

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 265 回) 議事録

1. 日時 令和5年7月31日(月) 9:30~11:57

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 (ケトプロフェン) に係る食品健康影響評価について

(2) 動物用医薬品 (ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤 (ド
ラクシン KP)) に係る食品健康影響評価について

(3) 動物用医薬品 (フェノキシエタノール) 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)

舞田専門参考人

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員

(事務局)

及川次長、前間評価第二課長、寺谷評価調整官、矢野課長補佐、
守岡評価専門官、古野評価専門官、中評価専門職、木庭評価専門職、田村技術参与

5. 配布資料

- 資料 1 意見聴取要請（令和 5 年 7 月 31 日現在）
- 資料 2 （案）動物用医薬品評価書「ケトプロフェン」（第 3 版）
- 資料 3 （案）動物用医薬品評価書「ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン KP）」
- 資料 4 （案）動物用医薬品評価書「フェノキシエタノール」
- 参考資料 1 ケトプロフェン亜急性毒性試験結果一覧
- 参考資料 2 動物用医薬品評価書「ツラスロマイシン」（第 4 版）

6. 議事内容

〇〇〇 先生方、おはようございます。お暑い中を御協力いただきまして、ありがとうございます。

定刻となりましたので、ただいまより第 265 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、青木専門委員と伊吹専門委員が御欠席ということで、10 名の専門委員が御出席です。

また、後ほど出てまいりますフェノキシエタノールの審議の際には、〇〇に専門参考人としてお越しいただいております。〇〇は、後ほどフェノキシエタノールの審議になりましたら御参加いただけるとのことです。

本日の会議全体のスケジュールについては、お手元に「第 265 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、こちらを御覧ください。

では、議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

議事の確認の前に、先般、食品安全委員会事務局の人事異動がございましたので、御報告を申し上げます。

事務局長でございました〇〇が退官いたしまして、7月4日付で後任として〇〇が着任しております。

そして、〇〇の後任の事務局次長としまして〇〇が着任しております。御挨拶申し上げます。

○事務局 皆さん、はじめまして。7月4日付で事務局次長になりました〇〇でございます。

引き続きお世話になります。よろしくお願いいたします。

○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（ケトプロフェン）に係る食品健康影響評価について」、「動物用医薬品（ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシンKP））に係る食品健康影響評価について」、「動物用医薬品（フェノキシエタノール）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いております。

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、それから、資料1～4及び参考資料1、2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1～4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。不足の資料等がございましたら事務局にお知らせください。

〇〇〇 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報告を行ってください。

○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。

○○○ 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いて相違はございませんか。大丈夫でございましょうか。

ありがとうございます。

それでは、早速、議題 (1) 「動物用医薬品 (ケトプロフェン) に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思います。これは前回からの継続審議です。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

ケトプロフェンについて御説明いたします。資料 2 をお手元に御準備ください。

先ほど座長より紹介がございましたとおり、ケトプロフェンについて調査審議を行うのは 3 回目となっています。

前回は初めて動薬の審議に BMD 法を適用するという大きな審議をお願いいたしました。おかげさまでほとんどの調査審議が完了いたしまして、残す審議は僅かとなっております。本日も残っている部分、僅かなのですが、後ほど御説明させていただきますが、CSAF という不確実係数をブレイクダウンしてほかの値に置き換えるということを検討する新しい概念にチャレンジいただくこととなります。大きな山が続いて誠に恐縮ですが、御審議よろしく願いいたします。

それでは、早速、宿題について御説明いたします。

なお、前回から修正したものは青字で記載していますが、その部分に対するコメントはござ

いませんでしたので、主なポイントのみ御説明をさせていただきます。

それでは、26 ページ、(10) を御覧ください。こちらの試験を参考資料とする理由を脚注に GLP 不適合だからと記載しておりましたが、それよりも系統や性別が不明であることを理由にすべきとの御意見を反映し、修正したところでございます。

次の 27 ページの (12) を御覧ください。こちらは 104 週間発がん性試験と並行して実施されたものですが、その旨を記載した脚注が抜けておりましたので追記いたしました。

続きまして 34 ページ、(23) を御覧ください。こちらは〇〇より御提示いただきました論文について追記したもので、イヌにケトプロフェンを投与した場合、腸管循環が関与する可能性が示唆されたということを示すものでございます。後ほど、この記載でよろしいか御審議をお願いできればと思います。

続きまして、39 ページ 26 行目です。こちらは牛とラットの肝ミクロソームを用いた比較代謝試験の結果を記した文章ですが、牛とラット双方で未変化体に加え、同じ代謝物がみられており、そこから導き出される結論を明確化すべきとの御指摘を受けて修正をしたものでございます。読み上げさせていただきます。「牛にケトプロフェンを投与した場合に生成され人が食する代謝物は、各毒性試験においてラットにケトプロフェンを投与した際に体内で生成される代謝物と同様であることが示唆された」としています。後ほど、この記載でよろしいか御審議をお願いできればと思います。

続きまして 53 ページ、(11) を御覧ください。実質は 54 ページにはなるのですが、次のページに進んでいただきまして、こちらは急性毒性試験（サル）でございます。54 ページ 7 行目から修正が入っております。本件はサルに嘔吐とフィブリノーゲンの高値がみられたものの、前回提示した案ではこれらを毒性と取らない案として御提示しておりました。前回の調査審議において毒性と取るべきとの合意が得られましたので、評価書の記載ルールに従いまして、7 行目から毒性と取った所見を文章から削除いたしまして、表 44 のとおり修正をしてあります。また、15 行目から結論も修正が入っております。結論は、嘔吐及び嘔吐物の発現頻度の増加が

9 mg 投与以上の投与群の雌でみられたことから、NOAEL を 3 としています。後ほど、この記載でよろしいか御審議をお願いいたします。

続きまして 58 ページ、(5) でございます。こちらも参考資料とした理由を GLP 非適合等と脚注に記載しておりましたが、こちらは寄生虫が認められた試験でございますので、そちらを理由にすべきと前回の審議結果を反映して修正したところでございます。

以上が前回からの宿題となります。駆け足になりましたが、34 ページのイヌの試験の追記と 39 ページの比較代謝試験の記載の修正と 54 ページのサルに記載、この 3 つについて主に御審議をいただければと思います。よろしくをお願いいたします。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

それでは、先生方、御記憶も戻ったところで、順次やや大きめの修正について議論したいと思います。

まず、先生方、34 ページをお開きください。

これは (23)、20 行目からです。薬物動態試験、イヌに静脈内投与又は経口投与した試験であります。これについて〇〇から情報提供がございまして、このような記載を追記しております。

〇〇が御都合上少し遅れるということで、まだお見えになっておりませんので、〇〇から特にコメントをいただくことはできませんが、先生方、これは事前に内容を御覧いただいていると思いますが、何か御意見はございましょうか。

すっきりした記述になっていると思いますが、よろしいですか。では、この記述を基本的に追記ということですが、御承認いただいたと考えてよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。では、ここにこのような記載を入れるということにしたいと思えます。

それから、ちょっと飛びます。39 ページ、これは 38 ページの 15 行目から肝ミクロソーム代謝試験でラットと牛の代謝を比較したものですが、39 ページの 26 行目から文章を少し修文

してくださいました。非常に分かりやすい記述になったと思います。

この点について、〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 もうちょっと分かりやすくできるかなと思ひまして、青の最初に「人が食する可能性のある」を持ってきて、「牛のケトプロフェン代謝物は」とつなげてしまうと仰いたいことがつながっていくのではないかと思ひました。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうすると、ここの青字の部分は冒頭に「人が食する可能性がある代謝物は、」ですか。

〇〇〇 「人が食する可能性のある牛のケトプロフェン代謝物は、」とするともうちょっと意味合いが伝わるかなと思ひます。

〇〇〇 承知いたしました。

先生方、ただいまの修正意見ですが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

では、ここについては〇〇の御意見に沿って少し修文させていただきたいと思ひます。どうもありがとうございます。

それから、最後に議論が必要な場所が、嘔吐とフィブリノーゲンの高値でしたか。これは前回の議論で、53 ページの 39 行目からの (11) の 13 週間亜急性毒性試験 (サル) ですが、嘔吐は偶発というわけにはいかないでしょうという議論を受けまして、まず大きなところでは、初めは 54 ページの 7 行目から嘔吐はみられたが有害影響ではないだろうというようなことを書いておりましたが、この部分を削除いたしまして、投与に起因するものということですので、19 行目からの表 44 にこれらの事実を記載しまして、それで、文章としては、15 行目から「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、嘔吐及び嘔吐物の発現頻度増加が 9 mg/kg 体重/日以上の雌でみられたことから、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と判断した」と修文しております。この「見られた」はひらがなが良いかもしれないですね。

このような修文について、先生方、いかがでしょうか。御承認いただいでよろしいですか。

ありがとうございます。

では、ここまでの記載はこのように修正するというので、そうすると、引き続き生殖発生毒性からですかね。

では、事務局、説明をよろしくお願ひいたします。

○事務局 承知いたしました。

未審議の試験について御説明いたします。

60 ページ、(3) ラットを用いた分娩期に休薬をした周産期投与試験について御説明をさせていただきます。ラットにケトプロフェンを0、0.1、0.5、1または2 mg を1日1回投与した試験でございます、対照群は2群ございます。投与を行う時期が異なります。まず1群目といたしまして、妊娠10日から授乳6日まで、ただし妊娠11日から授乳1日までを休薬したものの。そして、もう一群でございますが、妊娠11日から授乳6日まで、ただし妊娠18日から授乳1日まで休薬をしているという群でございます。説明しやすいように、妊娠10日から投与した群を第1群、妊娠11日から投与した群を第2群と仮にここでは呼ばさせていただきます。母動物は一般状態の観察、体重、摂餌量の測定を行い、自然分娩をさせまして、出生7日後に剖検をしています。出生児は生死確認、一般状態観察、性別確認を行い、出生4日に1腹当たり8匹になるよう調整をしています。

毒性と取った所見を表48にまとめています。死亡はみられませんでした。母動物について、両群とも一般状態、妊娠期間、出産、剖検所見、着床痕数に投与に起因するような影響はみられませんでした。児動物も両群投与に起因する影響はみられませんでした。

前後して恐縮ですが、11行目から毒性所見と取らなかったものを列記しています。

まず母動物ですが、第2群におきまして、0.5 mg と1 mg で妊娠期間の有為な高値がみられていますが、これは対照群が背景値を下回る妊娠期間の低値を示したためと判断して毒性と取っておりません。また、第1群の2 mg と第2群の1 mg で着床痕数の低値がみられましたが、こちらは統計学的有意差がなく、着床は被験物質投与開始前の事象でございますことから、被験物質とは無関係と判断しています。

そして、児動物ですが、第1群の2 mgと第2群の1 mgで産児数の低値がみられましたが、これは先ほどの着床数の低値に起因するものであり、投与とは無関係と判断しています。

以上より、母動物の一般毒性は第1群2 mg投与で体重増加等がみられたことからNOAEL1 mg、分娩に関する毒性は第1群1 mg以上で流産痕数高値がみられたことからNOAELを0.5、出生児に関する毒性はいずれも毒性影響がみられなかったことから、最高投与量である2 mgをNOAELとしています。

以上が事務局の案でございます。

62 ページに進んでいただきまして、ボックスの中の2ポツ目と3ポツ目を御覧ください。

試験者とFDAと事務局の案で少し違いがございますので、御説明いたします。試験者は母動物の死亡率や出産に影響がなかったとして、いずれの所見も毒性と取らず、NOAELは設定しておりません。そして、FDAですが、母動物の妊娠期間延長など、そして、児動物の着床痕数低値などを理由に、NOAELを0.5としています。

今回もFDAと試験者と結論に一部ずれがございますので、ポイントとなる所見を見ていきたいと思います。

まず、FDAが毒性と取っている着床痕数ですが、先ほど申し上げましたとおり、統計学的有意差はなく、そもそも着床は投与前に起こる事象であることから、こちら御同意をいただければ着床痕数低値は毒性と取らなくてよいかと思えます。

また、こちらもFDAが毒性と取っている妊娠期間の延長でございますが、確かにケトプロフェンの特徴でございますが、有意差もついてはいるのですが、対照群の妊娠期間がそもそも短かったからという点に御同意いただける場合は、こちらも毒性と取らないでよろしいかと思えます。

そうなりますと、残るポイントは流産痕数の増加を毒性影響として取るかということになるのですが、流産痕数ですが、根拠となるデータをこちらで確認しましたところ、その平均は対照群で0.7なのに対し、第1群の1 mgと2 mg投与で1.4と倍近くはね上がります。ですが、

有意差はついておらず、事務局でさらに確認をしたところ、少なくとも 1 mg は 2 匹のみやたらと流産痕数が高い個体があったことを確認しています。ですが、平均が 0.7 から 1.4 と倍になっていることを考慮いたしまして、事務局案ではこの流産痕数を毒性と取っています。

今申し上げました主に 3 つのポイント、着床痕数低値、妊娠期間延長を毒性と取らないこと、そして、流産痕数の高値を毒性と取ること、この点に関しまして、ぜひ重点的に御審議をいただければと思います。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。

一応これは周産期投与試験という名前です。よろしいかと思いますが、あるいは妊娠前及び妊娠初期投与試験、タイトルはこれで良いと思いますが、少し申請者の理解もしくは結論と FDA の判断がずれているというところがあって、幾つかについて議論が必要ということでもあります。

ここについては、基本的に事務局の説明は筋が通っているように座長は感じましたが、生殖発生毒性が御専門の〇〇、少し御意見を伺えますでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

流産痕数の高値についてですが、確かに有意差がついているように見えるのですが、着床数なども考慮して俯瞰的に判断する必要があると思います。事務局よりコメントをいただいたデータは投与のスケジュールが妊娠 10 から 16 日の実験についてだと思いますが、例えば妊娠 11 から 17 日のデータでも 1 mg/kg では流産着床痕数が 4 などが 2 腹いたりするのですが、これはよく見ますと、そもそも着床数自体が少ない個体など含まれていたりするわけなのです。実際に送っていただいた手元の資料ですと、資料の参照 23 の 551 ページにそのデータが載っていたりするのですが、着床痕数が 2 つで流産ゼロもいるのです。だから、2 分の 2 ですね。それはこの考え方からすると正常という判断になるのですが、そもそもこの 2 分の 2 は本当にデータとして混ぜて良いのかなどという議論にもなりますし、資料の参照 23 にも記載があります通り、私も特に剤の影響がなくてもこういうことが起こることはしばしば経験していますので、一概に流産着床痕数のみで毒性と判断するには疑問を感じます。従いまして結論を申

上げますと、流産着床痕数のわずかな増加をこの剤の毒性影響として捉える必要はないと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

この点について、〇〇も基本的に用いたのが SD ラットであるということを考えると、彼らは時として、大体一つの試験で妊娠動物を 100 程度取りますと、数匹がリッターサイズ 1 桁、しかも 2 や 3 などが出るということはしばしばあることですので、たまたまそれが高用量群に偏ったという可能性のほうが高いという判断でよろしいかと思いますが、この辺り、いかがでしょうか。先生方、どなたか御意見はございますか。

では、大体御同意いただいたと考えてよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

それで、僕は用語が気に入らないので、申し訳ないのですが、一つ修正をお願いします。流産痕数という言葉ですが、生殖発生毒性の分野でこのような言葉は聞いたことがありませんで、表を見ますと、**implantation site**、これは着床数です。これがあって、**pups born** ですから出産児数があって、その引き算をした数字が **unaccounted site** と書いてありまして、要は着床はあったのだが、実際に出産には至らなかったサイトというようなことだと思います妊娠末期に母動物を帝王切開して子宮内容物を観察したのであれば、例えば **macerated fetus** など胎児が死亡した時期に応じて様々な用語があるのですが、この試験では出産後に検査していますから、児の生死に関わらず着床の痕跡しか残っていないはずですので、着床数と出産児数の差とでも言っておいたほうが、何か特別なことが起こっているというわけではないことが読者に誤解なく伝わるような気がします。〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 その表記で結構かと思います。

〇〇〇 申し訳ありませんが、ここは流産痕数でしたか。この言葉は着床数と出産児数との差というような程度のやわらかい表現に修正ということでお願いいたします。

〇事務局 承知いたしました。こちらは毒性と取らなくなりますので、いずれにせよ表からは

消えますが、もしかしたら上に何かしら理由をつけて書くかもしれませんが、その際にはその言葉を使わせていただきます。

〇〇〇 ありがとうございます。よろしくお願いいたします。

そうすると、これで周産期の毒性については結論が出たということでよろしいですか。2世代試験からもう一度議論が必要ですか。それとも、そちらは必要ないということですか。

では、よろしくお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

もう一つ未審議の試験がございますので、そちらの御説明をさせていただきます。

67 ページを御覧ください。

(9) 発生毒性試験でございます。説明させていただきます。妊娠の後に妊娠6～19日の間、ケトプロフェンを0、0.3、1、4又は14 mgを1日1回反復経口投与した試験でございます。母動物は一般状態、体重、摂餌量の測定を行いまして、妊娠20日目に剖検をし、4 mg以下の投与群について胎児の外表、内臓、骨格検査を実施しています。

毒性影響として取った所見を表50にまとめてあります。12 mg投与で2匹の母動物が死亡し、1匹安楽死しています。4 mg投与以下は母動物も胎児も毒性影響なしでございます。

結論ですが、動物の12 mg投与群において表のとおり一般状態の悪化及び剖検所見がみられましたため、動物の一般毒性をNOAEL4 mgとしています。胎児は4 mgまでしかみておりませんが、何も毒性影響がございませんでしたので、最高投与量である4をNOAELとしています。催奇形性も4 mg投与までしかみていませんので、その用量まではなしという結論にしています。

19行目のボックスを御覧ください。事務局案と試験者の見解は同じで、全て4 mgがNOAELとなっております。FDAとは若干異なりまして、母動物の一般毒性のNOAELが異なります。FDAは4 mgの剖検で胎盤の癒着、肝臓、腎臓の腫大等がみられたとしてNOAELを1 mgとしています。事務局でデータを確認いたしました。各群25匹剖検してそれぞれの所見がみ

られているのは僅か1匹程度とかなり少なく、また、用量依存性もみられず、単発でした。よって、事務局案では4 mgの所見を毒性とは取ってごさいません。

〇〇からもこの点、コメントを頂戴しております。69ページを御覧ください。

原文を確認したところ、単発で各濃度に子宮内容物暗赤色、皮膚の脱毛、肝臓の腫大が認められたのみなので、毒性とは捉えない案でよいと思いますというコメントを頂戴しております。

各種NOAELを4 mgと取る事務局の案でよろしいか、御審議をよろしくお願ひいたします。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

では、ここも〇〇にまずはお伺ひして、その後、〇〇を含めて生殖発生毒性の専門以外の先生の御意見も伺ひたいと思います。

〇〇、まずいかがでしょうか。

〇〇〇 データの詳細を確認しましたが、事務局の言うとおりに、本当に単発例で1例ある程度で、あと、用量反応性もないということですので、この判断で間違いはないと思います。

〇〇〇 ありがとうございました。

それでは、〇〇、コメントを頂戴します。これは親の病理所見についてだと思ひますが、〇〇、何か追加はごさいますか。

〇〇〇 ここに書かれたとおりに、濃度依存性などはごさいませんでしたので、捉えないという案で願ひします。

〇〇〇 ありがとうございました。

そうしますと、先生方、事務局の説明どおりに御同意いただいたということによろしゅうごさいましようか。

ありがとうございます。

1点事務局にお尋ねしたいのですが、最高用量の12 mg/kg群では母親の死亡が2例あったということですから、多分23匹の母親が生き残っていて、それらの動物から生存胎児が得られたのですよね。しかし、それにもかかわらず胎児の検査はしなかったということ、どこか

に記載しますか。

○事務局 承知いたしました。後ほど詳細を確認した上で追記させていただきます。

○○○ 普通、本試験で用いる用量は用量設定試験できっちり決めておくべきであって、本試験でこの用量を最高用量にすると行ってスタートした以上、生存胎児が得られたのであれば胎児検査データをきちんと出すべきだと思いますが、この試験では何故か高用量群の胎児検査が実施されていません。4 mg まで催奇形性も何もないということで、NOAEL4 mg は問題ないと思いますが、理由を記載することなく高用量群でのみ胎児検査を実施しなかった旨が記載されていたのでは何か都合の悪いことを隠しているようにも勘繰られますので、以後、ちょっと注意してみてくださいと思います。よろしく願いいたします。

では、事務局にお返しいたします。

○事務局 承知いたしました。

続きの御説明をさせていただきます。

70 ページを御覧ください。

こちらは、修正は入っておりませんが、現在の ADI 設定根拠となる薬理的 NOAEL が記載されておりますので御紹介いたします。26 行目から記載されております、ウサギの血小板凝集阻害に基づき設定された NOAEL の 0.1 mg、こちらが現在の ADI 設定根拠となっております。

続きまして、72 ページまで進んでいただけますでしょうか。

2 行目の (3) にあるヒトの試験で得られました NOAEL の 3 mg、こちらは後ほど御説明いたしますが、EU が 2005 年と 2006 年の評価で実施した際に ADI の設定根拠とした試験でございます。こちらも御紹介でございます。

では、73 ページを御覧ください。

国際機関等における評価でございます。こちらは事実関係を淡々と記載したのみなのですが、念のため御説明をさせていただきます。

まず、EMA の評価でございます。EMA は 1995 年及び 1996 年に評価を実施しております、その後、2020 年に再度評価を実施しております。初回は先ほど御紹介したヒトのデータを根拠といたしまして、薬理的 ADI である 0.005 mg を ADI として採用してございました。ですが、2020 年に再評価を実施いたしまして、ADI が変更になっております。御存じのとおり、ラット 2 世代繁殖試験で得られた腎乳頭壊死をエンドポイントといたしまして、BMD 法を適用し、安全係数も CSAF、後ほど御説明いたしますが、こちらを適用して、毒性学的 ADI である 0.005、初回と同じ数ですが、こちらを採用しているところでございます。

2 の FDA の評価でございます。FDA は 2021 年に評価を実施しています。内容は 2020 年に EMA が実施したものと同様ですので割愛いたしますが、同じく BMD 法と CSAF を適用いたしまして、0.005 を ADI として設定しているところでございます。

次のページに行ってくださいまして、豪州ですが、こちらは 2001 年に評価してから変更はございませんので、説明は割愛とさせていただきます。結論のみ御紹介いたしますと、現在の食品安全委員会の評価結果と同様、ウサギの血小板凝集阻害から薬理的 ADI を算出いたしまして、0.01 としています。

75 ページからは前回審議済みの BMD 法の適用に係る記載ですので、説明は割愛いたします。

座長、この後、結論の食品健康影響評価の説明に入りますので、短いですが、ここで一度切らせていただきます。73 ページの EMA、FDA の評価について適切に記載されているか、御審議いただければと思います。お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございました。

それでは、先生方、73 ページにお戻りください。

これは、今、EMA、ヨーロッパの評価と FDA、米国での評価、それから、豪州での評価は変わっていないということで、若干の文言の修正であります。言っていることは、ヨーロッパもアメリカも少なくとも BMDL 法を用いましたよというようなことと、そのときは BMDL₁₀ で

はなくて5を使っていますよということと、もう一つ、通常、デフォルトの Uncertainty factor が 100 なのですが、これを分解しまして、CSAF と略されますが、化学物質特異的調整係数で、100 ではなくて 7.6 を取ったというようなことが解説されております。

細かいところについては一部ブラックボックス的なところもありますが、要約するとこのような記述になろうかと思えます。先生方、このような記述について何か御指摘あるいはコメント等はございますか。どうぞ御遠慮なくお聞かせください。

この程度の記載でよろしゅうございましょうか。特に挙手もございませんし、先生方のお顔を見ておきますと、概ね御同意いただいているというようなお顔に見えます。

では、ここの記載については、このようにさせていただくということにしたいと思えます。

75 ページからは、我々が実際に前回広瀬先生にもお越しいただいて議論したことが記載されております。事務局、これでよろしいですか。

○事務局 承知いたしました。

それでは、続きの説明をさせていただきます。

78 ページを御覧ください。

食品健康影響評価です。時間の関係上、全て読み上げることはいたしません。

1点〇〇からコメントがございましたが、そのほかの先生からコメントは頂戴してございません。

ポイントのみ申し上げます。

まず2行目でございます。ケトプロフェンは抗炎症薬であるということが記載されております。

3行目から牛の動態でございます。ケトプロフェンは速やかに吸収されまして、尿中に速やかに排泄されるということが記載されています。また、反復投与をいたしましたところ、TRR は脂肪を除いて全ての組織で経時的に減少して、順調に体外に出ていくということが示されています。投与10時間後には、注射部位を除きまして胆汁、腎臓、肝臓、小腸、肺の順で高位を

示したということも記載されていますが、各臓器の TAR がかなり低くて、いずれも最終投与 10 時間後では 1%未満になったということが記載されています。

10 行目から代謝物でございます。標識したケトプロフェンを牛に投与した結果、可食部中で最も多くみられた化合物はケトプロフェンと M1 であったということが記載されています。

そして、その M1 とケトプロフェンを測定対象とした牛の残留試験について 13 行目から記載してございまして。残留は注射部位を除いて腎臓で最も高く、脂肪、筋肉、肝臓の順で高値を示しましたが、筋肉と死亡に関しましては 24 時間後以降、あと、肝臓と腎臓に関しては 48 時間以降 LOQ 未満となったということが記載されています。M1 も脂肪と筋肉からは最終投与 24 時間後移行、あと、肝臓、腎臓も 48 時間以降 LOQ 未満となったということが記載されています。

19 行目から比較代謝試験でございます。ラットと牛の肝ミクロソームを用いたケトプロフェンの vitro 試験の結果、ラット、牛ともに未変化体に加えまして 4 種類の代謝物が生成され、主要な代謝物は牛で M1、ラットで M1 及び M14 だったということが記載されています。

22 からラットの動態でございます。ラットは、こちら速やかに吸収されまして、大部分が糞尿中に排泄されるということが記載されています。また、ラットはケトプロフェンを経口投与いたしますと S 異性体が優先しまして、生体内における異性体の変換が R 体から S 体に変わるということが示唆されています。そのほか、ラットではケトプロフェンへの血漿中の腸管循環の関与、そして、胎児、乳汁移行性についても示されているところでございます。

29 行目から遺伝毒性試験の結果でございます。ケトプロフェンに関しましては、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられるということが記載されてございまして、〇〇から、31 行目、ケトプロフェンが 2 回続いて出ておりましたので、こちらは消して良いのではないかという御指摘をいただいております。

34 行目から、今回、M1 に関しましても陰性でございまして、遺伝毒性はないと考えたということを記載しています。

36 行目から各種毒性試験の結果でございますが、主な所見が腸管の炎症性変化及びびらん／潰瘍、そして、腎乳頭の壊死、分娩の遅延、これらが特徴的な所見であったということを記載しています。

39 行目、発がん性試験、発がん性はみられなかったとしております。

40 行目、発生毒性試験、催奇形性はみられなかったとしております。

次のページに行ってくださいまして、最も低い投与量で認められた毒性影響はケトプロフェンのラットを用いた 2 世代繁殖試験における F₁ 世代雌雄の親でみられました腎乳頭壊死でございます。LOAEL は 0.1 mg と判断されています。

ただ、いつもだったらこれで終わりなのですが、前回 BMD 法を適用いたしましたので、4 行目から追記をしています。用量反応評価に BMD 法を適用いたしまして、ケトプロフェンの経口投与による 2 世代繁殖試験における F₁ 世代の雌の親動物にみられた腎乳頭壊死の BMDL₁₀ である、こちらは失礼いたしました。スペースになってありますが、「である」を入れさせていただきます。である 0.065 mg/kg 体重/日を毒性学 ADI 設定の POD とすることにしたという結論になっております。

これ以降、安全係数の話が出てまいりますので、一度ここで切りまして、この結論でよろしいか御審議をいただければと思います。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。

今、事務局から説明があったとおりでありまして、我々としては BMDL 法を採用したというところが一番大きいところだと思います。それで、最終的には、BMD 法を適用するという事で、安全係数も通常どおりでよいかという議論に結びつけたいのですが、その前に、78 ページからの記載について、〇〇からは、29 行目からのやや長い一文について 2 回ケトプロフェンが出てくるから 1 つ削ったほうが良いですよという御指摘をいただいて、修正しております。

文章表現について、78 ページから一通り先生方は見ていただいていると思いますが、ここについてこれでよろしいということにしてよろしゅうございますか。もしお気づきの点があれば

ば、何か。

先生方はうなずいてくださっておりますので、では、文章についてはこれでよいということにして、そうすると、一番大きいところは、まず我々は **BMD** 法を適用しますよというところですね。これについて、例えば 79 ページの 3 行目、4 行目、改行されています。座長個人は、2 行目から 3 行目で **LOAEL** は **0.1 mg/kg** 体重/日と判断されたと来て、改行したときに「そこで」というような言葉でも補うと前後の連絡がつくかなというような気もいたします。「用量-反応評価に **BMD** 法を適用し」との記載は決して間違いではありませんが、やや唐突な感じが残りますので、「そこで」のような言葉を少し補ってはいかがかと思いますが、先生方、いかがでしょうか。余計な言葉でしょうか。特に御不安はなさそうにも見えますが、よろしいですか。

では、ここは「そこで」を一言補うようにしたいと思います。

〇〇、どうぞ。よろしく願いいたします。

〇〇〇 前回の審議についていけない部分があったのかもしれませんが、そもそも **BMDL** 法を使っているのは **NOAEL** が得られなかったということなのではないかと思っているのですが、まずそれでよろしかったでしょうか。

〇〇〇 我々の理解は、どうしても捨て置けない 2 世代試験の中でみられた親動物の腎乳頭壊死が **POD** に引っかかる問題ではないかということで、**LOAEL** しか取られていないものから、**NOAEL** 相当量を求める必要があるということで求めたという理解でよろしいかと思えます。

〇〇〇 それであれば、やはりこれまでの評価書と全然違うので、**LOAEL** は出ていて **NOAEL** は出ていないですが、**BMD** 法を使ったということのつなぎとして何かあったほうが良いと思いますが、もうちょっとはっきり書いても良いような気はしますが、いずれにしても何かの接続的な文章、ないしは今のような接続詞を入れるということには賛成いたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

そういたしますと、単に「そこで」というだけよりは、あらゆる試験に共通して出現する腎乳頭壊死について、NOAEL が取れずに 2 世代試験の結果が LOAEL のみになってしまうというような、前回の議論でお示しした一覧表を見て、こういう理由でというような言葉を少し補ったほうがよろしいというような御指摘かと理解いたします。

〇〇、そういう御趣旨でよろしいですか。

〇〇〇 ありがとうございます。そのとおりです。

〇〇〇 ありがとうございます。

いかがでしょうか。ほかの先生方もこの点については〇〇の御指摘に御同意いただけますか。

では、ここは少し座長でお預かりさせていただいて、改行してしまったので、改行しておいて「そこで」では乱暴だろうというような御指摘かと思えます。少し適切な文言を入れることを考えて、改めて先生方に一度御意見を伺いたいと思えます。どうもありがとうございました。

そのほかにこのまとめ方について何か御意見はございますか。大丈夫ですか。

それで、安全係数の議論はこれからもう一回説明いただけるのですね。

では、安全係数に関する議論に移りたいと思えます。事務局、お願いいたします。

〇事務局 承知いたしました。

少し長くなりますが、御容赦いただければと思えます。

かねてより御紹介させていただいておりますが、今回、FDA、EMA が CSAF、ちなみにこれは WHO の読み方でございまして、アメリカでは DDEF というような読み方になるのですが、この概念を適用いたしまして、不確実係数である 7.6 を採用しています。

これに関連いたしまして、事務局より 3 点御説明させていただきます。

まず 1 点目が考え方でございまして、なぜ FDA、EMA が 7.6 という数値にたどり着いたのか、その考え方を事務局で分かった範囲で御説明をさせていただきます。

そして、2 点目といたしまして、1 点目として御説明した考え方を適用するために必要な数値について、本日活用可能なものを御紹介させていただきます。

最後に、安全係数に関する国際動向と食品安全委員会のルールに関して御説明させていただきます。

まず1点目、考え方について御説明いたします。

机上配布資料1及び机上配布資料2をお手元に御準備ください。

それでは、7.6の算出方法について御説明いたします。

まず、CSAFとは何ぞやということを簡単に御説明させていただきます。

机上配布資料の3ページ目、図を御覧ください。

不確実係数は種差の10、個体差の10を乗じまして、100を適用することが多いと理解しています。種差、個体差の中をそれぞれトキシコキネティクス、こちらは体内動態でございます。それとトキシコダイナミクス、こちらは作用メカニズムでございます。この2つの観点からさらにブレークダウンをしまして、中段にあるとおり、4.0、2.5、3.16、3.16というデフォルト値にまずは分解いたします。その上で、それぞれの数値を別の数値、すなわちこれがCSAFらしいのですが、こちらに置き換えることが可能か検討する手法になっております。

1ページ目に戻っていただけますでしょうか。

表1を御覧ください。表1の上段が先ほど御紹介いたしましたデフォルト値でございます。下段がFDA、EMAが採用した差し替えた数値です。御覧いただきますと、種差と個体差ともにダイナミクスのトキシコダイナミクス、TDと呼ばせていただきますが、TDについては修正なしのデフォルト値を採用しておりますが、トキシコキネティクス、TKと呼ばせていただきますが、こちらについては双方数値が変更になっています。種差のTKは4.0から0.4に、そして、個体差は3.16から2.4に変更になっています。

では、この変更した数値を導き出した方法を御説明いたします。2の種差TKの算出というところを御覧ください。その下にボックスがあると思いますが、種差TKの求め方は、今回であれば動物がラットですので、ラットとヒトの体内動態試験の結果を比較いたしまして算出することになります。今回、EMA、FDAはAUCを用いて算出しています。

机上配布資料2を御覧いただけますか。

1枚おめくりいただきまして、①と書いてあるものを御覧ください。こちらがラットのUCです。横軸にラットに投与したケトプロフェンの量を、縦軸にAUCをプロットした図です。図4は最高投与量を含めたもの、図5が最高投与量を除いたものでございます。

まず、POD近辺の最高値、POD近辺が正しいということで、最高値を除いた傾きが最も化学的に優れているという理由が下のTable1のカラーのところに書いてあるのですが、そういった理由で最高投与量を含めない図である図5を採用しています。

そして、雄と雌の図があると思いますが、よりコンサバな雄の数値を採用することにしたしております。

結論ですが、採用したのは右下の図でございまして、傾きはオレンジマーカーが引いてありますが、31.96です。

以上がラットでございます。

次にヒトについて御説明させていただきます。

そのまま机上配布資料2をもう一枚めくっていただきまして、②を御覧ください。こちらは、申請企業より提出された10本の論文に記載されていたデータをもとにプロットした図でございまして。残念ながら10本の論文は提出されておらず、詳細が不明なのですが、どうやらプロットすると図7のようになるようでございます。この傾きを求めますと、5.97です。このヒトの傾き5.97を先ほど得られたラットの傾き31.96で割った値が0.19となります。FDAはさらにこれに約2を乗じまして、0.4を種差のTKとして採用しています。約2を乗じている理由といたしましては、より傷つけやすい分集団がいる可能性を考慮したとFDAは報告書に記載しています。

以上、種差のTKは、先ほど申し上げましたとおり0.4を採用しているのですが、0.4を求めた背景はこのような背景です。

続きまして、左右して恐縮ですが、机上配布資料1に戻っていただきまして、2ページ目を

御覧ください。

先ほど種差の TK の求め方を御説明いたしました。今回は個体差の TK の算出方法について御説明いたします。ボックスを御覧ください。個体差の TK は健康なヒトと影響を受けやすいヒトの体内動態試験の結果等を用いて比較をしていくのですが、中央値と 95 パーセンタイル値を比較することでばらつきを比較するそうです。

また前後して大変恐縮ですが、机上配布資料 2、今度は 1 ページ進んでいただきまして③を御覧ください。こちらは、申請企業より提出のあった 17 本の論文より、健康、そして、影響を受けやすいと思われるヒトにケトプロフェンを投与して得られた AUC を特定いただきまして、その 95 パーセンタイル値を中央値で割った数値を算出し、さらにここから詳細が不明なのですが、モンテカルロ法を用いて分析を行いますと、図 17 が得られると言っております。この図 17 の中央値が 1.73 でございます。当初この 1.73 を個体差 TK として採用することを検討したようです。ですが、実はこの 17 本の論文の中に意図的に含めなかった論文が 1 本ございまして、それが末期の腎臓病患者にケトプロフェンを投与した試験でございました。申請企業といたしましては、末期の腎臓病患者に毎日牛肉を食べさせるということは想定されるシナリオではないので、含めなかったようなのですが、これを含めないのは不適として、1.73 という数値は採用を見送っています。

そのまま机上配布資料 2 の④を御覧ください。最終的に採用されたアプローチがこちらなのですが、表 15 を御覧ください。こちらは論文 3 本より得られましたヒトの AUC となっておりまして、上から健康な成人、若い関節炎患者、年老いた関節炎患者、そして、末期の腎臓病患者、この一番下が先ほど意図的に除いていた論文になるのですが、こちらの論文より得られた AUC が単回投与と反復投与した場合で記載されています。単回投与の AUC を見ていただきますと、5.92、5.49、6.96、7.02 とさして大きな差がないことが分かるかと思えます。他方、反復投与した場合の末期の腎臓病患者の AUC に関しましては、17.00 とほかと比較してかなり大きな数値が得られております。これをもとに、FDA は健康の方と末期の腎臓病患者の方の

AUC の差が 2.4 倍として、個体差の TK を 2.4 と算出しております。

この話のみ聞きますと、健康な方 5.92 の単回投与と腎臓病患者の 17 を割ったように聞こえるのですが、これを割りますと 2.8 です。逆に腎臓病患者の方の単回と反復投与を割ると 2.4 ですので、恐らくこの数値を用いたのではないかなと思いますが、開きが約 2.4 になり、こちらの 2.4 を個体差の TK として採用しています。

この種差の TK0.4、そして、個体差の TK2.4 をデフォルト値と置き換えて掛け合わせることで、7.6 という数値を導き出しています。

長くなって恐縮ですが、以上が考え方です。

次に、説明事項の 2 点目を簡単に御説明させていただきます。

この CSAF というものはなじみのない概念でございまして、ガイドラインも食品安全委員会では整備されているわけでもございませんので、どのような考え方を採用するかというところは FDA、EMA の用いた方法を考慮に入れながら、この調査会で適切なものを採用すればよいのですが、その考え方を適用する数値については、バイアスがかからないように、また、ミスリードされないように、評価指針上ルールがございまして。

我々が調査審議に用いるデータは、GLP 施設で OECD や VICH のガイドラインに従い実施した試験結果、国際機関や主要国地域の報告書、そして、調査会が適切と認めた公表論文が基本となっています。

今回、種差、個体差も論文のデータを用いたのは分かりましたが、その論文の多くが提出されておらず、背景が分からない状態でございます。提出されていないデータの多くは人にケトプロフェンを投与したものなのですが、投与した対象の人種であるとか人数、投与方法等に関しては分からないというところでございます。FDA と EMA が採用した数値自体は報告書にございますので、それを用いることはできますが、それが適切かというところは審議が必要かと思っております。

そして、最後の説明でございます。国際動向と食品安全委員会のルールについて御説明いた

します。

前後して恐縮です。机上配布資料1の3ページを御覧ください。

3ページの下からでございます。国際動向ですが、JECFAはCSAFを安息香酸ダイオキシンの評価に実際に使用した実績がございます。また、農薬ではありますが、JMPRも9成分に対して使用した実績がございます。ただ、動物用医薬品の評価においてJECFAがCSAFを使用したという実績は事務局で見つけることはできませんでした。

次のページに行ってくださいまして、動薬ではないのですが、EPAにおいてはCSAFに当たるDDEFのガイドラインを有してございまして、PFOS等の評価に使用しております。

また、こちらもEMAではないのですが、EFSAに関しては不確実係数に関するガイドラインを持っております。

先ほど御紹介したEPA、EFSAともに、動薬の審査機関であるFDA、EMAではございません。FDA、EMAではCSAFを使用した例は大変限られておりまして、今回のケトプロフェンと、あと、EMAではアルトレノゲストというものに使用したという実例しか見つけることはできませんでした。このような状態でございます。

最後に、食品安全委員会のルールについて御説明いたします。動薬の評価指針では、2の(1)にありますとおり、安全係数は100を基本とするということとしておりまして、中身を読んでもいただきますと、追加をすることは想定しているものの、安全係数を下げるとことはあまり念頭に置いていない記載になっております。ほかの調査会も類似した様子なのですが、最近作成されました器具・容器包装の評価指針のみCSAFを活用できるように記載がなされているところでございます。

3のまとめを御覧ください。現状、安全係数は100が基本となっております。食品安全委員会としてそれより低い係数を採用することは決して否定はしていないのですが、例外的に100より小さい係数を用いる場合は、その妥当性を十分検討して評価書に記載する必要があると考えているところでございます。

長くなりましたが、7.6に至る考え方は、一部不明瞭な部分が残るものの、概略が分かりました。ただ、その考え方を適用する数値を引用した論文は提出されていないという状況でございます。この状況で100を採用することが適切か、あるいはCSAFを適用することが適切か、御審議をいただければと思います。

長くなりましたが、切らせていただきます。

〇〇からコメントを頂戴しておりまして、御紹介させていただきます。

79ページの35行目からございます。BMDL値はNOAELが得られない場合の代替法であるわけですので、安全係数を基本の100とすることに賛成です。海外評価機関ではずっと低い値を用いるようですが、根拠が分からない現状では安全係数を低く見積もるべきではないというコメントを頂戴しているところでございます。

大変長くなり恐縮ですが、以上、安全係数について御説明をさせていただきました。安全係数は何を用いるか御審議いただければと思います。

〇〇〇 どうもありがとうございました。膨大な説明だったと思いますし、いろいろと資料を集めていただきました。事務局の御努力にまずは敬意を表します。どうも御苦労さまでした。

その上で先生方と議論をしたいと思いますが、最初に事務局が概念を説明してくださったとおりでして、机上配布資料1の3ページにありますように、我々がデフォルトで用いている不確実係数の100は個体差で10と種差で10だぞということは皆さんほぼ御承知いただいていると思います。これをChemical-specific Adjustment Factorsというような概念でさらに分解していくと、種差と個体差についてそれぞれ、種差の場合はトキシコキネティクスで4、ダイナミクスで2.5、個体差の場合はキネティクス、ダイナミクスともに3.16と分解することができるというような議論が、この分野で進んでいるということでもあります。

また、詳細は省きますが、キネティクスは、種が違うと、あるいは個体が違うと、ばく露量がどれ程違うかというような推定に役立つということとして、ダイナミクスは、個体が違うと、あるいは種が違うと、作用するメカニズムがどのように違うかというようなことを考える指標

になり得るというようなことです。

少なくとも、FDA でありますとか、EMA でしたか、ヨーロッパでの議論では、どちらを考
えるに当たっても、トキシコダイナミクスに関してはデフォルトのデータを使っておりますの
で、作用メカニズムはヒトでも動物でも変わらないであろうし、個体差の原因にはならんであ
ろうと考えているようです。つまり、どんなヒトにもどんな動物にも基本的には同じ **Mode of
Action** で毒性が出るということを想定しているようです。

一方、ばく露量に関しては、キネティクスを使って、それも AUC をパラメータとして、動
物種の間で、あるいはヒトと様々な実験動物の間でどれ程差があるかですとか、個体差がどれ
程あるかを議論しているようです。

ところが、事務局が丁寧に説明してくださったとおりで、ある種の計算をしたらしいという
ところまではほぼ間違いなく追いかけられたと思いますが、そういった計算の根拠となるヒト
の論文が複数報あるにもかかわらず、個体差の TK に関して除外した論文が 1 報あることは理
解できても、計算の根拠となった 17 論文が一つも提出されていません。したがって、我々にと
っては見たことのないデータに基づいてこういう数字が出ましたと報告されているに過ぎない
というのが、今の状況だと思います。

これについて、〇〇からは、議論がなされたということは分かったが、根拠論文がないので、
よその機関が求めた数値をうのみにして使うことは控えたほうがよろしいのではないかという
御意見かと思います。

まず〇〇、お考えはそのようなことでよろしゅうございましょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

コメントは CSAF の資料が回ってくる前にお送りしたので、そのことはまるで分からないで
お送りしたのですけれど、今、お話を伺って、理解は大分進んだのですが、例えば肝心のとい
いますか、結局、2.4 という個体 TK を出したときの根拠がシングルドーズで適用したときの
AUC と反復投与の AUC を割ったということで、これがやはり理解できない。健常人の方の

AUC で反復投与で 5.41 などが出ていますが、これは信用できるかどうか分からないというお話であると、〇〇が言われたように、結局、最後まで責任を持ってないというか、判断の基準が持ってないまま、えいやで決めることになると思うので、この際、安全係数を下げるというか、100 を下回る根拠としては少し薄いのではないかと、それは今の気持ちとしては変わらないこととお伝えしたいと思います。よろしくお祈りします。

〇〇〇 先生、御意見ありがとうございました。

〇〇からは、率直かつ我々の責任も考えた上での御意見が頂戴できたと思います。

この辺りについて、代謝の先生あるいは代謝と毒性の関係にお詳しい先生で、私の推測ですと〇〇、〇〇、あるいは〇〇あたりから何かアドバイスなり御意見なり伺えたらと思いますが、いかがでしょうか。

〇〇、申し訳ございません。よろしくお祈りします。

〇〇〇 基本的な考え方として、ヒトのデータの論文が特定できないのが議論のポイントになっていると思いますが、私、調べ方が足りないのですが、申請者が提出しているヒトの AUC を出している論文は特定できないのですか。そこを確認したいのですが。

〇〇〇 ありがとうございます。

事務局、申請者がこれに基づいてというのはこちらにはないのですか。

〇事務局 企業が FDA に提出したレポートの中に一覧がございますので、特定することは可能かもしれません。ですが、今回はリスク管理機関から提出された資料をもとに我々は評価をするのですが、それが今回含まれていませんでした。ですので、もし次回以降どうしてももう一回この議論が必要であれば、リスク管理機関で一式そろえて提出してくるということは十分可能かなと考えているところでございます。

したがいまして、御質問に答えますと、恐らく特定はできるのではないかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

という状況ですので、もし我々が全部データを見よう、あるいは見たいのであれば、もう一

回農林水産省に差し戻さなければいけなくなってしまって、恐らく半年や年単位で時間がかかるということではなかろうかという状況のようです。そうすると、企業からの申請があった後、証拠不十分なので追加資料を出してくださいと言って、結論を得るのが1年も遅れて良いのかというような議論にもつながるおそれがあるかということだと思います。

いかがでしょうか。〇〇、何か良いアイデアがもしおありでしたらお聞かせください。

〇〇〇 ありがとうございます。

CSAF なのですが、そもそも導入された経緯が、多分安全係数をより緻密にしたいという目標があって導入されたと記憶しております。緻密に計算できる状況である場合にこれが用いられると理解しているのですが、今回 FDA 等が導入したということなのですが、その論文マターが確認できていないという時点で、より緻密な係数を出すところから、少しそれが難しいのかなと考えております。もし CSAF を出すのであれば、いかに評価書評価ではあるのですが、少し論文の確認等も必要になるかと思えます。

それと、CSAF なのですが、JECFA などがこれまで通常の安全係数 100 で出していたものから緻密な安全係数が出せると判断したときにこの CSAF を用いたと記憶しております。たしかむやみやたらに導入しているわけではないという印象を持っております。なので、今回のケースとしては、通常どおりの安全係数を設定するほうがよいかなと思っておりまして、その上で、もしも追加の論文等があってより緻密なリスクの計算ができるということになった段階で CSAF 等を導入するのが良いのかなと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございました。

念のため、〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

私も同意見で、現在④に示されている AUC の根拠など論文の根拠がないと、なかなかこの CSAF の概念をそのまま今ここに持ってくるのは時期尚早かなと思いますので、またデータが

そろった時点で次の該当する剤に導入できれば導入していくという考え方でよいかと思えます。

〇〇〇 ありがとうございました。

いずれの先生方のお話を伺っても、はっきりとした根拠データを我々自身で確認した場合にはこういったCSAFを用いた評価も可能であるが、現時点でそのデータが示されていない以上、それらが提出された時点での再評価を拒否するものではないが、ここではデフォルトの安全係数100を使うべきという御意見かと思えます。座長といたしましても、先生方の御意見は極めて妥当な御判断かと思えます。

もしこれに反対される御意見がなければ、我々はBMDL₁₀に基づいて、なおかつ安全係数100を適用するという結論を下したいと思えますが、よろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

〇事務局 先生方、ありがとうございます。

それでは、結論のみ読み上げさせていただきます。

資料2、ケトプロフェンの評価書です。79ページの7行目からです。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、BMDL₁₀に、種間及び個体間の差異を考慮し、安全係数100を適用し、毒性学的ADIを0.00065 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えた。

そのまま少し飛んでいただきまして、19行目でございます。毒性学的ADIは薬理的ADIに比べ低い値であることから、ケトプロフェンのADIを0.00065 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断した。

以上より、ケトプロフェンの食品健康影響評価については、ADIを次の値を採用することが適当と考えられる。ケトプロフェン0.00065 mg/kg 体重/日。

以上が結論となります。これでよろしいでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございました。安全係数に関する議論が固まれば、結論は当然このようなことになると思います。

先生方、このような結論でよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

それでは、これまでの議論をもとにしてケトプロフェンに係る評価を取りまとめたいと思います。ケトプロフェン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、ケトプロフェンの ADI は 0.00065 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 2 をもとに評価書案を取りまとめたいと思います。

一部文言の修正をお預かりしておりますので、各専門委員におかれましては、趣旨に沿った文言修正案をお示ししたときに改めて御意見をお伺いしたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。

事務局はそのような趣旨で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、よろしく願いいたします。

先生方、BMD といい、CSAF といい、新しい考え方が盛りだくさんの評価でございました。深い御審議をありがとうございました。

○○○

○○、どうぞ。

○○○ 細かい表現で恐縮なのですが、61 ページの 12 行目です。「妊娠期間の有意な高値」と書いてあるのですが、これは延長とするのが適切かと思います。「妊娠期間の低値」については、適切な表現を考えないといけないと思いますが、高値、低値ではなくて延長や短縮という表現が適切かなと思いました。

○○○ ありがとうございます。

恐らく一般的な表現は延長と短縮だと思います。編集させていただきます。

よろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

では、引き続き、議題の（２）であります「動物用医薬品（ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン KP））に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思います。

では、事務局からこれについて御説明をお願いいたします。

○事務局 説明は代わりまして、事務局の〇〇と申します。よろしくをお願いいたします。

資料は、お手元に資料 3 と参考資料 1 を御準備ください。

はじめに、資料 3 のドラクシン KP の評価書を用いて御説明いたします。

資料 3 の表紙を御覧ください。

表紙の四角囲みでこの審議に係る経緯、背景を御説明しております。本製剤は、有効成分としてマクロライド系の抗生物質であるツラスロマイシンと、今御審議いただきましたケトプロフェンの 2 つの成分を含みます。抗菌性物質は動物用医薬品であっても肥料・飼料等専門調査会の所管とされておりますので、本製剤は肥料・飼料等専門調査会と動物用医薬品専門調査会の両調査会のリレー審議をお願いしています。

ツラスロマイシンについては既に 4 月に審議を完了しており、とりまとまったツラスロマイシンの評価書は参考資料 2 としてお配りしています。

今回、配合剤を用いた薬物動態と亜急性毒性試験の結果が提出されており、四角囲みのフォントルールにございますとおり、赤字では肥料・飼料等専門調査会で未審議の箇所、黄色マーカーは審議済みであるものの、特に再度よく御確認をいただきたい箇所として記載しておりますので、そちらを中心に御説明をしたいと思います。

それでは、5 ページ目をお開きください。

本製剤の概要です。

8 行目、本製剤の目的ですが、有効菌種は牛の肺炎菌でございます。この適応症ですが、ツ

ラスロマイシンの抗菌効果にケトプロフェンの解熱効果が付加されておりますので、適応症は牛の発熱を伴う細菌性肺炎でございます。

用法・用量は15行目に記載のとおりで、牛に単回皮下注射する製剤です。

添加剤は18行目以降に記載しているとおりです。

28行目以降には開発の経緯等を記載しておりますが、特にお伝えしたい点といたしましては、35行目、日本国内においても両成分は動物用医薬品として既に単剤の製剤の使用実績がございますということと、6ページ目の8行目以降に、本製剤は他国の中でも欧州や米国においても承認を取得し、複数の国で既に販売されているという状況です。

7ページをお開きください。

ここからが安全性に係る知見です。

4行目、ツラスロマイシンについては、ADIと薬剤耐性菌の評価結果を記載しております。

17行目には、今取りまとめていただきましたケトプロフェンの評価結果を記載いたします。

26行目以降、こちらが四角囲みで説明を入れておりますとおり、配合剤を用いた試験です。

37行目を御覧ください。薬物動態試験です。牛にツラスロマイシン単剤とケトプロフェン単剤、また、本製剤の配合剤を牛に単回投与し、薬物動態パラメータを算出したという試験でございます。

結果を9ページ目の表3に記載しております。表3を御覧ください。

表3の2群と3群がケトプロフェンの単剤投与で、一番下の4群が配合剤の結果でございます。皮下投与の3群と4群を比較しますと、 C_{max} は配合剤では0.33倍低値を、 T_{max} は4.8倍高値を、AUCは1.16倍高値を示しました。

8ページ目にお戻りください。

12行目の黄色い部分にこの結果についての申請者の考察を記載しております。3群である単剤と4群の本製剤の血漿中のケトプロフェン濃度の推移のモデルをそれぞれ作成し、本製剤のモデルの吸収速度定数を単剤皮下投与の値に置き換えた場合、良好な適合が確認されたことか

ら、本製剤投与群における変化の原因は吸収の遅延によるものと推測されたという内容でございます。なお、注射部位に投与薬剤の析出がみられなかったことから、吸収の遅延は薬剤の析出によるものではないということも確認されております。

結論ですが、以上の結果から、配合剤として皮下投与した場合、単剤投与と比較してケトプロフェンには吸収に遅延がみられたという結論でございます。

まずは、こちらの結果について申請者の考察のとおりに記載でよろしいか、御審議をお願いいたします。

一度座長にお返しいたします。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

今、事務局から御説明いただいたとおりです。それで、これは肥料・飼料専門調査会とのリレー審議でございますので、肥料・飼料で審議が済んでいた部分については、先生方、十分御承知と思いますが、よほどのことがなければ我々から修正依頼は出さないということですので、ただいまの説明も基本的には動物用医薬品専門調査会で審議すべき部分、すなわち合剤においてケトプロフェンの作用であったり、動態であったりであったと思います。

それで、ただいまの御説明ですと、合剤にした場合、単剤と比較してケトプロフェンが、なぜか吸収が少し遅くなって、そのおかげで C_{max} や T_{max} が少しずれるのでありますが、結果として AUC はほとんど変わっていないので、時間をかけて全量が吸収されるであろうと理解できるといような記載であります。

1つずつ繰り返しません、9ページの9行目まで、ここまでの概念整理としてこのような記述でよろしいかどうか、先生方に御意見を伺いたいと思います。いかがでしょうか。

ここは、代謝の先生方が基本的にこのような表現でよいとお考えいただければ、ほかの先生方も御同意いただけるのではないかと思います。そういう意味で一度、〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

8 ページの黄色のマーカーが引かれているところなのですが、この文章がぱっと入ってこないような気がしまして、これは結局、単剤と合剤で吸収速度定数が異なるという理解で良いのですか。そこが、この参照資料から読み解けなかったです。

〇〇〇 御指摘並びに御質問ありがとうございます。線形 2-コンパートメントモデルによる解析を行ったということは分かったのですが、今御指摘いただいたようなことでよろしいかという御質問かと思います。

〇事務局 事務局です。

御指摘のとおり、吸収速度定数、及び提出資料にはクリアランスの定数、いずれも単剤のモデルとの配合剤のモデル、それぞれ異なるものが算出されておまして、吸収速度定数を変えると適合がみられました。

ちなみに、この評価書には記載しておりませんが、排泄に関わるクリアランスの定数の置き換えでは適合がみられず、パラメータの変化が排泄機構の阻害によるものではないとも申請者は考察をしております。

〇〇〇 〇〇、どうぞ。

〇〇〇 ありがとうございます。

実際にはこの参照と書いてある、参照 2 ですね。概要の 22 ページの 6 の 1 項目のグラフのどれに当たりますか。

〇事務局 左下の 10、図ですと図 12 の 4 番が吸収速度定数とクリアランスを適合した場合の配合剤の予測モデルと、単剤の T03 群のケトプロフェンのモデルと T04 群の本製剤のモデルが記載されております。

〇〇〇 SC 群は単剤ですか。

〇事務局 SC 群とケトプロフェン単剤皮下投与の群でございます。

〇〇〇 単剤だと C_{max} が高くて、要するに、それに対して合剤は丸で消失速度が変わってきているということよろしいのですよね。

○事務局 はい。合剤は T04、白丸でございます。

○○○ そうすると、最初の立ち上がりのある吸収速度定数は変わらないという理解でよろしいのでしょうか。最初のトップに行くところの、要するに立ち上がりはいずれも黒丸も白丸も変わらないですよ。

○事務局 グラフではそうです。

○○○ ここが吸収に関わるところで、ここが次の分布と排泄に関わるところで、2-コンパートメントなのでこの下にもう一回、今度は速度が変わってくるのが、そこら辺が、このモデルのフィットというのがこの文章から私には少し理解し難いところがあるのですが、これだと要するに吸収の速度は両方とも同じだと言っているのですか。吸収速度に変わりはない。先ほど説明があったように、分布・排泄相に変化があるというのがこのグラフから言えるということによいのですか。

○事務局 こちらの評価書の黄色の記載は申請者の考察をそのまま記載したものではございません。申請者は、吸収速度定数が異なっていて、この吸収速度定数をケトプロフェン単剤のものに置き換えた場合、良好な適合が確認されたことから、吸収の遅延によるものと推測されたという考察の文章でございます。

○○○ 座長から1つよろしいですか。定数を変えるとフィットするということは、定数は傾きの部分ですので、傾きが違うということは、吸収速度は違うのだということになりませんか。

○○、この辺り、何かヘルプをいただけるところはございませうか。

○○○ 私も完全に理解できなかったのですが、多分○○が、○○もおっしゃっていますが、そういうことではないですか。吸収の定数を変えるとフィットするということなので、吸収速度定数が異なるということを行っているのではないのでしょうか。

○○○ ありがとうございます。

それでは、○○、ここは座長でお預かりして、彼らの言葉をそのまま書くとこうなのだが、

恐らく吸収速度が若干異なるなら異なるというような表現に修正が必要であれば修正するという
ことで、後ほど調整したいと思いますが、よろしいでしょうか。

〇〇〇 はい。ありがとうございます。

〇〇〇 では、そのようにさせていただきたいと思います。

そのほか、何かお気づきのところございますか。

では、申し訳ございません。若干時間も押しておりますので、次へ進めたいと思います。事
務局、お願いいたします。

○事務局

それでは、9ページ目をお開きください。

9ページ目の17行目からは、配合剤を用いた急性毒性試験の知見です。OECDガイドライ
ンに則り、ラットに本製剤を2,000と300単回強制経口投与した試験です。

結果を表4に示しました。10ページ目の表4を御覧ください。2,000の投与量で死亡が2例、
安楽死が1例みられました。また、症状は一般状態の変化に加え、消化管に対する所見がみら
れました。

10ページ目の3行目を御覧ください。この結果から、本製剤のLD₅₀は300~2,000と考
えられました。

6行目以降は、単剤としての毒性と配合剤としての毒性を比較検討した記載です。

8行目から、本製剤のLD₅₀は300~2,000で、それぞれの単剤で表すと御覧の用量です。ツ
ラスロマイシンを単回経口投与した急性毒性試験は、参考資料2に記載がございますが、LD₅₀
は2,000よりも大きいという結果でございました。また、ケトプロフェンはLD₅₀は単剤では
雄で235、雌では250でございました。また、観察された症状は、御覧の消化管に対する所見
がみられております。

以上より、当調査会では、配合剤の毒性はケトプロフェン単剤投与で認められる症状、消化
管に対する影響がみられ、LD₅₀の上限がケトプロフェン単剤投与と同程度であることから、ケ

トプロフェンによる影響が大きいと考えたのが一つの結果と、製剤の投与により新たな毒性の兆候の発現はないと考えた。この2つの結果を記載しております。

こちらについては、11 ページ目に〇〇から原案に賛成いたしますというコメントを頂戴しております。

11 ページ目をお開きください。

23 行目からは2週間亜急性毒性試験の知見を記載しております。続けて説明させていただきますと、こちらはラットに御覧の3用量を1日1回、2週間反復経口投与した試験でございます。御覧の各種検査を実施いたしました。

12 ページ目、毒性所見は表5に示しました。表5は13 ページ目に記載がございます。表の5を御覧ください。13 ページ目の17 行目に、肥飼料調査会では最高用量の雌でみられた御覧の貧血所見や脾臓の髄外造血等を毒性といたしました。

12 ページ目にお戻りください。

12 ページ目の2 行目以降、先ほどの御紹介した表5には毒性の所見を、2 行目以降には毒性所見以外の所見については文章で記載しております。血液学的検査においては軽度の変動がみられたものですか、14 行目には、雄の最高用量での網状赤血球の高値ですが、毒性所見としなかった理由としては、雌のような赤血球パラメータの有意な低値を伴っていないことを理由としております。

また、23 行目、病理組織学的検査においては、御覧の用量の雌雄の群において、脾臓の髄外造血がみられましたが、25 行目、重量の高値や血液学的変化を伴っていない、これらの理由から毒性所見とはしなかったと記載しております。

27 行目の黄色マーカーが本試験の NOAEL の結果でして、本試験における NOAEL は雄で最大投与量である 0.0667 を、雌では 0.0333 と考えたとしております。

こちらが御確認いただきたいポイントの一つでございます。

31 行目からは単剤と配合剤の毒性の比較、検討をした内容でございます。

34 行目以降は単剤投与の結果を記載しております。これはそれぞれツラスロマイシンとケトプロフェンの各評価書の記載内容を抜粋したものです。

34 行目、ツラスロマイシン単剤の亜急性毒性試験については、37 行目に最も低い NOAEL は、AST、ALT の高値がみられたことから、NOAEL は5 としております。

39 行目はケトプロフェン単剤の急性毒性試験についての記載ですが、その概要については、複数実施しておりますので、参考資料 1 に結果をまとめております。参考資料 1 も併せて御覧ください。

参考資料 1 の 1 ページ目の太枠に記載しているものが配合剤でみられた所見です。貧血所見が緑色、炎症の所見は黄色、脾臓の所見を青色で記載しております。

太枠の下が各種単剤投与の試験結果でございまして、配合剤でみられた所見以外に消化管や腎臓の所見がみられます。

最も低い用量でみられた影響ですが、参考資料の 2 ページ目、13 週間亜急性毒性試験の雄でみられた腎乳頭の壊死ですとか腺胃のびらん、こちらの NOAEL0.1 が最初の NOAEL でした。また、配合剤でみられた毒性所見としては、2 ページ目の表の一番下に記載されているもので、6 か月の 3 mg/kg の投与群において配合剤と同様の所見が認められております。

評価書の 13 ページ目にお戻りください。

評価書の 13 ページ目の 4 行目以降は、配合剤の毒性の比較に係る文章をまとめております。肥飼料調査会と動物用医薬品調査会としては、肥飼料調査会ではツラスロマイシンの審議を終えておりまして、2 週間投与してもツラスロマイシンの AST、ALT の高値の毒性をみられなかったことから、配合によるツラスロマイシンの毒性の増強はないと考えたと結論しております。

ケトプロフェンの所見については 7 行目以降、配合剤の最高用量でみられた炎症や貧血を示す毒性所見は、ケトプロフェン単剤を投与した急性毒性試験においてもみられた所見であること、また、6 か月 3 mg を投与した群において同様の配合剤でみられた所見がみられているこ

と、また、11行目、配合剤を用いた試験では、単剤で認められた腎乳頭壊死等の所見はみられていないこと、以上のことから、14行目以降に、配合剤の2週間投与においては、配合によるケトプロフェンの毒性作用の増強はないと考えたのを一つ結果として記載をしております。

以上、急性毒性試験と急性毒性試験について、それぞれの毒性の単剤との毒性の比較の結果も併せて記載をしておりますので、こちらについて内容の御確認と御審議をお願いいたします。

一度座長にお返しいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

基本的には合剤は急性毒性と亜急性毒性までしかデータがございませんので、ここまでで毒性のプロファイルを評価してしまうということになるかと思えます。それで、結論としましては、合剤にしたときにそれぞれケトプロフェンと、それから、このパートナーになりますツラスロマイシンがございますが、こちらとの毒性がそれぞれ単剤のときと同じように発現しているのみであって、相乗効果も、相加効果も、あるいはお互いに打ち消し合うような効果もないというようなことが記載されていると思えます。

先生方、順番に1個ずつやるよりは、急性毒性と亜急性毒性について何か記載に矛盾がある、あるいは考えたほうが良いというようなことがございましたら、どんどん御指摘いただけたらと思えますが、いかがでしょうか。

〇〇からは、大体うまく急性毒性についてはまとめられていて、内容に同意しますというようなお答えを頂戴しております。

〇〇も含めて、何かお気づきのことがあればどうぞ御遠慮なく、順不同で結構ですので、御指摘ください。いかがでしょうか。

では、〇〇、先生にあらかじめ頂戴した内容を先に話してしまいましたが、大体このような解釈でよろしいというような御意見と考えるとよろしゅうございませうでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。まとめていただいたとおりで全く結構です。

〇〇〇 ありがとうございます。

どうやら見る限り、我々が議論しなかったツラスロマイシン、これは抗生剤ですが、こちらの毒性はさほど大きくないので、見かけ上の NOAEL あるいは LOAEL はほぼケトプロフェンの影響をみていると考えてよいというようなデータで私も問題ないのではないかと思います、一般毒性の先生方、いかがでしょうか。

では、特に御指摘がないようでしたら、ここまではこの記載でよろしいという御判断をいただいたと判断してよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

では、引き続き 14 ページ以降ですね。事務局、お願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

14 ページ目をお開きください。

14 ページ目からは添加剤の安全性に係る記載です。こちら肥飼料調査会で審議済みの内容でございますが、申し訳ございません。7 行目から 8 行目に修正がございます。溶剤／安定剤として記載しているこの内容ですが、当委員会がワクチンの添加剤として評価しているというこの文言、ワクチンではなく、過去の動物用医薬品の添加剤としての評価実績がございまして、その内容は国際機関において MRL 設定不要と評価しているのが正しい記載でございましたので、こちらは過去の記載に合わせて修正させていただきたいと思っております。

もう一点、赤字で記載をしております 24 行目です。こちらは今回追記した箇所でございます、製剤のケトプロフェンと〇〇に反応して KPGE という成分を生成するのですが、その生成量は本製剤の有効期間の 2 年間で約 4 % であり、牛の体内では加水分解酵素によりケトプロフェンに緩やかに分解されます。

下の四角囲みに御確認いただきたい点を記載しておりまして、この KPGE については記載を維持するべきか。また、KPGE については、KPGE を牛に投与した際の安全性を確認した試験結果も提出されておりますが、今の案は記載不要と判断したものでございます。

こちらについて、〇〇から 15 ページ目にコメントを頂戴しておりまして。KPGE について

記載する意義は低く、また、牛へ投与した実験も不要ではないでしょうかというコメントを頂戴しております。

こちら2点について先に御確認いただきたく、一度座長にお返ししてよろしいでしょうか。

〇〇〇 承知しました。ありがとうございました。

まず1つ目の問題は、14ページの8行目です。これは食品安全委員会が動物用ワクチンの添加剤として使用される云々と来ているのですが、ワクチンではなくて「動物用医薬品の添加剤として」に修正したいということです。

これは我々が全ての資料を確認しているわけではございませんが、事務局が確認くださったことですので、先生方の御了解はいただけるものと思います。よろしゅうございましょうか。

それで、2つ目の問題が14ページの24行目からでして、〇〇とケトプロフェンがごく僅かに反応するようでした、24行目から28行目です。26行目にあるように、25℃の60%Room Humidity でしょうね。このような条件ですと4%程度反応すると記されています。反応してケトプロフェンプロピレングリコールエステルができるのだが、これは牛の体内ではすぐ加水分解でケトプロフェンになってしまうので、事実上、有効期限が2年あると、期限に迫ったものを投与すると KPGE が最大4%混じるのだが、投与してしまったらケトプロフェンに戻るといようなことが記載してあります。

事務局のボックスのお尋ねは、この24行目から28行目の記述についてのものですが、これ自体も削除してしまうかというお尋ねでよろしいですか。

ありがとうございます。

こういったなお書きがあります。実際の毒性なりリスクなりを評価する場合は、正直に書いてはあるのだが、事実上差はないに等しいので、残しておくか、あるいは削除してしまうかというようなお尋ねです。

これについて、〇〇からは、安定性も低い、生成量も少ない、なおかつ毒性についても決して高くはないのであれば、KPGE についての記載はむしろ混乱を招くのみなので、削除でよい

ではないかという御意見でした。

先生方、いかがでしょうか。削除してよいのであれば、すっきりさせたほうが座長もよいと思いますが、残したほうがよいという御意見の先生方はいらっしゃいますか。特にいらっしゃいませんか。

では、〇〇の御提案に沿って削除ということにしたいと思います。よろしくお願ひいたします。

では、ここに結論がつきましたので、以降、残留試験から食品健康影響評価について、事務局、よろしくお願ひいたします。

○事務局 ありがとうございます。

15 ページ目を御覧ください。

15 ページ目の 17 行目から、牛に本製剤を単回皮下投与した際の残留試験について記載をしております。ケトプロフェンについては、23 行目にケトプロフェン及び成分の評価書で残留マーカーとされていた M1 である代謝物濃度を測定しました。

15 行目から 16 行目にかけて改行して空白が多くなっておりますが、こちらは特に意味はなく、記載整備のミスでございますので、最終的には修正いたします。すみません。

結果については 16 ページ目を御覧ください。

6 行目にケトプロフェンの結果を記載しておりまして、組織中のケトプロフェン濃度は投与 18 日以降は全てその個体で LOQ 未満となった。また、代謝物ケトプロフェンの代謝物濃度は、投与 4 日以降全ての組織、個体において LOQ 未満となったとの記載でございます。

17 ページ目以降は結果の表を記載しております。

残留試験については以上で、20 ページ目をお開きください。

20 ページ目からは対象家畜である牛に対する安全性の知見です。安全性試験及び臨床試験が 2 つずつ提出されておりましたが、肥飼料調査会で審議した結果、記載の内容で御了承いただいております。

20 ページ目は、牛に 5 倍量を 3 回投与する試験でございます。

また、21 ページ目に記載をしているのは、注射部位に常用量を皮下に 7 日間隔で 3 回反復投与したという試験でございます。いずれの安全性試験においても、注射部位では少し反応がみられましたが、牛に対する一般状態や臨床観察において本製剤に関連する所見は認められず、牛に対しての安全性に問題はないと考えたのが結論でございます。

22 ページ目から臨床試験の 1 つ目、23 ページ目に 2 つ目の臨床試験がございまして、臨床試験は本製剤を用法・用量どおり使用した場合における結果をみておりますが、こちらもいずれも牛に対する安全性に問題はないと考えたという結論でございます。

こちらについては、特に動薬専門調査会の先生方からコメント等は頂戴しておりません。

25 ページ目をお開きください。

食品健康影響評価でございます。時間の関係から読み上げは省略させていただきますが、各項目でただいま御説明いたしました内容の結論の部分を列挙しているものでございます。

事務局からの説明は以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、最後の残留と安全性についてですが、まず残留については、単剤での評価の場合と合剤での評価の場合でやはり特に大きな齟齬はないと思いますので、このままデータが 20 ページまで追記されていると御理解いただければと思いますが、〇〇、〇〇、これで特段問題はないということに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、20 ページ以降、牛に対する安全性に関する部分については、基本的に既に肥料・飼料等専門調査会が内容を確認してくださっておりますので、それと、事前に配付資料をお送りしたところで特段のコメントがございませんでしたので、このままでよろしいということをして全ての先生方が御同意くださったと判断いたしますが、大丈夫ですか。

ありがとうございます。

その上で、25 ページです。ここについても、基本的には既に肥料・飼料等専門調査会で議論していただいているのですが、一部、ケトプロフェンに係る議論については赤字で追記がございます。その上で、25 ページ 26 行目から、本製剤の安全性試験及び臨床試験の結果、常用量で適切に使用する場合、本製剤投与による牛に対する安全性に問題はないと考えたとまとめられています。したがって、ちょっと飛んで、29 行目からです。「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、肥料・飼料等専門調査会の結論を我々としても承認するというようにまとめたいと思いますが、先生方、いかがでしょうか。文言修正も含めてで結構ですが、何かコメントをいただくことがございましたら、どうぞ御遠慮なく御指摘ください。

〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 非常にささいな点なのですが、22 ページの 12 行目の最後、「心筋層」と「層」が入っているのですが、これがぴんとこなかったのですが、心筋のみで良いように思ったのですが。

〇〇〇 ありがとうございます。

恐らく病理学的な所見だと思いますが、現状ですと、22 ページ 12 行目から、心筋層、腎皮質、肝臓門脈域への単核細胞の浸潤が認められたというようなところで、心筋への浸潤と心筋層への浸潤で「層」が要るかという御指摘ですね。

〇〇〇 はい。心臓自体は層状構造かというところなのですが。

〇〇〇 いかがでしょうか。病理の先生、〇〇と〇〇と両方いらっしゃいますが、先生方の御意見はいかがでしょうか。

〇〇〇 〇〇の御意見に賛成します。よろしく申し上げます。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

念のため、〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 私も〇〇の御意見に賛成したいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 〇〇の御意見も伺えたらと私は思いますが。

〇〇〇 ごめんなさい。〇〇を忘れていました。

〇〇、よろしく申し上げます。

〇〇〇 いえいえ、私も〇〇の意見に賛成でして、「層」は必要ないかと思えます。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしたら、ここは座長で預からせていただいて、こちらの委員会からは「層」は不要でないかという意見があるので、少し言葉を調整させていただくということにしたいと思えます。

そのほかに何か御意見はございますか。

それでは、ここまでの審議をもとにしてツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン KP）に係る評価をまとめたいと思えます。一部表現について座長がお預かりした点、それから、肥料・飼料専門調査会との議論が必要な点が残りましたが、ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン KP）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、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、資料3をもとに評価書案を取りまとめたいと思えます。

各専門委員におかれましては、必要に応じて内容の御確認をお願いすると思えますので、よろしく願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

本件については、御意見をいただきました内容については、座長と御相談しながら事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様にご確認いただきますので、どうぞよろしく願いいたします。

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。

〇〇〇 どうぞよろしくお願いいたします。

これで2つ目の議題まで終わりました。先生方、2時間お話ししたところで誠に恐縮ですが、このまま3つ目の議題に進ませていただきたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

では、議題の(3)「動物用医薬品(フェノキシエタノール)に係る食品健康影響評価について」に移りたいと思います。

ここからは専門参考人の〇〇にも御参加いただきます。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは早速、事務局、御説明をお願いしてよろしいでしょうか。

○事務局 説明者は代わりまして、〇〇から説明させていただきます。

それでは、資料4と机上配布資料3、机上配布資料4を御準備ください。

まずは、資料4のフェノキシエタノールから説明させていただきます。

フェノキシエタノールは、動物用医薬品「バイオネネ」の新規承認申請に伴う評価を行うものです。今回は、「Ⅰ. 評価対象動物用医薬品の概要」から「Ⅱ. 2. 残留試験」までを御審議いただくために資料を準備いたしました。時間の都合にもよりますが、それ以降の内容については、次回以降の調査会で御審議いただく予定としております。

また、評価書案の中に赤字で示されているところがありますが、そちらは専門委員等のコメントを踏まえて修正した文言となっております。

それでは、4ページをお開きください。

概要について説明いたします。

用途はすずき目魚類の麻酔剤でございます。

また、有効成分、構造式については、評価書を御覧いただきたいと思います。

使用状況については、フェノキシエタノールは日本、米国及びEU等において、医薬品及び化粧品類の防腐剤や保存剤として古くから幅広く使用されているものでございます。

6 ページをお開きください。

安全性に係る知見の概要でございます。各種動態や代謝試験で用いた標識フェノキシエタノールは、図1及び図2のとおりでございます。

16行目以降のコメントボックスを御覧ください。この章で確認いただきたいことを記載させていただきました。確認していただきたい事項を説明してから、薬物動態試験について説明したいと思います。

今回の薬物動態試験では、すずき目魚類とラットの比較代謝を確認したいところでございますが、すずき目魚類の代謝試験が実施されておりませんでした。すずき目魚類で代謝試験を実施していませんが、ラットの試験や魚の肝臓の酵素の存在により、すずき目魚類の体内でフェノキシエタノールは肝臓で代謝され、フェノキシ酢酸になるとして以降の試験を実施しております。このロジックで問題ないか、確認いただきたいと思っております。

ロジックについて説明いたします。

21行目の1番を御覧ください。まず、ラットにおける主要代謝物はフェノキシ酢酸でございます。

次に2番ですが、ラットでフェノキシエタノールからフェノキシ酢酸に代謝される過程においては、肝臓におけるアルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素が関与しており、これらの酵素は魚でも同様に存在し、肝臓で最も酵素活性が高いことが知られています。

にじますの標識フェノキシエタノールを用いた薬物動態試験において、肝臓、胆嚢で高い放射活性を示した後、速やかに減少しており、腎排泄よりも胆汁排泄が優位と考えられるということが分かっております。

こちら、〇〇からの御指摘により、赤字で修正させていただいております。

魚においてフェノキシエタノールは肝臓で代謝されると考えられたことから、すずき目魚類における肝臓でのフェノキシエタノールの代謝物としては、ラットと同様にラットの主要代謝物と同じであるフェノキシ酢酸と考えられました。

しかしながら、ぶりやまだいの薬物代謝試験において、フェノキシエタノールの排出は速やかであったとともに、肝臓における代謝物のフェノキシ酢酸は僅かであったことから、フェノキシエタノールは肝臓でほとんど代謝を受けず、速やかに排出されると考えられました。

以降実施の残留試験におきましては、フェノキシエタノールで測定を実施しております。

7ページをお開きください。

このことについて、〇〇と〇〇から御意見をいただいておりますが、まずは薬物動態試験の内容を確認いただいたほうが分かりやすいと思いますので、まず薬物動態試験について簡単に説明したいと思います。

それでは、7ページ14行目からです。(1)薬物動態(ぶり①)の試験ですが、こちらはぶりをフェノキシエタノールの麻酔液に5分間浸漬して、浸漬投与後速やかに飼育水槽に戻し、経時的に組織等を採取してフェノキシエタノールの濃度を測定したものでございます。

文中の赤字は、〇〇と〇〇から麻酔の後の戻し方法について記載するようとの御指摘がありましたので、追記しております。以降の試験についても赤字で追記をしております。

結果は8ページの表1のとおりでございますが、フェノキシエタノールは浸漬直後に最高濃度を示した後、速やかに低下しました。浸漬投与30分後からLOQ未満の組織がみられ、最終的に胆汁と脳が投与後180分後にLOQ未満となりました。

7ページの31行目に戻っていただきまして、このことにより、フェノキシエタノールは主に鰓上皮細胞から吸収され、各臓器に分布し、胆汁中に排泄されると考えられました。

こちら、〇〇により、文中に鰓の毛細血管で吸収としておりましたが、鰓上皮細胞が適切との御意見をいただきましたので、修正をしております。

次に、9ページをお開きください。

先ほどのぶり①の試験より、フェノキシエタノールが肝臓に分布していたことから、ぶりの②の試験では肝臓での代謝物を調べた試験です。こちらはぶりをフェノキシエタノールの麻酔液に浸漬した後、清浄な人工海水で体表の麻酔液を洗い流し、覚醒用の水槽の飼育水に移して、

経時的に肝臓を採取して、肝臓中のフェノキシエタノールとフェノキシ酢酸濃度を測定したものでございます。

先ほど事務局からロジックの確認をお願いしておりますが、すずき目魚類での代謝の試験は実施しておりませんが、代謝物はフェノキシ酢酸と考えて調べております。

結果ですが、表2を御覧ください。フェノキシエタノールは浸漬直後に最高値を示しましたが、浸漬15分後には急激に下がり、180分後には未検出となりました。フェノキシ酢酸は浸漬直後に僅かにみられましたが、15分後には未検出となりました。このことにより、浸漬後、体内に吸収されたフェノキシエタノールは肝臓ではほとんど代謝を受けず、速やかに排泄される可能性が考えられました。

10ページを御覧ください。

こちらはぶり③の試験が記載されております。ぶりから排泄されたフェノキシエタノールとフェノキシ酢酸を調べるために、覚醒用の飼育水中のフェノキシエタノールとフェノキシ酢酸の濃度を調べた試験でございます。

表3を御覧ください。飼育水中のフェノキシエタノールは移動後10分後から検出され、30分以降大きな変動はみられませんでした。フェノキシ酢酸は僅かに30分から検出され、その後少しずつ増えていきました。

12行目ですが、このことにより、フェノキシエタノールは浸漬投与後、大部分が未代謝のまま、一部は肝臓でフェノキシ酢酸に代謝されて、鰓から速やかに体外に排泄されと考えられました。

〇〇より、胆汁中のフェノキシ酢酸は糞とともに排出されるので、短時間での飼育水中での上昇は考えにくいことから、検出されたフェノキシ酢酸は鰓から体外へ排泄されていることを指しているものと御意見をいただいておりますので、赤字で文章を修正しております。

次に、11ページをお開きください。

ぶりの④の試験です。こちらは水温別に血漿中のフェノキシエタノールの濃度を調べたもの

でございます。

表4を御覧ください。3水温ともに浸漬直後に最高濃度を示し、その後減少し、60分後以降はLOQ未満となりました。

次に、19行目以降はまだいの試験でございます。まだいの試験は①から④までありまして、いずれもぶりと同じ試験をしており、結果も同様の推移を示したことから、説明は割愛させていただきます。

次に、14ページの24行目からにじますの試験です。放射能で標識されたフェノキシエタノールをにじますに浸漬投与して、組織中の放射能をLSCで測定した結果です。にじますなので、すずき目魚類ではありませんが、この試験において標識フェノキシエタノールを使用して魚におけるフェノキシエタノールの動態を示した試験なので記載しております。

表9が結果ですが、フェノキシエタノールは速やかに脳、特に小脳に分布し、また、他臓器では肝臓及び胆嚢で高い値を示し、経時的に増加していきました。このことから、フェノキシエタノールは吸収後、速やかに脳、特に小脳に分布し、主に胆汁を介して速やかに排泄されると考えられました。

また、オートラジオグラムの試験について記載しておりましたが、〇〇より、オートラジオグラムの記載が混在しており、結論が分かりにくくなっているのを削除してはどうかという御意見がございました。削除しても問題ないか、御確認をお願いします。

〇〇〇 事務局、薬物動態は物すごく多いので、魚まで一旦議論をさせていただきたいと思いますが、よろしいですか。

〇事務局 ありがとうございます。

〇〇〇 ここから座長がお預かりしてよろしいですか。

〇事務局 はい。よろしく申し上げます。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

それでは、フェノキシエタノールについて議論するのでありますが、まずは薬物動態と代謝

についてお話をしたいと思います。

それで、6ページの16行目からのボックスで、今、事務局からまず大きな確認事項として挙げられておりますので、これについて議論したいと思います。要は、農薬等でも同じことだと思いますが、ヒトに対する悪影響の有無あるいはリスクの大小を評価する場合には、これが適用される動物での代謝が確認できていて、我々ヒトを含む哺乳類でも同じものしかできてこないということが分かっているならば、親化合物の濃度のみでトレースしていけば、魚の中でできてくるものは全て親化合物を投与した毒性試験で発生しているので、安全性の評価ができると思われるわけですが、今回の場合はラットの代謝についてデータがあるものの、魚については、説明にもあったように、薬物動態はみているが、代謝はきちんとみていない。どこまでいっても親化合物がいつ頃消えたかというような話になっているということでもあります。ところが、常識的に魚の専門家から見れば、基本的にはラットと同じような代謝をすると考えて大丈夫ですよというような説明があります。

ここについて、魚の専門家であらっしゃる〇〇に本日お越しいただいておりますので、誠に恐縮ですが、こう考えて大丈夫かどうかについて御解説いただけましたらありがたいです。

〇〇〇 代謝物としてフェノキシ酢酸が実際に検出されているということ、それから、どういう酵素で代謝を受けるかということから考えると、これはラットと同じ代謝経路を取るとみなして問題はないと考えています。

魚の特徴として、肝臓の代謝を受ける前に鰓からそのままの形で排泄されるという経路があると考えられているのですが、それを証明するのがなかなか難しいのですが、ここで示されている薬物代謝の試験の(2)です。要するに、ばく露して直ちに飼育水に移して、水の中にどれほど出てくるかというデータを見ると、このデータはまさに鰓から排泄されているというデータとしか考えにくいデータになっていますので、厳密に言うともうちょっとしっかりした飼育装置を使って測定はするのですが、このデータを見る限り、鰓からかなり短時間のうちに出てきているなど受け取れますので、事務局の作成したこのロジックで間違いはないと考えてい

るところです。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

というような〇〇の御説明です。それで、まず、〇〇の御解説、それから、事務局のロジック、これらについてももしさらなる質問がございましたら、どうぞ御遠慮なくお尋ねください。

ここはよろしいですか。

そうすると、我々は、〇〇からお伺いしたとおり、魚においても基本的にはラットと同じような代謝がなされるので、親化合物を実験動物に投与した実験結果は、この薬剤で処理された魚を食べたときに、量的な問題はさておき、我々ヒトがばく露される物質と同一のものを評価済みであると考えてよいと、先生方、御同意いただけましたね。

そうであれば、〇〇からコメントを頂戴したとおりで、このロジックが成り立てば、このまま評価して問題ないということになるかと思いますが、全ての先生方、このロジックについては御同意いただいたと判断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。

では、これで1つ目の問題はクリアできましたので、あとは順番に御説明いただいた点について見ていきたいと思います。

7ページにお進みください。

7ページに薬物動態の1つ目の試験がございます。〇〇から少し修文をいただいております。

それで、これに対して〇〇からのお尋ねがあります。例えば薬物動態試験では、5分間浸漬後、正常な人工海水で体表の麻酔薬を洗い流し、覚醒用水槽の飼育水に移してと記載してあるので、統一したほうがよいかと思いましたがというようなところですが、これは文言の問題で、〇〇、これでよろしゅうございましょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

こちらに関しては、文言というよりかは、投与後すぐに投与をやめて水槽に移したというと

ころが重要かと思ひまして、これは追加したほうが良いのではないかとコメントしました。

〇〇〇 失礼いたしました。

修正いただけたということで、多分〇〇のお尋ねと〇〇がせつかくですので〇〇にお伺いしたいというようなところが同じではないかと思いますが、こういうデータで、先ほど水で洗って、それで新しい海水に戻すとすぐに水の中に物が出てくるということから、鰓から直ちに排泄されていると考えてよいかということで、私のお尋ねは、比較的こういう実験はなされていて、ここで出てくればそう考えるのが魚類の薬物動態についてのいわばコンセンサスのようなものとなっていると考えてよろしゅうございましょうか。

〇〇〇 鰓からの排泄の証明は、実は非常に狭い水槽を使って1匹ずつ収容して、体の前部と後部に分けて採水するという形をとったデータを取るのが一般的なのです。というのは、一つの水槽の中ですと尿や糞の影響が出てくるので、鰓からの排泄という証明ができないのです。この場合、非常に短時間ですので、糞や尿の影響は考えにくいので、正常な水に移して飼育水中にどれ程出てくるかは、まさに鰓から排泄されたとしか考えにくいデータになっているという意味です。

〇〇〇 ありがとうございます。私が確認したかったのはまさしくそこでして、びっくりしておしっこしてしまっていないかということですが、大丈夫ということです。

先生方、そのような御説明で納得していただけますでしょうか。

ありがとうございます。

そうすると、①の試験から②の9ページですね。これがまさしく先ほど〇〇の御説明にあったとおりで、鰓から出てきた証拠、あるいはそれを強く示唆するデータであるので、浸漬後0分ということは、直ちに最も多い量が出てくる。これは肝臓中の濃度ですか。失礼いたしました。このようなデータになるということです。

順に先生方のコメントあるいは質問について見ていきます。

9 ページのボックスです。

まず、表の単位ですが、〇〇からは、全体を通して $\mu\text{g/mL}$ あるいは ppm、どちらかにしたらどうでしょうかという意見です。それから、〇〇からは、 $333 \mu\text{g/mL}$ に統一したほうが良いのではないですかというコメントです。

事務局は、 $\mu\text{g/mL}$ で統一というお返事をお返ししておりますが、ここについて、先生方、この $\mu\text{g/mL}$ でいくでよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。では、表現は $\mu\text{g/mL}$ に統一いたします。

それで、9 ページまで赤字で部分的に追記または修正があります。一部は〇〇から鰓毛細血管よりは鰓上皮細胞がよろしいでしょうというような修正がありますが、9 ページまで、先生方、これでよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

では、続きまして、10 ページの薬物動態、ぶりの③というところです。

ここについても、〇〇から一部修文をいただいています。

それで、21 行目からのボックスで〇〇が少し解説を加えてくださっております。せっかくお越しいただきましたので、この③について注意点等がございましたら、〇〇、このボックスの内容をちょっと解説いただけますでしょうか。

〇〇〇 ここに記載している内容は先ほど申し上げた内容そのままですので、そのように御理解いただければと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。要するに、移したばかりですので、あまり尿だとか糞だとかは気にしないで、鰓から出たものと解釈してよいのですね。

③の薬物代謝は若干の文言修正がありますが、続いて、④までがぶりの動態です。

ぶりの動態について、先生方、いかがでしょうか。そのほかに何かコメントあるいは御疑問などはございませんでしょうか。よろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

では、11 ページの 19 行目、(5) から今度はまだいの試験が 4 つ続いております。ここについては事務局の御説明のとおりで、全てがぶりの①とまだいの①、ぶりの②とまだいの②と対合できて、基本的には同じことを実施しているということと、結果も基本的に同じような整合性の取れたデータが取れているので、個別の御説明はスキップさせていただきましたが、ここまでで、先生方、何か御疑問なり、あるいは確認が必要な点なり、ございませんでしょうか。よろしいですか。

そうしますと、14 ページの今度は 24 行目から、(9) でにじますの薬物動態試験が来ております。

それで、16 ページまでですが、一部記載が削除されておまして、その理由は〇〇からのコメントに基づくもので、オートラの記載と実際にシンチレーションで測ったデータと両方があるようなのだが、オートラの結果を混ぜ込むと、かえって結論が分かりにくくなるようなので、検討してくださいということですので、事務局としては、そうであればオートラジオグラムに関する記載は削除でどうかというお答えです。

〇〇、オートラの部分は削除でいかがでしょうか。

〇〇〇 そのほうがすっきり結論に行くと思いますので、削除したほうが良いと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、ここはせっかく記載いただいたのですが、思い切って削除にしたいと思います。そのほかの先生方もよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

では、16 ページの 2 行目まで行けましたが、事務局、もうちょっと頑張りますか。終わりますか。

では、ここまで議論したところで、ほぼ予定の時間に来てしまいました。せっかく〇〇にお越しいただいたのに入り口で終わってしまいました。いずれにせよ、毒性から先は今後ということですので、本日はこの議論はここまでにしたいと思います。

それでは、事務局、「その他」に移りたいと思いますが、何かございましょうか。

○事務局 いえ、ございません。

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

○○○ ありがとうございます。次回は9月ですね。

それでは、これで第265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。

以上をもちまして閉会いたします。先生方、どうも御協力ありがとうございました。