

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第 171 回) 議事録

1. 日時 平成 26 年 10 月 31 日 (金) 10:55～12:36

2. 場所 食品安全委員会中会議室

### 3. 議事

- (1) 動物用医薬品 (ケトプロフェン、ケトプロフェンを有効成分とする豚の注射剤 (ディニタル) ) に係る食品健康影響評価について
- (2) 使用制限期間が設定されている既承認の動物用ワクチンの添加剤に係る食品健康影響評価について
- (3) その他

### 4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、小川専門委員、川治専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、  
舞田専門委員、松尾専門委員、山崎専門委員、山手専門委員、吉田和生専門委員、  
吉田敏則専門委員、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)

東條事務局次長、山本評価第二課長、高崎評価調整官、関口課長補佐、福永評価専門官、  
中村係長、津田技術参与

### 5. 配布資料

資料 1 (案) 動物用医薬品評価書「ケトプロフェン」

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書「ケトプロフェンを有効成分とする豚の注射剤 (ディニタル)」

資料 3 使用制限期間が設定されている既承認の動物用ワクチンの添加剤リスト (97 成分) (素案)

参考資料

### 6. 議事内容

○山手座長 それでは、おそろいですので、定刻になりましたので、ただいまから第 171 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、青山専門委員、石川さと子専門委員、石川整専門委員、須永専門委員、能美専門委員、宮田専門委員の 6 名の方が御欠席でございます。12 名の委員で審議を進めていきたいと思っております。

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 171 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、ご覧いただきたいと思っております。

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願いいたします。

○関口課長補佐 引き続き、非公開の会議でございます。よろしく願いいたします。

本日の議事でございますが、動物用医薬品 2 品目、使用制限期間が設定されております既承認の動物用ワクチンの添加剤に係る食品健康影響評価の審議を予定しております。それから、その他でございます。

資料の確認をお願いいたします。資料といたしまして、本日の議事次第、委員名簿、座席表を綴っております 2 枚紙をお配りしております。

資料 1 ～ 3、参考資料と、今、机上配布資料ということでお配りをしております。

資料 1 「(案) 動物用医薬品評価書『ケトプロフェン』(第 2 版)」でございます。

資料 2 「(案) 動物用医薬品評価書『ケトプロフェンを有効成分とする豚の注射剤(ディニタル)』」でございます。

資料 3 「使用制限期間が設定されている既承認の動物用ワクチンの添加剤(97 成分)の分類(素案)」でございます。

参考資料でございますが、ケトプロフェンにつきましては、申請者から提出されておりますディニタルの製造販売承認申請書をお二人に一冊ずつお配りしております。

また、ケトプロフェン関係ということで、海外の情報等をまとめたものを「第 171 回動物用医薬品専門調査会参考資料」としてお一人に一冊ずつお配りをしております。

動物用ワクチンの添加剤関係の参考資料として、背表紙に「動物用ワクチンの添加剤各基準の 7 成分の概要の参照③」と書かれているものがございまして、こちらにつきましても、お一人に一冊ずつお配りをしております。

机上配布資料ということで「動物用ワクチンの添加剤の成分の評価の進め方について(案)」というフロー図を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いたします。

○山手座長 ありがとうございます。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」、平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定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、御報告を行っていただきたいと思っております。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等への参加に

関する事項について御報告いたします。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御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12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先生方はいらっしゃいませんので、御報告いたします。

以上でございます。

○山手座長 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。

(「はい」と声あり)

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、議題(1)に入らせていただきます。動物用医薬品(ケトプロフェン)に係る食品健康影響評価です。

それでは、事務局、説明をよろしく願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、お手元に資料1、資料2の御用意をお願いいたします。

資料1の4ページの「審議の経緯」をお願いいたします。

本日、御審議をお願いいたしますケトプロフェンにつきましては、平成21年に食品安全委員会で評価をしております。今回、この資料2にありますとおり、動物用医薬品の承認申請に伴い、残留基準の設定に係る評価依頼要請がございました。

今回、提出されている試験でございますが、資料1の6ページの「要約」のところに記載してありますとおり、薬物動態試験及び残留試験のほか、幾つか毒性試験も提出されております。それらの試験の追記を行い、第2版として作成をしております。

前回の専門調査会より、動物用医薬品専門調査会の申請企業関係者等の参加について、運用に入っております。本日は申請企業である共立製薬株式会社をお呼びしております。

具体的な対応でございますが、評価書案の審議において、企業申請資料等に関する説明者への質問事項を整理していただき、その後、説明者を入室させ、質疑応答を行う。質疑応答終了後、説明者を退席させた後、食品健康影響評価等の審議を行うとなっております。

まずは事務局より、追加の試験を簡単に御説明いたしますので、その後、御審議いただきながら、企業の説明者への質問事項についても整理をお願いしたく存じます。

資料1の7ページをお願いいたします。

今回のケトプロフェンでございます。11行目の化学名について、第1版で若干間違っており、石川さと子先生から修正をいただいております。

また、23行目から25行目の記載についても間違いがあったということで、石川さと子先生から修正をいただいているところでございます。

このケトプロフェンは、日本では既にイヌ及びネコ用の消炎剤として承認がございました。

国外では、畜産動物としまして牛、馬、豚等に対しても使用されているものでございます。

国内外で、ヒト用医薬品としても使用されております。

33行目の後半にございますとおり、今回、薬事法に基づく動物用医薬品の製造販売承認の申請がございましたことから、残留基準設定の評価要請がなされております。

9 ページをお願いいたします。今回、追記した試験でございますが、9 行目からラットの経口投与による薬物動態試験でございます。

1 本目につきましては、吸収、分布、排泄について追記をしております。

18 行目からの吸収でございますが、血中濃度につきましては、雌雄ともに投与 30 分後に  $C_{max}$  に達するというところでございます。投与 6 時間後以降の  $T_{1/2}$  に関しましては、雄で 6.07 時間、雌で 5.42 時間でございます。

23 行目にありますが、胃及び小腸からの吸収率につきましては、投与後 4 時間で、腸で 99% に達しております。

分布でございます。28 行目にありますが、投与 15 分後に肝臓、腎臓に高い分布がみられており、妊娠動物の場合には、胎盤にも高い分布、胎児への移行が観察されてございます。

「組織中濃度」でございますが、10 ページの 4 行目にありますとおり、いずれの組織も投与 30 分後に最高濃度を示しております。

7 行目でございますが、反復投与の場合、各回投与後 24 時間後の組織中濃度につきましては、こちらの腎臓等の記載してある臓器で反復投与により高くなる傾向があったということでございます。

13 行目から排泄でございます。総排泄率に関しましては、表 2 にお示ししております。投与後 168 時間で排泄はほぼ終了するというところでございます。

17 行目に記載してございますが、尿及び糞中の排泄につきましては、雄では若干糞のほうが多いという状況ですが、雌では尿中排泄のほうが多いという結果でございます。

30 行目からが、2 本目のラットを用いた経口投与による薬物動態試験でございます。こちらにつきましては、10 ページから 12 ページにかけて記載をしております。

胎児内移行でございますが、胎児中濃度は、母体、血漿中濃度よりも低いということ。羊水中の濃度は、胎児の濃度よりも低いということが報告されております。

代謝でございますが、今回、尿中代謝物につきましては、第 1 版では代謝物 A が報告されていたのですが、それとはまた異なる、M2、M3、M5 というものが報告されております。特に、尿中では M3 と M5 というケトプロフェンの Hydroxy benzoyl 体、こちらのほうが主要だったということでございます。

また、ラットを用いた筋肉内投与、皮下投与の試験も追記してございます。12 ページの 11 行目からになります。

血中濃度でございますけれども、筋肉内投与、皮下投与ともに  $C_{max}$  は投与 15 分後にみられております。 $T_{1/2}$  は、経口投与時よりも若干、長目の時間が報告されております。

13 ページに分布がございます。9 行目の組織中濃度でございますが、いずれの組織も投与 15 分後に最高値を示したとのことでございます。雌雄ともに腎臓中濃度が最も高かったとのことでございます。

18 行目の胎児内移行につきましては、胎児では肝臓及び血液に高く分布しておりますが、投与 48 時間後には子宮に低い分布はあったものの、胎児、胎盤、卵巣等には分布はみられなか

ったということでございます。

29 行目からが排泄でございます。こちらにつきまして、投与 168 時間後の尿及び糞中排泄に関して記載をしてございますが、雄でも雌でも尿中排泄のほうが多くなっており、特に雌のほうで尿中排泄は高いとのことでございます。

14 ページの 7 行目、代謝でございます。こちらにつきましては、主要代謝物の M2、M3、M5 が報告されております。

14 ページの 18 行目からがウサギを用いた経口投与による薬物動態試験で、二つの文献をまとめて一つの項目に報告させていただいております。

経口投与ということでございますが、22 行目に  $C_{max}$  は投与 2 時間後とのことでございます。

排泄につきましては、大部分が尿中ということでございます。尿中代謝物につきましては、ケトプロフェン、M2 でございました。

15 ページをお願いいたします。3 行目から、第 1 版の記載について確認及び修正をいただいているところでございます。

4 行目「カルボニル基」とございますが、これは「ケトン基」ではないでしょうかと事務局からお伺いをさせていただきましたところ、14 行目のボックスにありますように、石川さと子先生、宮田先生からは、これはカルボニル基でよい、ただ、カルボキシル基との区別ということも必要なので、「ケトンの」と追記を行ったとのことでございます。

また、代謝物 A についての化学名でございますが、こちらは評価書評価ということで海外評価書に記載されているものをそのまま転記していたのですが、それが間違いではないでしょうか、正式に名称はありますと修正をいただいております。

15 行目からのボックスにありますように、石川さと子先生が文献をお調べいただいたようできて、正しい化学名をいただいているところでございます。

今回、17 ページの豚の薬物動態試験が追記になっております。単回経口、筋肉内、静脈内投与による薬物動態試験ということで、薬物動態パラメータにつきましては、表 7 にお示ししております。

30 行目に生物学的利用率につきまして記載しておりましたが、経口、筋肉内投与については高いということもございますが、この訳に関しまして、これは「バイオアベイラビリティ」とするのが適切ではないでしょうかと山添委員から指摘がございました。現在は「バイオアベイラビリティ」と、片仮名でそのまま用いているということがございましたので、こちらは「生物学的利用率」と訳しておりましたが、今後「バイオアベイラビリティ」という形に修正させていただければと思っております。

それに伴いまして、18 ページ以降、第 1 版の記載のところで、原文が「Bioavailability」とあって訳が「生体内利用率」とあったところにつきましても「バイオアベイラビリティ」と統一させていただければと思っております。こちらの訳の御確認を宮田先生からいただいていたのですが、片仮名で記載させていただければと思っております。

追記した試験としましては、20 ページをお願いいたします。今回、残留試験ということで、

豚の 2 試験が報告されてございます。いずれも豚にケトプロフェン製剤を 1 日 1 回 3 日間、筋肉内投与をして実施されております。

結果でございますが、表 8 から表 11 にございます。表 8 と表 10 につきましては未変化体のケトプロフェンの濃度。表 9 と表 11 につきましては代謝物 A の濃度でございます。

1 本目の試験でございますが、未変化体のケトプロフェンは、投与 3 日後の注射部位の筋肉で検出されていますが、それ以降は定量限界未満とのことでございます。

代謝物 A は、未変化体よりも早く残留が消失しておりまして、1 日後のみの検出となっております。

2 本目の試験は、21 ページの 5 行目からございますが、こちらは表 10 にありますとおり、未変化体に関しましては各臓器で投与 7 日後まで検出されております。

代謝物につきましては、未変化体よりも早く消失するという事は 1 本目の試験と同じでございます。投与 5 日後までの検出となっております。

22 ページの 3 行目からが遺伝毒性試験でございます。

今回、追記した試験としましては、表 12 の *in vitro* の網かけの試験で、ケトプロフェンを用いた復帰突然変異試験、同じく染色体異常試験、23 ページの *in vivo* の試験でございますが、マウス骨髄細胞を用いた小核試験。この 3 試験が今回、新たに追記をされてございます。

染色体異常試験では疑陽性が報告されているのですが、今回、新たに報告された小核試験を含めまして、*in vivo* の小核試験 2 試験で陰性であることから、ケトプロフェンに関してあるいは代謝物 A も含めて、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないという結果になっております。

能美先生からは、この修文でよいということ、石川さと子先生からは、遺伝毒性はないという結果で構わないということでございます。

23 ページの 9 行目から、こちらは今回提出された文献に基づきまして、急性毒性試験を追記してございます。

各経口投与におけるマウス、ラットの LD<sub>50</sub>については表 14 にお示ししております。こちらの値でございますが、第 1 版でお示しされたものよりも若干、高目でございます。

これらの試験でマウス、ラットで共通してみられた所見としましては、胃壁のびらん、潰瘍、腹水の貯留や、肝臓、脾臓の肥大傾向でございました。

次に、25 ページの 17 行目をお願いいたします。今回、新たに追加された試験として、ラットを用いた 30 日間の亜急性毒性試験がございます。

毒性所見につきましては、表 15 にお示しさせていただいております。26 ページの 15 行目のところに、【事務局より】ボックスで幾つか御確認をお願いしてございますが、まず、5 mg/kg 体重/日投与群のところにもみられた雌の T.Bil の増加、これについて御検討をお願いしております。

山手先生からは、これは毒性ととらなくていいのではないのでしょうかというコメント、小川先生からは、これは記載を残したほうがよいのではないのでしょうかというコメントをいただい

ております。これにつきましては、御議論をお願いいたします。

また、山手先生からは、AST に関しまして、これは削除してよいのではないかと御指示がありましたので、削除しております。

ご確認の②としましては、臓器重量の変化について、今回、絶対重量、相対重量、いずれかの場合は毒性とは捉えず、表への記載をしてごさいません。両方みられたもののみ記載しておりますので、その方向性について、また、それ以外に毒性所見として拾うべきものがあるかどうかについて御確認をお願いしておりました。この方針でよいということ、追加はないということ、それぞれ山手先生、小川先生からコメントをいただいております。

もう一点、確認事項③としまして、27 ページの最初にごさいますが、5 mg/kg 体重/日の雄のみに胸腺の絶対及び相対重量の減少がみられております。上の用量ではみられていないので、これは毒性と捉えなくてよろしいでしょうかと、事務局からお伺いしております。

こちらにつきましては、毒性として捉えなくてよいと、山手先生、小川先生からコメントをいただいております。

それ以外は、本文につきましては、26 ページ 2 行目のところに山手先生からコメントをいただいております。

参照した文献では、病理所見のところに「機能障害を示唆する所見はみられなかった」と記載されておりましたが、山手先生からは、どのような機能なのか不明ということで、削除という御指示をいただいております。

また、5 行目の「著者は、投与による変化は特異的なものではなく」と、この部分につきましては意味合いがわかりにくいということで、削除の御指示があります。

「著者は」というこの文章に関しましては、追加以外の試験と統一する必要があるということで、今回、記載は削除でよいのではないのでしょうかということで、削除をいただいているところです。

先ほどの T.Bil の扱いによりますが、現時点で T.Bil を毒性としない場合での NOAEL の設定をさせていただきます。御議論の後、NOAEL 等の変更がありましたら、それに伴いまして、こちらの文章も修正させていただきます。

追記した試験としては、28 ページをお願いいたします。こちらはラットを用いた 6 か月間の亜急性毒性試験でございます。毒性所見につきましては、表 16 にお示ししております。

この試験の確認事項としましては、29 ページの 1 行目の【事務局より】のボックスにごさいます。T.Bil の減少がございまして、こちらについてどう捉えてよいかお伺いさせていただきます。山手先生、小川先生からは、これは削除でよろしいというコメントをいただいております。

また、それ以外にも AST、ALT、BUN の減少につきましては、毒性学的意義はないというコメントをいただきまして、表から削除しております。

二つ目の②でごさいますが、臓器重量については、先ほどのラットの 30 日間の亜急性毒性試験と同じ考え方で整理をさせていただきますが、6 mg/kg 体重/日投与群の雄で、肝臓の絶対及び

相対重量の減少がみられておりますので、これはどのようにしたらよいかお伺いをさせていただいております。

山手先生からは、臓器重量の記載の方向性については御同意いただいておりますが、この 6 mg/kg 体重/日投与群の肝臓の重量の減少に関しては、これは採用してもよいと思います、当日議論というコメントをいただいておりますので、御審議をお願いいたします。

本文の記載でございますが、28 ページで網かけしている部分がございます。この網かけの 17 行目から 20 行目につきましては、現在、表で削除という御指示をいただいている中で残してあるものですので、削除が決まりましたら、表にあわせてこちらも削除させていただければと思っております。

26 行目から 28 行目につきましては、著者の表現は不要ではないかということで、先ほども削除の御指示がありましたので、こちらも削除させていただいております。

この試験におきましては、3 mg/kg 体重/日投与群の雄でリンパ球百分比の減少、好中球百分比の増加がみられておりますので、雄に関しては LOAEL となっております。雌では NOAEL が 3 mg/kg 体重/日となっております。

29 ページをお願いいたします。3 行目から、イヌを用いた 4 週間の亜急性毒性試験で、これは筋肉内投与で行われておりますので、参考資料とさせていただきます。

こちらの試験の 9 行目のところで「投与部位の一過性の振戦」という記載がございます、こちらにつきまして山手先生からコメントをいただきました。「これは筋肉が微妙に震えていたとの所見でしょうか」というお尋ねなのですが、資料に基づいて、原文でも「一過性の振戦」とございました。これも 1978 年の文献に基づくものなので、どういう表記がよろしいのか、御検討いただければと思っております。

30 ページをお願いいたします。19 行目にあります、イヌを用いた 3 か月間亜急性毒性試験、これは追記ではございませんが、こちらに LOAEL が 3 mg/kg 体重/日とありまして、これが現時点の毒性学的 ADI の根拠となっております。山手先生から幾つか言葉の修正という形でいただいております、それらについて修正しております。

今回、別途追加した試験としては、34 ページをお願いいたします。6 行目で、ケトプロフェンのナトリウム塩を用いたラットの筋肉内投与試験が行われております。筋肉内投与とのことで、参考資料としております。

所見としては、胎児死亡率の増加、骨化遅延がみられたということですが、催奇形性は認められなかったということです。

こちらは用語に関しましては「化骨遅延」と文献中には記載されておりましたが、「骨化遅延」と記載すべきと、青山先生からコメントをいただいております。また、修文を青山先生、渡邊先生からいただいております。

23 行目からも、ラットを用いて器官形成期投与試験が実施されております。筋肉内投与ということで、こちらも参考資料扱いとしております。

これらの試験から、投与群で胎児の発育が対照群よりわずかに促進される傾向があったとの



こととございます。催奇形性は認められない、次世代の生殖能力についても影響はないとのこととございます。修文は青山先生からいただいております。

35 ページをお願いいたします。19 行目にボックスがございます。第 1 版の記載ぶりもそうだったのですが、「妊娠〇日～〇日の××の△△試験」という表現には無理があるので、投与期間を別途区切って示したほうがよいのではないかと、青山先生から御指摘をいただきました。

それに伴いまして、今回の整理を行ってございます。6 行目から 8 行目にかけてのような形に、全体的に表現を修正しております。

35 ページ 21 行目からが周産期、授乳期投与試験で、ラットを用いて筋肉内投与によるものが行われております。筋肉内投与ということで、参考資料扱いとしております。

最高用量で、母体に体重増加抑制傾向、難産、分娩時の衰弱に起因する哺育不良と思われる出生児、哺育児の死亡がみられたとのこととございます。

こちらは、35 行目のところで青山先生からコメントをいただいております。33 行目の「その影響は少ない」と当初記載していた表現につきまして、「影響が少ない」という表現にはやや疑問がある、「大きい」、「小さい」と表現すべきというものでございます。また、33 行目に「さほど深刻ではない」と修正をいただいたのですが、「大きい」、「小さい」と表現すべきとありましたので、「その影響は小さい」という修正をさせていただければと思っております。

36 ページの 15 行目をお願いいたします。マウスを用いた強制経口投与による発生毒性試験を追記しております。

この試験でございますが、胎児期にケトプロフェンに暴露をして、その後の生後の観察も行っているという試験でございます。

まず、着床数等の影響でございますが、21 行目にありますように、胚死亡数、胎児体重には差は認められないということ。外表検査、骨格検査では投与による影響はなかったとのこととございます。

24 行目に児動物の発達を確認しておりますが、離乳時において動物の体重低下がみられたとのこととございます。

32 行目からが NOAEL 等の設定でございますが、母動物及び胎児における NOAEL は最高用量で 10 mg/kg 体重/日としております。

生後観察に基づきます児動物の体重低下、これについてどう捉えたらよいか、37 ページの 1 行目の【事務局より】ボックスがございますが、こちらについて、青山先生、渡邊先生に御確認をお願いしたところとございます。

青山先生からは、中ほどにございますが、ばく露されていないが、生後の児動物の体重低下については、これは発育が悪い個体がたまたま離乳まで生き残ってしまったので、そういったことから生じる偶発的な差ではないでしょうかというコメントをいただいております。ですので、マウスの発生後発育は対照群と同等であったと解釈して差し支えがないというコメントをいただいております。

渡邊先生からも「青山先生のコメントに同意します」というコメントをいただいています。離乳率が高いにもかかわらず、体重が低くなったことについて、詳細な理由はわからないということですが、被験物質の影響ではなく、著しく発育の悪い個体が含まれたことによる偶発的な差異と考えてよいですということをごさいます。

なお、マウスの胎児体重に差異がないことについても記載すべきということで、それに伴いまして、修正を行っております。

また、同様の試験の方法で、ラットについても行われております。それが37ページの15行目になります。

こちらにつきまして、胎児期のばく露による経過でございますが、38ページの3行目にありますように、着床数あるいは胚死亡数、胎児体重には差がなく、外表検査、骨格検査にも投与による影響はなかったということをごさいます。

生後観察のところで、最高用量の雌の児動物に体重低下がみられたということをごさいます。離乳率につきましては、7行目のところにありますが、1 mg/kg 体重/日投与群で高い離乳率、3 mg/kg 体重/日投与群で対照群と同等でした。

今朝、反映が間に合わなかったのですが、7行目のところで「投与群では対象群に比べ同等以上の離乳率を示した」というところを、「離乳率が同等であった」という表現にしたほうがよいのではないかと渡邊先生から修正をいただいておりますので、そのような形で7行目を修正させていただければと思います。

8行目ですが、この雌動物の体重低下につきましては、ばらつきが大きく、雄では対照群の値を上回っていたので、こういったところを記載したほうがよいということで、青山先生から修文をいただいております。

この試験の結果でございますが、12行目からありますように、母動物に対するNOAELを3 mg/kg 体重/日、児動物に対するNOAELにつきましては、体重低下については個体差があつて、雄ではむしろ対照群の値を上回っていたということから、これは偶発的なものであると考え、胎生期のケトプロフェンばく露による児動物の影響は無視し得るものとなつてございます。催奇形性は認められなかったとしております。

青山先生からのコメントは、マウスのおときと同様だったのですが、先ほどの離乳率の確認を行いましたので、再度、プラスアルファのコメントをいただいておりますのでございます。

40ページをお願いいたします。アカゲザルの試験も追記しております。

この試験でございますが、経口投与で行われております。1例が流産、もう1例は出血がみられたが、胎児の体重、体長、これに関しては差はなく、外形、骨格の異常もないという結果でございます。

この試験でございますが、用いた頭数が少ないということで、試験の取り扱いについてお伺いさせていただいております。17行目からの【事務局より】のボックスにございますが、青山先生、渡邊先生からはこの試験については参考データでよいのではないかとコメントをいただいております。

また、追記した試験は、41 ページの表 17 にございます薬理作用に関する結果でございます。それぞれ、いろいろな薬理関係の試験が行われておりまして、それについて追記しております。

一点、御議論いただきたいと考えておりますのが、40 ページの 27 行目から 30 行目にかけて記載されている、これは第 1 版で記載されたところでございますが、28 行目の後半から単回経口投与によるウサギの血小板凝集阻害です。これをもとにした NOAEL が、薬理的 ADI の根拠となっている NOAEL でございます。

同じように血液関係の凝集で、42 ページの表 17 ですが、血液凝固の項目に、ウサギを用いた腹腔内投与による試験が、結構高い用量で実施されているのですけれども「影響なし」という結果でございます。同じ血液凝固系なので、どのように考えたらよいのかというところを【事務局より】とお伺いさせていただいております。それが 40 ページの 31 行目から 41 ページにかけてのボックスでございます。

これにつきまして、松尾先生からは詳細な情報が必要だということ、アスピリンの陽性対象の試験も欲しいというコメントをいただいているのですが、海外評価書あるいはこの文献の範囲でしか提出されていないものということで、これ以上のデータを入手するのは難しい状況でございます。

評価書評価というところで、第 1 版ではこれを追認している部分もございますので、こういった中でデータをどのように取り扱うかといったところを御議論いただければと考えている次第です。

追記した試験に関しましては、以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

ケトプロフェンということで、既に第 1 版については審議されたということで、今回、8 ページにありますように、豚の筋肉内注射剤ということで申請があり、幾つか試験が追記された第 2 版をこの専門調査会で審議するということです。幾つか、第 1 版での記載の不備あるいは不適正なところは修文等をいただいていると思います。

まず、7 ページにあります「使用目的及び使用状況等」ということで、非ステロイド系の抗炎症剤ということです。このあたり、石川さと子先生から修文、指摘をいただいています。ここはこれで特段、問題はないと思いますが、よろしいでしょうか。

主に追記したところを中心に審議を進めていきたいと思いますが、先ほど、事務局からありましたように、その中でメーカーの方に直接何かこれを質問したい、聞きたいということがありましたら、その都度、提案していただきたいと思います。食品安全影響評価に入る前にメーカーの方に入っていただいて、そのあたりを確認していきたいと思います。

9 ページ、追記されたラットの薬物動態試験です。9 行になります。特段コメント等はいただいけません。よろしいでしょうか。

山添先生、お願いします。

○山添委員 23 行目と 24 行目、これは吸収率としてよいのかどうか。山崎先生、どうですか。

これは *in vivo* ではないですね。

○山崎専門委員 欄外の注釈のとおりかと思えます。

○山添委員 そうすると、ここは必要ですか。

○山崎専門委員 文献をそのまま書いているということであれば、というレベルの判断です。

○山添委員 私が気にしているのは、*in vivo* でのものと混同して薬物が胃からも吸収されるととられてしまうのではないか。誤解を招くなら、削除してしまったほうがよいのではないでしょうか。

○山崎専門委員 誤解を招くのであれば、削除でよいです。

○山手座長 ありがとうございます。

これは *in vivo* の試験ではないということですね。ということは、記載としては 23~24 行のところは削除したほうがよいということですね。吸収率というところが問題ということですね。では、削除でよろしいですか。お願いいたします。ありがとうございます。

10 ページの追記、30 行になりますが、薬物動態試験です。このあたり胎児内移行も含めて追加されていますが、特段、コメントはいただいていませんが、よろしいでしょうか。

12 ページの 11 行です。ラットの薬物動態試験ですが、そのあたりも特段コメント等はいただいています。

続きまして、14 ページの (5) です。ウサギの経口投与試験が追記されておりますが、ここも特段コメントはいただいています。

ただし、15 ページです。ラットの薬物動態試験のところで、石川さと子先生、宮田先生からカルボニル基の記載でよいということで、事務局からの問い合わせにお答えをいただいています。

また、石川さと子先生からは代謝物についての構造記載方法について御指摘をいただいています。このあたりはよろしいでしょうか。

続きまして、16 ページの 28 行、追記ということですが、このあたりも単位の統一性ということで修正はあります。

また、17 ページです。追記された豚の試験です。単位の統一等を含めて、30 行の「生物学的利用率」ですが、山添先生から「バイオアベイラビリティ」という表現のほうがわかりやすいということで、これは山添先生、追加のコメントはありますか。

○山添委員 何もありません。最近、みんな片仮名でそのまま使ってしまったので、そのほうが認識しやすいのかと思っただけです。

○山手座長 確かに耳に入りやすいと思えますので、今後、そういう方向で評価書も進めるということになると思います。

そのほか大きなコメントはいただいています。20 ページです。16 行のところで残留試験です。ここに豚の 2 試験が追加されているということです。このあたりまで、遺伝毒性のところまで何か追加のコメントあるいは審議すべきことがありましたら、御提案を願いたいと思います。

ないようでしたら、22 ページの 3 行、遺伝毒性試験になります。本日、御専門の能美先生、

石川さと子先生は御欠席ですが、既に修文あるいは基本的には問題となる遺伝毒性はないというところで、それを確認していただいているところです。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、23 ページからの急性毒性試験、これは一つ追記されています。値が第1版より若干高くなっていますが、御確認願いたいと思います。

これ以降、急性毒性試験も含めて、この剤が非ステロイド系の抗炎症剤ということで、消化管、胃を中心としたびらんです。恐らくそれによる腹水、腹膜炎の波及、それによる全身状態の悪化というのが基本的な毒性所見かと思えます。そこら辺を意識していただきながら、進めたいと思います。

25 ページになりますが、ラットの 30 日間の亜急性毒性試験で、23 行目です。これは先生が指摘されたように「腸管弛緩」の表現がよいのだと思えます。恐らく、消化管を取り出すときに、緊張感がないような消化管ではないかということだと思えますが、何か追加コメントありましたら、吉田敏則先生、お願いいたします。

○吉田敏則専門委員 同じ所見が、28 ページの(6)の6か月の試験の中にありますので、これと同じ所見だと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

このあたり、私のほうも修文依頼を出していますが、特段御意見がなければ進めていきたいと思えます。

特に、26 ページの上3行から9行のところですか。この試験に関しましては、表15のところですか。幾つか毒性所見として捉えなくてもよいのではないかとということで、私からあるいは小川先生からコメントを出しています。

ただ一点、5 mg/kg 体重/日の T.Bil の増加をどうとるかということですが、これに関しまして、小川先生、御意見は記載していただいています。追加のコメントがありましたら、お願いしたいと思います。

○小川専門委員 データ自体は、こちらの分厚い冊子の参考資料3の1294ページのTable 11がそれに相当するところなのですが、雌だけでこういった所見があつて、雄は反対に微妙にむしろ下がっており、ほかの試験でも統一したビリルビンの動きというものはないので、どうみたらよいのかと思っているところです。肝臓に対するパラメータは動いていないのですが、血液に対するパラメータが若干動いており、T.Bil ということなので、これが背景データの中に入ってしまうような変化であれば余り問題ないのですが、2倍以上に上がっているような変化ですので、記載したほうがよいのではないかと思いました。

○山手座長 私は逆に今、言われた点で、ほかの試験との統一性がないのと、雄では出ていないということで、それほど毒性として捉えなくてもよいのではないかという意見を書いたのです。

山添先生、お願いします。

○山添委員 これは、こういう非ステロイド性の消炎剤のときによくある現象なのですが、この薬物がグルクロン酸抱合を受けて、腸肝循環してまた戻ってくるの繰り返しをしているので

す。そのためにグルクロン酸の基質を奪い合って、そのたびにビリルビンがこういう酸性消炎剤で上がってきて、雌のほうがキャパシティーは少ないので、雌だけにこういうものが顕著に出てくるというのは結構ある現象なのです。

だから、これは薬物投与には由来をしているのですが、いわゆる血球系の障害のパラメータがどうかというのは、このときの判断はほかのパラメータがないとなかなか判断できないと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

この点、吉田敏則先生、何か御意見がありましたらお願いします。

○吉田敏則専門委員 そういった機序はわからないのですが、たまにビリルビンが下の用量まで増えるような剤があって、そのときに、やはり肝臓の影響がはっきりしないのです。もし、今の御説明がよろしいのであれば、投与の影響であるが、毒性とはしないということによろし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。

今、山添先生、吉田敏則先生から、投与の影響だろうが、毒性というほどの所見ではないのではないかと御意見なのですが、小川先生、お考えをお願いいたします。

○小川専門委員 ほかの所見をみても、明らかに溶血があるとかというわけでもないと思いますので、機序として説明がある程度つくというものであれば、毒性としてとらないということによろしいかと思います。

○山手座長 三森先生、お願いします。

○三森委員 申請者がいらっしゃるのでしょうか。質問されたらどうですか。

○山手座長 わかりました。ありがとうございます。

それでは、この T.Bil の増加につきましては、この専門調査会では今、審議をしましたが、投与の影響だろう、ただし、毒性ととるまでではないという、その方向性はあると思います。

ただ、メーカーの方に一つ、この点をどう考えるかということをお聞きしたいと思います。よろしいでしょうか。そういう形で審議を少し進めていきたいと思います。

この表 15 に関しましては、それ以外のところは削除するという点も含めまして、よろしいですね。

特段コメントがないようでしたら、28 ページの 6 か月のラットの試験です。表 16 のところですが、肝酵素関係は下がっているという点は採用する必要はないのではないかと、私、小川先生も記載していただいておりますが、この点はよろしいでしょうか。

あとは、6 mg/kg 体重/日投与群の肝臓重量です。その絶対重量、相対重量が 6 mg/kg 体重/日投与群の雄に関してのみ下がっているということなのですが、これに関しまして、私のほうでは採用しておいたほうがよいのではないかとしています。と言いますのは、この 6 mg/kg 体重/日投与群と 9 mg/kg 体重/日投与群をみると、9 mg/kg 体重/日投与群では 15 匹使って 10 匹も死亡している。6 mg/kg 体重/日投与群も 8 例死亡しているということで、逆に 9 mg/kg 体重/日投与群の場合は、死亡例が多過ぎて臓器重量の影響がつかめなかった状態があったのかと考

えました。

逆に 6 mg/kg 体重/日投与群の場合、NSAIDs ということで、全身状態が悪くなって体重あるいは死亡も出ているということで、肝臓重量が下がっていてもおかしくないのかと思って、ここは残しておいたほうがよいのではないかとということでコメントさせていただきました。この点は、いかがでしょうか。

吉田敏則先生、御意見があれば、お願いいたします。

○吉田敏則専門委員 死亡動物については、6 mg/kg 体重/日投与群の雄は 8 例死んでいるのですね。9 mg/kg 体重/日投与群が 10 例ですね。それで残った動物の肝重量が下がっていたということですか。

○山手座長 そうです。6 mg/kg 体重/日投与群だけ下がったということです。

○吉田敏則専門委員 恐らく動物の状態が悪かったのを反映したデータということなので、非特異的な変化である可能性もあると思うのです。

○山手座長 ということは、死亡ということで反映されているので、特段採用しなくてもよいという御意見でしょうか。

○吉田敏則専門委員 そうですね。

○山手座長 わかりました。

小川先生から、何かありますか。

○小川専門委員 なかなか説明がしにくい変化だと思われまますので、肝臓の変化としての記載は難しいのかと思います。

○山手座長 三森先生、お願いいたします。

○三森委員 この表 16 は毒性所見を載せるわけですが、死亡例が出ていることは何も書いていないです。書かなくてよろしいのですか。

○山手座長 表には載っていないのですが、どういたしましょうか。28 ページの 10~11 行のところには一応書いているのですが、死亡というのは毒性所見として載せていましたか。もし載せていただくことができればよいのですが。

○福永評価専門官 毒性所見として特記すべきということであれば、表に載せることは問題はないかと思えます。

○山手座長 わかりました。

それでは、今の三森先生の御提案も含めて、死亡というのはこの試験では非常に重要ですので、9 及び 6 mg/kg 体重/日投与群ですね。「死亡例 (○例)」くらいの形で載せていただけますか。

それと同時に、肝臓の重量に関しましては、特に組織所見はありませんし、全身状態の悪化ということで、死亡がそれを反映しているということを含めば、この 6 mg/kg 体重/日投与群の雄の体重の点は削除ということでお願いいたします。

そのほか、この試験に関しまして、審議すべきことがありましたら御提案願いたいと思います。

ないようでしたら、29 ページの(7)です。追記のイヌの4週間亜急性毒性試験です。

これは私のほうで投与部位の振戦、振戦というのは全身にあらわれるものだと思っていましたのでコメントをしましたが、このままの記載がなされているということですので、これはこれ以上よいと思います。審議はしません。よろしいでしょうか。

続きまして、31、32 ページ、修文を私のほうでしていますが、これはこれでよいかと思いません。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 31 ページは追加の資料ではないのですが、読んでいて不備と思いました。2 行目の「(10) 6 週間亜急性毒性試験(ヒヒ)」ですが、17 行目のところで、「全投与群で」とありますね。「線維症及び慢性炎症細胞浸潤を伴う粘膜の厚みの減少を示す動物が認められた」、これはどこの臓器なのでしょう。21 行目には、これが根拠となって LOAEL 6 mg/kg 体重/日となっています。これは消化管なのですか。NSAIDs だから可能性は十分あると思うのです。

○山手座長 前の文章からいくと、胃腸の潰瘍があって、そのあたりのことの流れのような気がします。本文というか、確認できますか。

○三森委員 既に第1版でこれは了承されているのですが、臓器を入れておいたほうがよろしいのではないかと思います。

○山手座長 これは臓器を確認していただいて、審議は進めていきたいと思いますが、もしわからなければ、この専門調査会では消化管あるいは胃腸という形で入れるのが適切かと思いますが、いかがでしょうか。

○関口課長補佐 確認させていただきます。

○山手座長 わかりました。進めてさせていただきます。場合によってはこれもメーカーのほうに確認してもらおう。

○関口課長補佐 こちらは海外評価書になりますので、確認はできないかと思います。

○山手座長 わかりました。では、事務局で御確認をお願いいたします。

その間、そのほかの試験、特に生殖発生毒性試験のほうを進めていきたいと思います。

34 ページの②です。このあたりは、青山先生、渡邊先生から御修文をいただいています。これで適切かと思いますが、本日は青山先生が御欠席ですが、渡邊先生、何かありましたら追加のコメントをいただきたいと思います。お願いいたします。よろしいですか。

○渡邊専門委員 これで結構です。

○山手座長 わかりました。

続きまして(3)です。器官形成期のラットの投与、このあたりも適切な修文をいただいているかと思いません。

35 ページの①の経口投与試験、ここは追加の試験に統一するというので、青山先生から投与期間を明記しましょうということで提案していただいています。これは適切かと思いません。

35 ページの21 行②のところになりますが、この表現、33 行のところ。「その影響は少ない」というよりも「小さい」という表現で修文したいと思います。



続きまして、36 ページです。発生毒性の試験、追記していただいておりますが、これに関しましては、器官形成期にばく露した後の生後発育の変化をどう捉えるかということですが、青山先生、渡邊先生ともこれは生後の発育異常に生じたものであるということは考えなくてよいという御意見ですが、これに関しましては、渡邊先生、何か追加コメントがありましたら、お願いいたします。

○渡邊専門委員 特にございませぬ。

○山手座長 ありがとうございます。

37 ページ「(6) 発生毒性試験(ラット)」ですが、ここに関しましても、生後のところです。児動物への影響ということで、最終的には無視し得るものと判断したという記載になっています。

これに関しましても、渡邊先生、これでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 38 ページの 6 行目から 7 行目について、「3 mg/kg 体重/日投与群」を「1 mg/kg 体重/日投与群」と修文いたしました。この部分は事務局から説明がありましたように「離乳時において、投与群では対照群と同等以上の離乳率を示し」と修文いただければ結構です。

○山手座長 わかりました。そのように修文、お願いいたします。

そのほか、40 ページに追記された試験でアカゲザルの発生毒性試験ということで、これは検査動物数が少ないということを含めて参考資料でよいのではないかという御意見をいただいております。

渡邊先生、この扱いでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 それで結構だと思います。

それから一つよろしいでしょうか。催奇形性に関して、形態学的な所見として、外形、骨格異常は全く認められなかったと記載があります。そこで著者の意見(15 行目)につきましては、急性毒性でも削除しましたので、ここも削除してよろしいかと思っております。

○山手座長 わかりました。

それでは、事務局、そのように修文をよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 著者の部分を削除するということですね。

○山手座長 そうですね。全体を見ていただいて、そういう表現があれば、追記のところの試験に関しましては修文をお願いしたいと思います。

40 ページの「その他」の試験で議論しないといけないのが、薬理学的作用ということです。

ここで【事務局より】というところにあります。血小小板の凝集、この NOAEL が薬理学的 ADI の設定根拠になるということです。このデータと 42 ページの「その他」の試験、この血液凝固との兼ね合いをどう考えるかということになります。

松尾先生からはより詳細なデータをとということですが、事務局からはこれ以上のデータはないとありましたが、松尾先生、追加コメントあるいは何かお考えがありましたら、お願いいたします。

○松尾専門委員 ただ、このデータ二つが余りにも違い過ぎるものですから、もうちょっと血

液凝固に関して、これは両方とも影響はないというデータを出してきているのです。それだったら影響のあるとわかっている薬物を使ったデータをそろえてもらったら、もうちょっとはつきりしてきてという感じになるのかと思ったのです。それだけです。

○山手座長 ありがとうございます。

残念ながら、データがこれ以上、追求できないということです。

山添先生、お願いします。

○山添委員 多分、最初のところの血小板凝集はプロスタグランジン関係で、薬理作用にダイレクトだと思うのですが、プロトロンビンはビタミン系のサイクルに効いてきて、結局、凝固の因子等にかかわってくるところなので、この数値がずれていても作用機序が全く違うので、余り問題にならないはずと思うのです。

○松尾専門委員 言われることはわかります。ただ、それだったら血小板凝集に対してこの影響があるというデータが、追加されたデータにも載ってきてもよいのではないかと思ったのです。普通、そういう影響の結果として、血小板凝集は抑えられるということは言われていますので、インドメタシンと実施していますので、だから、それだったらそういうデータも出すべきかと思ったのです。

○山手座長 今の御議論は、基本的に見ている作用機序が違うのでデータに違いがあってもよいのではないかという御意見だと思いますが、その一方で、もう少しデータの補完が不十分だという松尾先生の御意見だと思うのですが、これもメーカーに聞くこともできるのですか。余りにも難しいでしょうか。

○福永評価専門官 メーカーからは提出はされておりますが、もともとは文献の報告ですので、どこまで答えられるかということがございます。

○山手座長 となりますと、この専門調査会ではそれぞれある程度、もちろんデータが十分でないということは認識しつつ、違った機序のものを評価しているということで、この記述で進めていくということで基本的にはよろしいでしょうか。ただ、メーカーには聞いてみたいと思います。

松尾先生、そういうことでよろしいでしょうか。

ここまで、43 ページまでの追加データを中心に審議を進めましたが、何か追加のコメントあるいは審議すべきことがありましたら、また、メーカーに問いかける審議事項がありましたらお願いいたします。

先ほど一点「肥厚」というところはどうでしたか。何か記載はありましたか。

○福永評価専門官 第1版のときに用いましたオーストラリアの資料を確認させていただきました。そのまま英語を訳している状態です。病理組織学的検査のところ、胃腸の潰瘍が認められたというところで、英文のほうでもピリオドがあります。その後「全投与群で」というところにつながっておりますが、一くくりで報告されておりますので、恐らく胃腸だと思われます。

○山手座長 それでは、胃腸というのをわかりやすくつけ加えていただくか、文章を切らない

でうまく表現するとかして、座長預かりで進めさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

○福永評価専門官 わかりました。

○山手座長 それでは、メーカーの方をお呼びしたいと思いますが、質問する事項は、26 ページの表 15 の T.Bil の増加、これをどのように捉えるかというのが一点になりますが、それ以外は先ほどの 40 ページの「薬理学的作用」の血小板凝集阻害と、42 ページの「その他」の血液凝固、このデータをどう読むかということをお聞きしたいと思います。いかがでしょうか。

○山添委員 松尾先生は、インドメタシンとの対比でどちらか強いのかどうか、比較があったほうがわかりやすいということですね。

○松尾専門委員 何でインドメタシンが使われたのかということが、わからなかった。

○山手座長 となりますと、どういうポイントの御質問の投げかけになりますか。松尾先生、お願いしたいです。

○松尾専門委員 正直言って聞きたいのは、片方でこれが出ている。それに対して、血液凝固に対してこういう影響はないぞという答えを出している。それについてどう考えられておられるのかということと、それだったら、いわゆる血小板凝集の作用があると言われている NSAIDs のものを用いて実施したときのデータも添えておいたほうがよいのと違うのかと思ったのです。

○関口課長補佐 それについてですが、申請者から提出されているのは、こちらの評価書案の 41 ページからございます一般薬理の表だけでございまして、その前の 40 ページの第 1 版からあるももとの薬理学的 ADI の設定に関係している所見については、恐らく申請者は承知していない可能性があります。

○福永評価専門官 第 1 版の評価書には書いてあるので、こういうことが書かれているということは把握されていても、今回、提出されたのが表 17 の薬理作用の文献、しかも 1974 年の文献ですので、どこまでお答えできるかというところはございます。

○山手座長 どうでしょうか。

○松尾専門委員 メーカーとしては、認識していないということなのですね。

○福永評価専門官 恐らく。

○松尾専門委員 だから、聞いたところで答えは出てこないだろうということですね。それなら、もうこちら側で判断して、どうするかということを決めたほうがよいと思います。

○山手座長 山本評価第二課長、どうぞ。

○山本評価第二課長 メーカーとして、そういうことについてどう考えますかというのは質問としてありかと思うのですが、追加のデータを添付すべきである、そうでないと評価できないということになりますと、前回これで評価をしていることとの整合性もありますので、そこは聞き方を工夫しないといけないかと思います。

○山手座長 それでは、メーカーのほうでこの二つの試験をどうみているかというぐらいの質問にとどめて、状況によっては回答されないかもしれませんが、それは後日、座長預かりという形で回答をいただいて、この剤の審議は進めていくという形にしたいと思いますが、よろし

いでしょうか。

○関口課長補佐 事務局から注意事項でございます。

前回もお話したのですが、申請者はこちらの評価書（案）はみておりませんので、申請者に御質問いただくときは、こちらの申請書の添付資料で行っていただければと思っております。

最初の T.Bil の件につきましては、参考資料の 3 番ということで、毒性試験の 1294 ページにお示しいただいております。もしくは、こちらの概要書というタグがついておりますが、概要書の 47、48 ページが参考資料の概要をまとめたものになりますので、こちらの 48 ページの表 6-1-1 に基づいて御質問をいただければと思います。

一般薬理につきましては、参考資料の 10 です。ケトプロフェン 9583RP の薬理学的研究の一般薬理作用ということで、804 ページに血液凝固関係の影響が記載されております。

○山手座長 どのページを出していいのか、そこら辺はメーカーの方に私のほうで質問をしますので、少しフォローしていただければと思います。

それでは、メーカーの方に入っていただきたいと思っております。

(説明者入室)

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、説明者の方、自己紹介をお願いしたいと思います。よろしく申し上げます。

○説明者 1 共立製薬の〇〇と申します。よろしくお願いいたします。

○説明者 2 〇〇でございます。よろしくどうぞ。

○説明者 3 〇〇でございます。よろしくお願いいたします。

○説明者 4 〇〇です。どうぞよろしくお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、質疑応答に入りたいと思っております。

一点は、30 日間のラットの亜急性毒性試験になります。

○関口課長補佐 参考資料 3 の 1294 ページ、こちらの Table11 になります。

○山手座長 1294 ページですね。メーカーの方、大丈夫でしょうか。

そこで T.Bil なのですが、雌です。1294 ページの Table 11 のビリルビンなのですが、これが 5 mg/kg 体重/日以上のところ用量相関性に上昇しています。この変化をメーカーの方はどのようにお考えになっているかをお聞きしたいのです。

質問の趣旨はおわかりになったでしょうか。

○説明者 2 理解しておりますが、申しわけございません。即答できません。済みませんが、しばらくお時間をください。

○山手座長 わかりました。

二点ありまして、もう一点なのですが、事務局からデータをお願いします。

○関口課長補佐 参考資料の 10 番、こちらの一般薬理の関係の参考資料、814、815 ページでございます。

○福永評価専門官 814 ページの下のところ B とございまして、血液凝固に及ぼす影響、こ

この部分でございます。結果につきまして、成績は Table 6 に示されております。

○山手座長 ありがとうございます。

この二つの表から、一点は血液凝固に関しまして、一点は血小板凝集阻害ということで、NOAELが0.1 mg/kg 体重に設定されている。その一方で、カルシウムの再加凝固時間、プロトロンビン時間という試験では、10 mg/kg 体重で影響なしと、これも血液凝固をみているのですが、記載がある。この違いをどのようにお考えになるかというのをお聞きしたいという質問なのです。

○説明者 1 試験が違うということだけでございまして、具体的にこれがどうしたということは、今の段階では御説明できません。

○山手座長 わかりました。

それでは、一旦、持ち帰っていただいて、もう一度回答いただくということで進めていきたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

○説明者 1 はい。

○山手座長 本日の専門調査会からはこの二点だけ質問が出ましたので、そのほかは専門委員の先生の方々にコメントへの追加あるいは何かありましたらお願いしたいと思うのですが、ないでしょうか。

ないようですので、説明者の方、どうもありがとうございました。

(説明者退室)

○山手座長 ありがとうございました。

それでは、食品健康影響評価に入るわけですが、二点、先ほども少し審議しましたが、T.Bil に関しては、投与の影響だが毒性とはとらないという形で、この専門調査会は一応考えたいと思います。

血液凝固の件に関しましても、データはなかなかこれ以上難しい、出てこないということを含めて作用機序の違うものをみているということで、この形で進めていきたいと考えています。それで食品健康影響評価には入れると思いますが、いかがでしょうか。

ただし、先ほどメーカーに問い合わせた件に関しましては、メーカーの回答を見て、必要に応じて専門委員の先生の御意見を伺うということで進めていきたいと思います。特段食品健康影響評価には影響はないとみています。

三森委員、お願いします。

○三森委員 そうすると、今の T.Bil については、評価書案 26 ページの表 15 には載せないということですね。

○山手座長 そのように。

○三森委員 投与との関連性はあるが毒性とはみなさないということを文章に残すということですか。

○山手座長 小川先生のほうから倍以上、上がっているということも含めて、表では省いて、どこかに文章を一文残しておく形のほうが適切かと確かに思います。

○福永評価専門官 それでしたら、表 15 は削除させていただきまして、文章ですと、25 ページの 32 行目のところに「血液性化学的検査」とまとめてございますので、そこに理由を追記させていただければと思います。

○山手座長 わかりました。

座長預かりということで、その文章を追記するというので、ほかの専門委員の先生方にみていただくということで、吉田敏則先生、小川先生、それでよろしいですか。

山本評価第二課長、お願いします。

○山本評価第二課長 そうすると、今回の業者へのというのは見解を求めるということで、その見解を皆さんにお伝えするという形で、追加のデータ要求という形はとっていないということですか。

○山手座長 それは必要ないと思います。

○山本評価第二課長 では、見解をお知らせするというにさせていただきます。

○山手座長 それでは、食品健康影響評価のところの御説明をよろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 44 ページをお願いいたします。

「食品健康影響評価」というところで、1. で、EMEA と豪州の評価について記載しておりますが、こちらにつきましては変更はございません。

32 行目のところで「食品健康影響評価について」でございます。今回、遺伝毒性試験が新たに提出されておりますので、それについて追記を行うとともに、結論については変わりませんでしたので、ADI を設定することは可能とさせていただきます。

毒性学的試験において得られた最も低い LOAEL は、今回新たに提出された試験でラットの雄の LOAEL が得られておりますので、それを追記しております。イヌを用いた 3 か月間亜急性毒性試験と、ラットを用いた 6 か月間亜急性毒性試験という形で、LOAEL 3 mg/kg 体重/日 が得られております。

前回も LOAEL だったということで、安全係数に関しては、45 ページの 1 行目にありますとおり、1,000 を適用してございます。毒性学的 ADI につきましては、0.003 mg/kg 体重/日 となっております。

4 行目から薬理学的活性から導き出された NOAEL をもとに、薬理学的 ADI を求めております。こちらにつきましても、第 1 版からの記載に変更はございません。

8 行目から 10 行目でございますが、薬理学的 ADI は、毒性学的 ADI に比べて低い値ということで、薬理学的 ADI を最終的な ADI に採用してございます。20 行目に【事務局より】とありますので御確認をお願いいたします。

説明は以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

44 ページ「2. 食品健康影響評価について」のところですが、今回の審議においてなされた修文がつけ加えられています。

一つは、ADI の設定に当たっては、イヌの 3 か月間亜急性毒性試験、ラットの 6 か月間亜急性毒

性試験の 3 mg/kg 体重/日、これが LOAEL になるということで、安全係数を 1,000 とするということで、0.003 mg/kg 体重/日を適当とするか否かということです。

これに関しまして、御意見等ありましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

また、薬理学的な活性から血小板凝集阻害です。これが 0.1mg/kg 体重ということで、これに 100 を適用して、薬理学的 ADI を 0.001mg/kg 体重/日という提案がなされていますが、含めて、薬理学的 ADI、これが毒性学的 ADI も低いということで、最終的な ADI を 0.001mg/kg 体重/日とする。

これに関しまして、御意見等ありましたら、お願いいたします。

ないようでしたら、このケトプロフェンの ADI、第 2 版になります。0.001 mg/kg 体重/日と薬理学的 ADI に基づいて設定するというので、審議を終えたいと思います。

それでは、幾つかメーカーのほうに見解を求める点がありますが、そのあたりは状況によって座長預かりで判断させていただいて、専門委員の先生方に御意見を伺うということになるかと思えます。

また、修文に関しまして、座長預かりということで、マイナーなポイントを修正していきたいと思えます。

それでは、事務局よろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 わかりました。修文等々につきましては、委員の先生方の御確認をとりながら、進めさせていただきます。

○山手座長 引き続き、資料の説明を事務局からお願いいたします。

○関口課長補佐 引き続き、御審議いただきたいと思えます。

資料 2 を御用意ください。ケトプロフェンの ADI を設定していただきましたので、こちらの豚の注射剤について御検討いただきたいと思えます。

資料 2 の「ケトプロフェンを有効成分とする豚の注射剤」ディニタルという製剤でございます。

4 ページをお願いいたします。製品の概要がございます。1mL 中に 60 mg のケトプロフェンを含んでいる製剤でございます。豚の細菌性肺炎の解熱というのを目的としたものでございます。1 日 1 回、体重 1 kg 当たりケトプロフェンとして 3 mg を 1~3 日間、筋肉内注射しますが、適切な抗菌剤を併用することとされております。

また、添加剤でございます。詳細につきましては、下のボックスで補助用剤、保存剤、pH 調整剤、溶剤の具体的な成分を記載してございますが、こちらはマスキングの対象となっておりますので、最終的な評価書にはこちらは反映しないこととさせていただきます。

それから、こちらにつきましては、下に開発の経緯と使用状況がございますが、豚の肺炎における薬剤としての事故率の低減と出荷日齢の短縮等が期待される製剤として開発されたものでございます。

次に、6 ページでございます。安全性に関する知見の概要でございます。

ヒトに対する安全性でございますが、ADI につきましては、今、設定されたとおり、0.001

mg/kg 体重/日と設定されている旨を記載しております。

それから、添加剤ということで、こちらも添加剤成分の詳細については下のボックスにございますが、こちらもマスキングということで、記載については、上の 8 行目からの記載を評価書に記載させていただきたいと思っております。こちらの溶解補助剤については、ポジティブリストの対象外物質としても評価されているというものでございます。

保存剤、pH 調整剤につきましては、食品添加物、医薬品として使用されておりました、JECFA で GroupADI が設定されております。

以上のことから、これら添加剤については、本剤の用法・用量を考慮すると、本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しております。

次の 7 ページからの豚に対する安全性についてです。残留試験につきましては、先ほどの成分の評価書案と同じ資料でございますので、省略させていただきます。

9 ページの 3 行目から「豚における安全性試験」ということで、豚に常用量、高用量、それから常用量を 3 倍期間投与した試験ということで実施されてございます。

こちらのほうは、結果を表 5 でまとめておりますが、常用量 3 mg/kg 体重/日を 3 日間投与した場合には、摂餌量の有意な減少であるとか、食道、胃腺部のごく軽度のびらん、潰瘍という所見がみられておりますが、安全性に問題がある所見はございませんでした。

それから、17 行目から (4) の豚の臨床試験がございまして、実際の野外で飼育されている豚での試験でございますが、こちらについては有害事象はみられませんでした。

最後に、10 ページの食品健康影響評価でございますが、主剤につきましては ADI が設定されていること、添加剤については健康影響は無視できるということ。それから、残留試験、安全性試験、臨床試験の知見について記載させていただきまして、結果といたしましては、13 行目からございまして「本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」としております。

説明は以上でございます。御審議のほど、よろしく願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

ただいま、審議しましたケトプロフェン、これを有効成分とする豚の注射剤、ディニタルの評価書です。

4 ページをみていただきたいと思います。このような用量、用途があるということ、添加剤に関してはマスキングになりますが、こういうものがあるということです。

これに関しまして 6 ページ、ケトプロフェンそのものは ADI、先ほど設定した 0.001 mg/kg 体重/日、添加剤に関しては、これが 16 行のところになりますが、その使用状況、既存の毒性評価、適切に使用される限りでは無視できるということですが、この添加剤に関しまして、何か御意見、審議すべきことがありましたら、御提案願いたいと思っております。

舞田先生、お願いします。

○舞田専門委員 9 行目の溶解補助剤が、○○というところはマスキングされるとして、アミノ酸を溶解補助剤に使っているという部分は、オープンにしてよいのでしょうか。



○関口課長補佐 確認させていただくことにしたいと思っております。こちらにも必要に応じて、この部分の記載を変更させていただきたいと思っております。

○山手座長 マスキングはどの程度かという御質問かと思いますが、このあたりは座長預かりの修文という形で進めさせていただきたいと思っております。

そのほか、添加剤に関しまして審議すべきことがありましたら、お願いします。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、7ページ以降、残留試験等が記載されています。

9ページでは、臨床試験ということで22行にあります有害事象はないということです。

ここまで、残留試験、安全性に関しまして、御意見、審議すべきことがありましたら、御提案願います。

ないようでしたら、10ページの「食品健康影響評価」ということで、添加剤はヒトへの健康影響は無視できるということと、また、13行になりますが、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するという結論になっています。御意見ありましたら、提案願いたいと思っております。

ないようでしたら、この豚の注射剤に関しまして、審議を終わりたいと思っております。先ほどのマスキングのところについては、確認していただいて、対応するというにしたいと思っております。

○関口課長補佐 先ほどの溶解補助剤については確認していただいて、修文させていただきます。

○山手座長 続いて、事務局、説明をお願いいたします。

○関口課長補佐 時間もございませんので、取り急ぎで申しわけございません。資料3「使用制限期間が設定されている既承認の動物用ワクチンの添加剤(97成分)の分類(素案)」でございます。

本件については前回まで御審議いただいているところでございますが、前回までに6ページまでにつきましては御審議を終了しているところでございます。

今回、7ページの「その他」から御審議をいただくこととなりますが、一部、前回まで「その他」としていたもので分類を変更したものがございますので、それについて御説明させていただきます。

5ページの「(イ) EUにおいて薬理活性はあるが、MRLの設定は不要とされている成分」ということでございますが、こちらの「8. 無水マンニトールオレイン酸エステル」でございます。

こちらについては、前回までは「その他」として分類しておりましたが、下のボックスにございますとおり、こちらの「Montanide」の主要な構成成分であるものでございます。こちらの「Montanide」につきましては、EUがMRLが設定不要としておりますが、こちらのマンニトールオレイン酸エステルが主要な構成成分であるということで、この主要構成成分であるマンニトールオレイン酸エステルについてもMRL設定不要であることをEMAがプレスリリ

ースで公表していることが明らかになりましたので、こちらの無水マンニトールオレイン酸エステルにつきましても、EUがMRL設定不要としているものに分類を変更させていただきたいと思っております。

次の7ページに戻っていただきまして「その他」のものでございます。

「物質の性状等からヒトへの影響は無視できると判断できる成分」ということで、フェノールレッドを挙げさせていただいております。

フェノールレッドにつきましては、ヒト用の腎機能検査薬ということで使用されているものでございます。ヒトの血液に入った場合には速やかに腎臓から排泄されるということ、それから、実際に動物のワクチンの添加剤として使われている量がヒト用の医薬品で使われている量に比べて非常に微量でございますので、動物に投与された場合にも排泄されまして、畜産物に残存する可能性がないということから、食品健康影響は無視できるという取り扱いとさせていただきたいと考えております。

その後の「(2)性状等の知見から、『EUにおいて薬理活性はあるが、MRLの設定は不要とされている物質』と同様の取扱いができると判断される成分」でございます。

こちらといたしまして、「1. テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット」と、次の8ページの「2. ポリオキシエチレン 25 硬化ひまし油」を挙げております。

また5ページに戻っていただきたいのですが、テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビットにつきましては、例えば6. のポリソルベート 85 等と同じようなものではないかということ、ポリオキシエチレン 25 硬化ひまし油につきましては、こちらの同じページの4. のところで、ポリオキシエチレン硬化ひまし油の 40~60 というものがEUのほうで既にMRL設定不要という判断がされておりますが、これと同じような物質ではないかということで同様の取扱いができないかということで事務局で検討しました。これらについて専門の先生方にも御意見を頂戴しまして、テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビットにつきましては、宮田先生、山崎先生からは、事務局の案で結構ではないかという御意見を頂戴しておりますが、山添先生からは、この物質が評価済みのものとして同じかどうかは、動態や毒性をみてみないとわからないということで、特に動態のデータがわかるとよいという御意見を頂戴しております。

8ページの上のボックスの一番下のところに石川さと子先生のコメントがございしますが、石川さと子先生も、同じかどうか判断できないとございます。

ポリオキシエチレン 25 硬化ひまし油につきましても、宮田先生、山崎先生からは事務局案と同様、石川さと子先生からも同じでよいのではないかという御意見でございますが、山添先生からは先ほどと同じように動態等のデータが必要になるのではないかという御意見をいただいておりますので、こちらにつきましては、また次回以降、改めて検討させていただければと思っております。

次の9ページの緩衝塩液、代謝性オイルにつきましては詳細不明ということで、これらにつきましても次回以降の審議としたいのですが、これにつきましては、これ以上具体的な成分が特定されなければ評価困難として、一旦農林水産省に答申することも検討したいと考えており

ます。

今回につきましては、無水マンニトールオレイン酸エステルとフェノールレッドについて御審議をいただければと思いますので、よろしく願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

予定の時間を過ぎていますが、7、8分お時間をいただきたいと思います。

これまで幾つか審議していただいておりますが、まず、5ページの8.です。無水マンニトールオレイン酸エステル、これを「(イ) EUにおいて」云々というところにつけ加えて問題ないのではないかということですが、これに関しまして、御意見等ありましたら、お願いいたします。ここに分類してもよろしいでしょうか。

特にないようでしたら、ここに入れるということで進めさせていただきたいと思います。

続きまして、7ページのフェノールレッドです。

これに関しましては、既にヒトの腎機能をみる上で使われているものということです。それで「物質の性状等からヒトへの影響を無視できると判断できる成分(1成分)」に入れるということですが、これに関しまして、御意見ありましたら、よろしいでしょうか。

特にないようでしたら、フェノールレッドはここに入れていただきたいと思います。

続きまして、7ページの「1. テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット」と、8ページの「2. ポリオキシエチレン 25 硬化ひまし油」ですが、これに関しましては、5ページのそれぞれ6.と4.に類似するのではないかと、御検討願いますという御意見が来ていましたが、検討すると難しいという御意見もあります。

これに関しまして、山崎先生、御意見を書いていただいておりますが、追加コメントがありましたらお願いいたします。

○山崎専門委員 議論いたしますと、もとの規格及び試験方法がどこまでの範囲なのかということに返っていきますので、そこを緩くいくのか、違うものと捉えるのかというのは、全体のお話かと思えます。

私個人は、もともと混合物ですので類似的なものと考えていいかという、比較的、穏やかな意見を申し上げたということです。

○山本評価第二課長 これは二つとも今回審議する予定はなくて検討中だったので、また整理してということにさせていただきます。

○山手座長 次回以降の審議はこの2剤を含めてかけたいと思いますが、また、その際に御意見をいただきたいと思います。

9ページの緩衝塩液と代謝性オイルの2剤ですが、これに関しましても、もう少しデータを収集する。難しければ評価困難と考えているという御意見でした。これに関しましては、次回以降、また検討するというので進めたいと思います。

○山本評価第二課長 補足で、最後のものは、もし情報を得られなかったら、評価は困難ということで処理させていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

○山手座長 ということですので、資料がなければ評価困難と考えるという提案です。

福永評価専門官、お願いいたします。

○福永評価専門官 今回のフェノールレッドなのですが、説明に関しましては、7 ページの 7 行目から 13 行目にしております。別添 2 のほうで、フェノールレッドについて知見を取りまとめておりますが、これを別途、添付する必要はございますでしょうか。特段、この 7 行目から 13 行目の文章をもってということであれば、このままでよろしいかとは思いますが、御検討をお願いします。

○山手座長 ありがとうございます。

この点、いかがでしょうか。別添が必要か否か、あるいは 7 ページの説明で十分ではないかということなのですが。基本的にはもうヒトで使われているということを含めば、7 から 13 行目の説明でよいかと思います。よろしいでしょうか。

それでは、別添はつけないという形をお願いします。

そのほか、この添加剤に関しまして、幾つか積み残しますが、御審議すべきことがありましたら御提案願います。

ないようですので、事務局、よろしくをお願いいたします。

○関口課長補佐 そのほか、特にございませませんが、本日は長時間ありがとうございます。時間を超過しまして、申し訳ございませんでした。

次回の日程につきまして、御連絡させていただきます。次回でございますが、11月21日金曜日の午前中を予定しております。

また、議題等固まりましたら、御連絡させていただきますので、よろしくをお願いいたします。

○山手座長 どうもありがとうございました。

それでは、本日の議事は全て終了いたしました。閉会といたします。どうもありがとうございました。

(了)