

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 290 回) 議事録 (案)

1. 日時 令和 8 年 8 月 31 日 (月) 14:00～16:48

2. 場所 食品安全委員会 第二会議室 (Web会議システムを併用)

3. 議事

(1) クロチアニジン及び*d・d* T80-プラレトリンを有効成分とする畜舎噴霧剤 (ヌーベルショット、トリプルアクセル) に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

石塚座長、赤沼専門委員、石川専門委員、井上専門委員、大山専門委員、小川専門委員、熊本専門委員、齋藤専門委員、寺岡専門委員、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)

浅野委員、春日委員

(事務局)

尾崎局長、前間次長、國保評価第二課長、蟹江評価調整官、五島課長補佐、森本評価専門官、鶴岡評価専門職、田村技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (令和 8 年 8 月 31 日現在)

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書「クロチアニジン及び*d・d* T80-プラレトリンを有効成分とする畜舎噴霧剤 (ヌーベルショット、トリプルアクセル)」

資料 3 既に評価結果を有する動物用医薬品の再審査に係る評価要請の取扱いについて (報告)

参考資料 1 動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方 (平成26年10月14日食品安全委員会決定)

参考資料 2 食品安全委員会が既に食品健康影響評価の結果を有している評価対象について、食品安全基本法第24条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて (平成21年10月 8 日食品安全委員会決定)

参考資料 3 動物用生物学的製剤の再審査に係る評価要請の取扱いについて (平成26年 1 月 27

6. 議事内容

〇〇〇 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第290回「動物用医薬品専門調査会」を開催したいと思います。

本日は、〇〇、〇〇が御欠席で、〇〇が遅れて参加をされるということですので、現時点では11名、後半12名の専門委員が御出席になる予定です。

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290回動物用医薬品専門調査会の議事次第が配付されておりますので、御覧いただければと思います。

それでは、議題に入ります前に、事務局から議事、資料の確認をお願いできますでしょうか。

○事務局 議事の確認の前に、先般、食品安全委員会事務局の人事異動がありましたので、御報告いたします。

事務局長であった〇〇が異動いたしまして、8月6日付で後任として〇〇が着任しております。一言御挨拶申し上げます。

○事務局 〇〇でございます。よろしくお願いいたします。

○事務局 人事異動に関する御報告は以上となります。

それでは、続きまして、議事の確認に移ります。

本日の議事は、動物用医薬品「クロチアニジン及び*d,d*-T80-プラレトリンを有効成分とする畜舎噴霧剤（ヌーベルショット、トリプルアクセル）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、Web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きます。

次に、資料の確認をお願いします。

本日の議事次第、それから、資料1から3及び参考資料1から3は議事次第に記載されているとおりです。そのほか、机上配布資料1から3がございます。

これらの資料は、事前にシェアポイントにてお手元に送付させていただきました。

なお、机上配布資料3については、先週木曜日に資料の差し替えの御連絡をさしあげております。申し訳ありませんが、御留意いただければと思います。

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 皆様、資料はよろしいでしょうか。

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」、こちらは平成15年の委員会決定ですけれども、こちら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御報告をお願いします。

○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。

先生方、提出された確認書につきましては相違ないということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議題（１）動物用医薬品「クロチアニジン及び*d・d* T80-プラレトリンを有効成分とする畜舎噴霧剤（ヌーベルショット、トリプルアクセル）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。

では、こちらは事務局から御説明をお願いできますでしょうか。

○事務局 それでは、お手元に資料２の評価書案を御準備いただけますでしょうか。表紙のコメントボックスなどに沿いまして、背景などを簡単に説明させていただきます。

本日、御審議をお願いいたしますのは、「クロチアニジン及び*d・d* T80-プラレトリンを有効成分とする畜舎噴霧剤（ヌーベルショット、トリプルアクセル）」でございます。こちらの２つの有効成分及び共力剤としてピペロニルブトキシドを含有している畜舎噴霧剤でございます。３つの成分の評価をこれまでいただきましたので、今回、製剤の評価となります。

コメントボックスの中にも記載しておりますとおり、本製剤の評価書につきましては、各有効成分及び共力剤ピペロニルブトキシドの評価書を別添１から３として添付する形で最終的には取りまとめられます。

また、本製剤については、畜体に直接適用しない畜舎噴霧剤となっております。したがって、評価書案におきまして、対象動物という表現は使っておらず、畜舎内の飼養動物というような書き方をしております。

また、動物用医薬品専門調査会におきましては、これまで噴霧剤につきましても複数回評価をいただいております。今回評価いただきます畜舎噴霧剤につきましては、開発の過程におきまして、添加剤の処方変更が行われており、処方変更前の製剤を用いたデータも提出されております。また、安全性試験につきましては、実施が省略されております。こういった背景がございますが、同じような前例の噴霧剤のケースの評価書を参考にしつつ、事務局において案を作成しております。

かいつまんでございましたが、背景の説明は以上でございます。

〇〇〇 ただいま背景を御説明いただきましたけれども、何か御意見もしくは御質問等々ございますか。

よろしいですね。

それでは、引き続き、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、資料に沿って説明いたします。

評価書案の４ページをお開きください。「Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要」となります。２行目、主剤は、クロチアニジン及びプラレトリンでございます。

７行目、効能・効果は、畜鶏舎内及びその周辺のハエの成虫の駆除でございます。

１１行目、用法・用量は、畜鶏舎内及びその周辺の衛生害虫の発生又は生息する場所に本剤を水で重量当たりの１００～３００倍希釈して噴霧するとなっております。家畜そのものに噴霧を行う用途ではございませんが、オールイン・オールアウトの際に噴霧をするのではなく、家畜がいる状態

で噴霧をいたしますので、家畜に薬剤がかかるというものでございます。

19行目、添加剤でございます。共力剤であるピペロニルブトキシドのほか、分散剤、増粘剤、pH調節剤、安定剤、消泡剤、防腐剤及び溶剤が含まれております。

24行目、開発の経緯及び使用状況でございます。本剤は、ネオニコチノイド系化合物のクロチアニジン及びピレスロイド系化合物のプラレトリンと共力剤であるピペロニルブトキシドを配合した、ハエの成虫駆除を効能・効果とする噴霧剤となります。

剤の承認申請に伴い、農林水産省から食品健康影響評価が要請されたものとなります。

また、本剤は、海外開発を行っておらず、海外で承認等はされていないものとなっております。

それでは、一旦ここで説明を区切らせていただきます。よろしくお願いいたします。

〇〇〇 御説明ありがとうございます。

以上、主剤、効能・効果、用法・用量、添加剤、それから開発の経緯を御説明いただきましたけれども、何か御意見、御質問はございますか。

皆様、もう既に3剤の評価を終えているものですが、もしないようでしたら、引き続き、事務局からの御説明をお願いします。

〇事務局 承知いたしました。

6ページをお開きください。「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」となります。

冒頭に青字追加している部分につきましては、後ほど御説明いたします。

6行目より、「1．人に対する安全性」について御説明いたします。

(1) 主剤です。クロチアニジンは、食品安全委員会においてADIとして0.097 mg/kg 体重/日、*d・d* T80-プラレトリンは、ADIとして0.025 mg/kg 体重/日が設定されております。

(2) 共力剤です。ピペロニルブトキシドは、食品安全委員会においてADIとして0.16 /kg 体重/日が設定されております。

〇事務局 続きまして、(3)の添加剤でございます。評価書案に加えまして、机上配布資料1もお手元に御準備ください。また、添加剤の評価の考え方につきましては、参考資料1としてお配りしておりますので、必要に応じて参照いただければと存じます。

また、評価書案には成分名を記載しておりますが、マスキング対象ですので、最終的な評価書案からは削除となります。

また、分散剤1成分について、国内での使用状況についてマスキングとなるか確認中としておりましたが、評価書案に記載可能と確認が取れましたので、評価書案にはそのまま記載を残しております。

それでは、机上配布資料1を御覧ください。「ヌーベルショット・トリプルアクセル 添加剤の評価に必要な情報」についてでございます。こちらでの検討結果をもとに評価書案を作成しております。

1ページ目の冒頭、ヌーベルショット・トリプルアクセルの用法及び用量を御参考までに記載しております。表の形でまとめておりますが、左から順番に、添加剤の成分、用途、剤100 g中の含有量、また、1用量当たりの最大含有量を記載しております。最大含有量につきましては、

過酷な条件下での噴霧投与試験における製剤の100倍希釈液200 mL を牛1頭にかけた場合を想定した1用量当たり含有量として記載をしております。その隣でございますけれども、評価実績を記載しております。ワクチン添加剤として過去評価済みであれば、そのように記載しております。また、既に評価結果を有する動物用医薬品の添加剤として評価済みであり、過去に評価した製剤における含有量を下回るものにつきましては、既評価（製剤）と記載しております。未評価のものについては、未評価と記載しております。さらに右側の列ですが、国内外での用途や既存の評価等を記載しております。一番右の列については、参考資料1でお配りした評価の考え方の該当する条項を記載しております。

ここで、評価書案の6ページにお戻りいただけますでしょうか。1パラ目、22行目から28行目にかけては、ワクチン添加剤として評価済みであり、条件を満たしている添加剤成分について記載をしております。

2パラ目、29行目から36行目にかけてでございますが、こちらは既存の動物用医薬品に含まれる添加剤として評価済みであり、過去に評価した製剤における含有量以下であるものを記載しております。

1点青字で修正箇所がございますけれども、安定剤に係る記載につきまして、これまでの過去の評価書も参考に、この製剤の安定剤との位置づけではないものについては、記載整備のため、削除修正をしております。

3パラ目、37行目以降でございますが、ここからは未評価の添加剤についての記載でございます。分散剤1成分につきまして、青字で修正を入れております。

行ったり来たりで恐縮ですが、机上配布資料1の1ページ目を御覧いただけますでしょうか。こちらの分散剤についてでございますが、米国EPAのホームページに掲載されているFood contact chemicals databaseにつきまして、改めて事務局でFood Packaging Forumが作成した大もとのエクセルファイルを確認いたしましたところ、本成分はECの共同研究センターが作成したFACETというツールにおけるfood contact materialsのリストに掲載されている成分であるということが確認できましたので、根拠資料を追加の上、青字のとおり修正をしております。

また、1ページ目、〇〇からの御指摘を青字で反映しております。

同じく机上配布資料1の2ページにお進みください。事務局からのお伺いとして、過去の評価事例も参考に、成分の使用状況とLD₅₀の情報に基づき、評価書案を作成しましたが、それで差し支えないか、お伺いをしていたしました。

なお、ほかの分散剤2成分、防腐剤1成分についても、成分の使用状況やLD₅₀の情報に基づきまして、評価書案を作成しております。

評価書案に再度お戻りいただけますでしょうか。ただいま御説明した内容は、6ページから7ページの18行目にかけて記載をしています。7ページの18行目「さらに」ということで、本製剤の用法等を考慮した一文を記載しております。18行目からですが、「さらに、本製剤は畜体への直接噴霧は行われず、過酷条件下で実施された主剤及び共力剤の残留試験においても可食部における残留は微量であり経時的に漸減していることから、添加剤各成分の畜産物を介した人の摂取量は微量と推察される」としております。

最後、23行目から、添加剤に係る結論といたしまして「以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた」としております。

同じ7ページ目の一番下でございますけれども、先生方からいただいたコメントを記載しております。

〇〇から、添加剤の分類、表記については事務局案に賛同いたしますとのコメントを頂戴しております。

〇〇から、添加剤について、どれくらい含まれているのか記載は必要でしょうかとのコメントをいただいております。次のページの冒頭に事務局の回答を記載しております。「製剤中の各添加剤の含有量はマスキング対象となっているため評価書案には記載しておりませんが、机上配布資料1に含有量に係る情報を記載しております」としております。

ここで座長にお返しいたしますので、1の(1)から(3)まで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。

それでは、先生方、6ページに戻っていただきまして、メインとなるのは6ページの特に添加剤等から、21行目からになるかと思えます。

まず、21行目より以前はよろしいでしょうか。上の2、3、4行については、また後で出てくるとは思いますが、人に対する安全性として、主剤2つと共力剤についてはADIの記載がなされております。こちらはよろしいでしょうか。

続きまして、21行目からの添加剤の記載です。

青字の修正につきましては、今、事務局で御説明をいただきまして、事務局で御確認をいただいた部分です。こちらの修正はよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

6ページの37行目以降が、評価がまだされていないものではあるものの、海外の様々な知見等々を入れていただいております。御覧のとおり、限度値を設定する必要がない物質だとか、LD₅₀値が非常に高い物質であること。それから、7ページの21行目「成分の畜産物を介した人の摂取量は微量と推察される」というところも明記をさせていただいているところです。最終的に、24から25行目「本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた」というところまで記載を進めているところです。こちらの7ページの25行目までの記載、よろしいでしょうか。何か御質問、御意見はございますか。

〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

勘違いではないかどうか心配なのですが、6ページの45行目で「上記考え方3(3)③イ」なのですが、比べてみたのですが、3(3)③イの③が見つからなくて、②のことではないのかなと思っているのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 そちらは事務局から御回答いただくほうが早いですね。よろしいでしょうか。

〇〇〇 確認いただければと思います。

〇事務局 事務局でございます。

御指摘いただきまして、ありがとうございました。今御指摘いただいた部分でございますけれども、机上配布資料1の2ページには、〇〇から御指摘いただいたとおり、3(3)②イとなっておりまして、評価書案の記載誤りでございました。修正いたします。ありがとうございます。〇〇〇 御指摘ありがとうございます。

そのほかいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、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。

それでは、8ページ、2行目より「2. 残留試験」について説明させていただきます。

少し前後いたしますが、9ページをお開きください。2行目を御覧ください。本製剤については、畜体に直接適用する用法はございませんが、噴霧時に飼育中の動物がばく露される可能性を考慮し、畜体に噴霧投与する過酷な条件下で、残留試験が実施されたものでございます。

(1)牛①の試験から(10)鶏③の試験までは、用法・用量に従い、希釈した製剤を家畜の上方から噴霧して実施されております。また、本試験につきましては、主剤クロチアニジン、プラレトリン及び共力剤ピペロニルブトキシドの評価書に同一の試験が用いられております。

それでは、8ページに戻りまして、説明を続けさせていただきます。8ページの残留試験の事務局コメントボックスを御覧ください。

1ポツ、(6)豚、皮膚①、(7)豚、皮膚②では申請製剤、それ以外では添加剤改良前製剤を用いて実施しております。

そして、2ポツ、申請製剤においても、添加剤改良前製剤と同等の残留試験の結果が認められると考える根拠についての申請者からの回答を記載しております。

次に、3ポツ、ヌーベルショットは、本来は直接動物に使用するものではございませんが、噴霧時に畜舎内で飼育中の動物が非意図的にばく露される危険性を考慮し、(1)から(10)牛、豚、及び鶏の残留試験では畜体に噴霧して実施されております。

そして、4ポツ、各試験における「添加剤改良前製剤」、「申請製剤」の記載について確認しました結果、マスキング希望でないとのことでしたので、記載のままいたしました。

それでは、9ページへお進みください。〇〇からのコメントを記載しておりますが、添加剤が改良前、改良後と2種あり、全体的に分かりにくくなっております。残留試験と毒性試験で目次の書き方も異なっております。本書では、改良後の製剤のみが評価対象ということですので、改良前に関する情報は、各試験の後半部に参考資料としてまとめるなど、全体の構成を工夫したほうが良いと思いますとのコメントをいただいております。

こちらにつきまして、事務局案をコメント下に記載させていただきました。

添加剤が改良前後で2種あり、全体的に分かりにくい点につきまして、1ポツ、評価に当たり、添加剤改良前の製剤のデータを使用している事例としましては、鶏舎噴霧剤ゴッシュがございました。いただいた御指摘やゴッシュ評価書を踏まえ、少し戻りまして、6ページを御覧ください。

「Ⅱ. 安全性に係る知見」の冒頭に、添加剤改良前製剤のデータを掲載していることについての説明を青字で追加修正いたしました。

それでは、もとの9ページに戻りまして、説明を続けます。構成につきまして、2ポツ、「2.

残留試験」の各試験の記載順については、プラレトリン評価書等に合わせ、牛、豚、鶏、またその中で各臓器、特定部位の順で記載しており、申請製剤と添加剤改良前製剤では分けておりませんでした。（１）牛①及び（８）鶏①の試験につきましては、こちらのルールに従っての順ではございませんでしたので、（１）及び（８）を除き、記載順をこのまま維持してはどうかと考えております。

続きまして、残留試験と毒性試験の目次の整合性につきまして、３ポツ、「３．毒性試験」の構成、目次についての事務局案を示させていただきました。

それでは、残留試験の内容につきまして、御説明いたします。

９ページ、６行目、（１）牛①の試験から１２ページ、１行目、（３）牛③の試験でございます。

（１）は血漿及び乳汁、（２）（３）は筋肉、肝臓、腎臓、小腸及び脂肪の残留を見た結果を記載しております。（１）の試験につきましては、審議後、（３）の後ろに移動する予定でございます。

また、９ページ、１２及び１３行目の検出器の記載につきまして、〇〇、〇〇の御指摘により修正いたしました。以降の残留試験におきましても、同様の修正をしております。

１０ページを御覧ください。１０ページ、２行目より（１）牛の試験結果でございます。血漿では投与３０分後以降、乳汁からはプラレトリン及びピペロニルブトキシドが投与２４時間後以降、クロチアニジンは投与４８時間後以降、全試料でLOQ未満となっております。

１１ページへお進みください。１１ページ、４行目から１２ページにかけての（２）及び（３）牛の試験では、一部脂肪で検出された以外は、測定した全試料でLOQ未満となっております。

続きまして、１３ページを御覧ください。１３ページ、１行目、（４）豚①から１５ページ、１３行目、（７）豚、皮膚②の試験でございます。（４）（５）は筋肉、肝臓、腎臓、小腸及び脂肪、（６）（７）は皮膚の残留を見た結果を記載しております。

１３ページ、１行目から１４ページにかけての（４）及び（５）の豚の試験では、一部脂肪で検出された以外は、測定した全試料でLOQ未満となっております。

１４ページへお進みください。１４ページ、１８行目から１５ページにかけての（６）及び（７）の豚、皮膚の試験では、クロチアニジンは投与１～１０日後、プラレトリン及びピペロニルブトキシドは投与１～７日後に検出されましたが、それ以外は全試料でLOQ未満となっております。

続きまして、１６ページを御覧ください。１６ページ、３行目、（８）鶏①から１８ページ、４行目、（１０）鶏③の試験でございます。（８）は血漿、卵黄及び卵白、（９）（１０）は筋肉、肝臓、腎臓、小腸、脂肪及び皮膚の残留を見た結果を記載しております。（８）の試験につきましては、審議後、（１０）の後ろに移動する予定でございます。

１６ページ、１５行目より（８）鶏の試験結果でございます。ピペロニルブトキシドは投与１～３日後に血漿、投与３～１５日後に卵黄にて検出されましたが、それ以外は全試料でLOQ未満となっております。

１７ページへお進みください。１７ページ、５行目から１９ページにかけての（９）及び（１０）の鶏の試験では、クロチアニジンは投与１～５日後に皮膚にて、プラレトリンは投与１日後に脂肪、投与１～５日後に皮膚にて、ピペロニルブトキシドは投与１日後に肝臓、小腸、投与１～５日後

に脂肪、皮膚にて検出されましたが、それ以外は全試料でLOQ未満となっております。

それでは、一旦ここで説明を区切らせていただきます。よろしくお願いいたします。

〇〇〇 御説明いただきまして、ありがとうございます。

それでは、8 ページの2 行目の残留試験からです。

改めまして、ここで注意が必要なのは、添加剤の改良前と改良後で若干成分が違うということかと思います。8 ページの四角囲みの中に表イー 1 がありますけれども、〇〇改良前はその下の〇〇になっております。ここが違うということで、〇〇から、少しこの辺の記載を変えてはどうかという御意見もいただいております。本剤ではない改良前のものについて、参考資料としてまとめるほうがよいのではないかと御意見もいただいております。その辺り、事務局から御説明がございましたとおり、これまでの評価書に合わせて、牛、豚、鶏といったような形の順番で記載をさせていただいておりますので、途中、事務局でも説明があったとおり、一部は記載順を変えることも御提案いただいておりますが、基本的にはこの動物順、それから臓器順で記載をしてはどうかという御提案をいただいているところです。

〇〇、いかがでしょうか。各項目に改良前、改良後ということも明記していただいているのですけれども、この辺り、ややこしそうですか。

〇〇〇 一応事前に確認しましたところ、改良後の製剤が評価対象で、この書きぶりだと、改良前と改良後を並列でどちらも評価するのかなと思って読み進めていたら、途中でそうではなさそうな気がしてきて、確認したら、改良後のものが評価対象で、改良前のものはいわゆる参考資料といいますか、足りないところを埋めるといいますか、そういう位置づけだというふうにお伺いしたので、だとすると、前例が2013年のゴッシュの例もあるはあるのですけれども、読みやすさ重視で、中身というか、構成を変えたほうが個人的には読みやすいなという、本当にそれだけです。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

多分、改良前をまとめて後ろにすると、先生も御覧のとおり、結構数が多いので、逆に。

〇〇〇 まとめて後ろといっても、残留試験の中で後ろなど、先に申請の改良後のものを書いた後に、残留試験の中でもそちらを後に持ってくるという感じで。

〇〇〇 順番ということですね。改良前と改良後がもし両方あった場合には、改良後を先に持ってきたらどうかという。

〇〇〇 要は、主を最初に持ってきて、改良前の補足データに関しては後に、単純に順番を入れ替えるだけ、構成を変えるというだけのものなのですから。

〇〇〇 承知しました。多分、先ほどの事務局が提案された順番のとおりになっていて、かつ、改良後のものが実はそんなに多くなくてですね。

〇〇〇 (6) と (7) だけなのですね。

〇〇〇 そうです。皮膚のみということになるので。

〇〇〇 そこをメインにするのか、改良前、改良後で、改良前のものはもちろんたくさんデータがあるので牛、豚、鶏で並べていいと思うのですけれども、改良後のものは豚しかないのですが、それでも改良後は豚のデータしかないことが分かるので、そこだけ前に持ってきてはどうか、

ゴッシュの2013年のデータを見させていただいた上での私の意見です。

〇〇〇 なるほどですね。残留試験の中でも皮膚のみのデータになってしまうということで、それで多分、豚の中でも後ろに回ってきているのです。先生の御意見は、この豚の皮膚を、豚の中で前に持ってきたらどうかと。

〇〇〇 残留試験の中でも前に持ってきたほうがいいと。

〇〇〇 残留試験の前ですね。なるほどですね。

〇〇〇 残留試験の中で、(1) (2) (3) (4) の中でも6、7番目辺りに来ていると思うのですけれども、それを最初に持ってきて、残りのものは改良前なので、参考資料扱いだと思いますので、データを補足する上で、そちらは牛、豚、鶏の順番にきちんと並べてというのが私の意見です。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

ほかにいかがでしょうか。これ、微妙に難しいなと思っているのは、豚の皮膚の2件がいきなり前に出てくるのも、〇〇のおっしゃることもごもっともなのですが。

〇〇〇 皆様の御意見次第かなと思います。これはあくまでも私が見た上での読みやすさの点ですので、一般の方が読むとしたときに、どう読みやすいかという視点での意見です。

〇〇〇 分かりました。

先生方、いかがでしょうか。今の御提案ですと、改良後の豚の皮膚2件を前に持ってきて、その後、もう一回牛から並べるということになろうかと思いますが、いかがでしょうか。多分、人によって意見が分かれる気がするのですけれども、実は、私は少し動物順のほうが分かりやすいかなと個人的には思っただけで、多分これは人によって変わると思うのです。ほかの先生方、いかがですか。

〇〇、いかがでしょうか。急に名指しですみません。

〇〇〇 ありがとうございます。

いつも見慣れているのが動物種別なので、改めて並べてみないとイメージできなくて、申し訳ありません。御提案いただきましたが、今のままでも問題なく見えてしまったというのが自分の意見です。申し訳ありません。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。すみません。私の画面で上にいらっしゃるのですけれども。

〇〇〇 〇〇です。私も、こういった処方の違いによって、主剤なり共力剤の体内動態が大きく変わるというようなことも考えにくいなと思っていて、そういう意味では、普通のいわゆる参考資料とは少しまた位置づけが違うのかなという気が私は個人的にはしていて、そうであれば、通常どおりの並びのほうが、先生方と同じように読みやすいというか、慣れているという意味で、違和感がないなと思って見ていました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしますと、一般の方が対象であることを考えるときに、動物順に並べた上で、今ですと、この注書きが「安全性に係る知見の概要」の6ページの上まで戻るのですね。事務局と相談させ

ていただいて、一応、順番をこのとおりにした上で、〇〇から少しややこしいのではないかという御意見もございましたので、もしかしたらどこかに注意書きがさらに、特に今はボックスが長くあるから、逆にそこで少し分かりづらくなっているところもあるかもしれないのですけれども、実際に清書した形のときに、少し分かりにくいのか、このままでもいけるかどうかを、私のほうで事務局と相談させていただいてもよろしいでしょうか。

〇〇〇 もちろんです。

〇〇〇 ありがとうございます。では、座長一任ということで調整させていただければと思います。

それでは、早速、中身に入りたいと思います。

9 ページの6 行目、残留試験の牛からに入りますが、こちら、文言の修正をいただいております。LC/MS/MSで〇〇から御指摘いただいたのと、〇〇からも御指摘いただきまして、この用語を修正しているところです。

10 ページの表1、それから表2に(1)の試験の結果が出ているところです。(1)の試験はよろしいでしょうか。

お願いします。

〇〇〇 〇〇ですけれども、マイナーな内容なのですが、本文の表記と、表が出てくる順番がずれているところがありましたので、その辺りを調整していただければと思います。例えば、表1と2なのですけれども、乳汁中と血液中の薬物濃度なのですが、本文中ですと、乳汁中に関する記述があって、その後、血中の動態に関する記述があります。あと、似たようなものが先にも出てくるのですが、表10と表9でも、卵黄、卵白への移行と血液中への移行が、本文中の記載の順番とは違う形で表が出てきていたので、そういったものを調整されてはいいのかなと思いました。

以上です。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

これは多分、原著の関係もあるのだと思うのですけれども、それでは、これについては、事務局で可能な範囲で御調整いただくという形でも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。

そのほかございますか。

〇〇、お願いします。

〇〇〇 すみません。少し話が戻ってしまうのですが、追いつけていなくて申し訳ないです。

先ほどの、添加剤の量を書かなくていいのかという話ですが、ピペロニルブトキシドは、4 ページの「4. 添加剤等」で共力剤であるピペロニルブトキシドという記載になっているのですけれども、ピペロニルブトキシドはほかの添加剤に比べてそれなりの薬理作用があって、量的にも〇〇になるのですね。〇〇というところが少し気になっております。〇〇であるが問題にはならないというようなことをどこかに書いておかなくてもいいのか、書けないのか、その辺を聞いておきたいなと思いました。ほかの添加剤についてはあまり問題がないと思っているのですけれども、ピペロニルブトキシドだけが気になったので、意見を書かせていただいていたところです。

もう一度伺ってもよろしいでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

こちらはいかがでしょう。記載ができないのか。

〇事務局 事務局でございます。発言をよろしいでしょうか。

〇〇〇 お願いします。

〇事務局 ピペロニルブトキシドについてなのですが、扱いとしては、共力剤ではあるのですが、添加剤の一つとなっておりまして、こちらについては申請企業からマスキング希望ということで出ております。ですので、主剤については、製剤100 g 中の含有量について4ページ目に記載をしているのですが、共力剤であるピペロニルブトキシドについてはマスキング対象ということで、含有量の記載は伏せておりました。

審議に当たりまして、この後説明いたします毒性試験の記述で、実際にどの程度の投与量だったのかというところは審議の参考になるように、最終的な評価書からは削除するのですが、ピペロニルブトキシドを含む各成分の含有量については、参考までにえんじ色で記載をしておりますので、そういった形で評価の情報としては使っていただきつつ、最終的な評価書からは削除という形で案を準備しておりました。

説明は以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇、よろしいでしょうか。

〇〇〇 はい。これまでもそういう事例があるのかどうか、ピペロニルブトキシド自体にそれなりの作用があって、共力剤は作用を強くする目的であり、〇〇と言われると、何か少し気になるなと思い、一応議論しておいたほうがいいのかと思いました。そういう扱いでいいということですね。

〇〇〇 ありがとうございます。

マスキングの希望ということなので、今、先生がおっしゃった、あと事務局から説明があった、まさにそのとおりということになってしまうかと思います。この議事録も恐らくマスキングされるのではないかと思いますので、特に〇〇ですね。マスキングされてしまうのですが、ただ、その分、この議事の中で十分に評価対象として評価をしていくということで安全性の確保ができますよというような形で議論していくしかないかと思います。〇〇、その形で進めてもよろしいですか。

〇〇〇 分かりました。私は了解しました。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇事務局 事務局でございますが、今のことでもう一点補足させていただきます。評価書案の4ページになるのですが、I. の「4. 添加剤等」の記載に、本製剤には、共力剤であるピペロニルブトキシドのほか、これこれが含まれているという記載がございまして、脚注1におきまして、本製剤の添加剤については、ここに記載されている理由から、本評価書案には名称及び分量を記載していないというような注釈を入れておりますことを補足させていただきます。

以上でございます。

〇〇〇 補足をありがとうございました。

それでは、以降の審議についても、そのような取扱いになりますことを御留意ください。

〇〇、お願いします。

〇〇〇 〇〇ですが、戻ったついでで恐縮なのですが、6ページの「添加剤等」の23行目で、〇〇がpH調節剤となっておりますけれども、一般には〇〇は〇〇として扱うものです。こちらは〇〇のpH調整ではなくて〇〇の間違いなのか、あるいはほかの成分のことを言おうとしているのか、今、追いついていないのですが、また御確認いただければと思いますので、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。御指摘いただきました。6ページの23行目ですね。

では、こちらは事務局で確認をお願いできますでしょうか。

〇事務局 評価資料に基づきまして確認し、必要に応じて修正させていただきます。

〇〇〇 ありがとうございます。

戻りついでに、ほかにももしもございましたら、先生方、御指摘いただければと思いますが、大丈夫でしょうか。

では、先ほどの残留試験に戻りたいと思います。11ページの4行目の(2)です。こちらは牛、添加剤の改良前製剤ということですが、こちらは分析機器についての修正が入っております。

それから、11ページの表3で各臓器・組織別の残留量の記載がございます。こちらはよろしいでしょうか。

この次が、12ページの1行目、残留試験、こちら牛ですが、青字の修正が入っています。

それから、表4は、3剤の各採取部位の残留量の記載がございます。こちらはよろしいでしょうか。いずれにしても、特に脂肪ですね。それと、後から出てきますが、皮膚、脂肪辺りがキーになる組織かと思います。

では、牛のほうはよろしければ、13ページから豚の試験です。

まず、13ページ、1行目の(4)です。こちらは先ほど、議論になりましたが、豚の添加剤の改良前ですが、筋肉、肝臓、腎臓、小腸、脂肪ということで記載がございます。こちらはよろしいでしょうか。

その次は、同じく13ページの23行目、こちら残留試験、豚ということです。こちら分析機器の名称について御指摘をいただきまして、修正を行っているところです。

表6で試験結果が出ておりますけれども、よろしいでしょうか。

続きまして、豚の皮膚です。14ページの18行目です。それから、15ページの13行目ですが、こちら、皮膚①、②の試験系です。こちらそれぞれ表7、表8に結果を記載されております。こちらはよろしいでしょうか。投与後日数7日、それから10日程度で全部LOQ未満になるというような結果が出されております。

特に御意見がないようでしたら、次は、16ページの3行目で(8)からが鶏になっております。

(8)の試験は添加剤改良前の試験ですが、分析機器の文言について修正が入っていると

ころです。

表 9、表10において結果が記載されております。先ほど御指摘いただきました表の中の部位の順番につきましては、事務局で確認いただいて、修正ができそうなところは修正していただくということで進めたいと思います。

内容については、ここまでいかがでしょうか。（８）の鶏の試験、大丈夫でしょうか。

それでは、17ページの（９）の鶏の試験まで、先ほど事務局から説明をいただいたと記憶しているのですが、こちらの試験、改良前の製剤試験ですが、表11で各臓器における残留量が記載されております。こちらを見ていただくと分かりますとおり、脂肪と、それから若干皮膚にLOQから少し数字が出てくるといったような結果になっているところですか。（９）まではよろしいでしょうか。

すみません。私、ど忘れしてしまったのですが、（10）も事務局で説明いただいておりますでしょうか。

○事務局 はい。しております。

○○○ 大変失礼しました。では、18ページの（10）の鶏の各臓器における残留試験です。結果が19ページの表12に書かれております。大体同じような結果ですね。脂肪と皮膚で残留性が認められるというような結果になっております。

残留試験はここまでで終了になりますけれども、何かございますか。

では、もしもないようでしたら、引き続き、事務局から御説明をお願いできますでしょうか。

○事務局 事務局でございます。

1点確認させていただきたい事項がございます。評価書案の9ページの事務局のコメントボックスの最後のポツです。これから御審議いただく「3. 毒性試験」に係る内容でもあるのですが、残留試験の構成に関しまして、残留試験と毒性試験で目次、構成が異なっているということで○○から御指摘をいただいております。目次の書き方をそろえるという観点で、事務局から「3. 毒性試験」の構成を修正の上、目次も修正してよろしいでしょうかということでお伺いしておりました。

簡単に申し上げますと、階層を1個繰り上げる形の修正提案なのですが、3. を青字のとおり「3. 急性毒性試験」といたしまして、①、②という形にしておりました構成を（１）（２）という形で繰り上げるような修正提案でございます。こちらについても、この修正でよろしいか、御確認いただければ幸いです。よろしくお願いいたします。

○○○ ありがとうございます。

目次の書き方を残留試験と合わせるということで、毒性試験も修正案のとおり繰上げで、①が（１）になるような書き方で御修正いただいております。こちらはよろしいでしょうか。もし何か御意見ございましたら、お願いします。

○○○ ○○ですが、私からのコメントに対応していただいたのだと思いますが、さらに追加で修正いただいているのは、チェックのときには目次には「急性毒性試験」としか書かれていなかったのですが、申請剤と添加剤改良前と後で項目を分けていただく修正も加わっているかと思っております。残留試験には添加剤改良前や申請製剤という形で目次にもきちんと明記をさ

れていたのですが、急性毒性試験は、「急性毒性試験」としか書かれていなくて、実際に中身を見ると、申請製剤のデータと添加剤改良前のデータが混在していたので、番号だけではなくて、そこもきちんと目次として明示したほうがいいということも含めて指摘させていただいて、その点も反映していただいていると思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。補足いただきました。

見る方が分かりやすいのはこちらかなと思いますので、特に先生方から御異論なければ、この修正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、このとおりで進めてください。よろしくお願いします。

それでは、事務局から、続いての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。

それでは、急性毒性試験について説明させていただきます。評価書案の19ページをお開きください。また、評価書案に加えまして、机上配布資料2もお手元に御準備いただければと思います。

項目立ての修正につきましては、今御審議いただいたとおりですので、審議後に修正したいと思います。まずは現時点の評価書案の項目番号に基づいて説明させていただきます。

これまでも複数の有効成分が入っている合剤の製剤につきましては、急性毒性試験等が実施され、毒性の徴候の変化などを見ていただいております、今回も同様でございます。

今回、ヌーベルショット・トリプルアクセルにつきましては、申請製剤を用いた試験、添加剤改良前の製剤を用いた試験、また、3つの成分を製剤と同じ配合比で混ぜた合剤を用いた試験が実施されております。

それでは、内容を説明させていただきます。

同じく19ページ目の9行目、①急性毒性試験（ラット、経口、申請製剤）を御覧ください。こちらの試験ですが、ラットに本製剤を2,000 mg/kg 体重又は300 mg/kg 体重を段階的に単回強制経口投与した試験となっております。

試験成績については、次のページですが、表13にまとめております。

2,000 mg/kg 体重投与群におきまして、死亡が3例、また、振戦、間代性痙攣等の所見が見られております。また、300 mg/kg 体重投与群においては、振戦、間代性痙攣が見られております。

前のページの22行目からですが、以上の結果から、本製剤のLD₅₀は300～2,000 mg/kg 体重の範囲にあり、概略のLD₅₀は500 mg/kg 体重と推定されたとしております。

続いて、20ページの9行目、②急性毒性試験（ラット、経口、添加剤改良前製剤）を御覧ください。①の申請製剤を用いた試験と同様に実施されております。表14が試験成績となっております、〇〇からの御指摘のとおり、青字で修正を加えております。

こちら、28行目からですが、上記①及び②の試験結果から、添加剤改良前製剤及び本製剤のそれぞれの急性毒性試験は類似しており、添加剤処方変更の影響は見られなかったとしております。

続いて、21ページにお進みください。③急性毒性試験（ラット、経口、主剤及び共力剤の合剤）を御覧ください。こちらにつきましても、ラットにクロチアニジン、プラレトリン及びピペロニ

ルブトキシドを本製剤と同じ重量比で調製した合剤2,000mg/kg 体重及び300mg/kg 体重を段階的に単回強制経口投与した試験でございます。

御参考まで、括弧内に3つの成分の配合比、また、各単剤の用量を記載しておりますけれども、①、②の試験より、各単剤の用量としては多くなっております。

試験成績については、下の表15にまとめております。

〇〇の御指摘を青字のとおり反映しております。

表15におきまして、2,000 mg/kg 体重投与群で一部のラットに死亡が見られております。また、振戦、間代性痙攣等の所見を記載しております。300 mg/kg 体重投与群におきましては、先ほど説明した①、②の試験結果と異なりまして、毒性所見なしとなっております。

表15の上、20行目からですが、以上の結果から、クロチアニジン、プラレトリン及びピペロニルブトキシドの合剤のLD₅₀は、〇〇からの修正を反映しておりますが、300～2,000 mg/kg 体重の範囲にあり、概略のLD₅₀は2,000 mg/kg 体重と推定されたとしております。

御参考まで、毒性等級法のフローを事務局でも確認いたしましたして、基準カテゴリー分類のカテゴリー4に該当するため、合剤のLD₅₀の範囲については、300～2,000 の記載で合っているということを事務局でも確認いたしましたことを申し添えます。

続きまして、31行目から37行目にかけて、申請者の考察として記載をしております。申請者は、推定された合剤の概略のLD₅₀である2,000 mg/kg 体重は、単剤の急性毒性試験のLD₅₀からFinnyの式により算出されるLD₅₀期待値と概ね一致し、合剤投与で観察された痙攣、振戦及び自発運動減少はd・d- T80-プラレトリン単剤投与で認められる症状であり、新たな毒性症状の発現は見られなかったことから合剤の毒性は相加的と考えたという形で申請者の考察を記載しております。

なお、各単剤の急性毒性試験等の結果については、別添1から3で添付するそれぞれの成分の評価書に記載しておりますが、御参考までに単剤の急性毒性試験の結果を机上配布資料2に抜粋してまとめておりますので、必要に応じて、適宜参照していただければと思います。

今申し上げた申請者の考察について、〇〇からコメントをいただいております。次のページ、22ページ目の真ん中辺りに〇〇からのコメントを記載しております。別添2、3の評価書によりますと、プラレトリンのLD₅₀は雄640 mg/kg、雌460 mg/kg、ピペロニルブトキシドは雄4,570 mg/kg、雌7,220 mg/kgです。プラレトリンは低い（毒性の強い）雌の値を採用していますが、ピペロニルブトキシドは毒性の弱い雄の値を採用しています。特に理由がなければ、毒性の強いほう、又は雌雄合わせたLD₅₀を用いるほうがよいと思いますとのコメントをいただいております。

下に事務局のコメントを記載しております。〇〇からいただいたコメントにつきまして、こちらは、あくまで申請者の考察を記述したものといたしますため、このままの案とするか、LD₅₀期待値やその算出に係る記述を一部削除するかのいずれかの対応がよいのではないかと考えております。

なお、Finnyの式につきまして、コメントをいただきましたとおり、ピペロニルブトキシドのLD₅₀、雄4,570 mg/kgを用いた場合に、LD₅₀の期待値はコメントボックスに記載のような値になりまして、より概略のLD₅₀に近い値となるようでございます。いずれの対応がよいか、御審議をお願いできればと思います。

続きまして、行ったり来たりで恐縮ですが、前のページの21ページの最後の行から22ページの冒頭にかけて、動物用医薬品専門調査会としての結論を記載しております。22ページの事務局のコメントボックスを御覧ください。事務局のコメントボックスの3ポツ目でございます。クロチアニジンは、急性毒性試験では1,758 mg/kgで死亡は見られませんが、振戦及び自発運動減少、急性毒性試験①で400 mg/kgから振戦及び運動失調、プラレトリンは急性毒性試験では310 mg/kg 体重で雌10匹中2匹死亡、250 mg/kg 体重から振戦及び運動失調、急性神経毒性試験②では300 mg/kg 体重で雌の一部で死亡及び振戦、ピペロニルブトキシドは1,000 mg/kg 体重で死亡は見られませんが、一過性の異常歩行等が見られます。これらを踏まえ、合剤において新たな毒性徴候の発現及び毒性の増強は見られないと考えたとの案を作成しましたが、この結論で問題ないでしょうかとお伺いしておりました。

下に先生方からのコメントを掲載しております。〇〇、〇〇から、事務局案で問題ないという趣旨のコメントを頂戴しております。こちらの結論についても問題ないか、御確認をお願いできればと思います。

続きまして、23ページをお開きください。④急性毒性試験（ラット、経皮、添加剤改良前製剤）でございます。

コメントボックスにも記載しておりますとおり、この後、説明いたします「4. 安全性試験」におきまして、安全性試験を実施しなかった考察に急性毒性試験（経皮）の結果が用いられているため、経皮投与の試験ではありますが、記載をしております。

2行目、〇〇からの御指摘を反映しております。

9行目から12行目について、結論を記載しております。

ここで座長にお返しいたしますので、急性毒性試験の①から④まで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、戻りまして、19ページの6行目、毒性試験で、まず9行目の急性毒性試験（ラット、経口、申請製剤）ということで、こちらを御覧ください。こちらの記載については、何か御指摘ございますか。

もし大丈夫なようでしたら、その次の20ページの9行目からが同じ急性毒性試験（ラット、経口）です。こちらについてはいかがでしょうか。一部、〇〇から表14に修正をいただいているところです。よろしいでしょうか。

では、ここの順番も申請製剤が最初に来て、その次に添加剤改良前の製剤が来ている順番になります。

その次が、21ページの③、2行目ですけれども、こちらはラット、経口の主剤と共力剤の合剤となっております。まず、こちらは20行目から29行目まで、青字を御修正いただいております。御指摘いただきまして、ありがとうございました。

〇〇、この御修正でよろしかったでしょうか。

〇〇〇 修正は合っていると思います。原著を確認して、大丈夫でしたので、問題ないと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

まず、全体の表現としては、先生方、よろしいですか。

ここは2点確認事項がございます。まず、〇〇から御指摘いただいたコメントです。21ページの31行目から37行目です。こちらは調査会の考察ではなくて、申請者の考察を記載しております。基本的にこの評価書で申請者の考察を記載するときには、よほどの間違いがある場合は注釈をつけますけれども、そうでない場合には、基本的に申請者はこのように考えているというような書き方をしているのですけれども、〇〇、こちらは修正不要という御指摘かと思うのですが、もしよろしければ、補足の御意見等があればお願いできますでしょうか。

〇〇〇 申請者の考えで、申請者がどのように書いたかということですので、その点ではこれでもいいのですけれども、申請者のLD₅₀の取り方に少し疑問がありましたので、コメントした次第です。あまり結果には影響がないのですけれども、少し気になりました。

〇〇〇 ありがとうございます。

先生、それでは、先生の御指摘とコメントは議事録に、しっかり調査会としてはこの部分に指摘が入りましたということが記録されますので、では、申請者の考えとしては、この記載でよろしかったですか。

〇〇〇 はい。私はそれでも結構です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかにいかがでしょうか。

お願いします。

〇〇〇 〇〇ですけれども、申請者の評価としても、これは全て雌のLD₅₀で値としては試算しているかなと思いました。急性毒性試験の場合、これは雌雄がそろっているのですけれども、雌だけで実験されて、どちらかという雌側のデータが重視される傾向にありますので、個人的には申請者の試算方法でもいいのかなと思っていました。それで、事前チェックでは問題ありませんというコメントを書いています。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

今、〇〇が言われたとおりなのですけれども、雌で出しているということなのですが、これは修正するほどではないかもしれませんが、一言、雄と雌で雌がLD₅₀値の推定が低かったと書いてもいいとは思っているのですけれども、少し気になるのは、Finnyの式でLD₅₀値で相加的だと言っているのですが、Finnyの式のことを根拠として言っているような書き方ではなくて、新たな毒性症状の発現は見られなかったということで、合剤の毒性は相加的と考えたというものです。自分が間違っていなければ、相加的という言葉は、やはり濃度というか、LD₅₀値とLD₅₀値の足し算のような形になることを言っていると思うので、しかも、このやり方から考えてすごく大ざっぱなやり方を、最近は仕方がないわけですが、それなので、ここの申請者の考察は一体どんな意味があるのかなと思うのです。

結局、新たな毒性症状の発現は見られなかったという事務局の結論の案だけで十分なのではないかな。この段落が残ることで、ただ混乱を招くだけなのかなという気もするので、残さなければ

ばいけないということであれば反対はしませんけれども、少なくとも相加的という言葉はどのようなのかなと思います。

以上です。

〇〇〇 御指摘ありがとうございます。

相加的といいますか、毒性の増強があるかないかというところは、この後にも記載があるところですけども、ここの考察の部分はなくとも、この後はたしか成立したと記憶しております。少々お待ちください。

調査会のこの2行だけでも、成り立つといえれば成り立つのですけれども、多分それを補足するような意味もあって、この申請者のコメントも掲載しているのかなと考えておりました。申請者のコメントについて、何かほかに御意見ございますか。

すみません。少しコメントを戻してしまうのですけれども、〇〇、いかがですか。31行目から37行目です。

〇〇〇 こちらについては、恐らく実験系として、主剤と共力剤の合剤で、いわゆる製剤としての実験ではないので、そういう意味では、相加と相乗という考え方は毒性の観点ではなかなかクリアに分けづらいと思うのですけれども、私個人は、ざっくりとした計算ではありますけれども、合剤としてやったときの毒性でもLD₅₀は近い値を取って、それ以外の毒性影響が見られませんでしたというところをできるだけ科学的に表現したいのかなという意味で、載せてもいいのかなと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。載せるか、載せないかということにつきまして。

〇〇〇 私も、相加的という言葉が厳密に使うかどうかというところは先生方によって御意見がありがたいことだと思いますので、この言葉がいいかどうか分からないのですけれども、一応、GHS分類の合剤の評価の仕方など、そういうところから考えて、この評価の仕方は一般的な評価の仕方だと思いますので、これを書くこと自体は問題ないと思います。

それから、私のコメントで、ピペロニルブトキシドで雄の値を採用したとコメントを書いたのですが、これは雌の間違いです。ただ、現在、雌で急性毒性試験を行うことが多いのですけれども、雌雄差がある場合は、やはり感受性の強いほうの毒性を採用するということもありますので、必ずしも雌だからというのは、やはりそこは剤ごとに違うのかなと思っています。

〇〇〇 今、こちらの声は聞こえますか。私、一応有線で会議に出ているのですけれども、急にパフォーマンスが落ちてしまったようで、今、こちらの声は聞こえていますでしょうか。

〇事務局 声、聞こえております。カメラだけオフになっております。音声は生きております。

〇〇〇 声が聞こえているようでしたら、カメラが急に起動できなくなってしまいまして、少しお待ちください。

〇事務局 事務局でございます。

〇〇に別途、今、休憩時間を挟んだほうがいいのか確認を取りたいと思いますので、お待ちください。

〇〇〇 今、聞こえました。

それでは、大変恐縮なのですが、一度休憩時間を挟ませていただいて、それで私ももう一回入り直すことにしたいと思います。申し訳ありません。

事務局、3時半まで休憩をいただいてよろしいですか。

○事務局 休憩時間、35分まで休憩ということではいかがでしょうか。

○○○ 35分でお願いします。

○事務局 それでは、35分まで休憩という形にしたいと思います。

○○○ 申し訳ありません。よろしくお願いします。

(休憩)

○○○ これで全員そろったかと思います。先ほどは突然ネットの調子が悪くなりまして、大変失礼いたしました。では、再開させていただきたいと思います。

中途半端に途切れてしまったのですけれども、21ページの31行目から37行目の記載を残すかどうかというところの議論が残っておりました。こちらなのですけれども、各先生の御意見をいただいたところで、今回の評価に関しての参考になる情報は、多分、31行目から37行目に記載されているだろうということがあるかと思います。ただ、○○から御指摘がありました相加的という言葉は、非常に様々な先生方の御意見を誘う文言かなと私も考えております。

それで、例えばなののですけれども、こちらは申請者の記載ですので、申請者の記載ということで、割り切ってこのまま掲載をするか、全削除はしなくてもよいけれども、7行目の相加的という言葉は除くというような御意見もいただいたかと思います。

○○、意見を戻してしまって恐縮なのですが、この辺りはいかがですか。残したほうが、もしかしたら、今後、読み手が参考になるのではという御意見も出ておりますが。

○○○ ○○です。新たな毒性症状の発現は見られなかったということで、少なくとも相乗的で何もなかったところから上がっていることはなかったということで、相加的の一つの根拠にはなると思うのです。ただ、Finnyの式で出したLD₅₀値の期待値の項目との関連性が分かりづらくなっているのを、それを踏まえた形で相加的と考えたと書くか、それとも、発現は見られなかったということで止めるか、どちらかがいいのかな。だから、これ自体、申請者の考察だということも考慮して考えると、削除するまでのことはないかもしれないという皆さんの御意見であれば、私も無理に表明するつもりはありません。

以上です。

○○○ 分かりました。ありがとうございます。

それでは、すぐその後ろに調査会の意見というものも記載しておりますので、多分そこは誤解がないのかなと思います。○○が心配されていたとおり、読み手が混乱するのではないかと御心配かと思いますが。そうしますと、記載を残して、もしかしたら誤解がないように相加的、を除くか、除かないかということに関しては、あまり大きな問題ではないとも思いますので、全体を眺めて、相加的を残すかどうかということについては一旦預からせていただいて、最後まで行った後に調整させていただければと思います。一旦そういう方向で、これはあくまで申請者

の意見であるというところを踏まえた上で記載をするという方向で調整させていただければと思います。そういうことで、皆様、よろしいでしょうか。

お願いします。

〇〇〇 〇〇です。今の方向性でいいと思うのですが、ここの31行目から37行目が少し分りにくくなっている一つの原因は、一文になっているという点があります。「申請者は」というように書き出しがありますが、最後の「考えた」というところまでが少し長くて、それで、次の行からの調査会が考えたというところとすごく近いので、誰が考えたのかが分からなくなっているような気がします。

提案なのですが、ここの31行目からを、例えば「申請者は、推定された合剤の概略の」というところから「2,000 mg/kg 体重が」というようにまず書き出しをして、Finnyの式により算出されるLD₅₀期待値と概ね一致するとしたというように、ここで一旦切って、その結果より、申請者はというように改めて文章をつなげるのはいかがでしょうか。最後の部分はまた検討かもしれませんが、そのように分けると、計算をしたという申請者の実際のタスクと、その後に申請者が考えたということをきちんと伝えられるのではないかと思いますので、提案します。よろしくお願いします。

〇〇〇 御提案ありがとうございます。

〇〇も一緒に手を挙げられたように見えたのですが。

〇〇〇 相加的という言葉自体は、それぞれが同じ強さの剤というように取られるのかどうかは人の考え方によるのですが、この剤自体は、剤によって強さが少し違うのかなというところがあります。食品安全委員会の調査会として、合剤において新たな毒性徴候の発現がなかったとの記載はよいと思うのですが、その後の増強が見られなかったというところまで言うかどうかは、どうするのかなというところかと。特に、ピペロニルブトキシドを入れることによって、作用が増強する目的で入れている剤という認識なので、その後の書きぶりは、今後出てくるところとの整合性も見ていただくほうがいいのかなと思いました。よろしくお願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

増強があったかどうかについては、確か後半も出てきて、申請の剤では増強があつて、合剤ではなかったなど、少し違いが見られたというところを、最後のまとめでしたっけ。どこかに書いてあったと記憶しております。

それでは、まずこの文章につきましては、〇〇からも御助言いただきましたとおり、少し文章として読みやすく分けていただいて、これはあくまでも申請者の意見だということが分かりやすいように、少し文章のブラッシュアップをしていただく点が1つ。ただ、あくまでも申請者の意見なので、こちらからさらに解説を加えてミックスする必要はないと思いますので、分かりやすくつくるのがまず1点目です。

そして、38行目と次のページの1行目で、毒性徴候の発現が見られないはオーケーだけれども、増強が本当に大丈夫かという点につきまして、もしよろしければ、1つ目の急性毒性が終わった後に、また問題となるようでしたら戻ってきたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、その次が23ページの④です。1行目の急性毒性試験というところです。こちらは〇〇から御修正をいただいているところです。④の試験自体については、何か御指摘事項はございますか。通常であれば経皮は載せないのですけれども、今回、剤の形態と使い方ということで掲載しているところです。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、一旦ここまでとして、引き続き、事務局からまた御説明をお願いしてもよろしいでしょうか。

○事務局 承知いたしました。

続きまして、評価書案の23ページ、(2)各単剤と本製剤の毒性比較から説明させていただきます。評価書案、机上配布資料2に加えまして、お手元に机上配布資料3を御準備ください。

では、評価書案23ページですけれども、まず初め、1パラです。16から26行目にかけまして、各単剤の急性毒性試験等の結果を記載しております。こちらの部分については、特にコメントはいただいております。

2パラ目、27行目から34行目にかけて、3つの成分を配合した合剤の急性毒性試験結果について考察をしております。

こちらについて、〇〇よりコメントをいただいております。24ページのコメントボックスの最後を御覧ください。24ページの一番下、〇〇のコメントですが、「毒性の増強はないと考えられた」の記述について、こちらは申請者の見解でしょうか。毒性は一般毒性全般を意図しているのでしょうかとのコメントをいただいております。

先ほどの審議にも関わりますけれども、次のページに事務局の回答を載せております。〇〇のコメントにつきまして、専門調査会としての見解となりますので、主語を追記修正いたしました、としております。先ほど22ページにも、毒性の増強は見られないと考えたという同様の記載がありますので、併せて御検討いただく形になるかと思いますが、動物用医薬品専門調査会として、3剤配合による新たな毒性の徴候の発現及び毒性の増強はないと考えたという形で青字で修正しておりますので、こちらでよろしいか、御検討をお願いできればと思います。また、急性毒性試験の結果に基づく見解ですので、一般毒性を意図しておりました。

また、最後のパラグラフにおきましても、合剤では毒性の増強がなかったことについて、青字で修正をしておりますので、全体を併せて御確認いただければと思います。

続きまして、23ページにお戻りください。35行目からは、3つの成分を配合した合剤ではなく、本製剤の急性毒性試験結果についての考察を記載しております。

まず、39行目から次のページにかけまして、申請者の考察を記載しております。試験結果に基づくものではなく、あくまで考察としての記載ですが、申請者は、新たな毒性徴候の発現は見られないものの、毒性は増強し、その要因の一つとして、本製剤の添加剤である分散剤の界面活性作用により、主剤の投与液中の分散性や溶解性が向上することにより消化管吸収が亢進し血中濃度がより高値となった可能性があると考えしていると記載しております。

24ページの6行目からが専門調査会としての考察です。下のコメントボックスを御覧ください。コメントボックス内の6行目に「(神経症状が発現した最も低い投与量)」ということで情

報を整理しております。単剤については、記載のとおりでございます。

3剤配合の合剤につきましては、2,000 mg/kg 体重において神経症状が発現しておりますが、300 mg/kg 体重投与群では毒性所見は見られませんでした。

その下、製剤について記載しておりますけれども、製剤につきましては、300 mg/kg投与群で神経症状が発現しておりました。

このような情報を踏まえまして、コメントボックスの上、9行目から12行目にかけてでございますけれども、その結果、合剤においては新たな毒性徴候の発現や毒性の増強は認められず、本製剤においては新たな毒性徴候の発現は認められないものの、本製剤の急性毒性は各単剤又は合剤と比較して増強したと判断したとしております。

コメントボックスの続きでございますけれども、同じくコメントボックスの「一方で」というところを御覧ください。一方で、本製剤の用法（畜体に直接噴霧しない）や過酷条件下で実施された残留試験結果を踏まえ、「本製剤が適切に使用される限りにおいては、人が畜産物を介して本製剤に含まれる成分の配合剤として経口ばく露され毒性影響が発現する懸念はないと考えた。」としております。案を作成するに当たり、御参考まで、残留試験（7）豚、皮膚②をもとにした人の摂取量の試算を机上配布資料3にまとめてお示ししておりました。これについてもコメントをいただいております。

次のページの事務局のコメントの2つ目を御覧ください。最後のパラグラフについて、「Ⅲ．食品健康影響評価」の項目にもこちらと同様の記述があり、そこで〇〇からのコメントを踏まえ、文章及び机上配布資料3を修正しております、としております。

行ったり来たりで恐縮ですが、〇〇からのコメントは、評価書案の30ページに紹介しております。評価書案30ページの一番下の部分を御覧いただけますでしょうか。〇〇より、本評価書では、急性毒性とのばく露量比較が主体となっています。これまでも、合剤、製剤のときに急性毒性の値と比較が主体になることはありましたでしょうか。それぞれ単剤のADIとのばく露量の比較及び、合剤や製剤において新たな毒性徴候の発現は認められないものの、本製剤の急性毒性は各単剤又は合剤と比較して増強した程度などを考慮して、ばく露量が低いことにも言及できますでしょうかとのコメントをいただきました。

これについて、事務局からの回答を下に記載しております。2つ目のポツですが、過去の合剤の製剤の評価書を確認しましたが、急性毒性の値との比較が主体となる事例は見つけられませんでした。今回、合剤では毒性の増強がなかったとしており、製剤となったときに毒性の増強があるとの事務局案を作成したため、机上配布資料3を準備の上、畜産物を介した人の摂取量は微量と推察される旨の一文を作成しておりました。

いただいたコメントを踏まえ、主剤、共力剤、添加剤いずれも人の摂取量は微量と推察されるという趣旨が明確になるよう、青字で修正いたしますとともに、単剤のADIと、過酷条件下の噴霧投与試験結果から試算した摂取量の比較を行ったところ、摂取量は単剤のADIを下回っておりますと事務局の回答を記載しております。

ここで、机上配布資料3について簡単に説明させていただきます。

机上配布資料3を御覧いただけますでしょうか。机上配布資料3の冒頭に事務局のコメントを

記載していますが、残留試験（豚の皮膚②）におきまして、過酷条件下の噴霧投与試験ではございますが、クロチアニジン、プラレトリン、ピペロニルブトキシドの3剤が、投与1～7日後に検出されております。申請者による休薬期間案も考慮いたしまして、人の摂取量を試算の上、①急性毒性試験（ラット、経口、申請製剤）の神経症状が発現した投与量及び各単剤のADIと比較いたしましたというものでございます。

1つ目のポツについてが、投与4日後の過酷条件下の噴霧投与試験における豚の皮膚の最大残留濃度でございます。

2ポツ目が、1ポツ目の数値を用いまして、極端な例として豚の皮膚1kgとしておりますが、それを成人が摂取したと仮定した場合の摂取量を試算した結果を記載しております。

3ポツ目でございますが、製剤の急性毒性試験において神経症状が発現した投与量を記載の上、各単剤の摂取量の試算結果と比較いたしましたところ、用量の約8,570～9万分の1となっていることを確認いたしました。

青字部分がコメント照会後に追記した部分でございます。各単剤のADIとの比較でございますが、※2を御覧ください。過酷条件下の噴霧投与試験において各成分は経時的に漸減していること、使用上の注意において「畜産物への残留を避けるため、1週間以内の反復使用は行わないこと。」とあることから、長期的なばく露が起きる可能性は低いのではないかと考えておりますが、いただいたコメントを踏まえまして、各単剤のADIとの比較を行いましたとしております。

計算結果はここに記載のとおりでして、成人の場合、また、小児（16.5kg）の場合も確認しておりますけれども、各単剤の摂取量はADIを下回ることを確認いたしましたということで紹介させていただきました。

ここで、評価書案の24ページにお戻りください。コメントボックスのすぐ上の部分でございますが、12行目から17行目にかけまして、本製剤は畜体への直接噴霧は行われず、残留試験においても、可食部における主剤、共力剤の残留は微量であり経時的に漸減しており、添加剤各成分も含め畜産物を介した人の摂取量は微量と推察されることから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、人が畜産物を介して本製剤に含まれる成分の配合剤として経口ばく露され毒性影響が発現する懸念はないと考えたという形で専門調査会の結論の案を作成しております。

こちらについて、追加の修正が必要か、御審議をお願いできればと思います。

長くなって申し訳ございませんが、25ページのその他の試験まで説明させていただければと思います。

25ページ、その他の試験を御覧ください。（3）その他の試験の下のコメントボックスを御覧ください。事務局より、通常、製剤の評価書で眼や皮膚の刺激性試験、皮膚感作性試験については記載していませんが、今回、添加剤改良前製剤を用いた皮膚感作性試験の結果から、添加剤の処方変更が行われた経緯があるため、その他の試験の項目を設けており、記載の必要性を含め、御確認をお願いしますとお伺いしておりました。

〇〇から、皮膚感作性の結果も記載したほうがよいと思いますとのコメントをいただいております。

また、〇〇から、本文中には皮膚感作性試験の結果から添加剤変更が行われた経緯が記載され

ておりませんので、脚注には組成が記載されているものの、改良前後の違い、改良点がよく分かりません。皮膚感作性試験について記載するのであれば、添加剤変更が行われた経緯にもあったほうが分かりやすいと思います。皮膚感作性試験について記載する場合を考え、試験内容が分かるように追記しましたということで、青字のとおり修正をいただきました。

また、添加剤変更が行われた経緯につきましては、次のページ、26ページの3行目に上記試験結果を踏まえて一部処方を変更した本製剤についてという形で修正を加えております。こちらにつきまして、記載を残した上で、青字のとおり修正してよろしいか、御検討いただければと思います。

長くなりましたが、ここで座長にお返しいたしますので、(2) (3)につきまして、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、先ほどの続きにもなるのですが、23ページの15行目、(2)各単剤と本製剤の毒性比較というところからです。大きなところで、まずは毒性徴候、それから毒性の増強があったという書き方についてどうするかという点を最初に少し議論させていただければと思います。

先ほどずっと議論になっておりますけれども、合剤の場合には、毒性の増強はなかったというように今のところ原案では書いておまして、一方で、本製剤の場合には、24ページの11行目にもございますけれども、急性毒性は合剤と比較して増強したといったような記載をしているところです。その原因として、あくまでも申請者側ですけれども、申請者側は23ページの35行目から24ページの4行目、本製剤の分散剤だとか、そういったものによる影響ではないかということ、あくまでもこちらは推測ですけれども、そういったような記載も本文中に掲載しているところです。

まず、24ページ、事務局が四角囲みの中で神経症状について、本製剤について増強しているといった根拠のようなものを整理いただいております。24ページの四角囲みの中で、単剤、それから合剤、そして製剤の中で、製剤の場合は300 mg/kg で神経症状が発現しているということで、これをもって増強したというような書き方をしているところです。

こちらは、まずこの辺りの議論についてはいかがでしょうか。このままこの方向で議論をしてよいか、それとも何か方向転換が必要かどうかということについてはいかがでしょうか。

〇〇、この辺りはいかがですか。

〇〇〇 合剤では300 mg/kg で所見がなくて、添加物などを入れた製剤ですと所見があるということから、製剤の場合は増強しているという言い方ということなのですが、合剤よりも製剤で上がっているということは、添加物で増えているということですね。

〇〇〇 そのとおりです。

〇〇〇 なるほど。それが分かるような記載はあってもいいかなと思うのですが、合剤が単剤より多いのかどうかというか、相加的などという言葉とはまた話が別かなというところはありますね。

〇〇〇 そうですね。合剤の場合には、相加という言葉は、専門調査会としては一切使っていな

いのです。そこは多分、注意深く書いていただいていると思っております。

〇〇〇 先方が言っているのみということですね。

〇〇〇 そうです。先方といいますか、あくまでも申請者の考察として記載をさせていただいています。

〇〇〇 なるほど。

〇〇〇 私、24ページの11行目から話をしたのですが、正確には24ページの9行目の真ん中辺りから、合剤においては新たな毒性徴候の発現や毒性の増強は認められなかったのがまず1つです。ただ、製剤においては、毒性徴候の発現はないけれども、毒性については、特に急性毒性が増強したといったような書き方を9行目から11行目まで書いているところです。いかがでしょうか。この書き方で、何かもし先生方から御意見がございましたら、お願いできればと思いますが、いかがでしょうか。

〇〇、お願いします。

〇〇〇 お願いします。

要するに、300 mg/kg で出たか出なかったかということで、そのみで考えるしかなさそうなので、であれば、製剤では増強したということでもいいのかなと思うのですが、青色蛍光ペンで書いた文章がよく分からない。結局、その結果、様々書いていて、後で加えたからだと思うのですが、途中で増強は認められずと書いて、また本製剤においてはということで2つ主語が出てきて、途中の言葉が新たな毒性徴候の発現が、毒性の増強は認められずという点にまた重なってくるので、認められずというところは、認められなかったで一度切って、一方、本製剤においてはということで一度切ると、大分分かりやすくなると思うので、事務局案に基本的に賛成ですが、この文章を修正していただけないかなと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしたら、本日は日本語が長かったという指摘は2つ目ですが、ここも文章を精査させていただいて、基本的に書いている内容はこちらでと思っていたのですが、〇〇、お願いします。

〇〇〇 〇〇です。〇〇の2つに分けるという案にまず賛成させてください。その上で、その後の文章なのですが、一方というように始めるといいかなと思ったのですが、その後、青字の部分はいいのですが、本製剤においてはというように文章が始まっていて、その後に本製剤のという、その文章の構造自体、違うものがつながってしまっていて分かりにくいと思います。本製剤においては、新たな毒性徴候の発現は認められないものの、急性毒性はというようにつないでよいと思いました。

それともう一つ、ここに単剤のことが書いてあるのですが、ここは実は合剤との比較のみでいいのではと思っています。前半で合剤の話をしていて、製剤には結局、合剤と比較して増強したという言い方をするか、高い毒性を示したという事実を述べるか。強くなったというのが、本当に強くなったのかどうか、どの成分がどのように反応したかが分からないので、そこをどのような言葉。この1行目には増強しと書いてあるので、増強という言葉は統一して使ってもよい

のですが、合剤と比較して高い急性毒性を示したなど、そのような言葉でもいいのかなと思いましたので、意見として述べておきます。よろしくお願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

今、先生がおっしゃった単剤はどこの記載のことを。

〇〇〇 24ページの11行目の「各単剤又は合剤と比較して」と書いてあるのですけれども、この場合、ここで。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。ここは各単剤を除いても成り立つと思うのですけれども、事務局、その理解で大丈夫ですね。

〇事務局 事務局でございます。

23ページに単剤と3剤配合の合剤の比較の記述がありますので、24ページの11行目の「各単剤又は」というところが削除になっても問題ないのではないかと考えております。

〇〇〇 ありがとうございます。

ここで単剤を出す必要性も確かにないので、では、まずこの「単剤は」は除いていただくのと、あと、ここの文章を一回区切って行うのと、多分、読み手が、私もここは何回も思わず読み返してしまったのですけれども、何を比較しているのかが少し分かりにくいので、本製剤というところで、内容はこのままでよろしくて、少し文章を直していただくという点。

それから、増強したという言葉を使うかどうかなのですけれども、毒性が増強し、高い値を示したという意味で増強したと書いているのですが、この辺りはいかがでしょうか。何かほかに先生方、御意見ございますか。

〇〇、いかがですか。〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

少し思い込みがあるかもしれませんが、増強という言葉を使うときに、薬の効果だと相乗的というように感じる方がいるので、できるだけあまり使わないようにしていたので、今御指摘もあったとおり、毒性が強くなったというようなことで表現したほうが無難かなと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうすると、例えば11行目は、本製剤の急性毒性は合剤と比較して強い毒性を示した。日本語があまりうまくないのですが、本製剤は合剤と比較して強い急性毒性を示したような言い方になりますでしょうか。

これは事務局に確認ですが、そのような形で、申請者が書いている部分はそのままで構わないと思うのですけれども、調査会としての結論を出すときに、毒性は増強しというところを、強い毒性を示しなど、言い換えることは可能でしょうか。

〇事務局 専門調査会の考察としての記載ですので、調査審議の結果に沿って記載を修正することとは問題ないと考えます。

以上でございます。

〇〇〇 多分、あちこちに修正が必要になってくるかと思うのですけれども、それでは、もし先生方がその方向で賛同いただけるようでしたら、様々な意見が混じりそうな増強という言葉避けて、より強い毒性を示したのような形に修正してはと思います。

〇〇、お願いします。

〇〇〇 その1つ前の文章なのですけれども、9行目です。〇〇も言われたように思うのですけれども、「新たな毒性徴候の発現や毒性の増強は認められず」は、〇〇新たな毒性徴候の発現と毒性増強とは何を指すのか少し分かりにくいように思います。この毒性は急性毒性のことですよ。

〇〇〇 急性毒性というか、急性毒性で出てきた毒性のことですね。

〇〇〇 〇〇のコメントにも書いてありましたが、何の毒性か分かりにくいので、急性毒性と明記した方が誤解がないように感じました。

〇〇〇 そうですね。急性毒性試験又は急性神経毒性試験における毒性所見を比較、検討した結果、新しい毒性徴候の発現は認められないという書き方なので、あくまでも急性毒性又は急性神経毒性の新たな徴候という解釈になるかと思うのですけれども、〇〇の御意見では、これだとまだ一般の方が読み取りにくいという感じですか。

〇〇〇 そうですね。新たな毒性徴候が何を指しているのか、誤解を招くかなと気にはなりました。

〇〇〇 そうすると、例えば新たな急性毒性の徴候の発現は認められないものの、のような形ですか。急性がいっぱいここで並ぶことになるのですが。

〇〇、これに関する御意見ですか。

〇〇〇 〇〇に御意見いただいて、確かにと思いました。新たな毒性徴候は、もともとの単剤そのものに毒性があるということが分かっていないと読み取れない部分かなと思ったのです。ちょうど23ページの33行目に「3剤配合による」という言葉があるので、それをこの部分に入れると、配合したことによって新たにそれぞれの相互作用などで、何か新しい毒性が現れるということにはなかったというように伝えられるのではないかと思います。〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。前半の新たな毒性徴候とは、そういうことを意図して発言させていただきました。後半の増強は、新たな毒性ではなく、急性毒性、急性神経毒性のことを指していると思うので、誤解のないように切り分けたほうがいいかなと思いました。

〇〇〇 日本語が大変難しそうなのですが、それでは、9行目、その結果、合剤による新たな毒性徴候の発現や、毒性の増強としか言いようがない気もしているのですけれども、合剤によって新たな毒性徴候は発現せず、毒性の強化も認められなかった。一方で、本製剤においても、ここはそのままでいいですね。新たな毒性徴候の発現は認められないものの、急性毒性に関しては、合剤と比較して強くなった、といったような書き方になりますでしょうか。

お願いします。

〇〇〇 〇〇です。前半の新たな毒性徴候の発現や毒性の増強というのが、先ほど〇〇がおっしゃったように、新たな毒性徴候がないのであれば、発現がないのであれば、増強もなくでもいいのかなと、この青字の部分はなくても通じるのかなと思ったのですけれども、そのように書いては駄目なのではないでしょうか。

〇〇〇 これは多分、新しい種類の毒性と、今まで分かっている毒性の強さの変化と多分2種類

書いてあると思うのです。その意味で、分けたほうがいいかなという気もしましたが、いかがでしょうか。

〇〇、お願いします。

〇〇〇 ここについては、急性毒性の比較をしていて、そこについては新たな毒性がなく、その程度にも変化がなかったなどという言い方をしてもいいのかなとは思っております。今回は、マージンが十分に取れるので、基本的には問題ないだろうと思っているのですけれども、今後のことを考えたときに、合剤などの評価において、急性毒性の記載のみでよいのか気になるなというところがあったため、そういうコメントをさせていただいたのですね。通常、急性毒性試験のときにきちんと毒性のプロファイルを見ているかというところ、あまり見ていないことが多いので、本当は反復投与で情報があると判断しやすいのだけれどもというところなんです。合剤でそういった反復投与のデータがあまりないのであれば、ADI的にも十分にマージンが置けて、そもそもばく露量が非常に少ないので、この剤においてはあまり問題がないという言い方になるのかなと思います。普通に評価書としてみたときに、急性毒性の比較のみというのは一般的なのだらうかと少し気になったところではありますが、記載ぶりとしては、急性毒性で新しい変化が出てこなかったということと、程度の増強がなかったという言い方は可能かもしれないと思っております。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

今回、急性毒性で議論をせざるを得ないという状況であるのですが、〇〇の御助言というか、事前の御意見をいただいて、後半で事務局から説明がありました、ADIの話も一応持ってこさせてはいただいているところです。

それでは、まず、急性毒性の新しい徴候と毒性の増強云々というところに関しては、取りあえずそこはそこできちんと記載を2つともするという方向でいかがでしょうか。先生方からすごくいっぱい御意見をいただいているのは、多分、日本語が少し読み取りにくいというところもあるかと思いますので、これに関しては、合剤によりなどと、長い文章は区切るような形で、少し文章をブラッシュアップすることにはしたいと思います。

これに絡んで、〇〇からも御指摘をいただいたところで、21ページの31行目から37行目は、申請者の言うことなので、これは一応そのままにすることになりました。少し分かりにくい文章を一旦切ったりなどはしますけれども、基本的には申請者の考察ということになります。

その次の調査会としての考察というところでも、先ほど来、少し分かりにくいという意見がございましたので、急性毒性に関して新たな毒性の徴候の発現が認められないということと、あと、毒性が強くなることはなかったというようなことも、ここでは記載をするということになります。増強ということをしてできるだけ避けて、毒性の程度については大きな変化は認められなかったとか、大きく強くなることはなかったとか、少しそういったような記載に変更できればと思います。先生方の御意見を併せると、そういったところの修正がまず必要になってくるのかなと思いました。

21ページ、22ページを修正した上で、24ページの1行目からの毒性の強さと新しい毒性の徴候についても、急性毒性のものであるということと、少し合剤と製剤の区別について分かりやすく書き直すことになろうかと思います。

まず、ここまで、この修正でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、この点については、そのような方向で修正をさせていただきます。

そして、もう一か所ございまして、まず、〇〇からの御指摘があったところで、ADIに関するところ。24ページの12行目の「しかし」から、本製剤は畜体への直接噴霧ではなくて、可食部における主剤、共力剤の残留は非常に微量であるということ。これらを摂取することでも、適切に使用される限りにおいては、畜産物を介して成分の配合剤として経口ばく露されて毒性影響が発現する懸念はないという、この点に関しては、ばく露量がメインの議論にはなっているのですけれども、これにADIを加味しているということで、最後の結論はまた最後に書くのですが、この12行目から17行目の書き方についてはよろしかったでしょうか。

御意見をいただいた〇〇、この書き方でよろしかったでしょうか。

〇〇〇 こちらで明記していただければ大丈夫かなと思います。

先ほど〇〇が手を挙げたように見えたのですが。

〇〇〇 ごめんなさい。〇〇。

〇〇〇 〇〇ですけれども、先ほど増強について議論があったと思うのですけれども、先ほど〇〇が、増強は相乗作用のニュアンスを含んでいるとおっしゃられていて、今回のケースは相乗効果ではないという否定の内容なので、否定の文章では、別に増強を使っても大丈夫だと思うのですけれども、単純に強くなったという内容の場合は、増強を使われないほうがいいのではないかなと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうですね。否定のところでは、増強はなかったということは残すようにします。増強をどう受け取るかは、意外と毒性の先生によって少し違うところもあるかもしれないなと思いつつ、一般的に増強というと、先生がおっしゃるような印象を持たれると思いますので、承知しました。ありがとうございます。

それでは、12行目から17行目もそれでオーケーということと、あと、増強などその記載についても先生方の御賛同を得られたということで、まず、24ページまでは、先ほど述べました修正を加えたいと思います。

そして、25ページのその他の試験ですけれども、5行目から8行目の部分です。ここについては、〇〇、〇〇から御意見をいただいておりますが、こちらの修正でいかにどうかについて、両先生から御意見をいただいておりますでしょうか。

まず、〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 〇〇です。先ほど、添加剤改良前製剤と申請剤については整理させていただきましたし、一文加えていただいておりますので、その関係はよく分かるようになったと思います。〇〇もおっしゃっていますように、噴霧剤であること、また、添加剤を変えた理由にもなっておりますので、この結果は記載したほうが良いと思います。

それで、私が修正した文章、1点、12行目の「各観察時点において」は、この行の最後の「除

去24および48時間後の観察時点において」という文章に修正していただきたいのですが、8行目の書き方等と同じで、ここは少し分かりにくい文章でしたので、記載するならば、読んだときに分かるほうが良いと思って修正した次第です。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 先ほど〇〇からコメントをさらに追記をしていただいたことも併せて、皮膚感作性については載せたほうが良いという意見で変わりないです。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。何かさらに修正が必要という御意見がございましたら、お願いします。大丈夫でしょうか。

では、こちらはどのように修正させていただければと思います。

事務局さん、ここは一旦これで大丈夫ですね。私、何か見逃していないですね。

○事務局 事務局から説明した部分については御審議いただきましたので、もし追加の御意見がないようでしたら、事務局から続きの説明をさせていただきたいと思います。

〇〇〇 よろしくをお願いします。

○事務局 承知いたしました。

それでは、26ページを御覧ください。10行目より「4. 安全性試験」の説明をさせていただきます。

本来、製剤の評価では、安全性試験が必要と評価指針で定められておりますが、今回は申請者が不要と考えており、実施されておられません。

26ページ、事務局コメントボックスを御覧ください。安全性試験が実施されなかった事例としては、豚舎噴霧剤カーボジェット、ファームクリン評価書がございます。申請者が安全性試験を実施しなかった理由につきまして、事務局コメントボックスに記載させていただきました。詳細な申請者の考えとしては、飼養動物へのばく露を可能な範囲で避けるように使用されることや、本製剤の推定ばく露量と毒性試験結果との比較、飼養動物の体表構造等から、実際のばく露量が微量であると推察しております。

これらを踏まえまして、26ページ、11行目から23行目にかけて事務局案を記載いたしました。本製剤は、畜体への直接散布は行われず、畜鶏舎内の飼養動物へのばく露を可能な範囲で避けるように使用されること。飼養動物当たりの居住面積から算出される臨床用量の全量が個体に噴霧されたと仮定しても、本製剤のばく露量は体重1 kg 当たりのばく露量が最も高いと推察される産卵鶏のばく露量(0.077 mL/kg 体重)は、添加剤改良前製剤を用いたラット急性毒性試験(経皮投与)で毒性徴候が見られなかった2,000 mg/kg 体重の25分の1程度である。また、主剤のクロチアニジン及びプラレトリンのばく露量(それぞれ7.7mg/kg 体重及び3.9mg/kg 体重)は、各単剤のラット急性毒性試験(経皮投与)において毒性徴候が見られなかった投与量(それぞれ2,000 mg/kg 体重及び250 mg/kg 体重)と比較しても、それぞれ250分の1以下及び60分の1以下である。加えて、体毛又は羽毛で覆われる飼養動物の体表構造を勘案すると皮膚に対する直接のばく

露量はさらに少ないと推察される。以上を踏まえ、飼養動物の安全性は十分確保され则认为られたことから、安全性試験は実施されていないとの案としております。

こちらの案につきまして、〇〇より、実際の使用方法及び散布量において、畜体へのばく露濃度は毒性徴候が見られた濃度よりも低いこと、畜体への噴霧投与による残留性が低いことなどを考慮し、「飼養動物の安全性は十分確保される」という結論とし、安全性試験を実施しなかったこととする方向性でよいかと思ひますとのコメントをいただいております。

続きまして、27ページへお進みください。2行目より「5. 臨床試験」となります。

冒頭に青字追加している部分につきましては、29ページ、事務局コメントボックスに記載いたしました〇〇からいただいたコメントを踏まえまして、添加剤改良前製剤を用いた臨床試験成績を用いて評価を行った理由を追加修正いたしました。

28ページへお進みください。1行目、添加剤改良前製剤を用法・用量に従ひ、水で100又は300倍希釈し、畜鶏舎の壁、天井に向けて畜鶏舎全体に噴霧いたしました。いずれの試験実施施設においても、飼養動物に有害事象が観察されず、添加剤改良前製剤の施用によると考えられる異常は見られませんでした。以上のことから、添加剤改良前製剤の飼養動物に対する安全性が示されたとの案としております。

長くなりましたが、ここで座長にお返しいたしますので、「4. 安全性試験」「5. 臨床試験」について御審議をいただければと思ひます。

〇〇〇 御説明ありがとうございます。

では、まず、26ページ目の10行目の安全性試験からです。

四角囲みの中で、今回、安全性試験を実施しなかった理由を記載いただいております。事務局からの御説明のとおりなのですけれども、安全性試験を実施しなかった中でも、このような記載を10行目から24行目まで、飼養動物の安全性は十分確保され则认为たことからということで記載がございます。この記載について、何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。

もし大丈夫なようでしたら、27ページの2行目、臨床試験です。臨床試験は青字での修正もございますけれども、こちらについても、28ページの8行目、いずれの施設においても有害事象は観察されずというような記載がございます。臨床試験については、以上のことから、飼養動物に対する安全性が示されたということでまとめておりますけれども、こちらの臨床試験に関する記載については、何か御意見、御質問はございますか。この青字の追記も含めてですけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、こちらは問題ないということで、進めたいと思ひます。

では、事務局、引き続きの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、30ページにお進みください。「Ⅲ. 食品健康影響評価」となります。

2行目、1パラ目、主剤、共力剤についてです。食品安全委員会において、本製剤の主剤であるクロチアニジン及び*d,d*-T80-プラレトリンは、ADIが0.097 mg/kg 体重/日及び0.025 mg/kg 体重/日と設定されており、共力剤のピペロニルブトキシドはADIが0.16 mg/kg 体重/日と設定されていると記載しております。

6行目、2パラ目、添加剤についてです。本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えたと記載しております。

9行目、3パラ目、残留試験についてです。本製剤については、畜体に直接適用する用法はございませんが、噴霧時に飼育中の動物がばく露される可能性を考慮し、畜体に噴霧投与する過酷な条件下で残留試験が実施されました。残留濃度は経時的に漸減し、クロチアニジンは、牛の乳汁、豚及び鶏の皮膚、プラレトリンは牛の乳汁及び脂肪、豚の皮膚、鶏の脂肪及び皮膚、ピペロニルブトキシドは、牛の乳汁及び脂肪、豚の脂肪及び皮膚、鶏の卵黄、肝臓、小腸、脂肪及び皮膚にて残留が見られましたが、各動物の筋肉及び腎臓並びに鶏卵の卵白ではいずれもLOQ未満であったということを記載しております。

また、〇〇からの御指摘のとおり、青字で修正しております。

23行目、4パラ目、急性毒性試験についてです。こちらにつきましては、修正部分を含め、「3. 急性毒性試験」の内容を記載しております。先ほど御指摘があった内容につきましても、同様に反映させていただく予定でございます。

続きまして、34行目、5パラ目、安全性試験及び臨床試験についてです。本製剤は、畜体への直接散布は行われず、飼養動物へのばく露を可能な範囲で避けるように使用されること、体毛又は羽毛で覆われる飼養動物の体表構造を勘案すると皮膚に対する直接のばく露量はさらに少ないと推察されること等から、本製剤の安全性試験は実施されていないが、肉牛、豚又は産卵鶏の畜鶏舎を対象とした臨床試験において、飼養動物の一般状態を噴霧中及び噴霧後7日間毎日観察した結果、有害事象の発生は見られなかったと記載しております。

40行目、結論です。以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えたとの案としております。

食品健康影響評価のこちらの記載について、問題ないか御確認等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。

それでは、最後のまとめの評価です。30ページの2行目からです。

まず、ADIの記載がございまして、特に重要なのが、恐らくは23行目から33行目がまず1つキーになるかと思います。

25行目から28行目について、文章を半分に切るか切らないかについては、また後で整えるかどうか検討させていただければと思います。こちらも文言というか、文章の表現の問題なので、座長のほうでも判断させていただければと思います。

そして、〇〇からは、先ほども御指摘というか御説明いただいているのですけれども、急性毒性のデータをもとに審議を行っているという点で、多分様々な違和感が出ているのではないかと思いますのですけれども、恐らく結論はあまり変わらないのかなと思っております。

〇〇、いかがでしょうか。そういう理解をしているのですけれども。

〇〇〇 おっしゃるとおりで、本来だったら急性毒性だけで物を言うのは少し違和感があるのですけれども、何分、使い方として本当にほとんどばく露されないものなので、本当だったら作業者がばく露などの面から何かデータがあったら良いのになと思うのですが、食品を介しての問題は

ほとんどないだろうと思うので、そこが読み取れるような記載ぶりをすれば良いのかなと思って
おります。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。今のお話もしっかり議事録には残していただこうと思います。
ありがとうございます。

ほかにこの影響評価について、何か御意見ございますでしょうか。少し青字でも修正いただい
ておりますけれども、大丈夫でしょうか。

では、ここまで様々十分に議論させていただいておりますが、恐らく、先生方、結論としては
多分変わらないだろうということで、それでは、影響評価につきましては、この事務局案で進め
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。

それでは、本日の審議はここまでとなりますので、これまでの審議をもとに、動物用医薬品の
クロチアニジン及び*d*・*d*-T80-プラレトリンを有効成分とする畜舎噴霧剤（ヌーベルショット、ト
リプルアクセル）に係る評価を取りまとめたいと思います。

今回、幾つか文言の修正がございました。文章を2つに分けるだとか、増強を強い毒性という
ように言い換えたりだとか、そういったような修正も入っております。そういった修正はあるの
ですけれども、文言の修正、軽微な修正になると考えますので、この点につきましては、座長の
ほうで預からせていただければと考えております。

それでは、この剤に関わる食品健康影響評価につきましては、動物用医薬品専門調査会におい
て審議を行った結果、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響
を与える可能性は無視できる程度と考えたということで、今議論いただいております資料2を
もとに評価書案を取りまとめたいと思います。

座長預かりとは申し上げたのですが、各専門委員の先生方にも必要に応じて御意見を伺いた
いと思いますので、よろしくお願いいたします。

事務局でそのように作業をお願いしますでしょうか。

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きましては、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。

また、本件につきましては、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、どうぞよろしくお願いいたします。

〇〇〇 よろしくお願ひします。

それでは、議題の（2）「その他」に行きたいと思います。

その他として、事務局からございますか。

〇事務局 あと数分お時間をいただければと思いますが、1点報告事項がございます。

資料3、参考資料2及び3に基づきまして、既に評価結果を有している動物用医薬品の再審査
に係る評価要請の取扱いについて報告させていただければと思います。こちらについては、親委

員会、食品安全委員会における審議のみを行い、専門調査会が関与しない案件の御説明となります。

それでは、資料3を御覧ください。

資料3の(1)でございますが、食品安全委員会において既に評価結果を有している動物用医薬品の再審査に係る諮問については、農林水産省から新たな知見として、再審査申請書における調査報告結果が提出されているところでございます。

(2)の①でございますけれども、諮問を受けた際、動物用生物学的製剤を除く製剤、要すればワクチンを除く製剤につきましては、参考資料2としてお配りしている平成21年の委員会決定に基づきまして、提出された資料について、担当委員の説明により既存の評価結果に影響が及ぶかについての確認がなされ、親委員会において審議をしております。

ここで、参考資料2の1ページ目、1の(2)を御覧ください。委員会が、提出された資料等により新たな科学的知見の存在を確認したときは、当該知見が評価対象に係る既存の評価結果に影響を及ぼすかどうか検討するものとなっております。

検討の結果、同じく(2)の②でございますけれども、知見が既存の評価結果に影響を及ぼす可能性があると思われなときは、委員会は、専門調査会による調査審議を経ることなく評価対象を評価し、必要に応じて評価書を改訂し、評価の結果を通知するものとするという形で定められております。

ここで、資料3にお戻りいただきたいのですけれども、(2)の下線ですが、これまで安全性が懸念される新たな知見の報告がない事例におきましても、再審査期間における調査報告結果を追記した改版評価書案をすべからず作成し、親委員会で審議されてきておりました。

一方で、②におきまして、動物用生物学的製剤、ワクチンについてなのですけれども、ワクチンにつきましては、平成26年以降、親委員会において評価する際に、改版の評価書案を作成しない形での対応をしておりました。

(3)を御覧ください。既に評価結果を有する動物用医薬品製剤、ワクチンを除く化学物質を有効成分とする製剤の再審査につきましても、これまで食品安全委員会での評価実績が蓄積されてきていること、また、ワクチンについては、平成26年から改版評価書を作成しない形で対応していることも考慮いたしまして、下線部ですけれども、参考資料2の平成21年委員会決定の1(2)②を踏まえまして、ここに該当する評価対象につきましては、原則、改版評価書を作成せず、親委員会で評価し、評価結果を通知することといたしまして、令和8年6月からそのように対応しております。

御報告は以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの説明について、もし何か先生方から御質問がありましたら、お願いします。大丈夫でしょうか。

そのほか、ありますか。

〇事務局 いいえ、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、よろしくお願いいたします。

ます。

〇〇〇 よろしく申し上げます。

それでは、これで第290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。

先生方におかれましては、長時間にわたりまして、審議いただき、ありがとうございます。

以上をもちまして閉会したいと思います。ありがとうございました。