

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第 148 回) 議事録

1. 日時 平成 25 年 1 月 11 日 (金) 15:45~17:17

2. 場所 食品安全委員会中会議室

### 3. 議事

(1) 動物用医薬品 (フルニキシシ、フルニキシシメグルミンを有効成分とする馬の経口投与剤 (バナミンペースト)、牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢-粘膜病 2 価・牛パラインフルエンザ・牛 RS ウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合生ワクチン (“京都微研, カーフウイン 6)) に係る食品健康影響評価について

(2) その他

### 4. 出席者

(専門委員)

石川さと子専門委員、石川整専門委員、小川専門委員、寺本専門委員、天間専門委員、能美専門委員、福所専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、山手専門委員、吉田専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員長、三森委員

(事務局)

本郷事務局次長、磯部評価課長、前田調整官、関口課長補佐、福永評価専門官、渡邊係長、津田技術参与

### 5. 配布資料

資料 1 (案) 動物用医薬品評価書「フルニキシシ」(第 3 版)

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書「フルニキシシメグルミンを有効成分とする馬の経口投与剤 (バナミンペースト)」

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書「牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢-粘膜病 2 価・牛パラインフルエンザ・牛 RS ウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合生ワクチン (“京都微研, カーフウイン 6))

参考資料

## 6. 議事内容

○山手座長 それでは、皆さんおそろいようですので、ただ今から第 148 回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

本日は、頭金専門委員、山口専門委員、山崎専門委員の 3 名がご欠席です。12 名の専門委員で議事を進めていきたいと思っております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に第 148 回動物用医薬品専門調査会議事次第が配布されておりますので、ご覧いただきたいと思います。

それでは議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 本日、引き続きまして非公開の会議でございます。長時間のご審議、誠に申しわけございません。

本日の議事でございますが、動物用医薬品 2 剤及びその有効成分に係る食品健康影響評価とその他でございます。

資料の確認でございます。議事次第、委員名簿、それから座席表の 3 枚紙をお配りしております。

それから、資料といたしまして 1～3 まで、それから参考資料、机上配布資料をご用意しております。

資料 1 といたしましては、動物用医薬品「フルニキシシ」の評価書（案）でございます。資料 2 といたしましては、「フルニキシシメグルミンを有効成分とする馬の経口投与剤（バナミンペースト）」という剤の評価書（案）でございます。また、資料 3 でございますが、「牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢・粘膜病 2 価・牛パラインフルエンザ・牛 RS ウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合生ワクチン（“京都微研”カーフウイン 6）」という剤の評価書（案）となっております。

また、本日の三つの評価書（案）に関します参考資料をお配りしております。

また、机上配布資料といたしまして、フルニキシシ関係の資料でございますが過去にご審議いただいた際の資料「フルニキシシの諸外国における評価状況について」をお配りしております。

配布資料について不足等ございましたら、事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

○山手座長 それでは、議題に入ります。

事務局から、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の「食品安全委員会における調査審議方法等について」、これに基づき、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、報告をよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 本日の議事に関します利益相反についてご報告いたします。

本日の議事につきましては、専門委員の先生方からご提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、平成 15 年 12 月 2 日委員会決定の 2 の（1）に規定いたします調査審議

等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員の先生方はいらっしゃいませんので、ご報告いたします。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、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。

ないとのことですので、それでは、議題 1 に入らせていただきます。

まず、動物用医薬品「フルニキシシ」に係る食品健康影響評価です。

それでは、事務局から説明をよろしくお願いたします。

○関口課長補佐 動物用医薬品評価書「フルニキシシ」に関する評価書（案）でございます。

資料 1 をご用意ください。

3 ページの審議の経緯をご覧ください。

フルニキシシは、一般的には溶解性を高めるためにメグルミンを付加した形で用いられますが、このフルニキシシメグルミンを有効成分といたします動物用医薬品につきましては、食品安全委員会でも過去 2 回評価をいたしております。

今般、新たにフルニキシシメグルミンを有効成分といたします馬の経口投与剤の承認申請がされまして、それに伴い、昨年 12 月 11 日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣より評価要請ございました。

今回の申請に当たりましては、毒性に関する新たな知見はございませんでしたが、馬の経口投与による薬物動態試験、それから残留試験が追加資料として提出されておりますので、それらを追記して第 3 版の評価書（案）を作成しております。

また、製剤につきましても評価書（案）作成しておりますので、そちらも後ほどご審議いただきたいと考えております。

今回の成分の評価書（案）につきましては、新たに追加させていただいたデータを中心に説明させていただきます。

まず、7 ページをご覧ください。1. 評価対象動物用医薬品の概要でございますが、7. 開発の経緯及び使用状況等でございます。こちらにつきましても既に評価が終了している箇所でございますが、フルニキシシにつきましては非ステロイド系の抗炎症薬として使用されているものでございます。

8 ページの 1 行目からでございますが、日本でも牛、馬、豚を対象とした動物用医薬品ということで、馬と牛につきましては静脈内投与の製剤、豚につきましては筋肉内投与の製剤が承認されております。

それから、今回、馬の経口投与剤の承認申請がされたということで、こちらの 3 行目から 4 行目にそのことに関する追記をさせていただいております。

次に、II. 安全性に関する知見の概要が続けてございますが、1. 薬物動態試験に新たに追加いたしました試験がございます。11 ページをお開きください。

こちらに（5）として馬の経口投与による薬物動態試験を追加しております。こちらはフル

ニキシシメグルミンのペースト剤と顆粒剤を経鼻の胃チューブ等を用いて強制経口投与いたしまして、血中のフルニキシシメグルミン濃度を測定した試験でございます。

こちらの 10 行目からと 22 行目からの二つの試験がございまして、結果につきましては、それぞれ表 5 と次のページの表 6 にございます。15 行目から結果を記載しておりますが、いずれもペースト剤と顆粒剤で血中動態のパラメータが生物学的に同等であったという成績でございます。

次に 14 ページから 2. 残留試験がございまして、こちらにも新たなデータを追加しております。20 ページをお願いいたします。

(6) として馬の経口投与による残留試験を記載しております。

フルニキシシメグルミン製剤 1 mg/kg 体重/日を 5 日間強制経口投与した試験でございます。最終投与 1~5 日後までのフルニキシシメグルミン及び代謝物の組織中濃度を測定しております。

フルニキシシメグルミンの組織中残留の結果につきましては、次のページの表 15 にまとめておりますが、最終投与 5 日後までに全組織の全例で定量限界未満となったとなっております。

また、代謝物につきましては 5-OH 体におきましては最終投与 2 日後まで腎臓から検出されましたが、その他の代謝物につきましては、全組織のいずれの時点においても定量限界未満となっております。

次の 21 ページの (7) といたしまして、もう一つの馬の経口投与による残留試験を記載しております。

こちらにつきましては、用法、投与期間については先ほどの試験とほぼ同様でございますが、最終投与 3 日後までの組織中のフルニキシシメグルミン及び代謝物の濃度を測定しております。

フルニキシシメグルミンの濃度につきましては、結果を表 16 に記載しておりますが、最終投与 3 日後におきまして、筋肉では全例、脂肪では 3 例中 2 例で定量限界未満となっております。また、肝臓、腎臓及び小腸では、最終投与 3 日後におきましても全例から検出されております。

代謝物につきましては、5-OH 体が最終投与 3 日後までに、また 4'-OH 体は最終投与 2 日後までに全例、定量限界未満となっております。

また、先ほどこちらの (6) と (7) の試験の記載につきましては、20 ページの 32 行目、それから 21 ページの 12 行目にご修正をいただいております。表 15、16 につきましては、フルニキシシメグルミンのみの結果の表となっており、代謝物の結果は含まれていないことから、「結果を表 15」、あるいは「表 16 に示した」という記載の前に「フルニキシシメグルミンについては、」との追記を天間先生よりいただいております。

次の 22 ページから毒性試験の関係の記載でございます。

こちらにつきましては、新たな追加データはございませんので、評価済みの内容でございます。こちらのうち、4. 亜急性毒性試験、25 ページからの 5. 慢性毒性及び発がん性試験につきましては、吉田先生より修正のご意見をいただいております。吉田先生には、本剤の当初の評価に用いました毒性試験の資料をお送りさせていただきましてご確認いただいておりますので、後ほど審議の際に修正箇所等についてご審議いただきますようお願いいたします。

先ほどの説明いたしました 20 ページ、21 ページの (6)、(7) の馬①、②の残留試験の取り扱いにつきましてご相談させていただきたい点がございます。

こちらの資料 1 の成分ではなく後ほどご審議いただく資料 2 の製剤の評価書(案)について松尾先生から、こちらのフルニキシンの組織中の残留濃度といたしまして、①の試験の表 15 と②の試験の表 16 の結果に差があるのではないかとのご意見をいただいております。確かに最終投与 1 日後などで 1 桁ぐらい値が違う結果になっております。

こちらの残留試験につきましては、本日お配りしております参考資料の 461 ページから本製剤の承認申請書の残留試験の資料を添付させていただいております。

463 ページにそれぞれ個別の投与量が記載されている表がございます。左側のカラムにございます試験 1 が 20 ページの馬の①の残留試験、それから右側のカラムにございます試験 2 が 21 ページの②の残留試験の投与量でございます。それぞれのカラムの一番右側のところに平均の投与量として各個体別の動物に対する投与量が記載されております。この残留試験は、臨床上の用量である 1 mg/kg 体重/日を投与した試験でございますが、本製剤の剤型が、シリンジ型の容器となっておりまして、容器のダイヤルを体重に合わせて投与するような製剤になっております。

その関係で体重がダイヤルに微妙に合わないような場合や、シリンジの性能上、若干投与量が低くなる傾向があるということで、この試験 1 では、ほぼ 1 mg/kg 体重/日に近い値にはなっているのですが、それを下回る用量の個体が多かったということでございます。

そのため、試験 2 では用量を調整いたしまして、確実に 1 mg 以上投与できるように試験をしております。

この非常に微妙な量の差ではございますが、これにより組織中の残留濃度が 1 桁変わるかどうかということについては、判断が難しい状況でございます。この残留濃度の差については、試験に用いた動物の年齢がそれぞれ試験 1 では 5 歳～20 歳、試験 2 では 2～8 歳と若干差があること、あるいは、投与の際に何らかの問題があったのではないかとというようなことが考えられますが、申請者にも問い合わせたところ、現在のところ、このような差がみられた理由について明確にわからないとのことです。つきましては、こちらの残留試験、特に馬の①の試験ですが、こちらの取り扱いについて、このままデータとして記載するか、参考データとするか、あるいは削除するかということについてご検討、ご審議いただきたいと思います。

それから、また資料 1 に戻っていただきたいと思います。こちらの 32 ページからⅢ. 食品健康影響評価がございます。こちらの最終的な ADI につきましては 34 ページ、(2) の「一日摂取許容量 (ADI) の設定について」に記載しておりますが、フルニキシンの ADI につきましては、今回新たな毒性のデータがございませんので、既にご評価いただいている 0.0098 mg/kg 体重/日とする内容で取りまとめをしております。

また、こちらの 34 ページの (2) の記載につきましても吉田先生より、17 行目の「増悪は大きくないもの」という部分について「増悪は明らかでないもの」、あるいは 21 行目の「差は大きくない」という部分を「差は明らかでない」というご修文の案をいただいております。

事務局といたしましては、こちらの記載については最後の結論の部分でございますので、大きく評価の趣旨が変わってしまうような修正は困難なのではないかと考えております。こちらにつきましても、後ほど修正の可否等についてご審議いただければと考えております。

資料 1 の説明は以上でございます。ご審議のほどよろしくお願い申し上げます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、審議に入っていきたいと思います。

フルニキシンということで、8 ページにありますように、今回、馬の経口投与剤の承認に伴う残留基準設定に係る評価ということで審議していきたいと思います。

多くは以前記載された評価の文言になっていると思いますが、まず、11 ページから審議していきたいと思います。追加された馬の薬物動態試験ですが、ペースト剤と顆粒剤でどちらも大きな違いはないという記載になっていますが、こちらに関しましてコメント等ありましたら、よろしくお願いいたします。

特に大きな問題になることはないと思いますが、よろしいでしょうか。

続きまして、20 ページから 21 ページになりますが、残留試験ということで、馬①、②の試験が行われています。これに関しまして結果が表 15、表 16 ということになると思いますが、表 15 では、割と早く消退しているのに対して、表 16 では最終投与 3 日後までしかみていませんが、最終投与 3 日後でも肝臓、腎臓、小腸で検出されている。しかも表 15 に比べると 1 桁高い値で残留しているということですが、これに関しまして、松尾先生からコメントをいただいたことが事務局から紹介されましたが、追加のコメント等ありましたら、よろしくお願いいたします。

○松尾専門委員 正確には、この資料に関してではなく、資料 2 の製剤の評価書（案）に関しての 8 ページの食品健康影響評価のところの表現についてコメントを寄せさせてもらったのですが、桁が違い過ぎるかなという気がするのには確かなのです。そういうことでどうなのですかということをお伺いしたというのが現状です。

コメントに関しては、次の資料 2 の審議の際に、また述べさせていただければと思います。

○関口課長補佐 松尾先生から頂戴したコメントは次にご審議いただく資料 2 でいただいております。資料 2 の 8 ページの食品健康影響評価の 11 行目から残留試験に関する記載をしておりまして、そちらに関するコメントとして頂戴しております。

○山手座長 そうですね、関連していますね。

この馬①と②の残留試験に関しまして、これは事実のデータですので、このまま記載するしかないとは思いますが、こちらの試験に関して事務局から実際投与された量が①と②で若干違い、②で幾らか多いということなど、投与方法等により、違いが生じている可能性もあるのではないかとということ。また、用いた馬の年齢が①では 5 歳～20 歳と幅広いが、②では 2～8 歳となっている。この辺が影響しているのかもしれないという説明がありましたが、あくまでもこれらは推測ですが、いかがでしょうか。薬物代謝に係る先生方で、こちらに関しましてご意見があれば、お願いいたします。

○関口課長補佐 本日、代謝のご担当の先生方がお休みでございます。

○山手座長 わかりました。

それでは、こちらのデータはそのまま記載するということでよろしいでしょうか。

ただ、議論としては、先ほどの問題点があったということを議事録に残しておきたいと思えます。

続きまして、22 ページから次の 23 ページですが、吉田先生から、病理用語の表現の仕方でご意見を頂いているかと思いますが、青字のところは、こちらの修文は反映はされていないということですね。ご提案されたものではなくもとの表記のままですね。

○関口課長補佐 そうです。22 ページからでございますが、まず、こちらの 23 行目からの病理組織学的検査の結果として、「線維増殖及び細胞増殖」という記載、こちらは従前の評価書の記載となっております。こちらにつきまして、27 行目から [専門委員コメント] として記載をさせていただいておりますが、線維増殖及び細胞増殖、膠原線維の増加（線維化）、筋の再生・線維芽細胞増加を意味するのかどうか確認が必要かと思われ、とのご意見です。

これにつきましては、吉田先生に参照した毒性試験の資料をお送りいたしましてご確認いただいたところ、次の 23 ページの②のコメントといたしまして、「投与部位の筋肉において筋変性、出血、線維増殖並びに円形細胞集簇が対照群を含む全ての用量群で発生した、というような内容になるかと思えます」というコメントをいただいておりますので、こちらにつきまして吉田先生からご説明をいただければと思っております。申しわけございません。よろしく願いたします。

○山手座長 それでは、こちらの病理用語に関しまして、吉田先生のご意見をいただければと思えます。

○吉田専門委員 筋肉内投与に伴う非特異的な反応なので、それほど重要なことではないのですが、読んでいてひっかかったものですからコメントさせていただきました。

線維増殖については、「fibroplasia」という言葉の翻訳のようで、これは適切であることがわかりました。

細胞増殖なのですが、これが円形細胞集簇に相当するので、こちらは直したほうがよいかなというところですが、ただ、円形細胞集簇だと日本語としてはなじまないのも、リンパ球系細胞集簇のような言葉に直すかどうかというところだと思います。

○山手座長 わかりました。英語をどう訳すかということですが、線維増殖は問題ないということだと思います。

細胞増殖、確かに、こちらは「round cell accumulations」ですので、そのまま円形細胞集簇でもいいと思えますが、小川先生、いかがでしょうか。変に「リンパ球系細胞」と書かないほうがよいと私は思いますが。

○小川専門委員 私もこのままだとわかりにくいと思えますので、線維増殖か線維増生で、細胞増殖は一般的に炎症のことだと思いますので、円形細胞集簇か円形細胞浸潤という言い方であれば、炎症ということで誤解はないと思えますが、いかがでしょうか。

○山手座長 事務局、以前の評価書でこのようになっているということですが、この程度の修文は問題ないですか。要するに、線維増殖はそのままですが、「細胞増殖」という意味が病理学的にはいろいろな意味合いが含まれているので、本来ならば円形細胞集簇がより炎症性の表現はできるかなというご意見だと思うのですが。

○関口課長補佐 通常、既に評価済みの内容については、できるだけ修文等を行わないようにしているところですが、今回、第3版として評価書を見直す機会でございますので、従前の記載内容が科学的におかしいということであれば、修正は可能であると考えております。

○山手座長 それでは、「細胞増殖」は「円形細胞集簇」に修正ということでよろしくお願いたします。

続きまして、23ページの下、27行から32行、このあたりも、これ吉田先生からご指摘いただいたコメントですね。これも説明よろしくお願いたします。

○関口課長補佐 こちらの27行目の「胃腸管壁の厚さの異常」という記載につきまして、39行目の①としてコメントを記載しております。こちらについては、「壁の肥厚の意味でしょうか」というご意見をいただきました。こちらにつきましても、吉田先生に参照した毒性試験の資料をお送りいたしましてご確認いただきました。次の24ページの2行目にありますとおり、「厚さの異常」という部分については、「菲薄化、脆弱化に相当する変化のようです」というコメントをいただいております。

23ページの29行目、30行目につきましても同様のご指摘かと考えております。こちらの「厚さの異常」という表現を「菲薄化」、「脆弱化」というような記載に修正するかどうかということになるかと思えます。

○山手座長 吉田先生、どうでしょうか。

○吉田専門委員 原文の英語を提出していただいて理解したつもりだったのですが、「friable」とはどういう意味ですか。僕、「fragile」と勘違いしていたのですが、「friable」は、同じ意味であればどういう日本語が適切か。

○山手座長 「fragile」ではないですね。基本的には厚さの異常ということでいいかなと思えます。

○吉田専門委員 そうですね。イメージとしては、炎症か何かがあって厚くなっていたのかなと思っていたのですが、確認したら逆だったということですね。

○山手座長 実際この剤で腹膜炎とか潰瘍とか起きていますので、そういう影響で生じているのかなと思えます。

では、文言としては、このままで進めさせていただいてよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 はい。

○関口課長補佐 こちらにつきましては、現在の評価書の記載とさせていただきたいと思えます。

それから、32行目の部分の線維増殖につきましても、先ほどと同じようなご指摘ということで、こちらにつきましても、そのままの記載とさせていただいてよろしいでしょうか。

○山手座長 これはこのままでよいと思います。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

引き続きまして、24 ページの 21 行目、22 行目のところ、「投与群の反応は」という部分については「投与群では」という記載にご修正いただいております。

それから、次の 25 行目のところで、「投与群では潜血便が」の「投与群では」を削除していただいております。これらにつきましては反映して修正させていただきたいと事務局としては考えております。

また、次に 25 ページでございますが、慢性毒性/発がん性試験でございます。こちらの表題が「慢性毒性試験及び発がん性試験」となっておりますが、通常、動物用医薬品関係の評価書では、慢性毒性試験の「試験」は除いて「慢性毒性及び発がん性試験」という記載をさせていただいておりますので、こちらについてもそのように記載を修正させていただきたいと考えております。

こちらにつきましては、吉田先生より「高用量」、あるいは「低用量」、「中用量」というような表現をしていた箇所について、最近の評価書では、「高」、「中」、「低」というような記載ではなく、それぞれの投与量を記載しておりますので、そのようにしたほうがよいのではないかというご意見をいただいております。

こちらにつきましても、ご修正いただいた内容を反映させていただきたいと考えております。

それから、25 ページの 32 行目で、粘膜や漿膜の「脱色等」という記載をしておりましたが、こちらも「退色等」への修正のご意見をいただいております。こちらについても、「脱色」より「退色」のほうが適切と考えますので、「退色等」と修正させていただきたいと考えております。

それから、次に 26 ページの 2 年間のマウスを用いた発がん性試験につきましては、「高用量」等の記載については、先ほどと同様でございます。

また、24 行目でございますが、こちら「腹膜又は骨盤腔の変化（内臓の癒着）」等と記載させていただいておりましたところ、「骨盤腔内における所見」という記載にご修正いただいております。こちらにつきましても、修正を反映させていただきたいと考えております。

また、こちらの 31 行目も「認められたとされているが」との記載の「とされている」を削除いただいておりますが、こちらも修正を反映させていただきたいと思っております。

また、32 行目の「リンパ節における造血が」の部分につきまして、ほかの箇所で「造血亢進」という記載をしておりますので、そちらに合わせて「造血亢進」という記載にご修正をいただいております。こちらにつきましても「亢進」を追記したほうが適切かと考えられますので、このように修正させていただきたいと思っております。

また、次の 27 ページの（3）の 2 年間のラットを用いた発がん試験でございますが、こちらの 22 行目の「病理組織学的検査では、消化管に」と記載しておりますが、「消化管に」の前に「全投与群で」という記載を追加していただいております。意味としては、こちらのほうが正確と考えられますので、修正させていただければと考えております。

また、次の 24 行目の「炎症病変や壊死」の「病変」を削除しまして、「炎症や壊死」という記載にご修正いただいております。こちらも反映させていただきたいと考えております。

毒性関係のご修文等いただいた内容については、以上でございます。

○山手座長 どうもありがとうございます。今ご説明いただきました毒性試験、発がん性試験も含めてですが、適切な修文、あるいはご意見をいただいていると思いますので、これは問題ないと思いますが、よろしいでしょうか。

何か追加コメント等あればお願いします。

ないようでしたら、34 ページのところの修文、17 行、21 行のところですか、ADI の設定のところですが、これは「増悪は明らかでないものと推定される」、「影響の差は明らかでない」という、こちらの修文をいただいているわけですね。

○関口課長補佐 はい、そうです。

○山手座長 食品健康影響評価については、既に審議されているということですが、34 ページのところの修文ですが、こちらはいかがでしょう。ないようでしたら、このままで問題ないのですか。

○関口課長補佐 ご修正いただいた記載に修正するということでよろしいですか。

○山手座長 「投与期間の延長に伴う増悪は明らかでないものと推定される。」、「明らかでないもの」と。こちらは、どなたからのご修文ですか。

○関口課長補佐 こちらも吉田先生からいただいた内容でございます。申しわけございません。

○山手座長 吉田先生、「明らかでない」というご修文ですが。

○吉田専門委員 それほどこだわっているわけではないので、審議が終了しているものであれば原文でも構わないです。

○山手座長 そうですか。私としては「大きくないもの」というほうが頭には入ってきやすいのですが、ほかの先生はいかがでしょう。小川先生どうでしょう。子細な指摘ですが。

○小川専門委員 正直「大きくないもの」でも余り違いはないかなと思ってはいるのですが、意味がどういうことを指しているのだったかなというところがむしろ考えているところなのですが。

○山手座長 それでは、吉田先生、もとのままの「大きく」という言葉を残させていただいてよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 はい。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

最終的な ADI は、評価書（案）のとおりということでもよろしいでしょうか。

○山手座長 ADI に関しまして、いかがでしょうか。これは既存の評価、ADI として 0.0098 mg/kg 体重/日を採用するということになりますが、何かご意見等ありましたらお願いいたします。

ないようでしたら、この審議をもとに本製剤に係る評価をまとめていきたいと思っております。

○関口課長補佐 事務局から一点、よろしいでしょうか。

先ほどの 20 ページ、21 ページの馬①の残留試験についても記載を残すというご判断をいただいているところですが、こちらの内容について、②の試験と残留濃度が 1 桁違うということの理由といたしますか、例えば、投与量が若干①が少ないというような記載を注釈で追記する等、何らかの記載をする必要があるかどうかということについてはいかがでしょうか。

○山手座長 これは先ほど審議したのですが、いかがですか。投与量が違うということ、それを書く必要があるかということなのですが。松尾先生より資料 2 についてご意見いただいています、この残留試験の馬②のところ、本剤の休薬期間の設定根拠とされている試験となっているようですが、最終的には本製剤については休薬 5 日間後に出荷できるということになるかと思うのですが、そのあたりを含めて、何か記載しておく必要があるかということなのですが、どうでしょうか。

○松尾専門委員 承認申請書では注釈を入れておられるのですよね。ただ、僕自身としては、言われているように、このデータは、そのまま出てきているわけですし、投与量的な差というのは 0.11 mg/kg 体重ぐらいですよ。最大で 0.12 mg/kg 体重ぐらいまでかなという気はするのですが、この投与量の差でそれだけの残留の差が出てくるかという疑問は持つのですが、データとしてはこのままの記載でよいと思います。注釈するにしても、投与量が足らなかったという注釈を加えるのはどうなのですか。僕は余り適切でないように思うのですが、そのように感じます。

○山手座長 ありがとうございます。

石川先生、お願いします。

○石川さと子専門委員 私も投与量が違うといっても、先ほどご説明いただいたデータをみると、その結果の理由にはならないような気がします。

次のページに、実際の動物の個体ごとのデータがあるのですが、例えば、ばらつきにしても違うし、例えば試験 1 の場合は、最終投与 3 日後には 1 頭の個体しか検出されていない。試験 2 に関しては、恐らく試験 1 の結果を踏まえて実施されている試験だと思います。この試験 2 では 3 頭の個体全てで検出されているものがありますが、その中でも個体ごとの違いも出てきているので、一概に投与量の補足の注意書きだけで、全ては説明できないと思うので、個別の試験結果という形、場合によっては、SD、ないしは例数をきちんと書く方がよいと思います。平均値だけで全ては説明できないかなというように思いました。

○山手座長 ありがとうございます。

お二方の専門委員のご意見は、基本的に得られたデータはこのまま残すということかと思えます。今、事務局で言われました投与量については、それをあえて書くことは科学的に評価できないのではないかというご意見だと思うのですが。また、石川さと子先生からは SD を書くという方法もあるのではとのご発言もございましたが、いかがでしょうか。

もしないようでしたら、こちらのデータは申請書そのものの内容であるということで残して、先ほど私も言いましたが、本専門調査会として議論したということは議事録に残りますので、そのような方向で進めさせてもらいたいと思いますが、よろしくをお願いします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

○山手座長 舞田先生どうぞ。

○舞田専門委員 多分このところで重要なのは、休薬期間が 5 日間で最終投与 5 日後には検出されなくなるという、それが必要だと思うのですが、(7) では、最終投与 3 日後までしかデータがないのですが、最終投与 5 日後で本当に検出できなくなるのかという、そこが不明だということだと思うのです。ですから、(7) のデータから例えば生物学的な半減期みたいなものが算出できて、それから最終投与 5 日後の値を計算すると、確実に検出限界を下回ると判断するのが妥当であるというぐらいの加筆をしたほうがよろしいのではないかという気がするのですが。

○山手座長 ありがとうございます。

こちらに関するデータはあるのですよね。

○関口課長補佐 こちらにつきましては本日お配りしている参考資料の 471 ページをご覧ください。こちらの試験 2 について、最終投与 3 日後までの実測値をもとに組織中の残留濃度がどれぐらい減少するかを推定いたしました減衰曲線がございます。最終投与 3 日後まで検出された肝臓、腎臓、小腸における減衰を示しております。

こちらのそれぞれのグラフの真ん中の線がこの実測値に基づきます減衰曲線となりますが、こちらの減衰の状況をみますと、肝臓ですと大体 3 日、4 日の手前ぐらいで定量限界の値に達しますので、5 日になれば、ほぼこの定量限界を下回っているだろうということは、推定されるかと思っております。

下の腎臓、小腸についても同様に推定できると思っております。

○山手座長 ありがとうございます。

今、舞田専門委員から指摘されましたように、残留性がどうかを一文つけ加えるのが一番無難かなと思いますが、これはまだ審議していませんが、資料 2 であえて書くということはどうですか。

○関口課長補佐 そうですね。資料 2 の最後の食品健康影響評価で残留試験の成績に触れておりますので、そちらに反映等させていただくことになるかと思えます。

○山手座長 そうですね。ですから、こちらの資料 1 では、このままのデータとして、資料 2 で今の検討された内容を記載するという、そういう方向でどうでしょうか。まだ資料 2 は審議していませんが、事務局そういう方向でも問題はないのですね。

○関口課長補佐 そうですね。問題はございません。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、こちらのフルニキシンに関しましては、ADI 含めてこの内容で進めさせていただきたいと思えます。

それでは、引き続き資料 2 をご説明よろしくお願いたします。

○渡邊係長 それでは、資料 2 をご覧ください。

資料 2 は、動物用医薬品、フルニキシンメグルミンを有効成分とする馬の経口投与剤（バ

ナミンペースト) の評価書 (案) となっております。

まず、2 ページをお願いいたします。

こちら 1 行目から審議の経緯を記載させていただいております。先ほども説明がありましたが、こちらの経口投与剤の承認に係る評価要請が農林水産大臣からありましたので、今回ご審議いただくものでございます。

4 ページをお願いいたします。

1 行目から I. といたしまして評価対象動物用医薬品の概要を記載しております。

2 行目から主剤でございますが、こちら、1 g 中にフルニキシシメグルミンが 83.0 mg、フルニキシシといたしましては 50 mg 含まれる製剤となっております。

効能・効果につきましては 7 行目に記載しております。馬の運動器疾患に伴う炎症及び疼痛の緩和を目的としております。

用法・用量につきましては、1 日 1 回フルニキシシとして 1 mg/kg 体重となるよう経口投与するものでございます。

13 行目から添加剤等を記載しておりますが、こちらにつきましては、後ほどご説明させていただきたいと思っております。

18 行目から 5. 開発の経緯及び使用状況を記載させていただいております。こちらフルニキシシにつきましては非ステロイド系の消炎鎮痛薬でございます。フルニキシシは、通常可溶化のためフルニキシシメグルミン塩として使用されております。

25 行目から海外での承認状況を記載しております。

海外では、馬、牛、豚等に注射剤等の製剤が承認され販売されております。

また、27 行目からですが、日本においても、馬、牛、豚等で注射剤が承認されている状況でございます。今回、馬につきましては、経口投与剤が開発されたのですが、経緯につきましては、馬において静脈内注射は大きなストレスになり得ること、また運動器疾患の治療では継続的に投与を必要とすることから、投与が容易な本製剤が開発されたということでございます。

なお、本製剤につきましては、海外では馬を対象として、既に承認・販売されているものでございます。

35 行目から II. 安全性に係る知見の概要を記載しております。

37 行目から主剤のフルニキシシについての海外における評価を記載しております。

39 行目でございますが、フルニキシシについては FDA 及び EMEA で ADI が設定されており、また日本でも先ほどご審議いただきましたとおり、ADI が設定されているものでございます。

4 ページ、39 行目の FDA の ADI の記載についてご審議させていただきたいと思っておりますので、ご説明させていただきたいと思っております。

お配りしております机上配布資料をお手元にご用意ください。

こちら「フルニキシシの諸外国における評価状況について」という資料でございます。これは第 25 回の動物用医薬品専門調査会の資料 6 として用いたものでございます。

FDA の ADI の設定根拠につきましては、1 ページ目の表 1 をご覧いただきたいと思います。

FDA では、ラットを用いた 2 年間の発がん性試験の結果から ADI を設定しております。こちら ADI のところに「？」を書かせていただきました。FDA の ADI の設定根拠となっている試験につきましては、先ほどご審議いただきましたフルニキシンの評価書、こちらに記載がございます。本専門委員会でもご審議いただいているものでございます。

資料戻ってしまって申しわけないのですが、資料 1 の 27 ページをご覧ください。

27 ページの (3) でございますが、こちらが FDA の ADI 設定の根拠となっている試験でございます。

この試験の投与量でございますが、1~4 週目までは筋肉内投与を行っております。その後、5~104 週については混餌投与を行っております。

投与量につきましては、混餌投与ではフルニキシンとして 0、2、4 及び 8 mg/kg 体重/日を投与しているのですが、FDA の評価資料では、これらの投与量を誤って記載しているのではないかと、このことを第 53 回の動物用医薬品専門調査会でもご審議いただいております。FDA の評価資料における投与量につきましては、資料が飛んで申しわけございません。机上配布資料の 4 ページになります。こちらの下から 3 段落目になるのですが、投与量といたしまして、フルニキシン投与量の値が括弧内で記載されております。「equivalent to 0, 0.36, 1.2, 3.6 mg flunixin/kg/day」というように、投与量の記載が違うものとなっております。そのため、FDA では投与量の誤りにより、低い ADI、0.72 µg/kg 体重/日を設定しているのではないかと考えております。

したがって、FDA の ADI 設定の根拠に誤りがあると考えられますので、こちらの製剤のパナミンペーストの評価書（案）につきましては、FDA の ADI の記載を削除したいと事務局としては考えております。

後ほど、こちらの削除についてご審議いただければと思います。

それでは、資料 2 のパナミンペーストの評価書（案）に戻って続きを説明させていただきたいと思います。

5 ページでございますが、2 行目から本製剤に使用されている添加剤についての評価を記載しております。

まず賦形剤としてトウモロコシデンプンが使用されておりますが、こちらは通常食品として摂取していること、また、医薬品添加物としても使用されていることを記載しております。

湿潤剤・防腐剤として使用されているプロピレングリコールにつきましては、食品添加物及び医薬品添加物として使用されております。また、動物用医薬品の添加剤として、過去にネオマイゾン注射剤などでも既に評価をいただいているものでございます。

9 行目から、増粘剤として使用されておりますカルメロースナトリウムにつきましては、JECFA において ADI は特定しないと評価されております。使用状況といたしましては、食品添加物及び医薬品添加物又は医薬品としても使用されているものでございます。

13 行目から、添加物のまとめを記載しております。「以上のことから、本製剤に含まれる

添加物は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる」としております。

14 行目に「本製剤の投与量」とあるのですが、こちらの「投与量」という記載に関しまして、前回、第 146 回動物用医薬品専門調査会において、ティーエスバイ 2 というワクチンをご審議いただいたのですが、その中で福所先生より「投与量」を「用法・用量」とする修文をいただいた経緯がございます。こちらの修文をこの評価書（案）では反映していないのですが、「用法・用量」と記載するべきかどうか。どちらが適切かどうかにつきまして、後ほどご意見をいただければと思いますので、よろしくお願いたします。

続きまして、17 行目から 2. 残留試験でございます。こちらは、先ほどフルニキシンのときにご審議いただいたものと同様のものを記載しております。

6 ページになりますが、5 行目から（2）の残留試験②がでございます。こちらにつきまして、先ほどご審議いただきましたフルニキシンの評価書の馬②の試験に該当するものでございます。

次に、7 ページの馬に対する安全性から説明させていただきたいと思っております。

1 行目に「2」として書いてしまったのですが、こちら「3」と訂正させていただきたいと思っております。

2 行目から、（1）安全性試験①の記載がでございます。

こちら馬に本製剤の推奨投与期間、5 日間の 3 倍の期間であります 15 日間経口投与しております。フルニキシンの場合は、常用量の 4 倍量を投与した試験となっております。

7 行目から、本試験の結果が記載されております。一般状態、尿検査、糞便潜血検査につきましては投与に起因する影響はみられておりません。

8 行目から、血液学的検査の結果の記載がございしますが、3 例で白血球数が減少しましたが、顕著にみられた 1 例を除き、正常の範囲内でございます。

また、その後、全例で白血球増加を示しておりますが、投与終了までに 3 例では正常値に回復しております。

11 行目から、白血球百分率の記載がございしますが、好中球からなる相対的白血球増加が認められ、またリンパ球増加も散発的に認められております。

13 行目から、血液生化学的検査の結果がございしますが、こちらについては血清酵素の変化に有意差は認められず、その他の検査項目についても正常の範囲内でございます。

15 行目から、BSP クリアランス検査の結果がございしますが、2 例でクリアランス時間の延長がみられましたが、投与期間の後期には投与前の値まで戻ったとの結果でございます。

19 行目から、二つ目の安全性試験がでございます。

こちらは馬に本製剤を 5 日間経口投与しております。フルニキシンの場合は常用量及び 3 倍量で試験を実施しております。

結果につきましては 25 行目からございしますが、一般状態では、常用量投与群では投与に起因する影響はみられておりませんが、3 倍量投与群では 1 例に投与 1 時間後まで流涎がみられ

ております。

また、糞便潜血検査においても、常用量では投与に起因する影響はみられておりませんが、3倍量では3例中1例に一過性の陽性反応がみられました。

その他の検査項目については、投与に起因する影響はみられなかったという結果でございます。

32行目から(3)といたしまして、臨床試験の結果を記載しております。

33行目からでございますが、国内の5施設において、運動器疾患と診断された馬を用いて試験が実施されております。

結果につきましては8ページの1行目になりますが、試験期間中に有害事象はみられませんでした。

血液学的検査及び血液生化学的検査においても投与に起因する影響はみられておりません。

5行目から、Ⅲ. 食品健康影響評価を記載しております。

6行目からでございますが、「主剤であるフルニキシメグルミンは、世界各国で動物用医薬品として使用されており、FDA及びEMEAでADIが設定されている。」という記載をさせていただきます。こちらの「FDA及び」というところにつきましても、先ほどの使用状況等でご説明させていただきましたような理由から削除とさせていただければと考えております。

8行目から、日本における結果といたしまして、先ほどご了承いただきましたADIの値を記載しております。

また、9行目からにつきましては、添加剤の評価を記載しております。こちらに先ほどご説明させていただきました「投与量」という記載がございますので、こちらにつきましても「用法・用量」とすべきかどうかについてご検討いただければと思います。

11行目から、馬の残留試験の結果を記載しております。先ほど少しご議論いただきましたが、松尾先生からコメントをいただいているもので、「馬の残留試験においてフルニキシンの残留濃度は時間の経過に伴い減少し、最終投与5日後には定量限界未満となった」と記載しております。先ほどもご審議いただきましたが、「最終投与5日後には定量限界未満」という、こちらの記載につきましては、残留試験②より組織中残留濃度が低めとなっている残留試験①を根拠としております。こちらの記載につきましてもご審議いただければと思います。

松尾先生のコメントですが、16行目に記載してございます。先ほどご確認いただいた内容となっております。

13行目から、本製剤における評価のまとめを記載しております。まとめとしましては、「本製剤が適切に使わ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と考えられる」としております。

説明は以上でございます。ご審議をお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

主剤であるフルニキシメグルミン、馬の運動器疾患に伴う炎症、疼痛の緩和というもので、

NSAIDsに含まれるというものです。

これに関しまして、今、ご説明がありましたが、4 ページから審議していきたいと思えます。

まず、4 ページの1. ヒトに対する安全性というところで、一つ、下から2行目、39行になりますが、「FDA (0.72 µg/kg 体重/日)」の記載は削除したいということです。その理由としては、既に第53回の本専門調査会で審議されているということですが、FDAの記載が誤っているということのようですが、事務局、これをFDAに確認はされたのでしょうか。

○渡邊係長 FDAに直接確認はしておりませんが、評価に用いた発がん性の資料が参照データとしてございまして、メーカーにも確認したところ、FDAにも同様の資料を提出しているということとございまして。そのため、FDAのほうが誤った記載になっているのではないかと判断を以前の評価の際にいただいております。

○山手座長 FDAはADIをラットの2年間の発がん性試験に基づいて決めたということですが、どうも記載が明らかに間違っているということですので削除したほうがいいということですが、いかがでしょうか。

○関口課長補佐 補足をさせていただきたいと思えます。今、申し上げた発がん性試験の参照データにつきましては、本日お配りしています参考資料にございまして。こちらの437ページに「TWO-YEAR ONCOGENISITY STUDY OF SCH 14714 NMG IN RATS」がございまして、こちらの試験が根拠の試験となります。

こちらの試験でございまして、こちらの参考資料の右肩に「REPORT NO. P-4787」とあり、机上配布資料4ページ目のFDAの評価資料にございまして「10. Carcinogenicity Study in Rats」のReport Numberと同一となっております。

参考資料に戻っていただきまして、448ページでございまして。

こちらに、この試験での用量が表としてまとめられております。こちらにございまして、  
「Intramuscular weeks 1-4」の試験では0、1、2、4 mg/kgの用量で実施されております。その後の5週～104週目のDietの雌雄に混じました用量といたしましては、「Via the Diet Weeks 5-104」の欄にございまして、0、2、4、8 mg/kgとの記載となっております。

これらの用量は、先ほどの資料1の27ページにございましてラットを用いた2年間の発がん性試験の用量として記載をさせていただいているところとございまして。

こちらにつきまして、机上配布資料にまた戻っていただき、こちらの4ページですと、筋注での投与量については、こちらの参考資料と同じ1、2、4 mg/kgということになっておりますが、その上にございまして飼料に混じた濃度が0.6、2.0、6.0 mgということで、全く異なる数字が記載されております。こちらの数字が記載されている理由は不明でございまして、恐らく机上配布資料の5ページにあるマウスの発がん性の試験の0、0.6、2.0、6.0 mgという用量を記載してしまっているのではないかと考えております。

これにつきまして、以前こちらのフルニキシンについてご審議をいただいた際に、この点の問題についてもご審議いただいております。先ほど渡邊係長から申し上げましたとおり、申請者に資料の提出状況を確認したところ、FDAにはこちらの参考資料の437ページから添付し

ている資料、こちらのみしか提出していないということでございますので、こちらの参考資料に載っている用量の数字が正しいのではないかと考えております。

○山手座長 ありがとうございます。

どうもマウスの用量が誤って記載されているのではないかとということですが、明らかに間違いであるということですので、これは削除するというところでよろしいでしょうか。

特にご意見なければ、削除ということで進めさせていただきます。

続きまして、5 ページでの添加剤の話になりますが、トウモロコシデンブ、プロピレングリコール、カルメロースナトリウム、いずれもヒトへの健康への影響はないという添加剤ですが、これに関してはいかがでしょうか。

このときの記載として 14 行目「投与量」です。これは福所先生から「投与用量」、「投与用法」ですか、こういう表現がいいのではないかとご意見いただいておりますが、これはどうでしょうか。

○渡邊係長 「用法・用量」という記載で以前ワクチンの評価の際にご修文をいただいております。

○山手座長 福所先生、何かございますか。お願いいたします。

○福所専門委員 以前審議したワクチンのときは、たしか「用法・用量」が飲水や鼻腔内接種だったと思うのです。そのようなことで、投与量を直接注射等で体内に入れる製剤ではないということも考えあわせると、「用法・用量」がどの記載がよいかなということでご意見を出させていただいたわけです。

今回の製剤も経口投与ということなので、その辺、どうかということですが。

それで、本製剤を投与するというので、これは医薬品というか、実際に現場では用法・用量に従って使われるわけですから、私自身はこの「用法・用量を考慮すると」と、これは経口投与ということもあって、そのような記載がよいのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。福所先生のご意見、「用法・用量を考慮する」という表現のほうがより丁寧ではないかというご意見だと思っております。あるいは適切な表現だというご意見だと思いますが。これ事務局はそういう方向で修文しても、全体の流れとして、剤として問題はないでしょうか。

○渡邊係長 はい、それでは修文させていただきたいと思っております。

○山手座長 わかりました。よろしくお願いいたします。

それでは、5 ページ、これは先ほど審議しました残留試験の①と②です。これについては、お含みいただいて審議を進めていきたいと思っております。

7 ページになりますが、馬に対する安全性、安全性試験の①、②です。3 倍量、4 倍量を投与して、若干何らかの影響は出ていますが、基本的には大きな異常ではないという判断がなされておりますが、いかがでしょうか。

ないようでしたら、8 ページの食品健康影響評価ということになりますが、これは 7 行目の

「FDA」、その後続く「それぞれ 0.72 及び」というところは削除ということになります。

続きまして、松尾先生からご指摘いただいた 11 行目になりますが、「馬の残留試験において」ということで、最後 12 行目「最終投与 5 日後には定量限界未滿となった。」。これは、実際②の試験から判断すると、最終投与 3 日後までしか実施していないというところが問題ではないかというご指摘だと思いますが、松尾先生、追加コメントあれば。

○松尾専門委員 前回の説明でもされましたように、これを MRL の値として、最終投与 5 日後では「MRL を下回る」という表現にされたほうが誤りはないかなと思います。試験②のデータをベースにした書き方になるのかなという気はしたのです。

○山手座長 一つ確認なのですが、②の試験で最終的に残留が 5 日後に定量限界未滿になるというデータは出ているのですでしたか。定量限界未滿になるまでみているのは①だけですか。先ほどご説明いただいたのは。

○関口課長補佐 実測値ですと①の試験だけでございます。ただ、先ほど申し上げたとおり、推定された減衰曲線からは、②の試験においても、恐らく最終投与 5 日後には定量限界未滿になっているのではないかと考えられると思いますが。

○山手座長 となりますと、これは 11、12 行としては、これはすみません、松尾先生、もう一度お聞きしますが、どういう表現をすればいいのでしょうか。

○松尾専門委員 思いましたのは、「MRL よりも下回る」、「5 日目ではそれよりも下回っている」という書き方では駄目なのかなと思ったということなのですが。

○山手座長 「最終投与」という言葉はあれですね。ですから、これ実際は出荷する場合は、投与 5 日後なのですよね。

○関口課長補佐 今回の製剤につきまして、今、申請者で想定しております休薬期間は 5 日となっております。

ただ、今後、当方の評価が出ましたら、また厚労省で MRL を再度どうするかを審議をして、その結果をもとに、また休薬期間や使用禁止期間をどのくらいとるかとは最終的に決まることになります。

○山手座長 ということは、それは申請者の決定を待たないと、これは書けないということになるわけですね。

○関口課長補佐 MRL については、今回の評価を受けて厚労省で新たに見直すこと形になります。現行の MRL については、本委員会の評価に基づいて設定されておりますので、正式な MRL にはなるのですが、今回の評価に伴って、結果は同じですので基本的に見直しはないと思いますが、見直すこととなりますので、今回の評価書の中で「MRL」と記載するのは、適切ではないかと思っております。

○山手座長 石川さと子先生、お願いします。

○石川さと子専門委員 先ほどは、表の見方を間違えていたようです。すみません。マイナスと書いてある部分は全て検出限界以下ということで、今、もう一度みていたのですが、例えば 2 つの結果が提出されていて、1 つ目の結果では、確かに 5 日目に全例で検出限界以下になっ

たという結果であり、もう 1 つは②の試験結果が十分なデータがある 3 つの臓器について統計学的な解析をして、そうすると、5 日目には恐らく検出限界以下になるという結果がきちんと出ています。このため、そのことを書いて、2 つの試験両方から判断をするという記載でもいいかと思いました。

○山手座長 ありがとうございます。

ということになりますと、馬の残留試験に基づくと、このフルニキシンの残留濃度は時間の経過に伴い減少し、それは統計学という言葉は使っても問題はないということですね。今言われた「統計学的には」という言葉は。

○石川さと子専門委員 そうです。逆に、「きちんと統計学的な解析をした」と書くのもいいのかと思います。

○山手座長 「統計学的には 5 日後には定量限界未満となる」という表現になると思うのですが。これの記載ぶりに関しては、あと専門委員の先生とご相談して決めていただければと思うのですが、基本的には 5 日というポイントでいいと思いますが。

○関口課長補佐 了解いたしました。①と②の試験の成績を含めた形での適切な記載について、またご相談させていただきながら修正したいと思います。ありがとうございます。

○山手座長 ここに関しまして、そのほか、どなたか専門委員の先生方、ご意見があれば。

○石川さと子専門委員 もう一つ、気になる部分があります。言葉の使い方なのですが、7 ページ、2 か所あったかもしれないのですが、7 ページの 13 行目に「血液生化学的検査では、血清酵素の変化」とあります。これは酵素そのものが変化するわけではないので、「血清酵素の検査値の変化」と書かれたほうが、より明確かと思います。

○山手座長 そのように修文、お願いいたします。

○渡邊係長 了解いたしました。

○山手座長 そのほかいかがでしょうか。

舞田先生、お願いします。

○舞田専門委員 8 ページの食品健康影響評価で FDA の ADI の記載を削除することは了解なのですが、同じ 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日というオーストラリアも ADI を設定している。これは入れる必要はないのですか。

○山手座長 通常、事務局どうでしょうか。豪州のほうは。

○関口課長補佐 オーストラリアでございますが、ADI が設定されているものについては一覧表で公表されております。ただ、どのように評価して ADI を設定したのかという根拠となるような評価書が添付されておられませんので、通常は記載をせずに取りまとめております。

○山手座長 それでしたら、確かなのは EMEA のみということでお願いいたします。

そのほかいかがでしょうか。

それでは、特に 8 ページの先ほどの 11、12 行に関しましては、文言の修正ということで対応していきたいと思います。

それでは、馬のフルニキシンメグルミンを有効成分とする馬の経口投与剤、これに関しまし

て審議を終了いたします。

基本的には、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトへの健康に影響を及ぼす可能性は無視できると考えられるということで取りまとめていきたいと思っております。

それで事務局、よろしいでしょうか。

○渡邊係長 わかりました。本製剤につきましては、先ほどの残留試験に係る点を薬物動態、残留試験のご担当である頭金先生、山崎先生ともご相談させていただきながら、修正させていただきたいと思っております。また、修正につきましては、専門委員の先生方皆様にもご確認いただきたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

本案件につきましては、修正の後、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きましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきます。必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

○山手座長 どうもありがとうございました。

それでは、資料 3 のご説明よろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、説明させていただきます。

本製剤ですが、製造販売の承認に係る申請がありまして、それに関する食品健康影響評価の要請が農林水産大臣及び厚生労働大臣からあったものでございます。

まず、資料 3 の 4 ページをお願いいたします。

主剤でございますが、表 1 に記載させております牛伝染性鼻気管炎ウイルス、牛ウイルス性下痢ウイルスの 1 型と 2 型、牛パラインフルエンザ 3 型ウイルス、牛 RS ウイルス、牛アデノウイルス 7 型、これらのウイルス株、いずれも弱毒のものでございますが、を表 1 にあります含有量含んでいる製剤でございます。

効能・効果ですが、これらのウイルスをもとに起こります疾病を予防するというを目的としております。

用法・用量ですが、乾燥ワクチンに添付された溶解用液を用いて溶解して、その 2 mL を牛の筋肉内に注射するものでございます。

添加剤につきましては、こちらに記載しているとおりでございます。

詳細につきましては、後ほどご説明させていただきます。

なお、溶解用液の詳細につきましては、脚注 1 のとおり記載させていただいております。

また、添加剤の分量につきましては、知的財産等の開示の関係からマスキング対象となりますのでポリビニルピロリドン以外についてはマスキングさせていただいております。

次、5 ページをお願いいたします。

開発の経緯でございますが、まず疾病の症状、あるいは原因等について説明させていただきます。

表 2 にありますとおり、各疾病、それに対する病原ウイルス、それからそれらの主要な症状を記載しております。

牛ウイルス性下痢-粘膜病がセルの 2 番目にございますが、この疾病については、1 型と 2 型の両方にございまして、呼吸器症状以外にも下痢、異常産、消化器粘膜等の病態を示しまして、持続感染牛が特に経済的損失をもたらすということで重要視されているものでございます。

また、この 2 型につきましては、全身性出血を示す高病原性のものも出現していることが北米で報告されております。

それ以外の疾病につきましては、子牛の呼吸器病ということで、混合感染、あるいは細菌の二次感染により症状悪化をする。それによって経済的損失が大きいというものでございます。

疫学的な状況でございますが、16 行目からございますとおり、いずれの疾病も世界各国で発生しております。日本においても家畜衛生週報等で発生の報告が公表されておりますが、いずれも病性鑑定が可能であったもののみの報告集計ということですので、実際にはもっと広く発生が起こっているのではないかと考えられております。

23 行目から製剤に関する情報でございます。

日本では、牛ウイルス性下痢-粘膜病の原因となる牛ウイルス性下痢ウイルス 2 型、これ以外のウイルスを用いた生ワクチンは承認され、使用されております。また、海外でも牛のヘルペスウイルス 1、あるいは牛ウイルス性下痢ウイルスの 1 型、あるいはパラインフルエンザウイルス 3 型、RS ウイルス、こういったものの混合ワクチンは使われており、先ほどの牛ウイルス性下痢ウイルス 2 型が流行してからは、このウイルスにも対応しているということでございますが、牛アデノウイルスに関しましては、含まれている製剤はないということでございます。

また、日本では、牛ウイルス性下痢ウイルスの 2 型、このウイルスの生ワクチン株を含有する製剤は本製剤が初めてということでございます。それによって牛ウイルス性下痢ウイルス 1 型、2 型の両方の感染を予防することができ、また他のウイルスを含む混合ワクチンのため、それ以外の疾病についても対応できるワクチンとして開発されております。

海外では、同等の構成の製剤は、今のところない状況でございます。

6 ページの 10 行目からは、安全性に係る知見の概要でございます。

まず疾病に関してでございますが、これらは全て牛あるいは水牛、鹿等を主要な宿主としている疾病でございまして、人獣共通感染症とはみなされておられません。

したがいまして、主剤のウイルス株は、ヒトに対して病原性を示さないと考えられると記載しております。

なお、修文につきましては、山口先生からいただいております。

また、添加剤につきましても、ポリビニルピロリドン以外のものについては、食品での使用や医薬品での使用があり、あるいは JECFA 等で評価を受けているものでございます。

ポリビニルピロリドンにつきましては、前回ご審議いただいたワクチンの添加剤としても使用されており、その際のご審議において、不純物として含有するヒドラジンの 1 頭当たりの量等について脚注として記載することとされておりました。それに基づきまして、今回の製剤につきましても脚注 3 のとおり記載をしております。

7 ページをお願いいたします。

フェノールレッドについても医薬品等で使用されておりまして、これらの乾燥ワクチンに使われる安定剤、それから溶解用液の成分は、いずれも動物用医薬品の添加剤として既に食品安全委員会で評価されているものでございます。

「以上のことから」ということで添加剤のまとめでございますが、本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量、この接種量のところですが、先ほどのご審議で福所先生より「用法・用量」がよろしいということでご了承いただいておりますので、「用法・用量」と修正させていただきます。これらを考慮しますと、ヒトへの健康影響は無視できると考えられる、とまとめております。

9 行目からは、牛に対する安全性について記載しております。

子牛に、常用量、100 倍量、それから生理食塩水を用いて筋肉内投与をして実施しております。

臨床症状としては、100 倍量接種群で食欲不振等がみられておりますが、常用量接種群では報告はございません。

接種部位の局所観察としましては、常用量接種群でも軽度の腫脹、あるいは硬結がみられております。また 100 倍量接種群でも同様の所見がみられており、観察された期間というものは常用量接種群よりも長くなっております。

血液生化学的検査で TP の低値が報告されておりますが、これにつきましては群内の検査時点、経時的にみたときの差はありませんでしたので、接種に起因する影響とはみなしてございません。

体温、体重、血液学検査に関しましては、影響等はございませんでした。

剖検では 100 倍量接種群で、接種部位に筋肉の白色した色調変化部がみられております。

病理組織学的検査につきましては、常用量接種群で第 1 回の接種では 1 例ですが、リンパ球の浸潤、それから線維芽細胞増生及び筋肉萎縮像がみられて、これらは接種部位の癒痕化の進行と考えられております。

また、第 2 回接種部位筋肉につきましても全例で異物巨細胞、マクロファージ浸潤を認める肉芽腫様変化、筋肉萎縮がみられております。

100 倍量接種群でも同様の変化がみられているのですが、この変化の範囲は常用量接種群よりも広範に及んだということでございます。

接種部位以外の組織の病理組織学的検査につきましては、剖検時の異常や他の検査値に変化がございませんでしたので、実施はされてございません。

以上のことから、8 ページの 2 行目から常用量について、子牛に対しては安全性上問題はないという結果になってございます。

なお、この試験の病理組織所見についてのご修文を吉田先生よりいただいております。

8 ページの 8 行目からは、臨床試験として、2 施設で子牛に本製剤を接種をして試験を行っております。試験設定については、表 3 のとおりでございます。

本製剤の臨床試験の用量等が記載しておりませんので、天間先生よりご指摘をいただきまして、脚注の 6 のように追記をさせていただいております。

結果でございますが、接種 14 日後まで臨床観察をしておりますが、異常はみられません。また、接種後に接種部位の観察を行っておりますが、こちらについても腫脹、硬結等、接種反応というものは特段みられておりませんでした。

21 行目から、3. その他としまして、本製剤の規格等について記載しております。

シードロット規格に対応しているウイルスにつきましては、マスターシードウイルスの規格、あるいはワーキングシードウイルスの規格として無菌試験、あるいはマイコプラズマ否定試験等が設定されております。

また、このシードロット規格に対応していないウイルスにつきましても、原液で、無菌試験、迷入ウイルス否定試験等の試験を設定しております。

小分製品についても、規格として品質管理の試験が設定されておまして、試作品について試験が実施された結果、問題はないということが確認されております。また、今後、これらの試験は製造時にも実施されて確認がなされるということになっております。

9 ページの 3 行目から、病原性の復帰についての記載をさせていただいております。

マスターシードウイルスについては、病原性復帰試験、それ以外のウイルスにつきましては、牛を用いた継代試験又は病原性復帰に関する試験が実施されておまして、各ウイルスの病原性復帰は起こらないことが確認されております。

最終的な食品健康影響評価としましては 11 行目からになりますが、いずれのウイルスに基づく疾病について、人獣共通感染症とみなされていないということを受けまして、主剤のウイルス株はヒトに対して病原性を示さないと考えられる、としております。

15 行目からの添加剤につきましては、ここの 16 行目、「接種量」を「用法・用量」に修正させていただきますが、ヒトへの健康影響は無視できると考えられる、としてございます。

結論でございますが、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、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる、としてございます。

なお、修文につきましては、山口先生、天間先生からいただき、対応してございます。

また、コメントとしまして、頭金先生から、「この製剤につきましては、特段コメントはありません」といただいております。

以上でございます。

○山手座長 どうもありがとうございました。

それでは、資料 3 の“京都微研”の牛の 6 種のウイルスのワクチン株が含まれたカーフウィーン 6 という評価書ですが、まず 4 ページからみていきたいと思っております。

特に審議すべきことはないと思っておりますが、4 ページ、5 ページです。

6 ページですが、ヒトに対する安全性ということで、人獣共通感染症のウイルスではないということ。

添加剤。特にこの中でポリビニルピロリドン、これに関しましては、さきの 12 月の本専門

調査会で脚注 3 に書いてあるような形で対応するということが決まっています。その文言をここに記載していただいています。

続きまして、7 ページの牛に対する安全性。これも常用量を投与する限りにおいては問題ないということです。

続きまして、牛の臨床試験です。これも問題になる点はないと思います。

その他ですが、ここに書いてあるシードロット規格、マスターシードウイルスの規格、マイコプラズマ否定試験等、こういう規格はきちんと適用しているということだと思います。

最後 9 ページですが、この 6 種のウイルス株が入っているカーフウィン 6 という製剤ですが、基本的には人獣共通感染症のウイルスではないということ、また添加剤についてもヒトへの健康影響評価は無視できるということ、最終的には食品を通じて、ヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる、という評価書になっています。

急いで申しわけありませんが、この全体につきまして、ご意見、コメント等、修文もいただいています。それらについての追加意見、あればよろしくお願ひしたいと思ひます。

福所先生、お願ひいたします。

○福所専門委員 前回もウイルス名表記に問題があったかと思いますが、今回も同一ウイルスでありながらウイルス名の表記が異なるところがあります。5 ページの開発の経緯の項で牛ウイルス性下痢・粘膜病の原因ウイルスは、牛ウイルス性下痢ウイルス 1 となっております。これが ICTV の分類学上の分類の名称です。一方最初の 1. 主剤の含有量のところに「1 型」と表記されています。日本では通称 1 型と言っているのですが、分類学上の正式名称として「型、タイプ」という言葉は使われていません。

また、5 ページの下 7 行目に「牛パラインフルエンザ 3 型ウイルス」とありますが、これも通称で、その下に括弧書きで牛パラインフルエンザウイルス 3、以下略と書いてあるので、これらのウイルス名を統一した表記に整理してしまったほうがいいかと思ひます。些細なことですが。

○山手座長 ありがとうございます。現在、ウイルスの表現として、下痢ウイルス 1 型という「型」を使わないということですので、括弧づけで入れるということで、前回、そういう形でお願ひしていますので、また統一していただければと思ひますが。

○福永評価専門官 それでは、1. 主剤の記載をもう少し整備しまして、申請書に記載されている名称とわかるようにさせていただきます。

○山手座長 ありがとうございます。そのほかご意見あるでしょうか。

石川先生。

○石川整専門委員 細かいことなのですが、5 ページの表 2 の牛 RS ウイルス感染症の主要な症状の欄で「繫留熱」という言葉が出てくるのですが、この「繫留熱」の「繫」という字が違っているように思ひますが。ノ木偏の「ケイ」で「稽古」の「稽」という字になると思ひます。

○山手座長 確かに「繫留熱」になるかと思ひます。確認して修文お願ひいたします。

○福永評価専門官 はい。修文いたします。

○山手座長 ありがとうございます。

添加剤、ウイルスの性状を含めて、そのほか専門委員の先生方でいかがでしょうか。

ないようでしたら、この製剤につきましては、人獣共通感染症のウイルスが含まれていないこと。添加剤もヒトへの健康影響を無視できるということでまとめさせていただきたいと思えます。

よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、事務局から何かございますか。よろしく願いいたします。

○関口課長補佐 本日は時間を超過いたしまして誠に申しわけございませんでした。

事務局から特にございませませんが、次回の日程だけご報告させていただきます。

次回につきましては、2月5日の火曜日の午後を予定しております。また、議題等固まりましたらご連絡させていただきますので、よろしく願いいたします。

本日は誠に申しわけございません。ありがとうございました。

○山手座長 それでは、本日の議事はこれで全て終了いたしました。時間を超過しましたが、本当にありがとうございました。

(了)