがついておりますので、こちらにも追記をさせていただきます。

○山手座長 ありがとうございます。数値を見る限りではつくような数値ですので、確かについていますので有意差の記載をお願いいたします。脚注にも統計処理の方法も記載願いたいと思います。

そのほか追加のコメント等ありましたらお願いいたします。

続きまして、33 ページ (2) のマウスです。自発運動及び学習行動に及ぼす影響ということですが、これは特段コメント等はいただいていませんが、よろしいでしょうか。

ないようでしたら、もとの資料に帰っていただいて、資料 2 ですね。33 ページのヒトにおける知見ということです。副作用に臨床的用量も脚注に入れていただいています。特段コメント等はいただいていませんが、これに関しまして何か御意見等ありましたらお願いします。

同様に 34 ページの椎体外路徴候。ジストニアが起きるという記載があります。

35 ページ、子供における影響、内分泌に及ぼす影響の記載があります。これらに関しまして審議すべきことがあれば御提案願いたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、食品健康影響評価に入る前に、ここまでの審議事項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りましたら御提案願いたいと思いますが、よろしいでしょうか。三森先生、お願いします。

○三森委員 先ほどの発生毒性試験ですが、青山先生にお伺いします。

結局、マウスの発生毒性試験、最高用量の 200 mg/kg 体重/日が NOAEL ということで顕著な毒性は認められていなかったようですが、ラットもそうですね。最高用量 200 mg/kg 体重/日が NOAEL ということで、この一本一本の試験から発生毒性は評価できると考えてよろしいですか。

○青山専門委員 少しデータは古いのですが、一通りの評価はできていると思います。

それと、ラットにつきましては 30 ページ (5) の発生毒性試験で、子供を産ませて離乳まで持っていったところでは子供に影響はなかったのだが、妊娠 20 日で帝王切開した群では 200 mg/kg 体重/日群に体重の低下が発現しているということなので、恐らく *in utero* で暴露されると少し体重の低下を起こすということで、割合高いところまでみられているので、一通りの評価はできていると考えて差し支えないと判断いたしました。

○三森委員 200 mg/kg 体重/日を投与しているので、もう少し臨床症状があつてよさそうなものと思うのですが、発現しないのですね。抗ドパミン作用があるわけですので、当然、ラット、

マウスに発現してもよいと思うのですが、何も発現しなかったのですね。発現したら流産するなどいろいろ生じてしまうのかもしれませんが、少し不審に思いました。

○山手座長 発生毒性試験の評価がどうできるかという点も ADI 設定において非常に重要なのですが、今、三森先生の御質問を含めて、そのほかの試験で性ホルモンに対する影響とか、妊娠動物云々という試験があるのですが、このデータも含めて 200 mg/kg 体重/日で影響がなかったというのは妥当だと理解させていただいてよろしいのでしょうか。

○青山専門委員 通常、今の催奇形性試験ですと、例えばラットは妊娠 6 日から妊娠 19 日までの約 2 週間投与しますし、2000 年ぐらいに改定されたガイドラインですが、その前でも 15 日までは投与していたのですが、これは本当に器官形成期の 6 日ぐらいしか投与しておりません。そのせいで投与期間が短くて、母親に対する影響が余り明らかでなかった可能性は否定できないと思います。

もう一つは、正直申し上げて、この研究者たちがあまり母動物を丁寧にみていなくて、体重だけ追いかけたかなという疑いはぬぐえない面があることは事実でございます。ですから、三森先生の御指摘はなかなか痛いところだと思います。

○山手座長 ありがとうございます。そのような議論を議事録としては残しておくべきかと思っております。ありがとうございます。

そのほか食品健康影響評価に入る前までに関しまして、追加で議論すべきことがありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、ないようでしたら 36 ページ、食品健康影響評価から御説明をお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、36 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。

まず、国際機関等における評価についてです。今回、動物用医薬品として使用が海外ではないようでした、海外の JECFA や EMA、FDA、こういったところでの動物用医薬品としてのメトクロプラミドの評価はございません。ただ、ヒト用医薬品で使用されているということがありまして、最近その使い方に関して EMA と FDA が通知を出していることもありまして、7 行目から記載しております。

9 行目になりますが、EMA は、2013 年にメトクロプラミドの使い方に関して使用方法を勧告してございます。処方に関しては 5 日間までの短期間とする。1 歳未満の子供には使用を禁止する。1 歳以上の子供あるいは成人でも使い方に関して厳密に使うということで、二次的選択薬として使うなど、細かなことが記載されております。14 行目にありますが、最高推奨用量につきまして、成人、子供でも 0.5 mg/kg 体重/日まで制限すべきであるというコメントを出しております。

17 行目からは FDA の状況でございます。FDA もメトクロプラミドを含有する医薬品の長期使用は遅発性ジスキネジーとの関連性があるということ。それから、使用を中止した後でも身体の付随反復運動を伴うことがあるということで、その旨を添付文書に追加するようという通知を出したということでございます。

21 行目から事務局よりということで、ヒトの医薬品の情報ということで記載については不要

でしょうかとお伺いさせていただきましたところ、山崎先生からは記載を支持しますとコメントをいただいております。

23 行目からが食品健康影響評価でございます。

24～28 行目は遺伝毒性について記載させていただいております、生体にとって特段問題となる遺伝毒性は示さないと考えられたとしております。

28 行目後半から 32 行目まで、当初発がん性試験がされていないということ、慢性毒性試験が参考資料とされているが、投与の影響がなかったこと病理組織学的検査においても発がん性や前がん症状がなかったということに記載していたのですが、こちらについては、参考資料とはいえデータが余りに乏し過ぎるので記載はできないのではないかという御指摘を三森先生からいただきましたので、削除しております。削除しておりますが、遺伝毒性試験の結果が問題となる遺伝毒性を示さないとなっておりますので、こういったところからメトクロプラミドは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することは可能であると判断されたとしております。

35 行目からでございますが、各種毒性試験の結果から得られた NOAEL 又は LOAEL の最小値は、イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験における一般状態の変化（不穏な状態）を指標とした LOAEL 0.5 mg/kg 体重/日でございます。この LOAEL につきましては、先ほどラットの 1 か月亜急性試験で乳腺の影響を指標とした LOAEL より、とても低いものであることを記載しております。

また、一般状態の変化は一過性でしたが、ヒトにおいて副作用の一つである神経症状もありますので、重要な毒性徴候と考えられるとしております。

37 ページ 17 行目から、事務局よりというボックスを置かせていただいております。

まず ADI の根拠となる NOAEL/LOAEL でございますが、先ほどのイヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験の LOAEL を根拠とすることに関して、御検討いただければと思っております。

また、安全係数でございますが、今回、右矢印のとおり、エンドポイントに神経症状が含まれております。また、生殖毒性試験が行われていないという状況でございます。先ほど先生の修文等から情報が欠けているということもあり、ウサギを用いた発生毒性試験が全て参考資料となっておりますことから、非げっ歯類を用いた発生毒性試験もないという状況になっております。発がん性試験もございません。

こういったところを踏まえまして追加の安全係数について御検討もいただくことになるかと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

なお、追加の安全係数につきましては、寺岡先生からは皆さんにお任せしますといただいておりますが、追加の係数に関しては余り低い数字にはならないだろうというコメントをいただいております。また、山手先生からも追加の安全係数は必要と考えますということ。小川先生からも臨床用量も踏まえると、追加の係数として 10 は要るのではないかというコメントをいただいております。

これについて御審議をお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、36 ページの食品健康影響評価の「1. 国際機関等における評価について」。参考資料ということになりますが、この記述に関してはどうでしょうかという御意見、事務局から問いかけがありますが、確かにこの薬剤のさまざまな影響というのは必ずしも十分な試験が記載されていませんので、可能な限り情報があつたほうがよいのかなと私も思います。これに関しましてはこのまま記載するというところでよろしいでしょうか。山崎先生からも記載を支持するという御意見をいただいております。

それでは、この形で進めさせていただきます。

続きまして「2. 食品健康影響評価について」になります。結局、発がん性試験がない。慢性試験も参考程度であるということになります。一つは、事務局が提案された 77 週間慢性毒性試験。これを記載されておりましたが、余りにも内容が乏しいということで、むしろ削除すべきだという御意見をいただいております。その一方で遺伝毒性試験。ここからは遺伝毒性発がん物質ではないという記載ぶりになっておりますが、ここは吉田先生いかがでしょうか。三森先生の御意見で非常に情報が乏しいので削除しておいたほうがよいという御意見だと思えます。

○三森委員 少し言葉足らずだったようです。事務局に修正してもらったのですが、私が言いたかったのは、発がん性があつたとしても遺伝毒性試験結果からは遺伝毒性発がん物質ではないという意味合いで言ったのです。したがって、33行目「遺伝毒性試験の結果から、」の後に、発がん性があつたとしてもメトクロプラミドは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられるという意味合いで私は修正をお願いしたので、そういう形でみていただけませんか。お願いします。

○山手座長 ありがとうございます。

33 行の「遺伝毒性試験の結果から、たとえ発がん性があつたとしても」という一文を加えて記述してはどうかという御意見ですが、これは吉田先生いかがでしょうか。健康影響評価として記述する内容として御意見いただきたいと思えます。

○吉田敏則専門委員 現状ではそういった記載が妥当ではないかと思えます。それで発がん性試験が不十分なのですが、出るとしたら何かと考えると、ドパミン抑制することでプロラクチンが上がって、一部の短期の試験で乳腺の過形成というか増殖があるので、長期投与で乳腺腫瘍が増える可能性があるのですが、少なくとも 77 週間試験では乳腺への影響はないので、発がん性の懸念はそれほどないのかなと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。

遺伝毒性を示さなくても、そういうホルモナルな影響で発がん性試験でそういうホルモンの影響によって腫瘍が出ることは知られている薬剤もあるということも含めた御意見かと思えますが、それでは、今、提案していただいた修正を加えて遺伝毒性試験の結果からということで、たとえ発がん性があつたとしてもというものを加えていただきたいと思えます。ここは検討したいと思えますので、修正、御提案願いたいと思えます。

それと遺伝毒性試験の結果からということも含めて、能美先生、この表現でよろしいでしょ

うか。御意見いただきたいと思います。

○能美専門委員 三森先生からの「たとえ発がん性があったとしても」というように入れていただく、よりわかりやすいと思います。私は賛成です。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、ここは34行目まではこの文章で、今、修文いただいた、御提案いただいた文章で進めていきたいと思います。

続きまして、37ページになります。ここでは5行目のイヌを用いた6か月亜急性毒性試験ですね。これがLOAEL 0.5 mg/kg 体重/日と。これをもとに安全係数をどうするかという議論になるかと思えます。幾つか基準にしないといけない点もあるかと思えますが、要するに発がん性試験がない、ウサギの発生毒性試験も参考資料であるということ。このあたりを含めて通常用いる種差10、個体差10、これに追加をどのようにかけるかというのが議論になるかと思えますが、何かこれに関しまして。

青山先生、お願いいたします。

○青山専門委員 不足部分がもう一つあって、発生毒性試験でウサギが抜けているということと、生殖毒性試験が抜けていて、この性ホルモン試験等々の結果をみますと、着床が阻害されるので生殖毒性が高用量では現れる可能性は否定できないというのも、可能であれば書いたほうがよいかもしれないと思いますが、いかがでしょう。

○山手座長 生殖毒性試験がないということを含めて、着床への影響が十分考えられる化学物質であるということですね。それも加えたほうがよいのではないかとすることは、かなり低い用量でも影響が出るということを含めて御提案いただいているのでしょうか。そういう意味ではかなり安全係数をかけないといけない。

○青山専門委員 計算をさせていただこうと思うのですが、着床数が減ってしまったというのがマウスの実験で1匹当たり200 µgを投与しているのです。1匹当たり200 µgで、このマウスの系統を私は知らないのですが体重が30 gぐらいかなと計算すると、200 µgということは0.2 mgで、1匹当たりということで、 $\times 1,000 \div 30$ で計算すると6.66 mg/kg 体重ぐらいということなので、割合低い用量で生殖毒性が出る可能性はあるかなという感じがいたします。

○山手座長 生殖毒性試験の観点から御意見をいただきましたが、吉田先生、どうでしょうか。毒性試験の観点から安全係数。このような根拠でこれぐらいが必要ではないかという御意見をいただければ助かります。

○吉田敏則専門委員 そうですね。あと神経毒性試験については、本来であれば現在のガイドラインにそういった神経毒性試験が望まれる剤でありますので、それが欠けているということで、比較的高い安全係数のほうがよいと思います。

○山手座長 大体どれぐらいを御提案いただけますか。

○吉田敏則専門委員 10が妥当ではないかと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。

青山先生、お願いします。

○青山専門委員 私も不確実性で 10 を追加すべきだと思うのですが、一方で、イヌで発現している一過性の神経症状がヒトの副作用で十分発現してしまっていて、1 日当たりの投与量が成人 1 回 7.67 mg ぐらいを 1 日 1 回ないし 2 回ということだと、小川先生がお書きくださったとおりで体重 60 kg だと 0.17~0.5 mg/kg 体重ということで、大体イヌとヒトは少なくともこのデータからはほぼ同じぐらいの感受性と考えられるので、逆に種差の不確実係数は少し小さくして 10 でなくてもよいような気がいたします。だから試験が足りない分 10 余分に書けるかわりに、種差の部分例えば 10 ではなくて 5 にするというぐらいの考え方があってもよいのではないかと思うのですが、そういうものは余りうまくないでしょうか。

○山手座長 種差に関してはなかなかストレートに外挿できない面もあって、基本的には私は 10 で落ち着かせるのがよいかと個人的には思うのですが、そのあたりも含めていかがでしょうか。確かにおっしゃられるようにヒトの適用量から発現してくる神経症状、不穏な状態というのはイヌの 0.5 mg/kg 体重/日、そのあたりに相当するというのはあるかなと思います。

松尾先生、いかがでしょうか。

○松尾専門委員 私も種差に関して減らすというのは慎むべきかなという気がします。だから 10 ぐらいをかけておいたほうがよいかと考えております。ヒトでこういう症状が出るということは大きなことかなということですので。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか専門委員の先生方から何か御提案いただければ。

舞田先生、遺伝毒性とかそのあたりで。

○舞田専門委員 私は今の追加の 10 でよろしいと思います。種差をいじるということは明確なデータに基づいて判断すべきではないかと思うので。

○山手座長 青山先生、どうぞ。

○青山専門委員 先生方のお考えはわかりますので、私はこれで引こうと思いますが、ヒトのデータが山のようにあるので、私はここは論理的に不確実性は小さいと個人的には思っています。ただし、多くの先生方がここはいじるべきではないというお考えであれば、それで結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

三森先生、何か御意見いただければ。

○三森委員 抗ドパミン作用を持っている薬剤ですので、有害作用は下の用量まで発現する可能性があると思うのです。ですから発がん性試験も実施されていないし、生殖発生毒性試験もない、そういうことを全て考慮しても追加の 10 はとらざるを得ないと思うのです。ただ、種差については難しいですね。もう少し情報があればよいのですが、確かにヒトのデータはたくさんあるのですが、比較ができればよいですね。そこがわからないので、それ以上は無理かなと思います。

ただ、1,000 ではなくて 3,000 かけてもよいのではないかという意見も出てくるかなと私は思っていたのですが、使用方法が反復投与して使うわけではないということですので、畜産動

物に症状が生じたら 1~2 回投与するぐらいということですね。残留は余りしないということで 1,000 まででよいと思いますが、専門調査会で最終的に決めていただけたらと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

今の三森先生の御意見も踏まえて、そのほか御意見がありましたら。

確かに神経症状が出る、発がん性試験がなされていない、生殖発生毒性試験も評価できないという状況です。ほとんど私たちが参考にできる資料がない状態ですので、確かに三森先生言われるように安全係数を 3,000 や、2,000 などにはあるのかなと考えていたのですが、基本的には多くの御意見では 1,000 ぐらい、1,000 が適切ではないかという御意見をいただいております。理由は先ほど言ったような点ですが、イヌを用いた 6 か月の亜急性毒性試験の LOAEL 0.5 mg/kg 体重/日これに安全係数としては 1,000 という形で ADI を設定したいと思いますが、いかがでしょうか。理由は長々と書いていただかないといけないので、また座長預かりということで御提案願いたいと思います。

それでは、ないようでしたら最終的にメトクロプラミドは $0.5 \times 1,000$ というで、0.0005 mg/kg 体重/日ということで ADI を設定したいと思います。文言については最終的にまた事務局で御提案いただき、座長預かりという形で進めていきたいと思います。いいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、これまでの審議をもとに評価書をまとめていきたいと思います。

○福永評価専門官 追加の安全係数を検討すべきポイントとしては、まず LOAEL であるということ。十分な慢性毒性試験がないということ。発がん性試験、生殖毒性試験、神経系の症状が発現しているが、神経毒性に関する試験がない。こういったところを踏まえてという形でまた練らせていただければと思います。

○山手座長 おっしゃるとおりです。それでよいと思います。

それでは、事務局からそのほかよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 事務局から一点、審議品目に関する御報告をさせていただきたいと思います。

今、厚生労働省からポジリス関係の評価案件ということで、駆虫薬ピランテルというものを評価要請されているところでございます。ピランテルにつきましては、日本でも馬用の駆虫薬ということで動物用医薬品として承認されておりまして、動物用医薬品の用途しかないということですので、通常であればこちらの専門調査会で御審議いただくというものでございます。ただ、ピランテルにつきましては類似のモランテルというものがございまして、そちらは飼料添加物の用途もあるということで、肥料・飼料等専門調査会で過去に御審議いただいて、既に評価が終わってございます。

今回、ピランテルの評価につきましても、EMEA では、ピランテルはモランテルと共通の代謝物がみられていることから、ピランテルの ADI についてはモランテルと同じ ADI をつけているということ、また、ピランテルのデータとして特に遺伝毒性等がモランテルのものをそのまま使っているという状況もございますので、こちらのピランテルにつきましても、モランテルで審議いただいた肥料・飼料等専門調査会で御審議いただくこととさせていただきたいと思

っております。

今週 20 日の肥料・飼料等専門調査会でピランテルについて審議する予定でございますので、御報告させていただきます。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

ただいまの御説明に関しまして、何かコメント等ありましたらよろしく願いいたします。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、事務局そのほか何かありましたらよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 事務局から特にございませんが、次回の予定について御連絡させていただきます。

今回は、4月16日の木曜日の午後を予定しております。新年度非常にお忙しい中ですが、議題等かたまりましたら御連絡させていただきますので、よろしく願いいたします。

事務局から以上でございます。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、本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会といたします。どうもありがとうございました。

(了)