

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第253回) 議事録

1. 日時 令和4年6月27日(月) 9:30～11:48

2. 場所 食品安全委員会 中会議室(Web会議)

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(牛ウイルス性下痢ウイルス(*Npro*及び*Erns*遺伝子欠損1型・2型)生ワクチン(ボベラ))に係る食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品(モサプリド)に係る食品健康影響評価について
- (3) 動物用医薬品(クエン酸モサプリドを有効成分とする牛の強制経口投与剤(牛用プロナミド散2%))に係る食品健康影響評価について
- (4) その他

4. 出席者

(専門委員)

青山専門委員、石塚専門委員、稲見専門委員、桑村専門委員、
島田章則専門委員、島田美樹専門委員、須永専門委員、寺岡専門委員、
内木専門委員、中西専門委員、宮田専門委員、山本専門委員

(専門参考人)

中島専門参考人

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員

(事務局)

中次長、石岡評価第二課長、矢野課長補佐、一ノ瀬専門官、
植木係長、田村技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(令和4年6月27日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「牛ウイルス性下痢ウイルス(*Npro*及び*Erns*遺伝子欠損1型・2型)生ワクチン(ボベラ)」

資料3 (案)動物用医薬品評価書「モサプリド」(第2版)

資料 4 (案) 動物用医薬品評価書「クエン酸モサプリドを有効成分とする牛の強制経口投与剤（牛用プロナミド散 2%）」

参考資料 1 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方（平成 25 年 6 月 27 日農薬専門調査会決定）

6. 議事内容

〇〇〇 先生方、おはようございます。非常に暑い中、定刻までにお集まりいただきましてありがとうございます。それでは、ただいまより第 253 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、〇〇〇専門委員と〇〇〇専門委員が御欠席ですので、我々 12 名の専門委員で議論を進めたいと思います。

また、ボベラの審議のために、本日は遺伝子組換え食品等専門調査会座長の〇〇〇先生に専門参考人として御参加いただいております。〇〇〇先生、どうぞよろしくお願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇でございます。よろしくお願いいたします。

〇〇〇 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 253 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、そちらを御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○事務局 それでは、議事の確認に移ります。本日の議事は、「動物用医薬品（牛ウイルス性下痢ウイルス（*N^{pro}*及び*E^{rns}*遺伝子欠損 1 型・2 型）生ワクチン（ボベラ））に係る食品健康影響評価について」、「動物用医薬品（モサプリド）に係る食品健康影響評価について」、そして「動物用医薬品（クエン酸モサプリドを有効成分とする牛の強制経口投与剤（牛用プロナミド散 2%））に係る食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本日の調査会ですが、資料が特定のメーカーから提供されたものであり、審議内容によって当該企業の知的財産等が開示されるおそれがあることから非公開での審議とさせていただきます。

次に、資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、資料 1～4 及び参考資料 1 は議事次第に記載されているとおりです。そのほか、机上配布資料 1 がございます。これらの資料は事前に印刷したものをお手元に送付させていただきました。不足の資料等ございましたら事務局にお知らせください。

以上です。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

先生方、資料等は大丈夫でしょうか。

それでは、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）」に基づきまして、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告ください。

○事務局 専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認いたしましたところ、平成15年10月2日委員会決定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。

○○○ ありがとうございます。

先生方、念のためお伺いいたします。提出いただいた確認書について相違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、早速、議題1に入りたいと思います。動物用医薬品（牛ウイルス性下痢ウイルス（*Npro*及び*E^{rns}*遺伝子欠損1型・2型）生ワクチン（ボベラ））に係る食品健康影響評価についてです。

事務局、早速説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、ボベラについて御説明をさせていただきます。資料2をお手元に御準備ください。牛ウイルス性下痢ウイルス生ワクチン（ボベラ）について御説明させていただきます。

初めに簡単に概要だけ御説明をさせていただきます。今回の評価対象は生ワクチンになっております。先生方よく御存じのとおり、生ワクチンの場合は主剤である微生物が人獣共通感染症の病原体であるか、使われている添加剤が評価済みであるか、そのワクチンを投与したときに投与対象動物において重篤な症状や死亡例が出ないか、こういったところをチェックしていくことになります。今回の場合、牛ウイルス性下痢ウイルスというのが親株になるのですが、こちらについては評価済みで、人獣共通感染症の病原体ではないという判断を過去に食品安全委員会ですしております。そして、添加剤についても評価済みでございます。後ほど詳しく説明いたしますが、各種投与試験でも重篤な症状や投与に起因する死亡例は確認されておられません。したがって、通常であれば調査会で審議をすることはない案件なのですが、今回、使われている主剤が遺伝子組換え技術を用いて製造されております。その点がございましたので、調査会で審議をすることになりました。この辺りが評価のポイントになりますので、初めにお伝えしておきます。

そして、もう一点なのですが、○○○先生から随所コメントを頂戴しております。評価書に反映することができませんでしたので、口頭で御紹介させていただきます。ただし、時間の関係上、意味が変わらない修辞上の修正に関しましては説明を控えまして、後ほど評価書の最終確認を先生方をお願いする際にお示ししようと思っております。

なお、○○○先生は本製剤の親株である牛ウイルス性下痢ウイルス感染症が含まれるペスチウイルス感染症が御専門の先生でございます。今日欠席なのが大変残念なのですが、そういった意味でコメントも紹介させていただきたいと思います。

それでは、まず2ページを御覧ください。こちらが経緯になっております。本件は、本年5月末に農林水産省より製造販売承認に係る食品健康影響評価の要請があり、調査審議を行う運びとなったものでございます。

次に4ページを御覧ください。評価対象の動物用医薬品の概要を御説明させていただきます。まず主剤でございます。先ほど来申し上げておりますとおり、親株は牛ウイルス性下痢ウイルス、いわゆるBVDVというものでして、こちらのウイルスには1型と2型が存在いたします。このワクチンには1型と2型双方が主剤として含まれております。

そして、こちらにも繰り返しのなりますが、この2つの型のウイルスは遺伝子組換え技術を用いて製造されておまして、それぞれ特定の遺伝子が欠損しております。欠損については後ほど詳しく説明させていただきます。

次に、効能・効果でございます。BVDV感染による臨床症状の軽減及び白血球減少の抑制並びに胎児への垂直感染の防止となっております。

用法・用量ですが、記載のとおりでして、溶液で溶解し、牛の筋肉内に注射をするものでございます。

添加剤ですが、安定剤としてスクロース、ゼラチンが含まれているほか、溶剤として生理食塩水が含まれております。

開発の経緯を御覧ください。BVDV感染症は、家畜の届出伝染病となっております。偶蹄類に感染いたしますが、牛の感受性が最も高いとのことです。BVDVは1本鎖のRNAウイルスでして、繰り返しのなりますが、こちらにも2つの型が存在しているところでございます。BVDVは一般に牛に感染いたしますと発熱や下痢など一過性の症状を呈します。ですが、妊娠中に感染いたしますと胎児への垂直感染が起こりまして、死流産や先天性の異常を生じます。また、胎齢100日以下での感染では免疫寛容となりまして持続感染することで牛群の感染源となることが知られております。ボベラは特定の遺伝子を欠損させることで、このBVDVを弱体化させたものでありまして、妊娠牛に対して投与できる、この点がメリットであると申請者は言っております。

なお、ボベラは2014年より欧州を中心に37か国において承認されておまして、広く使用されているものでございます。

申請者は、ベーリンガーインゲルハイム アニマルヘルスジャパン株式会社となります。

ここで、〇〇〇先生からのコメントを御紹介させていただきます。まず、4ページの28行目でございます。こちらは幾つかの血清型があるとの記載ですが、〇〇〇先生より、血清型といった明確なものはないと認識していると、遺伝子の亜型のことではないかと思ひますとコメントいただきました。よって、血清型を遺伝子亜型に修正することを提案いたします。

また、31行目、胎齢100日以下の感染ではと記載がありますが、これを100日前後と修正いただきました。事務局のほうで調べましたところ、動物衛生研究部門がホームページで届出伝染病の説明をしているのですが、そちらを見ると100日以下と記載がなされておりました。評価に響く内容かと言われると微妙なところなのですが、100日前後というふうに〇〇〇先生が修正案を出してくださっておりますので、こちらは修正することでよいか、御検討いただければと思います。

次に、6 ページを御覧ください。安全性に関する知見の概要、1、人に対する安全性まで説明をさせていただきます。その後、座長にお返ししようと思います。

それでは、主剤の説明でございます。また繰り返しになりますが、遺伝子組換え技術を用いて親株に欠損を生じさせたものでございます。欠損をしている箇所は2 か所でございます。2 か所の欠損は1 型・2 型両方ともに行っている欠損でございます。欠損している1 つ目が *Npro* と呼ばれるタンパクでして、こちらは1 型インターフェロンの産生を抑制するものでございます。要はこれがなくなることによってインターフェロンの産生が出てきてしまうということだと理解しております。そして2 つ目ですが、*Erns* でして、こちらはエンベロープタンパクでございます。ウイルスの粒子の形成や感染性に必須のタンパク質となっております。これら2 つを欠損させることで、ウイルス株は弱体化され、病原性を示さなくなることが確認されております。

14行目から製造方法が記載されております。BVDVは1 本鎖RNAでございまして、遺伝子組換え技術を用いることが構造上困難でございます。このため、DNAとしてプラスミドにクローニングして操作を行ったとのこと。そこから目的とする領域を欠損させまして、欠損があるフラグメントをプラスミドの状態で置換し、その後、欠損部分を含むフラグメントに入れ替えた遺伝子組換えウイルスの全長を含むプラスミドをRNAに翻訳しております。エレクトロポーションによって牛腎株化細胞にRNAをトランスフェクトし、製造用のマスターシードウイルスを製造したという説明をしております。

そして、評価に重要な点ですが、24行目に記載がございまして、このウイルス株は欠損のみです。したがって、外来遺伝子を一切含まず、親株、BVDVの性質は保持されていると考えると記載されております。今まで食品安全委員会では4 つのBVDVを含むワクチンを評価してまいりました。いずれもBVDVは人獣共通感染症とはみなされておられません。よって、親株の性質を保持している本ウイルス株も人獣共通感染症の病原体とはみなされていないというロジックになっております。

さらに、今回は遺伝子組換えを行っておりますので、新たな危害因子が生じないか確認をいたします。ボベラは既にカルタヘナ法に基づく第一種使用規程の承認申請がなされ、遺伝子組換えに関する審議が農林水産省においてなされております。その結果を見ますと、34行目にありますが、BVDVには有害な生理活性物質の産生性について報告はない。また、欠損による影響以外はBVDVの性質を受け継いでいるため、有害物質の産生もない。アレルギー物質に相同性の高い配列も確認されていないとのことでございます。

以上の情報を踏まえまして、7 ページの6 行目になりますが、主剤の製造用株である2 つの株は人に対する病原性はないと考えられたとしております。

そして、(2) の添加剤でございます。こちらは9 行目から御覧ください。含まれているのはスクロース、ゼラチン、生理食塩水、溶解液はリン酸緩衝生理食塩水でございます。全て食品または食品添加物に該当するとして評価済みでございます。よって、結論は14行目に記載されておりますが、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無

視できる程度と考えたとしております。

以上が人に対する安全性までの説明になります。

ここで、〇〇〇先生のコメントを御紹介いたします。若干長めなのですが、読み上げさせていただきます。

まず、修正案なのですけれども、6 ページ、26 行目を御覧ください。外来性遺伝子を一切含まず親株のBVDVの性質は保持されていると考えられるという記載を、外来性遺伝子を一切含まず親株に新たな性質は付加されていないと考えられるというふうに修正をいただきました。こちらの修正についても後ほど御検討ください。

それに加えて、事務局のほうから遺伝子組換えの技術によりまして親株の性質が変わっているか、特に人獣共通感染症という性質に影響を与えているか、ここに対して先生のお考えを聞いてみました。その結果、以下のとおり回答を頂戴しております。

欠損に伴う性質の変化を除きまして、その他の性質は変わらないと考えられます。また、人獣共通感染症ではないことに影響を与えていませんという回答を頂戴しております。

遺伝子組換え技術により親株の生物学的性状と変わっていますが、病原性を高めることはなく、病原性の低下及び自然免疫誘導能を高める組換えです。リバーシジェネティクス技術を用いていますが、ウイルス遺伝子内に収まる欠損等であり、当該ウイルス以外の外来遺伝子の追加・挿入などはないことから、変異導入による既述のウイルス性状の変化以外の新たな形質の獲得はないと思われます。また、リバーシジェネティクス技術の使用によってウイルス遺伝子の分子クローニングのメリットも享受され、作成されたウイルスのゲノム配列が確認されていることから、作成に当たっては安定したウイルスの性状を保っているものと推察されます。*in vitro*や*in vivo*での安定性の記述も踏まえ、安定性は確認されていると思います。

動物細胞への感染に関与するウイルスタンパク質に変異をもたらすような遺伝子組換えは行っており、親株と同じであり、牛をはじめ既知の牛ウイルス性下痢ウイルスの宿主感受性に変化はないと推察されます。したがって、人に感染する可能性、人獣共通感染症ではないという性質に影響を与えることは予測されません。当該ワクチンを接種した牛に由来する食品を介して人に健康影響が生じることは極めて低く、無視できると判断できます。リバーシジェネティクス技術を用いていますが、プラスミド挿入に当たってはE7プロモーター直下にウイルスゲノムのcDNAを連結させたもので、外来遺伝子の挿入はありません。したがって、線状化した組換えプラスミドを鋳型に試験管内で合成したRNAは目的の欠損を持ったウイルスRNA配列だけのRNAになっています。外来遺伝子が挿入される余地はございませんとのことです。

少し長くなり恐縮ですが、ここで一旦説明を切ります。まず、4 ページから 7 ページまでの記載及び結論でよいか、御審議をお願いいたします。幾つか〇〇〇先生のコメントをお伝えさせていただきました。もし修正案が聞き取れなかった場合はもう一度御説明いたしますのでお申し付けください。

それでは、座長、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございました。

一気に説明いただきましたので、順に見ていきたいと思います。冒頭に事務局から説明がありましたとおり、この種のワクチンを議論する場合には、人畜共通の感染の可能性があるかどうか、添加剤の毒性は大丈夫か、最後にターゲットとなる動物への毒性は大丈夫かという3点に注目したいということです。

結論からいいますと、もともと人に感染するウイルスではありませんということを書いてございますし、一部〇〇〇先生の御指摘があったとおりで、遺伝子組換えによってそれぞれアミノ酸164個がデリーションを起こすような欠失、あるいは E^{rns} 遺伝子の部分については349番目のヒスチジンを欠損させる程度の、最低でも1つ塩基を抜けばいいのですが、デリーションを起こしているだけです。修文がありましたが、少なくとも新たな性質は付加されていないということです。人に対しての感染性が生じているとは考えにくいというような全体像かと思います。

まず念のため、遺伝子組換えであるということが本日の専門調査会での議論のまないたに乗った理由であるということです。〇〇〇先生から、この組換え技術と、その技術を使っても特段問題はないということかと思うのですが、少し説明をいただけたらと思います。〇〇〇先生、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇でございます。遺伝子組換えの調査会では、まず外来の遺伝子を含んでいるかどうかで組換え体かどうかを判断するルールになっておりますので、今回の件は単なるデリーションですので、基本的には遺伝子組換えとは判定いたしません。なので、今で言うならよくあるゲノム編集と同じように安全性は考えていいかと。

ではありまして、遺伝子組換えの技術を使っているわけなので、こういうものは本当に外来がないのかとか、変なところをいじって毒性が生じたりしていないのか、実はそういうところは見させていただいておりまして、結構辛く見てもおります。その観点で見させていただきますと、まず本件は遺伝子組換えには該当いたしません。ウイルスですので、いじる場所によって毒性とか感染性が変わったりすることはあるのですが、今回の件については、見させていただきますと、慎重にデリーションしている場所を選んでおりまして、申請者の主張するとおり弱毒化以外の性質は変わっていないと考えてよろしいかと存じます。

また、この性質は基本的に欠失です。ウイルスの複製等々に関与するような部分ではありませんので、この性質は安定に保持されるもので、いじっている間にまた余計な変なことが起こって毒性が生じるとか、新たなアレルゲンが生じるとか、そのような心配もないかと判断いたします。

私からは以上ですが、よろしいでしょうか。

〇〇〇 先生、どうもありがとうございました。今の説明は非常に分かりやすく、そもそもデリーションを起こしているだけなので、これは組換えには該当しないという概念で

議論ができるということが大きいと思います。

もう一つは、オープンリーディングフレーム等々が追加されているとか、あるいは転写調節に関わるような領域での遺伝子の組換えがあるとかといった修飾ではないので、新たな遺伝子産物はできていないと判断されるということです。すなわち、この株が新たな性質を獲得したかもしれないとの懸念はないということです。さらに、今のような理由から、今後、勝手にこのウイルスが進化を続けて新たなオープンリーディングフレームが生ずるような可能性も極めて低いという御説明だったかと思います。

今の遺伝子をいじったことに関して、私は〇〇〇先生の御説明、あるいは事務局の御説明から新たなリスクが生ずるようなことは全くないし、人への感染性、あるいは新たな毒性が生ずるリスクは無視できると理解いたしました。先生方、いかがでしょうか。もし何か御疑問があれば〇〇〇先生もいらっしゃいますので確認できると思います。質問等ございますか。よろしいですか。ありがとうございます。

そうしますと、基本的に我々はこのワクチン自体がそもそも人には感染しないし、遺伝子の操作によって新たなハザードは生じていないということですので、順に議論していけば問題はないだろうと思います。

4 ページから見ていきたいと思います。ここに記載のあるとおりで、主剤の部分以外には添加剤としてスクロース、ゼラチン、それからpHを調整した生理食塩水だけですので、比較的議論は簡単です。開発の経緯が4 ページの21行目からございます。〇〇〇先生からの修文提案は、1 つは4 ページの28行目の記載ですが、さらに幾つかの血清型が存在するということがありました。ここは幾つかの遺伝子型が存在するということで、多分どこかにSNPなり何なり変異が入っているものが存在するということだと思います。この記載変更につきましてはいかがでしょう。特に問題はないと思いますが、よろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

それから、31行目です。胎齢100日以下の感染では免疫寛容によってというところを、〇〇〇先生は100日前後としたほうがよろしいのではないかと御意見です。ただし、事務局からは、教科書的には100日以下でも問題はないのだけれどもというような御説明があったかと思います。先生方、どういたしましょう。せっかく〇〇〇先生が前後のほうよろしいのではないかと、何せこのウイルスの専門家がおっしゃることですので、我々としては〇〇〇先生の意見を組み込んでもよろしいかと思うのですが、いかがでしょうか。

ありがとうございます。では、先生方も御同意いただきましたので、31行目は100日前後というふうに置き換えたいと思います。

それから、大きな説明は事務局と〇〇〇先生からのもので私は大体理解できましたが、それに伴って6 ページ、26行目の最後から外来性遺伝子を一切含まず親株のBVDVの性質は保持されていると考えられるというところを、私もさすがに164個もアミノ酸を抜いておいて保持されているは言い過ぎかと思ったのですが、〇〇〇先生から、新たな性質は付

加されていないというような修文をいただいています。直感的にこのほうがいいのではないかなという気がいたしますが、先生方、いかがでしょうか。

〇〇〇先生、ありがとうございます。同意いただきました。

念のためですが、今日はもちろん〇〇〇先生はいらっしゃいませんで、我々、毒性ですとか代謝の専門家と比較すると、一番近いのは寄生虫が御専門の〇〇〇先生かと思うのですが、〇〇〇先生、この修文でいかがでしょうか。よろしゅうございましょうか。

〇〇〇 はい。〇〇〇先生はペスチウイルスの専門家でいらっしゃるし、座長がおっしゃるように、この修文で私も賛成いたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、ここの部分もこのように修文させていただいて、念のための確認のようなものですが、7ページの1行目からで、3行目の最後のほうです。さらに遺伝子配列のデータベース検索ではアレルギー物質に相同性の高い配列は確認されていないと記載があります。6行目から、以上を踏まえると、主剤の製造用株であるddBVD Tub1株及びddBVD Tub2株は、人に対する病原性はないと考えられるということで、我々は基本的にハザードはないと判断したという結論にしております。ここについて御疑問はございませんでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。では、ここまでは我々の結論は出ました。

続きまして、7ページ、9行目、添加剤ですが、これにつきましては17行目からボックスがございます。いずれもがスクロース、ゼラチン、生理食塩水という一般的なもののばかりで、我々も心配になるようなものは何もないというふうに判断してよろしいかと思うのですが、ここについても先生方、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

では、ここまでのについては内容を我々は確認したということで、事務局、引き続き、牛に対する安全性の説明をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。8ページ、牛に対する安全性を御覧ください。まず、安全性試験でございます。1つ目は高用量反復注射安全性試験が実施されておりました、3か月齢のホルスタインの子牛11頭に規定の10倍量のワクチンを14日間間隔で2回筋肉内接種をしております。観察期間中は臨床症状や血液所見などを確認し、観察終了後は肉眼解剖検査を実施しております。なお、咽頭リンパ節等に関しましては、病理組織学的検査も実施されておりました、さらにウイルスの分離も実施しております。

結果ですが、3頭死亡いたしました。ですが、うち2頭は陰性対照群でして、被験薬が投与され死亡したのは1頭のみでした。各種試験の結果、対照群と有意差は見られず、リンパ節からウイルスも分離されませんでした。よって、確かに投与した1頭は亡くなったのですけれども、ワクチンの投与に関連した有害事象ではございませんので、本製剤の投与による牛の安全性は問題ないと考えたという結論にしております。

続きまして、9ページを御覧ください。高用量繁殖安全性試験でございます。妊娠中の

ホルスタイン22頭に1.5から18倍量のワクチンを1回筋肉内投与したものでございます。検査項目は先ほど御説明したものとほぼ同じなのですが、こちらに関しては妊娠状態もチェックをしております。

結論ですが、ワクチンを接種した1頭で流産が見られました。ですが、ウイルスの分離が陰性でございました。また、1頭の胎児の胸腺からウイルスが検出されておりますが、こちらは人為的な過誤によるコンタミが疑われたとのこと。直腸温、注射局所反応、臨床症状に対照群と被験群で有意な差はございませんでした。ただし、1頭だけ結膜が充血し、鼻汁、発赤を呈しまして、ウイルス血症及び血小板数の減少が見られた個体がいいたとのこと。また、白血球の減少も4頭見られました。肉眼解剖検査では、胎児で皮下の点状出血や頭蓋裂等が見られた個体がいいたが、いずれもこちらはウイルスが検出されませんでした。

結論といたしましては、10ページの3行目になりますが、被験薬の投与によって重度の臨床症状、流産及び持続感染牛の発生徴候は見られませんでしたので、被験薬は妊娠牛に対して安全であると考えたとしております。

さらに、11行目から臨床試験になります。国内の10施設、妊娠牛、子牛、あとは人工受精前の雌牛ですね。こちら88頭に対しまして規定量を摂取した試験になります。妊娠状態や生まれてきた子牛の調査を行っておりまして、結論は30行目から記載されております。全ての牛で異常は見られませんでした。被験群で5頭の妊娠牛に繁殖障害が見られましたが、ワクチン株は分離されておられません。先天異常を呈した新生児は確認されませんでした。よって、結論を11ページの6行目から記載しております。本製剤の投与による3か月齢以上の子牛及び妊娠牛に対する臨床上の安全性に問題はないと考えたとしております。

さらに、今回は遺伝子組換えを行っているため、補足説明を3と4に記載してあります。まず13行目、3、遺伝学的安定性でございます。マスターシードを5代継代いたしまして、欠損は保持されていたとのこと。また、野生株が欠損部分を補うことも重感染排除と呼ばれるペスチ特有の性質があるようでして、この性質がある以上、考えにくいとのこと。また、製造用株と野外分離株との間で遺伝子組換えは生じないことが確認されているとの情報がございます。

そして、22行目、4、その他の知見でございますが、まずは病原性に関する情報ですが、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス否定試験が実施されておまして、いずれも適合でございます。そして、病原性の復帰も否定されております。さらに、残留に関する情報ですが、乳牛に接種いたしますと、乳汁中に低い力価ではあるのですがワクチン株が確認されたとのこと。また、雄牛にワクチン株を接種し、ウイルスが検出されるか確認した試験では、投与21日後には未検出になることが示されたとのこと。

以上が牛に対する安全性の説明でございます。

結論でございます。13ページを御覧ください。読み上げさせていただきます。

本製剤の主剤の製造用株であるddBVD Tub1株、ddBVD Tub2株は、それぞれ病原性株

であるBVDV-1 KE-9株及びBVDV-2 NY-93株を親株といたしまして、*N^{pro}*遺伝子の最初の4アミノ酸（メチオニン、グルタミン酸、ロイシン及びフェニルアラニン）の配列を除く全々と、*E^{ns}*遺伝子の349番目のコドン（ヒスチジン）の3塩基（CAT）を欠損させた遺伝子組換えウイルスである。本遺伝子組換えウイルスは*in vitro*及び*in vivo*での継代後において欠損部は安定であり、フラビウイルス科ペスチウイルス属である本ウイルスの特性である重感染排除の性質から野外株との組換えによる欠損部分の補完は起こり得ないと考えられ、製造用株と野外分離株間で遺伝子組換えは生じないことが確認されている。また、製造用株の牛を用いた継代試験においても病原性復帰の可能性は否定されている。したがって、本遺伝子組換えウイルスは遺伝学的に安定であると考えられる。これらの製造用株、外来遺伝子を一切含まず目的の遺伝子領域の欠損による影響（弱毒化され病原性を示さない）以外はBVDVの特性を受け継いでいると考えられるが、BVDVの宿主域は偶蹄類であり人に対する病原性はなく、BVDは人獣共通感染症とみなされていない。また、BVDVには有害な生理活性物質の産生性について報告はなく、BVDVの特性を受け継いでいる製造用株においても同様に有害物質の産生はないと考えられ、さらに遺伝子配列のデータベース検索でもアレルギー物質に相同性の高い配列は確認されないことが示されている。

以上を踏まえると、本製剤の製造用株であるddBVD Tub1株及びddBVD Tub2株は、人に対する病原性はないと考えられた。

本製剤に使用されている添加剤等は、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、人への健康影響は無視できる程度と考えられた。

本製剤の牛における安全性試験及び臨床試験では、本製剤に起因すると考えられる有害事象は見られず、妊娠牛を含む3か月齢以上の牛において安全性に問題ないことが示されている。

結論です。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、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えたとしております。

ここで〇〇〇先生のコメントを御紹介させていただきます。

申し訳ございません。1か所だけ追記があるのですが、その場所の特定だけさせていただければと思います。

ちなみに、含まれているのは、ウイルスが最終的には検出されませんよということを一文入れたものでして、コメントをした背景といたしましては、接種したワクチンウイルスが残存せず消失するとともに抗体が産生されることを記載してはいかがでしょうと。牛由来食品中に残っている可能性は極めて低いという趣旨で、可食部に残っていませんよという文章を追記いただきました。

ただ、事務局から御参考情報なのですが、先ほどその他の情報で触れたとおり、乳汁には低力価ではあるもののウイルス株の排泄が確認されております。このため、接種したワ

クチンウイルスが残存せずに消失するというようなコメントをくださっているのですけれども、そこまで言い切っているものかというところは迷うところでございます。

先に御審議を続けていただきまして、〇〇〇先生のコメントについては、後ほど御説明をさせていただいてもよろしいでしょうか。

〇〇〇 承知しました。では、牛に対する安全性から先に議論を進めたいと思います。

牛に対する安全性は、座長から繰り返しはしませんが、高用量反復注射の安全性試験と高用量繁殖安全性試験の2つが実施されております。聞いておりますと、牛の実験はそんなに難しいと思うぐらいコントロールの牛が死んだとか、やや技術的に何やっているのと言いたくなるような部分があるにはあったのですが、基本的にこの剤を過剰に投与しても何ら問題はなかったという結論であったかと思います。

これらの説明について何か御指摘あるいは疑問等ございましたら、どうぞ御遠慮なく挙手ください。いかがでしょうか。

〇〇〇先生、どうぞ。

〇〇〇 〇〇〇です。1つ確認をさせていただきたいと思います。今回のウイルスは人に影響を及ぼさないということではあるのですけれども、牛の体内に投与21日後には未検出となるとあります。乳汁とか可食部の出荷の際の条件づけとかは特に必要ないのでしょうか。例えば3週間はたっていないと出荷できないとか、そこまでする必要はないのでしょうかというところです。人に影響を及ぼさないということであればということで、どういうものかお伺いしたいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。これは事務局で分かればですが、恐らくリスク管理のほうでお考えになることだと思うのですが、人に感染するおそれはないとはいえ、ターゲットである牛から消失するには少し時間がかかるようなので、接種後の出荷のコントロールとかそういうことは何かされているかどうかをお尋ねするということでよろしいですか、〇〇〇先生。

〇〇〇 座長、ありがとうございます。すみません。そういった意味でございます。

〇〇〇 事務局、どうでしょう。

〇事務局 回答させていただきます。まず主剤のほうなのですけれども、申し訳ないです、こちらは持ち帰って宿題にさせていただきたいのですが、少し前まで厚生労働省から評価要請を受けていたのです。ある日を境に評価要請を受けなくなりまして、恐らく一括して基準の設定が不要になったから取り下げたのだらうと思うのですが、ここについては確認をさせてください。出荷までのいわゆる休薬期間的なものについては、ワクチンの添加剤を評価したときに覚えていらっしゃるかと思うのですが、もしワクチンの添加剤に何かしら問題があればそれに基づいて休薬期間を定めると。他方、ないというふうに、無視できる程度というふうにうちが返した場合は、休薬期間は原則なくなります。

ただ、厚生労働省の課長通知によって、正式な日数を覚えていないのですけれども、一定期間は出荷をしないようお願いをしているのですね。したがって、実際は出荷さ

れるまでたしか2週間だったか、ある程度、一定期間は置かないと、接種してその次の日に出していいという話にはなっていないというところでございます。大分不確定要素が多く恐縮なのですが、今ので大丈夫でしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。最終的には事務局からの情報を待つとして、本件は座長でお預かりします。評価書に書き込むようなことではないと思いますが、そこについて議論したということを残せるように、後ほど情報をお知らせいただけたらと思います。ありがとうございます。

その他、いかがでしょうか。どうぞ。

〇〇〇 〇〇〇です。ちょっと確認なのですが、9ページの15行目にあります「本事象は人為的過誤によるコンタミネーション」というところが具体的に何を指すのか僕には理解できなかったのですが、分かりますでしょうか。

〇〇〇 事務局、9ページの15行目で、要は流産したものがいて、恐らく流産胎児だと思うのですが、その胸腺からウイルスが検出されたという部分について、脚注17によると、これはリバーストランスクリプションPCRによってワクチン株であることが確認されているということです。投与したものが胎盤を透過して胎児に移って胸腺で検出されたと、そういうことが書いてあるのかなと思うのですが、そのような理解でよろしいでしょうか。

〇事務局 はい。実は同じ質問が親委員からございまして、我々も背景を調べたのですが、残念ながらこれ以上の情報は申請書に記載がなくて、詳細が分からないという状況でございます。ただ、このワクチンの性質上、垂直感染をするか否かを確認したいがためにやったことであって、食品の安全に係る部分ではなかったもので、これ以上深追いをしなかったというところがございます。もしここがどうしても食品安全の観点から引っかかるようでしたら、申請者のほうにさらなる情報の追加をお願いすることは可能ですが、大変申し訳ないですが、ここまでしか我々では分からないというところでございます。

〇〇〇 状況を理解いたしました。ありがとうございます。

〇〇〇 本当のところを言うと、垂直感染をしないと言いたいのであれば、これがコンタミだというのだったら証拠を示していただいたほうがいいとは思いますが、情報がないということでしたらやむを得ないということで、〇〇〇先生も御了解いただいたということです。

その他、いかがですか。ここまでよろしいですか。

そうしましたら、今度は10ページの11行目から臨床試験が載っております。臨床試験は通常の推奨される用量を投与した動物に対する影響を見たものです。こちらについては比較的上手に試験ができたと見えて、特段の異常はなかった。したがって、11ページの6行目、以上から、本製剤の投与による3か月齢以上の子牛及び妊娠牛に対する臨床上の安全性に問題はないと考えたという結論でございます。この部分はよろしゅうございましょうか。

先生方、うなずいてくださいました。

11ページの13行目から、念のため、本遺伝子組換えウイルスの*in vitro*及び*in vivo*遺伝学的安定性ということを書いてございまして、結果的にはワクチン接種をするからフィールドに組換え体が入るわけですが、そこにワイルドのウイルスが来たときに何らかの補完性が生じて弱毒化ウイルスに変異が入ってしまうことはないかという議論です。ここについて、そういうことはないという結論ですが、もし御心配なら〇〇〇先生にちょっと解説いただこうと思うのですが、〇〇〇先生、簡単によろしゅうございましょうか。

〇〇〇 変異体同士ですと何かある可能性があります、今回は欠失体と野生株の話ですので、補完が起こったとしても結局野生体を超えることはありませんので、そういう心配は基本的にはなくてよろしいかと考えます。

以上でございます。

〇〇〇 〇〇〇先生、ありがとうございました。確かに何かの遺伝子が入っていると、ワイルドプラス新たな遺伝子でスーパー株ができてしまうおそれがあるのですが、デリーションがあるだけです、新たな形質獲得には至らないという御説明かと思います。先生方、よろしゅうございましょうか。ありがとうございます。

そうしますと、最後の食品健康影響ですが、事務局の御説明どおり、いずれにせよ人には感染性がないということと、欠損部位の補完は起こり得ない。それから、牛への安全性についても確認が取れたということで、最終的には13ページの28行目から、以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えたという結論でございます。

ここまでのところで先生方、何か御指摘あるいは御異議ございませんか。〇〇〇先生、お願いします。

〇〇〇 どうもありがとうございます。指摘というか、ちょっと教えていただきたいのですけれども、16行目から17行目にかけて、BVDVには有害な生理活性物質の生産性についての報告はないというのですけれども、最初のほうで*Npro*が1型インターフェロンの産生に関係があるというふうに出ていて、それを欠損させたということだったので、インターフェロンぐらいは有害生理活性物質だとはしないということではよろしかったでしょうか。〇〇〇 なるほど。確かに生理活性物質は何らかつくっているけれども、有害かどうかについて明確なことが言えるかというところかなということかと思います。事務局、お答えできますか。

〇事務局 現在調べているところでございます。この文章はカルタの記載をそのまま抜いてきたところがございますので、カルタヘナの審査書を確認させていただければと思います。もし結論に絡むところでなければ、できれば宿題にしてお返しできればと思っております。

〇〇〇 ありがとうございます。座長は恐らく〇〇〇先生の御推察どおりで、生理活性物質の産生はあるのだけれども、アドバースなものはないというふうに言っているのだろ

うと思います。ここについては事務局の確認が取れ次第、先生方にフィードバックさせていただくということで一旦お預かりしてよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

そうしますと、ここは少し後ほど確認するとして、その他、先生方、よろしゅうございましょうか。

事務局、どうぞ。

○事務局 ○○○先生の文言が見つかったのですが、いかがいたしましょう。今読み上げてもよろしゅうございますか。

○○○ お願いします。

○事務局 ○○○先生からは、実は具体的な文言ではなく提案がございました。13ページの27行目「示されている」から続けまして、読み上げます。接種したワクチンウイルスが残存せず消失するとともに、抗体が産生されることを記載してはいかがでしょうか。牛由来食品中に残っている可能性は極めて低いとの趣旨ですというような御指摘がございました。要は、調査会のほうで文章を考えることにはなるのですが、ただ、先ほど私が御説明いたしましたとおり、乳汁中には少なくとも出てきますので、ちょっと文言を考えるのは難しいかなと思っているところでございます。この状態ですが、座長、よろしく願いいたします。

○○○ ありがとうございます。○○○先生からは、ウイルスは残らないよと書きたいなという御指摘とのことです。一方で、当然ですが、抗体はできますから、もちろん期間にもよりますが、抗体が残る可能性はあるということですね。それに対して事務局は、条件によっては乳汁中に恐らくPCRをやれば出てしまうということなのだろうと思うのですが、全く残らないと断言できないので、あまり無理に書かなくてもいいかなというような御意見だったと思います。

どうしましょう。ここについては一旦座長でお預かりして、○○○先生の資料も後ほど先生方に配付して、修文するとしたらどうなるのだけれども、入れるかどうかというのをもう一回確認いたしましょうか。

皆さん、うなずいてくださいましたので、ここについてはそのように扱わせていただきます。

その他、ございますか。

そういたしましたら、これまでの審議を基に、ボベラに関する評価をまとめたいと思います。文言修正あるいは記載の確認、リスク管理に関する確認事項が幾つか生じましたが、ボベラ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、ボベラが適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えたという結論につながるように評価書をまとめることにしたいと思います。各専門委員におかれましては、必要に応じて御意見等を伺いたしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

事務局はそのような趣旨に沿って作業をお進めください。

○事務局 承知いたしました。作業を進めさせていただきます。

○○○ では、よろしくお願いいたします。

それでは、これでボベラについての議論はひとまずおしまいということで、次へ進めたいと思います。

○○○先生、どうも御協力ありがとうございました。

○○○ ありがとうございました。

(○○○専門参考人退室)

○○○ 議題2、動物用医薬品（モサプリド）に係る食品健康影響評価について議論を始めたいと思います。

事務局、引き続き説明をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。資料3と机上配付資料1をお手元に御準備ください。本日御審議いただきますのはモサプリドになります。モサプリドは既に食品安全委員会で1度評価を行っております。このため、本日は一から毒性評価をするのではなく、企業より提出のありました情報に基づき、特定の部分について重点的に御審議いただくこととなります。そのこともありまして、簡単に背景を最初に御説明させていただきます。

机上配付資料1を御覧ください。モサプリドですが、消化管の運動の促進を目的としたセロトニンの受容体アゴニストになっております。

2に経緯を記してありますが、先ほどモサプリドは1度評価していると申し上げたのですが、これが第1版関係でございまして、2014年に馬を対象にして評価を行っております。今回は牛を対象とした薬の承認が上がってきておりますので、今回は馬から牛への適用拡大ということになります。提出されました追加資料は牛の薬物動態及び残留試験の結果となっております。馬ではできなかった代謝物が牛でできていないのか、また、可食部への残留はいかほどか、この辺りを重点的に御審議いただくこととなります。

次に、使用実態でございしますが、先ほど申し上げたとおり、我が国においては馬で動薬としての使用実績がございます。また、人においては、代表的な胃腸薬として使用されているようです。名前はガスモチンということです。人での使用は日本以外もどうやらあるようなのですが、動物用医薬品としては海外で使われていないようです。少なくとも事務局では実績が確認できませんでした。よって、動薬として使用しているのは日本だけである可能性がありまして、恐らくそれが理由なのだと思いますが、4の海外の評価を見ていただきますと、JECFAはもちろん、米国やEUなどもモサプリドの食品健康影響評価は実施しておりません。日本が初発になります。

次のページに行ってくださいまして、今回毒性評価全体をやるわけではございませんので、ポイントを簡単にまとめさせていただきました。まず前提なのですが、評価の対象はモサプリドなのですが、ほぼ全ての投薬試験はモサプリドクエン酸塩水和物を有効

成分とする薬剤を用いて行われております。水和物はいいとして、クエン酸は体内に入ると速やかにモサプリドから分離するので、恐らく前回の評価に際してもそのように考えたのだらうと推察しております。

では、表の説明でございます。動態と残留については後ほど詳細に御説明いたしますので、説明を割愛させていただきます。

代謝ですが、こちらは追加の資料は出てきておりません。牛と馬の代謝試験はないのですが、ラット、イヌ、サルの試験はございます。こちらはモサプリドクエン酸塩を経口投与いたしまして1時間後に血漿中の代謝物を調べたもので、M-1からM-4の代謝物が確認されております。薬物動態と残留試験全般そうなのですが、試験者と前回の審議の際にはM-1を主要代謝物として、モサプリドとM-1を残留マーカーとして各種試験を行っているところでございます。

次に遺伝毒性です。こちらはモサプリドクエン酸塩を用いた*in vitro*と*in vivo*の試験がございまして、いずれも陰性となっております。ですが、M-1そのものを用いた試験はございません。

急性毒性です。こちらはモサプリドクエン酸塩を経口・腹腔・皮下に投与した試験がございます。いずれの投与もほとんどのケースで最大量まで死亡がなくて、LD₅₀も比較的高く取れているところでございます。ですが、M-1を腹腔内投与した場合は300弱でLD₅₀が取れるため、これだけ見るとM-1の毒性が高いように見えるところでございます。この点、後ほど御審議いただきます。

次に亜急性毒性ですが、ラットとイヌで13週、26週が実施されておまして、肝臓に関連した所見がメインで取れてきております。

本来この次に慢性毒性試験の結果があるのですが、モサプリドは慢性毒性試験の結果がございません。

次に発がん性でございます。こちらはマウスとラットで肝細胞腫瘍または甲状腺濾胞上皮腫瘍の発生率の上昇が確認されております。肝細胞腫瘍はラットとマウスで行った実験双方で見られたのですが、これらの動物特有に起こるフェノバルビタール型のプロモーションの関連性が示唆されております。ですが、前回の結論はほかの機序による発現も否定できないというふうにしているところです。

甲状腺濾胞上皮腫瘍に関しましては、雄の肝臓でUDPGTという酵素が有意に増加することが知られておまして、それがチロキシンの濃度低下を引き起こしまして、ネガティブフィードバックが下垂体に働くことで血中のTSHの濃度の増加を招きまして、こういうことが発生するというのが知られているそうです。多少の発がん性はある可能性はあったのですが、いずれも遺伝毒性の試験が全て陰性であったため、非遺伝毒性機序であり閾値を取ることができるというのが前回の判断でございます。

発生毒性ですが、児動物、親動物の毒性所見が各種取れていますが、催奇形性がないことが確認されております。

以上の情報より、前回はラット104週間発がん性試験で見られた肝細胞への影響をNOAELといたしまして、安全係数100で除してADIをモサプリドクエン酸塩として0.03としたところでございます。以上が概要となっております。

前置きが長くなりました。これから評価書案において修正があった部分について、植木より説明をさせていただきます。

○植木係長 それでは、説明を代わりまして、まず評価書の7ページを御覧ください。1、評価対象動物用医薬品の概要でございます。冒頭のほうから構造式のところまでモサプリドクエン酸塩で前回記載させていただいていたところですが、今回、実際に評価要請のあった物質名であるモサプリドのほうで記載を修正させていただいております。モサプリドクエン酸塩のほうは7ページの29行目から参考として記載させていただいております。

次に8ページを御覧ください。19行目から7、使用目的及び使用状況でございます。こちらはモサプリドクエン酸塩の説明を20行目からより正確に分かりやすくするための修文を加えております。

27行目からは、前回の馬の消化管薬のほうの評価結果を記載させていただきました。

31行目ですけれども、海外の人用医薬品の使用状況を記載していたのですが、現状が分からないというところで削除させていただいております。

33行目からですけれども、今回は牛のほうで評価要請がございましたので、記載を修正させていただいております。

次に10ページをお願いいたします。安全性に係る知見の概要でございます。こちらは2行目から5行目にかけまして、モサプリドとモサプリドクエン酸塩と水和物かどうかといったところで記載に少し混乱がありましたので、記載を整理させていただいております。

12行目から薬物動態試験でございます。こちらはラットとイヌとサル試験がずっとございますけれども、こちらは前回審議済みですので、御説明は割愛させていただきます。

17ページをお願いいたします。こちらは牛の薬物動態試験でございます。今回新たに提出されたものとなりますが、モサプリドクエン酸塩製剤を投与いたしまして、モサプリドと代謝物M-1について調べております。

3行目から吸収ですけれども、結果が表13にございます。こちらはモサプリド、M-1ともに投与1時間前後で最大濃度に達しているところです。

25行目から分布となっております。結果はモサプリドが30行目、M-1が34行目から記載されております。筋肉のほうですけれども、こちらはモサプリド、M-1ともに定量限界未満となっております。モサプリドは胃と肝臓で高いという結果が示されております。M-1のほうは肝臓、腎臓で高かったという結果となっております。

18ページの3行目から排泄でございます。結果は表14に記載されております。こちらは投与72時間後までのもので、モサプリドとM-1を合わせて尿中に1%、糞中に15%、合わせて16%が排泄されております。

20行目からは馬の試験となっております、こちらは前回審議済みとなっておりますので、御説明は割愛させていただきます。

ページをおめくりいただきまして、21ページをお願いいたします。(10) ラット、イヌ、サル代謝試験でございます。こちらは少し修文を加えさせていただいております、10行目のいずれの動物種においても主要代謝物はM-1であったという記載を修文させていただきます、19行目から、ラット、イヌ、サルにおいて4種の代謝物が検出され、その濃度はいずれの動物もM-1、M-2、M-3、M-4の順で、主要代謝物はM-1であったと記載しております。こちらは〇〇〇座長から御指摘いただいております、M-3>M-4という記載は、表18の結果があるのですけれども、よく見ると誤りであるという御指摘をいただきました。不等記号の下にアンダーバーを入れるといった修正を御提案いただいております、こちらでよろしいかどうか、後ほど御審議ください。

22ページ以降は代謝試験、*in vitro*のものが記載されておりますが、説明は割愛させていただきます。

23ページをお願いいたします。9行目から2、残留試験が記載されてございます。事務局のほうで残留マーカーの記載をさせていただいたところですが、こちらは〇〇〇専門委員から御指摘がありまして、記載の項目を最後に移動しておりますので、削除となっております。コメントボックスのほうで、事務局から残留マーカーについて記載が必要かどうか、修正したほうがよいかといったことを質問させていただいたところ、〇〇〇先生から、M-1を残留マーカーとすることは妥当であるというコメント、〇〇〇先生から、残留マーカーの記載は必要であるというコメントをいただいております。

次に、実際の牛の残留試験のほうの御説明になります。24ページをお願いいたします。3行目から牛の組織中の残留試験がございまして。同様の試験を2つの場所で行っておりまして、こちらは黄色マーカーのほうで実施した施設の名称を示しておりますが、後ほど削除の予定でございます。

残留試験の結果ですけれども、25ページに表20がございまして。26ページに表21がありまして、こちらに残留試験の結果がございまして。結果についてかいつまんで御説明させていただきますと、モサプリドは肝臓、小腸で検出されております。M-1は、肝臓、小腸で検出されているのはモサプリドと一緒にございますけれども、こちらは腎臓からも検出されております。4日後には全て検出限界未満となっております。また、筋肉、脂肪からは検出されておられません。

次ですけれども、牛の乳汁中の残留試験でございます。26ページをお願いいたします。先ほどと同様、2つの施設で実施されております、実施した施設の名称は後ほど削除の予定でございます。

結果ですけれども、1つ目が26ページの表22、27ページにかけてございまして、表23のほうで2つ目の試験でございます。こちらは簡単に結果を御説明いたしますと、モサプリドのほうでは検出されておられません。一方、M-1ですけれども、こちらは初回投与

の12時間後から最終投与終了の12時間後または24時間後まで検出されております。M-1のみ検出されておりますことから、こちらのM-1をばく露評価対象物質にするかどうかというものを検討する必要があると考えたところです。後ほど食品健康影響評価のところで矢野補佐から御説明がございます。

27ページの最後のほうから馬の残留試験となつてございますけれども、こちらは審議済みですので、御説明は割愛させていただきます。

次に29ページをお願いいたします。先ほど少し冒頭説明いたしました残留マーカースけれども、こちらに移動させていただいております。読み上げますと、モサプリド並びに牛馬の可食部（主として肝臓）及び牛の生乳中にモサプリドと同等かそれ以上の残留が見られたことから、主要代謝物と推定されるM-1を残留マーカースとしたと記載してございます。こちらは「同等かそれ以上」のところを〇〇〇先生から修文をいただいているところです。

次に11行目から遺伝毒性試験です。こちらは新しい資料が提出されたというわけではないのですが、M-1のほう、ばく露対象物質として検討するということで、遺伝毒性試験のほうでM-1の遺伝毒性について判断はどうでしょうかというところで事務局から質問させていただいているところです。コメントボックスになります。こちらですが、〇〇〇専門委員と〇〇〇専門委員、〇〇〇専門委員からコメントをいただいております。ラット由来のS9を加えたAmes試験、同じくS9を加えた染色体異常試験で陰性となっておりますことから、遺伝毒性がないと判断できるのではないかとというところでコメントいただきました。

また、*in vivo*試験ですが、こちらは小核試験が骨髄に代謝物がどの程度到達しているか不明ということで、〇〇〇専門委員からコメントをいただいたところです。事務局で資料を確認して検討したのですが、薬物動態試験のほうで、評価書には記載していないのですが、原著まで遡りますと、骨からもM-1が検出されておまして、この小核試験では大腿骨頭から骨髄を採取しております。また、小核試験に使用した雄のラットは雌よりもM-1の産生が多くて、小核試験のほうでは致死量となる用量を設定していることから、骨髄に到達しているのではないかとという考察をさせていただいたところ、〇〇〇専門委員から賛同いただいているところでございます。

次の御説明に移ります。32ページから急性毒性試験が記載されてございます。こちらは新たなデータがあるというわけではないのですが、少しコメントをいただいたところがございますので、簡単に御説明させていただきます。

まず、モサプリドクエン酸塩の急性毒性試験ですが、こちらの結果は表27にございます。18行目からの（2）M-1のラットの腹腔内投与で調べた急性毒性試験性があるのですが、33ページの表28で示されております。本文に4行目から結果が記載されておまして、M-1のLD₅₀ですが、実際にモサプリドクエン酸塩のラット腹腔内投与の結果と比べますと、M-1のほうのLD₅₀が小さくなっていたということです。こちらは

6 行目に約3.5分の1とあるのですけれども、LD₅₀のほうをモル数換算で比較いたしますと、こちらが赤字の追記部分になるのですが、これはコメントボックスにあるのですけれども、後の食品健康影響評価のところで〇〇〇専門委員と〇〇〇専門委員の御指摘がございまして、事務局のほうで計算したものになります。こちらは単位がmg/kgとなっているのですけれども、 μ mol/kg 体重に修正をさせていただきます。7 行目と 8 行目で 4 か所ございます。大変失礼いたしました。こちらはmg/kgだと3.5分の1だったところ、モル数換算でいくと約2分の1倍となっております。

26行目以降に、M-1のほうがモサプリドよりLD₅₀が小さかった原因を調べるための追加試験が実施されております。先ほど申し上げたモル換算した数値ですけれども、31行目から32行目にかけてモル数換算でM-1の急性最小致死量がモサプリドクエン酸塩の1.8倍であったという記載がございまして、こちらとの比較のために先ほど説明したM-1のLD₅₀をモル換算させていただいたところです。

評価書に記載できていないのですけれども、〇〇〇専門委員からの御指摘が 1 点ございました。31行目からのモル換算の61.5 μ mol/kg 体重とM-1の112.8 μ mol/kg 体重ですけれども、こちらの数値が申請書概要の記載と合っていないという御指摘でございます。事務局のほうで原著を確認したところ、確かに一致していなかったのですけれども、馬のときの申請資料にはこちらの数値が記載されておりまして、実際にモサプリドクエン酸塩水和物の分子量とM-1の分子量を用いて計算しますと評価書に記載されている数値になるというところで、評価書の記載は誤りではないと考えているところでございます。

次ですけれども、34ページ以降の亜急性毒性試験以降は特段の新しい内容はないので、御説明は割愛させていただきます。

1 点コメントのみ御紹介ですけれども、44ページの薬理学的影響のところ〇〇〇専門委員から、モサプリドクエン酸塩とM-1で同じ試験を比較していただきまして、経口投与も含めてどちらも同様の作用が認められることから、高濃度の経口投与を行った際には2剤とも同様の毒性が認められると推察されるとコメントいただいております。

食品健康影響評価の手前まで、説明は以上となります。

〇〇〇 ありがとうございます。食品健康影響評価の手前ということは、50ページまで通して説明いただいたということです。先生方、まずそれを御承知おきください。

冒頭に矢野さんから説明いただいたとおりでして、今回は適用拡大に伴って追加された部分の議論ということですので、基本的にさきの議論で変更のない部分についてはあまり時間を取る必要はないと考えております。適用拡大は何をしたかったかというのと、これまで馬にのみ適用だったものを牛にも適用したいということですので、必然的に牛の代謝データあるいは残留のデータが追加されました。それ以外は記載整備、あるいは過去のデータの確認で分かりにくいところを分かりやすくするというような程度だと思いますので、先生方、それを御承知の上で議論していただきますようお願いいたします。

最初に 6 ページの要約のところそのような経緯を書いてございまして、7 ページから

8 ページにかけて、かつてはモサプリドクエン酸塩という形で、実際に投与するときはクエン酸塩で投与するものですから、化合物あるいは有効成分等々も全部クエン酸塩を書いていたのですが、こたびは評価要請がモサプリドであるということと、クエン酸は投与と同時に言っているくらい速やかにクエン酸が外れてモサプリド本体になるということから、ここの表記は全てモサプリドでいきたいということでもあります。

7 ページ、8 ページから 9 ページまでの記載整備について、先生方、これでよろしゅうございましょうか。

特に反対意見はないというようにお見受けしましたので、記載はモサプリドということで、以後整理させていただきます。

順番に追加されたところを見ていきますと、17 ページに牛における薬物動態試験が出てきます。ここについては先ほど事務局からざざっと説明していただいたとおりで、投与しますと比較的早く吸収されて、直ちに代謝物 M-1 に移行するというようなことが書いてございまして、これは馬の場合とほぼ同じであろうと思われます。〇〇〇先生、〇〇〇先生、この辺りで事務局の御説明あるいはこの文章についていかがでしょう。特に何かお気づきの点はございませんでしょうか。では、〇〇〇先生から少しここの薬物動態について御意見を伺ってよろしいでしょうか。

〇〇〇 今回、後半の議論にも重なってくると思うのですが、モサプリドは速やかに M-1 に代謝されるということが書かれています。特に注目していただきたいのは、そのデータで AUC を比較していると思うのですが、モサプリドと M-1 で比べると AUC は M-1 のほうが 5 倍ぐらいあるわけで、これを見ますとモサプリドは速やかに M-1 になって、M-1 は比較的体の中に、その後 M-2、M-3 に代謝されるのですが、結構残っている可能性があるのではないかという傾向があるとデータから見てとれました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。先生方、例えば表 13 を見ていただくと今の〇〇〇先生の御指摘が分かりやすいと思います。モサプリドの AUC は $0.00413 \mu\text{g} \cdot \text{h/g}$ なのですが、それに対して M-1 は 0.0207 となっています。ですから、クエン酸塩で摂取するとたちどころにモサプリドになるのですが、そのモサプリドもすぐに M-1 にコンバートされて、その先、代謝が進んで M-2 あるいは M-3 に徐々に変わっていくのですが、それには少し時間がかかっているという傾向を読み取っておくようにという御指摘かと思います。

〇〇〇先生、この辺りについて何か今考えることはございましょうか。

〇〇〇 M-1 については、今、〇〇〇先生がおっしゃったとおりだと思っています。あともう一つ気になるのは、やはり組織分布で肝臓への蓄積といいますか、肝臓での濃度が高いということが、恐らくその後の毒性試験とか、これはちょっと想像になりますけれども、発がん性とかそういったところにもつながってくるのではないかなと思ひまして、人でも非常にこれは肝毒性が出ると言われているもので、長期投与はしないほうがいいと言われています。そういったところも踏まえると、投与期間みたいなものも、あまり長期に投与

しないこととか、どのぐらいにとどめるとか、そういったことも本来は肝臓とかが食用になるのであれば少し記載が必要なのかなと思って読んでおりました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。そうすると、恐らくこの剤は代謝の中心はもちろん肝臓でしょうが、M-2あるいはM-3へ移行するのに時間がかかる分、肝臓にしばらくM-1が滞留していると理解すればよろしいということですかね。

〇〇〇 そうだと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

20ページにはラットにけるモサブリドの推定代謝経路というのが出ております。いずれにせよ、まずM-1ができて、それがM-2もしくはM-3に行って、どちらの経路を通ってもM-4へ移行するというものです。

では、17ページ、18ページの記載は大体このようなものでよろしいということかと思えます。それから、21ページ、血漿中代謝物というところで少し記載を修正してしまして、21ページの19行目からラット、イヌ、サルにおいて4種の代謝物M-1、M-2、M-3、M-4が検出され、その濃度はいずれの動物種もM-1が大きくて、その次がM-2、その次がM-3、その次がM-4の順でとあったのですが、これを私、素人考えで申し訳ございません。その下の表18のイヌを見ると、M-3よりもM-4のほうがここでは数字が高くなっている。サルではおっしゃるとおりM-3のほうがM-4より高いということなので、表と一見矛盾するので、M-3とM-4については、大なりもしくはイコールというふうに、不等号だけではなくて不等号の下にイコールを入れておいたほうが理解しやすいのではないかと考えて指摘いたしました。これについて、〇〇〇先生、〇〇〇先生、いかがでしょうか。よろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

そうはいつても、逆転してM-4のほうが多いという言い方は妥当ではないと思いますので、M-3が大きいかほぼ等しいかぐらいの記載にしておいたらと思っております。ここまですりょういでしょうか。

23ページに残留試験についてのところがございますが、これは位置を残留マーカーについては後ろへ持っていくということで、29ページに移動しました。それで残留マーカーについては赤字になっていますが、同じことが29ページに移っただけですので、ここは御理解ください。

それから、マーカーについて、親化合物だけでなくM-1もマーカーとするというようなことが事務局からボックスに記載されています。〇〇〇先生、〇〇〇先生から、基本的にはそれを了承するという御趣旨のコメントをいただけていると思います。そこについて〇〇〇先生、何かここで確認しておく必要はありましようか。

〇〇〇 特にありません。コメントさせていただいたとおりで、M-1で結構だと思っております。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇先生も、入れておくということで賛成しますという御趣旨でよろしいでしょうか。

〇〇〇 はい。そういうことになります。

〇〇〇 では、これについては後ろへ行きますが、29ページの4行目から、モサプリド並びに牛馬の可食部（主として肝臓）及び牛の生乳中にモサプリドと同等がになっていますけれども、これは同等かですね。同等かそれ以上の残留が見られたことから主要代謝物と推定されるM-1を残留マーカーとしたということで記載したいと思います。

それから、ちょっと順序が逆になって申し訳ありませんでした。24ページから残留試験のデータが出ております。27ページまでずらっと出ておりまして、大体先ほどの議論のとおりで、肝臓に少し残るというところですね。この辺りについて何か先生方、追記の必要性、あるいはここで議論しておいたほうがいい問題等の御指摘はございますでしょうか。淡々と事実を記載してございます。これはこれでよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

では、27ページまでこのような記載が続きまして、先ほど先に言ってしまいましたとおりで、29ページの3行目から、残留マーカーはM-1ということで、薬物動態と残留についてまとめてございます。ここまでよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

引き続き、29ページ、11行目から遺伝毒性についてでありまして、ここで残留マーカーがM-1なわけですから、遺伝毒性についてもM-1について少し確認を取っておいたほうがよくないかということで事務局からお尋ねがありました。基本的には29ページの表26にございますように、全ての試験はモサプリドクエン酸塩を使って実施されております。もちろんS-9 mixtureを入れた群が設定されていて、*in vitro*ではそれでも陰性。それから、*in vivo*の小核試験でも3,000 mg/kg 体重の単回投与で陰性という結果が出ておりますので、基本的にはM-1の遺伝毒性も陰性と考えてよいということであろうとは思いますが、M-1が*in vivo*の小核試験でターゲットである骨髄に届いているかというような論点から少し意見を伺っているところであります。

結論としましては、本日、〇〇〇先生が御欠席ですが、これをもって届いていないと考える必要はないだろうという程度の御意見かと承知しております。これについて遺伝毒性が御専門の〇〇〇先生、いかがでしょうか。このような考え方で大丈夫でしょうか。

〇〇〇 はい。遺伝毒性なしということで問題ないと判断しています。

〇〇〇 ありがとうございます。

ここは特に記載に修正があるわけではなくて、前回の議論の確認というようなことかと思えます。そのほかの先生方、M-1についても遺伝毒性はないと考えるということについて何か異なる御意見をお持ちの先生はいらっしゃいませんか。大丈夫ですか。

これは大事なことでして、そうであればもちろん閾値が設定できるということですので、それでは、過去の評価を我々は踏襲するというところで、ADIの設定は基本的にやろうと思

えばできますよという前提で以下毒性を順に見ていきたいと思います。

代謝物と親化合物の毒性の比較というところがあって、33ページを少し事務局から。

○事務局 ○○○先生、大変恐縮なのですけれども、遺伝毒性のところで一部修正が入っておりますので、そちらがよいかどうかだけ御審議いただいてもよろしいでしょうか。恐縮です。29ページなのですけれども、もともとこれはモサプリドクエン酸塩で遺伝毒性の試験を全てやっておりました。したがって、結論は、モサプリドクエン酸塩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と記載されていたのですが、今回は「及びM-1」という追記を○○○先生よりいただいております。これを追記すべきか否か、御審議いただければと思います。

○○○ 失礼いたしました。赤字を見落とししました。29ページの18行目、一番下ですね。そうであれば、親化合物だけではなくてモサプリドクエン酸塩及びM-1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というふうにM-1を加えたらどうだという○○○先生からの御指摘であります。これについてはそれでよろしいかと思うのですが、先生方、御同意いただけますでしょうか。

ありがとうございます。では、ここはM-1を追記するということできたとしたいと思います。失礼いたしました。

○○○先生。

○○○ 結論は全然異論ないのですけれども、一般の方が読んだときに親切になるように、29ページの17行目のところで、遺伝毒性試験の結果はS9の有無にかかわらずとか、代謝系の有無にかかわらずと一言入れると、M-1がそのまま素直に流れるのかなとちょっと思いました。

以上です。

○○○ ありがとうございます。いい御指摘だと思います。そうすると、17行目の上記のとおり、*in vitro*及び*in vivo*の遺伝毒性試験の結果は、S9の有無にかかわらずとでも入れておきますか。S9添加の有無にかかわらずのほうがいいですかね、日本語としては。

○○○ *in vivo*の試験だとS9は関係ないので、代謝系の有無にかかわらずになるのかなとちょっと思いました。

○○○ では、結果は、代謝系の有無にかかわらずにしましょうか。ありがとうございます。そのようにしたいと思います。

そうすると、これで遺伝毒性までの議論は終了でよろしいでしょうか。

あとは33ページ、ここは申し訳ございません、座長も最終的に理解し切れなかったところがあるのですが、33ページの6行目から9行目にかけての記載です。赤字で書いてある部分、これをモル数換算で比較すると、モサプリドクエン酸塩はこれこれと来ていますが、この数字はこのままで、ここにモル濃度を書くということはしないでよいですか。何が言いたいかというと、これをモル数換算で比較するとこれこれの2分の1であったと書いてあるけれども、ここにmg/kgが載っているのです、モル数換算した数字が幾つなのかこれで

は全然分からないのだけれども、説明になっていますかというようなお尋ねですが、〇〇〇が何か誤解していますか。

〇〇〇先生、どうぞ。

〇〇〇 これはただ単に μmol と mg の違いだけということではないのですか。1,538.3 $\mu\text{mol/kg}$ 体重以上という、単位が mg を μmol に変えるだけでいいということで理解したのですけれども。

〇〇〇 そうすると、これは mg が誤植で、これを μmol に修正すればいいということでしょうか。

事務局、どうぞ。

〇事務局 ありがとうございます。その点に関しては単純な誤植でございます。大変失礼いたしました。 mg/kg を $\mu\text{mol/kg}$ に変えていただきまして、趣旨は、単純なお話でややこしくして大変申し訳なかったのですけれども、単純に **M-1** とモサプリドの毒性を比較できるのがこの急性毒性しかないのです。その場合に **M-1** とモサプリドの毒性が何倍違うのかという値を出さなければいけないところなのです。今見ているところは腹腔内投与でして、腹腔内投与の場合は mg で計算をしていたのですね。他方、もう一回やった静脈内投与のほうはモル換算でやっていたのです。単位が違うので単純に倍数が比較できないだろうということで、どちらかに統一しなければいけないという話で腹腔内をモル換算したというだけの話でございます。中身に何か修正が入るということではございません。大変失礼いたしました。

〇〇〇 どうもありがとうございました。では、この誤植を直してもらって、腹腔内投与だとモルにするとその差はちょっと小さくなって、それでも **M-1** のほうがちょっと毒性は強いようにも見えます。ところが、静脈投与にするとこの関係はひっくり返るよということで、どちらかが常に強いということではなくて、急性毒性試験の生物学的な誤差も含めて親化合物と代謝物 **M-1** の毒性はほぼ同等だということを理解させたいという趣旨ですね。分かりました。

ここは先生方、これでよろしゅうございますね。誤植が直ればそれで問題はないと考えてよろしいかと思います。

それでずっと飛びまして、44ページで〇〇〇先生がコメントをくださったようです。やはり薬理作用を見ても親化合物と **M-1** は同じようなプロファイルですねということかと思えます。〇〇〇先生、何か一言よろしければ。

〇〇〇 大丈夫です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ということで、毒性としては親も **M-1** も同じぐらいと考えてよいだろうということを我々は再確認したということかと思えます。

そうしますと、これで50ページまで、今事務局から説明いただいた部分については我々は同意したというふうに理解したいところですが、どこか見落としがある、あるいは今、

〇〇〇が通してしまったのだけれども、何かコメントがあるという方はいらっしゃいませんか。大丈夫ですか。いいようですね。

事務局、50ページまでで、51ページからもう一度御説明いただくということでよろしゅうございますか。

○事務局 結論部分である食品健康影響評価について御説明をさせていただきます。

この評価書は構成がいつものものと少し異なっておりまして、見慣れないものになっているのですが、どうやら2部構成にしているようです。1のほうは毒性影響などについて記載されているのですが、こちらは追加の資料提出がございましたので、修正をする必要はないかなと思っております。修正を行いましたのが52ページの27行目からになります。こちらがいわゆる我々がいつも見ている食品健康影響評価の部分になるかなと思っております。まず、28行目から次のページの15行目まで、こちらは今の記載であれば通常、薬物動態、代謝、残留に関する記載を追記するのです。それが単純に抜けておりましたので追記しただけになります。ちなみに、赤字は〇〇〇先生から足したほうがいいですよと言われたものと、あと残留マーカの記載の部分を前の本体の記載に合わせて後ろのほうに移動させてくださいという御指示があったものでございます。

ここに記載されているものは、前で植木が読み上げたものとほぼ一緒ですので、説明は割愛させていただければと思います。後ほどこの記載で十分かという点を審議いただければと思います。

次に、53ページの17行目からになります。ここからエキスパートジャッジが必要になってまいります。前回の馬の際は、M-1は問題とせず、モサプリドだけをばく露対象物質としていたところでございます。恐らくM-1の残留がほとんど見られなかったことが原因ではないかと事務局としては推察しているところです。ただ、今回は馬に比べまして牛ではM-1の残留が多めに見られたように事務局としては感じております。そこで、まずはM-1をばく露対象物質として含めるか否か、こちらについて御相談をさせていただければと思います。

動物用医薬品専門調査会では、過去にグループADIというのをつくったことがあります。ただ、このグループADIというのは、そもそも代謝物そのものが動物用医薬品の有効成分として販売されていた場合などに使っていた概念であって、恐らく代謝物をばく露対象物質に含めるという判断を過去にしたことは、我々が調べた限りはなかったようです。

ではどうやって今回考えますかという話なのですが、いつもどおり、特に考え方はないので、エキスパートジャッジでこれは対象にしますという判断をしていただいてももちろん結構ですが、幸い農薬専門調査会のほうではばく露対象物質の考え方というのを既に定めているので、そちらを参照しながら、丸のみできるかどうかは別といたしまして、動薬にも適用可能な部分があるのであれば、それを基に審議をしてはどうかというふうに事務局としては考えているところでございます。

それでは、お手数ですが、お手元に参考資料を御準備いただけますでしょうか。「農薬

の食品健康影響評価における暴露対象物質に関する考え方」というのが先ほど御紹介いたしました農薬のほうで用いている考え方になります。こちらの6ページを御覧ください。こちらが考え方のフローチャートになっております。判断が必要なポイント、ダイヤのところが3つございます。まず1個目といたしまして、可食部に10%TRRを超える残留が見られるか。そして、2つ目のポイントといたしまして相当量残留しているか。そして、最後は親化合物と比較してその代謝物の毒性が強いかわい。この3点のポイントを判断する必要があります。

初めの10%TRRを超えるか、すなわちTotal Radioactive Residues、放射性同位元素の総濃度のうち10%以上をM-1が占めるか否かというところなのですが、恐らく乳に関しましてはM-1しか出ておりませんので、M-2、M-3を検出していないということを差し引いたとしても恐らく10%を超えるのではないかと。また、〇〇〇先生が先ほどおっしゃっていましたが、肝臓も結構残留するので、投与1日後に肝臓に残留するモサプリドが0.035、M-1が0.027なのです。そうすると大体同量とは言いませんけれども、似たような値であると。そう考えると、10%以上は残留しているのではないかというふうに事務局としては考えていたところでございます。

このポイントに関しましては、〇〇〇先生と〇〇〇先生から、超えると推察できるというコメントを頂戴しております。そうしますと、6ページの1つ目のダイヤはイエスとなりまして、次のポイントに進みます。

次に、相当量残留するかです。こちらは基準となる値がございませんが、〇〇〇先生と〇〇〇先生から相当量残留すると考えるとコメントを頂戴しているところでございます。もしこの2つがイエスになりましたら、M-1をばく露対象物質にするということになります。ちなみに今のところがノーになりますと、特段このM-1というのは対象にしないことになります。

もし2個目のダイヤもイエスということになりましたら、次のポイントなのですが、こちらはステップ2の最後のダイヤと3を統合した形になるのですが、モサプリドとM-1の毒性の比較になります。単純比較できるのが繰り返しになって恐縮ですが、腹腔内投与した急性毒性のみでござい。こちら結果だけ見るとM-1のほうが毒性が強いのですが、申請者が追加で試験をしたところ、静脈注射を行うと毒性の強さが逆転する。これは結局、投与する経路によって違うということは吸収の問題だろうと申請者は言っているところでございます。ですが、先ほど修正したのはこのためだったのですが、モル比で単純に比較をいたしますと、どちらが高くなっても数倍程度の差しかない。数百とか数千といったオーダーで毒性が離れるということではないですよということでした。

これについて事務局のほうから主に病理の先生方に対して、M-1とモサプリドどちらの毒性が強いと思いますかという質問をさせていただきました。親のほうが強いと回答いただいたのが〇〇〇先生と〇〇〇先生で、ただし、〇〇〇先生からは、M-1でも薬理作用が認められているから無視はできませんよという形でコメントを頂戴しております。同程度

とコメントを頂戴したのは〇〇〇先生、〇〇〇先生、〇〇〇先生と〇〇〇先生になります。先生方より頂戴したコメントは55から58ページにまとめさせていただいております。今申し上げたとおり、M-1のほうが強いと言った先生はいらっしゃらず、同等あるいは親のほうが強いかなという形で先生方の御意見は頂戴しているように事務局としては感じているところでございます。

以上のコメントを踏まえまして、農薬の考え方を準用いたしますと、また6ページのフローチャートを御覧いただければと思うのですが、まず、先生方のコメントを基に考えますと、M-1はばく露対象物質になると思われます。ADIの設定の仕方なのですが、参考資料6ページの下にあるボックスの一番右側、フェンピロキシメートに該当するように思えます。そうなった場合は、親のNOAELに基づいてADIを設定することになりまして、ただし、M-1はばく露対象物質に含まれるということを薬物動態、代謝、残留の説明の後に追記していくことになります。

座長、長くなりましたが、まずは52ページから53ページの15行目までに淡々と記載した事実、こちらに間違いがないかというところを御審議いただきまして、その上でM-1をばく露対象物質に含めるか否かについて御審議いただければと思います。

そのM-1をばく露対象物質に含めるか否かの御判断をいただきましたら、事務局のほうで、その場合はこういう文章になるよという御提案を追ってさせていただければと思います。

取り急ぎここまで御審議をよろしくお願いいたします。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

ただいま事務局から説明いただいたとおりで、代謝物M-1のADI、ARfDの設定が必要かどうかというような議論です。事務局の論理展開は今伺ったとおりでよく理解しましたが、一方で、もう一つ、座長の考えを少し、事務局とはまた違った観点で1つだけ先に説明させていただきます。

先生方、薬物動態のところを少し思い出していただくと思うのですが、26ページに乳汁中の親化合物と代謝物の残留を見た試験がございます。何が言いたいかというと、乳汁中には親化合物は少なくとも検出限界以下で一切検出されないのに対して、代謝物M-1は出てきます。つまり、我々が摂取する畜産物の中には親が一切出てこなくて、代謝物のM-1だけが残るというものがありますので、基本的には、結論は同じなのですが、農薬を参考にした考え方で事務局は御説明いただきましたが、私はその1点をもって代謝物M-1についてもADIを設定しておく必要があるのではないかと考えております。

それはさておき、一応こういうことでM-1についても10%TRRを超えるということですか、あるいは少なくとも親化合物と同等程度の毒性はあるだろうということから、基本的に結論は同じです。親化合物のNOAELを基に親化合物プラス代謝物のADIを設定したほうがいいだろうという私の意見ですが、この辺りの議論についていかがでしょうか。どういう考えであれ、代謝物についてADIの設定は不要だというお考えの先生はいらっしゃい

ますでしょうか。

いらっしゃいませんか。そうすると、どう考えるにせよ、代謝物のADI、この場合は代謝物M-1ですが、これも設定しておいたほうがいいというお考えで、先生方、よろしゅうございますか。

そうであれば、事務局、ここでどのように考えてもM-1のADIは必要という結論でよろしゅうございましょうか。

○事務局 承知いたしました。

〇〇〇 〇〇〇先生、どうぞ。

〇〇〇 〇〇〇先生、詳細なディスカッションをありがとうございます。最終的なばく露評価物、親化合物と同程度の毒性があるかどうかというところでの先ほどの御議論、まさに〇〇〇座長の御指摘のとおりで進めるのが一番いいかと思います。

実は農薬のほうのフローチャートも参考にしておりますけれども、今、農薬のほうの代謝物に関しましては国際的には10%というのにとらわれず、認められた代謝物に対しては全て毒性を吟味するという流れになっています。それに従って、今、OECDもガイドラインを変更していこうということで、世界的に協調しながらそういった代謝物に対する考え方がもうちょっと厳しくなっていますので、やはり残留している代謝物は全て毒性の特徴を明らかにしなければいけないという方向に農薬のほうでは向かっていると思います。

ですから、単純なフローチャートを利用できるのもあるのですが、先ほど座長がおっしゃったように、乳汁中にはM-1しか認められていない、その点を重視して、これに対するしっかりとした毒性を評価しなければいけないということも含めて、今日ずっと吟味していただいたように、親化合物、それからM-1と毒性的な質は同じであろう。さらには遺伝毒性に関しましては親化合物同様、M-1にはないであろうという結論ができるということで、6ページのフローチャートのいえば、結論としては先ほどおっしゃられたように、親化合物のNOAELを基に代謝物M-1も併せたADI、ARfDを設定するという、この部分に落ち着けるということで進めていただければよろしいかと思います。どうもありがとうございます。

〇〇〇 〇〇〇先生、どうも補足をありがとうございました。我々としても単に儀式として議論しているわけではなくて、本当に国民のリスクを最小限に担保できるかという観点から、先生方には日頃熱い議論をいただいているところです。複合的な要因で代謝物の毒性も含めてADI設定ということで、今日はよい議論ができたと思っております。

では、先生方の御同意をいただきましたので、事務局、代謝物も含めてADIを設定することから、続きの説明をよろしくお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

そうしましたら、一応今のところ事務局案では例の農薬のポイントを3つ踏まえて記載されておりますので、もし修正が必要であれば後日微修正はさせていただこうと思います。取りあえず今はその概念から記載を読み上げさせていただきます。

まず、53ページの17行目でございます。家畜における代謝試験は実施されていないが、牛の残留試験においてモサプリドと代謝物質M-1が肝臓等で同程度検出され、特に腎臓及び乳汁ではM-1のみが検出されたことから、M-1は10%TRRを超える代謝物である可能性が高いと考えた。まずこれが1つ目のポイントでございます。

21行目は相当量残留しないという判定をされた場合の文章ですので、こちらは無視してください。

25行目、案2のところからです。また、M-1はマウスにおける急性毒性試験において、LD₅₀が腹腔内投与ではモサプリドより低かったが、こちらはモル換算で約2分の1です。静脈内投与ではモサプリドよりも高く、1.8倍、大きな差がなかったことから、代謝物M-1の毒性はモサプリドと同程度であると考えた。

以上のことから、ばく露対象物質は、モサプリド及び代謝物M-1と設定したとさせていただきます。

そのまま54ページに進んでいただきまして、こちらはほとんど修正がないのですけれども、先ほど農薬のやり方に倣いますと、NOAEL自体は親で立てますので、モサプリド0.03 mg/kg 体重/日（モサプリドクエン酸塩として）というのが最終的なADIとなります。

そして、もう一つだけ付け加えさせてください。54ページの2行目なのですが、事務局から*in vitro*（±S9）及び*in vivo*の各種遺伝毒性試験においてということで枕言葉を入れさせていただいたのですが、先ほど*in vivo*については若干の、本当に達しているのかというところもあるという話がありましたので、こちらを消す、あるいは*in vitro*と*in vivo*の記載を全て消してしまって、6行目に、及び代謝物については設定可能であるというふうに最終結論がございますので、事務局の御提案といたしましては、この2行目の*in vitro*及び*in vivo*のというところについては削除をさせていただければと思っております。

以上になります。結論といたしましては、ばく露対象物質はモサプリド及び代謝物M-1と設定した。そして、モサプリドクエン酸塩として0.03 mg/kg 体重/日をADIとするということになります。

説明は以上になります。

〇〇〇 ありがとうございます。非常に分かりやすい説明だったと思います。我々は親化合物とM-1についてADIを設定すべきと判断したものですから、53ページの21行目からの案1というのは自動的に不要になって、25行目以下、案2のほうで、先ほど来議論いただきまして、多数決というわけではないですが、モサプリドのほうが代謝物より毒性が強いのか、逆か、あるいは同程度かというところの議論で、この27行目から29行目の記載が代表していて、恐らくこれが一番理解しやすいと思います。腹腔内投与では2倍ぐらい代謝物が強いけれども、静脈内投与では2倍ぐらい親が強い。つまり、誤差と言っているかどうかは確証が持てないまでも、ほぼ親化合物とM-1の毒性は同程度であるというのが最も理解しやすい解釈かと思えます。ここについて先生方が御同意くだされば、53ページの記載はこれでよろしいかなと思いますが、先生方、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

では、そうすると、54ページ、2行目、事務局は一旦*in vitro*及び*in vivo*のという言葉を入れたのですが、削除してよいだろうということで、先生方の御同意がいただければ、2行目の「*in vitro*（±S9）及び*in vivo*の」の文言だけは削除したいということです。先生方、御了解いただけますか。

では、2行目のこの文言は削除しますが、5行目から6行目に至る部分「モサプリド及び代謝物M-1については」は生きで、このような表現にすると。

それから、54ページの33行目から、「クエン酸塩」を取って、モサプリド0.03 mg/kg 体重/日（モサプリドクエン酸塩として）というような記載にするということで評価書をまとめたいと思いますが、先生方、どうでしょうか。このような結論でよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

それでは、これまでの審議を基にモサプリドに係る評価をまとめたいと思います。一部分の文言の確認作業は残ると思いますが、モサプリド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、第2版の改訂に当たっては代謝物M-1をばく露評価対象物質に加えた上で、モサプリドクエン酸塩としてADI、0.03 mg/kg 体重/日を採用することが適切と考えられるということで、資料3を基に評価書を取りまとめるということにしたいと思います。

各専門委員におかれましては、必要に応じてこの後も御意見を伺いますので、よろしくお願い御対応ください。

事務局はこのような趣旨に沿って作業をお進めくださるようお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。本日御意見をいただいた内容について座長と御相談しながら事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様に御確認いただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

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

以上です。

○○○ では、よろしくお願いいたします。

さて、ここまではどうか先生方の御協力を得て順調に議論が進みましたので、最後に原体の評価に引き続いて、3番として、動物用医薬品（クエン酸モサプリドを有効成分とする牛の強制経口投与剤（牛用プロナミド散2%））に係る食品健康影響評価に移りたいと思います。

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4をお手元に御用意ください。

まず、審議の経緯ですけれども、本年5月25日にモサプリドと一緒に農林水産大臣から

評価要請を受けたものでございます。

4 ページをお願いいたします。製剤の概要でございます。こちらの主剤は、先ほど御審議いただきましたモサプリドにクエン酸塩を加えたクエン酸塩水和物でございます。

効能・効果、用法・用量、添加剤等につきましては、記載のとおりです。

開発の経緯及び使用状況を御覧ください。本製剤は、牛における第一胃の運動機能低下の改善を目的とした動物用医薬品として開発されたものでございます。主剤は記載のとおりで、日本国内では消化管運動機能改善薬として人用医薬品が承認されております。動物用医薬品としてはイヌ用の薬、また馬用の薬が承認されております。海外では動物用医薬品としての使用はございません。

今般、DSファーマアニマルヘルス株式会社、名前が今変わっておりまして、現住友ファーマアニマルヘルス株式会社から承認申請がなされたところでございます。

5 ページから安全性に係る知見の概要でございます。まず、人に対する安全性です。主剤ですけれども、こちらはモサプリドクエン酸塩水和物ということで、先ほど御審議いただいたモサプリドをクエン酸塩としたもので、消化管運動促進薬として用いられるとございます。モサプリドにつきましては、食品安全委員会のほうで0.03 mg/kg 体重/日（モサプリドクエン酸塩として）でADIが設定されております。

クエン酸のほうですけれども、こちらは食品安全委員会において動物用医薬品及び飼料添加物としてADIを設定する必要がないということで評価済みでございます。

次に16行目から添加剤等でございます。本製剤の添加剤としては、流動化剤として形質無水ケイ酸、いわゆるシリカゲルでございます。あとは賦形剤として乾燥酵母細胞壁が使用されております。

シリカゲルのほうですけれども、こちらは食品添加物や医薬品添加物として使用されてございまして、JECFAにおいてADIを特定しないとされている成分になります。賦形剤の乾燥酵母細胞壁でございますけれども、こちらは酵母のほうで動物用ワクチン添加剤として過去に食品安全委員会で評価されているものでございます。分類は食品として摂取される成分となっております。

以上のことから、本製剤に含ま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人への健康影響は無視できる程度とまとめさせていただいております。

28行目から残留試験になりますけれども、こちらは先ほどのものと共通でございますので、御説明は割愛させていただきます。

9 ページを御覧ください。牛に対する安全性でございます。安全性試験と臨床試験が実施されております。まず安全性試験ですけれども、こちらは本製剤の常用量または3倍量を1日2回、3日間強制経口投与したもので、結論ですけれども、牛に対する安全性に問題はないと、特段の異常は見られなかったということでございます。

25行目から臨床試験になりますけれども、国内の4施設において臨床試験が実施されて

おります。こちらも結論だけ御紹介させていただきますと、10ページの3行目から、用法・用量の範囲で使用する場合、安全性に問題はないと考えたとさせていただいているところです。

ちょっと駆け足の説明になって恐縮ですが、11ページを御覧ください。食品健康影響評価でございます。こちらですが、まず、本製剤の主剤についてADIが設定されているとございます。その後、添加剤について人への健康影響は無視できる程度。

7行目からは残留試験の結果が記載されております。

17行目から本製剤の安全性試験及び臨床試験の結果、牛に対する安全性に問題はないとございます。

最後の19行目から結論でございますけれども、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えたということでまとめさせていただいているところでございます。

駆け足になりまして恐縮ですが、御説明は以上となります。

〇〇〇座長、お願いいたします。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

それでは、順に見ていきたいと思えます。たった今、主剤のモサプリドの評価を終えたばかりですので、我々も非常に頭に入りやすいところかと思えますが、4ページです。冒頭にまず主剤の説明がありまして、この製剤では1 g中にクエン酸塩水和物として21.2 mgが入っているということで、効能はさきの主剤の議論のとおりであります。用法・用量が来まして、今回は添加剤として流動化剤、形質無水ケイ酸と賦形剤で乾燥酵母細胞壁が含まれているということです。開発の経緯につきましては、我々がとやかく言う筋合いではないように思います。

5ページの人に対する安全性については、既に我々がADIを設定したところであるということが書いてありまして、添加剤については、無水ケイ酸についてADIを特定する必要はない。それから、賦形剤は添加剤として既に評価されていて、食品として摂取される成分だという評価であります。したがって、ここまでのところでは本製剤も添加剤についても基本的には評価がなされていて、人への健康影響は無視できる程度と我々は考えますよということが5ページの26行目までに記載されております。

ここまでに、先生方、いかがでしょうか。記載ぶりも含めてこのような取りまとめに御同意いただいてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。全ての先生が御了解いただけたと思えます。

それから、5ページの28行目から、これは先ほどの主剤の評価書に書いたとおりでありまして、残留試験、牛の結果が続いております。これが8ページまで続いておりますが、この記載はモサプリドの評価書と同様の記載ということですので、先ほどの審議のとおり、先生方には特に問題点はないというふうに御理解いただいているものと思います。よろしゅうございましょうか。ありがとうございます。

9 ページに行きまして、そうであれば牛に対する安全性が 9 ページ、10 ページに載っておりますが、これまた安全性試験で過剰量を投与した場合、それから臨床試験としていわゆる通常の使用をした場合、いずれについても牛に特段の問題は生じなかったという事実が記載されております。9 ページ、10 ページの記載であります。

先生方、ここは何かお気づきになられたところはございませんでしょうか。このような表現でよろしいですか。

皆さん同意くださっていると思います。

そうしますと、11 ページの食品健康影響評価であります。ここまでが御同意いただけたのであれば、ここの結論であります、まず、主剤のADIが0.03 mg/kg 体重/日であること、牛に対する安全性に問題はないこと、少なくとも乳汁中には代謝物M-1が出てくるのであって、親は出てきませんよというようなことが書いてあります。牛に対する安全性試験と臨床試験で問題は何もなかった。ADIも設定されている。したがって、19行目以下ですが、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人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えたという我々の結論であります。

ここにつきまして、先生方、いかがでしょうか。御同意いただいてよろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、これまでの審議を基に、牛用プロナミド散 2 %に係る評価をまとめたいと思います。牛用プロナミド散 2 %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、牛用プロナミド散 2 %が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えたということで、資料 4 を基に評価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、必要に応じて御意見を伺うことがあろうと思いますので、引き続きよろしく御対応いただきますようお願いいたします。事務局はこのような趣旨に沿って作業をお進めください。

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

○○○ 先生方の御協力によって、ここまでは極めて順調に議論を進めることができました。

最後に、事務局、4 のその他ですが、何かございますでしょうか。

○事務局 いいえ、ございません。先生方、円滑な審議に御協力いただき本当にありがとうございました。次回の調査会は調整ができ次第、改めて御連絡さしあげますので、よろしくお願いいたします。

○○○ どうもありがとうございました。

では、これで第253回「動物用医薬品専門調査会」の議事は全て終了いたしました。先生方の御協力に感謝いたします。では、暑いので、先生方、これからも御健康に気をつけ

てお過ごしください。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)