

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第220回) 議事録

1. 日時 平成31年2月22日（金） 14:30～17:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（ジエチルスチルベストロール）に係る食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品（キシラジン）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、石塚専門委員、小川専門委員、島田章則専門委員、
島田美樹専門委員、須永専門委員、能美専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

山本委員、川西委員、吉田緑委員

(事務局)

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、大倉課長補佐、
大谷評価専門職、西川評価専門職

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成31年2月21日現在）

資料2 (案) 動物用医薬品評価書「ジエチルスチルベストロール」

資料3-1 (案) 動物用医薬品評価書「キシラジン」

資料3-2 キシラジンの薬物動態試験について

参考資料

6. 議事内容

○青山座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第220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、石川専門委員、下地専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、舞田専門委員、宮田専門委員及び吉田専門委員の8名が御欠席ですが、残る8名が出席しておりますので、このメンバーで議事を進めたいと思います。

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220回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、そちらをごらんください。

では、議題に入ります前に事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○大倉課長補佐 それでは、議事の確認をさせていただきます。

本日の議事は、動物用医薬品（ジエチルスチルベストロール、キシラジン）に係る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。

本日の議事次第、委員名簿、座席表の二枚紙。

資料1から3は、議事次第の裏に記載をされているとおりです。

このほか机上配付資料を二種類お配りしております。

また、御審議の評価書の参照資料等はタブレットにお入れいたしまして、お一人にお一つずつお机の上に置かせていただいております。

不足の資料等ございましたら事務局にお知らせください。

○青山座長 先生方、よろしゅうございますか。

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）に基づきまして、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御報告ください。

○大倉課長補佐 専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2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はいらっしゃいません。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、これで間違いございませんか。ありがとうございます。

では早速、議題に入りたいと思います。

まず、議題1の動物用医薬品（ジエチルスチルベストロール）に係る食品健康影響評価です。事務局から説明をお願いいたします。

○西川評価専門職 ありがとうございます。

それでは、早速でございますが、資料2のジエチルスチルベストロールの動物用医薬品評価書の御準備をお願いいたします。

3ページの審議の経緯をお願いいたします。ジエチルスチルベストロールでございますが、こちらは平成24年2月に暫定規準の見直しに係る評価要請が厚生労働省からありました非ステロイド性の合成ホルモン剤でございます。

まず、評価対象物質の概要から慢性毒性試験及び発がん性試験まで御説明をさせていただければと思います。

5ページをお願いいたします。こちらは評価対象動物用医薬品の概要です。用途としてはホルモン剤でございます。和名はジエチルスチルベストロールで、構造式については、こちらに記載のあるとおりでございます。

7. 使用目的及び使用状況でございますが、ジエチルスチルベストロールは、エストロゲン様作用を有する非ステロイド性の合成ホルモン剤でございます。ヒト用医薬品として流産の防止を目的として1940～1970年代にかけて広く使用されておりました。また、機能不全月経周期、女性の性腺機能低下症、産後の乳房腫脹の予防等を目的として使用されていた過去がございます。過去には妊娠中にDESを投与された母親から生まれた女兒に成長後に膣がんや子宮形成不全等が発生したとの報告がございます。

6ページをお願いいたします。現在では、妊娠中のDESの使用は多くの国で禁止されておりました。ほかの適応症に対しても普及はしておりません。

海外では動物用医薬品として、DESは肥育を目的に牛、羊及び家禽等に用いられておりましたが、現在はその目的での使用は1979年以降禁止されております。また、日本では、動物用医薬品及びヒト用医薬品としての承認はございません。

DESは、代表的な発がんプロモーターとして知られており、国際がん研究機関（IARC）の発がん物質分類では、グループ1の「ヒトに対して発がん性がある」に分類されております。

なお、本剤はポジティブリスト制度導入に際して、食品において「不検出」とされる農薬等の成分であると規定されております。

最初に、7ページの薬物動態試験をお願いいたします。

(1)の薬物動態試験（マウス、ラット、羊及び牛）でございます。こちらに複数の試験を併記させていただいております。

8行目、DESは、経口投与後に容易に吸収され、生体全体に分布すること。薬物動態試験に用いられた実験動物（霊長類を除く）では、胆汁中への排泄を介した広範な腸肝循環の後、主に糞便中に排泄がされること。尿中には痕跡程度の残留が検出されることがIARCの評価書において記載されておりました。

13行目のマウスにDESを投与する試験で、胎盤通過性を調べた試験でございますが、こちらでは胎児の血漿中濃度の3倍以上の濃度で胎児の生殖器に蓄積することが示されておりました。

17行目、ラットに放射標識したDESを静脈内投与し、全身オートラジオグラフィーにより調べた結果では、放射活性は、投与4時間以内に肝臓及び小腸に蓄積され、投与4日後においてもこれらの組織から検出されたとのことです。

25行目をお願いいたします。去勢牛に放射標識したDESを単回経口投与した試験では、投与10日後において、小腸、糞及び尿中に残留が見られたとされております。

36行目の(2)代謝試験をお願いいたします。こちらでマウス、ラット、ハムスター、モルモット、牛及び霊長類における代謝試験の結果が報告されております。ヒトにおけるDESの代謝は、ほかの種、特にヒト以外の霊長類と同様の代謝でございました。

8ページの10行目をお願いいたします。DESが酸化されて生じるキノン代謝物は、*in vitro*の条件下で反応しDNAと結合することが示されたと報告されております。

15行目でございますが、このキノン代謝物は*in vivo*で生成され、DESを投与した雄のシリアンハムスターの腎臓、ACIラットの乳腺組織及びラットの肝臓に見られたとのこととでございます。また、キノン代謝物はDESを投与した妊娠シリアンハムスターの肝臓、腎臓、子宮及び胎

盤で生成され、その胎児の肝臓及び腎臓でも生成されたとのことです。DESの代謝物は、成体マウス及び妊娠マウスの雌の生殖器にも見られ、胎児の組織中にも見られております。また、キノン代謝物は、セミキノン中間体を経て、CYPによる酸化還元を受けることが示されております。

9ページの4行目でございますが、DESの酸化的代謝は、シリアンハムスターにおける腎臓腫瘍の誘導及び種々の*in vitro*試験における遺伝的変化の誘導、また子宮内でDESに周産期ばく露した動物におけるその他の腫瘍の誘導について中心的な役割を果たしているものの、これらの現象がヒトにおけるDESへの経胎盤ばく露の標的組織で起こるかどうかについては明らかにされなかったとされております。

続きまして、残留試験でございますが、本剤におきまして、残留試験のデータは提出されておられません。ただし、報告ではございますが、DESの残留が1972年と73年に牛の筋肉及び羊の肝臓で検出されたという事例がございました。DESが牛及び羊の成長促進剤として用いられた場合、消費者は最高濃度で10 µg/kgのDESを含む牛肉及び羊肉でばく露された可能性があったとされております。

続きまして、「3. 遺伝毒性試験」でございます。DESについては、*in vitro*及び*in vivo*の遺伝毒性試験が多数実施されております。

主に10ページ目の表の上から三つ目の遺伝子突然変異試験でございますが、こちらは各種細菌、真菌、昆虫、げっ歯類細胞では陰性、植物では陽性、ヒト細胞では結論に至らずという結果が示されております。

また、その他にも種々の遺伝毒性試験結果を表1に記載しております。

11ページの3行目でございますが、DESは植物では変異原性を示したが、細菌や昆虫を用いたさまざまな試験系では、突然変異を誘発しなかったとされております。

続きまして、12ページの9行目(2) 遺伝毒性メカニズムに関する知見をお願いいたします。DESの染色体異常誘発の作用機序について調べられております。DESが、活性化系の存在下で無細胞系においてチューブリンに共有結合すること、並びにチャイニーズハムスターV79細胞及びシリアンハムスター胚細胞を用いた*in vitro*の系で微小管の重合を阻害することが、染色体の異数性誘発の基盤であると考えられております。

また、19行目でございますが、DESは、紡錘糸の伸長、短縮を阻害し、数的異常を誘発するとの報告もございました。

22行目でございます。以上のように、DESは、各種遺伝毒性試験において変異原性は示さなかったが、染色体の数的異常を誘発し、遺伝毒性を有しておりました。また、染色体異常の作用機序は微小管の重合阻害によるものと考えられております。以上のことから、したがって、DESは、直接DNAに作用せず遺伝毒性を示す非DNA損傷性遺伝毒性物質であると考えられております。

続きまして、「4. 急性毒性試験」及び「5. 亜急性毒性試験」でございますが、この両試験どちらにおきましても、データは報告されておられません。

34行目の「6. 慢性毒性及び発がん性試験」でございます。こちらはIARCの発がん物質分

類で、グループ1の「ヒトに対して発がん性がある」と報告されている旨を最初に記載させていただいております。

13ページの9行目（1）発がん性試験（マウス）でございます。こちらはマウスのC57BL/6系統に雌雄各72匹/群にDESを雄で153週間、雌で143週間、混餌投与している試験でございます。こちらの結果が表2に示されております。こちらは甲状腺濾胞細胞腺腫の誘発が見られたとIARCで報告されておりました、こちらは寺岡先生より表2で雄の160 µg/kg 飼料投与群で多くなっていることで、雌のほうでは特段変化がないことから、雄でだけよろしかったでしょうかとコメントいただいておりますため、13行目に、雄において甲状腺濾胞細胞腺腫の誘発が見られた旨に修正させていただいております。

続きまして、15ページの（4）発がん性試験（周産期ばく露）でございます。まず、①のマウス及びラットでございますが、妊娠動物にDESを皮下投与または腹腔内投与し、周産期ばく露試験が実施されております。F₁の雌マウスにおいてはリンパ腫、子宮肉腫、腺がん並びに下垂体、膣及び卵巣腫瘍が誘発されております。また、F₁の雌ラットにおいても子宮腺がん並びに乳腺及び膣腫瘍が誘発されております。

16ページの②のマウスでございます。DESを投与された雌の新生児マウスでは、子宮頸部の類表皮がん及び顆粒細胞性筋芽腫並びに膣の扁平上皮がんが発生したとされております。

また、出生前にDESを投与されたマウスでは、子宮、子宮頸部及び膣に腺がん、子宮頸部及び膣に類表皮がん、並びに卵巣及び乳腺に腫瘍が発生したと報告されております。

10行目の③のラットでございます。DESを妊娠ラット、0.015から0.6 mg/kg 体重の用量を13、16、18及び20日に、またはF₁の雌児動物に0.2から10 mg/kg 体重を生後3週間のいずれか、またはその両者に皮下投与したところ、観察した10匹のF₁雌動物の生殖器官で腫瘍の発生が認められております。膣扁平上皮がんが2例、子宮内膜腺がんが1例、卵巣腺がんが1例でございます。こちら、対照群ではこのような腫瘍の発生は見られなかったと報告されております。

また、26行目の④ハムスターでございますが、出生前にDESを投与したハムスターにおいて、雌では子宮内膜がん、子宮頸部及び膣の扁平上皮細胞乳頭腫並びに子宮頸部の混合性ミューラー腫瘍の発生が見られ、雄では精嚢腺の平滑筋肉腫及びカウパー腺腫が見られたとされております。

18ページの（6）発がん性メカニズムに関する知見をお願いいたします。DESは、代表的な発がんプロモーターの一つとして知られております。一般的に発がん物質は、遺伝毒性発がん物質と非遺伝毒性発がん物質の二種類に分類されておりますが、今回取りまとめられた知見においては、DESは非DNA損傷性遺伝毒性物質であることが示されております。この発がん性のものに関しては、17行目でございますが、エストロゲン様の発がん性物質のDES等はエストロゲン受容体αを活性化し、エストロゲン反応精細胞の増殖、侵襲性を刺激するものだと考えられております。

19ページ目の一番下から20ページ目をお願いいたします。以上の知見から、DESは、非DNA損傷性遺伝毒性発がん物質であり、DNAを損傷することなくがんの発生頻度を増すと考えられ

ております。発がんメカニズムは、複数の要因の組み合わせによると考えられ、主要なものは、エストロゲン受容体 α を活性化し、エストロゲン反応性細胞の増殖、侵襲性を刺激する作用及び微小管の重合を阻害し染色体異常を誘発する作用と考えられております。

一度ここまでで御説明を切らせていただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、いつものように順にみていきたいと思います。

念のため、前提条件として確認しますと、この化合物は先生方御承知のとおり1990年代にアメリカで内分泌攪乱物質問題が提起されたときに、ヒトで明らかな内分泌攪乱を起こしてしまったという非常に残念な理由として用いられた典型的な化合物でありまして、アメリカでは1940年代から30年ぐらいの間、特に切迫流産の妊婦さんに対して、流産防止の目的で非常に高用量のDESが投与されまして、後にこれは切迫流産の改善には何の効果もないということがわかって、使用がやめられたということであります。

それから、6ページに記載がありますように、肥育目的で家畜に一部投与されていたという経緯もありますが、それも1979年に禁止されたということで、それ以来40年間ぐらいにわたって少なくとも先進国では使われておりませんので、基本的には食肉あるいは乳製品への汚染は現実的には起こり得ないという条件での議論をするということだと思えます。しかしながら、これはポジティブリスト制度の導入に際して、食品において不検出と規定された成分でございますので、厚生労働省からその取り扱いについて、ADIを設定することができるかどうか、もしそれを可能だと判断するのであればどのような値にするかというような諮問があったと御理解ください。

順にみていきますが、もう先生方、恐らく御存じのとおりで、非ステロイド系の強烈なエストロゲンアゴニストでございます。まず、薬物動態等について、あるいは代謝についてはここに記載のあるとおりでして、非常に吸収性がよく生体全体に分布することや、経胎盤性があること、あるいはその他、グルクロン酸抱合に関することなど記載があります。全体を通して、この分野御専門の島田美樹先生、この書きぶりについて一言コメントいただけましたら幸いです。

○島田美樹専門委員 薬物動態の箇所につきましては、石川先生からも修正をしていただいて、非常に読みやすくなっているかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

非常に多くの論文も出ております。割と簡潔に事実がまとめられているかと思えますが、島田先生、石川先生から多少の御修文をいただいております。

その他の先生方、もし何か修正が必要な点等ございましたら、どうぞ御指摘ください。いかがでしょうか。よろしゅうございましょうか

小川先生。

○小川専門委員 内容的には特に問題ないかと思えますが、子宮頸がんのケイの字がいろいろあるのは、一方にしておいたほうがよいのではないかと思えます。

○青山座長 気がつきませんでした。事務局、子宮頸がんのケイの字ですね。確認ください。

そのほか、この部分はよろしいでしょうか。

ということで、9ページまでこの記載が続いておりますが、一方で、既に家畜への使用が禁止されて40年ということで、特に残留試験のデータは入手できておりません。

9ページの18行目から遺伝毒性について、これまた多くのデータを、表及びその他としてまとめていただいております。

12ページの9行目から(2)で遺伝毒性メカニズムに関する知見ということで、恐らくこのような理解で間違いのないと思われるようなことが記載されてございますが、このあたりの取りまとめについて、能美先生、いかがでしょうか。

○能美専門委員 こちらに記載してありますように、DESの遺伝毒性陽性結果については、DNAとの反応に基づくものではなく、微小管の阻害等により、主に染色体異常を起こすという結論でよろしいと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

その他の先生方、何かお気づきのことはございますか。このような記載で、これも挙げればきりがないほどにデータはあるかと思いますが、代表的なところで理解が間違っていなければ、なるべく簡潔に記載していただくのがよいと思っております。よろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

そうしますと、12ページの28行目から、その他の毒性試験について順に記載がございまして、急性毒性試験と亜急性毒性試験につきましては、入手可能なデータがございませんでした。したがって、この二つについては特に記載がありませんが、先生方、もし何かお手持ちの論文、資料等があつて記載すべきだというような御意見がありましたらお伺いしますが、事前にコメントがいただけていないところを見ると、こんなことは問題ではないので、余りデータがないのかなと思っております。よろしいでしょうか。

引き続き、12ページの34行目から「慢性毒性及び発がん性試験」ということですが、これにつきましては、既にヒトの症例が不幸なことにかかなりの数ございまして、ヒトに対する発がん性も明らかでありますし、この確認のためにさまざまな動物モデルが使われて、ここに記載のあるような発がん性が実際に実験的にも示されている。

18ページの6行目(6)に発がん性メカニズムに関する知見として、このようにまとめられております。基本的には、エストロゲンレセプター α を經由した細胞増殖の活性化に伴ってのプロモーション作用が主なものであろうと取りまとめられております。これらの点について、特に病理あるいは発がん性の観点から、きょう私の右側におそろいの島田先生、小川先生、石塚先生あたりから何かコメントが頂戴できたらと思うのですが、近い順番で島田先生、まずよろしいでしょうか。

○島田章則専門委員 簡潔に、適切に、新知見も網羅されており、大変わかりやすく記載されていると思います。

○青山座長 ありがとうございます。

小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 特に追加は必要ないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

石塚先生は。

○石塚専門委員 全体的には全然異論ないのですが、一点のみ、代謝物の扱いなのですが、代謝物がDNAに結合すると評価書内では書かれていて、それを読んだ方が混乱しないかなということが少し心配だったのです。

○青山座長 ありがとうございます。

多分、8ページの10行目に戻っていただくと、ここで、DESが酸化されて生じるキノン代謝物は、*in vitro*で反応しDNAと結合する云々という記載がありますね。確かに石塚先生の御指摘のとおり、遺伝毒性もしくは発がん性に関するメカニズムという考察の部分では、これはDNAに直接結合するのではなくて、マイクロチューブリンあたりに作用して染色体異常を誘発するなど、あるいはエストロゲン受容体を介して細胞増殖活性があって、このことがプロモーター作用につながるというような記述で、代謝物がDNAに結合するということは何なのだというのが出てこないで、そこを読者が懸念するかというような御指摘かと思います。

そうすると、石塚先生、例えばですが、8ページの10行目から14行目の記述、あるいはその続きのキノンの箇所でどうこうということ、ここを修文するか、あるいはこういうこととの関連を、発がん性あるいは遺伝毒性の箇所で何か一言述べたほうがよいということになりましょうか。

○石塚専門委員 後半のどこかに書くか。一応、18ページに、DNA付加体けれどもミトコンドリアのほうにというようなことが書かれてあったりするので、メジャーなメカニズムが評価書に書かれてあることだというのは全然異論がないので、一般の方が読んだときに混乱しないためにはどうしたらよいのだろうというのを考えていたのです。ところどころに代謝物がDNAに結合するということが書かれてあるので、そこを何かうまく、それがメインのメカニズムではないということがわかるようになればよいのかなというのが個人的な懸念事項です。書き方で何かもしかしたら一言つけ加えればよいだけかもしれないのですけれども。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、これは一度座長でお預かりさせていただいたほうがよいかと思うのですが、どうもこの書きぶりで行くと、代謝物がDNAに結合するとはいえ、それはむしろゲノムDNAではなくて、ミトコンドリアDNAが標的部位だと考えられるというのが少しつながって読めるような修文を考えさせていただくということで、石塚先生、お預かりさせていただいてよろしいでしょうか。

○石塚専門委員 よろしくお願ひします。

○青山座長 ありがとうございます。では、そこを宿題にさせていただきます。

それから、座長からで恐縮です。寺岡先生からコメントいただいた部分で、13ページの13行目の記載で、甲状腺濾胞細胞腺腫の誘発は雄に見られましたというところですが、19行目の表2でデータを見ると、どの群に有意差があったかが確認できれば有意差マークを入れておくとよいかなと思います。今ごろになって気がついて申しわけございませんが、資料は出ますでし

ようか。

○西川評価専門職 では、タブレットを起動していただきまして、参照5をお願いいたします。右下のページ数が187、PDFファイルだと13/44のテーブル3の1と記載されている試験の一番下がこちらでございます。

○青山座長 ありがとうございます。

これはトレンドテストですね。ネガティブトレンドがあると言っていますから、どこかの群で有意に高かった云々ではなくて、傾向があったということですかね。

先生方、もし無理であれば、このままでいきますか。どの群で有意差があったとは言えない検定のようなですね。ありがとうございました。

では、ここはこのままにしておかざるを得ないかな。あるいは、これで傾向があったというのか。逆U字になっていますね。単調増加ではないと思うのですが、このまま誘発が見られたということではいかざるを得ないですかね。先生方、よい知恵はないですか。

○吉田緑委員 先生、これは専門調査会の御判断ではなく、IARCはIARCの判断規準で発がん性を御判断されているので、事務局からもIARCでの評価であるということを記載しているので、これ以上のことは多分難しいのかなと思います、いかがでしょうか。

○青山座長 御助言ありがとうございました。

確かに、13ページの13から14行目に「とIARCで報告されている」と記載されていますので、では、このままの記述でいきたいと思います。

その他、ここまでで、ほかにお気づきの点はございませんか。

○渡邊専門委員 15ページの発がん性試験（周産期ばく露）というところで、これは多分、評価書そのものかと思うのですが、個々の試験につきまして、投与量というのはどこからかわからないものなのか、少し事務局に。これは多分、こちらの評価書のほうには投与量というのが、座長が修文してくださった③に関しては投与量がわかっているのですが、あとは投与量が全くわかっていなくて、評価書どおりだと思うのですが、このあたりの投与量というのはどこか確認できないものなのでしょうか。

○大倉課長補佐 事務局では今、確認をしておりません。評価書に書くのに必要ということであれば、原著に戻ってお調べするというのも可能ですので念のため事務局で確認させていただきます。もともとのIARCを引用したものが古いということで、さらにその原著も古くて、もしかしたら入手はできないかもしれないのですが、可能な限り調べさせていただきたいと思っています。

○渡邊専門委員 わかりました。

○青山座長 では、先生、これも座長でお預かりして確認をとらせていただきます。ありがとうございました。

その他、よろしいでしょうか。

では、事務局、引き続き御説明をお願いいたします。

○西川評価専門職 では、20ページ以降の「生殖発生毒性試験」から「食品健康影響評価」の直前まで、御説明をさせていただきます。

20ページの「7. 生殖発生毒性試験」をお願いいたします。

まず(1)多世代にわたる発がん性影響試験(マウス)①でございます。こちらは妊娠マウス(CD-1系、雌、匹数不明)を用い、2%エタノールを含むオリーブオイルに溶解したDESを妊娠17日に1 μ g/g体重の用量で、投与部位は不明でございますが注射投与して、出生前にDESにばく露したマウスを獲た試験でございます。

このマウスの雌とF₁のマウスと非ばく露対象マウスの雄と交配し得られた世代、F₂マウスの雌をさらに非ばく露対象マウスの雄と交配して、次の第三世代のF₃のマウスを得ております。この世代の雌について、腫瘍の発生率が調べられた試験でございます。

結果は表6に示されております。F₃世代の雌における生殖器腫瘍の発生率は、脂肪含量が同じ飼料を与えられたそれぞれの非ばく露の対照群よりも有意に高かったと報告されております。

続きまして、21ページの(4)周産期ばく露による精巣への影響(マウス)をお願いいたします。こちらは妊娠マウス(ICR/JCL系、雌、匹数不明)を用い、3%ポリエチレングリコールを含むタイロッド溶液に溶解したDESを妊娠15日から19日まで9 μ g/hの用量で尾静脈に連続で投与し、妊娠15及び17日目の胎児の精巣並びに妊娠19日目に帝王切開で取り出し、哺育1、3、5、30及び60日目のマウスの精巣を用いて精巣への影響を調べた試験でございます。胎児期から哺育3日目までの精巣の細胞数は、DES投与群と代謝群で差はなかったものの、哺育5日目以降ではDES投与群の細胞数が多くなり、30日及び60日目では対照群の2~3倍でありました。

一方で、肝細胞の分裂活性は、哺育3日目までは高く、5日目以降は対照群と同程度まで低下したと報告されております。また、間質液の面積についても、哺育3日目までに著しい拡大と結合組織の発達が見られ、5日目以降は対照群と同程度まで縮小したとされております。

精細管断面数に対する精子が認められる断面数の割合は、哺育30日目ではDES投与群と対照群では差はなかったが、60日目ではDES投与群が有意に低下したと報告されております。

続きまして、23ページの「8. ヒトにおける知見」をお願いいたします。

ヒトにおけるDESばく露は、主に治療による経口投与によるものでございました。

18行目の(1)をお願いいたします。妊娠中にDESを投与さればく露した女性における発がん性でございます。ばく露群及び非ばく露群の女性を追跡した多数のコホート研究が実施されておまして、妊娠中のDESばく露によるその後の乳がんリスクに対する影響が評価されております。

こちらは試験が、24ページの表9の試験1~6と記載されているのと、表10のほうで試験1、4と記載されておりますが、これらがコホート研究における乳がん活性率及び表10が卵巣がん、子宮頸がん、大腸がんの発生率を記載したものでございます。

25ページの2行目以降でございますが、多数のコホート研究が報告され、妊娠中のDESばく露と乳がん発生率及び死亡率の増加との間に関連性が示唆されております。しかしながら、乳がん以外のがんの発生率については関連性は見られなかったと報告されております。

(2)の妊娠中ばく露による次世代への影響でございます。

まず、①の子宮内ばく露した女性(第二世代)における影響でございます。妊娠の第1三半

期にDESを服用していた第一世代の女性から生まれた第二世代の女性に膣及び子宮頸管の腺腫の発生率増加が認められております。

また、妊娠中のDESの摂取は、第二世代の女性の膣及び子宮頸部の明細胞腺がんの増加と関係があることが示されております。

妊娠中にDESにばく露した第二世代の女性の女性生殖器の非腫瘍性上皮変化及び構造の変化が頻繁に見られているとも報告されております。これらの変化には、横繊維状子宮頸部及び膣中隔、膣栓疾患、子宮頸部外反等であったと報告されております。

25行目でございますが、子宮内でDESにばく露した第二世代の女性には、多くのまれな腫瘍が報告されております。その一例としては、26歳女性の子宮内膜の致死的腺がん、18歳女性の下垂体腺腫、21歳女性の子宮頸部浸潤、扁平上皮がん、27歳女性の子宮頸部の浸潤性腺扁平上皮がん及び12歳女性の卵巣奇形腫等でございます。

また、②の子宮内ばく露した第二世代の男性における影響評価でございます。出生前にDESにばく露した第二世代の男性では、非ばく露対象に比べて生殖器系の異常の出現頻度が増大していたと報告されております。また、精巣腫瘍の主要な危険因子である停留辜丸は、関連する病変の一つでございます。

36行目、妊娠中にDESにばく露した第二世代の男性の生殖器において、悪性ではないが構造の変化が見られております。しかしながら、DESの生殖能力への影響については、断定がされておりました。

5行目、高用量のDESにばく露した第二世代の男性に停留辜丸の増加が見られ、DESばく露から精巣がん発生につながる経路の可能性が示唆されております。ただし、症例の報告はございませんでした。

10行目、子宮内でDESにばく露した第二世代の男性の症例対照研究において、精巣がんについて調べられております。相対リスクは2.5であるとして、子宮内ばく露した男性で精巣がんのリスクが上昇することが示されております。

しかしながら、16行目「以上のように」の箇所でございますが、幾つかの研究で出生前DESばく露と精巣がんとの関連が調べられたが、結果は一致してないところもございます。DESばく露した男性は、今では精巣がんのリスクが最も高い年齢を過ぎているため、関連性についてのこれ以上の解明は難しいものだと考えられております。

こちらの記載につきまして、渡邊先生より、近年の報告ではと記載していたところが曖昧だという御指摘をいただきましたので、「IARCの報告書（1987年）」と修正させていただいております。

また、女兒、娘、息子などと原文からの翻訳どおり記載していた箇所について、第二世代、第三世代の男性、女性等のように記載を修正させていただいております。

21行目の③子宮内ばく露した女性の子供（第三世代）における影響をお願いいたします。子宮内ばく露した母親、第二世代の女性を追跡したコホート研究において、DESに子宮内ばく露した第三世代の追跡したコホート研究も報告されております。第三世代の女性で793例、ばく露群が463例、非ばく露群が330例のうち、ばく露群で卵巣がん2例が確認されております。そ

のうちの1例は母親からの報告に含まれておりました。非ばく露群では、卵巣がんの発症は見られていなかったと報告されております。

29ページの「国際機関等における評価」をお願いいたします。

「1. IARCにおける評価」でございますが、DESの遺伝毒性については、種々の報告があるが、DESにより生成された付加体の生物学的意義はまだ明らかではなく、DESへのばく露により生成された特異的な変異はこれまで同定されていないとされております。

発がん性については、ヒトにおいて十分な証拠があるとされております。DESは妊娠中にばく露した女性に乳がんを引き起こし、子宮内ばく露した女性の膣及び子宮頸部に明細胞腺がんを引き起こすこと、さらに、DESばく露と子宮内膜がん並びにDESの子宮内ばく露と子宮頸部扁平上皮がん及び精巣がんとの間に関連性が見られたと報告されております。

DESの発がん性については、実験動物においても「十分な証拠」があること。

以上のことから、グループ1の「ヒトに対して発がん性がある」に分類されております。

「2. EMEAにおける評価」でございますが、DES及び代謝物のいずれについても、構造解析により潜在的な変異原性の構造アラートはないと結論されており、動物におけるDESの発がん作用は、エストロゲン受容体のリガンドと相互作用する部分構造が存在することによるもので、遺伝毒性によるものではないことが示されたとしております。

また、JECFAでは、1960年にDESに発がん性があると指摘がされております。

以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

生殖発生毒性と引き続き国際機関での評価に至るまで、ざざっと説明いただきました。

渡邊先生、幾つか御指摘いただきましてありがとうございます。こんな感じでよろしいでしょうか。全体としてですが、先生に御指摘いただいた部分は修文されてはおりますが。

○渡邊専門委員 これで結構かと思えます。少し娘、息子という記載が気になっただけで、結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

すみません。用語について一、二、少し簡単に検討しておきたいのですが、まずは20ページの14行目からの多世代にわたる発がん性影響試験で、たびたびDES系統マウスという言葉が出てきますね。26行目のタイトルもDES系統マウスなのですが、多分これはDES descendant mouseと英語で書いてあったのだらうと思うのですが、系統というとICRやSDというのと少し紛らわしいので、例えばDES由来マウスぐらいにはいかがでしょうか。よろしいですかね。

それから、22ページに行って特に14行目、赤字なので目立つのですが、それ以外にもその下に「性腺附属器官」というのがあって、附属のフが附属中学のフなので。それで、多分これはaccessory sex organやsexual organの訳だと思うのですが、副生殖器と言ったほうが自然かなと思うのですが、このあたり、病理、解剖の先生のお立場上、いかがでしょうか。

○大倉課長補佐 すみません。これは日本語の文献を参照しております。

○青山座長 日本語でこう書いてあるのですか。

○大倉課長補佐 はい。少し古い文献なので、これは抄録のような文献なのですが、日本で出

ている文献ということで追記をし原文のまま記載しているものです。文献の参照をつけておりますので、文献を載せるとしたらこのままなのですが、評価書に書くとして、「附属」の「フ」は直すとして、そのほか現在の評価書として書くのには適切ではない漢字などがありましたら、御指摘いただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、これは少し座長と事務局で後ほど相談させていただきたいと思います。

そうすると、多分同じような話で、25ページの34行目、停留率丸という言葉も、もしかしたら原文のままかもしれませんが、今どき余りそういう言葉を使わなくて、停留精巣というほうが一般的ですので、このあたりも後ほどお話ししたいと思います。

青山からは以上ですが、そのほか先生方、何かお気づきの点などはございますか。

石塚先生。

○石塚専門委員 22ページの14行目の文献なのですが、すみません、扱いを忘れてしまったのですが、学会の要旨って普通に扱うのでしたか。

○大倉課長補佐 参考資料で扱わせていただければなど。DESに関して、今回、IARCの報告書がほとんどなのですが、日本でもこういう知見があったということで追記をさせていただいておりますので、参考資料扱いでこのまま残させていただければと思います。

○石塚専門委員 わかりました。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。

ここで述べていることは、一つは、DESの投与は、例えば妊娠期間中の雌のある一定時期にワンショットしただけなのに、生まれてきた雌の子供を無処置の雄と交配して、さらにそこから生まれた子供をもう一回無処置の雄と交配するという、三世代後までみても一定の頻度で副生殖器ですね。子宮あるいは膣に低頻度ながらがんが出ると指摘しています。あるいはヒトのコホートを観察していても似たような現象があるということで、頻度が低いことから、多分、明確なメカニズムはわからないとは思われますが、このあたりの一定のリスクが示唆されるということです。メカニズムがわからないということが理解できるように書かれていれば、趣旨は読者に伝わるかなというところです。

そんなことを前提に、では、事務局、引き続き最後の部分を御説明お願いいたします。

○西川評価専門職 30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。厚生労働省から提出されているデータはIARCの報告書のみであり、残留試験、急性毒性試験及び慢性毒性試験に関する資料は提出されておりません。

DESは、経口投与後に容易に吸収され、生体全体に分布します。薬物動態試験に用いられた霊長類を除く実験動物では、DESは、胆汁中への排泄を介した広範な腸肝循環の後、主に糞便中に排泄され、尿中では痕跡程度の残留が検出されております。マウスにDESを投与し、胎盤通過性を調べた試験では、DESは胎児の血漿中濃度の3倍以上の濃度で胎児の生殖器に蓄積することが示されております。ラットに放射標識したDESを静脈内投与し、全身オートラジオグラフィにより薬物動態を調べた試験では、放射活性は、投与4時間以内に肝臓及び小腸に蓄積され、投与4日後においてもこれらの組織から検出されております。

残留試験のデータの報告はなかったものの、1972年と1973年に牛の筋肉と羊の肝臓でDESの残留が検出されていることから、DESが牛及び羊の成長促進剤として用いられた場合、消費者は最高濃度で10 µg/kgのDESを含む牛肉及び羊肉でばく露された可能性があります。去勢牛に放射標識したDESを単回経口投与した試験では、投与10日後において、小腸、糞及び尿中に残留が見られておりました。

DESは、発がんプロモーターとして知られ、IARCの発がん物質分類でグループ1の「ヒトに対して発がん性がある」に分類されております。

遺伝毒性試験から、変異原性は示さなかったものの、染色体の数的異常を誘発し、遺伝毒性は有しておりました。染色体異常の作用機序は微小管の重合阻害によるものと考えられております。したがって、DESは、直接DNAに作用せず遺伝毒性を示したことから、非DNA損傷性遺伝毒性物質と考えられました。

発がん性試験では、周産期ばく露でマウス、ラット及びハムスターの各試験でF₁世代における発がんが見られております。DESの発がんメカニズムについては、複数の要因の組み合わせによるものと考えられ、主要なものはエストロゲン受容体αの活性化によるエストロゲン反応精細胞の増殖、侵襲性及び微小管の重合を阻害することによる染色体異常の誘発性と考えられております。

生殖発生毒性試験では、多世代にわたる生殖器系の腫瘍の発生率の増加が見られました。

ヒトにおける知見から、DESは、妊娠中にばく露した女性の乳がんに関連がありました。胎児期に子宮内ばく露した女性の生殖器にがんを引き起こすなどの知見が報告されております。また、男性では生殖器系の異常の頻度が増大しておりましたが、精巣がんとの関連性は断定ができておりません。

DESによる発がんメカニズムについては、上記のような機序が考えられているものの、現時点においては多世代にわたる生殖器腫瘍の発生のメカニズムや無毒性量を設定するための知見が不足しており、閾値の有無について判断できる状況にはないと考えました。

以上のことから、DESについて、ADIを設定することは適切ではないとしております。

こちらにつきまして、寺岡先生から、原案に賛成ですとコメントいただいております。

以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

最後の我々の結論であります30ページですが、ヒトに対する発がん性を含めてこのようなことがわかっているのですが、先ほどこの直前に記述があるように、一度胎児期ばく露を受けた女性の子孫に発がん性がありそうだとは言われておりますが、どうもその発がんメカニズム、恐らく推定するのはどこかにepigeneticな影響があるだろうということだと思っておりますが、残念ながらその辺の確認はとれておりませんし、あるいはそのような現象に対して、少なくとも実験的にNOAELが確定できている状況にもございません。

したがって、そのような中で議論をする限りにおいては、ADIを設定することは適切ではないと考えるというのが我々の取りまとめ、趣旨ということではありますが、このような結論あるいはこういう結論を導くに当たって、30ページに記載した内容につきまして、先生方から何か

コメントがあれば頂戴したいと思います。賛否両論あってよろしいかと思いますが、何か御意見ございませんか。

○能美専門委員 先ほどの代謝の箇所が8ページでしたか、キノン代謝物が出てきてDNAと結合するというセンテンスがありました。あと、29ページの冒頭に「IARCにおける評価」の3行目、遺伝毒性についてはいろいろな報告があるけれども、付加体の意義はまだ明らかではなく、ばく露により生成された特異的な変異はこれまで同定されていないという文言がありますので、DNAと結合しないというものではないのだと思うのです。還元されて、DNAとも付加体を作るのだけれども、それががんの主要な原因ではないだろうというのがIARCの考え方ではないかと思います。

あと、遺伝毒性試験はいろいろな試験が実施されていて、陽性の結果の中で、一番明確なのは染色体の異常が出てくるということなのですが、それはDNAのダメージに由来するものではなくて、紡錘体の形成阻害によるのだということです。したがって、全くDNAと反応しなくて染色体異常のみを起こしているという物質ではないのだということは認識しておいたほうがよいと思います。

細かいことなのですが、最後の「食品健康影響評価」の30ページで、24行目から25行目にかけて、DESは、非DNA損傷性遺伝毒性物質であり、DNAを傷害することなくがんの発生頻度を増すと考えられるというのは、物の言い方ではこれは正しいのですが、DNAを傷害しなくともがんの発生頻度をふやすと考えられるとか、含みとしては、DNAの付加体もつくるのだけれども、それが本当にどういう意味を持っているか、現在の段階ではわからないし、現在の判断としては、がんを起こす主要な原因ではないでしょうと。したがって、染色体異常を起こしたり、ERのエストロゲンの活性化などを介した作用が複合してがんが起きているのだらうというのが現在の考え方なのだろうと思うのです。非遺伝毒性発がん物質の中には、ホルモン作用とか、あるいはPCBのような作用によりDNAと反応せずにごんを誘発するものがありますが、それとはまた少し違うもののだということは含ませておいたほうがよいのではないかと思います。

○能美専門委員 IARCは、はっきりそれが原因ではないのだとまでは言い切っていないのではないかと思うのです。だから、今はそうではないだろうと、特異的なmutationは見つかっていませんというような言い方ですね。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここについては、一度また文案を作成したときに能美先生、その他の先生の御意見も伺って、最終化するということにしたいと思います。

その他、いかがでしょうか。小川先生。

○小川専門委員 非常に些少なことで申しわけないのですが、25ページの21行目の「横繊維」という、この繊維は普通にlineの線でよいかと思います。

あと、vaginal adenosisが腺疾患というと少しひっかかるのですが、腺疾患で腺症の類いではいけないのかと思うのです。必要ならもう一度確認しますが、多分、そのほうがよいのではないかと思いますので、お願いします。

○青山座長 どうもありがとうございました。

では、ここも修文後に小川先生に御確認いただきたいと思います。

○吉田緑委員 adenosiaは、マウス特異的であって、多分、青山先生の御専門の箇所もあるので、ここは例えば乳腺のadenosisとは違うものなので、それはDESで特異的に出る非常に有名な病変になるので、余り乳腺のadenosisと混乱しないような形の日本語にして、括弧でというようなパターンでもよろしいですか。

○小川専門委員 それで結構です。

○吉田緑委員 座長の宿題をふやしますが、よろしく願いいたします。

○青山座長 御助言ありがとうございます。私も一生懸命用語を調べてみます。

そのほかいかがでしょうか。

渡邊先生。

○渡邊専門委員 大した問題ではないのですが、24ページ、25ページの片仮名のヒトがどうしてここは漢字に変わったのでしょうか。例えば、24ページの試験2の備考にある、ここもそうすると漢字になるのかなと思うのですが、最後の評価書の箇所も、17ページのヒトと、30ページのヒトが片仮名になったり漢字になったりということで、そのあたりは何かあったのですか。

○大倉課長補佐 申しわけありません。統一がとれていないのですが、基本的なところはヒトは片仮名で書いています。ただ、先ほど御指摘いただいた表の中の人は単位としての人なので、人を使っています。

○渡邊専門委員 ただ、キシラジンのほうは片仮名でヒトになっている。

○大倉課長補佐 単位もですかね。

○渡邊専門委員 単位ですね。

○大倉課長補佐 すみません。後で確認をさせていただきます。単位の方は、人という形で統一するべく修正をさせていただきます。

30ページもヒトが漢字になっている部分がありますが、こちらは片仮名に修正をさせていただきます。申しわけございません。

○渡邊専門委員 これは例えば個体ということですよ。ヒトというのが少し。

○大倉課長補佐 動物種としてのヒトを指しているときは片仮名です。

○渡邊専門委員 投与するのであれば、例えば、漢字の人ではなくて個体というふうな。漢字の人というので十分わかるのですが、人というのは非常に抽象的なので、そこだけ。例えば、g/個体というか、そのような表現のほうがよいのかなと。

どちらでも大したことではありません。ありがとうございました。

○青山座長 要するに、"per head"でいったときに、5 g/マウス、5 g/人といったときに片仮名にするのか、漢字なのかという問題ですね。一応、事務局のほうで整理していただきたいと思っています。ありがとうございました。

その他、よろしいでしょうか。

では、DESの評価書案につきましては、幾つかの文言の修正あるいは表現の修正、座長がお預かりしたところではありますが、ジエチルスチルベストロールに係る食品健康影響評価につきましては、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、ジエチルスチルベストロー

ルの食品健康影響評価については、ADIを設定することは適当ではないと考えられるということで、資料2をもとに報告書を取りまとめたと思います。

各専門委員におかれましては、必要に応じて御意見を伺いたいと思いますので、よろしく御対応をお願いいたします。

事務局は、そのような趣旨で作業をお進めください。

○西川評価専門職 承知いたしました。

本日、御意見をいただいた内容につきましては、座長と御相談を進めながら、事務局にて内容を修正し、また、専門委員の先生方に御確認をお願いいたしますので、どうぞよろしく願いいたします。

また、本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じまして、改めて調査会に諮りますので、どうぞよろしく願いいたします。

○青山座長 よろしく願いいたします。

おしまいにしたいところですが、本日はもう一つ控えておりますので、休憩なしで申しわけございません。次に進めたいと思います。

引き続き、キシラジンに係る食品健康影響評価について議論したいと思います。

では、事務局、早速お願いいたします。

○大谷評価専門職 評価書案の御説明の前に、机上配付資料「キシラジンの審議経緯について」をご覧ください。まずは、これまでの審議の経緯と、前回の審議の際に出された宿題について簡単に御説明します。

「2. キシラジンの概要」をご覧ください。キシラジンはポジ剤の鎮静剤で、国内では、牛、馬に対して承認、使用されています。キシラジンには遺伝毒性と発がん性はなく、代謝が速くて残留しないという特徴があります。

キシラジンについては、既にJECFAとEMEAで評価されています。最初にJECFAで評価が行われ、代謝物に遺伝毒性発がん物質である2,6-キシリジンが生成されるため、ADIは設定できない、と評価されました。キシラジンの代謝物2,6-キシリジンは、キシラジンとは違い、遺伝毒性と発がん性があるが、キシラジンと同じように代謝が速くて残留しないという特徴があります。

EMEAは、2,6-キシリジンについては、JECFAの評価の後に実施された薬物動態試験の結果から、生成されないと判断しています。ただし、薬理学的及び毒性学的データが十分ではないことから、ADIは設定できないと評価されました。

前回の動物用医薬品専門調査会での審議では、この2,6-キシリジンの生成について結論が出なかったため、審議が継続となっていました。以上が、これまでの経緯になります。

次に、「第140回調査会での宿題及びその対応」をご覧ください。前回の調査会で出された宿題四つを表にまとめています。

一つ目は、環境省の評価書で用いられている2,6-キシリジンのマウス静脈内投与試験の文献を確認することという宿題については、事務局にて文献を入手して、内容を確認しました。

二つ目は、牛、馬へのキシラジンの具体的な使用用途の確認です。表の下の農水省からの回答にあるとおり、外科的手術の際の鎮静が主な用途です。

三つ目は、JECFAの評価法のガイドラインの確認ですが、残念ながら今回の評価の参考とすることはできないということがわかりました。

四つ目、牛48時間、馬2日間の休薬期間の根拠となった試験の確認については、評価書案の中でわかるように記載をしています。

それでは、評価書案の御説明に入りたいと思います。

表紙のボックスのとおり、第140回の会合から随分時間があいていますので、当時、修正が了承された箇所の修正、最近の評価書の様式に合わせた修正、内容に影響しないような修正は、反映しています。また、最近の評価書では記載していない内容は網掛け、参考情報はボックスに記載、原文の表現をピンク色で書いている部分については、内容を確認していただいた後、残す必要がなければ全て削除する予定です。

それでは、内容の説明に移りますが、今回は、細かく丁寧に説明するのではなく、特に御確認いただきたいことに要点を絞ってご説明させていただきます。

まずは10ページの「安全性に係る知見の概要」に表1として標識キシラジンの略称及び標識位置が整理しています。

その下の【事務局より】ボックス、まず一つ目なのですが、[aniline¹⁴C]標識と[phenyl¹⁴C]標識のキシラジンがあるのですが、どちらも同じ標識物質のようなので、これらを統一してもよいか、ご確認をお願いします。

このことについては、ご欠席の石川専門委員から御意見をいただいています。欠席委員からの御意見という机上配布資料の一ページある通り、石川専門委員からは、最終的には統一して構いませんという御意見を頂戴しています。

次に、また評価書案の10ページ、二つ目のボックスです。本評価書で出てくる薬物動態試験、残留試験、あるいは各種毒性試験で用いられている投与物質について、参考資料中では「xylazine hydrochloride」、「ROMPUN®」などの名称で記されていますが、本評価書案の中では、記載は「キシラジン」で統一しています。このページの脚注にもその旨を記載しているので、御確認をお願いします。

次に、12ページの(3)各種動物における比較薬物動態をご覧ください。こちらはイヌと羊と牛、馬について薬物動態を比較した試験になりますが、これまでの審議の経緯で、薬物動態パラメータのうち全身クリアランスに種差があるのかないのかという議論がありました。島田美樹専門委員より、こちらについては全身クリアランスに種差がみられたと判断してよいのではないかと御意見をいただいていますので、12ページの30行目、「静脈内投与後の薬物動態パラメータのうち、全身クリアランスに種差がみられた」と修正しています。

13ページの表3に関して、表3の下にもともとND、検出限界未満と書いていたのをLOQに修正しているのですが、こちらについては次のページのボックスの中に記載しています。このNDについて原文を確認したところ「Not determined」と書かれていて、内容を読むと、定量限界のようなので、「LOQ」に修正をしました。

引き続きまして、③のラットの代謝試験です。こちらは石川専門委員から新たに御提供していただいた2013年の文献について新たに追記した試験です。

ラットにキシラジンを単回強制経口投与して、尿中の代謝物をGC/MS及びLC/MSで分析したという試験で、尿中からは2,6-キシリジンを含む20種類の代謝物が同定されました。16ページの図1に、ラットにおけるキシラジンの推定代謝経路として整理をしています。この代謝経路図について、この試験の論文に描かれている代謝経路図は15ページの代謝経路図なのですが、宮田専門委員より、この経路図の水酸基の位置とケトン基の位置が不明確になっている代謝物があるが、これらは、18ページの1992年の*in vitro*代謝試験で代謝物A、B、C、Dの構造は既に確定されているとの御指摘をいただきました。そのため、こちらの1992年の試験と、新たに御提供いただいた2013年の試験の両方からえられた知見として、16ページの図1の推定代謝経路図を作成しています。

そのため、脚注には、JECFAの評価書を基に、Meyer and Maurerの図を一部改変したということを書いています。

17ページの二つ目のボックスをご覧ください。この文献はラットの代謝試験に関する文献ですが、この中でヒトにおける知見について言及されています。ただ、このヒトの知見というのは詳細が不明で、代謝試験の一部として記載してよいかどうかというのを事務局のほうからお尋ねしたところ、島田専門委員、宮田専門委員より、ヒトの知見は貴重なので記載してはどうかというコメントを、吉田緑委員からは、ヒトの知見は貴重な知見なので書いてよいが、試験の詳細が不明で、代謝試験と言えるようなものではないので、脚注に記載してはどうかとのコメントをいただきましたので、15ページに脚注として記載しました。

18ページの*in vitro*代謝試験の代謝図は、新たな代謝経路図をつけたので、削除させていただけたらと思います。

その下、②の代謝試験は、こちらも石川専門委員から御提供いただいた、2013年の別の試験を追記しました。ラットの肝由来ミクロソームとキシラジンをインキュベートしたところ、五つの代謝物が検出されたとのことです。

次に、19ページの牛の代謝試験となります。

27行目から29行目です。「投与4時間後の全組織及び投与1日後の肝臓以外の組織中放射活性は低すぎて定量できなかった」という文章があったのですが、23ページの表6、この表がこの試験の放射活性をまとめたものになるのですが、これをみると肝臓以外の腎臓や投与部位についても1日後以降もちゃんと検出をされています。そこで、宮田専門委員から、「検出されているが、定量限界以下であった」と記載するか、あるいはもう22ページの25行目から26行目にかけて、ほとんど同じ内容の記載があるので、19行目のここの2行は削除してはいかがですかというコメントをいただきました。

次に行きまして、21ページ、代謝試験、こちらも牛なのですが、この中で「バイオイメージ分析」という表現が出てきます。これについて、島田美樹専門委員からは、両者は異なる解析のため、「バイオイメージ分析」とするのがよいのではないかとコメントをいただきました。

また、石川専門委員からは、机上配付資料にあるとおり、この試験については、TLCのプレート上に展開された標識化合物をバイオイメージングで解析することをイメージしているので、「TLC-バイオイメージング」という表現にしてはどうかとのコメントをいただきました。

次に、資料3-2のA3の紙をご覧ください。この資料は、薬物動態、代謝試験、残留試験など、2,6-キシリジンの生成について整理をした資料です。

動物種別に整理をしていて、1ページ目はラットについて、2ページと3ページは牛について、4ページはその他の動物についてまとめています。上から下に向かって古い試験から新しい試験を並べています。2,6-キシリジンに関する記述は、ゴシック体で記載しています。ラットで2,6-キシリジンについて言及している論文は四つありました。1972年の試験の結果、2,6-キシリジンの消失半減期が約15分でした。

下の三つの試験が、2,6-キシリジンについて言及した試験で、2000年のキシラジン1,000 ppmを投与した試験では、血漿中の2,6-キシリジンは検出限界以下でした。2000年のキシラジン150 mg/kgを単回経口投与した試験では、血漿中から2,6-キシリジンが検出されました。2013年のキシラジンを1または15 mg/kg体重を投与した試験では、尿から2,6-キシリジンを含む代謝物が同定されました。

牛では3つの試験で2,6-キシリジンについて言及されています。1973年のキシラジンを0.2または0.5 mg/kg投与した試験では、尿から2,6-キシリジンが検出されました。JECFAはこの試験を根拠にして2,6-キシリジンが生成されると判断しました。

1998年と2001年のGLPの試験は、いずれも標識キシラジンを0.3 mg/kg体重投与した試験です。1998年の試験では、尿と組織をからは2,6-キシリジンは検出されなかった。2001年の試験では乳汁中の2,6-キシリジンは定量限界未満でした。EMEAはこの二つの試験を根拠に2,6-キシリジンは生成されないと判断をしました。

その他の動物では、2004年の馬のNon GLPの試験で、0.98または1.01 mg/kg体重投与したところ、馬の尿から2,6-キシリジンが検出されました。

資料3-2で2,6-キシリジンのデータを見ていただいたところで、評価書案25ページの23行目から、2,6-キシリジンのまとめを記載しています。

「2,6-キシリジンについては、牛の尿ではGLPで実施された試験で全て定量限界未満又は検出限界未満であったが、ラット及び馬の尿から2,6-キシリジンが検出された。また、ラットにキシラジンを単回経口投与(150 mg/kg)した試験では、投与3~6時間後の血漿中から2,6-キシリジンが0.03~0.04 µg/mL検出された。ラットの小腸内に2,6-キシリジンを投与した実験(詳細不明)において、消失半減期は14.4分であったとの報告も得られた。ラット、牛及び馬の筋肉、脂肪又は組織から2,6-キシリジンが検出された報告は得られなかった。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、仮に、牛においてもキシラジンの投与によって代謝過程で一過性に2,6-キシリジンが生成されるとしても、代謝及び排泄が速やかに進むことを考慮すれば、適切な休薬期間を設けることにより、畜産物に2,6-キシリジンが残留することはないと考えた。」

と整理しています。

石川専門委員から、35行目の「代謝及び排泄が速やかに進むことを考慮すれば」の前に「その後の」を追記してはどうかとのご意見をいただきました。

26ページには残留マーカーについて整理しています。

「各種薬物動態試験及び残留試験の結果より、キシラジンは多様な生体内変換を受け、多様な代謝物として速やかに排泄されると考えられた。このような特性から、親化合物であるキシラジンを測定することにより、残留性を推定することが可能と考えた」としてあります。

説明は以上となります。

○青山座長 ありがとうございます。

では、順番にみていきますが、まず、これもまた議論の経緯について簡単に座長から御説明しておきますと、もともとは、これは2012年2月と5月にそれぞれ137回及び140回専門調査会において一通りの議論がなされております。5ページの専門調査会委員の名簿をみていきますと、当時から、渡邊先生、能美先生、小川先生はいらっしゃったようです。石塚先生もいらっしゃるのかな。いらっしゃらないかな。他の先生方は今回が初めてということですよ。

ただし、座長も含めて前回の議論に参加していない方もいらっしゃるわけですが、だからといって一から全て議論していくと、せっかく前回の会議で確定できた部分までまた全部見直しということになってしまつて時間のロスが大きいものですから、今回の議論につきましては、当時宿題が四つ出ておまして、これを机上配付として配付いただいております。したがって、この宿題の部分について追加の議論をさせていただくということで、以前の議論に御参加の先生方は思い出しながら、それから、そうでない先生方も、申しわけありませんが、この宿題以外の部分については通して予習をしてきていただいたという前提で、問題の部分のみフォーカスを絞って議論させていただきます。どうぞお許してください。

それでいきますと、この評価書案をみていただきますと、議論しなければならないところはあらかじめ事務局からボックスにして、基本的にここについて確認くださいというフォーマットにしてくださっていますので、そこについて議論していきたいと思つています。

そうしますと、まず、スタートが10ページの9行目からのボックスで、これは単に表現の問題でして、標識部位をあらわすのに全てについて、[phenyl¹⁴C]標識キシラジンというような表現にしたいということで、これについては石川先生も同意くださっていますし、その他の先生、島田先生も御了解いただけているのでしたか。そこら辺については如何でしょう。

○島田美樹専門委員 統一した表記で記載をしていくというのでよいと思つています。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここは統一させていただくと。

それから、キシラジンの以下の試験について、hydrochlorideですとか、あとは商品名等々があるいろいろ書いてありますが、一応この評価書案では全て「キシラジン」で統一することにして、10ページの下に脚注として、全てキシラジン製剤については「キシラジン」と記載するというふうに扱わせていただきたいということですが、ここにつきましても、先生方、御了解いただいてよろしいでしょうか。

よろしいですかね。ありがとうございます。

次に議論すべきは、12ページに飛びます。一つ大きな宿題がありまして、キシラジンの薬物動態パラメータの中で全身クリアランスについて、種差があるのかないのかというような議論があつて、ここが当時、結論が出なかつたと伺っております。これにつきましては、先ほどの説明のとおりでして、島田美樹先生にも御確認いただいておりますが、牛、イヌ、羊で4倍程度の差がありそうということで、これは大きな差がないというよりは、4倍もあれば差があつたということで、12ページの30行目、静脈投与後の薬物動態パラメータのうち、全身クリアランスに種差が見られたというふうに表現したいということでもあります。ここにつきましては、島田先生はもちろんそれでよろしいという御意見をいただいておりますが、御異議ございませんかね。

ありがとうございます。

14ページ、ここに石川先生から御提供いただいた論文の要約が23行目から入っておりますし、一番上のボックスで表中の表現ですね。NDと書いていたのをLOQに、つまり、いきなりNot detectedではなくて、LOQより小さいと、定量限界値以下であつたというような記載に改めたいということでもあります。

それから、大きなところでは、15ページから16ページにかけて代謝の推定経路が記載されております。ここについて新しい文献の結果も含めて、JECFA評価書をもとに、Meyer and Maurerを一部改変という脚注をつけて、よりわかりやすい経路図にさせていただきました。これらにつきましては、宮田先生にいろいろお知恵を拝借いただいております。必然的に18ページの冒頭にある図も削除ということで、このあたりは島田美樹先生、宮田先生、大体御意見が一致していると伺っておりますが、それでよろしいですかね、島田先生。

○島田美樹専門委員 よろしいと思います。

○青山座長 ということで、先生方、御了解いただいてよろしいでしょうか。

そうしますと、あとは、実はヒトの代謝経路について一部、症例報告のような形で、本来医薬品の認可はないのですが、なぜか自分で投与してしまった人がいらっしゃるそうです。その方のデータがあるにはあるので、ヒトでの情報も入れる価値があるという宮田先生の意見、あるいは島田先生の御意見があつて、入れたいと思うのですが、一方で、不適切に薬を使用した方のデータで、決して研究目的で投与されたり、あるいは実験的に確実なものではないので、記載については脚注に入れておいてはいかがかという吉田緑委員のアドバイスがございました。

そこで、これは脚注に追加させていただくことにしたいと思うのですが、この点についても、島田先生、そのような記載で御了解いただけますでしょうか。

○島田美樹専門委員 一番問題は、やはり投与量やそういったものも不明で、科学的根拠に欠けるところがあるかなというのは思っております。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。

一点、事務局から補足でございます。こちらの文献が2013年の文献ということで、石川先生から提供頂き事務局で追記をしております。ヒトの部分なのですが、この文献の”material method”に何も記載がないと。何を投与したか、いつ投与したかなどが全く不明で、ただ、文

献のタイトルに獣医療で承認されている薬がヒトでabuseとして使用された事例ですとか、あとはreferenceで推測できるという程度ですので、本文よりは脚注ぐらいがよいのかなということで記載をさせていただいております。

○青山座長 ありがとうございます。

脚注は15ページにございます。ということで、先生方、この点も御了解いただいでよろしいでしょうか。

そうしますと、17ページまでは一応御確認いただいたと考えて、18ページの一番上の図の削除も御了解いただいたということでよろしいですね。

18ページの6行目で、これは新しい試験、石川先生から文献をいただきましたので、追記してございます。

ここまで、よろしいでしょうか。

あとは問題となっているのが、別表につくっていただいたとおりで、代謝物として2,6-キシリジンには遺伝毒性も発がん性もあることがわかっていて、この物質ができてしまうか、できてしまわないかというのが前回の議論でクローズアップされて、結論が出なかったというところであります。それが資料3-2にあるように一連のデータを追記すると、結論からいいますと、できないわけではないのだけれども、主たる代謝産物ではないし、できたとしても少なくとも可食部位において検出された事例はないし、半減期が極めて短いことも確認できたということです。したがって、そのような趣旨で全体をまとめさせていただいたというのが主なところであります。

これに沿ってさまざまな修文がなされているところですが、このあたりについて、まず、島田先生から全体論についてコメントを一言いただいて、その後他の先生方の御同意がいただけたらと思っておりますが、島田先生、一言お願いできましようか。

○島田美樹専門委員 事前の確認でも宮田先生からご意見があったかとおもいますが、分析法の感度が格段に上がってきますと、検出されないということはなくて、いろいろな化合物が今まで見えなかったものが見えてくるということで、あとは前処理やそういったもので目的化合物が見えてくることもございますので、私は、2,6-ジメチルアニリンでしたっけ、生成されているということでよいかと思っています。ただ、それが非常にわずかであるということと、環境省からの報告書にもありましたが、非常に半減期が短いということから、遺伝毒性発がん物質であると言われていますが、これは私たちが肉を食べたりするときに大きな問題にならないというような結論でよいかと思っております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

というような趣旨でございますが、遺伝毒性のお立場の能美先生あるいは発がん性の専門の先生方、それでよろしいでしょうか。

○能美専門委員 そのとおりだと思います。やはり量の問題といたしますか、どれぐらい2,6-キシリジンが出てくるかということと、それがどれぐらい残留するかということだと思いますが、今、島田先生から発言があったとおりだと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

発がんの御専門の先生方も、その趣旨で御同意いただけますか。

ありがとうございます。

では、このようにまとめさせていただくこととして、個別問題として用語ですが、21ページ、冒頭の部分で「thin layer chromatography and bioimage analysis」ですが、HPLCは少し乱暴なので、バイオイメージはバイオイメージで、石川先生から、これは連続したもののようなので、TCL-バイオイメージングとでも書いておいたらどうでしょうかというような御意見ですが、島田先生。

○島田美樹専門委員 石川先生の説明のとおりで、私はかなり端折って書いておりますが、薄層クロマトと液体クロマトで分離法が違うということで、その分離したものをバイオイメージで解析しているので、正しくは、TLC-バイオイメージ分析というような形でよろしいかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、この表現はそのようにさせていただきます。

○川西委員 少しよろしいですか。私もこれは、もともとの資料をチェックすると、確認する時間がなければ、これはこれで申請者がそう出しているからしょうがないのだけれども、バイオイメージングという言葉はここに使っても、どれだけの人がわかるかということ、少し疑問があります。少なくとも、HPLCではないです。

それで、少し確認する時間があれば、放射線イメージングというか、thin layerクロマトグラフィを実施して標識物を放射線イメージングの形で検出して分析する。今でもあるかもしれないけれども、昔、BASという装置がありました。いずれにしても、ここにバイオイメージングというふうに入れてしまうと、島田先生は恐らくわかると思うけれども、どうなのかなというふうに私は少し疑問に思えます。

ただ、これは申請者のほうがバイオイメージングと書いてあるから、このまま書いてしまうなら、そのままのほうがよいと思うし、私は恐らく放射線イメージングと書いたほうが、確認できるなら、親切かなと正直思えます。バイオイメージングというのはとても広い意味で使われています。

○青山座長 貴重な御助言をありがとうございます。

私も確かにバイオイメージングというと、今や*in situ*で生きたままで実施していきますので、少し違和感を持ちます。では、事務局。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。

これはメーカーさんから提出されている資料でございますので、一応確認をしてみようと思えます。もし確認ができて、そうですということであれば修文をさせていただいて、もしも無理そうだったら、原文を書いておいて、脚注に何か入れるかなど、そういった対応を考えさせていただければと思えます。

川西先生と島田先生には引き続き御指導いただければと思えます。よろしく願いいたします

す。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここは一旦座長でお預かりさせていただきたいと思います。

さて、このような感じで全体が25ページまで書かれておりますが、何か先生方、コメントはございましょうか。

では、座長から大変恐縮ですが、一点、25ページの23行目から29行目までの記載です。この趣旨でいくと、先ほど能美先生も御確認くださったように、ごくわずかに2,6-キシリジンが出るには出るのだけでも、可食部にはないから、我々専門調査会は、残留することはないと考えたというふうにつなげるわけです。しかし、今の記載を見ると記載順が、出なかったけれども出た、出たけれどもやはり大したことがなかったみたいになんて前後しています。例えば血漿中から、あるいは尿から出たけれども、そのものを投与しても小腸内でのキシリジンの半減期は極めて短く、その証拠に可食部、例えば筋肉や脂肪からは出ていません、というような順番に整理すると、結論が非常に読みやすいように思いますので、座長と事務局で少しお預かりしたいと思います。

その他、ここまでよろしいでしょうか。

20ページのボックスに戻りまして、10行目ですね。「投与4時間後の全組織及び投与1日後の肝臓以外の組織中放射活性は低すぎて定量できなかった」云々というところを少し修正して、「投与1日以降筋肉及び脂肪の組織中放射活性は検出されているが、定量限界以下であった」と修正したいということで、宮田先生は、よいのけれども、「2. 残留試験」(2)②に同じ記載があるので、一部文章を削除してはどうですかという意見ですね。それに従って、事務局としては、では、削除したいですが、よろしいかというお尋ねです。ここについては多分、島田先生がお読みいただいて、このほうが読みやすいとおっしゃってくだされば、それでよいという意見と考えるとよいのかと思うのですが、いかがでしょうか。

○島田美樹専門委員 19ページの27から29行目ですね。ここは削除してもよいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、よろしゅうございますね。表現のみの問題かと思えます。代謝の専門家が読みやすく修正していただければ、それでよろしいかと思えます。

それから、残留マーカーにつきましては、26ページの2行目「キシラジンは多様な生体内変換を受け、多様な代謝物として速やかに排泄されると考えられた。このような特性から、親化合物であるキシラジンを測定することにより、残留性を推定することが可能と考えた」と、こういう表現に修正したいということで、島田美樹先生からは御同意がいただけています。

下線部のようにということは、宮田先生の修正案を島田美樹先生以下の委員が同意すればよろしいということでしょうか、事務局。

この文章でいかがでしょうか。

○島田美樹専門委員 すみません。残留マーカーとなるかどうかというところで、なるという形でよいかと思って回答しましたが、推定することができるというところで、そういった表現でよいかと思えます。

また、キシラジンも非常に代謝が早い化合物ですので、宮田先生が初めに記載してくださったように、そのような記載を入れて、このものを測定することで推定することが可能ということとでよいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここまではこれでよろしいということにしたいと思います。

○大倉課長補佐 すみません。一点補足をさせていただきます。

この残留マーカの説明が、少し言葉が足りなくて申しわけありません。この残留性を推定することが可能などといった文言は、事前に先生方にお送りした資料では残留マーカとしてと断定していたのですが、そうすると残留マーカが何を意味するかというところはあるかと思うのですが、モニタリングの対象物質をキシラジンとしたという趣旨ではなくて、リスク評価としてキシラジンを経験するに当たって親化合物がマーカになるという趣旨で書いたほうがよいのではないかとということで、佐藤委員長、吉田緑委員から御助言をいただきましたので、修正をさせていただきます。補足です。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここまではこれでよいということにさせていただきます。

引き続き、事務局、御説明をお願いいたします。

○大谷評価専門職 それでは、遺伝毒性試験から食品健康影響評価の手前まで御説明します。

遺伝毒性試験の28ページのボックスにある通り、事前送付版では、2,6-キシリジンの遺伝毒性に関する記述や表には全て参考情報としてボックスに入れて、最終的に削除する形となっていました。これについて、島田専門委員、能美専門委員、青山座長より、2,6-キシリジンの遺伝毒性についての表記は、遺伝毒性があること自体は事実であり、重要な情報なので残すべきである、また、発がん性についても本文中に明記すべきであるとの御意見をいただきました。そのため、本日の調査会資料では、表9と28ページの2,6-キシリジンの遺伝毒性試験のまとめはボックスの外に出しました。

遺伝毒性の結論として、28ページの13行目も、キシラジンについては生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた、と結論付けています。2,6-キシリジンの遺伝毒性については、16行目から復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、姉妹染色分体交換試験、*in vivo*のDNA共有結合試験で陽性であったことから、2,6-キシリジンは遺伝毒性を有することが示唆されたと記載しています。

また、2,6-キシリジンの発がん性について、IARCは、ヒトにおける根拠は不十分であるが、実験動物では発がん性に重要な根拠があるとして、グループ2Bに分類していることを記載しています。

29ページ、急性毒性試験です。ボックスにあるとおり、最近の評価書では、急性毒性試験の結果は表に整理しているので、個別の試験の文章は全て削除させていただけたらと思います。

31ページからは亜急性毒性試験です。

(1) ラット4週間亜急性毒性試験は参考資料ですが、この試験を参考資料とする理由が記載されていないため、脚注に、1用量の試験であること、血液学的及び血液生化学的検査

が実施されていないこと及び病理組織学的検査も限られていることから、参考資料としたという理由を記載しました。

(2) ラット32週間亜急性毒性試験は、32ページのボックスにある通り、JECFAの評価が誤記の可能性がありますので、御確認をお願いします。この試験は、混餌投与で0、50、100、250または500 ppm投与した試験ですが、括弧の中に、雄と雌でそれぞれ何mg/kg体重投与相当であることが書かれています。結論では、雌の体重増加抑制の所見からNOELをとっているのですが、6 mg/kg体重というは雄の投与量に当たります。これが誤記なのか、誤記ではないのかということをご確認ください。

(3) イヌ13週間亜急性毒性試験は、脚注に書いてあるとおり、最大推奨用量における薬理学的影響が報告されていないこと、飼料中のキシラジン含有量などが確認されていないので実際の投与量が不明であることから、この試験については参考資料にしました。ご確認をお願いします。

(4) イヌ14～16週間亜急性毒性試験は、対照群が設定されていないことから、参考資料とする旨の脚注を追記しました。

34ページの9行目以降は、2,6-キシラジンの亜急性毒性試験が記載されていましたが、これらについては参考資料ということで削除させていただけたらと思っています。

36ページの慢性毒性試験及び発がん性試験です。キシラジンの慢性毒性及び発がん性試験は実施されていません。8行目から、食品安全委員会動物用医薬品として、「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、キシラジンの発がん性試験は実施されていないが、構造アラートを有していないこと、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないこと、並びに亜急性毒性において前癌性の病変が認められなかったことから、キシラジンが発がん性を示す可能性は低いと判断した」という文章を追記しました。

27ページの5行目以降は発がんプロモーション試験に関する記述ですが、キシラジンは遺伝毒性は陰性と判断しているので、発がんプロモーション試験の記述は削除させていただけたらと思っています。

42ページは発生毒性試験です。この試験がキシラジンで唯一NOAELがとれた試験となりますので、簡単に御説明をします。

妊娠ラットに対してキシラジンを0、1、4、16 mg/kg体重で強制経口投与したところ、母動物では、最高投与量である16 mg/kg体重/日投与群で眼瞼の部分的閉鎖、活動低下、運動失調、平伏姿勢、体重増加抑制が、胎児では、最高用量において、平均体重の低下がみられました。胎児の外表、内臓、骨格検査に投与による影響はみられませんでした。23行目から結論として、「16 mg/kg体重/日投与群で母動物及び胎児への影響がみられたことから、本試験の母動物及び胎児に対するNOAELを4 mg/kg体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった」としています。

本試験でみられた所見が毒性影響と言えるか、ご確認をお願いします。

なお、そのコメントに対して、渡邊専門委員からは、母体への影響、胎児への平均体重の低下がみられているので、有害影響と考えてよいとのコメントをいただきました。

48ページの「国際機関等における評価」は、大きな修正をしていませんが、重要な内容なので改めて内容を御紹介します。

まず、JECFAは、1998年に遺伝毒性発がん性物質である2,6-キシリジンがキシラジンの代謝物質であると結論づけ、キシラジンのADIは設定できないと評価しました。

次に、EMEAは、JECFAによる評価の後、二回にわたる評価を行っています。ADIについては、利用可能な薬理及び毒性試験が余りにも限られているため設定できないと評価がされています。残留基準値に関しては、キシラジンは不定期に少数の個々の動物に使用されること、投与動物は、投与中または投与直後にと場に送られる可能性は低いこと、牛組織及び乳汁中のキシラジンは、非常に速やかに広範に代謝され、また非常に速やかに排泄されること、牛組織及び乳汁中のキシラジンは非常に速やかに消失し、牛由来の食品中の残留物は、投与後初日の時点で既に消費者が懸念する可能性のある量を十分に下回ること、2,6-キシリジンは牛の尿、組織及び乳汁中にみられず、チアジン環及びフェニル環の開裂またはチアジン環の分解に由来する代謝物は牛の組織及び乳汁中には存在しないことを理由に挙げ、MRLは設定しないとの判断が下されました。

なお、表14、ヒトにおけるキシラジン投与事例というの最後から2つ目のに、本態性高血圧症の患者6名の事例があります。先ほど御指摘いただいた単位について、「10～20mg/ヒト」と片仮名になっているので、「ヒト」は漢字の「人」に修正いたします。

御説明は以上となります。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、26ページにお戻りください。ここ以降、まず遺伝毒性の記述方式につきましては、28ページにボックスがあります。ここで事前に私を含めて何名かからコメントがありまして、要は、代謝産物としてごくごく微量に、しかも一過性に出てくる2,6-キシリジンについて、発がん性があるって、しかも遺伝毒性があるということのをどの程度に書いておくべきか、あるいは書かないかというような議論があり、結論としては、ここにあるように、キシラジンの代謝物全てについて延々といろいろなデータを並べるのは無駄なので、キシラジン本体と2,6-キシリジンの遺伝毒性だけを表にしておきましょうということになりました。それから、言葉としては、28ページの16行目からの箇所、その直前、13行目からに、まず、キシラジンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないという結論を一つ置いておいて、その後に2,6-キシリジンについて、このような表現で、一応それなりに考慮しなければいけないのだということを書いておく。このような形でまとめさせていただきました。

このような取りまとめについて、先生方、御同意いただいでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、こここの取りまとめはこのようにさせていただいて、以前いろいろ書いていた部分は削除させていただくことにいたします。

それから、29ページ、急性毒性の結果等々は一括して表にしてしまいましたので、29ページの11行目以下の記述は全て削除させていただきます。

31ページ以降、亜急性毒性試験の2行目（1）の試験は、脚注にございますように、試験が

不十分なことから参考資料にさせていただきたいということですが、これについて先生方、御了解いただいてよろしいでしょうか。

次に、32ページのボックスがあります。これは事務局の指摘について、可能であれば小川先生か吉田緑先生かにお伺いしたいのですが、考えようによって、多分これは100 ppm群がNOAELだというときに、当然、雄と雌で体重だとか摂餌量が違うので、計算するとmg/kgの値は雄で幾つ、雌で幾つと異なった値が出ますね。このときに、雌でのみ得られた毒性指標からこの濃度をNOAELにするというのであれば、雌のパー・キロ当たりの値がより高いので、それをとればよいのではないかというのが事務局のお考えで、もしJECFA等々で、そうではなくて、既にポリシーがあって、あるppm濃度群があれば、低いほうの値を常にNOAELとして採用するのだということであれば、これは誤りでも何でもなくて、JECFAの意見としてはそのとおりということになるのですが、このあたり、いかがでしょうか。

○小川専門委員 正確には覚えていないところがありますが、動物用医薬品の場合、雄でどう、雌でどうとって低いほうをとるとというのが普通に実施していたことだと認識しておりますが、脚注に少し書いておくことは可能かもしれないですが、本文を変える必要は、JECFAはこう言っているというところはそのままでもよいのかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

○吉田緑委員 恐らくWHOは低いほうをとる。あと、数字は丸める。というのは、細かにガイダンスやガイドラインにルールが決まっているのですが、今回の場合、上から二つだから、ひょっとしたら雄と雌を間違えているなどいろいろな可能性はあるのですが、JECFAはこう言っていると書けば、うちの判定ではないので。

かつ、再評価をするまで、ADIなどにさわらないのであれば、NOAELが間違ってもさわらないというのが多分JECFAのルールというか、そこでNOAELが変わるならばリスク評価あるいはリスク管理機関、コーデックスへのアンサーとして変わってきますが、それが変わらない限り、ひっくり返ることがない限り、変えないというのが多分向こうのルールだろうと思っています。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

では、事務局、そういうことですので、恐らく誤植ではないでしょうし、ただ、確証は持たないので、誤植かもしれないと書いても余り意味がないですね。したがって、ここは従来の表現のままで、我々が解釈することなく、JECFAは6だと言っているという記述でまいりましょう。よろしいですか。

その他、幾つかの試験については参考資料にさせていただく部分が出てきますので、その旨を脚注に書いています。33ページもそうですね。これらについて御了解をいただくということでもよろしいでしょうか。

小川先生。

○小川専門委員 どちらでもよいかもしれないのですが、32ページの(3)のイヌの試験の参考資料の脚注に、これは混餌試験で、実際の投与量が不明であるということも理由にしてある

のですが、ほかの箇所なども結構、ppmを出しているのも換算するので、むしろそれは言わなくても、雌雄2匹だというのが普通は4匹だということからすると、ちょっと少ないということを経由にしておいたほうが納得しやすいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

参考資料にすることには異存はないけれどもというところで、特に論文等々だと、実際にはppmなのだけれども、パー・キロ換算していないけれども非常によいデータであれば採用するということもありますので、では、ここは2匹しかないのということで脚注を修文することにしたと思います。

○吉田緑委員 先生、すみません。事務局のこの脚注だと、混餌投与だけれども、均一性や安定性が書いていないということですね。混餌投与において一番大切なのは、しっかりまざっているか、安定して投与しているのかという、それがいいデータは多分毒性試験として普通は使えないと思うので、小川先生からのコメントもプラスアルファされたらどうでしょうか。均一性、安定性がとれていないというのは致命的だと私は思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

では、御指摘を取り入れて、これらに加えて匹数も少ないというような脚注にさせていただくことにしたいと思います。

○石塚専門委員 すみません。余計な心配かもしれないのですが、過去にビーグルの場合だと2匹程度でも採用していたことが多分あったような気がしなくもないので、この調査会ではそういう方針ということであれば全然構わないと思うのですが、その辺の調整が必要かもしれません。

○大倉課長補佐 確認をさせていただきますが、いろいろな要因があってということで、理由を全部書いておくというのも一つかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

石塚先生のコメント、ありがとうございます。恐らく総合評価ということですので、AもBもCも、なおかつDもというように書かせていただくということで、A1個だけでだめというわけではないというようなことがわかるようにさせていただきたいと思えます。ありがとうございます。

引き続き、議論を続けると、34ページは先ほどざくっと申し上げたとおりで、2,6-キシリジンについては遺伝毒性のことだけ挙げておけば、その他、亜急性に始まってさまざまな毒性が延々と前の評価書案には載っていたのですが、我々が議論するのはあくまでキシラジンであって、2,6-キシリジンではないので、ここについては、2,6-キシリジンの記述は削除させていただきたいというのが我々の提案ですが、先生方、これについても基本方針として御了解いただいてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしますと、36ページまで大部分が削除になって、今度は36ページの7行目に「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、キシラジンの発がん性試験は実施されていないが、構造アラートを有していないこと、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないこと、並びに亜

急性毒性において前癌性の病変が認められなかったことから、キシラジンが発がん性を示す可能性は低いと判断したという取りまとめを挿入させていただくことにいたします。

事務局。

○大倉課長補佐 すみません、少し補足を。9行目の「構造アラートを有していないこと」というのは、この調査会で(Q)SARのようなことを実施しているということではないので、構造アラートを有していないとEMEAで判断されていることという形で追記をさせていただきたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

○青山座長 今の事務局の提案について。

能美先生。

○能美専門委員 私もこれを読んだときに、誰が構造アラートを有していないと言ったのかなと思ったのですが、確かにEMEAの文章を読むとそのように書いてあるので、EMEAいわくというのを入れられたらよいと思います。何をもって構造アラートがないと言ったのかなというのは少し疑問に思うのですが、EMEAが言ったということは事実だと思うので、そういう言い方もありかなと思います。

○島田美樹専門委員 一つ質問してよいですか。これは、構造アラートを有していないと日本語で言うのですか。アラート構造を有していないというのが、本当は注意すべき構造を有していないというのが本来の言い方のような気がするのです。ここら辺は専門ではないからわからないのですが。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。

今、委員会の中で用語集の検討を実施しておりまして、それに合わせて修正をさせていただければと思います。

○青山座長 貴重な御指摘をありがとうございました。構造はアラートを発していないというのが一番正しい理解ですね。申しわけありません。

それから、37ページのボックスは。

○大倉課長補佐 事務局で1行目、前癌性の病変及び臓器の傷害性等の影響というふうに書いていたのですが、寺岡専門委員から、亜急性毒性試験で全くないと言い切るよりは、前癌性の病変がないというだけでよいのではないですかねというところで御意見をいただきましたので、事務局でもB社提出資料の中でこういった記載があるということもありまして、削除させていただきましたという趣旨のボックスでございます。言葉が不足しておりまして、申しわけありません。

○青山座長 ありがとうございました。

それでは、先ほどの構造アラートの箇所は一度検討いただくとして、直前の文章については、御了解いただいたということで判断したいと思います。

37ページの下の方ですが、これはキシラジンについては遺伝毒性が陰性と判断されているので、発がんプロモーションに関する記述が延々とあるのですが、これは全て削除することで、先生方、御了解いただいてよろしいでしょうか。

そうすると、40ページの9行目までが自動的に削除。さらに、40ページの10行目以下、四角

に入っているのが削除してしまうのが、これは2,6-キシリジンについての記述なので、先ほどと同じ理由で、くどくどと述べないということで、41ページまで丸々削除ということによろしいですね。

ということで、先生方、よろしゅうございますか。

42ページから生殖発生毒性ですが、発生毒性については、26行目に事務局から、これで影響があると言えるかということで、渡邊先生からは了承の御返事がいただけています。もう一人の生殖発生毒性担当の私も、高用量群では一応親に対する毒性影響が見られていて、なおかつその下の用量でNOAELが得られていますので、試験は成立していると考えて、これは合格としてよいと思います。渡邊先生の御意見に同意いたします。

それから少し飛んで、46ページで上の表の三つ目、本態性高血圧症の箇所に”essential hypertonia”という言葉が入っていて、このヒトは多分、用量の記載なので、漢字の人かなというところで、渡邊先生、ここは御同意いただいてよいですかね。

○渡邊専門委員 お任せします。

○青山座長 では、ここは全体にわたって漢字の人と片仮名のヒトは整理させていただきます。

その下の四角の部分で10行目以下ですが、参考にするというのは、これまた2,6-キシリジンの話なので、削除ということで、先生方、よろしゅうございましょうか。

そうしますと、48ページの一番下の部分は削除させていただくということで、EMEAの評価、それからその前にJECFAの評価ですが、一応このようにまとめさせていただきました。

ここまですのほかに何か御意見ございますか。よろしいですか。

では、最後に、食品健康影響評価の部分をお願いいたします。

○大谷評価専門職 それでは、食品健康影響評価について簡単に御説明させていただきます。49ページをご覧ください。

3行目からのパラには、薬物動態試験の結果を、9行目のパラには、残留試験をまとめています。

12行目から20行目にかけては、2,6-キシリジンのまとめを記載しています。

21行目には、各種遺伝毒性試験の結果から、キシラジンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられたということを記載しています。

23行目のパラには、発がん性について記載をしています。

27行目からが結論です。

各種毒性試験のうちADIの設定に利用可能な毒性試験は、ラットを用いた発生毒性試験における母動物及び胎児に対するNOAEL4 mg/kg体重/日のみであること並びにキシラジンについては、①動物用医薬品としての長い使用実績があること、②体内での代謝及び排泄が速いと考えられること、③使用機会が外科手術時などに限られていること、④JECFAによる評価以降の知見を踏まえて行われたEMEAの評価において、III. 2. に記載した理由から、キシラジンのMRLは設定されていないことを総合的に考慮し、ADIを特定する必要はなく、動物用医薬品として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程度と判断した。

ばく露量については、当評価結果を踏まえ、暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

と整理をしています。

なお、最後の50ページになりますが、寺岡専門委員からは、この結論について、評価書原案の結論に同意しますというコメントをいただいています。

説明は以上となります。

○青山座長 ありがとうございます。

では、最後に我々の結論部分について議論したいと思います。

今までの議論を受けて、一応、2,6-キシリジンのことは意識していますよということで、12行目から代謝物に2,6-キシリジンが出ることもある。それから、2,6-キシリジンには遺伝毒性等々もあって、JECFAとEMEAはそれぞれどのような評価をしたかを記述した後に、16行目、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、EMEAの評価後に得られた知見も含めて検討したと明記した上で、仮に牛においてもキシラジンの投与によって代謝過程で一過性に2,6-キシリジンが生成されるとしても、代謝及び排泄が速やかに進むことを考慮すれば、適切な休薬期間を設けることにより、畜産物に2,6-キシリジンが残留することはないと考えられたというふうに記述しております。

23行目、構造アラートがもう一回出てきますので、ここは念のため再確認していただいて、我々としては、27行目から、数字が一個間違っていました、動物用医薬品として長い使用実績があって、体内での代謝や排泄が速くて、外科手術等々に使用が限られていて、なおかつJECFAによる評価以降に行われたEMEAの評価でキシラジンのMRLは設定されていないこと等々を総合的に評価すると、34行目の最後から、ADIを特定する必要はなく、動物用医薬品として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程度と判断したとまとめたいと思っておりますが、先生方、いかがでしょうか。

石塚先生。

○石塚専門委員 全く異論はないのですが、細かいところで、31行目は、代謝、排泄が速いと前の文章で全部断言しているので、速いことと言い切ってしまうてよいのかと思ったのですが。

○青山座長 ありがとうございます。

これは上のほうにもう出ていますので、おっしゃるとおりかと思えます。ありがとうございました。

事務局。

○大倉課長補佐 一点、19行目に、先ほど石川専門委員から御助言いただいた「その後の」を「代謝」の前に入れさせていただいて、「その後の代謝及び排泄が速やかに進むことを考慮すれば」という追記をしましたので、そちらを反映させていただければと思います。

○青山座長 では、そのようにしていただきたいと思います。

渡邊先生。

○渡邊専門委員 今、51ページの表15、本調査会の発生毒性の記載なのですが、胎児のほうはこれでよいかと思うのですが、母動物のほうの体重増加抑制等というのが3行目にありまして、

これはJECFAとEMEAで軽微なということと、顕著なというふうに、これは全く違う書き方をしているのですね。

原文を見ると、slightlyやmarginalということで、恐らく軽度などか軽微など、こちらのほうが正しいのではないかと思うので、ここに付け足していただいたほうがよいかなど。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。

本文のほうで渡邊先生から修文いただいたのを、まだこちらに反映されていない、漏れということで申しわけございません。修正させていただきます。ありがとうございます。

○渡邊専門委員 以上です。

○青山座長 では、そのようにさせていただきます。

ひょっとしてEMEAの「顕著な」は、単に統計的にsignificantだったから「顕著な」と訳しているかもしれないです。よく、”statistically significantly but marginally”や、marginalだけでもsignificantなものがあつたなど、いろいろな書き方をしますね。

そのほかいかがでしょうか。

○能美専門委員 一つ、先ほどの構造アラートの話ですが、こちらの食品安全委員会の評価として、構造アラートを有していないことというのを入れる必要はないのではないかという気がするのです。23行目ですと、発がん性試験は実施されていないけれども、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないということと、亜急性毒性試験において前癌性の病変が認められなかったという、その二点でも発がん性を示す可能性は十分に低いと言えるのではないかと思うのです。

言葉の問題のみではなくて、これを指して構造アラートがないというのはどうやって調べたのですかと。今、構造アラートがしっかりできているのはAmes試験との関連ぐらいではないかと思うのです。したがって、EMEAがそのように言ったというのは確かにそうだと思うのですが、こちらまでそれを入れなくてもよいのではないかと思うのですが、御検討ください。

○青山座長 ありがとうございます。

座長といたしましては、無理にここで入れなくてもよいかなどという御意見に個人的には同意します。ここも一度お預かりしたいと思います。

石塚先生。

○石塚専門委員 表15の発生毒性試験の動物種は、「ラット」が抜けているのではないかと思うのです。

○大倉課長補佐 すみません。失礼しました。

○青山座長 この表は修正させていただきます。

○吉田緑委員 先生、座長預かりで後ほどしていただく作業が多いのですが、今、能美先生がおっしゃった点については、私は、ここは入れなくても先生方がオーケーだというならば、重要なポイントですので、文言をどうするかは座長にお願いするとしても、そこだけを確認していただければと思います。個人的には私も座長と同じ意見ですし、能美先生の御意見に賛成したいと思います。

○青山座長 では、一応、削除してしまうということについて、御同意いただけるものであれ

ば、この場で御同意をいただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○青山座長 では、委員の総意として削除とさせていただきたいと思います。

その他、よろしいでしょうか。

では、幾つかの修文をまた座長がお預かりしてしまいましたが、キシラジンに係る食品健康影響評価につきましては、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、キシラジンの食品健康影響評価については、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、ヒトの健康に影響を与える可能性は無視できることから、ADIを設定する必要はないと考えられるという結論として、資料2をもとに報告書を取りまとめたいと思います。

各専門委員におかれましては、必要に応じてまた御意見をお伺いいたします。どうぞよろしくお願ひいたします。

事務局は、このような方針で作業を進めてください。

○大谷評価専門職 承知いたしました。

本日御意見をいただいた内容について、座長と御相談しながら、事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様にご確認いただきますので、よろしくお願ひいたします。

本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きを進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、よろしくお願ひいたします。

○青山座長 よろしくお願ひいたします。

では、これで一応予定の議論は終了いたしました。

事務局、何かその他、ございますか。

○大倉課長補佐 本日も長時間の御議論を本当にどうもありがとうございました。特に島田美樹専門委員、宮田専門委員におかれては、本当に何度も何度もメールで御連絡を差し上げて申しわけございません。本当にどうもありがとうございました。

その他、特にございません。

次回の調査会は、調整でき次第、改めて御連絡を差し上げますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、以上をもちまして、本日の議事は終了したものといたします。閉会にしたいと思います。御協力ありがとうございました。

(了)