

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 109 回会合議事録

1. 日時 平成 21 年 5 月 15 日（金） 15:00～15:30

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 確認評価部会報告（カラゾロール、ピペラジン、ケトプロフェン）

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、青木専門委員、今田専門委員、江馬専門委員、小川専門委員、
津田専門委員、寺本専門委員、頭金専門委員、中村専門委員、能美専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

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

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 21 年 5 月 14 日現在）

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書 カラゾロール

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書 ピペラジン

資料 4 (案) 動物用医薬品評価書 ケトプロフェン

資料 5 確認評価部会において審議する動物用医薬品の指定について（案）

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから、第 109 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、今井専門委員、下位専門委員、寺岡専門委員、戸塚専門委員、山崎専門委員、吉田専門委員が御欠席でございます。10名の専門委員が御出席です。

それでは、議事に入りたいと思います。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第 109 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します。

○関谷課長補佐 資料の確認の前に御紹介をさせていただければと思ひます。確認評価部会の先生方には既に御紹介しておりますが、4月1日付けで事務局の異動がありまして、新しく動物薬担当の専門官として着任しました福永評価専門官です。

○福永評価専門官 福永です。よろしくお願ひいたします。

○関谷課長補佐 それから、長い間お世話になりました石川につきましては、青森県の県庁に戻りまして、表示関係を担当するという事で異動しております。長い間ありがとうございました。以上、御紹介させていただきました。

本日の議事は「(1) 確認評価部会報告」と「(2) その他」ということで予定しております。

資料の確認です。本日の議事次第、委員名簿、座席表。資料は1～5まであります。

資料1「意見聴取要請(平成21年5月14日現在)」。いつも配付させていただいている資料です。

資料2「(案) 動物用医薬品評価書 カラゾロール」。

資料3「(案) 動物用医薬品評価書 ピペラジン」。

資料4「(案) 動物用医薬品評価書 ケトプロフェン」。

資料5「確認評価部会において審議する動物用医薬品の指定について(案)」となっております。

資料は以上でございますが、不足の資料等はございませんでしょうか。

○三森座長 それでは、議題1に入らせていただきます。確認評価部会報告です。

まず事務局から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 今日は3物質でございます。この3件につきましては、既に確認評価部会で御審議をいただきまして、御了承をいただいているというものでございます。これは調査会に報告させていただいて、御確認いただくという趣旨でございます。

資料2のカラゾロールでございます。

カラゾールの経緯としましては、3 ページに記載がございます。確認評価部会で 12 月 1 日に御審議いただいておりますが、これはポジティブリスト制度導入に伴いまして、暫定基準が設定されているもので、厚生労働大臣から残留基準設定に係る評価の依頼があったものです。

6 ページです。カラゾールは β 遮断薬ということで、日本では承認がございませんが、国外におきまして、豚の輸送中のストレスによる突然死の回避、牛の輸送や新しい群を形成するときのストレスの軽減、あるいは分娩促進というような目的で使われているものがございます。本評価書につきましては、EMEA と JECFA のレポートを基に評価書（案）をつくりまして、御審議いただいたものです。

7 ページ以降、薬物動態試験がございます。基本的には投与後、速やかに吸収をされまして、尿中に出るといったことが示されております。

9 ページの 19 行目には、カラゾールの代謝物は薬理的に不活性ということで、カラゾールが残留指標として最適であろうということが書かれております。

10 ページ以降、急性毒性、亜急性毒性試験がございます。

12 ページから、ラット、犬で慢性毒性試験、ラットでの発がん性試験ということで行われておりますが、発がん性は認められなかったという結果が出ております。

13 ページ以降、生殖発生毒性試験ということで、ラット、催奇形性試験としてはウサギでも行われておりますが、催奇形性は認められなかったとされています。

15 ページの遺伝毒性試験に関しましては陰性ということで、表 2、表 3 に示しておりますが、問題となる遺伝毒性はないだろうという結論になっています。

薬理試験が 16 ページから、主に β 遮断薬ということで神経系や呼吸器系の薬理試験等が行われております。

ヒトのデータが 17 ページの 30 行目から記載されております。

18 ページの 19 行目に 1 か所修文がございまして、こちらはヒトのクロスオーバー試験ですが、「カラゾールの 0.03 mg の投与量は気管支系に対し何の影響も誘導しないと評価した」が元だったのですが、寺岡先生と小川先生から御指摘をいただきまして、これは用量反応性から推定をしているということなので、言葉を「推定」に修文させていただいております。

19 ページにかけてヒトのデータです。19 ページの 23 行目からの試験。これは採用している NOAEL を出している試験なのですが、今日御欠席の寺岡先生からの御修文がありまして、これは略語が使われているのですが、全体を統一した方がよいということで、ここ

では略語を用いずに記載することとしております。そういう修文をしております。

カラゾロールに関しましては、EMEA あるいは JECFA では、ウサギの薬理作用の NOAEL から ADI を出しており、JECFA でもウサギのものから出されているのですが、ヒトのデータから考察をしております、21 ページの 9 行目からありますが、慢性気管支炎または喘息に罹患した患者における NOAEL が先ほどの試験で 0.5 ということで、5 の安全値があるということで ADI を 0.1 としております、確認評価部会での結論としましても、ヒトの 0.5 にこの被験者が健常者ではなく、カラゾロールに対して感受性がより高い群であるということから 5 を適用して、JECFA の考察と同じにはなるのですが、0.1 という結論を出しております。

続けて御説明させていただきます。資料 3 のピペラジンでございます。こちらも同様にポジティブリスト制度に伴う暫定基準が設定されております、3 ページに書いてありますが、こちらは 3 月に確認評価部会で審議、御了承いただいております。

6 ページから評価書（案）の中身でございます。寄生虫駆除剤ということで、幅広く動物用医薬品として使われておりますし、日本薬局方にも収載されております。海外ではヒトの寄生虫駆除用としても使われているということでございます。

7 ページ以降、薬物動態試験あるいは残留試験が行われております。基本的には吸収は速やかであるということ。尿中への排泄がメインということでございます。

10 ページから急性毒性試験ということで、これも様々な塩がありますが、データが記載されております。

11 ページからは、ラット、イヌの亜急性あるいは慢性毒性試験ということで行われております。

12 ページには発がん性試験がございます。ポイントとしては、ピペラジンに関しまして、発がん性物質の可能性のあるニトロソアミンを産生する第 2 級アミンということで知られているということから試験が行われ、考察がなされているのが 12 ページでございます。

28 行目からヒトの知見、考察が出ております。

13 ページの 4 行目以降にあります、それに対するピペラジンの発がんリスクの定量化を実施したところ、発がんの危険性があるとしても極めて小さいということ、後ほど出てきますが、この発がん性が亜硝酸塩との同時投与でということでもありますので、ピペラジン自体の発がん性に関しては、こういう結論になっております。

13 ページ以降、生殖発生毒性試験あるいは遺伝毒性試験がございます。遺伝毒性試験に関しましては、すべて陰性となっております。

結論としまして、15 ページに食品健康影響評価として書いております。高用量の亜硝酸塩との混合投与では、発がん性が認められるということでもあります。ただ、先ほど申し上げたように、その発がん性の危険性があるとしても、極めて小さいと考えられるというようなことを考察で述べております。

したがって、イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験における NOAEL、25 mg/kg 体重/日という最も低い NOAEL を用いまして、種差 10、個体差 10 で 100 の安全係数をかけて、結論としましては 0.25 という、これは EMEA と同じ結論となっておりますが、0.25 mg/kg 体重/日と設定しております。

なお、JECFA においては flavouring agent としての使用方法において、毒性学的に問題がないとされ、使用が認められているということでございます。

ピペラジンについては、以上です。

続きまして、資料 4 のケトプロフェンに移ります。こちらも同様にポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されております。

3 ページに経緯があります。これも今年の 3 月に確認評価部会で御審議いただきまして、御了承いただいているものでございます。

6 ページから評価書の中身になります。ケトプロフェンは非ステロイド性抗炎症薬ということでございます。日本では動物用医薬品はイヌ、ネコ用として承認があります。国外では食用動物、牛、馬、豚でも使用されています。また、国内外でヒト用としても用いられているということです。腰痛症、変形性関節症等の鎮痛・消炎治療に使われているということでございます。ポジティブリスト制度に伴う暫定基準が設定されております。

いつも 6 ページの一番下にポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されているという文言が入っていますが、脱落していますので、その文章を追加、修正させていただきます。

7 ページからが「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」ということで、EMEA とオーストラリアの評価書を基に評価書がつくられております。

薬物動態試験としては幅広く使われているということで、多数の試験が行われております。吸収されまして尿中排泄、種によって差はあるということですが、代謝物 A というカルボニル基が還元された誘導体と未変化体が大部分だということでございます。

薬物動態試験が数多く実施されておまして、11 ページから急性毒性試験、マウス、ウサギ、イヌで行われております。また、亜急性毒性試験、ラット、マウスでの試験。

13 ページに亜急性毒性試験のイヌの 3 か月の試験がございます。この試験は最終的に L

OAELを採用しているものなのですが、13ページの36行目で小川先生から御指摘をいただきまして、regenerative anemiaということで、回復可能な貧血という修文も考えたのですが、座長からの御指摘で再生性貧血という言葉もあるのではというお話もいただいております、そこはそのまま再生性貧血とする案で行きたいと考えておりますが、もし御意見があればお願いいたします。

14ページの下から遺伝毒性試験ですが、いずれも陰性というデータでございます。

15ページ、慢性毒性／発がん性試験ということで、マウス、ラット、ヒヒで行われております。

こちらは16ページに若干修文をいただいております。16行目の「小腸の塊」と訳していたのを「腫瘍」に修文させていただいております。

35行目にも「胃腸において表層上皮の欠損を伴う小さな陥没」を小川先生から修文をいただいております。今井先生からも御助言をいただいたところです。

17ページから生殖発生毒性試験ということで、ラット、マウス、ウサギで行われております。

19ページのその他の試験で、薬理学的な作用ということで、これがEMEA等で採用しているウサギの単回経口投与の血小板凝集阻害という36行目ですが、NOAEL 0.1がございました。

ヒトにおける知見としましては、19～20ページにかけてのデータで、20ページの3行目に6.24 mg/ヒトの経口投与ということで、薬理学的なNOAELは3 mgと推定しております。

以上のような内容から、EMEAとオーストラリアで評価されておりますが、当確認評価部会としての結論が21ページの6行目から「2. ADIの設定について」が書かれております。

遺伝毒性／発がん性物質ではないということから、ADIを設定することは可能だろうということで、採用している試験につきましては、LOAELとしてイヌを用いた3か月亜急性毒性試験、ラットを用いた91週間の試験で3 mgというLOAELが設定されております。ここから種差10、個体差10で、プラス追加の安全係数としてLOAELを使っていますので10を加えるということで、毒性学的なADIは0.003と判断されています。

一方、薬理学的な活性から導かれたものが、先ほどのウサギの0.1 mgがございましたので、これに通常の安全係数100を適用すると0.001となります。したがって、それを比較した上で、低い方を採用しているということで、ケトプロフェンに関しては0.001 mg/kg

体重/日という結論にしております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。事務局からカラゾロール、ピペラジン、ケトプロフェンの3つの説明をしていただきましたが、今までについて、御質問、御意見などがありましたら、お願いしたいと思います。

○小泉委員 資料2のカラゾロールですが、これはADI設定をヒトの知見に基づいて決定しているのですが、6ページには、使用目的で動物のことしか書かれていないので、これはヒトのどういう疾患に使われているのかを書き加えた方がよいのではないかと思います。

他の2つはヒトに使用されているということが明記されておりますし、ADI設定の根拠は動物実験から実施しているので、むしろカラゾロールはヒトの知見でADI設定をしているのであれば、ヒトのどういう疾患に使われているのかを書き加えた方がよいと思います。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。この製剤は恐らく開発の途中でヒト用として承認を受けることを断念したというようなことではないかと推測しています。ヒトのデータはあるのですが、ヒト用医薬品として承認されているという情報が得られていないのです。

○小泉委員 海外でも使われていないということですか。

○関谷課長補佐 ヒトのデータのみはあるようなので、もう一度承認の有無について確認いたしますが、そのような経緯でございます。

○三森座長 ほかにございますか。カラゾロールの次のピペラジン、更には資料4のケトプロフェンとございますが、一部修文をされてきておりますが、ケトプロフェンについては小川先生からコメントがありましたが、これについてはいかがでしょうか。

○小川専門委員 ヒトではあまり再生性の貧血という言い方をしないので、もし毒性病理学的に動物ではよく使うということであれば、特によいのではないかと思います。

○三森座長 毒性学の領域、そして獣医系の大学では再生性と非再生性貧血という用語はよく使われている言葉で、再生性貧血の定義は赤芽球の成熟過程には異常を及ぼさないもの、したがって、それよりもさらに成熟した赤血球についての異常があった場合に起こるようなものは、再生可能だということで再生性貧血とされています。

非再生性貧血は、赤芽球系の成熟過程に異常がもともとある疾患。そのようなものについては、非再生性貧血という用語が使われています。

○小川専門委員 一般的であれば私の勉強不足です。

○三森座長 regenerative anemia という言い方です。

○小川専門委員 regenerative anemia という言葉は、文献的にも結構出てくると思っ

いたのですが。

○三森座長 再生不良性という意味合いとは違っています。

○小川専門委員 違いますね。出血、そういうのに基づくものが今回のメインな機序だろうと思われのですが、葉酸が足りないなど異なる機序のものも含まれてしまうようなイメージを受けたので、どういう言葉がよいのか、ディスカッションしていただければと思います。

○三森座長 報告書を読む限りは、赤芽球は増加してきて、あとの一般パラメータのヘマトクリットなどは少なくなっているということであって、定義づけから行けば、この **regenerative anemia** でそれほど問題はないと思っていますが、よろしいでしょうか。

○小川専門委員 はい。あと先ほど今井先生からもコメントがあって、16 ページの 35 行目の「表層上皮の欠損を伴う陥没」が肉眼なのか組織なのかわからないので、このままの言葉で残した方がよいということで、私も同意させていただきます。同じ言葉が 38 行目にもありますので、統一させていただければと思います。

○三森座長 事務局よろしいですか。同じように修文するということです。

○関谷課長補佐 修文いたします。

○三森座長 先生が御指摘のびらんだと思うのですが、文章を読むとこういう形になっていますので。ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、カラゾロール、ピペラジン及びケトプロフェンについては、資料を基にして報告書を取りまとめたいと思います。各専門委員の先生方に置かれましては、必要に応じて御意見を賜ると思いますので、そのときはよろしくお願い申し上げます。事務局は作業をよろしく願いいたします。

○関谷課長補佐 どうもありがとうございます。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。意見・募集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、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、よろしく願いいたします。

以上です。

○三森座長 そのほかに事務局から何かありますか。

○関谷課長補佐 次に資料 5 を御覧いただければと思います。資料 5 は最後に付いています 1 枚紙です。今日報告させていただきました 3 品目のように、ポジティブリスト制度の導入に伴って暫定基準が設定されているものにつきましては、御承知のとおり確認評価部会で御審議いただいております。その際に専門調査会で、この剤は確認評価部会で審議し

ますということを指定していただいております。

今回新たにこちらの資料5に示しているうち、下の表の網かけをしているもの。アザペロンとビコザマイシンとフルベンダゾール。この3品目に関して新たに諮問がされまして、データのにも各国際機関での評価の内容に根本的な不整合がないということで、評価が可能と判断しておりますので、確認評価部会で御審議いただくということで、この3品目を指定していただければと思います。このことについて御審議をいただければと思います。

以上です。

○三森座長 今回、資料入手が完了したということで、資料5に載っておりますように、アザペロン、ビコザマイシン、フルベンダゾールの3物質については、確認評価部会で審議してはどうかということでございますが、特に御異論がなければ、そのように決定させていただきたいと考えておりますが、いかがでしょうか。

御異論がないようでございますので、そのようにさせていただきたいと思います。

そのほかに事務局から何かありますか。

○関谷課長補佐 特にございませんが、引き続きまして、非公開の専門調査会に移ります。予定では40分からということなのですが、用意ができましたら、35分くらいからでも始めさせていただければと思いますが、よろしく願いいたします。

○三森座長 それでは、引き続き非公開の専門調査会がございますので、ただいまの御連絡のとおり、15時35分から開始したいと思っておりますので、それまではしばし御休憩いただきたいと思っております。

どうもありがとうございました。