

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 65 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 18 年 12 月 15 日（金） 14:00 ～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
- ・マルボフロキサシン

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、青木専門委員、明石専門委員、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、寺本専門委員、長尾専門委員、
林専門委員、藤田専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員、長尾委員、野村委員、本間委員、見上委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、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 意見聴取要請（平成 18 年 12 月 14 日現在）

資料 2 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 3 メロキシカムの食品健康影響評価について（案）
- 資料 4 トルトラズリルの食品健康影響評価について（案）
- 資料 5 マルボフロキサシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤（マルボシル 2 %、同 10%）の食品健康影響評価について（案）
- 資料 6 マルボフロキサシンの食品健康影響評価について（案）
- 資料 7 マルボフロキサ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 ただいまから、第 65 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

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 65 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。

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。

○事務局 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。

次に資料を確認させていただきます。まずは本日の議事次第、座席表、委員名簿となっております。それから、資料 1～7 がございます。

資料 1 「意見聴取要請（平成 18 年 12 月 14 日現在）」の食品安全委員会に意見を求められた案件のうち、本調査会で審議をする事案でございます。

資料 2 「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）」でございます。

資料 3 「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。これは資料 2 の別添という形になっております。

資料 4 「トルトラズリルの食品健康影響評価について（案）」でございます。

資料 5 「マルボフロキサシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤（マルボシル 2 %、同 10%）の食品健康影響評価について（案）」。

資料 6 「マルボフロキサシンの食品健康影響評価について（案）」でございます。これは資料 5 の別添という形になっております。

資料 7 「マルボフロキサシンの諸外国における評価状況について」でございます。

そのほかに参考資料が 1～3 がございます。参考 1、参考 2、参考 3 という 3 枚の資料です。

表面がメロキシカム修正部分抜粋というような形で書いておりますが、先生方から修文

をいただいた部分の抜粋をつくらせていただいております。参考資料が机の上に置いてあると思います。

資料については以上です。資料の不足等ございますか。

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1に入らせていただきます。動物用医薬品に係る食品健康影響評価です。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、御説明をいたします。

まず以前からの継続審議案件のメロキシカムになります。資料2と3に分かれております。3でADIが設定されましたら、その値を資料2に記載することとなっております。

前回までの内容ですが、審議はほぼ終了しております。ラットの毒性のアルブミンA/G比の低値について、NOAELあるいはNOELの取り方になるのか。こういった宿題が1つありました。また今般、生殖毒性試験について追加資料が提出されましたので、そちらについても御確認いただければと思っております。

参考1を御覧ください。前回御指摘のありましたラットにおけますアルブミン、A/G比の関連所見について抜粋した表を作成しております。この論点につきましては、Wistarラットの12か月で認められましたアルブミンとA/G比の低値をNOAELあるいはNOELとするのか。もしくは偶発的と判断するのかということになっております。さきに毒性試験関連資料も再送しておりますので、どのように結論するかについて御判断をお願いしたいと思います。

これに伴いまして、3か月あるいは6か月のラットに対して行われました亜急性毒性試験の修文もされております。メロキシカムの修正部分抜粋という資料がございますが、それを御覧いただきたいと思っております。

1ページの下にございますが、赤字で書いたところが修正部分ということです。まず赤字の上の段ですが、特に雄の1mg群で認められました総タンパク、アルブミン、A/G比の低値には、関連する病理変化や尿変化が伴っていないため、毒性的意義が乏しいと考えられたというような表現になっております。

一方、それに対しまして、その下ですが、検出できる病理学的変化よりも生化学的变化が先行する。3.5mg以上の投与群では病理的变化が起こっていることから考えると、1日mg/kgの変化も毒性学的に意義のあると変化とみなされると考えますという形となっております。

2ページ目。ラットを用いた亜急性毒性試験についても多少修文しております。

3 ページ目。12 か月のラットを用いた慢性毒性試験の結果です。ここの 1 行目になりますが、雄の 0.8mg 投与群で認められた A/G 比の低値を伴うアルブミンの低値に関しては、雄では尿タンパク質が高頻度であったため、アルブミンの漏出が示唆され、毒性影響と判断という形になっております。ただ、雌においては同様の変化は認められず、関連する病理変化も伴っていないということで、毒性的意義が乏しいという形で書かせていただいております。

ラットを用いた 18 か月の慢性毒性試験におきましては、総タンパクの減少の部分が書かれていなかったのを追加したのと、アルブミンの低値について表記を訂正したということでございます。

以上が修文したところでございますが、この辺について御確認等をお願いしたいと思います。

○三森座長 ありがとうございます。前回ラットの 12 か月試験で認められましたアルブミン、A/G 比の低値に扱いについて宿題となっていたわけですが、原案では前々回の審議に基づきまして、被験物質投与との関連はないという記載をしていたところであります。

しかし、前回それに疑義が出されたということから、再度確認をすることになっていたということです。その点に着目しまして、資料の修文案が配付されていると思いますが、調査会としての判断を決定しなければいけませんので、御議論をお願いしたいと思います。

どうぞ。

○藤田専門委員 今回まとめていただいた 3 か月、6 か月、12 か月、18 か月ですか。その全体の投与の期間から見ても、すべてにおいてアルブミンの低値あるいは A/G 比の低値というものが、投与量は違いますが、雌雄ともに認められているということで、これは投与に関連する変化であるということはまず間違いないと思うのですが、そういう観点から見て、すべての投与期間について同じような表記が必要ではないかなと思います。3 か月では毒性学的に意義が乏しいとか、別のところでは意義があるとか、雄だけ意義があって雌は意義がないとか、こういう言い方はおかしいのではないかと思います。すべてにわたって意義があると私は考えます。

そういう観点からしますと、先ほどの 1 ページは下の、検出できる病理学的変化よりも生化学的変化が先行すること。それから、3.5mg 以上の投与群では病理学的変化が起こっていることから考えると、1 mg/kg 体重/日の変化も毒性学的に意義がある変化と考えられると思いますので、その前の赤字の毒性学的な意義が乏しいと考えられたという、ここは別の表現にしていきたいと思います。

2 ページ以降、この辺について割方よく改まっていると思いますが、3 ページの上から 3 行目ですが、毒性学的意義が乏しい。これは雌のことで雌では同様の変化は認めず、関連する病理変化も伴っていないことから、毒性学的に意義が乏しいと考えられたと書かれておりますが、先ほど申しましたように、投与量によってもこういう変化が起こってくるのは明らかですし、投与期間全体を眺めても同じような変化が行っていることから類推すると、この場合に病理学的な変化が雌で 0.4 mg/kg で出てはいないが、やはり毒性学的には意義のある変化であって、これは不連続のものではなくて投与量が大きくなる、あるいは投与期間が長くなると、このように変化が出てくるということであると思います。

病理学的にもいろいろな変化が出ていて、投与量が多くなれば胃潰瘍とか、腎盂腎炎という記述もありましたが、腎乳頭壊死というようなものも起こってくるということで、アルブミンの低値ということが説明づけられると思います。

それから、先ほど申しましたが、生化学的な変化というのは通常、病理学的な変化よりも先に起こってくる変化であるということから、必ずしも病理学的な変化が随伴していなくても、投与に関連した毒性影響であると判断してよろしいのではないかと考えます。

したがって、3 ページの頭の毒性学的意義が乏しいということは削除していただきたいということです。それで文言を変えていただく。そうすると NOAEL が 0.2mg となると思います。

以上です。

○三森座長 藤田専門委員からは、アルブミンの減少については 3～18 か月までコンスタントに出ているということであって、病理組織学的な変化よりも先行してアルブミンが動いているのではないかという御意見であります。毒性とはみなさなくても何らかの投与との関連がありそうだという御意見だと思いますが、いかがでしょうか。

今回これについては病理担当の専門の先生に御意見を聞いて、今回の修文の案を出していただいておりますが、渋谷先生。

○渋谷専門委員 これは NOEL で取るのであれば、藤田先生の意見で私も構わないと思いますが、アルブミンとか A/G 比の変動というのは、かなり毒性試験で触れることが多くて、低い用量から全然ほかに毒性が出ないのにひとり歩きしてしまう場合があります。毒性試験を評価するときには往々にして困ることが多いのです。そういうことがありますので、やはり A/G 比の低値とかアルブミンの低値など、低い変動というものを扱うときには、かなり慎重にならなければいけないと思っております。

そういうことで、ほかに補完するような毒性データが出ない場合。今回の場合、病理変

化だとか肝臓とか腎臓の血液生化学的なバロメーターだと思うのですが、そういうものが伴ってこないような場合には、やはり NOAEL としては取りにくい変化ではないかと思っております。

○藤田専門委員 ほかに関連するデータが出ていないとおっしゃられますが、投与量を上げれば出てくるわけですね。それは関連した変化と考えられる変化ですね。そうすると、その用量相関性を下方に延長したときの値がそのアルブミンだけに表れていると考えてよろしいのではないかと思います。

私が言っているのは、アルブミンの変化だけが出ていて、投与量を上げててもアルブミンの変化だけで腎臓、肝臓の変化はまったくないということであれば、これはまた別の考え方になるかもしれないのですが、この場合は投与量を上げていったときには、腎臓、肝臓の変化が出てきて、そういう変化というのは確かにアルブミンの低値を引き起こす変化であるということは、関連する変化であると考えます。

○三森座長 ほかの先生方、いかがでしょうか。

○小川専門委員 私も藤田先生のおっしゃることはごもっともだと思うのですが、我々の立場としては、ある程度どこかで線を引かなければいけない部分もあると思います。

いろいろデータを見せていただきますと、アルブミンの値というのはかなり振れている部分があるようです。例えば 18 か月投与などでは、対照群に対して 1 mg/kg で投与したのでは、むしろアルブミンは有意に上がっているというような結果もあります。

○三森座長 資料は皆さんのお手元にありますか。

○小川専門委員 送っていただいた資料 1 - 4 になるのですが、対照群が 28 に対して 1 mg 投与では 30.09 で、3.5mg では 25 と下がっている。かなり高濃度にすると勿論下がっているのですが、低濃度ではむしろ上がっているような、ちょっと矛盾した結果もあるということで、アルブミンだけで取るのは鋭敏過ぎるのではないかと思います。変動があるにはありますので、例えば GOT、GPT、BUN、クレアチニンあるいは臓器重量等も加味したほかの変化が、貧血も勿論含めてですが、そういった変化がない場合に、アルブミンだけで取るのはちょっと危険ではないかと思いました。

大部分の試験に関しては、ほとんどアルブミンの変化が出るところと病理あるいは臓器重量の変動のあるところは一致しているのですが、むしろ最後の 12 か月が一番問題になっているところだと思います。そこで尿タンパクが 0.8 mg 投与でやや多いとなっているのですが、資料では高頻度という書き方だけで有意なのかどうなのかがよくわからないので、根拠とはしにくいと考えます。

ほかのデータとしては赤血球やヘモグロビンが落ちている、貧血があるということで、アルブミンの変動等を含めて 0.8 で毒性の変化があると取ることはできるかと思うのですが、3 か月の試験でアルブミンだけで取るというのは取り過ぎではないかと思っております。まだ病理の所見がないからという言い方ではなくて、ほかの生化学的とか重量増加とかの変化とかがない場合は慎重に対処する必要があるのではないかと思います。

以上です。

○藤田専門委員 12 か月のことに根拠を持ってお話をされたのですが、やはり研究者によってのデータの質というものもあるかと思います。3 か月、6 か月、12 か月、18 か月まで実施されているわけで、これを全部見渡して、全部にその A/G 比あるいはアルブミンの低値が出ているということは、投与に関連する変化であるということ認めざるを得ないと思います。これは投与に関連する変化ではないとは絶対に言えないと思うのですね。対照群はそういうものがなくて、対照群に比べて A/G 比が下がっている、あるいはアルブミンの低値が出ているというのは、どの実験でも出てきているということで、投与に関連する変化である。

それでは、その投与に関連する変化に毒性学的意義があるかないかということですが、そこで生体にとっての毒性影響としてシビアなものであるかないかという判断は別として、毒性学的な意義といたら、私はあると考えるわけです。

というのは、この薬物の投与期間が長くなるに従って、病理組織学的な変化も出てきている。投与量が多くなるに従ってそういうアルブミンの変化をもたらすと思われる変化が表われてきているということであれば、そのアルブミンの変化というのはきちんとみれば病理生化学的な変化が出るものを表しているものと、そういう変化の一つの指標になっているということでは、毒性学的に意義のある変化であると考えます。したがって、表記の仕方を考えてくださいと言っているのです。これは毒性学的には意義のある変化です。

○鈴木専門委員 私は基本的には病理グループが言っている意見でよいと思っておりますが、藤田先生の言われている話が、最初 NOEL と NOAEL の間の区別が付いていないのかなと思って、そういうことはないと思うのですが、そのように聞いていたのですが、今の説明を伺うと先生は十分にその NOEL と NOAEL の話は理解されていて、悪影響であるかないかというところは、もしかすると病理の先生が言われているとおりであるかもしれない。ただ、表現上、毒性学的に意義がないと書かれるから反発しているという意味ですか。

○藤田専門委員 はい。

○鈴木専門委員 それであれば、表現を直すことはできますね。

○吉田専門委員 済みません。前回欠席したのですが、私は個人的にはそのアルブミンの動きは確かにきれいに用量依存性に投与期間が長くなるにつれて下がってまいりますので、変化かもしれない。でも、私は実を言うと病理は専門家ですが、生化学は専門家ではないので、恐縮ながら、このアルブミンの動く意義というのは勉強不足でわかりません。これが本当に毒性影響かどうかというのは、私はわからない。ただ、この3か月、6か月を拝見しますと、やはり大きくアルブミンが動くなりタンパクが低下している時期というのは、明らかな何かしら毒性影響が見られているということは認めます。

ただ、この12か月はそういうものがないのですね。だから、そういうことに関しまして、本当にこのアルブミンなりタンパクの動きが影響しているかどうかということは、ひょっとしたらアルブミンはものすごく鋭敏な指標なのかもしれないというように思いますし、これからいろいろ勉強して、アルブミンは何かのマーカーになるのかということもきちんと調べていかななくてはいけないなと思います。

あと一点。12か月で尿タンパクが陽性になっているのですが、これについて私は渋谷先生とは若干意見が違いました、小川先生の意見を支持します。実を申しますとこの時期はWistar系では非常に慢性腎症が発生するような時期なので、ラットは尿検査で陽性になることが非常に多いです。

特に検査方法にもよりますが、ディップスティックのような試験でやりますと、かなり出てきますので、これを無理に結び付ける必要はなくて、それぞれを血清中のアルブミンなりタンパクの低下は、尿タンパクに関してはそれというように評価をしてはよいのではないかと個人的に思いますので、私はこの尿タンパクのことはあえて結び付けなくてもよいかと思っています。

確かに先生がおっしゃるように、生化学的な指標にしては一般的に行っている生化学的の指標が決して鋭敏だとは私も思っておりません。やはり試験、試験によって若干そういう生化学的意味を変えないと鋭敏な指標は出ないのではないかとも思っております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。私から病理の専門の先生方に確認のための質問をさせていただきます。

このアルブミンの動きとNSAIDsによって起こった副作用として代表される腎障害と胃潰瘍と、どういう関係があるのでしょうか。胃潰瘍が起こったならばアルブミンは落ちるのか。腎乳頭の壊死が起こったならばアルブミンは低下するのか。この関連性をどうお考えですか。メカニズム的にわかっているのでしょうか。

○渋谷専門委員 尿細管の壊死、腎乳頭壊死、粘膜欠損が起こっていますので、出血とか浮腫とかが生じますので、そういったところから血管外にタンパク質が十分漏出しうりますので、そういった観点からするとアルブミンが低下するということは考えられると思います。

今回の件に関しましては、その低い用量でアルブミンが下がっていたにもかかわらず、胃壁に浮腫性変化とか、そういった変化は認められておりませんので、やはりそれを毒性影響だとして取るのはいかがなものかと考えています。

○三森座長 そうすると、胃潰瘍とか腎乳頭壊死により、二次的に浮腫性の変化が起こった場合、アルブミンの減少ということはある得る。しかし、そういう形態学的な変化がない投与濃度でもアルブミンの減少がコンスタントに起こっているということについては、説明は付かないということですね。

○渋谷専門委員 そう思います。

○三森座長 ということは、メカニズムはわからない。しかし、毒性とはみなさない。

○渋谷専門委員 アルブミンの低値は総括的に肝臓での生合成、あるいは議論になっているような漏出性の変化ということが問題になると思いますが、あとは尿細管上皮からのエキソサイトーシスの亢進とか、異常な亢進。

○三森座長 そうすると全部推論に過ぎないですね。

○渋谷専門委員 したがって、形態学的な指標から考えますと、わからないということですね。

○三森座長 そうしますと、今までの毒性学的な評価がアルブミンの減少で明らかに肝障害があるとか、腎障害があって二次的にアルブミンの減少が起こってきたという付随した変化については、毒性影響という形でみなした場合もあるかもしれませんが、そのような形態学的な根拠がないような状態で起こった場合は、通常の今までの毒性試験の解析では限界があるということとは否めないですね。

○渋谷専門委員 NOELとして考えるのであれば、このような一連の試験結果からすると十分取ってよいと思うのですが、NOAELとした場合には、やはり慎重にならざるを得ないと思います。

○三森座長 藤田先生も、そのことについては毒性学的に無視できるという表現についてコメントを出していらっしゃるわけであって、投与との関連については否定できないというところで文章を修文していただけたらということですね。

○藤田専門委員 はい。

○三森座長 いかがでしょうか。確かに高用量で起こっております NSAIDs 特有の有害作用は確かにあります。それとアルブミンの動きはパラレルではなさそうです。しかし、メカニズム的にそれがわからないということであれば、投与に関連する変化という形で、当調査会としてはまとめたらいかがでしょうか。

○津田専門委員 座長のおっしゃることで大体よいと思いますが、私もまず用量依存性を持って、有意差を持って出たものは投与に関連した変化である。ここはよいわけですね。その毒性学的な意義はどのように考えるかという、一般的には病理学的につかめる変化は非常に鋭敏ですので、それがあつた場合には関連したものがあれば、これは当然である。

もう一つ、それがなかったような場合でも、その値の大きさというのは無視できないほど大きいというか、生理学的な範囲を超えているような場合にはまた問題があるとか、いろいろあると思います。

ここは非常に難しいので、私は何とも言えないのですが、例えばここにある論文ですと、ある物質をやつて胃腸管障害を起こす。病理組織と非常によく合つて、アルブミンが減つて、アキュートフェーズプロテインが増えて、A/G 比が減少している。これは IL6 が関係しているだろう。そういうようなデータがある。

同じようなことの実験を今度実施していきますと、腹膜透析をしていると病理的所見は見られない。ペルトナーシスはないんだがということですので、所見とは言えないかもしれない。なくても IL6 が増えて、アルブミン値が減つてグロブリン値が上がるという減少があつて、彼らがいろんなことの中から欠損していることは、単なるアルブミンの減少だけではなくて、これは非常に重要なトキシックなものであつて、これになる原因、例えば IL6 が炎症を起こして、それによるようなことが重要ではないかというような結論もありますので、全く無視することはどうかとは思っています。

もう一つ言つておくと、この場合はビューレットでトータルプロテインをはかつて、泳動でもつて分けていて計算して出しています。組織を HE 染色などで見て、形がどうだとか色がどうだということと同じくらい精度が高いと、私は今までの 15 年間はかつてきた経験から言うと、そういう気はしています。

○三森座長 IL6 の話はどこの文献ですか。

○津田専門委員 いろいろなところに出ています。

○三森座長 皆さんにお配りされている資料ではないのですか。

○津田専門委員 そうではなくて、先生はいろんなメカニズムの話をされましたので、余分ですが、言っただけです。

○三森座長 そうしましたら、座長からの提案という形で、投与に関連する変化という形で NOAEL ではないということですね。そういう形で修文をさせていただくことでよろしいでしょうか。

○増田課長補佐 確認ですが、メロキシカムの修正部分抜粋の 1 ページのラットを用いた 3 か月の亜急性毒性試験は、そうなると LOEL 1 mg/kg 体重/日ということになりますね。NOAEL 1.0 mg/kg 体重/日になっているのは LOEL でよいですか。

○三森座長 LOEL です。

○増田課長補佐 それと 3 ページの 12 か月間の慢性毒性試験は、NOAEL 0.4 になっていますが、これが NOEL 0.2 mg/kg 体重/日ということですね。

○三森座長 そういうことになります。それに伴って、毒性学的意義が乏しいという文章については修文をしていただくということになりますが、今いたしますか。それとももう一回置きますか。

○増田課長補佐 今できるのであれば、今やっていただければと思います。

○三森座長 渋谷先生が修文していただいておりますが、1 ページから行きましょうか。時間がかかりますが、事務局はよろしいですか。

○増田課長補佐 時間がかかりますか。あまり時間がかかるようでしたら、渋谷先生と藤田先生から後で。

○三森座長 本日は NOEL にしても最終的な ADI 設定には響いてこないと思いますので、ここは一応こういう形で修文するというので、次回回しでいかがでしょうか。

○増田課長補佐 もう ADI の設定までは行っているのも、もしそれであれば座長預かりがよろしいかなと思います。

○三森座長 ADI 設定まで前回行っておりますので、座長預かりでよろしいでしょうか。

○藤田専門委員 お任せします。

○三森座長 ありがとうございます。では、座長に一任させていただきます。どうぞ。

○渋谷専門委員 先ほど吉田先生からお話があった、雄の 0.8 mg 投与群での尿タンパクの出現なのですが、一応資料は論文でありまして、具体的なデータが示されているわけではなくて、ただ本文中に記載されておるだけですから、それで高頻度に 0.8 mg で尿タンパクが出たという表現しかありません。

したがって、それに具体的な重みづけを付けるのはかなり難しいのであれば、私は吉田先生がおっしゃったように削除するのは構わないと思います。

○三森座長 では、ここについては、渋谷先生と吉田先生の御協力を得た上で、座長預か

りということで修文させていただきたいと思います。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、もう一つありましたね。次の資料の説明になりますか。

○増田課長補佐 それでは、参考2を御覧ください。前回ですが、LOELからADI設定をいたしまして、LOELからADIを設定したということで、追加の安全係数10を適用するとなっております。これから設定されるADIにつきましては、オーストラリアの評価と同じでございます、たしかこれは4ページにADIを書いてあるのですが、0.000125mg/kg体重/日と設定しております。

一方でEMEAにおけますメロキシカムの評価時につきましては、LOELであることに指摘がありまして、申請者が回答書を提出しまして、その回答書を提出した上で安全係数は不要という判断になったということでございまして、今般そのときの関連資料が新たに提出されたということでございます。

主な新規情報につきましては3点あります。1点目の妊娠期間延長につきましては、この系統のラットの背景対照の範囲内ということで示しております。①です。背景対照として22.42 ± 0.53というのがありますが、これはその試験をやった場所における背景対照とは違いまして、これは幾つかの実験動物を扱っているところでのデータを論文にしたものがありまして、そういった公表論文から拾ったデータでございます。そういった背景対照と比べてみると、妊娠期間の延長は延びているが、そういった背景対照と比べると変わりはないということでございます。

2点目でございます。死産児数の有意差検定がT検定で実施されていたのですが、T検定でやった場合は有意差があった。ですが、平均値を多重比較検定するという方法で行いますと、これはTukey's多重比較検定という形で実施しておりますが、この表にありますように、同じアルファベットに関しては有意差がないということです。

例えば母体当たりの平均数で見ますと、対照と0.125につきまして両方ともaというのが付いておりますので、ここは有意差がない。だが、対照と0.25についてはaとbということですから、ここは有意差があるという形で、そうやっていくと0.25以上については有意差があるが、0.125に関しては有意差がないということでございます。

3点目はラットの治験を人に外挿する点ということで、人の方がこの薬剤の排泄がより早い。更にCmaxは低い。T_{1/2}が短いというようなこととなっております。新規資料ですので、これらを確認いただきまして、最終的な御判断をお願いできればと思います。

本資料につきましては、我々としても本来は最初に提出されるべきだと思うのですが、ADI の設定案が前回の調査会で出されまして、申請者が EMEA 評価のときに指摘されて作成したこの回答書を提出したということです。

ちなみに結論の部分につきましては、前回の締めくくりで書かせていただいておりますが、メロキシカムについては遺伝毒性／発がん性を示さないと考えられることから、ADI を設定することが可能である。最終的には安全係数として種差、個体差、それぞれ 10 に加えて追加の 10 の 1000 を適用し、ADI は 0.000125mg/kg 体重/日と設定することが妥当と判断されたという形で作成しております。

以上でございます。

○三森座長 生殖発生毒性試験について、EMEA に対して回答された内容が追加資料という形で提出されたということです。EMEA ではこれを踏まえて総合的に LOEL ではあるものの、追加の安全係数は不要であるとされたという資料が今回配付されたということでございますが、当調査会としてどのように考えるか。これについて御議論をいただきたいと思いません。

御専門の寺本先生から御意見をいただけますか。

○寺本専門委員 妊娠期間の延長と死産児数の増加という 2 点が出ているのですが、最初の妊娠期間の延長については背景値と比較すると差がなくて、カレントの対照群の値が小さかったために有意差が生じたということを経由にしていますが、これは対照群の値から 0.5mg の最高用量群の値まで、全部そういう意味では背景値の範囲の中に入ってくるわけですね。これは 21.2～23.8 の間に全部入ってきてしまいますので、そのことでもって、一番下の 0.125 のグループだけ投与の影響ではないと否定するのは、ちょっと無理があると思います。

したがって、ここの変化については低用量から最高用量まで投与によって変化したと取らざるを得ないと思います。それにしても背景値の中に入ってしまう程度の変化なので、それほど重度の変化ではないと言えらると思います。

次の死産児については、ここで挙げている死産児率というのはどうやって求めたのかよくわかりません。報告書では死産児のトータルの数が出されています。例えば対照群ではトータルの死産児数は 3 であったとか、投与量が増えるにつれて 23 だとか、113、116。そのトータルの数に対して検定を実施して有意差が出たという扱いにしていると思うのですが、これは T 検定をやったというのは理解ができません。トータルの数でということであれば、検出の感度としては高くなると思います。それが 1 点。

あともう一つは、死産児ですから、お産の前後の時期に死んでいたものを全部カウントしているということになるのですが、ラットの場合は母親が死んだ子どもについては出産と同時に食べてしまうというのが往々にしてありますので、正確な数としてはなかなか出しづらい部分があります。

もう一つは、延べの数ということだけでは正確に評価できませんので、腹当たりによいように出ているのか。ある特定の腹に集中して出ているのか。満遍なく出ているのかという評価も必要になるわけです。

したがって、一般的には②の表の中で行きますと、一番下の3段目の「母胎当たり平均数」、母体の字が違っていますが、こういう形で評価するのがよいと思います。

それでいくと0.125の一番下の投与量については有意差がなく、上に行くについて有意差があるという結果のようです。これの裏返しの指標としては、腹当たりの生存児数ですね。生まれた子どものうちの生存児数という平均値が出るわけですが、これは表の中に出てきていまして、報告書の中ではやはり0.125の群では有意差がないということで一致しています。

したがって、問題は妊娠期間の延長ですが、先ほど言ったようなことで投与に関連した変化と考えるを得ないので、何らかの安全係数を追加でかける必要はあると思います。ただ、それが10でなければいけないのか、幾つがよいのかというのは、ほかの委員の先生方の意見もお尋ねしたいと思うのですが、1点、NOAELですね。この妊娠期間についてNOAELを取ろうとすると、ここの試験では公比を2でかけてやっていますが、これで行くと0.125の2分の1の量を取ってくれば、恐らくNOAELは取れるだろうと思います。

したがって、NOAELを取ればよいということであれば、経験的なものですが、2を取れば取れるだろう、3にしておけば確実に取れるだろうと考えます。

○三森座長 どうぞ。

○鈴木専門委員 死産児数の説明はほぼ納得できるのですが、妊娠期間延長に関しては、はてと思うところがあって、教えてもらいたいことが幾つかあります。

この剤、NSAIDsの話で、プロスタグランジン合成系が抑制される形になっているのですが、そのことと妊娠の延長というのは、どういう関係にあると考えておられるのですか。一般的に言えば、プロスタグランジンというのは、黄体退行因子というような形になっていますから、そこで、どちらに効いてしまうのですか。逆のような感じもするのですが、そうではないのですか。

○寺本専門委員 一般的には分娩発来の遅延という形になるのではないかと思います、

そのときに、しばしば出産が長引いたために子どもが死亡するということが起こりますから、そういう意味では、死産児増加も伴っているということで、同じ方向にいつているのではないかと思われます。

○鈴木専門委員 プロスタグランジンができてこないから、黄体が退行しないという話になってくる。そうすると、実際はラットの場合ややこしいのです。プロゲステロンが果たして本当にどのくらい出ているかというのがよくわからないし、逆に妊娠末期で、卵胞が形成されてきて、エストロジェンがどのくらいになっているかというところとの兼ね合わせもあるし、非常にややこしい。仮にそうだというような話でつながりますねという御意見のようですから、その意味で 0.125 から、これが影響だと言われるのでおやと思うのですが、本当に 0.125 の 21.9 ± 0.61 というのが対照の 21.4 ± 0.29 と差があるのですか。

○寺本専門委員 検定上は有意差があることになります。

○鈴木専門委員 これは T 検定ですか。ノンパラメトリックでもっていったら、出るか出ないかぎりぎりかなという気がします。

先ほど寺本先生が言われていたように、難産が起きて、どうにもならないというほどの障害が起きるような分娩遅延ではないのです。そうすると、その辺りをどのようにとらえるかという問題ももう一つ出てくると思えます。

○寺本専門委員 死産児の増加というのも対照群のグループというのが 321 の着床に対して、3匹の死産児だったのですが、0.125 は 314 に対して 23 なのです。したがって、ほかの上 2 群については、312 分の 63 とか、高用量は 277 分の 116 ということで確実に増えている。したがって、0.125 の死産児の出方というのは、ぎりぎりぐらいかなという感じですか。

○三森座長 鈴木先生それでよろしいですか。

○鈴木専門委員 だから、その辺を慎重に判断した場合に、私は 0.125 が NOAEL になる可能性というのは、かなり高いなと思ってデータを見ていました。

○三森座長 そうすると、EMA の評価で 0.125 は NOAEL ではない。LOAEL として取りたいということですか。NOAEL でよいのですね。

○鈴木専門委員 NOAEL でよいです。

○三森座長 ただ、そうすると、不確実係数の面で EMA は 1 でよいということですね。

○鈴木専門委員 私もこのデータを見た限りでは、1 でよいと思います。生物的な問題、ラットの特性、そういったものを見たときには、わざわざかける必要もないと思っています。

○三森座長 従来どおりの 100 分の 1 でよろしいですか。寺本先生は、そこで 2 などをかけておいた方がよいのではないかということです。

○鈴木専門委員 だから、慎重になればそういうことになるのかもしれませんが。

○寺本専門委員 データ上は 0.125 から統計学的に有意差がついています。有意差の分を否定しようとする、ここで追加された資料では、背景値の中に入るからという論法で消したいのですが、表現としては、生物学的意義は少ないと書かれています。ないとは書いていないのですが、これではちょっと苦しいのではないかなと思います。

○三森座長 これは薬効の延長線上のことですので、プロスタグランジン抑制というところに絡まってくる生殖毒性に関わってきます。かなり感受性が高いですので、当調査会としては、EMEA の NOAEL 0.125×100 分の 1 では済まないということですね。

林専門委員どうぞ。

○林専門委員 専門外なので、もう一度事務局に確認したいのですが、背景対照値というのは、このラボでの値ではないとおっしゃっていますね。だから、そういうものを本当に背景対照値として扱ってよいのかどうか。少なくとも遺伝毒性の分野では、そういう値はまず認められていないというか、そのラボでの値でないと背景対照値としては使えないという認識なのです。分野が違えば多少は違うのかなとは思いますが、その辺を少しはつきりしておかないと、この調査会で常にそういう文献値を持ってきて、それで背景対照の中だというような議論がまかり通ってしまうと、今後いろいろと難しいことになるのではないかと思ったので発言させていただきました。

○増田課長補佐 ちなみに、背景値のデータはメロキシカム参考資料というのをお渡ししているのですが、その 33 ページです。33 ページに「Historical Control Data for Development and Reproductive Toxicity Studies using the Cr1:CD BR Rat」というのがあるのですが、これによりますと、「Middle Atlantic Reproduction and Teratology Association」というところがまとめたデータでして、そこに属する何社かの、38 というのが後ろに書いてあったと思いますが、その会社から集めたデータだということです。

38 ページに、36/38 ページにテーブル 6 があるのですが、その一番上に LENGTH OF GEST. (DAYS) というので、22.42 という数字が出ている。こういう論文のデータであるということでございます。

○三森座長 背景データ集というのは、本来、毒性試験を実施した研究機関で出すべきものでありますので、これは数社が集めたデータということで、当事者ではないということです。林専門委員から御指摘がありましたように、これからの評価に響くところでございます。

ますので、専門領域の生殖毒性御担当の先生方の御意見を伺いたいと思います。

寺本先生どうぞ。

○寺本専門委員 今回使った対照群の数値が 21.4 日で、非常に短かったのかどうかという判断には使えるかと思うのですが、厳密なことをいうと、林先生がおっしゃったような取り方をするのが一般的だろうと思います。

○三森座長 そうすると、そういう面からも、不確実係数を少しかけるべきだということになりますか。

○鈴木専門委員 そんなことを言ったら、出されている話は CD ラットでチャールズリバーの SD なのです。だから、繁殖上からの話ができるのですが、厳密にいうと、同一の繁殖上からといっても、本当はときが変われば変わってくるものですね。同じ研究所といっても、ときが変わって、同じ場所から取ってきてはいるのですがということになると、何をやっているのという話に本当はなるのです。だから、どこら辺までで、認めてあげるのかという話だけですから、自分で自家生産して、バックグラウンドを非常にたくさん持っていますというならともかく、同一の研究機関で、しかも、そんなにたくさんデータがないときに、繁殖上のバックグラウンドという話は、特にチャールズリバーの場合は、世界中で品質の均一なものを売っていますというのが売りですから、それを信ずるとすれば、私は変だと思うところもあるし、途中で方針が変わったり、いろいろしたのも知っていますから、どうするのというのはあるのですが、この分娩の長さというのは、22.4 というような平均というのから見て、一応、普通のとときに行われている話だから、適切な長さだなと思います。だから、それが比較的数が少ない実験で分割していったら、対照で 21.4 というような話になったというのは、ちょっと偏ったかなと思うところもあるし、一応その程度の話で、歴史的なデータというのを、場合によっては、繁殖のときに使うことはあります。私はそのように思います。

○三森座長 意見が分かれているのですが、いかがいたしましょうか。

○林専門委員 質問なのですが、もしそうであれば、これはきちっと検定してみたわけではないのですが、逆にこの対照群の 21.4 というのが有意差をもって低いということになりかねないです。そうすると、この試験は成り立たないことになってしまわないのか。だから、ここで使っているようなリファレンスでの背景対照の値というのは、あくまで参考値として、並べるにはよいが、評価の基準としては使わないことを、一応のコンセンサスとしてとっておくのがよいのではないかと思います。

○鈴木専門委員 私もそのように言ったつもりでした。

○三森座長 では、分かれていませんね。

○寺本専門委員 分かれていません。

○三森座長 そのように聞こえませんでした。

○鈴木専門委員 ごめんなさい。言い方が悪くてごちゃごちゃ言い過ぎましたが、あくまでそういう意味では参考にする、背景データを出すというときには、その程度に考えないとだめです。

○三森座長 そうしますと、鈴木先生、ADI 設定に持っていく場合には、従来の 100 分の 1 プラス α というところに落ち着きますか。

○鈴木専門委員 私自身はあまり納得できないのですが、皆さんの御意見がそうであれば、それはそれでよいと思うし、もう一度だけやるとすれば、今回の対照と 0.125 のほかも全部含めてよいのですが、通常の統計検定をもう一度実施して御覧になれば、ノンパラメトリックな形で、順位和みたいなものをやれば、もしかしたら、これはぎりぎり差が出ないかもというようなことは強く感じます。暇がないというのであれば、差があるからという話で、これを LOAEL と考えるというのであればね。

○三森座長 事務局に伺いますが、別の統計学的な処理をしていただくことは可能でしょうか。②の死産数についても、T 検定を実施していますが、これだけ群もありますので、多重比較をしなければいけないですね。T 検定で実施してきた意味がわかりません。

○増田課長補佐 提出されている資料では、T テストかウェルチテストと書いてありまして、ただ、どちらでやったかどうかというのが詳細に書いてないので、わかりません。

ただ、そこについては、必要があれば申請者に聞いて、評価を延ばすということも可能かとは思いますが。評価を延ばさないのであれば、とりあえず今回ある程度統計学的なデータが出ない場合に、不確実係数を幾らにするのかということを議論していただいて、結論を出していただいた上で、もしその後で業者からデータがくれば、また考察するというようなことで対応が可能でしたら、そのようにいたしたいと思えます。

○三森座長 寺本専門委員どうぞ。

○寺本専門委員 ラットのデータからどうするという事とは別に、ヒトでの副作用という話もありますね。副作用として、同じようなことが起こることなのですが、副作用が起こる量というのが 0.2mg でしたかね。割と似たような用量で起きているのですが、それでヒトに対しての影響ということの主眼に考えるのであれば、安全係数の 10 倍×10 倍の 100 をかけるだけで、ヒトに対しての安全は十分担保できると思えるのですが、そちらを優先するという事であればなくてもよいかなと思えます。

○三森座長 それは③のヒトにおける薬理学的作用ですか。そちらのことを考慮すると、暴露された場合でも 100 を取っておけば十分だろうということですね。

○寺本専門委員 ヒトに対しては。だから、そういう考えが成り立つのかどうかという、ほかの先生の意見も聞きたいと思います。

○津田専門委員 その前に、周産期の試験に関してなのですが、問題になっているのは、妊娠期間の延長と死産児数が特に問題になっていますが、この内容では、例えば F₀ の母動物がすべての投与群で貧血症状、着床便、立毛が認められた。

0.125 でもって死亡が認められて、剥離胎盤、胃の粘膜上皮に潰瘍と穿孔と、ほかで見られないぐらいいっぱい書かれている。これは全く 0.125 を決めるときは無視してよろしいでしょうか。

○三森座長 おっしゃっているのは、評価書の 10 ページですか。

○津田専門委員 そうです。

○三森座長 10 ページの 21 行目からでしょうか。F₀ ですね。0.125 投与群の 1 匹においてということですか。

○津田専門委員 その前に、すべての投与群でというのが毒性でないと無視してよいのですか。貧血症状などとありますね。

○三森座長 すべての投与群で貧血症状、着床便あるいは立毛が認められた。これは投与に関連した変化ということですか。

○津田専門委員 それを聞いているのです。これはまず投与に関連した変化と考えるのか。

○三森座長 これは担当の寺本先生から伺いましょう。

○津田専門委員 そうということですか。

○三森座長 お願いします。

○寺本専門委員 一応、投与に関連した変化だと思われま。ただ、出方としては、出産後 5 日には消失したということで、短期間ではあると思います。

○津田専門委員 あともう一つ、これこそ本当にお聞きしたいのですが、1 匹死んでいますが、1 匹や 4 匹というのは、普通死ぬものですか。

○寺本専門委員 そういう意味では、対照群の動物でも、例えば分娩時に死亡するという事は間々あります。

○三森座長 0.125 の 1 匹には、胃の粘膜の潰瘍とか穿孔というのは、NSAIDs の影響であって、取ってしまいますか。

○寺本専門委員 もしかすると、これは強制経口投与しているので、投与のということも

あると思います。

○三森座長 いかがでしょうか。このようなことを総合的に考えて、EMEAと同じ評価よりは少し安全サイドに立って ADI 設定をするのがよいのか。あるいは EMEA と同じ評価を行うのか。

寺本先生と鈴木先生からは御意見を伺いましたので、津田先生いかがでしょうか。

○津田専門委員 前に言ったことですが、私は1つ安全係数をかけるときのファクターで考えていたことが、妊娠していないラットと妊娠したラットの症状をここで見ると、投与の違いがあるにしても、妊娠しているときは強く出ている。それから、胎児に対する影響も非常に低いと思う。10分の1ぐらいで出ている。そういう気がするのです。それなのに、血中濃度はほとんど変わらない。そうすると、この回答書というか、申請では、ヒトで違うからと書いてあるのですが、例えば妊娠しているときには血中濃度が上がっていて、それに付随してこう出たから強くなったというメカニズムがわかって、ヒトでは起こらないから、妊娠した女性でも大丈夫ですとなれば、非常に安心なのですが、このメカニズムがわからなくて、妊娠したヒトよりも強くなっているとしたら、不確定要素があるので、LOAEL であるとすれば、普通は1000をかけるのです。それをあえてまた減らすという根拠がどうしてもなかったので、前もかけざるを得ないのではないかといった理由です。

○三森座長 したがって、具体的に、先生は不確実係数をどのぐらいかけたいということですか。

○津田専門委員 いろいろお聞きしているのは、これが入る前に、これが LOAEL なのか NOAEL なのかをはっきりすることによって、かなり違うと思います。LOAEL であったとしたら、先ほど言ったように、本当に NOAEL を出すにも2分の1ぐらいから4分の1がよいところだと思います。そうすると、せいぜい一生懸命やってみても、5倍にはならない。そういうこともいろいろあるので、専門の繁殖の先生方にこれが LOAEL か NOAEL をしっかり決めていただければ、かなりその後はやりやすくなる。

○三森座長 これについては、LOAEL と決まったのではないですか。0.125 は LOAEL であると。

○津田専門委員 決めたのですか。

○三森座長 はい。そのように御意見があったのではないのでしょうか。

○鈴木専門委員 その前に聞いておきたいのですが、動物薬の場合、こういうヒトの医薬で使っているような3節の繁殖試験をもって、安全性を決めていくというやり方がかなり一般的なのですか。食べ物を通じて入ってくるころの話からすると、暴露形態が大分違

うので、どのように考えるのかなというところをお伺いしておきたいです。

農薬などの場合は、餌に混ぜて2世代の繁殖試験をやりますね。それが大変なので、医薬として使われている部分もあるから、それを代用してよいのではないかという話なのですね。

寺本先生、本当にそれでよいのですか。私はあまりわからないのですが。

○寺本専門委員 出てきたデータによって、評価できない場合には、どうしようもないですから、きっちりした2世代繁殖のデータを出してくださいということになると思います。そうでなくて、ある程度出されたデータで読めるのであれば、それを使っていくというのが今までの経緯だったと思います。

○鈴木専門委員 今回はどのように読みますか。先ほど津田先生も指摘していたが、初期、中期と比べると、けたが1つぐらい違う感受性がある。これは勿論妊娠の最後の分娩が絡むところですから、血圧も血液量もホルモンの動態も急激に変わるところです。

しかも、先ほどお話ししたように、黄体のようなものがプロスタグランジンとの関係では、妊娠中に非常に関係してくる部分なので、ややこしいところがある。その辺をどうとらえるのか。私にはうまくつながらないのです。

○寺本専門委員 お産の前後辺りに対しての影響ということであれば、2世代繁殖でも見られますし、今回のIII節試験でも一応見られている。ただ、2世代にした場合には、次の世代でももう一回確認できるという点が出てくると思います。

○三森座長 鈴木先生よろしいですか。

○鈴木専門委員 そうだとすると、とりあえずは妊娠繁殖期間の、ある特定の後期の部分、あるいは分娩後を含めて、初期、生後の部分がメカニズム的にやられているのだから、これを使ってよいということですね。

○三森座長 EMEAの答えに対して、0.125は認めるという形で私は理解しました。

ただし、100分の1でよいかどうか。そこについては、不確実係数を少し増やすのか、その辺の議論かなと思いました。

鈴木先生は、100分の1でよろしいと先ほどおっしゃっていたわけで、寺本先生は100分の1プラス α 、または200分の1とか、300分の1ぐらいはかけた方がよろしいのではないですかという御提案をされたわけですね。

○寺本専門委員 生殖試験のIII節試験の結果から決めようとするのであればということですね。

○三森座長 そうですね。

○鈴木専門委員 もう一度、誤解のないようにしておきますが、対照の 0.125 の妊娠期間についての話も、死産児の話も、私は直感的に対照群と差がないのではないかという印象を持っているからということなのです。

寺本先生は、統計検定を実施すると差があるからと言われているので、私の意見と寺本先生の意見は大分違います。どちらがよいというのは、私もそんなに確信があるわけはありません。だから、もう一度、統計検定を実施して、ちゃんと差が出るか出ないかというのをやってくれば、決着がつくのではないかと考えていたのです。

○津田専門委員 私もそんな気がしていました。

○三森座長 では、統計検定を別のものを使って実施していただく。その上でということにいたしますか。

○鈴木専門員 それであればね。

○林専門委員 統計処理が完全に間違っていて、間違っているからこれで評価するとだめだというのであれば、私はそれはよいと思いますが、この統計検定が間違っていないが、別のものでまた実施してみましようというのは、統計学的に見ておかしなやり方で、これで大きな間違いがない限りは、これで済ますべきだと思います。

○鈴木専門委員 私は必ずしもそうは思わなくて、これはパラメトリックな数値で検定しているのですが、こういう話のときに、頻度の問題というのがいろいろあるので、例えば妊娠期間についてこだわって言えば、実は 21、22 日というような形で観察結果が出てくるのです。だから、何時に観察したかということで、例えば 21 日の夜中に生みましたというのは、22 日と計算しているし、そこら辺はすごい幅のあるものなのです。そういうときに、21 日生まれ何匹、22 日生まれ何匹、23 日生まれ何匹というような形での頻度を出して、Fischer の直接確率計算みたいな形で試算分感作があるかというようなことをやるのは、この統計とは考え方が違う部分で、意味があると私は思っています。

○林専門委員 では、これが間違いというわけではないのですね。

○鈴木専門委員 間違いではないです。統計検定として T 検定を実施するのはよいのですが、もともと平均値を出すということ自体が本当に意味がありますかというところからすると、もしかすると、そんなに統計が正しいからと言い張るほどのことでもない。

○三森座長 そうしますと、鈴木先生の考え方にに基づき、このような解析をしてくださいという統計解析の具体的な名前をこちらから出せますか。

○鈴木専門委員 それは 2 つありますが、Fischer の直接確率計算によって、日にちごとに何匹いるかというのを群間で比較してください。

もう一つは、同じ考え方に近いのですが、ノンパラメトリックな話で、順位和計算で、順位和の検定で実施してくださいという話で比較をしてみたら、かなりはっきりすると思います。

○三森座長 事務局よろしく申し上げます。

○津田専門委員 ちょっと待ってください。私は林先生に非常に近いのですが、いろいろな統計処理があるときに、この場合、用量依存性をもって一見して増えているわけです。それを確率論的にやるのには、理論的に間違っていない限りは、切れのよい方法を使ってあったということであれば、別にほかのものを実施して出ないものがあったから、出ない方にしようというのは、論理的に正しいのですか。

○三森座長 出る方向かもしれませんね。

○津田専門委員 もう出ていますね。

○三森座長 これは否定されているわけです。初めのときは、②の死産児数のときは、0.125 まで有意差があったわけです。今回はそれを T 検定で実施したことによって、0.125 の死産児数は有意差がつかなくなったということです。

○津田専門委員 延長です。

○三森座長 延長については、有意差がつかなくなってしまったということです。

○津田専門委員 違いますね。

○寺本専門委員 妊娠期間については、Student の T 検定を実施しています。だから、これは今のやり方でいけば、こうやって 4 群構成でというと、Student の T 検定は使わないです。

○津田専門委員 そうです。

○寺本専門委員 したがって、多重比較をやれば消えてくる可能性はあります。

○津田専門委員 それならよいのです。だから私は、対照群と用量依存性があるが、どこからやるかというときに、いろいろな考え方があるが、通常でやる場合には多重比較でもってやるなり、ボンフェローニ補正をかけるなりするから、そうやってくれるならよいのです。

だから、2 群の比較ですから、すべてができる確率は 20% ぐらいになりますから、それをやるなら構わない。だから、今みたいにいろいろいって、これではなくてあれというのではなくて、私が言いたいのは、林先生がおっしゃった、ここはここで通常考えたらこうすべきなのに、T 検定で実施しているので、多重も考えてこの方法で実施してください。そこから、ここが出まして通常は出ませんでした。

それから、繁殖の専門の先生がおっしゃって、この値そのものの1日とか2日が、生物学的にあまり意味がないとおっしゃるのであれば、私は NOAEL にして一向に構わないのではないかと思います。

○三森座長 ということは、まず妊娠期間延長については、鈴木先生がおっしゃるように、別の見地から Fischer の直接確率と順位和検定をしていただいたらどうですかというのも1つですね。

それと②の死産児数については、多重比較という形の評価で、もう一度、計算をしていただけませんかということですか。

○津田専門委員 Fischer ので実施しても、ボンフェローニ補正はかけないわけですね。

○林専門委員 それをかけてしまうと、コンザバティブになり過ぎるのです。

○津田専門委員 そうですね。何をやっているかわからなくなります。

○寺本専門委員 あと、死産児数については、T 検定をと書いてあるのですが、報告書には、 χ^2 検定と書いてありますね。したがって、延べ数でもって比較をした。したがって、これも多分鋭敏に出過ぎていると思います。

○鈴木専門委員 そうですね。鋭敏に出過ぎていますね。

妊娠期間は、コンカレントな対照群と比較すると、投与群は差が出たということですね。

○寺本専門委員 全群有意差です。

○鈴木専門委員 だから、この部分については、私は先ほど言ったように、実際のパラメトリックな平均値を用いてではなくて、日にちごとの話で出現頻度を用いた検定を試みた方が、意味のあるデータが得られますと言っているのです。

○三森座長 それは、日にちごとで見た Fischer の直接確率ということですね。

○鈴木専門委員 もしくは順位和かです。

○三森座長 事務局わかりますか。

○増田課長補佐 向こうから来た回答書を見ているのですが、その中で、同じ Tukey's 検定はどうか確認しているのですが、多重分析を実施しているようなデータがあります。多分、こちらの下のもと同じように、A、B、C というアルファベットで書かれている検定の表がありますので、恐らくこの中では実施されているんだと思います。それでいきますと、21.35 と 21.95 ですが、ここでは同じアルファベットではないので、有意差がありということになります。

○三森座長 座長から聞きますが、生殖の専門家の江馬先生からは、このことについてどこまでコメントをいただいたのでしょうか。

○寺本専門委員 江馬先生と意見交換をしているのですが、先生も追加の係数をかけた方がよいというお考えです。それで、範囲としては3～5ぐらいというお考えをしていますが、2でも構わないという意見を聞いています。

○三森座長 ①の妊娠期間延長と死産児数の申請者からのコメントに対して EMEA は納得していますが、当調査会の専門委員としては、それについてはあまり納得していないと思います。統計学的にもある程度の問題点は抱えているということですか。

○寺本専門委員 追加の資料の①の案の書きぶりだけでは、ちょっと納得しかねる。

○三森座長 そうすると、やはりそこはもう一回聞いてみる必要があるということと、あとは統計学的な解析になりますので、その専門家にも意見を求めた上で解析をされたらどうでしょうか。ここで幾ら議論しても時間だけ過ぎるだけでありまして、とても時間がもったいないですので、事務局よろしいですか。

○増田課長補佐 もう一度検定方法を教えていただければと思います。

○三森座長 妊娠期間延長については、妊娠日の特定の仕方がいろいろありますので、何日に生まれて何匹という形で、発生例数が出ると思いますので、それに対してフィッシャーの直接確率計算法ないし順位和検定を試みるべきであるとのことですか。

もう一つ、②の死産児数の統計解析については、多重比較はしてあるのですか。

○増田課長補佐 これは、Tukey's 多重比較検定を実施しています。

○三森座長 これについてはよろしいでしょうか。先生は、資料を見た限りでは、そこから先にあまり入れないという感じなので、もう少し詳細なデータをいただく。

もう一点は、出てきた統計学的な解析の最終評価ですが、統計専門家の御意見を聞く、それを入れていただけませんか。

○増田課長補佐 統計の専門家といたしますと、その辺はどなたに聞けばよろしいですか。

○三森座長 食品安全委員会のほかの調査会にはいらっしゃるのではないですか。専門家はいらっしゃるのですか。

○増田課長補佐 探してみたいと思います。

○三森座長 統計解析に入ってくると、いろいろ方法がありますので、それについて十分科学的に問題がないという形で行くしかないと思います。それをいただいた上で、本調査会にかけていただくということになります。最終的に意見がずっと平行線のままになりますから。不確実係数をかける根拠にもなると思います。

○増田課長補佐 また、その辺も確認いたしまして、御相談したいと思います。

○三森座長 「② 死産児数」ですが、寺本先生、これは統計処理としては何を、多重比

較はされておるといのですが、ここについてはよろしいですか。統計処理のデータのもう少し詳しいものを申請者からいただくということでもよろしいのでしょうか。

○寺本専門委員 死産児数については、母体当たりの平均数についての検定結果というのが出されているので、こちらで十分納得できていると思っています。ですが、①の妊娠期間については、先ほどからの話ということです。

○三森座長 そうすると「② 死産児数」については、このままでよろしいですか。

○寺本専門委員 はい。

○三森座長 鈴木先生もそれでよろしいですね。

○鈴木専門委員 本当に Tukey's 検定なのかどうかはちょっと確認する必要がある。ダンカンの多重検定なのかなど思ったりもしたのですが、それは確認してもらって、多重検定が実施してあってこうだという話であれば、その部分は信用せざるを得ないですね。ただ、どう読むかというのは、すごく悩ましくて、先ほど寺本先生は、母体当たりの平均数で見ると、0.125 差があると取らなければいけないという話をされていますから、そこで、また最後では、LOAEL、NOAEL というのは議論としては復活しそうですね。

○寺本専門委員 死産児については、母体当たりの平均数で見たときには、0.125 に有意差はありません。この表でも黒字になっています。この a とか b とかの見方が全然わからない、どのように見たらよいのか。

○三森座長 では、やはりそれをちゃんと聞いてください。

○津田専門委員 言葉がアルファベットで示されたら、有意差ありと書いてある。

○三森座長 a と b の内容について、おわかりにならないそうです。

○増田課長補佐 同じアルファベットがあるところは、有意差がないということです。

○鈴木専門委員 具体的に言うと、対照と 0.125 では差がなくて、0.125 と 0.25 でも差がありません。0.125 と 0.5 では差がありますと読むのですね。

○増田課長補佐 一番下の母体当たりの平均を見ますと、対象と 0.125 に a があります。そこは有意差ありません。ですが、0.25 にはアルファベットの a がないので、ここは有意差がありますということです。

○鈴木専門委員 逆に言うと、0.125 と 0.25 は差がないですが、0.125 と 0.5 は差がありますと読むのですね。ありがとうございます。それならば私自身はすっきりします。したがって、妊娠期間だけきっちり決着をつけてくれれば、NOAEL か LOAEL かの話はすごくはっきりすると思います。

○三森座長 妊娠期間の延長だけでよろしいのですね。「② 死産児数」はよろしいので

すか。寺本先生、よろしいですか。②についてのコメントはないのですね。

○寺本専門委員 私は結構です。

○三森座長 鈴木先生もないということになりましたので、①だけを調べていただくということで、再度ここは審議させていただきたいと思います。

ということで、不確実係数は幾つにするかというところには、本日は到達できませんので、次回回しということに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。

確認なのですが、死産児数は、これはよいのですね。

○鈴木専門委員 恐らく、母数が 300 とか、そういうような数ですから、あまりにも鋭敏に出過ぎていると思いますが、どうもこの結果自体からすれば、0.125 に対照との間に差がないという話になっていますから、これ以上やってもしょうがないです。終わっています。この結果は認めます。私も言っているし、寺本先生も言っていますので、妊娠期間の延長だけ、再度調べていただければと思います。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 はい、わかりました。

○三森座長 1点ということになりますね。妊娠期間延長について、統計学的な処理を行っていただく。別の観点から、そのコメントをいただきたいと思います。ということで、メロキシカムは次回回しになりますので、御了承いただきたいと思います。

それでは、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、資料 4 になります。

トルトラズリルの食品健康影響評価ということで、前回からの継続審議でございます。

前回は亜急性毒性試験まで御確認いただいておりますが、そこまでにつきまして、御指摘いただきました点を赤字で修正しておりますので、まずはその部分について御確認いただければと思います。

まず、1 ページですが、Wall forming bodies を日本語にということで、御意見をいただきまして、オーシスト壁形成小体という日本語を入れております。

それから、2 ページから 5 ページですが、雌雄が区分可能なものについて修正しております。不可能なものについては、その旨を記載しているところでございます。

もう一つは、¹⁴C の標識部位についても明らかにするようにということですが、そこについては、申し訳ありませんが、現在確認しているところでございます。

それから、今度は「メロキシカム修正部分抜粋」をずっと行きますと、今度は「トルト

ラズリル修正部分抜粋」という部分になります。まず、こちらを御覧ください。

まず、鶏における投与試験で、元の方では二相解析という言葉があったのですが、それがどういふことかということがありまして、ここの赤字の下線部に書いてありますように、内容を確認して修正いたしました。

それから、次の亜急性毒性試験のラットを用いた3か月亜急性毒性試験でございますが、この中で低用量以上の雌で、RBC、それからヘモグロビン、ヘマトクリットの低値が認められたという文面があったのですが、そこについては赤字の下の段落に書いてありますように、雌の低用量群において投与8週の検査時にRBC、ヘモグロビン及びヘマトクリットの軽度の低値が認められたが、その他の検査項目において、貧血を示唆するような毒性変化は認められず、またより長期の30か月の試験においても同用量では影響が認められなかったことから、これらの血液学的検査における変動が投与に関連している可能性が低いと考えられたという文面を挿入させていただいております。

それから、1ページの下から2ページの上の辺りにかけて修正しております。それから、「イヌを用いた13週間亜急性毒性試験」で、投与用量がわかりましたので、それを記載して、それに基づいてNOAELを記載させていただいているところでございます。

前回、審議していただきました部分については、以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。前回、御指摘のあった部分についての修正ということでございますが、ここまでを御確認いただきたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

なければ、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、資料4の7ページを御覧ください。発がん性は資料4の中に書かれております。

マウスを用いた24か月の慢性毒性／発がん性試験でございます。マウスに混餌投与ということで、0、20、80、180ppmということで、用量にすると、ここに書かれている用量で投与しております。24か月間の慢性毒性／発がん性試験を行っております。

中用量以上の雄で体重の増加の低値が認められています。それから、中用量群以上で雌雄とも赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビンの低値が見られております。

それから、中用量以上で雌雄とも総ビリルビンの高値が見られております。

こういったことからNOAELは、雄で9.9mg/kg体重/日、雌で11.9mg/kg体重/日で発がん性は認められなかったとされております。

それから、ラットを用いた30か月の慢性毒性試験、発がん性試験ですが、ラットを用い

た混餌投与試験でございまして、0、20、60、180ppmの投与量で、それぞれの詳細な用量はここに示してあるとおりです。

これで行きますと、特に中用量以上の雌雄で体重増加量の低下、それから中用量群以上の雄で腹腔内及び子宮腔内の結節性病変の出現、拡張、それから貯留液の増加、それから子宮脂肪織の増加、削瘦を示す動物が増加する。

それから、臓器重量でございしますが、投与12か月におきまして、中用量群以上の雄に腎臓の相対重量の高値、それから投与30か月において中用量群以上の雄で精巣の絶対相対重量の高値が見られているということでございます。

8ページに移りまして、非腫瘍性病変についての病理組織学的検査ですが、投与12か月におきましては、中用量群以上の雌で小黄体の増加が認められております。投与30か月におきましては、中用量群以上の雄に肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大、それから胃の腺管拡大、精巣に間細胞の限局性の過形成が見られております。

それから中用量群以上の雄に大腿、胸骨、それから脊髄の骨髄過形成の増加が見られております。

腫瘍性病変につきましては、投与30か月におきまして、高用量群の雌で子宮腺がんの増加、それから未分化がんの増加傾向が見られております。良性、悪性を合わせた子宮内膜の総腫瘍発生数の高用量群で有意に高かったとされております。

本試験のNOAELにつきましては、雄で1.0mg/kg体重/日、雌で1.3mg/kg体重/日ということでした。

発がん性につきましては、以上でございます。

○三森座長 発がん性試験のマウスとラットの説明がございましたが、マウスは発がん性陰性ですが、ラットでは高用量群におきまして、子宮内膜腫瘍、腺癌の増加が認められているということでございます。ここまでににつきまして、コメントがございましたら、お願いしたいと思います。

8ページ目に、渋谷先生のお名前が載っていますが、ここは事務局、削除するのですか。

○増田課長補佐 この部分は参考に書かせていただいたところでございます、これは評価書では削除します。

○三森座長 そうすると、2行目のヘモジデリン沈着減少が認められた。reduced iron contentという言葉は入れるのですか。もう解決しているのは要りませんね。ヘモジデリン沈着減少が認められたということで、括弧内は消しますね。

その次の行ですが、また括弧書きがありますが「大黄体数は、対照群8、高用量群12

なので削除－（渋谷）賛成」と書いてありますが。

○増田課長補佐 これは、最初に書いてあったところで、この部分は削除します。

○三森座長 小黄体の増加が見られるということによろしいのですね。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 それと、8行目の「胃粘膜に浮腫」というのは削除でよろしいのですね。括弧も消しますね。それと、10行目の「投与 30 カ月では、子宮内膜中用量群の間質ポリープの増加」というのは削除するというので、括弧書きも全部なくなりますね。

したがって、投与 30 か月では、高用量群の雌で子宮腺腫、腺癌の増加、未分化癌の増加傾向が認められたという文章になるということによろしいでしょうか。

御意見がなければ、その後、子宮内膜腫瘍についての発がんメカニズム解析の研究がありますので、そこの説明を、事務局、お願いします。

○増田課長補佐 その前に、林先生が 16 時に退席されるということなので、先に遺伝毒性を進めさせていただいてよろしいでしょうか。

○三森座長 お願いします。

○増田課長補佐 ということで、遺伝毒性試験でございます。資料の 4 で行きますと、まず *in vitro* 試験の結果が示されております。Ames 試験、前進突然変異試験、染色体異常試験、UDS 試験が実施されておりますが、すべて陰性です。

12 ページになりますが、これは代謝物である T スルホンの遺伝毒性試験が実施されておりました、Ames、前進突然変異試験、UDS 試験が実施されておりました、すべて陰性です。

次が、*in vivo* の試験が行われておりました、トルトラズリルにつきましては、小核試験、³²P ポストラベル試験を実施されておりました、すべて陰性です。代謝物の T スルホンについてもマウス骨髄を使った小核試験を行っておりますが、すべて陰性です。

21 行目からの記述ですが、トルトラズリル、T スルホンについて *in vitro* 試験、*in vivo* が実施されたが、いずれも陰性であった。このことからトルトラズリル及び T スルホンは遺伝毒性を示さないと考えられる。

また、ラットの発がん性試験において、子宮内膜がんの増加が見られたが、³²P ポストラベル試験において、DNA 付加体の形成は認められなかったとされております。

以上でございます。

○三森座長 遺伝毒性試験についてですが、実施された範囲では *in vitro*、*in vivo* ともに陰性であったということになっておりますが、これらの遺伝毒性試験の結果についてのコメント、御質問がありましたらお願いいたします。

林先生、お願いできますか。

○林専門委員 特にコメントはないですし、特に問題になるようなものはないと思います。

ただ、最後の DNA 付加体も含めてなのですが、試験条件下で陰性であったということだと思います。

あと、これはほかの場合にも少し影響するかと思うのですが、表の書き方なのですが、これは実際、例えば Ames 試験の結果、資料 23 ということで、要するに 1 つの報告書の中に再試験だとか、いろんなことがされていて、それを一つずつ全部書いてある形になっています。

だから、一見すると、これだけの試験が独立になされたような印象を与えてしまうので、これは一つの資料はまとめることができるのであれば、1 行にまとめてしまった方が見やすいのではないかと私は考えます。

私からは以上です。

○三森座長 1 つの資料という形に、事務局、これはできますか。

○増田課長補佐 おっしゃられたところを見ますと、例えば Ames の一番最初の *S. typhimurium* の資料 23 の 3 行の試験、これを 1 つにまとめるということでしょうか。

○林専門委員 はい、それはそのまままとまると思いますし、あと強いて言えは、その次の 2 つも資料 23 ですね。だから、この辺というのも、何か特別に表記しないといけない意義がある場合は、勿論別ですが、すべてまとめて、今回の場合なんかは全部陰性ですし、問題はないのではないかと思います。

○増田課長補佐 この辺は、後でまた林先生の指示をいただきながら表の訂正をしたいと思います。

○三森座長 長尾先生、どうぞ。

○長尾専門委員 最後ですが、ラットの子宮で ^{32}P - ポストラベルアダクトを調べてあったと思います。したがって、ここへラットの子宮におけると入れた方がよいと思います。

○林専門委員 これをもう一度書くという感じですね。

○長尾専門委員 そうですね。その方がよろしいのではないのでしょうか。

○三森座長 もう一回言っていてよろしいですか。

○長尾専門委員 最後のまとめですが、ラットの発がん性試験において、子宮内膜がんの増加が認められたが、ラット、子宮における DNA 付加体の形成は、ポストラベル試験によって認められなかった。

○三森座長 よろしいですね。事務局。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 ほかにございませんでしょうか。

どうぞ。

○吉田専門委員 遺伝毒性の先生方に、今のところをお伺いしたいのですが、これで問題は子宮発がんのメカニズムが何かそういうホルモンのバランスを介したことは直接子宮にということですが、直接子宮にという可能性は、長尾先生のコメントで否定できるのではないかと考えてよろしいのでしょうか。

○長尾専門委員 それは、明らかに遺伝毒性は示されていないということですね。

○三森座長 よろしいですか。ほかにございますか。

なければ、遺伝毒性を終わりにして、また、元に戻ります。8ページの中ほどでしょうか。事務局、説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、8ページの真ん中にあります、ラットの内分泌系への影響について御説明いたします。

ラットの子宮内膜の腫瘍の頻度の増加等が認められたということで、内分泌系の影響を検討するための試験が実施されているということでございます。

24行目ですが、15か月齢の高齢Wistar系雌ラットを用いた49週間の混餌投与試験が行われておりまして、その中では、血漿中のプロゲステロン濃度とか、エストロゲン濃度、プロラクチン濃度の低下が認められております。プロゲステロン濃度の低下がその中でも明らかであったということでございます。

一方で、29行目になりますが、Wistar系雌ラットを用いた12週間の混餌投与試験が実施されておりますが、その中ではプロラクチンの変化は認められない。それから、プロゲステロン濃度の低下についても240ppmのみで認められただけであるということでもあります。

35行目からになりますが、トルトラズリルの子宮内膜発がん作用としてホルモンバランスの変調が関与している可能性が示唆された。また、げっ歯類に認められるプロラクチンの卵巣への影響はヒトでは認められないことが知られているということでございます。

とりあえず、ここままでよろしいでしょうか。

○三森座長 ラットの発がん性で認められました子宮内膜腫瘍のメカニズム解析のデータをお示しいただきましたが、特殊試験の内容につきまして御検討いただきたいと思っております。この修文では、ホルモンバランスの変調が関与している可能性が示唆されたという形で、非遺伝毒性発がんメカニズムが関与しているという結論になっております。御意見いただ

けたらと思います。いかがでしょうか。

これは、修正されました吉田先生からちょっと御説明いただけますか。

○吉田専門委員 申し上げます。このメカニズム試験が最終資料の72~74にいろいろホルモン等をはかっておりまして、構構性周期等をそろえてはかったり、刺激性試験をしたりしております。

まず、系統がWistarということなのですが、Wistarというのは、いろいろな系統があるものですから、一般的には、ラットにはこれだけの頻度というのは自然発生、対照群でもしないということ、まず、御理解いただければと思います。

したがって、この系統はひよっとしたら使用した系統は子宮がんが比較的出やすい試験だということと、今回、30か月のかなり長期に行っておりますので、通常の発生頻度よりも若干上がっているのではないかと推察いたしました。

この子宮がんの発生メカニズムなのですが、結論から申し上げますと、いろいろ修正させていただいたのですが、はっきりとしたメカニズムはわからないと思います。ただ、ホルモンを何回かはかっているデータを拝見いたしますと、どうもホルモンが動いているらしい、そのホルモンの動きというのが恐らく子宮がんの増加というのにつながっているらしいということが推察されます。

かつ、先ほど長尾先生がおっしゃったように、子宮への直接のDNAアダクトということについても否定されるし、ホルモンの受容体の試験もしておりますので、受容体に直接ということも否定しますので、恐らく卵巣のホルモンバランスを介して、何らかの増加した子宮内膜がんが増えたと思ひまして、このような修正をいたしました。

動いたホルモンに関しましては、はっきり言って、どれがいつも動いているというのが、12週間の試験及び長期間の試験でというのは、わからないのですが、どうもエストロゲンもプロゲステロンも下がっているのですが、よりプロゲステロンの下がり方が大きいようです。

ただ、通常はこういう場合は卵巣が萎縮するのですが、今回、黄体が残っておりますので、私が今まで経験したようなパターンとは違いますので、修正をしたのですが、どこかに明らかな発生機序については不明であるがということを一文入れた方がよいのかなというようにも思いますが、いかがでしょうか。説明にならなかったかもしれないのですが、卵巣を介してのホルモンバランスが一番子宮内膜がんの発生に関与していると私には考えられるので、このように修正いたしました。

あと、1点細かいことなのですが、ラットの発がん性試験の分ですが、腺がんの「がん」

の字、未分化がんの「がん」の字は、これは漢字がよろしいかと思いますが、よろしくお願いたします。

○三森座長 先に簡単な方から、子宮の腺がんの「がん」は漢字が適切ですね。がん原性とか発がん性という場合には平仮名になりますが、病理用語の場合には漢字を使いますので、12行目でしょうか。「腺がんの増加、未分化がん」というところは漢字にしてください。事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 内分泌系への影響についてですが、吉田先生としては、発生機序は不明ではあるがという前置きを入れて、ホルモンバランスの変調が関与している可能性があるという形の文章にした方がよろしいということですが、これにつきましては、小川先生、渋谷先生からコメントございますか。

○渋谷専門委員 ホルモンに対する影響は一貫性がないというのは、気にかかるのですが、間違いなくホルモンのアンバランスが起こっているであろうということは言えると思います。子宮内膜に対する直接影響があるかどうかはわからない。そこら辺だと思います。したがって、書きぶりとしては、この内容でよろしいと思います。

○三森座長 発生機序は不明であるがという前置きを入れた方がよろしいですか。

○渋谷専門委員 よろしいと思います。

○三森座長 小川先生いかがでしょうか。

○小川専門委員 特に問題はないかと思うのですが、少し前に明らかな作用機序は不明であるものという言葉もあるので、それだけでもよいのかなと思っていました。

○三森座長 どこに書いてありますか。

○小川専門委員 34行目に入っています。

○三森座長 これらのことを考慮すると、明らかな作用機序は不明であるものとのあるから、あえて要らないということで、よろしいですね。

○小川専門委員 2回は言わなくてもよいと思います。

○三森座長 わかりました。

発がん性の専門の先生方は、恐らくホルモンのアンバランスによるものだろうということで、この方向性でよろしいということですが、

そのほかの先生方は御意見いかがでしょうか。最終的な ADI 設定に結び付くキーポイントになりますので、この発がん性は非遺伝毒性発がんメカニズムによるものだとということになります。したがって、閾値がありますので、ADI 設定は可能である。遺伝毒性試験で

も陰性ですので、ADI 設定はできるという方向性でいきますが、進んでよろしいでしょうか。

○藤田専門委員 非常に難しい判断だと思います。遺伝毒性は確かになかったということですが、ここの今のものは、可能性が示唆されるということまでですね。明らかにホルモンのバランスの異常によって、これが起こるということが証明されてはいない。それで ADI を設定してよいのかどうか。この辺がちょっと難しく、躊躇するところがあります。今まではホルモンに影響を与えることによって、NOAEL が決定できる発がん性というものは、確かにこのような扱いをしてきたのですが、今回はその確実性が少し少ないので、これでよいのかなというのは、躊躇します。いかがでしょうか。

○三森座長 藤田先生から御指摘がありました。いかがでしょうか。

○吉田専門委員 まずホルモンのバランスですが、はっきりしたメカニズムは私もわかりません。ただ、結構しっかりとメカニズム試験をしているというのが私の印象で、普通ですとホルモンをはかるところ辺りで終わるのですが、それだけでなく、アダクトからレセプターのこととかをしておりますので、まず直接作用というのは否定されるということから、遺伝毒性のデータにも遺伝毒性を示すものがないということ、まず御確認いただいて、私はずっと子宮がんをしていたものですから、卵巣が動くとかかなり子宮がんは増えたり、減ったりいたします。これはラットの場合、特に明らかな現象で、恐らくマウスでもそういうことが起きるということをお理解いただければと思います。

例えば黄体が増えた。この辺りはわからないのですが、かなり長期間の投与でのホルモンの測定の結果ですと、明らかに LHA の低下ですとか、いろんなホルモンが動いておりますので、それがどういう経路で子宮内膜腺がんの促進までいったかというのはわかりませんが、少なくとも、卵巣からそれに関わる下垂体系の制御系が動いているということは、たしかだと思います。あとはラットにおいて、そういうことが動きますと、かなり子宮内膜腺がんが系統によっては増えたり、減ったりするということで、私はメカニズムがある程度は推測されるので、ADI の決定は可能かなと思います。

○三森座長 ほかの先生方はいかがですか。

○渋谷専門委員 少なくとも遺伝毒性試験結果と DNA アダクト試験結果からすると、子宮内膜に対する、DNA に対する直接作用はないだろうということからは、非遺伝毒性メカニズムによる発がんであろうとあってよいのではないかと思います。恐らくホルモンが関与している。その2点をもって ADI 設定をするというのでも、私は構わないと思うのですが、いかがですか。

○三森座長 座長から申し上げますが、通常こういうホルモンのアンバランスによって腫瘍が誘発されてくるメカニズムは、メカニズム解析試験としては非常に難しいものがあります。したがって、遺伝毒性試験あるいは DNA の付加体、そのような遺伝子障害性を示唆するところをまず押さえ、陰性であるということが確認できれば、このような物質については、プロモーション作用という形で評価をしてきているのが今までではないかと思えます。

確かに申請者がここまで発がんメカニズム解析をしていくということに対しては、吉田専門委員が御指摘のとおりだと思います。通常ここまで実施してきません。30 か月まで長期のがん原性試験を実施したこと自身が、こういうことが起こってくる 1 つの原因だと思います。通常 24 か月で発がん性試験は評価できますが、これはほとんどライフスパンいっぱいまで実施しているということです。

そういうところで子宮腫瘍が発現してきたということも考慮しますと、遺伝毒性はないということで、かなりホルモンのアンバランスが出ていますので、こういう場合には、子宮腫瘍には、乳腺腫瘍などいろいろなところに出やすい形になりますので、私も吉田専門委員のおっしゃる考え方に賛同しているということでございます。これ以上、更にメカニズムを要求しても、実施しようがないというのが現状かと思いますが、いかがでしょうか。御理解いただけるということでありましたら、ADI 設定、起こった変化は 180ppm の最高用量だけに限られているということで、そこから下の濃度ではほとんど出てまいりませんので、閾値は一応ある。先ほどの子宮の DNA アダクトで陽性結果が出てくるとなると、また話は全然別になりますが、そうではないということがありますので、非遺伝毒性の発がんメカニズムと考えてよろしいのではないかと思います。

藤田先生が御了承いただければ、次に移りたいと思います。

○藤田専門委員 はい、結構だと思います。

○三森座長 ありがとうございます。それでは、事務局、次をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、次に繁殖毒性、催奇形性試験で、9 ページからになります。

まず、ラットを用いた混餌投与、0、4、15、60ppm における二世世代繁殖試験が行われております。

16 行目になりますが、繁殖に関する影響のパラメータにつきましては、 F_0 、 F_1 ともに投与の影響は認められなかった。

60ppm 投与群で F_{1a} 及び F_{2b} 児のほ育 4 日までの生存率に有意な低下が認められたとされております。

その下、21 行目になりますが、15ppm 以下の投与群では、これらの異常が認められなかった。

それから、22 行目になりますが、こういったことから本試験における生殖発生毒性に対する NOAEL は 15ppm 、これは 1.25mg/kg 体重/ 日ということでございました。

ちょっと戻りますが、3 行目にラットを用いた混餌投与 4、15、60ppm とありますが、用量については調べるようにということで、前回御指摘がありまして、ここの部分も一緒に調べたのですが、申請者からの回答としましては、15ppm については、1.25mg/kg 体重/ 日、60 については 5 mg/kg 体重/ 日ということでありまして、4 は不明だということでありました。

次に 27 行目になりますが「ラットを用いた催奇形性試験」でございます。ラットを用いた経口投与試験、0、3、10、30mg/kg 体重/ 日と 0.1mg/kg 体重/ 日で試験が行われております。

被験投与でございますが、妊娠 6 日から 15 日までの間行いまして、20 日に帝王切開しております。

3 mg 以上投与群の母動物に体重増加量の低値が認められております。

それから、30mg 投与群に胎児体重の低値、骨格変異胎児数、それから矮小胎児数の増加が認められておりますが、これらは母体毒性に影響する可能性が考えられております。

こういったことから、NOEL は母動物に対して 1 mg/kg 体重/ 日、児動物に対して 10mg/kg 体重/ 日ということで、催奇形性は認められなかったとされております。これは体重減少からいっていますので、NOAEL の間違いだと思います。

次がラットを用いたトルトラズリルの経口投与試験、投与量が 0、1、3、10、30mg/kg 体重/ 日でございます。被験物質の投与は妊娠 6 日から 15 日まで行いまして、20 日目に帝王切開しております。

ここで見られた所見につきましては、10mg 以上投与群の母動物に体重の低値が認められております。

次の次の行なのですが、30mg 投与群の副腎に肥大、喉頭に多発性 black zone というのが一応出ていまして、ここは、ちょっと事務局ではわかりませんでしたので、そのまま記載させていただいております。

19 行目になりますが、胎盤重量の減少が 30mg 投与群で認められております。

それから、30mg 投与群の胎児に骨格変異の増加が認められておりますが、外表、内臓、それから骨格奇形の頻度に投与の影響は認められなかったとされております。

これも NOAEL だと思いますが、母動物に対して 3 mg/kg 体重/日、児動物に対しては 10 mg/kg 体重/日ということで催奇形性は認められないとされております。

次に 15 行目ですが、ラットを用いた T スルホンの経口投与試験、投与量が 10、30、90 mg/kg 体重/日、それから 0、300mg/kg 体重/日による試験が行われています。被験物質の投与ですが、妊娠 6 日から 15 日で、21 日目に帝王切開ということでございます。

300mg 投与群の母動物に摂餌量、体重の低値が認められております。

300mg 投与群の胎児に骨化不全の増加が認められておりますが、これも母体毒性の影響による可能性が考えられております。

これも恐らく NOAEL だと思います。NOAEL は、母動物と胎児に対しましては 90mg/kg 体重/日で、催奇形性は見られなかったとされております。

次に「ウサギを用いた催奇形性試験」でございます。ウサギにトルトラズリルを経口投与、0、1、3、10mg/kg 体重/日で投与しております。投与につきましては、妊娠 6 日から 18 日、そして 29 日目に帝王切開しているという状況でございます。

これでいきますと、3 mg 投与群の母動物に流産と体重増加の低値が見られております。それから、吸収胚数の増加、こういったものも見られております。

本試験における、これも NOAEL だと思います。NOAEL は、母動物及び胎児に対して 1 mg/kg 体重/日、催奇形性は認められなかったとされております。

11 ページになりますが、ウサギにトルトラズリルを経口投与した試験、0.5、0.75、1.02.0mg/kg 体重/日の試験が行われております。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日、29 日目に帝王切開しております。この試験では、特に投与の影響は認められなかったということで、これについて NOEL は母動物及び胎児に対して 2 mg/kg 体重/日ということで、催奇形性はなかったとされております。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。繁殖毒性、催奇形性試験ですが、ラットの二世代繁殖試験とラット、ウサギの催奇形性試験が実施されておりますが、催奇形性はないということです。コメント、御質問がありましたらお願いいたします。

どうぞ。

○寺本専門委員 修正漏れがありますので、追加してほしいのですが、その前に、9 ページの 28 行の一番右端の説明で、事務局は「及び 0.1mg/kg 体重/日」とおっしゃいましたが、そうではなくて、0 と 1 mg/kg の 2 つの試験を追加して実施しているという意味です。

というのは、前の試験で NOAEL が取れなかったのもので、その下の投与量をもう一回取った

ということです。

37行目の右に「児動物に対して」と書かれていますが、これは「胎児」です。それから、NOAELについては、先ほど事務局が修正されました。

10ページの8行目の右に「胎児数／着床数」というパラメータがありますが、これは紛らわしいので削除してください。どちらにも変化がありませんので、これは必要ないと思います。

12行目の右の「児動物」という部分も「胎児」に直してください。

21行目の2番目に着床数の後に「胎児数、死亡胎児数」というのがありますが、これはダブって出てきますので、この2つについては削除してください。

あとは、10ページの6行目、先ほど事務局がおっしゃったように、右の多発性の black zone ですね。これは病理の先生、どなたか教えていただけるとありがたいです。

以上です。

○三森座長 この black zone はよろしいのでしょうか。どなたかございますか。

どうぞ。

○渋谷専門委員 これは喉頭の中を開けてみているわけではないのですか。

○小川専門委員 詳しい記載がこれ以上なかったもので、例えば出血斑なのかということも不明であり、これはこのままにするしかないかと思いました。

○三森座長 黒色帯です。そのままです。では、「黒色帯」としてください。

ほかにごございますか。最終的な ADI 設定で問題になるのは、ウサギの催奇形性試験の NOAEL です。10ページの38行目です。母動物と胎児に対して 1 mg/kg、この感受性が一番高いということになります。

よろしいでしょうか。なければ、次をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、遺伝毒性は先ほど終わりました。

あと、一般薬理なのですが、ここも大野先生は今日御欠席なので、今日は飛ばさせていただきます。また次回にやらせていただくということをお願いしたいと思います。

○三森座長 寺本先生から何かありますか。

○寺本専門委員 座長から ADI の設定にウサギの催奇形性の NOAEL が問題になるとおっしゃって、1 mg/kg ということですが、これはウサギの試験を2つ実施しております。最初の試験では、1 mg が NOAEL だったと。2番目の試験では 2 mg が NOEL になるのです。2つ合わせると NOAEL としては 2 mg。3 mg から影響量という評価になります。

それで、11ページの7行目に「これらの試験に」と書いたのは、前の試験と合わせてと

いうつもりで書いたのですが、紛らわしければ、10 ページの 38、39 の結論をやめたらよろしいかと思えます。

○三森座長 38、39 は削除しておいた方がよいと思えます。

そうしますと、一番感受性の高い NOEL は、さきほどの 30 か月の慢性毒性、発がん性試験の 1 mg になりますか。

○事務局 あと、9 ページに「ラットを用いた催奇形性試験」で、37 行目なのですが、母動物に対しての 1 mg/kg 体重/日というのがあります。

○三森座長 ラットを用いた催奇形性の母動物に対しての 1 mg、これと 30 か月の慢性毒性、発がん性の 2 つが一番感受性の高い NOEL ということになりますね。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それでは、薬理試験は、大野先生が今日は御欠席だということでスキップさせていただくということで、次回回しにしたいと思えます。

引き続き資料の説明を事務局、お願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、刺激性です。14 ページの下になります。

「その他」というところですが、皮膚及び眼に対する刺激性・腐食性でございます。

ウサギを用いて皮膚、それから眼に対する刺激性・腐食性が検討されております。

次のページの 4 行目ですが、皮膚それから眼に対する刺激性・腐食性は認められなかったとされております。

6 行目「モルモットを用いた皮膚感作性試験」が行われておりまして、これは 9 行目になりますが、本試験条件下で感作性は認められなかったとされております。

簡単ですが、以上でございます。

○三森座長 皮膚と眼に対する刺激性・腐食性、皮膚に対する感作性についての試験が実施されているということで、いずれも陰性だったということですが、ここについてコメントはございますか。

なければ、これまでの審議を踏まえた上で、食品健康影響評価の部分について、次回以降審議をしたいと思えます。

今回、大野専門委員が欠席でございますので、薬理試験については、次回再度ここは審議をした上で、15 ページの「3. 食品健康影響評価について」というところに行きたいということでございます。

15 ページに項目立てと主要な論点が箇条書きにされていますが、追加の必要がある項目、内容などがありましたらお願いしたいと思えますが、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性、

毒性学的影響のエンドポイント、ADI 設定についての項目ですが、更に論点として加えておくべき点がありましたら、お願いしたいと思います。

どうぞ。

○増田課長補佐 25 行目の「毒性学的エンドポイントについて」で、一番右に「ウサギ催奇形性」とありますが、ここは「ラットの催奇形性」に訂正させてください。

○三森座長 ラットの先ほど御指摘のあったところですね。どちらも 30 か月の慢性毒性とラットの催奇形性試験、どちらも NOAEL は 1 mg。どちらを採用するかという点については、これはどちらでもよいのではないですか。どちらも 1 mg で感受性が高いのですから、これでおしまいなので、事務局「どちらを採用するか」というのは要らないですよ。どちらも感受性が高いですので、この両方が ADI の設定根拠になるということです。

あとは、よろしいでしょうか。遺伝毒性、発がん性のメカニズム、この辺は先ほど審議いたしました。

あと、事務局、安全係数も審議するのでしょうか。

○増田課長補佐 EMEA についてだけ簡単に説明しますと、1 mg/kg 体重/日ということで、30 か月の慢性毒性試験から NOAEL は取っておりまして、安全係数は、通常の種差、個体差の 100 に更に発がん性を考慮して 5 を加えて 500 にしているということでございます。

○三森座長 本日、ここで安全係数についての議論をいたしますか。

○増田課長補佐 次回でも構いません。

○三森座長 次回で安全係数を 500 とするのか、もっと低くしてよいのか、その辺の議論をするということにさせていただきます。

それでは、このトルトラズリルについての審議はここで終わりにして、次の品目の資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 休憩いたしましょうか、そのまま続けてしまった方がよさそうですか。

○三森座長 事務局次第です。

○増田課長補佐 では、お疲れのところ大変申し訳ないですが、このまま続けていただければと思います。よろしく申し上げます。

○三森座長 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、次は資料の 5、6、7 です。今回初めて御審議をお願いしますマルボフロキサシンでございます。資料は 5、6、7 と分かれております。

一番後ろに資料 7 というのを御用意させていただきました。マルボフロキサシンの諸外国の評価状況ということで整理させていただいています。まず、これから説明させていた

できます。

「現状」でございますが、マルボフロキサシンにつきましては、これはフルオロキノロン系の抗菌性物質です。

現在、EU諸国につきましては、犬、猫、牛、豚、国内では犬、猫を対象とした製剤が承認されております。

ヒト用医薬品としての使用は、現在ありません。

「諸外国における評価状況」ですが、EMAで4.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日のADIとMRLがそれぞれ設定されております。JECFAとかFDAでは評価されておられません。

EMAの評価について記載しております。EMAが評価したデータセットにつきましては、次のページの「表. 2 FDA、EMA及びJECFAの評価の比較」という内容で書かれております。このように、亜急性毒性試験、生殖毒性試験、催奇形性試験、腸内細菌への影響をデータにしてADIを設定しております。ちなみに長期発がん性試験については、ない中で評価はしているということでございます。

毒性学的なADIにつきましては、犬の13週間亜急性毒性試験のNOAEL、4 mg/kg 体重/日に安全係数100を用いて、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日というのを設定しておりますが、微生物学的ADIも同時に設定してございまして、腸内細菌、特に*E. coli*に対する肉・乳存在下の擬似腸管条件におけるMICの幾何学的平均にCVMPの計算式を用いて4.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日が設定されております。

具体的に肉・乳存在下の擬似腸管条件というのがどういうものかなのですが、これは評価書の資料の6の14ページを見ていただきたいと思います。

上に「②胃腸状態シミュレーション下での最小発育阻止濃度（MIC）」と書いてあります。いろいろな濃度に調整したマルボフロキサシンを肉または牛乳を加えて、胃状態シミュレーションをまずいたしまして、これはpHは約3にして、ペプシンを加えるという条件、これで1時間ほど置く。その後に、腸状態シミュレーション下ということで、中和してpH7にして、パンクレアチンとシステインと胆汁酸を入れて3時間培養する。こういった溶液にヒト臨床分離された株を加えて、35℃で18時間培養してMICを測定するというやり方でございます。それで得られたMICを用いて計算してADIを出しているということでございます。

それで、結局、微生物学的ADIが低いため、そちらの4.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日が設定されているところでございます。

マルボフロキサシンにつきましては、ニューキノロン系の抗菌性物質で、豚、牛に対し

て特にヨーロッパで使用されております。米国、カナダ、オーストラリアでは使用されて
おりません。ADI につきましては、 $4.5 \mu\text{g}$ となっております、後ほど詳細に評価いた
だきますが、微生物学的 ADI になっているということです。

資料 7 については、以上です。

○三森座長 ありがとうございます。マルボフロキサシンは、ニューキノロン系の抗菌
剤ということですね。国内では使用されていませんが、欧州においては ADI が設定されて
おりまして、豚、牛などに使用されているのが現状だということです。

ADI のエンドポイントとしては、微生物学的な影響ということではありますが、ここま
での内容につきまして、御質問がありましたらお願いいたします。

よろしいですか。

どうぞ。

○藤田専門委員 今のベースになったのが *E. coli* ですね。今までほかの薬物のときに *E.*
coli のデータも出ていたが、*E. coli* はあまり腸内細菌叢として少ないから、別の菌を使う
という論議があったと思うのですが、ここでは *E. coli* を使われているのはなぜでしょうか。

○増田課長補佐 JECFA では、*E. coli* につきましては、ヒト腸内細菌の総細菌数に占める
割合がごくわずか、これは 1% 未満であるということで、単独では用いないというふう
にされております。

うちの調査会でもそういう考えを参考にしながら今までのものでも実際に評価していた
ということです。

ヨーロッパ、EMA につきましては、この辺の考え方も、その当時は違ってやっていたと
いうところがあるのかなと思います。その辺はヨーロッパと JECFA の評価の違いで、そう
いう結果になったのではないかと思います。

ただ、ヨーロッパは MIC の最も低いものを単純に選んだのだと思います。その辺は JEC
FA は *E. coli* が低くてもそれを取らない、だが、ヨーロッパは取っているというところは
それぞれの国のやり方の違いだと思います。ただ、その辺の国のやり方の違いにつきま
しては、最近 VICH といって、アメリカと EU と日本で承認の手続を共通にしましょうという
考えの中で、いろいろとやり方が決められておりまして、それについては、今後、JECFA
もそういうやり方でやりましょうという形になってきていますから、そういう考え方の違
いというのが、だんだんなくなってくるのではないかなと思います。

よろしいでしょうか。

○藤田専門委員 はい。

○三森座長 ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

○嶋田専門委員 この疑似腸管条件のコンディションを見てみますと、やはり酸素分圧の高い実験系だと思います。

そういたしますと、従来、腸内細菌の中で圧倒的に数が多い嫌気性菌の中で、一番低いMIC値を採用してADIを設定してきたこれまでの原則とは異なった判断になります。

また、キノロン系の薬剤というのは、pHの影響あるいは金属イオン、カルシウムとか鉄とかマグネシウムとかアルミニウムとか、こういったもので、非常に抗菌力が落ちてしまうので、そういった意味で、かなり苦労して実験条件を考えて、*E. coli*で平均的なMICというのを出して判断したのではないのでしょうか。

だから、今回はこれを採用するか、MICの一番低いものを採用するかというのはこの調査会のphilosophyの問題ですから、なかなか難しいのではないかと思います。

○三森座長 これは、資料6の14ページで、また御審議いただくことになると思いますので、そのときでよろしいでしょうか。

○藤田専門委員 はい。

○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いたします。

○増田課長補佐 それでは、資料5を御覧ください。こちらが製剤の説明になります。本剤はマルボフロキサシンを有効成分とする牛、豚の注射剤ということですが、牛の細菌性肺炎、豚の胸膜性肺炎の治療を目的として、静脈あるいは筋肉内に注射されるということでございます。

添加剤は数種含まれておりますが、いずれも食品添加物あるいはヒト用医薬品における使用歴があるものということです。

ちなみに、使われているものにつきましては、〇〇、それから〇〇、〇〇、〇〇、〇〇といったものです。これらはいずれも食品添加物なり、ヒト用医薬品における使用歴があるというものでございます。

国内におきましては、ADIの設定は行われていないということで、ADIの設定が可能ということでしたら、その値を記載するということになると思います。

評価書案につきましては、資料6となっております。こちらでADIの設定の可否、可能であれば、その数値、可能でない場合は、その理由や留意事項を含めて検討をいただくということになります。

まず、薬剤についての説明ですが、資料6を見ておりますが、マルボフロキサシンとい

うことで、こういったような形態をしております。

効能・効果、その他につきましては、資料7で記載しておる内容と同じですので、ここでは説明を省かせていただきます。

その後の「2. 毒性試験の概要」「2-1. 吸収・分布・代謝・排泄」につきましては、大野先生が、今日は来られていませんので、ここの部分は後に回しまして、先に毒性の説明をさせていただこうと思います。

毒性で、急性毒性からということで、資料6の7ページから説明させていただきます。

まず、急性毒性でございますが、経口投与におけるLD50値はマウスの雄で1781mg/kg体重、雌で1822mg/kg体重、ラットの雄で3772mg/kg体重、雌で2720mg/kg体重ということであります。その他、皮下、筋肉内での結果も示されております。

亜急性毒性試験でございますが、ラットを用いた4週間の毒性試験を実施しておりますが、これは修正案が来ておりますので、別紙になります。「マルボフロキサシン修正部分抜粋」という資料がございます。

これは、一番頭が「メロキシカム修正部分抜粋」になっておりますが、6枚ほどめくりますと「マルボフロキサシン修正部分抜粋」というところが出てきます。

1ページの真ん中に、ラットを用いた4週間亜急性毒性試験の結果が出ております。ラットに0、100、500、1000mg/kg体重を経口投与している4週間の亜急性毒性試験です。

一般的な臨床症状として、投与群で一過性の流涎が認められ、500mg以上投与群で特に顕著だったということでございます。

その他、眼検査、血液学的検査、生化学的検査では特に異常が認められていないということであります。

投与群で盲腸の絶対相対重量の高値、脳の相対重量の高値が認められています。

それから、500mg以上投与群で、左右腎臓の相対重量の高値が見られております。

剖検につきましては、全投与群で盲腸の拡張が認められております。すべての投与群で盲腸重量の増加、それから盲腸拡張が認められておりますが、この盲腸の所見は抗菌活性に由来する腸内細菌叢の変動の二次的な影響と考えられるため、NOAELは100mg/kg体重/日と判断しております。

次に、ラットを用いた経口投与試験ということで、0、8、40、200、1000mg/kg体重/日におけます4週間の亜急性毒性試験が行われております。

まず、一般的な症状で、1000mg投与群で一過性の流涎が認められております。それから、23行目に行きますと、血液生化学的検査では1000mg投与群の雄にALTの高値、それ

から雄に血糖、総コレステロールの高値等が認められております。

それから、1000mg 投与群の雌で総コレステロールの高値傾向が認められております。

25 行目ですが、内容を含む盲腸において、40mg 以上投与群で絶対相対重量、それから 200mg 以上投与群の雌で絶対重量の高値が見られております。

30 行目になりますが、40mg 以上投与群の雌、200mg 以上投与群の雌に盲腸の拡張が認められております。

40mg 以上投与群で盲腸重量の増加、盲腸の拡張が認められておりますが、この盲腸の所見は抗菌活性に由来する腸内細菌叢の変動の二次的な影響と考えられるため、NOAEL は 200mg/kg 体重と判断されております。

次はラットを用いた 13 週間の亜急性毒性試験ですが、ラットに 0、4、50、600mg/kg 体重/日の経口投与をした 13 週間の亜急性毒性試験でございます。

次のページに行きまして、特に影響として認められましたのは、8 行目になりますが、血液生化学的検査での所見で、50mg 以上投与群の雌雄に血清グロブリンの低値が見られております。

10 行目ですが、50mg 投与群の雌雄に内容を含む、及び含まない盲腸の相対重量の高値、それから雄に肝臓の相対重量、下垂体相対重量の高値等が認められております。

それから、剖検におきましては、50mg 投与群の雌雄各 1 例で、膝関節軟骨に粗面化が見られております。

最終的な本試験の結論としましては、23 行目ですが、本試験における NOAEL は 4 mg/kg 体重/日であったとされております。

次に「イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験」が行われておりまして、12 か月齢のビーグル犬を使った経口投与試験で、投与量は 0、1、4、40mg/kg 体重/日の投与でございます。13 週間の亜急性毒性試験でございます。

31 行目ですが、40mg 投与群の雌雄に体重増加量の低値が認められております。その他 34 行目ですが、40mg 投与群の雌雄にアルブミンの軽度な高値、グロブリンの低値等が認められております。

尿検査におきましては、全投与群の雌に尿沈渣中の無定形塩の高値傾向とか、全投与群の雄に三リン酸塩の高値傾向などが認められておりますが、こういった塩の高値については薬剤の尿中排泄を反映したもので、毒性影響ではないと考えられております。

次のページに行きますが、40mg 投与群で精巣上体、前立腺、脾臓、雌で腎臓、卵巣、脾臓の相対重量の高値が認められているということでございます。

剖検ですが、40mg 投与群の雌雄で関節軟骨のびらんが認められている。

病理組織学的検査においては、40mg 投与群の雄に軽度な精細管萎縮などが認められています。

それから、40mg 投与群の雌雄各 1 例に関節軟骨の剥離、軟骨細胞の増殖によるクラスター形成が認められている。

本試験における NOAEL につきましては、4 mg/kg 体重/日ということでした。

それから、3～4 か月齢のビーグル犬を用いた経口投与試験が行われておりまして、投与量は 0、1、4、6mg/kg 体重/日投与でございます。13 週間の亜急性毒性試験でございます。

14 行目になりますが、特に異常は認められなかった。関節軟骨についても異常が認められなかったということで、本試験における NOAEL は 6 mg/kg 体重/日ということでした。

以上が毒性試験の結果でございます。

○三森座長 ありがとうございます。急性毒性試験とラットの 28 日、90 日ですか、犬についての成犬と若齢犬の 90 日の毒性試験が実施されているということですね。

キノロン剤で注目されております若齢犬での関節影響については、特に認められていないということなのですが、事前に配られました修文意見、いろいろ出ておりますが、この内容について、まず、コメント、御意見がございましたらお願いしたいと思います。

いかがでしょうか。

修文の 4 ページですが、ビーグル犬の若齢犬、3～4 か月齢のビーグル犬を使った試験が 11 行目から載っておりますが、経口投与の用量が 0、1、4、6mg/kg 体重ということになってはいますが、成犬で実施された試験では用量はもっと高いですね。40mg/kg まで上げておりまして、40mg/kg で関節影響が出ているということですが、これについて用量 6 mg まで落として、関節影響を見たという正当性、これについて内容を見た方、その理由か何かはわかりましたでしょうか。

吉田先生、何か見られましたか。

○吉田専門委員 確かに若齢犬だとぐっと用量を下げて行っているのですが、その前の 12 か月齢、この開始年齢も普通よりも高い月齢を使っておりますが、これは普通よりも月齢のいったビーグルを使ったものと、明らかな関節の影響というのは、40 で認められているのですが、かなり一般的に若齢では感受性が高いので、少なくとも 6 mg ではないということで、これ以上高い用量でもう一度試験をしてみる必要はないのではないかと思います。

すので、これはこの内容を受け入れたいと思うのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 ほかの先生方、よろしいですか。若齢犬はニューキノロン剤に対して非常に感受性が高いですので、それでも6 mg 投与までは関節毒性は誘発されていないということで、更に用量を上げて実験する必要性はないということですが、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○嶋田専門委員 やはりキノロン系のカルシウム、キレートというのは本質的なもので、ただ、ヒトのキノロン系の開発のときには、必ずキレートというものを他薬と比較して見て、それに比べてうちの化合物は弱いですよというわけですね。

現実、臨床で使われているキノロン系を見てみますと、バクシダールだけが小児の適用を持っています。ほかの薬剤は全部幼若犬のデータを参考にしてというか、重要視して、小児科領域で使われていません。

これは日本で治験が行われて、これは幼若犬の関節に対して極めて毒性が弱いということと言われたわけですが、これは、いわゆるバイオアベイラビリティが他のキノロン薬に比べて低いのですね。

もし、バクシダールという薬をアルミゲルだとか、そういったものと一緒に飲むと、ほとんど吸収されません。だから、血中濃度が上がらない、当然のことながら関節には行かない、そうなる小児にも使えるということなのですが、現実には吸収されませんから、全く間違った概念で小児科領域の適用が通っている。

いまだにこういった幼若犬のデータを金科玉条としていますので、小児科領域では、なかなか安全性という問題で治験が行われにくく、結果的には小児科領域では承認されません。

だから、これを6 mg まで下げてくれば、確かに非常に弱い軟骨損傷で済むのだろうということは言えると思います。用量を増やしたら必ず出てくると思います。だから、6 mg までは大丈夫だという1つの参考データとして解釈すればよいのではないですか。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。

この後の遺伝毒性が悩ましいので、そちらに入ってよろしいでしょうか。

それでは、事務局、お願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、次に遺伝毒性試験でございます。

資料6でいきますと、11ページですが、この部分は修文が入っておりまして、修文の4ページになります。変異原性に関する各種試験結果一覧が示されております。

*in vitro*でございますが、AmesでサルモネラのTA102を使った試験で陽性が出ている

ということでございます。

それから、酵母を使った遺伝子変換試験、それから復帰突然変異試験、有糸分裂乗換え試験、こういったもので陽性が出ている。それから、前進突然変異につきましては、不明瞭または陽性ということでございます。不定期 DNA 合成試験、これは陰性、それから染色体異常試験、これもヒトリンパ球を使って陰性ということでございます。

それから、*in vivo* 試験につきましては、不定期 DNA 合成試験と小核試験を実施しておりますが、これはともに陰性ということでございます。

上記のように、マルボフロキサシンについて *in vitro*、*in vivo* 試験が実施され、*in vitro* で幾つか陽性所見が認められたものの、投与可能な上限量まで投与した *in vivo*、*in vitro* 不定期 DNA 合成試験及び *in vivo* 小核試験において陰性であったことからマルボフロキサシンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられるとしております。

ただ、これに関しまして、林先生が帰られてしまったのですが、林先生から御意見がありまして、Ames 試験なり酵母の試験でこれだけ陽性が出ているということで、この2つの小核試験だけでは、完全に否定できないのではないかということをお指摘されておりまして、その辺の遺伝毒性がないことに対して、申請者に説明していただくなり、それから追加の試験を実施していただくなりした方がよろしいのではないかということをおっしゃっておりますので、お伝えしたいと思います。

以上です。

○三森座長 遺伝毒性試験ですが、*in vitro* で特に Ames 試験でしょうか、陽性結果が得られているということですね。しかし、*in vivo* の UDS と小核では陰性だということで、この文章が記述されております。林専門委員からコメントが出ておりますが、これについていかがでしょうか。

長尾先生、お願いします。

○長尾専門委員 私は、この Ames 試験で陽性に出ているのは TA102 であり、これは活性酸素タイプのものが検出される株なのです。したがって、ほかの株に比べて、遺伝毒性といっても、ちょっとプライオリティーは低いと思います。

酵母で出ているのは、この酵母の系というのは、このテスト系の信頼性に関してはバリデーションがはっきりされていないので、陽性が出ているのですが、問題だと思います。

それから、CHL の HPRT 遺伝子変異で陽性に出ています。これは要するにトポイソメラーゼ II の阻害が起こって突然変異が起きている可能性があります。

HPRT にどういうタイプの突然変異が起こっているかわからないですね。ベースペアチェ

ンジタイプかどうかはわからない。トポイソメラーゼⅡの阻害によって、欠損が起こっているのかもしれませんが。

それで、*in vivo* は陰性という結果なのです。したがって、*in vitro* のデータはグレーという感じです。

○三森座長 林先生は、こういう場合に、*in vivo* の UDS と小核試験が陰性だが、これだけでは十分ではないということです。では、何を実施したらよろしいというコメントですか。

○増田課長補佐 具体的に何を実施したらよいかというコメントまではきておりません。まずは、遺伝毒性で Ames とかその辺が陽性になったことについて申請者から説明していただくということをしていただいた上で、次に具体的にどういう試験が必要なのかということを示すればよいのかなと思っております。

○三森座長 キノロン系の抗菌剤ですから、もともと細菌に対してジャイレース阻害があるわけですので、こういう細菌を使った *in vitro* の系は動いてくるのは予測されるわけですが、長尾先生がおっしゃったように、酵母と HPRT ですか、前進突然変異の陽性というのはいわからないところがありますね。

○長尾専門委員 酵母で検出しているのは、キノロン系の化合物の酵母の検出系に対する影響というのを、私はまだ調べてありませんので、ちょっと調べてみます。

○三森座長 いかがいたしますか、次回回しになりますが、申請者に、ここについては、更に何かこちらからコメントを出すということになりますか。

○増田課長補佐 その辺、遺伝毒性について、この辺の Ames とか、その辺につきまして陽性になっていることについて、なぜこうなっているのかということについての説明をしていただくようなペーパーを出していただくということで、まず進めたらよいのかなと思います。

○三森座長 発がん性試験も実施されていないわけですので、遺伝毒性が、そういう意味ではかなり大事なところになると思います。その辺を次回までにコメントいただけるのでしょうか。

○増田課長補佐 そこは、〇〇先生と〇〇先生に相談しまして、早急に申請者に尋ねたいと思います。

○三森座長 ちょうど 17 時になりましたが、事務局、いかがいたしましょうか。

○増田課長補佐 時間ですので、ここままで結構だと思います。

1 つ、メロキシカムの参考の 2 に戻りますが、「② 死産胎児数」で、今回の説明では

T 検定と言っているのですが、原著では χ^2 検定ということも書いていますので、その辺も含めて確認いたします。

○三森座長 了解しました。事務局、なければ次の議題 2 になりますか。

○増田課長補佐 特にございませんですが、次回の開催は 1 月 26 日金曜日で 10 時からを予定しておりますので、お忙しい中、申し訳ありませんが、よろしくお願ひしたいと思ひます。

○三森座長 これで本日の議事は、すべて終了いたしました。専門委員の皆様方からここまでにつきまして、何か特段御発言はございませうか。

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。

ありがとうございました。