

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第140回議事録

1. 日時 平成30年12月21日（金）10:00～11:52

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 飼料添加物（2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅）の食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品（チルジピロシン）の食品健康影響評価について
- (3) 動物用医薬品（チルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤（ズプレボ40注射液））の食品健康影響評価について
- (4) その他

4. 出席者

（専門委員）

新井専門委員、荒川専門委員、今井専門委員、今田専門委員、植田専門委員、川本専門委員、桑形専門委員、小林専門委員、佐々木専門委員、下位専門委員、高橋専門委員、宮島専門委員、山中専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

唐木専門参考人

（食品安全委員会委員）

川西委員、山本委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、大倉課長補佐、永田評価専門官、中村係長、橋爪技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成30年12月21日現在）

資料2 （案）飼料添加物評価書 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅

資料3 （案）動物用医薬品評価書 チルジピロシン

資料4 （案）動物用医薬品評価書 チルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤（ズプレボ40注射液）

参考資料1-1 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基

づく報告について（モランテル）

参考資料 1-2 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」について

6. 議事内容

〇〇〇 定刻となりましたので、ただいまより第140回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は、〇〇、〇〇、〇〇が御欠席で、14名の専門委員が御出席でございます。

また、専門参考人として、〇〇に御出席いただいております。どうぞよろしく願いいたします。

それでは、議題に入ります前に、事務局から、議事、資料の確認と、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○事務局 それでは、議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は、飼料添加物（2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅）、動物用医薬品（チルジピロシン）、（チルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤（ズプレボ40注射液））の食品健康影響評価について及びその他の4題です。

動物用医薬品（チルジピロシン）及び（チルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤）に関しましては、本日初回の審議ということになりますので、本日は概要と議論のポイントについて御説明をさせていただきたいと考えております。

資料につきましては、本日の議事次第、委員名簿、座席表、議事次第に記載をしてある資料の4種類、それから参考資料が2種類、机上配付資料を1種類お配りしております。評価書案に記載した参照文献等はタブレットにてお一人に1台ずつお机に置かせていただいております。不足の資料等がございましたら、事務局にお申し付けください。

また、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

提出いただきました資料について、相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議事(1)の飼料添加物（2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅）に係る食品健康影響評価です。事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、評価書案について御説明します。資料2の3ページをご覧くださいませでしょうか。審議の経緯でございますが、本件は11月の第139回専門調査会において評価書全体の概要の御確認と、論点整理のため一度御審議いただき、継続審議としているも

のでございます。

次に5ページ、6ページをご覧ください。本物質を簡単に御説明しますと、デアミノ水酸化メチオニンと銅の錯体の飼料添加物でございます。銅の補給を目的とし、メチオニンの補給も行われるものでございます。

次に評価書案の内容でございますが、前回の御審議から新しい論点等の御意見はありませんでしたので、前回の御審議で加筆、修正することになった箇所を中心に御説明させていただきます。

まず6ページの下枠囲み、次のページに続いておりますが、前回、〇〇から、飼料添加物における銅の取り扱いについて、日本では業界が自主的に取り組んでいる等の状況を記載したほうが、日本での銅の飼料添加物としての状況について適切に理解できるだろうというような御発言がございまして、6ページの15行目から追記しているところでございます。

また、羊についてなのですが、銅への感受性が高いというところでございまして、22行目から、農林水産省から通知されている羊の飼料についての注意点を追記しているところでございます。

次に29ページを開いていただけますでしょうか。こちらは急性毒性の部分ですが、17行目から、以前の案では実験動物の結果かどうかがわかりにくいとのご指摘がありましたので、修正させていただきました。19行目の「発作」の後の点まで消してしまっているのですが、こちらは消さず、「発作、痙攣」ということでございます。

次に40ページをご覧ください。前回、〇〇から、羊、子牛において飼料に由来する中毒症例が散見されるというコメントをいただきまして、これを踏まえて、銅の摂取に係るこれら子牛、羊の中毒例の概要について追記することとされましたので、〇〇に文案をいただきまして、追記しております。

他は40ページの下、レンサ球菌を片仮名にといった字句修正、注釈の追加等を行っております。

最後、46ページ、食品健康影響評価ですが、前回お示しさせていただいた事務局案から特に変更等はございません。

まとめとしまして、32行目からになります。従来から日本で指定されている銅を含有する飼料添加物と比較して、食品を介したヒトへの毒性影響が大きくなる可能性は低いと考えたとした上で、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えたとしています。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいま事務局から、前回1回目、今回2回目の審議になります2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅のポイントについて御説明をいただきました。今、御説明いただいたところを中心に確認してまいりたいと思います。

まず6ページをお開きください。15行目から始まっております赤字の部分、こちらは事務局から説明があったとおりですけれども、飼料添加物を介する銅濃度の管理についてということで、養豚用の飼料並びに22行目からは感受性の高い羊に関する記載を追記していただきました。その原案及び修文については〇〇を中心にお進めいただいて、大変わかりやすい文章におまとめいただいたと思いますけれども、ここで改めてこの15行目から24行目までの文章を御確認いただきまして、ほかの先生方から何かコメント、あるいはもしも疑問点などがあれば〇〇にお問い合わせすることが可能かと思っておりますけれども、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、こちらの作成していただいた案をそのまま採用させていただくことで進めさせていただきたいと思っております。

次のポイントになりますけれども、29ページをお開きください。28ページの25行目からの急性毒性試験の部分に当たるところでありますけれども、29ページの17行目から始まる文章。もともと事務局案としては「臨床所見としては」という文言が入っていたので、ヒトの所見かというふうに、前回のこの会議の場では修文などを検討したわけでありすけれども、21行目の下の事務局よりという括弧書きのところにあります。英文を確認いただきますと、ヒトの臨床試験の結果ではなくて、動物の急性毒性試験の結果についてまとめられたものであることが再確認されましたので、本文17行目の「臨床所見としては」というところを削除され、また、その内容についても一部、溶血性発作の訳語などについても前回議論があったところですが、こちらの赤字で書かれたように修正がなされたということでもあります。

こちらは毒性関係ということですので、〇〇、この修文案の内容を御確認いただきまして、よろしいでしょうか。

〇〇〇 はっきりラットとかマウスとかは書かれていないのですね。でも、lethal doseとあるので、動物実験のデータということでよろしいかと思っております。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかの先生方から追加の御発言はよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、ポイントの3つ目になりますけれども、40ページをお開きください。こちら第1回目の審議のときに〇〇から、動物における銅の中毒に関してのコメントをいただいて、参照資料として73から78と非常にたくさんの引用文献も御紹介いただいて、文章がまとめられています。要点としては、4行目にありますように、銅の耐容性は動物種によって幅が大きくあるということ。それに引き続いて、羊及び育成期までの子牛では急性中毒のほか、要求量をわずかに超えた場合であっても慢性中毒事例が発生する場合があります。あるというようなことをわかりやすく記載していただいているところでもあります。

先ほど確認いただいた内容と同様ですけれども、この場でほかの先生方からこの内容に対する質問なども含めまして、もしありましたら御発言いただきたいと思いますけれども、

いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

お願いいたします。

〇〇〇 先ほどの6ページの23行目に「銅濃度が低いものを使用することが通知されている」と書いてあるのですけれども、牛用の飼料とか羊用の飼料に銅の含量というのは一般的には表示されているのですか。使用する人が判断できるように銅がその餌の中にどれだけ含まれているか。

〇〇〇 こちらに関しては、まず事務局から御回答いただければと思います。お願いいたします。

〇事務局 6ページの上の表ですが、こちらはメーカーから提出があった推奨添加量を示しております。銅をどれぐらい含んでいるのかは栄養成分の内容ですので、当方としては製品では添加物中の濃度が表示されるものだと理解しているのですが、念のため管理機関にも聞いて確認をしたいと思います。ここがわからないと農家さんも対応できないので、わかるようになると思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

私としても、評価書案全体を見たときに、恐らく動物臨床の現場ではそのように対応されていると理解しておりましたので、もし確認いただいて何か疑義が出てまいりましたら、事務局から、委員の先生方全員という形でもよろしいかと思いますが、何かしらの情報を共有いただければと思います。よろしく申し上げます。

そうしましたら、ほかに全体的にいかがでしょうか。

私からなのですけれども、8ページの1行目から安全性に係る知見の概要ということで、動物だけではなくてヒトに関する所見、例えば30行目から(2)銅に関する所見などについてもまとめられているところなのですが、こちらに関しては〇〇が中心にメールベースで事務局とやりとりをして、データ、情報などを追加していただいたところですが、こちらは、〇〇に御確認いただいて、修正された文章で特に問題ないという理解でよろしいでしょうか。

どうぞ。

〇〇〇 1点だけ。9ページの一番上、最後のところなのですけれども、文言の訂正で、「次の」になっているので修正をお願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

事務局で御対応をお願いいたします。

〇事務局 申しわけございません。修正します。

〇〇〇 お願いします。

〇〇〇 6ページの22行目、〇〇の修文ですが「羊は銅に対して比較的感受性が高い」の「比較的」は入れないほうが明確かと思っておりますので、〇〇さえよろしければ。

〇〇〇 なくてもいいですね。

〇〇〇 ただいま〇〇からも御確認いただきましたので、「比較的」は削除ということで

お願いいたします。

〇〇〇 質問があるのですが、40ページの「10. その他」の下から2行目に「細菌の菌種の数減らし、細菌叢の類似性を減少させることによって、消化管内の細菌群構造を有意に変化させた」と書かれているのですが、細菌叢の類似性を減少させるとはどのような意味なのでしょう。細菌叢の多様性が減少するという意味でしょうか。

〇事務局 そういうことを含めた解釈で事務局は理解したところなのですが。

〇〇〇 類似性という言葉としてわかりにくいと読んでみて思ったので、例えば腸内細菌叢の構成する菌種が減ったということであれば、多様性という言葉が適切かなと思ったのと、その後の消化管内の細菌群構造ですが、構成という言葉のほうが、そういう意味であるならばより適切かなと思いました。

〇〇〇 ありがとうございます。

お願いします。

〇〇〇 私も〇〇のところの指摘なのですが、英語で言うとよく使う **population structure analysis** となるので、細菌群集構造のほうがよろしいかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいま御指摘いただいた点について、この場では原文には戻らない状態で少し確認させていただきたいと思っておりますのは、まず40ページの31行目、細菌の菌種の数減らし、細菌叢の類似性ではなくて、〇〇から御指摘いただいたように多様性を減少させるということが日本語的にも適切ではないかという点について、原文を確認して適宜修正していただければと思います。

引き続きまして、〇〇からもコメントをいただきましたけれども、消化管内の細菌群集構造という言葉が専門的にあるということなので、〇〇、日本語としては構成ということも適切かと思ったのですが、専門用語としてそちらがあれば、細菌群集構造ということで、「集」を入れて修文いただくということで取りまとめたいと思っております。どうもありがとうございました。

そのほかよろしいでしょうか。

〇〇〇 全体的なことではよろしいでしょうか。

〇〇〇 大丈夫です。お願いいたします。

〇〇〇 少し教えていただきたいのですが、46ページの一番上に一日摂取許容量とありますね。これはいろいろな読み方、一日許容摂取量とか、最近では厚労省は許容一日摂取量に変えているのですが、これは統一すべき用語が何かあるのですか。

〇事務局 食安委ではADIは用語として一日摂取許容量とで統一をさせていただいているところです。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 そのほかよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、本日も幾つかコメントをいただいて修文も入ってまいりましたけれども、これまでの審議をもとに、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅に関する評価を取りまとめたいと思います。

結論といたしましては、飼料添加物（2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅）に係る食品健康影響評価については、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度ということで、資料2をもとにして評価書案を取りまとめたいと思います。

特に今回の場合は追加で各先生方へ御意見などのお伺いはないかと思えますけれども、先ほどの飼料添加物における実際の表示などに関して、もし何かあれば、事務局から連絡があるということで御了解をお願いいたします。

それでは、引き続き、事務局では作業をお願いいたします。

○事務局 承知しました。本日御意見いただいた内容について、座長の指示をいただきながら事務局で内容を修正し、先ほどの表示の件についても皆様に御確認させていただきましたら、御連絡させていただきます。

委員会に本評価書案報告後、意見・情報の募集の手続を進めていきたいと思えます。意見募集で寄せられた意見の内容については、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えますので、よろしくをお願いいたします。

○○○ ありがとうございます。

それでは、引き続きまして、チルジピロシンに係る食品健康影響評価です。事務局から説明をお願いいたしますけれども、今回は1回目の審議ですので、結論をこの場です出すということではなく、全体像を御確認いただきまして、論点の明確化が図れればと考えているところであります。

それでは、事務局、説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、資料3を御準備ください。今、座長の御説明のとおり今回は1回目の御審議ですので、評価書各項目の概要及び事務局で案を取りまとめた際に考えられた論点について御説明させていただければと思えます。また、評価書が大部ですので、分割して御説明させていただければと思えます。まずは動物用医薬品の概要からADME、そして残留まで御説明させていただきます。

5ページ、評価対象動物用医薬品の概要です。一般名、チルジピロシンで、構造は23行目からの6. にあるとおり16員環マクロライドでございまして、8位の不斉炭素原子による立体異性体がございまして、この割合なのですが、上のPMTがチルジピロシンの主になるもので、こちらと異性体の比率は96対4で平衡になっているところです。

作用としてはマクロライド系抗生物質でございまして、タンパク質合成阻害による細菌増殖抑制及び静菌作用ということで、牛及び豚の肺炎で*Pasteurella*等に有効性が認められておまして、EUでは豚、肉用肥育牛と非泌乳乳用牛、米国では肉用肥育牛と非泌乳乳用牛で承認されているところでございます。

ヒト用医薬品としては用いられていません。

今回、日本では、豚での新規医薬品として承認申請がありまして、厚生労働省から残留基準の設定について食品健康影響評価の依頼がされたところです。

7ページ、まずラットで13週間亜急性毒性試験と並行して薬物動態試験がされたところ
です。

こちらは13行目から、〇〇から、以降、測定方法についての記載の追加というコメントをいただきまして、試験方法がわかるものについては追記させていただいているのですが、同一試験でも記載場所によって、例えばHPLCとか、UPLCとか原文の表記もまちまちでしたので、次回の資料では、SPE-HPLC-MS/MS以外はLC-MS/MSというように整理をしたいと思っております。

結果が表1、2になります。こちらの表を緑色にしているのですが、以降もそうなのですが、緑色のところはメーカーから審査用の資料でマスク対象として申し出があった資料に記載がある部分を引用しているものです。評価書において必要と御判断いただけましたら、記載することについて管理機関を通じて調整を行います。事務局としては、記載したほうがいいのかというところで載せている次第でございます。

内容としましては、PMTを投与しますと、17行目からあるとおり、0.5から2時間でピーク値に達するというところでございます。

次に8ページ(2)がラット、その下の(3)がウサギで、発生毒性試験と並行して実施されたものです。こちらも緑色になっている部分、無限時間までのAUCがマスク対象の資料にしか出てこないということで、掲載の可否についてご検討をお願いします。

次に9ページ、イヌの4週間投与のものでございます。表5、6はそれぞれ単回投与後及び反復投与後のパラメータを記載しています。イヌというところで個体差があるとのことですが、1時間から3時間でピークに達し、半減期は●から17時間でございます。こちらも、このデータだけでしたらEMAの評価書も引用することができるのですが、EMAの値が提出されている資料と異なっているのと、後の毒性試験が主にイヌで行われているというところもありまして、本剤の動態を理解する上でも、これらの表は記載したほうがよいのかと事務局は考えております。

9ページの下、イヌの13週の結果でございます。こちらはピークに達するのは2時間以内、半減期は6.6から14.1時間でございます。こちらも表がマスク部分になっているのですが、必要かというところでございます。

続いて10ページの10行目の(6)から血漿タンパク質との結合試験となっております。

ページをめくっていただいて(7)が豚を用いた試験となります。半減期は豚では4日以上でございます。

11ページの19行目からの(8)と12ページの(9)は代謝物に関する知見でございます。12ページの下(10)ですが、分布、代謝、排泄に関する豚での試験結果になります。内容としましては、豚に¹⁴C-PMTを筋肉内投与しまして、結果としては、13ページの表13にTRRによる組織中濃度、表14に未変化体のPMTのみの組織中濃度、表15に回収率、表16に排

泄における経時的回収率を示しているところがございます。

表14をご覧くださいませでしょうか。こちらも緑色になっているのですが、資料12-3という概要のところに出てくるのですが、日本語の申請概要、マスク対象になっていない部分では記載されておりませんので、マスク対象ということなのですが、こちらの考察には必要かということで、こちらも載せているところです。ここを見ますと、投与3、7日後では腎臓、肝臓、投与部位の順で、その後、14日からでは肝臓、腎臓、投与部位の順番で検出されているところがございます。

試験期間中、肝臓、腎臓等で消失が見られていないということで、試験期間中に消失またはほぼ消失というものがこれまでの製剤は多かったのですが、本剤は残留試験でも試験終了時点でもある程度は濃度が見られるというところがございます。

表14で、検出されるPMTとして、代謝物としては未変化体の割合を書いているところがございます。

12ページに戻っていただいて、肝臓ではS-システイン抱合体または脱メチル化物といった代謝物が比較的多く見られておりまして、肝臓で代謝物が多く見られたことから、代謝経路としてCYP系が示唆されたところです。

25行目から排泄についてですが、336時間までに8割方排出されて、主に糞ということで、尿では未変化体、糞では代謝物が多いというところとして、まとめとしては、抱合による解毒が行われていると考えられるとされていたところがございます。

次に14ページの真ん中の(11)から、別途事務局で検索した文献を載せています。こちらの文献の掲載の可否についても御検討いただけたらと思います。

(11)が好中球減少誘発マウスでの皮下投与後、15行目からの(12)がイヌでの注射投与後、15ページの(13)が豚での筋肉内投与後のそれぞれの薬物動態試験でございます。

15ページの19行目からの(14)に豚をもう一度入れているのですが、こちらは肺上皮内腔液の検出でございまして、肺への分布がどのようにあるのか。豚での組織分布の知見が提出資料のみでは内容的に薄いかなということで追加したものでございます。各文献の記載の可否に応じまして、次回調査会時点で順番も入れかえを行いたいと思います。

次に残留試験でございます。国内試験の結果が(1)(2)(3)と18ページまで、海外承認申請での海外での申請時に使われた資料を(4)から記載して、最大32日まで見ているところですが、肝臓、腎臓といったようなところで記載のとおり、ある程度の値で検出されています。

ADME及び残留試験までについては、以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

事務局から、ただいま残留試験までの説明がありました。再度、多少くどいのですけれども、今回は第1回目ということですので、全体像の把握と次回に向けて御検討いただくに当たってクリアにしておくべき点があればという観点で内容を確認してまいりたいと思います。よろしく願いいたします。

それでは、資料の5ページ、6ページにお戻りください。概要等について事務局から説明

がありました。この点については特によろしいかと思えますけれども、先生方からもしコメント等がございましたら、その場でとめていただければと思えますので、御発言をよろしくお願いいたします。

そうしましたら、7ページ、8ページにお進みください。6行目から薬物動態試験の項目がスタートいたしますけれども、事前に〇〇から幾つかコメントをいただいております、それに対する対応がなされているという点。それと、事務局から説明がございましたけれども、緑でハイライトしてある部分については主に、日本語の資料に関してはマスキング対象にはならないけれども、元の資料に戻った部分から引用したものについてはマスキング対象ということでマークがしてありますが、このテーブル等がなければ評価ができない、あるいは文章の説明ができないという点については、事務局でメーカーと交渉してマスキングを取ることも可能と聞いておりますので、基本的には必要なものは必要というコメントをいただければと考えています。

こちら、〇〇から測定方法について追記すべきという点をいただいておりますけれども、お願いいたします。

〇〇〇 今回、測定方法だけ追記させていただいたのですが、実際にはサンプリングの時間等もかなり詳しく書いてあり、今まで代謝の記載ではサンプリングの時間もありましたので、次回までに、そこのところもぜひ追記をお願いできればと思います。

〇〇〇 それでは、事務局、よろしくお願いいたします。

〇事務局 承知しました。

〇〇〇 それに加えて、次回に向けて、〇〇だけではなくてほかの先生方にも御確認いただきたいと思っていますのは、今回、本文、文章に関して特に大きなコメントは入っていないのですが、例えば、私が今申し上げることが適切かどうか分かりませんが、表1、表2などを見て私が最初に印象を持ちましたのは、用量の変化に伴ったAUCの動きが余りにも大きいなという印象があって、そのようなことが8ページ目の21行目、ばく露量は用量比例性を超えて増加したということがウサギの試験では書いてあるのですが、ほかでは特に触れていない。この点についても専門的見地から、あるいは一般的見地から書いたほうがよさそうな文章については追記いただくなど、次回までに御対応をお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

次に9ページ、10ページにお進みください。

〇〇〇 1ついいですか。

〇〇〇 お願いいたします。

〇〇〇 今の先生の御依頼についてかかわることなのでお聞きしたいのですが、表に関しては、緑のマスキングは、マスキングということは放っておくとこれは載らないという意味ですが、交渉すればこれが表に出るという意味ですね。

それで、テキスト文というのは、基本的にはそちらで翻訳されているままを書いているという理解でよろしいですか。

○事務局 マスキング外の部分は、日本の申請企業がまとめた日本語の概要書となります。
○○○ 例えば今、座長から御指摘があった部分とかが原本には書かれていない場合、重要と思えば、図から判断して書くべきかとかそこら辺もあるので、このテキストで書いてあるものは事務局で全部訳したのか、あるいは事務局で重要だと思う部分を抜粋して日本語に訳したのかとか、そのあたりをお聞きしたかったのですけれども、伝わりましたでしょうか。

○事務局 両方ありまして、こちらで個別の結果から読み取ったというものと、概要書や各レポートの本文からそのまま引用したというところもあります。本専門調査会としての考察やデータの解釈、メーカーの考察という部分で異なる場合ももちろん出てきますけれども、その場合は引用文献の後に、当調査会としての考え方という形で述べれば、我々の見解を示すという形になります。毒性試験ではそのようなまとめ方にしているので、いずれにも対応できと思います。

○○○ 理解しました。

あと1個だけ細かいのですけれども、8ページでAUCの「0→t」のtというのは、last samplingのという意味ですか。こういう表記は普通見ないので。細かいのでここでやるべきではないのでしょうかけれども、後で確認していただければと思います。

○○○ どうもありがとうございました。

引き続きまして、9ページ、10ページもマスキングのテーブルが大きく入っているのですけれども、同様に確認をお願いしたいと思います。もしもこの場で確認が必要な部分については御発言いただければと思います。

引き続きまして、11ページ、12ページです。よろしいでしょうか。

そうしましたら引き続き、13ページ、14ページ。事務局からもございましたけれども、14ページの5行目から、事務局で文献からとったデータについて追加で評価書案に盛り込んでいただいている部分であります。

14ページの(11)薬物動態試験(マウス)ですが、好中球減少を誘導したマウス、どういう目的でこの実験がやられたのかというあたりを次回、もし御解説をいただけるようでしたら、よろしく願いいたします。

15ページ、16ページ、引き続き、文献からのデータの引用がなされているところであります。

16ページの3行目から残留試験ということで、引き続き、17ページ、18ページに進んでまいりますけれども、この剤の特徴として、1回投与した薬剤が体内に残留する傾向があるということが見てとれる内容になっています。よろしいでしょうか。

そうしましたら、19ページ、20行目まで残留ですけれども、ここまで先生方から特に。

○○、お願いいたします。

○○○ 全体に表記のことなのですが、2点あって、1つは○○から幾つか御指摘いただいて、LC-MS/MSではかったというものがあるのですけれども、もとのところに

HPLC-MS/MSになっているところ、これはUD-MS/MSというのもあるので、HPLC-MS/MSと特定しているのですかね。

○事務局 先ほども簡単に触れたのですけれども、これは原文の記載に一応基づいたのですが、資料によっては1ページ内にUPLCと書いてあったりHPLCと書いてあったりLCだけで書いてあったりとまちまちですので、SPEのもの以外は全部LC-MS/MSという形で整理しようかと考えております。それでよろしいというところでした。

○○○ わかりました。

もう一つは、動物試験の例えばイヌのビーグル種とかいうのが英語になっているのと片仮名のところがあります。デュロックのところでは気がついたのですが、豚でデュロックとかランドレースというのは今まではたしか大体片仮名で書かれていたかと思うので、そのところの統一をお願いします。

○○○ お願いいたします。

○○○ LC-MS/MSのところを少々補足させていただきますと、LC-MS/MSで書いてある場合とHPLC-MS/MSで書いてある場合、UPLC-MS/MSで書いてある場合があります、UPLC-MS/MSはウォーターズの商品名です。そのため、もしUPLCと書きたい場合はUHPLC-MS/MSというふうに、わざわざ分析の先生方も書き直して書かれたりするそうなので、事務局とも今週いろいろやりとりしたのですが、その部分は今後整理してまとめさせていただければと思います。

○○○ よろしくお願いいたします。

残留のところまで、そのほか御発言よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、引き続き、事務局から各種毒性試験の説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、19ページから、毒性部分についてです。

まず遺伝毒性の部分になります。19ページは1行だけになっているのですけれども、20ページからの表でございます。遺伝子突然変異試験、各試験の部分で、○○から用語のところ「処理」を「ばく露」に統一ということでございます。

結果については、全て陰性となっております。

当調査会での意見のまとめを22ページの1行目から記載しております。こちらは青がけのマーカーになっておりますが、以降、青いマーカー部分は当専門調査会の意見となる部分でございます。取りまとめに向けて特に御検討いただきたい部分でございます。

次に下、急性毒性試験でございます。経口での50%致死量は、マウスとラットではおおむね2,000を超えるような値でございます。

一番下、イヌでの試験ですが、こちらは最大耐容量を求める試験なのですが、事前にお送りさせていただいたものではcriteriaがLD₅₀と見分けが付きにくいということで、二重線の区切りをつけて表を整理し直したところでございます。

その下、10行目から亜急性毒性試験の結果でございます。まず28日間のラットの試験で

ございますが、結果を23ページの表28にまとめております。

なお、本文及び表の黄色の部分は御確認していただいた上で、削除してもよいのかと思われる部分でございます。また、青い部分は先ほどと同様、御検討いただきたい部分でございます。16行目の枠囲みで、御確認いただきたい部分についてコメントを記載しております。

この試験ですけれども、1点目、御確認していただきたいところが、竹馬様歩行が見られているということで、上の表に書かれているとおりのことですが、こちらを所見とするかどうかということでございます。試験実施者は所見ととっていませんが、EMA、FDAは本所見を本文に記載しているところでございます。

23ページの4行目の「これらの結果から」というところで、試験実施者はNOELを25 mg/kg 体重/日としておりまして、EMAはこの竹馬様歩行と総タンパク質及びグロブリンの低下からNOELを25 mg/kg 体重/日として、FDAは25 mg/kg 体重/日群で見られた歩行数の増加から、LOELとして25 mg/kg 体重/日としているところでございます。

こちらは歩行数についてのデータなのですが、事前にお送りさせていただいている文献資料7-1の1,918ページで記載されているので、次回調査会に向けて御確認いただければと思います。

論点としましては、これらを踏まえてどう判断するのかというところが10行目からございます。

次に24ページ、ラット13週の試験でございます。

25ページの表29に所見をまとめております。眼球突出や全身組織での空胞化等の明らかなものはEMAもFDAも同じ意見なのですが、青の部分、歩行数の上昇等をどうするのかというところで、試験実施者の考察やFDA、EMAの見解が異なるということでございます。

結局このところの値は、20 mg/kg 体重/日をLOAELとするのか、NOAELとするのかというところがポイントかということでございます。

コメントを26ページの枠囲みにいただいているところですが、〇〇から、歩行数とクリップ力についてはFDA同様、所見とすべきと考えますと御意見いただいているところでございます。

次に下の(3)からイヌの亜急性毒性試験になります。こちらは用量設定を目的に漸減試験と耐容試験を行ったところです。

結果は27ページにありまして、試験の目的として反復試験をするときの最大用量をこの試験で決定したところでございます。

所見としましては、振戦や嘔吐、流涎、虚脱、驚愕といったものが見られているところでございます。

次に12行目からの(4)4週間経口投与毒性試験でございます。

所見は28ページ、表32と30ページの表33でまとめておりまして、全身の所見は表32で、全身の細胞空胞化とか、高用量では一般的にマクロライドの毒性でよく知られています

Q-T延長とか心電図異常というようなところでございます。

表32が生化学所見というところで、ここにもあるのですが、60及び180 mg/kg 体重/日でALTなりASTの増加を毒性ととるのかというところと、表33の31ページ、20 mg/kg 体重/日で見られる病理所見として微小な限局性動脈炎を毒性ととるのかというところで、NOAEL、LOAELをどうしましょうというところでございます。

まとめというか考察なのですが、28ページに戻っていただいて、17行目で「試験実施者は」とあるところですが、ここで試験実施者は20 mg/kg 体重/日の心臓の限局性動脈炎はビーグルで自然発生でも見られる所見であることから偶発的な所見ということで、とっていないというところでございますが、FDAは一方で所見ととっているということでございまして、事務局案が下の青いところなのですが、NOAELを20 mg/kg 体重/日としているところです。つまり、微小性限局性動脈炎と一部動物で見られた震戦は、事務局案では毒性所見ととっておりません。

次に32ページ、13週のイヌの試験でございまして、こちらは黄色で書いてある部分は、表と重複するので削除しようかというところでございまして、34ページ、表34に毒性の所見を書いているところでございます。

用量設定については、上から、34ページの60 mg/kg 体重/日、ページをめくっていただいて20 mg/kg 体重/日、6 mg/kg 体重/日、0 mg/kg 体重/日となっています。34ページの60 mg/kg 体重/日のところを見ていただければと思うのですが、事務局からここは記載をどうしましょうというところで、雄の摂餌量や体重減少を所見ととるのかということで、括弧でとじて記載させていただいております。ここを記載させていただいているところは、試験実施者は所見と見ていないのですが、資料を実際に見ますと、例えば摂餌量ですが、見た感じ減少傾向があるようにも見えますし、ほかにも雄の体重増加の減少は、試験開始時点の比率で比較されているのですけれども、体重増加という点では、途中で成長がとまるようにも見えるということで、ここをどう解釈するのかというところを次回に向けて御確認いただけたらと思います。ページ番号を付記しておりますので、よろしくお願ひします。

33ページ、考察でございまして。こちら16行目から試験実施者の見解と、EMA、FDAというところで、こちらは同じということなのですが、我々の見解を23行目から書かせていただいているところでございます。

次に35ページが慢性毒性/発がん性試験で、こちらは55週間のイヌの試験でございまして。発がん性試験は実施されていません。

慢性毒性なのですが、35ページの下5の脚注にありますとおり、イヌで実施されているところでございます。

36ページの表35に所見を記載しておりまして、用量設定は13週間重急性毒性試験における用量6 mg/kg 体重/日と20 mg/kg 体重/日の間を探そうということで、上から50 mg/kg 体重/日、10 mg/kg 体重/日、2 mg/kg 体重/日という設定になっているところでござい

す。

結果なのですが、簡潔にまとまっております、NOAELは、EMAもメーカーもFDAもいずれも10 mg/kg 体重/日というところがございます。

37ページ、〇〇からコメントをいただいております、表の記載について整理するという事で、次回に向けて御検討をいただけたらと思います。

続いて、37ページの3行目で生殖発生毒性でございます。各試験、〇〇と〇〇から御修文、コメントをいただいております。

まず1つ目、ラットの2世代試験ですが、事前にお送りさせていただいた資料では表を2つに分けていたのですが、38ページにありますとおり、〇〇から本文ではなくて表にしたほうがというご意見がありましたので、9行目から表を一つにして作り直しているところがございます。

こちらは文言を修正いただいているのですが、1点、事務局から確認させていただきたいところがございます。本文の16行目で「F1世代の親動物では卵巢重量の減少及び対照群と比較し」というところがございます。こちらを修正させていただいているのですが、メーカーから出されている審査用の資料を見ますと、こちらの見方、対照群と320 mg/kg 体重/日の群の原子卵胞数の比較が行われておりました、320 mg/kg 体重/日の群では対照群と比較して平均値を見ますと大体3分の2で、P値が0.018でございました。ほかの用量で卵胞数を見ていないので、卵巢重量が減ってはいないという結果もありましたが、審査用資料では、ここの部分の考察で、卵巢重量の減少と卵胞数の平均での比較で関連があると考察されておりました。ここで、本当にこれは関連するのか、320 mg/kg 体重/日内の卵巢重量と卵胞数について個体データがありましたので比較したのですが、特に関連性はないかというところで、ここの記載を含めてどのように記載したらいいのかコメントをいただけたらと思っております。

全体的な所見ですが、38ページの上、〇〇から御修文いただいております。

試験全体のコメントが40ページでございます。下の枠囲みをご覧くださいませでしょうか。この試験の解釈ですが、〇〇と、ページをめくっていただいて〇〇からコメントいただいております。

まず、〇〇から、データの見方としてF0の20 mg/kg 体重/日投与群で見られた所見で、80 mg/kg 体重/日でなかったことから毒性と考えなくてもよいとか、甲状腺濾胞細胞の肥厚・空胞化の出現が用量依存的に増えてくるのが80 mg/kg 体重/日以上のところかなという話です。80 mg/kg 体重/日投与群の親動物でみられた甲状腺濾胞細胞の肥厚は用量依存性があるということがございます。

〇〇からは、特にということなのですが、各組織で観察された空胞化をどのように考えるかで親動物のNOAELは決定されると考えておりますというコメントをいただいております。

これらのコメントを踏まえまして、事務局案で考察の部分についての修正案をまとめております。こういう方向でいかかという御提案なので、御確認いただけたらというところでございます。

続いて、41ページの下(2)がラットの発生毒性試験でございます。

42ページ、事務局からのボックスがありますが、こちらの判断というところで〇〇からコメントをいただいております。事務局で出している値がやや厳しいのかなど。NOAELは120 mg/kg 体重/日でよいのではないかとということで母動物のコメントをいただいて、まとめのところもそれに応じて修正案を示させていただいているところでございます。

(3)がウサギでございます。43ページの4行目の下で〇〇からコメントをいただいて、修正させていただいているところでございます。修正させていただいているというか、〇〇からの修正のほうが正確かなということでございます。

まとめということで、22行目から〇〇と〇〇からのコメントでございます。〇〇からのコメントは、親動物NOAELが30 mg/kg 体重/日、胎児が30 mg/kg 体重/日ということで、ここの判断根拠を括弧内に書いていただいて、それを踏まえて〇〇から43ページの14行目に修正いただいているところでございます。

次がその他試験でございます。使用する際の使用者への危険性というところも含めて試験されているところかと思いますが、皮膚刺激性、眼刺激性、皮膚感作性試験が行われておりまして、皮膚の感作性試験では、皮膚感作性があるとされているところでございます。

以上、「8. その他の試験」まででございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいま事務局から各種毒性試験について御説明いただいたところですが、こちらについても、次回に向けて確認しておくべきところを再確認ということで、よろしくお願いいたします。

まず19ページにお戻りください。21行目から始まります遺伝毒性試験です。こちらについては、*in vitro*の各種試験に加えまして、*in vivo*の小核試験も実施されており、いずれも結果としては陰性という御紹介がなされました。

記載に関して事前に〇〇から幾つかコメントをいただいているところが修正されていますけれども、もしも現時点で遺伝毒性試験に関して論点の整理などがなければ進んでまいりたいと思いますが、〇〇、よろしいでしょうか。

〇〇〇 大丈夫です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしましたら、22ページ、急性毒性試験が5行目から始まっています。

続きまして、10行目から亜急性毒性試験ということですが、亜急性毒性試験につきましては、23ページにお進みいただきまして、表28にラットを用いた4週間の毒性試験が取りまとめられています。また、16行目からは事務局からの確認事項ということでボックスの文章が(1)(2)とございますけれども、次回に向けて、特に毒性試験の専門の先生方及

びその他の先生方におかれましても、事務局からのコメントといたしますか、ポイントになるところに関しては、ぜひ御意見をいただきたいということが1点ございます。

また、例えばそのページの表28におきましては、400 mg/kg 体重/日のところにALP、ビリルビンの低下について採用する、採用しないということも記載されていますけれども、こういう点に関しても、あわせてデータを御確認いただきまして、表の中に盛り込んでいくかいかないかということについてコメントをいただければと考えています。よろしくお願いたします。

23ページ、24ページ、現時点でポイントとなるようなところの御指摘はよろしいでしょうか。お願いたします。

〇〇〇 表28のラットを用いた4週間亜急性毒性試験ですけれども、最高用量が400 mg/kg 体重/日です。実はラットの催奇形性試験は最高用量が480 mg/kg 体重/日なのですけれども、表28で雌動物が竹馬様歩行とかうずくまり姿勢となって青くなっていますが、ラットの催奇形性試験は480 mg/kg 体重/日を投与すると投与直後に全例が巣のネットに顔をうずめる姿勢をとっているのです、多分これも同じような、投与されて苦いとこまずい、苦しいということがここでも起きていますのかなと私は捉えました。

それから、歩行数は雄と雌がずれているのですけれども、実は2世代繁殖試験もF1で機能検査をすると、全部読み切れていないのですが、多分、試験法としては上から落としたときの歩幅が短くなるかということもあるのです。ただ、神経毒性はないようにも見てきたのですけれども、そうすると歩行数というのは余り重要ではないのかなと思っているのですが、そういう観点でも一般毒性の先生方から次回に御意見いただければと、生殖のほうもそれでリンクしてくるところが2点ありました。

〇〇〇 大変重要なポイントを御指摘いただきまして、ありがとうございます。

今、〇〇からお話がありましたように、今回、一般毒性試験と生殖発生毒性試験で見られている一般毒性あるいは神経毒性的な所見に関して、両者の比較ということが非常に大事で、最終的に事務局からありましたように、所見として採用すべきかすべきでないかという判断の中でも非常に重要かと思えますし、また、これから先に進んでいく項目になるわけですけれども、例えば同じラットの13週間亜急性毒性試験でも、やはり雄の歩行数の上昇は青でハイライトされている部分でありまして、そのような試験間での比較を含めて最終的な判断をしていただければと考えているところです。

所見が盛りだくさんで大変ですけれども、ぜひよろしくお願いたします。

そうしましたら、この場で23、24ページに関して特段御発言がないようでしたら。

お願いたします。

〇〇〇 確認というか教えていただきたいのですけれども、24ページの11行目に「4週目からほとんどの動物に一過性又は永続性」とあるのですが、これは持続性ということでしょうか。

〇事務局 持続性ですね。修正します。

〇〇〇 それから、21行目の「雌でHb及び血小板数の増加し、白血球数は雌雄の動物で」云々というところなのですけれども、「血小板数が増加した」で切ってつなげるか、この日本語のつながりが妙だなということ。

それから、26行目の「尿検査では」から「雄の相対濃度」という、この相対濃度とは何でしょうか。ちょっとわからなかったもので、これは何だろうと思いました。

〇事務局 確認しておきます。

〇〇〇 これはひょっとしたら比重かもしれないですけれども、通常使わない言葉ですので、そのあたりのところを事務局でも御確認いただいて、先生方のほうでも御確認を進めていただければと思います。

〇〇〇 尿検査でタンパク質濃度が低かったと出ているのですけれども、ここもおそらく所見の書き方としてはおかしいかなと感じました。実は学内の郵便のトラブルで、間に合うように送っていただいた資料が届かなくて見切れていなかったのですが、もう受け取っていますので確認したいと思いますが、病理の所見とか臨床検査のところはいろいろ確認しないといけないかなと感じました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

この段で確認しておきたいのは、〇〇からも御発言がございましたけれども、事務局の意図としては、この黄色い部分は基本的には最終的に削除する方向で考えられていて、逆に、この黄色のハイライトの中で採用すべきものがあればテーブルの中に盛り込んでいく、あるいは本文として残すべきというようなコメントをいただければと考えているところですので、よろしく願いいたします。

〇〇〇 承知しました。

〇〇〇 それでは、ほか、お願いいたします。

〇〇〇 次回に向けて今回は毒性のプロファイルをということを座長がおっしゃったので、事務局にも聞きたいのですけれども、表の中に、毒性所見なので毒性だけをピックアップしているのですが、以上とあるものと、以上がないものがあるので、どちらが先生方として見やすいか。最終的にはどこがNOAELで、どこがLOAELで、どれがエンドポイントかということを決めていただく作業を次回していただくに当たり、それぞれ見られた投与による所見を全部それぞれの投与量の中に入れてほうがいいのか、それとも何とか以上ということでもまとめて入れていただいたほうがいいのか。

また、今回いろいろなところで病理組織学的に空胞化がありますが、繁殖毒性試験は一つの表にまとめていただいたようなのですが、分かれているのもあるので、ただ、見られる所見は非常にさまざまな病変が出ているわけではなくて、空胞化としてまとめられるのかということもありますので、NOAEL、LOAELを決めるに当たり、先生方はどういう表が見やすいかということをも、もし今コメントいただければ、次回に向けて事務局の作業ができるかなと思うので、よろしく願いいたします。

〇〇〇 今の〇〇からの御発言は、テーブルに関してということでもよろしいでしょうか。その点に関しては、今までの評価書に関しても、私としては共通の理解なのですけれども、例えば表28を見ていただきますと、100 mg/kg 体重/日のところに記載があるということは、100 mg/kg 体重/日以上であるものを記載されていたという理解ですので、今の御指摘は、歩行数の低下に関して、25 mg/kg 体重/日からいずれの行にも入っているあたりが見づらいというような御指摘だったと理解しています。

〇〇〇 見づらいかということは先生方がお決めになるので、そちらのほうがいいという先生もいらっしゃるでしょうし、以上ということで用量関係がわかるようにという先生もいらっしゃるかもしれないので、次回に向けてここで確認しておいたほうが良いのではないかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしましたら、私としては、これまでの書き方ということで再度申し上げますと、表28を例にとりますと、対象群の0と25、100、400と低中高用量を分けたグラフになっていて、25 mg/kg 体重/日以上で共通して見られた所見に関しては25 mg/kg 体重/日の行だけに所見が書かれていて、上の行には記載されていなかった。ただ、場合によっては毒性所見として採用すべき内容なのだけれども、この場合ですと25 mg/kg 体重/日、100 mg/kg 体重/日で見られたけれども、400 mg/kg 体重/日では見られなかったという所見がもし仮にあれば、括弧書きがあったかないか正確に記憶しておりませんが、400 mg/kg 体重/日のところに何かしらの記載がなされていたというので、私はそれで見なれているという認識なのですけれども、そのような書き方で今後も統一していくことでよろしいか、あるいはそうではなくて、各用量のところにあった所見をそのまま書くのがわかりやすいという意見もあろうかと思えますけれども、そのあたりで先生方から御意見を願います。特に、今の私からの説明ではない方法のほうがわかりやすいという意見の先生がいらしたら御発言いただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

よろしく願います。

〇〇〇 全体としてはちょっとわからないのですが、表28に関しては、特に雄に関して、400 mg/kg 体重/日で歩行数は低下に転じているのですね。歩行数は普通余りそういうとり方をしていないと思うのですけれども、これは不安に対して走り回って、だけれども、また具合が悪くなってしまって、うずくまって動かなくなったということが見えて、この場合は書いていったほうがいいのかという感じもあります。

ほかの数字が低下したとかいうことであれば、以上という形で大丈夫だと思うのですが、歩行数に関してはちょっと特殊かなと思えますが、ほかのところは統一されればよろしいのかなと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのあたり、表の見方として、原則をどのようにして、こういうケースをどうしたら見やすいかというのは個別の案件になるかと理解していて、書きぶりに関しても次回までに

よい案があれば是非いただきたいと思います。多分幾つか書き方はあると思っていて、例えば25 mg/kg 体重/日の歩行数の上昇というところに括弧して100 mg/kg 体重/日までとか、それとは別に違う所見なので400 mg/kg 体重/日のところに歩行数の低下という所見を書く形にするか、私も今、ベストな書きぶりは思いつけないのですが、そのあたりも含めて御意見をいただければと思いますので、よろしく願いいたします。

○事務局 次回に向けての作業というところで確認をさせていただきたいのですが、先ほど座長がおっしゃったように、基本的には毒性所見の表での投与量は「以上」で書かせていただいていますので、特段先生方から各用量で見られた所見を全部書くという御意見がなければ、今回は1回目ということで文章も記載して、次回、仕上げを目指したいのですが、仕上げの段階にあっては、左の投与量の欄は「以上」という形でまとめさせていただいて、今回の歩行数のように特殊な場合は脚注を入れるとか、そういうことを考えさせていただくように、評価書案は次回に向けて整理をさせていただくということでよろしいですか。

○○○ 今、事務局から方向性についてコメントがございましたけれども、先生方、特に御異論がなければ今の事務局からの御説明に沿った形で進めてまいりたいと思います。

お願いいたします。

○事務局 追加なのですが、ちょっと御確認させていただきたいのが、イヌとかを用いた場合が少なく、血液所見とか数値的なものを平均というところはあれなのですが、例えば行動とか、奇声が出たりというようなところで、個体数が少なくても傾向が見られるみたいなものだったり、そのようなところの書き方もコメントを次回までにいただけたらと思いますので、済みませんが、よろしく願いします。

○○○ ありがとうございます。

次回までにコメントということですが、今の点について私から1つ申し上げて、もし御異論があればこの場でですし、次回までのたたき台にさせていただければと思いますけれども、n数が少なくても各用量の毒性として採用した場合には表の中に入れていくというのが原則だと思っていて、ただ、その匹数が、例えば3匹のうち1匹で非常に迷うというようなこと、あるいは大きな議論になった点などについては、先ほども事務局からございましたが、脚注に記載するとかそういう方法もあろうかと思えます。

そのようなことも含めて、今この場で先生方から特段の御意見がなければ、事務局で案として新たなバージョンを次回までにお送りいただけたらと思いますので、整理のほど、よろしく願いいたします。よろしいでしょうか。

そうしましたら、25、26ページにお進みください。26ページに事務局からのコメントのボックスがございますけれども、このような点についてもぜひ先生方から多数御意見をいただければと思っていますので、よろしく願いいたします。

27ページ、28ページ、イヌの試験になりますけれども、もしなければ次に進みます。

29、30ページ、表のページになります。

また、31、32ページ、しばらくイヌの試験が続いているわけですが、33ページ、34ページ、同様であります。

35ページにお進みいただいて、慢性毒性/発がん性試験ですが、発がん性試験は実施されておらず、慢性毒性試験も感受性が高いと申請者が言っているイヌでの試験がなされているという説明がありました。

さらに、37、38ページにお進みいただきますと、37ページの3行目から生殖発生毒性試験に入っております。こちらに関しましては、先ほど〇〇から御発言いただきましたけれども、今回は特に一般毒性、生殖発生毒性ともに試験数も多いし、所見もさまざま見られているということで、両者を比較しながらこの一つの評価書案の中で整合性がとれるように。あえて先ほど整合性という言葉を使わなかったのですけれども、整合性というよりも全体としてわかりやすい統一した評価ができるような文章に仕上げたいと思いますので、御協力をよろしくお願いいたします。

さまざまなコメントが入っていますが、37、38ページがよろしければ、39、40ページ、引き続き2世代繁殖試験の結果です。

41ページ、2行目から発生毒性試験になりまして、〇〇、〇〇からさまざまなコメントをいただいておりますけれども、例えば〇〇から、42ページのボックスの中、下から7行目あたりでしょうか、餌のみが減少でNOAELとするのは厳しいとり方かもしれませんということで前振りをいただいておりますけれども、次回、もし、本文で削除するなり表の中から削除するという一歩進んだコメントに展開していただくのも大変ありがたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

44ページの2行目、その他の試験につきましては、この剤を使用するヒトに対する影響も加味して、皮膚刺激性試験などがなされているという事務局からの説明がございました。

今日の段階で特に先生方から次回に向けて何かありますか。

〇〇、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 44ページ、下から4行目の28行目です。惹起感作後というのは多分、惹起ばく露後の間違いではないかと思うのですけれども、確認をお願いいたします。

〇〇〇 よろしくお願いいたします。

このあたり、先ほど専門用語に関する指摘もございましたけれども、それぞれの専門の先生からその場でコメントいただくということもありがたいですし、それは必須のことなので、事務局でも用語の統一などが事前にできるようであれば、是非お願いしたいと考えております。

それでは、各種毒性試験ということで参りましたけれども、引き続き、微生物学的影響に関する試験から事務局から御説明をお願いいたします。

〇事務局 では、続きまして、45ページから微生物学的影響に関する試験及び微生物学的ADIについてもこちらで説明させていただければと思います。

こちらは別紙を準備しておりますが、机上配布資料1というものでございます。よろし

いでしょうか。こちらは微生物学的ADIでございますが、食品残留物によるヒトの腸内細菌へのダメージを推定するために求めるところでございます。

求め方については、通常、VICH、国際的な動物用医薬品のハーモナイズのガイドラインに準拠して出しているところでございます。ただ、評価者によって解釈は異なるということで、今回もEMA及びFDAの審査用資料の中で各値が異なる部分もあるということでございます。このように値が異なる事例は過去にももちろんございまして、例えば直近ではガミスロマイシンを評価していただいた際もこういう事例がありまして、この際もこのような配布資料で検討をさせていただいた経緯がございます。

では、この資料に基づいて御説明します。表をご覧ください。こちらは算出に必要な係数をまとめたものでございます。違いはMIC_{calc}の値と活性残存率というところでございまして、MICですが、EMAが試験された10種類を用いているところとか、FDAが10菌種のうち5菌種選択していたりというようなところでございます。事務局の案ではEMA同様、10菌種を全部対象として、5.2と出しているところでございます。

次に3で結腸内の遊離残留です。ここの項目なのですが、経口投与されたものが腸内にどう移行するか、その率というところでございまして、メーカーからの資料では、このメーカーで決めた暫定的なADIに基づいて投与した場合の平均値ということで42.5%をとっているところでございます。

遊離残留物ですが、腸内容物についてメタン・ヘキサン抽出できなかつたものは不溶化したという推定で算出しているところでございます。

値についてなのですが、(2)のEMAでは小数点を丸めて、ページをめくっていただいて(3)のFDAでは小数点1桁まで。(4)食安委では、過去、ガミスロマイシンでは小数点1桁までこれまでもとっているもので、係数はFDAと一緒にございます。

次に4活性残存率でございます。これは活性がどれぐらい腸内に行ったときに残るのかということでございまして、経口投与後、腸内成分として4種類の代謝物が見られたのですが、これらについて抗菌活性未検証ということでございます。ただ、結局、ラットに経口投与してそこで腸内容物をとってくると、その内容物自体に抗菌活性が見られなかったということで、さらに得られた腸内容物にPMTをスパイク試験しますと、スパイクされたものの期待される抗菌活性よりも低下してしまうということでございました。

マクロライド系の一般的な性状として、酸性側で抗菌活性が低下するとされておりまして、本剤でもこの点が検証されておりまして、こちらの表のとおり3菌種で検証されているところですが、生理学的pHから酸性側で活性が落ちていく。健康なヒトの腸内のpHは生理学的pHより酸性とされている知見があることから、通常活性は落ちるのかなというところでございます。

これらの知見を踏まえまして、(2)のEMAの見解ですが、各代謝物の個々の正常な値としての活性は見られていないので、全て活性があるという前提で考えても、pHの影響から活性値としては半分ぐらいになるだろうということで、EMAは0.5と置いているところで

ございます。

FDAの考え方は0.6としているのですが、ここの0.6はどういうふうにとったのかなというところがございます。

事務局案としては、EMAと同様の考え方で、腸内では代謝もされるだろうということと、さらにpHも低いだろうということで、0.5と置いてみたところがございます。

以上から、微生物学的ADIのパラメータなのですが、1ページ目に戻っていただいて、算出しているところがございます。

以上が微生物学的ADIのところがございます。

評価書本体の46ページに戻っていただいて、次が薬理試験で、毒性所見で見られた各所見について確認をしているところがございます。マクロライドに代表的な毒性所見ということで、心臓血管系については追加で47ページにイヌで見えています。羊でも見えているところですよ。

イヌのところなのですが、6行目、20 mg/kg体重/日投与群でわずかな脈拍の減少が見られたところがございます。

羊についても記載しているところですよ。

次に48ページ、国際機関における評価です。まずEMAで評価がされているところで、EMAでは2010年、2011年ぐらいに承認ということなのですけれども、2014年にMRLの評価書で持ってきているところがございます。

微生物学的ADIについては下に記載があるとおり、先ほど御説明したところがございます。

毒性学的ADIなのですが、9行目にありまして、反復投与試験で最も感受性が高かったイヌでの55週間投与試験におけるNOAELをもとに、安全係数100としてADIを100 µg/kg 体重/日と設定したとされています。

次に49ページ目がFDAでございます。こちらでも微生物学的ADIは先ほど御説明したところで、毒性学的ADIについては慢性毒性、イヌの55週の試験のNOAELをもとにしているのですが、5行目を見ていただいて、亜急性毒性試験では神経毒性の懸念があることなどから安全係数を200ととって、50 µg/kg 体重/日という形にしておるところでございます。

事務局から簡単に、下の枠囲みで、アメリカで添付文書において豚への使用禁止の注意事項が書かれていたり、承認後に指導が入っているところもあるので、その辺は何を指しているのかというのをメーカーにも確認してみようかなと考えております。

次に最後、50ページ、食品健康影響評価の部分です。以上のADME、毒性についてまとめていくということで、論点としては残留が残るかなという点と、毒性学的ADI、NOAELのとり方、追加の安全係数の要否というようなところかと思いますが、次回御審議いただきたいと考えております。

微生物学的ADIについては、先ほど御説明したとおりです。

以上です。よろしく申し上げます。

〇〇〇 ありがとうございました。

ただいまの事務局から御説明に関して、まずは机上配布資料1で微生物学的ADIの設定について御説明いただいたところですが、先生方から、もし事務局に対して御質問あるいは不明な点があったらこの場でお受けしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

そうしましたら、机上配布資料1に関しましては、事務局から説明いただいたと。それを受けまして、評価書案に戻ってまいりたいと思いますが、45ページにお戻りください。微生物学的影響に関する試験として(1)から(3)に関する記載がありますけれども、こちら最終的には次回に文章を最終化していくということですが、今日の段階で、この微生物学的影響に関する試験に関して、方向性などについて御指摘はありますでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、引き続き、46ページ、6行目から薬理試験ということで幾つか、中枢神経系、呼吸器系等々ありますけれども、47ページにお進みいただきますと、マクロライド系抗生物質ということで、心臓血管系への影響について、イヌ及び羊試験の結果がまとめられています。この点に関しても、本日特に御指摘などがなかったら、先に進んでまいります。

48ページ、国際機関等における評価ということで、2行目からEMAにおける評価です。

49ページ、1行目からFDAにおける評価ということで続きます。

50ページに進んでいただきますと、食品健康影響評価ということで文章が確認いただける場所ですが、特に25行目、毒性学的ADIについてということで青でのハイライトの文章などを中心に御確認いただきまして、次回までに、今、事務局からも御説明がございましたけれども、安全係数100に2を追加することで200を適用するというところで評価書案の文章が記載されていますけれども、この点につきましても御意見をいただければと考えているところです。

そのあたりのところが51ページ、4行目からの事務局からのボックスとしても記載されています。

続きまして、51ページ、6行目から微生物学的ADIについてという記載があり、最終的には、現段階での事務局案としては、52ページ、ADIの設定についてということで、14行目、0.05 mg/kg体重/日という数値で案が作成されているところです。

本日の段階としては、特に先生方からコメント、御指摘がなかったら、次回につなげてまいりたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

そうしましたら、ただいま御確認いただきました資料3チルジピロシンに続きまして、資料4として、製剤の評価書案について事務局から御説明いただくようお願いいたします。

〇事務局 それでは、資料4を御準備ください。先ほど御確認いただきましたチルジピロ

シンを主剤とする製剤でございます。製剤については、成分の評価書のところで多くの部分がクリアになるということで、簡単に御説明させていただければと思います。

添加剤についてですが、4ページをご覧ください。動物用医薬品の概要の4. で製剤になるときの添加剤ですが、黄色になっているのはマスク対象ということで、通常もこのように対応させていただいていますが、評価書が完成する時点では量とか中身については出さないということですが、配合がどういうものかというところは6ページを開いていただき、こういう文章で、安定剤とかpH調整剤というような形で書かせていただければと思います。

次に残留試験とか、これは先ほどの成分の評価書のところで、9ページから安全性試験ですが、こちらは原案で交雑種としか書いていなかったところもあるのですけれども、豚の種名を記載させていただきました。〇〇から御指摘がありまして、追記させていただいたところがございます。こちらについて、豚については系統で感受性が異なるということでもございました。

安全性試験で、高用量で死亡等が見られる場合もあるのですが、今回申請された用量では特に問題は見られないかなというところがございます。

最後、食品健康影響評価、14ページでございます。成分の評価結果が出てからの御審議になると考えますが、残留について、これまで評価された動物用医薬品についても同様に、休薬期間の設定について、食品健康影響評価も踏まえて実施されているところではあるのですが、今回は試験期間中に臓器や投与部位に残留がそれなりに見られている結果も得られていることから、ADIを踏まえて休薬期間をどうとるのかというところは重要かと思われますので、留意という形で記載させていただくのかなと考えて、青のところを記載しております。次回に御審議していただければと考えております。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいま資料4「(案)動物用医薬品評価書 チルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤(ズプレボ40注射液)」に関して御説明がありました。

事務局から御説明いただいた点、次回に向けて御指摘の点などがございましたら御発言いただきたいと思っておりますけれども、まず3ページ、4ページ、添加剤等について、最終的には削除となりますけれども、評価のために記載されているところです。

5ページ、6ページ、主剤及び添加剤に関する安全性に係る知見の概要、引き続きまして、残留試験についての記載がございます。先ほど成分の評価書案のところで〇〇から御指摘いただいた点などについても、こちらに修正が既になされている部分もがございます。よろしいでしょうか。

7ページ、8ページ、引き続きまして、豚の残留試験の結果がまとめられています。このあたりに関しては成分の評価書案で御確認いただいているところでありますので、特になければ、9ページ、10ページです。

9ページの後段から安全性試験ということで豚の試験、10ページにおきましても豚の試験について、こちらは〇〇からヨークシャーなどの記載ということでしたが、先ほど御指摘がありましたように片仮名に統一していくということですので、そちらの記載整備もよろしく願いいたします。よろしいでしょうか。

そうしましたら、11、12ページ、安全性試験に続いて、臨床試験の結果が記載されています。

重要なポイントとしましては、14ページ目、食品健康影響評価ということで、成分の評価書で話題になっておりましたが、残留性試験におけるこの剤の体内に残留しやすい傾向があるという点について、その結論が事務局案として記載されています。このようなところに関しても、次回までにコメントがありましたらお聞かせいただきたいと思います。よろしいでしょうか。

お願いいたします。

〇〇〇 今の最後のところの、この剤が残留試験中まで残留があって云々で、休薬期間を決める云々があるので記載するかというところなのですけれども、書いていいとは思いません。休薬期間は残留試験データでちゃんと決めるので、書いても書かなくてもいいかなとも思うのですが、これは16員環ですけれども、豚のマクロライドだと、15員環でツラスロマイシンとガミスロマイシンも豚用には既にあるので、その評価書等をいただければ、その書きぶりとか動態の挙動がどう違うか。違う可能性がありますから、そこも見てから判断したほうがいいかと思うので、それをいただければというのがあります。

〇事務局 もちろんツラスロマイシン、ガミスロマイシンがあるということも承知しておりますので、次回、例えばツラスロマイシン、ガミスロマイシンのときにはこういう書き方をしていますということは御紹介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。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほかよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、本件につきましても、議論のポイントの確認は概ねできたところかということですので、次回、引き続き審議させていただくことといたします。

なお、議事(2)及び(3)については、本日先生方からいただいた御指摘等を次回までに事務局で整理して、事前に共有していただけるとのことです。先生方におかれましては、繰り返しになって恐縮でございますけれども、コメントを事務局に事前にお送りいただきますよう、お願いいたします。

そうしましたら、議事(4)その他に入らせていただきます。その他、事務局から何かございますでしょうか。

〇事務局 本日、その他が1件ございます。暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく成分報告が1成分ございますので、御報告させていただきます。

〇中村係長 参考資料1-1及び参考資料1-2をお手元に御用意いただければと思います。

暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告が1成分、厚生労働省から届いておりますので、御報告をさせていただきます。

参考資料1-1、モランテルでございます。こちらは平成25年8月5日に本食品安全委員会から厚生労働省に対して食品健康影響評価の通知を行ったものです。

3ページにこの剤の概要の記載がございます。モランテルは、テトラヒドロピリミジン系駆虫薬で、国内で動物用医薬品及び飼料添加物として豚に、海外では動物用医薬品として牛、豚、めん山羊等に使用されております。

答申をいたしましたADIに関しては、13ページ「4. ADIの評価」のところに記載がございます。毒性学的ADIをもとにして、0.012 mg/kg 体重/dayということで設定されております。

具体的なばく露評価に関しましては、1ページおめくりいただきまして「6. 基準値案」の(3)ばく露評価のところがございます。こちらにつきまして、表がございますけれども、TMDI/ADI比で、国民全体で5.2%、幼小児で19.8%、妊婦で6.7%、高齢者で4.1%となっております。

詳細につきましては、16ページに推定摂取量ということで、各品目のばく露評価を記載してございます。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいま本専門調査会でも御審議いただきましたモランテルについて、厚生労働省からばく露評価がなされた上での報告について御紹介いただいたところでございます。今の御紹介の内容に関して、先生方、御理解いただいた上で、何かコメント等がございましたらお聞かせいただけますでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

事務局から、その他ございますでしょうか。

〇事務局 その他は特にございません。

次回の肥料・飼料等専門調査会は、2月15日金曜日午前を予定しております。議事等につきましては、改めて御連絡を差し上げます。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしましたら、これで本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして、閉会いたします。どうもありがとうございました。

(了)