

食 品 安 全 委 員 会

動 物 用 医 薬 品 専 門 調 査 会

第 42 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 17 年 12 月 16 日（金） 11:20 ～11:50

2. 場 所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3. 議 事

（1）ツラスロマイシンの食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出 席 者

（専門委員）

三森座長、青木専門委員、井上専門委員、江馬専門委員

小川専門委員、渋谷専門委員、津田専門委員、寺本専門委員

長尾専門委員、林専門委員、吉田専門委員

（委員）

寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、本間委員、見上委員

（事務局）

齋藤事務局長、一色事務局次長、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 ツラスロマイシンの食品健康影響評価について（案）

6. 議 事 内 容

○三森座長 それでは、ただいまから第 42 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。御出席の専門委員におかれましては、引き続きよろしくお願いいたします。

それでは、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 42 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配布されておりますので、御覧いただきたいと思います。

第 42 回会合については、開催通知でも御連絡いたしましたように、非公開での開催となっております。

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。

○増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。本日の議事でございますが「ツラスロマイシンの食品健康影響評価について」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、委員名簿、座席表、それぞれ 1 枚ずつになります。

資料 1 でございますが「ツラスロマイシンの食品健康影響評価について（案）」でございます。前回の御議論を受けまして、御指摘等いただいた部分に赤字で加筆修正を加えております。

その他、参考資料として、参考資料 1 と参考資料 2 を用意しております。

あと申請者作成のフルセットの資料につきましては、先ほどと同じように、あちらとあちらに配置させていただいておりますので、適宜御利用いただければと思います。

資料については、以上でございます。不足の資料等ございますか。

○三森座長 それでは、議題 1 に入らせていただきます。「ツラスロマイシンに関する食品健康影響評価について」です。

事務局から、まず説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。

ツラスロマイシンにつきましては、10 月、11 月の調査会で御審議をいただきまして、何点か宿題事項と修正の御指摘をいただいておりますので、それを踏まえまして修文を行っております。大きな修正部分は、特に 3 か所ございますので、順次御確認いただければと思います。

まず、9 ページ～10 ページにかけてですが、9 ページの下のところ「（7）その他特殊試験」ということで「皮膚感作性試験」という項目がございます。10 ページになりますが、ここの項目の中でアレルギーの知見について追記するというので、アレルギーについての情報を集めて考察を加えるよう宿題をいただいております。この件について、事

事務局で文献を収集いたしまして、次の赤字で書かれているような修文を加えております。

まず、この辺りについて御審議いただければと思います。

以上です。

○三森座長 前回の宿題事項ですが、新たに論文などを踏まえまして追記、修文されております。ここの点につきまして、御意見をいただければと思います。どなたかコメントございませんでしょうか。

津田先生、よろしくお願いいたします。

○津田専門委員 データが出てきたということで、事務局がこのようにまとめてくれたので、これで十分だと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

ほか、ございませんでしょうか。ないですね。それでは、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 次は、14 ページになります。微生物学的影響の評価でございますが、V I C Hガイドライン 36 を踏まえた形で修文しております。V I C Hガイドライン 36 につきましては、国外で使用されている動物用医薬品に係る残留基準設定の要請の資料概要の中の 75 ページに示されております。この中で段階が幾つかありまして、人の結腸に移行した残留物は、微生物学的活性を維持しているかということで、活性を維持していないという判断がくだされる場合には、微生物学的影響に基づいた評価は必要ないという形になっておるガイドラインでございます。

申請者は、そのガイドラインに基づいて微生物学的影響を判断する必要はないということなのですが、ここの修文した部分については、その活性が完全に落ちているということが言えないということで、活性は低下することが確認されているが、提出されたデータからは、結腸内における抗菌活性消失の確認できないということで、微生物学的影響そのものを無視することはできないという説明を追記しております。ここについては、いかがでございますでしょうか。

○三森座長 V I C Hのガイドラインを踏まえた形で修文がなされておるわけですが、提出されたデータから結腸内における抗菌活性消失の確認はできないと考えられ、微生物学的影響そのものを無視することはできないという修文になっております。ここについて御意見いただけますでしょうか。

これは、青木先生、お目通しいただいたでしょうか。

○青木専門委員 いえ見ておりません。V I C Hのものは読みまして、これでよいと思い

ます。

○三森座長 井上先生、よろしいでしょうか。

○井上専門委員 完全に消失している保証はないということでよろしいと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、引き続き説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 次は、15 ページになります。1 日許容摂取量の設定についてですが、A D I の設定に当たって、生殖発生毒性の L O A E L を採用した理由を追記しております。この真ん中の赤字で書かれたところですが「慢性毒性試験で N O A E L が得られているが、これとは質的に異なる生殖発生毒性で胎児毒性が認められ N O A E L が得られていない。生殖発生毒性の L O A E L 15mg/kg 体重/ 日に定法に従って追加の安全係数 10 を加味し 1 000 を適用した場合、こちらがより感度の高い指標となることから、毒性学的影響から導かれる A D I は 0.015mg/kg 体重/ 日を採用するのが適当と判断された」とされております。

ここについては、いかがでございましょうか。

○三森座長 結論の部分になりますが、A D I 設定の根拠についての説明を追加したということでございます。ここににつきまして、御意見をいただければと思います。

生殖毒性の L O A E L 15mg/kg 体重/ 日の値をもって、安全係数を 1000 分の 1 という形で A D I を設定するということですが、よろしいでしょうか。

○津田専門委員 安全な側を取っているということで、よいと思います。

○三森座長 ほかにございませんでしょうか。どうぞ。

○長尾専門委員 こういうマクロライド系のものは、薬剤耐性はほとんど獲得しないということになっているから、ここでは触れないのでしょうか。耐性菌のワーキンググループでは、グループとして耐性菌があまり出ないようなものは取り上げないとか、そういうルールみたいなものがあるのか、新しく出たものをどのように考えるのか。ちょっと御説明いただけますか。

○三森座長 井上先生、お願いします。

○井上専門委員 私でお答えになるかどうかわかりませんが、マクロライド耐性の問題はヒトでの治療上も大きな問題の一つであることは事実です。したがって、この薬剤をどうするかは別にしても、近いうちにマクロライド系薬の耐性菌の出現問題がワーキンググループで検討されるものと考えています。

○三森座長 事務局、どうぞ。

○増田評価課長補佐 マクロライド系につきましては、当然これは耐性菌の関連がありま

すので、ワーキンググループでマクロライド系については、既に農林水産省から評価するような依頼が来ておりますので、それに沿って対応いたします。この内容について、耐性菌についての記載がないのは、これは残留基準設定だけを求められているということで、こういう回答の仕方になっております。

例えば、これが医薬品の承認という形で来た場合については、使うことが前提になりますので、薬剤耐性菌についても当然この内容の中に網羅して書かなければいけないということになると思いますが、今回は諮問が残留基準設定という形で来ているので、その内容にとどめさせていただいているということでございます。

○三森座長 よろしいでしょうか。ほかにございますか。ないようですので、ツラスロマイシンに係る評価をまとめたいと思います。

ツラスロマイシンの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、ツラスロマイシンの食品健康影響評価についてはA D Iとして0.015mg/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よろしいでしょうか。

（「はい」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まして、資料1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 それでは、そのようにさせていただきたいと思います。事務局、作業をよろしく願いいたします。

○増田評価課長補佐 わかりました。評価書につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きをいたします。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 よろしいでしょうか。

それでは、次の議題2「その他」になりますが、事務局から何かありますでしょうか。

○増田評価課長補佐 今日お配りしました参考資料1という資料をまず見ていただきたいのですが、成分名がシロマジンという動物用医薬品の諮問が、12月2日にあったわけなのですが、実はこのシロマジンなのですが、平成17年3月31日に農薬の食品中の残留基準

を設定することとして、既に諮問がありまして、農薬の専門調査会で審議しているものでございます。1枚めくっていただきますと、次が平成17年12月2日ということで、農林水産省からは動物用医薬品についての輸入承認をすることということと、厚生労働省からは動物用医薬品の食品中の残留基準を設定するということで、諮問が上がってきております。

この輸入承認についての内容は、その更に後ろ、参考資料1の最後のページにあるのですが、これは鶏の飼料添加剤として使われると。

効能・効果としては「産卵鶏舎内のハエの幼虫の駆除」という形で使われるというものでございます。

このように、農薬と動物用医薬品ということで、複数の調査会をまたがるような場合というのは、今後考えられることもあります。

今回のシロマジンにつきましては、先に農薬専門調査会で残留基準の設定に係る食品健康影響評価についての依頼を受けておりまして、その後動物用医薬品の承認申請がなされたということでございます。

このシロマジンの「農薬専門調査会」における評価状況なのですが、これは「農薬専門調査会」におきまして、8月31日の第35回「農薬専門調査会」で一度審議されているのですが、現在、遺伝毒性試験を含めた資料の提出を依頼しているものでございます。

このようなものの審議方法について、我々「食品安全委員会」で検討したところ、同じ物質の毒性評価を2専門調査会で併行して行って、個別に回答するというのは非常に非効率的であると考えます。ADIは基本的には1つであると考えます。

こういったことで、今、毒性に関する資料の提出の依頼中でもあって、既に「農薬専門調査会」で審議を行っているということでもございますので、「農薬専門調査会」で調査審議をまず行った上で、「動物用医薬品専門調査会」におきましては「農薬専門調査会」における審議結果を踏まえた上で審議をしていただく。例えば動物の代謝の部分とか、そういった「動物用医薬品専門調査会」で特に必要な部分についての審議、当然ADIに問題がないかどうかということも関係してきますが、こういった審議を行って両調査会で調整した上、最終的に両調査会の座長名で委員会の方に報告するという形で対応したいと考えております。

シロマジンについては、そのような形で対応させていただこうかなと思っています。今後、同様なものも出てくると思います。今回のシロマジンのように承認申請なり、農薬の登録という形で来たものについては、今回のシロマジンと同じような形になるかと思い

ます。

あと、ポジティブリストでも約三十物質ほど、これと同じ農薬と動薬、あるいは動物薬と飼料添加物で重なるようなものがあります。そういうものも、調査会をまたぐものなのですが、これらについては諮問するまでに時間もございますので、例えば、これを剤の特徴でもって農薬で審議する、動物薬で審議するということを決めていくのかなと思っております。

一応、シロマジンの審議を今後こうするというと同じように、調査会をまたぐような物質の審議を今後こうしたいということについて御説明いたしました。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局から御説明がありましたように、当専門調査会としましては、先に審議を行っております「農薬専門調査会」のADIなどの審議結果を踏まえまして、動物用医薬品に特有な知見を追加して評価結果とするということでございます。

今後、同様のケースの前例にもなるということでございますが、御意見などありましたらお願いしたいと思います。

どうぞ。

○林専門委員 質問なのですが、では農薬の方で出た結論は、しばらくの間保留というか、そのままこちらの結果が出るまで止め置くというようなことになるのですか。

○増田評価課長補佐 農薬で結果が出たものについて、一度こちらの「動物用医薬品専門調査会」の方でも審議をした上で、委員会へ報告という形になります。

その中で、意見が合えばそのまま報告という形になるのですが、例えば意見が合わないということになった場合は、例えば合同専門調査会を開催するとか、そういうことが必要になってくるのかなと思います。

○江馬専門委員 農薬とここで結構専門委員が重なっておりますが、それはどういう位置づけというか、よく理解できないのですが、あまり意味がないような気がします。私たちも両方出ているので、各調査会で言うことが違ったらおかしいと思います。

○増田評価課長補佐 その辺りから考えると、あまり違うような結論になることはないかなと思うのですが、その辺りは農薬で審議していただいて、動物薬の場合ではまた違う先生もいますので、その先生方の意見をお聞きし、両座長名で出していただくという形になると思います。

当然、詳細な審議を2回やるわけではなくて、農薬で上がってきた内容について、動薬としてのADIを、動薬としてのADIというのも何か変なのですが、農薬で出たADI

を、ここの専門調査会で受け入れられるかどうかということと、それから動物特有な代謝の部分というのはありますので、その辺りで問題がないかということを見ていただくという形になります。

○江馬専門委員 それは、別に両委員会でも同じように思います。農薬で決められたADIが、こちらで受け入れられるかどうかという意味合いがよくわからないのです。なぜ違うのですか。そういうことはあり得たらまずいのでしょうか。あり得たらまずいことを、何故2つの調査会で議論するのか、そこがよくわからないのです。全然違ったメンバーでやれば意味があるかもわからないですね。いろんな見方ができる。だけれども実際には委員が重複しているわけです。専門分野は同じ人が見ているわけですので、あまり意味がないと思います。

○三森座長 問題になるのは、農薬として代謝試験をされた場合、有機塩素系のような物質で、蓄積性があるということですね。動物体内での代謝試験というのは、農薬の調査会で審議されてこないのではないかと思います。そういうものが出た場合には、「動物用医薬品専門調査会」では、動物体内での体内動態ということも見た上でのADI設定をせざるを得ないということですね。蓄積性のあるような物質については、必然的にデータが変わってくるのではないかと思います。同じ毒性試験かもしれませんが、蓄積性があるようなものについて再度見直しをせざるを得ないということもあるのではないかと思います。

したがって、同じ毒性データセットであれば、ADI設定はほとんど変わらないと思うのですが、今のような蓄積性のあるようなものについては、動物体内動態試験データを見た上で評価せざるを得ないということで、別途「動物用医薬品専門調査会」でも審議を更に追加しなければいけないということだと思いますが、よろしいでしょうか。事務局、私の言っていることは間違えていますか。

○増田評価課長補佐 そういうこともあると思います。

○三森座長 ということで、審議を2回実施することについては、よろしいでしょうか。2回と言っても、詳細な審議を2回実施するわけではないですね。既に「農薬専門調査会」でADI設定をされてきますので、その要約されたものをみさせていただき、必要に応じて更にプラスαの審議をするということだと理解しております。

○増田評価課長補佐 そういうことでございます。

○三森座長 よろしいでしょうか。

それでは、シロマジンについては「農薬専門調査会」の審議結果を踏まえた上で「動物

用医薬品専門調査会」としての評価を実施することとしたいと思います。

事務局、そのほか何かございますか。

○増田評価課長補佐 次に、参考資料2、参考資料3を御覧いただきたいと思うのですが、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きまして、先日まで意見募集を行ったところでございますが、参考に示しましたとおり、意見がありましたので、御回答案とともに御紹介させていただきます。

参考資料2を御覧ください。意見が3つ来ております。

まず「代謝物の評価について」ということで、チルミコシン残留基準や分析方法については、未変化体について設定されている。代謝物の毒性については、評価されていないが、この点について「食品安全委員会」の考え方をお聞かせくださいと。

FDAでは、代謝物の毒性について、別途試験を実施する条件について、ガイドラインで規定している。「食品安全委員会」においても評価指針を示されることを要望しますというようなことについての回答です。

チルミコシンについては、動物体内で高度な代謝はされず、また、構造的にも特に代謝物に特異的な毒性は指摘されておられません。家畜と実験動物の動物種間で生じる代謝物にも差は認められませんので、親化合物を投与した毒性試験、特に中長期の毒性試験結果と安全係数の範囲で代謝物の影響は十分考慮できるものと考えます。

^{14}C の比活性に基づく残留試験については、未変化体の総放射活性に対する割合は低下するものの、なお同定される残留物の主要なものであるとされております。

残留マーカーの選択については、最終的に管理機関で考慮されるものと承知しておりますが、JECFA、FDA、EMAともに代謝・残留試験の結果から、親化合物が残留マーカーとして適切であると判断しており、この結論は支持できるものと考えております。

なお、代謝物の毒性試験の必要性の有無は、代謝物の残留濃度と期間、化学構造、性質を考慮して判断されるものと考えており、FDAの方針も同様であると承知しています。と回答しております。

次に2番目に「安全係数の考え方」ということですが、これはチルミコシンについては、発がん試験が行われていないと、今回追加の安全係数を採用する必要がないと判断した理由をお聞かせ願いたいということです。

これについては、チルミコシンについては遺伝毒性試験や他のマクロライド系抗生物質の発がん試験結果等から、発がん性の懸念は低いと判断されており、またADIの算出に

はイヌの1年間毒性試験のNOAELが用いられることから、通常の安全係数の100を適用しますという回答となっております。

次が「使用基準の遵守について」ということで、投与に当たっては、使用記録の徹底など、より一層の管理が重要だということで、本剤が適正に使用されるよう、農水省へ注意喚起してくださいということです。

管理の徹底の必要性につきましては、そのような御指摘があったことを管理機関にお伝えしますという回答をしております。

以上でございます。

○三森座長 チルミコシンは、11月に審議された案件になりますが、意見募集が行われて、何件か御意見が寄せられたということです。どのように回答、対応すべきかについてのとりまとめ案をお示しいただいたわけですが、これにつきまして、御意見などあり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、参考資料2を、当専門調査会の結論としたいと思います。

そのほか何かございますか。

○増田評価課長補佐 特にございません。来年1月の開催ですが、17日の14時からを予定しておりますので、よろしくお願いしたいと思います。

○三森座長 それでは、これで第42回「動物用医薬品専門調査会」の議事はすべて終了いたしました。専門委員の皆様方から、特に御発言ございませんでしょうか。

それでは、以上をもちまして閉会とさせていただきます。どうもありがとうございました。