

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 25 回 会 合 議 事 録

1 . 日 時 平成 17 年 4 月 26 日 (火) 10:00 ~ 11:33

2 . 場 所 委員会中会議室

3 . 議 事

(1) 動物用医薬品の再審査について

(2) その他

4 . 出 席 者

(専門委員)

三森座長、明石専門委員、青木専門委員、大野専門委員、寺本専門委員、
長尾専門委員、中村専門委員、林専門委員、藤田専門委員

(食品安全委員)

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、本間委員、見上委員

(事務局)

齋藤事務局長、一色事務局次長、村上評価課長、
福田評価調整官、増田評価課長補佐、平野係長

5 . 配 布 資 料

資料 1 意見聴取要請 (平成 17 年 4 月 25 日現在)

資料 2 セフチオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤 (エクセネル注) の再審査に
ついて (案)

資料 3 フルニキシメグルミンを有効成分とする馬の消炎鎮痛剤 (パナミン、パナミ
ン注射液 5 %) の再審査について (案)

資料 4 フルニキシンの食品健康影響評価について (案)

資料 5 セフチオフルの諸外国における評価状況について

資料 6 フルニキシンの諸外国における評価状況について

6 . 議事内容

三森座長 おはようございます。ただいまから「第 25 回動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、井上専門委員、江馬専門委員、菅野専門委員、嶋田専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員の 6 名が御欠席でございます。9 名の委員が御出席でございます。

また本日は、食品安全委員会から寺尾委員、小泉委員、見上委員、本間委員に御出席いただいております。寺田委員長は、少し遅れるということです。

では、議事に入りたいと思います。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第 25 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配布されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料などの確認をお願いいたします。

増田評価課長補佐 では御説明いたします。

本日の議事は、「動物用医薬品の再審査について」の 1 点でございます。

次に資料の確認をさせていただきます。

まず、本日の議事次第、それから、委員名簿、座席表、それぞれ 1 枚ずつになっております。

資料は、1 から 6 がございます。その他に概要としたものが 2 種類と、それとバナミンの参考資料と、表紙のついた冊子をお配りしております。

申請者作成のフルセットの資料につきましては、コーナーに準備させていただいておりますので、適宜御利用いただければと思います。

資料 1 でございますが、「意見聴取要請（平成 17 年 4 月 25 日現在）」でございます。これら農林水産大臣及び厚生労働大臣から、食品安全委員会委員長あてに、意見を求められたもののうち、当専門調査会で審議することが適当とされた案件の一覧です。

資料 2 でございますが、「セフチオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセネル注）の再審査について（案）」です。こちらは、今回初めて審議していただくものです。

資料 3 でございますが、「フルニキシンメグルミンを有効成分とする馬の消炎鎮痛剤（バナミン、バナミン注射液 5 %）の再審査について（案）」でございます。

資料 4 でございますが、「フルニキシンの食品健康影響評価について（案）」資料 4 は

資料3の別添ということになっております。これらにつきましては、A D Iの検討が必要とされておりましたが、今般資料を入手いたしまして、それを取りまとめたものでございます。

資料5でございますが、「セフチオフルの諸外国における評価状況について」これは、それぞれの物質の国内外における使用状況と、評価状況をまとめたものになっております。それから概要につきましては、セフチオフルとフルニキシンの2種類がございます。

資料については以上です。不足の資料等ございますでしょうか。資料の確認については以上でございます。

三森座長 それでは議題の1に入らせていただきます。「動物用医薬品の再審査について」です。まず事務局から説明お願いいたします。

増田評価課長補佐 それでは御説明いたします。

まず資料2と、資料5を御覧ください。資料2は、「セフチオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセネル注）の再審査について（案）」でございます。資料5につきましては、セフチオフルの国内外における評価状況の説明がございます。

セフチオフルにつきましては、既に平成12年厚生労働省において、A D IとM R Aが設定済みとなっております。ほかに、J E C F A、F D A、E M E Aでも評価が行われておりますが、それぞれ数値が違っているというような状況です。根拠としましては、日本、J E C F A、E M E Aにつきましては、微生物学的影響を見ております。日本とJ E C F Aにおきましては、50 μ g/kg体重となっております。一方E M E Aの方におきましては、20 μ g/kg体重というふうになっております。

E M E Aはセフチオフルそのものの、J E C F A、日本につきましては、代謝物のM I Cをエンドポイントとしております。M I Cの値自体は、J E C F AにしてもE M E Aにしても、2 μ g/mlということで同じということでもあります。A D Iの算出に用います計算式が異なっているために、このような差が出ているということでございます。

F D Aにつきましては、毒性学的影響から30 μ g/kg体重を設定しておりますけれども、微生物学的影響につきましては、検討しておりません。毒性学的影響につきましても、日本、J E C F AとF D Aのエンドポイントはヒトの腸内細菌への影響と犬の90日間亜急性毒性であり、安全係数のとり方も500と1,000ということで異なっております。

本日御欠席の井上専門委員からは、500を用いた理由について質問いただいておりますが、セフチオフル概要のJ E C F Aの評価書の部分になりますが「セフチオフル概要」という冊子の方です。これの56ページになります。

56 ページの第 1、第 2 パラグラフ辺りに、その辺の理由が書いてあります。J E C F A におきましては、速やかに代謝されること、代謝物が発がん性に関連がないということ、ラット、犬、猿のいずれの亜急性試験でもがん、あるいは前がん状態の病変も認められなかったこと、ラットにおけるグラム単位の高用量での試験におきまして、下痢以外に主要な病状がなかったこと。こういったことから 5 で十分と判断されたものと思われまます。

資料 2 の方がエクセネル注の再審査に当たって提出された資料の概要となっております。資料 2 を御覧ください。

まずエクセネル注ですが、平成 8 年 2 月 27 日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間、これは 6 年なのですけれども、経過したために再審査申請がなされております。

主剤はセフチオフルナトリウムでございます。

効能・効果でございますが、適応症は牛の肺炎、豚の胸膜肺炎ということで、適応菌種はマンヘミア・ヘモリチカ、パスツレラ・ムルトシダ、アクチノバチルス・プルロニューモニエということでございます。

用法・用量ですけれども、1 ml 当たり 50 mg を注射用水で溶解し、1 日 1 回体重 1 kg 当たりセフチオフルとして、牛には 1 から 2 mg を 3 から 5 日間、豚につきましては 1 から 3 mg を 3 日間筋肉内に注射して用いるということで、休薬期間は牛で 20 日、搾乳牛で 36 時間、豚で 10 日間というふうになっております。

その他、薬理作用があると考えられる成分は含まれておりません。

「再審査における安全性に関する知見等について」ということで、まず「ヒトに対する安全性について」書かれております。

2 行目からになりますが、本剤と同等の製剤は欧州、米国、オーストラリア、アジア、南米諸国において広く使用されている。

繰り返しになりますが、厚生労働省におきましては、50 μ g/kg 体重/日、J E C F A においては 50 μ g/kg 体重/日、E M E A 20 μ g/kg 体重/日、F D A で 30 μ g/kg 体重/日の A D I が設定されているということになっております。

その他、各国における A D I 設定の根拠についての概要が、ここから先に書かれておりますが、今まで御説明したとおりでございます。

(2) の「安全性に関する研究報告について」ですが、調査期間中の Medline を含むデータベース検索の結果、現在 A D I に影響する報告は認められなかったとされております。

「承認後の副作用報告について」ですけれども、対象動物に対する安全性につきまして

は、調査期間中に牛 7 万 9,243 頭、豚 48 万 3,432 頭の調査が実施されておりますが、いずれも対象動物に対する新たな副作用は認められなかったとされております。

「再審査に係る評価について」でございますが、本製剤の主剤でありますセフトロフルにつきましても、既に日本において A D I、M R L が設定されております。承認時から再審査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておりません。提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に関する新たな知見の報告は認められないと考えられるので、これを見直す必要はないと考えられるということにさせていただいております。

ただし、本剤のセファロsporin系抗生物質でありますので、薬剤耐性菌を介した影響については、今後別途検討されるべきであるということをお付けしております。

現時点の案文につきましては、セフトロフルについては既に日本で A D I と M R L が設定されておまして、今回新たに安全性を否定するような報告も認められていないということから、これらを見直す必要はないと考えられるというような案文になっております。

また、御欠席の井上専門委員の方から、平成 8 年承認後、今回の再審査までの細菌学的データ、M I C 50 とか M I C 90、こういったものについてはあるかというようなコメントをいただいておりますが、治療対象菌種については資料中に、食中毒関連細菌等につきましては、農林水産省の方で実施しております家畜糞便中のサーベイランスの一部でセフトロフルについてのデータがあります。この件につきましては、A D I と別途検討させていただければというふうに考えております。

以上でございます。

三森座長 ただいま事務局からエクセル注について説明がありました。

本件の主剤のセフトロフルは、既に国内で A D I、M R L の設定が行われておまして、今回新たな知見は報告されていないということでございます。チルミコシンと同様のケースだと思いますけれども、提出された資料、過去の評価状況から当調査会としてどのように取り扱うかということについて、御質問、御意見がありましたらお願いしたいと思います。いかがでしょうか。

藤田専門委員、どうぞ。

藤田専門委員 先ほどセーフティーファクター 500 をなぜ用いたかというお問い合わせがあったということで、それについてはわかりましたけれども、むしろこの場合に問題にすべきは、F D A がより厳しいセーフティーファクターを 1,000 としてございますけれども、なぜ F D A が 1,000 としているのか、それで我が国では 500 ということですが、そ

れでよいのかどうかということを吟味する必要があるのではないかというふうに思います。

三森座長 資料5に載っておりますように、F D Aの評価は犬の90日亜急性毒性試験のNOAEL 30 mg、ここから1,000を加味しているということでございますけれども、事務局このF D Aの評価においては、J E C F Aと違うところはどこだったのでしょうか。

増田課長補佐 F D Aの場合は短期試験ということですので、通常どおり種差、個体差、短期試験の分ということで1,000ということになっております。

藤田専門委員 ですから、我が国で用いているもの、あるいはJ E C F Aの方が用いた500がなぜ1,000ではなくて500なのかと、そういう観点から500という数字を見る必要があるということだと思っております。

増田課長補佐 J E C F Aにつきましては、先ほど資料56ページの方でありましたように、短期間の試験なのですけれども1,000を掛けるほどのものではないというふうに判断して、500にしているということでございますので、その内容については56ページのところに書いてあるとおりということですので。

三森座長 藤田先生がおっしゃっているのは、F D Aが一般毒性のデータからA D Iを設定してきているわけであり、安全係数は1,000を掛けていて、J E C F Aは500だという、そのところの違いは何だということですね。

藤田専門委員 そうです。

三森座長 資料5の2ページ目のところに、F D A、E M E A、J E C F Aの評価の比較が載っておりますが、何が違うかということ、F D Aは評価の中に微生物学的リスク評価は一切実施していないということです。ここがまず大きな違いだと思います。E M E AもJ E C F Aも毒性データのA D Iプラス微生物学的なA D Iの両方を比較した上で出しているという大きな違いがあるということです。

ただし、毒性試験からのA D Iに関しては、F D Aが一番下に書いてありますように、S F 1,000ということになって、この1,000は90日の亜急性毒性試験のデータからであるということです。安全係数は100掛ける更に10ということで1,000を使ったと理解されます。

J E C F Aは、それに対してNOAEL 30 mgに安全係数500を掛けてきて、これは厚生労働省もJ E C F Aも500で十分だという見解の違いだという、そういうことだと思います。

藤田専門委員 F D AもJ E C F Aも全く同じデータを使って、そのときに1,000を掛けるべきであるか、500を掛けるべきであるかという判断をしていると思うのですけれど

も、J E C F A が通常の 1,000 でなくて 500 で十分であるというふうに判断した根拠があまりはっきりしないので、そこを明確にしていただければと思いました。

三森座長 慢性毒性試験のデータがないという、それを保障するために 5 を掛けたというように「セフチオフル概要」の 57 ページの「4 . EVALUATION」のところに書いてございますが、そこだと思えます。

これに関しては、厚生労働省も納得をされて J E C F A と同じ評価をされたということです。F D A はそれに対して 90 日のデータなので、更に 10 を掛けて 1,000 にしたという、その違いだと思います。

このことについて、いかがでしょうか。

藤田専門委員 F D A の方の 1,000 の説明もほとんどなくて、機械的に 1,000 を使っているのです。これはたしか 96 ページに出ていると思います。96 ページの真ん中に Safety Factor of 1000 is used in the Safe Concentration Calculations とあります。

三森座長 事務局、F D A が評価されたのはいつでしょうか。

増田課長補佐 1988 年です。

三森座長 1988 年、それで J E C F A が評価されたのは何年ですか。

増田課長補佐 J E C F A の方は、これでいきますと 1997 年です。

三森座長 97 年ですね。88 年のときには微生物学的データはなかったということです。F D A は、毒性のデータから、かなり安全側にたって、保守的な評価をして安全係数 1,000 を掛けて A D I を出したという、そういうことですね。

1997 年の J E C F A においては、微生物学的なリスク評価をした上で A D I が 50 μ g であり、毒性のデータからの A D I では 500 を掛けると 60 μ g なので、両者の値を比較して 50 の方が小さいということから、50 を A D I に持ってきたという経緯です。1988 年の F D A のデータは微生物学的データがない上での A D I 評価をしているということが 1 つ問題になるかと思えます。

藤田専門委員 ちょっと 50 をとりたいがために 500 を掛けたような印象も受けないわけでもないのです。結局 F D A と同じデータを使って、毒性について N O A E L 30 mg/kg で、安全係数 100 とすれば、これはもっと小さい値になるのです。

三森座長 それは、30 になりますね。

藤田専門委員 はい。そういうことで、それと 50 と比べれば 30 の方をとらざるを得ないという形になると思うのですけれども、だから 500 としたという根拠がはっきりしていれば別に文句はないのですけれども、皆さんが 500 でもってよろしいのでしょうかというこ

とであれば、別に見直す必要はないというふうに思います。

三森座長 「セフチオフル概要」の 38 ページのところを見ますと、厚生労働省での A D I 設定が書いてございます。

厚生労働省は、まず A D I の設定で微生物学的なリスクからの A D I 設定を先にしてきています。そこで、50 μg というデータが出てきておりまして、注 1、注 2 の下のところに「一方、セフチオフルの毒性試験に基づく最低の N O E L は 30 mg/kg 体重 / 日であり、長期慢性毒性試験は実施されていないため、十分な安全係数と考えられる 500 で除するとすると、A D I は 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 / 日である」と。ここでもう 500 という値が十分な安全係数と考えられるというようになっております。

この件について、十分な安全係数と考えられる 500 ということについて何かあるのでしょうか。

増田課長補佐 やはり、そのところは厚労省の評価につきましても、J E C F A の評価を参考にしているのではないかと思います。その中で、56 ページのところの代謝物の話とか、短期毒性の中で発がん性が見られなかったとか、もう一つはグラム単位の強烈な量の投与をしていながら、がんが出ていないという、56 ページの 2 パラ目の文にあるのですが、そういったところから最終的に application of appropriate safety factor がいいだろうということになったのではないかと思います。ですから、この部分以外に説明できるところはないのではないかなというふうに事務局では思います。

藤田専門委員 もともとのセーフティーファクターというのが、あまり根拠のない値であるということはそうなのですけれども、アメリカの方で 1,000 をとっていて、こちらで 500 ということで、どちらがどうだということになってしまうわけですけれども、今 56 ページにあるような形で、通常ならば 1,000 をとるところが、この 2 つのパラグラフで説明されているような条件があるために、500 をとったというふうに考えますと、これから同じようなケースが出てきた場合に、そのような解釈で通常 1,000 をとるところを 500 をとってよろしいかどうかということも含めて、このことを考えていく必要があるというふうに思います。

私としては、今まで使用して特に重篤な副作用の症状がないということで 500 でも構わないのではないかなというふうに思いますけれども、1 つのはっきりした 1,000 をとった根拠、あるいは 500 をとった根拠、F D A が 1,000 をとっているのに、こちらで 500 ということで何か新しい情報があって、それほど安全係数を厳しくとらなくてもいいというような情報があったら、500 になったのだというようなものがはっきり出ていれば一番わ

かりやすいというふうに思っているのですけれども、ちょっとそういう形ではないような感じですので、問題にしたわけです。

三森座長 いかがいたしましょうか。

今回の資料におきましては、委員の皆さんは J E C F A から厚生労働省の評価についてまでお目通しをされていないのではないかと思いますので、1回持ち越しをいたしましょうか。500 が適切であるという根拠が現時点では明確ではないということです。通常亜急性毒性のデータしかない場合には、更に 10 を掛けた 1,000 を掛けるというのが通常の評価になりますので、F D A はそれを実施されていて、J E C F A と厚生労働省はそういうことをしていないというところについては、一度持ち帰りをして、これからもこういうことが起こると思いますので、その根拠を食品安全委員会としてどうするのか、よく見ていただくようにいたしましょう。

いかがでしょうか。御意見がないようでしたらエクセル注については、安全係数の掛け方について、確認する必要があるということで、再度評価をするということによろしいですか。

増田課長補佐 もう一度評価をし直すというようなことになりますか。

三森座長 はい。

藤田先生としては、現時点で 1,000 を掛けるべきではないという、御意見ですね。

藤田専門委員 そういう意見ではないです。ただ、根拠をはっきりしてくれということです。

三森座長 これではわからないということですね。現時点では、委員の先生方はほとんど意見を持っていらっしゃらないですので、なぜ 500 にしては不適切なのかという議論もここではできないと思います。したがって、資料を見ていただいた上で 500 がやはり危険であるとなったら、1,000 にしなければいけないということになります。

そこまでの資料を専門委員は今回見ておらず、本日は議論できないというように感じます。

藤田専門委員 これから、ここで何か判断するときには 1,000 を使うのか 500 を使うのかというのは、これが 1 つの前例になってくるというふうに思います。

増田課長補佐 不確実係数をどういうふうに掛けるのかというのは、ケース・バイ・ケースだと思うのですが、ここの内容で 500 を掛ける理由をとということであれば、アメリカの評価書だけではなくて、そういった資料、基本的な試験データから積み重ねて議論していくということになってしまうということでしょうか。

三森座長　そういうことになります。この文章だけでは、なぜ 500 にしたのかわかりかねます。90 日の試験から高用量暴露をしても発現するのは下痢だけであるという文章が載っているだけです。それ以外に発がん性のデータはないわけですので、それでも 500 でよろしいということについてはもう一回データを見直す必要があるのではないのでしょうか。J E C F A のデータもすべて見ているわけではございませんし、厚生労働省のデータを私たちは見ているわけではありませんから、500 に対して、これから食品安全委員会はこの場合には 500 で適切であるという議論も出るわけです。安全係数として 1,000 を掛けるべきではなく、500 で切ったという科学的な根拠をもう少し明確にすべきではないかということだと思えます。

増田課長補佐　それでは、まずこの部分のデータを集めて御議論していただくということで、よろしいでしょうか。

三森座長　それは可能なのでしょうか。

増田課長補佐　集めるしかないと思えます。

三森座長　出てきたとしても、J E C F A のイエローブックとブルーブックぐらいしか出てこないと思えます。

セフチオフルを製造しているメーカーから、生データを全部いただけるのでしょうか。

増田課長補佐　それは聞いてみないとわからないと思えます。

三森座長　本日、発がん性あるいは毒性の専門家であられる鈴木先生と津田先生が御出席されておらず、菅野先生もいらっしゃらないですので、これらの先生の御意見も聞いた方がよいかと思えます。よろしいでしょうか。

増田課長補佐　わかりました。

三森座長　それでは、次回以降の調査会において、今のデータが取れるかどうか、その辺のところについてお伺いしていただきたいと思えます。

それでは、次の品目について事務局から説明をお願いいたします。

増田課長補佐　それでは、御説明します。

まず資料 3 を御覧ください。資料 3 は製剤の再審査についての報告書です。

製剤の概要、安全性調査の概要を記載しておりますが、パナミン、パナミン注射液 5 % につきましては、先の専門調査会におきまして、国内においては主剤のフルニキシンの A D I、M R L が設定されていないということから、A D I 設定について検討する必要があるとされたところからです。

今般、毒性試験の資料を入手いたしまして、資料 4 にとりまとめておりますけれども、

こちらを御審議いただきました上で、A D I が設定できるというふうになりましたら、その結果を最後に記載することとしたいと思います。

資料 3 につきましては、第 20 回の会合で御説明しておりますけれども、時間も大分経っておりますので、簡単に説明させていただきます。赤字の部分が追加で入れた部分となっております。

まず「バナミンについて」ですが、平成 7 年 12 月 19 日農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間 6 年が経過したため、再審査申請が行われたということでございます。

主剤は、フルニキシシンでございます。通常可溶性ため、フルニキシシンメグルミンとして使用されております。

効能・効果でございますが、馬の運動器疾患に伴う炎症及び疼痛の緩和、痙攣時の鎮痛ということでございます。

用法・用量でございますが、5 日間を限度としまして、馬体重 1 kg フルニキシシンとして 1 mg を静脈内に投与する。休薬期間は、2 日ということでございます。

その他ですが、添加剤について記載をしております。原液中にプロピレングリコール、これが約 20% 含有されているわけなのですが、食品添加物としての A D I、これが 25 mg/kg/ 体重/ 日というふうに設定されておまして、動物体内で容易に代謝されまして、犬におきましては 8 g/kg 体重というのが 24 時間以内に消失したと報告されているということ。投与量と休薬期間を考慮すると、影響は無視できると考えられるということでございます。

なお、その他の添加剤もジエタノールアミン、フェノール、E D T A、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート、こういったものが含まれているのですが、いずれも少量でありまして、M R L 不要と評価されているものには、食品添加物として A D I のあるもの、こういったものでございます。

「再審査における安全性に関する知見等について」ですが、ヒトに対する安全性につきましては、諸外国におきましては、豚、牛あるいは馬に対して使用されておまして、F D A におきましては、0.72 μ g/kg 体重/ 日、E M E A におきましては 6 μ g/kg 体重/ 日の A D I が設定されております。J E C F A につきましては、評価されておられません。日本についても同様でございます。

安全性に関する研究報告でございますが、調査期間中の Medline、Embase、Japicdoc 等を含むデータベース検索の結果、安全性を否定する研究報告は得られなかったとされて

おります。

承認後の副作用につきましては、馬に対する安全性について調査期間中 671 頭が調査されておりすけれども、馬に対する新たな副作用は認められておりません。

再審査に係る評価ですが、日本において M R L、A D I が設定されておりませんけれども、今回フルニキシンの A D I 設定について、別添のとおり評価をするということとしまして、そこで得られた数字をここに記載するというような形で考えております。

また、諸外国における評価状況については、資料 6 にもまとめております。

このように評価機関によって、エンドポイントとして採用をした試験と安全係数の書き方が異なる結果が得られておりますけれども、今般これらに使用した情報はすべて入手できましたので、当調査会としてどれが適当かを御判断いただければと思います。

以上でございます。

三森座長 ただいま事務局から御説明ありましたように、フルニキシメグルミンの薬剤ですけれども、国内では馬の鎮痛剤として使用されているわけですが、諸外国では牛や豚にも使用されているということから、先の調査会におきまして A D I を検討するという事になったわけでございます。今回資料を詳細に検討した上で、A D I の設定が可能か、もしくは不可能かを評価するというのが今回の御審議でございます。

まず、ここまでに御質問、御意見ございましたらお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き事務局から説明をお願いいたします。

増田課長補佐 それでは、資料 4 に従って御説明いたします。

こちらは、今般入手をいたしましたフルニキシンの毒性試験等の概要を、事務局の方でまとめさせていただきましたものでございます。

まず 1 でございますが「薬剤の概要」として「物質名」と「効能・効果」を記載しております。資料 3 と一部重複しますが、使用状況、評価状況について記載しております。

2 からが「毒性試験の概要」です。

まず「吸収・分布・代謝・排泄」についてでございます。1 ページの下の方からになります。まず「吸収・分布・代謝・排泄」の「吸収・排泄」の部分です。ラットにおける筋肉内投与試験ですが、3 位のカルボキシル基の炭素を標識したフルニキシメグルミンを使って筋肉内投与試験を行っております。

血漿中薬剤濃度につきましては、投与 1 時間後に最高値を示しております。48 時間までに回収された総放射能活性は、糞から 38.04 %、尿から 34.40 %、呼気から 20.92 %と

ということで、体内におきましては 6.26% が残存していたということでございます。呼吸からの回収は、血漿中よりも糞中の濃度と相関が高かったことから、腸内細菌によって標識部位の炭素が除去され、腸管から吸収された後、代謝を受けて排出されたと推定されております。

3位のトリフルオロメチル基の炭素を標識したラットにおける筋肉内投与試験につきましては、投与後 48 時間までに回収された総放射能活性が糞からは 61.09 %、尿からは 29.22 % ということでございました。投与後 96 時間におきましては、糞から 62.87 %、尿から 29.52 % ということでした。

次に「ウマにおける投与試験」ですが、1 mg/kg 体重の静脈内、あるいは経口内投与を行っております。静脈内投与におきましては、投与後、血中濃度は 10 $\mu\text{g/ml}$ に達し、第二相性の減少を示しております。T_{1/2} につきましては、1.6 時間でありました。経口におきましては、T_{max} は 30 分以内、そのときの C_{max} は 3 $\mu\text{g/ml}$ 、T_{1/2} は 4.04 時間ということでございました。見かけ上の生物学的利用率は、80% ということでした。

雌軽種馬 6 頭でのフルニキシンの 2.2 mg/kg 体重/日を 5 日間連続注射した試験におきましては、いずれも投与後 1 時間の時点で最高値を示して、その後減少、24 時間後にはすべての個体で検出限界未満ということでございます。

「イヌにおける投与試験」ですけれども、90 日間胃管栄養投与をした試験がございすが、これでは連続投与による蓄積性は認められなかったということでございます。

次に、犬にフルニキシンの 2 mg/kg 体重を静注、皮下、経口で投与したときの C_{max}、T_{max}、T_{1/2} を記載しておりますが、経口投与におきましては、投与 45 分後に T_{max} に達しております。C_{max} は 4.3 $\mu\text{g/ml}$ 、血中濃度は 12 時間までに 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下に減少しまして、T_{1/2} は 10 時間ということでございました。皮下投与におきましては、1 時間以内に T_{max}、C_{max} は 3.0 $\mu\text{g/ml}$ 、血漿中濃度は 18 時間までに 0.029 $\mu\text{g/ml}$ 以下に減少しまして、T_{1/2} につきましては 9 時間、静脈投与においては 3 分で T_{max} に達しております。C_{max} は 10.3 $\mu\text{g/ml}$ 。血漿中濃度につきましては、12 時間までに 0.035 $\mu\text{g/ml}$ 以下に減少をしております。

こういったことから、計算しました生物学的利用率は、経口投与で 97%、皮下投与で 92% ということでございました。

次に「サルにおける投与試験」ですが、筋肉内投与におきまして T_{max} は 24 分以内。排泄は糞中に 33 から 37%、尿中に 63 から 68% であったということでございます。

「(2) 代謝」になりますけれども「ラットにおける体内分布」ですが、投与 6 時間後

までの放射活性は小腸で最も高くなっておりまして、それ以降は急速に低下していると。大腸の放射活性は、投与6時間後に最大となって、その後低下していると。48時間後の時点では、すべての臓器で0.4 µg-eq/g未満ということで、この時点で最も高い放射活性を示したのは、肝臓であったということでございます。

血漿と腎臓における放射活性は、TLCで3種類に分類されております。大部分は未変化体、原点に保持されたスポットが少量、その他中間のRf値を持つスポットがごくわずかに認められております。血漿と腎臓の代謝物組成は類似しているということでございます。

尿、糞中の放射活性は、TLCで5種に分離されております。尿中では、未変化体が43%、原点に保持されたスポットが56%、その他1%程度の低極性代謝物が認められております。糞中では、未変化体が34%、原点に保持されたスポットが48%、その他18%程度の低極性代謝物が検出されております。原点のスポットにつきましては、これは抱合体と考えられております。経時的に見ると、投与後1時間の時点で小腸に未変化体と抱合体が認められ、その後大腸、糞へと移行してしております。

SDラットに¹⁴Cで標識しましたフルニキシシ 10 mg/kg を7日間胃管投与したことにあけます尿、糞、肝臓及び腎臓の代謝物が同定されております。排泄は、尿中に33から40%、糞中に39から40%ということで、代謝物は未変化体、4-水酸化体、5-水酸化体、2-MeOH体、フルニキシシ及び水酸化抱合体、フルニキシシメチルエステル、こういったものが同定されております。

4ページにまいりますが「ウマにおける体内分布」でございますが、雌軽種馬6頭にフルニキシシ 2.2 mg/kg 体重/日を5日間連続投与しまして、最終投与後2日、7日に3頭ずつ用いて組織中の濃度を検討してしております。筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸、いずれの組織のおいても検出限界未満ということでありまして。

これは、同じ試験を違うロットでもやっておりますが、同様の結果が得られております。

以上が吸収・排泄・代謝についての説明でございます。

三森座長 吸排と代謝についてですが、コメント、御質問があればお願いいたします。大野先生、いかがでしょうか。

大野専門委員 ございません。

三森座長 よろしいでしょうか。

では、引き続き資料の説明をお願いいたします。

増田課長補佐 では次に「毒性試験」の概要です。ページは4ページからになります。

まず「急性毒性試験」でございますが、経口投与によるLD50につきましては、マウスの雄で327、これは遊離酸換算値で197 mg/kg 体重、雌で170 から234、遊離酸で102 から141 mg/kg 体重、ラットの雄で113、遊離酸におきましては68 mg/kg 体重、雄で130、遊離酸で78 mg/kg 体重でありました。

次に「亜急性毒性試験」でございますが「ラットを用いた28日間亜急性毒性試験」ですが、筋肉内に0、1、2、4 mg/kg 体重/日投与におけます28日間の亜急性毒性試験におきまして、まず血液検査で4 mg 投与群の雌の2週時点でヘマトクリット値、ヘモグロビンの低値が認められております。

「ラットを用いた13週間亜急性毒性試験」ですが、ラットの筋肉内0、1.5、3.0、6.0 mg/kg 体重/日投与におけます13週間の亜急性毒性試験において、一般的な臨床症状観察におきましては、3 mg 以上の投与群で跛行が認められております。1.5 mg 投与群で2匹、3 mg 投与群で20匹、6 mg 投与群の7匹の頸部と前肢に湿疹性病変、痂皮あるいは脱毛が認められております。6 mg 投与群の2例で死亡、2例が安楽死処分をされております。6 mg 投与群の4例は、いずれも腸管潰瘍が認められております。

体重変化につきましては、6 mg 投与群の雌雄で体重の低値が認められておまして、飼料摂取量では6 mg 投与群の雄で全投与期間中、雌で最初の5週間で減少が認められております。

血液検査につきましては、3 mg 投与群の雌でヘモグロビンの低値が認められておまして、ヘモグロビンの低値につきましては6 mg 投与群の雄でも認められております。その他、6 mg 投与群の雌雄で好中球の増加、雄でヘマトクリット値の低値、平均部分プロトロンビン時間の短縮が認められております。

剖検に移りますが、剖検につきましては、3 mg 投与群の雌2匹、6 mg 投与群の雄2匹と雌7匹で腸間膜リンパ節の拡大、胃腸管壁の厚さの異常、腸管癒着、消化管の充血、穿孔が認められております。試験期間中の死亡あるいは瀕死となった6 mg 投与群のラットにつきましては腸管の穿孔と癒着を含む腹膜炎、削瘦などが認められております。1.5 mg 投与群と3 mg 投与群の少量に注射部位の出血があるのが認められております。

病理組織学的検査につきましては、3 mg 投与群の1例、6 mg 投与群の6例で穿孔性の重度の腸または胃の潰瘍、あるいはびらんが認められております。6 mg 投与群の6例で腸間膜リンパ節の浮腫が認められております。

「イヌを用いた90日間亜急性毒性試験」ですが、胃管栄養で0、0.01、0.05、0.15、0.40、0.60 mg/kg 体重/日投与におけます90日間亜急性毒性試験を行っておりますが、一

一般的な臨床症状観察につきましては、体重変化、飼料摂取量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、糞中の潜血、剖検、病理組織学的検査、こういったものにつきまして被験物質の投与に起因した異常は認められなかったとされています。

これにおきますNOAELは0.6 mg/kg 体重/日ということでございます。

「サルを用いました13週間亜急性毒性試験」ですが、これはアカゲザルに筋肉内注射0、5、15、45、60 mg/kg 体重/日投与を行い、13週間観察したということです。

一般的な臨床症状観察におきましては、15 mg 以上投与群ではしばしば嘔吐が認められたと。45、60 mg 投与群の各3頭に40日から筋量低下、削瘦、グルーミングの停止が認められています。投与群では、潜血便が5 mg の1頭、15 mg 以上の投与群で各3頭に認められています。45 mg 投与群の1頭が状態悪化のため試験中安楽死処分されています。

6ページに移りますが、体重変化、飼料摂取量におきましては、45 mg 以上投与群で増体重と飼料摂取量の減少が認められています。

血液学的検査におきましては、45 mg 以上投与群でヘマトクリット値、ヘモグロビンの低値が認められています。

血液生化学的検査におきましては、15 mg 以上の投与群の雄、45 mg 以上投与群の雌でアルブミンの減少、45 mg 以上投与群の雌雄で総タンパク質の減少とアルカリフォスファターゼの低値が見られています。

下の方に移りますが、剖検、組織学的検査におきましては、60 mg 投与群の1頭で消化管の潰瘍が認められたほか、特に被験物質の投与に起因した異常は認められなかったということでございます。

ここまでのところについては、いかがでしょうか。

三森座長 ラット、犬、猿を用いた90日までの試験が実施されています。EMEAは、犬の90日亜急性毒性試験のNOAEL 0.6 mg/kg、この値を基にしてADIを設定しているわけですが、まず、これらの試験の内容についてコメント、御質問がありましたらお願いいたします。

何かございませんか。ないようでしたら、引き続き資料の説明をお願いいたします。

増田課長補佐 それでは次に慢性毒性、発がん性の概要です。資料6ページになります。

まず「慢性毒性試験」で「ラットを用いた1年間慢性毒性試験」ですが、ラットを用いまして混餌0、0.98、1.98、5.98、雌0、0.98、1.99、6.05 mg/kg 体重/日投与におきまして1年間の慢性毒性試験、これは発がん性併合試験ですけれども、これにおきましては、一般的な臨床症状観察におきましては、高用量軍で泌尿器系の汚れ、削瘦、無排便、もし

くは異常便等が認められ、雌雄ともに死亡率の増加が認められております。試験中に死亡または安楽死処分された高用量群の 22 匹のうち 16 匹につきましては、消化管の潰瘍が認められております。

体重変化につきましては、高用量群雄で体重増加量が減少し、体重も対照群と比較して低値を示しております。

飼料摂取量につきましては、高用量群雄で低値が見られております。

糞便の潜血率は、28、40 週の時点で高用量群の雄で統計学的に有意な高頻度。52 週の時点で中用量群の雄及び高用量群の雌雄で有意というふうになっております。

血液学的検査につきましては、高用量群でヘモグロビン、ヘマトクリット値、平均赤血球色素量、血小板数、白血球数の増加が見られております。

血液生化学的検査につきましては、高用量群の雌雄でアルブミン、グロブリン、総タンパク質が減少し、雄の 39 週ではカルシウムの低下が認められております。

臓器重量につきましては、脾臓については中用量の雄で絶対重量、高用量の雌雄で相対、絶対重量の増加が認められております。

剖検ですが、高用量群の腹腔の膿瘍、癒着、腹水、滲出液、腹膜炎、消化管の癒着、こういったものが認められております。中用量群の雄でも空腸の癒着、脾臓の肥大、腸管膜リンパ節の肥大、こういったものが認められております。

病理組織学的な検査におきましては、中用量群の雄、高用量群の雌雄で腎臓の乳頭壊死が認められ、消化管に消化管壁の炎症を伴う潰瘍やびらんが認められております。

7 ページに移ります。

この地点におきます NOAEL については、0.98 mg/kg 体重/日ということでございます。また、発がん性は認められなかったとされております。

「マウスを用いた 2 年間の発がん性試験」でございますが、CD マウスを用いた混餌投与、これは雄で 0、0.5、1.8、5.4、雌が 0、0.6、2.2、6.7 mg/kg 体重/日投与におきます 2 年間の発がん性試験ですが、体重変化につきましては、高用量群の雌で一時的に低値が認められました。

血液学的検査におきましては、高用量群の雌で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の低値が見られております。

血液生化学的検査は、実施されておられません。

剖検につきましては、高用量群で脾臓の肥大、腹腔あるいは骨盤腔の変化の発生率の上昇が認められております。胃の潰瘍が中用量群以上の投与群、回腸の穿孔が高用量群の雄

の1例で見られております。

病理組織学的検査におきましては、高用量群の雌雄で胃、消化管の種々の部位での潰瘍が見られております。

本試験における発がん性は認められなかったとされております。

「ラットを用いた2年間発がん性試験」ですが、ラットを用いまして0、2、4、8 mg/kg 体重/日投与におけます2年間の発がん性試験を行いまして、これでは16から24週から試験終了までに高用量群で高い死亡率が認められたということです。

一般症状につきましては、1から5週時に泌尿器周囲の被毛の汚れが認められていると。

体重変化では、高用量群の雌でおよそ15週、雌でおよそ38週から試験終了までの体重の低値が認められている。

血液学的検査、血液生化学的検査は行われていません。

剖検については、すべての投与群で用量依存性の消化管の潰瘍が認められています。潰瘍の発生は、胃と十二指腸で顕著で、空腸、回腸にも認められています。4 mg 以上投与群の腸間膜リンパ節の肥大、浮腫が見られています。8 mg 投与群で胸腺の肥大と胸腔に液が認められています。

病理組織学的検査につきましては、消化管の非増殖性の病変が認められています。腸間膜リンパ節におきましては、リンパ球過形成が認められています。

本試験においては、発がん性は認められなかったというふうにされております。

慢性試験についてなんですけれども、ラットの1年、ラット、マウスの2年の発がん性試験が実施されているわけなのですが、発がん性試験につきましては、FDAの発がんのGLPには適合しておりますが、血液生化学的試験、これについては変えております。慢性毒性試験として、GLPには適合していないということがあります。このため、EMEAはこの試験は発がん性の有無を評価するだけにのみ採用しまして、そこで認められた毒性所見につきましては、採用しておりません。

一方、FDAでは血液生化学的試験はないものの、消化管の影響が認められるということから、この値を評価に使っております。消化管の影響が認められていることから、この値を使っているわけなのですが、FDAはラットの試験のLOAELを0.36 mg/kg 体重としておりますが、ここの7ページから8ページに入手したデータをまとめているわけなんですけれども、入手した生データにつきましては、これはFDAもこの生データを使っているはずなんですけれども、ラットの2年間発がん性試験では、2 mg/kg 体重がLOAELというふうになっておりますので、こちらの方を記載しております。こちらの試験内容、

またはこれらで認められたNOAEL、LOAELを採用するかどうかを含めて御審議いただければと思います。

以上です。

三森座長 慢性毒性試験と発がん性試験のところですが、6ページの「ラットを用いた1年間慢性毒性試験」では、NOAELは0.98だということです。

次の7ページの「マウスを用いた2年間の発がん性試験」ですが、これに関しては、0.5がNOAELということで1.8から上では、副作用である胃潰瘍が引き起こされるということでございます。

「ラットを用いた2年間発がん性試験」では、2 mgからすべての用量群におきまして、消化管潰瘍が発現しているとのことで、NOAELは得られないという、この3つのデータがあるということです。

どのデータからNOAELをとって、ADIを算定するのかというのが問題になるかとも思いますけれども、これらの試験の内容について、まずコメント、御質問がありましたら、お願いいたします。

長尾専門委員 ちょっと質問ですが、6ページ「ラットを用いた1年間慢性毒性試験」で、試験中に死亡または安楽死処分された動物用量は、用量順に13、7、3、22というのが、これがちょっとよくわからないのですが、濃度に対して、この死亡はどういうことですか。

増田課長補佐 まず対照群が13、雄は0.98、雌も0.98投与群が7匹、雄1.98、そして雌が1.99の投与群で3匹、最高投与群ということで5.98と6.05が22匹死亡ということでございます。

長尾専門委員 ということは、対照群で試験中に死亡したか、安楽死というのは、これは殺した方がいいという判断で、殺した動物が13匹いたという、そういうシステムなのですか。

増田課長補佐 何らかのそういう異常とかがあったということです。

長尾専門委員 この実験は、何か変な条件で行われた実験だという意味ですか。ちょっと意味がよくわからないのです。

増田課長補佐 少なくとも、そういう死亡なり何らかの状況があって、安楽死せざるを得ないという状況が13匹にあったのではないかというふうに思います。

三森座長 よろしいですか。

長尾専門委員 はい。

年間の慢性毒性試験のデータのところは見られましたか。死亡が何であったのか、原因が何か書かれていましたでしょうか。そこに 13、7、3、22 とありますけれども、死亡数が 7 や 3 は納得いきますけれども、22 や 13 はちょっと多いかなという感じがします。

それ以外にございますでしょうか。

用語が不適切なところが幾つかあります。6 ページの一番下の脾臓の血液新生 (hematopoiesis)、骨髄の過形成 (bone marrow hypercellularity) と書いていますが、これは脾臓や骨髄の造血亢進がよいと思います。

次のページの 4 行目のところに「リンパ節の肥大は出血による血液増生の亢進による」は、これも「造血亢進による」でよいと思います。

その次の本試験における NOAEL は 0.98 mg/kg 体重 / 日であったと記載されている後に、「また発がん性は認められなかった」という文章がありますが、これは 1 年間の慢性毒性では不適切な言葉ですので、削除した方がよいです。

文言については、次の 8 ページのところの 2 行目、「病理組織学的検査では」というところに英語で transmural necrosis と書いていますが、これは貫壁性壊死というのでしょうか、壁を貫いてしまうような壊死という、そういう意味ですので、適切な表現をされた方がよいかと思います。

このような文言の修正とは別に、ラットの 1 年間、マウスの 2 年間のがん原性、ラットを用いた 2 年間の発がん性試験のデータからどの値を NOAEL として持っていくかということが問題です。

資料 6 を見ていただきますと、そこに諸外国の評価状況が載っておりますが、一番下の表 1 のところに FDA は 2 年間の発がん性試験の LOAEL として 0.36 mg/kgbw と書いてありますが、この値の根拠が明確ではないということです。

事務局の説明では、ラットを用いた 2 年間の発がん性試験が 7 ページのところ載っておりますが、7 ページの中ほどにラットの 2 年間発がん性試験がありますけれども、用量群は 0、2、4、8 です。どう見ても 0.36 という値は出てまいりません。これは、矛盾がありますので、精査しなければいけません。FDA では、資料 6 の表 1 では 0.36 となっておりますが、この値でも消化管潰瘍があったので、この値を LOAEL として評価しているということです。一方、EMEA はマウス、ラットの試験がん原性試験については、すべてのパラメーターを評価していないので、NOAEL の算定には使わなくて、90 日の犬のデータを使ってきているということでございます。

この辺につきまして当調査会としては、EMEA の考えに基づいていくのか、あるいは

FDAの考えにするのか討議すべきと思います。また、ラットの1年間の慢性毒性試験、これはGLP適合試験で明らかなNOAELが0.98と出ておりますので、この値をADIの根拠として用いるかどうか、この辺のところについて御意見をいただきたいと思います。

藤田専門委員 2年間の発がん試験がEMAによるGLP適合ではないとはいえ、観察された結果が誤りであるというふうには思えないのです。特に、消化管の障害というのは、これはこれのずっと後の方にも出ていると思うのですけれども、最後ですが、「ヒトにおける知見について」で「ヒトにおけるNSAIDsの毒性影響」というところに、少しメカニズムが書いてありますけれども、そのような形でメカニスティックにも消化管の障害というのは起こるだろうと。それで、その障害がドーズディペンデントに起こっているということは間違いなく、メカニズム的にも予測し得る結果であると。その結果を採用しないというのは、おかしいような気がするのです。

三森座長 藤田専門委員から意見に関連して先に飛びますけれども、11ページのところに「(6)ヒトにおける知見について」と「ヒトにおけるNSAIDsの毒性影響」というところが載っておりますが、本剤は、アラキドン酸から環状ペルオキシドの合成に関与するシクロオキシゲナーゼ、COX-1とCOX-2の阻害作用があるということです。これによりまして、プロスタグランジン類あるいはトロンボキサンチン類の生合成が阻害されます。これが抗炎症作用のメカニズムでございまして、これを長期間投与されますと、副作用として消化管潰瘍が誘発されてくるという、これはもうよくわかったメカニズムであります。

したがって、藤田専門委員がおっしゃいましたように、今回のラットを用いた2年間の発がん性試験で2 mg/kg以上の投与群で、消化管潰瘍が起こっているということについては、これはこの薬剤の本来の毒性作用が発現しているとみなすべきであるということ、藤田専門委員としては、FDAのADI設定の根拠としている2年間のラットの発がん性試験のデータは用いるべきであるという御意見だと思います。

いかがでしょうか。

長尾専門委員 そう思います。

三森座長 ほかに反対の意見の方、いらっやしませんでしょうか。

ないようでしたら、ラットを用いた2年間の発がん性試験の2 mgがLOAELということになりますので、2 mgに対して安全係数を幾つ掛けるかということが、さらなる討議項目になります。

いかがいたしましょうか。11時半までに公開の調査会を終えなければいけませんので、

あと 15 分ございますが、持ち越しをするにしても、発がん性試験のデータから A D I 設定をする場合、これを今日お話ししてしまうか、あるいは次回に持ち越しをいたしましょうか。事務局どういたしますか。

増田課長補佐 先に進めていただいて事実確認をするのもよろしいですし、ここで 2 年間発がん性試験における A D I を決めても、どちらでも構いません。座長にお任せします。

三森座長 とりあえずラットの 2 年間の発がん性試験の 2 mg を L O A E L とするところのいたしまして、そのあとの催奇形性、繁殖毒性試験、遺伝毒性試験のところまで進んでいった上でということによろしいでしょうか。では、そうさせていただきたいと思います。

次の資料の説明をお願いいたします。

増田課長補佐 それでは 8 ページを御覧ください。繁殖、催奇形性試験についてです。赤字で修正してある部分がありますが、これは江馬先生と寺本先生に修文していただいた部分でございます。

まず「ラットを用いた一世代繁殖毒性試験（第 I 節）」でございますが、ラットを用いました筋肉内投与 0、1、2、4 mg/kg 体重/日投与を行っております。被験物質の投与につきましては、交配前 63 日から交配期間を通じて、雌には交配前 14 日から妊娠 14 日、あるいは分娩後 21 日まで行っております。

その中で、妊娠期間の延長、出産から離乳までの間の哺育児死亡率の上昇が 2 mg 以上の投与群で認められております。そのほか、総着床数、生存胎児数、死亡数、子宮内胎児分布、平均産児数、こういったものへの影響は見られておりません。出生児の奇形、変異の発生率に影響は認められておりません。

本試験における N O A E L は、親動物の一般毒性に対して 4 mg/kg 体重/日、生殖発生毒性について 1 mg/kg 体重/日ということでございました。

次に「ラットを用いた催奇形性試験（第 II 節）」というものですが、これは筋肉内に 0、2、4、6 mg/kg 体重/日を投与しております。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 15 日までの間行い、21 日目に剖検しております。

試験期間中に 6 mg 投与群の 1 匹が死亡し、腹膜炎、胃潰瘍を起こしていたということです。

6 mg 投与群の 1 匹に二分脊椎、頭部扁平を呈する重度の奇形が認められております。その他、過剰肋骨、化骨遅延、腎盂拡張などが認められております。これらの発生率に用量相関性は認められなかったとされております。

この試験におけますNOAELは、母動物及び胎児に対して4 mg/kg 体重/日ということでした。

「ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験（第III節）」でございますが、ラットに筋肉内投与0、2、4、6 mg/kg 体重/日をしております。被験物質の投与につきましては、妊娠14日から分娩後21日まで行っております。

一般的な臨床観察におきましては、四肢及び目の蒼白化、鼻口部及び眼周囲の血液付着といったような所見が2 mg 投与群の数個体、4 mg 以上投与群のほとんどの個体で認められております。6 mg 投与群では、体重増加、平均体重の低値が認められております。試験期間中に4 mg 投与群の9匹、6 mg 投与群の20匹が死亡しております。これらの剖検所見は、腸のびらん、癒着、胃腸の充血または出血というのがありました。

4 mg 投与群の生存ラットにおける平均妊娠期間は、延長しておりました。6 mg 投与群の約四分の一が死産児でありました。この投与群は難産の兆候を呈しまして、5匹が分娩予定日、あるいは分娩数日後に胎児を残存した状態で死亡しております。

6 mg 投与群の平均同腹子数は、対照群と比較して少なかったとされております。この児ラットの出生21日までの死亡率は4 mg 以上投与群で高かったとされております。

平均着床数、性比には投与の影響は認められておりません。内臓、骨格観察においても奇形や変異の発現に影響は認められていないとされております。

この試験におけますNOAELは求められませんでした。児動物に対して2 mg/kg 体重/日ということでありました。

「ウサギを用いた催奇形性試験」ですが、ウサギの筋肉内に0、3、6、12mg/kg 体重/日投与における催奇形性試験を行っております。被験物質投与は妊娠6から18日までに行っております。

6 mg 投与群の1匹に舌の突出とか、3 mg 投与群の後期吸収胚の1例で、顔面の奇形などが認められておりますが、これらの発生は背景データの範囲内ということでありました。

本試験におけるNOAELは、母動物及び胎児に対し12 mg/kg 体重/日ということでした。

以上です。

三森座長 多世代の繁殖試験ではなくて、FDAのセグIからセグIIIの試験とウサギを用いた催奇形性試験が報告されているわけですが、催奇形性はいずれも認められていないということでございます。コメント、御質問ありましたらお願いいたします。

藤田専門委員 済みません。

ラットを用いた周産期及び授乳期投与というもので、複数の2 mg 投与群で影響が出ています。先ほど2年間の発がん試験で、2 mg/kg以下のデータがないということだったので、LOAELで2 mg という話ですけれども、ここでも2 mg で影響が出ていますので、やはりそれ以下の濃度の影響を調べないと何とも言えないということになると思います。

先ほどの資料6のFDAのテーブルだと0.36 mg/kgです。これは見つからないのですか。それともどうなっているのでしょうか。やはりこのデータは欲しいなというふうに思います。

三森座長 生データを見たところは2 mg なんです。0.36という根拠がわからない訳です。ですから、それは一度調べなければいけないと思います。

藤田専門委員 そうですね。

三森座長 今、御指摘のありました9ページの第III節の試験ですけれども、2 mg/kgでも影響が出ているということであって、NOAELが得られていません。この周産期から授乳期投与でのNOAELがもっと下にあるのではないかとこのところを明確にすべきではないかという御意見でございますが、寺本先生いかがですか。

寺本専門委員 この合計4つの試験についてのNOAELの部分については、報告書の中ではこのように書かれておりません。評価されていませんが、結果からこのように評価されるということで、つけ加えたものです。

全体としては、要求項目からいきますと催奇形性についてはラット、ウサギのデータがありますので読めていると思いますけれども、二世代の繁殖試験が実施されておりません。FDAのI節試験がやられているのですけれども、1番のI節の試験は通常のI節試験よりも投薬期間を延長して、最大子どもを分娩して離乳するまでの間投薬を続けていますから、これは一世代の繁殖試験というふうに置きかえてよろしいかと思います。

そういう部分はあるのですけれども、結局親の動物の交尾の能力ですとか、妊娠の能力、あるいは雌を妊娠させる能力、そういった辺りについてはデータの的に全然問題がないというふうに読み取れます。

繁殖に関して影響が出てきているのは、分娩発来に影響があるという形で出てきております。これは、プロスタグランジンの合成阻害という、この剤の薬理作用に基づくというふうに考えられます。

全体としては、データの的に少しF1の動物が離乳までは正常に育つようなのですが、この動物がちゃんとした認性を有するかどうかについての確認が一部欠けているという部分だけですけれども、ほかの一般毒性の試験なんかも参考にしますと、特に生殖系の臓器に

対して影響が出ているという節もありませんし、限られたデータではありますが、この範囲内の中では特に心配するようなデータ、兆候は得られていないというふうに見てよろしいと思います。

三森座長 第 III 節の試験で、母動物に対する NOAEL が得られていないということなのですが、これに対してはどうか。

寺本専門委員 これについては、いわゆる一般毒性的な影響ということですので、この試験で NOAEL が得られなかったとしても、例えば 90 日試験なんかで置きかえて読むということも可能ではないかというふうに思います。

三森座長 したがって、第 III 節の試験で母動物に対する NOAEL が得られなくても、毒性評価上支障はないということですね。

寺本専門委員 置きかえは可能だということです。

三森座長 藤田先生、よろしいでしょうか。

藤田専門委員 はい。

ただ、私が気になったのは、先ほどの 2 年間の発がん性の試験で、2 mg/kg というデータしかない。こちらのテーブルの方では 0.36 と。2 mg/kg では 2 年間の毒性試験でも、こちらの試験でも母動物にちゃんと影響が出ているということでもありますから、NOAEL としてはもっと低いはずだということです。

先ほど 90 日のもので 0.98 という NOAEL が出ていますから、もし NOAEL を採用しないといけないということであれば、それを採用するのが一番いいのかもしれませんが、そうするとまた例によってセーフティーファクターということが問題になるというふうに思います。

三森座長 あとは事務局に伺いますが、第 III 節試験のところの 2 mg/kg というのは、換算されて、更にまた低くなるのでしょうか。

増田課長補佐 はい。これは下の S に書いてありますが、遊離酸換算値なので、これはフルニキシンの量ということになります。

三森座長 フルニキシン単体の量ということですね。

増田課長補佐 単体の量です。

三森座長 これは 2 mg ということで確定なのですね。

増田課長補佐 そうです。

三森座長 先ほどのラットの発がん性試験の 2 mg がわからないということですね。

増田課長補佐 これについては、生データでいきますとこの値自体が遊離酸換算値とい

うことになっております。

三森座長 2 mg ですか。

増田課長補佐 2 mg です。

三森座長 そうすると F D A の評価している資料 6 のところの表 1 の 0.36 という根拠はわからないということですね。

増田課長補佐 それがわからないということです。

三森座長 これを調べていただくしかないという、そういうことになりますね。

増田課長補佐 はい。

藤田専門委員 よろしいでしょうか。

バナミン参考資料というものの 56 ページなのですけれども、そこに 10 として Carcinogenicity Study in Rats というのがあるのですが、これでしょうか。

三森座長 そうです。

藤田専門委員 これだと下の方に Dos として Drug Levels Tested and Duration of Dosing 0 , 0.6 , 2.0 , and 0.6 mg 、 equivalent to 0 , 0.36 , 1.2 , 3.6 mg flunixin /kg/day ということで出ているのです。

三森座長 0.6 ~ 6 mg と書いてありますが、この値が生データでは 2、4、8 になっています。ですから、F D A の 0.6 ~ 6 mg という flunixin と NMG のパウダーの数値がどこからきているかわからないということです。これは申請者から F D A に問い合わせをするなりしないと、A D I 設定に絡まることですので、どちらが正しいのか、これは明確にしなければいけないと思います。

よろしいでしょうか。

藤田専門委員 はい。

三森座長 時間が 11 時半になってしまいましたので、座長としましては、ここで公開の調査会はクローズとさせていただきたいと思います。宿題としては、今のラットを用いた 2 年間の発がん性試験における 2 mg の L O A E L の安全係数をどうするのか、それと、F D A が換算した 0.36 mg/kg がどこからきているのか、これが明確でないので、次回の調査会までにはこの辺を調べなければいけないという、そういうことになりますでしょうか。

あとは、資料の 9 ページの下のところの「遺伝毒性試験」からは次回の調査会で審議するという形にさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、次に議題 2 でよろしいでしょうか。その他になりますが、事務局の方からお願いいたします。

増田課長補佐 特にございませんが、本日はこの後非公開ということに移行しまして、引き続き新規承認申請に係る案件についての御審議をお願いします。11時40分からの開催を予定しておりますので、5分ほどになりますけれども、休憩と資料の準備をさせていただければと思います。

三森座長 そういうことをございまして、非公開に移りますので、11時40分をめぐりに御着席いただきたいと思います。よろしくお願ひいたします。