

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第264回) 議事録

1. 日時 令和5年6月16日(金) 15:15～17:57

2. 場所 食品安全委員会 中会議室(Web会議)

3. 議事

(1) 動物用医薬品(ケトプロフェン)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)

青山専門委員、石塚専門委員、伊吹専門委員、桑村専門委員、島田章則専門委員、
島田美樹専門委員、須永専門委員、寺岡専門委員、中西専門委員、山本専門委員

(専門参考人)

広瀬専門参考人

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員

(事務局)

中次長、前間評価第二課長、寺谷評価調整官、爲廣課長補佐、矢野課長補佐、

岡谷評価専門職、木庭評価専門職、田村技術参与

5. 配布資料

資料1 (案) 動物用医薬品評価書「ケトプロフェン」(第3版)

参考資料1 ケトプロフェン BMD法の適用について

参考資料2 食品健康影響評価におけるベンチマークドーズ法の活用に関する指針(令和元年10月 食品安全委員会)

6. 議事内容

○青山座長 では、ただいまより第264回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、青木専門委員、稲見専門委員、内木専門委員及び宮田専門委員が御欠席で、10名の先生方に御出席いただいております。

また、現段階ではつながっておりませんが、夕方5時頃から専門参考人でいらっしゃる広瀬明彦先生にお入りいただく予定になっております。

本日の会議全体のスケジュールについては、お手元に「第264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います。

では、議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○矢野課長補佐 それでは、議事の確認に移ります。

本日の議事は、「動物用医薬品(ケトプロフェン)に係る食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本日の調査会ですが、資料が特定のメーカーから提供されたものであり、審議内容によって当該企業の知的財産等が開示されるおそれがあることから、非公開での審議とさせていただきます。

次に、資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、それから、資料1及び参考資料1～2は議事次第に記載されているとおりです。そのほか、机上配布資料1～3がございます。これらの資料は事前に印刷したものを手元に送付させていただきました。不足の資

料等ございましたら事務局までお知らせください。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、資料は大丈夫ですか。

それでは、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御報告ください。

○矢野課長補佐 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ましたところ、平成15年10月2日委員会決定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。

いつものことですが、先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんね。

ありがとうございます。

では、議題（1）「動物用医薬品（ケトプロフェン）に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思います。

では、早速ですが、事務局から説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

ケトプロフェンについて御説明いたします。資料1をお手元に御準備ください。

最初に、簡単に評価の背景を御説明させていただきます。

本件は、ケトプロフェンを有効成分として含むドラクシンKPという牛に用いる動物用医薬品の評価要請を昨年12月に受けたことに伴い実施している評価でございます。

ケトプロフェンに関しましては2015年に評価済みでございまして、評価書が存在いたします。当時は牛ではなく豚に使用することを前提に評価を実施いたしました。

今回は、追加で得られた情報を赤字で追記することで第3版としております。追加で得られた情報ですが、EMAとFDAがそれぞれ2020年及び2021年にケトプロフェンの評価を実施して

おりまして、今回はその評価で用いられた情報が追加で提出されております。

今回は、主に牛の動態、残留、そして、追加提出されました毒性試験の結果について見ていきたいと思っているところでございます。

また、本件に関しましては、前回BMD法の活用について調査審議をいただいたところでございます。BMD法に加えまして、CSAFという今まで取り扱ったことのない安全係数についても今回御審議いただく予定でございます。調査審議の後半にBMDとCSAFという大きめの論点が来ますので、大変恐縮ですが、そこまで元気を取っておいていただければと思っているところでございます。

それでは、御説明させていただきます。

資料1の9ページを御覧ください。

9ページの25行目から使用目的及び使用状況等でございます。

既存の記載で恐縮なのですが、ポイントとなる点がございまして、27行目を御覧いただけますでしょうか。

ケトプロフェンはラセミ混合物であります、S体のほうがR体より薬理的活性を有するというような記載がございまして、この点を覚えておいていただければと思います。

28行目に前回評価いたしました豚の記載を追記しています。イヌ、ネコの記載は、食べませんので対象外でございまして、削除しています。

そして、10ページに移っていただきまして、こちらは今回の評価要請の経緯を記しています。

そして、評価の前提でございまして、ボックス内に記載をさせていただきました。ドラクシンKPは、細菌性肺炎を起こしている牛に単回の皮下注射をする剤でございまして。今のところ、搾乳をしている牛には投与しない予定というような情報が来ております。以上が前提でございまして。

それでは、11ページに移っていただけますでしょうか。

2行目に今回評価に用いた情報、すなわちEMA及びFDAの評価書を追記しています。

そして、図1を御覧ください。これから動態の御説明をさせていただきますが、放射標識をしたケトプロフェンを用いた試験結果が複数提出されています。少なくとも今回追加で提出された試験では図1のとおり標識されておりますので、こちらを御紹介いたします。図の右上辺りに小さいアスタリスクがついていると思いますが、こちらに標識がついています。すぐ外れるのではないと思われる先生もいらっしゃるかもしれませんが、飛んで恐縮ですが、92ページを御覧いただけますでしょうか。

この【事務局】と書いた下に推定代謝経路らしきものがあると思います。こちらが判明した代謝経路なのですが、残念ながら一部の代謝経路しか分からず、あまり意味をなさないのを参考として記載しています。後ほど御説明いたしますが、申請企業が残留試験に用いたマーカはケトプロフェンとM1というものです。M1を見ていただきますと、先ほど標識がついていた部分が問題なく残っているのが分かるかと思います。M6、M7、M4、M14も出てくるのですが、いずれもアスタリスクがついている部分は残っているという状況でございます。

それでは、14ページに移っていただけますでしょうか。

ここから牛の動態を見ていきたいと思います。

27行目の(3)です。こちらは1群雌雄3頭の牛に対しまして、ケトプロフェンの標識体3mgを頸部の皮下に3日間反復投与した試験です。初回投与から24時間間隔で9日後まで糞尿を採取いたしまして、排泄を見る試験をまず一つ行っております。

また、最終投与後の32行目に様々な時間が書いてあると思いますが、この各時点におきまして、肝臓、腎臓、心臓、肺、胆汁、筋肉、脂肪、小腸、あとは注射部位ですね。こちらを採材いたしまして、分布を見る試験を行っております。さらに、それを用いまして未変化体であるケトプロフェンとM1の残留も見っております。

こちらの結果を御説明させていただきます。

まずは排泄の結果でございます。15ページを見ていただけますでしょうか。

15ページの表2のうち、%TARの尿の部分を見ていただけますでしょうか。投与後1日から

3日まで、それぞれ約30%ずつ排泄されているのが分かるかと思います。単純計算で、3日間で9割方尿にケトプロフェンが出てしまうという計算です。投与9日後までの%TARは、尿で92.7%、糞で10.1%となっております。したがって、ケトプロフェンは速やかに尿中に排泄されまして、こちらが主要な排泄経路であることが示されていると思います。

次に、分布でございます。1ページ進んでいただきまして、16ページの表3を御覧ください。

こちらは組織中のTRRです。脂肪で若干逆転している箇所があるのですが、脂肪を除くいずれの組織でもTRRは経時的に減少していることが分かるかと思います。順調に体から抜けていることを示していると理解しております。

投与10時間後の欄を御覧ください。注射部位が最も高い値を示しておりますが、それ以外ですと胆汁、腎臓、肝臓、小腸、肺の順で高い値が示されています。

最も人が食する筋肉に関しましては、いずれの時点でも最も低い値となっているところでございます。

残留に関しましては、後ほど用法・用量に従ったものも御紹介いたしますが、参考までこの試験でも見ておりますので御説明いたします。

表4を御覧ください。まず未変化体でありますケトプロフェンです。LOQ未満になるまで肝臓と腎臓で24時間、脂肪で48時間、腎臓及び注射部位で168時間かかります。次に、M1でございます。LOQ未満になるまで筋肉で24時間、脂肪、肺で48時間、肝臓で72時間、注射部位で96時間、腎臓で168時間かかるということでございます。

次のページに行ってくださいまして、17ページの表5を御覧いただけますでしょうか。先ほど御説明いたしましたとおり、糞尿中に速やかにケトプロフェンは出てしまうのですが、組織の%TARも見ていきたいかと思います。各組織の%TARは低くて、投与10時間後では1%未満、48時間後では0.01%未満となっております。

以上が分布でございます。

引き続きまして、代謝の御説明もさせていただきます。

17ページの13行目を御覧ください。

先ほどの試験で採材したものを使用いたしまして、代謝物のプロファイリングを実施しています。ただし、先ほど御説明しましたとおり、組織には微量しかいきませんので、残留放射能が低いものについては分析の対象外にしたということでございます。また、肝臓、腎臓、注射部位の筋肉に関しましては、酸の処理とアルカリの処理を行った抽出物についても分析を行っております。

それでは、可食部に10%TRRを超えて認められた代謝物を御紹介いたしますが、その前に、また飛んで大変恐縮ですが、91ページの別紙1を御覧いただけますでしょうか。

こちらが評価書内に出てくる代謝物と分解物の一覧となっております。豚の評価の際にM2、M3、M5という言葉を使ってしまいましたので、こちらは修正ができません。そのほかに、もとの評価書で代謝物AであるなどM1、M2、M3、M5といった形で代謝物の名称が混在しておりましたので、それも記載を統一いたしまして、別紙1のとおり、整理をさせていただきました。M1からM14まで出てきます。このうち、構造式が特定されているのがM1、M6、M7、M9、M14となっています。M6とM7はベンゼン環の一部が酸化しているそうですが、構造特定まではなされておらず、クロマトグラム上の保持時間の違いによってのみ識別がされているということでございます。残りは未同定の代謝物です。ただ、M10からM13に関しましては、後ほど出てくる*vitro*の試験で検出がなされません。したがって、申請者は分解物かもしれないと言っておりますので、代謝物／分解物というような記載にさせていただいております。

以上が登場する代謝物の御紹介でございました。

前後して恐縮です。18ページに戻っていただけますでしょうか。

表6なのですが、こちらが可食部で10%TRR以上認められた代謝物、分解物を事務局が抜いてきたものです。

分かりやすいものから御紹介させていただきます。中段に脂肪と下段に筋肉があると思います。あと、注射周辺の筋肉も含めますが、いずれも未変化体であるケトプロフェンとM1のみが

認められている状況でございます。ただ、例外といたしまして、注射部位に関しましては各種代謝物、分解物がみられています。そして、肝臓、腎臓でございますが、こちらは未変化体とM1いずれも確認はされていますが、それに追加して各種代謝物、分解物が確認されているところ です。

なお、大変恐縮なのですが、ミスがございまして、表6でM6が重複しているところがあると思いますが、こちらはミスではございませんが、19ページの上にM10が重複しているところがあると思います。こちらは事務局のミスでございまして、大変恐縮なのですが、M10、M11、M12、M13と1つずつずれる修正を後ほどさせていただきます。

では、代謝の結論でございます。19ページの28行目を御覧ください。

可食部組織中で最も多くみられた化合物は未変化体とM1でございまして、M1が主要な代謝物と考えたとしています。10%TRRを超える代謝物、分解物はほかにも確認されましたが、多くは注射部位や肝臓や腎臓の抽出試料で認められたものでございまして、最も人が多く食する筋肉、脂肪では未変化体とM1しか認められていないとしています。以降、試験者は未変化体とM1を対象に残留試験を実施していることを申し添えます。

そして、御参考までなのですが、FDAとEMAの残留マーカについても御紹介いたします。FDAは、腎臓においてケトプロフェンが最も高値で長期にわたり検出されたことから、腎臓をターゲットといたしまして残量マーカを未変化体のみとしています。そして、EMAは残留マーカ設定不要というような記載がございます。

以上、少し長くなりましたが、ADMEでございます。少し長めで恐縮ですが、こちらで記載は問題ないか、20ページまで御確認をお願いできればと思います。よろしく願いいたします。

○青山座長　ありがとうございます。

ざっと代謝まで御説明いただきました。

先生方、お話を伺って大体イメージがつかめたと思いますが、まず15ページの表2にありますように、ほとんどのものが尿に出ていく。それから、糞にも10%程度出ていくということで

して、3連投したのですが、3連投後に3日たてば体にほとんど残らなさそうだというプロファイルです。

それから、表3以下にTotal Radioactive Residueですが、これも残ってきています。代謝物としては、親のケトプロフェンとM1の2つが最も残留しやすいのですが、それであっても、大体が24時間程度で可食部であります筋肉や脂肪、あるいは肝臓ですかね。この辺りでも最大72時間程度で抜けていくというようなプロファイルと思います。

ここについて、一応宮田先生からはほぼこのような説明でよろしかろうというようなコメントを頂戴しております。本日は、宮田先生は御欠席です。

この辺りについて、まず御専門の島田先生からコメントをいただけたらと思います。お願いいたします。

○島田美樹専門委員 よろしく申し上げます。

代謝について、それから、排泄等を含めた動態についても、今、座長がおっしゃられたように、3日程度で全部排泄されるということと、実際は最初に事務局から御説明がありましたように単回の投与であるということも含めて考えると、主要な残留マーカーとしてもし見ていくとするものであれば、未変化体とM1ということによろしいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

比較的早く出ていくということで、人が実際にお肉なりあるいは乳製品なりを摂取しても、ばく露を受けるチャンスは少ない化合物かと思います。

これらの点について、先生方、いかがでしょうか。何か御意見はございますか。よろしゅうございますか。

では、20ページの21行まではこれでよしということで、引き続き事務局から説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

続きまして、牛ではなくて、毒性試験に用いる実験動物の薬物動態を見ていきたいと思いま

す。

20ページの（４）から後ろに行きまして（７）までは、いずれもラットを用いた薬物動態試験なのですが、既存の記載ですので詳細説明は割愛させていただきます。

ざっと内容を御説明させていただきます。ラットでもケトプロフェンは速やかに吸収、消失いたしまして、糞尿中に９割が排泄され、肝臓や腎臓などに高く分布しますが、それでもやはり分布率は0.05%以下との結果が記載されています。

また、妊娠ラットではケトプロフェンの胎児への移行が確認されております。

そして、最後の（７）の部分にも記載があるのですが、ラットでは光学異性体の選択的薬物動態がみられまして、R体からS体へ変化するとの記載がございます。

こちらはいずれも既存の記載の御紹介でございました。

それでは、今回追記した部分について御説明をさせていただきます。全ては読み上げず、ポイントのみ御説明させていただきます。

25ページの（８）を御覧ください。

こちらFDAの評価書より抜粋した記載ですが、ラットにケトプロフェンを単回経口投与いたしまして、S体とR体の血漿中の濃度を測定したものでございます。結果ですが、 C_{max} と $T_{1/2}$ ともにS体とR体で異なりまして、AUCの値からS体のばく露量がケトプロフェンの総ばく露量の９割に達するということが示されたというような記載がございました。

続きまして31行目、（９）でございます。こちらはS体とR体が同量入っているラセミ体と、S体とR体、そして、M1を28日間反復経口投与しまして、血漿中に優占的に出てくる異性体を見た試験でございます。結果、先ほど申し上げたラセミ体、S体、R体、何を投与いたしましても、優占的に出てくる異性体はS体となると。したがいまして、ラットではR体からS体に変換が高率に起こることが示唆されたとしています。

ここで１点、事務局より質問させていただきました。M1の投与で一定割合がケトプロフェンのアキラル体に変換されるという記載をいたしまして、特にこのアキラルという記載が適切か

質問させていただきました。宮田先生より、素直に訳すと「光学不活性なケトプロフェン」となるが、この記載で良いですよというようなコメントを頂戴しています。

次に、26ページの23行目でございます。(10)です。こちらはGLPに準拠していないという記載がございましたので、一応参考資料に落としているのですが、もし使えそうであれば参考資料を落とす必要はございませんので、お申しつけいただければと思います。

こちらはラットの腸管循環を見ている試験でございます。何もしていないラットと胆管をフィステル処理したものの、こちらは事務局が不勉強だったので確認いたしましたところ、単管に管を通して体外に出すというような措置のようです。こちらの処理をしたものと、開腹のみしたものでケトプロフェンの血漿中濃度がどのように変わるか見たものでございます。フィステル処理したものは急速にケトプロフェンが体外に出てしまいまして濃度が下がったのに対し、対照群は緩やかに低下したということで、ラットでは腸管循環の関与というものが示唆されております。

こちら事務局より黄色マーカー部分の単語の使い方が正しいか質問させていただき、宮田先生よりこれでよいとコメントを頂戴しております。

続きまして、27ページです。

(11) から (16) は、後に出てまいります毒性試験に付随して実施されたものでございます。ざっと御紹介させていただきます。

27ページの7行目、(11)でございます。こちらは、ケトプロフェンの13日間反復経口投与試験に付随して行われたものでございまして、ケトプロフェンとM1の血漿中濃度を見たものでございます。ケトプロフェンは雌雄ともに用量比例性がございました。そして、全体的に雌で濃度が高く、雄と比較いたしまして1.4～2.2倍のばく露があったとのことでございます。M1は全測定時点で低値で、雌は雄より低値であったということでございました。

次のページに行っていただきまして、(12)でございます。

こちらは事務局のミスでございます。脚注が抜けておりますので、後ほど追記させていただ

きます。こちらにも後に御説明する毒性試験に付随して実施されたものでございます。ケトプロフェンを104週間混餌投与いたしまして血中濃度を見たもので、こちらにも同じく雌雄ともに投与量の増加に伴いまして血漿中の濃度が増加いたしました。なお、投与開始7日及び28日は群の中で濃度がほぼ同等でしたが、投与が103週目に当たりますとばらつきがみられたとのことでございました。

次に(13)でございます。こちらは周産期投与試験に付随して実施されたもので、妊娠14日から授乳6日まで経口投与いたしまして、ケトプロフェンとM1の血漿中濃度を測定しています。ケトプロフェンは投与量に比例して増加したのに対し、M1は濃度にばらつきがあったとのことです。M1とケトプロフェンの比はおおよそ0.2～1.5%であったとのことでございます。

続きまして、次のページに行ってくださいまして、(14)でございます。こちらにも周産期投与試験に付随して実施されています。妊娠10日又は11日から授乳6日まで、ただし、こちらは休薬期間を設けて反復経口投与いたしまして、ケトプロフェンのM1の血漿中の濃度を測定しています。同様にケトプロフェンは投与量比例的に増加いたしまして、M1は濃度にばらつきがあったとのことでございます。M1とケトプロフェンの比は0.1～1.5と先ほどの結果とほぼ同じでございました。

続きまして、次のページに行ってくださいまして、(15)です。こちらは前回御審議いただきました2世代繁殖毒性試験に付随して実施されたものでございます。F₀及びF₁に17行目にある投与量を反復経口投与いたしまして、ケトプロフェンの血漿中の濃度を測定したものでございます。F₀もF₁も雌雄ともに用量比例的に増加したとのことです。出生児についても、ケトプロフェンの濃度が低値ではあったものの、用量依存的に増加がみられまして、胎盤及び乳を介したばく露が示唆されたとのことでございます。

最後でございます。32ページです。(16)でございます。こちらにも後ほど出てきます発生毒性試験に付随して実施されたものでございます。妊娠ラットにケトプロフェンを妊娠6～20日に反復経口投与いたしまして、ケトプロフェンとM1の血漿中の濃度を測定しています。母動物

と胎児でケトプロフェン及びM1ともに投与量比例的に増加しましたというものでございました。

まだ少し残っているのですが、長くなりますのでここで一旦切りたいと思います。33ページ目までこの記載でよろしいか、御審議をお願いできますでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、薬物動態について簡単に御説明いただきましたので、議論したいと思います。

どうやら25ページの21行目からの記載にあるように、ラットはR体を投与してもラセミ体を投与しても、体内でS体へのコンバージョンが起こるということが事実らしいということがあります。それから、腸肝循環がありそうだというデータが出ております。それ以外は淡々とどの程度の血中濃度に達するかというようなことが説明されております。

この辺りについて、島田先生、ほぼ過不足なく記載がされておりましたでしょうか。

○島田美樹専門委員 大丈夫だと思いますが、その中で1つ気になるのは、26ページでケトプロフェンがラットではS体になるのですよね。最初の説明ですと、これはアキラルでS体のほうが薬理活性が強いということなので、意味としては、宮田先生が書かれているように光学不活性なケトプロフェン、光学不活性という意味がアキラルにあると思いますが、もう一つは、手のひら鏡像というか、これですね。この意味もあるので、アキラルのままのほうがよいかと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

ということで、特性はよくみられていると判断して良さそうですね。

それから、今の文言の関係は26ページ8行目ですね。この評価書案ではケトプロフェンのアキラル体に変換されたと訳しております。これは、converted to achiral ketoprofenで、今、島田先生がおっしゃったように、アキラルは、鏡像的というような意味もあるので、宮田先生も率直に訳すと光学不活性なケトプロフェンとなるのだが、この表現がよろしいでしょうということですので、これにしたいと思います。

今、島田先生からも大体この部分の記載はこれで適切であろうということでした。

先生方、いかがでしょうか。文言の修正も含めて、もしも御指摘事項あるいは御意見等ございましたら遠慮なくお伺いしたいと思います。

島田先生、どうぞ。

○島田美樹専門委員 1つ、26ページですかね。先ほどラットで腸肝循環があるというお話だったと思いますが、これは系統と性別が不明、それから、2匹しか用いていないので、参考資料として入れるかどうかというところという理解でよろしいのですよね。

○青山座長 事務局、どうぞ。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。

先生、そこは私、気づいておりませんでした。系統、性別不明でありますので、そもそも参考資料にするのが恐らくそうだと、GLPに適合していないので一応我々は参考資料と思ったのですが、今、先生から御指摘いただきましたとおり、系統と性別不明で2匹しかいないということを脚注に書かせていただきます。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、それでよろしゅうございますか。

実は私が参照を見たら、これは1970年代のデータでして、GLP制度は1980年代に始まっていますので、GLPでないのは当たり前と言え当たり前です。むしろ系統及び性別が不明であることから参考資料としたというような脚注がよろしいかと思います。

それで御了解いただけますでしょうか。

ありがとうございます。

その他、何か御意見は。

石塚先生、この辺りはお詳しいかと思いますが、何かいかがでしょうか。

○石塚座長代理 私からは特に修正はないです。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、先生方、ここまでは御了解いただいたと判断させていただいてよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

では、事務局、引き続き御説明をお願いいたします。そうしますと、34ページ以降ですか。33ページの(17)以降と理解すれば良いですか。

○矢野課長補佐 そのとおりでございます。御説明させていただきます。

今、座長より御紹介がありました33ページの(17)以降を御説明させていただきたいと思います。薬物動態を最後まで御説明させていただきます。

(17)～(22)は既存の記載ですので説明は割愛させていただきまして、34ページに行ってくださいまして、38行目、サル薬物動態でございます。こちらは静脈内投与と経口投与をしております、いずれもほぼ同様の排泄プロファイルを示しましたよということが記載されています。バイオアベイラビリティは99.7%でございました。M1はケトプロフェンの12%のばく露量であったということも記載されています。

次のページに行ってくださいまして、サル薬物動態試験でございます。雌雄各4匹に10行目にあるような投与量を13週間反復投与いたしまして、ケトプロフェンとM1、そして、R体、S体の血漿中濃度を測定した試験でございます。

まず性差について記載がございまして、未変化体とM1ともに雌雄大きな差はなかったという記載がございます。

ばく露量ですが、3 mgの投与初日におきまして、M1のばく露量はケトプロフェンの15%でございました。M1はケトプロフェンより高い蓄積性を示したということも記載しています。そして、S体とR体の比較ですが、3 mgの投与初日でR体が35%、S体が65%でした。そして、S体のAUCはR体と比較して2.06～2.79倍高かったというような記載もございます。したがって、ラットほどではございませんが、サルもR体からS体に変換が起こるものということが考えられたとのことでございます。

続きまして、37ページに行ってくださいまして、(26)でございます。こちらはラットと牛の比較代謝試験となっております、牛でできる代謝物がラットでもできるかという大変重要な試験ですので、詳しく説明をさせていただきます。

牛とラットの肝ミクロソームと標識したケトプロフェンをそれぞれ濃度とインキュベーションの時間を変更して37℃の条件下でインキュベートいたしまして、反応液中の放射能測定及び代謝物の分析を行った試験でございます。これに追加いたしまして、補酵素であるUDPGA、ウリジン二リン酸グルクロン酸というもので、これはグルクロン酸抱合に必要なグルクロノシル基を供給するものらしいのですが、こちらを加えたものを同様に分析しているものでございます。

少しややこしいので、表を用いて御説明させていただきます。1ページ進んでいただきまして、表27を御覧ください。

こちらはラットの試験でございます。標識ケトプロフェンの濃度が2 μM で、ミクロソーム蛋白濃度が1及び2mg/mLとなっております。そして、インキュベート時間は0と1時間でございます。

結果を見ていただきたいのですが、圧倒的に未変化体が多いという結論でございます。微量ではございますが、M1、M6、M7、M9がみられています。

次のページに行ってくださいまして、表28でございます。こちらもラットなのですが、標識ケトプロフェンの濃度が先ほどとは少し異なりまして、5 μM と高めでございます。ミクロソームの蛋白濃度は、同じく蛋白濃度が1のほうが0から2時間細切れにして設定されておりまして、蛋白濃度の2mg/mLのほうが0と1時間となっております。

結果ですが、こちらも見てくださいと、ほとんどが未変化体にはなっています。ただ、1%を少し超える値でM1がみられています。こちら微量ではございますが、M1、M6、M7、M9がみられているという実験結果でございます。

そして、表29でございます。今までラットでしたが、今回は牛でございます。標識ケトプロ

フェン 5 μ M とミクロソーム蛋白濃度 1 と 2、インキュベーションも 0、1 時間となっています。

結果ですが、こちらにも圧倒的に未変化体が多いのが分かるかと思います。ただ、ラットよりは少し多めに M1 が出ているかなと考えているところです。同様に M1、M6、M7、M9 がみられています。

最後に表 30 でございます。こちらはラットと牛、双方が入っています。冒頭御説明いたしました UDPGA というものを加えて、グルクロノシル基というものを供給したものになっています。標識 ケトプロフェンを 5 μ M、ミクロソーム蛋白は表に記載されていませんが、こちらは 1 になっています。そして、インキュベートは 0 と 1 時間となっています。

結果ですが、ラットも牛も同じく未変化体が圧倒的に多いというところは一緒でございます。ただ、中段辺りに M14 というところがあるのですが、ラットは M14 が少し多めに出てくるそうでございます。同様ですが、M1、M6、M7、M9 が認められます。

以上が結果でございまして、38 ページに戻っていただけますでしょうか。

23 行目から結果でございます。ラットと牛肝ミクロソームともに、未変化体に加えまして 4 種類の代謝物、すなわち M1、M6、M7、M9 が認められたとの結果を示しています。圧倒的に未変化体が多いところではありますが、主要代謝物は何かと問われると、牛は M1 でラットも M1、そして、M14 も該当するというような形で申請者は言っておりますので、同じような記載としています。

結論部分なのですが、25 行目に青字で追記させていただきました。牛とラットで同じ代謝物が生成されることから、食品を介して人がばく露される牛の代謝物が各種毒性試験に用いたラットにもばく露されることが示唆されたとされています。

宮田先生からは、言葉を足す前のこの案に関しましてよいと思いますというコメントを頂戴しています。

以上、薬物動態の項目まで御説明いたしました。この記載でよいか、40 ページまで御審議をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

しばらく代謝あるいは動態の話が続いて申し訳ございません。

今の説明で、サルでも1つ大事なことは、ラットほどではないのですが、やはりRからSへの変換は起こり得るというようなことが重要かと思います。

それから、37ページから(26)で肝ミクロソームを使った代謝実験を実施しています。これでラットと牛を比較したところ、どちらもが*in vitro*の条件下ではほとんど代謝されないのですが、一応共通の代謝物が出てくるということ。それから、39ページの一番下にある表30を見ると、牛ではUDPGAを足してもM7のままなのだが、ラットではM7の欄に(M14)と書いてあるとおりで、これはM7の形に代謝されたものがグルクロン酸抱合されていると読めばよろしいかと思いますが、それでよろしいですね。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。

実は脚注のaに書いてあるのですが、またこれは事務局のミスを発見いたしました。後で修正いたしますが、M7とM14は放射能プロファイル上混在しているが、MS強度からM14が放射能の大部分を占めていると推察されたというような形で申請者は言っております。

そのままの記載になるのですが、こちらで大丈夫でしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

この辺りは、島田先生に伺ってしまおう。91ページに一応代謝物の構造が書いてあって、M14はグルクロン酸抱合で、この形がM7の形にグルクロン酸がついているのかなと僕は思ったのですが、それで、M7とM2は、前の資料ではM2と言っているが、ここではM7に言葉を変えたということですね。

○矢野課長補佐 そうでございます。事務局のミスでございます。M2をM7に変えていただければと思います。

○青山座長 ということかなと思ったのですが、島田先生、解説をお願いいたします。

○島田美樹専門委員 これは、多分グルクロン酸抱合は、これは酸だと思いますが、グルクロ

ノシル基を切断して測定をするために、M7と同じものがクロマト上出てくるとのことだと思います。処理をしないと、グルクロン酸抱合体のまま測定ができないということだと思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

座長はすっかりいたしました、先生方、御理解いただけましたでしょうか。ラットの場合は、M7がグルクロン酸抱合されていると思われるので、そのまま測定するとM7は見つからないのですが、これを抱合体の部分をカットするとM7相当のものが7.15%程度出てきたぞというふうに読めば良いということだそうです。ですので、ラットのほうが比較的グルクロン酸抱合が進みやすいという程度ですかね。

○島田美樹専門委員 そうだと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

概ねプロファイルはそういうことであろうということで、宮田先生はこの程度の記載でよろしかろうということです。

それから、40ページの2行目ですかね。ここが、事務局が「M2とM14は」と書いているのですが、正しくは「M7とM14は」と脚注を修正する。

それから、ここの部分の解説は、今、島田先生がしてくださったとおりということかと思います。

この辺りについて、先生方、何かコメントなり御意見なりございましょうか。いかがでしょうか。

中西先生にまずお願いして、その後に島田先生、お願いします。

○中西専門委員 私、専門ではないのでお伺いしたいのですが、この検討ではほとんど未変化体で代謝されなかったということなのですが、*in vitro*の試験の場合だと、実験に用いた酵素量に対して基質が大過剰量添加されると、飽和状態に達して見かけ上ほとんど代謝されないように見えてしまう可能性があると思います。この程度の用量反応の検討で果たして未変化体がほ

とんどだという結論を出してよいのかが疑問なのですが、その辺はいかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

私もそんなに自信がある答えはないのですが、島田先生、何かいかがですか。

○島田美樹専門委員 先ほど事務局からの説明もありましたように、牛の肝ミクロソームのほうでM1の生成量が高いのです。ラットの肝臓のほうが高いのは、恐らくこれは先ほど説明がありましたR体からS体への変換とかそういうものも絡んできているのかなという気がするのです。

あともう一つは、先ほどラットは腸肝循環をするということで、このグルクロノシル基がまた腸管に入ったときに、β-グルクロニダーゼで切断されて、またそれが肝臓に戻るということで、実際の生体では基質量のようなものがある程度肝臓にまた戻ってくるというようなことも影響していて、そこが*vivo*と*vitro*のデータの違いなのかなと思っております。

○青山座長 中西専門委員、よろしいですか。

○中西専門委員 *in vivo*の実験がきちんとあって、出てきている代謝物に相違がないという点におきましては参考になると思います。ただ、*in vitro*の試験はあくまで補足のデータだと思えますが、このデータだけでほとんど代謝されないと結論づけるのは疑問に感じたので発言させていただいた次第です。

○青山座長 ありがとうございます。

39ページの表29を見ると、それなりに代謝はされているという感じですね。M1が1時間後で、これは牛ですか。13.82%もしくは20%ということで、それなりに*in vivo*に近い数字は来ているのではないかと思います。島田先生、いかがでしょう。

○島田美樹専門委員 未変化体に対してM1が10%以上ですよね。ですので、かなり主要な代謝物というような形で*vitro*でも考えて良いのかなとは思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

38ページの本文の記載を見ていくと、特に代謝されないというような記載ぶりではなくて、

むしろ食品を介してばく露される牛の代謝物が各種毒性試験に用いたラットにもばく露されていることが示唆されたという程度の記載ですので、この*in vitro*の実験をもってほとんど代謝されない云々ではなくて、プロファイルが大体似ているのだというような記載にとどめております。中西先生の御指摘はごもっともと思いますが、特に修正すべき方向もないのかなと思いますが、中西先生、そんな程度で御了解いただけますでしょうか。

○中西専門委員 記載に関しては非常に絶妙に書いてあると思いますが、先ほどの御説明ではほとんど代謝されないような印象の御説明でしたのでコメントさせていただきました。

○青山座長 ありがとうございます。その点については、座長の口が滑ったと反省いたします。失礼いたしました。

そのほか、先生方。

島田先生、どうぞ。

○島田美樹専門委員 私の理解が足りないのかもしれませんが、今、38ページの結論で座長もおっしゃいました26行目なのですが、食品を介して人がばく露される牛の代謝物が各種毒性試験に用いたラットにもばく露されていることが示唆されたが、何を言っているのかが私には理解が。

○青山座長 恐らくですが、人の場合は直接ケトプロフェンのばく露を受けるのではなくて、牛肉とか乳製品を経由してばく露を受ける。それに対して、モデルとするラットは牛肉を食わせたわけではなくてケトプロフェンそのものを食わせたのですが、牛と同じような代謝物も出てくることから、ラットでの実験結果は人に外挿可能と考えて良いですよというようなことをおっしゃりたい文章だと思いますが、事務局、それでよろしいですか。

○矢野課長補佐 おっしゃるとおりでございます。今回、M1を用いた毒性試験は提出されておられませんので、ケトプロフェンをラットに投与したときに牛の体の中でできる代謝物もできるということを確認しておくことが肝でございました。ただ、一瞬私も読み返してみてもうんと思いましたので、もしよければ、よりよい言葉に事務局で変換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。

では、ここの文言については、少し座長でお預かりして事務局と相談いたしますが、島田先生、言いたいことは御理解いただけますか。

○島田美樹専門委員 言いたいことは理解できました。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございました。

先生方、いかがでしょうか。そのほか、何か疑問にお感じになられることとか、コメント等ありましたら伺います。よろしゅうございますか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚座長代理 ありがとうございます。

先ほど、私が勘違いしたかもしれないのですが、腸肝循環のラットの話が出てきたと思いますが、26ページの23行目の10番目の論文になるのですが、これは参考文献になるということでよろしかったでしょうか。

○青山座長 はい。系統も不明だし、性別も不明ということで、一応参考にするということにさせていただきましたが、いかがでしょうか。

○石塚座長代理 分かりました。

私もそれでよろしいかと思いますが、島田先生も少し触れられていたのですが、そうすると腸肝循環の論文がなくなってしまう、参考文献に全部落ちてしまうということですか。

○青山座長 そうはなりますが、記載を削除するわけではないので、それから、通常ですと、参考文献に落とすと、例えばPODを決めるときに直接そこで得られた値をPODにすることはないというようなことにはなりますが、この文献については腸肝循環がありそうだねという情報提供にすぎないので、参考文献あるいは参考資料にしたとって、ハザード評価、リスク評価には直接ダメージを与えないと理解しています。事務局、そういうことでよろしいですか。

○矢野課長補佐 問題ございません。参考ということで、今、ざっと見ているのですが、実は前のほうにも若干似たような記載が割愛したところがありましたので、そちらで読めるかもし

れないのと、何より座長より今御説明があったとおり、記載が消えるわけではなくて、不確実さを考慮しながら結論にどうにか必要があれば持っていけば良いと思っておりますので、その点、情報が失われるわけではございません。

○石塚座長代理 分かりました。

実はラットとイヌは腸肝循環の分子量が大体同じ程度なのですが、イヌでケトプロフェンが腸管循環するという論文が出ているので、今回は採用されていないようなのですが、場合によってはそちらの論文等を入れても良いのかなと思ったので発言させていただきました。

○青山座長 ありがとうございます。

もし可能であれば、イヌのデータの追加について検討することは可能ですので、座長でお預かりすることにして、申し訳ございませんが、PDFバージョンか何かが入手可能でしたら事務局へお送りいただくことはできでしょうか。

○石塚座長代理 承知しました。では、この後PDFを事務局宛てに送らせていただきます。

○青山座長 ありがとうございます。では、それを見せていただいて事務局と相談させていただきます。

そのほか、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

では、薬物動態まではオーケーということで、残留へ進んでいただけますでしょうか。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

残留でございます。40ページ19行目からです。少し申し上げましたが、マーカーは未変化体であるケトプロフェンとM1です。1群雌雄2～3頭の牛に3日間3mg皮下投与いたしまして、最終投与終了後から120時間後まで各時点で筋肉、脂肪、腎臓、肝臓を採材いたしまして、先ほど申し上げましたケトプロフェンとM1の残留量を見た試験でございます。

結果ですが、次のページの表31を御覧いただけますでしょうか。こちらがケトプロフェンの結果でございます。筋肉と脂肪は投与24時間後にLOQ未満、腎臓、肝臓、注射部位周辺は48時間後にLOQ未満、注射部位は120時間を超えても残留が認められています。

そして、表32でございます。こちらはM1でございます。筋肉、脂肪、注射部位は24時間後、腎臓、肝臓、注射部位は48時間後にLOQ未満となっています。

以上、結果を淡々と記載しただけなのですが、牛の残留で切りが良いので、こちらで御説明を終了させていただきます。

ちなみに、それ以降は豚でございますので、今回の説明の対象外でございます。

以上、残留試験の結果でございます。短いですが、これでよろしいか御検討願います。

○青山座長 ありがとうございます。

ここについては特に考察は必要なくて、比較的早い時間に消失して検出できなくなるということが淡々と書いてあるということだと思います。

いかがでしょうか。ここの部分の記載はこれでよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

そうしますと、これで43ページの6行目までは御了解いただけたということで、いよいよ遺伝毒性試験に入りたいと思います。

では、事務局、お願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

43ページ8行目から遺伝毒性試験でございます。

追記した試験の結果を御説明いたします。

次の44ページの表37を御覧ください。

こちらが*vitro*の試験になっています。今回追記した赤字の試験に関しましては、いずれも陰性となっています。

45ページに行ってくださいまして、表38を御覧ください。こちらが*vivo*の試験でございます。今回、未変化体を用いました小核の試験結果が2つ提出されています。一つは陰性、そして、もう一つは判定不可となっています。判定不可の理由ですが、過剰投与による胃腸障害がございまして、造血亢進があったためとしています。

これに対して、事務局からこの判定不可という結論についてコメントをお願いしますという形でお願いしましたところ、伊吹先生より、確かに幼若赤血球が増えているので、このデータを遺伝毒性の有無の判断に使うのは難しいと思われます。濃度が低く、かつ単回投与ですが、その次のデータなどで評価したほうがよさそうですというコメントを頂戴しています。

以上を踏まえまして、結論ですが、前に戻っていただきまして、43ページの9行目からでございます。ケトプロフェンは、CHL細胞を用いた染色体異常試験において、染色体異常誘発性が偽陽性であったが、これは前回の結論でございます。*vivo*のマウス、ラットの小核試験において陰性であったことから、ケトプロフェンは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられたとしています。また、M1に関しましても、*vitro*と*vivo*ともに遺伝毒性はみられなかったとしています。

こちらの結論でよろしいか御審議をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

遺伝毒性で問題になるのは、45ページ表38の赤字で書いてある下2つのうちの一番下、ラットの骨髓細胞を使った場合はトップドーズが10mg/kg体重/日で単回経口投与、これは陰性がはっきりしている。一方で、その上の試験は、今度は一番下の用量が10になって、その上20、40と上げて2日間の反復経口投与、かなり用量を上げたわけですが、そうしたら消化管障害が出てしまったので、これは末梢血網状赤血球を見ようというのに造血亢進があって、評価はできないでしょうという判断ということです。

これについて、伊吹先生から一応やむを得ないでしょうというようなお返事はいただいておりますが、伊吹先生、申し訳ございません。確認のためコメントを頂戴できますでしょうか。

○伊吹専門委員 今、先生におっしゃっていただいたとおりで、それ以上の追加はございませんが、この参照35の論文を見ると、20と40mg/kg 2回反復投与で幼若の赤血球の増加は顕著にみられていますので、これを判断に使うのはどうかと思いました。

その下の試験は単回投与ですが、陰性ということもありますし、さらにその上の2つの試験

も陰性ということから、事務局が出されたこの記載のとおりでよろしいのではないかと判断しました。

○青山座長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。先生方、遺伝毒性について、我々は陰性と判断するということでもよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

では、続きまして、急性毒性をよろしくお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

45ページから急性毒性試験なのですが、こちらは追加資料の提出がございませんでしたので、説明は割愛でございます。

46ページに行ってくださいまして、亜急性毒性試験でございます。こちらから少し詳しくに御説明をさせていただきます。

そのまま47ページに行ってくださいますでしょうか。

28日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。試験設計と結果を御説明させていただきます。ラット1群雌雄各5匹にケトプロフェン0、2、4、8 mgを28日間強制経口投与しています。7行目からあるとおり、一般状態観察に始まりまして、病理組織学的検査まで実施しています。

結果ですが、死亡はなし、FOBや自発運動量の観察においても影響なしでございました。背景値内であったためで毒性ととらなかったものといたしまして、尿のpHの低値、そして、4 mg以上でみられました腎臓の相対重量高値、あと、8 mg以上の雌でみられました網状赤血球高値に関しては、背景データ内ということで毒性ととってございません。また、統計学的に有意ではなかったためとらなかったものといたしまして、全投与群でみられた雌の体重の増加抑制と接受量の減少、こちらも毒性影響としてとってございません。

そこで、21行目から黄色マーカーが引かれていると思いますが、今申し上げたものに追加い

たしまして、試験者は好酸球性炎症と腎尿細管上皮肥大の2つについても毒性影響としてとってごさいませんでした。事務局からこの2点について毒性影響としてとるべきかという質問をさせていただきました。

48ページを御覧いただけますでしょうか。

寺岡先生と山本先生よりコメントを頂戴しています。

寺岡先生からは、好酸球性炎症について、雌雄ともに胃腺部に濃度依存的にみられまして、FDAも毒性所見としているから、調査会で審議をすることが重要ですよというコメントを頂戴しております。そして、腎尿細管上皮細胞肥大については、腎機能の変化を示す証拠がないので、毒性ととらなくてもよいというコメントを頂戴しています。

山本先生からは、49ページにありますが、好酸球性炎は潰瘍につながる病変であり、毒性所見としてとるべきとのコメントを頂戴しています。

まずこのお二方のコメントを踏まえまして、好酸球性炎に関しましては毒性所見としてとって、腎尿細管上皮細胞肥大は毒性所見としてとらないのが有力なオプションと考えました。したがって、黄色部分、好酸球性については毒性としてとりますので、本文中から削除いたしまして、表40で好酸球性炎を追記いたしまして、腎尿細管上皮細胞肥大については削除するというようなことをしております。そして、大変恐縮なのですが、何個か所見が抜けておりましたので、青字で所見も補っています。

結論ですが、表40を御覧ください。一番下の2 mgの投与群で雌雄ともに好酸球性炎がみられています。こちらは毒性でとるという話ですと、一番小さい投与量2 mgでこれがみられたことから、LOAELは2 mgとなります。

その後に島田章則先生よりここについてコメントを頂戴いたしました。島田先生は試験者の結論に賛同というコメントでございまして、この場合、3名の先生から尿細管上皮細胞肥大に関しましてはいずれも毒性としてとらないというような御意見をいただいておりますので、この所見については毒性所見としてとらないのですが、好酸球性炎に関しましては、山本先生と

寺岡先生は毒性としてとる。そして、島田先生は試験者の意見に御賛同という話でしたのでとらないというような結論になっております。

ちなみに、島田先生の御意見どおりに試験者のとおりにいたしますと、一番下の2 mgでは毒性影響が見えなくなりますので、NOAELが2ということです。

以上、御説明なのですが、ポイントは好酸球性炎を毒性所見としてとるか否かというところだと思いますが、どのように結論づければよいか御審議いただければと思います。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。

論点は比較的明瞭だと思いますので、先生方に意見を伺っていきたいと思いますが、尿細管上皮の肥大あるいは変性は、これは良いねというので3人の先生方の御意見が一致しています。

ほかの先生方もここについてはよろしゅうございますか。

それでは、この好酸球性炎について寺岡先生、山本先生に御意見を伺った後、島田先生に反対意見を伺って、その後に病理が御専門の桑村先生にも御意見を伺いたいと思いますので、そういう順番で少し議論させていただきます。

まず、寺岡先生、いかがでしょうか。

○寺岡専門委員 ありがとうございます。

試験者の好酸球性炎を毒性ととらないのは、自分が素人かもしれませんが、よく分からないのですが、まず47ページの21行目で、好酸球性炎症はガストリンペプチドに対する反応性亢進であることと書いているのですが、これが何を言っているか分からないのです。参照資料を見ても、結局、ガストリンペプチドを好酸球は多く結合するという論文で、ガストリンペプチドに対する反応性亢進とは、ざっと読んだだけかもしれませんが、読めないのです、これに関して必要かといいますか、これはバツがついているので、これは自分の意見を取り入れていただいたのかもしれませんが、これをまず確認させていただけないでしょうか。

○青山座長 事務局、お答えできますか。

○矢野課長補佐 大変恐縮なのですが、一応原著を確認して記載させていただいているとおりでございますので、もし御専門の先生方が分からないという話であれば、恐らくこれ以上の情報は無いかと思います。

○青山座長 寺岡先生、申し訳ございません。状況はそんなところのようです。

○寺岡専門委員 分かりました。

そうすると、これが一つ読み手からすると攪乱因子になっているのですが、結局、炎症とはとらないという説明というか根拠がなくて、自分としては、山本先生が好酸球炎症は潰瘍につながる病変だと記載されているわけですが、やはり炎症ということなので毒性ではないかと思いますが、これは逆に病理の御専門の先生方に御意見をいただいて判断させていただきたいかなと思います。

○青山座長 どうもありがとうございました。

では、山本先生、いかがでしょうか。

○山本専門委員 今、寺岡先生がおっしゃったように、私もこのガストリンペプチドと好酸球の関係が、調べてみたのですが、やはり明確に書かれていたのはほかのものも含めて見つけれなくて、それが病変ではないという理屈につながらないなと思いました。ただ、それを完全に否定というのも私の検索不足なのかなというのもあって、特にコメントはしなかったのですが、そこは疑問に思ったところです。

好酸球性炎のみが用量が上がっても続いているのであれば、そういった何かの薬に対する反応なのかなと思ったのですが、用量が上がっていくと潰瘍とかという変化も出てきますので、やはりこれは何か引き起こしていることなのだろうと考えます。

私のコメントでNOAELと書いてあるのですが、これはLOAELです。すみません。訂正をお願いします。

○青山座長 ありがとうございました。

山本先生の御意見は、好酸球性炎のみで済んでいればともかく、8 mgまでいけば潰瘍も出て

きていて、これは一連の変化であると捉えたほうがよいのではないかということで、恐らく寺岡先生も山本先生もこれを反応性亢進と言うには根拠がやや不十分だぞというようなところかと思います。

これに対して、島田先生、お待たせいたしました。御意見をお伺いいたします。

○島田章則専門委員

訂正いただいた表の所見も拝見しますと、やはり寺岡先生、山本先生がおっしゃるように、一連の毒性所見として捉えるのがよいと私も思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、島田先生も寺岡先生、山本先生のお話を伺えば、毒性ととっておきましょうというように御判断いただいたと思います。

最後になりました。桑村先生、病理学的な立場からいかがでしょうか。

○桑村専門委員 事前にコメントできず申し訳ないのですが、拝見いたしまして、ペプチドとの関係は考察としては良いと思いますが、根拠にはならないと判断します。やはり我々、好酸球が出てきたら病変と捉えるのが一般的だと思いますし、山本先生が言われたみたいにその後の高用量では付随するような潰瘍が出ていますので、私も毒性と捉えるべきだと考えます。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、概ね一般毒性あるいは病理が御専門の先生方は毒性ととっておくべきのご意見のようです。したがって、この試験では一番下の2 mg/kgがLOAELになるであろうというような御判断で一致いたしました。

その他の先生方、いかがでしょうか。このような判断に御同意いただけますか。

ありがとうございます。では、ここは事務局案のとおり、このようにしたいと思います。

それから、座長自身が勘違いしていたのですが、念のためお伝えしますと、影響があった、いわゆる我々が毒性と判断したものは表の中に書き込むので、本文中には出てまいりません。本文中に出ているのは、全て一見影響があったように見えるかもしれないが、それは否定でき

ますよということですので、次のページ以降も同じことですので、よろしくお願いいたします。

では、ここはよいとして、そうすると、今度は51ページへ行きますかね。よろしくお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

では、51ページの17行目、(6)13週間亜急性毒性試験(ラット)でございます。試験設計と結果を御説明させていただきます。ラット1群雌雄各10匹にケトプロフェンを0、0.05、0.1、0.5、1 mgを13週間強制経口投与した試験でございます。また、追加で1群雌雄各5匹に同様に経口投与いたしまして、4週間の休薬を行いまして回復性の検討も行っています。

検査項目ですが、23行目から書かれているように一般状態の観察から病理組織学検査まで実施しています。

結論ですが、死亡はございませんでした。一般状態、眼科、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化、尿、便の潜血、臓器重量、剖検の投与による影響は確認されませんでした。そして、休薬群ですが、1 mg投与で腎乳頭壊死がみられておりますが、それ以外は腎臓と腺胃の所見がみられなかったということでございます。

結果でございます。表42を御覧ください。雄で0.5mgから腎乳頭壊死がみられておりまして、雌では1 mgから腎乳頭壊死と胃のびらん／潰瘍がみられています。なお、雄の胃腺部のびらん／潰瘍は0.5で10匹中2匹ミニマルな所見が取れておりますが、1 mgの投与群では該当するものがないというものでございます。

試験者は、腎乳頭壊死と胃腺部のびらん／潰瘍は回復性が認められるといたしまして所見と取らず、1 mgから所見といたしましてNOAELを0.5としています。ただ、先ほど申し上げましたとおり、回復群で腎乳頭壊死はみられておりますので、これは恐らく回復していないのです。したがって、ほかの試験でも腎乳頭壊死は毒性所見としてとっていることなどから、事務局案といたしましては、この腎乳頭壊死を毒性所見といたしまして、NOAELを0.1としています。FDAも同様に腎乳頭壊死は回復性がみられなかったとして毒性ととしています。

この結論に対しまして、山本委員、寺岡委員、島田章則委員から賛同いたしますというコメ

ントを頂戴しています。

こちらは特段論点がないかと思いますので、もう一つ御説明させていただきます。54ページまで進んでいただけますでしょうか。

37行目から13週間亜急性毒性試験のサルでございます。カニクイザル1群雌雄各4匹にケトプロフェンを0、3、9、27mg13週間強制経口投与したものでございまして、検査項目は1ページ進んでいただきまして2行目からあるとおり、一般状態観察から病理組織学的検査まで実施しています。

結果ですが、死亡はなし、体重、摂餌量、眼科、血圧、心電図、血液生化学検査、尿検査、便潜血検査、臓器重量、病理組織学検査で投与に起因する有害影響はなしでございます。ただ、27mgの雄と9と27の雌で嘔吐がみられています。試験者は、関連するほかの臨床所見や体重減少がみられなかったため、毒性とはとってごさいません。また、27の投与群におきまして、フィブリノーゲンの高値も軽微であったのですが、こちらは軽微であったため、毒性とはとっていないということでございます。

結果でございますが、試験者は、投薬による有害影響がみられなかったため、最高用量である27をNOAELとして取っているところでございます。

事務局より、嘔吐とフィブリノーゲンの取扱いについて質問をさせていただきました。試験者に加えまして、ちなみにFDAも嘔吐は毒性所見とはとっておりません。他方、EMAは毒性所見としてとっているという状況でございます。

コメントの御紹介をさせていただきます。

まず嘔吐に関連いたしまして、寺岡先生から、イヌでもみられている所見であり、消化管障害と無関係なのであれば、中枢神経性の可能性もあるという御意見を頂戴しています。

島田章則先生からは、嘔吐は毒性影響ととらない案で良いとは思いますが、ケトプロフェンの毒性として、胃粘膜障害、潰瘍性病原が起こることが知られていることから、胃粘膜刺激により誘発された一連の毒性所見として捉えるか、病理所見を伴わないこういう臨床症状の取扱

いをどうするか検討が必要という御意見を頂戴しています。

フィブリノーゲンの高値に関しましては、寺岡先生より、どこかで炎症が起きていることを示唆するものであり、最高投与量で雌雄ともに有意な増加を示していることから、問題ないとするのは避けるべきとの御意見を頂戴しています。

御参考まで、双方これを毒性ととった場合は、9 mg投与群雌でみられた嘔吐を根拠といたしまして、NOAELは3となります。

以上、2つの試験を御説明いたしました。（6）のラットの13週間と（11）とサルの13週間の2つについて御審議をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、51ページに戻っていただけますでしょうか。

このラットの試験ですが、これは前回少しBMDで評価するしないというような打合せをしたときに、腎乳頭壊死は毒性ととるべきだということで我々の意見は一致しておりますので、ここでは申請者もしくは試験責任者は0.5mg/kg群で観察された所見は軽度だから勘弁してよというようなことだったようですが、ここまで毒性として、我々はNOAELは0.1mg/kg体重/日とすることで、コメントをくださった先生方の意見も一致しております。

先生方、このような判断でよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

では、ここは我々の意見は一致したということで、54ページ、サルの試験で、一つは嘔吐をどう判断するか。それから、もう一つはフィブリノーゲンの高値ですね。ただし、これはフィブリノーゲンが高いのみで、どこかに炎症が見つかったかという、そこは見つかっていないというような微妙なところもございます。

寺岡先生からのコメントは、少なくとも嘔吐は中枢神経系に対する作用がなかったとは言えない可能性があるというような点と、それから、フィブリノーゲンの高値もどこかに炎症があったかもしれないということを考えると、少し慎重に考えて、一番上までNOAELというより

はもうちょっと厳しめに判断しても良いのではないかなというようなコメントだと思います。

寺岡先生、どうぞ御意見をお聞かせください。

○寺岡専門委員 ありがとうございます。

まずは嘔吐なのですが、要するに、ほかでもイヌでと書いていますが、ほかのこの調査会の資料、評価書案の中でも、イヌでも嘔吐が出てきますので、突発的に起きたというにしても、嘔吐自体がやはり毒性ではないかと思います。あと、島田先生が言われているとおり、ケトプロフェンもそうですし、NSAIDsで嘔吐が起きる、悪心が起きるのは評価書で書かれていることですので、そう考えると、毒性ではないととるのは少し乱暴ではないかなと思います。毒性として捉えられないかとお話したいのが一つで、もう一つのフィブリノーゲンなのですが、フィブリノーゲンをそもそも測定している理由は、炎症マーカーとして測定しているように資料では参照資料で書いていると思います。上がった、それは大したことないのはそうかもしれないのですが、自分はそれを積極的に毒性ととりたいわけではないのですが、もし大したことないのであれば、有意差があるわけですので、ほかの参考データといいますか、背景データとして使えるようなデータを見つけて、それと比べて大したことないということで、十分背景データの中に入れられると考えても良いというように否定をしていただきたいなと思うということでお話し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。

おっしゃるとおり、もしさほど強い影響ではなかったのだったら、例えば背景データを示すなり、あるいは論文その他で大体サルだとこの程度のフィブリノーゲンの値は起こり得るというように、いわば根拠を示すべきで、それが示せないのであれば、主観的にこれは良いのではないというような判断は慎んだほうが良いのではないかなという御意見かと思いました。それから、嘔吐についても、そもそも正常な反応ではないということから慎重に見極めるべきという御意見かと思います。

島田先生、この辺り、いかがお考えでしょうか。

○島田章則専門委員 私も、嘔吐も含めまして、やはりびらん／潰瘍性の障害が起こる一連の変化として捉えられるかどうか、慎重に検討をしたほうがよいのではないかという意味で、コメントさせていただきました。今の御意見に賛成です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、今、お二方から御意見を頂戴したところでは、申請者は一番上まで影響ではない。それは、理由はいずれも軽度をだからというようなことだったと思いますが、我々はこれはそうではなくて影響と取るべきだという意見かと思います。

これについて、その他の先生、いかがでしょうか。御意見はございませんか。

島田先生、どうぞ。

○島田美樹専門委員 今、ケトプロフェンの人の添付文書も確認したのですが、頻度不明の副作用の中に消化器症状で嘔吐が入っておりますので、一般的に医薬品の場合も必ず嘔吐は有害事象に捉えますので、私は専門ではないですが、とってよいのかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

少なくとも人の医薬品として使用される場合の添付文書では、副作用として嘔吐が挙がっている。ということは、少なくとも薬効ではなくて悪影響の中に嘔吐が入るというような判断がされているという意見あるいは参考情報かと思います。

そうしますと、議論を総合すると、我々としては、嘔吐は少なくとも毒性ととるべきかなと思いますが、いかがでしょうか。それに対して反対意見はございませんか。

ありがとうございます。

それでは、嘔吐は毒性と取っておくことで意見の一致を見たと思います。

それから、フィブリノーゲンについても慎重に判断するということで、毒性ととるという寺岡先生、島田先生の御意見に対して反対意見はないようですので、両者ともに毒性ととるということに結論づけたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。

そうすると、事務局、これはLOAELが。

○矢野課長補佐 NOAELが3です。

○青山座長 では、そのように修文をお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

○青山座長 そうすると、ここまでよろしゅうございましょうか。

では、次をお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

次は56ページ27行目から慢性毒性と発がん性試験でございます。

追記されている部分を御説明させていただきます。

まず（2）78週間ラットでございます。こちらは既に記載されていた試験なのですが、詳細が分かったため追記をしています。

なお、こちらの試験は1973年に実施された古いもので、先ほど座長より紹介があったとおり、GLPの概念が恐らくなかった頃に実施されたものでございます。参考にしても良いのですが、一応所見が取れておりますので、今は参考資料にはしてございません。

では、御説明させていただきます。

ラット1群雌雄35匹、ただし最高用量のみ50匹であることが分かったのですが、こちらに0、4.5、7.5、12.5mg相当のケトプロフェンを78時間混餌投与した試験でございます。

57ページの1行目からあるとおり、一般状態観察から病理組織学的検査まで実施しています。

結果は表44にまとめています。これは13行目から消えているように見えるのですが、先ほど座長から御説明があったとおり、毒性所見は表にまとめるという方針になっておりますので、それを表にまとめています。

結論なのですが、こちらは最小投与量でも腎臓に関連した各種所見がとれてまいりますので、既存の評価結果同様、NOAELを設定できず、最小投与量である4.5をLOAELとしています。こちらは前回から修正はございません。

こちらは事務局が1970年代に実施されたものなので参考資料に落としても良いかもしれま

せんというコメントをしましたところ、島田章則先生参考資料に落としても良いですよというコメントは頂戴しています。御紹介させていただきます。

次のページに行ってくださいまして、59ページ、(4) 104週間発がん性試験(ラット)でございます。こちらは投与群といたしまして、1群雌雄各50匹、対照群として1群雌雄各100匹、ケトプロフェンを0、1.5、3.0、6.0相当104週間混餌投与したという試験でございます。

12行目にあるとおり、一般状態観察から病理組織学的検査まで実施しています。

結果ですが、最高投与量の雌は死亡数が増加してきたため、途中で投与を中断いたしまして、基礎飼料に変更したとのことでございます。状態悪化の原因は腎病変と判断しているという記載がございました。摂餌量、眼科、腫瘍性病変の発現頻度に投薬の影響はみられなかったとのことでございます。

毒性影響を表45にまとめています。結果ですが、最小投与量である1.5で、こちらも主に腎臓に関連した各種所見が取れてきています。したがって、NOAELは設定できず、1.5をLOAELとしています。そして、発がん性はなしという結論でございます。

事務局から、次の60ページのボックスの中にあるのですが、progressive glomerulonephrosisの訳について、進行性糸球体腎症でよろしいかという質問をさせていただきましたところ、山本先生と島田章則先生よりそれでよいと回答を頂戴いたしました。

こちらも特に大きな意見の相違はなかったところでございます。

引き続きまして、60ページの(5) 12週間慢性毒性試験(ヒヒ)についても御説明をさせていただきます。こちらも既存の評価書に記載があったのですが、追加情報があったため改正しています。

1群雌雄各6匹のヒヒに0、4.5、9、27の投与量でケトプロフェンを52週間経口投与した試験でございます。死亡や投薬に起因する臨床症状はございませんでした。ほかにも摂餌量、摂水量、眼科、血液学的検査、血液生化学的検査、便潜血検査、尿検査、臓器重量で投与の影響はございませんでした。最高投与群で投与の初期に体重の減少、体重の増加抑制がみられたと

いうことでございます。

22行目から病理の所見が記載されておりまして、消化管において各種所見が取れています。ですが、26行目の括弧を御覧いただきますと、寄生虫がいたようございまして、さすがに消化管内に寄生虫がいたのであれば投薬の影響を適切に評価できるとは思えなかったのもので、事務局案ではPODなどを記載せずに参考資料とすることを推奨しています。

寺岡先生からは、事務局案に賛成とコメントを頂戴しています。

なお、青山座長からは、脚注なのですが、こちらはGLP準拠ではないという記載をしたのですが、そうではなくて、寄生虫が認められたためというような記載に変更すべきというコメントも頂戴しております。

以上、慢性毒性試験と発がん性試験で追記いたしました（２）、（４）、（５）の御説明でございました。記載はこれでよろしいか御審議をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

では、順に見ていきたいと思います。

56ページに戻っていただいて、（２）の78週間慢性毒性試験、これは以前にもあったのだが、記載を改めたというようなことで、一番下の用量まで変化があるのでこのようにするということですね。

それから、Non-GLPだから参考にするかというような事務局からの問いかけもありますが、データは割合しっかりしていますし、匹数もあります。このままこのような記載でいかがかと座長は思いますが、先生方、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

では、ここはこのままの記載で、LOAELが4.5mg/kg体重/日ということで我々の結論にしたいと思います。

それから、59ページに行きます。

（４）104週間の発がん性試験です。これについて、やはり同じように一番下の用量まで影響が出ております。特に1.5mg、一番下の用量ですが、雌にも雄にも腎乳頭壊死が出ているとい

うことで、104週間の発がん性試験でも腎乳頭壊死によってNOAELが得られないということです。

この記載について、1つ、用語についてはprogressive glomerulonephrosisですね。これは進行性糸球体腎症としてよいかということで、山本先生からこれで良いでしょうというようなお返事をいただいております。

ここについても概ねこれでよろしいのではないかと思います。先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

3つ目が60ページ15行目、(5)のヒヒの試験です。これについては、古いデータであるということとはともかくとして、消化管内に寄生虫がいたということです。これで評価は無理でしょうということで、古い時代はよくサル、イヌあるいはラットの試験で感染症が出てしまっただけで評価できなかったなど、寄生虫のせいによく分からなかったということが時代背景としてあると思います。この化合物についてデータは比較的豊富なので、これを参考資料にしても特に問題ないと思いますが、先生方、いかがでしょう。参考資料にしてよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。特段の反対意見はないということで、これは参考資料にしたいと思います。

○青山座長 本日は広瀬専門参考人の御意見を伺いたいということで、何としてもBMDに関する議論は元気なうちに片付けたいと思っておりますので、そうしますと、生殖発生毒性のうちの結果的にはBMD法でNOAEL相当を求めるという作業をすることになった2世代繁殖試験についてまず内容を確認していただきまして、その後にLOAELしか得られていなかったこの試験、最も低いLOAELはこの試験ですので、そのことを確認していただいて、先生方がそれについて御了解いただけましたら、BMD法で解析した結果を事務局から説明いただいて、それに

対して広瀬先生にぜひ専門的な見地からコメントを頂戴したいと思っております。

そのように議論を進めさせていただきますので、事務局、まず2世代繁殖試験の御説明をお願いできますか。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

66ページ12行目の(4) 2世代繁殖試験(ラット)を御覧ください。

こちらは前回既に御審議いただいております、青字部分は前回御審議の内容を反映したもの、また、事務局で再度内容を確認いたしまして事実関係を修正したものでございます。こちらの青字部分について特段先生方からコメントはございませんでしたので、詳細な説明は割愛させていただきます。

再度結論のみ申し上げますと、こちらは最低投与量でございます0.1ですが、F₀では出なかったのですが、F₁でのみ腎乳頭壊死がみられております。これを根拠にLOAELを0.1としています。この結論で引き続きよろしいか、この点、御審議をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

この点については、前回、先生方にお諮りしております。それで、結果的にはF₀、つまり、親世代の動物では一番下の0.1mg/kg体重/日群でNOAELが取れたのですが、F₁世代ですと、F₁世代の個体は親の卵子あるいは精子の時代からばく露が続いていて、胎児期あるいは新生児期を経て、最終解剖に至るまでずっと被験物質にばく露されますので、私は単純にF₀世代は恐らく7週齢頃からのばく露、それに対して胎児期、新生児の時期からのばく露でばく露期間が前倒しされていると、若齢の個体ほど感受性がやや高いと考えれば、一番下まで腎乳頭壊死が出てしまってもそんなに不思議なことではないし、特別例えば変異原性があったなど、特に一般毒性として考える上でもっと特有なメカニズムがあるというようには想定しなくてよいと感じておりますが、そういった意味で、F₁世代の雌にみられた最終解剖時の病理学的所見、すなわち腎臓の乳頭壊死あるいは腺胃の好酸球性炎ですか。失礼しました。雄にもみられていますね。一番下の雌雄にみられたこういった所見は、2世代目の動物にみられた一般毒性学的所見であ

るというような理解で議論を進めていただければよろしいかと思います。

この点について、中西先生、そのような解釈でよろしゅうございましょうか。

○中西専門委員 青山先生が説明されたとおりで全く異論はないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そう考えれば、この後のBMD法による評価も含めて、大体一般毒性的な影響として、2世代試験の中でみられた変化ではあるのですが、次世代の動物に観察された一般毒性的な所見についてどうするかという議論に絞りたいと思います。

それで、2世代試験の結果についての表現は、前回の議論を経て青字の部分を修文しております。先生方、この内容については特に御異存ございませんでしょうか。

ありがとうございます。

では、本当は生殖発生毒性試験の中で周産期投与試験がその前に2つございしますが、なるべくBMDの議論を優先的に進めたいと思いますので、事務局、そうしたら、その他の試験との比較から次のBMDへお進めいただきますようお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

これで、残念ながら周産期2個と発生毒性1個、3つの試験については調査審議が終わっていないのですが、仮に事務局案で了承が取れたという前提で、全ての毒性所見とそれで得られたPODが比較可能となっています。

それでは、机上配布資料1をお手元に御準備いただけますでしょうか。

こちらは、勢ぞろいいたしました各種毒性試験の結果をプロットしたものでございます。並べてどれをADIの設定根拠とするか審議をしたいと思います。

この表の見方なのですが、慣れている先生もいらっしゃるかと思いますが、左に各種試験の名称と使用した動物、所見が記載されておりまして、そして、試験に用いられた用量に丸がついています。白抜き丸は毒性影響がなかったもの、そのうち青丸になっているのがNOAELでございます。黒又は赤丸は毒性影響があったもので、赤丸はLOAELです。

一番下の左側の欄を御覧ください。こちら、追加情報とございます。2015年の評価にはなかった新たに提出された知見を列記しています。それ以外、すなわち上にある亜急性・慢性毒性と生殖発生毒性と記載されているものについては評価済みでございまして、一部、78週ラットのように追加情報があったものはあったのですが、こちらについては基本結論があまり変更にならないと理解している試験でございます。

比較していききたいと思います。前回提出のあった試験の結果が上部に記載されておりますが、投与量が2より上であることが多く、比較的多めの投与量となっております。また、NOAELではなくLOAELが多いのですが、2から6あたりで多くポイントが取れていることが分かります。生殖発生毒性も3から6あたりで、こちらはきれいにNOAELが取れています。

最後に、今回提出のあった試験、すなわち下の追加資料の部分を見ていききたいのですが、投与量が1より低いものが多く、より低いところでNOAEL又はLOAELが取れてきています。こちらを全て比較いたしまして、一番低いところを見ますと、一番低いNOAELはラットの13週間、追加情報とあるところの上から3つ目でございます。こちらが一番低いNOAELでございまして、所見は腎乳頭壊死と腺胃変性、こちらの毒性を所見といたしまして、NOAEL0.1となっています。そして、一番低いLOAELはラット2世代で腎乳糖壊死を毒性所見といたしました0.1となっています。

いずれも腎乳頭壊死を毒性所見といたしまして、NOAEL、LOAELが同じ0.1となっています。こちら、先ほど青山座長より説明がございましたが、NOAELは大人のラットのみ投与してございまして、LOAELは2世代でF₁のみ、要は幼い頃からばく露を受けているというもので所見が取れているというものでございます。こちら座長より御説明がございましたが、幼いときからばく露されると、より小さい濃度でも腎乳頭壊死が認められるのであろうと考えているところでございます。

したがって、今回、周産期と発生毒性については今後審議はいたしますが、結果を全部並べましたところ、前回POD候補といたしました2世代ラットの腎乳頭壊死、こちらは

LOAEL0.1ですね。こちらに関しましてADIの設定根拠とするのが妥当ではないかと考えているところでございます。エンドポイントも腎乳頭壊死と特有の低い値でみられる所見でございますので、適切ではないかと考えているところでございます。

では、このラットの2世代腎乳頭壊死をADIの設定根拠とすることについて、この考え方でよろしいか御同意いただけるか、御審議をお願いできればと思います。

○青山座長 ただいまの説明のとおりでございます。一覧表、机上配布資料1を見ていただきますと、同じ腎乳頭壊死をエンドポイントとしても、ラットの13週間試験、これは追加情報の上から3つ目です。ここでは0.1mg/kg/dayの用量でNOAELが取れてはいるのですが、下、ラットの2世代繁殖試験でより早い時期から、言ってみれば、先ほど私が言ったとおりで、親の卵子あるいは精子の時代からのばく露ですと、0.1ではとてもNOAELが取れなかった。それで、13週試験ではその下の0.05もちろん影響はないのですが、2世代試験ではその用量は取ってございませんので、F₁世代の親動物に対する一般毒性的影響として0.05もNOAEL相当とは決して言えない状況です。それで、この2世代試験のF₁雌雄にみられた腎乳頭壊死について、BMD法でNOAEL相当量がどの程度にくるかを検討したということです。

この論理展開について、先生方、御同意いただいてよろしゅうございましょうか。もちろん前回の予備検討で同意いただいているところですので、恐らく翻意されていらっしゃる先生はいらっしゃらないとは思いますが、引き続きBMDの解析結果を説明させていただいてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、事務局、お願いいたします。

○木庭評価専門職 御説明いたします。

参考資料1の「ケトプロフェン BMD法の適用について」という資料を御覧ください。

まず、EMAとFDAの最新の評価で、ラット2世代繁殖試験のF₁の親動物にみられた腎乳頭壊死についてBMD法を使っております、BMDLをPODとしてADIを設定しております。

今回も食品安全委員会においてもNOAELが得られていないということもありまして、BMD法を使うことを検討して、前回4月の調査会にて審議をいただいたところでございます。そして、前回の結論としましては、腎乳頭壊死についてはグレードが幾つかに分けて報告されておりましたが、全グレードを毒性所見と取る。そして、計画剖検よりも前に死んだラットについても一部腎乳頭壊死がみられているものがありましたが、それはデータセットに含めない。そして、BMRは5%と10%で実施し、結果を踏まえて議論の上判断するという結論になりました。

次に、2の(1)で今回BMD法に使ったソフトウェアを記載しております。アからカの6種類のソフトウェアを使用しております。

そして、(2)の結果一覧というところなのですが、次のページに進んでいただきまして、表1では試験動物数や腎乳頭壊死がみられた動物などソフトにかけた条件について記載しております。

そして、表2に各ソフトウェアの解析結果をお示ししております。こちら、BMDLがベンチマークドーズの信頼区間の下限値となりますので、BMDLをお示ししております。

次に、このお示ししたうちのどの結果を採用するかということについて、(3)のPODの選択の検討というところから記載をしております。

まず、ソフトウェアについては、以下を考慮し、ア又はイが適切と考えるとしております。

まず1つ目のポツについては、BMD指針の第3の3の(2)の①において「モデル平均化の結果が妥当であることを専門家の関与の下で確認したときは、当該結果を採用する」とされております。そして、発現機序の本質を捉えたと判断し得る数理モデルがある場合を除き、特定の数理モデルを当てはめることによる不確実性を避けることが望ましいとされております。表2でお示ししたもののうち、ウの頻度論というもののみモデル平均化がなされておられませんので、こちらは候補から除きたいと考えております。

そして、2つ目のポツについて、ベイズ推定を活用したBMD法については、その導入について評価技術企画ワーキンググループにおいて取りまとめの途中でありますので、今回は候補か

ら外したいと思っております。そして、ベイズ推定を活用したものはエからカと、記載が抜けており申し訳ありませんが、ウのベイズ（ラプラス）というものがベイズ推定を活用したものです。

ということで、残ったものがア又はイということです。

次に、モデリング結果の安定性の評価ですが、アとイのソフトウェアについてブートストラップの回数を変更したり、複数回行ったりして、同程度の値が算出されたことから、安定性は問題ないものと考えられるとしております。

次に、BMRですが、一般毒性では10%、生殖発生毒性では5%が使用されることが多いのですが、生殖発生毒性で5%が使われる理由として、動物数が多いということがあります。今回は雌雄各25匹で、一般毒性試験の動物数と同等ですので、今回は10%が適切ではないかと考えております。

次に、モデリング結果の評価ですが、表2のアのPROASTという行を御覧いただきますと、雌雄合計にaという注釈がついているかと思います。こちらはデータに異質性があるということを示しております。そして、雌雄を分けて解析した場合、雄と比較して雌のほうがBMDLが低く、感受性が高いと考えられました。このため、雌のデータを用いることが妥当と考えました。

そして、アとイのソフトウェアについて、雌のBMR10%を用いて解析した結果が次のページの表3と表4です。こちらの一番下の太字の行がモデル平均化を行った結果となります。そして、表4では、平均化の結果として、MA ALLとMA 3と2種類ございますが、MA 3はモデリング結果とデータの適合度が高い上位3モデルによる平均化でございます。こちらのBMDLを比較しますと、アのソフトのほうがBMDLが低いため、保守的に考えて、こちらの値をPODとして提案したいと考えております。

続きまして、資料1の評価書案を御覧いただけますでしょうか。

79ページからです。用量反応評価というところでございますが、参考資料1で先ほど御説明

した案のとおり記載をしております。

最初には、ベンチマークドーズ法を使用した理由について記載しております。

(1)の影響指標の選択というところでは、何に対してBMD法を使用したかということですが、前回の審議結果をもとに腎乳頭壊死は全グレードを毒性とし、腎乳頭壊死があるかないかという二値データとして解析を行いました。

(2)のBMRの設定ですが、BMD指針を引用しまして、試験動物数を踏まえ、毒性学的意義及び特性を考慮し、10%を採用することとしたと記載しております。

そして、(3)のBMD関連指標の算出では、使用したソフトや計算条件などを記載しております。

ページをめくっていただきまして、(4)用量反応モデリング結果評価というところがございますが、こちらは発現機序の本質を捉えた数理モデルの生物学的根拠が不明であることから、モデル平均化した結果を優先したと記載しております。そして、結果の安定性についても問題なかった旨を記載しております。

そして、ここまで採用したPROASTの結果を記載しておりますが、採用しなかったソフトの結果について14行目から記載しております。雌のみでBMR10%の条件で先ほど御説明した6種類のソフトウェアを用いた場合のBMDLの平均値と個々のソフトのBMDLを比較しますと、比率が0.75～1.2の範囲に収まっており、大きな違いはないと考えられたと記載しております。

そして、(5)のPODの決定ですが、雌雄のデータの異質性が確認されたことから、感受性の高い雌のみのデータを用いてBMDL0.065をPODとして選定したと記載しております。

そして、表51は試験動物数や腎乳頭壊死がみられた動物数などの条件を記載しております。

そして、図2にはモデル平均化の用量反応曲線をお示ししております、参考資料1にも記載をしておりましたが、表52に各モデルの結果を記載しております。

ここまでについて、方針や記載内容について御審議をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございました。

どうでしょうか。まずは、事務局の説明について広瀬先生から簡単に解説をいただきたいと思います。もちろんこれは事務局が実施して下さった解析結果ですので、広瀬先生におかれましては、参考資料1の内容と、それから、評価書案の79ページからの記載について、ざっと通して、専門家の立場から、どんな解析をしてどんな結果が得られていて、その妥当性はどの程度かというような解説をいただくことでいきましょうか。よろしくお願いいたします。

○広瀬専門参考人 事務局から詳細な説明をいただきまして、ありがとうございます。ここまで詳しく判断基準などを評価書で書いた例は初めかと感じます。後の評価が個人的にはやりにくくなったかもしれませんが、それはさておき、事務局からの説明で補足できるところについて少し説明したいと思います。

まず、参考資料1ですが、1として背景は検討として多分今、国際的に使える、あるいは食品安全委員会でも開発した、実はこのイのBMDMAは食品安全委員会の研究班で独自に作ったソフトでして、原理はPROASTとほぼ似ているわけですが、それに応じて改変したプログラムということで、多分ここはほぼ同じ値になっています。それ以外はEPA、オランダの公衆衛生研究所、それをもとにEFSAで開発したソフトなど、EFSAが独自に開発したBayesianのソフト、あるいはインディアナ大学で開発したソフトが最後の力ですが、現状で使える最新のベンチマークドーズ法はある意味全て網羅して計算として使っていると思います。

これだけソフトがあるとどれを選ぶかということを選ぶわけですが、そこは今、評価技術で検討しているガイダンスも鑑み、ベイズ法は今最新で先進的な評価では推奨はされているわけですが、まだいかにせん国際的な評価機関での採用実績が少ないということと、食品安全委員会でもまだベンチマークドーズを第一選択というガイダンスまで至っていませんので、そう考えたときの判断基準、少し前向きではないですが、堅いところで頻度論を使っているア、イ、ウが対象になるということで事務局から説明をいただいています。

その中で、ただ、平均化するということに対してはコンセンサスが得られていますので、そうすると、たくさん計算していただきまして、結果的にアとイが採用できるソフトウェアにな

ったというのが3ページの最初の解説になると思います。

少し詳しいのですが、モデル結果の安定性というところなのですが、これはプログラム上、ブートストラップという計算で乱数を発生させるわけです。すると、実は計算するたびに僅かに値が変わるのです。同じ結果がいつも出るわけではないので、その辺の安定性を見たところで確認したのがこの中段のモデル結果の安定性の評価というところなんです。

そういう意味で、今回の計算では安定していた。用量相関のデータによっては、ここで乱数が結構変わったりするときもありますので、そういう意味で確認をしたということです。

BMRについては既に議論したことかと思いますが、10%であったといったところです。

結果的には、アとイについて同等な評価になるといったところですが、細かい説明は事務局からいただいたと思いますが、雌雄差は分けたほうがよさそうだとといったところと、ここは安全側で見るといった観点から、一番低い値を採用した値がアのPROASTの評価法の10%BMRで計算した場合のBMDLといったものが事務局の説明の補足説明になるというところであります。

そういった観点で、それを全て評価書を書くのは難しい話かもしれませんが、その要約、エッセンスについては評価書に適切に書かれているものではないかと感じます。

以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

先生方、大体概念は御理解いただけましたか。私ももちろんBMD解析をやったことはないのですが、広瀬先生のお話を聞いていると、ブートストラップの回数1,000回というのですが、確率計算をランダムに1,000回繰り返したのかなと理解したのですが、広瀬先生、確率論の概念はそんなところですかね。

○広瀬専門参考人 概念的には1,000試行計算して、値を収束させていくという計算のアルゴリズムになっているようです。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、何となく僕はイメージがつかめたような気がするのですが、大体広瀬先生の解説と事務局の説明で、とにかく6つの計算法があるので、すべての方法に従って計算だけは実施しましたということですね。それから、ワーキンググループが今後BMD法についてどのように利用していくかというようなことをまさしく今議論してくださってしまして、今週もワーキンググループが開催されたので僕も傍聴したところ、疫学の理論についてはさっぱり理解できなかったのですが、動物実験は割合理解しやすく、具体的にこのような計算例が出ていて、そのうちで食品安全委員会のガイダンスで合意できたところによると、まずベイズ法については信頼性あるいは有効性について今議論しているということで、当面、合意が得られていないものは使わないほうが良いでしょうということになると、使える手法はア、イ、ウ、PROASTに始まってこの3つである。さらに、様々なモデルで出てきた推計値を平均化して使うのが良いですよという推奨にのっとって使えるものというのと、さらに絞られてアとイの2つになる。そのうちでより厳しい値が出たほうを採用しようというのと、1の結果になるという論理です。それで、なおかつ、BMDLは前回広瀬先生が御説明してくださったと思います。本来、これを統計検定に基づいてNOAELを求めようとする、nが20前後ですので、これは対照群との差が10%程度あれば有意差ありと検出できるのだが、5%程度の差では検出できるかどうか怪しいねというような概念で、BMRの5%点を取ってしまうのは厳し過ぎるであろうということから、BMRの10%が妥当であろうと考えればよいというように理解しましたが、広瀬先生、そのようなことで大丈夫でしょうか。

○広瀬専門参考人　それで良いかと思います。

○青山座長　そうしますと、結果が今、事務局が説明してくださったとおりで、参考資料1でいきますと、2ページの表2の中にあるア　PROASTのBMR10%の雌で0.0653、この値がいわゆるNOAELに相当する数値だと出ているということです。それで、評価書案にも今のような説明を事務局が整理して書いてくださいました。

先生方、まず概念としてこのような論理展開で進めるということについて御意見はございま

しょうか。いかがでしょうか。

何となくだまされている感がおありでしたら、どうぞ遠慮なく。本日は広瀬先生がいてくださっていますので、基本的にこれは何を意図しているのか、どんな意味のことを実施しているのかというお尋ねがあれば、きつとお答えいただけると思いますが、よろしゅうございますか。

石塚先生、何かおっしゃりたそうですか。

○石塚座長代理 いえ、大丈夫です。私、ラッキーなことに一度研修会に出たことがあるので、分かりました。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、我々、論理的にはこういうふうに進めるということで、先生方、御同意いただいたと判断してよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

そうしますと、得られた結果は、0.0653mg/kg体重/日という値が、この2世代繁殖試験のF₁動物で観察された腎乳頭壊死に関するNOAEL相当量、そういう言葉があるかどうかは分かりませんが、そんなところでして、そうしますと、机上配布資料1を見ていただくと、追加情報の上から3つ目、ラットの13週間試験で実際に得られたNOAELは0.1であり、その下の0.05で影響が出ていないのだが、最も感受性が高い個体群でもほぼこれに近い値というか、0.1と0.05の間辺りにNOAELは落ちるであろうと我々は推計しましたということかと思います。

それでは、このような概念に御了解いただいたとして、評価書案の79ページから実際に事務局がこのように記載していただきましたが、79ページから81ページまでの記載について、先生方、何かコメントあるいは御意見はございますか。大丈夫ですか。

多分誤植かなと思ったのが、79ページ27行目、「10%を用いたBMD相関指標は基本的に算出することとしいる」は「している」かなという感じです。場所は分かりますか。多分単純な誤植です。

○矢野課長補佐 承知いたしました。修正させていただきます。

○青山座長 そうすると、BMD関連指標は基本的に算出すること。「指標を」のような気もするので、これは文言を確認しましょう。

それから、同様に80ページですが、これはこれかなと思いますが、17行目から18行目の記載で「各ソフトウェア結果と全ソフトウェアの結果」、これは「各ソフトウェアの結果」かなという気もいたします。

それから、80ページの22行目から（5）PODの決定ですが、先生方、24行目の記載を御覧ください。ちょっと上から読むと、感受性の高い雌のみのデータを用いて用量反応モデリングを行ったBMDL₁₀ 0.065mg/kg云々をPODとしたとして選定したのですが、これはBMDL₁₀ 0.065mg/kg、これで分かりますかね。広瀬先生、こういう表現が標準的なのでしょうか。例えばBMDL₁₀に相当する0.065みたいに一言挟んだほうが読みやすいかなと感じましたが、私は素人ですので、このように数字を続けてしまった表現が妥当か、御意見をお伺いできませんでしょうか。

○広瀬専門参考人 相当するということになると、別で導出したように見えて、そのものが0.065で良いと思います。コロンなり、「は」など日本語を入れる程度で良いと思います。

○青山座長 先生方、いかがでしょうか。数字の羅列で別に読みにくくないということでしたら、私はこだわりがあるわけではありませんが。

では、これは一応座長でお預かりして、コロンを入れたほうが読みやすいのか、あるいは工夫ができるのか、広瀬先生にも御意見を伺いながら表現は考えさせていただきます。

では、先生方、この用量反応評価、BMD法の適用というところはこれで御同意いただいたとしてよろしゅうございますか。

寺岡先生、どうぞ。

○寺岡専門委員 どこか勘違いしていると思いますが、BMDについては、もちろん分からないところがいっぱいありますが、納得はある程度できたと思いますが、最初に机上配布資料で御説明いただいた表の見方が間違っているのかもしれませんが、以前のデータで、資料について

は出なかったのかもしれませんが、追加情報で得られたもので白抜き丸、そうか。白抜き丸が投与量か。分かりました。NOAELとできたかもしれないところが0.1ですが、そこではLOAELも同じラットの周産期で下から2番目で、7.（2）ですが、あるということで、0.05に白抜き丸があるなと思ったら、これは投与量のことなのですね。NOAELは出ていないということで、そういうことですよ。あほなことを言っていますが。

○矢野課長補佐 白抜き丸は投与量でございまして、そこでは毒性影響がとられていないということを示しています。御理解のとおりでございます。

○寺岡専門委員 ありがとうございます。納得できました。

○青山座長 NOAELは無影響量の中の一番高いところに丸がついているということですね。

これはどうせ評価書には出てこないと思いますが、上の古いデータで、亜急性・慢性毒性の最後、91週の性別不明というもので腎乳頭壊死増大は3、これは黒丸ではなくて赤丸がきつと本当は正しいですよ。これがこの試験のLOAELということになりませんか。これより下の用量はないですよ。赤丸はLOAELだよというのだったら、ここは黒丸ではなくて赤丸になるのではないかと思います。言っている意味は分かりますか。

○矢野課長補佐 91週のラットでございましょうか。これは※2で書いてあるのですが、実はこちらはLOAEL、NOAELの設定がなされていなかったのも、赤丸がつけられなかったと思います。多分きちんと前回審議してLOAELを設定すれば、おっしゃるとおりLOAELになったと思います。

○青山座長 失礼いたしました。ここに2とあるのは、この脚注の意味ですね。理解いたしました。

私や寺岡先生も含めて、皆さんこの相対表の言わんとするところは御理解いただけたと思います。それから、BMDについて合意に至ったと判断したいと思います。

順序が逆になりましたが、周産期投与試験、事務局、戻りますが、説明していただきますか。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

62ページを御覧ください。

27行目から（2）周産期投与試験（ラット）となっています。こちらまで御審議いただいて本日は終わりにしたいと思います。

試験設計と結果を御説明させていただきます。各群25匹のラットに妊娠4日から16日までケトプロフェン0、0.05、0.1、0.3、0.5、1 mgを1日1回反復経口投与した試験でございます。母動物は一般状態を観察し、体重、摂餌量を測定した上で、出産や哺育状態を観察し、生存しているものは授乳7日目に剖検をしています。児動物は生死の確認、一般状態の観察、体重測定を行いまして、出生4日後に1腹当たり8匹になるように調整をして、出生7日後まで観察をしているところでございます。

結論でございますが、最高投与である1 mg投与群で母動物が2匹、0.5mg投与群では1匹安楽死しております。0.05投与でも1匹死亡があったのですが、間に入っております0.1と0.3mgで死亡がなかったことから、0.05投与群の死亡は投薬の影響ではないとしています。そして、母動物ですが、体重や摂餌量、そして、着床痕数に投与の影響はみられませんでした。産児数、生存同腹児数、あとは出生後の生存率、そして、性比も投薬の影響はみられなかったとしています。最高投与量でございます1 mgの投与群では、実は産児数や生存同腹児数は低値だったということですが、いずれも背景データの範囲内であったということでございます。

ここで、1点だけ事務局より記載の修正の提案をさせていただきます。63ページの10行目からなのですが、座長から御指摘がございまして、分かりにくい文章になっておりますので、シンプルな文章に書き換えたいと思っております。1.0mg/kg体重/日投与群でみられたというところなのですが、実は4行にわたって記載がございまして、間に様々な文章が入っていることで大変見にくくなっています。したがって、間に入っている文章を削除することを提案させていただきます。

削除した後の文章を読み上げさせていただきます。1.0mg/kg体重/日投与群でみられた産児

数及び生存同腹児数の低値については、背景値の範囲内であり、被験物質投与とは無関係と判断したという形でシンプルに記載を修正したいと思っています。

毒性所見ですが、表46にまとめてあります。母動物では0.5mg投与群で妊娠期間の延長がみられております。児動物も0.5mg投与群で出生児生存率の低値がみられております。

結論でございますが、母動物の分娩に係るNOAELを0.3、出生時のNOAELを0.3としています。ですが、事務局のボックスにあるのですが、妊娠期間の延長と出生児生存率の低値に関しては、試験者とFDAと事務局の案で一部違いがございます。どこから毒性ととるか御審議をお願いしたいと思います。

まず、出生児の生存率の低値に関してなのですが、情報といたしまして、2行目にあるとおり、0.5投与群の雌1匹で全ての出産児数が死亡したという例がございました。また、追加で1匹顕著な生存率の低値を示した個体がございます、こちらは生存率が7.7%となっています。このようなポイントがあるということを踏まえながら違いを御説明させていただきます。

FDAは、出生児の生存率の低値に関しまして用量依存性があるをいたしまして、0.3から毒性ととってNOAELを0.1としています。

試験者は、今御説明した2匹のラットで全頭が亡くなるあるいは極端に生存率が低い個体があったため、用量依存性ではないをいたしまして、この所見を毒性影響としてとってはございません。

事務局の案といたしましては、2匹のラットでそれだけの出生児が死亡するという例があったのであれば、そこを毒性としてとるべきということで、0.5から毒性所見としてとっているところでございます。

以上が出生児生存率の低値に関する御説明です。

次に、妊娠期間の延長でございます。試験者は、0.5mgの投与群に関しましては、正常に分娩をしまして、出生児に影響がなかったということで、これは悪性ではない、Adverseではないをいたしまして、その上の1mg投与群から毒性影響としてとっているところでございます。です

が、先ほど御説明したとおり、正常分娩と言いつつ、**0.5mg**投与群で2匹ほど全頭亡くなるあるいは極端な生存率が低い個体がいたということで、このロジックは成り立たないと考えまして、事務局は**0.5**から妊娠期間延長を毒性としてとっています。実際に試験結果も**0.5mg**投与群から有意差がみられておりまして、**FDA**も同様の意見でございました。

これに対して、山本先生より事務局案に賛同するという旨のコメントを頂戴しています。

少しややこしいですが、ポイントは出生児の生存率の低値と妊娠期間の延長でございます。こちら、事務局案で毒性ととってよいか、御審議をお願いできればと思います。よろしくお願いいたします。

○青山座長 どうもありがとうございました。

では、この試験について議論したいと思います。

それで、論点は、まずこの化合物がどういうメカニズムでここに出てきているような妊娠期間の延長など生まれたばかりの新生児の死亡が起こったかを考えると、結論は下しやすいのではないかと思います。

少し座長から補足させていただきますと、この化合物、もともとがこの化合物によって、恐らくですが、プロスタグランジン**F2α**の分泌が低下すると考えると、大体理解できると思います。というのは、**NSAID**と言われるものは大体が類似の剤で、プロスタグランジン**F2α**の合成もしくは分泌の阻害が起こります。それで、特にげっ歯類ではプロスタグランジン**F2α**は黄体退行因子として作用しますので、これが産生あるいは分泌量が低下すると、妊娠末期に黄体が退行しなくなってしまうと、プロゲステロンの濃度が高いまま維持される。ところが、げっ歯類は、妊娠末期にプロゲステロンの濃度が低下するのがトリガーになって分娩が始まるわけですから、妊娠期間の延長は、恐らくそんなところが基本的なメカニズムだろうと思われます。

それから、もしプロスタグランジン**F2α**の分泌が少し落ちるとすると、当然ですが、子宮筋の収縮等も弱くなりますので、妊娠期間が少し延長した上に、なおかつ分娩中に雌が子供を娩

出するときの子宮の蠕動運動があまりうまくいかないということで、多分難産は妊娠期間も延長するし、分娩が開始しても十数匹の子供を産み終わるまでの時間が延長して、中には力尽きて死んでしまう母親が出る。それより少し低い用量だと、娩出に時間がかかり過ぎて新生児が蘇生できずに、あるいは母親が子供の世話をすることなく延々と娩出に専念しているおかげで新生児が死亡しているだろうと解釈できるように思います。

残念ながら、そういったメカニズムの解析につながるようなデータをこたびの剤では取っていただけていないので、推測にすぎないかもしれませんが、そのように考えると、新生児が死亡したのは一連の毒性影響として捉えて、事務局のまとめのとおり、**0.5mg/kg**体重/日では妊娠期間の延長は統計学的に有意ですし、2例とはいえ子供が全部死ぬ、もしくは**7.7%**の新生児生存率ということは、13匹中12匹が死んだ程度で、生き残ったの児の割合が**7.7%**程度だと思いますが、そんなような数字が出たおかげで少し低くなっているということで、この用量は影響が弱いながらもあるととってよろしいのではないかと思います、中西先生、いかがでしょうか。無理がある解釈でしょうか。

○中西専門委員　ありがとうございます。

全て説明していただいたとおりかと思いますが、御存じのとおり、**NSAIDs**は**COX**阻害作用を持っており、**COX**が阻害されると、プロスタグランジン**F2 α** の産生が低下し、プロジェステロンレベルが維持されたままになってしまいますので、青山先生が言われているようなメカニズムだと思います。実際に同様の形態の薬剤でありますロキソプロフェンも同じような妊娠期間の延長がラットの実験で認められたりしていますので、青山先生のおっしゃるとおりだと思います。

この次の周産期、（3）の試験は、分娩期に休薬をして行っていますが、恐らくそその影響を排除するために行ったのではないかと予測されますので、その結果と併せて、分娩に対する影響を介した副次的な影響なのか、薬剤による直接的な次世代影響なのかを判断できるのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、いかがでしょうか。私も中西先生も一応この調査会の中では生殖発生毒性を専門領域にしておりますが、2人の意見はほぼ一致しております。何か御疑問な点あるいはコメント等ございましたら、御遠慮なくお聞かせください。よろしゅうございますか。

では、ここについては、事務局案のとおり、0.5以上は妊娠期間の延長もしくは出生児生存率の低下があったということで、NOAELは0.3mg/kg体重/日としたいと思います。ありがとうございました。

それから、山本先生からもコメントを頂戴しています。何か追加はございますか。

○山本専門委員 いえ、今の説明でとても理解しました。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここまでで切りとしますか。

ありがとうございました。

それでは、6時3分前になりましたので、最後まで行けなくて残念ではありますが、本日の議論はここまでにしたいと思います。

それでは、事務局、最後ですが、その他、何かございますか。

○矢野課長補佐 いえ、ありません。

次回の調査会は、調整ができ次第改めて御連絡をさしあげますので、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、先生方、長時間にわたって御議論いただきましてありがとうございました。

これをもちまして、第264回「動物用医薬品専門調査会」を終了いたします。お疲れさまでした。

広瀬先生、ありがとうございました。

○広瀬専門参考人 いえ、どうも失礼いたします。