食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会
第141回議事録

１．日時　平成31年２月15日（金）10:00～12:08

２．場所　食品安全委員会中会議室

３．議事

（１）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

（２）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

（３）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、植田専門委員、小林専門委員、佐々木専門委員、髙橋専門委員、宮島専門委員、山田専門委員、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31年２月15日現在）

資料２　　（案）動物用医薬品評価書　チルジピロシン

資料３　　（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）

６．議事内容

○今井座長　それでは、定刻となりましたので、ただいまより第141回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、今田専門委員、川本専門委員、桑形専門委員、下位専門委員、菅井専門委員、中山専門委員が御欠席で、11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、唐木専門参考人に御出席いただいております。どうぞよろしくお願いいたします。

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。

○大倉課長補佐　それでは、議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は、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（ズプレボ40注射液））の食品健康影響評価についてと、その他の３題でございます。

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た資料の３種類でございます。それから、今回多くて恐縮ですが、机上配付資料を７種類お手元にお配りをしております。評価書案に記載している参照文献等はタブレットに入れまして、お一人に一台ずつお机の上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、事務局にお申しつけいただければと思います。

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。

○今井座長　ありがとうございます。

ただいま説明のありました提出いただいた資料に関しまして、相違はございませんでしょうか。

どうもありがとうございます。

それでは、議事に入ります。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。

○永田評価専門官　評価書案を御説明する前に、本日の審議の流れについて御説明します。

本日は、机上配付資料１をご覧いただけますでしょうか。こちらにお配りしておりますのが「肥料・飼料等専門調査会への申請企業関係者等の参加について」というものでございます。これに基づきまして、申請企業である株式会社インターベットの方を本日お呼びしております。

具体的な審議の流れですが、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（ズプレボ40注射液）の評価書案の食品健康影響評価の前まで御審議いただきまして、その後、申請資料等に関する質問事項を整理していただき、申請企業の担当者に入室していただき、質疑応答を行うという流れでございます。

質疑応答終了後、担当者に退席していただきまして、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の食品健康影響評価の審議を行うこととなっております。

それでは、チルジピロシンの評価書案について御説明させていただきます。

前回の調査会では評価書の内容について一通り御説明させていただきまして、論点について御確認及び御審議をいただいたところでございます。本日は、前回御説明しました事務局が考えます論点ポイント、前回の御審議でコメントをいただいた点及び、その後、メールや電話でいただいたコメント及び修正等について御説明させていただきます。評価書の項目が多くございますので、分けて御説明させていただき、まずは急性毒性試験まで御説明させていただければというところでございます。

それでは、資料２、評価書チルジピロシン（案）を御準備ください。

まず7ページをご覧ください。薬物動態でございます。（１）ラットの試験でございます。前回から記載整備とともに検体の採取、いつ採取したかという時点について追記が望ましいとの御意見をいただきましたので、11行から追記しているところでございます。また、時間等の記載ぶりについて、宮島先生から御修文いただいております。なお、前回調査会資料で表１など、マスク部分、色づけしていたところでございますが、メーカーに確認しましたところ、過去のこれまでの評価書と同様の転載だと問題ございませんと回答いただいていますので、色付けはなくしてございます。

8ページをご覧ください。（２）の試験でございます。こちらは発生毒性試験と並行して実施しているもので、佐々木先生からコメントに基づいて本文及び表の修正をしております。内容としましては、本試験、単回投与と反復投与を同じ群、続けて実施しているというところでございます。すなわち、投与１日目の結果を単回投与試験の結果、投与13日目の結果を13日間反復投与の結果としております。前の本文及び表は、少々このところが読みにくかったところでございますので、佐々木先生の御助言を踏まえまして、文章を整理しております。

以下、同様に、反復と単回が同じ群を用いて実施されました試験について、同様の記載整備をしております。

次に、23行目の下のところからの枠囲みをごらんください。佐々木先生からAUC0-∞のところまでの値の取り扱いについてコメントをいただきました。次のページにまでかかっております。

これに関して9ページから始まる（３）の試験で、10ページの上のところでもここの部分についてコメントをいただいておりまして、ここについては省いてはどうかというところで（３）ではいただいておりますので、そろえまして、両試験でこの部分について省略したいと思います。

10ページ、（４）のところでございます。イヌの品種名について、片仮名に修正しております。こちら、山中先生から製剤の評価書での豚の交雑種の書き方を含め整理してはとコメントをいただいたことを踏まえまして、評価書全体的にラット、豚、イヌ、ウサギ等の品種名について、過去の肥料・飼料の評価書で用例が多いものに表記をそろえておると

ころでございます。

その下、表5､6についてですが、下の枠囲みに、佐々木先生からのコメントを踏まえまして、そのままの表記、記載という形にしておるというところでございます。

11ページ、下のほう、22行目からの（６）*in vitro*での結合率に関する試験のところでございます。右の12ページの枠囲みのところで佐々木先生にコメントをいただいておりまして、各試験のタイトル、また、本文についても、より理解しやすいようにというところで御修文をいただいたところでございます。

14ページ、薬物動態の豚の試験でございます。前回、御審議で、肝臓における代謝物のまとめ方というところで、16行から代謝物が多く見られたということが書いてあったのですが、こちらは工夫してはというところでございましたので、「比較的」という文言を追加しておるところでございます。これに関して、16ページで佐々木先生から「比較的」を追加する事務局修正案でよいのではないかとコメントをいただいているところです。

ほか、14ページのところで、試験方法について、前回も御論がありましたが、宮島先生にここの整理について御修文をいただいておるところでございます。

次に、16ページの先ほどの下のところです。4行目、（11）薬物動態試験（マウス）というところでございます。前回、好中球減少マウスを用いている理由がわかればということで座長からコメントをいただいておるところで、こちらは*Pasteurella multocida*感染モデルで、感染マウスを作成するために好中球を減少させたものを作成して、それを用いているというところが考えられますので、その旨を追記しております。

また、佐々木先生からのコメントを踏まえまして、「遊離C_{max}」等の表現を「遊離型C_{max}」といったように語句修正をしているところでございます。

17ページ、（13）薬物動態試験のところです。こちらで18ページに佐々木先生からコメントをいただいておりまして、中に出てくる上の表のところで、CL_b及びMRTlas等の記載ぶりについて、表に注釈を追記する修正をしております。

19ページから残留試験でございます。残留試験については表の記載の整理というところと、本文中のLOQの記載について整理しているところでございます。また、同様に、先ほど宮島先生から御修文いただいているとおり、計測機器の記載の方法の整理も行っているところでございます。

23ページ、こちらは遺伝毒性でございます。一部、語句修正をしておりますが、結果については特に変更ございません。

25ページ、急性毒性試験でございますが、こちらも同様に変更ございません。

以上が急性毒性試験までの説明でございます。

○今井座長　ありがとうございました。

事務局から冒頭に説明がございましたように、今回、この剤に関しまして、前回、全体を御確認いただいてポイントを整理した上での２回目ですので、ポイントに絞って確認いただければと思います。

まず、事務局から説明のありました7ページをお開きください。6行目からあります薬物動態試験に関しましては、採血時期が追記されたこと、また、前回メーカーの関係でマスキング部分がありましたけれども､そこが外されたという事務局からの説明でありました。宮島先生から、事務局案に関して修文もいただいていて、もしもこの赤あるいは青で修正されている部分について､特に問題がなければ次に進んでまいりたいと思いますが､7ページ、先生方、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、8ページにお進みいただきまして、4行目のラットの薬物動態試験になります。こちらは表３に修文が入っていますように、単回、反復、それぞれ同じ群、同じ動物を使っての試験であるということから、それが明確にわかるようにということで、事務局からの説明でしたけれども、こちらもよろしければ御了解いただいたということで、先に進めます。

また、23行目に佐々木先生のコメントがございまして、欄外の記載に関して、表の当該項目含めて削除してよいのではないかということで、最終的に削除されている事務局案になっていますけれども、こちらは佐々木先生、現状でよろしいということで。

○佐々木専門委員　この修正でいいと思います。

○今井座長　ありがとうございます。

そうしましたら、次に9ページにお進みください。2行目からウサギの薬物動態試験の記載があり、先ほどのラットに関する記載整備と同じような形での修正がなされているところです。ここもよろしければ先に進んでまいります。

10ページにお進みいただきまして、3行目、（４）のイヌの薬物動態試験に関して事務局から説明がございましたのは、動物の品種、系統に関して、これまでの評価書の中で頻度が高く使われているような記載に統一されているという御説明でありました。それ以外のところに関しましては、これまで他の動物種で記載整備されているような薬物動態試験の内容の修文になっています。

もしよろしければ、さらに進んでまいります。11ページ、12ページをお開きください。こちらに関しましても薬物動態試験、2行目からイヌの薬物動態試験が２つ目としてあります。22行目から*in vitro*動物血漿タンパク質結合率に関する試験ということで、修文が入っていますけれども、特に試験の内容、評価に関しまして大きな変更がされているわけではありませんので、もしよろしければ御了解いただいたということで、さらに12ページの4行目､佐々木先生のコメントがございまして､こちらも事務局から説明がございましたけれども、佐々木先生、よろしいでしょうか。

○佐々木専門委員　反映されていると思いますので、これでいいと思います。

○今井座長　ありがとうございます。

12ページ目、さらに9行目から豚の薬物動態試験になりまして、品種名に関して事務局から修正のあった変更がなされています。また、内容に関しましてもよりわかりやすく整

理されているということであります。

さらにお進みいただきまして、13ページ、ラット、イヌの薬物動態試験に関しましては大きな変更はございませんで、14ページ、3行目、（10）豚の薬物動態試験に関しまして、16行目をご覧ください。肝臓における代謝に関する記載に関して、よりわかりやすくしたほうがよいのではないかということで前回コメントをいただいておりまして、事務局としては「比較的」という言葉を入れたということに関しまして、16行目、2行目の佐々木先生に修正案でよろしいかと思いますというコメントをいただいているところですけれども、こちらに関しましてもこの内容で先生方の御了解をいただければ､先に進んでまいります。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、16ページ、4行目、（11）マウスの薬物動態試験になります。こちらも事務局から説明がありましたように、使用しているマウスに関してその背景がよりわかるようにということで修文いただきまして、5行目のような修文内容になっているところです。事務局から説明があったとおりです。

お願いいたします。

○佐々木専門委員　今の（11）の試験の表になるので、次の17ページの一番上だと思うのですが、これはうまく伝わらなかったみたいなのですけれども、$T_{1/2}$の半減期のところがありますが、原典を見ると、全部遊離型ではかっているので、遊離型の半減期だと思うので、ここも「遊離型」という言葉を入れなければいけないのです。

ただ、そう思ったら、タイトルにそもそも「遊離型」というパラメーターを入れてもらったので、この表のパラメーターは全部「遊離型」を外すのも手だと気づきまして、ですから、$T_{1/2}$のところにも遊離型を入れていただくか、全部「遊離型」を外すかということで、どちらかに統一をお願いします。どちらでもいいと思います。

○今井座長　佐々木先生の御説明は大変よくわかりまして、佐々木先生に決めていただければと思うのですけれども、いかがでしょう。

○佐々木専門委員　わかりました。基本的には総濃度の半減期と遊離型の半減期は普通は一緒なのですけれども、塩基性の薬物等、例えば特殊な組織に行くようなもの、クリアランスがすごく違うようなものなどは総濃度と遊離型濃度の半減期は変わることはあるので、パラメーターのところにも全部「遊離型」と入れていただくことにしましょうか。

○今井座長　ありがとうございます。

ただいま佐々木先生の御意見としては、表17のタイトルの中にも「遊離型PMT」という記載がございますけれども、通常は全体ではかるところを遊離型ではかっているので、各パラメーターのところに関しましても「遊離型」を入れる。したがいまして、半減期のところに「遊離型」が現在入っていないけれども、そこに追記いただくという御意見でありましたが、それで御意見をいただいたとおりでよろしいかと思います。そのように修正を

お願いいたします。
○永田評価専門官　承知しました。
○今井座長　どうもありがとうございました。
　そうしましたら、引き続きの17ページ、18ページ目になります。18ページ目の4行目、佐々木先生のコメントということで、CL_bとMRTlastという内容に関してコメントをいただいているのですけれども、こちら、佐々木先生から簡単に御説明いただいてよろしいでしょうか。
○佐々木専門委員　クリアランスとかパラメーターというのは結局解析の方法で、例えばクリアランスといっても、分布容積といっても、解析の方法で実際に持つ意味は変わってくるのですけれども、これは原典を見るとどうも体から薬がなくなるクリアランスで、総クリアランスだと思われるのです。そういう場合は「CL」と書くのが普通なのですけれども、薬学の教科書もたまには「CL_b」と書くこともあるのです。この評価書はいろいろな論文や報告書から引用するので、解析方法も違うし、人によっても立場が違うので、これを見たときに一番いいのは、たまに出てくるものなので、総クリアランスだと思われるのでこういうコメントを入れたほうがいいのではないかという意味で、少し注釈を入れることで無用な不思議に思うことを回避するのがいいのかなと思ったところです。
　MRTのほうも最後のサンプリング時間という意味のlastだと思うので、そのように注釈を入れたらどうかというようにやりました。
○今井座長　ありがとうございました。
　ただいまの佐々木先生からの御説明に対応していただいて、18ページ、上の表にあります脚注2行目、3行目のところにa、bという形で説明が加えられたということです。大変わかりやすくなったと思いますので、この形で進めてまいりたいと思います。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、次に19ページにお進みください。こちらからは残留試験ということで、宮島先生からいただいたコメントなどに応じて修文がされているところですけれども、内容的にもし問題がなければ20ページ目、1行目から始まる表21に関しても、全体の記載が整理されているところです。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、21ページ、22ページも引き続き残留試験ということで結果がまとめられているところです。
　もしよろしければ、23ページから毒性の内容に入ってまいりますけれども、23ページ、5行目から遺伝毒性試験です。こちらも記載整備がされていますけれども、内容的には遺伝毒性は生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断したということで、25ページの4行目からの取りまとめになっています。
　さらに、25ページ、9行目から急性毒性試験になりますけれども、こちらも表27にわか

りやすく全体的にまとめられていて、結果は表に示されているとおりということです。

お願いいたします。

○山田専門委員　23ページの一番下の遺伝毒性の表26なのですけれども、最後のマウスリンフォーマ細胞のところで、「L5178Y」というのが細胞の名前で（TK）と書いてあるのですが、これは上つきで、たしか「+/-」というのではないかと思ったのです。確認してくださいと言ったのですけれども、確認してこれだったらいいのですが、大体、２本の片方がマイナスの株を使う試験なので、お願いします。

○永田評価専門官　反映漏れでございます。「+/-」です。

○今井座長　ありがとうございます。

山田先生から御指摘いただきましたように、23ページの表26の下から5行目あたりのところにある「L5178Y（TK）」のところですけれども、こちら、事務局のほうで御指摘のように「+/-」の入った形での修正をお願いするということです。ありがとうございます。

そうしましたら、遺伝毒性、急性毒性を含めて特になければ、事務局のほうで、続いて亜急性毒性試験から食品健康影響評価の前まで御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官　それでは、亜急性毒性試験以降について御説明させていただきます。

26ページ、まず、こちらは亜急性毒性を含めて毒性所見、表の記載の仕方、整理について前回御議論がありましたとおり、投与量についてのところで「以上」で整理しております。また、28の表のところで言いますと、歩行数等神経毒性を疑う所見に関してというところの部分で御議論がありました件でございます。下、枠囲みがありまして、27ページに続いてというところで、27ページの枠囲みのというところの（３）というところなのですが、こういうような上がって下がってというものをどう記載するのかというところでございます。

26ページ、戻っていただいて表28の25の雄のところで、歩行数の上昇というところで（100 mg/kg 体重/日まで）という形で括弧書きにしてはどうかというところでコメントをいただきましたので、このように修文させていただいているところでございます。

以後もこのような所見、歩行数の上昇等について所見とするかが論点二なると思うのですが、こちらについて別途資料をまとめてございます。机上配付資料２－１をご覧ください。こちらは審査用のメーカーから提出されている資料を抜粋したものになります。ページをめくっていただいて､原本というところで英文の表記のままというところなのですが、最初に左側のページに本試験の歩行数の結果をまとめています。最初の表の左側が雄で右側が雌というところなのですが、雌では有意にコントロールと比較すると増えてというところで下がっていく。雄では有意性はないのですけれども、傾向がみられるといったところです。

6ページ、7ページをご覧いただけますでしょうか。グラフでまとめたものです。このような形になるというところでございます。

評価書の27ページに戻っていただけますでしょうか。こちらはこれらの結果というとこ

ろなのですが、（２）がありまして、前回もというところなのですが、13週の次の試験の結果も含めまして、吉田専門委員、山中専門委員からは、歩行数の上昇といったものについてはというところで、毒性の所見としてはどうかとコメントをいただいております。後ほど御説明いたしますが、２世代の繁殖試験でも同様の所見がございました。

なお、こちら、FDAはこの歩行数を所見としておりますが、EMA及び試験実施者は用量依存性がないというところで所見としておりません。こちらを所見とした場合は25 mg/kg体重がLOAELになるのかと思います。

27ページ、13週のラットでございます。こちらは先ほど同様、下のところからの表は「以上」ということで整理しているというところでございます。こちらはグリップ力の低下及び歩行数の上昇というところでございます。

こちらも机上配付資料２－１をご覧いただければと思うのですが、8ページを開けていただいて、こちらの表がグリップ力で、投与すると雄で対照群と比較して有意に低下が見られるというところでございます。歩行数が9ページから10ページでこういう形になっております。こちらは雌雄ともに最初は有意に上昇してというところかなというところでございます。グループ２、３、４という書き方が先ほどのものとは違うのですが、雄と雌ともに有意にというようなところ、上昇して後に下降する。後というのは一番高い用量になると逆に下がるようになっているというところでございます。こちらも結局LOAELかNOAELかというところでございます。ここは所見をとるかとらないかというところで決まるのかなというところでございます。

30ページ、表30でございます。こちら、イヌの反復投与試験の用量設定のための試験を事前に実施しておるというものを参考資料として記載した表でございます。イヌに300 mg/kg 体重というところで１回初日に投与しますと、こういう活動量の低下とか、振戦とか、嘔吐とか、横臥というものが見られるのですが、４時間後には消失するというところでございます。200でも与えると、振戦、驚愕・恐怖行動といったものが見られるというところで、これらの所見を踏まえて次の４週間の反復投与試験の用量を最大180で設定しているところでございます。それで、当該の４週のイヌの試験でございます。

次にめくっていただいて、32ページから33ページ、34ページというところで、色々な所見の記載があったところなのですが、前回御審議いただいたというところで、表を簡潔にしますということで、表32という形で一つに整理しております。

こちらなのですが、前回議論になったというところが、20 mg/kg 体重で心臓の限局性動脈周囲炎が見られましたというのがありました。それは一つにまとめたときには省略してしまっているのですけれども、34ページの20のところの右側ですね。すなわち、雌のところです。こちらは所見とするのかどうかというところでございました。吉田専門委員から、毒性所見とせず、こちらの試験をNOAELとしてもよいと思うのだけれども、検討はというところでコメントをいただいているところでございます。

34ページ、下の（５）の13週のイヌの試験でございます。35ページにまたがって見にく

いのですが、表34をご覧いただければと思います。こちらなのですが、前回資料でも事務局からコメントをさせていただいた部分なのですが、この表34を見ていただいて36ページのところで、60のところで雄の摂餌量の減少、体重の増加への影響というところでございます。

こちらも先ほどの資料２－１、11ページを開いていただけますでしょうか。こちらはイヌの試験から抜粋しているのですが、まず、摂餌量について「FOOD CONSUMPTION」ということで記載があります。体重の増加なのですが、16ページに雄の体重の推移があります。20ページに個票というところで、こちらは増加率と、数字があるところでございます。

見にくいところではあるのですけれども、グラフで見てもらえればというところなのですが、投与初日から見ると増えてはいるのですけれども、期間の半分からみるとグループ４だけ増加しておらず、他のグループは順調に増加しているようにも見えます。こちらはNOAEL、LOAELの判定に影響はないのですが、表の記載というところで記載の必要性も含めて念のため御確認をいただければというところでございます。

評価書に戻っていただきまして、ただ今御説明した所見と限局性動脈炎をとるかとらないかで、どの判定が決まるというところでございます。

34ページ、イヌの13週です。先生方からは35ページの19行目以下でコメントをいただいているところでございます。

NOAEL、LOAELをどうするのというところなのですが、37ページの６以上を見ていただいて、呼吸促迫とか情動不安といったものを所見ととるのかとらないのかで、判定になるのかなというところでございまして、こちらはFDAとEMAで見解が分かれております。FDAはこの呼吸促迫等を所見ととってということで、NOELがとれていませんというところで、６がLOELだというところですが、EMAのほうはNOELだと言っているというところでございます。

37ページ、６．慢性毒性/発がん性試験というところで、発がん性試験が実施されておらず、（１）55週のイヌの試験でございます。こちらは特に修正しておりませんが、結論はNOAELが10 mg/kg体重となっております。

さて、一連のイヌの試験というところで、呼吸促迫等の解釈についてですが、こちらについて別途資料をまとめております。先ほどの資料２－１をもう一度ご覧ください。この一番最後のページ、裏側をご覧いただければ思います。イヌの試験は３つあって、そのところで神経の関連するところでまとめてございます。真ん中、13週というところで、一番上の表から持ってきているのですが、「restlessness」が情動不安、不安な様子というところでございます。こちらが6　mgから見られているということでございます。この表の見方なのですが、分子に当たる部分が４頭中何頭見られたかで、分母が所見が見られた日数を示しておりまして、6　mgの雌だと４頭で28日所見が見られたということを示します。

その下の「recumbency」が横臥とで、「tremor」が振戦というところでございまして、

イヌの用量設定試験で、先ほどで300 mg/kg体重で単回投与で比較的はっきりとみられたような所見は、用量が減るとこのように弱くみられるところでございます。

その下の表の欄外に、呼吸促迫というところがあります。こちらは申請者のまとめた表の中になかったということで、個体のデータからデータをとってきています。FDAは所見ととっているものでございます。こちらでいくと上の20 mg/kg体重が雄で、6、20、60 mg/kg体重が雌というところなのですが、雌のほうで行くと6 mg/kg体重では3頭、20 mg/kg体重では3頭というところなのですが、60 mg/kg体重になると1頭というところでございます。

その下が55週の試験でのものです。こちらはtremorというものはほとんど見られないという結果でございます。このような所見の違いは試験の観察者、違いなどで基準が多少変わるのかなと思われるところですが、13週と55週では臨床状態の所見のとり方の結果に違いがあるというところでございます。

ここで55週の試験なのですが、御確認いただきたいことがございます。下、（参考）とございます。この55週の試験なのですが、資料を見ますと、304日目にドア故障があってコントロール群に雌のところに雄が入ってしまってというところで、交配事故がございましたとありました。注射で緊急避妊を行っているというところでございます。この事故の期間の所見というところについて、もちろん上に何もないと書いてあるので、雌雄とも程度の基準となるコントロール群ですが、所見なしという基準・判断となっているところでございます。こちら、この事故に関連して、本試験が評価書に採用できるかというところについても念のため御確認いただければと思います。

評価書に戻っていただいて、38ページ、生殖発生毒性試験でございます。次にページをめくっていただいて、亜急性、慢性というところと同様に、表を「以上」という形で整理しました。本文での記載については、上の四角の桑形先生のコメントに対応するところで書いていたとおり、本文の記載については、前回記載していましたが、削除しています。

40ページ、枠囲みをご覧ください。事務局からの追加のコメントがございます。そこの下の（１）の矢印なのですが、前回の御審議を踏まえNOAELとしたのですが、甲状腺濾胞上皮細胞の空胞化について資料を調べたらありましたので、そこを御確認してくださいとあります。ここを詳しく御説明しますと、枠囲みの下のところ、＜事務局より＞というところで新たに１項目追加しているところでございます。

前回、上の小林先生からのコメントのところの２ポツ目を見ていただければと思うのですけれども、甲状腺濾胞細胞の肥厚・空胞化の出現というところで、甲状腺の肥厚について、対照群と20 mg/kg体重の部分では変化がなく、80から320 mg/kg体重で変化があるというところで、20 mg/kg体重のところでは毒性所見がコントロール群と同一だから毒性所見はないのではとのコメントをいただいている部分ですが、事務局で資料を確認しましたところ、41ページを開いていただいて、甲状腺自体の肥厚は先生からのコメントのとおりですが、甲状腺濾胞細胞の空胞化の病理所見については、20 mg/kg体重からGrade1が1匹、80 mg/kg体重だとそれが3匹、320だとこういう程度と匹数が増えていくという形で所見が

みられているところでございます。

これらの所見について、組織の肉眼的肥厚でなく、組織的な空胞化をcriteriaにするのか、それとも、前回同様甲状腺の肉眼的肥厚というところでまとめて考えてよいのか御確認をお願いします。

また、卵管細胞の空胞化についても表にあるのですけれども、0 mg/kg体重でも2匹見られて、20 mg/kg体重で3匹というところで、ほとんど変わらないというところなのかと思うのですが、80 mg/kg体重になるとGrade2が1匹で、320 mg/kg体重になるとGrade2が5匹、Grade1が17匹で、ここを20 mg/kg体重でとるのか80 mg/kg体重でとるのかで、表の記載ぶりとともに解釈もいただければと思います。

ほか、ここの表の下に歩行数云々というところで先ほど申しましたところでございますが、机上配付資料２－１に戻っていただけますでしょうか。ここの22ページをあけていただけますか。７．生殖発生毒性試験というところで、ここから持ってきているというところなのです。こちらも抜粋なのですが、上のパラグラフで試験を２つやっていまして、着陸距離を見ているものが6 cmから4.4 cmに減りましたというところについては、試験実施者はほかの所見の影響で脳神経以外の原因だろうということで、神経毒性の所見としては棄却しているところでございます。

歩行数は右側のページで、23ページでまず雄で、下のtotalの欄で見ていただいて、1,113、1,139なのですが、こちらは特に影響はないですけれども、Group4になると下がっている。24ページを見ていただくと、これは雌ですが、Group2で有意に上がって、3でもコントロール群と有意差があって、Group4になって320にもなるとちょっと下がるという形でございます。試験実施者は雌雄とも用量相関性がないということで、所見としては採用していないところでございます。

評価書41ページに戻っていただいて、あと枠囲みの部分なのですが、前回の確認時に、ここを含めていろいろ桑形先生、小林先生にコメントをいただいていることについては、そのまま記載というところでございます。コメントを踏まえまして、先ほど申しましたとおり、前回時点での修正をしているというところで、御参考までに記載しているところです。

それらを含めまして、例えばこの2世代繁殖のところについて、40ページの7行目からのまとめをどうしますかというところもあるので、御検討いただければというところでございます。

41ページ、（２）の試験、発生毒性（ラット）でございます。摂餌量の減少というところで前回記載しているのが42ページの3行目以下なのですが、前回桑形先生から解釈が厳しいというか、とり過ぎなのかということでコメントをいただきまして、その際にも文案をいただいておりましたので、7行目以下の四角囲みの「＜桑形専門委員＞480 mg/kg」以下をこちらに当てはめればというところでございます。

45ページ、微生物学的影響試験でございます。表37は複数菌株での試験なのですけれど

も、真ん中の「spp」の「p」について修正漏れの御指摘を荒川先生からいただきましたので、修正しているところです。

48ページから国際機関の部分でございます。こちらは記載整備でございますが、こちらは毒性学的ADIのそれぞれFDA、EMAの見解については別途資料としてまとめていますので、御確認をお願いできればと思います。

机上配付資料２－２ですが、これは本物質、毒性学的ADIについて、EMAとFDAがどう考えているのかという点について整理したものでございます。それぞれ（１）がEMAとメーカー、（２）がFDAでございます。（１）EMAとメーカーなのですが、13週のイヌの試験での振戦等は所見としないということで、NOELを６ととって、その上の所見が見られる値は20 mg/kg体重となっています。この6と20 mg/kg体重の間に本物質の真のNOELがあるはずだろうというところで55週の試験を実施しまして、10というのを設定して、この10のところでも所見がないよねというところでございます。彼らの所見では、その左側、振戦等は所見としないというところでこのようなまとめ方をして、ADIの判定では55週、真ん中の赤囲みでこの55週のNOELをとって安全係数100というところでございます。

ポイントでこの表をまとめて記載するということで記載してみますと、こういう形になるというところでございます。なので、同じcriteriaでとっているところでしたら、6 mg/kg体重をNOELととるならば自ずと10 mg/kg体重がNOELになるのではないのというところでございます。

（２）FDAの考え方は、13週の振戦等を所見としますというところで、6がLOELという形になっておりますが、55週のほうは10 mg/kg体重がNOELというところでございまして、ADIの判定については、55週のNOELの10 mg/kg体重をとりますが、安全係数では13週のLOELの所見を踏まえて200という整理にしているところでございます。

以上が成分の食品健康影響評価の手前までの御説明になります。

○今井座長　ありがとうございました。

ただいま亜急性毒性試験から国際機関の評価まで御説明いただきましたけれども、亜急性毒性試験から順次確認してまいりたいと思います。

26ページにお戻りください。26ページに関しましては、2行目からのラットの28日間亜急性毒性試験ですけれども、机上配付資料２－１の2ページあたり、歩行数の上昇あるいは竹馬様歩行に関する所見について、用量反応性が通常右肩上がりという形ではなくて、高用量になると影響が弱くなっていくというようなことをお示しいただいたところです。

この神経毒性も一部示唆する可能性がある所見に関しまして、吉田先生からコメントをいただいているところでもあるのです。この所見が出ていることのメカニズム自体が余りはっきりしないところでどのように捉えたらいいのかが難しいところではありますけれども、2点に絞って吉田先生にコメントをいただきたいと思っているのは、このような行動ですとか神経に関するものが、必ずしも用量反応性に用量を上げればどんどん上がっていくものでもなく、高用量になると下がるという考え方が一つ御経験なども含めてあってもよ

いものかどうか。

もう一点は、この28日間のラットの試験だけにとどまらない話になるのですけれども、イヌの試験になりますと13週間試験で見られている所見が55週間だと極端に軽減されているといいますか、所見自体が見られないようなこともございましたけれども、神経、行動に関して、まずはラットの高用量では低下している、見られなくなっているということに関してコメント、あるいは投与による影響として考えてよいかどうかも含めて御教示いただければと思います。お願いいたします。

○吉田専門委員　まず、普通、用量相関性のない変化が出た場合は背景値と比較することが多くて、背景値の中に収まればばらつきの範囲だろうと解釈していくと思います。その記載がないので今回そこはわからないのですけれども、神経毒性の標的がそこまで追求されていないので何とも言えないところはあるのですが、所見から見ていくと、もしかしたら複数の標的部位があるのではないかというように見えるのですね。

例えば竹馬様歩行という変わった所見が出ているのですけれども、これだと神経毒性なのか、あるいは筋肉なのか、あるいは神経、筋の接合部なのかというところ、関節はないと思うのですけれども、そのようなところを考えていくのだと思います。筋肉の所見は後の試験で病理組織学的変化が出ています。一方、筋肉の機能が低下すると恐らく歩行数は減少すると思うのですけれども、そうではなくて上がっているので、こちらはもしかしたら何か中枢の伝達物質が過剰になっているのではないかと考えるのです。なので、低い用量から中枢のほうの影響で歩行数の上昇はあるのだけれども、上の用量は筋肉の影響があるので下がってしまうという解釈かと思われます。

それから、イヌの13週の試験で所見が出ていたのが55週でないということなので、通常一連の試験をやるときに13週の所見を気にしながら次の試験をやっていくので、そこのつながりがどうだったかということと、事務局もおっしゃっていましたけれども、観察者によって感度を高く見る場合ももちろんあるし、あるいはビーグルのバリエーションをよく知っている方が見ると、これぐらいは毒性というか、所見としないと見る場合もあるので、その辺は観察者の違いかと思います。

ただ、ビーグルもいろいろなブリーダーから購入するとかなり性格に差があったり、場合によってはてんかんのような発作を示すこともあったりしてばらつきはあるのですけれども、これほどの所見が下の用量まで出ていて、それが背景の中におさまるかというと、考えがたいかと思います。

○今井座長　ありがとうございました。

ただいまの吉田専門委員からのコメントをもとに、26ページの表28にあります歩行数の上昇あるいは竹馬様歩行という記載、あるいはうずくまり姿勢という所見に関して、400 mgという高用量では見られなくなっているけれども、被験物質の影響として採用するということで、27ページの上方にあります括弧のところで、吉田先生としては影響と見るという結論で記載、コメントもいただいているところです。

また、吉田先生から通常は背景データをもとにして評価するというようなコメントもいただいていましたけれども、その点に関しましては27ページの括弧の中にあります次の試験でも所見が出ているということも含めて、被験物質の影響と判断されたと理解いたしました。

したがいまして、26ページにお戻りいただきまして、2行目、28日間亜急性毒性試験のラットの所見に関しましては、事務局で色々修正が入れられていますけれども、17行目からの表28のまとめでよろしいということでコメントをいただいたと理解しています。

この点に関しまして、ほかの先生方、例えば山中先生、今のような取りまとめを一つの案として考えておりますが、いかがでしょうか。

○山中専門委員　吉田先生の案に賛成です。

○今井座長　どうもありがとうございました。

そうしましたら26ページ、2行目からの28日間ラットの試験に関しましては、事務局のほうで修正いただいた形での取りまとめということです。

お願いします。

○永田評価専門官　13行目のところからは前回のそのままになってしまっているので、下表を変えるならば、上も「LOAEL」という形で修正が必要になりますので、適宜修正させていただくということでよろしいでしょうか。

○今井座長　今、事務局からも補足の説明がありましたけれども、25 mg/kg体重で出ている所見に関しましても被験物質の影響ととる。つまり、25 mg/kg体重がLOAELであるという形での吉田先生、山中先生の御意見でありましたけれども、ほかの先生、そのような形でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

27ページ、2行目から13週間のラットの試験がございますけれども、こちらに関しては18行目からの表29をご覧いただきますと、高用量400 mg/kg体重からの所見が記載されていますが、最終的には28ページ目の下方になります20 mg/kg体重以上のところで、行動神経にかかわる所見と考えられます歩行数の上昇、前肢グリップ力の低下ということで、事務局からは机上資料２－１の8ページのデータをもって御説明いただいたところなのですが、こちらも特に雄に関しては有意差を持った前肢グリップ力の低下もあることから、被験物質の影響として採用するかどうかということなのです。

改めての確認になりますけれども、吉田先生、こちらの試験に関しましてコメントをお願いいたします。

○吉田専門委員　ここも幾つか神経あるいは筋肉の影響の所見が並んでいて、まず、400 mg/kg体重は少し高目の用量、オーバードーズか最大耐量というところで、円背とか立毛とか被毛粗剛ということなので、かなり高い用量で試験をやったのだろうと、非特異的なものも含まれ始めます。

それから、400 mg/kg体重の病理組織学的所見で消してあるところに骨格筋と脳室、小

脳、延髄の空胞化という所見もあったり、血管への影響が全身に出ているので、末梢な血管に異常があったらその影響で筋肉も二次的に影響があるかと深読みすることもできるのです。それに関連する変化が20 mg/kg体重以上で書いてある前肢のグリップ力低下ということで、これが筋力の低下か神経接合部の異常かという感じです。

それに対して、先ほどの試験でもあったように、歩行数の上昇、これを活動量の増加と読みかえていいのかどうかというところはあるのですけれども､所見と合わないところが、複数の標的部位があるような所見の記載になっていると思います。

○今井座長　ありがとうございました。

今、歩行数の上昇、前肢グリップ力の低下という行動的なところだけではなくて、全体を見ていただきましてコメントをいただいたところですけれども、一つ確認です。筋肉への影響なども含めて、病理組織学的な所見として認められている27ページから始まる表29の28ページの400 mg /kg体重の下方の赤で消してあるものも含めて、全身臓器における組織の空胞化及び過形成などという形で所見をまとめられているのですけれども、このあたりの記載はこのままで、なかなか具体的に筋肉だけ取り立てるというのも難しいところもありますので。

○吉田専門委員　実は例えば小脳とかの空胞化となると直接行動異常に結びつく所見ではあるので、丁寧に書くのであれば重要なところは残してもいいのですけれども、ただ、全身性に出ているので、この空胞化の中身が何かが気になって、記載が難しいところだと思います。脂質なのか、リン脂質なのか、ちょっとわかりませんが。

○今井座長　お願いいたします。

○吉田（緑）委員　13週間の報告書を見ますと、study reportに比較的端的に血管、中皮、上皮系どこそこという形がありますが、確かに吉田専門委員がおっしゃったように本来残しておくべき骨格筋の変化などが消えてしまっています。幸いなことにこの専門調査会は病理の先生がいっぱいいらっしゃるので、もう一回refinementしていただいたところで、今井先生、吉田先生あるいは病理の中山先生などに御確認いただいて、適切にこの特徴をあらわしているかということをしていただくことを御提案します。

私からのコメントは､私は最初にぱっと見たときにリン脂質症を疑ったのですけれども、実を言うとリン脂質症で出るようなマクロファージ、肺とか肝臓とか脾臓が全く出ないので、今回は少なくともリン脂質症とはかなりプロファイルは違うなということで見ていました。最初は疑ったのですけれども、どうもかなり違うというのが私のpathologistとしてのコメントです。

○今井座長　コメントありがとうございました。

そうしましたら、今、吉田委員からコメントもいただきましたとおり、ここに関しましては報告書に戻って表全体の整理が必要ということですので、そのあたり、慎重に見直させていただくということで御了解いただければと思います。ありがとうございました。

お願いします。

○荒川専門委員　この内容については余り詳しくないので基本的なことをお尋ねしますけれども、この28ページの表29の60 mg/kg体重以上のところで、眼球突出というのは雄で1匹、雌で10匹、ここの数は消してあるのですけれども、一般的に考えると、もし毒性であれば400 mg/kg体重のところでも同じように眼球突出とか、そういう所見が書かれていてもいいのかという気がするのです。400 mg/kg体重の高用量になると眼球突出現象は逆にまた出にくくなるという理解でよろしいのでしょうか。
○永田評価専門官　ご指摘の点に関しましては前回御指摘があって、表の記載が見直されています。具体的に申し上げますと、御指摘があった表29の一番左のカラムを見ていただきますと、0から始まりまして、その上に20 mg/kg体重以上、60 mg/kg体重以上という形になっていて、観察された一番低い用量のところに所見を書いて、その上には書かないという整理がされているので、眼球突出はあったということです。
○荒川専門委員　どうもありがとうございました。
○今井座長　ありがとうございます。　そのほか、よろしいでしょうか。

では、座長からなのですが、29ページ、2行目からの亜急性毒性試験（イヌ）になります。これは非常に高い用量でされていることもあり、事務局としては予備試験という位置づけもあり、参考資料という形にされています。

また、投与方法が、間欠漸減経口投与試験ということで、右の表、30ページの1行目、表30のところを見ていただきますと「間欠漸減」という記載になっています。この点に関して、私から先生方あるいは事務局への質問なのですけれども、間欠漸減試験ということになると、事務局から説明があった１回投与をして所見を見てまた次のドーズに移っているという理解が、１回ということを書かなくても大丈夫ですか。

山中先生、いかがでしょうか。
○山中専門委員　この試験自体がよくわからないのですけれども、間欠漸減ということなので、同じ動物に影響がなくなってからもう一回やったという形になるのかと思うので、もとへ戻って確認していただいて書いておいたほうがいいのではないかと思います。
○吉田専門委員　今、こういう最大耐量を見るような試験はやらないのですけれども、以前は余剰のイヌを使って、どの用量まで耐えられるかという試験をやっていたのです。今はもう動物愛護のこともあるのでこういう試験はやらないですが、今、お話があったように投与をして、様子を見て、投与をして、様子を見てといって、次の試験の用量を設定するということですね。
○今井座長　ありがとうございます。

そのようなことで、先ほどの参考資料とする扱いに関しても、今、吉田専門委員からコメントがあったようなことが背景にあってということなのですけれども、参考資料という位置づけであることを確認いただいた上で、先ほどコメントをいただきましたように、この間欠漸減経口投与試験の方法に関しての追記を少しいただくということで、事務局、対

応をお願いできますでしょうか。
○永田評価専門官　29ページに試験の仕方を細かく書いておりますが、適宜見直してよりわかりやすいように記載したいと思います。
○今井座長　ありがとうございます。よろしくお願いいたします。
30ページの6行目から始まります4週間のイヌの毒性試験です。その結果につきましては32ページ、表32に取りまとめられていますけれども、こちらに関しては所見を一つにまとめてわかりやすくしていただいたということで、事務局から御説明がありました。
幾つか細かい点があるのですけれども、34ページ、大部分が消去されている下方にあります20 mg/kg体重のところに微小限局動脈炎/動脈周囲炎という１例だけの所見があったことに関しまして、吉田専門委員から偶発的な所見として削除してよいという形でのコメントがあったことを受けて、この所見は削除されているということであります。
その他、32ページの表32を見ていただきますと、ここでのポイントになりますのは、動脈を含む全身周囲組織の細胞の空胞化等々の全身性の影響が認められているということになりまして、最終的には30ページ、19行目からにあります、60 mg/kg体重で種々の所見が認められ、NOAELは20 mg/kg体重と判断したということなのですけれども、この点に関しまして先生方に確認ですが、この結論でよいということを確認いただきましたら次に進みたいと思います。よろしいでしょうか。
ありがとうございます。
34ページ、2行目から、イヌの13週間亜急性毒性試験になります。こちらにつきましては35ページ、21行目の表34に内容が取りまとめられています。この表に関しましては、60 mg/kg体重で認められています摂餌量の減少あるいは体重増加減少という記載になっていますけれども、体重増加減少などに関しての事務局のデータを追加した上での御説明がありました。
机上配付資料２－１の最終ページをご覧いただければと思いますけれども、中ほどのところに13週間亜急性毒性試験のイヌということで、特に表の一番上、情動不安に関しての所見が、分子が所見が見られた頭数、分母がその日数ということで御説明された上で、6 mg/kg体重からそのままデータを見ますと何かしら影響がありそうだというところ、あるいはその英語の表の下に呼吸促迫という表にはない所見に関しても追記をしていただいていて、雄雌それぞれの発現状況に関して御説明があったところです。
35ページ、24行目、表34の所見全体を見渡してみまして、その試験の結論ですけれども、34ページ、14行目から、20 mg/kg体重で見られたGDH増加、舌動脈及び食道平滑筋細胞質の空胞化を毒性所見としてNOELを6 mg/kg体重としたという形での結論、こちらはEMAの結論ですね。
35ページの2行目からはFDAの結論が記載されていて、NOELはこちらでは算定できず、つまり、先ほど少し触れましたけれども、6 mg/kg体重で情動不安などの所見が見られているということを被験物質の影響として判断して、LOELを6 mg/kg体重として考えている

というようなFDAとEMAの２つの結論が出ている。

そして、本専門調査会としては、35ページ、6行目あたり、6 mg/kg体重の所見にも言及されていて、最終的にはここの記載はNOAELを6 mg/kg体重とするという形に現時点では取りまとめられているところですけれども、6 mg/kg体重の所見をどう判断するのかに関しては、この試験の中で確認していきたいと思います。

毎回、吉田専門委員で恐縮ですけれども、今回のイヌの13週間試験、6 mg/kg体重で見られている情動不安、呼吸促迫という所見に関してコメントをいただいた上で、NOEL、NOAELについても御意見をいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○吉田専門委員　ビーグルはすごく個体差があって、割と飼育室の中で平気な態度をとるものもいるし、すごくおびえてなかなか飼育者になれないものも結構いて、それを初めて飼育するような人たちが見たら、もしかしたら情動不安だったり、びくついているのを振戦ととってしまう可能性もあるにはあるのですけれども、所見の中で腹臥位は元気がないときにとる可能性はあるのですが、横臥位もとってあって、細かい所見を一つ一つ見ていけば横臥位がvaluationが出るかという感じはします。

あとは何とも難しいところです。複数の飼育担当者で普通は確認しますし、獣医師も入ると思うので、それでこれだけ所見がとられていると、その投与の影響ではないと否定するのはなかなか難しいかと思います。

その否定する材料に次の試験を持ってくるわけですけれども、では、もう1回、3回目の試験をやったらどうだということも疑問には出てくるので、神経毒性が疑われる剤ということなので少し慎重に読み取っていったほうがいいだろうと思います。

○今井座長　ありがとうございました。

なかなか判断が難しいところもいただいたコメントの中にあったと理解していますけれども、山中先生、御意見をいただけますでしょうか。

○山中専門委員　これは申請書で、実際に家畜にどれだけ与えるかという量があるのですね。それを見ますと4 mg/kg体重になっていて、この6 mg/kg体重というのがそれとそれほど離れていないところで中枢神経に対する何らかの影響が考えられるような所見が見えるということになると、慎重に6 mg/kg体重をとっておいたほうがいいのではないかと思いました。

○今井座長　ありがとうございました。

今、お二方の先生に御意見をいただいた上では、6 mgで見られている行動などに関する所見に関しては無視するだけの材料がないのではないかという形でコメントをいただいたところですので、また最終的な健康影響評価でも御議論いただくことになると思いますけれども、現時点ではNOAELはとれていないという形での取りまとめになるかと考えているところです。

結論は明確に出ていないところですけれども、次の試験として37ページ、3行目、慢性毒性試験/発がん性試験ということで、6行目から始まります55週間のイヌの試験の結果をご

覧ください。こちらに関しては表35に所見がまとめられていて、結果としての取りまとめですので、先ほどの13週間試験との関連性はなかなか明確ではないところもありますけれども、10 mg/kg体重以下では所見がないということで、こちらは明確にNOAELがとれる試験であるということであります。

もう一つ、事務局で追加説明いただいたところですけれども、机上配付資料２－１、最終ページになります。55週間のイヌの試験ということで一般状態の所見がまとめられていて、こちらでは先ほど申し上げましたように、10 mg/kg体重、2 mg/kg体重で全く所見がないということなのですけれども、一番下の（参考）というところをご覧いただきまして、交配に関する事故が実験期間中304日目に認められたということです。ただ、その対象となる動物が対照群の動物のみであったということと、先ほど議論の対象になっていました行動的な異常につながっていることは認められないということで、評価書案としては、この交配事故があったことに関しては反映させないで、議事録に残す、こういうことが議論の中で確認されたということで取りまとめる形にさせていただければと思います。

この点に関しまして、事故に関する取り扱い、先生方で御意見があったらお聞かせいただければと思います。いかがでしょうか。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、55週間の慢性毒性試験に関しましては大きなコメントがなかったということで、先に進んでまいりたいと思います。

評価書案の38ページ目、5行目からラットの2世代繁殖試験になります。こちらに関しましては次の39ページの2行目からの表36に取りまとめられていまして、先ほど来、ラット、イヌの一般毒性試験から続いている行動あるいは神経学的な影響を疑わせるような所見、それに関連する確認事項として机上配付資料２－１の22ページに２世代繁殖試験に関するFOBなどのデータに関して原文を事務局で取りまとめていただいています。

その結果なのですけれども、机上配付資料２－１の23ページをご覧いただきますと歩行数が数値データとして取りまとめられていて、23ページは雄のデータ、24ページは雌のデータになりますけれども、特に雌を見ていただきますと、有意差がついているような内容も含まれているということであります。

さらに、このラットの2世代繁殖試験に関しましては、事前に小林先生から甲状腺の所見に関するコメントもいただいていて、その内容は40ページ目の14行目から始まりますボックスの中で説明がなされているところでありますけれども、こちらに関して、２つの内容になりますが、今の甲状腺に関してと行動に関する内容に関しまして、小林先生から御説明をお願いできますでしょうか。

○小林専門委員　解釈が難しいところはありますけれども、まず歩行数の上昇につきまして、先ほど吉田先生から説明がありましたように亜急性毒性のときに毒性としてとるということだったのですが、これは２世代繁殖試験ということで、私の解釈としては、この試験におきましては雄と雌と一貫性がないというところと、親のF1で世代を超えてそういっ

た影響の一貫性がないというところで、とらないという考えも一つかと考えました。

甲状腺に関しましては、前回の議論のときは甲状腺濾胞細胞の肥厚に関しまして、20 mg/kg体重のところでコントロール群とパーセンテージは変わらないので、そこは20 mg/kg体重では毒性ではないというように言いましたけれども、その後、事務局が空胞化の出現頻度、Gradeに関するデータを41ページの表のところにまとめてくださいました。それを見てみますと、 私はpathologyは余り詳しくないというのもありますけれども、Gradeの１から４までを分類しているようで、Grade４のほうがシビアだとしますと、F0の雄の20 mg/kg体重でGrade 1が１匹というところがありまして、これを毒性ととるかどうか。難しいところなのですが、１匹なので毒性と考えないというところであれば、先ほどの甲状腺の濾胞細胞の肥厚とあわせて毒性ではないとは言えるのですが、そこの１匹の部分を毒性ととるかどうかの御検討していただきたいところがあります。

以上です。

○今井座長　ありがとうございました。

今、２つの質問に対してコメントをいただきまして、甲状腺のほうから判断していきたいと思っています。事務局のほうでまとめていただいている41ページの上の表です。Gradeと見られている匹数からの判断しかできないというか、それに加えまして、所見の内容として、全身性に見られている空胞化も含めまして、今、小林先生から提案されました20 mgを採用すべきかどうか。１匹だけの所見なのですけれども、採用するかどうかに関して、病理のことですので吉田専門委員、御意見をいただけるとありがたいと思います。お願いいたします。

○吉田専門委員　ラットの一般毒性試験で全身性に空胞化が出ていたのですが、甲状腺にも空胞化があると読んでもよろしいですか。28ページの表の中の消してある部分なのですが。あるいは甲状腺の中の血管という意味でしょうか。

○今井座長　そうしましたら、今の点、先ほど吉田委員からも御意見をいただきましたけれども、病理の観点から２世代繁殖試験の所見も含めまして再確認させていただきまして、20 mg/kg体重の１匹を採用するかどうかということに関しては、次に持ち越しとさせていただければと思います。よろしくお願いします。

お願いします。

○吉田（緑）委員　今の点で、私は、繁殖毒性試験ですから、甲状腺に対する影響は子供の世代で感受性が高いと言われていますが、それを含めてばく露したF1には出てこないという所見でございます。それをどうとるかは次回までに先生方にもう一度お考えいただければありがたいと思っております。

○今井座長　大変重要なコメント、ありがとうございました。それを踏まえて次の所見の確認までに取りまとめていきたいと思います。

○吉田専門委員　座長、Fisher検定をやれば多分有意差がつかないので、それも含めて解釈を進めるといいと思います。

○今井座長　ありがとうございます。

その統計解析の点も含めまして、病理担当者と事務局で情報交換をさせていただきながら進めてまいりたいと思います。

あと一点、39ページ、表36で小林先生からいただきましたコメントですけれども、歩行数の上昇に関して、この試験の中では必ずしもこの試験の性質も含め、先ほどF1で見られたか見られないかということもございますが、被験物質の影響として特段とる必要はないのではないかというコメントをいただきましたが、この点に関しましても一般毒性との関係も含めまして先生方から御意見をいただければと思います。いかがでしょうか。

○吉田専門委員　一般毒性の所見で毒性と疑われているので、一貫性を保つためにはとったほうがいいと思います。

○今井座長　そうですね。私もこの点に関しましては、高用量になると見られなくなるということも含めて、一般毒性の所見と極めて類似しているので採用したほうがいいかと思いましたので、表の中には残させていただきたいと思います。

お願いします。

○吉田（緑）委員　小林先生にもう一度確認していただきたいのは、これは雌だけですね。雄はないということでよろしいのですね。

○小林専門委員　はい。

○今井座長　お願いいたします。

○荒川専門委員　この表35の50 mg/kg体重の雌の所見のところには、総タンパク質及びグロブリン濃度の増加という所見がとられていますけれども、その前の13週の亜急性毒性試験の主な毒性所見のところでは、雄も雌も60 mg/kg体重のところと雄は20 mg/kg体重のところで総タンパクの増加という所見があるのですが、これは消してあって、6 mg/kg体重以上のところにも総タンパクの増加という所見がないのですけれども、この総タンパクとアルブミンの増加という所見を削ってしまわれた理由はあるのでしょうか。亜急性毒性の所見としては、この総タンパクは余り関係ないという意味で削られたのでしょうか。

○今井座長　お願いいたします。

○永田評価専門官　35ページの枠囲みの（１）というところで前回御説明したところなのですけれども、TPについて正常参照値以内というところで、吉田専門委員からほぼ正常値であれば毒性としなくてもよいというところを踏まえまして、削除したと記載しております。

○荒川専門委員　わかりました。ありがとうございました。

○今井座長　ありがとうございました。

次の試験に進んでまいりたいと思います。41ページの2行目、ラットの発生毒性試験になります。こちらに関しましては、桑形専門委員から42ページの四角囲みの中にコメントもいただいておりまして、最終的には42ページの3行目からの取りまとめとして事務局案が記載されていますけれども、小林先生、こちらに関してはいかがでしょうか。

○小林専門委員　私は前回、母動物の摂餌量の低下が有意にあったので、120 mg/kg体重のところで毒性ありと言ってしまったのですが、桑形先生のこの考えなども見まして、余りにも120 mg/kg体重のところの摂餌量に有意差があったとはいえ軽微であるので、そこはとらないというところで､桑形先生のコメントと同じとさせていただきたいと思います。
○今井座長　ありがとうございます。
そうしましたら、ラットの発生毒性試験に関しましては最終的な形に取りまとめられたということで、引き続き42ページ、9行目、ウサギの発生毒性試験あるいは44ページのその他の試験ということで、特に前回からの大きな違いはないということを確認いただいた上で、毒性に関しましては今回の御議論は終了とさせていただきまして、45ページ、1行目、微生物学的影響に関する試験ということですけれども、こちらに関しましても1点、荒川先生からspeciesに関してのコメントをいただいて、修正がなされているところです。
その点を御確認いただいた上で、ほかに特に意見がございませんでしたら、引き続き46ページ、一般薬理試験の記載があり、47ページに続いていきますけれども、ここまでよろしいでしょうか。
ありがとうございます。
48ページ、国際機関等における評価ということで、内容に関して前回も御確認いただいているところでありまして、若干記載の整備がされていますけれども、内容は既に御確認いただいていると思います。特に先生方からコメントがなければ次に進んでまいりたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。
お願いします。
○大倉課長補佐　2点確認をさせていただきたいと思います。27ページのラットの13週間亜急性毒性試験ですけれども、16行目に取りまとめを記載させていただいていますが、こちらも「NOAEL」ではなく「LOAEL」ということで修正させていただくということでよろしいですしょうかという御確認が一点です。
もう一つ、表29のところで、全身の空胞化など特徴的なものを改めて確認してまとめるということになったかと思いますけれども、その修正に関しては、ほかの表32、34、35、36についても同様の修正をするということでよろしいでしょうか。
○今井座長　2点の御指摘、御質問ですけれども、一点は27ページ14行目からの取りまとめに関しては、本日の御議論で20 mg/kg体重の歩行数の上昇等の変化は影響として御判断いただいたと認識していますので、文章の変更をお願いいたします。
もう一点、各表の特に病理組織学的検査のまとめですけれども、まずは13週間試験の記載内容に関してたたき台として議論させていただきまして、その結論に沿って残りの表に関しましても必要に応じて修正していくという形で、順序立てて進めていければと考えています。よろしくお願いいたします。
○大倉課長補佐　ありがとうございます。
そうしましたら、本日は申請企業をお呼びしていますので、ここで一旦質問事項を取り

まとめていただいて、申請企業への質問時間に入らせていただければと思います。
○今井座長　そうしましたら、事務局からありましたように申請企業に対する質問事項を取りまとめさせていただきますけれども、まず想定されている質問としては、毒性試験で全身組織に認められる空胞変性の詳細な、例えばさらに全件の所見をとっているかどうかなどの所見の確認と、その機序に関しての何かしらの知見、考え方があれば聞きたいと考えている点が一点です。
　もう一点につきましては、本日、吉田先生から詳しくいろいろコメントをいただいたところですけれども、行動変化、神経学的な影響が考えられる所見に関して、吉田先生から、ほかの所見は出てこないと思いますけれども、申請企業が何かしら考え方を持っているかどうかに関して質問いただければと思いますが、いかがでしょうか。
○吉田専門委員　背景値との比較をやっているかどうか、可能かどうか。それから、イヌの２試験のデータの差ですね。13週の所見が背景値に含まれるものかどうかで、可能であれば神経毒性の機序も含めてお聞きしたいと思います。
○今井座長　ありがとうございます。よろしくお願いいたします。
　あと一点、想定されている質問としては、FDAからの指導通知に対する対応なのですけれども、こちらに関しましては私からで良いでしょうか。
○永田評価専門官　はい。アメリカで牛について承認されているというところで、FDAからメーカーにホームページの記載ぶりなどで指導通知されているので、当局からメーカーへの指導通知はあるのですけれども、その返事は記載されていないので、どういう対応をされたのですかというところの確認をしていただければと思います。
○今井座長　承知しました。
　今、取りまとめさせていただきました3点に関してメーカーさんに質問してまいりたいと思いますが、ほかは特にございませんね。よろしいですね。
　そうしましたら、メーカーさんを、こちらの部屋の中にお呼びいただければと思います。お願いいたします。

（説明者入室）

○今井座長　本日はお忙しい中、本専門調査会に御出席いただきまして、まことにありがとうございます。
　簡単で結構ですので、御所属、お名前に関して自己紹介をいただければと思います。よろしくお願いいたします。
○説明者　株式会社インターベットの古路と申します。よろしくお願いいたします。
○説明者　同じくインターベットの豊田と申します。よろしくお願いいたします。
○今井座長　どうもありがとうございます。よろしくお願いいたします。
　先ほど、この専門調査会で議論いたしまして、3点に関して質問させていただきたいと考えています。よろしくお願いいたします。
　第1点目ですけれども、吉田専門委員から御質問をお願いできますでしょうか。

○吉田専門委員　神経毒性について幾つかお聞きしたいのですけれども、まず、幾つかの神経症状を疑われる所見が下の用量まで出ているのですが、これは実施施設の背景値と比較をされたか、あるいはそれが可能かどうかという点をお聞きしたいのです。
○説明者　具体的には、どのような試験で出ているということでございましょうか。
○吉田専門委員　例えばラットの歩行数の増加とか、イヌの13週試験のいろいろな所見です。これはイヌの場合は55週の試験では下の用量では所見がなくなっているので、この点について何かコメントをいただけますか。
○説明者　ラットとイヌの13週とイヌの55週でよろしいですか。
○吉田専門委員　例えばラットの13週試験の歩行数の上昇とか、前肢グリップ力の低下が下の用量まで出ているのですが、これは背景値と比較はされましたか。
○説明者　背景値との比較につきましては、今、私どもの手元の資料としてはございませんので、持ち帰りまして確認するようにいたしますが、そのような回答でよろしいでしょうか。
○吉田専門委員　はい。
　では、イヌについても13週の試験で低い用量まで幾つか神経毒性を疑われる所見が出ていますので、これもその背景値に含まれるのかどうかの御確認をお願いいたします。
○説明者　承知いたしました。
○吉田専門委員　それから、神経毒性の機序について何か考察をお持ちかどうかです。
○説明者　その点も含めまして、確認するようにいたします。申しわけございません。
○今井座長　ただいまのが1点目の御質問になります。2点目の質問に移らせていただきたいと思います。やはり毒性試験に関する内容なのですけれども、特にラットの試験などにおいて全身性に空胞化といった所見が認められています。その点に関しまして、１つ目の質問としては、この空胞化に関して、GLP試験の中では一般的な病理組織学的検査にとどめられているように拝見していますけれども、別の試験の中で、例えば電子顕微鏡で観察したとか、より空胞化に関して詳しい所見をとられていて、社内データとしてお持ちかどうかという点になります。その点、いかがでしょうか。
○説明者　空胞化のほうですけれども、私どもでグローバル、ドイツのほうに研究所があるのですが、そこの研究者に尋ねましたところ、簡単な回答としては、それ以上の作用メカニズムなどは調べていないという回答でございました。電子顕微鏡とか細かいところまで調べているのかという御質問に対しては、聞いてみないとわかりませんというのが、現時点の答えだと思います。
○今井座長　ありがとうございます。
　そうしましたら、今の空胞化に関して２つ目の質問になるのですけれども、今回のこの申請されている剤に関しまして類似薬、構造的に類似している、あるいは薬効的に類似しているほかの薬剤でそのような所見が認められているかどうかを承知されているかに関してと、今、メカニズムに関してはグローバルの御担当の方は特にコメントがないというこ

とですけれども、そのこともあわせて再確認いただいて回答いただければと思います。よろしくお願いいたします。
○説明者　まず、類似の製剤なのですけれども、これはグローバルに聞いたときに一つ回答がございまして、例えばEMAの評価書の中で、15員環のガミスロマイシンというのがあるのですけれども、そのEMAの評価書の中で、イヌの52週間で3 mg/kg体重投与した群において空胞化が認められたとの記載があるとのことです。私も英文を確認しましたところ、確かにそのような記載は載っていますが、全身的というのは私のほうでは確認できませんでした。

ただ、本剤のチルジピロシンの場合は、50 mg/kg体重という比較的ガミスロマイシンに比べて高い用量で出ていますので、ガミスロマイシンではそういう記載があったにもかかわらず、特に空胞化に関してそれ以上の検討は行われていない。また、その機序に関する記載もされていないという情報をいただいております。
○今井座長　ありがとうございました。

そうしましたら、２つ目の質問に関して、また後でこちらからの質問に対するお願いする御対応を整理させていただきますので、よろしくお願いいたします。

３つ目の質問なのですけれども、本剤が米国において牛での承認を取得されているということなのですが、会社のホームページ上に豚に関する知見などに関しても掲載された、そのことに関してFDAから指摘を受けて会社として対応されていると伺っているのですけれども、指摘を受けたことに関しましては公表されているので内容は確認できるのですが、その背景ですとか具体的な内容に関して特にこちらで確認することができないので、その点に関して御説明いただければと思います。よろしくお願いいたします。
○説明者　わかりました。

その御指摘というか、通知のような形で2014年の４月８日にFDAからそのような御通達がございまして、その後20日以内に報告してくださいということで、MSDからFDAに報告をしております。

何点かあるのですけれども、その中で最初に１、Human・Safety・Informationいうことで、人に対する安全性について、もう少し安全性に対するリスクについて記載してくださいというところに関して、例えば、これは一例ですけれども、動物でのみ使用すること、人には使用しないこと、子供の手の届かないところに保管すること、そういう記載を添付文書に追加して改訂しますという回答をしております。

２つ目としまして、Animal Safety Informationというところで、これも添付文書及びウエブサイトのところに記載されていた内容なのですけれども、その中で、例えばズプレボ18%の牛に対する繁殖成績、妊娠及び授乳に対する影響は確立されていない。投与後の重度の腫脹や炎症が注射部位に認められることがある。それから、皮下注射をした場合には、休薬期間を超えて屠殺の際に局所反応が残ることがあると。このような記載を追加しますという回答をしております。

３つ目としまして、Unsubstantiated Effectivenessということで、根拠がないような有効性を主張しているのではないかという御指摘がFDAからあったのですけれども、特にチルジピロシンが肺等呼吸器に非常に集中的に濃度が上がるということで、28日間チルジピロシンが肺に集中するという記載は根拠のない記載ではないかというFDAの御指摘がございました。これについては少し反論みたいな形で、データがございますので、確かに肺に集中するのは間違いではございませんと。ただ、注釈としてMerck Animal Healthは次の研究報告とかそういうところで、臨床的には関連性は示されておりませんという文言をつけさせていただきますという回答をしております。

４つ目に、Mannheimia haemolyticaに対する予防効果という御指摘がございまして、技実情報であるとかウエブサイトの中で、これらのM.haemolyticaに対する予防効果というものを書いていますと。これについては特に効能効果の中にないのでよく考えてください、削除してくださいという御指摘がございまして、これにつきましては、回答としましては、予防効果というのは予防あるいは予防的な記述を削除しますという回答をさせていただいております。

その４つが主な御回答になります。

○今井座長　ありがとうございました。

ただいまこちらから大きな質問として３項目質問させていただきました。

特にほかに先生から御質問は。

どうぞ。

○荒川専門委員　基本的なところを教えていただきたいのですけれども、今回の一連の試験ですね。毒性試験も含めていろいろな試験が行われていますが、この試験に用いた薬の純度というか、PMTとPMT-Tが96対4の比率で平衡状態を保っているという記載はあるのですけれども、この動物実験に使った製剤の純度が、例えば99.9%なのか、99%なのか、95%ぐらいなのか。試薬を買うときにいろいろなグレードがあるのですけれども、その試験はそれなりのグレードのものを使われたという理解でよろしいのですね。多分、これは放線菌を含む物質だと思うのですけれども、放線菌の場合はいろいろな毒性物質もつくったりして、微量でもいろいろな副作用とか毒性を起こすものもまじっている場合もあるので、その点だけ教えていただければと思います。

○説明者　製剤として原体を購入していますものは、チルジピロシンの規格及び検査方法というものがございまして、それが規格値として1mg当たり970 μg（力価）というのがございますので、それ以上の品質のものを製剤として使っているということになります。

○今井座長　ありがとうございました。

そうしましたら、4つの質問になりましたけれども、4つ目の質問に関しましては口頭にて明確に御回答いただいたと認識しておりますので、先に質問させていただきました3項目に関して、引き続きの御回答をお願いするということで、その内容について確認させていただきたいと思います。

1点目、ラット及びイヌの毒性試験において見られた行動に関する所見、例えば歩行数の上昇などが見られていますけれども、それらの背景データについて、こちらにその数値として御回答いただきたいという点が一点。

また、大きな項目1点目ですけれども、神経毒性学的な機序に関して、実際に毒性試験を実施され評価された御担当の方のお考えを取りまとめてお聞かせいただきたいと考えています。

2点目になりますけれども、同じく毒性試験で認められた空胞に関しまして、GLP試験の中で見られた所見以外に何かしら追加の所見としてデータをお持ちであれば、そちらを見せていただける範囲で見せていただきたいということが一つ。

もう一つ、先ほどの行動に関することと同じになりますけれども、試験を実施されました御担当の方の空胞化に関する機序で何か考察されていることがあれば、個人的な見解でもよろしいかと思いますので、それをお聞かせいただきたいと思います。

そして、今の空胞化に関して、今回の御回答の中で類似薬に関する文献データについて御回答いただきましたけれども、もし可能であればその御回答いただいた内容のもとになっている文献の写しを御提出いただけるようであれば、お願いいたします。

３つ目の米国でのホームページに関する御回答を4点口頭でお示しいただきましたけれども、これは原文でも結構ですし日本語でも結構なのですが、本日御回答いただいた内容に関して文書でまとめてお示しいただければと思います。それはよろしいでしょうか。

○説明者　原文でよろしいですか。

○今井座長　原文でも結構です。

○説明者　わかりました。

○今井座長　お願いいたします。

○吉田（緑）委員　もし差し支えなければ、私からも1点のみお考えをお聞かせ願いたい点がございますので、よろしいでしょうか。

○今井座長　お願いいたします。

○吉田（緑）委員　恐れ入ります。薬物動態の種差に関しての件でございます。Study reportを拝見いたしますと、ラットの単回及び13週間の各種につきまして薬物動態試験が行われておりまして、こういう点は非常に毒性評価の点から有用な情報と思っていますので、大変ありがたいということをまず御礼申し上げたいと思います。

2点目なのですけれども、ラットの単回及び13週間の試験の血中濃度がはかられておりますが、これが例えば繁殖毒性試験でも同じようにはかられている量の約10分の１というように、非常に低いC_{max}になっております。血中濃度は毒性の発現に非常に強くリンクしてまいりますので、なぜこの単回及び13週の反復投与のラットでの血中濃度がこのように低かったかということについて、もしコメントをいただければありがたいと思っております。

以上でございます。

○説明者　わかりました。１つだけ確認させていただいてもよろしいですか。ラットの13週の毒性試験ということですか。
○吉田（緑）委員　Study reportを拝見いたしますと、各試験にあわせるようにして今回血中濃度をはかられている。ラットの13週、繁殖毒性試験、あとはイヌ、ウサギ等について測られているようにStudy reportで拝見いたしました。なのですが、どうも値を拝見いたしますと、ラットの13週で測られた値がほかの試験のラットに比べますと非常に低い値となっておりますので、その毒性の評価の観点という意味からお尋ねを申し上げました。
○説明者　了解しました。
○今井座長　そのほか、よろしいでしょうか。
　そうしましたら、本専門調査会からの文書での御回答をお待ちする項目は4点になりましたけれども、御対応をお願いできればと思います。どうぞよろしくお願いいたします。
○説明者　承知いたしました。
○今井座長　それでは、本日の御質問に関しては以上ですので、御退席いただければと思います。
　どうも御多用の中御参加いただきまして、ありがとうございました。
○説明者　ありがとうございました。
（説明者退室）
○今井座長　もう既に時間が過ぎていて恐縮ですけれども、1点だけ本日のこのタイミングで確認させていただければと思います。
　申請者に参加いただきまして、4点の質問をしましたが、今の質問内容あるいは一部回答もございましたけれども、その質問及び回答内容に関しまして、この場で先生方、追加のコメントあるいは御意見があれば確認させていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。
　そうしましたら、本日はここで時間になりましたので中断させていただきまして、また回を改めまして宿題といいますか、病理組織学的な内容の再検討などに関しましてもメールベースになるかと思いますが、引き続き事務局の方と相談させていただきながら進めたいと思います。
　事務局から、その他、ございますでしょうか。
○大倉課長補佐　本日、チルジピロシンは継続審議になりますので、質問事項等の確認について改めて先生方に御連絡をさせていただきますので、引き続きどうぞよろしくお願いいたします。
　その他ですけれども、1点手短に御報告をさせていただければと思います。参考資料をお手元に御用意ください。
○永田評価専門官　参考資料４－１をご覧ください。「飼料添加物における酵素の取扱に関する検討に関する基礎資料」というところでございます。こちらの資料なのですが、去年の７月、フィターゼという飼料添加物について御審議いただいた際に座長からいただき

ました、今後の飼料添加物での酵素の試験の取り扱い等の整理をというところでございまして、資料としてまとめております。

今後、これに基づいて飼料における酵素の取り扱い等について考えていきたいなというところでございます。御確認いただければと思います。次回以降の調査会でこれに基づいて検討案等を考えていきたいと考えております。

以上です。

○今井座長　ありがとうございました。

この資料、先生方、ぜひお持ちいただいて、最後10ページに参考資料として「タンパク質であって、経口で毒性を示すもの」などといった非常に詳細な調査をしてまとめていただいていますので、事務局からもありましたけれども、今後審議していく参考にさせていただければと思います。

事務局から、その他、ございますか。

○大倉課長補佐　その他は特にございません。本当にどうもありがとうございました。いろいろ事務局も準備不足で大変申しわけございませんでした。

次回の肥料・飼料等専門調査会は３月25日、月曜日の午後を予定しております。議題等につきまして、改めて御連絡を差し上げますので、どうぞよろしくお願いいたします。

以上です。

○今井座長　ありがとうございました。

そうしましたら、本日は２つ議題がございました。１つはチルジピロシンに関する議論でありますけれども、本日分は終了させていただきます。また酵素の取り扱いについて、2点目、御説明がございました。

以上をもちまして、本日、全て議題が終了したということで閉会させていただきます。どうもありがとうございました。

（了）