

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第194回) 議事録

1. 日時 平成28年9月29日(木) 14:00～16:06

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品(ジクラズリル、ジクラズリルを有効成分とする牛の強制経口投与剤(ベコクサン))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)

青木専門委員、青山専門委員、石川専門委員、小川専門委員、
島田章則専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、吉田和生専門委員

(食品安全委員会)

吉田委員、山添委員、熊谷委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、橘評価調整官、
大倉課長補佐、中村係長、武内評価専門職、森田技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成28年9月28日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「ジクラズリル」(第2版)

資料3 (案)動物用医薬品評価書「ジクラズリルを有効成分とする牛の
強制経口投与剤(ベコクサン)」

参考資料

6. 議事内容

○青山座長 皆さん、こんにちは。定刻になりましたので、ただいまから第194回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は石塚専門委員、島田美樹専門委員、須永専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、宮田専門委員、吉田敏則専門委員及び渡邊専門委員の8名が御欠席ですが、残る8名

の先生方は御出席いただいております。

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194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、御確認いただけたらと思います。

議題に入ります前に、恒例によりまして、事務局より、議事、資料等の確認をお願いいたします。

○大倉課長補佐 本日の議事の確認の前に、事務局の人事異動を報告させていただきます。8月16日付で課長補佐の高橋にかわりまして、私、大倉が着任しております。どうぞよろしくをお願いいたします。

それでは、議事の確認をさせていただきます。本日の議事は「ジクラズリル、ジクラズリルを有効成分とする牛の強制経口投与剤（ベコクサン）に係る食品健康影響評価」と「その他」となります。

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、座席表の2枚紙。

資料1～3、議事次第の裏面に記載されているとおりでございます。

参考資料につきましては、お手元にタブレットをお一人にお一つずつお配りしております。

机上配布資料といたしまして、一枚紙をお配りしております。

不足の資料等はありませんでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、資料は過不足ありませんでしょうか。

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、報告を行ってください。

○大倉課長補佐 本日の議事につきまして、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。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、御提出いただいた確認書につきまして、御相違はありませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、議題に入りたいと思います。動物用医薬品ジクラズリルに係る食品健康影響評価です。まず、事務局から説明をお願いいたします。

○中村係長 それでは、資料2の御用意をお願いいたします。

5ページの審議の経緯でございますが、今回御審議いただくジクラズリルは第1版関係として記載しておりますが、暫定基準の見直し及びインポートトレランス申請に係る評価要請がございまして、第159回会合にて御審議いただきました。その後、平成26年4月に評価結果を通知しております。この結果に基づきまして、厚生労働省において本基準が検討

されて、平成27年3月に告示されております。

第2版関係としまして、今般、農林水産省より本成分を有効成分とする製剤の承認に係る評価要請がございました。この申請に当たりまして、主な毒性試験に関する新たな知見はございませんでしたが、牛の薬物動態試験、残留試験等が資料として提出されております。このため、これらのデータを追記して、第2版の評価書案として作成をしております。本日は新たに提出された試験について追記した部分を中心に御説明させていただきます。

8ページ、おさらいにはなりますが、ジクラズリルの使用目的及び使用状況について御説明致します。ジクラズリルは抗コクシジウム剤でございますが、作用機序については正確には知られておりませんが、コクシジウム類の無性または有性生殖期に作用してオーシストの排出を阻止し、生活環を妨害すると考えられております。

海外では、ヨーロッパ等で動物用医薬品または飼料添加物等として用いられております。

9ページにまいりまして、日本においてですが、ジクラズリルを含有する動物用医薬品、ヒト用医薬品として使用はされてございません。

10ページ、薬物動態試験、ラットの21行目からの試験になります。こちらは第1版で審議済みの部分ではございますが、35行目のボックスに記載をしておりますとおり、山添委員より、分布の文言や、どの時点の記載なのかについて指摘がありました。事務局でタブレットの参照3を確認して文言を修正させていただきましたので、確認をお願いいたします。こちらはJECFAの記載から引っ張ってきていますが、特にどの時点なのかは記載がございませんでしたので、後ほど原著を御確認いただければと思っております。

14ページ、「(4) 薬物動態試験 (牛)」でございます。16行目からの追記となっている部分でございます。まず1つ目ですが、牛にジクラズリルを単回経口投与して各時点の血漿中濃度が測定されております。21行目から結果を記載しておりますが、23行目のボックスにて、あらかじめ事務局よりお伺いさせていただいております。

宮田先生からコメントをいただきまして、21行目の網かけの部分ですが、「ジクラズリルは1例を除き、投与2～48時間後まで検出された」が客観的な記述だと考えられますというコメントをいただきましたので、こちらの記載に修正させていただければと考えております。

15ページ、4行目からですが、牛にジクラズリルを3日間強制経口投与して各時点の血漿中のジクラズリル濃度を測定しております。結果については表7にまとめておりますが、 C_{max} 及びAUCは用量に比例関係が認められております。また、 T_{max} 、半減期については用量による変動は少ないという結果になっております。

22ページ、牛の残留試験を追記しております。牛にジクラズリルを単回強制経口投与して組織中の濃度が測定されております。結果については次のページの表16にまとめております。29～31行目にかけまして、宮田先生より御修文いただいております。

29ページ、急性毒性試験の(2)として吸入毒性試験を記載しております。11行目以降、ボックスでお伺いさせていただいておりますが、観察されている所見等について御確認を

お願いしたいと思います。一方で、こちらの吸入毒性試験の結果を（１）の表29につけ加えてはどうかということもあわせて御提案させていただきますので、御検討のほど、よろしくお願いいたします。

37ページ、こちらでも第1版で御審議いただいている部分でございますが、吉田敏則先生より文言の修正をいただいております。「甲状腺腫」を「甲状腺腺腫」と修正いただいております。御確認をよろしくお願いいたします。

43ページ、その他の毒性試験としまして、（２）で眼の刺激性試験について記載しております。結果については刺激性スコアは0であったとなっております。

20行目から（３）皮膚感作性試験でございますが、こちらについても結果は32行目にございますとおり、弱度の感作性（グレードI）が見られたとなっております。こちらの（２）と（３）の試験ですが、第1版のときには提出されていない資料ということで、新たな毒性試験ということで記載をさせていただきましたが、特にADIの設定には関連しないような内容でして、こちらの記載を残すべきなのかどうかについて御検討をいただければと考えております。

続きまして、食品健康影響評価まで御説明させていただきます。47ページ、結論としては第1版から結果は変更なく、ADIを0.03 mg/kg体重/日としております。

19行目の【事務局より】というボックスにございますとおり、ADIの設定が可能である理由については、第187回の会合におきまして、まずは遺伝毒性を判断して、遺伝毒性がないことを根拠にADIを設定できる旨の記載にすると御議論いただきました。したがって、そのとおりに、このページの5～8行目あたりの記載を合わせましたので、こちらについても御確認をいただければと考えております。

以上です。よろしくお願いいたします。

○青山座長 どうもありがとうございました。

それでは、順に議論をしていきたいと思っております。冒頭に事務局から説明いただいたとおり、今回は既に一旦でき上がっている評価書に関して、このジクラズリルを有効成分とする製剤の承認に関する評価要請がありましたので、それに伴って、まず有効成分の評価を新たに提出された知見を盛り込んで、少しリバイスするという目的であります。順に修正部分を見ていけば十分であろうと思っております。

まず、評価書案の10ページの30行目から下の部分であります。恐らく原文は、分布は限られていたというか、“limited”という英語が使ったと思うのですが、この部分を例えば、血球への分布はわずかであるというような日本語になっておったのですが、山添委員より、分布がわずかという日本語は少し考えたほうがよろしかろうという御意見を頂戴しまして、事務局案として「分布は限られている」あるいは31行目「限られていた」に修正したいということであります。この点については先生方、御了解をいただいでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、ここはこのように修正するとして、続きまして、14ペー

ジへ少し飛びます。14ページの(4)の薬物動態試験につきまして、新たなデータが二つ追加されております。一つ目が14ページの16行目からのボックスであります、このような追記をするということと、二つ目が15ページの2行目からのボックスであります。

最終的には、この緑の線がなくなるので行は1つ動くとして、この二つの記載のうちの最初の記載について、21行目を読みますと、「血漿中濃度は、6例中1例で投与48時間後に定量限界(1 ng/mL)未満となった」云々という記載があるのですが、宮田専門委員より、この部分については原文を読むと、逆に5例では48時間後でも一定の値で検出されたということでありますので、1例でなくなったということだけを強調したような文章にするよりは、最後の「ジクラズリルは1例を除き、投与2~48時間後まで検出された」が客観的な記述だと思います。いかがでしょうかというような趣旨のコメントをいただいております。

そんなにくどくど書く必要もないとすると、宮田先生の御提案の21行目、この1行をそっくりそのまま「ジクラズリルは1例を除き、投与2~48時間後まで検出された」として、そのまま22行目は C_{max} は云々、 T_{max} は云々といけば、非常に読みやすいと私自身は思うのですが、先生方はいかがでしょう。御意見があれば、お伺いしたいと思います。

では、そのように修文するという事で御了解いただいでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、宮田先生からのコメントに沿って修文したいと思います。

同様に15ページの記述もほんのわずかではありますが、6行目「初回投与前」、7行目「初回投与50」云々で、「初回」を補ったらどうかという御指摘と、9行目の「3日間連続強制経口投与後」の「連続」は削除したほうがよいであろうというような御意見です。この点について、先生方はいかがでしょう。

特段の意見がなければ、御指摘に基づいて修正してはどうかと思うのですが、事務局、ちょっと確認したいのですが、3日間強制経口投与して、常に時間は初回の投与から何時間後で来ているので、全部に初回を入れたほうがわかりやすかろうという御指摘ですね。実際には24時間後と言うと第2回の投与が来るのだけれども、その直前ですよというので括弧内に補ってあると、こういうことですね。先生方、これはくどいようですが、初回の投与から数えているという意味で、全部に初回を入れるというのは、確かにより正確な記載だと思いますので、このようにさせていただくということで御了承いただきたいと思ます。

22ページ、ここで残留試験の結果が追加されました。これについてはホルスタイン16~23日齢、雄4頭のデータであります、表を含めて客観的にこのようなデータを追記させていただければと思っております。文言につきまして、22ページの29行目から若干部分、宮田先生に修文をいただきました。これらのデータの記載ぶりにつきまして、御意見がございましたら、お伺いしたいと思います。いかがでしょうか。特に問題はございませんでしょうか。

ありがとうございます。では、これは御了解いただいたと判断いたします。

引き続きまして、29ページへ飛びます。29ページの2行目、緑の四角で囲ってございま

すが、(2) 吸入毒性試験という項を起こして、ここにあるような追記が本文になされております。

11行目以下、事務局から、申請書資料をもとに記載しておりますが、観察されている所見の記載等について御確認願いますという依頼があります。これについて、先生方から御意見はございましょうか。大丈夫ですか。

これは座長からで恐縮ですが、 2.24 g/m^3 という1用量ではあるのですが、4時間の全身暴露、単回で暴露して、14日間観察しているということは、基本的には急性毒性試験に当たると解釈されるのではないかと私は思います。そうであれば、28ページの10行目からの(1)に急性毒性試験という項目があつて、投与経路は経口であるとか皮下であるとか腹腔内であるとかいう記載が表にもございますし、説明は一括してなされていますので、急性吸入毒性試験と考えれば、むしろ(1)の中に簡単な記載を追記して、このデータを表の中に入れてしまって、(2)でパラグラフを起こさないというオプションも考えられると思います。

そのほうが正直バランスはよいように思いますが、若干懸念されるのは用量が1つで LC_{50} を求めたわけではないので、言えることがどうかですが、幸いにして実際に LC_{50} が少なくとも 2.24 g/m^3 以上という記載ができますし、これは十分な高用量だと思われまので、そのように簡潔に記載をしてしまつてはいかがかと私は思うのですが、先生方はいかがでしょう。もう少し記述を考えたほうがよろしいでしょうか。

○小川専門委員 通常だったら経口以外は余り記載もされないもので、吸入試験だけ別に取り上げる理由が余りないのかなと。でも、ほかの皮下や腹腔内も、もし残すのであれば、(1)にまとめる形でも余り問題はないのかなと思っています。

○青山座長 ありがとうございます。

小川先生からは賛成の御意見が頂戴できましたが、いかがでしょう。先生方、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、そのような形で修文させていただきますので、この部分につきましては、事務局で修文いただけますようお願いいたします。

それでは、引き続きまして、37ページをごらんください。ここで17行目、22行目、28行目で、前回の評価書では「甲状腺腫」という記述があつたのですが、吉田敏則先生から「甲状腺腺腫」と腺が二重になるのだけれども、こう書くべきではないかというような御指摘がありました。私は甲状腺に腺腫以外の例えば、上皮腫とか何かが出るのかは余り詳しくはありませんが、病理の先生方、この御指摘についてはいかがでしょうか。

○小川専門委員 おっしゃるとおりだと思います。気がつきませんで、申しわけないです。

○青山座長 ありがとうございます。

島田章則先生、腺腫は甲状腺腺腫と2回書いたほうがよいと考えてよろしいということですか。

○島田章則専門委員 一般的な甲状腺腫、甲状腺がんというものと、甲状腺の腺腫あるい

は腺上皮、腺がんというふうに、何で言うのでしょうかね。どういう議論が必要かというところで変わってくる。由来が本当にこうだということと言うと、甲状腺の腺腫というのは確かに正しいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員 必要な区分は“C cell”なのか“follicular”なのかの区分をしておくことなので、これは多分“follicle”ですよね。“follicle”だけを入れられると、さらにわかりやすいのかなと思います。ろ胞上皮腺腫。

○青山座長 わかりました。

小川先生、補足はありますか。

○小川専門委員 念のために原文をもう一度確認して、甲状腺由来の何腺腫か、上皮か。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、事務局、ここの部分は病理の先生方に原文を確認いただくか、今、出てくれば、探せますか。

○大倉課長補佐 お手元のタブレットの中の参照3、JECFAと書いてある文献がこの原典になるもので、このページを進んでいただいて、右上に4/10ページと書いてあるページの2.2.3.2というところかと思います。

○青山座長 Rats、ここでincreased presence of histiocytosis、これは違いますよね。and of pigmented macrophages、そこも違いますよね。

○大倉課長補佐 大変失礼いたしました。これは第1版のときの資料ということで、今回こちらには入れていないので、後日、専門の先生に資料をお送りさせていただいて、御確認いただいてもよろしいでしょうか。

○青山座長 はい。

○島田章則専門委員 あわせて、せっかくですので、お願いしたいのですが、私は今このところで気になっていて、ずっと今の文献のところを読んでいたのですが、ないなと思っていたのです。同じ17行に「軟部組織の血管内皮腫」とあるのですが、これも一般的には血管腫、あるいは血管肉腫が悪性ならば血管肉腫で内皮腫由来なのですが、英語の表記ではhemangioendotheliomaとか、そういうふうにして書いてあったので、そう書かれているのかなと思うのですが、普通は病変としては血管腫という分類なので、細胞の由来をここまで書いて本当にあるのかなと思ったので、確認をお願いしたいと思います。

○大倉課長補佐 それでは、後ほど該当の資料をお送りさせていただいて、御確認をいただければと思います。よろしくお願いたします。

○青山座長 ありがとうございます。

では、座長で預らせていただいて、最終的には病理の先生方の御意見をいただいて、御了解いただいた後にファイナライズしたいと思いますので、先生方、よろしく御協力をいただけますようお願いいたします。

用語の問題が済みましたので、今度は43ページへ飛びます。43ページの12行目以降にその他の毒性試験ということで、眼刺激性試験と皮膚感作性試験の結果が追加で来ましたので、このように記述いたしました。実際にADI設定にかかわるようなデータではないことは事実なのですが、刺激性が心配するようなレベルのものではないという情報ですので、座長としては入れておいてよかろうという判断でございますが、先生方はいかがでしょう。特に問題はございませんでしょうか。

もしかすると、実は眼刺激性試験は少し古い試験ですので、1988年実施でDraize法という方法を使っています。これは昨今では動物愛護の観点から、例えば、どうしても実施しなければならないときは麻酔下に実施するとか、いろいろと注意が必要なものですが、幸いにしてスコアが0ということは刺激性が全くなかったので、動物に苦痛を与えるというような心配もないと思いますので、科学的な事実として追記させていただけたらと思います。よろしく御了解いただけますようお願いいたします。

そうしますと、そのまま最終的に47ページ、最後の食品健康影響評価についてまで飛んでよろしいですね。ここで前回のホルモン剤ですが、プレドニゾロンでありますとかメチルプレドニゾロンのときの議論で、ADI設定ができるかどうかということ、まず遺伝毒性がないのでADIが設定できますということ、その後発がん性の有無でありますとか、あるいはADI云々というような議論に行くということ、これを踏襲しますと、少し修文させていただいて、4～6行目の言い回しですが、「ジクラズリルは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、遺伝毒性はないと考えられることから、ADIの設定が可能であると判断された。また、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において発がん性は認められていない」と、こういう記述にさせていただけたらと思いますが、よろしいでしょうか。

○能美専門委員 結構だと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、このように修文させていただきたいと思います。事務局、そうすると遺伝毒性のところも少し考えたほうがよろしいですか。

○中村係長 よろしく願いいたします。

○青山座長 そうしますと、少しもとに戻っていただくことになりますが、27ページに戻っていただいてよろしいでしょうか。ここから遺伝毒性試験の結果が28ページにかけて記載されております。これも当時、第1版の評価書作成の議論では、このようにまとめまして、これは別に誤ってはおりませんが、先ほどの結論部分とback to backで行きますと、7行目の「ジクラズリルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた」の記載が、あらゆる試験が陰性なので「生体にとって問題となる」という文言は必要がないのではないかと私には思われまして、ジクラズリルに遺伝毒性はないと考えられたと明快に修正してはどうかと思うのでありますが、石川先生、能美先生、いかがでしょうか。

○能美専門委員 これは今までの文言と多分合わせるような形で「生体にとって」と入っ

ているのではないかと思うのですが、そこら辺はどうなのでしょう。

○中村係長 最近ですと、一部遺伝毒性が見られているけれども、*in vivo*において遺伝毒性がない場合のときに修飾語句として「生体にとって」とつけるようになっていると思われませんが、いかがでしょうか。

○能美専門委員 この場合ですと、*in vitro*、*in vivo*の両方とも陰性の結果が出ているから、「生体にとって」はとってしまってもよいのではないかと、そういう議論ですか。それでもよいかと思うのですが、どうでしょうね。小核試験、*in vivo*のほうはショウジョウバエの試験と優性致死試験を実施されていますが、小核試験ですからね。何と云うのでしょうか。慎重を期すという意味では残しておいてもよいのではないかという気が私はしますが、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

座長の私が素人考えで全部ネガティブだから明快にネガティブにと思ったところもございます。石川先生、どうぞ率直な御意見、御批判を。

○石川専門委員 今、能美先生がおっしゃったように、これを完全に切ってしまうと確かにシンプルにはなるのですが、ここに書いてある結果以外の全てを確認していないので、言い切ってよいかには不安は残るか。残しておいて問題がないのであれば、このままにさせていただけるほうがよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

遺伝毒性が御専門のお二方の先生から慎重を期す意味でも無理に削除しないほうがよろしいという御意見をいただきましたので、座長提案は撤回させていただくということで、この部分は。

○吉田委員 青山先生、今の部分で恐らく生体にとっての行間にエキスパートジャッジが入るのだと思います。今回の案について、先生方が最近のフルセットの新しい*in vivo*試験ではないという御懸念があるならば、「生体にとって」というのを入れていただければと思いますし、これはどうやったらネガティブというときは、さっぱり切っていただければありがたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○能美専門委員 もう一ついいですか。遺伝毒性という言葉にどういう意味があるかというのは人によっても少し違うのですが、遺伝毒性試験は非常にたくさんあって、もちろんここに書いてあるような、あとはガイドラインで推奨されているような試験を満たしているのですが、様々な試験をやりますと、やはり陽性の結果が出てきたりとか、それがめぐりめぐって様々な意味を持つてくるということはあるので、ここでは純粋に遺伝毒性は全くないのかということ議論しているわけではなくて、生体にとってどうなのかということところが問題ですから、それは入れておいたほうがよいと思います。最後の結論の食品健康影響評価のところは総括という意味で、それを除いても全く問題ないと思うのですが、個別のところではそういう文言を入れて、あくまでもこれは健康影響にとつてというところで、遺伝毒性はないのですよとしておいたほうがよろしいのではないかと思います。

ます。

○青山座長 ありがとうございます。大変参考になる貴重な意見を頂戴いたしました。勇み足をおわび申し上げます。

では、一とおりに事務局からの提案で修正すべきところは御了解いただけたと思いますが、そのほかにこの化合物について議論しておくべき点がもしございましたら、先生方、どうぞ率直に御指摘をいただけたらと思います。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

○大倉課長補佐 済みません、1点細かい点で大変恐縮なのですが、さきほどの28ページの急性毒性試験のところでは追記の吸入毒性試験の部分を(2)としておりまして、これを(1)に入れると、そもそも(1)がなくなるかもというところがございまして、細かい記載で恐縮なのですが、ここもあわせて項立てが変わるということで御了承いただければと思います。よろしく申し上げます。

○青山座長 御指摘をありがとうございます。確かに今、(1)と(2)しかございませぬので、(2)がなくなると(1)のサブ項目は必要ないということですので、「4. 急性毒性試験として、ここに「(マウス、ラット、ウサギ、イヌ)」としてしまつて、簡単な概要を吸入毒性の結果も含めて入れて、表の中にはラットの腹腔内の次にでも吸入というのでLC₅₀は2.24 mg/m³以上というような記載でまとめさせていただきたいと思つます。

○舞田専門委員 吸入の場合はLD₅₀ではなくてLC₅₀ですので、別の項目を立てないとおかしいのではないかとと思つます。

○青山座長 Concentrationですね。では、LD₅₀またはLC₅₀とか、ちょっと表を細工するというようなことでもよろしいでしょうか。

○大倉課長補佐 表のほうは工夫をさせていただいて、両方、LD₅₀とLC₅₀がわかるようにさせていただきたいと思つます。

○青山座長 御指摘をありがとうございます。

○山添委員 この中身に影響しないのですが、例えば、21ページを開けていただきますと、ほかの動物でもあるのですが、七面鳥などの代謝物の番号がM1とかM5と書いてあるのですが、これは実態はわからないのでしたか。要は通常こういう評価書のときにM1とか書いてあったら、後ろに何々と書いてある表があるのですが、これは構造式がわからなかったのでしたかね。後ろはないのですが、実際にこれは向こうから持ってきた中身に記載がなかったの、読んだ人が変に感じるといけないので、これについての記載はもと文献にはないとか何とかを入れておいていただいたほうがよいのかなと思つます。

○青山座長 この部分はこのページの下に脚注か何かで、分類上はこういう記載をしているけれども、構造は不明であるとか何かそのような。

○山添委員 何か入れていただければと思つます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、事務局、これも預かつて対応したいと思つます。

そのほかに何か御意見はございませぬか。

○中村係長 先ほど、まとめのところで御了承いただいたのですが、同じ文章が7ページの要約にも出てまいりますので、同じように修正させていただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。要約の12行目からですね。整合性をとるように修正させていただきます。

そのほかはございますか。よろしいでしょうか。

では、幾つか文言の修正もしくは病理学的所見を正確にあらわす言葉の確認の必要がございますが、ジク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、ジクラズリルの食品健康影響評価についてはADIとして0.03 mg/kg体重/日を採用することが適当と考えられるという結論で、資料2をもとにして報告書を取りまとめたいと思います。各専門委員におかれましては、一部修正した部分の文言の修正等に御協力いただけますようによろしくお願いいたします。事務局はその旨、作業を進めていただけますようお願いいたします。

○中村係長 それでは、先生方に御確認いただいた後に、その後、委員会に報告させていただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、これで資料2にありますジクラズリルの評価書についての議論は終わったという判断にしたいと思います。事務局、このまま続けてよろしいですね。

○中村係長 お願いします。

○青山座長 それでは、引き続きまして、動物用医薬品「ジクラズリルを有効成分とする牛の強制経口投与剤(ベコクサン)」に係る食品健康影響評価に移りたいと思います。では、また事務局から資料の説明をお願いいたします。

○中村係長 それでは、資料3の3ページ、審議の経緯をお願いいたします。こちらの製剤ですが、本年8月に農林水産省より製造販売の承認に係る食品健康影響評価の依頼があったもので、今回初めて御審議いただくものでございます。

企業申請品目ということで、別途机上に配付させていただいております「動物用医薬品専門調査会への申請企業関係者等の参加について」に基づきまして、本日は申請企業であります日本イーライリリー株式会社をお呼びしております。

具体的な対応ですが、資料3のベコクサン評価書の御審議を食品健康影響評価の前まで行いまして、申請資料等に関する説明者への質問事項の整理をしていただきます。その後、説明者を入室させ、質疑応答を行っていただきます。質疑応答終了後、説明者を退席させ、食品健康影響評価等の審議を行うこととなっておりますので、まず食品健康影響評価の前まで御説明させていただきます。

5ページ、「I. 評価対象動物用医薬品の概要」になります。主剤はジクラズリルでございます。本製剤1 mL中にジクラズリルが2.5 mg含まれております。

効能・効果としましては、牛のコクシジウム症の治療及び発症防止となっております。

用法・用量につきましては、3か月齢を超える牛を除いて、牛に体重当たりジクラズリル

として1 mgを単回経口投与することになっております。

添加剤につきましては、粘稠化剤、保存剤、湿潤剤、緩衝剤、pH調整剤及び溶剤が含まれております。具体的な成分については17行目からのボックスに記載してあるとおりでございます。

19行目から「5. 開発の経緯及び使用状況」でございますが、20行目からの文章は先ほどの成分の評価書と同じ記載になっております。

6ページにまいりまして、3行目からコクシジウム症について記載をしております。

7行目にありますが、感染した牛では下痢が見られ、便には血液、粘液及び組織片が混じる。その他の症状については、食欲不振、抑鬱等があるということでございます。1歳までの子牛に発症しやすく、特に3週齢から6か月齢の牛に多発するというところでございます。コクシジウムによる下痢症は子牛における死傷事故の主要な原因の一つとされていることから、本製剤が開発されたということでございます。

13行目から日本における状況、15行目から海外における状況ですが、先ほど成分のほうで御説明したとおりでございます。

7ページ、「II. 安全性に係る知見の概要」でございます。

「1. 主剤及び添加剤」でございます。3行目から主剤について記載しておりますが、海外では、動物用医薬品または飼料添加物として使用されております。日本では、ADIが0.03 mg/kg体重/日と設定されております。

7行目から添加剤に係る記載をまとめておりますが、具体的な詳細も含めたものについては19行目からのボックス内に記載しております。本製剤の添加剤のうち、粘稠化剤1は医薬品添加物、食品添加物、化粧品等で使用されておまして、JECFAにおいてADIを特定しないと評価されております。粘稠化剤2については医薬品添加物、食品添加物として使用されておまして、JECFAにおいてADIを特定しないと評価されております。

保存剤1と保存剤2については、医薬品添加物や食品添加物として使用されております。このうち、保存剤1についてはJECFAにおいてADIが設定されております。

湿潤剤については医薬品添加物や食品添加物として使用されており、食品安全委員会においてもJECFAにおいてもADIが設定されているということになっております。

緩衝材及びpH調整剤につきましては、食品添加物や医薬品として使用されておまして、JECFAにおいてADIを制限しないと評価されております。

以上のことからということで、添加剤に係る評価のまとめに入っておりますが、8ページの1行目のボックスに【事務局より】ということで、保存料2はマスキングの対象でございますが、保存料2については、日本において食品添加物として指定されていることのみ記載となっておりますことから、別途内容を確認いただくために机上配布資料を御用意させていただいておりますので、こちらを用いて御説明を申し上げます。

「1. 既存の評価と使用状況」でございますが、保存料2については、2006年にJECFAの再評価において、group ADIから除外すると評価されております。除外されたのみで、

新たなADI等は設定されておられません。

日本においては食品添加物として指定されており、以下のとおり使用基準が定められております。食品安全委員会では評価はされておられません。

JECFAにおいて、group ADIから除外された理由としましては、ADIの範囲内である10 mg/kg体重/日で、雄ラットの生殖器における悪影響が見られ、かつNOELも同定できていないということから除外されております。

そこで事務局案としまして、「2. 試算」をお示しさせていただきます。牛肉の摂取量、これは平成26年国民健康・栄養調査から抜粋したのになっておりますが、こちらの値と裏面にまいりまして、本製剤の臨床用量である0.4 mL/kg体重で子牛に投与した場合、ここでは子牛の体重を150 kgと仮定しておりますが、この場合、保存料2は〇〇 mg経口投与されることとなります。過大な見積もりではありますが、投与された保存料2が全ての子牛の枝肉に均一に残留すると仮定しますと、残留濃度は〇〇 mg/kgと算出されます。

これをもとに、小児の牛肉摂取量、平均+3SDの値を用いていますが、これと平均体重を考慮しまして、保存料2の一日摂取量を計算しますと、0.00037 mg/kg体重/日となりまして、雄ラットで生殖器の悪影響があったとされている投与量の10 mg/kg体重/日と比較しまして、十分なマージンが存在するとしております。

一方で、子牛の体重を100 kgとして計算した場合も均一に残留すると仮定していますので、同じ一日摂取量の計算になります。

こちらを確認することで、保存料2についても、ヒトへの健康影響は無視できると考えられたと結論づけることができますでしょうかということでお伺いをさせていただいておりますので、御議論のほうをよろしくお願いいたします。

評価書に戻りまして、9ページから「2. 残留試験」をまとめております。こちらについては、先ほどの成分の評価書で御説明させていただいた残留試験と同じものになっております。

10ページにまいりまして、こちらは先ほどと同じように宮田先生より修文をいただいておりますが、こちらに反映するのを失念しておりました。申しわけございませんが、先ほどの修文のとおり修正させていただければと思います。

15行目から「3. 牛に対する安全性」ということで、安全性試験をまとめております。牛に常用量、3倍、5倍の用量で、かつ3日間投与した結果になっております。

22行目から結果になっておりますが、一般状態、体重、飼料摂取量について、差は見られておりません。

25行目、糞便検査でございますが、下痢や糞便の性状について、対照群と投与群の間に有意な差は見られなかったとなっております。

11ページ、その他、血液学的検査、剖検については投与による影響は、考えられる変化は見られなかったとなっております。

11行目から「(2) 臨床試験①」でございますが、こちらの試験については子牛に本製剤

の投与と対照製剤の投与がなされて、本製剤の投与に起因する有害事象の有無を検討されております。本製剤の投与群、60例中4例、対照製剤投与群は30例中1例に、22～23行目にかけて記載しておるような症例が見られておりますが、いずれも細菌性の腸炎、細菌性肺炎またはウイルス性腸炎を主因とするもので、本製剤の投与とは関係ないと判断されております。

観察結果のまとめは31行目からの表3にまとめております。

12ページ、「(3) 臨床試験②」になりますが、こちらには子牛に本製剤と対照製剤、無投与群の3群で実施されておりました。本製剤への投与に起因する有害事象の有無が検討されております。

14行目からまとめておりますが、こちらの部分は寺岡先生より修文をいただいております。結果については表4にまとめておりますが、本製剤の投与に起因する有害事象は見られておりません。

食品健康影響評価の前までは以上になります。よろしく申し上げます。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、製剤に関する評価書を議論していきたいと思っております。まず、主成分でありますジクラズリルについては先ほど議論をしたとおり、ADIが0.03 mg/kg体重/日と設定されております。

5ページから順に見ていきますと、製剤にするに当たって、どのようなものが添加されているかというところは5ページの「4. 添加剤等」に記載されております。これは公開される評価書では、赤い網かけの部分が全部マスクされるということですか。

○中村係長 このボックスを丸々削除するという形になります。

○青山座長 ありがとうございます。

ということですので、我々はここが見える状況で、中身について議論をしたいと思っております。6ページまでの記述は特に問題はないと思っております。

7ページに移りまして、「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」で、主剤と添加剤に分けて議論します。先ほど申し上げたとおり、主剤については先ほどの評価書でADIを0.03 mg/kg体重/日と設定しました。添加剤につきまして、これまた19行以下のボックスにございますとおり、そうすると、ここの記載は網かけだけを除いて残るわけですね。

何々剤はこれこれであるというような記述が続きますが、基本的に問題として議論しておいたほうがよいと考えるものは8ページの1行目に【事務局より】とあります。保存料2、いわゆるパラベン類の一つですが、こいつについて少し議論が必要であろうということでもあります。その前にどういたしましょうか。パラベンの話をした後で、残るものは問題ないと考えてよろしいかと進めますか。先生方、それでよろしいでしょうか。

事務局からコメントであります。保存料2につきまして、別添の机上配布資料にありますように、かつてはJECFAでgroup ADIがパラベン類にまとめて設定されていたのですが、2006年の再評価で、このgroup ADIを決める物質群の中から除外されております。その経

緯等については、この机上配布資料に示されているとおりでありまして、幾つかの文献からgroup ADIが、たしか10 mg/kg体重/日だったと思うのですが、この用量だと雄ラットの生殖器に対して幾つか影響があるというような論文が掲載されたことから、ここから除かれたという現状があります。

一方で、食品添加物として別途、日本では使用が認められておりまして、この机上配布資料によりますと、例えば、しょう油だと0.25 g/L、果実ソースで0.20 g/kgというふうに使われております。この製剤に含まれる濃度は5ページの記載によりますと、〇〇 mg/mLですので、kgにすれば〇〇 g/Lということで、例えば、しょう油で認められている量よりは少ないというのが実情であります。この物質がどうしてgroup ADIから抜けたかということで、参考資料に論文がございます。これを先生方に目を少し通していただいて、議論をしたらと思います。事務局、紹介いただけますか。

○大倉課長補佐 タブレットのほうに文献を入れさせていただいております。タブレットを開いていただきますと、一番最初にパラオキシ安息香酸ブチル（参考の参考）という文献が2本とEFSAの評価書があるかと思っております。これが今回、group ADIを2006年にJECFAで削除することになったときに引用されたEFSAの評価書でございます。

その下の保存料2が今回ご審議頂きたい保存料で、今回、JECFAがgroup ADIを削除することになったときに引用した文献の原著が、この保存料2の文献でございます。

○青山座長 ありがとうございます。もう少し追加でございますか。

○中村係長 JECFAの文献については参照18または19でタブレットのほうに入っております。

○青山座長 ありがとうございます。

私は事前に文献等にざっと目を通しましたが、先生方には、このリストの上から4つ目の文献を開いていただけたらと思います。無事に開けましたでしょうか。これは論文の著者が日本の研究者でして、大石先生、Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Healthで発表は2002年です。当時の都衛研だと思います。

このジャーナルに載っている文献でして、ざっと概要を見ますと、離乳直後の動物に餌を、AIN93Gですので割と用意周到で、いわゆるイソフラボン等々の植物エストロゲンはフリーの状態を確保しまして、CrjのWistarラットを使って餌混ぜで、19～21日ということは本当に離乳児ですね。ここから動物に0.01%、0.1%、1%ということは100、1,000、10,000 ppmを連続して投与しております。

一定期間投与をした後、精子の生産量であります。これは精巣で我々の分野では“homogenization resistant sperm head count”と言うのですが、精巣をとってきてdetergentを入れてポリトロンですりつぶしまして、それで精子の頭だけが残ります。こいつの数を数えるというような手法と、もう一つは、精巣上体尾部から精子を採取しまして、これも運動性は見えていないようですが、精子数をカウントしております。

あわせて幾つかの指標が見られているようですが、論文で言う1,810ページのTable 1に

それぞれの雄の生殖器の重量が出ております。ここでは有意な差は見られておりません。重量には差がないのですが、Table 2でSperm Countsで最初が精巢上体尾部ですが、これでいきますと0.1%と1%で少し数が少なくなっている。

Table 3で精巢のDSPというのは“Daily Sperm Production”の略でして、これはどうやって計算するのだったかな。実際にカウントした精子数を精巢の重量で補正したりして求めた数値だったと思いますが、一日当たりにもどれだけ生産したことになるという計算式で求める数値があります。こういうものを見ると少し全群で低い。余りはっきりした用量反応関係はなくて、0.01%以上はほぼ同じ値で低いというようなデータであります。

Table 4はテストステロンですね。テストステロンの濃度が一番上の群で有意に低いというようなデータになっています。恐らくJECFAはこのようなデータをもとに少なくとも0.01%というのは100 ppmですので、概算すると、おおむねですが10 mg/kg体重/日に当たるのですが、この用量で精子の産生量等々に影響があると。そのような懸念があるということでgroup ADIから削除されているのだろうと解釈されます。

少しこの論文の信頼性について議論をして、その上でそうであっても、この程度の量が、先ほど事務局が説明してくださったとおり、ワーストシナリオに基づいて懸念があるかないかというようなことを少し議論できればと思っております。

まず率直に、この論文について、先生方、どなたか御意見はおありでしょうか。実は生殖毒性の担当は青山ですので、座長が一人でしゃべっているのは余りうまくないのですが、もしよろしければ吉田委員、このあたりにお詳しいと思うのですが。

○吉田委員 青山先生の前で緊張いたしますが、この試験のポイントは、このauthorは1人ですね。その前の論文もそうなのですが、ほぼ同じような感じでラットやマウスを使っているのですが、ポイントは幾つかあるのですが、まずageです。始めるのが非常に離乳直後からの4週間ということですが、この7週齢というのはラットの性成熟にとっては、特に雄ではとても微妙な時期でして、雌は35日齢ぐらいで膈開口して、そこで一応maturationが起きます。その1週間後ぐらいから性周期が回るのですが、雄は系統によって、でも、この週齢はまだ精巢上体まで精子が満杯に入り込んでいないですよ。違ったら言ってください。多分、体が早く大きくなるSDあたりは少しずつ入り始めているかもしれませんが、F344あたりだとまだ初めての精子形成が精子まで行っていないだろうというageです。

したがって、そういう時期において、Sperm Countsはあり得るか。これはWistarを使っておりますので、比較的大きくなりますが、Sperm Countsというものは、本来は成熟し終わった10週齢以降の雄に使う手法でありまして、このような非常に微妙な時期、性成熟に達しようとしているような時期でこういうことをするというのは非常にchallengingな実験で、まず使っている週齢のこと。そして、Sperm CountsというTable 2のもののmethodologyが非常にこの時期を鑑みると難しい。そして、morphologyをされていないので、morphologyをされていれば、もう少しその前のステージの丸っこい精子細胞とか、その減数分裂を起こす前の精母細胞に異常があったとか、そういうこともわかるのかなとい

うように思われるというのが、何でこのageが使われたかということと、このSperm Countsについて、私はちょっと大丈夫かなというのは、精巣上体がもしTable 2で見られますようなSperm Countsが半分くらいです。半分くらいになっているということは、かなり減っていると普通は見るのに、重量が全く下がっていないのです。投与によって体重が若干下がっていますが、そんなには下がっていないので、どうしてかなと思いました。

もう一つは、テストステロンも下がっているということは、これはライディッシュ細胞のテストステロンの合成が下がっている。あるいはその上からの下垂体からの刺激が下がっているというように見るのですが、そうであれば、そもそも精巣自体の大きさが変わらないのはなぜだろう。ゴナドトロピンというのは多分、精巣をつくるキーホルモンなので、それがこんなに低いのに精巣重量が変わらないのはなぜだろうと。実を言うと、この論文だけでなく、その前に発表された論文についても、ほぼ同じ経過で、重量は余り変わらないけれども、テストステロンががんと落ち、Sperm Countsが落ちるといような論文にいずれもなっているというので、考察に至る前にこの結果だけを拝見して、これをリスク評価に使える文献かどうか。この著者の内容をどうこうするという事は私は申し上げたいとは思いません。だけれども、この論文をリスク評価に使えるかどうかということを考えますと、このあたりをぜひ青山先生に御解説いただいてからのほうがよいのかなというようには思っております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

非常に鋭いところにお気づきと思います。実は私も似た印象を持っておりまして、離乳直後から4週間の暴露という、せいぜい7~8週ですので、性成熟に達してすぐぐらい。私どもは2世代繁殖試験の経験が比較的豊富にありまして、チャールス・リバーのWistarは最近使っておりませんが、チャールス・リバーのSDラットと日本クレアのWistar Hannoverラットの背景データを確認してみました。通常の2世代試験ですと、雄の精子検査は大体18週齢以降で完全に性成熟に達して、しかも妊性確認が終わった後なのですが、数字をお示ししますと、SDラットで我々の背景データのrangeですが、 $24.1\sim 24.9 \times 10^7$ 個くらいが背景の精子数であります。Wistar Hannoverですともう少し少なくて、 $16.9\sim 17.0 \times 10^7$ 個。これくらいがTable 2にあります精巣上体尾での数です。これをg当たりに直しますと、SDで大体80.8~81.1、Wistar Hannoverで67.8~68.3、いずれも 10^7 です。

それでいきますと、7週齢の動物からとってきたデータなのに、コントロール群の値が我々の18週齢のアダルトの倍くらいあって、大変失礼な印象ではありますが、enumerationの手法が少し信頼性を欠く懸念があるのではないかというのが極めて率直な印象であります。

○吉田委員 この著者らの方法は一回frozenをされているのですが、普通はfrozenをしますか。

○青山座長 そういうことはしません。精巣上体尾から採取した精子については、少なく

ともこの時代の常識的な手法は、**computer assisted sperm analysis**という**standardize**された方法がありまして、精子の生存性ですとか運動性についても評価しますので、いわゆる生殖発生毒性の専門的な手法から見ると、いきなり凍らせてしまうと、まず生存性ですとか運動性の評価ができませんし、少し**standardize**されていない方法で数えていらっしゃるのでは、それが値が少し高めに出ている理由かもしれません。

いずれにせよ、この程度の週齢の動物で18週齢の動物の倍くらい**sperm**が検出されるというのは、ちょっと不自然な気がいたしまして、むしろ一番上の用量群の値が常識的な値に近いような印象ですので、この論文一つをもって、この化合物の雄の生殖あるいは精子形成に及ぼす影響をこのとおりに評価するというのは少し無理があるかなというのが率直な印象であります。ただし、方法論等々が全く違いますので、横並びに比較して多い少ないというのは一概には言えないと思うのですが、この程度の信頼性のデータかなというのは率直な感想であります。

○山添委員 先生方に私も賛成です。ただ、最近、2010年くらいに精巢のセルトリ細胞から栄養が全部供給しているわけですよ。そのときにセルトリのエネルギー供給は普通のグルコースではなくて、**lactic acid**でエネルギー供給をしています。そのときに、このところに発現するモノカルボン酸トランスポーターがクローニングされています。そのトランスポーターの**C3**も若干かかりますが、**C4~C6**のカルボン酸が競合阻害物質であることがわかっています。

したがって、つまり低い濃度では出ないけれども、高い濃度に行くとエネルギー供給源になる**lactate**と、このブチル酸なり、プロピオン酸とかが競合するということがわかってきています。したがって、高い濃度になれば、エネルギーサプライを抑えるために発育が低下をするという可能性は、現在では考えられる。この試験をされた当時はわからなかったと思いますが、そのときに現在は生化学的なメカニズムとしては考えられるようになってきています。ただし、濃度に**depend**ですので、低い濃度で実際の阻害が起きるとは考えられないということも事実です。

○青山座長 ありがとうございます。

○吉田委員 私もその点については、高用量でどういうイベントが起きるかということはいろいろ考えられると思います。今、**JECFA**がどういった判断かということで、例えば、山添先生がおっしゃったこととは違いますが、エストロジェニックな**effect**ということで**in vitro**で**MCF7**とか、**binding assay**というのでしょうか。かなり高用量だとそういうことは出るかもしれないのですが、非常に用量の間が空いていて、数百**mg**とか、**uterotropic assay**（子宮肥大試験）だと数百**mg**でも出ないようなものも出ています。このような今回、**EFSA**が決められた論文が幾つもあるのであれば、確かに我々は考慮しなければいけないけれども、この一つの論文で全体的にそういった**effect**は高用量であるということは認識をした。ただ、この論文が**definitive**なものかということについては、先生方に御判断をいただければありがたいかなと思っています。

○青山座長 ありがとうございます。

パラベン類はむしろエストロゲンレセプター α との親和性について、ちょうど10年くらい前に議論になったのですが、ないわけではないのですが、非常に弱いというのは我々の理解だと思えます。

○山添委員 メチル、エチルのほうがプロピルベンジルより強いはずですよ。たしか逆ですね。

○青山座長 はい。状況はこんなところでありますので、吉田委員から御指摘があったとおり、あるいは山添委員から御助言があったとおり、極めて高い用量ではそれなりの反応が出得るといえるか、possibleであろうと思われませんが、どうもこれを見ると用量反応関係が余り明確ではなくて、特に精巣におけるDaily Sperm Productionを見ますと、0.01%、0.1%、1.0%はほとんど横並びですから、ここから先はある閾値を越えたら、All or Noneの反応のように見えるデータでありますので、ここからADIなり、あるいはADIではなくてNOEL、NOAELを求めるのはちょっと難しいかなというのが正直、恐らく私を含めて、今、意見を発言くださった方々の印象かと思えます。

これにつきまして、率直に、たとえ特に生殖が専門でない先生方からも、これに縛られて少しADI設定に慎重になるべきか、あるいは先ほどの事務局からのお話もあったように、万が一、このとおりであったとしても、まだマージンが何万倍というようなところでとれているということを考慮して、特にこれ以上の追加のデータを求める等々のことは考えないで進めてよろしいかの御判断について御意見を伺いたいと思えます。何か率直な御意見はございますか。

特に御意見がないということだと、自動的に二者択一で追加データを求めるか、このまま評価を進めるかというようなことになろうかと思うのですが、このまま進めることに御懸念をお持ちの先生がいらっしゃいましたら、どうぞ御遠慮なく。

○小川専門委員 済みません。私も全くよくわからないので申しわけないところではあるのですが、このデータ自体に関しては先生方がそのように御懸念を示されていると言われると、これだけを重視してよいのかなというところは多少あるのと、テストステロンも結構下がっていることになっている割に、どれくらいすぐに反映されるかはわかりませんが、前立腺とかseminal vesiclesの重量は全く動いていないというのは不思議だなという気は、私はそれくらいしかわからないのですが、ちょっと微妙だなというところはあります。

それも見た上で、JECFAはそう判断しているというところではあるのですが、1つは申請者の方はどういう意見をお持ちなのかなというところは、このデータも見た上で十分マージンがあるのでOKだということで、これを加えているということなのか。方針的なことは聞いていただいてもよいのかしらとは思っております。ただ、データとして、このデータは絶対におかしいとまで言えないとすると、ある程度、ほかの説明がつくのであれば、追加データを求めなくてもよいのではないかとは思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局にお尋ねしますが、今日はせっかく申請者がお見えなのですが、ここでパラベン類の中でわざわざこれをお選びになったことについて、こういうデータがあっても安全性に問題はないという考えかということ伺うことが適切かどうかということと、伺ったところで答えが返ってくるかということと2つ問題があると思うのですが。

○中村係長 申請者から出ております概要書に、添加剤についての申請者の考えを記載しているページがあるのですが、少々お待ちください。

○青山座長 どうぞ。

○山添委員 今回の場合、これは人に直接入るわけではなくて、動物を一旦経由するわけです。そうすると、このパラベンのエステル体というのは、基本的にはこのままの形で長い間、牛にとどまるわけではなくて、もう加水分解されてしまっていて、ヒトがお肉を食べるようなときには未変化体として存在していないのです。そうすると、このパラベンそのものがたとえあったとしても、希釈倍率というか、そのfactorは非常に大きいということもやはり考えの一つになるのではないかと思います。

○青山座長 御助言をありがとうございます。これが机上配布資料の最後のところにありますとおりでして、あり得ないワーストシナリオで牛にこの製剤を投与して、例えば T_{max} なり、最も高い時期に摂取したと考えて、投与したものがそっくりそのまま均一に分布して、その肉を直ちに食べたとして計算した値が摂取量として0.0037 mg/kg体重/日ですので、この時点で既に10 mg/kg体重/日と比較すると10,000倍を少なくとも越える程度のマージンはあるということから、直観的にはnegligibleと考えてよいというような議論もできようかと思います。さらにその上で、もし科学的に議論ができるのであれば、もう少し補強するかということですが、事務局、何か出てまいりましたか。

○大倉課長補佐 タブレットの中に、参照2-1_概要1（開発の経緯、性質、製造、安定性）というタイトルがついている資料がございます。こちらをお開きいただきまして、全体で88ページの14ページ目なのですが、ページの下に1-3と書いているページになります。こちらに申請者からの保存料2について記載がございます。

○中村係長 この過去に評価されていると書いてあるのですが、こちらの製剤では今回の製剤に入っている量も違いますし、用法・用量も違うので、そっくりそのままここで評価されているからOKだということは事務局では考えられなかったもので、改めて資料を事務局で用意しまして、こういう試算をした次第でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、一応、申請者について、これについてはこのように記載いただいているのですが、用量が大分違うけれども、追加の何か資料はありますかとだけ確認しますか。

○中村係長 申請者からは新たな資料は出てこないだろうと考えております。

○青山座長 どうぞ。

○吉田委員 私は今それを申し上げようと思っていたのですが、恐らくpracticalには、こ

れに対するものはこれ以上は出てこないで、JECFAの評価がある。こういった論文が恐らく主になっていたということが科学的な点。もう一つ大切な部分は、これはJECFAですから食品添加物の評価で使われたものです。今回それを牛に投与して、それが牛に投与したのに、そこだけに集まったとして、ワースト×ワースト×というのは、あり得ないものにあり得ないものをかけることは普通はないのですが、その場合でもこの程度であるということを考えて、ヒトが経口摂取する場合の暴露レベルでどうかということをお先生方に御判断いただければよいのかなというように思っております。

○青山座長 御助言をありがとうございました。

それでは、恐らく伺ったところで申請者側からは科学的な御返答は難しいであろうということで、特に伺わずに、この場で先ほどのワーストシナリオに基づいて算出したところで、この机上配布資料に出てくるような値となるということから、我々としては少なくともこの添加剤の1剤についてリスクは無視できると判断することについて、御賛成いただけるようでしたら、この問題についてはここまでの議論とさせていただきたいのですが、小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 そうせざるを得ないかなというところがあります。JECFAではそう言っているけれども、日本の食品安全委員会では、これをこの数字で認めているという、添加物に関しては見直しはしていないという認識だとすると、日本で認められている使い方をしていのに何がいけないという話にもなってしまうので、なかなか難しいところかなという気はしますし、現実的に懸念にはならないであろうということもあれば、これ以上のことは必要はないのかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、これでお許しいただけますでしょうか。

ありがとうございます。では、この部分については議論をした上で、リスクは無視し得るという結論でいきたいと思っております。

事務局、どうぞ。

○中村係長 それでは、今の議論はしたということで議事録に残すという選択をされたということでしょうか。

○青山座長 座長はそのように考えますが、先生方は御異論ございませんでしょうか。

ありがとうございます。では、そうします。

一番厄介な保存料2について議論ができたということは、その他につきましては、ここに記載のあるとおり、いずれもが問題になるレベルでないということが結論できると思っておりますが、このあたりにお詳しい青木先生、いかがでしょうか。この論法でいけそうでしょうか。

○青木専門委員 問題ないと思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、8ページまでの記載はこのまま残して、公表時には網かけ部分がマスキ

グということで、十分議論を尽くしたと判断したいと思います。ありがとうございました。

それ以降、8ページ、9ページは大丈夫だと思いますが、もし何か御意見があれば、どうぞ。

10ページで、事務局、申しわけございません。宮田先生からいただいたコメントを反映するというのが、これはどの行になりましょうか。

○中村係長 10ページの7～8行目付近、先ほどの成分の評価書の残留試験、資料2の22ページをお願いいたします。製剤の評価書の10ページの7行目から「小腸では」というところから「定量限界値付近の残留がみられた」という、この一文について、宮田先生から修文をいただいております。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、この試験が2014年のデータですから、前の有効成分の評価書でいきますと、22ページのボックス内の記述ということですね。これと整合性をとった記述に修正することです。先生方、この点について御了解をいただいてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。そうしますと、ここで10ページ、11ページは大体よろしいかと思えます。このあたりは先生方、何か疑問に感じられるようなことはございませんでしょうか。若干座長の素人的な発想で申しわけないのですが、しばしば牛を使った安全性試験で、糞便検査の中で下痢ですとか便の異常について記載がありますが、牛の糞はもともと下痢のような、私の目から見ますと、どうやって区別をしているのだろうというのが若干疑問がありまして、もしお詳しい先生がいらっしゃいましたら、こういうものの所見について、お教えいただけるとありがたいのですが、特になければ、そのまま納得するしかないかと思うのですが、島田章則先生、何かございますか。

○島田章則専門委員 私は牛の臨床獣医の経験があるものですから。ここで例えば、26ページに下痢、下痢状とありますが、この下痢というのはかなり液状に近いようなことを指していると思えます。泥状、それほどでもないけれども、やはり水分が多いということで、本当に馬のように乾燥してはいないですが、べちゃっとなるほど、いつも下痢のようだというのではないので、正常に比べると、このように糞便の性状が少し水様性を帯びているという意味で、こういうふうに捉えて書かれていると思いました。

○青山座長 ありがとうございます。そうしますと、臨床の獣医師さん、あるいはそういうプロフェッショナルから見れば、こういう所見はきちんととれるし、信頼してよろしいということですね。

○島田章則専門委員 はい。そう思います。

○青山座長 ありがとうございます。大変申しわけございませんでした。

そうしますと、ここも若干この信頼度について口を挟みましたが、この記述で問題はなからうと思えます。

12ページに移りまして、臨床試験②であります。ここにつきましては14～23行目にかけて、寺岡先生から少し修文案を頂戴しております。これにつきましては、先生方は特に御

意見はございませんでしょうか。

ありがとうございます。そうしますと、安全性のところまではこれでよろしいかと思えます。事務局、この後は呼び出すということでしょうか。

○中村係長 ほかに何か質問されるようなことはないということでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、今のところ、尋ねてみますかというような点が一つもございませんが、先生方、何かお尋ねいただくことはございましょうか。なければないで、御説明だけ伺って、もし説明の中で何か不明な点があれば、その場でどなたかの先生から御質問をいただくということでしょうか。

では、申請者に入っていて、説明を伺いたいと思います。お願いいたします。

(申請者入室)

○青山座長 それでは、申請者からの説明を伺いたいと思います。申請者の方は自己紹介をまずお願いいたします。

○説明者 本日は御審議をいただきまして、大変ありがとうございます。今回審議をいただきますベコクサンの申請者であります日本イーライリリー株式会社でございます。私は開発薬事の全体を見ております〇〇と申します。よろしくお願いいたします。隣ですが、本品の開発の中心になってやっておりました〇〇になります。よろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、今回、承認申請いただいた製品がどのような目的で使用されるものか。あるいはどのような目的で開発されたものかというようなところを簡潔に御説明いただけますようお願いいたします。どうぞ。

○説明者 では、今回御審議いただきます動物用医薬品ベコクサンにつきまして、概要を説明いたします。

2ページ目をご覧ください。本品はジクラズリルを有効成分とする牛用の経口懸濁液剤です。有効成分であるジクラズリルの化学名、分子式、分子量並びに構造式につきましては、資料にお示ししておりますので、ご覧ください。

製剤は1 mL当たりジクラズリルを2.5 mg含有します。

その他の成分につきましても、医薬品添加物や食品添加物として広く使われているものでありまして、食品安全委員会もしくはJECFAで既に評価され、安全性上の懸念は少ないと考えております。

次のページをご覧ください。本品の用途といたしましては、牛の*Eimeria*属原虫によるコキシジウム症の治療及び発症防止です。用法・用量は3か月以内の牛に体重1 kg当たりジクラズリルとして1 mgを単回経口投与します。

牛コキシジウム症は子牛の下痢症を引き起こす主要な原因の一つであり、図にお示ししておりますように国内各地で検出されており、その汚染率は44～59%と報告されております。感染牛のうち、約5%が発症すると考えられておりまして、特に子牛のうちに罹患して

発症すると死亡に至ることもあります。また、重篤とならなくても、その後の発育に影響を及ぼし、その経済的損失は非常に大きいと考えられております。

4ページ目をご覧ください。ジクラズリルについては動物用医薬品として、一連の毒性試験が実施されておまして、それらの結果から、ジクラズリルの投与による影響は主に肝臓に認められ、小葉中心性肝細胞腫大、脂肪化や色素沈着等が毒性所見として認められております。発がん性、遺伝毒性は見られておらず、母動物に毒性が見られない用量における催奇形性も認められておりません。

対象動物安全性試験では、本品の牛における用量の5倍量を3日間連続投与しても特記すべき臨床所見はなく、十分な忍容性が認められております。

ヒトの食品安全性につきましては、第45回及び第50回JECFAで評価されておまして、ADIとして1日当たり30 µg/kg体重/日が勧告されており、EUでも同様のADIとなっております。また、ジクラズリルにつきましては、残留基準値が暫定基準値から本基準値になる際、及びインポートトレランス申請時において既に評価していただいております。2014年にADIとして1日当たり30 µg/kg体重/日と設定されております。

5ページ目をご覧ください。牛における薬物動態ですが、牛に常用量を経口投与した場合における血漿中濃度は非常に低レベルで推移し、C_{max}14 ng/mLが投与後15時間で得られ、その後、半減期25時間で減少します。

ラットの試験では、ジクラズリルの吸収は非常に限定的で、投与したほぼ全量が消化管内容物から検出され、吸収されたものにつきましても、胃や小腸を除く組織中濃度は血漿中濃度と同等か低いレベルで推移します。

ラットと牛の代謝性は類似し、ジクラズリルは肝臓でほとんど代謝されずにそのまま糞便中に排泄されます。

牛の残留試験においては、本品を単回経口投与した場合において、特に高い濃度を示す臓器・組織はなく、まず小腸に残留し、その後、ほかの臓器・組織に分布して肝臓に最も長く残留しております。しかし、肝臓においても投与後1日をピークとして、その後の組織中レベルは低下しております。

最後のページをご覧ください。ここでは諸外国における承認状況をお示ししております。本剤は欧州を含めた26か国の国で承認されております。いずれの国においても休薬期間は0日となっております。なお、ジクラズリルを有効成分とする抗コクシジウム剤としては、本品以外に飼料添加剤が存在しまして、世界の40か国以上で使用されています。

以上、本品の概要について説明させていただきました。お時間をいただき、ありがとうございました。

○青山座長 どうもありがとうございました。

それでは、質疑応答に入りたいと思います。座長から事前に用意した質問はございませんので、委員の先生方、もしいまの御発表について御質問もしくは御確認が必要な事項がございましたら、どうぞ挙手などで意思表示をしてください。特に御質問はございま

せんでしょうか。

舞田先生、どうぞ。

○舞田専門委員 コクシジウム症は6か月齢の牛でもかかると説明があるのですが、用法として3か月齢以内に限定されているという、その理由が何かというところを知りたいです。

○説明者 確かに6か月齢でも感染はするのですが、大体初期の子牛のうちにかかって重篤になる例が多いということなので、それ以降にかかると免疫ができてきますので、何度もかかると牛のほうに免疫ができてくるということで、やはり初期の段階の治療と予防が大事ということで、3か月齢以内をとっています。

○説明者 あと、このものですが、牛ということで3か月を過ぎますと、第一胃、ルーメンのほうが発達してまいります、そうしますと動態が大分変わってくると。確かに効く場合もあるのですが、これはなぜかと申しますと、第二胃のところに第二胃溝という溝がありまして、液体は直接に第四胃に行く。第四胃に行くと、その後、小腸のほうに流れて効果があるのですが、一方で第一胃のほうに行ってしまうと、第一胃の発酵ということがありますので、通常の吸収代謝のパターンとは違った形で薬剤の不活化等が起こる可能性もあるということで、私どももそのところは十分確認しておりませんので、3か月未満であれば、そのところがない。したがって、十分効果があるということで、この3か月ということで区切っております。

○青山座長 ありがとうございます。

舞田先生、よろしいでしょうか。

○舞田専門委員 はい。

○青山座長 そのほかに御質問はございますか。

そうしますと、この化合物は3か月齢までの牛に投与して、その牛というのはあくまで、その後育成して泌乳牛であれ、肉牛であれ、直ちにそこで出荷されることも事実上はほとんどないと考えて差し支えないということでよろしいでしょうか。

○説明者 大丈夫だと思います。最近の調査ですと、例えば、東京芝浦のと場で年間相当数、50万頭、芝浦のほうで調べた頭数ですが、これは全国の頭数ということになると思いますが、100万頭近くがと殺されて、そのうちの本当にわずか、10頭までいかないくらいしか子牛のレベルでは市場に流れないということなので、ほとんどあり得ないということでよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そのほかによろしいですか。

では、どうも今日は御説明をありがとうございました。御足労をおかけしました。

(申請者退室)

○青山座長 ありがとうございます。今、申請者の御説明を伺いますと、舞田先生からの確かな御質問をいただいたのですが、少なくとも3か月齢までの牛で反芻機構が確立され

る前にしか投与は行わないということと、それらの牛が投与後、直ちにと場に回ることもほとんどないということですので、これは自動的に先ほど議論しました保存料2の残留に関してほとんど問題ないレベルで、ほぼ無残留に近いところまで低下すると考えて差し支えないということが理解できたように思います。

それでは、引き続き、食品健康影響評価の説明を事務局、お願いいたします。

○中村係長 13ページ、6行目から「Ⅲ. 食品健康影響評価」をまとめております。

本製剤の主剤であるジクラズリルは、海外において動物用医薬品または飼料添加物として使用されており、日本では食品安全委員会によりADIが0.03 mg/kg体重/日と設定されております。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として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。

13行目から、本製剤の臨床用量を子牛に単回経口投与した残留試験において、投与1日後の肝臓で最高値が見られ、投与3日後では、肝臓、腎臓、脂肪及び小腸において定量限界未満から0.014 µg/gの残留が見られた。筋肉では全時点の全例で定量限界未満であったとまとめております。

17行目から、牛における安全性試験及び臨床試験において、安全性に係る所見は認められなかったとしております。

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おります。

以上、よろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、最後の部分の議論に移りたいと思います。非常に短いところですが、今、事務局から説明がありました部分、13ページの6行目以降の記載ということですが、先生方、何かこの結論に関して御意見はございませうか。結論としては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性が無視できるという判断でございませうが、よろしいでしょうか。

小川先生。

○小川専門委員 結論には何も異論はないのですが、自分がわからないので後学のためにというか、先ほどの資料にも諸外国で休薬期間は0日だということが記載されていて、多分この場で決めるところではないというのも理解はしているのですが、この剤は少し残るというか、消えるのが遅いというような印象があるのですが、ここで質問すべきところではないかもしれませんが、休薬期間は使う上で農水省が決めるのか、どういう流れになるのですか。

○青山座長 事務局、いわゆる原則なり、あるいは法的な根拠なりがありましたら、お答えいただけたらと思います。

○中村係長 休薬期間については農水省のほうで、これから審議されて承認されるのでは

ないかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

つまり、我々が議論すべき項目ではないということですね。我々が審議すべきことではないのですが、先ほどの申請者の説明によりますと、設定するまでもなく十分な休薬期間が自動的にとられるような使い方とは思われますが、そのようなことで先生、よろしいでしょうか。

○小川専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

そのほかに何か御意見はございますか。

石川先生、どうぞ。

○石川専門委員 実際の内容に直接関係ないのですが、少し気になったことです。今までそうだったのかもしれないですが、14ページの略称のところですが、ジクラズリルもそうですが、GLPの名称を「優良試験所基準」とするのはどうしても何かイメージがつかない気がしました。日本語にどうしてもするのであれば、もう少し適切な名称か、あるいはGood Laboratory Practiceのままにするか。その上のGCPはそれでもまだ臨床試験というのが入っているので、少し検討していただいてもよいかと思いました。

○青山座長 御指摘をありがとうございます。

○石川専門委員 ジクラズリルのほうも同じです。あと、ジクラズリルのほうなのですが、17ページの12行目にある化合物の名称の中に「a」というのがあります。これは「 α 」になりますので、修正して下さい。あと、申請者の先ほどの資料は名称のつけ方が今のIUPACの名称で、こちらのベンゼンアセトニトリルというのはMerck Indexによるものですが、これはCASの名前のつけ方です。統一する必要はないとは思いますが、このままでよろしいでしょうか。

○山添委員 IUPACだと α を使わないですね。

○石川専門委員 IUPACは α を使わないで、また、ベンゼンアセトニトリルではなくて、アセトニトリルが母体になるので、ベンゼンの部分はフェニルで命名されています。先ほど説明していただいた資料や申請書はIUPACによる名称になっていました。

○青山座長 御指摘をありがとうございました。このあたりは座長は余り詳しい分野ではございませんで、最も適切な表現を専門の先生から。

○山添委員 気になるのは、これは農薬で使うときの仕様との兼ね合いで、これまでずっとこの名前で作っているというのと、申請が来ているときの名前と、そこの兼ね合いで、事務局のほうで相談をしてもらうのが一番よいのではないかと思います。

○石川専門委員 確かにそのとおりです。ベンゼンアセトニトリル系という言葉が評価書の中にもありますので、これを一切変えてしまうと、そこがまた変わってしまいます。前もほかの評価書で見たことがあるのですが、CASの名前とIUPACの名前と両方を書いておくのが一番妥当な解決案かと思えます。

○青山座長 御指摘をありがとうございます。恐らく両論併記をしておけば、都合のよい書き方で説明をすることが可能ですので、事務局、そのような対応でよろしく願います。

ベコクサンのほうに戻りますが、私自身、GLPと言いながら正しい日本語訳を、その昔、GLP制度が導入されたころは確かにこのように日本語訳が出ていたと思うのですが、今はPMDAか何かが訳語の正式に日本語でどう言うかを出しておられませんか。

○吉田委員 済みません。私どもも用語集を持っておりまして、それで何と書いてあったかなのですが、一般的にGLPと言ってもよろしいのではないかと。GLPをフルワードで書く必要はないのではないかと思います。

○青山座長 そうしますと、この表から削除してしまうという御意見ですか。GLPをGLPとここに書くと、略称がGLPで名称がGLPとなってしまいますよね。

○吉田委員 石川先生が御同意いただければ。

○青山座長 石川先生、どう思われますか。

○石川専門委員 どの程度略称を表に載せるかということですね。載せるのであれば、略語をそのまま英語を出すか、ほかにも医薬品の場合は「医薬品安全性試験実施基準」という名称もありますので、少し調べていただければ。ほかの用語が出てくると思いますので、両方併記するとイメージが伝わりやすいかもしれないです。

○青山座長 ありがとうございます。

実は医薬品云々という用語は厚労省さんなのでそう言えるのであって、農水省にもGLPがあるのだけれども、農薬は別に医薬品の基準でやっているわけではないので、少なくとも内閣府で統一的にGLPを説明するときに医薬品という言葉を入れるのは余り適切ではないのではないかと思います。

○吉田委員 あと、この別紙ですが、略称でしたら、そのフルネームを本当は最初に入れて、その後日本語というのが読む方には一番親切だし、何の略かがわかりますよね。

○青山座長 課長、どうぞ。

○鋤柄評価第二課長 まさに御指摘のとおりでございまして、ほかの調査会の書き方も含めまして調べまして、整理をさせていただきたいと思います。

○青山座長 どうもありがとうございました。

では、石川専門委員の御指摘は、この評価書とは別の次元で事務局の宿題として整理いただけますようお願いいたします。

○吉田委員 済みません。これは事務局に申し上げないと、ミスタイプだと思うのですが、51ページの「別紙：検査値等略称」で、下から6つ目の「ラジオ」と書いているのは、これは「レディオ」ではないですか。「ラジオ」ですか。

○山添委員 これは放射能の検出の意味ですね。ラジオではなくて、放射能検出器をつけたHPLCですよ。

○青山座長 このあたりにつきましても、差し当たって座長預かりとさせていただきます

ので、後ほど事務局で整理させていただきます。ありがとうございました。

そのほかに、舞田先生。

○舞田専門委員 細かいことですが、先ほどの有効成分の評価書の22ページの残留試験の29行目で、「小腸では、投与0.5日で」となると、これは残留を意味しているかどうかがわからないので、これは「投与後0.5日」または「投与0.5日後」と入れないと、ここは意味がわからないと思います。

○青山座長 ありがとうございました。

そうしますと、その次の行は「3日後」ですので、「投与0.5日後で」というような記載でそろえてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。事務局、問題のところはわかっていますか。

○中村係長 はい。

○青山座長 ありがとうございました。

ほかによろしいですか。そうしますと、このベコクサンについては、最後の別紙はspecificな御意見ではないと考えますと、ついに座長預かりなしで、全てここでファイナライズできたのではないかと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。そういたしますと、このベコクサンの評価書案につきましては、本製剤に係る食品健康影響評価について、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、本製剤については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ものと考えられるとすることが適切と考えられるということで、資料3をもとにして報告書を取りまとめたいと思います。各専門委員には、これ以上お伺いすることはないと思いますので、よろしく御承認のほど、お願いいたします。

事務局、これでよろしいでしょうか。

○中村係長 わかりました。本日御意見をいただいた内容について、確認の後、本案については委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見・募集で寄せられた意見への対応については事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いたします。

○青山座長 では、よろしくお願いたします。

これで一とおりの議事は終わりましたので、その他に入りたいと思います。事務局、何かございますか。

○大倉課長補佐 特にはございませんが、次回の調査会は10月27日木曜日の午後を予定しております。議題につきましては、改めて御連絡を差し上げますので、どうぞよろしくお願いたします。

○青山座長 ありがとうございました。

それでは、本日の議事は全て終了いたしました。以上をもちまして閉会いたします。御協力をありがとうございました。

(了)