

食 品 安 全 委 員 会 動 物 用 医 薬 品 専 門 調 査 会

第 49 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 18 年 3 月 29 日（水） 14:00～14:25

2. 場 所 食品安全委員会中会議室

3. 議 事

（１）動物用医薬品の再審査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）

三森座長、明石専門委員、井上専門委員、江馬専門委員、大野専門委員、小川専門委員、
渋谷専門委員、嶋田専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、長尾専門委員、
中村専門委員、林専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員

（事務局）

國枝評価課長、福田評価調整官、増田課長補佐、平野係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 18 年 3 月 28 日現在）

資料 2 ドラメクチンを有効成分とする製剤用原体（ドラメクチン）並びに
牛及び豚の注射剤（デクトマックス）の再審査に係る食品健康影響評
価について（案）

資料 3 ドラメクチンの食品健康影響評価について（案）

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから第 49 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、寺本専門委員、藤田専門委員の 3 名が御欠席でございまして、14 名の委員が御出席です。

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49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。御覧いただきたいと思ひます。

議題に入る前に、事務局より議題、資料などの確認をお願いいたします。

○増田課長補佐 では、御説明いたします。本日の議事でございますが、「動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価について」の1点でございます。

次に資料を確認させていただきます。まずは本日の議事次第、委員名簿、座席表、それぞれ1枚ずつです。

資料でございますが、1～3がございます。その他に「委員限り」となりますが、概要と参考資料の論文集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きましたので、適宜御利用いただければと思ひます。

資料1でございますが、「意見聴取要請（平成18年3月28日現在）」でございます。これは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宛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ございます。

資料2「ドラメクチンを有効成分とする製造用原体（ドラメクチン）並びに牛及び豚の注射剤（デクトマックス）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」。

資料3「ドラメクチンの食品健康影響評価について（案）」で、資料3は資料2の別添ということになっております。

その他修正案文を1枚紙でお配りしております。資料については以上でございます。不足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1「動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価について」です。まず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、御説明いたします。ドラメクチンにつきましては、1月の専門調査会で御審議いただきましたが、審議未了のため継続審議となっております。1月から1か月はさんでおりますので、簡単に概要を御説明いたしますと、まず毒性試験につきましては、一通り内容を確認していただいております。その中で3ポイントほど御議論された部分がございますので、その辺を簡単に御紹介させていただきます。

まず発がん性試験について、これは実施されていないということでございますが、ドラメクチンにつきましては、*in vitro*それから*in vivo*の遺伝毒性試験におきまして、いずれにおいても、陰性であり、遺伝毒性はないと考えられるとしております。

90日までの亜急性毒性試験におきまして、発がん性を疑わせる知見が認められなかった。

それから、極めて類縁の化合物であるアバメクチンでも遺伝毒性は陰性であり、かつ、げっ歯類を用いた2種の発がん性試験において発がん性は認められていないとされております。

更に同じく類縁の化合物でイベルメクチンについては、比較的長いヒト臨床における使用歴があるのですが、腫瘍に関連した副作用は知られていないといったことから発がん性試験

を欠いてもA D Iの設定は可能であると判断されております。

エンドポイントについてですが、エンドポイントとしまして、イヌの92日間の亜急性毒性試験における散瞳が見られておりまして、そのNOAELが0.1mg/kg体重/日でありまして、これを採用するとされております。

ヒトにおけるアベルメクチン類の臨床上の副作用として、多量の投与時に認められる嗜眠、運動失調、散瞳等の中樞神経症状が指摘されておりまして、イヌで認められました散瞳につきましては、ヒトにおけるドラメクチンの影響評価の指標としても適当であると考えられたとされております。

それから、安全係数についてですが、エンドポイントとして採用されたイヌの散瞳というのは可逆性の影響であり、重篤な影響ではないということ。

アベルメクチン類全体ではさまざまな動物種において中樞神経に対する影響が確認されておりますが、イベルメクチンは古くから人間に利用されておりまして、想定される食品を介した暴露量と比較的に著しく高用量の臨床用量においても2,300万を超えるケースにおいて、重篤な急性の中樞神経系への影響は認められていないということから、100を適用すれば十分な安全域が得られると判断されております。

前回、一応こういった議論がなされておりまして、A D Iの設定方針まで御審議いただいているという状況でございます。

食品健康影響評価についての部分の案文、これが今回加筆された部分でございます。これは資料3の14ページ以降になります。ここの食品健康影響評価についての部分の案文が加筆されておるということで、内容につきましては、審議に先だちまして、御確認いただいております。本日、配付させていただきました1枚紙の修正意見をいただいております。

「繁殖毒性及び催奇形性について」と「一日許容接種量（A D I）の設定について」の第2パラグラフについて修正意見をいただいているということです。

順次御説明させていただきたいと思っております。

まず「繁殖毒性及び催奇形性について」です。

これは1枚紙の方に修正意見をいただいておりますので、そちらの方で御説明させていただきます。修正意見の「p.14」と書いてあるところ、「3. 食品健康影響評価について」の「繁殖毒性及び催奇形性について」のところですよ。

繁殖毒性及び催奇形性につきましては、ラットの2世代繁殖試験、マウス、ラット、ウサギの催奇形性試験で実施されております。ラットの繁殖試験におきまして、親動物の生殖能力に被験物質投与の影響はみられなかったが、児動物に体重増加抑制が認められ、NOAELは0.3mg/kg体重/日であった。

マウス、ラット、ウサギとも催奇形性は認められなかったとされております。

まずこの部分についてはいかがでございましょうか。

○三森座長 繁殖毒性、催奇形性についてですが、この部分の記述について御質問、コメン

トなどお願いいたします。

江馬先生、何かありますでしょうか。

○江馬専門委員 追記しただけなので、特にありません。

○三森座長 よろしいでしょうか。

では、次の項目の説明をお願いします。

○増田課長補佐 次は「遺伝毒性／発がん性について」の部分です。

発がん性試験については実施されていない。しかしながら、ドラメクチンにつきましては、*in vitro* の Ames 試験、マウスリンフォーマを用いた前進突然変異試験 (Tk)、不定期 DNA 合成試験、*in vivo* の小核試験のいずれにおいても陰性であり、遺伝毒性はないと考えられる。また、90 日までの亜急性毒性試験において発がん性を疑わせる知見は認められなかった。また、極めて類縁の化合物であるアバメクチンでも遺伝毒性は陰性であり、かつげっ歯類を用いた 2 種の発がん性試験において発がん性は認められていない。同じく類縁の化合物であるイベルメクチンについては、比較的長いヒト臨床における使用歴があるが、腫瘍に関連した副作用は知られていない。このことから、発がん性試験を欠いていても ADI 設定は可能であると判断された。

前回、イベルメクチンとアバメクチンの JECFA、JMPR の評価書の遺伝毒性試験の内容を確認するという宿題がございましたので、JECFA、JMPR の該当部分の参考資料をお配りしております。

「参考資料」と書いてあるものがあると思います。1 枚めくっていただきますと、2 ページ目にイベルメクチンの JECFA の評価書の中の遺伝毒性試験が表になっております。Ames 試験、マウスリンフォーマの試験等を行っておりまして、すべてネガティブということになっております。

更に最後のページですが、これがアバメクチンの遺伝毒性試験の表になっております。これにおきましては、Ames テスト等を行っておりまして、1 つだけ alkaline elution assay ということで、アルカリ溶出試験ということで、ここで若干ポジティブが出ておりますが、すべて陰性という結果でございます。この部分についてはいかがでございましょうか。

○三森座長 「遺伝毒性／発がん性について」です。発がん性試験は実施されておきませんが、提出された遺伝毒性試験はすべて陰性であり、亜急性毒性試験で発がん性を疑わせるような組織所見がないということです。

また、類縁化合物の発がん性試験で、発がん性は認められていないということなどから、ADI の設定は可能であるとしていますが、この部分の記述について、御質問、コメントがありましたらどうぞ。

○増田課長補佐 ちょっと言い忘れておりまして、12 ページで長尾先生から修文の御意見が来ておりまして、これも 1 枚紙の方をもう一度見ていただきたいのですが、この遺伝毒性の部分ですが、「*in vitro* の試験において」ということで真ん中にあると思います。ここに

いて「in vitro の試験においてはAme s 試験、マウスリンフォーマを用いた前進突然変異試験（Tk、染色体欠失も検出可能）、ラット肝細胞におけるUDS試験のいずれも陰性を示した」という修文の御意見が来ております。

○三森座長 12 ページが一部修文されているということでございますが、それも含めまして、遺伝毒性／発がん性の部分の食品健康影響評価について、コメントがございましたら、お願いしたいと思います。

よろしいでしょうか。

では、次の項目の説明をお願いします。

○増田課長補佐 次が 14 ページの下にあります「毒性学的影響のエンドポイントについて」になります。最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標でございますが、イヌの 92 日間の亜急性毒性試験における散瞳で、NOAEL は 0.1mg/kg 体重／日であったということであります。

ヒトにおけるアベルメクチン類の臨床上の副作用として、多量の投与時に認められます嗜眠、運動失調、散瞳等の中枢神経症状が指摘されておりますので、イヌで認められた散瞳をヒトにおけるドラメクチンの影響評価の指標としても適当であると考えられているとしております。

この部分についての御確認をお願いいたします。

○三森座長 「毒性学的影響のエンドポイントについて」のところですが、最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌの 92 日間亜急性毒性試験における散瞳ということですね。これはヒトにおけるドラメクチンの健康影響評価の指標としても適当であると考えられるとしております。

この部分について、御指摘、あるいはコメントなどありましたら、お願いいたします。
よろしいでしょうか。

では、次の項目の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 次は「一日摂取許容量（ADI）の設定について」になります。

この部分につきましても、1 枚紙の方に修正意見が届いておりますので、併せて説明させていただきますと思います。まず資料 3 の 15 ページになります。

「一日摂取許容量（ADI）の設定について」ということで、ドラメクチンについては遺伝毒性／発がん性を示さないことと考えられることから、ADI を設定することが可能であるとしております。

毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与に関連した毒性影響が認められたと考えられる指標、これはイヌの 92 日間亜急性毒性試験における散瞳でございますが、NOAEL は 0.1mg/kg 体重／日であります。

試験期間は 3 か月でございますが、エンドポイントである散瞳につきましては、試験開始初期から軽度から中程度に認められ、投与期間の進行に伴う症状の増悪は認められていない

ということでございます。

散瞳等の中枢神経症状は、ヒト医療におけるイベルメクチンの副作用の1つでございますが、これらのアベルメクチン類のヒトにおける中枢神経症状には個人差があるということが知られております。

J E C F Aにおきましては、ドラメクチンの評価の際に、個人差にはP-糖たん白質が関与し、これにMDR1のSNPとの関連があるが、影響の程度は「modest」とした上で、特定の集団が高感受性を示す可能性は否定できないとし、アベルメクチン類の感受性に係る遺伝性の素因に留意すべきとしております。

その上で幾つかの毒性試験の比較から、アベルメクチン類が潜在的に有する薬理作用、あるいは毒性影響は類似していると判断しまして、ヒトにおけるイベルメクチンの使用経験を考慮の上、散瞳を指標としましたNOAELに安全係数100を適用して設定されましたADIでございますが、これは他の毒性影響をエンドポイントとした場合と比較して、十分な安全域があると判断しているということでございます。

次の第3パラグラフですが、これは1枚紙の方を御覧ください。

アベルメクチン類の感受性の個人差につきましては、P-糖たん白質の関与が示唆されており、またMDR1のSNPがP-糖たん白質の発現に質的、量的に影響することが指摘されているものの、感受性の個人差がこの一遺伝子のSNPのみに起因するとみなすことは、モデル単純化し過ぎている可能性がある。

一方、ドラメクチンのエンドポイントとして採用しましたイヌの散瞳については、重篤ではなく、可逆性のある影響であり、かつ再現性が確認され、信頼性の高い知見である。また、アベルメクチン類全体では、マウス、ラット、イヌ、アカゲザルの毒性試験及びウシの安全性試験等、さまざまな動物においても中枢神経に対する影響が確認されている。しかし、イベルメクチンはヒト臨床において古くから利用されており、想定される食品を介した暴露と比較して著しく高用量の臨床用量においても、2,300万を超えるケースで重篤な急性の中枢神経への影響は認められていないことから、イヌの散瞳を指標としたNOAEL 0.1mg/kg 体重/日からドラメクチンのADIを設定するに当たっては、安全係数として100を適用すれば十分な安全域が得られると判断され、ADIは0.001mg/kg 体重/日と設定されたとしております。

このことから、最終的な食品健康影響評価としまして、以上よりドラメクチンの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられるということで、ドラメクチン 0.001mg/kg 体重/日としております。

以上でございます。

○三森座長 ADI設定についてですが、毒性学的影響について、幾つの安全係数を適用するかということで、前回御議論いただいたわけでございますが、安全係数として100を適用すれば十分ということでADIを設定しております。この部分について御指摘、コメントな

どありましたら、お願いいたしたいと思います。

1 枚紙で送っていただいたのは、渋谷先生からのコメントですが、何かございますか。

○渋谷専門委員 内容は基本的に変えておりません。わかりやすい形だと思います。

○三森座長 ほかにございませんでしょうか。

よろしいでしょうか。

それでは、これまでの議論を基にドラメクチンに係る評価をまとめたいと思います。

ドラメクチンの食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、ドラメクチンの食品健康影響評価については、ADI として 0.001mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられるということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの審議結果については、私の方で事務局の協力を得ながら資料 2 及び資料 3 を基にした報告書を作成し、各専門委員に御意見を求めた上でとりまとめを行いたいと思います。よろしいでしょうか。

○嶋田専門委員 1 か所よろしいですか。ドラメクチンの食品健康影響評価について（案）ということで、資料 3 の 7 ページなのですが、下から 6 行目です。

病理組織で腎臓を見ているわけですが、「投与群で腎臓の皮髄境界部のたん白円柱」というのはよいと思うのですが、その後の「ネフローゼ」という表現は病理の専門の先生、いかがでございましょうか。臨床的にネフローゼというと、症候群という形でとらえているのですが、ネフローゼ特有の所見というのは何かあるのですか。

○三森座長 これは病理の先生方、報告書にこのように書いてあったのでしょうか。ネフローゼという言葉で書いてあるのですね。

○吉田専門委員 たしかそうだったと思います。

○三森座長 ネフローゼという言葉で書いてあるのですね。

○吉田専門委員 nephropathy ではなかったと思うのです。

○嶋田専門委員 ネフローゼという表現は臨床的な表現で、病理組織的な所見ではないと思います。

○吉田専門委員 幾つかの病理組織が認められるようなときは、慢性腎症という言い方をするので、それが多分このネフローゼに当たるのだと推察されますが、もう一回確認いたしまして、もし違っている場合は適切な訳語を事務局にお知らせすることにいたします。

○三森座長 慢性進行性腎症でしょうか。

○吉田専門委員 多分そのままの英語では chronic progressive nephropathy ではないと思います。

○三森座長 そうしたら、一度確認させていただいた上で、最終とさせていただきたいと思います。事務局、よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 わかりました。確認させていただきます。

○三森座長 では、それ以外のところは事務局、作業をお願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。本日御意見をいただきました内容につきましては、座長の指示をいただきながら、事務局で評価書の内容を修正し、各専門委員の先生方に御確認をいただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

評価書につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。寄せられました意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、そのときはまたよろしくお願いいたします。

○三森座長 次の議題は「（２）その他」になりますが、事務局の方から何かございますか。

○増田課長補佐 特にございません。本日この後非公開の場に移行しまして、引き続き承認に係る案件について御審議をお願いしたいと思います。14時30分から始めたいと思いますので、それまでの間、御休憩等をお願いいたします。

○三森座長 事務局から御連絡がありましたように、本日は引き続き非公開の審査がございますので、14時半からということにさせていただきたいと思います。

それでは、以上をもちまして、公開の部を閉会いたします。ありがとうございました。