

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第 271 回) 議事録

1. 日時 令和6年6月3日(月) 14:24~16:32

2. 場所 食品安全委員会 中会議室(Web会議システムを併用)

### 3. 議事

- (1) 動物用医薬品(ジブチルサクシネート)に係る食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品(ノルジェストメット)に係る食品健康影響評価について
- (3) 動物用医薬品(プラレトリン)に係る食品健康影響評価について
- (4) その他

### 4. 出席者

(専門委員)

石塚専門委員、石川専門委員、伊吹専門委員、笛吹専門委員、大山専門委員、小川専門委員、熊本専門委員、桑村専門委員、齋藤専門委員、島田専門委員、内木専門委員、中西専門委員、平塚専門委員、山本専門委員

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員

(事務局)

中事務局長、及川事務局次長、前間評価第二課長、寺谷評価調整官、五島課長補佐、久保評価専門官、木庭評価専門職、田村技術参与

### 5. 配布資料

資料1 (案) 動物用医薬品「ジブチルサクシネート」

資料2 (案) 動物用医薬品「ノルジェストメット」

資料3 (案) 動物用医薬品「プラレトリン」

参考資料1 暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について(令和2年5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会決定)

参考資料2 推定摂取量(厚生労働省提出:ジブチルサクシネート)

参考資料3 推定摂取量(消費者庁提出:ノルジェストメット)

参考資料4 動物用医薬品「プラレトリン」の薬物動態試験について

## 6. 議事内容

〇〇〇 それでは、定刻といたしますか、少々過ぎましたが、ただいまから第271回「動物用医薬品専門調査会」を開催したいと思います。

本日、14名全ての専門委員が御出席となっております。

本日の会議全体のスケジュールについては、お手元に議事次第が配付されておりますので、御覧ください。

議題に入ります前に、事務局から議事、資料等の御確認をお願いします。

○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（ジブチルサクシネート）に係る食品健康影響評価について」、「動物用医薬品（ノルジェストメット）に係る食品健康影響評価について」、「動物用医薬品（プラレトリン）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、ウェブ会議を併用しております。

また、資料が特定のメーカーから提供されたものを含むため、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きます。

次に、資料の確認をお願いします。資料1から3、参考資料1から4は議事次第に記載されているとおりにしております。そのほか机上配布資料1から6がございます。これらの資料は事前に印刷したものをお手元に送付させていただきました。不足の資料等ございましたら事務局にお知らせください。

〇〇〇 御説明ありがとうございます。不足の資料は、先生方、大丈夫でしょうか。

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12年10月2日安全委員会決定）に基づいて、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お願いいたします。

○事務局 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。

〇〇〇 ありがとうございます。

御提出いただきました先生方、相違ないということですのでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、早速ですが、議事次第の（1）、動物用医薬品が本日3剤ありますが、1剤目のジブチルサクシネート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。

まず最初に、事務局から御説明をお願いします。

○事務局 承知いたしました。

ジブチルサクシネートですが、資料1と参考資料1と2、机上配布資料1と2と4を御準備ください。

まず参考資料1から御説明いたします。本日の議事（1）のジブチルサクシネートと議事（2）

のノルジェストメットについては、暫定基準が設定されているいわゆるポジ剤でございまして、参考資料1のポジ剤スキームに基づき、現行のリスク管理の妥当性について評価を依頼されている成分でございます。なお、ポジ剤スキームで評価するのはこの2つで最後の予定となっております。

参考資料1の最後のページのフロー図を御覧いただけますでしょうか。ジブチルサクシネートは、海外でADIが設定されておりませんので、水色の背景の部分の左上の国際機関等でADI等が設定されており、推定摂取量が当該ADI等の範囲内という部分から、ノーで右に進みまして、遺伝毒性発がん物質であることを否定可能か確認いただくこととなります。否定可能ということであれば、そこからイエスで下に進んでいくという3の(3)の①に該当する案で評価書案を作成しております。

対しまして、議事(2)のノルジェストメットは海外でADIが設定されておりますので、左上からイエスで下に進む3の(1)に該当する案としております。

続きまして、机上配布資料1を御覧いただけますでしょうか。こちらにジブチルサクシネートについての経緯等をまとめてございます。ジブチルサクシネートは昆虫嫌忌剤でございまして、古くから日本で使用されております。3年ほど前に一度調査会で審議をいただいたところです。その際にいただいた御意見を2に記載しております。その際は、復帰突然変異試験で陽性となっており、遺伝毒性がないとは言えないが、構造からDNAに反応するような物質とは思えないため、不純物が原因である可能性があるという御指摘をいただきました。そのため、原因の考察について、厚生労働省に追加資料提出依頼をすることとなりました。なお、この際は遺伝毒性に疑義があるとなりましたので、遺伝毒性以外の各種毒性試験の部分は今回が初めての御審議となります。

次に、3の調査会後の対応についてですが、追加資料提出依頼をしましたところ、追加試験を実施することになりました。その際には、どのような試験設計で追加試験を行えば過去の試験での陽性を否定することができるか、遺伝毒性担当の専門委員に御確認いただき、さらに試験計画書や試験報告書、過去陽性となった試験の原因の考察についても、案の段階で遺伝毒性担当の専門委員に御確認いただきながら進め、最終的に今年3月に追加資料の提出を受けました。遺伝毒性の詳細については後ほどまた御説明させていただきたいと思っております。

続きまして、机上配布資料2を御覧いただけますでしょうか。こちらはポジ剤スキームで評価する際に通常作成している個別成分表というものでございまして、成分の概要や使用実態、評価書に記載しない試験等をまとめたものでございます。右上の使用実態の欄に記載しておりますが、ジブチルサクシネートは、ほかの成分との合剤として使用されてございまして、国内で承認されている動物用医薬品に含有されております。使用方法としましては、畜・鶏舎内の衛生害虫駆除等の目的で虫体や畜体に向けて噴霧するものでございます。この後御説明します残留試験や一部の毒性試験は、この合剤を用いて実施されております。

その下の試験ですが、まず、薬物動態試験は今回入手できておりません。次に残留試験ですが、先ほど御説明した配合剤を用いて牛、豚、裏面に行っていただきまして鶏で実施されてお

ります。それぞれの試験で臨床最高濃度やその2倍から5倍の濃度を噴霧投与、又は鶏の場合は噴霧したものが飼料に付着したという想定で経口投与の試験も実施されております。それぞれの動物で、筋肉、脂肪等の臓器、さらに牛では乳、鶏では卵中の残留濃度を測定しております。その結果、全ての試験の全ての試料においてLOQ又はLOD未満という結果になっております。

続きまして、資料1、評価書案を御覧いただけますでしょうか。4ページをお開きください。上から構造、用途、使用目的を記載しております。その下、提出された毒性試験の概要ですが、6ページの表1を御覧ください。遺伝毒性についてですが、〇〇先生からの御指摘で修正した部分を赤字で記載しております。一番上の復帰突然変異試験①が前回の調査会で陽性と判断された試験でございます。そして、②と③が今回追加で実施され、提出された試験でございます。②の試験では、①とは異なる製造者のジブチルサクシネートを用いており、③の試験では、①と同じ製造者の異なるロットを用いております。

続きまして、机上配布資料1の裏面を御覧いただけますでしょうか。枠で囲っている部分に農林水産省から提出された①の試験で陽性となった原因の考察を抜粋しております。②と③の試験で陰性、そして、①のみで陽性となったことから、陽性となった原因はジブチルサクシネート自体ではなく、①に用いた旧ロットの原薬に含まれる不純物が原因と考えたとされております。旧ロット自体はもう残っていないということで、不純物の特定はできなかったという説明でございます。

なぜ現ロットには変異原性不純物が含まれていないのかについて、現ロットでは、旧ロットから〇〇が変わったこと、原薬の〇〇が増えていることから、不純物が取り除かれ、現ロットの結果が陰性になったと考えられるとされております。この変更の詳細は、枠の下に記載しております。この部分はマスキング希望のため、評価書案には記載しない案としております。

次に、評価書案に戻っていただけますでしょうか。6ページでございます。そのほかの*in vitro*の染色体異常試験、*in vivo*の小核試験が実施されておまして、ともに陰性という結果になっております。そして、9行目から遺伝毒性についての考察、結論を記載しております。先生方からの御指摘で修正した部分を赤字で記載しております。

そして、いただいた御意見は7ページに記載しております。遺伝毒性が御専門の〇〇先生、〇〇先生からは、遺伝毒性はないと判断してよい、結論は適切という御意見をいただきました。

そして、〇〇先生からは、ロットによっては不純物によって陽性となることは問題。

〇〇先生からは、変異原性がないとは断定できないが、懸念は小さいというコメントを頂戴いたしました。

32行目からの事務局に記載しておりますが、今回、原薬ではなくジブチルサクシネート自体の評価ですので、不純物とは分けて考え、ジブチルサクシネート自体に遺伝毒性はないと判断可能か御検討いただきたいと思っております。

一度説明を切りますので、ここまで御審議のほど、よろしく願いいたします。

〇〇〇 御説明いただきましてありがとうございました。

それでは、資料1の7ページまでです。まず一旦そこで区切りたいと思います。こちらはジブチルサクシネート、4ページに構造、用途、使用目的等々ございますが、この辺りは特に問題ないと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、本日の議論のまず1つ目の大事なところとなるのが、恐らく6ページの遺伝毒性というところになるかと思えます。ただいま事務局から御説明がありましたが、3年前には遺伝毒性の疑いが取れないということで、今回、再度試験結果をやり直したものを提出していただいて、そこでは陰性だったという御説明をいただいております。

こちらは御意見いただいた先生の中で、もう既に事務局から一度説明をいただいておりますが、何か御発言のある先生方はいらっしゃいますでしょうか。〇〇先生、〇〇先生、〇〇先生、〇〇先生から事前のコメントをいただいております。ただいまの事務局からの説明に加えて、何かもし補足等々ございましたらお願いしたいのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇

以前のときに名前が出ていたので、そのときのことも少々思い出しながら今回コメントしました。〇〇先生も同様のコメントをさせていただいたので安心したのですが、構造から見ると、本当にシンプルなエステル構造で、3年前に能美先生とデータを見たときに、今、表1にある突然復帰変異試験①で陽性になった結果が、どうしても不思議な感じがしたというところから、今回もう一度試験をしていただけることになったという経緯があります。

せっかくであれば、様々なロット。そして、そのときとは異なる特性をもつ菌株を使うことで、今回の②と③の結果が報告されました。今回は生育阻害はありますが、その阻害そのものは前とあまり変わらず、ただ、前回みられたような陽性の結果はなかったという結果になりましたので、その内容も含めて、大きな問題にはならない。それから、出していただいた考察についても妥当かと判断をして、今回のコメントをさせていただいております。

すみません。追加ではなくて、同じことの繰り返しになりますが、コメントさせていただきました。

〇〇〇 補足いただきましてありがとうございます。

〇〇先生も追加の御意見はないということでよろしかったですか。

〇〇〇 ありがとうございます。今、〇〇先生が言ってくださったのがほぼほぼなのですが、この前、ポジティブに出ているのは大腸菌を使った試験でした。同じものをもう一度使うということと、サルモネラでも実施していただくというような幾つかの試験を追加して、さらに同じ会社のもの、そして違う会社のものというふうに何重かに試験をかけています。それでマイナスであったということで、今回、特段問題となる遺伝毒性はないという記載でよろしいのではないかと判断しました。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかに、〇〇先生、〇〇先生。

〇〇〇

私は、すみません、少々勘違いをしていたのか、剤というか原薬で考えて、原薬に変異原性がかつてあったということはすごく問題かなと思ったのですが、その後、違うロット、それから、今御説明いただいたようにサルモネラ菌を*E.coli*に変えて試験を行った結果、ネガティブであったとのこと。成分で考えるということを事務局から説明いただきましたので、成分自体に変異原性がほぼないということの書き方で問題はないかと思っております。

〇〇〇 ありがとうございます。ちょうどその点を確認させていただこうと思っておりました。6ページの19行目に最後の結論が載っているのですが、特段問題となる遺伝毒性はないと判断したというふうにまとめております。それでは、こちらについては、この表現でよいということではよろしかったでしょうか。

ありがとうございます。何人かの先生にうなずいていただきました。

それでは、ほかに、表2の書きぶりも含めて、特にもしも追加の御意見ないということでしたら、引き続き、事務局で御説明をお願いできますでしょうか。

○事務局 承知いたしました。

続きまして、8ページを御覧ください。その他の各種毒性試験でございます。表のうち脚注aとbは合剤による試験のため参考資料とする案でございます。そして、脚注cは動物数不足のため参考資料とする案でございます。これらを除きますと、最小のNOAELは表2の一番下のウサギ発生毒性試験②の母動物でみられた摂餌量減少に基づく300でございます。現行のリスク管理に基づく推定摂取量は、今回、参考資料2としてお配りしておりますが、0.00125 mg/kg 体重/日と試算されました。よって、MOEは24万となりますので、十分な余裕があるといえるのではないかと考えております。

評価書案の9ページにお進みください。事務局から3点お伺いしておりました。まず1点目ですが、各試験のNOAELの判断について御意見を伺いましたところ、〇〇先生、〇〇先生からは、これでよいという御意見を頂戴いたしました。

そして、10行目から記載しております〇〇先生からの御意見ですが、MOEの算定根拠としているウサギ発生毒性試験②について御意見を2点頂戴いたしました。まず、事務局案でも毒性としていた1,000でみられた摂餌量減少については、妊娠全期間にわたってみられており、ウサギ発生毒性試験①でも同様の結果だったので、看過できないと思われるというコメントを頂戴いたしました。

2点目ですが、次に、事務局案では毒性としていなかった100でみられた有意な骨格異常率上昇についてでございます。こちらは原著では用量相関性がないこと、発現頻度が背景データの上限值を僅かに上回るか範囲内であることから毒性とされておらず、これに従い、当初の事務局案では毒性と取っていなかったところですが、こちらは議論の余地があるというコメントを頂戴いたしました。この部分について、原著を抜粋し、机上配布資料4を作成いたしましたので、これを毒性と取るか、後ほど御検討いただきたいと思います。

そして、次に2点目でございます。9ページの33行目からでございます。こちらは8ページの表2のラットの欄の真ん中の辺りですが、ラット20週間亜急性毒性試験についてございま

す。こちらは脚注bにも記載しておりますが、対照群でも肺炎がみられております。亜急性毒性試験や病理組織学的検査が実施されている試験がこれのみでしたので、参考資料として記載しておりましたが、さすがに対照群でも肺炎がみられていたということで、削除すべきか御意見を伺っておりました。いただいた御意見は、次の10ページから記載しております。〇〇先生からは、参考資料でよい。〇〇先生からは、削除したほうがよい。〇〇先生からは、参考として記載は可能だが、NOAELの記載は慎重であるべきという御意見を頂戴いたしました。

17行目から記載しておりますが、これらの御意見を踏まえまして、案を3つ考えました。1つ目が、参考資料として現在の記載を維持する。2つ目が、試験の記載自体を削除。3つ目ですが、参考資料として記載はするが、NOAEL等の欄には被験物質投与に起因する影響として体重増加抑制がみられたが、参考資料のためNOAELは判断しなかったなど記載するという3つの案でございます。ポジ剤スキームを用いた評価では、これまで案3のような記載はしたことがないのですが、ポジ剤スキーム以外の通常の評価においては、参考資料とした場合、NOAELは判断しないので、案3も妥当なところかと思っております。なお、案3にした場合は、その他の参考資料とした試験についても同様にNOAELは判断しなかったという記載に修正したいと考えております。この点、どの案が適切か後ほど御審議をお願いいたします。

次に、3点目でございます。10ページの27行目からでございます。同じくラット20週間亜急性毒性試験についてでございます。参考資料とする案の試験を除きますと、先ほど御説明したとおり、ウサギ発生毒性試験②のNOAEL300が最小のNOAELとなるのですが、参考資料も含めて考えますと、ラット20週間亜急性毒性試験でみられた体重増加抑制の雄のNOAEL60が最小となります。昨年度、肥料・飼料等専門調査会でポジ剤スキームによる審議を行っていただきましたサルファ剤の審議の際に、合剤での試験の場合、みられた所見がどの成分に起因するか確認すべきという御意見をいただきましたので、今回も体重増加抑制がどの成分に起因するか考察を行いました。

11ページの6行目からを御覧ください。こちらに記載しておりますが、LD<sub>50</sub>やラットの亜急性毒性試験でみられた体重増加抑制のNOAELについて、製剤による試験での値を各成分の含有量で換算した値と単剤による試験での値を比較いたしました。しかし、10ページの36行目から記載しているのですが、仮にジブチルサクシネートに起因すると考え、NOAEL60からMOEを算出すると48,000となりますので、いずれにせよ十分な余裕があると言えるのではないかと考えております。

これらのことから、ポジ剤スキームの3の(3)の①に該当するとしてよいか、御意見を伺ったところ、いただいた御意見を12ページの3行目から記載しております。〇〇先生と〇〇先生からは、3の(3)の①に該当するということがよい。〇〇先生からは、血液生化学や病理のデータがない、発生毒性試験のNOAELを用いてMOEで議論することに懸念があるという御意見を頂戴いたしました。

このページの22行目から事務局に記載しておりますが、ポジ剤スキームでは、NOAEL等が

確認できる場合は推定摂取量と比較するという事になっておりまして、試験の種類や中身についての詳細な規定はないという状況でございます。これまでに同様の評価をすることはありましたでしょうかと御質問をいただいたのですが、昨年度評価いただいたヒドロコルチゾンの際には、急性毒性試験以外で唯一入手できたのが亜急性毒性試験1つだったのですが、この試験で血液生化学や病理組織学的検査が実施されているかは不明という状況だったのですが、3の(3)の①に該当すると評価いただいた事例はございます。

そして、評価書案を戻っていただきまして、5ページ目を御覧いただけますでしょうか。こちらの3行目からを御覧いただきたいのですが、評価に用いた資料には適切な亜急性毒性試験、慢性毒性/発がん性試験及び生殖毒性試験が不足していることを考慮してもというふうに記載しておりますが、これらの試験の不足や、血液生化学や病理のデータの不足を考慮しても、24万というMOEから十分な余裕があると判断可能か御検討いただきたいと思っております。

ここまで御審議のほど、よろしく願いいたします。

〇〇〇 御説明いただきましてありがとうございました。

少し込み入ったお話ですが、それでは、早速毒性に入っていきたいと思っております。この毒性試験なのですが、ただいま事務局から御説明がありましたが、まず最初に決めたほうが良いのかなと思っておりますのは参考資料の扱いではないかと思っております。評価書案の8ページ目の表2を御覧ください。事務局の御説明のとおり全部でa、b、cの参考資料がございまして。マウス、ラットが2件ということです。この全部で4件の中で、1つキーになるのがラットの真ん中辺りにある20週間亜急性毒性試験です。これは原著にも記載があるのですが、対照群も併せて肺炎が発生していると、その肺炎の度合いも中程度から重症まで分かれていましたというような報告になっておりました。

まず、ラット20週間亜急性毒性について、参考文献とするか、もしくはもう肺炎が起こっているという時点で削除するのかというところで、事務局で9ページの②から先に議論をしたいと思っております。こちらについてはいかがでしょうか。何かもし御意見ございましたらお願いいたします。事前では、〇〇先生、〇〇先生、〇〇先生に御意見いただいておりますが、何かこちらに追記の中で補足の御意見ございますか。

〇〇先生、お願いします。

〇〇〇 特に追加ということはないのですが、本来であれば使わないほうが良いとは思っておりますが、全くデータがないという中では記載せざるを得ないのかなと思うところはあります。ただ、これをもとにNOAELを判断するというところは少々難しいかと思うので、こういうデータがありますということのみは記載して、参考資料とするしかないのかなと私自身は思いました。

〇〇〇 ありがとうございます。私も〇〇先生の御意見に賛成なのですが、肺炎が対照群で起こっているという時点で、通常であれば多分落とすケースだと思います。ただ、今回、参考資料として載せるということも可能かなと思うのですが、〇〇先生御懸念のとおり、もし載せるとしても、NOAELは載せないという方向にあるのかなと思っております。

いかがでしょうか。〇〇先生も、使いにくい参考資料というのは、恐らくこれは削除。

〇〇〇 そうです。私としては削除したほうが良いという意見です。というのは、対照群も含めて全群で肺炎が生じていますので、ここで得られたデータ自体がきちんと動物実験としてコントロールされているのかというところが一番の懸念です。これを資料として載せてしまうと、注釈で参考資料だと書いたとしても、誤解を与えないかを心配しています。NOAELを載せなければ、もしかしたら誤解を与えづらいのかもしれないのですが、この単剤相当でNOAELを算出するとこの動物実験の値が一番低いので、なぜこの値を採用しないのだという誤解が生じる可能性があり、その懸念で削除したほうが良いと思っています。前提として、許容できるレベルの試験結果ではないのが削除理由として一番大きいです。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかに御意見ございますか。

もしないようでしたら、〇〇先生も記載することは可能という若干消極的な御意見をいただいているかと思うのですが、通常であれば落とすところだろうというのは、恐らく多くの先生方が胸中うなずいていらっしゃるのではないかと思います。

それでは、この20週については、評価書から落とす方向はいかがでしょうか。いや、それでもこういう試験がありましたということのみでも記載したほうが良いという御意見ももしかしたらあるかもしれませんが、いかがでしょうか。

お願いします。

〇〇〇 非常に試験項目が少ないので、本当に判断が難しいと思うのですが、やはり参考資料とする場合はデータをNOAELとして使わなくても判断の参考にしたとするべきだと思うのです。この後の議論になると思うのですが、例えば発生毒性試験の参考データに関しては、毒性判断の参考になり得る試験だと思うのですが、参考資料としてこの試験まで載せてしまうと、そのようなデータと同列に思われるのではないかという懸念があります。ここは難しい判断なのですが、削除するほうが誤解を招かずに済むのではないかと感じます。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、削除という方向でよろしいでしょうか。先生方が難しい顔をされているのが、賛成いただいているのか、反対されているのか、少々見えにくいのですが、通常であれば私も落とすケースかなという印象を持っております。

では、追加の御意見がないようでしたら、参照9については落とすという方向で、事務局、よろしく願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

〇〇〇 それでは、その他の参考文献の扱いについては、事務局から御説明があったとおりになるかと思いますが、今のがbの表記の話なのですが、c、それからaについては、記載はするということになるかと思いますが、その場合、LD<sub>50</sub>はともかくとして、NOAELを載せるかどうか引かかってくるのがラットの参考になるかと思いますが、ここについては、肺炎云々の話ではないので、用量設定のための試験なので、動物数不十分なので載せるということ

で、これは恐らく先生方、よろしいかと思いますが、このままの記載でよろしいでしょうか。

では、特に反対の意見はないということで、こちらはこのままの掲載とさせていただきます。

それでは、NOAELの判断の話にいきたいと思います。9ページを御覧ください。各試験のNOAELについて、今一つ大きなところは終わったのですが、もう一つ、ウサギの発生毒性試験について御意見をいただいております。①は用量設定のためということで、そのままよろしいかと思うのですが、②です。最高用量の1,000については、摂餌量減少等々がみられるということで、これは毒性として取っております。そのため、現在の表記はNOAELが300ということになっています。この300とするか、それとも9ページの〇〇先生の②に書かれてあるように100 mgでみられた骨格異常率の上昇について、これを毒性と取るかどうかについて少し議論のお時間をいただければと思います。

事務局から御説明はいただいたのですが、もしよろしければ、〇〇先生、何か補足の御説明がありましたらお願いできますでしょうか。

〇〇〇

ウサギの発生毒性試験については、事務局から机上配布資料4で頂戴している内容になっております。こちらの横軸がそれぞれの濃度、それから、縦軸で特に上から2段落目のNo. of fetuses with abnormalitiesについて、これが生データとなっております。もとの文献では2点のことから特に毒性とはしないということをおっしゃって、1点目は用量依存性がないということ。ただ、これは実際の生データを見ますと、100以上の濃度についても一定の有害性が出ております。これはあと統計解析方法がパートレット検定を実施して、等分散性を見て、それからスティール検定という流れはよいのですが、この有意差のみでの判断は危ういかなと思うところです。

ただ、もう一つの考察がございまして、背景データを考えると、つまり、今回、濃度ゼロのデータが有害性、abnormalitiesがゼロということで出ておりますが、これ自体が振れの範囲ではないかと。つまり、今回使っている動物種のニュージーランドホワイトウサギについては、骨格異常がそもそもある程度背景データとして出るもので、施設によっても違うものが出ています。この文献で、こちらの施設でこの程度の範囲が出るというデータがありまして、それに比べると今回の100、300、1,000のデータについては、特に毒性とは取らなくて良いのではないかとこの考察になっております。そちらについて、私は説得力のある話なのかなと思っております。もとの案のとおり、こちらは毒性と取らないでよろしいのかなと思うところです。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、ここで一旦議論はさせていただきましたが、先生の御意見としては、背景内というふうに捉えてよいのではないかとこの御意見でよろしいですね。すなわち100については毒性とは取らないでよろしかったでしょうか。

〇〇〇 100について毒性と取らない。背景データの範囲内と考えるということでよろしいのかなと思います。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

ほかに先生方、いかがでしょうか。お願いします。

〇〇〇 〇〇先生に御説明いただいたとおりなのですが、私もこの資料を見て、背景データの範囲内という理解で良いのではないかなと感じます。生データを見ますと、1,000でほとんど起こっていないなという印象なのと、あと、100も300も、起こっている母体に関してはlittermateに関してもいろいろ起こっているのですが、全くそういう異常がない母体に関しては児動物も全然影響がないようですので、やはりこういう系統種なのではないかなと判断するのが妥当なのではないかと思えます。

〇〇〇 ありがとうございます。お二人から御意見をいただきまして、心強い限りです。そうしますと、発生毒性試験については、表2のとおりNOAELが300ということになるかと思えます。先生方から何かもし追加の御意見がございましたらお願いします。よろしいでしょうか。

では、まず、事務局からの御質問の①については、ウサギの発生毒性試験のNOAEL300というところで御判断いただいたということで進めたいと思えます。

では、事務局の3つ目なのですが、10ページから11ページ目にかけて御意見をいただいております。最終的にはNOAELからのMOEもついて評価することが可能かどうかということも含めて御検討いただければと思うのですが、まず1点目、3の(3)の①に該当すると考えてよいかどうかということなのですが、これについては先生方に配付をしている参考資料1を御覧いただければと思います。2ページ目、3、未評価成分の評価の考え方の(3)の①に該当するかどうかということについてなのですが、これについては〇〇先生、〇〇先生から、よいのではないかという御意見をいただいております。

〇〇先生から少しMOEについての御意見をいただいたのですが、事務局からこのような御回答をいただいております。〇〇先生、何か追加の御意見がもしございましたらお願いします。

〇〇〇 今後どうするのかということにもなってきたのかと思うのですが、今ある試験のデータセットとしては本当に足りないのが正直なところにあると思います。それは発生毒性試験ですとみているエンドポイントがかなり限られていて、先ほどの20週のものも削除となりますので、急性毒性と発生毒性のみでPoint of departureを決めるということは今後もよしとしていくのかと考えたときに、私は少々懸念があります。データとしてこの剤自体を考えたときには、それほど問題があるようには見えないのですが、今後の立てつけとしたときに、反復投与毒性の血液生化学や病理などをみていなくても判断をすることで良いのか。今までのほかの剤などでもそういう判断はしていますよということであれば良いのかなとは思いますが、先ほどのヒドロコルチゾンのことが少々書いてありますが、亜急性毒性試験で血液生化学や病理をやらないということがあるのだろうか。これはそちらを確認していなかったので申し訳ないのですが、その辺りをどのように考えたら良いのかなと思っております。

〇〇〇 ありがとうございます。

まず、今回の剤は通常の動物用医薬品の評価ではなくて、ポジ剤スキームの上で評価をしていくものということになるかと思えます。そうしますと、参考資料1の最後のページ、暫定

基準が設定された動物用医薬品云々という、そこにスキームがありますが、事務局から一度さらりと御説明いただいたのですが、まず、今日の最初の議論で遺伝毒性発がん物質であることは否定できたということで、この矢印だと下に行きます。提出資料でNOAELが確認できるかどうかということで、今回は確認できるということで下に行きます。これから議論しなければいけないのは、NOAELが確認できたので、現行のリスク管理が妥当と判断できるかということ、十分な余裕があるかどうか判断をするということです。〇〇先生の御心配もごもっともだと思うのですが、今後全ての動物用医薬品をこれに載せるわけではなくて、あくまでもポジ剤に関して、そして、事務局から最初に説明がありましたが、これと次が最後のポジ剤ですので、通常の評価のスキームではないということが1つポイントになるかなと思っております。

その上で、NOAELが取りあえず発生毒性試験では取れるということですので、本来であればこのNOAEL300をもって、推定摂取量と比較して余裕があるかどうかということ判断することになるのですが、〇〇先生の御意見は、ポジ剤であっても通常のものにスキームを戻したほうが良いのではないかなど、そういう根本的な御意見になりますでしょうか。

〇〇〇 すみません。2年間休んでいてポジ剤のことがよく分かっていないところもあるのですが、ただ、実際に発生毒性と反復投与で全くポイントが違うということを考えたときに、ポジ剤ではそれほど問題はないのかもしれないのですが、少々懸念が残るものの、十分なディスカッションをした上で、この会としてこれは認めましょうということであれば、強行に反対するというものではありません。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

先生も御懸念のとおり、ポジ剤自体がやはりデータが非常に限られているというところがあるかと思えます。限られている中でどのように評価していくか。しかも、遅滞なく評価していくかという中で、参考資料の一番後ろの評価スキームを調査会でいろいろ議論した上で決定したところですので、これはひっくり返さずに、このままいきたいなと思っております。

これに載せるとすると、NOAELが今取れたということに議論でなりましたので、通常であれば、余裕があるかどうか、摂取量と比べてどうかというところを本来であれば議論することになろうかと思えます。

ほかの先生方で、何かもしこの議論について、もしくはMOEでの判断で、もし追加の御意見があればお願いできますでしょうか。お願いします。

〇〇〇 私も〇〇先生の御懸念は非常に理解できるといいますか、同じように感じているところですが、もう少し長期の試験が1個でもあれば話はだいぶ違うのではないかと思うのですが、発生毒性試験もわずか28日ですし、十分に毒性を検討できているとは言いがたい試験ですね。本当に特異な催奇形性などが無い限りは、むしろ90日などの毒性試験のほうがNOAELは結構低くなったりするなという印象ですので、判断が難しいと感じています。

何が言いたいかということ、こういう短期の試験結果しかない中で、ポジ剤スキームでどの程度マージンがあると良いのかを判断できないので、その辺について、ほかの先生方の御意見を

伺いたいと考えているところです。

〇〇〇 ありがとうございます。今回のマージンは300なので、24万ですね。通常であればこのまま十分マージンがあるだろうというふうに考える数字かなとは思いますが。

先生方でほかに何か、マージンのお話でも結構ですし、追加の御意見がございましたらお願いいたします。

〇〇〇 毒性データが不十分なのは、恐らくジブチルサクシネート自体が非常に古い物質で、毒性データも今みたいにGLPで管理されていないところで取られたものが多いからかなと理解してしまっていて、その中でどうやって行政的に、暫定基準（0.01ppm）で管理されているものをきちんとした数値レベルの管理に持っていくかということにはなってくると思っています。やはりMOEとしては、通常1,000～1万あれば、安全性を確保できるレベルはあるかなという議論になりますので、少ないデータの中で、これから追加で毒性データを取るの難しいことを考えますと、24万という大きなMOEは、1つ判断の基準になるかなと考えています。毒性データが少ないということを考慮しても、MOEとしては大きいなと感じています。

〇〇〇 御意見いただきました。ありがとうございます。

ほかにございますか。

それでは、どちらにしてもポジ剤で非常に評価が苦しいのは多分全員一致の御意見かと思えます。苦しいながらも、今回、取りあえず20週は落とすということは既に決まりましたので、落とされた試験の中でNOAELが取れるかどうかを見たときに、一応発生毒性であれば取れると。通常の剤の評価であれば、これのみだとさらに厳しいところではあるが、それを鑑みてもMOEが24万という相当大きなマージンがあるということは、ここまでは意見が一致しているかと思えます。

そうしますと、論文としては相当苦しいが、マージンとしてはかなり取れているということもあり、ポジ剤スキームに評価のスキームを載せたときに、通常であればこちらは5ページの7行目にあるように、評価の考え方3の(3)の①に該当するというところで判断をいただくことができるかなと思っているのですが、現行のリスク管理の範囲で動物用医薬品の飼料添加物として使用される限りにおいて、本項目に該当する成分の食品健康影響は無視できる程度と考えられるという結論になります。

様々な御意見をいただきましたが、慎重なところを最大限慎重に判断して、なおかつポジ剤のスキームに載せたときに、この結論でいかがでしょうか。

〇〇先生。名指しにさせていただきます。

〇〇〇 なかなか難しいなと思って、考え方としては多分、食品添加物でいうところの既存添加物のようなものに近いと思うのですが、これは国内外で評価がされていない。こう決めましたというものを、例えばJECFAに持っていったときに問題なく通るのかどうかがよく分からないなと思うところもあって、既存添加物の場合は国が評価をしたという形になったと思うのです。ほとんどデータはないのですが、何かそれを補強するような似た剤があるなど、そういったところでも評価できるのかというものが言えないと、少々引っかかるころではあるのです

が、これは対外的にも特に問題にはならないだろうと。

使い方としてもほとんど動物にはそれほど移行しないのか、そういったところも分からないので何とも言えないなと思うのですが、すみません。ポジ剤としてどのようにするとよいのかがよく分からないようなことになってしまっているのですが。

〇〇〇 最近のJECFAの傾向として、ちょうど前回、JECFAに出たときに、やはりデータがすごくない剤があったのですが、そのときの座長役の御意見としては、データがなければならぬ判断をするべきだという方針をお聞きしています。当初、これはデータが少ないからADIも何も出せないというような御意見をされた先生がいらっしゃったのですが、とある先生は、ないのは分かっていると。古い剤になればなるほどないのは分かっているもので、ないながらも評価を出すのが良いのではないかというのがJECFAで言われたことなので、先生も様々御懸念いただいていると思うのですが、もともと自分たちで決めたルールにのっとって、一度判断は出したほうが良いのかなと思っています。

その判断を出すに当たってポイントが恐らく2つあって、1つは、どの試験であろうとも取りあえずNOAELが出ているということと、仮に20週のものをも落とさずに戻したとしても、マージンが48,000でしたか。数万単位であるというところ、20週試験をもし仮にもう一回持ち上げたとしても、恐らくマージンは十分にあるだろうと判断できるのかなと思っています。もしほかに追加の御意見があればお願いします。

恐らくデータがあまりないところはもうこれ以上ひっくり返してもあまり変わらないところではあるのと、あと、ポジ剤という、〇〇先生が恐らく心配されているであろう同じようなスキームを進めるかと言われると、決してそうではないというところではあります。

ここで多数決を取るような場面では絶対にはないと思っているので、もし特に強い反対の御意見が出ないようであれば、一応現行ルールにのっとって評価を進めたいと思っているのですが、いかがでしょうか。〇〇先生的には、皆さんが賛成してくださるのであれば特に強い反対はしないと先ほどおっしゃってくださってはいたのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 十分な議論をした上で委員会として決めるということであれば、そういう結論になるのかなと思います。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

お願いします。

〇〇〇

あまりまとまりのあるお話ではないのですが、発生毒性試験、つまり参照10から13についてはGLPにのっとっております。それから、比較的きちんとした試験系で行われております。こちらが追加された経緯を考えれば、それほど問題のあることではないのかなという印象を持っております。

〇〇〇 安心できる御提案をありがとうございます。

では、今回、NOAELとして採用した試験がしっかりしている試験であるという御意見もいただきましたので、かなり議論は尽くしたつもりではいるのですが、尽くした上で、今回はマ

ージンが大きいということで、このまま3の(3)の①として評価を進めたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。うなずいてくださっている先生方も多くいらっしゃいますので、では、そのように進めたいと思います。

それでは、こちらについて結論をまとめたいと思います。ジブチルサクシネートに係る食品健康影響評価について、本調査会で審議を行いました結果、本成分は調査会決定である暫定基準が設定された動物用医薬品、ポジ剤の食品健康影響評価の考え方の今申し上げました3の(3)の①に該当する成分であるということで、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いうことで、資料1をもとにこちらで評価案を取りまとめたいと思います。

各専門委員の先生にまた必要に応じて御意見を伺いたいと思いますので、よろしく願います。

事務局、そのように作業をお願いしますでしょうか。

○事務局 承知いたしました。

本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きを進めてまいります。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、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、よろしくお願いいたします。

○○○ ありがとうございます。

それでは、休憩を取らずにもう一剤いても良いでしょうか。次に、議題(2)のノルジェストメットに入りたいと思います。事務局から御説明をお願いしますでしょうか。

○事務局 承知いたしました。

ノルジェストメットについては、資料2の評価書案、参考資料3、机上配布資料3を御準備ください。

まず、机上配布資料3から御説明いたします。ノルジェストメットは合成プロゲステロンでございまして、牛の発情同期化の目的でインプラントと筋肉内注射を組み合わせ投与し、その後、インプラントを除去するという使い方がされるものでございます。この後の試験では、この使用方法のことを推奨投与と記載しております。

国内では動物用医薬品として承認されておりませんが、米国等では承認があるということになっております。

そして、国際機関及び海外での評価状況のところですが、EUと豪州でADIが設定されております。EUはウサギとサル、豪州はサルを用いた84日間の試験でみられた子宮内膜増殖、無月経に基づくNOAEL 1 µg/kg 体重/日からADIを設定しております。

NOAELの値は2つの国で同じ値ですが、安全係数は、EUは100、豪州は理由は不明なのですが2,000としております。それぞれの評価の詳細は、ここには記載しておりませんが、豪州の評価に用いられた試験は全てEUの評価でも用いられており、EUでは豪州の評価に含まれていない試験も評価に用いております。EUのほうがより多くの新しい情報を用いて評価を行った

という状況でございます。

ページをめくっていただきまして、2ページ目から3ページ目にかけては、EUの評価書の内容をまとめたものでございます。EUの評価書にも概要しか記載されておらず、それぞれの試験の詳細は不明という状況でございます。

薬物動態試験は、実験動物を用いた試験はありませんが、牛を用いた試験が複数実施されております。2ポツ目の試験では、推奨投与した場合、主に糞中に排泄され、投与後18日間で97%が排泄されたとあります。そして、3ポツ目ですが、代謝物はプロゲステロン活性を持たなかったとされております。

次に残留試験ですが、1ポツ目と2ポツ目では、推奨投与ではインプラント除去直後に組織中濃度が最高となって、除去8日後ほどで投与部位筋肉以外の臓器では定量限界未満となっております。そして、3ポツ目の乳については、LOQ未満になるまで分析はされておられません。

次に遺伝毒性試験ですが、各種実施されておまして、全て陰性という結果になっております。このことから、EMAは非遺伝毒性物質であり、発がん性試験は不要と考えたとしております。

次のページに進んでいただきまして、急性毒性試験でございますが、LD<sub>50</sub>は2 g/kg体重以上となっております。

亜急性毒性試験は、ラットとイヌの13週間の試験が実施されております。いずれも全投与群で薬理学的作用に基づく影響がみられ、NOAELは設定できないとされております。

次に慢性毒性/発がん性試験ですが、これらは実施されておませんが、JECFAやIARCにおいてステロイドホルモンは*in vivo*での遺伝毒性はなく、発がん作用があるとしても生理学的に必要な量より相当高いレベルで長期間ばく露された場合のみと評価されたことを引用して、遺伝毒性の欄の発がん性試験は不要と考えたという結論は支持されることとしております。

生殖発生毒性試験ですが、ラットの2世代試験と催奇形性試験が実施されております。2世代試験では、母動物及び繁殖毒性のNOAELを0.01、催奇形性試験では胚毒性及び催奇形性はみられず、母動物についてはNOAELを0.001とされております。

薬理学的試験は、ADIの設定根拠とされたもので、先ほど御説明したとおりでございます。

次に、資料2の評価書案を御覧ください。3ページ目をお開きください。こちらに構造、用途、使用目的を記載しております。

めくっていただきまして、5ページの表1に先ほど御説明した海外の評価の概要を記載しております。

3ページ目に戻っていただきまして、14行目から食品健康影響評価でございます。26行目から海外の評価を記載しております。APVMAの評価については、評価に用いた情報が少ないことから、より新しく多くの情報を用いて評価を行ったEMAの評価を利用して評価を行うこととしたと記載しております。

そして、30行目から4ページ目にかけて、現行のリスク管理における推定摂取量を記載しております。こちらは今回、参考資料3としてお配りしているものでございます。

4 ページの3行目から推定摂取量がEMAのADIを超えないことを記載しております。なお、推定摂取量が精緻化されたことによって、結果的にAPVMAのADIも超えないことになっております。

その次の赤字部分については、25行目から記載しておりますが、〇〇先生から、追加のUFの付与を考慮した記載でもよいかもしれないという御意見をいただいて追記したものでございます。

11行目からの事務局ボックスに記載しておりますが、EMAが仮に安全係数を2,000としてADIを設定していたとしても、ADIを超えないこととなります。この赤字部分のような記載を追記するか、そして、追記する場合は記載が適切か、御検討をお願いいたします。

そして、7行目から結論でございますが、評価の考え方の3の(1)に該当するというところで、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いう結論としております。

ノルジュストメットについての御説明は以上となります。この記載でよいか、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す。

まず、3ページ目の26行目からなのですが、以前の打合せのときに、このノルジュストメットについてはEMAの資料を用いて評価可能ということを議論させていただいておりましたので、こちらの記載になっております。29行目、EMAの評価を利用して評価を行うこととしたということで、この記載の流れについては、何か先生方から御意見ございますか。お願いします。

〇〇〇

内容についてはこれで異論はございません。ただ、27行目から29行目は、少々細かくて申し訳ないのですが、1つの文章の中に評価という言葉が5回出てきて、文章的にもう少しすっきりしても良いのかなと思います。例えば、より新しく多くの情報を用いたEMAなど、そのような形で全体がもう少し短くなるのではないかと思ったので、御検討をお願いします。

〇〇〇 御指摘ありがとうございます。では、こちらは事務局で少し推敲していただければと思いますが、よろしいでしょうか。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかに御意見ございますか。

では、大丈夫なようでしたら、続きまして、5ページを御覧いただけますでしょうか。表1です。今、評価書の最初に紹介があったAPVMAとEMAについて評価状況が取りまとめられております。ADIプラスPOD等についての説明がございます。評価書のままなので特にはないと思うのですが、何かここでPODの表現、文章について御意見、もし修正等ございましたらお願いします。

特にはないですね。ありがとうございます。

それでは、本丸といたしますか、4ページの赤字のところを御確認いただきたいのですが、ま

ず、EMAの評価についてはADIの値を超えないと。「なお、EMAの評価においては、慢性毒性/発がん性試験の不足による追加の安全係数は付与されていないが、このADIと現行のリスク管理における推定摂取量には幅があることから、係数の追加を考慮したとしても問題ないと考えられる」というこちらの文章です。

以上のことから、3の(1)に該当する成分として云々ということにつながるのですが、4ページ、事務局からの御質問に事前に〇〇先生から御意見をいただいております、十分なMOEがあるということの考え方に異論ありませんという御意見をいただきました。こちら、〇〇先生、何かもし追加の御意見がありましたらお願いします。

〇〇〇 EUでは、ホルモン作用のあるものはもう使わないという方針を言うことが最近が多いと思いますので、このEMAの評価が残留動物用医薬品の評価として有効なのかを少々懸念していました。これ自体が2005年の評価書になるので大丈夫かなというところもあるのですが、少なくとも日本におきましては、そこにあるデータを用いた評価をして、十分なデータとしては足りないところがあるのを考慮しても、ADIが十分に取れるということで評価はできっております。

こちらに記載しましたように、2022年のEMAとEFSAのレポートの中でも、あくまでも参考値ではありますが、ノルジェストメットのADIが0.01という形で記載しておりますので、そのように説明することも可能かなと思いましたが。それは記載する必要はないと思っております。

〇〇〇 ありがとうございます。

今、〇〇先生で御説明いただいた部分を恐らく加味して、赤字の係数の追加を考慮したとしても云々ということが追加されているのかなと考えております。

ほかに御意見ございますか。よろしいでしょうか。

十分なマージンはあるということで、それでは、4ページの「以上のことから」ということで、最終的には食品健康影響は無視できる程度と考えられるというところの結論です。恐らく今までの先生方の御意見から、ここはさほど問題はないのかなと思っておりますが、このような結論としてもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、ノルジェストメットに係る食品健康影響評価についてなのですが、当調査会において審議を行った結果、本成分は調査会決定である暫定基準、ポジ剤に係る食品健康影響評価の考え方の3の(1)に該当する成分であるというふうに判断をいたしました。したがって、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いうふうに考えられるということで、資料2をもとに評価書案を取りまとめたいと思います。

幾つか文言等の修正がございましたので、こちらは事務局と座長預かりで判断させていただければと思います。ただ、もしかしたら各専門委員の先生方に必要に応じて御意見を伺うことがあるかもしれませんので、その際にはどうぞよろしく願いいたします。

では、事務局はそのようにお進めいただければと思います。お願いいたします。

〇事務局 承知いたしました。

本日御意見をいただいた内容について、座長と御相談しながら、事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様にご確認いただきますので、よろしくお願いいたします。本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きを進めてまいります。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、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。よろしくお願いいたします。

それでは、ここで、もしよろしければ一度休憩に入りたいと思います。今、42分ですので、8分ぐらい、約10分ということで、15時50分再開でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、15時50分に再開したいと思います。よろしくお願いいたします。

(休 憩)

〇〇〇 それでは、時間になりましたので、引き続き、議事の(3)プラレトリンに係る食品健康影響評価についてに入らせていただければと思います。

それでは、早速ですが、事務局から御説明をお願いします。

○事務局 承知いたしました。

それでは、資料3、参考資料4、机上配布資料5と6をお手元に御準備のほどお願いいたします。

プラレトリンについては、薬物動態試験に関するデータの不足について、前回の打合せ会で御相談させていただきました。その際に同意していただいた対処方針に沿いまして、今回は考察を含めた評価書案を作成しております。

では、資料3のプラレトリンの評価書案の説明をさせていただきます。

今回は、Ⅰ. 評価対象動物用医薬品の概要からⅡ. の2. の残留試験までを御審議いただくために資料を準備いたしました。評価書案の赤字で示されている部分はコメント照会版から修正した文言となっております。

それでは、4ページをお開きください。概要について御説明いたします。用途は殺虫剤となります。まず化学名ですが、〇〇の御指摘により、*cis*、*trans*の表記をイタリックに修正しております。

また、黄色マーカー部分は、次のページに記載しております〇〇からの御意見と併せて御確認いただけますでしょうか。プラレトリンは異性体混合物となりますので、化学式と構造式が合っておらず、構造式に立体を明記するか検討をお願いしますとの御意見をいただきました。

4ページの化学名を御覧いただきたいのですが、修正前はどちらもプラスとなっております。化学名をプラス・マイナスに、構造式は5ページのとおり申請書類中の別の構造式に修正しております。適切かどうか、後ほど御確認のほどお願いいたします。

次に、5ページの開発の経緯及び使用状況に移ります。プラレトリンは、合成ピレスロイド

化合物で、衛生害虫の発生又は生息する場所に噴霧して使用する成分となります。国内及び海外で殺虫剤の有効成分として使用されております。ヌーベルショットとトリプルアクセルという動物用医薬品の有効成分となりますので、製剤の承認申請に伴い、厚生労働省から食品健康影響評価が要請されました。製剤はハエに向けて噴霧するものなのですが、畜鶏舎内にいると想定される牛、豚及び鶏に*d·d*-T80-プラレトリンを噴霧投与するという前提で評価書案を作成しております。

コメントボックスにはヌーベルショットとトリプルアクセルの用法・用量及び効能・効果を記載しております。

次に、7ページをお開きください。こちらは安全性に係る知見の概要でございます。*d·d*-T80-プラレトリンは2つの異性体を構成成分とした混合物となっております。〇〇の御指摘を受けて、赤字のとおり修正しております。

薬物動態試験で用いた標識プラレトリンは、図1のとおりでございます。図でお示ししているとおり、アルコール側のみ標識となっております。

続きまして、薬物動態試験について御説明いたします。7ページの27行目からです。ラットにプラレトリンを単回強制経口投与又は皮下投与した試験でございます。尿中、糞中が代謝物の分析を行っております。

8ページでございます分析方法について、〇〇より御指摘がございました。原著では「合成標品とのtlcクロマトグラフィー」と記載されておりましたので、「合成標品との」という文言を追記しております。

次に、分布の結果を御説明いたします。結果は8ページの表2のとおりでございます。主に血液、腎臓、肝臓で高い残留放射能濃度が認められております。経口投与と皮下投与で同様の傾向となっております。

では、9ページをお開きください。次に排泄を御説明させていただきます。結果は表3を御覧ください。経口、皮下投与ともに投与7日後ではほぼ完全に尿中及び糞中に排泄されております。呼気への排泄はほとんど認められないという結果でございました。

続きまして、代謝の結果を御説明します。10ページの表4にトランス体の結果が示されておりまして、表5にシス体の結果が示されております。こちらの試験に関しては、尿中及び糞中の代謝物しか分析されておりましたが、糞中、尿中の主な成分として、尿中には代謝物B及びEが、糞中には代謝物Eが認められているという結果でございました。

ページが少々飛んでしまうのですが、24ページから始まる別紙2に代謝物一覧を載せておりますので、併せて御確認のほどお願いいたします。

続きまして、11ページの4行目より2つ目のラットの薬物動態試験です。プラレトリンを単回強制経口投与した試験でございます。投与後48時間までの組織中の放射能濃度を測定した結果が表6に示されております。トランス体、シス体ともに投与3時間後までに最高値を示しておりまして、その後、速やかに減少しております。

12ページの表7には血液の腎臓、肝臓の放射能濃度の生物学的半減期をお示ししております。

投与3～12時間後までは3～5時間、投与12～48時間後までは7～35時間という結果となっております。

続きまして、②の代謝の結果を御説明します。表8に投与後12時間までの血液、腎臓、肝臓における代謝物濃度をお示ししております。

13ページに続くのですが、血液の文字が消えてしまっていますが、一番上が血液です。血液、腎臓及び肝臓においては、代謝物A、I、Jというものが比較的高い値を示している一方で、未変化体は投与1時間後より低い値を示しております、12時間後にはいずれも不検出という結果となっております。

以上の結果より、*d・d*T80-プラレトリンが速やかに代謝、排泄されると結論づけております。

事務局からのコメントなのですが、現在、読みやすさを重視して表の代謝物の並びを原著に合わせた並びとなっているのですが、調査審議後に上からアルファベット順に整理する予定でございます。

また、コメントボックスにありますとおり、〇〇からの御意見を受けて、表の記載を修正しております。

次に、14ページの23行目からを御覧ください。こちらは牛、豚及び鶏にプラレトリン以外のピレスロイド系成分を投与した試験等を記載するとともに、考察を記載しております。今回対象の製剤がハエに向かって噴霧する薬剤となりますので、牛、豚及び鶏にプラレトリンを噴霧投与した薬物動態試験の成績が提出されておられません。また、薬物動態試験で使用されたプラレトリンがアルコール側にのみ標識されておりますので、エステル結合開裂後の酸側の動態を確認することができない状況となっております。そのため、プラレトリン以外のピレスロイド系成分等を用いた薬物動態試験の成績を踏まえて考察を記載いたしました。

29行目よりピレスロイド系成分の構造が類似しているということを記載しております。こちらは机上配布資料5に各ピレスロイドの構造式をお示ししております。プラレトリンの評価書の別紙としても、各ピレスロイド系成分の構造式を載せることを検討しておりますので、次回の調査会で併せて御確認いただきたいと思います。

次のページをめくっていただきまして、動物間においては同様の代謝が想定されるということと、また、シフェノトリン、ピレトリンIはプラレトリンと同様に菊酸を生じるということに記載しております、以上3点を考察が可能な理由としております。

ほかのピレスロイド系成分の具体的な試験結果は15ページの11行目からです。まず、各種ピレスロイド系成分を牛、羊又は鶏に経皮投与した薬物動態試験の結果でございます。投与部位、つまり皮膚に長くとどまり、吸収率の低さが示唆されておりました。主な排泄経路は糞尿中でありまして、脂肪、肝臓、腎臓に分布しており、筋肉、乳及び卵にはほとんど分布しないことが確認されております。

次に、16行目より牛、羊、山羊又は鶏に各種ピレスロイド系成分を経口又は経皮投与した代謝試験の結果を記載しております。筋肉、脂肪、乳及び卵においては、主に未変化体が検出されておまして、肝臓及び腎臓では主に代謝物が検出されずという結果でございます。また、

動物間で共通の代謝物が多数検出されるという結果も確認しております。

次に、23行目から、こちらは酸側の構造がプラレトリンと同一のピレスロイド系成分であるシフェノトリンとピレトリン I の薬物動態試験の結果を記載しております。いずれも糞尿中に投与量の大部分が排泄されているという結果でございました。山羊及び鶏においては、主に脂肪、肝臓、腎臓及び乳に分布がみられておりまして、筋肉及び卵にはほとんど分布しないという結果でございました。また、筋肉、脂肪、乳及び卵黄では主要成分として未変化体が検出されております。

31行目より考察のまとめとなります。d・d-T80-プラレトリンを牛、豚及び鶏に噴霧投与した場合も、ほかのピレスロイド系成分やラットにプラレトリンを投与した場合と同様に、経皮から緩やかに吸収され、また、多くが糞尿中に排泄される。また、体内においては肝臓、腎臓及び脂肪に分布する可能性があり、筋肉、乳及び卵にはほとんど分布しないと考えられたとしております。検出される主な化合物としましては、筋肉、脂肪、乳及び卵では未変化体が、肝臓及び腎臓では代謝物が検出され、また、牛、豚、鶏で生成される代謝物がラットの体内でも同様に生成されると考えられたと結論づけております。

〇〇、〇〇、〇〇の御意見を受けて、赤字のとおり修正しております。考察が適切か、御確認をお願いいたします。

説明は一旦ここで区切りたいと思います。〇〇、よろしく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した。

それでは、まずは4ページ目から6ページ目にかけて、概要についてですが、こちらを御確認ください。赤字で幾つか修正が入っております。

〇〇先生から御意見をいただいておりますが、4ページ、5ページについては、こちらの御修正でよろしかったでしょうか。

〇〇〇 修正していただきありがとうございます。書かれている名称と構造が一致していなかったもので、このとおりにしていただければと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

それと、〇〇先生からも御意見いただいておりますが、こちらの御修正は、〇〇先生、よろしかったでしょうか。

〇〇〇 *cis*と*trans*をイタリックにするのみですので、これで結構です。ありがとうございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

5ページ目、それから6ページ目は事務局の質問ですが、5ページ目の開発の経緯及び使用状況については、こちらもよろしいですね。

ありがとうございます。

それでは、続きまして、7ページからです。安全性に係る知見で、まず薬物動態試験が幾つか出されております。トランス、シス、それから臓器が幾つか出ておりますが、まず7ページ、8ページに行きたいと思っております。

7 ページ、8 ページについては、事前に〇〇先生から御意見が入っていましたが、〇〇先生、何か補足ございますか。

〇〇〇 コクロマトグラフィーという言葉で、要するに何と一緒にクロマトするのかが、私は原文を見ようと思ったのですが、期限が切れてみられないときに気がつきましたので、ごめんなさい。原文をとということで書かせていただきました。

〇〇〇 ありがとうございます。事務局でも、こちらは合成標品とのコクロマトグラフィーということで、赤字で御修正をいただいております。

それでは、8 ページまでよろしいですね。

では、9 ページの排泄、代謝、11 ページの2 行目まではいかがでしょう。トランス、シスの排泄、代謝についての主に表のチェックです。よろしいでしょうか。

事務局からも御説明があったのですが、代謝物については、別紙なので、評価書の中の23 ページから26 ページに書かれてあります。これは最終的な形ではないと思うのですが、何らかの情報をお願いしますというふうに事務局にはお願いをしております。

11 ページの2 行目まではよろしかったでしょうか。

では、続きまして、11 ページの薬物動態試験（ラット②）です。まず、吸収及び分布というところで表6 ですが、トランス、シスの単回投与の半減期、放射線組織中の濃度です。こちらについてもよろしいでしょうか。半減期がトランスもシスも最大でも35 や23 という値が出されております。表6、表7 はよろしいでしょうか。

では、続きまして、薬物動態試験（ラット②）の12 ページ、9 行目、代謝のところからですが、表8 が少々長めになっております。14 ページに〇〇先生からの御意見が出ておりますが、こちらはもう既に御修正いただいておりますので、よろしいかと思えます。

14 ページの21 行目までいかがでしょうか。未変化体については、いずれも12 時間以内に不検出になるということでございました。よろしいですかね。

では、14 ページの薬物動態試験の牛、豚、ニワトリにプラレトリン以外のピレスロイド系成分を投与した試験等というところに行きたいと思えます。14 ページの23 行目から16 ページの3 行目までです。先生方の御意見によって幾つか御修正もいただいております。まず、15 ページの34 行目なのですが、〇〇先生、こちらの表現でよろしかったでしょうか。それと、16 ページの3 行目ですね。

〇〇〇 要するに、これはかなり複雑な考察をしているということで、16 ページの【事務局より】と書いてあるところですかね。どうしてこのような結論に導いているかというところを読み手にもう少々説明してあげないと、非常に複雑な、様々なところからデータを持ってきて、ないものを何とか言わなければいけないという形なので、少々書き足したのですが、これでいかどうかを審議していただければと思っております。

〇〇〇 ごめんなさい、〇〇先生、今のお話はどの部分。

〇〇〇 最後の15 ページの31 行目からですね。

〇〇〇 赤字のところですよ。

〇〇〇 そのところが多分一番言いたい最後のまとめを書かなければいけないと思うのですが、そこに導くところを16ページに【事務局より】と書いてあるところの文章から必要なところを私で付け足すような形で補足させていただいた次第です。

〇〇〇 ありがとうございます。

15ページの31行目から少し〇〇先生で流れをつくっていただいた形ですが、途中で〇〇先生も御修正いただいておりますが、考察の方向性は問題ないということでしたが、本文中にも〇〇先生は幾つか御指摘いただいておりますが、もし何か御説明があればお願いします。

〇〇〇 本文に直接追記させていただいており、今、〇〇が追記された15ページの35行目以降から赤字で入っている部分が私の方で追記させていただいた部分です。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

それから、15ページの29、30行目は〇〇先生から削除ということで御指摘をいただいて、削除になっているところですね。〇〇先生、何かほかに御指摘というか、補足ございますか。

〇〇〇 削除というよりも、文章の順番を変えたり、できるだけ分かりやすい流れになるのではないかと考えて少し修正させていただいたというところで、中身については事務局の記載されたこととほとんど変わらないと考えています。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうなのですよ。事務局側の非常な努力が現れているセクションかなと思いますが、ほかに追加で何か御意見ございますか。文章で足りないところなどを大分先生方でも追加をさせていただいております。よろしいでしょうか。大丈夫でしょうか。

では、16ページの3行目まで見ていただいたということで、事務局で続いて御説明をお願いしますでしょうか。

〇事務局 承知いたしました。

それでは、次に、16ページの残留試験の成績から御説明させていただきます。コメントボックスに記載しておりますが、プラレトリン単体を投与した残留試験の成績が提出されておられませんので、プラレトリンを含む製剤であるヌーベルショットを噴霧投与した結果を載せております。用法・用量に従って希釈した製剤を家畜の上方から、もしくは畜体へ噴霧して試験が実施されております。プラレトリンとしての摂取量を黄色マーカーでお示ししております。17ページから御覧ください。1頭当たりの摂取量に修正しておりますので、参考として1kg当たりの摂取量をコメントボックスの一番下に記載しております。

次に、17ページの24行目より牛の結果でございます。牛①と②では、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留をみた結果を記載しております。一部脂肪で検出された以外は測定した全試料で定量限界未満となっております。

18ページの11行目からの牛③の試験は、乳及び血漿の残留をみた試験となっております。いずれも短時間で定量限界未満となっております。表10に乳の結果をお示ししております。

次に、19ページの3行目より豚を用いた試験を記載しております。豚①と豚②は、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留をみた試験となっております。いずれも全試料で定量限界未満となっております。

23行目からの豚③の試験と、次のページの4行目からの豚④の試験は皮膚をみた試験となっております。いずれも投与後数日で定量限界未満となっている結果でございました。

次に、20ページの26行目より鶏の残留試験を記載しております。鶏①の結果は21ページの表13に、鶏②の結果は表14にお示ししております。鶏①では脂肪の一部、鶏②では脂肪と皮膚の一部の飼料で残留プラレトリンが検出されておりますが、その他の臓器では、測定した全試料で定量限界未満となっております。

21行目からの鶏③では、こちらは卵と血漿の残留をみた試験となっております。いずれも測定した全試料で定量限界未満という結果でございました。

ページをめくっていただきまして、23ページを御確認お願いします。こちらはラットにおけるd・d-T80-プラレトリンの推定代謝経路を示した図となります。〇〇と〇〇の御意見を受けて、赤字のとおり修正はしておりますが、評価書へ修正した図を掲載できるかについては、現在、事務局で確認中でありまして、次回以降、結果を御報告させていただきます。

次に、24ページを御覧ください。こちらは代謝物の略称及び化学名、構造式を載せた表となっております。代謝物MとNの化学名について、〇〇より参考文献を御提供いただきましたので、参照31として文献を追加しております。代謝物MとNの化学名は、25ページに赤字で記載しております。

説明は以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、先生方、16ページにお戻りいただきまして、残留試験です。

まず、17ページの牛①の試験ですが、こちらについてはよろしいでしょうか。この後も黄色のハイライトがプラレトリンとしての換算した値です。

もし特に御意見ないようでしたら、牛②ですが、こちらもよろしいでしょうか。牛②は表9がついております。

特に御意見ないようでしたら、牛③ですが、こちらは表10です。よろしいでしょうか。

それでは、続きまして、19ページの豚①と豚②なのですが、21行目までです。こちらの豚についての記載、特に問題はないと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

すみません。私、チェックするのを忘れてしまったのですが、これはGCと書いてあるのですが、GCの何ですかね。今、改めて気になったので、後で事務局で確認していただいてもよろしいですか。すみません。先に指摘しておけばよかったのですが、形式が何かをもし可能であれば書いておいたほうが良いかなと思いました。

〇事務局 座長、よろしいでしょうか。事務局でございます。

分析方法の形式ということでしょうか。

〇〇〇 そうですね。GC/MSなのか。すみません。自分でも後で確認しておきますが。

○事務局 承知いたしました。

○○○ お願いします。古い論文だとGCとしか書かれていなかったりなどもするかと思うので、分からないときはそのまま良いかと思えます。

では、19ページと20ページの豚の皮膚です。③、④ですが、こちらはいかがでしょうか。これはLC/MS/MSと書かれてあるのですが、こちらの皮膚は分析対象を後で追加で実施されたものとなります。よろしいでしょうか。

それでは、20ページの鶏に行きたいと思います。鶏の①、②、③まで行きますか。22ページの最後まで行きますが、鶏についてはいかがでしょうか。物の見事に全部LOQになっていますが、よろしいでしょうか。

もしないようでしたら、続きまして、別紙です。23ページと24、25、26ページですが、こちらは今のところ別紙になっているのですが、著作権等の問題で、これがそのまま評価書に載せられるかどうかというところを事務局で確認していただいているということです。個人的には、これがないと評価書についていくのは大変かなと思っているので、できる限り掲載の方向で御検討いただければと思っております。

これについて何か、別紙1、2、もしかしたら評価書の中に入ってくるかもしれないということですが、よろしいでしょうか。

もう一つ、机上配布資料5なのですが、先ほど先生方から分かりにくいので修正しましたと言っていた15ページ、16ページにもかかってくるのですが、机上配布資料ももし可能であれば評価書に入れてほしいですというリクエストを事務局には出させていただいています。ただ、いずれにしても今確認中ということになっております。

では、評価書の最後まで行きまして、今日は毒性は入っておりませんので、残留試験までの内容ということです。先生方に御確認いただきましたが、プラレトリン、全体を通してでも構いませんか、何かもし御意見がございましたらお願いします。

○○○ 評価書案の7ページのところで薬物動態試験、23行目ですかね。そこで【事務局より】の25行目の(1)、(2)ともに定量限界が不明ですという記載があるのですが、これは各表の下に書いておく必要はないでしょうか。本来は定量などする場合にきっちりと定量限界などを示すのが通常だと思うのですが、その辺りを御確認いただければと思います。

○○○ ありがとうございます。普通は定量限界は書いたほうが良いと思います。18ページの7行目は検出限界値が書いてあるのですが、確かにほかはないですね。

事務局に確認です。定量限界不明ですというのを各表の下に書くのは別に差し支えはないですよ。

○事務局 差し支えはございません。

○○○ ありがとうございます。分析データですので、それでは追記をお願いできればと思います。

ほかに御意見ございますか。先生方、よろしいでしょうか。

もしないようでしたら、本日のプラレトリンに係る議論はここまでというふうにしたいと思

います。

今日は予定より早く進んでおりますが、それでは、プラレトリンは終了いたしまして、次に、議事の（４）「その他」へ移りたいと思います。事務局から何かその他ございますか。

○事務局 いいえ、ございません。

次回の調査会は、調整が出来次第、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。

○○○ ありがとうございます。

先生方の御協力のおかげで今日は予定より30分早い終了となります。

それでは、これで第271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。

本日は、以上をもちまして閉会したいと思います。先生方のお力添えを今日も多々いただきまして、どうもありがとうございました。