

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第178回) 議事録

1. 日時 平成27年5月18日(月) 9:59~12:04

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(アルベンダゾール)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)

青山専門委員、石川さと子専門委員、小川専門委員、須永専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、宮田専門委員、山崎専門委員、山手専門委員、吉田和生専門委員

(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、鋤柄評価第二課長、高橋課長補佐、福永評価専門官、中村係長

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成27年5月15日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「アルベンダゾール」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 おはようございます。専門委員の先生はおそろいです。定刻になりましたので、ただいまから第178回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

本日は、青木専門委員、石川整専門委員、川治専門委員、辻専門委員、吉田敏則専門委員、渡邊専門委員の6名が御欠席でございます。

12名の専門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178回動物用医薬品専門調査

会議事次第」が配付されていますので、ご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、資料等の確認をよろしくお願ひいたします。

○高橋課長補佐 本日の議事は、動物用医薬品1品目に係る食品健康影響評価とその他になります。

資料の確認を行います。

本日の議事次第、委員名簿、座席表の二枚紙、資料1と2、参考資料及び机上配付資料がございます。

資料1は、意見聴取要請、平成27年5月15日現在のものです。

資料2は（案）動物用医薬品評価書「アルベンダゾール」。

参考資料といたしまして、薄い紙ファイルになりますが、お一人にお一つずつ、緑色のものです。厚いファイル三冊分はお二人にお一つずつお配りしております。

また、机上配付資料1としまして「能美先生ご提供文献」とあるホチキス止めのもの。

机上配付資料2としまして、A4の一枚紙のもの。

机上配付資料3としまして「食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する試験」とあるホチキス止めのもの。

机上配付資料4としまして「石川さと子先生ご提供文献」とあるホチキス止めのをそれぞれお一人にお一つずつお配りしております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

○山手座長 資料を確認していただいたでしょうか。

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報告を行ってください。

○高橋課長補佐 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について御報告します。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2（1）に規定する「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はいらっしゃいません。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

提出いただきました確認書に相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○山手座長 どうもありがとうございます。

それでは、議題に入らせていただきます。

動物用医薬品「アルベンダゾール」に係る食品健康影響評価です。審議事項は結構たくさんあります。また、限られた時間ですので、スムーズな審議に御協力よろしくお願ひいたします。

事務局から御説明お願ひいたします。

○福永評価専門官 資料2の御用意をお願いいたします。

5ページに審議の経緯がございますが、今回御審議いただくアルベンダゾールは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準が設定された動物用医薬品の用途があるものでございます。2013年に評価要請がございまして、今回初めて御審議いただくものになります。

7ページをお願いいたします。評価対象動物用医薬品の概要がございます。

用途は寄生虫駆除剤、有効成分の一般名、化学名、分子式、構造式は記載のとおりでございます。

23行目から7. としまして、使用目的及び使用状況でございます。

アルベンダゾールはベンズイミダゾール系の駆虫剤でございまして、近縁物質にフェンベンダゾール、オクスフェンダゾールがございます。このフェンベンダゾール、オクスフェンダゾールにつきましては、過去に動物用医薬品専門調査会で御審議いただいたことがあるものでございます。

このベンズイミダゾール系の作用機序としまして、線虫細胞中のチューブリンに強く結合し、特に線虫の腸管細胞が影響を受け、その結果、吸収機能が喪失し、線虫が餓死するというメカニズムとなっております。

29行目から海外の使用状況でございますが、ヒト及び動物用、特に家畜ですが、こちらの駆虫薬として複数の国で使用されております。

31行目は日本の状況ですが、ヒト用医薬品としてのみ承認がございます。

8ページの1行目に「アルベンダゾールスルホキシド」とございます。この物質でございますが、これはアルベンダゾールの代謝物、代謝物Cと評価書では出てきておりますが、それに該当しまして、広範なスペクトラムを有する、要するに薬理活性を有する物質でございます。また、動物用医薬品ネトビミンと共通の代謝物でもございます。

海外では、アルベンダゾールスルホキシドの経口懸濁液が動物用医薬品として牛、羊、キジに用いられているということでございます。

このネトビミン、アルベンダゾールスルホキシドの構造式につきましては、参考として7行目以下のボックスに記載させていただいております。

また、今回残留関係で代謝物がかなり出てきておりますが、8ページの脚注の2に参照として書かせていただいております。現在、日本におけるアルベンダゾールに係る残留基準につきましては、代謝物である5-プロピルスルホニル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-アミンという、代謝物Iに該当するもので設定をされております。これはコーデックス等のFood Nutrition Paperに書かれているものと同じですが、EMEAとは異なっております。

動態の安全性に係る知見の概要になります。9ページをお願いいたします。

10行目から、薬物動態試験でございます。通常ですと、薬物動態試験はマウス等の実験動物から記載をしまして、代謝試験を後ろのほうに記載しているのですが、今回のこの内容はマウス、ラット、広範な動物種で共通であるので、最初に記載しております。

この共通の代謝経路につきましては、推定されるものですが、図1としまして10ページに記

載しております。

こちらの代謝経路、左上に“Albendazole”とございまして、こちらのスルフィド基が速やかに酸化されて、右隣にあります代謝物Cになります。

その後さらに酸化されてアルベンダゾールスルホンということで、この下のAという代謝物になり、それ以外にもカルバメート基が脱アセチル化してJとIといったアミン体となります。

9ページに戻りまして、23行目の【事務局より】というボックスがございます。

この試験の位置を、通常、代謝は後ろに記載しているのですが、前のこの位置に記載しているということについて、御検討いただきますようお願いいたしますということ。

また、EMEAの評価書とJECFA、FAOのFood Nutrition Paperに記載されている代謝物Iの名称が若干違うのですが、同じものという形で今回、整理しておりますことを記載しております。

宮田先生からは、この代謝に関する記載を最初に持ってくることについては、最初に理解できるのでよいと思いますというコメントをいただいております。また、修正案もいただいております。

10ページの4行目から、マウスの薬物動態試験になります。マウスに標識アルベンダゾールを投与して、尿中の代謝物を調べております。8行目からありますが、72時間尿から投与放射活性の20.5%が回収されております。尿中の代謝物としては、代謝物C、E、Gで、これらで80%を占めております。

15行目からがラットの試験です。こちらにも標識を用いて実施し、尿中代謝物を調べております。19行目にありますが、72時間尿からは31%の投与放射活性が回収されております。代謝物としてはC、E、G、Iが主体で89%を占めております。

23行目はアルベンダゾールスルホキシド、スルホン誘導体を同用量投与した場合の記述でございまして、それぞれ73%あるいは42.7%が排泄されたということ。代謝物については、アルベンダゾールの投与後にみられたものと定性的に同じとのこととございまして。

11ページの2行目から、ラットに非放射標識のものを経口投与しております。血漿中には親化合物はみられなかった。代謝は速やかで、血漿中には代謝物Cがみられ、その後スルホン誘導体、これはAなどになりますが、こういったものがみられたとのこととございまして。

8行目からの試験、これは投与経路が不明なものでございまして、こちらにつきましてはアルベンダゾールを投与したところ、血漿中の代謝物Cの濃度は低く、代謝物Aの濃度が高かった。こういったことから、肝薬物代謝酵素がアルベンダゾールの投与によって誘導され、その後、反復投与後に代謝物CからAへの分解を促進している要因になっていると考察されております。

13行目から【事務局より】というボックスがありますが、肝薬物代謝酵素についての記載はこのパラグラフのみなのですが、投与経路が不明なので削除したほうがよいかをお伺いしております。山崎先生、宮田先生からはこのまま残したほうがよいという趣旨のコメントをいただいております。

15行目からは、牛を用いた薬物動態試験で、5試験報告されております。

まず1試験目ですが、こちらでは標識アルベンダゾールを投与して、尿中代謝物を中心に調べております。18行目から、血漿中濃度は15～24時間後に最高値を示したということ。20行目から、排泄ですが、47%が尿中排泄されるということ。代謝物につきましては、C、A、Iが中心であったということが報告されております。修文につきましては、山崎先生からいただいております。

27行目からの試験でございます。こちらでは肝臓中の代謝を中心に調べております。肝臓中の放射活性は主にアルベンダゾールとCとAが主体ですが、投与6日後あるいは12日後になりますと、C、AからIに連続的に変換されるという報告です。腎臓でも同じような代謝プロファイルがみられたということです。

12ページの試験では、こちらでも肝臓における抽出残留物を調べておりますが、4行目にありますように放射活性の90%が抽出可能であったということ。その中心が、アルベンダゾールは27%でしたが、4日後にはそれが検出限界未満になったとのことでございます。

投与1日後には、代謝物C、A、Iが52%を占めたということですが、投与10日後では40～50%になったということでございます。

11行目からが泌乳牛に標識アルベンダゾールを投与した試験でございます。15行目からが乳汁中の代謝物でございますが、主要代謝物はAとC、Iであったとのことでございます。

22行目からは非標識のアルベンダゾールを投与した試験です。こちらでは、血漿中からはアルベンダゾールは検出されず、速やかにCとAに代謝されております。

28行目から、羊を用いた薬物動態試験が5試験報告されております。

1試験目ですが、こちらは羊に標識のアルベンダゾールを投与して、特に尿中の代謝物を調べております。31行目、血漿中濃度のC_{max}に当たるもの、それが15時間後にみられております。

33行目にありますが、120時間尿に投与放射活性の51%が排泄され、尿中主要代謝物は代謝物Cでございます。

39行目からの2試験目でございます。こちらは肝臓についての報告です。13ページの7行目にはありますが、肝臓の放射活性は主に代謝物C、スルホン体によるもの。それが徐々に代謝物は代謝物Iに変換されております。

15行目から【事務局より】とございます。オーストラリア資料に記載されている代謝物が代謝物のどれに当たるかということについて整理させていただいているのですが、代謝物の並びがAとCで逆ではないかと、石川さと子先生から御指摘がございました。資料を確認しまして、御指摘のとおり並び順が異なっていたのですが、評価書の本文に記載されている内容につきましては、代謝物は正しい記載になっているということを確認しております。

17行目から3試験目でございます。こちらは抽出残留物の報告でございますが、投与1日後、では代謝物は100%抽出されてきたということですが、その割合は徐々に減少するとのことでございます。

また、26行目からの試験、これは非標識のアルベンダゾールと標識のアルベンダゾールの両方を投与して実施されているもので、肝臓中の代謝物、放射活性濃度を中心に調べております。

31行目にありますが、投与5日後、8日後の代謝物Iは投与量の14.3～18.4%を占めたとのこと
でございます。

13ページの34行目から、これは第一胃と第四胃に持続的にカニューレを設置した羊にアルベ
ンダゾールを投与して薬物動態試験が行われたものでございます。14ページになりますが、2
行目からアルベンダゾールは第一胃から未変化体として吸収される。一旦体内に入るとアルベ
ンダゾールは急速に分解されて、スルホン代謝物が血漿中に検出されたということございま
す。

JECFAの評価書ですと、「前者」と、原文は“former”とあるのですが、そちらはほかの代謝
物よりも高い濃度に達したということで、「前者」はアルベンダゾールではないかという形で
現在訳させていただいております。

5行目から、第四胃には3種の化合物全てが存在したということから、恐らくアルベンダゾー
ルは両胃を通過するが、代謝物は第四胃に分泌、拡散されると考えられたとしております。

こちらは訳に関しまして、10行目の【事務局より】ということで御確認をお願いしておりま
す。舞田先生からはこの「前者」というものは第一胃を指すのではないのでしょうかという趣
旨のコメント、宮田先生からは、これはアルベンダゾールを指すのではないかということで訳
の案をいただいております。現在、より原文に近い形でということで、宮田先生の案を採用さ
せていただいておりますが、御確認をお願いいたします。

12行目からが豚の試験でございます。豚に標識アルベンダゾールを投与した試験ございま
すが、こちらでは投与放射活性の少なくとも30%が吸収されたことが報告されております。

19行目からがヒトにおける試験でございます。こちらは経口投与し、血中と尿中、両方の代
謝物を調べたということでございます。

22行目からありますが、アルベンダゾールのスルフィド体は血中に検出されなかった。これ
は“parent sulfide”とございましたので、このような表記をしております。

代謝物Cの最大濃度が投与2.4時間後、投与後24時間尿では代謝物C、Aを中心に、ほかの代謝
物もみられたとのことでございます。14ページの27行目から15ページにかけても、同じような
所見がみられたということの報告がされております。

15ページの1行目にありますが、胆汁排泄はかなり低いこと、アルベンダゾールの吸収は経
口的に摂取した場合には約1%前後ということが報告されております。

また、3行目にありますが、高脂肪食品とともに摂取した場合には、このアルベンダゾールの
吸収は高くなるとこのことでございます。

8行目から、こちらも代謝についてですが、アルベンダゾールはほとんど代謝物Cに代謝され
るという報告でございます。

15行目からがアルベンダゾールスルホキシドの薬物動態試験が報告されております。

こちらの17行目からありますが、アルベンダゾールスルホキシドはゆっくり代謝物Aに代謝
され、その後、代謝物Iに代謝される。代謝物の一部はタンパク質と結合するという報告ござ
います。

22行目からは羊にアルベンダゾール、アルベンダゾールスルホキシドをそれぞれ投与して、生物学的同等性が調べられた試験です。

それぞれの薬物動態パラメーターを表1にお示しておりますが、両者ともほぼ同じパラメーターを示しております。

16ページからが残留試験になります。牛を用いた残留試験は4本報告されております。

まず1試験目ですが、総残留濃度が調べられておりまして、結果を表2から表4にお示しております。表2にあります、投与180日後でも肝臓を中心に代謝物の総残留がみられております。

21行目からの2試験目ですが、これは組織中の総残留濃度と代謝物Iが測定されております。結果を表5にお示しておりますが、肝臓中の代謝物Iの総残留に対する割合は、投与4日後には17.0%、40日後では20.3%、その間の数値をみましても余り大きな変動はないような報告になっております。

17ページ6行目から、肉用牛にアルベンダゾールの製剤を投与したときの残留試験でございます。表6に結果をお示しております。肝臓を中心に残留しており、特に投与1日後では代謝物Aが中心になっているのですが、2日、3日、4日といきますと、Iが中心になり、投与5日後でもIのみが検出されております。

15行目からも牛に投与して、肝臓中の代謝物Iの濃度を測定しております。結果につきましては表7にお示しております。

18ページ、牛乳汁における残留試験は、2試験報告がございます。

1試験目は、総残留濃度を測定しておりますが、4回目の搾乳時は0.1 $\mu\text{g eq/mL}$ 未満と急速に低下ということがございます。6回目でも0.01 $\mu\text{g eq/mL}$ となっております。

12行目から、乳汁中の代謝物について調べている試験です。結果は表8にお示しております。組織中と同じように、はじめは代謝物Cが中心だったのがAになり、それがIになって、Iが最後まで、投与72時間後まで検出されております。

22行目から、羊を用いた試験で、9報報告がございます。

23行目からの試験は180日後の総残留濃度が報告されており、肝臓を中心に検出されております。

28行目からの試験も総残留濃度を調べておりまして、10日後の総残留濃度は記載のとおりでございます。

また、19ページの4行目からの試験も総残留濃度を調べておりまして、投与8日後の結果は記載のとおりでございます。

10行目から、標識アルベンダゾールを投与して、代謝物について調べております。表9にまとめておりますが、代謝物Cを中心に残留している状況です。

23行目からの試験では、代謝物Iについて調べておりますが、投与7日後で0.089 $\mu\text{g eq/g}$ でございました。

29行目からの試験では、代謝物C、A、Iの濃度が測定されておりまして、結果につきましては

は、20ページの表10に記載しております。肝臓と筋肉のみの報告ですが、肝臓を中心に、はじめは代謝物Cを中心に、一部Aが増えて、最終的に投与98日後でIが中心に検出されるという状況です。

また、8行目からの試験でございます。こちらは非標識のアルベンダゾールを投与しておりますが、結果を表11にお示ししております。羊は牛と異なりまして、Cの後、余りAが高くなることはなくIが残っております。同じような動向は、21ページの表12、表13にお示している結果でもみられております。

羊の乳汁を用いた残留試験につきましては、22ページの4行目になります。こちら組織と同じような動向を示しております、投与12時間後ではCが中心でしたが、Aが余り高くなることなく、投与60時間後ではIが中心に残留しているという状況です。

16行目から、アルベンダゾールスルホキシドを用いたときの残留試験の報告でございます。

まず、牛については2試験報告がございまして、1試験目のほうでは、アルベンダゾールスルホキシドと代謝物Aのみが調べられております。23ページの4行目にありますが、このデータから、残留の消失は実質的にアルベンダゾールの投与後と同じではないか、という考察がなされております。

7行目からの試験、こちらは結果を表15にお示しておりますが、こちらは、1日後で代謝物Aが中心になり、3日後ではIが中心になっております。投与10日後ではほとんどがND、あるいはBLDとなっております。

24ページから、羊の試験になります。2試験報告されております。

1試験目でございますが、8行目からありますように、代謝物Aが投与3日後、代謝物Iは投与1日後から検出限界未満で、これは用量が変わっても同じような結果でございます。

14行目からの2試験目では、スルホキシド、代謝物Aの両方とも、投与7日後で25 ng/g未満であったとのことです。

③としまして20行目から、羊乳汁における残留試験です。3試験報告がありますが、1試験目、2試験目ともアルベンダゾールスルホキシドがそれぞれ33時間、28時間、代謝物Aが57時間、48時間で定量限界あるいは検出限界になるということでございます。

また、34行目からの試験でございますが、こちらはアルベンダゾールスルホキシドの羊乳汁中に関して調べられておりますが、投与48時間後には検出限界未満でございました。

25ページでは、キジのデータでございます。肝臓あるいは筋肉といった各組織で、組織中に対する分析対象がアルベンダゾールと代謝物A、あるいは代謝物Iでございますが、投与1日後から7日まで調べております。アルベンダゾールスルホキシド、A、Iが検出されており、9行目にありますが、「鳥類におけるアルベンダゾールの代謝はほ乳類と同じ代謝経路をたどることが示唆された」と報告されております。

15行目からが残留マーカーということで、EMEAは、CとAとIの和をアルベンダゾールに換算したものとしまして、これはアルベンダゾールスルホキシドについても同じように置いております。

動態、残留につき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。

アルベンダゾールということで、薬物動態試験と残留試験を御説明いただきました。

7ページになりますが、御説明ありましたようにアルベンダゾールはチューブリンと結合することによる、主に線虫をターゲットとした寄生虫の駆除剤であるということです。8ページの上、代謝物Cの記載がなされているということです。

審議に入っていきたいと思います。9ページです。「(1) 薬物動態試験」で事務局から検討いただきたいということで、宮田先生から修文をいただいておりますが、これはこれでよいかと思いますが、宮田先生、いいですね。

○宮田専門委員 これで結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

続きまして、各種動物の薬物動態試験、マウス、ラットを含めて記載があります。11ページの13行の【事務局より】という、検討してくださいというところですが、投与経路が不明であるが、どういたしましょうかということですが、これは代謝酵素の関連の記載ですので、山崎先生、宮田先生から残しておいてくださいということです。何か、お二人の先生、追加の御意見あるでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

続いて11ページですが、薬物動態試験の牛の試験、続きまして12ページの羊と入っていきます。基本的には初期にC、Aと代謝されて、続いてIという代謝物が出てくるという記載があります。この試験も含めて、大体同じような代謝経路で動いているということです。

13ページの34行から始まっています羊の試験ですが、この14ページの上、3行～6行、このあたりは英文が提示されて、どのような形で記述しましょうか、訳をどうしましょうかという御意見ですが、これは舞田先生から“the former”というのは第一胃ではないかという御意見ですが、これは先生、御意見があればお願いします。

○舞田専門委員 原文を読んでいて、余り意味がよくわからなかったのですが「前者」というのをアルベンダゾールと理解をすると、アルベンダゾールが速やかに代謝をされる。速やかに代謝されて、代謝物よりも高い濃度になるということが合理的か否かというところで納得できないと思ひまして、このパラグラフは基本的に第一胃と第四胃、それぞれ投与した場合の比較ということを書いているということからすれば、「前者」を第一胃と理解して、第四胃に投与するよりも第一胃に投与するほうが高くなる。だから、2行目の「第一胃から未変化体として吸収される」ということとつながるのかと解釈して、このような修文を試みました。

○山手座長 ありがとうございます。

宮田先生のほうでは、これはアルベンダゾールが主語になるのではないかという御意見ですが、ここの流れからすると、私もアルベンダゾールを指しているような気がするのです。宮田先生の修文を含めたこの記述で進めていきたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

○舞田専門委員 はい。

○山手座長 ありがとうございます。

山崎先生、お願いします。

○山崎専門委員 これは、比べているのは13ページの下から2行目にある第一胃投与あるいは第四胃投与の投与方法の違いを比較していますので、前から投与すると移動距離が長い分、吸収が上がるということを指しているのです、舞田先生の御意見を支持したいと思います。化合物ではなくて投与方法の比較をしています。

○山手座長 もう一度議論を戻さないといけないのですが、ということは“former”というのはあくまでも第一胃への投与という御理解ですか。

○山崎専門委員 移動距離が長い分、吸収が上がるだろうという議論だと思います。

○山手座長 13ページの34行から、第一胃と第四胃ということですか。

○福永評価専門官 先生、済みません。これは参考資料の黄緑色のファイルの12ページに記載がある試験なのですが、Figure 1のすぐ下にある試験なのですが、これは“A single oral dose of…”ということで、投与自体は単回経口投与で実施しているようなのですが、恐らく胃の中の濃度を調べるためにカニューレを設置したのかと思うのですが。

○山手座長 これも第一胃、第四胃であっても投与方法は単回経口で同じということになります。あえて言うならば、14ページの2行は、これは段落が変わった上での“the former”ということになればアルベンダゾールかと思うのですが、宮田先生、何か御意見があればお願いします。

○宮田専門委員 舞田先生のようなことも考えたのですが、同じ文章の中で「前者」と言われると、やはり英語的には“former”はアルベンダゾールかと思って、私としてはこう意見させてもらったのです。

○山手座長 山添先生、お願いします。

○山添委員 これは一つのポイントは、アルベンダゾールが本当に胃から吸収されるのか、しないのかということです。基本的には消化管から吸収されるのが薬物で、胃から薬物が吸収されることはほとんどないと思うのです。恐らく、ここで出ているもう一つ考えなければいけない要素は、一旦吸収されたものが胃から分泌されるのです。多少塩基性のあるものは分泌されます。そのことがあるので、非常に複雑なことになるのですが、通過する分と胃壁から吸収されたものが分泌されるものを両方含んでいるので、正直に言うと余り意味のない試験をしていると思います。

○山手座長 ありがとうございます。

そうなりますと、第一胃、第四胃、どちらに投与しても結局は通過するという記載が事務局からあるのですが、この3行から6行の記述ポイントになるような気がするのですが、山崎先生、舞田先生、そういう方向で進め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。

○舞田専門委員 はい。

○山崎専門委員 はい。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、ここに出された修文の形で進めたいと思いますので、事務局、よろしく願いいたします。ありがとうございました。

続きまして、14ページになります。豚、ヒトの記述があります。試験をみていきますが、何かありましたらコメント、御意見等をお願いしたいと思います。

15ページ（7）の試験ですが、ここに代謝物Cの記述があります。15ページまでの薬物動態試験に関しまして、何か追加のコメント、御意見等がありましたら、お願いいたします。

ないようでしたら、16ページの残留試験に入っていきたいと思います。

牛、羊を中心に試験がなされています。また、牛の乳汁あるいは羊の乳、その中への代謝の残留試験がなされています。このあたり特段御意見、コメント等はいただいていませんが、特に20ページの上は記述方法が表と違うので若干修正していますということです。ここは山崎先生、宮田先生にみていただいて、表の修正ということでよろしいでしょうか。

○宮田専門委員 これによいです。

○山手座長 ありがとうございます。

22ページにいきますが、ここは16行（5）代謝物Cです。アルベンダゾールスルホキシドの残留試験も行われているということです。この試験が25ページのキジまで行われているということです。鳥類ですが、キジですが、哺乳類と同じ代謝経路をとるという記述があります。

25ページ（6）の残留マーカ―です。この代謝物C、A及びIの和をアルベンダゾールに換算したものをを用いるという記述になっています。

ここまで残留試験に関しまして、追加の御意見、コメント等がありましたらお願いしたいと思います。

青山専門委員、お願いいたします。

○青山専門委員 全然本質的なことではなくて恐縮ですが、議論の中で、単位が μg のオーダーと ng のオーダーが随分行き来していて、素人から見ると少し混乱するところがあって、それはいいとして、15ページの表1などをみますと、例えば代謝物Cで C_{max} は $\mu\text{g}/\text{mL}$ できていて1.48が、AUCになると量は増えていて、でも ng になってしまうので、2万5,000何がしとなってしまっていて、これは例えばこういうところぐらいはAUCもマイクロ表示にさせていただいたほうがみやすいかという気がするのですが、御専門の先生方、いかがでしょうか。

○山手座長 いかがでしょうか。単位の記述方法ですが、山崎先生、お願いいたします。

○山崎専門委員 御指摘のとおりに変えれば、よりわかりやすいかと思います。

○山手座長 宮田先生。

○宮田専門委員 そうですね。

○山手座長 それでは、事務局、修正するというので統一してお願いいたします。

○福永評価専門官 では、表1のAUCにつきましては $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ という形に修正させていただきます。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか、残留試験まで何か御意見あるいは追加の審議事項等がありましたら、お願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、続きまして25ページの遺伝毒性試験から、説明をよろしくお願いいたし

ます。

○福永評価専門官 25ページの23行目から、遺伝毒性試験になります。

アルベンダゾール、代謝物の遺伝毒性試験を表17、18にお示ししております。

表17がアルベンダゾール親化合物の試験結果でございます。この試験結果のうち、赤字で追加をされている試験がございます。こちらは机上配付資料1という形で御提示させていただいていますが、能美先生から文献を3報御提供がございました。それらをもとにこの追記がなされております。

1報目が、ヒトのリンパ球を用いた小核試験、2報目が同じくヒトリンパ球を用いた小核試験及び染色体不分離試験で、いずれも*in vitro*で行われておりますが、こちらは両方とも陽性という結果になっております。

3報目が*in vivo*の小核試験及び姉妹染色分体交換試験で、こちらは小児のリンパ球を*in vivo*でみているのですが、こちらも陽性という結果でございます。

ほかの*in vitro*試験、復帰突然変異試験では全て陰性、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験では陰性、*in vivo*のマウス骨髄を用いた小核試験、2試験ありますが、いずれも陽性という結果になっております。

アルベンダゾールの遺伝毒性につきまして、27ページの4行目からまとめてございます。

アルベンダゾールは、先ほど陽性と陰性の試験がありますが、8行目からありますとおり、ベンズイミダゾール系はチューブリンと結合し、微小管の重合を阻害するということが報告されておまして、10行目からありますとおり、動物用医薬品専門調査会は上記の陽性の結果はDNA損傷に基づくものではなく、タンパク質、いわゆるチューブリンを標的とするものであって、アルベンダゾールの遺伝毒性には閾値が設定できると判断したと記載してございます。

13行目からは、「以上のことから、アルベンダゾールは、動物用医薬品として適切に使用される限り、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた」としております。

この13行目からの「動物用医薬品として適切に使用される限り」については、評価では使っていない文言でございます。削除について能美先生と御相談させていただいたのですが、高用量暴露の場合には問題となる遺伝毒性が発生する可能性は否定できない。動物用医薬品として適切に使う場合には低用量の暴露になるということで、そういった場合に限っては生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないとと言えるのではないかとということで、このまま文章を残すようというコメントをいただいております。

また、8行目からベンズイミダゾール系のメカニズムを記載しているのですが、これにつきましては、アルベンダゾールについても報告しているものがあるはずなので、調べて追記したほうがよいのではないかとというアドバイスをいただいております。その文献につきまして、現在、国会図書館に手配をしておりますので、入手し次第、文言については御相談させていただければと思います。

また、ここのベンズイミダゾールのメカニズムにつきましては、石川さと子先生からもコメントをいただいております。文献の御提供もございました。机上配付資料4で、2報御提供いた

できました。

今回、アルベンダゾールの遺伝毒性試験のまとめ方につきまして、チューブリンによるものというまとめ方をしているのですが、こういったことに関しても、この文献2報に基づいて確認しましたというコメントをいただいております。先ほどの手配中の文献とあわせて、「ベンズイミダゾールは」という8行目の文言の修正について、御相談させていただければと思っております。

16行目からがアルベンダゾールスルホキシドについての遺伝毒性試験でございます。結果が前後して申しわけありません。表18になります。こちらは特にアルベンダゾールスルホキシド、代謝物Cのほうの赤字で書いてある試験が、これは先ほど能美先生から御提示いただいた文献で追加された内容でございます。*in vitro*の小核試験は2報あります。いずれもヒトリンパ球を用いておりますが、弱い陽性と陰性という結果でございます。

それ以外に、酵母を使った染色体異常試験では異数性の誘発があったということ。それから、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験では、染色体の損傷はないと報告されております。

また、*in vivo*の小核、マウス骨髄をみておりますが、こちらは陽性という結果でございます。

こちらにつきましては先ほどのアルベンダゾールと同じような考え方ということで、26行目の後ろからの文章になりますが、こちらについてもチューブリンと結合し、微小管の重合を阻害すると考えられるということで、動物用医薬品専門調査会はアルベンダゾールスルホキシドの報告されている遺伝毒性はDNA損傷に基づくものではなく、タンパク質、チューブリンですが、こちらを標的とするものであり、閾値が設定できると判断したとしてございます。

また、結果につきましても34行目からありますとおり、「アルベンダゾールスルホキシドは、動物用医薬品として適切に使用される限り、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた」となっております。

また、27ページの一番上にありますが、表18の代謝物Iにつきましては、復帰突然変異試験について報告がされており、陰性となっております。

28ページの一番上【事務局より】とございます。メカニズムにつきましては先ほど御紹介したとおりで、能美先生からも確認しましたというコメントをいただいております。

以上、よろしくお願いたします。

○山手座長 遺伝毒性試験につきましては、新たに専門の先生方から文献等を提示いただいて、その内容を追加していただいていると同時に、この物質に陽性所見があるということで、その機序についての記述を修文としていただいているというところです。

まず、能美先生から追加した文献も含めて御意見をいただければと思います。

○能美専門委員 今、事務局から説明があったとおりですが、26ページの表17にアルベンダゾール本体の遺伝毒性について赤字で修正を加えておりまして、表18にはその代謝物Cの追加情報を記載しています。この物質につきましては、サルモネラのエームス試験では陰性ということで、基本的にDNAと反応して変異原性を示すような物質ではないのですが、小核試験、*in vitro*あるいは*in vivo*の小核試験、さらには多包虫症の治療をした小児、ヒトに投与をしますと、

小核や姉妹染色分体交換が出てくるということで、確かに*in vivo*では、こういう染色体異常というものが起こるとい物質です。

その作用機序としては、先ほど紹介がありましたように、チューブリンという紡錘体の合成阻害ということで、これが駆虫剤としての作用機序にもなるのだろうと思うのですが、高等生物についても、ヒトに対しても同じような作用を持っているということです。

現在の規制の考え方としては、遺伝毒性物質のうちでDNAと反応して変異を起こしたり、染色体異常を起こす物質については閾値が設定できないということで、基本的にADIの設定はできませんという考え方で整理されているのですが、それ以外の標的、タンパクが標的になっている場合には遺伝毒性が出てきたとしても、それについては閾値が設定できる。ある一定用量以下であれば生体にとって遺伝毒性を示すものではない。ADIの設定はできる。そういう形で整理されているわけです。

この物質につきましては、後者のタンパクを標的にするような遺伝毒性物質であるので、ある一定の用量以下であれば、その生体にとって、ヒトに対して遺伝毒性を示すものではないという形で文章が書かれています。逆に言うと、非常に高い用量で暴露される場合には、この治療をしているお子さんのように染色体異常がヒトでも起きますという物質であります。ですので、文章自体としましては、ここに書かれているような形でよいのではないかと思います。

あと、石川さと子先生から、アルベンダゾール自身についてもチューブリンとの合成阻害を行うのだという文献が追加されていますので、それについてはまた石川先生からコメントをいただければと思います。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

石川先生からも2件文献を紹介していただいて御意見をいただいておりますが、コメントをいただければと思います。

○石川さと子専門委員 既に御説明いただいたとおりですが、私から提供させていただいた文献では、一つは、2010年という方ですが、実際にアルベンダゾールがターゲットのチューブリンとどう結合しているかというモデリングの結果が主になっています。アルベンダゾールがチューブリンと結合していることを確認した参考情報としてみていただければと思っております。

もう一つは、これはヒトのがん細胞に対してですが、これは話が外れてしまうかもしれませんが、パクリタキセルという制がん剤に耐性になったがん細胞に対して、アルベンダゾールがチューブリンの阻害活性に基づいて実際に増殖阻害という効果を示したという文献になります。ヒトの細胞に対してもアルベンダゾールがチューブリン合成阻害という作用を示している、これも一つの参考になるかと思って、今回提示させていただきました。

評価の内容に関しては、能美先生のおっしゃる内容を支持させていただきます。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、事務局はこの文献を参照していただいて、それを参考文献として追加するという

形、あるいはまた孫引きというか、幾つか文献を当たっていただいて、記述を深めていただくことになると思います。

能美先生、本体の13行にある「動物用医薬品」という言葉と、代謝物Cのアルベンダゾールスルホキシドの34行にあります「動物用医薬品」という言葉を記載されていますが、これに関しましてコメントをいただければと思います。

○能美専門委員 本来であれば、ある一定の用量以下であればという言葉が適切かと思ったのですが、動物用医薬品の場合は、結局ヒトが摂取するのは、動物に投与してその動物の休薬期間を置いて、今度はヒトがそれを食するという事ですから、非常に摂取する用量は低くなるだろうということで、こういう記載をしました。したがって、これを省いてしまうと、どんな用量でもアルベンダゾールはヒトにとって問題になる遺伝毒性を示さないという結論になってしまいますから、それは違うのではないかと。ある一定用量以下であれば問題ないですという記載を入れるべきではないかと思えます。

したがって、今回この専門調査会は動物用医薬品としての使用を考えているので、適切に使用されるのであれば、その投与した動物を休薬期間を置いてそれをヒトが摂取したとしても問題にはならないのではないかと文章にしています。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

この専門調査会では「動物用医薬品」という言葉をあえて入れるべきだという御意見だと思います。この遺伝毒性試験に関しまして、そのほかの先生方から御意見あるいは御質問等ありましたらお願いしたいと思います。

三森先生、お願いします。

○三森委員 能美先生にお伺いしますが、アルベンダゾールはベンズイミダゾール系の化合物ですので、動物用医薬品の専門調査会で、既にフェンベンダゾール、フェバンテルやオクスフェンダゾールも評価しています。最終的にはチューブリン重合阻害剤ということで、生じてきたものに対しては遺伝毒性は否定できるという形で評価したのか、私は記憶が定かではありませんが、JECFAの評価は古過ぎると思います。1990年に実施されていて、あの当時のデータはほとんど陰性のデータでしたから問題はなかったと思うのですが、これだけ陽性結果が出てきており、*in vivo*の小核試験も陽性であっても、適切に使用される限りにおいては問題はないという形で持っていくことについて、ベンズイミダゾール系の前のものはどうであったのか、あるいはほかの剤でもこのような形で評価されてきたものがありましたら教えていただけませんか。

○山手座長 能美先生、お願いします。

○能美専門委員 私も以前、専門調査会で検討した物質の結論がどういう文章だったのかというのはよく覚えていないのですが、それはむしろ事務局で整合性をとっていただければと思います。でも今、三森先生がおっしゃいましたように、年代とともにデータというものは出てきていますので、ですから、今回私が紹介させていただいた文献も2007年ですとか2009年、2007

年に出ている文献が幾つかあって、そのうちの子供に投与したという文献は2007年の文献ですので、その得られた情報に応じて文章はある程度変わってきたとしてもおかしくないのではないかと思います。

ただ、言っている趣旨としては、恐らく以前のものについてもチューブリン、タンパクが標的であるので、低用量である用量以下で使用している場合には遺伝毒性は生体にとって、ヒトに対して問題にならないという結論になっているのだろうと思うのです。

今回、ただ全く陰性であって、*in vivo*の小核試験も陰性で、サルモネラも陰性でという物質とはこういう物質は違いますということは何か記載しておいたほうがいいと思います。したがって、閾値が設定できますという言い方は、逆に言えば閾値を超えていけば有害性が出てきますということですから、遺伝毒性についてもこの物質についてはそういう物質ですということだと思います。

○山手座長 三森先生、お願いします。

○三森委員 EMEA、ヨーロッパのほうで評価されている文章が今回の資料に載っていると思うのですが、能美先生がおっしゃるように、この物質は*in vivo*のaneugenだと肯定しているわけですが、それを肯定した上で、最終的にADI設定に持っていくところの根拠は、能美先生がおっしゃったように、チューブリン重合阻害剤は閾値がとれるということを確認にしていればよいのですが、EMEAの評価文書を読んでもその言葉が出てきていないのです。ですから、何か矛盾を感じるのですが、本専門調査会ではよく御議論していただいて、高用量ではaneugenであって、遺伝毒性陽性であるということを確認にした上で、でもこれはチューブリン阻害剤で閾値がある。本当はその閾値の暴露量がどのくらいなのかということを確認にすれば、さらにマッチベターだと思うのです。そのような方向で、最終的に動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては問題ないという形で持っていったほうがよいと思うのです。

JECFAの評価は昔過ぎて無理だと思います。EMEAは、事務局、何年でしょうか。2004年でしょうか。このグリーンの本の10番目です。したがって、60ページの13番に遺伝毒性試験の結果が総括されていますが、ここを読んでも肯定はしているのですが、閾値を求めてしまっているわけであって、根拠が明確にされていないです。このところを不明な状態で持っていくのはよくないと思いますので、何らかの追記をされたほうがよいと思います。

○山手座長 能美先生、お願いします。

○能美専門委員 これは動物用医薬品ですが、医薬品のほうのICHとか、そちらでも、こういう遺伝毒性物質のうちで標的がタンパク質であって、その異数性細胞を出してくるような物質については閾値が設定できるという文章がはっきり書いてあるようになっていたのです。それは2000年代になってからかと思うのです。したがって、そういうものが国際的に合意されて、こういう物質については閾値が設定できるという形で、医薬品についてもこの動物用医薬品についても規制していきましょうという合意ができていますので、それがもっともっと以前ですと、2000年ぐらいですと、まだもやもやとしたようなことだったのかと思います。

したがって、やはり閾値の設定ができるかどうかというのは、この場合は標的が何なのか、

DNAを標的にしているのかというところが非常にクリティカルなところで、ヒトに対してあるいは*in vivo*で遺伝毒性が出てきたということは重大なことなのですが、そのメカニズムとしてDNA損傷を介しているのか、そうでないのかという、そこが非常にクリティカルなところだと思うのです。ですから、追加させていただきましたが、タンパクを標的としてというところが非常に重要なところな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。

青山先生、お願いいたします。

○青山専門委員 間接的ですが、実は生殖毒性の中で、雄に10週間暴露した後、交配している試験があります。これが42ページに出てくるのですが、もしも閾値を超えていれば精子にアニュープロイディーが出て、事実上ドミナントリーサルのような影響が出るはずでして、その場合はリッターサイズの低下ですとか、あるいは見かけ上の妊娠率の低下ということが典型的な異常として起こるのですが、これが30 mg/kg体重をトップにしていますが、精巣毒性はあるのだが、そういったいわゆる遺伝的な理由によって胎児の数が減っているというデータは出ておりませんので、間接的に*in vivo*で閾値以下であればアニュープロイディーは起こしていないという証拠になるのではないかと思います。ですから、それももしかすると、総合考察と一緒に考えたら三森先生の御心配は少し和らぐのではないかと思います。

○山手座長 三森先生、お願いします。

○三森委員 最後の食品健康影響評価で、もう少しその否定するところをしっかりと記述した形で総合評価をされたほうがよいと思うのです。青山先生の指摘された生殖毒性試験で、NOAELが1 mg/kg体重でとられているということは、大事なことだと思います。ですから、閾値はあるということはここでもとれると思いますので、それも追記した上で、当専門調査会としてはこう考えるとするのがよいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

今、御意見が出た点は非常に重要だと思います。確かにチューブリンということですので、分裂活性の高い細胞、精巣であったり、あるいは造血器系であったり、そういう毒性が発現しているのは間違いないと毒性試験においても同様に言えると思います。それがDNA損傷ではないということを含めて、より充実した記載にしたほうがよいのではないかと御意見だと思います。

その場合、既に審議していますフェンベンダゾールとかオクスフェンダゾール、そういうものの機序も含めてという形のほうがよいのでしょうか。

三森先生、お願いします。

○三森委員 当専門調査会で十分議論したという形で議事録に載っていればよいと思うのです。これはあくまでもアルベンダゾールの話ですので、オクスフェンダゾールやフェンベンダゾールの話までは入れなくて、これらも議論した上でということによろしいのではないのでしょうか。

○山手座長 わかりました。ベンダゾール系の審議、過去のものがあれば参考として私たちもみておく必要があると思います。

それでは、27ページで、1点どうするかということになるとと思いますが、13行のあたりと先ほどの34行目あたりの「動物用医薬品として適切に」ということですが、ここに「高用量の場合は」という記述は、能美先生、どうでしょうか。必要ないでしょうか。それとも、総合で書いた方がよいのか。

○能美専門委員 「高用量の場合」というと、ではどこなのですかということが出てくると思いますので、今回はこのような文章でまとめられてはどうかと思います。いかがでしょうか。

○山手座長 27ページに関するところでは、この文章で進めておく。それで、最後の食品健康影響評価では、それも含めたような記述を検討してみるということでもよろしいでしょうか。このことを少し念頭に入れていただいて、これから議論になります毒性試験あるいは生殖発生毒性試験、このあたりを議論していきたいと思います。

もう一度お伺いしますが、遺伝毒性試験、そのほかは専門委員の先生方から御意見あるいは審議すべきことがありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

事務局、そういうことで、27ページは若干追加の論文を含めて文言の修正等ありましたら座長預かりということで、また専門委員の先生方に聞いていただいて進めていただければと思います。

28ページの急性毒性試験から、説明よろしくお願いたします。

○福永評価専門官 28ページの2行目からが急性毒性試験になります。

(1)は親化合物の結果でございます。表19にお示しておりますが、経口投与量におけるLD₅₀は3桁から4桁ということで急性毒性は低いとなっております。16行目から【事務局より】とございます。JECFA評価書をもとに記載しているのですが、明確に経口投与という記載はなかったのですが、レファレンスのほうに“oral dose”とありましたので、経口投与という形で全体をまとめております。

18行目からが、アルベンダゾールスルホキシドの急性毒性試験の結果でございますが、こちらはEMEAの評価書に基づいておりまして、20行目のとおり、「急性毒性は低かった」とございました。ただ、どのくらい低かったのか、値の提示などはございませんでしたので、試験の詳細は不明であることから参考資料としたとしております。

23行目からが5. 亜急性毒性試験です。

(1)がマウスを用いた90日間の亜急性毒性試験で、CD-1マウスを用いて混餌投与で実施しております。この試験ですが、2試験をまとめて報告している状況です。JECFAの評価書を中心に記載しております。それによりまして、摂餌量の低下、体重増加量の抑制が高用量でみられております。それ以外にも血液学的検査でHb、Ht、RBCの低下、白血球の低下も報告されております。臓器重量につきましては、JECFAの評価によれば、肝臓の絶対及び相対重量の増加があったと報告されております。

一方で、このJECFAがレファレンスとしているデータが今回、原データとして提出がございまして、そちらをみますと若干JECFAの記載と異なっております。メーカーの資料をもとに記載したものが29ページの28行目からのボックス「★メーカー資料1のTag7とTag8の試験の所見

を以下にまとめました」とございます。これがメーカー試験に基づく毒性の所見でございますが、摂餌量につきましては参照7のメーカー資料では増加という記載になっていること、Hbの低下も有意差はなかったということ、Htの低下につきましても、JECFAでは800 mg/kg体重/日とあるのですが、メーカーの資料を見ると1,600 mg/kg体重/日と若干異なっております。したがって、現時点での本文は、JECFAではこう記載されていて、参照7の資料ではこう記載されているという対照の形にしております。

30ページで、このボックスの続きですが、上のほうに①と、本試験についてNOAEL等が設定できるかどうかをお伺いさせていただいております。

山手先生からは、これで設定できるのではないかというコメント、寺岡先生からは、所見の削除といったところについてもう少し検討しないといけないのではないかというコメント、小川先生からは、試験1は組織をみていない、もう一つのほうも一部検討されているが、血液生化学的データも実施していないので、NOAELの設定はしないほうがよいのではないかというコメントをいただいております。

②では、NOAELを設定する場合の毒性所見の取捨選択の確認をお願いをしております。一つ目が、ALPの増加とTPの減少ですが、こちらについてはどうしたらよいかということで、吉田敏則先生、松尾先生、小川先生、山手先生から、組織的な影響は出ていないので、これは毒性ととらなくてよいというコメントをいただいております。

もう一つが腎臓重量の変化でございます。試験1では報告はあるのですが、試験2では腎臓重量については報告はございません。それについてどうしたらよいかということで、吉田敏則先生、山手先生、小川先生からは、毒性としなくてよいのではないかということ、松尾先生からも同じようなコメントをいただいております。

それから肝臓の重量の変化、こちらの動きに関してもお伺いしております。試験1の用量が低いほうですと相対重量のみだったり絶対重量のみだったり、両方の変化はほとんどみられていないです。ただ、試験2では400と1,600 mg/kg体重/日の両方が動いている。中間用量の800 mg/kg体重/日だけが相対重量の増加のみですが、400と1,600 mg/kg体重/日で絶対と相対重量の変化がみられているので、この800 mg/kg体重/日についても、相対重量のみの報告ですが、毒性とみてよいのではないのでしょうかとお伺いしております。

吉田敏則先生、松尾先生、小川先生から同意いたしますというコメント、山手先生からも資料を確認してくださいというコメントとともに、NOAELの設定等は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。

この試験については、現時点では2試験の総合的なNOAELという形で、雄で200 mg/kg体重/日、雌で80 mg/kg体重/日と設定していますので御確認をお願いいたします。

31ページの2行目からが、(2)のラットを用いた4週間の亜急性毒性試験でございます。

毒性所見を表20にお示ししております。こちらはJECFAの評価書とほぼ同じ内容になっています。32ページの上段にメーカー資料をもとに毒性試験をまとめております。この試験で若干違うところとしては、16 mg/kg体重/日以下の所見、すなわち、4 mg/kg体重/日以上雄の

RBCの減少、16 mg/kg体重/日以上雄のHtの減少については、JECFAでは毒性所見としての記載の中にないという状況になっています。

まず、32ページの①という形でNOAEL等の設定についてどうしたらよいかお伺いしていますが、小川先生からは報告書には投与と関係ない採血によって死亡とあることについて、群に偏りがあるのは奇異だというコメントをいただいております。

②でNOAELを設定する場合の毒性の取捨選択のご確認についてですが、先ほどの雄のHt、RBCの減少、これの扱いは吉田敏則先生からは、臓器の変化があるのは48 mg/kg体重/日以上なので16 mg/kg体重/日をNOAELとしてよいのではないかということ。山手先生からは、48 mg/kg体重/日以上で貧血とメーカー資料でもあるので、16と4 mg/kg体重/日の所見は削除してもよいのではないかというコメントをいただいております。また、寺岡先生からは、雄の所見を消してしまった場合、問題はないのでしょうかという形で疑問をいただいております。また、メーカー資料に基づけば、今のNOAELの置き方が矛盾していますというコメントをいただいております。

松尾先生からは、4 mg/kg体重/日以上RBCの減少については、ほかのパラメーターの変化がないので変化としなくてよいのではないかということ。ただ、16 mg/kg体重/日からになるとHtの減少とRBCの減少の両方になりますので、毒性としたほうがよいのではないかというコメントをいただいております。

また、31ページに戻りますが、「剖検において」という形で、最高用量では精巣の影響がみられなかったのですが、48 mg/kg体重/日投与群で精巣の影響がみられております。小型化については、48 mg/kg体重/日投与群の状況を書かないと168 mg/kg体重/日投与群の説明がわかりにくいので入れたほうがよいと修文をいただいております。この試験は、現時点ではNOAELを16 mg/kg体重/日としておりますが、毒性所見の御確認、お願いいたします。

32ページの2行目からが、(3)のラットを用いた91日間の亜急性毒性試験です。

混餌投与でLong Evans系を用いて実施されております。この試験では毒性兆候もなく、各検査のパラメーターに影響はみられておりません。JECFAはNOAEL等を設定しておりませんが、現時点、33ページの3行目にありますように、本専門調査会の結論として、高用量をNOAELとしております。

5行目から【事務局より】と、NOAELの設定についてお伺いさせていただいております。吉田敏則先生、山手先生、小川先生からはNOAELの設定は可能ではないかとコメントをいただいております。

7行目からが、(4)のラットを用いた26週間の亜急性毒性試験でございます。

SDラットを用いて実施しております。この試験はF₀、まず親動物に60日間投与した後、交配、妊娠、分娩して得られたF₁にさらにアルベンダゾールを投与して実施したものでございます。F₁への投与期間は2年間を目標としましたが、死亡率が高かったため、26週後に終了しております。

また、病理組織学的検査ですが、これは全動物ではなくて、各群雌雄各5匹と制限して実施さ

れております。

結果でございますが、F₀については有害影響はなかったということです。F₁について表21にお示ししておりますが、RBCへの影響、雄の場合には精巣への影響、雌雄両方に肝臓の小葉中心性の混濁腫脹等の影響、それ以外にもHb、Ht、こういうRBCパラメーター、好中球などへの影響が報告されております。

16行目から、広範囲にグレーで色づけをしている部分がございます。この文章につきまして、山手先生からは死後増殖の細菌塊と思われるので削除したらどうかという御提案をいただいている一方で、小川先生からは、これは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た部分になります。

34ページの【事務局より】というボックスがございます。所見について御確認をお願いしておりますが、この試験において、好中球への影響や肝臓の軽微な変化をJECFAの評価書に基づいて記載しております。詳細はわかりませんがという御指摘を数人の先生からいただいておりますが、JECFA評価書をもとにしておりまして、その詳細な記載がないため、これ以上の表現ができないような状況でございます。

また、この試験ですが、先ほどの病理学的組織検査に用いた動物を除いて、残った動物をさらに投与量を変えて血液学的パラメーターの影響を調べております。その場合には、高用量のものでは骨髄系の影響がみられたということでございます。14行目にありますが、JECFAは本試験のNOEL等を設定しておりません。

35ページの4行目から【事務局より】と記載しております。この一連の試験について、NOEL等の設定はできますかとお伺いしておりますが、吉田先生、山手先生、松尾先生、小川先生からは、検査匹数が全体として低いのでNOELの設定は難しいというコメントをいただいております。

6行目からが、(5)のイヌを用いた4週間の亜急性毒性試験でございます。

こちらの所見につきましては、表22にお示ししております。現時点では、16 mg/kg体重/日投与群でみられた体重増加抑制とALPの上昇をもとにNOELを設定しております。この試験でございます。剖検の所見で雄に精巣絶対重量の低下がありましたが、病理組織学的変化がないということで、表22の毒性所見には入れておりません。ただ、この所見は本文から削除するかどうかについてお伺いしたところ、ほかの試験でも精巣への影響があるので残したほうがよいというコメントを吉田先生、山手先生、松尾先生、小川先生からいただいております。NOEL等の設定についても可能ではないかということで、4人の先生からコメントをいただいております。

(6)の91日間のイヌの試験が36ページ2行目からございます。

こちらは投与の影響がないということで、最高用量をNOELとしておりますが、JECFAではNOELの設定を行っておりませんので、設定の可能についてご確認をお願いしております。吉田敏則先生、山手先生、小川先生からは設定可能というコメントをいただいております。

(7)のイヌを用いた6か月間の試験が14行目からございます。こちらの毒性所見につきまし

ては表23にお示ししておりますが、30 mg/kg体重/日以上で雌で摂餌量の低下、雌雄で白血球、特に好中球数の低下があり、現時点では、それらをもとにNOAELを設定しております。

36ページの18行目からと20行目からの二つの所見について網かけをしておりますが、こちらについては毒性所見とすべきかどうかをお伺いさせていただいております。37ページの【事務局より】の①と②になりますが、先生により、記載したほうがよいというコメントと記載しなくてよいというコメントをいただいておりますので、御議論をいただければと思います。また、NOAELの設定については4人の先生から設定はできるのではないかとコメントをいただいております。

8行目から、アルベンダゾールスルホキシドのラットを用いた13週間亜急性毒性試験が報告されており、肝臓毒性、精巣の萎縮、免疫系の活性化がみられており、結果的にNOAELを3.3 mg/kg体重/日とEMEAの評価書では報告されております。この試験についての取り扱い、NOAELの設定ができるかをお伺いしておりましたが、試験計画の詳細なものがわからないということで、参考資料にしたほうがよいのではないかとコメントをいただきましたので、そのようにしております。

○山手座長 慢性毒性、発がん性試験の前までで審議したいと思います。よろしいでしょうか。

毒性試験で、28ページです。急性毒性試験は、特段、御意見をいただいておりますが、これでよいと思います。それと、代謝物Cの急性毒性試験は参考扱いとするということです。

続きまして、マウスの亜急性毒性試験の90日間の試験です。これに関しましてはJECFAとメーカーの資料で齟齬があるということで、そこを整理していただいた記載をここにいただいております。どちらを採用するかということになると思うのですが、この中でまとめる上での所見として1点、肝臓とか腎臓の相対重量の増加に関しては、絶対と相対重量の双方でない限りは採用は控えるという方向で、この専門調査会では進んでいます。もし組織学的変化があるようでしたら、もちろんそれは片方の増加の場合も考慮する必要があると思うのですが、そういう方向で進めているのですが、寺岡先生、先生からなぜでしょうかという御意見があります。

○寺岡専門委員 肝臓の相対重量あるいは絶対重量、片方だけが変化した場合は毒性ととらないということは自分も知っているつもりなのですが、ほかに例えば、先ほどの御説明にもありましたが、毒性ととらないようなものが例えばTP減少などですが、表に載っていて、同じように肝臓相対重量増加というのも毒性ととらないのに表から削除するというのは、みられた事実を書いて、それで毒性ととるか否かで考える余地がないということで削除するというのでよろしいのでしょうか。

○山手座長 あくまでもこの剤の全体をみて、毒性として重要であるものは当然ピックアップすべきですし、そうでないとこの専門調査会で判断した場合は削除しても所見としてはよいのかと、そのような形で審議していただいているのです。

○寺岡専門委員 わかりました。

○山手座長 もう一つ、これで重要なのはNOAELの設定についてですが、小川先生から御意見をいただいておりますが、組織検査が十分でないということで設定しないほうがよいという御

意見になっています。何かこれについて追加の御意見がありましたらお願いします。

○小川専門委員 ふだんですとこの二つの試験をまとめてというのも奇異な感じはするのですが、これに関しては同じ時期に同じ施設で実施されているものなので、ある程度よろしいのかと思っております。

先ほどの重量増加に関して、この場合は体重の変化がほとんどないので、原則として先生がおっしゃるとおり今までの流れで問題ないと思っているのですが、体重がすごく動いているときは、相対重量のみに有意差がついていて絶対重量についていないときはもう少し考慮しないといけないのかとは個人的に思っておりますが、そういったときに、血液生化学のデータがきちんとみられていて、その重量の変化が意義のあるものかどうかというのが検討できる状況であったら、ある程度評価できると思うのですが、この試験ではNOAELを設定するには足りな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。

NOAELの設定に関しては、私はできるという意見を書いています、吉田先生、松尾先生もそうですが、確かに小川先生が言われた点は、この試験が必ずしもきちんとなされていないという御指摘ですので、設定は難しいのかと思っています。

今の御意見を聞いて、松尾先生、いかがですか。

○松尾専門委員 考えを明確にしなかったところなのです。何とはなしにひっかかったという、科学的な表現でなくて申しわけないですが、小川先生が言われるように、もう一つデータが足りないという面がある感じがしたものですから、できるということをはっきり言わなかったという感じなのです。

○山手座長 わかりました。

それでは、この専門調査会ではこの試験は参考試験ということで、JECFAとメーカーの記載ぶりが違うということになっています。基本的には我々はメーカーの生データに近いものを評価したほうがよいと思いますので、この試験は参考試験となりますが、表とか文章の記述はメーカーの記述に従ってもう一度検討しておいていただければと思います。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 流れとしては、相対、絶対重量の片方だけの動きというものは確かに正確データがないことも含めて、この専門調査会では今回は評価しないという方向で進めていきたいと思っております。この試験に関しまして、よろしいでしょうか。

ないようでしたら、31ページの(2)の4週間ラットの亜急性毒性試験です。これに関しましては精巢の小型化が重要だろうということで、残すということで進めていきたいと思っております。

これもNOAELの設定ができるか否かということですが、小川先生から死亡状況に偏りがあり過ぎるという御意見だと思います。これに関しましても御意見をいただけますか。

○小川専門委員 高用量で採血の直後に死亡していて、死亡は投与とは関係ないという記載になっています。造血器に対する影響がかなりあるので、採血後の死亡との関連があるのかと思うのですが、死亡の原因というものが全く考察もされていないのは、実験の質として少し気に

なりました。

そういった状況の中でNOAELとして設定するというのは、情報量として足りない部分があるのではないかという懸念を示させていただいたということで、血液生化学等も含めたデータはある程度そろっているとは思いますが、少し考察として足りない部分のあるデータではないかと思っております。

○山手座長 ありがとうございます。

この採血によって死亡したという考察が不十分ということで、このデータを評価する上で懸念があるという御意見ですが、事務局、この考察はどこかに記述などはないですね。小川先生が確認されていると思いますので、きちんとしたものがないのではないかと思います。そういうことになりますと、私とほかの先生ではNOAELは可能ではないかという意見を記述しているのですが、小川先生の御意見に基づけば、私自身も難しいのかと思っています。

あと松尾先生から、もしこれは所見をとるとしたらということで、16 mg/kg体重/日以上のHtとRBCですね。この雄のほうは両方が動いているので評価できるのではないかという御意見だと思います。これに関しまして御意見をいただけますか。

○松尾専門委員 今、説明していただいたとおりです。貧血が起こっているのではないかというイメージでみました。

○山手座長 本日は吉田敏則先生はおられません、いろいろ御意見をいただいた範囲で座長のほうで判断させていただきますが、この試験も参考扱いとして、かつ生データに近いメーカーの資料を採用する。毒性の所見としては、雄の16 mg/kg体重/日以上のHtとRBCの減少を残すという形で、4 mg/kg体重/日投与群の雄の所見は毒性所見なしでもよいのかと判断します。NOAELは設定できないということで、参考資料扱いで進めていきたいと思いますが、小川先生いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

○小川専門委員 はい。

○山手座長 寺岡先生も御意見をいただいておりますが、今の私のコメントも含めていかがでしょうか。

○寺岡専門委員 今までの御議論で結構です。

○山手座長 それでは、そういう形で事務局、よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 訂正いたします。

○山手座長 続きまして、32ページの(3)のラット91日間亜急性毒性試験、これに関しては特段御意見をいただいていません。いわゆるNOAELは設定できるということです。

33ページの(4)ラット26週間亜急性毒性試験です。これに関しましては、参考資料の扱いとするということには御同意いただいております。所見として、33ページの16行です。細菌の微生物コロニーがみられたということです。私は死後に増えた細菌塊かということで削除可能と書きましたが、同様の意味合いで、「急性炎症応答を伴わない壊死に関連した」という記載を残したほうがよいという小川先生の御意見があります。小川先生の御意見でこれは残したいと思えます。

34ページのボックスの中で分葉核好中球への影響とか胸腺及び肝臓の軽微な変化という、この所見が分葉核好中球の増加なのか低下なのか、あるいは肝臓、胸腺への影響が何なのかよくわからないという御意見をいただいておりますが、英文で示されるように、全くわからないというのが実際です。そのような意味で、これは参考資料扱いとしておきたいと思っております。いかがでしょうか。

○小川専門委員 私が読み間違えているのかもしれないのですが、先ほどの33ページの16行目の所見として、確実な壊死なのに急性炎症を伴わないと私は読んでいましたので、免疫機能が低下しているというか反応ができないような状況になっていたと言わんとしているのかと思ったのです。そのために残したほうがよいのかと思ったのですが、これが死後変化そのものだということがわかるのであれば、私も必要ないとは思いますが、そのあたりはわかりますか。

○山手座長 私もそれは断定できないところもありますので、このまま残しておくのがよいのかと、御意見をお伺いして思いました。

○小川専門委員 わかりました。

○山手座長 これは特段、吉田敏則先生からは削除とか何か御意見は来ていなかったですね。

○福永評価専門官 ないです。

○山手座長 それでは、残しておくという形で、この試験に関しましてはよいでしょうか。

三森先生、お願いします。

○三森委員 山手座長が指摘している肉眼所見が組織所見と一致しない、結節や腫大、癒着が表21に載っていますが、これは記載しておくべきことなのでしょうか。もともと病理検査の数が少ないわけですので、これについて御議論いただいたでしょうか。

○山手座長 済みません。議論していません。ただ、34ページの2行目で私の意見として、肉眼所見と一致しないということですので、これは削除してもよいのかと思います。小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 確認がとれていないということですので、こちらを削除でよろしいかと思っております。

○山手座長 ありがとうございます。

三森先生の御指摘、肉眼所見が確かに載っていますが、本来ならばその組織所見というものはきちんと確認すべきですが、なされていないのか、あるいは別の所見を見誤ったのかという可能性があるかと思っております。そういう意味では、この組織所見と一致しない結節、腫大、癒着、胸腺組織の消失というのは削除ということでお願いしたいと思っております。

そのほか、この試験に関しまして、御意見、コメント等がありましたら、お願いいたします。

ないようでしたら、35ページの(5)4週間のイヌの亜急性毒性試験です。これに関しましては特段大きな議論はないと思っております。NOAELの設定は可能であるということで進めたいと思っております。

続きまして、36ページの(6)イヌの91日間の亜急性毒性試験になります。これもNOAELは設定可能ということで進めたいと思っております。特段、御意見はいただいております。

続きまして、36ページ(7)イヌの6か月間の亜急性毒性試験になります。これに関しましては、36ページの18行、臓器重量に関する記述、それと20行の胃の小結節ですが、これは吉田敏則先生、小川先生、私は削除してもよいということですが、松尾先生から記載しておいてよいと考えますという御意見なのですが、コメントをいただければ、お願いいたします。

○松尾専門委員 変化として認められたということから、記載しておいたほうが好ましいのではないかという考えです。

○山手座長 統一性を持たすというのもおかしいのですが、この剤は特段肝臓、腎臓に何か組織学的な影響が発現しているという所見がないということで、この18行は相対重量のみの軽度の増加ということで、統一性を持たせるという意味では削除しておくのがよいかという点と、あと胃の小結節ですが、結局これはイヌなどで確かに組織レベルで正常でもみられるような所見だと思います。ただ、それが肉眼的に結節状にみられたというのが、少しある意味では劇的な変化なのかもしれませんが、基本的には正常な範囲のリンパ濾胞であったということなので、これも考察がなされていることで、正常ということで削除してもよいかと思うのですが、そういう形で進めさせてもらってよろしいでしょうか。

○松尾専門委員 はい。

○山手座長 それでは、この2点は削除ということで進めさせていただきます。

それとNOAELについては設定可能ということで、この試験は評価したいと思います。

続きまして、37ページ、代謝物Cのアルベンダゾールスルホキシドの13週間亜急性毒性試験(ラット)です。

これに関しましては、先生方に記載していただいていますように、系統、性、匹数が不明ということで、参考資料扱いとしたいと思います。

ここまですらしまして、何か御意見あるいは追加の審議事項等ありましたらお願いしたいと思います。

○福永評価専門官 先生、1点御確認をお願いしたいのですが、35ページの「(5)4週間亜急性毒性試験(イヌ)」で、表22に毒性所見をまとめております。16mg/kg以上でALPの上昇があるのですが、肝臓等の所見など、そういうものが伴っていないのですが、これは毒性として置いておいたほうがよろしいでしょうか。

○山手座長 小川先生、この辺御意見ありますか。どうでしょうか。

○小川専門委員 通常ですと、ほかのパラメーターが全く動いていなくて、一つだけの血液生化学の変化ですと、もうとらないということがあるかというようには認識しております。

あと、イヌでは肝臓について余り変化がないということで来ているのですが、一応ラットの所見ですと、小葉中心性の混濁腫脹とか空胞変性等がみられているということもありまして、肝臓に全く影響がないと言われると、若干変化はありうると思いましたので、この試験については特に肝臓についての変化がないということなのですが、残しておいてもよいのではと私自身は思っているのです。ちょっと矛盾しているかもしれませんが、申しわけありません。

○山手座長 ありがとうございます。

ALPの上昇であっても組織変化がなければ削除という方向、あるいはAST、ALTでほかの肝酵素値の異常がないということなので、削除ということもあるとは思いますが、これに関しては。

○小川専門委員 済みません。データをもう一度検討させていただきたいと思います。

○山手座長 わかりました。

これはもう少し専門の先生方で検討していただくということで、ありがとうございます。

○福永評価専門官 お願いいたします。

○山手座長 あと、事務局のほうはよろしいですか。何か審議すべきことはなかったですね。

○福永評価専門官 はい。

○山手座長 それでは、38ページの慢性毒性及び発がん性試験の説明をよろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、38ページの16行目からお願いいたします。

まず、マウスを用いた25か月間の慢性毒性/発がん性併合試験です。CD-1マウスを用いて、混餌投与で実施されております。

この試験でございますが、毒性所見については表24にお示ししております。高用量投与群の雄では精巣への影響、雌では造血器への影響ということで、RBC、白血球の低下などがみられております。また、雄では100 mg/kg体重/日投与群で肝臓への影響として、空胞化がみられております。

剖検の所見について、38ページの27行目から記載しております。目の混濁が全群にみられて、雄にのみ白内障があったということでございますが、これは採血の影響との報告でございます。

それから、腫瘍性病変については、表25にお示ししておりますが、子宮内膜間質ポリープ、子宮内膜間質肉腫が報告されております。本試験の対照群よりも増加したということでございますが、統計学的な評価では群間に有意差はなく、さらにこの実験施設の背景データの範囲内だったということでございます。

39ページの4行目から、JECFAの考察でございますが、腫瘍性病変に関して、肝細胞空胞化が100 mg/kg体重投与群でみられたということで、これに基づいて25 mg/kg体重/日をNOELと設定しております。

また、子宮内膜間質ポリープについては、増加はあるのですが有意差はないこと。背景データの範囲内であることという判断をしております。

また、8行目から、JECFAで行われたのですが、この試験の背景データの腫瘍に関しては問題点が指摘されたようでございまして、もう一回再調査ということがなされております。その結果、満足のいくものであるということ。統計学的解析も再調査された結果、現行の許容できる手順に則っているということで、これらの結論は変わらないということでございます。

FDAはNOELを25.0 mg/kg体重と言っております。

14行目から本専門調査会の結論でございますが、先ほどの雄の影響からNOAELを25 mg/kg

体重としております。そして、発がん性はみられなかったとしております。

24 行目から、ラットを用いた 28 か月間の慢性毒性/発がん性併合試験で、SD ラットを用いて実施しております。こちらは F₀、親動物に 60 日間投与して、その後得られた F₁ に 28 か月間投与して実施しております。

結論でございますが、40 ページの 6 行目にありますが、親動物については毒性の兆候はなし。F₁ についての毒性所見は、表 26 にお示ししておりますが、高用量の 20 mg/kg 体重/日投与群で白血球への影響、雄では精巣の影響、雌雄両方に肝臓の脂肪変性があったという報告になっております。

こちらの試験で、9 行目からありますが、子宮内膜、子宮頸管の腫瘍、皮膚の組織球性肉腫の発生率がある投与群で増加したということで、表 27、表 28 に発生率をお示ししております。

これらについては、所見の統計学的評価で、群間に有意差がないということ、これらの発生率は背景データの範囲内ということであったということでございます。

14 行目から JECFA の考察でございますが、白血球の減少症、コレステロールの増加もあったということです。精巣の影響、肝臓の影響から NOEL を 7 mg/kg 体重/日と設定しております。

また、腫瘍に関しては、増加はあったが有意差はなく、背景データの範囲内であったということをお述べております。

19 行目から、先ほどのマウスの試験と同じように、背景データの使用に関して、再調査されておまして、こちらについても現行の許容できる手順に則って行われているということを確認しております。

FDA は NOEL を 7 mg/kg 体重/日。この専門調査会の結論でございますが、雌雄でみられた白血球、好中球への影響や肝臓の脂肪性変性に基づき NOAEL を 7 mg/kg 体重/日と設定しております。発がん性はみられなかったとしております。

40 ページの 7 行目後半に、肝臓の相対重量の増加について網かけをしております。こちらについて、【事務局より】41 ページの 8 行目からのボックスで、毒性所見にはしていないのですが、本文に残すかどうかお伺いさせていただいております。

吉田敏則先生、山手先生、松尾先生からは記載不要というような趣旨でのコメント、小川先生からは、記載のみは残したほうがよいのではないかとコメントをいただいております。

10 行目からは、アルベンダゾールスルホキシドの慢性毒性、発がん性試験についての情報でございますが、こちらにつきましては、これらの試験は実施されていないということでございます。ただ、EMA の評価書をもとに記載しておりますが、アルベンダゾール親化合物のほうでは発がん性が調べられておりますので、ラット、マウスについてもアルベンダゾールについては催腫瘍性はみつかってないという、親化合物の情報を載せているという状況でございます。

慢性毒性及び発がん性試験については以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

あと、審議時間が 15 分程度しかないのですが、38 ページのマウスの 25 か月間慢性毒性/発

がん性併合試験ということで、審議していきたいと思います。

これに関しましては、特段大きなコメントはないのですが、一つは子宮内膜間質ポリープと内膜の間質肉腫の発生がやや増加した。ただ、背景データの範囲内であったという記述になっています。この試験に関しまして、そのほか何か審議すべきことがありましたらお願いいたします。

ないようでしたら、続きまして 39 ページの下、ラットの 28 か月間慢性毒性/発がん性併合試験です。これに関しましては、子宮内膜と子宮頸管の腫瘍、皮膚の組織球性肉腫の発生が投与群でやや増加したということです。これに関しましても、背景データの範囲内であったということです。

この点に関しましては、これでいいのかなと思いますが、小川先生、よろしいでしょうか。
○小川専門委員 背景データもそうですが、この実験のコントロール群でもみられておりますので、特に投与による変化というようにはとらなくてもよろしいかと思いました。

○山手座長 ありがとうございます。

それともう一点は、40 ページの 7～8 行の 20 mg/kg 体重/日投与群の雄ですね。肝臓の相対重量の増加をどうしましょうかということです。これに関しては、肝臓に組織学的な脂肪変性という所見があるということで、この片方だけの相対重量の増加は削除してもよいのではないかという意見で、吉田敏則先生と私と松尾先生のほうで書いてありますが、小川先生、これは組織変化があるので残しておいてもよいという御意見ですか。

○小川専門委員 そうですね。今までの整合性を持つ上では削除でよろしいかと思っておりますが、この試験では有意差はないのですが、体重が減ってきている傾向があるので少し考慮してもよいかと思いました。吉田先生も書かれていますように、脂肪変性で肝臓への影響が含まれている形になりますので、あえて混乱させるようなことを書かなくてもよいかと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、相対重量の変化というのも、同一性を持たせるという意味で削除する。ただ、組織変化は肝臓の脂肪変性というのが残してありますので、これで評価できるということで、この専門調査会では進めていきたいと思います。

それと、41 ページの「(3) 代謝物のアルベンダゾールスルホキシドの慢性毒性及び発がん性試験」という記述があります。これも含めまして、マウス、ラットの発がん性試験、慢性毒性試験について、何か御意見等ありましたらお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、このアルベンダゾールでは、一番評価をしないといけない生殖発生毒性試験なのですが、御意見をいただいているのですが、これを審議していると時間的に全部はあと 15 分では無理かと思えます。

渡邊先生が本日来られていないこともありまして、もう一度青山先生、渡邊先生とちょっと議論しておいていただきたいこともありますので、その辺事務局からちょっとお願いいたします。

渡邊先生の御意見は来ているのですよね。

○福永評価専門官 渡邊先生から御意見をいただきまして、青山先生にお渡ししております。

○山手座長 わかりました。

それでは、お二人のほうでもう一度必要なところを議論しておいていただいて、次回に審議したいと思います。

それと、最後の食品健康影響評価ですが、これも次回進めないといけないと思いますが、事務局からということで、ADIの設定にかかわる安全係数をどうするかということ。特に、生殖発生毒性試験でみられた、さまざまな奇形との関連で議論しないといけないということと、このアルベンダゾールスルホキシドの評価も検討しないといけないということで、これについては資料がせっかくあるので、簡単に説明しておいてもらってもよいですか。机上配付資料です。

○福永評価専門官 アルベンダゾールスルホキシドの評価は、評価の 55 ページになります。机上配付資料は2になります。

過去に親化合物の評価と代謝物とあわせて評価した例がございまして、今回のものも同様にすべきかどうかということで、机上配付資料2をつくらせていただいております。

先ほどお話ありました、フェバンテルというものでございます。これはグループADIとしてはフェバンテル、フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールという代謝物を込みとなっております。このフェバンテルは体内でフェンベンダゾール、オクスフェンダゾールに代謝されるものでございます。

その中でオクスフェンダゾールの毒性が最も高いということで、オクスフェンダゾールのADIに基づいてADIが設定されたという経緯がございまして、評価結果は右から2番目のコラムにございまして、ADIには括弧内にあるとおり、グループADIとしてという設定したとございます。

2、4番のものにつきましては、親化合物と代謝物をあわせて評価依頼されたものでございます。この2番目のマラカイトグリーンとロイコマラカイトグリーンは、いずれもADIが設定できなかったものではございますが、残留物がマラカイトグリーンではなくロイコマラカイトグリーンで残っていくということもあって、グループの形で評価をして、両方に対してADIを設定することは適当でないとなったものでございます。

4番目も親化合物と代謝物の関係のもので、デルタメトリンとトラロメトリンで評価依頼があったものでございます。この場合は、それぞれに対する毒性試験等が豊富にございまして、それぞれについて独立した毒性の評価を行ったのですが、最終的に代謝物であるということで総合評価を行いまして、ADIについては毒性が強くあらわれるトラロメトリンに基づいて設定したというものでございます。

3番目は、ちょっと化合物が異なります。オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリンですが、こちらは抗菌活性がほぼ同じという形でまとめたものでございます。

簡単ですが、今回のものもアルベンダゾールとアルベンダゾールスルホキシドがございまして

ので、こういったことが参考になるかと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。

グループ ADI の設定ということになりますので、この参考資料をみていただいて、特に代謝や残留など、そういうものを含めた記述をどう考えるかというポイントになるかと思えます。検討していただければと思えます。

それでは、本日のアルベンダゾールですが、毒性試験、発がん性試験の前まで一応審議したということで、遺伝毒性試験とか、毒性試験では、幾つか所見の整合性あるいは修文というのがありますので、もう一度事務局で整理していただいて、次回、生殖発生毒性試験とあわせてみていきたいと思えますので、よろしく願いいたします。

それでは、続きまして、事務局、よろしく願いいたします。

○高橋課長補佐 その他としまして、資料は机上配付資料 3 になります。

先般 VICH において、食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する試験、急性参照用量設定の一般的アプローチに関するガイドライン案が作成されまして、4 月 20 日から農林水産省においてパブリックコメントを実施しているところです。

専門委員の先生方には、先日メールでも情報提供させていただきましたが、本日農林水産省から説明をしていただきます。

なお、このガイドラインの検討に関しましては、本専門調査会の小川久美子専門委員に VICH の安全性専門家ワーキンググループのアドバイザーとして参加をいただいております。

では、農林水産省から説明をお願いいたします。

○農林水産省 農林水産省でございます。よろしく願いいたします。

先ほど御説明にありましたように、机上配付資料 3 をお手元に御用意ください。

現在、VICH で新たに案が作成されました、食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する試験、急性参照用量 (ARfD) 設定の一般的アプローチに関するガイドラインに関しまして、現在、農林水産省でパブリックコメント募集を行っております。

既に先生方には、先ほど御説明ありましたとおり、メールベースで事務局のほうから情報提供させていただいていると伺っておりますが、この場をおかりいたしまして、ガイドラインの概要につきまして御報告をさせていただきます。

1 ページ目が、パブコメに使用しております意見公募要領です。「1 意見公募の趣旨・目的・背景」をご覧ください。動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議 (VICH) では、日本、欧州、及び米国の規制当局及び動物用医薬品業界の代表者を主メンバーといたしまして、動物用医薬品の承認申請資料作成に必要な試験のガイドラインの国際的な調和ということを推進しております。

その結果、調和されたガイドラインで試験を実施されている場合には、各国におきまして承認審査を受ける際に、試験の繰り返しや追加試験というものの実施がなくなりまして、効率的な動物用医薬品の開発が行われるとともに、VICH の目的の一つであります、動物福祉に関します 3R の原則への貢献が可能となっております。

資料なのですが、こちらの意見公募要領の次になります。英文の資料でガイドライン本体がございまして、その次に和訳がございまして、こちらの内容をサマライズしたものが一番最後のページ、横向きの図になっております。こちらをごらんください。「ガイドライン (GL54) の概要」と書いてあるものでございます。

今般のガイドライン案でございますが、本専門調査会の委員でいらっしゃいます、国立医薬品食品衛生研究所の小川先生にもアドバイザーとして御協力をいただきました上で、VICH の安全性エキスパートワーキンググループが作成しまして、運営委員会 SC の承認を得たものでございます。

まず、本ガイドラインの目的ですが、食品に残留する動物用医薬品の急性参照用量 (ARfD) の導出に用いるデータの性質・種類、データ作成のための試験及び ARfD の導出方法を示すこととでございます。

本ガイドラインを作成するに至りました背景でございますが、動物用医薬品の短期間での暴露によりまして、ヒトに急性の有害作用を引き起こす場合には、従来の一日常容摂取量 (ADI) を用いた安全性評価というものが必ずしも適切ではない場合があります。JMPR、農薬のほうでは、残留基準の設定に ARfD が使われておりまして、JECFA は急性毒性を示す残留動物用医薬品に対しまして、ARfD のコンセプトを採用することを推奨してございます。しかしながら、動物用医薬品に JMPR のガイダンスをそのまま適用することは適切ではないと、VICH の中で判断をされました。

また、欧米でございますが、欧米では特定の製剤につきまして、ARfD を利用して、または ARfD の考え方というものを考慮いたしまして、休薬期間 (MRL) を設定したケースがあると聞いております。

このような背景のもと、食品安全と動物福祉の 3R というものに貢献するために、科学的な妥当性を検討いたしまして、本ガイドラインが作成されました。ガイドラインの内容をご覧いただきたいのですが、主に以下の 2 点になります。

1 点目でございますが、動物実験をなるべく減らすという原則から、ARfD の導出には、原則既存の薬理的試験又は既存の毒性試験データ等を利用するものとして、ARfD の算出式としましては、無毒性量 NOAEL や無影響量 NOEL を安全係数で除したものを設定してございます。

なお、②に記載がございまして、既存の試験データから適切な ARfD が設定できない場合のみ、追加で試験を行うこととしております。

ARfD は、VICH 各局の規制の中で、どのように使用するかということにつきましては、本ガイドラインの対象外とされております。そして、各国の規制当局に委ねられているという状況でございます。

日本における本ガイドラインの活用方法というものは、現時点では未定でございます。今後検討をしていくこととなります。

最後に、今後の流れを御説明いたします。

VICH 活動に参加している地域のみならず、OIE を経由するなどして、全世界的に複数のチャンネルでパブリックコメントが募集されております。集められましたコメントを踏まえまして、エキスパートワーキンググループの中で再度検討いたしまして、必要に応じてガイドラインを修正した上で最終化されます。

食品安全委員会の専門委員の先生方からも御意見等いただけましたら、ワーキンググループの中で検討させていただきたいと考えております。

以上です。ありがとうございました。

○山手座長 ありがとうございます。

ただいま農林水産省より御説明がありました、急性参照用量を設定するガイドラインをどうするか、どうしていこうかというお話だと思っておりますが、小川先生、何か補足していただくことがありましたらお願いいたします。

○小川専門委員 御説明いただいたとおりで結構だと思います。

5 年ぐらい前から活動が始まって、今はパブリックコメントに出ているという状況だと思いますが、基本的には JMPR 等が出されている ARfD の考え方と全く同じで、動物用医薬品としては微生物学的 ADI とか、そちらのほうも考慮するというような記載が含まれている、微生物学的な ADI というのも考えると、そういったことがちょっと違うと思っております。

以上です。

○山手座長 今、農林水産省のほうの御説明と、オブザーバーとして参加されています小川先生から説明をいただきましたが、専門委員の先生方から御意見等ありましたら、お願いしたいと思っております。

三森先生お願いします。

○三森委員 一つよろしいでしょうか。

小川先生にお伺いしますが、今の ARfD 設定のもとデータとして、ここに薬理学的試験及び毒性試験データ等と書いてあるのですが、この範囲は明確になっているのですか。

○小川専門委員 いえ、基本的にはそういうカテゴリー的なものを羅列しているだけで、必ずこれをやらなければならないとか、そういったことは規定されておられません。

○三森委員 先ほど微生物学的な ADI のための MIC₅₀ を考慮すると言っていましたが、急性参照用量に入れるのですか。

○小川専門委員 それも一つとして挙げられてはいるのですが、そのやり方に関しては該当するほかのガイドライン (36(R)) を参照してくださいという形で、細かいところまでは触れないというような状況です。

○三森委員 今までも MIC₅₀ は ADI 設定だけですね。これを急性参照用量に持っていくというのは大変なことで、この議論はあったのですか。

○小川専門委員 済みません。ちょっと理解していないかもしれません。

○三森委員 MIC₅₀ は、今まで ADI 設定の根拠として、一番低い一般毒性試験での NOAEL から得られた ADI と微生物学的な ADI を比較して、小さいほうの値をとっていましたね。ARfD

でも、同じようなことをこれからしていくのでしょうか。急性経口暴露で実施した毒性試験データの NOAEL と、微生物学的な MIC の値はすごく違います。

○小川専門委員 どのように UF を置くかとか、この場合はどのように置くかというような細かいところまでは決まっています。

○三森委員 今後検討していくということでしょうか。

確かに、抗生剤などを投与された場合、腸内の微生物はかなり死んでしまいますので、ARfD に関与をしてくる可能性が十分あると思うのですが、具体的にどう評価するのかというのが、私はわかりませんでした。

○小川専門委員 具体的なところはなくて、当初は微生物学的なデータは入れないという形でやっていたのですが、むしろそこは言及するべきだという議論にかかわって考慮するというような記載方法にはなっていると思うのですが、具体的に NOAEL とはちょっと違うので。

○三森委員 その辺はこれからやらざるを得ないでしょうね。

○小川専門委員 そうですね。

○三森委員 ありがとうございます。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか、どなたか。

基本的には残留農薬のほうで決めております急性参照用量と、今は大きな違いはないという理解でよいのでしょうか。

○小川専門委員 そのとおりです。

○山手座長 よろしいでしょうか。

これはパブコメが終わって、その後のスケジュールとしては、この専門調査会で適用していくようになるのですよね。

事務局、どうなるのでしょうか。

○高橋課長補佐 評価に急性参照用量を適用するかどうかということは、残留基準を決めている厚生労働省が中心となって検討していきますので、もし適用するという方向になれば、具体的にどうしていくかについて、こちらでも検討していくことになるかと思います。

○山手座長 それはまだまだ先という理解でよいのですか。数年以内ですか。

○高橋課長補佐 現時点では、特に見込みは聞いておりません。

○山手座長 そうですか。わかりました。

そのほか、専門委員の先生方から御質問等ありましたら。

それでは、ないようですので、事務局、引き続きましてよろしく願いいたします。

○高橋課長補佐 そのほかは特にございませんが、次回の調査会は 6 月 18 日木曜日の午後を予定しておりますので、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。

これは継続審議のこの剤になる可能性があるのですね。

○福永評価専門官 調整させていただきます。

○山手座長 わかりました。

できたら、続けてやるほうがよいと思うのですが、事務局も大変かと思いますがよろしくお
願いします。

本日の議事は全て終了いたしました。以上をもちまして、閉会いたします。

本日はどうもありがとうございました。

(了)