

食 品 安 全 委 員 会 動 物 用 医 薬 品 専 門 調 査 会

(第 142 回) 議 事 録

1. 日時 平成24年8月22日（水） 10：00～12：20

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 座長の選出

(2) 動物用医薬品（トリクラベンダゾール）に係る食品健康影響評価について

(3) その他

4. 出席者

(専門委員)

石川さと子専門委員、小川専門委員、寺本専門委員、能美専門委員、福所専門委員、
舞田専門委員、松尾専門委員、山口専門委員、山崎専門委員、山手専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員長、佐藤委員、三森委員、山添委員

(事務局)

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本評価課長、関口課長補佐、福永評価専門官、
渡邊係長、北嶋技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成24年8月21日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書「トリクラベンダゾール」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長代理 時間となりましたので、第142回動物用医薬品専門調査会を開催したいと思っております。

なお、7月1日付で食品安全委員会の委員の改選があり、その関係で現在、座長が空席となっております。座長選出までの間、座長代理である私が議事進行させていただきますので、よろしく願いいたします。

なお、本日は、石川整専門委員、天間専門委員、頭金専門委員、渡邊専門委員の4名の方

が御欠席でございます。10名の委員で審議を進めていきたいと思っております。

それでは、議事に入りたいと思っております。

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142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っております。

まず、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 本日の議事の説明の前に、今御紹介がありましたとおり本委員会の委員の改選がございましたので、御報告させていただきます。

7月1日付の委員の改選で新たに7名の委員の先生方が就任されております。前期委員長代理でございました熊谷委員が委員長に御就任をされております。また、今回、常勤の委員の3名の先生方が委員長代理としてお務めいただくことになっております。まず、佐藤委員でございます。続きまして、山添委員でございます。続きまして、三森委員でございます。

また、非常勤の委員として、村田委員が再任されております。また、新任といたしまして石井委員、同じく上安平委員が御就任されておりますが、本日は御欠席でございます。

また、事務局側も7月1日付で人事異動がございました。私でございますが、7月1日付で事務局の課長補佐として本専門調査会を担当させていただくことになりました関口でございます。何卒よろしくお願い申し上げます。

また、7月1日付の人事でございますが、事務局の技術参与として秋山技術参与が着任をしております。

以上、御紹介させていただきました。よろしくお願い申し上げます。

本日の議事でございますが、座長の選出、動物用医薬品（トリクラベンダゾール）に係る食品健康影響評価及びその他ということになります。

次に、資料について確認をさせていただきたいと思っております。本日の資料でございますが、本日の議事次第、委員名簿、それから座席表がございます。

それから、資料が1と2、それから参考資料をお配りしております。

資料1につきましては、平成24年8月21日現在の意見聴取要請の状況でございます。それから、資料2につきましては、トリクラベンダゾールの評価書案となっております。また、評価書案の参考として、分厚い資料を置いております。

また、机上配布の資料といたしまして一枚紙のもの、それからホチキス止めしたものをお配りしております。

資料については以上でございます。不足等ございましたら事務局までお知らせくださいますようお願いいたします。

○山手座長代理 それでは、まず議題の1です。座長の選出に入りたいと思っております。

座長の選出につきましては、食品安全委員会専門調査会運営規程第2条第3項により、「専門調査会に座長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により選出する。」となっております。

それでは座長の御推薦、ございますか。

○能美専門委員 山手専門委員が適任だと思います。以上です。

○山手座長代理 ほかの専門委員の先生、いかがでしょうか。

○舞田専門委員 私も山手専門委員が適任だと思いますので、御推薦いたします。

○山手座長代理 ほかにいかがでしょうか。ないようでしたら、ただいま、能美専門委員、舞田専門委員から御推薦いただきまして、私のほうで座長を務めさせていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

どうもありがとうございます。それでは、御賛同をいただいたということで、私で座長を務めさせていただきたいと思います。

○関口課長補佐 ありがとうございます。それでは山手先生、座長席にお移りいただきまして、一言ごあいさつをお願いいたします。

○山手座長 それでは、一言ごあいさつさせていただきます。大阪府立大学の山手と申します。

この動物用医薬品専門調査会の座長ということで、これから専門委員の先生方のお力をいただき進めてまいりたいと思います。そうは言いましても、何分私自身不慣れな点もありますし、また専門領域としては不十分と言いますか、情報を十分持っていない点もありますので、その点は専門委員の各専門領域の科学的な見地をいただき、それを結集した専門調査会の運営をしていきたいと思っています。

また、これまでここで座長を務められました三森先生が食品安全委員会の委員ということで常に参加していただけることかと思えます。また、そのほかの委員の先生もおられますので、先生方の非常に有意な御助言をいただきながらこの委員会を運営できればと思っています。

この委員会、動物用医薬品ということで基本的には食される動物といいますが、牛、豚、鶏をはじめ、そういうものの食品、これをいかに国民に科学的に評価して安全なデータを提供できるかというのが使命だと思っています。これは従来どおりの委員会のポリシーだと思っていますので、それに沿って審議を進めていきたいと思っていますので、よろしくをお願いいたします。

それでは、議事の進行を進めさせていただきます。その前に、私から一つ提案させていただきます。

まず、食品安全委員会専門調査会運営規程第 2 条第 5 項に、「座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名をする者が、その職務を代理する。」とあります。そこで、私から座長代理としてぜひ小川専門委員にお務め願いたく指名させていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

ありがとうございます。それでは、小川座長代理から一言ごあいさつを願います。よろしくをお願いいたします。

○小川専門委員 国立医薬品食品衛生研究所病理部の小川と申します。よろしく申し上げます。

非常に微力ではありますが、精一杯務めさせていただきたいと思いますので、どうぞよろし

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、議事に入ります。

まず、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、報告をお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関す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御報告をいたします。

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 日付委員会決定の 2 の（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でした。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。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。ありがとうございます。

それでは、議題 2 に入らせていただきます。

動物用医薬品（トリクラベンダゾール）に係る食品健康影響評価です。

それでは、事務局から御説明をよろしくをお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、御説明いたします。

本日御審議をお願いするトリクラベンダゾ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。

まず、資料 2 の 3 ページを御覧ください。

ことし 2 月に厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価についての要請がございまして、本日、御審議いただくことといたしております。

次に、5 ページをお願いいたします。トリクラベンダゾールの概要でございます。

用途としましては内部寄生虫駆除剤ということで、有効成分の一般名、化学名、分子式、分子量、構造式等は記載させていただいたとおりでございます。

化学名の CAS に 2 種類、英名を記載させていただいておりますが、どちらも同じものを示すのですが、「一つに統一してはいかがでしょうか」と石川さと子先生から御提案がございまして、「5-Chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-2-methylthio-1*H*-benzimidazole」を残して、そちらに統一させていただいております。

この記載に伴いまして、机上配布の一枚紙がございます。修正案でございますが、化学名の IUPAC の修文を石川さと子先生よりいただいております。また、後で出てまいります代謝物の化学名につきましても御確認いただきまして、赤線のとおり修文をいただきました。

代謝物 E と F につきましても、後ほどまた出てきますが、構造式がありませんでしたので、事務局で作成をして追記をさせていただいております。

それでは、評価書案に戻らせていただきます。

本剤の使用目的、それから使用状況でございます。

5 ページ、28 行目からございますように、この剤はチアベンダゾール系の肝蛭駆除剤ということで、チューブリンに結合し微小管の重合を阻害することにより微小管依存性の機能を抑制して駆虫作用を示すと考えられております。肝蛭や巨大肝蛭、それ以外にも巨大肝吸虫、肺吸虫に対しても有効ということですが、線虫に対しては活性を示さないというものでございます。

海外では牛、それからバッファロー、羊、山羊にも使用されております。こちらの二重線の修文でございますが、天間先生からいただいております。各投与量につきましては、記載のとおりでございます。

3 行目にありますように、日本におきましてもこのトリクラベンダゾールを主剤にしました経口投与剤が牛の肝蛭の駆除を目的としまして承認されております。

なお、ポジティブリスト制度に伴う暫定基準値が設定されているものでございます。

次に、安全性等に係る科学的知見の概要でございます。

本評価書では、薬事申請時の資料、それから JECFA 評価書等をもとに知見を取りまとめてございます。

まず、薬物動態でございますが、14 行目からラットを用いた薬物動態試験でございます。

静脈内投与及び経口投与をした試験でございますが、こちらでは表 1 に示したとおり、血漿中あるいは血液中の AUC を示してございます。1 mg/kg 体重の経口投与したときの生物学的利用能はほぼ 100 %ということでございますが、投与量が上がりますと生物学的利用能は大きく減少するという結果でございます。

22 行目にございますが、1 mg/kg 体重を投与した経口投与あるいは静脈内投与群では、投与後 48 時間に投与量の 87~92 % が尿中及び糞中に排出されております。主要な排泄経路は糞中でありまして、そちらには 82~85 % が排泄されたとございます。最高濃度、 C_{max} でございますが、投与 8 時間後に経口投与では見られたということでございます。

こちらの修文につきましては、頭金先生からいただいております。

それから、7 ページをお願いいたします。

こちらにも、ラットに経口投与あるいは静脈内投与した試験でございます。こちらの試験での結果でございますが、放射活性濃度は経口投与時では肝臓で最も高く、次いで腎臓、心臓という順でございます。消失は二相性を示したということでございます。

10 日間の連続投与につきましては、11 行目にありますように血漿を除くすべての組織で残留が見られたということでございます。

投与後 168 時間の尿中及び糞中排泄率は静脈内投与では 88.3~90.4 %、経口投与では 92.7~95.1 % という排泄率だったということでございます。

次に、③経口投与での試験でございます。

こちらは、標識したトリクラベンダゾールを経口投与して行われております。この標識の修文につきましては、石川さと子先生からいただいております。8 ページの 5 行目から標識の書き方につきまして、石川さと子先生から「2 位が標識されていることがわかるので「¹⁴C 標識」というようにしたらいかがでしょうか」とコメントをいただいたのですが、ほかの試験で用いている ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールが同じところを標識しているかどうかの確認がとれませんでしたので、「2-¹⁴C 標識」という形でほかのものと区別して記載させていただいております。

7 ページに戻らせていただきます。

19 行目から試験の内容でございますが、投与後 144 時間までの尿中及び糞中の放射活性率は表 2 に示したとおりでございます。表 2 の小計を見ていただくと、尿では 5~6 % 台、糞中では 85~90 % 前後の排泄率が見られております。

23 行目ですが、尿中の代謝物について、この試験では同定されておられません。糞中の主要代謝物が調べられておまして、トリクラベンダゾールのスルホキシド、以後「代謝物 A」と言いますが、そちらが投与量の 24 %、それからトリクラベンダゾールのスルホン、これは以下「代謝物 B」と言いますが、こちらが 2 %、それから未変化体トリクラベンダゾール 7 %が見られたという結果になってございます。糞中放射活性のうちの約 27 %は、メタノール/水の混合液による 3 回の連続抽出では抽出されなかったという結果でございます。

こちらの修文につきましては、頭金先生にもいただいております。

次、8 ページの 10 行目になります。こちらもラットを使った経口投与の試験でございます。

排泄率につきましては、表 3 にございます。糞中への排出率は大体 96 %、尿中へは 8 %ということでございます。呼気中へも排泄されておまして、0.01 %未満という結果でございます。主な排泄が糞中であるということから、ラットでは胆汁中排泄が主な排泄経路というように考えられたとございます。

組織中の分布につきましては、投与 10 日後では腎臓、あるいは投与 28 日後では腎臓及び筋肉で高く見られたという結果でございます。

次に、9 ページをお願いいたします。こちらも経口投与の試験でございます。

こちらの排泄率ですが、先ほどの(1)薬物動態試験 ③ a とさせていただきました試験とほぼ同様の内容だったということでございます。

代謝物につきましても TLC で分析しておまして、表 4 に示したとおりでございます。代謝物 A が主要な排泄物であったということです。尿中についても調べておりますが、こちらは糞中の代謝物よりも極性が高いものが見られております。最も極性の低いものといいますと、ケト・トリクラベンダゾール、以下「代謝物 D」であったということで、この内容をもとにしまして図 1 を記載させていただいております。

この図 1 ですが、推定された代謝経路、当初お示しさせていただいたものは代謝物 C から代謝物 D につながる経路もございました。しかし、代謝物 C の水酸基が取れて代謝物 D にな

るという代謝が考えにくいということもありまして、代謝物 C から D につながる線を削除させていただいております。この点につきましては、頭金先生からは了解しましたというコメントをいただいております。

この代謝経路の変更に伴いまして、後に出てきます残留マーカについて御確認いただきたいことがございますので、後ほど説明させていただきます。

10 ページの 4 行目から、これは胆管に挿管したラットに経口投与した試験ですが、こちらも投与量の 34 %が胆汁中に排泄されたということが確認されております。

9 行目からウサギを用いた薬物動態試験でございます。こちらは ^{14}C 標識のトリクラベンダゾールを用いて行われております。

経口投与と静脈投与、これらを比較しまして消化管からの吸収は極めてよいということが示されております。代謝は速やかで、3 mg/kg 体重では血漿中には検出されなかった、26 mg/kg 体重でもわずかに認められたのみだったということで、13 行目の修文につきましては松尾先生からコメントをいただいております。「前の文と後ろの文のつながりがわかりにくいように感じます。推測となりますが、できれば素早く分解されるために等の説明を入れてはいかがでしょうか」ということを受けまして、事務局で資料を確認しましたところ、参照 2 に同じ試験が載っておりまして、そちらでは代謝が速やかであるということが記載されておりましたので、このように追記をさせていただいております。

15 行目からですが、代謝物 A、それから代謝物 B がそれぞれ見られてございます。投与後 7 日間では 80~90 %の放射活性が消失し、そのうちの 66~76 %は糞中、7~22 %は尿中に排泄されたということでございます。尿中には代謝物 A、B、それからそれ以外の代謝物が見られたとございますが、未変化体のトリクラベンダゾールは検出されなかったということです。

次に 11 ページをお願いいたします。こちらは、イヌを用いた薬物動態試験でございます。

経口投与と静脈内投与が行われております。こちらの経口投与における吸収率は 0.5 mg/kg 体重の投与では約 35~53 %、40 mg/kg 体重に上がりますと、逆に吸収率は 25 %に減少したということでございます。

12 行目から、排泄率を表 6 に示させていただいております。放射活性のそれぞれ 79 %あるいは 54 %が糞中に排泄されておりますが、尿中へは 1 %しか排泄されなかったという結果でございます。

次に 12 ページになります。3 行目から、豚を用いた薬物動態試験でございます。

こちらの試験ですと、30 mg/kg 体重を投与したときのみ血漿中にトリクラベンダゾールが検出されたということです。代謝物 A の代謝は速やかということで、 T_{\max} は投与 8 時間後、そのうち代謝物 B が見られまして、 T_{\max} は投与 12~24 時間後となっております。

12 行目からは羊及び山羊を用いた試験でございます。

こちらは、非標識のトリクラベンダゾールを投与した試験でございます。当初、経路不明というような形で記載させていただいて先生方に御確認をお願いしていたのですが、こちらにつ

きましては 26 行目から天間先生のコメントとしまして、参照されている複数の文献を御確認いただきまして、「経口投与と記載されている文献があること、試験でゼラチンカプセルを投与したということがあるので、恐らく経口投与であることを予測することはできませんでしょうか」というようなことが寄せられております。修正案としまして、32 から 33 行目にかけてありますように「12 mg/kg 体重」用量の後ろに、「を投与し」の間に「のゼラチンカプセル」を挿入した文章でいかがでしょうか」というコメントをいただきました。

また、コメントが続きますが、13 ページの上では山崎先生からコメントをいただいております。「原文は改行されていますが、中身は前段落とつながっております。これは前段落の経口投与と考えられます」というコメントをいただいております。

また、頭金先生からは、「投与経路が不明であれば吸収に関する記述は意味をなさないと思います」とコメントが寄せられたのですが、「上段と下段で投与をしていて、下段の試験は上段に記載されていない文献を引用している。ただ、恐らく山崎先生のコメントのようにこれらを一連の実験と考えてゼラチンカプセルの経口投与である可能性が高いと思います」というコメントをいただいております。

確認をするための原文ですが、Kinabo & Bogan の 1988 年の文献以外のものはすべて非公開資料ということがありまして、そこは確認できませんでした。ただ、Kinabo & Bogan の文献につきまして、恐らく経口投与だろうということを確認できておりますので、このように 14 行目を「ゼラチンカプセルを経口投与」という形で修正させていただければと思っております。

16 行目からこの試験の結果でございますが、吸収分布は 3 相性を示したということでございます。また、乳汁中の総放射活性は調べておりまして、こちらは常に血漿中の約 10 分の 1 という結果でございます。

また、19 行目の「総放射活性濃度」については、原文の英語が通常使われている文言ではなかったので、こちらの訳につきまして、頭金先生、山崎先生に御確認させていただいております。

次に、13 ページ、お願いいたします。羊を用いた薬物動態試験でございます。

①の試験につきましては、静脈内経口投与のそれぞれの試験の代謝物への AUC を比較することで生物学的利用能を調べております。その結果ですと、90 %という数値が得られているのですが、静脈内投与では胆汁中に投与量の約半分が排泄されること、それから尿中にも 2.1 %排泄されるということもありまして、実際にはもっと低いのではないかと考えられたという内容でございます。

27 行目から羊に経口投与した試験でございます。

まず、a. の試験でございますが、これは ^{14}C 標識のトリクラベンダゾールを強制経口投与しております。血漿中の放射活性は投与 8 時間後で最も高かったということで、投与 8 時間、それから投与 48 時間後の血漿中における血漿タンパク質の結合率は 99 %という報告がござ

います。

分布でございますが、表 7 にお示ししております、筋肉、それから肝臓、腎臓の順というところでございます。

また、投与後 168 時間までに投与量の 4.7 %、それから 77 %が尿、糞にそれぞれ排泄されております。

代謝物も調べられておまして、糞からは代謝物 A、B、C が同定されております。その結果から代謝経路としましては、代謝物 A への酸化、それからその後の代謝物 B へのさらなる酸化、並びに代謝物 C の生成となりますが、ジクロロフェニル環の 4 位の水酸化が考えられておまして、こちらは牛と同様だったという結論となっております。また、糞中では未変化体のトリクラベンダゾールが主ということです。羊における代謝排泄はラットと同様という考察もございます。

次に、9 行目から b. の試験になります。

こちらにも標識のトリクラベンダゾールをゼラチンカプセルで経口投与した試験でございます。分布につきましては、表 8 に示しておりますが、肝臓で最も高く見られてございます。排泄率につきましては、尿と糞でそれぞれ 3.5 %、それから 100.9 %という結果でございます。糞からの抽出物中代謝物ですが、トリクラベンダゾール、代謝物 A、B、それから未同定の代謝物が見られたとございますが、尿中では極性物質のみという結果でございます。

次に、15 ページをお願いします。6 行目から、胃内投与した試験でございます。

こちらは羊に第一胃内投与した結果でございます、血漿中では代謝物 A と B しか見られなかったということ、それから血漿アルブミンと結合しているということが報告されております。胆汁中には代謝物 C が主要代謝物ということで、主に硫酸エステルとして、一部はグルクロン酸抱合体として排泄されたという結果でございます。

次に、15 行目からも胃内投与をした結果でございます。胃内投与して代謝物 A、B のパラメータを調べております。

18 行目の修文でございますが、松尾先生より「この文章で意味するところが書き込まれていないように思います。省略してはいかがでしょうか」とのコメントをいただきまして、このように削除の案を示させていただいております。

16 ページに移らせていただきます。⑤の試験でございますが、当初「静脈内（代謝酵素）について」とございましたが、本文中の投与の内容を削除したことに伴い、標題の修正をすべきところ消し忘れておまして、申しわけありません。「代謝酵素について」というように表題を修正させていただきたいと思っております。

羊の肝臓における代謝には、代謝物 A の生成では FMO という酵素が、代謝 B の生成には FMO とシトクロム P450 が寄与しているということが示唆されたという内容でございます。

7 行目からは、山羊を用いた薬物動態試験でございます。

こちらは[2-¹⁴C]標識トリクラベンダゾールを経口投与した試験でございます、分布の結

果につきましては表 11 にお示ししたとおりでございます。尿、糞、それから乳汁中の排泄率を見ておりまして、投与量の 2.12、98.8、それから 0.56%がそれぞれ排泄されております。糞抽出物中にも未変化体、代謝物 A、B が見られていますが、尿中では見られなかったという結果でございます。

17 ページをお願いいたします。

4 行目から、代謝物の薬物動態ということで、トリクラベンダゾールを胃内投与して、代謝物の薬物動態パラメータを見ております。この試験の 7 行目の削除につきましては、先ほどの 15 ページ 18 行目の削除と同様に松尾先生からのコメントが該当するかと思いますので、こちらも同様に削除させていただければと考えております。

各パラメータにつきましては、表 13 に示したとおりでございます。

それから、14 行目からは絶食・非絶食時の代謝物の薬物動態を調べた試験でございます。

こちらはトリクラベンダゾールを経口投与して、代謝物 A と B のパラメータを見ております。結果としましては、19 行目にありますように絶食群では高い吸収並びにトリクラベンダゾール及びその代謝物の全身生物学的利用能が認められたということです。

次に、18 ページの 2 行目から、室内飼育と放牧時の代謝物の薬物動態の影響を見ております。

経口投与で行っておりますが、室内群だと代謝物 A がより高濃度に達した後、急速に減少し代謝物 B に代謝されたということで、飼育形態の違いで多少濃度が変わっているようでございます。

13 行目から経口投与ということで、肝蛭の感染・非感染による影響を見ております。

結果でございますが、表 16 に薬物動態パラメータをお示ししておりますが、トリクラベンダゾールは血漿中には検出されなかったという結果でございます。

それから 23 行目からは、馬、ポニー、ロバに経口投与した試験でございます。

こちら馬、ポニー、ロバからはトリクラベンダゾールは検出されなかったという結果でございます。馬とロバにおきましては、代謝物 A の血漿中濃度、それから AUC のパターンは同様という結果でございますが、山羊と羊、牛において得られた濃度を比較しますと、馬での代謝物 A の血漿中濃度は約 33 %という結果でございます。

次に、19 ページの 7 行目からは牛を用いた薬物動態試験でございます。

こちら子牛に製剤を単回投与しております。結果につきましては、表 17 にお示ししたとおりでございます。代謝物 A は投与 1 時間後から 12 時間後まで増加し、その後減少する。代謝物 B は 3 時間後から 48 時間後まで増加し、その後減少するというものでございます。

次に、19 ページの 22 行目から、b. の試験でございますが、これも同じように製剤を単回胃内投与しております。

こちらの試験では、血漿中からはトリクラベンダゾールは検出されず、代謝物につきましては、トリクラベンダゾールより高い濃度で分布したという結果でございます。

20 ページの 6 行目から、経口投与した試験でございます。¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを経口投与してございまして、排泄率につきましては記載のとおりでございます。投与量の 4 %が投与 7 日後の糞中で検出されたということで、投与 7 日後でも糞中排泄は完全に終わっていないというように考えられたとございます。また、血漿中タンパク質の結合は 99 %を超していたという結果です。分布につきましては、14 行目にありますように肝臓で最も高いという結果でございます。

16 行目でございますが、尿中からはトリクラベンダゾールは検出されなかったということでございます。4 種類の代謝物が検出されたが、特定できていないということです。また、硫酸塩またはグルクロン酸抱合体は尿中からは検出されなかったという内容でございますが、糞中からはトリクラベンダゾール、それから代謝物 A、B、C、それから C のスルホン体、以下「代謝物 E」といいますが、それらが検出されております。

19 行目から 20 行目にかけて、代謝物 C の英語表記がほかに使われていたものと多少異なっておりまして、同じものと扱ってよいかどうかお伺いさせていただいております。頭金先生、それから石川さと子先生から、「確認しました」「化学名は不要です」というコメントをいただきましたので、二重線で消してあるように削除させていただきたいと思っております。

それから、30 行目から、子牛に ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを経口投与した試験でございます。

結果につきましては、表 19 にお示しさせていただいております。内容としては、(9) 薬物動態試験② a.の試験とほぼ同様の結果となっております。

また、35 行目になりますが、肝臓と筋肉中の放射活性の 92~98.6 %が脂質またはタンパク質と関連していたという報告がございます。組織中の残留物は、抽出溶媒の pH を酸性から塩基性に変更しても抽出されなかったということから、細胞中の高分子に共有結合していると考えられたとございます。また、トリクラベンダゾール由来残留物をアルカリ処理、あるいはプロテアーゼ処理をしたとしても遊離代謝物が放出されなかったということですが、代謝物 D が酸化により分解されたという結果でございます。血漿中では、タンパク質画分に沈殿する放射活性の 90 %がトリクラベンダゾール-タンパク質結合体であったという内容です。

排泄率につきましては、ここに記載のとおりでございます。

また、代謝物につきましても、糞中では (9) 薬物動態試験② a.と同様でございます。尿中の代謝物につきましては、代謝物 A と D、E、C、それ以外に C のスルホキシド体が検出されております。

こちらの代謝物の英語表記につきましても先生方に御確認をいただきまして、26 行目、27 行目のとおり頭金先生と石川さと子先生からコメントをいただいております。

また、28 行目でございますが、「代謝物 E よりも C の記述が後なのは、量的な順序ですか、それとも F との関連からでしょうか」とのコメントをいただいております。こちらですが、量的なデータを確認できないということがありましたので、JECFA がこの記載を量的な順番

としているかどうか不明な状況でございます。そのため、記載の順番につきましては原文にあるとおりとさせていただいておりますが、問題なければ代謝物は A、B、C、D 順に修正させていただければと思っております。

次に、22 ページになります。④経口投与の試験でございます。

こちら、トリクラベンダゾールを子牛に経口投与して、代謝物 A 及び B の血漿中濃度を測定しております。C_{max}は代謝物 A では投与 24 時間後、代謝物 B では投与 72 時間後に達したという結果でございます。

⑤では、経口投与とボラス投与をしておりますが、いずれの投与でも生物学的利用能は同様だったという結果でございます。

また、16 行目から静脈内投与した試験がございますが、こちらにつきましてはトリクラベンダゾールを投与した群では、トリクラベンダゾールは速やかに代謝されるという結果が得られております。代謝物 A を投与した群では、代謝物 A の C_{max}は投与 2 分後に見られたということ、それから代謝物 B は投与 32 時間後に C_{max}に達したという結果でございます。

次に、ヒトへの薬物動態試験でございます。

こちらは、肝蛭に感染した患者へ投与した試験で、血漿中のトリクラベンダゾールと代謝物の濃度を測定しております。絶食患者では C_{max} が投与 2 時間後に見られ、このときのトリクラベンダゾールの濃度は低かったのですが、代謝物 A の濃度は高く、次いで代謝物 B が検出されたということでございます。食後に投与した患者では、血漿中濃度は絶食患者の 3 倍高かったということで、食事により吸収が促進される可能性が示唆されたという内容でございます。こちらの修文につきましては、石川さと子先生からいただいております。

次に、23 ページになります。こちらは牛組織由来の標識トリクラベンダゾールをラットに投与した試験でございます。

まず牛に ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与しまして、投与 28 日後の組織を由来とした ¹⁴C 標識トリクラベンダゾール残留物をラットに混餌投与して生物学的利用能を調べた試験です。表 20 に試験のデザインを示しております。

結果としましては、11 行目にありますが、牛組織由来の残留物の生物学的利用能は、通常の ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを経口または混餌投与したときよりも低いということです。表 21 に生物学的利用能の値がございますが、群 A と B が ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを投与した場合、群 C と D が牛組織由来の ¹⁴C 標識トリクラベンダゾール残留物を投与した場合でございますが、1 桁が違うという結果が得られております。

それから、24 ページから a. の試験でございますが、こちらも (1 1) 結合型残留物の生物学的利用性①の試験と同様に牛または羊の組織由来の標識残留物をラットに投与した試験でございます。

表 22 に結果が記載されております。表の一番下に生物学的利用能とございますが、おおむね低いもので牛の筋肉で 3.7 %、牛の腎臓で 13.7 %という結果が得られてございます。

次に、22 行目からの b. の試験でございます。

こちらと同じように牛に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを投与して、組織由来の ^{14}C 標識トリクラベンダゾール残留物をラットに投与したという試験でございます。こちらの排泄率に関しましては、表 23 に示しております。生物学的利用能でございますが、肝臓では 20 %とございます。筋肉で 18 %、腎臓では 3.3 %という値が得られております。

○山手座長 少し長いのでここまで一度審議させていただきますか。

それでは、大変資料が多くて、議論すべき点が幾つかあると思うのですが、薬物動態試験ということで幾つかコメントをいただいていると思います。その範囲内で議論をしていきたいと思っております。

修文に関しましてもし何かあればということでコメントをいただきたいと思いますが、ポイントとしましては 8 ページになるのでしょうか、石川さと子先生から机上配布資料の 1 を含めて化学構造式のコメントをいただいておりますが、これに関しまして石川先生から何か追加コメントだとかあればお願いいたします。

○石川さと子専門委員 特に追加はありません。このように修文させていただいた経緯は、いろいろな資料の中で名称がかなり混在していましたので、一つの評価書の中では統一したほうがよいということでコメントさせていただきました。

○山手座長 ありがとうございます。それに関しまして、どなたかコメントなどあるでしょうか。

それでは、次に、12 ページの羊と山羊の薬物動態試験で、投与経路は不明であったが、きょう御欠席の天間先生と頭金先生を含めて経口投与と。これに関しまして山崎先生、何か御意見があればお願いいたします。

○山崎専門委員 事務局案で結構だと思います。

○山手座長 ありがとうございます。あと、事務局から説明がありましたように各専門委員からのコメントが寄せられていますが、修文を含めて何かこの点については審議すべきことがあればお願いしたいと思うのですが、いかがでしょうか。

松尾先生も幾つか修文をいただいておりますが、よろしいでしょうか。

○松尾専門委員 はい。

○山手座長 石川先生、お願いします。

○石川さと子専門委員 今気がついたのですが、直していただきたい部分が、16 ページの上から 3 行目にあります。

代謝酵素の FMO が「フラボン含有」になっているのですが、これは「フラビン含有」だと思います。参照 5 でもそのようになっております。

○山手座長 では事務局、よろしく。

○福永評価専門官 わかりました、ありがとうございます。

○山手座長 ほかにどうでしょうか。お願いいたします。

○山添委員 言っているのかわからないですが、先ほど議論をいただきましたゼラチンカプセルで、実際は経口かどうか確認がとれていないのですよね。そうすると、非標識のトリクラベンダゾール含有ゼラチンカプセル投与後の動態試験というように「経口」を入れないほうがよいのではないですか。確認とれていないのではないかな。

まずは経口であるとは思いますが、あえて言う必要はないのではないかなという気がします。

○山崎専門委員 御意見、了解します。

○山手座長 ただ、これ基本的には投与経路は、試験ごとには明確に記述しないといけないですよね。ましてや動物用医薬品ですので、経口投与かどうかはポイントになると思うのですが、いかがでしょうか。

○山添委員 追加でよろしいですか。その件に関しては、後ろに吸収と分布の相の記載がありますよね。ここを見ると、基本的には経口投与なのです。だから先生方皆さん、経口投与でよいのだらうとおっしゃったので、逆に言うところがあるので、投与してと言っても結果的には、皆さんは経口投与で理解できるのではないかと思います。

○山手座長 ということは、山添先生の御意見では、この 12 ページの経口投与ははっきりしないので記載はしないほうがよいだろうという御意見で、ただその後のデータを見ると経口ということが読み取れる。そういう意味では「ゼラチンカプセルを投与し」という本来の記述でよいのではないかという御意見でしょうか。

山崎先生、いかがでしょうか。

○山崎専門委員 「ゼラチンカプセルを投与し」ということで「経口」は書かないという御意見ですね。それは了解しました。

○山手座長 事務局、それでこの専門調査会ではお願いします。

○舞田専門委員 そうしますと、この項目は②の経口投与という項目の中で a、b という形に入っているのですが、それは問題ないですか。

○山添委員 それは大丈夫だと思います。後ろの文脈を見れば、吸収相がきちっと出ていますから、実際には吸収ですが、どういう形で、例えばゾンデで入れたりとすることは無いと思うのですが、直接胃の中に挿管するということはほとんど無いと思うのですが、書いていない以上、書いていないことを書くのがよいのかどうかという、むしろそっちの問題です。

○山手座長 専門調査会ですので、専門的な見地から経口が明確にわかれば私は記載してもよいのではないかと思います。山添委員の御意見ではその後の吸収相を見れば明確な経口がわかるので、本来の記載されている表現では「経口」等がないので、ゼラチンカプセルということとどめておきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○福永評価専門官 もとの文が、参照資料 6 の英文でございます。参照資料 6 の下のパラグラフを抜粋して訳して記載させていただいているのですが、下のパラグラフ内に投与経路が明確に書かれていない状況でして、上のパラグラフには「in gelatin capsules」という記載はあ

ったということで、ゼラチンカプセル投与ではないのかなというように判断されたのだと思います。

ただ、参照の引用文献を見ますと、いずれも違っておりますので、流れからするとゼラチンカプセルかなという御意見はいただいているのですが、参照している文献には明確に記載されていないという内容でございます。

○山手座長 山崎先生、どうでしょうか。

○山崎専門委員 「ゼラチンカプセル」と「経口」の 2 カ所の修正がありますが、後ろの「経口」を消しても意味が通じるという御指摘、確かにそのとおりだと思いますので、カプセルは記載して、「カプセルを投与し」ということでよろしいのではないのでしょうか。

○山手座長 その方向でいきたいと思いますので、よいでしょうか。「ゼラチンカプセルを投与し」ということで進めたいと思います。お願いいたします。

そのほかコメント、審議事項があればよろしくお願いいたします。

○山添委員 あともう一つ、動物用医薬品専門調査会でどのように用語を使っているかわからないのですが、動態の AUC の訳語を「利用能」と書いているのと、山崎先生、その辺は少しコメントをいただけると。

○山崎専門委員 結果と解釈が両方入ってきていますよね。AUC というパラメータだけの議論と、それを静脈内投与と比較した利用率と両方の意味で使っております。流れとして大きな問題はないかと思って、原文どおりでよいかなと思いましたが。

○山添委員 そうすると、例えば 6 ページの 18 行目、19 行目は静脈内投与と経口投与の比較を出しているわけですよね。これは絶対的な利用率を求めているわけですよね。そのときの表現とほかのものは相対的な率を求めているところなのですよね。その辺は大丈夫、この専門調査会がどのように使ってきたかということなのです。僕は存じ上げないので。

○山崎専門委員 略語では AUC、すなわち血中濃度下面積ということを後ろのほうに明記されております。

○山添委員 後ろに書いてあって、いや、統一されていない。

○山崎専門委員 この品目については、投与のデータが非常にたくさん書かれていますが、多くの場合、情報が少ないことも多くて、AUC の議論をそれほどにした記憶は余りないかと思えます。文脈上理解できる範囲で大体とどまってきているのではないかと、参加している範囲では考えています。

○山手座長 御議論は、AUC という言葉がパラメータなのか、あるいは濃度の対比較なのかというような御議論だと思うのですが。

○山添委員 一般には AUC は利用率というように訳されていると思うのですが、通常は動的なものとしては。特に今回の場合は、一端牛に与えたものを今度はラットに投与していますよね。そういう単一でないものに扱ったときには、多分利用能が適切だと思うのですが、単一物質の場合に普通は利用率として出していますよね。

○山崎専門委員 御指摘のように、動物を 2 回介する試験はなかなか出てこない話です。AUC については、従来は比較的緩やかな、単に血中濃度下面積としてこのものを指す場合、それから AUC の解釈が入っている場合は混在して記載されているのが従来の審議であると思います。

○山手座長 山崎先生から御説明があった形でここまで審議を進めていると思うのですが、そういう御理解でよいでしょうか。

この点に関しましては事務局、ほかの剤との関連も含めて、もし何か機会があれば一度御検討しておいていただければと思うのですが、AUC の使い方ですね、よろしく願いいたします。

○関口課長補佐 はい、わかりました。そのように検討させていただきます。ありがとうございます。

○山手座長 どうもありがとうございました。

そのほかいかがでしょうか。ないようでしたら、25 ページの残留試験の説明、よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、25 ページ、9 行目から残留試験になります。

こちらの残留試験は放射活性を調べた試験、それから代謝物を抽出後の残留物を代謝物 D に変換して測定したという試験。それから、トリクラベンダゾールと代謝物それぞれ測定した試験と 3 種類ございます。

まず、牛の試験でございますが、11 行目からは放射活性を測定した試験でございます。文中、総放射活性を測定するということですので、総残留物というように事務局で修正をさせていただきます。

^{14}C 標識トリクラベンダゾールを経口投与してございまして、投与 28 日、それから 42 日後の総残留濃度を見ております。こちら結果としては、表 24 にお示ししたとおりでございます。

26 ページをお願いいたします。

②の表題にあります「指標残留物」について、脚注をつけさせていただいております。この脚注につきましては、先程御説明しましたように抽出後の残留物を代謝物 D に変換して測定し、変換係数を用いてトリクラベンダゾールに変換したものを指してございます。

後ほど「残留マーカー」という言葉が出てくるのですが、最終的には指標残留物は D に変換してくるものすべてになりますので、数値的には残留マーカーになるのですが、本来の代謝物 D だけではなくて、変換されたものも含むということで、どのような表現をしたらよいか事務局で悩みまして「指標残留物」という表現をさせていただいた次第でございます。

この表現につきましては、頭金先生から「「残留マーカー」でもよいのではないですか」というコメントもいただいているのですが、ほかに表現としまして適切なものがあればご教示いただきたいと思います。

3 行目から試験の内容でございますが、子牛に ^{14}C 標識のトリクラベンダゾールを単回経口

投与しておりまして、総残留物、それから指標残留物を測定しております。

総残留濃度に対する指標残留物濃度の割合は、肝臓、腎臓の筋肉でそれぞれこちらの記載されたとおりの値を占めたという結果でございます。

また、9行目からの試験ですが、子牛に¹⁴C標識のトリクラベンダゾールを投与して同様に総残留物、指標残留物を測定しております。こちらにつきましても、総残留濃度に対する指標残留物濃度の割合はここに記載されたとおりの値を占めているという結果でございます、回収率による補正後の筋肉では42%を占めたという結果でございます。

15行目からは、指標残留物を測定した試験でございます。指標残留物の各組織中の濃度は、表25にお示ししたとおりでございます。脂肪では投与14日後には0.03 mg/kg未満になってございますが、筋肉、腎臓、肝臓に対しては投与28日後でも検出されてございます。

次に、25行目から、牛に同様に単回経口投与した試験でございます。

結果につきましては、表26にお示ししておりますが、やはり脂肪では投与28日後で0.05 mg eq/kg、あるいは0.06 mg eq/kg未満となっておりますが、肝臓、腎臓、筋肉では投与42日後でもそれを超えた指標残留物が見られたという結果でございます。

また、27ページ、7行目からc.の試験でございますが、こちらは28日間隔で2回経口投与してございます。

結果を表27にお示ししておりますが、腎周囲脂肪では投与42日後で定量限界未満となっておりますが、肝臓、筋肉では投与56日後でも検出されております。

28ページからは、トリクラベンダゾールと代謝物を測定した試験でございます。

2行目から牛に単回経口投与をした試験でございますが、結果を表28にお示ししております。未変化体のトリクラベンダゾールにつきましては、組織中では肝臓が最も高かったということですが、投与7日後ではすべて検出限界未満となっております。代謝物Aは脂肪で最も高かったということですが、血清中で投与14日後、そのほかの組織では投与7日以降に検出限界未満となっております。また、代謝物Bでは組織中では、腎臓が最も高かったということですが、投与21日後では検出限界未満ということで、代謝物Bはトリクラベンダゾール及び代謝物Aに比べ高い濃度で長期に残留したという結果でございます。

次に、29ページをお願いいたします。3行目からb.の試験が行われております。

結果は表29にございますが、ほぼ先ほどのa.の試験と内容は同じになってございます。

30ページから牛の乳汁を調べた残留試験でございます。泌乳牛に投与した試験としまして、a.、b.、c.、d.と四つの試験がございます。

まずa.でございますが、こちらは単回経口投与しておりまして、乳汁中、それから乳脂肪中のトリクラベンダゾールと代謝物を測定しております。乳汁中では投与1日後で最も高く、乳脂肪中では10 mg/kg以上の総残留が認められたという結果となっております。この総残留は、トリクラベンダゾールと代謝物AとBの総和でございますが、そちらが見られております。主要代謝物は代謝物Bということで、投与約16日後で定量限界になったということでご

ざいます。

b. の試験につきましても、残留パターンは a. の試験と同じということで、括弧の中の「① b. 」となっておりますが、これは「① a. 」の間違いでございます。申しわけありません、修正させていただきます。

この試験でも主要代謝物は代謝物 B であったという結果でございます。

また、31 ページの 7 行目から、これは c. の試験になります。内容としましては、表 31 にお示ししております。トリクラベンダゾールは投与 1 日後には検出限界未満となっておりますが、代謝物 A では投与 4 日後、代謝物 B では投与 14 日後に検出限界未満となったという結果でございます。

また、21 行目からは d. の試験として、同様に泌乳牛に単回経口投与しておりまして、結果は表 32 にお示ししております。

トリクラベンダゾールは投与 3 日後、代謝物 A では投与 7 日後にそれぞれ 0.06 及び 0.08 mg/kg 未満になったという内容でございます。

次に、乾乳牛に投与した試験が 10 行目から記載させていただいております。

こちら、製剤を分娩の 1～3 日前、それから分娩 20～25 日前にそれぞれ投与した試験でございます。

分娩 20～25 日前に投与した群では、投与 1 日後の乳汁中のトリクラベンダゾール、それから代謝物の濃度は検出限界未満であったということですが、分娩 1～3 日前の投与では検出されておりまして、表 33 に結果をお示ししております。

26 行目からは、今度は肝蛭に感染した牛における残留試験でございます。

トリクラベンダゾールを単回強制経口投与しておりまして、血清中の濃度を表 34 にお示ししています。

結果でございますが、次の 33 ページの 3 行目でございますように健康な牛を用いた残留試験と比較しますと、肝蛭感染牛では残留が延長する傾向が見られたという結果でございます。

それから、12 行目からは羊を用いた試験でございます。

こちらは放射活性を測定しているものになります。a. では羊に標識のトリクラベンダゾールを単回経口投与しておりまして、組織中の抽出及び非抽出残留物の放射活性を調べております。回収率等につきましては表 35 にお示ししておりますが、肝臓と筋肉では抽出されない放射活性は 90 % 以上という内容が示されております。

また、23 行目になりますが、こちら羊に標識のトリクラベンダゾールを単回経口投与しております。血漿中の残留濃度は表 36 にお示ししたとおりです。

また、組織中の残留物につきましては、羊を用いた試験と同程度という、前の結果と同じということが示されております。

次に、8 行目からは放射活性と指標残留物を調べた試験でございます。

こちら羊に標識のトリクラベンダゾールを単回経口投与しております。指標残留物の濃度は、

肝臓、筋肉中でそれぞれ総残留濃度の 17～29 %を占めたということです。回収率の補正後も、それぞれ 39、24 %を占めたという結果でございます。

また、16 行目から、指標残留物を測定した試験でございます。

まず、a. の試験としましては、羊に単回経口投与をして調べております。結果としましては、表 37 にお示ししたとおりでございます。肝臓 10 mg/kg 体重、それから 15 mg/kg 体重を投与した試験、いずれの群でも肝臓で高い濃度が見られてございます。

次に、35 ページの 2 行目から。こちらにつきましても指標残留物を調べた試験でございます。

結果を表 38 にお示ししておりますが、投与 56 日後でも筋肉中にある程度の指標残留物が検出されております。

11 行目からは、同じく指標残留物を調べた試験でございます。

こちらの結果につきましては、表 39 にお示ししたとおりでございます。肝臓、腎臓につきましては、投与 42 日後に定量限界未満になってございますが、筋肉中では投与 56 日後でもある程度の指標残留物が見られたという内容でございます。

36 ページの 6 行目から、羊の乳汁を調べた試験でございます。

こちらには乳汁中のトリクラベンダゾール、それから代謝物を測定してございまして、結果を表 40 にお示ししております。乳汁中の濃度は、泌乳牛と同様ということですが、消失につきましては牛よりも早かったということ、それから主な代謝物は代謝物 B だったということが示されております。こちら修文につきましては、天間先生からいただいております。

18 行目からは山羊を用いた残留試験でございます。

こちら、¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与した試験でございまして、組織中の抽出残留物、それから非抽出残留物の放射活性を調べております。結果につきましては、表 41 にお示ししておりますが、抽出された放射活性は筋肉で 2 %、肝臓、腎臓、脂肪中では 6.0～7 %程度だったということが示されております。

また、37 ページの 4 行目からは、山羊の乳汁を調べた試験でございます。こちらは放射活性を調べてございます。標識のトリクラベンダゾールを単回経口投与しております。

血漿中と乳汁中の総残留濃度は表 42 にお示ししたとおりでございます。「組織」を消してしまっているのですが、「組織中」というように文言を修正させていただきます。組織中の総残留濃度は、山羊を用いた試験と同様であったという結果でございます。

次に、トリクラベンダゾールと代謝物を測定した試験でございます。

18 行目から a. としまして、トリクラベンダゾールを経口投与して乳汁中のトリクラベンダゾール、代謝物を測定してございまして、結果としましては、乳汁中にはトリクラベンダゾール、代謝物 A、B が認められたということです。また、トリクラベンダゾールは投与 96 時間後の、すみません、「後」が「96 時間」の後ろに来ますが、乳汁中からも検出されたという結果でございます。

38 ページから、b. の試験としまして、泌乳末期の山羊に製剤を単回経口投与した試験でございます。

結果を表 43 にお示ししております。乳汁中のトリクラベンダゾールの残留は、牛や羊より少なかったという考察が記載されてございます。

13 行目から「残留マーカについて」というように記載させていただいています。

JECFA、EMEA、それからオーストラリアにおきましては、抽出後に代謝物 D に変換できる残留物の合計を残留マーカとしてございます。

先ほどの薬物動態の図 1 を修正させていただいたことによりまして、代謝物 C が代謝物 D にはならないということもありまして、残留マーカには代謝物 C が含まれないということがございます。これにつきまして御確認いただきたいと思っております。

なお、この点につきまして頭金先生から「代謝物 C の残留量が糞中では 10 %以上になる点が気になりますが、主な代謝物は A と B であるとされているので、残留マーカをケト・トリクラベンダゾール、代謝物 D ですが、代謝物 D としてよいのではないかと思います」という内容のコメントをいただいております。こちら、残留マーカの内容につきまして御確認お願いいたします。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。25 ページから残留試験ということで、牛に関しましては、実際、肝蛭感染牛を用いた試験が実施されています。

一つは、26 ページの、文言の表現になるのですが、「指標残留物」という表現。頭金先生からは、「残留マーカ」でもよいのではないかと御意見も来ているということですね。これに関しまして、いかがでしょうか。専門分野の先生方で、「指標残留物」という表現ですが。特にならなければ、これで進めさせていただいてよいでしょうか。

それ以外は幾つか文言の修正がありますが、いかがでしょうか。

石川さと子先生、お願いします。

○石川さと子専門委員 最後にも出た代謝物 D とケト・トリクラベンダゾールの件ですが、例えば 26 ページの脚注にも出ていまして、「残留物を代謝物 D に変換して」と。確かにそのとおりですが、こう書くと、代謝させるような印象を受けてしまうかなと思ったのです。

実際は化学的に変換をしてケト・トリクラベンダゾールに変えられるものということなので、関連性を言うのであれば「ケト・トリクラベンダゾール（代謝物 D）」などそのような形にしたらいかがかなと思ったのですが。

先ほどの残留マーカも同じように、ケト・トリクラベンダゾールに変換可能なものということで、ただそれは代謝物 D であるというようなことで括弧書きがよいのではないかと考えたのですが、いかがでしょうか。

○山手座長 ただいまの御意見、「ケト・トリクラベンダゾール（代謝物 D）」という表現が適切ではないかという石川さと子先生の御意見ですが、いかがでしょうか。

なければ、そういう形の表現で事務局はお願いできるでしょうか。

それと議論がありました。38 ページの残留マーカースについて、事務局から議論してくださいということだったのですが、これには代謝物 C は含まれない。ここも「ケト・トリクラベンダゾール（代謝物 D）」という表現が適切ということだと思っておりますが、これに関しまして専門委員の先生方から何か御意見があれば。

頭金先生からは、こういう方向でよいということではいただいているのです。

○関口課長補佐 はい、そうでございます。

○山手座長 いかがでしょうか。ないようでしたら、「ケト・トリクラベンダゾール」を残していただいて「（代謝物 D）」この表現で残留マーカースとしているということで記述していただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。よろしくお願いたします。

それでは、続きまして 38 ページの遺伝毒性試験から御説明をよろしくお願いたします。

○福永評価専門官 38 ページの 21 行目から遺伝毒性試験でございます。*in vitro* の試験結果、それから *in vivo* の結果を表 44、45 にお示しさせていただいております。

復帰突然変異試験が 2 試験、それから前進突然変異試験、DNA 修復試験、不定期 DNA 合成試験が 2 試験、それから小核試験、姉妹染色分体交換試験が実施されておりますが、いずれも陰性の結果が得られております。

復帰突然変異試験の最初の試験、「陰性」という結果に「1）」というようにつけて図表の脚注を 39 ページの 1～2 行目に追記させていただいております。こちらは 9 行目ですが、石川さと子先生から「最高濃度で毒性が見られているのではないのでしょうか」ということ、それから「S9 の存在下では TA1535 のみ最高濃度で毒性発現が疑われます。変異原性は陰性ですが、このことを記載する必要はありますか」というコメントがございましたので、追記をさせていただいた次第でございます。

なお、6 行目からこの試験全体の遺伝毒性に関するまとめでございますが、「上記のとおり遺伝毒性試験の結果いずれも陰性であることから」、「結果は」の「は」が抜けております。すみません。「陰性であることから、トリクラベンダゾールは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。」というように結論させていただいております。

13 行目から急性毒性試験でございます。マウス、ラット、ウサギを用いた急性毒性試験の結果につきましては、表 46 にお示しさせていただいております。

経口、経皮、それから吸入暴露における急性症状としては、屈曲位、鎮静、呼吸困難等が見られたということでございます。腹腔内投与における急性症状としましては、これらに歩行失調がさらに見られたということです。また、代謝物 A、B の急性症状につきましては、トリクラベンダゾールで起こるものと同様であったという報告でございます。

LD₅₀ の値を表 46 にお示ししております。マウスでは経口で 6,000 mg/kg 体重を超過するような値が、ラットでも一部 SD 系で 4,500～5,000 mg/kg 体重近くの値が出ております。あと、ウサギでは同じ経口ですが、低くて、206 mg/kg 体重という値が報告されております。代謝物 A、

Bにつきましては、ラットでの試験でございますが、5,000 mg/kg 体重を越す量であったという結果でございます。

40 ページの 4 行目から、羊と牛を用いた試験の結果でございます。

まず、一つ目は羊に単回経口投与した試験で、1,000 mg/kg 体重の投与では、全例の死亡が見られております。剖検の結果としましては、肺のうっ血、腎の障害が見られているほか、血液学的または血液生化学的パラメータに影響が見られたという結果でございます。

10 行目から二つ目の羊の試験でございますが、こちらにも単回経口で行われております。すべての群において、肝臓の絶対重量の軽度な増加が見られたということです。

100 mg/kg 体重以上では食欲減退、あるいは血液生化学的なパラメータの変化が見られております。

15 行目からは子牛を用いた試験でございます。食欲不振等のほか、自発運動、血清ブドウ糖及び乳酸脱水素酵素に軽度の変化が見られたとございます。

こちらは EMEA の評価書をもとに記載させていただいているのですが、脚注にありますように原文が「, 」が抜けたりしていたのか少し訳しづらいものだったのですが、恐らくとして事務局で「, 」をつけて、訳をしております。

次に、41 ページから、亜急性毒性試験になります。

2 行目からラットを用いた 13 週間の混餌投与試験でございます。結果としまして、死亡例等は見られてございません。摂餌量につきましては、雄で 100 ppm 投与群、それから 1,000 ppm 投与群で減少した報告がございます。

体重増加量につきましても、100 ppm 投与群の雄で、1,000 ppm 投与群の雌雄で減少したという結果が得られております。

血液学的変化としましては、ヘモグロビン量が 100 ppm 投与群の雄で減少が見られております。1,000 ppm 投与群の雄では赤血球数、それから白血球数が減少しております。雌では同群でヘモグロビン量が減少しております。いずれも 5 週時で実施しておりますが、12 週時の結果としましては、雌雄でヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数が減少。あるいは、雌でリンパ球が減少した変化が見られております。

血液生化学的変化としましては、無機リンが 100 ppm 以上投与群の雌雄で低下したとございます。アルカリホスファターゼが 100 ppm 投与群の雌、それから 1,000 ppm 投与群の雌雄でも上昇したということです。コレステロールも 1,000 ppm 投与群の雌雄で上昇が見られております。総タンパク質、またアルブミンにつきましても 1,000 ppm 投与群の雌で上昇しております。

剖検につきましては、100 ppm 以上投与群の雌雄に肝臓の退色が、また 1,000 ppm 投与群の雌雄に腎臓の退色、肺のうっ血が認められてございます。臓器重量でございますが、1,000 ppm 投与群の雄で心臓の絶対重量が低下しておりますが、全投与群で病理組織学的変化は認められなかったということです。

この試験の NOAEL でございますが、100 ppm 投与群で体重増加量、摂餌量の減少、血液学的所見、剖検所見等が見られてございますので、NOAEL は 10 ppm、雄で 0.7 mg/kg、雌で 0.8 mg/kg と記載させていただいております。

こちらの修文につきましては、山手先生、それから天間先生からいただいております。

次に、32 行目からはイヌを用いた 13 週間の混餌投与試験でございます。

投与につきましては、記載されたとおりでございます。投与群、死亡例、それから明瞭な臨床症状は認められなかったということでございます。

体重増加量は、1,000 ppm 投与群で低下しております。

また、心電図につきましては、1,000 ppm 投与群の雌雄で QT、それから QTc の間隔の延長が見られておりますが、一定の時期のみの報告となっております。

続きまして、血液学的検査の試験が 42 ページにございます。こちら 1,000 ppm 投与群で赤血球数、ヘモグロビン、それからヘマトクリットが減少しております。また、網状赤血球も 9 週時のみ減少しております。

血液生化学的検査の結果につきましても、100 ppm 以上投与群で ALP が上昇しております。ALT、それから総コレステロールにつきましても、1,000 ppm 投与群で上昇しております。

臓器重量ですが、1,000 ppm 投与群で肝臓重量が増加しております。病理組織学的検査では 1,000 ppm 投与群で肝小葉中心性の肝細胞内色素沈着、細胞質の好塩基性化、グリコーゲンの枯渇、マクロファージ集簇巣が見られております。また、卵巣、精巣等の重量が低下して、雌は発情に至らず、雄は精子形成不全の状態、生殖器の成熟遅延、未成熟状態が報告されております。

本試験の NOAEL でございますが、100 ppm 投与群に ALP の上昇が見られたということで、NOAEL を 10 ppm、0.35 mg/kg 体重/日というようにしております。

こちらの修文につきましては、山手先生、それから一部、三森先生からいただいております。42 ページの 18 行目から、慢性毒性及び発がん性試験になります。

まず、マウスを用いた 2 年間の慢性毒性/発がん性試験の併合試験にございます。こちらは混餌投与で行われております。この試験が JECFA の ADI の根拠試験となっております。

結果でございますが、24 行目にありますように投与群に一般状態、死亡率、摂餌量及び飲水量は対照群と差がなかったという結果でございます。

血液生化学的検査の結果は 27 行目から記載させていただいております。こちらにつきましては、当初、JECFA の記載に基づいておりましたが、松尾先生から「血液生化学的検査の表があるのですが、そちらで有意差がないところがあるのでこの記載は適切でしょうか」というコメントがございまして、こちらが入手しておりますデータをもとに追記、修正させていただいております。

内容としましては、1 年目で 300 ppm 投与群の雄に ALT、それから同群の雌に AST、ALP の上昇が認められております。2 年目では 300 ppm 投与群の雄に ALT、AST の上昇が認めら

れ、雌では 3 及び 60 ppm 以上投与群に血清中 ALT、それから全投与群に AST、15 及び 300 ppm 投与群に ALP の上昇が見られたということで、明らかな用量相関性はなかったというふうにして修文させていただいております。

1 年目の剖検群には、投与に起因する病理所見は見られてございません。試験終了時の剖検では、15 ppm 以上投与群において肝臓の絶対重量及び相対重量の増加が認められてございます。

この肝臓重量の絶対重量及び相対重量の増加につきましては、次の 43 ページの 4 行目から [事務局より] というように記載させております。血液生化学的検査、それから肝臓の重量、腫瘍の所見もございしますが、こちらにつきましては EMEA と JECFA で考え方が異なっております。そのため、血液生化学的検査と臓器重量に関する資料を詳細なもの入手しまして、専門委員の先生方に御確認をさせていただいた次第でございします。

その中で 42 ページに戻りますが、34 行目の 15 ppm 以上投与群において肝臓の絶対重量、相対重量の増加につきましては、雄では見られているのですが、雌では 60 ppm 以上投与群からで、この記載については検討すべきではないかということで山手先生からコメントを承っております。

病理組織学的所見ですが、36 行目からございしますように、全投与群の雌で良性の肝腫瘍の増加傾向が見られております。有意差はなかったということです。この発生率につきましては、表 47 に記載させていただいております。「肝細胞癌の発生及び腫瘍の出現時期については、対照群と差が認められなかった。」ということで、この試験における NOAEL につきましては 15 ppm 投与群に肝臓重量の増加が見られたことから、NOAEL は 3 ppm (0.27 mg/kg 体重/日相当) と考えられた、発がん性は認められなかったとしております。ここの 3 ppm の記載につきましては、JECFA の 15 ppm 投与群の肝臓重量の増加が見られたということを根拠にしております。

こちらの試験につきましては、修文につきましては山手先生、天間先生、小川先生、それから松尾先生からいただいております。先ほどの表 47 の発生率の追加につきましては、山手先生から御指摘がありまして、JECFA のレポートをもとに追記をしております。

先ほどの EMEA と JECFA の見解の違いですが、JECFA では肝臓重量をエンドポイントとしまして NOAEL を 3 ppm としておりますが、EMEA では 43 ページの 16 行目に記載しておりますように、病理変化を毒性学的に有意なエンドポイントと考えるというようにございまして、NOAEL をその一つ上の 60 ppm としております。

こちらについてどのような考えたらよろしいでしょうかということで、コメントを 26 行目からいただいておりますので、御紹介させていただきます。

まず、山手先生からコメントですが、「本剤には肝毒性はあるが、肝重量の増加や生化学値の上昇を肝腫瘍と関連づけるには無理があると思います。生化学値には明らかな用量相関性がないことから、15 ppm 以上投与群の肝臓重量の増加を指標とする事務局案でよいと思います。

なお、15 ppm 以上投与群の雄、60 ppm 以上投与群の雌で肝臓の絶対及び相対重量が増加していることから、15 ppm 以上投与群の雄とすることも検討が必要だと思います」ということです。

次に、小川先生からのコメントでございますが、「血液生化学値の変動から肝毒性が示唆されますが、発がん性が見られている 105 週時点の血液生化学データから NOAEL を設定するのは困難と考えます。やはり 105 週において 15 ppm 以上投与群の雄及び 60 ppm 以上投与群の雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加が見られている点から NOAEL を求めざるを得ないと考えます」とございます。

本日御欠席の天間先生からもコメントをいただいております。まず、12 行目からのコメントでございますが、「確認事項、EMEA との関連でございますが、それを考えますと上記修正のようになるかと考えます」ということで、「剖検の内容から肝重量の増加を削除し、「剖検検査において、雄では」ということで二重線の部分を追記したらどうか」との御提案が最初にございました。

読ませていただきますと、「剖検検査において、雄では、1 年目に、60 ppm 投与群の絶対重量及び 300 ppm 投与群の相対重量に有意な増加が認められた。2 年目では、15 ppm 以上投与群の絶対重量及び相対重量に有意な増加が認められた。雌では、2 年目に全投与群（15 ppm 投与群では有意差は認められなかったが平均値としては 60 ppm より高かった）に絶対重量の増加と、60 ppm 以上投与群に相対重量の有意な増加が観察された。」を追記。」と御提案されております。

結論として、「本試験において、雌の 3 ppm 以上投与群に肝臓重量の増加がみられたことから、LOAEL は 3 ppm と考えられた。発がん性は認められなかった。」としてはいかがでしょうかという内容でございます。

ただ、この修正案の追加のコメントとしまして、「雌の 2 年目の 3 ppm に有意差があっても 15 ppm ではなかった。このことから、3 ppm を LOAEL に採用し難いとも考えられますので意見交換が必要です」といただいております。本日の御審議に委ねますというコメントも別途いただいております。

15 行目ですが、松尾先生からもコメントをいただいております。JECFA の考え、こちらは評価書案の事務局案になっておりますが、そちらに賛同いたしますというコメントをいただいております。

また、発がん性につきましても御確認をお願いしているところでございます。

山手先生からのコメントといたしましては、20 行目にありますとおり、「正確に判断するには背景データとの比較、前腫瘍病変（変性肝細胞巣）等の情報が必要です。しかし、有意差がないこと、用量相関がないことから肝腫瘍の発生は関連しないと思います。」といただいております。

あと小川先生からは、「マウスでは、やはり用量相関がみられませんので、投与との関連は

明らかと言えないと思います」といただいています。

また、天間先生からは、「事務局案で結構です」というようにコメントをいただいております。

次に、ラットの2年間、慢性毒性/発がん性の併合試験でございます。

こちら2年間の混餌投与で行われておりまして、投与量につきましては記載のとおりでございます。結果でございますが、32行目からございますように生存率、臨床所見、摂餌量、飲水量、眼科検査、聴覚検査、尿検査及び腫瘍発生率に、全投与群の雌雄で対照群と比べて有意な変化は認められなかったということでございます。

100 ppm 投与群の、特に雌で体重増加量の減少が見られております。

血液学的検査、血液生化学的検査では、30 ppm 以上投与群におけるリンパ球数の低下、100 ppm 投与群の雄における血漿中の塩素及びBUNの軽度の減少、カルシウム及びタンパク質の増加、全投与群の雌におけるタンパク質の軽度の増加及びBUNの減少が見られた。しかし、これらの変化は小さく、試験期間を通して一貫して見られず性状変動範囲内であることから、毒性学的意義はないものと判断されたとございます。

中間検査でのみ100 ppm 投与群の雄において腎臓重量が減少したということでございます。

組織学的検査では15及び100 ppm 投与群の雄に、膵島細胞腺腫の発生に増加傾向が見られたが、有意差はなく、明らかな用量相関はなかった。なお、同投与群の膵島細胞のがん腫の発生には増加傾向は見られなかったということで、こちらの修文につきましては、試験の修文でございますが、山手先生、天間先生、小川先生からいただいております。

この試験のNOAELでございますが、100 ppm 投与群の雌に体重増加量の減少及び雄に腎臓重量の減少が認められたことから、NOAELは30 ppmと考えられた、発がん性は認められなかったとしております。

ここで45ページの8行目の腎臓重量の減少につきまして、山手先生からコメントをいただいております。「組織学的な変化がないので、腎臓重量の減少の毒性学的な意義は不明です」ということですので、もしよければ「雄に腎臓重量の減少」という文言につきましては削除させていただければと思います。こちら御確認をお願いいたします。

表48でございますが、こちらにつきまして発生率をJECFAのレポートをもとに算出して追記しております。

また、この試験の発がん性につきまして、17行目にありますとおり「事務局より」ということで先生方に御確認をお願いしているところでございます。

EMEAでは、膵島細胞腫瘍について、腫瘍発生率に有意差はないとしております。当初、発がん性はないとの表現をしていますので、山手先生から修正いただいているところでございます。また、JECFAでは有意差、用量依存性、対照群の発生率から投与との関連性は疑わしいというようにしております。

これらについて考慮すべき点はありますでしょうかということで、21行目から山手先生の

コメントといたしまして、「背景データとの比較、前腫瘍病変（ラ氏島過形成）等のデータがあればより正確に判断しやすいと思いますが、有意差がないこと、明らかな用量相関性がないことから投与の影響はないと思います」といただいております。

また、小川先生からも、山手先生同様、「本試験での発がん性は見られないと考えます」といただいております。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。遺伝毒性から発がん性までの報告をしていただきました。

まず、遺伝毒性に関しまして、38、39 ページになると思いますが、石川さと子先生からコメントが来ています。これはこういう対応で結構でしょうか。能美先生、御意見があれば。

○能美専門委員 そのとおりでよろしいと思います。石川先生の修正されたような形で記載されたらよいと思います。

○山手座長 石川先生、こういう形で結構ですね、ありがとうございます。

そのほか、この遺伝毒性に関しましてコメントがあれば、よろしく願います。

○能美専門委員 全体の結論としては、*in vivo* の試験もありますし、*in vitro*、*in vivo* ともに陰性ということで、問題となる遺伝毒性を示さないということでもよろしいと思うのですが、物質自体は最初に、5 ページですか、トリクラベンダゾールはチューブリンに結合して微小管の重合を阻害するというような作用機構で駆虫作用を示すということですので、微小管の重合を阻害していきますと、もし動物ですとか、あるいはヒトの場合でそういうことが起きると染色体異常ですとか異数性細胞が出てくるという可能性がありますので、本来であれば *in vitro* の染色体異常試験なりが加えられるのが望ましいというように思います。ここで *in vitro* の試験で出されているのは遺伝子突然変異試験ですとか、あるいは DNA 修復試験というようなもので、この物質では恐らくそういう作用が出てくるとは考えにくいのですが、染色体異常は起きてくる可能性があると思いますので、本来であれば *in vitro* の染色体異常試験なり、あるいは小核試験が含まれるのが望ましいと思います。

ただ、*in vivo* で小核試験と、それから姉妹染色分体交換試験、チャイニーズハムスターを使って行っておりますので、*in vivo* ではそういう可能性などは否定されるのかなというふうに思うところです。

あと、記載で 39 ページの DNA 修復試験、「枯草菌 Rec-M45、Rec+H17」という、「-」と「+」が上付きになっていませんので、そこだけ上付きに修正してください。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。修正点、よろしく願います。

それと、この剤の機序としてチューブリンや微小管を阻害するというので、*in vitro* でやはり染色体異常試験があればということコメントをいただきました。

ただ、トータルとして、*in vivo* 試験を含めて遺伝毒性、陰性という方向にはよいだろうと

いう御意見だと思うのですが。

○能美専門委員 あと、*in vitro* で染色体異常試験、染色体の陽性結果が出ても、作用起点として DNA ではなくてチューブリンタンパクが標的になっていますので、いわゆる閾値が設定される遺伝毒性物質というようになると思いますので、今後 ADI 等設定には支障はないというように思います。

○山手座長 ありがとうございます。ただいま能美先生の御意見に関しまして、何かさらに専門委員の先生方から御意見があればお願いしたいと思うのですが。

特にないようですので、どうもありがとうございました。

それでは、急性毒性に関しましていかがでしょうか。特に修文がありますが、コメント等は来ていないようですが、よろしいでしょうか。

ないようでしたら、亜急性毒性試験ということでラット、イヌの 13 週間混餌投与試験に関しましていかがでしょうか。修文が幾つか来ていますが。

42 ページですが、5 行目の「Chol.」、これは総コレステロールですね。ということは、実は私は少し勘違いしていたのですが、41 ページの 21 行目にも「コレステロール」とあるのですが、これと同じものでしたらもう略語の「Chol.」でよいと思うのですが、確認していただいて。「総」は要らなければ、もともと使われていた「Chol.」で結構です。お願いいたします。

それと 42 ページの 12 行ですが、「雄は精子形成不全と」で「と」も取っていただいたほうがよいと思うのですが、「精子形成不全の状態」という、要するに生殖系の形成不全が起きているということです。

この亜急性毒性試験に関しまして、そのほか修文を含めて御意見があれば。

三森先生、よろしく申し上げます。

○三森委員 42 ページの用語、マイナーなコメントですが、11 行目のマクロフェージの「集族」の「族」が違いますね。竹冠がつきます。

○山手座長 上に竹冠がつきますので「簇」ですね。よろしく申し上げます。ありがとうございます。

特に、小川先生、よろしいでしょうか。

それでは続きまして、幾つかコメントが来ています慢性毒性/発がん性試験を少し議論したいと思います。

まず、マウスの発がん性試験ということで、一つは松尾先生からの修文を含めて 27~32 行目になりますか。丁寧に修文していただきまして、ありがとうございます。これは要するに用量相関性がなかったということを確認にすることによって結構でしょうか、松尾先生。

続きまして、事務局のコメントに対する対応ということになるとと思いますが、この試験に関しまして、一つは EMEA の考え方に対してどういう考え方が必要かということだと思のですが、私は 43 ページの 26~30 行目に記載させていただきました。これに関しまして小川先

生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 基本的に同じ考えということで結構だと思います。最終的には特に 2 年間の試験、マウスだから、最終的に 2 年間ではなくて。

○山手座長 2 年間されています、2 年間混餌投与ですね。

○小川専門委員 105 週の試験においては、血液生化学のデータが、いろいろな病理的な所見も出ているところでのデータなので、用量相関など余り評価できるようなデータにはならないということで、やはり肝臓の絶対と相対の両方の重量が動いているところ、最終的な NOAEL の決定するところはそこに求めざるを得ないのではないかとこのように考えました。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。御説明ありましたように、確かにマウスの試験で 2 年目のエンドポイントは、いろいろな病変が出ていますので、その状態でのデータをもとに、基本的に用量相関性がなかったのですが、そのデータを肝臓の腫瘍とか関連づけるのは大変難しいというのが私の考え方です。

それで何を基準にするかということになりますが、肝臓の重量ということで、この点に関しましては天間先生からも 3 ppm 投与群の肝臓重量が動いているのではないかとこの御意見が、雌ですが、あります。ただ、3 ppm 投与群の雌は肝重量のみの増加です。そういう意味では、今小川先生も言われましたが、やはり肝臓重量プラス絶対重量、その双方が動いているポイントが重要ではないかなと私自身は思っています。

そういう意味では、事務局で記載がありますが、雄では実は 15 ppm 投与群、雌では 60 ppm 以上投与群、こちら辺が一つの指標になるのかなと思いますが、これに関しましていかがでしょうか。

三森先生、お願いいたします。

○三森委員 お二人が指摘されたことは私も同意いたします。評価書の 42 ページの 34 行目ですが、試験終了時では雄ではやはり 15 ppm 以上投与群ですが、雌はその上ですよ。雌は 60 ppm 以上投与群から絶対、相対重量ともに動いていますので、そこからとらざるを得ないということですね。

高用量群では肝の逸脱系酵素が出ていますので、病理組織所見がないからといって毒性とみなさないという EMEA の評価に納得はいかないと思います。したがって、JECFA の考えでいくほうがベターではというように思いますので、座長と小川先生の御指摘に私も賛同いたします。

したがって、42 ページの 34 行目の青色で示されているところは雄と雌で少し書きぶりが変わりますので、そこは事務局で修正してください。

○福永評価専門官 修正いたします。

○山手座長 ありがとうございます。三森委員から御説明がありましたように 42 ページ、34 行目、JECFA は雄、雌合わせて 15 ppm という表現をしていますが、やはり雄、雌分けて表

現していただいて、その意味では雄の 15 ppm が LOAEL になりますので、その下の雄の 3 ppm、結局のところ 0.29 mg/kg 体重/日が NOAEL ということで記載していただければと思うのですが。この書きぶりは事務局から案を出していただいて、私、あるいは小川先生に確認いただければ対応していきますので、お願いしたいと思います。小川先生、それでよいでしょうか。

ありがとうございます。

続きまして、同じ試験で 44 ページの②の発がん性に関するコメントですが、これに関しましては天間先生からの御意見もありますが、小川先生、私を含めて、明瞭な用量相関性がない、ましてやマウスでは肝臓腫瘍結構出ますので相関しない、検体との関連はないという記述でよいと思うのですが、三森先生、いかがでしょうか。

○三森委員 私も同意いたします。ほとんど発がん性があるとはみなせないですね。

○山手座長 ありがとうございます。ということで、そのほかマウスの発がん性試験に関しまして議論すべきことがあれば。

ないようでしたら、44 ページのラットの慢性毒性/発がん性併合試験ということで議論したいと思います。

これに関しましては一点、45 ページの 8 行目になりますが、私の方で雄の腎臓重量の減少、これが一つのエンドポイントとして記載されていたのですが、減少するという意義が少しつかめなかったもので、これは削除してよいのではないかというのが私の考えですが、何か御意見があれば、小川先生、三森先生からお願いしたいのですが。

○小川専門委員 よろしいでしょうか。BUN も減少であるということで、特に腎毒性を示すような変化もないと。先ほど肝臓において絶対・相対重量の変化があったということだったのですが、こちらの場合、絶対・相対重量、どういふようかということの特に記載がなかったものですから両方が動いているかどうかともよくわからないような状況でありますので、この状態で腎臓への毒性ということは少し特定しがたいというように私も思いますので、削除したほうがよろしいと思います。

○山手座長 三森先生、いかがでしょうか。

○三森委員 小川先生の御指摘のとおりだと思いますし、さらに中間検査のみですよ、腎重量の減少は。BUN も上がっているわけでもないですし、組織学的にも異常がありませんので、これを毒性ととるべきではないと思います。したがって、座長の御指摘のとおり 45 ページ、8 行目ですか、黄色で示されている用語は削除ということになると思います。

○山手座長 ありがとうございます。それでしたら雄の腎臓重量の減少、この専門調査会ではこれを科学的にどうか、毒性所見としてとるのは難しいということですので削除していただいて、100 ppm 投与群の雌の体重増加、これが NOAEL の根拠ということで記述していただければと思います。よろしいでしょうか。

続きましてラットの試験、腓島、ランゲルハンス島ですが、この腫瘍が増えたという記述が

あります。これに関しまして、私からは明らかな用量相関性がないので影響ないと判断してよいのではないかと一応コメントさせていただきましたが、小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 こちらも対照群でもそれなりに見られておりまして、それ以後用量相関のない腫瘍の発生ということなので、このデータからは発がん性があるとは少し言えないというように考えます。

○山手座長 ありがとうございます。三森先生、何かあればよろしく申し上げます。

○三森委員 私も同じでございます。発がん性があるとはみなせないですね。

○山手座長 ありがとうございます。ということで、表としては残しますが、基本的には有意差がないという形で、発がん性がないというこの委員会の結論でよいと思います。

それで一点議論するのを忘れていたのですが、42 ページ、マウスの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験に戻りますが、37 行目に腫瘍の増加傾向があったが、有意差はなかった。これは最高投与群の話ですが、実は原文を見ると 99 %の統計学な限度で有意差がなかったというような記述になっています。参考資料 1 の 317 ページになります。

○関口課長補佐 参考資料 1 の 317 ページでございます。

3 の COMMENTS というところの 5 番目の段落の「Hepatomas」という記載から始まっている部分でございます。

○山手座長 ここの 4 行目に Hepatoma があったが、用量相関性がなかったと。ただし、99 %の有意を持って、通常、これが発がん性試験では使われる基準だが、その点で有意な増加がなかったというような記載になっています。一つ議論しておかないといけないのかなと思ったのですが、この点に関しまして、私は毒性を担当しているという立場では、基本的に先ほどから出ていますように用量相関性が明らかでないのでこの記述でよいのかなとは思っています。

これ少し読んでいただいて、小川先生、いかがでしょう。普通は有意差 95 %なのですが。

○小川専門委員 申しわけないですが、私自身は 95 %ではなくて 99 %だと気がついていなかったです。95 %だとどうなのかなというのは少し気になるところではありますが、マウスの場合、自然発生で非常に多く腫瘍も出てくる系でありますし、確かに 300 ppm 投与群ではかなり増えておりますが、全く用量相関性もないということなので、統計的に有意差がなくとも用量相関性もないということでもありますので、今回の記載のとおりになるのではないかとこのように考えております。

○山手座長 ありがとうございます。三森先生、どのように考えたらよいでしょうか。

○三森委員 お二人の御意見に私も賛同します。別に構わないではないですか、この記載に関しては。

○山手座長 この専門調査会では記載を一応議論したということで御了解いただきたいと思っております。では、このままで進めさせていただきます。

そのほかマウス、ラットの発がん性に関しまして御意見、コメント等ありましたら。専門委

員の先生方、いかがでしょうか。

ないようでしたら、続いて 45 ページ、生殖発生毒性試験に入るのですが、時間は 12 時までで予定されていますが、もう 15 分か 20 分ぐらいの延長はいかがでしょう。皆さん専門委員の先生方、御予定があると思うのですが、よろしいでしょうか。もし可能でしたら、20 分を限度にということで進めさせてもらってよいでしょうか、事務局も。

○関口課長補佐 よろしく願いいたします。

○山手座長 では、45 ページ、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 45 ページ、26 行目から生殖発生毒性試験の知見となっております。

まず、ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験が行われておりまして、こちらは混餌投与で実施されております。

投与量につきましては、JECFA の記載に基づきまして 29 行目から 30 行目のとおり記載させていただいているところでございます。

試験の結果につきましては、次のページの 3 行目からございますが、P 及び F₁ 親動物においては、一般状態に変化は認められず、体重増加量及び生殖パラメータに対する影響は見られなかったということでございます。

F₁ 児動物に、生後の初期発達や行動試験に影響は見られなかった。

F₂ 児動物では、15 ppm 以上投与群で授乳期間中の死亡率が有意に増加した。次の「この増加は」ということで F₁ 児動物の比較について記載させていただいたのですが、寺本先生よりコメントをいただきまして、「F₁ 動物との比較は一般的ではありませんし、7 日以降の死亡率は通常は低いです」といただきまして、削除という形になっております。

続きとしまして、また、離乳時の体重が低かったが、有意ではなかったということで、本試験の NOAEL につきましては、15 ppm 以上投与群の F₂ 児動物で授乳期間中の死亡率が増加したことから、NOAEL は 3 ppm、0.2 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

本試験につきましては、EMEA、それからオーストラリアの ADI の根拠試験となっております。また、現時点でのこの評価書案の ADI の根拠試験としております。

まず、[事務局より] ということで 13 行目からございますように、F₂ 児動物の死亡率の増加につきましては、JECFA では用量相関性がなく F₁ 児動物の間に差がないということ、それから離乳期の体重増加量の減少傾向については有意差が見られなかったということで、投与に起因するものではないというように判断をして、この試験の NOAEL を最高用量、75 ppm としております。

一方、EMEA では F₂ 児動物の死亡率の増加、体重増加量の減少、肝臓重量の減少について投与による影響だとして 3 ppm というように NOAEL を設定しているところでございます。

こちら、両機関の判断が異なっているということもございまして、F₁ 児動物の死亡率の増加、それから肝臓重量等の詳細なデータを専門の先生に御確認いただいているところでござい

ます。

本試験の修文につきましては、寺本先生、それから渡邊先生からいただいております。

NOAEL の考え方につきましては、松尾先生から「EMEA の意見に賛同します」ということで、評価書の NOAEL 案としては今、EMEA の考え方に沿った形で記載させていただいておりますので、そちらに賛同するというようにコメントをいただいているところです。

また、寺本先生から、EMEA の評価書に記載されている内容の肝臓重量の用量依存的な減少に対してのものでございますが、「脳重量比の傾向検定で有意差が得られていますが、各投与群の値には体重比・脳重量比ともに有意差は見られません。例数が 5 例と少ないことも関係しているのかもしれませんが」というコメントをいただいております。

あともう一点、この試験において御確認いただきたいことがございます。47 ページの 5 行目から [事務局より] ということで追記させていただいております。

まず、摂取量ですが、3 ppm という混餌濃度に対しまして、JECFA では評価書の 45 ページの 29~30 行目に書きましたとおり、平均値を記載しております。そのため 3 ppm は 0.20 mg/kg 体重/日という値になっております。一方で、EMEA では 0.15 mg/kg 体重/日という値を用いております。同じ 3 ppm でも値の違いということに関しましては、机上配布をさせていただいておりますホチキス止めの資料、こちらの 8 ページを御覧になっていただきたいと思っております。

こちらは摂餌摂取量という形でもともと出された値ですが、3 の 3.1 の (1) で F₀ の親動物、それから (2) として F₁ の親動物のラットのそれぞれの ppm におけるときの被験物質の摂取量を記載しております。

JECFA では 3 ppm の雄の値、0.20 mg/kg 体重/日とございますので平均値を用いているところでございますが、EMEA は隣の括弧にあります範囲のうちの低いものを用いているようでございます。

ですので、NOAEL を 3 ppm としたときの値のとり方につきまして一点御検討いただきたいと考えております。

なお、これにつきまして昨日ですが、直前で申しわけありませんが、渡邊先生、寺本先生に御資料を提供させていただいている次第でございます。

8 行目から渡邊先生からコメントをいただいております。読ませさせていただきますと、「摂餌量によっては被験物質の摂取量も異なってきますが、有意な差でなければ、個体間のばらつきなどもありますので、設定した投与量でよいと考えます。しかし、摂餌量に統計学的に有意な変化がある場合には被験物質の摂取量を補正してもよいと思っております。資料から、摂餌量と被験物質の摂取量との関係が上手くつかめておりませんが、“marked increase”との記載では、補正せずに 3 ppm (0.2 mg/kg 体重/日) でよいと思っております。」といただいております。

なお、0.20 mg/kg 体重/日の値につきましては、もし脚注等の対応が必要であれば、そちらにつきましてもあわせて御検討いただきたいと思っております。

次に、47 ページの 14 行目になります。こちらはラットを用いた発生毒性試験でございます。当初、15 行目から 19 行目に記載されていた試験につきましては、21 行目からの試験と異なるということもございまして、寺本先生からの御指摘によりまして、別個項目立てをして(4)ということで参考データとして記載させていただいております。

21 行目からのラットの試験でございますが、強制経口投与で実施されております。母動物に対しましては死亡率、臨床症状に影響は見られておりませんが、100 mg/kg 体重/日投与群で体重増加量、それから摂餌量が著しく減少しております。

それから着床率、それから胚吸収率、それから胎児死亡率に投与による影響は認められなかったということ、それから 100 mg/kg 体重/日投与群で生存胎児体重の減少が見られております。胎児の外表、内臓、それから骨格奇形は認められなかったということで、NOAEL につきましては 34 行目でございますとおり 30 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。また、催奇形性は認められなかったとしております。

こちらの修文につきましても、寺本先生、渡邊先生からいただいております。

37 行目からもラットを用いた発生毒性試験が行われております。

こちらの結果ですが、48 ページの 1 行目からでございますように母動物で体重増加量の減少が見られてございます。また、子宮、胎児の検査では影響が認められなかったということでございます。また、100 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児重量が減少したということで、本試験の NOAEL としては 50 mg/kg 体重/日というように記載しております。また、催奇形性は認められなかったとしてございます。

先ほど削除して別個項目立てした試験が(4)ラットを用いた試験となります。

こちらにつきましては、参考データということで NOAEL 等の記載はしておりません。

影響としましては、14 行目にありますとおり、母動物において 100 mg/kg 体重/日投与群で体重増加量の減少及び摂餌量の減少を生じたということでございます。

17 行目からは、ウサギを用いた発生毒性試験が実施されております。

21 行目から結果でございますが、3 mg/kg 体重/日投与群の 3 例が死亡し、全投与群の数例に下痢が認められたということです。母動物の体重増加量は全投与群で差はなかったと。それから、内容物を含めた子宮重量を除いた体重は、全投与群でわずかな減少が見られたが、用量相関性はなかったということです。

着床数、胚吸収数、胎児死亡数及び胎児重量に影響は認められなかったが、10 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児の前後肢の指骨に未骨化が見られ、20 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に、ウサギのこの種ではまれな臍帯ヘルニアが認められたということでございます。本試験の NOAEL につきましては、3 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

一点、この試験についてお伺いしたいのですが、ほかの試験につきましては「催奇形性は認められなかった。」という結論を記載しております。この試験につきましては、骨化遅延が認められたということで「催奇形性は認められなかった。」という文言を付記しておりませんが、

ここについてどう考えるか御意見いただければと思います。

それから 48 ページの 32 行目から発生毒性試験、羊を用いた試験が行われてございます。

こちら寺本先生、それから天間先生、渡邊先生から修文をいただいております。

JECFA の記載に基づいて修文したということで、二重線で修正をいただいております。

こちら、メリノ種の妊娠している羊に単回強制経口投与しております。分娩、児動物の発育に影響は認められなかったという結果でございます。

49 ページになります。こちら羊に複数回経口投与した試験でございますが、やはり影響はなかったという結果になってございます。

7 行目につきましても同様に分娩、児動物の形態に影響は認められなかったというように結果が得られております。

また、11 行目の羊を用いた試験につきましても、表 49 のような投与方法で行われておりますが、いずれの投与によっても母動物の分娩、児動物の発育に影響はなかったという結果です。

19 行目から牛を用いた発生毒性試験ですが、こちらについても参考データという形でございます。

修文につきましては、寺本先生、渡邊先生からいただいております。

表 50 に示した試験を行っておりますが、いずれも正常に分娩し、児動物に臨床的な異常は認められなかったということでございます。

50 ページの 2 行目になります。ヒトにおける知見としまして、ヒトにおける臨床知見、治療の臨床知見として 10 mg/kg 体重/日を単回または 2 回経口投与しております。一過性の上腹部痛が見られているのですが、こちらにつきましても死滅した寄生虫によるものと考えられたということでございます。

こちらの修文につきましては、山手先生、天間先生からいただいております。

その他の試験としましては、感作性試験としてモルモットを用いた試験が行われております。皮内抗原投与によっては感作性を生じ、皮膚塗布では生じなかったという結果でございます。

また、皮膚刺激性・眼刺激性作用がウサギを用いて調べられております。皮膚刺激性につきましては、軽度見られております。眼刺激性作用につきましては、認められなかったという結果でございます。

修文につきましては、天間先生からいただきました。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

生殖発生毒性試験、幾つか議論しないといけない点があるのですが、まず 45 ページのラットの 2 世代繁殖毒性試験ということで、46 ページの上になりますが、これに関しまして寺本先生から御意見が来て、F₁ との比較は適切でないということですが、何か追加コメントがあればよろしく願いいたします。

○寺本専門委員 2 世代試験の場合に、通常、最初の世代の親動物 P と F₁ の親では条件が全

然違ってきますので、子どもを比べるときにも F₁の子どもと F₂の子どもは暴露条件からいってかなり条件が違ってきます。したがって、通常は F₁の子どもで何か起きた場合に再現性があるかどうかということで F₂の状況を見ていくというやり方。

それから、F₁で何も出なかったとしても F₂では出てくるかもしれない、そういう見方をするのが一般的だと思います。JECFA が実施しているような F₁と F₂を比較して、差がなかったから F₂に出た所見については否定的だという見方は通常ではないと思います。

したがって、結論としては、修正させていただいたような形で、F₂で起きた死亡率の増加は有意差が出ておりますので、これは所見としてとらざるを得ないだろう、そういうことでございます。

○山手座長 ありがとうございます。寺本先生の御意見にありましたように 46 ページ、10～11 行目、結局こういうように普通の児動物、この死亡率をもとに NOAEL を決めるといふことになると思います。これに関しまして御意見等ありましたら。

特にないようでしたら、NOAEL の 0.2 mg/kg 体重/日に関しまして、47 ページになりますが、JECFA と EMEA でこの NOAEL の値が違っている、これに関しましては平均をとっているか、あるいはリスクを考えてより低いところをとっているかという説明が事務局からありました。

渡邊専門委員からは補正せず 0.2 mg/kg 体重/日でよいのではないかという御意見ですが、これに関しまして、寺本先生いかがでしょうか。

○寺本専門委員 これは通常の強制経口投与を行った場合と違って混餌投与ですので、検体の摂取量については体重と、それから餌の摂取量、それから計算値で求めるというやり方しかできないわけです。これが最初からそういうことで個体ごとのばらつきも大きいですし、厳密に投与量が決められるものでもないという、それを承知の上で行っている試験ということですので、通常は平均値で見えていくと思います。

EMEA が下限値をとったというのは、より安全側をとったということなのだろうというように推測されますが、そこまで心配しなくてもよいかというように思います。

○山手座長 ありがとうございます。強制経口投与ではなく混餌投与の場合、ある程度ばらつきが出るということ、その場合はやはり平均値で見るのがベストではないかというご意見だと思うのですが。渡邊先生もそのようなご意見をいただいておりますので、これは JECFA の 0.2 mg/kg 体重/日の記述でこの専門調査会では進めたいと思います。

これに関しまして、どなたか委員の先生方からコメントがあれば、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。ないようでしたら、その後の試験、幾つか修正が来ています。また、幾つか参考データという扱いになってはいますが、いかがでしょうか。

これに関しましては、48 ページのウサギの発生毒性試験に関しまして、骨化遅延を催奇形性とするかという事務局からの議論の依頼がありましたが、これに関しまして寺本先生、表現としていかがでしょうか。

○寺本専門委員 すみません、私、結論を書くのを忘れました。骨化遅延のみということであれば、催奇形性とは全く関係がない、発育遅延という範疇ですから関係がないということですが、この評価書の中では臍帯ヘルニアが出たと。これは通常は、試験に用いた系統のウサギでは余り出ない、見かけないということで記載されていますが、1例のみの発現で催奇形性があったという判断というのはなかなか難しいかと思えます。

したがって、結論としては、催奇形性はなかったという判断でよろしいかと思えますが、この部分が気になるということであれば、例えば「明確な催奇形性はなかった」などというような表現を少し変えたらどうかなという気はします。

○山手座長 ありがとうございます。骨化遅延はあくまでも発育に関連するものであるということと、1例臍帯ヘルニアがあったことについては、この専門調査会で議論をする必要があるだろうということだったと思うのですが、結論としては「催奇形性は認められなかった」という記述で結構でしょうという理解でよいでしょうか。ということで、事務局は。

そのほか、発生毒性試験に関しましていかがでしょうか。修文あるいは参考データ扱いという形には。よろしく願いいたします。

○寺本専門委員 もう一つ補足させていただきたいのですが、47ページの15行目から5行ぐらいを削除して48ページに参考データということで移していただきましたが、47ページの15行目から19行目の試験と21行目から以下の試験と非常に紛らわしい、似通った内容の試験のようです。なので、事務局で、同じ試験かどうかというのを念のため確認していただけないでしょうか。

同じ試験ということであれば、21行からの記載のみでよいと思えます。もし違う試験ということであれば、48ページに移していただいたような参考データという扱いがよろしいかと思えます。

参考データという扱いということに関しては、最後に「薬事資料」ということになっているのですが、当たりますとメーカーさんの作成した概要書なのです。ということなので、一応ちゃんとした試験が実施されているとは思いますが、他の公表データがあり、メーカーさんで実施した類似の試験のデータが概要のみということであれば、参考資料としたほうがよいのではないかなということでこういうように書かせていただきました。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。それでは、これは事務局で調べていただいて、寺本先生が言われたような形で対応していただければと思うのですが、よろしいでしょうか。

○福永評価専門官 確認しまして御連絡いたします。

○山手座長 お願いいたします。

そのほか発生毒性試験、議論すべき点があればお願いいたします。

ないようでしたら50ページのヒトの知見、その他の試験ということで、これに関しましていかがでしょうか、コメント等あれば。

ないようでしたら、食品健康影響評価、あと 3~4 分しかないのですが、進めたいと思います。よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、50 ページの 24 行目から食品健康影響評価でございます。

26 行目から JECFA の評価でございますが、こちらは先ほど申しましたようにマウスを用いた 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験の肝臓重量の増加をエンドポイントとしまして NOAEL の 0.27 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用して ADI を 0~3 µg /kg 体重/日というように設定してございます。

32 行目からは EMEA の評価でございます。こちらにつきましては、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の NOAEL をもとにしまして、安全係数 100 を適用して ADI を 1.5 µg /kg 体重/日というようにしております。

また、この 2 世代繁殖に関する JECFA の考え方につきまして、EMEA では同じようには考えられない旨についても付記をさせていただいております。

51 ページの 6 行目から、こちらオーストラリアの評価になります。こちらにつきましては、EMEA と同様ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験の NOAEL に安全係数、こちらは 75 を適用しまして、ADI を 2 µg/kg 体重/日というように設定しております。

本専門調査会としての案としましては、13 行目からになります。

読ませていただきますと「トリクラベンダゾールは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性であることから、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられる。マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において発がん性は認められなかった。したがって、トリクラベンダゾールは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADI を設定することが可能であると判断された。」としております。

このエンドポイントにつきましては、先ほど御審議いただきましたようにラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験における児動物の死亡率の増加をとっておりまして、NOAEL が 0.2 mg/kg 体重/日となっております。

安全係数としましては、こちらに 100 を適用しまして、「0.002 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられた。」としてございます。

以上、御検討お願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。最後の 50 ページからの食品健康影響評価、JECFA、EMEA、それとオーストラリアの APVMA の評価の ADI の基準が載っています。

最終的には、本委員会での食品健康影響評価は 2 世代繁殖毒性試験における児動物の死亡率をもとに 0.2 mg/kg 体重/日ということで設定したいという提案だと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

特にならなければ、少し終わりのあたり急ぎ足になって大変申しわけありません。もし何かあるようでしたら、基本的には座長預かりという形で事務局と対応させていただきたいと思っております。

それでは、本日、トリクラベンダゾールの食品健康影響評価につきましては、ADI として 0.002 mg/kg 体重/日ということで適当だろうということで採用したいと思います。

それでは、幾つかの修文等含めまして、事務局の対応、よろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 わかりました。本日御意見をいただきました内容につきましては、座長に御相談させていただきながら内容を修正しまして、各委員の先生方、御担当の先生に御確認いただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

また、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。意見募集で寄せられた意見の対応につきましても、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。

○山手座長 それでは、そのほか何か専門委員の先生方から御意見あるでしょうか。

事務局は何かあるでしょうか。

○関口課長補佐 特にございませぬ。

次回につきましては、9月28日を予定しております。開催が決定しましたら御連絡させていただきますので、よろしくお願いいたします。

本日は時間が超過いたしまして、申しわけございませんでした。

○山手座長 少し私、夏風邪を引いていて咳をしまして大変お聞き苦しい点があったと思いますが、御協力どうもありがとうございました。

それでは、これで本日の議事はすべて終了いたしましたので、閉会いたします。どうもありがとうございました。

(了)