

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 10 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 21 年 3 月 17 日（火） 13:30～15:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）動物用医薬品（ピペラジン、ケトプロフェン）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、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、廣瀬委員、畑江委員

（事務局）

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、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 （案） 動物用医薬品評価書 ピペラジン

資料 2 （案） 動物用医薬品評価書 ケトプロフェン

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 定刻を過ぎましたので、ただいまから第 10 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、今井専門委員が御欠席でございまして、5 名の専門委員が御出席です。能美先生は少し遅れるということです。

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、

お手元に「第 10 回動物用医薬品専門調査会確認評価部会議事次第」が配付されておりますので、御確認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、資料の確認をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、資料の確認をさせていただきます。本日の議題は、動物用医薬品 2 物質における食品健康影響評価となります。

まず、本日の議事次第、配付資料一覧、委員名簿、座席表がありまして、資料としましては、資料 1 がピペラジンの評価書（案）、資料 2 がケトプロフェンの評価書（案）となっております。

また、参考資料を配布させていただいております。

不足の資料等ございますか。

資料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。動物用医薬品に関わ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。

○関谷課長補佐 それでは、資料 1 を御覧ください。ピペラジンの評価書（案）となっております。

3 ページ、上に＜審議の経緯＞ということで記載されておりますが、ピペラジンについてはポジティブリスト制度導入に伴いまして暫定基準が告示されております。その後、厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価についての評価要請があったわけでございます。

6 ページは「Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要」ということで、ピペラジンの用途は寄生虫駆除剤となっております。有効成分の一般名がピペラジンということです。化学名、分子式、分子量、構造式についてはここに記載のとおりでございます。

「7．使用目的及び使用状況」ということで、ピペラジンは、線虫類、特に *Ascaris* 属に対する活性を持つということで動物用医薬品の寄生虫駆除剤として用いられています。

我が国では、動物用医薬品として、7 ページの表にまとめさせていただいていますが、表 1 に示す動物用医薬品が承認されています。また、日本薬局法にもピペラジンのアジピン酸塩とリン酸塩の水和物が収載されております。

海外では、ピペラジン及びその塩類については牛と馬、豚等の寄生虫駆除剤として使用され、海外でもヒトの寄生虫駆除剤としても使用されています。先ほど申し上げましたように、ポジティブリスト制度の導入に伴う暫定の残留基準値が設定されているものです。

「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」ということで、まず、今回の評価書につきましては、

EMA の評価書を基に毒性に関する科学的知見を整理しております。

7 ページの 7 行目から「1. 薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）」について記載しております。薬物動態に関しましては、まず、豚で行われております。これは標識のピペラジン二塩酸塩を経口投与しておりまして、結果としては吸収が速やかで、 C_{max} (22.75 $\mu\text{g/mL}$) が 1 時間後に認められたということで、消失経路としては尿中が主要な消失経路となっております。

ピペラジンとその代謝物は速やかに排泄をされたとされております。尿及び糞中における主要な成分は、ピペラジンの未変化体ということでございます。投与後 168 時間には尿及び糞中からそれぞれ 55.7 及び 15.9 % の放射活性が回収されております。

21 行目からは鶏の試験で、同様に標識化合物を経口投与しております。やはり吸収は速やかで、 C_{max} が投与後 1 時間に認められております。投与後 168 時間で放射活性の約 85 % が回収されているということでございます

また、8 ページにはヒトでの薬物動態が記載されております。ヒトに投与した場合も速やかに吸収されて、すばやく尿中に排泄されるというものでございます。排泄に関しては 2 相性の排泄が示唆されたということです。主要な急速相における $T_{1/2}$ は、約 2 時間というところでございます。

後ほども出てまいります、N-モノニトロソピペラジンへの部分的代謝が認められたということです、血中からは検出されなかったとされています。

残留試験が、豚、鶏、鶏卵を用いて行われております。まず、豚ですが表 2 を御覧いただきますと筋肉、皮膚＋脂肪、肝臓、腎臓それぞれ 96 時間まで放射活性を測ったものですが、腎臓で高い値が投与 12 時間後に出ています。また、96 時間では濃度が低下していきませんが、肝臓で一番高く出ております。括弧内については総放射残留に対するピペラジンとしての割合です。

続きまして、29 行目から鶏の試験です。これも放射標識のピペラジンを使用しております。

結果については 9 ページの表 3 にございます。これも 96 時間まで試料を採取して定量をしております。肝臓で多く出ておりますが、96 時間では御覧のとおり低い濃度になっておりまして、筋肉、脂肪に関してはピペラジンとしての量は定量限界未満となっております。

また、3 つ目の鶏卵での試験については、薬物動態、残留性の試験に用いた産卵鶏を用いまして採卵をしております。結果としましては、採卵した鶏卵中の放射活性として、投

与 48 時間後に最高の平均、総放射活性 $8,240 \mu \text{ geq/kg}$ が検出されております。96 時間後には $2,483 \mu \text{ geq/kg}$ に低下したということで、鶏卵中の未変化体のピペラジンの割合は、48 時間、96 時間後においてそれぞれ 94 及び 77 % であったとされております。薬物動態までで一旦切りたいと思います。

以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局から薬物動態試験と残留試験の概略の説明がございましたが、何かコメント、質問などがありましたらお願いいたします。

頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 既に修文していただいておりますので特につけ加えることはございません。このピペラジンの薬物動態的な特徴を簡単に申し上げますと、未変化体のまま尿中に主に排泄されるということで、いわゆる腎排泄型の薬物だと思います。

また、ヒトの実験で出ておりましたが、2 相性ということで、恐らく分布容積が大きくて、最後まで排泄するには長時間かかるのだらうということでもあります。また、残留部位といたしましても、先ほど申し上げましたように、腎排泄型の薬物でございますので、相対的に腎臓での残留が高くなっているということです。また、分布容積が大きいということで、肝臓での残留量が長時間を経ても大きいと理解できます。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。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。

○関谷課長補佐 それでは、9 ページの 23 行目の「2. 一般薬理」ということで、ピペラジン及びその塩類は、GABA 様物質として寄生する線虫類に可逆的な弛緩性の麻痺を引き起こすということで、麻痺した線虫類は通常の蠕動運動によって腸管内腔から排出されるという機序でございます。

哺乳動物では、脳波図に変化が生じる可能性があるということが知られております。また、摘出平滑筋に対しても用量依存的な収縮を生じますが、これはムスカリン性コリン受容体が介在するものと考えられるとされています。

最も感受性の高い動物種、ウサギでは、 50 mg/kg 体重/日以上 of ピペラジンの反復経口投与により脳波図に変化が生じる可能性があるとしてされております。また、静脈内投与によっても平滑筋、心筋あるいは骨格筋への影響が知られております。

ネコ等に関しましては、コリン作動性の効果あるいは筋収縮阻害、呼吸停止等も高用量で認められるということが記載されております。

「３．急性毒性試験」です。ピペラジンに関しまして急性毒性試験が行われておりまして、表４にまとめられておりますが、いずれもこういう値で急性毒性としては高い急性毒性があるというものではないとなっております。

表５は皮下投与による LD₅₀ となっておりますが、いずれも大きな値となっております。

11 ページの３行目「４．亜急性及び慢性毒性試験」ということで、まず、ラットの 30 日間投与試験が行われております。30 日間の強制経口投与で、有害影響は認められなかったとされておりますが、平均脂肪含有量が対照群に比較して顕著に減少したとされております。

11 行目から 6 週間投与のラットの試験です。これはピペラジンスルトシレートの 6 週間強制経口投与で、いずれの群についても影響はなかったという結果です。

13 週間のイヌを用いた投与試験です。ピペラジン二塩酸塩が 13 週間混餌投与されております。ここに記載のと通りの用量で行われておりますが、高用量群では 1 ～ 5 週の間と 6 ～ 13 週の間で用量が異なっております。投与に起因するいかなる全身毒性徴候もなかったということですが、投与群では変化はなかったが対照群で血清中の GOT の減少があったということですので。

高用量群のピペラジン二塩酸塩 121.8 mg/kg 体重/日は、投与期間の最後まで維持できなかったということで、イヌにおける NOAEL としてはピペラジン塩酸塩 49.7 mg/kg 体重/日、ピペラジンとして 25 mg/kg 体重/日と設定しております。

32 行目からはラットの 26 週間と 52 週間の投与試験ということで、これは A 群、B 群それぞれ 26 週と 52 週投与を行っております。

結果としましては、1,200 mg/kg 体重/日で投与開始 1 週間に流涎等の亢進が認められたということです。また、B 群の雌 1 例が死亡しております。

12 ページ、40 mg/kg 体重/日投与群の脾臓比重量の減少等が見られております。ただ、結論としては認められた影響は用量依存性がないということで、ピペラジンスルトシレートの投与の明らかな影響とは考えなかったという結論にしております。

以上でございます。

○三森座長 事務局から薬理試験と急性毒性試験、亜急性毒性試験についての説明がありましたが、今までのところで何かコメントがございましたらお願いします。

津田専門委員、どうぞ。

○津田専門委員 一部直していただきたいのですが、10 ページの一般薬理ですが、３行から「ネコ及びその他感受性の高い動物種では」というところは、もう一種の感受性の高い

動物種であるネコです。ウサギとネコの感受性が高いという意味ですので、そのように直していただければと思います。

もう一つ、11 ページの NOAEL を決めている 13 週投与試験のイヌですが、27 行目、「高用量群のピペラジン二塩酸塩 121.8 mg/kg 体重/日は投与期間の最後まで維持できなかったため」ではなくて、これを見てわかるように、最初は低かったのです。49.7 mg/kg 体重/日を実施していたら効かなかったから 121.8 mg/kg 体重/日まで上げたが、何もなかったというデータですので、「高用量群のピペラジン二塩酸塩 121.8mg/kg 体重/日は全投与期間維持されなかったため」という記載の仕方にした方がよいのではないかと思います。

以上です。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 はい。修文させていただきます。

○三森座長 そうすると、11 ページの 28 行目は「最後まで」が抜けるということですね。

○津田専門委員 そうです。最初が低くて後が高いのです。

○三森座長 わかりました。本日御欠席の今井専門委員からは何かございますか。

○関谷課長補佐 コメントに基づいて修文をさせていただいております。

○三森座長 そのほかに何かございますか。

○廣瀬委員 1 つ細かいことですが、11 ページの 8 行目「肝臓、筋肉、心臓、腎臓、肺及び血清中の平均脂肪含有量」とは、どういう意味でしょうか。これは組織の脂肪量を測っているのですか。その辺の情報はわからないですか。

○関谷課長補佐 EMEA の評価書の記載なので、詳細はわかりません。

○廣瀬委員 時間がかかるようだったら後でお願いいたします。

○関谷課長補佐 はい。後で確認させていただきます。

○三森座長 「血清中の平均脂肪含量」はわかりますが、その前の「肝臓、筋肉、心臓、腎臓」は通常測りませんね。調べていただけますか。

○津田専門委員 ここに記載してあるのは、わざわざ記載してあるのですね。血清以外に「However, the average lipid content of liver, muscle, heart, kidney, lungs and serum in the treated group was significantly decreased」という表現です。

○三森座長 脂肪含量を測っているのですか。

○津田専門委員 わざわざ測ってやったということです。

○三森座長 ほかにございますか。

寺本専門委員、どうぞ。

○寺本専門委員 11 ページの 13 週間投与試験ですが、20 行目の単位ですが、mg/kg 飼料は ppm のことではないかと思うのです。

○三森座長 そうですね。

○寺本専門委員 後のマウスの発がん性では ppm と記載されていたり混在しているので、統一した方がよいと思います。

○関谷課長補佐 はい。統一させていただきます。

○三森座長 19 行目は 92.3ppm でよいのですね。mg/kg 飼料は ppm と読み替えてよいと思います。

○関谷課長補佐 はい。それは後で直します。

○津田専門委員 もう一つ、いいですか。

○三森座長 どうぞ。

○津田専門委員 小さなことなのですが 9 行目、significant は統計的に有意差があったという意味ですので、顕著と書かずに有意と記載しておいた方がよいと思うのです。

remarkably など、量的にすごく大きかったというときに顕著と記載しますが、有意であるのは顕著とは限らないですからね。

○三森座長 そのように修正いたしましょう。

○廣瀬委員 もしこれが顕著に減少をしたということになると、体重も当然下がっていないといけはずですが、体重に差異はなかったということなので、さほど大した減少ではないのではないかと思います。

○三森座長 ほかになければ、その後の発がん性からお願いします。

○関谷課長補佐 12 ページの 8 行目「5. 発がん性試験」です。ピペラジンに関しましては、硝酸化合物と相互作用しまして、発がん性物質の可能性もあるニトロソアミンを産生する第 2 級アミンとして知られているということが考慮されて、幾つかの試験から得られたデータに対してリスク評価が実施されております。

まず、マウスにつきまして、28 週間混餌投与が行われております。これはピペラジンとともに、0.1 % 亜硝酸塩を含有する水を同時に与えております。投与期間が終了後、ピペラジンも亜硝酸塩も含まない基本給餌を 12 週間行った後、対照群と比較しまして 10 倍の肺腺腫の発生の増加が認められております。

同じ期間、ピペラジンのみを投与した場合には、腫瘍発生は認められないということが出ております。同様の試験がもう一つ、21 行目からありますけども、こちらについても亜硝酸ナトリウムを同時投与して、肺腺腫の発生頻度の増加が認められております。

ただし、亜硝酸ナトリウム 1 mg/kg 体重/日にいたしますと、増加が認められなかったというデータもあるということです。

27 行目からは、ラットですが、75 週間ピペラジンと亜硝酸塩を同時投与していますが、これに関しましては腫瘍発生の増加は認められておりません。

33 行目からヒトに関する試験です。ヒトに経口投与されたピペラジンが N-モノニトロソピペラジンにそれぞれここに記載してある%の範囲でニトロソ化されたということですが、N-モノニトロソピペラジンは、実験動物において先ほどのように発がん性物質とみなされていますが、ヒトが現実的条件下で暴露された場合におけるヒトに対する発がんの危険性についてはいまだに議論があるところであるとされています。

N-モノニトロソピペラジンの発がん作用につきましては、高用量の N-モノニトロソピペラジンの 1,4-ジニトロソピペラジンに対する不均衡が原因であるということです。N-モノニトロソピペラジンは水溶性であるが、1,4-ジニトロソピペラジンは脂溶性であるということで 1,4-ジニトロソピペラジンは細胞膜を通過し、発がん性において重要な役割を果たす酵素等の作用部位に達するのではないかとということです。したがって、発がん性ニトロソアミンは 1,4-ジニトロソピペラジンではないだろうかとこの考察がされています。

ヒトにおいては、その 1,4-ジニトロソピペラジンは、ピペラジン投与後の胃液、血液または尿から検出されておられません。また、N-モノニトロソピペラジンがヒトに対して発がん性があるという前提から、ヒトに対する発がんリスクを米国環境保護庁（EPA）で実施している様々なモデルを使って算出したところ、たとえ発がんの危険性があるとしても極めて小さいという結論が導かれております。

14 行目から「6. 生殖発生毒性試験」です。まず、ラットの 2 世代繁殖試験ということで、こちらについては 17 週間の混餌投与で行われていまして、NOAEL としては 5,000ppm であると考えられています。

また、ラットの催奇形性試験は最高用量において母体毒性及び胎児体重増加の遅延が認められておりますが、全投与群で催奇形性の証拠は認められなかったとされております。この試験で NOAEL は最終的に 1,000 mg/kg 体重/日であることが確認されています。

31 行目からウサギの催奇形性試験です。リン酸ピペラジンを強制経口投与しております。用量依存的な母体毒性が認められて、最高用量においては脂肪、流産あるいは児の主要な奇形の増加が認められております。観察された主要な奇形は、口蓋裂及び臍ヘルニアということで、このウサギの系統ではほとんど認められないものということです。

ピペラジンは 100 mg/kg 体重/日以上投与群で母体毒性を引き起こし、その結果として

高用量の投与では催奇形性を示すと考えられると結論しております。

14 ページの「7. 遺伝毒性」です。表 6 に結果がまとめられておりますが、*in vitro*、*in vivo* いずれも陰性という結果が出ております。

以上です。

○三森座長 発がん性試験、生殖発生毒性、遺伝毒性試験について、概略説明がありましたが、まず、発がん性試験について何かコメントがございましたらお願いいたします。

マウスで亜硝酸を入れることによって肺腫瘍が増加するということですが、この辺について本日御欠席の今井先生から何かございましたでしょうか。

○関谷課長補佐 特にコメントはいただいていません。

○三森座長 この辺のことについて津田先生はどうですか。

○津田専門委員 亜硝酸を含んでいるものと一緒になればこういうものができるだろうというようなことはよく言われているのですが、亜硝酸とこれが常に一緒に取り込まれることはないので、亜硝酸と一緒になった際の作用をこの薬剤の ADI に考える必要はないと思います。こういうこともあるという情報として知っておく程度で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。そうすると、13 ページの 10～12 行目の数学的モデルを用いて発がんのリスクが非常に小さいということからもよろしいということですね。

廣瀬委員、どうぞ。

○廣瀬委員 非常に細かいことですが、13 ページの 1～2 行目「不均衡が原因である」という部分の意味がよくわかりません。

4 行目で「発がん作用において重要な役割を果たす酵素等の作用部位に達する」もどういう意味かわからない。

1,4-ジニトロソピペラジンの場合はアルキル化剤ですから DNA の遺伝子に作用するということはあると思うのですが、酵素に作用して発がんが起こるという意味がよくわかりませんが、その辺、オリジナルでどう記載してあるのかチェックしてほしいのです。

○三森座長 EMEA の文書にここは何となっていますか。

○津田専門委員 ほとんど同じです。私も理解がよくできないので原文を見たのですが、原文もそのとおりです。

○廣瀬委員 この不均衡というところもそういう形ですか。

○津田専門委員 それも調べたのですが、不均衡でした。

○三森座長 imbalance になっているのですか。

○津田専門委員 少し待ってくださいね。Disproportion です。したがって、片方が多くできる、少なくできるという disproportion でしょう。エンザイムも「passes cell membranes and reaches reaction sites (e.g. enzymes)」になっているのです。

○廣瀬委員 For example enzymes。

○津田専門委員 For example enzymes です。訳としてはまさによいのです。

○関谷課長補佐 本日お配りしている参考資料の一番下に記載してあるページで 12 ページに 10 というところがありまして、その一番下の 5 段落目の辺りです。

○津田専門委員 先生、多少わかりにくいかもしれませんが、高用量を投与したときだけにこういうものができる。それが細胞膜を通して、酵素等作用部位などに到達したとしても、これがあるとしたら体の中で見つけれられるはずだが、ないということを含め、米国環境保護庁発がん物質評価部会がさまざまなモデルについて検討した結果、発がんの危険性は極めて小さいだろうということです、どうでしょう。

○廣瀬委員 やむを得ないですね。仕方がない。

○津田専門委員 この段階ではね。

○三森座長 これはほかに情報がないのですね。

○関谷課長補佐 残念ながらないです。

○廣瀬委員 専門家が見たらこれは何を言っているのだろうということになりかねないですが、評価書評価ですから、何ともいえないですね。

○三森座長 ニトロソ化合物ですからね。核内の DNA に結合するという形であって、酵素ではないです。しかしこのように記載してありますからね。では、よろしいですか。

寺本先生、どうぞ。

○寺本専門委員 もっと単純なところですよ。13 ページの一番下の 38 行の真ん中から後ですが「催奇形性作用を示す」ということですが「性」の字を取っていただけませんか。催奇形作用を示す。

○三森座長 事務局、よろしいですね。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 あと、14 ページの遺伝毒性はいかがでしょう。

○能美専門委員 ネガティブデータですものね。これはこれ以上何もないと思うのです。

○三森座長 寺本先生、13 ページの生殖発生毒性はほかによろしいですか。

○寺本専門委員 はい。コメント差し上げた部分は修正していただきました。

○三森座長 そうすると、ウサギの催奇形性試験については、100 mg/kg 体重/日以上とい

うことで NOAEL は出ていないということですね。

○寺本専門委員　そういう意味です。

○三森座長　わかりました。ほかになれば、その他ですが、事務局、説明をお願いします。

○関谷課長補佐　14 ページの 13 行目から「8.その他」として、まず「(1) 安全性試験」は対象動物に対する耐容性ですが、重大な懸念があるとはみなされていないということで、治療用量のピペラジンを 6~7 回投与しても副作用を起こさず耐容するということが記載されております。子牛に治療用量を 4 回投与すると一過性の下痢等が見られています。また、豚に治療用量を 4 回強制経口投与すると、軽度の液状便等が見られているということがあります。ただ、その影響は持続しないということです。

過剰投与により好ましくない影響が起きる危険性は、基本的には嘔吐反射によって吸収される量が減少するという一方で、自ら制限されるということでもあるとされています。10 倍量等の高用量を豚に投与しますと死亡したということも記載されております。

嘔吐あるいは食欲不振、異常呼吸等が見られて、また死亡という中枢神経系に関連したものが認められております。全死亡動物には空胞性の尿細管性の腎障害も認められているということです。これらに関しましては、著しい有害事象は飲水投与ではなくて、ボールス投与したことによるものと考えられたとされています。

9 行目は「(2) ヒトに対する影響」ということで、ヒト用医薬品のピペラジンについては、回虫あるいは蟯虫の駆除剤として用いられております。回虫駆除には成人は 3~4g/日というような分量で言われておりますが、副作用としては重篤なものは少ないとされております。通常は副作用に関しては過剰投与あるいは腎障害等で排泄障害によるもので起きるということで、胃腸系、神経系及びアレルギー系の 3 つのカテゴリーに分類される副作用が知られているということで、ここに記載されているようなものが認められるとされています。

これらの有害事情は、ほとんどの場合、6 歳以下の子どもに生じるか、限界用量 3 g 以上の過剰投与に起因しているというようなことで、治療のための投与に伴う薬理学的な影響とはみなされていないということが記載されております。

以上です。

○三森座長　「8. その他」について説明がございましたが、何かコメントなどがありましたらお願いいたします。よろしいですか。

そうしましたら、食品健康影響評価になりますが、事務局、説明をお願いします。

○関谷課長補佐 15 ページの 24 行目から「Ⅲ. 食品健康影響評価」に入ります。まず、ADI の設定についてというところで、EMEA の取扱いですが、先ほどのイヌの 13 週間亜急性毒性試験で得られた 25 mg/kg 体重/日の NOAEL に安全係数 100 を適用しまして、0.25 mg/kg 体重/日と設定しております。

JECFA に関しましては、flavouring agent としての使用の範囲での評価がされております。また、毒性学的に問題がないと考えられて使用が認められているということです。

ピペラジンに関しましては、マウスへのピペラジンの単独投与あるいはマウス及びラットへのピペラジンと低用量の亜硝酸混合投与では発がん性は認められていないが、ピペラジンと高用量の亜硝酸塩の混合投与では、肺線腫等の増加が認められているという先ほどの知見がございます。

ニトロソ化されて、実験動物において発がん物質である N-モノニトロソピペラジンとなる可能性があるということですが、先ほどと重複しますが、EPA のモデルを使っても発がんの危険性は極めて小さいと考えられる範囲だとされています。

以上から、ADI を設定するに当たって、遺伝毒性試験もすべて陰性であり、特段問題となる遺伝毒性は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と考えられたとしております。

毒性試験で最も低い NOAEL は、先ほどのイヌの 13 週間の亜急性毒性試験ということですので、これを採用しまして、種差 10 と個体差 10 を適用しまして、安全係数 100 として ADI は 0.25 mg/kg 体重/日と設定することが適当であるという結論としております。

以上です。

○三森座長 食品健康影響評価について概略を事務局に説明していただきましたが、16 ページの 23 行目までコメントがありましたらお願いいたします。

寺本専門委員、どうぞ。

○寺本専門委員 16 ページの 2 行目ですが「例えピペラジンに発がん性があるとしても極めて小さい」は表現が少しきつくありませんか。

○三森座長 どのように変えたらよろしいでしょうか。

○寺本専門委員 前のところではピペラジンの「発がんの危険性があるとしても極めて小さい」。

○三森座長 13 ページの 11 行目ですね。

○寺本専門委員 これだとピペラジンそのものに発がん性があるとかかなり読めるのです。

○三森座長 そうしましたら、13 ページの 11 行目の「例え」と記載してあるところです。

「発がん性の危険があるとしても極めて小さいと考えられる」という文章に変えますか。事務局、そういたします。

○廣瀬委員 それは4行目もそうなのです。「ピペラジンのヒトに対する発がんの可能性は」は、あくまでも亜硝酸との混合での話ですからね。

○三森座長 廣瀬委員の御指摘のとおりです。4行目の「以上から、ピペラジンのヒトに対する」の後に「亜硝酸との同時暴露による発がん性の可能性は完全には否定できないが」と、亜硝酸との併用によってという言葉を入れないと、ピペラジンに何か発がん性があるような感じにとれますので、そこは修正してください。

○関谷課長補佐 はい。わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。

能美専門委員、どうぞ。

○能美専門委員 今のお話で、「ピペラジンの亜硝酸の存在下での発がん性の可能性は完全には否定できないが、遺伝毒性においてすべて陰性であり」というのは、今度はピペラジン単体の遺伝毒性の話ですから、何かうまく合わないというか。また、亜硝酸と混在させれば当然遺伝毒性も出るでしょうから、少し文章を考えられたらいかがかと思います。

○三森座長 そうしましたら、5行目の遺伝毒性の前に、「ピペラジン単体での遺伝毒性試験においては」とつけ加えたらよいと思いますね。

○能美専門委員 そういことですね。

○三森座長 そのように修文をさせていただきます。ほかにございますか。なければ、13週のイヌの亜急性毒性試験のNOAELの25 mg/kg 体重/日に安全係数100をかけまして、ADIは0.25 mg/kg 体重/日になるということです。まとめさせていただきます。幾つかの修文がございますが、ピペラジンの食品健康影響評価については本確認評価部会において審議を行った結果、ピペラジンの食品健康影響評価についてはADIとして0.25 mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられるということによろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。それでは、この審議結果につきましては私の方で事務局の協力も得ながら、資料を基にいたしまして報告書を作成し、必要に応じて各専門委員に御意見などを求めた上でとりまとめたいと思います。事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 わかりました。本日、御意見をいただいた内容について座長の御指示をいただきながら、事務局で評価書の内容を修正しまして、各委員の先生方に御確認いた

きたいと思いますのでよろしくお願いいたします。

評価書については、専門調査会に報告後委員会に報告し、意見・情報の募集の手続をいたします。寄せられた意見の対応については、また事務局で内容を取りまとめさせていただいて、必要に応じて改めてお諮りするということにさせていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、次に動物用医薬品ケトプロフェンに係わ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。

○関谷課長補佐 それでは、資料2を御覧ください。ケトプロフェンの評価書（案）になっております。

3 ページに＜審議の経緯＞ということで、これも先ほどと同じように暫定基準がポジティブリスト制度導入に伴いまして告示されて、それを受けて厚生労働大臣から残留基準値設定に係る食品健康影響評価について要請がされているものでございます。

6 ページに「Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要」をまとめております。

用途としましては、抗炎症薬と記載しております。ケトプロフェンの化学名、分子式、分子量、構造式はここに記載のとおりでございます。

使用目的及び使用状況ですが、ケトプロフェンは非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）ということで、ラセミ混合物でS（＋）体がR（－）体よりも薬理的に活性があるということでございます。

日本では、動物用医薬品としてはイヌとネコ用のものが消炎剤として承認はされておりますが、畜産動物用のものは国内では承認されておられません。国外では牛、馬、豚、イヌ、ネコに広く使われております。また、ヒト用としても国内外で腰痛症あるいは変形性関節症等の治療に使用されております。

概要については以上です。

○三森座長 今までのところで何か御質問がありましたらお願いします。

ないようですので、引き続き説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 7 ページです。「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」として、今回の評価書（案）は EMEA、オーストラリア政府資料を基にとりまとめたものでございます。

まず、薬物動態試験が多数行われております。ラット、豚、牛について述べられておりますが、ケトプロフェンはカルボニル基が還元された誘導体である代謝物 A というものに代謝されます。すべての動物で結晶中に相当量存在するが、ラットでは痕跡量しか検出されないとされています。ケトプロフェンはタンパクに強く結合するということで、牛では

97 %の結合率ということになっております。

代謝物 A への還元というのは *in vitro* の試験における結果では、豚では牛の約 2 分の 1 程度だったということが記載されております。

19 行目にはマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及び豚ということで比較をされております。おおむねすべての動物で血漿の T_{max} が 15～30 分、 C_{max} 、AUC は代謝物 A が低かったということが記載されております。

25 行目からは、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルの試験です。単回の皮下投与あるいは筋肉内投与についての薬物動態ですが、血漿の C_{max} はサルがウサギの約 2 倍と最も高く、ウサギ、ラット、マウス、イヌの順ということで、 T_{max} はほとんどが 30 分ということです。

主要代謝物の A については、ウサギがサルの約 2 倍で最も高いということで、以下、サル、イヌ、マウス、ラットという順で、この代謝物の T_{max} については、ラットの 15 分からサルの 2 時間の範囲とされております。

ケトプロフェンは一般的に代謝物 A よりも血漿中に長く残留をするということで、24 時間後まで最長で認められているということです。

7 ページの下に *in vitro* における肝臓分画を用いた試験で、ケトプロフェンの標識化合物の還元能力を比較しておりますが、ヒトマイクロソームが最も高い活性を示したとされております。

8 ページで薬物動態ラットの試験では、光学異性体の選択的な薬物動態が見られておりました。消化管及び全身での R 異性体から S 異性体への変換について大量の胆汁排泄及びそれに続く再吸収が示されております。

10 行目にはイヌの試験でございます。血漿中の C_{max} はケトプロフェンが代謝物 A よりも 5 倍高かったというようなことが知られております。

17 行目ですが、薬物動態試験豚で幾つか試験が行われております。まず、放射標識されましたケトプロフェンを用いた試験ですが、単回筋肉内投与の試験が行われております。血漿放射活性の 84 %が未変化体ということで、代謝物 A は 7 %とされています。

b の試験についても同様ですが、尿中では 72 %が 96 時間以内に尿中に排泄をされるということです。大部分は 24 時間以内に排泄されるということで、糞中には 20 %が認められております。尿中では代謝物 A が 30 %、12 %が未変化体ということで、その他の極性化合物も見られております。

c の試験では、筋肉内投与で消失試験ということで、組織中のものがはかられておりま

す。腎臓、肝臓、注射部位、皮膚＋脂肪、筋肉ということで、投与 24 時間では腎臓、肝臓で低下していくということで、ほかの可食組織に関しては定量限界に近い濃度ということです。また、96 時間では腎臓と肝臓のみ検出ということです。

9 ページで d の試験ですが、これもまた単回筋肉内投与を行っております。代謝物 A と総残留物では、肝臓で 78 % と一番高いというような結果が出ております。また、放射標識されていない非放射性のケトプロフェンを使った試験が行われております。これは静脈内投与試験が出ておりますが、分布は狭いということで、定常状態における分布量が低いとされております。

ここの b の試験は先生の御指摘で投与経路が不明だったので削除させていただいております。

26 行目から牛の試験が行われておりますが、筋肉内投与後速やかに吸収され、生体内利用率は 85～100 % の範囲ということがわかっております。また、筋肉内投与で総残留量に対する割合については筋肉が 56 %、脂肪 35 %、注射部位では 85 % 近いというようなことが記載されています。

また、c の試験ですが、これも筋肉内投与で行われておりますが、3 日間の連続投与では最終投与 25 時間後にケトプロフェン及び RP60400 は代謝物 A のことですので、代謝物 A と訂正したいと思います。それは腎臓のみで検出されたというような知見が記載されております。

10 ページに移りますと、子牛を用いて放射標識のケトプロフェンの投与試験が行われておりますが、血漿中放射活性は約 1 時間後に最大となって、その後、急速に低下すること、55 時間後には無視し得るほどになったとされております。

投与量のほとんどは 96 時間までに排泄ということで、尿中が 90 %、糞中が 10 % とされています。また、尿中放射活性は、代謝物 A が 90～93 % ということで、未変化体はわずか 1 % とされております。

e の試験ですが、血漿タンパク結合を調べられていますが、97 % ということで血漿タンパク質に強く結合するという性質を持っております。

f の試験についてはここの下の括弧書きに先生からのコメントが記載されておりますが、残留マーカーとして未変化体だという結論には疑問があるということで削除させていただいております。

また、牛で非放射性のケトプロフェンの試験がされておまして、11 ページまで a～e の試験が実施されておりますが、尿中の代謝物のうち、代謝物 A がほとんど 94.3 % であ

る、生体内利用率が 102 %であるなど、そのようなデータとなっております。

c の試験では 3 日間の筋肉内投与で行われておりますが、血漿ケトプロフェンレベルを 1 コンパートメントモデルに基づく 2 つの指数項からなる式を用いて解析をするということで、 T_{max} は 1 あるいは 0.5 時間となっております。代謝物に関しましては、それぞれ 4 時間あるいは 2 時間ということであります。

血漿中の代謝物 A 濃度はケトプロフェンを上回るというようなデータが d の試験で出ております。

また、e に関しましては、乳牛を用いた 3 日間の筋肉内投与試験ということですが、繰り返し投与されますと、単回投与から予想されるものであったということで、代謝物 A 及びケトプロフェンの血漿濃度の AUC の比較から両者の比が 0.38 となっております。

また、乳汁中の濃度としましては、すべての採取時で検出限界 0.025mg/L 未満であったというデータになっております。

11 ページの最後から馬でも試験が行われておりまして、12 ページの一番上の①は、静脈内投与の試験でございます。投与 3 時間後でケトプロフェン代謝物 A は血漿中に検出されないというようなことで、馬においては組織消失が牛より速やかであると考えられたということが②に記載されております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。薬物動態試験についての説明をいただきましたが、これらの試験について何かコメントがありましたらお願いいたします。

頭金専門委員、どうぞ。

○頭金専門委員 多くの種類の薬物動態試験が行われています。10 ページの 27 行目からの f の項を全て削除しましたが、その理由は以下の通りです。参考資料の 97 ページを見ていただければデータが載っております。

97 ページのテーブルが 3 つありますが、上から 2 つ目に投与した後の 3 時間、6 時間後のケトプロフェンと代謝物 A の残留量を示しています。この中で liver を見ていただきますと、代謝物が牛の場合非常にたくさん残っています。このデータから未変化体のケトプロフェンが残留のマーカースとして適当であるということが下欄のコメントに記載してあるのですが、この liver の結果を見る限りにおいては、未変化体は非常にマイナーな物質となっておりますので、残留物のマーカースとして適当であるというオーストラリア政府資料のコメントには同意ができません。以上のように考え削除しました。

もう一点、評価書の 9 ページの 15 行目の b の項目に関しましても削除したのですが、こ

の評価書の原案に記載してありましたようにこの実験での投与経路は記載されておられません。投与経路が不明な動態試験の結果を評価するのは難しいということで、この箇所も削除しました。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。10 ページの 27 行目については、residue marker として未変化体が適切とは言えないということですね。

○頭金専門委員

私はそのように考えます。

○三森座長 そうということですね。97 ページのデータから見ても、肝臓では RP69400 の代謝物が多いというデータですね。

○頭金専門委員 代謝物が圧倒的に多くなっています。

○三森座長 このコメントは下に記載していますが、本当にそう記載してありますね。

「suitable marker residue」と記載していますが、これは削除ということによろしいですか。

ほかにございますか。なければ、事務局、次の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 12 ページの 11 行目から「2. 急性毒性試験」になります。単回投与の急性毒性試験ということで、経口と非経口も行われております。まず、EMA の記載ですが、LD₅₀ はマウス、ウサギ、イヌにおいては 500 mg/kg 体重であったということになっております。ラットでは 30～480 mg/kg 体重とかなり変動のある結果であったとしております。また、オーストラリアの政府資料からですと、マウスの経口 LD₅₀ に関してここに記載のとおりの数値が出ております。また、筋肉内投与に関しましても同様に数値が出されておりますが、若干低い値も認められております。

24 行目「3. 亜急性毒性試験」ですが、まず、EMA の評価書でのとりまとめを記載させていただいております。9 種類の連続投与試験が行われているということで、ここに記載されています 1 か月間の試験 3 試験、ヒヒで実施された 6 か月間の経口試験 1 試験で NOAEL が設定されたとしておりますが、詳細の記載がございません。

(2) はオーストラリア政府資料からのものですが、5 日間の亜急性毒性試験（マウス）です。こちらは LD₅₀ を算出しておりますが、180 mg/kg 体重/日とされております。また、ラットでも同様の試験が行われていまして、13 ページに記載の LD₅₀ が算出されております。

13 ページの 6 行目からは 4 週間亜急性毒性試験（ラット）です。混餌投与によって 4 週間投与しておりますが、25 mg/kg 体重/日の 2 例、50 mg/kg 体重/日投与群の 10 例全例が

死亡したということが記載されております。死亡前には衰弱等ここに記載のような所見が見られたとされております。

また、剖検でも腹膜炎あるいは小腸の漿膜間癒着等が認められております。25 mg/kg 体重/日ではこのほかにも体重増加量、摂餌量の減少等が見られております。また、小腸の癒着、膨張等も認められております。また、12 mg/kg 体重/日以上投与群では、空腸と回腸のうっ血が認められたということで、これに基づきまして NOAEL は 6 mg/kg 体重/日ということで設定をしております。

5 週間の亜急性毒性試験（ラット）です。これでは死亡例が認められております。18、27、36 mg/kg 体重/日投与群で認められております。また、体重増加抑制が 6 mg/kg 体重/日以上で認められております。

28 行目に飛びますが、18 mg/kg 体重/日投与群の雌で脾臓重量の軽度な増加、あるいは腸管粘膜の潰瘍化も 18 mg/kg 体重/日以上で出ております。

最終的にこの試験の結論としては、6 mg/kg 体重/日の投与群で出た体重増加抑制というものを根拠に NOAEL を 2 mg/kg 体重/日としております。

ラットの 3 か月亜急性毒性試験が 13 ページの下からあります。この試験におきましても、12 及び 24 mg/kg 体重/日投与群で死亡例が認められております。その場合には、腸の潰瘍及び腹膜炎が原因とされております。同様に投与による腹痛の症状あるいは蒼白等が認められております。

12 mg/kg 体重/日投与群の雄あるいは 24 mg/kg 体重/日投与群では体重増加抑制も認められているということになります。

12 mg/kg 体重/日以上投与群では、雌で脾臓及び副腎の重量量の増加が認められております。

13 行目には、6 及び 24 mg/kg 体重/日で小さな潰瘍が認められたということも記載されておきまして、すべての投与群におきまして粘膜下浮腫が胃の組織学的所見でも認められているということで、結論として NOAEL は設定できずに 6 mg/kg 体重/日という LOAEL を設定しております。

イヌの 5 週間亜急性毒性試験は、死亡例は認められなかったということですが、18 mg/kg 体重/日投与群あるいは 36 投与群で出血性の下痢、高頻度の嘔吐、衰弱に伴う運動失調等が認められております。

そのほか、18 mg/kg 体重/日では、血液学的な検査に影響が出ております。また、6 mg/kg 体重/日以上投与群では、RBC 及び WBC の増加が認められております。

同じ 6 mg/kg 体重/日では、35 行目に腸の炎症及びうっ血も認められております。これらのことから、結論としては 15 ページにありますが、NOAEL としては 6 mg/kg 体重/日の下の 2 mg/kg 体重/日と結論されています。

イヌの 3 か月亜急性毒性試験が 5 行目からあります。こちらに関しましては、やはり最低用量の 6 mg/kg 体重/日でも下痢あるいは胃腸間の潰瘍等が認められておりまして、NOAEL は設定できないということで、LOAEL が 3 mg/kg 体重/日ということで設定されております。

ヒヒを用いた 6 週間の亜急性毒性試験が実施されております。これに関しましては、2 つのグループがありまして、6 mg/kg 体重/日を投与期間に投与しているものもあります。その 6 mg/kg 体重/日でも 34 行目に体重増加が認められていたり、あるいは 40 行目に潰瘍が認められていたりということで、6 mg/kg 体重/日でも影響が出ているという判断がされております。

胃腸の潰瘍等に関しましては 6 mg/kg 体重/日から出ております。したがって、LOAEL が 6 mg/kg 体重/日と設定をされております。NOAEL は設定できないとされております。

以上です。

○三森座長 急性亜急性毒性試験についての説明がございましたが、幾つか言葉使いに問題がありますが、12 ページの 26 行目ですが「9 種類の連続投与試験」ではなくて、これは反復投与試験です。

13 ページの 14 行目ですが、真ん中より右側に「脾臓の膨張」とありますが、これは enlargement ですから腫大です。その下の「腸間膜リンパ節の膨潤」も腫大です。

30 行目ですが、真ん中より右側に「小腸の潰瘍化」という字が記載してある。この「化」は要りません。

33 行目の一番右側「精巣の退縮」は「萎縮」というように幾つか用語のチェックをしなければいけないと思います。

それを含めて御意見がありましたらお願いしたいと思います。NSAID でするので、種々の用量でもいろいろな病変が出てきているということでございますが、ここについては今井先生からコメントを少しいただいて修正文がありますが、もう一度見ていただく必要があるかと思います。病理用語で適切でない言葉がありますので、そこは一度修正していただきたいと思います。

○関谷課長補佐 はい。先生方と御相談しながら修正をしたいと思います。

○三森座長 ほかにありますか。なければ、遺伝毒性の 16 ページからお願いしたいと思います。

○関谷課長補佐 16 ページの 12 行目から「4. 遺伝毒性試験」が記載されております。表 1 と表 2 に結果が載っておりますが、*in vitro*、*in vivo* いずれも陰性という結果が出ておりまして、ケトプロフェン及び代謝物 A は生体にとって問題となる遺伝毒性は示されないものと考えられておりますが、Ames 試験に関しましては代謝物 A、小核試験についても代謝物 A も投与して試験を行っております。

16 ページの 22 行目、慢性毒性及び発がん性試験ということで、まず、EMEA での記載ですが、マウスを用いた試験、ラットを用いた発がん性試験、いずれについても腫瘍の発生と分布に投与による影響は認められなかったとされております。

17 ページに移りますが、マウスの慢性毒性／発がん性試験の結果ですが、最高投与量で死亡率が試験の後半に高くなったとしております。また、最高投与量群では、腸アミロイド症の増加が認められたということで、その結果から NOAEL は 16 mg/kg 体重/日と考えられたとされております。

12 行目から 78 週間も慢性毒性／発がん性試験ということで、ラットで行われております。やはり最高用量群で死亡率が増加しております。

7.5 mg/kg 体重/日以上で身づくろい行動が低下するということ、あるいは体重増加抑制も認められております。

更に、20 行目ですが、すべての投与群で腎臓重量が増加をしたということで記載されております。また、24 行目から最後のところで、すべての投与量で腸間膜リンパ節の肥大、うっ血等が認められておりまして、NOAEL が設定できないという結論で、LOAEL が 4.5 mg/kg 体重/日と設定をされております。

続いて、17 ページの 33 行目からは、91 週間の慢性毒性／発がん性試験（ラット）です。やはり死亡率が対照群に比べて投与期間中あるいは投与後も増加したということが記載されております。また、4.5 mg/kg 体重以上で体重減少あるいは増加抑制というものも認められております。

18 ページに移りますが、2 行目にはすべての投与群で腎臓の影響が出ております。また、小腸にも 4 行目からありますような肉芽組織の形成を伴う病変という所見というものが認められております。

これらの結果から、やはり NOAEL は設定できておりませんで、LOAEL が 3 mg/kg 体重/日とされています。

また、ヒヒの 52 週間慢性毒性／発がん性試験が 13 行目からございます。死亡例あるいは投与による臨床徴候はなかったとされておりますが、18 行目からすべての投与群で十二

指腸近縁に粘膜のうっ血が数例で認められたということです。あるいは 21 行目で全投与群の胃腸において上層上皮の損失を伴う小さな陥没とうっ血が認められております。そのような結果から NOAEL は設定できず、LOAEL が 4.5 mg/kg 体重/日と設定をされております。

「6. 生殖発生毒性試験」ですが、こちらも EMEA の評価書の記載を引用した部分が (1) に記載されております。ラットに関しましては、NOAEL が 3 というものが設定されております。

ラット及びマウスの経口投与で胚・胎児毒性や催奇形性は認められなかったということです。ラットでは 9 mg/kg 体重/日投与群で母体毒性が認められ、ウサギでは経口投与の母体毒性は 3 mg/kg 体重/日以上で認められたということで、胎児毒性の NOAEL としては 2 mg/kg 体重/日が得られているとされております。

18 ページの下から妊娠前及び妊娠初期投与試験として、ラットの試験がされております。19 ページに移りますが、交配前 2 週間、無処置の雄との交配期間及び妊娠初期の 2 週間連続投与されております。6 と 9 mg/kg 体重/日投与群では、3 時間間隔で分割して投与を行っております。9 mg の群では 6 例が死亡し、2 例でケトプロフェン投与らによる胃腸管の症状が認められております。6 mg/kg 体重/日以上投与群におきまして、雌投与群で着床数及び生存胎児の数の減少が認められております。

その他の繁殖指標に変化はなかったということで、6 mg/kg 体重/日のそれらの所見から NOAEL としては 3 mg/kg 体重/日という結論になっております。

また、13 行目からはラットの雄に 67 日間投与後無処置の雌と 6 日間交配をした試験ということで、先ほどと同様に 6 あるいは 9 mg/kg 体重/日投与群では 3 時間間隔で分割して投与がされております。

6 あるいは 9 mg/kg 体重/日投与群では死亡例が出ております。

また、胃腸管の症状も出ております。この試験から、やはり NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられたとされています。

24 行目からは周産期及び授乳期投与試験ということでラットの試験があります。妊娠 15 日から分娩後 21 日までの強制経口投与で試験が行われております。9 mg/kg 体重/日投与群では、死亡率が増加をしております。

6 mg/kg 体重/日以上投与群においては、体重増加抑制あるいは分娩遅延、不完全分娩が認められております。また、全産児の死亡も対象群 1 例と 6 mg/kg 体重/日の投与群でも 3 例認められております。

それらの 6 mg/kg 体重/日の所見から母動物に対しては NOAEL が 3 mg/kg 体重/日と考え

られたとしております。

胎児あるいは生後の児に対する毒性の NOAEL についても 6 mg/kg 体重/日で新生児の死亡率等の増加がありますので、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日ということで設定をされております。

催奇形性試験のマウスの試験ですが、こちらは妊娠 5～15 日の強制経口投与試験でございます。母動物に死亡はなく、投与されたマウスはすべて出産をしたということでございます。特段の影響は出ていないということで、NOAEL は本試験の最高用量の 12 mg/kg 体重/日と考えられたとされています。

また、催奇形性試験のラットにおきましても、同様に母動物に関しては死亡が認められたということで、6 mg/kg 体重/日ですが、胎児に関しましては、本試験最高用量である 9 mg/kg 体重/日とされております。

更にウサギの催奇形性試験が行われておりまして、こちらは妊娠 6～16 日間の強制経口投与ということで行われております。最高用量群では死亡例が潰瘍あるいは腹膜炎により死亡が認められます。6 mg/kg 体重/日以上におきましては、吸収胚数の増加等が認められております。これらから母動物に関しては 6 mg/kg 体重/日、胎児毒性に関しては 3 mg/kg 体重/日という NOAEL が設定をされております。

また、21 ページにはウサギのカプセル投与の催奇形性試験が行われておりますが、こちらの結果としては母動物の NOAEL は 4 mg/kg 投与群で体重増加抑制、摂餌量の減少が生じているということで 2 mg/kg 体重/日が NOAEL ということです。胎児に関しましては 4 mg/kg 体重/日の死亡等を根拠として、1 つ下の 2 mg/kg 体重/日と考えられたとされています。

もう一つ、またウサギの試験がございますが、こちらにも妊娠 6～16 日間の強制経口投与ということで行われておりますが、こちらに関しては全投与群で胃の糜爛が認められておりますので、母動物の NOAEL は設定できないとされています。また、胎児に関しましては、12 mg/kg 体重/日投与群で吸収胚数の増加が認められているということで 6 mg/kg 体重/日と設定されています。

以上、同様の試験からいきますと、母動物 NOAEL としては 3 mg/kg 体重/日で胃の糜爛が認められているので、2 mg/kg 体重/日、胎児に関しましては 4 mg/kg 体重/日で影響が出ているので 3 mg/kg 体重/日という結論とされております。

以上です。

○三森座長 事務局から遺伝毒性、慢性毒性／発がん性、生殖発生毒性についての概略説明がございましたが、コメントをいただきたいと思いますが、まず、遺伝毒性試験からお願いします。能美先生、何かございますか。

○能美専門委員 16 ページですが、表 1、2 ともに *in vitro*、*in vivo* が陰性ということで、それ以上つけ加えることは特にございません。

○三森座長 ありがとうございます。次の慢性毒性及び発がん性試験ですが、ここについてはいかがでしょうか。既に今井先生から用語の修正がなされておりますが、それ以外にございますか。事務局、17 ページの 12 行目に「78 週間慢性毒性／発がん性試験」と記載してありますが、これはラットの発がん性試験ですか。慢性毒性試験ではないのですか。すべて「／」としていますが、もしこう記載してあれば、慢性毒性試験のプロトコルと発がん性試験のプロトコルの両方がかみ合った試験ということになりますが、ラットは 78 週間で発がん性の評価はできないと思います。

○関谷課長補佐 慢性毒性試験です。参考資料にも記載してあります。すみません。

○三森座長 18 ページの 13 行目「52 週間慢性毒性／発がん性試験（ヒヒ）」と記載していますが、これも 52 週間ではサルの発がん性は評価できませんので、発がん性は削除でしょうね。

○関谷課長補佐 発がん性試験を削除いたします。

○三森座長 津田先生、このところで何かございましたか。

○津田専門委員 ありません。

○三森座長 なければ、次の生殖発生毒性試験で寺本先生にいろいろ修文していただいておりますが、何かございますか。

○寺本専門委員 まだ少し抜けているところもあるので、18 ページの 34 行の一番右ですが、「9 mg/kg 体重/日投与群で」の後に「の母体毒性が」となっていますが、この母体毒性の前の「の」はとってください。

36 行で「胎児毒性の NOAEL は、2 mg/kg 体重/日」と EMEA では評価されていますが、21 ページの 24～26 行で事務局で整理してつけ加えていただいたように解釈が違っておりますが、これは EMEA の考えということでこのままにしております。

19 ページの 20 行ですが、3 節試験のうちの第 1 節の試験になるのですが、16 行で 6 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が死んだと記載しているのですが、オーストラリア政府資料の中ではこれを全くコメントせずこれを 6 mg/kg 体重/日が NOAEL と評価していますが、詳細がよくわかりませんので、ここでは 1 例で死んだというのを影響として、NOAEL を 3 mg/kg 体重/日とさせていただきます。

19 ページの同じく 32 行ですが、「分娩後 21 日後」と 2 回出てきますが、後の「後」はとっていただきたい。

20 ページの 22～26 行については削除していただきましたが、これは筋肉内投与による試験でございましたのでとっていただきました。

21 ページの 28～31 行についても筋肉内投与の試験でございましたので削除していただきました。

以上です。

○三森座長 寺本先生、そうすると、質問ですが、18 ページの 36 行目、EMEA の評価では 2 mg/kg 体重/日と評価されているが、本確認評価部会としては 21 ページの 26 行で数値が違ってきているので、21 ページの 24 行目では本確認評価部会ではという文章を入れた方がよいのではないですか。

18 ページは EMEA の評価書から移してきたということで、胎児毒性は 2 mg/kg 体重/日なのでですね。

○寺本専門委員 そうですね。その方がはっきりしますね。

○三森座長 そうすると、どうしましょう。21 ページの 24 行目、以上のことから本確認評価部会としてはという文章を入れますか。

○寺本専門委員 はい。

○三森座長 事務局はよろしいですか。

○関谷課長補佐 基本的には 18 ページは EMEA のということで断り書きを入れていまして、断り書きがなければこの専門調査会での最終的な合意事項と自動的になると思うのですが、やはりここだけは入れておいた方がよろしいでしょうか。

○三森座長 これは最後のまとめですね。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 その 21 ページの 21 行目までは各試験について述べていますが、24 行から 26 行は総括ということですね。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 でしたら入れておいた方がよいのではないのでしょうか。最終的にこの 2 mg/kg 体重/日が ADI 設定で重要になりますね。

○関谷課長補佐 それでは、本確認評価部会となるのか、次にいきますと調査会になりますので、専門調査会の方が最終的です。

○三森座長 動物用医薬品専門調査会という言葉をお願いします。

ほかにございますか。なければその他になりますが、事務局、説明をお願いします。

○関谷課長補佐 21 ページの 34 行目から「7. その他」の試験です。

まず、耐容試験ということで、対象動物につきましては、5 倍用量まで、あるいは 2 ～ 3 倍の長期間まで耐容性は良好だったとされています。

また、22 ページでは、薬理学的作用ということで、代謝物 A の薬理学的作用は未変化体の 10 分の 1 ～ 100 分の 1 という程度だとされています。

ケトプロフェンは種々の動物を用いた *in vitro* あるいは *in vivo* の実験から抗炎症、鎮痛、解熱作用等が示されております。ウサギの単回経口投与による血小板凝集阻害からは NOAEL の 0.1 mg/kg 体重が設定をされ、これが薬理学的作用の鋭敏な指標と考えられたとされています。

また、10 行目からはヒトにおける知見ということで、ケトプロフェンの 100 mg/人の用量では、眠気及びめまいが 8.7 % の患者に観察された。ケトプロフェン 6.25 mg/人の単回経口投与では、軽度の鎮痛効果が示されたということで、血漿半減期が短いということで、薬理学的に効果がある期間が限られている、4 時間と記載してありますが、軽度な薬理学的効果を誘導する投与量の半量を薬理学的な NOAEL として、先ほどの 6.25 mg/人の半分ということで 3 mg/日の NOAEL をヒトのデータから外挿することができると考察されております。

また、ヒトの臨床安全性試験におきましては、上部腸管の不快感を除き、投与量の増加に関連する有害作用は認められていないということです。また、年齢との関連も認められなかったとされております。また、投与期間とも関係しなかったということで、反復投与における蓄積もないと考えられるということであります。

微生物学的特性に関しましては、特段知見はないということで記載がされております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。その他でございますが、何かコメントがありましたらお願いいたします。

ADI 設定の基になる、ウサギの薬理学的作用の血小板凝集阻害からの NOAEL 0.1 mg/kg 体重とヒトにおける知見での NOAEL が 3 mg/人というのが、後ほどの食品健康影響評価でもう一回出てまいりますので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。

○関谷課長補佐 22 ページの 30 行目から「Ⅲ．食品健康影響評価」です。まずは EMEA の評価を記載しておりますが、EMEA ではまずウサギの催奇形性試験の NOAEL が EMEA で 2 mg/kg 体重/日ということで、これに安全係数 100 を適用した 0.020 mg/kg 体重/日と設定しております。また、ヒトにおける先ほどの 3 mg/日という薬理学的な NOAEL も設定しております。

して、安全係数 10 を適用しまして、23 ページの上にありますように 0.005 mg/kg 体重/日と設定しております。

オーストラリアに関しましては、ウサギの催奇形性試験における 2 mg/kg 体重/日が毒性試験における最小値ということですが、このイヌの亜急性試験や、ラットの急性試験の最低用量で認められたケトプロフェンの関与する毒性があるので、催奇形性における投与期間あるいは毒性影響の調査範囲が一般的な毒性試験での範囲を決定するには不十分だということで、毒性影響に関しては NOAEL を結論として得ることはできなかったと考えるとされています。

また、薬理学的なものについては、先ほどのウサギの血小板凝集阻害からの 0.1 mg/体重で、結論としましてはそこから安全係数 100 を適用して 0.001 と設定されております。これはラット及びイヌの毒性試験の LOAEL に対して安全域が 3,000 あるいはウサギの胎児毒性に関して 2,000 の安全域があるということからも適切であるという考察をしております。

この評価書（案）における ADI の設定につきましては、まず、遺伝毒性に関しまして *in vitro*、*in vivo* いずれも陰性であるということ、また発がん性も認められていないというようなことから、遺伝毒性発がん性物質ではないと考えられるとしております。ADI を設定することは可能と考えております。

毒性学的な試験で最も低い LOAEL がイヌを用いた 3 か月間の亜急性毒性試験、ラットを用いた 91 週間の慢性毒性／発がん性試験における 3 mg/kg 体重/日が得られております。これに種差 10、個体差 10、NOAEL ではなくて LOAEL を使用するということから追加の 10 を加えまして、1,000 の安全係数を適用しまして、毒性学的 ADI は 0.003 mg/kg 体重/日と設定をすることが適当と考えられたとしています。

一方、薬理学的な活性から導き出された NOAEL は、ウサギにおける血小板凝集阻害ということで、先ほどのオーストラリアの結論と同様ですが、0.001 mg/kg 体重/日の ADI が設定されます。

これらのうち、より低い値である薬理学的 ADI の 0.001 を採用するという案にしておりまして、結論としてはケトプロフェン 0.001 mg/kg 体重/日という ADI を設定するのが適当と考えられるという結論しております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。事務局から説明がありましたように、EMA の評価は毒性学的な ADI で 0.02 mg/kg 体重/日ですね。ヒトの薬理学的な ADI で 0.005 mg/kg 体

重/日という形で、最終的に ADI という設定はされていないということです。

オーストラリア政府はウサギにおける血小板凝集阻害という薬理学的な NOAEL の 0.1 mg/kg 体重/日をとって、それに安全係数をかけて 0.001 mg/kg 体重/日という値が ADI ということでございます。

事務局の提案でいきますと、オーストラリアの評価に準じておりますが、毒性学的な ADI は 91 週間の慢性毒性／発がん性試験の 3 mg/kg 体重/日が LOAEL ですので、それに安全係数 1,000 をかけて 0.003 mg/kg 体重/日が毒性学的な ADI ですが、ケトプロフェンの薬理学的活性の NOAEL が 0.1 mg/kg 体重/日ということになりますので、薬理学的な ADI は 0.001 mg/kg 体重/日でこちらが低いということから ADI はこの 0.001 mg/kg 体重/日をもって代表とするという御提案でございますが、いかがでしょうか。

事務局からの提案の方向性のまとめでよろしいでしょうか。

廣瀬委員、どうぞ。

○廣瀬委員 事務局の提案ですと、ADI が 0.001 mg/kg 体重/日で、この根拠はウサギの血小板凝集阻害で、この試験は 22 ページの上にあるように単回の経口投与ですね。ADI は一般にはヒトが一生毎日食べ続けても悪影響が出ない量ということですので、ウサギの単回投与の実験から ADI を求めるというのは少しまずいのではないかという感じがするのですが、その辺は動物用医薬品では今までもそういうことを実施してきたという解釈でよろしいのでしょうか。

○三森座長 この薬剤が NSAID だということで、1 回投与によってもこういう毒性が起りやすい、薬理学的な作用が起りやすいということを考慮した上での評価だと理解しておりますが、既に 23 ページの 28 行目からは毒性学的な ADI を算定しておりますが、それは 0.003 mg/kg 体重/日ということで、これは廣瀬先生がおっしゃるように長期間投与した場合での ADI だと思います。NSAID に限ってはもっと低い用量でも、単回投与でも薬理効果が発現するというので、薬理学的な ADI をとるべきではないかということだと思います。

○廣瀬委員 ほかの部会だとこういう今の考えは acute reference dose、急性のヒトへの影響を見るときにそういう考えはあるのですが、こういう動物用医薬品でも医薬品では単回でも出ればそれでそれを NOAEL の根拠とするということではよろしいですね。

○三森座長 動物薬ではこの acute reference dose という言葉は使っていませんが、食品にはこのような NSAID が含有されていて、それを摂食することによって 1 回でもそういう薬理学的な作用が発現するという場合には、それを有害作用と認めて ADI の設定根拠にす

るというのはありますので、acute reference dose という言い方はしないが、この場合はそれが適用されていると理解しております。事務局、前にありましたでしょうか。

津田専門委員、どうぞ。

○津田専門委員 以前に NSAID でもそのような決め方をしたことがありました。もう一つ、ペニシリン系の剤でベンジルペニシリンを参考にして 1 回のアレルギー反応を基準に決めたことがあります。先生が心配するのは、単回を基準とした場合、長い時間やった時の安全性が十分担保されていないのではないかということだと思うのですが、それが担保された上で一番感受性の高い単回の結果を採用するという考え方だと思います。

○廣瀬委員 低い分には文句はないのです。

○三森座長 廣瀬先生、よろしいでしょうか。

○廣瀬委員 わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。なければまとめさせていただきますが、評価書の病理用語についてはもう一回確認をしなければいけないところがありますが、それを前置きにしてケトプロフェンの食品健康影響評価については動物用医薬品確認評価部会において審議を行った結果、ケトプロフェンの食品健康影響評価については ADI として 0.001 mg/kg 体重/日を採用することが適当と考えられるということでよろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。それでは、この審議結果を基に報告書を作成させていただきますと思います。事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 本日御意見をいただいた内容について座長の御指示をいただきながら事務局で評価書の内容を修正しまして、各委員の先生方に御確認をいただきたいと思いますのでよろしくお願いいたします。

評価書については、専門調査会に報告した後に委員会に報告しまして、意見・情報の募集の手続をいたします。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す、必要に応じて改めてお諮りしたいと思いますのでよろしくお願いいたします。

○三森座長 そのほかに何か事務局はございますか。

○関谷課長補佐 特にございません。本日は、引き続き長時間でございますが専門調査会があります。インポートトレランスに係る案件なのですが、15 時 30 分から予定通りできればと考えておりますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、この後、専門調査会を 15 時 30 分に開催したいと思いますので、

それまでに御着席いただきたいと思います。本日はありがとうございました。