食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 50 回会合議事録

1. 日時 平成 18 年 3 月 29 日（水） 14:32～16:40

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品に係る食品健康影響評価について

・ダルマジンの食品健康影響評価について

・エトキサゾール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、明石専門委員、井上専門委員、江馬専門委員、大野専門委員、小川専門委員、
渋谷専門委員、嶋田専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、長尾専門委員、
中村専門委員、林専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員

(事務局)

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 d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤（ダルマジン）
の食品健康影響評価について（案）

資料 2 クロプロステノールの諸外国における評価状況について

資料 3 エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤及びエトキサゾール（原薬）の
食品健康影響評価について（案）

資料 4 エトキサゾールの食品健康影響評価について（案）

6. 議事内容

○三森座長 第 50 回「動物用医薬品専門調査会」会合を開催いたします。

御出席の専門委員におかれましては、引き続きお願いいたします。

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50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。

第50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。

○増田課長補佐 では、御説明いたします。

本日の議事でございますが、d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤ダルマジンの食品健康影響評価について。

エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤及びエトキサゾール原薬の食品健康影響評価についての2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、座席表をそれぞれ1枚紙でございます。

資料1でございますが「d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤（ダルマジン）の食品健康影響評価について（案）」。

資料2でございますが「クロプロステノールの諸外国における評価状況について」。

資料3でございますが「エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤及びエトキサゾールの食品健康影響評価について（案）」。

資料4でございますが、エトキサゾールの食品健康影響評価について（案）でございます。

資料4でございますが、これは資料3の別添となっております。そのほかに参考資料がございます。

申請者作成のフルセットの資料につきましては、あちらに配置させていただきましたので、便宜利用いただければと思います。

資料については以上です。資料の不足等ございますか。

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。

d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤ダルマジンの食品健康影響評価についてですが、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、資料1～2を御覧ください。資料1でございますが「d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤（ダルマジン）の食品健康影響評価について（案）」。

資料2は「クロプロステノールの諸外国における評価状況について」になります。

資料2について簡単に御説明いたします。

まず、資料2の表1を見ていただきますと「クロプロステノールの各国における承認状況」

ということで書いております。米国、EUで承認されておりました、米国については牛、EUについては牛、豚、馬、ヤギでございます、目的としましては黄体退行剤、発情周期の同調、分娩誘発、こういったものに使われておるということでございます。

表2を御覧ください。「ADIの設定根拠の比較」ということで、FDA、EMA、JECFAにおける評価状況を記載しております。FDAにつきましてはADI不要という評価をしております。EMAにつきましては、 $0.075 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日ということで、ラットにおける3世代生殖毒性試験におけるNOEL $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を用いて、安全係数200、これはラセミ体で用いているということで、実際のd-クロプロステノールは全体の半分ということで、これで200にしているということでございます。そういった中でこのようなADIを設定しています。

JECFAでございますが、これは評価されていないという状況です。1枚めくっていただきまして、表3を見ていただきますと、EMAでADIを求めたときの根拠となる試験の一覧を挙げております。生殖毒性の3世代のところでは $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日。ここをADIの根拠として取っているということでございます。

EMAについては、ADIは設定しているのですが、MRLについては不要であるとしております。

海外については、このような状況になっております。もう一度繰り返しますと、クロプロステノールを有効成分とする製剤につきましては、国内を始め世界各国で承認、使用されており、使用目的と物性から欧州、米国ともMRLは不要とされていますが、EMAはADIを設定、FDAで設定不要としているところが異なっております。

EMAのADI設定については2ページ目にあるとおりで、慢性毒性試験、発がん性試験はありませんが、ラットの3世代生殖毒性試験のNOELに安全係数200を用いております。この追加の2についてはラセミ体を用いたための補正でありまして、実質上は通常どおり100を用いたということになります。

資料2につきましては、以上でございます。

○三森座長 事務局から御説明がありましたように、クロプロステノール、ダルマジンも繁殖周期の同調剤、あるいは分娩誘発剤として使用されているということですね。ごく限られた時期に使われるだけであるということです。

国内外の評価状況について紹介がありましたが、EMAはADIを設定しているということですね。FDAは設定していないということでありまして、使用目的、方法、物性から、いずれも残留基準設定は必要ないということでもあります。

発がん性試験、慢性毒性試験のデータがありませんが、EMAは繁殖毒性試験のNOELを根拠試験としまして、通常どおりADIを設定しているということでございますが、これまでの内容について質問などがありましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、資料1を御覧ください。

まずd-クロプロステノールについてですが、化学構造はこういう化学構造をしているということでございます。

クロプロステノールにつきましては、プロスタグランジンF₂αの合成類縁体でございます。通常ラセミ体として合成されております。特に生理活性を有するのはd-体のみということで、クロプロステノールは、後述しますが、いずれも投与後速やかに排出されるということから、畜産において黄体を退行させ発情を同期化する目的や子宮収縮作用による分娩誘発の目的で汎用されているということでございます。

「2. 製剤について」でございますが、同一の製剤が既に主としてEUで承認されておまして、牛、豚及び馬を対象に使用されております。用法・用量でございますが、牛で2mL、豚で1mL、馬で1mLを筋肉内に注射するとされておまして、休薬期間は牛、豚で24時間、牛乳で12時間となっております。

防腐剤として〇〇、これは企業の利益に関係するということで、〇〇については記載しておりませんが、こういった防腐剤を含有するがヒト用の注射剤にも0.1%程度添加され使用されており、動物体内における代謝、排泄も速やかであることから、ヒト用医薬品と同レベルの防腐剤の動物用製剤の含有が食品を介してヒトに与える影響は無視できるものと考えられるとしております。

2ページですが、国内における使用対象でございますが、これは牛の発情周期の同調、黄体退行遅延に基づく卵巣疾患の治療、豚の分娩誘発ということで使われております。用法・用量は牛で2mL、豚で1mLを筋肉内に注射するとされておまして、休薬期間は牛で3日、豚で1日、牛乳12時間とされております。

製剤としてはこのような状況ですが、このほかに毒性関連の知見として遺伝毒性、90日までの亜急性毒性試験、1世代繁殖試験、催奇形性試験が2種類、代謝残留に関する知見としてラットと使用対象動物である乳牛、豚における試験が報告されております。

まず、遺伝毒性から亜急性毒性、繁殖毒性、催奇形性のところまで説明したいと思います。

ダルマジンの安全性ということで、遺伝毒性試験ですが、*in vitro*、*in vivo*の試験が実施されており、表でまとめております。このような*in vitro*試験において培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験でS9存在条件下の高用量時で陽性と判定される所見が認められましたが骨髄に対して毒性の認められる用量で試験されたげっ歯類を用いた*in vivo*の小核試験で陰性であった。このためd-クロプロステノールが生体にとって問題となるような遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられるとしております。

「ラットを用いた亜急性毒性試験」、これは21日間がまず行われております。その中では一般的な臨床症状観察においては最高用量群の2,000 μg投与群の雌雄で呼吸促迫、眼瞼下垂が見られた。亜急性毒性試験のところについては、1枚紙をお配りしていると思います。この1枚紙の方を御覧ください。そちらに修文が入っております。

まず、4週齢のSDラットを用いた筋肉内投与でございますが、21日間の亜急性試験が行われておりまして、一般的な臨床症状観察においては最高用量群の2,000 μg 投与群で呼吸促迫、眼瞼下垂、軟便が認められております。

体重については300 μg 以上投与群の雌で低値が認められております。

血液学的検査におきましては、300 μg 投与群の雌雄で血小板の減少、雄で活性化トロンボプラスチン時間の短縮、雌で赤血球減少、ヘモグロビンの減少が認められております。血液性化学的検査におきましては、40 μg 投与群以上の雄、2,000 μg 投与群の雌で塩素の高値が見られております。

臓器重量におきましては、300 μg 以上投与群の雄で甲状腺の相対重量の増加、雌で増加傾向が認められております。

剖検におきましては、2,000 μg 投与群の雄の1例で甲状腺の大型化が認められております。

病理組織学的検査におきましては、40 μg 以上投与群の雌で黄体細胞の空胞化が認められております。

次の段落ですが、ラットを用いた強制経口投与における91日間の亜急性毒性試験が行われております。これにおいて目立った影響ですが、臓器重量においては500 μg 投与群の雌で腎臓の相対重量の高値が見られています。剖検におきましては500 μg 投与群の雌で肝臓、腎臓、卵巣の大型化がそれぞれ1例で認められています。

病理組織学的検査におきましては、20 μg 以上投与群の雄、500 μg 投与群の雌で肝臓の巣状壊死の発生率の増加、20 μg 以上投与群の雌で黄体細胞の空胞化が認められております。

最も低い用量で認められた影響につきましては、13週間投与の雌の黄体細胞の空胞化と雄の肝臓の巣状壊死で、NOAELは4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であったとされております。

次はまた資料1に戻っていただきまして、3ページの真ん中やや下ぐらいのところに「ラットを用いた1世代繁殖毒性試験」の結果が示されております。ラットを用いた強制経口投与における1世代繁殖試験ということで、親動物においては50 μg 投与群の雌で妊娠20日から全ほ育期間にわたって摂餌量が低下、25例中7例で早産が認められた。妊娠期間の短縮と出生率の低下が認められている。

児動物については、50 μg 投与群で早産の影響と考えられるほ育0日の生存児数減少、ほ育4日生存率の低下、ほ育期間中の体重増加量低下、開眼の遅延などが認められております。

本試験におけますNOAELにつきましては、親動物の雄で50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、雌で10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、児動物で10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日ということでございました。

「ラットを用いた催奇形性試験」が行われております。強制経口投与における試験でございます。ここでは150 μg 投与群の約半数、これは21匹中11匹で早産あるいは初期流産が認められております。早産につきましては30 μg でも1例認められております。

4ページに行きますが、150 μg 投与群で胎児の死亡率の増加が認められております。15

0 μg 投与群で骨化遅延が観察されております。こういった結果から、本試験における母動物に対するNOAELは、6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、児動物に対するNOAELは30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日でありまして、催奇形性は認められなかったとされております。

次に「ウサギを用いた催奇形性試験」でございます。これも強制経口で行っております。これにおきましては、2.5 μg 投与群の8匹に臍出血が認められ、そのうち7匹が流産というところでございます。

胎児の関係で行きますと、2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日で腎盂拡張の発現率の上昇が認められております。

こういった結果から、母動物に対するNOAELは0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、児動物に対するNOAELは0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日でありまして、催奇形性は認められなかったとされております。

まず、ここまでの毒性試験の結果についてはいかがでございましょうか。

○三森座長 事務局から御説明がありましたように、毒性試験データとして、遺伝毒性、亜急性毒性、繁殖毒性試験のデータが提示されているわけですが、この内容につきまして、御質問、コメントなどがありましたら、お願いいたします。どうぞ。

○林専門委員 その毒性の前のところなのですが、製剤についてのところで、先ほどの資料2で、EUでは牛、豚、馬、ヤギを対象動物とされていると思うのですが、もしそのヤギも対象になっているのであれば、この製剤についての2行目のところにそれも入れておいた方がよいのではないかと思います。

○三森座長 事務局、いかがですか。

○増田課長補佐 そうですね、2004年にヤギがEUで承認されているという情報なので、ここはEUの情報なので、その部分は足しておきたいと思えます。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにはございますか。

○林専門委員 もう一点、引き続いてよろしいですか。

○三森座長 どうぞ。

○林専門委員 遺伝毒性のところなのですが、内容的には問題ないと思えます。培養ヒトリンパ球を使った+S9存在下で陽性の結果がこの表にも示されておりますので、この部分を少し詳しく見てまいりましたが、これはその上の用量ではもう完全に細胞が死んでしまっているようなところでございます。それでこの陽性の反応が出ているところも細胞毒性が非常に強く出ている用量でして、その1つ下の用量は全くコントロールレベルというような感じですか。

したがいまして、これは典型的な細胞毒性に依存するような染色体異常と考えられるのではないかと思います。したがいまして、現在の一般的な考えとして、そのバイオロジカルエレバンスは低いであろうということです。

もう一つ、同じエンドポイントを見ています *in vivo* の小核試験なのですが、これは40

mg/kg 体重/ 日ということで、それほど高くはないのですが、この用量で臨床症状が幾つか観察されているということで、十分高用量まで試験はされている。しかしながら、結果としては全く小核を有する幼若赤血球の増加は認められないということで、これも陰性として間違いないと思います。

その辺のところを少し考慮しまして、ここに書いてある文章をもう少し修文して、今、申し上げたようなことを反映させたような文章案を考えていますので、それを後で事務局の方に提示したいと思いますが、内容としてはここに書かれている文章に追加して、細胞毒性が強く出ている最高用量のみでの陽性結果であり、生物学的意義は明確でないという文章と、また同じ指標を *in vivo* で検討するげっ歯類を用いる小核試験において陰性であったというような書きぶりを、考えております。

○三森座長 それは、事務局にお渡ししてありますか。

○林専門委員 渡していません。

○三森座長 そうですか。では、お願いいたします。染色体異常試験での陽性結果についての理由づけをもう少し明確にした方がよろしいということで、事務局、後で林先生からコメントが送られるようです。

○増田課長補佐 よろしく申し上げます。

○三森座長 次の亜急性毒性試験のところですが、ここについては何かコメントはございますか。なければ、1世代繁殖毒性、催奇形性、ラットとウサギがありますが、これについてはいかがでしょうか。

事務局、EMEAでは3世代の生殖毒性試験のデータがありますね。そこからADI設定をしておりますが、今回はこの資料には入っていないのですか。

○増田課長補佐 申請者から出された資料の中にはなかったということがございます。

○三森座長 もしADI設定をするということになりますと、EMEAに提示された3世代生殖毒性試験のデータも必要になるということになります。これについては江馬先生、コメントはございますか。

○江馬専門委員 データがあれば載せた方がよいと思うのですが、数値から見ると、その3世代試験よりも1世代試験の方が低いNOAELが出ていますし、ウサギの催奇形性試験ではNOAELとしては0.5という数字が出ていますので、3世代試験のNOAELが正しいとしても、これで十分評価できると思います。

○三森座長 ありがとうございます。今回の1世代のデータ、それと催奇形性でNOAELが0.5というのがあるのですね。したがって、もしADIを設定する場合でも、こちらで十分評価できるということですね。わかりました。

ほかにございますか。なければ、引き続き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、4ページ中ほどでございますが「(2) 残留性について」ということでございます。

まず「ラットにおける分布、排泄試験」を行っております。その真ん中ぐらいですが、血漿中濃度につきましては投与直後5分後に最大値を示しております。その後減少して12時間後には検出されなくなるとされております。

各臓器への分布ですが、これは速やかで筋肉や腎臓においては投与直後、肝臓、卵巣、子宮では20分後にC_{max}に達したとされております。その後の消失は速やかでございます、肝臓におけるT_{1/2}につきましては5.7時間ということでございます。

次が「乳牛における分布、排泄試験」でございます。T_{max}につきましては90分、C_{max}については1338pg/mL、T_{1/2}は97分という状況でございます。

常用量、2倍量の量を牛に筋肉注射して残留性を見ておりますが、常用量、2倍量とも投与1日後には全試料が検出限界以下になってしまうという状況でございます。

同様の条件で別途試験が行われておりますが、そこでも同じような結果が得られているということでございます。

下から3行目ですが、乳汁における消長も確認されておまして、常用量、2倍量ともに12あるいは24時間後の試料からいずれもd-クロプロステノールは検出されなかったとされております。これも同様の条件で別途試験をやっておりますが、これも同様な検出状況となっております。

また、排泄経路につきましては、糞から4割前後、尿から5割強ということで、乳汁からの排泄は1%に満たないという報告もあるとのことでございます。

「雌豚における分布、排泄試験」も行われております。T_{max}は10~120分とばらつきがあるのですが、平均では37分、C_{max}は2,216~2,266pg/mL、T_{1/2}は192分ということでございます。

これも牛と同様に常用量と2倍量、筋肉注射をした残留性試験を行っております。これにおきましても常用量、2倍量とも投与1日後には全試料が検出限界以下になったとされております。同様の条件でもう一個同じ検査が実施されておりますが、これについても同様な結果が得られているということでございます。

こういったことから、対象動物においては休薬期間後にはいずれの部位からもd-クロプロステノールはppbレベルでも検出不可能となり、事実上消失することが確認されたとされております。ちなみに検出限界ですが、これは0.1ppbが検出限界ということでございます。

ラットの試験における知見、使用対象である乳牛、豚についての試験が報告されておりますが、特に使用対象動物において、通常の2倍量の投与においても最も高い残留が想定される注射部位も含めまして、すべての調査部位で休薬期間後には検出限界以下になったということでございます。

以上でございます。

○三森座長 残留性試験についての説明でしたが、内容について、コメント、御質問などがありましたら、お願いいたします。

休薬期間をこえてしまえば、d-クロプロステノールは ppb レベルで検出不可能ということですね。消失してしまうということでございます。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き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、御説明します。5 ページ中ほどになりますが「(3) 対象動物における安全性試験」になります。いずれも薬理作用以外の影響は認められないということでございます。

次に「4. その他の知見について」でございます。プロスタグランジン F₂α につきましては、プロスタグランジンの一種でございます。血圧上昇、血管収縮、腸管運動亢進、子宮収縮、黄体退行、気管支収縮等の作用を示すということが知られております。ヒト用の医薬品としても利用されております。一方、d-クロプロステノールはクロプロステノールのラセミ体のうち一種でプロスタグランジン F₂α の合成類縁体ということでございます。

国内におきましては、PGF₂α、クロプロステノールのラセミ体が既に動物用医薬品として使用されており、海外におきましては d-クロプロステノールも既に使用されています。通常の牛、豚等の食肉中には検出限界である 0.1 ppb 以上のレベルの内因性 PGF₂α が存在しているとされており、薬理作用からこの系統の薬剤の用途は必然的に限定される。更に排出が極めて早いことが確認されていることから、クロプロステノールについても EMEA では ADI を設定しつつも MRL の設定は不要であるとし、FDA では ADI、MRL ともに設定していない。JECFA における評価も実施されていないという状況でございます。

提出された知見は以上でございますが、これらの内容から食品健康影響評価としてどのように評価するのかということで、EMEA のように最終的には使用物の物性を考慮して問題ないとするものの、まず ADI を設定した上で評価するのか、FDA のように ADI も設定せず使用法と物性を考慮すれば問題ないとするか等、幾つかの評価の方法が考えられると思います。こういったことについても併せて御検討していただければと思います。以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

事務局から説明がありましたように、諸外国での評価が異なっているということですね。EMEA では ADI 設定を行った上で使用目的などから MRL の設定は不要であるという評価をしているところと、FDA では使用目的と物性などから ADI、MRL ともに不要であるという評価がなされているということです。

そこで本調査会におきましては、どのような方針で d-クロプロステノールについての評価を行うかということについての御議論をお願いしたいと思います。FDA のようにこの製剤についての影響は無視できるということで、ADI 及び MRL は設定しないという方向性で行くのか、あるいは EMEA のように ADI は設定するが、MRL は設定しないというような方向性で行くのか、あるいはそれ以外の方向で評価するのかということになると思います。MRL も設定するという 3 つの選択肢があるのではないかと思います。本調査会でどのような方針を取るのか、専門委員の御意見を伺いたいと思います。いかがでしょうか。

どうぞ。

○津田専門委員 ADIは設定した上で、MRLは必要ないという方がよいと思います。と申しますのは、ADIを設定するということは、遺伝毒性発がん性物質でないということをちゃんと言うことになります。このデータだけで十分に評価ができると思いますので、ADIを決めた上で使用状況あるいはその残留から見て、それを超える可能性はほとんどないのでMRLを決める必要はないという方が安心感を与えていると思います。

○三森座長 ありがとうございます。

津田専門委員から、ADIは設定すべきであるとのこと。その根拠としては遺伝毒性物質ではなく、ADIを設定できるということは遺伝毒性の性格は持っていない合成アナログであるということを確認にすることが大事であるとのこと。しかし、排泄が非常に早いということで、MRLを設定する必要性はないという御意見でございます。

ほかにございますか。どうぞ。

○江馬専門委員 ADIを設定したときのADIの値の意味というのは、どのようになるのですか。MRLも設定しないというのでは、値自体にあまり意味がないということなので、FDAのように両方不要であるということでもよいのではないかと思います。

○三森座長 事務局。

○増田課長補佐 MRLの話が出たのですが、MRLについてはこの場で設定するか設定しないかということは決めることにはならないと思います。これはうちがADIを返したところで、厚生労働省の方で決めるということになりますので、うちの方では基本的にADIを決める必要があるのかどうかということによいのではないかと思います。

○三森座長 御意見が2つに分かれております。ADI設定はしておいた方がよろしいというご意見と、ADIも設定する必要はないのではないかというご意見です。使用目的、用途から考えれば、ほとんど消費者の口に入る可能性はないということから、ADIも設定する必要性はないとの、FDAの考え方を支持するという御意見でございます。ご意見は1対1ですので、先に進みめせんので、もう少し御意見をいただけませんかでしょうか。どうぞ。

○林専門委員 意見というか、1つ質問でもあるのですが、もしADIを設定した場合、今回かなり低い値になると思うのです。そうした場合に実際の生体内に存在する量とどれぐらいの開きになるというか、どれぐらいの感じになるのかなという、何かその辺がちょっと気になる場所ではあります。

したがいまして、そういう意味からも、私も江馬先生の意見でもよいのかなと思います。

○三森座長 資料1の5ページの一番下から2行目のところに、0.1 ppb以上のレベルの内因性PGF2 α が存在しているということですね。今回ADIを設定した場合、EMEAの3世代生殖毒性試験ではなくて、むしろラットの1世代で0.5 μ gがNOAELになりますので、その100分の1を取りますと、かなり微妙な線になりますか。

事務局、計算したことはございますか。0.5 μ gに安全係数を100かけた場合ですね。10

0 分の 1 にすると幾つになりますか。

○増田課長補佐 5 ng/kg 体重/ 日ということです。

○三森座長 それは生理的な状態での P G F 2 α が筋肉中で、0.1 ppb レベルと記載されていますが、これとオーバーラップしますか。オーバーラップするとほとんど意味をなさなくなるということになります。

○津田専門委員 これは P G F 2 α ではなくて、その類似体の合成物ですね。ですから、内因性以外の作用があるかどうかを検討することが必要だと思います。私も先生がおっしゃるように、本当は決めなくても現実に危険性はないと思っているのですが、ここまで資料があっただけでほとんど決まるといいますので ADI を決めるべきだと言ったのですが皆さんが要らないというのであれば結構だと思っています。

○三森座長 ほかに御意見はございますか。どうぞ。

○鈴木専門委員 私は全体として見ると、やはり A D I を決めて一体何になるだろうということがあって、今まで江馬先生、林先生が言われていることに加えて、確かに外因性の物質で類縁体だからという話もありますが、検出限界が一体どれくらいなのということを見ると、0.1 ppb だということになってくるので、仮に A D I を決めたとしても、ちょっと意味がない値になると思うのです。

そうだったら、実質安全だという話であれば、A D I を決めなくてもこの場合は問題ないのではないかと、私は考えます。

○三森座長 吉田先生。

○吉田専門委員 この物質の使用状況と残留の結果を見ますと、適切に使用されている限りは乳汁中にも肉中にもほとんど残らないわけですので、私も A D I は設定しなくてもよいのではないかなという意見です。

○三森座長 ほかにございますか。今、事務局で計算されていますか。

○増田課長補佐 大体の大まかな計算なのですが、例えば 0.1 ppb の肉を 100 g 食べるとすると、体の中に 10 ng 入ってきます。一方で、5 ng/kg 体重/ 日で、例えば 10 kg の子どもが食べるとすると、それが 50 ng ということになります。そうすると 10 ng 食べた量に対して、子どもの A D I として 50 ng ということで、同じけたの中に取まってしまうということです。

○三森座長 津田先生、そういうことだそうです。これは純粋なプロスタグランジンではないのですね。合成アナログですので、化学構造は類似しているが、合成物だということですね。

○國枝評価課長 私も実を言うと、津田先生と同じような意見なのですが、これは F D A の理由というのは、もう少し詳しく書いてあるのでしょうか。

○増田課長補佐 F D A はそもそもこのような物質は A D I なり M R L を評価していないという状況があるのではないかというふうに。

○三森座長 使用用途から、ほとんどが分娩誘発や、黄体の同調剤という形で使うときだけですので、と場に搬送されるときにはほとんど消失しているというものについては、ほとんど無視できるという形を取っていますね。

したがって、FDAでADI設定はしていないと思います。ヨーロッパはホルモン剤に対しては非常に神経をとがらせていますので、こういう薬剤についてもADI設定をするという、国の考え方の相違だと思います。

○津田専門委員 もう一回教えてください。今回これを決めるとして、 $0.005\mu\text{g}$ だとしたときに、実際にその程度のものが入っているか入らないかは、検出限界は同じオーダーになるとおっしゃいましたか。

○増田課長補佐 同じオーダーになるということで、実際に摂る量は5分の1です。これは本当に大ざっぱな計算なので、これが正しいかどうかというのは言えないのですが、 0.1ppb 入った肉を 100g 食べるとした場合に 10ng 。

一方で、 5ng/kg 体重/日なので、 10kg の子が1日に食べられる量として計算をすると 50ng ということ、1日に食べることのできる量が 50g に対して、検出限界の 0.1ppb で管理した場合の肉を 100g 食べた場合のものが 10ng ということです。

○津田専門委員 ということは、基本的にADIを超えているようであれば、検出はできるということですね。できなければ、設定しても本当に無意味になってしまうと思うのですが、検出ができるということですね。

できるということであれば、使用状況から見てまず安全だということだからADIを決める必要がないというのではなくて、ADIを決めた上で使用状況から見て超えることはないという方が安心という面でのよいのではないかと。すごく努力をしたり資料を集めたりしなければいけないのであれば、それはそんなことする必要はないよという話になりますが、ここにある資料で十分だと思っています。ただ、安全だと思いますので、私も皆様方に従います。

○鈴木専門委員 1つだけ確認しますが、先ほどの事務局の説明で、MRLの話についてはこの委員会の仕事ではないというようなお話がちょっと出たかと思うのですが、仮にADIを決めるような話になったときに、やはり使用実態等々から見た場合に、MRLは決める必要はないと思うがというようなコメントをこの委員会としては出すのですか、出さないのですか。

これはここだけではなくて、農薬の場合のときにも恐らく非常に微妙な問題として出てくる部分があって、暴露評価の話をごくまでやるかといったところで、多分相当ややこしい議論になるかもしれないと思っているから、念のために伺っているのですが。

○増田課長補佐 それはどちらも可能ではないかと思いますが。基本的にはADIを設定するというのは我々の立場でやることなのですが、その中でどうしてもヒトの健康を守るためにそれが必要だということであれば、その部分はできないことはないと思います。ただ、そこをやる必要があるかどうかという判断はあるとは思いますが。

○江馬専門委員 厚生労働省に返したときに、厚生労働省がMRLを決めるということになれば、もう一回審議するということですか。そうであるならば、同じことを繰り返すことになるので、決めておいた方がよいと思います。

○増田課長補佐 ADI設定をしないと返せば、恐らくMRLは設定しないと思います。

○福田評価調整官 仮定の話になるのであれなのですが、MRLを仮に設定するとすれば、多分、省令レベルなり何らかの形で決めると思いますので、そうするとまた諮問が来る可能性は、単純に手続上の問題ですが、あるとは思いますが。

ただ、その場合はもうADIを設定する必要がないという評価が出ていますので、特にさして議論せずにすぐにOKという返事をするようになるのではないかとはいえます。

○三森座長 よろしいでしょうか。ちょっと整理させていただきたいと思いますが、この物質は、牛の発情同期の同調剤、黄体退行遅延に基づく卵巣疾患の治療、豚の分娩誘発の目的という限定した使い方をしているということですね。プロスタグランジンには類似している合成アナログであるが、使われているのは本当に限定された時期だけであって、休薬期間を過ぎれば検出限界以下になってしまうということです。

遺伝毒性として問題となるようなものはあり得ないということですね。一番問題になるのは遺伝毒性、催奇形性があるかどうかということについてもネガティブであるということです。このようなことを総合的に評価してもADI設定をすべきかどうかということです。これからもこのような内因性のホルモンとか内因性の物質が動物薬として承認されてくる可能性があります。今回ここでADI設定するとなると、合成アナログについてはすべてADI設定するという方向性になるのではないかとはいえます。

この辺もよくお考えいただいた上での御議論をお願いしたいと思いますが、先ほど、津田専門委員から、もし、この1世代繁殖毒性試験のNOAEL0.5を取って安全係数を100とした場合、0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日がADIになりますが、これと実際使われていた場合の検出限界0.1 ppbの格差がどのくらいあるのか。そこでかなり安全が保たれるのであれば、別段ADI設定をする必要はないかと思いますが、その辺のところも加味した上でADI設定するかしないかを決めたらと思いますが、いかがいたしましょうか。

まず、こういう合成アナログについては、やはり自然のものではないので、ADIを設定すべきだとお考えでしょうか。

○鈴木専門委員 私の計算が間違っているかもしれないのですが、ADIと検出限界の話在先ほどされていたが、もしかしたら、けたを間違っていないですか。

○三森座長 非常に大事なところですので、少し時間をとりましょうか。事務局計算していただけますか。少し待ちます。

○増田課長補佐 ちょっと10分ぐらい休みを入れていただいてよろしいでしょうか。

○三森座長 では、10分ほど休憩を取りまして、35分からということをお願いいたします。

(休憩)

○三森座長 それでは、再開いたします。

事務局で検出限界である 0.1 ppb の内因性の P G F 2 α が存在しているということですが、それが含まれている肉を摂取した場合、どのくらいの摂取量になるのかという計算をしてくださったと思いますが、そのこのところを皆様にご説明いただけますか。

○増田課長補佐 先ほどと同じなのですが、まず 0.1 ppb が検出限界なので、その 0.1 ppb の濃度が含まれる肉を 100 g 食べたときに暴露する量というのは 10 ng ということになります。

○三森座長 10 ng/10 kg 。

○増田課長補佐 いえ、これは食べる量ですから、ng です。これが食べてしまう量です。一方で、A D I の方なのですが、今の計算ですと、5 ng/kg 体重/日ということになりますので、これは体重 10 kg の子が食べるとした場合に、50 ng 口の中に入ることになります。

ですから、実際に 0.1 ppb でもし管理したということになった場合ですと、最高で 10 ng 暴露されて、A D I から出される 50 ng に対して 5 分の 1 ということになります。

○三森座長 ということですが、要するに 10 倍ぐらいの差があるということですか。

○増田課長補佐 50 kg の人で行けば、そのぐらいの差が出てきます。

○三森座長 子どもの場合はどうですか。

○増田課長補佐 子どもだったならば 5 分の 1 ぐらいです。

○三森座長 それぐらいのレベルということですが、ほとんど A D I 設定したとしても、そこまで行くということはないわけでしょう。使用目的、使用用途から行けば、ほとんどないと考えてよいわけですね。

○増田課長補佐 この薬の使用で行けば、そのレベルだということになります。

○三森座長 いかがいたしましょうか。合成アナログについては、やはり A D I 設定をすべきとするのか、あるいは総合的に評価して、使用目的、用途が限られていて、ほとんど消費者の口には入ってこないということから、A D I を設定する必要はないという形で行くか、御意見をいただけませんか。

○鈴木専門委員 まず、合成アナログだからという言い方は本当によいかどうかかわからないので、基本的にはケース・バイ・ケースで考える道を取る方がよくて、合成アナログというのは、今ここで一般化をするのはちょっと危険かもしれないと思います。

もし、そのケース・バイ・ケースでよいということになったら、A D I を決める、決めないという話にもう一度戻って議論すればよいと思います。

○三森座長 ほかにどなたか御意見ございますか。

○林専門委員 この場というのは、要するにリスクアセスメントをする場であって、その 1 つの数字的なものとして、A D I をここで決めていくということだと思っておりますが、そのリスクアセスメントをするという根本に戻りますと、これはやはり暴露というファクターも当然入ってくるわけで、評価書に書いてあるように用法・用量を守れば検出限界、要するに

0.1 ppb 以下である、要するに検出されないということが一応明記されているわけです。

それを考えると、たとえここでADIを設定したとしても、先ほど、江馬先生もおっしゃったみたいに、そのADIの値というのは無意味になってしまうと私は考えまして、やはりADIの設定は、このものに対して、この用法・用量が守られるという条件は当然付くのですが、不要ではないかと考えます。

○三森座長 どうぞ。

○長尾専門委員 ADIを設定するときには、用法・用量は関係ないのですね。

○三森座長 関係ないです。

○長尾専門委員 だから、そのものの持つハザードということなので。

○三森座長 薬事法の承認申請ですので、用法・用量のところには一切入ってきません。

○長尾専門委員 こないの、したがって、評価ですね。

○三森座長 ただし、獣医師の監督下でなければ使えない剤ですので、一般の人が使うことはできませんから、処方できません。排卵誘発をさせるときなどに獣医師が使うだけです。あとは分娩するときにはしか使いませんので、それ以外のときには一切使わない薬です。したがって、食肉に混入してくる危険性はほとんどないということです。

○長尾専門委員 だから、そのADIを設定する意味が使用目的に合ったことだけ考えて決めればよいのならば要らないし、このもののADIは、せつかく情報があつてここまで審議したのだから、ADIの値として残すというのだったらば、この薬剤のADIはこれであるという、今までのデータを評価した結果としては残ると思います。

○三森座長 そうですね。

○林専門委員 済みません、もう一回確認させてください。この場合はハザードアイデンティフィケーションをする場ですか、リスクアセスメントをする場ですか。それをはっきりしないと、この議論は全然意味をなさないと思います。

○三森座長 ここはハザードアイデンティフィケーションする調査会ですね。リスクアセスメントというのはもう一つ上のレベルの話ですので、マネジメントになるとMRL設定まで行くわけですから、MRL設定まではする必要はないわけですが、広い意味でのリスクアセスメントはしなければいけないと思います。

○増田課長補佐 この場合はd-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤の食品健康影響評価ということで、まず剤の評価としてどうなのかということだと思います。剤の評価の中でADIの設定が必要だということで、必要であれば、ダルマジンという剤ではなくて、d-クロプロステノールの物質について評価していくのかなと思っております。

○三森座長 どうぞ。

○江馬専門委員 「2. 製剤について」というところで使用方法とか、その前にも使用方法が書かれていて、休薬期間も書かれているわけで、限定された使用での評価をしているわけですね。

だから、このものとして、どう使用されるかわからない状況でADIを決めるということではなくて、限定された使用法、こういう方法で使用しますという前提に立って評価をしているわけで、それからすれば、そのADIはこのものに限って必要ではないと私は考えます。農薬でも用途が変われば、また用途が拡大すれば、新たにやるわけですね。だから、私はこの書かれている限定された使用方法で使用されたときの評価をしていると思っています。

○國枝評価課長 農薬は暴露量はやりますが、毒性の方は。

○江馬専門委員 使用法があるわけで、残ってこないとすると、そのADIを決めたADIの値というのは何の意味もないと思うのです。そうであれば、必要ないのではないかと思います。

○三森座長 江馬先生から、使用目的が限定されており、ほとんど食肉中に含まれる危険性がないので、ADI設定の必要はないというご意見でございます。

○長尾専門委員 もし残らないのだったら、最初から審査する必要はないのではないですか。そのときに残らないが、例えばこれが遺伝毒性発がん物質だったら使えませんというのであれば、ここで最初から審査するべき必要項目というのは。

○増田課長補佐 食品安全基本法の中では、まず動物用医薬品については、その剤を承認するとき、あと再審査とか再評価とかあるのですが、その剤についての安全性を聞かなければいけないということになっております。

ですから、今回、承認について聞かれているわけでありまして、そういった意味では、まず剤についてどうなのかということをやはりこの調査会として判断しなければいけないのだと思います。

そういった中で、やはり物質としてしっかりとADIを評価しなければいけないのではないかということになった場合には、その物質としてのADIを評価して、そういった中で例えば、残留基準を厚労省で決めた上で、そのADIを決めなければならないというものであれば、そういう手順でなされるという形になるのかなと思います。

○三森座長 これは既に使われているわけでしょう。農林水産省で承認されているわけですね。

○増田課長補佐 既に使われているものがあります。ただ、d-クロプロステノールについては今回が初めてで、そのラセミ体に入ったクロプロステノールについては現在も使われております。

○三森座長 d-クロプロステノール、今回の審議品目についてはまだ承認されていないのですか。

○増田課長補佐 はい。今回、初承認という形になります。

○三森座長 先にADI設定するかどうかの評価されない限りは、農林水産省としては、まだ承認申請手続きのところまで止まっているということですか。

○増田課長補佐 今、うちに上げてきていますので、うちがまず剤の評価をして返さない

承認は止まるという状況になります。

○三森座長 もともとプロスタグランジンですから、用量を上げれば毒作用はいろいろ起こるのは当たり前のわけですね。しかし、これは分娩誘発をするときに限定して使うという目的なのです。毎日、家畜がこの動物薬を投与されているということではないという、用途をよく考えた上での安全性評価ということになると思うのです。そこを御考慮いたたいだ上で、もう一回お願いしたいと思うのですが、ADI 設定は不要だという御意見が出ておりますが、それでもやはり合成アナログということもあるし、プロスタグランジンなので、医薬品でもいろいろあり、そのようなものに対しては毒作用、副作用がありますことから、ある程度ADI 設定をすべきだということであれば、そのような方向性で審議します。

井上先生。

○井上専門委員 先ほど、座長がおっしゃったように、ある条件が付きますね。この目的で使っている限りということで、そういうことだったら、私はADI 設定しなくてもよいと思います。ただ、使用目的が変わったら、また審査するのでしょうか。

○三森座長 当然そうです。

津田先生、初めにおっしゃいましたが、今まで議論されてきて、いかがでしょうか。

○津田専門委員 實際上、この使用目的に従ったときには、ADI を決めなくても実際に有害な作用が出てくる可能性は非常に低いというか、ないだろうと思っています。

もう一つ心配したのが、決めたときに何が悪くなるかということなのですが、もし決めると、残留基準が決まる。決まるとリストに上がって、ほとんど何もないのにそれは検査しなくてはいけないという、いろいろなものが起こってくるのかなと思っています。

そうすると評価としては、ADI は決める必要はない、ただ、暴露の機会がないから決める必要がないというのではなくて、まず変異原性がないので、遺伝毒性発がん性物質である可能性がない。使用が非常に限定されているので、ヒトが継続してこれを摂取する可能性がない。この合成アナログの性質を見ていると、投与した豚その他において、いわゆるプロスタグランジン作用以外の異常な副作用が出ていない。そして、代謝が極めて早い。このようなことから、決めなくても食品上の危害を起こす可能性は極めて低いであろうと。

もし決めたとしたら、不要な手続を起こす可能性があるのですが、今回は不要と決定するというのであれば、よいのではないかなと思っています。

○三森座長 津田先生からの御意見ですが、いかがでしょうか。資料1の6ページの「5. 食品健康影響評価について」というところがブランクの状態になっておりますが、今、挙げられました5～6項目をすべて明記した上で、以上のことから消費者に対する食品を通しての健康影響において有害作用はほとんど無視できる。したがって、ADI 設定は必要ないというような文面を追記すればよろしいのではないかと考えておりますが、いかがでしょうか。

○長尾専門委員 教えていただきたいのですが、ADI 設定した場合、津田先生が付随して

いろんなことがかえって面倒になるという可能性を言われたのですが、それはそうなのですか。

○三森座長 面倒というのはどういうことですか。

○長尾専門委員 ADIを設定したがために、何々を測定しなくてはいけないとか、設定するがために不都合が生じるのですか。ADIを設定しない方がよいと言っている理由を私は正確に理解していないのではないかなという気がするのですが、お伺いしたいと思うのですが、設定すると不都合という理由があるのだったら、お願いします。

○國枝評価課長 私の理解も正しいかどうかわからないのですが、恐らくこの資料2のところに諸外国の評価状況というのが書いてあるのですが、EMEAとFDAでのスタンスが違って、EMEAとFDAの違いがこの委員会の相違だと思っておりますが、私がちょっと前にFDAのものを読んだときの定義では、たしか一定の管理措置をして、一定の基準以下、残留していないというような場合には、ADIの設定はしなくてもよいような場合もあるというのがガイドラインに書いてあるのです。

そういう整理の中で、FDAではもう既にこれを明らかにした上でADIの設定が不要というのを、ハザードアイデンティフィケーションの中でされていると。ですから、FDAはもう既にその整理の中でされているということだと思っております。

EMEAの方は、実際にはそういうことはあり得ないかもしれないのですが、あくまでもADIが設定できるのであれば設定する。だが、MRLについては使用状況とか残留が想定されず設定は不要と。これは恐らく、子どもがもし仮に出した場合には、厚生労働省の方もそれなりの先生方がいらっしゃいますので、当然その使用実態とかを見て、多分そのMRL設定は不要という、不要ということはつまりポジティブになれば0.01 ppmということになると思いますが、それ以下ということ。あるいは場合によっては、もし必要であれば、それ以下の必要が出てくるかもしれませんが、そこはどのような判断がされるかわかりませんが、合理的な判断をされると思います。

ですから、多分FDAのような整理をするということであれば、それは1つの整理の考え方だと思いますし、あくまでもEMEAのような形で、設定できるのであれば設定するという立場であれば設定するということだと思います。ですから、どちらの考え方もあるのかなと私は思っていたのです。

ですから、ここのコンセンサスがFDA型で行くということもあると思いますし、あるいはEMEA型の形にして、それでも心配ということであれば、管理側にこういうことというのをも更に付け加えるということはあると思いますが、初めての例なので、慎重に検討した方がよいとは思っております。

これから多分、ポジティブリストのときにいろいろな形の部分が出てきたときの形にもあるとは思いますが、ただ、ポジティブリストは既にあるデータを前提に考えていますので、若干違うかもしれません。

○三森座長 長尾先生よろしいでしょうか。

○長尾専門委員 はい。現状は理解したつもりです。

○三森座長 とにかく使用が限定されているということですね。これが守られない限りは何らかの形でA D I設定が必要になると思いますが、獣医師の監督下に置かれた上で、分娩誘発、発情周期の同調のときのみを使うということで、それを反復して使うことはないという条件ですので、そういう面から、消費者に対して食肉を経由しても安全性は担保できると本調査会は考えるということでしょうか。

そうしますと、事務局、6ページのところの「5. 食品健康影響評価について」については次回ということでしょうか。

それでは、本日の調査会におきましては、d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤ダルマジンの食品健康影響評価については、当動物用医薬品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いう方向性でとりまとめさせていただくということで、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きましては、私が事務局の協力を得て、資料1を基にした報告書を作成しまして、各専門委員に御意見を求めた上でとりまとめたいと思います。よろしくお願ひしたいと思ひます。

○増田課長補佐 それでは、座長の指示を受けながら、次回、食品健康影響評価についての内容を記載しまして、皆様に審議していただくという形で考えておりますので、よろしくお願ひします。

○三森座長 それでは、次の議題2です。エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤及びエトキサゾールの食品健康影響評価についてです。

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。「エトキサゾールの食品健康影響評価について(案)」でございますが、資料3、資料4、それから参考資料を基に御説明いたします。

エトキサゾールにつきましては、前回、参考資料にありますように、遺伝毒性試験について、新たなヒトリンパ球を使ったin vitroの試験データが発表されたということで、その論文の妥当性などが議論になりまして、筆者に確認を取るとされておりました。

それから、in vivoの小核試験がEPAから取り寄せられるかどうかの確認をということで宿題をいただいたものです。

参考のエトキサゾールの審議状況についてが一番下を見ていただきまして、Genetikaの論文についてというところを見ていただきたいのですが、Genetikaの論文について、農薬製剤を使った可能性が高いということで、実際の筆者から得た回答では、純度10%のものを使ったということでした。

統計学的処理とか、その辺をどのようにやったかということで、生データがないかどうか、

その辺についても聞いてみたのですが、生データについては破棄されているということでございました。

こういったことから、本論文の結果をそのまま評価書中に反映するのは困難と考えております。

ただ、調査会には提出されておりませんが、マウスのリンパ球においても染色体異常は陽性と報告されています。これはEPAやEUの評価書の中ではそうとなっております。

それから、エトキサゾールはリンパ球を用いた *in vitro* 試験系においては陽性を示すものと考えられます。

一方、*in vivo* 小核試験は陰性であり、EPAでは *dose not present a genetic hazard* と書いてあって、*does not present a genetic hazard* ということで直していただきたいと思えます。

EUでは、Positive mouse lymphoma test; negative *in vivo* tests (micronucleus and UDS). Overall no genotoxic concern. と評価されておりました、遺伝毒性の懸念はないと判断されております。

なお、*in vivo* の小核試験の生データについては入手できませんでした。

こういうことを踏まえまして、資料4の6ページ遺伝毒性試験の内容を書いたところですが、ここにAmes試験、DNA修復試験、CHLを用いた染色体異常試験が実施されているが、これらの試験において、遺伝毒性を示す結果は認められなかった。なお、*in vivo* の遺伝毒性試験は、今回は実施されていないが、先に記したとおりエトキサゾールについてはマウス及びラットの発がん性試験が実施されており、いずれの器官においても発がん性を示す所見は認められていないという記述にしております。

8ページは食品健康影響評価の記載ですが、この遺伝毒性、発がん性につきまして、修文をしております。

実際の修文の方ですが、この内容で皆様に御相談しまして、1枚紙の方を見ていただきたいのですが「エトキサゾールの修文ご意見」というものなのです。ここの下の欄、p. 8「3. 食品健康影響評価について」「遺伝毒性／発がん性について」というところがあります。

最終的に御意見をいただきまして、このような修文になっております。読ませていただきますと、エトキサゾールは提出された *in vitro* のAmes試験、DNA修復試験、染色体異常試験では、すべてで陰性であった。一方、同じく *in vitro* のマウスのリンパ球を用いた染色体異常試験では、+S9条件下で陽性とする報告があり、農薬製剤を用いており、信頼性は定かではないが、ヒトリンパ球の試験で陽性とする報告がある。*in vivo* の試験については詳細なデータは入手できなかったが、*in vitro* で認められた指標と同じ染色体異常、げっ歯類を用いる小核試験で検討した結果、EPA及びEUが陰性であると評価しており、これらのことから生態にとって特段問題となる遺伝毒性の懸念はないものと評価されている。

今般、*in vivo* の小核試験結果の詳細な報告は入手できていないが、発がん性についてマ

ウスの 12 か月、ラットの 24 か月試験が実施されており、いずれの試験でも、いずれの臓器にも発がん性は認められていないことから、エトキサゾールは遺伝毒性発がん性物質ではないと判断された。したがって、A D I 設定が可能であると考えられると修文しております。

それから、この方向で今回欠席の委員にも意見を聞いておりまして、藤田専門委員からその方向で結構だと思えますという御返事をいただいております。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。前回、宿題であった Genetika に投稿されました論文についての再評価結果の御説明があったわけですが、この点につきまして、専門の先生からもう一度御意見を伺った方がよろしいでしょうか。

林先生どうぞ。

○林専門委員 事務局から説明していただいたとおりです。それで、Genetika の論文につきましては、著者の方から親切に返事が返ってきましたし、あと写真も送っていただきました。

それで、いろいろ総合的に判断しますと、全く陰性と限定することは難しいですが、陽性としてもいろいろ問題点は出てきておりました。

それで、今回、最初に提出されたデータセットの中にチャイニーズ・ハムスターの肺細胞を使った G L P 試験がきちんとなされていて、それが陰性であったということ。それから、欧米で評価されたものが *in vivo* も含めてすべて陰性であったということも考え合わせると、先ほどの事務局の修文でよいのではないかと考えております。

○三森座長 ありがとうございます。長尾先生もよろしいでしょうか。

○長尾専門委員 このヒトリンパ球の遺伝毒性の結果は、テーブルに追加するのですか。

○三森座長 テーブルには追加せず、最終的な食品健康影響評価のところで、この文章が入っているということです。それについては、入れた方がよろしいということでしょうか。

○長尾専門委員 入れない理由がよくわからない。データがあるのに入れなくてよいのですか、なぜ。

○三森座長 申請者からの資料は 6 ページには載っているわけです。今回は、調査会の委員の一人からこういう文献がありますということで、御紹介があったということです。それは、G L P 試験にのっとったものではないということです。

○長尾専門委員 それで、最終的な評価に入れるだけで。

○三森座長 ということだそうですが、よろしいでしょうか。

○長尾専門委員 わかりました。結構です。

○大野専門委員 この評価は、申請者の資料に基づいて実施するのではないと思うのですが、申請者の資料とプラス周辺にあるデータを基に評価をしていると思うのです。

○三森座長 事務局、いかがですか。

○増田課長補佐 事務局として案のところで入れなかったのは、8 ページのところで書いてあるのですが、要は信頼性が定かではないものなので、それを評価したものとして載せてよ

いのか、どうなのかという思いの中で、8ページで農薬製剤を用いており、信頼性は定かではないがというような書き方にとどめさせていただいたところがあるのですが、そこは皆さんの御意見の中で、やはり載せた方がよいということであれば、載せても構わないと思います。

○大野専門委員 それで、ちょっと私が思ったのは、6ページの赤いところの2行目のところで「in vivo の遺伝毒性試験は今回実施されていないが」というところが、そういうデータがあるのに、そう書いているというのは、「今回」というのはどんな意味なのだろうと、さっきから思っていたのですが。

○増田課長補佐 これは、申請者からもらった資料の中での内容、事実関係をここに書いただけと。

○大野専門委員 これを残すとなると、申請者のデータに基づいて基本的に評価をするという立場になってしまうと思います。

○増田課長補佐 そうなると、実施されていないというよりは、提出されていないというのが正しいのでしょうか。

○大野専門委員 これは、やはり周辺のデータにも基づいて評価をしたということで、後で出てきた文献もここで入れておいて、それで総合的にこういう理由で、これは取らないとか、そういうことを言えばよいのではないかと思います。

○三森座長 そうですね。総合的な評価をしますので、申請者からの資料は、これだけであったが、更に文献でこういうものがあつたと記載して、それも評価したという形で、最終的に8ページの食品健康影響評価のところでもとめた方がよいのではないのでしょうか。

いかがでしょうか、どうぞ。

○林専門委員 私もそれに特に反対するものではないのですが、ではFDA、EUが評価しているというin vivoのデータはどうすればよいですか。確かに我々は生データを入手したわけではないのですが、彼らのドキュメントにそのことが書かれているので、今のように公表論文も載せるのであれば、我々は見えていないが、公的な機関で評価されたデータも同時に載せておくと、この話がうまく流れるのかなと思います。

○三森座長 そうすると、EUのデータも入手できなかったが、このように報告されているという文章をこの6ページの方に入れておきますか、よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 指示があれば入れます。

○三森座長 そうすると、6ページのところの表には、申請者から提出された資料のテーブルが載りますね。それ以外に、Genetikaの論文のデータと、あとはEPAで評価された別のメーカーが提出した資料がありますね。それは、すべてのデータを見ることができず、あくまでも参考ということですね。それを追記するということにいたしましょうか。これについては、専門家の2人の先生にお手伝い願うということでもよろしいでしょうか。

ほかに、発がん性については陰性だということでございますので、よろしいでしょうか。

事務局、私から質問ですが、修正したものを皆さんにもう一度見ていただくということになりますか。

○増田課長補佐 林先生、長尾先生の指示を得ながら修正しまして、それを皆さんに回覧していただきまして、完成という形になると思います。

○三森座長 それでは本日、結論を出してよいということですね。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 わかりました。それでは、まとめさせていただきますが、遺伝毒性のところでも更に文献などの追記が必要ではありますが、エトキサゾールの食品健康影響評価については、本調査会において審議を行った結果、エトキサゾールの食品健康影響評価については、ADIとして0.04mg/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、私が事務局の協力を得まして、資料3及び4を基にした報告書を作成し、勿論、先ほどの遺伝毒性のデータも付け加えた上で、各専門委員に御意見を求めまして、とりまとめたいと思います。作業を事務局でお願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。本日、意見をいただいた内容について、座長の指示をいただきながら事務局で評価書の内容を修正し、各委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしくをお願いいたします。

評価書につきましては、委員会の報告後、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、事務局で内容をとりまとめさせていただきます。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、よろしくをお願いいたします。

○三森座長 それでは、次の議題3ですが、その他になります。事務局から何かありますか。

○増田課長補佐 それでは、耐性菌のワーキンググループについてですが、先日3月16日に開催されまして、食品を介してヒトに影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度ランクづけについてと、本案に関する学会及び国民からの意見等に対するワーキンググループの回答を審議いたしまして、その内容について動物用医薬品専門調査会と、肥料・飼料等専門調査会に報告した上で、食品安全委員会に報告するということとされましたので、御報告いたします。

参考という資料があると思いますが、それを御覧ください。「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度ランク付けについて」ということとなっております。

1枚めくっていただきますと、審議の経過というのがございまして、平成16年9月30日に評価指針を決定して、農林水産省がこれに基づいて資料を提出するということになってお

ります。

その後、平成 17 年 6 月 7 日、10 月 12 日とワーキンググループを開催し、このランクづけについて審議しました。それで大体まとまったということで、11 月に細菌学会、日本感染症学会、日本化学療法学会、日本抗生物質学術協議会に意見及び有用な科学的情報の提供を依頼しております。

平成 18 年に入りまして、1 月 12 日から 2 月 8 日、これは国民からの意見・情報の募集を行っております。

その間、1 月 17 日の第 44 回のこの調査会におきまして、このランクづけについては私の方から説明させていただきました。

2 月 21 日、3 月 16 日と 2 回のワーキンググループを開きまして、国民からの意見・情報の募集に対する回答、それから日本細菌学会から意見がありましたので、その辺の回答について御議論をさせていただいたという状況でございます。

次の 4 ページ、5 ページ、6 ページ、7 ページ、8 ページまでがランクづけになっております。

この内容につきましては、先ほども言いましたように、1 月 17 日の第 44 回会合で説明しておりますので、それから内容の変更はありません。ですから、そこは省略させていただきます、11 ページを御覧ください。

11 ページに、意見・情報の募集の結果ということで、提出状況としては 3 通、意見としては 9 個の意見が国民から寄せられております。これについて、簡単に説明をいたしまして、それで報告をしたいと思っております。

まず、1 つ目の意見ですが「本案は、『家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価に関する指針』にある『影響評価』において使用することを目的とするが、各ランクの抗生物質について、影響評価における取扱いは具体的にどのように異なるのか」というような質問がございました。

回答としましては「影響評価では、ハザードに暴露されることにより起こり得るヒトの健康上の結果、即ち、疾病に関する情報とヒト用抗菌性物質の医療における重要性を考慮して、ヒトでの治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度を推定します。

本案は、影響評価を行う際に用いる基礎資料の一つで、例えば次のような場面で用いることを想定しておりますが」ということで、例えばということ、例に書いてあるようなことを示しております。

それで「影響評価は、ランク付けの他に様々な疾病に関する情報（疾病の発生状況、重篤度及び感染対策状況等）等をあわせて総合的に行われます」という回答をしております。

1. の重要度ランク付けの考え方について質問があった部分ですが「本案は、食品媒介性の細菌感染症に対してヒトで使用される治療薬のランク付けをしたものであると理解してよいか」というところですが「本案は、食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす可能性があるハ

ザード（薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子）に関する食品健康影響評価に焦点を当てたものです。これらのハザードを考慮した結果、幅広くヒト用抗菌性物質を対象としてランク付けることが適切であると判断し、日本における代表的なヒト用抗菌性物質を対象に医療分野における重要性をランク付けています」ということになっております。

次がランク付けについての御意見ということで、質問としましては、ランク付けされた抗菌性物質は、ほとんどが系統名で示されているが、各ランクに該当する抗菌性物質は、ワーキンググループで会合を行ったときの参考資料4に示された物質が主であると理解してよいかということなのですが、これに対する回答として、平成18年2月21日の参考資料1によって、国内に流通する主なヒト用抗菌性物質の例を示しておりますということで、これは9～10ページを見ていただきたいのですが、ランク付けされた抗菌性物質については、系統名の事例を9～10ページに示しております。これも最終的にはお見せするということになります。

それから「ランク付けに際して薬剤を系統別に整理したことは適切であると考えられる。しかし、各系統に属する薬剤名についての記述がないことから、一般消費者にとっては分かりにくい。

本案の有用性を高める点から、示された系統における代表的な薬剤名と臨床における適応症、また、その系統の獣医領域での使用の有無や重要性に関する情報を付記してほしい」ということで、同じような質問がもう一つ来ております。

これに対しましては、各ランク付けの代表的な薬剤名については、先ほどの参考資料1において示しましたので、御覧ください。

「これらの抗菌性物質の臨床における適応症に関する個々の情報は、本案の『5. 主な参考文献』に列記しました『抗菌薬使用の手引き』、『今日の治療薬』、『サンフォード感染症治療ガイド』及び『最新「抗菌薬」一覧表』等を参照してください。

なお、これらの抗菌性物質が獣医領域で使用されているか、どの程度重要なかなどの情報については、今後、農林水産省から提出される個別の動物用抗菌性物質の科学的情報により明らかになると考えております」としております。

次が「世代分類により抗菌性物質をグループ分けしているケースがあるが、これらについて経口剤と注射剤の区別がない。この点について、区別の有無を含めて明記する必要がある」ということですが、「ワーキンググループにおいては、投与経路の相違によって重要性は変わらないと判断しました。また、投与経路は、個別の医薬品の情報であることから、抗菌性物質を系統別に示した本案に記載することは適切ではないと判断しました。

それで、投与経路に関する個々の情報につきましては、参照文献に列記しました。先ほどの上の問いの中でも示しました参考文献がありますので、これらを参考してください」ということでした。

マクロライド系抗菌薬をエリスロマイシンとそれ以外に分けており、ランク付けも異なっ

ているが、この科学的根拠を示してほしいというところがございますが、エリスロマイシンにつきましては、マクロライド系内、それから他の系統に代替薬があることから、ランク II とされておりまして。

「『4. 重要度の基準及びランク付けの見直し』について」ですが、まず問いとして新たな知見が明らかになった場合は、重要度の基準ランク付けについて適宜見直すことが示されていると。薬剤の評価や薬剤耐性菌を巡る状況は刻々と変化することから、特に日本の状況に合わせて機敏に対応してほしいということですが、当然これは新たな科学的知見が明らかになった時点で、改めて重要度をランク付けるための基準及びランク付けについては見直しをするというような回答をしております。

その他として、今後進められる薬剤耐性菌の食品健康影響評価のうち、発生評価で重要な位置を占める薬剤耐性菌のモニタリング・サーベイランスについて、現在関係機関でも実施されているモニタリングは必ずしも十分ではない。耐性菌の発生状況や、ヒト、動物における抗菌性物質の使用量や使用対象種、またそれらの相関について広く情報を集め、分析する必要があるので、食品安全委員会の協力の下、各省庁間で連携を図り、緊急的テーマとして取り組むとともに、総括的な情報提供をしてほしいということですが、薬剤耐性菌の発生状況等に関するモニタリング・サーベイランスについては、食品健康影響評価に当たっての重要事項と考えています。現在、農林水産省、厚生労働省では、それぞれ畜産分野と医療分野を対象に薬剤耐性菌の発生状況等に関する調査を実施しているところです。また、食品安全委員会では、食品安全確保総合調査として、薬剤耐性菌の出現に関する文献の収集、整理及び解析調査、それから畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査を実施しております。今後、関係機関と連携しながら関係情報の収集に努めてまいりますというような回答でございます。

次に 15 ページですが、ランク付け案に日本細菌学会から意見が来ておりまして、それについての回答を作成しております。

まず、日本細菌学会からの意見なのですが、2つありまして、テトラサイクリン系のドキシサイクリンとミノサイクリンが II にランクされていることについてということで、非常に貴重な抗菌性物質で代替薬になる薬物が乏しいと。日本では、実際にテトラサイクリンが養殖漁場の現場で使われており、テトラサイクリン耐性のグラム陰性桿菌やグラム陽性球菌の分離も実際に報告されていると。

こういったようなことから、テトラサイクリン耐性の出現頻度を上げないためにも、これらのテトラサイクリン系薬剤の使用は慎重になされるべきであり、I にランクづけされることを考慮願いたいということです。

2つ目は、ペニシリン系広域型薬剤が II のランクに入っているということですが、広域ペニシリンの臨床的有用性を考えた場合、一部でも I のランクに移した方がよいのではないかとというような御意見でございました。

その回答が16ページにありまして、16ページの26行目のところに、簡潔でわかりやすいランクづけ基準を設定するために、抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合の代替薬の有無を主眼に置いて基準を設けましたということで、代替薬の有無ということが主眼であるということをお伝えしております。

それで、34から下ですが、ワーキンググループの示す基準に照らし合わせ、ドキシサイクリンとミノサイクリンに仮に薬剤耐性菌が選択された場合に、代替抗菌性物質がないか、ヒトでの感染症の治療上、決定的な影響を受けるのかを考えますと、ワーキンググループでは、代替薬が存在するため、決定的な影響を受けないと判断されております。

同様にペニシリン系広域型薬剤についても、類似薬以外にも代替可能な抗菌性物質が存在しますので、御指摘の薬剤については、やはりランクIIに位置づけても問題ないと判断しましたという回答でございます。

養殖に使用される抗菌性物質についての質問もその中に含まれておりまして、青木先生から別紙のような御意見を伺いまして、それを新たなワーキンググループの調査審議の中でテトラサイクリン系抗菌性物質に関する情報の提供がありましたということで、青木先生からこういうような情報提供があったということで、別紙によって紹介するという形で日本細菌学会の方には回答しようということでございます。

以上が合同ワーキンググループの内容の報告でございます。

○三森座長 事務局から説明がありましたように、耐性菌WGでの審議状況の報告でございました。

御参加いただいております専門委員で井上先生、嶋田先生、中村先生がワーキンググループのメンバーですが、何か追加説明等ございますか。

○井上専門委員 事務局の説明のとおりだと思います。

○三森座長 よろしいでしょうか。ありがとうございました。

これについて、何か御質問はございますか。

なければ、ワーキングの報告内容について食品安全委員会に報告するというので、了承したいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 そのほかに何かありましたら、お伺いしますが、どうぞ。

○國枝評価課長 先ほどのことで訂正させていただきたいと思うのですが、FDAのガイドラインを入手して読みましたところ、いわゆる使用状況下での親物質あるいは代謝物質についての暴露を考慮して、毒性データを調整するというのがあったのですが、先ほどADIの設定の部分については、初めに発がん性物質の話が出ていて、その後、他の毒性学的なエンドポイントということでのADIの設定は書いてあるのですが、そこでは使用条件下でADIを設定しなくてよいかどうかというのは書いていなかったの、ちょっと勘違いでしたので、申し訳ございません、訂正します。

ただ、いずれにせよ、津田先生の御心配になっている点については、仮にA D Iを設定したとしても、それは勿論M R Lを設定する厚生労働省の方で、それについて最終的にどうなるかわかりませんが、使用実態の形でされることはあると思いますが、ただ結論自身に、私が間違えたものですから、訂正ということにさせていただきます。

○三森座長 國枝課長から、訂正ということでしたが、よろしいですか。 それでは、事務局から何かそのほかありますでしょうか。

○増田課長補佐 特にございませんが、4月の開催につきましては、28日14時からを予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、これで第50回「動物用医薬品専門調査会」の議事はすべて終了しました。専門委員の皆様方から特に何か発言はございますか。全般を通じてでも結構でございますが、何かございましたら、お願いいたします。

ないようですので、以上をもちまして閉会いたします。

どうもありがとうございました。