

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 262 回) 議事録

1. 日時 令和 5 年 4 月 21 日 (金) 14:32~16:43

2. 場所 食品安全委員会 中会議室 (Web 会議)

3. 議事

(1) 動物用医薬品 (ケトプロフェン) に係る食品健康影響評価について

(2) 農薬・動物用医薬品 (プロフラニリド) に係る食品健康影響評価について

(3) その他

4. 出席者

(専門委員)

青山専門委員、石塚専門委員、青木専門委員、稲見専門委員、伊吹専門委員、

桑村専門委員、島田章則専門委員、須永専門委員、寺岡専門委員、

中西専門委員、宮田専門委員

(専門参考人)

広瀬専門参考人

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員

(事務局)

中次長、前問評価第二課長、爲廣課長補佐、矢野課長補佐、岡谷評価専門職、

木庭評価専門職、田村技術参与

5. 配布資料

- 資料 1 令和 5 年度食品安全委員会運営計画
- 資料 2 意見聴取要請（令和 5 年 4 月 21 日現在）
- 資料 3 ケトプロフェンの評価について
- 資料 4 （案）農薬・動物用医薬品評価書「プロフラニリド」
- 参考資料 1 食品健康影響評価におけるベンチマークドーズ法の活用に関する指針（令和元年 10 月 食品安全委員会）
- 参考資料 2 新たな時代に対応した評価技術の検討～BMD 法の更なる活用に向けて～
- 参考資料 3 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順（平成 18 年 6 月 26 日 食品安全委員会決定）
- 参考資料 4 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について（ジミナゼン）
- 参考資料 5 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について（イソシンコメロン酸ニプロピル、マホプラジン）

6. 議事内容

〇〇〇 ただいまより第 262 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、〇〇専門委員及び〇〇専門委員が御欠席です。したがって、11 名の専門委員で議論することになります。

それから、ケトプロフェンの審議のために、〇〇先生を専門参考人としてお招きしております。

〇〇先生、本日はどうぞよろしくお願ひいたします。

〇〇〇 よろしくお願ひいたします。

〇〇〇 本日の会議全体のスケジュールについては、お手元に「第 262 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、そちらを御覧ください。

では、議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の御確認をお願いいたします。

○事務局 それでは、議事の確認に移ります。

本日の議事は、「動物用医薬品（ケトプロフェン）に係る食品健康影響評価について」、「農薬・動物用医薬品（プロフラニリド）に係る食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本日の調査会ですが、資料が特定のメーカーから提供されたものであり、審議内容によって当該企業の知的財産等が開示されるおそれがあることから、非公開での審議とさせていただいております。

次に、資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、それから、資料 1 から 4 及び参考資料 1 から 5 は議事次第に記載されているとおりでございます。そのほか、机上配布資料 1 から 5 がございます。これらの資料は事前に印刷したものをお送りしたほか、メールベースで幾つかお送りさせていただいております。不足の資料等がございましたら事務局にお知らせください。

〇〇〇 ありがとうございました。

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御報告ください。

○事務局 承知しました。

事務局です。

それでは、御報告申し上げます。

議事（2）のプロフラニリドに関しましては、〇〇専門委員より令和 5 年 4 月 12 日付で確認書の提出がございました。調査審議の対象となる企業申請品目の関係企業からの依頼により、

申請資料等の作成に協力した旨、御報告がございました。

また、それ以外については、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日の委員会決定の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。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいま、事務局から御報告いただいたとおりでございまして、私はプロフラニリドに関して、同委員会決定2の(1)に掲げる場合のうちの④、すなわち申請資料の作成に協力したという実績があると認められるようであります。したがって、誠に申し訳ございませんが、私はこの調査審議に関してのみ参加しないということで、途中から座長代理の〇〇先生に議事運営をお願いすることになると思います。どうぞよろしく願いいたします。

それから、それ以外、御提出いただいた確認書について、先生方、相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

では、冒頭ですが、本日は今年度の運営計画について事務局から御説明があると聞いておりますので、まずそちらをお願いいたします。

〇事務局 承知しました。

それでは、資料1及び机上配布資料4の一枚紙を御用意ください。

本日は令和5年度の最初の専門調査会となりますので、これらの資料に基づきまして、令和5年度食品安全委員会運営計画について御説明いたします。特に本調査会に係る部分を中心に御紹介したいと思います。

まず、全体像について机上配布資料4で御説明いたします。こちらを御用意ください。

全体の構成は枠で囲ってあります主に4つの柱から構成されておまして、食品健康影響評価の着実な実施、研究・調査事業の推進、リスクコミュニケーションの推進、国際協調の推進という柱立てになっております。

令和5年度の新たな要素といたしましては、この一枚紙の上段の枠の2行目でございますが、オープンデータ化の構築に向けた調査・検討などのデジタルトランスフォーメーションの取組を進めるというものがございます。

それでは、内容をもう少し詳しく御説明いたします。資料1を御用意ください。

1枚おめくりいただきますと、目次がございます。目次ですが、第1の運営委員会の運営の重点事項とその次の「第2 委員会の運営全般」が総論的な内容を記載しておりまして、第3以降に各論を記載するという全体構成になっております。

それでは、2ページを御覧ください。

「第1 令和5年度における委員会の運営方針」でございます。令和4年度版、昨年度版はここで重点事項を4点ほど掲げておりましたが、先ほど御紹介申し上げましたように、第3以降の各論の部分と重複する内容がございましたので、令和5年度版の第1においては、食品安全基本法に基づき、国民の健康の保護を最優先に所掌事務を円滑かつ着実に実施する旨のみを記載することとしております。

次に、「第2 委員会の運営全般」を御覧ください。

(3)といたしまして、食品健康影響評価に関する専門調査会の開催について記載しております。食品健康影響評価を的確に実施するため、専門調査会を開催することとしており、先生方におかれましては、引き続き円滑な審議についてよろしくお願い申し上げます。

続きまして、3ページの「第3 食品健康影響評価の実施」を御覧ください。

「1 リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件の着実な実施」ですが、(1)といたしまして、リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件については、早期に評価が終了するよう、計画的・効率的な調査審議を行うことを規定しています。

また、その下の(2)といたしまして、企業からの申請に基づきリスク管理機関から要請を受けて行う食品健康影響評価については、追加資料の提出に要する期間を除いて、1年間の標準処理期間内に評価結果を通知できるよう、計画的な調査審議を行うとされているところでござ

います。

また、その次の（３）といたしまして、いわゆるポジティブリスト対象品目の食品健康影響評価について記載をしております、ここに記載の実施手順に基づきまして計画的な調査審議を行うこととしているところでございます。

また、「２ 評価ガイドライン等の策定等」の最後の２行を御覧ください。ここで「ベンチマークドーズ法を適用する場合の手順や考え方の整理に向け、引き続き検討を進める」という規定がございまして、評価技術企画ワーキンググループでさらなる検討が進められることとなりますが、関連して、本日、ケトプロフェンについて評価の考え方を御審議いただく予定にしております。

このほか、４ページの「第５ 食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」、さらに６ページの「第６ リスクコミュニケーション・情報発信の促進」としまして、様々な手段を通じた情報の発信、食品の安全に関する科学的な知識の普及啓発等を記載しております。

また、１０ページの「第９ 国際協調の推進」として、国際会議等への委員、事務局職員の派遣計画を記載しております。

簡単ではございますが、令和５年度の運営計画の御説明は以上でございます。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

特に審議事項ではございませんが、せっかくの機会です。先生方、何か御質問等があれば、御遠慮なく。いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

では、どうもありがとうございました。この件は終了したということにしたいと思います。

では、引き続き、議題（１）の「動物用医薬品（ケトプロフェン）に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思います。

本日はケトプロフェンについて特に評価書があるわけではございませんが、議論の進め方についてまずは話をしたいということです。

では、事務局、御説明をよろしくお願いたします。

○事務局 承知いたしました。

ケトプロフェンについて御説明をさせていただきます。資料3と机上配布資料2をお手元に御準備ください。

後ほど詳細は御説明させていただくのですが、今回ケトプロフェンの調査審議を行うに際しまして、動薬専門調査会では使用したことのないベンチマークドーズ法を活用することを検討したいと思います。何分、当調査会において経験のない試みでございますので、サポートしてくれるメンバーをお呼びしております。初めに御紹介させていただきます。

食品安全委員会には、食品健康影響評価の実施に用いる新たな技術の企画などを調査審議する評価技術企画ワーキンググループがございまして、そのワーキンググループにおきまして、ベンチマークドーズ法の専門家として長きにわたり御活躍をいただいております○○先生に今回専門参考人として御参加いただいております。

なお、○○先生は、汚染物質などほかの品目についてベンチマークドーズ法を活用する際にも専門家としてサポートいただいた経緯がございます。

そして、評価技術企画ワーキングの事務局を務めます○○にも事務局として同席をお願いしているところでございます。

このお二人にサポートをいただきつつ、ケトプロフェンの調査審議を進めたいと思います。

それでは、内容の御説明をさせていただきます。資料3をお手元に御準備ください。

背景から御説明いたします。昨年12月なのですが、ケトプロフェンとツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤、こちらはドラクシンKPという名前なのですが、こちらについて評価要請を受けております。

有効成分については、ツラスロマイシンは抗菌性物質ですので、肥飼料で調査審議いたしますので、ケトプロフェン、ツラスロマイシンをそれぞれ動薬と肥飼料専門調査会で調査審議いたしますが、製剤は両方をリレー審議する予定でございます。

したがいまして、動薬専門調査会で調査審議をする品目は2つでございます。一つがケトプ

ロフェン、もう一つがドラクシン KP です。

先に有効成分のケトプロフェンについて評価を行うのですが、ケトプロフェンは既に評価を行っておりまして、2015年に豚に使用するディニタルという動物用医薬品を評価した際に、その有効成分であるケトプロフェンの評価を行っております。したがって、今回は一から評価するというわけではなくて、追加で提出された資料をもとに評価を行えば良いということです。

今回追加で提出された資料が FDA と EMA の評価書、そして、その評価に使われた試験結果の一部となっております。FDA と EMA はケトプロフェンについて直近の 2021 年と 2020 年に評価を実施しておりまして、食品安全委員会とは異なる評価結果を公表しております。それが資料 3 の中ほどにある表なのですが、食品安全委員会の ADI は薬理的 ADI で 0.01 なのですが、FDA と EMA は毒性学的 ADI で、ADI は 0.05 となっているところでございます。また、最小毒性量が食安委は NOAEL で取っているのに対しまして、FDA や EMA は BMDL で取っているところでございます。さらに、安全係数が食品安全委員会が 100 なのに対しまして、FDA などは 7.6 となっているといった背景がございます。

以上の背景を踏まえまして、本日お願いしたい事項を「2. 依頼事項」に記載しています。こちらでも説明させていただきます。

次回以降、ケトプロフェンの調査審議を行うために、現在事務局で評価書案を作成しているところでございます。FDA と EMA は BMD 法を適用して POD を算出している試験がございまして、それがラットの 2 世代繁殖毒性試験でございます。FDA と EMA はこれを ADI の設定根拠としております。

今回、FDA と EMA の評価書の中身を評価書評価のようにコピーペーストして我々の評価書に記載するのも一つのオプションとしてはあったのですが、食品安全委員会では BMD 法に関する指針を有しておりまして、一度こちらの指針に従って BMD 法を使ってみたいと考えております。

つきましては、本日、この BMD 法を適用するに当たり、幾つか先生方に御判断をいただきたい事項がございますので、御相談する時間を設けさせていただきました。

なお、BMD 法を適用して POD を設定した案を次回以降先生方にお示しいたしますが、その際にはほかにもたくさん NOAEL が出てきますので、それらを並べて、ほかの候補も一緒に考えた上で、いつもどおりどれを ADI の設定根拠として取るかといった審議も次回お願いする予定でございます。

それでは、1 ページ進んでいただけますでしょうか。

(1) を御覧ください。冒頭御説明したとおり、当調査会においてベンチマークドーズ法を使用するのは今回が初めてとなります。このため、初めに簡単にベンチマークドーズ法について〇〇より説明をさせていただきたいと思えます。

○事務局 事務局技術支援班の〇〇と申します。よろしく願いいたします。

それでは、机上配布資料 1 をお手元に御用意ください。

1 ページ目には、食品健康影響評価における BMD 法の活用に関する文書としまして、参考資料 1 にございます指針とそれに関連する報告書等を示しています。

まず 1 つ目の●、こちらはお手元の参考資料 2 に該当する「新たな時代に対応した評価技術の検討」という 2018 年に委員会決定された報告書でございます。こちらでは、副題につけられておりますように、BMD 法の活用をさらに進めるということを目的として、前提となる考え方と当時の現状及び指針の策定に向けて整理した論点を報告しています。

また、本文章の中には、食品健康影響評価研究事業の実施を通じ、科学的知見の蓄積を推進し、指針を策定するということが記載しており、2 つ目の●、参考資料 1 の食品健康影響評価における BMD 法の指針が 2019 年に策定されました。食品安全委員会が BMD 法を活用するに当たり、さらなる一貫性及び透明性の確保を資することを目的として、適切な POD を求める場合の基本的な考え方、そして、※の部分に挙げておりますような用量反応データの収集・選択や BMR の設定等の手順を整理した指針となります。

また、そのうち用量反応モデリングの結果と評価の具体的な手順について、一番下の●のよ
うに 2023 年に定めております。

ページをおめくりいただきまして、こちらのスライドは BMD 法による用量反応の評価につ
いて説明しております。

BMD 法をざっくり説明いたしますと、1 ポツ目ですが、リスク評価のうち、ハザードの特
性評価で行う用量反応評価において、数理モデルを使って人の健康に悪影響が起きない化学物
質等の要因の量を推定する方法ということです。

この用量反応評価では、疫学研究や動物試験で得られた化学物質等の摂取量と生体反応レベ
ルを記録した用量反応データを利用して、化学物質等の用量と生体反応との関係の評価いたし
ます。

もう少し具体的に説明いたしますと、BMD 法とは、コンピューター上で用量反応データに
数理モデルを当てはめ、左のグラフのような用量反応曲線を作成した上で、反応がバックグラ
ウンドに比べ一定の変化、これを BMR と呼びますが、その BMR をもたらす用量、つまり、
BMD を計算いたします。そして、その算出した BMD の信頼区間の下限值である BMDL をリ
スク評価における POD として利用する方法となります。

それでは、3 ページ目を御覧ください。

こちらには食品安全委員会が行った BMD 法を活用した食品健康影響評価として、耐容一日
摂取量の設定に用いた事例及び評価の過程で POD として採用されなかった事例を表にまとめ
ております。

食品安全委員会では、2004 年の 8 月、メチル水銀の評価において BMD 法が初めて検討の俎
上に上がり、それ以降、汚染物質を含む 17 物質の評価が検討されております。六価クロムやア
クリルアミド等の評価では、食品安全委員会が実際に用量反応モデリングを実施し、BMDL を
算出しております。

現在、表中の 7 つの物質について、BMDL が POD として役立てられているというような状

況になっています。

○事務局

これから各種の各種データを収集して、それを選択し、それをソフトウェアにかけて POD を出してくるという今まで動薬専門調査会ではやったことはないような作業を実施していくことになります。もちろん、動薬専門調査会が全て作業は行うのですが、専門家のサポートを受けながら実施していきたいと思っております。

○○、以上で取りあえず前段部分は終わりなのですが、一度コメントがあったらお受けいたします。お願いします。

○○○ ありがとうございます。

先ほど事務局からお話があったように、これからケトプロフェン、それから、ケトプロフェンと同時にツラスロマイシンという2つの成分の評価があって、そのうち、ツラスロマイシンは抗生剤ですので、バック・トゥ・バックで肥料・飼料等専門調査会が議論していただきますが、我々はケトプロフェンという原体の毒性を評価して ADI を決めるという作業が1つあります。

その後、それら2成分を合剤として使っているものですから、製剤としてドラクシン KP というのだそうですが、これのリスク評価をするというツーステップの作業が発生します。

ところが、ケトプロフェンについて、かつて 2015 年に一度動物用医薬品専門調査会で評価をしておりますが、そのときに含まれていないデータが直近になって EMA と FDA で評価されて、そこでは、どうも2世代繁殖試験ということですが、NOAEL が得られていないので、彼らは BMD 法で評価をしたという状況です。したがって、今回のケトプロフェンの評価では、我々も BMD 法を活用する可能性が十分にあるということで、まずは BMD 法について御説明をいただいたということです。事務局、それでよろしいですね。

ありがとうございます。

それで、2015 年は私も動薬専門調査会の委員になりたてはやの時代であったのですが、念のため議事録を確認してみましたところ、偶然にもこの議題が取り上げられた調査会は欠席

しておりましたので、そこではどういう議論があったかは実は存じ上げません。もしかすると〇〇先生が少し御記憶に残っているかもしれません。

それで、事務局、念のため確認します。これは新たに登録申請が出されたものでしょうか。それとも、そうではなくて、インポートトレランスの評価をすることになるのでしょうか。

○事務局 登録申請（承認申請）でございます。

〇〇〇 ということは、追って報告書そのものも我々は詳細に検討することができると考えてよろしいですね。

○事務局 そのとおりでございます。次回、参照文献で詳しくお示しいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうすると、先生方はまだデータを御覧になってはいないのですが、何か問題がありそうだという認識でこの先また事務局の御説明を聞いていただけたらと思います。

ここまでよろしいですか。

では、事務局、引き続き説明をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

それでは、少し先生方に調査審議をいただきたい事項がございますので、そちらを御説明させていただきます。

○事務局

資料3の2ページを御覧ください。

真ん中あたり、(2)の収集したデータの選択というところですが、今回FDAとEMAがBMD法を適用しているラット2世代繁殖毒性試験に食品安全委員会でもBMD法を適用する場合、本日御検討いただきたい事項について御説明いたします。

まず、①について、別紙1の記載内容について、特に試験設計が適切であるかや腎乳頭壊死のどのグレードから毒性所見と取るかという点から、問題ないか御審議をお願いいたします。

ページを進めていただきまして、別紙1を御覧ください。

こちらに、この試験について評価書への記載案をお示ししております。

試験について簡単に御説明いたしますと、まず試験設計については、動物種はSDラット、動物数はF0、F1ともに雌雄各25匹、投与方法は強制経口投与、投与量は0、0.1、0.3、1.0、3.0 mg/kg 体重/日でございます。投与期間は、F0、F1ともに交配前から投与を開始し、雄は交配期間中から計画剖検前まで、雌は交配中、妊娠中、児動物哺育期間、計画剖検前までで、妊娠18日から哺育1日目までは休薬しております。F1は分娩21日後の離乳時に雌雄各25匹を選択し、2世代目の試験を実施しております。そして、一般状態の観察、体重、摂餌量、血液生化学検査、尿検査、精子検査、剖検などを行っております。そして、親動物として選択しなかったF1とF2についても、剖検、臓器重量の測定等を行っております。

その結果みられた毒性所見を次のページの表にまとめております。

ここで1点資料の修正をお願いいたします。表の左端の投与量の欄ですが、一番下が0.1となっているところを0.1以上に修正をお願いいたします。

みられた毒性ですが、親動物に対する一般毒性としては、F0では最高用量の雌でケトプロフェン投与に関連すると考えられる死亡がみられております。また、1.0以上の投与群で、主に腎臓や消化管等に影響がみられております。F1では全ての投与群で影響がみられており、雌雄でみられた腎乳頭壊死と雌でみられた腺胃の好酸球性炎は最小用量でもみられました。

そして、申し訳ありませんが、もう一か所資料の修正がございます。F1の雌の欄ですが、腎乳頭壊死は0.1以上の全ての用量でみられているのですが、腺胃の好酸球性炎は0.1、1.0、3.0の用量でみられておりました、0.3ではみられておりません。ほかにも同様に所見がみられた用量が飛んでいるものがあるかもしれませんので、次回の調査会時には整理してお示しいたします。

次に、繁殖性への影響としましては、F0、F1ともに1.0以上の用量で妊娠期間延長がみられております。そして、F1とF2の児動物に対する毒性影響はみられなかったとされております。

続きまして、FDAとEMAがベンチマークドーズ法を適用しているF1の腎乳頭壊死について

てもう少し詳しく説明いたしますと、別紙2を御覧ください。

こちらの表では、それぞれの群の試験動物数と腎乳頭壊死の程度により5つのグレードに分けて、壊死がみられた動物数を示しております。グレードについては、程度の低い方が1、重篤なほうを5として分けてありますが、詳細な判断方法は試験報告書には記載されておられません。

先ほど御説明した別紙1の記載案は、全グレードを毒性とする案で作成しております。

そして、メールで追加でお送りいたしました机上配布資料5に、腎乳頭壊死に関する試験報告書の記載を抜粋してお示しております。

参考ですが、FDAとEMAは全グレードを毒性として、LOAELを0.1としております。

どのグレードから毒性学的意義があるかという点について、事前に病理担当の先生方に確認しましたところ、本日御欠席の〇〇先生と〇〇先生より御意見をいただきました。結論から申しますと、お二人ともグレード1から毒性と取るべきという御意見でした。

御意見を読み上げさせていただきますと、まず〇〇先生からは、腎乳頭壊死は、非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDs)で生じる病変で、ラットやイヌに感受性が高く、NSAIDsの作用点であるシクロオキシゲナーゼの発現が関与していると言われております。初期の変化としては、乳頭部間質の浮腫、ムコイド様変化、続いて間質や上皮の出血、壊死、高度になると壊死範囲が広がり、潰瘍形成、好中球浸潤や石灰化がみられる。これらの変化から、腎乳頭壊死は虚血性変化や直接毒性による梗塞病変と考えられています。壊死の程度を5段階で分類しており、それがどのような基準が不明です。しかし、机上配布資料の結果からは、0.1と0.3の用量群、グレード1しかみられていない群で乳糖間質の浮腫、ムコイド様変化を示唆する所見が記載されていることから、腎乳頭壊死の初期所見として矛盾しないと考えます。

以上より、対照群では1匹も腎乳頭壊死がみられていない。他方、ケトプロフェンを投与されたためには腎乳頭壊死が用量依存性に出ており、腎乳糖壊死は投与に起因する毒性所見と考えるのが自然という意見に異存はありません。

また、グレード1 でみられた **homogeneous eosinophilic material** は、腎乳頭壊死の初期変化としてみられる虚血性変化として矛盾しないと思われ、**LOAEL 0.1** が妥当と判断いたしますと御意見をいただいております。

そして、〇〇先生の御意見は、対照群に認められず、投与群で用量依存性に病変の程度が強くなっていることから、**LOAEL** イコール **0.1** とすべきかと思えます。細胞組織に起こる様々な刺激に対する形態学的反応、病変の中でも、壊死はそこに至るまでに細胞の空胞変性や膨化や萎縮といった変化を通る場合もありますが、最も強いものであると思えます。そのため、グレード1 から毒性と取るのが妥当と考えますという御意見をいただいております。

まずここまでについて、特に試験設計が適切であるかや腎乳頭壊死の全グレードを毒性所見と取るかという点から、別紙1 の記載内容に問題ないか、御審議をお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございました。

先生方、まだ本来の報告書は見えていないのですが、評価書案で2世代繁殖試験についての記載案が別紙1 にありまして、そこでみられた毒性影響がどんなものかが表1 にまとめられています。それから、別紙2 には問題となっている腎乳頭壊死がみられた動物について簡単な表が出ております。

まず、試験設計についてですが、強制経口投与は比較的少ないとは思いますが、基本的にはOECD の2世代繁殖試験のガイドラインに沿って実施されたものと思われま。

設計自体は特に問題はないと思えますが、〇〇先生、いかがでしょうか。

〇〇〇 先生がおっしゃるとおり、ガイドラインに準じた試験だと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうすると、この試験は、試験自体は **valid** だと考えてよろしいという前提で、次の病理所見で腎乳頭壊死というものについて議論したいと思えます。

実は、私の研究所でも **SD** ラットを使った2世代繁殖試験はこれまで数十本走らせておりますが、対照群で腎乳頭の壊死が出た経験はございません。したがって、私の研究所の病理担当

者の意見もさきに御意見をいただいた〇〇先生、〇〇先生とほぼ同等でして、病理学者としては、通常、コントロール群で、しかも2世代繁殖試験という、せいぜい月齢でいって半年程度、90日試験より少し長い程度のばく露期間ですので、その程度の週齢あるいは月齢で、このような病変が出るとは考えにくいというようなことを言っておりました。

それで、本日は病理御専門の先生は〇〇先生と〇〇先生にお越しいただいておりますので、まずは、これは統計学的に検定すれば頻度は恐らく有意差はないと思われませんが、グレードが低いとはいえ、腎乳頭壊死が出てしまった場合に、その用量を毒性用量と取るか。すなわち、例数は少なくとも、それらの異常は **treatment-related** だと判断すべきかということについて御意見を伺いたいと思います。

まず、〇〇先生からお願いしたいと思います。

〇〇〇

先ほど御紹介いただいたお二人の先生と全く同じです。特に腎乳頭壊死という所見についての病理発生は非常に特異的なもので、虚血あるいは高濃度に濃縮された薬物によって起こるもので、なかなか自分の経験、また、文献情報などからも、自然病変として発生することは、あったとしてもあまり多くはないのが私の印象です。

それから、データの表を見ていまして、ミニマル、グレード1からだんだん進行している一連の毒性病変であると思われしますので、グレード1はやはり毒性として捉えることが妥当ではないかと私も思います。

〇〇〇 ありがとうございました。

〇〇先生はいかがでしょうか。

〇〇〇 〇〇先生のコメントで詳細なメカニズムも紹介していただいていますし、背景のメカニズムがこれのみ分かっていることで、軽度であれ、やはり一連の流れだと捉えるべきだと僕は思いますので、皆さんが言われるように0.1をLOAELとするのが妥当だと僕は思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしますと、予測していたとおりといいますか、病理が御専門の先生方は、試験設計は間違っていないのだが、残念ながら、この用量ですと一番下の 0.1 mg/kg 体重/日まで毒性影響があったと判断せざるを得ない。すなわち、この試験では NOAEL は得られていないので、0.1 mg/kg が LOAEL になるという御判断かと思えます。

その他の先生方、いかがでしょうか。このように病理学的所見ではあるのですが、NOAEL が得られていないと判断せざるを得ないというような議論になっております。ここについて御異論はございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

そうしますと、ここで LOAEL しか得られていない、0.1 よりも下で NOAEL が取れば良いのですが、少なくともこの試験では LOAEL しかないので、オプションは恐らく 2 つだと思います。一つは、LOAEL ですので、安全係数を大きくして、例えば LOAEL 掛ける 1,000 分の 1 というような ADI の取り方をするのが一つ。それから、もう一つが BMD 法、ベンチマークドーズ法によって理論上の NOAEL 相当の用量がどこら辺に来るかをこの際実施してみようというオプションかと思えます。

それから、今、宿題で出ております **unscheduled death**、途中死亡例について表が最後に別紙 3 として出ていますが、これについては現時点で特に御意見はございますか。

私が見たところでは、まずコントロールは、こんなものは偶発に決まっておりますし、その次の個体は FD なのだが、所見も何もないから死因は分からないとなっています。3 匹目の個体は脳室拡張で、これは **hydrocephalus** ということで、恐らく自然発生奇形だろうと思われます。その次は死因不明、所見なし、その次は **Malignant lymphoma** で、これは自然発生の腫瘍だろうと思われます。最後の 2 つも結果的に死因は分からぬということなので、この時点でこれが **treatment-related** かどうかは議論しようがなく、取りあえず評価からははじいて実施していこうというようなことだと思いますが、この点について何か今のうちに議論しておくことがおありでしたら、どうぞ御遠慮なくお聞かせください。

よろしいですか。

では、そうすると、ここら辺で大体ベンチマークドーズを使った評価はどんなものかを伺いながら、最終的にトライするかどうかを考えれば良いと思います。

今後の進め方について、事務局、引き続き説明をお願いいたします。

○事務局 先生、ありがとうございました。

今、資料3にございます2ページ目の(2)①、②まで回答を頂戴したと思っております。

○○、念のためお伺いいたしますが、②の **unscheduled** は入れる、入れないのどちらで対応すればよろしいでしょうか。大変申し訳ないです。聞き逃してしまいました。もう一度お願いできますでしょうか。

○○○ これは **treatment-related** だという根拠がどこにもないので、私は除外せざるを得ないのだろうと思っております。強制経口投与なので、投与の失敗かなと疑うものもあるのですが、先生方、これは除外してしまうという考えでいかがでしょうか。

病理の先生方は基本的にうなずいてくださっていますので、その方針で行こうと思います。

○事務局 承知いたしました。では、除いた数でベンチマークドーズ法を適用してみたいと思います。

最後なのですが、3ページの③にございます **BMR** を決めていただく必要があるのですが、こちらは、基本は10らしいのですが、それ以外の数値も取れるということで、ちなみに **EMA** と **FDA** は5%を選択しております。ただ、どちらを選択すべきか分からない場合は両方やることもできますので、もしよろしければ○○先生にアドバイスを頂戴できればと思っております。

○○○ ベンチマークドーズの中でこの **BMR** をどうするかは実は極めて重要でして、これで5%か10%で、倍とは言わないが、きっとそれに近い違いがきっと出てきます。通常、10%は、発がん試験の場合、動物実験のデータ10例から多くても50例といったところで **NOAEL** なりを検出できる。だから、統計学的に、動物数が増えていくと検出感度が上がっていく。ずっと

上がっていくわけではないのですが、上がっていくというところもあるので、でも、少ない動物数でやると 10%程度の発現で、統計学的な有意差が検出できるようなところ、それは大体統計学的には 10%だろうということで、デフォルトというか標準的には 10%を使うのがスタンダードで行われています。

一方、FDA や EMA が 5%を使っているのは、生殖発生毒性試験でやると入れ子状態で子供の数がすごくたくさん出て、そのときの体重の変化などを見ていくと、すごい例数の中で実施していくと 5%程度でも検出できてくるということで、生殖発生毒性の場合は、歴史的にという言い方になってしまいますが、5%がよく使われてきました。ただ、私が今見るにつけ、今回は生殖発生毒性のエンドポイントではなく、子供の一般毒性の影響なので、そういう観点からすると、例数も 20 例、50 例なので、10%という選択肢もあるのかなと今、逆に思ったりもしています。

曖昧な言い方であれなのですが、一方、BMR は毒性学的に有意な影響がどこから何例発生したら検出できるかという観点でも決められます。統計学的観点のみではなくて、一方、毒性学的観点であれば、例えば、あまり使わないですが、血清の正確な値が 10%ではなくて 30%以上ではないと毒性学的に有意ではないであろうという判断がなされると、そのときは BMR は 30 が使われたりすることもあります。

なので、その辺は毒性学的な判断と統計学的判断を合わせた形で、どこが良いかを皆さんで議論していただいて決定するということが必要かと思っています。なので、5か10かということも含めて、あとは毒性学的な検出感度ということも考えていただいて、2つ計算した後また議論すればよいのではないかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇先生、私を含めてあまりこの方法を知らない先生が多いと思いますので、1つだけまず私からお尋ねしますが、過剰リスクを 10%の基準で見るか、5%の基準で見るかというときに、私の第一感は、たった5%リスクが上がったのみでそこを treatment-related と判断するとい

うことは、この数字を小さくすれば小さくするほど、理論上の NOAEL は下へ行ってしまうと理解すれば良いですか。それとも逆になるのですか。

〇〇〇 いつもそうなるとは限りませんが、概ねそうなると思います。例数が増えれば検出感度は上がってくるので、例えば 10 例でやった試験では NOAEL だったデータも、30 例、40 例でやると検出できるというところはもちろんありますので、統計学的にはそこで BMR が少し変わります。ただ、それが毒性学的に意味があるかどうかはまた別途考えていただければ。

〇〇〇 そういうことですか。

先生方、せっかく〇〇先生にお越しいただいていますので、チャレンジするにせよ、BMD 法について何かお尋ねすることがあれば、どうぞ御遠慮なく。いかがでしょうか。

〇〇先生、どうぞ。お願いします。

〇〇〇 どうもありがとうございます。

〇〇先生のお話が分かっていないと思いますが、評価書のお話で申し訳ないのですが、BMD に関しては、閾値というか NOAEL がみられない場合に仕方がないから用いると考えているのですが、それが一般毒性だと全体の濃度依存性のグラフの 10% で、生殖発生毒性については 5% ということで、そういう経験的な値、経験的な今までの集積されたデータから 5%、10% と決められたと考えているのですが、これは単純な話で申し訳ないのですが、そう考えてよろしいでしょうか。

〇〇〇 多分そうだと思っています。やはり 10% の過剰リスクが出た場合に、統計検定をするとそこで有意差が出るか出ないかの境目が大体その辺に当たるので、生殖発生毒性の場合は例数が多いので、5% でもそれが検出できたのだらうと。経験と統計学的にそういう計算をしてみると、大体その辺りになるのは分かっています。

私の意見ではありますが、今回は生殖発生抑制のエンドポイントではなく、例えば児の体重が何% 上がると。パラメータには 5% かなと思いますが、今回は子供の一般毒性を見ているので、中間ですよ。生殖毒性試験でありながら一般毒性がエンドポイントというところで、10%

もあるのかなというのが私の意見でした。

〇〇〇 続いて質問しようと思ったことを今、先生にお答えいただけたのですが、要するに、今回の場合は生殖発生毒性といえども、一般毒性に近いと考えて良いのではないかとお考えだということで、どうもありがとうございました。

〇〇〇 ありがとうございました。

恐らく今の議論は、私は生殖発生毒性が専門なものですから、〇〇先生の御説明に当てはめて考えると、例えば奇形の出現率などを見ますと、生存胎児が1腹平均12匹前後いますから、20腹取れば一群で240胎児がいることになります。したがって、4群構成の試験であれば標本数の合計が960匹と大きなデータベースになるので、そのときは5%程の変化を通常の統計検定でもつかまえているだろうと推測されます。ところが、今回の議論は2世代試験で親動物の病変に関するものですので、実際にF1児は各群数百匹生まれているのですが、そこからP世代と同じように各群25匹のみピックアップして、残り200匹前後は観察していないわけだから、90日の毒性試験のn10よりは感度は良いかもしれないが、慢性毒性/発がん性試験のn50程度の場合よりは統計検定の感度が低いはずなので、5%は行き過ぎかなと考える。そんなようなイメージの理解でよろしいですか。

〇〇〇 私の意見はそんな感じです。

〇〇〇 ありがとうございました。

〇〇先生、どうぞ。

〇〇〇 今回はベンチマークドーズを使うか、追加の安全係数を使うかの2択ということで、ベンチマークドーズを使おうということなのですが、〇〇先生の御経験的に、実際に追加の安全係数だと多分マックス10程度までを追加するのだと思いますが、このBMRを使ったときに、それよりもADIが下回ったりしたり、結果に関してBMRを使ったときのほうが優位性が高いなどお感じになるようなケースはあるのでしょうか。

〇〇〇 御質問の趣旨が分からなかったのですが、LOAELであれば追加の係数が10ですが、

ベンチマークドーズ使った場合は追加の係数がなくなるので。

〇〇〇 そうです。だから、それで結局追加の安全係数で算出した ADI と。

〇〇〇 この場合もそうかもしれませんが、通常は見かけ上の係数が 10 よりは低くて 3 や 5 などになるので、高めになります。

〇〇〇 高めになるのですね。

〇〇〇 高めになります。全部ではないですよ。もちろん逆の場合もあります。小さくなる場合もあります。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうすると、0.1 を 1,000 で割るよりは、結果的に BMD 法で解析すれば、例えば追加の安全係数を 3 にしたとか 5 にしたとかに近くなることのほうが多いという理解でよろしいですか。

〇〇〇 多いかどうかは分からないのですが、確率的に半分かもしれないですが、説明の精度が上がるということで、10 は全く分からないから使う 10 でありまして、ベンチマークドーズはそこに 95%信頼限界という概念を用いているので、用量相関係数を反映しやすいということで、先ほどの LOAEL のときに使うと言いましたが、最近では NOAEL があってもベンチマークドーズ使ってより適切な NOAEL というか、そんな感じものを出す方向にはあると思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうすると、要は実質的にどこに ADI が落ちるかというよりは、我々がなるだけ論理的に話を進めようとする、ええい、1,000 分の 1 というよりは少し頭を使ったことになるのかなと理解いたしました。

その他、いかがでしょうか。

〇事務局 〇〇、もう一つだけ〇〇先生にアドバイスを頂戴したい事項がございまして、これから数値を当てはめてソフトウェアで計算をしていくのですが、選ぶソフトウェアで数値が変わると聞いております。可能であればなのですが、こういったソフトウェアを使うのが適切な

のか、もしこの場でアドバイスを頂戴できれば大変助かるのですが、よろしく願いいたします。

〇〇〇 評価技術ワーキンググループでもその辺はまだそこまで具体的な議論はしておりませんで、方向性としては、ベンチマークドーズは様々な経緯があって、ソフトウェアも実は様々な開発されてきているところで、最近の流れというか、ガイダンスには平均化を使ってベイズ法を使うのが推奨されているといったところで、現状、最新のソフトは EFSA のホームページで公開している、ウェブページで計算するのですが、Bayesian BMD というソフトが最近開発されたので、それを使うか、もう一つは、統計ソフトの R というソフトを使うのですが、それに慣れていないとできないのですが、アメリカの NIH で開発した Toxic R というソフトがあります。この2つが今最新でベイズの平均化に使えるソフトだと思っています。

もう一つ、インディアナ大学で BBMD をウェブベースで開発していますが、その中で一番フリーで一番使いやすいのは、EFSA のホームページ上で公開しているベンチマークドーズかなと個人的には思います。ワーキンググループの見解ではありません。

〇〇〇 ありがとうございました。

そうしますと、事務局、これは〇〇先生お一人に責任を負わずのお気の毒ですので、ワーキンググループと御相談の上、最適なソフトを選ぶとしか我々にはここではお勧めできないような気がしますが、いかがでしょうか。

〇事務局 先生、ありがとうございます。

一応、今、〇〇先生よりアドバイスをいただきまして、横に座っている〇〇がうなずいてくださいましたので、多分できると思います。

よって、次回、アドバイスいただいたものをできるだけ使ったものを複数お示しできればと思います。

〇〇〇 ありがとうございました。

そうしますと、この辺で議論をまとめたいと思いますが、今のうちにどうしてもコメントな

り御意見なりがおありの先生はいらっしゃいますか。よろしいですか。

そうすると、これまでの我々の議論をもとに意見をまとめると、ケトプロフェンに係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、ラット2世代繁殖毒性試験でF1親動物にみられた腎乳頭壊死について、まず、グレードのいかんによらず全て毒性所見であると判断し、**unscheduled death**、つまり、途中死亡例はデータから除外した上で、**BMR**を10%がよいかもしいけないという〇〇先生の御意見に沿って進める。ただし、念のため、できましたら5%の値も取っていただいて、次回、我々はもう一度〇〇先生の御支援をいただきながら、5%、10%いずれの計算値に基づいて判断したほうがよいかを議論した上で答えを出すというようなことにしたいと思います。

したがいまして、ベンチマークドーズ法を使って議論するというので、次回の調査会で事務局はデータをまとめていただけますようお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

もう一点だけ簡単に御説明をさせていただきたい事項がございます。

机上配布資料2を御覧いただけますでしょうか。

こちらは、今回初めてベンチマークドーズ法を用いますので、今後、動物用医薬品専門調査会でどのようにそれを使っていくかという方針をまとめた紙です。ただ、これはあくまで共通認識を得られるように作っている紙でございまして、調査会決定を行うなどといった類いの文書ではございませんので御安心ください。

まず、初めのポツを御覧ください。動薬専門調査会は、評価を行う際は評価指針に基づいて行います。では、評価指針に今どう書かれているかと申しますと、毒性学的ADIの設定には、原則NOAELを用いることになっております。ですが、NOAELではなくLOAELを設定根拠とする場合は、ベンチマークドーズを用いることができると明記されているところでございます。また、今回使用いたしましたベンチマークドーズ法の指針も食品安全委員会は有してございます。したがいまして、ベンチマークドーズ法が有益な手段であるということは認識してお

りまして、今後も適切な場合には使っていきたいという方針に変更はございません。

2 ポツ目です。ただ、**BMD** 法は主に汚染物質の毒性評価などに用いられておりまして、動薬の評価を行う **EMA**、**FDA**、**JECFA** といったところでも、恐らくまだ使用した例は限られていると思います。よって、国際動向を踏まえた慎重な対応も求められているというものでございます。

3 ポツ目ですが、汚染物質と動薬で大きな違いはスポンサーがいるかどうかというところでございます。主に評価に必要な資料は、動薬の場合、申請企業がそろえてくることとなります。通常、プレの試験などを行えば **NOAEL** が取れてくるのです。したがって、ほとんどの場合、**NOAEL** が取れてきます。先ほど〇〇先生からもお話がありましたが、一般毒性であれば、10%の **BMR** で **BMDL** を取れば **NOAEL** とほぼ同等になるということが示唆されていると理解しておりますので、**NOAEL** が取れてくれば、ベンチマークドーズ法を使わなくても審議は可能なのかなと考えているところです。

4 ポツ目から方針なのですが、よって、今後も評価指針に基づきまして、原則 **NOAEL** をもとに毒性学的 **ADI** を設定していきたいと思っております。ただ、今回のように、**LOAEL** が **ADI** の設定根拠になって、過剰に **ADI** がすごく下がってしまう場合は、**BMD** 法を活用することも積極的に考えていきたいと考えております。

最後のポツですが、とはいえ、今回 **FDA** と **EMA** が **BMD** 法を使用して **POD** を設定してきましたので、今後もしかしたら国際的にもこちらの流れに行くかもしれません。そういった場合は、うちも後れを取らないように、使うべきときに使えるように各種ガイドライン等を勉強して、体制を整えていきたいと思っておりますのでございます。

一般論しか書かれていないところではございますが、このような形で今後付き合っていきたいと思っております。

この時点でもしこの方針に御意見がございましたら、ぜひお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

先生方、いかがでしょうか。我々も経験がないのですが、まずはこれにチャレンジしてみるということで、本日は結論にしたいと思います。

どうも議論をありがとうございました。

それでは、これでひとまず切りにして、〇〇先生、本日はどうもありがとうございました。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

〇〇〇 失礼いたします。

〇〇〇 では、冒頭、事務局、それから、〇〇先生から御説明がございましたとおり、〇〇先生から確認書の提出がございましたので、これからの議事、プロフラニリドについては、座長代理の〇〇で進行させていただきます。よろしくお願いいたします。

では、議題（２）「農薬・動物用医薬品（プロフラニリド）に係る食品健康影響評価について」について、事務局から御説明をお願いします。

〇事務局 承知いたしました。

資料４と机上配布資料３をお手元に御準備ください。

それでは、資料４の表紙を御覧ください。

プロフラニリドなのですが、こちらは農薬と動薬、双方の使用用途がある成分でございます。食品安全委員会では 2019 年に農薬としての評価が行われているところでございます。いたが、今回は既存の評価書に動薬関連の記載を追記したものをお手元に準備しております。赤字部分が追記部分ですので、こちらを中心に御審議をいただくことになります。なお、コメント照会後に加えた修正は青字にしています。

では、８ページを開けていただけますでしょうか。

プロフラニリドですが、殺虫剤でございまして、昆虫の GABA 受容体に作用し、クロライドイオンの神経細胞への流入を阻害することで活用を示すものでございます。

農薬と動薬双方の使用用途がございまして、先ほど申し上げましたとおり、2019年に農薬として評価を行ったものでございます。

ちなみに、動物用医薬品として現在国内外で使用されておりません。

今回、鶏のワクモの駆除を目的としたプロフラニリドを有効成分とするリプケア FL という動物用医薬品の承認申請に伴いまして、厚生労働省から基準値設定ので評価の依頼があったものでございます。

このリプケアですが、鶏が入った状態でケージの壁や床などに噴霧をして使うものでございます。よって、動薬では鶏に間接的に噴霧されるということを前提に評価を行ってまいります。

今回、一般薬理の試験が少し出てはいるのですが、それ以外に毒性試験の結果は提出しておりませんので、鶏の動態と残留を見て残留マーカを審議するというのが主目的になると考えております。

そして、今回農薬も適用拡大申請がございまして、新たにトウモロコシやだいちを対象に評価を実施する予定でございまして、その評価に用いる資料の中に、プロフラニリドが農薬として使用された農作物を鶏が食べるという前提で行った残留試験の結果が提出されております。よって、少し変則的にはなるのですが、動薬、農薬調査会ともに、投与経路が異なる前提で鶏の動態と残留を評価することになりますので、この点、御留意ください。

そして、補足情報でございまして、国際機関等における評価状況についても触れさせていただきます。JECFA、EMA、FDA いずれもプロフラニリドの評価は行っておりません。ただ、JMPR に関しましては、農薬としてプロフラニリドを昨年評価しております。ただ、まだレポートが出ておりませんので、詳細は不明という状況でございまして。

以上、前提でございまして。

では、10 ページを御覧ください。

薬物動態試験について御説明いたします。薬物動態試験は、ボックスの中にございまして放射線標識体 2 つについて実施しております。ボックスの中に 2 つあると思いますが、アスタリスク

がついている部分に均一に標識がなされております。左の標識体をB環標識体、右をC環標識体と呼ばせていただきます。

ここで机上配布資料3を御覧いただけますでしょうか。

こちらは推定代謝経路でございます。こちらは企業からマスキングの対象にしてほしいと言われておりましたので、今回評価書には含めません。ですが、御参考まで皆様には提示させていただきます。

代謝物EはC環では見るできないのがこの推定代謝経路から分かると思います。

では、前後して恐縮ですが、10ページに戻っていただけますでしょうか。

まず吸収でございます。今御紹介した標識体をそれぞれB環 0.86、C環 0.84 を単回経口投与いたしまして、血中の放射能濃度を経時的に計測した試験でございます。B環は2時間後に C_{max} となりまして、0.285 という値が出てきております。C環は4時間後に $C_{max}0.171$ を示しております。

この試験結果をもとに今後分布、排泄、代謝を見ていきますが、最終投与6時間後に試料を採剤するというところを決めているところでございます。

では、1ページめくっていただきまして、11ページを御覧ください。

こちらは分布と排泄でございます。今度は単回ではなく14日間反復で経口投与いたしまして、先ほど申し上げましたとおり、投与6時間後に各種採材をした臓器、排泄物やケージの洗浄液、卵の放射能濃度を調べたものです。なお、卵に関しましては、経時的に放射能濃度を測定しております。

まず、分布について御説明いたします。

1ページ進んでいただきまして、表2を御覧ください。こちらは筋肉、肝臓、脂肪、卵、排泄物などの TAR なので、投与量に占める残留量のパーセンテージと、TRR、残留量を示したものです。左側がB環で右側がC環の結果でございます。

TAR を御覧ください。肝臓を見ますと 0.5 と 0.4 です。B環が 0.5 で、C環が 0.4%、筋肉

は 2.5 と 3.6%、脂肪が 18 と 21%、卵黄を 4.1 と 2.8%ということで、脂肪に多く行くことが分かると思います。順番といたしましては、脂肪、卵黄、そして、筋肉はもも肉とむね肉に割りまして、大腿筋、その次が肝臓、そして、むね肉という形で残留が多くなっていくということが分かると思います。

そして、表 3 を御覧ください。経時的に卵を計測した結果を見ますと、卵白からは検出されません。卵黄はマックスで B 環が 0.89、C 環が 0.45 で、投与 14 日後の TRR が B 環、C 環それぞれで 12.8 と 12.5 $\mu\text{g/g}$ ということが分かります。次の代謝で少しポイントとなりますので、この卵白でほとんど検出されないというところは覚えておいていただければと思います。

そして、排泄でございます。同じく表 2、排泄物の TAR を御覧ください。排泄物の TAR は、B 環で 56、C 環で 65 というわけで、半分以上が排泄物中に出てしまいます。このため、主要な排泄経路は排泄物であるということが記載されています。

以上御説明した内容が 11 ページの②に記載されています。

1 ページ進んでいただきまして、13 ページの上のボックスを御覧いただけますでしょうか。

こちらは事務局のコメントが幾つか入っているのですが、TAR、Total Applied Radioactivity です。こちらは総投与放射能という言葉が日本語らしいのですが、原文では投与量に対する割合といった言葉など、異なる言葉で示されておりましたが、こちらは TAR に該当すると事務局で判断いたしまして、TAR という記載に変えさせていただいております。

また、2 か所ほど原文のミスではないかと思われる部分もございましたので、こちらも修正しています。

こちらの点に関しましては、特段コメントを頂戴しておりません。

続きまして、13 ページにございます代謝について御説明をさせていただきます。分布、排泄で用いました試料と同じ試料を用いまして、HPLC、TLC と LC-MS を用いて代謝物の同定を行っております。代謝物は B から J が知られておりまして、それ以外にも未同定のものが幾つか検出されております。いつもどおり、同定された代謝物は別紙 1 の一覧でお示ししていると

ころでございます。

また、肝臓なのですが、少し特殊な処理をしています。まず、中性溶媒で処理をいたしまして、その後酸で処理をして、最後にアルカリで処理をしています。全て処理をしまして、標識がついている成分は全て抽出したというような形で処理をしたものでございます。

今回、農薬の評価書や考え方がベースになっておりますので、我々も 10%TRR を超えて検出される代謝物について主に見ていきたいと思っております。また、人間が食べる代謝物について今回議論いたしますので、可食部にある成分を見ていきたいと思っております。

それでは、結果を御説明いたします。少し飛びまして、15 ページを御覧ください。

表 4 を御覧ください。こちらは B 環を投与した肝臓の結論でございます。表 4 を見ますと、左側に代謝物が記載されているのですが、検出されてくるのは E と B と J でございます。肝臓は様々抽出しているのですが、最終的に合計になるのが一番右の欄ですので、こちらを見ていただくと分かりやすいかと思っております。また、合計の括弧の中に入っているのが割合ですので、これが 10 を超えてきているものを重点的に見ていきたいと思っております。

E と B と J が検出されておりますが、括弧内の割合を見ますと、B が最も多くて 58% 程度、E と J は少しだけというような結果になっております。ちなみに、二重線から下が未同定の成分なのですが、こちらは 10%TRR を超えるものはございません。

16 ページに行っていただきますと、そのほかがございます、こちらが 21.9 という値になっているのですが、これを分解しますと、脚注の c から h に記載があるとおり、10%TRR を超えるものはございませんでした。したがって、未同定のものに関しましては 10%TRR を超えてくるものはない。

表 5 に行っていただきまして、今度は C 環でございます。冒頭に申し上げましたとおり、C 環は安息香酸で外れてしまいますので、代謝物 E を見ることはできません。したがって、出てくるのが B のみでございます。B が 70% 程度出てきて、あとは未同定のものも含めまして、いずれも 10%TRR を超えて出てくるものはございません。

結論といたしまして、肝臓からはBがほとんど、EとJが少し出てくるというような結論でございました。

次に、17 ページに進んでいただけますでしょうか。

表6がB環の投与で、表7がC環でございます。こちらは肝臓以外がまとめて記載されています。

初めに表6を御覧ください。

上の段でございます。筋肉と脂肪が記載されていると思いますが、こちらでも%TRRを見ただけですと、EとBが検出されてきていると思いますが、Bがほとんどでございます。胸筋で91、大腿筋で94、腹部脂肪で97、皮下脂肪で96ということで、ほとんどがBであるということが分かるかと思えます。Eは検出されてくるのですが、こちらは、10%TRRは超えてきません。

下の段なのですが、こちらは、食べ物は卵黄と卵白ですので、こちらを見ていただきますと、EとBが同じく出ております。ただ、Bは卵黄が89、卵白が68でして、Eが卵黄は2.1なのですが、卵白で15.8出てまいります。したがって、10%TRRを超える代謝物Eが卵白から出てくるということでございます。

また、もう一点なのですが、卵白のプロフラニリドという欄を見ていただきますと、括弧に入っているのですが、こちらはTLC分析のみののですが、未変化体が少しだけ出てきたというような結論になっています。

次は表7なのですが、こちらはC環でございます。こちらは結論のみ申し上げますと、筋肉、脂肪、卵、出てくるのはBのみでございます。ほぼ9割をBが占めております。

今申し上げた内容が13ページから14ページに記載されてございまして、大変恐縮ですが、14ページに戻っていただけますでしょうか。

35行目から黄色いマーカーが引いてあると思いますが、こちらは結論部分でございます。こちらは事務局がドラフトしましたので、正しいかどうか読み上げさせていただきます。鶏の可

食部から検出される代謝物はBとEとJでございます。そのうち、代謝物のBが大半を占めておりまして、主要な代謝物であると考えられました。代謝物Eに関しましては、卵白から15.8%TRR 検出されましたが、そのほかの臓器などからは低濃度検出されるにとどまっております。代謝物Jは確かに出てきたのですが、肝臓のみでその量はわずかでございました。次のページに行っていただきまして、未変化のプロフラニリドも卵白でのみ低濃度検出されましたといった結論を記載しています。

この記載でよろしいですかとお伺いしたところ、〇〇先生からこの記載でよいと思いますというコメントを頂戴しております。

以上、少し長くなりましたが、薬物動態まで御説明いたしました。この記載でよろしいか御審議をお願いいたします。

〇〇〇 御説明ありがとうございました。

それでは、評価書の10ページに戻っていただきまして、今回プロフラニリドに関する評価書ということです。冒頭、事務局から御説明いただきましたとおり、今回はリレー審議ですので、この動物用医薬品に関しては、動態、残留、そして、一部の薬理試験の辺りのチェックです。本丸といたしますか、毒性試験に関しては既に評価が終わっておりますので、この調査会ではそちらはタッチしないということになろうかと思えます。

まず、10ページ目の16行目から吸収の話になっております。事務局から非常に分かりやすい御説明をいただいたと思いますが、まず今回のこの動態でキーになるのが、一つはTARです。放射線量はこのTAR、TRRというような表し方でよいかどうかという点と、農薬の審議に合わせて、注目すべきところは、10%TRRについて着目するという点になろうかと思えます。

12ページの表2、表3、また、これをもとにして15ページ、16ページの表4、表5、もう一ページめくっていただきまして、17ページからの表6、表7に関して、事務局から丁寧な御説明をいただきました。

10%TRR を超えているものとして、一応可食部に着目するという事で、排泄物、それから、例えばケージの洗浄液といったものは、今回は無視ということになろうかと思えます。

この中で、最終的な結論といたしましては、14 ページ、着目すべき代謝物としてはBとEとJが出ているうち、35 行目ですが、代謝物Bが大半を占めている。これは先生方にも今表から御確認いただけたのではないかと思います。

代謝物Eなのですが、事務局からの御説明のとおり、卵白から 10%TRR 超えが検出はされたのですが、最初の説明のとおり、卵白の動態は非常に少ないということになっております。代謝物Jの場合は肝臓でのみ検出されたということで記載されております。

先生方から、事務局の説明、それから、各表の読み取り方で、特に 14 ページ、15 ページに黄色マーカーで記載をいただいておりますが、何か御質問もしくはコメントはございますか。大丈夫でしょうか。

もし特にコメント、御質問がないようでしたら、次に残留のお話ですかね。事務局にまた説明をお願いしてよろしいでしょうか。

○事務局

それでは、残留の御説明をさせていただきます。44 ページを御覧ください。

残留試験が3つ出ております。今度は経口投与ではなく、リプケア FL を用法用量に従って噴霧投与した場合にどの程度残留が起こるかというところを見ていきたいと思えます。

1 ページ進んでいただきまして、45 ページの6行目にあります事務局のボックスを御覧ください。

まず、投与量が正しいかというところを簡単に御説明いたします。ケージの面積が、1羽入っているらしいのですが、0.092 平方メートル、これが 72 ゲージございますので、大体6平方メートル。こちら用は法用量が1平方メートル当たり 400 mL 噴霧することになっていますので、それを掛けて約 2.7L のリプケアを噴霧しているようでございます。繰り返しですが、鶏を狙って噴霧しているわけではなくて、壁などを狙って噴霧しているのですが、それが鶏にかか

るというシナリオでございます。事務局で確認した限り、投与量は問題ないかなと思っております。

この実験では、噴霧した後に経時的に各種臓器や皮膚における残留を見えています。その結果について御説明いたします。1 ページ進んでいただきまして、46 ページを御覧ください。

表 33 と 34 でございます。

まず表 33 ですが、こちらは卵でございます。一目瞭然なのですが、ブロフラニリドと代謝物 E は出てきません。出てくるのは代謝物 B のみでございます。

次に、34 は皮膚、筋肉、肝臓、腎臓、心臓、筋胃の残留を見えています。検出される成分ごとに御説明いたします。

まず、一番左の欄、ブロフラニリドです。こちらは皮膚のみから検出されます。

代謝物 E なのですが、一番右側です。こちらに関しましては全部 LOQ 未満でございまして、検出されません。

代謝物 B なのですが、大体検出されるのですが、筋肉からは検出されません。よって、我々が最も食べる筋肉からは何も検出されないという結果でございました。

次に進んでいただきまして、47 ページの表 35 です。こちらは血漿中の濃度でございますが、こちらでもブロフラニリドと代謝物 E はほぼ検出されず、代謝物 B のみ検出されているという状況でございます。

今御説明した内容が 44 から 45 ページにかけて記載されています。

次に、48 ページにもう一つ残留試験がございますが、こちらは、試験設計はほぼ同様でございます。

結論のみ御説明いたします。1 ページめくっていただきまして、表 36 を御覧ください。

こちらは卵なのですが、1 個目と同じです。ブロフラニリドと代謝物 E は出てきません。検出されるのは代謝物 B でございます。

下の表 37、こちらは臓器・組織ですが、同じくブロフラニリドが検出されるのは皮膚のみ、

代謝物Eは検出されず、代謝物Bは筋肉以外から検出され、筋肉からは何も検出されないという結果でございます。

今御説明した内容が48ページに記載されています。

そして、最後の残留試験でございます。51ページを御覧ください。

こちらは、飼料を介しましてブロフラニリドを摂取する前提で実施している残留試験でございます。こちらは農薬専門調査会が主に調査審議を行いますので、今後、農薬専門調査会で調査審議をした際に修正が入る可能性は十分ございます。その点、申し上げておきます。また、投与量や経路が異なりますので、こちらはあくまで我々にとっては参考資料となります。

結論のみ御説明させていただきます。こちらは0.02、0.10、0.51のブロフラニリドを投与量に応じまして29から50日間経口投与しています。最高用量の投与群のみ投与後に14日間の休薬期間を設けて回復群としている試験でございます。最終投与6時間後に肝臓と筋肉と脂肪を採取して試料としております。また、卵に関しましては、経時的に残留量を計測しています。計測の対象なのですが、同じくブロフラニリドと代謝物BとEでございます。

結果が51ページの37行目から記載されています。ブロフラニリドと代謝物Eは検出されず、代謝物Bは、投与群にもよりますが、肝臓、脂肪と卵でみられております。ですが、やはり筋肉からは何も検出されなかったというような結論でございます。

以上、残留試験について御説明をいたしました。この3点、最後の1つは参考にはなりますが、こちらでよろしいか御審議をお願いいたします。

〇〇〇 御説明いただきましてありがとうございます。

では、44ページの21行目からです。こちらの試験は、ポイントとしては、まず噴霧で実際に残留する量を分析するという事です。もう一つのポイントは、多分鶏を残したまま噴霧するという形になるかと思えます。

実際のリプケアを使って残留試験を行ったものですが、まず45ページの噴霧量です。こちらは単回の噴霧になっておりますが、事務局でこの噴霧の投与量を計算して確認していただい

ておりますが、先生方、こちらはよろしいでしょうか。何かもし御質問があればお願いします。

では、投与量、噴霧量は問題ないといたしまして、これは鶏を目がけて噴霧するわけではなくて、ケージなど隅っこ、ワクモの処理のために噴霧をするものなのですが、どうしても鶏にかかってしまうという点があるかと思えます。

46 ページから、卵、臓器、それから、めくっていただいて血漿中のこの剤の残留量についてお示ししております。特に表 34 の臓器・組織中で、どうしても皮膚には代謝物 B が残っているのが分かるかと思えます。

それから、1 枚めくっていただいて、47 ページです。やはりこちらは代謝物 B が主に残っているのが分かるかと思えます。鶏にはこうやって残るのですが、我々としてはリスク評価を行って、この残った鶏がいつ出荷されるなど、卵など、その辺りはリスク管理機関のコントロールになろうかと思えます。

48 ページ、こちらも残留試験になりまして、1 ページめくっていただいて 49 ページ、全卵、臓器・組織中の結果が出されております。

51 ページからは、事務局から御説明いただきましたが、こちらは農薬で審議をしていただく部分で、また文章が変わる可能性があるということです。先生方、今回は参考程度ということで、44 ページから 50 ページまで、今、事務局から御説明いただいたところを簡単に復習させていただきましたが、この辺り、先生方から何か御質問もしくは御意見はございますか。

要は事実を淡々と記載されている部分の確認という形になっておりますが、もし先生方から特にコメントもしくは異論がないということでしたら、このような記載で進めさせていただければと思います。ありがとうございます。

では、事務局に次の説明をお願いしてよろしいでしょうか。

○事務局

それでは、54 ページを御覧ください。

一般薬理でございます。こちらは時間の関係で読み上げるのは割愛させていただきますが、

呼吸器、循環器、中枢神経、消化器などへの NOEL が提示されているところがございます。

動薬専門調査会で、ここで注意しなくてはいけないのが、薬理学的 ADI を設定することもあるので、その観点から必要があるかを見てみたのですが、そもそも ADI の設定根拠となり得る試験かという根本論は置いておいて、最後の 2 点を除きまして、NOEL が 500 から 2,000 mg/kg 体重でございまして、現行の ADI 設定根拠となっている NOAEL が 1.7 ですので、圧倒的に数が大きいということで、特にこの辺りは見なくて良いかなと思っています。

1 ページめくっていただきまして、55 ページの最後の 2 つのみは数値が低いのですが、こちらはそもそも単位が違いますし、モルモットの摘出回腸に対して行っている試験ですので、反復経口投与をしているわけでもなく、ADI の設定根拠にはなり得ないだろうということで、淡々とこちらは記載が正しいかというところのみ御確認いただければと思います。

最後に、ヒスタミンとセロトニンの摘出回腸の試験で黄色い字になっているところがあると思いますが、こちらは最大無作用量が 6 掛ける 10^{-5} と記載されておりました。こちらは試験結果を見ましたところ、アセチルコリンとヒスタミンと塩化バリウムとセロトニン、要は下の欄 2 つに書いてある薬剤です。こちらの収縮薬の反応に対する作用を検討した試験でございまして、6 掛ける 10^{-5} と 6 掛ける 10^{-4} では摘出回腸の誘発収縮に影響はみられなかったが、6 掛ける 10^{-3} においてアセチルコリンとバリウムにおいては誘発収縮の抑制が認められたとなっています。こちらのヒスタミンとセロトニンは、要はいずれの投与量においても反応がなかったということで、最も高用量は最大無作用量、したがって、NOEL は 6 掛ける 10^{-5} ではなくて 10^{-3} が正しいだろうと理解しています。そのとおり記載を修正させていただきました。

こちらに関しては特段コメントを頂戴してございません。

先に進ませていただきます。これから結論の御説明をさせていただくのですが、これから残留マーカの話が入ってまいります。先ほどの動態と残留を踏まえますと、恐らく代謝物 B が候補になるのではないかと思います。そうしましたところ、まずは ADI の設定根拠となっている試験で使用されている動物、こちらはラットなのですが、ラットで代謝物 B ができているか

という比較代謝の部分の確認をしたいのが一点と、毒性の比較です。代謝物Bとブロフラニリドの毒性の比較も見ていきたいと思います。

前後して大変恐縮ですが、24 ページを御覧いただけますでしょうか。

こちらがラットの代謝でございまして、単回経口投与で血漿、肝臓、腎臓、脂肪、糞尿から検出された代謝物を見たものです。

次のページに行ってくださいまして、表 13 を御覧ください。

Bが多く検出されていることが分かると思います。ほかにもEやCといったものが出てきていると思います。よって、Bは問題なくラットの体内に存在しておりますので、Bの毒性もラットの試験で見られると思います。

次に、毒性でございまして。また前後して恐縮です。71 ページを御覧いただけますでしょうか。

こちら、遺伝毒性試験でございまして。vitro の S9 プラスの試験と vivo で陰性であること。そして、次のページに行ってくださいまして、表 64 です。代謝物Bの Ames 試験の結果も陰性でございまして。したがって、遺伝毒性も問題がないかなと考えているところでございまして。

最後に急性毒性の比較のみさせていただきたいと思います。また前後して恐縮です。56 ページに行ってくださいましてでしょうか。

表 42、ラットの経口を御覧ください。こちらはブロフラニリドの原体でございまして。ラット雌 5 匹の LD₅₀ ですが、5,000 オーバーとなっております。

その下の表 43、被検物質Bを御覧ください。こちら雌 5 匹なのですが、LD₅₀ が 2,000 オーバーでございまして。両方とも最上量を振り切っていますので、比較は困難なのですが、毒性が低いということはこれで分かるかなと思います。

以上を踏まえまして、結論の部分の御説明をさせていただきたいと思います。80 ページに行ってくださいましてでしょうか。

4 行目から御説明いたします。こちらは薬物動態でございまして、標識したブロフラニリドを鶏に単回経口投与いたしました薬物動態試験では、投与 2 ～ 4 時間後に C_{max} を示していま

す。プロフラニリドを 14 日間反復経口投与した薬物動態試験の結果、放射能濃度は投与 6 時間後の可食部で 0.1~21.6%**TAR** を示しまして、脂肪組織で最も多く、以下卵黄、筋肉、肝臓の順で高い値を示しております。排泄物は 56~65%**TAR** でございまして、主要な排泄経路は排泄物であるということが示唆されております。また、10%**TRR** を超えて可食部より検出される代謝物は、代謝物 B と E でございます。うち代謝物 B が大半を占めておりまして、主要代謝物であろうかと考えられます。代謝物 E は卵白で 15.8%**TRR** 検出されておりますが、そのほかの臓器からは低濃度検出されるにとどまっております。

14 行目から事務局のボックスが書いてあるかと思いますが、実は今、農薬で評価書の構成を少し修正しているところございまして、この 4 行目から 12 行目に記載している内容を修正するわけではないのですが、記載する位置が微妙に変わる可能性がございますので、注意書きのみさせていただきます。

同じく 80 ページの 35 行目、こちらは残留試験でございます。プロフラニリドと代謝物 B、E を分析対象化合物としてリブケアを噴霧投与した試験の結果、プロフラニリドそのものは皮膚からのみしか検出されず、最大残留値は 0.05 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、代謝物 B は各種臓器、次のページに行ってくださいまして、より検出されましたが、筋肉からは検出されませんで、その最大平均残留値は皮膚で 0.28 $\mu\text{g}/\text{g}$ でございました。そして、代謝物 E は全ての測定試料において検出されませんでした。

以上が噴霧の残留の記載でございます。

先ほど参考にありました飼料を介してプロフラニリドを鶏が食べるという前提の残留試験に関しましては、この後、農薬が追記いたします。

結論でございます。

残留マーカーの部分でございます。81 ページの 18 行目からです。こちらは農薬と協議をいたしまして、多少修正をさせていただきましたので、読み上げさせていただきます。採卵鶏を用いた薬物動態試験の結果、可食部において 10%**TRR** を超える代謝物 B 及び E が認められた。

代謝物Bはラットでも認められており、急性毒性は弱く、LD₅₀は2,000 超えです。突然復帰変異試験の結果は陰性であったが、産卵鶏を用いた家畜残留試験の結果、ブロフラニリドよりも可食部への残留値が高いと考えられました。代謝物Eは、大変申し訳ございません。この後「ラットでは認められないが」と書いてあるのですが、こちら先ほど確認していただいたとおり、Eも出てまいりますので、ここの部分のみ「代謝物Bはラットでも認められており」という形で修正をさせていただきます。家畜残留試験の結果、いずれの試料からも検出されませんでした。以上のことから、鶏の食用部位のばく露評価対象物質をブロフラニリド及び代謝物Bと設定した。結論は変わりません。このような形で記載を変えさせていただきます。

こちらの1個前の事務局の案に対しまして、〇〇先生よりコメントを頂戴しております。82ページの4行目からでございます。親化合物よりも代謝物Bのほうがむしろ残留値が高いので、無視できないと考えます。代謝物Bはラットの動物体内運命試験で主代謝物として検出されています。この場合も代謝物Bをばく露評価対象物質とする必要があるのでしょうかというような御質問を頂戴しております。

今回、代謝物Bに関しましては、先ほど御説明した理由でばく露評価対象物質にさせていただければと事務局は思っているところでございます。

なお、今回ADIの設定に影響を及ぼすような試験結果は提出されておられませんので、結論が維持されます。

結論のみお伝えしておきます。82ページの26行目からでございます。ラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験の慢性毒性群の無毒性量、こちら、記載はされていないのですが、1.7 mg/kg 体重/日でございます。その上の投与量で副腎皮質細胞の空胞化というものが認められてございました。こちらを根拠といたしまして、安全係数100で除した0.017 mg/kg 体重/日をADIと設定しています。

以上が結論です。特にばく露評価対象物質の部分の記載に関しまして、これでよろしいか御審議をいただければと思います。よろしく願いいたします。

〇〇〇 御説明いただきありがとうございました。

では、まず 53 ページの一般薬理に一旦戻っていただきまして、一般薬理は、事務局から御説明いただきましたとおり、いずれも NOAEL が非常に高く、POD になるテストは今回の中にはないだろうと思われま。

55 ページの薬物誘発収縮、ヒスタミン、セロトニンの黄色マーカーの数字なのですが、こちらは私も原著を確認させていただいたのですが、ここのアセチルコリン塩化バリウムと併せて記載がされていて、恐らくただの単純な誤記だろうと思われまので、こちらは事務局のとおり、脚注にも書いていただいておりますが、こちらでよろしいのかなと考えております。

まず薬理試験の中で先生方から何か御質問、確認事項はございますか。大丈夫でしょうか。

薬理なので、〇〇先生、何かもしありましたら。

〇〇〇

今は〇〇先生が言われたとおりで、先ほどの6掛ける 10^{-3} ですが、モルモット回腸ですね。これは自分も参照資料3を見ましたが、2つとも事務局の書いたとおりで、やはり整合性を考えると、6掛ける 10^{-3} の誤記と考えるべきだと思いますので、事務局案に賛成いたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、薬理はこの記載でよろしいでしょうか。

では、特に御異論ないようでしたら、80 ページに進んでいただきまして、食品健康影響評価を御覧ください。

こちらは4行目からの赤字の記載です。プロフラニリドについては、遺伝毒性がないということと、代謝物Bが非常に残留性はあるのですが、毒性に関しては親化合物と変わりはない、毒性はそこまで強くないというところは急性毒性試験で御確認いただきました。

それを踏まえた上で、4行目からまず御覧ください。こちらは端的に動態をまとめていただいておりますので、同じく80ページの35行目、こちらは噴霧投与による残留試験の結果をおま

とめいただいております。

この赤字の部分ですが、先生方から修正もしくは御質問はございますか。

今回はエキスパートジャッジというよりはひたすら確認をするという作業になっておりますが、大丈夫でしょうか。

特にどなたからも御指摘がないようでしたら、81ページの18行目からです。こちらは農薬でももしかしたらまた変更がある可能性がございますが、ここは1つだけ私から質問なのですが、22行目なのですが、代謝物Eはラットで認められておりと事務局から御説明いただいたのですが、その次の文章が「家畜残留試験の結果、いずれの試料からも検出されなかった」で、読み手が混乱するかなという気もするので、例えばなのですが、「代謝物Eはラットでは認められているが、家畜残留試験の結果、いずれの試料からも検出されなかった」のような書き方のほうが良いかなという気はしました。こちらは大したところではないので、御検討いただければと思います。

ほかに先生方から何かお気づきの点はございますか。大丈夫でしょうか。

〇〇先生、お願いします。

〇〇〇

病理に関してあまりよく見ていないのですが、要するに、原体はともかく毒性は弱いわけですが、代謝物の中で結構な割合で検出されているわけなのですが、こちらも弱いのだと思いますが、これについて途中で弱いのは書いているのですが、最終的にノーコメントということでこれまで来ていたのでしたでしょうか。

〇〇〇 ごめんなさい。先生の御質問の意図が分からなかったのですが。

〇〇〇 要するに、代謝産物でそこそこ残留量というか濃度が高いBなどがありましたように、それについては最終的な結論で何も触れていなくて、健康影響評価ということ全体の中では一部触れているのですが、要するに、これは原体よりも低いということで、そういう判断で良いのだと思いますが、最終的に結論に何も書いていないのですが、そういうふうにも今までもされ

てきたと思いますが、ここで一度確認させていただきたいのですが、それでよろしいわけですね。

○ ○○ 事務局、お願いします。

○事務局 ○○先生、ありがとうございます。

まさにその点が農薬班との話合いのときにも触れなくて良いのかという話になりまして、81ページの19行目なのですが、代謝物Bに関しましてはラットでも認められているという比較代謝の部分に記載するとともに、「急性毒性は弱く」というような記載をさせていただいております。代謝物Bとブロフラニドは双方最上投与量を振り切っておりますので、比較は難しかったのです。ですが、毒性が低いということはLD₅₀2,000を超えているというところで担保できるだろうということで、この文言を追記させていただきました。この記載でよろしいでしょうか。

○○○ ○○先生、いかがでしょうか。

○○○ そういう経緯だということですが、最終的に代謝物Bに関しては原体よりも毒性が低いと考えられたというようなことをどこかでもう少しはっきり書ければ書いたほうが、そうすると、最後の結論で原体のこのみ書けばそれで良いと思うので、もし可能であればそうしていただきたいということで、話合いといえますか、農薬と調整を取っていただければと思います。

○○○ 分かりました。

事務局、何か追加でございますか。恐らくなのですが、農薬との評価の整合性もあるかと思っておりますので、もしこの動物用医薬品の専門調査会でこれが一旦終了したといたしますと、この後また農薬にお返しして、農薬で先ほどの青字も含めて修正をしていただくことになっております。その際に○○先生の御意見について、動物医薬からはこのような意見があったということでお伝えすることはできるかと思いますが、事務局、その方向でよろしいでしょうか。

○事務局 農薬と相談するのは全く問題ないのですが、もう一回確認させていただきたいので

すが、論点といたしましては、代謝物Bとプロフラニリドの毒性の比較についてどこかで触れるべきという御意見でよろしゅうございましょうか。

〇〇〇 そのとおりです。

〇事務局 ありがとうございます。

〇〇委員、お願いできますか。

〇〇〇 御議論どうもありがとうございます。

〇〇先生の御指摘ですが、農薬では、残留している濃度が高いものに関しましては、本文中で毒性の比較できるものは比較して、それで最終的な結論の部分ではこれ以上のものはあまり詳しくは書いていないのです。ここで毒性学的に差がないということと、それで対象物質にするという内容を常に書いておりますので、それで十分かなとは考えておりました。

〇〇〇 〇〇先生、いかがでしょうか。

〇〇〇 しつこくて申し訳ないのですが、先ほどの代謝産物の毒性に関する記述は、81ページの19行目に「急性毒性は弱く」と書いているのみなので、原体に比べて変わらないなど、より弱いなどというニュアンスをどこかで出せればなと思ったので、意見をさせていただきました。

〇〇〇 ありがとうございます。

原体の比較ということで、今、〇〇先生からおっしゃっていただいた内容も含めて検討してみますが、両方とも急性毒性でLD₅₀としては通常よりも高い用量で安全という話で常に来ているのですが、〇〇先生の御趣旨としては、両方とも毒性の程度が同程度でという文章がどこかに入ったほうが良いという御指摘でしょうか。

〇〇〇 そのとおりで、可能ならばということで、急性毒性だとあまりに高いので比べられないと思いますが、申し訳ないのですが、病理をあまり見ていないのであれなのですが、ADIを原体で出しているのと何かそれに対応するようなデータが代謝産物Bであるのだったら、ちょっとした比較ができるのかなと思うので、もし可能ならばという限定でお話ししていますので、非常に現在難しい、無理であるということであれば、特にこだわっているわけではありません。

〇〇〇 分かりました。

それでは、また農薬でも検討する部分でもありますので、一応 ADI の設定根拠が副腎皮質の空胞化という内容で原典は言っていますので、通常、今、実験動物の削減という点からも反復投与毒性で比較するという事は、よっぽど残留性が多いなど、それから、毒性学的特徴としてかなり構造からも判断して注意すべきだろうというとき以外は、ほとんど変異原性がないということと急性毒性でかなり高いところで安全であるというところが、代謝物に関してはそういう設定になっております。ただし、OECD 等で、代謝物の残留濃度にかかわらず、全ての代謝物について QSAR 等又は *in silico* のデータの比較をして毒性学的意義を述べなさいという方向でもありますので、今後もそれを〇〇先生の御指摘も踏まえて検討していきたいと思えます。どうもありがとうございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

今回はただいま御説明あったとおり毒性がないということと、単純に原体との比較はできないのですが、ただ、原体を用いた反復投与毒性試験は代謝物の毒性を見る試験でもあるということですので、農薬調査会との兼ね合いで、もしかしたら追加修正等はあるかもしれませんが、多分大きな問題になる部分ではないのではないかとこのところは、恐らく〇〇先生も御納得いただけるのではないかと思います。

では、そのほか、先生方からございますか。

では、もしこれで特にほかに先生方から御異論、御質問はないようでしたら、これまでの審議をもとにプロフラニドに係る評価をまとめたいと思えます。

プロフラニドに係る食品健康影響評価については、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、こちらの第 3 版の改訂に当たっては、第 2 版と同じ結論、先ほど事務局から 82 ページで御説明いただきましたが、ADI として 0.017 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の結論を追認させていただきまして、資料 4 をもとに評価書の案を取

りまとめたいと思います。

各専門委員には必要に応じてまた御意見をお伺いしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

恐らく細かい農薬調査会等との答申結果で変わる文言などは、この後事務局から御説明いただけるかと思いますが、座長預かりという方向になるかと思いますが。

では、事務局は作業をお願いします。

○事務局 承知いたしました。

1点のみ、最後の部分、〇〇先生より頂戴したコメントを踏まえまして、各種調整は行いますが、それ以外については特段修正はなかったかなと理解しております。

本件に関しましては、この後に農薬第二専門調査会での審議が予定されておまして、ないかあるか分かりませんが、動物用医薬品専門調査会で調査審議をした部分、関連する部分に修正が入った場合は、まずは座長に、今回は座長代理に御相談をさせていただきまして、それも少し難しいという話になったら、必要に応じて改めて調査会に諮りたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

この後、委員会に報告をさせていただくのですが、結論が第2版と同じになった場合、意見・情報の募集は行わず、リスク管理機関に結果を通知することになると思われまので、その点のみあらかじめ御説明させていただきます。

では、座長、大変恐縮ですが、「その他」からお願いできますでしょうか。

〇〇〇 〇〇先生、どうもありがとうございました。

先生方、迅速な御議論をありがとうございました。

では、ここからまた〇〇が引き継ぎます。

最後に「その他」です。事務局から何かありますでしょうか。

○事務局 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告、こちらはジミナゼンとイソシンコメロン酸二プロピル、マホプラジンについて、事務局から御報告を

させていただきます。

○事務局 御報告いたします。

こちらは、参考資料3としてお配りしております暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告について御説明させていただきます。

今回御報告いたします内容は、参考資料3で取り決めた約束によって厚生労働省より報告があったものになりまして、暫定基準が設定されたものについては、食品健康影響評価の結果を受け、このようなリスク管理を取ることにしましたという意味で、暫定基準の見直し案について厚生労働省より報告がなされるものです。その内容について、調査会で御報告するというものでございます。

次に、参考資料4と5を御準備ください。

今回、参考資料の4のジミナゼン、参考資料5のイソシンコメロン酸二プロピルとマホプラジンの3成分の報告がなされております。

まずジミナゼンですが、こちらは動物用医薬品専門調査会で審議いただいた結果、ADIはジミナゼンジアセチレートとして0.02 mg/kg 体重/日と設定されております。それに基づいて、厚生労働省は残留基準値案を10ページのとおり設定しております。それに基づく推定摂取量を計算したところ、11ページにありますように、最大の妊婦でこのADIの25.4%という報告がなされております。

残りの2成分ですが、こちらについては、いわゆるポジ剤スキームをもとに評価いただいた成分です。こちらに関しましては、2成分とも資料等から確認されたNOAELと現行のリスク管理をもとにした推定摂取量を比較して十分な余裕があることから、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、食品健康影響は無視できる程度と考えられると調査会で審議いただき、答申しておりますので、暫定基準を本基準として今後もリスク管理を行っていくことに決まったということで報告がなされております。

「その他」については以上でございます。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

先生方、特に承認事項ではないのですが、何かお尋ねはございますか。よろしゅうございますか。

それでは、事務局、その他いかがでしょうか。

○事務局 いえ、ございません。

次回の調査会は、調整ができ次第改めて御連絡をさしあげますので、よろしく願いいたします。

〇〇〇 では、先生方、どうもお疲れさまでした。

これで第 262 回「動物用医薬品専門調査会」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。どうもありがとうございました。