

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第 147 回) 議事録

1. 日時 平成 25 年 1 月 11 日 (金) 14:00~15:30

2. 場所 食品安全委員会中会議室

### 3. 議事

(1) 動物用医薬品 (モキシデクチン、モキシデ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の駆除剤 (サイデクチンポアオン) の再審査) 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)

石川さと子専門委員、石川整専門委員、小川専門委員、寺本専門委員、天間専門委員、能美専門委員、福所専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、山手専門委員、吉田専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員長、三森委員、山添委員

(事務局)

本郷事務局次長、磯部評価課長、前田調整官、関口課長補佐、福永評価専門官、渡邊係長、津田技術参与

### 5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (平成 25 年 1 月 10 日現在)

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書「モキシデクチン」

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書「モキシデ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の駆除剤 (サイデクチンポアオン) の再審査に係る食品健康影響評価について」

参考資料

## 6. 議事内容

○山手座長 それでは、皆さんおそろいようですので、時間となりましたので、第 147 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、頭金専門委員、山口専門委員、山崎専門委員の 3 名がご欠席でございます。12 名の専門委員で議事を進めていきたいと思います。

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 147 回動物用医薬品専門調査会議事次第が配布されておりますので、ご覧いただきたいと思います。

それでは、議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 本日、本年最初の動物用医薬品専門調査会となっております。専門委員の先生方におかれましては、年始の非常にお忙しい中、ご出席いただきましたことに心より感謝申し上げます。ありがとうございます。本年もよろしくお願い申し上げます。

本日の議事でございますが、継続審議となっております動物用医薬品「モキシデクチン」、その製剤でございます「モキシデ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の駆除剤（サイデクチンポアオン）の再審査」に係る食品健康影響評価とその他となっております。

次に、資料の確認でございますが、本日の議事次第、委員名簿、座席表の 3 枚紙をお配りしております。それから、資料の 1～3 をお配りしております。資料 1 につきましては、リスク管理機関からの 1 月 10 日現在の評価要請と対応の状況でございます。資料 2 につきましては、動物用医薬品「モキシデクチン」の評価書（案）でございます。それから、資料 3 でございますが、「モキシデ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の駆除剤（サイデクチンポアオン）の再審査に係る食品健康影響評価について」という製剤の評価書（案）でございます。また、参考資料として、本日のモキシデクチン関係の資料をお配りしております。

また、机上配布資料といたしまして四点ほどお配りをしております。一つ目が机上配布資料 1 と記載しておりますが、「モキシデクチン審議のポイントについて」という 2 枚紙でございます。机上配布資料 2 でございますが、「モキシデクチン試験の NOAEL/LOAEL 等の一覧」をお配りしております。机上配布資料 3 でございますが、こちらは以前ご審議いただいた動物用医薬品「ジルパテロール」のパブリックコメントの回答に関する資料でございます。それから、最後に机上配布資料 4 でございますが、モキシデクチン関係の文献一覧をお配りしております。

本日お配りしております資料については以上でございます。不足等ございましたら事務局までお知らせいただきますよう、お願い申し上げます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、議事に入ります。

事務局から、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告

を行ってください。よろしく申し上げます。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項、いわゆる利益相反についてご報告いたします。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方からご提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の (1) に規定いたします「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員の先生方はいらっしゃいませんので、ご報告いたします。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。ただ今報告ありましたように、提出いただきました確認書について相違はございませんでしょうか。

ないということですので、それでは議題 1 に入らせていただきます。動物用医薬品「モキシデクチン」、「モキシデ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の駆除剤（サイデクチンポアオン）の再審査」に係る食品健康影響評価です。

それでは、事務局からご説明よろしく申し上げます。

○福永評価専門官 それでは、ご説明いたします。

資料 2 の (案) 動物用医薬品評価書「モキシデクチン」の 4 ページをお願いいたします。

審議の経緯でございますが、本日も審議をお願いいたしますモキシデクチン及びサイデクチンポアオンの再審査につきましては、昨年 9 月の第 143 回動物用医薬品専門調査会において一度ご審議をいただいております。

このモキシデクチンにつきましては、P-糖タンパク質に関するデータについて再度確認する必要があるということで継続審議となっております。今般、この P-糖タンパク質に関するデータ、また文献でございますがヒトに関する動態についてのものもございましたので、そちらについてこの評価書（案）に記載しております。前回からの修正及びこれらの新たな追加した部分を中心にご説明してまいります。

それでは、資料 2 の 6 ページをお願いいたします。

6 ページの 7. 使用目的及び使用状況で 28 行目からですが、モキシデクチンの作用機作について薬理書をもとに記載させていただいております。アベルメクチン類について記載しておりますが、線虫や節足動物に非痙攣性の麻痺を誘発する機作は、膜貫通型のグルタミン酸開口型 Cl<sup>-</sup>イオンチャンネルに作用して、Cl<sup>-</sup>の膜透過性を増加させて、神経細胞や筋肉細胞の膜を過分極とさせて麻痺を起こすというものです。あるいは GABA の開口、それからほかのリガンド開口型の Cl<sup>-</sup>チャンネルとも結合するというので、これらの作用機作について追記をさせていただきます。

それから、7 ページから薬物動態試験に入ります。

29 行目の修文につきましては事務局で行っております。通常「高用量」、「低用量」という記載をあまり使っておりませんので、具体的な用量の記載に修文しております。

それから、9 ページ、あるいは 10 ページでは単位の修正を行っております。こちらにつき

ましては、前回頭金先生より「単位を確認してください」というご指摘がありまして、「ppb」となっていたところ、「 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 」に換算できるものにつきましては、「 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 」に修正しております。

ただ、乳汁につきましては、重さ「g」か、あるいは体積「mL」かの確認とれませんでしたので、「ppb」のままの記載にさせていただいております。このことにつきましては山崎先生よりご了承いただいております。

それから、そのほか語句の修正を行っております。

次に、23 ページをお願いいたします。

表 24 の小核試験ですが、「マウス骨髄」となっておりましたので「細胞」を追記させていただいております。

24 ページの 4. 急性毒性試験ですが、「臨床症状」、英文では「Sign of toxicity」となっているところもありましたので、ほかの訳と合わせまして「毒性徴候」に全て統一をさせていただいております。

19 行目からは亜急性毒性試験のデータでございます。

こちらのマウスを用いた (1) 28 日間亜急性毒性試験で、例えば 25 行目にあるように「75 ppm 投与群では 1 例」という記載をしているのですが、こちらについて「雌雄の記載等を確認してください」というコメントを吉田先生からいただいております。ただ、このモキシデクチンにつきまして、評価書評価ということで JECFA、あるいは EMEA、FDA のデータを確認しておりまして、これ以上、雌雄が明確にわかるデータがございません。したがって、事務局としてはこのままの表記とさせていただきたいと考えております。

25 ページをお願いいたします。

こちら文言の修正につきましては、吉田先生からいただいております。

26 ページのイヌを用いた (4) 28 日間亜急性毒性試験の 35 行目の病理所見「80 及び 160/50 ppm 投与群の雄で精子形成能の低下が示された」という記載につきまして、吉田先生よりコメントをいただいております。ご紹介させていただきますと、「若いイヌでは精巣や副生殖腺の発育にばらつきがあり、一般の状態の悪化のため、精巣の発育、あるいは成熟が遅れたのではないかと考えられます」といただいております。

次に 27 ページをお願いいたします。

イヌを用いた (5) 90 日間亜急性毒性試験です。こちら修文につきましては松尾先生よりいただきました。

それから、30 ページをお願いいたします。

30 ページの 22 行目から、マウスを用いた (3) 発生毒性試験がございます。これは CF-1 マウスを用いております。イベルメクチン、あるいはアバメクチンといったアベルメクチン類につきましては薬物の排泄等に P-糖タンパク質が関連しており、このモキシデクチンもアベルメクチン類であるので、こちらの CF-1 マウスを用いた (3) の発生毒性試験につきまして CF-1 マウスの遺伝子型を確認するというご指摘をいただいておりますが、確認したところ

遺伝子型についてはわからなかったという報告が来ております。

また 35 行目、あるいは次のページの 1 行目、3 行目の%の数値を修正させていただいております。こちら 3 mg 投与群の百分率が高いという状況であったのですが、資料を確認しましたところ、数値が逆であるということがわかりましたので、修正を行っております。

それでは、35 ページをお願いいたします。

こちら 9 行目からが、今般追記をさせていただいた知見でございます。11. ヒトにおける知見でございますが、モキシデクチンは動物用医薬品として開発されたということがあり、ヒトのデータがないと思われたのですが、最近ヒトの医薬品としての開発というのが進められているようでして、文献レベルではありますが、ヒトにおけるデータが 3 報ほどありましたので、今回追記させていただいております。

まず 10 行目～16 行目に関する記載ですが、これは薬理書に基づく記載になっております。前半部分は節足動物、あるいは無脊椎動物についての記載でございますが、14 行目からは哺乳類に関する記載をさせていただいております。このほ哺乳類の GABA の開口型、Cl<sup>-</sup>チャンネルとアベルメクチン類の親和性は低いものの結合すると考えられるということでございます。

こちら青字の二重線の修文につきましては松尾先生からいただいております。

18 行目からは、ヒトのデータでございます。こちら男性ボランティアにモキシデクチンを単回経口投与して安全性、あるいは忍容性等を見ている試験でございます。安全性につきましては、プラセボと比較すると一時的でなおかつ軽度、あるいは中等度の中枢神経の有害事象がみられたということでございます。この有害事象については、具体的な記載をしてくださいますという松尾先生からのコメントがございましたので「吐き気、嘔吐、傾眠等」と文献に基づいて追記を行っております。

また、27 行目からですが、こちらの「9 及び 36 mg の投与量では、絶食状態に比較して、高脂肪の摂取により、T<sub>max</sub> の遅延及び AUC の有意な増加が示された。しかし、C<sub>max</sub> の上昇はみられなかった」と、天間先生から修文をいただいております。

また、31 行目からも男性にモキシデクチンを単回経口投与した薬物動態試験でございます。パラメータにつきましては、表 A に追記させていただいております。朝食として脂肪割合が高い食事を摂ったヒトとの比較ということで載せておりますが、幾つかのパラメータについて延長したり、あるいは減少したりという有意な変化がみられたという報告がございます。

安全性に関する記載として 40 行目からありますが、バイタルサイン、あるいは臨床検査又は心電図に意義のある変化は認められなかったということでございます。こちらにつきましても頭金先生から修文をいただいております。

また、36 ページの 8 行目からは、女性にモキシデクチンを単回経口投与した試験でございます。

泌乳中ということで、乳汁中のモキシデクチンについても測定を行っております。1 人当たり 8 mg を投与したということでございます。血漿中濃度は 4 時間前後に最高濃度に達したということで各パラメータが出されております。乳汁中にも投与量の 0.7%前後が排泄され、絶

対排泄量、実際に排泄された量としては 0.056 mg 前後ということでございます。

13 行目の後半から仮定のお話ということでございますが、乳汁中に排泄されたモキシデクチンを体重 5 kg の乳幼児が全量摂取した場合にどの程度暴露されるのかということについて文献に沿って記載していたのですが、28 行目にありますように、「関係が理解できませんでした。」というコメントを頭金先生からいただきました。

31 行目にございますとおり、山崎先生からは、「もとの文章で問題はないのではないのでしょうか」とのコメントをいただいたのですが、やはり分かりづらいということで頭金先生とご相談しまして青字の二重線のとおり修正させていただいております。

最終的に何がポイントなのかということを考えてときに、母親に比べて乳幼児がどの程度暴露されるのかということが重要であるというご指摘を佐藤委員からいただいておりますので、それをもとに 18 行目の右矢印の後ろからありますように、案を記載させていただいております。

読ませていただきますと、「乳汁への絶対排泄量が体重 5 kg の乳幼児に全て摂取され、完全に吸収されると仮定すると乳幼児体重当たりの摂取量は約 0.011 mg となり、乳汁を介した乳幼児の暴露量は、母親の体重当たりの服用量（約 0.125 mg/kg）の 10 分の 1 未満（約 8.8%）であった。」とさせていただきます。こちらにつきましては、再度、薬物動態ご担当の先生方にご提示させていただきましてご確認いただければと考えております。

22 行目からは、薬剤投与に関連しないと考えられる事象として、頭痛、あるいは吐き気、咽頭炎等の報告があったということに記載しております。

34 行目からは、モキシデクチンと同じマクロサイクリックラクトンであるイベルメクチンについての記載を追記しております。イベルメクチンの臨床で認められた副作用は寄生虫に関連するものであったということでございます。

また、ほ乳動物における副作用は多量の投与時のみに認められるということで、その症状としては嗜眠、運動失調、散瞳等の中枢神経症状ということでございます。

これらの症状については、先ほどご説明させていただきました薬理書の作用機作によるものというように考えられておりますので、修正をさせていただいております。

この二重線の修正につきましては、松尾先生からいただいております。

次に、37 ページの 6 行目から、こちらが P-糖タンパク質とアベルメクチン類の毒性影響について追記を行っている部分でございます。

まず P-糖タンパクにつきましては、消化管、あるいは脳毛細血管をはじめ種々の組織に存在して、医薬品等の何がしかの脂溶性物質を能動的に細胞内から細胞外へと排出することが知られております。この基質の特異性が明確でないということはあったのですが、近年特定の動物の亜母集団におけるアバメクチン、あるいはイベルメクチンといったアベルメクチン類による中枢神経毒性の高感受性、それから P-糖タンパク質の発現量、または機能性が関連しているということが明らかになってきております。

そのため、各動物種における P-糖タンパク質遺伝子又は発現に関する知見をまとめさせて

いただいた次第でございます。

まず 15 行目から CF-1 マウスでございます。この CF-1 マウスにつきましては、特定の亜母集団がアバメクチンによる中枢神経毒性の感受性が高いということが知られております。その理由としましては、この P-糖タンパク質を欠損していると、遺伝子のスペルが間違っております「I」を削除していただいて、「*mdr1a* (-/-)」にご修正いただきたいのですが、この遺伝子がないということが明らかにされております。

SD ラットにつきましては、前回ご提示させていただいております。こちら、SD ラットにおける P-糖タンパク質の胎児における発現時期を脳、あるいは空腸で見ている試験でございます。

30 行目にありますが、胎児・新生児では、空腸での P-糖タンパク質の発現は生後 8 日まで認められないが、それ以降は発現がみられ、日齢に伴って発現量は増えていくという結果でございます。

脳においても胎児 20 日から生後 20 日まで、いずれの時期も発現はみられているのですが、発現量につきましては成熟動物と比べるとかなり低いということが記載されております。

SD ラットを用いた (1) 1 世代生殖毒性試験、(2) 3 世代生殖毒性試験で生存児のほ乳期間における死亡がみられておりますが、こちらについては、P-糖タンパク質の発現量が関係しているのではないかとということで、38 行目から記載をさせていただいております。

それから、38 ページの 5 行目から (3) として、イヌについて記載しております。

こちらは、モキシデクチンではなくイベルメクチンの知見ですが、コリー犬で中枢神経毒性の感受性が高いということが言われておりまして、この理由には P-糖タンパク質をコードする遺伝子の 4 塩基対の欠損があるということが報告されてございます。

また、(4) ヒトにおいても、この P-糖タンパク質に関する遺伝子に関する報告がございます。11 行目からでございますが、*mdr* 遺伝子の多型がヒトにおいても知られており、発現量に影響を与えるということが報告されております。

何種類かあるのですが、14 行目にありますように 3435 位、あるいは 2677 位、こういったところが多型を示すと MDR1 の発現量、あるいは機能性といったところが変化するということが報告されているのですが、統一した見解ではなく、結果はやや錯綜しているということでございます。

その詳細としては、MDR1 の発現量を低下させるという報告もあれば、増加させるという報告もあり、あるいは胎盤における発現量については影響がないなど、また逆に薬物排泄能力が増加したというような報告もございます。

22 行目からは、前回ご説明しておりますが、こちらはアバメクチンの評価の際に提出されました P-糖タンパク質のヒトにおける発現に関してのまとめたものでございます。ヒトの成人では、脳毛細血管などで P-糖タンパク質が発現して、多くの医薬品の体内動態で重要な役割を担っているということ。また、ほかにも造血系の幹細胞、妊娠の前期に胎盤で P-糖タンパク質が発現をするということ、あるいは妊娠中期では、胎児で既に P-糖タンパク質が発現し

始めているということを記載しております。

33 行目にありますように、現時点では、P-糖タンパク質の遺伝的欠損に起因する医薬品等の毒性は報告されていないとございます。

こちら修文につきましては、頭金先生、渡邊先生、それから松尾先生からいただいております。

新たに追記をさせていただいたところにつきましては、以上でございます。

○山手座長 どうもありがとうございました。

モキシデクチンの評価書案ですが、昨年 9 月本専門調査会で一度審議しています。そのときに、特に P-糖タンパク質に関する情報をもう少し収集して議論しましょうという結論になっていたかと思えます。

それでは、今事務局から説明していただきました。こちらに関しましては、既に一度審議させていただいておりますが、今回新たに幾つか修文、あるいはご指摘、専門委員の先生方からいただいております。また、事務局もそれに対応していますが、こちらに関しまして何か追加コメント、あるいは審議すべきことがあればご意見をいただきたいと思うのですが。

6 ページの使用目的及び使用状況から 34 ページの一般薬理までになるかと思えますが、いかがでしょうか。

もし、ないようでしたら、資料が追加されました 35 ページからの記載について審議していきたいと思うのですが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、35 ページになりますが、まずヒトにおける知見ということで三つに大きく括れるかと思えますが、一つはアベルメクチン類の作用機序に関する 35 ページの 10 行～16 行のあたりに関しまして、記載ぶり、あるいはご意見等ありましたら、お願いしたいと思います。

松尾先生、お願いします。

○松尾専門委員 11 行目で、「その作用機作は無脊椎動物のみでみられ」、「、」にしていますが、こちらは「みられる」にしておいてください。「みられる膜貫通性のグルタミン酸開口型」とかかりますので。

○山手座長 松尾先生のご修文をもう一度ご修正されるということですね。

○松尾専門委員 はい。

○山手座長 では、事務局よろしく願いいたします。

○関口課長補佐 はい。

○松尾専門委員 たしか、事前に送っていただきました資料に「無脊椎動物のみでみられる」ということが書いてあったと思いましたので。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほかいかがでしょうか。ヒトに関しましては、18 行目の健全な男性、あるいは 31 行の健康男性への絶食と高脂食での朝食摂食後のデータがありますが、このあたりも松尾先生からご修文いただいていると思えますが、それも含めてご意見があればお願いいたします。

○松尾専門委員 私としては修正していただいたので、こちらでよいと思うのですが。

○山手座長 36 ページの表 A ですが、よく見ると、カンマとピリオドが入り交じっていますね。細かいですが、見ておいてください。

○福永評価専門官 すみません、こちらは 4 桁の区切をカンマにしておりまして、小数点についてはピリオドになっております。

○山手座長 そういことですか。わかりました。これで正しいのですね。すみませんでした。勘違いしていました。

続きまして、36 ページになりますが、これは泌乳中の女性における本剤のモキシデクチンの動態ということになりますが、一つポイントは「乳汁中への排泄」に関する記載になりますが、こちらも含めてご意見があれば、よろしくお願いたします。特に、18 行目から事務局からご提案されていますが。これは頭金先生からご意見いただいて、山崎先生はこの形でよいのではないかというご意見ですが。そちらをさらに事務局で修文されたということなのですね。

○福永評価専門官 はい、そうです。

○山手座長 わかりました。

特にないようでしたら、36 ページの 34 行目からのイベルメクチンの記載になりますが、「ほ乳動物の GABA、開口型 Cl<sup>-</sup>チャンネルへの作用によるもの」と記載されていますが、

もしないようでしたら、続きまして 37 ページになりますが、6 行目の P-糖タンパク質とアベルメクチン類の毒性という 7 行～18 行目まで新たに文章が追加されています。加えて前回審議しました 20 行目以下、SD ラットでの P-糖タンパク質。特に新生児における発現の記述がありますが、これに関しましてご意見等あれば。

寺本先生、よろしくお願いたします。

○寺本専門委員 (2) の SD ラットの 33 行目で、「胎児 20 日から生後 20 日まで」というように修文していただいているようなのですが、「胎児 20 日」というのは、少しピンと来ないのですが、こちらは渡邊先生から「胎齢 20 日」というように修文されたのではなかったですか。

○渡邊専門委員 「胎齢 20 日」としました。確認して下さい。

○福永評価専門官 すみません、確認して修正させていただきます。

○山手座長 そうですね。「胎齢」が正確かと思えます。

P-糖タンパク質の発現に関して、特に SD ラットの胎児、新生児に異常が出たということで、P-糖タンパク質は新生児のその後の発育で徐々に発現してくるという記載かと思えますが、いいでしょうか。

続きまして 38 ページになりますが、5 行目の (3) イヌというところで、コリー犬ではこういう P-糖タンパク質をコードする遺伝子の欠損があるという報告があります。

また、10 行目からは (4) ヒトですが、こちらの *mdr1* 遺伝子の多型が知られているという記載だと思えますが、記載ぶり、あるいはご意見、コメント等あれば、お願したいと思えます。

小川先生、お願いたします。

○小川専門委員 非常に細かいことですが、38 ページの 26 行目の「合包体性栄養膜細胞」の「包」という字は「胞」と「月（にくづき）」が要ると思いますので、お願いします。

○福永評価専門官 ありがとうございます。

○山手座長 修文よろしくをお願いします。

追加されました資料の記載に関しまして、全体何かご意見等はいかがでしょうか。

○松尾専門委員 自信がないのですが、37 ページの 38 行目からなのですが、P-glycoprotein の発現が低下しているということを理由にされているのですが、この時期というのは関門自身の形成が悪いということはないのかなど。その影響というのは完全に書かれていないのですが、どうなのでしょうかと疑問なのですが。

○山手座長 そのあたり山添先生、何かご意見持っておられないですか。

○山添委員 後で申し上げようかと思っていたのですがよろしいでしょうか。

○山手座長 それでは、松尾先生のコメントを含めてよろしくお願ひしたいのですが。

○山添委員 こちらは、今松尾先生おっしゃるとおりのところがあります。

説明に入ってよろしいですか。

○山手座長 お願いいたします。

○山添委員 本日、事務局で用意していただいた机上配布の資料 4 ですが、モキシデクチンと P-糖タンパク質の関連について少し情報が不足している、それから毒性の評価のときに CF-1 マウスで不明確なところがあるということをお聞きしましたので、私が少しチェックしてみまして、資料になりそうなものをそこに挙げさせていただきました。

問題点としては、モキシデクチンがどのようなトランスポーターに乗っかるのかというのが一つのポイントかと思ひます。

それからもう一つは、CF-1 マウスのデータを毒性に関してどのように取り扱えばいいのかということ。

それから、ヒトの乳汁中からの移行のことが大きな評価の上にポイントかと思ひます。

こちらの机上配布資料 4 で説明したほうがわかりやすいと思ひます。1. の CF-1 マウスの P-糖タンパク質に関する文献については、これは比較的古い study ですが、Diane Umbenhauer がまだメルクにいたときに行った仕事です。

CF-1 マウスの遺伝子型はヘテロです。それで、メンデルリアンの法則に従って欠損が移行するということを Diane がここで証明した論文です。

それで、この動物には 3 種類のトランスポーターの遺伝子が乗っかっているのですが、MDR1 だけが欠損しているものがあります。それがホモザイゴート、ヘテロ、それからワイルドが混じっているのが CF-1 マウスというようにお考えいただければよいかと思ひます。

ですから、この CF-1 マウスで行った試験で差が出てくる場合には、MDR1、ABC の B1 だけの欠損の形質が顕著に出てくるというようにお考えいただければよいのかと思ひます。

2. 以降については、MDR1 とモキシデクチン、それからほかのトランスポーターとの関係についての論文になるわけですが、ほかのアベルメクチン類では、イベルメクチンもそうです

が、MDR1 への依存性が非常に高いということがわかっています。

それで、幾つかの論文を調べました結果、確かにモキシデクチンもこの MDR1 に乗っかるということは乗っかるということが動物の実験、細胞の実験、それから Caco-2 等のヒト由来の細胞を使った試験でも確認はされています。ただし、どの程度依存性があるかということについては、イベルメクチンが高く、それでモキシデクチンは比較的少ないということです。

では、なぜ少ないのかということになるわけですが、それについては完全にカバーできるデータがあるわけではありませんが、細胞系の阻害剤を使った実験の中で MRP という multidrug resistance related protein のほうです、別の似通ったトランスポーターでも阻害をされるというようなデータがありまして、ほかのトランスポーターによっても運ばれるということがモキシデクチンについてはわかっています。そのために、典型的な例ではイベルメクチンとモキシデクチンでは乗っかる度合いについて 7 対 1 ぐらいの差があるであろうということが書かれています。

それから、4 番目の論文は、ごく最近出てきまして、まだ E-PUB の段階なのですが、それを少しご覧いただければいいと思うのですが。机上配布資料 4 は各文献の 1 ページ目だけのコピーでございますが、3 枚目で JOURNAL OF Veterinary Pharmacology and Therapeutics の 2012 年をご覧いただきたいと思います。そちらの ABSTRACT の下から 3 行目に「lower neurotoxic potential of MOX compared to IVM」とあります。「MOX」はモキシデクチン、「IVM」はイベルメクチンですが、「This could be explained by a lower binding affinity or lower intrinsic activity of MOX」というように記載をされています。なぜこうなったかと言いますと、上のほうにあります、実は脳内の濃度、脳に入る濃度に関して言うと、イベルメクチンとモキシデクチンについてはそれほど差がないのだが、作用については 3 倍程度弱いということ、CF-1 マウスを使ったこの最近の論文で明らかにしています。

このものについては genotype がはっきりした CF-1 マウスを使った実験で最近のもので、このようなことがわかっているということでもあります。

こういうことから、実際に投与した場合にはイベルメクチンに比べてモキシデクチンが中枢への作用は弱いであろうというように考えられるという結論が一応ごく最近に報告が出たということでございます。

P-糖タンパク質の影響については、二つの場所での要素を考える必要があります。

一つは、経口で投与した場合の消化管での通過の際ですが、この場合には一旦脂溶性の物質として通過されたものが P-糖タンパク質によって消化管にもう一度排出されると。すなわち吸収効率を下げるように働くサイトが消化管ということになります。

それに対して、一旦体内に入ってしまうと、作用点は脳内になります。そうすると、血液脳関門での作用としては実際には、脳内に入ったものを P-糖タンパク質はもう一度脳から外に排出するために働いています。したがって、一旦入った場合には、脳内に入ったものを下げる、つまり解毒側に働くということになります。ですから、消化管での作用と脳内での作用は、ある意味毒性的に見ると逆に作用していると。その両方の合わさったものとして *in*

*vivo*での結果が出てくるというようにお考えいただければよいのかと思います。

ここでは、トータルとしては弱いほうに働くというように一応この点では考えるのか、あるいはもともとモキシデクチンの中枢作用が弱いから、このように結果的に作用が弱くなったのだというように考えられるということではないかと思います。

それから、なぜ作用と貯留性が低いのかということについては、もう一つは先ほどトランスポーターで P-糖タンパク質以外に MRP のタンパク質にも乗っかるという話もしましたが、もう一つは酸化代謝で CYP の 3A の発現ということもございます。モキシデクチンの場合には、酸化代謝がもう一つの経路として存在をしています。

このことも含めて、これが胎児の毒性の一つは関係してくるのではないかというように思います。と申しますのは、ヒトでは胎児期から新生児期では、この P-糖タンパク質は発現をしております。そのために、恐らく母胎側、それから胎盤での除去側に働いているというように考えられます。

もう一つの酸化代謝なのですが、これは報告によれば、モキシデクチンは CYP3A のタイプの P450 で代謝をされるということが文献的に見つかりました。この CYP3A の P450 はヒトでは胎児から新生児において、ほぼ唯一といっていいぐらい発現しているタンパク質です。したがって、ヒトの場合を考えますと、P450 による酸化については、モキシデクチンが少し体内に入ったとしてもそれに対する解毒能は恐らく持っているであろうというように判断されます。しかしながら、ラットは持っていません。このことは種差に該当するのであると思います。

このような状況が重ね合って、動物実験での種差の問題等が出てきているのではないかというように思います。動態的にはこういうような状況であるということで、こういう点を踏まえてご判断いただければと思います。

以上でございます。

○山手座長 山添先生、どうもありがとうございました。

机上配布資料 4、これは新たな資料として追加していただきましたが、このモキシデクチンのトランスポーターとのかかわり、あるいは CF-1 マウスでのデータの読み方、またヒト乳汁への移行という観点からご説明があったポイントは、他のイベルメクチン類に比べると、このモキシデクチンの場合には P-糖タンパク質に対する感受性は低いというようなデータが出ていくということ。また、脳に対しては、イベルメクチンよりも 3 倍程度弱い親和性があるという表現でよいのでしょうか。そのようなことかと思います。

また、ヒト胎児という意味では、CYP3A を介した酸化代謝、これも含めて考慮すべきではないかというお話だと思うのですが、今の山添先生のこちらの資料に基づくご説明、ご意見に対しまして専門委員の先生方から何かご意見があれば、お聞きしたいのですが、いかがでしょうか。

○山添委員 すみません。少し説明が足りなかったことが一点だけございます。

ヒトにおける P-糖タンパク質への依存性についての論文は、本日の資料でいいますと、6

番目の文献でございます。6番目の文献の ABSTRACT だけには明確な記載がないのですが、この文献の中にイベルメクチン、それからモキシデクチンとの比較がございまして、それに対してベラパミルの阻害とかを含めて、ヒト由来細胞の Coca-2 でのデータでどの程度の依存性があるのかというのが出ておりまして、そこでは、この 3 種類の薬物の中では一番弱いという記載があるという論文でございます。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

山添先生のご説明に対しまして、ご意見、コメント等ありましたらお願いいたします。

本日配布していただいた資料は、比較的ここ 5 年程度の間に出された論文で、まだ E-PUB の状態の論文もあります。私自身もその意味で、この資料は詳細に検討する必要があるのかなと思っていますが、専門委員の先生方におかれましても、このモキシデクチンの評価書を作成する上で、いま一度この資料を含めて精査して審議を継続するのがよいのではないかという気がいたしますが、私の意見も含めて専門委員の先生方からご意見いただければと思うのです。

松尾先生、先ほどのラットの脳の BBB の関係とかがででしょうか。今ご説明いただいた点に結びつくものではないですが、少しは関係があるかと思えます。

○松尾専門委員 僕自身全然知らなかったことなのですが、CYP の分解系との関係から言えば、もっとそちらがメイン的に働いてくる可能性もあるというイメージかと思ったのですが。

○山添委員 いえ、量的には恐らくトランスポーターのキャパシティーは結構高いと思いますし、しかもこのモキシデクチンはトランスポーターに乗ると思いますので、全体としては、まずは消化管での吸収の際にそれを排除するという関所としての役割が一番高いと思います。

それから、一旦脳内に入ったものを脳から排出するという機能が効いていますが、その場合には体外に出ていく経路として、酸化系の系もかなり効いているのだろうということがあると思います。

それから、胎児への移行のような特殊なケースの場合には、多分胎盤と胎児側自身の酸化的代謝が効いている可能性があるのではないかと思います。

今回、論文がこんなに急に出てきた理由は、*mrd* で検索しても論文が検索されてこない。それで一言だけ申し上げますと、*abc* の *1a* という新しい遺伝子ネームで検索をしていくと、これらの最近の文献がひっかかってきたということです。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか専門委員の先生方から。

この資料を見る限りでは、既に評価されているアベルメクチン類のイベルメクチンよりは毒性影響としては、このモキシデクチンは少し弱いのかなと。そのような意味では、最終的な評価においての係数を考える上で、これらの資料はやはり一度精査しないとイケないのかなとは思いますが、いかがでしょうか。ご意見ございますでしょうか。

舞田先生、いかがでしょうか。

○舞田専門委員 確かに、この製剤と P-糖タンパク質との関係というのは、非常に重要なと

ころを占めるものではあると思うのですが、このような資料を勘案した上で現在の評価書のどの部分の毒性評価に影響を与えるのかというのは、つながってこないのですが。要は、そこが一番重要な論議のポイントになるのではないかと思いますので、そちらを議論するほうがよろしいのではないかと思います。

○山手座長 おっしゃられるとおりでと思います。最終的には先ほどご説明がありましたように、生体に対する作用をいろいろ考えると、モキシデクチンはほかのアベルメクチン類、イベルメクチンよりは弱いのではないかとということで、私自身としては、この ADI 設定の追加係数ですが、これを考える上で重要なデータになるのではないかなという印象を持っていますが、ほかの専門委員の先生方、いかがでしょうか。

もし、ないようでしたら、私の判断にさせていただきますが、この追加資料をもう一度この専門調査会で精査して、継続審議とさせていただきたいと思うのですが。三森先生、お願いいたします。

○三森委員 これからその辺を検討しなければいけないと思うのです。今回の評価書案で問題となっているところがどこなのかをよく把握した上で、山添先生からご提示のあった文献とどうかかわりがあるのか、それをまとめられておいたほうがよろしいのではと思います。

一点は、評価書案の 30 ページの 22 行目からの発生毒性試験、CF-1 マウスで行われた実験です。こちらに神経毒性で死亡したということがありますが、こちらと山添先生のご提示のあった文献との関連です。これが一点だと思います。

それと、29 ページの 16 行目から生殖発生毒性試験がありますが、その 1 世代生殖毒性試験で 23 行目の授乳期間中や胎児の記載です。死亡率が非常に上がってきています。こちらはラットの場合は胎児期には P-糖タンパク質が発現していないことと関連があると思いますが、こちらと山添先生の文献との関連性がどうなるのか、そここのところの評価が大事だと思います。

それともう一点は、ヒトのデータが出てきまして、36 ページですが、母親から乳幼児に乳汁を経由して移行するというのがございました。18 行目の辺から書いてありますが、乳幼児への移行率は 10 分の 1 ぐらい低いということがあります。ヒトの場合には、この P-糖タンパク質が胎児のときから発現しているわけですが、そういう場合でも 10 分の 1 という移行率は、ヒトに対するリスク評価上どうなのか、その辺のことが今回の追加文献とどういう対応になるのかが議論の論点になるところだと思いますので、その辺を専門調査会でご議論いただいて、次回評価していただけたらと思います。

○山手座長 焦点を絞っていただいたご意見いただき、ありがとうございます。

三森委員から今ご説明していただきましたように、今回追加された資料に基づいて生殖発生毒性試験の胎児の死亡状況、あるいは死亡率が高いということとか、CF-1 マウスを用いたモキシデクチンの発生毒性試験の死亡率をどう考えるかが、一つの重要なポイントになると思います。

実際、CF-1 マウスを用いた発生毒性試験については、今回のデータでは *mdr1* 遺伝子型は調べられていないということがあります。

それと、あとはヒトへの影響ということで、乳汁を介した影響、これがどういう評価といたしますか、追加データに基づいてどのように考えていくかということであるかと思えます。特に母親体重当たりの服用量に比べて乳幼児への暴露量は 10 分の 1 となっていますが、このあたりをどのように考えるかということであるかと思えますが、ほかの専門委員の先生方、ご意見いかがでしょうか。そのほか、このポイントというのがあればお願いいたします。

舞田先生、よろしく申し上げます。

○舞田専門委員 38 ページのヒトにおける *mdr1* 遺伝子の多型が存在するという、恐らくこれは個体差という部分とかかわってくるのだらうと思うのです。

それから、33 行目から、ヒトでは遺伝的欠損に起因する毒性が報告されていないというところをどう評価するのかというところは非常に重要なのではないかと思うのです。

○山手座長 といいますと、ヒトの遺伝子多型をどう捉えるかということになるかと思うのですが、ご意見としては、ヒトでもこういう多型があると起こる可能性も含めてということでしょうか。

○舞田専門委員 その意味も含めているということと、先程の P-糖タンパク質の遺伝的な欠損があるマウスでは非常に毒性が強くなるということから考えると、そのような欠損があるヒトに対する毒性はどうかというところは安全係数を考慮する上で問題になると思うのです。一応文献上、遺伝的欠損が毒性とのかかわりを持つという報告がないというところで、現時点では、それをヒトにおいては無視してよいのかどうかというところをきちんと評価する必要があるかと思うのですが。

○山手座長 ありがとうございます。

38 ページの (4) ヒトにおける *mdr1* 遺伝子の多型、これを含めた問題提起といいますか、この新たな論文を含めてどのように評価できるかということかと思うのですが、このあたりも検討事項として確かに考えるべきだと思いますが、そのほかいかがでしょうか。

お願いいたします。

○山添委員 今、ヒトでの *mdr1* 遺伝子の多型の話が出ましたが、多くの事例では塩基についての変異で一塩基変異が多くて、SNP の多型がたくさん検出されています。ただし、遺伝子型と機能という形において多少の差があったという報告もたくさんあります。逆に言うと、そうなかったという報告もありまして、決定的に all or none のような差を出すという報告がないというように考えていただければよいのではないかと思います。

そういう意味で、能力に多少の差はあるかもしれないが、キャパシティが大きいので、動物用医薬品の使用における限り、現時点でそれが決定的な要因にはなっていないというように考えていただければよいのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

それは、MDR 遺伝子に係るトランスポーター以外にもいろいろな形での排泄、解毒作用があるということも含めていかがでしょうか。

○山添委員 このモキシデクチンについては、恐らく P-糖タンパク質以外の排泄経路もある

ために、種差はさらに小さくなっている可能性はあると思います。

○山手座長 山添委員からのご意見ですが、そのことも含めた記載も少し検討すべきかなと思いますが、いかがでしょうか。

もしないようでしたら、モキシデクチンに関しましては追加資料、今般提案されました幾つかの問題点を絞ってもう一度検討するという継続審議にしたいと思いますがいかがでしょうか。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 十分理解していないところがあるかもしれないのですが、SD ラットで乳汁に移行したもののからの暴露によって乳児への影響があったということなのですが、ラットの乳汁への移行とヒトの乳汁への移行がどれぐらいかといったデータは、ラットもヒトでの乳汁中移行の割合と同じぐらいと考えて、暴露量が母動物の 10 分の 1 ぐらいであるというように考えてよいのかについてはいかがでしょうか。

○山手座長 実際どれくらい乳汁に移行しているかというデータは、事務局では確認しているのでしょうか。SD ラットの場合ですが。

ただ、この点に関しましては、先ほど山添先生から提案された資料で、ヒトでは胎児期からいわゆる酸化的代謝ですか、CYP3A があるので、ラットと同等に考えなくても種差として考えてもよいのではないかというご意見があったと思うのですが。

要するに、ヒトのほうが影響は少ないのではないかというご意見だと思うのですが、そのあたりも含めた記載ぶりも検討する必要があるかと思いますが。この SD ラットに関する記載ぶりですがいかがでしょうか。

それでは、そのような点を含めて検討するというところでよろしいでしょうか。

事務局で、もし SD ラットにおける乳汁への移行について、何%移行している等のデータがわかれば、そちらも次回までに検討していただくということとよろしいでしょうか。

○福永評価専門官 SD ラットにおける乳汁への移行について、調べてはみますが、現時点ではデータはありません。

○山手座長 わかりました。ただ、記載ぶりとしては、先ほど山添先生からいただいたご意見を基に、ラットとヒトの乳汁、あるいは新生児への影響というのは、種差があるというところは記載していく必要があるかと思います。

そのほかいかがでしょうか。

この P-糖タンパク質に関しまして、この薬剤の毒性を考える上で非常に重要だと思います。事務局より、三森先生からの専門参考人に関するご提案についての説明をお願いいたします。

○福永評価専門官 三森先生からのコメントといたしましては、P-糖タンパク質に関連する部分につきましては、専門家のご意見を伺ったほうがよいのではないということで、農薬専門調査会の玉井先生を専門参考人としてお招きすることをご提案いただいているところでございます。

○山手座長 今事務局から P-糖タンパク質に関連する部分の審議について、専門的な知識を持っておられる農薬専門調査会の玉井先生に次回以降参加していただいてご意見いただくと

うご提案がありました、いかがでしょうか。もし、玉井先生のご都合がよければということになると思いますが。

ご意見等がなければ、玉井先生のご都合をお聞きして、次回以降、こちらのモキシデクチンの評価にご参加いただきたいというようにご依頼いただければと思いますので、よろしく願いいたします。

それでは、このモキシデクチンに関しましては継続審議ということでもよろしく願いいたします。事務局では先ほど出ました審議すべきポイントを中心に記載を検討していただければと思います。それをもとに専門調査会において審議していくこととさせていただきます。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き製剤に関する資料の説明、よろしく願いいたします。

○関口課長補佐 資料 3 をお願いいたします。こちらはモキシデクチンを有効成分とする製剤の評価書案でございますが、先ほどご審議いただきましたモキシデクチンの評価に関連しておりますので、本日はこちらの製剤の評価についても最終的な結論までは出さないということになります。昨年 9 月にモキシデクチンをご審議いただいた際にこちらの製剤の評価書についてはご説明をいたしませんでしたので、ごく簡単にご説明させていただきます、最終的な評価に係らない部分等について、本日ご意見等いただければと考えております。

資料 3 でございますが、先ほどご審議いただきましたモキシデクチンを有効成分といたします牛の内部及び外部寄生虫の駆除剤でありますサイデクチンポアオンという製剤の薬事法に基づく動物用医薬品の再審査に係る評価書案でございます。

こちらの 4 ページをご覧いただきたいと思います。

I. 評価対象動物用医薬品の概要でございますが、本剤につきましては 1 mL 中にモキシデクチン 5 mg を含有しております製剤でございます、効能・効果といたしましてはこちらに記載しておりますような搾乳牛を除きます牛の内部及び外部寄生虫の駆除となっております。

用法・用量につきましては、体重 1 kg 当たりモキシデクチンとして 500 µg を 1 回、牛の背線部からき甲に直線的に注ぐ、いわゆるポアオンという投与をするものでございます。

添加剤につきましては、後ほどヒトに対する安全性でご説明させていただきたいと思います。

5. 使用目的及び使用状況で 23 行目からございますが、このモキシデクチンの作用機序の記載について、先ほどの資料 2 の成分の評価書案でございますが、そちらの記載に合わせて記載すべきとのご意見を松尾先生よりいただいておりますので、こちらにお示しした修正をさせていただきます。

次のページをお願いいたします。

II. 再審査における安全性の知見の概要でございます。

まずヒトに対する安全性でございますが、最初に主剤でございますモキシデクチンについて記載しております。こちらにつきましては成分の評価が継続審議となっておりますので、そちらの評価が終了いたしましたら、こちらの 13 行目の現時点では空欄とさせていただきます。AD<sub>1</sub>の値を記載させていただきたいと考えております。

先ほどご審議をいただきました成分の評価書案にごございます残留試験の成績につきまして、14行目以降から記載させていただいております。

また、21行目からは添加剤の安全性を記載させていただいております。溶剤として使用されております芳香族石油溶剤は、精製石油蒸留物由来の芳香族、こちら「添加水素」と記載しておりましたが、「炭化水素」に天間先生より誤記をご修正いただいております。ありがとうございます。申しわけございませんでした。塗料、殺虫剤等で使われているものでございます。

こちらにつきましては、各種毒性試験でいずれも陰性であったということと、FDAで「一般的に安全と認められる」物質という取り扱いをされているものでございます。

また、浸透増強剤としてポリオキシプロピレン(2)ミリスチルエーテルプロピオネートを使用しておりますが、こちらはエステル化した脂肪アルコールでございます。こちらの毒性試験の結果でございますが、経口のLD<sub>50</sub>が5,000 mg/kg体重超、ウサギで眼、あるいは皮膚の刺激性はないということでございます。ラットの14日間の経口投与の試験でNOAELが1,000 mg/kg体重/日だったことから、ほとんど毒性を有しないのではないかと考えられているものでございます。また、こちらにつきましては、先ほどと同様にFDAで一般的に安全と認められる物質という取り扱いがされております。

また、展着剤としてブテンホモポリマーが使用されております。こちらはポリブデン炭化水素でございます。評価書案では、「間接的な食品添加物」というような記載されておりますが、米国FDAでは「Indirect Food Additives」という取り扱いをされている物質でございます。いわゆる食品のパッケージ、包装容器等で使われるものとして承認されているものでございます。こちらのブテンホモポリマーを用いました毒性試験は実施されておりましたが、ポリブデンを用いたラット及びイヌの2年間の混餌投与の試験、またラットの3世代の生殖毒性試験で悪影響はなかったという報告があるとのことでございます。

また、抗酸化剤といたしまして、テノックス-22という物質が使用されております。こちらはプロピレングリコール、ブチルヒドロキシアニソール、tert-ブチルヒドロキノン、それから無水クエン酸を混合している製品でございます。

こちらの評価につきましては次のページからございますが、無水クエン酸とプロピレングリコールにつきましては、過去に動物用医薬品の添加剤として既にご評価をいただいているものでございます。

次に、tert-ブチルヒドロキノンにつきましては、マウス及びラットを用いた混餌投与による慢性毒性の試験でNOAELが2,500 ppm、あるいは5,000 ppmという混餌濃度まで発がん性の証拠はみられなかったとされております。また、EUでは食品添加物として使用されているものでございます。

また、ブチルヒドロキシアニソールにつきましては、JECFAで評価されておまして、ラット等の前胃部を有するような動物では、長期の混餌投与で前胃部に過形成、あるいは腫瘍を起こすという知見が得られているものでございますが、前胃部を有しない動物では、このような影響はないことが報告されているものでございます。こちらの過形成及び腫瘍につきまして

は閾値がございまして、JECFA の評価で ADI として 0.5 mg/kg 体重/日が設定されております。この腫瘍の記載については、「ヒトは前胃部を有しないため、そのリスクは実質的にゼロであると考えられる」という記載を案としておりましたが、JECFA の評価をもとに安全性について記載を修正させていただいております。

また、基剤として使用されておりますトリ（カプリル・カプロン酸）グリセリンは、ヤシ油成分から得られますトリグリセリド脂肪酸でございまして、ヤシ油につきましては、CVMP において食品の成分とされております。また、経口の LD<sub>50</sub> につきましては 5,000 mg/kg 体重超で、眼及び皮膚に刺激性はないものでございまして、また、FDA では食品添加物として使用を認められているものでございまして。

これらの知見から添加剤に関しましては、その使用状況、あるいは既存の毒性評価及びこちらの製剤の投与量を考慮いたしますと、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられるという結論とさせていただいております。

2. 安全性に関する研究報告といたしまして、再審査期間中の安全性に関する知見の情報収集、研究報告の収集結果を記載しております。

こちらにつきましては、安全性に関する報告ございませんでしたが、輸入牛肉における残留性ということで 1 件ほど報告が上がってきております。しかしながら、本製剤の安全性を否定するものではないとしております。

また、28 行目から 3. 承認後の副作用として、再審査期間中の報告がございまして、2,228 頭の牛について調査いたしまして、1 頭に一過性の食欲減退というのが投与翌日にみられたという報告がございましたが、処置することなく当日中に回復したということ、また、副作用発現率につきましても 0.045% という非常に低い値ということで、本製剤の安全性に問題ないと判断したとしております。

Ⅲ. 食品健康影響評価でございまして、こちらにつきましては、以上の点を踏まえまして記載しております。39 行目からは主剤の ADI について記載ございまして、こちらについては成分の評価が終了しましたら記載させていただきます。

また、添加剤につきましては、先ほど申し上げましたとおり、使用状況等からヒトへの健康影響については無視できると考えられるとしております。

以上のことから、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と考えられたという最終的な結論とさせていただいておりますが、こちらの結論については、また成分の評価に合わせまして改めてご審議いただくことにしたいと考えております。それ以外の内容につきましてご意見等ございましたらいただきたいと考えております。ご審議のほどよろしくお願い申し上げます。

以上でございまして。

○山手座長 ありがとうございます。今事務局から、モキシデクチンを有効成分とする製剤（サイデクチンポアオン）の再審査に係る食品健康影響評価について資料 3 に基づいて説明していただきました。

モキシデクチンの ADI が設定されない限りにおいては、最終的にはこちらの評価はできないのですが、まず 4 ページに松尾先生から 28 行目、32 行目に修文いただいています、何か追加コメント等ありましたら。

○松尾専門委員 特にないです。

○山手座長 また 5 ページのヒトに対する安全性ですが、これは先ほど言いました ADI 設定に基づいて判断するという事でペンディングということになるかと思えます。

添加剤として、溶媒、あるいは抗酸化剤が使用されておりますが、これに関しましては、本製剤の添加剤として使用する場合には、毒性影響は無視できるものであるということです。

ただ、6 ページの 6 行目以降にありますブチルヒドロキシアニソール、こちらが JECFA でラットの前胃部に過形成、腫瘍を起こすと評価されております。ただ、前胃部がない動物のイヌ、サル、モルモットでは影響がみられないということ。加えて、JECFA は ADI を 0.5 mg/kg 体重/日と設定しているということも記載しているということです。

安全性に関する研究報告では残留性に関する 1 件の報告があるが、安全性を否定するものではないということです。

承認後の副作用報告ですが、これも 1 頭で投与翌日に食欲減退はあったが、大きな問題はないということです。

このあたりに関しまして、ご意見、あるいは審議すべき事項がありましたら、ご意見をいただきたいと思えます。いかがでしょうか。

ないようでしたら、こちらに関しましては、先ほど事務局からも説明がありましたように、モキシデクチンの評価が完了した後に ADI を記載して、最終的には 6 ページ下にある食品健康影響評価を再度評価するということになるかと思えます。

石川さと子専門委員、お願いいたします。

○石川さと子専門委員 6 ページのブチルヒドロキシアニソールの件なのですが、恐らく日本において酸化防止剤としての評価がされていると思えますので、JECFA の評価だけではなくて、そのことも含めて書かれたほうがよいのかと思えます。

○山手座長 わかりました。こちら、事務局で抗酸化剤としての評価があれば記載していただければと思えます。

○関口課長補佐 日本における評価も確認させていただいて、確認されましたら追記させていただきたいと思えます。ありがとうございます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、ないようでしたら、次回以降、また継続審議になりますが、モキシデクチンの ADI が決まり次第、サイデクチンポアオンについても評価するという事で進めていきたいと思えます。よろしくお願いいたします。

この第 147 回、現在審議しています品目につきまして、そのほかご意見等ありませんでしょうか。

それでは、事務局から何かありましたらお願いいたします。

○関口課長補佐 その他として、ご相談させていただきたい案件がございます。

本日、机上配布資料 3 としてお配りしております「動物用医薬品（ジルパテロール）に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について」です。ジルパテロールにつきましてパブリックコメントを募集させていただきまして、こちらにございますご意見を頂戴しております。それに対する回答（案）を先生方にお送りさせていただきましてご確認をいただきました。ご協力ありがとうございます。

こちらの回答案の内容につきまして、舞田先生からご意見がございました。

内容といたしましては、「御意見・情報の概要」の 3. の下から 3 行目以降にある内容でございますが、「公衆衛生上、食品衛生上、当該物質と同じような毒性作用を誘発する物質ともども注意を払う必要があるのではと感じました」というご意見につきまして、こちらのご意見に対する対応も何かされたほうがよいのではないかとご意見をいただいております。裏側のページでございますが、右側のカラムの専門調査会の回答で下線を引いております部分でございますが、「このように、当該物質と同様な薬理作用に伴う非遺伝性毒性機序により誘発される催腫瘍性を有する物質のリスク評価におきましては、今後もその催腫瘍性に対する安全性をも考慮した評価がなされるかと思えます。」とのご修文の案を頂戴しているところでございます。

このように同じような毒性作用を誘発する物質等の取扱いに関するご意見は今後も提出される可能性がございますので、その場合、今回と同様の回答等を作成させていただくことになろうかと考えております。そのため、本日この回答案につきまして専門委員の先生方にご相談させていただき、ご検討いただければと考えております。

以上でございます。

○山手座長 どうもありがとうございました。

机上資料 3 ということで、昨年 6 月に本専門調査会で審議いたしましたジルパテロール、これについてパブリックコメントが 1 件来ていますが、それに対する回答案について舞田先生からご意見があったとのことでした。

舞田先生の追加コメントがあれば、お願いしたいのですが。

○舞田専門委員 この意見を出させていただいたのは、このパブリックコメントの意見を見ると、評価書の内容をよく理解された上で注意喚起をされているのかなというように私は受け取りました。

それで、要は、この専門調査会で薬理的作用に伴う非遺伝性毒性としてのその催腫瘍性というものを考慮した上できちんと評価がされているという、その姿勢は今後も続くのだよということメッセージとして伝えたほうがよろしいのかなということを考えて、この内容の加筆をさせていただいたというところであります。

最終的には、この部分がなくても、このコメントをきちんとリスク管理機関に伝えるということで回答としては十分かなという気もするのですが、リスク管理機関の方針の決定のベースがリスク評価ということで考えると、リスク評価機関であるこの専門調査会がどう考えて、そ

れを今後も留意して評価をやっていくのだという姿勢をきちんと伝えるべきではないかということに加筆しているのですが、この部分が必要ないという判断であれば、それはそれでもよろしいと思うのですが。

○山手座長 どうもありがとうございました。

この剤に関しては、子宮の卵巣提靭帯ですが、平滑筋腫が認められたということですが、この剤自身は非遺伝毒性であるということ踏まえて、薬理作用に基づくものであるということが、皆さんのお手元に配布されていると思いますが、ジルパテロールの評価書の 34 ページの一日許容摂取量の設定についてのところに記載されています。この文章に基づいて舞田先生としては回答に追記したほうがよいのではないかというご意見だと思います。

一番は、今後こういう機能を有する剤があった場合、この文章に沿った形の回答・返答になっていくということをどう考えるかというポイントになると思うのですが、必ずしも全てがこれで表現できるものではないということも含まれてのご意見かと思いますが、ほかの専門委員の先生方、いかがでしょうか。

平たく言えば、議論としては、これがなくても問題はないということも舞田先生は言われていますが、実際この回答に、この赤字を加えておく必要があるのかというところです。これは将来同じような薬剤に対して、このような文章をつけ加えていく可能性もあるということを含んでいると思いますが、専門委員の先生方からご意見があれば、お願いしたいと思います。

小川先生、いかがですか。こういう薬理作用の延長での腫瘍、非遺伝毒性物質なのですが、このような文章をこちらの回答に追記することについていかがでしょうか。今後も同じような剤で同様のご意見が寄せられる可能性も含めて、もしご意見があればいただきたいのですが。

○小川専門委員 私自身もう一度薬理作用とはどういったものかということを確認していたところなのですが、確実にこう考えられているという状況なのか、言い切ってよいのかというところで、言い切ってよいのだろうか？というところが少しあったのですが。

○山手座長 多分ポイントは、言い切ってよいのかどうかというその点になると思います。

○小川専門委員 とすると、ラットに特有なものと考えられていると思うのですが、この文章だけ読むと、ラットに特有なのか、ヒトにも当てはまるのかがわかりにくい文章になって、むしろ誤解を招く可能性がありますので、もう少し整理したほうがよいと思っています。

○山手座長 まさに今言われたポイントになると思います。回答文ですので、ひとり歩きというのは言い過ぎかもしれませんが、誤解を招く形でこの文言が残らないかなというのが今後の懸念です。舞田先生自身も言われていましたが、今後のこのような物質に対する表現としてよいのかということになるかと思いますが、いかがでしょうか。

特にご意見ないようでしたら、座長というよりか、この当時は私も一専門委員だったのですが、回答文の赤字の部分ですが、舞田先生より修文いただきましたところについては、今の小川先生が言われたような懸念もあるので、もとの形にしておいたほうがよいような気がするのですが。特に薬理作用に基づく非遺伝毒性機序という言葉がひとり歩きしないかなという気がするのですが、いかがでしょうか。

そのあたり、ほかの専門委員の先生方いかがでしょうか。

○舞田専門委員 例え、本製剤の場合は、ほかの毒性から評価した NOEL が閾値よりも低くて問題はなかったのですが、例え、ほかの毒性よりもこの催腫瘍性を起こす閾値がもっと低い物質があった場合では、どちらで評価するのかということになるわけです。

それで、ここで言っているのは、個々の製剤の値がどうこうという話ではなくて、そのような催腫瘍性などという、そのようなデータをきちんと評価に加えてやっているという姿勢というか、それを示しているだけかなというのはあるのですが、ここの部分の表現で誤解が生じるということであれば、特には必要ないかと思うのです。

○山手座長 今舞田先生がご指摘された点は、要するに、物質によっては case by case で出てくる表現になると私は考えるのですが、実際こちらの評価書にはこの文言では残っていますので、この剤自身の評価としては残っています。よって、回答案としては、ここまでの記載は現段階では必要ではないのかなというのが、一専門委員としての私の意見なのですが、ほかにご意見いかがでしょうか。何かあればお願いいたします。

もしないようでしたら、舞田先生、これ赤いところ、削除する方向とさせていただきますよろしいでしょうか。

○舞田専門委員 結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

では、事務局、回答案について、よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、事務局、この第 147 回動物用医薬品専門調査会については今審議しました点、よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 はい、ありがとうございます。

○山手座長 そのほか何かございますか。

それでは、事務局よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 本日、公開の第 147 回動物用医薬品専門調査会につきましては、ここまでとさせていただきますが、引き続き非公開の第 148 回の動物用医薬品専門調査会を予定しております。こちらでは、動物用医薬品の承認に係る案件のご審議をお願いいたします。

ただ今 3 時半ぐらいでございますので、15 分程度休憩いただきまして、こちらの時計で 15 時 45 分から再開させていただきたいと思っておりますが、いかがでしょうか。

○山手座長 それでは、15 分休憩ということでよろしくお願いいたします。いいでしょうか。

○関口課長補佐 よろしくお願いいたします。ありがとうございました。

(了)