

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第278回) 議事録

1. 日時 令和7年3月24日(月) 14:00~17:06

2. 場所 食品安全委員会 中会議室(Web会議システムを併用)

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(ワクチン添加剤)に係る食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品(トルトラズリル)に係る食品健康影響評価について
- (3) 動物用医薬品(グレプトフェロン及びトルトラズリルを有効成分とする豚の注射剤(フォーセリス注射液))に係る食品健康影響評価について
- (4) 動物用医薬品(ケトプロフェン)に係る食品健康影響評価について
- (5) 動物用医薬品(ケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤(ケトフィス))に係る食品健康影響評価について
- (6) 農薬及び動物用医薬品(ピペロニルブトキシド)に係る食品健康影響評価について
- (7) その他

4. 出席者

(専門委員)

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

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員

(事務局)

中局長、及川次長、古田評価第二課長、寺谷評価調整官、五島課長補佐、
久保評価専門官、木庭評価専門職、田村技術参与

5. 配布資料

- | | |
|-----|-------------------------------------|
| 資料1 | 意見聴取要請(令和7年3月24日現在) |
| 資料2 | 動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価結果(案) |
| 資料3 | (案)動物用医薬品評価書「トルトラズリル」(第4版) |
| 資料4 | (案)動物用医薬品評価書「グレプトフェロン及びトルトラズリルを有効成分 |

- とする豚の注射剤（フォーセリス注射液）」
- 資料5 (案) 動物用医薬品評価書「ケトプロフェン」(第4版)
- 資料6 (案) 動物用医薬品評価書「ケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤(ケトフィス)」
- 資料7 (案) 農薬・動物用医薬品評価書「ピペロニルブトキシド」
- 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 食品健康影響評価について(令和7年3月5日:農林水産省)
- 参考資料3 農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方(平成24年10月26日農薬専門調査会決定)
- 参考資料4 農薬の急性参照用量設定における基本的考え方(平成26年2月14日農薬専門調査会決定)

6. 議事内容

〇〇〇 それでは、定刻になりましたので、ただいまより第278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、12名の専門委員が御出席です。なお、〇〇が30分ほど遅れて参加されるということです。〇〇は15時頃退席されると伺っております。

本日の会議全体のスケジュールについては、お手元に第278回動物用医薬品専門調査会議事次第が配付されておりますので、御覧いただきたいと思っております。

議事に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○事務局 本日の議事は「動物用医薬品(ワクチン添加剤)に係る食品健康影響評価について」「動物用医薬品(トルトラズリル)に係る食品健康影響評価について」「動物用医薬品(グレプトフェロン及びトルトラズリルを有効成分とする豚の注射剤(フォーセリス注射液))に係る食品健康影響評価について」「動物用医薬品(ケトプロフェン)に係る食品健康影響評価について」「動物用医薬品(ケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤(ケトフィス))に係る食品健康影響評価について」「農薬及び動物用医薬品(ピペロニルブトキシド)に係る食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本日の調査会ですが、ウェブ会議を併用しております。

また、資料が特定のメーカーから提供されたものを含むため、審議内容によって当該企業の知的財産等が開示されるおそれがあることから、非公開での審議とさせていただきます。

次に、資料の確認をお願いいたします。資料1から7及び参考資料1から4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4がございます。これらの資料は事前にCD-ROMまたはプライムドライブにてお手元に送付させていただきました。資料の不足等ございましたら事務局にお知らせください。

〇〇〇 話が前後しますが、今回は〇〇が御欠席ですので、座長代理の〇〇が座長を務めさせ

ていただきます。不慣れですが、どうぞよろしく願いいたします。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、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行ってください。

○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等はいらっしゃいません。

○○○ ありがとうございます。

御提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

それでは、議題に基づきまして、議題（1）の「動物用医薬品（ワクチン添加剤）に係る食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 承知しました。

今回御審議いただくのは、動物用ワクチン添加剤として使用される成分のマルトースとL-グルタミン酸カリウムでございます。

令和7年3月5日付で農林水産省より評価要請がございました。評価要請の文書については、参考資料2としてお配りしております。

ワクチン添加剤については、参考資料1としてお配りしております委員会決定の「動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方」に沿って評価を行います。

それでは、早速ですが、各成分の概要について机上配布資料1に沿って御説明させていただきます。

では、まず2ページをお開きください。

まずマルトースですが、別名麦芽糖となります。

添加剤としての用途は安定剤となっております。今回対象のワクチンにはマルトース水和物として含有されております。水あめの主成分となり、試薬や静脈注射用補糖液として用いられております。

日本薬局方にはマルトース水和物が収載されております。

ここで、参考資料1の5ページに別添1のフロー図があるのですが、そちらの御確認をお願いいたします。

こちらのフロー図の一番上の食品として通常摂取されている成分に今回マルトースが該当すると考えております。

また机上配布資料1に戻りまして、続きまして3ページをお開きください。

2成分目ですが、L-グルタミン酸カリウムとなります。用途は同じく安定剤です。

L-グルタミン酸カリウムは国内において指定添加物となっております。使用制限は設定されておられません。食品安全委員会におきましては、2008年に同じくグルタミン酸塩類であるL-グルタミン酸アンモニウムが添加物として評価されておまして、ADIを特定する必要はない

とされております。その評価の際には、L-グルタミン酸やカリウム塩の試験成績が用いられております。

次に、海外における知見となりますが、JECFAにおきましては1987年にL-グルタミン酸とその塩類のグループADIについて特定不要と評価されております。EFSAの2017年の再評価におきましては、ADIがグルタミン酸として30 mg/kg体重/日と設定されており、食品類における最大許容濃度の見直しが勧告されております。現在、EUでは食品添加物として使用可能となっております。アメリカにおきましても食品添加物として使用可能となっております。

先ほどの別添1のフロー図を再度御覧いただきたいのですが、L-グルタミン酸カリウムは、上から順に検討しまして、2の食品添加物に該当すると考えております。

ここで机上配布資料1の3ページの事務局ボックスを御確認いただきたいのですが、ここに補足の説明を記載しております。L-グルタミン酸カリウムは、考え方でいいますと複数の項目に該当すると考えておりますが、別添1のフロー図に沿って、2の(1)の食品添加物(日本)に区分される案としております。

続きまして、資料2の御確認をお願いいたします。

こちらはホームページに掲載する評価案となっております。マルトースは2ページ目の1の(1)の食品に追加する案としております。L-グルタミン酸カリウムは、4ページ目の2の(1)の食品添加物(日本)に追加する案としております。

説明は以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの説明について、御意見、コメント等がございましたらお願いいたします。いかがでしょうか。

よろしいでしょうか。2剤の添加物について、いずれも規定の範囲の中にあるということになるかと思えます。

それでは、御意見はないようですので、これまでの審議をもとにワクチン添加剤に係る評価をまとめたいと思えます。

今回審議を行った動物用ワクチン添加剤として使用するL-グルタミン酸カリウム及びマルトースに係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、動物用ワクチンの添加剤として使用される限り、人への健康影響は無視できる程度と考えられるということで、資料2をもとに評価を取りまとめたいと思えます。

事務局は作業をお願いいたします。

○事務局 ただいま御審議いただきましたL-グルタミン酸カリウム及びマルトースについては、委員会に報告させていただきます。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。

それでは、次の議題(2)の「動物用医薬品(トルトラズリル)に係る食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

それでは、資料3をお手元に御準備ください。

資料3、本日御審議いただきますトルトラズリルは、既に食品安全委員会で3度評価を行っております。このため、本日は一から毒性評価をするのではなく、企業より提出のありました情報などに基づきまして、特定の部分について重点的に御審議いただくこととなります。

そのこともありまして、簡単に背景を最初に御説明させていただきます。資料3の7ページ目をお開きください。

開発の経緯等でございます。

トルトラズリルは抗コクシジウム薬として、日本においては牛及び豚用の経口懸濁液が承認されております。

8ページ目の9行目から11行目にかけて削除されている部分でございますが、前回の第3版の改版関係で評価いただきましたグレプトフェロン及びトルトラズリルを有効成分とする豚用の注射剤が国内で承認されております。

豚用の注射剤が承認されていることについては、申し訳ありませんが、後日記載整備させていただきますして、書面で御確認いただければと考えております。

今回の第4版の関係も、グレプトフェロン及びトルトラズリルを有効成分とする豚用の注射剤の承認申請が上がってきているものでございます。豚は一般に約180日齢で出荷されますが、8ページ目の事務局からのコメントボックスにも記載しておりますとおり、このフォーセリス注射剤については1～4日齢の子豚の筋肉内に単回投与するものでございます。過去評価いただいた注射剤と類似はしているのですが、豚の体重1 kg当たりの用量が増えるケースがありますので、今回調査会で御審議いただくこととなりました。

今回は毒性評価全体をやるわけではございませんので、改版前の評価書から記載されている内容のポイントのみ説明させていただきたいと思っております。

まず、薬物動態試験についてです。10ページ目をお開きください。

10ページ目からラット、牛、豚、鶏等の動態試験が記載されております。

7行目からの(1)のラット①の試験においては、単回経口投与後、投与168時間後までにはほとんどが糞中に排泄され、主に未変化体、そのほかトルトラズリルスルホキシド、トルトラズリルスルホンなど4つの代謝物がみられたとなっております。

下の28行目から(2)のラット②の試験でございますが、こちらでは経口投与に加えて皮下投与が実施されております。

37行目ですが、皮下投与のほうがトルトラズリルの吸収と消失は緩徐であるとされております。

12ページにお進みください。

12ページ目の29行目からですが、(4)豚の動態試験が記載されております。新生豚への単回経口投与で、血液、組織、糞尿中から投与75日後には検出されなくなり、投与72時間後まで

はトルトラズリルが、その後は代謝物であるトルトラズリルスルホンが主要になったとされており、

続いて、残留試験については14ページ目から記載されております。こちらにも改版前の評価書から記載されている内容でございまして、牛、豚、羊、鶏等の試験がございまして、

全体的にトルトラズリルと主要代謝物であるトルトラズリルスルホン、トルトラズリルスルホキシドを残留マーカーとして試験が実施されております。

同じく14ページ目の35行目以降から(2)の豚の残留試験、続きまして、15ページにも(3)豚の代謝残留試験が記載されております。

15ページ目の3行目、11行目あたりですが、豚の残留試験では経口投与21日後にはいずれのマーカーも定量限界未満となったとされております。

28行目から筋肉内投与についての記載がありますが、筋肉内投与では75日後の時点でも残留がみられております。

続きまして、遺伝毒性でございまして、17ページ目から18ページ目にかけてでございまして、

こちらにも改版前の評価書からもともと記載されている内容になっておりますが、18ページ目の10行目を御確認ください。トルトラズリル、トルトラズリルスルホンについて*in vitro*試験、*in vivo*試験が実施されたが、いずれも陰性であり、これらのことから、トルトラズリル及びトルトラズリルスルホンは生体になって特段問題となる遺伝毒性はないと考えたとされております。

この後御説明しますラット発がん性試験における子宮の腫瘍性病変の所見から³²Pポストラベル試験が実施されており、ラットの子宮におけるDNA付加体の形成は認められなかったと今までの評価ではされております。

下の急性毒性試験については後ほど御説明しますので、説明を割愛させていただきます。

続いて、慢性毒性及び発がん性試験です。21ページ目の13行目からです。

マウスとラットで慢性毒性との併合試験である発がん性試験が実施されており、(1)のマウスの試験では発がん性はみられておりません。

(2)のラットの30か月間の試験については、次の22ページ目の30行目からですが、高用量の雌で陽性、悪性を合わせた子宮内膜の総腫瘍発生数の増加がみられております。中用量では腫瘍性病変の所見はございません。中用量の雌雄で体重増加量低値、非腫瘍性病変としては雄での肝細胞肥大、雌での小黄体の増加などがみられており、低用量の1 mg/kg体重/日がNOAELというのがこれまでの評価における結論となっております。

子宮内膜の腫瘍の発生頻度のメカニズムを検討するための試験も実施されてございまして、23ページ目の(3)がその試験です。こちらの15行目あたりからですが、試験の結果、トルトラズリルの投与は雌ラットのエストラジオール、プロゲステロン比をエストロゲン優勢にシフトさせ、子宮内膜の腫瘍発生増加をもたらす可能性があることが示されたこと、また、遺伝毒性試験で触れられたラット子宮のDNAに付加体形成を起こさないことが報告されていることから、子宮内膜発がんにはホルモンバランスの変調が関与している可能性が示唆されたとの判断

になっております。また、これらのことから、発がん性は非遺伝毒性の機序であり、ADI設定可能というのが前回の判断でございます。

続いて、生殖発生毒性試験でございます。ざっくりした説明ですが、23ページ31行目からですが、ラットの2世代繁殖試験とラットの催奇形性試験が実施されております。生殖能への影響や催奇形性がないことが確認されております。

国際機関等における評価については、30ページ目に今回記載整備で追記しております。30ページ目の記載内容については後ほど説明いたしますが、EMAの1998年の評価書については初版の評価の段階から参照資料に含まれており、評価されておりますことを申し添えます。

以上の情報より、これまでの評価では、ラット30か月間慢性毒性／発がん性試験及びラットの催奇形性試験においてみられた体重増加量の低値等に基づく1 mg/kg体重/日をNOAELといたしまして、安全係数100で除してADIを0.01とされているところでございます。

前置きが長くなりましたが、以上が追記された部分以外の改版前の評価書からあった内容の概要となっております。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの御説明について、御意見、コメント等がございましたらお願いいたします。今回の内容は今までにも評価されている内容ということになるかと思えます。

よろしいでしょうか。

それでは、引き続き事務局の説明をお願いいたします。

〇事務局 承知いたしました。

私からは、コメント照会後の修正点や、今回追記した部分について御説明いたします。

まず、10ページをお開きください。

薬物動態試験でございます。12行目と15行目について青字で削除している部分がありますが、〇〇からの御意見で修正いたしました。

続いて、11ページにお進みください。

同じく〇〇からの御意見ですが、表1のグレプトフェロンのところに脚注3を追記いたしました。脚注3ではグレプトフェロンの説明について追記いたしました。

続いて、19行目の(3)の試験でございます。修正点は23行目と次のページに何か所かございますが、〇〇からの御意見で単位を確認し、 μg から mg に修正いたしました。

また、12ページの16行目ですが、「血漿」を「血清」に修正いたしました。

続いて、15ページにお進みください。

代謝残留試験でございます。こちらは〇〇からの御意見で「未検出」を「不検出」に、また、表3が%TRRの話ですので、濃度を分布率に修正いたしました。

続いて、18ページをお開きください。

急性毒性試験でございます。今回追加で提出された試験は皮下投与での試験でして、赤字部分でございます。また、経口投与試験について前版か非記載しておりましたが、今回、所見を

青字で追記いたしました。赤字の皮下投与についてでございますが、ラットにトルトラズリルを皮下投与した結果、死亡はみられなかったとされております。投与2～3時間後に自発運動の低下や歩行異常、その後、体重減少や摂餌量減少がみられたとされております。投与14日後の剖検では胸腺萎縮等がみられましたが、体重や摂餌量減少、それに伴うストレス性の変化と考えられたとされております。

続いて、30ページをお開きください。

国際機関等における評価でございます。今回、記載整備のため、項目を追加したものです。

まず1のEMEAの評価ですが、ADIの設定根拠試験は食品安全委員会の評価書と同じラットの発がん性試験でございます。EMEAは前腫瘍性病変であることを考慮して、安全係数500を適用してADIを設定しております。

次に、2のAPVMAの評価ですが、こちらは評価の詳細は不明ですが、評価結果はEMEAと同じになっております。

まずはここまで御審議をお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、今までの説明に関しまして、御意見、コメント等がございましたらお願いいたします。

〇〇には記載整備に関するところを御指摘いただきまして、ありがとうございます。何か追加でコメント等がございましたらお願いいたします。

〇〇〇

記載整備と誤記訂正をお願いして、適切に直していただいていると思いますので、私は追加コメントはありません。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほか、何か御質問等がございましたらお願いいたします。大丈夫そうでしょうか。

若干の動態等と急性毒性のところと国際機関の評価が加わったということでもよろしいかと思いますが、それでは、引き続き事務局の説明をお願いいたします。

〇事務局 では、評価書案の31ページ目をお願いいたします。

結論の部分でございます。

いただいたコメントを32ページに記載しております。

〇〇から、発がん性がPODの場合、追加の安全係数が必要か、議論が必要というコメントをいただきました。

現在の安全係数である100は、初回の評価である2007年の動薬調査会で御審議いただいたものです。その際の議事録は32ページから33ページにかけて抜粋しております。ADIの設定根拠は、この評価書案の21～22ページ目の30か月慢性毒性／発がん性試験でございます。この試験では対照群と3段階の投与群が設定されております。低用量では毒性影響はみられず、中用量では小黄体の増加などの非腫瘍性病変がみられ、高用量のみで子宮腺腫、腺がんが増加いたし

ました。そして、過去の結論では、低用量に安全係数100を適用してADIを設定しております。評価書案の23ページの内分泌系への影響を検討した特殊試験の結果も踏まえ、子宮がんは非遺伝毒性のメカニズムなので、追加の係数は不要ということになりました。

〇〇から御意見をいただいたことから、過去、非遺伝毒性発がん物質の安全係数や追加の係数を設定した事例を調べました。

追加でお送りした机上配布資料4をお願いいたします。

1 ページ目の1の今回確認を行った対象ということで、これらから過去の事例を調べました。

2の確認結果のところですが、まず(1)はADI設定根拠となった試験で、非遺伝毒性の腫瘍性病変が高用量でみられたが、それより低い用量での非腫瘍性病変のNOAELをPODとしたケースでございます。今回のトルトラズリルはここに該当いたします。

めくっていただきますと、追加の係数を付与した事例はなく、付与していない事例としてモサプリドという成分がございました。

次に(2)ですが、非遺伝毒性の腫瘍性病変のNOAELをPODとしたケースでございます。この事例においても追加の係数を付与した事例はなく、付与していない事例として飼料添加物3-ニトロオキシプロパノールやチアベンダゾールがございました。

そして、(3)は非遺伝毒性の腫瘍性病変のLOAELをPODとしたケースでございます。この机上配布資料4の後ろのほうにつけている別添1がありますが、この別添1のNo.16のカルバリルという成分で、LOAELのため2、発がんという重篤性を考慮して10、合計20追加したという事例がございました。

そして、(4)は発がん性試験自体が実施されていないケースでございます。こちらも別添のNo.6のジミナゼンやNo.14のバルネムリンなど、幾つかの成分で10追加したという事例がございました。

そして、3の備考のところですが、EMEAの評価書の抜粋をつけております。EMEAは、前腫瘍性病変と腫瘍性病変の合計が中用量以上で増加したことから、低用量を閾値とし、追加の係数5を設定いたしました。

豪州は2007年時点では100としていたのですが、2019年に500に変更いたしました。ですが、この詳細は不明でございます。

これらの事例も踏まえまして、安全係数が100でよいか、御審議をお願いいたします。

〇〇〇 御説明ありがとうございました。

この件については私から提案したところではありますが、腫瘍性病変を根拠とした用量がPODの数字そのものかと考えていたところなのですが、非遺伝毒性による腫瘍性病変がみられたのが高用量で、中用量においても体重等の変化があつて、NOAELを低用量に設定しているということですので、PODそのものではないということでした。確認していただいた結果としてはこの4つのケースのうちの(1)に当たるということで、特に追加を付与した事例はないと詳しく調べていただきました。(2)、(3)のときはもしかすると個別でもう少し議論をしないといけないところもあるのかなと思っておりますが、この点も含めて御意見等がござい

したらお願いいたします。

〇〇、よろしいでしょうか。

〇〇〇 私も事前に資料を確認しまして、PODそのものがADIの算出の用量にはなっていませんでしたので、追加のSFは必要ないと考えております。今説明いただいた（１）で、過去にも安全係数を付与した事例がないということを事務局で調べていただいていたので、それも踏まえて安全係数は追加なしでよいかと思えます。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、確認を得た上で、今回についても特に追加の安全係数を掛ける必要ないということとよろしいのかなと考えます。

よろしいですか。

それでは、これまでの審議をもとに、トルトラズリルに係る評価をまとめたいと考えます。

今回審議を行ったトルトラズリルに係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、トルトラズリルのADIとして0.01 mg/kg体重/日を採用することが適当と考えられるということで、資料3をもとに評価書を取りまとめたいと思えます。

各専門委員には必要に応じて御意見を伺いたいと思えますので、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。

○事務局 承知いたしました。

本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、議題（３）に入りたいと思えます。議題（３）の「動物用医薬品（グレプトフェロン及びトルトラズリルを有効成分とする豚の注射剤（フォーセリス注射液））に係る食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

資料4の評価書案と参考資料1、机上配布資料2をお手元に御準備ください。

まず、評価書案の4ページをお開きください。

主剤はグレプトフェロンとトルトラズリルでございます。

7行目からの事務局ボックスに記載しておりますが、通常、製剤の評価書には有効成分の構造式などの基本情報は記載せず、成分の評価書に記載しておりますが、グレプトフェロンについては成分の評価書がないため、この評価書案の24ページの別紙1に追記いたしましたので、こちらの御確認をお願いいたします。

本製剤はコクシジウム症の発症防止や鉄欠乏性貧血の予防のために使用されます。

27行目から記載しておりますが、日本では同種同効薬であるバイコックスアイアンについて

2020年に評価済みでございます。投与方法がバイコックスアイアンは体重1 kg当たり、本製剤は1頭当たりですので、豚の体重によっては評価済みの製剤よりも投与量が多くなるということになります。

続いて、6ページにお進みください。

人に対する安全性でございます。

まず、主剤の1つ目、グレプトフェロンは、バイコックスアイアンの評価の際に鉄として評価することが適切とされ、通常使用される限り、人の健康を損なうおそれはないと評価されております。

その後、2024年に、EFSAが安全な総摂取量を年齢によりますが最大40 mg/日と設定いたしました。本製剤1用量中に鉄が200 mg含まれますので、1用量全て摂取するとこの安全な総摂取量を超えることとなります。しかし、EFSAは、安全な総摂取量を超えても必ずしも有害影響のリスクがあることを意味しないとしております。また、この後御説明する薬物動態試験の結果、コメント照会後に事務局で青字のとおり文章を修正しておりますが、鉄の血中濃度は速やかに低下したこと、主な鉄の貯蔵臓器である肝臓や脾臓中の鉄濃度は投与翌日に最高となり、2日後には約9分の1から3分の1に低下したこと、大部分は造血に利用されると考えられることから、人が食品から1用量中の鉄全てを摂取する可能性は低いと考えられ、今回も、通常使用される限り、人の健康に影響を与える懸念はないと考えたとしております。この修正案でよいか、後ほど御審議をお願いいたします。

いただいた御意見ですが、7ページをお開きください。

〇〇から、半減期を考慮すると出荷時の残留量は低くなっていると考えられるということや、豚肉の摂取量を考えてもEFSAの安全レベルを超える可能性は極めて低いと考えられるというコメントをいただきました。

続いて、主剤の2つ目のトルトラズリルでございます。先ほど御審議いただきましたとおり、食品安全委員会でADIが設定されており、今回の改版においても変更はない見込みとなっております。

次にその下、③の薬物動態試験でございます。配合剤や単剤を用いた薬物動態試験が実施されております。

まずaの試験ですが、豚にトルトラズリルと鉄の配合剤を単回筋肉内投与またはトルトラズリル単剤を強制経口投与するとともに、鉄単剤を単回筋肉内投与し、経時的にトルトラズリルとトルトラズリルスルホンの血漿中濃度、血清鉄濃度を測定しております。

結果は8ページの表1にお示ししております。トルトラズリルについては、経口投与より筋肉内投与のほうがAUCは増加しております。トルトラズリルスルホンについては、経口投与と筋肉内投与で類似の動態を示したとされております。鉄のC_{max}とAUCは、トルトラズリルの投与経路にかかわらず、おおむね同等という結果になっております。

続きまして、9ページのbの試験でございます。豚にトルトラズリルと鉄の配合剤または鉄単剤を単回筋肉内投与し、経時的にトルトラズリル、トルトラズリルスルホン、鉄の血漿中濃度

を測定しております。

結果は表 2 と 10 ページの表 3 にお示ししております。トルトラズリルは投与 4 ～ 7 日後に C_{max} に達し、34 日後に全個体で LOQ 未満になったとされております。トルトラズリルスルホンは投与 10 ～ 19 日後に C_{max} に達し、55 日後に 1 頭を除き LOQ 未満になったとされております。鉄は配合剤、単剤ともに投与 0.5 日後に C_{max} に達したが、 C_{max} や AUC は単剤より配合剤のほうが低かったことから、配合により鉄の吸収が低下することが示唆され、さらなる検討が必要とされました。

次に、10 ページの 7 行目から c の試験でございます。豚に A 群にはトルトラズリルと鉄の配合剤、B 群と C 群には異なる鉄単剤、D 群にはトルトラズリル単剤と鉄単剤を同時に単回筋肉内投与し、経時的に鉄の血漿中濃度を測定しております。

結果は 11 ページの表 4 にお示ししております。 T_{max} は全ての群で 0.5 日後となっております。A 群と C 群や B 群と D 群の間に C_{max} と AUC に有意な差はみられなかったことから、トルトラズリルは鉄の薬物動態に影響しないことが示唆されたとされております。

先ほどの b の試験では配合により血の吸収が低下することが示唆され、さらなる検討が必要とされましたが、この試験の結果から、製剤処方の際に起因している可能性が示唆されたとされております。

次に、11 ページの 8 行目から d の試験でございます。c の試験と同様に A から D 群として投与し、経時的に血清、肝臓、脾臓、注射部位の鉄濃度、TIBC（総鉄結合能）を測定しております。

結果は表 5 と 12 ページの表 6 にお示ししております。配合剤と単剤で鉄の組織中濃度推移に顕著な差はみられず、TIBC に群間の差はみられなかったことから、トルトラズリル、鉄の薬物動態に影響しないことが示唆されたとされております。

次に、12 ページの e の試験でございます。豚にトルトラズリルと鉄の配合剤を通常投与量の 2 分の 1 倍、1 倍、2 倍を単回筋肉内投与し、経時的にトルトラズリル、トルトラズリルスルホン、鉄の血漿中濃度を測定しております。

結果は 13 ページの表 7 にお示ししております。トルトラズリル、トルトラズリルスルホン、鉄、いずれも T_{max} には用量による違いはなく、 C_{max} や AUC は用量が増加するにつれて増加したとなっております。トルトラズリルの AUC は用量比を下回る増加、トルトラズリルスルホンの AUC は用量比を上回る増加を示したことから、トルトラズリルの代謝による影響と考察されております。また、鉄の C_{max} と AUC は用量比を上回る増加を示し、鉄貯蔵能との関連が推察されたとされております。そして、トルトラズリルは鉄の薬物動態に影響しないことが示唆されたとされております。

次に、13 ページ 15 行目から ④ の単剤、配合剤を用いた急性毒性試験でございます。ラットにトルトラズリル単剤、鉄単剤、またはトルトラズリルと鉄の配合剤の低用量、高用量を単回皮下投与しております。

結果は 14 ページから 15 ページにかけて表 8 に記載しております。トルトラズリル単剤では一過性の自発運動減少、よろめき歩行や体重減少、摂餌量低値がみられ、剖検では胸腺萎縮、副

腎肥大、腺胃暗赤色巣がみられております。剖検でみられた所見は体重や摂餌量減少とそれに伴うストレス性の変化と考えられたとされております。鉄単剤では、一過性の摂餌量低値や鉄の沈着に起因すると考えられる全身皮下や腸管など諸臓器の褐色化がみられております。配合剤では瀕死が1～2例みられておりますが、おおむね単剤でもみられた所見がみられております。

15ページの事務局ボックスを御覧ください。

11行目からの②ですが、鉄の沈着に起因すると考えられる全身皮下及び諸臓器の褐色化について毒性所見としてよいか伺ったところ、〇〇から記載したほうがよいとコメントをいただきました。

そして、5行目の①結論の記載についてですが、コメント照会時には申請者の考察から相乗的ではなく相加的と判断したと記載しておりましたが、トルトラズリルと鉄で作用点が異なることや、毒性が増強されたメカニズムが不明であることから、相加的とまでは判断できないと考え、案1、案2どちらかに修正したいと考えております。

14ページの26行目から御覧ください。

案1は、ほかの評価書では急性毒性試験については結果のみ記載し、調査会の判断は記載していないので、同様に結論は記載しない案でございます。

28行目からの案2は、相加、相乗については記載せず、「配合による新たな毒性徴候の発現はないと考えた」に修正する案でございます。

なお、直近で評価した配合剤であるドラクシンKPの評価書では、案2の記載となっております。

まずはここ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、ただいまの御説明に沿って御意見、コメント等を伺いたしたいと思います。

各項目について順番に検討したいと思います。まず24ページの別紙1のグレプトフェロンの構造式等を記載いただいておりますが、こちらはこの記載でよろしいですか。追加で何か書く必要等はよろしかったでしょうか。

概要として構造式は載せておくということになるかと思いますが、〇〇、何かございますか。

〇〇〇

構造式は載っていてよいと思います。特に気になることはありません。

〇〇〇 事務局さん、こちらは既に許認可されているものという認識でよろしかったですね。

〇事務局 グレプトフェロンについては既に国内で承認されている動物用医薬品にも使用されているものでございます。

〇〇〇 その相互作用的なことを少し審議いただくということになるのかなと思います。

では、6ページに戻っていただいて、20行目から25行目あたりのところにグレプトフェロンについて記載がありますが、こちらの記載はこれでよろしかったでしょうか。鉄の沈着部位等と代謝に関するところですか。

〇〇からコメントをいただいておりますが、追加等は何かございますか。

〇〇〇 こちらに記載のとおりなのですが、 $T_{1/2}$ に関しては血漿のデータが多いのですが、11～12ページにかけて表5の筋肉内投与をしたときのデータでは、注射部位の残留濃度が経時的に減っていますので、恐らく原案どおり、人健康影響には大きな問題がないということによろしいかと個人的には思っています。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほかはよろしかったでしょうか。よろしいですか。

それでは、13ページに移っていただきまして、13ページの一番下のところ、15行目からトルトラズリル及び鉄の単剤もしくは配合剤を用いた急性毒性試験について記載いただいております。こちらについては相乗あるいは相加ということを一且は御提案いただいたのですが、そのところは削除して、案2の「動物用医薬品調査会は、配合による新たな毒性徴候の発現はないと考えた」というまとめにしてはどうかということに、なっておりますが、こちらについてはよろしいでしょうか。

こちら〇〇から事務局案で良いのではないかといただいておりますが、追加は特によろしいですか。

〇〇〇 ②に関して剖検についてコメントをしていますが、通常、剖検は毒性評価としては記載しないことが多いのですが、今回は鉄の特徴的な変化であるので記載したほうが良いと考えます。また、この段階では原案に相加的という形で表現されていまして、私のコメントも「相加的な毒性所見」としてという形でコメントはしているのですが、事務局でその後、相加的や相乗的という判断ができないため、これらの文言を使わないという方向でいくとのことでしたので、この内容にも同意いたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほか、毒性担当の先生で何か御意見等がありますでしょうか。

〇〇、よろしいですか。突然振ってごめんなさい。

〇〇〇 いえ、特に反対意見はありません。良いと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

色調の変化についてもやはり記載した上で、相加や相乗を断定するのは難しいかなということもあるということで、現在としては案2で進めたいと思っております。特段よろしいでしょうか。

それでは、うなずいていただきましたので、こちらの方向で進めたいということで、それでは、引き続き事務局から説明をお願いいたします。

〇事務局 続きの御説明の前に、評価書案の7ページから13ページまでの薬物動態試験についてもこの記載でよいか、念のため御確認をお願いいたします。

〇〇〇 すみません。

薬物動態も大丈夫でしょうか。よろしいですか。

それでは、引き続き説明をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

続いて、16ページの(2)の添加剤等からでございます。

机上配布資料2を御覧ください。

机上配布資料2の1ページ目から2ページ目にかけて、本製剤に使用されている添加剤についてまとめております。

動物用医薬品の評価指針では、一般薬の添加剤は参考資料1のワクチン添加剤の考え方に準ずるとされております。ですので、今回参考資料1としてお配りしておりますワクチン添加剤の考え方の5ページの別添1も併せて御覧いただければと思います。

使用されている添加剤のうち、ドクサートナトリウムとメチルセルロース以外はワクチン添加剤として評価済みでございます。ドクサートナトリウムはワクチン添加剤としては評価実績はありませんが、一般薬の添加剤として〇〇の際に評価済みでございます。1用量中の含有量をフォーセリス注射液と比較すると、フォーセリス注射液のほうが少なくなりますので、評価済みという扱いにできると考えております。

そして、メチルセルロースについてですが、こちらはワクチン添加剤としても一般薬の添加剤としても評価実績はありません。ですので、ワクチン添加剤の考え方に沿って検討していきますと、国内で食品添加物として使用されており、上限は2.0%とされております。本製剤では最大で0.07%のため、2の(1)に該当するという案にしております。

評価書案にお戻りください。

16ページの12行目からでございますが、1パラ目にワクチン添加剤として評価済みである成分、2パラ目に一般薬の添加剤として評価済みである成分を記載し、3パラ目に今回評価が必要な添加剤について2の(1)に該当すると判断した旨、記載しております。そして、26行目から添加剤の結論を記載しております。

いただいたコメントですが、17ページにお示ししております。〇〇からメチルセルロースについて同意する旨、コメントを頂戴いたしました。

続いて、残留試験でございます。17ページの(1)と18ページの(2)の2つの試験が実施されております。どちらの試験でも子豚に本製剤を単回筋肉内投与し、経時的に各組織中のトルトラズリルと代謝物であるトルトラズリルスルホン、トルトラズリルスルホキシドの濃度を測定しております。

結果は表9と表10にお示ししております。どちらの試験においても、トルトラズリルは投与35日後以降、トルトラズリルスルホンは投与84日後以降、トルトラズリルスルホキシドは全ての測定時点で全試料でLOQ未満となったとされております。

続いて、19ページをお開きください。

5行目から安全性試験でございます。この試験では、豚に本製剤の常用量、2倍量、3倍量を単回筋肉内投与しております。投与群では死亡が数例みられましたが、細菌感染や初乳の摂取不足の影響であり、投与の影響ではないとされております。また、3倍量では関節炎の発生頻度増加がみられましたが、0日齢での血中グルコースや総胆汁酸の低値を示していたことか

ら、初乳摂取量が少なかったと考えられたとされております。病理については、2倍量、3倍量では肝臓小葉辺縁帯のヘモジデリン沈着がみられ、過量の鉄投与に起因すると推察されたとされております。そのほか、身体検査、血液検査、剖検などでは異常はみられなかったとされております。

20ページの5行目から結論でございます。3倍量投与では関節炎発生増加との関連性が完全には否定できないと考えられたが、常用量、2倍量では安全性が示されたとされております。

19ページ目に青字で追記しております関節炎の考察については、20ページの事務局ボックスに申請者の考察を記載しております。この記載でよいか、後ほど御検討をお願いいたします。

続いて、20ページの18行目から臨床試験でございます。①と21ページの②の2つの試験が実施されております。どちらの試験でも子豚に本製剤の常用量を単回筋肉内投与しております。主な有害事象として下痢や食欲不振がみられましたが、対照群との顕著な差はなかったとされており、安全性に問題はないと考えたとしております。

次に、23ページを御覧ください。

食品健康影響評価でございます。これまで御説明した内容を順番に記載しております。

22行目から、急性毒性試験については、先ほどの御審議を受けまして、「配合による新たな毒性徴候の発現はないと考えた」に修正させていただきます。

最終的な結論としては、38行目から「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」としております。これでよいか御審議をお願いいたします。

〇〇〇 御説明ありがとうございます。

それでは、ただいまの説明に対して、御意見、コメント等を進めていきたいと思っております。

まずは添加剤についてということですのでよろしいですね。幾つかの添加剤があって、既に認可されているものと、1剤については今回議論をするということになるのかなとは思いますが、特によろしかったでしょうか。添加剤が16ページの11行目以降にあるのですが、こちらについては、特にメチルセルロースの考え方については、参考資料の2の(1)は、食品添加物として使われているものということの問題ないであろうという考え方でよろしいでしょうか。

御異論はないということで、こちらはよろしいかなと考えます。

それでは、一通りということで、17ページの2. 残留試験について、まず(1)の残留試験(豚①)について、この試験について特に御異論等がありますでしょうか。いずれについても遺伝性はほとんどないということかと。LOQ未満になるという形で示されております。よろしいでしょうか。

それでは、次に18ページの(2)残留試験(豚②)です。こちらについても検討されていて、いずれもトルトラズリルとそのスルホン、スルホキシドについて測定されていて、残留性はほとんどないということが示されているというデータかと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、その下の3. 対象家畜に対する安全性ということで、こちらの(1)安全性試験

の製剤についてということですが、こちらでは単回筋肉内投与等を行って関節炎がみられたということではありますが、投与との関連性についてというところが問題になるかなと思いますが、こちらについて、申請者は子豚の関節炎は一般的な事象ということで20ページの事務局のボックスの中に引用としています。その内容を受けた記載となっておりますが、こちらについては特に獣医の先生に一言いただくとありがたいかなと思いますが、いかがでしょうか。

〇〇、〇〇、これはこういった説明で妥当ということによろしいでしょうか。

〇〇〇

確かに関節炎は非常に多いと思いますが、初乳に理由を求めるかが妥当かどうかは僕も分かりかねますが、多いのは確かだと思います。

〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 初乳が原因とは言い切れないのかなと私も思ったのですが、栄養不足ということだという説明だと思いますが、必ずしもそれに結論づけて良いのかなというのは、少し心配なところというのか、確証を持ってそう言えるのかなというのは疑問に思いました。

〇〇〇 〇〇はいかがでしょうか。

〇〇〇 豚で生じやすい所見はあまり詳しくありませんので、コメントは控えさせていただきます。すみません。

〇〇〇 これは、関節炎自体は子豚でよくみられる所見であるということ、それと動物が血中のグルコースや総胆汁酸の低値を示していたということがあって、栄養不足が考えられるということなのかなとは思いますが、初乳の摂取量はこの関節炎のあった動物に特異的にあったのかどうかということもあるかなとは思いますが、初乳の摂取量と記載するのか、栄養不足という形にするのか、どこかに関節炎自体はよくみられる所見でありということを追記しても良いのかなとは思いますが、文言の整理としてどうですか。19ページの22行目と20ページの5行目のところに初乳の摂取不足に起因すると推測されたという形のことが記載されていますが、それがデータとしてあまりないのであれば、少なくともグルコースの低値などそういったことがあるとすると、〇〇がおっしゃった栄養不足という形でも良いのかもしれないのですが、あまり何回も初乳の摂取不足と記載しないほうが良いのではと皆さんの御意見を聞いて思ったところはあります。

〇〇〇 記載方法として、初乳の乳量の摂取に関するデータがない中で、具体的に「初乳摂取量が少ない可能性」と明記するのはやはり違和感があります。毒性的には鉄の過剰摂取では胃腸障害などが起こることが考えられますので、栄養摂取していてもきちんと体内で栄養が行き渡っていない可能性は十分考えられますが、書き方として初乳摂取量と具体的に書くには、それを裏付ける何らかのデータが必要だと思います。鉄の過剰摂取で恐らく胃腸障害が起こっているかなと推察されますので、書けるとしたら「栄養不足」ぐらいですかね。少なくとも初乳摂取量という単語は削除したほうが良いかなと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

グルコースが低値というところは明らかなことなので、そちらはきちんと明記しなが

ら、推察になり過ぎないように文言を少し整理していただくということでも、事務局、よろしいでしょうか。

お願いします。

〇〇〇 よく分からないといえますか、ここには申請者がこう考察していると書けるのですか。それとも、申請者の考察も踏まえて食品安全委員会はどう考えたと書くのか、その辺りは確認をしたいところなのですが、お願いいたします。

〇〇〇 事務局、いかがでしょうか。一応20ページの5行目からが調査会としての意見かなど。お願いします。

〇事務局 事務局でございます。

今回、初乳摂取量が少なかったという表現があるのが2か所でございます、まず19ページ目の21行目から22行目にかけてのところ。こちらについては、調査会としての結論ではなくて、申請者の考察としてこういう記載があったという書き方は可能でございます。

一方で、20ページ5行目からですが、以上の結果から、何々であると考えられた、安全性が示されたという20ページの5行目から8行目にかけての記載については動薬専門調査会としての結論としての記載ですので、こちらは申請者の考察としては書くことができないという整理です。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

あともう一か所、19ページの18行目にも初乳の摂取不足という言葉があるので、上のところは申請者はこう考えているという書き方をしつつ、少なくとも最後のところはグルコースも下がっているということから栄養不足に起因すると推察されたが、投与との関連性が完全には否定できないという言い方でも良いのかなと思いますが、そういったまとめ方は可能でしょうか。〇事務局 では、19ページの18行目や22行目の初乳摂取不足や初乳摂取量が少なかったという部分については申請者がこのように考察しているという表現にして、そして、20ページの5行目からの調査会での結論については、栄養不足に起因すると推測されたが、投与との関連性が完全には否定できないと考えられたという修正でよろしいでしょうか。

〇〇〇 あとは、関節炎自体が子豚では一般的にあるということも一言書けるところはありますか。

〇事務局 では、5行目から子豚で一般的であるということも追記したいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

案に関しましてはまた作っていただいて、皆さんに見ていただいた上で最終的にまとめるという形でできればと思います。よろしくお願いいたします。

その次に移りたいと思います。臨床試験のところは20ページの18行目から、野外臨床試験、国内施設のものがまずあります。こちらについては何か御意見等はございますか。よろしいでしょうか。

21ページの23行目から、②として海外の施設での臨床試験があります。こちらについても安全性に問題がないという結論となっておりますが、いかがでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、23ページの食品健康影響評価についてですが、青字で直した部分に関しては特に問題はないというか、修正どおりでよいということによろしかったでしょうか。

最終的な結論のところについては、23ページの38行目から「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」という結論となっておりますが、こちら大丈夫でしょうか。

それでは、追加の御意見等はないように思いますので、これまでの審議をもとにまとめたいと思います。

今回審議を行ったグレプトフェロン及びトルトラズリルを有効成分とする豚の注射剤（フォーセリス注射液）に係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、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、資料4をもとに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を伺いたいと思いますので、よろしく願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。先ほどの少し文言を修正するところは、また少し修正した上で最終案にしたいと思います。よろしく願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

本日御意見をいただいた内容について、座長と御相談しながら事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様にご確認いただきますので、よろしく願いいたします。

本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きを進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、よろしく願いいたします。

○○○ ありがとうございます。

それでは、3時間にわたる会議ですので、少し休憩を入れて、3時半まで休憩ということでよろしいでしょうか。

事務局さんもよろしいでしょうか。

○事務局 承知いたしました。

○○○ それでは、休憩後、また30分からよろしく願いいたします。

(休 憩)

○○○ それでは、定刻になりましたので、議題（4）の「動物用医薬品（ケトプロフェン）に係る食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から御説明をお願いいたします。

○事務局 ケトプロフェンの説明に入ります前に、申し訳ございませんが、議事2と議事3について2点連絡させていただければと思います。

まず、議事(2)のトルトラズリルについてなのですが、事務局で先生方に調査審議を取りまとめていただいた後に、委員会報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいりますと説明いたしました。訂正させていただきまして、ADIの変更がございましたので、意見・情報の募集の手続はなしで委員会の報告のみを行うという形にさせていただければと思います。おわびして訂正いたします。

また、2点目、フォーセリス注射液についてなのですが、先ほど申請者としての考え、あとは動薬調査会としての考えということで書き分けるという話がありました。全体的に動薬調査会の判断のところは動薬調査会の判断ということが分かるように主語を追記するなど、全体的な記載整備をさせていただいた後、先生方に書面で最終チェックいただければと考えておりますので、よろしくをお願いいたします。

以上2点が御連絡でございました。

それでは、ケトプロフェンの説明に入りたいと思います。資料5をお手元に御準備ください。

続いて御審議いただきますケトプロフェンについては、既に食品安全委員会で3度評価を行っております。前回の改版、第3版関係については、2023年、割と最近本調査会で調査審議いただいております。ケトプロフェンについても、企業より提出のありました情報に基づいて特定の部分を重点的に御審議いただくこととなります。

9ページ目、使用目的及び使用状況等を御覧ください。ケトプロフェンは非ステロイド性抗炎症薬として、9ページ目の下のところに削除修正していますが、第3版関係ではツラスロマイシン及びケトプロフェンの配合剤である牛の注射剤ドラクシンKPの承認申請に伴い、2023年に評価いただきました。牛の注射剤が承認されていることについても後日記載整備させていただき、書面で御確認いただければと思います。申し訳ございません。

今回の第4版に係る改版については、ケトプロフェンのみを有効成分とする牛用の注射剤であるケトフィスの承認申請が上がってきているものでございます。

10ページ目の事務局ボックスのところがございますが、今回のケトフィスは、1日から3日間皮下注射と書いています。以前評価いただいたドラクシンKPについては単回投与で用いるものでしたので、投与回数が増えるということで、今回調査会で御審議いただくことといたしました。

今回追記する試験については薬物動態試験のみとなっております。今回は毒性評価全体をやるわけではなく、2023年の食品安全委員会での評価以降、国際機関等でも新たな評価は実施されておりませんので、改版前の評価書から記載されている内容のポイントのみごく簡単に説明させていただきたいと思います。薬物動態試験は後ほど追記部分として説明いたしますので、今は割愛させていただきます。

まず、43ページ目をお開きください。

43ページの14行目からです。(1) 残留試験(牛)と記載がございますが、こちらは2023年の評価の際に既に提出されているものでございまして、牛にケトプロフェンの注射剤を3日間反復皮下投与し、ケトプロフェンと代謝物M1の残留を見た試験となっております。

44ページ目にかけて記載がございますが、ケトプロフェンの組織中濃度は、注射部位を除いて、最終投与48時間後以降LOQ未満となっております。M1の組織中濃度は全ての部位で最終投与48時間後以降LOQ未満となっております。

代謝試験については説明を割愛いたしますが、ラットと牛で同様の代謝物が生成されることが示唆されております。

46ページ目から各種毒性試験の結果が記載されております。詳細な説明は割愛させていただきますが、ケトプロフェン投与による主な毒性影響については、胃腸管の炎症性変化、びらん及び潰瘍、腎乳頭壊死並びに妊娠期間延長であり、発がん性、催奇形性、遺伝毒性は認められないと評価されております。

続きまして、PODの試験となっている部分のみ説明させていただければと思います。63ページ目をお開きください。

63ページの9行目から(2)ラット2世代繁殖試験でございます。64ページ目の12行目からが調査会の結論でございますが、F₁世代の親動物において0.1 mg/kg体重/日以上投与群で腎乳頭壊死がみられ、LOAELが0.1 mg/kg体重/日であったとされております。こちらが毒性学的ADIの設定根拠とされております。

続きまして、後ろに飛ぶのですが、75ページ目をお開きください。

75ページ目は用量反応評価(BMD法の適用)という項目となっております。動薬の評価指針において、LOAELをもとにADIを設定する場合、ベンチマークドーズ法を用いることができるとされていることから、ケトプロフェンのADI設定のためのPODの導出については、ラット2世代繁殖毒性試験を解析の対象とし、ベンチマークドーズ法を適用して検討されております。

11行目、影響指標の選択とございますが、こちらは影響指標としては腎乳頭壊死を選択されております。

22行目あたりですが、BMRの設定は過剰リスク10%に設定とされております。

続きまして、次の76ページの16行目からPODの決定という項目がございますが、データを解析した結果、感受性の高かった雌のみのデータを用いて用量反応モデリングを行ったBMDL₁₀ 0.065 mg/kg体重/日をPODとして選定した旨、記載されております。

この数値を安全係数100で除した0.00065 mg/kg体重/日が毒性学的ADIと設定されております。これが薬理的ADIに比べ低い値であることから、ケトプロフェンのADIを0.00065 mg/kg体重/日と設定するというのが前回改版時の評価となっております。

前置きが長くなりましたが、引き続きまして、今回追記した部分について事務局より説明させていただきます。

○事務局 私からは、今回追記した試験と前版までに記載していた部分の修正点について御説明いたします。

11ページをお開きください。

図1のケトプロフェンの構造ですが、〇〇から左端の二重結合が不明瞭と御指摘をいただいたので修正いたしました。枠が生じてしまったので、追って修正したいと思います。

続いて、29行目からのcの試験でございます。修正点は12ページの一番上の行でございます。黄色マーカー部分について¹⁴C標識ケトプロフェンとしておりましたが、〇〇から放射活性濃度か、ケトプロフェンとしての濃度かという御指摘をいただきまして、放射活性濃度に修正いたしました。

次に、13ページをお開きください。

19行目からのdの試験でございます。修正点は28行目からでございます。3位と4位の水酸基誘導体というところについて、〇〇から「又は」でしょうかと御指摘をいただきました。3位と4位の2か所の水酸化体ではなく、3位の水酸化体と4位の水酸化体の2種類と解釈しまして、この2種類両方が検出されたため、「及び」に修正するとともに、2か所の水酸化体と誤解を生まないように修正したいと考えております。

次に、14ページをお開きください。

26行目からのcの試験でございます。こちらも〇〇から文言を修正していただいております。29行目の代謝物というところについては、確認したところ、M1でしたので修正しております。

次に、15ページをお開きください。

17行目からの(3)の試験が今回追記した試験でございます。この試験では、牛にケトプロフェン製剤を筋肉内または皮下に単回投与し、経時的に血漿中のケトプロフェン濃度を測定しております。結果は16ページの表2にお示ししております。C_{max}やT_{max}は投与方法により異なるが、半減期やAUCはおおむね同等という結果になっております。

15ページの21行目のUPLC-MS/MSについては、〇〇からの御意見で、別紙ではなく脚注で説明するように修正いたしました。

次に、16ページの(4)の試験でございます。こちらは牛にケトプロフェン製剤を常用量、3倍量、5倍量を9日間皮下投与し、経時的に血漿中のケトプロフェン濃度を測定したものでございます。結果は表3にお示ししております。C_{max}、AUCは用量比例性に増加し、反復投与による蓄積性はみられなかったとされております。UPLC-MS/MSについては、先ほどと同様、脚注を追加いたしました。

次に、17ページをお開きください。

4行目からの(5)の試験の最後ですが、13行目に参照資料の番号が漏れていたため追記いたしました。これ以降、毒性試験も含め、数か所同様の修正を行っております。

次に、20ページをお開きください。

牛の薬物動態試験の②代謝でございます。〇〇から「抽出試料」という表現について、全て抽出しているので分かりづらいという御指摘をいただきまして、アルカリ処理試料に修正いたしました。これは次のページ、22ページまで同様でございます。

また、表8と22ページからの本文について幾つか修正を行っております。23ページの事務局

ボックスを御覧ください。〇〇からの御指摘で参照資料を再確認し、一部の数値などを修正しております。また、本文では10%TRRを超えた数値のみについて記載しており、10%TRR未満の数値を記載していないため、この表8とずれて見える部分があります。

次に、36ページまでお進みください。

(20) の試験でございます。青字のとおり〇〇から修正をいただいております。また、最後の文について動物種について御質問があったのですが、参照資料を再確認しましたが、記載はなく不明でございます。

次に、40ページをお開きください。

7行目から(28)の試験でございます。こちら先ほどと同様に、3位の水酸化体と4位の水酸化体の2種類ということが分かるように修正しております。

次に、41ページをお願いいたします。

この試験で、¹⁴C標識ケトプロフェンとしておりましたが、参照資料を確認したところ、11ページの図1に示している位置に標識がされているものでしたので、修正したいと考えております。

また、14行目の黄色マーカーのmLのところですが、比放射活性の単位ですが、〇〇からmLで正しいか確認をお願いしますということでした。確認しましたところ、参照資料でもmLとなっております。このままでよいか御確認をお願いいたします。

続いて、78ページまでお進みください。

結論のところでございます。今回提出された知見を踏まえても、結論には変更はなく、ADIの数値に変更はないという案しております。

ここまでに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、ただいまの説明について御意見、コメント等がありましたらよろしくお願いたします。

まずは、照会後の修正点ということで、12ページに戻っていただいて、〇〇から御指摘いただいておりますが、こちらの修正でよろしかったでしょうか。

〇〇〇

12ページについてはこれで結構だと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

2つ目もHPLCという形にさせていただいたというところで、これもよろしいですかね。

13ページともう一か所後のところでも3位と4位の水酸基誘導体というのが分かる形で「又は」ではなく「及び」という形で入れていただいたということですが、こちらこの記載でよろしいでしょうか。

〇〇〇 問題ないと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

お願いいたします。

〇〇〇

事前に気がついていなかったのですが、この水酸基誘導体は水酸化されているという誘導体でよかったですか。

〇〇〇 どなたに聞いたら良いのかな。事務局さんでよろしいですか。

〇〇〇 今、下のボックスを見るとOH体と書かれているので、水酸基誘導体というよりも水酸化体と言ったほうが代謝物としてはよく言われる言葉ではと思ったのです。

〇〇〇 もう一か所後のページで出てきたのも、同じことを指しているようですが、記載の仕方が異なっているのかなと思ったのですが、事務局さん、いかがでしょうか。

〇事務局 事務局でございます。

参照資料2の下のページ数でいきますと81ページ、PDFの3ページ目なのですが、一番上の段落の最後のほうの文章で、ここの表現はThe hydroxyl derivatives in position 3 and 4という表現になっております。

〇〇〇 したがって、これはケトプロフェンの3位ないしは4位が誘導されているということですね。そのヒドロキシ誘導体とは水酸化体のことを指していますので。

〇〇〇 今、88ページのM3とM5の略称のものを見てみると、3-hydroxy benzoyl体と4-hydroxy benzoyl体なので、〇〇がおっしゃるように、これは3位水酸化体と4位水酸化体のことを指していると思います。だから、一般的な言い方としては〇〇のおっしゃったとおりです。

〇〇〇 ありがとうございます。

水酸基誘導体というと、水酸基、すなわちヒドロキシ基があつて、そこに何か結合しているという受け取られ方をすると思いますので、そのようにしていただけると。〇〇〇 そのとおりだと思います。

〇事務局 確認させていただきたいのですが、水酸基誘導体を水酸化体に修正するということがよろしいでしょうか。

〇〇〇 はい。そうしていただければと思います。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 私もその表現で同意します。(28)の同じ表現の場所についても同じように記載していただければ良いかなと思います。40ページですか。よろしく願います。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 それでは、事務局さん、そちらはよろしく願います。

そして、14ページの記載もこちらでよろしかったですか。14ページの27行目のところで、一部、〇〇と事務局から修正をいただいておりますが、こちらの表現で問題ないということでしょうか。

〇〇もうなずいていただいたので、よろしいですか。

〇〇〇 私は良いと思っています。

〇〇〇 よろしいでしょうか。

それでは、次が15ページのところで、これは新しい追加の記載になるかと思いますが、17行

目から（3）の薬物動態試験の牛、筋肉内または皮下投与の試験について記載いただいておりますが、こちらは修正事項としては超高速液体クロマトグラフィー等についての下に注釈を入れていただいたというところです。よろしいでしょうか。

〇〇〇

これは商標なので脚注に書いてくださいという意図でそうさせていただいたのですが、商標というのが分かるように、20ページの脚注に書いてあるのと同じようにUPLC™で、その後脚注に記載していただいている説明を脚注に入れていただいたらどうかなと考えています。

〇〇〇 Watersさんの特別なものなのということですか。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 事務局さん、了解できましたでしょうか。

〇事務局 UPLC™-MSMSと修正いたします。

〇〇〇 お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それは16ページのどちらもということですかね。16ページの12行目のところも同じ形で修正いただくということでお願いいたします。

内容については何か御意見等がございますか。表3の内容についてはこちらで特に問題ないということですのでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、追加の部分がこれで一応オーケーということで、次が20ページのところで、抽出試料という言葉アルカリ処理試料という形に修正いただくということを〇〇から御指摘いただきました。こちらの記載でよろしかったでしょうか。

〇〇〇

私は良いと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

21ページもその形で御修正いただいております。

〇〇〇 すみません。20ページのところでアルカリ処理試料と〇〇に訂正していただいたのですが、その前の文章も消化処理した試料のみで抽出は要らないのではないかなと思いますが、これはいかがなのでしょう。抽出は必要ですか。アルカリ処理して抽出したという形になるのですか。

〇〇〇 水酸化ナトリウムで消化処理したままで、抽出を削除という意味でよろしいですか。

〇〇〇 削除なのか、アルカリ処理してから抽出しているのかで意味が違ってくるのかなと思ったのですが。

〇〇〇

これは抽出後の未抽出残渣をさらにアルカリ処理をして、恐らくその両方をHPLCで分析しているのではないかなと思っています。

〇〇〇 溶媒抽出後のですよ。固体物を。9行目からの文章を読むと、そのまま消化処理し

た試料としてもよいのかなと個人的には思ったのですが、御意見をいただければと思います。

〇〇〇

私もこういう実験をしたことあるのですが、全RIの回収率を測定するために溶媒抽出後の個体も含めて全て測定すると思いますが、その際は抽出という作業をせずに、全てのRIを測定するのではないかなと感じたのですが、その辺はいかがでしょうか。

〇事務局 原著を確認して修正したいと思います。

〇〇〇 よろしくお願ひします。

溶媒抽出分の固体物を水酸化ナトリウムで消化処理、その後の抽出が要るか要らないかというところを原著を見て御検討いただく。括弧内の略称としてはアルカリ処理試料で特に問題はないということによろしいのかと思います。その辺りのみ少し確認をお願いいたします。

21ページの修正も特に問題ないということですね。

筋肉内の数字、これは上と下で修正をいただいたということによろしいですね。

22ページも幾つか修正をいただいておりますが、特にこちらはよろしかったでしょうか。項目番号の修正等もいただいておりますが、こちらの事務局の修正でよろしかったでしょうか。

〇〇〇 問題ないと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇も特にこちらはよろしかったでしょうか。

〇〇〇 よろしいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、次に移りますと、次は36ページの12行目からの(20)の薬物動態試験ところで、〇〇から修正いただいておりますが、こちらは牛については種類が分からないということで、そのままにさせていただくということによろしいかと思ひます。

次が40ページですかね。先ほどの文言、水酸化ということによかったのかな。こちらに直していただいて、先ほどのところと合わせていただくという形にさせていただきたいということによろしかったでしょうか。

ありがとうございます。

あと、41ページの単位の確認と、42ページ等の標識などの記載の書き方を少し修正いただいております。

〇〇〇

被験物質の単位の件なのですが、確かに原著を見ると、濃度としてはこの数字が記載されているのですが、比放射活性も同時に記載されているので、比放射活性をここでは書いたほうがよいのではないかなと思ひます。57 $\mu\text{Ci}/\text{mmol}$ という数字が報告書にありましたので、そちらに変えていただいたほうが良いのではないかなと思ひます。

〇〇〇 mmolの形で書くと。

〇〇〇 そうです。

〇〇〇 こちらはそういう形で大丈夫でしょうか。事務局さん、今までの記載の方法などと合

わせても問題ないということで、

○事務局 確認いたします。

○○○ 確認して、修正すべきであれば修正していただくということで、また○○にも御確認いただくということでよろしいでしょうか。

○○○ はい。

あと、ついでになのですが、同じ (29) の42ページの3行目のところなのですが、「以上の結果から、」のところで「肝ミクロソームにおいて、ケトプロフェンに加えて4種の代謝物が生成され、」という表現ですが、これだとケトプロフェンも生成されたように読めるので、「ケトプロフェンに加えて」は削除でよいのではないかなと思います。

以上です。

○○○ ありがとうございます。

これは大丈夫ですか。代謝物としてはそういう感じでよろしいということですか。

○○もうなずいていただいたので、そのような形でこの「ケトプロフェンに加えて」のところを削除いただくということでよろしく願いいたします。

○○。

○○○ 先ほど○○から御指摘いただいた単位と比放射活性についての追加コメントですが、十分な比活性がある化合物であれば、一般的には全部RIで実験を行うのではなく、コールド混ぜて実験を行うのではないかなと思います。原著を見ていないので恐縮ですが、その辺も含めて確認いただいたほうがよろしいのではないかなと思います。

以上です。

○○○ ありがとうございます。

この辺りは事務局さんで少し確認いただいた上で、先生方にもう一度御確認いただくという形にしたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

○○○

お願いします。ただ、568 $\mu\text{Ci}/\text{mL}$ はこの試験物質自体の試薬としての濃度が記載されているようですので、アッセイ系での濃度ではないと思っています。

○○○ ありがとうございます。

そうしたら、確認した上でもう一度このところは先生方にも見ていただくという形にしたいと思います。ありがとうございます。

あとは、若干の記載整備がありますが、結論に行って大丈夫ということですかね。

お願いします。

○○○

話を戻してしまって申し訳ないのですが、先ほど○○からの御指摘でUPLCはWatersの登録商標だからTMをつけるというところがあったのですが、これは逆に商標ではなくてUHPLCと表現すると一般的な用語になるのではないかなと思いますが、登録商標、資料のとおり載せたほうが良いのか、それを言い換えたほうが、言い換えることもできるのかという意味ではどち

らになるのでしょうか。UHPLCという超高速というその辺り、HPLCの技法は様々なところで使われているとは思いますが。

〇〇〇 〇〇、〇〇、いかがでしょうか。

お願いいたします。

〇〇〇

UHPLCにすると、多分島津でUHPLCという言葉を使い始めたので、いわゆるメーカーに偏った言い方になってしまうから、でも、LC-MSMSで良いのかなと思います。

〇〇〇 Uがつかなくてもという条件があるのですね。

〇〇〇 結局、UPLCでもUHPLCでもLC-MS/MSを表現、フロントの部分は同じことを示しているの、LC-MSMSで定量したということで多分そごはないかなと思いました。

〇〇〇 ありがとうございます。

私が言い出したことですが、今の〇〇の御意見に私も賛同させてください。

〇〇〇 ほかの先生方、いかがでしょうか。

〇〇〇 UHPLCでもどちらも商標になってしまうということで、この場合、何を根拠にどういったマシンを使ったかなどどういう分析を使ったかということで、それは原著に忠実にするのか、あるいは原著を読んで、要するに食品安全委員会でジェネラルな言い方に変えるのか、その辺の統一した見解があるのではないかなと思いますが、そこはいかがなのでしょう。

〇〇〇 事務局さん、今までで一般化した名称を使うほうが良いのかというところは何かありますでしょうか。

〇事務局 すみません。確認させてください。

〇〇〇 では、その辺もほかの評価書等も比較しながら適切な提案をいただいて、皆さんに確認いただくという形にしたいと思います。

〇〇〇 UHPLCという用語はほかのHPLCのメーカーも使っているようですので、その辺りも併せて御確認いただくと助かります。お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

よろしいでしょうか。

それでは、最後の結論のところに移りたいと思います。78ページからの食品健康影響評価です。これまでの内容を踏まえて、79ページですが、ケトプロフェンの食品健康影響評価については、ADIとして0.00065にするという形で、ベンチマークドーズを使うということはあまりないのですが、今回についてはLOAELなのでということで、ベンチマークドーズを用いた値から設定するという形で、前回から変更なしという形にしたいというのが提案であります。いかがでしょうか。

今回、特に今までにみられている2世代の繁殖毒性試験での親動物でみられた腎乳頭壊死のところから持ってきたということで、追加のほかのデータ等もないという状況なので、なかなか変えるのは難しいのかなということもあるかなと思います。ということで、こちらの値というこの結論で賛同いただける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。

それでは、これまでの審議をもとにまとめますと、今回審議を行ったケトプロフェンに係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、ケトプロフェンのADIとして0.00065 mg/kg体重/日を採用することが適当と考えられるということで、資料をもとに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を伺いたいと思いますので、よろしく願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。本日御意見をいただいた内容について、座長と御相談しながら事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様にご確認いただきますので、よろしく願いいたします。

本件については、委員会に報告させていただきます。よろしく願いいたします。

○○○ ありがとうございます。

それでは、議題（５）に移りたいと思います。「動物用医薬品（ケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ケトフィス））に係る食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

資料６の評価書案と、先ほども使用しましたが、参考資料１と机上配布資料２をお手元に御準備ください。

まず、評価書案の４ページをお開きください。

主剤はケトプロフェンで、牛の呼吸器病における解熱を目的として１日１回、体重１kg当たりケトプロフェンとして３mgを１～３日間皮下注射するものでございます。

５ページをお開きください。

人に対する安全性でございます。

（１）の主剤ですが、主剤はケトプロフェンで、食品安全委員会でADIが設定されており、先ほど御審議いただいたとおり、今回の改版で評価結果に変更はない見込みとなっております。

（２）の添加剤でございます。

机上配布資料２の３ページをお開きください。

評価書案に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。

まず１つ目の○○ですが、こちらはワクチン添加剤として評価実績はありませんが、○○がワクチン添加剤として食品から通常摂取する成分に該当すると評価済みですので、同様に１の（２）に該当するという案にしております。

次の○○については、ワクチン添加剤として評価実績がありますが、１用量中○○mgまでのものという条件がついております。本剤の１用量中の○○の含有量は評価書案の６ページの21行目から計算を記載しております。牛の体重にもよりますが、本剤１用量中の含有量は○○mgを超える可能性が高いと考えております。また、一般薬の添加剤としても評価実績が

ありますが、最大で1用量中〇〇 mgのもので、こちらの用量も超えるということになります。ですので、参考資料1の考え方で検討していきますと、EUでMRL設定不要とされており、そこに該当するという案にしております。

次の〇〇でございます。こちらはワクチン添加剤として評価実績はありません。一般薬の添加剤としては評価済みですが、本製剤中の含有量が「適量」ですので、含有量が比較できないという状況でございます。一般薬の添加剤として評価した際は、〇〇を考慮せずに〇〇として評価しておりますので、今回も同様に、〇〇として考えますと、〇〇は日本食品成分表に掲載されているため、食品から通常摂取する成分に該当するという案にしております。

そして、最後の〇〇はワクチン添加剤として評価済みでございます。

評価書案にお戻りいただきまして、5ページをお開きください。

11行目から先ほど御説明した内容について記載しております。

17行目から、結論としまして、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。

いただいた御意見ですが、6ページに記載しております。〇〇、〇〇から事務局のとおりで問題ないと思いますとコメントを頂戴いたしました。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、これまでのところについて、特に問題、コメント等がありましたらお願いいたします。

注射剤で添加物、製剤としての開発がされていて、添加物に〇〇、〇〇、〇〇等が含まれているということですが、こちらは製剤の添加物として認めるという方向で問題ないとする方向でよろしいでしょうか。

皆さんうなずいていただきましたので、こちらまでのところは問題ないと考えたいと思います。

それでは、それ以降のところをお願いするというところでよろしいですか。

〇事務局 では、続きまして残留試験から御説明いたします。評価書案の7ページをお開きください。

残留試験については2023年にケトプロフェンの評価を行った際に既に提出されておりましたので、ケトプロフェンの評価書に記載されております。ですので、今回そこからそのまま転記しております。

次に、8ページをお開きください。

安全性試験でございます。

まず6行目から①ですが、牛に本製剤を通常投与量、3倍量、5倍量を9日間、通常の3倍の期間皮下投与した試験でございます。身体検査、体重、摂餌量、節水量、血液学的検査及び尿検査では投与に関連する異常はみられなかったとされております。一般状態観察では3倍量以上の投与群で血便がみられたとされております。注射部位の観察では投与量に 관련된腫脹がみられたとされております。剖検や病理組織学的検査では、通常投与量以上で第四胃で幽門

粘膜の異常や限局性潰瘍、腎臓で尿細管の変性や拡張、間質線維化など、注射部位で浮腫などの変化がみられております。血液生化学検査では、第四胃潰瘍に起因すると考えられる変化としてアルブミンなどの低値がみられたとされております。結論としては、通常投与量では第四胃の潰瘍はみられず、腎病変は軽微から軽度であったことから、忍容性は良好と考えられたとしております。

23行目ですが、混合細胞炎については、〇〇からの御意見で混合性炎症に修正しております。

9ページの事務局ボックスを御覧ください。

訳が血便でよいかということについて御意見を伺ったところ、〇〇からは血便でよいということでしたが、〇〇から鮮血便でいかがでしょうかと御意見をいただいたので、修正しております。

次に、9ページの16行目から②の注射部位忍容性試験でございます。この試験では、牛に本製剤を通常投与量を3日間皮下投与しております。一般状態には異常はみられず、注射部位では肉眼観察で腫脹、病理検査で出血や浮腫などがみられたが、投与28日後以降に回復がみられたことから、一般状態に有害影響を及ぼさず、注射部位の炎症性反応は回復性であることが示されたとしております。

28行目は、先ほどの試験と同様に混合性炎症に修正したいと考えております。

次に、10ページの(2)臨床試験でございます。こちらは発熱等の症状がある牛に本製剤の通常投与量を単回皮下投与しております。投与6時間後まで異常はみられず、安全性が示されたとしております。

11ページの食品健康影響評価を御覧ください。

これまで御説明した内容を順番に記載しております。結論としては、15行目から、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しております。

こちらの評価書についても、全体的に主語が「動物用医薬品専門調査会は」など、明確に分かるように修正したいと考えております。

この結論でよいか、御審議をお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、これまでの説明について御意見、コメント等をお願いしたいと思います。

残留のところからということで、7ページにお戻りください。

7ページの残留試験について、こちらは以前の評価書からそのままという形になると思いますが、残留試験の牛のデータについて特によろしいでしょうか。いずれもケトプロフェンとM1についてLOQ以下になるということで示されております。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次に、8ページの3. 牛に対する安全性ということで、安全性試験について文言の修正等がされております。

16行目のfrank blood in fecesのところ、血便でも良いのだが、明るい色のということで、

〇〇から鮮血便という御提案をいただいておりますが、こちらでよろしいですか。多分肉眼でという話だと、肉眼なのかテストテープ的なもので見ているのか分からないのですが、わざわざfrankとついているということなので、そちらでも良いかなと思いますが、何か御意見等はございますか。よろしいですか。

ありがとうございます。

もう一つ、混合細胞炎はあまり聞きなれない言葉だなと思ったところですが、混合性炎症という御提案を〇〇からいただいておりますが。

〇〇〇

〇〇は多分退室されていると思いますが、混合性炎症も僕はイメージしにくいのですが、どういった内容になるのですか。

〇〇〇 どちらも何とも言えないところはあるのですが、もう一度確認させてもらっても良いですかね。多分好中球やリンパ球など様々な種類の細胞が出ているということなのだろうと。それがどういう言葉を使うのが良いのかなというところかなと思ってはいるのですが。

〇〇〇 僕も恐らくそうだと思いますが、あまりふだん使わない用語なので。

〇〇〇 元の言葉を調べて、そちらを書きおいても良いのかなとは思いますが、混合細胞炎ということもあまりぴんとこないのですが、こちらは使いますか。

〇〇〇 いえ、あまり使わないです。

〇〇〇 多分炎症が遷延化しているような状態かなと。肉芽に移るような状態かなと思うので、必ずしも細菌とウイルス等様々な原因によるというわけでもないとは思っているので、原著に沿った形に、少なくとも括弧つきで後ろにはつくようにしたいと思いますので、もう一度確認させていただければと思います。

〇〇〇 お願いします。

〇〇〇 事務局、よろしいでしょうか。私も含めて、元の言葉をもう一度調べて直すという形にしたいと思います。

〇事務局 原著での表現を確認いたします。

〇〇〇 お願いいたします。

あとは、9ページのところも同じ形にしたいと思います。そのほか、安全性の試験のところでは何か御意見等はございますか。よろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、次が10ページの臨床試験ですが、こちら以前から記載されているもので、特に修正の意見はいただけていないということになると思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

これらの試験結果を踏まえて、食品健康影響評価が11ページに記載されておりますが、こちらについても、調査会の見解として、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結論を御提案いただいておりますが、こちらでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、一部確認するところが残っておりますが、結論としては動くことはないだろうということで、今回審議を行ったケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ケトフィス）に係る健康食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、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内容で、資料6をもとに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等を伺いたいと思いますので、よろしく願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。本日御意見をいただいた内容について、座長と御相談しながら事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様にご確認いただきますので、よろしく願いいたします。

本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きを進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、よろしく願いいたします。

○○○ ありがとうございます。

それでは、あと30分ではありますが、議題（6）の「農薬及び動物用医薬品（ピペロニルブトキシド）に係る食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

お手元に資料7を御準備ください。

資料7の1ページ目に事務局ボックスを記載しています。ピペロニルブトキシドについては、先生方にこれまで継続で審議いただいております。御存じのとおりでして、動物用医薬品と農薬の使用用途があるため、動物用医薬品専門調査会と農薬専門調査会においてリレー審議を行う成分でございます。

今回、珍しく動薬調査会が先議ということで、毒性試験については海外評価書や引用されている公表文献をもとに評価を進めていただいております。たくさんある知見の中には疫学研究も含まれておまして、その疫学研究については、今回ではなく次回以降、疫学の先生を専門参考人として呼びまして御審議いただくことを予定しております。

したがって、どのみち、この成分ピペロニルブトキシドについては、次回以降に継続審議となるのですが、次回以降の審議にスムーズにつながるようということで、順番が前後してしましまして恐縮ですが、10の（2）の免疫毒性試験の御審議を先に進めていただきまして、その後、時間が許す限り、亜急性毒性試験や生殖発生毒性試験に戻っていただきまして、前回の宿題部分を優先して順次御審議をお願いできればと考えております。

それでは、詳細について、事務局から続いて説明させていただきます。

○事務局 まず、免疫毒性試験についてですが、評価書案の91ページをお開きください。

免疫毒性試験について、結果などの概要を表74に記載しております。

次のページにかけての事務局ボックスも併せて御覧いただければと思います。

免疫毒性試験については、海外の評価機関ではEPAのみ評価書に記載されております。ほかの評価機関の評価書には記載されておられません。EPAについても、免疫毒性試験は評価対象とはしていないという状況でございます。

免疫毒性試験についての結論として、92ページの4行目から御覧ください。

2つ案を作成しております。案1がほかの参考資料とした毒性試験と同様に、動薬調査会としての判断は記載せずに、EPAの判断を記載するという案でございます。そして、案2が原著を入手して動薬調査会として判断をするという案でございます。どちらがよいか今回御審議をお願いいたします。

また、もし案2とする場合、動薬の評価書では免疫毒性に関して詳細に評価書に記載する事例が少ないため、免疫毒性の専門家を専門参考人として呼び出す必要があるかも今回御審議をお願いいたします。

いただいたコメントですが、〇〇から、これまでも免疫毒性の評価は必須としていないので、現在の案でよいと思いますとコメントを頂戴いたしました。

まずここまで御審議をお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、この免疫毒性試験の扱いについて御意見を伺えると幸いです。案1がEPAの見解を書くような形ということで、動薬としての判断はしない。案2としては、もう少し原著等も入手して動薬調査会としての見解を記載するという方向性という形になるかと思いますが、どのようにお考えかというところ、御意見をいただけると幸いです。いかがでしょうか。

こちらから振ってしまうと、〇〇はいかがお考えですか。

〇〇〇

単回投与、5日間投与ですか。T細胞数、B細胞数、IgM産生量なども減少しているということなので、そういう影響があるのかなと思いますが、用量が結構高いので、特にPODにならないのであれば、〇〇がおっしゃるとおりで良いのではないかなと考えています。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇はいかがですか。

〇〇〇 私もこれまでの経緯は把握していませんが、そもそも免疫毒性をこの中であまり評価していないというのはこれまで何か理由があったりするのですか。

〇〇〇 事務局さん、いかがでしょうか。

〇事務局 事務局でございます。

今回、毒性試験のところについては海外の評価書を用いた評価書評価ということになるのですが、免疫毒性試験についてほかのHealth Canadaなどの評価書も確認いたしましたが、特段記載はないという状況でございました。

回答になっているか分からないのですが、EPAの判断としては評価書の91ページ目の9行目から12行目に書いているとおりののですが、EPAで免疫毒性試験を評価に使用しないとした理由としては、免疫毒性試験においてその他の各種毒性試験より低いPODまたは感受性の高いエンドポイントが認められるとは考えられないことからという理由が記載されている状況でございました。

なお、こちらは本当に補足説明にはなるのですが、JECFAのガイダンスドキュメント、モノグラファーやレビュアーに対する2016年のガイダンスドキュメントも確認して、免疫毒性試験の扱いについて見てみたのですが、免疫毒性試験はスペシャルスタディーズの一つの例として挙げられていて、スポンサーから関連資料の提出があればレビューすることと記載されているのみで、必須という形での記載にはなっていない状況でございます。

こういった状況もありまして、事務局から案1、または対案として案2ということでお示しさせていただきました。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

少なくともこれまでの経緯などを考えますと、PODに関係しないという先ほどの先生の御意見と同じで、用量を見ますとNOAELよりも高い用量で影響が出ているようですので、結果のみこのように記載して、EPAではこうだったという案1に賛同いたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかの先生方もよろしいでしょうか。

JECFAでも特段免疫抑制について特出した検討はしていないということで、今後の動向については注視していく必要があるかもしれないのですが、例えば血液学的検査などで細胞に変化があるなど、脾臓の重量といったものはこれまでも見ているところだとは思いますが、それ以上のところまでは必須とはしてこなかったということかなと思いますので、これは〇〇からも御意見をいただいているのでしたか。

〇事務局 事前に案1、案2を確認していただいたところ、案1でよいのではないかというコメントはいただいております。今回のコメント照会で正式にいただいたコメントではないのですが、事前に御相談した際にはそのような御意見でございました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほかの先生方で、記載の仕方ということだと思いますが、やはりもう少し見たほうが良いのではないかというお考えはありますでしょうか。

お願いします。

〇〇〇 先ほど混合性炎症と出てきたのはこの剤ですね。それを考えると、免疫毒性というのが、一つ。

〇事務局 〇〇、すみません。先ほどの混合性炎症はケトプロフェンですので、今回とは違う

剤です。

〇〇〇 失礼いたしました。間違えました。

〇〇〇 特にT cell、B cellの数が減っているとしても、非常に高い濃度であるということもあって、特に今回のみ委員会としての見解を記載する必要はないのではないかという形で考えても良いのかなと思いますが、よろしいでしょうか。

〇〇も大丈夫ですか。ありがとうございます。

それでは、こちらについては、免疫毒性については引用するという案1の形で進めていきたいと考えます。ありがとうございます。

それでは、引き続き事務局の説明をお願いいたします。

〇事務局 承知いたしました。

続いて、前回御審議いただいた部分の宿題についてですが、まず、36ページの(13)の亜急性毒性試験でございます。こちらは、前回、本文での記載について結論がまとまらずに、案1と2を作成いたしました。案1が〇〇の御意見ですが、〇〇が今回御欠席なので、次回以降御審議をお願いしたいと思います。

次に、51ページをお開きください。

51ページの23行目から生殖発生毒性試験でございます。

まず(1)の試験ですが、毒性所見は52ページの表52にお示ししております。F₁の生後0日及び4日の低用量群での体重低値について、前回、低用量は毒性とせずに中用量以上を毒性とするということになりましたが、中用量の体重は低用量よりも高いため、高用量のみ毒性とするように修正いたしました。また、PND7以降については高用量のみ毒性としていましたが、中用量以上に修正しております。

〇〇、〇〇、また、評価書案には反映できておりませんが、〇〇からもこの修正でよい旨、コメントを頂戴いたしました。

次に、56ページをお開きください。

(4)の試験でございます。前回は試験名を繁殖試験としていたところ、交配開始と同時に投与を開始しているのが、繁殖試験と言えないのではという御意見があって、宿題となったものでございます。コメント照会の時点では、投与期間がOECDガイドラインを満たしていることなどから、発達神経毒性試験と修正しておりました。また、もう一つの案として、57ページの11行目から記載しておりますが、妊娠期間及び授乳期間における母動物ばく露による児動物の行動発達への影響に関する試験とするほうがよいか、御意見を伺っておりました。

いただいた御意見は58ページから記載しております。

まず、〇〇からは、どちらかといえば発達神経毒性試験ではなく、「～に関する試験」がよいという御意見をいただきました。

〇〇からは、発達神経毒性試験でも問題ないと思いますとコメントを頂戴いたしました。

試験項目が発達神経毒性試験のOECDのガイドラインを満たしていないことから、今は「～に関する試験」としてありますが、これでよいか御審議をお願いいたします。

また、〇〇から御意見をいただきまして、56ページの7行目から9行目にかけて青字のとおり修正しております。これらについては、59ページからの(5)の試験においても同様でございます。

また、反映できておりませんが、〇〇から事務局案でよいとコメントを頂戴いたしました。試験のタイトルや文章、また、表58と表60の記載についてこれでよいか、御審議をお願いいたします。

〇〇〇 御説明ありがとうございます。

それでは、御説明について御意見、コメントをお願いしたいと思います。

最初の36ページの亜急性毒性の記載については次に回したいと思います。

52ページの表52の修正について、こちらでよろしいか、皆様の御意見を確認したいと思いますが、こちらは〇〇、〇〇、〇〇から問題ないであろうと御確認いただいたことですが、追加あるいは反対意見等がなければ、こちらで進めたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、適切に修正いただいたということで、次に56ページと57ページあたりの試験のタイトルですが、繁殖試験としても発達神経毒性としてもどちらとしても要件が全部満たされていないということです。幾つか御意見をいただいているところですが、〇〇、〇〇、いかがでしょうか。

〇〇、先に聞いても良いですか。

〇〇〇 今コメントがあったとおり、少しデータが足りなかつたりしますので、どう表記して良いかというところは難しいのですが、これは妊娠期・授乳期ばく露試験のデータかなとは思いましたので、その後の検査項目を考えて、広義の発達神経毒性試験という表現でも良いのでは、とコメントさせていただきました。

〇〇〇 広義には繁殖も含めて神経発達毒性ということなのかなとは思いますが、OECDのガイドラインどおりではないよということが分かるような記載のほうが誤解を生まないのかなというところ。

〇〇〇 その辺りはどうしても試験に幅がありますので、どこまでをどの試験名で表現するかというところで、難しいところだなとは感じています。

〇〇〇 〇〇はあまり厳密な名前ではなくて、「～の試験」という形にしたほうがという御意見でしょうか。

〇〇〇 そうです。意見のとおりでして、今反映されているとおりです。少し分かりにくい表現ですが、より正確なほうが良いかなと思った次第です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほかの先生方で、それよりもほかの案なども含めて何か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。

難しいですね。ガイドラインどおりの試験ではないので、何と呼んで良いかというところなのですが、これは脳の病理組織学的解析がないのでガイドラインどおりではないというお話だっ

たと思います。ただ目的としては発達神経毒性を狙って行動試験を行っていますし、ガイドラインどおりに脳の病理組織学解析をしても実質的にはほとんど毒性に関する情報は得られないと思いますので、試験から得られる結果を反映したタイトルが良いのではないかなと思います。判断が難しく曖昧な回答で申し訳ありませんが、基本的には〇〇のご意見に賛成です。

〇〇〇 〇〇、〇〇、いかがですか。

〇〇。

〇〇〇 私は専門ではないのですが、単に説明的なほうが分かりやすいかなと思ったのみです。本当に専門ではないです。

〇〇〇 〇〇、何か御意見はありませんか。

〇〇〇 私も専門ではないので判断はできないのですが、やはりぴったり合う言葉がないということであれば、説明的にはなるが、内容をきっちり示した〇〇の案のほうが理解はしやすいのかなと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

なかなかどちらかの選択は難しいということもありつつ、〇〇は最終的には発達神経毒性試験で、前の児動物の行動発達への影響などというところは抜いてということですか。

〇〇〇 そうなります。この試験に限らず、この食品安全委員会で取り上げる試験の中にはOECDのガイドラインを全部満たしていないものも毒性評価のデータとして使っており、病理データや血液データがないという試験は生殖発生に関わる試験以外でもみられていましたので、それに合わせて細かくタイトルづけをするより、ざっくり種類分けをした方が良いと思っています。その種類分けをする中で〇〇が前回コメントされたように、繁殖試験かと言われると、交配段階の雄には投与していませんので、親(雌)のデータもありますが、行動的なもののみですが児動物への発達神経毒性をメインに調べているため、そういう観点でコメントさせていただいています。

〇〇〇 ほかの先生、いかがでしょうか。どちらも一長一短ということにどうしてもなってしまうところはあると思います。

お願いします。

〇〇〇 こういう事例は過去にないのでしょうか。多分こういう抜けている試験は過去にもあるのではないかなと思いますが、事務局で把握しておられるようであればお知らせいただくと助かります。

〇〇〇 どうも御議論ありがとうございます。食品安全委員会の〇〇です。

これは農薬とのリレー審議になるわけなのですが、農薬の事例がかなり参考になると思いますので、それをお伝えしますと、あえて詳しい題名はつけません。例えば発達神経毒性試験という、これはそういう目的で行われたというコンセンサスが得られれば、その題名で、ただ、ガイドライン的にはどういう項目が足りないというのは御議論いただいて、その中でも判断できるという結論を示していますので、また新しい題名をつけてしまうと逆に混乱してしまうと思いますので、この試験が繁殖試験ではなくて発達神経毒性試験として評価できるのであれば

そういった題名で、御議論の中で神経毒性の病理がないなどそういった中でも判断は可能であるという結論で御審議いただければ良いなと考えています。

だから、結論から言いますと、あまり長いタイトルはつけたことはありませんということですので。よろしくをお願いします。

〇〇〇 先生、ありがとうございました。

ということですので、これももともと農薬にも行くということなので、農薬の会議とも合わせて、なるべく端的にということ、発達神経毒性試験という書き方になるということですか。

〇〇、どうぞ。

〇〇〇 58ページの25行目で事前コメントさせていただいたのですが、もし発達神経毒性と明記した場合に、これは情報が不十分でありますので、このまま本文の形にするのか、あるいは参考資料にするのかという議論もこの後になってくるのかなと考えております。見ていることが行動実験程度ですので、それで本文のとおりでよいのかということがこの後の懸念事項かと思えます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

本試験でのNOAELという形では一応出しているのが今の案だとは思いますが、本試験のNOAELも参考試験にすると書けないという形になってくるとは思いますが、少なくともこの試験でのデータとして、数字を出すか出さないかというところにかかってくるとは思いますが、その辺り、いかがでしょうか。

〇〇としては、どちらかという、もし発達神経毒性とした場合は、参考資料という形で数字を出さないほうがよさそうということになりますか。

〇〇〇 いえ、参考資料にしたほうが良いという意味ではなくて、過去のことも含めてもう一回議論するところかなと思うところです。

〇〇〇 そうしたら、事務局で農薬、全部ということではなくても良いかなとは思いますが、こういった事例で発達神経毒性として、行動がほとんどではあるが、ある程度NOAELを出している事例があるのかというところを見ていただくことは可能でしょうか。かなり大変ですかね。

〇事務局 事務局でございます。

確認をする中で、ひょっとするとNon-GLPかどうかや、海外評価書において例えばacceptableとしているか、Non-acceptableとしているかなど、詳細なところまで追えない可能性はあるのですが、こういった観点で事務局で調べてほしいということであれば、そのようにさせていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

〇〇〇

この試験は結論が判断できるかどうかということだと思います。例えば発達神経毒性として、今あるデータの中でガイドラインにがっつき合っているというのは今まで再評価の農薬などと大分古くなっているもので、ほとんどないのですよ。その中で病理がないから駄目など、そ

ういうガイドラインにがっちりしたものはほとんどなくて、今みられている行動の状況や、それから、自発運動の抑制または摂餌量の抑制など、さらには体重減少といったものも神経毒性とは別に影響を及ぼす項目は結構ありますので、そういったものを総合的に御判断いただいて、どういう結論が出せるのかというところで御議論いただければと思います。その上で結論を出せない場合、数値的なNOAELやLOAELといったものが出せないという場合には参考資料になると思います。

また、農薬で御議論いただいて、そこでまた違う結論が出た場合には合同審議になるのですよね。そういう位置づけになりますよね。その辺もありますので、今ある中で、題名は別として、何が評価できるのかを議論していただければ良いかなとは考えております。

以上です。よろしく願いいたします。

〇〇〇 〇〇、良いですか。

〇〇は発達神経毒性試験とするのはあまり賛成ではないようなのですが、浅野先生のお話を勘案しますと、かなりの数の発達神経毒性の項目の行動試験を実施していますので、私としてはこれは発達神経毒性試験と位置づけても良いのではないかなと考えます。

〇〇〇 私も特にこのことに異を唱えるものではありませんので、特に異議はございませんので、発達神経毒性試験のタイトルでも十分よろしいかと思えます。

〇〇〇 今、先生方に不十分なデータで本当に心苦しいのですが、そういった中でどういうことが評価できるのかを御議論いただければ幸いです。その上で結論はどこまで言えるのかを出していただければ良いと思います。これは、動薬でどういう結論を出したからとか農薬でどういう結論を出したからではなくて、専門の先生方が総合的に御判断いただいて、適切な安全性の評価ができればと思っていますので、思うところを活発に御議論いただければよろしいと思いますので、できるだけデータが拾える、専門家の判断ができる状況でこう考えるという御提案をいただければ、それでよろしいかと思えます。それで最終的に皆さんで御議論いただければと思います。よろしく願いいたします。

〇〇〇 そうしたら、次回も継続していることでもありますし、もう少し考えて、例えば本当に発達神経毒性に関する試験など、なかなか全部がそろうのは難しいところではある中で、この試験ではNOAELをどう考えたというのはなるべく書けるほうが良いのかなというところもありますので、次回に持ち越す中でより適切な表現にしてはどうかなと。事務局とも相談させていただく形で進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

事務局さん、中途半端にってしまったのですが、今日決めなくてもよろしいですか。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 少し事例なども合わせて、適切にほかに合わせる名前があれば、その今のものに合わせたらどうかなと思いますので、全部調べなくても良いかなと思いますが、何か適切なものが少しあればというところで相談させてください。

よろしいでしょうか。時間が少し押してしまったので、今日はここまでということでもよろしかったでしょうか。

すみません。不手際で時間が長引いてしまいましたが、本日のピペロニルブトキシドに係る議論はここまでとさせていただきたいと考えます。

それでは、引き続き議事の（7）「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。

○事務局 いえ、ございません。

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

○○○ ありがとうございます。

それでは、これをもちまして、第278回「動物用医薬品専門調査会」の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会といたします。お忙しいところ、どうもありがとうございました。