

食品安全委員会

動物用医薬品専門調査会

第 59 回 会合 議事録

1. 日時 平成 18 年 9 月 5 日（火） 16:33 ～17:00

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品に係る食品健康影響評価について

- ・プラジクアンテル
- ・水産用ベネサール、ハダクリーン
- ・エクイバランゴールド
- ・エクイマックス
- ・メロキシカム

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、明石専門委員、江馬専門委員、大野専門委員

小川専門委員、渋谷専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員

寺本専門委員、長尾専門委員、林専門委員、吉田専門委員

(委員)

見上委員、小泉委員、長尾委員、野村委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、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 プラジクアンテルを有効成分とするすずき目魚類用寄生虫駆除剤（水産用ベネサル、ハダクリーン）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）
- 資料 2 イベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする馬の経口投与剤（エクイバランゴールド）の食品健康影響評価について（案）
- 資料 3 イベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする馬の経口投与剤（エクイマックス）の食品健康影響評価について（案）
- 資料 4 プラジクアンテルの食品健康影響評価について（案）
- 資料 5 メロキシカムを有効成分とする牛の注射剤（メタカム 2% 注射液）の食品健康影響評価について（案）
- 資料 6 メロキシカムの食品健康影響評価について（案）
- 資料 7 メロキシカム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 第 59 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

御出席の専門委員におかれましては、引き続き、御協力をお願いいたします。

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 59 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ひます。

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、議事に入ります。

本日の議事は「（1）動物用医薬品に係る食品健康影響評価について」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。

「第 59 回動物用医薬品専門調査会議事次第」。

「動物用医薬品専門調査会専門委員名簿（五十音順）」。

「第 59 回動物用医薬品専門調査会座席表」。

資料 1～7 までございます。その他に参考資料です。

資料 1 は「プラジクアンテルを有効成分とするすずき目魚類用寄生虫駆除剤（水産用ベネサル、ハダクリーン）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」。

資料2は「イベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする馬の経口投与剤（エクイバランゴールド）の食品健康影響評価について（案）」。

資料3は「イベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする馬の経口投与剤（エクイマックス）の食品健康影響評価について（案）」。

資料4は「プラジクアンテルの食品健康影響評価について（案）」。

資料5は「メロキシカムを有効成分とする牛の注射剤（メタカム2%注射液）の食品健康影響評価について（案）」。

資料6は「メロキシカムの食品健康影響評価について（案）」。

資料7は「メロキシカムの諸外国における評価状況について」となっております。

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）に入ります。「（1）動物用医薬品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。

○増田課長補佐 それでは、説明いたします。

今回御審議をお願いいたします案件は、プラジクアンテルとメロキシカムになりますが、プラジクアンテルには、関連して3品目ございます。資料は1～4に分かれております。継続審議となっていたものですが、前回御指摘していただいた部分についての加筆修正を行っておりますので、順次説明させていただきます。

資料2の2ページ目の4に、イベルメクチンとプラジクアンテルを含む製剤を投与した試験の結果から、薬物動態に相互作用は認められず、急性毒性について相乗作用は認められていない。更に、適切に使用される限りにおいて、イベルメクチンとプラジクアンテルが同時に残留する可能性はないと考えられるという文章を追加しております。

資料3の2ページ目にも、同様の文章を追加させていただいております。

資料4でございますが、4ページの下に、馬にイベルメクチンとプラジクアンテルの合剤を投与したときの薬物動態について、追加しております。

6ページですが、合剤で実施された急性毒性試験について記載しております。プラジクアンテル単剤、イベルメクチン単剤、プラジクアンテルとイベルメクチンの合剤におけるマウスの急性毒性試験結果が記載されております。

8ページ目の「ラットを用いた発がん性試験」と「ハムスターを用いた発がん性試験」の強制経口投与に「週1回の」と記載させていただいております。

9ページ目の「ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験」の書きぶりについて、他の

記述との整合性をとっております。

9 ページから 10 ページにかけての記述につきましては、ウサギの催奇形性試験の統計学的検定結果を踏まえて修正しております。これは特に親動物の体重と親動物の摂餌量に有意差があるかどうか、統計学的な検討を行うようにとの宿題をいただきまして、その宿題が出てきましたので、このように書いております。

「被験物質投与群において親動物の摂餌量に低値傾向が認められ、統計学的に有意な例も散発的に認められた。しかしながら、30 mg/kg 体重/ 日の用量では明確な用量依存性は認められなかった。体重には変化は認められなかった」という書き方をしております。

10 ページは「本試験における母動物に対する NOAEL は 30 mg/kg 体重/ 日、胎児に対する NOAEL は 300 mg/kg 体重/ 日であった」と記載させていただいております。

10 ページ「(5) 遺伝毒性試験」について、書きぶりを修正しております。

11 ページから 12 ページの辺も、字句の修正をさせていただいております。

13 ページ「(10) その他」の「ラットを用いた 2 段階肝発がん性試験」を、「ラット中期肝発がん性試験」という書き方に修正させていただいております。

14 ページですが、統計学的検定の結果、前回の指摘を受けて、修文をさせていただいております。

ここまでについて、御確認をお願いいたします。

○三森座長 事務局から前回の修文点について説明がありました。前回の議論を基に修正されていると思いますが、追加のコメントなどがありましたらお願いしたいと思います。

いかがでしょうか。赤字で修正したところが、修文されたところですが、このような内容でよろしいでしょうか。

では、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 一通り毒性の評価をいただきましたので、エンドポイントとして、何を採用するのが適当か、また、その際にどの程度の安全係数を用いることが適当なのかについて、御審議いただければと思います。

14 ページを御覧ください。14 ページの下に赤字で書いたところがございます。幾つか候補となりそうなものを載せておりますが、これらあるいはこれ以外に該当するものがございましたら、御指摘いただければと思います。

以上です。

○三森座長 亜急性毒性、繁殖毒性、催奇形性試験のデータから、幾つかの NOAEL の候補が提示されておりますが、認められた毒性影響の度合いなどから、エンドポイントと

して何が適切かを御議論いただきたいと思います。

まず、エンドポイントとして適当な試験ということで、御議論をお願いします。14 ページの下に「エンドポイントの候補」として、イヌ 13 週間の亜急性毒性試験がございます。NOAEL は 60 mg/kg 体重/ 日です。

ラット I 節試験の NOAEL は、30 mg/kg 体重/ 日です。

15 ページに、ウサギの催奇形性試験がございます。これは摂餌量の低値をとりまして、NOAEL が 30 mg/kg 体重/ 日です。

もう一つは、ウサギの催奇形性試験がございますが、これは摂餌量及び体重増加量の低値から、LOAEL が 100 mg/kg 体重/ 日、NOAEL は 30 mg/kg 体重/ 日です。

以上の中から、最も感受性の高い指標としては、ラットの I 節試験の NOAEL 30 mg/kg 体重/ 日と、ウサギの催奇形性試験の NOAEL 30 mg/kg 体重/ 日になります。

この値をとるかどうかについての御意見をいただきたいと思いますが、イヌの 13 週亜急性毒性試験の NOAEL は 60 mg/kg 体重/ 日で、事務局、これは EU で設定されているのですね。

○増田課長補佐 EU はこれではなくて、当調査会ではとらなかった腎臓の毒性で 33 をとっております。

ここで言いますと、6 ページの「ラットを用いた 4 週間亜急性毒性試験」の一番下の段になります。ラットを用いた経口投与の 0、33、100、300 mg/kg 体重/ 日における 4 週間亜急性毒性試験で、当調査会においてはエンドポイントではないということでしたので、33 については記載していませんが、この 33 をヨーロッパはとっております。

○三森座長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。御意見をいただきたいと思います。どの毒性試験の NOAEL を ADI 設定の根拠とするかですが、イヌの 13 週よりも繁殖、催奇形性試験の NOAEL が低いということですので、江馬先生いかがでしょうか。ウサギの催奇形性の NOAEL をとりまじょうか。

○江馬専門委員 ウサギの試験は 2 試験実施されていまして、最低用量を 100 にしたもので、体重の低値と摂餌量の低値が認められて、それに 30 を加えた実験では影響がなくて、100 が LOAEL で、ウサギの催奇形性試験を総合的に評価すると、30 mg/kg 体重/ 日が NOAEL になると思います。

○三森座長 よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、一番感受性の高い指標として、ウサギの催奇形性試験の NOAEL 30 mg/kg

体重/日を採用したいと思います。

次の論点ですが、安全係数です。理由は江馬先生がおっしゃったように、摂餌量の低値、体重増加量の低値から、NOAELは30をとるという理由づけができておりますので、安全係数を幾つにするかということです。

江馬専門委員、どうぞ。

○江馬専門委員 NOAEL30ということで、採用した毒性影響の指標も特別なものではないので、通常の100でよろしいかと思えます。

○三森座長 更に安全係数として、3とか5をかける必然性はなく、催奇形性試験のほかのデータもありますので、それでいきますと、不確実係数は100でよろしいのではないかという御意見ですが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

○津田専門委員 済みません。私は最初からいなかったの確認ですが、前回こういう長期の毒性試験がないとか、発がん性試験が不完全であるような場合に、この調査会でどのように扱ったかを調べてもらうことになっていたと思うのですが、それはどんな前例があって、どのようにしたのでしょうか。

○増田課長補佐 基本的に短期毒性試験からとる場合は、不確実係数1,000がありますし、長期毒性試験がない場合には、不確実係数として10を更にプラスしてかける形での対応をしております。

○津田専門委員 もう一回お聞きしますが、今回のように、催奇形性試験としては、江馬先生がおっしゃったように100で十分だろうということですが、例えばこちらの亜急性が非常に近いところにありますね。そういったものを長期にやったらと考えるような状況ではなかったのでしょうか。今までそういう例はありましたでしょうか。

○増田課長補佐 こういう事例はありません。

○津田専門委員 なかったのですか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 津田先生、よろしいですか。

○津田専門委員 はい。

○三森座長 今回の発がん性試験は、変則的な発がん性試験です。週1回投与という方法で投与した場合、発がん性は陰性であったということです。通常のガイドラインに合わせますと、毎日の投与が原則ですので、そこが違うということです。そこが違っていても、安全係数は100でよろしいかということです。いかがでしょうか。

遺伝毒性はありませんので、反復投与毒性、催奇形性、生殖毒性試験のデータで一番感

受性の高いものからNOAELを求めて、100分の1の形で評価するのが通例ですが、今回は発がん性試験が毎日投与のデータではなく、週1回ですので、それを加味するかどうかですが、発がん性の専門の先生方にお伺いしたいと思います。いかがですか。吉田先生、お願いできますか。

○吉田専門委員 非常に難しいところなのですが、遺伝毒性がないということですので、特に私は追加の安全係数を加味する必要はないのではないかと思います。

○三森座長 渋谷先生、いかがですか。

○渋谷専門委員 かなり高い用量で肝発がん性を及ぼす可能性は否定できないのですが、遺伝毒性がないということですから、更に係数を加える必要ないと思います。

○三森座長 小川先生は、どうですか。

○小川専門委員 同様でよろしいかと思います。

○三森座長 100分の1だけでよろしいということでしょうか。

○小川専門委員 そうですね。ただ、投与方法が変則的な発がん性試験の結果を参考にした前例がないとなると、こうした場合どのように考えるのか。これが前例になるので、慎重に対処する必要はあるのかもしれないですが、プラジクアンテルに関しては、100分の1で特に問題はないだろうと思います。

○三森座長 津田先生、いかがですか。

○津田専門委員 発がん性は構わないかもしれませんが、一般的にデータセットとしてデータが不完全な場合には、安全係数を多くとというのが常識だろうと思います。そういう観点と、今回採用する催奇形性と亜急性が比較的近いことも踏まえて、非常に悩ましいのですが、どうしたらよいかと思っています。

○三森座長 鈴木先生の御意見も伺えればと思います。

○鈴木専門委員 ものすごく難しい問題で、代謝試験などにヒントがないかなと思って見ているのですが、あまりないのです。非常に悩ましくて、恐らく代謝の記述では、代謝されるのがかなり早くて、消失がそんなに長くかからないと書いている部分がどこかにあって、その辺をもう少し細かく見ないと、わからないような気がします。亜急性と長期の毒性で、長期間投与したときに、亜急性毒性の用量をかなり下回るようなところに、NOAELが設定されるというようなことが考えにくければ、余分な安全係数をかけなくても、この場合はよいのかなというような印象はあるのですが、確定的なことが言えなくて、申し訳ありません。

○津田専門委員 先生、提案してよろしいですか。

○三森座長 どうぞ。

○津田専門委員 実はプラジクアンテルはヒト用にも使っているのですが、老人に関しては、やはり生理機能の低下、その他があるし代謝のこともあると思います。慎重に投与ということが書かれています。

それを踏まえて亜急性から考えると、例えば倍ぐらい上げる。それでも催奇形性、その他は一番低くて30で出ているので、それを採用するとしたら、全部踏まえた上で30に100をかけるのでよいのではないかと私は思います。

○三森座長 津田専門委員の御提案に、反対の御意見はありますか。代謝も早いということで、蓄積性のあるものではなさそうだと思います。生殖毒性、催奇形性のデータもある。変則的ですが、発がん性試験も実施されていて、陰性であるという総合的な評価から考えれば、不確実係数は100でよろしいのではないかと思います。御意見ございますか。よろしいでしょうか。

そうしますと、皆さん御異論がないということで、エンドポイントとしては、ウサギの催奇形性試験のNOAEL 30 mg/kg 体重/日に、不確実係数100で除することになります。ということで、ADIは300 μg/kg 体重/日という形になりますが、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。

では、そのような形でプラジクアンテルに係る評価をとりまとめたいと思います。

プラジクアンテルの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、ADIとして300 μg/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、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した。

それでは、ただいまの審議結果については、私の方で事務局と協力しながら、資料1～4をまとめたいと思います。

○渋谷専門委員 よろしいですか。言い忘れたのですが、食品健康影響評価の「遺伝毒性／発がん性について」前回の調査会の後に書きぶりについて提案し、病理グループの間で議論しました。

14ページの下の方4行目なのですが「プラジクアンテルが肝へ影響を及ぼす高用量の条件下において」と「高用量の」を入れて、次に「発がんプロモーション作用」とあるのですが、これは「肝発がん性を示す可能性を完全には否定できない」という書きぶりをしてい

ます。

○三森座長 14ページの「遺伝毒性／発がん性について」の項目の下から4行目ですね。

「しかしながら」というところですね。「発がんプロモーション作用」の「発がん」の前に「肝発がん性」を入れるということですね。

○渋谷専門委員 そうです。

○三森座長 あと、その上の「発がんプロモーション作用」にも「肝」を入れるということですね。

○渋谷専門委員 そうです。

○三森座長 その横ですが「プラジクアンテルが肝へ影響を及ぼす条件下において」というところに「高用量」ですか。

○渋谷専門委員 「高用量の」と入れました。

○三森座長 「高用量」をどこに入れますか。

○渋谷専門委員 「高用量の条件下において」ということです。

○三森座長 「高用量の条件下において、肝発がんプロモーション作用を示す可能性を完全には否定できないと考えられる」ということですね。

○渋谷専門委員 はい。

○三森座長 では、そのように修文させていただきます。

よろしいでしょうか。

○小川専門委員 済みません。もう一つございます。13ページの「ラット中期肝発がん性試験」の本文中の4行目に「3週間目に肝切除術」と書いてあるのですが「3分の2肝部分切除術」という形に直していただければと思います。

○三森座長 「3分の2肝部分切除術」と正確に書きましょうということですね。

○小川専門委員 はい。

○三森座長 事務局よろしいですか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 ほかにございますか。

なければ、ADIが300 μ g/kg体重/日ということにいたします。

それでは、資料1～4を基にしまして、報告書を作成し、とりまとめたいと思います。事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○増田課長補佐 ありがとうございます。

それでは、本日御意見をいただいた内容につきまして、座長の指示をいただきながら、

事務局で評価書の内容を修正しまして、各専門委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしくお願いします。

評価書につきましては、委員会に報告しました後、意見・情報の募集の手続をいたします。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きます。必要に応じて、改めて調査会にお諮り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 次の品目にメロキシカムが残っておりますが、17時になりましたので、事務局ここで打ち切りにいたしましょうか。

○増田課長補佐 構いません。

○三森座長 そうしましたら、本日メロキシカムが残っておりますが、時間がきまりましたので、次回にさせていただきます。

事務局から、ほかに連絡事項などございますか。

○増田課長補佐 特にございませませんが、次回の調査会につきましては、10月6日金曜日14時からを予定しておりますので、よろしくお願いします。今日残りましたメロキシカムとか、その辺が題材になるかと思っておりますので、よろしくお願いします。

○三森座長 10月6日金曜日の午後2時からでございます。御出席のほど、よろしくお願い申し上げます。

ほかに何かございませんでしょうか。今回の審議事項以外のことで、何かお気づきの点がありましたら、御意見をいただけたらと思います。

ないようでしたら、以上をもちまして、閉会とさせていただきます。御協力ありがとうございました。