

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 120 回会合議事録

1. 日時 平成 21 年 12 月 22 日（火） 14:00～16:47

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（アセトアミノフェン）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)

三森座長、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、
寺本専門委員、天間専門委員、頭金専門委員、中村専門委員、能美専門委員、
舞田専門委員、松尾専門委員、山口専門委員、山崎専門委員、山手専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、
関谷課長補佐、福永評価専門官、井上係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 21 年 12 月 21 日現在）

資料 2 （案）動物用医薬品評価書 アセトアミノフェン

資料 3 （案）動物用医薬品評価書 アセトアミノフェンを有効成分とする豚の経口投与剤
（アレンジャー10、アレンジャー30）

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 定刻となりましたので、ただいまから第120回「動物用医薬品専門調査会」会合を開催いたしたいと思います。

本日は、動物用医薬品専門調査会の専門委員16名が全員御出席ということでございますが、石川さと子先生が少し遅れるということでございます。

議事に入ります前に、私座長から皆様に一言ごあいさつを申し上げたいと思います。

このたび、私の不注意でけがをしてしまいまして、2ヶ月ほどお休みをさせていただきました。皆様には大変御迷惑をおかけいたしました。その間に座長に選ばれたにもかかわらず欠席ということになってしまい、大変恐縮しております。

今まで、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会の座長をやらせていただいた経緯もございますが、これからまた皆様に御協力をいただいて、様々な動物薬の健康影響評価について御審議をさせていただけたらと思っております。皆様の御協力がないと先に進めませんので、何卒よろしく御協力のほどお願い申し上げます。

それでは、議事に入りたいと思います。

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120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、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より、議事、資料などの確認をお願いいたします。

○関谷課長補佐 まず、本日の議事は、動物用医薬品「アセトアミノフェン」に係る食品健康影響評価とその他になります。

資料の確認をさせていただきます。

まず、本日の議事次第、専門委員名簿、座席表、資料は1～3までございます。

資料1は「意見聴取要請（平成21年12月21日現在）」。

資料2は「(案)動物用医薬品評価書 アセトアミノフェン」。

資料3は「(案)動物用医薬品評価書 アセトアミノフェンを有効成分とする豚の経口投与剤（アレンジャー10、アレンジャー30）」。

参考資料は1と2の2冊ございます。

資料の確認は、以上でございます。不足の資料等ございませんでしょうか。

○三森座長 それでは、議題1に入らせていただきます。「動物用医薬品（アセトアミノフェン）に係る食品健康影響評価について」です。

まず、事務局から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 資料2「(案)動物用医薬品評価書 アセトアミノフェン」を御覧いただきたいと思います。

3 ページに「審議の経緯」がございます。

前回 11 月 30 日の第 119 回の専門調査会で御審議いただきまして、継続審議となっているものでございます。

今回、こちらからの御説明に関しましては、前回からの宿題となっているところを中心に説明をさせていただきたいと思えます。

前回の調査会では、ヒトの疫学関連の文献 4 報を評価書に追記するということでしたけれども、更に追加の文献を御紹介いただきまして、参考資料 2 に文献が 29 あるのですが、そのうちの 1～27 が疫学の参考文献になっておりますので、それについての追記をしたということが主なところでございます。そのほか、事務局で修正したところ、あるいは専門委員の先生方からの修正によって変更させていただいたところ等ございますので、併せて御紹介させていただければと思えます。

まず、資料 2 の 12 ページを御覧ください。

13 行目から、13 週間亜急性毒性試験（マウス）がございます。これに関しましては、EMEA の評価書から引用しておりまして、詳細がわからない試験ということで、本調査会としては判断できないということで、「EMEA では」と追記して、記載を残すという方向で前回の調査会で御審議いただきました。

ただ、そういうことでありますと、試験の詳細が不明ということで、本調査会として評価できないとすれば、ほかに同様の亜急性毒性試験もありますので、削除してはどうかということで、事前に事務局から提案をさせていただいたところ、三森先生のコメントですけれども、削除してもよいと思えますという御意見もいただいておりますので、ここも御議論いただければと思えます。

同様に 14 ページの 18 行目に 13 週間亜急性毒性試験（ラット）があります。こちらにも詳細がわからないこともあるので、結論としての NOAEL、LOAEL をこの調査会として結論づけられないということからいいますと、削除しても構わないというコメントをいただいております。

とりあえず、ここまでで一旦御審議いただければと思えます。

○三森座長 ただいま事務局から「アセトアミノフェン」について、12 ページの (2) 13 週間亜急性毒性試験（マウス）と 14 ページの (6) 13 週間亜急性毒性試験（ラット）についての説明がございましたけれども、NOAEL をどうするのか。その取扱いについて、本調査会で御審議いただきたいということでございます。何か御質問、コメントがありましたらお願いいたします。

小川専門委員、どうぞ。

○小川専門委員 私も、マウスについても、ラットについても、比較的資料の十分ある試験が次にありますので、こちらの「EMEA では」という方の試験については、削除した方がよりすっきりするのではないかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。小川先生から、13 週間亜急性毒性試験は別途ございますので、この 2 つについては削除してもよいということでございますが、ほかに御意見ございませんでしょうか。

それでは、12 ページの (2) と 14 ページの (6) は削除ということにさせていただきます。

引き続き、資料の説明を事務局からお願いいたします。

○関谷課長補佐 続きまして、14 ページの 34 行目 (7) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) でございます。

15 ページに移りまして、4 行目の「被験物質を含んだ」餌の嗜好性が悪いことということが、前回の調査会で、山手先生からの御指摘に従いまして、修文をしたものでございます。

同様に、下の表 17 の「慢性活動性肝炎」を「肝慢性活動性炎症」と修文をしております。

16 ページの 6 行目以降で廣瀬委員から御指摘をいただいたところで、この二重下線が引いてあるところですが「軽度から中等度の慢性活動性炎症を伴う壊死後性肝硬変が認められ、肝細胞壊死の二次的影響と考えられた。これらの病変は、投与による影響と考えられた」という修文をさせていただきます。

その下の 17~21 行目についても、これは事務局で有意だったかどうかというところを確認の上、修文をさせていただきます。「体重減少による二次的な変化」ということは言い過ぎではないかという御指摘が前回ありましたので、そこは削除しております。

この試験につきましては、24 行目から小川先生のコメントを入れさせていただきますけれども、この試験で 800 ppm 以上の雌雄で肝臓及び腎臓の比重量の増加が見られたということで、NOAEL は求められなかったという記載が、以前はこの評価書 (案) に書いてあったのですが、審議の中ですべての動物について病理組織学的な検査が行われていないということで、その記載を削除したという経緯がございます。それで改めて LOAEL は 800 と書く必要はないでしょうかという小川先生からの御指摘で、事前に三森座長からコメントがありまして、これはすべての検査が行われていないので、LOAEL の記載はできないのではないかとコメントをいただいておりますので、そこも御議論いただければと思います。

これに関連しまして、廣瀬委員から、発がん性試験でも、通常、動物用医薬品の場合は、発がん性試験で慢性毒性試験と併合試験になっていないような場合、血液生化学検査、血液学的検査をきちんと実施していないような発がん性試験の場合は、LOAEL、NOAEL は設定できないだろうということで、書かないという取扱いをしてきておりますが、それについても、今回も後で出てきますが、発がん性試験で LOAEL、NOAEL について書かないという取扱いをしていますが、ここについて廣瀬委員からの御指摘で、出ている事象があるとすれば、参考として NOAEL、LOAEL を記

載した方がよいのではないのでしょうかというコメントをいただいております。発がん性試験も関連しますので、LOAEL、NOAEL の記載をしたらいいかどうかというところを御議論いただければと考えております。

以上です。

○三森座長 事務局から御説明がございましたように、13 週間亜急性毒性試験ですが、16 ページの 24 行目からでしょうか、小川先生からのコメントがあって、800 ppm 以上の投与群で肝臓の重量が増加しているのです、それは投与による影響ということで、LOAEL ではないのでしょうかということです。これについては、肝重量の増加が本当に有害作用かどうかということを病理組織学的に検索していないので、800 ppm で認められた肝重量の増加が有害性の変化かどうかということだと思いますけれども、これについて事務局、私のコメントか何か、皆様には配っていないのでしょうか。

○関谷課長補佐 済みません、配らせていただいておりますので、こちらから紹介をさせていただいてよろしいでしょうか。

毒性試験の NOAEL は、すべての検査項目を実施した上での毒性判定に基づくものが基本ということですが、この試験については、病理組織学的検査は対照群及び 25,000 ppm 投与群の雌雄の全臓器については実施しているが、他の群においては、肝臓を始めとした標的臓器についての組織学的検査に限定されているということです。

肝重量は 800 ppm から増加していますが、6,200 ppm 以下の群では、組織学的に肝細胞肥大や炎症は生じていません。したがって、800 ppm の肝重量の増加が毒性発現によって引き起こされたものか、あるいは単なる代償性肥大なのかということの判定することは困難です。12,500 及び 25,000 ppm で見られたような肝障害を示唆する変化が組織学的に観察されていない限り、800 ppm での肝重量の増加を毒性とすることは危険があります。

以上のことから、NOAEL の判断はできないということになると思います。また、800 ppm を LOAEL とみなすこともできないと思います。

以上のとおり、三森座長からコメントをいただいております。

○三森座長 そういうことで、いかがでしょうか。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 私も少し勘違いしていた部分があって、こういった質問をさせていただいたのですが、比重量の変化のみで絶対重量の変化も特になくて、例えば血液学的な変化など、そういったものも伴うわけではないものですから、この時点でこの 800 での比重量の増加というものが反応性のものなのかということと言えないということで、私も納得させていただきました。ですので、こ

の括弧の中は削除していただいて結構です。

○三森座長 そうしますと、24、25 行目を残すということでしょうか。NOAEL は求められなかったというところでのよろしいということでしょうか。これについていかがでしょうか。ほかの先生方、御意見がありましたらお願いいたします。

山手先生、どうぞ。

○山手専門委員 三森先生の御意見でいいと思うのですが、少し確認させてもらいたいのは、この増加の程度です。明らかにきれいな用量相関性があるのかどうかということと、何もデータ持ってきていないのですが、もう一点は、例えば 800 ppm と言いながらも、1,600 ppm と同レベル、あるいは肝臓病変が発現している 12,500 ppm と同レベルの変化が出ているのかということを確認していただければと思います。想像するに、非常に軽微な変化だと思えますけれども、基本的には座長の御意見に同意します。

○関谷課長補佐 少しお待ちいただけますか。

○山手専門委員 時間がかかるようですので、進めておいていただいて、後から。どちらでも結構です。

○関谷課長補佐 並行して確認して、確認ができましたら、また、ご報告します。

○山手専門委員 基本的には同意しておりますので、進めていただければと思います。

○三森座長 それでは、この件については、16 ページの 24、25 行目の括弧がありますね。800 ppm 以上投与群の雌雄で肝重量が見られたことから、本試験において、NOAEL は求められなかったというところはどうなるのですか。削るということですか。

○関谷課長補佐 書かないということですか。

○三森座長 削るということですね。

では、その次を事務局、よろしく願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、関連する発がん性は、今、発がん性の御説明をしてから御議論いただければと思います。済みません、前後します。

それでは、16 ページの下から、慢性毒性／発がん性試験になります。

まず、(1) 41 週間亜／慢性毒性試験と書いておりますけれども、これについての取扱いです。前回の調査会で、最初、亜急性毒性に入っていたものなのですが、41 週ということで、慢性ではないのでしょうかということで、こちらに記載をさせていただいております。

これについて 17 ページの 17 行目以降に廣瀬委員からのコメントを記載しております。これについては、用量設定試験として行われているということ。ただ、慢性毒性試験としては試験項目が不十分で中途半端な試験ということで、また最大耐量を求めておりますけれども、それを用いて発が

ん性試験が行われているということで、削除した方がすっきりすると思いますというコメントをいただいております。

事務局としても、削除しても問題はないのではないかなということで、事前に先生方に御提案をさせていただいております。これについて三森先生から、削除で構わないと思いますということでコメントをいただいておりますが、ここの取扱いについて、まず御審議いただきたいと思います。

続いて(2)の試験ですが、(2)は微修正がありますが、18ページの甲状腺ろ胞細胞過形成の発生率で例数の記載を検査動物分の発動物数にした方がわかりやすいということで、それを追記しております。

また、11行目に「有意差」という言葉が挿入されておりますけれども、廣瀬委員からの御指摘で修正させていただいております。

(3)のラットの104週間発がん性試験ということで、これが単核細胞性の白血病が発生しているポイントとなる発がん性試験です。こちらにつきましては、その白血病についての記載ということで、19ページの18行目以降で、事務局で修正をしたところに三森座長からの修正がされております。本試験において6,000 ppm投与群の雌において、単核細胞性白血病が有意に増加し、背景データの中央値よりも上回っていたことから、雌において発がん性の可能性が示唆されたが、背景データの範囲の上限に比し、6,000 ppm群での発生頻度は明らかに高いものとはみなせなかったことから、NTPでは雌のF344ラットにおけるアセトアミノフェンの発がん性について、equivocal evidenceと結論している。一方、雄では発がん性は認められなかった。

更に単核細胞性白血病がF344ラットにおいて加齢により高率に発生することが公表文献等で報告されているということで、参考資料2に28番と29番の公表論文がありますけれども、そこを引用させていただいております。

そのことから、本試験で認められた単核細胞性白血病はF344ラットに系統特異的に発生したものと考えられたということで、そういった動物種のマウスの発がん性試験では、同様な増加は同様に見られていないということから、ヒトにおける発がん性の評価に対することは適切でないと考えられるという修正をいただいております。

発がん性に関して、20ページの(5)、33行目から始まる試験については、21ページの6行目からの具体的な対照群と投与群に見られた種々の腫瘍については、具体的に書く必要はないという御指摘でしたので、そこを削除したということになります。

以上が変更点ですけれども、この点につきまして御議論いただきたいのと、先ほどのNOAEL、LOAELをこれらの試験で書くべきかどうかというところについて御審議いただければと思います。

以上です。

○三森座長 事務局から、慢性毒性／発がん性試験の説明がありました。一点目が 19 ページの 104 週間のラットの発がん性試験です。表 19 に単核細胞性白血病が雌のみですけれども、6,000 ppm の最高用量で 0 ppm 群に比べて有意に増加したということですね。これに対して 19 ページの 19 行目以降に、この増加したことについて否定する文章が入っておりますが、このことについて御議論をいただきたいのが一点。

もう一点は、19 ページの 15 行目に表 20 がございますが、この発がん性試験では、病理学的な検査を行っており、腎臓で慢性腎症の重症度が 600 ppm から有意に増加しております。600 ppm の 2.56 というところから星印がついておりますが、重篤度が増加したということのを毒性とみなして、発がん性試験であるけれども、このパラメーターを取って、LOAEL をとるかどうかというこの二点について御審議いただきたいということでございます。

まず一点目ですが、単核細胞性白血病の点についてですが、19 ページの 19 行目辺りから、私が修文の文章をここに書かせていただきました。このような文章について、まず御質問あるいはコメントがありましたらお願いいたします。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 確かにこのデータからは、雌において単核細胞性白血病が増加したという事実自体は否めないと思うのですが、やはり F344 ラットにかなり特異的な病態であるということで、ヒトへの直接の外挿はできないという形で明記しておく方がよろしいかと思いますので、この修文で同意させていただきます。

○三森座長 ありがとうございます。

山手先生、何かありますか。

○山手専門委員 三森先生が提案された修文に関して、異論はありません。

ただ一点、前回の調査会で小川先生から提案されたアセトアミノフェンがヒトの白血病の Hodgkin であっても、Non-Hodgkin であっても、それを投与された患者さんでは少し増える傾向があるというデータがありました。そのときの考察として、傷害された DNA の修復にアセトアミノフェンがその修復機構を傷害するのですが、少し傷害するということがありましたので、ここで議事録として残してもらっただけでよいと思うのですが、そういう意味では、この F344 ラットに特異的な白血病は加齢とともに、場合によっては、DNA の傷害によって増加するのかもしれませんが、その修復をもしアセトアミノフェンが抑制しているのだったら、増えたのかなという可能性もあるのではないかなという気がいたします。

ただ、基本的には多くの論文が出ていますように、この F344 ラットの特異的な白血病は、いろんな薬物によって増えることがあるけれども、基本的にはヒトに外挿できないものであるというこ

とが多くの論文に載っていますので、私は 19 ページの記載でよいと思います。

以上です。

○三森座長 そのほか、いらっしゃいますでしょうか。

松尾専門委員、どうぞ。

○松尾専門委員 結局、この F344 ラット自身の特性との関係があるということと、書かれていますように、ヒトに外挿できるかどうかということに対しては、この記載で納得できるのですが、ただ、今、山手先生が言われましたように、本当に発がん性がないのかどうか。F344 に対しては、発がん性があるということは否めないのではないかと。ただ、それが直接ヒトに外挿できるかどうかということでは、別問題だろうとは思いますが、いかがでしょうか。

○三森座長 結局そこはだれもわからないですね。ほかにも発がん性試験がラットで、例えば 20 ページの 33 行目から載っておりますが、こちらでも 0.9 %ぐらいでしょうか。9,000 ppm まで投与しているのですが、何ら発がん性を示唆する所見は得られていないということもありますので、こちらも F344 ラットですね。したがって、そういう面から考えると、事務局何年でしたか。NTP の試験が実施されたのは 1990 年ぐらいですか。

○関谷課長補佐 1993 年の報告です。

○三森座長 そのぐらいですね。そうすると、この F344 ラットで単核細胞性白血病が非常に多く発生したところだと思いますので、そのあたりのバックグラウンドも関与しているのかなという気がします。

皆さんにお考えいただきたいのは、もしこれで発がん性が陽性となった場合、本専門調査会としてアセトアミノフェンにはがん原性があるという結論になるということは、とても大変な結論に至ることだと言うことです。世界中で使われている解熱鎮痛剤でございますので、その辺のこともよく御理解いただいた上で御審議いただきたいと思います。

山手先生からも、高用量においては、確かに遺伝毒性でお話が出るかと思いますが、遺伝毒性を否定できないところはあるわけでありまして、そういう高用量暴露では起こっているのかもしれませんが、これについてはわからないのが現実ではないかと思えます。

小川先生、山手先生としては、この書きぶりで一応は納得されるけれども、山手先生としては、議事録にこういうこともあったということを残してほしいということですから、そういう形にいたします。

○山手専門委員 結構です。

○三森座長 よろしいでしょうか。

なければ、そのような形で、19 ページの 19 行目からの文章はこのような形で修文させていただきます。

くことにいたします。

○舞田専門委員 すみません、1か所表現上の問題なのですが、27行目の「他動物種のマウスの発がん性試験では」という表現は、どういう意味を表現されているのですか。

○三森座長 ラットとマウスはどちらもげっ歯類ですけれども、動物種が違うということで、通常、発がん性試験はラットとマウスで実施しますが、同じ動物種ではありませんので、他動物種のマウスでは、このような白血病が誘発されていないということです。もしこのアセトアミノフェンに白血病を誘発する能力があったならば、種を超えますので、マウスでも同様のことが起こってもよいし、ラットの雌のみならず、雄でも起こってよいと思いますが、雌のみに起こっているという辺りを強調したということです。

○舞田専門委員 わかりました。

○三森座長 コメントがないようでしたら、このような形で NTP の発がん性試験で得られた単核細胞性白血病については、本専門調査会としては否定するという形にさせていただきたいと思いません。

もう一点ですが、廣瀬先生からの御指摘です。19ページの15行目でしょうか。表20ですが、確かに御指摘のとおり、重篤度として慢性腎症、これはもともと自然発生性でラットに発生する病変ですが、600 ppm、3,000 ppm、6,000 ppm の用量において、統計学的に有意にスコアが増加しているということです。この試験は104週間の発がん性試験ということで、発がん性をエンドポイントにしていますけれども、非腫瘍性病変としてこのような病変が発現しているので、600 ppm の慢性腎症の重篤度が増加したことをやはり有害作用ととるべきではないでしょうかという御意見と理解いたしておりますが、これについていかがいたしましょうかということです。

○関谷課長補佐 廣瀬委員からの御指摘は、全体として発がん性試験では発がん性をもともと見るために立案された試験法だということで、血液検査あるいは血液生化学検査がされていないという場合があるということで、この試験に限らず、NOAEL と LOAEL の記述を単純に削除するのではなくて、参考に記載をしてはどうかという御指摘です。

○廣瀬委員 補足しますけれども、発がん性試験と言っても、例えば2用量しか実施していない。コントロールを入れて3用量しか実施していないという試験では、なかなかNOAELを取ることは難しいと思うのですが、3用量以上あって、特に低用量で試験が行われている場合には、参考データとして入れてもよいのではないかということです。

○三森座長 今、廣瀬先生がおっしゃったような形で、3用量、この発がん性試験は、0、600、3,000、6,000 ということで、最高とその下の用量は公比が2分の1。3,000～600で公比5分の1ということで、公比が一律ではありませんが、3用量あるので、そこで見られたようなものについては、参

考ということで、LOAEL を記載したらよろしいのではないのでしょうかということです。今までの動物薬の専門調査会では、その辺りのことについては取っていなかったと理解していますが、事務局そうでしょうか。

○関谷課長補佐 動物用医薬品専門調査会では、血液生化学などをきちんと実施している併合試験の場合以外の発がん性試験では、NOAEL、LOAEL を基本的には取れないということにできています。

○廣瀬委員 そういうことはなかったのかもしれませんが、例えば最低の NOAEL が発がん性試験の NOAEL よりも高い、逆に言うと発がん性試験の NOAEL が一番低くなるような場合はどういうふうに判断したのでしょうか。

○関谷課長補佐 恐らくそういう場合が今まで余りなかったのだとは思いますが、仮に非常に低いところまで発がん性試験が行われていて、そこで出ていけば、それを完全に無視することはできないのかなと思いますが、恐らく今まで発がん性試験でそういったものは、あまりなかったような感じがいたします。

○三森座長 農薬では、コントロールを含めて 3 用量以上で発がん性試験を実施していることが多いですね。そういう場合には、そこから NOAEL、LOAEL を取るということも今まで何回も実施してきているのではないかと思うのですが、そこが動物薬と農薬の違いだと思います。

この発がん性試験では、既に 13 週の亜急性毒性試験が発がん性試験の用量設定試験としてしっかり実施されております。NTP は、エンドポイントとしては発がん性を見ているけれども、Full histopathology（全ての投与群の全臓器についての病理組織学的検査）を実施しているので、このような毒性病変が発現してきたということなのですね。

廣瀬先生のおっしゃることは理解でき、慢性腎症が一番下の 600 ppm で有意に増えていることを無視すべきではないということは、私もよくわかります。しかし、これを参考にするのか、それとも本専門調査会として LOAEL と取るかによって、最後の ADI 設定に影響してきます。その議論に入ってきますので、具体的な数値についてご議論いただきたいと思います。ラットの短いものがございましたね。13 ページの 25 行目に 19 日間亜急性毒性試験が、14 ページの 15 ページに NOAEL が 20 mg/kg とあります。

既に皆さんこの評価書を読んでいらっしゃると思いますが、最後の健康影響評価でこの値をとって、慢性毒性がないから 1,000 分の 1 をかけて ADI 設定をしているかと思いますが。これからの御議論でそこは変わるとは思いますが、19 日間の NOAEL の 20 mg/kg 体重/日に 1,000 分の 1 をかけますと ADI は幾つになるのですか。

○関谷課長補佐 0.02 mg/kg 体重/日です。

○三森座長 0.02 mg/kg 体重/日。ラットの2年間発がん性試験で600 ppmをLOAELとした場合、600 ppmは、換算すると30 mgですか。

○関谷課長補佐 30です。18ページの21行目に実摂取量が載っております。

○三森座長 30 mg/kgのLOAELは慢性毒性があったとみなしますので、安全係数は100分の1でよいですね。

○関谷課長補佐 通常、LOAELを使用することによる10をかけることとなります。

○三森座長 では1,000分の1になりますね。そうすると、ADIは0.03。ということは、先ほどの19日間の亜急性毒性試験からのADIがまだ低いのですか。

○関谷課長補佐 比べますと、19日の試験から出したADIが、0.02ですので低くなります。

○三森座長 わかりました。

そうしますと、今後のこともありまして、本専門調査会として、どのようにするか決めておきたいと思います。発がん性試験からは今まではNOAELを設定することは実施してきていないのですが、このように非腫瘍性病変が発現してきて、明らかに有害性と思われる病変について無視することもできない場合、参考程度にするのか、あるいはNOAELの根拠として評価するのか、そこをお決めいただきたいと思います。

専門調査会は化学物質系で5つございますので、その横並びもありますから、可能ならば一緒にした方がよいのかもしれません。しかし、VICHのガイドラインに従いますと、これはあくまでもがん原性のみを評価するということになりますから、NOAELを出すことはできないと思います。もしNOAELを出す場合は、VICHガイドラインに抵触するということになると思います。いかがいたしましょうか。

あるいは食品安全委員会の上部委員会で御審議いただきましょうか。

○関谷課長補佐 恐らく通常は、VICHのガイドラインでも、がん原性試験についてはNOAELを念頭にしていない試験として行われて、反復毒性でNOAELを取れるような用量設定にしましょうということが規定されていますので、それは原則としてそういうことで、動物薬の取扱いが間違いではないと思います。

ただ、場合によって、低用量で発がん性試験を実施していて、何かの影響出ていて、それが無視できないようなものであれば、やはり取るべきだというところがあれば、そこは参考ということになりますと、それが評価結果にならなくなってしまうので、そういう場合には考慮することもあるということで、ケース・バイ・ケースにはなってしまうのですが、最終的にそれを採用するかどうかは別としまして、今回のような場合には取っていただいて、それは参考ではなくて、LOAELとしてそういうものが出ているということを書いた上で、ADIの算出に持っていく。

○三森座長 そうしますと、今、頭の整理をしていますが、LOAEL で取った場合、これを慢性毒性試験が存在すると解釈するわけですね。

○関谷課長補佐 そうですね。

○三森座長 そうすると、19日間の亜急性毒性試験のNOAELが20 mg/kgになりますね。それに関しては、安全係数は100分の1になりますね。慢性毒性があるわけですからね。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 ということは、この2年間の発がん性試験のラットのLOAELからADI設定という形に集約されるということになります。

○関谷課長補佐 そうなります。

○三森座長 あとは、薬理学的な作用のヒトのデータから評価していくかというところの御議論になるかと思います。

○関谷課長補佐 そうですね。あと、長期試験で、例えばこれを慢性毒性とみなした上でLOAELを取るのですが、それでもきちんとした血液生化学などは実施していないので、その分の追加の係数はやはり必要だという判断もあるのかなとは思いますが。ですので、19日は。

○三森座長 それを幾つにするかですね。一律1,000にはできないと思いますから、それも今までにないケースになるかと思いますね。

少し御議論いただけたらと思います。今、2つ考え方があります。先ほど申し上げました13ページの25行目からの19日間の亜急性毒性試験のNOAELが14ページの15行目に載っております。20 mg/kg体重ということで、これが一番低いNOAELということにした場合、慢性毒性試験がないということを前提にしていますので、1,000分の1をかけて、ADIは0.02 mg/kg体重/日になります。それでいくのか、もし先ほどの18ページの17行目からの104週間の発がん性試験のラットの19ページの15行目の表20で慢性腎症が600 ppmから重篤度が増加しているということで、この値をLOAELと取った場合は、安全係数は1,000分の1をかけて0.03 mg/kg体重/日ということになります。どちらかを取るかというと、先ほどの19日間で0.02ですので、そちらをADI設定に収束するという形になりますが、そこで問題点は、2年間の発がん性試験は慢性毒性試験ともみなせるということになりますと、先ほどの14ページの15行目にありますNOAEL 20には、安全係数で1,000分の1はかけられないということになります。極端な場合には100分の1。今、関谷補佐がおっしゃったように、プラスαの安全係数はかけて、例えば500分の1などをかけるということもあるかもしれません。そういうことは出てくるかもしれませんが、いずれにしても、この19日間試験の値からはADIは発生してこないということになります。その辺のことを御議論いただきたいということになります。

それとも廣瀬先生がおっしゃるように、18 ページの 104 週間のラットの発がん性試験の毒性所見は、あくまでも参考という形で LOAEL とするということです。あくまでも比較のために LOAEL を出すというところにとどめるのかということだと思います。いかがいたしましょう。

いずれにしても、このアセトアミノフェンは代謝が非常に早く、分解してしまうということです。血中レベルで継続してあるわけではなく、通常の臨床用量では血中レベルが維持されるということはほとんど起こらないということですね。まして動物薬として使って、私たち人間の体に畜産物から入ってくる場合は、ほとんど無視できるような用量しかアセトアミノフェンは入ってきませんので、最終的な食品健康影響評価としては、それほど重度の影響が引き起こされるとは思えません。

しかし、2 年間の発がん性試験から得られた非腫瘍性病変が非常に低い用量で発現している場合は毒性とみなしましょうということになった場合、このような議論も出てくるということになります。

特に病理の御専門の山手先生、小川先生、お願いしたいのですが。

○山手専門委員 それでは、お聞きするのですが、基本的にこの動物薬の場合のいわゆるガイドラインに沿ったセットは、急性、亜急性、慢性があつて、発がん性。あくまでも発がん性という試験は、がんが出るか、出ないかということが目標ですね。そういう意味では、今、提示されている 104 週間の場合の慢性腎症は、確かにグレードは増えているけれども、これはそこを目標にする試験ではなくて、あくまでも発がん性があるか、ないかということを目指したガイドラインであるということですね。それを少し確認させてください。

○関谷課長補佐 ガイドライン上はそうなっております。

○山手専門委員 そうなると、私の個人的な意見としては、この試験はがんが出るか、出ないかということに基づいて、あくまでもこの慢性腎症というものは、こういうものがあつた、LOAEL はこういうものがあつたというぐらいの参考でよいのではないかなと思います。

○三森座長 この NTP の試験ですが、18 ページの 22 行目を見てください。投与 15 ヶ月後に各群 10 匹を無作為に選んで中間評価を行っているという中間と殺を行っています。通常ガイドラインに合わせますと、動物薬の場合でしたら、1 年間の慢性毒性試験。すなわち 52 週試験です。それと 104 週の発がん性試験の併合試験は既にガイドライン化されているわけですので、それで見ると、この NTP の場合には 15 ヶ月ということで、1 年半に近い期間投与してからの中間評価を実施しておりますが、Full histopathology（全ての用量群の全てのぞうきについての病理組織学的検査）のみならず、血液、生化学検査も実施されていないという点を考慮しますと、ガイドラインからはずれていると思います。

山手先生は、がん原性を評価指標として見て、あくまでも 600 ppm で見られた慢性腎症については、参考ということで、取るとしたら LOAEL という形でいかがでしょうかという御提案です。

小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 ほかの剤のこれからのことを考えると、もっと試験が少ない場合などということもあり得るとしたならば、全く無視するのではなく、やはり参考としては挙げておく方向にした方がよいのではないかと個人的には思うのですが、やはり発がん性試験ということで、十分ほかのデータも得られていないものですから、参考にとどめざるを得ないのではないかなとは思いますが。

○三森座長 お二人とも同じ意見で、参考にとどめるということによろしいのではないかとということですが、毒性の専門の天間先生、松尾先生からも御意見をいただけますか。

○天間専門委員 この問題に関しては、NOAEL、LOAEL、ADI は、私は実際にやったことがないので。したがって、そういう基本的な知識がないものですから、両先生の考えで納得してしまいました。

○三森座長 ありがとうございます。

松尾先生、いかがですか。

○松尾専門委員 正直悩んでおりますけれども、多分こういう発がん性試験をやりますと、一般的な亜急性毒性、慢性毒性試験より低い用量で起きてくるのだらうと思うのですが、そういう試験において、こういうことが起こってくるという可能性は多分に含んでいる状態だらうと思います。

ただ、変化として出てきているという事実、薬物が導いているという事実は確かだらうということになってくると、安全性を考えると、むやみに捨て切れないというイメージが出てしまいます。

○三森座長 ということは、参考というよりは、やはり所見として取るべきということですね。意見が分かれてしまいました。

廣瀬先生、いかがいたしましょうか。

○廣瀬委員 私自身としては、やはり 600 ppm で発がん性試験ではありますけれども、慢性腎症が重症化しているという事実は結構大きなものがあるのではないかと思います。

それから、この試験は慢性毒性試験が実施されていませんで、こういう長期で組織を観察して、600 ppm で出たという事実は、参考程度と遠慮して言いましたけれども、評価してもよいのではないかなと思うのです。

もし評価する場合は、19 日間のデータ、長期の 104 週のデータの両方ありますが、一般的には長期のデータが重視されるという、これは農薬ですけれども、そういうことを考えると、600 ppm の LOAEL を一番信頼できるデータとして評価して、その上に更に安全係数を 1,000 でなくてもよいと思うのです。例えば 300 又は、500 にして評価するが一番すんなりといくとおっているのです。

が、どうでしょうか。

○三森座長 安全係数を 300 にするか、500 にするか。そこは 1,000 にしなくて 500 にする、あるいは 300 にするという根拠が必要になるのですが、それについては今まで本専門調査会ではそういう経験がないですね。

山手専門委員、どうぞ。

○山手専門委員 今、廣瀬先生から言われた点で 1 つ確認しておきたいのは、慢性毒性試験が本当は動物薬の場合は、フルセットの中には当然組み立ておくべきであって、それがこの 15 ヶ月で中間と殺した動物をそれに当てるべきだということなののでしょうか。そうなれば、この 10 ヶ月での 10 匹を評価するデータがあれば一番よいわけですね。ただ、まとめて 2 年間のデータにそれをすべて含めて評価しているのではないかと思います。

それともう一点は、先ほど座長も言われましたけれども、アセトアミノフェンは非常に代謝が早い。それを考えると、たしか私も農薬も参加させてもらっていますが、農薬の場合の ADI 設定は、より長いものを、残留性のことを考えると重要だと思います。ただ、アセトアミノフェンのことを考えると、極端な言い方ですけども、その代謝を考えるとそこまで神経質にならなくてもよいのかなという気はいたします。

まず一点は、15 ヶ月のデータが、慢性毒性試験として使えるようなものがあるのでしたら、もしそれを記載しておいていただければ、そこで何か出れば、それはそれでよいと思います。

○三森座長 山手先生は、この 15 ヶ月の中観察処分のデータは見えていませんか。

○山手専門委員 少し記憶にないのです。申し訳ありません。

○三森座長 小川先生は見えていらっしゃいますか。

○小川専門委員 済みません、私も少し記憶にありません。

○三森座長 表 20 は、最後の 24 ヶ月まで飼育した後でのデータですね。最終殺処分。

○山手専門委員 想像するには、死亡したものも、中間もすべて入れているのではないかと思います。

○三森座長 座長から提案させていただきます。今までこのような経緯はなかったのですが、明らかに発がん性を指標とした発がん性試験においても、病理組織学的に明らかに毒性と見られるような変化が発がん性以外の指標で見られた場合は、それを有害影響と取るという形で、今後評価していきましようという提案をさせていただきますか。そうすると、農薬と整合性が取りやすくなります。動物薬は、通常新薬で登録申請されてくる場合には、12 ヶ月の慢性毒性試験と 24 ヶ月の発がん性試験の併合試験が提出されてきます。それらのデータを評価して、12 ヶ月（52 週間）の慢性毒性試験で NOAEL を評価するのが通常ですが、発がん性試験でこのような非腫瘍性病変が増加し

てくる場合には、今後は無視することはできないということですね。

そういうことで、これからの評価については、あくまでも VICH のガイドラインに準拠しますが、ケース・バイ・ケースで、今回のような病変の発現については毒性とみなして、LOAEL として取りましょうということです。その用量の下にもう一用量あって、無毒性量 NOAEL が取れていればそれで構いませんけれども、このような形で評価していくということではいかがでしょうか。かなり時間をさいてご議論いただきましたが、この提案で、廣瀬委員もよろしいのではないかとということです。御意見をいただけましたら幸いです。

ただし、安全係数をどうするかは問題だと思います。500 にするのか 300 にするのか、あるいは 1,000 にするのか、これだけでもまた議論はたくさん出てきます。とりあえず 15 ヶ月のデータ自身はかなり不備なようであり、さらに、血液生化学検査も実施していないようですから、その辺も含めると、従来どおり 1,000 を安全係数としてかけてもよいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○小川専門委員 なかなかデータが全部そろわないという剤も結構ありますので、がん原性試験からでも無視できないような明らかな毒性影響がある場合は、やはりそれを評価せざるを得ないということは今後も起こってくるだろうと考えますので、LOAEL としてとれるものは、ある程度拾い上げるということではよろしいのではないかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。松尾先生もその考えでよろしいですね。

○松尾専門委員 はい。

○三森座長 山手先生もよろしいですね。

○山手専門委員 結構だと思います。

○三森座長 では、事務局はそのような形で、104 週間の発がん性試験の慢性腎症を有害性影響とみなして、本調査会としては 600 ppm を LOAEL とするという形で評価したということにいたします。後になります、食品健康影響評価では安全係数は 1,000 分の 1。毒性データとして足りないところがあるということで、その足りないところを補てんするために 1,000 分の 1 をかけたという形の文章を入れなければいけないですね。

○関谷課長補佐 LOAEL だからということですか。

○三森座長 LOAEL プラス、やはりないのではないですか。完璧な 1 年間の慢性毒性試験ではないということもプラスするということです。

○関谷課長補佐 LOAEL と完璧な慢性毒性がないということプラスして、追加の 10 で 1,000 ということですね。

○三森座長 したがって、19 日間については慢性毒性のデータがあったということになりますから、

19日間試験の方は NOAEL から 1,000 分の 1 はかけられません。20 mg になる。

○関谷課長補佐 そちらは慢性毒性が不備ということはないでしょうか。

○三森座長 104 週の慢性毒性が不備だということで、向こうが低いですね。NOAEL が 20 mg ですから。それは後ほど最後にディスカッションをしましょう。

○関谷課長補佐 はい。

○山手専門委員 一点お聞きしたいのですが、確かにこういう審議をするときに、今みたいにデータが十分ないというときに、当座は今、言われた 1,000 なりをかける方向でこの委員会は締めてもよいと思うのですが、最終的にメーカーに例えば慢性試験を実施しろ、発がん性をもう少し低用量で実施しなさいなどいうことは言えるのでしょうか。

○三森座長 できません。この剤は完全にパテントが切れてしまっていますことから、だれに言っても、だれも相手にしてくれません。したがって、実施するとしたら政府が実施するしかないということですね。

○山手専門委員 そうですか。本来ならば、科学的に評価する上ではそうしたいなと。

○三森座長 今回の申請者に言ったところで、これは世界中で使っています。私の会社でつくっているだけではありませんのでということで、幾ら食品安全委員会からの要求であっても実施してくれません。本来、新薬であれば、農薬のようにすぐにも宿題という形で、その追加データを出せない限り ADI 設定はできませんと言えますが、動物薬の場合には、このような古い剤が多く、そのような提案はほとんど無効と言ってよいかと思えます。

○山手専門委員 わかりました。手持ちのデータで評価せざるを得ないということですね。

○三森座長 事務局、引き続き説明を 21 ページからでしょうか。

○関谷課長補佐 先ほどの山手先生の御質問の 13 週のラットの比重量ですが、800 ppm でどのくらい上がっているかというところですね。

○山手専門委員 平たく言えば 800 が、その上の 2 つの用量と同レベルなのか。あるいは逆にそれを凌駕しているなど、そういうことはないでしょうか。

○関谷課長補佐 肝臓の場合は 0 ppm が 35.3、800 が 41.4、1,600 が 39.6 と少し減っています。3,200 は 41.9、6,200 が 40.5、12,500 が 46、25,000 が 50.4 となっていますので、この 800、1,600、3,200 は大体 40 前後ということですね。

○山手専門委員 基本的には先ほど三森座長が提案されたことでよいと思うのですが、議事録としては基本的には 800 と言いつつも、この肝臓の病変が出た 12,500 と同レベルの比重量であったということですね。

○関谷課長補佐 12,500 は 46 で、12,500 になると上がるということですね。

○山手専門委員 わかりました。ということは肝臓の病変が発現している 12,500 ほどは上がっていないということで了解しました。ありがとうございます。

○三森座長 それでは、事務局、引き続き資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 続いて、21 ページの 11 行目「6. 生殖発生毒性試験」です。変わったところだけということで、23 ページの SGPT、SGOT に関して 11～12 行目で ALT、AST に変えています。

24 ページの 25 行目にあります「繁殖試験（マウス）」ですけれども、この試験について事務局から試験結果が限られている参考試験ということで書いてあるのですが、もし内容についてそれほど重要性はないとすれば削除してもよろしいでしょうかという提案をいたしました。数多くの試験を評価した方がよいので参考試験として記載しておいてはどうでしょうかというコメントをいただいております。この試験の取扱いについて御審議いただければと思います。

以上です。

○三森座長 ただいま生殖発生毒性試験の説明がございましたが、御議論いただかなければいけないのは 24 ページの 37 行目からですね。25 行目の併合繁殖試験ですけれども、これを参考としてよいかどうかということです。参考試験として記載しておいた方がよいという御意見ですけれども、これについては寺本先生。

○寺本専門委員 一応参考データということで残してもよいと思います。ただ、この試験の標題がもともとの試験にたどったときに、慢性毒性の中で生殖毒性を見ているということなので併合試験と書いたのですが、紛らわしいと。慢性毒性試験としては認められないという御意見のようですが、もしそういうことであれば、単に繁殖試験とすると、いわゆる通常の試験と逆に紛らわしくなります。

投与 50 週間以上実施しているというようなことで、通常の繁殖試験ですと 18～19 週くらいで、それに比べると倍以上の期間を投与している。あるいは平均生存期間が短縮されたというようなことも出てきたりしていますので、何らかの識別ができた方がよいかと思えます。

この慢性毒性との併合試験が気に入らないということであれば、17 行で単回投与試験という表現をしましたので、これに合わせるような、例えば長期反復投与繁殖試験という形に変えるか、いずれにしても参考データで残していただければと思います。

別ですけれども、21 ページに戻りますが、16 行と 29 行の本文に表の番号が書かれていますが、実際の表とずれてきていますので、直していただければと思います。

以上です。

○三森座長 事務局はよろしいですか。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 寺本先生としては、24 ページの 25 行目ですが、参考ということで結構ですとのことです。ただし、名前を少し変えた方がよいということで、長期反復投与繁殖試験はいかがでしょうかということでございますが、御専門領域の渡邊先生、お願いできますか。

○渡邊専門委員 私もこのデータを残すことにつきましては、試験内容に関しましても特に動物の使用数あるいは群の設定等は、特に問題ないと思います。様々なデータがあった方がよろしいということで、私も参考データとして残すことに異存はありません。

また、名称につきましても確かに今、寺本先生がおっしゃるように、単回投与試験ということと少し関連づけて、長期反復投与試験あるいは長期投与繁殖試験というような、何か少し区別ができる標題にしていいただければと思います。

○三森座長 具体的に 50 週間と入れますか。

○渡邊専門委員 そこまでは特に入れなくて、長期ということで。

○三森座長 長期反復投与繁殖試験でよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 私はそれで結構かと思います。

○三森座長 では、そこは「長期反復投与繁殖試験（マウス）」ということで、事務局は修正をお願いいたします。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 ほかにございませんでしょうか。なければ次の遺伝毒性をお願いいたします。

○関谷課長補佐 続きまして「7. 遺伝毒性試験」です。28 ページで遺伝毒性についての本調査会としての考え方ということで、前回の調査会の会合の後に能美先生に御検討いただきまして、修文をしております。

まず、28 ページの 2 行目からです。ここは前回と変わっていないところですが、「in vitro 試験における陽性結果は」ということで、ここは前から 1 mM となっていたのですが、これが 0.5 から出ていますので、0.5 に修正させていただければと思います。in vitro の DNA 合成阻害試験で 0.5 から発現しているものがありますので、修正させていただきます。比較的高用量で認められているということで、一方、in vivo でも陽性が見られるという結果になっています。

それらのことを 10 行目の「したがって」から総括しています。「したがって、アセトアミノフェンは遺伝子突然変異を起こさないが、染色体異常を発現させる物質で、in vivo においても高用量において染色体異常を誘発するが、低用量では解毒代謝などの機構により、その遺伝毒性は検出限界以下に抑制されると考えられた」という修文をいただいております。

18 行目からのコメントは前回のもので、ここは削除していただきたいと思います。

EMEA に下線部がありますけれども、これは前回直してあったところですので、新たに修正した

ところはございません。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。遺伝毒性試験ですが、28 ページの 2 行目からでしょうか。ここを修正していただきました能美先生、いかがでしょうか。

○能美専門委員 この物質は表 24、25 にまとめられておりますけれども、一言で言って表 24 の Ames 試験は DNA に対する反応性を見ている遺伝毒性試験ですが、ここでは陰性になっております。しかし、染色体異常を見るような試験では *in vitro* において高用量群で陽性になってくるという結果です。

in vivo 個体でマウスを使った実験が表 25 に載っておりますけれども、こちらも陰性、陽性の両方の結果がありますが、高用量では比較的、染色体異常を起こすという結果が出ていると思います。

ですので、遺伝毒性が一番考えやすいのは DNA に対して反応をして、付加体を形成、あるいは DNA 鎖を切断して突然変異を起こす、染色体異常を起こすのが一番主なメカニズムなわけですが、それとは少し違った形で高用量では染色体異常を起こしているのだらうと考えます。しかし、そのメカニズムは現段階では明確ではないということです。

EMEA の遺伝毒性評価の中にもある言葉ですけれども、反応中間体が何かそういう染色体異常を起こしているのではないかという文言がありまして、この物質そのもの、あるいはその代謝物が染色体異常を特異的に起こしているのだらうと考えています。

一般的にはこういう遺伝毒性試験がありますと、*in vitro* では染色体異常を起こすのだけれども、*in vivo* では小核試験など染色体異常試験が陰性になって、その結果、生体に対して特段影響がないのではないかという結論を出しますけれども、それとは違った物質ではないかと思います。

ですので、今回 28 ページで事務局からの文言を訂正させていただきましたけれども、いわゆる *in vivo* では陰性になるという物質とはまた違った形でまとめた方がよいのではないかということで、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられるという文言は訂正させていただきました。それに変わって、低用量域では遺伝毒性は検出限界以下に抑制されるのではないかという言葉を入れたという次第です。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。28 ページの 10 行目の「したがって」というところが今回修正された大きなところで、今までの生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないという表現を変えまして、高用量でこういうことが起こるとい文章に変更してくださったということでございますが、この領域の御専門の石川先生、コメントがありましたら、お願いいたします。

○石川さと子専門委員 今、能美先生から御説明があったとおりで、私はそのままで結構かと思う

のですが、確かに化合物の構造を見てみますと、このままで DNA と何か直接作用するというような構造ではないように思われますので、恐らく代謝物ないしは代謝物が何か関係するのかどうかということで、そのまま結構かと思えます。

○三森座長 あくまでも高用量域で起こる変化だということで、いわゆる臨床用量くらいの低い用量の場合は、ほとんど起こらないと理解してよろしいということですね。

○石川さと子専門委員 結構かと思えます。

○三森座長 ありがとうございます。そのような形で、遺伝毒性試験は様々な陽性結果が出ておりますが、28 ページの特に 10～14 行目の辺りが大事な文章になると思えます。このような形に修正をいたしますということでよろしいでしょうか。

御異論がないようでしたら、その次に移りたいと思えます。事務局、説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 続きまして、29 ページ「8. 一般薬理試験」です。表 24 の中に酢酸ストレッチング法の一番右の列で「writhing 抑制」ということがわかりにくいという御指摘がありましたので、日本語で「苦もん反応抑制」と訂正をいただいておりますのでご議論いただければと思えます。文言的に適切かどうか御議論いただければと思えます。

続きまして、30 ページ「9. ヒトへの影響」です。12 行目以降の EMEA については、前回から特に変えたところはありません。5 mg/kg 体重が LOAEL であるということになっております。網かけの部分は EMEA に直接問い合わせた回答を得た内容となっております。

今回その後の 32 ページが、ポイントとなる疫学的知見の記載の追記をされたところであります。32 ページの 2 行目からですけれども、実際には参考資料 2 の東の 1～27 番の文献について、まとめて記載をしております。前回の 4 報もありましたけれども、それも含んで全部で 27 報ということになっております。

記載ですけれども、アセトアミノフェンの継続的な服用と各種悪性腫瘍との関連性に関する症例対照研究や前向きコホート研究による多数の国外における疫学的知見が報告されております。

血液系については、リンパ腫でホジキンと非ホジキン、多発性骨髄腫、急性白血病についてオッズ比の増加が認められています。

また、固形癌については食道がん、腎がん、肺がんではリスク増加に関連があるとの報告と関連はないという報告が混在している。また、肝がんについては、有意ではないが増加傾向が見られたとの報告がある。

一方で、子宮内膜がん、膀胱がんに対しては影響がないということ。あるいは卵巣、乳がんに関しましては、逆にリスクの抑制あるいは抑制傾向が見られたというもの、あるいは関連性がなかったというものがあります。更に前立腺がん及び多形性の膠芽腫ではリスクの抑制と関連するという

報告もされているということで、たくさんの方が報告されているということなのですが、これらの疫学的知見については種々のバイアスや交絡因子等の影響を考慮する必要があることから、さらなる詳細な研究が必要であると考えられること。

それから、アセトアミノフェンは古くから世界中で非常に広く使用されているということで、医薬品の市販後の副作用等の安全性情報等の知見において、アセトアミノフェンの服用と悪性腫瘍との関連性は認められていないことから、これらの疫学的知見から現時点でヒトにおける発がん性の可能性について結論を導くことはできないものと考えられるということで書いております。

ここについては小川先生から 11～16 行目にかけて修文をしていただいております。また、最後の 17～22 行目で医薬品の市販後の副作用等の安全性情報等の知見においては認められていないと断言してしまっているのですが、これはもともとが医薬品医療機器総合機構のホームページから見た添付文書、あるいはインタビューフォームなどで、そういった知見が副作用として書かれていないということなので、言い過ぎの部分もあるかもしれないので、ここは御議論をいただいて、修文が必要であれば修文をしていただければと思っております。

ここについては、以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。まず一般薬理試験ですが、事務局から説明がありました点で御確認いただかなければいけないのは、29 ページの表 24 でしょうか。その作用の鎮痛の酢酸ストレッチング法です。右端の試験結果に苦もん反応抑制という言葉に修正したということですが、この言葉はよろしいでしょうか。御専門の領域ですと、寺岡先生いかがでしょうか。

○寺岡専門委員 苦もん反応と提案させていただいたのは自分なのですが、あまりよい日本語が見つからなくて、トキシコロジー用語集などではライジングと片仮名になっていました。あとは悶え反応なども出てきたのですけれども、あまり正当性はないのですが、苦もん反応ということで学生の実習書に書いているところがあって、むしろこれがわかりやすいのではないかとということで、それのみが根拠です。いずれにしても片仮名語よりは日本語で類推できる言葉がよいと思いました。

○三森座長 ライジングというよりは日本語がよかろうということで、こういう言葉を使っておりますが、天間先生あるいは松尾先生からコメントがありましたら。あるいはそのほかの先生方、この用語ですが、いかがでしょうか。

○天間専門委員 私も苦もん反応は見たことがあります。

○三森座長 松尾先生。

○松尾専門委員 結構だと思います。

○三森座長 では、このライジングは苦もん反応抑制ということにさせていただきます。ヒトへの影響に入りますが、事務局で説明があったのは 32 ページの「(4) 疫学的知見」でございます。こ

こについては事務局で、小川先生から疫学的なデータがございますということで、前回の調査会でお示しいただいたわけですが、それをおまとめいただいたというところです。

特に 12 行目から取消しの線が引いてありますが、ここについては小川先生からのコメントだということです。事務局からもう 1 つ御議論をいただきたいのは、19~20 行目にそれらの医薬品の市販後の副作用などの安全性情報などの知見においては、アセトアミノフェンの服用と悪性腫瘍との関連性は認められていないという、ここは書き過ぎの点があるので、御意見をいただいて修文をさせていただきたいということでございますので、この二点について御議論いただきたいと思います。

まず小川先生、32 ページの 12 行目辺りから修文されていますけれども。

○小川専門委員 こちらは内容を変えたわけではなくて、同じ内容で、少し表現が違っていたものをまとめて少し文章を短くしたということで、特に内容的には変わっておりません。

○三森座長 17 行目からこの疫学的知見に対する結論が記載されておりますが、この内容で小川先生としては御異論がないということでよろしいですか。

○小川専門委員 そうですね。IARC では 90 年代に発がん性に関係ないということで評価されていて、その後 2,000 年代に入って、こういった様々なデータが出てきているということで、やはり血液系の腫瘍との関連については今後とも見守っていく必要はあると思うのですが、まだ 4 報が出ているという時点で発がん性ありとも決められないという現状を考えると、完全に関連はないという言い方は確かにきつかなところがあると思うのですが、現時点では明らかな関連性とは言えないという形で上げておく必要はあるのではないかと思います。

○三森座長 今お話のありました IARC のモノグラフですが、1990 年に評価されていますね。最終的な疫学的データも入れた上でグループ 3 と確か評価されていると思うのです。グループ 3 は発がん性がほとんどわからないという結論ですが、これは書いていないのですが、入れておきますか。でも、古いのですよ。1990 年で更に 20 年経っておりますから、現時点でどうだということなので、確かに IARC の引用はよいと思うのです。こういう疫学を否定するためにもよいのですが、1990 年に編集されていますから、記載する必要があるかどうかと思ひまして、先生が今おっしゃったから入れた方がよいのかなと思ったまでです。

○小川専門委員 IARC のグループ 3 とされているという。

○三森座長 その最終的な根拠を疫学的なデータも考慮した上で発がん性はグループ 3 だということで、グループ 3 と言ったら、発がん性は定かではないということですね。

○小川専門委員 入れても入れなくてもよいかと思いますが、入れるとしたら年代をきちんと 1990 年の評価という。

○三森座長 先生は IARC の評価は最終的に読まれているわけですね。

○小川専門委員 全部は読んでいないですが、そこは見せていただいて、IARC ではそういうふう
に評価されているけれども、その後またこういったデータが出てきているということで、まだ明らか
かにどちらとも言い切れない部分は残ると思うのですが、少なくとも現時点で発がん性に関連づけ
られるほどの結果にはなっていないと考えますので、IARC でこういうふうに言われているのは古
過ぎるところはあると思うので、ここで明記する必要があるかどうかは御議論をいただいた方がよ
いと思います。

○三森座長 山手先生。

○山手専門委員 これは前回の調査会で確かに小川先生からこういう情報を提供されて、私も関連
するものを見させていただいたのですが、事実は事実としてアセトアミノフェンが様々な腫瘍の発
生と関連しているような情報、あるいはむしろ良好な結果を与えている、抑えているということも
確かにあるので、私は 19～22 行はあくまでも現在の疫学的な知見の事実を述べるだけで、17 行か
らあります「これらの疫学的知見」から 18 行目の「詳細な研究が必要であると考えられる」でと
どめておく方がよいのではないかと思ったのですが、いかがでしょうか。

例えば発がん性という言葉だったら遺伝毒性があるのかということにもなりますし、これも 2000
年代に入ってきた様々な論文を見て、少し疑わしいのもあるよということになると、それをどう表
現するかという非常に難しいところもあるので、事実としてこういうのがありますよという位でと
どめておく方がよいのではないかと思ったのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 山手先生からは、現在、疫学的な知見が蓄積されているけれども、さらなる詳細な研
究が必要であるというところで、それから以降は削除してよろしいのではないかということですが、
いかがでしょうか。

それと IARC のさきほど小川先生がおっしゃった件ですが、1990 年に評価されているのですね。
当時の疫学的なデータを見て、動物実験データから見て、最終的にはグループ 3 に評価しているわ
けであり、発がん性はないということですね。そういう文章を入れておくのか。あるいはそれは古
いので今回は記載しないとするのか。いかがでしょうか。

○関谷課長補佐 事務局からですが、論文自体がかなり新しいので、多分 IARC の評価よりは全部
後に出ていますので、そういう意味からしますと、それはあまり書いても意味がないというか、必
要性はあまりないのかなとは思いました。

○三森座長 個人的には私もそう思います。20 年前の疫学データを今更ここでということもあるの
ですが、IARC が評価したということが事実であるものですので、それを入れなくて行くのも何か
なという感じです。小川先生がそこで御指摘にならなかったら、私もずっと行くつもりでいたので

すが、よろしいでしょうか。あくまでも今回のものは非常に新しいインフォメーションであり、評価結果はこのようになりつつあるよということです。

今後、詳細な研究が必要であるというくらいで結論は出さないということです。事務局も 20 行目の市販後の副作用の記載も、今、説明がありましたように医薬品医療機器総合機構 PMDA のホームページから添付文書を見て、そういう副作用情報では発がん性があるようなデータは出てきていないという文書だそうでございますので、「安全性情報等の知見においては」とかなり高尚な言葉になっていますから、その辺は御議論いただきたいということです。御異論がなければ、山手先生がおっしゃった 17～18 行目で「必要である」でフルストップというところでいかがでしょうか。小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 私はそこまでも特に内容的には問題ないと思います。

○三森座長 ほかに御異論がないようでしたら、そのような形で 19 行目以降、22 行目は削除ということにさせていただきます。

以上、疫学的知見まで終わりましたが、ここままで何か議論するのを忘れていたことなどはございませんでしょうか。なければ食品健康影響評価に入りたいと思います。

○寺本専門委員 すごく細かいことですが、12 ページの 4 行と 28 行で、マウスの B6C3F1 と書かれていますが、これは F1 ですから後ろの系はとった方がよいと思います。

○三森座長 事務局はよろしいですか。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 そうすると 12 ページの 4 行目もそうですね。B6C3F1 系と書いてありますが、系はとるとのことですね。ほかに何かございましたら。

ないようでしたら、32 ページの 24 行目から御説明をお願いします。

○関谷課長補佐 「Ⅲ. 食品健康影響評価」に入ります。急性毒性試験ですが、これは先ほどから、出てきております 19 日のものが NOAEL として、亜急性毒性試験の全体としては出ております。

27 行目の文章が変になっておりますので、修正させていただければと思います。27 行目の「13 週間亜急性毒性試験を 2 試験」は「13 週間急性毒性試験が 2 試験」がよいかと思います。ラットを用いた試験が 2 試験実施されていると修正させていただきたいと思います。

発がん性試験ですが、こちらにつきましてはどういう試験が行われているかということを書きまして、単核細胞性白血病の部分について書いております。ここについても先ほどの試験データと同様に修正をいただいております、同様の書き方になっております。

生殖発生毒性試験については、全体として 100 という NOAEL が考えられるという結論になって

おります。

遺伝毒性試験も先ほどの試験で修正していただいた内容に合わせて書いております。35 行目の「したがって」以降の記載となります。

34 ページの「(5) ヒトにおける影響」に関しましては、まず一般的な肝臓、腎臓の毒性について触れております。また、NAPQI の中間代謝物のものが影響してということを記載しております。12 行目から疫学的知見について考察を書いてはあるのですが、先ほどのご義論を踏まえると、ここはあまりたくさん書かない方がよろしいのかなと思っておりますので、御審議いただければと思います。

最終的に ADI ですが、まず EMEA での評価が 21 行目から書いてございます。こちらに関しましては EMEA では LOAEL ということで実施しておりますけれども、ヒトの薬理的知見、解熱作用ということですが、5 mg/kg 体重が LOEL として、ADI としては 0.05 mg/kg 体重/日と設定をしているということでございます。

29 行目の (2) からが本調査会としての結論ということになりますけれども、先ほど発がん性試験で LOAEL を設定するという結論になっておりますので、そこについては追記をする必要が出てくるかと思いますが、この案としてはまず 19 日の亜急性毒性試験から得られた NOAEL の 20mg/kg 体重/日に安全係数として個体差 10、種差 10、慢性毒性試験を欠くことによる追加の 10 として 0.02 と設定されたとしておりますけれども、ここも慢性毒性試験を欠くと言えるのか言えないのかも含めて修正が必要になります。

ヒトの知見からは EMEA から報告されている、ヒト、幼児の薬理的知見、LOAEL の 5 mg/kg 体重から、ヒトのデータですので個体差 10 と LOAEL から NOAEL の 10 と 100 を適用するというので 0.05。

以上のことから、その 2 つを比べまして、ADI は 0.02 と動物の毒性試験から算出した ADI が低いということで、設定することが適当ということで結論をしておりますが、ここも発がん性試験の 30mg/kg 体重/日の LOAEL ということを新たに設定いたしますので、少し変わってくるということになります。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。32 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。

26 行目の「(1) 亜急性毒性試験」は、19 日間の亜急性毒性試験が一番低い NOAEL だということで、20 mg/kg 体重が出てきておりますが、次の「(2) 発がん性試験」は単核細胞性白血病が増加しているけれども、発がん性とはとらない。外挿することが適切ではないということで否定しております。

ここに先ほど御議論がありました慢性腎症ですね。600 ppm から慢性腎症の重症度が増加しているということがありますので、本専門調査会としては非腫瘍性病変の慢性腎症が 600 ppm から重症度、重篤度が増加したということから、30 mg/kg 体重が LOAEL だという文章をここに追記しなければいけないということになります。ここについて事務局はよろしいですか。

○関谷課長補佐 うっかりしていました。そこは入れる必要があります。

○三森座長 まずその文言ですが、32 ページの 26 行目の「(1) 亜急性毒性試験」はよろしいですか。亜急性毒性ではこういうことであったということで、NOAEL は 20 mg ということが出てきております。

「(2) 発がん性試験」は御議論いただいて、単核細胞性白血病については否定するという形で文言が修正されております。これについてもよろしいと思います。慢性腎症については追記するというので、ここで 30 mg/kg が LOAEL になるということですね。これを皆様の頭に入れておいていただきたいと思います。

33 ページの「(3) 生殖発生毒性試験」ですけれども、ここについては既に寺本先生と渡邊先生から修正されておりますが、これでよろしいでしょうか。

○寺本専門委員 13～14 行にかけての最後のラットを用いた妊娠末期単回投与試験は参考データですので、ここでは削除していただいた方がよいかと思えます。

○三森座長 ラットを用いた妊娠末期単回投与試験は削除いたします。渡邊先生、あとはいかがでしょうか。

○渡邊専門委員 特に結構です。

○三森座長 ありがとうございます。「(4) 遺伝毒性試験」ですが、ここは先ほど能美先生から御説明いただいた文章が反映されておりますが、能美先生よろしいですか。

○能美専門委員 私はこれで問題ないと思います。

○三森座長 石川先生、いかがでしょうか。

○石川さと子専門委員 結構です。

○三森座長 ありがとうございます。34 ページに入ります。「(5) ヒトにおける影響」です。そこで先ほど修正がありました。12 行目の「また、疫学的知見では」というところがありますが、15 行目まで生かして、「しかし」以降の 3 行目、16～17 行目は削除ということになりますでしょうか。事務局そうですね。

○関谷課長補佐 はい。12～15 行目の日本語があまりよくない部分があるかもしれないので、そこはまた修正をします。

○三森座長 具体的にどの辺でしょうか。

○関谷課長補佐 長期というところで、前の文章が継続的などということになっていますので、そういうふうに直した方がよいかなと。

○三森座長 継続的服用ですか。

○関谷課長補佐 先ほど御議論をいただきました 32 ページでは継続的な服用となっているので、そこを直します。表現は先ほどと違うのですが、これはそれでよろしいでしょうか。

○三森座長 種々のバイアスや交絡因子が入っていないということですが、統一しますか。32 ページの 17 行目の言葉と同じようにいたしましょう。34 ページはもう少し具体的に書いているのですね。本質は変わらないと思いますので、ここは座長預かりで事務局と修文させていただきたいと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そこで ADI 設定に入りますが、21 行目からの EMEA の評価に関してこれはこれとして、29 行目から本専門調査会の最終的な結論に入ります。御議論いただかなければいけないのは 39 行目から、亜急性毒性試験の 19 日間のデータから NOAEL の 20 mg のデータを使った場合に、安全係数は慢性毒性試験を欠くことにより追加の 10 というところがありまして合計 1,000 になりますが、この 1,000 にするか、あるいは慢性毒性は発がん性試験で慢性腎症があったので追加は要らないとすると、ここは一ケタ変わってしまうということですね。ADI は 0.2 mg になってしまうということです。したがって、そうなった場合は発がん性試験の 600 ppm、すなわち 30 mg/kg が LOAEL という、そちらの文章に変えていくことになっていってしまうと思います。

あとは 35 ページの 3 行目「一方」というところで、ヒトにおける知見、これは EMEA の評価ですが、これで行くと ADI は 0.05 という値になりますが、それと動物試験の結果、どちらを本専門調査会としてはとるかという御議論になるかと思います。

○小川専門委員 慢性毒性試験をとるかどうかという話になるかと思うのですが、発がん性の試験で得られたデータは LOAEL でしかないですし、十分な検討がされていないので、やはりこの 1 行目で慢性毒性試験を欠くとするか、あるいは十分な慢性毒性試験を欠くという言い方で、フルでの慢性毒性試験はないという立場に立った方がよいのではないかと考えます。

○三森座長 そうすると小川先生は 19 日間の亜急性毒性試験の NOAEL を基本に ADI に持つていくということですね。

○小川専門委員 はい。

○三森座長 35 ページの 1 行目にある慢性毒性試験を欠くというところを入れておくべきだと。

○小川専門委員 十分なですね。

○三森座長 したがって、慢性毒性は 30 mg で行くと ADI は 0.03 ということになりますね。こちらの 19 日間は安全係数を 1,000 にすれば 0.02 ですので、こちらの値が下ということになりますか

ら、こちらを本専門調査会としては最終的な ADI にとるということですね。

ほかの先生方はいかがでしょうか。山手先生、いかがですか。

○山手専門委員 先ほどの発がん性での慢性腎症の影響をこれからの調査会では、そういう発がん性であっても非腫瘍性病変も影響があれば影響とみなすということで話がまとまったと思うのですが、私自身も非常に難しいと思っているのですが、それで投与期間あるいは確実な NOAEL ということも含めると、確かに発がん性試験で慢性腎症が出ていますが、私も 19 日の亜急性毒性試験は慢性毒性に適さないので 1,000 をかけることには賛同して、ADI としてはより低い 0.02 がよいのではないかと思います。コンフューズして、うまくまとまっていないのですが、基本的にはより低い方ということと、今、小川先生も言われましたように慢性毒性がきちんとしたものではないということも含めて、1,000 を適用して 0.02 という判断でよいのではないかと思います。

○三森座長 お二人とも本専門調査会での ADI 設定については、104 週の発がん性試験での慢性腎症のことは一切書かないということですね。

○山手専門委員 この ADI には書かない形でしょうけれども、33 ページの上には残るわけですね。それでしたら、よいと思います。

○三森座長 最終的には NOAEL の低い方を専門調査会としてはとるということで行くということですが、毒性の御専門の先生方、御意見がありましたら。松尾先生、よろしいですか。

○松尾専門委員 結構です。

○三森座長 天間先生、寺岡先生、いかがでしょうか。

○寺岡専門委員 0.02 で結構だと思います。

○小泉委員長 私は先ほど廣瀬委員が言われたように、また座長も言われたように、長期試験が非常に重要であるので、発がん性試験の長期試験の結果が非常に有効だと思います。そういったことも今後は考慮して、ADI を設定していきましょうという話を座長はされたと思うのです。

私はやはり慢性腎症がこの毒性の根拠になると思っております。34 ページの「(5) ヒトにおける影響」を見ますと、アセトアミノフェンは主に肝臓及び腎臓に毒性影響があることはよく知られているということが 3 行目にも書かれていますし、また 10 行目にも「腎臓においては、この活性代謝物は腎尿細管のタンパク質と結合し、腎毒性を生じることが知られている」と。

すなわちヒトにおいて腎毒性があるということが十分知られているということであれば、その長期の腎毒性所見を拾うのが非常にリーズナブルな結論ではないかと思います。

○三森座長 小泉委員長から御提言をいただきまして、なるべく長期投与からの影響を見た上で ADI を設定された方がよろしいのではないかと思います。34 ページの「(5) ヒトにおける影響」で、このアセトアミノフェンは肝毒性と腎毒性が起こるということは文献でもメカニズム的にも言

われているくらいでございますので、そういうことを考えれば、2年間の発がん性試験の慢性腎症はそこにリンクするものだろうということでございます。

廣瀬先生、御意見をいただけますか。

○廣瀬委員 私も19日間はNOAELの設定根拠になる試験としてはあまりにも短過ぎると思うのです。したがって、今、小泉先生がおっしゃった意見と同じです。

○三森座長 ありがとうございます。皆さんに確認していただきたいのですが、14ページの13行目です。12行目に80 mg/kg以上の投与群の雌と320の雄において空胞化した回腸上皮の増加。これがNOAELの根拠になっています。80よりも下の20 mgをNOAELにとったということで、この19日間の有害作用は回腸上皮の空胞化です。その重みづけ、ウェート・オブ・エビデンス・アプローチを考えると、この回腸上皮の空胞化と慢性腎症の重篤化はレベルが違うということになりますでしょうか。

ということで、こちらの19日間のNOAELをとると0.02という形でADIはもっと低くなりますが、本専門調査会としては腎障害性がアセトアミノフェンによって引き起こされるということを考慮して、慢性毒性の発がん性試験のデータから30 mgのNOAELをとる。したがってADIは0.03になりますけれども、そういう形でいかがでしょうかということです。

○前田評価調整官 今、座長からお示しいただきました14ページの先ほどのLOAELの80 mgの点で、回腸上皮空胞化と肝比重量の高値が出ているのですが、前半の議論で組織所見のない比重量の高値は所見として見ないということで見れば、この肝比重量の高値は80での所見と見てよろしいかどうか御確認いただければと思います。

○三森座長 ここには肝細胞肥大と書いてあるのですね。

○前田評価調整官 肝細胞肥大は320からではないですか。

○三森座長 80 mgでは肝重量が増加しておりますか。

○前田評価調整官 肝比重量です。

○三森座長 組織学的に見られているのは、肝細胞肥大は320ですね。この用量では肝重量の増加はほとんど無視してもよいかと思えます。

したがって、小泉委員長、廣瀬先生からの御提案も考えまして、本専門調査会としてはNOAELを2年間の発がん性試験の慢性腎症600 ppm、すなわち換算しますと30 mg/kgをLOAELとしてとって、慢性毒性としてはデータが不十分であるということから、安全係数は1,000をかけることとなります。したがって、ADIは0.03 mg/kg 体重/日ということになると思います。

35ページですが、3行目「一方、ヒトにおける」というところがございますが、ここはADIを0.05ということで、動物データが非常に沢山にあって、感受性も低いところで抑えられているとい

うことから、本調査会としてはアセトアミノフェンの ADI は 0.03 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられたという結論に到達いたしますが、よろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 確認ですけれども、追加の係数の理由は LOAEL と。

○三森座長 更に慢性毒性としてのデータが不十分であるという両方をかけた上で。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 したがって、更に 1,000 分の 1 以上を上げる必要性はないと思います。ということでしょうか。どうぞ。

○松尾専門委員 この発がん性試験のドーズ設定自身が完全ではない可能性がありますね。それで 10 をかけるということではやられるかと思うのですが、それならば亜急性は 19 日ですが、より低い値の毒性が出てきているという面をとってみると、むしろそちらが安全性というか有害性から考えてみると、共に出てきているという面から考えると、今、言われましたような十分な慢性毒性ではないという面から考えると、やはり 10 をかけた 1,000 で 0.02 でもいけるのではないかというイメージを持つのですが、なぜそれを捨てられるかというところがわからないのです。

○三森座長 先ほど話しましたが、結局、起こった標的臓器の変化の程度ということで、小腸の粘膜上皮に空胞化が出るのは、御存じのように、小腸は 24 時間でほとんどターンオーバーしてはがれて、また次のものが出てくるというところでありますので、有害性という面から行きますと、さきほどの慢性腎症が重篤化する方が毒性として重みづけは高いという御指摘だと私も思いますし、委員長も廣瀬先生もそのようにおっしゃっていると思いますので、よろしいでしょうか。

ここでおしまいになりますので、どうしてもお気に召さない方はここで言うていただかないと、後でそんなはずではなかったということになります。

どうぞ。

○山手専門委員 一点、私も、今、松尾先生が言われた意見に近いことは近いのですが、私は当然、発がん性試験の慢性で慢性腎症が出て、腎臓に影響があるということは大前提であって、それに加えて、更に短期の 19 日で、たとえ小腸の粘膜上皮の変化を基準に NOAEL が決まったのだったら、より低いところで 1,000 をかけて、慢性の試験が十分でないことも含めて 1,000 をかけることの ADI でも何らおかしくはないと思うのですが、したがって、あくまで議論として腎臓に影響があり、そして慢性腎症が発現しているということは既に当然の話として進んでいると私は思っていたので、それにより低いところは安全だという意味で、私はさきほどの発言をしたのです。

○三森座長 より安全サイドに立った評価ということですね。それも 1 つの方法だと思います。

○山手専門委員 したがって、慢性腎症が起きるのは薬物の毒性変化の影響からしても出るものだという、したがって、ここでそのことも、今、議論しましたので、それを考えると、より低いとこ

ろで取っておく方がよいのではないかと。

また蒸し返すようで申し訳ありません。

○三森座長 いや、大事な議論だと思います。今後、絶対派生してくると思いますし、恐らく、この後、パブリック・コメントの要請を出したときに、一般消費者からそこを突いてくる可能性があります。それで、本専門調査会としてはどう考えたというビジョンを持っていないといけないと思いますので、それは御議論いただいた方がよいかと思います。どうぞ。

○舞田専門委員 ADI の設定の根拠そのものが、もし、例えばいかなる生体反応も起こさないというような考え方でいくとすると、たとえ 19 日の亜急性の病変が直接的には毒性としては非常に重み付けとしては軽いとしても、明らかに変化を起こしているという考え方でいくなれば、やはり ADI の設定としてはより低い方を選択するという方がよろしいのではないかと思います。

○三森座長 反旗が翻っておりますので、もう少し御議論をいただきたいと思いますが、ほかの先生方、御意見を賜ればと思います。

小川先生、目が合いましたので、どうぞ。

○小川専門委員 私も勿論、腎障害を無視するつもりは全くなくて、これは重要な所見として挙げるべきだと考えております。それがあから反対に慢性毒性試験が十分な試験ではないということで、19 日という非常に短い試験でありますし、確かに所見としても弱いものであると思うのですが、一応、安全サイドに立ったという観点から 19 日の試験で、0.02 のより低い側で取る方がクリアなのではないかというふうに考えていたのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 もうお一方、いかがでしょうか。

寺本先生、いかがでしょうか。

○寺本専門委員 難しいですけれども、回腸の変化はささいなことだからというようなことで否定していくのか。何か理由付けが要るようになるのではないかと思います。

それで、もし、そうでなければ、2 つの変化に対して追加の係数を変えるというようなことでもしないと、なかなかすっきりは行かないのではないかという気はします。

○三森座長 大体、意見はわかりました。0.3 という慢性腎症は当然のことであって、更にその上に一番感受性の高い 19 日間の亜急性毒性試験の NOAEL でやはり ADI を設定すべきではないかという御意見だと理解いたしました。

あと、小泉委員長と廣瀬先生の御意見をいただければと思います。

○廣瀬委員 1 つ、問題は、この回腸の上皮の空胞化ですけれども、毒性学的な意義を考えると何になるのでしょうか。より長期の 13 週の試験のデータを見てもそのような記載は全くありませんし、ということは、長期になると消えていってしまうような、それこそ代償的といいますか、あま

り毒性学的には意義がないような変化ではないかと考えています。

それから、ルール上、一般的にはやはり 13 週の試験、それから、慢性毒性／発がん性の中から一番低い NOAEL を選んで ADI を設定するわけですが、もし 19 日の亜急性毒性試験で ADI を設定するとなると、そういう短い試験で設定したという十分な理論武装といえますか、理由が必要になってくるのではないかと思います。

○三森座長 専門委員は、慢性毒性／発がん性試験の慢性腎症を重篤な毒性影響だとみなした上で、更に感受性の高い毒性指標として 19 日間でこのような変化が発現したので、それは無視できない。したがって、更に低いところで ADI を設定するという、安全サイドに立ったらどうかという御意見です。

したがって、慢性毒性の慢性腎症を無視しているわけではなくて、当然、したがって、文章はそうのように書くということになりますね。

○廣瀬委員 したがって、そうなってきますと、ここでは 19 日間の値から ADI を取っていますけれども、より短い試験からどんどん取っていくと、例えば 1 日の急性毒性試験から NOAEL を取るなど、極端な話にもなっていく可能性があると思うのです。

○三森座長 今までも、非常に短いもので ADI 設定をしたことがありました。

○廣瀬委員 これは、農薬では 1 件、カーバメート系の農薬でしたか、非常に吸収、排泄が速く、1 回の急性毒性、1 回の投与試験から ADI を定めたという非常に特殊な例はあることはあります。

○三森座長 いかがでしょうか。

専門調査会で最終的に 0.02 を ADI として取ったとしても、その上部の正委員会に上程しても覆される可能性がありますので。

○廣瀬委員 結論的には、0.02 でも 0.03 でも大きな問題はないと思います。

○三森座長 結局、皆さんが心配されているのは、パブリック・コメント要請を出したときの最終的な ADI 設定の科学的な根拠は何ですかという、そこを突かれた時に円滑に答えられれば問題ないということです。したがって、無視したのですかと言われたときにどのように答えるのでしょうかということだと思っておりますが、委員長、いかがでしょうか。

○小泉委員長 この実験を見ていますと、320 mg/kg 体重/日で肝細胞肥大と書かれていますが、これは 4 例中 1 例のみですね。本当に有意差があるかどうか問題があります。また、肝臓のことばかり書かれていて、この実験で腎障害のことが一切書かれていないのはどういうわけなのでしょう。

○三森座長 この腎障害は、かなり高用量暴露をしないと出てこないのです。

○小泉委員長 私は、恐らく長期投与によって腎障害が出てくる。ヒトでもそういうことが起こり得るということは、ポイントはそこだと思うのです。どうしてもそういうふうに思いますので、廣

瀬委員が言われたように、やはり短期よりも我々は生涯食べ続けても無害な量を設定するということが非常に大事であるということ。

それと、実はこの間、農薬専門調査会でいろんな NOAEL を比較した結果、一番高いところを取ったのです。それで低くするのは、幾らでも実験の投与量を変えればできるわけです。したがって、いろんな NOAEL の中で今までは一番低いものを取ってきましたが、私はやはり科学的に正しいのは、動物実験の NOAEL は一番高いところだろうと私は思います。したがって、0.1、0.2、0.3 などの NOAEL があつたとしたら、本質的には 0.3 というところだろうと私は思います。

しかし、我々は今までずっと一番低いものを取ってきた。そうすると、低くするのは幾らでも低いところを取れるわけです。投与量を変えればよいわけですから。しかし、それが科学的に正確かといいますと、これには少し問題があると思います。

やはり、この腎障害というものは、恐らく慢性化したときに、慢性投与のときに起こってくる所見であれば、私たちは長期の投与を重視して ADI を決めるのが一番重要なポイントではないかと私は思います。

○三森座長 委員長がおっしゃるのは 13 ページの 28 行目なのですが、この 19 日間の亜急性毒性試験の用量です。0 mg/kg 体重/日、20 mg/kg 体重/日、80 mg/kg 体重/日、320 mg/kg 体重/日という、公比 4 を取っております。それで、80 mg/kg 体重/日で影響が出ているけれども、その 4 分の 1 の量の 20 mg/kg 体重/日というところで NOAEL が設定されている。

したがって、公比 4 と開けてしまった状態での値なので、NOAEL は本来は 80 mg/kg 体重/日の少し下かもしれないという、そこを御示唆いただいたわけです。いかがいたしましょうか。そういうことも考慮すると、先ほどの 600 ppm の慢性腎症、この下の用量で発現するのか否かわかりませんので、LOAEL という形で 30 mg/kg 体重/日を取るといっていかかでしょうかということですね。

どうぞ。

○山手専門委員 一点確認なのですが、これは動物薬の場合も農薬と同じように、長期の影響というものを基本的に指標にやらないといけないということになるわけですね。

○三森座長 そうですね。人間がこれから 40 年間、毎日食べた場合での安全量ですので。

○山手専門委員 そういう意味では確かに、今、小泉委員長が言われたように、長期のより長い試験というものが大事なかもしれませんが、それでは、ADI の設定で、くどいようですけれども、0.3 のときに何か影響が出ないとも言えないわけですね。一応、影響が出ているわけですからね。

したがって、私が個人的に思うのは、この ADI の設定に、私たちは腎臓への影響を無視してい

るわけではなくて、当然あるという前提で話をして、この 20 mg/kg 体重/日で決めようと 1 つ考えているわけですが、ここの文章中に、慢性的に投与すると慢性腎症のグレードが 600 ppm で上がる。それは 30 mg/kg 体重/日に相当する。その意味合いを含みながらも、更にこの幼若のラットに 19 日間投与で出た NOAEL を採用する方向にしたというような文言にするわけにはいかないのでしょうか。

私はどうしても、長期で LOAEL として出ているわけですから、その下があれば、出ていない NOAEL があるのだったら、それはそれでよいと思うのですが、しかも幼若ラット、子どもへの影響、19 日という短期的ながらも影響が出ているということは、ちょうど影響が出ないということがわかった NOAEL というポイントは、実際により低い値ですから、私は重要ではないかと思うのです。

○三森座長 どうぞ。

○能美専門委員 病理ですから、私はそちらの専門ではないのですが、この安全係数を、議論は両方とも 1000 分の 1 というような形でされていますが、原則は種差で 10、それから、個体差 10 で 100 ということだと思うのですが、それを今回は 1000 で設定していますが、こちらの亜急性毒性試験もやはり 1000 なのかは、議論を伺っていると思うところなのです。

例えば、腎毒性ですと 1000 分の 1 というふうな安全係数はそうかなと思うのですが、こちらの亜急性ですと、短期であるなど、回腸の空胞化、あるいは肝の毒性の重大性というようなものを考えて、1000 ではなくて、例えば 500 分の 1 などそういうような値を取るといえるようなことはできないものなのかと思うのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 亜急性では、一応、発がん性試験で慢性毒性を評価できるものはあるけれども、十分ではないということなのです。そこから、100 の安全係数に更にどのくらいかけるかという、そこだと思うのです。したがって、500 という考え方も出てくるかと思うのですが、それでいきますと、明らかに逆転してしまいますね。ADI はもっと上になってしまいます。

○能美専門委員 そうですね。そちらですと、0.04 というようなことになりますね。

○三森座長 そういうことになります。

○能美専門委員 それで、例えば 0.03 の低い方を取るといえる考え方もあるかなと思うのです。

○三森座長 発がん性試験では LOAEL ですので、その下の無毒性量が求まっていないわけです。通常の新薬の登録申請の場合には、こういう場合には LOAEL が出ているのみであって、NOAEL が求められていないので、追加試験をなささいという指示ができるのです。ところが、こういう古い薬に関してはできないということです。その辺のことも考慮した上での評価ということになりますから、安全サイドに立たざるを得ないのかもしれない。

親委員会と専門調査会で意見が分かれています。

長尾先生、何かおっしゃっていただけますか。

○長尾委員 この薬は、用途的に非常に長期に使うようなものではないような気がします。どちらかといいますと、頓服に近いのではないかと。したがって、短いところの値で私はよいのではないかとこの気もします。

○三森座長 この後、アレンジャーという実際に豚で使われる経口投与剤についてですが、本当に頓服的に使うということで、糖尿病を治す、高血圧を治すような、持続的な服用というような使い方をしませんので、一過性に使うのみで、治ればもう使わないという形です。したがって、その薬が畜産物の中に継続して含有されているという可能性はほとんどない。ましてや、代謝が非常に速いということはもう御議論いただいております。その辺を考慮した上で評価した場合に、短期毒性で感受性の高いものを長尾先生は取ってもよいのではないかとということですね。そうすると、19日間の値を取ってもよいのではないかとということですね。

○長尾委員 私はそう思います。

○三森座長 いかがでしょうか。大体、議論は出尽くしたと思いますので、委員長と廣瀬委員から「うん」の声がないので先に進めないのですが、専門調査会としては一番感受性の高い指標で、**0.2mg/kg** で安全サイドに立ちたいという御意向が強いように私は思います。本専門調査会としては、19日間の亜急性毒性試験のNOAELからADI設定をするという形にいたします。それで、その文章ですが、座長預かりで事務局と相談させてください。慢性毒性の慢性腎症を無視したわけではなくて、それを考慮しても、更にとこの形で本専門調査会としてはこう評価したのだという修文をさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

そこに関しては、山手先生、松尾先生からの強い御意向もありましたことから、修文はお手伝いいただくということで、よろしゅうございますか。

○廣瀬委員 その際に、雌の回腸上皮の空胞化の毒性学的意義がどういうものかということもついでに書いていただくと助かります。

○三森座長 はがれてしまえばと先ほど私が申し上げましたので、でも、感受性の高い指標で評価したいという御意向がありますので、はがれてしまえばそれはなくなります。再生上皮には空胞変性は発現しません。しかし、やはり薬剤を投与したら発現してきたのだということを専門調査会としては重視したいということです。

○廣瀬委員 といいですか、毒性影響なのか、単なる投与による影響なのか、その辺がやはり問題だと思います。

○小泉委員長 そして、もう一点、有意差があるかどうか。この所見に有意差があつて、量反応関

係があるかもチェックしてください。

○三森座長 ここにこのように記載されているということは、有意差があるのではないのですか。事務局、いかがですか。

○関谷課長補佐 済みません、少しお待ちください。

これが 80 mg/kg 体重/日で、10 例中、グレードがゼロ、1、2、3 となっていて、雌の 80 mg/kg 体重/日ではゼロが 9 匹で、グレード 1 が 1 匹です。したがって、雌ではゼロ、1、2、3 のグレードのうち、1 という一番低いグレードのものが 80 mg/kg 体重/日で 1 匹出た。

それで、320 mg/kg 体重/日では 1 が 2 匹、2 が 1 匹、3 が 1 匹ですので、ただ、コントロール自体はゼロ、ゼロ、ゼロということですので、結果としては 10 匹中 1 匹、グレード 1 がいたという値にはなっています。ただ、コントロールはきれいに全部ゼロということで、20 mg/kg 体重/日も全部ゼロというところですよ。

○三森座長 否定できないということですね。発現しているということですね。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 小泉先生、よろしいですか。

○小泉委員長 有意差はどうなりますか。

○三森座長 10 例中でしょう。

○関谷課長補佐 10 例中 1 例ということですよ。

○小泉委員長 10 例中、10 %と 0 %ということですね。

○三森座長 10 例中 0 に対して、10 例中 8 例、9 例は発現するわけでしょう。有意差はつきます。

○関谷課長補佐 いえ、1 例ですよ。

○三森座長 どこですか。

○関谷課長補佐 80 mg/kg 体重/日ですよ。

○三森座長 雌の 80 mg/kg 体重/日ですよ。

○関谷課長補佐 はい。雌の 80 mg/kg 体重/日が 10 例中 1 例ですよ。それでグレード 1 ですよ。

○三森座長 有意差はつかないですね。それは大きなことではないですね。1 例でしたら無視できますね。さらに、その変化自体重量的な有害作用とはみなせませんですね。

これは 1993 年のデータですね。GLP 試験ですよ。

○関谷課長補佐 1993 年ですよ、恐らく GLP かとします。

○三森座長 1993 年でしたら、GLP 試験ですね。

今から確認しましょう。それで無視できるような毒性でしたら、やはり小泉先生と廣瀬先生のおっしゃる慢性腎症で片がつきます。

○関谷課長補佐 空胞化した回腸上皮細胞については、80 mg/kg 体重/日では雌 1 例です。

○三森座長 それで、その上は幾つですか。

○関谷課長補佐 その上は、雄で 2 例、雌では 4 例です。

○三森座長 そこでも有意差はつかないです。

山手先生、チェックしてください。

○山手専門委員 母数が 10 になるのですか。

○関谷課長補佐 10 です。

○山手専門委員 その上は全部 4 分の幾つと書いてあるのです。肝細胞肥大は 4 分の 1 になっているのですが、何か母数が合わないような気がするのです。

少し見てみます。

○三森座長 これは Wistar ラットで雌雄各 10 匹です。

○山手専門委員 雌に関しては、ゼロ、ゼロ、1、4 です。

○三森座長 したがって、この一番下の 80 mg/kg 体重/日を 1 で取りますか。

○山手専門委員 はい。雌に関して言えば。

○三森座長 特異的な変化ではないですね。

○山手専門委員 これでしたら、そうですね。

○三森座長 そうしたら、その上の 80 mg/kg 体重/日の上ですか。320 mg/kg 体重/日は出ているのですか。

○山手専門委員 4 です。

○三森座長 でも、4 でも有意差はつかないですね。

○山手専門委員 どうですか。10 分の 0 と 10 分の 4 ですからね。

○三森座長 10 分の 5 でしたら、つきますね。マージナルな変動ですね。

小川先生、確認していただきました。1 例です。

これで取れますか。

○小川専門委員 少し取れないです。

○山手専門委員 これも、この文章を信じて議論したわけなので。

○三森座長 それでは、大変失礼いたしました。14 ページの空腸の回腸上皮は 320 mg/kg 体重/日のみということになりますね。したがって、NOAEL は 80 mg/kg 体重/日になります。

そういう形に直していただきまして、以上のことから ADI 設定は 2 年間の発がん性試験の 30 mg/kg 体重/日の LOAEL から 1000 分の 1 をかけるという形で、ADI は 0.03 mg/kg 体重/日ということになります。よろしいでしょうか。

文章について少し修文するところが出てきていますので、これは関連する先生方と事務局と私にお任せいただけませんか。よろしいですか。

どうぞ。

○頭金専門委員 そうしますと、アセトアミノフェンで毒性が生じるメカニズムというものが重要になると思うのですが、34 ページの(5)の6~8行目にかけてのメカニズムがグルタチオンについて何も触れていません。30 ページの肝臓・腎臓毒性のメカニズムで書かれているようにアセトアミノフェンの毒性はやはりグルタチオンとの関係というものが重要になると思うのですが、そこが抜け落ちているというふうに考えますので、ここもできれば〇〇座長預かりで結構かと思うのですが、グルタチオンとの関係を記入させていただいた方がよろしいのではないかと思います。

○三森座長 わかりました。30 ページとの整合性が合うような形で、グルタチオンですね。

○頭金専門委員 そうです。グルタチオンが枯渇して毒性が出てくるというメカニズムもきちんと書いておいた方がよいと思います。グルクロン酸抱合、硫酸抱合というものは、もう当たり前のことだとは思いますが。

○三森座長 34 ページの5行目の辺りからは修文をする。ここについても事務局と修文するようにしますが、頭金先生も修文したら見ていただけますか。

○頭金専門委員 わかりました。今、考えていたのですが、すぐにいい案が出てこないのですが。

○三森座長 もし、あったら連絡していただいてよろしいでしょうか。

○頭金専門委員 わかりました。そのようにさせていただきます。

○三森座長 それでは、そういうことで山手先生、よろしいですか。まだ御疑念があるようでしたら。

○山手専門委員 疑念というよりは、この80 mg/kg 体重/日の回腸空胞化が、なぜ、こういうふうに記載されたのかがよくわからなかったので、少し読んでみたら、320 mg/kg 体重/日の雌で確かに多く出ていて、検体の影響だということが書いてあって、その流れで80 mg/kg 体重/日もそうしたのだと私も思いますけれども、確かに書いてあるのですね。

○関谷課長補佐 本文に80 mg/kg 体重/日という記載がありましたので、それをそのまま書いてしまったというところでは。

○山手専門委員 この委員会としては、科学的に評価すると、この1例では毒性ととらえられないという形できちっと議事録に残しておく必要があると思います。

確かに、論文には載っている、80 mg/kg 体重/日と書いてありますので、事務局はそれに従われたのだと思います。

○関谷課長補佐 申し訳ございません。確認が不足していた面があろうかと思えます。

○三森座長 ほかほかございますか。

したがって、35 ページの食品健康影響評価ですが、ADI は 0.03 mg/kg 体重/日という形になります。

ここまででよろしいでしょうか。

それでは、御異論はないようですので、進めさせていただきたいと思いますが、文言の修正が幾つかございますけれども、本専門調査会において審議を行った結果、アセトアミノフェンの食品健康影響評価については、ADI として 0.03 mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられるということで、資料 2 をもとにいたしまして報告書を取りまとめたいと思います。修正するところがありますので、その辺については関係する先生方には御意見を伺った上で作業を進めたいと思います。事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 本日、御意見をいただいた内容につきまして、座長と各専門委員の先生方に御確認いただいて修正をしていきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

資料 2 については、委員会に報告後、意見・情報の募集手続をいたしまして、意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただいて、また改めて専門調査会に必要な応じてお諮りさせていただければと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、引き続き、もう 1 つ議事がございますか。

資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、今、御了承をいただきました ADI をもとに、資料 3 の、これがアセトアミノフェンの豚の経口投与剤ということになりまして、これが今回、製造販売の承認に係る評価要請が来ているものでございます。

3 ページに概要が載っております。

「2. 効能・効果」は、細菌性肺炎における豚の解熱ということになっております。

「3. 用法・用量」は、ここに記載のとおりです。

「4. 添加剤等」としては、20 行目に＜参考＞として書いてございますけれども、本製剤は新規の承認に係るものですので、一部企業の知的財産が開示されて不利益が生じないようにということで、ここの脚注にありますような規定に基づきまして、公開するときには評価書から削除ということになりますけれども、ここの＜参考＞に書いてあるものが含まれております。

「5. 開発の経緯」といたしましては、ここに記載されているとおりで、以前に御説明をさせていただいておりますので簡単ということになりますけれども、特に集団発生時に投薬が容易であるということで、このアセトアミノフェンの飼料あるいは飲水の添加で使用されるものが開発されたということがございます。

この製剤に関しては、EU では承認されております。日本では今回承認申請があったというものでございます。

4 ページで「II. 安全性に係る知見の概要」でございます。

まず「1. ヒトに対する安全性」ということで、これは EMEA のアセトアミノフェンの成分の評価書にも書いてあるものがまず触れられておりまして、15 行目から添加剤について記載をしております。これらの流動化剤あるいは賦形剤というものは過去に動物用医薬品の添加剤として評価済みのもので、界面活性剤及び着色剤については日本で指定添加物として使用されているものということで、JECFA で ADI は設定されているというものでございます。こういったものの物質の使用状況、それから、評価、あるいはこの製剤の投与量を考慮しますと、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないという結論をしております。

それから、残留試験が幾つかされております。

5 ページに結果が出ておりますけれども、2 日目には定量限界の 0.01 µg/g 以下に消失するという結果が得られております。

「3. 豚に対する安全性」ということで、5 ページの 18 行目から書いてございます。

常用量の 15 mg/kg 体重、それから、3 倍の 45 mg/kg 体重の投与試験が行われておりますけれども、検査された項目について特段の変化がなかったというような結論がされております。

また、6 ページの 3 行目からでは月齢別にどうかということが調べられておりますけれども、ここで先ほどお話に出ましたグルタチオンペルオキシダーゼ活性に月齢による差が認められないということで、月齢が異なっても豚に対しての安全性は問題ないであろうというふうな考察をこの申請者でしております。

また、臨床試験に関しては 6 ページの 14 行目からありますけれども、この表 1 のような構成で行われておりますが、いずれも異常は認められなかったという結果が得られております。

それらをまとめますと、7 ページの「III. 食品健康影響評価」ということで、この製剤としての食品健康影響評価になります。

まず、EU で EMEA においては 0.05 mg/kg 体重/日という ADI が設定されているということに触れております。それで今回、先ほど御審議いただいた結論の ADI として 0.03 mg/kg 体重/日というものをこの 7 行目の「○○○」に入れさせていただきますと、別添として先ほどの評価書を引用する形を取っております。

9 行目からですけれども、本製剤に使用されている添加剤についても、先ほどのように健康影響は無視できると考えられるとしております。

豚に対する安全性試験も先ほど御説明したとおりということでありまして、残留試験についても

2 日後には定量限界未満になるということで、これらの知見から考えますと「本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる」ということで、製剤としての結論としております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

アレンジャーについて御説明がりましたが、アセトアミノフェンについては ADI が 0.03 mg/kg 体重/日と設定されておりまして、製剤に含まれている流動化剤、賦形剤、更には界面活性剤については食品安全委員会でも評価されておりまして、界面活性剤については JECFA でも評価されているということで、本製剤の投与量を考慮しますと、ヒトの健康に影響を与えるようなものではないということでございます。

ここまでの御説明につきまして、何か質問・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。

それでは、まとめさせていただきたいと思います。

動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、アセトアミノフェンを有効成分とする豚の経口投与剤（アレンジャー10、アレンジャー30）に係る食品健康影響評価については、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ものと考えられるということで、資料 3 をもとにいたしまして報告書をまとめたいと思います。事務局におかれましては、作業をよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、この資料 3 につきましては、先ほど決めていただいた ADI を記入した上で委員会に報告をして、意見・情報の募集手続に入りたいと思います。意見募集で寄せられた意見に関しましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきまして、必要に応じてまた改めて、この専門調査会にお諮りすることとしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 そのほか、事務局、何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませませんが、今回、今年最後の専門調査会ということで、今年一年、本当にありがとうございました。お世話になりました。

また来年の、もう既に決定をさせていただいていますけれども、1 月 27 日に来年の第 1 回の専門調査会が予定されていますので、また出欠確認等をさせていただくこととなりますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 どうぞ。

○中村専門委員 議事録に入れるなどそういう話ではないのですが、今、気がついたのですが、委員名簿に三森先生と寺本先生に◎と○がいつもはある話ですけれども。

○関谷課長補佐 申し訳ございません。本来ですと、三森先生に◎、寺本先生に○ということになりますので、ホームページに上げるときに修正させていただきたいと思います。

○三森座長 そのほか、特に今回の審議以外のことでお気づきの点か、何か御発言がございましたら伺いたいと思いますが、ございませんでしょうか。

それでは、以上をもちまして閉会とさせていただきたいと思います。来年もどうぞよろしく願います。

どうもありがとうございました。

(了)