

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第275回) 議事録

1. 日時 令和6年11月14日(木) 14:00~16:03

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) 農薬・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
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

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

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員

(事務局)

中局長、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6年11月14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)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6年10月23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

○石塚座長 では、定刻になりましたので、ただいまから第275回「動物用医薬品専門調査会」を開催したいと思います。

先生方、ビデオはオンでお願いいたします。

本日なのですが、伊吹専門委員、大山専門委員が御欠席で、大山先生については遅れて御出席いただけるかもしれないと伺っております。12名の専門委員が現時点で御出席となっております。

小川専門委員なのですが、30分ほど遅れて出席される予定です。

本日の会議全体のスケジュールについて、お手元に議事次第が配付されておりますので、御覧いただければと思います。

議題に入ります前に、事務局から議事、資料の確認をお願いします。

○五島課長補佐 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」、「農薬・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。

本日の調査会は、ウェブ会議を併用して公開にて開催いたします。

次に、資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、それから、資料1から3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5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。不足の資料等ございましたら事務局にお知らせください。

○石塚座長 先生方、よろしいでしょうか。

では、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づいて、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告をお願いします。

○五島課長補佐 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。

○石塚座長 ありがとうございます。

先生方に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。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、早速なのですが、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」の議事に入りたいと思います。

まずは、事務局から御説明をお願いいたします。

○久保評価専門官 承知しました。

それでは、資料ですが、資料2と参考資料1と2、また、机上配布資料1から4をお手元に御準備のほど、よろしく願いいたします。

今回御審議いただく成分は、ワクチン添加剤として使用される成分であるベンジルペニシリンカリウムとなります。

まず、参考資料2を御確認いただけますでしょうか。

こちらは農林水産省からの本成分に関する評価要請文書となります。

まず背景について御説明させていただきます。参考資料2の裏面を御覧ください。

ベンジルペニシリンカリウムは、現在農林水産省で開発中のイノシシ用豚熱経口ワクチンの添加剤として使用される成分となります。

農林水産省は、野生イノシシにおける豚熱の感染拡大防止対策として、ドイツから輸入した経口ワクチンの散布を全国39都府県で実施しております。現時点では、野生イノシシに対する豚熱経口ワクチンの供給はドイツからの輸入に100%依存している状況のため、農林水産省で国産の豚熱経口ワクチンの開発が進められているところです。

そこで、そのワクチンにまだ食品安全委員会で評価がなされていないベンジルペニシリンカリウムを添加剤として使用する可能性があることから、野生イノシシがジビエとして利用されることも考慮されまして、評価要請がなされました。

以上が背景となっております。

次に、動物用ワクチンの添加剤の評価の考え方について御説明します。こちらは参考資料1を御覧ください。

今回の成分は動物用ワクチンの添加剤となっておりますので、この考え方に基づいて評価を行うこととなります。

この考え方における各分類について、簡単に御説明させていただきます。

それでは、参考資料1の5ページをお開きください。

こちらが考え方の流れとなっております。

まず前提として、ワクチン1用量を接種した直後の注射部位を人が摂取する場合を想定しています。

まず1つ目の分類は、食品として通常摂取されている成分です。こちらは日本食品標準成分表に基づいて判断をしています。

2つ目は、食品添加物として使用されており、ワクチン1用量中の含有量が食品添加物としての摂取を上回らない成分です。国内及び海外における食品添加物としての使用に基づき判断をします。

3つ目の分類は、ADI及びMRLの設定が不要とされている成分となります。日本において不要とされているもの及び国際機関等において不要と判断されているものも対象に含まれます。

4つ目の分類は、ADI等が設定されており、含有量が当該ADIを上回らない成分となっております。

こちらの考え方について、3ページを御確認いただけますでしょうか。

4の(1)の①に考え方の具体的な計算方法を記載しておりますが、ワクチン1用量中の含有量を小児の平均体重(16.5 kg)で除した結果、ADIまたはTDIを超えるものではないことが確認された成分が当分類に該当します。海外における評価結果も同様の計算方法でこの分類に該当するかを検討します。

5ページのフロー図に戻っていただきまして、分類の1から4に当てはまらない成分は個別に検討することになります。今回のベンジルペニシリンカリウムは分類1から4のいずれにも該当しないと考えられますので、5のその他として個別に検討した評価案を今回作成しております。

それでは、成分の概要について説明をさせていただきます。こちらは机上配布資料1を御覧ください。

ベンジルペニシリンカリウムとなります。用途は培地添加剤で、培養時のコンタミネーション防止のために添加される成分となります。今回対象の豚熱経口ワクチン1用量中に32単位含まれております。使用目的/状況等の欄ですが、ベンジルペニシリンカリウムは日本薬局方に収載されている医薬品となっております。

食品安全委員会におきましては、2007年にベンジルペニシリンの評価がされておりました。ベンジルペニシリンは一日摂取量30 µg/人未満であれば、人に重大な危険は及ぼさないと判断がされております。

机上配布資料2を御確認いただきたいのですが、こちらは国際機関等の評価実績をまとめた表となっております。ここに設定根拠をお示ししているのですが、食品安全委員会の欄ですが、40 µg未満のベンジルペニシリンの経口摂取によっても過敏症が生じたと考えられる症例に基づき設定されておまして、JECFAにおきましても同様の判断がされております。

また机上配布資料1に戻ります。

国内におきましては、牛、豚、鶏及び魚介類においてMRLが設定されている状況です。動物用医薬品の成分としても使用されておまして、牛用の静注製剤の主成分として使用されております。その他、動物用ワクチンの添加剤としても使用されている実績がございます。

人用医薬品としても古くから使用されておまして、注射用では1回30~60万単位を1日2~4回筋肉内注射するとされております。経口用製剤では、1回40万単位を1日2~4回経口投与するとされております。

では、2ページに進みます。

海外における知見をまとめております。

JECFAにおきましては、食品安全委員会と同様にベンジルペニシリンの一日摂取量30 µg/人未満とすべきであると判断がされており、MRLが設定されております。

EMAでも同様のMRLが設定されております。

APVMAではベンジルペニシリンプロカインとしてADIが設定されておりまして、JECFAの評価結果に基づいて設定がされているような状況となっております。

それでは、食品健康影響評価の欄に進みます。

繰り返しとなりますが、ワクチン添加剤の成分の評価はこの参考資料1としてお示ししております考え方に沿って実施いたします。

ベンジルペニシリンについては、一日摂取量が設定されているものの、ADIとは異なると考えられますので、個別に検討した評価案を作成いたしております。

まず、ベンジルペニシリンカリウム32単位をベンジルペニシリンとしての重量に換算すると19.2 µgとなりまして、食品安全委員会及びJECFAにおいて一日許容摂取量として判断された30 µgは下回っております。

また、ベンジルペニシリンの薬物動態について、食品安全委員会のベンジルペニシリンの評価書におきましては、吸収、分布、代謝、排泄について動物種間での差はなく、いずれも速やかに吸収、排泄されていた旨が記載されております。

ここで机上配布資料3を御確認いただけますでしょうか。

こちらは食品安全委員会やJECFAの評価書より薬物動態試験の知見をまとめたものとなっております。

①の山羊と②の鶏の試験におきましては、体内分布濃度はいずれも1時間以内に最高値を示しておりまして、血中と筋肉中の最高濃度を黄色マーカーでお示ししております。また、およそ12時間以降は検出限界未満となっているような結果です。

次のページに進みますが、③の豚の試験におきまして、大山先生より検出限界値の単位について御指摘をいただいております。こちらの試験はJECFAのモノグラフに記載されている試験となっております。原著は机上配布資料4としてお示ししているものです。豚の試験はこの11ページに記載されております。検出限界に関する表記は事務局ボックス内に記載のとおりとなっていることを確認いたしております。

次に、机上配布資料3の④～⑦には牛の薬物動態試験結果をまとめております。薬物動態試験については、いずれの畜種におきましても速やかに吸収、排泄されている結果となっております。

机上配布資料1に戻りますが、3ページの御確認をお願いいたします。

今の山羊と鶏の薬物動態試験の情報を用いまして、32単位を動物へ投与した場合の筋肉への分布濃度や筋肉3kgを人が摂取した場合の推定摂取量を試算いたしました。結果は3ページの上の表のとおりとなっております。

この3kgという数字ですが、3ページの下脚注1に説明を載せておりますが、EHC240において、食品添加物のばく露評価における理論最大摂取量の推定において、体重60kgの人が1日最大3kgの食品を摂取するとして試算されていることから採用いたしました。32単位を投与した動物の体内濃度が最大のときに、人が動物の筋肉3kgを摂取した場合、山羊では8.7 µg、鶏では0.567 µgのベンジルペニシリンカリウムを摂取することになります。

山羊は筋肉中濃度を測定したデータがなかったために、血中濃度より算出した数字となっております。鶏は筋肉中濃度より算出しています。

食品安全委員会において設定されているベンジルペニシリンの一日摂取量30 µgですが、人1人当たりの摂取量となっておりますので、ADIではありませんが、この30 µgを国民平均体重である55.1 kgで除すと0.54 µg/kgとなります。

この数値を仮にベンジルペニシリンのADIとして、冒頭に御説明しました動物用ワクチンの考え方の分類4のADIが設定されている場合の考え方を適用しますと、山羊と鶏から人が摂取すると推定される最大量を小児の平均体重（16.5 kg）で除した値はいずれも0.54を下回っております。

また、体内最高濃度は山羊では投与10分後となっております、鶏では投与60分後に観測されておりますので、人が摂取するまでの時間を考慮すると、畜産物を介する実際の摂取量は試算の数値よりもさらに少なくなると考えています。

ここで、大山専門委員より御指摘をいただいております。

まず1点目ですが、数字が1桁間違っておりましたので、修正しております。表の赤字の部分です。

2点目としまして、実際の評価には推定一日摂取量を用いるのだと思われますとの御意見をいただいております。

この筋肉3 kgのところなのですが、3 kgを摂取することを想定した理由としましては、動物用ワクチンの添加剤の評価の考え方におきまして、1用量を摂取した直後の注射部位を人が摂取する場合、つまり、1用量中の含有量ほぼ全量を摂取する場合を想定していることを踏まえまして、人が摂取する最大量として3 kgという数字を設定いたしました。この試算におきまして、小児を含む人がワクチン摂取動物の筋肉3 kgを摂取したとしても、影響は無視できる程度と考えております。

ここで一回説明を区切らせていただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○石塚座長 ありがとうございます。

それでは、先生方のここまでの説明で何か御不明な点、御質問もしくは御意見がございましたらお願いいたします。

資料を様々使って説明いただいたのですが、机上配布資料を中心に御説明いただきましたが、こちらの3ページ目までいかがでしょうか。

もし特に御質問がないということでしたら、御説明を続けていただこうと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、引き続き事務局で御説明をお願いできますか。

○久保評価専門官 承知しました。

では、まとめの記載案について御説明させていただきます。

机上配布資料1の4ページに事務局案としてお示ししている文章ですが、こちらは資料2の動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価結果案にも同じ文章を記載しております

ので、資料2の15ページを御覧いただけますでしょうか。

評価結果の概要の欄です。こちらはまとめの記載案ですが、「ベンジルペニシリンカリウム」は、抗生物質製剤として動物用及び人用医薬品で使用されている成分である。動物用ワクチンの添加剤としての本成分の1用量中の含有量(32単位、ベンジルペニシリンとして19.2 µg)は、食品安全委員会及びJECFAにおいて、人に重大な危険は及ぼさないと判断されたベンジルペニシリンの一日摂取量30 µg/人を下回っている。また、人用医薬品の1回分の投与量(30~60万単位)の約10万分の5から10万分の10であり、本成分を含む動物用ワクチンが哺乳類動物や家畜に接種された場合には、本成分は速やかに吸収、排泄され、畜産物に残存する可能性はほとんどないと考えられる。したがって、動物用ワクチンの添加剤として含まれる本成分の食品健康影響は無視できる程度と考えられるという記載案としております。コメント照会後に青字の部分を追記しております。

また、ベンジルペニシリンの薬物動態ですが、水産動物の情報がありませんので、哺乳類動物と家畜のワクチンの添加剤としての使用に制限した案としております。評価結果の概要の文中にも記載しておりまして、また、上の3つ並んでいる枠の真ん中が備考欄になるのですが、この備考欄に使用制限を記載しておりますので、併せて御確認をお願いいたします。

島田専門委員より、事務局案に賛成する旨、コメントをいただいております。

説明は以上です。評価案の記載について問題がないか、御審議のほど、よろしく願いいたします。

○石塚座長 御説明ありがとうございました。

今回のベンジルペニシリンカリウムなのですが、あくまでも培養時の培地への添加剤として用いるということで、人用医薬品の10万分の5であったり、非常に低い用量となっております。

資料2の15ページ目、今、事務局から御説明いただいた赤字ですが、こちらでもし先生方から何か御意見がございましたらお願いします。

小川先生、お願いします。

○小川座長代理 すみません。途中からだだったので十分に理解できていないかと思いますが、先生が今おっしゃったように、これはあえて添加するのではなく培地から残留するものであるという認識なのですが、それが分かるような形であれば良いのかなと思っています。治療や予防というもののために添加するものではないということが分かるようになっていけば良いと思います。耐性菌ができないようにという意味合いで、その辺のことが分かるような形にさせていただければと思っておりました。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

こちらの評価結果の概要と、事務局に確認ですが、あくまでも培地添加剤ですよというところは一般の方が見る資料の中には入ってきませんよね。

○久保評価専門官 この動物用ワクチン添加剤の食品健康影響評価結果はホームページに掲載されますので、ここに載っている成分は動物用ワクチンの添加剤として評価されたというものは分かると思います。

○石塚座長 恐らく小川先生の御意見は、一般の方が動物用ワクチンの添加剤となったときに、例えば培養のためのコンタミネーション防止のために入れるなどというところ、実際に効かせるために使うものではないというところが分かりにくいのではないかという御指摘ではないかと思いますが、その辺り、一般の方が見て分かるような、これはあくまでも培地の培養時に入れるものですよのような用途は記載はないものですか。

○久保評価専門官 ワクチンの添加剤としてというところは、この表に載っているものはそういうものだというのは明らかではあると思いますが、それぞれの用途がどういった用途である、例えば安定剤のためですか、保存剤のためといった、詳しくはそれぞれの成分については明記していないような状況ではあるのですが。

○石塚座長 例えば15ページの概要で、動物用ワクチンの添加剤（培地のコンタミネーション防止のため）というような、培養時のコンタミネーション防止のためのような、そういう一言を書き入れることは可能なのですか。

○五島課長補佐 事務局でございます。

今回、評価結果の概要に「動物用ワクチンの添加剤として」という書き方にしておりますのは、今回評価要請を受けたきっかけとなったワクチン自体での使われ方が培地のコンタミネーション防止のためというような目的で添加されていたというところではあるのですが、ワクチン添加剤として評価された結果として載った場合に、特に目的を培地のコンタミネーション防止のためという目的に限定するというようなものではなく、机上配布資料1の中でもこれまで動物用ワクチンの添加剤として使用実績があるということを説明していたのですが、実際に食品安全委員会の過去のワクチン製剤の評価書の中にも、例えばワクチン添加剤として保存剤として添加されているなど、培地のコンタミネーション防止以外の目的で添加されているような製剤もほかにあるという状況もありますので、事務局からは「動物用ワクチンの添加剤としての使用に限り」というような言い方でいかがでしょうかということでご提案させていただいております。

今申し上げたワクチン添加剤で保存剤として添加されているなど、ほかの目的の例というのは、個々のワクチンの別の製剤の評価書の中にそう書かれるというような形にはなってしまうのですが、今回の添加剤としての評価の案としては「ワクチン添加剤としての使用に限り」という書き方でどうかということをご確認いただければと思っております。いかがでしょうか。

○石塚座長 分かりました。

そうしますと、ワクチンはあくまでも添加剤であるということで、どういう使われ方をしたのかなというのは、例えば議事録を見ていただいたり、そういうところで一般の方には見ていただくしかないかなと思いますが、取りあえず抗生物質として使用するというよ

りは添加剤としてというところで、一定程度そのそのものを使うのではないというところは添加剤というところに含まれてはいるとは思いますが、小川先生、いかがでしょうか。

○小川座長代理 ほかの剤がどうなのか分からないのですが、机上配布資料では、このベンジルペニシリンカリウムについては用途としてコンタミネーション防止のためという記載があるのですが、これも必ずセットで分かるような形になるということによろしいですか。

○石塚座長 机上配布資料は、これがこのまま公開されるわけではないので、セットではないと理解しています。

事務局、そうですね。

○久保評価専門官 そのとおりです。

○小川座長代理 今のところそうするしかないということであれば仕方がないのかなと思いますが、世界的に動物用医薬品に予防目的で抗生物質が、特にヒトが使うものと同じものであるので余計によろしくないと言われかけていますので、少し気をつけたほうが良いのかなと思いました。今のところは記載としては残せないということであれば、運用で気をつけていただくということをお願いしたいと思います。結構です。

○石塚座長 ありがとうございます。

それでは、一旦は添加剤として使用するに限るという事務局からの御提案のとおりで進めさせていただきまして、小川先生の御指摘のとおり、抗生物質はかなりセンシティブなところもありますが、今回の使われ方に関しては議事録にもしっかり残させていただきしたので、取りあえず概要としてはこの記載でいければと思います。

先生方、ほかに何か御意見もしくは御質問等がございましたらお願いします。大丈夫でしょうか。

それでは、もしもほかに御質問、御意見がないようでしたら、こちらのワクチン添加剤に係る評価をまとめたいと思います。

今回審議を行いました動物用ワクチン追加剤として使用するベンジルペニシリンカリウムなのですが、こちらに係る食品健康影響評価については、本動物用医薬品専門調査会において審議を行いました結果、動物用ワクチンの添加剤として使用される限り、こちらは事務局からも御指摘がありましたとおりですね。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を基に評価を取りまとめたいと思います。

それでは、事務局で作業をお願いしますでしょうか。

○久保評価専門官 承知いたしました。

本日御審議いただきましたベンジルペニシリンカリウムについては、委員会に報告をさせていただきます。よろしくお願いたします。

○石塚座長 よろしくお願いたします。

それでは、続きまして議題(2)の「農薬動物用医薬品(ピペロニルブトキシド)に関する食品健康影響評価について」に入りたいと思います。

それでは、事務局から御説明をお願いできますでしょうか。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

では、資料3と机上配布資料5の御準備をお願いいたします。

ピペロニルブトキシドは前回の調査会から引き続き御審議いただく成分でございます。今回御審議いただくのは、前回途中で審議が終わってしまいましたので、その続きと、前回御審議いただいた部分についても、御指摘いただいた点について修正しておりますので、その修正点についてと、もう一つ、消費者庁から追加資料が提出されましたので、その追加資料について追記をした部分でございます。

まず、資料3の4ページをお開きいただけますでしょうか。

審議の経緯でございます。赤字で消費者庁から追加資料送付というところの日付が空欄になっているかと思いますが、こちらは11月7日に正式に提出されました。

続いて、8ページをお開きください。

8ページの図1でございますが、今回追加で提出された資料にRing-¹⁴C標識体の標識位置を示す図がありましたので、構造式を追加しております。また、Phe-¹⁴C標識体とMet-¹⁴C標識体の図もきれいなものに修正しております。

続いて、13ページをお開きください。

残留試験でございます。

13ページと14ページの赤字の部分でございます。こちらは、前回の調査会で筋肉の部位について腿及び腰と記載しておりましたところ、「大腿部及び腰部」と修正させていただきました。また、脂肪の部位についても前回会陰部と記載しておりましたが、「腎周囲」と修正しております。この腎周囲については、ページの下の方注で、参照2では会陰部と記載されているが、ガイドラインから腎周囲と考えたという旨、追記しております。

続いて、15ページをお開きください。

15ページ一番下の脚注と16ページの中ほどの事務局のボックスを御覧ください。脚注6に記載している内容は、前回は事務局ボックスに記載していた内容でございます。前回は残留試験の⑤と⑭のみにこの内容の説明を記載しておりました。⑤と⑭以外のヌーベルショットを噴霧した試験では、畜体の1～1.5メートル上方から噴霧しているのですが、⑤と⑭のみ畜体の上方10～30センチから噴霧しているため、これらの試験についてこの説明を記載していたところでございます。

前回の調査会で、最終的な評価書にもこの説明を残してはどうかという御意見をいただきましたので、この⑤と⑭に脚注を追記する想定で、この文章についてマスキングの必要性について企業に確認をいたしました。その結果、マスキングは不要との回答があったのですが、非意図的ばく露を想定しているのは他の試験も同様という指摘をいただきました。

その指摘のとおり、噴霧位置は違うのですが、非意図的ばく露を想定しているのはそのとおりですので、ヌーベルショットを噴霧した試験が最初に出てくるのがこの15ページの④の試験ですので、ここに脚注を追記し、脚注の最後で「以降、0.2%懸濁液を噴霧投与し

た試験においては同様」と記載いたしました。この記載でよいか、後ほど御審議をお願いいたします。また、こういった内容は通常は記載していない内容でもありますので、そもそも追加するかということも含めて御審議いただければと思います。

続いて、26ページまでお進みください。

(8)の薬物動態試験のラットでございます。前回、原著入手中のため次回以降審議としていた(12)と(14)の試験について、原著が入手できまして確認したところ、この(8)の試験と同じ内容でしたので、こちらに追記をいたしました。赤字が追記した箇所でございます。

ページを進んでいただきまして、大山先生から御指摘をいただきまして、修正したところが青字でございます。

28ページのボックスを御覧ください。5行目からですが、まず大山先生から御指摘いただきました、27ページの15行目で黄色マーカーを引いている「カテコールを生成しその後メチル化された」という部分について、別紙2が54ページにありますので、54ページも併せて御覧いただければと思います。この黄色マーカーの部分の経路が別紙2に反映されていないという御指摘でございます。大山先生からは、原著の参照51の図を別紙2に採用するか、MGからM2への矢印を加筆することでもよいかもしれませんというコメントをいただきました。

その結果、54ページの9行目、青字で記載しておりますように「MGからM2への代謝経路も考えられる」というような注を追加することでどうかと考え、この文章について大山先生に御確認をいただいたところ、参照51ではこういう経路があると言い切っているのです、この文章だとニュアンスが少し異なるのではないかとすとか、参照51のほうが新しい試験でございまして、最新の知見を踏まえて考察されている未変化体からMG、M2への経路を主反応とするほうが適切などの御意見をいただきました。

参照51の図をこの評価書に記載するには著作権の確認などが必要ですので、ここの記載方法については次回以降御審議いただきたいと思いますと思っております。

続いて、28ページのボックスの続きでございます。14行目からでございます。まず、前回、脚注18を27ページの一番下に記載しておりましたが、今回入手できた原著でM3とMGが同じ構造ということが確認できましたので、この脚注については削除したいと考えております。

そして、18行目です。表31についてでございますが、原著の中の表とクロマトの記載ですとか、原著と海外評価書の記載に一部齟齬がございました。齟齬の内容については、机上配布資料5に記載しております。そのため、表31をどのように記載するかということについて御意見を伺っておりましたところ、大山先生から原著の表のまま採用するしかないという御意見をいただきましたので、そのとおりに修正をしております。また、脚注19を追加しまして、記載が一致していないが、原著である参照51の記載を採用したと記載いたしました。

一旦座長にお返しいたしますので、ここまで御審議をお願いいたします。

○石塚座長 御説明ありがとうございます。

それでは、先生方、まず8ページに戻ります。

8ページの図1ですが、こちらはこの修正でよろしいでしょうか。きれいな図に変更していただいております。

では、続きまして、13ページと14ページの脚注です。こちらは、前回御指摘いただきましたとおり、通常であれば原文のとおり本文に載せるのですが、明らかな間違いであるということで、修正したものを本文に載せて、その注意事項を脚注に載せるという形式にしております。こちらはよろしいでしょうか。

では、続きまして、15ページなのですが、脚注6です。文章にしてみると脚注が長いなという印象を受けてしまったのですが、こちらはあったほうが読み手にとっては親切かなと思います。いかがでしょうか。もしここまで丁寧には要らないだろうということであれば削除いたしますし、あっても良いのではないかとということであればそのまま残したいと思います。特に御異論がないようでしたら、このまま残す方向で大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。では、このまま少し丁寧に読み手のことを考えて脚注は残すという方向でいきたいと思います。

それから、26ページに関しては、代謝経路については次回以降ということになりましたので、そこはスキップいたします。

27ページの表31なのですが、不一致はあるのですが、どちらかの原著を取らざるを得ないということで、今回、こちらは参照51を記載して、脚注の19ですね。27ページの脚注でその旨を記載するという対応にさせていただきます。これについてはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

ここまででもし御意見がございましたら。大丈夫でしょうか。

それでは、引き続き事務局で御説明をお願いできますでしょうか。

○木庭評価専門職 では、続きまして、33ページをお開きください。

亜急性毒性試験でございます。

まず、前回も御審議いただいた(2)の試験でございます。こちらは前回の調査会で御審議いただいた結果、毒性としないという結論になった所見がございますので、その点、修正をしております。まず1点目が中用量以上で投与初期にみられた体重及び摂餌量減少、2点目が最低用量のA/G比の低下とグロブリンの増加についてでございます。それぞれ33ページの18行目からの赤字で毒性としなかった理由を記載しております。そして、その結果、NOAELの値が変わりましたので、24行目からの文章も修正しております。

続いて、34ページの(3)の試験を御覧ください。こちらは前回原著入手中としていた試験でございます。今回原著が入手できましたので、赤字のとおり追記をしております。

そして、コメント照会でいただいた御意見について島田先生と小川先生から御意見をい

ただきまして、青字のとおり修正しております。結果ですが、用量依存的に肝細胞ミクロソームの総タンパク質量や総CYP含量が増加したとされております。

この試験については、雄のみであるということで参考資料としておりますが、過去の例では、片性であることのみを理由に参考とした例は探した範囲ではございませんでした。ただし、片性の試験は、動物数不足や1用量のみや経口投与ではないなど、ほかにも不備があることが多く、それも踏まえて結局は参考資料としていることが多いという状況でございます。数は少ないのですが、不備が片性であるということのみであれば参考資料としなかった例もございました。今回は雄のみであることと検討項目が限定的ということで、参考資料のままでよいかということも御審議いただければと思います。

また、この試験については、試験の内容から、後日この評価書に追記しますその他の試験の肝毒性に関するメカニズム試験の項目に移動するという選択肢もあるかと思っておりますので、その点も御審議いただければと思います。

続いて、35ページの(4)の試験を御覧ください。こちらは前回神経毒性試験に移動するという事は合意いただいたのですが、内容については未審議でございます。これについても雄のみで実施された試験でございます。本日時間が残れば御審議いただきたいと思っておりますが、残らなければ、次回以降、神経毒性試験を御審議いただく際に御審議いただければと思っております。

続いて、36ページからの(5)と(6)、(7)は前回審議済みでございます。

そして、37ページの10行目、(8)の試験でございます。ここからが前回未審議の試験でございます。

まず(8)と(9)ですが、両方とも詳細不明や動物数不足ということで参考資料とする案にしております。海外の評価機関の判断を記載しております。

続いて、33行目からの(10)の試験でございます。こちら、毒性所見は38ページの表35に記載しております。小川先生から御意見をいただきまして、赤字部分について修正しております。

38ページの21行目からのボックスでございますが、コメント照会で3点御意見を伺っております。

まず1点目が、Health Canadaが参考資料としているため、参考資料とするか御検討くださいとしていましたところ、次のページに進んでいただきまして、齋藤先生から事務局案の記載でよいと思えますとコメントを頂戴いたしました。

2点目が38ページの24行目でございますが、全投与群でみられた好酸球の増加及び肝細胞空胞の消失について、JMPRは適応性変化として毒性としていないとされております。Health Canadaについては、これらの所見がみられたとのみ記載されております。現在は、JMPRに倣って、38ページの6行目から「適応性変化と考えられた」と記載しております。

これらについて毒性とするか御意見を伺ったところ、39ページに記載をしておりますが、小川先生、内木先生からは毒性としない、齋藤先生からは実際のデータを確認しないと判

断できないとコメントを頂戴いたしました。現在の毒性としないという記載でよいか、あるいは毒性学的意義は判断できなかったなどに修正するか、御審議いただきたいと思っております。

続いて、3点目でございます。39ページの4行目からでございます。肝臓重量増加について、500以下の投与量では病理や血液の所見を伴っていないため、毒性とするか、御意見を伺ってありましたところ、小川先生、内木先生からは毒性としない、齋藤先生からは実際のデータを確認しないと判断できないという御意見をいただきました。

事務局としましては、動物用医薬品の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについてという調査会決定に基づき、500以下は毒性とせず、青字で修正しておりますように1,000以上を毒性と修正したいと考えております。

まずここまで御審議をお願いいたします。

○石塚座長 ありがとうございます。

それでは、まず先生方、最初の33ページまで戻っていただいてもよろしいでしょうか。

33ページは、前回審議をしたときに幾つか毒性と取らないということで、表の中に書いてあるのが毒性の所見ですので、そこから抜き出して本文に移行したのが赤字ということで御説明をいただきました。内容自体は前回審議済みですので、このような移動を意図しておりますが、よろしいでしょうか。また、併せて表34の赤字が修正箇所ですが、このような修正でよろしかったでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、続きまして、34ページの(3) 6週間亜急性毒性試験です。こちらは事務局から御説明がございましたとおり、原著が入手できたということで追記いただいております。こちらは雄しか試験を行っていないということで、通常ですと片方、雄のみや雌のみというのみで参考資料にはしていないのですが、御覧いただきますと分かりますとおり、7行目から23行目まで、一般の毒性試験というよりはかなり肝臓に特化した、みている項目もかなり限定的になっております。

34ページの26行目、小川先生からも御意見をいただいているのですが、雄のみによって、また、検討項目が限定的ということでこちらは参考資料としてはどうかと考えているのですが、いかがでしょうか。

では、何人かの先生にうなずいていただきましたので、こちらの34ページ3行目の6週間亜急性毒性試験については参考資料ということにしたいと思えます。

あわせて、こちらについて、明らかに一般毒性試験ではないので、その他の試験ということで少し場所も移動してはと思っているのですが、いかがでしょうか。

ありがとうございます。では、こちらにも肝毒性に関するメカニズム試験ということで場所を移動したいと思います。

続きまして、37ページを御覧ください。

33行目の(10) 4週間の亜急性毒性試験です。こちらはHealth Canadaがそもそもこの

試験は用量設定試験ということで、参考文献ということでPOD、NOAELの設定には使っていないところです。

これについて、参考資料としない方向でよいのではないかという御意見を幾つかいただいているのですが、これに関してはいかがでしょうか。用量設定試験でもしっかりと内容が出ていれば、PODに関わるような、参考文献にしなくても普通の本試験としても構わないと思いますが、いかがでしょうか。参考文献でよいのではないかという御意見を齋藤先生、内木先生からいただいておりますが、ほかの先生方、いかがでしょうか。

こちらは毒性なので、ほかの毒性の先生方、いかがですか。小川先生、いかがでしょうか。参考文献にするか否かについてなのですが。

○小川座長代理 Health CanadaがSupplemental studyとした理由が用量設定だからということのみでしたら、データとしてはきちんとありますので、参考ではなくても良いと私も思います。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、逆に参考資料としない。ごめんなさい。齋藤先生と内木先生は。

○齋藤専門委員 これはNOAELなどを出すための参考資料とはしないという意見です。つまり、今書いている事務局の文章のままで良いということで、NOAELを出すための資料とはしないという意味です。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

それでは、確かにJECFAなどほかでもしっかりと議論の内容というか、見ていけば、用量設定試験でも本試験として取り扱っていますので、(10)の4週間の亜急性毒性試験は参考ではなくて、本試験として扱うということによろしいでしょうか。

では、そのようにさせていただきます。ありがとうございます。

次に、同じこの試験なのですが、好酸球の増加と肝細胞の空胞化の消失について毒性として取るか取らないかというところで、小川先生、内木先生からは毒性としないという御意見をいただいている、齋藤先生から判断できないという御回答をいただいています。それで、ほかに先生方から御意見はございますか。どうしてもオリジナルデータを見ることのできない、評価書評価というようなところもありますが、例えば毒性として取らないというよりは、毒性学的意義はないのような少し弱めた形でも記載は可能かなとは考えております。

小川先生、お願いします。

○小川座長代理 同じような意見なのですが、所見としてはあるので、記載は残していただければ良いのかなと。ただ、それが毒性学的な意義があるのかというところは分からない。皆さんと結局意図としては一緒なのですが、適応性変化であるかどうか分からないので、あえて適応性変化であるということは書かなくて、そういうのがみられたが、意義は不明であった程度の記載のほうがよろしいのかなと。少なくとも表の中には入れなくても良いのではないかと考えております。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

ほかに御意見はございますか。

もしないようでしたら、多くの毒性関係の先生が同じ御意向かと思っておりますので、それでは、表の中の毒性所見としては入れない。外出しにするが、適応性変化云々はJMPRなどそちらの意見ですので、この調査会としては、11行目から「支持するものの、」ということで、特に14行目ですね。「毒性影響とは考えず」というところを少しやわらかめに毒性学的な意義云々というような書き方に少し修正いただくという方向になろうかと思っております。

先生方、その方向でよろしいですか。

ありがとうございます。

お願いします。

○木庭評価専門職 事務局でございます。

この所見については38ページの6行目から7行目にかけて記載しておりまして、下のほうの「毒性影響とは考えず」という部分については後ほどの肝臓に対する影響についての記載でございます。なので、この6行目7行目の記載をどうするかということについて御審議いただければと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。大変失礼いたしました。

それでは、好酸球の増加、肝細胞空胞化の消失が全投与群でみられたが、これらは適応性変化というところを除いて毒性学的云々というような話につなげるということになろうかと思っております。

先生方、その意向でよろしいでしょうか。

では、事務局でそのように修文いただけますか。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

○石塚座長 ありがとうございます。

続きまして、500以下の肝重量の増加に関するお話です。39ページの4行目を御覧ください。③と書かれてありますが、肝臓重量増加について、500 mg/kg以下では病理組織学的変化や血液生化学的パラメーターの変化がみられていないということで、毒性とすべきかどうか御検討くださいという事務局からの問合せをいただいております。何人かの先生について、毒性とは取れないという御意見と、データがないので判断ができないという御意見をいただいております。

確認なのですが、そもそも肝肥大の取扱いですね。その場合には、例えば様々なほかのパラメーターなどを判断した上で、通常の適応変化の可否について毒性として取らないというところは既にコンセンサスは得られているかと思っております。そういった意味では、こちらについても同様かなとは考えているのですが、この点、いかがでしょうか。もしやはりこれは毒性と取るべきだという御意見があればお願いしたいと思っております。

恐らく先生方も同じ方向性かなと思っておりますので、それでは、単なる肝肥大、適応性変化

ということで、これについては毒性として取らないということによろしいですか。

では、特に反対の御意見がないということなのですが、ただ、1点のみ気になるところがありまして、前回たしか血液生化学的なデータが得られていなくて肝肥大のみが載っていたときに、安全側に立って肝肥大を毒性所見として残した試験があったかと記憶しております。何番の試験だったかすぐ言えないのですが、事務局、何ページのどの試験かすぐ出せますか。

○木庭評価専門職 その試験はプラレトリンの際に御審議いただいた試験でございまして、今回の資料には入っておりません。

○石塚座長 大変失礼しました。

プラレトリンのとき、たしか肝肥大で血液生化学試験を行っていなかった試験で、それに関しては、肝肥大について一応毒性として所見を残したということがありました。ただ、今回は私が勘違いしまして、血液の所見で変化がなかったということで、このまま毒性としては取り除く方向になろうかと思えます。大変失礼しました。

では、表35については、事務局案のとおり、肝臓の重量増加については取り外して、毒性所見として扱わないという方向で修正をかけていきたいと思えます。

では、引き続きよろしく申し上げます。

○木庭評価専門職 では、(11)の試験でございまして。こちらは先ほど御審議いただいた(3)のマウスの試験と同様の試験でございまして。こちらも原著が入手できましたので、赤字部分について追記をいたしまして、先生方からいただいた御意見で青字のとおり修正しております。

試験結果についても先ほどのマウスの試験と同様の結果となっております。こちらは先ほどの(3)のマウスの試験で参考資料として、その他の試験に移動するという結論となりましたので、こちらも同様でよいか御審議をお願いいたします。

続いて(12)の試験でございまして。こちらは詳細不明のため、参考資料とする案としております。

続いて(13)の試験でございまして。こちらの試験も雄のみのため、参考資料とする案でございまして、原著も入手できており、比較的情報量は多いので、このまま参考資料でよいか御審議をお願いいたします。

そして、投与量については、齋藤先生からの御意見で赤字のとおり修正しております。こちらは参照3に合わせて修正をいたしましたが、もともとEHC240のRat (old)の係数で換算していたところですが、Rat (Young)の係数で換算したものと同一数値となっております。

みられた所見ですが、最低用量でも肝臓重量増加、コレステロール、BUNの増加、腎臓の病理組織学的変化がみられ、それ以上の用量では体重増加抑制や肝細胞の病理組織学的変化もみられているということでございます。

41ページの33行目から小川先生からの御意見を記載しておりますが、御意見を踏まえま

して、8行目からの青字を追記しております。

続いて、42ページの(14)の試験でございます。こちらも詳細不明ということで参考資料としておりまして、体重、摂餌量、肝臓や腎臓への影響がみられたとされております。

続いて(15)の試験でございます。用量は先ほどの試験と同じく、齋藤先生からの御意見で修正をしております。毒性所見は表36に記載しております。最低用量でも雌雄で腎臓相対重量増加、雄でTG増加、雌でTP増加がみられており、LOAELを600とする案としております。

43ページ目の16行目を御覧ください。青字で記載しているところですが、毒性所見の表について一部事務局で修正をいたしました。まず、雌雄の最高用量でみられた肝臓色調変化、肝臓粗面については剖検所見であり、病理組織学的変化を別途記載しておりますので、削除したいと考えております。

続いて、雄の最低用量の欄に記載していた盲腸腫大についてですが、発生頻度が600で10分の1、1,200で10分の2、2,400で10分の0でして、用量依存性がないということで削除いたしました。一方、雌では2,400の欄に盲腸腫大と記載しておりますが、発生頻度は10分の1でございます。盲腸腫大という所見自体あまりみられない所見ですが、毒性所見として適切か御検討いただきたいと思っております。

そして、雄の肝臓絶対重量増加についてでございます。1,200の欄に記載をしておりますが、1,200では病理所見を伴っていないことから毒性とせず、2,400で毒性とする案に修正しております。この修正でよいか御審議をお願いいたします。

続いて43ページ目、24行目の(16)の試験でございます。こちらの試験も投与量について赤字のとおり修正しております。毒性所見は表37に記載しております。

44ページの18行目からのボックスでございますが、Health CanadaがSupplemental studyとしているため、参考資料とすべきか御意見を伺っておりましたところ、齋藤先生から御意見をいただきまして、次のページに続いておりますが、LOAELの根拠となる資料としてよいと思えますと御意見を頂戴いたしました。

事務局で修正をした点がございまして、45ページの8行目からの青字の部分でございます。まず250の肝臓絶対重量増加については、病理所見を伴っていないことから毒性とせず、肝細胞肥大などがみられている3,000で毒性と修正したいと考えたのですが、こちらの試験は血液生化学検査が行われていない状況でございます。先ほどもありましたが、プラレトリンを御審議いただいた際には、同様の状況で安全側に立って毒性とするという結論になりましたので、こちらの所見については申し訳ありませんが元に戻して、最低用量から毒性としたいと思っております。また、プラレトリンの際と同様に、本文と脚注に本試験では血液生化学検査は実施されていない旨を追記したいと考えております。

そして、45ページの10行目でございますが、雌の1,000以上の欄に記載していた腎臓絶対重量増加については1,000のみでみられており、最高用量では逆に減少していることから、表から削除したいと考えております。

続いて、45ページ目の13行目の(17)の試験から46ページの(20)の試験でございます。これらは全て詳細不明ですとか動物数不足ということで、参考資料とする案にしております。(18)のウサギの試験では毒性所見はみられなかったとされております。(19)や(20)のイヌやサルを用いた試験では、主に肝臓などに影響がみられたとされております。

亜急性毒性試験については以上でございます。ここまで御審議をお願いいたします。
○石塚座長 御説明ありがとうございます。

それでは、39ページの33行目、(11)6週間亜急性毒性試験から始めたいと思います。こちらの試験なのですが、見ていただきますとおり、雄のみの試験となっております。雄のみの試験ではあるのですが、まず用量設定では3用量以上設定されておりますし、匹数は若干少なくはあるのですが、これをもって参考まで落とさずに、引き上げて普通の本資料としてもよいかなど考えてはいるのですが、みている項目が肝臓ということで結構限定されているということで、先ほどの肝機能に移すという試験と同様に、こちらは参考資料のまま、先ほどはその他の試験という方向で移動させていただいておりました。同じような扱いにさせていただいてもよろしいでしょうか。

では、こちらの(11)の試験については、先ほどと同様の扱いということで扱いたいと思います。

その他、赤字、青字で修正いただいておりますが、こちらの修正でよろしいでしょうか。内木先生、島田先生、もしも何か追加があればお願いします。

特にないでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、続きまして、40ページの(12)の9週間の亜急性毒性試験です。こちらは系統、性別、匹数不明ということで、参考文献ということで参考資料にしております。これについては恐らく先生方も御異論ないかと思えます。

続きまして、同じく40ページ28行目の(13)です。12週間の亜急性毒性試験です。こちらなのですが、こちらも雄のみの試験となっております。

まず、こちらは現時点では参考資料となっているのですが、今のところ、40ページの脚注の34に雄のみの試験であることから参考資料としたとしているのですが、データとしては豊富にありますので、しかも、各週齢でのときに少なくとも雄5～6匹ずつはあるということなので、参考資料ではなくてこのまま本資料に上げてても良いかなと思えますが、いかがでしょうか。

お願いします。

○小川座長代理 小川です。

例えばこれを根拠にしなくてはいけないようなことになってくると、十分にみられていない可能性があるということになるのですが、それほど低い用量まで検討されていないので、記載を残すことでほかのデータを補強するような意味合いに、毒性のプロファイルが分かるという形になるのであれば、残す扱いでも良いとは思えます。

○石塚座長 ありがとうございます。

先生の御指摘のとおり、かなり高用量の設定の試験にはなっております。なので、高用量のあくまでもPODにはかかってこないような用量設定ではあるのですが、参考まで落とさずとも、このまま高用量の試験ということで扱ってもよいかなどは考えました。

ほかの先生、いかがでしょうか。あまりにも高用量過ぎるので、今まで高用量過ぎて参考文献にしたという記憶が実はあまりないのですが、いかがでしょうか。もし参考資料にしたほうが良いという御意見がほかにございましたら。

では、小川先生の御指摘のとおり、かなり高用量ではあるのですが、一旦参考資料というところは外して、本資料として扱う方向で進めたいと思います。またこの後もし何か不都合が出てきたら参考資料にもう一度再考するということもあり得るかもしれないのですが、現時点で一旦引き上げたいと思います。

41ページで幾つか御指摘をいただいておりますところ、同じく41ページの1行目から17行目は赤と青で修正をさせていただいております。齋藤先生、小川先生の御指摘を元に修正させていただいておりますが、両先生、こちらの修正でよろしかったでしょうか。

ありがとうございます。

そのほか、この(13)の12週間亜急性毒性試験について、もし何か御意見がございましたらお願いします。

では、こちらはこのままの修正でいきたいと思います。

続きまして、42ページの3行目の(14)の13週間の亜急性毒性試験を御覧ください。こちらは系統、性別、匹数不明ということで参考資料ということで、こちらも御異論はないかと思います。

続きまして、10行目なのですが、(15)13週の亜急性毒性試験です。こちらの試験なのですが、まず事務局からの確認事項といたしまして、43ページの16行目を御覧ください。肉眼所見について残すか残さないかという点をまず先に確認させていただければと思います。具体的には42ページの表36の青字で消されているところです。色調変化なのですが、いかがでしょうか。

私、毒性所見で今まで色調変化が載っているのは見た記憶があるのですが、小川先生、こちらは病的にいかがですか。

○小川座長代理 残してもいけないことはないのですが、多分凝固壊死があったり、そういうことで表面が粗造になったりということになるのかなと思いますが、桑村先生、いかがですか。振ってしまって申し訳ないです。

○桑村専門委員 桑村です。

小川先生の言われるとおりだと思いますが、ただ、肝臓粗面というのが僕にはびんとこない所見なのですが、言われたみたいに表面が粗造になっているなどというほうがびったりはきますが、恐らくそういうことを言っているのだと思います。

○石塚座長 桑村先生としては、ここの肉眼所見を毒性所見に残すか残さないかについて

はいかがでしょうか。

○桑村専門委員 これは実際の変化がどういう変化なのかが分からないのですが、残さなくて良いように思います。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

病理所見がかなりそろっておりますので、ここで肉眼所見を追加する意味もそれほど実は大きくないかなと思いますので、それでは、もしよろしければ。

○五島課長補佐 石塚先生、すみません。事務局ですが、島田先生から御発言があるようです。

○石塚座長 島田先生、お願いします。

○島田専門委員 恐らく、このピペロニルブトキシドは非常に強くP450を誘導するということがこれまでの様々な試験の結果から示されています。私は色の変化は毒性というよりもシトクロムP450の誘導など、様々なアルブミンなどそういったタンパクの合成が盛んになった結果、こういった色の変化があるのではないかと考えます。特にP450の誘導剤（フェノバルビタールやデキサメタゾンなど）をラットに投与しますと、肝臓の色が明らかに通常とは変わってきます。もちろん毒性という考え方もできると思いますが、代謝酵素、シトクロムP450の誘導という面からも色の変化があると思います。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

そういったしますと、やはりこちらは毒性所見としてはここに記載は不要だろうという様々な角度からの御意見をいただけたと思います。

それでは、毒性所見からこちらの色調変化や表面の粗造だとか、その辺りは削除する方向で修正をしたいと思います。ありがとうございます。

もう一点確認事項がございます。43ページの18行目に戻っていただきまして、盲腸の腫大です。雄と雌で両方盲腸の腫大が入ってきているのですが、雄に関しては用量依存性がないということになります。雌については最高用量の2,400で10匹中1匹のみ盲腸の腫大が認められました。この盲腸の腫大について、毒性所見として記載するか否かという点なのですが、こちらについてはいかがでしょうか。

小川先生、お願いします。

○小川座長代理 時々腸内細菌が変化するなどといったことで盲腸が腫大するという所見があったかと思いますが、今回の場合は特に用量相関性もみられておりませんので、若干そういう動物はいたということですが、有意ではなく用量相関性もないので、今回は取らなくても良いのではないかなと考えております。

以上です。

○石塚座長 ありがとうございます。

ほかに御意見はございますか。

私もこれはなくても良いかなというか、ないほうが良いかなと思ひまして、それでは、

雄で盲腸腫大の記載、42ページの22行目は削除されております。

それともう一つ、42ページの表36の雌の毒性所見です。この盲腸腫大というところを削除という方向で進めたいと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、盲腸腫大については今回は毒性として取らないということで、両方削除でお願いできればと思います。

お願いします。

○齋藤専門委員 齋藤ですが、1点よろしいでしょうか。

先ほど肝臓の色調変化は毒性としては記載しないということだったので、腎臓の色調変化についても表36の1,200 mg/kg以上の欄に記載があるのですが、これも同じく削除のほうが良いのではないかと思ったのですが。

○石塚座長 ありがとうございます。

こちらと同じく肉眼所見ということですので、色調変化については、腎臓についても削除ということでもよろしいですか。先ほど島田先生からも色調についてはマイクロソームの増加などそういったところが影響しているのではないかという御意見もいただいたのですが、腎臓の場合はもしかしたら違うかもしれないのですが、こちらはいかがでしょう。

お願いします。

○小川座長代理 小川です。

腎臓の色調の変化は尿細管の変化などでも起こってくるのですが、この用量で組織変化がみられていないのですが、組織はどうしても一片しか作らないというところもありますので、特に重量の増加している用量と同じ、少なくとも雄に関しては同じ用量での変化ということで、雌は1つ目の上になると思いますが、所見として残しても良いのかなと思っています。

肝臓については、先ほどの場合は組織所見もきちんと取られており、肝臓の腫大として重量の増加もマイクロソームの変化などそういったものを反映していると考えられるところもあるので、マクロの所見は削除してもよいかなと思ったのですが、そういったことから腎臓は残してもよろしいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○石塚座長 御意見ありがとうございます。

○齋藤専門委員 生データを確認できていないのですが、腎臓については病理所見がみられていないのは、試験データそのものがないのか、検査はしたが所見がみられなかったのかは、もし事務局でも分かれば教えていただきたいです。

○木庭評価専門職 事務局でございます。

腎臓についても病理組織学的検査は実施されておまして、例えば雄の最高用量では近位尿細管上皮萎縮及びリポフスチン沈着などがみられております。ただし、雌では特に所見はみられていないというところでございます。

○齋藤専門委員 確かに所見自体は2,400 mg/kgに書いてありますね。

個人的には、腎臓の色調変化は1,200 mg/kgからみられていたと思いますが、病理所見で

2,400 mg/kgから腎臓の所見が取られていますので、記載しなくても良いのかなと思いましたが。

○石塚座長 ありがとうございます。

今、御意見が分かれているところですが、ほかにいかがでしょうか。

では、再度桑村先生に振ってしまっても大丈夫ですか。

○桑村専門委員 リポフスチン沈着と書いていますよね。リポフスチンがひどく沈着すると閾値はもちろん変わってくると思いますが、そういう意味では、肉眼所見としては必要ないかなという印象はあります。肉眼所見の取り方は結構幅があって難しいところがあるので、なかなか明確に取れないような所見ではあると思います。そういう意味では、組織できちんとみられているほうが信用性はあると思いました。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

小川先生、お願いします。

○小川座長代理 それでは、組織所見の捉えているところからということで、重量は記載がありますので、あえて肉眼所見は残さなくても大丈夫かなと思います。

○石塚座長 分かりました。ありがとうございます。

別の方法としては、腎臓に関して毒性所見に書かずに表から出して書くという方法も少なくはないと思いますが、そこまでも要らないという感じでしょうか。

○小川座長代理 それであれば、NOAELなどにも関連しないと思いますので、一応記載は残した形で表からは出しておくということによろしいのではないかと思います。

○石塚座長 分かりました。

それでは、毒性所見としては肉眼所見は入れないということで、表36からは削除ということ。

お願いします。

○五島課長補佐 事務局でございます。途中で申し訳ございません。

念のための確認なのですが、腎臓の色調変化については雄雌両方1,200以上の所見としてみられるのですが、病理学的な近位尿細管上皮萎縮及びリポフスチン沈着に関しましては雄のみの所見となっております。雌の1,200でみられた腎臓の色調変化を残すかどうかというところを念のため御確認いただければと思いますが、よろしいでしょうか。

○石塚座長 今、雄と雌と多分両方の話になっていると理解しております。先ほど桑村先生から御指摘があったリポフスチンに対しては雄のみの変化ということになっているのですが、雌ではその所見が得られていないところでもあります。

今の流れですと、肉眼所見としては色調変化に関してはなかなか大きな幅が出てしまうので、ここに入れないほうがよいのではないかと御意見をいただいておりますので、その場合、雄雌ともにこの表から削除して、外の42ページの11行目から24行目の中に入れ込むということになるかと思っておりますという理解をしております。やはり表に残したほうがよいのではないかと御意見ももちろんあるかと思っておりますがいかがでしょうか。

お願いします。

○齋藤専門委員 齋藤です。

色調の変化は雄雌ともにみられてはいるのですが、そのほかのパラメーターを見ると、雄では病理所見もみられていて、BUNの増加ですとかビリルビンなどの変化もみられているのですが、雌ではそういう血液の変化はみられていませんので、腎臓に対する影響については性差があると推察されます。逆に色調変化という若干曖昧な毒性所見を雌雄両方残してしまうとミスリードにつながる可能性もあるかなと感じています。

○石塚座長 ありがとうございます。

それでは、やはり雄雌から色調変化については毒性所見から外していただいて、11行目から24行目に記載を残す形にしてはと思います。例えば20行目ほどで腎臓の色調変化が雄雌ともに幾つ以上でみられたという記載にとどめるということになろうかと思います。

事務局でそのような修正は可能ですか。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、毒性所見として入れるところは少し基準がはっきりしたものを入れるという方向で修正をさせていただきます。

そして、こちらの(15)の試験については、もう一つ議論させていただければと思います。43ページの21行目を御覧ください。雄の肝臓絶対重量増加について、1,200では病理所見を伴っていないので、毒性としないということで修正をいただいております。こちらはよろしいでしょうか。今、ちょうど青字で削除していただいて、2,400からの肝臓重量の増加を毒性として取るという提案です。よろしいでしょうか。

では、御異論はないようですので、そのように修正をさせていただければと思います。ありがとうございます。

続きまして、43ページの24行目を御覧ください。(16)13週間の亜急性毒性試験です。こちらなのですが、こちらもHealth Canadaでは参考資料としているのですが、先ほどの話で、たとえ用量設定のものだとしても、毒性試験をしっかりとみているのであれば参考資料としなくても良いでしょうという御意見をいただいております。こちらに関しては参考資料とせずに、そのまま本資料としての扱いでまずよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○小川座長代理 これは血液生化学などは全部入っていたのですか。把握していません。

○石塚座長 ありがとうございます。これは血液生化学検査が実施されていない試験です。

○小川座長代理 一番下の用量まで変化が出ているのであれば、反対にLOAELになるのであれば、判断材料として表にしておいても特に問題ないかなと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、まずこちらは本資料として扱うということで、その上で、今、小川先生から御指

摘いただきました肝臓の変化について、表37なのですが、一番下です。250以上というところで青字で消してあるところは肝臓絶対重量及び相対重量の増加と書かれてあるのですが、これが通常であれば適応変化の肝肥大であれば毒性と取らずに削除するところなのですが、先ほどの事務局からの説明、それから、小川先生からも御指摘がございましたとおり、血液生化学的検査がなされていないので、ここはプラレトリンと同じく、記載は毒性として残すが、ただし、追記として血液生化学検査が行われていないというところで、一応安全サイドに立って残すという方向になろうかと思えます。この点についてはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、前回のプラレトリンと同じく、そのような対応をしたいと思えます。

そして、もう一つ確認事項がございまして、45ページの10行目を御覧ください。腎臓絶対重量については1,000のみで、最高用量では逆に減少していることから、毒性所見からは外したという記載をいただいております。それが44ページ表37の1,000以上なのですが、こちらの絶対重量増加については記載を削除で、3,000が絶対重量減少になっています。雄雌両方とも減少になっているので、増加については削除ということで毒性所見から消されております。この方向の修正でよろしいでしょうか。表から削除ということになります。

○齋藤専門委員 齋藤です。

恐らく体重増加が抑制されていますので、それに伴う腎重量の絶対重量の減少だと思えますので、体重の増加抑制が生じている場合、絶対重量のデータはほとんど当てになりませんので、削除が良いと思えます。

○石塚座長 御意見をいただきましてありがとうございます。

では、こちらはそのまま削除の方向で修正をしたいと思えます。ありがとうございます。どうぞ。

○中西専門委員 石塚先生、良いですか。

先ほどから肝重量に関しまして、増加の場合は病理所見と血液生化学的検査が伴っていれば毒性と取るというところで、それがそろっていない場合の判断についてなのですが、私の理解ではデータとして一番重いのは病理組織学的解析なのではないかなと考えています。先ほどのお話ですとどちらもそろっていないので判断しかねるというようなお話になっていると思うのですが、私は基本的には血液生化学的検査は参考程度にしかならないのではないかと理解しているので、病理組織学的解析のデータがあれば安全側に立つという意味においても毒性と判断して良いのではないかと感じています。この点において、病理を専門にされている先生方はどのような御意見をお持ちなのか、この際に是非ともお伺いしたいと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。

今お話をいただいているのは43ページの(16)の試験で、先ほど44ページの表37について250以上というところの肝臓絶対及び相対重量増加について残す方向になったのですが、

この試験は実は病理組織学的検査も行っておりまして、その意味での所見がついていないので、今の御意見としては、血液生化学的検査は出ていないが、病理所見が出ていて、それには特についていないので、毒性として取らずに削除のままでよいのではないかという御意見になっております。この点、いかがでしょうか。前回のプラレトリンの場合には安全側にとって毒性として残しましたが、もちろん今回病理的な変化がないということであれば、削除もあり得る話かとは思いますが。

○中西専門委員 補足なのですが、これに限らず、これまでそう判断をされてきたことに関して、全般に病理を専門にされている先生方はどうお考えなのかということをお伺いできればと考えています。

○石塚座長 分かりました。

いかがでしょうか。病理の先生の名指しになってしまうのですが。

○小川座長代理 小川です。

なかなか難しいところで、ケース・バイ・ケースということもあるので、一概に言えるかなというところはあるのですが、肝臓が大きくなる機序によるとは思いますが、病理の肝細胞肥大は重量が変わる前から言えることもあると思います。

今回ほかの試験も見てみると、肝細胞肥大や巣状壊死などという所見が出ていて、その割にGOT、GPTなどの高値があまりなくて、逸脱酵素の変化のほうが遅いというのも少し不思議な感じもするので、どうなのかなというところがあります。

病理の所見まであれば、やはりそこは毒性と取るべきだろうと思いますが、今回に関しては血液生化学のデータがなくて、重量のみで毒性と取って良いのかというお話だと思えますが、なかなか悩ましいなと思います。肝臓については、3,000で組織像と重量と両方動いているところから毒性と取るのもおかしくはないだろうなど。幸いというか、体重の増加抑制が250ではありますので、それは毒性と取らざるを得ないところだと思いますので、この試験全体からの評価はあまり変わらないのかなと思っています。

体重増加抑制が起こるのは、何らか臓器の異常があるからだろうということを考えると、肝臓と腎臓にターゲットがあるのだろうというようには思っているところなのですが、今までの記載と整合性を取る意味でも、250の重量変化は削除してもよいと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。

○五島課長補佐 事務局です。

浅野委員から発言させていただいてもよろしいでしょうか。

○石塚座長 よろしくお願ひします。

○浅野委員 悩ましいところ、すみません。浅野です。

いろいろ所見に関して、昔から農薬などでもこういう肝臓の変化に関してはケース・バイ・ケースで取っていたものがあるものですから、一つルールを決めようということで指針をつくっています。すなわち、先ほど島田先生からも御指摘がありましたが、このような酵素誘導を起こすような剤の場合は肝臓の肥大が見えてきます。それは酵素が増えてい

るということなので、それが逸脱しない限りは毒性と判断しない。そういう指針をつくっております。したがって、肝臓の臓器重量が絶対にしろ、相対にしろ、この重量のみ動いている状態、それから、肝臓の細胞の肥大のみで終わっている状態、この部分に関しては指針では毒性と取らずに、生理的変化の範囲内といった判断をしております。そして、明らかに肝細胞の障害像が見えている。病理にしろ、血液検査の逸脱酵素を検出されて有意な差が出ているという場所、その部分で毒性と判断してまいりますので、この場合ですと、この試験のみを見ますと、3,000の巣状壊死があります。これは肝細胞で細胞の障害像です。それから、雌でも壊死像が見えていますので、血液生化学的データあるいは病理組織所見で肝細胞の障害像が見えた。それをそのままって毒性という判断しているのが一般的でございます。

この剤の場合は、様々な試験をいろいろ横断して見ていただいて、データが不足なものがかかなりあるものですから、そういった場合には、臓器重量のみしか動いていないのですが、この用量でほかの試験で血液検査をしているところで肝臓の障害像が見えたなど、そういったものと合わせて判断していただく。エキスパートジャッジを行うこともあります。

いずれにしても、臓器重量のみで今までは毒性と判断していたものを適応性変化と肝臓に関しては農薬では理解して指針をつくっております。

先ほど小川先生から御指摘がありました。250の雄では体重増加抑制があるので、また毒性の所見としてはほかのものも併せて御判断いただければと思います。どうかよろしくお願いします。

○石塚座長 ありがとうございます。

それでは、まず中西先生からの御指摘については、今、総合的な御判断というか、御説明いただいたかと思えます。

もう一度、大変恐縮なのですが、44ページの表37に戻っていただきまして、血液生化学的検査の結果が出ていないというところで、例えばほかに肝臓の重量が増加して、かつ血液生化学的検査の結果が動いているものは、ほかの試験を見ますと、例えば400や500ほど動いているような試験データがたしかどこかにあったと記憶しております。今、至急探します。

33から34ページの表34ですかね。こちらは肝臓の絶対重量とともに血液生化学的などが動いているようなところがありました。ただ、典型的な肝臓のパラメーターでいくと、なかなか見つからないです。

もう一つ出てきているのが、42ページから43ページの表36です。こちらの肝臓と血液生化学的検査の減少が一緒に出てきておりまして、同時に肝臓の病理所見も同じ程度で出てきております。

翻って44ページの表37ですが、こちらに関しては病理的なものは伴っていないくて、かつ血液生化学的検査の結果はないというところなんです。ここでどうしましょうかというところになるのですが、微妙なところではあるのですが、もしかしたら血液生化学検査を行って

いたら、3,000以下でそれが上がっている可能性はもちろんゼロではないのかなとは思っております。

例えばなのですが、毒性所見としてなかなかデータの不足によって迷うところではあるので、取りあえず一旦250以上の肝臓絶対及び相対重量増加については括弧書きにさせていただいて、かつそこに脚注というか注意書きを入れていただいで血液生化学的検査を実施していないというところも書いておいていただいで、この後のほかの試験系なども併せた上で、最終的にそれを外すか外さないかというところを判断するような形ではいかがでしょうか。

事務局、そういう進め方でもよろしいですか。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、ここは残すということにはなったのですが、一旦括弧書きにさせていただければと思います。

では、残り時間で次に進みたいと思いますが、まず45ページの13行目を御覧ください。(17)の試験で17週間亜急性毒性試験(ラット)です。こちらは系統、性別はいろいろ不明なので、参考資料のままでよいのではないかと考えます。

それから、21行目の(18)、こちら各群1匹であったり、いろいろ不明なので、参考資料というところで進めることになろうかと思えます。

この2点について、先生方、もし何か御異論があればお願いします。

では、続きまして、46ページなのですが、(19)8週間の亜急性毒性試験(イヌ)になるのですが、ビーグルで2匹ずつです。こちらは参考資料になっております。匹数は少ないのですが、イヌというところはあるのですが、こちら参考資料のままになっておりますが、いかがでしょうか。もし御意見があればお願いします。

参考資料のままでよろしいでしょうか。

では、こちら参考資料のままということで行きたいと思えます。

続きまして、46ページの28行目、サルの試験です。こちらは性別不明で1匹ということで、こちら参考資料になるかなと思えますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、こちら参考資料のままで行きたいと思えます。

本日はここまでになろうかと思えます。

○木庭評価専門職 石塚先生、あと5分少々ありますので、よろしければ(4)の試験の中身についても御審議いただければと思えますが、35ページでございます。

○石塚座長 承知しました。

こちらは神経に移すということが決まった試験ですが、残り5分程度で内容について審議をしたいと思えます。

まず、35ページから36ページにかけて、四角囲みの中で幾つか今までに御意見をいただいております。その上で、これらの数字もしくは記載について御修正をいただいております。

す。まず、こちらの修正自体についてはよろしいでしょうか。特に齋藤先生、それから、小川先生の御指摘については神経に移動するということになりましたが、齋藤先生、まずこちらの修正についてよろしかったでしょうか。

ありがとうございます。

では、内容について、取りあえず一通り御指摘いただいたところを御修正いただいております。

事務局から、まず36ページの14行目、投与量については換算の根拠が不明だったので参照42で換算しているが、こちらは修正をさらにいただいております。

それから、H行動数を御指摘のとおり修正していただいております。

それから、Health Canadaの評価書にこの試験結果が記載されているので、Health Canadaの記載、35ページの24行目の青字について追記をいただいております。これはそのままHealth Canadaの結論なので、このままの記載で特に問題はないと考えております。

では、そのような青字、赤字の修正が入りましたが、こちらについてさらに特段追加の修正がございましたらお願いします。

大丈夫でしょうか。ありがとうございます。

では、今いただいている修正を入れた上で、さらに神経毒性に場所が移るということになります。ありがとうございます。

事務局に確認ですが、私、ほかに抜けている事項はありますか。

○木庭評価専門職 いえ、大丈夫です。

○石塚座長 ありがとうございます。

それでは、本日のピペロニルブトキシドに関する議論をここまでになろうかと思っております。お願いします。

○石川専門委員 石塚先生、すみません。少しだけ確認させてください。

最初のほうで申し訳ないのですが、今回追加された標識化合物が参照51に伴ってベンゼン環が標識されたものが8ページに載っています。表1の説明を見ると、ベンゼン環の炭素を均一に ^{14}C で標識したと書いてあるのですが、ここでいう均一というのは全ての炭素という意味の均一なのか、あるいはベンゼン環の中のどこかに標識がされているのか。均一化合物というと、全部かとは思いますが、論文上には特にそういうことは書いていないように今思ったのです。こちらは私が見落としているのかもしれないのですが、いかがでしょうか。

○石塚座長 今の御質問は、均一に ^{14}C で標識したものという表現が分かりにくいので、どう修正しましょうかという御質問ですか。

○石川専門委員 そうです。「均一に」という言葉をここに入れる必要があるかということです。下の図を見ると、ベンゼン環の真ん中に標識の位置があって、どこかということは特定はされないにせよ、全てなのかということ、この表現からはわからないと思って改めて見ていたのですが。

○石塚座長 通常、標識の方法を考えると、全てではなくてどこかということになるのかなと思いますが、それでは、逆に言うと、図1のリングの図を入れていただいたところでもかなり分かりやすくなったのかなとは思っているのですが、もしよろしければ「均一に」という単語を除いてベンゼン環の炭素を標識したものというような表現に修正する方向ではいかがでしょうか。

○石川専門委員 差し支えなければ、そうしていただけると良いと思います。

○石塚座長 ありがとうございます。

○石川専門委員 それと、この図1と元々のピペロニルプトキシドの構造ですが、ベンゼン環の表記が今、六角形の真ん中に丸がついている。このほかの部分では、今回参照している参照51でもベンゼン環は、いわゆる二重結合が書かれている書き方の方が多いような気がします。もしその図を入れるとすると、この図1と最初に載っていたもともとの図のみがこの表記になってしまうので、その辺りも分かりやすさと言ったらどうなのかなと思います。もしよければ御検討ください。

○石塚座長 ありがとうございます。

そうすると、恐らく6ページも同様になるとと思いますが、それでは、この点に関しては、事務局に最近の評価書のベンゼン環の表現方法について御確認をいただいて、もし特に問題がないようであれば今のままで、むしろベンゼン環はきちんとはっきり書くということであれば、修正をしていただいた上で、恐らく同様に8ページのリングのほうが多分真ん中に標識のあれを書くことにはなるだろうかと思います。

事務局でそのような進め方をさせていただくことは可能ですか。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

○石塚座長 御指摘いただきましてありがとうございます。

お願いします。

○大山専門委員 大山ですが、よろしいですか。

今のベンゼン環の標識についてなのですが、真ん中にこうやってスターマークを付す場合は、通常はユニフォームラベルということで全ての炭素が標識されていると考えてやっています。ですので、均一は特に削除しても良いかもしれませんが、構造を示すときに真ん中にスターマークを入れていただければ、分かる人は分かると思いますので、それで十分だと思います。

以上です。

○石川専門委員 ありがとうございます。勉強になりました。

○石塚座長 ありがとうございます。

では、円にするにしても、ベンゼン環をきちんと確認するにしても、真ん中に標識をつけることと、「均一に」というのが少し分かりにくいというところで、標識位置の「均一に」というところは外していただくという方向で、あとは事務局でベンゼン環の表記について確認をいただいた上で修正をお願いできればと思います。

ほかにございますか。

お願いします。

○桑村専門委員 桑村です。

最後に申し訳ないのですが、資料3の46ページの32行目に肝臓の軽度ジストロフィーとあるのですが、ほかの病理の先生、肝臓のジストロフィーというのはイメージできますか。異形成というのは何となしに分かるのですが、肝臓のジストロフィーという表現は私はイメージできないのです。

○石塚座長 これは多分原著を見ないといけないかと。

○桑村専門委員 そうですね。確認していただいたほうが良いかもしれない。

○石塚座長 今、時間が来てしまっているのですが、では、これに関しては原著を一旦確認していただいた上で、場合によっては修正いただくというような方向で進めたいと思います。

○桑村専門委員 はい。お願いします。

○石塚座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。

それでは、幾つか宿題もいただきましたので、宿題については事務局で確認をしていただくのと同時に、場合によっては専門委員の先生方に確認もしくはお尋ねさせていただくケースがあるかと思えます。

こちらに関しては確認をして、また次回以降の調査会で修正案を御提案いただければと思います。よろしくをお願いします。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

それでは、少し時間を過ぎてしまいました。議事の(3)「その他」になるのですが、事務局から何かございますか。

○五島課長補佐 いえ、ございませぬ。

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

○石塚座長 ありがとうございます。

では、私の進め方に問題があつて3分ほど過ぎてしまいましたが、これをもちまして第275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ので、以上をもちまして閉会したいと思います。先生方におかれましては、お忙しいところ、お時間をいただきまして、ありがとうございました。