

食 品 安 全 委 員 会

動 物 用 医 薬 品 専 門 調 査 会

第 32 回 会 合 議 事 録

1 . 日 時 平 成 17 年 8 月 29 日 (月) 10:00 ~ 11:45

2 . 場 所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3 . 議 事

(1) 動 物 用 医 薬 品 の 再 審 査 に つ い て

(2) そ の 他

4 . 出 席 者

(専 門 委 員)

三 森 座 長、青 木 専 門 委 員、明 石 専 門 委 員、井 上 専 門 委 員、大 野 専 門 委 員、
嶋 田 専 門 委 員、鈴 木 専 門 委 員、津 田 専 門 委 員、寺 本 専 門 委 員、長 尾 専 門 委 員、
中 村 専 門 委 員、林 専 門 委 員、藤 田 専 門 委 員

(食 品 安 全 委 員 会 委 員)

寺 田 委 員 長、小 泉 委 員、寺 尾 委 員、見 上 委 員

(事 務 局)

齊 藤 事 務 局 長、一 色 事 務 局 次 長、國 枝 評 価 課 長、福 田 評 価 調 整 官、
増 田 課 長 補 佐、平 野 係 長

5 . 配 布 資 料

資 料 1 意 見 聴 取 要 請 (平 成 17 年 8 月 26 日 現 在)

資 料 2 オ フ ロ キ サ シ ン を 有 効 成 分 と す る 鶏 の 飲 水 添 加 物 (オ キ サ ル ジ ン 液) の 再 審
査 に 係 る 食 品 健 康 影 響 評 価 に つ い て (案)

資 料 3 オ フ ロ キ サ シ ン の 食 品 健 康 影 響 評 価 に つ い て (案)

資料 4 豚流行性下痢生ワクチン（日生研 P E D 生ワクチン）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）

資料 5 ホスホマイシンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（動物用ホスミシン S（静注用））の再審査に係る食品健康影響評価について（案）

資料 6 チルミコシンを有効成分とする製剤原料（チルミコシン）、牛の注射剤（ミコチル 300 注射液）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）

資料 7 スルファメトキサゾール及びトリメトプリムを有効成分とする豚の飲水添加剤（動物用シノラル液）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）

資料 8 スルファメトキサゾール、トリメトプリムの諸外国における評価状況について

資料 9 セファピリンベンザチンを有効成分とする製剤原料（セファピリンベンザチン「コーキン」）、牛の乳房注入剤（K P ドライ - 5 G）及びセファピリンナトリウムを有効成分とする牛の乳房注入剤（K P ラック - 5 G）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）

資料 10 セファピリンの諸外国における評価状況について

資料 11 塩化リゾチームを有効成分とするまだいの飼料添加剤（水産用ポトチーム）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）

6．議事内容

○三森座長 おはようございます。ただいまから、第 32 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。本日は、菅野専門委員、江馬専門委員が御欠席でございまして、13 名の専門委員が御出席でございます。

また、本日は食品安全委員会から寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、見上委員に御出席いただくことになっております。

では、議事に入りたいと思います。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第 32 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御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、資料などの確認をお願いいたします。

○福田評価調整官 議事、資料の確認に入る前に、1 つ御紹介をさせていただきます。

先週、8 月 26 日付けで事務局に人事異動がございまして、評価課長が交替いたしましたので御紹介させていただきます。村上評価課長が厚生労働省に戻りまして、國枝が参って

おります。

○ 國枝評価課長 國枝です。どうぞよろしくお願いいたします。

前職は、国立医薬品食品衛生研究所の企画調整主幹をしていました。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 増田課長補佐 では、議事に入らせていただきます。本日の議事なのですが「（１）動物用医薬品の再審査について」の１点でございます。

次に、資料の確認をさせていただきます。

まず、本日の議事次第、専門委員名簿、座席表。

資料の方なのですが、資料１～１１となっております、これを１冊にしております。

その他に、横に置いてありますけれども、再審査申請書を置いております。

資料１でございますが、これは「意見聴取要請（平成１７年８月２６日現在）」でございます。これは農林水産大臣、厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに意見を求められたもののうち、当専門調査会で審議することが適当とされた案件の一覧でございます。

次が、資料２でございますが「オフロキサシンを有効成分とする鶏の飲水添加剤（オキサリジン液）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」。

２枚ほどめくっていただきますと、資料３になりますが「オフロキサシンの食品健康影響評価について（案）」でございます。こちらは、前回ＡＤＩについて御審議いただいたところでございますが、その際に御指摘いただきました点について加筆修正を行っております。

しばらく行きますと、この資料３が２６ページまでございますが、それをめくりますと資料４になります。

資料４でございますが、これは「豚流行性下痢生ワクチン（日生研ＰＥＤ生ワクチン）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

２枚めくりますと、今度は資料５でございますが「ホスホマイシンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（動物用ホスミシンＳ（静注用））の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

また２枚めくっていただきますと、今度は資料６になりまして「チルミコシンを有効成分とする製剤原料（チルミコシン）、牛の注射剤（ミコチル３００注射液）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

２ページほどめくりますと、今度は資料７でございますが「スルファメトキサゾール及びトリメトプリムを有効成分とする豚の飲水添加剤（動物用シノラル液）の再審査に係る

る食品健康影響評価について（案）」でございます。

また２ページめくっていただきますと、資料８ということで「スルファメトキサゾールの諸外国における評価状況について」「トリメトプリムの諸外国における評価状況について」という資料がございます。

４枚めくっていただきますと、資料９がございます。「セファピリンベンザチンを有効成分とする製剤原料（セファピリンベンザチン「コーキン」）、牛の乳房注入剤（ＫＰドライ－５Ｇ）及びセファピリンナトリウムを有効成分とする牛の乳房注入剤（ＫＰラック－５Ｇ）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

２枚めくりますと、資料１０でございますが「セファピリンの諸外国における評価状況について」というのがございます。

また２枚めくっていただきますと、今度は資料１１でございますして「塩化リゾチームを有効成分とするまだいの飼料添加剤（水産用ポトチーム）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

いずれも、今回新たに諮問されたものに関連した資料となっております。

資料については、以上でございます。資料の不足等ございますでしょうか。

資料の確認については、以上でございます。

○三森座長 それでは、議題の（１）に入らせていただきます。「（１）動物用医薬品の再審査について」です。

まず、事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。資料２、資料３を御覧ください。

オフロキサシンにつきましては、先の審議におきましてＡＤＩを０.００５ｍｇ／ｋｇ体重／日とすることが適当であると御評価いただいておりますが、併せて何点か指摘をいただいておりますので、今回その部分についても加筆修正を行っております。

まず、資料３の３ページになります。鶏における投与試験結果を追加記載しております。

２つの試験をやっております、まず１つ目の試験においてはブロイラーに２００ｐｐｍのオフロキサシン溶液を飲水投与した残留試験をしております。その結果、経時的に減衰して５日後にはすべて定量限界になっているということでございます。

２つ目の試験におきましては、ブロイラーに１００あるいは２００ｐｐｍのオフロキサシン溶液を飲水投与して残留性試験をやっておりますけれども、これも経時的に減衰して３日後には定量限界未満になっているという結果でございます。

また、５ページ、６ページ、７ページ。これも御指摘に沿いまして書きぶりの修正をし

ております。

少し飛びますけれども、20 ページになります。前回、多少御議論をいただきました「光毒性について」ということで、12 行目から多少加筆しております。

まずは、ヒトボランティア、それから市販後調査の知見についてまとめさせていただきまして、最後のまとめ部分につきましても先ほどの残留性試験の結果を踏まえた考察をしております。

そのほか、21 ページ、22 ページにおきましても若干の語句修正、字句修正をしております。特に、前回御指摘いただきました部分を中心に加筆修正させていただいておりますので、御確認をお願いできればと思っております。

以上でございます。

○三森座長 ただいま、事務局から説明がありましたが、本件については前回 A D I を 0.005mg/kg 体重 / 日とすることが適当であるとされたところでございますが、一部書きぶりと、特に光毒性、光遺伝毒性の部分のまとめ方について御議論をいただいたところでございます。

今般、鶏における残留試験の治験と、ヒトにおける光毒性の知見を踏まえまして、20 ページにこの部分についての案文が追加されております。

そのほか、幾つか修文がなされておりますが、これらについて御意見をいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

どうぞ。

○藤田専門委員 5 ページ、6 ページ、7 ページとあるのですが、書きぶりを変えたのは確かにこの前の指摘に沿っているとは思いますが「本試験においては、全ての投与群で盲腸重量の増加、盲腸の拡張が認められたが、この盲腸の所見は腸内細菌叢のかく乱の二次的影響と考えられたため N O A E L は 90mg/kg 体重と判断された」ということになっておりますけれども「この盲腸の所見は腸内細菌叢のかく乱の二次的影響」ということで、これはオフロキサシンという抗生剤であるからこれが起こっているわけですが「腸内細菌叢のかく乱」というのは恐らく、例えば腸があまり動かないというようなことで腸の運動性が原因で起こる可能性もあると思うのです。

ということで、例えばですけれども「この盲腸の所見は」の次に「オフロキサシンの抗菌活性に由来する腸内細菌叢のかく乱の二次的影響」というような文言を加えたらいかか。というのは、別の薬品で、要するに抗生剤でないもので腸内細菌叢のかく乱が起こって二次的に盲腸が拡張したという形のものが起こってしまったときに、これを毒性と考慮

するかどうかということになると、毒性と考えられると判断できる部分もあると思うのです。ですから「抗菌活性に由来する腸内細菌叢のかく乱の二次的影響」ということにしてはいかがかと思うのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 ただ今、藤田専門委員から５ページの第３パラグラフの「本試験においては」というところの盲腸の所見のことについての解釈の仕方ですが「腸内細菌叢のかく乱の二次的影響」の前に「オフロキサシン投与に起因する」などの文章を追加した方がよろしいのではないかとということでございますが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○中村専門委員 関連する話だと思うのですが、抗菌剤を飲めば腸内細菌が変動するというのは当たり前の話なのですが、かく乱と言うか、変動と言うかで、例えば私は、このオフロともっとほかの抗菌剤、強烈なものを１年ぐらいずっと飲んでいていた経緯があるのですが、個人的に言えば全然影響のなかったので、かく乱よりは変動でいいのかなという気もするのですが、これは私の専門ではないのですが、かく乱より「腸内細菌叢の変動」あるいは「腸内細菌叢のポピュレーションの変動」とかにしてはいかがでしょうか。「かく乱」と言うと範囲が広いような気がするのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 「かく乱」と言うよりは「変動」の方がよろしいのではないかとことです。

○中村専門委員 藤田先生の御意見は、そのまま私は賛成なのですが、ただ「かく乱」という字だけの話です。

○藤田専門委員 21ページの４行目には、腸内細菌叢のかく乱ではなくて「変動」という言葉になっているのです。だから、これは統一した方がよろしいかと思います。

ついでなのですが、21ページの最初の２行ですが、オフロキサシンについて実施された種々の毒性試験において、ラットの亜急性毒性試験については、10mg/kg 体重/日の投与群においても盲腸拡張が認められたため、NOAELは求められなかった」というふうになっているのですが、NOAELは幾つであったという表現に、前の５ページ、６ページ、７ページが変わりましたから、ここはこの表記では「求められなかった」というのはまずい。

ですから「10mg/kg 体重/日の投与群においても盲腸拡張が認められたため、この盲腸拡張を毒性学的影響として考慮に入れるとNOAELは求められない。しかし、この盲腸の拡張は抗菌剤を投与されたラットや、人為的の腸内細菌を除去された無菌ラットにおいても」云々ということで、盲腸の拡張を毒性学的影響として考慮に入れると認められない

のだけれども、入れなければNOAELは求められるというような形の表現に変えないとまずいのではないかと思います。

○三森座長 論議すべき点が3つございますので、一つずつ片付けていかせてください。

5ページに戻りますが、藤田専門委員からの「腸内細菌叢のかく乱の二次的影響」というところですが、中村専門委員の意見と調整して、「盲腸の所見はオフロキサシン投与に起因する腸内細菌叢の変動の二次的影響と考えられた」ということでよろしいでしょうか。御意見ございますでしょうか。

どうぞ。

○嶋田専門委員 嶋田です。

やはりかく乱ということになりますと、拡張のみならず下痢とか腹痛とか臨床所見を伴う表現に近くなってくるのではないかと思います。

臨床の方では、菌交代症という言葉で交代という言葉を使うのです。症状が出ると、交代症という言い方をするのです。大体、腸内細菌叢は抗菌薬で感受性菌が減った分だけ、それに耐え得るMICの高い菌がリブレースメント、置き換わるということですから、私は藤田専門委員の御意見でよろしいかと思います。「変動」あるいは「交代」という、もっと軽い言葉で表現されたらどうかと思います。

○三森座長 どちらがよろしいでしょうか。

○嶋田専門委員 これは、獣医の先生の御意見を伺うのがよろしいのではないですか。

○三森座長 どうぞ。

○津田専門委員 ヒトでは、菌交代現象で全部片付けておりますけれども、その方がわかりやすいのではないですか。

○三森座長 腸内細菌叢の菌交代現象。

○藤田専門委員 これを、菌交代現象で盲腸が拡張したというふうに考えるかどうかですね。どうなのでしょう。

○嶋田専門委員 これは、ほとんどの抗菌薬の前臨床試験で見られる所見です。オフロキサシンに限ったことではなくて、ほとんどの抗菌薬でこれが見られますから。

○藤田専門委員 それで、最後の21ページの記述によりますと、腸内細菌を完全に除去した無菌ラットでもこういうことがあるということだと、菌が交代しなくても菌が減ることによって盲腸が拡張するみたいなので、これは「変動」の方がいいのかなと。もし、菌が交代してガスがたまって盲腸が拡張してくるということではないような感じです。

○三森座長 どうぞ。

○鈴木専門委員 今、無菌ラット、ジャーム・フリーの話が出たので、多分皆さん御存じだと思えるのですが、若干付け加えますが、ジャーム・フリー・ラットにしますと、おなかの中が盲腸だらけといったようなものすごい拡張をします。これは大分古い話なので最近どうなっているかわからないのですが、どうも水の代謝が変わるらしいというような話のことでして、本当の拡張がなぜ起こるのかという理由はまだ解明されてはいないと思うのです。

實際上、腸管に細菌がいないと、なぜか環境に適応してそういう腸管の拡張、内腔が非常に大きくなる。内腔が拡張することによって、勿論腸管自体も非常に大きくなっている。これもまた非常に難しいところだと思うのです。

今回の話は、この抗生物質によって起こった現象ではあるし、それから菌がいなくなっているわけではありませんから、これはごく普通の話で「交代」なり「変動」なりどちらでもかまいませんから、そういうふうに書いておけば特に問題はないだろう。どうしてそうなるのかについては、今後の科学的な進歩を待つしかないだろうと思っております。

○三森座長 どうぞ。

○大野専門委員 この場合は、菌叢がどういうふうに変ったかきちんと調べていません。だから、単に「変動」という形であいまいに書いておいた方がよろしいのではないかと思います。それが1つ。

もう一つ、前回の議論のときに、この盲腸の拡張は問題ないということになったときに、その根拠として、三森先生だったと思うのですが、たしかこれは齧歯類に特異的、あるいはラットに特異的な変化であるという発言があったと思うのです。そういうことを一言入れておいた方がよろしいと思うのです。

○三森座長 どこかに入っていませんでしたか。

○大野専門委員 今の文章の中には入っていないのです。ただ、ラットではそういうふうに出たと思います。

○三森座長 非齧歯類では出てきません。

○大野専門委員 そういう表現を、さっきの二十何ページのところに入れるか、それとも今の5ページのところに入れるか、どちらかに入れておけば、人間では問題ない現象なのだとすることで、盲腸の拡張をNOAELを取る根拠としないことに関して非常にわかりやすくなると思います。

○三森座長 どうぞ。

○中村専門委員 獣医師だからという話でもないのですが、ヒトの場合だと嶋田先生がお

っしゃるように、交代の話でいいと思います。これはもとがラットの話なので「変動」でいいのではないかと思います。

○三森座長 どうぞ。

○長尾専門委員 オフロキサシンの作用といいますか、抗菌作用に由来するということによろしいのですか。今の論点が、特に鈴木先生のコメントがありまして、これがオフロキサシンの抗菌作用によって起こった菌の交代とか何かそういう二次的な作用というところは明らかなのですか。そこがよくわからなかったのです。

もし、それが明らかになったら、オフロキサシンの作用というよりはオフロキサシンの抗菌作用に由来する二次的なというふうにした方がいいと思ったのですけれども、そこまで入れるのかがよくわからなかったのです。

○三森座長 鈴木先生、よろしいですか。

○鈴木専門委員 あまり厳密に考えていなかったのですけれども、「抗菌活性に」という話は入れるなら入れるで全然構わないと思います。

○藤田専門委員 私も、一番初めに言ったのはそうです。「オフロキサシンの抗菌活性に由来する」というのを入れたらいかがかと思います。

○三森座長 井上先生、いかがでしょうか。

○井上専門委員 私は、やはり意識的に種々の細菌数の変動の菌種を調べていないので、ここはただ単に「変動」でいいだろうと思います。

○三森座長 それでは、まとめさせていただきます。第3パラグラフのところですが「本試験においては、全ての投与群で盲腸重量の増加、盲腸の拡張が認められたが、この盲腸の所見はオフロキサシンの抗菌活性に由来する腸内細菌叢の変動の二次的影響と考えられたため、NOAELは90mg/kg体重と判断された」という文章になりますが、よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。それでは、その5ページのところはそのように直させていただきます。

21ページのところに参りますが、21ページの「毒性学的影響のエンドポイントについて」というところで、第1行目のところですが、藤田専門委員から「オフロキサシンについて実施された種々の毒性試験において、ラットの亜急性毒性試験については、10mg/kg体重/日の投与群においても盲腸拡張が認められたため」、この「NOAELは求められなかった」という文章の前に「毒性学的な影響と認めた場合はNOAELは認められなかった」、

この文章を入れた方がよろしいということですね。

○ 藤田専門委員　そうです。

○ 三森座長　「盲腸拡張を毒性学的影響とみなした場合はNOAELは求められなかった。しかし、この盲腸の拡張は抗菌剤を投与されたラットや、人為的に腸内細菌を除去された無菌ラットにおいても一般的に認められる所見であり」という文章に続くということですが、これについて御議論いただきたいと思います。

あと、大野専門委員からこのところに、前回の専門調査会で御指摘があったように、「ラットに特異的な変化である」という文章も入れた方がよろしいのではないかということですね。

○ 大野専門委員　はい。

○ 三森座長　お願いいたします。

どうぞ。

○ 林専門委員　今のところなのですけれども「盲腸拡張が認められた」で切ってしまって、それで「しかし、この盲腸の拡張は」と続けて、先ほどの５ページのところにあったような「NOAELは90mg/kg 体重と判断された」ということで締めくくっておけばいいのではないかと思います。

○ 三森座長　そうすると「認められた」でフルストップにして、その後の文章は全部割愛しますか。

○ 林専門委員　それで「NOAELは求められなかった」というのは削除して「しかし」に続けてしまう。

○ 三森座長　「しかし」で始まるということですね。

○ 林専門委員　はい。

○ 三森座長　それで、先ほどの５ページの文章を入れるというのはどういうことでしょうか。

○ 林専門委員　「しかし、この盲腸の拡張は」云々でそのまま来て「指標としては適当でない」と判断された」として、その後ろに「したがって、NOAELは90mg/kg 体重と判断された」と。

○ 三森座長　今、林専門委員からそういう御意見が出まして、第２行目の「盲腸拡張が認められたため」という「ため」を外して、そこでフルストップ。その後の「NOAELは求められなかった」も削除しまして「しかし」として、そこから３行下までの「と判断された」までは生きるということになりますね。それで「したがって、NOAELは90mg/k

g 体重と判定された」という文章を入れるということでしょうか。

○ 林専門委員 はい。

○ 三森座長 いかがでしょうか。

○ 藤田専門委員 クリアーでいいのですけれども、実は 5 ページのものは N O A E L は 90 mg/kg 体重ですけれども、6 ページが 10mg/kg 体重、7 ページは 20mg/kg 体重です。だから、具体的に入れてしまうと変な感じになりますから、普遍的な言い方がいいかと思います。

○ 三森座長 そうすると、ここに N O A E L を入れる必要はないですね。

○ 藤田専門委員 あるいは N O A E L は考慮に入れなければ設定できるというような書き方で。

○ 三森座長 いかがいたしましょうか。今の藤田専門委員の意見にいたしましょうか。

したがって N O A E L は幾つにするということは文章としてはここに入れない方がいいと思います。

そうすると、先ほどの藤田先生からの御意見のフレーズでよろしいでしょうか。第 2 行目の「10mg/kg 体重/ 日の投与群においても盲腸拡張が認められたため、この盲腸拡張を毒性学的影響とみなした場合は N O A E L は求められなかった」という文章にするということです。よろしいでしょうか。

あと、大野専門委員から出ました「ラットに特異的」という文章はどこに入れましょうか。

○ 大野専門委員 この文章の 4 行目の「毒性学的影響の指標としては適当でないと判断された」の前でいいのではないですか。「腸内細菌叢の変動に伴う変化と考えられた。また、齧歯類に特異的な変化であることから」と。

○ 鈴木専門委員 あるいはその前。

○ 大野専門委員 その前でもいいです。

○ 三森座長 どっちでしょうか。「無菌ラットにおいても一般的に認められる所見であり」、その後に「また、齧歯類に特異的な変化である」、これを入れるということでしょうか。読点が多過ぎますね。

○ 大野専門委員 「毒性学的」の前に「考えられた。」として、「また、この変化は齧歯類に特異的な変化であることから」としたらいかがでしょうか。

○ 三森座長 事務局、よろしいですか。

○ 増田課長補佐 はい。

○三森座長 それでは、繰り返します。そこの赤文字のところから行きますが「人為的に腸内細菌を除去された無菌ラットにおいても一般的に認められる所見であり、抗菌剤の毒性影響というよりは腸内細菌叢の変動に伴う変化と考えられた。また、この変化は齧歯類に特異的であることから、毒性学的影響の指標としては適切でないと判断された」という文章でよろしいでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますでしょうか。

どうぞ。

○中村専門委員 くどいようですけれども「かく乱」というのが幾つか出てくるのです。だから、それを「変動」に置換していただければと思います。

○三森座長 統一いたしましょう。「かく乱」という言葉を「変動」に変えるということですね。

それ以外、いかがでしょうか。20 ページのところの光毒性については大幅な文章の変更をしておりますが、非常に大事なところだと思います。既に、林専門委員、長尾専門委員からこのところについてはお目通しいただいているということでございますが、いかがいたしましょうか。よろしいでしょうか。

残留試験でも、ほとんど3日から5日ぐらいで検出限界以下になるという非常に大きなインパクトになりますので、このような文章でよろしいでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○三森座長 ほかにございますでしょうか。

どうぞ。

○井上専門委員 22 ページの上から2行目の真ん中辺なのですから「全て1 µg/mL」とありますけれども、これは「1 µg/mL」ではなくて多分「2 µg/mL」だと思います。

○三森座長 事務局、よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 確認します。

○三森座長 確認していただいている間に、ほかにございませんでしょうか。最後の22ページの「一日摂取許容量（ADI）の設定について」というところが本邦初公開になります。微生物学的リスクのADIよりも毒性学的ADIの方が小さいということで、今回0.005mg/kg 体重/日を取っておりますので、この辺の論理性についてももう一度御確認願いたいと思います。

○増田課長補佐 先ほどのバクテロイドの件、よろしいでしょうか。

15 ページ、16 ページに、バクテロイドについての M I C 50 の結果が出ているのですが、例えば「Bacteroides fragilis」の 11 行目などを見ますと 1 μ g/mL が出ているのと、16 ページの一番上も「Bacteroides melaninogenicuss」というのがあるのですけれども、これも 1 μ g/mL ということです。

○三森座長 よろしいでしょうか。

それでは、現行の 22 ページの 2 行目「Bacteroides が全て 1 μ g/mL」は、そのままということにさせていただきますが、いかがでしょうか。A D I 設定のところに入っておりますが、問題なければこの方向性でいきたいと思います。よろしいでしょうか。それでは、これまでの議論を基にいたしまして、再審査に係る評価をまとめたいと思います。

今まで幾つかの確認事項、報告書の文言の修正はございますけれども、オフロキサシンを有効成分とする鶏の飲水添加剤オキササルジン液の再審査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」において審査を行った結果、オフロキサシンの食品健康影響評価については、A D I として 0.005mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられるということですのでよろしいでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○三森座長 ありがとうございます。それでは、ただいまの審議結果については、私の方で事務局の協力を得ながら資料 2 及び 3 を基にした報告書を作成し、各専門委員に御意見などを求めた上でとりまとめたいと思いますが、いかがでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○三森座長 では、そのようにさせていただきたいと思います。事務局は作業をよろしくお願いいたします。

どうぞ。

○藤田専門委員 耐性菌のことなのですけれども、こういう今までたくさん出てきたものの全部は、耐性菌を介した影響については別途検討されるべきであるということですのでどんどんやっていますけれども、一体これはどうなるのだろうか。この後、どういうプロセスでそれぞれが決められて、例えばこれで A D I などが設定されると、そういうことでこれから動くのだと思うのですけれども、また耐性菌の検討が行われるとこれが変えられる可能性もあるのか。いつこういう耐性菌についての検討が行われるのか、伺いたいと思います。

○三森座長 これについては別にワーキンググループをつくって、耐性菌問題については審議が進んでいるところでございますので、事務局の方から御説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 今、座長からお話がありましたように、耐性菌のワーキンググループを組織しまして、そちらの方で現在検討を進めているところでございます。

状況としては、耐性菌を評価する上でのガイドラインを作成しまして、それを基に今、農林水産省の方に資料要求をしているところです。それについての資料が出次第、こちらの方で耐性菌の評価を、特にこのワーキンググループの中でやっていくことになります。その耐性菌の評価が終わったところで、耐性菌に対する結果をお返しするということです。

オフロキサシンにつきましては、A D IはA D Iとして設定されたので、このA D Iは農林水産省の方にお返しします。ただ、この再審査すべてをお返ししたわけではなくて、再審査については耐性菌が最終的に評価されたところで完結するという形になると思います。

以上です。

○三森座長 よろしいですか。

○藤田専門委員 ちょっとわからないのは、耐性菌で問題ありということになりますと、このA D Iはどうなるのですか。これはこのままずっと走るわけですか。

○増田課長補佐 A D I自体は変わりません。結局、耐性菌に対して影響するかどうか、耐性菌のワーキンググループは毒性評価ではなくて、耐性菌の問題がどうかということを確認するわけであって、このA D Iとは別個に議論されていると考えていただければいいと思います。

○藤田専門委員 私が聞きたいのは、耐性菌が出る可能性があって、これは使用すべきでないと考えられた場合にはA D Iの設定も何もなくなってしまうわけですね。どうなのでしょう。ちょっとわかりません。

○増田課長補佐 A D I自体の考え方は別なので、一応そこは残るのではないかと思います。

ただ、そこら辺の具体的な話になると、また耐性菌が出て、使用できないようなものが出た場合には、その扱いをどうするかというのは考えなければいけないのかなとは思いますが。

○三森座長 井上先生は、ワーキングでその辺はかなりの議論をされていると思います。

○井上専門委員 具体的には、そこまで行っていませんけれども、少なくともA D Iというのはヒトの健康に影響があってはいけない濃度ですね。できるだけ低い濃度です。耐性菌というのは恐らくもっと高い濃度だと思うのです。

それは、今、事務局から説明があったように、A D Iと耐性菌を選択するかしないかは

別問題と考えます。委員会で、もしヒトにとって非常に重要な薬剤と類似のものが動物に使われて、耐性菌が選択されたらどうなるかというのはまだ議論していませんけれども、今ワーキンググループは抗菌薬の重要度をランクづけしており、もう少しするとできると思います。

○三森座長 よろしいでしょうか。

どうぞ。

○嶋田専門委員 今、抗菌薬の重要度のランキングづけをしているのですが、これはやはりヒトにメインに使われている最も大事な薬だというのがランキング1位になるわけです。レボフロキサシン、オフロキサシンというのはランキング第1位なのです。世界のキノロン薬の6割は、今、このオフロキサシンのラセミ体とL体で占められていて、ヒトに使われている量というのは非常に膨大な量なのです。

ここに、15と16ページにMIC50とMIC90がございますが、大体臨床でそれだけ使われていて、MIC90がやはり耐性化されたMICだと考えておりますので、この辺の菌はごく自然に分離されるというのが現実です。

ですから、今ここで審議されたものがすぐ臨床にどうかということになりますと、それはかなり杞憂の問題だろうと思います。要するに、動物でつくられた耐性菌がヒトの健康に被害を及ぼすかどうかということに関しては、それほど大きな、現実以上の問題にはならないだろうと考えております。

○三森座長 今後、ワーキングの方で評価していったって、過去のバンコマイシン、動物薬であればアボパルシン、のようなものが出てきて非常に危ないといったときに初めて使用禁止などの形になると理解してよろしゅうございますね。

○嶋田専門委員 そうだと思います。

○三森座長 よろしいでしょうか。

○藤田専門委員 はい。

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、次の品目について事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。資料4になります。「豚流行性下痢生ワクチン（日生研PED生ワクチン）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」ということでございます。

まず「1．日生研PED生ワクチンについて」ですが、これは「平成8年11月22日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた」としております。

「主剤」でございますが、国内で分離されました豚流行性下痢ウイルスを弱毒化したものということでございます。

「効能・効果」ですけれども「適応症は、免疫母豚からのほ乳によって付与された移行抗体による子豚のブタ流行性下痢ウイルスによる豚流行性下痢発症の阻止または軽減である」ということでございます。

「用法・用量」ですが、溶解用の液で溶解して、2 ml を妊娠豚に2～8週間の間隔で2回筋肉内投与する。2回目の注射につきましては、分娩予定の約二週間前に行うというふうにされております。

「2．再審査における安全性に関する知見等について」でございます。

まず「(1) ヒトに対する安全性について」ですが、このPEDウイルスですが、これは主に感染豚のふん便によって経口的に感染、伝播するということで、豚あるいはイノシシが宿主ということで、10日齢以下の哺乳豚が最も感受性があることで致死率が高いとされております。

このワクチンに使用されておりますウイルス株なのですが、これは弱毒株で、豚に対して病原性を示さないということで、さらにPEDウイルスのヒトに対する感染の報告は例がないというふうにしておりまして、人獣共通伝染病とはみなされていないという状況でございます。

「(2) 安全性に関する研究報告について」、それから「(3) 承認後の副作用報告について」は、特に新たな知見、それから新たな副作用は認められていないということでございます。

最終的に「3．再審査に係る評価について」でございますが、「上記のように、承認時から再審査調査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられる」というふうにしております。

以上です。

○三森座長　ただいま、事務局から豚流行性下痢生ワクチンについて説明がありました。本件は生ワクチンですが、主剤の豚流行性下痢ウイルスにヒトに関する病原性は知られていないということです。

また、豚に対する病原性も減弱化されているということでありまして、アジュバントなども使用されていない、文献検索でも安全性を否定する報告は得られなかったということでございます。

この生ワクチンにつきまして、御質問、御意見ございましたらお願いいたします。

明石先生、いかがでしょうか。

○明石専門委員 コロナウイルスは、SARSウイルスの出現前までは非常に宿主特異性の高いウイルスだと認識されていまして、しかもここに書いてありますように、豚にしか感染しないというウイルスですし、ヒトに対する危害というのは非常に少ないだろうと思われます。

ただ、科学的にはヒトに対する実験関連とかそういうことは一切やられていませんので、そういう面ではまだわからない面はありますけれども、リスクとしては非常に少ないだろうと考えます。

○三森座長 ありがとうございます。

御専門のもう一人、中村先生いかがでしょうか。

○中村専門委員 専門といいましても、ウイルスなので、そういう意味では専門ではないのですけれども、報告がないという話をどうとらえるかでかなりこのワクチンも実際、野外で使われていて、肉を食べて報告がないということで、明石先生のお話でよろしいのではないかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。

どうぞ。

○大野専門委員 言葉の問題なのですけれども、1ページの2の(1)の7行目のところで「国内においてすでに浸潤している可能性があり」という表現なのですけれども、その前に大流行していて、それから「届出件数は減少している」ということは、ゼロではないということですね。そうすると、浸潤している可能性があるというよりも、もう実際に浸潤しているわけですね。あるものをこういう表現にするのは変だ、これは要らないのではないかと思います。

○三森座長 どのようにいたしましょうか。「その後届出件数は減少しているが、国内においてすでに浸潤している可能性があり」という、この文章はやめておくということでしょうか。

○大野専門委員 はい。

○三森座長 そうすると「減少しているが、最も被害の大きい哺乳豚に対してワクチンによる予防が行われている」というような文章でよろしいでしょうか。

○大野専門委員 それでよろしいと思います。

○三森座長 いかがでしょうか。

よろしいようですので、では、ここは削除させていただきます。「国内においてすでに浸潤している可能性があり」というフレーズのところは削除いたします。

ほかにございますでしょうか。

○中村専門委員 文章的に、「しているが」、「が」があれば「最も被害の大きい哺乳豚に対しては」、「が」だったら「は」を入れた方がいいような気がするのですけれども、どうでしょうか。

○三森座長 いかがでしょうか。

○中村専門委員 「が」でいってしまうと「しているが、最も被害の大きい哺乳豚に対してはワクチンによる予防が行われている」の方がスムーズのような気がします。

○三森座長 事務局、よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 「その後届出件数が」ということですか。違いますか。

○三森座長 いや「最も被害の大きい哺乳豚に対しては」です。

○増田課長補佐 済みません。「最も被害の大きい哺乳豚に対してはワクチンによる予防が行われている」ということですね。わかりました。

○三森座長 それでは、そのようにさせていただきたいと思います。ほかにございますでしょうか。

では、これまでの議論を基に再審査に係る評価をまとめたいと思います。

報告書の文言に一部修正がありましたけれども、豚流行性下痢生ワクチンの再審査に係る食品健康影響評価については、当専門調査会において審議を行った結果、提出された資料の範囲において当生物学的製剤に関する安全性に係る新たな治験の報告は認められないと考えられるということで、資料4を基にいたしまして報告書を取りまとめたいと思います。各専門委員におきましては、必要に応じて意見をお伺いすることもあると思いますけれども、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。

○増田課長補佐 わかりました。本日、御意見いただきました内容につきまして、座長の御指示をいただきながら事務局で内容を修正し、各専門委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

本案につきましては、委員会に報告しました後、意見・情報の募集の手続をいたします。パブリック・コメントで寄せられました意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきまして、必要に応じて改めて専門調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 それでは、次の品目について事務局からお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、資料５を御覧ください。「ホスホマイシンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（動物用ホスミシンＳ（静注用））の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

まず「１．動物用ホスミシンＳ（静注用）について」でございますが、これは平成７年１２月に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けております。

「主剤」でございますが、ホスホマイシンナトリウムでございます。

「効能・効果」ですが、適応症は牛のパスツレラ性肺炎、適応菌種はパスツレラ・マルトシダと、パスツレラ・ヘモリチカでございます。

「用法・用量」ですが、１日１回体重１kg当たりホスホマイシンとして１０～２０mg（力価）を静脈内に注射するということでございまして、休薬期間は牛で５日間、搾乳牛で４８時間となっております。

「その他」、薬理作用があると考えられるような成分は含まれておりません。

「２．再審査における安全性に関する知見等について」でございます。

まず「（１）ヒトに対する安全性について」です。動物用ホスミシンＳ（静注用）につきましては、国内では牛のパスツレラ性肺炎を対象に使用されております。本剤と同等の製剤が、牛の大腸菌性下痢、サルモネラ症、それからこれは魚の方になりますが、スズキ目魚類の類結節症に対しても使われております。

ホスホマイシンですが、これはヒトの医薬品としても使用されております。

諸外国におきましては、動物用医薬品としての使用はなく、現在のところ評価されていないという状況です。

「（２）安全性に関する研究報告について」、それから「（３）承認後の副作用報告について」ですが、これは安全性を否定するような新たな知見、それから新たな副作用は認められなかったとされております。

「（３）再審査に係る評価について」で、最終的な結論ですが「本製剤が牛の静脈内に注射されること、日本においてMRＬの設定がされていないことから、ホスホマイシンナトリウムのADIの設定について検討する必要があると考えられる。また本剤の薬剤耐性菌を介した影響については今後別途検討されるべきである」という結論にさせていただきます。

ということで、これにつきましてはADIの設定の必要ありと御判断いただきましたら、改めてそのための資料を入手いたしまして、再度御審議いただくという手順になるかと思います。

以上でございます。

○三森座長 ただいま、事務局から説明がありましたように、本件の主剤であるホスホマイシンはホスホマイシン系の抗菌剤であります。現在のところ、国内でA D I、M R Lの設定は行われていないということです。

そういうことから、A D I設定を検討する必要があるのではないかということでございます。当専門調査会として必要ありと判断された場合は再度詳細な審議をするということになります。

これについて、御質問、御意見がありましたらお願いいたします。

どうぞ。

○大野専門委員 質問なのですけれども、よくわからなかったのが、前のレボフロキサシンもオフロキサシンもそうなのですけれども、動物薬として許可されているものはA D Iが決まらないと使用できないのではありませんでしたか。

○三森座長 いいえ、農水省管轄でまず承認申請を取り扱いますので、そのときにはA D Iは設定する必要性はありません。

○大野専門委員 その後、厚生労働省でA D Iを設定するための会議がありますね。そこで暫定A D Iぐらいは少なくとも決まらないと使用できないというように聞いていたのですけれども、そうではなかったのですか。

○三森座長 今までではそうではなかったと思います。

○大野専門委員 わかりました。

○三森座長 どうぞ。

○増田課長補佐 その件につきましては、平成15年6月に制度が変わりまして、平成15年6月以降は承認される動物用医薬品に関して残留基準を設定することが制度化されました。

それ以前に承認されているものについては、動物用医薬品はかなり検出限界で管理しているというのがありますし、食品衛生法上、抗生物質は検出してはならないという基準がありまして、その中で管理されていたということです。

そして、前回のオフロキサシンにしても、ホスホマイシンにしても、平成15年6月より前の承認ですので、検出してはならないという基準の中で管理されていたということでございます。

○大野専門委員 そうしたことだと、やはりA D Iが決まらないと使用できないか、検出されてはいけないということだったわけですね。わかりました、ありがとうございました。

○三森座長 休薬試験を設けた上で、検出されないというレベルでの規制体系を実施してきたということです。平成 15 年以降からは、A D I 設定を必ず付けるということです。

○大野専門委員 ありがとうございます。

○三森座長 ほかにございますでしょうか。

どうぞ。

○嶋田専門委員 そうすると、今回ここでまたテーブルに載ったわけですが、平成 15 年以降になっていますが、そのことについては既に許可されているので A D I は設定しなくてもよろしいのですか。

○三森座長 設定の検討をしなければいけないのです。食品を介して私たちの口に入ってしまうので、安全性の評価をしなければいけないということです。

事務局にお伺いしますが、なぜ外国では動物薬として使われないのですか。

○増田課長補佐 日本で開発された薬だからなのか、その辺は具体的なところはよくわかりませんが、ホスホマイシン自体が多分日本で開発された薬であるので日本で主に使われているのかなという感じがいたしますけれども、その辺はもっとほかにお詳しい先生がいるのだったら御助言いただきたいのですが。

○三森座長 どなたか御存じでしょうか。

これは、我が国ではヒトの医薬品としても使われているわけですね。

○嶋田専門委員 使われています。特に、大腸菌 O-157 の問題が起こったときに、小児科領域では経口薬としても使われています。

○三森座長 そうすると、これは我が国で初めて A D I 設定と M R L 設定をするということになりますね。

○増田課長補佐 オフロキサシンと同じことになると思います。

○三森座長 どうぞ。

○中村専門委員 今、増田さんがおっしゃったように、結局オフロは元はある会社でやった話で、だから同じことになるのではないかと思います。だから、先鞭があるから、そのとおりいかないとという気はします。

○三森座長 ほかに御質問ございますでしょうか。

どうぞ、見上先生。

○見上委員 この厚い資料のところに「1 起源又は開発の経緯」ということがあって、これは日本で開発されたとは書いていなくてアメリカとスペインと書いてあります。

○三森座長 既に郵送された書類でしょうか。

○見上委員 だと思っておりますが、この「動物用ホスミシンＳ（静注用）資料概要」という厚い資料の中の１ページ目のところに書いてあります。

○三森座長 皆さん、お持ちでしょうか。

○増田課長補佐 この厚い資料なのですが「動物用医薬品再審査申請書」というのが鏡になっている書類です。これをめくっていただきますと、かなり前の方と言えば前の方なのですが、その中の「動物用ホスミシンＳ（静注用）資料概要」という項目がございまして、その１ページに「１ 起源又は開発の経緯」というのがございまして、その中でアメリカ及びスペインによって共同研究されたというような記述がされております。

○三森座長 アメリカではMERCKが入っていると、FDAはこれについて承認していますね。ということは、ADIもMRLも設定されているということでしょうか。

○増田課長補佐 これはヒトに対してということです。

○三森座長 動物薬としては使われていないということですね。

よろしいでしょうか。ほかに御質問ございますか。

なければ、動物用ホスミシンＳの再審査に係る食品健康影響評価については、ADI設定について検討した上で回答することにいたしたいと思えます。事務局は作業をよろしく願います。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 それでは、次の品目について事務局から説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。資料６を御覧ください。「チルミコシンを有効成分とする製剤原料（チルミコシン）、牛の注射剤（ミコチル 300 注射液）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

「１．チルミコシン及びミコチル 300 注射液について」ですけれども、これは平成 8 年 7 月 1 日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けております。

「主剤」は、チルミコシンです。

「効能・効果」は、適応症は牛の肺炎、適応菌種はパスツレラとマイコプラズマということでございます。

「用法・用量」でございますが、牛に体重 1 kg 当たりチルミコシンとして 10mg（力価）を 1 回頸部皮下注射する。休薬期間については 91 日でございます。

「その他」としまして、プロピレングリコールを 250mg/mL 含有しておりますが、食品添加物としての ADI 25mg/kg 体重 / 日が設定されておまして、動物体内で容易に代謝されるということでございます。

イヌにおきましては、8 g/kg 体重が 24 時間以内に消失したと報告されているということから、休薬期間を考慮いたしますと影響は無視できるのではないかと考えられております。次に「2. 再審査における安全性に関する知見等について」でございます。

まず「(1) ヒトに対する安全性について」ですが、チルミコシン、ミコチル 300 注射液につきましては、牛の肺炎を対象に使用されておりますが、そのほか、本剤と同等の製剤が豚の肺炎に対して使用されております。欧州、米国、オーストラリア、アジア、アフリカ、こういった国でも広く使用されております。

主剤であるチルミコシンにつきましては、過去に食品安全委員会において同じような再審査における食品健康影響評価の依頼があったわけなのですが「安全性に係る新たな知見の報告は認められない」ということで、食品健康影響評価を行っております。これは昨年 12 月 21 日の第 21 回と、3 月 24 日の第 24 回でこのような結論を出しております。

「(2) 安全性に関する研究報告について」と「(3) 承認後の副作用報告について」でございますが、新たな報告につきましては安全性、残留、公衆衛生に関する報告が複数出ておりますが、A D I に影響するものは出ておりません。

それから、副作用につきましては、30 例で疼痛が認められておりますが、こういった疼痛につきましては既に指摘されている注射部位の浮腫に関連するものと思われております。

「3. 再審査に係る評価について」ということですが「本製剤の主剤であるチルミコシンについては、既に日本において A D I、M R L が設定されている。承認時から再審査調査期間中に安全性に係る問題となる新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられ、これを見直す必要性はないと考えられる」としております。

「ただし、本剤はマクロライド系抗生物質であるので、薬剤耐性菌を介した影響については今後別途検討されるべきである」というふうにされております。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。ただいま事務局から御説明がありましたように、本件の主剤でありますチルミコシンは既に我が国におきまして A D I、M R L の設定が行われております。また、当専門調査会においても過去にこれらを見直す必要はないという評価を行っているところでございます。

また、今回新たな知見は報告されていないということでございますけれども、このチルミコシンにつきまして御質問、御意見ございましたらお願いいたします。

どうぞ。

○ 藤田専門委員 日本において、A D I、M R L が設定されているということなのですが、ヨーロッパ、アメリカについてはどうなのでしょう。そして、日本と比較してどのような値なのでしょう。

○ 三森座長 事務局、お願いします。

○ 増田課長補佐 J E C F A におきましては、日本と同じで $40 \mu\text{g/kg}$ 体重 / 日という A D I が設定されております。それから、F D A においても同様に $40 \mu\text{g/kg}$ 体重 / 日ということでございます。日本と J E C F A と F D A につきましては、イヌにおける 1 年間の慢性毒性試験を基に算出しております。

一方で、E M E A におきましては、ヒトの腸内細菌への影響を見まして、これは $4 \mu\text{g/kg}$ 体重 / 日ということが設定されております。

一応、そういうような状況でございます。

○ 三森座長 いかがでしょうか。

○ 藤田専門委員 すると、E M E A と J E C F A、F D A、日本と 10 倍違うわけですね。これは少し見直した方がいいのではないのでしょうか。

○ 三森座長 どうぞ。

○ 増田課長補佐 これは、3 月 24 日の専門調査会におきましては J E C F A、それから国内における試験から新たな知見がなかったということで、今までの日本の基準をそのまま妥当なものとして受け継ぐという形で評価されております。

○ 藤田専門委員 その E M E A の方の $4 \mu\text{g/kg}$ 体重 / 日という M I C からの値というものは、イヌの 1 年間の慢毒の結果よりも古い値なのでしょう、それとも新しい値なのか。

それから、E M E A が $40 \mu\text{g/kg}$ 体重 / 日にしなかった理由というのがわかれば教えてください。

○ 増田課長補佐 日本にしても、J E C F A にしても、E M E A の $4 \mu\text{g/kg}$ 体重 / 日という情報はその時点であったのですが、E M E A のヒト腸内細菌への影響のやり方については採用しないで、1 年間の慢性毒性試験のイヌでの結果を取ったというふうに聞いております。ですから、評価としては日本の評価の方が新しい評価ではないかと思います。

○ 藤田専門委員 私も、いろいろ会議でやったのが全く記憶にないのですけれども、M I C の計算をすると $4 \mu\text{g/kg}$ 体重 / 日になるデータを取らなかったという理由を覚えていないのですけれども。

○ 増田課長補佐 たしか、ジャーム・フリー・ラットが何かにヒトの腸内細菌叢を植え込

んでやった試験で、そこで出た影響にたしかヒトの腸内細菌叢を入れているのですけれども、ラットでやったということで、種差 10、個体差 10 の不確実係数を 100 かけている。そうやって出した数字だったという記憶があります。

その辺が、たしか議論の中でかけ過ぎなのではないかという議論もあって、結局その実験は取らなかったと認識しております。

○三森座長 厚生労働省のときに、藤田先生もこの調査会の委員だったと思いますが、そこでこのチルミコシンについて評価をしたということです。ですから、なぜ E M E A の評価があった上で J E C F A の評価を厚生労働省は取ったのかは議事録があると思うのです。それを見せていただければよろしいのではないのでしょうか。

それで、科学的にも正当性があるということで、J E C F A と厚生労働省の A D I は同じになっていると私は理解しておりますので、その資料を取り寄せることはできますか。

○増田課長補佐 モノグラフは公表で出ていると思うのですが。

○三森座長 J E C F A のモノグラフはあります。

○増田課長補佐 厚生労働省の評価書は、たしか 4 ～ 5 ページの評価書だったと思うのですが、それについては取り寄せることはできるのですが、そのときの議事録までは恐らく公開されていないのではないかと思います。多分、その時点のものは公開していないと思います。

○三森座長 その 3 ～ 4 ページの評価書には、その理由づけは載っていないのですか。最終的に A D I をこういうふうにしたという根拠は載っていると思うのです。

○増田課長補佐 その辺は載っていると思います。

○三森座長 いかがいたしましょうか。確認をするという形にいたしますか。それとも、そこについて再評価をするということになってしまいますので、現時点では新たな情報はほとんどないということでございますので、厚労省の評価について参考的に見させていただいて話を進めてよろしいかどうかということです。

○藤田専門委員 それで結構です。

○三森座長 ほかにございますか。

ないようでしたら、まとめさせていただきたいと思いますが、厚生労働省で評価をされたときの A D I 設定の根拠についてお調べしなければいけないと思いますけれども、チルミコシンを有効成分とする製剤原料のチルミコシンと、ミコチル 300 注射液の再審査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」として審議を行った結果、主剤であるチルミコシンについては既に国内で A D I、M R L が設定されており、提出さ

れた資料の範囲において当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないことから、これを見直す必要性はないと考えられるということによろしいでしょうか。

○藤田専門委員 申し訳ないのですけれども、それはやはり前回のものの確認をしてから問題ないと考えられるという判断をさせていただきたいと思うのです。

○三森座長 事務局、その資料は入手可能ですか。

○増田課長補佐 前回、3月にやったときに配っておりますので、それはすぐ持ってこれると思いますので、そこは必要であればすぐお見せいたします。

○三森座長 あと、3月24日の第24回本専門調査会のここについての議事録は残っているわけですね。

○増田課長補佐 残っております。

○三森座長 それについても、そのときに今のADI設定に関してE M E Aと厚生労働省で違ったという、そのくだりのところのディスカッションはなされているのでしょうか。

○増田課長補佐 第24回の方では、E M E Aで4 μ g/kg 体重/日とADIを設定しておりますが、これは無菌ラット試験を採用して、これに個人差10、微生物学的影響を見た試験ですけれども、種差10をかけ合わせたところでございますという話はしております。

○三森座長 そのときに、藤田先生は御出席だったのでしょうか。

○増田課長補佐 第24回の方は、出席されておりません。

○三森座長 御出席になられていないのですね。

そうしましたら、これはもう一回確認させてください。次回まで持ち越しということで、第24回の議事録と、あと厚生労働省のADI設定についての資料を取り寄せて、先生方に見ていただいた上で再審査という形にさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○三森座長 では、事務局よろしくお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、その辺の第21回、第24回の資料をもう一度こちらの方で準備いたしまして、再確認していただくということで準備させていただこうと思います。

○三森座長 それでは、次の品目について事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 次に、資料7を御覧ください。「スルファメトキサゾール及びトリメトプリムを有効成分とする豚の飲水添加剤(動物用シノラル液)の再審査に係る食品健康影響評価について(案)」でございます。

「1. 動物用シノラル液について」でございますが、平成14年1月23日に農林水産

大臣より新効能動物用医薬品として承認を受けております。

「主剤」は、スルファメトキサゾールとトリメトプリムでございます。

「効能・効果」ですが、適応症は豚におけるストレプトコッカス・スイス感染によるレンサ球菌症でございます。

「用法・用量」ですが、豚に1日体重1kg当たり本剤を0.05～0.125mLを飲水に均一に溶かし、5日間経口投与する。休薬期間は7日間ということでございます。

「その他」として、原液中にジエタノールアミン、ジオクチルジソジウムスルホサクシネート、ベンジルアルコール、プロピレングリコールを含有しておりますけれども、これらはいずれも食品添加物、医薬品、化粧品あるいは家庭用品で使用されております。ベンジルアルコールにつきましては、約27%含有されておりますが、JECFAで食品添加物としてのADI、5mg/kg体重/日が設定されておまして、また、EMEAにおきましては動物体内で容易に代謝されるということから、動物用医薬品としての使用に当たっては、特に規制を設けておりません。

休薬期間を考慮しますと、この辺の影響は無視できるというふうに考えられております。

「2.再審査における安全性に関する知見等について」です。

まず「(1)ヒトに対する安全性について」ですが、動物用シノラル液につきましては、国内では豚におけるストレプトコッカス・スイス感染によるレンサ球菌症、大腸菌症、細菌性下痢症、胸膜肺炎に対して使用されております。

主剤でありますスルファメトキサゾール、トリメトプリムとも国内ではADIが設定されていませんけれども、国内、国外ともにヒトの医薬品として使用されております。

外国とかJECFAでの諸外国における評価状況につきましては、資料8に記載させていただいております。2枚めくると資料8がございます。

まず「現状」なのですが、現状の一番下にありますとおり「動物用医薬品としては、国外では使用されていない」ということでございます。これはスルファメトキサゾールに対する評価状況でございますけれども、ヒト用では使われておりますけれども、動物用としては国外では使用されております。

「諸外国における評価状況」でございますが、諸外国では評価されておられません。ただ、サルファ剤については100ppbのMRLを設定しております。これはEMEAですけれども、そこでは100ppbのMRLを設定しております。

JECFAにおきましては、同じサルファ剤であるスルファジミジンについて評価しておまして、これが50μg/kg体重/日のADIを設定しているということでございます。

元の資料 7 に戻りまして「(2) 安全性に関する研究報告について」「(3) 承認後の副作用報告について」、この辺では新たな知見、それから新たな副作用は認められておりません。

そこで「3 . 再審査に係る評価について」ですけれども、済みません。「本製剤が豚の」の「豚の」を消してください。「豚に経口投与されること、日本において M R L の設定がされていないことから、スルファメトキサゾール及びトリメトプリムの A D I の設定について検討する必要があると考えられる。また本剤の薬剤耐性菌を介した影響については今後別途検討されるべきである」というふうにさせていただいております。

こちらは、A D I 設定の必要ありと判断いただきましたら、改めてそのための資料を入手いたしまして再度審議いただくという手順になるかと思います。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。ただいま事務局から御説明がありましたように、本件の主剤でありますスルファメトキサゾールとトリメトプリムですけれども、現在のところ国内で A D I 、 M R L の設定が行われていないということから、A D I 設定を検討する必要があるのではないかということでございます。

これにつきまして、御質問、御意見ございましたらお願いいたします。

よろしいでしょうか。

どうぞ。

○藤田専門委員 これは、勿論この記述には賛成なのですが、個々のスルファメトキサゾール、それからトリメトプリムのそれぞれの A D I を決める方がよいだろうと含めるのはそれでいいのですが、このシノラル液というのは合剤ですね。両方混ざっている。そうすると、そのシノラル液についてはどういうふうにしたらよろしいでしょうか。恐らく個々の A D I を決めていて、両方が混ざった場合により毒性が強くなるという可能性もあるのではないかと思いますのですが、この辺はいかがいたしますか。

○三森座長 合剤になった場合のリスク評価ということになります。食品安全委員会での取決めがあると思いますが、事務局お願いできますか。

○増田課長補佐 A D I については、個々にやるということで取り決められているというふうに認識しております。

○三森座長 これは食品安全委員会すべて、化学物質に関する専門調査会ではすべて同じでしょうか。農薬の場合も、添加物もみんな同じなのでしょうか。

農薬の座長の鈴木先生。

○鈴木専門委員 農薬の場合、合剤という形でも全部原体当たりで出しています。

○三森座長 今、藤田専門委員からの御質問ですが、合剤になった場合の相乗作用というものを考える必要はあるかという、これは別の観点になりますけれども。

どうぞ。

○嶋田専門委員 これは、葉酸代謝の拮抗剤ですね。それで、サルファ剤とメトキサゾールとで作用点が違うのです。ですから、やはり個々にやるのと同時に両方でやる、つまり双方の設定が必要ではないかと考えます。

○鈴木専門委員 A D I ですか。

○嶋田専門委員 A D I です。

この動物薬は、比率はどうなっていますか。いわゆる配合剤ですので。1対1でしたか。

○三森座長 どうぞ。

○井上専門委員 この薬は2つ混ぜた方が理論的には相乗作用が出るという薬です。

○三森座長 抗菌作用という意味で出る。

○井上専門委員 抗菌作用だと思います。

○三森座長 問題なのは、両方投与して、これは豚に投与するわけですがけれども、豚に投与して、それによって安全性は一応担保されていると思うのですが、豚に対する毒性は出てこないと思いますが、その豚肉に残ったものを私たちが食べるということですね。そこには、スルファメトキサゾールとトリメトプリムが微量含まれていますので、高用量暴露の場合で両方の物質が多く含まれているという意味とは全然違って来るわけです。食品安全委員会としてそこまで考慮すべきかどうかという議論になりますが、これについて御意見いただけますでしょうか。

これは、食品安全委員会として別途考えるべきことかもしれませんが、安全性は合剤でなく、単品のA D I設定で十分であるという今までの経緯があるわけです。

○増田課長補佐 それと、今、農薬の話も出ましたが、ほかの専門調査会との整合性を見ても、単品でやっているというような実態もあるということでございますので食品安全委員会としてはやはり単品でやっていただいた方がいいのかなというところがあります。

○三森座長 恐らく、消費者の方々からの単純な、素朴な疑問として、複合汚染という懸念が昔相当言われたときがありました。例えばお肉を食べていたら十何種類の動物薬が含まれており、それらを同時に食べさせられているではないかとの懸念から、それに対する安全性はどうなのかということについて昔から疑問視されてきております。

それに対して、どのように回答するかはまだ回答が出ておらず、現時点では食品安全委員会としては複合の合剤であっても単品についてのA D I設定をするという形で理解されていると思いますけれども、本専門調査会のメンバーの先生方、これについて別途、そういうことを考えなければならないのではないかという御意見があるようでしたら、事務局を通じて食品安全委員会の正委員会に御提案申し上げることができると思いますけれども、いかがでしょうか。

どうぞ。

○林専門委員 添加物などの場合でも、評価は一つずつですけれども、実際には食品として見ればいろんなものが入っているということもあります。あと、いろいろ一般的に、今、座長がおっしゃった複合汚染ということでよく質問を受けることがあるので、やはりこの食品安全委員会全体としても何かその辺のところに答えないといけないのではないかと常々考えています。

しかし、この場でそれを審議するというのは難しいと思いますけれども、何かそういうふうなことを考える場所が必要ではないかと思います。

○三森座長 今、林専門委員から御提案ございましたが、ほかに、これに反対をされるような方はいらっしゃいますでしょうか。ここの場では審議できませんが食品安全委員会にお願いして、複合作用に対することについての食品安全委員会の見解を出すべきではないかということでございます。

どうぞ。

○井上専門委員 この2つの薬剤は少なくとも、感染を防ぐためには合剤でなければ効果が期待できないと考えます。安全性の面から合剤を評価するのでしょうか。それだけよろしくお願いしたいと思います。

○三森座長 薬効の面から行くと、合剤にしなければ使えないということですね。それに対して、人間に対する安全性をどこまで担保できるのかという、そこだと思います。

反対意見がないようでしたらば、事務局、そういうふうな形で当専門調査会としては合剤で構成されるような薬剤の評価がこれから提出されてくるとは思いますけれども、そのような場合の安全性評価をどのようにするのか、親の委員会で御討議いただいて何らかの方向性を御提案いただきたいということでございます。よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 本件につきましては、今回御紹介して、今後資料要求をした上でA D Iの設定という形になると思いますので、それまでに食品安全委員会の方でその辺をどうするかについて考えていきたいと思っています。

○三森座長 本件についてはA D I 設定を行わなければいけませんので、まずA D I 設定を単剤について行うということは進めるということになりますね。それ以外に、合剤のことについての相乗作用、相加作用、その辺の可能性があるのかないのかについての論議は別をお願いしたいということです。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 では、動物用シノラル液の再審査に係る食品健康影響評価については、A D I 設定について検討した上で回答するという事にさせていただきたいと思います。事務局は作業をお願いいたします。

○増田課長補佐 では、事務局の方でまた改めて検討をお願いしたいと思いますので、またよろしくをお願いいたします。

○三森座長 それでは、最後の品目でしょうか、事務局よろしくをお願いいたします。あと2つありますか。

○増田課長補佐 次に、資料9を御覧ください。「セファピリンベンザチンを有効成分とする製剤原料（セファピリンベンザチン「コーキン」）、牛の乳房注入剤（K Pドライ - 5 G）及びセファピリンナトリウムを有効成分とする牛の乳房注入剤（K Pラック - 5 G）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

まず、セファピリンベンザチンの「コーキン」につきましては平成9年11月11日、K Pドライ - 5 G、それからK Pラック - 5 Gにつきましては平成9年12月25日に農林水産大臣より動物用医薬品としての承認を受けております。

「主剤」でございますが、セファピリンベンザチン「コーキン」につきましては製剤原料でありまして、K Pドライ - 5 Gの主剤はセファピリンベンザチン、K Pラック - 5 Gの主剤につきましてはセファピリンナトリウムでございます。

「効能・効果」ですが、K Pドライ - 5 Gにつきましては牛の乾乳期の乳房炎、K Pラック - 5 Gにつきましては牛の泌乳期の乳房炎で、適応菌種はいずれもブドウ球菌、レンサ球菌、コリネバクテリウムとなっております。

「用法・用量」でございますが、K Pドライ - 5 Gにつきましては乾乳初期に1分房当たりセファピリンとして300mgを注入する。休薬期間は30日間というふうになっております。

K Pラック - 5 Gにつきましては、1日1回、1分房当たりセファピリンとして200mgを3日間注入する。休薬期間は牛で4日間、泌乳牛で72時間ということでございます。

「その他」でございますが、K Pドライ - 5 Gにつきましてはモノステアリン酸アル

ミニウム、K P ラック - 5 G につきましては水素添加ヒマシ油が 1 あるいは 3 % 含まれております。

モノステアリン酸アルミニウムにつきましては、J E C F A において「A D I 設定せず (No ADI allocated)」とされております。一方、動物体内でステアリン酸とアルミニウムに代謝され、これらにつきましては脂肪酸類が「A D I は特定しない(Not Specified)」、アルミニウムにつきましては P T W I、7 mg/kg 体重 / 日が設定されております。ヒマシ油につきましても、食品添加物として 0.7mg/kg 体重 / 日の A D I が設定されておまして、いずれも投与される量や休薬期間も考慮いたしますと、ヒトに対する影響は無視できると思われております。

「2. 再審査における安全性に関する知見等について」でございます。

まず「(1) ヒトに対する安全性について」ですが、セファピリンは牛の乳房炎を対象に使用されております。そのほか、アメリカ、カナダ、中南米等でも、すべてで 9 か国ですが、使用されております。各国の評価状況につきましては、2 枚めくりまして資料 10 に示されております。

簡単に御説明しますと「現状」としましては、諸外国では、欧州で牛に対して使用されている。ヒトの医薬品としても広く使用されている。

「諸外国における評価状況」としましては、E M E A はセファピリンにつきまして、ヒト腸内細菌への影響に基づきまして、微生物学的 A D I 2.54 μg/kg 体重 / 日を設定しております。J E C F A、F D A では評価されていないという状況です。

また資料 9 に戻っていただきますと「(1) ヒトに対する安全性について」の続きですが、F D A のことについてもここに書かれておまして、牛乳に対しては 0.1ppm、食肉に対しては 0.1ppm の M R L が F D A では設定されているということでございます。

「(2) 安全性に関する研究報告について」と「(3) 承認後の副作用報告について」ですが、新たな知見、新たな副作用に関する報告はないということです。

「3. 再審査に係る評価について」ですが「本製剤が牛の乳房内に注射されること、日本において M R L の設定がされていないことから、有効成分であるセファピリンの A D I の設定について検討する必要があると考えられる。また本剤の薬剤耐性菌を介した影響については今後別途検討されるべきである」というふうにされております。

これについては 3 品目あるわけですが、原体と同一メーカーによる類似製剤の 2 品目でございますので、一括して御審議いただければと思います。

こちらにつきましては、A D I 設定の必要ありと判断いただきましたら、改めてそのた

めの資料を入手いたしまして再度御審議いただく手順になろうかと思います。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

この品目ですが、3品目ございますが、すべて主剤はセファピリンの塩ということでございます。現在のところ国内ではA D I、M R Lの設定が行われていないということから、A D I設定を検討する必要があるということでございますが、これにつきまして御質問、御意見ございましたらお願いいたします。

よろしいでしょうか。

それでは、セファピリンベンザチン「コーキン」、K Pドライ - 5 Gの再審査に係る食品健康影響評価については、A D I設定について検討した上で回答することといたしたいと思います。事務局、作業をお願いいたします。

○増田課長補佐 では、事務局の方で案文を整理いたしまして改めて検討をお願いしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 事務局から、11時40分に終了せよというように指示が出ておりまして、もう一品目あるのですが、いかがいたしましょうか。

○増田課長補佐 やってしまえばうれしいのですが、よろしくお願いいたしますでしょうか。

○三森座長 では、40分をちょっと超えると思いますが、次の品目をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。資料11「塩化リゾチームを有効成分とするまだいの飼料添加剤（水産用ポトチーム）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」ということです。

「1. 水産用ポトチームについて」。水産用ポトチームは平成9年1月8日に承認されております。

「主剤」は、塩化リゾチーム。これは卵白由来です。

「効能・効果」ですが、これは白点虫に起因しますマダイ白点病の死亡率の低下ということですが。

「用法・用量」ですが、マダイに対して魚体重1kg当たり1日量塩化リゾチームとして20mg（力価）を配合飼料等に混合した後、餌料に均一にまぜて7日間経口投与するということでございます。

「その他」で、その他の生理活性を有すると認められるような物質は添加されておりません。

「２．再審査における安全性に関する知見等について」でございます。

「（１）ヒトに対する安全性について」ですが、主剤の塩化リゾチームですけれども、これは魚類を含む動植物の組織中に広く分布している。ヒト体内にも広く存在しているということでございます。特に鶏卵の卵白中に高濃度に含まれているということで、これらを原料としたリゾチームが、一般には塩化リゾチームの形で食品添加物やヒトの医薬品として使用されているということでございます。

リゾチームはタンパク質ということで、ヒトが摂取した場合、消化される。それから、国際的には、ＪＥＣＦＡにおいて現在の用量・用法で使用を認めるとの評価を受けている。一方、塩化リゾチームを主剤とする製剤によるアレルギー反応の例があるということから、同じく卵白に含まれる卵白アルブミン等とともにアレルゲンとして認識されております。

しかしながら、この薬剤につきましては、代謝試験で１６時間以内に活性は投与前の状態まで減少するという。それから、残留試験においてはマダイに投与１日後で投与前と溶菌活性に有意な差が認められない。３０日の試験期間中を通じて同様の状態であったということ。こういったことから、塩化リゾチームがマダイの体内から投与１日以内には速やかに消失されるということが示唆されるとされております。休薬期間は３日間が設定されております。

「（２）安全性に関する研究報告について」、それから「（３）承認後の副作用報告について」ですが、安全性を否定する新たな知見なり副作用の報告は認められておりません。

「３．再審査に係る評価について」ですが「上記のように、卵白リゾチームはアレルゲンとして認識されているが、まだいの魚体内からは速やかに消失することが示唆されている。また、承認時から再審査調査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告も認められなかった。このことより、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられ、当製剤が適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる」とされております。

主剤の卵白由来の塩化リゾチームで、タンパク質ですので、通常、動物体内で消化されると考えられますけれども、卵白由来成分でかぜ薬等の例からアレルゲンになり得ると認識されております。

しかしながら、マダイに経口投与した場合、１日以内に速やかに消失されることが示唆されており、３日間の休薬期間が設定されていること、これまでの使用実績を含め、安全性に係る新たな知見の報告が認められていないということから「当製剤が適切に使用され

る限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる」という案文になっております。

以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたように、本件はマダイに対する経口投与剤ということです。主剤は卵白由来の塩化リゾチームでありますので、タンパク質ですから消化されてしまうと考えられますけれども、アレルギーになり得るということであります。

ただし、残留試験結果からは食品中にこれらが残留という形で影響を残すという可能性はほとんどないということで、無視できるレベルであろうという方向性で案文がつくられておりますが、この件につきまして御質問、御意見ありましたらお願いいたします。

どうぞ。

○藤田専門委員 質問ですけれども、これはマダイだけに使われるのですか。それともほかの養殖魚にも使われるのですか。

○増田課長補佐 この用量・用法におきましては、マダイだけになっております。ほかの魚には使われないということです。

○三森座長 ほかにございますでしょうか。

残留試験ではほとんどなくなってしまうということで、ヒトに対する安全性は担保できるのではないかとということでございますが、よろしいでしょうか。

では、これまでの議論を基に再審査に係る評価をまとめたいと思います。

水産用ボトチームの再審査に係る食品健康影響評価については、本専門調査会において審議を行った結果、提出された資料の範囲において当生物学的製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられ、当製剤が適切に使用される限りにおいては食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられるということで、資料 11 を基にいたしまして報告書を取りまとめたいと思います。事務局は作業をお願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。本案につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。

パブリック・コメントで寄せられました意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきまして、必要に応じて改めて専門調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、次の議題「（２）その他」になります。事務局から何かございま

すでしょうか。

○増田課長補佐 特にございません。本日はこの後、クローズに移行しまして、引き続き新規承認に関する案件を御審議していただきたいと思っています。

11時50分から開催ということで、資料の準備が必要なので、5分ぐらい時間をください。それまでの間、御休憩ということで対応していただければと思います。

○三森座長 それでは、以上をもちまして公開の部を閉会いたします。11時50分から非公開の調査会を開催いたします。