

# 食品安全委員会

## 動物用医薬品専門調査会

### 第 55 回 会合議事録

1. 日時 平成 18 年 6 月 23 日（金） 9:59 ~ 12:10

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品に係る食品健康影響評価について

- ・ウエストナイルイノベーター
- ・プラジクアンテル

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、井上専門委員、江馬専門委員、大野専門委員

小川専門委員、嶋田専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員

寺本専門委員、長尾専門委員、中村専門委員、吉田専門委員

(委員)

寺尾委員、小泉委員、見上委員

(事務局)

一色事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官

増田課長補佐、平野係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 18 年 6 月 22 日現在）

資料2 ウエストナイルウイルス感染症不活化ワクチン(ウエストナイルイノベーター)の食品健康影響評価について(案)

資料3 プラジクアンテルの食品健康影響評価について(案)

資料4 プラジクアンテルの諸外国における評価状況について

## 6. 議事内容

〇〇〇 おはようございます。ただいまから第55回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、〇〇専門委員、〇〇専門委員、〇〇専門委員、〇〇専門委員、〇〇専門委員が御欠席でございます。12名の委員が御出席です。

また、食品安全委員会から委員が御出席されております。

では、議事に入りたいと思います。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第55回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事資料などの確認をお願いいたします。

〇事務局 本日の議事でございますが、動物用医薬品に係る食品健康影響評価の1点でございます。

次に、資料の確認をさせていただきます。

まず、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから資料1～4でございます。これを1冊にしております。その他に参考資料がございます。

資料1でございますが「意見聴取要請(平成18年6月22日現在)」でございます。これは、農林水産大臣及び厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに意見を求められたもののうち、当専門調査会で審議することが適当とされた案件の一覧です。

資料2でございますが「ウエストナイルウイルス感染症不活化ワクチン(ウエストナイルイノベーター)の食品健康影響評価について(案)」でございます。

資料3でございますが「プラジクアンテルの食品健康影響評価について(案)」でございます。めくっていただきますと、12ページあります。

資料4でございますが「プラジクアンテルの諸外国における評価状況について」がございます。

このほかに、参考資料と文献集を机上に配付しております。資料については以上です。

資料の不足等がございますか。資料の確認については以上でございます。

〇〇〇 それでは、議題の1に入らせていただきます。

動物用医薬品に係る食品健康影響評価です。まず、事務局から説明をお願いいたします。

〇事務局 それでは、御説明いたします。今回、御審議をお願いいたします案件は2品目となっております。資料は2から4に分かれております。

まず「ウエストナイルウイルス感染症不活化ワクチン（ウエストナイルイノベーター）の食品健康影響評価について（案）」でございますが、こちらは資料2になります。

当ワクチンの効果でございますが、ウマにおけるウエストナイルウイルスによるウイルス血症の発症予防になります。まず1.にはウエストナイルウイルス感染症について簡単に説明しております。

それでは、資料2の「1. ウエストナイルウイルス及びウエストナイルウイルス感染症について」を御説明いたします。

ウエストナイルウイルスにつきましては、本来、鳥類を宿主としまして、自然界では蚊により媒介されて、蚊と鳥類の間で感染環を形成しているということです。

ウマやヒト等の哺乳類も感染した鳥を吸血した蚊に吸血されることによって偶発的に感染しまして、脳脊髄炎を主徴とする症状を起こすということから、人獣共通感染症とみなされておりまして、感染症予防法の法定伝染病に指定されております。

ウマやヒトなどの哺乳動物につきましては、最終宿主でございます。ウマ、ウマ、ウマ、ヒト、ヒトによる感染の報告は、現在のところ知られておりません。食品を介した感染は今のところ認められていないということでございます。

もともとはアフリカとか中近東、ヨーロッパの一部の風土病に近いものでございましたが、米国東北部で1999年に初発しまして、2000年に60頭、2001年に191頭以上が発症しておりまして、今後アメリカ、ヨーロッパ大陸での流行が懸念されているということでございます。

2. 以下がワクチンについての説明ということでございます。ウエストナイルウイルス感染症不活化ワクチンですが、北米の感染馬由来の分離株由来の製造用株（VM-2株）をホルムアルデヒドで不活化したものを主剤としております。アジュバント等が添加された不活化ワクチンでございます。用法・用量はウマに初年度に1mLを筋肉内注射、3～6週間後に再び1mLを筋肉内注射、その後、1年ごとに免疫追加するとされております。

出荷前120日間は接種しないということとされてございまして、効能・効果はウマにおけますウエストナイルウイルスによるウイルス血症の発症の予防ということでございます。

不活化剤としましてはホルムアルデヒド、保存剤としてポリミキシンB、ネオマイシン、

チメロサルが使用されております。アジュバント中にはポリソルベート 80、界面活性剤として〇〇というのが使用されております。それから、硬化油ということで、〇〇が含有されております。

このうち、ホルムアルデヒド、ポリソルベート 80、チメロサルにつきましては、過去に動物用医薬品専門調査会において、ワクチン中の含有量等を考慮しまして、摂取による健康影響は無視でき範囲であるということの評価しております。

本ワクチンに含まれております界面活性剤は、既に医薬品添加物や化粧品等にも広く使われております。硬化油は動物に広く存在する油脂に水素添加されたもので、化粧品等に広く利用されております。

ポリミキシン B、ネオマイシンにつきましては、ヒト用医薬品に使用されておまして、ネオマイシンにつきましても、日本で A D I 60  $\mu$ g/kg 体重/日 が設定されております。これらの含有量は、最大のアジュバントでも数%、その他は 1% に満たないという、いずれもごく微量でございます。

本剤の同等品につきましては、北米、南米の数か国で既に承認されているということでございます。

次に 3. 安全性についてです。

まず「(1) ヒトに対する安全について」ということでございますが、本ワクチンに含有されております主剤は不活化されていて、病原性を有していないということでございます。

添加剤についても、その性状、使用量から含有成分の摂取による健康影響の可能性は無視できると考えられております。ウエストナイルウイルスは蚊を介してヒトに感染することが知られておりますが、ともに終末宿主であるウマからヒトへの感染の報告は、現在のところありません。

次のページに入りまして「(2) ウマにおける安全性試験」でございますが、ワクチンを 3~19 歳のウマで安全性試験を実施しております。通常用量を用いた群では、特にワクチン投与に起因した異常は認められなかったとされております。

注射部位につきましては、アジュバント消長試験を行っております。ワクチン 1 mL を 3 週間間隔で 2 回筋肉内投与して 17 週間飼育しておりますが、その後、剖検、病理組織学的検査を行っておりますが、ともに異常は見られず、アジュバントは接種 17 週後に消失するものと考えられております。

「(3) 臨床試験」でございますが、国内 2 施設でウマに対する臨床試験が行われてお

りますが、特にワクチンの接種に起因する異常は認められなかったということでございます。

「（４）その他」でございますが、主剤の不活化の確認、無菌試験、げっ歯類を用いた安全性試験等が、規格として設定されておりまして、試作ワクチンにつき、それぞれ試験が行われて問題のないことが確認され、更に、これらにつきましては製造方法の中に規定されているという状況でございます。

「４．食品健康影響評価について」ということで、当ワクチンの主剤のウエストナイルウイルスをホルムアルデヒドで不活化させたものである。ウエストナイルウイルスは蚊を介してヒトに感染することが知られているが、主剤は不活化されており、また、ともに終末宿主であるウマからヒトへの感染の報告もないことから、ヒトへの病原性は無視できると考えられる。

また、製剤に使用されているアジュバント等の添加剤については、物質の性質や既存の毒性評価、ワクチンの接種量を考慮すると、含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

このことから、当生物学的製剤が適切に使用される限りにおいて、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いうことでございます。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。では、内容を順次見ていきたいと思っております。

資料２の１ページ目ですが「１．ウエストナイルウイルス及びウエストナイルウイルス感染症について」、ここについてはいかがでしょうか、御質問はございますか。

どうぞ。

〇〇〇 これは表現なのですが、法定伝染病に指定されているということなのですが、ヒトの場合には、御承知のように、感染症新法ができて、今、「法定伝染病」というのは使わないのですね。それで、感染症新法の疾患区分で行きますと、第５類というところに入るのですが、これは発生動向調査で報告をする義務がある疾病群に入っているのです。そこで質問ですが動物の法定伝染病という言葉は、今でもあるのですか。

〇〇〇 事務局、いかがですか。

〇事務局 これは私が先ほどお話しした際に感染症予防法と間違っと言ってしまいました。家畜伝染病予防法と間違っと言ってしまいました。これは家畜伝染病予防法上の法定伝染病という位置づけでございます。済みません。

〇〇〇 ご訂正下さい。

〇〇〇 よろしいでしょうか。

どうぞ。

〇〇〇 例えば「ウマにおいては」とかを入れた方が、この主語が「ウマやヒト等」という話で、それから、今のような話になるのかなと思うのです。ヒトの話ではなくてウマの話でしょうから、ウマでは本病は法定伝染病に指定されているという話の方がわかりやすいと思います。

〇〇〇 事務局、よろしいでしょうか。

〇事務局 はい。それでは、ウマでは法定伝染病に指定されているというように修文させていただきます。

〇〇〇 正確に言うと、家畜・・・何ていうのですか。

〇事務局 「家畜伝染病予防法上法定伝染病に指定されている」と。

〇〇〇 そのように書かれた方が間違いないと思います。

〇〇〇 では、事務局、そのように修正をお願いいたします。ほかにございますか。どうぞ。

〇〇〇 非常に単純な表現のことなのですが、1. の3行目のところの後の方に「偶発的に」と書いてありますね。その次の行にも「偶発的に」と書いてありますね。これを入れる必要はないのではないかと思います。どんな病気でも、風邪でもたまたま感染してしまったということになりますから、わざわざこれを入れると、意図は何なのだろうという感じがします。

〇〇〇 偶発的を削除するということですね。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 よろしいでしょうか。

〇事務局 わかりました。

〇〇〇 ほかにございますか。

ないようでしたら、2番目の「ウエストナイルウイルス感染症不活化ワクチン（ウエストナイルイノベーター）について」のところについては、いかがでしょうか。

ないようでしたら、3番目の「ウエストナイルイノベーターの安全性に関する知見等について」。ここはいかがでしょうか。ヒトに対する安全性、ウマにおける安全性試験、臨床試験、その他となっております。

どうぞ。

〇〇〇 確認なのですが、〇〇先生にもお聞きしてもよいのかなと思うのですが、17週目

に組織を調べますね。筋肉内に1 mLを打って、写真にあるような肉眼と病理切片が、1 mL打ったところにぴたっと当たっているのかどうかというのが、気になるのです。

全部連続切片みたいではない話を出しているのか、その部位だというのがわかって、なおかつ異常がないのかについてです。ほかで聞いたら1 mL打ったらどこに打ったかわからないという話もありましたので、つまり打った部位を特定できないという意見もあったので、その付近を全部調べていないという話だと思うのですが、その辺が気になったのです。〇〇〇 恐らく特定はできないのではないかと思います。したがって、その周辺部を切ったということで、それで消失を見たのではないかと思います。

どうぞ。

〇〇〇 質問なのですが、最後の文章は、ここに必要なのでしょうか。

〇〇〇 1ページ目でしょうか。

〇〇〇 そうです。

〇〇〇 ヒトに対する安全性のところでしょうか。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 「3. ウエストナイルイノベーターの安全性に関する知見等について」の「(1) ヒトに対する安全性について」の下の2行目ですか。

〇〇〇 最後の「なお、ウエストナイルウイルスは蚊を介して」というところです。

〇〇〇 「なお、ウエストナイルウイルスは蚊を介してヒトに感染することが知られているが、ともに終末宿主であるウマからヒトへの感染の報告はない」というところですか。

〇〇〇 そうです。

〇〇〇 ここを書く必要がないということでしょうか。

〇〇〇 この項目に必要なことですか。

〇〇〇 ヒトに対する安全性ですからね。

〇〇〇 ただ、食べ物を介しての話ではないですね。

〇〇〇 ワクチンの安全性ですね。

〇〇〇 はい、そうです。

〇〇〇 書かれた理由があるのかお聞きしたいのです。

〇事務局 ヒトへの安全性を説明する中で、まず、不活化されているということと、それから添加剤が安全だということ、もう一つ念押しで感染からいって、人が食べ物を食べて感染するという感染環ではなくて、蚊を介して感染するという感染環だから、食品を通してという可能性は更に薄いですよと念押しのために書いたということです。その辺、必要

があるかどうか、皆さんの御判断にお任せしようと思います。

〇〇〇 上の3行目で、わかると思います。食品を介してということの危険性はないということですので、感染が違うところで書かれているので、いかがでしょうか。

〇〇〇 そのことは、1. の感染症のところに書いてあるのですね。

〇〇〇 はい、書いてありますね。

〇〇〇 これを食べてという話で、やはり要らないと思います。人の安全性に関する試験というのは、馬肉を食べての話になりますね。だから、感染論みたいな話は最初で言っていますから、要らないと思います。

〇〇〇 では「なお」という下から3行目の右側のところですか、なお書きのところから3行は削除ということにさせていただきます。

次のページの「(2) ウマにおける安全性試験」「(3) 臨床試験」「(4) その他」がございしますが、この辺はいかがでしょうか。

なければ「4. 食品健康影響評価について」というところになりますが、ここはいかがでしょうか。

〇〇先生から御指摘のあった、食品健康影響評価の3行目「また、ともに終末宿主であるウマからヒトへの感染の報告もないことから」と、ここは入れておいた方がよろしいですか。主剤は不活化されているということですね。したがって、不活化されているものが含まれていた馬肉を食べても、それは人間には感染しないということです。

〇〇〇 不活化されているので、問題がないぐらいの話でもよいのかもしれないですね。

〇〇〇 不活化されており、ヒトへの病原性は無視できると考えられる。「また、ともに終末宿主であるウマからヒトへの感染の報告もないことから」と、これを入れなくてもよろしいのではないかということですが、いかがでしょうか。

では、そこのところの「また」というところからは削除いたします。

したがって「主剤は不活化されており、ヒトへの病原性は無視できると考えられる」ということにいたしたいと思います。

ほかにございますか。

ないようでしたら、まとめさせていただきたいと思います。報告書の文言に修正が少しありますが、ウエストナイルウイルス感染症不活化ワクチンの食品健康評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行いました結果、当生物学製剤が適切に使用される限りにおいて、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いうことによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

〇〇〇 ありがとうございます。それでは、ただいまの審議結果については、私の方で事務局の協力を得ながら資料2を基にいたしまして、報告書を作成して、各専門委員に御意見を求めた上でとりまとめたいと思います。事務局は作業をよろしくお願いいたします。

〇事務局 わかりました。本日、御意見をいただきました内容につきまして、座長の御指示をいただきながら、事務局で評価書の内容を修正しまして、各委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしく申し上げます。

評価書につきましては、委員会に報告しました後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見・情報の募集で寄せられました意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきます。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、そのときはまたよろしく申し上げます。

〇〇〇 それでは、次の品目について事務局から説明をお願いいたします。

〇事務局 それでは、御説明いたします。

「プラジクアンテルの食品健康影響評価について(案)」でございます。

プラジクアンテルにつきましては、先の専門調査会で御審議をいただきまして、国内でADIが定められていないということから、ADI設定について検討すべきと御判断いただきましたので、事務局の方で改めて資料を要請、あるいは収集したものです。

資料4を御覧ください。

まず「プラジクアンテルの諸外国における評価状況について」ということですが、プラジクアンテルでございますが、駆虫剤としてヒト用の医薬品として使用されておりますが、国内ではイヌやネコ、食用動物におきましては、魚類の駆虫剤として既に使用されております。

諸外国におきましては、イヌ、ネコ用に広く使用されているほか、EUではウマやヒツジ等に対して使用されておまして、EMEAでは0.17mg/kg 体重/日のADIが策定されております。

資料4でございますが、FDA、EMEA、JECFAのADIの設定の比較という表がございます。FDAでは設定しておりません。FDAにおきましては、食用動物に対する承認がないということで、ここではADIが設定されていないということです。

EMEAにつきましては、亜急性毒性、慢性毒性、生殖毒性など、次に書いておりますデータセットを基に、次のページでございますが「FDA、EMEA及びJECFAの評価の比較」というところで、急性、亜急性、長期発がん性試験等の試験項目が書いており

ます。

こういった試験の結果から考察を行っておりまして、慢性毒性試験につきましては、ラットとハムスターについて約二年間の試験が実施されておりますが、これらについて週1回の投与を1日当たりに平均して出しているということでございます。

結論としましては、ラットの4週間の亜急性毒性試験におけるNOAEL 33mg/kg 体重/日に安全係数200、これは1か月の試験であるということに対しての追加で2を加えているということで、これを考慮しまして、ADIが0.17mg/kg 体重/日ということで設定されているということでございます。

今回、EMEAの評価に用いられたと考えられております資料につきましては、ほぼ入手しておりまして、これは先日送付させていただいたところ です。

まず、ここまでのについては、いかがでしょうか。

〇〇〇 事務局から海外の評価状況、薬剤の概要などについて説明がありましたが、この薬剤は国内及び国外で広く用いられているということです。

ADIについては、説明がありましたように、EMEAで評価がされておりまして、日本では未評価ということです。

資料については、申請者から入手した資料と公開論文などが事務局からお手元に送付されたと思いますが、ここまでのつきまして、御質問がありましたらお願いいたします。

どうぞ。

〇〇〇 国内では、すずき目魚類に使われているのですね。それで、資料1の5番では審議中ということなのですが、これはどういうことなのでしょうか。

〇〇〇 資料1の5番、プラジクアンテル、すずき目魚類用寄生虫駆除剤と書いてあります。

〇事務局 これは、既に使われておりまして、5番のすずき目魚類用の寄生虫駆除剤につきましては、農林水産省から再審査で来ております。したがって、これについては再審査の評価ということです。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 ほかにございませんでしょうか。

〇〇〇 念のため伺いますが、FDAとか、WHOでしょうか、その辺でADIを評価していないというのは、何か特別の理由があるのでしょうか。ただ資料がないというだけでしょうか。

〇事務局 FDAは食用動物に対する承認がないということでやっておりません。

J E C F Aについては、何ともわかりません。

〇〇〇 恐らくマイナースピーシーズに用いられているようなものについてのリスクアセスメントについては、かなり後の方になっていると思います。したがって、ウマということになってきているので、そういう面で遅くなっているのではないかと思います。

ほかにございますか。

なければ、引き続き資料の説明をお願いいたします。

〇事務局 それでは、順次御説明いたします。資料3を御覧ください。

まず、薬剤の概要についてですが、プラジクアンテルの構造はこういう構造をしております。効能・効果でございますが、種々の条虫や吸虫に有効な駆虫薬でございます。寄生虫の外皮に作用しまして、カルシウムイオンの流入を促進して、虫体筋肉を収縮、痙攣性麻痺を含めた種々の二次的な生化学的反応を起こすということでございます。

その他でございますが、プラジクアンテルを主剤とする動物用医薬品は、国内では魚類に混餌の投与形態で使用されております。EUではヒツジ、ウマに対して使用がなされております。

プラジクアンテルはヒト用医薬品として世界的に使用されているということでございます。

それでは、引き続きまして、吸収・代謝について御説明いたします。

まず、ラットにおける投与試験、これは複数実施されております。

まず、単回静脈内、それから単回経口投与したときの体内動態ということで、静脈内投与におきまして、血清中濃度は投与後に最高値に達すると、24時間後には $0.02\mu\text{g-eq/mL}$ となっております。 $T_{1/2}$ は6～8時間程度ということでございます。経口投与におきましては、 $T_{\text{max}}$ は30分、その後、血中濃度が急速に減少、24時間後には $0.1\mu\text{g-eq/mL}$ となりまして、ほぼ消失ということでございます。

AUCから計算された吸収率は77%でございますが、血清中におきましては、未変化体濃度は極めて低くて、ほとんどが代謝物であったということでございます。

いずれの投与経路におきましても主要な排泄経路は尿中で約63%、糞中では約29%ということでございます。24時間以内に尿・糞を併せて80%と大部分が排泄されております。経口投与において、約45%が8時間以内に尿中へ排出されておりますが、プラジクアンテルは急速に吸収、排泄されているということが示唆されております。

更に、静脈注射をしまして、5分後の血清におきます血清タンパクとの結合率を測定しておりますが、結合率は76%という結果を得ております。

それから、プラジクアンテルを胃内投与しまして、6時間までの血液中濃度と、胃内残留量を調べておきまして、投与後6時間に胃内に残留する放射活性は12~50%ということで、少なくとも投与量の半分が胃から吸収されていたということでございます。

更に、静脈内投与におきまして、胃、小腸、大腸からは1時間以内に<sup>14</sup>C-標識プラジクアンテルとその代謝物の約10%が胃腸管腔に分泌されたということで、胆汁からは1時間後までに約33%、2時間後までに約43%が回収されたということでございます。

2 mg/kg 体重の静脈内投与におきまして、胆汁中への排泄の大部分は、投与2時間以内に起こり、投薬後、7時間までに37%が排出されたということでございます。

一方、10mg/kg 体重の経口投与におきましては、投与7時間で15%でありましたが、胆汁中への排泄は継続したということでございます。

次に、2 mg/kg 体重を静脈内、10mg/kg 体重を経口内投与した実験においては、尿を8時間から24時間分画、それから糞、あるいは胆汁のいずれからも未変化体は認められなかったとしております。

最も多量に認められた代謝物はグルクロン酸や硫酸との抱合体であったとされております。

肝臓におきまして、総放射エネルギーに対する未変化体の割合は投与後5分で26%であったが、30分では約4%に低下しまして、肝臓からは未変化体が検出されましたが、胆汁には認められなかったということで、被験物質は経口投与時に肝臓で強く、速やかな代謝を受けると考えられております。

次に2 mg/kg 体重を静脈内あるいは10mg/kg 体重を経口投与でそれぞれ単回、あるいは3~4日間投与した試験におきましては、量、投与経路の単回投与におきましては、投与30分以内に肝臓、腎臓を主としてほとんどの器官が最高濃度になっております。24時間後にはほぼ完全に消失しておるということでございます。

3日あるいは4日間の反復投与におきましては、肝臓、腎臓を含むほとんどの臓器で単回投与時より高い値を示したということですが、最終投与25時間後のDAR値は低く、器官特異性のある蓄積は認められなかったとされております。

あと、全身オートラジオグラフィでは静脈投与5分後で肝臓、腎臓、顎下腺で強く、1時間後では程度は減少しますが、肝臓、腎臓、骨髄、下垂体でやや明確でありまして、8時間後では腸管のみが明確に識別されたということでございます。

経口投与におきましては、30分後に肝臓、腎臓で強く、2時間後には全体の程度が減少するとともに、胃腸と肝臓に局在が見られておりました。8時間後では小腸、大腸が主な

残留部位だったということです。

妊娠第3三半期のWistarラットに同投与経路で同用量投与した場合ですが、胎盤を通過するということは示唆されましたが、その濃度は他の臓器と比較して低いということでもございました。

次に3ページのイヌの投与試験になります。

イヌにおきまして、静脈内単回経口投与したときの体内動態が調べられております。静脈投与におきましては、血清中濃度は投与直後に最高値を示してございまして、24時間後には $0.07\mu\text{g-eq/mL}$ となっております。経口投与におきまして $T_{\text{max}}$ は1時間、その後、血清中濃度は急速に減少、24時間後には $0.31\mu\text{g-eq/mL}$ となっております。

AUCから計算された吸収率は90%、血清中には未変化体濃度は極めて低くてほとんどが代謝物ということでもございました。

いずれの投与経路におきましても、主な排泄経路は尿中で65%、糞中で26%。24時間以内に尿・糞を併せて約90~91%と大部分が排泄されております。更に経口投与において、約40%が8時間以内に尿中へ排泄されてございまして、プラジクアンテルは急速に吸収、排泄されているということが示唆されております。

in vitroにおけます血清タンパク質との結合率を測定してございまして、79.4~64.1%で濃度が上がるにつれて低下するというでもございまして。

ビーグル犬に対して2mg/kg体重を静脈内、10mg/kg体重を経口投与してございまして、代謝の程度はラットと比較して弱いものの、尿8~24時間分画、糞のいずれからも数種の代謝物が分離されたということでもございまして。最も多量に認められた代謝物はグルクロン酸や硫酸との抱合体ということでもございました。

それから、アカゲザルにおける投与試験を行ってございまして、単回投与、単回静脈内、単回経口投与をしたときの体内動態が調べられております。静脈内投与におきましては、血清中濃度は投与直後に最高値、それから24時間後に $0.04\mu\text{g-eq/mL}$ となっております。経口投与におきましては、 $T_{\text{max}}$ は1時間、その後、血清中濃度は急速に減少、24時間後には $0.19\mu\text{g-eq/mL}$ となっております。AUCから計算された吸収率は75%、血清中におきましては、いずれも未変化体は極めて低く、ほとんど代謝物ということでもございまして。いずれの投与経路においても、主要な排泄経路は尿中で約71%、糞中では約15%、24時間以内に尿・糞合わせて86~92%と大部分が排泄されております。

更に経口投与におきまして、約66%が8時間以内に尿中へ排泄されてございまして、プラジクアンテルは急速に吸収、排泄されるということが示唆されております。

in vitro におけます血清タンパクとの結合率が測定されておりますが、結合率は 74.1 % ということでございます。

それからアカゲザルに 2  $\mu$ g/kg 体重を静脈内、10mg/kg 体重を経口投与したものでございますが、尿 8～24 時間分画、糞のいずれからも数種の代謝物が分離されておまして、最も多量に認められた代謝物はグルクロン酸や硫酸の抱合体ということでございます。

次がヒツジにおける投与試験が行われております。

単回静脈内、単回経口投与をしたときの体内動態ということでございまして、静脈内投与におきまして、血清中濃度は投与直後に最高値、24 時間後には 0.02  $\mu$ g-eq/mL 未満ということでした。

経口投与におきましては、T<sub>max</sub> が 1 時間、その後、血清中濃度が急速に減少しまして、24 時間後には 0.21  $\mu$ g-eq/mL となっております。AUC から計算された吸収率は 100 % でした。いずれの投与経路においても主要な排泄経路は尿中で、約 45～58%、糞中で 32～18%、24 時間以内に尿・糞合わせて約 76% と大部分が排泄されております。

更に、経口投与において、約 38% が 8 時間以内に尿中へ排泄されておまして、プラジクアンテルは急速に吸収、排泄されているということが示唆されております。

それから、in vitro におけます血清タンパク質の結合率が測定されておまして、結合率は 83.5～73% で濃度が上がるにつれて下がっているということでございます。

ウサギにおける投与試験が行われております。20mg/kg 体重を筋肉内あるいは 40mg/kg 体重を経口もしくは直腸内投与したときの T<sub>max</sub>、これが約 30 分、それから代謝物である 4-水酸化プラジクアンテルの T<sub>max</sub> はいずれも約 2 時間ということでございました。それから、ブリにおける投与試験が行われております。150mg/kg 体重の配合飼料懸濁液とともに単回投与してあります。血液、体表粘液、筋肉、肝臓、腎臓における濃度を測定しておまして、いずれの採取部位も T<sub>max</sub> は 1～11.5 時間で、いずれも 48 時間以内に検出限界ということでありませう。

ニジマスにおける投与試験も行われておまして、500mg/kg 体重を単回投与してあります。血清中の T<sub>max</sub> は、18℃ でやった場合が 4 時間、12℃ でやった場合が 16 時間でした。胆汁中の T<sub>max</sub> は、18℃ 中では 8 時間、12℃ では 16 時間ということでございました。

それから、肝臓の T<sub>max</sub> は、12℃ で 4 時間、18℃ で 16 時間、腎臓の T<sub>max</sub> は 12℃ で 4 時間、18℃ で 8 時間、筋肉中の T<sub>max</sub> は 12℃ で 8 時間、18℃ で 16 時間ということで、最も高い濃度が認められたのは肝臓、最も低い濃度で認められたのは筋肉ということで、いずれ

も経時的に減少しまして、32時間では最高値の4～33%に低下しております。

ヒトボランティアにおける投与試験でございますが、14、46mg/kg 体重を経口投与しております。血清中濃度のT<sub>max</sub>は用量順に2.5、4時間、T<sub>1/2</sub>はいずれも約4時間、未変化体を測定した場合、T<sub>max</sub>はそれぞれ0.5、それから2時間、T<sub>1/2</sub>はいずれも1.5時間ということでございました。

投与後96時間までに14、46mg/kg 体重投与群で、それぞれ約84%、80%が尿中に排泄。排泄されたもののうち90%以上は投与24時間までに排泄されております。これらのことから経口投与されたプラジクアンテルは腸管で速やかに吸収されると考えられております。

同じく14、44mg/kg 体重を経口投与した試験が行われておりまして、4時間時点で未変化体は血清中からごくわずかに検出されたもののみでありまして、尿中からは検出されなかったとされております。血清中と尿中の代謝物の種類はほぼ同一で、主要なものはプラジクアンテルの水酸化体ということでございます。

それから、健常ボランティアに5、10、20、25あるいは50mg/kg 体重を投与したときの未変化体のT<sub>max</sub>でございますが、1～3時間、T<sub>1/2</sub>は1.19～1.7時間ということでございました。未変化体の血清中濃度にはかなりばらつきが生じていましたが、これは迅速な代謝によるものとされております。

それから、患者8名にプラジクアンテル50mgを単回投与したときの血漿中T<sub>max</sub>は1.5～2時間、そのときのC<sub>max</sub>は3.9～8.9 μg/mL、T<sub>1/2</sub>は1.7～2.7時間ということでございました。

ヒトを含めました複数の動物において知見が得られておりますが、プラジクアンテルの主要な排泄経路は尿で、ほとんどが代謝物として検出されているということから、経口投与後の肝の初回通過で抱合などの代謝を受けるものと考えられております。排泄は、速やかに特に蓄積性は認められておりません。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。吸収・分布・代謝・排泄について複数の動物を用いて、更にヒトのボランティアのデータを使って調べられておりますが、コメントがありましたらば、お願いいたします。

どうぞ。

〇〇〇 まず、名前なのですが、プラジクアンテルというのがよいのか、プラジカンテルというのがよいのか、私はプラジカンテルと覚えていたので、気になってグッドマンギルマン薬理書を見たら、プラジクカンテルとなっていて、JANできちんと決めてあります

ので、それをちょっと確認して、それに合わせていただきたいと思います。

それから、薬物動態というか、吸収・分布なのですが、2 ページ目の5 行目のところで「ラットに  $^{14}\text{C}$  標識プラジクアンテルを静脈内注射し」と書いてあるのですが、用量が書いていないのです。後で見ると、これは全部同じ「ADME I」の報告になっているので、1 ページの最初のところで2 mg/kg 体重と書いてあるので、それと同じなのですが、行が変えてあるので、別の実験だと思ってしまうので、やはりここにも用量2 mg/kg 体重と書いていただければと思います。

先に行ってよろしいですか。

〇〇〇 事務局、よろしいですか。

〇事務局 静脈注射（2 mg/kg 体重）と書かせていただきます。

〇〇〇 それから、2 ページ目の第3 パラグラフの下から3 行目のところ、これは単純なタイプミスですが、真ん中辺りに「排泄を測定しところ」と書いてありますが「したところ」ですね。

それから、最後のパラグラフの4 行目のところで「(DAR=2.18、0.93)を主として」と書いてあるのですが、これは肝臓、腎臓を主としてほとんどの臓器が最高濃度を示したというのですが、この主としてというのは、何となく入れる必要がないのではないかと考えて、ただ、そこを抜いてしまうと文章がおかしくなってしまうので、修飾してもらえればと思います。

その次の行で「24 時間後にはDAR<0.1 となりほぼ完全に消失した」ということですが、消化管では、腸管の内容物も含んでいるのですが、0.1 以上になっています。だから「消化管を除く」とか、あと、甲状腺でも経口投与24 時間で0.14 になっていますので、「ほとんどの臓器」とか、「消化管など一部の臓器を除き0.1 以下」とか、何か文章を修飾していただければと思います。

もう一つ「DAR<0.1 となりほぼ完全に消失した」という表現が、DARが0.1 というのは投与したときの濃度、全身に分布したときの濃度の10%以下ということなので、そうすると、大部分がほぼ完全に消失したとは言えないのですね。ただ、データはそこまでしか測っていませんので、24 時間後にはDARは0.1 以下に消失したという表現にさせていただければと思います。

〇〇〇 事務局、よろしいですか。

〇事務局 はい。

〇〇〇それから、3 ページ目の2 行目のところで「妊娠第3 三半期」と書いてあって、A

DMEの試験で、こういう日にちが不特定なのはあり得ないと思ったのですが、元の報告を見ても、そのように書いてありますし、70年代の報告なので、そういうこともあったのかなと思います。分娩直前の場合とか、かなり日にちに差があるので、どこまでデータが信用できるのかと思っていましたが、これは仕方がないのかなと思います。

それから「イヌにおける投与試験」のところですが、その第2パラグラフのところでもラットのデータが入っているのです。Wistar系ラットに、3ページ目の第3パラグラフですね。私が見ているのは間違っていますか。

○事務局 本日お配りのものでは、ここは明らかにラットではなくて、ビーグル犬だと。前もってお渡ししていたのはラットと書いてしまったのですが、これは明らかで間違いだったので、今日の資料ではビーグル犬にさせていただきます。

○○○ ありがとうございます。それから「アカゲザルにおける投与試験」の5行目で「AUCから計算された吸収率は」と書いてあるのですが、これは非常に気になったのですが、これだと普通生体利用率と書きますが、これは悩んで生体利用率というと医薬品とか、そういうときに使う言葉なので、それでよいと思うのですが、この場合は動物に使うので、これでもよいかなと思うので、気になったのですが、AUCから計算されたという形でちゃんと書いてあるので、これはよいかなと思います。

4ページ目の「ヒツジにおける投与試験」のところ、5行目のところで、吸収率は100%であったと書いてあるのですが、報告も100%ということになっているのですが、これは1匹の知見でやっているのですね。それで、肝臓で非常に速やかに代謝されるものですし、胆汁中にもかなり出てくるというものなので、たまたま100%になったというだけなのです。

だから、このところはAUCから計算された吸収率が100%であったというのは、信頼できるデータではありませんので、削除した方がよろしいと思います。

以上です。

○○○ ありがとうございます。○○先生の最初のコメントですが、プラジクアンテル、それがプラジカンテルではないかということですが、これは諮問でプラジクアンテルとなっているのでしょうか。

○事務局 諮問でプラジクアンテルになっております。

○○○ そうすると、仕方がないですね。プラジカンテルとなっているのですか。

○○○ ただ、JANのところまで当たっていませんので、そこを確認していただければと思います。もし、日本で公的に決められた名前と違う名前が書いてあるのだとすると、

そこは何か修正するなりしたらよろしいと思います。

〇〇〇 資料1に意見聴取要請というのがありますね。これにもプラジクアンテルとなっていて、これは農水省からの諮問ですね。

〇事務局 そうです。農林水産省、厚生労働省から諮問が上がってきているところは、全部プラジクアンテルという形になっております。

〇〇〇 そうすると、変えようがないということですか。

〇事務局 諮問の部分は変えようがないと思いますが、評価書の中は農林水産省なり厚生労働省が挙げているプラジクアンテルの意味でプラジカンテルという表現を使わせていただいているという注を入れながら作成することは可能かと思います。

厚労、農水にはお聞きしますが、1つの書き方として諮問の方が変えられないのであれば、そういう書き方もあるかなと思います。

〇〇〇 わかりました。それでは、御検討いただいて、次回のときには変わる可能性もあるということですね。

ほかにこのところで御質問、コメントはございますか。

どうぞ。

〇〇〇 5ページの上から8行目「健常ボランティアに5、10、20、25あるいは50mg/kg体重を投与したと書いてあるのですね。この場合、投与経路は経口投与ですか、単に「投与」となっていますが。

それから、その次も嚢胞虫症の患者8名にプラジクアンテル50mgを単回投与したと書いてあるのですが、これも経路が抜けているのです。しっかり書いておかれた方がよいと思います。

〇〇〇 経口投与ですか。

〇事務局 恐らく経口だと思いますが、今、調べております。

〇〇〇 では、お調べいただいて、恐らく経口投与だと思いますが。

〇事務局 経口ということです。

〇〇〇 どうぞ。

〇〇〇 重要なことを忘れていて、これはウマによく使われるものですね。ウマでの残留性試験が実施されていますが、そのウマのデータが評価書に書かれていません。項目をつくって、ウマについて書いたほうがよいと思います。

〇〇〇 その資料はありますか。

〇〇〇 この中にあります。

〇〇〇 大事なことですね。そのウマについての投与試験のデータというのは、これは一度事務局にお調べいただいてということですね。

〇〇〇 まとめていただいて、再確認する必要があると思います。

〇〇〇 わかりました。ほかにごありますか。

どうぞ。

〇〇〇 この中のコメントではないのですが、毒性に絡みまして、毒性試験はあまり代謝試験のようにきっちり実施されたものは少ないのですが、ラット及びイヌで、肝臓の重量が上がっているのですが、この2ページ目の真ん中辺りに「代謝物が、グルクロン酸や硫酸等の抱合体であり」とありますが、何か肝臓へ影響するような可能性というのは、代謝の先生から御覧になってありますでしょうか。

〇〇〇 動態の方からは、そういうデータはないのですが、多分酵素誘導か何かがかかっているのではないかと思います、そういうデータは特に見ていません。

〇〇〇 代謝の先生ではないのですが、見ていると、腸肝循環が非常に活発に行われている薬のようです。それは、最終的に尿中に排泄される量と、それから糞中に排泄される量と比較して行って、中間で胆汁に排泄される量を測定していますね。胆汁に排泄される量は異様に多いのです。それで、最終的には尿中に出るということを考えると、肝臓で相当付加がかかっている様子があって、あるいは最終的に、繰り返し投与すると、腸管とか肝臓にはかなり時間的にもそこまで検出できるかとなっていますから、ある程度、毒性との関連を考えて悪くないと思います。酵素誘導があるかどうかという話は、ちょっとわからないのです。

〇〇〇 データがありませんからね。

〇〇〇 私も代謝の専門ではないのですが、2ページに書いてあるように、これは非常に肝臓でのファースト・パスが早いにもかかわらず、腎臓に高いです。Wistar ラットの例が、ちょうど文章の修正がありましたが、投与30分以内に肝臓、腎臓で特に濃度が高くてこうだと。主としてという言葉なのですが、そういうことですので、非常に早い、消失しているにもかかわらず、その物質がそこに蓄積して、後で腎臓、肝臓に障害を起こしてくるという可能性があるのではないかと見ていました。

〇〇〇 よろしいでしょうか。後ほどの4週間のラットの毒性試験に絡まってくることで、肝臓、腎臓にそういうこともあるので、代謝のデータについては、その辺も注意しておいた方がよろしいかと思います。

どうぞ。

〇〇〇 これはヒトの臨床ですと、リファンピシンとの併用が禁忌になっているのです。これはCYP3A4ですか、それで代謝される薬剤だろうということになっております。

〇〇〇 そうすると、やはりCYPの誘導がかかってくるということですね。

〇〇〇 そうだと思います。

〇〇〇 肝臓肥大というのが起こる可能性は十分あるということですね。ありがとうございました。

ほかにございますか。

なければ、引き続き資料の説明をお願いします。

〇事務局 それでは、5ページを御覧ください。毒性試験でございます。

まず「(1)急性毒性試験」でございますが、マウス、ラットについて試験が行われておりまして、経口投与におきましては、LD<sub>50</sub>はマウスの雄で5560mg/kg体重、雌で4730mg/kg体重、ラットの雄で5720mg/kg体重、雌で5390mg/kg体重ということでございます。下の方に行きまして、更にWistarラットでLD<sub>50</sub>を求めておりますが、LD50は雄で2722mg/kg体重、雌で2231mg/kg体重ということでございます。

次に「(2)亜急性毒性試験」につきましては、本日お配りしました別紙がございます。5ページつづりになっております別紙、それで説明させていただきます。先生から修文が入っておりますので、そちらの方を使わせていただきます。

皆さん、ありますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、まず、ラットを用いた4週間の亜急性毒性試験が実施されております。経口投与で0、30、100、300、1000mg/kg体重/日の用量でございます。

これにおけます異常としましては、臓器重量で300mg/kg体重以上の投与群の雌雄で、肝臓、甲状腺の絶対及び相対重量の高値が見られていると。それから1000mg/kg体重投与群の雄で心臓の絶対、それから相対重量、雌で副腎の絶対及び相対重量の高値が見られていると。その他、特記するような異常は見られておりません。

②としましては、Wistar系SPFラットを使った投与試験で、経口投与で、用量は0、33、100、300mg/kg体重/日となっております。

見られた異常に関しましては、血液生化学的検査で雌のすべての投与群に尿素の高値が見られた。それから臓器重量におきましては、100mg/kg体重以上投与群の雌雄で腎臓の絶対重量の高値が認められておりまして、これは雄の絶対値の用量相関はなかったということでございます。

それから、100mg投与群の雄、それから300mg投与群の雌におきましては、相対重量の

高値も認められた。300mg の雄では胸腺の絶対・相対重量の低下、雌では副腎の絶対・相対重量の増加、相対肝重量の増加が認められております。

そのほかに関しましては、特に異常は認められておりません。

②の試験の病理組織学的検査では異常が認められなかったが、100mg 以上投与群で腎重量の高値が認められ、雌の血液生化学的検査で尿素の高値も認められたことから、100mg 以上投与群における腎重量への影響は排除できないと考えられたということで、ここでのNOELは33mg/kg 体重/日というふうに、ここでは記載させていただいております。

イヌを用いた4週間亜急性毒性試験が行われております。ビーグル犬に経口投与ということで、用量は、0、20、60、180mg/kg 体重/日を投与しております。

異常につきましては、血液生化学的検査におきまして、180mg/kg 体重投与群でALPの高値が認められております。

それから、臓器重量におきましては、180mg 投与群の平均肝重量が標準値の上限に当たる高値傾向を示したと。肝臓重量の高値は、13週間の試験でも認められている所見でございます。

その他については、特に異常は認められておりません。本試験におけるNOAELは60mg/kg 体重/日と記載させていただいております。

次のページになりますが、イヌを用いた13週間の亜急性毒性試験が行われておりまして、ビーグル犬を使いまして、用量は0、20、60、180mg/kg 体重/日ということでございます。

異常につきましては、臓器重量では180mg/kg 体重投与群の肝臓の絶対、それから相対重量の高値が見られております。

それ以外の大きな異常は特に認められておりません。

それで、本試験におけるNOAELは60mg/kg 体重/日と記載させていただいております。

急性毒性試験等、ラットについては4週間、それからイヌについては、90日までの亜急性毒性試験がこのように実施されているというところでございます。

ラットにつきましては、4週間の試験しかありませんが、EMEAにおきましては、この試験のNOAELからADIを設定しているというところなんです。

まず、ここまでについて、御確認をお願いいたします。

〇〇〇 事務局から御説明がありましたように、プラジクアンテルについては、ラットは28日試験だけですね。イヌは90日のデータがございまして、EMEAは、ラットの2番目のSPFラットの毒性試験データからADIを設定しているというところでございます。

通常、A D I の設定は、すべての情報を精査してからということになりますが、まず、この亜急性毒性試験までにつきまして、N O E L の取り方について御確認をいただきたいと思えます。

コメント、御質問をどうぞ。

〇〇〇 事務局とは、昨日、お電話で話をしたのですが、コメントを文章にして出すのが遅れてしまったので、申し訳ないと思っておりますが、ラットの4週間の2番目の試験なのですが、これはどうも全体的に過剰にとり過ぎている印象があつて、例えば血液生化学検査のところなのですが、これは尿素体窒素のところの高値となっているのですが、これは統計的には差がないと明示してあります。

実質的に見ても、本当にごくわずかな変化でしかありません。私は、これは取る必要がないことだと思えます。書くとなれば、血液生化学検査では、異常は認められなかったという書き方でよいのではないかと思います。

それから、臓器重量のところでも、非常に問題があるのではないかと。というのは、剖検、病理組織学的検査では、異常が認められなかったということがきちんとしてあつて、これは個別のデータも一応見たのですが、そう問題はなさそうです。

それについて、例えば腎臓のところでも、絶対重量もしくは相対重量が上がってきている、副腎も雌では最高用量で上がるということなのですが、特に腎臓のところは、上昇の度合いというのは、そんなに大きいものではありません。昨日よく見て、どこかで正常範囲内というような表現を見かけたような気がするのですが、どなたか別の委員で覚えておられる方がいたらお願いしたいのですが、今、もう一度確認したのですが、日本文の方にはそういう表現はありませんでしたが、データからすると、恐らくこの重量変化というのは、正常範囲と考えても問題がないような変化だと思いますので、しかも考察の中で尿素窒素が高くなったりすると、腎臓で障害が起こる可能性があるかもしれないと書いているのですが、それはちょっと言い過ぎではないかと思います。

このデータから見る限りは、どちらかと言えば、正常範囲の変化ではないかという方のサポートを得るための努力をした方がよかったのではないかと。ただ、実験が非常に古い時代のものなので、正常範囲を示せといっても、今からでは無理かもしれないとは思いますが、私の意見としては、この実験では毒性的な影響をつかまれていないというように見えるのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 2番目の4週間ラットの試験ですが、今のコメントで、血液生化学で尿素の高値が認められているのは、これは統計学的に有意性はありませんので、異常はないというこ

とで、〇〇委員の御指摘どおりだと思います。

腎重量について、ほかの先生方、データを見ていらっしゃるのではないかと思います、これについて御意見をいただきたいと思いますが、〇〇先生としては、大した変化ではないので、腎重量の増加については取らなくてもよろしいのではないかということでございます。

〇〇〇 申し上げます。表はドイツ語ですが、いろいろ重量についてはきちんと書かれておりますので、重量を申し上げます。

雄の重量としては、コントロールが 1828.5、多分 mg だと思うのですが、それに対して 100mg/kg 投与群 が 2026.3 で、300 mg/kg 投与群が 1969.8 ということで、上がりとしては、140mg ぐらいの増加しか上がっていないというのは確かです。

〇〇〇 申し落としましたが、体重は、実は投与群の方がコントロールより高くなっているのです。

〇〇〇 相対重量は、いかがですか。

〇〇〇 相対重量で申し上げますと、次のページでして、コントロールが 722.4 に対して、100 mg/kg 投与群が 778.3 で有意差が付いておりますが、最高用量群では 763.6 で付いていないという私の確認でよろしいでしょうか。

ページといたしましては、439 と 440 ページです。

〇〇〇 参考資料 5-1 ということで、既に皆様方には郵送されていた資料でございますが、その 439 ページというところを見ていただきたいと思います。今は雄でしたね。雌はいかがですか。

〇〇〇 雌については、コントロールがあった絶対値が 1140.5 で、100 mg/kg 投与群が 1234.6、300 mg/kg 投与群が 1272.5 で、100 で星が 1 つ、300 星が 2 つ付いております。

相対重量につきましては、コントロールが 684.2 で、300 mg/kg 投与群のみ有意差が付いておりまして、741.7 となっております。

〇〇〇 そうしますと、雄の方につきましては、絶対重量、相対重量ともに 300 では増加していないということになりますね。

一方、雌に関しては、300mg/kg では絶対重量、相対重量ともに有意に増加しております。

その下の用量の 100 については、絶対重量は有意でございますが、相対重量は有意ではないですね。

〇〇〇 あと、相対重量については、雄の 300 mg/kg では有意差が消えています。

〇〇〇 いや、今、私が申し上げているのは雌の方です。雌については、300mg は絶対重

量、相対重量は有意に増加しています。

100mg は絶対重量は有意に増加していますが、相対重量では有意に増加していないということです。雄については、用量相関性がないということですので、否定してもよいかと思いますが、雌については、いかがですか。雌の 300 は、正常範囲がどこかわかりませんが、絶対、相対ともに動いておりますので、これを無視することは難しいのかなと思います。

〇〇〇 どのぐらいの範囲の問題かということで、雌の方が体重が小さければ、腎臓の重量自体も小さいので、変動の幅としては小さくなるから、ほんのちょっとだけ動いても、統計的には有意になることがあるのです。しかし、明らかに幅がそんなに大きいとは思えない。それから、病的に異常も検出されていない。仮に重量的なものがこの剤の影響だとしても、適用的な影響の範囲であって、悪影響ではないのではないかと私は考えているのです。

〇〇〇 いかがでしょうか、ほかの先生、〇〇先生、あるいは〇〇先生、御意見はございますか。

〇〇〇 変動としては、1割ぐらい動いているのですが、傾向として全体に上がっていると思います。また、4週間の試験で病的に明らかな変化が出るかというところ、ちょっと難しいというところもあるかと思いますが、個人的には記載しておくべきではないかと思えます。

〇〇〇 300mg の絶対重量、相対重量の増加については取らざるを得ないと。

〇〇〇 取らざるを得ないと思います。

〇〇〇 〇〇先生、いかがですか。

〇〇〇 さっきの尿素の件に関しては、それがないので、削った方がよいと思います。

しかし、有意差が出ているのに、それを無視するという根拠については。

〇〇〇 無視はしていません。もし、仮に影響があるとしても、適用的な影響で悪影響ではないだろうという表現を使ったのですが、病的に影響がないといっている話をどのようにするのですか。4週間で検出されることがないといいますが、腎毒性の強いものだと、翌日に腎毒性が出ますよ。

〇〇〇 ほかに、御意見はございますか。

どうぞ。

〇〇〇 さっき CYP3A4 のことを申し上げましたが、やはりこれは確かに用量依存性に相対重量にしても、絶対重量にして増えているのです。

これはやはり病理学的に所見がないということは、この薬はサイトトキシックではないと考えられます。したがって、恐らくこういうものを投与することによって、代謝系が亢進する。そのためにキャパシティーが大きくなるということなのではないでしょうか。

これもまた臨床の話に戻して恐縮なのですが、例えば腎臓の片方を損傷や悪性腫瘍で摘出しますと、残った方が大きくなって機能をカバーしているという現象があるわけです。これは病理組織学的に異常がないということなので、サイトトキシックではないということと言えるのではないかと思います。

しかし重量が増えるということは事実ですので、記載されておかれてもよいのではないのでしょうか。

〇〇〇 そうすると、〇〇先生としてはNOAELではないが、NOELという面では取っておいたらどうかということですね。300は何らかの影響があるのだということでしょうか。

〇〇〇 そうですね。全体を見ていきますと、用量依存性に増えつつありますから、どこで切るか、用量依存という言葉を使うか。

〇〇〇 そうですね。ADMEのデータでも、ラットについては、投与して30分ほどで、肝臓と腎臓でかなり分布しているということもありますので、何らかの仮性肥大のようなこともあり得るのかもしれませんがね。その辺のことを考えて完全に無視はできないのではないかとということで、雌の300mg/kgの腎臓の絶対重量、相対重量の増加は、何らかの影響と取るべきだということで、よろしいでしょうか。

〇〇先生、どうですか。

〇〇〇 私が申し上げたのは、まさしくそういうことで、仮性肥大という言葉は使いませんでした。適用的現象というのはそういう意味です。

〇〇〇 NOELということで取るのであればよろしいでしょうか。そうしますと、文章のアンダーラインが引いてあるところについては修正しなければいけないと思います。300mgの雌投与群の腎臓の絶対重量、相対重量の増加が認められたということで、病理組織学的には異常は認められていないので、仮性肥大という言葉がよいのかどうか分かりませんが、何らかの投与による影響が認められているので、NOELは100mg/kgという表現に変えていただきますでしょうか。

〇事務局 わかりました。

〇〇〇 それ以外に、イヌの亜急性毒性試験までよろしいでしょうか。イヌもやはり最高用量は肝臓が腫れてきているようです。肝重量が増えていますので、やはり今の薬物代謝

酵素誘導があるのではないかということです。

なければ、次のところに行ってよろしいでしょうか。

では、事務局お願いいたします。

○事務局 では、元の資料 3 の 7 ページになるのですが、こここのところも修文の別紙の方で御説明させていただきます。修文の別紙の 2 ページ目、真ん中から「(3) 慢性毒性／発がん性試験」ということでございます。

まず、ラット肝臓を用いた 2 段階発がん試験が行われておりまして、ラットに 200mg/kg 体重の DEN を腹腔内投与いたしまして、その 2 週後に 1.5 、 0.5 % の混餌あるいは 1500mg/kg 体重/ 週の強制経口投与によりまして、プラジクアンテルを 6 週間投与しております。

総投与量なのですが、下の注釈に書いてありますが、6 週間におけます総投与量ということで、9.5 、 3.6 、 1.8 g / ラットということになります。

これを 1 日換算してみますと、9.5 のところが 1131mg/kg 体重/ 日 3.6 のところが 429mg/kg 体重/ 日ということになります。

それで、すべての個体群は試験開始 3 週目に肝切除術を受けて、8 週に安楽死させたということです。

DEN + 1.5 % 混餌投与群では GST-P 陽性病巣の単位面積当たり数、それから面積がともに増加、DEN + 0.5 % 混餌投与群では面積のみ増加ということになりました。

緑の字のところになりますが、1.5 、 0.5 % 投与群では、絶対相対肝重量の増加が 1500mg/kg 強制投与群で、相対肝重量の増加が DEN 単独投与群に比較し認められた。

また、同報告では、雄 F 344 ラットに 0 、 100 、 300 、 1000 及び 3000mg/kg のプラジクアンテルを強制単回経口投与し、4 日後剖検する急性毒性を観察する試験を行っており、3000mg/kg 体重で相対肝重量の増加及び血清 GPT、GGT の有意な増加が認められているということを追加しております。

このことから、プラジクアンテルは、ラット肝臓に対して発がんプロモーション作用を有することが示唆されたとしております。

それから、ラットを用いた発がん性試験ですが、強制経口投与 0 、 100 、 250mg/kg 体重/ 週と、週ごとになります。その投与におけます 104 週間の発がん試験が行われております。特に大きな異常は認められておらず、それから本試験において被験物質投与に係るがん原性は認められなかったということで、NOAEL は 250mg/kg 体重/ 週、これを 1 日当たりに直すと 35.7mg/kg 体重/ 日ということになります。一応、異常がなかったという

ことで、そういうNOAELが取れるかどうかということでございます。

それから、資料3の7ページに戻っていただきたいのですが、7ページにハムスターを用いた発がん性試験がございます。シリアンゴールデンハムスターを用いた強制経口投与を0、100、250投与による80週間の発がん性試験が行われております。

体重の変化におきまして、250mg投与群の雌で低値が見られていると。それ以外の異常は特に認められていないということで、これからNOAELということであると、100mg/kg体重/週、これも週1回の投与でございます。これを1日計算にすると、14.3mg/kg体重/日相当となります。これも週1回投与なので、その辺の扱いはどうするかということだと思います。

それから、2段階発がん性試験につきまして、〇〇先生からコメントをいただいておりますので、後ほどコメントをいただけたらと思います。

F344ラットの肝臓2段階発がん性試験におきまして、高用量投与でプロモーション作用を示唆する報告があるとされております。

一方で、SDラット、ハムスターで、1980年代の週1回投与の試験ですが、がん原性は認められなかったとする報告があります。これらの試験結果の評価、投与量の考え方、これらを含めて御検討いただければと思います。

以上でございます。

〇〇〇 ラットの肝の2段階発がん試験が実施されておきまして、高用量投与ではプロモーション作用があるということです。しかしながら、SD系ラット、それとシリアンゴールデンハムスターに週に1回投与という形で、がん原性試験がなされておりますが、こちらの成績では陰性であったということでございますが、これらの試験結果を当調査会としてどう判断したらよいか、この辺について御検討いただきたいと思います。御意見ただけましたらと思います。

〇〇先生どうぞ。

〇〇〇 初めに週1回投与で、7で割って最終的に出すという方法は適用できないと思います。それは、やはり高濃度で1回というのと、それを薄めて毎日というので全くデータは変わってきますので、そういう出し方はできないかと思います。

〇〇〇 そうしますと発がん性の評価としても適切ではないということでしょうか。

〇〇〇 変則的ですが、このドーズであれば、がん原性はなかったという言い方まではできますが、本来の発がん性試験としては、変則的過ぎるところがあるので、NOELという評価を出すのは、無理があると思います。

〇〇〇 このデータからNOAELを出すということは、やめた方がよろしいということですね。がん原性については、週に1回の投与の条件では発がん性はなかったということぐらいは言えるということですね。

いかがでしょうか。病理の専門家の〇〇先生。

〇〇〇 私も週1回投与ということで、単純に7で割るというのは、血中濃度の排泄が速やかだというデータからも難しいのかなと思います。

ただ、コメントは後で申し上げた方がよろしいですか。

〇〇〇 2段階発がん試験ですか、一緒にやっていただいて結構です。

〇〇〇 私見を3ページに緑色の字で書かせていただいたのですが、ただ2段階発がん試験で促進作用が認められているのが非常に高い用量であるということ。

あと、肝臓重量は上がっているのですが、肝障害性というのは、非常に高い急性毒性でしか認められていないということ。ほぼ肝臓重量の増加というのが、〇〇先生や〇〇先生が御指摘になったように、いわゆるCYPの誘導ということで、生体の適用反応の中ということを考え合わせますと、100mgとか、そういう用量ではがんは起きないのではないかなという気はいたします。

このハムスターとラットの試験を評価に使えるかどうかということについては、〇〇先生と同意見です。

〇〇〇 ほかにございませんでしょうか。2段階発がん実験で、遺伝毒性試験の成績次第ですが、遺伝毒性試験が陰性ということであれば、肝臓に対する発がんプロモーション作用があるということでしょうか。それはかなり高用量であって、低用量で起こっていることではない。閾値があるということになると思います。

ほかにコメントはございませんでしょうか

病理の専門家の先生方の御意見をまとめさせていただきますと、今回のSDラットとハムスターの発がん性試験については、投与方法が変則的であって、ここからNOAELを求めることは適切ではないということです。発がん性については、1週間に1回の投与という実験条件では発がん性は認められないということをごさいますて、2段階発がん性試験の方につきましては、高用量におきましては、肝臓を標的とした発がんプロモーション作用はあると、その辺のところでもとめたらよろしいかということをごさいます。

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

〇〇〇 ありがとうございます。では、そのような形でその慢性毒性発がん性試験に

ついでのところは、評価させていただきたいと思います。

引き続き資料の説明をお願いいたします。

○事務局 次は、繁殖毒性、催奇形性で、資料3では8～9ページなのですが、これにつきましても修文等の御意見がございましたので、先ほどの別紙の4～5ページに記載し直させていただいております。そちらを見て説明させていただきます。

繁殖毒性、催奇形性試験でございますが、2世代繁殖試験は実施されていない。ラットを用いた妊娠前、妊娠初期投与試験でございます。強制経口投与、用量が0、30、100、300mg/kg 体重/日によります、妊娠前、妊娠初期投与試験を実施しております。被験物質の投与は、雄は交配前10週から交配終了まで、雌は交配3週間前から妊娠7日まで行っております。

一般的な臨床症状観察では、100mg/kg 投与群の雌、それから300mg/kg 投与群の雌雄で、投与3～4週ごろで流産が認められております。

そのほか、特に異常は認められておりませんで、本試験におけますNOAELは、親動物の一般毒性に対して、30mg/kg 体重/日、生殖発生毒性に対して300mg/kg 体重/日ということでございます。

それから、ラットを用いました胎児の器官形成期投与試験（催奇形性試験）が行われておりまして、強制経口投与0、33、100、300mg/kg 体重/日の投与が行われております。

投与は、F0 雌の妊娠6日から15日まで行っておりまして、妊娠20日に剖検しております。母動物につきましては、特に異常は認められておりません。胎児についても特に影響は認められておりません。

本試験におけますNOAELは、母動物、胎児ともに300mg/kg 体重/日で、催奇形性は300mg/kg 体重/日の用量でも認められなかったとされております。

もう一つ催奇形性試験が行われておりまして、これはWistarラットを強制経口投与ということ、用量が0、100、300でございます。

投与は、妊娠6日から15日間行っておりまして、妊娠20日に剖検しております。これも先ほどの試験と同様の結果となっておりまして、NOELは、母動物、胎児に対して300mg/kg 体重/日と、催奇形性は300mg/kg 体重/日の用量でも認められなかったとしております。

ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験でございます。強制経口投与で0、30、100、300mg/kg 体重/日の投与を行っております。被験物質は、妊娠15～21日に行っております。それにおきましても、特に大きな異常は認められておりませんで、本試験における母動物及び胎児に対するNOAELは300mg/kg 体重/日ということございました。

ウサギを用いた胎児の器官形成期投与試験（催奇形性試験）が行われておりまして、強制経口投与 0、30、100、300mg/kg 体重/日の投与を行っております。

試験物質は、妊娠 6～18 日までに行いまして、妊娠 29 日に帝王切開ということでございます。被験物質投与群におきまして、親動物の体重それから摂取量の減少が認められております。胎児に関する影響は特に認められておりません。

それで、本試験における胎児に対する NOAEL は 300mg/kg 体重/日、母動物に対する NOAEL は求められなかったとされております。

催奇形性につきましては、300mg/kg 体重/日の用量でも認められておりません。

更に、ウサギを用いた強制経口投与、0、100、300mg/kg 体重/日におけます催奇形性試験が行われております。妊娠 6～18 日までの投薬。妊娠 29 日に帝王切開ということでございます。

これも先ほどの試験と同じような結果でありまして、本試験におけます胎児に対する NOAEL は 300mg/kg 体重/日、同様に母動物に対する NOAEL は認められなかった。

催奇形性は 300mg/kg 体重/日の用量でも認められなかったということでございます。

2 世代試験はありませんが、ラットの産出試験、ウサギ催奇形性試験が実施されているということで、催奇形性はいずれも認められていないということでございます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。ここで問題になるのは、Ⅲ節試験の方でしょうか。そこで NOAEL が 30mg となりますね。

もう一つは、ウサギの催奇形性試験で、母動物に対して NOAEL が求められなかったということで、下が LOAEL になるということでしょうか、この辺についての御議論だと思いますが、コメント、御質問がございましたら、よろしくお願いたします。

どうぞ。

〇〇〇 ウサギの試験で、NOAEL が設定できなかったのですが、青字の方の試験データで、恐らく統計処理をしているのかどうか、定かではありませんでした。個別データは付いているので、統計処理をして判断したらいかがかと思いますが、どうでしょうか。

〇〇〇 〇〇先生から、統計処理をされて、統計学的に有意であったら取るべきではないかということですが、データがありますので、これについては、例えば〇〇先生のところでできますでしょうか。申請者にお願いしましょうか。

〇〇〇 そうですね。その方がよいと思います。

〇〇〇 事務局、それは可能でしょうか。

○事務局 はい。データがあるということですので、それは可能かと思います。

○○○ ○○先生、いかがですか。

○○○ 先ほど4週間の亜急性試験のところ、○○先生からデータを厳しく取り過ぎていたというようなお話がありましたが、繁殖催奇形性試験のデータについても全く同じことが言えます。

それで、明らかな有意差が付いていなくても、体重、摂餌量については影響があったと報告者の作成者は書いているようです。

そういう意味では、○○先生がおっしゃったように、統計処理をきっちりやって、その結果に基づいて評価するという方がベターかと思います。

○○○ ありがとうございます。そうしましたら、これは催奇形性試験の青字で書いてある方の試験だけでよろしいですね。下の100mg、300mgの別の催奇形性試験がありますが、こちらではなくて、青い方でよろしいですか。

○○○ 下の方の試験は、有意差のマークが付いていましたので、よろしいかと思います。

○○○ では、上の青字で書かれた試験の統計処理をしていただくということにさせていただきますか。

それで、もし、ここで30mg/kg投与においても、統計学的に有意な体重減少があったということであると、NOAELは取ることができませんね。LOAELということになります。このパラメータが一番感受性の高いものとなりますので、遺伝毒性試験が陰性だという確定がありましたら、ADI設定はこの値から設定するということとなります。よろしいでしょうか。

○○○ はっきりしたことは言えませんが、少なくとも体重に関しては零コンマ零何がしkgですから、10g単位ですか、一番下の30mg、それから100mg/kgの2群についてはコントロールとの差が10g、20gという程度です。したがって、恐らく統計検定をしても、有意差が付かないだろうと思うのですが、摂餌量は、もう少し差がありますから、場合によっては有意差が付く可能性もありますが、下の2群に比べて、300mgの群は体重、摂餌量ともに数値的にも低いという印象は受けます。

○○○ もし、摂餌量でも有意な差が付いたという場合には、LOAELということになりますが、そのLOAELから安全係数をかけてADI設定をするということになりますが、それについて御異論はないでしょうか。

では、そのような形で、次回の審議のときに、この辺のディスカッションになるということだと思いますが、引き続き遺伝毒性が残っておりますので、説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、9 ページを御覧ください。遺伝毒性試験についてです。

変異原性に関する各種試験の結果の一覧を9 ページに載せております。ここの表に書いてあるものは、in vitro、in vivo ともに陰性ということでございます。

上記の試験はすべて陰性であります、プラジクアンテルの遺伝毒性につきましては、このほか、総説を含む種々の論文が公表されております。

こういった多くの報告は、上記と同様に陰性とするものであります、in vitro の幾つかの試験で陽性とする例もあります。

しかしながら、in vivo につきましては、試験報告は陰性でありまして、特に臨床用量を投与されたヒトにおける末梢血リンパ球の前進突然変異試験、それから末梢リンパ球の染色体異常試験、末梢リンパ球、尿路上皮細胞の小核試験で異常は認められておりません、むしろ寄生虫の感染によって生じた異常を軽減するという報告をされております。

こういったことから、プラジクアンテルはヒト生体内において問題となる遺伝毒性は示さないと考えられるとしております。

机の上に、もう一つプラジクアンテルの遺伝毒性試験についてというレビューを紹介したペーパーが置いてあると思いますが、皆さんお持ちでしょうか。

それによりますと、論文がそれに対して6 つほどありまして、概要だけ簡単に説明しますと、1 番目の論文ですが、ほとんどの試験は陰性なのですが、1 つ Ames で陽性とする報告があると。ただ、それについて信頼性は評価できないということで、結果としては遺伝毒性もしくは発がん性を示唆する結果はないとしております。

2 番目の I C P E M C、これは国際環境変異原及び発がん性物質防御委員会というところが出しているもので、ここもほとんどは陰性結果ということで、中に陽性の結果がちらほらあると。

結論としては、ヒトに対してプラジクアンテルの臨床の単回あるいは反復投与は遺伝毒性を示さないとしているが、発がん性物質との同時投与で異なる結果が得られていることについて、検討の余地があるだろうとの付記をしています。

3 番目が E M E A ですが、遺伝毒性はないと判断してしまして、先ほどの I C P E M C の実質的に遺伝毒性はないという判断を引用紹介しているということです。

4 番目の論文なのですが、いろいろと陽性の結果が出ていると。それから、ベンゼンと同時処理したマウスにおける小核試験で増強作用が出るというような報告があるということで、結論として、臨床用量で到達する血中レベルで弱い遺伝毒性を示すことが示唆されているとしております。

それから、WHO 2002 年におきましては、ヒトに対する遺伝毒性を欠くと記載している。

(6) のバイエルの反論ですが、いろいろと陽性結果が出ているものがあるが、in vivo については、すべて陰性ということで、結論としてヒトを含む遺伝毒性の結果からプラジクアンテルは遺伝毒性を有さず、これはハムスター、ラット、がん原性試験によって確認されているとし、この判断はWHOやICPEMCの総括と同様であるとしております。

簡単ですが、総説については、このような状況だということでごさいます。

以上です。

〇〇〇 遺伝毒性試験についてですが、実施された範囲では、in vitro、in vivo ともにすべて陰性であったということですが、説明がありましたように、種々の総説、あるいは論文が提出されておまして、非常に多い情報の中で調査会としてどのようにとりまとめていったらよろしいかということになります。

この辺につきまして、コメント、御質問などお願いできたらと思います。

どうぞ。

〇〇〇 バイエルから提出されている資料が、結局、ここのテーブルになっているわけなのですが、その中で、最初の in vitro では、ここでは Ames 試験だけしか書いていないのですが、提出された資料には、マウスのリンフォーマアッセイとか、ヒトの線維芽細胞を使ったUDSとかが、提出されたデータに入っているのですね。提出されたデータというのは、WHOのまとめたものを日本語訳にして付けただけなのです。

それから、in vivo の方の試験は、このほか総説、Frohberg 1984 と書いてありますが、その総説を提出しているのです。その中の in vivo のテストだけをここに持ってきたということなので、そのこと自体はそれでよろしいのですね。WHOの論文とヒトが書いた総説を日本語訳にして提出資料にしたものなのです。それをここへテーブルとして載せるというのはよいかどうかなのです。

〇〇〇 個別のデータがちゃんと付いた形であれば、本来の評価ができるわけですが、そうではないということですね。

〇〇〇 なぜそれを選んだか、その中でいっぱいデータが、これは事務局からいただいたものなのですが、農林水産省に平成 15 年に提出したバイエルの資料で、これだけいろんなデータを、変異原性に関して出しているのですが、その中で、なぜこれだけを選んだのかというのが、はっきりしません。総合的に評価したことを書くのか、提出されたものはここに出すのか、その方針を最初に決めていただくとよいのではないかと思います。

〇〇〇 事務局、いかがですか。

○事務局 今回の場合は、ここの表に載っているものについては、メーカーの方から出されていた生データ。

○○○ 生データではないのです。このデータは、Ames試験とこのデータはWHOが書いた総説のメルクのデータをただここへ移しただけなのです。

○事務局 今回に関しては、メルクからももらっているのです。

○○○ そうですか、それではメルクのデータですね。

○事務局 メディアルジャパンから来ているエクイバランゴールドの毒性試験結果等に関する資料の方に、生データが1977年に実施しているもので出されておまして、その部分載せてございます。

○○○ では、これはメルクのデータですね。

○事務局 そのとおりです。

○○○ わかりました。それでin vivoの試験についてはどうなのでしょう。

○事務局 in vivoの試験も、5-1とか5-5、5-4、5-6というメルクから出ている元データになります。

○○○ そうですか。

○事務局 後からメルクから出てきまして、それで付け足しで書いているというところから、付け足しというのは、5-5、5-6、5-4、5-6という生データだったものから、そこを付け足させていただきます。

○○○ その点はわかりました。

そうしますと、ちょっと御説明しますと、ポジティブに出ているというのが、マウスのプラジクアンテルを投与したマウスの尿を集めて、そしてそれをサルモネラでテストしたのが陽性だというのが、かなり陽性だというものの大きな影響を与えているものなのですが、それをテストした方法が、感受性を上げるために、グルコースの濃度を変えたとか、いろいろmodifyしてしまっていて、しかも、生データがわからなくて、そして1日の尿当たりに換算したものだけが出ているので、どのように評価したのかがわかりません。

$\beta$ グルクロニダーゼで処理すると、変異原性は上がるというデータもあって、ちょっと本当らしいようでもあるのですが、ここにもFrohbergというのが評価しているのですが、メソッドとして承認されていないような方法を使っているので、評価ができないということをおっしゃってしまっていて、私もそれがもつともだと思えます。

あと、クリティカルなことは、in vivoで、ヒトで小核試験が行われていて、それがネガティブという報告もありますので、in vivoでは、ショウジョウバエのX連鎖劣勢致死

というように動物の種類を入れた方がよいと思うのです。

それから、マウス、これはここの姉妹染色体交換というのは、マウスの骨髄というのは、これは学会のアブストラクトだけで、それで陽性で出ている分ですから、多分ここは除いた方がよいと思います。後で事務局とよく相談します。

その後の小核については陰性で、そしてマウス以外でも、ヒト及びラットでも小核試験が行われて、それらはネガティブと報告されていますので、評価としては、ここに書いてあるように、ネガティブでよいと思います。この辺の表現は、ちょっと後で。

〇〇〇 わかりました。そういうことで、幾つか *in vitro* の系で陽性があるが、*in vivo* の系で陰性だということ、生体に対する遺伝毒性の影響はないのではないかと、そういうことでよろしいでしょうか。

9 ページの下のところにテーブルがありますが、下のところの文言については、事務局と〇〇先生で御相談いただいて進めていただけたらと思います。

ということで、生体内で問題となる遺伝毒性はないという結論でよろしいということでございますので、そのような方向性で行きたいと思います。

12 時になってしまったのですが、事務局どういたしましょうか。

〇事務局 薬理試験とか、その辺はまた後に、次回にということ。

〇〇〇 では、プラジクアンテルに関しては、10 ページの上のところ「(6) 一般薬理試験」の前までで止めさせていただきたいと思います。

あと、これ以外はどうしましょうか。

〇事務局 もう時間なのですが、10 分ぐらいお時間をいただければと思います。

資料 4 の後ろに参考資料として「薬剤耐性菌の食品健康影響評価の進め方について（修正案）」というものが、1 枚紙であると思います。右肩に別紙と付いているものでございます。

これは、薬剤耐性菌の食品健康影響評価の進め方というものの修正版です。これまで動物用医薬品専門調査会と肥料・飼料専門調査会の合同ワーキンググループで、微生物専門調査会の専門委員については、専門参考人として参加していただくという形で、薬剤耐性菌に係るワーキンググループを開催しておったというところです。

今後の審議内容につきましては、結局、薬剤耐性菌について評価も必要になってくるということもありますので、やはり微生物の観点からの評価というものが必要になってくるということで、そういうことで、微生物専門調査会も含んだ、3 専門調査会のワーキンググループとして進めた方がよいのではないかという意見が、ワーキンググループの中から

提案されましたので、それを踏まえた修正案となっています。

特に、調査会での分担等の変更はありませんが、御了解いただけましたら、今後このような体制で行いたいということになります。

また、ワーキンググループの方で、これは動物用医薬品ではなくて、飼料添加物に当たるものなのですが、飼料添加物のモネンシンの評価書（案）がまとまりましたので、併せて御報告させていただきます。

モネンシンの方については、若干簡単に御説明しますと、3ページにありますように、こういう構造をしているようなもので、飼料添加物として使用されているということでございます。

6ページ辺りをちょっと見ていただきたいのですが、下の方に「イ 作用タイプ」というのがございますが、モネンシン及びその他のイオノフォア系は、細菌のエネルギーを消耗させて、細菌には静菌的に作用するというようなものです。

特に、コクシジウムに対する作用が非常に強いということで、これで世界的に抗コクシジウム剤として使用されているというものです。

7ページなのですが、抗菌スペクトルとしましては、グラム陽性菌に抗菌活性を有するが、グラム陰性菌または真菌、こういったものには活性は一切示さないということです。

8ページになりますが、鶏から分離されたコクシジウムにおきましては、イオノフォア耐性株の報告はあります。

8ページの下から3行目ですが、家畜に由来する *Enterococcus*、*Clostridium* の野外株について、モネンシンに対する最小発育阻止濃度については、10ページの表5、表6に示しておりますが、ほとんど耐性は示していないのですが、中には表5のデンマークの *E. faecium* におけます豚とか、それから *E. faecalis* におけますデンマークの豚で、若干低いながら耐性を示すものがあるというような情報があります。

11ページを見ていただきたいのですが「(6) 交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質」ということなのですが、モネンシンは、これまでその中の(6)の(イ)のところを見ていただきたいのですが、交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質ということで、モネンシンはこれまで医療には使用されておらず、当該物質と化学構造が類似したヒト用抗菌性物質及び交差耐性を示す物質がないことが確認されているということでございます。

こういったようなことも含めまして、最終的に12ページの「2 食品健康影響評価について」のところを見ていただきたいのですが、現時点において、モネンシンの家畜等への

給与によるモネンシン耐性菌が選択される可能性は否定できないが、モネンシン及び類似の抗菌性物質がヒトで使用されていないこと、モネンシンがヒトで使用されている抗菌性物質と交差耐性を示したという報告がないことから、モネンシン耐性菌が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程度と考えられるという評価結果としております。

一応、こういう評価結果が出ましたので、まず、皆さんに報告させていただいております。

もし、この評価書の内容に御意見等がございましたら、ちょっと短時間で恐縮なのですが、7月3日月曜日までに何か御意見があればいただければというふうに思います。以上でございます。

〇〇〇 薬剤耐性菌に関わるワーキンググループについては、これから微生物学専門調査会も含めた専門調査会の合同WGで実施していくということでございます。

これにつきましては、御了承いただくということでもよろしいでしょうか。

それでモネンシンナトリウムについての食品健康影響評価につきましては、既にワーキンググループの方で報告書を出してきております。このワーキンググループには、動物薬の調査会としましては、〇〇先生、〇〇先生、〇〇先生、〇〇先生、それと私が含まれておりまして、この文章の作成には関与してきております。

しかしながら、ほかの先生方につきましては、本日お配りしておりますことから、1週間ぐらいお時間をいただいて、内容を見ていただいて、7月3日までにコメントなどがありましたら、事務局にお願いしたいということでございます。

よろしゅうございますか。

そのほか、事務局からございますか。

〇事務局 そのほかですが、前回、ポジティブリスト制度の導入に係る食品安全委員会の審議体制についてということで、優先物質以外の物質について、人数を絞りましたワーキンググループを設置して評価するという事になっておりましたが、そのメンバーにつきまして、座長と相談しまして、今から申し上げる先生方をお願いするということでございますので、それについてお伝えしたいと思います。

〇〇先生、〇〇先生、〇〇先生、〇〇先生、〇〇先生、〇〇先生、〇〇先生の7人の先生にワーキンググループの方をお願いしたいと考えております。

以上です。

〇〇〇 WGのメンバーについては、今、御紹介がありました先生方をお願いするという

ことになりました。特段御異議がないようでしたらお願いいたしたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

〇〇〇 ありがとうございます。それでは、御担当の先生方、よろしくお願い申し上げます。

ほかに事務局からございますか。

〇事務局 特にございませんですが、7月の調査会ですが、26日の水曜日10時からということで予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 以前は19日だったのですが、変更になって26日の午前10時からということでございます。よろしくお願いいたします。

これで、すべて本日の議事は終了いたしました。何かございますか。

それでは、以上をもちまして、閉会とさせていただきたいと思っております。どうもありがとうございました。