

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第189回) 議事録

1. 日時 平成28年2月19日(金) 14:00～16:27

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(トルフェナム酸)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)

青木専門委員、青山専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、島田専門委員、
寺岡専門委員、能美専門委員、山崎専門委員、吉田和生専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

山添委員、熊谷委員、吉田委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高崎評価調整官、高橋課長補佐、福永評価専門官、
中村係長、武内評価専門職

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成28年2月18日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「トルフェナム酸」

参考資料

6. 議事内容

○青山座長 皆さん、こんにちは。定刻になりましたので、ただいまから第189回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、石川専門委員、須永専門委員、辻専門委員、舞田専門委員、宮田専門委員、吉田敏則専門委員の6名が御欠席でいらっしゃいまして、10名の専門委員が御出席ということになります。

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189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、ごらんいただければと思います。

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願いいたします。

○高橋課長補佐 本日の議事は、トルフェナム酸に係る食品健康影響評価とその他になります。

次に、資料の確認をお願いします。本日の議事次第、委員名簿、座席表の三枚紙。

資料1と2は、議事次第の裏に書かれておりでございます。

参考資料は前回に引き続きまして、タブレットにて御用意をしております、お一人にお一つずつお配りしております。

机上配布資料といたしまして、ホチキスどめのもので、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。

○青山座長 皆様、資料はよろしいでしょうか。

では、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）」に基づきまして、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 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の（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。

○青山座長 ありがとうございます。

提出いただいた確認書につきまして、先生方、御相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

では、これより議題に入らせていただきます。本日は、動物用医薬品「トルフェナム酸」に係る食品健康影響評価です。

それでは、事務局、御説明をお願いいたします。

○中村係長 それでは、資料2及び机上配布資料の用意をお願いいたします。

資料2の3ページ、審議の経緯をお願いいたします。今回、御審議いただくトルフェナム酸は前回、第188回会合で御審議いただき、継続審議となっているものでございます。前回、亜急性毒性試験の途中まで御審議いただきましたので、それ以降の御審議と薬物動態試験から亜急性毒性試験まで、新たに修正した部分で御確認をいただきたいところを説明させていただきます。

5ページ、前回の審議で、開発企業が明確ではなかったことから削除することとなっておりますが、石川先生より文献の提供がありまして、25から26行目のとおり、プロスタグランジンE₂の生成を阻害する報告について追記しております。御確認をお願いいたします。

7ページ、前回の会議終了後、28行目の代謝物の記載につきまして、山崎先生から、括弧が付いているので母核と置換基のベンゼン環との区別がつくということで、プライムは不要ですという御意見をいただきました。その後、石川先生からも同様にプライムは不要ですということコメントをいただきましたので、そのように修正させていただいております。

さらに石川先生からは括弧内の表記について、位置番号ではなく置換基のアルファベット順

に並べるのが正式な命名ということで、以降、代謝物については全てこのように修正をさせていただいております。ただ、評価書案がまとまりましたら、本文中の代謝物については略称にいたしますので、後ろの一覧であわせて修正しております。

残留までの部分の修正は以上になります。御確認をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

まずは残留に係るところまで、薬物動態等々に関する修正点について御説明をいただきました。5ページの記載であります、25から26行に石川専門委員から論文の情報がいただけましたので、このように追記させていただいております。それから、代謝物の命名等について、一連の修正をさせていただきました。これらの点につきまして、先生方、御了解いただけますか。

ありがとうございます。今日は山崎専門委員が御出席でいらっしゃいますので、命名法、プラズマ等々につきまして、一言御解説いただけましたら。

○山崎専門委員 適切に修正していただいております。

○青山座長 どうもありがとうございます。

では、ここまでに、その他に何か御意見がございましたら、お聞かせください。よろしいでしょうか。

では、事務局、次へ移っていただいて。

○中村係長 16ページをお願いします。表4の記載について、石川先生よりコメントをいただいております。略称について定義がないということでしたので、こちらについても削除させていただきます。

16ページの13から14行目にかけてですが、代謝物Fの名称につきましても、この命名は誤りですということで、次のページに行っていただくと詳細な代謝経路について参照をいただいておりますが、一番下の代謝物Fはこちらではないかということで命名の修正をいただいております。

19ページの12行目「(3) 3か月間亜急性毒性試験(ラット)」でございます。前回、NOAELの設定を保留するというようになっておりました。毒性所見については表6にまとめております。

21行目から、16 mg/kg体重/日の病理所見が対照群と差がみられなかったこと。24 mg/kg体重/日の絨毛頭部の上皮の軽微な剥離に関して、著者の見解を記載しております。こちらにつきまして、20ページのボックスでございますが、小川先生、石塚先生から、24 mg/kg体重/日の所見について、毒性所見ととらなくてよいでしょうかというような御意見をいただいております。吉田敏則先生、島田先生からは、現在のNOAELで同意いたしますというような御意見をいただいております。

【事務局より】というボックスでございますが、NOAELの設定について御確認をお願いいたします。特に24 mg/kg体重/日投与群でみられた影響について毒性とみなすか御議論をお願いいたしますということで、先生方に確認をお願いしているところでございますが、吉田敏則先生よりコメントをいただいております。「軽微な変化が対照群でもある可能性があるとの考察

を受け入れるかどうかなので、メールでははっきりしたお答えはできません。6、9か月試験の用量も参考になりますが、所見が出るか出ないかの微妙な用量と思われま

す。こちらにつきまして、御議論をお願いしたいと考えております。4行目でございますが、前回、長期試験の取り扱いについて、事務局で検討してほしいということで伺いましたので、事務局で検討いたしました。日本の動物用医薬品の承認申請資料のためのガイドラインやVICHのガイドラインについては、OECDのテストガイドラインに従うということになっております。そのテストガイドラインでは、主に12か月を慢性毒性試験と設計されております。目的により短い場合、長い場合でも可というような記載もございます。したがって、現時点ではこれまでどおり、1年未満の試験については亜急性毒性試験の項目に記載をさせていただければと考えております。

6行目「(4) 6か月間亜急性毒性試験(ラット)」につきましては、前回説明はさせていただきましたが、未審議となっているところでございます。

21ページ、毒性所見については表7にまとめております。吉田敏則先生、島田先生より用語の修正をいただいておりますが、リンパ球、リンパ小節過形成、どちらにするか。また、NOAELについては、4人の先生より設定可能という御意見をいただいております。あわせて御確認をいただければと思います。

22ページ「(5) 9か月間亜急性毒性試験(ラット)」でございます。こちらについても前回説明させていただきましたが、未審議の内容となっております。所見については表8にまとめております。4人の先生より、NOAELについて御賛同いただいているところでございます。

23ページ、(6)から(8)は全て審議が終了しております。「(8) 28日間亜急性毒性試験(イヌ)」の24ページですが、前回の審議を踏まえまして、18から19行目について追記させていただきます。参考資料として取り扱わないことになりましたことから、本文中から所見を削除し、表にまとめ直しております。

24行目「(9) 6か月間亜急性毒性試験(ミニブタ)」でございます。こちらについても同様な作業をさせていただいております。

25ページの27行目「6. 慢性毒性及び発がん性試験」でございます。80週間反復投与毒性試験と試験名を修正させていただいておりますが、脚注の6にございますように、参考とした資料には“Chronic studies”とあり、併合試験かどうかの確認がとれないことから、反復投与毒性試験と記載をしたという理由をつけさせていただきます。

26ページ、23行目のボックスでございます。②としまして、本試験においてNOAEL等の設定はできるかどうか。また、LOAELとなるどうかについて御議論をいただければと思います。

島田先生、寺岡先生から、15 mg/kg体重/日で死亡率の上昇がみられているという御指摘をいただいております。また、こちらについては吉田敏則先生からコメントをいただいております。

「消化器病変が出ると死亡率が上がるので、MTDは15 mg/kg体重/日あるいはそれ以下くらいだったのではないのでしょうか。一方、消化管病変が出ない、さらに低い用量で試験を実施しても発がん性評価にはならないのではないかと

おります。

27ページ、上のボックスでございますが、④として死亡率が高いとの御指摘がありますが、発がん性については判断できますでしょうかと再度お伺いさせていただいております。

27ページの2行目から「(2) 104週間反復投与毒性試験(ラット)」としております。こちらにつきましても脚注7をつけまして、先ほどと同じ理由で試験名を変更させていただいております。

28ページ、上のボックスですが、吉田敏則先生からNOAELの原案に同意という意見をいただいております。小川先生、石塚先生、寺岡先生は、設定できないのではないかと御意見をいただいております。発がん性については、吉田敏則先生、小川先生とも発がん性はないという御意見で同意いただいております。こちらにつきましても御確認をいただければと思います。

机上配布資料のほうに移りたいと思います。

○福永評価専門官 座長、ここで説明を切らせていただいて、御審議をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。では、ここまで、つまり長期毒性試験までで一旦区切りにさせていただいて、順に議論をしたいと思います。

15ページの16行目にあります「3. 遺伝毒性試験」から議論をしていきたいと思います。遺伝毒性試験の内容につきましては、評価そのものというよりは被験物質に関する記述あるいは略語等々について修正させていただいたということではありますが、これにつきましては事務局案に御同意いただいてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。せっかくですので、能美先生がいらっしゃいますので、全体でもし何かコメントがございましたら、よろしくお願いたします。

○能美専門委員 この表にまとめられているとおりでありまして、ほとんど陰性の結果が出ております。一部、擬陽性というものがありますが、前回の調査会で紹介させていただきましたように、毒性用量で出てきているということで、大きな問題にはならないと考えます。

簡単ですが、以上です。

○青山座長 ありがとうございます。では、ここまでは前回の審議どおりで問題はないと判断をさせていただきます。

引き続きまして、19ページの「(3) 3か月間亜急性毒性試験(ラット)」につきまして、前回の議論を経て、19ページの21から25行の部分に事務局案として、まとめを挿入させていただきました。この部分について、若干先生方の御意見が一致しない、あるいは解釈が少し異なるというようなところがございますので、確認をしていきたいと思います。

19ページの24行目の表現ですが、24 mg/kg体重/日群にみられた絨毛上皮の軽微な剥離というような現象につきまして、この報告者はartifactである可能性が高いということを言っておりまして、これについて、もしこれがartifactであれば、この用量はNOAELでよからうという議論になりましようし、あるいは必ずしもそうはとれないということであれば、少しこの記述を見直す必要があるかというところだと思います。

大きく分けまして、24 mg/kg体重/日群での変化を毒性所見ととるべきである。あるいはとらないとしたら、その理由をもう少し詳しく書いたほうがよいのではないかというお考えの先生方と、対照群でも出得る軽微な変化であれば、という条件付きとは言え、NOAELでよろしいのではないかという意見と二つに対立されると思うのですが、専門の先生方に御意見を伺っていきたくと思います。順番で行きましょうか。吉田敏則先生が今日は御欠席ですので、NOAELでよいのではないかというような御意見の代表として、島田先生、まず御意見を伺ってよろしいでしょうか。

○島田専門委員 まず、この青く加筆いただいた点で、「著者らは人工的の可能性」というところを「人工的所見」あるいは「人工的変化の可能性を」としたら、よりわかりやすいかなと思いました。

私はこの論文に関して、写真、著者らのアブストラクトあるいは考察所見での記載等を読んで、どういうふうに理解をしたらよいかを考えてみたのですが、結局、著者らは人工的な産物の可能性として捉えているように思われます。表現が“no remarkable pathological change”、要するにpathologicalな科学的な変化はみられなかったと結論づけておられるようですので、この実験を行った人たちの意見を尊重したいと私は思いました。

○青山座長 ありがとうございます。実は人工的という言葉が私も引っかかっていたので、今、最初に御指摘いただいた19ページの24行目の記述、「著者らは人工的の可能性」というところを、今、島田先生が御指摘くださったように、例えば「人工的な変化」くらいですかね。仮に修文をして読んでいきたいと思いますが、著者らはこれらについて、きちんと取り上げて、一種のartifactなものであると判断できるとおっしゃっているので、それを信頼してよろしいのではないかという御意見かと思えます。これに対しまして、小川先生と石塚先生はもう少し異なる意見のようにも見受けられますが、いずれかの先生、御意見はいかがでしょうか。

○小川専門委員 なかなか悩ましいところだとは本当に思います。こちらの論文の書き方も論文としてはどうかなと思うような点も見られます。文献の121ページにも消化管の所見として、「少数例で腸の絨毛頭部が不正に多少増大し、基質は水腫性で特に表面被覆上皮が剥離（人工的かも）して軽微なびらんを形成するが、絨毛基質の細胞反応は特に増強しなかった。白血球浸潤や壊死がなかった」というような記載で、「かも」という書き方などは、どちらともとりにくいところであると思えます。ただ、photo 1の写真を見ると、間質のedemaは小腸ですから投与に関連して触るということもほとんどないと思うと、やはりこれは所見とらざるを得ないかなというのが初めからずっと引っかかっているところではあります。

そして、122ページの考察で、「24 mg/kg体重/日の所見については投薬終了時のごく少数例で肉眼的に消化管に潰瘍や修復過程を示す嚢胞状硬化を見た。しかし、残余例の病理組織学的検討では少数例で絨毛頭部の上皮に若干の所見を認めたが、びらんや潰瘍への発展性は乏しかった。16及び10 mg/kg体重/日では生体に及ぼす影響はみられなかった。」という形で明記をしているところもありまして、標本をつくるときに著者らがどれくらい標本をつくられているのか。全部をみているのかということも考えると、所見としてみられているのは、この剤の性質を考

えても有意にしないといけないのではないかというのは、少し慎重過ぎるかもしれませんが、思っております。

吉田敏則先生がおっしゃるように、ちょうどこの用量は多分どちらもなりそうな微妙な用量ということで、6か月の試験ではこのくらいの用量では消化管の所見が、50 mg/kg体重/日では記載されていない、25 mg/kg体重/日にも毒性所見がないという状況ですが、反対に評価書の22ページの9か月のラットの試験では、20 mg/kg体重/日で腸絨毛先端の増生といった同じような所見が20 mg/kg体重/日でもあるということもあって、ちょうど20 mg/kg体重/日のあたりがこの所見が出る、出ないの境目なのではないかと考えることも考慮すると、少数例であっても小腸の全部を標本にすることもできないということを見ると、有意とするべきではないかというのが私の考えです。済みません、長くなりました。

○青山座長 ありがとうございます。

石塚先生、よろしいでしょうか。

○石塚専門委員 小川先生の御説明のとおりで、非常に微妙なところなのかなと思っております。一番引っかかったのは、36 mg/kg体重/日でも同じ場所で同じ症状で重いというのがあるので、恐らく用量依存性をとることができるのかなと思ったのが一つと、バイアスをかけつつもりはないのですが、この剤の性質を考えますと、ここに影響が出ているとらざるを得ないのかなと考えております。ただ、非常に少数例で、かつ軽微であるということで、変化はしているが、これを毒性としてとるかとの多分ぎりぎりのラインという考え方もあると思いますので、これをNOAELと読むことも筆者らの記載のとおり、考えられる可能性もあるかなとは考えております。

○青山座長 ありがとうございます。

いずれの先生方も変化がないわけではないのだが、これを言わばMTDというか、「Maximal tolerated」だとしてNOAELでよいか、あるいはminimum toxicとして読んで、一つ下の16 mg/kg体重/日であれば、恐らくどなたの先生もNOAELでよいであろうというようにところに落ち着くかと思いますが、病理の先生方を中心とした御意見はこのようなものであったとして、もしよろしければ、その他の先生方、この点について何か御意見があれば、拝聴したいと思います。いかがでしょうか。

寺岡先生、何か。

○寺岡専門委員 今までの先生方の御意見はそのとおりだと思うのですが、もともとNSAIDsが消化管障害ということでよく知られているということで、一つの高い濃度でもうはっきり所見だと書いているわけで、それが一つです。

もう一つは、これは修正で事務局案の文章を見ると、変化がなかったということなのですが、原文では、びらんや潰瘍へ発展する可能性は確実視し得なかったという書き方をしている、なかったのだったら、なかったと書くべきなのをこう書いているのは、やはり可能性はあるのではないかと残していると、これは個人差があるかもしれませんが、自分は思います。

したがって、そうすると厳しくとるか、そうはとらないと考えるかという、何かほかの利益

が出てくれば別だと思いますが、NOAELの考え方からすると怪しいということですので、やはり24 mg/kg体重/日は可能性があると考えてよいのではないかと考えております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。参考になりました。

そうしますと、もう一度、島田先生に最後の御確認をさせていただきたいと思うのですが、たまたま本日は吉田敏則先生が御欠席ですので、一見お話を伺っていると24 mg/kg体重/日がNOAELでよいのではないかとするのは少数派の意見のように聞こえてしまうところですが、その上で、これは16 mg/kg体重/日をNOAELと考えるということで、もし御同意いただけますれば。

○島田専門委員 そのほうがすっきりするとは思いますが。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、これはいかがでしょう。16 mg/kg体重/日であれば、疑いも懸念もなくNOAELと考えられますし、24 mg/kg体重/日につきましては、より長い試験でも類似の変化があつて、しかもこの手の化合物に特徴的な変化である可能性もあるということで、NOAELは16 mg/kg体重/日とするのが私は妥当だと思いますが、先生方、御賛同いただけますでしょうか。

では、事務局、ここのNOAELは16 mg/kg体重/日と判断させていただきたいと思います。

○福永評価専門官 本文の確認をさせていただきます。24行目後半部で著者らの意見は削除ということでよろしいでしょうか。16 mg/kg体重/日では病理所見、対照群と差がなく、24 mg/kg体重/日では少数例に絨毛頭部の上皮の軽微な剥離がみられた、で止めるという形のほうがよろしいですか。変化がなかったとすると、専門調査会としてはここをどのようにしたのか、理由が必要になるのかなと思います。

27行目は、24 mg/kg体重/日で腸絨毛頭部の軽度なびらんがみられたことから、NOAELを16 mg/kg体重/日とさせていただきたいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。御提案どおり「剥離がみられた」で切って、「が」以下を削除していただければ、論旨は十分に通ずると思いますが、先生方はいかがでしょうか。

では、事務局、そのようにお願いいたします。この試験につきましては、これで結論が得られたと判断いたします。

引き続きまして、20ページに移ります。私から事務局に検討を依頼しておりました亜急性毒性試験と長期毒性試験の取り扱いについてであります。医薬品を中心にICHガイドラインでは6か月以上の投与期間の試験について、これを慢性毒性と考えるというようなことがございましたので、前回の議論では6か月以上の試験につきまして、長期毒性に事務局側もおまとめくださっていたのですが、その後、小川先生からの御指摘や薬事承認申請時資料のガイドラインではVICHとともにOECDを参照していることによりまして、12か月以上の試験期間のあるものを慢性毒性あるいは長期毒性として分類させていただくのが最も紛れがないであろうということで、6か月のものにつきましては亜急性毒性あるいは9か月も同じように亜急性毒性というような分類でまとめさせていただきたいということでございます。これにつきまして、先生方、

御同意いただけますでしょうか。

では、この取りまとめについては、事務局案に沿って進めさせていただきます。幾つか修正はございましたが、21ページ、22ページあたりの6か月、9か月試験につきまして、このようになりました。前回、事務局の説明はいただいていましたが、中身についてはまだ審議が終わっていないということですので、この二つについて中身を確認させていただきます。

まず、6か月亜急性毒性試験としてまとめさせていただきましたラットの試験ですが、これにつきまして、幾つか修正をいただいております。事務局からの意見で、系統が必ずしも明らかではないのですが、というところを探していただきましたら、Wistar系であるということが確認できて、20ページの8行目に追記いただけたと、こう理解してよろしいですね、事務局。

○中村係長 はい。

○青山座長 ありがとうございます。そうしますと、懸念の一つは払拭されましたので、この試験について可能であれば、NOELを設定したいという観点から御議論をお願いしたいと思いますが、先生方から系統が不明なままでもNOELの設定は可能であろうという御意見を頂戴していたところ、これで系統もはっきりいたしましたので、50 mg/kg体重/日群の所見を表の中にしっかりと記入させていただいて、NOELを25 mg/kg体重/日に設定させていただきたいと思うのですが、先生方はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

表7の中で50あるいは100 mg/kg体重/日で、脾臓のリンパ球/リンパ小節過形成と今ここでまとめていただいておりますが、表現はこのままでよろしいでしょうか。あるいはリンパ球過形成かリンパ小節過形成のどちらかに絞ったほうがよろしいでしょうか。

○小川専門委員 済みません、原文は何でしたか。すぐわかりますか。リンパ球の過形成という言葉はわかりにくいというか、リンパ小節かリンパ濾胞の過形成という内容であれば、そちらのほうが自然かとは思いますが、恐らくそのほうがよろしいのではないかと思います。

○福永評価専門官 豪州のほうからの連絡文の中で、“spleen hyperplasia”としか記載がなかったもので、恐らくリンパ球あるいはリンパ小節ではないかということでの補足をいただいた次第です。

○青山座長 ありがとうございます。spleenのhyperplasiaであれば、解説するにしてもリンパ小節でしょうか。

○小川専門委員 それがもし肉眼かもしれないのであれば、脾臓自体の肥大の可能性もあるということですか。

○福永評価専門官 “histopathological change”という形での報告です。

○小川専門委員 そうしたら、リンパ小節過形成でよろしいかと思います。

○青山座長 それでは、「リンパ球」は削除いただいて、50 mg/kg体重/日については脾臓リンパ小節過形成ということでお願いしたいと思います。100 mg/kg体重/日のほうは同様に胸腺のリンパ小節過形成ということで、病理の先生方はよろしいですか。

○小川専門委員 小節とまで言うか、リンパ組織など、そういう言葉で大きく捉えるか、どちらかかなとは思いますが、リンパ球だけだとわかりにくいかと思いますので、リンパ小節でよ

ろしいかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、いずれも「リンパ球」を削除していただきますようお願いいたします。100 mg/kg体重/日では「胸腺の」と「の」が入ってしまっていて、50 mg/kg体重/日では脾臓「の」がないので、この辺につきましては統一いただきますようお願いいたします。

ありがとうございます。では、これで6か月間の亜急性毒性試験については結論が得られたと思えます。

続きまして、22ページの9か月間亜急性毒性試験、こちらはDonryu系のラットでして、系統ははっきりしております。事務局から23ページのボックスですが、追加資料1に基づいて試験規模や毒性所見の追記をしております。追加資料1では20 mg/kg体重/日でみられた所見が不明ですが、参照12の資料から追記しました。これらについてNOAEL等の設定について御議論をお願いしたいということで、一応全ての先生方が御賛成くださっていて、NOAELは10 mg/kg体重/日でよろしいのではないかと理解いたしましたが、これらの点につきまして、先生方はよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。では、ここは事務局案どおりで進めたいと思えます。

23ページ以降の(8)の試験につきましては前回審議済みということで、前回の議論での結論を反映しますと、24ページの18行目から「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、豪州提出資料において、15 mg/kg体重/日以上投与群に血性下痢、RBC及びHtの軽度低下等が報告されていることを考慮し、本試験のLOAELを15 mg/kg体重/日と設定した」と追記させていただきましたが、これらについて先生方、御意見はございますか。御同意いただけますか。

ありがとうございます。では、赤血球、Htの変化があるので、このようにしたということで結論とさせていただきます。

続きまして、24ページの下から2行目以降「(9)6か月間亜急性毒性試験(ミニブタ)」でありますが、これにつきまして、一部、25ページの6行目以降あるいは13行目以降の文章を修正させていただきます。20行目「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、EMEA評価書及び豪州提出資料において、20 mg/kg体重/日以上投与群に腎病変(又は腎尿細管細胞変性及び線維化)が報告されていることを考慮し、本試験のLOAELを20 mg/kg体重/日と設定した」とさせていただきます。これらにつきまして、先生方の御意見はいかがでしょうか。この文章でよろしいでしょうか。

事務局、確認ですが、25ページの21行目「腎病変(又は腎尿細管細胞変性及び線維化)」まで、これはどちらかにしたいという意味ではなくて、このままの記載でよろしいという御意見で問題はございませんか。

○福永評価専門官 両機関で報告が2種類にわたっているというところもありまして、腎病変にまとめてしまってよいということであれば、まとめてしまってもよいのかなと思うのですが、正確に書こうとすると両方なのかなというのがありますので、御確認をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、いかがでしょう。両機関での表現が微妙に違うということで、腎病変の括弧内に少し詳細な記述を入れたということですが、これでよろしゅうございますか。

○小川専門委員 残しておいたほうがよろしいのではないかと。今の状況のほうがよろしいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。では、事務局、このままの表現でお願いいたします。

25ページの27行目「6. 慢性毒性及び発がん性試験」ですが、ここも前回説明はいただいていましたが、審議ができておりませんでした。まず表現ですが、下の脚注にありますように、参考にした評価書では“Chronic studies”とあって、chronicと書いてあるだけで、併合試験云々という言葉がございませんので、単に反復投与毒性試験としてまとめさせていただきました。

最大の論点は、ここで出ている内容でいきますと、一番下の群で死亡率が既に雌雄とも少し高くなっているということから、一番下の用量がNOAELと言えるのか、あるいはLOAELと考えざるを得ないかという論点の一つあると思います。

二つ目に、いずれにせよ、高用量群に至るまで腫瘍の発生は特にないということですので、このデータをもって発がん性については十分に陰性であると判断できるかという二つ目の論点があるかと思います。これらにつきまして、順番に先生方の御意見を伺っていきたくと思いますが、15 mg/kg体重/日群につきまして、死亡率が若干高いということから、ここがNOAELにすることはできないのではないかという意見が比較的多数かと思うのですが、この点につきまして、先生方、NOAELにして差し支えないというような御意見がございましたら、ぜひお伺いしたいのですが、いかがでしょう。

○石塚専門委員 最初の意見では、ここはNOAELと事務局のほうに返信させていただいたのですが、ほかの文献を眺めても急激に死亡率が上がっているようなので、ここはとれないというふうに意見を変えさせていただきます。

○青山座長 ありがとうございます。ボックスの中で石塚専門委員の御意見として、NOAELでいけそうだという御意見ですが、ここはNOAELは少し困難というように御修正をいただきました。そういたしますと、少なくともこの試験でNOAELは得られていないという御判断で先生方の御意見は一致したかと思います。よろしゅうございましょうか。この場合、15 mg/kg体重/日がLOAELであると記述をしてよろしいと判断させていただいてよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。そうしますと、LOAELが15 mg/kg体重/日で、なおかつ最高用量に至るまで発がん性はないという判断で、恐らく先生方の御意見がまとまったかと思います。これにつきまして、御反論等はございませんか。

ありがとうございます。では、了解いただいたとして、事務局、この試験ではLOAELが15 mg/kg体重/日で、発がん性はなしという判断でいきたいと思います。

○福永評価専門官 それでは、20行目の理由の確認をさせてください。今、30 mg/kg体重/日になっていますが、そこが15 mg/kg体重/日となりまして、この15 mg/kg体重/日投与群で死亡率

が上昇していることから、NOAELは設定できず、LOAELを15 mg/kg体重/日とするという形でよろしいでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。先生方、それでよろしゅうございますか。

では、それで確認ができましたので、そのように修文ください。

27ページ、今度は（2）で104週間のこれも反復投与毒性試験と記述させていただきます。この試験につきまして、28ページのボックスにさまざまな意見が出ております。少なくとも豪州政府はNOELを設定しておりますが、この試験でNOAELが設定できましようかというところ。これもまた、吉田敏則専門委員はNOAELにできるのではないかという御意見ですが、一方でほかの先生方はNOAELの設定は見送るべきではないかという御意見が多うございますが、たまさか、今日は吉田敏則先生がお休みです。吉田敏則先生以外にNOAEL設定可能とお考えの先生がいらっしゃいましたら御意見を伺いたいのですが、いらっしゃいますか。

そうすると、吉田敏則先生以外の先生は実質、病理検査が実施されていないこと等を考えると、一番上の60 mg/kg体重/日と対照群の2群しかないのではないかというような理由から、NOAELの設定は見送ったほうがよいという御意見がほとんどだと思いますが、補足がございましたら。

○小川専門委員 特に補足はありません。やはり今までの試験についても病理的な所見がNOAEL設定など、その議論になるような状況ということですので、やはり中用量、低用量で所見をみていないということは、そこからNOAELを設定するのは難しいのではないかと思います。

○青山座長 そうしますと、この試験ではNOAELは設定できませんが、発がん性がないということだけは判断できると、こう解釈をしてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。事務局、そうしますと、ここの27ページの23行目からの表現は修正案がございましたか。

○福永評価専門官 23行目ですが、動物用医薬品専門調査会は病理組織学的検査が十分に行われていないことから、NOAEL等を設定することはできなかった。発がん性は認められなかったとさせていただくことでいかがでしょうか。

○青山座長 先生方、今の表現はいかがでしょう。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。では、そのように修正いただけますようお願いいたします。これで一とおりましたので、事務局、今度は生殖発生毒性試験以下をよろしくお願いいたします。

○中村係長 それでは、机上配布資料を御用意ください。

生殖発生毒性試験でございますが、「（1）3世代繁殖試験（ラット）」としてまとめておりましたが、15行目からのボックスにありますように、青山先生から、この試験は次の試験と同一と思われるというようなコメントをいただきましたので、（1）の内容を削除しまして、次の試験にあわせて記載をさせていただいております。

16行目からピンク色のボックスでございますが、新たに事務局よりお伺いさせていただいております。前回の審議で、亜急性毒性試験等で所見が異なってもNOAELが判断できると。

それから、評価書評価ということもあって、EMEAや豪州が評価に使っている資料であるということも勘案してNOAELの設定を行っておりますので、現時点で参照した資料により所見が異なっていることから参考資料としたという理由については棄却されておりますので、この点を踏まえまして、これ以降の試験についての取り扱いについて御確認をいただければと考えております。

18行目から「(1) 生殖発生毒性試験(ラット)」をまとめております。

2ページをお願いいたします。EMEAの報告でございますが、6行目からになります。40 mg/kg体重/日の投与群で妊娠期間のわずかな延長または難産が観察されております。しかし、20 mg/kg体重/日投与群以下では認められておりません。

10行目になりますが、EMEAは20 mg/kg体重/日投与群の所見については記載していませんが、母体毒性及び胎児毒性に関するNOELを10 mg/kg体重/日と設定しております。

13行目から、豪州の報告になります。20 mg/kg体重/日以上投与群で分娩または授乳中の雌の一部が瀕死状態、死亡ということがみられております。妊娠期間及び分娩に要した時間がわずかに延長したことを除いては変化がみられておりません。40 mg/kg体重/日投与群の母体毒性を反映して、児の4日生存率が低下したとなっております。催奇形性は認められておりません。

21行目ですが豪州資料では、母体毒性に対するNOELは10 mg/kg体重/日と設定されております。

28から30行目ですが、NOAELが設定可能な場合について修正案を提示させていただいております。

31行目のボックスでございますが、一部、前回の審議前にいただいたコメントを記載させていただいております。

3ページ、渡邊先生からは、参考資料で判断したほうがよいのではないかという御意見をいただいております。

1行目のピンクのボックスでございますが、前回までの審議を踏まえて、改めて御確認をお願いしたいと考えております。

3行目「(2) 交配前及び妊娠初期投与試験(ラット)」をまとめております。

9行目になりますが、24 mg/kg体重/日投与群で交配前から投与期間を通じて摂餌量の低下がみられております。子宮内容の検査では生存胎児体重のみ対照群より有意に大きかったとなっております。

14行目、胎児の骨化状態では、対照群と同等またはそれ以上に促進される傾向がみられております。

17行目から、本専門調査会の判断ですが、24 mg/kg体重/日投与群の雌の摂餌量の低下がみられたが、体重変化は伴わなかったことから毒性とみなさなかったとしております。したがって、本試験におけるNOAEL、繁殖能に対するNOAELを最高用量の24 mg/kg体重/日と設定しております。

21行目のボックスでございますが、青山先生、渡邊先生から、設定できると御判断いただいております。

23行目「(3) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)」でございます。

4ページ、6行目、投与群において妊娠期間が最大3日間延長したが、対照群との差は15 mg/kg体重/日投与群のみで統計的に有意であったとなっております。哺育期間中に平均哺育児数がわずかに減少しておりますが、対照群等の差は統計学的には有意でないというような報告となっております。

11行目ですが、豪州資料では、母体毒性のNOELが7.5 mg/kg体重/日、周産期及び授乳期の発達に関するNOELは最高用量の15 mg/kg体重/日と設定されております。

14行目ですが、EMEAでは、本試験のNOELを3.75 mg/kg体重/日と設定しております。

19行目からのボックスでございますが、青山先生より、催奇形性については評価できませんといただいております。ラットを用いた試験はSeg.II試験に該当しませんというようなコメントもいただいております。この試験については参考資料にとどめるべきという御意見。渡邊先生からもNOELの設定根拠が不明ですので、青山先生の意見に同意しますと御意見をいただいております。

20行目から再度、事務局より御確認をお願いしておりますが、前回の審議を踏まえまして、豪州またはEMEAのいずれかのNOELの追認はできないかどうか御審議をお願いしたいと考えております。

5ページ「(4) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット) ②」でございます。

7行目から、24 mg/kg体重/日投与群の母動物で分娩前日に有意な体重増加抑制が認められ、分娩後の体重も他群より低く推移したとなっております。分娩障害により母動物2例が死亡、4例に軽度の分娩遅延がみられております。

12行目、24 mg/kg体重/日投与群で死亡例はありませんでしたが、生後7日までの哺育児死亡率が有意に高かったとなっております。

20行目から、本専門調査会の判断ですが、母動物に対するNOAELを12 mg/kg体重/日と設定しております。

22行目、児に対するNOAELは12 mg/kg体重/日と設定しております。

24行目からのボックスでございますとおり、青山先生から、試験実施当時の厚生省ガイドラインに準拠したものであるというコメントをいただいております。

②としまして、「出生時体重」と事務局のほうで修正しております。用量相関性がなく毒性とみなさなかったということをお伝えしたところ、青山先生からは、事務局の解釈に同意しますというコメント。「出生時体重」は「新生児の体重」としたほうがよいのでは、という御意見。

渡邊先生からは、これまで文意によって「出生時」あるいは「出生児」を使い分けていたように思います。新生児はヒトを意味していると考えますが、いかがでしょうかというコメントをいただいております。語句についても確認をよろしく願いいたします。

6ページ「(5) 発生毒性試験(ラット)」でございます。

6行目、80 mg/kg体重/日投与群の3/10例、20 mg/kg体重/日投与群の1/15例が死亡しております。吸収胚数が投与量とともに増加傾向を示したとなっております。

10行目、40 mg/kg体重/日投与群の1腹のみに死亡胎児が発生したとなっております。この群では胸骨に骨化中心の欠除及び虹彩の色素沈着も高頻度でみられております。

16行目、豪州資料では母体毒性に関するNOELは40 mg/kg体重/日、胚毒性に対するNOELは10 mg/kg体重/日と設定されております。

19行目のボックスですが、青山先生、渡邊先生から、参考資料にとめるべきというコメントをいただいておりますが、20行目から前回の審議を踏まえまして、【事務局より】として、20 mg/kg体重/日投与群における所見の報告がないですが、豪州のNOELを追認できないでしょうかとお伺いをさせていただいております。

22行目「(6) 器官形成期投与試験(ラット)」でございます。

7ページの3行目、各投与群の胎盤重量が用量相関的に増加し、対照群との差は有意であったが、この所見の毒性学的意義は明らかでないというように青山先生より修文をいただいております。性比については、対照群と24 mg/kg体重/日投与群で相反する偏りがみられております。

14行目から専門調査会の判断としまして、母動物及び児動物に対するNOAELを最高用量の24 mg/kg体重/日と設定したという案にしております。

19行目からのボックスになりますが、青山先生より、試験実施当時の厚生省ガイドラインに準拠したものであるというコメントをいただいております。

②としまして、胎盤重量の増加について、胎児に対する毒性としてよいか御確認をお願いしておりますが、青山先生からは生存胎児に奇形や変異は誘発されていませんので、胎盤重量の増加だけを根拠に胎児毒性があるとは断定できないように思います。

渡邊先生からも胎児の発育と密接にかかわっておりますので、有意な変化があれば、胎児毒性があるとしてよいと思いますが、青山先生が言われるように、他の専門調査会の判断を参考にしてくださいとコメントをいただいております。

事務局で調べましたところ、胎盤重量の変動を投与の影響としている評価書ですが、低下しているものは幾つかあったのですが、増加を報告しているのも余りなく、さらにその増加を投与の影響としている際、少なくとも何らかの影響が胎児にみられているというような報告になっておりましたので、この状況を踏まえまして、御判断をいただければと考えております。

21行目から「(7) 発生毒性試験(ウサギ) ①」をまとめております。

8ページの4行目から、12 mg/kg体重/日以上投与群で母動物の体重増加抑制がみられております。48 mg/kg体重/日投与群では投与開始後5日間にわたって投与開始時の体重を下回ったとなっております。

9行目ですが、平均着床数については6及び12 mg/kg体重/日、平均生存胎児数については12及び24 mg/kg体重/日の投与群でそれぞれ対照群との差に有意な差があったとなっておりますが、これらの変化については偶発的な変動と修文をいただいております。

3から24 mg/kg体重/日投与群においては、平均胎児体重及び平均胎盤重量のいずれか、または両者とも対照群との値より有意に高かったが、いずれも生存胎児数の低下と関連した偶発的な変動と修文をいただいております。

15行目のボックスにありますとおり、本パラグラフについて影響としなかったことをもっとわかりやすいようにしてほしいというような意見をいただきましたので、この部分につきましては事務局のほうで21から24行目にありますように、これらの変化を毒性学的影響とはみなさなかったというような判断を入れさせていただきます。

また、渡邊先生から、8から15行目に関して修文案をいただいておりますので、その修文案も踏まえまして、御議論をいただければと考えております。

27行目ですが、母動物に対するNOAELを6 mg/kg体重/日、胎児に対するNOAELを最高用量の48 mg/kg体重/日と設定しております。催奇形性はみられなかったとしております。

9ページ、上のボックスでございますが、48 mg/kg体重/日投与群以外の着床数の低値、胎盤重量、胎児重量とも最高用量の48 mg/kg体重/日投与群で有意に増大していることから、用量相関性があるとみてよいのか御確認をお願いしますと事務局よりお伺いしております。

青山先生からは、論文を読む限り、ウサギの催奇形性試験にありがちな現象ということで、母動物に対する影響とともに記載を全面的に改めましたということで修文をいただきました。

渡邊先生からも、用量相関性がなく、最高用量で差異がみられていないので、毒性と捉えることはできないと思います。

催奇形性については、ないという判断をいただいております。

2行目から「(8) 発生毒性試験 (ウサギ) ②」でございます。

7行目、50 mg/kg体重/日投与群で体重増加抑制がみられております。それ以外の指標としては変化はみられておりません。また、胚及び胎児の発達に影響はみられなかったとなっております。

10行目ですが、豪州では、母体毒性のNOAELを25 mg/kg体重/日と設定しております。

14から16行目ですが、NOAELが設定可能な場合についての修文について、記載をさせていただきます。

17行目のボックスでございますが、青山先生、渡邊先生から、参考資料にするべきというような御意見をいただいております。

10ページの1行目のピンクのボックスにありますように、前回の審議を踏まえまして、改めて参考資料とするかどうか確認をお願いしたいと考えております。

1回ここで止めさせていただきます。

○青山座長 ありがとうございます。生殖発生毒性についてのみの部分、これは机上配布資料をもとに議論をさせていただきます。基本的には、生殖発生毒性は渡邊先生と私が担当させていただきますので、この部分は渡邊先生との意見交換のような形になろうかと思いますが、ほかの先生方もどうぞ御遠慮なく御意見があったら、御発言くださるようお願いいたします。

渡邊先生に一つ御説明すべきことがございます。実は前回の審議でこたびの剤については評価書評価の限界がいつにも増して厳しい状況にございまして、情報が不足しているものについて参考資料にしていくと、ありとあらゆる試験と言ってもよいくらいNOAELが得られなくなってしまったということで、これまでの原則を若干修正しまして、可能な限り、それなりの信頼性が認められれば、参考資料ではなくて、NOAEL設定の根拠に使っていくというようなことが合意されまして、実は今回、配布資料になっているもののうちの青山のコメントは、ほとんどがその議論の前のものでございますので、青山自身もその審議の結果を尊重しますと、幾つかの点について参考資料にすべきというところを譲歩させていただいている部分がございます。そのことをまずお伝えした上で、順に議論をさせていただきたいと思っております。

最初の生殖発生毒性試験ですが、最初は事務局の訳でいくと、3世代試験と書いてあった部分とそれ以外のものと、あたかも二つ試験があるようにみておりましたが、これにつきましてはもう一度、私も事務局に協力して調べた結果、EMEAが評価しているものと、豪州が評価しているものがほぼ一致するとみて間違いのないという結論を得ましたので、(1)の生殖発生毒性試験をこのようにまとめさせていただきました。

さらに事務局がもう少し調査をしてくださった結果、系統がCDということはチャールズリバーのSDラットだということがわかりましたし、匹数等々もわかってまいりましたので、現時点では多少の疑問はあるものの、私は参考資料からNOAEL算出に利用できる資料に格上げするという事に同意しておりますが、渡邊先生、この辺につきまして、いかがでございましょう。

○渡邊専門委員 前回欠席し、失礼しました。議事録は少し読ませていただきました。黒字のコメントは前回の御議論がある前のものであり、今回のコメントは、青字で追記しました。まず参考資料かどうかということと関連して、今説明がありましたように、今回は評価書をできるだけ利用することにつきましては、議事録から読み取れていませんでした。しかし、評価書評価であっても、基本的に科学的な評価ができるかどうかということは重要な点であると考えています。

たとえば、飼育動物数も含めて、用量相関性あるいは有意差があったかどうかについては、重要であります。私のコメントとしては全て共通していますが、これらのデータがないと、評価書評価においても、NOAEL等の設定の資料として使えないと思います。しかし、只今のご説明を伺いますと、今回の評価においてはその辺はもう少し柔軟に考える必要があるのではないかと認識いたしました。

○青山座長 ありがとうございます。では、一応そういう観点で順番にみていきたいと思しますので、よろしく御協力を賜りますようお願いいたします。

一つ目の試験であります。EMEAと豪州政府の資料とお互いに補完し合うような形で読んでいきますと、かなりのことがわかってまいりまして、少なくともラットがCD系であるということと、1群当たり雌雄30匹であるので、試験の規模としては申し分ないということが理解できようかと思っております。

それ以外に最低限の記載ではあるのですが、どの用量でどのような毒性が出たかというようなことは記載がありますので、机上配布資料の2ページの28行目からですが、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、20 mg/kg体重/日投与群で分娩または授乳中の雌の死亡がみられたことから、母動物に対するNOAELを10 mg/kg体重/日と設定したということは言えるのではないかと思いますので、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 本来であれば、どの程度の死亡率であるなどについての具体的な情報がないと、なかなかその判断は難しいのではないかと思います。しかし、今回はこれだけの情報しかないので、座長がおっしゃったような判断もできると思います。

○青山座長 ありがとうございます。もう一つは、今はそこまでしか評価書案には書いてございませんが、子供に対する影響は特記事項がないということから、常識的に考えますと、特に子供に影響はなかったのだと読めば、胎児毒性に対して同様にNOAELが設定できようか、難しいかということなのですが、ここについて御意見はございますか。

○渡邊専門委員 今のご説明は、いわゆる母動物だけではなくて、胎児毒性についてもこの評価の中に入れようということでしょうか。

○青山座長 可能であれば入れたいということなのですが、正直、私自身もどう読んでよいか。

○渡邊専門委員 EMEAは胎児毒性として、母動物と同じように10 mg/kg体重/日としています。つまりEMEAでは結論しか書いてないですが、これを利用して、本調査会でもここに評価を入れておくということでしょうか。

これは事務局に伺ったほうがよいと思いますが、これまでも情報が乏しいときや資料が不足しているときには、このように少し柔軟に考えて評価するというやり方は、今までもされているのでしょうか。

○福永評価専門官 過去にEMEAの評価書しかないというもので評価をしたことはかなりございまして、そのときもリファレンスがなかったり、動物試験の規模など全く情報はなかったりしたのですが、国際的な評価機関が評価をしているという点で、結果を追認できるかどうかの観点で御審議をいただいたことはございます。

○青山座長 補足いたしますと、そのような状況で20 mg/kg体重/日投与群でいきますと、分娩中でありますとか、授乳中の雌で若干死亡あるいは分娩異常が出たということで、こうなりますと、もちろん母親にも問題がありましたし、子供のほうも授乳中に雌が死亡してしまったから子供が育たなかったのか、あるいは子供も具合が悪かったのか、判然としない点が残りはいたしますが、20 mg/kg体重/日では子供も少し育たなかったと読めば、いずれも10 mg/kg体重/日群がNOAELだという解釈を一応は理解できると思います。かつて評価書評価でやむを得ず、そのように追認したという事例があるということであれば、こたびも追認せざるを得ないかということで、一般毒性試験につきましても、かなりそのような観点で先生方に譲歩をいただいているところがございます。

○渡邊専門委員 状況はよくわかりましたので、胎児毒性ということも入れて下さい。これと関連して、調査会の評価の中に、例えば「その根拠が十分でないが…」や「…ではみられたこ

とから」などというような文言は入れられないものでしょうか。ただし書きの形で良いと思います。

○青山座長 お気持ちはよく理解できます。事務局、いかがでしょう。通常は食品安全委員会の結論として、例えば、児動物に対するNOAELを書くときには、どこどこの用量で何がみられたが、どこどこ以下ではないということを書きますが、この場合、それにかわって、例えば豪州政府の評価によれば、これこれなので、それを追認するというような記述は可能かと。先生、そのような御趣旨の質問でよろしいですか。

○渡邊専門委員 そのような書きぶりでも結構です。

○青山座長 事務局、いかがですか。

○福永評価専門官 今日修文している資料2の試験のほうで、例えば、24ページや25ページでEMEA評価書及び豪州政府資料において、こういうのが報告されていることを考慮しとか、そういう書きぶりをして設定をしましたということではできないのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

先生、それでは、そのような書きぶりで、座長で一度預からせていただいて、そのようにまとめるということではいかがでしょう。

○渡邊専門委員 それで了解いたしました。

○青山座長 ありがとうございます。

では、事務局、配布資料2の28から30行のところ、現状では母動物に対するNOAELですが、これは母動物と児動物に対するNOAELをいずれも10 mg/kg体重/日ということで、その根拠としては豪州政府等々のところを少し整理して、いかがでしょう。

○福永評価専門官 それでは、母動物のほうは特に豪州政府で20 mg/kg体重/日で死亡などがみられているということ。EMEAの評価書で次世代への影響がないという報告を考慮して、母動物及び児動物に対するNOAELを10 mg/kg体重/日としたという形にさせていただくのはいかがでしょうか。

○渡邊専門委員 それで結構です。

○青山座長 ありがとうございます。では、そのようにさせていただきます。

続きまして、「(2) 交配前及び妊娠初期投与試験(ラット)」ですが、これは比較的、内容がはっきりしておりまして、NOAELの設定も可能ということで、このようにまとめさせていただきました。渡邊先生からも御同意をいただいておりますので、ここはよろしいかと思います。

○福永評価専門官 先生、済みません。一か所だけ御確認です。事務局の記載が漏れているのですが、19行目「本試験におけるNOAELを」と書いてあるのですが、これは「本試験における母動物に対するNOAEL」という形ではよろしいでしょうか。

○青山座長 結構です。では、そのように修文ください。

○福永評価専門官 その際に、胎児のほうのNOAELとなってくるのですが、これは「母動物及び胎児の」という形にできるかどうか。

○青山座長 問題ないように思いますが、渡邊先生、いかがでしょうか。一応、骨格検査まで奇形学的な検査もされておりますので、もちろん妊娠初期投与で器官形成期の投与がないわけですから、催奇形性がないとは言わないほうがよいと思いますが、着床前後まで暴露を受けても胎児に異常はなかったことは事実ですので、母動物及び胎児に対するNOAELと言って差し支えないように私は思います。

○渡邊専門委員 結構です。

○青山座長 では、事務局、そのようにお願いいたします。

机上配布資料の3ページの「(3) 周産期及び授乳期投与試験(ラット)①」ですが、これも以前、参考資料にしていたところです。事務局の御努力で系統が少なくともWistarであったということがわかりました。私が、動物の匹数は必ずしも明らかでないとい前指摘したように記憶しておりますが、少なくとも1群当たり14から24匹は確保されているということが明らかですので、そういう点では何群が何匹というようなことはなくても、必要な情報は得られていると思われしますので、むしろ一つ目の試験よりはデータの信頼度が高いように私は感じております。そうであれば、NOAELの設定は可能、すなわち結果的には他国の評価書の追認にはなりますが、これも受け入れることが可能かと思いますが、渡邊先生はいかがでしょう。

○渡邊専門委員 今までの経緯で結構なのですが、私が一つ気になりましたのは、この妊娠期間の延長がエンドポイントとしてとってありますが、本来こういうことが起こり得る可能性を考えているのであれば、例えば、内分泌学的な測定データとあわせてみないと、この延長だけで本当に毒性としてよいのか、判断はできないと思います。

○青山座長 先生の御意見は私も同意するところでございまして、通常はプロジェステロンが妊娠末期に低下してきていないであろうと推測されますし、恐らく農薬等々であれば、そこまでのデータがきちんとそろっていて、メカニズムベースで議論ができるであろうと思うのですが、全体の議論でいくと恐らくそういったステロイド合成代謝にかかわる酵素をどちらかという、非特異的に修飾しているように見えます。ただ、見えるだけで、そんなことを言う根拠はないのでありますが、山添先生、何かアドバイスをいただくことはありますか。

○山添委員 多分、青山先生が想像なさった可能性と、もう一つはPGと両方で内分泌、渡邊先生もおっしゃったように、そちら側の寄与で何かの遅延が起きているのだらうとは思いますが。

○青山座長 ありがとうございます。ということではありますが。

○渡邊専門委員 結構です。

○青山座長 御協力をありがとうございます。

それでは、事務局、これも参考資料から格上げいたしまして、NOAELの設定とするということとでいきたいと思ひます。そうしますと、今、机上配布資料の4ページの16から18行目まで、これは赤で書いた部分が全部斜線で見え消しになっておりますが、これを復活させれば、いけますでしょうか。

○福永評価専門官 14行目にありますように、EMEAはNOELを3.75 mg/kg体重/日としておりまして、豪州政府とNOELの設定の仕方が異なっておりますので、どちらを追認していくか

という形になっていくと思います。

○青山座長 ありがとうございます。なるほど。渡邊先生、先に青山が意見を述べてもよろしいでしょうか。

考え方は二つあって、追認であれば、より低いほうという考え方と、より根拠の明らかなほうという考え方であろうと思います。私は豪州政府の資料では、それぞれの理由から、どこにNOELを求めたと記述がございますので、数字はより高くはなりますが、豪州政府の意見を追認するのが妥当ではないかと感じておりますが、いかがでしょう。

○渡邊専門委員 確かに悩ましいところです。この1行の記述だけでは**3.75 mg/kg**体重/日を採用するのは難しいと思います。より記述が十分にされている豪州政府の資料を優先すべきではないかと思えます。結構です。

○青山座長 ありがとうございます。では、事務局、そのようなことがわかるようにして、豪州政府の資料を追認するというような書き方で整理できでしょうか。

○福永評価専門官 それでは、16行目のNOAELの設定の仕方が豪州政府に基づいていますので、そこに豪州政府の報告を考慮したということを入れさせていただければと思います。

○青山座長 では、この試験につきましては、そのようにお願いいたします。

引き続きまして、配布資料の5ページであります。これにつきましては文献がございますので、中身については十分に評価できようと思います。文言につきましては、青山が「新生児」と指摘させていただいたところで、渡邊先生から別の御意見が出ております。こだわりはございませんで、私が心配したのは、出生時と言った場合だと、新生児でも実は同じかもしれません。F₁世代の動物なのか、あるいはF₂世代の動物なのかといったようなことがわかりにくいかなと思ってのことですので、折衷案のようで恐縮ですが、F₁出生児と書いていただければ、私は全く問題はないように思うのですが。

○渡邊専門委員 それで結構です。

○青山座長 これはSeg. Iではないのですが、Seg. Iは暴露が交配前から妊娠初期であるにもかかわらず、F₂までとるのです。全く暴露していない子供を無処置のまま交配して、その孫の世代を見るということを実施していて、医薬品の場合ではトリッキーなように私は感じましたので、Seg. IではF₂までみているが、ここではどこまでみているということがわかりにくかったので、F₁を補ったらどうかと思います。

では、F₁出生児というように事務局は修文をお願いできでしょうか。結論は母動物に対するNOAELが**12 mg/kg**体重/日、哺育児の死亡率が上がったことで、これに対する影響も**12 mg/kg**体重/日ということで、これはいきたいと思えます。

机上配布資料の6ページであります。これにつきましても今までは参考資料にすべきということでしたが、これも2行目「ラット（系統及び匹数不明）」とはなっておりますが、少なくとも所見の出現率等々をみていきますと、**80 mg/kg**体重/日投与群では母動物が10例いたということは明らかですし、**20 mg/kg**体重/日群では15匹いたということが明らかです。そのほかに胚の数等々につきましても、対照群で2/143が吸収していたということだと、リッターサイズを

考えれば、2桁の腹がいたことは明らかですので、それなりの精度で情報は提供されていると判断すれば、どうかNOAEL設定の根拠に使えるのではないかと考えましたが、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 これは実験企画が不明であるので参考資料と考えましたが、今、座長がおっしゃったように、一つ一つ読み取れますので、これまでよりは情報としては多いと思いますので、設定の根拠として結構です。

○青山座長 これも参考資料ではなくて、NOAEL設定の根拠に使っていきたいと思います。事務局、6ページの19行に結論を挿入することになりましょうか。文案は一旦預かったほうがよろしいですか。あるいはざくっと大まかなことは今この場で言えますでしょうか。

○福永評価専門官 16から17行目にかけて豪州政府資料におけるNOELがありまして、これを御追認いただけるのであれば、同じような数値になるかと思えます。

○青山座長 わかりました。では、そのような記載ということできたいと思います。

同じく6ページの22行目から「(6) 器官形成期投与試験(ラット)」であります。渡邊先生からは幾つかの修文をいただいております。これにつきましても一般的なSeg. II試験であろうということは間違いございませんし、Hiyamaらの論文が手に入りますので、これは十分に評価に耐えると考えてよろしいかと思えます。

胎盤重量の変化をもって、これを胎児毒性と言い切ってしまうかという点につきまして、青山が懸念を示しましたところ、渡邊先生もほぼ類似の御意見と感じられるコメントをいただきました。先ほど事務局の説明があったとおりでありまして、胎盤の重量の重い、軽い、いずれにせよ変動があつて、なおかつ胎児に奇形でありますとか、あるいは胎児の体重そのものがありますとか、何らかの変化があつた場合はもちろん、胎児毒性でよろしいと思うのですが、恐らく胎盤の重量だけでもって胎児毒性と評価した事例は今のところはないということでありまして、ここは胎盤重量云々という机上配布資料の7ページの16行目の後半から18行目の前半までは一応削除いただいて、催奇形性はみられなかったとすんなり書くということで御了解いただいでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 了解します。

○青山座長 では、事務局、そのように修正をお願いいたします。

7ページの21行目「(7) 発生毒性試験(ウサギ)」であります。これにつきましては先ほどの御説明どおりで、8ページの8から15行目までの青山の文案が少しくどくてわかりにくいというようなコメントもございまして、渡邊先生が15行目のボックスの中に「勝手に書き換えましたが」とお断りの上で文案をお示しく下さいました。私はこの文案にそっくりそのまま入れかえていただければよろしいかと思えますが、先生、これを採用させていただいてよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 結構です。

○青山座長 ありがとうございます。事務局、8行目からの部分を渡邊先生からの文案に差しかえていただきますようお願いいたします。

結論としましては、8ページの21行目からですか。23行目「食品安全委員会動物用医薬品は」で来たとおりで、母親に対しては6 mg/kg体重/日をNOAELと設定する。胎児に対しては48 mg/kg体重/日で催奇形性はなしということによろしいかと思えます。

最後に机上配布資料の9ページで「(9) 発生毒性試験(ウサギ)②」です。これにつきましても、ここまで他の評価書を信頼して評価していったとなりますと、実はこれが私の感覚では最もデータあるいは資料が少ないところではありますが、これも入れてしまうか、あるいはさすがにここまではわからなかったらどうするか、そのいずれかだと思えますが、渡邊先生、いかがでしょう。

○渡邊専門委員 ただし書きとして、「豪州政府の評価によると」をぜひ入れていただきたいと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。事務局、これも14行目以降に、恐らくこれも豪州政府の意見を追認するということになりましようから、その旨を追記いただくということで修文をよろしく願いいたします。

以上のごとく、生殖発生毒性試験についてみていきましたが、ほかの先生方、もし何か御意見がございましたらお伺いいたしますが、いかがですか。

○小川専門委員 ここで言うてよいのかどうかと思うのですが、今後ともこれくらいデータがなく、結果だけしか書いていない場合でも追認をするのかというところは不安を感じる部分があるというか、細かいデータまでは示されていないとしても、ある程度はデータがあって、その考えを支持できるということであれば、よろしいのかなと思うのですが、ほとんどデータがなく、EUはこう考えた、豪州はこう考えたというだけから結論を持つてくるのが、今後もスタンダードになるのかというところは、もし可能であれば、この場でなくてもよろしいのですが、どこまでとってよいのか検討いただきたいと思えます。

今回もEUと豪州で意見が違うというようなものについても非常に悩ましいところだとは思いますが、今後どうしていくのかということは、今回はともかくとして、やはり前例にもなってきましたので、その辺をどう考えるのかというところをもう少し整理できたらなというのが、私は内容に関しては全部把握できないのでわからないところなのですが、拝聴して、そういうふうになりました。

○青山座長 ありがとうございます。

○吉田委員 一点確認させてください。遅れまして、済みません。事務局に御確認したいのですが、豪州は一応オリジナルをみているのですか。

○福永評価専門官 承認申請があるようですので、オリジナルをみているものと思えます。

○吉田委員 やはりopen literatureではなくて、これはGLPである程度、縛りがかかった質の保証された試験だということで、そこは先生方のエキスパートジャッジで御判断いただくということでお願いできれば、できないところはできない、不足しているところは不足しているということではありますが、今回は豪州が報告書をご覧になっているということですね。

○青山座長 ありがとうございます。いわゆるgray literatureといえますか、GLP試験の結果

でございますので、最初に全ての資料の提出を受けた国での評価書については、そのようなことが確認できた場合には、一定の信頼を置くというような原則かと思えます。小川先生の御指摘は非常に貴重な御意見だと思えますので、座長ともども事務局でも一度少し整理させていただけたらと思えます。どうも御協力をありがとうございました。

最後にその他の部分になろうかと思えます。

○福永評価専門官 先生、その前に何点か確認をさせてください。机上配布資料の7ページの16から18行目、胎児に対してのNOAELに関する記載を削除という形ですが、胎児に対するNOAELは、ここではもう置かないという整理でよろしいでしょうか。

○青山座長 これは胎盤重量の部分だけを削除すればよろしいかと思えますので、胎児については24 mg/kg体重/日に至るまで特に異常なしと書いてよろしいかと思えます。

○福永評価専門官 ありがとうございます。8ページのほうで、先ほど渡邊先生の御修文案を採用という話があったので、21から24行目、本試験について毒性とみなしたか、みなさなかったかの意見の部分は削除させていただくということよろしいでしょうか。

○青山座長 二度出しになりましようから、下の部分は削除ください。

○福永評価専門官 わかりました。ありがとうございました。

○青山座長 では、次へ移ってよろしいでしょうか。

○中村係長 それでは、資料2に戻っていただきまして、37ページをお願いいたします。

9行目「8. その他の試験」をまとめております。

「(1) 安全性試験(ラット)」でございますが、筋肉内投与でありまして、用量を含め、試験の詳細は不明であることから参考資料とさせていただいております。副作用については局所の充血、浮腫、線維化及び壊死等がみられております。

16行目「(2) 安全性試験(牛及び豚)」でございます。こちらについては家畜に対する安全性試験ということで、参考資料とさせていただいております。単回静脈内投与により一過性の神経障害が誘導されたと報告されております。

25行目「(3) 薬効試験」でございます。こちらの試験は静脈内投与の結果になっておりますことから、参考資料とさせていただきたいと考えております。イヌで1 mg/kg体重、38ページの1行目ですが、ウサギで5 mg/kg体重で心血管系及び呼吸器系への影響から薬理的NOELが設定されております。

4行目、代謝物D、代謝物Gでは、トルフェナム酸よりも抗炎症/鎮痛及び潰瘍誘発活性が低かったと報告をされております。

9行目「(4) 皮膚感作性試験」でございます。試験の詳細が不明であることから参考資料とさせていただいております。モルモットを用いて調べられておりますが、皮膚感作性は認められなかったという報告になっております。

13行目から「9. ヒトにおける知見」をまとめております。

16行目、16,521名について実施された有害事象の疫学的試験において、投与されたヒトの3%に有害反応が示され、最も共通した反応は胃腸障害であったと報告されております。石川先生

より修文をいただいております。

20行目、38℃を超える発熱した小児にメフェナム酸、トルフェナム酸及びフルフェナム酸を投与して解熱作用を比較し、最適用量が調べられております。3剤のうちでトルフェナム酸が最も強力な解熱作用を示しております。

25行目、トルフェナム酸が0.5 mg/kg体重、最適解熱用量が認められております。

26行目、アントラニル酸誘導体の解熱作用は抗リウマチ作用よりも強く、その差はトルフェナム酸で最も顕著であると考えられております。この部分について、寺岡先生、石川先生より修文をいただいております。

29行目、豪州政府資料では本試験の0.5 mg/kg体重/日を最小薬理学的有効量と設定しております。

30行目、EMEAも小児において0.5 mg/kg体重の経口投与により解熱効果が観察されたと報告しております。

32行目のボックスの②でございますが、アントラニル酸誘導体の解熱作用は抗リウマチ作用よりも大きいということは、少ない用量で抗リウマチ作用よりも解熱作用を示すということでしょうかとお伺いさせていただいておりましたが、寺岡先生より、1978年の文献によれば、抗リウマチ薬としての1回当たりの至適用量がメフェナム酸が7 mg、トルフェナム酸及びフルフェナム酸が2.8 mgとなっておりますので、そう理解してよいですと御意見をいただいております。

39ページの2行目から、発熱小児患者に1 mg/kg体重のトルフェナム酸を単回経口投与した報告になっておりますが、服用前と比べると有意に体温を降下させたという報告になっております。

8行目、トルフェナム酸及びアセチルサリチル酸の1週間投与後の胃腸粘膜に対する影響が検討されております。アセチルサリチル酸によりボランティアの6/10名が中程度の表在性急性胃炎を発症したとなっております。

13行目、リウマチ性関節炎患者への投与による副作用の報告になっております。患者の30%が副作用として、下痢、吐き気または嘔吐、排尿障害、湿疹、めまいを示しており、10%がトルフェナム酸によるものというような報告になっております。諸検査値には著変はみられておりません。

21行目、関節痛を示す患者48名にトルフェナム酸を投与して副作用が報告されております。

26行目、波線につきまして、31行目のボックスにありますように御確認を依頼させていただきました。寺岡先生、石川先生から、26行目の波線については削除しても構わないというようなコメントをいただいております。

40ページの2行目、リウマチ疾患患者、7年間の治療後について調べられております。軽度な早朝排尿障害を報告した3名の男性以外、副作用はなかったとなっております。

6行目、波線部分について英訳の確認をさせていただいております。寺岡先生、石川先生からそれぞれ1 mg投与量の500万倍のトルフェナム酸、延べ500万日分の処方が行われてきたが、と

いう意味ではないでしょうかというようなコメントをいただいております。

41ページは前回説明させていただいております。

食品健康影響評価の前までは以上になります。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、少し時間が押しておりますので、急いで進めたいと思います。37ページからその他の試験ということで、安全性試験、薬効試験等々について説明をいただきました。一部、化合物名の表記につきましては冒頭と同様の修正がなされております。

38ページに【事務局より】の質問がありましたが、これにつきましては寺岡先生より、お答えいただいております。文意はこれで通じているのではないかと思います。

39ページの表現につきまして、特に26行目、治療開始時19名云々というところは削除でよろしいかという問いに対して、いずれもが削除してよろしいという御意見ですので、削除してはいかがかと思いますが、寺岡先生、この点につきましては何かございますか。

○寺岡専門委員 曖昧な部分が残っていて、今、言われたとおり削除しても意味が全く変わりませんので、削除していただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。では、ここの部分は削除でお願いしたいと思います。

40ページの表現ですが、6行目からです。デンマークでは1982年までに以下、これは私は寺岡先生が御返事くださった1日投与量の約500万倍のトルフェナム酸が投与されてきたが、と修文をしていただくと非常に読みやすいのではないかと思いますのですが、まずは寺岡先生、いかがでしょうか。

○寺岡専門委員 実際こんなにすごい濃度をあげていたかどうか心配なのですが、英文を読むと自分が書かせていただいたとおりになるのかなと思っていますが、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。その他の先生方、この点につきまして、何か御意見あるいはもっと別の適切な表現の候補等がございましたら、お伺いしたいです。これでよろしゅうございませうか。

ありがとうございます。それでは、事務局、寺岡先生からいただいたこの表現に置きかえていただけたらと思います。

国際機関の評価までは前回議論しておりますので、最後に42ページ以降ですが、事務局、お願いいたします。

○中村係長 1行目、食品健康影響評価についてまとめております。

2行目、薬物動態、代謝に関する知見をまとめております。経口投与時のトルフェナム酸の吸収率は少なくとも41%、主な排泄経路はラット、ウサギ、牛、豚及びヒトでは尿であり、一部、胆汁排泄がみられたとなっております。

7から8行目にかけては、トルフェナム酸がラット及びヒトでは主にグルクロン酸抱合で代謝されるが、ウサギでは異なり、主にグリシン抱合で代謝されるということを追記させていただきます。

9行目、残留試験の結果をまとめております。

14行目、遺伝毒性の結果をまとめております。各種遺伝毒性の結果から、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る。したがって、トルフェナム酸のADIを設定することは可能と判断されたとしております。

17行目、各種毒性試験の結果からトルフェナム酸の投与による影響は、主に消化管に認められたとしております。

19行目、マウス、ラットを用いた反復投与毒性試験の結果から、発がん性は認められていない。

21行目、ラットを用いた生殖発生毒性試験並びに周産期及び授乳期投与試験の2試験において、「妊娠期間の延長がみられたが」と現在はしておりますが、ここについては「分娩障害（妊娠期間の延長、分娩遅延等）」というような修正をさせていただければと考えております。12 mg/kg体重/日以下投与群ではみられなかった。また、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において催奇形性は認められませんでした。

25行目からですが、豪州は0.5 mg/kg体重/日の経口投与量で発熱した小児に解熱効果があると報告し、この用量をヒトにおける最小有効用量としております。豪州政府はこの最小有効用量を薬理学的ADIの根拠としておりますが、この用量は発熱したヒトに対する最小影響量（LOEL）であってLOAELではないため、LOELからADIを設定することは適切ではないと食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は判断したと追記させていただいております。この追記に加えまして、健常者においては解熱作用はみられない等の追加の記載が必要かどうか、御議論をいただければと思います。

31行目ですが、各種毒性試験の結果から、最も低い用量でみられた影響はウサギを用いた1か月間亜急性毒性試験における胃腸粘膜上皮の壊死であり、NOAELは1 mg/kg体重/日であったとしております。さらにウサギが感受性の高い動物であるという旨も記載したほうがよいか御議論をいただければと思います。

35行目ですが、トルフェナム酸のADIの設定に当たっては、このNOAELに安全係数として100を適用し、0.01 mg/kg体重/日と設定することが適当であると考えられたとしております。

43ページの15行目からのボックスに【事務局より】として記載しておりますが、毒性学的ADIの設定について御議論をお願いいたします。

②として、薬理学的ADIについては、現時点の案ではLOELをADIの設定根拠としないという案にしております。

さらに③、追加の係数についてですが、下線部のようなことを追記したほうがよいかということも御議論をいただければと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、最後の食品健康影響評価について議論をしたいと思います。代謝について7から8行目、ラット及びヒトでは主にグルクロン酸抱合で代謝される。ウサギでは異なって主にグリシン抱合で代謝されるということを追記いただきました。それに引き続いて、残留試験の結果から、それぞれの総残留濃度について、この程度であるということを追記してあります。御専

門の山崎先生、このあたりの記載はいかがでしょうか。

○山崎専門委員 結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

各種遺伝毒性試験の結果から、問題となる遺伝毒性は示されないと考えられる。したがって、トルフェナム酸のADIを設定することは可能であると判断されたとしておりますが、この点につきまして、能美先生。

○能美専門委員 これで結構だと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、ADIが設定できるということで、今度はその根拠等々について、以下の記載があるわけですが、まず、一般毒性試験に関する記載について、寺岡先生、島田先生、小川先生、石塚先生あたりから何かコメントなり、あるいは追記が必要との御指摘なりがございましたら、お伺いしたいのですが、いかがでしょうか。

皆さん、うなずいていらっしゃいますので、これでよろしいと理解させていただいてよろしゅうございましょうか。ありがとうございます。

生殖発生毒性につきましては、先ほど事務局から、この妊娠期間の延長という部分を分娩障害（妊娠期間の延長、分娩遅延等）がみられたが、と修文するとの提案がございました。このあたりにつきまして、渡邊先生、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 結構です。

○青山座長 ありがとうございます。そうしますと、そのようなことがあると。

25行目以下の記述ですが、豪州政府はヒトに対する薬効量の最も小さい有効量を持ってきて、これに基づいて、これをLOELとみなしてということでしょうか。それを根拠にADIを設定しております。そのことについて紹介するとともに、食品安全委員会は、このことは適切ではないと考えたと記載させていただいておりますが、このあたりの記載ぶりにつきまして、御異議はございませんでしょうか。

○小川専門委員 私はここの整理の仕方がいま一つよくわからないところがあるので教えていただきたいのですが、発熱している児に薬として使っているから影響であり、健常者への影響ではないということですが、ほかの場合も全部リウマチであったりとか、そういうことで使っているということなのですが、少なくとも薬理作用のある濃度が0.5 mg/kg体重であるということだと考えるのです。確かに発熱は抑えられるのは余り問題ではないのかもしれないのですが、そのときに薬効のある濃度で副作用が起こらないというのが何か担保できているのかということ。

あと、健常な子供には、炎症に対しての薬なので、普通に考えれば、体温変動は何も起こらないという可能性が高いかなとは思いますが、それを担保するものがあって、そういう追記をしようかというお話なのかということかよくわからない部分があるので、教えていただければと思います。

ついでに言うのであればですが、一般毒性のほうのデータですと、22ページの9か月の亜急性毒

性はNOELが10 mg/kg体重/日という数字が一番低いという記載も必要になるのでしょうか。2段階あるかと思いますが、生殖発生毒性の12 mg/kg体重/日より低いところに来るものなのかなというのがちょっとありましたので、そちらも含めてと思います。

○青山座長 ありがとうございます。三つほど論点がありましたので、順に行きたいと思います。これは事務局に対する質問と解釈されますが、薬効最小量の0.5 mg/kg体重で、まず副作用が出ていないことは担保できるかという御質問ですが、これについては資料の確認は可能ですか。

○福永評価専門官 これ以上のデータがないので、副作用報告になれば、追うことはもうできないです。

○青山座長 副作用報告は少なくともないと理解してよろしいですか。

○福永評価専門官 用量の記載は、ほとんどが解熱より抗リウマチ作用など関節のほうの投与なので、量的には多いと思います。

○青山座長 ありがとうございます。小川先生、状況はそのようなことのようにです。まず、お答えです。

それから、健常者について、ここにも事務局から健常者においては解熱作用はみられない等の追記が必要でしょうかということですが、裏を返せば、そのような事実があるということでしょうか。事務局はわかりますか。

○福永評価専門官 薬理作用から、こういうことが言えるかどうか。つまり豪州政府はヒトのほうを使っているのですが、なぜそのヒトのデータを使わないかということに対する説明が必要のために、この文案をつくらせていただいておりますので、ここは御議論をいただいた上で適切に修正していただければと思っております。

○青山座長 ありがとうございます。さて、そういうことだと、小川先生からの御指摘で、まずは0.5 mg/kg体重の経口投与で発熱した小児に解熱作用があったことは事実でしょうが、そのときに副作用を伴っていないと考えてよいかというお尋ねについては、副作用情報がむしろ解熱用ではなくて、その他の用法でのものですので、より高用量を投与したときの副作用は恐らくあったであろうが、解熱効果を期待して0.5 mg/kg体重を投与したのではなかったと解釈してよろしいのではないかということかと思いますが、いかがでしょうか。

○福永評価専門官 補足ですが、39ページの2行目からでも、発熱小児に投与を1 mg/kg体重でしているのですが、ここでは副作用はなく、というようなことの記載はあります。ただ、人数が6名ということなので、どの程度かという話もごきます。

○青山座長 ありがとうございます。いずれにせよ入手できる情報はこの程度であって、その範囲では特に明らかな副作用の報告はないということであろうと思いますが、小川先生、いかがでしょう。少し不足していますか。

○小川専門委員 いま一つまだ、今後ともその薬効がある濃度でも問題はないととるということですか。

○山添委員 今回ののは、そういう意味ではなくて、薬効を毒性の用量としてとるべきですかと

ということです。それについては、小川先生はどうなのですか。今回は薬効の指標を毒性の指標として扱おうかと言っているのに対して、それについては、先生は扱うのが適当か、適当でないかというのはどちらと考えられますか。

○小川専門委員 薬理作用がある濃度という意味合いだと。

○山添委員 薬理作用にある濃度は、投与量と濃度とは違うので、まず実際に使っているこの用量は薬理作用としての用量が出ているだけです。それはそのことで非常にしかも用量のものについて、それを毒性として治療に使っているものをある意味では、このデータは本来の目的以外のデータを転用しようとしているわけです。そういうのは適切かどうか、その辺についてはどうですか。

○小川専門委員 マージンがわからないので、このデータを使うことがどうなのかということは、わからないところではあるのですが。

○山添委員 私はそこまでよくわからないのですが、毒性を目的としている以外のデータを毒性に使うということが本来望ましいことかどうかという言い方です。

○小川専門委員 そういう意味では、必ずしもよくはないかなというところはあると思います。

○山添委員 まず、そういうことから、今回は使わないほうがよいのではないかという考え方をどういう形で、既に使っている国があるわけです。過去において豪州は。ここではそれについて、それを採用しなかった理由だけを述べたいということなのですね。

○青山座長 ありがとうございます。少し論点が整理できるような気がします。すなわち、ここで述べていることは、薬効量でもって副作用が出ないから大丈夫とか、あるいはそれを我々が保証したいという論旨ではなくて、リスク評価に当たって、我々は毒性データのNOAELに基づいてADIを設定したいのであって、薬効量であるとか、あるいは薬理作用がみられた量に基づいてADIを設定するのではないということを説明するために、ここにこの文章が挟んであると。

そこでもって、では、その用量でどんな作用がみられたとか、あるいは副作用があったか、なかったか、そういうことが趣旨の文章ではないので、これ以上、そこで議論をするのは少し論点がずれるという御指摘かと思えます。

そのような御指摘をいただいたことを考慮しますと、座長としては、少なくとも我々は毒性データに基づいてADIを決めるのか、あるいは用量さえ低ければ、そうではなくて薬効量であれ、何であれ、利用すべきか。先にそこの合意を得るべきかなという気がいたします。

最初にそこを少し整理してしまおうと思うのですが、事務局の提案はあくまで毒性実験の結果から得られた最小中毒量、あるいはそれが得られなければ、最小中毒量ということもありませんが、point of departureとしては毒性がみられる、あるいは毒性がみられない何らかの用量に基づきましょうということですが、これについて、まず賛成いただければ、そのことをどう表現するかというふうに少し議論をしやすくなるかと思えます。

恐らく先生方は、毒性量あるいは無毒性量に基づいてADIを設定すべきという点では、賛成していただけているように思うのですが、いかがでしょうか。そこはそう判断させていただ

てよろしいですか。

○寺岡専門委員 まず、今回のことに関してはここに書いておおり、健常者において解熱作用が認められない。つまり作用がわからないということですので、この文章を挟むことで、このヒトのデータを使うということは不適當だと自分は賛成します。

話が逆になっているのですが、ヒトの薬効を使わないのが基本的だというのはそうだと思うのですが、昔この調査会でそういう発言をさせていただいたのですが、アトロピンみたいなムスカリン受容体に影響するような薬だと、よだれが出たり、止まったり、瞳が大きくなったり、縮んだりということが起きて、これは薬効作用なので毒性とは言えない。

大したものではないと言え、そうなのですが、普通の人が消費者として口にした場合にそんなことが起きたら、どう考えるかという、これは毒性だと思えば、問題だと思います。一般論として、今そのように決めるのには、抵抗が自分としてはあります。

○青山座長 ありがとうございます。

○山添委員 今、寺岡先生がおっしゃったとおりで、薬効と言っても薬理作用です。薬理作用であって、それをコロナジックな作用であって、ムスカリンの作用であって、それが期待をしている効果なのか。そうではなくて目的外に出てくる、それこそ目に対する作用であれば、そういうものはadverse effectなので、それは毒性にとってよいのだと思います。薬理作用だからとってはいけないということではないと思います。

したがって、それは合目的な作用なのか、そうでないのかであって、この場合には結局、プロスタグランジンの合成阻害は薬効と直結した値ですので、そのところで今回の場合は適当でないし、しかも、集団としては通常、ヒトの場合に成人のボランティアの値を使ったりするのですが、これは小児です。これがポピュレーション全体を代表している値かどうかともわからないし、少数で、そういうこともあるということだろうと考えるほうが素直なような気がすると思います。

○青山座長 ありがとうございます。

寺岡先生、よろしいですか。今の解説の私の理解は、薬理作用であって、それが意図したものであれば、薬効と考えるし、同じ作用であって非意図的に起こってしまえば、それは毒性と考える。恐らくエストロゲンを投与したときとまったく同じで、エストロゲン受容体に結合することによって引き起こされる一連の変化のうちで、意図的に避妊をしたいのであれば、それは薬効であって毒性ではないのだが、非意図的に暴露された個体が不妊になってしまった場合は、それはadverseと考えるという整理と同じことだろうと思います。

この場合、解熱効果は意図的に狙ったところなので、これは薬効であって、それに基づいてADIを決めるということを我々は望んでいないというような意思表示をここでしているのだという理解だと思います。

もう一度、蒸し返しますが、今のように同じメカニズムで反応が起こっていたとしても、あくまでそれは意図して引き起こしたものであれば、それに基づいて、我々はADIの設定をしないのだということをここで言いたいわけですが、その点につきまして、まず了解いただいてよ

ろしいですね。

ありがとうございます。そうすると、ここの表現をどうするかというようなことであろうと思いますが、まだ疑問は残りますか。残っても結構ですよ。あれば議論をすればよいことなので。

○小川専門委員 もう少しよく自分で考えてみます。少し自分の中で整理が必要かと思います。

○青山座長 申しわけありません。では、そのように考えて、このような文言で、少なくともこの調査会では、解熱のために用いた場合の最小有効量をADIの根拠にはしないのだということをごをこのように表現してお許しただけましようかというところまで移ったと思います。もし精神は理解するが、表現についてももう少し妥当な表現があるということでしたら、座長がお預かりすることは十分可能かと思うのですが、ひとまず、あるいは場所を変えるというような案もあり得るということでしょうか。何かあれば、どうぞ。

○吉田委員 私が思いますのは、先ほど山添先生がおっしゃったように、これは熱を下げたくて熱のあるお子さんに投与したということですよ。恐らく豪州はこれしかなかったのですね。ウサギの試験は豪州に提出されていないですね。

○福永評価専門官 ないです。

○吉田委員 そういう状況で、しかし、これはそういう値を決めなければいけないというときに、変ですが、何とかどこかに落としたいということもあったと思うので、熱のある小児に投与したというのは本当にここに書くべきなのか。その前において、これはそういうことだったと、そこで完結させてしまうのも一つだと思います。

毒性から言えば、一番鋭敏なエンドポイントは17行目に、NSAIDsですから、消化管への障害であろうと。それはきちんと出ている。この消化管障害がどうも投与を繰り返すことによって増強するものではないだろう。恐らく10から30 mg/kg体重/日あたり、20 mg/kg体重/日前後でいつも出てくるということは、そう増強するようなものでもないだろうというような毒性の本剤のプロファイルを頭に入れていただいてもよいのかなというように思っています。

さらに進めますと、ウサギは代謝のこともあって、これはひょっとしたら保守的過ぎるのかもしれないですが、ウサギでも消化管障害という、本剤の特徴というエンドポイントで毒性の出る量、出ない量がウサギの試験では、求められている試験が比較的低い試験であるということもあわせて、先生方に御判断をいただければよいのかなと思っています。

○青山座長 ありがとうございます。それでは、この部分につきましては、毒性データに基づいてADIを決めるという点では全ての先生の御了解がいただけましたので、座長で預らせていただきまして、この後、ウサギの感受性が最も高いこととありますとか、あるいはその理由としてウサギではグルクロン酸抱合ではなくて、グリシン抱合で代謝されるということとの関連性でありますとか、少し文案を整理して、まとめさせていただくということで、ひとまず御了解をいただきたいと思うのですが、よろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。その上で、そうしますとNOAEL設定の根拠になる試験が31行目にごございます、トルフェナム酸の各種毒性試験の結果から、最も低い用量でみられた影響はウサ

ギを用いた1か月間亜急性毒性試験における胃腸粘膜上皮の壊死であり、NOAELは1 mg/kg体重/日であったという、ここについては皆さん問題なく事実を御確認いただけると思います。

そこで35行目、トルフェナム酸のADIの設定に当たっては、このNOAELに安全係数として100を適用し、0.01 mg/kg体重/日と設定することが適当であると考えられたという、この結論を導くことについて、先生方、もし御賛成いただけましたら、この議論は一旦ここで区切りをつけたいと思いますが、いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。では、ADIが0.01 mg/kg体重/日という点については合意できたと思います。

そういたしますと、文言の修正等、幾つかにつきましては座長が預からせていただきますし、必要な確認事項がございましたら、追って先生方の御意見も頂戴いたしますが、トルフェナム酸に係る食品健康影響評価につきましては、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、ADIとして0.01 mg/kg体重/日を採用することが適当と考えられるということで、資料2をもとにして報告書を取りまとめることにさせていただきたいと思います。

専門委員の皆さんには、さきに申しましたとおり、今後もこの件に関して幾つか御意見を頂戴したいと思いますので、どうぞよろしく願いいたします。

事務局はこのような趣旨で作業を進めていただけますようお願いいたします。

○中村係長 わかりました。本日御意見をいただいた内容について、座長に相談させていただきながら、事務局で内容を修正し、各委員の先生方に御確認をいただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

本件については委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見への対応については事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。情報量が不足していて非常に難しい議論だったと思いますが、先生方の活発な御議論に心より感謝いたします。

その他、事務局は何かございますか。

○高橋課長補佐 議事は特にございません。次回の調査会は3月25日金曜日の午前を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、少し時間を過ぎてしまってお迷惑をおかけいたしましたので、本日の議事はこれで全て終了いたしましたので、以上をもちまして閉会といたします。どうもありがとうございます。

(了)