

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 53 回会合議事録

1. 日時 平成 18 年 5 月 25 日（木） 10:00～12:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品の再審査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、青木専門委員、明石専門委員、江馬専門委員、小川専門委員、
渋谷専門委員、嶋田専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、寺本専門委員、
長尾専門委員、中村専門委員、林専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、本間委員、見上委員

(事務局)

一色事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、増田課長補佐、平野係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 18 年 5 月 24 日現在）

資料 2 イベルメクチンを有効成分とする牛の寄生虫駆除剤（アイボメック
トピカル）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）

資料 3 イベルメクチンの諸外国における評価状況について

資料 4 フルニキシメグルミンを有効成分とする馬の消炎鎮痛剤（バナミン、
バナミン注射液 5%）の再審査について（案）

資料 5 フルニキシメグルミンの食品健康影響評価について（案）

資料6 フルニキシメグルミンの諸外国における評価状況について

6. 議事内容

○三森座長 おはようございます。ただいまから、第53回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、井上専門委員、大野専門委員、藤田専門委員が御欠席でございまして、14名の委員が御出席です。

また、食品安全委員会から委員が御出席されております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第53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。

○増田課長補佐 それでは、議事に入らせていただきます。本日の議事次第でございますが、動物用医薬品の再審査についての1点でございます。

次に資料の確認をさせていただきます。まず、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから資料1～6がございまして、1冊になっております。その他に概要と参考資料がございまして、

資料1でございますが、意見聴取要請について、平成18年5月24日現在でございます。これは、農林水産大臣及び厚生労働大臣から食品安全委員委員長あてに意見を求められたもののうち、当専門調査会で審議することが適当とされた案件の一覧となっております。

資料2でございますが「イベルメクチンを有効成分とする牛の寄生虫駆除剤（アイボメクトピカル）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

資料3でございますが「イベルメクチンの諸外国における評価状況について」でございます。

資料4でございますが「フルニキシメグルミンを有効成分とする馬の消炎鎮痛剤（パナミン、パナミン注射液5%）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

資料5でございますが「フルニキシメグルミンの食品健康影響評価について（案）」でございます。

資料6でございますが「フルニキシメグルミンの諸外国における評価状況について」でございます。

資料については、以上でございます。資料の不足等、ございますか。

資料の確認については、以上でございます。

○三森座長 それでは、議題1に入らせていただきます。動物用医薬品の再審査についてです。まず、事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。

今回、御審議をお願いいたします再審査案件は2品目でございます。資料2～6に分かれております。まず「イベルメクチンを有効成分とする牛の寄生虫駆除剤（アイボメックトピカル）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございますが、こちらは資料2になります。

こちらにつきましては、前回御審議いただき、現在、国内のADI設定根拠試験となっているマウスの催奇形性試験で使用されております、CF-1マウスの出自について確認するというのが宿題事項となっております。

申請者に確認しましたところ、このマウスにつきましては、現在もチャールズリバー社で販売されているコロニーということでございまして、現在ではこのコロニーから更にMDR1のホモ系統が単離されていますが、試験で使用されたマウスのMDR1の遺伝子的背景は、ホモ、ヘテロが混在しているコロニー由来であると思われております。

この情報を踏まえまして、再度ではございますが、イベルメクチンのADIの見直しが必要かどうかについて御確認いただければと思います。

以上です。

○三森座長 事務局から説明がありましたように、本件の主剤であるイベルメクチンは、アベルメクチン系駆除剤で、既に国内でADIが設定されています。毒性試験自体に新しい知見はありませんが、評価後にEMEAではCF-1マウスの高感受性を理由にADIを引き上げているということです。

前回、EMEAが評価した試験のマウスの遺伝的背景の確認が宿題となっておりましたが、MDR1についてはホモとヘテロが混在しているということでもあります。

これを踏まえまして、当調査会として現時点でADIの見直しに着手する必要があるかどうか、またその製剤の再審査の評価について、どのように扱うかの判断の2点について御審議いただきたいと思っております。まず、質問、意見などがありましたらお願いいたします。

前回御質問いただきました、鈴木専門委員。このMDR1がどうなっているかということで、CF-1マウスが近交系のままなのか、あるいはクローズドコロニーなのか、その辺のことを調べるということでございましたが、いかがでしょうか。

○鈴木専門委員 非常に悩ましいところで、EMEAではMDR1のホモの個体も一部いるで

あろうということで、感受性が高く、したがって、多分資料3のところの催奇形性で、マウスCF-1の成績でNOELが0.1になるところを無視しましょうという話になったのだと思います。こここのところなのですが、今回もらった回答からすると、特にこの感受性の問題が、MDR1のホモがどのぐらいいるとか細かい話はわかっていませんし、恐らくそういう状況はコントロールでも起こったことで、コントロールとの差としていろいろ見ているというところを考えると、どうでしょうか。このままこの試験自体成立したと考える考え方も悪くはない。特に感受性が高いからという話をして除外するには当たらないのかなと思ったりもするのです。

その辺のところは、私も必ずしも断定的なことは言えないので、何人かから御意見をいただいたらよいと思いますが、奇形との関係であれば繁殖の関連の先生方に御意見を伺ってみたいかがですか。

○三森座長 鈴木先生からのご意見ですが、江馬先生、いかがですか。

○江馬専門委員 遺伝的なことはよくわからないのですが、鈴木先生のお話を伺っていても、この試験のNOELを採用してもよいのではないかと考えます。

○三森座長 ほかに委員の先生方で御意見ございますか。

どうぞ。

○寺本専門委員 鈴木先生のおっしゃった考え方でよろしいかと思えます。非常に特殊な条件での低値ということではないと考えても差し支えないと思えます。したがって、このマウスの催奇形性のNOELを採用して、安全係数も100のままでよいと思えます。

○三森座長 寺本専門委員からJECFAの評価と同じ形で、催奇形性はマウスのNOELを取って、安全係数も100でよろしいのではないかということですが、鈴木先生も含めて、3人の先生方が同じ意見でございます。よろしいでしょうか。

そうしますと、これについては今までの評価の方法でよいということになります。御了承いただきたいと思います。

そのほか、何かございますか。

ないようですので、まとめさせていただきたいと思えます。イベルメクチンを有効成分とする牛の寄生虫駆除剤（アイボメクトピカル）の再審査に係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、主剤であるイベルメクチンについては既に国内でADIが設定されており、当製剤の再審査について提出された資料の範囲においてこれを見直す必要性はないと考えるということで、資料2を基にいたしまして報告書を取りまとめたいと思えます。各専門委員におかれましては、必要に応じて御

意見などをお伺いすると思いますが、よろしく願いいたします。事務局、作業をお願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。本案につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。パブリック・コメントで寄せられまし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きまして、必要に応じて改めて調査会にお図りしたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 それでは、次の品目について、事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。フルニキシメグルミンを有効成分とする馬の消炎鎮痛剤（バナミン、バナミン注射液5%）の再審査についてです。これは、専門委員改選前、昨年5月から1年ぶりに御審議いただく案件になっております。時間が経過しておりますので、薬剤の概要、海外の評価状況につきまして、簡単に説明させていただきたいと思っております。

資料4と資料6について御説明いたします。

まず資料4を御覧ください。バナミンでございますが、バナミン原体、バナミン注射液につきましては、平成7年に承認されまして所定の期間が経過したために再審査申請が行われております。

主剤は、フルニキシンということで、通常可溶化のためフルニキシメグルミンとして使用されております。

効能・効果は、馬の運動器疾患に伴う炎症と疼痛の緩和、痙攣時の鎮痛ということでございます。

用法・用量は、5日間を限度として馬体重1kg当たりフルニキシメグルミンとして1.0mgを静脈内に注射する。休薬期間は2日ということでございます。

再審査における安全性に関する知見等についてですが、ヒトに関する安全性ということで、国内では馬の鎮痛剤として使用されておりますが、諸外国におきましては、ブタ、ウシ、あるいは馬に対して使用されておまして、FDAでは0.72 μ g/kg体重/日、EMAにおきましては6 μ g/kg体重/日のADIが設定されております。JECFAにおいては、評価されておりません。日本においてもADI及びMRLの設定はされていないという状況でございます。

安全性に関する研究報告ですが、特に安全性を懸念される研究報告は得られなかったとされております。

承認後の副作用報告ですが、馬に対する新たな副作用は認められなかったとされてお

ます。

それで、再審査に係る評価ということで、承認時から再審査期間中に、これまで把握されていなかった新たな副作用報告、安全性を懸念される研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において当製剤に関する安全性に関する新たな知見の報告は認められないと考えられる。

しかしながら、本製剤が馬の静脈内に投与されること、日本においてMRLの設定がされていないことから、フルニキシンのADI設定にして別添のとおり評価を実施したということで、資料5に食品健康影響評価について評価書を作成するというごさいます。

ちょっと資料5を飛ばしまして、資料6を御覧いただきたいのですが、資料6は現状なのですが、フルニキシンのつきましては、非ステロイド系の抗炎症剤（NSAIDs）でありまして、解熱作用を有する非麻酔性鎮痛剤ということごさいます。

各国、各機関の評価状況につきましては、一番下の「表. 1 ADIの設定根拠の比較」という表ごさいます。ここを見ていただきたいのですが、まずFDAにつきましては、1998年に評価されておりまして、マウスにおける2年間の発がん性試験における胃潰瘍をエンドポイントとし、NOAEL 0.36mg/kgを得ております。しかし、血液生化学的検査等を欠いているということで、不確実係数を通常の100に5をかけまして、500の不確実係数を採用しADI 0.72 μ g/kg 体重/日という評価となっております。

次にEMEAなのですが、EMEAにつきましては、イヌを用いた90日の亜急性毒性試験の結果に基づきまして、それが0.6mg/kg 体重ごさいましたので、これに不確実係数100を割りまして、6 μ g/kg 体重/日ということごさいます。

EMEAの場合は、2年間のマウスの発がん性試験も評価しておりますが、これは発がん性試験ということで、NOAEL設定の根拠にならなかったためと思われます。

次にオーストラリアですが、評価の詳細は不明です。NOAELは0.6mg/kg 体重を使って、安全係数100ということで、6 μ g/kg 体重/日という設定をしているということごさいます。

それから「表. 2」ごさいます。それぞれFDA、EMEAで行われた評価で使われました試験、データセットについて記載しております。

フルニキシンのメグルミンですが、NSAIDsで活性本体はフルニキシンのごさいます。メグルミン塩の形で多用しております。メグルミンは、速やかに排泄されるということから、ヒト用の医薬品でも汎用されております。EMEA、FDAにおきましては、エンドポイント、ADIとも異なっておりまして、当調査会としてはFDAと同様、消化管の潰瘍を

エンドポイントとする方向で議論されておりましたが、こちらで入手した生データとADIで引用された値が違っているという点がありまして、その確認に時間を要したということでもあります。

FDAで引用された値というのが、参考までに資料5を見ていただきたいのですが、これはまた後ほど説明はさせていただきますが、資料4の7ページにラットを用いた2年間の発がん性試験がございまして、FDAの現在インターネット上で公表されている評価書の用量段階が、その1つ上のマウスを用いた2年間発がん性試験と同様の用量段階で書かれておりまして、実際の生データを見ると0、2、4、8という用量段階を使っておるということで、申請者に確認したところ、申請者からはこのラットを用いた2年間発がん性試験は、この0、2、4、8の用量段階で実施した試験しかなく、FDAにもこの試験結果を提出しているということでしたので、こちらの評価書に書いてある用量段階が間違いないということが確認されたということです。

ここまでについて御確認をいただければと思います。

以上です。

○三森座長 事務局から説明がありましたように、本品の主剤であるフルニキシンについては、国内でADI及びMRLの設定は行われていないということです。既に評価を行った、EMA、FDAでは結論が違っているということです。毒性について一通り確認は済んでおりますが、用量に不明な点があったということで確認をさせていただいたわけです。大分時間が経ってしまっており、また昨年より御参加いただいた専門委員におかれましては、初めてのものになるかと思っておりますので、御質問、御意見などがありましたら、お願いいたします。今までのところはよろしいでしょうか。

それでは、引き続き事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。資料5を御覧ください。こちらはフルニキシンメグルミンの評価になります。ところどころ赤字で示した部分がありますが、それが前回からの変更点ということでございます。4～8ページに、各試験のNOAELについての追記をしておりますほか、大きく加筆されておりますのは、11ページの(6)以降になります。さきに御紹介しました、諸外国の評価で用いられた毒性試験につきましては、おおむね記載されておりますので、その辺を簡単になりますが説明させていただきます、その後、ヒトの知見のところについて御説明させていただこうと思います。

まず、毒性試験ですが「2-1. 吸収・分布・代謝・排泄」が1ページから4ページまで記載しております。経口投与における吸収率は高い。排泄も比較的早い。排泄は、糞・

尿の両経路から、ラットでは尿 30%、糞 60%。サルにおきましては、尿 60%、糞 30%程度と報告されております。特定臓器への残留は確認されておりませんで、ほとんどが未変化体と抱合体で排泄されております。

次に毒性試験になりますが、これは 4 ページからになります。まず、急性毒性、亜急性毒性試験と実施されております。急性毒性試験でございますが、経口投与における LD₅₀ はマウスで 327mg/kg 体重、雄で 170 ~234mg/kg 体重、ラットの雄におきましては 113mg/kg 体重、雌で 130mg/kg 体重ということでございました。

次に亜急性毒性試験でございますが、まずラットを用いた 28 日間の亜急性毒性試験が行われております。筋肉内に、0、1、2、4 mg/kg 体重/ 日を投与することにより、28 日間の亜急性毒性試験でございますが、これについては 4 mg 投与群の雌の 2 週時点で、ヘマトクリット値の低値、ヘモグロビン量の低値が認められたということで、これにおけます NOAEL は 2 mg/kg 体重/ 日としております。

次に、ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験が行われておりまして、これは筋肉内に、0、1.5、3.0、6.0mg/kg 体重/ 日を、筋肉注射による投与をした試験ということでございますが、3 mg 以上の投与群で跛行が認められる。3 mg 投与群の雄でヘモグロビン値の低値が見られる。3 mg 投与群の雄 2 匹、6 mg 投与群の雄 2 匹と雌 7 匹で腸間膜リンパ節の腫大が見られております。ここの項目の、剖検ではという段落のところですが、腸間膜リンパ節の拡大とありますが、これは腫大に訂正させていただいております。

胃腸壁、胃腸管壁の厚さの異常、腸管癒着、消化管の充血、穿孔などが認められております。3 mg 投与群の 1 例におきまして、穿孔性の重度の腸または胃の潰瘍あるいはびらんが認められております。

こういったことで、本試験における NOAEL は 1.5mg/kg 体重/ 日としております。

イヌにおける 90 日間の亜急性毒性試験が行われております。これは、胃管栄養投与ということで、用量はこのように 0、0.01、0.05、0.15、0.40、0.60mg/kg 体重/ 日ということでございます。これにおきましては、特に特記すべきような異常は認められなかったということで、NOAEL は最高用量の 0.6mg/kg 体重/ 日を取っております。

次に、サルを用いた 13 週間亜急性毒性試験が実施されてありまして、筋肉内投与による 13 週間の亜急性毒性試験でございます。用量段階は 0、5、15、45、60mg/kg 体重/ 日となっております。

6 ページにいきまして、これにおきましては、15mg 投与群でしばしば嘔吐、それから潜血便が 5 mg 投与群の 1 頭、15mg 以上投与群の各 3 頭に認められております。それから、1

5mg 以上投与群の雄と 45mg 以上投与群の雌で、アルブミンの減少が見られております。

60mg 以上投与群の 1 頭で消化管の潰瘍が認められたほか、特に被験物質に投与した異常は、特に剖検、病理学、及び組織学的検査では認められていないということです。

ここでは、本試験における NOAEL は 5 mg/kg 体重/ 日と書いておりますが、先ほど説明の中でお話ししましたが、この 6 ページの 1、2、3 行目にありますように、投与群では潜血便が 5 mg 投与群の 1 頭で見られているという辺りを考慮した場合に、この NOAEL 5 mg/kg 体重/ 日がこれでよいのかどうかということもあるので、その辺も議論していただければと思います。

慢性毒性試験でございますが、ラットを用いた 1 年間の慢性毒性試験が行われております。用量段階は、雄は 0、0.98、1.98、5.98、雌は 0、0.98、1.99、6.05 というところでございます。糞便中の潜血の検出率について、中用量群の雄と高用量群の雌雄で有意であったということです。脾臓について、中用量群の雄で絶対重量の増加が認められているという状況です。

7 ページにいきまして、病理組織学的検査において、中用量群の雄、それから高用量群の雌雄で腎臓に乳頭壊死が見られている。消化管に、消化管壁の炎症を伴う潰瘍やびらんも認められているということでございます。

こういったことで、本試験における NOAEL は、0.98mg/kg 体重/ 日としております。

それから、マウスを用いた 2 年間の発がん性試験が実施されておまして、まずこれは混餌で雄が 0、0.5、1.8、5.4mg/kg 体重/ 日、雌は 0、0.6、2.2、6.7mg/kg 体重/ 日投与における 2 年間の発がん性試験が実施されておまして、所見としましては、特に剖検所見で胃の潰瘍が中用量以上の投与群 121 匹中 2 匹、120 匹中 4 匹で認められている。ただ、組織学的検査においては、高用量群の雌雄で胃、消化管の種々の部位で潰瘍が認められた。その他、腹膜炎、肝臓、脾臓、腸間膜リンパ節における造血が認められたということございまして、本試験において確認された項目における NOAEL は、フルニキシメグルミンとして 0.6mg/kg 体重/ 日であり、遊離酸換算すると 0.36mg/kg 体重/ 日であったとされております。

その部分について、本日、申請者からの資料のマウスの 2 年間発がん性試験の詳細なデータについてお配りしたのですが、特に消化管における潰瘍の発生ですが、今日お配りした、一番上が 193 と書いてある資料です。3 枚紙になっているものです。P5403 から、193、194、203、205 と書いた紙ですが、よろしいでしょうか。申請者が提出しましたデータの詳細の一部ですが、その中で消化管の潰瘍の発生状況が記載されておまして、

1 ページ、2 ページは、雄の結果。3 ページ、4 ページ、5 ページは雌の結果となっております。

まず、雄で見ていただきますと、JEJUNUM というのが2項目にありますが、その中に UL CER とありますが、これが潰瘍ということになります。この場合、用量段階なのですが、フルニキシメグルミンとして0、0.5、1.8、5.4 という用量段階になるかと思えます。

それでいきますと、例えば JEJUNUM のところだと、最高用量群の1頭で潰瘍が見られた。ILEUM におきましては、低用量で1頭、高用量で2頭。CECUM におきましては、低用量で1頭、高用量で1頭。COLON におきましては、高用量のみ2頭という形で潰瘍が発生しております。

その辺をまとめますと、雄におきましては、対象群で1匹見られておりまして、低用量群で3匹、中用量群で0匹、高用量群で9匹の病理組織学的に潰瘍と認められたものが認められたということでございます。

一方、雌のデータが3ページ以降にあります。同じように見ていきますと、対照群は0匹、低用量群は2匹、中用量群は2匹、高用量群は16匹、潰瘍が出ているという結果になっております。

マウスを用いた2年間発がん性試験を御説明しましたが、続きまして、7ページのラットを用いた2年間発がん性試験について御説明いたします。これにつきましては、ラットの2年間発がん性ということで、用量段階は0、2、4、8ということでございまして、これにつきましては特に次の8ページになりますが、8ページの上から6行目で、剖検によって消化管の潰瘍がすべての投与群で用量依存的に認められたということで、これは本試験におけるNOAELは求められなかったとされております。

この辺りで一旦止めましょうか。そのまま続けて御説明した方がよろしいでしょうか。
○三森座長 この辺りで一度御質問を受けた方がよろしいですね。

事務局から説明がありましたように、時間がかかり経っておりまして、前回から追記、あるいは変更された部分が赤字部分で記載されているということですが、発がん性試験のところまでにつきまして、御質問、御意見がありましたらお願いしたいと思います。

幾つか御審議いただきたい点がございます。6ページのサルを用いた13週亜急性毒性試験で、上から4行目のところです。そこに潜血便が5mg投与群の1頭に認められていて、15mg以上では各3頭に見られたということから、段落の一番下に赤字で、本試験におけるNOAELは5mgだと記載されておりますが、プロスタグランジンの抑制が、この薬剤の主作用ですので、それに伴う副作用ということで潜血便が出ているということであれば、5m

gの1頭も影響があったとみなせるわけですね。そうしますと、NOAELは得られなかったということになってしまいます。これが1つです。まず、この点からお願いできますでしょうか。病理の先生方で御意見ございますか。

これは筋肉内投与した毒性試験です。食品健康影響評価を当調査会で実施する場合には、あくまでも経口投与によって実施した毒性試験のデータからNOAELを求め、ADIを設定しますので、このサルを用いた試験は筋肉内投与ということで、直接ADI設定には持っていけないということを御考慮いただいた上で御発言をお願いしたいと思います。

吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 この潜血便につきましては、2つ上の3例認められました15mgを取るならば、やはり5mgも取った方がよいと思いますし、ただこの潜血便の臨床症状が最高用量群では認められていないのです。最高用量群では、潰瘍が認められておりますので、この用量で影響があるということは明らかだと思います。

この1例は病理でも何も認められないですし、解剖時にもなかったということで、このように最高用量で出ていない変化について毒性影響と取るのは、どうかと思いますが、アカゲザルについては、こういった症状がときどき出るのでしょうか。その辺り、私はサルをあまり扱っておりませんのでわからないのですが。

○三森座長 渋谷先生、あるいは小川先生、いかがでしょうか。

○渋谷専門委員 私もあまりサルについては存じ上げないのですが、やはり吉田先生のおっしゃったとおり、最高用量でこういった潜血便が出ていないということからすると、偶発的な所見である可能性は否定できないと思います。ただ、証拠がありませんので何とも言えません。

○三森座長 小川先生はいかがですか。

○小川専門委員 基本的には同じ考えですが、ただこのNOAELが5mgであったというところの根拠に、15mg以上のところでは血便があるという点にも意味があるとすると、5mgの4例中1頭にあったものを無視してもよいのかということが、問題が残るかと思うので、最高用量ではなかったということをもう少し明記して偶発所見の可能性を示唆しておかないと、整合性が合わないような印象を受けます。

○三森座長 潜血便を作用とみなした場合には、5mgも取らざるを得ない。ただし、最高用量群との関連性というところから行くと、いまひとつ判断しきれないということでしょうか。

事務局に確認したいのですが、今までADI設定をする場合、経口投与の毒性試験のデ

一タから行ってきましたね。

○増田課長補佐 過去の分は経口からA D Iを設定しているということでございます。

○三森座長 そうしますと、このサルの試験は筋肉内注射ですが、それによって起こった毒性を見たということで、ここに赤字でN O A E Lが5 mgと書いてありますが、これは書いておいても別段よろしいでしょうか。最終的なA D I設定には、考慮しないということになりますか。

どうぞ。

○鈴木専門委員 その前に確認なのですが、潜血便の件ですが、書き方で見ると15mg以上の投与群で各3頭にと書いてあって、この書き方だと最高投与量でもあったのではないかと。どちらが正しいですか。

○吉田専門委員 私が勘違いしておりました。15mg以上とちゃんと記載しておりますので、最高用量にもあるということですから、最高用量にあるならば、やはりそれは入れた方がよいのではないかと思います。

○三森座長 事務局、いかがですか。15mg以上では起こっているのですね。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 そうしますと、15mg以上で3例発現しているということで、その延長線上ということになりますと、5 mgも取らざるを得ないということになりますね。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 そうしますと、このサルの毒性試験については、最終段落の本試験におけるN O A E Lは得られなかったということになりますが、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○嶋田専門委員 臨床の立場で言っておきますが、N S A I D sの最も頻度の高い副作用は、やはり胃潰瘍、十二指腸潰瘍なのです。これは、用法・用量というところに書いてありますが、とにかく食後に必ず服用するようという指示が出ております。

したがって、アカゲザルその他で見られたものは、偶発症ではないととらえるのがよろしいかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。発がん性試験でも同じようなことが出てまいります。N S A I D sに共通して起こってくる副作用でございますので、この潜血便は取らざるを得ないということで、この6ページの赤字で書いてあるところは、本試験におけるN O A E Lは得られなかったということになりますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。

次ですが、事務局から御指摘があったところは、7ページのマウスを用いた2年間発がん性試験です。その7パラグラフ目でしょうか。剖検ではというところで、その2行目に、胃の潰瘍が中用量以上の投与群121例中2、それと120例中4例で、回腸の穿孔が高用量群の雄の1例で認められていることから、この剖検所見を基にしまして、その2パラ下の赤字部分の、「本試験において観察された項目におけるNOAELはフルニキシメグルミンとして0.6mg/kg体重/日」に持ってきております。

ところが、本日配付資料で配られた3枚紙の一番初めのページが193と書いてあるものです。これがマウスの発がん性試験の消化管の病理組織学的検査成績です。それを見ていただくと、193と194ページを合わせますと、消化管の回腸、盲腸、結腸、穿孔を含めて、合計で足していきますと、対照群は6例中1例、0.6mgでは60例中3例、次の2mgでは60例中0、6mgでは60例中9例という形で、明らかに6mgでは有意に増加しているということです。

一方、203ページから雌の組織学的検査成績が載っておりますが、203ページは腎臓からSALIVARY GLAND、PANCREASまでですので、ここでは胃潰瘍は関係ないです。

次の204ページのところから、DUODENUMという2番目の十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸とございます。それと205ページに、ここはSTOMACHですから前胃、それと腺胃にULCERと書いてある潰瘍を集計してみますと、0mgの対照群では60例中0、0.6mgでは60例中2、2mgでは60例中2、6mgの最高用量では60例中16例ということで、明らかに増加しているのは最高用量群だけだということでありまして、その剖検所見をもとにNOAELに持っていくところについては疑問があるということになります。

これについて、やはり病理に関することですので、病理の先生方、更には毒性の御専門の先生から御意見を伺いたいと思っておりますが、いかがいたしましょうか。もう少し御説明申し上げますと、従来動物用医薬品の安全性評価を実施する場合に、発がん性試験が義務づけられております。したがって、ラット、マウスの発がん性試験のデータを提出してくる申請者がほとんどでございますが、原則は発がん性試験では発がん性があるかないかを検索するのがエンドポイントでありまして、NOAELを設定するための試験ではないということです。

このメグルミンに関しては、ラットを用いた1年間の慢性毒性試験が既に混餌投与で行われていて、それに対するNOAELは出ております。したがって、この7ページに載っておりますマウスを用いた発がん性試験と、ラットを用いた発がん性試験のエンドポイン

トは、発がん性があるかないかを見るのであって、NOAELを設定するために用いられている試験ではないということを理解いただいた上で御審議いただきたいと思います。

審議していただきたい点は、胃潰瘍です。先ほど嶋田先生から御指摘ありましたように、NSAIDsの副作用の一番多いところは胃潰瘍でございますので、そういうこともあることは事実なわけですが、剖検所見で中用量からこういうものが見られたので、NOAELは0.6mgを取ったという記載でいくのか。あるいは本日配付された資料でいきますと、明らかに病理組織学的に潰瘍が増えているのは、最高用量の6mgだけだということで、それから下の用量については背景的な発生頻度に入るぐらいでしかないということになるのかということです。

渋谷先生、いかがでしょうか。

○渋谷専門委員 明らかに最高用量で病理組織学的所見として潰瘍が出ておりますので、これは毒性変化ととらえるべきだと思います。

そういうことから、本来的には発がん性試験でNOAELが求められる必要はないのですが、これはNOAELを設定する根拠にしてもよいと思います。

そうしますと、NOAELの根拠とすると6mgでも明らかにNSAIDsの影響が出ていると理解して、その下は問題ない。

○三森座長 そうしますと、その赤字で書いてあるNOAELのところは、0.6ではなくて2.0になりますね。あとお二人の先生方、いかがでしょうか。

小川先生、どうですか。

○小川専門委員 ちょっと混乱していて申し訳ないのですが、NOAELといった場合には有意であるかどうかというのが一番重要になるということよろしいでしょうか。

○三森座長 雄では対照群でも1例出ておりますし、マウスの場合、2年間の発がん性で対照群でも潰瘍は出現しますので、それを考えますと投与群の2例とか、1例とか、その辺のところのレベルで線を引くのはおかしいと思います。したがって、渋谷先生がおっしゃるように、6mgは否定できないということだと思います。よろしいでしょうか。

○小川専門委員 はい。

○三森座長 吉田先生、どうですか。

○吉田専門委員 報告書を拝見するとこれは潰瘍だけではなくて、所見としては腹膜炎とか、吐血とか、それに関連する項目も挙げられています。確かにコントロール群でも慢性毒性試験におきまして、潰瘍ということはこういう非ステロイド系の薬物でなくても起きる所見なのですが、この報告書の表を拝見すると全体的に投与群でどうも高用量群のよう

に、有意ではないですが、増えているような気が私はするのです。

もっと短い試験ではその影響は明らかで、ラットの13週を拝見しますと、3.0 というのは穿孔が13週でも認められております。

また、ラットの1年間の慢性毒性試験の混餌投与試験では、この投与量は0.98ですが、その上から腎乳頭壊死、これもNSAIDで特異的な所見だと思いますが、そのような所見がいろいろ認められております。0.98で影響が認められていることを考えますと、有意だからといって発がん性の6の投与量で切って本当によいのか気になります。

そのほかの炎症系の所見も含めて、本当にもう一度統計解析をし直すなりして、それでも否定されるならばよいのかもかもしれません。現在の報告書の表10では、0.6で散発的に、特に潰瘍のすぐ上に腹膜炎の所見があったりして、目立つのかもかもしれませんが、必ずしもすべての組織で潰瘍が切片上で認められるとはマウスの場合に限りません。従いまして、ひょっとしたら潰瘍があったが、腹膜炎という形で所見が取られていることも否定できません。もう一回統計をかけてみるということをしてから判定するということでは、時間がかかり過ぎるのでしょうか。

○三森座長 事務局いかがですか。

○増田課長補佐 時間のところは、しっかり審議していただくということが、やはり重要だと思います。しっかり審議するために時間を惜しむ必要はないと思います。統計学的な解析のできるデータに関しましては、事務局に提出されたデータの中ではないので、そういうデータが必要でしたら、それはまた申請者に提出をお願いしていただくという形になるかと思います。

○三森座長 吉田先生から、13週という短い反復投与毒性試験におきましても、明らかな潰瘍性の病変が出てきているということで、今回当日配付資料の193ページ、テーブル10については、これは各病変についての統計学的な処理はなされておられませんので、もう少しそのところを精査した上で評価すべきではないかという御意見が出ました。

これについていかがでしょうか。どうぞ。

○津田専門委員 ちょっと教えていただきたいのですが、潰瘍の発生頻度から見て、最高用量しか統計的な有意差が出ないというのは、バックグラウンドではないということではないのかなと思うのですが、もしバックグラウンドでは剖検例が幾つもあるのだと、そのぐらいは見えるのだということであれば、統計処理をしたとしても、先生のおっしゃるように今度は一番上の用量しかなくなるのではないかと思います。

○三森座長 1年以上過ぎてきたマウスでは、胃潰瘍を起こしてくる可能性は十分対照群

であります。ただしそれが 13 週試験とか 28 日試験で胃潰瘍が発現してくるということはありません。

したがって、短期投与で潰瘍とか腹膜炎が発生してきた場合には、それは薬剤投与に関連することは否定できませんので、統計学的に有意でなくても、たとえそれが 1 例、2 例でも、毒作用とみなさざるを得ないと思います。一方、この 104 週の発がん性試験では、バックグランドでも発生する可能性がある。そこは考慮しなければいけないと思います。

○津田専門委員 その程度の剖検で観察される潰瘍がバックグランドでも出るということですね。わかりました。

○三森座長 ほかにいかがでしょうか。

○鈴木専門委員 ちょっと気になることで、遠いところで絡み合うかもしれないのですが、今日いただいた資料の 194 ページ、205 ページというところに、一番下のところに腸間膜リンパ節というのがあって、その中ほどに HEMORRHAGE、出血という項目があります。低用量から高用量まで、大体 17 例ずつぐらい、雌は 25 から 10 例ぐらいずっと出ているということですが、ヒトの病理で教えていただきたいのですが、そもそもリンパ節に出血というのはあるのですか。

○三森座長 エーテルとか全身麻酔をして放血する場合に、血液吸引ということがおこりえますので、腸間膜リンパ節に赤血球が入ってしまうということは、往々にしてあることです。

○鈴木専門委員 つまり、リンパ流路に血液が見られたためにということですね。今の話だと、ここで見られている話は、剖検、あるいは採血したときに入ったようなものであって、もともと生きている間にこのところに血液が行っていたという意味ではないというふうに解釈するのか、どちらなのですか。

○三森座長 殺処分に伴って起こった変化とみなさざるを得ないと思います。対照群にも起こるわけですね。

○鈴木専門委員 それにしても HEMORRHAGE という表現は不正確だと思います。

○三森座長 それは、ピュアレビューを受けて、それなりの形で第三者が確認しない限りはわからないと思います。あくまでも G L P にのっとった試験を提出されて、それを私たちは見ているわけですので、必要に応じて見せなさいということとはできると思いますが、その腸間膜リンパ節の出血という写真を見ておりません。

明らかに投与によって起こったものであれば、その出血に伴う反応性の変化が出ますので、マクロファージがヘモジデリン貪食するなどの変化も必ず発現しますね。

殺処分時であれば、そういう変化は一切出ませんので、赤血球だけがリンパ洞の中に入っているということになりますから、それは見ればわかります。

○鈴木専門委員 そのほかのものもたまっているような話はあるようには見えるのですが、コントロールであまりにも高い率からすると、そうした薬物起因性の話とは考えにくいということはあります。

○三森座長 いかがでしょうか。去年の今ごろこの審査をしているということで、1年経っております。当時このテーブル10からの資料を見せていただいたりしてございまして、副作用、ヒトにおいてはNSAIDsといったらもう胃潰瘍ということが頭から離れませんので、その辺についてはかなり審議を慎重にした方がよろしいかと思っておりますので、申請者に対して消化管の病変について、統計学的な有意差検定をしていただき、あとは無処置対照群の背景的数据を提出していただきたいということです。

historical background dataを見た上での評価をせざるを得ないということですが、いかがでしょうか。

事務局、いかがですか。

○増田課長補佐 必要があれば、申請者の方に資料の提出をお願いしたいと思っております。

○三森座長 それでは、マウスの2年間発がん試験につきましては、病理組織学検査、特に消化管の炎症性変化から潰瘍に関して統計処理をしていただくということで、その上で審議させていただくということにいたします。よろしいでしょうか。

あともう一点ですが、2年間の発がん性試験で、この場合血液学検査は行っておりますが、生化学検査は行っておりません。ガイドライン上、実施する必要性はないわけですので、これはFDAの最終評価に絡まってくることですが、FDAでは、このマウスの2年間の発がん性試験の0.6から安全係数500という値をかけてADI設定しておりますが、その根拠としては血液生化学的検査が欠落しているためということで、100かける5ということで500を除しているわけですが、これについてはいかがでしょうか。

あとの食品健康影響評価のところでは御審議いただいたらよいかと思っております。どうぞ。

○吉田専門委員 今朝、元データを拝見したのですが、マウスでは座長がおっしゃったように血液量が少ないので行いません。今回の毒性指標として、血液生化学データが重要となるものもそう多くはないと思っておりますし、そのほかのデータについてはかなりきちんとそろっている報告書だということをお見せいたしましたので、お知らせしたいと思います。

○三森座長 ありがとうございます。その辺のことを、後で御審議いただきたいと思います。

す。

8 ページまでですが、発がん性試験までのところでいかがでしょうか。ほかに御質問、御意見ございませんか。

なければ、その後の繁殖毒性試験から、事務局、説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、御説明させていただきます。8 ページ「(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験」でございます。二世世代繁殖毒性試験の代わりに F D A の 3 節試験が実施されているということございまして、まずラットを用いた一世代繁殖毒性試験(第 I 節)でございますが、筋肉内投与における試験ということで、被験物質の投与については、雄については交配前 63 日から交配期間中を通じて、雌については交配前 14 日から妊娠 14 日、あるいは分娩後 21 日まで行っております。その中で、妊娠期間の延長、出産から離乳までの間の哺育児死亡率の上昇が 2 mg 以上の投与群で認められたということで、本試験における N O A E L は親動物の一般毒性に対して 4 mg/kg 体重/日、生殖発生に関しては 1 mg/kg 体重/日ということございました。

ラットを用いた催奇形性試験(第 II 節)でございますが、これも筋肉内投与における試験でございます。用量は 0、2、4、6 mg/kg 体重/日です。被験物質の投与については、妊娠 6 日から 15 日までの間行っております。6 mg 投与群の 1 匹が死亡し、この個体は腹膜炎と胃潰瘍を起こしていたということでございます。6 mg 投与群の 1 匹に二分脊椎、頭部扁平を呈する重度の奇形が認められたということで、N O A E L は母動物及び胎児に対して 4 mg/kg 体重/日ということございました。

ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験(第 III 節)の試験でございますが、これは筋肉内投与ということで、これも用量は 0、2、4、6 mg/kg 体重/日です。被験物質の投与は妊娠 14 日から分娩後 21 日まで行っております。

一般臨床症状の観察におきまして、四肢及び眼の蒼白化、鼻口部及び眼周囲の血液付着、被毛粗造といった所見が単独あるいは複数、2 mg 投与群で数個体に、4 mg 以上投与群ではほとんどの個体が認められております。

4 mg 以上投与群の生存ラットにおける平均妊娠期間は、対象群として比較して有意に延長しております。

児ラットの出生後 21 日までの死亡率は、4 mg 以上投与群が高かったとされております。

こういった所見から、母動物に対する N O A E L は得られなかった。児動物に対しては、2 mg/kg 体重/日であったとしております。

ウサギを用いた催奇形性試験が行われておりまして、これはウサギに筋肉内投与してお

ります。用量は、0、3、6、12mg/kg 体重/日ということで、被験物質の投与は妊娠6日～18日、特に大きな異常は認められなかったということで、本試験におけるNOAELは母動物及び胎児に対して12mg/kg 体重/日ということでございます。

遺伝毒性試験でございますが、変異原に関する各種のin vitro、in vivo試験の結果を表にまとめております。

まず、in vitro試験ですが、Ames試験で陰性、CHL細胞を用いた染色体異常試験で陽性ということです。in vivo試験におきましては陰性ということで、150mg/kgの用量では、統計学的に有意ではないが、多染性赤血球率の低下が認められていましたが、いずれの用量においても小核の出現の変化は認められていないとしております。

それから下のところですが、修文が入りまして、以上、in vitroで染色体異常誘発性が認められたが、in vivoにおける小核試験で陰性であり、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられるというように修文しております。

一般薬理試験としまして、一般症状及び行動、中枢神経系への作用、自律神経への作用、呼吸循環器系への作用、末梢神経系への作用等を見ております。

(6)のヒトにおける知見についてですが、最近のCOXに選択薬における心筋梗塞等に関する知見を踏まえまして、大幅に加筆修正をしております。特に赤字の部分は、加筆した部分でございます。ヒトにおけるNSAIDsの毒性影響ということで、最も一般的な副作用として、胃または腸管の潰瘍形成が知られておる。潰瘍形成は、出血による貧血を伴う場合があるようなもので、ヒト臨床上の副作用として血小板機能障害、妊娠期間の延長、自然陣痛の遅延、腎機能の変化などが報告されているということです。

11ページの下から3行目からになりますが、この消化管の潰瘍形成を抑制するというところで、COX-1が大きく組織で恒常的に発現しているのに対して、COX-2は炎症が発生した際に、サイトカインや炎症メディエーターによって誘導されるということで、COX-2の選択阻害薬では炎症抑制効果をそのままにして、COX-1の阻害による消化管の副作用の低減が期待されるというような、いわゆるCOX-2仮説に基づきまして、さまざまなCOX-2の阻害薬が開発・実用化されております。しかしながら、実際COXを恒常型と誘導型に二分する仮説というのは、単純化し過ぎているということで、恒常型とされましたCOX-1は炎症部位でもある程度誘導される。それから、誘導型とされていたCOX-2につきましても、炎症部位で誘導されるだけでなく、せき髄、脳、肝臓等の特定部位では恒常的に発現しているということで、生理的状況の変化によって血管内皮で誘導されることも明らかにされております。

最近になって、複数の無作為化比較試験がありまして、ある種のCOX-2阻害薬を服用した患者で、わずかではあるものの心筋梗塞や脳卒中のリスクが増加されることが指摘されておりまして、FDAとか、EMAにおきましては、幾つかのヒト用のCOX-2選択阻害薬の承認を取り消しているという状況でございます。

古くから知られております、NSAIDsであります、ジクロフェナクにつきましては、COX-1、COX-2をともに阻害するということではございますが、伝統的なNSAIDsとCOX-2選択阻害薬に明確な区別があるわけではない状況です。

選択型COX-1と比較しまして、COX-2の阻害の程度は高いということで、従来型はCOX-2の選択阻害薬の逆あるいは非選択的という傾向があるにすぎないとされております。また、COX-2選択薬で得られているような十分な無作為化比較試験の知見がないことから、NSAIDsによるリスク全般について明確でないと言われております。一方、心筋梗塞や脳卒中のリスクが増加する原因については、現時点ではなお仮説の域は出ないものの、COX-2選択薬がその選択性のために血管系におけますCOX-2におけるプロスタサイクリンの合成抑制をする一方で、血小板のCOX-1におけるトロンボキサンの合成抑制の程度は弱いため、血小板凝集作用のバランスが崩れまして、結果としてリスクを上昇させるというようなメカニズムが提唱されているということで、心筋梗塞と脳卒中のリスクとCOX-2の選択性との関連性が指摘されているような状況です。

フルニキシンメグルミンにつきましては、動物専用のNSAIDsでございます、ヒト臨床における知見は得られておりません。しかし、構造からしますとCOX-1、COX-2を非選択的に阻害するか、むしろCOX-1選択的とされております。種々の実験動物で消化管の潰瘍が認められているということから、ヒトにおいても同様の副作用を示すことが推測されるという形でヒトへの影響を記載しております。

追記された部分を含めて御確認をお願いしたいと思います。

○三森座長 8ページの(4)繁殖毒性試験以降のところの御説明がございましたが、ここについて御質問、御意見がございましたら、お願いいたします。

繁殖毒性、催奇形性のところですが、寺本先生、何かございますか。

○寺本専門委員 ここに書かれたとおりでして、繁殖に関しては二世代の試験は実施されていないわけですが、少なくともF1の離乳のところまでは調べが行われているということと、あとその範囲内では、繁殖毒性としては特に得られたものは、妊娠期間の延長ということで毒性というのは、この剤のプロスタグランジンの合成阻害という薬理作用と関連したような変化だろうと。あと、催奇形性については、得られておりません。特に気にな

るような所見はないと思います。

○三森座長 ありがとうございます。江馬先生、いかがですか。

○江馬専門委員 寺本先生のおっしゃられたことで、特にコメントはありません。

○三森座長 ありがとうございます。

遺伝毒性ですが、ここはいかがでしょう。何か問題点ございますか。修文が一部分ございました、最終の10ページのところに載っておりますが、長尾先生、何かございますか。

○長尾専門委員 修文は私がお願いしたのですが、一応こういう条件では遺伝毒性があるということで、簡単に遺伝毒性があったというふうに修文をお願いしただけです。

○三森座長 林先生、いかがですか。

○林専門委員 今の修文でよいと思いますが、更にもう少し説明を加えておいた方がよいのかなと思います。次のような、修文の更に修文を考えてみました。今の修文されたところで、染色体異常誘発性が認められたが、細胞毒性が認められる最高用量のみの反応であること。また、骨髄への暴露が認められる。十分高用量まで試験された小核試験において陰性であり、生体にとって問題となるようなというふうに行けると、後で見直したときに、もう少しはっきりわかるかと思います。

○長尾専門委員 私は元のデータはチェックしなかったのですが、細胞毒性があるところで陽性に出たということは。

○林専門委員 これは、元のデータをチェックいたしました。それで50%程度まで細胞増殖が抑制されているというデータがございます。

○三森座長 よろしいでしょうか。

○長尾専門委員 そうでしたらば、CHL細胞を用いた染色体異常試験では陽性であったというところも、細胞毒性の認められた条件でというところも直さない具合悪いですね。細胞毒性のために陽性になっているのだったら、もう陽性と判断しないというふうにしなないと。

○三森座長 林先生、もう一回そのところを読んでいただけますか。

○林専門委員 今のところなのですが、データとしてはかなり頻度も高く出ているということもあります。それで、in vitroで染色体異常誘発性が認められたということは言ってもよいと思いますが、その内容として細胞毒性が認められる最高用量のみでの反応であること。要するに、少なくともその1つ上の用量では細胞が死滅していて、染色体異常は観察できなかったというような。

○長尾専門委員 細胞毒性のないところで遺伝毒性が認められているのだったら、それは

結果としては陽性だと思います。しかし、染色体異常が細胞毒性によって生じたというのだったら、もうそれは陽性と認めないという方針でよいと思います。細胞毒性が認められる手前の濃度で陽性に出ているのだったら、それは陽性と判定するのだと思います。

○林専門委員 これまでこの会議でも細胞毒性が認められている用量のところでの陽性結果も陽性というふうに、とりあえずは判断しています。その解釈として今のような細胞毒性による、non specific な影響ではないかという解釈を加えれば、そこは低いというふうに言ってきたと思います。

だから、ここで先生がおっしゃるように。

○長尾専門委員 細胞毒性がポジティブに出ているのは、それは細胞毒性の出た濃度で陽性。したがって、あとは遺伝毒性があるという判定にはしてないと思います。

○林専門委員 これまでは、一応陽性という書き方をしてきたので、これからこの場ですれを変えらるというのであれば、それはそれでも構わないと思いますが、cytotoxic carcinogen という概念は提出されていますが、まだそれが完全に認められたわけではないと思います。

○長尾専門委員 今まで、それは細胞毒性による染色体異常だということは、いつも考慮に入れていると思います。この場合に、プライマリーにDNAに反応して、それが残っているかどうかはわからないが、細胞毒性が出る手前の濃度で染色体異常が出たら、一応それはポジティブと判定するということでは、これは細胞毒性が出たところだけで陽性に出ているのでなければ、一応陽性という判断で、それで in vivo で出ないから。

○三森座長 事務局よいですか。今まで遺伝毒性のところの染色体異常試験の書き方ですが、林先生がおっしゃっているのは、一応染色体異常があったということを記載しておいて、しかし cytotoxic なレベルで起こっている変化だという書き方で来ていたのですね。

○増田課長補佐 そういうふうに理解しております。

○三森座長 長尾先生は、そういうものであるのであれば、染色体異常が陽性と書く必要性はないということですね。

○長尾専門委員 2つの問題があつて、それは細胞毒性による陽性です。陽性という結果が出たが、それは細胞毒性によるものと考えられるというところをデータの説明として加えればよいということで、まとめのところには、それは書いても書かなくてもどちらでも問題ないと思います。それは細胞毒性によって誘発される染色体異常と考えられるが、更に in vivo でネガティブな結果が出ているというふうに書けばよいわけですね。

○三森座長 したがって、500 μ g 以上のところで陽性と書いてあるわけですね。先ほど

林先生は、500 μ g でもかなり cytotoxic な影響があるとデータに示されているということですね。

○長尾専門委員 4は、1000 μ g/ml 以上の用量では、細胞毒性が認められなかったと書いてあるが、陽性のところは250と500以上で陽性と書いてあるから、この結果からは細胞毒性が出ていないところで陽性というデータなので、私はこれを陽性と判断するべきだと思います。

2とか、3とかと書いてあるのは。

○三森座長 3というのは、脚注のところですか。

○長尾専門委員 そうです。そこは陰性ですから、4で。

○三森座長 4ですね。4の62.5から1000 μ の試験ですね。これは、1000 μ 以上の用量では、細胞毒性のため分裂、中期移動が認められなかったと。林先生は、500でもそれが起こっているというようにおっしゃったのではないのですか。違うのでしょうか。

○林専門委員 +S9の方は、500で55%の増殖抑制率を示しています。-S9の方につきましては、その直接のデータはありません。ただ、言えるのは、その1つ上の用量では、全部死滅しているということだけです。

○三森座長 そうすると、S9 mix +で250、あるいはS9-のところでは500というところは、ある程度陽性結果は出ているが、cytotoxicもあるということですね。そうすると、この下の脚注のところを書き直さなければいけませんね。

○長尾専門委員 250でcytotoxicだという説明はなかったのですね。

○三森座長 500だけですか。

○長尾専門委員 500で55%だというお話だったのですね。

○三森座長 250もそうなのではないですか。

○林専門委員 今のところだと、250というのは結構複雑でして、代謝活性化の系を含まない場合には、もう少し長時間な処理でしか見てないのですが、かなり強烈な細胞毒性が誘発されています。

ここの実験条件におきましては、1つ上の用量でも全く細胞が認められないような状況でして、その半量のところということで、細胞毒性はかなり認められているというふうに考えております。

その1つ下の用量では、もう全くコントロールのレベルの値ですので、ここでの反応というのは、non specificであった可能性が強いということしか言えません。

○長尾専門委員 そうすると、1つ下の濃度と言われるとよくわからないのですが、脚注

を書き換えないと、今の説明ですと、これは書き換えないといけませんね。

○三森座長 1000 μ と書いてあるところは、今の500、250にも関与してくるわけですので、そのような文章を書いておけばよいということですね。

○長尾専門委員 そうすれば、まとめのところは、染色体異常は細胞毒性によるものと考えられたというふうにまとめれば、もう遺伝毒性であったと。

○三森座長 そうすると、今の1枚紙のバナミン、修文のところですが、遺伝毒性試験のところは、もしそういうcytotoxicなレベルで起こったことであれば、そういう文章を入れるだけであって、染色体異常誘発性があるとは書かなくてもよいということですね。

○長尾専門委員 はい。

○三森座長 林先生、いかがですか。

○林専門委員 だから、今後、そういうふうに書くとするのであれば、ほかの農薬だとか添加物も全部それに切り換えないといけないと思います。過去、これまでは全部こういうふうに表記して、それを考察してきたような経緯にありますので。

○長尾専門委員 これはデータを見て、細胞毒性によるかどうかをわかるようにしてきております。

○三森座長 事務局、ほかの専門調査会で農薬と添加物が関与してまいります。この表現方法については、3専門調査会が同じ表現をしないといけないと思いますので、これについては、今後その辺のところを検討していただくしかないと思いますが、いかがでしょうか。

○増田課長補佐 その辺は、それぞれの専門調査会で違うような書き方をしているのも変だと思しますので、その辺は事務局内でも相談しながら、また先生の意見を聞いて修文をしたいと思えます。

○三森座長 そうしますと、とりあえず今回については、林先生がおっしゃっている、cytotoxicなレベルで起こった変化だという文章を付け加える形で、最終的には生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられるということで、一応終わらせていただけたら助かりますが、どうでしょうか。

これは、可及的速やかに3専門調査会で、遺伝毒性についての表記、特に染色体異常のことですが、細胞毒性が認められるレベルでの陽性結果について、どう表記するかについて御議論いただいた上で、統一見解を出していただきたいと思えます。

○増田課長補佐 今までの例も見ながら、ちょっと事務局で考えてみたいと思えます。

○三森座長 そういうことで、長尾先生、よろしゅうございますか。

○長尾専門委員 はい。

○三森座長 ありがとうございます。

それ以外、10 ページの（7）一般薬理試験のところがございますが、この辺のところでもどうか御質問ございますか。11 ページの（6）ヒトにおける知見について、ここはかなり書き直しをしてございますので、この辺も含めて御意見がございましたら、よろしくお願いたします。

よろしいでしょうか。

なければ、その後の 12 ページの食品健康影響評価に入りますが、事務局、先ほどのマウスの発がん性試験の資料がまだないので、いかがいたしますか、ここまでにしておきますか。

○増田課長補佐 遺伝毒性の書き方もありますし、最終的に判断する際には発がん性試験の結果も要るということなので、やるとしても催奇形性のところまでしかできないのかなと思うので、この食品健康影響評価に関しては次に回して、次のドラメクチンに入っても構わないと思います。

○三森座長 わかりました。それでは、バナミンについては、12 ページの食品健康影響評価の前までに止めさせていただきまして、申請者からの資料をいただいた上で再度審議という形にさせていただきたいと思います。

FDA の評価の仕方については、お帰りになってから皆様方御検討いただきたいと思えます。

発がん性試験で、生化学的なデータがないために、安全係数として更に 5 を加えて 500 分の 1 という形で評価をしていることについての妥当性については、次回の審議会で恐らく議論の中心になると思いますので、その辺については十分御検討いただいた上で御出席をいただきたいと思えます。

それでは、次の議題 3 の「その他」になります。

○増田課長補佐 さきにとりまとめていただきました。ドラメクチンの食品健康影響評価案につきまして、先日まで意見募集を行っていたところでございますが、幾つか意見が寄せられておりますので、その意見の内容と回答、対応案をとりまとめましたものを、本日の机上に配付させていただいております。回答案の内容につきましては、さきにお送りいたしまして御確認いただいておりますが、更にコメント等がございましたら願いたします。また、評価書中、一部誤字や字句の修正が何点かございますので、併せて確認いただければと思えます。

参考を見ていただければよいのですが、まず3通の意見が来ております。1通の中に複数の意見の記載がある場合もあるということでございます。

まず、御意見の1つ目ですが「グループADIの設定について」ということでございます。ドラメクチンを含めアベルメクチン系の薬剤、こういったものがあるわけなのですが、動物用医薬品、あるいは農薬として使用されている。評価書に記載されているとおり、この作用機序は同様であるということで、グループでのADI設定が望まれる。アベルメクチン系の毒性の発現について精査し、グループADIの設定を検討してくださいということです。

これにつきましては、これらの薬剤については毒性の性質は同等ですが、程度は異なっております。日本、諸外国、国際機関の評価でも幾つかの薬剤について、それぞれ異なったADIが示されている。その効能から同時に使用される可能性も低いということ。それと、物質別の管理が可能ですので、現時点では個別にADIを設定することが科学的に適当であるというふうに考えますという回答でございます。

次に2番目ですが、注射部位における薬剤の残留につきまして、FAOのレポートの中で、ブタについての代謝試験が取り上げられておりました、非標識薬剤を用いた残留試験、これは体重62kgのブタを使った、雌雄計6頭に375 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与した試験ですが、これにおいて投与後28日の注射部位における残留濃度が700～800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ということで、他の試験、これも標識薬剤を使用した試験がありまして、これでいくと118 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重、未変化体としては35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と、比較的著しい高い値になっているということでありまして。

この結果から、注射部位における残留は大きくばらつく可能性があり、MRL設定の際には注意が必要であるということで、上記試験結果について検証するとともに、各リスク管理機関に使用基準やMRL設定に際して、注射部位と高濃度残留の可能性を考慮に入れることを提言してくださいということでございます。

これにつきましては、試験において注射部位の残留にある程度の差が生じることは承知しており、いただいた意見については管理機関の方にお伝えいたしますという回答を作成しております。

これに伴いまして、評価書も3ページの上から2行目のところ、これはウシにおける投与試験の結果なのですが、ここで注射部位における投与21日までの被験物質の残留について記載されておりました、99%が消失したという表記でございました。それを約122ng $\cdot\text{eq}/\text{g}$ まで低下ということで、実数を追記させていただいております。

ブタの投与試験というのが、その後下に3つありますが、3つ目のブタの投与試験の6

行目にも、99%が消失したということで書いておりましたが、このところも実数 143ng・eq/g21日では 38ng・eq/g まで低下ということで、いろいろな試験データによって、いろいろな残留量が出てくるというようなことを、わかりやすく記載しております。

ちなみに、この出された意見の文献といいますのは、2枚目、3枚目にお示しさせていただいております。F A O、Food and Nutrition Paper41-12ではなく、J E C F Aの評価書の中の残留性試験ですが、内容的には同じでございます、非標識を用いたものというが、このJ E C F Aの評価の17ページに書いておまして、17ページの下から8行目の「The mean concentration of doramectin residues at the injection site at 28 days」というところから始まっている文章が、非標識薬剤を用いた残留試験において、投与後28日の注射部位における残留濃度が750、他の試験結果、標識薬剤を使用した部位における放射活性が118 μ g/kg、未変化体で35 μ g/kgと比較して著しく高いと言っております。

ちなみに、この試験は62kgのブタで375 μ g/kgを投与しているわけで、総接種量になりますと2万3,250 μ g という総量を入れております。

一方で、標識した試験というのが、その前の16ページの下から17ページの真ん中辺りまであるのですが、これでいきますと40kgのブタを使っているわけで、総接種量としては1万2,000 μ g を使っている。標識薬剤を使った方で、低い結果が出ているのは総接種量が半分ぐらいの総接種量ですので、低く出るのは低く出るといふことだろうと思います。結局、総接種量とかいろいろな要素によって残留の程度は変わるということであると思っております。

こういう指摘があったので、先生方にお聞きしたいのは、この残留試験、元データはないのですが、J E C F Aのモノグラフに記載されている残留性試験、こういう結果があるということの評価書の中でお示しするかどうか。その辺について、後で御議論いただければと思っております。

3番ですが、ラットを用いた亜急性試験の結果についてということで、ラットを用いた38日間亜急性毒性試験において、貴委員会ではNOAELを5mg/kg 体重/日としておりますが、J E C F Aの評価書では5mg/kg 体重/日でも肝重量の増加が見られなかったと記載されております。5mgの用量で見られた肝重量の増加を毒性と判断しなかった理由について、説明してくださいということで、ここの38日間の亜急性毒性試験については、評価書の7ページに記載させていただいておりますが、NOAELは5mg/kg 体重/日としております。

この所見なのですが、対照群と比べて肝重量が増加する傾向が認められているというのですが、群としての有意差は認められていないということでございます。また、血液生化学的検査、剖検、病理組織学的検査では特に肝臓の異常を示す所見は認められておりません。

なお、J E C F Aの報告は、数匹のラットで肝重量の増加が認められたが、病理組織学的検査では異常は認められていないと記載もありまして、毒性の判断というよりは幾つかの個体で見られた所見をそのまま記載したものであると思われま

す。以上がドラメクチンの再審査に係る食品健康影響評価に関する審議結果についての意見・情報の募集の回答についてです。特に2番の関係で、御意見等がございましたらよろしくお願ひしたいと思います。

○三森座長 事務局から御説明がありましたように、ドラメクチンの評価についての意見募集結果でございます。1、2、3とございまして、これについてまず先生方からコメントか何かございますか。

どうぞ。

○津田専門委員 1ですが、グループA D Iの設定に対する回答ですが「これらの薬剤については、毒性の性質は同等ですがその程度は異なっており」というのは、作用機序は等しいのですが、毒性はその剤の構造に依存して異なる可能性があるので、個々に検討する必要があるという方がよいと思います。事実、ドラメクチンは散腫だったが、イベルメクチンは催奇形性ですので、要するに毒性というものは主作用以外の、発がんとか催奇形生のような、さまざまなものの発現の可能性を評価しますので、グループ評価は難しいという方がよいのではないかと思います。

○三森座長 そうしますと、そこの回答案のところ、具体的に御提案の文章はございますか。

○津田専門委員 「作用機序は同等ですが、あるいは同様ですが、毒性は個々の剤の構造に依存して異なる可能性があるので」。

○三森座長 事務局、よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 作用機序は同様ですが、毒性は個々の剤の構造により、その後は。

○津田専門委員 構造に依存して、異なる可能性がある。

○三森座長 よろしいですか。それでは、そのような修文にさせていただけたらと思います。

2番目ですが、injection siteですね。注射部位によってかなり残留濃度が違っている

ということで、これについてはリスクマネジメントされる側で考慮されればよいわけですが、今回一部分評価書のところを変えてきておりますね。あとは、FAOのモノグラフの文章を使わせていただきたいがよろしいでしょうかという点だと思いましたが、事務局、そうですか。

○増田課長補佐 その辺り、載せたらよいかどうかというところも御議論をいただければと思っております。

○三森座長 先ほどの評価書の3ページ、注射部位における被験物質の99%以上が消失したということで、括弧書きで具体的な数値を入れるというところはよろしいかと思えます。それ以外に、FAOのモノグラフが、参考の2ページ目の裏辺りから載っております。Residue dataの文章を評価書に入れるということになりますか。

○増田課長補佐 評価書に情報として入れるべきかということです。

○三森座長 この辺について御意見いただけませんか。残留データのところの説明が、この評価書はそれほど書いてないということです。FAOのモノグラフは、既にJECFAで評価された文章ですので、この文章を入れた方がよろしいではないかという事務局からの御提案なのですが、食品安全委員会での専門調査会のエンドポイントはADI設定をするということです。ただし、接種部位についての安全性ということについても、やはり当専門調査会としては考えざるを得ないということです。

最終的には、リスクマネジメント側が、この辺のことについては考慮せざるを得ないと思いますが、そのためにも食品安全委員会としてはこの文章、FAOのモノグラフを評価書に加えた方がよろしいのではということですが、調査会の御意見をお伺いしたいということです。

どなたにお聞きした方がよろしいでしょうか。どうぞ。

○鈴木専門委員 残留レベルのところというのは、ある程度にらんだ上でリスクアセスメントするというのが正解だと思いますが、申請者が何らかのデータを持っていて、要するに、今この部分を論議するのは、非ラベルのコードのもので大体どのぐらいかということの混乱を言っているのだと思いますが、申請者がそういう非標識のものでどのぐらいになりますよというものを持っているのだったら、それを使えばよいと思いますが、ここの英文を見ていると、17ページの下から8行目から「The mean concentration of」というところからなのですが、悩ましいことが書いてあって、しかもどうしてそうなったのかという話が、下から3行目から次のページに書いてありますが、合理的な説明になってないのです。こんなものを書くのかというのが、私はわからなくて、書いてどういう意味がで

てきますかね。放射性標識でやったときのものに比べると、コールドでやった部分で出てきたデータがちょっと高かったという話をしているのですが、そのことを言う意味がどのくらいあるのかわからないのです。

○三森座長 このFAOの資料についてはモノグラフだけしかありません。したがって、データがありませんので、この文章をそのまま流用するという点についても、それは問題があるわけです。ですから、それをあえてFAOのモノグラフが書いてあるから、それを信用して載せるということによいのか、鈴木先生がおっしゃるように、17ページの下の記事の論理性というものについては、これだけではわからないということです。非標識のものについて、この評価書には載っていませんので、その辺のところもあると思います。

事務局、申請者からはいただけるのですか。

○増田課長補佐 申請者からいただいているのは、ここに書いてある3ページのデータです。今回こういう御意見が来たということで、回答ではこう書いてあるのですが、そういう事実を評価書の中でお知らせするかどうかということになるかと思います。

○三森座長 厚生労働省サイドでは、食品安全委員会でADIを設定した場合、更に残留基準値を設けますね。そのときには、今のデータはどこからいただくのですか。申請者以外に、あとFAOのモノグラフ、JECFAのモノグラフも参考にした上でMRLを設定していくわけですね。勿論接種部位のことも考慮して。

○増田課長補佐 当然、注射部位なども考慮しながら、MRLの決定、それから農林水産省における使用基準の決定がなされていると聞いております。

○三森座長 そうしますと、このJECFAのモノグラフ、FAOが出しているモノグラフの17ページの辺については、鈴木専門委員がおっしゃるように、ある面では論理性にフォローできないところがあるということです。その文章をそのまま丸写しということはかえって危険性がありますね。

ここから、むしろそれは管理機関、リスクマネジメントする側で、その辺はよく精査していただいた上で、MRLを設定していただくような形で行くしかないと思いますが、いかがでしょうか。

ということは、このFAOのモノグラフの文章は載せないということになりますが、よろしいでしょう。

どうぞ。

○林専門委員 今回の座長のまとめでよいと思います。

○三森座長 では、修文するところは先ほどの具体的な数値を載せることはします

が、このFAOのモノグラフのデータについては記述を付け加えないということでまとめさせていただきたいと思います。

あと3番目のラットの亜急性毒性試験の結果についてのところですが、これはよろしゅうございますか。病理組織学的にも異常はないということで、5mgがNOAELということについては問題がないということです。これはもう既に皆様お目通しされておりますので、コメントがないようでしたら御了承いただいたということにさせていただきたいと思います。

事務局、その他何かございますか。

○増田課長補佐 第51回の調査会におきまして、暫定基準値が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順の素案と、ポジティブリスト制度の導入に係る食品安全委員会の審議体制についての素案につきまして御意見を伺いまして、参考にお示ししましたように、一番下の1枚紙ですが、ポジティブリスト制度に係る暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施方針についてという1枚紙でございます。これにお示ししましたように、5月11日の第142回食品安全委員会において座長名で報告させていただきましたので、これについてはお知らせいたします。

また、優先物質以外の物質について、人数を絞ったワーキンググループを設置して評価するということになると思いますが、そのメンバーについてなのですが、これを座長と相談した上で決めていきたいと思っております。次回調査会までに決定したいと思っておりますので、その辺よろしく願いいたします。

以上です。

○三森座長 ワーキンググループのメンバーは、次回までに決めるということでございます。私と事務局で相談して決めさせていただきたいと思いますが、御協力よろしく願いいたします。

そのほか、何かございますか。

○増田課長補佐 もう一度ドラメクチンを見ていただきたいのですが、修正した部分が1か所ございます。これはドラメクチンの評価書の最後に入れさせていただいております。そこで、1番、2番は先ほどの部分でございます。3番のところですが、15ページの最後のところですが、この書き方を区切りの部分を多少変更しております。1回読ませていただきます。

「しかし、ドラメクチンのエンドポイントとして採用したイヌの散瞳は重篤ではなく可逆性のある影響であり、かつ再現性が確認され信頼性が高い知見である。また、アベルメ

クチン類全体ではマウス、ラット、イヌ、アカゲザルの毒性試験及びウシの安全性試験等、様々な動物種においても中枢神経に対する影響が確認されているが、イベルメクチンはヒト臨床において古くから利用されており、想定される食品を介した暴露と比較して著しく高用量の臨床用量においても、2300万を超えるケースで重篤な急性の中枢神経系への影響は認められていない。以上のことから、イヌの散瞳を指標としたNOAEL 0.1mg/kg 体重/日からドラメクチンのADIを設定するに当たっては、安全係数として100を適用すれば十分な安全域が得られると判断され、ADIは0.001mg/kg 体重/日と設定された」ということで、最終的にNOAELを導いた内容のところで、文章を区切らせていただいたというところでございます。

○三森座長 よろしいでしょうか。本質的には、ほとんど変わっておりません。接続詞を少し変えたということです。御了承いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。

その他、事務局、ございますか。

○増田課長補佐 特にございませませんが、9月以降の調査会の日程につきまして、調査書をお配りしておりますので、後日で結構ですので、事務局まで御連絡をお願いしたいと思います。

また、6月の調査会ですが、23日金曜日の10時からを予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 本日お配りされておる、ファックス送信票の3枚紙がございますので、これに皆様の御都合を書いていただいて、事務局にファックスでお送りいただきたいと思います。

以上で本日の議事はすべて終了いたしました。委員の先生方から特に何か御発言ございますか。

ないようですので、以上をもちまして閉会とさせていただきます。どうもありがとうございました。