

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 98 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 9 月 30 日（火） 10:00～12:34

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（オメプラゾール、エプリノメクチン）の食品健康影響
評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、井上専門委員、今井専門委員、今田専門委員、小川専門委員、
津田専門委員、寺岡専門委員、寺本専門委員、戸塚専門委員、中村専門委員、
能美専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(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、関谷課長補佐、
田中評価専門官、井上係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 20 年 9 月 29 日現在）

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書 オメプラゾール

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書 オメプラゾールを有効成分とする馬の強制
経口投与剤（ガストロガード）

資料 4 オメプラゾールの諸外国における評価状況について

資料 5 (案) 動物用医薬品評価書 エプリノメクチン

資料 6 (案) 動物用医薬品評価書 エプリノメクチンを有効成分とする牛の
内部寄生虫及び外部生虫駆除剤 (エプリネックス トピカル)

資料 7 エプリノメクチンの諸外国における評価状況について

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 おはようございます。ただいまから、第 98 回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。本日は、青木専門委員、江馬専門委員、下位専門委員、頭金専門委員、山崎専門委員、吉田専門委員が御欠席でございます、11 名の委員が御出席です。

それでは、議題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 98 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。

○関谷課長補佐 おはようございます。よろしくお願いいたします。

まず議事ですが、本日は動物用医薬品 (オメプラゾール、エプリノメクチン) の食品健康影響評価、それから、その他となっております。

続きまして、資料の確認をさせていただきます。まず、本日の議事次第、資料一覧、委員名簿、座席表となっております。

資料は、

資料 1 「意見聴取要請 (平成 20 年 9 月 29 日現在)」。

資料 2 「(案) 動物用医薬品評価書 オメプラゾール」。

資料 3 「(案) 動物用医薬品評価書 オメプラゾールを有効成分とする馬の強制経口投与剤 (ガストロガード)」。

資料 4 「オメプラゾールの諸外国における評価状況について」。

資料 5 「(案) 動物用医薬品評価書 エプリノメクチン」。

資料 6 「(案) 動物用医薬品評価書 エプリノメクチンを有効成分とする牛の内部寄生虫及び外部寄生虫駆除剤 (エプリノメクチン トピカル)」。

資料 7 「エプリノメクチンの諸外国における評価状況について」。

それから、別の冊子としまして、参考資料を配付させていただいております。不足の資料等ございましたら、事務局までお申し付けください。

以上です。

○三森座長 それでは、議題（１）に入らせていただきます。動物用医薬品の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。

○関谷課長補佐 まず、オメプラゾールです。資料２を御覧いただければと思います。本件につきましては、今年の５月に審議をいただきまして、継続審議となっていたものでございます。

前回の調査会で御指摘がありまして、内容としてはオメプラゾールのラットの慢性毒性／発がん性試験で認められる、胃のカルチノイド、この胃のカルチノイドに関連しまして、オメプラゾールはヒトに対して胃のカルチノイドを誘発するのかどうか。オメプラゾールは、ヒトでのECL細胞を増生しないのかどうか。また、イヌの７年間の発がん性試験が行われておりまして、その試験の内容を確認するという事。その中で、ECL細胞の増生を見ているのかという観点の御指摘をいただいております。

その御指摘に従いまして、管理機関に試験資料の要求をしております。今般、資料が提出されたということで、それらの内容を事務局で、評価書（案）に追記させていただいて、今日御審議いただくことになっております。

では、新たに追記させていただいたところを中心に御説明させていただきます。

まず、24ページの16行目から、こちらが7年間のイヌの慢性毒性／発がん性試験ということで、新しく追記させていただいております。これは、イヌを用いまして、7年間、一般状態、その他ここに記載してあります項目を検査しております。まず、一般状態、体重、その他に関して、投与に起因する影響は認められなかったと記載してございます。

25ページ、体内動態に対して、反復投与が大きな影響を与えるということはない。血漿中のガストリン濃度につきましても、7年間の投与期間において変化の傾向は認められなかったとされております。

投与開始後、約5年後に実施された胃酸分泌試験につきましては、オメプラゾールを投与した群において、投与後4～7時間で、約50%の胃酸分泌阻害が認められたということでございます。

胃鏡生検に関しましては、投与に起因する形態的な影響は認められず、また、好銀性細胞の密度にも対照群との間で差異は認められなかったとしております。

剖検所見にも、投与に起因する変化は認められなかった、病理組織学的検査においても、加齢性変化は認められておりますが、過形成、腫瘍について分析したところ、対照群との間に実質的な違いは認められなかったとされております。投与群と対照群との間で好銀性細

胞の密度に差は認められず、胃の内分泌細胞の過形成、異形成及び腫瘍変化も観察されなかったということです。結論としまして、投与群で胃酸分泌阻害は認められましたので、その事象から LOAEL は 0.17 mg/kg 体重/日であるという結論を導いております。

これが新しく追記されたイヌの試験です。

32 ページの 6 行目からヒトにおける知見について、ここも追記させていただいております。

(1) ヒトへのオメプラゾール長期投与ということで、H₂受容体拮抗薬の長期投与で効果が得られなかった重度の逆流性食道炎患者にオメプラゾールを 20 mg/日、平均 6.5 年間、最高で 11.2 年投与した場合の実際の症例のデータとなっております。

胃粘膜萎縮の年間発現率は、ヘリコバクター・ピロリの陽性あるいは陰性患者で、それぞれ 4.7 と 0.7 であったということで、ヘリコバクター・ピロリ陽性患者の好銀性細胞の微小結節型過形成は、オメプラゾールの投与開始前後で 3 % から 29% に増加した。ヘリコバクター・ピロリ陰性患者では 3 % から 11% に増加した。血清ガストリン値は投与開始 1 年間での増加が観察されている。ただし、異形成あるいは腫瘍は認められず、副作用の態様は、高齢の患者群に予測されるものの範囲であったということで、11 年までのオメプラゾール投与は逆流性食道炎の非常に有効で安全な治療法であると結論されております。

こちらの二重線は、小川先生から修文いただいたところでございます。このヘリコバクター・ピロリについては、今日御欠席の吉田先生からは、必ずしも追記しなくてもよいのではないかと御意見もいただいております。焦点がピロリ菌に移り、はっきりしなくなるので、この修文はしなくてもよいのではという御意見をいただいております。

(2) ヒトにおけるオメプラゾールの胃酸分泌阻害というところですが、これは EMEA の評価書から引用しております。お手元にあります参考資料その 1 の一番下にページ数が入っておりますが、31 ページの下に 16 番がありまして、こちらがヒトにおけるデータの基となっているところでございます。評価書に記載させていただいておりますが、健常人に対してオメプラゾール 0、5、10、20mg/人を 5 日間投与して、胃酸分泌及び空腹時ガストリン濃度を最終投与後 6 時間及び 24 時間に測定しております。血漿中ガストリン濃度に投与前及び胃酸分泌ピーク時ともに対照群との差はなかった、5 mg/人で差はなかったが、20 mg/人では明らかな上昇が認められたということでございます。

また、この評価書に記載がもれておりますが、参考資料の 31 ページの 16 番の 4 行目に「A study in healthy humans showed a low and non-statistically significant decrease in production of gastric acid at a dose of 10 mg per person per day」という記載が

ありましたので、これも追加した上で、10 mg/人投与においては、胃酸分泌が軽度の低下は認められたが、統計学的に有意な低下ではないという内容ですが、それを評価書にも付け加えさせていただきたいと思えます。その記載を付け加えさせていただいた上で、評価書の32行目、今の記載を付け加えると、以上のことから胃酸分泌阻害は認められなかったということで、NOAELは5 mg/人と考えられた。これは、体重を60kgと換算いたしますと、0.0833 mg/kg 体重/日となります。

(3)として、ヒト用医薬品としてのオメプラゾールの情報を追記させていただいております。オメプラゾールは、ヒト用医薬品として15年以上にわたって広く使用されてきているということで、現在、逆流性食道炎の維持療法ということで、8週間を超えて投与することができるという用法・用量が承認されております。

一方、使用上の注意として、二重線が小川先生から修文いただいたところですが、長期の維持療法における安全性は確保されていない旨の記載も追加されているということで、こちらについては、参考資料その1の125ページの左側の一番下に「10. その他の注意」の「(3) 日本国内において、逆流性食道炎患者に対する長期の維持療法における安全性は確立されていない。(国内において6ヵ月を超える使用経験はないが、海外においては1年を超える長期の使用経験がある。)」とあります。小川先生の御指摘はこのことだと思われまますので、内容としてはこの文章の全体を評価書(案)にも入れておいた方がよいのではないかと考えております。

評価書に戻りまして、33ページの上、ラットの胃カルチノイドは種特異的变化と考えられ、ヒトでは異形成への進展や胃カルチノイドの発生の危険性はないということで、これが日本での医薬品の承認のときの審査において言われております。参考資料の110ページを御覧ください。こちらは長期維持療法が承認されたときの審査報告書の写しですが、ここの110ページの下にありますように、そこから引用させていただいておりますが、ヒトでは異形成への進展や胃カルチノイドの発生の危険性はないと考えられるということで、下から4行目、5行目からの引用となっております

評価書に戻りますと、6行目に、ヒト用医薬品の添付文書においては、ラットにおける胃カルチノイドの発生について、ラットに種特異性が認められていると記載されているとありますが、これが先ほどの参考資料その1の125ページ、「その他の注意」というところの(1)に、ラットのカルチノイドの発生にはラットに種特異性が認められているという記載もあるということが記載されております。

評価書の33ページの8行目から、海外においてオメプラゾールを40 mg/日の用量で4

年間服用し、逆流防止手術が考慮されていた患者において、胃のカルチノイドが認められたとの症例報告が、コレスポンデンスとして掲載され、偶発的な発生と考えられるものの、より正確な検討が必要との議論がされているとありますが、これも小川先生からいただいた修文が二重線の入っているところです。これについて、文献等の記載ではなく、The Lancet のコレスポンデンスに意見として出された 1 例のみの報告ということなので、これを載せるべきか、載せないべきかというところも含めて、御議論をいただければと考えております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。前回の調査会での指摘事項に伴いまして、資料要求を行うことになっておりました。今回その資料が提出されて、事務局でそれらの内容を評価書（案）に追記したということでございます。

順を追って御確認いただきたいと思いますが、まず 24 ページの 16 行目から、7 年間の慢性毒性/発がん性試験（イヌ）です。これが新たに追加された資料でございますが、事務局の説明にありますように、本試験の LOAEL の設定根拠は、25 ページの 7 行目、50% の胃酸分泌阻害が 0.17 mg/kg 体重群に認められているということで、一方、ガストリン濃度の変化や異形成、腫瘍性変化は認められなかったということです。

このデータについて、何かコメントがありましたらお願いしたいと思います。

今井先生、小川先生、何かございますか。

○小川専門委員 やはり薬効としても胃酸分泌の抑制があったということなので、それはエフェクトとして取るべきだと考えております。

○三森座長 そうすると、このような文章で問題はないと。今井先生もよろしいですか。

○今井専門委員 はい。特にございません。

○三森座長 ほかにございますか。なければ、この 7 年間のイヌの慢性毒性試験については、この記載内容にさせていただきたいと思います。

続きまして、32 ページに移っていただきまして、6 行目から「8. ヒトにおける知見について」がございます。まず「(1) ヒトへのオメプラゾール長期投与」ですが、重度の逆流性食道炎患者に長期投与を行った場合、腸上皮化生がまれに発症しているが、異形成や腫瘍は認められていないという内容です。ここについては、いかがでしょうか。

15 行目から、ヘリコバクター・ピロリ陽性患者において、好銀性細胞の微小結節型の過形成が増加してくるという記載を小川先生が追記されてきておりますが、ここについて御議論いただきたいと思います。

どうぞ。

○今井専門委員 この15行目から18行目までの追記につきましては、入れなくてもよいのではないかという意見もあったと、先ほど事務局からございましたが、ヘリコバクター・ピロリに関する記載は、13行目から続いている流れとして、より明確に記載されているので、私は追記された案が明確でよろしいのではないかと思います。

より明確に記載することで、21行目の異形成あるいは腫瘍は認められなかったという説明につながるものと考えております。

○三森座長 吉田緑先生は、オメプラゾール単独の変化ではなくて、ヘリコバクター・ピロリが入るとこのような増加があるということで、焦点がぼけるというコメントであったと思います。記載しておいても別段問題はないということだと思いますが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○小川専門委員 合わせた数字というわけにもいかないものですから、より明確にということで記載せざるを得ないかなど。ただ、統計的な処理はなされてないので、これをどのように扱うかというところはあると思うのですが、やはり増加傾向があるということは記載しておくべきだと思います。

○三森座長 よろしいでしょうか。座長も小川先生の追加コメントについては問題ないと思っておりますので、このままにさせていただきたいと思います。

次の26行目の「(2) ヒトにおけるオメプラゾールの胃酸分泌阻害」についてですが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○廣瀬委員 その前にすみません。21行目と次のページの3行目にもあるのですが、異形成という言葉は、内分泌細胞の異形成という意味なのか、胃粘膜の異形上皮という意味の異形成なのかがよくわからないのですが、どちらの意味なのでしょう。

○三森座長 好銀性細胞について、今まで焦点を絞ってきているので、そちらのことだと理解しておりますが。

○廣瀬委員 その上の20行目の辺りを見ると、消してありますが、腸上皮化生の発生はまれであり、異形成あるいは腫瘍は認められずという流れを見ると、胃粘膜上皮の話にも見えるのですが、もし異形成とすれば、内分泌細胞のカルチノイドは、過形成から異形成を経てカルチノイドに至るという系があるのでしょうか。

○三森座長 小川先生か今井先生、いかがですか。

○小川専門委員 私も意味するところを明確にはしていなかったと思うのですが、異形成といったら、やはり普通の上皮の dysplasia を含めたものを言っているのだと理解していたのですが、好銀性細胞の前がん的な変化など、そういう意味合いではなくて、全般的な異形成と理解していました。

○三森座長 今井先生、いかがですか。

○今井専門委員 私は、この記載どおり読みますと、dysplasia あるいは tumor と記載してあったと記憶しておりますが、そのようなことですので、特に指定はされておらず、投与期間中に腫瘍性の病変、あるいは異形成性の病変、全般的に増えることがなかったというのをそのまま記載されているので、この記載どおりがよいのではないかと思います。

○三森座長 特定していないということですね。胃粘膜あるいは神経内分泌細胞も含めた状態での異形成と腫瘍は認められなかったということですね。

○今井専門委員 そういう記載であると理解しています。

○三森座長 廣瀬先生、よろしいですか。その出典の基の参照 36 は、具体的には記載してないということですね。

○廣瀬委員 結局、内分泌細胞の腫瘍のことを言っているのか、胃粘膜上皮の腫瘍のことを言っているのか、文章を見ているとよくわからなくなってくるので、その辺りがもう少し整合性が取れていた方がわかりやすいと思っただけです。

これで皆さんおわかりだと言うなら、それでもよいのですがね。

○三森座長 どうぞ。

○今井専門委員 もう一度、もとの論文を小川先生と一緒に確認させていただきまして、当初、座長が言われたように、好銀性という流れで話が来ておりますので、もしこの論文の中で全般的に腫瘍性病変の増加がなかったということであれば、この評価書に関しては、特に好銀性細胞にフォーカスしておりますので、そのようなことがわかるような記載に変えるような方向も検討してみてもよろしいでしょうか。

○三森座長 確認していただけますか。

○今井専門委員 わかりました。

○関谷課長補佐 該当する論文が、参考資料その 1 の 43 ページからのものになります。

○三森座長 そこを確認いただけますでしょうか。異形成と腫瘍が神経内分泌細胞と胃粘膜上皮の両方を指しているのか、どちらなのか、その辺が明確になればよいかと思います。

どうぞ。

○小川専門委員 あまり詳しいことは特に記載してないのですが、47 ページの右の 6 行目

に記載してあるのですが、この Result の Histopathology の Gastritis の項目に、「No dysplasia or neoplasia was observed」という形でしか記載してないのですが、全般的に Gastritis がどうであったと、metaplasia がどうであったというものの続きでずっと記載してあるので、その次の項目として好銀性細胞の話に移りますので、全般の話として言っているのだと私は理解したのですが、それでよろしいでしょうか。

○三森座長 そうですね。胃粘膜の病変における dysplasia と neoplasia で限定されているのですが、次で好銀性細胞の過形成のことをまた別途項目を変えていますね。

この Argyrophil cell hyperplasia が、その前の行、29%の微小結節型過形成、評価書 32 ページの 16 行目に記載してある方は好銀性細胞のことですね。後ろの 21 行目に記載してある異形成あるいは腫瘍は、胃粘膜、胃腺、その両方についてということになりますでしょうか。

廣瀬先生、ここはよろしいですか。

○廣瀬委員 わかりました。

○三森座長 順を追っていきます。次の評価書 32 ページの 26 行目「(2) ヒトにおけるオメプラゾールの胃酸分泌阻害」になりますが、健常人に 5 日間投与した場合の胃酸分泌阻害や、血漿中のガストリン濃度を見ているわけですが、10 mg/kg から胃酸分泌の減少があるという言葉が欠落していると、先ほど事務局が申し上げましたが、その文章を入れた上で、5 mg/人では胃酸分泌減少はないということで、この試験結果から NOAEL は 5 mg/kg 体重/日と判定されるということです。体重 60 kg で換算すると 0.0833 mg/kg 体重/日ということですが、ここについてはいかがでしょうか。

10 mg/人から胃酸分泌の減少については追記するということが前提条件です。一応このような形でよろしいですか。コメントがなければ次に行きます。

次が 32 ページの 35 行目「(3) ヒト用医薬品としてのオメプラゾールについて」というところです。これは、ヒト用医薬品の使用歴もありまして、審査報告書及び添付文書には、ラットにおける胃カルチノイドの発生について、ラットに種特異的であるということが既に記載されているということですが、

32 ページの一番下の 39 行目、アンダーラインが引いてありますが、「一方、使用上の注意に」というところですが、次のページの 1 行目に「安全性は確保されていない」ということが追記されているということですが、先ほど事務局が参考資料その 1 の 125 ページの左側のカラムの「10. その他の注意」の「(3) 日本国内において、逆流性食道炎患者に対する長期の維持療法における安全性は確立されていない。(国内において 6 ヶ月

を超える使用経験はないが、海外においては1年を超える長期の使用経験がある。) 」という文章を追記しましょうという事務局の提案でございます。

これについては、いかがでしょうか。どうぞ。

○長尾委員 これは、多分承認時の文章がいろいろ残っている可能性があって、これを飲みだすと、逆流性食道炎の人は生涯ずっと飲まなければいけないのですが、かなりの実績があると思います。つまり、承認時と今まで特段事故が起こっているようなことはないのですが、したがって、これは承認時に文章をつくった時点では確保されてないという文章は正しいとは思いますが、その後年を経ています。現実問題として、関係している医者に聞いたところ、若い人は生涯飲まなければいけないので、別の方法を工夫しなければいけないという議論もしているぐらいで、危ないからやめるなど、そういう話は聞いていません。

これは形式的な問題だと思います。

○三森座長 むしろ記載する必要性はないということですね。

○長尾委員 私はそう思います。

○三森座長 いかがですか。これは小川先生が追記されたと思うのですが、125ページの承認申請時の文章ですが、現在は海外においては1年を超える長期の使用経験もあるということで、もうその辺についてはほとんど問題ないということですね。

○長尾委員 もう何十年も使っているのです。

○三森座長 そこはいかがでしょうか。事務局としては、申請時のときの(3)の文章を入れた方がということでしたが。

○関谷課長補佐 もし追記するのであれば、正確に使用上の注意の文言をそのまま入れた方がよいのではないかとこの提案です。

○三森座長 現在はかなり使用されてきているので、この文章を記載しなくてよろしいのではないかとこの長尾先生の御指摘です。

○小川専門委員 どちらがよろしいのか、私も決めかねるところではあると思いますが、皆さんの御意見として必要ないということであれば、特に必ず記載しなければならないというほどではないと思っております。

○三森座長 ここの文章を入れなくてもよろしいのではないかとこのことですので、削除いたしましょう。

それと、33ページの3行目ですが、先ほど廣瀬先生から、ヒトでは異形成への進展、これも先ほどの胃粘膜と胃腺ということでよろしいですか。

○関谷課長補佐 そこは、審査報告書の言葉を引用してきておりますので、それも加味し

た上で御議論いただければと思います。そのまま引用してきています。

○三森座長 そうすると、文章を変えようがないですね。審査報告書には、異形成への進展及び胃カルチノイドの発生の危険性はないと記載してあるのですね。

○関谷課長補佐 はい。

○廣瀬委員 そうすると、過形成から異形成への進展ということになるのでしょうか。

○三森座長 どうぞ。

○今井専門委員 この点につきまして、先ほどの論文の引用につきましては、短い文章の記載をそのまま写すのが正確になるということで、そのままの記載になったということで合意に達しておりますが、この話の流れにつきましては、特にずっと胃のカルチノイド、好銀性細胞の増殖性病変に関する議論が記載されているところですので、廣瀬委員がおっしゃるように、誤解を招かないように、ヒトでは胃カルチノイドの発生の危険性はないと考えられるという文章にしても、全く差し支えないようにと思いますが、いかがでしょうか。

○三森座長 よろしいですか。異形成の進展を除いて、ヒトでは胃カルチノイドの発生の危険性はないと考えられるとされておりということでもよろしいですか。どうぞ。

○長尾委員 さっきの 32 ページの「(3)ヒト用医薬品としてのオメプラゾールについて」の次のページに、ラットのカルチノイドのことがいろいろ記載してあるのですが、ここはヒトの項目だから、あまり詳しく記載しなくてもよいと思います。ラットは特異的だというのは、確かに 1980 年代に議論があって、そこは決着している。ヒトとは違うということなのですが。

○三森座長 添付文書にも、ラットに種特異性が認められているという記載は、参考資料その 1 の 125 ページにも記載してあるということなので、それを事務局が入れてくれたと思うのですが、今回の議論は。

○長尾委員 ここはヒト用医薬品というところで、これは決着が着いた話だと思うのです。ラットに種特異的であるというのは、1980 年代に大議論があって、それで決着が着いたと思っているのです。

○三森座長 御議論いただかなければいけないのは、次の 33 ページの 8 行目からなのです。海外において、オメプラゾール 40 mg/日服用した患者で、胃のカルチノイドが発生したという報告があるということです。

○長尾委員 これはヒトの話で、ラットの云々というところを、そんなに詳しく記載する必要はないと。結果のみ記載しておけばよいと思います。

○三森座長 8行目からは、The Lancet に報告されたものです。事務局、何ページでしたか。

○関谷課長補佐 参考資料の65ページです。

○三森座長 65ページの3番目のカラムの真ん中から下に、The Lancet に報告された論文は、このオメプラゾールでラットに胃のカルチノイドが誘発されるが、それはラットに特異的であってヒトにはないという論文に対するコレスポンドンスなのだそうです。

人間にもカルチノイドが起こるのだということが、65ページの右側の3段落目のように、1997年にこんなことがあったというコメントをThe Lancet に載せたということです。これはすでに1例発生しているからということで、ヒトにも発現するよということ。ひょっとしたら、インシデンタルかもしれないですが、こういうことが強調されてくると、ヒトにも発生するののかということになりますので、これについても本調査会で御議論いただきたいと思っていたところです。

長尾先生から、「ヒト用医薬品としてのオメプラゾールについて」ということなので、ここでラットのカルチノイドのことはあまり話す必要がないのではないかという御指摘です。33ページの2行目に、「ラットの胃カルチノイドは、種特異的变化と考えられ」という言葉が入っているが、ヒトのこのことのみ記載しておけばよろしいのではないかということですが、御意見いただけませんか。

今までの当調査会での議論は、ラットでの胃のカルチノイドがヒトに外挿できるかどうか、そこが議論的であったわけですので、それでこのような追加資料を申請者に出していただいた経緯もあります。

どうぞ。

○小川専門委員 私も個人的には、この症例は、かなりインシデンタルであると考えているのですが、The Lancet がコレスポンドンスとして取り上げるということ自体に意味があるのかなと思っておりまして、2000年になって、それに対する議論として、恐らくこれはインシデンタルなものであろうと思われるが、今後もう少し詳しく見ていく必要があるだろうという議論がされているということ、一応考えておいた方が公平なのではないかということで、私は記載した方がよいのかなと思ったのですが、また皆さんで御議論していただきたいところではあると思います。

○三森座長 とても大事なところだと思います。したがって、ヒトにも発生するのだということになれば、ここからの安全性評価はがらっと変わるわけです。

○小川専門委員 それで、胃酸やガストリンの濃度が動かない濃度で摂取されるというこ

とが、少なくとも健常人に対してはという設定をするべきであって、機序としてそういう機序が考えられております。一応ヒトには恐らく起こらないであろうとは思われるのですが、現実的に胃酸やガストリン濃度も動くということが言われております。カルチノイドは実際あまり悪性度は高くないのですが、そんなに稀なものでもないと思いますので、もう少し症例を集めて、バックグラウンドとしてこういう薬剤の投与をしている人、していない人という形で、きちっと見ていくデータが今後あれば、はっきりものが言えると思うのですが、今の時点では100%担保できるかと言われると、少し不安が残ると私個人的には思っております。

○三森座長　という御意見ですが、ほかにどなたか御意見ございますか。このThe Lancetのコレスポデンスに載ったということ、どう取るかということですね。小川先生がおっしゃるように、The Lancetの雑誌の編集者としても、これは意味があることだということと載せたとお感じになる方と、単なる1症例のみの報告であって、それもコレスポデンスであったことから、いわゆる学術雑誌の論文とは違うと解釈される方に分かれると思っております。そこをどう評価するかということですね。

今までの論議は、オメプラゾールのようなプロトンポンプインヒビターは、ラットでは胃カルチノイドが誘発されるが、ヒトには外挿できないという形でできているわけですが、今の話でいくと、可能性は少なからずあるということです。そちらの議論をしていかなければいけないということになります。

最終的には、ヒトへの安全性評価、特に一般消費者の食品中に含まれているという面からいった場合には、その胃酸分泌阻害というところをマーカーにして評価すれば、一応ADIの設定はできるのではないかということだと思っておりますが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○今井専門委員　なぜ、The Lancetに載ったかということをお考えすると、確かにラットでは腫瘍性病変にまで進展することが確認されているのは、ラットに関しては、ほぼ生涯にわたる2年間投与しての結果が得られて、そのようなことになっているわけですが、ヒトにおきましては、現時点ではカルチノイドというものがどのぐらいの期間かけてできるかということも詳細はわかっていないと認識しております。現時点ではありませんが、1980年代前半に発売されて、それ以来長期にわたって投与されたヒトが、これからひょっとして出るかもしれないという含みを入れて、The Lancetに掲載されたのだとしたら、この記載は残しておいてもよろしいかというように考えます。

将来的に、もし依然としてカルチノイドの報告がヒトで報告されなかったとしても、The

Lancet に掲載されたことは事実ですので、ここに記載されていることが誇張であるという評価を受けることはないと考えております。

○三森座長 そうすると、こういう可能性も考慮した上で評価するということでしょうか。

食品安全委員会の委員の先生方に御意見をいただきたいと思います。どうぞ。

○小泉委員 私は、これはひょっとしたら合併症ではないかと、本来的に胃カルチノイドは特異的な症状であれば別ですが、例えば胃がんというものは統計学的に非常に数多くあるわけですね。たまたまあるヒトが、これを服用していたという可能性も非常に大きいと思うのです。そういう意味からも、この1例を大きく取り上げる必要はないと思います。

○三森座長 偶発的だということですね。これも絶対考えないといけません。1例のみですので。

○小泉委員 1例ですからね。しかも、この薬は非常に多くのヒトが使っているという経験もありますし、とても考えにくいと思います。たまたまの合併ではないかと思えます。

○三森座長 偶発的に起こった可能性は否定できないということですね。

見上先生、お願いします。

○見上委員長 そういうことも含めて、小川先生や今井先生の意見に賛成です。ここに触れて何も害がないのだから、とりあえずそういうのを知った上で評価したのだということです。

○三森座長 そうすると、この文章はこの形で記載してもよろしいですか。

○見上委員長 よいと思います。

○三森座長 長尾先生、廣瀬先生、お願いします。

○長尾委員 議論されていると記載してありますが、これについては私たちはもう決着がついている話だと思っているのです。オメプラゾールの後、改良品が多数出て、オメプラゾールは、むしろ古典的な薬になっているのが現状だと思います。

○廣瀬委員 私はこの記載のままでよいと思います。偶発的な発生とは考えられるものの、より正確な検討が必要ということも記載してありますので、これで問題はないと思います。

○三森座長 そうすると、ヒトにカルチノイドが発生することは100%否定できない。可能性としてはあるかもしれないということですね。

○廣瀬委員 ただ、当然もっと症例を集めていかないといけないとは思いますが。

○三森座長 食品安全委員会の委員から御意見をいただきました。それによって偶発的なこともあり得るが、一応この文章は載せておく方がよろしいのではないかということですので、この形にさせていただきたいと思います。専門調査会の先生方はいかがでしょう。

よろしいでしょうか。

長尾先生から、ここのヒト用医薬品としてのオメプラゾールについてのところに、ラットの胃カルチノイドのことが記載してありますが、これはどうでしょうか。

長尾先生、2行目と6行目にも載っておりますが。

○長尾委員 もし記載するのでしたら、どちらか一個でよいのではないですか。

○三森座長 文面から行くと、33ページの上の「当該追加承認の際の審査において、ラットの胃カルチノイドは種特異的変化と考えられ、ヒトでは胃カルチノイドの発生の危険性はないと考えられているとされており、有害事象の解析において、胃がん及びその他の腫瘍性病変の発生率が増加することはないと考えられているとされている。」そこまでですか。6行目、7行目については削除するということですか。よろしいですか。

○長尾委員 はい。

○三森座長 それでは、そのようにさせていただきたいと思います。

今までのところ、追加資料について評価書に文章が追記されてきたところでございますが、ほかにございませんでしょうか。

○猿田評価調整官 座長、よろしいですか。基本的に、オメプラールについては、特に戸塚先生と小泉先生にお聞きしたいのですが、私の認識だと、基本的に33ページの上段の問題等を含めて、昔は2、3週間まで、今でも胃潰瘍で8週間ぐらいまでという、短期的に投与する薬だと認識しております。ほかのガスターのように、何年にもわたって投与するものではないと。

一部例外として、再発を繰り返す潰瘍のヒトに、長期にわたって投与する場合もありますが、32ページにヒトへの知見というところでいろいろ記載してあるのですが、基本的に胃潰瘍でも大体8週間ぐらいまでしか投与しない薬だというように、一般の内科医は認識していると思うのですが、そういうことが記載されてなくて、32ページの(3)に8週でも投与できる、ずっと大丈夫だということばかり記載してあるのです。やはり、公平性からいって、基本的にこの薬は短期に用いる薬だということが一つも記載されていないのは問題だと思うので、32ページの37行目には、基本的には胃潰瘍には8週間、十二指腸潰瘍には6週間という文言が少し入らないと、39ページの一方長期の安全性は確認されていないというのを消すと、著しくバランスを欠いた、まるで製薬会社が記載したような文章になってしまうので、そこのところを御意見いただきたいと思います。

○三森座長 どうぞ。

○長尾委員 胃潰瘍についてはそうかもしれませんが、一番長期的に使われているのは逆

流性食道炎ですね。

○猿田評価調整官 基本的に競馬馬に使うって食用には行かないということで、ある程度ケース・バイ・ケースとしては心配しなくてよいと思っているのですが、やはり事実は事実として、この薬はどういう薬なのだということを国民に誤認を与えないように、この剤はそもそも短期的に用いるプロトンポンプインヒビターなのだ、慢性的に用いるほかの抗潰瘍剤とは違うということをごく明かに、一般国民にわかるような文章が1行でも2行でも入っているべきだと思うのです。食品安全委員会の役割としてですね。そのところを、今日、御専門の戸塚先生、廣瀬先生、小泉先生に御意見いただきたいと思います。

○小泉委員 私はこの辺の治療に携わっていないのでわからないのですが、それは実務上の問題であって、薬を投与するときには、一般的には8週間を目途に使っているという事実だけであって、安全性の問題とは少し違うと思います。

したがって、動物実験が実施されていて、長期実験を実施したが大丈夫だったということに基づいているのではないかと思います。ただ、実情は8週間でやめた方がよい、それは医師の処方の問題ではないでしょうか。

○三森座長 どうぞ。

○戸塚専門委員 私も消化器専門ではないのですが、この経緯で多少問題があるということで8週間と限定されたことはあると思います。その流れで、どうしても有用性の高い逆流性食道炎については、むしろその中でも有用性が高いということで承認されてきているのではないかと思います。

ですから、そういうことはある程度記載しても、限定された疾患での使用になっているということは、記載してもよいと思います。

○猿田評価調整官 すみません。例えば医薬品で多発性骨髄腫に対して今でも改めてサリドマイドや、これも結構長期に、お亡くなりになるまで投与することがあって、有用性と安全性のバランスでもって医薬品は投与されるのであって、医薬品の話をもっと動物用医薬品のところにそもそも持ってきてよいのか。これはあくまで食品の安全性評価なので、医薬品で長期に投与されて、どうだったかということではなくて、客観的にこの剤は国内ではどういう剤だということを入れなくてよいのか。記載しないと、一般の人が読んで、ほかのガスターなどと同じだともいけないと思います。

基本的には、委員と専門委員の御判断ですので、それでよろしいという話であれば、事務局としてはこれ以上の意見は申し上げないですが。

○三森座長 これは、事務局追加できますか。H2 ブロッカーが長期の慢性胃炎や胃潰瘍の

修復剤という形で使われているのと、オメプラゾールのプロトンポンプインヒビターは使い勝手が違いますね。その短期と長期で使い分けをされているという形を記載しておくということは、座長としては問題ないと思います。現状はそのような形で使われているわけですので、ここの文章は、追加承認時の文章を載せているということになりますから、現状はどういうことになっているかについては、ヒトでオメプラゾールはどう使われているのか、それを明確にされておいた方がよいかと思います。

○関谷課長補佐 わかりました。では、内容について少し御相談をさせていただきながら、追記をさせていただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 そこにはガスター10のような、いわゆるH2ブロッカーも必然的に入れざるを得ないのではないのでしょうか。この剤は、競走馬に使うということなのですね。

事務局に確認しますが、競走馬の胃潰瘍を治すためにオメプラゾールを使うということですね。日本では承認されていないが、外国では承認されている。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 これが肉用の馬に転用される可能性は、ほとんどないが、安全を期してということで規制するということです。そこを私たちは理解しなければいけないということですね。

○関谷課長補佐 そうですね。日本の場合は馬を食べますので、一坦競走馬として飼われていた馬が、絶対に食物に行かないということは言えませんので、それで、食品健康影響評価は必要だということですね。

○三森座長 しかし代謝、排泄が非常に早いので、競走馬で使われていて、競走馬から肉用馬に転用されたところで、その化合物が継続して残留することは、まずあり得ないわけですね。

そういう面でいくと、食品を通してのリスクはほとんど無視できるのですが、その辺も理解された上で御議論された方がよいと思います。

どうぞ。

○北條評価課長 先生に御指摘いただいたように、実際に競走馬に使ったときの食品としての安全性ということの評価になりますので、ヒトにおける長期の投与時における安全性について、ここで長々と議論するのは、必ずしも適当ではかもしれないと思っています。

32ページの「(3) ヒト用医薬品としてのオメプラゾールについて」ということで、タイトルを記載しておりますが、ここは「ヒトにおける胃カルチノイドについて」というようなタイトルにして、その事実だけをとりあえず記載をしておくということにしてもよ

ろしいかと思えます。

長尾先生から御指摘いただいた、ラットにおける知見については、該当する動物の試験成績に考察として入れておくなど、既に食品健康影響評価の中に、その旨が入っておりますので、そういう形で、事実をとにかく記載をする、そういった方が現実的かなと少し思いました。

○三森座長 そうすると、32 ページについては、ヒトでのオメプラゾールによる胃カルチノイドのことにのみ限定する。したがって、オメプラゾールはどのような形で使われているか、また H2 ブロッカーはどのように使われているのかなどについては記載しないということにしましょうか。

○北條評価課長 そこを記載し始めると、多分これまでの様々な、いわゆる市販後調査のデータであるなど、いろいろなものを全部加味していかなければいけなくなりますので、そのような対応も 1 つの案と考えております。

○三森座長 いかがでしょうか。ヒトではオメプラゾールにより胃カルチノイドが発生するかどうかということについての記載だけにしておくということではいかがでしょうか。

H2 ブロッカーの話まで持っていかなくてもよろしいのではないかと評価課長からの提案でございますが、いかがでしょうか。そんなところでまとめさせていただいてよいですか。事務局と相談させていただいて、ここは座長の方で修文させていただきます。

○関谷課長補佐 そういうことにさせていただければと思います。

○三森座長 そして、33 ページの 8 行目のこれは残しておくのですね。8 行目から、1 例についてのコレスポンデンスで The Lancet に載っているものはどうするのですか、これは載せておくのですね。

○北條評価課長 ここの部分は載せておくということだと思います。

○三森座長 その前までところは、胃カルチノイドの発生の危険性はないなど、そのような形の文章を入れておくだけにしようということですね。そのところは少し修文させていただくことにいたします。

次ですが、事務局、食品健康影響評価でしょうか。御説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 続きまして、食品健康影響評価です。33 ページの 14 行目からになっております。

まず、亜急性毒性試験につきましては、最も低い NOAEL が、イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験、0.5mg/kg 体重/日という値が出ております。

生殖発生毒性試験においては、ウサギの催奇形性試験の母動物に対する 6.9mg/kg 体重/

日が出ております。

遺伝毒性試験につきましては、一部、部分肝切除をしたラットにおける肝臓を用いた小核試験のみ陽性でありましたが、ここに記載してありますように、高用量での結果ということで、オメプラゾールの残留性等を考慮すると、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を有さないものと考えられるということにしております。

34 ページです。こちらがメインになるかと思いますが、まず、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験で 0.7mg/kg 体重/日という NOAEL が出ております。

慢性毒性／発がん性試験については、ラットを用いた 3 試験とイヌを用いた 1 試験ということですが、先ほどから御議論いただいておりますように、ラットにおける胃のカルチノイドに関しては、種特異性ということが考えられるということで、ラットの胃の ECL 細胞が増殖し、長期投与により ECL 細胞の過形成、更にはカルチノイドが発生するという、そういう機序でございますが、これについては、ラットの種特異性が認められると判断をする。

イヌを用いた 7 年間慢性毒性試験では、ガストリンレベルに影響はなく、好銀性細胞の過形成あるいは腫瘍性変化にも影響はなかったということ。

更にイヌの 7 年間慢性毒性／発がん性試験においては、胃酸分泌阻害による LOAEL が 0.17mg/kg 体重/日とされています。ADI の設定に関しましては、まず遺伝毒性は特段問題となるものはないということ、オメプラゾールによるラットの胃カルチノイドについては種特異性が認められると考えられるということで、イヌの 13 週間亜急性毒性試験、これは 0.5mg/kg 体重/日という NOAEL とイヌの 1 年間慢性毒性試験、これが 0.7mg/kg 体重/日です。このうち 13 週間亜急性毒性試験は試験期間が短く、0.5mg/kg 体重/日の上の用量が 5 mg/kg 体重/日ということもありますので、ここでは試験期間が長い 1 年間慢性毒性試験の 0.7mg/kg 体重/日という NOAEL を採用するのが適用と考えております。

この知見から ADI を設定するといいたしますと、種差、個体差で 100 をかけまして、35 ページの上にあります。ADI は 0.007mg/kg 体重/日と設定するのが適当と判断されたとしております。

なお、イヌの 7 年間の試験で、LOAEL が 0.17mg/kg 体重/日、これは胃酸分泌阻害を指標としておりますが、これに関しましてはヒトでの NOAEL、これが先ほど御説明いたしました中にありましたが、0.0833mg/kg 体重/日投与群という NOAEL がありますので、そこからヒトでの知見ということで個体差 10 を適用しますと、0.0083mg/kg 体重/日と算出されます。

このヒトでの知見と、イヌでの 0.007mg/kg 体重/日を比較いたしますと、より小さい方ということで、EMA と同様の判断になりますが、0.007mg/kg 体重/日を採用するという案にしております。

以上です。

○三森座長 事務局から御説明がありましたが、34 ページ、先ほどの議論で、ラットの胃カルチノイドが種特異的であるという文章は、先ほどの議論からいきますと、そうは言えないということになります。この点について、まず片付けなければいけません。

The Lancet に載った 1 例のことが尾を引いていますね。ヒトにも起こる可能性があるということになってしまいますので、ラットに種特異的とは言い切れません。

いかがいたしましょうか。34 ページの文章は、ラット種特異的という言葉を変えなければなりません。

先ほどの The Lancet の記載がある限りは、本調査会としては 1 例でもヒトに発生しているということはヒトにリスクはあると先ほどの議論で結論されたと私は理解しておりますので、ラット特異的という言葉は使えなくなります。したがって、ヒトにも起こる可能性があるという、そちらの議論になるかと思えます。

○関谷課長補佐 そうしますと、その点について、1 つの情報として載せておいて、現時点としては特異的ということが認められるという取扱いはできないという判断ですね。

○三森座長 1 例ですのでインシデンタルの可能性もあるが、The Lancet がこれに注目したということですので、ヒトでも胃酸分泌阻害から、その延長線上にガストリン血漿を起こして、カルチノイドに進展する危険性があるということですね。

そこについて、当調査会としてはどうするかです。したがって、ここの文章はかなり修正しなければならないということになります。

どうぞ。

○津田専門委員 この辺りの病理学的な機序であるとか、私は素人なので勘違いしているかもしれませんが、ラットで起こって、ヒトでも胃酸分泌が抑制されて、高ガストリンになった場合にはカルチノイドになる可能性は極めて低いと否定できないということだと思います。

だが用量は、胃酸分泌の抑制があって始めてそれが起こるわけであって、ラットで起こった用量をそのままヒトに外挿する必要はこの場合はないだろう。ヒトの場合には、もう既に 5 mg/人を実施していても起こっていないということが決まっているわけですから、それを総合的に加味して判断できるだろう。私はこのような案を事務局で作ってくれたのでは

ないかと思っていたのですが。

○三森座長 本化合物は非遺伝毒性発がん物質になりますので、閾値はあると理解してよいと思います。

ただし、私が申し上げているのは、ラットに種特異的という文章は使えなくなったということです。当調査会としては100%否定することはできないという結論に到達したわけですので、ラットに種特異的という言葉は削除しなければいけない。ヒトにも起こる危険性はあるという御議論をされたと私は理解しております。

しかし、あったとしても、胃カルチノイドを起こす一番の基は胃酸分泌の抑制ですので、それが起こらない用量で安全性は担保できますので、そこからADI設定をされればよいと思います。

津田先生がおっしゃるような形で評価は可能だと思いますが、種特異的という言葉は、変えなければいけないと思います。

○関谷課長補佐 種特異的という言葉は使えないが、その考えは残るということで、よろしいでしょうか。

○三森座長 本日、修文が結構多くなりますが、事務局、ここでADI設定を、今日のうちに決めなければいけませんか。

○関谷課長補佐 できましたら、本件は既に3回目の審議でございますので、できれば最後まで御審議いただきたいと思っております。

○三森座長 ADI設定までいって、文章については、委員、それに専門調査会委員のお目通しをいただかないと、どういう文書になったかわかりませんので、そこはADIを設定した後でもよろしいのですね。もう一回見ていただいて再度ということにします。

○関谷課長補佐 ADIを算出することに関してお認めいただけるのであれば、先ほどのラット特異的だということの修文をしまして、先生方に見ていただいた上で、評価書案を確定させていただければと思います。

○三森座長 先にADIは求めておいてもよろしいということですね。

○関谷課長補佐 ADIについて御審議の上御了解いただければということです。

○三森座長 わかりました。そうしましたら34ページの文章の中に、ラット特異的ということについては、事務局と座長で修文させていただきたいと思えます。

次はADI設定になりますが、34ページの31行目からADI設定についてということがありますが、論点は、どのNOAELを持っていくかということになります。イヌの1年間の慢性毒性試験のNOAELは0.7mg/kg体重/日、34ページの37行目に記載してありますが、こ

の値をもって ADI 設定にもって行ってよろしいかということ、これが 1 点です。

35 ページの 5 行目ですが、イヌの 7 年間の発がん性試験がありますが、これは胃酸分泌阻害が LOAEL ということで 0.17mg/kg 体重/日というデータが出ておりますが、ヒトのデータからいきますと、NOAEL 5 mg/人です。その成績からいきますと、NOAEL が 0.083mg/kg 体重/日、これに個体差 10 をかけることによって、ADI は 0.0083mg/kg 体重/日という値になるということです。どちらが数値としては小さいかということ、安全性を担保するという意味からいくと、イヌの 1 年間の慢性毒性試験の NOAEL、それから安全係数 100 をかけた ADI は 0.007mg/kg 体重/日、こちらが小さいので 0.007mg/kg 体重/日をオメプラゾールの ADI としたいという文書なっておりますが、これについていかがでしょうか。

○津田専門委員 今までの胃カルチノイドと、その件については、私はそのように理解して問題ないと思います。そして、事実をきちんと事実として記載して、その上で、そのような判断することについては、今までも対応するヒトの知見があった場合には、それを優先するということもありまして、20 ページから 22 ページにかけての 104 週間の慢性毒性/発がんのラットで、二重線が引かれているところなのですが、小葉中心性及び多巢性の肝細胞肥大の頻度及び程度の増加、これは病理学的に無視できる程度と考えてよろしいのでしょうか。

○三森座長 何ページですか。

○津田専門委員 22 ページまでです。文章が 21 ページの後ろに、こういうことを基にして LOAEL を 13mg/kg 体重/日と決めたと記載されている。

○三森座長 もう一回お願いします。

○津田専門委員 私が勘違いしているのかもしれませんが、もう一回言いますと、20 ページの 104 週慢性毒性/発がん試験ラットの結果については、13.8 mg/kg 体重/日という最低用量において、小葉中心性及び多巢性の肝細胞肥大の頻度及び程度の増加ということが記載されています。

それから、病理組織学的所見（肥厚性/過形成性の胃障害、肝細胞肥大の頻度及び程度の増加）等が記載されていまして、そういうことから LOAEL と決めてある。これが無視できるのであれば、先ほどの 0.7mg/kg 体重/日で構わないと思います。

○三森座長 13.8mg/kg 体重/日の投与群には、肝細胞の肥大があるわけですが。

○津田専門委員 理解しました。

○三森座長 よろしいですか。

○津田専門委員 結構です。1.7mg/kg 体重/日が出なかったもので、それは大丈夫ということ

とです。

○三森座長 そうすると、34 ページ、35 ページに戻りますが、ヒトの ADI、ヒトからのデータでいくと、0.0083mg/kg 体重/日という値になりますが、この値を取るのか、あるいはイヌの1年間の慢性毒性試験、これは胃の粘膜の肥厚です。それと、粘膜固有層の線維化という、別の有害事象だと思いますが、それが認められているのが、イヌの1年間の慢性毒性試験です。その試験の一番低い NOAEL が 0.7mg/kg 体重/日ということで、それに安全係数 100 を適用して、ADI 0.007mg/kg 体重/日という値を取っているわけです。ヒトのデータをとるのか、イヌの 0.007mg/kg 体重/日の低い方を取るのか、ここについての御議論をお願いします。

事務局の提案でいくと、安全を見込んでより低いイヌの1年間の慢性毒性の NOAEL の 0.007mg/kg 体重/日、この ADI をとりたいという形で文章がまとめられておりますが、これでよろしいでしょうか。

先ほどの議論は、胃カルチノイドはラットのみならず、人間にも発声する可能性はあるということですが、この化合物は非遺伝毒性発がん物質のジャンルに入りますので、閾値がとれるということです。その閾値は胃酸分泌阻害が起こらない量、そこが安全量ということになるということです。ヒトの ADI 0.0083mg/kg 体重/日は胃酸分泌が阻害されていない用量です。

一方、イヌの1年間の慢性毒性は、胃壁の粘膜肥厚それと、粘膜固有層の線維化が起こらない用量ということで胃酸分泌のみならず、それ以外の有害作用の変化のない用量ということになっておりますが、事務局としては、そちらの胃酸分泌阻害のみならず、胃に誘発された変化が、イヌの1年間の慢性毒性ではありますので、0.7mg/kg 体重/日、ADI にしますと、0.007mg/kg 体重/日を ADI としてとるべきではないかという御提案です。いかがでしょうか。

どうぞ。

○今井専門委員 当初は、事務局案はより安全サイドに立たれているということで 0.007mg/kg 体重/日でよいかと思ったのですが、これから他の剤でヒトでのデータがたくさん出てきたことを想定して、発言させていただきます。

それは、例えば中枢作用薬等で、動物でも作用が出るし、ヒトでも作用が出るというところで、ヒトと動物の ADI の根拠となる NOAEL が、極端に動物が低いという値が出たときに、果たしてその動物の値を安全サイドにとって、採用するかどうかということを考えたときに、ヒトのデータがあるときは原則として可能である限り、ヒトのデータを基にした

方がよいのではないかという意見として申し上げます。

したがいまして、ここではほとんど用量は違いませんが、0.007mg/kg 体重/日よりも0.0083mg/kg 体重/日、ヒトのデータを採用する方が妥当ではないかと考えますが、いかがでしょうか。

○三森座長 この御意見については、吉田緑先生も同じ意見です。ヒトのデータがあるので、JECFA も今までそのような評価をしてきております。実験動物と人間のデータがあった場合は、人間のデータをとるという形で評価されておりますので、そういう面では、ヒトのデータが今回ありますので、0.0083mg/kg 体重/日を ADI としたらよろしいという御意見が今井先生と吉田先生の2人から出ております。

事務局が指摘されているのは、19 ページの9行目に、胃粘膜の肥厚性の雛壁形成及び固有層の線維化が残存したということです。これが認められたということで、その下の用量ではなかったということです。

それで0.7mg/kg 体重/日投与群、ただし、これは5.5mg/kg 体重/日投与群で起こった変化で、公比が少しあいています。その下の0.7mg/kg 体重/日をとっているということですが、これについては注目しなくてよろしいですかということです。病理の先生、小川先生、今井先生いかがでしょうか。

この変化は5.5mg/kg 体重/日で起こっている変化であって、その下がどこまで行っているかわからないということです。ひょっとしたら5.5mg/kg 体重/日投与群でおしまいかもかもしれません。そうすると、ヒトの ADI 0.0083mg/kg 体重/日、これは胃酸分泌の障害をマーカーにしておりますので、こちらが ADI 設定としてはよいのかもしれないということです。

○小川専門委員 少し難しいところで、判断に迷うところではあるのですが、粘膜の雛壁形成というマクロの所見は、病的にどういう意味があるのかのがわかりにくいところもありまして、また、公比が非常にあいているということから考えると、ヒトのデータに基づいた方がよりよいのではというように思います。

○三森座長 ヒトの胃酸分泌抑制の値から、それを NOAEL としていく方がよろしいということですね。

○小川専門委員 はい、全体的に、とにかく胃酸抑制がない濃度であるということを担保する必要があるのかと思います。

○三森座長 専門調査会からは、そのようなコメントですが、食品安全委員会の委員から、お願いします。

○廣瀬委員 意見のあった胃粘膜の肥厚性の雛壁形成は、事務局に、これが肉眼的な所見

なのか、病理学的な裏付けがあるのか聞いたのですが、そのときに写真が出ておりました、確かに胃の粘膜層の厚さがコントロールに比べると、厚くなっているというような所見があります。

ただ、特定の細胞が増えているわけではない、全体に増えていて、籐壁の形成が大きくなっているということなので、一応病理組織学的な裏付けは取れていると解釈しました。

○三森座長 それが 5.5mg/kg 体重/日なのです。その下の 0.7mg/kg 体重/日が NOAEL ということで、その公比があき過ぎているということです。したがって、ここは 5.5mg/kg 体重/日で起こることは事実ですが、その下がどこかわからない。ひょっとしたら 5.5mg/kg 体重/日でおしまいになっているかもしれないということです。

そういうことでいくと、ヒトの胃酸分泌阻害がない用量ですか、先ほどから言っております 0.083mg/kg 体重/日、5 mg/人、こちらで、胃酸分泌阻害を指標とした ADI、0.0083mg/kg 体重/日、この値が適切ではないかということです。

○廣瀬委員 何ページですか。

○三森座長 35 ページです。ヒトのデータですか、32 ページの 26 行目からです。この用量は 0、5、10、20mg/人、5 日間投与した場合での胃酸分泌阻害を見ているということです。

○廣瀬委員 5 日間という期間が引かかるのです。

○津田専門委員 教えていただきたいのですが、廣瀬先生は病理所見を見られて、全体の細胞が増えている。これが胃酸分泌がないということによってのみ起こる、あるいはそれによる高ガストリンにのみ起こるものであれば、ヒトをとれるのですが、もし、違うことで起こるとすれば、それは、やはり通常どおり NOAEL の概念でやるのが当たり前だと思います。私は、ラットとヒトがありましたので、対応するものがヒトで見られないときはそれでよいのではないかと言ったのです。

○廣瀬委員 この胃粘膜の肥厚性の変化が、これが例えば、内分泌細胞が増えているだけか、あるいは主細胞が増えている、そういう所見があればよいのですが、写真から見ると、全体に厚くなっていて、よくわからない。非常に弱拡大の所見なのでわからない。そういう状況です。

○三森座長 でも、この薬剤を投与したことによって起こった変化とみなすわけですね。それよりも下の用量は少し公比が離れ過ぎていますが、0.7mg/kg 体重/日では起こっていないので、この NOAEL からオメプラゾールの ADI の設定を実施するという論理でよろしいですか。

○廣瀬委員 私自身は、その方がよいのかなと思います。

○三森座長 どうぞ。

○津田専門委員 離れている、離れていないというのは、用量反応関係その他によって変わると思われますので、それを合理的に、その間であるというデータ、あるいはそれに相当するものがない限りは、NOAELはNOAELとして扱うべきだと思っています。

○三森座長 そうすると、0.007mg/kg 体重/日、いかがでしょうか、小川先生、今井先生。

○小川専門委員 先ほどと意見が少し違うかもしれませんが、原則に基づいてNOAELを低い値でとるのが、適当であるかと私も同意します。

○三森座長 今井先生は、どうですか。

○今井専門委員 私も先ほどと違いますが、津田先生が御指摘されましたように、ヒトと動物との比較におきましても、その指標が今回違っているということで、より低いイヌをとるということで、同意いたします。

○三森座長 それでは、安全サイドに立って、それとイヌに見られた胃の籐壁形成という病変について、胃酸分泌阻害とはまた違う変化の可能性が否定できないということですので、その値から、その下の用量で、0.7mg/kg 体重/日ですか、その値をとっていきましょうということですか。したがって、35 ページですが、13 行目「食品健康影響評価について」というところですが、オメプラゾールのADIとしては0.007mg/kg 体重/日ということでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それでは、そのような形で進めさせていただきたいと思います。

文章で、修文が多くございますので、ADIは、本調査会で一応設定されましたが、修文はさせていただいて、その後、委員の皆様方にお目とおしいただく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。

○関谷課長補佐 はい、ありがとうございます。そうしましたら、修文が多くありますので、座長と御相談させていただきながら修文させていただいて、各委員の先生方に御確認させていただきたいと思っております。

資料2については、その手続きをした後に、委員会に報告して、意見・情報の募集の手続きを取るということで進めさせていただきたいと思います。

以上です。

○三森座長 それでは、よろしく願いいたします。事務局、引き続き資料の説明をお願い

いたします。

○関谷課長補佐 そうしましたら、今度は資料3の、御審議いただきましたオメプラゾールを有効成分とする馬の強制経口投与剤の製剤の評価書（案）になります。

資料3の1ページを御覧ください。これは最初の調査会でも、医薬品の概要については御説明をしたところでございますので、簡潔に御説明いたします。

主剤がオメプラゾールということで、効能・効果は馬の胃潰瘍の治療、胃潰瘍の再発率の低下、胃潰瘍の悪化の軽減ということで、1回体重1kg当たり4mg、これはペースト剤となっております、これを強制経口するというので、最大28日間を限度にということに用法・用量となっております。

添加剤等ということで、17行目から記載しております。本製剤には、先生方にお配りした資料には詳しく載っておりますが、脚注の2番にありますように、これが企業の知的財産ということでありますので、評価書を公開するときには、具体的な成分名は削除させていただきますが、今はわかりやすいように括弧書きで記載しております。

これらの成分が、粘稠剤、滑沢剤等で使用されておりますが、いずれも食品添加物であったり、JECFAで評価されている成分でございます、特段それが残留したことによる影響があるようなものは含まれておりません。

本剤の開発の経緯といたしましては、先ほどから御議論いただいているように、胃酸分泌の阻害剤であるということで、今回、馬で胃潰瘍の効能がある医薬品がないということで、承認申請がされているものでございます。

諸外国では、2ページの3行目から5行目にあるように、24か国で既に承認をされております。

製剤にもヒトに対する安全性ということで記載されておりますが、こちらについては、最終的に先ほど御議論いただいた0.007mg/kg体重/日、EMAと同じということになりますが、ただ、諸外国では馬をあまり食用にしないという文化の違いがございますので、食用の馬には用いないという管理をするということで、MRLは設定されておりせん。ADIは設定されていますが、MRLは設定されていません。

オメプラゾールの馬を用いた残留性試験については、最終投与3日後には定量限界未満となっております。先ほど申し上げたように、添加剤、賦形剤に関しましても、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないとしております。

馬に対する安全性に関しましても、複数の試験が2ページから4ページにかけて臨床試験も含めて行われておりますが、いずれも投与に起因する特段の有害事象が認められない

という結果となっております。

結論といたしましては、4ページの32行目にありますように、先ほど御議論いただいたADIをここに書き入れるということで、ADIの、先ほどの0.007mg/kg体重/日を採用することが適当であると考えられる。添加剤については、健康影響は無視できると考えられるということで、最終的には、この製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられるという結論にしております。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局から御説明がありましたように、オメプラゾールを有効成分とする馬の強制経口投与剤です。これについて説明がありましたが、その主剤でありますオメプラゾールにつきましては、先ほどの御議論でADIを0.007mg/kg体重/日と設定されたわけです。

この製剤に含まれている添加剤については、食品添加物や過去の食品安全委員会で評価されているものや、JECFAで評価されているものでありまして、ヒトの健康に影響を与えるようなものではないということでございます。

何かここまでのことにつきまして、御質問、コメントがありましたらよろしくお願いたします。

よろしいでしょうか。

それでは、まとめさせていただきたいと思います。

オメプラゾールを有効成分とする馬の強制経口投与剤（ガストロガード）の食品健康影響評価について、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、オメプラゾールを有効成分とする馬の強制経口投与剤の食品健康影響評価については、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられるということで、資料3を基にいたしまして報告書を取りまとめたいと思います。

専門委員の先生方におかれましては、御意見を伺うこともあるかと思いますが、その際はよろしくお願いたします。それでは、事務局、作業をよろしくお願いたします。

○関谷課長補佐 わかりました。それでは先ほどのオメプラゾールの評価書と併せまして、製剤につきましては、資料3について、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きをいたします。

意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきまして、必要に応じて改めて調査会にお諮りするということといたしますので、

よろしく願いいたします。

以上です。

○三森座長 それでは、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、続きまして、2つ目の物質でございますが、エプリノメクチン、資料番号の5番を御覧ください。

本件につきましては、前回の専門調査会において継続審議になったものでございます。これは時間的なもので、途中で終了したのですが、前回御議論いただいたのは、ADIの設定根拠としてラットを用いた2世代繁殖試験の児動物に対するNOAELを採用すること、そこまで決定していただいております。

その試験が、14ページから15ページにかけてございます。2世代繁殖試験ラットの試験のNOAEL、実際には15ページの上に記載してありますが、これは餌に添加しておりますので、6ppmの濃度の餌ということで、体重換算で0.4mg/kg体重/日というこの指標を用いてADIを算出する。そこまでは、本調査会で御了解をいただいているところでございます。

今日御審議いただくところは、その指標を用いまして、安全係数をどうするかというところがポイントでございます。前回の調査会で御指摘をいただきましたのは、エプリノメクチンを使った発がん性試験が行われておりませんが、JECFA等で類縁物質を使った発がん性試験が行われているのであれば、それについて調べるようにということで御指摘をいただいております。事務局で調べさせていただきました。13ページに、エマメクチンという、これは同じアベルメクチン類の化合物ですが、このエマメクチンでラット、マウスで発がん性試験が行われております。JECFAの評価書の中でも、この試験結果を引用しております。結論としましては、エプリノメクチン自体の発がん性試験を要求する必要はないというJECFAでの評価になっております。

13ページから14ページにかけて、参考1、2ということで、エマメクチンの発がん性毒性試験を追加で記載させていただきます。

いずれも発がん性は認められなかったという結論でございます。14ページにはラットの結果もございますが、発がん性については認められなかったということですので、この発がん性が認められないという結果を引用した上で、エプリノメクチンの評価ができればと考えております。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたように、前回は2世代繁殖試験の0.4

mg/kg 体重/日を一番低い NOAEL であるということで ADI 設定の根拠とする、そこまで議論が終わったということです。

それ以外に、エプリノメクチンはアベルメクチン類で、JECFA では類縁化合物の発がん性の評価を実施しているかどうかを調べてくださいということで、事務局にお調べいただいたところ、13 ページの 15 行目から参考 1 となっていますが、エマメクチンの発がん性試験のデータがあったということです。事務局、15 行目は発がん性毒性試験ではなく、発がん性試験です。

○関谷課長補佐 すみません。

○三森座長 このデータによると、発がん性はエマメクチンにはないということですが、ここまでについて、コメントはございますか。

JECFA もエマメクチンのデータを利用して評価してきているということで、ADI に更に追加の安全係数をかける必然性は、エプリノメクチンではないということになるかと思いません。

なければ、引き続き事務局、説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 続きまして、前回から大きく修正させていただくところがありますので、18 ページの *in vitro* における製剤の眼刺激性試験、9 行目ですが、こちらは津田先生から御指摘を受けて、修文をさせていただいております。この内容について先生方からの事前の御意見は特にないということでございます。

続きまして、食品健康影響評価ということになります。19 ページで毒性学的影響について、まず、亜急性毒性試験、慢性毒性／発がん性試験とありますが、既にどの指標を用いるかということは御了解をいただいておりますので、参考にとということですが、亜急性毒性試験では NOAEL 0.8mg/kg 体重/日が算出されております。

また、発がん性試験については、先ほど御説明した内容ですが、エプリノメクチンの化学構造と近似しているエマメクチンのラット及びマウスについての発がん性試験が実施されておまして、いずれの試験についても発がん性は認められなかったということです。JECFA では、エプリノメクチンは化学構造に構造的な危険性はない、これは JECFA の原文ですと、no structurally alerts ということですが、また、アベルメクチン類のエマメクチン及びアバメクチンは、マウスもしくはラットにおいて発がん性を示さないと考えられるという評価がされているところです。

20 ページの (3)、既に御了解いただいております内容ですが、2 世代繁殖試験において、これは、餌添加ですので、54ppm 投与群で親動物に摂餌量の減少等が見られておりま

す。

また、児動物では、離乳前の死亡率の増加等が見られておりますが、18ppm 投与群において児動物に振戦が認められているということで、ここから、JECFA においては NOAEL を 9 ppm、これは、1.3mg/kg 体重/日に相当します。それを NOAEL としておりますが、当専門調査会で前回の御議論いただいた内容では、6 ppm、これは 0.4mg/kg 体重/日に相当しますが、こちらを安全性を見込んだ NOAEL ということで設定しております。また、催奇形性試験については、催奇形性は認められなかったということで、催奇形性試験からは最も低い NOAEL 0.5mg/kg 体重/日が得られております。遺伝毒性に関しましては、特段問題となる遺伝毒性は示さないと考えられるとされております。

0.4mg/kg 体重/日の NOAEL でございますが、先ほどの 14 ページ、15 ページになりますが、こちらを見ながら御説明させていただければと思いますが、ADI の設定については、まず、0.4mg/kg 体重/日という試験の指標を使うということになるわけですが、先ほど御説明いたしましたように、15 ページの表 14 を見ていただければと思いますが、この 2 世代繁殖試験において、一番上のカラムで、18ppm/9 ppm があります。18ppm で試験を開始しまして、途中で振戦が出たので、F1 の 2 回目交配、1) が付いてあって注意書きが付いておりますが、投与量を半量にしておりまして、9 ppm にしている。それを体重換算した平均摂取量としては、18ppm に、1.3mg/kg 体重/日がございますが、JECFA では、18ppm で振戦という事象が出たということを受けて、投与量を半量にした 9 ppm を NOAEL ということで、これは 1.3mg/kg 体重/日に相当するわけですが、それを採用しております。

一方、当調査会の結論といたしましては、半量にした部分が F1 の 2 回目の交配の時期ということなので、そこはもう一つ低い用量の 6 ppm の、これも途中で 3 ppm に変えておりますが、0.4mg/kg 体重/日という用量を NOAEL に設定するという御了解いただいております。

そこで、前回の専門調査会の御議論中で、児動物の振戦について、追加の安全係数をかけるべきかどうかという御議論がございまして、事務局としまして、先ほど申し上げたように、もともと NOAEL を設定するところで、より安全性を見込んで、JECFA ですと、1.3mg/kg 体重/日を採用しているところを 0.4mg/kg 体重/日としているところを加味しまして、その部分の追加の安全係数は必要ないのではないかという案にさせていただいております。

20 ページに戻っていただきまして、結論といたしましては、0.4mg/kg 体重/日に通常の安全係数 100 を適用する。児動物の神経系に対する毒性を考慮した安全係数のさらなる追

加は不要と考え、100を適用しまして、ADIを0.004mg/kg体重/日とすること、そういう内容の案とさせていただきます。

以上です。

○三森座長 事務局から説明がありましたように、エプリノメクチンと化学構造が類似しておりますエマメクチンで発がん性が認められないということです。それと遺伝毒性が認められないということから、エプリノメクチンは発がん性物質である可能性は低いということで、ADI設定が可能だということです。

ADIの根拠となるNOAELですが、ラットを用いた2世代繁殖試験のNOAEL0.4mg/kg体重/日、これに安全係数100を適用して、ADIは0.004mg/kg体重/日という文章になっていると思います。

ここまでについて御議論いただきたいと思います。特に安全係数の妥当性について、安全係数100として記載してございますが、これについての妥当性について御議論いただけたらと思います。

専門調査会の先生方から、コメントはございますか。

○津田専門委員 私は、これでよいと思います。特別重篤なものではない。試験セットから見て特別不備があるとも考えられませんし、このとおりだと思います。

○三森座長 ほかにございますか。なければ、安全係数100ということでADIを0.004mg/kg体重/日ということにさせていただきますと思いますが、よろしいですか。

どうぞ。

○廣瀬委員 1つ確認したいのですが、ラットあるいはマウスの慢性毒性試験が行われていないようですが、それに関して、もう既に何らかのディスカッションは済んでいるのでしょうか。

○三森座長 イヌの慢性毒性試験が実施されております。あとは、発がん性試験はエマメクチンで代用するというので、御指摘はラットの慢性毒性試験あるいはマウスの慢性毒性試験がないということですね。

どうぞ。

○今井専門委員 13ページから24ページにかけて参考1、2という形で追加されたエマメクチンの発がん性試験の結果が示されますが、これのものと資料になりましたのが、JECFAの資料です。詳細は確認できませんが、結果の記載を見る限りは、一般状態の神経学的な変化につきまして、マウスについて記載されておりますし、例えばラットの試験ですと、血中ビリルビンあるいはトリグリセリドの濃度の記載がありますので、生化学的検

査等もされていると考えられます。

したがって、ここの表題として発がん性試験というところに、慢性という言葉を入れるかどうかは別にいたしまして、内容的には慢性毒性も評価されていると考えております。

○廣瀬委員 ただ、これはエマメクチンですね。エプリノメクチンではない。参考のために、あくまでもエプリノメクチンの発がん性があるかどうかということ判断するために、ここに記載されているというだけで、これで、エプリノメクチンの慢性毒性を判断するのは、少し行き過ぎではないかと思えます。

○三森座長 事務局、前回の議論ではその辺はどうでしたか。

○関谷課長補佐 私の記憶では、特にイヌの試験があるということで、特にラット、マウスの試験に関する御議論はなかったのではないかと思います。議事録を見えます。

○三森座長 VICH のガイドラインがありますね。慢性毒性を評価するために、何種類必要なのですか。動物薬の VICH のガイドラインがありますね。農林水産省はそれを既に採用されていると思いますが、農薬のように、ラット、マウス、イヌという 3 動物種で実施を要求しているのですか。

○関谷課長補佐 確認させていただきたいと思えます。

○三森座長 それと、JECFA はエプリノメクチンを評価していますね。その中でも議論はされていますか。慢性毒性はイヌのデータで評価は十分だという形でされているのでしょうか。

○関谷課長補佐 少々お待ちください。

○三森座長 JECFA の評価書はどこにありましたか。

○関谷課長補佐 その 2 の参考資料の 12~13 ページにエマメクチンに関して記載がありまして、15 ページの上から段落で行きますと 4 段落目辺りでしょうか。No long-term studies were available on epurinomectin; however というところで、その他のエプリノメクチンに類似したものについての報告がされているという記載があるようです。

最終的にはこの JECFA は、エプリノメクチンを使った long-term studies は要求しないでよいと評価されています。

○三森座長 どうぞ。

○津田専門委員 私が特別問題ないと言ったのは、兎動物で見られた振戦はラットで見られていて、よく出るところが亜急性で、その亜急性はかなり高いレベルでチェックされている。そのようなことからみると、このインディケータに関しては大丈夫だろうと。あ

とは変異原性がなく、しかも、類似化合物については、やれば切りがないと言えれば切りがないのですが、そのようなものでないことが証明されているということからであったのですが、確かに廣瀬先生のおっしゃるように、非常に厳密な言い方をすれば、エビデンスベースでやらなければならないということもあるかなと思っています。

○今井専門委員 参考資料の 12 ページのエマメクチンの発がん性試験に関する記載の 2. 2. 6 というところにエマメクチンの説明がございます。それを読みますと、四位の炭素原子に付いているエピメチルアミノ基とエピアセチルアミノ基の違いのみで非常に近似しているということから、JECFA はエマメクチンのデータ、特に発がん性についてであると思いますが、私はその辺りの化学的などが詳しくはわかりませんが、どのようにこのデータを採用していくかということが論点の一つになるかと考えております。

発がん性試験につきましてですが、アベルメクチン系の化合物はほかにもアバメクチンというものについての発がん性試験が行われておりますが、それはエマメクチンよりも更に少し構造上違うということで、事務局（案）としてエマメクチンを採用されたというように理解しておりますが、そのような背景からもエマメクチンはかなり似ているというところでは。

以上です。

○三森座長 エピメチルアミノグループとエピアセチルアミノグループの違いのみだということですね。

○津田専門委員 廣瀬先生もそうだと思うのです。発がん性のことを言っているのではない。発がん性に関しては今までも似たような構造のものは、この動物用医薬品専門調査会でもそうしてきた。ただ、慢性毒性の指標が少し変わるというか、そういうことをおっしゃっているものですから、私もそれでエビデンスベースのときに、多少気になるなということを言ったのです。

○三森座長 JECFA のレポートの 15 ページですか。第 3 パラグラフの **No long-term studies were available** とありますね。その 6 行目。It further noted that the neurotoxic effects of both compounds did not progress with prolonged treatment, resulting in the same NOELs in 90-days and one-year studies in dogs. と記載してある。ほとんど変わらないということです。

そのことがあるので、エプリノメクチンの慢性毒性のラットがなくてもよろしいのではないかという評価をしているようですね。それを本調査会として踏襲するかどうかです。いかがいたしましょうか。

問題点は JECFA の評価書の 12 ページの 2. 2. 6 の Toxicity of emamectin ですか。そ

のパラグラフの化学構造式のことについて、エピメチルアミノグループのものとエプリノメクチンは、エピアセチルアミノグループですね。これが慢性毒性影響として、大きく異なるかどうかというところだと思いますが。

○見上委員長 評価書の 19 ページの慢性毒性／発がん性試験に記載してあるので、もしこれが足りなければ文章を追加するということで、ラット、マウスの試験を改めて要求する必要はない気がします。要するに JECFA で評価されているという文章があるので、これではよいのではないですか。資料 5 の 19 ページの (2) です。

○三森座長 いかがでしょうか。

○廣瀬委員 参考資料その 2 の先ほど見ていた 15 ページの 4 段落目に、the toxicological end-point はエマメクチンもエプリノメクチンも neurodegeneration であって、イヌがこういう変化に対しては一番センシティブだということが記載してありますので、どこかにそういう記載を入れておけば、ラットの慢性毒性試験がなくてもある程度評価できるのではないかという気がします。

○三森座長 よろしいですか。その文章を追記しましょう。神経毒性についてはイヌの感受性が非常に高いので、それで代表できると JECFA でも評価しているという文章を入れたらどうでしょうか。

○関谷課長補佐 そうしましたら、評価書(案)の 19 ページの慢性毒性／発がん性試験に JECFA の内容を入れて、神経毒性に関してのイヌが感受性が高いというような記載を御相談させていただきながら、追記したいと思います。

○三森座長 では、そのような形で、イヌの感受性が高いということですね。それで慢性毒性は評価できるという文章を 19 ページのパラグラフ、慢性毒性／発がん性試験に入れていただくということではよろしいでしょうか。

そうしましたら、後は安全係数 100 についてはよろしいですか。よろしければ、19 ページの修文が少し出てきていますが、ADI を設定するというにさせていただきたいと思えます。

まとめさせていただきますが、本調査会において審議を行った結果、エプリノメクチンの食品健康影響評価については ADI として 0.004 mg/kg 体重/日を採用することが適切であると考えられるということで、資料 5 を基にして報告書を取りまとめたいと思えます。各専門委員の先生におかれましては、必要に応じまして、御意見を賜るかと思えますが、その節はよろしくお願いいたします。

それでは、事務局、よろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 わかりました。それでは、本日御意見をいただいた内容について、座長に御相談をさせていただきながら、事務局で内容を修正しまして、各専門委員の先生方に御確認をいただきたいと思います。

資料5については、その後、食品安全委員会に報告し、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容をとりまとめさせていただきまして、必要に応じて、改めて調査会にお諮りさせていただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 引き続きまして、次の資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 そうしましたら、エプリノメクチンの製剤の評価書（案）になります。資料6を御覧ください。

1 ページでございます。主剤がエプリノメクチンということで、効能・効果はここに記載してあります牛の内部寄生虫と外部寄生虫の両方の駆除でございます。

用法・用量としては、いわゆるポアオン剤と呼ばれるものでございまして、牛の背中のき甲から尾根にかけて直線的に注ぐという用法・用量でございます。

リスク管理機関において適切な使用禁止期間が設定されるということになっております。

添加剤等に関しましては、これも先ほどと同じ取扱いでございまして、ここでは括弧書きで具体的な成分名を記載させていただいておりますが、今後評価書からは削除させていただきます。これらの添加剤が使用されております。これについては後ほど御説明いたします。

開発の経緯につきましては、諸外国でアメリカ、イギリス、オーストラリア等 51 개국 ということで、既に承認がなされております。これは泌乳中の搾乳牛に対する使用も加味したものと開発をされているということです。血中から乳汁への移行があまり行かないように工夫がされているということでございます。

安全性に関する知見の概要ということで、EMEA では 0.005mg/kg 体重/日という ADI、JECFA では 0.01mg/kg 体重/日、FDA も 0.01mg/kg 体重/日という ADI が設定をされております。ADI は設定されていないと記載しておりますが、今回設定いただいたということになります。

残留試験等につきましては、既に成分でも御紹介しておりますが、ここに記載のような範囲で試験が行われております。本製剤に使用されている添加剤につきましては、医薬品の添加物あるいは食品添加物として使用されているもの、JECFA で ADI が設定されている、

あるいは FDA が食品、医薬品への添加を認めている GRAS というリストに含まれているようなものということで、この使用状況を考慮して、本製剤の投与量も考慮しますとヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないとしています。

牛に対する安全性試験が複数行われております。子牛を使用したものが 20 行目から。これは臨床用量の 5 倍量、2,500 μ g まで投与しておりますが、投与に起因する影響は認められなかったという結論が出ております。

安全性試験で今度は成牛ですが、3 ページの牛の試験でございます。こちらは 10 倍量、5,000 μ g まで投与しておりますが、これについても一般状態で一過性の散瞳が認められていますが、それ以外には投与に起因する影響は認められなかったとされております。

繁殖雌牛ですが、14 行目から記載してございます。こちらにつきましても結果は 4 ページにありますが、3 倍量を繁殖期間に 2～3 回反復投与しても結論として安全であると考えられたとされております。

更に繁殖雄牛を用いた試験も行われておりますが、これは単回投与ですが、安全であると考えられております。

18 行目から「(5) 経口暴露等による安全性」ということで、これが先ほど牛の背中にかけるものだというので、牛が互いになめ合うというようなことも想定されるということで、その辺の考察をされております。

まず 23 行目から別添に示す先ほどの成分の評価書(案)にありますが、生物学的利用率が約 30% であるということ、上記 2. (1) 反復投与試験で 3 倍量、5 倍量の投与でも有害な影響が認められていないということ、マウス、ラット、ブタを用いたエプリノメクチンあるいはイベルメクチンは、これは類縁化合物ですが、これらの経口毒性試験及びラットを用いたイベルメクチンの吸入毒性試験では極めて高用量の暴露においてのみ有害作用が認められていること。

これらから、牛の偶発的な、体を他の牛がなめたりすることによる安全性に問題はないというような結論がされております。また、投与のときに実際に吸入暴露されるという可能性も極めて低いということが考察されております。臨床試験においても投与に起因するという因果関係があると考えられる有害事象は一切認められなかったという試験結果が出ております。

以上の知見から、エプリノメクチンにつきましては、先ほど御了承いただきました 0.004mg/kg 体重/日という ADI を採用いたしまして、また添加剤に関しては健康影響は無視できると考えられますので、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて

ヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えるという案にさせていただいております。

以上です。

○三森座長 事務局から御説明のありましたように、エプリネクストピカルの主剤でありますエプリノメクチンについては ADI が先ほどの御議論で 0.004 mg/kg 体重/日と設定されたわけですが、製剤に含まれている添加剤については医薬品添加物、食品添加物や JECFA 及び FDA でも評価されているものであり、ヒトの健康に影響を与えるようなものではないということでございます。

今までのことにつきまして、御質問、コメントがありましたら、お願いします。よろしいでしょうか。

それでは、まとめさせていただきたいと思います。エプリノメクチンを有効成分とする牛の内部寄生虫及び外部寄生虫駆除剤（エプリネクス トピカル）の食品健康影響評価について、本専門調査会において審議を行った結果、エプリネクストピカルの食品健康影響評価については、本製剤が適切に使用される限りにおいては食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられるということで、資料 6 を基にいたしまして、報告書を取りまとめたいと思います。事務局はよろしく願いいたします。

○関谷課長補佐 わかりました。資料 6 につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきまして、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと考えておりますので、よろしく願いいたします。

以上です。

○三森座長 事務局、そのほかにございませんでしょうか。

○関谷課長補佐 特にございませませんが、次回の調査会の予定は御連絡をしておりますように、10月28日の午後からということで考えておりますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 10月28日の午後ということでございます。よろしく願いいたします。

○見上委員長 1つよろしいですか。資料 2 のオメプラゾールのことで座長が、特に慢性毒性／発がん性試験で、ラットの胃カルチノイドの特異性変化の特異性というのを変えてリバイスするというをおっしゃったのですが、33 ページの 8 行目の文章を少し変更して、要するに今回ヒトに 1 例という説明なのですが、最後のコレスポンスとして掲載されているものの、この発生は極めてまれな偶発的な発生と考えられるということでピリオドをしてしまって、「一方」と記載しまして、2 行目、ラットの胃カルチノイドは種特

異的变化として報告されているということに記載すれば、ラットの特異性はいろんなところで言われているので、そういう記載の仕方だったらよいのではないかと。その1例があるからラットの特異性を消すのではなくて、1例はあくまでもまれで、極めて偶発的などという説明の仕方だったらよいのではないかという気がするのですが、どうですか。

○三森座長 先ほどの議論では、この1例でも危険性は否定できないという形でまとめられたと思います。したがって、本専門調査会としては、最終的には **The Lancet** に載った1例報告を重視したという形で私は理解しました。そうするとラットに特異的というようには言えないということになりますね。

○見上委員長 だが、その1例を重視したということは報告して、こういうことはこの委員会としてチェックしているのだが、これは極めてまれな例だということで、ラットの特異性はそのままにしておけないかなど。それが提案です。

○三森座長 先ほどの議論で行くと、この33ページのレスポンスに載ったものについては、やはり否定できないという御議論だと思います。

○見上委員長 否定できないということはよいのですが、本当に何十年かかかって1例あったということは例外的であるとして、ラットの胃カルチノイドの種特異性はそのままにしておけないのかと考えたのですが。

○三森座長 いかがでしょうか。

○今井専門委員 34ページの33行目の記載についての議論だと思いますが、ラットに種特異性が認められるというところについて、記載の仕方ですが、例えば胃酸分泌抑制に対する二次的变化と考えられるなど、ここの文章に関しては変更が可能だと思っています。

ただ、先ほどから、座長が言われております、今回の評価ではラットに種特異的とは言えないと結論したというところまではっきり言えるのか微妙なところだと思っております、そこまで断言する必要もないのかなという印象です。33ページの8行目からの追加の文章を入れるがために、それが完全に否定されるという考え方に立つかどうかということに関しては、そこまでは強い記載ではないと私は考えています。

○小川専門委員 もしかしたら人間の感受性が多少低いのかもしれないところはあるのですが、現実的に胃酸分泌が下がってガストリンが上がって、多少なりとも過形成が起こってくるということは、やはりフィードバックとして増殖を示す可能性がどうしてもまだ否定し切れないというのと、カルチノイドはあまり報告自体をしないような病変ですので、今の時点で全くヒトには起こり得ないという印象を持たせるようなことを明記する必要はむしろないのではないかと私は思うのです。

まだ結論が出なくて、恐らく感受性は低いのであろうと思われるのですが、恐らくというアバウトな部分をわざわざ明記しなくてもよいのではないかということで、ラットに特異的であるという記載は、できれば外しておいた方が整合性がとれるのではないかと考えます。

○日野事務局次長 参考資料の **The Lancet** のコレスポンデンスのを読むと、65 ページの一番右のカラムの最後の段落で、**Carcinoid formation** について示されている前文をそのまま訳した方がよいのではないかと考えています。

○三森座長 評価書の 33 ページの 8 行目からで、この **The Lancet** に載ったコレスポンデンスのこの辺の文章を正確に訳して載せておけばよろしいということですね。

○日野事務局次長 それが一番よろしいのかなと思います。事実は事実として。

○三森座長 これを当調査会としてどのように評価したのかということを何か記載しなければいけないと思います。

○日野事務局次長 これを支持するかしないかです。

○三森座長 支持をするという形で先ほどの議論は終わったわけですね。ということは、ラットに特異的ということではないということです。人間でも可能性としては低いですが、起こり得るという議論で終結したと私は理解していました。

○津田専門委員 私もそう思っています。それは特異的ではない。ラットの感受性が異常に高いことは事実である。だからヒトの試験を採用したのですが、ヒトには絶対に起こらないのだということではない。そのようなことだと私は理解しています。

○三森座長 私もそのように理解しましたので、種特異的という言葉を使うこと自身に問題があるのではないのでしょうか。世界で初めてこういう評価をここでしたということになります。

○見上委員長 結構です。ラットにおいて特異的というのは、そんなに厳密に考える必要はないのではないかと思ったので。

○三森座長 ラットは感受性が高いということだと思います。でも、ヒトでは起こらないということではないということです。

○見上委員長 だから、ヒトでは起きるのだが、まれなケースだということですね。

○三森座長 ということでよろしいですか。これについては病理担当の今井先生、小川先生にもお手伝いいただいて、修正させていただきます。ADI はもう決定しましたが、その辺の文章はもう一回皆さんにお目とおしいただくような形にさせていただきたいと思えます。よろしいでしょうか。

時間が過ぎてしまいましたが、本日はこれですべて終了いたしましたので、この辺で閉会とさせていただきますと思います。御協力ありがとうございました。