

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第142回議事録

1. 日時 平成31年3月25日（月）14:00～15:56

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（チルジピロシン）の食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品（チルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤（ズプレボ40注射液））の食品健康影響評価について
- (3) 動物用医薬品（アモキシシリン水和物を有効成分とする牛及び豚の注射剤（アモスタックLA注））の食品健康影響評価について
- (4) その他

4. 出席者

（専門委員）

新井専門委員、荒川専門委員、今井専門委員、今田専門委員、植田専門委員、
川本専門委員、桑形専門委員、小林専門委員、佐々木専門委員、下位専門委員、
高橋専門委員、山田専門委員、山中専門委員

（専門参考人）

唐木専門参考人

（食品安全委員会委員）

川西委員、山本委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、大倉課長補佐、永田評価専門官、中村係長、
橋爪技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成31年3月25日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書 チルジピロシン

資料3 （案）動物用医薬品評価書 チルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤
（ズプレボ40注射液）

資料4 （案）動物用医薬品評価書 アモキシシリン水和物を有効成分とする牛及
び豚の注射剤（アモスタックLA注）

6. 議事内容

○今井座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第142回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、菅井専門委員、中山専門委員、宮島専門委員、吉田専門委員が御欠席で、13名の専門委員が御出席でございます。

また、専門参考人として、唐木専門参考人に御出席いただいております。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、議題に入ります前に、事務局から議事、資料の確認と「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、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行ってください。

○大倉課長補佐 それでは、議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は、動物用医薬品チルジピロシン、チルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤（ズブレボ40注射液）及びアモキシシリン水和物を有効成分とする牛及び豚の注射剤（アモスタックLA注）の食品健康影響評価についてと、その他の4題でございます。

資料につきましては、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから、議事次第に記載をした資料が4種類です。

また、机上配布資料を6種類お配りしております。

評価書案の参考資料はタブレットに入れまして、お一人に1台ずつ机の上に置かせていただいております。

不足の資料等がありましたら、事務局にお申しつけいただければと思います。

また、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（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。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

先生方から提出いただきました資料について相違はございませんでしょうか。どうもありがとうございます。

それでは、早速ですが、議事に入ります。チルジピロシンに係る食品健康影響評価です。事務局から説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 それでは、チルジピロシンの評価書案について御説明させていただきます。資料2を御準備ください。

本件については今回3回目の御審議となります。前回の調査会ではメーカー担当者に来ていただき、質疑も行いまして、不明点等の確認も行ったところでございます。本日は前回、御審議でいただいた点及びその後、メールにていただきましたコメント及び修正等を踏まえまして、更新した評価書案について御説明させていただきます。

なお、メーカーへの質問に対する回答については、4月以降になるとメーカーから連絡をいただいております。

まず5ページをご覧くださいませでしょうか。こちらの26行目、異性体の構成比なのですが、当方で誤記しておりましたので修正しております。

7ページ、8ページ、見開きをご覧くださいませでしょうか。左側のページの表1と右側の表3のそれぞれC_{max}の欄をご覧くださいませと思います。表1なのですが、20 mg/kg体重の投与のところでC_{max} 35 ng/mLとなっておりますが、表3は別の試験、妊娠ラットを用いた試験で、同様の30 mg/kg体重の投与のところでC_{max}250 ng/mLとなっております、C_{max}の値が大きくなっている、異なっているというところでございます。

イヌやほかの試験を見ますと、どうも表1の値が小さいのかなというところで、こちらについて前回、企業に質問をするとなったところでございます。机上配布資料3をご覧くださいませでしょうか。こちらが企業への質問事項でございますが、この3点目で質問をしてございます。

先方への要求というところで、理由とともに元のデータも提出してほしいと連絡させていただいております。今回、ラットでLOAELになっているという議論が進んでいるところで、このあたりの血清中の濃度で反応が出るというようなところも踏まえて、扱いをどうするのかも含めまして、回答がありましたら改めて議論になるのかというところでございます。

しかしながら、一方でADI設定のための無毒性量等の試験結果では、イヌの試験結果を採用するかという方向での議論がございます。いずれにしても回答はまだ来ていないので、回答が来ましたら分析を速やかに行いまして、調査会にて御確認いただくことになります。

資料2に戻っていただきまして25ページをあけていただけますでしょうか。表29なのですが、ラットを用いた13週の亜急性毒性試験における毒性試験でございます。ここで緑字のところ、前回調査会で病理検査等の所見を詳しくというところで詳述したところです。1点、誤記がございまして、病理検査等の緑字の下から4行目、雌雄両方なのですが、下顎唾液腺とあるところは下顎腺という形で、ほかと平仄をそろえたいというところでございます。その修正をお願いします。

次に（3）でイヌの亜急性毒性試験で、こちらは参考資料扱いなのですが、めくっていただいて右ページ、これは間欠漸減試験、同じイヌに対して投与量を多いところから減らしていったというような試験でございますが、2行目のところ、赤字で前回この試験の計画自体が文章からは読み取りにくいというお話でございましたので、それについても表30、表31を見ればわかるというところで、「試験の実施日程及び」という形で文言を追加させていただいております。

表30なのですが、ここの修正がございまして、投与日の2～5と8で洗浄、休止とあるのですが、wash out、単に投与を中止しているところなので、洗浄は適切でないというところで、洗浄という言葉は削除させていただければというところでございます。300 mg/kg

体重/日投与すると振戦とか活動量の低下が見られましたので、投与量を減らしていき、次以降の亜急性毒性試験等での最高用量の設定根拠としたという試験でございます。

次に亜急性毒性試験、(4)の4週間のところでございます。結果について28ページをご覧ください。こちら緑字と赤字というところで事務局からの追加というか修正でございます。これを踏まえまして、誤字がありましたので、桑形先生から線維の御修正をいただいております。

次に、30ページ表33、こちら13週の亜急性毒性試験でございますが、こちら60 mg/kg体重/日の緑色の部分、前回はおよそどの組織及び器官という形でまとめて記載していましたが、どういう組織か、特に背根神経節等についても記載してはどうかというところでしたので、詳述させていただきました。

次に31ページでございます。15行目から生殖発生毒性試験でございますが、桑形先生、小林先生からコメントをいただきまして、右側、32ページの表35、この2世代繁殖試験における毒性所見の結果を整理しているというところでございます。この表の中で1点、前回御提出した資料の段階でミスがございましたので、御確認させていただきます。資料では既に桑形先生からのコメントを踏まえて、青字で二重で消しているところなのですが、歩行数の上昇について、前回、F0の世代の20 mg/kg体重/日のところで歩行数上昇という形で記載させていただいていたのですが、結果、資料をよく見ますとF1だけで試験が行われていて、F1の雌で見られたというところでございます。したがって、解釈が異なっていましたというところでございます。

ほか、320 mg/kg体重/日の雄における精子尾部の脱落等の記載は、脚注という形で整理してございます。

33ページ14行目以降で桑形先生、小林先生からのコメントがございますので、確認させていただきます。まず桑形先生からのコメントで、歩行数の増加というところで、Locomotor activityなのですが、これは前々回でしたか、当方からも御説明させていただいたかと思うのですが、ビームを発射するという試験だということで、こちら歩行数ではなくて移動区画数とか運動ではないかということで、運動量と記載したほうがよいのではとコメントをいただいておりますので、よろしければほかのところも歩行数と書いているところを、全部運動量という形に変更するかというところでございます。

次に神経毒性が懸念されますが、剤の影響ではないと考えますとコメントをいただいております。運動量について慎重に考えるべきとのことでございます。前回御審議ではマクロライドというところで、ほかにも神経系に作用する殺虫剤等もあるというようなところも踏まえて、伝達物質の増加など含めて、細胞の変性を伴う以外に複数の作用がある可能性もというところで、亜急性の結果などでは毒性所見ということで整理したところですが、ほかの試験との整理もありましたら、そこを含めて御検討いただければと思います。

(2) 臓器重量なのですが、比脳重量に統一して表を修正いただいたところです。

(3) は20 mg/kg雄1例に見られた甲状腺上皮空胞化のところなのですが、剤の影響とし

なくてよいと考えます。

(4) はF0世代の20 mg/kgの1例で認められた子宮血管中膜の空胞化というところも、剤の影響としなくてもよいと考えますとコメントいただいているところでございます。こちら理由が記載されておりまして、血管中膜がターゲットなら卵巣、副腎、腎臓でも同様の所見が得られるのではというところでございます。

(5) がNOAELというところで、NOAELは親で20 mg/kg/日、生殖能80 mg/kg/日、児動物が80 mg/kg/日で御提案いただいています。

次に、小林先生からのコメントで、濾胞細胞空胞化についてフィッシャー検定をいただいています。まず甲状腺濾胞細胞の空胞化の出現頻度というところで、前回、事務局から、これをどう考えましょうとご相談させていただいたところなのですが、検定していただいたところ、320 mg/kg/日で有意差ありというところでございます。卵管細胞の空胞化の出現頻度・グレードというところも、320 mg/kg/日のところで有意差ありで計算していただいております。また、35ページになりますが、桑形先生のコメントに対して、子宮血管中膜も剤の影響なしとしてもよいのではと、NOAELの判断も賛同というところでございます。

ここまです生殖発生毒性なのですが、次、37ページに飛んでいただいて、微生物学的影響に関する試験というところで、荒川先生から表36のところ、タイトルを「おける」ではなくて「対する」ではというところで修正させていただいております。

また、40ページ9行目、こちら唐木専門参考人からコメントをいただきまして、文言の見直しを行ってございます。

41ページ、国際機関における評価でございますが、EU及びEMAの部分、両方なのですが、荒川先生から御修文いただきましたので対応してございます。

前回、国際的な評価を駆け足で御説明したところになるので、再度、簡単に御説明させていただきます。

机上配布資料1-2をご覧くださいませでしょうか。こちら1枚目がEMAとFDAにおける毒性学的ADIの考え方というところで、まず上がEMAとメーカーというところで、13週の亜急性毒性試験と55週の慢性毒性試験をやっているとして、それぞれどこをNOELとして、どこをLOELとするのかというようなところではあるのですが、13週の亜急性毒性試験で、まずメーカー及びEMAは6 mg/kg/日がNOELだという形になっているのですが、次の値が20 mg/kg/日というところでLOELになっている。この間に真のNOELがあるのでしょうかということで、それも踏まえて55週の慢性毒性をしましたところ、10 mg/kg/日ということになりましたので、このイヌでの試験のNOELはこの10 mg/kg/日だろうということで、真ん中の橙色の枠、ADIの根拠は55週のNOELの10 mg/kg/日を使って、安全係数は100という形で0.1 mg/kg/日となってございます。

ポイントとありますが、13週の6 mg/kg/日をNOELと判断するなら、同じ考え方でやっている55週のところは必然的に10 mg/kg/日になるでしょうということでございます、

自明というところであるのですけれども、2つの試験をあわせて表をつくってみるとこういう形になるというところでございます。

もう一方、FDAは13週の6 mg/kg/日で見られた神経的な振戦等を毒性所見としますという形になって、LOELという形でとられてございます。一方、55週はNOELが10 mg/kg/日でとれていますというところでございます。

これに関して、FDAのADIの設定の根拠としては55週のNOELをとる。これはより長期の試験結果を採用するということなのですが、13週のイヌの神経所見を考慮しまして、安全係数を200としました。

次のページ、その次のページは、食品健康影響評価をどういう形にしましょうかというものなのですが、本日、先ほど申しましたとおりメーカーから回答は来ておりませんので、食品健康影響評価は次回となるというところでございます。

以上が評価書案についての修正及びその付属する説明についてでございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から説明がありましたように、今回、3回目の審議になりますけれども、一方で前回、企業を招致して質問をした項目について、まだ回答が得られていないということで、本日には最終まで行けないのですけれども、確認すべき事項が幾つかあると思いますので、事務局からの説明に沿って確認していきたいと思います。

まず5ページ目にお戻りください。こちら5ページ目については、立体異性体に関する比率の誤記があったという説明でしたので、特に審議事項ではありませんので次に進ませていただきます。

7ページ、8ページにお進みください。こちらは前回、佐々木先生からの御指摘だったかと思いますが、ラットの試験ではほかの動物種に比べるとC_{max}が随分低いということをお指摘いただきまして、こちらについても事務局から説明がございましたが、メーカーへの質問事項の中に含まれますので、今回は懸案になっていることの確認だけになります。今日の時点で例えば佐々木先生から何かコメントなどございますか。

○佐々木専門委員 前回、吉田先生から御指摘があったところだと思いますが、私も気づかなかったのですけれども、やはりほかのものに比べると低いということと、同じ2つの試験なのに値が違うということがあるのですが、もちろんメーカーさんの回答を待ちたいと思うのですけれども、トキシコキネティックのときの動態なので、どうしてもサンプル点が少なくなり、真の姿のピーク点を把握できていなかったりするので、得てして低く出たりすることもあるのですが、それにしても低過ぎるので、メーカーさんの説明を待ってから判断したいと思います。よろしくお願いします。

○今井座長 ありがとうございます。

大変失礼しました。前回の指摘は吉田緑委員からの御指摘だったということですが、今、佐々木先生からコメントいただきましたように、データのとり方によっても変動してくる可能性があるなども含めてメーカーの回答を待つということで、御了解いただけ

ればと思います。

そうしましたら、引き続き25、26ページになります。こちらに関しましては前回、幾つか論点になっていました反復投与毒性試験の所見の記載について、御説明いただいたところ です。

まず25ページにありますのは、13週間ラットの亜急性毒性試験のまとめ表であります が、この点に関しましては前回、吉田専門委員などから特に詳しく神経毒性の考え方について御説明をいただいて、発生機序の可能性を考慮すると、病理組織所見を具体的に記載した ほうがよいのではないか。例えば神経だけではなくて筋肉に関する所見も関連する可能性 があるということなどを踏まえて、緑字で非常に具体的な記載にまた戻していただいたよ うな形になっています。

事務局から唾液腺の記載の仕方に関して若干修正が入っていますが、現時点でこ の緑字に記載された内容に関してコメントがいただけるようであれば、先生方から御意見 を頂戴したいと思いますけれども、現時点で確認いただいて特にこの記載で問題ないよう であれば、まだ次回もございまして、次回までにも確認していただける事項かと思いま す。現時点ではよろしいでしょうか。今、申しているのは表29の記載に関してです。よろ しいでしょうか。お願いいたします。

○荒川専門委員 この緑字のところの3行目に脾臓、甲状腺、骨格と書いてあるのですが、 骨格というのは骨組みのことなので、骨膜とか骨髄とか組織の名前のほうがいいかと思う のですが、具体的には案がないのですけれども、確認してもらえるといいかと思います。

○今井座長 どうもありがとうございました。荒川先生御指摘のように、確かに骨あるい は毒性試験の中ですので、具体的な骨の名称が書ける可能性もあるので、事務局で御確認 をお願いいたします。

そのほかよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、右側の26ページの表30をご覧ください。こちらに関しましては少し論 点が違って、間歇漸減経口投与試験に関してスケジュールがわかりづらいので、具体 的な記載をということで表30の中に盛り込んでいただいているところですが、事務局 から洗浄、休止という文言について、休止のみに修正するというコメントをつけつつ御 説明をいただいたところです。

こちら表30あるいは表31も含めていただいて、特に先生方から追加のコメントがなけれ ば先に進んでまいります。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、次、おめくりいただいて28ページ、表32にお進みください。こちらに 関しましてもイヌの試験に移っていますけれども、神経系への影響を示唆するような所見 が一般状態の所見などがあるので、病理組織所見に関しましてもより具体的にと、ラットの 試験と同様ですが、これも事務局から説明がありましたが、背根神経節などとい った具体的な記載が加えられたところです。また、筋線維に関する記載も追記されていま

す。こちらも特に現時点で先生方からコメントがなければ先に進んでまいります。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、もう一枚めくっていただいて30ページ表33にお進みください。こちらに関しましても病理組織所見に関する追記ですので、同様の内容になります。もしよろしければ先に進んでまいります。

31、32ページにお進みください。31ページの15行目から生殖発生毒性試験に入っております。こちらに関しましては、前回、歩行数の上昇の所見のとり方などについて御専門の先生からもコメントがございましたし、例えばF0とF1の所見、投与期間が違うということとを考慮した上で、ラット反復投与毒性試験で見られていたような運動に関する所見のとり方をどうしたらいいかということを経験せよというコメントをいただいていたところなのですが、桑形先生、33ページの14行目からのボックスのところに大きく（1）～（5）のコメントをいただいているところなのですが、まず（1）の歩行数の増加に関して少し御説明いただいてもよろしいでしょうか。

○桑形専門委員 歩行数の増加、まず用語については私の意見だけではなくて、この会として先生方の御意見で統一すればいいと思いますので、絶対歩行数ではだめだとは思っていませんので、これは後で先生方と統一できればと思います。

事務局から先ほど御説明もありましたけれども、前は表中の記載に誤りがあって、F0の世代で歩行数の上昇があったという記載になっていたということですが、実際はF1世代で行動試験が行われていました。事務局から生データを全部プリントアウトしたものを送っていただいて、全部確認していったのですが、私としては数字から見ると神経毒性を示唆するまでの動きではないのではないかと判断しました。

まず1つとして性差があること。もし本当にこの剤の神経毒性に性差があるのであれば、もう少し一般毒性のほうでも明確になるのではないかと考えたのと、それよりも前にF1世代ですからばく露時間が非常に長い。それでF1世代で雌にだけ出てくることが本当にあるのだろうかということで、ほかの神経毒性を調べるFOB等、雌と雄を全部比較していくと、どうもそういう傾向がないというふうに私は考えました。

また、このLocomotor activity test、30分間、6分おきにビームでその区間数、多分、上からのビームでは区画数を移動した数を数えているし、リアリングは箱の横のビームで、それよりも上半身が何割か上にいったところでリアリングを数えている、そういう機械だろうというふうに推察したのですが、30分の間、この機械は最初の移動数を6分ごとに5回とっているのです。そうすると最初の6分は雄も雌もすごく新規環境に入れられたので、6分間の移動数というのはすごく大きいのですが、だんだん新規環境に馴化していったら、雄の場合は投与量に関係なく30分でおさまっている。ただ、雌の場合は、なぜか雌のコントロールだけが26～30分で6分間の間に0という動物がとて多くて、それが0が正しいのか、投与群が動いているのが本当の剤の影響なのかというところは、正直その数字

だけでは私は判断できないと思います。

性周期によっても変わりますし、これはとても時間がかかる試験なので、その日、午後からやると多分最初の動物から最後の動物が終わるまで普通3時間かかるので、どういふうにそのボックスに動物を入れていったかという記録までは追えないということから考えると、神経毒性があるのはすごくわかってリーズナブルな結果なのですが、ここでは積極的にこれは神経毒性をあらわしている結果だというふうには言えないと考えて提案をしました。

(1) については以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま桑形先生からいただいたコメントで、まず歩行数の増加という所見に関しましては、確かに試験法の説明を今お伺いしたところによると、歩行数という形での記載は適切でないので、例えば活動性の上昇になりますでしょうか。何かしらそのような名称にもし記載する場合には、そのように変更したほうが良いし、また、そうしますとラットの反復投与毒性試験の記載などとも合ってくるのかなと思う一方で、ラットの反復投与毒性試験で見られている所見としては、活動低下という所見名に代表されるような所見になっていますので、ちょっとこのあたり出方が違うのかなという印象も受けているところです。

もう一つ御指摘いただきましたのが、この試験の中でFOB試験をやっていますけれども、1つ桑形先生に教えていただきたいのは、FOB試験の中で当然こういう活動性に関わるような試験項目、検査項目というのは入ってくるわけですね。

○桑形専門委員 まずケージサイドで動物がどのような格好しているかとか、立毛があるかとか、その次に触ったときに緊張があるとか、一番神経毒性があるかないかがわかりやすいのが、その後、一定のフィールドに動物を置いて、そのときのリアリングの数等の活動を見るのですけれども、そこで挙尾があるとか、あるいはとても動くとか、リアリングをすとか、そういうことでスコアリングに出てくるのではないかと思ったのですが、そういうところでは検出されていないというふうに結果を読んできました。

○今井座長 ありがとうございます。

1つ目は所見の名称について、2つ目はFOB試験などでも検出されていないということでした。

もう一つ確認しておきたいのは、この所見の発現時期に関してなのですが、私のほうで先ほどラットの反復投与毒性試験、4週間と13週間の試験がございすけれども、こちらでの活動性に関する所見が、投与開始からいつぐらいの時期に出てきているかというのを確認しましたところ、比較的早い時期、数日、4～5日目ぐらいから所見が認められているということで、必ずしも反復投与毒性試験で見られている活動低下に関しては、長期投与、短期投与という枠の中では、余り比較の対象にならないような内容なのかと見ていたのですが、再び桑形先生に伺いたいのですが、この2世代繁殖試験の中での、もともと日本語では歩行数の増加と言っていた活動亢進のような所見が、投与開始からどれぐらい

の時期に発現してきたかというのを御確認いただけましたでしょうか。

○桑形専門委員 **Locomotor activity**は、F1世代の育成期間中のある一時期だけなので、いつからというのはワンポイントだけしか見ていません。**FOB**は混乱しているのですけれども、毎週見ている。この一連の中でワンポイント見ていたのではなかったですか。**OECD**だからもしかしたら毎週かもしれません。

○今井座長 事務局で準備してくださっている資料の中に、まとめとしてたしかありましたね。

○永田評価専門官 机上配布資料1-1をお開きいただきまして、22ページから24ページをご覧くださいませ。2世代繁殖のラットの試験の結果の記載がございます。

まずp25と書いているところ、何点かに書かれているのですが、**Behavioural Tests**というところで、最初に320 mg/kg体重で落ちたときの飛距離をはかったというようなものが4.4から6.0云々というところとか、しかしながら、一方でというようなところで、ここでの記載と、p55で**FOB**の話が今の跳躍距離の話です。ここが320 mg/kg体重での違いというのは、筋肉が変性しているところもあるのではないかという話でまとまっているところで、その下の6.7.2が**Locomotor activity**でございます。文章としてはここでまとまっているところです。

数字としては24ページ、こちらが**Locomotor activity**のF1の**FEMALES**の値になります。6分、12分というところで、**Locomotor activity**がグループ1~4という形になっていて、6分刻みでなっています。だからグループ1の0のところ6分のところで**MEAN**が356でグループ2が348、356、355となっていて、最後トータルで30分間まとめたときのトータル数が下の**MEAN**が957、1,140、1,120、1,008という形で、1,140と1,120でグループ1との有意差があって、グループ4は減っているところなのですが、これが前回の吉田専門委員のお話からだ、筋肉はさっき跳躍距離の理由になっていたものですね。そういうものがあるのではないかというお話だったやに思います。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

そういうことで、桑形先生としては今、事務局から御説明いただきました1-1の資料の24ページ目あたりの具体的な数字も考慮した上で、所見として採用する程度としても、それほど大きくないという御判断をいただいて、青字で削除されていると理解させていただきました。

繰り返しですけれども、次回もまだございますので、現時点ではこの所見、こういう内容であるということを御確認いただいて、桑形先生の修正案で進めさせていただきまして、もし次回先生方から追加のコメントがいただけるようであれば、お願いしたいと考えております。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、33ページの桑形先生のコメント（2）ですけれども、これは比体重値と比脳重量という2つ、ケース・バイ・ケースで試験によって出てくる、出てこないとい

うケースがあるのですけれども、今回の場合は比脳重量であることを表の中に追記すればよいのではないかと御提案かと思えます。

戻っていただきまして32ページ、表35のあたりにそのようなことが書いてあるのですけれども、誤記だと思います。右側、一番下から2番目、比「能」重量になっているので、それを「脳」に変えていただくというところで御提案どおりでよろしいのではないかと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、次、桑形先生のコメント（3）（4）ですけれども、これは20 mg/kg/日の雄雌それぞれ1例で認められた病理組織所見に関して採用する、採用しないというところでしたが、この点に関しましては、そのボックスの中、下のほうに小林先生のほうで検定をしていただいて、検定としても有意になってこないということをあわせて20 mg/kg/日の1例の所見に関しては、影響と見ないという御判断をいただいているところです。

こちらにも妥当な御判断と皆様御認識いただけるかなと思いますので、特に追加コメントがなければそのようにさせていただきます。

（5）ですけれども、NOAEL、親動物、生殖能、児動物も含めて提案をいただきまして、小林先生からもこちらに関しては御同意いただいているということでもよかったですでしょうか。

○小林専門委員 はい、そのとおりです。

○今井座長 ありがとうございます。

以上で御専門の先生方からのコメントを踏まえた修正に関して確認させていただきました。もしよろしければ先に進んでまいります。よろしいでしょうか。

○永田評価専門官 1点、事務局から御確認なのですが、本文の33ページ10行目なのですが、LOAELになっているので、青色でNOAELにさせていただければと思います。10行目のところです。

○今井座長 コメントといたしますか、修正の御指摘ありがとうございました。桑形先生、小林先生のコメントに沿って修正されるということで、次回までに修正のほどよろしくお願いいたします。

そうしましたら、次は37ページ、微生物学的影響に関する試験のところで、表のタイトルに関して荒川先生からコメントをいただいている、修正がなされています。

40ページにお進みいただきまして、その前のページ、39ページの3行目（2）心臓血管系への影響ということで、40ページ1行目、羊の試験に関してのコメントをいただいている、2つ、唐木先生からコメントをいただいているのですが、まず②のほう、羊の文に関しては事務局で9行目、10行目という形で修正していただいているところです。唐木先生、こちらの修文案でよろしいでしょうか。

○唐木専門参考人 結構です。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、①のほうですけれども、脈圧ではなく血圧ではないかという確認に関

しては、事務局で特にコメントされていませんが、脈圧のままでよかったということによろしいでしょうか。

○永田評価専門官 こちら確認し損ねていたのですが、脈圧のほうがよいかというところで、脈圧と血圧を使い分けていると思われるので、脈圧でよいのかなという形でございます。

○唐木専門参考人 systolicとdiastolicの差であることが明確であれば、脈圧のほうがいいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。事務局で確認いただいたボックスのところ、Pulse pressureの後、括弧書きで書いてあります。これが原文どおりということですね。

○永田評価専門官 そのとおりでございます。

○今井座長 ありがとうございます。そうしましたら唐木先生から今コメントいただいたように、脈圧のままということで進めさせていただければと思います。

そうしましたら41ページにお進みいただいて、13行目のところ、荒川先生から文言の修正をいただいています。先ほど微生物学的影響に関しても文言の修正だけでしたので、内容に関しては御了解いただいているものと理解しています。荒川先生、内容に関してはよろしいということで、ありがとうございます。

42ページも荒川先生の文言の修正に加えまして、こちらに関しましては国際機関等における評価ということで、EUにおける評価、米国における評価に関して、イヌの試験に基づく毒性学的ADIの考え方について、机上配布資料1-2に基づいて御説明いただいたところですが、こちらに関しては事務局の御説明を受けたということで、また次の最終的な結論に向けた議論ということでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

さらにお進みいただいて44ページの22行目に関しても、荒川先生から御修文をいただいていることになります。

本日の段階では、チルジピロシンの評価書案に関して以上と認識しておりますけれども、よろしいでしょうか。お願いいたします。

○吉田（緑）委員 私が聞き漏らしていたのかもしれないのですが、生殖発生毒性のところでございます。1点、確認をさせてください。

36ページに薄い緑色でハイライトされているところがあります。結論は催奇形性はないと判断したということなのですが、1つ教えていただきたいのですが、この根拠というのは何かそういったアノマリーが増えたということですか。それとも今回は過剰肋骨ですか。過剰肋骨は催奇形性ありの根拠となりますか。ハザードのデシジョンとなる部分なので教えていただければと思います。

○今井座長 ありがとうございます。そうしましたら、今、御指摘があったのは36ページ目、20行目にあります過剰肋骨及び過剰肋軟骨に関してだと思いますけれども、小林先生、今の吉田緑委員からの御質問に関して御回答お願いできますでしょうか。

○小林専門委員 桑形先生からお願いできますでしょうか。

○今井座長 そうしましたら桑形先生、お願いいたします。

○桑形専門委員 このウサギの試験で骨格変異所見の発現頻度が増加したのですけれども、どの骨格変化というか、どの所見の発現頻度が多くなったかというのと、過剰肋骨でした。二重染色をしているので軟骨の異常も見ているのですが、ただ、ウサギはラットみたく13と決まっていなくて、もともとすごくバリエーションがあり、12だったり13だったりというのが半分ずつぐらいあるので、これに関して私はウサギの過剰肋骨は、今、数値が頭に入っていないんですが、その数値の変動がわずかであることとか、Appendixを見ていくと、これは剤の影響というよりも、ウサギ自体の先天性のばらつきのほうを拾っているのではないかと判断して、催奇形性はないと判断しました。そのかわり、その理由というのは過剰肋骨、特にウサギはばらつきがもともと先天性にあるからということを追記させていただきました。

○今井座長 この点に関しまして試験実施者側としての評価というのはどうだったでしょうか。

○永田評価専門官 事務局からよろしいですか。8行目、9行目のとおりです。催奇形性は見られなかったということで、試験実施者も同様のことで述べているところです。

○今井座長 ありがとうございます。そのような専門的な観点から今のような返答でしたけれども、吉田緑先生、今の御回答でよろしいですか。

○吉田（緑）委員 質問の仕方が悪かったのですけれども、骨格変異は催奇形性ですかということです。

○桑形専門委員 非常に難しいのですが、有意差がついたら普通変異であろうが、やはり私は剤の影響ということを考えます。それが催奇形性かというのと、今、日本では変異と異常を分けますが、海外では変異と異常を分けない方向にもなっているので、変異だからといって催奇形性はないとは最近私は言わないようにしています。

○吉田（緑）委員 専門調査会によって考え方が違うと判断してよろしいですね。

○桑形専門委員 多分、専門調査会というよりも、まだ日本の中で意見が分かれているところなのではないかと私は感じています。私も今までは変異だから、これは個人的な考えですけれども、変異だから催奇形性はないと言い切っていたのですが、どうも特にヨーロッパはそうは考えていない。過剰肋骨だったら過剰肋骨が出るイコールこれは用量を上げればホックス遺伝子が動いて、さらにほかの異常も動く、ホメオドメイン関係の催奇形性の最初のアクションなのではないかという意見もあるのは確かです。だから変異が増えたからといって催奇形性があるというのか、変異だから催奇形性はないというのかは型によると思います。

○今井座長 私から確認なのですけれども、2回説明をいただいた1回目の御説明のときは、ウサギの過剰肋骨あるいは過剰肋軟骨に関してということで、幾つもある骨格変異の中で、ウサギの肋骨に関してはということで御回答いただいたように認識したのですが、2回目の回答では骨格変異全般ではなくて、具体的に言うとウサギの肋骨に関してもヨーロッパ

では最近評価が変わってきているという御説明になりました。

なかなか現時点で、この場で最近の動向を踏まえて今後どうしていくかというのは難しいところだと認識しているのですけれども、私からの質問として、そういうウサギとラットの発生毒性試験、両方やってきていて、そういうことを踏まえた総合的な評価としても、最近の骨格変異に対する考え方はあくまでも個別に評価をして、例えばウサギの肋骨に関しては、これは変異を疑う、催奇形性を疑うと言いつつも、最終的な評価はどこかに落ち着けるという理解ですか。肋骨の数の変異があっただけでも、その剤に関して、結論として催奇形性ありになるのですか。

○桑形専門委員 意見が混乱してきましたけれども、吉田緑先生の御質問はすごく重要で、変異か異常か、国内でも私が背景データを調べた結果、24施設それぞれ同じ奇形に対して、おたくの施設はこの所見を変異にしていますか、異常にしていますかと聞くと、どの所見として一致はしていない。すなわち、そのラボの背景というか習慣というか、そういうもので実際に変異と異常が分けられているんだという事実と、私は理解しています。

今度、逆に学会で異常と変異、もちろん今は学会が主体になって異常と変異を分けています。さらにそれを3局一緒にしようという動きはあるのですけれども、さらにそこに医薬と化学物質、農薬との考えが違ふということで、実際、変異が増えたから大丈夫というのはあるグループだったり、大丈夫じゃないというのはある業界だったりというのが今の現実ではないかと思います。これは私の感じ方です。

試験のデータを見るときに、それが変異だろうが異常だろうが用量依存的に統計的有意差が出れば、それは仮に過剰肋骨だろうが、これは肋骨に対して影響があるのかなと考えるのが普通で、それについて私は反対しません。ただ、その次にこの剤は本当に過剰肋骨を誘発するものなのか。さらには用量を上げればホメオドメインを動かして、さらに違う複合的な異常を発現するものなのかというのは、またそこはすごく難しいというか、違う問題が発生するのではないかと思います。

この試験に関しては、確かに過剰肋骨0匹に対して4群で4匹過剰肋骨が出たために20%ということまで有意差がついているのです。これはLitterなのでコントロールで19腹、高用量群で20腹の帝王切開をしたところ、コントロールでは0匹だったのだけれども、過剰肋骨を持った母動物が4 Litterいて、0対20で有意差がついたということで、このAppendixを見ていくと13だったり12だったりばらついていて、その頻度が特に確かにコントロールはみんなきれいに数字が13であり、4群のほうで12だったり13だったりということだったけれども、これは普通の背景から考えると逸脱していないのではないかと考えて、この剤についてはそういう理由から評価書に記載をさせていただきました。

○今井座長 再び私のほうで取りまとめといいますか、発言させていただきますけれども、桑形先生から非常に詳しい御説明をいただいて、確かに従来の方考え方、そして、さらに最近の分子学的ないろいろな考え方を取り入れて、学会レベルでさまざまな議論がされているという中において、この剤に関する最終的な試験の結論としては、催奇形性と考えない

という結論でいくことになると思います。

一方で吉田緑委員から、当初骨格変異に関してどういう考え方をするのかということに関しての御懸念のコメントをいただきましたのは、恐らく、ちょっと私の職責を超えないようにまとめたいと思いますけれども、食品安全委員会として専門調査会の中で評価にばらつきが出ることを懸念されている御発言かと理解しました。

逆に吉田緑委員に御質問といいますかお願いなのですが、この食品安全委員会全体として生殖発生毒性試験の骨格変異に関する考え方を全体として取りまとめるような場を、例えばワーキンググループなどを設置して解決していく手だてというのはあるのでしょうか。

○吉田（緑）委員 これはエビデンスベースというか、サイエンスベースというのが評価の基準ということになります。ですから時間の経過とともに今、桑形先生から御説明を受けて、そういう流れなんだということで、むしろ私が重く受けとめたということです。

また、評価という意味では、これはむしろ食品中に残留するものをヒトが食べたときにどうかという、動物薬もそうですし、農薬もそうですし、**residue**の問題であり、用量ということ考えた場合にはどうかというのも一方で思っておりましたので、今井先生に対するお答えは、私は持ち合わせないのですけれども、今の桑形先生のコメントは重く受けとめたというのが私の意見というか感想です。というのでよろしいでしょうか。ありがとうございました。

○今井座長 大変重要な御議論をいただきましてありがとうございました。この場一堂、大変勉強になったという印象だと思いますけれども、そういうバックグラウンドがあるという認識で引き続き、専門外の先生方におかれましても、ほかの何かしら病理もそうですし、遺伝毒性などもそうですし、いろいろ評価の仕方も変わってくることも、内容的なこともあるかと思いますので、そういう認識で引き続き身を引き締めて評価に当たってまいりたいと思います。両先生方ありがとうございました。

そうしましたら、現時点のチルジピロシンの評価書案に関して特に追加の御発言がないようでしたら、先に進んでまいりたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、本件に関しましては企業からの回答があり次第、引き続き審議することということでお願いできればと思います。

次にチルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤（ズプレボ40注射液）について、事務局から説明をお願いします。

○永田評価専門官 資料3、チルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤の評価書案をごらんください。

製剤につきましては、成分は先ほどの評価結果がまとまっていないことから、成分の評価結果、直接かかわらない部分について、食品健康影響評価の部分も含めて御説明したいというところでございます。

12ページをあけていただけますか。前回は時間の関係でこの評価書自体のご説明ができなかったというところがあったのですが、2回目等で説明しているところまでございまして、

こちら青字のところが今回、先生からいただきまして御修文させていただいているところです。新井先生から細菌性肺炎罹患に関する書きぶりについてコメントをいただいております。また、②も同様でございます。

13ページ、臨床試験の結果のところ、この結果が39℃以上というところと、一定の臨床スコアと書いていたのですが、一定の臨床スコアというところが何に基づくのかを明らかにしたほうが良いというところで、動物用抗菌剤の臨床試験実施基準ということで、引用文献を載せた上で基づきという形にさせていただいて、青字で修正しております。

最後、14ページの食品健康影響評価で、今、申しましたとおり成分の評価書がないとまとまらないのですが、それ以外のところで残留試験の結果がポイントになってよいというところがございます。

机上配布資料2をご覧くださいませでしょうか。1枚の両面で表が主になっている紙でございます。この剤の特徴なのですが、結果のところ、1つポイントがあり、試験期間中に残留がずっと見られるというところがございます。前回の調査会で事務局から「適切な休薬期間の設定について留意が必要と考えられた」という案でお示しさせていただいたところ、過去の同様な事例というところがあれば、参考にしたいというお話があったところがございます。それでまとめたのが机上配布資料2でございます。

過去において新薬、こういう最初の薬で製剤を含めた最近の評価のものだと、ガミシロマイシンが該当しますというところで、ほかの製剤では概ね残留というのは試験期間ではほぼなくなっていくところがございます。このガミシロマイシンのときが2014年7月に牛で、2017年2月7日に豚で答申させていただいております。

具体的な数字を見てみますと裏返していただけますでしょうか。一番下に牛における残留の結果でございます。こちら豚でなく牛と繰り返しますが、試験終了時点、右側の65というところ、65日でおおむねLOQ未満になるところで、今回のチルジピロシンと全く同じようなものでもないのかなというところがございます。

ということも踏まえまして、表面戻っていただいて、全く同じような事例というのはこれまでないのかなというところがございます。ほかの成分、ほかのものについては既に成分だけ評価されていたりというようなもので、同じようなものの事例は余りないかなというところございました。

ここで記載ぶりについて確認しましたところ、製剤について初回に評価した場合については、ほかにポイントとして用法・用量の部分にこういう抗生物質とか、使用禁止の期間が法的に設定されることから、それについての言及がございます。これを踏まえて対応として評価書を少し戻っていただけますか。資料3の4ページ、動物用医薬品の概要というところで、3ポツで赤字が14行目からなっていますが、使用禁止期間が設定されるというところで追記しています。

先ほどの机上配布資料2に戻っていただいて裏です。今、申しましたのが検討事項の1個目ということで、用法・用量についての書き方というところで追記をしましたというところ

ろなのですが、では食品健康影響評価でチルジピロシンの製剤ズブレボについては、多くの組織で残留がいろいろ見られますというところと、今回、対象が豚で肥育期間がもちろん牛よりは短いというところを踏まえて、ここにあるような記載ぶり、比較的長期間残留が見られたことから、適切な休薬期間の設定について留意が必要と考えられたという形で、記載の案をつくっていますよというところでございます。もちろん残留するとか、それがどうというわけではなく、適切にADIを設定していただいて、その間で残留があれば問題ないというところなのですが、試験のデータの見方というところで、ほかと特徴的に違うのかなというところで、留意事項があってもいいのかなというところで記載をさせていただいております。

以上でございます。

○今井座長　ありがとうございます。

この製剤の評価書案につきましては、成分の評価結果がまとまっていないことから、成分の評価結果が直接かからない部分について御説明をいただいたということになります。

大きく分けて2点あったかと思います。1点目ですけれども、まずは12ページ目にお戻りください。臨床試験に関して、細菌性肺炎罹患というところで原因菌が分離されているということです、その記載が必要という新井先生からの御指摘に沿って、事務局で追記がなされているということです。

さらに13ページ目におきましては、一定の臨床スコアと記載されているところに関して、その根拠を明記すべきということで、やはり新井先生からコメントをいただいて追記されているところですが、新井先生から追加の御発言、コメントなどありましたらいただけますでしょうか。

○新井専門委員　これでよろしいかと思います。

○今井座長　ありがとうございます。

そうしましたら、さらに2つ目、事務局から説明をいただきましたのは14ページ目の食品健康影響評価のところで、残留の結果としてこれまでの剤と少し残留の程度が違うということで御説明いただきまして、4ページ目にお戻りいただきますと14ページ目、15ページ目に通常、記載されていない文言であります、本評価結果等に基づき、リスク管理機関において使用禁止期間が設定されることとなっているという2行が追加されているということ。これは確かに大原則の健康影響評価に関してリスク管理にまでではなくて、ADIを設定するというのが目的なので、この文章を追記していただくということでわかりやすくなったと理解しています。

一方で14ページ目、専門委員の先生方、特にこの文章を入れたら良いだろうと思われる先生が恐らく大半なのだと思うのですが、少し細かいことを申し上げると、この文章を追記する基準が今回は明らかなので、恐らく良いのだろうと思いますが、微妙なときにそこを、もちろんケース・バイ・ケースでこの専門調査会でも議論をさせていただくことになると思うのですが、そのあたりが私自身が感じたことですが、全体、リ

スク管理に関することも含めて、もしも専門委員の先生方から忌憚のない御意見ですとかコメントなどがあれば聞かせたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

私の認識では、この食品安全委員会の私の知る限り、この専門調査会で議論になっている中で、少し残留する剤をこの剤で初めて見たということなのですけれども、世の中には結構残留するものは、肥料・飼料等だけではなくてほかのものも含めるとあるにはあるのですよね。

○大倉課長補佐 はい。

○今井座長 それはリスク管理機関において漸減曲線といいますか、そういうもので評価した上で休薬期間を設定しているということなので、そのカテゴリーの中ということですか。

○大倉課長補佐 はい。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、ほかの先生方から特に追加の御発言がないようでしたら、ズプレボ40注射液の製剤の評価書案に関しては、以上という形で次回、再び御議論いただければと思います。よろしいでしょうか。

そうしましたら、事務局のほうで引き続きのスケジュールに関して御案内をお願いできますでしょうか。

○大倉課長補佐 それでは、ここで10分程度休憩を入れたらいかがかと思っております。

○今井座長 そうしましたら、10分間休憩ということで、よろしく願いいたします。

(休 憩)

○今井座長 それでは、再開いたします。

議事3ですけれども、主剤のアモキシシリンに関しては昨年、評価書案の取りまとめをしていただいたところなのですが、本日はアモキシシリン水和物を有効成分とする牛及び豚の注射剤（アモスタックLA注）の食品健康影響評価です。

事務局から説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 では、資料4を御準備いただければと思います。

今、座長から御説明がありましたとおり、昨年評価いただいた抗生物質のアモキシシリンを成分とする製剤でございます。

まず剤の概要を御説明します。5ページ2行目から主剤は今、述べましたとおりアモキシシリンでございます。その下2ポツで効能・効果はこちら記載のとおり、*Pasteurella multocida*、*Mannheimia haemolytica*、*Actinobacillus pleuropneumoniae*を有効菌種として、牛におけるパスツレラ肺炎及び豚の胸膜肺炎を適応症とするものでございます。

用法・用量は、体重1kg当たり15mg投与ということで、搾乳牛は投与の対象外となって

おります。

4の添加剤のところは下の表のとおりでございまして、脚注にありますとおり、知的財産等に該当することから、成分名等については評価書からは最終的に削除され、非公開という形になります。懸濁剤としまして●●及び、保存剤としてパラオキシ安息香酸、つまりパラベンが2種類、メチルとプロピルが入っております。溶剤は中鎖脂肪酸で、溶剤と懸濁化剤で油性乳剤になるというところでございます。

6ページ、開発の経緯でございますが、ヒトでもよく使われているアモキシシリンですが、1968年にビーチャム社で開発されているものでございます。動物用医薬品としての国内の承認というところで、2001年に新効能ということで承認がとられまして、再審査期間は6年設定されまして、再審査期間が終わって2008年に薬事法に基づく再審査申請が行われたものでございます。

7ページ、安全性に関する知見の概要でございます。先ほど述べましたとおり、主剤については昨年、評価済みでございます。

次に、添加剤でございます。今回、ポイントが2点ございます。まず事務局からポイントをまとめておりまして、8ページの枠囲みをご覧くださいませでしょうか。

①ですが、●●についてでございます。後ほど説明しますが、添加量や海外での評価を踏まえて本製剤での使用について、ヒトへの健康影響は無視できるとしてよいかという観点でございます。

こちらについて、1つずつ説明させていただきます。7ページ戻っていただいて8行目です。黄色字になっているところは評価書では削除する部分でございますが、ここに説明を盛り込んでございます。●●ですが、こちら規格としまして●●というものがあまして、ヒト用も含めて●●に基づくとされておりまして、●●と規格上はそうなっているところでございます。主として●●というところで、●●の含量としては規格によりますと●●となっていました。

この●●自体については、●●で●●年に●●という記載になっておりました。●●になっているもの、2種類の物質に乖離というか分解されるのかなというところでございます。

それぞれJECFAでは食品添加物として、●●についてはADIは特定しないと過去、評価されておりまして、前者については耐容量が設定されています。こちらの●●が●●というところと、引用のところも結局、物が特定されてしまうことがないようにということで消えてしまうところではあるのですが、●●の評価が●●なのですが、●●年に●●もリバイスしていて、●●がこのとき●●でなっているところでございます。

なお、こちら製剤は量から考えると、●●が仮に肉に一樣に全量分布、残留したというところで、それをすぐにとったというところでも、●●というようなところかなというところでございます。

動物用医薬品の添加剤としましての評価としてはEMEA、現在のEMA、欧州医薬品庁で

ございますが、こちらが●●にMRLの設定は要しませんがと評価しておりまして、調べましたら2019年3月時点においてもEUの規則上、食用動物におけるMRLは設定がされておられませんというところでございます。

2つ目のポイントです。8ページの四角囲みの②のところですか。パラオキシ安息香酸プロピルパラベンでございます。こちら過去に生殖毒性でNOELがとれないとする試験結果がございましたが、その後、GLPに基づいた試験が実施されて、それに基づいてEMAで評価がされています。このGLPに基づく試験とEMAの評価を踏まえまして、本製剤の添加剤として使用されていることについて、ヒトへの健康影響評価は無視できるとしてよいというところで事務局はまとめておるところでございます。

では7ページの26行目の本文に戻っていただければと思います。今、申しましたとおり2種類のパラベンが入ってまして、いずれも日本では食品衛生法に基づく指定添加物とされているところでございます。含有するパラベンのうちパラオキシ安息香酸プロピルについてなのですが、JECFAが2006年に雄のラットへの生殖機能への影響に関し、これは精子数の減少ですが、NOELが得られなかったとする試験結果を踏まえまして、パラベン類で設定されていたグループADIからプロピルパラベンを除外してございます。

パラオキシ安息香酸プロピルの食用動物への動物用医薬品の添加剤としての使用に関する安全性評価としましては、先ほど申しましたとおりEMAが2015年に実施しておりまして、このときは2012年に公表されたGLPに基づきましたラット、これはフランスで実施されたものなのですが、ラットを用いた試験の結果を踏まえまして、MRLを設定しないという結論になってございます。

その次からの黄色のところは、そこを詳述したものでございます。

9ページを開いていただけますでしょうか。EMAの評価結果を抜粋してまいりました。2個ございまして、上が動物用医薬品で、中段やや下からがヒト用のものでございます。動物用のところとヒト用のところで懸案になりました雄のラットでNOELがとれなかったという2002年から行われている試験について、そういう試験データについて解釈したところ、GLPに基づいた試験をやり直しまして、そちらだと出ておりませんでしたというようなところでまとめられてございます。

動物用のところだけだと、引用文献のGLPに基づいた毒性の試験というところが出てこないで、ヒト用の医薬品、同じ時期に評価されているのですけれども、こちらも下に載せております。こちらのほうが試験の内容について、より概要としてはまとまっているかというところでございます。要するに最後の行、10ページの枠囲みの最後の行のところのGazinさんが2013年にまとめて、1,000 mg/kg体重/日でNOELだったというところでございます。

8ページに戻っていただいて、以上がパラベン類の話でございまして、16行目からは溶剤です。●●が入ってまして、こちら天然の植物性油脂に含まれる成分ですよというところでございます。

22行目から、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、本製剤が対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は無視できる程度と考えたという形でまとめている次第でございます。

次に進みまして10ページ、残留試験でございます。こちらアモキシシリンの去年の評価書から抜粋させていただいているものでございます。全く同じ文言でございます。こちらについては説明を省略させていただきます。

14ページ、安全性試験でございます。誤字等ありましたので山中先生から嚢胞とか幼若というところと、15ページめくっていただけますでしょうか。修正漏れがありました。1行目、線維の漢字が間違っております。

21行目から臨床試験というところなのですが、肺炎所見を呈しというところ、山中先生からコメントをいただいている、②の臨床試験の豚のところ、こちらで先ほど参照して診断の基準というのはこれですというところがあったので、そこを引用しているのですが、こちらは本文にその診断基準が書かれていたというところと、それ自体がほぼ同一には見えるのですが、具体的に引用されておらず、引用文献というところに入っているのもので、一定以上の肺炎所見を呈したものであるという形で記載を整理させていただいているところでございます。

次が4ポツです。16ページ、再審査期間における対象動物の副作用の報告でございます。2行目のところから調査期間、2001年から2007年に承認以降から再審査までの期間でどうでしたかというところで、それらについて一定の数で調査が実施されたところでございます。特に問題点等はないというところで資料は整理されていました。

11行目から、安全性に関する研究報告がその期間あったのかというところですが、12行目から14行目で調べましたら、特にございませんでしたという、報告は見られなかったという形で記載されてございます。

ただ、こちら2007年までの知見ですので、時間がたっているというところもありますので、事務局でその後の知見についてないかというところで、データベース等の検索を行っております。

まず動物用医薬品検査所の副作用のデータベースを見ましたが、報告は見られませんでした。

17行目から2018年にJECFAでアモキシシリンが評価されておりまして、そのときに2017年までの文献調査がされていましたが、特にそこで何か安全性等に影響する知見というものはございませんでした。

2018年以降の調査がされていないことになりますので、2018年以降のインターネットのデータベースの文献調査をさせていただきました。

その下の枠囲み、事務局とありますが、事務局で文献を調べた概要を簡単に御説明させていただきます。机上配布資料4をご覧ください。PubMedで調べさせていただいたのですが、本文、16ページに概要は書いているのですが、PubMedのアメリカの生物工学情報

センター、よく用いるものですが、こちらで検索をしました。一般的に使用されている毒性関連の文献検索式をもとに、こういう式で検索しました。というのもアモキシシリンは環境問題とかいろいろな分野があったり、抗生物質なので検出法とかいろいろというところがあるので、用語だけで検索すると1,000を超えてしまうので、分野を絞って検索しつつというところと、名称はこれだけではなくて色々な派生の名称とかもあるというところで、そういうものも踏まえて検索式をつくって検索させていただきました。あくまでも3月13日時点での検索というところでまとめました。

次、残留に関しては分野というか対象範囲が限られるので、こういう式でございませう。

2ページ、結果の概要なのですが、結論と申しましては特にアモキシシリンのADIを変更するものではございませうでした。文献検索したら7報ありまして、1報が毒性機序に関する原著論文なのかなというところと、1報が総説のようなものでございませうましたが、クラブラン酸というβラクタマーゼの阻害薬と一緒にヒトとかではよく使われるようなのですが、そういうものと併用した場合のヒトでの医薬品使用の副作用というような観点で、食品を介したヒトの健康に関する既存の評価結果を変更するものではないと考えられませう。

なお、3月15日にもう一回調べましたら1個追加されていたのですが、これも対象外の文献でございませう。

残留についても6報見つかったのですけれども特に影響を与えるような結果というものは、ございませうでした。

後ろに要約がついていませう。

資料4の16ページに戻っていただいて、今の19行目ですけれども、文献検索の結果、AMPCに関する結果並びに云々で知見は見られませうでしたというところで、JECFAとともにこの検索結果を引用文献にして25という形で記載していませう。

以上が食品健康影響評価の前までの御説明でございませう。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局よりただいま食品健康影響評価の前までの説明がありました。

大きく分けて2、3のポイントがあったかと思ひませう。資料お戻りいただいて少し確認してまいりたいと思ひませう。

まず5ページ、6ページにおきましては、主剤あるいは添加物、さらには開発の経緯、使用状況などに関しての説明がなされませう。特に添加剤等に関しましては次の論点に入つてまいりませうけれども、7ページ、8ページにお進みいただきますと、主剤はもとより添加剤に関して多くの記載がなされていませうが、ただ、こちらはマスキング対象ということで、最終的な評価書の中には盛り込まれませうけれども、詳細な説明を事務局からいただきました。

まず1つは、●●に関しての内容。さらには後半部分、7ページの26行目からは、パラベンに関する評価に関しての説明がなされたところでは。

私から何か申し上げると繰り返しになりますので、特に私からは繰り返しませうけれど

も、●●並びにパラオキシ安息香酸プロピル、特にプロピルに関しての内容に関して先生方からコメント、附議などございましたらお聞かせいただければと思います。よろしいでしょうか。

そうしましたら、8ページの22行目、添加剤に関する結論になりますけれども、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、本製剤が対象動物に使用された場合において、ヒトへの健康影響は無視できる程度と考えたという、添加剤としての結論になります。よろしいでしょうか。

そうしましたら、次、10ページにお進みいただいて、2行目から残留試験の記載ですけれども、こちらはもう既にまとまっております動物用医薬品評価書アモキシシリンからの抜粋ということで、この部分に関しては事務局からも特に追加の説明はございませんでしたので飛ばさせていただきますして、14ページにお進みください。6行目から安全性試験に関する記載が始まっています。こちらに関しては山中先生から誤記、評価書案に対してのコメントがありましたけれども、内容的なものはなかったと認識しています。

引き続きまして15ページ、臨床試験の記載が続きますけれども、赤字の部分についても事務局から説明がございましたので、特に繰り返すことはいたしません、この臨床試験に関しても先生方から特に追加の御発言はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、16ページにお進みいただきまして、1行目の再審査期間における承認後の副作用報告並びに11行目から始まります再審査期間における安全性に関する研究報告ということで、特に再審査期間、調査期間が2001年10月から2007年10月に関して行われており、さらにその後、17行目にございますけれども、2018年に公表されたJECFAにおける評価における2017年までの文献調査結果に関して、もう既に評価がなされているので、その部分はよいのだけれども、その後、2018年以降のインターネットデータベースに基づく文献検索を行って、結論的には評価書案に盛り込む内容はなかったということを机上配布資料4をもって詳細に御説明いただいたところです。この点に関しましても先生方から特に御発言がなければ次に進んでまいります、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、事務局からアモスタックLA注の食品健康影響評価の説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 では、18ページをご覧ください。食品健康影響評価でございます。パラグラフを分けて記載しておりまして、まず主剤についてはADIが0.0013 mg/kg体重/日と述べまして、添加物についてはヒトへの健康影響は無視できる程度としまして、次に提出された再審査の資料やその後の資料でも、毒性を懸念されるものはみられなかったという順番でまとめてございます。

これを踏まえましてまとめとして、食品を通じてヒトへ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まとめてございます。

最後、14行目からなお書きで、本剤の使用に当たっては、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に留意する必要があると記載しているところでございます。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま事務局より、アモスタックLA注の食品健康影響評価に関する説明がありました。何か御説明、コメントはございますでしょうか。最終的な結論として、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度ということになりますけれども、その結論でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、結論であります。アモスタックLA注に係る食品健康影響評価については、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度ということで、資料4をもとにして評価書案を取りまとめたいと思います。もしも万が一、事務局から先生方に今後、個別の御相談、お問い合わせなどがあるようでしたら、その節はお世話になりますけれども、よろしくお願いいたします。

そうしましたら、引き続き議事3、その他に入らせていただきます。その他に関して事務局からございますでしょうか。

○大倉課長補佐 本日のその他の議事は、特にございません。

なお、次回の肥料・飼料等専門調査会の開催は、4月26日金曜日の午前を予定しております。議題等に関しましては、改めて御連絡を差し上げますので、よろしくお願いいたします。

本日、今年度最後の肥料・飼料等専門調査会でございます。今年度はミントレックスとかフィターゼの酵素、それと抗生物質という両極端の物質を1年間御審議いただき、本当にどうもありがとうございました。来年度も引き続きどうぞよろしくお願いいたします。

○今井座長 その他ということで、次回開催日程の御案内に関して御案内いただいたところです。

これで本日の議事は全て終了いたしました。以上をもちまして閉会したいと思います。どうもありがとうございました。

(了)