

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 179 回) 議事録

1. 日時 平成 27 年 6 月 18 日 (木) 13:30～15:34

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品 (アルベンダゾール) に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、石川さと子専門委員、小川専門委員、能美専門委員、
舞田専門委員、松尾専門委員、宮田専門委員、山手専門委員、吉田和生専門委員、
吉田敏則専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員長、三森委員、山添委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高崎評価調整官、高橋課長補佐、
福永評価専門官、中村係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (平成 27 年 6 月 17 日現在)

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書「アルベンダゾール」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 179 回動物用医薬品専門調査会を開催したいと思います。

本日は石川整専門委員、川治専門委員、須永専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、山崎専門委員の 6 名の方が御欠席でございます。12 名の専門委員で審議を進めていきたいと思えます。

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 179 回動物用医薬品専門調査

会議事次第」が配付されていますので、ご覧いただきたいと思います。

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

○高橋課長補佐 本日の議事は、動物用医薬品 1 品目、アルベンダゾールに係る食品健康影響評価と、その他になります。

次に、資料の確認になります。

本日の議事次第、委員名簿、座席表。資料につきましては議事次第の裏面に記載しておりますので、御確認ください。

そのほか参考資料といたしまして、4 センチぐらいの青いドッチファイルがお一人に一つずつ。メーカーから提供されている厚いひもとじのファイルが 3 冊分、お二人に一つずつ。そのほか、机上配布資料としまして 1 及び 2、それぞれお一人に一つずつお配りしております。

不足の資料はございませんでしょうか。

○山手座長 よろしいでしょうか。

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 5 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行ってください。

○高橋課長補佐 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します。

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

以上です。

○山手座長 今、御説明いただきました提出書類について相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、議題に入らせていただきます。動物用医薬品（アルベンダゾール）に係る食品健康影響評価です。それでは、事務局から御説明よろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、資料 2 を御用意お願いいたします。

4 ページの 1 行目、審議の経緯でございますが、今回御審議いただくアルベンダゾールは、前回、5 月の第 178 回会合で御審議いただき、継続審議となっているものでございます。

前回に引き続いて生殖発生毒性試験以降の御審議と、新たに文献の御提供がありました薬物動態を中心とした内容についての御審議をお願いいたします。

まずは薬物動態試験から慢性毒性/発がん性試験まで、新たに追記、修正したところを御説明させていただきます。

6 ページに「3. 化学名」とありますが、その IUPAC の英名を石川さと子先生から修文いただいております。

また、それに伴いまして 61 ページに代謝物の略称を載せております。こちらの化学名も御確認いただきまして、適宜修正をいただいているところでございます。

代謝物 H~J については、これらの代謝物はカルバメート基が分解しているので、厳密には略称にアルベンダゾールスルホン、アルベンダゾールスルホキシドという名称を使うと誤解を生じかねないのですが、代替案がないですとコメントをいただいております。

8 ページ、安全性に係る知見の概要となっております。

18 行目、脱アセチル化と前回記載しておりましたが、正確ではないということで「分解」と修文をいただいております。

9 ページの 4 行目から新たに追加した内容です。こちらは薬物代謝酵素とエナンチオマーに係る情報となっております。

アルベンダゾールから代謝物 C、代謝物 C から A の酸化にはフラビンモノオキシゲナーゼ (FMO) 及びチトクローム P450 (CYP) 系の酵素系が介在しております。代謝物 C につきましてはキラル中心を有しており、プラスとマイナスがございます。この 2 種類のエナンチオマーが同定されているということでございますが、10 行目の後半にありますとおり、ヒトを含めた多くの動物種ではプラスのほうが優勢であるということでございます。一方、ラット、マウスではマイナスのほうが高い比率を占めるということです。

このプラスが優勢ということに関しては、FMO が関与しているということでございます。

20 行目から、これはヒト、家畜及び *in vitro* の試験の結果ということで、同じように薬物代謝酵素に係る情報です。先ほどと同じようにアルベンダゾールから代謝物 C への変換には FMO と CYP3A の分子種、C から A には CYP1A の分子種が関与するとされております。

22 行目の後半ですが、酵素誘導について追記されております。こちら CYP1A の分子種のタンパク含量が増加することがラットで報告されていますが、それ以外の分子種も記載のとおり報告されております。

10 ページ 3 行目から、ヒト肝がん由来の細胞でもアルベンダゾールによる CYP1A の酵素誘導があるということです。

6 行目から「事務局より」のボックスがございます。この情報について山崎専門委員から、ラットの分子種を述べているのに霊長類固有分子種が書いてあるのは誤記ではないでしょうかというコメントをいただきました。

これにつきまして、「事務局より」とありますが、これは文献に基づいた記載なのですが、山添委員と相談しまして CYP2A、CYP3A という形で修正しております。

宮田先生からは、代謝の話と酵素誘導の話と二つあるので、誘導の話について青字の部分を追記しましたといただいております。

10 ページの (2)、(3) の代謝物の修正は、先ほど説明させていただいたものです。

11 ページの 12 行目から、追記になります。こちらはネトビミンという、代謝物にアルベンダゾール等が出てくる物質でございますが、これを投与したときの血漿、胚、羊膜囊中のネトビミン、アルベンダゾール、代謝物 C、A の濃度が測定されているものでございます。

結果につきましては図 2 にお示ししておりますが、特に代謝物 C が胚に高い濃度で分布しております。

14 ページ 32 行目からがヒトの薬物動態試験でございます。

35 行目、修正をいただいております。

めくりまして 15 ページの 16 行目をお願いいたします。こちら 16 行目からと 22 行目から文献をそれぞれいただきまして追記をしております。これら 2 報ともアルベンダゾールを健康な人あるいは多包虫症の患者に反復投与した場合に、1 本目では代謝物 C、A と両方を測っておりますが、反復投与すると酵素誘導がかかるせいだと思うのですが、クリアランス値が増加して、血漿中のそれぞれの代謝物濃度が下がってくるという内容になっております。

22 行目からは代謝物 C について、患者についての報告となっております。

16 ページ 5 行目、こちらにも新たに追記している内容でございます。神経囊虫症と診断された患者にアルベンダゾールを 8 日間経口投与して、血漿中の代謝物 C、A の濃度推移を調べたものでございます。濃度推移につきましては図 4 にお示ししておりますが、プラスの代謝物 C が多いということがみられております。

この試験ではアンチピリンを投与しておりまして、それぞれの代謝物の見かけのクリアランス値を比較しております。その結果、アルベンダゾールの代謝物 A とアンチピリンとの間に相関があったことから、この代謝物 C から A への代謝にはアンチピリンと代謝と共通した CYP1A2 のアイソフォームが関連していることが示唆されたとしております。

この試験につきまして 17 ページの 1 行目に「事務局より」のボックスがございます。ここで宮田専門委員から、CYP1A2 が関与しているのが最終的な論文の結論なので、その情報を入れましたというコメントをいただいております。

2 行目から、こちらにも酵素についての報告、新たに追記したものになります。先ほどの最初の情報と重複していますが、ヒトにおいてもアルベンダゾールから代謝物 C への代謝には FMO と CYP、特に 3A4 が関与しているということでございます。

表 1 の修正は、前回の御審議に伴うものとなっております。

次に、遺伝毒性をお願いいたします。27 ページ 18 行目からが遺伝毒性試験でございます。この試験に関しまして、めくりまして 29 ページ 37 行目から「事務局より」というボックスがございます。ベンズイミダゾール系の薬剤を用いた *in vitro* の小核試験で、モデルを用いて閾値を算出したという文献の御提供がございました。この文献に基づいて採用するか、あるいはこういった内容を評価書案に記載したらよいか、御確認をお願いしておりました。

能美先生、石川さと子先生からは、表 17、表 18 に *in vitro* の小核試験、これがアルベンダゾールと代謝物 C のそれぞれを用いて実施されているので、この情報は追記できますと、修正をいただいております。

また、石川さと子先生からは、モデルを用いて閾値があるという内容についても入れたほうがよいのではないかと、29 ページの 12～14 行目と、代謝物 C については 31 行目から 33 行目に追記をいただいております。

遺伝毒性の結論でございますが、先ほどの小核試験は陽性でございましたが、メカニズムについては説明できておりますので変更等はございません。

8 行目でございます。前回、ベンズイミダゾールのチューブリンの関係を記載していたのですが、アルベンダゾールについても説明できるはずなので入れてくださいという御指示がございました。文献を確認しまして、「アルベンダゾールを含む」という形に修正をさせていただいております。

次に 31 ページをお願いいたします。亜急性毒性試験でございます。

(1) の試験でございます。前回、御審議いただきまして、JECFA の内容がかなり元資料と異なっているということで、元資料に基づく記載にしようという御指示をいただきましたので、そのような内容に修正をしております。

30 行目からの (2) の試験につきましては参考資料となりましたので、表 20 に記載していた毒性所見につきましては、本文に記載させていただくという作業をしております。

33 ページから 34 ページにかけての (4) の試験につきましても、同じように参考資料となっておりますことから、表中に記載していた毒性所見を本文に記載し直しております。また、一部語句の修正を山手先生からいただいております。

34 ページ 18 行目から 35 ページにかけて、イヌの 4 週間亜急性毒性試験がございます。この試験におきまして 16 mg/kg 体重/日以上で ALP の上昇がみられたとございますが、これについては肝臓における他の所見や、他の酵素の変化の報告がないことから、毒性所見として残すかどうか事務局よりお伺いさせていただいております。

35 ページ 12 行目からボックスがございますが、小川先生からは ALT、AST のパラメーターが測られていないので、他の要因があるかとは思いますが、確定しにくい。顕著な増加ではないということから削除でよいのではないのでしょうかといただき、山手先生からも同意しますといただきました。したがって、表 22、本文の 7 行目の NOAEL の設定根拠から ALP の上昇を削除させていただきました。しかし、この所見について本文中に残すかどうかをお伺いしはぐっておりますので、1 点、御確認いただきますようお願いいたします。

現時点では 34 ページの 22 行目に ALP の上昇がみられたこと。35 ページの 5 行目後半から、この ALP の上昇については毒性影響とみなさなかったことを記載しております。

35 ページの 22 行目の修文は記載整備でございます。

36 ページ (7) の試験も前回の審議に基づく修正です。

18 行目からは (8) の試験がございます。こちらは前回御審議いただいておりますが、文言の修正を山手先生からいただいております。

37 ページから 39 ページまで、(1) から (3) まで試験等を記載しておりますが、こちらについても前回の審議に基づく修正と文言の修正でして、本質的なところは変わってございません。

生殖発生毒性までは以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

前回の本専門調査会で審議を進めてきましたアルベンダゾールです。生殖発生毒性試験の前までは一応、みていただいておりますが、今、紹介していただきましたようにその後、幾つかの文献が紹介されて、それを追記したということです。

それでは、6 ページから確認していきたいと思います。ここで石川さと子先生から脱アセチル化という表現にコメントをいただいておりますが、さらに追加の御意見がありましたらお願いいたします。このままでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

9 ページ以降の薬物代謝試験ですが、文献の紹介があり、それが追記されています。主に代謝経路に係る内容かと思いますが、9～11 ページに記載していただいておりますが、さらに 15、16 ページも文献の追加。17 ページまで幾つかありますが、このあたり山崎先生、宮田先生から確認していただいておりますが、何か審議すべきことがありましたら追加のコメント等をお願いしたいのですが、宮田先生から追加のコメントあるいは何か議論すべきことがありましたら。○宮田専門委員 別に議論することではなくて、せっかく論文を加えたということで、どういうことで代謝されるのかということと、どう誘導されるのかというのをはっきり書いたほうがよいかなということで、その辺で変更を加えました。

○山手座長 ありがとうございます。

このあたり山添先生から御紹介いただいているようですが、何か山添先生のほうからよろしいでしょうか。

○山添委員 特に追加することはありません。

○山手座長 ありがとうございます。

青山先生、お願いします。

○青山専門委員 11 ページに図が載っておりまして、あるいは 11 ページの本文の記載の 13 行目あたりにも出てくるのですが、羊膜囊中のという言葉があります。これについて、申しわけございませんが私は原文を読んでいないので、羊水ではなくて羊膜囊というと羊膜囊そのものをすり潰して物を同定したのかという疑問が湧くのですが、このあたり確認できますか。

○山手座長 羊膜の中の羊水ではなくて、それを包んでいる膜かどうかということですね。

○青山専門委員 はい。恐らく通常は羊水そのものではないかと推測するのですが。

○山手座長 問題点というか、先生の御意見はそれを確認してくださいということですね。それはすぐ確認できますか。もし必要でしたら進めておきます。

○福永評価専門官 参考資料のドッチファイルになりますが、そちらの 2 というタグがついているものがございます。2 の 60 ページの Fig.3 というのが今回転記しているものなのですが、これが “amniotic sacs” という形で書かれております。

○山手座長 では、このままということで御了解いただきたいと思います。

それで薬物動態試験に関しまして追加の論文の追記ということですが、御意見等そのほかないでしょうか。既に専門の先生方には御確認いただいているというところですね。ないようでしたら飛びまして遺伝毒性試験も新しい文献が紹介されて、その内容については御確認いただいているところですね。基本的にはチューブリンの結合ということを含めて違いはないということ

ですが、石川さと子先生、能美先生から追加のコメント等がありましたらお願いいたします。

○石川さと子専門委員 修文そのものはこのとおりで皆様方にご承認いただければと思います。一点、私がそのまま使って間違えてしまったところで、29 ページの 32 行目になります。追加した文献の中には、アルベンダゾールと、その代謝物としてアルベンダゾールスルホキシドが記載されていたので、同じ文章を使ってしまいました。32 行目の後半に「アルベンダゾールの」と書いてあるのは「アルベンダゾールスルホキシドの」というように変更していただければと思います。

○山手座長 では事務局、よろしくお願いいたします。

能美先生、お願いいたします。

○能美専門委員 私からはございません。このとおりで結構だと思います。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性試験に関しまして、そのほか先生方から何か御意見等ありましたらお願いいたします。

ないようでしたら 30 ページ以降になります毒性試験ですが、これは前回審議いたしまして、それに基づいて修正を加えていただいているという内容です。参考資料となったものについては表を削除して、文として記載しているということです。

この中で 35 ページになりますか。ここで前回審議しましたイヌの 4 週間亜急性毒性試験の 16 mg/kg 体重/日ですが、ALP の上昇です。これは小川先生からこういうコメントをいただいて、削除しても差し支えないということで私も同意したということです。これを文章中に残すか残さないかという事務局からの質問ですが、小川先生どうでしょうか。35 ページの 5～7 行目あたりになります。

○小川専門委員 根拠にはしないということで、所見のみ残すということであれば整合性はとれるのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

表から削除するが、上がったという事実、毒性としてなかったという記述は残すということですね。ありがとうございます。そういう形で今、提案していただいた文章で残すという形でお願いいたします。

そのほか 39 ページの慢性毒性/発がん性試験までに関しまして、前回審議できなかったポイントなどありましたらいただきたいと思いますが、吉田敏則先生、何か追加のコメントあるいは審議事項がありましたらお願いいたします。

○吉田敏則専門委員 特にないのですが、先ほどのイヌの ALP の件についてなのですが、骨が成長しているという若いイヌでは骨芽細胞から ALP が出ることがよく知られているので、それがたまたま投与群に偏ってしまったのではないかという印象を持っています。原データも出ているのですが、それほど高い値ではないので、先ほどのお話でよいのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございました。

そのほかないようでしたら、続いて生殖発生毒性試験の説明に入っていただきたいと思いますが、ここまでよろしいでしょうか。

それでは、事務局、生殖発生毒性試験から説明よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、39 ページの 17 行目からが生殖発生毒性試験でございます。

まず（１）ですが、ラットを用いた 3 世代繁殖試験でございます。

23 行目から結果がございますが、毒性兆候並びに体重、摂餌量、交尾率等につきましては、影響はみられなかったとなっております。

授乳期間中、150 ppm 投与群の各世代の 1 回目の産児の児動物で生存率及び体重増加量の低下がみられております。

JECFA は、この児動物への影響をもとに NOEL を 75 ppm と設定しております。FDA はそれよりも一つ上の 150 ppm を NOEL としております。

本専門調査会としましての案ですが、児動物に関しましては先ほどの影響から NOAEL を 75 ppm、親動物については投与がみられなかったので最高用量の 150 ppm を NOAEL としております。また、繁殖能に影響はみられなかったとしております。

9～10 行目にかけて、胎児に対して NOAEL を置くかどうかについて青山専門委員からは、児動物の影響は胎児から影響が関連している可能性があるので、胎児に対しての NOAEL は置かないほうがよいという御意見をいただいております。

渡邊先生からは、今まで影響がないと言っているものについては NOAEL を置いて問題はないのではないかという趣旨のコメントと、児動物の体重の低下については産児数の違いも影響しているのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

事務局としましては、JECFA が何に対する NOEL という形を置いているわけではないので、児動物のみ NOAEL を設定するなど、ご検討いただければと思っております。

40 ページ 14 行目からがラットを用いた生殖毒性試験でございます。こちらは雄の生殖毒性を調べておりまして、雄にのみ投与をして、未投与の雌と交配をさせて調べております。

5 行目からでございますが、30 mg/kg 体重/日投与群の雄に体重増加量の低下、精巣の小型化、精巣の低形成がみられておりますが、受胎能には影響はないということでございます。また、10 mg/kg 体重/日の動物には若干の精細管の低形成があったということでございます。

11 行目にございますが、30 mg/kg 体重/日投与群で着床数の減少があったとのことですが、これについては有意差はなかったとのこと。

14 行目に出産後の児動物の影響が記載されておりますが、影響はなかったという内容になっております。

17～20 行目が JECFA のまとめでございますが、これにつきましては NOEL を 1 mg/kg 体重/日と設定しております。

本専門調査会の結論ですが、21 行目からになります。雄の影響をもとに、生殖能に対する NOAEL として 1 mg/kg 体重/日とさせていただいております。

41 ページ 25 行目からがラットを用いた周産期・授乳期の投与試験でございます。この試験では妊娠ラットに妊娠 16～20 日と妊娠 16 日から授乳 20 日までの二つの群にそれぞれ投与を行っております。

結果ですが、30 行目にありますとおり、母動物に関しましては毒性、妊娠、分娩に関する影響はなかったということでございます。

最高投与量の 40 mg/kg 体重/日投与群で出生児の同腹児数、児体重の低下がみられ、それは授乳期間中も抑制されたままであったということでございます。また、同じ 40 mg/kg 体重/日投与群の児動物では肺、腎臓の小型化、全身浮腫がみられておりますが、これについては対照群の児動物が少なかったということで明確な結論は得られなかったとなっております。

39 行目から JECFA の評価でございますが、40 mg/kg 体重/日で出産児動物の臓器の発達の遅延を示唆する幾らかの証拠があったということで、NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定しております。FDA も同じく NOEL を 20 mg/kg 体重/日としております。

本専門調査会の結論でございますが、母動物に影響はなかったこと。40 mg/kg 体重/日で同腹児数、児体重の低下等がみられたということで、母動物に対しては NOAEL を最高用量の 40 mg/kg 体重/日、胎児、児動物に対しては NOAEL を 20 mg/kg 体重/日としております。

42 ページ 11 行目からがマウスの発生毒性試験でございます。こちらは母動物のほうの結果、15 行目にありますが、母動物、吸収胚率、胎児の体重、外表、内臓、骨格の発達。こういったものに関して影響はなかったという結論になっております。

18 行目にありますが、JECFA では明確に NOEL は置いておりませんが、30 mg/kg 体重/日までは投与しても影響はみられなかったとしております。FDA は、NOEL を 30 mg/kg 体重/日という形で置いております。

22 行目からが本専門調査会の結論でございますが、母動物及び胎児への影響がみられなかったもので、この試験条件下では 30 mg/kg 体重/日が母動物、胎児に対する NOAEL であるという記載をしております。催奇形性はみられなかったとしております。

26 行目から「事務局より」のボックスがございますが、JECFA で NOAEL を置いていないということに関して、本試験で置くことができるかどうかお伺いしております。渡邊先生からは、複数のパラメーターで影響がないので NOAEL を設定してよいと思いますとコメントをいただいております。

青山先生からは、投与量が不足して影響が出ていない可能性があるもので、この実験条件下ではという形で記載したほうがよいのではないのでしょうかというコメントをいただいております。ただ、通常でも、試験を実施した際に用量の不足等で影響が出なかったということもあるかと思うのですが、その試験で影響がみられなかった場合、最高用量を NOAEL とするという記載を今までしてきておりますので、もとの記載に戻させていただければと思っております。御確認をお願いいたします。

28 行目からがラットの発生毒性試験の①でございます。こちらは Long Evans 系のラットを用いて妊娠 6～15 日に投与をしております。この試験につきましては同様のプロトコールが用

いられているということで、JECFA では 4 試験まとめて報告がなされております。

43 ページの 3 行目からが試験 A とございます。投与量につきましては 5 行目にあります。30 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加量、生存率の低下がみられております。また、奇形がみられたということで、小肢症、無肢症といった四肢の異常や矮小症があったとのことですが、この所見につきましては他の投与群でもみられており、奇形の発生頻度については低いのですが、投与量の関連が明確ではないとされております。最高用量の 30 mg/kg 体重/日と同じ型の奇形であるということで、投与の関連性を明確に否定することはできないとなっております。

20 行目からが試験 B でございます。こちらは試験 A よりも一つ用量が小さい 0.5 mg/kg 体重/日という投与群を設け、30 mg/kg 体重/日の投与群を設定しておりません。少し用量を下げた形で実施されている試験でございます。こちらの試験では 10 mg/kg 体重/日投与群で頭殿長と体重の低下、矮小症、頭蓋裂、小肢症、無眼球症といった奇形が散見され、そのほか胎児の骨化が遅延する傾向もあったとのことでございます。これらの所見の一部は 5 mg/kg 体重/日以下の投与群でも観察されたとのことですが、頻度が明らかに低い。10 mg/kg 体重/日に比べて低いということ、なおかつ矮小症や小肢症は低傾向ながら対照群の胎児にも観察されたということから、JECFA では 10 mg/kg 体重/日で胎児の発育が遅延し、矮小症などの奇形の頻度が増加したと判断をしております。FDA では、この試験については NOEL を 5 mg/kg 体重/日と置いております。

JECFA ではこれらの試験と、C と D の試験をあわせて NOEL を設定しているのですが、渡邊専門委員からは、それぞれの試験について NOAEL を設定したほうがよいのではないかというコメントをいただいております。

一方で青山専門委員からは、試験 A を実施した後に試験 B が行われていて、A と B の試験を合わせて考察したほうが NOAEL の設定についてわかりやすいので、A と B をあわせて NOAEL が幾つだったという形にしたらどうかというコメントをいただいております。この NOAEL の設定の仕方について御議論いただければと思っております。

44 ページの試験 C でございます。こちらは牛にアルベンダゾールを投与して、その牛由来の肝臓を妊娠ラットに投与して発生毒性の試験を実施したものでございます。試験 D も同じやり方で実施されております。こちらの試験につきましては直接被験物質が投与されていないという点で参考資料とさせていただきます。

試験 C では四肢の短縮があったということですが、再評価のときにはアーティファクトという形で判断されております。

試験 D では 45 ページにございますが、とても低い用量で吸収胚数が増加したとありますが、これは 1 例のみにそういう多い例があったようで、そのデータを除くと群間で有意な影響はなかったとのことでございます。

繰り返しになりますが、45 ページ 8 行目から、JECFA はこれら一連の試験における全体的な NOEL として 5 mg/kg 体重/日を置いております。

現時点、本専門調査会の結論ですが、17 行目からになります。A、B の試験において 10 mg/kg 体重/日以上で胎児に頭殿長、体重の低下、奇形がみられたということ。それから、5 mg/kg 体重/日以下の投与群でみられた奇形は対照群でみられたものと同じで頻度も低い。こういったことから試験 A、B における全体的な NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定したとしております。催奇形性は陽性であるとしております。

46 ページ 2 行目から (6) ラットの発生毒性試験②とございます。妊娠ラットにアルベンダゾールと、9 種類の代謝物、括弧内に A から X までございますが、こちらを用いて等モル以上の濃度で投与して発生毒性試験を実施したというものでございます。この試験につきましては動物数が不明、匹数不明ということで前回、参考資料とさせていただいたのですが、資料を確認したところ 3 行目にありますとおり 3~36 匹を 1 群当たり使っていることがわかりましたので、それを追記しております。

その追記に伴いまして脚注 16 につきまして、「用いた動物数等の」という文言は不要ですと渡邊先生から修文をいただいておりますので、削除したいと思います。

5 行目の括弧内に A から X まで代謝物を記載しておりますが、JECFA のレポートでは G が記載されておりましたが、元資料を確認しますと G は投与されていませんでしたので、G はこの試験では記載しておりません。JECFA の評価書との違いが今の記載ではわからないので、脚注等で対応させていただければと思っております。

8 行目からが結果でございます。アルベンダゾールを投与したときでございますが、6.62 mg/kg 体重/日以上で吸収率、外表異常の増加。8.83 mg/kg 体重/日以上で胎児体重の低下があったということです。奇形としては頭蓋顔面及び骨の異常とのことです。定性的に同様の所見はアルベンダゾールスルホキシドの等モル量でみられたということですが、ほかの代謝物についてはいずれも影響はなかったということです。

15 行目からが SKF-525-A とアルベンダゾール、代謝物 C を同時投与したときの影響の結果を記載しておりますが、同時投与の場合には胚毒性、発達毒性はいずれも完全に抑制されたとのことでございます。

19 行目からが JECFA の結論でございますが、先ほどの (5) の試験もあわせて NOEL を 5 mg/kg 体重/日と置いております。

47 ページの 3 行目は FDA の結論でございますが、FDA はこの試験についてアルベンダゾール、アルベンダゾールスルホキシドに係る NOEL として 6 mg/kg 体重/日と置いております。

この試験につきまして 47 ページ 8 行目のボックスでございます。青山先生からは、要約した入手できないということ、動物数も不明だということから参考データにとどめるべきというコメントをいただいております。動物数を追加したのですが、このまま参考資料とすべきかどうか御確認いただきますようお願いいたします。

10 行目から 18 行目にかけて、代謝物 C と SKF-525-A の同時投与に対する考察を記載しておりましたが、これにつきましてはその他の内容になるのでここには記載せず、8. その他の試験のほうに移動させていただいておりますので、そのときにまた御説明させていただきます。

ます。

47 ページ 21 行目から 3 本目のラットの発生毒性試験ですが、こちらも牛に投与して、その牛の肝臓をラットに投与して発生毒性の試験をしたというものでございます。ただ、直接投与したときの情報としましては 28 行目からございますが、24 mg/kg 体重/日以上投与した場合には 100%の胚致死があり、骨格異常があったということでございます。この試験についても直接投与ではないということ、動物数が不明ということから、参考データというコメントをいただいております。

48 ページの 9 行目からウサギを用いた発生毒性試験でございます。こちらは母動物のほうで 30 mg/kg 体重/日の投与で死亡率が増加したということですが、これについては一部は感染症、寄生虫によるものと推測されております。10 mg/kg 体重/日以上では妊娠初期から中期にかけて母動物の体重減少がみられたということです。

また、それ以外の妊娠 0～7 日、7～19 日の体重増加量についても有意な差があったということです。

19 行目、30 mg/kg 体重/日で着床率の有意な低下と吸収胚率、欠指症の増加、10 mg/kg 体重/日以上で胎児の頭殿長、体重の抑制がございました。JECFA は 10 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児の成長遅延があったということで NOEL を 5.0 mg/kg 体重/日と置いております。FDA も同じように NOEL を 5.0 mg/kg 体重/日と設定しております。本専門調査会の結論は 27 行目からありますが、同じように母動物及び胎児に対する NOAEL を 5 mg/kg 体重/日とし、催奇形性は陽性であると判断したとしております。

33 行目から羊の発生毒性試験でございます。こちらは家畜ということで参考資料としておりますが、2 試験報告されております。

出産時の剖検などの結果を記載しておりますが、11 行目、20 mg/kg 体重で上顎前突、側弯症などがみられたほか、15 mg/kg 体重以上の投与で腎の変位、未発達、欠失があったということです。

18 行目からはアルベンダゾールスルホキシドの生殖毒性試験という項目を置いていますが、それに関する試験は提出されておられません。EMA のレポートによればネトビミン及びアルベンダゾールの NOEL は得られていることが記載されており、参考資料としております。

25 行目からはアルベンダゾールスルホキシドの発生毒性試験について記載されております。こちらについても試験の概要でしかないということで参考資料としておりますが、高用量投与で胚毒性、低用量の 7 mg/kg 体重/日で胎児発達障害があったということですが、6 mg/kg 体重/日では影響はなかったということです。

ラット以外の動物種を用いたアルベンダゾールスルホキシドに関する試験は実施されていないということです。

35 行目から (12) としてアルベンダゾールの発生毒性試験と題して各動物種におけるアルベンダゾールスルホキシドの血漿中濃度と催奇形性の関係性を載せておりましたが、こちらにつきましてもその他の試験でまとめたほうがよいとご意見をいただきましたので、移動させてお

ります。後ほど御説明させていただきます。

50 ページ 6 行目からその他の試験となります。

(1) として、ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験でございます。アルベンダゾール、アルベンダゾールスルホキシドの両方で行われておりますが、いずれも一次性刺激作用はございません。

17 行目からは感作性試験です。アルベンダゾールは感作性を示さない。アルベンダゾールスルホキシドは皮膚感作物質であるとされております。

23 行目からがベンズイミダゾール類の生物学的作用についてです。当初、一般毒性試験という項目名をつけていたのですが、内容と合っていないということで項目名を修正しましたので、御確認をお願いいたします。

24 行目から 29 行目にかけて、JECFA のレポートに基づく記載です。まず上の 3 行につきましてはベンズイミダゾールにおけるチューブリンの作用に関して。27 行目からは一般毒性でみられた影響はチューブリンが結合して微小管の重合阻害に関係することが説明されております。

51 ページの 1 行目から、こちらも今回文献の御提供があり、追記した内容でございます。*Rhynchosporium secalis*、植物の病気を起こす真菌類なのですが、こちらの β -チューブリンの cDNA を発現させて野生型の β -チューブリン、それからコドンを変えた変異型の β -チューブリンを作成しまして、ベンズイミダゾール系のカルベンダジウムとフェニルカルバメート系のジエトフエンカルブを作用させ、結合するかどうかを調べたというものでございます。

6 行目から、このベンズイミダゾール系のほうは野生型の β -チューブリンとは結合するということですが、変異型には結合しないということで、 β -チューブリンが作用の根本ではないかということに記載しております。

10 行目からは肝吸虫の β -チューブリンの組み換えタンパク質を用いてアルベンダゾールの相互作用を解析したものでございます。三つある二級アミノ基のうち少なくとも一つにはアルベンダゾールが結合するということ。結合に重要な部位としては 6 番目のヒスチジン、65 番目のアラニン等が報告されているということで、こちらにつきましては石川さと子先生からいただいた内容となっております。

17 行目からがアルベンダゾール及び代謝物 C に対する薬物代謝酵素の影響と毒性の発現についてという形でまとめさせていただいております。

18 行目が①として、薬物代謝酵素の影響と毒性についてということでございます。

まず 19 行目ですが、妊娠ラットにネトビミンを投与したときには代謝物 C が血漿、胚に多く移行するという。それから、ラットの発生毒性試験で代謝物 C をアルベンダゾールと等モル量を投与した場合、催奇形性がみられたということ。それから、アルベンダゾールとエリスロマイシンを投与した場合には、アルベンダゾール単独投与よりも胎児への影響が減少したということから、エリスロマイシンがアルベンダゾールの代謝を低下させた可能性があること。こういったことから代謝物 C が催奇形性を示す原因物質であることが示唆されたとしており

ます。

修正が間に合わず大変申し訳ございませんでしたが、渡邊先生から、25 行目に「指」を「四肢」に、また、「口蓋裂の多く）」の後ろに「や脊椎の骨化」を追加するという修正をいただきました。

30 行目からでございます。こちらは先ほどの SKF-525-A と同時投与したときの状況を記載しておりますが、移動させた部分、考察の部分は 34 行目からになります。30 行目からはアルベンダゾール又は代謝物 C を SKF-525-A と同時投与すると、いずれも胚毒性の影響は抑制されたことを報告しております。SKF-525-A は CYP2B を中心とした阻害剤ということですが、*in vivo* では他の CYP を誘導するというので、そのために代謝物 C は SKF-525-A で誘導されたほかの CYP、2B 以外の CYP によって代謝が促進されたので、この胚毒性、発達毒性が出なかったのではないかとすることを記載しております。

この記載につきましては 27 行目にありますが、代謝物 C が催奇形性を示す可能性があるのではないかと。それで SKF-525-A と投与した場合には代謝物 C を投与したにもかかわらず、胚毒性が出なかったということで書き加えている内容になっております。こういった考察ができるかどうかを含めまして、御確認いただけますようお願いいたします。

また、52 ページ 6 行目から、これも先ほど発生毒性試験のほうで記載していた内容を後ろに持ってきております。表 29 にありますが、アルベンダゾールスルホキシドを投与した場合の最高血中濃度と催奇形性の関係になっております。表 29 のうちの血漿中濃度の単位でございますが、脚注を振っております。原文では mg/mL とございますが、薬物動態等の試験の結果から恐らく µg/mL と考えられますので、その旨を記載しております。

このデータですが、ヒトでは 400 mg を投与したときに血漿中濃度が 0.16 µg/mL で、ほかの動物種より低い値になっております。催奇形性につきましてもなかったという結論になっております。

これにつきまして考察を 14 行目から記載しております。いただいた薬物代謝酵素に関する報告、ヒトに投与したときの報告から、アルベンダゾールから代謝物 C の変換には FMO と CYP3 への分子種、代謝物 C から A への変換は CYP1A の分子種が関与すると言われております。ヒトのほうの結果で血漿中濃度が低かった。しかも催奇形性が出なかったということに関しては、アルベンダゾールスルホキシドがヒトでは CYP による代謝物 A へと代謝されるためと記載しております。こちらにつきましてもこういう結論になるかどうか御確認いただきますよう、お願いいたします。

23 行目からがヒトにおける知見でございます。

27 行目にありますが、ナイジェリアにおけるフィールド試験で未婚産の女性に不注意に 400 mg を単回投与してしまったということでございます。時期的には妊娠初期の 3 カ月ということでございますが、いずれの副作用はみられなかったことが報告されております。

代謝物であるアルベンダゾールスルホキシドに関しましては、利用可能なデータはないということでございます。

説明は以上でございます。

○山手座長　ありがとうございます。

それでは、39 ページの生殖発生毒性試験から審議に入りたいと思います。

御専門の青山先生、渡邊先生から御意見をいただいているところですが、まず 39 ページの（１）3 世代繁殖試験ということです。ここに関しましては 40 ページの 7～11 行あたりに結論が載っていますが、胎児に対する NOAEL はどうするかというところで若干御意見が違うのかなと思いますが、このあたり青山先生、何か追加の御意見がありましたらお願いいたします。

○青山専門委員　これは私が修文した文案のままになっていますので、私はこれでよいと思うのですが、児動物に対する NOAEL が設定されているので、無理に胎児と言わなくてもよいというのが私の意見で、もしどうしても胎児と言うのであれば児動物と胎児って何が違うのだということになってしまうので、ここから直す必要が出ると思います。したがって、この修文のとおりでいけば最も間違いのない表現と思いますが、渡邊先生いかがでしょうか。

○山手座長　渡邊先生、お願いいたします。

○渡邊専門委員　胎児に限定されませんので、この修文で結構だと思います。

○山手座長　ありがとうございます。

それでは、9～11 行の胎児というところを削除する形で、ここは児動物と親動物という形で NOAEL は設定する。この形で進めていきたいと思います。事務局、よろしくお願いいたします。

続きまして、40 ページ下から生殖毒性試験のラットからずっと載っていますが、このあたりのラットの周産期・授乳期投与試験。ここまでにしましては修文等をいただいているのですが、大きな御意見等はありませんので、この形で進めさせていただきたいと思います。

42 ページ、（４）発生毒性、マウスの試験がありますが、ここに関しましては結局、設定された最高用量がそこでも影響がなかったということで、青山先生からはこの試験条件下というのをつけ加えたほうがよいのではないかという御意見ですが、これは過去の試験においても特段こういう文章を入れない形で、最高用量で出なかった場合はそれを NOAEL としているのですが、このあたり事務局、削除という形で御提案されているのですが、よろしいでしょうか。

○青山専門委員　お戻しいただいて結構です。従来表現で。

○山手座長　ありがとうございます。事務局、そういうことで 23 行は削除。「この試験条件下」というところですね。もとに戻していただきたいということです。

続きまして 42 ページ下のあたり、（５）発生毒性試験（ラット）です。これに関しましては①～④の試験が行われていて、渡邊先生からは③、④は並列にするのには異質だという御意見がありました。実際、③、④の試験 C と D に関しては直接投与されていないということで参考資料とするということに御同意いただいていると思います。ただ、まとめ方として①、②の試験を合わせた形での評価といいますか、これを 45 ページの 17 行以下に記載されています。過去においても類似の試験で投与量が若干上下にうまく重なっているような試験は、このような形でまとめて記載するということがあったのですが、このあたりは渡邊先生、いかがでしょう

か。

○渡邊専門委員 これまでにも同じ評価が行われているのであれば了解です。要するに毒性評価をするために一つ一つのデータが十分でない場合には、複数の試験を合わせて、それぞれを補完しながら総合的に毒性評価ができるという理解でよろしいでしょうか。

○山手座長 そういう評価をすることもあると私は理解しています。

○渡邊専門委員 それで結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、ここのあたりの試験、最終的には催奇形性が陽性であると判断したという記述もありますが、青山先生、この剤に関しまして特段コメントあるいは何か議論すべきことがありましたら、特にこのあたりに関しまして御意見をお願いいたします。

○青山専門委員 特に議論ではないのですが、一つ補足させていただくと、40 ページの一番下、14 行目から出ている雄に投与して、無処置の雌と交配しても胚の数が少ないというような部分、これは多分、遺伝毒性試験のアニユプロイディとリンクしてしまっていて、減数分裂の途中で恐らく染色体の不均衡が起こって、その精子が受精することによって着床前に胚が死んでいると考えると非常につじつまが合うと解釈されます。ということは、今度は催奇形性試験で様々な奇形が出ますが、これもソマティックセルの分裂に際して少し増殖活性が落ちるということが起きれば、例えば四肢の奇形というのは発現しても不思議はないのかなと感じられて、非常に整合性のとれたデータだと感じております。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

渡邊先生からも何か、この剤の特質のようなことで御意見、コメントがありましたら。

○渡邊専門委員 特にございません。

○山手座長 ありがとうございます。

続きまして 46 ページ（6）発生毒性試験（ラット）になります。ここは匹数がわからないということも含めて参考資料としたらということでしたが、匹数については不明ではなくて 3～36 匹/群ということのようですが、ここに関しましてどういう扱いにするかということなのですが、青山先生、この試験に関しまして何か御意見がありましたらお願いします。

○青山専門委員 もし匹数がわかるということでしたら、総合考察に関与する大事な部分が含まれてしまっていて、つまり代謝物 C が催奇形性作用の原因と考えられるというところを導きたいということでしたら、NOAEL の設定をするのかしないのかが難しいのですが、参考でないほうがよいかもしれないと今回の修文案をみて感じましたが、渡邊先生、いかがでしょうか。

○山手座長 お願いいたします。

○渡邊専門委員 この試験における使用動物数が投与群間で 3～36 匹となっています。投与群間ばらつきが非常に大き過ぎますので、NOAEL を設定するには試験の精度を少し考える必要があると思っています。

○山手座長 各群の匹数にばらつきがあるというのは私も気になるのですが、事務局、ある群

では3匹、ある群では36匹ということの理解でよいですね。

○福永評価専門官 そのような形です。

○山手座長 となると、評価するのは難しいのかなと私は思ったのですが、青山先生どうでしょうか。

○青山専門委員 無理にここから代謝物のNOAELを求めるというのも奇異な話ですので、参考データのままで、それはそれで私は構わないと思います。別に参考データだからと言って最後の考察のときに用いないということではないですね。そうであれば参考のままでも結構です。

○山手座長 47ページの10行以下ですが、これはそのほかの試験で移してありますので、そこで代謝物Cがそういう催奇形性にかかわるということはデータとしては残るのかなと思いますが、議論を踏まえてこの試験は参考資料という形で、理由としては用いた試験動物数が各群均等でないというのか、あまりにもばらつきが大きいというような理由づけで、先生の御意見をまたいただいて修文していただいて、座長預かりという形で進めたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 わかりました。ばらつきがあって評価に用いることは不適であるなど、考えさせていただきます。

○山手座長 お願いいたします。

石川さと子先生、お願いします。

○石川さと子専門委員 今の部分についてですが、「等モル」という言葉が使われております。まず5行目に「等モル以上の濃度」という表現がありますが、モルというのは物質量の単位なので、濃度という用語と一緒に使うのに違和感を感じました。特に結果を見てみると、例えば11行目「所見に関しては定性的に」と書いてありますが、その下のすぐ12行目には「等モル量でみられた」とあります。「等モル量」という言い方は少なくとも「等モル」にしないと表現が重複する形になります。

一番下の23行目にも「等モル量投与」と書いてありますが、これは量を外して「等モル投与」にするか、何かほかの表現にさせていただいてもよいのかとは思いますが、恐らく親化合物のアルベンダゾールと物質量として同じ量を投与するという意味で使われているのだと思います。少し工夫をしていただければよいと思います。よろしくお願いします。

○山手座長 ありがとうございます。

等モル量という「量」は記述上、不適切であるという御意見だと思いましたが、事務局ここは修文していただいて、石川さと子先生含めともう一度御検討を願いたいと思います。座長預かりという形で進めたいと思います。ありがとうございました。

47ページ(7)発生毒性試験(ラット)です。参考扱いとなっておりますが、これは特段御意見等は来いていませんので、この形で進めさせていただきます。

48ページの(8)発生毒性試験(ウサギ)あたりも渡邊先生、青山先生から御修文をいただいております。この形で進めさせていただきたいと思います。

また、(9)の羊の発生毒性試験です。これも参考資料という扱いになります。

さらに 49 ページの (10)、(11) の代謝物 C の試験ですが、行われております。このあたりに関しまして、さらに追加のコメントあるいは何か審議すべきことがありましたら生殖試験全体を含めて渡邊先生、青山先生、何か御意見をいただければと思うのですが、渡邊先生、何かありましたらお願いいたします。

○渡邊専門委員 特にございません。

○山手座長 青山先生は。

○青山専門委員 特にありません。

○山手座長 ありがとうございます。

となりますと、続きまして 50 ページの 8. その他の毒性試験に進んでいきたいと思います。このあたりでは (3) の一般毒性試験をベンズイミダゾール類の生物学的作用というタイトルにしたということです。これが適切かということですが、このほうが確かにわかりやすい気がしますので、この形で進めていただければと思います。

また、51 ページになりますが、チューブリンとの結合、そして (4) アルベンダゾール及び代謝物 C に対するこのような薬物代謝酵素の影響ということで、追加の文献を含めて重要な記載がなされています。このあたり山添先生、何か御意見があればいただきたいと思います。

○山添委員 一番、今回の催奇形性を生じる物質がもとの投与した薬物自身なのか、それともスルホキシドの C に由来するのかということなのですが、体内動態で 11 ページも図がありましたように、実際に胎児側のほうに行っているときに図 2 でアルベンダゾールそのものはほとんど胎児側や血中にはないということなのですが、それに対して C という代謝物が非常に高い濃度、血中濃度のみでなくて分布しているというのが一番大きな要素だろうと思います。ですからほとんどのものは速やかに C に代謝をされる。この経路は P450 という Ziegler's enzyme と呼ばれる FMO で進むということになると思います。

この結果が一番代謝物 C が催奇形性を生ずる原因であるということを推察させます。もう一つは、SKF-525-A の併用投与で催奇形性がブロックされる、51 ページの 30 行目からの記述ですが、これをどう解釈するかというところですが、開発元の投与したスミスクラインも評価をしていないのです。実際は、ただ、Franklin という人が昔に投与した実験で、この参考資料のファイルにも入っていますが、それを私は記憶がありましたので、SKF-525-A は阻害剤なのですが、実は *in vivo* で投与するとその後、ものすごい酵素誘導を起こすことが知られていました、結局、開発がとまった理由も SKF-525-A が開発されなかった理由がそこにあるのですが、それで結果的にはスルホキシドがさらに代謝をされてスルホン代謝物に変わってしまうことによって速やかに体外から出ていくと考えないと説明がつかない。というのは、スルホキシドは別に P450 でなくても生成するのです。Ziegler's enzyme から、FMO でもスルホキシドは生成してしまいますので、そのことでスルホキシドに進む経路を阻害するのみでは催奇形性はなくなるということになります。

ここで SKF-525-A を押さえているということは、酵素誘導でスルホンの代謝物にして排泄がしやすい形になったと考えたほうが理解しやすいと思っています。

○山手座長 ありがとうございます。

代謝物 C が催奇形性に関連する体内の薬物代謝酵素の影響に関する記述ということですが、今、山添先生から御説明はいただきましたが、その点も含め、特に 51 ページの 34 行から 52 ページの上 3 行あたりの記載ぶりも含めて、何か御専門の先生方から御意見がありましたらお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。

宮田先生、お願いします。

○宮田専門委員 ここの議論というのは、山添先生が今おっしゃったように代謝物 C が究極的な毒性に関係しているということで成り立っているように思うのですが、それでメーカー資料 1 のタグ 16 をみさせてもらったのですが、そのデータだと代謝物 C での発生毒性はアルベンダゾールに比べたらそんなに数値的に高くないような印象を受けたのですが、その辺をどのように、代謝物 C が本当に毒性に関係しているのかどうかというのがどうなのかなと。21 ページです。アルベンダゾールを 10.6 mg/kg 体重のときにはかなり高い値が出ていて、代謝物 C の場合はそんなに高くないと Table 3 のデータをみると感じたのです。

○山手座長 宮田先生の御意見は、代謝物 C はそんなに多い割合では代謝されていないということでしょうか。

○宮田専門委員 Table 3 から言うと、そうではないかと考えたのですが。

○山手座長 となると代謝物 C をそういう毒性あるいは奇形を起こす物質としての責任は、それほど高くないのではないかという御意見。

○宮田専門委員 その辺をどう考えるか。このデータをみて、多分この記載は代謝物 C が毒性に関係しているという論旨で組み立てられていると思うのですが、このデータから言うとうろかなと。

○山添委員 ただ、18 ページのデータを見てください。そこに代謝物 C が二つ目にありますね。そこに出ているのです。

○山手座長 いかがでしょうか。

○山添委員 多分これが報告書だと思うのですが、論文に出ているデータは Table 2 のデータが出ているのです。パブリッシュされた論文には。後ろの公表論文には出ていないのです。

○山手座長 基本的にはアルベンダゾールが投与されると、代謝物 C というのは代謝の流れの一つには違いないということですね。さらに先ほど山添先生が言われました評価書の 11 ページにも代謝物 C が胚に行くというものもあるのです。それを考えると代謝物 C が責任因子と言うのもおかしいですが、責任のある代謝物かなという気がいたします。そこら辺を含めて 51 ページの記載ぶりになるのかなと思います。

石川さと子先生、お願いします。

○石川さと子専門委員 Table 3 は完全に同じ、先ほど等モルという表現があったと思うのですが、これをみると代謝物 C がまず用量が少ないです。さらに分子量を考えるとスルホキシドになったほうが分子量が若干上がりますので、物質で考えると 7 割よりも少ない量で試験をやっているということは、この結果をみるときに考慮すべきかなとは思いますが。

あとは専門ではないのですが、例えば動態の場合も親の化合物の場合、そのまま投与した場合と、そのまま代謝物を投与した場合の結局、標的までの様々な体内での動態というのも変わってくると思うので、ここの見方はこれのみでは判断はできないかなと思いますので、私も全く同じであるとは言えるかどうかわかりませんが、それなりに代謝物 C の活性というのはあるのかなと思っております。

○山手座長 ありがとうございます。

その辺を踏まえまして宮田先生、いかがでしょうか。この記載ぶりは少しモディファイしたほうがよいのか、あるいは何か追加。渡邊先生、お願いします。

○渡邊専門委員 その部分と関連するかどうかと思うのですが、51 ページ（4）①の薬物代謝酵素と毒性について、これは最初にみせていただいた 47 ページ 10-18 行の原案と比較しますと 51 ページ 27 行の最後の部分に「代謝物 C が催奇形性を示す原因物質であることが示唆された。」と追記されています。これは、この代謝物 C が原因物質であると断定的に書かれています。しかし、気になるのは、参考文献ではそこまで言っていないかと思います。代謝物 C の催奇形性がエリスロマイシンによって低下するといった間接的な言い方しかしていません。この示唆されたというのは専門調査会の意見と捉えてよいのですか。この辺を教えてください。

この代謝物 C は確かに主要因かもしれませんが、それ以外の代謝物の影響もあり得ることを考えると、例えば、この代謝物 C が催奇形性を示すことが示唆されたぐらいの表現でよいのではないかと思います。ここの文に関して原因物質であるということがどこから出てきたのか、教えてください。

○福永評価専門官 委員との説明等々で、ご相談させていただいて、こういう結論が導き出せるのではないかとということで、27 行目から後半は文献に書いてある記載ではなく、導き出した結論という形で記載させていただいています。

○山手座長 渡邊先生の御意見では、原因物質とまでは書き切れないのではないかと御意見でよいですね。

どういたしましょうか。このあたり宮田先生の御意見も踏まえて少し文章をやわらげたほうがよいという理解でよいのでしょうか。青山先生、お願いします。

○青山専門委員 それと渡邊先生の意見に少し同調するようですが、タグ 19 の資料をみますと代謝物 P も代謝物 C に負けず劣らず、個別の奇形の型はわかりませんが、奇形の出現頻度で見ると 50%以上の胎児に奇形が出るような用量がとれるということですので、少なくとも 51 ページの記載でいくと、P について触れられていないところが若干気になるのかなという気がします。metabolite P というのは代謝物ペアレントという意味ですか。

○福永評価専門官 これは親化合物のことです。タグ 16 の試験では metabolite P は親化合物のアルベンダゾールです。

○青山専門委員 そうですか。わかりました。親化合物と代謝物 C がほぼ同様な催奇形性を持っているというように読めと。この Table 2 はそういうことですか。非常によくわかりました。では、私の意見は撤回いたします。

○山手座長 わかりました。

今、御意見を種々いただきましたが、51 ページ（４）①ですが、特に 27～28 行目、代謝物 C が催奇形性を示す原因物質。このあたりの文章を少しやわらげる形の表現にするというのが 1 点と、もう一つは 34 行から 52 ページの 3 行あたりで「代謝物 C が」と書かれていますが、ここをもう少し示唆された、可能性がある、あるいは推測されるという文言にしたらいかがかなと思います。

石川さと子先生、お願いします。

○石川さと子専門委員 それでよいと思います。

もう一つの提案は、ここに書いてある文章が全て一つの文になっていて、①は 19 行目からずっと切れずに最後まで行っています。ですから報告されている内容で例えば 27 行目、これは括弧を外せばそんなに長くないのかもしれないのですが、最後の参照サというところで可能性があるというところまでが報告されたということで一度切っていただいて、これらより代謝物 C はアルベンダゾールの催奇形性に寄与すると示唆されたなど、そういう形にすると導いたということがわかるかなと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、ここは事務局、少し今の御意見を踏まえて修文していただいて、今、御意見いただいた先生方を含めて文章の検討をしていただいて、座長預かりで進めていきたいと思います。

1 点、認識しないといけないのは、代謝物 C が催奇形性の原因物質とまでは言い切れないだろうという御意見だと思いますが、山添先生、お願いします。

○山添委員 多分、体内でできた代謝物 C が催奇形性に関与しているのは間違いないのだと思うのです。というのはこれのみではなくて、実はレビューなど幾つかありまして、それでも完全に同定されているものが幾つかあるのです。皆さんにはお渡ししなかったのですが、そういうことで、そのことはほぼ確定しているような論文がたくさん実はあるのです。

なぜそう申し上げるかという、52 ページの②でスルホキシドと催奇形性でヒトとの関連を結びつけるときに、ではスルホキシドとの関連で議論をしてよいのかどうか。この表の意味づけにかかわってくるのだと思うのです。だからこれをどの程度にここで判断をするのかというのは、これを踏まえて少し議論をしていただければと思います。

○山手座長 わかりました。

今、御指摘いただきましたのは 52 ページの②です。これは各動物の血中動態と催奇形性の出現の有無ということで記載されていますが、特にヒトに関しては代謝物 C というよりも A の代謝がある。このあたりが催奇形性なしといえますか、高い用量で投与されても発現してこないという一つの理由になるのかなという記載ぶりになっております。この点も含めまして、②のことも含めまして先ほどの議論をどのように考えるかということになりますが、いかがでしょうか。何か意見がありましたら。少しみていただいて御意見があればお願いいたします。

青山先生、お願いします。

○青山専門委員 まとめ方は先ほど石川先生が御示唆くださった方向でよろしいかと思います。

それから、②に少し文言のみ確認したいところがあるのですが、まず表 29 のマウスの最高血漿中濃度が「測定されず」と書いてありますが、これは検出限界以下という意味なのか、測定自身を実施しなかったのか、どちらにもとれてしまうようなので、多分どちらかはっきりした表現にさせていただいたほうがよいと思います。

もう一つ、20 行目で、18 行目からですが、ここは大事なところで、「上記試験におけるヒトの結果は、アルベンダゾールスルホキシドがヒトでは CYP により代謝物 A に代謝されるため、血漿中濃度が上がらず」というのは上の表から言えることだと思うのです。一方、催奇形性が発現しなかったものと考えられたというのは、これは恐らく 9. のヒトにおける知見を反映しての考察ですね。だからここで 1 回区切るか何か、上からつながってしまうと事実読めちゃうので、文言を修正したほうがよろしいかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、まとめていきたいと思いますが、51～52 ページの(4)①、②ですが、御意見をいただきましたので、基本的には我々が手元にあるデータでこの専門調査会の議論を踏まえると、先ほど石川さと子先生が言われたような文言、少し和らげた文言にするということで検討していただきたいと思います。

②に関しましては、「測定されず」は検討していただいて、特に 19～20 行は青山先生の御意見では代謝されるため血漿中濃度は上がらない。あと、催奇形性云々というのは除いたほうがよいという御意見でしょうか。

○青山専門委員 大事なことです。下にあるものとのリンクさせるなり、催奇形性がなかったというのは「誤って投与しても何も出なかったのはそのためと思われる」というような表現にしていただけたらよいのではないのでしょうか。

○山手座長 それは 9. のヒトにおける知見ということも含めてということでしょうか。

○青山専門委員 恐らく 9. を反映して推測されたとおっしゃりたいのだろうと思ったものですから、そう考えるわけです。

○山手座長 となりますと、ヒトでは催奇形性が発現しなかったというのは科学的にはまだ評価できないのではないかという御意見でしょうか。

○青山専門委員 はい、厳密には言い切れないというか、たまたま事故例が合計で 17 人。これも一つの報告ではなくて、複数の報告の合計で妊娠初期に暴露を受けてしまった人が全部で 17 人いたというようなことなのか、同じことを Marriner という人と A.B.C.Nwosu の人とそれぞれが報告していらっしゃるのかわからないのですが。

○山手座長 わかりました。それでは、②の表 29 ですが、御意見を踏まえると、特に 18 行目以降の文章は、表からの結果のみでヒトにおいては CYP により代謝物 A に代謝されるため血漿中濃度が上がらないということで、これを踏まえた上で 9. の知見を書き加えるということですね。

事務局、そういう形での修文をお願いできますか。

○福永評価専門官 わかりました。

あと、先ほど青山先生から御質問がありました表 29 のマウス「測定されず」なのですが、これは JECFA のレポートをもとに記載しております。原文では Not available と記載されておりました。

○山手座長 石川さと子先生、お願いします。

○石川さと子専門委員 表 29 のヒトの知見に関して、これが同じページの下のヒトにおける知見であるとする、表の中にある投与量という 400 mg は、親化合物のアルベンダゾールの投与量になると思われます。

そうなってくると、この表はアルベンダゾールスルホキシドの最高血中濃度なので、そのほかの種による投与量が、これがもしアルベンダゾールスルホキシドなのであれば、同じ表に入れるのは少し違うのではないかと今、思ったのですが、上のほうの種がほとんどの場合は結構スルホキシドの試験があるので、もしそうであれば同じ表がどうかというのが少しわからないです。

○山手座長 事務局、この表の出どころも含めて確認は確かにしないといけないと思うのですが、ヒト以外の動物はアルベンダゾールではなくてスルホキシドを投与したものです。

○福永評価専門官 JECFA に書いてある内容でしか得られておりません。リファレンスをみると書籍からのようなのですが、題名はアルベンダゾールという形で書いてあるので、恐らくアルベンダゾールを投与したときの代謝物 C の血漿中濃度を測っている。投与はアルベンダゾールではないかと思います。

○山手座長 もう一度それは確認していただいて、となるとタイトルはアルベンダゾールを投与したときのスルホキシドの血漿中濃度云々という話にさせていただかないといけないということですね。確認していただいて、もう一度この②の表については専門の先生に御確認いただきたいと思いますので、そういう形で進めさせていただきます。

○石川さと子専門委員 もしそうであれば、今おっしゃったように投与量というところにはアルベンダゾールと書いて、血漿中濃度のほうには代謝物 C と書いていただいたほうが、そろってくると思います。

○山手座長 三森先生、お願いします。

○三森委員 これは JECFA のデータですね。21 ページの Table 4 を見ていただくと、Parent compound のアルベンダゾールを最高血中濃度としています。これは違うのですか。これを引用されたのですね。

○福永評価専門官 Table 4 の Species のほうは peak plasma albendazole と書いてあるのですが、表題は plasma albendazole oxide と書かれていて、本文も albendazole oxide となっておりますので、アルベンダゾールスルホキシドの濃度を測ったものと捉えておりました。

○三森委員 でも Table 4 の下はアルベンダゾールドーズでしょう。peak plasma albendazole と書いてありますから、スルホキシドは測っていないのではないですか。

○山添委員 多分、アルベンダゾールは投与すると、血中ではほとんど全部スルホキシドなのです。

○三森委員 では、これが間違っている。

○山添委員 だから実際のデータは多分血中で測れるのはスルホキシドだと思うのです。だから先ほど申し上げている理由は、実際には生体にはアルベンダゾールを投与しても、アルベンダゾールは血中でほとんど検出されないで、スルホキシドしか検出されないで原因物質がアルベンダゾールというのは実は考えにくいというのは、そういうところから来ている。

○山手座長 ありがとうございます。

大事なポイントを今、議論していただきましたが、この表 29 に関しましては先ほど石川さんと子先生が言われましたような形の修文が適切かなと思いますので、もし確認ができるようでしたら JECFA に確認していただければと思いますが、無理であるようでしたら議論を踏まえて表を作っていただきたいと思います。また文言の修正等をお願いしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

それでは、よろしいでしょうか。舞田先生、お願いします。

○舞田専門委員 51 ページ 26 行目のエリスロマイシンがアルベンダゾールの代謝を低下させた可能性があるという表現なのですが、非常に間接的な表現でわかりにくいというか理解しづらいなという気がします。例えばアルベンダゾールの代謝を低下させ、代謝物 C の生成を低下させた可能性があるというのだったら、代謝物 C と催奇形性との関係が明確になるのではないかと思います。

○山手座長 このあたりどうでしょうか。薬物代謝の先生方で、宮田先生、何かこのままでいいのか、あるいはもう少し代謝物を低下させ、アルベンダゾールスルホキシドを低下させた可能性がある。

○宮田専門委員 加えたほうがわかりやすいとは思いますが。

○山手座長 事務局、代謝の低下と、さらにその後、それによってスルホキシドが低下した可能性という形でお願いします。

今、53 ページまでになりますが、そのほかの試験も含めまして重要なポイントを議論していただきました。そのほか食品健康影響評価に入る前に再度全体を通して何か審議すべきこと、あるいは御意見等ありましたらお願いいたします。

○青木専門委員 前後して恐縮なのですが、50 ページから 51 ページに書いてあるβ-チューブリンとの結合の点なのですが、51 ページの 1～7 行目に関しまして、記載の書き方だと思うのですが、こちら大腸菌との結合とも誤解がとれるような書き方ですので、大腸菌を使って発現した組換えタンパク質との結合という形で 10～14 行目の記載ぶりと合わせるような形のほうがよろしいのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

事務局、ここも修文していただいて、専門の先生、青木先生から今、御指摘いただきましたので、伺っていただいて、修文していただければと思いますので、お願いいたします。

そのほか御意見等ありましたらお願いいたします。ないようでしたら食品健康影響評価の御説明をよろしく願いいたします。

○福永評価専門官 54 ページから食品健康影響評価になります。

3 行目から、JECFA では 1990 年に評価を行っております。JECFA では催奇形性の作用がとても重要だという判断をしております。

8 行目にありますが、複数の試験において NOEL は 5 mg/kg 体重/日が得られたということ。ラットを用いた生殖毒性に関しましては雄に対して NOEL が 1 mg/kg 体重/日、次の投与量が 10 mg/kg 体重/日と公比が広いことを指摘しております。

また、多世代の繁殖試験のほうでは、受胎能の影響については 11.6 mg/kg 体重/日で影響がみられなかった。児動物に対する影響についての NOEL は 5.8 mg/kg 体重/日であったということです。

13 行目から結論でございますが、NOEL の 5 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を用いて ADI を設定しております。この安全係数 100 に関しては 15 行目の後半からありますが、アルベンダゾールがヒトにおいて吸収されにくい。速やかに代謝される。ほとんどの代謝物に催奇形能はない。ヒトにおいて医薬品として使用されている。食品中の残留が想定される。こういったことを考慮して設定されたということです。

20 行目からが EMEA における評価です。EMEA は第 1 回目の評価を 1992 年に行っておりまして、こちらではラット、ウサギの催奇形性試験で得られた NOEL 5 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を用いております。この安全係数 1,000 という点に関しては、催奇形性の影響に必要であるとしております。

25 行目ですが、1996 年にはアルベンダゾールスルホキシドについての評価を行っております。

26 行目にありますとおり、アルベンダゾールスルホキシドについては EC の規則で定める試験が全てそろっていないということでございましたが、代謝物のアルベンダゾールとアルベンダゾールスルホキシドの代謝が密接に関連している、代謝物であるということから、親化合物のアルベンダゾールの結果を使って、アルベンダゾールスルホキシドを評価することはできるのではないかと判断されております。

ここのところ、波線を引いている部分に関しまして訳の御確認をお願いしておりました。舞田先生、石川さと子先生からそれぞれ修正案をいただいておりますが、石川さと子先生の青字で書いている部分がわかりやすいかなと思います。舞田先生の趣旨も踏まえた形になるかと思いますので、案 2 の書きぶりですさせていただければと思っております。

36 行目、先ほどのアルベンダゾールの ADI の設定に用いた NOEL の 5 mg/kg 体重/日を必ず同じように用いまして、安全係数 1,000 を使って、アルベンダゾールとアルベンダゾールスルホキシドの両方に対するグループ ADI というものを置いております。この安全係数に関しては催奇形性の重症度を考慮ということでございます。

55 ページ、さらに EMEA ですと 1997 年に *in vivo* の小核試験が提出されたということで ADI を再考しているのですが、この小核試験の結果は陽性だった。変異原性の危険を示唆したことで、ADI の変更はなく、同じ値が認められたということです。その後、アルベンダゾール

スルホキシドの基準値の見直し等を行っておりますが、ADI の変更はございません。

13 行目からがオーストラリアにおける評価です。1994 年に評価しております。

ウサギの発生毒性試験、イヌを用いた亜急性毒性試験に基づく NOEL 5 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を用いて設定しております。

19 行目からは FDA です。1989 年に評価をしております。FDA ではラットが最も感受性が高い動物であって、なおかつ、催奇形性試験が最も感受性が高い試験だということを述べておりまして、このラットの発生毒性試験で得られた NOEL 5 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を用いて設定しております。

本専門調査会の評価でございます。28 行目からになります。29 行目から 56 ページの 5 行目まででございますが、今回追加されました文献に基づく小核試験、陽性でございましたが、それを加えた上で、遺伝毒性試験で陽性が得られていますが、その作用機序に関してはチューブリンの結合による微小管の重合阻害による染色体の数的異常ということで閾値が設定できるとし、アルベンダゾールは動物医薬品として適切に使用される限り、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないとしております。

後半ですが、マウス、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験から発がん性はないということで、アルベンダゾールは遺伝毒性/発がん物質ではなく ADI の設定が可能としております。

8 行目、最も低い NOAEL でございますが、こちらはラットを用いた生殖毒性試験の精細管の低形成に基づくもので、1 mg/kg 体重/日が得られております。ただ、公比が 10 ということで次の最小毒性量が 10 mg/kg 体重/日ということも追記しております。

また、3 世代繁殖試験の繁殖への影響ということでは、最高用量の 11.6 mg/kg 体重/日が影響はなかったということ。それから、児動物への影響に関しては NOAEL 5.8 mg/kg 体重/日が得られております。

イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験でも白血球の低下をもとに NOAEL 5 mg/kg 体重/日が得られているほか、ラット、ウサギを用いた発生毒性試験でも胎児に対する NOAEL ということで 5 mg/kg 体重/日が得られております。ただ、この発生毒性試験では 10 mg/kg 体重/日以上で明らかな催奇形性があったということ、みられた催奇形性の所見を追記しております。

これらのことから現時点の案でございますが、イヌを用いた 6 か月間亜急性試験、ラット、ウサギを用いた発生毒性試験で得られた NOAEL 5 mg/kg 体重/日をもとに、これを ADI の根拠にすることがよいのではないかとしております。

24～28 行目に関しては安全係数のお話ですので、もし追加等のお話があれば、ここは追記をさせていただきたいと思っております。

36 行目から四角で以下について御検討願いますというボックスがございます。ADI の根拠となる NOAEL 等を幾つか列挙させていただいておりますが、NOAEL は 5 mg/kg 体重/日なのが、イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験、それから、ラット、ウサギを用いた発生毒性試験になります。ただ、イヌを用いた 6 か月間の亜急性毒性試験では次の値が LOAEL 30 mg/kg 体重/日ということで、公比が 6 という状況でございます。また、NOAEL 4 mg/kg 体重/日がイ

ヌを用いた4週間の亜急性毒性試験、NOAEL 1 mg/kg 体重/日が先ほどのラットを用いた雄のほうの影響ですが、生殖毒性試験で得られておりますが、これは公比が10という状況です。

ADIの根拠についてNOAEL、どれを用いるかということをもまず御議論いただきたいと思っております。

また、②としまして安全係数でございます。追加の安全係数について松尾先生からは、追加するのではきちんと説明をする。追加しない場合でも説明をする必要がありますということをお願いしております。

青山先生からは、比較的低用量で催奇形性が発現しているの、さらに医薬品としても妊婦への処方禁忌ということを見ると、追加の安全係数が必要ではないでしょうかというコメントをいただいております。それに関して了解ですと渡邊先生からいただいております。

参考になるかという形で机上配布資料1を事務局のほうで作成させていただきました。動物薬のほうでベンズイミダゾール系に分類される動物医薬品の今まで評価したものの一覧になっております。オキシベンダゾールから2枚目のメベンダゾールまででございます。比較的低用量で催奇形性が発現しているというのがメベンダゾールの10 mg/kg 体重/日でございまして、これはアルベンダゾールに比較的近いと思います。ただ、この試験ではLOAELが2.5 mg/kg 体重/日ということで、LOAELを用いる。それから、試験の不足があるということで安全係数が1,000となっております。

それ以外のものに関しましても、催奇形性を理由に明確に追加の安全係数、ベンズイミダゾール系はないということもございしますので、ここら辺も踏まえまして御検討いただければと思っております。

さらに57ページ、評価書案に戻りますが、2行目から今度はグループADIの設定についての御検討をお願いいたします。3行目からありますが、アルベンダゾールスルホキシドが代謝で生成されるということ、アルベンダゾールスルホキシドを主成分とする動物薬があるということから、食品健康影響評価としてはアルベンダゾールスルホキシドの影響も考慮した上で、グループADIを設定することが適当ではないかということをご検討いただければと思っております。

前回もお配りしておりますが、机上配布資料2が今までのグループADIを設定したものの例になっておりますので、御参照いただければと思います。

説明は以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、54ページの食品健康影響評価を進めていきたいと思っております。

まずJECFAの評価が記載されています。続いてEMEAです。ここでは英文訳ということで事務局からどのような訳が適切であろうかということで検討依頼がありました。舞田先生、石川さと子先生から適切な修文の案が提示されています。これはどちらも適切だと思いますが、舞田先生の御意見も踏まえた形で、石川さと子先生のほうがわかりやすいのではないかと思います。御意見もあるのですが、舞田先生、御意見がありましたらお願いいたします。

○舞田専門委員 私はこの文章が **so that** の構文だったので、その構文どおりに訳したというだけの話ですので、石川先生の修文でよろしいかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、石川さと子先生の御修文ということで進めていきたいと思います。ありがとうございます。

続きまして 55 ページに豪州、FDA の評価が記載されています。そして 55 ページの下から食品健康影響評価についての記載がなされています。ここまで 56 ページの 23 行までになりますが、ADI の設定根拠に至る幾つかの試験、その論理というのが書かれています。記載ぶりも含めて最終的にはイヌを用いた 6 か月間の亜急性毒性試験と、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験で得られた NOAEL 5 mg/kg 体重/日、これを NOAEL とするのが適切であろうという記述になっています。ここまでに关しまして記載ぶりも含めて根拠とする試験も含めて御意見がありましたらお願いいたします。いかがでしょうか。

ないようでしたら、NOAEL はこのような試験の 5 mg/kg 体重/日ということで進めていきたいと思います。

そこで続いて ADI の設定ということになりますが、まず安全係数をどうするかというところに議論は行くと思います。青山先生と渡邊先生のほうは催奇形性のことを重視してということで、追加の安全係数が必要という御意見をいただいておりますが、これに关しましては机上配布の 1、事務局から用意していただいたものですが、これをみる限りでは特段催奇形性に注目した安全係数の追加はこれまでにないようです。このあたり含めて青山先生、渡邊先生、何か御意見が再度ありましたらお願いしたいのですが。

○青山専門委員 実は私、一つ気になっていたのが、医薬品としては妊婦に禁忌というのはありますので、そことの整合性といいますか、それをとると 100 でよいのかという心配が正直ございました。ところが、例えば FDA 等々が 1,000 を採用した後に山添先生が追加して下さった代謝のデータで、親化合物ではなくてスルホキシドになったものが恐らく催奇形性の原因であろうと思われるということが強く示唆されると私は個人的に理解しましたが、そのことと、ヒトではしたがって代謝物 C はできないであろうと。

○山添委員 できます。

○青山専門委員 このデータでいくと少なくともラットの 10 分の 1 以下。できないというのはわずかにしかできないであろうというのを考えると、追加するとしても大きな追加は必要ないので追加の係数は 2 ないし 3 ぐらいでどうかという程度に感じております。ただし、もしもいやいやそんな必要はないという多数の御意見であれば、拘泥はいたしません。

○山手座長 ありがとうございます。特に催奇形というところが大事であるということと、妊婦への云々という記載があるということなのですが、必ずしも追加係数はそんなにつけるとしても高くする必要はないだろうという御意見だと思いますが、渡邊先生の奇形の状況も踏まえて御意見いただきたいと思うのですが。

○渡邊専門委員 最初、催奇形性があるので追加の 10 を考えておりました。しかし、机上配布

資料で他のベンズイミダゾール系のものを見ますと催奇形性によって特段の追加がなされていませんので、本剤においても追加の 10 はなくてもよいのかもしれませんが。

○山手座長 ありがとうございます。

催奇形という観点から御意見をいただきました。本日、配付された机上配布、さらには山添先生を含めて薬物代謝の先生からいただきましたコメントですね。ヒトにおいては確かに代謝物 C がそう多くは出てこないということ。むしろ A が出てくるようなことが記載されているということです。そのあたりは JECFA のほうではヒトにおいて吸収されにくいなど、速やかに代謝されるという意味で、JECFA の安全係数は従来どおりの 100 にしているというような、それも踏まえて薬物代謝の先生方から何か安全係数をどうしたらよいのか。これまでの話では、加えるにしてもそんなに高い追加ではないだろう。あるいはそのまま 100 でもよいのではないかという御意見かと思いますが、いかがでしょうか。何か意見をいただければ助かります。

○宮田専門委員 代謝のデータは結構ありますし、ヒトと動物で違うというのがある程度わかっているようなところもあるので、渡邊先生がおっしゃっているように、そんなに高い安全係数をする必要はないのかなと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

今、言われたそんなにというところを幾らにするか。どういたしましょうか。吉田敏則先生、毒性試験関係からの御意見がありましたら。

○吉田敏則専門委員 今、NOAEL が 5 mg/kg 体重/日になっていて、一般毒性ではイヌの試験がそれに該当するのですが、その上の用量というのは開きがあるので、イヌの 5 mg/kg 多重/日を考えるとそんなに大きな安全係数をかける必要はないかなと思っているのですが、この剤自体は催奇形性ありの剤になるのですね。なので、そこはやはり評価して、そういう場合は 2 にするのか 3 にするのかという合意をこの際、考えてもよいのではないかと思います。

○山手座長 小川先生いかがですか。御意見ください。

○小川専門委員 毒性のほうは一応、全体データはそろっているという状況で、発がん性も一応ないことがわかっていて、公比等を考えると 5 mg/kg 体重/日というのは妥当な出発点だと思います。あとは代謝がヒトとは違うのかということと、先ほど催奇形性はあるということを加味すると、10 までは要らないがというところで同じことになってしまうのですが、追加の安全係数はなしというのは少し乱暴な感もありますので、やはり 2 か、いわゆる $\sqrt{10}$ ということで 3 かどちらかになるのかなと思っています。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほかの専門の先生方で御意見をいただきたいのですが、遺伝毒性のほうから何か御意見はございますか。

○能美専門委員 机上配付資料の一番上のオキシベンダゾールは安全係数 1,000 が入っていて、その理由として生殖毒性試験が不足というのと、染色体異常試験において倍数性を誘導というものがあるのです。

2 番目は、この剤についても該当するのですが、そことの整合性。1,000 にしたのが主には生

殖毒性試験が不足しているからなのだとということであればと思うのですが、この剤についても倍数性は誘導しますので、その点のみ気がかりな点です。

○山手座長 そのほかどなたか御意見いただければと思うのですが、松尾先生、お願いします。

○松尾専門委員 一番初めの案を見せていただいたときに、100 と言っていたことに対して、他の機関では 1,000 でやっているが、なぜ 100 にするのだという理由が必要だと思ったのです。その理由の一つとして催奇形性がありますよということを書かれていましたので、同じレベルの NOAEL の段階で考えたときに、やはり催奇形性があるということの危険性というものをどのように理解するか、どのようにここが判断するかということだと思ったのですが、それは危険性を考慮して、それなりの数字を出す必要があるだろうと考えたわけなのです。だから、そういう説明が必要なのではないかということで書かせてもらったということなのです。

○山手座長 先生は追加の安全係数は。

○松尾専門委員 1 か 2 か、5 まではよいと思います。

○山手座長 2 か 3 にするにしても、理由づけというのは専門調査会では必要になると思うのですが、先ほどから机上配布がありますように、催奇形性があるからという理由のみでは過去においては追加係数はしていないということです。ただ、もし 1 点を挙げるとすれば、染色体異常試験ということでこの剤では倍数性があつたというところで、追加係数を若干加えるという理由になるのかなと思います。

非常に難しいところなのですが、最終的にはこの専門調査会で判断しなければいけないのですが、御意見の多くは催奇形をある程度考慮しないといけない。これは FDA の催奇形性の影響という記載がありますので、それを踏まえた一つこの調査委員会で根拠になるということです。それと過去のオキシベンダゾールの例をとれば染色体異常試験での倍数性が誘導されている。この辺を踏まえて追加係数を 2 程度はという形を記載してもよいのかなと思いますが、御経験の深い三森先生、山添先生、何か御意見があつたらお願いしたいです。悩ましいところです。

○三森委員 今回の ADI の設定の根拠になる最も低い NOAEL は発生毒性試験です。5 mg/kg 体重/日が NOAEL ですが、その発生毒性の LOAEL は公比 2 倍の 10 mg です。非常に低いところから発生毒性の影響がみられているということは見逃してはいけないと思うのです。通常は高い用量で NOAEL の 100 倍も 1,000 倍も高いようなところで催奇形性があるというのでしたら、ほとんどセーフティーファクターは 100 で十分と思うのですが、今回は LOAEL が 10mg/kg 体重/日で、その下の 5 mg/kg 体重/日を NOAEL ととって、それが ADI の設定の根拠になっていますので、無視することはできないと思います。

もう一点は、JECFA はヒトでは代謝されて消失してしまうと言っているのですが、確かにヒトは低いのですが、代謝物 C はないことはないです。あることはあるわけであって、完全に無視することはできないわけですので、JECFA が評価した当時ではそのようなデータはなかったわけで、簡単に SF100 と言っているわけだと思うのですが、時代が変わってデータが様々出てきたならば、そのようなことも総合的に評価せざるを得ないと思います。薬物代謝の結果

と、発生毒性のエンドポイントを総合的に評価していくと、100 のみで安全係数は十分とはいえないと思います。

しかし、その後 2 でよいのか 3 でよいのか、追加が 5 でよいのかについてはわかりません。専門調査会で少し危険性があるということでしたら多目にとればよいと思うのです。そこまでいなくてもよいのであれば 3 ぐらいということですが、これには代謝、薬物動態が相当関与しているので、御専門の山添先生の御意見を聞いた上で決めたらどうでしょうか。

○山手座長 山添先生、お願いいたします。

○山添委員 皆さん追加の係数を加えることについては賛成していらっしゃいますし、私もそう思います。ここになってくると人の個体における個体差がどれぐらいあるのか、代謝能力が結構血中濃度に反映するだろうということになってくるのだろうと思います。そうすると、やはり個体差というのはある程度考えなければいけないとなると、5 倍ぐらいまではとらざるを得ないのではないかという気がします。

○山手座長 ありがとうございます。

御専門の先生含めてかなり議論いただいたと思います。安全係数を追加することには御同意いただいたということで、その軽重といいますか、重さをどうするかという判断になるかと思います。

根拠としましては、催奇形性がうかがえるということ、それも比較的低用量のあたりで出ているということ。あとはオキシベンダゾールの点を踏まえると、染色体異常試験において倍数性がうかがえたということも踏まえて 5 を加えるという形で考えたいと思いますが、いかがでしょうか。したがって、5 mg/kg 体重/日の NOAEL に対して $10 \times 10 \times 5$ ですから 500 倍ですね。すぐ計算できませんが、0.01 mg/kg 体重/日になりますね。

それでは、先ほど言いました根拠に基づいて松尾先生が言われました理由づけをきちんとしていただいて、安全係数は 500、 $10 \times 10 \times 5$ という形の 500 で、ADI は 0.01 mg/kg 体重/日という形で考えたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、続きまして 57 ページ（2）のグループ ADI の設定となります。ここには過去グループ ADI を設定したというものの例を挙げていただいています、それぞれこれをみていただくと作用機序あるいは代謝が重要であるような記載になっています。そういう意味で 3～6 行あたりのアルベンダゾールがスルホキシドに代謝されるということで、グループ ADI は設定せざるを得ないかなと思います。

これも根拠としては先ほどのアルベンダゾールと同じということで、ADI は 0.01 mg/kg 体重/日にしたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、少し長くなりましたが、第 179 回の専門調査会はこれで終わりたいと思います。事務局、何かありましたらお願いいたします。

○高橋課長補佐 特にございませ。

本日は引き続き非公開の専門調査会を開催し、審議をお願いしたいと考えております。準備

に 5 分ほどいただきまして、15 時 40 分ごろから準備でき次第、始めたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○山手座長 それでは、15 時 40 分から始めたいと思いますので、よろしく願いいたします。

(了)