

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第 266 回) 議事録

1. 日時 令和 5 年 9 月 14 日 (木) 9:30~11:47

2. 場所 食品安全委員会 中会議室 (Web 会議システムを併用)

3. 議事

(1) 動物用医薬品 (プロフラニリドを有効成分とする鶏舎噴霧剤 (リブケア FL)) に係る  
食品健康影響評価について

(2) 動物用医薬品 (フェノキシエタノール) 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、青木専門委員、稲見専門委員、伊吹専門委員、桑村専門委員、

島田章則専門委員、島田美樹専門委員、須永専門委員、寺岡専門委員、内木専門委員、

中西専門委員、宮田専門委員、山本専門委員

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員

(事務局)

及川次長、前間評価第二課長、寺谷評価調整官、矢野課長補佐、守岡評価専門官、

中評価専門職、木庭評価専門職、田村技術参与

## 5. 配布資料

- 資料1 意見聴取要請（令和5年9月14日現在）
- 資料2 （案）動物用医薬品評価書「ブロフラニリドを有効成分とする鶏舎噴霧剤（リブケア FL）」
- 資料3 （案）動物用医薬品評価書「フェノキシエタノール」

## 6. 議事内容

〇〇〇 先生方、おはようございます。定刻となりましたので、ただいまより第266回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、14名の専門委員が全て出席いただいております。

本日の会議全体のスケジュールについては、お手元に「第266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、そちらを御覧いただきたいと思います。

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。

〇事務局 それでは、議事の確認に移ります。

本日の議事は、「動物用医薬品（ブロフラニリドを有効成分とする鶏舎噴霧剤（リブケア FL）」に係る食品健康影響評価について」、「動物用医薬品（フェノキシエタノール）に係る食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本日の調査会ですが、資料が特定のメーカーから提供されたものであり、審議内容によって当該企業の知的財産等が開示されるおそれがあることから、非公開での審議とさせていただきます。

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、それから、資料1～3は議事次第に記載されているとおりです。そのほか、机上配布資料1～4がございます。これらの資料はほとんどのものは事前に印刷したものをお手元に送付させていただきました。不足

の資料等がございましたら事務局にお知らせください。

〇〇〇 ありがとうございます。

先生方、資料は大丈夫でしょうか。

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。

○事務局 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ましたところ、平成15年10月2日委員会決定2の（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。

〇〇〇 ありがとうございます。

先生方、念のため確認いたしますが、御提出いただいた確認書について相違ございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、早速、議題（1）「動物用医薬品（ブロフラニリドを有効成分とする鶏舎噴霧剤（リブケアFL））に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思います。

では、事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

お手元に資料2、机上配布1-1、机上配布資料1-2、机上配布資料2を御準備ください。御準備いただけましたら、資料2の4ページを御覧ください。御説明させていただきます。

1. 主剤は、ブロフラニリドでございます。
2. 効能・効果は、鶏に規制するワクモの駆除でございます。
3. 用法・用量は記載のとおりでございます。鶏そのものというよりは、床や壁といったワクモがいそうなところに噴霧を行うものでございます。ただ、オールイン・オールアウトの際に噴霧をするのではなく、鶏がいる状態で噴霧をいたしますので、鶏に薬剤がかかるというも

のでございます。

4. 添加剤等でございます。湿潤剤、消泡剤、粘調剤、分散剤、防腐剤、溶剤が含まれております。

5. 開発の経緯及び使用状況でございます。本製剤は、宇都宮化成工業株式会社（現エムシークロップ&ライフ化成株式会社）より製造販売承認申請がなされたことに伴い、評価要請がなされたものです。なお、申請元の企業では「ベクトロン GL」という同一製剤を既に製造しております、こちらはゴキブリ用の散布剤とのことです。

1 ページ進んで5 ページに進んでいただけますでしょうか。安全性に係る知見、ヒトに対する安全性、（1）主剤でございます。プロフラニリドですが、動物用医薬品と農薬相互の使用用途がございまして、覚えていらっしゃる先生方は多いと思いますが、動薬専門調査会は本年4月に調査審議を終えています。その後、7月に農薬専門調査会がリレー審議を終えまして、現在その後の評価手続の完了を待っている状態でございます。よって、動薬・農薬専門調査会の審議結果でございます ADI、0.017 mg/kg 体重/日を（P）として記載させていただいております。

取り急ぎ主剤まで説明を終えたところなのですが、1点御相談でございます。机上配布資料2を御覧ください。こちらは主剤ではなく、製剤を用いた急性毒性試験の結果です。御存じのとおり製剤を噴霧されるのはあくまで鶏でございまして、人間がこの製剤そのものを食品を介して摂取するという事は想定されません。経皮吸入の試験があることから推察できるように、恐らくこの試験は現場で働く方向けに実施された試験ではないかと考えております。よって、追記は不要かと考えておりますが、それでよろしいか、御意見を頂戴できれば幸いです。

座長、取り急ぎ主剤まで御説明を終えました。一度説明を切りたいと思います。

〇〇〇 ありがとうございました。

ただいま事務局から説明がありましたように、この剤については、我々は既に原体の評価を終えておりまして、リレー審議の関係で最終的な結論を現時点では記載することができません

が、恐らく ADI が 0.017 mg/kg 体重/日とされるということで議論を進めて問題はないと考えております。

ここまでで、ただいま説明がありました机上配布資料 2、製剤の急性毒性実験のデータが一応調べられております。十分信頼の置けるものとは思われますが、事務局からの御説明のとおりで、我々ヒトはあくまで畜産製品として、例えば卵ですとか鶏肉といったものを摂取することとはあっても、直接この剤に消費者が触れることはございませんので、急性毒性試験のデータをこの評価書の中には盛り込んでいないという御説明でした。いかがでしょう、先生方。これは事務局の提案のとおり、特に盛り込まなくてもよいということで御承認いただけますでしょうか。よろしゅうございますか。

では、これについてはあくまで参考資料として我々の議論の足しにしたということで、ここまでの説明について先生方、何か御指摘あるいは御質問ございますか。よろしいですか。

では、事務局、引き続きお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

それでは、5 ページの 1. の (2) 添加剤等から御説明させていただきます。こちらはアプローチを変える関係で少し説明が長くなりますが、お付き合いいただければと思います。

机上配布資料 1 - 2 を御覧ください。また、これから動薬の評価指針とワクチン添加剤の評価の考え方について言及いたします。こちらで十分詳細を説明させていただきますので、絶対お手元がないと駄目というわけではないのですが、もしお手元に委員会決定等をまとめました青本と呼ばれているものがございましたら、そちらを御準備いただければ評価の足しになるかと思えます。また、このワクチンの考え方については、いつもどおり「考え方」というふうに略させていただきますので、よろしくをお願いいたします。

さて、机上配布資料 1 - 2 の上のボックスなのですが、リブケア FL の添加剤をこれから評価していくのですが、動薬の評価指針に規定がございます。ボックス内にあるとおり、添加剤の評価は動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方に準ずるという記載がございます。

す。ややこしくて大変恐縮なのですが、添加剤は2種類ございまして、ワクチンの添加剤と一般薬の添加剤がございます。現在これは2つ異なるアプローチで評価を行っておりまして、ワクチンの添加剤は、こちらも前回、硫酸マンガンをやったときのことを覚えていらっしゃる先生がいらっしゃるかと思いますが、ワクチンの添加剤はワクチンの添加剤成分そのものについて評価要請を受けまして、考え方に沿って淡々と評価を行い、条件をフィックスした上でホームページに評価結果を掲載するというようなアプローチを取っています。他方、今回のリブケア FL もそうなのですが、一般剤の添加剤は評価要請を受けるのはあくまで製剤でございまして、添加剤成分の評価要請を受けてはおりません。したがって、添加剤成分そのもので評価結果及び条件に関しましてはホームページに公表されておらず、たとえ同じ添加剤が含まれていたとしても、異なる製剤の評価要請が来た場合は、その都度評価をしているというような状況でございます。

このような違いがワクチンの添加剤と一般薬の添加剤にもあるのですが、いずれの場合も、例のワクチンの評価の考え方に沿って評価を行うという点は一緒でございます。

御参考まで、考え方は結構前に使ったので簡単に御説明させていただきます。詳細は青本にございますが、ざっと申し上げますと、その添加剤が食品や食品添加物として使用されている成分なのか、あるいは ADI や MRL が設定されている成分なのか、そういった部分を確認していく作業です。

では、一般薬の添加剤の評価に戻りますが、先ほど申し上げました評価指針に従いますと、考え方に沿った評価結果を評価書に記載していく必要がございます。実際にそうなっているのかという点を、リブケアを例として御説明させていただきます。

机上配布資料 1-2 の 2. 提案の【現行】というところを御覧ください。こちらが大体いつも製剤の添加剤を評価するときに評価書に記載されているものでございます。少しだけ読み上げさせていただきますと、本製剤に使用されている添加剤のうち、湿潤剤は JECFA において ADI として 0~0.1 が設定されている成分である。また、下に行きますと、消泡剤が含有する

3成分は医薬品添加物として使用される成分である。こういったような記載がございまして、今は1成分ずつ、なぜ問題ないと考えたのかを記載していくというやり方をしています。ですが、読んで分かるとおりに、ADIが設定されていますというところで切れてしまっていて、ADIを設定されているのであればそれを摂取量が超過していないのかという確認をしていなかったり、あるいは医薬品添加物として使用されていればオーケーというふうに書いてあるのですが、少なくとも評価の考え方においてはそのような考え方は書かれていないといった点、少し改善が見込めるのかなという記載ぶりになってございました。

そこで、できれば記載のアプローチを今後変えていきたいなと思い、提案をさせていただきます。机上配布資料1-2の裏面を御覧ください。ここではリブケアFLの細かな説明というよりは、こういうアプローチに変えたいという概念を御説明させていただきます。

一般薬の添加剤は3つに分けることができます。1つがワクチン添加剤として評価済みでホームページに載っているもの。そしてもう1つは、ホームページには載っていないのですが、一般薬の添加剤として過去に評価をしたもの。そして、それ以外の成分。この3つに分けられるかなと思っております。御提案するアプローチは、今申し上げました分類に応じて記載するものです。

まず初めのパラで、ワクチン添加剤として評価済みであり、もし上限などの条件があった場合はそれを満たしているものを無視できるリスクとして記載いたします。

そして、次のパラで一般薬の添加剤として評価済みのものを記載いたします。ですが、一般薬は条件が付されていないので、もし数値が問題になる場合は、1用量中の含有量が過去に評価した製剤に含まれている当該添加剤の用量と比較して同等又は小さい場合、要は入っている量が少ない場合に関しては問題なしというようなアプローチを取っています。

最後なのですが、今申し上げました2分類に入らないものはもうこれはしょうがないので、考え方に沿って淡々と評価をしていくと。このようなアプローチを今後取っていきたいなと思っております。こちらのアプローチが是か非かというところは後ほど御審議いただくといたし

まして、もしこのアプローチを取った場合、リブケア FL の添加剤がどのような記載になるのかという点を今から御説明させていただきます。

机上配布資料 1-1 を御覧ください。1 成分ずつ御説明させていただきます。まず湿潤剤でございます。こちらは〇〇という製剤に含まれておりまして、評価済みでございます。JECFA において ADI が設定されておりますので、含有量が問題となります。〇〇 1 用量中に含有される湿潤剤は〇〇 mg でございます。リブケアの 1 用量中の湿潤剤は〇〇 mg でございまして、リブケアのほうが少なくなります。したがって、こちらは問題ないと判断しています。

次に、消泡剤 4 成分でございます。〇〇に関しましては〇〇等の添加剤として評価済みでございます。JECFA、ADI 設定不要としているため問題ございません。また、含有量も問題になりません。

〇〇及び〇〇はワクチン添加剤として評価済みで、ホームページにも掲載されています。条件がついている〇〇も上限を超えませんので、こちらは問題となりません。

〇〇は〇〇という製剤に含まれており、評価済みでございます。こちらは JECFA が ADI 設定不要としていることから、こちらも用量は問題になりません。

次に、粘調剤の〇〇でございます。こちらも〇〇などに含まれており評価済みです。JECFA が ADI 設定不要としているため、こちらも用量は問題になりません。

〇〇でございます。こちらは切れてしまっておりますが分散剤でございます。こちらも〇〇に含まれており、評価済みでございます。ですが、こちらは理由不明なのですが、JECFA が ADI 設定不能としています。しかし、FDA が GRAS、すなわち一般に安全と認められるという認定を行っておりまして、日本でも既存添加物として認められているものですので、こちらも量は問題にならないと考えています。

次のページに移っていただけますでしょうか。防腐剤でございます。1 点目が〇〇でございます。こちらは〇〇というものに含まれておりまして、評価済みではございますが、事務局で計算をしましたところ、1 用量中に含まれる〇〇の量は〇〇よりリブケア FL のほうが多くな



ということが分かりました。簡単に計算方法も御説明いたします。3 ページの下の注を御覧ください。〇〇もリブケア FL も噴霧剤となっております。〇〇は 100 mL に含まれる〇〇が 〇〇 g で 120 倍希釈して最大でケージの床面積 1 平方メートル当たり 500 mL 散布いたします。この計算でいきますと 1 平方メートル当たりに散布される〇〇の量は〇〇 g となります。他方、リブケアなのですが、こちらは 100 mL 中に含まれる〇〇の量が〇〇 g で、こちらは 200 倍希釈、1 平方メートル当たり 400 mL 噴霧となりますので、1 平方メートル当たりに散布される〇〇の量は〇〇 g となります。〇〇のほうが〇〇より大きいので、残念ながらリブケアのほうが鶏に噴霧される量は多いのかなと考えているところでございます。したがって、こちらに関しては考え方に沿って評価をさせていただきたいと思っております。

前後して恐縮です。2 ページに戻っていただきまして、一番右の欄を御覧ください。こちらは EU において基準値を設定されておりますので、考え方の 4 の (2)、すなわち国際機関等において ADI 等が設定されており、かつ含有量が当該 ADI 等を上回らない成分、こちらに該当するか検討したいと思っております。考え方 4 の (2) では 1 用量中の含有量を小児の平均体重である 16.5 で除した結果、これが設定されている ADI を超えなければよいという規定がございます。したがって、リブケア FL の 1 用量中の含有量が〇〇  $\mu\text{g}$  となりますので、こちらを 16.5 で除しますと〇〇  $\mu\text{g}$  となります。こちらは EU の設定している〇〇  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日を超えませんので、問題なしと考えられるかなと判断しているところでございます。

以上、〇〇でございました。

次に、〇〇でございます。こちらは〇〇である〇〇という薬剤に含まれており、評価済みでございます。ですが、申し訳ございません。こちらは事務局のミスでして、JECFA の評価結果が ADI Not specified とか Not limited だというふうに考えていたのですが、実際は設定不能、ADI Not allocated で、設定ができなかったというものでございました。ですが、〇〇の評価書を確認しましたところ、溶解補助剤として含まれている〇〇に関しましては、OECD の SIDS Initial Assessment Profile というものにおきまして、遺伝毒性、発がん性、発生毒性、蓄積性

のいずれもないと評価されていることをもって問題ないと判断しています。過去の評価結果をもつて問題ないとする場合は用量も問題にならないかなと考えているところでございます。

ただ、〇〇自体は〇〇年に評価を実施いたしました古い製剤でございまして、考え方の概念がなかったことから、念のため経口ばく露における導出無毒清量を設定していますので、こちらと比較してみたいと思います。リブケア FL1 用量中に含まれる〇〇は〇〇 mg、この時点で ECA の基準値である〇〇より大分小さいのですが、さらにこれを小児の平均体重で除しますと〇〇 mg、さらに小さくなりまして、〇〇を超えることはなさそうです。いずれにしても問題にならない用量かと考えているところでございます。

最後でございます。〇〇ですが、こちらは〇〇をはじめ複数の製剤に含まれておりまして、JECFA は ADI を〇〇 mg/kg 体重/日と設定しているところでございます。〇〇を例に取り用量を比較してみます。〇〇1 用量中に含まれる〇〇は〇〇 mg であり、リブケア FL の含有量である〇〇 mg のほうが大分低いため、こちら問題にならないと考えています。

長々と一々成分説明をいたしましたですが、成分の説明は以上でございます。

以上を踏まえまして、結論について御説明をさせていただきます。行ったり来たりで恐縮ですが、資料 2 の 5 ページ、(2) を御覧ください。こちら成分名は将来的にマスキング対象でございますので削除となることを申し添えます。

では、御説明いたします。まず 1 パラ目でございます。10 行目からでございます。本製剤に使用されている添加剤のうち、消泡剤が含有する 5 成分のうち 2 成分、そして溶剤 2 成分中 1 成分、こちらはワクチン添加剤として評価済みでございます。リスクが無視できる程度と評価されているか、上限がある場合は上限を超えていないことが確認されています。

申し訳ございません。1 点修正でございます。消泡剤が 5 成分あると記載されているのですが、この後も含めて記載されている成分が 4 成分のみとなっています。1 成分抜けておりました。抜けていたのは水でございます。こちらは評価済みです。よって、10 行目の消泡剤が含有する 5 成分のうち 2 成分を 3 成分に修正いたしまして、水を含めたいと思います。

次に、一般薬の添加剤として評価されたものでございます。17行目からです。湿潤剤1成分、消泡剤2成分、粘調剤1成分、分散剤1成分、防腐剤2成分中1成分、溶剤1成分、こちらについては過去に評価済みでございまして、リスクが無視できる程度となっているか、あるいは数値が問題となる場合は既評価の製剤1用量中に含まれる添加剤の量がリブケアよりも小さいということを確認しています。

そして、最後でございまして、25行目から残りの防腐剤1成分、こちらは〇〇でございまして、考え方の4の(2)に該当するというふうに考えられます。

結論です。以上のことから、本製剤の添加剤の使用方法及び用法・用量を上記考え方に照らし評価すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できると考えられるというような記載にしてみました。

長々と説明失礼いたしました。このアプローチでよいか、また、この結果に御同意いただけるか、御審議をいただければと思います。よろしく願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

少し説明は長かったのですが、論旨は比較的明快だったと思います。先生方、机上配布資料1-2の2ページを見ていただくとご理解いただける通り、いわゆる添加剤等の範疇の中身を大きく3つに分けて議論すると整理しやすいのではないかと御提案です。その3つは、まずワクチン添加剤として評価が済んでいるもの。評価が済んでいるということは、当然ですがその条件を満たしているというふうに考えられるものです。これをまず抜き出します。

続いて、既存の一般薬の添加剤として評価されているもの。これもその用法・用量を守っていればリスクは無視できると考える。最後にここに入らないもの。つまり未評価なもの、あるいは条件を万が一にも満たさないものがあれば、これは考え方の4の(2)に沿って妥当性を評価するというような論理で進めようという御提案であります。

まず、この御提案そのものについて何か先生方、御意見あるいは御質問ございますか。大丈夫ですか。

そこまで御理解いただいた上で、今度は机上配布資料1-1を見ながら御説明いただきました。それでいきますと、幸いなことに、全ての物質がこのルールにのっとって我々がベストを尽くして議論する限り、特に人の健康に問題になるようなもの、あるいは量はこの製剤に入っていないというふうに考えてよいという結論を導き出したところでもあります。

今後はこの議論について、あるいはリスクがないと判断した根拠について、先生方、何か御質問あるいはコメントはございますか。この辺りは〇〇先生が一番お詳しいと思いますが、一言コメント頂戴できるとありがたいです。

〇〇〇 ワクチン添加剤、一般薬の添加剤ということで、この考え方にのっとって、1-1の表を見ながらそれぞれ個別で見えていって、私としては異論ないです。ただ、噴霧剤ですので、1用量をどういうふうに受け入れるかというところは記載の仕方に少し工夫が必要かなという気がしなくもないです。それでもこの考え方、もしくは判断結果には全く異存はないです。

ちなみに、この1ケージ38 mLはもう決まっている用量ということでよろしいのですか。

〇事務局 事務局よりお答えいたします。

決まっております。用法・用量より抜いております。

〇〇〇 ということであれば、やはりこのアプローチ、計算方法に全く異存はございません。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございました。

この分野に最もお詳しいと思われる〇〇先生からは、まあ大丈夫だろうというような御趣旨の補足をいただきました。

先生方、いかがでしょうか。このような結論でよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。御同意がいただけましたので、では、考え方もこのとおりですし、この評価書での結論は、人への健康影響は無視できると考えられるということで、先へ進めたいと思います。

では、事務局、引き続きお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

5 ページの 40 行目、残留試験からでございます。残留試験ですが、こちらは有効成分であるプロフラニリドの評価書からコピー・ペーストをしてまいりました。審議済みですので説明は全部割愛させていただきます。

11 ページまでお進みください。3. 対象家畜に対する安全性でございます。(1) が安全性試験でございます。産卵鶏に常用量と高用量を 1 日 1 回、3 日間反復噴霧投与したものでございます。投与 3 日目から最終投与終了の 28 日後まで一般状態等の確認を行い、血液検査、そして剖検等を行いました。結果ですが、常用量でも高用量でも投与に起因する異常は認められなかったとのことです。

結論ですが、常用量及び高用量を 1 日 1 回 3 日間反復噴霧投与する場合、鶏に対する安全性に問題はないと考えたとしています。

次に(2) 臨床試験でございます。国内 2 施設において表 6 の治験群構成で被験薬を噴霧しています。対象としたのは 50 ケージで 1 ケージに 2 羽の鶏が収容されておりました。噴霧後 4 週間、一般状態の観察を行っております。死亡が散見されましたが、被験薬投与群と対照群で有意な差はみられなかったとのことです。一部被験群で開口呼吸していた個体がいようですが、30℃未満ではみられず、また、剖検をいたしますと下肢筋肉に煮肉様の所見がみられたということから、こちらは熱射病による死亡とされております。よって、被験薬噴霧に起因する異常はみられなかったとのことです。

結論ですが、37 行目にあります。以上の結果から、本製剤を単回噴霧する場合、鶏に対する安全性に問題はないと考えたとしています。

13 ページを御覧ください。食品健康影響評価でございます。まず 2 行目から主剤の記載、本製剤の主剤であるプロフラニリドについては食品安全委員会において、失礼いたしました、こちらは誤記でございます。「ADI として」を消していただきまして、ADI が 0.017 mg/kg 体重/日と設定されているというふうに修正させていただきます。

4行目から添加剤でございます。本製剤に使用されている添加剤については、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たとしています。

7行目から残留試験の結果なのですが、こちらもプロフラニリドの評価書から抜いていますので、説明は割愛させていただきます。

12行目、本製剤の安全性試験及び臨床試験の結果、常用量で適切に使用する場合、本製剤投与による鶏に対する安全性に問題はないと考えたとしています。

結論です。14行目、以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、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程度と考えたとしています。

以上、説明を終わります。この記載及び結論でよろしいでしょうか。御審議をお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、念のため残留から見たいと思います。評価書案5ページの40行目から残留試験について記載されております。残留試験については、農薬及び動物用医薬品、プロフラニリドの評価書、これはまだリレー審議が完了しておりませんので案の段階ではありますが、既にそこで議論されている文言の必要な部分を抜粋して、御説明のとおり必要な部分のみをコピーしてペーストしてあるということです。

念のため、先生方、御記憶が必ずしも定かではないかもしれませんが、必要なものがきちんとここへ展開されているということを御確認いただけたらと思いますが、いかがでしょうか。これは〇〇先生と〇〇先生に念のためお伺いしようかな。必要なものはきちんと抜き出されていると判断してよろしゅうございませうか。まず、〇〇先生。

〇〇〇 必要なことは抜き出されていると思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇先生、いかがでしょうか。

〇〇〇 十分入っていると思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしますと、この分野の先生方から、必要なことは入っているということですし、文言については評価書案のとおりということですので、ここについては先生方、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、11 ページ、今度は対象家畜に対する安全性であります。安全性試験と安全性試験の結果を見た後に臨床試験が実施されております。臨床試験については、どうやら実験条件が悪くて 30℃を超えるような鶏舎にいた鶏が対照群を含めて死亡があったということのようです、その出現率について差がないので、鶏に対しても特に安全上の問題はないだろうというような結論でございます。

ここについて、先生方、いかがでしょうか。

〇〇先生、本日いらっしゃいますよね。〇〇先生は寄生虫についてお詳しいと思いますが、大体寄生虫に対する薬剤の散布はこのようなもので、通常このような結果が出れば安全と考えてよいというようなことでよろしゅうございましょうか。

〇〇〇 これで大丈夫だと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇先生からは、これで大丈夫だろうという御意見でございますが、必ずしも御専門ではない先生方も含めて、いかがでしょう。ここまでの記載ぶりはよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

では、ここまでは御同意いただけたと考えて、最後の 13 ページ、食品健康影響評価です。一部事務局から誤字の修正がございましたが、結論からいきますと、全てを総合しますと 14 行目から、以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、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程度と考え

たと結んでおります。この結論について、先生方、御同意いただけますでしょうか。

皆さんうなずいてくださっております。

それでは、先生方の御同意をいただきましたので、これまでの審議をもとに、ブロフラニリドを有効成分とする鶏舎噴霧剤（リブケア FL）に係る評価をまとめたいと思います。

ブロフラニリドを有効成分とする鶏舎噴霧剤（リブケア FL）に係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、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程度と考えたということで、資料2をもとに評価書案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、何か問題が生ずれば今後も必要に応じて御意見等を伺いたいと思いますので、引き続きよろしく願いいたします。

事務局はこのような結論に沿って作業をお進めいただきますようお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

本件については、委員会へ報告後、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、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、よろしくお願いいたします。

○○○ どうもありがとうございました。ここまではほぼ順調に進んでいると思います。

それでは、引き続きまして、議題の（2）に進みたいと思います。次は「動物用医薬品（フェノキシエタノール）に係る食品健康影響評価について」、これは前回からの継続審議であります。

では、実験動物における薬物動態試験辺りから、引き続き事務局の説明を伺いたいと思います。事務局、準備ができたところでお願いいたします。大丈夫そうですか。では、お願いいたします。

○事務局 それでは、フェノキシエタノールについて説明させていただきます。

資料3、机上配布資料3及び机上配布資料4をお手元に御準備ください。



〇〇〇 いかがでしょうか。先生方、大丈夫ですかね。結論が最初の案と比べるとやや大幅に変更されておりますので、これを本日きっちり議論できたらと思っています。

では、事務局、お願いいたします。

〇事務局 それでは、説明させていただきます。

まずはおさらいとしまして、5ページをお開きください。こちらに評価対象動物用医薬品の概要が記載されております。フェノキシエタノールはずき目魚類の麻酔剤である「バイオネンネ」の有効成分でございます。「バイオネンネ」の新規承認申請に伴い評価要請があったものでございます。前回の調査会では魚の薬物動態試験まで終了しておりますので、今回はラットから説明させていただきます。

魚の薬物代謝では、概要を申し上げますと、大部分は未変化体で鰓から速やかに排泄されるということ、また、一部は肝臓でフェノキシ酢酸に代謝されるということが示されておりました。

それでは、13ページをお開きください。24行目から薬物動態試験のラットの試験が記載されております。(10)、(11)、(12)なのですが、こちらは<sup>14</sup>Cでフェノキシエタノールを標識したものをラットに経口投与したものの、その後の排泄について示されたものでございます。

14ページの2行目を御覧ください。標識されたフェノキシエタノールなのですが、尿中の<sup>14</sup>Cは90%を上回り、フェノキシ酢酸とその誘導体が検出されたということでございます。また、糞中にも1%程度が検出されたというものでございます。

また、(11)の試験なのですが、16行目を御覧ください。<sup>14</sup>Cのフェノキシエタノールの単回経口投与後の経過なのですが、投与168時間後までの尿中の%TARはおよそ90%以上示されておりまして、また、投与168時間後までの糞中の%TARは約3%以内というものでございました。

また、(12)の30行目を御覧ください。こちらは胆汁のことについて記載しているのですが、胆汁を介した排泄は3～5%であったと記載をしております。

次に、15 ページをお開きください。(13) 薬物動態試験の結果でございます。こちらは薬物動態パラメータの結果が記載されております。表 10 に記載されておりますが、血液中及び血漿中放射活性の経時的推移については、性差はみられなかったとしております。

次に、(14) の薬物動態試験を御覧ください。こちらは 21 行目からなのですが、組織中放射活性は概ね血漿中放射活性と並行して経時的に減少したということでございます。組織中放射活性の経時的推移でございますが、400 mg/kg 体重投与群におきましては消化管、腎臓、膵臓、皮膚又は骨髄で、40 mg/kg 体重投与のものでは消化管、腎臓、肝臓又は皮膚で高い値を示したということでございます。一方で、400 mg/kg 体重投与のものについては脳、筋肉又は心臓で、40 mg/kg 体重投与のものについては脳、子宮、筋肉又は骨では低い値を示したということでございます。

次のページを御覧ください。16 ページ、(15) 薬物動態試験のラット⑥の試験でございます。こちらについては、図 3 にフェノキシエタノールの推定代謝経路を示しております。主な生体内変換のステップでございますが、側鎖末端の水酸基のカルボン酸への酸化でございます。これにより主要代謝物であるフェノキシ酢酸 M01 が生成されるということでございます。こちらは図 3 の示してある真ん中の太い矢印でございます。

そのほかの代謝変換はベンゼン環のスルホン化又は側鎖でのグルクロン酸抱合のいずれかでございます。それぞれ代謝物 M02 又は M05 が生成されるということでございます。

さらに、代謝物 M03、M04 及び M06、M07、M08 はベンゼン環のヒドロキシ化により生成されるということでございます。

次に、16 行目を御覧ください。血漿中代謝物でございます。主要な代謝物としましては、フェノキシ酢酸が同定されたということでございます。

20 行目ですが、「また、極微量」と記載しておりますが、「また」を「そのほかに」と記載を改めさせていただきたいと思っておりますが、そのほかに極微量のピークが検出されたということでございます。

17 ページは尿中代謝物について記載がございます。尿中の主要代謝物はフェノキシ酢酸でございました。また、一部でグルクロン酸抱合体がみられたということもございます。

16 行目、胆汁中代謝物でございますが、代謝物としてグルクロン酸抱合体及びフェノキシ酢酸が同定されたということもございます。グルクロン酸抱合体が胆汁中の主要代謝物ということでもございました。

次の(16)については、静脈内投与の試験のため参考資料とさせていただきますので、今回は説明を割愛させていただきます。

18 ページの(17)についても参考資料ということなので、説明は割愛させていただきます、次に、(18)についても参考資料とさせていただきます。こちらはウサギの系統や系別が不明のため、参考資料とさせていただきます。

次に、19 ページの(19)薬物動態、ヒトがございます。これについて説明させていただきます。ヒトにおけるフェノキシエタノールの経口投与の薬物動態試験でございます。こちらなのですが、尿中にはフェノキシ酢酸フリー体及びフェノキシ酢酸抱合体が検出されたということで、フェノキシエタノールのフリー体及びその抱合体は認められなかったということもございます。

次に、残留試験について御説明させていただきます。残留試験なのですが、こちらはぶりとまだいを対象として実施されております。フェノキシエタノール製剤を予定臨床最高用量の2倍量で単回薬浴投与しております。薬浴投与後1、2、3及び4日後にLC/MS法によりフェノキシエタノールの組織中の濃度を測定しております。ぶりにおきましては、フェノキシエタノールは筋肉、肝臓、腎臓とも全時点での全ての分析試料でLOQ未満ということでもございました。また、下のまだいの試験なのですが、こちらも同様に試験をしております、結果なのですが、フェノキシエタノールは投与後1日目において筋肉の5試料中1試料で0.08 µg/g、肝臓の5試料中3試料で0.06~0.07 µg/gが検出されたほかは、全分析試料ともLOQ未満であったというふうに記載しております。

一端ここでマイクを座長にお返ししたいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、順番に見ていきたいと思います。先生方、評価書 13 ページの一番下、24 行目から薬物動態試験についてへお戻りください。ラットを使った薬物動態試験がたくさん、少なくともラットで5つ程度ありますか。6つありますか。代謝物については 16 ページにフェノキシエタノールから、これは酢酸になるものがメインだということで、これを代謝物 M01 として、その他いろいろなものが出ているというようなことが記載されております。

この辺り、全体について少し議論したいと思いますが、どうでしょうか。〇〇先生と〇〇先生にブリーフィングしていただくのが良いですかね。またレディーファーストで〇〇先生からお願いしてよろしいでしょうか。

〇〇〇 この評価書の 13 ページから 16 ページにわたってラットの薬物動態試験の結果が出ておりますが、先ほど〇〇からございましたように、ほとんどが尿中排泄で、その主要な代謝物として検出されているのがフェノキシ酢酸であるということと、それについてグルクロン酸抱合体となっております。

胆汁にも僅か数%にも満たないですが排泄されています。そちらはグルクロン酸抱合体が主で、それに続いてフェノキシ酢酸の形で排泄されていると理解をいたしました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございました。

〇〇先生、今、画面からお顔が消えていますが、いらっしゃいますか。

〇〇〇 すみません。画面が止まっていますが、今、〇〇先生がおっしゃったようなことで良いと思います。代謝物はフェノキシ酢酸になるということですね。それから、尿中に大部分が排泄されるということで、この後出てくるように、ヒトの場合も同じような代謝が起こるということにつながってくると思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

代謝等が御専門のお二人の先生からは、基本的に尿中に出るということは、一旦は吸収されるのだが、速やかにフェノキシ酢酸に代謝されて尿中に九十数%が出ていくということでしょう。しかも、割合消失速度は速い。それから、ヒトでも基本的に同じような消長であろうと考えられるというようなどころまで御説明いただきました。

その他の先生方、大体今の御説明で御理解いただけましたでしょうか。念のため伺いますが、非常にたくさんの代謝試験のデータがあるのですが、実際にデータがあって LOQ 以上の検出があったものは表にまとめております。中には評価書にこのような文言で記載があって、実データは残念ながら確認できないというものもございます。これらについて、一々これはデータがないから参考資料に落としても良いのですが、そこまでナーバスにならなくても、全て傾向はほぼ一致しておりますので、信頼度の点でそんなに問題はないと考えて、静脈投与したもの等は経口投与ではないので参考資料にしております。その他、このままの記載とさせていただいてよろしゅうございませうか。何か御意見ございませうか。

では、御同意いただいたと考えて、ここの部分の記載はこのままとさせていただきます。

それから、20 ページから魚での残留試験の結果が出ております。これはどちらもきちんとデータが確認できておりまして、まず 20 ページ、5 行目、残留試験の(1)としてぶりで調べておりますが、これは最初の測定点から全て定量限界未満ということですので、速やかになくなっていることが確認できたということで、LOQ が並ぶような表にはしておりません。

それから、まだいですと、1 日では筋肉、肝臓でごくごく僅かに検出されますが、それでも 2 日後には消失しているということで、ほとんど魚に対して残留性が認められないというようなことがお分かりいただけるかと思えます。そもそも魚の麻酔に使うものですから、こんな中で魚を 1 週間も 10 日も飼育するということはありませんので、実質的には消費者の口に入ることにはほぼ無残留かなと考えても良いように私は感じましたが、この辺の書きぶりも含めて、先生方、このようなことでよろしゅうございませうか。

ありがとうございます。では、ここまでは同意がいただけたとして、毒性に移りたいと思います。

念のため、ここで 16 ページの薬物動態試験で親化合物から最もたくさんできるのがフェノキシ酢酸だということを少し頭に置いて、次の説明をお聞きいただけたらと思います。

では、事務局、よろしく願いいたします。

○事務局 それでは、説明をさせていただきます。

21 ページをお開きください。遺伝毒性試験についてでございます。フェノキシエタノールとフェノキシ酢酸の遺伝毒性試験の結果については、それぞれ表 14 と表 15 に示しております。こちらの結果なのですが、*in vitro*、*in vivo* 全てにおいて陰性という結果が出ております。

22 ページの 10 行目を御覧ください。結果を書いております。フェノキシエタノールは、上記の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験においていずれも陰性でございました。これらの結果から、フェノキシエタノールは遺伝毒性を示さないと考えられました。

代謝物であるフェノキシ酢酸は *in vitro* の遺伝毒性試験で陰性でございました。今回、下のコメントボックスにおいて照会させていただいたのですが、フェノキシ酢酸の遺伝毒性試験については、*in vitro* の 2 つのみの試験でございました。この 2 つの試験を用いて遺伝毒性を示さないと考えた結論づけても問題ないかと御照会させていただいておりました。

〇〇から、投与後、フェノキシエタノールの大部分はフェノキシ酢酸に変換される。フェノキシエタノールの *in vivo* 試験 4 つが全て陰性ということからも、フェノキシ酢酸において、遺伝毒性を示さないと考えた結論づけて問題ないと思いますという御意見をいただきました。

その旨を赤字で記載しております。

動物体内でフェノキシエタノールはフェノキシ酢酸に変換されると考えられ、フェノキシエタノールを用いた *in vivo* 遺伝毒性試験が全て陰性であったことから、フェノキシ酢酸は遺伝毒性を示さないと考えた結論づけております。

次に、急性毒性試験について説明させていただきます。急性毒性試験については、表 16 に示

しております。こちらの表 16 の試験の結果のとおりなのですが、〇〇から雌雄の例数は不要でしょうかというふうに御質問いただきました。その結果、表 16 の赤字のとおり匹数を追記しましたので、御確認いただければと思います。

また、この表の中で経皮のラットで雌雄と書かずに 5 匹/群と記載をしております。こちらについては雌雄の別が不明でございましたので、このような記載ぶりとなっております。

次に、亜急性毒性試験の説明をさせていただきます。

まずは（１）として 2 週間亜急性毒性試験、マウスの試験でございます。こちらはフェノキシエタノールを 2 週間飲水投与（1,600、4,000、7,000、10,000、25,000ppm）する亜急性毒性試験が実施されております。

こちらの試験の結論なのですが、24 ページの 3 行目を御覧ください。7,000ppm 以上の投与群の雄で腎臓の相対重量の高値、雌で腎臓絶対重量及び総体重の高値がみられたことから、雌雄の NOAEL は 4,000ppm と判断したとしております。

コメントボックスの中を御覧ください。今回、23 ページの 20 行目ですが、25,000ppm 投与群の雌でみられた MCV の高値を毒性所見とするか御確認をお願いしますということを照会しておりました。

〇〇からは、最高濃度で僅かな増加が認められたのみであり、MCH など変化がないので毒性としなくてよいと思いますと御意見をいただいております。

また、NOAEL と設定根拠について適切か御確認をお願いしますと照会しておりました。〇〇より、腎臓重量は障害により多くの場合で増加を示すので、ほかに影響がなくとも毒性と取ってよいと思います。また、〇〇からは、7,000ppm 以上の投与群で総体腎重量の高値を認めるため、この判断でよいと思いますと御意見をいただいております。

また、コメントボックスの 27 行目を御覧ください。毒性所見について〇〇から御意見をいただいております。〇〇からは、ほかの試験についても同様なのですが、摂水量の低値がみられているのですが、これについて毒性所見としては必要ないのでしょうかという御意見をいた

だいております。

事務局としては、摂水量の低値は、フェノキシエタノールを飲水投与している試験については、飲水忌避が関与していると考えられたので毒性所見とはしませんでした。今回その旨を追記しております。もし毒性所見とするべきなのであれば、毒性所見の表に摂水量低値を記載しますので、御確認をいただければと思います。

次に、25 ページの 8 行目、(2) として 13 週間亜急性毒性試験のマウスの試験でございます。フェノキシエタノールを 13 週間飲水投与 (1,250、2,500、5,000、10,000、25,000ppm) する亜急性毒性試験が実施されております。毒性所見については表 20 に示しております。

結果なのですが、26 ページの 7 行目ですが、10,000ppm 以上の投与群の雄で腎臓の相対重量の高値が、雌で腎臓の絶対及び相対重量の高値がみられたことから、NOAEL を雌雄共に 5,000ppm と判断したとしております。

これについて NOAEL、設定根拠が適切かどうか御確認をお願いしておりました。

〇〇からは、総コレステロール及びカルシウム低値は濃度依存性がはっきりしません。IP については毒性学的影響かもしれないと御意見いただいております。

事務局からの補足なのですが、総コレステロール、カルシウム及び IP の低値は、雄の 5,000ppm 投与群及び 20,000ppm 投与群ではみられたのですが、10,000ppm 投与群ではみられなかったというように、用量依存性はみられないものでございました。

また、〇〇からは、事務局のまとめに賛同しますと御意見いただいております。

10,000ppm 以上の投与群で総体腎重量の高値を認めるため、この判断でよいと思いますという御意見をいただいております。

次に、27 ページの (3) 2 週間亜急性毒性、ラットの試験でございます。これはフェノキシエタノールを 2 週間飲水投与 (1,600、4,000、10,000、17,500、25,000ppm) する亜急性毒性の試験でございます。毒性所見については、表 22 に示しております。結果としましては、4,000ppm 投与群の雄で MCH の高値が、17,500ppm 以上の投与群の雌で体重増加抑制等がみ



られたことから、NOAELを雄は1,600ppm、雌は10,000ppmと判断したとしております。

コメントボックスの中を御覧ください。27ページの29行目に記載をしているところでございますが、25,000ppm投与群の雄の総コレステロール及び高値及びIPの低値、雌のグルコースの低値について、被験物質投与の得契約は不明としていますが、毒性所見であるのか御確認をお願いしますと照会しておりました。

〇〇からは、雄の総コレステロール、IPの影響は僅かで、濃度依存性がはっきりしません。雌のグルコースの低値は毒性影響かもしれませんと御意見をいただいております。また、NOAEL及び設定根拠について適切か御確認をいただいていたところでございます。〇〇より、雌の体重増加抑制は毒性と判断できると思います。雄のMCHの高値については、MCVもやや濃度依存性が異なるものの、高濃度ばく露群で常に認められているので、毒性と取るべきと思います。事務局案に賛成しますということでございました。また、〇〇からも、事務局のまために賛同しますと御意見をいただいております。

次に、29ページの(4)13週間亜急性毒性試験(ラット①)について説明させていただきます。

こちらはフェノキシエタノールを13週間飲水投与(1,250、2,500、5,000、10,000、20,000ppm)する亜急性毒性試験が実施されております。毒性所見については、表24に記載しております。

こちらの結果については、30ページの14行目からですが、5,000ppm以上の投与群の雄でPltの低値が、雌の10,000ppm以上投与群で赤血球数とヘモグロビンの低値及び腎盂尿路上皮又は膀胱移行上皮の過形成がみられたことから、NOAELは雄2,500ppm、雌5,000ppmと判断したとしております。

こちらは少し誤記の修正がございます。雌の5,000ppmで括弧して「雌：610 mg/kg 体重/日」相当と記載していますが、こちらは610ではなくて652に修正をしていただきたいと思います。

NOAEL 及び設定根拠について適切か御判断、確認をいただいていたところでございますが、〇〇からは、雄の血中血小板減少は割と明らかな濃度依存性があります。雌の根拠とも事務局案に賛成と御意見いただいております。〇〇からも、事務局のまとめに賛同しますと御意見をいただいております。

次に、31 ページの 13 行目です。13 週間亜急性毒性試験のラット②の試験でございます。こちらはフェノキシエタノール溶液を 13 週間反復経口投与するものでございます。フェノキシエタノールとしましては 80、400、2,000 mg/kg 体重/日投与するものでございます。毒性所見については、表 25 に示しております。

32 ページの 8 行目ですが、こちらの投与期間中、対照群の 1 匹、80 mg/kg 体重/日の群で雄 2 匹、400 mg/kg 体重/日の群の雌 1 匹及び 2,000 mg/kg 体重/日群の雄 1 匹が死亡しております。しかしながら、こちらは投与との関連は低いと考えられたとしております。

結論としましては、25 行目なのですが、死亡が 80 mg/kg 体重/日投与群でみられたが、対照群も含め原因不明の死亡が散見されることを踏まえて、被験物質投与に起因するものではないと考え、軽微から中等度の尿細管拡張が雄の 400 mg/kg 体重/日以上投与群でみられたことから、NOAEL を 80 mg/kg 体重/日と判断したとしております。

コメントボックスを御確認いただきたいと思っております。この試験についてなのですが、フェノキシエタノールの純度が不明であること、また、原因不明の死亡が散見されることから、参考資料の取扱いがよいか確認をお願いしていたところでございます。

〇〇からは、参考資料にすべきではないでしょうかという御意見をいただいております。

次に、33 ページの 20 行目を御覧ください。13 週間亜急性毒性試験（ラット③）の試験でございます。こちらは参考資料としておりますが、その理由としましては、脚注を御覧ください。本試験は in life 試験を GLP 準拠で実施したが、最終報告書は未作成であり記載内容は in life 試験から 5 年経過後に作成された非 GLP の概要報告書に基づくものであることから参考資料としたということでございます。

34 ページの 30 行目からは参考資料ということで、調査会の意見というわけではなくて試験実施者ということで結果を述べさせていただいているのですが、0.5%投与群の雄における可逆的な飼料効率低下及び血清蛋白の低値と回復期にみられた Plt 及び総コレステロールの低値、雌における可逆的な摂水量増加を踏まえて、NOEL を 0.2%と判断したと記載をしております。

この試験なのですが、本試験については参考資料又は削除ではいかがでしょうかというように照会をしておりました。こちらについては、〇〇から、最終報告書がないので採用することはできません。また、ラットの報告はほかにもあり、特に参考となる所見もないように思うので削除でよいのではないのでしょうかと御意見をいただいております。

次に、35 ページの (7) の 13 週間亜急性毒性試験でございます。こちらはフェノキシエタノール含有飼料を 13 週間混餌経口投与したものでございます。500、2,500、10,000ppm でございます。こちらの結果としましては 36 ページの 11 行目でございます。本試験では被験物質投与に起因する毒性影響がみられないことから、NOAEL は最高投与量の 10,000ppm と判断したとしております。

また、その下の (8) の 10 日間反復投与経口毒性試験でございます。こちらについては、ウサギにフェノキシエタノールを 10 日間反復投与したものでございます。毒性所見については表 26 に示しております。結果としましては、35 行目ですが、溶血性貧血を示唆する血液学的所見及び脾臓の病理組織学的所見が 100 mg/kg 体重/日投与群からみられたことから、LOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断したとしております。

次のページに赤字で事務局から記載していた文章がございます。こちらを読ませいただきますと、「しかしながら、[II.9.(2)] の溶血性試験の結果、ヒトの赤血球はウサギの赤血球と比較して、フェノキシエタノールの溶血作用に対する抵抗性が高いことが示されており、本試験結果のヒトへの外挿性は乏しいと考えた」というふうに記載をしていたところなのですが、9.(2) の試験を確認いたしますと、具体的な溶血性の種差の数値までは示していなかったということ。また、本試験において溶血以外の所見がみられていたということでございまして、

このようにヒトへの外挿性が乏しいとは言えないということが分かりましたので、この赤字で書いてあります3行については削除させていただきたいと思っています。

また、こちらに〇〇のお名前を記載させていただいておりましたが、これはこの赤字の文章について、当初は食品健康影響評価の欄に記載していたのですが、〇〇から、そちらではなくて試験の本文中に記載してはどうかという記載場所の変更についての御意見でございまして、赤字は〇〇先生からの御意見というわけではございません。

次に、12行目からの(9)の試験なのですが、ウサギの亜急性毒性試験の結果を記載しております。こちらは投与経路が経皮ということですので、参考資料とさせていただいております。

亜急性毒性試験については以上となります。

一端ここで座長にマイクを返させていただきたいと思います。

〇〇〇 ありがとうございました。

膨大な量のデータがありますので、ボックスとして事務局からの提言なり、あるいは質問なりがあるところを中心に、順に見ていきたいと思っています。

21ページにお戻りください。まず、遺伝毒性試験であります。遺伝毒性試験では、先ほどの薬物動態で一言申し上げたとおり、主要代謝物がフェノキシ酢酸であることを十分に配慮しまして、フェノキシエタノールと、それから *in vitro* ではありますが、フェノキシ酢酸の遺伝毒性試験が実施されております。全て陰性の結果が得られております。

さらに、フェノキシ酢酸については *in vitro* のデータしかないのですが、フェノキシエタノール、親化合物については *in vivo* の小核試験、あるいは染色体異常試験、不定期 DNA 合成試験、全て陰性ですので、これらの実験では少なくとも動物の体内で代謝物であるフェノキシ酢酸を生じていたであろうと考えられますから、恐らく全てについて代謝物も含めて陰性と考えてよいのではないかというような事務局からのお尋ねです。

これについて、〇〇先生からは、それで良いのではないですかというようなコメントをいただいております。念のため、〇〇先生、一言頂戴してよろしいでしょうか。

〇〇〇 今御説明いただいたとおりで、2つしかフェノキシ酢酸の遺伝毒性試験はありませんが、フェノキシエタノールで *in vivo* の試験が十分にされております。そして、その代謝物がフェノキシ酢酸ということで、フェノキシ酢酸は遺伝毒性がないというふうに判断しても良いのではないかと考えました。ありがとうございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇先生、この考えでよろしゅうございましょうか。

〇〇〇 はい。とてもよくなったと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしますと、我々は、少なくとも遺伝毒性については問題がない。つまり、十分に ADI を設定することができるかと判断してよいと思います。それで、次に 22 ページの 26 行目から急性毒性のデータが出ております。〇〇先生からコメントをいただきましたので、可能な限り雌雄を入れて匹数を記載しました。一部、ラットの経皮の実験のみが雌雄不明だったのですが、〇〇先生、この程度の情報があれば可としてよろしゅうございましょうか。

〇〇〇 そんなに強い指摘ではなかったのですが、例数を入れていただいてよくなったと思います。ありがとうございます。

〇〇〇 ありがとうございます。いずれにせよ、ラット、マウスでは4桁の LD<sub>50</sub> が取れておりますので、毒性は比較的弱いと思われれます。それから、経皮での急性毒性はさらに 14,000 という途方もない数字ですので、経皮の毒性の懸念もないだろうと。それから、ウサギについては経皮の実験しかありませんが、経皮では少なくとも 2,214 mg/kg 体重以上というところであります。これについては、先生方、特に御心配はないですね。

引き続きまして、亜急性毒性試験の結果が 23 ページから幾つか出ております。順番に1つつ事務局からの確認も含めて見ていきたいと思ひます。

まず1つ目、2週間の亜急性毒性試験、これはマウスです。これについて、毒性が低いものですから、25,000ppm というと 2.5% 水に混ぜちゃっているのとんでもない高濃度ではあり

ますが、これを見ていきますと、腎臓重量に対して少し作用があるということで、これを指標にして 4,000 を NOAEL にしてはどうかという事務局案について、基本的には〇〇先生、〇〇先生から、これでよいのではないですかというような御返事をいただいております。〇〇先生、〇〇先生、もし補足があれば。補足がなければ結構ですが、いかがでしょう。〇〇先生も特によろしいですか。

では、この試験については、腎臓絶対重量及び相対重量の高値を指標にしまして、NOAEL は 4,000ppm というふうに判断したいと思います。

それから、ここで 2.5% ですから、多分苦いのではないかなと思いますが、相当まずいのだと思います。それで忌避が出ているのではないかというようなコメントです。これについては、忌避があっただろうということは次の試験に記載されていますが、この試験では特に書かなくても大丈夫ですか。

○事務局 事務局でございます。

23 ページの 19 行目から 20 行目に該当の箇所を記載しています。

〇〇〇 失礼しました。既にご書いてあるのですね。ありがとうございます。

これも混餌投与も同様ですが、1,000ppm を超えると結構忌避は出ます。1 万も超えたら当然だろうと思われませんが、そのようなことで、先生方、御理解いただけますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次に、25 ページのマウスの 13 週間亜急性毒性試験です。これについてもエンドポイントは腎臓重量です。これをもとにして NOAEL を 5,000ppm としたのが事務局の判断です。これについて、コレステロール、カルシウムの濃度等々、毒性影響かどうか、濃度依存性がはっきりしない等の検討が必要です。IP ですから無機リンですか。これについては影響かどうかよく分からないとしています。ただし、高用量でのことですので、結果的に NOAEL が 5,000 ということについては、〇〇先生も〇〇先生も御了解くださったというふうに理解しておりますが、そのような理解でよろしゅうございましょうか。

その他の先生方はいかがですか。この辺りまでこの結論でよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

では、ここまでの読みはオーケーとして、次に、27 ページからラットの2週間の亜急性毒性試験があります。ここでもやはり高用量だとトータルコレステロールや無機リン、あるいはグルコース、この辺の生化学的データがぱらぱら動くようですが、影響かどうかはあまりはっきりしないということで、ここでは MCH の高値をエンドポイントとして採用して、1,600ppm を NOAEL としてはどうかというところです。

これについて〇〇先生、〇〇先生から、それでよろしかろうという御返事をいただいております。そのほかの先生方もこれでよろしいでしょうか。

大丈夫ですかね。うなずいていただいております。では、ここも NOAEL は 7,000 とします。

〇事務局 すみません。事務局から確認させてください。

先ほど 13 週間亜急性毒性試験のマウスのコメントボックスで、総コレステロール及びカルシウムの低値は濃度依存性がはっきりしなくて、無機リンについては毒性学的影響かもしれないということを御意見いただいております。もし毒性学的影響と取るのであれば、表に記載することになります。

また、2週間亜急性毒性試験のラットの試験でございしますが、雌のグルコースの低値、こちらはもし毒性影響で取るのであれば、表 22 に記載をすることになるのですが、そちらを記載したほうが良いのか、そこまでする必要がないのかを確認させていただきたいと思います。

〇〇〇 失礼いたしました。

ところで、事務局、少し、ボックス内の記載ではあるものの、今、私は 7,000 云々なんて口走ってしまいましたが、28 ページ、ボックス内、EPA のところで 28 行目、血液毒性所見に基づいて NOAEL は雌雄とも 7,000ppm と書いているのですが、実際の試験は 0、1,600、4,000、10,000、17,500、25,000 で実施していて、この 7,000 ってどこから来たのですかね。

〇事務局 事務局ですが、こちらは EPA の評価書を確認したのですが、7,000 と記載している

のですが、本試験では7,000は実施してなくて、この理由は不明でございました。申し訳ございません。

〇〇〇 すみません。そうしますと、ここは少し読まなくて、先ほどのお尋ねで、事務局、もう一度ですが、無機リンの低値を毒性と取るかどうかによって表 22 の書き方が少し変わりますということですかね。

〇事務局 おっしゃるとおりです。

〇〇〇 これについては、はっきりしない、あるいは濃度依存性が明らかではないというような先生方からのコメントをいただいております。今のところ無理に無機リン、IPについて毒性所見と取らなくとも判断はできているということですが、どういたしましょうか、先生方。IPについてデータをしっかり見て、毒性かどうか判断する必要はございましょうか。あるいはこのままで、そのほかに MCV の高値がはっきりみられているので、NOAEL は十分に 1,600ppm と判断して問題ないということでもよろしゅうございましょうか。恐らく、〇〇先生、〇〇先生は、このままで良いのではないかという御意見であろうと思います。

〇〇先生、どうぞ、お願いいたします。

〇〇〇 私も記載はなくて、このままでよいかと思っております。原著のデータを見るとかなりばらついていて、特に毒性として取る必要はないかなと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうすると、取る必要はないでしょうという御意見で同意がいただけたと判断いたしまして、記載はこのままとさせていただきます。よろしゅうございましょうか。

そうしますと、今度は 29 ページの 8 行目、13 週間亜急性毒性試験のラットです。これについては NOAEL の設定根拠が 30 ページの 14 行目から、5,000ppm 以上の投与群の雄では Plt 低値が、雌の 10,000ppm 以上の投与群では RBC、赤血球と Hb の低値および腎盂尿路上皮または膀胱移行上皮の過形成がみられたことから、NOAEL は雄は 2,500ppm、雌は 5,000ppm



と判断したということです。

これについて、〇〇先生、〇〇先生共に、これでよろしいのではないかという御意見をくださっておりますが、先生方、いかがでしょうか。ここについて。〇〇先生がうなずいてくださっています。〇〇先生もそうですね。よろしゅうございますね。

では、ここもこれで判断はよしとするということで、続きまして、31 ページ、13 行目から、また同じラットを使った亜急性毒性試験で、今度は系統が違います。先ほどは F344 でしたが、今度は SD ラットを使っておりまして、これについてどう取り扱うかということですが、32 ページからのボックス、特に 33 ページに細かいことが書いてあります。まず 1 つ目は、被験物質の純度が不明である。それから途中で原因不明の死亡がばらばら出ているということで、あまり信頼性がないのではないかという指摘があります。このような意見を参考にして、〇〇先生からは参考資料で良いのではないですかというような御意見をいただいております。〇〇先生、そういう理解でよろしゅうございましょうか。

〇〇〇 記載されているとおりで、純度が不明というのはそんなに低い純度ではないのかもしれませんが、特に原因不明の死亡は、NOAEL が結構低いものですので、それを取って良いかどうかは少し自信がないので、ここは削除が良いと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうすると、一応記載を残した上で参考資料にして、純度が不明であるなど、どうも途中で原因不明の死亡があってデータが信頼できないというような脚注をつけるという扱いでいかがかと思いますが、先生方、それでよろしゅうございますか。

では、参考資料ということで、記載のみは残すという判断にしたいと思います。

続きまして、また 33 ページから、今度は Wistar を使った 13 週間亜急性毒性試験が出ておりますが、これこそが、そもそも最終報告書が提出されていなくて、要約のみが入手可能であったということで、35 ページのボックスの中の 3 行目からですね。SCCS もあまり信頼性がないと判断している、だから、有用性は限定的であるというような判断をしているということで

す。これについては〇〇先生からも、少なくともファイナルレポートがないものを採用するのは芳しくないという御意見です。私も参考資料として掲載しなくとも、削除でよいのではないかと思います。先生方、いかがでしょう。御同意いただけますね。

では、〇〇先生、ここは削除ということで扱いたいと思いますが。

では、削除でいきたいと思います。

それから、35 ページ、10 行目から、改めて Wistar の 13 週間亜急性毒性試験であります。

これについては、事務局から、SCCS は対照群及び全ての被験物質投与群において、体重増加量、摂餌量及び摂水量が投与期間中に減少し、回復期にも継続してみられたことに注目し、感染症が起きた可能性があるということですね。さて、これ、どういたしましょうか。今は一応、NOAEL は一番上の 10,000ppm と判断しておりますが、事務局、これはデータを確認することはできますか。

○事務局 こちらは評価書評価になりまして、各個別のデータを確認することはできませんでした。

〇〇〇 ありがとうございます。そうしますと、データを直接確認することもできないし、その評価書には感染症が起きた可能性がある、対照群でさえどうも摂餌量や摂水量が低下しているなど、有用性は限定的で信頼性がないというようなコメントがあるということです。13 週間試験のデータはそうでなくても複数ありますので、これについて、少なくとも私は削除でも良いのではないかという気がいたしますが、先生方、いかがでしょう。うなずいていただいている先生もいらっしゃいます。

〇〇先生。

〇〇〇 これまでずっと飲水投与の試験だったのですが、その前の試験は混餌投与だったので、個人的にはファイナルレポートがないということで削除でも良いかなと思ったのですが、この試験まで削除してしまうと、数少ない混餌投与のデータがなくなってしまう、飲水投与のデータのみで判断しなければならなくなってしまうのが、少し気になります。

私も経験ありますが、先生が最初におっしゃったとおり、飲水投与の場合は、被験物質の濃度が高いとどうしても苦くなってしまう傾向があり、十分量摂取されないケースがしばしばです。用量反応性が取れないことが懸念されます。同じ用量であれば、まだ混餌の方が良好な用量反応性を得ることができるという印象です。したがってこの点において、完全に混餌投与のデータをなくしてしまうのは、1つ気になるかなというところです。

〇〇〇 御助言ありがとうございます。

FOB も含めてきちんとできた試験であれば情報量は多いと思います。

それで、結果的に座長が懸念するのは、SCCS が言っているところの対照群についても体重増加量や摂餌量など摂水量が投与期間中に減少したことから、感染症が起きた可能性もあるなどの不確定要因があります。また、データがないために、我々はこのままの低下であれば評価は成り立っていると考えてよいかというような深い議論ができないので、そういうものについて NOAEL の判断をしてしまっただけなのかというところに少し懸念を感じるのですが、〇〇先生のおっしゃることも十分に理解いたします。

いかがでしょう、先生方。〇〇先生、お願いいたします。

〇〇〇 SCCS がそもそもこの論文自体を限られた価値しかないというようなことをコメントで載せているのと、今回、確かに混餌であって、例えば飲水量の減少の影響がそこで緩和できるのではないかというのはごもっともな御意見だと思いますが、実際にはこちらの SCCS のコメントで飲水量も投与期間中で減っているというようなコメントが入っておりまして、取りあえずこの実験自体、OECD の TG には載っている実験ではあるのですが、きっと飲水量も減っていて、摂餌量も減っていて、体重も減っていて、それが対照群と投与群とばらばらに出ているということであれば、少し掲載は難しいのかなと思いました。これがきちんとデータが出ているということであれば、貴重な混餌ということで掲載するのに賛成なのですが、対照群でも摂水量が減っているということなので、削除ということではよいのではないかと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

というところですが、〇〇先生、いかがでしょう。

〇〇〇 先ほども申し上げましたとおり、投与方法が違う実験法ですので、可能であれば参考にしたいという意図でした。

あともう一つ、甲状腺関連指標を検討している点も参考になるのではないかと思ったのですが、そもそも実験の信頼性自体に問題があるということでしたら、もちろん削除という判断も致し方ないと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、削除ではなくて参考データ扱いとして、脚注として実験自体の信頼性が低いので、この試験から NOAEL を設定することは避けたというような脚注を付すというような折衷案はいかがでしょう。〇〇先生、いかがでしょう。賛成いただけましたか。

〇〇〇 そういうことでしたら、36 ページの 11 行目で調査会の判断が出ていると思いますが、ここで今先生がおっしゃったことを脚注ではなくはっきり掲載しても良いのかなと思いました。

もし参考文献にするのであれば、そもそも NOAEL は出さないという暗黙の了解があったと思いますので、そのようなところで少し信頼性に劣るところをどこかで明記いただければ良いのかなと思いました。

以上です。

〇〇〇 貴重な御意見をありがとうございました。

それでは、ここは座長でお預かりして、今、〇〇先生がアドバイスくださったように、36 ページの 11 行目から、試験の信頼性が低いので NOAEL の判断は避けたというような作文にしたいと思います。それでよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

では、続きまして、36 ページ、23 行目からウサギの 10 日間反復経口投与毒性試験が出ております。これでいくと、ウサギのデータは貴重なのですが、ラットでは少なくとも何万 ppm で

すから、概ね 1,000 mg/kg 体重/日程度の用量を超えても一切死亡は出ていないのですが、この試験では 600 で死亡が出ていますね。それで、見かけ上、NOAEL が取れていません。したがって、すごく毒性が強いというデータです。

これについて実データはございますか。

○事務局 こちらの試験についても評価書ですので、個別のデータを確認することはできませんでした。

○○○ ありがとうございます。

投与群では 1 群 3 匹ですので、ほとんど全滅ですね。一応、今、35 行目から溶血性貧血を示唆する血液学的所見及び脾臓の病理組織学的所見が 100 mg/kg 体重/日投与群からみられたから、LOAEL を 100 と判断したということになっておりますが、その後で 37 ページ、しかしながら、この後に出てきます溶血性試験の結果を見ますと、ヒトの赤血球はウサギの赤血球と比較して、フェノキシエタノールの溶血作用に対する抵抗性が高いことが示されており、本試験結果のヒトへの外挿性は乏しいと考えたと記されています。これをこのままここに付け加えるという提案ですか。

○事務局 こちらの記載なのですが、9.(2)の試験を確認しましたところ、具体的な数値は書いていなかったもので、この記載については削除したいと考えております。

○○○ ありがとうございます。

そうすると、これを削除してしまうと、毒性には種差があって、ウサギに対する毒性はすごく強いなという印象だけが残りますね。ほぼ生き死には原データを確認しなくても、死んだものは死んだと認めざるを得ないかなと思いますので、現時点ではここはこのまま記載を残すという方針にせざるを得ないかなと思いました。後にきちんとヒトはウサギタイプではないという議論ができるのであれば、いたずらに読者の恐怖心をあおるようなことには必ずしもなるまいと思いますが、この試験はウサギに対する毒性が非常に強いということで、このまま残してよろしゅうございましょうか。

〇〇先生、何か御意見がおりますか。

〇〇〇 〇〇先生が指摘なさった溶血性の違いというと、マウスのほうがより低いという結果になっているのに、ウサギがこんなに高いのは少し不思議な結果だなと思いました。

〇〇〇 ありがとうございます。ウサギの場合は急性毒性がなくて、経皮だとべらぼうに高いところでしか死なないということです。少し解釈に苦しみますが、これはこれで残すしかないのかなと思いますので、後にきちんと考察ができればということだと思います。それでよろしゅうございましょうか。

〇〇先生、お願いいたします。

〇〇〇 最初の事務局の説明で、ウサギとヒトの赤血球については自分が書いた文章ではありません。自分は、最後の結論でこのような記述はすべきじゃなくて、こういった個別評価で書くべきだというお話をしたのですが、それはともかく、100以上で体重減少があるのはデータがないわけですが、体重減少があるのであればやはり LOAEL だと思うので、これは事務局案のまとめで LOAEL としてこのまま残すしかないと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。残すということで先生方の意見は一致したと思います。

その上で、少し日本語だけです。36 ページの 31 行目、32 行目にも出てきますが、安楽死されたって敬語みたいで何かおかしいと思いますので、安楽殺処分されたですかね。少し文言を修正したいと思います。

では、ここまでで、次が 37 ページ、90 日間亜急性毒性試験、これもウサギですが、残念ながら経皮なので参考資料にされているということで、できたらウサギの経口投与の試験がもう少しあるとうれしいのですが、ここまですすね。

ここまですす、そのほかに何か先生方、御意見、コメントございましょうか。よろしいですか。

では、今度は慢性毒性から、事務局、お願いいたします。

〇事務局 かしこまりました。事務局でございます。

評価書 38 ページから御説明いたします。

6. 慢性毒性及び発がん性試験といたしまして、マウスとラットで 104 週間投与した発がん性試験の結果が提出されております。まず、マウスの試験ですが、104 週間の飲水投与を実施しております、投与量については 5,000、10,000、20,000ppm となっております。

毒性所見については 40 ページの表 28 にまとめています。10,000ppm 以上で体重増加抑制、総コレステロール、PL の低値がみられておりまして、ここにに基づき、本試験の NOAEL といたしましては 39 ページ、8 行目に記載がございますように NOAEL を 5,000ppm と記載しております。

また、発がん性試験ですので、発がん性があるかどうかの御判断をいただきたいと考えております。マウスにおける腫瘍の発生数については 40 ページの表 29 と 30 に雌雄を分けて記載しております。マウスの雄については 5,000ppm と 10,000ppm で全身性の悪性リンパ腫の発生について有意差がついておりますが、この点、試験の背景データ等を確認したところ、発生率が背景データの範囲内であったということと、また、20,000ppm では有意差がついておらず、用量依存性がみられないという点がございます。このため、調査会の判断としては、発がん性は認められなかったとまとめてよいのではないかということで記載しております、この判断でよろしいか、御確認いただきたいと思っております。

同じくラットについても、104 週間の飲水投与試験が実施されておりまして、こちらの毒性所見については 42 ページの表 32 に記載しております。最高用量である 10,000ppm の投与群で腎臓の所見等が得られています。このため、NOAEL については 42 ページの 2 行目から 3 行目のように、腎臓の所見等を毒性と取りまして、NOAEL は 5,000ppm と記載しております。

また、こちらの試験についても、発がん性の判断となりますが、腫瘍の発生数については表 33 と 34 に雌雄を分けて記載しております。この中で有意差がついた点といたしましては、雄のラットで副腎の褐色細胞腫について 5,000ppm で有意差がついておりました。しかしながら、こちら報告書のデータを確認いたしますと、この 5,000ppm での発生数、発生率については、

背景データの範囲内であったということが確認されております。また、こちらも 2,500ppm や 10,000ppm では発生数の有意な増加はみられていないということで、こちらも用量依存性がないと考えられるかと思えます。

そのため、本ラットの試験においても、発がん性の判断については、42 ページの 3 行目から 4 行目にかけて記載しておりますとおり、発がん性は認められなかったとまとめております。

現時点で発がん性の判断に関して特段御意見等はいただいております。

44 ページから生殖発生毒性試験を記載しております。生殖発生毒性のまず (1) ですが、こちらについてはマウスを用いた繁殖試験及び 2.5% のフェノキシエタノール混餌投与群について、雄雌それぞれフェノキシエタノールを投与していない対照群のペアと交配をさせるクロスオーバー試験、さらには  $F_0$  の子供の世代、 $F_1$  世代で先ほどと同様の繁殖試験を行う、この 3 つの試験から構成された繁殖試験が実施されております。こちらの試験については、〇〇先生より交配方法が連続交配法を用いているという御指摘をいただきまして、この試験の表題については、現在は 2 世代繁殖試験と記載しておりますが、連続交配法を用いた 2 世代繁殖試験と修正したいと考えております。

試験の結果についてです。45 ページから 46 ページにまたがっておりますが、表 35 に各試験の結果をまとめております。1.25% 以上の投与群で死亡や出生児体重の低下等がみられているという結果が得られました。

すみません。あわせてこちら、事務局からの修正でたびたび申し訳ないのですが、46 ページの 1.25% 投与群の一番左のカラムです。死亡、雄 1 匹と記載しておりましたが、こちらは雌 1 匹の誤りでございましたので、この場で訂正させていただきます。

これらの投与群と各種所見の結果から、調査会の判断といたしましては、45 ページの 9 行目から記載しております。1.25% 以上の投与群で親動物では雌の死亡並びに雌雄で体重の低値、肝臓の相対重量の高値がみられ、また、児動物では体重の低値及び生存率の低下がみられたということです。これらの内容から、親動物の一般毒性に関する NOAEL についてはいずれも



0.25%の投与量、雄では 400 mg/kg 体重相当、雌では 950 mg/kg 体重相当と判断したと記載しております。

また、繁殖能の NOAEL については、この試験で受胎率及び生存同腹子数の低値が最も高い用量の 2.5% でみられたということですので、繁殖能の NOAEL は 1.25% と判断したと記載しております。

続いて、46 ページから発生毒性試験のラットとウサギ、1 つずつ記載しております。

まず、46 ページの 7 行目から (2) として発生毒性試験 (ラット) を記載しております。こちらについても、先ほど来、慢性毒性試験等で御議論いただいておりますが、SCCS 及び EPA で行われた評価書が確認できるのみで、試験報告書等の詳細な提出がなかったことから、評価書評価の形式を取っているということを記載しております。

EPA 及び SCCS の結論については、47 ページ、6 行目以降に記載しております。母動物の一般毒性の NOAEL を 300 mg/kg、発生毒性の NOAEL は最高用量である 1,000 と判断されております。また、催奇形性はないと報告されているところでございます。

この内容を支持するという点でよろしいのか、もしくは詳細な試験が確認できないので参考資料とするのかは御議論いただきたいと考えているポイントでございます。

47 ページ、16 行目以降のもう一つの発生毒性試験、ウサギの試験ですが、こちらについては脚注の 27 に記載のとおり、経皮投与の試験となっております。非経口の試験ですので、事務局案として参考資料とする案でどうか照会させていただいております。

以上が発がん性試験と発生毒性試験に係る事務局からの説明でございます。先生方、御議論のほどよろしくお願いたします。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

それでは、発がん性試験から見ていきたいと思っております。これはなかなかしっかりした試験ですね。マウスでも 104 週間の発がん性試験が実施されております。B6D2F<sub>1</sub> で実施している。ここでは 39 ページのボックスで事務局の解説がございまして、結論としましては、39 ページ、

6行目から、10,000ppm以上の投与群の雄でトータルコレステロール及びPL低値、雌雄に体重増加抑制又は抑制傾向がみられたことから、NOAELを雌雄とも5,000ppmと判断したということです。それから、発がん性は認められなかったとされております。

発がん性のデータを見ますと、40ページに腫瘍についてのデータがテーブルにまとめられておりますが、1つ気になったのは、全身性の悪性リンパ腫が雄で5,000と10,000ppmで、対照群に比べて有意に高かったのでありますが、この値は背景値の範囲内だったということと、その上の20,000ppmでは対照群と差がない。それから、右端に傾向検定の結果が出ておりますが、矢印がないということは、単純増加傾向は認められないということだと思います。ということから、発がん性はないという判断であります。

これらについて、〇〇先生と〇〇先生からは、この判断でよかろうという御意見を頂戴しております。

この試験結果及び解釈について、いかがでしょうか。〇〇先生、〇〇先生以外でこの辺りの専門というと、〇〇先生、〇〇先生あたりかなと思いますが、お二方ともこれでよろしゅうございましょうか。

〇〇〇 結構でございます。良いと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。〇〇先生もうなずいてくださっています。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、この試験結果については、事務局提案のとおりで、NOAELは5,000ppm、発がん性は認められなかったというまとめにしたいと思います。

引き続きまして、ラットの発がん性試験、これはF344を使っていますので、間細胞腫がいっぱい出ています。これについても、42ページ、ボックス内でコメントが出ておりまして、〇〇先生からは事務局案に賛成という意見をいただいております。

結論が41ページの最終行ですね。10,000ppm投与群の雄で腎盂の尿路上皮過形成並びに腎

乳頭鉍質沈着及び腎乳頭壊死が、雌で腎臓の絶対及び相対重量の高値、UN 及びTビリルビンの高値及びTG 低値がみられたことから NOAEL は雌雄とも 5,000ppm、マウスと同じかな。ただし、体重が違うので mg/kg 換算するとこのようになったということです。それから、発がん性は認められなかったという結論としております。

先生方、いかがでしょうか。副腎の褐色細胞腫は 43 ページの表 33 ですが、2,500 と 5,000 でやや高めですが、これはまたいずれもがほぼ背景値の範囲内。さらに、トップドーズの 10,000ppm 投与群では対照群と出現頻度に差がないということで偶発所見と判断して、発がん性もないという結論であります。いかがでしょうか。よろしゅうございましょうか。

発がん性評価もきちんとできていると思いますので、では、2本の長期毒性試験については、事務局の提案どおり、先生方の御了解を得たと判断させていただきます。

〇〇先生、どうぞ。

〇〇〇 非常にささいなことなのですが、43 ページの表 33 の副腎は悪性腫瘍に含めないといけないので、一番下ですね。表の書き方が少しまずい。

〇〇〇 ありがとうございます。つまり、悪性腫瘍と来て、脾臓、副腎、その下にアンダーラインが入ってしまっているのだが、悪性腫瘍はこの3つの所見を全て悪性腫瘍に含めるという御指摘ですね。

〇〇〇 そうです。

〇〇〇 ありがとうございます。事務局、よろしく願いいたします。

それから、44 ページから生殖発生毒性試験の結果が出ております。ぎりぎりで申し訳なかったのですが、〇〇から昨日幾つか文言の使用についてコメントさせていただきました。この試験はあまり一般的ではないので、もしかしたら先生方、珍しい試験だとお考えかもしれませんが、米国の National Toxicology Program では、割合標準的な試験法としてこういった試験を実施しております。やり方としては、交配適期の動物を3か月ほど連続交配して、その間、雌雄を同居させっ放しにしますので、ラットあるいはマウスどちらもですが、出産と同時に後分

娩発情が起こって、そこで交尾をしますから、マウスで実験しますと、大体 100 日程度同居させておくと 5 産取れてしまいます。すごく忙しい試験で、20 日で子供をすぐ離さないで、子供のいるところへ次の子供が生まれちゃって、何をやっているか分からなくなってしまうというとても大変な試験です。

概要としましては、最大で大体 5 産しちゃうのですが、最後に雌雄を離しておいて、最後の産児が離乳できたら、そこでもし繁殖成績に何か疑義があれば、対照群の雄と疑義が生じた投与群の雌、それから、対照群の雌と疑義が生じた投与群の雄というふうに、最大で 6 産目を対照群と投与群でもう一回交配するのが②の受胎能試験で、クロスオーバー試験ということになっています。

そこで初めて  $F_2$  世代の子供を取ることを考えまして、クロスオーバーは  $F_0$  でやるのですが、同時に離乳しておいた 4 産目ないし 5 産目に普通になります。最後の産児、 $F_1$  児同士を匹数は少ないのですが交配して  $F_2$  世代を取るという試験法ですので、一般論として **Continuous Bleeding Method** と我々は呼んでいます。タイトルもそのことが分かるようにしたほうが良いと思ひまして、連続交配法を用いた 2 世代繁殖試験というようなタイトルに修正しませんかという御提案をいたしました。先生方、少し珍しい繁殖試験ですが、大体内容は御理解いただけますでしょうか。

データには疑問はございませんで、毒性が低いものですから、2.5% 群であっても、雌が 2 匹死んだ程度です。それで、1.25% でも死亡が 1 匹いますが、投与との関連は必ずしもはっきりしません。それで、45 ページの表 35 ですが、これも表の書き方で、今、投与量の横のカラムが親動物、児動物と来て、 $F_0$ 、 $F_1$  と書いていますが、これは私が勘違いしているのかもしれないのですが、事務局にお尋ねします。 $F_0$  親動物と  $F_1$  親動物でそれぞれこういう所見があったというまとめという意味ですね。

○事務局 御理解のとおりでございます。

○○○ 失礼しました。そうしますと、水面下でさしあげた指摘は少し間違っておりまして、

児動物では、F<sub>1</sub>児ではこうであって、F<sub>2</sub>児ではこうであったと、そういうまとめ方ということで理解いたしました。

そうしますと、このとおりでして、2.5%投与群、25,000ppm だと、F<sub>0</sub>世代の交配で子供は十分に取れるのですが、対照群だと90%程度の動物が5産しちゃうのですが、一番上の群だとそれが60%程度に低下したということですし、リッターサイズが少し小さかった、あるいは子供の生存率が低かったということで、45ページの9行目からの結論です。親動物に対しては0.25%がNOAEL、児動物についても同じ。ただし、繁殖能については一番上の2.5%群はやや影響があったのですが、1.25%群では影響がないということで、繁殖に対するNOAELは1.25%と判断したという結論であります。

少し言葉については幾つか座長が預かって修正させていただきたいと思いますが、結論としてはこのようなことではいかがでしょうか。〇〇先生、どうでしょう。

〇〇〇 それで特に問題ないと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

その他の先生方、ざっと座長が補足してしまいましたが、このようなデータからNOAELがこのように判断できたということで、御了解いただいてよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

それでは、繁殖試験はこれでよいとして、次に、46ページの7行目から発生毒性試験が来ております。これについて、恐らく結論はこれで良いのですが、評価書評価になってしまっているところがあって、残念ながらデータを確認することができません。これについて〇〇先生、何か御意見ございましょうか。

〇〇〇 これは評価書評価になってしまっていて、データが確認できないのが非常に残念だなと感じているところです。先ほどまでの発がん性試験ですとか、繁殖試験に関するNOAELについて異論はないのですが、やはり気になるのは、飲水投与の試験では、被験物質の濃度が高くなると用量反応性が取れなくなってしまうのではないかということです。

その点において、この試験は強制経口投与していますので、こちらのほうが用量反応性としてはしっかり取れているのではないかと思います。実際のデータが示されているわけではないですが、記載を見ると、例えばトリグリセリドの高値なんかに関しましてもきちんと用量反応性が取れていたりしますし、試験の結果の記載としては割と信頼性が高いのではないかと思います。従いまして、データを確認できないのでこの評価書から NOAEL を取るということは難しいと思いますが、貴重な強制経口投与の試験の結果ですので、催奇形性はなかったなどの結果を何かしらの形で残すような方向で検討されてはいかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしますと、47 ページの 11 行目から、食品安全委員会は NOAEL はここというふうに記載していますが、これはデータが確認できない以上、この記載は少し妥当ではないというお考え。

〇〇〇 そうですね。本来ならこのデータを確認して、これを使いたいところではありますが、やはり確認できない以上、NOAEL を設定することはできないのではないかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

実は私も〇〇先生と似たような疑問あるいは意見でして、46 ページを御覧ください。13 行目から「ラットに」で始まって、14 行目、妊娠 6～19 日まで強制経口投与しております。ということは、割合新しい試験だと考えられます。新しいといっても 10 年程度の幅がありますが、それ以前は 6～15 日しか投与しておりませんので、ごくごく古いデータだと、データが今さらリトリブできませんということはあるかもしれませんが、これは匹数から見て、恐らく OECD ガイドラインに準拠した比較的新しい GLP 試験だと思います。このデータは本当に入手することができないのでしょうかね。事務局、いかがでしょうか。あるいは、大変申し訳ないのですが、申請者さんにこのデータを提出いただけませんかというお願いをすることなどは無理なのでしょうか。

〇事務局 事務局より回答いたします。

それでは、こちらで何かしら情報を得ることができないか努力をさせていただきます。フェノキシエタノールは残念ながら続きそうですので、次回、座長はいないですが、資料を持ってきたと思います。それでよろしいでしょうか。

〇〇〇 〇〇先生。

〇〇〇 この試験のデータが確認できるとなりますと、恐らく ADI に関わるのではないかと考えております。47 ページの記載で母動物の一般毒性の NOAEL は 300 とされており、これはトリグリセリドの高値に関しては肝機能の適応性代謝変化によるものとして毒性と判断していないような記載になっていたかと思いますが、恐らくこれは毒性になるのではないかなと考えています。

もう少し踏み込んで発言しますと、肝臓の肥大が認められて、なおかつトリグリセリドとかコレステロールとかが高くなっていると、甲状腺機能低下も疑われます。その前の試験で T3、T4 を測られた試験があったかと思いますが、恐らく試験者はそれを懸念して行ったのではないかなと個人的には感じていたところですが、あくまで私の予測ではありますが、きちんとしたデータが入ると結論が変わってくる可能性がありますので、もし入手できるようなら、ぜひお願いしたいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

今、〇〇先生からの御指摘があったとおりで、これは、もし原データが確認できれば、非常に貴重なデータが入っていると思いますので、もちろん無理な場合は無理でまたお考えいただくとして、一度事務局には何とかデータが入手できないか御確認いただきたいと思います。

あと、ウサギの発生毒性試験については、経皮ですので参考資料とするということで、これについては先生方、よろしゅうございましょうか。

そういたしますと、これで 48 ページの 10 行目までは終わることができました。

その先ですが、もう残りが十数分ですので、大変申し訳ございません。残念ですが、この化合物については継続審議とさせていただきたいと思います。最後まできっちりまとめ切ること

ができず誠に申し訳ございませんでした。

それでは、事務局、ここまでで議題（２）を終えます。

その他、ございましょうか。

○事務局 いいえ、ございません。

次回の調査会は、調整ができ次第改めて御連絡をさしあげますので、よろしく願いいたします。

○○○ ありがとうございます。

それでは、これをもちまして第 266 回「動物用医薬品専門調査会」の議事は全て終了いたしましたので、閉会といたします。御協力どうもありがとうございました。