

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第188回) 議事録

1. 日時 平成28年1月13日(水) 10:00~11:58

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(トルフェナム酸)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、小川専門委員、島田専門委員、須永専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、宮田専門委員、山崎専門委員、吉田和生専門委員、吉田敏則専門委員

(食品安全委員会)

山添委員、熊谷委員、吉田委員

(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、武内評価専門職

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成28年1月12日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「トルフェナム酸」

参考資料

6. 議事内容

○青山座長 皆様、明けましておめでとうございます。本年もどうぞよろしくお願ひいたします。

それでは、定刻になりましたので、ただいまから第188回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、石川専門委員、石塚専門委員、辻専門委員、渡邊専門委員の4名が御欠席でございます。また、出席の御予定ながら、島田専門委員と吉田和生専門委員が若干遅れておいでですが、

合計12名の専門委員の出席が予定されております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に第188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、ご覧いただきたいと思っております。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○高橋課長補佐 皆様、明けましておめでとうございます。ことしもどうぞよろしくお願いたします。

それでは、本日の議事の確認の前に、事務局の人事異動がございましたので、御紹介させていただきます。1月1日付で評価専門職として武内が着任しております。

○武内評価専門職 武内でございます。どうぞよろしくお願いたします。

○高橋課長補佐 それでは、議事の確認をいたします。本日の議事は、トルフェナム酸に係る食品健康影響評価とその他になります。

次に、資料の確認をお願いします。本日の議事次第、委員名簿、座席表の二枚紙。

資料1と2は、議事次第の裏に記載しているとおりでございます。

参考資料といたしまして、前回に引き続いて、タブレットにて御用意をしております。タブレットをお一人にお一つずつお配りしております。

机上配布資料1と2につきまして、それぞれお一人にお一つずつ紙でお配りしております。ホチキスどめのもので、資料番号が入っていないのですが、右上に「平成18年6月29日」と書いてあるホチキスどめと「机上配布資料2」と書いてあるものの二点になります。不足の資料等はございませんでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

引き続きまして、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2日食品安全委員会決定）」に基づきまして、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。

○高橋課長補佐 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。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、御提出いただきました確認書について、相違ございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、早速ですが、議題に入らせていただきます。本日は、動物用医薬品「トルフェナム酸」に係る食品健康影響評価です。

では、事務局から説明をお願いいたします。

○中村係長 それでは、資料2と机上配布資料2の用意をお願いいたします。

資料2「（案）動物用医薬品評価書 トルフェナム酸」でございますが、3ページ、審議の経緯がございます。2010年に厚生労働省より暫定基準の見直しに係る評価要請を受けまして、今

回、初回の審議となっております。

5ページ「I. 評価対象動物用医薬品の概要」でございますが、用途としては抗炎症薬でございます。有効成分の一般名、化学名、分子式、分子量、構造式については、記載のとおりでございます。

21行目から「7. 使用目的及び使用状況」でございますが、トルフェナム酸は、フェナム酸系の非ステロイド系抗炎症薬でございます。シクロオキシゲナーゼを阻害しまして、アラキドン酸からプロスタグランジン及びトロンボキサンへの変換を抑制することにより、解熱、抗炎症、鎮痛作用を示すとされております。

27行目からのボックスで【事務局より】とございますが、開発企業につきまして、参照した文献によって記載が異なっております。現時点で確定できないことから、網かけの部分については削除したいと考えております。

6ページをお願いいたします。トルフェナム酸は、ヒト用医薬品として開発され、その後、動物用として牛、豚の注射剤、馬用の経口ペースト剤が開発されております。海外では、牛の乳房炎、豚の乳房炎等に用いられるということです。

8行目、日本では、ヒト用医薬品として以前使用されておりましたが、現在は使用されておられません。動物用医薬品としての承認もございません。

11行目、ボックスで小川先生より、ヒト用医薬品として現在使用されていない理由はありますかということでコメントいただいておりますが、リスク管理機関に問い合わせましたところ、承認整理の理由については企業の都合であるため、担当課で把握していないという回答をいただいております。

続きまして、まずは40ページをお願いいたします。「III. 国際機関等における評価」でございますが、今回、評価書（案）の作成においては、EMEAと豪州の資料をもとに作成しております。EMEAは毒性学的ADI、豪州は薬理的ADIを設定しておりますので、これらの評価を先に御説明したいと思います。

2行目、EMEAにおける評価でございますが、9か月間亜急性毒性試験、器官形成期投与試験でNOEL 10及び3.75 mg/kg体重/日が得られておりますが、ウサギを用いた4週間の亜急性毒性試験でNOEL 1 mg/kg体重/日が得られており、ウサギが最も感受性の高い動物種であると結論しております。このNOEL 1 mg/kg体重/日に安全係数100を用いまして、毒性学的ADIを0.01 mg/kg体重/日と設定しております。

また、11行目にありますとおり、提出された薬理的データからはNOELを決めることはできなかったが、小児において0.5 mg/kg体重の経口投与で軽度の解熱効果が観察されていると付記されております。

14行目のボックスに【事務局より】とありますが、EMEAにADIにヒトの薬理的データを設定しなかった理由について聞いたところ、EMEAからは、消費者の安全性のために最も保守的なアプローチを選択したとの回答がありました。

16行目から、豪州における評価になります。

20行目、ラットの2世代繁殖試験においてNOEL 10 mg/kg体重/日が得られておりますことから、安全係数100を適用して、毒性学的ADIを0.1 mg/kg体重/日と算出してしております。しかし、トルフェナム酸は0.5～1 mg/kg体重の経口用量で小児の発熱を治療できると示唆されておりますことから、ヒトにおける最小の薬理的有効量の0.5 mg/kg体重を選択して、こちらに個体差10及びNOELが得られなかったことに対する10を用いまして、薬理的ADIを0.005 mg/kg体重/日と設定してしております。この薬理的ADIについては、2世代繁殖試験のNOELに対して2,000倍の安全マージンがあるということを付記されております。

続きまして、7ページをお願いいたします。「II. 安全性に係る知見の概要」でございますが、まず、薬物動態試験について御説明いたします。ラットを用いた薬物動態試験ですが、トルフェナム酸は、投与6時間後に最高値に達し、その後徐々に減少してしております。また、投与後、血漿タンパク質と結合するとされております。肝臓や腎臓で高い放射活性を示し、尿及び糞から速やかに排泄されたとなっております。

17行目から、吸収、分布、胎盤移行、蓄積性についてまとめております。

21行目、投与後48時間で投与活性の41%が尿中、51%が糞中に排泄されたとなっております。胎児への移行は無視できる程度であり、蓄積作用はみられなかったとされております。

24行目から、同様の試験が別に実施されておりますが、25行目、尿中の投与放射活性の48%が排泄され、尿中放射活性の85.3%が代謝物Aのグルクロン酸抱合体であったと報告されております。胆汁中の放射活性については79%がトルフェナム酸のグルクロン酸抱合体であったとされております。また、糞中の放射活性の多くは未変化体及び代謝物Aが少量存在していたとされております。

31行目から、トルフェナム酸の経口投与における吸収率は少なくとも41%と考えられたとされております。この部分、宮田先生から修文をいただいております。

33行目、ボックスですが、能美先生より、28行目の代謝物Aの表記について御意見をいただいております。こちらの表記につきましては、45ページに代謝物一覧の表がございますので、こちらの記載もあわせて御確認いただければと考えております。

続きまして、8ページ、1行目から、7日間投与の結果になりますが、5行目、最終投与120時間後では、放射活性は肝臓及び腎臓に多く分布。また、胆汁においては放射活性の投与量の55%を占めたとなっております。

11行目【事務局より】とボックスがございますが、代謝物Metabolite 1aについて、構造式等、詳細が提供されていないということで、宮田先生から、ほかの代謝物と重複している可能性が否定できないことから削除してはいかがですかという御意見をいただいておりますので、7～9行目の記載については削除させていただいております。

13行目になりますが、経口投与、静脈内投与の結果についてまとめております。胆汁には、少量のトルフェナム酸、それから、多量のトルフェナム酸のグルクロン酸抱合体が含まれていたという報告になっております。

18行目、ウサギの薬物動態試験になります。単回投与及び7日間経口投与の結果になってお

りますが、単回投与群では、血漿中のトルフェナム酸濃度は投与1時間後に最高値を示し、2.5時間の半減期で減少したとなっております。反復投与では、蓄積性はみられなかったとなっております。

また、26行目からですが、トルフェナム酸と代謝物は、48時間以内に尿及び糞中に排泄され、尿中排泄率は90%であったとなっております。

28行目ですが、ウサギの胆汁中の化合物の多くはトルフェナム酸のグリシン抱合体であり、少量は代謝物Cであったとされております。

32行目から、イヌの薬物動態試験の結果をまとめております。

9ページをお願いいたします。2行目からですが、血中のトルフェナム酸濃度は、投与1～2時間後に最高値に達し、半減期は2.7時間となっております。トルフェナム酸及び代謝物の血中の蓄積はみられないということになっております。

5行目からですが、トルフェナム酸及びその代謝物の排泄、イヌについては、尿中では少量であり、多くは糞中に排泄されるということでございます。

10行目、豚の薬物動態試験ですが、筋肉内投与の結果をまとめております。

15行目から、投与後120時間までに投与量の55%が尿中に排泄されております。

また、17行目ですが、投与1時間後の肝臓、腎臓、投与部位筋肉に放射活性が高濃度に分布していましたが、24時間後では急速に減少し、120時間後には非常に低濃度となったとされております。

25行目、豚の血漿とトルフェナム酸の結合率が検討されております。

28行目ですが、調べられた濃度の範囲においては、血漿中の結合率は97%超となったことから、この濃度の範囲ではトルフェナム酸と血漿との結合は飽和していないと結論され、トルフェナム酸は専ら血漿アルブミンに対して結合しているという結論になっております。

33行目から、牛の薬物動態試験であります。こちらは48時間間隔で2回、筋肉内投与されております。

39行目ですが、最終投与48時間後で投与放射活性の67%が尿中に排泄されたとなっております。

10ページにまいりまして、1行目、放射活性は投与部位筋肉に最も高く分布している。肝臓、腎臓では高い分布となっております。「投与12日後のこれらの3種の組織には限られた残留がみられた」となっております。こちらの波線の訳につきまして、8行目からのボックスにて、訳の御確認をお願いしたいと考えております。

また、4行目から代謝物をまとめておりますが、5行目について、先ほどのMetabolite 1aについての記載は削除させていただいております。

10行目から、泌乳牛に筋肉内投与し、その24時間後に静脈内投与した結果をまとめております。

13行目ですが、乳汁中の放射活性濃度は最大で0.08 µg eq/gに達し、投与の3日後には検出されなかったとされております。

16～17行目にかけて、乳及び乳タンパク質の放射活性のうち、トルフェナム酸はそれぞれ10%、13%であるという結果になっております。

22行目から、牛の血漿とトルフェナム酸の結合率について検討されております。こちらも豚の試験と同様ですが、この濃度の範囲において、トルフェナム酸と血漿との結合は飽和していないと結論され、トルフェナム酸は専ら血漿アルブミンに対して結合していると結論づけられております。

30行目から、ヒトの薬物動態試験の結果になります。薬物動態パラメーターを11ページの1行目、表1にまとめております。

3行目から、男性3人に対してトルフェナム酸を経口投与した結果をまとめておりますが、血清中のトルフェナム酸濃度は2時間後に最高値に達し、2種類の代謝物ですが、代謝物D、代謝物Eは投与4時間後に最高値に達したとなっております。また、尿中から代謝物Cがわずかに検出されております。トルフェナム酸及びその代謝物は、グルクロン酸抱合体として排泄されております。

13行目から、薬物動態試験、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトについてまとめております。ラット、ウサギ、ヒトにおいては、第I相反応により2種類の異なる水酸化代謝物が生じたとなっております。これらについてはグルクロン酸抱合体、ラットでは硫酸抱合体もしくはグリシン抱合体として主に尿中に排泄されたとなっております。

21行目ですが、トルフェナム酸の胆汁排泄は腸肝循環の程度によるが、トルフェナム酸は全ての動物種で比較的速やかに消失されたとなっております。

26行目、(8)として代謝試験をまとめております。各種動物及びヒトの投与後24時間尿中の代謝物の投与量に対する排泄率を12ページの表2にまとめております。イヌにおいては、トルフェナム酸は尿中からほとんど回収できておりません。ヒトではグルクロン酸抱合体、ウサギではグリシン抱合体、ラットではグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の両方として回収されております。

12ページ、9行目ですが、カルボキシル基を標識したものをを用いて排泄物、代謝物が同定されております。

12行目、ウサギでは、水酸化体はほとんど生じず、トルフェナム酸はグリシン及びグルクロン酸抱合体として尿中に排泄されたとなっております。

15行目、(9)として代謝試験をまとめておりますが、推定される代謝経路については、次の13ページ、図1にまとめております。宮田先生より、代謝物C、代謝物Dの記載を加えてはどうかとコメントいただきましたので、表中に加えております。

13ページ、4行目から、残留試験になります。牛の残留試験ですが、最終投与7日後の脂肪中の残留濃度は筋肉中の10分の1であったとなっております。投与部位を除いては、可食組織中の総残留濃度は60～90 ng eq/gという結果になっております。

14ページ、1行目から、牛の残留試験の2本目になります。最終投与1日後の総残留は、肝臓で1,400 ng eq/g、腎臓で1,000 ng eq/g、筋肉で500 ng eq/g、投与部位で305,000 ng eq/gとな

っております。最終投与4日後で全ての可食組織の放射活性は100 ng eq/g未満になったと報告されております。

13行目ですが、最終投与1日後の筋肉、肝臓、腎臓中のトルフェナム酸は、総残留のそれぞれ80%、70%、30%であったと報告されております。

16行目、乳汁における残留試験になりますが、最終投与24時間後で乳汁中に放射活性が検出されておりますが、3日以内に定量限界まで急速に低下したと報告されております。

23行目、乳汁の残留試験の2本目になりますが、最終投与24時間後の乳汁中のトルフェナム酸濃度は20 ng eq/g未満であり、総残留濃度の30%であったと報告されております。

29行目、(5)豚の残留試験ですが、こちらについては投与1日後、総残留濃度は肝臓で最高値、腎臓及び筋肉で若干みられております。脂肪では定量限界未満であったとなっております。投与5日後では、肝臓、腎臓のみに検出されております。

39行目になりますが、投与1日後の筋肉、肝臓、腎臓のトルフェナム酸は、総残留のそれぞれ80%、40%、20%であったとなっております。

15ページをお願いいたします。残留マーカーについてですが、EMEAはトルフェナム酸本体、7行目、豪州資料においても残留マーカーはトルフェナム酸本体と設定しております。

残留試験までは以上になります。

○青山座長 どうもありがとうございました。

それでは、ここまでの御説明につきまして、御意見を求めたいと思いますが、さほど大きな問題はなさそうなので、順に整理していったらよろしいかと思っております。

まず冒頭に、40ページで国際機関等における評価の概要が記載されております。御説明いただきました。この部分は、これで御理解いただいてよろしいと思っております。

5ページに戻りまして、21行目「7. 使用目的及び使用状況」のところで、22～23行に関する記載で、下のボックスにありますように、製造者等々については必ずしも明らかでないということから、この黄色い網かけの部分を削除したいという御説明でしたが、この点については、先生方、特に御異論はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 では、ここは削除させていただきます。

6ページは、小川先生からお尋ねがありましたが、理由はわからないけれどもドローバックということで御了解いただけたらと思っておりますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 7ページ、薬物動態試験に移りまして、最初の御指摘は、ボックスにありますように、能美先生から、代謝物Aの表記について、3'の位置が括弧の外であるべきではないかという御指摘ですが、能美先生、そういうことでよろしいでしょうか。

○能美専門委員 代謝の図が13ページですか。代謝物CとDについては構造の記載があるのですが、代謝物Aは環の水酸化だと思っております。もう一つのほうといいますか、クロロがついているほうの水酸化物は代謝物Cですが、反対側の環のほうの水酸化物のことを指しているのか

なと思ったのですが、そこのところを専門の先生に教えていただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしましたら、これは宮田先生、山崎先生あたりの御意見を頂戴すればよろしいでしょうかね。いずれかの先生、いかがでしょうか。

○山崎専門委員 御指摘のとおりかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、能美先生に御指摘いただいたとおりで“(2-methyl-3-chlorophenyl)-3'-hydroxyanthranilic acid”と表現すればよいということになりましょうか。

では、事務局、そのとおりでよいということですので、御承知おきください。

○福永評価専門官 確認ですが、アントラニル酸のほうを主にみた場合、クロロがついているほうが付属基なのでダッシュなのかなと思っていたのですが。ここら辺、構造式に詳しい先生はいらっしゃいますか。45ページの化学名をみていただいた場合、CとかDはほかに数字が重なっているところがないのでダッシュをつけていないのですが、本来であれば、Nハイフン括弧で、括弧内に全部ダッシュがつくという理解でいたのですが。

○青山座長 いかがでしょうか。どなたか御専門の先生で事務局にうまく説明していただけますか。

○山崎専門委員 今の水酸基の位置にダッシュをつけるという意味ですね。なので、母核は変わっていないと思います。違いますか。

○山添委員 多分、どちらをメインの基にするかの設定ということで事務局から質問があったと思うのです。アントラニル酸と最後に結論をつけているのは、そちらが主母核になっているということですね。だから、Nの括弧で閉じたほうに2'、3'と入って、3のヒドロキシアントラニル酸になるのではないかという質問だったと思うのですが。

○能美専門委員 そうすると、代謝物CとかDのほうと、45ページの表をみていただくと、私も1aは何なのかと、構造を調べようと思っいろいろみたのです。CとDは、もともとのメチルやクロロがそのままといいますか、メチルやクロロがあるほうの酸化物、メチル基が酸化されて代謝物Dで、それからメチルやクロロがあるほうの環の水産物が代謝物Cですね。その位置は、代謝物の位置というか、代謝物Aは、反対側の環の水酸化物という理解でよろしいのですか。それをどう記載するか。

○山添委員 それは正しいと思うのです。ただ、名前のつけ方の問題と、それから水酸基で入っている位置の問題と二つあって、結局、13ページの表記も、どちらかというアントラニル酸になっているので、これまでの通例であると、本当だと括弧の中の2、3がダッシュではないかということですね。そこのところはどうしましょうかというのが事務局からの質問だったのではないかと思います。ちょっと調べていただいて、後で回答いただければと思います。

○青山座長 では、これは座長預かりとさせていただいて、もう少し専門の先生の御意見を伺いながら、後ほどでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、この問題はお預かりさせていただくことにして、8～9ページの薬物動態等々について、このあたりは大丈夫かと思えます。

10ページに来まして、上から2行、3行のあたりで、英文としては“finite residues”という表現があって、これについて「限られた残留」と事務局は訳してくださっておりますが、私の経験ですと、例えば環境中ですと“trace amount”という表現がしばしば出てきて、その場合は、ごく微量のというような概念かと思うのです。この場合、“finite residues”という言葉は私も余り経験がないのですが、いずれにせよ、限定的なとか非常に少ないという文意であろうと思うのですが、この「限られた残留」という部分、先生方、もしもう少し的確なとか、わかりやすい表現等がありましたら御示唆いただきたいところですが、いかがでしょうか。

○宮田専門委員 「非常に少量の」というようなニュアンスで訳せばよろしいかと思うのですが。

○青山座長 ありがとうございます。

恐らく事務局も意味は酌み取っていると思いますので、では、「ごく少量の」ぐらいの日本語が読みやすいでしょうか。いかがでしょう。

(「はい」と声あり)

○青山座長 では、御異論はないようですので、「ごく少量の」ぐらいでお願いいたします。

○中村係長 わかりました。

○青山座長 続きまして、10ページ、11ページの(7)までが薬物動態試験ですが、このあたりについて、先生方、何か御意見ございますか。

もしないようでしたら、座長からで恐縮ですが、11ページの17行目の表現で「また、ラットでは硫酸抱合体、若しくはグリシン抱合体として主に尿中に排泄された」という文章をこのまま読みますと、ラットでもグリシン抱合体が出来ているというように言葉だけ読むと読めてしまうのですが、12ページの表2をみますと、ラットではグリシン抱合体はNDですね。ですので、もしかすると、このもともとの表現は、ラットでは硫酸抱合体、ウサギではグリシン抱合体としてというような英文ではなかったかという気が少しいたしますが、いかがでしょうか。

○福永評価専門官 原文を確認しましたところ、rabbitという言葉が出てきませんでした。ただ、ほかの報告書を見ると、確かにウサギでないかないということを鑑みますと、脚注を振った上で、ウサギではというように補足させていただくことでいかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。済みません、今になって気がついたのですが、御専門の先生方、そのようなことでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

では、そういうことで、事務局、よろしくお願いいたします。

続きまして、代謝試験が11ページの26行目から来ておりまして、このあたりについては若干、単位等の修正がございしますが、基本的には問題なく流れていると思います。

最後に15ページ、(6)で残留マーカ―についてと来ておりますが、ここまでについて、お気づきの点などがございましたら御指摘願いたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

事務局、また座長からでまことに恐縮ですが、15ページの残留マーカ―についての5行目で、腎臓のみ有効数字が一つふえているところ、これは何か意味がございますか。つまり、筋肉や肝臓は0.6とか0.7で1桁なのに対して、腎臓のみ、二回出てくるのですが、0.20、0.30と有効数字を一つふやしているのです。

○福永評価専門官 原文どおりにさせていただいているので、もしそろえるということであれば、腎臓は0.2、0.3という形で修正させていただきますが、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

申しわけありません。御専門の先生方、座長はこの部分は専門ではないので、意味があれば原文どおりでよろしいかと思うのですが、宮田先生、山崎先生、何か御意見ございますか。

○宮田専門委員 0.3や0.2で、そろえるのでよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、そのように修正いただくということで、引き続いて、遺伝毒性試験のところの御説明をお願いいたします。

○中村係長 15ページ、12行目から、遺伝毒性試験になります。

結果について、表3がトルフェナム酸、表4が代謝物の結果になっております。

15ページ、表3の記載について、能美先生より修文をいただいております。

また、突然変異試験、染色体異常試験の結果について、「擬陽性」という判断をいただいております。このところは後ほど補足の説明をいただければと考えております。

16ページ、表4ですが、一番上の被験物質M1a、代謝物Bの記載になりますが、こちらについては、9行目から17ページにかけてのボックスに能美先生からコメントをいただいております。「代謝物M1aが何であるかよくわからないので、表3から削除しました。それでも総合的な結論には影響しないと思います」とコメントいただいております。

4行目からまとめになりますが、マウスリンフォーマを用いた突然変異試験とCHOを用いた染色体異常試験で擬陽性結果が得られているが、異なる臓器で行われた2種類の*in vivo*試験を含む他の全ての試験において陰性であることから、トルフェナム酸は生体にとって特段問題となる遺伝毒性は示さないと考えられたとしております。

ここまでで一回切っても大丈夫ですか。続けたほうがよろしいですか。

○青山座長 では、一回、遺伝毒性の結論を出したいと思います。

記載はこのとおりでして、能美先生から幾つか修正をいただいております。ここににつきまして総合的に、能美先生、よろしく申し上げます。

○能美専門委員 17ページに書いたかと思うのですが、これは生データがない状態で、評価書に記載されている文章から、多分こういうことがあったのだろうということを事務局のほうも記載されたのだと思います。私もそれに沿って、こういうことなのだろうということで推測を

しているわけです。ですから、その点が非常に難しい点だったと思います。

結論のところにも記載しましたが、この物質について、問題になるような遺伝毒性はないと考えて、結論は間違いないと思います。

記載の仕方として、細かいところをどうするかということですが、15ページの表3で、これは *in vitro*、*in vivo*試験の本体についての試験結果、突然変異試験、マウスリンフォーマというところと染色体異常試験のCHO細胞というので、最初、陽性と事務局のほうで書かれていたのですが、豪州とEMEAの評価書をみますと、それぞれが、EMEAが陽性と言ったものを豪州は陰性と考えて、逆に、豪州が陽性と言ったものをEMEAは陰性と。要するに、非常に弱い変異原性で、しかも、脚注にも書きましたが、毒性用量が出ている段階での染色体異常であるとか変異体数の増加ということで、多分、今の評価の仕方からすれば陰性という形になるのだと思います。ただ、こういう結果が出ていますので、疑わしい陽性という意味で擬陽性と書きました。

それから、16ページ、表4は代謝物の試験結果でありまして、先ほどの代謝のところにも出てきましたが、M1aは何だかよくわかりません。8ページのところで宮田先生からも、構造情報が提供されていないので削除したらよいのではないのでしょうかということがありましたが、それと同じことで、こちらのほうも、M1aについて遺伝毒性試験を行ったらこうだったと書いてあるのですが、一体それが何なのかというのは、多分、代謝物Bのことかと思うのですが、よくわからないということなので、削除されたらどうでしょうかと提案しました。

あと、代謝物C、Dについても、サルモネラを使ったフルの試験を実施していると思われるので、ここに陰性と書いた次第です。ですので、細かいところはいろいろ修正しておりますが、結論としては、生体にとって問題のあるような遺伝毒性はないということで、その点は変化していません。

以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

状況は皆様おわかりいただけたと思います。少なくとも、擬陽性であっても、これは直接DNAとの結合を示唆するような状況ではございませんので、結論としては、特段問題となる遺伝毒性は示さないと考えられたと結んでいただきました。何かこの部分につきまして、御意見、コメント等はございますか。よろしいでしょうか。

それから、先ほど私、10ページのところで飛ばしてしまいましたが、代謝物1aというものについては、代謝物Bのことかどうかわからないので、10ページの5行目の記載を削除いただくよう提案いただいておりますので、16ページの表4でも、*in vitro*での代謝物の変異原性試験の結果のところは、これに合わせて削除ということで御了解いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

では、事務局、引き続き急性毒性をお願いいたします。

○中村係長 17ページ、2行目から、急性毒性試験をまとめております。

4行目、トルフェナム酸のLD₅₀は、投与経路と被験動物によりますが、200~1,000 mg/kg体

重となっております。2種類の水酸化代謝物は、トルフェナム酸よりも低毒性であるという報告になっております。

8行目のボックスに吉田敏則先生から、急性毒性について低くはないようですとコメントいただきました。5行目の記載について原文のまま訳しておりましたが、こちらは削除の修文をしております。こちらについては小川先生より、同意しますとコメントいただいております。

10行目、代謝物C、代謝物Dの急性毒性も調べられておりますが、未変化体のトルフェナム酸よりも毒性が低いという結果になっております。

12～13行目、重複することから、小川先生から修文をいただいております。

21行目、トルフェナム酸及び代謝物Fについて、表5にLD₅₀をまとめております。

18ページから亜急性毒性試験となっておりますが、ここから机上配布資料2のほうを御用意いただきたいと思っております。

3行目、亜急性毒性試験になりますが、(1)の亜急性毒性試験については死亡例のみの報告となっており、毒性学的所見の詳細が報告されていないことから、参考資料とさせていただきます。

16行目について、吉田敏則先生、島田先生から修文をいただいております。修文の説明については、17行目のボックスに記載しております。

豪州資料では、NOAEL等は設定されておられません。

3行目から、3及び4週間亜急性毒性試験になりますが、こちらについても試験の詳細が報告されていないことから、参考資料とさせていただきます。

7行目に、160 mg/kg体重/日以上との投与で「ラットは1例を除き全例死亡し」と、小川先生より修文をいただいております。

14行目、3か月間亜急性毒性試験ですが、19行目「死亡例では、削瘦、消化管の炎症、出血潰瘍、穿孔および周囲組織との癒着、腹水貯留がみられたが、それ以外に投与に関連した病変はみられなかった」としております。この部分について、吉田敏則先生より御修文いただいております。

24行目の記載につきましては、吉田敏則先生から、用量相関性がなかったり、有意差がなかったりするので、記載は不要かと思っておりますということで、削除させていただきます。

28行目から、本専門調査会のまとめとなっておりますが、NOAELを24 mg/kg体重/日と設定しております。

20ページの1行目【事務局より】ですが、小川先生、石塚先生から、24 mg/kg体重/日投与群においても毒性として認められるのではないのでしょうかという御意見をいただいておりますので、御確認いただきたいと思っております。NOAELの設定については、吉田敏則先生、島田先生より、同意しますといただいております。

3行目、5行目の試験については、6. (1)、6. (2)にそれぞれ移動させておりますので、後ほど御説明したいと思います。

7行目から、10日間亜急性毒性試験になりますが、こちらについては静脈内投与になります

ことから、参考資料とさせていただきます。

10行目ですが、12 mg/kg体重/日以上投与群で腸管に軽度の出血性損傷がみられております。

14行目ですが、1か月間亜急性毒性試験になります。

17行目から、4 mg/kg体重/日以上投与群で死亡率の増加、16 mg/kg体重/日投与群で体重減少、病理組織学的検査では、4 mg/kg体重/日投与群で胃腸の粘膜上皮の小さな壊死、それから、64 mg/kg体重/日投与群で潰瘍、びらんがみられております。

EMEAでは、NOELを1 mg/kg体重/日と設定しております。

23行目から、本専門調査会の判断になりますが、現時点では、NOAELを1 mg/kg体重/日と設定しております。

21ページをお願いいたします。1行目、ボックスに先生方のコメントをまとめております。吉田敏則先生からは、NOAELの設定はできないと思います。

寺岡先生からは、これまでEMEAなどの報告書だけを根拠としてきた例はなかったでしょうかといただいております。それに対しまして事務局より、過去の事例を挙げさせていただきます。EMEAの評価書のみを参照した事例、それから、EMEAと豪州資料のみを参照して評価した事例を記載しております。

島田先生からは、試験規模等々の科学的根拠が確認できないので設定できないという選択肢と、信頼に足る各評価機関の評価を参照するという選択肢があるのではないかとコメントをいただいております。

石塚先生からも、参考資料にとどめてもよいのではないかと御意見。ただし、EMEAがNOELのジャッジに採用したということで、実際にはある程度の動物が使用されていると推測しますとコメントをいただいております。こちらの試験の取り扱いについて、御議論をお願いいたします。

21ページ、3行目から、イヌの亜急性毒性試験をまとめております。こちらの試験については、EMEAと豪州資料、それぞれ記載がされていますが、報告されている所見が若干異なっているという状況になっております。現時点においては、参照した資料により所見が異なっていることから、参考資料とさせていただきます。現時点では参考資料としておりますので、所見については本文中に記載しておりますが、22ページの13行目から、表として所見をまとめております。

22ページ、12行目のボックスでございますが、吉田敏則先生、寺岡先生、小川先生、島田先生からは、NOAELを設定できないというコメントをいただいております。

また、中段ですが、委員より、同じ試験であっても、評価機関が異なれば、異なる指標で評価しているので、報告される所見が異なるのは当然なので、どこを毒性指標としてみているのか御判断いただきたいというコメントをいただいております。

それを受けまして、島田先生、石塚先生からコメントいただいております。島田先生のコメントにつきましては、若干補足の説明をいただければと考えております。

23ページをお願いいたします。2行目、ミニブタの6か月間亜急性毒性試験となっております。

こちらにつきましても、現時点では所見が異なっていることから、参考資料とさせていただいております。所見については本文中に記載しておりますが、24ページの上段の表に所見をまとめております。こちらの試験において、EMEAはNOELを決められなかったとしております。一方、豪州の資料では、NOELはなかったという結論になっております。

24ページ、2行目から「6. 慢性毒性及び発がん性試験」の記載になっております。

ボックスでございますが、【事務局より】ということで、げっ歯類やウサギを用いた6か月以上の投与試験については、ICHにおいて慢性毒性試験として取り扱われているため、こちらのほうに移行させてきております。また、慢性毒性試験という表記も考えましたが、本案では反復投与毒性試験という記載にしております。こちらにつきまして、小川先生より、添加物の評価指針との整合性が気になりますというコメントをいただいております。

4行目、6か月間反復投与毒性試験になりますが、6か月間の試験については、事前の確認では、次の(2)の9か月間亜急性毒性試験とあわせてEMEAが記載してございましたので、まとめて記載してございましたが、こちらの6か月間試験について(1)でまとめさせていただいております。

14行目からですが、潰瘍形成、腹膜炎や穿孔、胃腸管病変として認められたという所見がみられております。EMEAは、この試験に対して、NOELを25 mg/kg体重/日と設定しております。

25ページ、2行目から、豪州の資料になります。見え消しにしている部分については、所見を表7にまとめております。

9行目ですが、吉田敏則先生、島田先生、それぞれリンパ球の過形成、リンパ小節の過形成というふうに用語の修正をいただいておりますので、確認のほどをよろしく願いいたします。

12行目から、豪州資料では、NOELを25 mg/kg体重/日と設定しております。

15行目から、本専門調査会の判断ですが、NOAELを25 mg/kg体重/日としております。

20行目のボックスでございますが、吉田敏則先生、小川先生、島田先生、石塚先生から、NOAEL設定は可能という御意見をいただいております。

26ページ、1行目のボックスでございますが、現時点では、報告されている所見が多少異なっているから参考資料としておりますが、こちらの試験の取り扱いについても御議論いただきますようお願いいたします。委員より、先ほども紹介しましたが、評価機関が異なれば、異なる指標で評価しているというコメントをいただいております。

26ページ、3行目から、9か月間反復投与毒性試験になります。

8行目ですが、潰瘍形成、腹膜炎、穿孔、胃腸管病変が認められたとなっております。

11行目、EMEAはNOELを10 mg/kg体重/日と設定しております。

13行目、本専門調査会のまとめですが、20 mg/kg体重/日以上投与群で腸絨毛先端の増生がみられたと考えられたことから、NOAELを10 mg/kg体重/日と設定しております。

18行目のボックスですが、吉田敏則先生、27ページに参りまして、寺岡先生、小川先生、島田先生、石塚先生から、設定可能という御意見をいただいております。

27ページ、2行目から、80週間慢性毒性/発がん性併合試験をまとめております。

9～10行目にかけて、各投与群における突然死/安楽死処置の発生率を記載しております。11行目ですが、早期死亡例の切迫死に関連した症状は体重減少、円背及び腹部膨満であったとなっております。吉田敏則先生より修文をいただいております。

14～16行目にかけてですが、30 mg/kg体重/日投与群において広範囲の腹膜炎、腸潰瘍を伴う腹部炎症に限られていた。また、肝臓に慢性炎症性細胞浸潤の増加がみられた。腫瘍の増加は認められなかったとなっております。

豪州の資料においては、NOELを15 mg/kg体重/日と設定しております。

19行目ですが、EMEAは、発がん性は認められなかったとしております。また、本試験ではNSAIDsで予想される典型的な毒性である腸潰瘍がみられており、マウスの腸潰瘍に関するNOELを得ることはできなかったとされております。

23行目から、本専門調査会のまとめでございますが、NOAELを15 mg/kg体重/日と設定して、発がん性は認められなかったとしております。

27行目から【事務局より】ボックスを記載しております。②のNOAELの設定に関してですが、吉田敏則先生からは、NOAELの設定に同意しますとコメントをいただいております。また、石塚先生からもコメントをいただいております。小川先生からは、血液学的検査等を検討されているかはわからないでしょうかというコメントをいただいております。島田先生からもコメントをいただいておりますが、こちらは若干補足の説明をいただければと考えております。

発がん性については、吉田敏則先生、小川先生、島田先生は、発がん性はないということで同意いただいております。

28ページ、2行目から、104週間慢性毒性/発がん性併合試験になります。

8行目から、各投与群における突然死/安楽死処置発生率を記載しております。早期死亡例については、体重減少、円背、立毛であったとなっております。60 mg/kg体重/日投与群の雄の約半数及び雌の約3分の1に腸潰瘍を伴う腹膜炎、腹部炎症がみられたとなっております。

14行目から、病理組織学的検査ですが、こちらについては、対照群及び最高用量の60 mg/kg体重/日投与群のみに実施されております。60 mg/kg体重/日投与群において雌雄に腎乳頭壊死の増加、雌に皮質嚢胞を含む腎症、雄で白血球数が増加しております。腫瘍の増加は認められておりません。

豪州資料では、NOELを30 mg/kg体重/日と設定しております。

19行目、EMEAでは、発がん性は認められなかったとしております。また、ラットにおける腎乳頭壊死に関するNOELを得ることはできなかったとなっております。

23行目から、本専門調査会のまとめになります。NOAELを30 mg/kg体重/日と設定し、発がん性は認められなかったとしております。

29ページにボックスがございますが、②のNOAELの設定に関しまして、吉田敏則先生は、設定に同意いたしますとコメントをいただいております。また、小川先生、石塚先生からは、2群でしか病理検査が行われていないので難しいというコメントをいただいております。

③発がん性については、吉田先生、小川先生から、発がん性はないというコメントをいただ

いております。

○青山座長 一度ここで切りましょうか。

それでは、一般毒性試験について一旦区切りをつけさせていただいて、議論したいと思えます。いずれの試験についてもさまざまな議論があると思えますが、基本的には、なぜ議論になるかという、評価書評価であるところの限界がありまして、不確実な部分をどこまで補って我々は採用していくかというところだと思いますので、ここを含めて順次議論させていただきたいと思えます。

まず、17ページの2行目から「4. 急性毒性試験」です。ここにつきましては、多分さほど大きな議論はなくて、表5にまとめていただいた結果をみていきますと、経口投与であっても、動物種によっては300 mg/kg体重以下のLD₅₀が出ているところがございますので、毒性が低いという言葉は恐らく削除いただくということでよろしいかと思えますが、ここにつきましては、削除に同意できないとお考えの先生はいらっしゃいませんか。よろしいですか。では、事務局、このとおりの修文でお願いいたします。

「5. 亜急性毒性試験」に入ったところから、机上配布資料2をご覧くださいと思います。順番にみていくのが一番よいと思えますので、まず「(1) 亜急性毒性試験(マウス及びラット)」ということです。これにつきましては、投与期間が不明であって、毒性学的所見の詳細が報告されていないことから、参考資料としたとさせていただいております。これにつきまして、吉田敏則専門委員、島田専門委員から一部修文いただいております。

ボックスの中、17行の下です。原文“**Toxicology findings were not presented.**”の訳については、私も、所見が提示されていないとすればよいと思えますので、記載がなかったという修文でよろしいかと思えます。この点につきまして、皆さん、御了解いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

引き続きまして、「(3) 3か月間亜急性毒性試験(ラット)」であります。これにつきましては、20ページの1行目からのボックスがございまして、まず、NOAELをとってよいかどうかという点につきましては、吉田敏則専門委員、島田専門委員の両者から、同意するという御意見をいただいております。

一方で、もちろんNOAELをとるべきかどうかということではないのですが、小川専門委員、石塚専門委員から、さまざまなコメントをいただいております。ここにつきまして、小川先生、御疑問等々を含めて少し御説明いただいて、あわせてNOAELがとれるかどうかの御意見をいただきましたらありがたいのですが、いかがでしょうか。

○小川専門委員 このボックスのところに記載したことなのですが、タブレットの資料の全体の113ページの右側のカラムにある剖検の肉眼所見のところ、投与終了時、16 mg/kg体重/日の用量から消化管に所見がみられているということですので、16 mg/kg体重/日以上用量では毒性影響があると読めるのかなと思いたしたので、NOAELが24 mg/kg体重/日よりもう少し低くなるのではないかと、10 mg/kg体重/日の可能性はないのか検討する必要があるのではな

いかと思った次第です。

○青山座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員 その後、121ページ、数枚めくったところにオーサーのコメントがあつて、これは確立し得なかったということが書いてあるということが一点と、この資料は日本語なので、例えばEMEAや豪州はこの文献は評価には使っていないデータということになりますね。まずそこを事務局に確認したいのですが、日本語だから多分使っていないだろうということが一点。

ただ、オーサーは確立し得ないというように論文的には評価をされているということである。ですから、写真はたまたまチャンピオンを出すこともあるので、オーサーはこう考えているというのは、その後の文章を読んだほうがオーサーの考えがよくわかるのではないかと私は思います。

○福永評価専門官 日本語の文献につきまして、生殖発生の方の日本語の文献は、どうやらEMEAではみっていますが、亜急性毒性の文献に関しては、EMEAのほうには提出されていないようです。

○青山座長 仮にEMEAや豪州が評価していなかったとすると、ここで評価する場合は我々独自の判断をすればよいということで、特に使っていないものを使わないほうがよいということではございませんね。

今、吉田委員からコメントを頂戴しましたが、確かに結果のところでは1~2例にこれこれがあったと平書きしております。121ページからの総括のところを見ると、122ページの考察も含めて、恐らくさほど大きな毒性とはとっていないであろうと読めます。それから、122ページの2. 安全性という記述を見ますと、36 mg/kg体重/日はへい死の出現がみられ、消化管の障害を伴っているので、最小中毒量と思われ、24 mg/kg体重/日以下であれば、消化管に影響を及ぼす点を十分に注意しつつ使用すれば臨床応用に関してまず問題なく使用できると思われると書いている。

○小川専門委員 臨床応用としてはそれでよいと思うのですが、一般的に薬効を求めているのではない場合は、もう少し考慮しなくてよいのだろうかというのが私の疑問です。もちろん、著者等がこう考えるというのはわかるころではあるのですが、NSAIDsですので消化管に対する影響が非常に強い薬であるということで、この実験結果から、一般の人がとったときにも考慮する必要がない用量なのかということが、特に腸管の所見ですので、例えば強制経口投与などで傷をつけるということもおこらない部位に、1~2例というのは少ないということでもあります。みられたというところは、私は少し議論が必要だろうと思います。

○吉田委員 ほかにも試験があるので、ここに、これのみしか生データが求められないところにおいて先生方のお力をどこまでこの文献に注ぐべきかということをも御判断いただきたいということと、総括ではなくて結果の記載ぶりの小腸というところに、このオーサーたちはアーティファクトの可能性。これは病理であればよくわかるのですが、そのようなこともあるので、ここを毒性、アドバースの影響があるなし、どちらでも、ある意味で、ほかの試験もござ

います。これしかなければ、ここを十分に御議論いただくべきですが、例えば最悪の場合は、このように書いてあるが、これについてはわからなかったという記載ぶりも残されておりますので、実際のアドバースエフェクトはもう少し低いところにある。長期の試験もございまして、ここに余りトラップされずに御評価いただいてもよいのかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

どちらの先生の御意見も私は十分理解できたように思います。確かに先ほど読み上げました安全性の部分、消化管に影響を及ぼす点を十分に注意しつつと著者が書いているということは、何らかの変化はあったということも気にしているだろうという気はいたしますが、一方で、吉田委員に助けいただきましたが、ここに余り拘泥しているよりは、まずは全体を流してみたいというほうがよいかもしれないと思いますので、まことに申しわけございません。ここに付きましては、一応NOAELの設定根拠にすることができる試験であるという点では、恐らくいずれの先生方も異論はないと思いますので、そこまで一旦議論を中断させていただきまして、後ほど戻って、NOAELはどこと考えるべきかを総合的に判断させていただきたいと思います。

引き続きまして、20ページの(4)と(5)へ行きたいのですが、順番からいくとどう行くかですが、これも話し出すと非常に長いので、全体論としてですが、実は、事務局からの説明ですと、医薬品の安全性試験として実施されたデータの場合、現在のICHガイドラインに従いますと、ICHガイドラインでは6か月以上の試験は慢性毒性として分類されているのです。それで、さきに(4)及び(5)とされていた試験は6か月、それから6か月及び9か月の試験でしたものですから、亜急性毒性の項目から、24ページの慢性毒性及び発がん性試験というところへ移動させていただいたという説明がございまして。

試験の内容はともかくとして、このような判断について、ひとまず同意いただけたらありがたいのですが、それは明らかに論理が矛盾するというようなことから反対の御意見はございますか。

○小川専門委員 必ずしも反対ではなくて、こういう整理で今後とも記載するというのであれば、私も問題ないと思うのです。ICHのほうでは1年の試験は実施しないというのが前提になっていますので、6か月と発がん性の試験、あと臨床試験のデータなど、そういったことから判断することになると思うのです。食品安全委員会の指針というのが、動物用医薬品では特に決まっていないということになるかと思うのですが、添加物の指針では一応、ホームページに公開されているものとして、「慢性毒性試験については12か月以上とする」という文言があるものですから、そこの整合性をとる必要があるのかなと。今後、こちらのほうを改定していくのか、いずれかの方法が必要なのではないかと思いましたが。動物用医薬品はこうであるという何らかの方法で外に出すのか、どちらかが必要ではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

ここはもうポリシーの問題かと思えます。もう一つ、23ページで、ミニブタは6か月だけでも亜急性毒性試験でまとめてくださっていて、ここについて、これは科学的根拠というよりは、ポリシーメイキングをするに当たって一定の基準がつけられるのであれば、事務局側で分類して

いただいて、私はよろしいのではないかと思うのですが、専門委員の先生方、小川先生の御指摘に対して追加、あるいはその他の御議論がございますでしょうか。

○福永評価専門官 補足として、まず添加物の状況なのですが、実際に評価書に書く場合には、併合試験は慢性毒性の分類に入れているようなのですが、それ以外の試験の場合、全て反復投与という分類にしているということです。ガイドライン上は亜急性、慢性と書いているのですが、評価書上の取りまとめは、そのようにしていると聞いております。

専門調査会の取り扱いについては、ほかの状況も調べまして、改めてまた御相談させていただきたいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしましたら、一度事務局で御議論いただいて、ここにつきましては、サイエンススペースの議論ではないので、事務局にお任せするという事で、皆さん、御同意いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

ということで、1つ解決しましたので、この扱いは別にして、20ページの7行目「(4) 10日間亜急性毒性試験(ウサギ)」へ行きたいと思います。これは品種、性別、匹数不明ということで、ここに記載されたとおりですが、これはこれで参考資料でよろしいでしょうか。

これは御了解いただいたとすると、次の14行目「(5) 1か月間亜急性毒性試験(ウサギ)」につきましては、品種、性別及び匹数は不明ながら、毒性の所見はそれなりに記されていて、EMEAはNOELを1 mg/kg体重/日としているということから、食品安全委員会としては、NOAELを1 mg/kg体重/日と設定できないかということが御提案です。

これに対しまして、吉田敏則専門委員、寺岡専門委員あたりから幾つかコメントをいただいています。それ以外に、島田専門委員、石塚専門委員も含めて、若干NOAELの設定には疑問が残るという御意見が多いように思います。

一方で、寺岡専門委員にお尋ねいただきました、他の専門調査会との整合性も含めて、これも一部はポリシーの問題が絡むと思いますが、その他の状況はどうでしょうかということについて、事務局から、動物数の記載がないEMA、もしくはかつてはEMEAという略語でしたが、その評価書のみを参照して評価した事例は、既に動物用医薬品の中でも幾つかあるということでもあります。このお答えをいただいた上で先生方にお尋ねいたしますが、残念ながら、評価書には匹数等々を書いてはいないのでありますが、追加提出資料をみる限り、このような情報が得られていて、我々としては、この内容を信頼してNOAELを設定するかどうかの議論だと思います。ここはポリシーの問題もちろん含んではおりますが、ではお任せというわけにもいれないので、今後、我々はどのように扱うかということを含めて議論したいと思います。

もちろん、コメントをいただいている先生方、ここでお話をしていく中で意見が変わることはちっとも問題ではございませんが、一応、吉田敏則先生、先頭でコメントが載っていますので、現時点での御意見をお聞かせいただいでよろしいでしょうか。

○吉田敏則専門委員 幾つか考えないといけない点があると思うのですが、まず、他のウサギの試験と比較して、この値が適切であるかというのは議論してもよいと思います。発生毒性のほうで2試験ほどありますので、毒性影響が4 mg/kg体重/日ぐらいまで出ることが確認できれば、この試験も採用可能かなと思います。

一方で、このウサギの1か月試験の4 mg/kg体重/日で胃の粘膜に小さな壊死が発現しているという記載がありまして、先ほど、軽微な変化はNOAELにできるのではないかという議論もありましたので、この小さな壊死を軽微な変化とするのであれば、少し過大評価になってしまふかなと思うので、そことの整合性も必要かと思えます。あとは品種、性別、匹数不明だがという何らかの文言を加えて、ADIの設定に使用するということになると思います。

○青山座長 ありがとうございます。比較的柔軟な御判断かと思えます。

それから、島田先生も、基本的には御都合主義ではなくて一定の基準を持とうという趣旨とは思いますが、一言コメントがございましたら。

○島田専門委員 先生がおっしゃいますようにポリシーということだと思うのですが、基本的には科学的な根拠に基づいて設定するという基本姿勢がある。それに対して、他の評価機関、国際的なところがきちんと評価されている。例えば、石塚先生の意見と私はかなり同じなのですが、サンプルサイズ等が不足していれば採用しないということはありません。これは次のイヌのほうで私も原文を見たところ、EMEAでは動物の数が少ないからNOELを設定できないという断り書きがありましたので、そういうことを考えると、私の意見としてそこに記されているのですが、二つのそういう選択肢があって、この調査会の中で、こういう考え方で、こういう場合はこういうことでよいということ合意があればよいのではないかと柔軟に考えたいと思っています。

○青山座長 ありがとうございます。

今、御意見を伺った先生方は、一定の基準があればということですが、どうぞ。

○吉田委員 先生方に一点思い出していただきたいのは、先日、豚の産児調整に使うのがあって、こちらの調査会において非常に科学的エビデンスというか、そのときに一番センシティブなエンドポイントで御判断いただいたということ、先生方、御記憶にあると思うのです。毒性のプロファイルがわからない剤でありますと、何をエンドポイントにするかということが難しいのですが、今回、COXのインヒビターだということがわかっている剤なので、もちろんそのほかの毒性ということも御考慮いただきたいのですが、そういうことを考えると、各試験がエンドポイントにマッチした方法論で試験をしているかということは、御判断の一つの根拠となるのではないかと思います。

もう一つは、今回、評価書評価ですので、先生方には少々無理をしてもというのは非常に平たい言い方にはなってしまいますが、アドバースエフェクトのある量、そしてこれがない量というのを、何とか頑張って探していただくということになるのですが、繰り返しますが、毒性プロファイルということからみて、この試験は使えるか、使えないかということも御判断いただけるのかなと。

今回みられた変化は、NSAIDsとCOXのインヒビターでのセンシティブなエンドポイントと
いうことが出ているかとも思いますので、そのあたりもぜひ考えていただきながら、御判断い
ただければありがたいと思います。

○青山座長 どうもありがとうございます。

それから、今朝ほど一部、事務局にお尋ねしたところ、例えばここでEMEAにもう一度追加
の情報をいただけないかをお願いするという選択肢がないわけではないのですが、経験的に、
そもそもこの剤はさまざまな問い合わせに年単位で時間を要しているの、恐らく尋ねると少
なくともまた1年ぐらいは返事をいただくのにかかってしまうというような事情もあるという
ことでした。

○小川専門委員 できれば判断したいというところであるのは理解できるのですが、一方で、
EMEAはこれを評価できるものとしてとっているのですが、豪州は、むしろ後で評価をしてい
るにもかかわらず、この試験をNOELの設定に使わないのは、積極的に評価しなかったのか、
この試験結果を入手しなかったのか、どちらなのでしょう。

○福永評価専門官 評価年は後なのですが、豪州資料には、ウサギのこの試験のデータは一切
載っていないので、恐らく提出されていないと思います。

○小川専門委員 提出されていないということになるとちょっと難しいのですが、もしこれを
積極的に使わなかったということだとすると、それも何かの考慮すべき点なのかなと思ったと
ころと、4 mg/kg体重/日で死亡例が出ているというところも、本当に何匹がどのように死んで
いるかが全くわからない。NSAIDsによる腸管への影響と、また、ほかの試験でも死亡例とそ
の次のNOAELとの間が2倍しかない、あるいは4倍しかないというような状況だということ
は、少し慎重に考えなくてよいのかということが私の懸念点ではあります。

○青山座長 ありがとうございます。

おおむね問題点はお出しただけかと思いますが。今、小川先生からの御指摘があったとお
りで、あるいは吉田委員の御指摘も共通の部分がございまして、全体の毒性試験を眺めてみま
すと、ここでのNOAELが最も低くなる可能性がございまして、ということは、ADI設定の根拠
になり得る試験であります。恐らくCOX阻害という特性からみると、消化管の障害等々がみら
れているので、信頼性のある試験であってほしいという期待感がございますし、EMEAはこれ
に基づいてNOAELが設定できるという判断をしております。

ところが、今、小川先生がおっしゃってくださった点が実は私もちょっと気になっていまし
て、4 mg/kg体重/日であっても死亡例があったということは、死亡率がどの程度かということ
によって、1 mg/kg体重/日を仮にNOAELと採用するにしても、安全係数等々の議論に若干影
響を及ぼす可能性はあると思うのです。ですから、何とかこの試験の結果を、私は参考資料で
はなく、ここからNOAELを求めたいのでありますが、このままNOAELを求めてもよいか、
あるいは、たとえ1年かかろうが、もう少し確実な情報を得た後に議論すべきかという点につ
いて、念のため先生方の御意見を伺いたいと思います。

お答えいただくのは、このまま議論を進めてよいか、時間がかかろうとも、事務局からEMEA

に情報等々を請求していただくかというところを御意見伺いたいと思います。一度EMEAに問い合わせたほうがよろしいという御意見の先生方は、どれほどいらっしゃるでしょうか。

(挙 手)

○青山座長 4名ですね。もちろん棄権もあります。

それでは、特に意見を聞かなくとも、この場で議論を進めて大丈夫ではないかという御意見の先生方はいらっしゃるでしょうか。どうぞお手をお挙げいただけませんかでしょうか。

(挙 手)

○青山座長 お一方でよろしいですか。

そうすると、ほかの先生方はやはり悩んでいらっしゃるというところですね。ありがとうございます。

○山添委員 これは評価書評価で、もうかなりたっていて、これ以上のデータは出てこないということで判断しないと、恐らく永久に出てこないと考えていただいてよいのではないかと思います。ここからデータが出てくる可能性がないもので、その上で判断をいただくというふうに考えていただければと思います。

○青山座長 わかりました。

では、食品安全委員会としては、これ以上のデータの問い合わせは恐らく不可能であろうという御判断ということですので、座長として提案させていただきますが、これまでも評価書評価にあっては、少なくとも動物数の記載がないまま信頼してEMEAの評価書に基づいて、その試験のNOAELを設定した経緯が2007年以降、2009年、2010年に確かにございます。ということで、既に前例があることから、此度も同様に取り扱うのが妥当と判断いたしますが、それでお許しいただけますでしょうか。

寺岡先生。

○寺岡専門委員 ちょっと余計なことを言うことになると思うのですが、もともと評価というか、データがそろっていないことがかなりあるので、評価書評価ということで今までも評価してきたわけですし、当然、データの詳細がわからなくても評価せざるを得ないことが事実上よくあると思うのですが、先ほどから言われているように、4 mg/kg体重/日で死亡率の増加がみられたというような、何か明らかに問題と思える点がなければ、EMEAですか、そういった国際機関やほかの国の評価を信頼するというのでよいと思うのですが、ここの部分は何かしらの言いわけというか根拠、理由をつけていく必要があると思うのですが、それはいかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

お答えいただけますか。

○山添委員 今回、ウサギで割と強く発現しているということは事実だろうと思うのですが。もう一つは、体内動態のところでもありましたように、ウサギはグリシン抱合になっています。これは、アミノ酸抱合に行くということは、ほかのパスウェイが行かないので、飽和をしているために逃げているパスウェイというふうに一般に理解をしています。ということは、ウサギ

は非常にセンシティブなspeciesであるということです。

ただ、そのデータと、ヒトにおける動態がどうなっているか、ヒトはどうなっているかということで、問題は最終的にはヒトでの安全性を評価するということで、その辺のところを含めてエキスパートジャッジをしていただければよいということになるのだと思うのです。その辺のところも含んで、先生方がどのように判断をされるかという議論をしていただければと思います。

○吉田委員 動態のところなり急性毒性のデータ、あとは発生毒性でもウサギを、妊娠ですが、使っているデータもあります。あと、NSAIDsの実験をされた先生はよく御承知だと思うのですが、消化管、特にげっ歯類では、胃ではなくて小腸のほうが真っ赤になって、一回穴があくと、動物は死ぬというようなことが起きてまいります。ただ、単回ではどうも400 mg/kg体重ぐらいまでは死なないだろうなということはわかっているのですが、反復の場合は、少なくともこれらのデータで死亡が出ているという記載がない限りは恐らく死んでいないのだろうということも、ウサギが一番センシティブであること。ヒトがどうかということ。一番センシティブかどうかはヒトとの比較になりますが、そういうことも全部込み込みであわせて先生方にみていただいて、御判断いただければよいのかなと私も思います。

○青山座長 ありがとうございます。

恐らく総合評価のところ、私どもの考察なり、あるいは議論を少しつけ加えるということで懸念を払拭すべく最大限の努力をするというような対応しかできないのではないかと思います。寺岡先生、そのような対応でも御同意いただけますか。

○寺岡専門委員 結構です。ウサギは特別感受性が高いのではないかとということで、了解しました。

○青山座長 ありがとうございます。

では、一応これは参考資料としないで、この試験でのNOAELを設定するという結論を出したいと思います。

それから、吉田敏則専門委員から先ほどちょっと指摘があったのですが、それに対しては、4 mg/kg体重/日投与群で死亡率が上がっているということを考えますと、NOAELは原案どおり1 mg/kg体重/日とせざるを得ないのかなという気もいたしますが、いかがでしょうか。

○吉田敏則専門委員 それでよいと思うのですが、こだわるわけではないのですが、病理の変化が小さな壊死だったのに、何で死んでしまったのだろうなという感じはしますね。なので、消化管障害のみではない理由もここにちょっとありそうな気はいたします。

○青山座長 この点について、もちろん推測しかできないことではあるのですが、どなたか何かございますか。私の経験ですと、特にウサギの場合に、投与を開始して比較的早い時期に摂餌をとめてしまうと、彼らはもう2週間でも3週間でも一切、二度と摂餌をしてくれないので、衰弱死をしてしまう動物というのがしばしば出ます。残念ながら評価書の原文を読んでも、どんな経緯で死亡したかということは書いていないので、断定はできませんが、そういう動物もいた可能性はあるのではないかと推測しております。

そのようなわけで、必ずしも、例えばCOX阻害剤に特徴的な病理学的所見であるとか、あるいは強く死亡の原因と断定できる所見がないまま衰弱死している動物が発生している可能性は否定できないと思っております。曖昧なコメントですが、そのようなことから、仮にそうであったとしてもトリートメントリレーテッドと判断すべきだと思いますので、4 mg/kg体重/日で死亡があったということは毒性と判断して、1 mg/kg体重/日をNOAELと判断するというところで御同意いただけましたらと思いますが、いかがでしょうか。

○山添委員 先ほど動態の違いと申し上げたのですが、もう少し詳しく申し上げますと、よく今回のデータをみてみますと、ラットでは最高血中濃度が6時間で比較的遅く上がってくる。ウサギは1時間で上がってしまう。尿中排泄がウサギは90%、それに対してラットなどでは半分半分ぐらいで胆汁と両方に行きます。かなり動態が違うということ。ウサギは速く吸収をされ、どうも8ページのウサギの動態試験のところを読むと、恐らくこの提出者、あるいは実際に試験を行ったところでも疑問を持っていたのだと思うのですが、胃内投与の試験をしているのですね。これは胃に直接の作用があって、こういうことが起きたのではないかということをおそらく想定して試験をしているが、胃内からは吸収されていない。やはり十二指腸から吸収されているということを試験しているところを見ると、彼らは全く気がついていないわけではなくて、こここのところは疑問を持って試験はしたと想像できます。

ただ、そこのところで、ほとんどが尿中排泄している。尿中排泄ということは、一旦循環血流中に全部薬物が入っているということを意味します。胆汁に出ていくということは、肝臓まで行きますが、そのまま抱合体になって、血中に行かなくてもよいということなので、血中濃度は相当高いということで、先ほど吉田先生がちょっと心配をされましたように、本当に胃の穿孔のみで起きた死亡なのかということ、場合によっては中枢系に大量に薬物が入っていて、そのために何らかの死亡が出ている可能性を考えたほうがよいのかなと思います。先ほどちょっと言い忘れましたので、追加です。

○青山座長 衰弱死よりはもっともらしい推測かと思えます。ありがとうございます。

では、そのようなことで、この試験のNOAELは1 mg/kg体重/日としたいと思います。

少し議論が込み入りしましたのでおくれしておりますが、引き続きまして、今度は21ページ「(6) 28日間亜急性毒性試験 (イヌ)」であります。この場合、脚注で、参照した資料により所見が異なっていることから参考資料としたということであり、このような結果になっております。

これにつきましても、NOAEL、NOELの根拠にするか、たくさんの御意見がございましたが、先ほど事務局から、これにつきまして、島田先生から少し補足をいただきたいということですので、まずは御意見をよろしいでしょうか。

○島田専門委員 説明が不足して申しわけありません。これは要するに、エンドポイントを含めて所見を採用しているものが違うということがよくあると思いますが、そのときのエンドポイントより毒性の指標は何かということをおそらく教科書的に、自分でもう一度理解するためにもそこに一般毒性のパラメーターとして、ダメージとファンクションの低下の障害のパラメータ

一が用いられていて、それに用量依存性があるかないかをみて判断するということだと思いの
です。

そういう上でみてみると、例えば今回の薬物の場合、消化器の粘膜の毒性のようなことがエン
ドポイントになってくると考えると、断片的に幾つか出ていったものでも、ちょうど四角の
中の私のところの今回のエンドポイントの理解ということで、消化器障害を背景とした出血と
か貧血、低蛋白血症というのは、生体としてはそのような病態が進行しているのかなと。もし
全体的に理解したとすれば、個別のトータルプロテインやアルブミンなど、それぞれの検査機
関で指摘している所見は、一見違うようにみえても、何か全体としてみるとつながりがあるよ
うなこともあるかな。そういう視点でみると、違いというのが違いでない場合もあるかもしれ
ないなというように補足させていただきたいと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

おおむねそのような意味でのコメントでありますし、私も島田先生のお考えは非常によく理
解できます。それぞれの評価機関が、例えば消化管に対する共通の影響を認めながら、表現と
してどういう表現をするかによって若干異なったことを書いているだけで、本質的につかま
えている毒性は同一であろうという御指摘かと思えます。

この点につきましては、事務局、まずは島田先生の御意見は御理解いただけたとします。
その上で、この場合、いずれにせよ15 mg/kg体重/日投与群でも血性下痢や赤血球数の軽度の減
少及びヘマトクリットの軽度の低下等々がみられていることから、NOAELは得られていない
という判断になろうかと思えます。ということで、事務局、これは、NOAELが得られていない
のであれば参考資料にしなければならないということではないのですか。

○福永評価専門官 LOAELがとれるのであれば参考資料としなくてよいかと思うのですが、
LOAELすらもとれないということであれば参考資料になるかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、豪州はNOEL等が設定できないということで、我々がこれをLOAELだと考える
ことができれば、参考資料から抜け出すことも可能と理解してよろしいのですか。

○福永評価専門官 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

一方で、EMEAは、匹数が足りていないのでNOEL設定の根拠にできなかったということにな
りますが、これも実は先ほどの問題で、こだわり過ぎると、我々は評価書評価なので、匹数不
明でもNOAEL設定の根拠にしている、匹数がわかっていたら、今度は少ないから採用しない
というのはちょっと論理の矛盾を感じます。もちろん、事実として、EMEAがそういう理由で
NOELを設定しなかったということは記載していただいて構わないと思いますが、我々はその
には余りこだわらずに、1群6匹のデータで、最低用量の15 mg/kg体重/日投与群でも、先ほど申
しましたように血性下痢、赤血球の軽度の減少及びヘマトクリットの軽度の低下等々があつた
ということで、この一番下をLOAELとしてよいかについて、先生方の御意見を伺いたいと思
います。あるいは、LOAEL設定も回避して、NOAELは設定できないということで参考資料にす

るかということだと思います。このあたりについて、どちらがよいかというような御意見はございましたでしょうか。

○吉田敏則専門委員 品種のところなのですが、試験の実施時期で、恐らくビーグルだろうということであれば、LOAELも可能かなと思います。余りにも古くて、本当に雑種ということではなければ結構だと思います。

○吉田委員 問題はLOAELということで、例えばすごくハイドーズであってということに関しては、薬物動態試験で今回イヌを使っているのが10 mg/kg体重/日及び20 mg/kg体重/日ということなので、比較的近いところで薬物動態試験もしているということのインフォメーションが一つ。

あと、今回ミニブタも提出はされておりますが、げっ歯類のみではなくて非げっ歯類のデータもあるということでの有用性も御考慮いただけるとありがたいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、これはビーグルドッグかどうかの確認等々は、どこかに出てまいりませんか。

○福永評価専門官 現在いただいている資料で、その品種までの情報はございません。豪州では2001年に評価したとはあるのですが、何年に提出された資料なのかまでの情報がないので、これ以上はわからないということになります。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、得られている情報は確かにここままで、難しいですね。これも、もしも先生方の御同意がいただければ、座長としてはLOAELを設定したく思っておりますが、ここまで不確実ではそうすべきでないという御意見がございましたら、どうぞ御遠慮なく御指摘ください。お許しいただけますでしょうか。

では、この試験につきましては、LOAELを15 mg/kg体重/日とさせていただきたく思います。

続きまして、23ページ「(7) 6か月間亜急性毒性試験(ミニブタ)」、これも参考資料でありまして、参考資料にした理由が、参照した資料により所見が異なることからということにあります。この場合は、品種と性別が不明ではありながら、1群4頭、それからドーズはしっかりしている。6か月の試験である。

それぞれの結果を24ページの表にまとめていただいております。「(参考)」という四角の中だと思います。ここに書いたような状況でして、20 mg/kg体重/日以上のところは共通して腎病変、あるいはもう少し細かく腎尿細管細胞変性及び線維化ということが書いてありまして、腎の線維化につきましては、EMEAでは、40 mg/kg体重/日のところにはちゃんと同一の文言もある。それから、胃のびらんについては、EMEAは胃潰瘍ということをして160 mg/kg体重/日で言っておりまして、160 mg/kg体重/日ではEMEAは死亡率が増加したと書いておりますが、豪州では死亡率については触れていないということですね。この程度の矛盾が許容範囲であれば、これまたLOAELが設定できるかということかだと思います。

問題は、これが異なる試験である可能性がどの程度あるかということなのですが、用量や1群当たりの動物数等々が一致することから、恐らくこれは同じ試験と考えてよいと思うのですが、

この扱いにつきまして、先生方の御意見を伺いたいと思います。無理に採用しなければいけないことはございませんが、先ほどイヌの資料を参考資料ではなくて、この試験に基づいてLOAELを設定したのであれば、この試験の結果も同様に扱うほうが我々としてはアイデンティティーが保てるように思うのですが、先生方の御意見はいかがでしょうか。御同意いただいたと理解してよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、事務局、これも20 mg/kg体重/日をLOAELにするということでもよろしいかと思えます。

引き続きまして、6か月間反復投与毒性試験以降になりますが、御相談ですが、私の采配が悪くて時間が迫っておりますが、どこで区切りをつけましょうか。

○高橋課長補佐 こちらで切っていただいて構いません。

○青山座長 どうもありがとうございます。

私の采配が悪くて少し議論が紛糾しまして時間がかかってしまいましたので、本日はここまですべてとして、継続審議の扱いにさせていただきたく思います。大変申しわけございませんでした。

それでは、事務局、その他につきまして、お願いいたします。

○高橋課長補佐 ありがとうございます。

特に議題はございません。

次回の調査会は、2月19日金曜日の午後を予定しております。変更させていただきまして、午後になります。改めて御連絡差し上げますので、よろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、これもちまして、本日の議事を終了させていただきたいと思います。どうもありがとうございました。

(了)