

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 175 回) 議事録

1. 日時 平成 27 年 1 月 15 日 (木) 14:00～16:42

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品 (クロサンテル、フルアズロン) 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)

青木専門委員、青山専門委員、小川専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、
松尾専門委員、宮田専門委員、山手専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員長、三森委員、山添委員

(事務局)

東條事務局次長、山本評価第二課長、高崎評価調整官、
関口課長補佐、福永評価専門官、中村係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (平成 27 年 1 月 14 日現在)

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書「クロサンテル」

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書「フルアズロン」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第175回「動物用医薬品専門調査会」を開催したいと思います。

本日は石川さと子専門委員、石川整専門委員、川治専門委員、須永専門委員、辻専門委員、舞田専門委員、山崎専門委員、吉田和生専門委員、吉田敏則専門委員、渡邊専門委員の10名の方が御欠席でございます。8名の専門委員で審議を進めていきたいと思います。

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175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、ご覧いただきたいと思います。

それでは、議題に入ります前に事務局より議事、資料等の確認をよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 事務局でございます。 本日の議事でございますが、動物用医薬品2品目に係る食品健康影響評価及びその他となっております。

次に資料の確認をお願いいたします。

資料といたしまして、本日の議事次第、委員名簿、座席表をお配りしております。

資料といたしましては資料1ということで、昨日現在のリスク管理機関からの意見聴取の要請の状況と審議の状況についてまとめたものでございます。

資料2につきましては、クロサントールの評価書案となっております。

資料3は、フルアズロンの評価書案でございます。

参考資料として、クロサントール及びフルアズロンの海外評価書等をまとめた紙ファイルをお一人に一つずつ、発がん性試験におけるNOEL等の設定について海外評価書等をまとめたファイルをお一人に一つずつお配りしております。

また、机上配布資料1でございますが、「発がん性試験におけるNOAEL等の設定について」という資料でございます。

机上配布資料2-1でございますが、農林水産省からの評価要請の文書でございます。

机上配布資料2-2については、2-1の参考資料でございます。

資料の不足等ございませんでしょうか。

○山手座長 資料は大丈夫でしょうか。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告をよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、御報告します。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○山手座長 御提出いただきました確認書について、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、議題1に入らせていただきます。動物用医薬品クロサントールに係る食品健康影響評価です。事務局から御説明よろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、資料2及び机上配布資料1をお手元に御用意をお願いいたします。

資料2の3ページの1行目に審議の経緯がございますが、クロサントールにつきましてはいわゆるポジティブリスト制度導入に際しまして、残留基準値が設定されているものでございます。2013年8月の第155回動物用医薬品専門調査会で御審議いただき、その際に発がん性試験に

NOAEL等の設定を行うかどうかを整理するよう御指示をいただいております。

まずは、机上配布資料1により、発がん性試験におけるNOAEL等の設定について御検討いただき、その後、クロサントールについて御説明させていただければと思います。

机上配布資料1をお願いいたします。

まず1ページの5～13行目でございますが、この考え方の取り扱いについて記載させていただいております。今後、動物用医薬品の評価においてこの取り扱いを参考にしていくことを記載させていただいているほか、この判断につきましては固定的に行うものではなくて、試験データ等を詳細に検証し、その物性等については柔軟になされるべきということとさせていただいております。

15行目から「はじめに」とございしますが、発がん性試験におけるNOAEL等の設定についてですが、これまでの動物用医薬品専門調査会では、発がん性試験の目的が発がん性の有無を検討するものということで、NOAEL等の設定を行っておりません。一方で、19行目からありますが、JECFAやEMAの評価書、それから、食品安全委員会の他の専門調査会では、発がん性試験でもNOAEL等の設定を行っているところがあるということで、今般取りまとめさせていただいて、検討をお願いすることといたしました。

「検討のための資料の範囲」ということで、25行目からございしますが、これは『新版トキシコロジー』という成書をもとに発がん性試験、反復毒性試験の目的、観察及び検査項目をまとめております。

表1の目的にありますが発がん性試験については発がん性、反復毒性試験については無毒性量を求めることを目的に行われていることを記載しております。

2ページの2行目から、OECDのガイドラインに基づいて記載させていただいております。2009年のOECDテストガイドラインのがん原性試験、慢性毒性試験の目的を表2にお示ししております。表の真ん中あたりにありますが、がん原性試験でもNOAEL又はBMD確立のための開始点の決定ということで、慢性毒性試験と同じように、NOAEL等の設定も目的の一つに含まれているという状況でございます。

13行目から「各国評価機関における状況」ということでまとめております。

①としてJECFAでございます。JECFAの評価書ですと長期投与試験はLong-term studiesという項目で大きくまとめられておりまして、慢性毒性試験、発がん性試験の区分けを明確に行っておりません。そのため過去20年間のJECFAの評価書をもとに腫瘍性病変をエンドポイントにしてNOAEL等の設定を行っているかということを確認させていただいた結果、表3のとおりということでございます。

腫瘍性病変をエンドポイントとしているかということで、発がん性試験にNOAELを置いているかどうかではみておりませんので、こちらは参考にさせていただいております。

3ページの7行目からがEMAの状況でございます。EMAですが、当初JECFAと同じく、エンドポイントについてまとめておりましたが、EMAの評価書の場合は発がん性試験を分けて記載しておりまして、発がん性試験にNOELを設定しているかどうかの確認ができますので、再度

まとめなおしをさせていただいております。

結果が4ページの表4のとおりになりますが、NOELを設定しているという物質、それから、していないという物質、それぞれほぼ同数という結果でございました。

4ページの10行目から食品安全委員会の専門調査会での取り扱いです。農薬専門調査会では既にリレー品目で御存じかと思いますが、発がん性試験においてNOAEL等の設定を行っている状況でございます。

14行目からありますが、添加物専門調査会では「添加物に関する食品健康影響評価指針」というのがございまして、こちらの発がん性試験については用量設定の公比について適切なNOAELが求められるものにするとしており、発がん性試験におけるNOAEL等の設定は行わないという記載はございませんでした。実際に担当者に確認させていただいたところ、実際にNOAELを設定しているものはないが、設定できるものがあれば設定することを念頭に置いているというように聞いています。

5ページの6行目からですが、こちらは化学物質・汚染物質専門調査会です。TDIに関する算出を行っているところですが、13行目にありますが、発がん性に関するNOAELは得ることができる場合ということで、発がん性に関してもNOAEL等を設定するということを行っております。

本専門調査会の考え方ということで16行目に記載させていただいております。「発がん性試験におけるNOAEL等の設定の考え方（案）」としておりますが、反復投与毒性試験の目的は、反復投与をした場合にNOAEL等を求めることがあるということです。発がん性も同じように反復投与を行っているということで、同じように毒性所見を得ることはできると考えられます。こういったことから発がん性試験におけるNOAEL等の設定は、報告される試験の内容等から個別に判断して設定するというを記載させていただいております。

28行目から御検討いただきたい事項でございますが、特に①の発がん性試験についてNOAEL等を設定できるか。発がん性試験にNOAEL等の設定ができるかどうかについて御確認をお願いいたします。

以上でございます。

○山手座長　ありがとうございます。

それでは、クロサンテルの評価ですが、本専門調査会で既に審議を進めていまして、その中で発がん性試験をどう取扱うかということで、特にNOELの設定をどのように考えるかということをおき、事務局から提案していただいております。机上配布資料1に沿って説明していただきましたが、OECDではこういう発がん性試験のNOAELを設定しているということ。また、それ以外の海外の審査機関においても設定されたものがあるということです。

机上配布資料1の5ページになりますが、本専門調査会においてどのような考えにするかということになると思いますが、事務局よりという28行目のところになりますが、発がん性試験におけるNOAEL等の設定。これをどのような扱いにしましょうかということです。御意見をいただきたいと思います。

小川先生、御意見があればお願いします。

○小川専門委員 発がん性試験でもNOAELを決められる方向にあればそういうものは使ってもよいかなと思うのですが、やはりケース・バイ・ケースということが大きいのではないかと考えています。それは評価に使用可能なデータがどれぐらいあるのかということにもよると思いますし、2年間の試験で例えばかなり腫瘍が出てくるような状況ですと、ほかの一般毒性の項目もかなり引っ張られてしまうこともあって、一般毒性が評価としてつかえるのかということもあると思います。ほとんど何も出ていない場合であれば、比較的使いやすいかもしれないのですが、反対に腫瘍しかみていないのか、一般的毒性の項目がどれぐらい評価されているのかということも含めて、ある程度評価として使えるものは使いたいが、それは内容によってケース・バイ・ケースなのかなと思っています。

また、少なくともJECFAで腫瘍性病変として評価に使ったものに関しては、腫瘍性病変と言っても β_2 アドレナリンレセプターに対する拮抗薬の子宮平滑筋に対する増殖刺激による腫瘍など、機序が明らかになっているものは評価に用いたということのようですが、こういった腫瘍が発現してきたのか、非腫瘍性病変もみた上で使えるものがあるかどうかというのを検討して、使える場合は使うけれども、情報として使えない場合はやむを得ないのかなと思っています。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

大体問題となる点を今、出していただいたと思いますけれども、ケース・バイ・ケースに考えるべきだということと、製剤に対する作用機序、特にホルモンのようなものに関しては比較的使いやすいのではないかと御意見も含まれていたと思います。そういう意味では6ページの一番上のあたり、三森先生から御意見を書いていたと思いますが、aのところは今、小川先生が言われたようなことをまとめられたような御意見になるかと思いますが、ほかの先生で何か御意見がありましたらお願いしたいと思います。

私も毒性病理を評価させていただいておりますが、小川先生が言われたような方向で基本的には設定に用いるが、個別にそれは判断するという5ページのところにあります22～25行ですが、事務局が書かれたような記載にしておいて、ケース・バイ・ケースで判断するという方向でよいのかなと思いますが、三森先生、何か御意見いただければ助かります。お願いします。

○三森委員 このような形でNOAELを出していかざるを得ないと思うのです。新しく作られたOECDのガイドラインでは用量設定がしてあります。3用量以上で実施するということで、NOAELが求められるような形のガイドラインになっているわけですが、従来の農水省などのガイドラインに合わせると発がん性をみるだけでよいということで、高用量2群のみです。公比が2分の1ぐらいで非常に公比が狭いところで実施したような発がん性試験です。そのような場合にはケース・バイ・ケースでやっていかざるを得ないと思いますので、個別のデータに準拠しながら評価していくことになると思います。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほかの委員の先生方から御意見をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○青山専門委員 三森先生が四角の中で書いてくださったことについて、全く私も同意できますので、万が一、遺伝毒性があった場合は、NOAELは単にno observed adverse effect levelでたかだか50匹では検出されなかったというだけなのだけれども、確かにこの試験では高用量がありましたということと、しかし、遺伝毒性物質なので閾値はとれませんということを前提にADIは設定しないという基本をはっきりさせていただければ、あとはケース・バイ・ケースで全く問題ないと考えます。

○山手座長 確かに遺伝毒性との絡みというのは非常に重要だと思いますが、このあたりに関して能美先生、何か御意見ありましたらお願いします。

○能美専門委員 こちらに三森先生書かれているような形で、遺伝毒性発がん物質の場合には閾値がとれませんというのは従来どおりだと思います。実際には何を指して、特に発がんの標的臓器で遺伝毒性が発揮されているかということを見るのはなかなか難しいというところで、それは今回の課題とは少し違う問題ですが、また別個に議論していけばと思います。

一つ質問ですが、こちらにあるような発がん性試験を用いてNOAELをとらねばならないという場合は結構多いものなののでしょうか。慢性毒性試験の結果はないけれども、発がん性試験の結果だけがありますというのはかなりの頻度であるものなのか。それとも、かなり例外的なものなのか。その点はいかがでしょう。

○山手座長 事務局いかがでしょう。この議論はとりあえずはクロサンテルのところに引っかかってきますので、その例が一番端的でわかりやすいかなと思いますが、事務局からありましたらお願いいたします。

○山本評価第二課長 基本的にはそうそうあるという話ではないと思いますが、今まで一律に採用できないと排除していたような扱いになっていたので、必要に応じて使えるようにしておいてあげようということなので、頻繁に起こる話ではないと思っています。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか何か専門委員の先生方から御意見ありましたらお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。ないようでしたら、本調査会ではこの机上配布資料1の文言を整理していただいて、案が取れて5ページの16行の3にある考え方に沿って今後進めることになると思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、事務局、クロサンテルの御説明をよろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 資料2、クロサンテルの評価書案につきまして、前回御指示のあった発がん性試験のほかにも修正点がございますので、そちらについて御説明させていただきます。

17ページ16行目から「3. 遺伝毒性試験」がございまして。こちらの試験の結果につきましては表13、表14にお示ししております、内容につきましても提出された遺伝毒性試験、細胞毒性試験以外全部陰性という結果になっております。

こちらの試験でございまして、16行目からの事務局へのボックスがございまして、第155回

での審議におきまして、クロサンテルの構造からみたDNAの反応性について記載することとなっております。理由としましては、*in vivo*の試験で小核試験という通常の遺伝毒性試験がないということがありまして、補足的にもこのDNAに反応するかどうか、こういったところを補足すべきという御指示がございました。このため、石川さんと子専門委員と御相談させていただきまして、コメントとともに修文をいただいております。

まずコメントでございしますが、ボックスにあります、「クロサンテルの構造と反応性に関する資料はほとんどありませんが、部分構造を有機化学全般からみれば、上記のことは言えるかと思います。すなわちクロサンテルの部分構造であるサリチルアニリド誘導体、ハロゲン化ベンゼン、フェノールなどには直接DNAと反応できるような求電子的な部分はないように思われます」ということで、修文としましては12行目の後半になりますが、クロサンテルの部分構造が直接DNAに反応すると考えにくいという形でいただいております。

したがいまして、クロサンテルの遺伝毒性につきましては提出された11行目からになります。*in vitro*、*in vivo*においては乳類に対する染色体異常誘発性を評価する試験が実施されていないですが、提出された遺伝毒性の結果、それから、クロサンテルの構造がDNAに反応しにくいということ、こういったことから生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられたとさせていただきます。

次に追記した部分としましては、19ページをお願いいたします。19ページ14行目からラットを用いた13週間の亜急性毒性試験で、こちらの試験につきましては眼科検査について追記するよう吉田敏則先生から前回、御指示がございました。後半に出てきますラットの24か月間発がん性試験で視神経の空胞化という所見が得られているので、眼科検査を行っているのであれば、そちらについて追加するように御指示をいただきまして、19ページ26行目にありますとおり、細隙灯顕微鏡検査では異常はなかった旨を記載させていただいております。

21ページ32行目からは、マウスを用いた18か月間の発がん性試験でございします。こちらの試験でございしますが、生存率、一般状態、行動等に異常はみられなかったとのことでございします。

7行目の後半にありますように、発がん性は認められなかったとしております。NOAEL等の設定につきまして、先ほど机上配布資料1で御検討いただきましたので、案としましてこの試験のNOAELを最高用量の80 mg/kg体重/日と設定しておりますので、御確認いただきますようお願いいたします。

また、文言ですが、3行目の肉眼的病理検査を剖検と修正することについては、9行目からの【事務局より】ボックスでお伺いさせていただいております、お二人の先生から御確認をいただいております。

11行目からがラットの24か月間発がん性試験でございします。こちらの所見でございしますが、23ページの表19にまとめております。100 ppm以上の雄で精巣上体に精子肉芽腫がみられております。400 ppmの雌雄でそれぞれ視神経の空胞化がみられております。

23ページの6行目でございしますが、この試験につきましてJECFAはNOELを設定しております。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会としては、NOAELの設定ということで7行目後半から記載しておりまして、雄で25 ppm、雌で100 ppmとしてございます。こちらの設定について御確認いただきますよう、お願いします。また、発がん性は認められないと判断されております。

24ページの【事務局より】ボックスで、先ほどの発がん性試験のNOAELを設定するか否かについて確認するようということについて記載させていただいております。こちらにつきまして、山手先生からは「設定する方向でよいと思いますが、当日議論したいと思います」というコメント。小川先生からは、「この試験の資料に非腫瘍性病変の広範な報告がなされていないということが書かれており、それが気になるけれども、13週間試験で所見のみられた肝臓も一通り観察されていると考えます」というコメントをいただいております。

まず遺伝毒性と発がん性について御審議いただきますよう、お願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、クロサントールの審議に入りたいと思います。今、御説明がありましたように、17ページの遺伝毒性試験に関しまして、石川さと子先生で御検討いただいたここに修文を記載させていただいております。部分構造全般からみればということになると思うのですが、直接DNAに反応するとは考えにくいということで遺伝毒性は示さないと考えられたという記述になっています。ここに関しまして能美先生から御意見をいただければ、よろしく願いいたします。

○能美専門委員 18ページに石川先生が修文されているとおりで結構だと思います。表13、表14に*in vitro*と*in vivo*の試験が記載されていまして、*in vitro*で陽性というものが出ておりますが、これは細胞毒性試験で染色体異常をみているわけではないということで、この評価書にあるように*in vitro*、*in vivo*ともに染色体異常はみていないというものです。ただ、構造からみて、陰性の結果からみてDNAと反応するような遺伝毒性を示すものではないだろうというのは適切な推論だと思います。

一つ質問といいますか、先ほどの発がん性試験からNOAELをとってということで、遺伝毒性に関しますと必ずしも発がん性を示唆するような結果にはなっていないのでありますが、なぜ慢性毒性試験ではなくて発がん性試験が実施されたのかというのは、何かそういう経過というのはあるものなのでしょうか。一般的に考えますと遺伝毒性物質ではないなということで、慢性毒性試験なりを実施して、発がん性試験を行わなかったというところかなと思うわけですが、逆にになっているというのは何か経過があってそのようになっているのか、もしお答えといましようか、おわかりになれば教えていただければと思います。

○山手座長 事務局、何かございますか。

○福永評価専門官 クロサントールの評価につきましては評価書評価でございまして、どういう資料がもともと提出されたのかというのは把握できない部分がございます。ただ、JECFAの評価書、EMAの評価書もそうですが、全て今回は慢性毒性試験が出ておりません。なので、もしかすると何か確認するためのパッケージとして示されているものがそのようになっていたということかもしれないです。

○山手座長 三森先生、お願いします。

○三森委員 私から答えてよいかわかりませんが、アメリカのFDAにレッドブックというものがあります。これは食品添加物や動物用医薬品のADI設定のためのリスク評価法なのですが、そのデータパッケージの中には遺伝毒性試験が陽性であれ陰性であれ、とにかく長期毒性ということで発がん性試験まで実施しなさいと指示されています。それに従って申請者はデータを提出してきているので、クロサントールの場合のように遺伝毒性試験が陰性でも発がん性試験を実施されています。過去にはそのようなものが多かったと思います。

○能美専門委員 レッドブックによる場合には、必ずしも慢性毒性試験は要りませんということですか。

○三森委員 慢性毒性試験も要求されていました。ただ、この場合にはなかったということで。ヒト用で使われていて、ほとんどは短期間しか使わないようなものに関しては、慢性毒性試験は実施しなくてよいということが医薬品ではあるものですから、そのようなものでは実施しません。したがって、それなりの評価をせざるを得ないというものの中にはあったと思います。特に抗生物質は多いのではないかと思います。発がん性試験も実施されていないし、慢性毒性試験も実施されていないというものがありました。医薬品としてヒトで使用されているものに対しては慢性毒性発がん性試験を要求することはできないというのもあったと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性試験に関しまして、そのほかの先生方から何か御意見がありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。ないようでしたら19ページで御説明がありました急性毒性試験、このあたりは追記されたということと、修文があるということで問題ないかと思います。

21ページの29行、慢性毒性/発がん性試験に入りたいと思います。ここに関しまして22ページの上6～7行のところにNOAEL、これは最高用量になりますが、NOAELを設定することになります。ここに関しまして御意見等ありましたらお願いします。よろしいでしょうか。何も出ていないということなのですが。

ないようでしたら22ページの11行（2）のラットの発がん性試験に入りたいと思います。ここに関しましては修文等をいただいているところです。これは適切に修文いただいていると思います。

23ページになりますが、それに基づいて7～8行のあたり、ここで精巣上体の精子肉芽腫あるいは400 ppmの雌の視神経の空胞化、ここに基づいてNOAELを示す。それぞれ25 ppm、100 ppmと設定したという文章になっています。この文章を含めまして表19も示されておりますが、何か御意見がありましたらお願いしたいと思います。

審議に入ります前に、小川先生から24ページの1行のコメントをいただきたいのですが。

○小川専門委員 評価書評価なので何とも言えないところではあるのですが、わざわざ「あまりしっかりみていませんよ」と書いてある意義がわからないと思ったのですが、一通りの所見は全体にみてあるような評価書であろうと考えました。眼のほうなどもきちんとみてあるとい

うところからすれば、ある程度の妥当性を持って、この試験は細かいところまでみてあるとみてもよいのではないかと思いましたが、わざわざそうやって書いてあるのが若干気になるなと思ったところではあります。

○山手座長　ありがとうございます。

組織としては評価できる所見は載っているのかなと思いますが、確かにこういう記述をなぜ載せたのかというのが気にはなりますが、これについては気にはなるけれども、この専門調査会でNOAELを設定する方向でいきましょうということには同意していただけるという御意見だと思います。

この点も小川先生の御意見も含めて、先ほど言いましたが、もう一度23ページのNOAELの設定に関しましてこれでよいかどうか、御意見をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。特段ないようでしたら、ラットの24か月発がん性試験でNOAELを設定する、記載されている形で設定するということで進めていきたいと思います。ありがとうございます。

続きまして、生殖発生毒性試験の説明をよろしく願いいたします。

○福永評価専門官　それでは、24ページの3行目からが生殖発生毒性試験でございます。前回説明しているのですが、時間があいておりますので再度簡単に御説明させていただきます。

4行目からがラットを用いた3世代繁殖試験でございます。この試験でございますが、各用量、月1回投与して行っているというものでございます。

10行目ですが、青山先生から修正をいただいております。

所見でございますが、13行目後半からありますように、最高投与量の40 mg/kg体重/月で同腹児数の減少、妊娠率の低下傾向がみられております。

21行目に兎動物への影響ですが、同じく最高投与量で着床数のわずかな減少がみられたということですが、胚毒性は認められなかったということです。そのほか亜急性毒性試験、発がん性試験でみられた精子肉芽腫が報告されております。この試験について、JECFAは6行目からありますとおり、妊娠率の低下、着床数の減少がみられたということ。それから、精子肉芽腫もみられたということを記載しております。

25ページの9行目から【事務局より】とありますが、この試験の著者は、NOELは2.5 mg/kg体重/月だと述べているのですが、投与が月1回ということで、NOAELの設定ができるかどうか、あるいは参考資料としたほうがよいか、事務局からお伺いしております。

渡邊専門委員からは、「投与時期と交配の時期の関連がよくわからないので、参考データでよいと思います」というコメントをいただいております。青山先生からは、「月1回の頻度しか実施されていないので、ADIの根拠とするには不十分なので参考データでよい」といただいております。ただ、「精子肉芽腫が形成される。こういったことから雌でみられた妊娠率の低下、着床数の減少、雌の体重増加量の低下、こういったものの変化は精子肉芽腫の形成に起因する雄の妊性低下によるものと推測すべき」というコメントをいただいております。

したがって24ページの4行目、表題のところに参考資料とつけさせていただき、4の脚注

には、投与時期と交配時期の関連が不明という形で記載させていただいております。したがって、この記載ぶりでよいかわかり確認をいただけますよう、お願いいたします。

25ページ11行目からがラットを用いた二本目の試験でございます。こちら混餌投与で実施されておりまして、投与した雄と非投与の雌あるいは逆に非投与の雄と投与した雌という形で交配を行って試験をしております。

16行目にございますが、雄に投与して、その雄と交配した非投与の雌で体重増加量の低下、妊娠率の低下、児動物に関連したこととしては着床数、同腹児数の減少がみられたということでございます。奇形はなかったということでございます。

22行目からであります、JECFAは400 ppmを投与した雄と交配した非投与の雌で妊娠率の減少がみられたと報告しております。

動物用医薬品専門調査会の評価でございますが、最高投与量の雄と交配した非投与の雌で妊娠率の低下といったものがみられたことから、雄の生殖能に対するNOAELを100 ppm、雌の生殖能に対するNOAELは最高用量の400 ppmとさせていただいております。

26ページの【事務局より】ボックスで、こちらの体重増加量の減少等は非投与の雌でみられているということで、これは投与の影響と考えてよいのか、お伺いをさせていただいております。渡邊先生からは、「妊娠動物の体重減少によって妊娠や胚への影響は考えられますが、投与した雄の影響だとは考えにくい」というようにコメントをいただいております。

青山先生からは、「これは先ほどの3世代繁殖試験でみられた雄の精子肉芽腫の影響を確認するためにみた試験である」ということでコメントをいただいております。したがって、投与の影響と考えてよいのではないかというコメントでございます。

もう一つ、【事務局より】でお伺いさせていただいておりますが、この試験では体重当たりの投与量が記載されておりません。したがって、換算値をどうするかをお伺いさせていただきましたところ、渡邊先生は「原文のままという形で摂取量の詳細は不明と追記してはいかがでしょうか」というコメント、青山先生からは、「ほかの試験で換算値があるので、それを参考にしてよいのではないか」というコメントをいただいております。

26ページ2行目からは家畜、牛、羊を用いた生殖毒性試験でございます。こちら家畜を用いた試験ということで参考資料とさせていただいております。また、1回当たりだと思われる投与量については、1日当たりの投与量が不明ということで原文のまま記載したということを脚注に記載させていただいております。それぞれ牛、羊を用いて実施しておりますが、精液は正常。羊では精巣上体を確認しまして、正常の構造だったということが報告されております。

13行目からは羊の雌を用いた試験でございますが、こちらにつきましても家畜を用いているということで参考資料とさせていただいております。卵巣等への影響等はなかったということが報告されております。

27ページ（5）の試験でございますが、ラットの周産期、授乳期の投与試験です。こちらにつきましても投与の影響が認められないということで、NOAELを最高用量の400 ppmで設定しております。

(6)、(7)の発生毒性試験。ラットを用いたもの、それから、28行目からウサギを用いたものがそれぞれ実施されております。

ラットを用いた試験ですと、投与の影響はないということでございます。19行目からありますが、JECFAはこの試験、それから、次のウサギを用いた発生毒性試験、この試験を合わせてまとめておりまして、催奇形性作用、毒性影響はなかったということを述べているほか、それぞれの妊娠時期において記載をしているところでございます。

24行目から本専門調査会のNOAELの設定でございますが、影響がみられなかったということで、このラットの試験につきましては最高投与量である400 ppmをNOAELとし、催奇形性は認められないとしております。

28行目からのウサギの試験でございますが、胎児に若干肋骨分岐が対照群を含めて報告されております。ただ、母動物等への影響はないという状況でございます。

39行目からは、先ほどの19行目と同じようにJECFAの結果を記載しております。

28ページの2行目から、本専門調査会の結論でございますが、母動物、胎児に投与による影響はないということで、NOAELを最高投与量である40 mg/kg体重/日、催奇形性は認められなかったとしてございます。

28ページ6行目からのその他の知見ですが、当初1.の(7)に記載しておりましたが、こちらに移動しております。サリチルアニリドの作用機序ということで、クロサンテルの肝蛭に対する影響、それから、ラットに対する影響等が記載されております。クロサンテルは電子伝達系に関連したリン酸化の脱共役をもたらす水素イオノフォアと言われております。

10行目にありますが、クロサンテルを肝蛭に作用させますと、ほとんどがミトコンドリアに影響するとのこと。14行目から*in vitro*の試験でございますが、ラットの肝臓のミトコンドリアにもクロサンテルは電子伝達系のリン酸化を阻害することが報告されているほか、17行目は*in vivo*ですが、ラットの肝臓のミトコンドリアには影響を与えず、肝蛭のミトコンドリアにはリン酸化を阻害するということが報告されており、20行目からそのまとめが記載されております。

24行目からはヒトにおける知見ということで、三つの試験内容が報告されております。肝蛭の患者に経口投与あるいは皮下投与、一つ投与経路が不明なものがございまして、投与してその副作用等が報告されております。経口投与では特段大きな影響は報告されてございません。皮下投与では神経過敏や興奮等がみられたということ。あるいは投与経路不明の試験でございまして、その試験では29ページの1行目にありますとおり眠気、視力障害等の副作用があったということでございます。

30ページからが食品健康影響評価でございます。国際機関等における評価では、(1)、(2)ということでJECFA、EMAにおける評価を記載しております。いずれもラットにおけるNOEL 2.5 mg/kg体重/日に安全係数100を用いて、ADIを0.03 mg/kg体重/日と設定しております。

15行目にございますが、日本における評価でございまして、本剤については、過去厚生省で評価されております。こちらではWistarラットを用いた24か月間の発がん性試験のNOELに安

全係数100を用いて、ADIを25 µg/kg体重/日、0.025 mg/kg体重/日を設定してございます。

本専門調査会の案としましては、23行目からでございます。まず24～27行目でございますが、遺伝毒性発がん性についてまとめておりまして、クロサンテルは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられるので、ADIを設定することは可能であるとしております。

28行目からありますが、各種毒性試験において最も低い用量で認められた影響が、ラットを用いた13週間亜急性毒性試験における血糖値の軽度の上昇、精巣上体の精子肉芽腫の頻度増加、24か月間発がん性試験及び精巣上体の精子肉芽腫の発生頻度増加、イヌを用いた3か月間亜急性毒性試験のT.Bilの上昇ということで、いずれもNOAELは2.5 mg/kg体重/日でございます。クロサンテルのADIの設定につきましては、NOAEL 2.5 mg/kg体重/日に安全係数100を用いて0.025 mg/kg体重/日と記させていただいておりますが、御審議のほどよろしく願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、24ページの生殖発生毒性試験のところですね。まず3世代繁殖試験ということで実施されています。これに関しては青山先生、渡邊先生から御意見、コメント等をいただいておりますが、月1回という投与であり、精子肉芽腫の形成というのは評価できるが、試験としては参考データ扱いがよいのではないかという御意見だと思います。青山先生、何か追加のコメントをいただければ。

○青山専門委員 ということで、薬として使うときにそれぐらいの頻度だから月に1回とうことかなと思ったのですが、ADI設定には毎日摂取しても云々という観点から、使わないほうがよいというのが結論です。

私がコメントを出した後、追加コメントで渡邊先生がくださった部分が25ページの上から2行目で、精子肉芽腫が親動物か子動物がわからないではないかというコメントだったのですが、精子のない個体に精子肉芽腫はできませんので親動物と考えて差し支えないと思っております。

○山手座長 わかりました。では(1)の3世代繁殖試験に関しては参考資料扱いとすること。それから、25ページの2行目のところ、渡邊先生からいただいている括弧のところは削除ということですね。こういうことで進めたいと思います。よろしく願いいたします。

続きまして25ページ(2)ラットの生殖毒性試験ですが、これに関しましては対照群の扱いをどう理解するかということですが、渡邊先生からは影響等は考えにくいというコメントですが、青山先生からはあれですね。精子肉芽腫の影響をみたのではないかというコメントをいただいておりますが、追加のコメントがありましたらお願いいたします。

○青山専門委員 農薬専門調査会で議論されている化合物の中にも、こういった精子肉芽腫が出るようなものはございまして、実は私自身が担当した生殖試験で経験がございまして、それでいきますと、何らかの影響で精管のところで精子の通過障害が起こってしまって、そうすると行き場のなくなった精子が精管ですとか精巣上体にたまってしまって、それがいずれ肉芽になるということです。

そういう場合、例えば通常の生殖試験ですと、精巣ですとか精巣上体の精子数を数えるとい

うことをするのですが、精子の産生は正常で出ていかないだけですので、そういうところで影響がうまく評価できない場合は、射出精液をみたくなるわけです。ところが、ラットの射出精液を採取するということが技術的にできないものですから、そういう場合はこのように無処置の雌と交配して、それでそのときの妊娠率であるとか着床数であるとか産児数を指標にして、射出精液中の精子が恐らく数が減っているだろうということを調べる常套的な試験ですので、評価書原文にも目的を書いていないのですが、そう考えて間違いないと思います。

それでいきますと我々の経験のとおりで、投与した雄と交配した無処置の雌に妊性の低下とか着床数の減少がみられていて、化合物は雄にしか投与していないわけですから、雄への影響があったと評価してよいのではないかと思います。

○山手座長　ありがとうございます。

青山先生から適切なコメントをいただいたかと思います。そういうことがあったということで、これは後日、渡邊先生に御連絡いただけるのですね。

それでは、本専門調査会では青山先生の御意見に基づいて、25ページに記載されていますような形の記述で進めていきたいと思います。あと、単位も青山先生から御意見を記載していただいているのですが、ほかの試験とあわせてmg/kg体重/日で構わないということによいと思います。

そのほかの委員の先生方から御意見ありましたらお願いいたします。ないようでしたら、26ページの（３）、（４）、27ページの（５）、（６）、（７）あたりですが、このあたりは特段大きなコメント、御意見等はいただいていませんが、青山先生から何か追加のコメント、審議すべき等ありましたらお願いしたいと思います。

○青山専門委員　特にございません。

○山手座長　ありがとうございます。

そのほかの先生方から何か御提案あるでしょうか。ないようでしたら28ページの「8. その他の知見」ということになります。ここを審議していきたいと思いますが、一つはクロサントールの作用機序が記載されています。それとヒトにおける知見ということですが、8、9に关しまして何か御意見、コメント等ありましたらお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、30ページになりますが、食品健康影響評価、これに入ります前に過去に審議した点も含めて、何かさらに審議すべきことがあれば御提案いただきたいと思います。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、食品健康影響評価となります。JECFA、EMA、日本における評価が（１）、（２）、（３）と記載されております。そして2. 食品健康影響評価になりますが、本専門調査会においてはラットの13週間の亜急性毒性試験、24か月間発がん性試験、これは精巣上体の精子肉芽腫になります。そしてイヌを用いた3か月間亜急性毒性試験のT.Bilの上昇。これでNOAEL 2.5 mg/kg体重/日となります。これに安全係数100を適用して0.025 mg/kg体重/日が提案されておりますが、これに关しまして御意見がありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。ないようですので、それでしたらクロサントールのADI、今、言いました三つの試験に基づいて、NOAEL 2.5 mg/kg体重/日に安全係数100を適用して0.025 mg/kg体重/日と設定し

たいと思います。

それでは、クロサントールの審議をここで終わりたいと思います。幾つかの修文に関しましては座長預かりという形で対応していきたいと思います。事務局よりお願いいたします。

○福永評価専門官 わかりました。よろしくお願いいたします。

○山手座長 それでは、引き続き事務局から次の審議剤の説明をよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、資料3をお願いいたします。フルアズロンの評価書案でございます。3ページに審議の経緯がございますので、ご覧ください。

今回御審議いただくフルアズロンでございますが、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴いまして、暫定基準が設定された動物用医薬品の用途があるものでございます。こちらにございますとおり、2013年3月に厚生労働省から評価要請がございまして、今回御審議いただくものでございます。

5ページ、25行目から使用目的及び使用状況でございます。フルアズロンにつきましてはベンゾイルフェニル尿素系誘導体ということで、石川さと子先生から御修文いただいておりますが、キチンの形成阻害剤ということでございます。昆虫のキチン質の形成を特異的に阻害してダニの駆除をするものでございます。海外では牛のダニの駆除剤ということでポアオン剤が使用されておりますが、日本では動物用医薬品あるいはヒト用の医薬品としては承認されているものはないという状況でございます。

7ページ、こちらから安全性に係る知見の概要ということで取りまとめております。本評価書につきましてはJECFA及びEMAの評価書を参考にいたしました評価書評価ということで、本日御審議いただくものでございます。

6行目からございますとおり、こちらで使われている試薬でございますが、純度98%以上のテクニカルグレードのフルアズロンが毒性試験等で使われているということを記載しております。こちらのテクニカルグレードにつきましては、当初事務局では「工業用」という記載をさせていただいておりました。10行目からの青山先生からのコメントがございまして、テクニカルグレードのフルアズロンについては「フルアズロン原体」と表記されてはいかがでしょうか」という御提案をいただいております。これに基づきまして、テクニカルグレードが使われている場合につきまして、「フルアズロン原体」と統一して記載をさせていただきたいと思っております。そのほか、99.2%のものがこちらの試験として使用されております。

それでは、12行目から薬物動態試験でございます。まずラットの薬物動態試験でございますが、胃瘻チューブをラットに挿入しまして1週間投与した際の薬物動態試験でございます。こちらにつきましては次のページの表1に投与期間中あるいは最終投与後1週間の尿、糞中の放射活性の排泄率を表にしておりますが、糞中の排泄が主になっております。また、性差はみられなかったということでございます。また、フルアズロンにつきましては、脂肪に最も高く分布しているということでございます。

8ページ、4行目から吸収率について記載をしております。ラットでの胃瘻チューブを用いた試験での投与後14日間における体内吸収率については、少なくとも74%と考えられたというこ

とを記載しております。こちらの吸収率について御確認いただきますようお願いいたしますということで10行目にございますとおり、事務局から御相談をしておりました。それにつきまして宮田先生から、吸収率について「確認しました」というコメントをいただいております。

12行目からの牛の試験でございますが、最初にポアオン投与の試験でございます。ポアオン投与につきましても牛では基本的に20行目から結論がございますが、投与量の少なくとも60%が吸収されたということで、脂肪に高く分布いたしまして、主に排泄は糞中からということで、ラットの動態と同じような動きをするというものでございます。

20行目の記載につきまして松尾先生からコメントをいただいております。23行目に至る部分のコメントでございますが、9ページの7行目からのボックスでございます。8ページの22行目にございます「全身血流中に吸収された一部に関して明らかではなかった」という記載について、「何を書き添えたいか不明瞭に思います。何を一部と特定し、何を明らかでないのか明瞭ではないと思います。記載する必要がありますか」ということでございます。これにつきまして事務局から、原文をもとにしまして8ページの20～23行目にあるような形で修文をさせていただきます。

これにつきまして山崎先生から、「経皮あるいは経口のいずれの経緯が明らかでないと思います」ということで、「全身血流中に吸収された」という修文の案をいただいております。また、宮田先生からは全身血中に吸収された部分についても、「いずれかであるのかは明らかではなかった」という案をいただいておりますので、こちらの記載につきましてどのようにするかについて御審議いただければと思っております。

9ページの9行目から皮下投与の試験でございます。牛の皮下投与におきましても19行目からございますとおり、主要な排泄経路は糞中であるということと、脂肪に多く分布するということでございます。

10ページ、先ほどのラットの動態試験に基づく代謝の知見でございます。ラットの代謝経路につきましては11ページの図1ということで取りまとめておりますが、糞中と尿中の代謝物について記載をしております。糞中につきましては代謝物のCとAが同定されておりますが、主要な代謝物はフルアズロン未変化体だったということでございます。尿中ではCとAが含まれておりますが、フルアズロンは検出されなかったとなっております。

こちらの代謝の記載につきましては石川さと子先生、山崎先生から御修文をいただいておりますが、こちらの3行目からの下に点線を引いてある部分がございまして、こちらの訳について御確認をお願いしますということで、20行目からの事務局ボックスにあるとおり御相談をしたところでございます。これにつきまして宮田先生からは、「脂肪及び糞についてHPLC・MS並びにHPLC・NMRにより同定された」という御修文をいただいておりますが、本文中の2行目から5行目までの記載については石川さと子先生、山崎先生からもこのような修文案をいただいておりますので、こちらの修文の内容につきまして御審議いただければと思っております。

11ページ、牛の代謝試験でございます。7行目からポアオン投与、22行目から皮下投与について記載しておりますが、牛の場合についてはフルアズロン未変化体がメインで、ラットに比

べまして代謝されにくいという知見を記載しております。

12ページの22行目からが残留試験でございます。（1）の牛のポアオン投与の試験でございますが、表2に結果をまとめております。¹⁴Cで標識したものを単回ポアオン投与した試験でございます。こちらにつきましては脂肪で最も高い残留の濃度がみられているということでございまして、16週後におきましても組織から検出されております。

13ページの5行目から単回又は連続ポアオン投与した試験について記載をしております。結果については表3にまとめておりますが、連続投与したような場合においてもフルアズロンについては組織中に蓄積されないということ。あるいは組織中濃度については投与に伴い上昇したということを記載しております。16行目のボックスのところでございますが、表3において、原文のJECFAの表では“Fat (subcut)”という記載がしてあったというのがこちらは「脂肪（皮下）」と訳したことについて確認をお願いしておりました。山崎先生からは、確認しましたとのコメントをいただいております。

15ページ5行目から皮下投与の残留試験でございます。皮下投与におきましても脂肪で最も高い残留を示したということでございます。こちらの（2）の試験、9～10行目の記載でございますが、脂肪中濃度について、原文では“Fluazuron residue”とありますが、総残留濃度で測定しておりますので、こちらについて放射活性濃度の意味で、肝臓及び腎臓中の脂肪濃度と訳したことで御確認をお願いしますということを12行目のボックスに記載しております。こちらについて山崎先生から「確認しました」という回答をいただいております。

17行目から単回局所投与した試験でございます。こちら脂肪中濃度が高いということでございますが、26行目から放射標識された残留物の大部分については、もともと事務局案として「軟質な溶媒で抽出可能であった」という記載をしていたところでございます。この訳について16ページ一番上のボックスにあるとおり、原文の“mild”という記載についてどのように訳したらよろしいかという御相談をさせていただきました。

石川さと子先生からは、15ページの26行目にございますとおり、「抽出力の弱い溶媒としたらどうでしょうか」という御意見をいただいております。山崎先生からは、「通常あるいは普通のというような溶媒という形でいかがでしょうか」。宮田先生からは、「穏和な溶媒」という御意見をいただいております。これにつきましても内容について御審議いただければと思っております。

16ページの2行目から残留試験でございますが、妊娠牛と子牛を用いた試験でございます。妊娠牛にフルアズロンをポアオン投与いたしまして、生まれた子牛から皮下脂肪をバイオブシーで採取したという試験でございます。また、投与2～3年目に子牛が前年度受けたものと同じ投与間隔で投与したという試験で、その場合にも同じような配剤をしたというものでございます。こちらについて11行目にございますとおり、生後12週の子牛の脂肪中では初期残留物の最高値はそれぞれ4.2と6.8 µg/gということで、その後、3年後の牛に親と同じような投与をした場合の最高濃度1.6 µg/g、2.3 µg/gに比べて高い値になっております。

こちらにつきまして20行目からございますとおり、フルアズロンについては脂肪に残留する

ということで、乳汁を介して子牛へ移行して、最終的に血漿及び脂肪中の濃度は母牛より子牛が高くなるということを記載しております。

残留試験まで、以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、フルアズロンということで審議を進めていきたいと思います。

5ページ、御説明がありましたようにダニ駆除剤ということです。作用機序を含めて25行以下のところに少し紹介がされています。7ページから審議に入っていきたいと思います。

一つは工業用フルアズロン。これはフルアズロン原体という表現が適切ではないかという御意見だと思いますが、このほうがよいのかなと思います。

7ページ「1. 薬物動態試験」に入りますが、(1)のラット、続きまして8ページの牛のポアオン投与とあります。(1)のラットのところの薬物動態、代謝、分布、排泄は特段大きな御意見は来ていませんが、宮田先生から修文をいただいているということです。これで適切かなと思います。

8ページ(2)牛のポアオン投与ですが、これに関しましては9ページのところに事務局からということで、訳文を含めた問題点というか御意見があつて、これに対して各先生方から御意見をいただいて、その修文といいますか、それが8ページの20～24行に記載されています。事務局から提案されている修文になりますが、このあたり宮田先生、何か御意見がありましたらお願いしたいと思うのですが。

○宮田専門委員 これでよいと思います。

ただ、「一部」と訳してしまったので少しわかりにくくなったのだと思います。だから全身血中にある量ということでよいと思います。

○山手座長 松尾先生からもコメントをいただいておりますが、よろしくお願いします。

○松尾専門委員 コメントさせてもらいましたのは、上の文章でなめることによって中に入ってきた可能性がありますよということを言っているわけです。これだけで十分ではないか。後にわざわざ血中に入っているものがどこから来たかわからないというようなことは、別に書かなくてもよいのではないかと思ったので、省いてはいかがですかということ言わせてもらっただけです。

○山手座長 ありがとうございます。

8ページの先ほど事務局から先生方から出された文章に基づいて修文されていますが、この内容でよろしいでしょうか。

○松尾専門委員 はい。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、9ページの皮下投与。ここは特段コメント等は来ていません。

10ページのラットの代謝試験ということで、ここに関しましても3～4行のところの波線部、ここで訳文についての確認ということで宮田先生から御意見が来ていますが、そのほかの先生、石川さと子先生、山崎先生の御意見に基づいて事務局から修文がなされていますが、宮田先生、

この修文についていかがでしょうか。

○宮田専門委員 これで結構です。これは結構古い論文ですね。HPLC-MSなどが連結しているというのではなくて、別々にいろいろ測定したということだと思いますので、これでよいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか、この試験では山添先生からも修文いただいておりますが、これで適切かなと思いますが、次に進めたいと思います。

11ページの代謝試験、牛を用いてポアオン皮下とありますが、これについては特段御意見等いただいていませんが、何か審議すべきことがありましたらお願いいたします。

ないようでしたら12ページの残留試験に入りたいと思います。ここに関しまして13ページ、事務局のところですが、Fat、これはsubcutisだと思いますが、これを確認したということです。何か御意見がありましたらお願いいたします。

ないようでしたらずっと進んでいきまして15ページです。(2)牛の皮下投与の残留試験ですが、訳文に関して確認してくださいということで、山崎先生から確認しましたとコメントをいただいておりますが、これで問題ないと思いますが、宮田先生、これで問題ないですね。

○宮田専門委員 はい、結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

この試験のところ15ページの26行のところの表現ですか。mildをどう訳したらよいのかということですが、きょう石川さと子先生、山崎先生が欠席されていますが、その御意見を含めて宮田先生から何か適訳というか、適切な表現をいただきたいと思うのですが。

○宮田専門委員 具体的にこういうことを意味しているので、具体的に抽出力が弱いということで、これでよろしいと思います。

○山手座長 山添先生、お願いします。

○山添委員 宮田先生、それでよいのですか。mildって無極性という意味ではないのですか。

○宮田専門委員 私は抽出力がそんなに強くないという意味で使われているということで、私はそのような訳をつけたのです。

○山添委員 具体的な溶媒は記載されていないのですか。

○山手座長 何か議論すべき溶媒の名前でも載っていますか。

○関口課長補佐 JECFAの評価書なのですが、記載が具体的にされていません。

○山添委員 通常は極性の低い溶媒というときに代謝のときは使うことがあるので。

○山手座長 宮田先生、今のコメントに対して御意見がありましたらお願いします。

○宮田専門委員 表現としてはこちらのほうが理解できるかなと。そんなに強く抽出しなくても出てきたというようなニュアンスがこの訳だとわかるのかなと思いましたので、これでよいのかなと思いました。

○山手座長 それでは、今、御意見いただきました抽出力の弱い溶媒という形で進めていきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、16ページ(3)妊娠牛の残留試験ということで子牛への影響、残留性が調べられていますが、これに関しましては特段御意見をいただいていませんが、何か追加の御意見、コメント等ありましたらお願いいたします。

ないようですので、それでは、遺伝毒性試験のところから御説明をよろしくをお願いいたします。

○関口課長補佐 16ページ26行目からの遺伝毒性からでございます。

フルアズロンの遺伝毒性試験につきまして、*in vitro*につきましてはこちらのページからの表7についてまとめております。17ページの遺伝子修復試験をDNA修復試験、あと数値の記載について石川さと子先生から御修文をいただいておりますが、いずれの試験についても陰性という結果になっております。

また、*in vivo*試験については次の17ページの表8にまとめております。こちらにつきましては事務局で当初「核異常試験」ということでお示しをさせていただいております。こちらにつきましては石川さと子先生から、核異常試験を小核試験に修正いただいております。それにつきまして能美先生から、再度こちらの内容につきまして「原文は“nuclear anomalies”であるので、和訳は核異常になります」ということで、「小核試験とは異なり染色体ではなく、核の形態の異常を観察している試験と思います」ということですので、こちらにつきましては核異常試験ということで記載をさせていただきたいと思っております。

遺伝毒性の判断でございますが、JECFAとEMEAで考察の部分が若干違っているということで、18行目のボックスで御相談をさせていただいております。JECFAにおきましては遺伝毒性の成績と、げっ歯類のバイオアッセイの結果に基づいて、フルアズロンは遺伝毒性発がん物質ではないという判断をしております。EMEAにつきましては核異常試験の結果については、骨髄がフルアズロンに暴露されたかどうかは明確ではないということで、*in vitro*の試験の結果、陰性だったということから遺伝毒性はないという判断をしております。

これにつきまして石川さと子先生からコメントをいただきまして、「フルアズロン及び同定されている代謝物は、構造的にDNAと直接共有結合する可能性は低いと考えられます。また、類縁化合物のジフルベンズロンの評価書及び下記の文献において*in vivo*の遺伝毒性が陰性と報告されていることも追記したらいかがでしょうか」ということで、こちらにございます文献についても御紹介いただいております。

こちらの文献が事務局で入手ができませんでしたので、もう一つの、こちらの専門調査会でも農薬からのリレー品目ということで御審議いただきまして、まだ審議中でございますが、構造類似物であるジフルベンズロンについて遺伝毒性がないということを15行目、16行目にございますとおり追記をさせていただいております。これをもとに*in vitro*で試験が陰性であったこと。それから、*in vivo*でのジフルベンズロンの遺伝毒性の結果等をもとに、フルアズロンについては生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられたという結論にまとめさせてい

ただいておりますので、そちらについて御審議いただければと思います。

18ページ、急性毒性試験でございます。ラットの経口の急性毒性試験についてはLD₅₀が5,000 mg/kg体重を超えるということでございます。観察された中毒症状は鎮静作用、呼吸困難、眼球突出、立毛及び異常な体位であったということでございますが、回復する所見だったということでございます。

13行目から亜急性毒性試験でございます。（１）の試験でございますが、こちらについては経皮投与であるということで、参考資料という取り扱いにさせていただきます。

（２）の28日間のラットの経口試験でございます。こちらにつきましては毒性症状が当初予定していた用量ではみられなかったということで、19ページからございますように投与開始10日以降に量を増やしたということでございます。

投与量の記載につきまして、23行目から松尾先生からのコメントをいただいておりますが、こちらの各投与量の相当量の記載について、「相当量は0、3.2、35及び1,660 mg/kg体重/日であり、増量された後の量は0、～5.6、～60及び～1,920 mg/kg体重/日であると理解すればよいのですか」という御質問をいただきました。これについてJECFAの資料になりますので、詳細が不明ということでございます。投与量につきましては、こちらにございますとおり当初の投与量と実際の最終投与量として、このように範囲として示させていただくという回答をさせていただきます。

こちらにつきましては波線部の和訳ということで、15行目からのJECFA評価書のNOELの書きぶりについて御相談をさせていただきます。こちらについて山手先生から、「この訳文で構わないと思います」というコメントを頂戴しております。また、こちらの試験が途中で量を増やしているということで、取り扱いについて参考資料とすべきかどうかということを御相談しておりますが、松尾先生、山手先生からは「参考資料ということで結構です」というコメントでございますが、吉田敏則先生からは、「こちらの用量設定に達していないとは言え試験としては成立していると思います」ということで、「実際の用量に幅があるのでNOAELをEMEAのように低いほうで記載するかどうかのポイントかと思います」というコメントを頂戴しておりますので、こちらの試験を参考とするかどうか等について御審議いただければと考えております。

20ページ、13週間のラットを用いた亜急性毒性試験でございます。毒性所見につきましては次のページの表10ということでお示ししております。20ページの9行目から血液生化学的検査の所見等でございますが、本試験の所見として統計学的に有意な変化がみられたけれども、一貫性のある変化がない。用量依存性又は生物学的妥当性がないような所見があるという記載がございます。このようなものの取り扱いについてどうしたらよいのでしょうかということで、20ページの一番下からの事務局ボックスで御検討をお願いしたところでございます。

21ページにそちらの御意見をいただいておりますが、吉田敏則先生からは「有意な変化のみ記載すればよいと思います」ということでございます。山手先生からは、「血小板のみ削除可能と考えます、当日議論します」ということでございますので、こちらについて御審議いただ

ければと思っております。

訳の確認で大変恐縮でございますが、20ページ15行目からの記載でございます。肝臓切片の部分の訳についての所見をどうするかということで御相談をさせていただきました。松尾先生からは、「少なくとも100 ppm投与群の語群が浮いているように感じます」ということで、以下のような御修文案をいただいております。吉田敏則専門委員からは、「due以降の意味がよくわからないので、削除してはどうでしょうか」ということで、こちらにございますような修文をいただいております。山手先生からも、「組織切片が意図的なもので、基本的に組織学的な評価はできないと考える」ということで、「肝臓の絶対と相対重量の増加は採用可能かと思えます。採用については当日議論したいと思えます」とのコメントをいただいておりますので、こちらも取り扱いにつきまして御審議いただければと思っております。

こちらの波線部の所見「全投与群の雄、少なくとも100 ppm投与群の肝臓の絶対及び相対重量並びにグリコーゲン沈着が有意に増加」について、JECFAでは100 ppm投与群の肝臓の所見については毒性とっておらずに、NOELを100 ppmと設定しております。この取り扱いをどうしたらよいかということで御相談をしております。松尾先生からは、「グリコーゲンの沈着の所見については不確実性を含んでいますが、肝臓の絶対重量、相対重量は有意な変化ということで、通常どおりNOELを設定できないのではないか」ということでございます。

吉田敏則先生からは、「組織変化を伴う用量を毒性と捉えることでよいと思います」というコメントでございます。

山手先生からは、「雄100 ppmをNOAELと考えますが、当日議論したいと思えます」ということでございます。

小川先生からは、「肝重量の増加が600 ppmから意義があるとする根拠が不明瞭に思われます」ということでございますので、100 ppm以上の雄の所見でみられました肝臓の所見の取り扱いにつきまして御審議いただければと思っております。

現状の事務局案といたしましては、20ページの32行目からございますが、全投与群で雄の肝臓の相対重量の増加、雌では雌雄で肝細胞の肥大がみられたということで、雄ではLOAELとして100 ppm、雌ではNOAELとして600ppmを設定するとさせていただきますので、こちらにつきまして御審議いただければと思っております。

22ページのイヌの試験、1か月、3か月試験でございますが、こちらは下にある脚注の理由で参考資料という取り扱いにさせていただきます。

19行目からの慢性毒性及び発がん性試験でございます。1年間のイヌの慢性毒性試験でございます。こちらにつきましては毒性所見を次のページの表11ということで取りまとめております。雄では摂餌量の低下、一過性の体重減少、ALP、AST及びALTの上昇、「多巣性」との記載を削除しておりますが、肝臓の慢性炎症を伴う微細な多巣性出血という所見が50,000 ppmでみられている。3,000 ppm以上でALP上昇がみられたということでございます。雌ではALP上昇、リン酸濃度の低下がみられたということでございますが、こちらにつきましてJECFAではNOAELを200 ppmとしております。EMEAも同様でございます。こちらの専門調査会での結

論でございますが、23ページの7行目からでございますが、50,000 ppm投与群の雄でこれらの所見がみられていること、それから、3,000 ppm以上の雄でALPの上昇がみられていることから、雄では200 ppm、雌では3,000 ppmというNOAELを設定するとさせていただいております。

所見の取り扱いなのですが、23ページ10行目のボックスにございますが、雄で見られた摂餌量の低下、体重減少の部分について毒性ととれるかについて御確認いただけますようお願いいたします。

23ページ16行目から2年間のラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験でございます。これらについては毒性所見についてはみられておりませんで、発がん性もみられなかったという結論でございますので、所見といたしましては24ページの14行目からでございますとおり、NOAELとしては最高用量ということで発がん性はみられなかったとなっておりますが、こちらにつきましても24ページの5行目からの部分、JECFAでの所見のとり方の部分につきまして訳の確認をお願いしましたところ、山手先生から「この訳でよいと思います」というコメントをいただいております。

また、こちらの試験については公比が非常に大きいということでございますので、取り扱いについて御議論をお願いいたしますということでございますが、吉田敏則先生からは、「NOAELが最高用量であれば問題ないかと思います」ということでございます。山手先生からは、「公比についてはどこかで一言触れておき、発がん性がない結論は評価可能と思います」ということでございますので、こちら先ほどの14行目からの記載、このところに最初に公比の部分がとても大きくなっているという記載をさせていただきますが、こちらの部分につきまして、この記載について御審議いただければと思っております。

21行目からがマウスを用いた2年間の発がん性試験でございます。こちらにつきましては所見を26ページの表12ということで取りまとめをさせていただいております。こちらの所見では、白内障であるとか子宮の病理学的所見がみられているということでございます。

こちらについてはJECFAでの取り扱いが25ページ25行目からございますが、こちらの訳について26ページの一番上のボックスにあるとおり御相談をさせていただきますが、「この訳になると思います」という山手先生のコメントをいただいております。JECFAでは子宮の病理所見ということでNOELを40 ppm、4.3 mg/kg体重/日ということで設定しております。EMAも同様のNOELをとっております。フルアズロンには発がん性はないということでございます。

こちらの専門調査会での結論ということで25ページ35行目でございますが、4,000 ppm以上の投与群の雄で白内障の増加、400 ppm以上投与群で子宮ポリープの発生の増加がみられたということで、これについては雄で400 ppm、雌で40 ppmと設定させていただきまして、雌の4.3 mg/kg体重/日というのがこちらのフルアズロンでのNOAELとして最も小さい値でございます。

26ページ3行目のボックスがでございますが、こちら所見の取り扱いですが、表12の雌でみられた400 ppm以上の飲水量の増加について、毒性と捉えるかどうか御確認いただけますようお願いいたします。

こちらまで御審議をよろしくお願いいたします。

○山手座長　ありがとうございます。

それでは、16ページになります遺伝毒性試験のところから審議に入りたいと思います。ここに関しましては、まず一点は石川さと子先生からの御提案の核異常試験、小核試験。これに関しまして能美先生は核異常試験そのものであるという御意見ですが、まずこれに関しまして能美先生、御意見いただけますか。

○能美専門委員　原文は“nuclear anomalies”という表現になっておりまして、私もこういうものを初めて見たものですから、国衛研を退職された染色体の専門の先生にお伺いしてみましたところ、かなり古い試験だと思うのですが、小核試験などが出てくる前は、ちょうど今と言うとアポトーシスなどに当たるような核の中での異常が起きた場合に形が大きくなったりするとか、そういうものをみる試験というものがあつたのではないかという御意見をいただきました。ですので、この試験は現在、行われているような小核試験とか染色体異常試験のように染色体の切断ですとか、そういうものをみたものではなくて、核の形がどうなっているかということを見た試験だと考えたほうがよいと思います。ですので、あまりみかけない言葉ではあるのですが、核異常試験という言葉を使って小核試験や染色体異常試験とは異なりますということをはっきりとさせてはどうかと思ったところです。

○山手座長　ありがとうございました。

ここは核異常試験ということだろうという御説明をきちんといただきましたので、これで進めていきたいと思います。

それでは、この遺伝毒性試験に関しまして17ページの15～17行になりますが、石川さと子先生から類縁化合物の評価も含めた記載をしたらどうか。最終的には問題となる遺伝毒性は示さないという記載になっていますが、この記載ぶりも含めまして本日、石川さと子先生御欠席ですので、能美先生から御意見をいただければ。

○能美専門委員　全て陰性ということで問題ないと思います。ジフルベンズロンは入れたほうがよいのでしょうか。その判断は私も事務局にむしろお伺いしたいなと思ったところなのですが。

○山手座長　これは審議中ということですので、御説明をお願いできますか。

○関口課長補佐　基本的に*in vivo*の試験というものがどこまで採用できるかということになるかと思うのですが、核異常試験はJECFAでは基本的にこの結果も含め、あとはバイオアッセイも含めて遺伝毒性発がん性は問題ないとしておりますが、骨髄までに到達しているかどうかというのはわからないというのがEMEAの評価書の中にございます。

そういうことを踏まえますと、核異常試験という所見がそのまま使えるかどうかということがございますので、何か補強できる材料があればというような趣旨で御相談させていただいたところ、こちらの専門調査会でも以前評価いただいたジフルベンズロンというものが似たような構造の物質になりますので、そちらで遺伝毒性はないという評価、まだ最終の評価が出ておりませんが、そちらが出ておりますので、それを参考にしたらどうかという御意見でございます。

こちらについて、まだ最終的な結論が出ているものではジフルベンズロンについてはないということがございますので、これを記載するのであれば、参照としてジフルベンズロンの評価書を参考とすることになりますので、そちらの評価が終了するのを待つ形にはなるかと思います。

○山手座長　ありがとうございます。

能美先生、御意見ありましたら。

○能美専門委員　確かに*in vivo*の試験というのは一つしか行われていなくて、EMEAで言われているように暴露された証拠がないというのは確かにそのとおりだと思うのです。*in vitro*での試験は全て陰性という形になっていますので、補強材料がないとそこまで言えないのかという、そこはですからこれまでの横並びといいますか、*in vitro*の試験が陰性であるということで*in vivo*の試験結果が脆弱といいますか、一つしかなかったとか、暴露があまり明確でないという場合でも、そのまま陰性としているような例があれば、そのまま陰性でもよろしいかなと思うのですが、それでは足りないということであれば、こういうような補強材料を入れるというのも一つかなというところです。

○山手座長　ありがとうございます。

今、能美先生からも御意見がありましたように、*in vitro*中心の評価も過去されているという御意見のようです。ただ、補強材料という意味ではこれは先行されている審議で、これが終われば報告書を参照としてつけるという意味では補強材料にはなるかなと思いますので、審議中というものがそのうちなくなった形で報告書が出ることになるわけですね。

○関口課長補佐　そうですね。

○山手座長　わかりました。そういう御理解をしていただいて、ジフルベンズロンも補強材料として入れておくということで進めさせていただきたいと思います。

そのほか能美先生、何か遺伝毒性に関しまして追加のコメントとか何かありましたら。

○能美専門委員　もうございません。

○山手座長　ありがとうございます。

それでは、18ページの急性毒性試験に入っていきたいと思います。このあたりは特段、コメントはいただいていません。

亜急性毒性試験は幾つか試験が参考資料扱いとなっております。ラットの経口投与の28日間亜急性毒性試験に関しましては、記載ぶりがわかりづらいということで松尾先生から御意見をいただいて、実際に投与量を増量しているということになります。そういう意味では参考資料扱いにするか否かというところが議論になるかと思いますが、私は投与量を増量して、実際に投与した量、どの程度の推移があるかというものがわかりづらいということで、参考扱いでよいのかなと思っておりますが、吉田敏則先生はNOAELをEMEAのように評価できるのではないかという御意見をいただいております。小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員　用量が途中で変わっているので、参考資料とせざるを得ないのではないかと思います。NOAELとしては3.2～5.6 mg/kg体重/日ではありますが、担保できる場所として

は3.2 mg/kg体重/日という形で、事務局案で結構ではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

そんなことも、どのような毒性があるかというのはこの試験ではある程度読み取れるかなと思います。松尾先生、何か御意見がありましたらお願いします。

○松尾専門委員 少しわかりにくいかなと思ったのですが、吉田敏則先生に直してもらっています1行目のところですが「が、」をつけることによって増加した後の摂取量がこの範囲であったということがはっきりすると思いますので、結構かなと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、この試験は参考資料扱いということで進めさせていただきます。

続きまして20ページの13週間亜急性毒性試験、ラットの混餌試験になります。これに関しましては、まず有意な所見をどこまで毒性ととるかということで、表10になりますが、まず3,500 ppm以上のところで雄で幾つか特性と思われる所見が記載されています。これに関しましては吉田敏則先生が有意差の所見のみということで、私も実はその方向で書いていまして、血小板が実は有意差がないがという記載になっていましたので、これを取ればよいのかなと思っています。

まずこの所見、毒性所見としてどれを残すかということに関しまして小川先生、何か御意見がありましたらお願いいたします。3,500 ppm以上のところの所見についてのみ議論をお願いいたします。

○小川専門委員 3,500 ppmのところにつきましては、御指摘のように用量相関性がない血小板数の増加のところは省くべきだと思っております。

○山手座長 ありがとうございます。

恐らくこれは前の試験で血小板が動いているので、それに基づいて有意差はないが、と残したのかなと思いますが、これは血小板のところだけ削除ということでよろしくをお願いいたします。

続きまして100 ppm以上のところになりますが、これは訳文との絡みもありますが、肝臓の絶対及び相対重量の増加とグリコーゲン沈着の増加。これを毒性として捉えるかどうかということになりますが、私はJECFAの記載に沿ってNOELを100 ppmのところで、600 ppmのところの肝臓の絶対及び相対重量はあるのかな、生かせるのかなと思いましたが、それを含めて小川先生からは根拠不明瞭ということをお意見いただいておりますが、これも小川先生、何か御意見ありましたら追加のコメントお願いいたします。

○小川専門委員 100 ppmから組織所見を伴って絶対及び相対重量は上がっているという記載をしつつ、でも組織学的検討がアトランダムできちんとみていないかのような言い方をしているというのが非常に矛盾した形にはなるのですが、少なくとも所見として100 ppmからあったというような形であるとすると、100 ppm以上のところから所見を伴って絶対及び相対重量の増加があったとみざるを得ないのではないかなと思ったのですが、少しとり過ぎなのかどうかはわかりかねるところですが、いかがでしょうか。

○山手座長 評価書評価ですので、このように書いてあったとしかみることができないと思うのですが、何かこのあたりに関しまして御意見ありましたらお願いいたします。所見としてはそれほど重度な所見ではないと私は思うのですが、グリコーゲンの沈着は幾つかピックアップしてみたらあったよという程度かなと理解しているのですが、ただ、そうすると肝臓の絶対及び相対重量を100 ppmでとるのか、600 ppmでとるのかという議論が十分できないのですが、これは生データに近いものがありましたか。ないですよ。ないですよというのは評価書評価なので難しいと思いますが。

○福永評価専門官 このところは訳文を21ページのボックスの②という形でお願いしております、松尾先生の訳をご覧くださいますと、100 ppmではまず差がみられたからということで、100 ppmを切片の作成の仕方によって拾うことになってしまったように読めるので、それで600 ppmからJECFAは毒性ととったのではないかというようにもつながるのかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○山手座長 松尾先生、お願いします。

○松尾専門委員 その切片のとり方というか、グリコーゲンの貯留という形が組織切片でやっているものであって、それは使われて不確かであるということは言っていると思うのですが、ただ、重量が組織切片とは関係していないだろうと思いますので、どうしてもこの報告書では有意な差があったということしか書いていないと思えるのです。だから、それをどうとるかということを、落とすなら落とすなりの理由があればそれでよいだろうと思うのですが、そこがはっきりしなかったものですから。

○山手座長 ということは、松尾先生の御意見は落とす理由はないということで、残したほうがよいと理解させていただいてよいでしょうか。

○松尾専門委員 先ほどからケース・バイ・ケースということ、状況を判断してやらなければいけないだろうと。だからこの報告書でなぜ落としているかという論拠があると思うのです。その論拠がみつからないのがさびしいなことなのですが、ただ、書いてありますように切片でみるのでは落とせるのですが、重量を落としたときに何らかの理由を持っているのだらうと思うのですが、それがわからなかったものですから。

○山手座長 非常に悩ましいところなのですが、何か三森先生から御意見をいただければよろしくをお願いします。この英語の表現がなかなかわかりづらい。

○三森委員 わからない場合には評価書評価ですから尊重しなければいけないのですが、100 ppmから肝重量が有意に増えていることについては、松尾先生がおっしゃるように棄却する理由がないです。ですからJECFAの評価を尊重すべきなのですが、少し合点がいかないのです。毒性と取らざるを得ないので、LOAEL 100 ppmということになるのかもしれませんが。これは専門調査会の合意で行っていただけたらと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

このような御意見が今、出てきましたが、それを踏まえて小川先生、この600 ppmからの云々という不明瞭という御意見ですが、これは裏を返せば600 ppmも毒性と取らなくてもよいとい

う御意見ではないということですね。もう一度お願いいたします。今のでもう一度御意見、コメントをいただければ。よろしくをお願いいたします。

○小川専門調査会 書き方が不明瞭で申しわけありません。JECFAが600 ppm以上が有意であって、100 ppmは毒性ととらないという理由が不明瞭ということでした。100 ppmからとるか、あるいはグリコーゲンの沈着というのはあまり毒性学的意義がないが、肝肥大がしっかりみられている3,500 ppm以上を有意ととるか、どちらかと思ったのですが、有意な重量増加が100 ppmからみられていて、グリコーゲン沈着というものがどれくらい意味があるか疑問な部分がありますが、100 ppmからあるということですので、LOAEL 100 ppmとせざるを得ないのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほかの専門委員の先生方で、これに関しまして御意見がありましたら。

○青山専門委員 私は科学的な判断ではなくて英語的に原文のJECFAの評価書をみると、肝臓の絶対重量と相対重量は全投与群で上がっているのだが、病理学的には少なくとも100 ppmは切片の偏りというか技術的な問題でというのを強調するところをみると、組織的にみられたグリコーゲン沈着が100 ppmではあったと判断すべきでない。つまり組織学的な変化は伴わないというようにすごく文章で言いたい。それで結論のところ、この実験の報告書の著者は600 ppmがNOELだと言っているが、それはだめだと。JECFAは600 ppmは影響があったと言っているというから、多分組織学的な変化はそれなりにあったと評価する。だが、100 ppmについてはJECFAはNOELだと判断したと言っているの、彼らが言いたいことは上のdue, at least at 100 mg/kg feed云々かんぬんというところが、ほかのところも無作為化がきちんとされていないが、少なくとも100 ppmは絶対に無作為化されていないので、この所見は認めなくてよいと主張していると読み取れるのではないかと思います。ただし、それを科学的にどう評価するかは別問題です。

○山手座長 わかりました。

そのほか専門委員の先生方から御意見ありましたらお願いします。

ないようでしたら、何人かの先生から御意見をいただきましたように、記載されている肝臓の絶対相対重量の増加というものはある。グリコーゲン沈着に関しましてもpoor study designということ、not made at randomということが書いてありますが、否定する根拠はないということで、100 ppm以上で今この事務局の記載されています所見を残すという形で進めていきたいと思えます。ですから、雄はLOAELとなるかと思いますが、それでよろしいでしょうか。では、事務局そういうことでよろしくをお願いいたします。

続きまして22ページのイヌの混餌投与、これは参考資料扱いとなっています。

「6. 慢性毒性及び発がん性試験」になります。ここに関しましては特段コメント等はいただいていませんが、表11の50,000 ppmで事務局から摂餌量の低下、一過性の体重減少、これを毒性ととるかどうかが御検討してくださいということですが、これに関しまして何か御意見ありましたらお願いしたいと思うのですが、小川先生よろしいでしょうか。表11の50,000 ppmのと

ころの摂餌量の低下、一過性の体重減少、これを毒性ととるかどうかという事務局の御質問なのですが、いかがでしょうか。

○小川専門委員 なかなか難しいところではありますが、一過性の体重減少と言うと少しとりにくいかなと思ってはいたのですが、今までもどうですかね。

○山手座長 こういう長期の試験は摂餌量の低下、体重減少、括弧してどの週で落ちていたかというとり方はしていたと思うのですが、私としてはこれも記載されている評価書評価ですので、これをあえて除く理由は逆にないかなと思っているのですが、いかがでしょうか。このままでよいのではないかと考えています。よろしいでしょうか。それでは、事務局、残していただくということで。

23ページ(2)ラットの慢性毒性/発がん性併合試験に関しまして審議をしていきたいと思えます。

これに関しましては非常に公比が大きいという点です。ここをどうとるかということで、公比が大きかったですというのを入れておけばよいかなと思っています。この試験に関しまして、この点も含めて何か追加のコメント等ありましたら。小川先生、何かありますか。

○小川専門委員 特にございませぬ。

○山手座長 ありがとうございます。

ないようでしたら、続きまして2年間発がん性試験、マウスです。これに関しましては幾つか所見がとられています。修文がなされていますが、25ページのところ、英語に関して修文が出ていますので、英語のところは削除ということですね、これは削除していただく形で進めることとなります。

訳文のところに関しましては、私自身示された内容で訳文でよいかなと思っています。

それと26ページになりますが、表12のところす。飲水量の増加は毒性として捉えるのかどうかという御意見ですが、ここに関しまして吉田敏則先生は今日は御欠席で御意見を聞いているのですが、小川先生、何か飲水量の増加について御意見がありましたらお願いします。

○小川専門委員 やはり削除する理由がないというところかなと思います。本当は尿量がどうであったとか、下痢があったとか、その辺のところがわかるような所見があるとよいと思うのですが、わからないので実際に飲水量が増加しているということであれば、それを削除する理由はないかなと思います。

○山手座長 これに関しまして、ほかにどなたか御意見がありましたら。

私自身も、これはなかなか水をたくさん飲んだから毒性だとはとりにくいと思うのですが、何らかの全身状態を反映している可能性。一番わかりやすいのは腎臓とか尿量とかあるのですが、これが関連しているとはにわかには言いづらいのですが、子宮の内腔拡張とかあるもので子宮水腫のような、あるいはそういうものが影響しているかなと。これは全く科学的根拠がないので強くは主張しませんが、今、小川先生が言われましたように、逆に削除する理由がないのでこれも残しておいていただきたいと思います。

ここまで何か御審議すべきことがありましたらよろしく願いいたします。よろしいでしょ

うか。ないようでしたら生殖発生毒性試験からの説明をよろしくお願ひいたします。

○関口課長補佐 それでは、26ページ5行目から生殖発生毒性試験でございます。

6行目の（1）のラットを用いた繁殖試験でございますが、こちらにつきましてはJECFAの評価書でNOELの記載がなかったということで、取り扱いについて御相談をさせていただいております。27ページの3行目のボックスでございますが、青山先生、渡邊先生から、こちらの試験についてはあくまでも予備試験に当たるようなものであるということでございますので、参考データとするか、あるいは不要であれば削除してもよいのではないかという御意見を頂戴しております。今のところ事務局としては参考データ扱いとさせていただいておりますが、取り扱いについて御審議いただければと思います。

27ページの5行目から、ラットを用いた2世代繁殖試験でございます。こちらにつきましては25行目にJECFAとEMEAのNOELの設定について、100 ppmで設定したというような記載がございますが、こちらにつきまして通常の専門調査会でのまとめ方ですと、基本的に母動物、児動物の影響というものをみて設定をすることになるので、このような設定でよろしいかということで、28ページ2行目のボックスのところで御確認をお願いしております。こちらについて公比が大きくなっているということで、NOAELの設定に問題ないでしょうかということもあわせて御相談をしております。

青山先生からは、「この種の試験では哺育児の体重低下の原因が母親の哺育能力の低下によるものか、哺育児に対する被験物質の直接的影響によるものかを区別することはできないということで、親動物に対する一般毒性的影響と繁殖に及ぼす影響に区別すべきと考えます。また、被験物質は単に雄も暴露されておりますので、雄親動物に関して特段の規制がないことから、雄親動物にも一般毒性的影響が認められなかったと判断されます。

したがって、結論はフルアズロンの親動物に一般毒性影響を及ぼさなかったことから、親動物に対する一般毒性的影響に対するNOAELを最高用量の20,000 ppmと設定した。また、1,500 ppm以上の投与群の児動物のわずかな成長遅延（体重増加の低下）がみられたことから、繁殖に及ぼすNOAELを100 ppmに設定した」ということで案をいただいております。こちらにつきまして27ページ27行目からの記載に反映させていただいているところでございます。

これにつきまして渡邊先生からは、こちらの下にございますとおり「母動物、児動物において、被験物質に対する感受性やその作用機序が異なっているので、両者を分けてNOAELを記載すべきと考えます。事務局の記載でよいと思います。なお、青山先生が御指摘しているように、母動物に対する影響を一般毒性的影響と繁殖に及ぼす影響とを分けることもできますが、本剤について特に分けて記載しなくてもよいと思います」という御意見をいただいておりますので、そちらの取り扱いについて御審議いただければと思っております。

28ページの4行目からラットの発生毒性試験でございます。こちらにつきましては特段毒性影響はみられなかった。母動物、胎児に影響がみられなかったということで、NOAELについては最高用量の1,000 mg/kg体重/日、催奇形性は認められなかったということでございます。内容につきましては松尾先生や青山先生から御修文をいただいております。

20行目からのウサギの発生毒性試験でございます。こちらにつきましては29ページにございますが、こちらの発生毒性試験についても特段母動物等についての影響がみられなかったということでございます。7～10行目の部分の記載ぶりについて、8行目、9行目にあるような形で青山先生、渡邊先生から若干異なるような表現の御提案をいただいておりますので、これについても御審議いただければと考えております。こちらについても影響はなかったということで、NOAELは最高用量の1,000 mg/kg体重/日で催奇形性はみられなかったということでございます。

29ページの20行目からその他の知見でございます。ウサギの眼の刺激性試験でございますが、眼については刺激性があるということでございます。

それから、ウサギとモルモットの皮膚の刺激性試験を27行目と32行目からございますが、皮膚については刺激性を認めないという結論でございます。

38行目から、牛を使った安全性試験でございます。市販のフルアズロン製剤を単回、3回又は5回ポアオン投与して、牛の副反応等をみた試験でございますが、こちらにつきましては30ページの3行目からございますが、こちらの動物に刺激や不快感をもたらさない毛皮の硬い層の形成以外に全ての投与量で影響はみられなかったという記載をさせていただいております。3行目から4行目の部分の訳について確認をお願いしております。寺岡先生から3行目にございますように「硬い層」のというのを「痂皮層」という形に修正いただいております。松尾先生からは7行目のボックスにございますとおり「全ての投与量の調剤（剤の調合）は動物が十分に耐えられるものであった」ではいかがでしょうか」という御意見をいただいておりますので、こちらの記載についても御意見を賜れればと思っております。

9行目からも同じような市販の製剤を使った試験でございます。こちら10行目の硬い層という部分のものと原文、それから、12行目の部分の原文です。hide qualityという部分の訳について確認をお願いしておりました。これについて松尾先生からは「問題ないと考えます」ということで、変更するのであれば下にあるとおり「病理組織学的検査では皮膚に小さな病理学的変化が認められたのみで、この変化が上皮の特性に影響するものではなかった」というのではいかがでしょうかということでございます。

寺岡先生からはaの硬い層については同様に「痂皮層」ということで御修正いただいております。また、bのこちらの12行目の部分については「事務局案どおりでよいと思います」ということでございます。hideというのは事務局内でも皮の意味であるということでございます。なめした皮ではないということで、皮殻という表現はできないということで、こちらについては「殻」というものを入れていますが、除いていただきまして、皮の品質には影響しないとするような記載ではいかがではないかと思っておりますので、それについて御確認いただければと思っております。

16行目から、こちらの製剤の名前がJECFAの評価書ではAcatakではなくてAcatikになっているということで、こちらは原文どおり記載をさせていただいております。こちらの記載につきましては事務局でまた確認をさせていただいて、取り扱いについてどうするか検討させて

いただきたいと思います。

22行目から抗真菌作用ということで、ベンジルフェニル尿素誘導体について抗真菌活性を有するという報告があるということでございますが、これについては真菌の細胞壁のキチンの合成阻害ということで、そういう作用を有しているのではないかとということでございますが、これらの抗真菌作用以外に、フルアズロンには有効な抗菌活性があると考えられていないということがございます。

次のページでございます。31ページでございますが、フルアズロンが牛肉の中に残留していたときに、それを加熱処理したときにできる分解産物についての記載をしております。牛肉中のフルアズロンをオーブン加熱、煮る、炒める、レンジ調理したような場合でできる分解産物ということで、こちらのフルアズロンが[3-(3-chloro-5-trifluoro-methyl-2-pyridinyloxy)-4-chlorophenyl]-1-amineに変換されたということで、石川さと子先生からこちらについて御修文いただいております。ただ、この分解産物については復帰突然変異試験で変異原性を示さなかったということでございますが、こちらについては脚注に記載させていただいておりますが、加熱調理の分解産物でございますので、その遺伝毒性に関する試験ということで参考資料扱いとさせていただいておりますので、この取り扱いについても御意見賜れればと思っております。

評価の前まで以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは26ページの生殖発生毒性試験の審議に入りたいと思います。ここのあたりでは修文等をいただいております。27ページの上のところですが、試験の取り扱いについて御意見をいただいております。恐らくPreliminary study、用量設定試験ではないかという御意見だと思いますが、参考データにするか否かということも含めまして、今日は渡邊先生おられません、青山先生、御意見いただきたいと思います。

○青山専門委員 渡邊先生も私も、これはNOAELの設定の根拠にはすべきでないという点で一致しておりますので、参考データでよろしいかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、2世代繁殖試験のラット、27ページですが、これに関しましても修文等をいただいております。ただ、この試験に関しては28ページ上にありますように、母動物、児動物の区別をするような評価ができないということだと思います。結果的には繁殖に及ぼす影響に関するNOAELという記述になるのかなという御意見だと思うのですが、これに関しましても青山先生、追加のコメントよろしく願いいたします。

○青山専門委員 原理的にはここに書いたように私、考えてはいるのですが、この化合物については毒性も極めて低いので、もし通常の記述が親動物と子供というように分けていらっしゃるのであれば、譲歩してと言うと変ですが、ただし、原文の生殖機能に悪影響がなかったことからというところだけ一般状態に影響がなかったことにしていただいて、くどくどと書かずに親動物に対するNOAELが20,000 ppmで、子供に対しては同じ理由で1,500 ppmという書きぶりにしていただいてもよろしいかと思います。そうすると大体渡邊先生の御指摘とマッチする

かなと思いますが、いかがでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、事務局、今のコメントに沿って修文を検討していただいて、進めていきたいと思っています。ありがとうございます。

山添先生、お願いします。

○山添委員 問題はないと思うのですが、確認の議論だけしておいたほうがよいと思うのですが、この薬物、血中濃度と脂肪組織の濃度が200倍あるのです。脂肪に200倍たまってしまいます。それで15ページのところを見ると、牛の投与後の組織残留を見ると、16週後で0.51~1.17 µg/g、これまでにないぐらい高いのです。この数字と今、考えるADIとの関連を一応議論だけしておいたほうがよいのかなと思うのです。

○山手座長 ありがとうございます。

今、山添先生から15ページのところ、非常に脂肪組織に長期間残留するということを含めて、ADIの設定を考えないといけないのではないかという御意見だと思います。これを少し念頭に入れながら審議を先に進めていきたいと思っています。最終的には健康影響評価のところの記載ぶりになるのかなと思います。

続きまして28ページの(3)ラットの発生毒性試験ですが、このあたりは修文もいただいています。特段審議すべきようなコメントはいただいていませんが、何かありましたら。青山先生、お願いします。

○青山専門委員 単純に記載ぶりで青山のコメントと渡邊先生のコメントがずれてしまって、29ページの8行、9行です。

○山手座長 まだその前の(3)のところで、ラットの発生毒性試験のところです。

それでは、続きましてウサギの発生毒性試験のところでの記載ぶりですね。29ページの8~9行になりますが、このあたりは渡邊先生の御意見を踏まえて青山先生からコメントをいただきたいと思っています。よろしくお願いします。

○青山専門委員 申しわけありません。渡邊先生の表現のほうが読みやすいと思いますので、ここは渡邊先生の御指摘を採用していただけたらと思います。

○山手座長 修文等これで結構かと思いますが、そのほかの専門委員の先生方で発生毒性試験に関しまして追加のコメント等ありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、29ページのそのほかの知見ということでウサギの急性の眼の刺激試験とか、皮膚刺激試験、モルモットの皮膚刺激試験とかありますが、このあたり特段コメント等はいただいていませんが、よろしいでしょうか。

続いて(4)の安全性試験です。牛を用いて実際に試験がなされているということで、これに関しましては30ページでcrustをどう訳すかということと波線のところ。この訳文の確認をいただいておりますが、このあたり痂皮層、crustyは痂皮という意味ですが、これに関しまして何か御意見はあるのでしょうか。恐らく表皮が非常に厚くなって若干滲出物が出て硬くみえているのかなというような印象を受けるのですが、特段ないようでしたら寺岡先生の御意見で進

めていきたいと思います。

○松尾専門委員 確認なのですが、これは薬剤を塗り重ねていった結果、表皮自身にはダメージはそれほど出ていないが、上の層にそういう硬い層ができたかなと思ったのですが、表皮がやられてくるダメージとしてはそれほど強くないと書いていますね。だから単に塗るかための皮膚のところが硬結状になったのかなと思ったのですが。

○山手座長 松尾先生のイメージは、塗ったところの毛がかたまつて硬くなったというイメージですね。

いかがでしょうか。

○寺岡専門委員 12行目の皮のとり方とも関係があるのですが、修文でなめし皮の皮を書いたのがいけなかったのだと思うのですが、これは牛革の品質について心配して書いていると思いますので、そうすると結局かさぶたでなめした皮にした場合は影響がなかったということを行っているのかなと思うのです。

○山手座長 私もcrustですので、ある程度塗った後に表皮、極細胞のあたりが肥厚して、そこに滲出物とか炎症性の変化が若干あったというようなイメージで痂皮。痂皮まではいいと思うのですが、そういう所見かなという理解をしたのですが、小川先生いかがでしょうか。crusty layerについて何か御意見がありましたら。

○小川専門委員 私も完全な痂皮というよりも、皮膚に塗った試験のときに硬くなるような、そういった状況のものを言っているのかなとは思ったのですが、それをどういうふうに表示するのがよいのか難しいなと思ってはいますが、硬化した皮膚というような状況なのだと思います。

○山手座長 確かに痂皮と言えばかさぶたに近い変化なので、病名としては少し極端かなと思うので、痂皮層（硬い皮膚）か何かで入れるという手もあるかなと思うのですが、寺岡先生、いかがでしょうか。

○寺岡専門委員 病理組織学的に痂皮というのと区別がわからなくて、crustで痂皮というものが出てきて、crustyでも形容詞というものがあるのでそう訳して、そのほうがわかりやすいと思うのですが、資料がないですし、そこまでいかないのではないかと病理の先生方が言うのであれば、硬い層の形成で構わないと思います。

○山手座長 ただ、crustというのは痂皮という意味がありますので、痂皮（硬い皮膚）でよいのかなと思いますが、英語の表現も生かすという形と、かといって痂皮、かさぶたのようにもなっていないだろうという理解もあると思いますので、それで進めさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。痂皮（硬い皮膚）。層というのは皮膚そのものだと思いますが、その後の訳文ですね。12行のところにも御提案いただいておりますが、このあたり何か追加の御意見、コメントございますか。

○寺岡専門委員 皮殻と言うのかわからないのですが、こういう言葉はあるのでしょうか。逆に質問なのですが。

○関口課長補佐 これはなめした皮の皮革を入れるつもりで「殻」というのを入れた形だと思

います。

○寺岡専門委員 牛の皮の商品価値について念頭に置いているが、実際にはまだなめしていないのでなめし皮の皮を使うのは問題があると思うのですが、この殻の字を使うとよくわからない。

○福永評価専門 先生、済みません。事務局の変換ミスでございます。

○山手座長 ありがとうございます。それでは、修正していただいて、寺岡先生、これでよろしいですか。

○寺岡専門委員 結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか16行のところのAcatikですか。これは確認していただくということで、Acatakとほかのページには書いてあるし、ここだけ誤記かなと思いますので、御確認をよろしく願いいたします。座長預かりで何かありましたら修文したいと思います。

あと、抗真菌作用のところです。次の31ページのところです。このあたりは修文をいただいておりますが、特段審議すべきような御提案はいただいております。何かあるでしょうか。

ないようでしたら、食品健康影響評価に入る前に31ページのところまでにつきまして何か御審議すべきことがありましたら、先ほど山添先生からはADI設定においての脂肪での残留性について御指摘いただきましたが、それ以外に。青山先生、お願いします。

○青山専門委員 先ほどの山添先生の御指摘に関して、補足というか私の読みというか、通常、乳汁にたくさん出るものと、哺育期間中の子供の体重等々をモニターするなり、あるいはその他の一般状態をモニターするなりで比較的鋭敏に2世代試験、3世代試験だと影響がみられます。そういうつもりでこれをみていても、恐らく上の部分で体重が低かったのはその可能性が高いかなと思ったのですが、そこは厳密に区別できないで私は親だ子だと余り言わないほうがよいと書いてしまったのですが、それでそれ以下の用量で動きが出ていけませんので、恐らく大丈夫ではないかなと思って読みました。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか何か食品健康影響評価に入る前までに追加すべきコメント、御意見等がありましたらお願いします。

ないようでしたら食品健康影響評価のところ、事務局、御説明をよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 32ページ、食品健康影響評価でございます。

まず国際機関等の評価について取りまとめております。3行目からJECFAの評価でございます。JECFAについてはマウスの2年間の試験。こちらでの子宮の病理的組織学的変化、ポリープでございますが、そちらでのNOEL 4.3 mg/kg体重/日に安全係数100を適用いたしまして、ADIを0~40 µg/kg/体重/日と設定したとしております。

9行目からEMEAの評価でございます。EMEAにつきましても同様にマウスの2年間の発がん性試験。こちらでの子宮の病理組織学的変化での4.3 mg/kg体重/日に安全係数100を適用して、ADIを0.043 mg/kg体重/日と設定しております。

15行目からが本専門調査会での結論となりますが、フルアズロンにつきましては遺伝毒性については問題ないということ。また、発がん性試験でも発がん性は認められなかったということで、フルアズロンは遺伝毒性発がん物質ではなく、ADIを設定することは可能であると判断しております。

また、各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響でございますが、JECFA、EMEAと同じマウスの2年間の発がん性試験での、雌の飲水量の増加は消しておりますが、先ほど毒性所見に残すという話になりましたが、ここからは削除してもよろしいですか。わかりました。こちらは御議論いただいて、子宮の炎症性ポリープの増加ということのNOAEL 4.3 mg/kg体重/日を取りまして、安全係数として100を適用して0.043 mg/kg体重/日、EMEAと同じ値とする案とさせていただきます。

こちらにつきましては先ほどラットの13週間の試験でLOAEL 6.3 mg/kg体重/日ととることとされましたので、そちらとの取り扱いについて御審議いただければと思っておりますが、このものについては毒性がさほど強くないということがございますので、それも考慮していただいて、その辺どう取り扱うか御審議いただければと思いますので、よろしくお願いいたします。
○山手座長 ありがとうございます。

32ページの食品健康影響評価となります。JECFAの評価、EMEAの評価が載っています。本調査会においてはどうするかということですが、一点、22行のところに「飲水量の増加及び」というものを、飲水量はここに健康評価に載せるほどの毒性ではないので削除してもよいかなと思うのですが、この点いかがでしょうか。子宮の炎症性ポリープということであります。

ただし、2年間の発がん性試験ということで、ほかのJECFA、EMEAと用いる試験は同じなのですが、先ほど21ページのところ、ラットの13週間亜急性毒性試験で雄100 ppmはLOAELになりましたので、これは実際6.4 mg/kg体重/日になるのですね。雄の6.4 mg/kg体重/日になります。ですから、これは一文入れておく必要があるのではないのでしょうか。要するにこの試験で雄のLOAEL、最低用量がLOAELになったということで、それが用量6.4 mg/kg体重/日であるということと、この際、出てきた所見が肝臓の絶対相対重量の増加とグリコーゲンの沈着の増加ということで、毒性としては重度でないという表現がよいのか、適当な表現が出て来ませんが、その辺を記載して、かつ、長期の試験の発がん性試験でより低い量が得られたのだという記載になると思うのですが、このあたりいかがでしょうか。何かありましたらお願いします。
○小川専門委員 LOAELではありますが、NOAELに近い値であると考えております。

○山手座長 三森先生、お願いします。

○三森委員 ラットの2年間の慢性毒性/発がん性試験のNOAELが20,000 ppmです。ですからNOAELがとれているわけではなく、NOAELはずっと上なわけですので、その辺のところを書いた上で非常に軽微な変化であると、小川先生がおっしゃったような形でLOAELが6.4 mg/kg体重/日だけれども、NOAELはその辺のすぐ下ぐらいのところだろうという文章を入れておいて、最も感受性の高いNOAELはマウスの2年間のがん原性試験の4.3 mg/kg体重/日として、ここからADIを設定したという記述をしておけばよいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

ラットの発がん性試験のデータも含めて、13週間のラットの試験、これでLOAELになったがということを含めて、非常に毒性としては弱い剤であるということも含めて記載を事務局で御検討いただいて、関係する専門委員の先生方に御提案いただいて、座長預かりという文章にしたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、対象とします試験はマウスの2年間の発がん性試験のNOAEL 40 ppm、4.3 mg/kg 体重/日、これを100で適用して0.043 mg/kg体重/日、これをADIと設定したいと思いますが、山添先生、先ほど言われた脂肪組織の残留性が高いような記載はどういたしますか。

○山添委員 青山先生おっしゃってくださったように、結局ミルクから一番リスクが出ると思うので、そのところで影響がないとおっしゃっていました。

○山手座長 わかりました。ありがとうございます。

それでは、ADIですが、今、言いましたこの試験に基づいて0.043 mg/kg体重/日、これでADIにしたいと思います。事務局、よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、また修正いたしましたものを先生方にお送りさせていただいて、御確認いただきたいと思います。

その他の事項でございますが、一点でございます。机上配布資料としてお配りしておりますが、2-1と2-2を御用意いただきたいと思います。

まず2-1ということで農林水産省からの諮問文がございますが、昨年12月24日付で農林水産省から、動物用医薬品に使用いたします生物由来の原料がございますが、いろいろな動物の臓器等を動物用医薬品の原料に使う場合がございますので、それに関する基準というものでございます。そちらについての基準に定めております動物用の生物由来原料基準というものがあのですが、そちらの中で特にBSE対策ということで規定されております、反すう動物に由来する臓器等をもとにした原材料に関する基準というものがございまして、反すう動物由来の原料基準でございますが、そちらの生物由来原料基準の中にある反すう動物由来原料基準の改正をしたいということで、食品安全委員会に評価要請があったものでございます。

こちらにつきましては来週、今月22日のプリオン専門調査会でこちらの改正案については御審議いただく予定になりますが、動物用医薬品に関する内容でございますので、本日、改正案の概要につきまして簡単に御紹介させていただきたいと思います。

机上配布資料2-1につきましては、農林水産省からの評価要請の文書。一枚目の裏以降が改正の概要についてまとめておりますが、改正の内容については見やすい資料をお配りしております机上配布資料2-2にございますので、2-2に基づいて御説明をさせていただきたいと思っております。

一枚目が今回の改正の概要を表で示したものでございまして、一枚目の裏、二枚目が告示の改正案ということで新旧対照表をつけております。

三枚目からの参考資料3と書いております横紙の資料、こちらが御説明の資料となりますので、こちらを御参照いただければと思います。

まずこちらの資料、参考資料3の一枚をめくっていただいて、右下に3と書かれておりますページをご覧いただきたいと思います。まず動物用生物由来原料基準とはということでございますが、動物用医薬品の製造につきましてはいろいろな動物由来のもの、動物由来の臓器等から取った原材料が使われているということで、それについて病気の動物から取ったものではないとか、そういうものを規定した基準でございます。

その中で特にBSE関係でございますが、反すう動物に由来する原料についてはまたその中で別途基準が定められております。反すう動物に由来する原材料としては例えばゼラチンであるとか、乳糖であるとか、そういうものが動物用医薬品の安定剤、賦形剤として使われております。それから、牛血清のようなものが例えばウイルスの増殖のための培地の成分という形で使用されております。

このような反すう動物由来の原料につきましては、下にございますとおり医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律、これは薬事法が昨年11月に改正されて名称が変わったものでございますが、この医薬品、医療機器法に基づきまして、生物に由来する原料について生物由来原料基準というものが定められております。その中に反すう動物由来原料基準があるということでございます。

ここで現行の反すう動物由来原料基準、平成15年に制定されたものでございますが、そちらについてお示しをしております。まず使える反すう動物由来の原料の原産国ということで、どこの国産の動物のものが使えるのかというのをお示ししたものでございます。それについては高発生国、これはイギリスとポルトガルが該当することになっておりますが、それと高発生国以外の発生国とBSE発生のないEU域内の国がでございます。あとはそれ以外の国という三つのカテゴリに分けて整理しております。

具体的に使える臓器でございますが、そちらにつきましてはこの下の表にございますとおり、脳、脊髄、眼、脳下垂体についてはリスクが高いものということでクラスI、それ以降、平成15年当時のEUのEMAのガイダンスの感染性のリスクに沿って分類したものを示しております。この原産国と臓器の分類をあわせてこのような形で○×表にございますとおり、使えるもの、使えないものを決めているという状況になっております。ただ、これは平成15年以降、特に見直しをしていない状況がでございます。それ以降いろいろ状況の進展がでございます。

それにつきまして次の5ページをお願いいたします。BSEの清浄化の進展ということでございますが、こちらのBSE発生状況でございます。詳細は次の6ページにもございますが、世界的な飼料規制の強化とか、SRM除去の徹底でBSE発生頭数は世界的にも大きく減少してございます。それから、我が国の状況でございますが、こちら詳細は7ページにもございます。我が国においても畜牛、死亡牛の検査等が実施されておまして、平成14年1月生まれの以降の牛につきましては、BSE発生はないということでございまして、世界的にもBSEのリスクは低下している状況ということでございます。

OIEにおきましては、加盟国に関しますBSEのステータス評価を行っております。各国あるいは地域の飼料規制あるいはBSEサーベイランスの実施状況等をみまして、具体的には8ペー

ジにお示ししておりますが、サーベイランスについては5万頭に1頭の検出可能なもので、リスク管理措置として過去11年以内に発生がないようなもの、あるいは飼料規制を8年以上されているようなものについて無視できるリスクの国。10万頭に1頭ぐらいのサーベイランス、飼料規制が実施されているということであれば、管理されたリスクの国。これらに該当しないものについてはリスクの不明の国ということで、このような三種類のステータスに分けるということをOIEでは行っておりまして、我が国も平成25年5月に無視できるリスクの国になってございます。

これらを踏まえまして、今回の見直しの内容になります。10ページ、まず原産国の内容について見直しを行うということでございます。現行の高発生国、高発生国以外の発生国と発生のないEUの国、それ以外の国という三つのカテゴリについて、これについてOIEのステータスに基づいた分類にしていくということで、OIEの無視できるリスクの国、管理されたリスクの国、ステータスのない国という形の分け方に分類し直すとしたいということでございます。

また、組織についても見直しを行っております。そちらが11ページでございます。組織についてもWHOのTSEの感染症の報告書あるいはこちらにございますヒトでも同様の生物由来原料基準がございますので、そちらでの取り扱いあるいはBSE、スクレイピー等の感染性のリスク等を勘案して、最も高いものについては下垂体あるいは胸腺、硬膜、脳などについてはクラスⅠということで、以前よりも多い臓器を対象に分類をしております。

少し感染性が確認されているものということで、クラスⅡの骨格筋、末梢神経、肺、唾液、唾液腺というものを規定しております。

感染性が認められない臓器ということで、肝臓の以下の胃までの臓器を特定しております。

また、今回の改正に当たりましては、牛とめん山羊の臓器を分けまして、それぞれの使える臓器を規定しております。

12ページ、13ページをあわせてご覧いただきたいと思いますが、先ほどの原産国の取り扱いと臓器の取り扱いに分けますと、このような13ページにあるような形の表になります。この中で基本的に使えるものについては、無視できるリスクの国を原産国とする牛、めん羊及び山羊のクラスⅠの臓器を除く臓器に由来する原料。それから、管理されたリスクの国を原産国とする牛、めん羊、山羊のクラスⅢの一番感染性がないものの由来する原料ということになります。

ただ、処理等についていろいろ条件を規定することで使えるものがございまして、まず獣脂でございます。動物の脂でございますが、そちらにつきましては無視できるリスクの国と管理されたリスクの国を原産国とする牛、めん羊、山羊のクラスⅡの臓器及びクラスⅢの臓器に等に由来する獣脂であって、12ページの3ポツの下に小さくございますが、食品の製造工程において発生したのもあるいは3気圧の圧力で133℃以上等の条件を付したもの。このような処理をしたものであれば使えるということとしております。

それ以外の獣脂派生物、グリセリン、ステアリン酸等でございます。それからゼラチン、毛の派生物（ラノリン、ビタミンD₃）についてはここがございますような処理を行っているものであれば、原産国等を問わずに使用できるものということで、規定をすることとしております。

このような形で反すう動物由来原料基準の見直しを行っていくということを農林水産省は考えているところでございます。

この基準の遵守の確保ということで14ページ、15ページからございますが、こちらの反すう動物由来物質につきましては個々の動物用医薬品の承認申請の際に、申請書の中でこの動物用医薬品についてはどのような反すう動物由来物質を使っている、どのような原産国で問題ないというような安全性の考察をするとか、そのような資料を添付していただいております。承認審査の中においてその資料を確認しておりますので、それを引き続き実施して、基準に適用したものだけが使用されるとしていくということでございます。

承認後においても、メーカーで適切な情報収集、BSEの発生であるとか、それに関する情報収集の記録、補完をしていくこととされております。

それから、製造販売業者、メーカー等での事後点検あるいは国のGMPの調査、製造の基準に適合しているかどうかの調査を行いますので、その中でこの反すう動物由来原料基準が遵守されているかを、これらについては現在も行われているところでございますが、引き続き実施していくということでございます。

こちらにつきまして、机上配布資料2-1に戻っていただきたいのですが、2-1の1枚目の裏側でございますが、今回の反すう動物由来原料基準の改正につきまして、1でこれまでの経緯とございますが、(4)の中で改正案につきましては食料・農業・農村政策審議会家畜衛生部会プリオン病小委員会の委員の先生方の意見も聴取いたしまして、こちらの改正案のとおり改正したとしても、反すう動物由来原料を使用した動物用医薬品等が反すう動物に使用されたとしても、反すう動物へのBSEの感染リスクは無視できると考えて差し支えないという回答を得られたということでございます。

さらに、薬事・食品衛生審議会の薬事分科会でございますが、そちらでもこちらの改正内容で差し支えないという答申をいただいているところでございます。こちらの改正内容につきまして、来週のプリオン専門調査会で御審議いただくことになっておりまして、そちらで了解いただきまして、食品安全委員会での結論が出ましたら、2ページの最後のところ、今後の進め方にございますとおり、こちらの改正について農林水産省でパブリックコメントを実施いたしまして、告示を改正するという作業を行う予定となっております。

説明は以上でございます。

○山手座長　ありがとうございます。

これは審議というよりも、こういう形で進められるという御説明だと思いますが、ただいま事務局からの説明に関しまして何か御質問、コメント等ありましたらよろしく願いいたします。ないでしょうか。ないようでしたら、そのほか事務局からよろしく願いいたします。

○関口課長補佐　事務局からは特にございませんが、次回の日程についてまた御連絡させていただきたいと思います。

次回の本専門調査会でございますが、2月16日月曜日でございます。大変申しわけないのですが、午前中の開催を予定しておりますので、よろしく願いいたします。

本日は長時間御審議いただき、まことにありがとうございました。

○山手座長 それでは、本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会いたします。どうもありがとうございました。

(了)