食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会
第146回議事録

１．日時　令和元年6月24日（月）14:32～16:51

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（フロルフェニコール、フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロルガン））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）

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、
佐々木専門委員、下位専門委員、髙橋専門委員、山田専門委員、山中専門委員

（食品安全委員会委員）

山本委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小平事務局次長、筬島評価第二課長、青山課長補佐、
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（令和元年6月24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　フロルフェニコール（第３版）
資料５　　（案）動物用医薬品評価書　フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロルガン）

６．議事内容

○今井座長　ただいまより第146回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、新井専門委員、菜形専門委員、小林専門委員、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、10名の専門委員が御出席でございます。

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。

○青山課長補佐　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（ズプレボ40注射液）、フロルフェニコール及びフロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロルガン）の食品健康影響評価について、そして、その他の4題です。

資料については、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから、議事次第に記載した資料5種類です。また、机上配付資料を2種類お配りしております。評価書案の参考資料等はタブレットにてお一人に1台ずつ机上にお配りしております。

不足の資料等がありましたら、事務局にお申しつけください。

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。

○今井座長　ありがとうございました。

提出いただきました確認書について、相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議事に入ります。

動物用医薬品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、資料２の3ページの審議の経緯を御覧ください。1行目からの審議の経緯でございます。

チルジピロシンについては、今回で4回目の審議になります。2月に行われた前々回の御審議を踏まえ、メーカーに3点の質問を送付しました。今回は、その回答についてが主な説明点になります。

では、8ページを御覧ください。まずは、薬物動態についてでございます。

中段のボックス部分に、メーカーからの回答のポイントをまとめさせていただいています。

その前に、この質問の内容について改めて御説明させていただきます。10ページの表1を御覧ください。こちらはラットのトキシコキネティクス試験の薬物動態のパラメーターを記載しております。

表1左側が投与量で、例えば20 mg/kg体重を投与したときのC_{max}は35 ng/mLでございます。

これに対して、少しページをめくっていただいて、11ページ、表3でございます。こちらは妊娠ラットを用いた同じような試験でございます。

こちらでは、投与量が30 mg/kg体重のときに、C_{max}が250 ng/mLで、非妊娠ラットよりも大きい、差があるというところでございます。

これについて見解をメーカーに問いましたものが、この質問3になります。

8ページのボックスに戻っていただいて、回答のポイントを御説明します。

また、回答の全文については、事前に専門委員にメールにて共有させていただいていますが、本日は、机上配付資料１として配布しています。

この机上配布資料１の7ページ目が、質問3の回答でございます。

この回答の概要を事務局でまとめさせていただいたものが、このボックスの中の3つのポツになります。

回答書のポイントですが、1つ目のポツが、一般的に妊娠動物では吸収量が増加する。この増加している理由について、一般的な話ということで、代謝能が妊娠動物ですと低下するといったこともあるので、その影響ではないかというところ。

2ポツ目が、当方でも計算をし、確認したいということで、個体のデータの提供についてお願いしたところ、個体のデータはございませんという回答でございました。しかし、最初に提出いただいていた資料の中に当方が欲しい個体のデータがあったのを確認したところでございます。

3ポツ目が、この2つの試験について、モデル解析をした結果、両試験間に差はないという回答でございました。

モデル解析につきましては、両試験、差はないということですが、そもそもこれらの試験で得られているパラメーター値の意味がどういうものかという議論にもなりますし、n数や幅のある濃度値といった試験間の比較というところからこの結果の取扱いは難しいかなというところでございます。

これらを踏まえまして、対応案をまとめたものが下の7つのポイントになります。

まず、1つ目に、妊娠動物の結果については、これまで妊娠ラットの試験を資料として、さらに差について議論するようなことがなかったので、これは参考資料としてはどうかという対応案を記載しております。

2点目が、薬物動態パラメーターの高値についての見解を、こちらは11ページ、この（１）の最後、妊娠ラットの話の後に考察という形で入れるのはどうか。今の段階では、この参考資料の考察という形になっております。これを（１）自体の考察にするのか、それとも、薬物動態全体の考察にするのかでございます。

3点目、先ほど申しましたモデル解析の結果ですが、n数も少なくて、値についてもばらつきがそれなりにある中で、考慮はするが採用はしないということでどうかという案でございます。

4点目、妊娠・非妊娠の結果の差に関する表現として、11ページで「明瞭な差」という

表現をしているが、問題ないかということ。

5点目、妊娠動物で高い理由としては、妊娠の影響について可能性も考えられたことを理由とすることでよいか。

6点目、非妊娠ラットでTKの値が低いことは種差である可能性について、慢性毒性試験について、今回、イヌでのみ実施しているという理由の一つとして脚注9で挙げられていたのですが、ここにも同じ内容を記載することでよいか。

最後、7点目、妊娠・非妊娠のTK値の差を踏まえた上で、生殖発生毒性試験等のほかの試験の結果について修正等があるか御確認をお願いします。

では、11ページに行っていただいて、これら対応案を踏まえた具体的なまとめの文言でございます。

6行目からでございます。妊娠ラット及び非妊娠ラットの試験結果を比較すると、C_{max}について比較的明瞭な差がみられた。一方、AUCについては、60又は120 mg/kg体重までの中用量以上の反復投与では明瞭な差はみられなかった。

これらの差については、試験設計の違い、試験群内で値のばらつきが大きいこと等を踏まえると、その解釈は困難であるものの、妊娠による吸収及び代謝能の変化が関連している可能性が考えられた。

なお、非妊娠ラットと他の動物での薬物動態パラメーターと比較した場合では、ラットは低値を示した。この解釈として次の文で誤記があり修正しまして、イヌではラットよりも低い投与量で毒性所見が得られていることと同様、薬物動態においても種差が存在している可能性が考えられた、という形で記載しております。

こちらを文案として事前に先生方にお送りしているところなのですが、8ページに戻っていただけますか。「2　対応案」の下のところで、佐々木先生からコメントをいただいております。次の9ページにかけてです。

先生のコメントの概要としましては、妊娠で影響があるのではということが回答ではあったのですが、妊娠のみで7倍も8倍も差が出るのはなかなか説明も難しいかもしれないが、結果としては記載するということだと考えております。

まず薬物動態について御説明させていただきました。一旦、ここまでで御審議いただければと思います。

○今井座長　どうも、御説明ありがとうございました。

今回御審議いただいているチルジピロシンに関しましては、事務局からも説明がありましたが、本年2月の第141回の本専門調査会において、メーカーに質問を出し、その回答を受けて評価書案をどのように修正していくかということが議論の論点になるわけですが、8ページにお戻りいただきまして、ただいま事務局から説明をしていただいたわけですが、まずは事務局から机上配付資料をお示しいただいて、その内容が、少し文章も長いということで、机上配付資料の7ページ目がその回答に該当いたしますが、そちらは先生方に御確認をいただいた上で評価書案の8ページ、事務局からの御説明にのっとって御審議をい

ただければと思います。

まず、回答のポイントはこちら、黒ポツ3つで説明されているところで回答の内容については御確認いただいたということで「２　対応案」の（１）から（７）までについて、一つ一つ確認していければと思います。

そもそも、今回議論になっている薬物動態試験、ラットを使った通常の非妊娠動物に加えて妊娠ラットを使った薬物動態試験が行われているという、この背景自体がメーカーに問い合わせてもなかなか明確になってこないところでありますが、「２　対応案」の（１）他の試験と同時に実施しているTK試験であることを明確にして、項目としては非妊娠・妊娠の項目をまとめ、それぞれを小項目にした上で、妊娠動物のTK試験の結果は参考資料という扱いにすることでよいかということで、具体的に言いますと、10ページの8行目から始まります「②　トキシコキネティクス試験（妊娠ラット）（参考資料）」とまとめられている内容になります。

この点につきましては、この項目、トキシコキネティクス、薬物動態試験に関して、後ほど最終的に取りまとめもいたしますが、現段階におきましては、今、申し上げましたように、妊娠動物を使った薬物動態試験は非常に特異なところがありますので、こちらを参考資料という事務局案でまずは進めていきたいと思いますが、この点に関しまして、先生方から御意見がございましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

お願いいたします。

○荒川専門委員　専門ではないのでよくわからないのですが、この一番上のポツです。一般的に妊娠では吸収量が増加というのはわかるのですが、代謝能が低下するというのは本当に代謝能が低下するのですか。一般的には、妊娠中は代謝を亢進する場合が多くて、代謝能が低下すると言ってしまうと、少し誤解を生じるかなと。例えば特定の薬物の代謝が低下するとか、そういうことはあると思うのです。

○今井座長　ありがとうございます。

まず再確認ですが、この黒ポツ3つに関してはメーカーからの回答でありまして、この中身が必ずしも正しいかどうかがわからないということが1点と、この内容は必ずしも評価書案に反映させる大筋ということではないので、そこは御了解いただければと思います。

荒川先生からの御指摘に関して、佐々木先生から御説明いただいてよろしいでしょうか。

○佐々木専門委員　代謝は当然、薬によって、例えばCYPでも薬によって全く反応が違うので、一概に言うことはできないので、全体的な話として、代謝能などを理由づけとして書くことはしないほうが良いと思います。

つまり、代謝能が下がるという断言は当然できないので、例えば、少し話が大きくなってしまいますが、この後、話になると思いますが、こういう事実があったときに、その事実を、理屈はある程度考えられるのですが、その理屈の中身まで我々が踏み込んでメーカーに従って書くことはできないかなと思っています。今の代謝もその例で、様々なケースがあるので、これは少し違うなと思います。

それでよろしいでしょうか。

○今井座長　ありがとうございます。

荒川先生、ただいまの御説明でよろしいでしょうか。

○荒川専門委員　はい。

○今井座長　ありがとうございます。

後ほど全体的に取りまとめはいたしますが、11ページの6行目から15行目に、この妊娠ラットの薬物動態に関する全体の考察といいますか、取りまとめをされているのですが、その中で10行目から11行目にかけて「妊娠による吸収及び代謝能の変化が関連している可能性が考えられた」と、どちらとも明確には言わないけれども、何かしら影響しているという書きぶりでおまとめいただいていると思います。

具体的な文章については、後ほど御確認いただければと思います。

そうしましたら、8ページ目の「２　対応案」の（２）を御覧ください。こちらは薬物動態パラメーターの高値についての見解を参考資料の考察として付記することで良いかということですが、具体的には先ほど見ていただきました11ページの6行目から15行目。こちらは参考資料の考察として付記されている形になっています。

つまり、10ページの8行目にあります「②　トキシコキネティクス試験（妊娠ラット）（参考資料）」の考察という形になっているのですが、この点については当然、非妊娠ラットのデータとあわせて考察されている内容なので、必ずしも、この参考資料部分の妊娠ラットに対する考察ということではなく、むしろ、例えばですが、事務局からも少し提案がございましたが、8ページの6行目「（１）薬物動態試験（ラット）」。こちらの考察として取りまとめるような形になるのか、あるいは同じく8ページの5行目「１．薬物動態試験」全体の考察として取りまとめるのが良いかということなのですが、少なくとも現状よりも少し位置づけを変えるほうが良いと思いますので、これは文章が固まった段階でまた先生方から御意見を伺えればと思います。

それでは、8ページの「２　対応案」の（３）を御覧ください。モデル解析の結果については、考慮はするが採用しないということで良いかということで、この説明としては、先ほどの上のメーカーからの回答、黒ポツの3つ目になるのですが、そもそも、このモデル解析自体が成り立つのかどうか。あくまでも、先ほども申し上げましたが、メーカーが説明してきた内容であって、必ずしも本専門調査会によってモデル解析を取り入れたほうが良いという意見も出ておりませんでしたので、こちらに関しては事務局案が言われているように、考慮はするが採用しないという方向で取りまとめていきたいと思います。

こちらは特に御意見がなければ、その先に進んでまいります。

（４）で、妊娠・非妊娠の結果の差に関する表現として、事務局案では「明瞭な差」という表現をしているが、問題ないか。これも最終的には総合的に見ていただくとして、現段階で11ページの6行目から8行目の文章を御覧ください。こちらは読み上げますと「妊娠ラット及び非妊娠ラットの試験結果を比較すると、C_{max}について比較的明瞭な差がみられ

た。一方、AUCについては、60又は120 mg/kg体重までの中用量以上の反復投与では明瞭な差はみられなかった」という、ここの「明瞭な差」という文章について事務局から御提案という形で出されていると思いますが、こちらはまた後ほど、文章全体の最終的な御確認をいただくときにコメントがあればお願いできればと思います。

引き続き（５）～（７）についてですが、こちらは先ほどの11ページの文章に関しての具体的な書きぶりについて、その内容について3点挙げていただいていると理解しています。

まず（５）は、妊娠動物で高い理由として、妊娠の影響について可能性も考えられたことを理由とすることでよいか。先ほど少し議論になっていたところも含まれていると思います。

（６）について、非妊娠ラットでTK値が低いことは種差である可能性について、慢性毒性試験の脚注9を踏まえ、イヌの慢性毒性に関して、ラットよりもイヌのほうが低い用量で毒性みられているということに関して、薬物動態試験でC_{max}及びAUCが、ラットよりもイヌのほうが高いということを考察に加えられているわけですが、それを薬物動態試験の中にも、同じような内容ですが、こちらでもまとめたほうが良いのではないかということを示されていまして、11ページの文章でいきますと、13行目になります。この解釈として、イヌではラットよりも低い投与量で毒性所見が得られているということを、このラットの薬物動態試験の考察の中にも入れるということを指されているわけであります。

最後、8ページ目の「２　対応案」の（７）で、妊娠・非妊娠のTK値の差を踏まえた上で、生殖発生・亜急性等の各試験結果について修正があるか。これは特にラットを用いた生殖発生・亜急性毒性試験の結果に関係することですので、後ほどの議論にさせていただければと思います。

以上、8ページの「２　対応案」の（１）～（７）について、全体の関連づけをレビューさせていただきましたが、このあたりについて先生方、特に疑問点等がなければ11ページの文章の確認に進んでまいりたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、11ページの6行目から15行目の取りまとめられた文章に関しまして、ここで佐々木先生、この点について詳しいコメントをいただいていましたが、事務局案に対しまして何か、このあたりを修正したほうが良いとか、コメントがありましたら、お願いできますでしょうか。

○佐々木専門委員　赤字の文章も含めてですか。それがメーンということですか。

○今井座長　今、申し上げたのは赤字の部分についてということでしたが、全体に関しても先生からコメントがあればお聞かせいただければと思うのです。

○佐々木専門委員　こういう毒性試験をやっていた人間ではないのですが、大学で動態をやっている人間からすると、そもそも妊娠をするからこんな大きな差が出るというのは基本的には考えがたいと思うのです。

ただ、個別の事情は幾つかコメントしたものがあるのですが、この前の試験でラットには性差が結構あるのですが、この試験を見ますと性差はないので、妊娠というものは別だからこれが出ているわけではなくて、妊娠しているからということではあるのですが、こういう事実を踏まえて、中の解釈は余りせず書くのが良いのかなというのが私の基本的な考え方です。

赤字のものも、全体としては良いと思うのですが、データ数が少ないので、パラメーターというものは基本的に、ノンコンパートメントで出したパラメーター、C_{max}とAUCしかないのですが、書きぶりとしては、私の印象としては、高用量にするとそんなに差がないのですが、低用量、中用量ですとC_{max}もAUCも両方とも押しなべて妊娠が大きいので、そういう書きぶりに変えたほうが良いのかなと、文章については思います。

ですから、高用量になるとC_{max}もAUCも2倍内外位の差になるわけですが、低い用量ですとC_{max}、AUCに関しては妊娠動物のほうが大きいので、そういう書き方に少し変えたほうがいいのかなと、今、思っています。

私の考え方としてはそういうことだと思います。

○今井座長　どうも、御説明ありがとうございました。

ただいまいただきました御説明、大きく分けて2点あったかと思います。

1点目は、この剤に関して、薬物動態の性差は余りないけれども、明らかに妊娠と非妊娠との間では差がある。ただ、その理由に関しては、様々な考察を佐々木先生のほうでもしていただいているところですが、理由ははっきりわからないということに加えて、恐らく佐々木先生の御経験の中では少し察し切れない部分もございますが、一般的に薬物動態試験を妊娠ラットでやることは余りないので、そういう研究そのものが余りされていないのも一つあるのかなと思いました。

それで、事実は事実だけれども、全体として、いかにまとめていくかという点になりますが、佐々木先生からのコメントの2つ目で、11ページの赤字の文章についてのコメントですが、具体的には6行目から8行目、全体で、C_{max}について、まず比較的明瞭な差が妊娠ラットと非妊娠ラットでみられたということですが、佐々木先生、確認ですが、C_{max}についても高用量ではその差が余りなくなったという内容も加えたほうが良いというコメントであると理解しましたが、そのような理解でよろしいでしょうか。

○佐々木専門委員　これを平たく見ますと、高用量まで持っていけば2倍以内なので、そこは差がなくなっているのですが、書き方は低用量、中用量と言うのか、わかりませんが、低い用量ですと差が出ている。かつ妊娠のほうが大きいという、それはそういうふうに言ったほうが良いのかなと。それが一番、全体を捉えているのかなと思ったのです。

○今井座長　ありがとうございます。

そうしますと、6行目のC_{max}と7行目からのAUCについて、別の文章にして、少しC_{max}とAUC、違いがあるような書きぶりですが、こちらをC_{max}、AUC、両方ということで、また、7行目の「60又は120mg/kg体重までの中用量以上」という記載になっているところを、

余り差がないのは高用量になったところでという内容が明確になるように事務局で修正いただいて、佐々木先生にも御確認いただくということでお願いできますでしょうか。
○永田評価専門官　承知しました。
○今井座長　ありがとうございます。
そうしましたら、この11ページ目の文章、第2パラグラフですが、特に10行目からの文章で「妊娠による吸収及び代謝能の変化が関連している可能性が考えられた」と、明確な、具体的な考察がなかなか難しいところでこういう文章にまとめていただいているところですが、この点は先生方のコメント、あるいは不備がございましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。
お願いいたします。
○吉田（緑）委員　佐々木先生、ありがとうございます。
佐々木先生の解釈、代謝能の変化等ではないというのであれば、この9行目から11行目ついて御提案ですが、これらの差についての解釈は困難である、得られたデータから明らかにすることはできなかったというように書かれるのはいかがでしょうかということが1点。
先ほど妊娠ラットという話が出ましたが、このようないろいろな種の薬物動態が出てくることは今まで本専門調査会では余りなかったと思うのですが、これはヒトのモデルとして試験をされているので、私としては、やはり何でこんなに妊娠動物では違うのだろうかということもありますし、実際、ヒトでは非常に低用量ですね。こういった物質をヒトが畜産物を介して、そういうものでこれだけのものが起きるというのはもう少しきっちり詰めてきていただきたかったということはございます。
ただ、ここで見えてくるのは、ラットは妊娠ラットとそうでないものがあるけれども、イヌの動態を見ると、イヌは非常にsensitiveだろうということ。毒性試験とリンクする部分があるということで、こういういろいろな種で毒性試験を、あるいはいろいろな状態、妊娠している状態のような動物で出てくるというのは、ヒトへの外挿性を考えた場合は、私は決して悪いインフォメーションではないだろう。むしろ、そういうことも踏まえて我々は毒性評価をしていくのはこれからではないかと私は思っています。
本専門調査会ではないですが、ほかの化学物質で、例えば妊娠の乳汁中ですとか、胎児ですとか、あとは子供の血中動態が出てくるようなことが最近は多くなっておりますので、ひょっとしたら、この専門調査会におかれてもそういった物質はこれから出てくる可能性はあるかなというのは情報としてお伝えしたいと思います。
以上です。
○今井座長　ありがとうございました。
まず、第1に吉田委員から御指摘いただきましたのは、11ページの9行目から11行目のパラグラフに関して、妊娠による影響が何らか関連しているということもはっきり明瞭ではないので、具体的には10行目で「踏まえるとその解釈は困難であると考えられた」。11行

目で終わってしまって「妊娠による吸収及び代謝能の変化が関連している可能性」というところを削除ということで御提案いただいたと理解しています。

佐々木先生、その点に関して、よろしいでしょうか。

○佐々木専門委員　私もそのほうが良いかなと言おうと思っていたので、それでよろしいかなと思います。これについては、可能性をコメントしておいたほうが良いと思いまして、結局、余り可能性をここで議論するのもあれなのでしょうけれども、もし本当にこれがあるとすると、例えば妊娠期の場合は急性相タンパク質のような、結合タンパク質が増えることがあります。そうすると、塩基性薬ですとそれに多く結合するので、血中濃度は高くなり、クリアランスが低くなって、妊娠期だけ血中濃度が高くなることもありまして、そういう結合タンパク質というものはそれほど量が多くないので、低用量の投与のときはその差が顕著に出るけれども、たくさん摂取してしまうと結合タンパク質が飽和してしまうので、差が出なくなるとかということはあるかもしれません。しかし、例えば、それをメーカーにタンパク質結合のデータの提出を求める話まで掘り下げる必要はないと思うのです。

今後、このような事例が出たらこういうこともあるかもしれないのでコメントしているのですが、理屈を考えても幾つかあって、本当に大事な試験であって、この試験が例えばADIを出すときの無作用量とかを出す根拠のデータになるような影響のある試験で、もっと突っ込んだことを聞かなければいけないときにはいろいろなそういうことを聞かなければいけませんが、今回に関してはこれぐらいで良いのかなと思います。

最後に少し大きな話になりましたが、時間をとらせましてすみません。以上です。

○今井座長　ありがとうございます。

佐々木先生から御指摘いただいた点は非常に重要な内容を含んでいると思いまして、つまり、妊娠ラットですが、それは種を超えて、ヒトも含めて妊娠状態にある場合に、特に御指摘が重要であると思ったのは、低用量の場合に血中のタンパク質の存在は非常に大きく影響してくるということを御指摘されたので、そこは少し気になったのです。

ただ、今回の薬物動態試験、妊娠ラットと非妊娠ラットの比較の中で、顕著に差はあるのですが、C_{max}あるいはAUC、両者を比較した場合に大体、概要としては約10倍程度で、それが100倍、1,000倍にならなければ最終的に、この会議の中で食品健康影響評価をしている安全係数の中に個体差ということでも含まれる範囲であるので、妊娠の場合、血中濃度が高くなる可能性はあるけれども、それも踏まえて議論しているということが再確認できれば、少し佐々木先生のコメントで懸念される内容もクリアできるのかなと考えた次第ですが、佐々木先生、そのような理解でよろしいですか。

○佐々木専門委員　はい。結構でございます。

○今井座長　ありがとうございました。

そうしましたら、吉田委員から御指摘いただいた、本剤に関しましては、ラットだけではなくて、イヌなども含めた薬物動態の結果を踏まえての評価がなされているということ

ですが、その点について、次の段落で毒性試験の解釈としてイヌとラットを比較している内容も含まれていますが、まずは12行目から15行目の文章に関して、事務局案として挙げていただいている文章に関して、コメントがもしありましたら、お願いしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、この妊娠ラット、非妊娠ラットの部分、最後の確認事項になりますが、現時点では妊娠ラットのデータ、つまり参考資料の考察として位置づけられている記載なのですが、これを参考資料の考察という点は少しおかしいと思われるので、先ほど私から申し上げましたのは、ラットの薬物動態試験の中の考察とするか、あるいは薬物動態全体の考察として、この取りまとめをするかということなのですが、今、思いましたのは、吉田委員からも御指摘があったように、13行目でイヌも含めた考察をしていて、イヌの内容がこのラットの試験内容よりも後ろに来るので、全体を考えると薬物動態試験全体の考察、取りまとめとして、この文章を位置づけるのが良いのかなと思ったわけですが、先生方、それでもし御了解いただければ、事務局でその位置づけを変更していただくということでお願いできますでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、まず第1点目として、薬物動態試験については以上とさせていただければと思います。

○永田評価専門官　少し追加で御確認させていただきたいことがありまして、11ページの17行目のウサギなのですが、こちらも妊娠ウサギであることから参考資料とするほうがよろしいでしょうか。○今井座長　その点、先生方、いかがでしょうか。

また佐々木先生に伺ってしまいますが、コメントをいただけたらありがたいです。

○佐々木専門委員　（２）は妊娠だけですか。

○永田評価専門官　はい。

○佐々木専門委員　どうしましょうか。

これはどこか他の試験と兼ねているのでしょうか、それとも通常のウサギの動態試験ですか。

○永田評価専門官　これも生殖発生毒性試験を兼ねているものでございます。

35ページで、Ⅱの７．の（３）に並行して実施したものでございます。

○今井座長　佐々木先生、申しわけございません。この内容はこちらに差し戻させていただいてよろしいでしょうか。

○佐々木専門委員　はい。

○今井座長　失礼しました。

先ほど妊娠ラット、非妊娠ラット、両方あった中で、通常のパターンではないラットを参考資料扱いにしたので、こちらも参考資料ということで。といいますのは、非妊娠ウサギのデータがないので何とも言えないのですが、もしも種を超えた、先ほども佐々木先生からいただいたコメントのような内容が関係してくるとすると、この数値の解釈、取扱い

が難しくなってくるように思いますので、こちらも参考資料扱いでお願いできればと思います。

それ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、薬物動態に関しては以上ということで、事務局から引き続きの御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官　ありがとうございます。

では、続いて25ページを御覧いただけますでしょうか。「５．亜急性毒性試験」の下からボックスがございます。残りの質問2つについて、その回答の概要を示しています。

まず1つ目で、全身に生じる空胞変性の機序についてでございます。

では、回答書のポイントを御説明させていただきます。こちらからの質問としては、電子顕微鏡等の超微形態学的特性についての情報について質問をさせていただいて、ございませんという回答でした。

次にこの空胞変性の機序について、チルジピロシンの物性として、高い親油性があり、また、大環状ラクトン環における3つの第三級アミノ置換基に関連する弱塩基性の特性による高い細胞膜透過性があるということで、イオントラッピングに関連していると考えられるという回答でございました。

次に、種々の試験で神経毒性を示唆する結果があると御審議いただいているところでございますが、こちらの解釈について何かしら考えられる機序についてメーカーに問うたのが2になります。

こちらは、回答書のポイントとして記載している部分で、次の26ページにもまたがりますが、先方からの回答は審査用資料と同じく、モノトニックな反応、つまり用量に相関して単調に上がるという反応でなく毒性はないという、もともとの申請書の回答のとおりの解釈が記載されています。

調査会では、高用量では筋肉等全身的な影響が活動量へマイナスに作用していることを考慮する必要があるのではないかという議論となっていますが、質問では特にこちらについては言及していないところではありますが、先方からは、この神経毒性があったとした場合の、その理由に関する考察は、特にないというところでございます。

これに基づきまして、1つ目の機序については、特に反映するところはなく、2の毒性を示唆する結果の解釈も特にこれまでの評価書案を何かしら変更するものではないというところでございます。

説明は以上でございます。

○今井座長　ありがとうございました。

25ページの6行目の「５．亜急性毒性試験」の下のボックスの中、メーカーに対しての2点の質問に関して、毒性試験に関する質問ですが、今、事務局からまとめられましたように、最終的にはこの評価書案に反映させるような内容あるいは情報は、この回答の中から

は得られなかったという御説明でありました。

したがいまして、この内容に関しては確認いただいたということで次に進んでまいりたいと思いますが、よろしいでしょうか。

特にコメントがないようでしたら、次に進んでまいりたいと思います。

そうしましたら、事務局から引き続き御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官　それでは、42ページからまとめの「Ⅳ．食品健康影響評価」に入ります。

食品健康影響評価の取りまとめの方針でございます。18行目の下からボックス囲みになっているところで、まずADMEについて、いろいろ御議論がこれまであったところで、本書では詳述をする方針で良いかということを確認させていただきたいところです。

1つ目は、まずヒトでの毒性の観点からラットの経口毒性に関する動態が重要であり、今回、ラットのTK値が他の動物よりも低いことについては、種差が考えられるということについて記載する。

2点目は、ヒトへのハザードは家畜（畜産物中）の残留物ですが、本製剤では残留がみられますので、注射投与によるADMEについても比較的詳細に記載しまして、残留試験の結果についても、こちらで言及するということで良いかというところでございます。

次、20行目から遺伝毒性について、陰性と記載しまして、24行目から、発がん性試験は実施されていないが、イヌ及びラットによる亜急性毒性試験並びにイヌを用いた55週間慢性毒性試験では腫瘍性の変化はみられず、遺伝毒性の懸念もないことから、本物質が適切に使用された場合において、食品を通じてヒトに対して発がん性を示す可能性は無視できる程度と考えたというまとめにしております。

次に、29行目から「１．毒性学的ADIについて」でございます。

こちらについては、机上配付資料２を御覧いただけますでしょうか。こちらはこれまで何回か御提出させていただいている資料で、1ページ目がEMAとFDAにおける毒性学的ADIの考え方をまとめたものでございます。

今回、ページをめくっていただいて、2ページが食品健康影響評価での毒性学的ADIの考え方についての案として事務局から御提出させていただいております。

最初に、これまでの議論では、13週のイヌの亜急性毒性試験で6 mg/kg体重/日の神経症状を示唆する所見について、所見ととり、LOAELとする方向でまとまっているところでございます。

これを踏まえまして、これがLOAELですので、では、ADIの設定基準をどうするかということについて、下の2案が考えられます。

まず（１）が、基準として、55週の試験では10 mg/kg体重/日でNOAELとなっています。

こちらは安全係数について、13週の神経所見を示唆するところも踏まえて追加を2とし、ADIは0.05 mg/kg体重/日でございます。こちらの案はFDAで同様の考え方になっています。

文案としては、赤囲みの中です。「本物質の毒性学的ADI設定における無毒性量等につい

ては、より長期の試験である55週間慢性毒性試験におけるNOAELである10 mg/kg体重/日を採用することとした。安全係数については、イヌにおける13週間亜急性毒性試験において、器質的変化等を伴わない軽度な神経症状を示唆する結果であることを考慮し、最小の追加の安全係数2を追加し200を適用した。以上から、PMTの毒性学的ADIは、0.05 mg/kg体重/日とすることが適当であると判断した」というものが文案になります。

2つ目で、基準として、この13週のLOAELを基準とする場合でございます。こちらについても、6 mg/kg体重/日に安全係数2を追加したものが事務局の案でございます。ADIは0.03mg/kg体重/日と、（１）の案と近いところなのですが、考え方が違うところでございます。

ここは、理由としては記載のとおり、NOAELが基準ではないので、安全係数を追加する案ですが、一方で55週の長期の試験では所見がみられなかったことを踏まえて2としているところでございます。

文案としては、下の枠囲みになりまして、「本物質の毒性学的ADI設定根拠となる無毒性量等については、ラットにおける亜急性毒性試験でみられた軽微な神経毒性を示唆する所見についても考慮した上で、イヌにおける13週間亜急性毒性試験におけるLOAELである6 mg/kg体重/日を採用することとした。安全係数についてはイヌにおける13週間亜急性毒性試験のLOAELを判断した所見が器質的な変化を伴わない軽度なものであること及びイヌにおける55週間慢性毒性において、より高い10 mg/kg体重/日でNOAELが得られていることを考慮し、追加の安全係数2を追加し、200を適用した。以上から、PMTの毒性学的ADIは、0.03 mg/kg体重/日とすることが適当であると判断した」となります。

2つの案を記載させていただいており、評価書案では43ページの（１）の案、（２）の案となっております。

最後、24行目から「２．微生物学的ADIについて」でございます。

こちらについては、これまで御議論いただいて数字が出てきておるところで44ページの計算式になっているところですが、前回調査会で農林水産省から説明がありましたとおり、計算式をガイドライン変更に伴って変更することが予定されています。その場合、もともと案1、案2とも毒性学的ADIが微生物学的ADIよりも低い値になっておりますので、今の事務局の案では影響はないというところでございます。

したがいまして、今回、御議論していただいて、ADIが設定できて評価書案がまとまることになったときは、微生物学的ADIの変更による影響はないため、座長に御確認の上、事務局で微生物学的ADIを修正させていただければと考えているところでございます。

44ページの8行目から、今、申しましたが、ADIは微生物学的ADIか、毒性学的ADI、いずれか低いほうを用いるということで、毒性学的ADIのほうが低いことから、0.05又は0.03 mg/kg体重/日のどちらかという案になっているところでございます。

以上が食品健康影響評価の説明です。

○今井座長　ありがとうございました。

ただいま評価書案42ページの1行目から始まります「Ⅳ．食品健康影響評価」について、大きく分けて2点、事務局から御提案をいただきました。

その1つ目ですが、同じページの18行目からのボックスの中にございますが、2点あります。先ほど御議論いただきました体内動態試験に関しての内容について、食品健康影響評価の本文でいいますと2行目から5行目の内容並びに書きぶりについて、御提案どおりでよろしいかということでありますが、まずこちら、2行目から5行目までの文章に関して、赤字も含まれていますが、こちらの文章案でいかがでしょうか。

お願いいたします。

○佐々木専門委員　先ほど指摘すればよかったのですが、パラメーターはすごくたくさんあるので、パラメーター値が低いと言ってしまうと、そもそもパラメーターはほとんどでてこないので、C_{max}、AUCと限定して書くのか。ここは少し言葉を考えさせてもらっても良いですか。

○今井座長　はい。お願いいたします。

○佐々木専門委員　すぐに出ないですが、パラメーターと言ってしまうと、概念としてとてもたくさんあるものなので、少し不適切かと思いました。

○今井座長　承知しました。お願いいたします。

そうしましたら、このパラメーター値というところの言葉を御検討いただくということで、今、提案をいただきました。

そのほか、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、パラメーター値以外のところは御了解いただいたということで、次に進んでまいります。

事務局からの2つ目の御確認ですが、本製剤は残留がみられることから、食品健康影響評価でいいますと、6行目から17行目、少し残留試験に関しての内容を詳しく記載されたということで内容の確認になりますが、この文章全体につきまして、修正等が必要な点がありましたら、御指摘いただけるとありがたいと思います。

全体として、通常ここまで詳しく記載されないところを、少し長い詳し目の文章になっていますが、もしも内容に関して、間違いですとか、そういう点がなければ、この事務局案で進めてまいりたいと思います。今、御確認いただいたと思いますので、こちらの内容で最終的に食品健康影響評価の本文とさせていただきます。ありがとうございます。

そうしましたら、食品健康影響評価に関して、大きな2点目ですが、42ページの29行目から始まります「１．毒性学的ADIについて」です。

薬物動態試験並びに急性毒性試験及び亜急性毒性試験の結果からということで、ただ、最終的にADIの決定要因になる毒性試験はイヌの試験になるということになります。

少し時間が許せばですが、31ページの該当するイヌの試験の結果にお戻りいただければと思います。

13週間亜急性毒性試験（イヌ）は、本文は31ページの1行目からスタートして、取りまとめの表が32ページの1行目からとなっています。

この表を見ていただきますと一目でおわかりいただけますように、13週間のイヌの試験におきましては、6 mg/kg体重/日以上で、臨床状態として情動不安、横・腹臥位、振戦、あるいは呼吸促迫という所見が認められていて、これはこの試験自体、高用量60 mg/kg体重/日から様々な臨床状態の変化がみられているわけですが、その一連の変化として、6 mg/kg体重/日以上で明らかに変化があると前回のこの専門調査会で御審議いただいたところです。

それをまず御確認いただいたところで、引き続きまして、同じ32ページの3行目から「６．慢性毒性/発がん性試験」ですが、その6行目の「（１）55週間慢性毒性試験（イヌ）」の結果につきましては、33ページの11行目から始まります表にまとめられていまして、55週間の試験では用量が先ほどの13週間の試験とは少し違いまして、高用量が50 mg/kg体重/日、そして下の用量が10 mg/kg体重/日、2 mg/kg体重/日というところで、10 mg/kg体重/日で、この55週間の試験では所見がなく、一方で高用量の50 mg/kg体重/日で何かしら臨床状態の変化があるかといいますと、この試験では特に神経症状も含む一般状態の変化が認められなかったというところがベースになります。

そのようなことを踏まえて、事務局で机上配付資料２として図にわかりやすくおまとめいただいた資料で御検討いただければと思いますが、まず1ページ目の上に「（１）EMA及びメーカーの考え方」が書いてありまして、下のほうにあります「（２）FDAの考え方」で、やはり同じ13週と55週のイヌの試験がありまして、本専門調査会での評価としては、試験の結果の評価そのものはFDAと同じく、13週間のイヌの試験で6 mg/kg体重/日の変化を、このFDAではNOELとしていますが、我々としてはLOAELとしている。一方で、55週間の慢性毒性試験では、10 mg/kg体重/日をFDAはNOEL、我々はNOAELとしているという考え方です。

ただ、FDAでは、下の「ADIの判定：0.05 mg/kg体重/日」という赤字で書いてある下の説明ですが、ADIの根拠として、より長期の試験結果を採用して、NOELである10 mg/kg体重/日をベースにするのだけれども、神経毒性が認められているということで、安全係数として通常の100ではなくて200を掛けたという説明がなされています。

一方で、1枚おめくりいただいて、本専門調査会でどのような考え方をするかということで、上の（１）、下の（２）という説明がございまして、（１）が先ほど1ページ目で確認しましたFDAに近い考え方ですが、基準としてNOAELである55週（イヌ）の10 mg/kg体重/日をベースに考えて、追加の安全係数2、つまり、安全係数を200として、ADIを0.05mg/kg体重/日にするという考え方です。

一方で（２）は、13週のイヌで6 mg/kg体重/日で神経毒性が認められていて、ベースをLOAEL 6 mg/kg体重/日として、追加の係数を加えることによって、最終的にADIを0.03mg/kg体重/日にするという考え方なのですが、ここに関して、少し私の印象を先に述

べさせていただきますと、そもそも、13週間の亜急性毒性試験、55週間の慢性毒性試験、2つのデータがある中で、より長期の試験であるという理由で55週の10 mg/kg体重/日のNOAELをベースにするという考え方そのものが安全性試験、毒性評価という全体の流れとしては、なじまないのかなと思っているところがあります。

つまり、先ほど具体的にイヌの試験で認められた所見を確認いただきましたが、13週間の試験では高用量からずっと絶え間なく、最低の6 mg/kg体重/日まで神経毒性を示唆する所見が一連の変化として認められているので、当然、6 mg/kg体重/日は毒性用量と我々も判断しているわけです。

一方で、55週間の慢性毒性試験は、関連するような所見が一切認められていない、少なくとも記録には残されていない中で、イヌのロットであったり、安全性試験を実施する担当者であったり､観察の目であったりというところで少し違いが当然あるわけで､さらに、設定されている用量も違っている中で、どうしても13週間の試験の6 mg/kg体重/日の変化というものは無視することができない中で、より長期なので、10 mg/kg体重/日はNOAELで考えましょうというところが少しADI算出の出発点として､なじまない気がするのです。

したがって、私としては、ここは（２）の案で、13週間の6 mg/kg体重/日をベースにして、ただ、慢性毒性試験を実施した結果、10mg/kg体重/日で何もみられなかったという微妙な6 mg/kg体重/日という毒性用量ですので、LOAELであるけれども、安全係数を2にとどめておく考え方が、考え方としては妥当なのかなと思うわけです。今のこちらからの提案をたたき台にしてでも結構ですし、あるいはそれとまた違う意見をいただいても結構なのですが、先生方から御意見をいただけるとありがたいと思います。いかがでしょうか。

お願いいたします。

○吉田（緑）委員　評価での基本として、これが55週間と13週間の試験が逆さまですと非常にクリアなのですが、1点重要な点は変化に一貫性があるかどうかということだと思うのですが、こう見ますと、多分、一貫性があるのは最高用量の50あるいは60 mg/kg体重/日で出た変化であろうと思います。

それで、イヌはラットと違いまして、ターミナルではなくて、定期的に検査をいたしますので、恐らく13週以降、26週、その間、52週。恐らく26週あたりは１回検査をしているだろうと予想されるところです。それにおいても､1年ではないといったこともございます。

あとは、神経毒性という点が一つポイントになると思うのですが、明らかに神経毒性としての所見が、6 mg/kg体重/日はどの程度であったのか。もし、この神経毒性が真の神経毒性に関する症状であれば、これはGLPの適合施設でOECDのテストガイドラインで試験されていますから、その中間の10 mg/kg体重/日あたりで用量を設定してくだされば非常にクリアだったのでしょうが、していないので、10 mg/kg体重/日ではみえてきていないというのはあります。

どちらかといいますと、下の用量までクリアなのは空胞化という病理組織学的所見ということになります。ただ、本当にこの剤として、この6 mg/kg体重/日のところがどうかと

いうこともあります。

ただ一方で、日本ではイヌの1年間は慢性毒性試験として取り扱いますが、国際的な機関では、これは両方とも短期ではないか。イヌの一生というものは15年もあるのに、13週も1年も変わらないでしょうという考えもありますから、それはどう考えるかというのも先生方の御判断だと思います。

ただ、惜しむらくは回復性試験をしてくださっていれば、もう少しクリアだったかなというのは、個人的なコメントです。もし、今井先生がおっしゃるように、13週間の6 mg/kg体重/日を否定できないのであれば、この変化は長期になってenhanceする可能性があったかどうかということを基本に考えていただいて、これがenhanceするようであれば、例えば追加の安全係数を付けるということはあるでしょう。そうでないのであれば、どういうふうに評価するかです。

あと、動態からイヌというものはげっ歯類に比べてsensitiveな種だということはわかっていますから、保守的にsensitiveな種を選んだということも今回みえてくるのではないかと思います。

この変化に対して、まず私たちが決めることは、いわゆるADIのPoint of Departureはどこかということです。13週間だとするならば、この変化は繰り返すことによって52週、2年や3年と長くなったとき、さらにenhanceする懸念があるのか、あるいは低くなる可能性があるのかどうか。それがあるのであればUFを追加ということになりますし、そういう懸念はないということになれば、余り過剰なUFは掛けなくても、それが起きる可能性は余り高くはないと考えられるのではないかと思います。

雑駁で恐縮です。

○今井座長　ありがとうございました。

本日、毒性関係の先生が御欠席でですが、前回の議論を振り返りますと、この13週間のイヌの試験の種々の臨床状態の所見と病理組織所見も加味した総合的な評価としては、本剤は神経系、筋肉、血管に広く毒性を示す剤で、複合的な影響で神経行動症状が出ている可能性があるのではないかということでのコメントもいただいていました。

一方で、今、吉田委員から御指摘いただきましたように、この13週間と55週間の両試験の結果をみると、用量という点で確実だと言えるのは、13週間での設定しかありませんが、20 mg/kg体重/日という用量を基準にして、それ以上であると空胞化を初めとした病理組織学的所見が確認される。それは、イヌでは10 mg/kg体重/日の次が50 mg/kg体重/日に飛んでいますので、50 mg/kg体重/日でしか確認されていませんが、やはり55週間の試験でも同様に、空胞化というキーワードを中心にした病理組織学的所見がみられているので、20 mg/kg体重/日以上投与すると器質的な変化も確実に出てくる性質を持った剤であろうということです。

一方で、その約半分の量になりますが、10 mg/kg体重/日あるいは6 mg/kg体重/日という用量になると、基本的には器質的な変化も含めて余り顕著な毒性を示す性質は持っていな

くて、その中で55週間投与した10 mg/kg体重/日あるいは13週間の6 mg/kg体重/日、その13週と55週は大きな違いがあるのか、ないのかということも併せて御指摘いただきましたが、10 mg/kg体重/日で出ないこともありますし、6 mg/kg体重/日で何かしら一般状態、臨床状態の変化として出るところもあるというところで、前回の評価も含めますと、6 mg/kg体重/日、10 mg/kg体重/日あたりで、時と場合によりますが、何かしら臨床状態の変化を及ぼす可能性もある剤なのであろうということです。

それを踏まえて、最終的にまた事務局で御準備いただきました机上配付資料２に戻るわけですが、繰り返しになりますが（１）に関しては10 mg/kg体重/日で毒性所見がなかったというのをベースに考えている。一方で（２）では6 mg/kg体重/日で毒性所見が少しあったというところをベースに考えているということであろうかと思っています。

ここでぜひ御意見をいただければと思っているところですが、山中先生、よろしくお願いいたします。

○山中専門委員　理屈で考えますと、50週間をベースにする形になると思うのです。

ただ、ラットとイヌでも、それから、妊娠した場合であるとか、そういうときに血中濃度が全然変わってくる等、そういうものもあることを考えますと6 mg/kg体重/日をとりたくなるのですが、そこへまた、この質問に対する回答で、配付資料１の5ページ目の13週間の経口毒性試験に対する言及がありまして、情動不安が観察された日が、ある日に集中しているという記載がありまして、そうしますと、ほかの要因があって6 mg/kg体重/日のところでも起きているのか、ただ、これは6 mg/kg体重/日だけのことでもなかったりするのですが、それでずっと、こちらの資料も見ていたのです。

ただ、この添付資料に書いてあるものが7週目までのところはという話で、13週ずっとのところでどこまでどうなっていたのか。ほかにもあったのではないのかというのがはっきりしなくて、資料と突き合わせようと思っていたのですが、それがうまくいかないのです。

これが本当に、ある特定の日だけこういうことが起こったとすると、それも神経過敏になっているところへ何らかの刺激があってということもなくはないのですが、それにしても、それであればほかの日にも発現するのかなというところはありますし、そこが少し確かめ切れていないのですが、ほかの日にも13週までで6 mg/kg体重/日ではあるということがあれば、これは見ておいたほうが良いと思うのですが、そこがまだわからないです。

○吉田（緑）委員　今井先生、今、山中先生から非常に重要な御指摘だったと思うので、もし、このタブレットで該当の資料が開けるのであれば、先生方に一回確認をしていただきながら、ここが一番重要なポイントになりますね。プロトコル上は1日1回観察しているわけですから、7週だけでなく。

○今井座長　タブレットの資料番号を教えていただけますか。

○山中専門委員　多分、添付の7-4というもののどこかに書いてあると思うのです。

○永田評価専門官　資料としては「146_資料2、3_添付07-4」というものでございますが、

少々お待ちください。
○青山課長補佐　先ほど開いていただいた146で始まるファイルで、原文のデータ、個体データでいきますと、まず535分の109からCLINICAL SIGNSというページが始まっておりまして、各Group 1からページがまたがって続いているのですが、特段問題のない行動のところには何も表記されていませんので、例えば2枚ほど先に進んでいただいて、ページ番号で言いますと97、535分の111ぐらいからAnimal 6でbehaviorにrestlessが出てきたりします。
それと同じような感じで、ほかのGroup 3や4でも、ページを繰っていただきますと少しずつ行動について何かあった個体については記載がされています。
それで、7週目のところを見ていただくと、1と振ってある個体が次のGroup 3、4にかけて増えてくるという形かと思います。
○今井座長　521分の45ページ目あたりにはsummaryが出ているのですが、そのあたりを見ていますと、6 mgという用量で必ずしもメーカー側が回答してきている情動不安はこの日だけということではなくて、腹臥位など、ほかの所見も散発的に認められているということがわかるので、やはり前回、これは何かしら影響があるととったのは、必ずしも偶発的に、その日の環境によって何かしら影響がみられたということではないように見受けるわけです。
○吉田（緑）委員　この521分の101ページで、これは雄なのですが、問題になっているのは6 mgですね。そこで見ますと、1から7週までは余りはっきりしませんが、Group 2はどうもぽつぽつと出ていて、連続で出ているようなものはrestlessがAnimal 6等では出ていますが、こんな頻度ですね。
ところが、1枚繰っていただいて、102ページに移って、20になると連続して出てきますね。やはりこういうものは明らかだろうというので、多分、先ほど今井先生がおっしゃったことがどうなのですか。イヌというものは下痢をしたらずっとしてしまいますし、一回嘔吐するとしつこく嘔吐していますし､何かそういうイヌの特性というものもありますが、先生方、この頻度を見ると、どうなのですか。これは、例えばtremorがAnimal 7で起きていますが、これが12週で2回、1回ずつぽんぽんと起きていますね。この数字は程度なのですか。
○永田評価専門官　グレードです。
○川本専門委員　少しよろしいですか。
私も、これを見る限りでは、投与群において投与期間が経過していくと、こういった異常な行動、横臥位、振戦、流涎、過剰なlickng等が出てきているのかなとみえるのですが、60 mg/kg体重/日ですと、今、言った全ての所見を示す動物が何かしらいるというようにデータを見て思いました。
○永田評価専門官　よろしいでしょうか。
前回はこれをまとめた資料を御提出させていただいていて、0、つまりcontrolではこう

いう所見がないことを踏まえてというのも判断根拠となったと思います。○今井座長　その資料は、本日は出てこないのですか。といいますのは、前回、この6 mgは影響として採用するということで本日に至っているので。

○永田評価専門官　ただいま印刷し、配布します。

この表でのまとめ方は、キネティクスではないのですが、こういうデータというところでございます。

clinical signの欄が左に述べていまして、分数になっているものが、左側が動物の数で、分母といいますか、右側のほうが何回みられたかです。例えばrestlessnessですと1頭で2回、雌は4頭で28回。20 mg/kg体重/日になると、4頭で20回、3頭で21回。60 mg/kg体重/日ですと、3頭で8回、2頭で7回となります。一方で、0 mg/kg体重/日では0、全部なしでございます。

こちらに載っていない呼吸促迫を表の下に追加で記載していますが、20 mg/kg体重/日が雄で2頭で、こういう期間でみられ、雌では、6 mg/kg体重/日、20 mg/kg体重/日、60 mg/kg体重/日で3頭、3頭、1頭でみられています。

○今井座長　ありがとうございます。

今、事務局から、前回お配りいただいた資料を再度コピーしてお届けいただきましたが、55週間の50 mg/kg体重/日の所見としては上2つ、振戦と流涎という所見が1例ずつでしか認められていないので採用されていないという、我々としても、これは採用せずに所見なしとしているということで、一方で、その下の用量が10 mg/kg体重/日なので、先ほど申し上げた6 mg/kg体重/日、10 mg/kg体重/日あたりの微妙なところであるということです。

一方で、上の13週の試験の、特に6 mg/kg体重/日のところを見ていただきますと、必ずしも1例だけの所見ではなくて、4例、3例と認められている所見もあり、これを踏まえて前回、6 mg/kg体重/日は20 mg/kg体重/日、60 mg/kg体重/日で見られた変化の中での一連の変化として何かしら影響があるととらざるを得ないという評価をしていたところだと理解しています。

したがって、この場で再確認なのですが、13週間のイヌの6 mg/kg体重/日の臨床状態の所見としては、評価書案に戻りますが、32ページの表33でまとめられているように影響ありということを前提で進めるかどうかという、まず、その点なのですが、もし、それを再度確認しましょうということになりますと、前回、この所見に関して御発言いただいた先生方が本日御欠席ということもあり、もう一度、再確認が必要になることをこの場で先に申し上げて良いのかどうかというところはありますが、いかがでしょうか。

前回、事務局でおまとめいただいた、この一覧表を見ても、我々としては外国の評価でも6 mg/kg体重/日を影響としているという立場も見受けるわけですが、6 mg/kg体重/日は影響という前提に立ってよろしいでしょうか。あるいは、もう一度議論が必要でしょうか。

お願いいたします。

○山中専門委員　私がこういうことを言い始めてしまったのですが、こちらの情動不安に

関するまとめについても、やはり0は全部0になっていますし、それから、情動不安ということで一部取り上げている感じもします。一方で、こちらをみたときに、13週間で、ある程度、6 mg/kg体重/日のところのものが出ているものがあります。

もう一つ、55週間をみますと、こういうrestlessnessとか、lickingであるとか、そういう細かいところを余りみていないということです。tremorとsalivationだけみているので、あとは嘔吐であったり、糞の状態であるとか、そういうものをみていますので、55週間でいろいろ出てこないとしても、それは観察項目ということもあろうと思いますので、13週間の6 mg/kg体重/日はやはり所見とみるべきであると思います。

○川本専門委員　私もこれを見る限り、やはり6 mg/kg体重/日は明らかにcontrolと比べて投与している群からは所見が出ている。ひょっとしたら、6 mg/kg体重/日より下の用量でも出ているかもしれないのですが、これは個体で出していないのでわからないのですが、所見は出ている。動物の数を単純に足すと、6 mg/kg体重/日で11、20 mg/kg体重/日で19、60 mg/kg体重/日で19ということで、経時的なデータを見ると、やはり後半に従って所見が出ているということは、山中先生とかがおっしゃるようにデータをみて良いのではないかと考えます。

以上です。

○今井座長　ありがとうございます。

先生方、そのほかございますか。

お願いいたします。

○吉田（緑）委員　この変化は強い変化であるという、seriousかどうか、severityについては先生の御見解をお尋ねしたいと思うのですが、いかがでしょうか。

○川本専門委員　これはまだデータを読み切れていないのですが、このseverityとしてのスコアのつけ方がわからないので、まず何とも言えないというのがあります。

ただ、異常行動とかrestlessnessとか、それから、過剰なlickingという、何か不安を示す動物がよくする行動ですが、こういったところが出てきているというのをみますと、やはり投与群でも全く観察期間中に出ないことを考えれば、やはりこの薬剤の投与の影響があるとみ見るのが妥当かなと思います。

○今井座長　あと1つ追加で、事務局で、この臨床状態に関する所見について、本日御欠席の専門委員の先生方に電話等でお問い合わせいただいたコメントが私の手元にはいただいているのですが、実は先ほどの食品健康影響評価で案1、案2というところは意見としては分かれたのですが、吉田専門委員からのコメントをここで紹介させていただきます。

先ほど申し上げました神経系、筋肉、血管に広く毒性を示す剤で、複合的な影響で神経行動異常が出ている可能性があるというのが1点。

ただ、その機序は明確にできていない。ヒトへの外挿性もよくわからないというコメントが2つ目。

3つ目のコメントとしては、より長期の試験で高いNOAELを採用する場合は、つまり、55週の10 mg/kgを採用する場合は毒性機序がある程度明確になっている場合に限定したほうが良いのではないかと考える。

4つ目が、ラットでもNOAEL、LOAELがとれていない。

最後ですが、5つ目が、イヌ13週間の神経症状が投与の影響ではないとする根拠はないと思われる。背景値でこのような症状が対照群にみられるなら、飼育上の質が疑われる。この点に関しては対照群でみられている所見ではないので、この5番目は特に考慮する必要はないのですが、吉田先生は特に案1、案2という点に対してのコメントだけではなくて、今、申し上げたようなコメントをいただいているという状況です。

それで、症状の兆候の程度というものは、実際に試験を行っている立場ではないので、判断がなかなか難しいところではあるのですが、私がもし意見を言うことができるとしたら、やはり原因がわからない、何かしら神経障害を疑うような兆候が出ているときには、それは一定の毒性としての評価をすべきではないかと私は思うところです。

そういうことで、今、御意見をいただいているのは、お二人の先生方から13週間の6 mg/kg体重/日の兆候に関しては影響としたほうがよかろうという意見をいただいているところですが、いや、やはりその評価は見直したほうが良いと思われる意見があればお聞かせいただいて、もしなければ、その6 mg/kg体重/日の兆候に関しては影響という前提で、事務局から御提案いただいている案1でいくか、案2でいくかというところに話を戻したいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、また評価書案にお戻りいただいて「Ⅳ．食品健康影響評価」の43ページを御覧ください。

ここに話が戻った段階で、もう一度、私から先ほど申し上げたことと同じ内容になって恐縮なのですが（１）の案で7行目にあります、より長期の試験である55週間慢性毒性試験におけるNOAELである10 mg/kg体重/日をADI設定の根拠として採用することとしたというのは今、御確認いただいた内容も含めて、そのままなじみづらいのかなという点もあり、一方で（２）の案の16行目ですが「13週間亜急性毒性試験におけるLOAELである6 mg/kg体重/日を採用することとした」。

ただ、LOAELしか求まっていないということになると、通常ですと、一般的にはケース・バイ・ケースで議論の必要なところでありますが、追加の安全係数として最大10を掛けるところでありますが、先ほど吉田委員からも御指摘いただきましたように、6 mg/kg体重/日、10 mg/kg体重/日あたりは観察されたり、観察されなかったりという非常に微妙な用量で、グレーゾーンであるということを考えますと、少なくとも最高の追加の安全係数である10は大き過ぎて、ただ、LOAELを根拠とするので、最小限の追加の安全係数2を掛けた、文章としては19行目になりますが、安全係数200を適用して、ADIは0.03 mg/kg体重/日とすることが適当であるという、こちらのほうが全体の評価の流れとしては自然かとも

考えるわけですが、この点に関して、いかがでしょうか。

お願いいたします。

○吉田（緑）委員　提案なのですが、今の先生方の御懸念は、様々な変化が出て、神経毒性があるので、それに対する御懸念であったわけですね。それで、この言い方で大丈夫ですかというのが私の質問です。

といいますのは、1という追加の安全係数もございますが、それはさておき、2という最低の安全係数を掛けるわけですから、私の提案としては、例えば10 mg/kg体重/日というNOAELがあるという、これは良いでしょう。ただ、この「軽微」という文言で良いかどうかということですね。むしろ、器質的なことがないという、やはりここは読み手にある意味では丁寧に説明をして理解を求める。これは毒性の最終の判断の部分になりますので、ここでいきなり、15行目の「軽微」として良いかという部分です。これで神経毒性としても、次のところで「軽度なもの」とさらにもう一回書いてあるので、むしろ、ここの「軽微」は消して、軽度で、かつ、この用量においては投与期間を延長してもグレードはそう上がってこなかったと思いますので、そういうことなどを丁寧に記載することとして、先生方が安全係数2という値にされるかどうかではないかと思うのですが、今井先生、いかがですか。

○永田評価専門官　少しよろしいですか。

上の「軽微な神経毒性を示唆する」というのはラットの話を参考引用として書いておりまして、その下からイヌの話で6 mg/kg体重/日に採用しました。それで、器質的な変化という話が17行目の後ろから「13週間亜急性毒性試験のLOAELを判断した所見が器質的な変化を伴わない軽度なものであること」という案として記載したところです。

○吉田（緑）委員　ただ、今、私たちが問題にしているのはイヌの神経毒性なので、そこでラットのことを持ち出しますか。

先生方からの御懸念は多分、イヌの神経毒性のところですね。ですから、そこを、例えばラットには神経毒性が認められていないなら認められていないと書くこと自体は、私はやぶさかではないのですが、そこで種差を余りミックスしないほうが良いというのが私の意見です。

○今井座長　今、ラットを入れる入れないということも含めて、吉田委員から指摘いただいた14行目から21行目までの文章の中で15行目「ラットにおける亜急性毒性試験でみられた軽微な神経毒性」ですが、吉田委員からの御指摘があったように、私はこの「軽微な」というものは取っても良いと思っていまして、プロファイリングとして、ラットにも円背ですとか腹臥位とか、あるいは最低用量では前肢グリップ力の低下ということですから、神経への影響は何かしらあるという評価を今までしてきているので、性質的に神経毒性を示唆する所見についてもある。

それを踏まえた上で、さらに御指摘はイヌの話ですが「LOAELを判断した所見が器質的な変化を伴わない軽度な」というのは、先ほども私から少しコメントさせていただきまし

た、程度を評価するのは非常に難しいところなので、これも先ほど先生方から御意見、御指摘をいただいていた点でありますが、明らかに高用量と比べると、みられている頻度などが散発的であることは確かなので、「軽度な」というところは「散発的」という言葉に置きかえる。

さらに、吉田委員から重要な御指摘をいただいたのは、55週間で単なる認められていないということよりも、むしろ重要な事実としては、より13週間で見られたものが55週間、50 mg/kg体重/日という高い用量を含めて、長期間投与しても、それが増強されることがなかったというのが非常に重要な点でありますので、そこもこの一連の文章の中に含める。

それで、以上の3点を踏まえた上で追加の安全係数、ですから、19行目の「より高い10 mg/kg体重/日でNOAELが得られている」というところを今、申し上げた、投与期間を延長しても顕著な、顕著なというのも必要ないかもしれないですが、毒性の増強は認められず、それを根拠とし、追加の安全係数を2とするというまとめの文章にするのが良いと思いました。この文章には今のような修正は必要であろうと思いました。

今、大方のところを御指摘いただいて、修文の方向性が決まったところかと思いますが、そのほか、御意見はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら（２）の案をベースにして、数点修正をいただいた上でADIの設定についてということですが、チルジピロシンとしまして、最終的な結論としては、毒性学的ADIが微生物学的ADIより小さいことから、チルジピロシンのADIとしては毒性学的ADIの0.03 mg/kg体重/日を設定することが適当であると判断した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。

そうしましたら、今まで種々御議論いただいた内容を踏まえて、動物用医薬品チルジピロシンに係る評価をまとめてまいりたいと思います。

幾つか、まだ確認事項及び評価書案の文言に修正事項等はございますが、チルジピロシンに係る食品健康影響評価については、毒性学的ADIが微生物学的ADIより小さいことから、チルジピロシンのADIとしては毒性学的ADIの0.03 mg/kg体重/日を設定することが適当であると判断したということで、資料２をもとにして評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員には、必要に応じて御意見などを伺いたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○永田評価専門官　はい。承知しました。

本日いただいた御意見を踏まえまして、座長の指示をいただきながら事務局で内容を修正しまして、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をさせていただきます。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させていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○今井座長　どうもありがとうございました。よろしくお願いいたします。

それでは、引き続き議事を続けてまいりたいと思います。

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）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　では、資料３を御準備ください。今、御結論いただきましたチルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤でございます。こちらは、これまで御審議していただいており、先ほどの成分の評価結果を挿入するところになります。

13ページを御覧ください。「Ⅲ．食品健康影響評価」の部分でございます。

こちらの3行目が、ADIが0.03 mg/kg体重/日と設定されているとなります。

また、最後の16行目から、本剤は抗生物質でございますので「薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の結果に留意する必要がある」と記載しています。今、同時並行的に審議しておりますが、その結果に留意する形になります。

以上でございます。

○今井座長　ありがとうございました。

ただいま事務局から食品健康影響評価までの説明がございました。コメント、質問等がございましたら、よろしくお願いいたします。

よろしいでしょうか。

そうしましたら、最終的な結論としまして、「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考えた」ということでよろしいでしょうか。

それでは、ここまでの審議をもとに、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）に係る評価をまとめたいと思います。

事務局からございましたように、微生物学的ADIに関する事項などに関しては座長預かりの点もございますが、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）に係る食品健康影響評価については、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考えたということで、資料３をもとにして評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員におかれましては、必要に応じて御意見などを伺うこともあるかと思いますが、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○永田評価専門官　はい。承知しました。

今後、座長の御指示をいただきながら事務局で内容等、必要に応じて修正等を行いまして、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続等を進めさせていただければと思います。

○今井座長　よろしくお願いいたします。

そうしましたら、少し時間が押している状況でありますが、引き続き本日予定されている議事を進めてまいりたいと思います。

動物用医薬品フロルフェニコール､フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤(フロルガン）に係る食品健康影響評価です。

製剤の資料を踏まえて成分の評価書を改版するために、まずはフロルフェニコールについて審議をしたいと思いますので、事務局から説明をお願いいたします。

○永田評価専門官　資料４を御準備ください。

3ページの審議の経緯でございます。

本評価書は、これまでに2版作成しております。今回は第3版で、下の赤字のところになります。

前回、第2版については2015年に審議をしまして、今回の2019年までの間に、先ほど申しましたとおり、評価指針の策定を行っているところから、項目等について、全面的に整理し直しています。また、フロルガンの承認申請、資料に基づきまして、薬物動態や残留試験について追加しています。

では、内容に入らせていただきます。まず、追加した薬物動態試験は13ページ及び14ページにある2試験です。両方とも、今回の製剤の対象動物が牛ですので、牛についての試験結果を追加しています。

今回、これら試験は、既存製剤等との比較試験として実施されています。比較対象は、黄色マーカー部分で「製剤B」として書いているのですが、こちらについて、記載をそのまま、製剤Bとして載せておくことで良いか御確認いただければと思います。

ほかにも、今回、メーカーから提出された資料では、チルジピロシンそのものに関する様々な資料がありましたが、いずれも過去の評価を変更するようなものではなく、今回の当該製剤を使用した、また、それに関連する試験のみを追加しているところです。

次に17ページ「２．残留試験」で、今回2つの試験を17ページ及び18ページに追加しています。特にこちらも既存の評価結果に影響を与えるものではないというところでございます。

19ページで「３．遺伝毒性試験」部分等については、資料の記載の仕方、以前は*in vivo*の試験、*in vitro*の試験で表を分けていましたが、合体させる形でまとめ直しています。以降、赤字で修正点はいろいろあるのですが、こちらはいずれも現在の様式に合わせた記載整備でございます。

最後、32ページで「Ⅳ．食品健康影響評価について」で、こちらも項目の順番等、評価指針に基づいて修正しており、特に内容について何かしら変更しているものではございません。

33ページで「２．微生物学的ADIについて」ですが、こちらもチルジピロシンと同様に、今後、結腸内容物の量220 gの変更が必要となる可能性もあるところでございます。ただ、毒性学的ADIの値が現時点でも低いため、微生物学的ADIの値が今後変更されても、この成分としてのADIについては変更がない、つまり結論については変更がないことになります。

そういうところで、ADIについては、この毒性学的ADIを採用し、従来どおり、0.01 mg/kg体重/日となっております。

以上でございます。

○今井座長　ありがとうございました。

全体的に、前回の第2版のときから記載整備されているところが多いので、赤字が随分目立つわけですが、事務局から御説明がありましたように、追加されたデータは、まず13ページ目、14ページ目の薬物動態試験の2試験についてですが、こちらの内容は事前に専門委員の先生方に確認いただいていますね。特にコメントはなかったということで、事務局で適切に取りまとめていただいていると見受けます。特にこの場で先生方から御指摘がなければ、この追加部分、このまま事務局案で進めてまいりたいと思います。

同様に、17ページ、18ページ目にお進みいただきますと、やはり残留試験が2試験追加されています。こちらも事前に確認いただいて、コメントがなかったということですので、特にこの場で先生方から御意見がなければ、こちらも事務局案どおりということで進めてまいりたいと思います。

引き続いて、毒性試験関係は19ページ目からですが、遺伝毒性のあたりなど、赤字での記載整備も入っていますが、現在の目で見ていただいても特に修正すべき点はない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。

そうしましたら、毒性試験関係も特に追加もございませんし、文言の記載整備ということで御了解いただいて、引き続いて微生物学的ADIについて御説明が29ページにあります。29ページも、微生物学的影響に関する特殊試験に関する内容についても、特に修正の必要性がなければ、最終的に食品健康影響評価ということになります。

32ページ「Ⅳ．食品健康影響評価について」で、毒性学的ADIが32ページ。引き続いて、33ページ「２．微生物学的ADIについて」で、こちらも特に内容に変化を加えられたわけではないので、これでお認めいただけるようであれば、最終的な取りまとめをしていきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、最終的な結論としまして、毒性学的ADIが微生物学的ADIよりも小さいことから、フロルフェニコールのADIとしては毒性学的ADIに基づき、0.01 mg/kg体重/日と設定することが適当であると判断した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。

では、今回の審議をもとに、動物用医薬品フロルフェニコールに係る評価をまとめたいと思います。

特に大きな修正はございませんでしたが、フロルフェニコールに係る食品健康影響評価については、毒性学的ADIが微生物学的ADIよりも小さいことから、フロルフェニコールのADIとしては毒性学的ADIに基づき、0.01 mg/kg体重/日と設定することが適当であると

判断したということで、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。

各専門委員におかれましては、必要に応じて御意見などを伺うこともあるかと存じますが、その際はよろしくお願いいたします。

事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○永田評価専門官　承知しました。

もし微生物学的ADIに変更がありましたら、その点等について、座長に指示いただきながら、事務局で適宜修正いたしまして、委員会に報告等、手続を進めさせていただければと思います。

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させていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○今井座長　よろしくお願いいたします。

そうしましたら、引き続き製剤、フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロルガン）について審議をしたいと思いますので、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、資料５を御覧ください。こちらは、今、御審議いただきましたフロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤、つまり製剤の評価書案でございます。

4ページを御覧ください。こちらは、まず対象製剤の概要で、いつもどおり、主剤はフロルフェニコール、効能・効果という形でまとめさせていただいていて「４．添加剤等」となっております。

添加剤については、下の脚注にあるとおり、知的財産ですので具体的な成分名や分量は記載しておりません。

5ページになります。「開発の経緯及び使用状況」で、開発の経緯について記載しています。

6ページから「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」となっておりまして、まず添加剤について、黄色のところは公表段階では記載しないものでございます。ただ、こちらで安全性については確認可能な内容になっているかと思います。

結論としまして、添加剤については「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」とまとめております。

次に、「２．残留試験」ですが、こちらは先ほどの成分の評価書案で追加した残留試験が2つ記載されています。

8ページで、次に「３．安全性試験」でございます。こちらは1点御確認させていただきたい点がございます。

安全性試験は、対象家畜に対する安全性を記載している部分で、試験が2つございます。

1つ目が投与した局所の状態をみている試験でして、食品健康影響という観点では関連

がやや薄いというところもございまして、記載を削除するのか、参考資料にするのか、それとも、そのままの資料とするのが良いのかについて、コメントをいただきたいと思っております。

次が安全性試験の2つ目で、臨床試験がここに3つ記載されています。

11ページが「Ⅲ．食品健康影響評価」になっております。

主剤については、先ほどのADIが0.01 mg/kg体重/日と設定されているところで、次に添加剤について、そして牛への残留試験の結果で、投与部位において異常所見はみられなかった。

そして、以上からということで「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考えた」とまとめております。

最後に「なお、本製剤の使用に当たっては、FFCがチアンフェニコール系合成抗菌物質であることから、今後実施される予定の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」とまとめております。

以上でございます。

○今井座長　ありがとうございました。

ただいまの事務局からの御説明、4ページ目からスタートしておりましたが、いつもどおり、製剤に関しては今回、黄色でマークしていただいている部分に関しては最終的な評価書案からは削除されるという御説明がございました。

それで、1点確認していただきたいのは、8ページ目の投与局所確認試験ということで、牛の安全性試験に関して記載されておりますが、これが直接的な食品健康影響評価に影響するかどうかということで確認事項となっております。

1つ、事務局に確認させていただきたいのは、通常、例えば筋肉内投与の製剤の場合などに関しましても、安全性試験の中で何かしら投与部位に影響が出たら、その所見は記録され、この評価書案の中に記載されることになるのだと思うのですが、今回、投与局所確認試験として特別に、別の試験として取り上げられている理由は何かあるのでしょうか。

○永田評価専門官　その意図ですが、元々の資料が試験として2つ分けて記載されていたので、分けて記載しているものでございます。通常ですと、例えば②の試験の同じ動物で行われているような内容かと思います。

それで今回も、投与部位の観察等はしているところですが、別途、異なる試験として実施されたものが記載されていましたので、別途記載しているものでございます。

○今井座長　こちらの試験が食品健康影響評価に何かしら情報として必要かどうかというのはなかなか議論も難しいところなのですが、筋肉への影響をみていて、最終的に、一時的に影響は認められるが、回復過程にあるような推移をするということで、可食部位ということもあるので、情報としてあっても良いのかもしれないとも思いますし、そのあたりは実際、行政の中でもし何かあれば市場には流通しないような内容であるから、特にここには必要ないのではないかという意見もあるかと思うのですが、どうでしょうか。

事務局としては、どちらが適当というお考えはありますか。
○永田評価専門官　食品健康影響評価の記載で、投与部位において関連する異常所見はみられなかったという部分もあること、この記述は他の試験でもみられているのですが、この食品健康影響評価で言及している部分を特記している試験であることも考慮し、記載を省くのではなくて、参考資料か、本資料のいずれかで良いのではないかと考えています。
○今井座長　山中先生、お願いします。
○山中専門委員　やはり投与部位の硬結などがありますと当然、その部位は廃棄になると思うのです。そういうことへのつながりがあるので、参考資料としてつけておいていただくと良いと思います。
○今井座長　ありがとうございます。
そうしましたら、結論としては参考資料ということで、今、山中先生からいただいたコメントもございますし、事務局から説明があったように、安全性試験の中でも基本的には投与部位も確認されていて、大きな変化を及ぼすような製剤ではないということが取りまとめにも記載されているので、そういう意味もあって、参考資料として残すことで特に御異論がなければ進めさせていただきたいと思います。
そのほかの点について、いかがでしょうか。
お願いいたします。
○荒川専門委員　資料５の6ページの、例えば一番上の「１．主剤及び添加剤」の一番下のところは「ヒト」と書いてあるのですが、その4行か5行上は「人」と書いてあって、そのまた5行ぐらい上も「人」と書いてあるので、これはヒトへの健康影響ということで、漢字と片仮名を使い分けているのは何か理由があるのですか。
○永田評価専門官　こちらは引用部分なので、引用先を確認させていただければと思います。もしかしたら片仮名かもしれないですが、そちらは事務局で預からせ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。確認をよろしくお願いいたします。
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、これまでの審議をもとに、動物用医薬品フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロルガン）に係る評価をまとめたいと思います。
今回御確認いただきましたように、フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤(フロルガン)に係る食品健康影響評価については、本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考えたということで、資料５をもとにして評価書案を取りまとめたいと思います。
各専門委員におかれましては、必要に応じて御意見等を伺うこともあるかと存じますが、よろしくお願いいたします。
事務局は作業をお願いいたします。
○永田評価専門官　承知しました。

先ほどの確認等を含めて、座長に指示いただきながら、事務局で必要に応じて内容を修正等しまして、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。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させていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○今井座長　よろしくお願いいたします。

それでは、議事の「（４）その他」に入らせていただきます。

その他、事務局から何かございますか。

○青山課長補佐　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、8月1日木曜日の午前を予定しております。調整でき次第、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。

以上です。

○今井座長　それでは、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いたします。どうもありがとうございました。

（了）