

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 64 回会合議事録

1. 日時 平成 18 年 11 月 17 日（金） 15:10～17:00

2. 場所 委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品に係る食品健康影響評価について

- ・メロキシカム
- ・トルトラズリル

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、明石専門委員、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、藤田専門委員

(食品安全委員)

小泉委員、長尾委員、本間委員

(事務局)

國枝評価課長、中山評価調整官、増田課長補佐、平野係長

5. 配布資料

資料 1 メロキシカムを有効成分とする牛の注射剤（メタカム 2 % 注射液）の食品健康影響評価について（案）

資料 2 メロキシカムの食品健康影響評価について（案）

資料 3 トルトラズリルの食品健康影響評価について（案）

資料 4 トルトラズリル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 第64回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。御出席の専門委員におかれましては、引き続きよろしくお願ひ申し上げます。

それでは、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64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ひます。

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ひいたします。

○増田課長補佐 それでは、議事に入らせていただきます。本日の議事でございますが、動物用医薬品に係る食品健康影響評価の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。まずは本日の議事次第、座席表、委員名簿、資料は1～4でございます。

その他に参考資料がございます。

参考資料としましては「トルトラズリル」という参考資料と、黄色で「資料2（修文）」という資料、「トルトラズリル修正部分抜粋」という資料がお手元に置いてあると思ひます。

資料1でございますが「メロキシカムを有効成分とする牛の注射剤（メタカム2%注射液）の食品健康影響評価について（案）」です。

資料2でございますが「メロキシカムの食品健康影響評価について（案）」でございます。資料2は資料1の別添ということでございます。

資料3でございますが「トルトラズリルの食品健康影響評価について（案）」です。

資料4でございますが「トルトラズリルの諸外国における評価状況について」です。

最後に「プラジクアンテルの有効成分とする動物用医薬品（水産用ベネサル、ハダクリーン、エクイバランゴールド、エクイマックス）に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集について」という資料になっております。資料については以上です。不足の資料等ございますか。

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に入ります。「動物用医薬品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ひいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。まず、以前からの継続審議案件のメロキシ

シカムになりますが、資料 1、2 に分かれております。資料 2 で A D I が設定されましたら、その値を資料 1 の一番下「メロキシカム mg/kg 体重/日」と空欄になっておりますが、そこに最終的に評価された値を入れ込む形になります。

食品健康影響評価の資料につきましては、資料 2 で御説明いたしますが、先生方に 2 週間前に送付してから、いろいろと修文がございまして、かなりの部分を修文しましたので、今回机の上に「資料 2（修文）」と黄色く右肩に書かれた資料「メロキシカムの食品健康影響評価について（案）」で、メロキシカムの食品健康影響評価については説明させていただきます。と思います。

前回までには、薬理試験まで終了してございまして、14 ページに「抗原性試験」、ヒトにおける知見という項目が残っております。また、前回何点か修文を御指示いただいております、特に薬理試験の一部については、新たな資料が入手されましたので修文を行っているということでございます。

本日、新たにお配りした資料で、修正部分についての確認をさせていただこうかと思っております。

まず 1 ページでございまして、下に脚注を設けました。「アミド基炭素に標識。以下特記しない場合も同様」ということで、前回 ^{14}C の標識部位について記載するようにということで、この記載をしております。

2 ページ、新たに入手された論文についての M T T 関連の修文と語句修文をしております。

上で語句修文がございまして、真ん中ではラットに ^{14}C 一標識メロキシカム 1 mg/kg 体重を静脈内あるいは経口投与して、血中濃度を測定した試験について追加してございまして、

3 ページ、これについても新たな資料に伴う追記ということで、ビーグル犬にメロキシカム 0.2 mg/kg 体重を静脈内、皮下、もしくは経口投与して血中濃度を測定した試験を追記しているということでございます。

6 ページ、これは上で腎乳頭壊死と赤く書いてあると思うのですが、語句修正でございまして。

7 ページ、上ではリソゾーム遺残小体という語句修正がございまして、下でこのラットを用いた 12 か月間の慢性毒性試験の N O A E L の取り方についての修文をしております。

これにつきましては、雌雄で認められた血液学的変化は、いずれも生理学的変動の範囲内であった。他の関連するパラメーターに変動に認められてないことから、被験物質投与

に起因した影響とは判断されなかった。

アルブミンの低値に関しては、微妙な変化であり、体重減少もなく、他の関連する変化も認められなかったことから、被験物質投与に起因した影響と判断されなかった。

雄の 0.8mg 投与群で認められた肝臓実重量の増加に関しても、体重はむしろ増加傾向を示し、相対重量値の増加は軽度であった。

同群で認められた総コレステロールの高値に関しても、3 及び 18 か月の試験では、同様の所見は認められなかったということから、偶発的な変化と判断した。

腎臓に関連するパラメーターですが、雄の 0.8mg 投与群で、腎臓実重量の増加を認めているが、肝臓と同様に相対重量値の増加は軽度であった。同群で認められた尿タンパク質の出現頻度の増加に関しても、他に関連する変化は認められなかったことから、偶発的な変化と判断された。

それで、NOAEL が 0.8mg/kg 体重/ 日であったと修文させていただいております。

8 ページ、下に顆粒球系前駆細胞とありますが、語句修正でございます。

12 ページ、遺伝毒性のところ、最大耐量で 300mg/kg 投与においてもか、一般薬理試験でも語句修正がなされております。

13 ページ、真ん中の「消化管潰瘍発現作用」で、他の NSAIDs との比較について追記させていただいております。

14 ページ、上で語句修正があります。

まず、ここまでに御確認いただければと思います。

○三森座長 前回御意見いただいた部分の修文でございますが、よろしいでしょうか。特に代謝とラットの慢性毒性試験の部分について、追記・修文があるようですので御確認いただきたいと思います。

代謝で、大野先生、何かございますか。

○大野専門委員 特にございません。

○三森座長 7 ページの慢性毒性試験について、渋谷先生、小川先生、何か御意見ございますか。

○渋谷専門委員 特にございません。

○三森座長 ほかにございませんでしょうか。どうぞ。

○藤田専門委員 7 ページですが、アルブミンの低値に関しては軽微な変化で関係ないだろうという判断ですが、6 ページの上から 5 行目、2.5mg 以上の雌雄でアルブミンとか、A/G 比の低値というのが出てきます。

ほかにもどこかで出ていると思うのですが、8ページのラットを用いた18か月慢性毒性試験で、真ん中で血液生化学的検査では、2.0mg以上投与群及び3.5mg投与群の雄でアルブミンの低値が認められ、多くの場合A/G比の低値を伴っていたということで、この赤で修文したところが、それよりも随分低い投与量で実施してはいるのですが、高投与量でもアルブミンの低値が認められるということでは、これはずっとつなげていったら、きっとドーズレスポンスが出るような変化ではないかと思うのですが、ここでアルブミンの軽微な変化で体重減少もなく、他に関連する変化は認められなかったことから、被験物質投与に起因した影響と判断されなかったと書いてしまうのがいかななものかという疑問を持ちました。

○三森座長 慢性毒性も用量がかなり高いところですね。7ページのラットの12か月で、用量が一番上で0.8mgという低いところですね。

藤田先生は、6ページのところは2.5で起こっているということで、もっと上の用量で発現している変化については投与に関連する変化であり、この0.8で起こってきている、雌では0.4からですね。この値についても、その延長線上にあるものではないかということですか。

○藤田専門委員 そうです。

○三森座長 渋谷先生、あるいは小川先生、この辺についてはいかがでしょうか。どうぞ。

○鈴木専門委員 一般論として、血中のタンパク質、主としてアルブミンとグロブリンということになるのですが、毒性の考え方としては、恐らくアルブミンの合成の主たる場所が肝臓であるというところから、血中で濃度が下がる場合には、1つは肝臓での合成能が著しく低下してないかということをもまず疑うわけです。

2つ目は、例えば排泄の過剰といったようなことが何らかの形で起こるのか。例えば、腎糸球体の障害などがあって、尿中に非常にタンパクが漏れ出してしまうということがありはしないか。メジャーな話ですと、そういう2つの問題が大きく関わるわけです。

最初のタンパク合成の話で、非常に影響が出てくる場合には、体重も著しく低下するし、一種の悪液質のような状況になって、全身の症状が非常に悪化しているようなときには、関連性が非常に明らかになりますし、肝臓重量なども低くなっていくしということで、そうはいつでも意外と形態では見にくいものなのです。

どうも今回の話を見ると、少なくとも肝臓に関してはそういう変化はあまりないような気がします。それから、腎臓についてもアルブミン等々が尿中に抜けてしまうというよう

な強度のネフローゼに関連するような糸球体病変とか、そういったようなものは見えてないような気がするので、恐らくは偶発性的の変化に収まるのではないかと思うのですが、病理の先生方、その辺りよろしくお願ひいたします。

○渋谷専門委員 病理学的にも、肝臓、腎臓に基質的变化が明らかに認められておりませんので、やはり偶発的な変化と考えるのが妥当ではないかと思ひます。

○藤田専門委員 それより高い用量で、例えば2mgとか2.5mgで変化が出ている。そちらは偶発的ではないと。その低い用量では同じ変化が出ていても偶発的であると思ひますか。

どうも毒性学的なドーズレスポンスの見方によりますと、1つの延長線上にあるというか、低ドーズの延長したところに来るような気もするのですが、いかがでしょうか。

○鈴木専門委員 もう一つ、排泄過剰のところでは、腸管のところはもう一つありまして、出血性とか潰瘍性の話が出てくるのであれば、そういうところはあるというのはあって、恐らく高濃度では消化管病変が一部出てくるはずなのですね。そちらが絡んでくるとすれば1つ見えましょう。

そういう病変を含めて、血中のアルブミンの濃度が下がるようなところというので、本当に用量相関関係があるのか。あるいは病理所見との関連性があるのかというところを見る必要があると思ひし、必ずしも毒性の反応というのは用量相関があるとも限らない部分が多いので、アルブミンのような非特異的な血中のタンパク質みたいなものについては、なかなか影響を受けるものが多いですから、簡単にはいかないのではないかと私と思ひます。

○藤田専門委員 その場合、A/G比の低下というのもそういうことでしょうか。

○鈴木専門委員 この形にするとなかなかわからないもので、グロブリンの問題がどうかというところの話というのは、やはり免疫系の反応の話がいろいろ出てきますから、慎重に取り扱う必要があると思ひます。

絶対量的な総タンパクの話で比率をかけてどうなっているかとか、そのほかの血中のタンパクフラクションとの関係を見るとか、いろんなことを見ないとにわかには判定できないのではないかと思ひます。

○三森座長 小川先生、何かございますか。12か月の慢性毒性試験の0.8mgで認められた変化ですが、非常に軽微な変化ということで、これは投与との関連づけはほとんど否定できるという議論で前回も来ていると思うのですが、18か月の慢性毒性試験、8ページにあります、1mg/kgである最低用量ではむしろ潰瘍が起こったということで、NOAELが設定できなかったわけですが、ここで認められたアルブミンの低値と、12か月の0.8mg

のアルブミンの値は、続きという形でみなせるような変化でしょうか。

○小川専門委員 絶対に関連がないとまでは言い切れないところはあるかと思うのですが、やはり肝機能とか腎機能にはあまり変化がないということなので、特にNSAIDsの場合、潰瘍等に関わる出血によってアルブミン値が低値になってくるということは、考えられると思われまます。確かにグロブリン比との関わりからいって、アルブミンがより下がってきているというところは、肝機能との関係はどうかというところはあると思うのですが、このデータからはどちらかというところと軽微な貧血状態になっている可能性はあるとしても、肝機能障害等による変化ではないと考えております。

○藤田専門委員 今の観点は、肝機能と関係ないというお話で、それがこの投与によらないという証明にはならないですね。この投与が原因でこういうことが起こってきたと。当然肝機能に来るのですが、病理学的には見えないけれども、生化学的な変化が出てくるというような肝機能に対する毒性というのがあるのではないかと私としては考えます。

先ほど座長も言われていましたが、18か月の慢性毒性試験では、1mgで潰瘍ができています。それから、2mg以上ではアルブミンの低値、A/G比の低値ということになっていますが、1mgが0.8mgになったときのアルブミンの低値というのは無視できるというふうに考えてよいのかどうか。

○三森座長 今回は吉田先生が御出席ではありませんが、前回までの議論ではこの12か月で認められたアルブミンの低値については、正常の範囲の中に入るぐらいの変化であって、無視できるものということをお伺いしておりますので、その上の18か月の場合も2mg以上からです。1mgでは発現していないということがあり、12か月のアルブミンの変化については無視してよいというディスカッションであったと思います。渋谷先生、その辺は形態学的にも腎障害を疑うようなものはないということですね。

○渋谷専門委員 はい。

○三森座長 いかがでしょうか。

毒性の専門家の津田先生にもお伺いしたいと思います。いわゆる毒性学的な意味合いという面で、先ほど鈴木先生からお話がありましたように、アルブミンの減少は、肝臓での合成障害と、もう一つは腎臓から排泄されてしまうという、2つに毒性学的に意味があると思いますが、この辺についていかがでしょうか。12か月のアルブミンの動きについてです。

○津田専門委員 大変難しいかもしれませんが、一般に私の認識では小さな血液中の変動でも、体内の大きな変動を意味しているということで、こういった総タンパクであるとか、

アルブミンというのは、結構鋭敏に反応するのではないかとと思いますが、どうですか。

○三森座長 ということは、どなたに。

○津田専門委員 病理の先生方にお聞きしたいのは、このレベルということで、大体 30 が 25 ぐらいに下がっているのですが、それは生物学的に意味がないのですか。

確かに病理学的にいろんなものがないという御説明を聞いて、それはそれで納得したのですが、確かに〇〇先生おっしゃるように、慢性毒性、亜急性と見ていくと、それぞれに増えている。高用量では増えている。アルブミンは減っていて、A/G比にも変化が出ている。その変化が、今おっしゃったので、この程度では生物学的意味がない、偶発だということなのですか。どのぐらいだったらどうなのでしょう。

○三森座長 生理的な変動の範囲を逸脱したということでしょうね。今回は、その生理的な変動の範囲の中に入っているという理解でよろしいのではないのでしょうか。

○津田専門委員 座長もそうおっしゃったのですが、どのぐらいからそう考えたらよろしいのでしょうか。今、有意差は出ている。それから、用量依存性はある。藤田先生のおっしゃったのは、そういうことですね。

○藤田専門委員 はい。

○津田専門委員 それから、トータルとして全体を見たときに、その傾向がある。これは事実だと思います。

○三森座長 どうぞ。

○林専門委員 分野外なのでデータだけの話になってしまうのですが、先ほどの 18 か月では、1、2、3.5 と投与がされていて、2 以上で見られたということは、1 では見られなかった、その変化はなかったということだし、今のこちらの 0.8 でも 5 以上で生理的な変動があるということになれば、逆に考えれば再現性があった。要するに、1 及び 1 以下ではほとんど生理的な値の変動の間の再現性があったというふうにみなすこともできるのではないかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

投与期間は 12 か月、片方は 18 か月という差がありますので、18 か月の更に投与期間が長い方におきましては、1 mg/kg ではその変化が出ていないということですので、そこで線が引けるということになりますね。

アルブミンの A/G 比の変動については、非常に難しい議論があるのですが、当調査会としてはいかがいたしましょうか。病理学の専門家の意見も大事なところだと思います。

生理的な変動の範囲内に入っているということと、更にアルブミンの減少を示唆するよう

な異常は肝臓、腎臓になかったという形で評価してよいのかどうかということです。

○藤田専門委員 5ページの真ん中辺の生化学的な変化というところでも、A/G比の変化というのは雄の1mg、10mg、雌の3.5mg以上の投与群でA/G比の低値が見られたというところも出ています。

○三森座長 ラットの6か月ですか。

○藤田専門委員 3か月です。

○三森座長 6ページですか。

○藤田専門委員 5ページのちょうど真ん中辺に「血液生化学的検査では、雄の全ての投与群と雌の3.5mg以上の投与群で総たん白及びA1bの低値が認められた。雄の1.0、10.0mg投与群及び雌の3.5mg以上投与群でA/G比の低値がみられた」。したがって、雄のすべての投与群で、この投与群は1mgも入っているということで、3か月でこれが出ているということです。

○三森座長 再度数値を見直して、その辺はもう一回ディスカッションいたしましょう。

○鈴木専門委員 もう一つ確認しておこうと思っているのですが、ここで毒性影響として、どのエンドポイントを取るかという点をきちんとしておかないといけない。仮にアルブミンが減少して、グロブリンが増えた、それが薬物投与のせいであるとして、その他付随するような、考えられるようなさまざまな形態学的な変化、もしくは関連する生化学的な変化に影響がなくてということになった場合、タンパクの変化だけで、それを毒性影響だというふうに、私は普通取らないと思うのですが、その辺をもう一度確認しておきたいと思えます。

○三森座長 私からの個人的意見としては、アルブミンの血中レベルが落ちてくるという現象で、最も問題なのは腎障害があった場合です。腎障害によって血液中のアルブミンが排出されてしまった場合は、これは毒性影響とみなさざるを得ないと思えます。形態的にそのような腎障害が高用量群でも起こっていないということであれば、そこでもう線は引けるわけです。

そうなってくると、非常に有害な作用が生じて、肝臓の合成能が低下すればこういうことが必然的に起こりますので、毒性影響という面からみますと非常に弱いということになります。

その辺のことも加味した上での総合評価になると思えます。腎障害はこのNSAIDsにおいて、高用量群で明確に発現しているのか、あるいは、認められた腎乳頭壊死の延長線上にこのようなアルブミンの透過障害、再吸収障害が反映されているのかどうかを明確

にしなければなりません。そのような変化がないということでしたら、変動の範囲内ということで、毒性とみなすべきではないと思います。

その辺のことについて、この要旨だけでは数値が記載されておられませんので、再度その辺をもう少し見るということにいたしましょう。

藤田先生、いかがでしょうか。

○藤田専門委員 はい。

○三森座長 それでは、事務局、資料はまだ皆さんお手元にありますか。

○増田課長補佐 戻された方もおられるので、再度お送りした方がよいと思います。

○三森座長 そうしましたら、3か月、6か月、12か月、18か月のデータを、再度返却された方にはお送りして見ていただく。特にアルブミン、A/G比の動きについて再度よく見ていただいて、病理の専門家の方においては、形態学的な面から、先ほどから議論があります腎障害の延長線上にこのアルブミンの変動が存在するのかどうか、その辺を再度見ていただく。この12か月の試験について体重減少はないですね。体重増加が抑制されている場合には、肝臓での合成能は落ちますので、必然的にアルブミンは減少してくると思います。また、体重に減少傾向がなくてもアルブミンが落ちてくるのか、その辺の総合的な判断になると思いますので、これは一度皆さんに見ていただいた上で、次回審議という形にさせていただきたいと思います。

それ以外で、前回までは14ページまで終わっていましたが、修正している赤字のところ、ほかに何かコメントがありますか。どうぞ。

○林専門委員 1か所ですが、12ページの遺伝毒性で、これも今までからの並びだと思うのですが、今回の場合は *in vitro* も *in vivo* もすべて陰性の結果であったということなので、結論の書き方なのですが、生体にとって問題となるようなというのは、これまでは付けてなかったのではないかと思います。

in vitro で何か陽性であったが、*in vivo* でそれを完全に否定できるような場合に、この言葉を使っていたように思いますので、この場合はもう直接遺伝毒性はないものと考えられるのでよいのではないかと思います。

○三森座長 事務局よろしいですか。このことから、メロキシカムには遺伝毒性はないものと考えられる。生体にとって問題となるようなところは削除するという事です。よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。

○津田専門委員 すごい小さな語句で済みません。12 ページですが、まだカラギーナンが 2 か所残っておりますので、カラゲニンに直してください。

○三森座長 よろしいですか。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 整合性がないということですので、直しておいていただきたいと思います。

なければ、14 ページのその他「抗原性試験」が終わっておりませんので、ここに入りたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、事務局、説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、黄色い枠の付いた「資料 2 (修文)」の 14 ページになります。その他の「抗原性試験」でございます。

2 行目、感作モルモット、あるいは感作モルモット血清を用いて能動的全身アナフィラキシー反応 (A S A)、受動皮膚アナフィラキシー反応 (P C A)、ゲル内沈降反応、受動赤血球凝集反応が検討されております。

まず、A S A ではアナフィラキシー症状や死亡は認められなかったとされております。

P C A におきましても、いずれの感作血清でも反応は認められなかったとされております。

ゲル内沈降反応でございますが、いずれも沈降性は認められなかったとされております。

受動赤血球凝集反応でございますが、いずれの条件においても凝集像は認められなかったとされております。

次に人における知見についてです。人における N S A I D s の毒性影響ということで、N S A I D s につきましても、プロスタグランジン類とトロンボキサン類の生合成を阻害することにより抗炎症及び鎮痛作用を示す。最も一般的な副作用としては、胃または腸管の潰瘍形成が知られているとされております。

次の段落ですが、この消化管の潰瘍形成を抑制するために、さまざまな C O X - 2 阻害薬が開発・実用化されたという状況があります。

15 ページ、2 行目からですが、最近になって複数の無作為化比較試験におきまして、ある種の C O X - 2 阻害剤を服用した患者で、わずかではあるものの心筋梗塞や脳卒中のリスクが増加するという指摘がされておきまして、F D A 及び E M E A におきましては、幾つかのヒト用 C O X - 2 選択阻害薬の承認を取り消しているという状況があります。

伝統的 N S A I D s と C O X - 2 選択薬に明確な区別があるわけではなく、伝統的な N S A I D s につきましても、C O X - 2 選択薬で得られているような十分な無作為化比較

試験の知見がないために、NSAIDsによるリスク全般については明確でないとされており、

最後から3行目、メロキシカムはヒト用医薬品として使用されております。シクロオキシゲナーゼに対しては、COX-1よりCOX-2がより強いとされておりますが、EMAの引用でございますが、COX-1に対する阻害作用も認められていることから、COX-2選択薬とみなされていないとされております。

以上については、いかがでしょうか。

○三森座長 事務局から説明がありましたように、メロキシカムはヒト用の医薬品としても使われているということです。COX-2選択性の高いものについては、ヒト臨床で心筋梗塞や脳卒中などのリスクが高まるということが報告されているわけですが、EMAにおきましては、メロキシカムについてはCOX-1の阻害活性も残るということで、COX-2選択的とはみなしていないということであり、抗原性試験から、ヒトにおけるNSAIDsの毒性影響について、御質問、コメントがありましたら、お願いします。

○津田専門委員 これで、よいと思うのですが、ヒトにおけるNSAIDsの毒性影響で、ここまで書いてあるのであれば、生殖毒性の強さから妊婦への適用は除外されていることは入れておいた方がよいのではないのでしょうか。

○三森座長 いかがでしょうか。

○増田課長補佐 最後ですか。ヒトにおけるNSAIDsの毒性影響の最後に入れたらよろしいですか。その場所を御指示いただければと思います。

○津田専門委員 最後でよいと思います。意味としては、後で生殖の第III節の試験がすごく低く出ているということが問題となっていることと関連すると思います。

○三森座長 そうしましたら、15ページの第2パラグラフ「メロキシカムはヒト用医薬品としても使用されている」の前に入れることになりますか。最終的にEMAはCOX-2選択的ではないと、これを最後に入れておくということでもよろしいでしょうか。

○藤田専門委員 もっと前ではないですか。ヒトにおける影響の最初のパラグラフの一番下に、妊娠期間の延長ということも出ているし、そこら辺に入れたらどうですか。

○三森座長 では、14ページの第1パラグラフの後ぐらいでしょうか。

○藤田専門委員 臨床上の副作用がここに並べてありますね。その後に、妊婦については、これこれの理由で使われてないと。

○三森座長 その文章については、津田先生から説明文を入れていただくようにいたします。

ほかにございますか。

なければ、食品健康影響評価についての部分が残されておりますので、その審議に入りたいと思います。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。15 ページより先になります。

まず、繁殖毒性、催奇形性、遺伝毒性、発がん性、エンドポイントの選択、A D I の設定、食品健康影響評価について項目立てされております。

まず、繁殖毒性及び催奇形性ですが、さきに御審議いただきました内容に従って案文を作成しております。

N O A E L が得られていない試験が幾つかありますが、認められた影響と用量から、繁殖毒性試験の評価に際しましては、第 III 節試験の 0.125mg/kg 体重/日の L O A E L を用いるのが適当という書き方をしております。

次の遺伝毒性、発がん性についてですが、これはいずれも認められなかったとしております。

次の N S A I D s の副作用につきましては、さきにフルニキシンで記載されたものと同様でございますが、こちらについては C O X - 1 より C O X - 2 の阻害作用が強いものの、選択的とはされていない。いわゆるコキシブで最近指摘されている心筋梗塞や脳卒中のリスクにつきましては、臨床用量を長期間服用したときに統計的に認められるもので、適切な A D I に基づいて管理されれば、これらが懸念される高用量の慢性暴露は起こり得ないと考えられることとしております。

まずここについて、御確認をお願いしたいと思います。

○三森座長 催奇形性、遺伝毒性、発がん性、N S A I D s の副作用についてのまとめですが、ここまでにつきまして、いかがでしょうか。

先ほどのディスカッションで血中のアルブミンの低下が反映されてきておりますが、量的にはこの第 III 節の生殖毒性試験の L O A E L の 0.125 の方がずっと低いわけですので、A D I 設定に関しては、アルブミン値が下がったとしても、最終的に最も感受性の高い A D I のパラメーターとしては、第 III 節試験の L O A E L 0.125 になると思います。

したがって、ここのディスカッションになりますので、次回回して反復投与毒性試験におけますアルブミンに動きについては大事なことですが、A D I 設定については、今回それは横に置いておいても大丈夫ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

○藤田専門委員 そのとおりだと思います。

○三森座長 それでは、議論を進めさせていただきたいと思います。15 ページの繁殖毒性

試験、催奇形性試験については、よろしいでしょうか。最後の行に 0.125mg/kg 体重/ 日の L O A E L を用いるのが適当と考えられたということで、N S A I D s の一つの副作用の延長線上にあるところだと思いますが、これが最も感受性が高いということです。この文章については、江馬先生、何かございますか。

○江馬専門委員 これで結構だと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

遺伝毒性、発がん性については、遺伝毒性は陰性ということで、問題はなく、発がん性もよろしいですね。

N S A I D s の副作用に関する影響については、先ほどの N S A I D s の話が出ましたが、それもここに反映することになりますか。

津田先生、ここに入れますか。

○津田専門委員 よくわかりません。というのは、くどいかなという気がします。

○三森座長 先ほどの 14 ページの「ヒトにおける知見について」というところで書いて、それでよろしいですか。

○津田専門委員 それでよいのではないのでしょうか。

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、次のエンドポイントに入ります。16 ページ、エンドポイントの選択以降に入りたいと思いますが、事務局、説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。

これまで確認いたしました毒性影響から、A D I を設定する際に、どの知見を用いるのが適当かということでございますが、今回の御議論で第 III 節試験の L O A E L で、0.125mg/kg 体重/ 日に追加の安全係数を適用するところまで確認されておりますので、それに従った文章を作成しております。

共通して低い用量が認められているものは、やはり消化管潰瘍と妊娠期間の延長といった薬理作用から想定される副作用でございますので、参考としてエンドポイントについての下に「参考」ということで紹介させていただいております。

また、このエンドポイントから A D I を設定する際に、安全係数を幾つ用いるかということが重要なポイントになると思いますので、これらの案文の内容、また安全係数については幾つを採用すればよいかということについて御検討いただければと思います。よろしくをお願いいたします。

○三森座長 エンドポイントにつきましては、前回第 III 節試験の L O A E L で、0.125m

g に追加の安全係数を適用することが既に確認されております。

これが最も低い用量になるということです。本日のディスカッションにおきましては、この 0.125mg に幾つの安全係数を適用するかというポイントとなります。

あと 16 ページの毒性学的影響のエンドポイントについての案文ですが、この文章はこれでよろしいでしょうか。

問題がないようであれば、安全係数を幾つにするかという議論に入りたいと思います。どなたか御提案をいただきたいと思います。

○藤田専門委員 普通、LOAEL の場合は 1000 を使いますね。

○三森座長 100 ×10 ですね。その毒性の内容によって、その 10 を変えていくことになると思いますが、どなたか。藤田先生から 10 をかけたらどうか。したがって、1000 という安全係数が出てまいりましたが、ほかの先生方、御意見をいただきたいと思います。どうぞ。

○大野専門委員 私も 1000 がよろしいのではないかと思います。理由は、臨床用量がヒトで 10mg なのです。体重当たりにすると 50kg で 0.2mg くらいです。それでかなりの副作用がいろいろ出ていますので、それでも 100 分の 1 にすればという感じはするのですが、そういう臨床で出てくる用量なので、やはり安全を加味して 1000 にした方がよろしいのではないかと思います。

○三森座長 ほかにいかがでしょうか。

○津田専門委員 私も 1000 でよいと思います。

○三森座長 薬剤の薬理作用の延長線上にあることが非常に気になるということです。

○津田専門委員 第 III 節試験で特に強く出ていますが、雌の方が血中濃度高いのですが、そんなに妊娠で高くなってないのに毒性が非常に強く出ている。そういう機序の不明なものに対して、ヒトでの適用外であって使われていないということまで考えると、やはり藤田先生おっしゃったように、LOAEL に 1000 倍をかけた方がよいのではないかと考えております。

○三森座長 ほかに 1000 をかけることについて、そこまではかけなくてよいのではないかと専門委員の方、いらっしゃいますでしょうか。

いないようですので、安全係数は 1000 分の 1 ということになりますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 そうしますと、第 III 節試験の LOAEL の 0.125mg/kg 体重/日に、安全

係数 1000 分の 1 を適用すると、事務局、幾つになりますか。

○増田課長補佐 0.000125mg です。

○三森座長 マイクログラムに直すと。

○増田課長補佐 0.125 μ g/kg 体重/ 日です。

○三森座長 0.125 μ g/kg 体重/ 日ということになりますが、よろしいでしょうか。

ここまでのことにつきまして、何か御質問ございますか。

なければ、まとめさせていただきたいと思います。メロキシカム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、例のアルブミンのことについては審議が終わっておりませんが、メロキシカムの食品健康影響評価については A D I として 0.125 μ g/kg 体重/ 日を採用することが適当であると考えられる。ということですのでよろしいでしょうか。

○増田課長補佐 座長、先ほど大野先生、津田先生がおっしゃられた内容も、この一日許容摂取量、A D I の設定についての内容として反映させていただきたいと思いますので、また修文する際にいろいろと御助言をお願いできればと思いますが、よろしいでしょうか。

○三森座長 そうしましたら、次回にその辺の修文をした上で審議は終了という形にさせていただいて、とりあえず A D I の値はここで決定させていただきます。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、次の資料の説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、次の御説明をします。こちらは今回初めて御審議をお願いします、トルトラズリルになります。資料は 3 と 4 に分かれておりまして、まず資料 4 を御覧ください。

資料 4 は、トルトラズリルの諸外国における評価状況について、事務局でまとめさせていただいております。

トルトラズリルでございますが、コクシジウム病の予防、治療のための、抗コクシジウム薬として、鶏、七面鳥、豚及び牛で経口的経路により広く使用されております。

E M E A の Summary Report によりますと、トルトラズリルの効果については、コクシジウム原虫の発育ステージの微細構造における変化、主として小胞体の腫脹及びゴルジ体装置の腫脹並びに核膜腔の異常を引き起こし、核分裂を障害する。また、寄生虫の呼吸鎖の酵素の活性低下を導く。更にアイメリア属コクシジウム類のマクロガモントの Wall formi

ng bodies の阻害を引き起こす。トルトラズリルの生化学的作用機序については、現在のところ説明はできないと記されているとのこと。

トルトラズリルを主剤する動物用医薬品につきましては、これまで国内での使用歴はございません。諸外国において、アジア、オーストラリア、ニュージーランド、EUなど、世界的に、家禽、豚、牛等を対象として使用されております。

ヒト用医薬品としましては、現在使用されておられません。

米国におきましては、承認された製剤がございません。

カナダにおいては、2005年に承認が取り消されている状況がございます。

次に諸外国における評価状況でございますが、トルトラズリルにつきましては、EMEAにおきましては、0.002mg/kg 体重/日のADIとMRLがそれぞれ設定されているということでございます。

オーストラリアにつきましては、0.01mg/kg 体重/日のADIを設定しております。

JECA、FDAでは評価されておられません。カナダでは2005年に承認が取り消しということ。

次にEMEAの評価ですが、急性、亜急性毒性、長期発がんなどのデータセットから考察しております。データセットについては、次のページに表2、データセットの御紹介があります。急性、亜急性、慢性、長期発がん、生殖毒性、催奇形性、これらのデータセットからADIを設定しているということでございます。

ADIの設定ですが、これは表1を御覧いただきたいのですが、ラットの発がん性試験のNOAEL、これは前腫瘍性病変の閾値ということなのですが、その1mg/kg 体重/日に、安全係数500を適用してADI 0.002mg/kg 体重/日が設定されているということです。

オーストラリア、ニュージーランドにおきましては、まずオーストラリアでございますが、NOAEL 1mg/kg 体重/日、恐らくEMEAと同じだと思うのですが、それに安全係数100を適用して、ADI 0.01mg/kg 体重/日が設定されているということでございます。

一方ニュージーランドにおきましては、EMEAと同様に0.002mg/kg 体重/日のADIが設定されているということです。

FDAは、承認された製剤はないということで評価されておられません。

カナダにおきましては、2005年に発がん性の可能性があるということで、トルトラズリル使用のリスクはベネフィットを上回るとして承認を撤回しているということござい

す。

J E C F A では、評価は実施されておられません。

以上が外国の結果なのですが、繰り返しになります、トルトラズリルにつきましては、抗コクシジウム剤で、鶏とか、豚とか、牛に対して、主に欧州、オーストラリア等で使用されております。

米国、カナダでは使用されておられません。

A D I につきましては、E M E A、ニュージーランドで 0.002mg、オーストラリアで 0.01mg となっております。後ほど詳細に評価していただきますが、これらの国におきましては、ラットの発がん性試験で雌に腫瘍が認められているものの、遺伝毒性ではなく閾値があるものとして A D I を設定しております。

カナダにおきましては、遺伝毒性、発がん性があるというふうにはしていないのですが、使用のリスクがベネフィットを上回るとして、2005年に承認を撤回しております。一方で、E M E A におきましては、カナダが承認を取り消した同年に使用対象を全動物に拡大しております、管理状況は異なっているという状況があります。

今般の残留基準値設定に当たっての評価依頼ですので、調査会において毒性を評価していただき、A D I が設定できるのか、設定できた場合は幾つにするのかというところを御審議していただくこととなります。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

トルトラズリルという、抗コクシジウム剤ですが、欧州、オーストラリア、ニュージーランド、カナダはもう使ってないようですが、A D I が設定されているということですね。

米国、カナダでは使用されていないということですが、エンドポイントとして各国の評価ではラットのがん原性試験の子宮腫瘍が誘発される、その発がん性から評価が分かっているということでもあります。

今までの説明につきまして、御質問ありましたらお願いいたします。

事務局、この現状の「マクロガモントの Wall forming bodies」というのは、日本語にならないのですか。

これは、明石先生、中村先生、直すことはできますか。こちらの資料 3 にも載っていますね。なるべく評価書は日本語にすることになっているので、何とか日本語にできたらと思います。

○増田課長補佐 原虫の教科書なども参考にしながら、書き方を考えてみたいと思います。

○三森座長 ほかにございますか。なければ、引き続き資料の説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。トルトラズリルにつきましては、厚生労働省にインポートトレランスに基づく申請であったもので、さきに送付させていただきましたが、急性、亜急性、長期発がん性、繁殖毒性、催奇形性等についての資料が提出されております。

まず、資料3を御覧ください。こちらでADI設定の可否、可能であればその数値、可能でない場合にはその理由や留意事項を含めて御検討していただくこととなります。

それでは、順次御説明いたします。資料3「トルトラズリル」でございます。

まず「1. 薬剤の概要」でございます。

「(1) 物質名」はトルトラズリルということで、こういう構造をしている物質でございます。

「(2) 効能・効果」ですが、「トルトラズリル修正部分抜粋」という資料がございます。基本的には資料3で御説明いたしますが、資料3は2週間前に先生方に送った資料でございます。その修文等が来ておりますので、その部分は「トルトラズリル修正部分抜粋」で修文させていただいておりますので、そちらを基に説明させていただくこととなります。

「(2) 効能・効果」の部分については修正がございましたので、修正部分抜粋を御覧ください。

基本的には資料4で御説明している内容と同じことが書いてありますが、一応読ませていただきます。

「トルトラズリルはトリアジントリオン誘導体に属し、コクシジウム病の予防及び治療のための抗コクシジウム薬として、鶏、七面鳥、豚及び牛で経口的経路により広く使用されております。

EMEAのSummary Reportにはトルトラズリルの効果については『コクシジウム原虫の発育ステージの微細構造における変化、主として小胞体の腫脹及びゴルジ装置の腫脹並びに核膜腔の異常を引き起こし、核分裂を阻害する。また、寄生虫の呼吸酵素の活性低下を導く。さらにアイメリア属コクシジウム類のマクロガモントのWall forming bodiesの阻害を引き起こす。トルトラズリルの生化学的作用機序については、現在のところ説明することができない。』と記されている」という記述にしております。

また資料3に戻っていただきまして「(3) その他」でございますが、トルトラズリルを主剤とする動物用医薬品はこれまで国内での使用はございません。諸外国においては、

アジア、オーストラリア、ニュージーランド、EUなど、世界的に家禽、豚、牛等を対象に使用されており、ヒト用医薬品としての使用はないとされております。

次でございますが「2-1. 吸収・分布・代謝・排泄」になります。まず、ラットにおける投与試験が行われておりまして、ラットに¹⁴C標識トルトラズリルを単回経口投与した試験が実施されております。血漿中濃度のC_{max}につきましては、それぞれ36、25 μg-eq/mL、T_{max}は雌で24時間、雄で8時間、T_{1/2}は76時間と23.7時間ということでございました。

糞を主要経路として排出されておりまして、糞便中への排泄は80%以上とされております。それから、尿中への排泄は2~6%程度ということでございます。

糞、胆汁中の代謝物が解析されておりまして、主要なものは未変化体で、その他には未変化体と4つの代謝物が見られるということで、トルトラズリルスルホキシド、これは今後よく出てきまして、Tスルホキシドと略させていただいております。

同じくトルトラズリルスルホンというのが出てきます。これも、今後よく出てきまして、以降Tスルホンと略させていただいております。

トルトラズリルヒドロキシメチル化合物、トルトラズリルヒドロキシメチル化合物のスルホン、これは雄しか出てきません。それから、トルトラズリルヒドロキシメチル化合物のスルホキシドが同定されております。

次に鶏の投与試験が行われておりまして、雄ブロイラーに¹⁴C標識したトルトラズリルを2日間経口投与するという試験がなされております。血漿中のC_{max}がはかられておりまして、21~28.9 μg/mLの範囲ということで、そのときのT_{max}は最終投与後0.5日ということでございました。

組織中の分布におきましては、肝臓、腎臓がやや高め、各組織とも2日前後のT_{1/2}で減少しまして、特に蓄積性は認められていないとされております。

七面鳥における投与試験が行われておりまして、七面鳥に25ppmの濃度で2日間飲水投与した試験がございます。未変化体TスルホキシドのC_{max}は、それぞれ約0.6 μg/mLと2 μg/mLで、T_{max}は最終投与直後でございました。

更に、Tスルホンにおきましては、最終投与25時間までに約5 μg/mLを示しましたが、その後低下しまして、120時間には2 μg/mL程度まで減少しております。

次が豚の投与試験なのですが、これにつきましては「トルトラズリル修正部分抜粋」の2段落目を見ていただきたいのですが、検出限界未満というところを検出されなくなると記載しているわけですが、新生豚に¹⁴C標識トルトラズリルを単回経口投与した試験を

実施しております。血漿中放射活性の C_{max} は $13 \mu\text{g-eq/g}$ で、平均 T_{max} は 48 時間後と
いうことでございました。

投与後 70 日には検出されなかったとされております。

ちょっと飛ばしまして、組織中の残留は、投与 14 日後では残留濃度は肝臓が約 9.5ppm
と最も高く、筋肉が約 3.1ppm と最も低かったとされております。

腎臓、脂肪、皮膚には、あまり差は認められなかったとされております。

代謝物別では、ほとんどが T スルホンであったとされております。

70 日後におきましては、すべて 0.1ppm 以下に減少したとされております。

また資料 3 に戻ります。資料 3 の 2 ページ、一番下の段落です。

子豚にトルトラズリルを単回静脈内あるいは強制経口投与した試験が実施されてお
ります。 C_{max} は静脈経口投与で、それぞれ約 20.0、9.5 $\mu\text{g/mL}$ 。 T_{max} は 10.2、34.7 時間。
 $T_{1/2}$ は 3.1、3.0 日。 T スルホキシドの C_{max} は約 5.4、3.4 $\mu\text{g/mL}$ 。 T_{max} は 2.7、
2.5 日。 $T_{1/2}$ は 3.0、2.8 日。 T スルホキシドの C_{max} は約 12.9、7.5 $\mu\text{g/mL}$ 。 T_{max}
は 8.7、8.3 日。 $T_{1/2}$ は 10.3、17.2 日でございます。

生物学的利用率につきましては、それぞれ 69、66、63% ということでございました。

3 ページ、2 段落目ですが、豚に ^{14}C トルトラズリルを単回経口投与した試験を実施し
ております。血漿中の放射活性の C_{max} は、22.3 $\mu\text{g-eq/mL}$ 。 T_{max} は 24 時間後とい
うことでございました。

投与後 72 時間までに尿中に 3.4%、糞中に 47.4% が排出されたとされております。

投与後 24 時間の各組織中で血漿より高かったのは肝臓、脂肪、腎臓ということでござ
いました。

代謝物の比較では、未変化体が主要で 64~79%、T スルホキシドは 4~20%、T スルホ
ンは 4~13% であったとされております。

次に子豚に ^{14}C トルトラズリルを単回静脈内または強制経口投与した試験が行われてお
ります。トルトラズリルの C_{max} は静脈、経口投与で、それぞれ約 29.1、14.9 $\mu\text{g/mL}$ 。 T_{max}
は投与直後 13.4 時間。 $T_{1/2}$ は 43.1、54.6 時間。平均滞留時間 (MRT) は 62.2、8
3.5 時間。 T スルホキシドの C_{max} は約 6.79、5.52 $\mu\text{g/mL}$ 。 T_{max} は 36.5、36.8 時間。 $T_{1/2}$
は 39.5、47.6 時間。 MRT は 81.7、90.7 時間。 T スルホンの C_{max} は約 16.1、12.9
 $\mu\text{g/mL}$ 。 T_{max} は 154、156 時間。 $T_{1/2}$ は 215、246 時間。 MRT は 398、439 時間で
ございました。

生物学的利用率は、それぞれ 76.2、84.9、86.4% ということでございました。

次に牛における投与試験が行われております。牛に¹⁴C標識トルトラズリルを単回経口投与した試験が行われております。血漿中濃度のC_{max}は、33.41mg-eq/Lでありまして、T_{max}は120時間、T_{1/2}は154.5時間でございます。

投与168時間までの尿及び糞中排泄率、ケージ洗浄液から回収された放射活性は、それぞれ3.3、5.3、1.1%でございます。最も高濃度に分布したのは肝臓でした。主要な代謝物は、当初未変化体であったのですが、ケージ的に代謝されまして、血漿、尿、糞では7日以降にTスルホンが主要となっております。

投与後56日におけるTスルホンと総残留物の比率につきましては、肝臓で0.92、腎臓で0.94、筋肉で0.85、脂肪で0.89ということでございます。

次に3-4か月齢の子牛にトルトラズリル5%懸濁液を単回経口投与した試験が実施されております。それで血漿中濃度が測定されております。未変化体の血清中濃度のC_{max}は36.4mg/L、T_{max}は40.6時間、MR Tは128時間、T_{1/2}は75.3時間、TスルホキシドC_{max}は3.61mg/L、T_{max}は49.7時間、MR Tは128時間、T_{1/2}は68.7時間、TスルホキシドC_{max}は7.94mg/L、T_{max}は148時間、MR Tは290時間、T_{1/2}は117時間ということでございます。

代謝物は、投与後6時間以降に検出され、Tスルホキシドは23日まで、Tスルホンは45日まで認められたということです。

投与後60日以降の未変化体、代謝物とも血清試料中から検出されなかったとされております。

次に鶏における残留試験が実施されております。ブロイラーにトルトラズリルを7mg/kg体重/日になるように、飲料水を2日間連続投与しております。

4ページ、Tスルホンをマーカーとして測定されております。14日後には全組織が定量限界未満となっております。

七面鳥における残留試験が実施されております。七面鳥にトルトラズリルを2日間飲水投与した試験が実施されております。Tスルホンの消長が測定されております。この試験におきましては、14日後にはすべて定量限界になったとされております。

豚の残留試験が行われております。この豚の残留試験につきましては「トルトラズリル修正部分抜粋」の3段落目「p. 4中段」と書いて「豚における残留試験」に記載しております。

豚にトルトラズリルを単回経口投与して、トルトラズリル、Tスルホキシド、Tスルホンの濃度を測定しております。

いずれも経時的に低下しまして、91日には定量限界未満となっております。

また元に戻っていただきまして、資料3、4ページです。豚の残留試験の2段落目からになります。豚にトルトラズリルを単回経口投与した試験が実施されておりました、トルトラズリル、Tスルホキシド、Tスルホンの濃度を測定しております。Tスルホンが最も主要な残留物で、組織別では肝臓が最も高く、筋肉が最も低かったとされております。

Tスルホン濃度も経時的に低下しまして、70日あるいは90日では定量限界未満となっております。

次に、牛における残留試験が行われております。牛にトルトラズリルを単回経口投与して、Tスルホンの濃度が測定されております。組織中濃度の比較では、肝臓、腎臓、脂肪、筋肉の順でありましたが、70日には全試料が定量限界未満となっております。

次に2～3週齢のホルスタインに子牛にトルトラズリルを単回経口投与した試験を行っております。トルトラズリル、Tスルホキシド、Tスルホンの濃度を測定しております。

Tスルホンが最も主要な残留物でございます、肝臓で最も高く、筋肉で最も低かった。

未変化体、代謝物とも濃度は経時的に低下しまして、70日までにTスルホンを除き定量限界未満となっております。

次に羊における残留試験が実施されておりました、子羊にトルトラズリルを単回経口投与しております。Tスルホンの濃度を測定しております。Tスルホンが最も主要な残留物で、肝臓が最も高く、筋肉が最も低かった、基本的に濃度は経時的に低下したが、一部の個体では、50日においても0.1ppm前後の残留が認められたとされております。

トルトラズリルは、経口的に投与された場合、大部分が吸収されまして、主要な排泄物は糞となっております。また、いずれの動物におきましても、スルホキシド、Tスルホんに経時的に代謝されまして、特に食用動物ではTスルホンが主要な残留物となっておりますが、特に蓄積性は認められていないということでございます。

まず、代謝試験まで、いかがでしょうか。

○三森座長 吸収・分布・代謝・排泄の試験と残留試験が複数実施されていますが、ここまですべてにつきまして、コメントありましたらお願いいたしますと思います。

どうぞ。

○大野専門委員 まず、細かいところですが、2ページ目の一番上で、血漿中濃度のCmaxはそれぞれ36、25 μ g-eq/mLとあるのですが、これはCmaxは雌雄それぞれで36と修正してください。36と25が未変化体と代謝物の割合のように読めます。そこに入れば、このTmaxは雌で24時間、雄では8時間、それぞれ「雌で」というのと「雄では」という

のを消してもよろしいと思います。そうすると、後につながります。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 はい。

○大野専門委員 次の「鶏における投与試験」の4行目で、 $21.0\sim 28.9\mu\text{g/mL}$ となっておりますが、 $\mu\text{g-eq}$ としてください。

そのパラグラフの一番下の「特に蓄積は認められていない」となっておりますが、蓄積性はこの実験では調べていませんので、組織に残留しているかどうかを見ているので、特に残留は認められていないとしてください。

3 ページ目の第2パラグラフの一番最初、これは非常に細かいのですが「強制経口投与（各 20mg/kg 体重）し」というところで、その後に点を入れてください。

気が付いたのは、それだけです。

○三森座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○津田専門委員 大変読みにくくて、事務局がえらく苦労したのではないかと思います。私は調べてもわからないのですが、最初の鶏の試験で、2相解析では $T_{1/2}(\lambda 1)$ が1.19、 $T_{1/2}(\lambda 2)$ が3.27で、1相ではというのが何なのかわからない。ワンコンパートメントで解析したのかと思って調べたのですが原本に記載がないのです。ちょっと調べてもらえればと思います。

もしできたらということで、概要にも書いてないので事務局がやるのもすごく大変かと思うのですが、ラットで T_{max} 、 C_{max} を見てみますと、雌雄でかなり違います。それなのにほかにたくさんの動物を使っているが、雌雄が全く書かれてなくて、どちらがどうなのかということがわからないということがあるので、もし可能であればお願いします。個体別にいかないとどうもだめそうなので、これは恐ろしく大変なのですが。

○三森座長 それは、2ページの鶏における投与試験、これは雄ブロイラーと書いてありますね。

○津田専門委員 あるのもあるのですが、例えば新生豚。

○三森座長 雄だか雌だかわからない。

○津田専門委員 それから、子豚もわからない。この次は雌子豚が出てくるのですが、次の子豚が8頭ですが、これもわからない。子牛は雌雄8頭なのですが、これは内容が全部一緒に書かれていて、全くどっちが何だかわからない状況ですね。ちょっと知りたいのです。どうしてよいかというのは、私もよくわからないですし、全部やるのは物すごく大変

だと思いますが。

それから、書き方、例えば2ページの一番下の段落で、子豚にトルトラズリルを単回静脈内または強制経口し、3つの体内動態を調べたという、いかにも未変化体、トルトラズリルだけを単回投与して3つ調べたように読めますね。事実そう書いてあるのですが、そうだとすれば、AUCは求まらないのですね。

実際、中身を見ますと、これは3つ投与しているのです。トルトラズリル、Tスルホキシド、Tスルホンをそれぞれ単回静脈内へ強制経口投与しまして、それぞれについてやる。そうでないと、足して100にならないとおかしいのですから、というか100にならないのですが、ここの辺りはまとまっていませんから大変だと思いますが何とかありませんか。

だから、中まで入らなければいけないものを全部言うのも変ですが、何とかもうちょっと形がというぐらいです。

○三森座長 事務局、これはどういたしますか。

○増田課長補佐 まず、資料に関しては事務局で、確かにまとまりのないものを非常に苦勞してまとめたということは御理解いただきたいと思います。

まず、1相解析、2相解析については、これはもう恐らく資料を見てもその表現しか書いていないと思うので、申請者に聞いてみるしかないと思います。

雌雄についても、とりあえず雌雄に関する情報があるかどうか、申請者にまず確認を取った上でまた御相談させていただきたいと思います。

あともう一つ、記載の3物質を投与しているのではないかということなのですが、これももう一度確認して先生と御相談して修文等をさせていただければと思います。

○長尾専門委員 それから、標識の位置を明らかにしていただきたいと思います。

○三森座長 例えば具体的にどこでしょうか。

○長尾専門委員 1ページの一番下に、初めて¹⁴Cの標識がでてくるところに、調べていただいた上で。

○大野専門委員 これは、○○のところですから、注に入れるとよいですね。

○長尾専門委員 それでよいと思います。

○三森座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○嶋田専門委員 これはラットでもってジェンダーによって差が非常に大きいでしょう。したがって、津田先生がおっしゃるように、各動物について雌雄は是非明解に示していただきたいと思います。

○三森座長 事務局、雌雄については明確にしてくださいということで、申請者に確認してください。

○増田課長補佐 申請者に、ないかどうかの確認をさせていただくことにいたします。

○三森座長 ほかにございますか。

時間的に微妙です。あと 20 分ありますが、事務局、いかがいたしますか。この後、その他でプラジクアンテルがありますが、どういたしますか。毒性試験の急性、亜急性ぐらいまでいきますか。

○増田課長補佐 それでは、亜急性まで、そんなにかからないと思います。

○三森座長 それでは、お願いします。

○増田課長補佐 それでは、急性、亜急性試験について説明させていただきたいと思いません。資料は、資料 3 の 5 ページになります。

まず「(1) 急性毒性試験」です。ラットにトルトラズリルを経口投与した急性毒性試験は、LD₅₀ は 2000mg/kg 以上ということ。それから、雌雄ラットに T スルホンを経口投与した急性毒性試験では、LD₅₀ は雌雄で 5000mg/kg 以上だったということでございます。

これ以降なのですが、資料 3 から修文が来ておりまして「トルトラズリル修文部分抜粋」で説明させていただきます。

まず「ラットを用いた 3 ヶ月亜急性毒性試験」ですが、これは修正部分抜粋の一番下の段落です。ラットを用いたトルトラズリルの混餌投与、0、1.1、4.2、16.6mg/kg 体重/日、雌の 0、1.2、4.7、17.4mg/kg 体重/日における 3 ヶ月亜急性毒性試験が行われております。

2 ページ目、特に血液生化学的検査におきましては、中用量群以上の雄と高用量群の雌に総タンパク質の低値が見られております。中用量群以上の雌で C I 濃度の低値が見られております。

臓器重量、ここでは中用量群以上の雌、高用量群の雄で肝臓と腎臓の総体重量の高値が見られております。

病理組織学的検査におきましては、全投与群に肝細胞のグリコーゲン蓄積の反映と考えられる細胞質の空隙の減少が明らかでありまして、高用量群で最も顕著であった。しかしながら、同様の変化は対照群の雌数例にも認められ、ほぼ同じ投与量を同系統に投与した後述の慢性毒性、発がん性試験の 12 か月中間計画殺では観察されなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。本試験における NOAEL は、雄で 1.1mg/kg 体重/日、雌で 1.2mg/kg 体重/日であった。

次にラットを用いた 15 週間亜急性毒性試験が行われておりまして、ラットを用いた T スルホンの混餌投与が行われております。

投与量が、雄が 0、3.8、11.2。雌は 0、4.8、14.7mg/kg 体重/日です。

投与に関連した死亡は認められなかった。一般的な臨床観察、体重変化、摂餌量、飲水量、血液学的検査、尿検査、臓器重量、剖検、これらには異常は認められなかった。

眼の検査、組織学的検査は実施されなかったとされております。

本試験における NOAEL は、雄で 12.2、雌で 14.7mg/kg 体重/日であったとされております。

イヌを用いた 13 週間の亜急性毒性試験が行われておりまして、トルトラズリルの経口投与、0、1.5、4.5、13.5mg/kg 体重/日における、13 週間の亜急性毒性試験が得られております。

まず、臓器重量で、4.5mg 以上投与群の雄で前立腺絶対相対重量の低値が見られております。

3 ページ目、病理組織学的検査においては、未成熟な前立腺、0、1.5、4.5、13.5mg 投与群で、それぞれ 4 分の 1、4 分の 1、4 分の 3、4 分の 4 例、未成熟な精巣がそれぞれ 4 分の 0、4 分の 0、4 分の 0、4 分の 2 例認められております。

未成熟期の検査におきましては、精巣、前立腺の成熟度は個体差が大きいことが知られている。本試験での前立腺及び精巣の変化も、個体差による可能性も考えられたが、本試験では体重増加抑制の観察されなかった中間投与量群にも、これらの変化が認められていることから、投与との関連は否定できななかったとされております。この試験におけます NOAEL は、1.5mg/kg 体重/日であったとされております。

「イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験」ですが、これは T スルホンを用いた試験です。イヌに T スルホンの混餌投与、0、200、1000、5000ppm における、13 週間の亜急性毒性試験が行われております。

体重変化におきまして、1000ppm 以上の投与群で体重増加量の低値が認められております。

そのほか、血液学的検査、血液生化学的検査、体温、脈拍、反射、眼の検査、尿検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査では異常は認められなかったとされております。

とりあえず、ここまで確認していただければと思います。

○三森座長 急性毒性試験とラットとイヌの 90 日試験が、トルトラズリルとスルホンについて実施されているようです。ここについて、コメントをいただけたらと思います。

修正されていますね。まず、2 ページですが「ラットを用いた 3 ヶ月亜急性毒性試験」で、グリコーゲン蓄積の減少ということについて修正がなされておりますが、渋谷先生、これはいかがでしょうか。投与との関連はないということで、よろしいですか。

○渋谷専門委員 そう思います。

○三森座長 体重が落ちてくることによって、グリコーゲンが消失してきたということですね。

○渋谷専門委員 はい。

○三森座長 小川先生、よろしいですか。

○小川専門委員 はい。

○三森座長 それと抜粋の 3 ページ「イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験」で、未熟な前立腺が出ておりますが、これについては投与との関連性は否定できないとなっておりますが、個体差の可能性もあるが、中間用量では体重増加抑制がないので、未熟な前立腺は投与との関連性があるとなっておりますが、これはいかがでしょうか。

○渋谷専門委員 一応、性ホルモン受容体との結合性がないというのは、わかっているのですが、この場合はアンドロジェンだと思うのですが、その代謝に影響を与えない可能性は否定できておりませんので、ひょっとしたらそういう影響があるのかなと思います。

○三森座長 そうすると、それを取ったとしても、NOAEL は 1.5mg ということでよろしいということでしょうか。

○渋谷専門委員 そうです。

○三森座長 それと、3 ページ目の「イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験」の T スルホンですが、これは NOAEL が出ておりませんが、これはどうなったのでしょうか。

この毒性試験報告にも、NOAEL は設定されてないのでしょうか。事務局、いかがですか。

○増田課長補佐 これは、投与量が ppm での記載しかなくて、実際の/kg 体重がはっきりわからないので、それで書いてないというのが現状だと思います。

○三森座長 実物摂取量がわからないから、換算できないということですか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 何か明記しておいた方がよいかもしれませんね。

○増田課長補佐 まず、その辺わかるかどうか。申請者にも聞いてみた上で表現を考えたいと思います。

○三森座長 それ以外にございますか。どうぞ。

○鈴木専門委員 ちょっと教えてもらわなければいけないと思っているのですが、これは原体とスルホンの形は、代謝物ですね。動物薬の場合は、こういう形で実験するのが普通なのですか。

私、農薬をやっているものだから、勿論農薬でも毒性試験のときに代謝物について毒性試験するのですが、通常原体を投与して、動物で代謝されて出てきているものについては、原体投与の形で毒性試験は担保されていると考えます。植物代謝などで、残留物の中に動物代謝と全く違うものが出てきて、しかも、それが相当量多いということになると、その毒性試験をやるという話があるのですが、これはいずれも動物代謝で出てくる代謝物ですね。だから、あえてもう一遍やったのはどういうことなのか。 実際見ていくと、代謝物の方の毒性が弱くなっていますね。だから、それはそれでよいのですが、こういうしきたりというか、どうしてこのようにするのがわかったら教えてほしいのです。

○増田課長補佐 本来、多分TスルホンとかTスルホキシドというのは、ヒトでも同じようなものが出てくると思います。そういう意味では、やる必要はない。どんな動物でも同じように出てくるものだと思いますので、そういう意味では本来やる必要はないのですが、今回についてはこういう資料もあったので載せさせていただいたということです。 例えばほかの動物で、全然違うような代謝物が出てきて、それが懸念されるというようなことがあった場合は、その代謝物に対してやることはありますが、今回の場合どんな動物でも出てくるものなので、本来は必要ないものなのかという思いはありますが、一応そういう毒性試験が実施されていたので、ここに記載させていただいたということでございます。

○鈴木専門委員 わかりました。要らないというわけにはいかないだろうから、あればということですね。実際、参考にとということですか。

○大野専門委員 代謝の面では、これが一番残留します。スルホン体が動物対内で残留するのです。したがって、食品中に残ってくるものはこれなので、これがどのぐらい毒性があるかというのは、結構重要ではないかと思います。

そういうことで、その試験を実施しているというのは、判断の上では非常にありがたいと思っています。

○三森座長 スルホン体の方が残留マーカーになっているのですか。

○大野専門委員 最終的にそこを残留の基準にしなければいけないという可能性が出てくると思います。

○鈴木専門委員 これは、使っている動物の種を超えて、スルホン体が恐らく、例えばT₁

1/2とか、あるいは残留が必要に長期まで続いているというふうに代謝で読まなければいけないわけですね。

○大野専門委員 そうです。原末よりもスルホンの方が長く残留するということです。

○鈴木専門委員 そうだとしても、原理的にはどうなるのですか。

○三森座長 通常は、未変化体で毒性試験をすればよいのですが、食肉中に含まれているものは、その代謝物のスルホン体だということになった場合には、開発メーカーとしては、それについての毒性も必然的に実施するという経緯は今までもあったと思います。

したがって、そういう面では良心的なデータではないかと思います。

○鈴木専門委員 わかりました。

○津田専門委員 このように理解してよいですか。勿論、あることは後の評価にもいろいろ役立つのですが、マストではないと。要するに、それは動物の体内でできるものは、それほど特殊なものでない限りは担保されていると私は思います。

○大野専門委員 代謝物の方が、原末よりも毒性が強い場合もあり得ますので、その辺の判断に必要なデータは、やはりあるべきだと思います。つまり原末ではなくても、主要な代謝物に関しては、基本的に毒性がどの程度かというものがないと判断できないと思います。

○鈴木専門委員 恐らくその辺で、良心的なという表現があったと思うのですが、これはインポートトレランスでしょう。実際に国内でこの薬をつくっているわけではないですね。その辺もあって輸入者の側が、状況がよくわからないままで、今のようなことも含めて残留するものが問題になるかもしれないからということで、このデータを使っているだけなのかもしれないというのは、ちょっと感じます。

でも、ある分野では、今、言ったような蓄積があったということで、残留分析のときに、もしかしたら代謝にしなければいけないということであれば、とりあえず毒性はないようなので、そう問題はないのですが、あるものを排除するまでのこともないだろうと思います。

○三森座長 別の剤で、トレンボロンアセテートというものがあります。合成の雄性ホルモン剤ですが、これは結合型残留物ということで、代謝されてからそれがほとんど体内に残ってしまう。これの安全性が非常に問題になって、J E C F A で議論されていたのですが、そういう代謝物が食肉中に残ってしまうために、その毒性を見るべきではないかという議論がありました。

そのトレンボロンアセテートは、まだ我が国では評価されておりませんが、そういう代

謝物が体内、食肉中に残ってしまうものについての安全性を、どこまで担保できるかというのが以前から問題となっています。

そういう延長線上にこれもあるのではないかとということで、親化合物よりも代謝体が非常にあるから、このような毒性試験を実施したのではないかと思います。

特に結合型残留物に関しては、多くの問題点があります。そのようなことをこの開発メーカーが考慮して、様々な毒性試験を実施しているのかどうか知りませんが、その辺の経緯もあるのではないかと思います。

よろしいでしょうか。

時間がもう 17 時になりますが、事務局、ここまでにいたしましょうか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 それでは、慢性毒性、発がん性試験からは、次回以降にということにさせていただきます、「(2) その他」に入りたいと思います。

○事務局 さきに御審議いただきました、動物用医薬品 7 品目について、先日まで意見募集を行っておりましたが、その中でプラジクアンテルについてコメントが寄せられています。回答案につきましては、先日送付させていただいていると思いますが、これについてコメント等ありましたら、来週中に事務局にお知らせくださるようお願いしたいと思います。

○三森座長 御説明がありましたように、プラジクアンテルについてのパブコメがありまして、それに対する回答案が出ているということですね。これについては、来週中ぐらいに事務局にコメントがありましたらお知らせいただきたいということでございます。そのほか、何かございますか。

○増田課長補佐 特にございませんが、次回の調査会は、12 月 15 日金曜日 14 時からを予定しております。また、年末のお忙しい時期でございますが、何とぞよろしく願いいたします。

○三森座長 これで本日の議事はすべて終了いたしました。専門委員の皆様から、何かここで特に御発言ございますか。今日の審議事項以外のことでも構いません。

ないようでしたら、以上をもちまして閉会とさせていただきます。御協力ありがとうございました。