

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 確認評価部会

### 第5回会合議事録

1. 日時 平成20年4月23日(水) 13:30~15:29

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品(ラフォキサニド、ベダプロフェン、カルプロフェン、セフキノム)  
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、今井専門委員、津田専門委員、寺本専門委員、頭金専門委員、  
能美専門委員、

(食品安全委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、増田課長補佐、  
田中専門官

5. 配布資料

資料1 (案) 動物用医薬品評価書 ラフォキサニド

資料2 (案) 動物用医薬品評価書 ベダプロフェン

資料3 (案) 動物用医薬品評価書 カルプロフェン

資料4 (案) 動物用医薬品評価書 セフキノム

## 6. 議事内容

○三森座長 定刻となりましたので、ただいまから第5回動物用医薬品専門調査会確認評価部会を開催いたします。

本日は、井上専門委員が御欠席でございまして、5名の動物用医薬品専門調査会各品評価部会専門委員が御出席です。

また、能美専門委員は、動物用医薬品専門調査会専門委員として4月1日付けで任命されておりまして、今回は本専門調査会専門委員として御出席いただいております。

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5回動物用医薬品確認評価部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。

○増田課長補佐 それでは、本日の議事でございますが、動物用医薬品ラフォキサニド、ベダプロフェン、カルプロフェン、セフキノムにかかる食品健康影響評価ということでございます。

資料の確認でございますが、その前に紹介させていただきます。

4月1日付けで、事務局の人事異動がございまして、事務局長が齊藤から栗本に代わりましたので、御紹介させていただきます。

○栗本事務局長 よろしく申し上げます。

○増田課長補佐 また、同じく4月1日付けで新しく評価専門官として田中が赴任しましたので、御紹介させていただきます。

○田中専門官 よろしくをお願いいたします。

○増田課長補佐 では、資料等の確認をさせていただきます。

本日の議事でございますが、動物用医薬品4物質における食品健康影響評価になります。

なお、平成20年4月15日付け、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会（第5回）の開催についてお知らせいたしました、動物用医薬品（硫酸セフキノムを有効成分とする牛の注射剤（コバクタン／セファガード）の再審査）に係る食品健康影響評価につきましては、規定上、確認評価部会は暫定基準が設定された動物用医薬品であって、優先物質以外のもののうちから、動物用医薬品専門調査会が指定するものの、食品健康影響評価について審議するとなっております。そこで、確認評価部会では審議できないということから、議事を削除しております。

次に、本日の資料の確認でございますが、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから資料が1～4ございます。

資料1 「(案) 動物用医薬品評価書 ラフォキサニド」。

資料2 「(案) 動物用医薬品評価書 ベダプロフェン」。

資料3 「(案) 動物用医薬品評価書 カルプロフェン」。

資料4 「(案) 動物用医薬品評価書 セフキノム」となっております。

参考資料1 「『暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順(平成18年6月29日)』の2の(2)優先物質以外の農薬等にかかる評価手順に則り評価する動物用医薬品評価における留意事項について(案)」を御用意しております。

参考資料2は、現在、意見・情報の募集を行っております動物用医薬品評価書、バルネムリン。

参考資料3が、同じく動物用医薬品評価、リファキシミンとなっております。

その他に参考資料を机上に配付しております。

資料については、以上です。不足等ございますか。

○三森座長 よろしいですか。

それでは、議題の1に入らせていただきます。動物用医薬品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、御説明いたします。

まず、資料1 「(案) 動物用医薬品 ラフォキサニド」になります。

ラフォキサニドにつきましては、第1回の確認評価部会の審議におきまして、EMAで設定された安全係数200について疑義が生じまして、取扱いをどうするかという宿題をいただいていたものです。

今回、安全係数の設定について、参考資料1を含めて、御検討をお願いしたいと思っております。

参考1ということで、こういったものの取扱い、考え方を、こういう事例を基に整理していったらと思ひまして、参考1を作成しているというわけでございます。

それでは、資料1と参考1を併せて御説明いたします。まず、資料1を御覧ください。今回のメンバーで初めての方もいらっしゃると思ひますので、簡単にラフォキサニドの評価書案の説明をさせていただきます。

まず、資料1の1ページ、動物用医薬品の概要ということで、用途としては駆虫薬、一

般名はラフォキサニドということで、化学名、分子式、分子量、構造はこのようになっております。

「7. 使用目的及び使用状況」でございますが、ラフォキサニドはハロゲン化サリチルアニリドで、種々の線虫類、吸虫類に有効な駆虫薬ということでございます。

31行目になりますが、ラフォキサニドを主剤とする動物用医薬品は、国内での使用はなく、EU諸国で牛、羊、山羊、馬を対象に使用されているということでございます。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されております。

2ページ「II. 安全性に係る知見の概要」ということで、本評価は、EMA レポートを基に毒性に関する知見を整理したものであるという記載をしております。

これは、参考資料1の1に知見の整理ということで、実施手順2の(2)の②のリスク評価に用いる資料を基に科学的知見を整理するというところで、安全性に係る知見の概要の最初にどこの評価書を参考にしたかということをも明記するというところでございます。

「1. 吸収・分布・代謝・排泄試験」でございます。

13行目にラットでの試験がありまして、14行目になりますが、投与後168時間までの糞中排泄率は99%、尿中排泄率は0.15%ということでございます。

20行目ですが、これもラットでの試験が実施されておりまして、21行目、 $T_{max}$ は4又は6時間ということでございます。

そのほか、牛の試験、羊の試験がされておりますが、動態としては、同様な動態だということですので。

3ページ、残留試験が実施されております。牛で実施されておりまして、8行目ですが、投与後30日後では全組織で定量限界付近または未満となっている。

11行目ですが、子牛での試験が実施されております。12行目になりますが、投与後14日における組織中濃度は筋肉では定量限界未満となっております。

23行目におきまして、4か月齢の子牛を使った単回投与試験が行われておりまして、42日間で全身が定量限界未満となっております。

28行目、羊における残留性試験が実施されておりまして、34行目～36行目ですが、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓などにおきましては、60日後では検出限界未満、1つだけ腎臓で $50\mu\text{g}/\text{kg}$ 出ているというような状況でございます。

4ページ、急性毒性試験が実施されております。7行目ですが、 $LD_{50}$ はマウスで $232\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日。

8行目ですが、ラットでは $2,000\text{mg}/\text{kg}$ 体重ということでございます。

それから、亜急性毒性試験が実施されておりました、13週間亜急性毒性試験、ラットでございまして、ラットを用いた強制経口投与試験が実施されております。用量が0、12、24、48 mg/kg 体重/日で実施されております。

全投与群でカルシウム、コレステロールの低値、肝臓、甲状腺、副腎の比重量の高値が認められているということで、NOAELは設定できておりません。

22行目ですが、亜急性毒性試験をイヌで実施されております。イヌに100mg/kg 体重/日を3～11回経口投与しておりました、神経毒性が認められたということでございます。

28行目になりますが、13週間の亜急性毒性試験がイヌで実施されております。イヌを用いて0、0.05、0.4、2.5mg/kg 体重/日投与における試験が行っております。

32行目ですが、2.5mg/kg 体重/日投与群で、体重増加抑制が認められている。

それから、病理組織学的所見として、視神経、それから中枢神経に空胞化、それから雌雄全例に大脳、小脳、中脳あるいは延髄の白質空胞化が認められているということでございます。

38行目ですが、本試験におけるNOAELは0.4mg/kg 体重/日としております。

5ページ、過剰投与試験が牛、羊で実施されておりました、過剰投与ということですが、4行目の後ろになりますが、失明及び散瞳が報告されている。

9行目、慢性毒性／発がん性試験ですが、慢性毒性試験は実施されていない。発がん性試験は遺伝毒性試験の結果、ラフォキサニドに遺伝毒性はないと評価されたことが実施されていないとEMEAはしております。

14行目から生殖発生毒性試験が実施されておりました、まず、2世代繁殖毒性試験ということで、ラットを使って、0、0.75、3、12mg/kg 体重/日で2世代繁殖試験を実施しております。

21行目ですが、3mg/kg 体重/日以上投与群で、F1世代に水晶体核部混濁及び瞳孔膜遺残の発現頻度の有意な増加などが認められておりました、本試験におけるNOAELは0.75mg/kg 体重/日としております。

26行目、催奇形性試験がラットで行われております。用量が0、5、12、30mg/kg 体重/日です。

29行目からですが、30mg/kg 投与群で母動物の体重増加抑制、それから平均同腹児重量の減少、早期胚死亡数のわずかな増加が認められております。

それから、胎児においては、肋骨の屈曲や頭蓋骨、肋骨の骨化異常等の軽い骨格異常が認められたとして、NOAELは12mg/kg 体重/日としております。

それから、催奇形性、ウサギでございますが、0、0.5、2、5 mg/kg 体重/日の投与を行っております。

37 行目ですが、2 mg/kg 体重/日以上投与群で平均体重増加抑制が認められております。胎児に対しては、5 mg/kg 体重/日投与群で平均体重の減少が認められているということで、本試験における NOAEL ですが、6 ページになります。0.5mg/kg 体重/日としております。

6 ページに遺伝毒性試験が実施されておまして、15 行目になります。in vitro、in vivo の試験が実施され、16 行目ですが、in vivo の不定期 DNA 合成試験、小核試験において陰性であったことから、ラフォキサニドは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられるとしております。

20 行目から薬理試験になっておまして、一般症状及び行動、中枢神経への作用、消化器系への作用。

7 ページ、平滑筋、呼吸循環器系、血管系の作用、その他の試験が実施されております。

それで、食品健康影響評価なのですが、現時点版という形でつくらせていただいております。ラフォキサニドは慢性毒性／発がん性試験が実施されていないが、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと考えられることから、追加の安全係数を変えることによって ADI を設定することが可能と判断された。

毒性試験において、最も用量の低いところで、投与の影響が認められると考えられる指標は、イヌの 13 週間亜急性毒性試験による視神経及び中枢神経の空胞化で、NOAEL0.4mg/kg 体重/日であった。

ADI については、この NOAEL0.4mg/kg 体重/日に安全係数（1,000、種差、個体差、それから慢性毒性／発がん性を欠いていることによる追加の 10）を適用することが適切と考えられ、0.0004mg/kg 体重/日と設定されたという形の案文になっておまして、食品健康影響評価については 8 ページに記載されておりますが、最終的には 0.0004mg/kg 体重/日としております。

資料の 9 ページに EMEA における各種試験の無毒性量等の比較というのを記載しております。基本的に各々の試験は、EMEA からとっておりますので、大きな差はないかと思いません。

9 ページの下の 3 行目に、毒性学的 ADI ということで、0.002mg/kg 体重/日と記載されています。これは、EMEA では NOAEL は 0.4mg/kg 体重/日、これは全く同じです。それに安全係数 200 を適用して 0.002mg/kg 体重/日としているということでございます。

これは、EMEA では、基本的には種差、個体差の 100、それに疾病の重篤性ということで追加の 2 ということで、200 という形に設定されているということでございます。

参考資料 1 に、示しているのですが、ラフォキサニドに関係するところは 4 の部分ですが、今回のように EMEA で評価した際の詳細な資料が、現時点では入手できていない。ラフォキサニドのように、基データが確認できない場合というのも予想されるということで、参考資料 1 を事務局で作成して、円滑に評価ができないかということを目指して作成したものでございます。

その留意点を今のところ、5 点ほど、今までの検討会、そういったものを踏まえて作成しております。

1 で、知見の整理というのがございまして、実施手順の 2 の (2) の②のリスク評価に係る資料を基に科学的知見を整理するというので、どこの知見を採用したかということを確認しております。

2 の採用する知見の選択ということで、例えば複数の評価機関の評価書がある場合は、採用する知見を選択するというので、これは、今日、評価するセフキノムのところで、複数の評価機関なり、複数の評価書があつて、その中で採用する試験を選択するというのでございますので、後ほどそういった事例が出てくるということでございます。

それから、②、基データまでさかのぼるか否かを判断する。こういうことを作業として実施していただきたいのですが、ただし、基データが確認できない場合がございます。その場合に、国際機関や外国政府機関の専門家の目を通して、整理した知見であるということも踏まえて、例えば JECFA、EMEA では××と〇〇の知見を整理している、××ということで〇〇の知見を整理していくというような記載をして、この知見も踏まえて評価をすることも可能とするということで、これは例えば参考資料の 3 でリファキシミンを御用意しているのですが、リファキシミンの 9 ページの「3. 亜急性毒性試験」で、詳細な知見がないということで、28 行目に EMEA では、25mg/kg 体重以上投与群で認められた脂肪症、これは恐らく肝脂肪症に訂正すると思います。肝脂肪症を毒性とは判断していないことから、NOEL を 25mg/kg 体重/日にしているということで、この部分の内容は EMEA に預けたような記載の仕方をしております。こういう記載の仕方をする場合もあるということです。

3 番ですが、NOAEL または LOAEL の判断ということで、知見を整理した各毒性試験の結果から ADI の根拠となる NOAEL または LOAEL を判断するというので、必ず ADI の根拠となる NOAEL、LOAEL をデータから判断するというのでございます。

これは、ベダプロフェンの審議をするときに、ここの括弧を、ADI を根拠となる NOAEL、

LOAELを判断する場合に、こういったものが必要なのかというのを少し御議論していただきたいと思っています。

4番に慢性毒性／発がん性試験を欠いた場合の安全係数の設定ということで、科学的知見を整理した国際機関等の評価書を参考に設定する。基本的には、国際機関の評価書を参考にします。

ただ、国際評価機関が設定した安全係数に疑義がある場合、今回のラフォキサニドについては、何で200なのだということの疑義が生じたわけで、そういった場合については、当該国際機関の設定根拠を確認する。事務局では、EMEAに対して設定根拠について、まだ確認はしておりません。

したがって、疑義が生じている段階なので、これから事務局でEMEAにどういう根拠で設定されたかということに関して、問い合わせをいたします。

これは、問い合わせが終わった後、それは疑義が解消されるか、疑義が解消されないかということで、疑義が解消されない場合は、原則として、安全係数、慢性毒性／発がん性を欠いたということで10を適用するという形にしたらどうかと思っています。

ただ、ここで今回、慢性毒性／発がん性を欠いた場合に限ったことにしたのは、今回の事例がこういう事例だということと、それから安全係数の考え方については、ほかの専門調査会も含めた横断的な対応も必要な部分もありますので、その辺も今後踏まえて、安全係数の考え方というのは、整理しなければいけないのかなと思っています。ここは、御意見等をいただければと思います。

それから、微生物学的ADIについては、整理された知見を基に次により評価するということで、①は、JECFAやEMEA、あと、我々が調査事業でやった知見があります。

こういった複数の知見が得られている場合は、十分な安全性を重点に置くことを優先として、一番低い値を採用する。

これは、リファキシミンとかコリスチンのときにこういうような形での評価をしております。

②としては、1つの知見のみの場合、これは特段問題がなければ、その知見の値を採用するというので、これはバルネムリンのとき、EMEAの評価をそのまま使ったのですが、これは特段問題がないということで、その知見を採用しております。

一応、そういうような、今までの事例を見つつ、今後円滑に進めるための考え方をこのように整理させていただいたところでございます。

この辺も含めて、ラフォキサニドの評価も一緒に御検討していただければと思います。



以上です。

○三森座長 ありがとうございます。ただいま事務局から動物用医薬品ラフォキサニドの評価書についての説明がございました。

また、参考資料1に記載されております「暫定基準が設定された農薬などの食品健康影響評価の実施基準」の2の(2)優先物質以外の農薬に関わる評価手順に則り評価する動物用医薬品評価における留意事項について(案)の説明があったわけです。このラフォキサニドですが、第1回確認評価部会におきまして、EMEAで設定された安全係数の追加の2について疑義が生じまして、このような場合の対応方法について検討するよう事務局にお願いをしていたところでございます。

今後、同様の問題が考えられるということから、このような場合も含めまして、円滑に審議を進めることを目標に、参考資料1のような留意事項についてという案を事務局で整理して下さったということでございます。

まずは、今までの事例とラフォキサニドの評価案を見ながら、参考資料1についての検討をお願いしたいと思います。

何か御質問はございますか。

今後、確認評価部会を進めていく上でいろいろな問題が出てまいりますので、その参考資料1の取り決め事項にのっとって評価していこうではないかということでございます。

○津田専門委員 前の状況を知らないのと、聞き漏らしたかとも思うのですが、採用する知見の選択ですが、複数の評価がある場合、採用する知見を選択するのは、どの時点でのように選択するのですか。

○三森座長 事務局、どうぞ。

○増田課長補佐 例えば、今回の例でいけば、資料4をこれから評価していただくところなのですが、その13ページですが、セフキノムについては、EMEAの評価書と、これは日本に承認があるもので、日本の申請者からの資料と2つ資料があります。その12ページから13ページにかけて、12ページに申請者から出された資料の概要をまとめさせていただいています。

一方で、13ページの(2)で、EMEAの評価書をまとめさせていただいております。この内容が、ほとんど同じなのです。ただ、全く同じかと言われると、そこところはわからないのですが、内容が同じで、詳細な内容が記載されている方がよいのであれば、申請者の概要資料を選択するという選択肢もあるのではないかと考えております。

そうしないと、例えばこれは2つだからよいのですが、例えばものによってはEMEAあり、

JECFA あり、FDA あり、申請者ありという話になると、それを5つ全部記載するのかという話にもなりますので、そこはやはり選択して、一番信頼がおけるような内容を記載すべきなのではないかと思っております。それをここに記載させていただきます。

○津田専門委員 よくわかりました。そういうことであれば、当然のことだと思います。

○三森座長 ほかにございますか。どうぞ。

○能美専門委員 今回、初めて出席させていただいたので、質問ですが、留意事項の4番の慢性毒性試験／発がん性試験を欠いた場合の安全係数の設定ということで、これは遺伝毒性がない場合ということが前提になっていると考えてよいわけですか。あった場合には、こうしたものには当てはまらないということですか。

○増田課長補佐 まず、ADI が設定できるかどうかというところを、遺伝子毒性とその物質の状況を見ながら判断して、これが ADI の設定が可能かどうか判断します。

遺伝毒性とかあまり問題なくて、ADI 設定可能となったものに安全係数を適用して、ADI を求めるものですから、遺伝毒性は既に評価されたものが安全係数を適用するという形になろうかと思えます。

○能美専門委員 わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。どうぞ。

○小泉委員 安全係数についての考え方、全般的でよろしいでしょうか。

○三森座長 はい。

○小泉委員 昨日の農薬専門調査会でも、申し上げたのですが、安全係数の設定のときに、発がん性試験を実施していない、これは10でよいと思うのですが、例えば中枢毒性とか生殖毒性に関しては、ヒトと動物ですごい差がありますので、やはりその辺も安全係数については考慮すべきだと私は思っております。これは、今後、我々安全係数の妥当性ということについて、検討していかなければならないと思っております。

特に今回の中枢神経というのか、視神経に問題を起こしているし、大脳とか小脳の空胞変性なんかも起きているので、その辺が私は重要ではないかと思えます。

○三森座長 これについてはディスカッションしてもエンドレスです。何が適切な安全係数かということについてはだれも知らないわけです。あくまでも閾値があって、それよりも下の用量では起こらないということが確約できればよいですが、農薬、食品添加物や動物用医薬品は食品を経由して入ってくるわけで、医薬品とは全然意味が違うわけですね。

それで、安全係数を取ってあり、微量だから大丈夫という根拠はだれも知らないわけです。ヒトに臨床試験をしているわけではありませぬので、どのようなパラメーターから AD

Iの根拠として安全係数をかけていくかについては、どれが適切かは明確にすることはできず、議論してもどうにもならない内容と思います。

したがって、行政機関によっては、例えば神経毒性があれば、更に2をかけるとか、3をかけるとか、一貫性はないと思うのです。

これについては、むしろ一調査会のレベルでディスカッションするよりは、横断的に委員会でその辺のものをとりまとめていただいて、このような場合には、このような安全係数をかけるという内閣府食品安全委員会の定義を決めていただけたらと思います。

よろしいでしょうか。どうぞ。

○北條評価課長 昨日、メタミドホスの審議がございまして、小泉先生から御指摘があり、安全係数についていろいろディスカッションがございました。

本日の品目についても、安全係数の採り方について、いろいろ疑義があるということで、化学物質系の専門調査会におけます安全係数の取り方の事例を収集するように指示をいたしました。

過去、これまでどういう取扱いをしてきたかということを整理をして、それから先ほど三森座長からもお話があったように、個々の調査会だけではなくて、横断的に安全委員会としての安全係数の採り方について整理をしておく必要があるだろうと思っております。どういう形で検討を進めるかは、これから検討してまいります。安全委員会としてのそういう考え方をまとめていく必要があるだろうと考えております。

したがって、今日、お示ししました参考資料1の留意事項案というものにつきましても、本日の審議で、ここですべてを決めるということではなくて、当面この調査会における取扱いの方針を暫定的と言いますか、まとめていただければ、あとはやはり横断的な検討を進めていくことにしたいと考えております。

○三森座長 わかりました。よろしくお願ひしたいと思ひます。

ほかに、参考資料1について、ございますか。

どうぞ。

○津田専門委員 ここで御説明いただいたことは、私はよいと思うのですが、共通のものをつくる時、剤そのものの性質によっていろいろ変わってくるものもありますので、原則として、剤によって特殊性があった場合は、その都度考えとか何か一言を入れておかないと、縛られて、後でうまくいなくなるということは、ないでしょうか。

○三森座長 そうですね。原則としてということになると思ひます。

○北條評価課長 先生がおっしゃったように、確かにものによって考え方も変わってこよ

うと思います。

それから、昨日、小泉先生から御指摘があったのは、妊婦、小児、胎児への移行性でしたが、そういった化学物質の性質もあると思いますので、いろいろ多面的に少し検討した方がよいのではないかと。

それから、国際的な動向を見ても、やはり小児について、特別の係数を付けるというようなのも、EPAであるわけですし、諸外国の動きなども、少し見た方がよいだろうと思っております。

○三森座長 ほかにございますか。どうぞ。

○長尾委員 ラフォキサニドは、ここでいくと4番に当たるのですね。

○三森座長 はい。

○長尾委員 これは使用目的が、駆虫薬ですね、ということは、何年も連投ということはあり得ないですね。そういうものに、この場合は、10をぼんと、あまりよくわからないのですが、1回でもよいわけですし。

○三森座長 殺虫剤として使って、慢性的に投与されるものではありませんので、お肉の中に残留してているのは、本当に微々たるものなのです。

そういうものに対して、安全係数10をかけるのはということですか。

○長尾委員 10はよいのですが、その理由が、慢性毒性／発がん試験を欠いたという条件なのですか、これがよくわからない。

○三森座長 通常、ADI設定をする場合は、長期の慢性毒性試験でのNOAELがないと評価できないという形になっていますので、通常、もしそれがなく、90日試験しかない場合は、そのNOAEに10かける10かける10ということで1,000倍が安全係数ということになります。それと同じ論理が長期発がん性／慢性毒性試験がない場合には10をさらにかけるという、安全サイドに立ったADIの設定法かと思えます。

○長尾委員 ですが、それは試験がないということなのですね。例えば小核試験では陰性とか、そういうことは考慮しない。

○三森座長 考慮しています。遺伝毒性試験が陰性であるというのが前提条件ですね。遺伝毒性のデータそれがない限りはADIは設定できません。その前提条件ということで、長尾先生がおっしゃるように、ここだけ読むと遺伝毒性は関係ないのかということになりますので、何か文章を入れた方がよいかもしれませんね。

長尾先生、安全係数10を適用するということは、これは安全係数をかけ過ぎということでしょうか。ケース・バイ・ケースで考えるべきというぐらいに止めておいた方がよろし

いかということでしょうか。

○長尾委員 10をいつもかけるのかなという気はしますね。あまり根拠はないのですが。

○三森座長 総合的な評価になりますので。

○北條評価課長 長尾先生の御指摘なども含めて、これから少しまとめてみたいと思っております。

○三森座長 評価課長がそうおっしゃっていますので、よろしいでしょうか。この文に10と記載してしまうのは、やめましょうか。

○長尾委員 もし、検討されるのだったら、検討してどういう議論をして、こうだったから、では10ですねというのならばよいが、先に10で決めてしまったもので、後で議論をして、そうすると、議論そのものが制約を受けていると思いますが。

○三森座長 それでは、今のなお疑義が解消しない場合は、原則でということで、安全係数1～10というように記載しておけばよいのではないですか。

○猿田評価調整官 いずれにしましても整理しますので、まだこれは案が取れないままです。

○増田課長補佐 これは、また事務局と先生方も含めて、全体の考え方を整理しますので、それでは、ここの原則として安全係数10を適用するという事は、ペンディングということでもよろしいでしょうか。

いずれにしても、今回のラフォキサニドについては、当該国際機関に設定根拠を確認するということがありますので、これ自体はそういう手続をしなければなりませんので、その後に事務局全体で考えた考え方をこの中に入れるという形でよろしいでしょうか。

○三森座長 あくまでも案ということですね。そういうところになりますと、資料1のラフォキサニドについて EMEA が安全係数を200としているのですが、この200という根拠がわからないということですね。これについては、設定根拠を確認するということになるかと思いますが、そういうことでよろしいでしょうか。

資料1の7ページの食品健康影響評価、ここで既に1,000という値が出ておりますが、これについてはペンディングということですね。あくまでも EMEA に確認をとって、なぜ200を採ったのか、10かける10かける2という、その2はどこから由来しているのか、中枢神経障害性の毒性がありますので、これがあるから2なのか、その辺を確認してもらうということです。よろしいでしょうか。

それでは、事務局から EMEA に安全係数の設定根拠を確認していただいた上で、再度審議するという事で、事務局は作業をお願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 それでは、事務局、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、資料2になります。

○津田専門委員 ラフォキサニドの評価書について、少しよろしいですか。

○三森座長 はい。

○津田専門委員 ADIには、生物学的ADIと、それから毒性学的ADI両方がありますので、例えばこの評価では毒性学的ADIでよいのですが、どこかに微生物学的なADIは検討されていないが、この剤の性質から考えて必要ないとか、そういう表現は要らないのでしょうか。

○三森座長 抗菌剤や抗生物質の場合は、微生物学的なリスク評価がなければいけませんので、そういうものは必然的に付いてきますが、こういうものについては、剤の特性からいってもそれは記載しなくてもよいのかなと私は理解しておりました。しかし、評価書を皆様にお見せするということから、親切心で記載した方がよいですか。微生物学的なリスク評価は動物用医薬品だけです。

○増田課長補佐 微生物学的ADIを求めるものというのが、VICHのガイドライン上も抗菌活性を有するものという形になっていますので、そういう意味からいくと、駆虫薬に関しては記載する必要はないのかなと思っていたのですが。

○津田専門委員 記載する判断基準が決まっていればよいかなと思います、というのは、ほかで全くありそうもないのに、例えばEMAのレポートで、これは剤の性質からいってされなかったと、わざわざサマリーに記載してあるものもあります。

そうすると、駆虫薬で抗菌作用がないということを知らない普通の人が見たときに、何でここは記載しなかったのかということが一言あったらよいかなという気もしたのですが、どうでしょうか。要らないですかね。

○三森座長 抗菌剤と抗生物質は必然的にそれがないと評価できませんので、駆虫薬に関しては、対象外としてよいのかなと私は理解していたのですが、これは事務局、検討していただけますか。

○増田課長補佐 中でも検討させていただきまして、最終的には座長と相談した上で決めたいと思います。

それでは、その辺も、例えば方法が決まりましたら、参考資料1に、そういう内容も付け足してわかるようにしておくということで、よろしいでしょうか。

○津田専門委員 済みません、7ページの2行目ですが、これだけ少し書き換えておいて

いただけませんか。「摘出回腸（モルモット;自発収縮）」、これは自発ではないので削って、そして摘出回腸ではアセチルコリンとかの収縮の抑制が用量依存的に認められると入られていますか。

○三森座長 では、そのコメントを事務局に渡していただけますか。次回にそれでもう一回審議ということになります。

事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 それでは、引き続き説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、引き続きまして、ベダプロフェンになります。

資料2の1ページを御覧ください。まず、用途ですが、抗炎症薬。一般名はベダプロフェン。化学名、分子式、分子量、構造式はこのとおりです。

使用目的、それから使用状況でございますが、ベダプロフェンは、アシルプロピオン酸に分類される非ステロイド系抗炎症薬でございます。

29行目ですが、ベダプロフェンは、プロスタグランジンの合成阻害により、抗炎症性、鎮痛作用、解熱作用を持ち、主な副作用は潰瘍誘発作用であるとされております。

動物用医薬品としての国内使用はありません。海外では、馬やペット用のイヌとかに使われております。

33行目ですが、対象物質である馬において、ベダプロフェンの経口投与初回は2 mg/kg体重で、以降1 mg/kg体重を12時間ごとに14日間投与するということございまして、抗炎症作用、筋骨格障害などに関連した痛みを軽減するというところで使われております。

2ページ、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されております。

安全性に係る知見の概要ですが、これはEMEAレポート、これを参照にして整理しております。

まず、吸収・分布・代謝・排泄でございますが、投与試験が実施されておまして、ベダプロフェンの吸収は速やかで、投与後2時間以内に血漿中濃度は最高に達する。生物学的利用率は80~90%ということでございます。

15行目ですが、反復投与におけるベダプロフェンの動態解析では、投与開始後、速やかに定常状態に達しており、蓄積は見られなかったとされております。

22行目ですが、投与量のほぼ70%が尿中から排泄、糞中からは10~14%排泄とされております。

28行目ですが、ヒトでの投与試験ということで、31行目ですが、投与後2時間以内で血

漿中濃度は最高に達するが、血漿中から排泄は速やかに行われ、半減期は2～3時間ということでございます。

37行目から急性毒性試験が記載されております。

LD<sub>50</sub>につきましては、マウスで401～519mg/kg体重、3ページになりますが、ラットでは222～317mg/kg体重であったとされております。

亜急性毒性試験が実施されておまして、3行目から記載されております。ベダプロフェンの反復投与毒性試験および認容性試験、13週間のラット、13週間の小型豚、13週間のイヌ、3週間のウサギ、4～21日のイヌにおいて実施されておまして、主な毒性としては、胃腸に対する影響が認められたということでございます。

その他、7行目～9行目に記載されているような影響が認められておりますが、これらの影響はベダプロフェンの薬理学活性によるものと考えられるとされております。

これらの試験から、11行目ですが、イヌの経口投与による13週間亜急性毒性試験から本試験におけるNOAELは0.125mg/kg体重/日であると考えられたとしてあります。

次が14行目、慢性毒性／発がん性試験でございます。慢性毒性試験、発がん性試験は実施されていない。EMAでは、発がん性があるものとして知られている薬物群に分類されていないとされている。

19行目、生殖発生毒性試験でございますが、ベダプロフェンの繁殖毒性、生殖毒性、胎児毒性及び催奇形性を調べるための試験（ラット、ウサギ及び馬）が実施されている。これらの試験で認められた毒性は母体毒性だけであり、NOAELは5mg/kg体重/日であると考えられた。

EMAでは、2世代繁殖試験が行われていないが、28行目ですが、繁殖への影響や胎児毒性、催奇形性が認められていないことから、2世代繁殖毒性試験は不可欠ではないと考えられる。また、科学的に類似のステロイド系抗炎症薬は生殖に影響しないと判断されております。

遺伝毒性試験が3ページ下からありまして、4ページの4行目ですが、*in vitro*、*in vivo*の試験が実施されたが、いずれも陰性であったことから、ベダプロフェンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとしております。

8行目、その他ということ、馬における安全性、抗原性試験（モルモット）、ヒトにおける知見が示されております。

ヒトにおける知見においては、データの質が不十分な試験であることから、ADI設定に使用することはできないと考えられたとしております。



食品健康影響評価なのですが、まず、ベダプロフェンは慢性毒性／発がん性は実施されていないが、発がん性があるものとして知られている薬物群に分類されておらず、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないことから、追加の安全係数を加えることによって ADI を設定することが可能であると判断された。

まず、案の 1 としましては、実際に ADI を設定するというので、イヌの 13 週間亜急性毒性試験の NOAEL 0.25mg/kg 体重/日に 1,000 を適用しているのですが、この辺も、まず、EMA は 100 の安全係数を設定しているということですので、ここは事務局で EMA に問い合わせるということをしていただこうかと思っております。

安全係数に関しては、ここはまだペンディングという形にさせていただいたらよいと思います。

案の 2 としては、亜急性毒性試験においては、用量段階、毒性指標の記載はなく、ADI の設定根拠となる NOAEL の判断は困難と考えられた。

また、生殖発生毒性では、2 世代繁殖試験が行われておらず、データも不十分であった。このことから ADI の根拠となる適切な NOAEL が判断できず、ADI は設定できないと考えられたということで、ADI は設定できないというような案も記載させていただいております。

専門委員から特に 3 ページの亜急性毒性試験に用量段階も毒性指標の記載もなく、この内容はそのまま信用できるのかという御意見がありました。それで、厚生労働省にもこの辺のデータについて、詳細なデータはわからないかということで、問い合わせしております。もしかしたら手に入るかもしれないということで、この辺、亜急性毒性試験については、これから資料をいただいた上で判断していただくということになるかなと、現時点では思っております。

ここでの資料 2 のポイントなのですが、事務局で検討しましたポイントとしましては、これは慢性毒性／発がん性試験がない。13 週間亜急性毒性試験で、投与方法等の詳細が明確にされていない。それから、2 世代繁殖試験も実施されていない。

こういった知見をもって、ADI 設定が可能かどうかということについて、御議論、御検討いただければと思います。

それから、ADI の根拠となる NOAEL とか LOAEL を判断する場合に、少なくとも必要な情報というのがあるのか、どうか。それであれば、参考資料 1 に記載したいと思うのですが、その辺のことがいかがであろうかなということもお伺いできればと思います。

参考資料 1 の 3 の括弧では、ADI の設定根拠となる、NOAEL または LOAEL を判断する場合には、少なくとも用量段階と毒性指標の記載を必要とするところを、括弧で付けて

おりますが、最低限、この2つの情報は必要とするということで、今後も考えてよろしいかどうかということをお議論いただければと思います。

以上です。

○三森座長 事務局から御説明がありましたように、評価書案の内容は、EMEAの評価書に沿った内容ということになっているということですね。

まず、代謝試験の内容についてですが、特に問題となりそうな点がありましたら、御指摘をいただきたいと思うのですが、いかがでしょうか。食品健康影響評価の前までです。文言や評価の仕方について、何かありましたら、どうぞ。

○頭金専門委員 これは、直接ADIの設定には必要ないとは思いますが、残留試験の結果が、この品目に対しては全くありません。先ほどデータの追加を厚生労働省に依頼するということでしたので、残留試験の結果につきましても、調べていただけるように御依頼いただければと考えております。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 今井先生、どうぞ。

○今井専門委員 動物を使った亜急性毒性試験につきましては、事務局から御説明があったところですが、1つ質問させていただきたいのは、本剤につきましては、従来、ヒトの医薬品として使われていたということで、2ページ目の1の(2)、投与試験のヒトのデータがございますが、ヒトのデータがある場合には、動物の試験とともに、最優先事項としてADIの設定に用いるという経緯があったと理解しておりますが、それは正しいでしょうか。

○三森座長 いかがですか、事務局。

○増田課長補佐 ヒトの信頼できる試験データがあれば、それは採用できるという形になろうかと思いますが、この前のプロトコラムでは、ヒトの試験を採用したという経緯はありません。

○今井専門委員 そういうことでありましたら、現在、ラットの亜急性毒性試験についての基データにさかのぼっての確認をされているということですが、ヒトの投与試験につきましても、EMEAの記載ですと、33行目にあります反復経口投与の投与期間ですとか、あるいはその次の行にあります高用量における上腹部の不快感を除けばというような漠然とした記載であります。これについても詳細なデータがあれば、ラットのデータがなくても、場合によってはADIの根拠にできると思われしますので、そちらのデータの確認をお願いで

きればと思います。

○三森座長 臨床試験のデータですか。それを使うということになりますか。

○今井専門委員 そのようなデータがある場合には、それも使うことが可能だと、これまでの経緯として幾つかの剤であったように記憶しておりますが。

○津田専門委員 はい、ここの調査会でもやりました。例えば中枢系に影響があり、ヒトの脳波と動物の脳波のデータがあったとき、ヒトの脳波のデータを基にして決めたということがあったと思います。

○三森座長 毒性でそれをパラメーターとしてとって、閾値という形からですね。そうすると、安全係数が10だけでよろしいとか、そういう形の議論でやったということですね、100は要らないということ。

○津田専門委員 LOAELで100ですね。

○三森座長 LOAELに100をかけたという経緯はありましたね。したがって、この剤についてもヒトでそういうデータがあって、副作用とか、そういうもので閾値がもし求められれば、そこからADI設定は可能だと思います。

○今井専門委員 中枢薬についての実例を御紹介いただきましたが、そのほかにも非公開の案件であったと思いますが、食品等にも十分ふくまれているものに関して、ヒトのデータが添付されていまして、それを少なくとも参考にしたという経緯もあったかと記憶しております。

○三森座長 あと、ヒトの臨床試験のデータがあるのであれば、その基になる実験動物を用いた毒性試験データは、前臨床試験ですから、いっぱいあって当然だと思いますが、それはないのですか、このEMEAの評価書には載っていないのですか。

○増田課長補佐 EMEAのヒトの知見については、皆さんのお手元に配られている、ベダプロフェンの資料が15ページからありますので、その中の9番目、これがヒトの臨床試験のデータであろうかと思います。一応、評価書の中では、このデータしか載っておりません。この9番の部分を中心に訳して載せたのが、今回のヒトの知見の部分です。

○三森座長 そうすると、今井先生としては、今回、EMEAに確認をするときに、このヒトのデータもあったならば、それもいただけませんかということですね。

○今井専門委員 おっしゃるとおりです。あと、それに加えて、開発が古い薬剤につきましては、動物のデータにさかのぼっても、なかなかデータがないが、臨床では十分使われていて、そのデータは蓄積されているというような薬剤もあるように認識しておりますので、このケースがそのような場合であるときには、ラットのデータは入らなくてもヒ

トのデータが入る可能性があるのではないかという観点からのお願いです。

○三森座長 厚生労働省で、資料2の3ページの3行目からの亜急性毒性試験、特に NOAE Lが一番低いイヌの13週の亜急性毒性試験のデータについては確認して取り寄せるといっていますので、それと一緒に、EMEAのヒューマン・ボランティアのデータも提出していただくということですね。したがって、フェーズ1のデータですか。

○今井専門委員 それは、EMEAの資料を見ても全くわかりませんので、調べていただけたらと思います。

○三森座長 それを見せていただけたらということで、事務局、お願いできますでしょうか。

○増田課長補佐 その部分も確認しまして、あれば、今井先生に見ていただいて、それを記載するかどうかという判断をしていただければと思います。

○三森座長 どうぞ。

○寺本専門委員 EMEAにお願いするときに、生殖発生毒性関係のデータについてもお願いできればと思います。

○三森座長 2世代の繁殖毒性試験がなされていないということですね。これがあるか、どうかということでしょうか。

○寺本専門委員 いえ、ないと思うのですが、ほかの幾つかの試験が実施されていますね。ところが、これは用量がやはり全然記載されていないので。

○三森座長 事務局、よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 不確実係数の件と一緒に、この辺の詳細についても確認してみます。

○三森座長 ほかにございますか。

○津田専門委員 今の2世代の記載の仕方ですが、用量がわからないこともあるのですが、親だけにしか作用がなかったから2世代をやらないというのなら、この剤の特殊な性質なので理解できるのですが、先ほど長尾先生からあったこととも関係するようなことですが、この剤はイレギュラーにしか用いていないのだから、2世代試験は必ずしも必要ないとの記載の仕方はどうでしょう。そういうことになると、抗生物質でも何でもそうなると思います。

○寺本専門委員 29行のももとの文章は、2世代は必要ないと考えられる書きぶりだったのです。必要ないと言い切ってしまうと、少し問題だと思って、どうしてもなくてはいけないものでもないというような表現にしたいと思ったのです。表現がこれで適切かどうかわかりませんが。

○津田専門委員 やはり基本的にはデータが不備であった場合には、安全係数を余分にかけるということは、大原則だと思いますので、それを踏まえながら、この辺りはもう少し、科学的に考えていくべきではないでしょうか。

○寺本専門委員 これについては、母体毒性だけが出てきてという表現だけですね。これの裏側というのは、生殖毒性はないとか、胎児毒性はないとか、そういう意味なのです。ですので、特段こういった試験で問題となるような毒性はないだろうということ。

もう一つは、この一連の幾つかの試験で出てきたのが 5 mg です。それと比べると、亜急性性は 0.125、したがって、数十倍の違いがここにあるので、そういうことも加味して考えると、2 世代は欠いていてもしょうがないかなと思っているのです。

○津田専門委員 その点は、よくわかります。それでは、用量が必要ですね。

○三森座長 事務局、いろいろありますね。EMA の評価書があまりにも簡単過ぎることなのです。これを信用しようにも信用できないということです。やはりこの根拠になった内容ぐらいは明記していただかないと、先に進めないということですので、厚生労働省にお伺いしていただきたいと思います。今の生殖発生毒性試験についてもデータをいただけるのですか、無理なのでしょうか。

○増田課長補佐 そこは、まだわからないのですが、日本には申請者がいませんので、少なくとも日本の申請者はいない。外国で販売している申請者と同じメーカーが日本にあれば、そこは取り寄せられるというところで、そこを今、調べているところだと聞いております。

○三森座長 それを聞いて確かめてから再度審議ということになりますか。

それと、事務局からの評価していただきたい内容に加えて、以上のことから ADI の設定は可能かというところになります。データさえ見れば、ADI は設定可能ということになりますか。

そうなった場合に、資料 2 の 4 ページに、食品健康影響評価として案の 1、案の 2 が出てまいりますが、案の 1 は、EMA では ADI としてイヌの 13 週の亜急性毒性試験の NOAEL 0.125 に安全係数 100 ということで、0.00125mg/kg 体重/日と設定しているのですが、データが足りないということですので、ここでは 1,000 という、もう一ケタ追加の 10 をかけております。これについてはペンディングであると事務局は言うておりましたが、こういう考えでいくのか、それとも案 2 として、詳細な投与量などがわかっていないので、そのデータを見てから評価するという方向で行きますか。

一応、ADI の設定は可能であるが、厚生労働省にお願いして、資料を見た上で再度評価

ということで、よろしいでしょうか。

さらに、事務局、参考資料1の3番目に当たるところ、NOAELまたはLOAELの判断についても、今議論しなければいけないのでしょうか。

○増田課長補佐 その辺が、今後の評価をする上で、どのくらい記載してあれば、その評価書の中での評価ができるのかというところを、事務局もわからないと、どうしたらよいかかわからないというのがありますし、最低限のところを押さえられれば、そういったものの評価というのはスムーズに行くと思いますので、その辺をはっきりしていただいたらよいなと思っています。

○三森座長 というと、3番目の※印ですね。括弧書きで、ADIの設定根拠となるNOAELまたはLOAELを判断する場合は、用量段階、毒性指標の記載を必要とすると、例示的に記載してありますが、確認評価部会として、あと何が必要なのかということですね。用量設定がなされており、その用量のどこの用量で、どういう毒性が発現したのか、それから何がNOELの根拠となっているのか、その記載があれば、評価はできるということですね。

今回の資料2については、それが全部欠落しているということになりますか。したがって、評価できないということですので、参考資料1-3に、具体的に括弧書きに、あと何が必要なのか、それを追加していただきたいということが、事務局から提案でございます。

どうぞ。

○今井専門委員 ベダプロフェンに限らず、あらゆるケースを考えますと、当然のことも含めまして、あと、投与期間と検査項目というのを入れておいた方がよいように思います。

○三森座長 投与期間と何ですか。

○今井専門委員 検査された検査項目です。

○増田課長補佐 検査項目というと、どの程度の検査項目ですか。

○今井専門委員 何を調べた結果、何もなかったというような、何を調べたかということの記載がなくて、毒性指標が認められなかったという結果だけ記されていても、ひょっとしたら病理検査はしていない、血液検査がしていないということも当然あると思いますので。

○三森座長 血液検査の詳細な項目まで入れるということですか。

○今井専門委員 いえ、そういうことではありません。

○三森座長 血液検査は、血液生化学検査、臓器重量、病理組織学的検査が実施されているという形でよいということですね。

○今井専門委員 はい、そうです。

○三森座長 その辺を入れるということだそうです。

○増田課長補佐 例えば EMEA のものを見ますと、今までのリファキシミンとか、その辺の評価書の中では、今のところリファキシミンが最低のところかなと思っているのですが、評価をある程度 EMEA に預けた部分もあります。そういう中で、評価をしているものもありますので、あまりそこまでやると、かなり評価書内での評価が難しくなるのではないかなという印象が、私では持たざるを得ないと思うのですが、その辺はいかがでしょうか。

○三森座長 あくまでも EMEA の評価書を尊重したいということで、更にそこから追加項目は、最低限にしたいという御意向ですが。

○寺本専門委員 私もそれでよいと思います。そうでないと、こういう評価書を基にということではなくて、従来のフルデータに基づいて評価するということと変わらなくなります。

○三森座長 今井先生、どうぞ。

○今井専門委員 これまでの背景も考えまして、今の用量段階と毒性指標の記載にとどめるということが十分わかりましたので、投与期間と検査項目については入れないということで同意したいと思います。

○増田課長補佐 投与期間は出ています。

○今井専門委員 検査項目については除くということで同意いたします。

○三森座長 そうすると、今の投与期間、用量の段階、毒性指標の記載、これによろしいですか。

○今井専門委員 それでよいと思います。

○津田専門委員 よいと思います。まず、ヒトの試験で 100 の用量である程度長くやってみて大丈夫だということがわかって、そして生殖発生毒性試験でかなり高く投与しても親しか影響が出なかったということがわかって、亜急性毒性試験に係数をかけると、それよりもはるかに低くなることがわかる。すると、このデータを用いても大丈夫だろうという結論が出るのではないですか。

○三森座長 そうすると、参考資料 1 の 3 番目の文章ですが、今ぐらいの文章だけでよろしいですか。投与期間が入っただけなのですが。よろしいですか。

○今井専門委員 はい、十分だと思います。

○三森座長 どうぞ。

○見上委員長 1 つ教えていただきたいのですが、EMEA のデータに基づいて、こういうものが記載してありますね。これは、もともと厚生労働省が設定した暫定的な残留基準であ

るポジティブリスト制度のものですね。それで諮問が来ていて、仮に厚生労働省から来る EMEA のデータがほとんどない場合はどうするのですか。要するに、ポジティブリストで諮問がきたけれども、データは EMEA 以外になくて、EMEA のデータも欠けていた場合は、一体どうすればよいのですか。

○増田課長補佐 厚生労働省では基準値を見て、今の残留基準値というのを設定しているもので、詳細な評価書までは、恐らく見ていないと思うのです。

それで、中には、そういうデータの不足というのもあるかと思います。確認評価部会で実施する評価については、平成 18 年 6 月 29 日の実施手順に基づいて実施することになっているのですが、資料が不十分であって、リスク評価はできないと判断される場合は、期限を付して、必要な資料を要求することができるという形になっておりますので、本当に足りなければ、そこは要求せざるを得ない。科学的評価をする上で、どうしても必要なものであれば、やはりそこは要求せざるを得ないと思います。

○三森座長 そうすると、このベダプロフェンについては、今の条項に当たるのですね。足りないので、データを見せてくださいということになりますか。

○増田課長補佐 そういう御判断をされたように感じております。

○北條評価課長 やはり確認評価といっても、サイエンスの評価のレベルを下げるというのは問題があるのかもしれないと思っております。

それから、このものは、初期にヒトの薬として開発されているということで、多分企業に当たれば、それなりのデータがあるのではないかと思っておりますので、厚生労働省にもう少し資料を収集するように求めたいと思っております。

したがって、場合によっては追加のデータも出てくれば、改めて評価書を書き直して、それで再度先生方に御審議いただくというのがよいかと思います。無理してハードルを下げるというのは、いかななものかなと思いましたが、できるだけデータは、基のデータまでたどれるように、このものについては実施してみたいと思います。

○三森座長 評価課長がおっしゃるように、NSAID ですので、ヒトが使っている非ステロイド系抗炎症剤ですから、かなりのデータはあると思うのです。したがって、そういうものがあるにもかかわらず、EMEA の評価書だけでというのは、私たちも少し納得がいかないですね。

そういうことで、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○能美専門委員 遺伝毒性の部門について 1 つ質問がありますが、食品健康影響評価の 1



の部分で、4ページの27行目で「生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと考えられることから」ということで、この特段というのが後から入れられているようですが、5行目についても、ベダプロフェンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられたと、このデータを見ますと、非常にきれいなネガティブデータです。何かこういうふうに記載されますと、本当は遺伝毒性があったが、特段問題ないんだということを示唆しているのかなと思うのですが、こういう点は、定法の文章としてこういうふうに記載されているだけなのか、それとも何かもっと含まれた意味があるのかということについて、少しお話しいただければと思います。

○増田課長補佐 遺伝毒性については、以前の評価書を見て、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないという表現をしていましたので、それにのっとって記載させていただいたのですが、その辺の特段を入れるときに、遺伝毒性の陽性がある場合に特段を入れるのか、そういうのが全くないときは特段を入れないのか、その辺のルールはさかのぼって見てみると、何とも言えないのですが、過去の例を見て入れさせていただいたというのが、現状です。

○能美専門委員 前のこちらの EMEA の文章をみますと、非常にクリアーに、これは全くネガティブですというような言い方をされているものですから、こちらの評価書が非常に含みのあるような表現をされているもので、何かあるのかなと思ったものですから、もし、すっきり記載できるのであれば、記載した方が別な想像を生まないかなという気はします。

○三森座長 能美先生は、特段問題となるというのは要らないということですね。

○能美専門委員 だと思います。

○三森座長 生体にとって遺伝毒性はないものと考えられると。

○能美専門委員 そうですね。私は生体というのも要らないと思います。生体以外にないですから、したがって、例えば5行目でしたら、ベダプロフェンには遺伝毒性はないものと考えられたという言い方でも、この場合にはよいと思います。ほかに何かそういう陽性を示すような結果があれば、こういうような言い方もあると思います。

例えば *in vitro* では陽性だが *in vivo* はなかったという形であれば、生体にとってはどうか、そういう言い方もあると思いますし、また、ものによって *in vivo* の試験でも何か特別な、マウスを使うと陽性だとかとなると、例えば特段という言葉を使うというものもあるとは思いますが、もう少し疑惑を招かない言い方を。

○三森座長 おっしゃるとおりでございます。

事務局よろしいですか。生体にとって特段問題となるということは削除するというこ

とで。

○増田課長補佐 その辺は、その都度その都度で御相談させてください。

○三森座長 いずれにしても、このベダプロフェンについては、追加データを見た上での評価ということにさせていただきたいと思いますが、事務局、作業をよろしく願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。その辺、またデータを整えた上で御相談したいと思いますので、よろしく願いします。

○三森座長 次の資料の説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、次に、資料3のカルプロフェンになります。

まず、1ページを御覧ください。これも抗炎症薬で一般名はカルプロフェン。化学名、分子式、分子量はこのようになっています。

7の使用目的、使用状況ですが、カルプロフェンでございますが、アシルプロピオン酸に分類される非ステロイド系抗生物質ということで、カルプロフェンの作用機序はプロスタグランジン合成酵素の弱い競合的阻害作用によるプロスタグランジンE<sub>2</sub>とF<sub>2</sub>αの生成抑制ということでございます。

33行目ですが、動物用医薬品として、対象動物は牛と馬ということで、牛では1.4mg/kg体重/日の単回静脈内または皮下投与。馬では0.7mg/kg体重/日を10日間まで静脈内あるいは経口投与するとなっております。

我が国においては、動物用医薬品として使用されておられません。これもポジティブリスト制度に伴う残留基準値が設定されております。

この知見につきましては、2ページの17行目にありますように、EMAレポートを参考にしております。

吸収・代謝ですが、ラット、イヌ、馬、牛で代謝試験が実施されていまして、どの動物においても吸収は速やか。馬では経口投与で75~100%という高い生物学的利用率が得られているということでもあります。

3ページに移ります。3行目ですが、イヌ、ラット及び牛では胆汁分泌後に主として糞中に排出されるが、馬における主要排出経路は尿中ということです。

6行目から残留試験の牛になります。まず、カルプロフェンを皮下投与したときの組織中濃度などを測定しております。筋肉、脂肪、肝臓、腎臓中の濃度を調べておまして、8日後には、個々に180、730、650、780μg/kgまで低下しているということもございます。

18行目、泌乳牛における乳汁中の残留試験を実施しております。

21 行目の後ろですが、投与 36 時間後に検出されておりましたが、投与 168 日時間後には、 $5.4 \mu\text{g}/\text{kg}$  に低下。

29 行目から、これも泌乳牛に対する乳汁中の残留試験が実施されております。

34 行目、皮下投与群では、最大平均濃度はいずれの測定ポイントでも検出されなかった。

36 行目ですが、静脈内投与の放射活性については、投与 12 時間後に検出され、その後は、検出限界以下ということでございました。

4 ページ、馬の残留性試験が実施されております。投与 96 時間後には肝臓、腎臓でそれぞれ  $270$ 、 $460 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、筋肉、脂肪では約  $20 \mu\text{g}/\text{kg}$  ということで、かなり少なくなっている。

11 行目、急性毒性試験ですが、マウス、ラットの経口投与における  $\text{LD}_{50}$  は、それぞれ  $282$ 、 $149\text{mg}/\text{kg}$  体重であった。

15 行目に亜急性毒性試験が実施されております。6 か月間の亜急性毒性試験が実施されておまして、明らかな毒性所見は認められなかったが、死亡例が  $10\text{mg}/\text{kg}$  体重以上の投与群で認められたということで、NOAEL は  $5 \text{mg}/\text{kg}$  体重/日とされております。

21 行目に慢性毒性／発がん性が実施されております。マウスを用いた経口投与における 80 週間の発がん性試験では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、ラットを用いた混餌投与による 2 年間の慢性毒性試験では、 $3 \text{mg}/\text{kg}$  体重投与群で、小腸の潰瘍形成あるいは潰瘍の腸穿孔による腹膜炎が認められた。NOAEL は  $1 \text{mg}/\text{kg}$  体重/日であると考えられたとされております。

31 行目ですが、イヌを用いた経口投与における 1 年間までの慢性毒性試験が実施されておまして、本試験における NOAEL は  $7 \text{mg}/\text{kg}$  体重/日であると考えられたとされております。

5. 生殖発生毒性試験でございますが、複数の動物種を用いて、FDA の 3 節試験が実施されておりますが、カルプロフェンに生殖毒性、催奇形性及び胎児毒性は認められなかった。

一部の試験で見られていた産児の死亡数増加につきましては、被験物質の母毒性による二次的な影響と考えられています。ただ、用量不明のために評価できないというコメントをいただいております。

遺伝毒性試験ですが、*in vitro*、*in vivo* の試験が実施されておりますが、いずれも陰性だったということで、これは先ほどの意見を参照すると、カルプロフェンは問題となる遺伝毒性はなかったということでよろしいでしょうか。

○三森座長 はい。

○増田課長補佐 そういう形で記載させていただきます。

その他としまして、皮膚感作性試験、皮膚刺激試験が実施されております。

ヒトの知見ということで、カルプロフェンは150～60mg/日の用量で10年以上の臨床使用歴があった。現在では医薬品として販売されていないということでございます。

主な副作用としては、一過性かつ軽度な胃腸の不快感あるいは痛み、嘔吐があるということでございます。

それから、ここに微生物学的特性ということが記載してありまして、残留物の微生物学的特性に関する情報はないということです。

(5) その他としましては、ラット、マウスを用いたスクリーニング試験では、経口最小有効用量は1mg/kg体重/日と報告されている。

14行目ですが、EMEAにおいて、カルプロフェンの経口投与における薬理的NOELは明確にされておらず、代謝物の薬理活性についても不明であるとされております。

それで、食品健康影響評価ですが、カルプロフェンについては、遺伝毒性試験において、生体において特段問題となる遺伝毒性はないと考えられ、発がん性試験において発がん性が認められないことからADIを設定することが可能であると判断された。

EMEAにおいて、ヒトでは薬理作用に関するNOEL及び代謝物についての情報は得られていないことから、実験動物における毒性試験の結果を基にADIを設定することが妥当であると考えられた。

毒性試験において、最も低いNOELはラットの2年間慢性毒性試験の1mg/kg体重/日であった。EMEAの評価と同様に、この知見からADIを設定するに当たっては、安全係数として種差10、個体差10の100を適用し、ADIは0.01mg/kg体重/日と設定することが妥当と判断されたということで、カルプロフェンのADIが0.01mg/kg体重/日としております。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。事務局から説明がございましたが、まず、それぞれの毒性試験の内容について、吸収・分布・代謝・排泄から毒性試験、この内容について特に問題になりそうな点がありましたら、まず、御指摘をいただけますでしょうか。

5ページ目の生殖発生毒性で、FDAの3節試験が実施されておりますが、用量について何ら記載されていないという、これが問題点かと思えます。

寺本先生、ここの資料はやはり必要ですか。

○寺本専門委員 そうですね。内容的には生殖発生毒性はないという評価のようですから、

問題にはならないのだろうと思うのですが、用量的にどのぐらい高いところ、あるいは低いところでの判断なのかというのは、やはりほしいかなと思います。

○三森座長 ADI の根拠になる NOAEL には、これが含まれないかどうかというのはわからない。

○寺本専門委員 最低限ですね。

○三森座長 事務局、ここは問い合わせできますか。

○増田課長補佐 EMEA に、先ほどのラフォキサニドなどを問い合わせるときに一緒に問い合わせることは可能かと思います。

○三森座長 ほかにございますか。

なければ、6 ページの 18 行目以降の食品健康影響評価に入りますが、まず、整理しますと、EMEA では毒性学的 ADI としてラットの 2 年間慢性毒性試験の NOAEL 1 mg/kg 体重/日に安全係数 100 をかけまして、0.01mg/kg 体重/日と設定しているわけですが、先ほど事務局が説明しましたように、まず 1 番目としては、遺伝毒性を示さないと考えられることから、ADI 設定は可能であるということです。

2 番目として、毒性学的 ADI の設定根拠として、ラットの 2 年間慢性毒性試験で得られた 1 mg/kg 体重/日を NOAEL とするという事です。

3 番目、安全係数 100 と設定してよいかどうかということです。

それと、4 番目の生殖発生毒性試験の詳細がないということについては、EMEA に問い合わせをしてみるとということになりますが、遺伝毒性がないので ADI 設定は可能だということでもよろしいでしょうか。

あと、毒性学的な ADI として、2 年間の慢性毒性試験の 1 mg/kg 体重/日を NOAEL とするという妥当性、それと安全係数を 100 と設定していますが、この辺については、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○津田専門委員 前に同じような NSAID で、妊娠したときの母動物が異様に低くて、それを基にして決めたと思います。

したがって、寺本先生がおっしゃったように、これだけ見て、もしそれが高ければ、あとのデータは全部そろっているんで、この慢毒に 100 をかけるということでもよい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。そうしますと、生殖発生毒性の FDA の 3 節試験、この内容を EMEA に照会して聞いた上で、再度審議するという事にいたしたいと思います

が、よろしいですか。

○増田課長補佐 わかりました。それでは、その辺を確認した上で、再度御審議をお願いするということになりますので、よろしくをお願いします。

○三森座長 それでは、次の資料の説明になります。事務局、よろしくをお願いします。

○増田課長補佐 次は資料4のセフキノムになります。

まず、1ページを御覧ください。用途は抗菌剤で、有効成分は硫酸セフキノム、化学名、分子式、分子量、構造式はこのようになっています。

7の開発の経緯ですが、セフキノムでございますが、牛肺炎の治療剤として、開発されました、動物用のセフキノム系抗生物質です。牛の趾間腐爛とか、大腸菌性乳房炎などに使われている。

それから、豚へも効能拡大されておきまして、豚の呼吸器感染症などに使用されております。

2ページ、我が国におきましては、2000年に牛の肺炎を適応症として輸入承認を受けております。

13行目になりますが、セフキノム投与方法、用量につきましては、牛において1mg/kg体重を1日1回、3～5日間筋肉内投与、休薬期間については、牛は食用に供するため、と殺する前7日間、牛乳では食用に供するために、搾乳する前36時間となっております。ポジティブリスト制度に伴う残留基準値は設定されております。

安全性に係る試験の概要ですが、これはEMAレポートと、動物用医薬品コバクタン、セファガードの承認申請資料概要を基にして資料を作成しております。

まず、吸収・分布・代謝ですが、EMAにおきましては、セフキノムは経口投与では吸収はわずか、実験動物、牛ともに数%とされております。

3ページですが、ラットとイヌの投与試験が行われています。単回静脈内投与がされております。そのラットにおけますセフキノムの単回静脈外投与後の血液動態パラメーターが表1に示されております。

また、投与168時間後の残留濃度、これが4ページの表2に示されております。

4ページですが、投与試験が牛で実施されておきまして、まず、5日間の筋肉内投与試験が実施されております。投与後のセフキノムの薬物動態パラメーターが表3に示されております。これは5ページです。

8行目ですが、最終投与24時間後、それから48時間後の硫酸セフキノムの残留濃度は表4のとおりであったとされておきまして、表4に記載されております。特に骨格筋、筋

肉については、24時間、48時間後も低い値になっているということでもあります。

17行目、単回皮下、筋肉内投与試験が実施されております。これは、セフキノムを単回皮下、筋肉内投与した後、3週間の休薬期間を設けた後、単回筋肉内投与がされているということです。

6ページになります。その牛の硫酸セフキノムの単回皮下、筋肉内投与後の薬物動態パラメーターがここに示されております。

それから、子牛及び搾乳牛における単回筋肉内投与が実施されております。子牛に硫酸セフキノムを頸部に単回筋肉内投与してありまして、表6にその血中動態を示しております。

17行目ですが、投与試験の豚が実施されております。5日間の筋肉内投与試験が行われてありまして、尿、糞便中の排泄結果を表7に示しております。表7が6ページ～7ページにかけ記載されております。

それから、豚におけるセフキノム、5日間筋肉内投与の組織内濃度も表8に示されております。

14行目の②ですが、5日間筋肉内投与試験が行われてありまして、豚に<sup>14</sup>C硫酸セフキノムを5日間筋肉内投与してありまして、最終投与24時間後において、総放射活性投与量の89%が排泄されており、尿中から83%、糞中から残り7%が回収されたとされております。

8ページになりますが、尿中の血漿中代謝物としまして、26行目の①ですが、尿中の代謝物、ラットとイヌ、牛において調べられてありまして、30行目ですが、牛では尿中の主要な排泄は未変化体の硫酸セフキノムであったとされております。

36行目ですが、血漿中の総放射能に占めるセフキノムの割合ですが、投与試験で得られた牛の血漿を用いて分析しております。分析の結果、総放射能中の硫酸セフキノムの割合は80%でした。

組織内残留物について調べられております。それから(5)、尿中の血漿中代謝物が豚において調べられてありまして、それを表9に示しております。

25行目から残留試験になります。まず、ホルスタインの牛を使った試験が実施されております。5日間筋肉内連続投与した試験です。

33行目ですが、注射部位筋肉、それから注射部位周辺筋肉を除くすべての組織では、常用量2倍量とも最終投与4日後において検出限界未満。それで、注射部位、それから注射部位周辺筋肉においては、最終投与6日後以降は、両投与群の前例で検出限界未満という

こととございます。

それから、19 行目、乳汁中の残留試験が実施されております。常用量 2 倍量での筋肉注射で実施しておりますが、いずれにしても投与 24 時間、36 時間には全例が検出限界未満になっております。

35 行目に豚の残留試験が実施されております。豚に筋肉内注射をして試験がされております。

11 ページ、6 行目、注射部位筋肉、それから注射部位周辺筋肉を除く筋肉では、いずれも採取時点で定量限界未満ということとあります。

9 行目、最終投与 2 日後には、筋肉部位筋肉を除く全例で定量限界未満となっております。

注射部位筋肉は、最終投与 4 日後に定量限界未満になっております。

15 行目、豚を用いて臨床用量の非放射標識セフキノムによる消失試験が実施されております。

30 行目ですが、72 時間後の脂肪 1 例に  $27 \mu\text{g}/\text{kg}$  の残留が認められた以外は、未変化体セフキノムは検出されなかったとされております。

急性毒性試験が 33 行目から実施されております。LD<sub>50</sub>については、マウス、ラットともに表にまとめてあります。

それから、亜急性毒性試験が、ラットで実施されておまして、これは申請書概要の資料です。

0、25、250、2,500mg/kg 体重の投与における 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。

18 行目ですが、250mg/kg 体重/日投与群以上で流涎の増加が見られております。

23 行目ですが、250mg/kg 体重/日投与群以上の雌で赤血球の減少、雄で好中球の増加、リンパ球の減少が認められております。

27 行目ですが、250mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で BUN の増加等が認められております。

13 ページの 4 行目ですが、NOAEL は雌雄ともに 25mg/kg 体重/日。

6 行目に 90 日の亜急性毒性試験ラットがありますが、これは内容が今の申請者から得られた資料と同じということで、これは同じ試験と判断して削除可能と思われますという指摘を今井先生からいただいております。

19 行目ですが、90 日間の亜急性毒性試験イヌが実施されております。用量は、0、3.2、32、320 mg/kg 体重/日ということですが、特に異常が見られなかったということで、NOAE



Lは 320 mg/kg 体重/日ということです。

28 行目、参考として皮下投与の試験を載せておりますが、最高用量 2,500mg/kg 体重/日の 90 日試験が (1) にありますので、削除可能と思われますという意見をいただいております。

慢性毒性／発がん性試験ですが、14 ページになります。これは慢性毒性／発がん性試験は実施されていないとされております。

3 行目から生殖発生毒性試験が実施されておまして、ラットを用いた経口投与による 2 世代繁殖が実施されて、問題がなかったとされております。投与量も 0、25、250、2,500 mg/kg 体重/日と記載されております。

それから、催奇形性試験なのですが、ラットで 0、25、250、2,500 mg/kg 体重/日での試験が行われております。

母動物に対しては、250mg 投与群で、摂餌量のわずかな減少等が認められています。胎児では 2,500mg 投与群でわずかな発育遅延等が見られたということで、NOAEL が母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で 250 mg/kg 体重/日となっております。

催奇形性試験がウサギで実施されています。投与量が 0、0.1、0.32、1 mg/kg 体重/日ということで、1 mg 投与群で飲水量の減少、体重増加量の減少などが母動物で認められ、胎児でも第 13 肋骨の完全骨化が認められたということで、この試験における NOAEL は、母動物、胎児で 0.32mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

遺伝毒性試験が実施されておまして、これも問題となる遺伝毒性はないものと考えられるとさせていただきます。

そのほか、微生物学的影響に関する特殊試験が実施されております。EMEA においては、68 株のバクテリアに関する感受性データが得られております。

最も感受性が高かったものの幾何平均 MIC は  $1.5 \mu\text{g/mL}$  です。

次に 22 行目、臨床分離菌に対する最小発育の濃度 MIC が食品安全委員会の調査で調べられております。その結果は、表 13 に示されております。

これで、計算されました MICcalc でございますが、これが  $0.376 \mu\text{g/mL}$  ということで、MICcalc が求められております。

その記載をここにしたいと思っておりますので、ここに記載したいと思っております。

それで、食品健康影響評価ですが、毒性学的 ADI についてということで、これもセフキノムが慢性毒性／発がん性試験が実施されていないが、問題となる遺伝毒性を示さないと考えられること、それからセフキノムの化学的構造が既知の発がん物質と関係ないと考え

られることから、追加の安全係数を加えることによって、ADI の設定が可能と判断された。

毒性において、最も用量の低いところで認められたものに、NOAEL25mg/kg 体重/日だったということで、それから安全係数 1,000 を適用することによって、0.025mg/kg 体重/日と設定された。

微生物学的 ADI につきましては、まず、CVMP の式から行きますと、4 行目に記載してありますように、ADI は  $3.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、VICH の式でいきますと、0.0013 ということで、0.0014 mg/kg 体重/日ということで、VICH ガイドラインが、値が低いということでございます。

更に ADI の設定ですが、微生物学的 ADI が毒性学的 ADI よりも十分低いということで、微生物学的 ADI を採用するというので、最終的な結論としては、0.0014mg/kg 体重/日という形になろうかと思えます。

以上です。

○三森座長 事務局から御説明がありましたように、評価書案の内容は、申請書概要と EM EA に沿ったものとなっております。

まず、それぞれの代謝試験及び毒性試験の内容について問題となりそうな点がありましたら、御指摘をいただきたいと思えます。

2 ページ目の 25 行目、吸収・分布・代謝・排泄から、頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 文章中のところどころで薬物動態パラメーターとすべき表記が、血中動態となっていたり、薬物動態学的パラメーターと記載されている箇所がありますので、統一した表現に修正していただいた方がよいかと思えます。

以上でございます。

○三森座長 事務局、よろしく願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 続きまして、毒性に入りますが、11 ページから入って行って、まず、13 ページですが、90 日の亜急性毒性試験がダブっておりますね。6 行目から、これは EMEA レポートですが、その前のページの 12 ページの 13 行目からと同じ内容ですので、これは削除してよいということよろしいですか。

それと、次の 13 ページの 28 行目からの参考ですが、これは皮下投与試験ということで、既に 90 日試験のデータがあるから、これも要らないということよろしいですね。

この剤については、14 ページの一番上に慢性毒性／発がん性試験が実施されていないということです。

それと問題なのは、14 ページの 23 行目から催奇形性試験のウサギですが、消化管の影

響によって NOAEL がかなり低くなっているのですが、二次的な作用と考えられて評価には適切ではないとなっておりますが、これは EMEA では言及していないのですね、寺本先生。

○寺本専門委員 これは、EMEA の評価書では一言も記載していません。

それと、ウサギのデータは、23 行の括弧の中に記載されているように、申請書の概要だけなのです。したがって、細かいことは全くわかりません。

それと、概要の中で記載されているのは、1 mg/kg で、母体で見られた摂餌量、飲水量の減少、体重増加抑制、こういったものは消化管影響を介した二次的作用と考えられると、概要書の中でもここまでしか記載していないのです。この指標を評価に用いるのは適切ではないと考えられるというのは、どこにも出てこないのです。

○三森座長 それは、専門のお立場から寺本先生は適切ではないと考えるということで、よろしいのでしょうか。

○寺本専門委員 というふうに判断してよいかというのは、報告書を見ないと何とも言えないのではないかと思うのですが。

○三森座長 事務局、ウサギの催奇形性試験のデータは取り寄せできますか。

○増田課長補佐 これは、申請者からの資料なので、可能ではないかと思えます。

○三森座長 結局、NOAEL が 0.32 と一番低い値になっているのです。何も記載しないと、この 0.32 から ADI 設定になりますので、これを評価から排除する根拠を明確にすべきです。やはり資料を見ないとわからないと寺本先生がおっしゃっていますので。

○寺本専門委員 これは、0.32 を用いたとしても、安全係数 100 で行くと、0.0032 ということで、微生物学的 ADI よりも大きいのです。まだそれでも大きいので、全体の評価が覆るとか、そういうことには至らないのですが、どちらに判断してよいかというのが難しいです。

○三森座長 しかし、催奇形性の試験があるわけですので、それを確認した上で評価された方がよろしいのではないのでしょうか。

○寺本専門委員 もう少し不思議なのは、EMEA は黙ってウサギではこれだけの用量を使って催奇形性はなかったという一行が記載されているだけなのです。

○三森座長 科学的ではないですね。

○寺本専門委員 ないです。

○三森座長 そうすると、これを取り寄せということになりますと、今回、審議が持ち越しになります。

○寺本専門委員 そうですね。

○三森座長 事務局、よろしいですか。全部持ち越しですよ。

○増田課長補佐 全部持ち越しでも、これに関しては、恐らく申請者の概要に記載された内容なので、手に入りやすいのではないかという感触はあります。

○三森座長 それでは、寺本専門委員が御指摘でございますので、資料を御準備いただくようお願いいたします。

どうぞ。

○寺本専門委員 細かいことですが、14 ページの 5 行に、セフキノム当たりという言葉があって、私はこの意味がよくわからなくて消したのですが、ほかの一般毒性のデータの中に、そのまま残っているところもあるので。

○三森座長 これは必要ですか。

○寺本専門委員 例えば、13 ページの 9 行とか 17 行とか残っている部分もあるので。

○三森座長 従来であれば、記載しなくてもよいのではないですか。

○寺本専門委員 そう思います。

○三森座長 事務局、これは何か意味があるのでしょうか。

○増田課長補佐 これは、EMA の評価書に記載してあったものをそのまま載せていることで、恐らく製剤で投与していて、セフキノムの量なのか、硫酸セフキノムを投与して硫酸を抜いた分の量なのか、そういうことではないかと思います。

○三森座長 それは、お調べいただけますか、硫酸セフキノムとしてであれば、この用量だけでよいですが、硫酸は外したということで、mol 濃度換算しているのであれば、セフキノム当たりという文章が入りますね。それはお調べください。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 それと、遺伝毒性については、能美先生、または生体にとって特段問題となるという文章が出ておりますが。

○能美専門委員 これは、文章の修正だと思います。

○三森座長 これもよいですか、セフキノムは遺伝毒性がないものと考えられたと。

○能美専門委員 はい。

○三森座長 では、そこを取ります。

あと、16 ページ、事務局が追加されましたが、3 行目の後に MIC のカルキュレーションです。MICcalc、これが追記されるということでございます。

事務局、もう 3 時半になるのですが、いかがいたしましょうか。

○増田課長補佐 この剤も基本的にはデータを取り寄せてからということなので、データ

を取り寄せた後に、また御審議をお願いするという形になろうかと思えます。

○三森座長 1,000 をかける云々ということについては、次回回しでよろしいですか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 では、この剤についても、ウサギの催奇形性試験のデータを見てから再度審議するというようにさせていただきます。

事務局、よろしく願いいたします。

○増田課長補佐 はい、わかりました。

○三森座長 そのほか、何かございますか。

○増田課長補佐 それでは、公開の次の会議が3時半ということになっておりますので、少し時間が押してしまっていてあれなのですが、資料を配る時間をいただきたいので、申し訳ありませんが、5分ほど休憩時間としまして、資料配付等をさせていただければと思います。よろしく願いします。

○三森座長 それでは、あの時計で3時35分からということにさせていただきたいと思えます。

どうも皆様、ありがとうございました。