

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 113 回会合議事録

1. 日時 平成 21 年 8 月 18 日（火） 14:00～14:50

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 確認評価部会報告（メベンダゾール、レバミゾール）

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、青木専門委員、今井専門委員、今田専門委員、江馬専門委員、
小川専門委員、下位専門委員、津田専門委員、寺本専門委員、戸塚専門委員、
中村専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、見上委員、長尾委員、廣瀬委員、野村委員、畑江委員、村田委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、
田中評価専門官、福永評価専門官、井上係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 21 年 8 月 17 日現在）

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書 メベンダゾール

(案) 動物用医薬品評価書 レバミゾール

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 113 回「動物用医薬品専門調査会」

を開催いたしたいと思います。

本日は、井上専門委員、寺岡専門委員、頭金専門委員、能美専門委員、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。戸塚専門委員は少し遅れるということでございます。

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113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 配付資料等の確認の前に事務局からお知らせがございます。7月1日付けで本間委員が任期満了に伴いまして御退任されまして、後任に村田容常委員が就任されております。

○村田委員 村田でございます。よろしく願いいたします。

○関谷課長補佐 確認評価部会の先生方には、もう既に御紹介させていただいたのですが、今日は専門調査会の先生方全員にお集まりいただいておりますので、改めて御紹介させていただきます。

それから、7月1日付けで、小泉委員が委員長に就任しております。

○小泉委員長 よろしく願いいたします。

○関谷課長補佐 それから、見上委員が委員長代理に7月9日付けで就任されております。

○見上委員 よろしく願いします。

○関谷課長補佐 それから、事務局でも人事異動がありまして、猿田調整官の後任として前田評価調整官が着任しております。

○前田評価調整官 前田でございます。よろしく願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、議事と配付資料の確認ということで、まず、配付資料ですが、議事次第、委員名簿、座席表とありまして、意見聴取要請、平成21年8月17日現在、これが資料1です。

資料2としまして、動物用医薬品評価書メベンダゾール。

資料3として、動物用医薬品評価書レバミゾール。

それから、参考資料の束が配付されております。不足等ございませんでしょうか。

本日の議事につきましては、確認評価部会の報告ということで、メベンダゾールとレバミゾール、それからその他ということになっております。

以上です。

○三森座長 それでは、議題の 1 に入らせていただきます。動物用医薬品評価書メベンダゾールです。

まず、事務局から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 お手元の資料 2 のメベンダゾールの評価書（案）を御覧いただきたいと思えます。

まず、3 ページに審議の経緯ということで、メベンダゾールにつきましては、暫定基準がポジティブリスト制度導入に伴いまして設定されているものでございます。

2007 年 3 月 5 日に残留基準設定に係る要請が厚生労働大臣からなされまして、今年の 4 月 17 日の確認評価部会で御審議いただきまして、了承いただいたものでございます。本日、専門調査会の報告させていただいております。

まず、7 ページを御覧ください。

メベンダゾールは、寄生虫駆除剤、ベンズイミダゾール系の駆虫薬で、国内では動物用医薬品としての承認はないのですが、ヒト用としては使われております。また、海外ではヒト、動物用両方ありまして、動物用医薬品としては馬あるいは羊、山羊、その他の動物に使用され、一部合剤としても使用されています。

ヒトでは 8 ページの 3 行目に書いてありますが、消化管内の線虫症等の治療薬ということで使用されております。

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い暫定の残留基準が設定されている剤でございます。

安全性に係る知見の概要として、この評価書（案）は EMEA のレポートを基に評価書評価ということで、毒性に関する主な科学的知見を整理したものでございます。

まず、薬物動態試験が幾つかされておりますが、経口投与であり消化管からの吸収が多くないということで、比較的生物学利用率が低い剤でございます。

吸収後、吸収されたものは代謝されて、胆汁あるいは尿に出るということで、代謝物としては、8 ページの下に少し記載がございますが、カルバミン酸塩の加水分解体の代謝物 A というもの、それからケトン還元で生成されるもの、代謝物 B というものがあります。

9 ページ以降、残留試験がありますが、馬では代謝物 A が多いということで、肝臓、腎臓で多く検出されるということで、ただ、大体投与 28 日後くらいですと、定量ぎりぎり、あるいは定量限界未満となっております。

また、羊の試験ですが、11 ページから 12 ページにかけて表がございますが、こちらもほとんどが 28 日後には検出限界未満となっております。

羊は代謝物 B が主要な代謝物ということになっております。

12 ページ以降、毒性試験の結果がございます。

13 ページには、亜急性毒性試験がイヌでされておりますが、ここで NOAEL が 2.5 で設定されております。EMEA では NOAEL2.5 を使用しまして ADI を設定しております。後ほど御説明いたしますが、確認評価部会では、また、EMEA とは少し違った判断をされております。

慢性毒性試験については、イヌで行なわれておりますが、こちらでは試験が用量相関性について一致しない結果があるということで、NOAEL の設定はされておられません。

続いて、遺伝毒性の試験が 14 ページにございます。ここが 1 つの審議のポイントでありました。確認評価部会で議論がされまして、表 2 に結果が出ておりますように、これは *in vitro* の培養ヒト末梢血リンパ球、この試験で陽性が出ております。それから、*in vivo* でも小核試験あるいは染色体異常試験で陽性が発現しているということで、ここについて議論がされまして、14 ページの 3 行目からの記載でございますが、メベンダゾールは直接的な作用として突然変異誘発性または染色体異常誘発性は示さないが、哺乳動物の体細胞においては異数性を誘発するというので、ただ、この異数性誘発に対する NOEL というものが設定されておまして、*in vivo* では設定されていないのですが、*in vitro* の FI SH 試験において無影響濃度 85 ng/mL、これが表 2 の下の脚注の 5) に記載がございますが、85 ng/mL という無影響濃度が発現しているということで、閾値が設定できるということで結論がされております。

また、EMEA のガイドラインでは、異数性に関しては閾値が設けられるというような取扱いがされているところでございます。

15 ページに発がん性試験がございますが、不十分な試験ではあるということですが、ラット、マウスにおきまして、発がん性は確認されていないとなっております。

また、生殖発生毒性試験が 15 ページからございますが、ここでは催奇形性試験がマウス、ラットで 16 ページにございます (3) と (4) とありますが、こちらでは奇形が見られておまして、NOAEL が設定されておりますが、マウスにおいてもラットにおいても奇形が挙げられているというところです。

17 ページの上にあります催奇形性試験、ラットの試験でございますが、9 行目に母動物に対して LOAEL が 2.5 mg/kg 体重/日となっておりますが、EMEA では、これを NOAEL としております。このことについて確認評価部会で御議論いただきまして、この 4 行目に、すべての投与群において母体毒性が出たと書いてありますが、このことについて E

MEAに問い合わせたところ、増体重のわずかな減少ということで、それを EMEA としてはより長い期間の投与試験で毒性影響は見ているので、これを NOAEL としたということだったのですが、確認評価部会の御議論では、こちらはやはり妊娠動物における影響を見ているので、母動物に対して LOAEL としておいた方がよいだろうという御判断をいただいたものでございます。

最終的には、これを基に ADI をとということになりまして、18 ページに食品健康影響評価が書いております。

EMEA は、先ほど申し上げましたように、イヌの 2.5 mg/kg 体重/日という NOAEL あるいは先ほどの母動物の 2.5 mg/kg 体重/日というのがある、そこから導いておりますが、確認評価部会では 19 ページに移りますが、催奇形性試験の先ほどの母動物の増体重の低下というものの、これは LOAEL ですので、LOAEL を用いることによる追加の係数ということで、LOAEL を用いることに加えて、遺伝毒性で異数性の誘発が認められたということ。それから、慢性毒性及び発がん性試験が不十分ということも総合的に考慮しまして、追加係数として 10 を適用して 1,000 とするということで、LOAEL 2.5 mg/kg 体重/日を 1,000 で割りまして、0.0025 mg/kg 体重/日という ADI とするという結論とされております。

以上です。

○三森座長 事務局から御説明がありましたように、メベンダゾールの件につきましては、確認評価部会で既に審議が終わっておりますが、事務局から説明がありましたように、御議論いただかなければならない点については、14 ページの遺伝毒性で異数性が誘発されるというところについての解釈ともう一点は、17 ページのラット催奇形性試験でしょうか。EMEA では 2.5 mg/kg 体重/日が NOAEL になっておりますが、確認評価部会では LOAEL にしたということでございます。それに伴って安全係数 200 が 1,000 になっているところと異なっていると思っておりますが、この 2 点について御意見をいただけたらということでございます。

それでは、まず、遺伝毒性から行きましょうか。下位先生、いかがでしょうか。

○下位専門委員 この化合物に関しまして、お話がありましたように、異数性に関してはポジティブに出ています。in vitro の小核試験においても陽性になっているのですが、あと in vivo 試験でもマウスの大腿骨では陽性となっております。異数性が誘発しているということで、直接 DNA に作用しているのではないのではないかとということが考えられています。

それで、*in vitro*の FISH 試験ですが、これによって無影響濃度というものが示されておりますので、この点から考えると、あるいはヒトでの暴露濃度など考えますと、今、御説明があったとおりでよいのかなと思いました。

それから、表 2 と表 3 にあります染色体異常試験なのですが、これに関しては、EMEA の文書を読みますと、詳細が不明なので、したがって、ここには載せなくてもよいのではないかと思ったのですが。

○三森座長 そうすると、表 3 の *in vivo* の染色体異常、それと表 2 の *in vitro* の染色体異常でしょうか。

○下位専門委員 はい。

○三森座長 これは詳細がわからないということなので削除してはという御意見でございますが、事務局、能美先生から何かございましたか。

○関谷課長補佐 ここについては特にございませぬ。

○三森座長 内容がわからないので載せても意味をなさないということですが、いかがいたしましょうか。どなたか御意見をいただけますと助かります。

下位先生、表 2 ですが、小核試験で、異数性のことが明確になってきていて、染色体異常試験は実施されているが、詳細が不明なので載せなくてもということですね。

○下位専門委員 EMEA の参考資料の 3 ページ目の下の 13 番目に、最後の 3 行ほどに書かれているのですが、これを読みましてもよくわからない感じですので、これから多分ここは引用されているのではないかと思うのですが、もし、これに関する詳細な文献等がありましたらよいかなと思ったのですが、私自身はこれでしか確認できなかったもので、必要ないのかなと思った次第です。

○三森座長 事務局、今までこういう場合は、どうしていましたか。EMEA の評価書をそのまま載せるということで来ていましたか。

○関谷課長補佐 基本的には、そのまま載せて、例えば詳細がわからなくて評価の根幹に関わるようなところは問い合わせをしたりということもありましたが、基本的には書いてあることに関しては書いて来ていたかと思います。

○三森座長 下位先生、染色体異常試験を削除してしまうと、実施したか、しなかったかということがわからなくなってしまいます。

したがって、この評価書は EMEA の評価書から来ているということであり、内容については結局このような形で一応書いておくということで、このままということではいかがでしょうか。

○下位専門委員 あっても詳細はわかりませんが、一応、EMEAとしてのレポートとしてこういうことが書かれていますので、事務局で、今までそのように対応されてきたというのであれば、それで結構です。

○三森座長 それでは、このままでよろしいですか。

○関谷課長補佐 はい。特に問題がなければ、そのようにさせていただければと思います。

○三森座長 あと、この件についてですが、閾値が取れると、EMEAの評価もそうなっているのですが、確認評価部会もその考えに同意しているわけですが、本専門調査会のほかの先生方で、御意見はございますか。

○廣瀬委員 私自身勉強不足でわからないのですが、今、遺伝毒性試験で異数性が誘発されるということだったのですが、特に *in vivo* で異数性が誘発されるという毒性学的な意義が少しわからないので教えてほしい。

特に発がん性との関係が何かあるのかどうかということについて教えていただきたいのですが。

○三森座長 どうぞ。

○下位専門委員 異数性を誘発する物質は、紡錘糸などに作用して細胞分裂をするときに影響が出ます。そのため、染色体が非常に不安定になってくることが言われていますので、その辺で発がんとの関わりが何らかの形であるのではないかと思われれます。

○廣瀬委員 そうすると、ここに異数性誘発と単に書いてあるのみでは、毒性学的な意義がよくわかりませんので、少し今、説明のあったようなところを加えていただければ、読んでいてもわかりやすいかなと思うのです。

特に異数性があるということで、新たな安全係数をかける根拠にもなっておりますので、是非その辺の説明を少しだけでもよろしいかと思っておりますので、加えてほしいなと思っております。

○関谷課長補佐 19ページを見ていただくと、今、御説明いただいたようなところは、若干、4行目から紡錘体の形成阻害に基づくというようなところは、少し一言書いてあるのですが、この辺をふくりますような形ですか。

○廣瀬委員 どこでしたか。何行目でしたか。

○関谷課長補佐 19ページの4行目～6行目です。

○廣瀬委員 紡錘体の形成阻害に基づくためということになってはいますが、結局、毒性学的意義になると難し過ぎてわからない。私個人のことだけかもしれないですが、したがって、先ほど説明があったように、この紡錘体の阻害形成が発がんに関与する可能性もあるというようなことを少し書いておいていただけるとわかりやすいと思います。

実際、発がん性試験では、用量が低いということもあるかもしれませんが、一応、発がん性は見られていないというデータもあるので、この場合には、それほど大きな問題ではないかもしれませんが。

○三森座長 そうでしたら、その文章を入れますか。

○津田専門委員 もしかしたら、私の誤解があるかもしれませんが、14ページの書き方を見ますと、少なくとも異数性であるので、紡錘糸の形成に対する異常なのですが、閾値がある。その閾値というのは、*in vitro*の実験では、先ほど説明があったように85 ng/mLである。

このことは、18ページ後半のヒトに対する投与試験から考えると、血中濃度は27~40 ng/mL、これはADIの2,000倍に当たるのだが、それでもなおかつ異数性を出す閾値よりも低いと、ここまで書かれていたら、先生、どうでしょうか。

○廣瀬委員 結局、異数性が誘発するという毒性学的な意義がよくわからない。異数性が誘発した場合に、実際に*in vivo*でどういうことが起こる可能性があるかということです。

○津田専門委員 それは、今、下位先生が説明されたこと、この剤がなぜ異数性を出すかというのは、これはやらなければわからないかもしれませんが、それはよいですね。

○廣瀬委員 はい。

○津田専門委員 その結果が何かということは、場合によれば、染色体を不安定にして発がんになる可能性もあるが、それは閾値があり、十分に。

○廣瀬委員 そういうことが少し書かれていれば、もう少しわかりやすいなということだけです。

その辺、下位先生のお知恵を拝借して、1行でも2行でも書いていただければと思います。

○三森座長 本日御欠席の能美先生にも少しお手伝いいただいて、その辺の文章を少し付け加えてもらうということにしましょうか。

○関谷課長補佐 それでは、能美先生と下位先生に御相談させていただきながら追加します。

○三森座長 もう一点ですが、評価書の16ページから17ページにわたったところです。ラットの催奇形性試験ですが、ここについてはいかがでしょうか。EMEAは2.5mg/kg体重/日がNOAELとしておりますが、確認評価部会では、母動物に対してはLOAELという形で評価しているということですが、確認評価部会的时候には、寺本先生が御担当であったわけですが、この領域の御専門の江馬先生はいかがでしょうか。

○江馬専門委員 弱いながらも母体毒性が発現しているということであれば、LOAELでよろしいかと思えます。

少し先に戻って申し訳ないのですが、19 ページで、安全係数の話は後でした方がよろしいですか。

○三森座長 御議論いただいて結構です。

○江馬専門委員 異数性が認められることで、安全係数 10 が追加されています。慢性毒性発がん性試験が不十分だということはわかりますが、異数性が認められることと、発がん性試験が不十分なこととセットになっているのです。異数性が誘発する NOEL というのは、前のページに実際の ADI よりも十分低いということなので、特にここで言及する必要はないと思えます。

○三森座長 いかがでしょうか。既に 18 ページで異数性のことについての閾値のことも書いてあるので、追加の安全係数の中には異数性の誘発ということは入れなくてもよろしいのではないかという御意見です。

確かに発がん性試験は不十分ですので、あとは催奇形性試験の LOAEL ですので、当然追加の 10 ということに入ってきます。よろしいでしょうか。そうしましたら、19 ページの 14 行目でしょうか。「遺伝毒性試験において異数性が認められること並びに」というところを削除するということですね。

したがって、14 行目は、安全係数は LOAEL を用いることに加えて、慢性毒性試験及び発がん性試験が不十分なことを総合的に考慮し、追加の係数として 10 を適用するということでよろしいでしょうか。

御意見がないようですので、事務局よろしいですか。そのように削除いたします。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 ということで、19 ページの 19 行目の食品健康影響評価でございますが、安全係数 1,000 を適用して、メベンダゾールの ADI は 0.0025mg/kg 体重/日ということになります。この方向性でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それでは、メベンダゾールについては資料を基にいたしまして、評価書を取りまとめたいと思えます。

各専門委員の先生方におかれましては、必要に応じて御意見などをたまわることがあるかと思えますが、そのときはよろしく願いいたします。

事務局は、作業をよろしく願いします。

○関谷課長補佐 御指摘をいただきました修正等、先生方に御相談しながら進めたいと思います。

本案につきましては、御了解後、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まし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。また、必要に応じて改めて調査会に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 それでは、引き続き動物用医薬品評価書レバミゾールについてですが、事務局から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 お手元の資料 3、レバミゾールの評価書（案）を御覧いただきたいと思っております。

3 ページに、審議の経過がございます。これも先ほどと同様にポジティブリスト制度導入に伴いまして、暫定基準が設定されております。

こちらは、5月15日の確認評価部会で御審議いただきまして、御了解をいただいたものでございます。

6 ページから概要があります。

レバミゾールは、やはり寄生虫駆除剤ということで、日本では牛、豚、鶏、その他広く使われております。

ヒト用の医薬品としましては、日本では承認はないですが、海外では寄生虫駆除剤あるいはがん治療におけるアジュバント療法ということで使用されているものでございます。ポジティブリスト制度に伴って残留基準値が設定されております。

7 ページから安全性に係る知見の概要ということですが、本評価書（案）につきましては、JECFAでも評価がされているということです。それから我が国でも当時の厚生省でも既に評価をされているものでございます。そういった評価書を基に知見を整理したものでございます。

続いて薬物動態になりますが、ヒトでも使用されるということで、ヒトを含む複数の試験がされておりますが、比較的よく吸収をされるということで、代謝が肝臓でされるというのですが、代謝物に関しましては、30 ページに幾つか代謝物の構造式がございますが、種差があるということが知られています。

また、残留試験においては、肝臓とか腎臓に主に多く検出されるということで、12 ページに牛の試験の表が載っておりますが、この残留試験におきましては、7日目あるいは8日目では検出限界以下ということになっております。

それから、毒性試験に関しましては、13 ページからになります。少し飛びますが、16 ページの 19 行目に、イヌの 1 年間慢性毒性試験がございます。

こちらで、NOAEL が得られておりますが、毒性影響としては溶血性の貧血が認められておりまして、これはイヌにおいては、レバミゾールの特徴的な毒性影響ということで、最終的にはこの 1.25 mg/kg 体重/日の NOAEL を ADI の根拠としております。

遺伝毒性につきまして、16 ページから 17 ページにかけてございますが、こちらも一部陽性の結果が発現しているものがございます。

ここにつきましても、確認評価部会で御議論いただきまして、17 ページの 8 行目からの記載にありますように、高用量域でヒトに対して染色体異常を誘発する可能性は否定できないが、DNA との反応性に基づく染色体異常とは考えにくく、低用量では特段問題となる遺伝毒性は発現しないものということで、DNA に直接反応して付加体をつくったり、あるいは DNA 鎖を切断することによって、染色体異常や姉妹染色分体交換が起きているのではないというようなことから、ADI が設定できるという方向で結論づけられております。

発がん性試験に関しましては、以前の JECFA あるいは当時の厚生省の評価では 17 ページ、18 ページにかけて発がん性試験がありますが、あまり適切な組織試料の収集ができていないということがあったのですが、今回新たなデータとして 18 ページの 12 行目からラットの 104 週間発がん性試験がされております。これは厚労省で実施されておりますが、この試験におきましては、きちんとした試験として発がん性は認められなかったという結論が得られております。

20 ページの下、8. ヒトにおける所見ということで、ヒトでは先ほどイヌで溶血性貧血というのが特徴的ということでしたが、ヒトでは副作用等として白血球減少症や無顆粒球症あるいは血小板減少症というのが知られております。これらの影響というのが 22 ページの 22 行目から書いておりますように、イヌの溶血性貧血の機序と同様な免疫学的機序に基づくものであろうというようなことで、先ほどのイヌの試験の NOAEL を基に ADI を設定したという、そういった考え方に基づいております。

22 ページ以降は、イヌにおける血液学的な影響あるいはヒトにおける免疫作用等について考察あるいは試験の結果が出ております。26 ページの食品健康影響評価で御説明いたしますが、まず、JECFA の評価、これは我が国の過去の評価、厚生省の評価と同様ですが、26 ページの 16 行目「ヒト及びイヌにおける細胞感受性の相違の原因は不明」ということなのですが、先ほど御説明いたしましたように、イヌにおいても白血球減少症が認められたということなどから、ヒトにおけるレバミゾールの血液毒性に対するモデルとして、イ

ヌは主に溶血性貧血が出るのですが、外挿可能だろうと判断されたということで、イヌの1年間慢性毒性試験のNOAEL1.25 mg/kg 体重/日を根拠としまして、ただし、あらかじめ20 mg/kg 体重/日の用量で感作を行いましたイヌにおきましては、1.25 mg/kg 体重/日でも溶血性貧血を再発させるというようなことがありますので、そういったこと、それから、ヒトにおいてレバミゾールの治療により感作される例は少数であるが存在するというので、安全係数としては追加の2ということで200を適用しております。この考え方に基づいて、厚生省で当時の評価もされているということでもあります。

確認評価部会としまして、御審議いただきまして、先ほどの染色体異常を誘発する可能性は否定できないがということで、35行目から書いておりますが、低用量では生体にとって特段問題となる遺伝毒性は発現しないものと考えられた。

先ほどの新しい発がん性試験でも発がん性は認められていないということで、そういったことから遺伝毒性発がん物質ではないということでADIを設定することは可能と判断されております。

27ページに、最終的な結論としまして、先ほどの1.25 mg/kg 体重/日というNOAELに追加の係数としまして、99行目からありますが、1週間7日でなく6日投与であるということ。それから、先ほどのイヌにおいては溶血性貧血を感作されたイヌにおいては再発させるというようなこと、それから、ヒトでも感作される可能性があること、ただし、動物用医薬品としてレバミゾールは、寄生虫駆除剤ですので、継続的に使用されるようなものではないというようなことを考慮した上で、追加の係数は2でよいということで200を適用しまして、結論としては0.006 mg/kg 体重/日、そういった結論をいただいております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。事務局からの説明のように、確認評価部会での議論のポイントが、これについても2つございます。

1つは、先ほどの遺伝毒性試験の17ページでしょうか。高用量域ではヒトに対して染色体異常を誘発する可能性は否定できないが、低用量では生体にとって特段問題となる遺伝毒性は発現しないという形で確認評価部会は議論が終わっております。

まず、この点について、本専門調査会において御議論いただきたいと思いますが、どなたか御質問はございますか。

下位先生、いかがでしょうか。

○下位専門委員 この化学物質に関しては、遺伝毒性試験の中でもヒトリンパ球に *in vivo* でも陽性結果が発現しているのですが、これに関しては文献が1980年のものでして、私

の方でフォローできなかったのですが、150 mg 用量というのは、ヒト用の駆虫薬として、単回投与として承認されたときに用いられた設定量なのです。したがって、かなり高濃度にはなっていると思いますので、今回まとめられました評価案につきまして、高用量域ではヒトに対して染色体異常を誘発する可能性が否定できないと思いますが、低用量におきましては、影響は出ていないと判断してよいのかなと思いました。

○三森座長 ありがとうございます。そのほか、いらっしゃいますでしょうか。

続いて発がん性ですが、厚生労働省の追加資料が出されておりました、18 ページにございますが、発がん性は認められていないということでございます。

もう一点でございますが、溶血性貧血の点があったと思いますが、その点はイヌの溶血性貧血とヒトの無顆粒球症というのは同様の免疫学的機序に基づくものだというところでございますが、ここについては、いかがでしょうか。22 ページの 27 行目から特殊試験で、血液学的な影響のことが載っておりますが、ここについてどなたか、今井先生、小川先生、この辺の免疫学的な機序についてはよろしいですか。

○小川専門委員 一応、無顆粒球症は人間の場合だと典型的には薬剤に起因するということが言われておまして、100 万人に 3 人ぐらい、0.0003 % ぐらいが起り得るということなので、この剤に関しては、かなり高いと言えは高いのですが、十分な安全域をおいて使用すれば、ほかの薬剤でも起り得る、率的には大分違うところはあると思うのですが、十分な安全域を設ければ、よいのではないかと考えました。

○三森座長 ありがとうございます。もう一点は 26 ページの 33 行目からの ADI の設定でございますが、安全係数を 200 にした根拠が 27 ページにわたって記載されております。

まとめますと、投与を 1 週間に 7 日を 6 日で実施したということです。感作されたイヌにおいては、溶血性貧血が再発させられているということ。

もう一つは、レバミゾールは寄生虫の感染症の治療を目的として使用されているということで、継続的に使用されるものではないと、こういうことを総合的に考慮して確認評価部会としては、そこの 27 ページの 13 行目、追加の係数 2 を適用しまして、安全係数を 200 としたということでございます。

その値をかけて、ADI は 0.006 mg/kg 体重/日という形で確認評価部会では評価いたしました。ここについてはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

御意見がないようでしたら、まとめさせていただきたいと思っております。

レバミゾールについては、資料を基にいたしまして、評価書を取りまとめたいと思っております。各専門委員におかれましては、必要に応じて御意見を伺う場合もありますので、その

ときはよろしく願いいたします。

事務局は、作業をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、本案につきましては、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す。必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

以上です。

○三森座長 そのほかございますか。事務局から何かありましたら、どうぞ。

○関谷課長補佐 特にございませませんが、本日は引き続き承認に係る案件の御審議をいただきますので、少し予定が押しておりますので、予定では 50 分からということでお知らせしておりますが、55 分からということをお願いできればと思いますので、5～6 分休憩をさせていただければと思います。

○三森座長 それでは、ただ今、御説明がありましたように、55 分から引き続き非公開の部に入りますので、よろしく願いしたいと思います。

それでは、3 時 55 分をめどに御着席をいただきたいと思います。

どうもありがとうございました。