

動物用医薬品の発がん性試験における無毒性量等の設定の考え方について (平成 27 年 1 月 15 日第 175 回動物用医薬品専門調査会決定)

ここに示した取扱いは、これまでの動物用医薬品¹の食品健康影響評価における、ラット等の実験動物を用いた発がん性試験における無毒性量（NOAEL）又は最小毒性量（LOAEL）（以下「NOAEL 等」という。）の設定の取扱いをまとめたものであり、今後の動物用医薬品の評価にあたり、発がん性試験に NOAEL 等を設定できるか否かの参考になるものと考えられる。

ただし、動物用医薬品の安全性評価は、固定的な判断基準に基づいて行われるべきものではなく、試験データを詳細に検証し、それぞれの物質の特性に応じて柔軟になされるべきものである。また、動物用医薬品の評価方法は、科学の進歩を踏まえ、最新の情報により常に更新されるべきものである。

1. はじめに

これまで動物用医薬品専門調査会では、発がん性試験の目的が発がん性の有無を検討するものであって、NOAEL 等を求める試験ではないという理由から、発がん性試験における NOAEL 等の設定を行わなかった。

一方で、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）や欧州医薬品庁（EMA）等の評価書及び他の専門調査会においては、発がん性試験であっても NOAEL 等の設定がなされているものがあることから、今般、発がん性試験における NOAEL 等の設定の考え方について検討することとした。

2. 検討のための資料の範囲

(1) 発がん性試験及び反復投与毒性試験の違い

発がん性試験及び反復投与毒性試験の目的並びに観察及び検査項目について、表 1 に示した。（参照 1）

表 1 発がん性試験及び反復投与毒性試験の目的並びに観察及び検査項目

	発がん性試験	反復投与毒性試験
目的	対象とする被験物質に腫瘍を発生させる作用あるいは腫瘍の発育を促進させる作用があるか否かを検討する。	被験物質を動物に反復投与したときに、明らかな毒性変化を惹起する用量とその変化の内容、用量相関性及び毒性変化の認められない用量（無毒性量）を求める。また、毒性とばく露量の関連性についてトキシコキネティクス的な検討も必須である。

¹ 抗菌性物質、飼料添加物と共通の物質及び食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項に規定する人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質（以下「対象外物質」という。）を除く。

観察及び検査項目	全群について、剖検を行い、全ての組織について病理組織学的検査を施し、投与群における腫瘍発生が対照群と比較して増加しているか否かについて検査する。	1) 一般状態、体重及び摂餌量 2) 血液検査、血液生化学検査、尿検査 3) 眼検査 4) その他の機能検査（心電図、視覚、聴覚、肝機能や腎機能等） 5) 病理検査 6) 回復性試験
----------	--	--

(2) OECD（経済協力開発機構）の化学物質の試験に関するガイドライン（2009年）における発がん性試験及び反復投与毒性試験の目的

発がん性試験及び反復投与毒性試験に関係する OECD の化学物質の試験に関するガイドライン（以下「OECD テストガイドライン」という。）には、451「がん原性試験」、452「慢性毒性試験」及び453「慢性毒性／がん原性併合試験」がある。（参照 2～4）

451「がん原性試験」及び452「慢性毒性試験」の目的を表 2 に示した。いずれも NOAEL 又はベンチマークドーズ（以下「BMD」という。）確立のための開始点の決定が目的に含まれている。

表 2 OECD テストガイドラインの 451「がん原性試験」及び 452「慢性毒性試験」の目的

	451「がん原性試験」	452「慢性毒性試験」
目的	<ul style="list-style-type: none"> ・同時対照群と比較して、腫瘍の発生頻度の増加、悪性腫瘍の割合の増加、または腫瘍発生の早期化をもたらす、化学物質のがん原性の検出 ・がん原性の標的器官の検出 ・腫瘍発生時期の確認 ・腫瘍の用量反応関係の確認 ・NOAEL 又は BMD 確立のための開始点の決定 ・ヒトの低用量暴露へのがん原性の外挿 ・作用機序に関する試験仮説へのデータ提供 	<ul style="list-style-type: none"> ・化学物質の慢性毒性の検出 ・標的器官の検出 ・用量反応関係の確認 ・NOAEL 又は BMD 確立のための開始点の決定 ・ヒトの暴露量における慢性毒性影響の予測 ・作用機序に関する試験仮説へのデータ提供

(3) 各国評価機関における状況

① JECFA<参考>

JECFA の評価書では、長期投与試験を“Long-term studies of toxicity and carcinogenicity”という項目に区分しているが、長期投与試験のうち、慢性毒性試験と発がん性試験の区分けを明確には行っていない。

なお、1994年～2014年の20年間に公表された JECFA の評価書に記載されている“Long-term studies of toxicity and carcinogenicity”の項に区分された長期投与試験について、腫瘍性病変をエンドポイントにおいた NOEL 等の設定を行っているかを確認した結果、表 3 のとおりであった。（参照 5～17）

表 3 JECFA 評価書における長期投与試験の NOEL 等のエンドポイント

a. 腫瘍性病変	b. 非腫瘍性病変	c. 設定根拠が確認できなかったもの*
<ul style="list-style-type: none"> ・塩酸ジルパテロール (2014) ・ラクトパミン (2005) ・酢酸メレンゲステロール (2000) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ゲンチアナバイオレット (2014) ・ラサロシドナトリウム (2014) ・アプラマイシン (2012) ・モネパンテル (2012) ・リンコマイシン (2000) ・シハロトリン (2000) ・ジシクラニル (2000) ・トリクロルホン (2000) ・ホキシム (2000) ・サラフロキシシン (1998) ・チアベンダゾール (1997) ・シフルトリン (1997) ・フルアズロン (1997) ・シペルメトリン及びα-シペルメトリン (1996) ・エンロフロキサシン (1995) ・ネオマイシン (1995) ・フルメキン (1994) 	<ul style="list-style-type: none"> ・アビラマイシン (2009) ・チアンフェニコール (2000) ・ナイカルバジン (1998) ・モキシデクチン (1996) ・クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリン (1996) ・ジクラズリル (1996)

* : NOEL 等の設定がされているが、エンドポイントを腫瘍性病変又は非腫瘍性病変としているのが分からないもの。JECFA のコメントに記載されておらず、判断が不明なものは除外した。

② EMA²

EMA の評価書では、長期投与試験を“toxicity studies”、“carcinogenicity studies”等、各試験について記載を行っている。この試験項目の判断は申請者の資料に基づいたものか、EMA の判断によるものかは確認できていない。

表 3 に記載された剤に係る EMA の評価書の“carcinogenicity studies”又は“oncogenicity studies”（慢性毒性/発がん性併合試験を除く。）について、NOEL 等を設定しているかの確認を行った結果、表 4 のとおりであった。（参照 18～29）

表 4 EMA 評価書における発がん性試験の NOEL 設定の有無

a. 設定している	b. 設定していない	c. 判断できなかったもの*
<ul style="list-style-type: none"> ・ジシクラニル (2000) ・ネオマイシン (2002) ・ラサロシドナトリウム (2004) 	<ul style="list-style-type: none"> ・フルメキン (1996) ・エンロフロキサシン (1996) ・チアンフェニコール 	<ul style="list-style-type: none"> ・フルアズロン (2006)

² 前身の欧州医薬品審査庁 (EMEA) の評価書を含む。

<ul style="list-style-type: none"> ・アピラマイシン (2007) ・アプラマイシン (1999) 	<ul style="list-style-type: none"> (2006) ・モキシデクチン (1996) ・モネパンテル (2012) 	
--	---	--

* : NOEL 等の設定がされているが、複数の試験がまとめて報告されており、発がん性試験に NOEL を設定したのかが分からないもの。

③ 食品安全委員会

a. 農薬専門調査会

発がん性試験において、NOAEL 等の設定を行っている。

b. 添加物専門調査会

「添加物に関する食品健康影響評価指針」では、発がん性試験について、「用量段階は、対照群のほかにも少なくとも 3 段階の投与群を設定する。設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、その公比は適切な NOAEL が求められるものにする」としており、発がん性試験における NOAEL 等の設定は行わないとはしていない。(参照 30)

c. 化学物質・汚染物質専門調査会

「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き」(平成 20 年 9 月 2 日 化学物質・汚染物質専門調査会決定)では、『1. 「発がん性に対する遺伝毒性の関与がない」と判断される場合の評価 (I) (*in vitro* 遺伝毒性試験、*in vivo* 遺伝毒性試験のいずれも陰性の場合など)』、『2. 「発がん性に対する遺伝毒性の関与が不確実」と判断される場合の評価 (II) (*in vitro* 遺伝毒性試験では陽性ではあるが、*in vivo* 遺伝毒性試験のデータが不十分で判断できない場合など)』の場合に、疫学研究又は動物実験から発がん性に関する NOAEL を得ることができる場合、耐容一日摂取量 (TDI) を算出している。(参照 31)

3. 発がん性試験における NOAEL 等の設定の考え方

反復投与毒性試験の目的は、被験物質を動物に反復投与したときに、明らかな毒性変化を惹起する用量とその変化の内容、用量相関性及び毒性変化の認められない用量(無毒性量)を求めることであるので、発がん性試験においても、反復投与における毒性所見を得ることは可能であると考えられる。

このようなことから、発がん性試験における NOAEL 等の設定は報告される試験の内容等から、個別に判断する。

〈参照〉

1. 新版 トキシコロジー. 日本トキシコロジー学会教育委員会編. 朝倉書店. 2009年.
2. OECD: OECD Guideline for the Testing of Chemicals, No. 451, Carcinogenicity Studies, 2009.
3. OECD: OECD Guideline for the Testing of Chemicals, No. 452, Chronic Toxicity Studies, 2009.
4. OECD: OECD Guideline for the Testing of Chemicals, No. 453, Combined Chronic Toxicity/ Carcinogenicity Studies, 2009.
5. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 69, 2014.
6. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 66, 2012.
7. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 61, 2009.
8. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 57, 2006.
9. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 53, 2005.
10. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 45, 2000a, nos 987-993 on INCHEM.
11. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 43, 2000b, nos 957-964 on INCHEM.
12. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 41, 1998, nos 914-926 on INCHEM.
13. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 39, 1997, nos 884-896 on INCHEM.
14. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 38, 1996, nos 873-883 on INCHEM.
15. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 36, 1996, nos 853-863 on INCHEM.
16. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 34, 1995, nos 818-831 on INCHEM.
17. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 33, 1994, nos 804-817 on INCHEM.
18. EMEA: DICLAZURIL. Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (1), 1996.
19. EMEA: DICYCLANIL. Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (2), 2000.
20. EMEA: NEOMYCIN. Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary

- Report (3), 2002.
21. EMEA: LASALOCID SODIUM. Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report, 2004.
 22. EMEA: AVILAMYCIN. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Summary Report, 2007.
 23. EMEA: APRAMYCIN. Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (2), 1999.
 24. EMEA: FLUMEQUINE. Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (1), 1996.
 25. EMEA: ENROFLOXACIN. Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (1), 1996.
 26. EMEA: THIAMPHENICOL (Extension to pigs and extrapolation to all food producing species). Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Summary Report (6), 2006.
 27. EMA: MOXIDECTIN. Committee for Medicinal Products, Summary Report, 1997.
 28. EMA: Monepantel (caprine and ovine species). European public MRL assessment report (EPMAR), 2012.
 29. EMEA: FLUAZURON. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Summary Report (2), 2006.
 30. 食品安全委員会. 「添加物に関する食品健康影響評価指針」、2010年5月
 31. 「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き (清涼飲料水を対象)」(平成20年9月2日 化学物質・汚染物質専門調査会決定)