

食品安全委員会第 223 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 1 月 24 日（木） 14:00～14:32

2. 場所 委員会大会議室

3. 議事

（1）動物用医薬品専門調査会における審議状況について

- ・「ブロチゾラム」に関する意見・情報の募集について
- ・「ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤（メデランチル）」に関する意見・情報の募集について

（2）食品安全基本法第 24 条に基づく委員会の意見の聴取について

- ・動物用医薬品及び飼料添加物「コリスチン」に係る食品健康影響評価について

（3）その他

4. 出席者

（食品安全委員）

見上委員長、小泉委員、長尾委員、野村委員、畑江委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

齊藤事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、大久保総務課長、西村勧告広報課長、
酒井情報・緊急時対応課長、小平リスクコミュニケーション官、猿田評価調整官

5. 配布資料

資料 1－1 動物用医薬品専門調査会における審議状況について〈ブロチゾラム〉

資料 1－2 動物用医薬品専門調査会における審議状況について〈ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤（メデランチル）〉

資料 2 動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について〈コリスチン〉

6. 議事内容

○見上委員長 ただ今から食品安全委員会第 223 回会合を開催いたします。

本日は、7 名の委員が出席です。

それでは、お手元にご置きます食品安全委員会第 223 回会合議事次第に従いまして、本日の議事を進めたいと思います。

まず議事に先立ちまして、お手元の資料の確認をお願いいたします。本日の資料は 3 点でございます。

資料 1－1 及び資料 1－2 が「動物用医薬品専門調査会における審議状況について」。

資料 2 が「動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について〈コリスチン〉」でございます。

不足の資料等ございませんでしょうか。

それでは、議事に入らせていただきます。

最初に「（１）動物用医薬品専門調査会における審議状況について」でございます。動物用医薬品 2 品目につきましては、専門調査会から意見・情報の募集のための評価書（案）が提出されております。事務局から説明願います。

○北條評価課長 それでは、資料 1－1 と資料 1－2 に基づいて、御説明いたします。

今回のプロチゾラムに係ります食品健康影響評価でございますが、資料 1－2 にございます、プロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤の再審査に係る食品健康影響評価について、農林水産省から要請がございまして、併せまして、厚生労働省から残留基準の設定に係る食品健康影響評価について要請があったものでございます。

資料 1－1、評価書（案）の 3 ページ「審議の経緯」を御覧いただきたいと思います。さきに御説明いたしましたように、両省から諮問がございまして、食品安全委員会につきましては、動物用医薬品専門調査会におきまして 4 回御審議をいただきまして、この度、評価書（案）が提出されたものでございます。

今回のプロチゾラムの評価に当たりましては、EMEA レポート、それから動物用医薬品の再審査申請時の添付資料を用いまして、食品健康影響評価が実施をされているものでございます。

評価書（案）の 6 ページ「7. 開発の経緯」に記載がございますように、プロチゾラムはベーリンガーインゲルハイム社におきまして開発をされました抗不安薬あるいは睡眠薬でございます。このものにつきましてはヒト用の医薬品といたしまして、睡眠導入剤として 20 年ほど前になりますが、1988 年に我が国でも承認をされているものでございます。動物用の医薬品といたしましては、食欲不振改善の補助などを目的として開発をされてお

りまして、牛用の注射剤が 1998 年に承認をされ、99 年 6 月から販売をされているというものでございます。

ブロチゾラムの安全性に係る試験成績の概要については、これからお話しいたしますけれども、ヒトの医薬品としてあるいは動物用の医薬品として開発をされております関係で、非常にたくさんの試験成績が提出をされているものでございます。

まず 7 ページ「1. 吸収・分布・代謝・排泄試験」については、マウスの試験から以降、ラットあるいはイヌ、サル、場合によってはヒトであるとか、各種動物及びヒトによりまして試験が実施をされております。7 ページから 12 ページのところまで試験成績がまとめられているところでございます。基本的にはブロチゾラムは、速やかに吸収、分布いたしまして、その後、排泄をされまして、このことにつきましては、動物種問わず共通しております。

12 ページの上から 3 分の 1 ぐらいのところに、ヒトにおける吸収、分布、代謝、排泄に係る試験成績がまとめられております。健常人におきましては良好な吸収性を示すということでございます。また、ブロチゾラムは腸管から速やかに吸収をされるということで、生物学的利用率はおおよそ 70%ということになっております。投与量の 64.9%が尿中から、23.6%が糞中から排泄をされるということございまして、蓄積性の方は認められなかったという成績になっているところでございます。

また、12 ページの下の方には、牛を用いて体内分布の検討が行われておりますけれども、その試験成績がまとめられております。

13 ページに「①第 1 試験」と書いてございます。これは単回投与、単回の静脈内投与の試験成績がまとめられております。

続いて、14 ページの「②第 2 試験」では、12 時間ごとに 2 回静脈内に投与したときの体内動態の検討結果がまとめられているところでございます。

基本的には先ほど健常人における試験成績を御紹介いたしましたけれども、牛におきましても速やかに排泄をされるというところでございますし、また、乳汁中への残留性といったようなものについても低いという検討結果が得られているところでございます。

15 ページの(7)残留試験の成績が、これ以降まとめられております。これは 1 日 1 回、3 日間の連続投与による試験でございますけれども、16 ページの表 1 あるいは表 2 にお示しいたしましたように、連続投与した場合であっても、組織内の残留濃度というものは極めて低いというところでございます。

それから、17 ページの表 3 あるいは表 4 のところには、乳汁中の残留濃度あるいは血液

中の残留濃度が示されておりますけれども、やはり極めて低いということで、検出限界未満といったような成績が出ているところでございます。

17 ページの下のところ「2. 急性毒性試験」以下、毒性試験に係る成績がまとめられております。これにつきましても、非常にたくさんの試験成績が提出をされております。

19 ページからは「3. 亜急性毒性試験」の成績がまとめられております。ラットであるとか、サルを用いたような試験の成績がまとめられておりまして、22 ページの表 7 に亜急性毒性試験の結果がまとめられております。

また、23 ページからは「4. 慢性毒性試験および発がん性試験」の成績がまとめられております。これもサルであるとかラット、マウスといった動物を用いた試験成績が取りまとめられておりまして、その成績につきましては、26 ページの表 8 の方に取りまとめられているところでございます。

ただ、「(4) 2 年間発がん性試験 (ラット)」において、200mg 投与群の雄で甲状腺濾胞腺腫、雌では胸腺型の悪性リンパ腫及び子宮における神経鞘腫の発生に有意な増加が見られたというところがございます。

この点につきましては、後ろの方になりますが 41 ページ「8. その他」というところに、「200mg 投与群の雌雄で甲状腺に結節性および腺腫性病変が認められていることから、以下に示す甲状腺機能に関する特殊毒性試験が実施されている」ということで、幾つかの試験が実施をされているところでございます。最終的な結論につきましては、また、追って御説明をさせていただきます。

27 ページの方にまいりますと「5. 生殖発生毒性試験」が実施をされており、その試験成績がまとめられております。通常の二世代繁殖毒性試験の代わりに、若干古い試験成績でありますけれども、1 つには、いわゆる第 I 節の妊娠前及び妊娠初期投与試験という成績。

28 ページにまいりますと器官形成期投与試験、これは第 II 節の試験でございますが、その試験成績がまとめられているところでございます。

31 ページの方にまいりますと、周産期及び授乳期投与試験の試験成績が提出をされているところでございます。基本的にはこれらの試験成績で催奇形性等、問題となる所見というものはなかったという結論でございます。

34 ページの方にまいりますと「6. 遺伝毒性試験」の成績がまとめられております。*in vitro*あるいは*in vivo*の試験結果が提出されておりますけれども、いずれも陰性という結果でございまして、ブロチゾラムは遺伝毒性を有さないものと考えられるという結論

になっております。

「7. 一般薬理試験」の成績につきましては35ページから、これも詳細に結果が取りまとめられているところでございます。

また、これはヒトの医薬品として用いられているというところから「9. ヒトにおける知見について」も取りまとめられているところでございます。それにつきましては、評価書（案）の43ページから記載がされているところでございます。

1つは、ヒトボランティアを用いた試験でございまして、プロチゾラムの脳波に対する影響等が検討されている試験成績でございます。プロチゾラムでございますけれども、0.1mg から影響が認められたという結果がここにまとめられております。

また、医薬品でございまして、副作用等の知見も「（2）副作用等について」のところにまとめられているところでございます。

このような試験成績に基づきまして、プロチゾラムの食品健康影響評価につきましては、評価書（案）の44ページのところに取りまとめられているところでございます。

まず「III. 食品健康影響評価」でございしますが「1. 亜急性・慢性毒性試験等について」というところで、一般毒性試験の試験成績に基づいた結果がまとめられているところでございます。亜急性毒性試験あるいは慢性毒性試験の試験成績の結果が、ここに取りまとめられておりますけれども、最終的にはいわゆる NOAEL というものについては得られなかったということで、LOAEL が記載をされているところでございます。

生殖発生毒性試験の試験成績の取りまとめでございすけれども、評価の取りまとめにつきまして2番のところに記載はされているところでございます。生殖発生毒性の評価としては0.05mg/kg 体重/日を LOAEL とするのが適当と考えられたというところでございます。

遺伝毒性／発がん性につきましては、3番のところで取りまとめられております。先ほど御説明いたしました「8. その他」の試験の追加試験の試験成績によりまして、45ページの上段の方に記載がございすが、プロチゾラムの高用量の投与において、甲状腺ホルモン及び甲状腺刺激ホルモンへの影響が認められ、TSH、甲状腺刺激のホルモンの慢性的刺激により、ラットに甲状腺濾胞上皮細胞の増殖性変化を引き起こし、甲状腺濾胞腺腫の発生増加をもたらす可能性が示唆されたという考察がなされているところでございます。

一方で、雌の方で子宮の神経鞘腫の発生率増加あるいは雌の胸腺型の悪性リンパ腫の増加が認められておりましたが、これについては原因について不明ではある。ただし、プロチゾラムが遺伝毒性物質でないこと、あるいはマウスについて発がん性を示唆する所見が得られていないこと、ラットにおいては高用量群でのみ、これらの腫瘍性の病変の発生の

増加が認められているということから、最終的には ADI というものの設定は可能であろうという御評価をいただいているところでございます。

先ほどの「4. ヒトにおける影響について」というところで、ヒトにおける LOAEL というのは 0.1mg/ヒト/日ということでございました。動物試験の成績、ヒト試験の成績、それら全体を考慮いたしまして、最終的にはヒトのボランティア試験におけます LOAEL、これを ADI の設定根拠とするというのが妥当であろうという調査会の御判断をいただいたところでございます。したがって、最終的な調査会での結論は 46 ページにございますけれども、プロチゾラムの食品健康影響評価については ADI として 0.013 μ g/kg 体重/日とする。こういう結論になっているところでございます。

それから、プロチゾラムの含有いたします製剤の方の評価でございます。資料 1－2 でございます。「審議の経緯」につきましては、先ほどのプロチゾラムと同じでございますので省略いたします。

資料 1－2 の 3 ページ「2. 効能・効果」といたしまして、牛の諸疾患における食欲不振の改善に対する補助的効果ということになっております。

「3. 用法・用量」といたしましては、静脈内に投与をするということでございまして、休薬期間は牛 2 日間、牛乳 12 時間とされているものでございます。

製剤といたしましては、溶剤としてプロピレングリコールというものが若干含まれているということでございますが、0.2mg/ml という濃度の製剤として市販をされているというものでございます。

これらの安全性の評価でございますけれども、4 ページを御覧いただきたいと思います。これは再審査ということで、そこで提出されている資料でございますけれども、臨床、それから有効性試験等において、牛に対する安全性については延べ 478 頭の調査が行われているというところでございます。牛に対する副作用報告としては、流涎とか呼吸速拍といったものが認められておりますが、これらの副作用報告というのは、一過性で軽度なものであるという御評価をいただいているところでございます。したがって、提出されております資料の範囲におきまして、製剤に関する安全性を懸念させる新たな知見の報告というものは認められないと、考えられるというところでございます。

また、溶剤として含まれておりますプロピレングリコールにつきましても、現在の使用状況であるとか、外国評価機関等におけます評価あるいは休薬期間というものを考慮いたしますと、このような溶剤が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評価になっているところでございます。

資料 1－1、資料 1－2 の品目につきましては、本日の食品安全委員会終了後、2 月 22 日まで国民からの意見及び情報の募集に充てたいと考えているところでございます。

以上でございます。

○見上委員長 どうもありがとうございました。

それでは、ただ今の説明の内容あるいは記載事項につきまして、御意見、御質問がございましたら、よろしくお願いいたします。

小泉委員。

○小泉委員 まず最初に 43 ページ、単位のところですが、ヒトボランティア試験の 2 行目にフルゼパム 10mg、これは体重当たりにすると 0.13 と修正すべきだと思います。

これから、向精神薬と言うんでしょうか、こういった中枢神経に作用する薬剤についての健康影響評価について、私なりの意見をお話ししたいと思います。

今回、こういった牛に投与する限りにおいては、食品に残留して健康に問題があるということはまず考えられないと思います。ただ、今回、審査結果がヒトの投与結果からされているということで、私は非常にいいとは思いますが、もしヒト実験がなければ、毒性に対する動物実験では非常に種差が大きくて、ヒトに外挿する場合に、甘く評価される可能性が高いのではないかと思います。

例えば、各種動物実験が行われていますが、26 ページの表 8 の慢性毒性結果を見ますと、ヒトに近いサルですら NOAEL が 1 mg/kg 体重。ヒト 50kg として換算しますと、1 日 50mg までは安全ということになります。しかし、ヒトの睡眠剤として投与されている量が 1 人当たり 1 錠 0.25mg というようになっておりまして、それが作用量ですから、NOAEL と比較したとしても大体 200 倍の差があるわけです。もし、ヒトの使用量は影響量ですから、これを安全率 10 と見ますと、サルですら 2,000 倍の差があるということになります。

もう一つは、この評価に使用した文献が 1981 年の未公表データの 1 文献で評価しているということですが、そういった点についても、もう少しいろんなヒトでのデータがあればなという気がいたします。

それから、これは代謝が割合早い薬剤ですが、脳波に影響するという時点で、NOAEL というのでしょうか ADI を設定しているわけです。私はこの脳波というのが、結構ベンゾジアゼピン系の薬剤というのは、脳波がかなり後まで残るケースがヒトに多くて、そういった意味で脳波が即毒性と評価すべきかどうかというのは非常に疑問に思います。今後、こういったヒトと動物差の大きい、数千倍にも達するような薬剤については、何らかの評価方法を考えていく必要があるのではないかと思います。

ただ、今回の評価では動物でも非常に少量投与なので、と畜後の残存量はほとんどないと思われますので、安全性については問題ないと思います。

以上です。

○見上委員長 御意見どうもありがとうございました。

何かありますか。

○北條評価課長 まず、一番最初に御指摘いただいた点につきましては、確かに私どものミスでございまして、これは 0.13mg/kg に相当ということで、ここについては修正をさせていただきます。

それから、小泉先生からの幾つかの御指摘でございすけれども、動物用医薬品専門調査会におきましても、ADI の根拠とするところのデータの取扱いについて議論がされた経緯が実はございます。いわゆる動物のデータを採用のかとかヒトのデータを採用のかとか、その辺のところは議論をされております。

結論といたしましては、国際機関、例えば JECFA におきましても、動物実験のデータ、それからヒトのデータというものがある場合には、ヒトにおけるデータを安全性の評価として採用するということを基本とするという方向になっておりまして、専門調査会におきましても、最終的にはこのヒトの脳波への影響のところのデータをもって ADI を設定するという結論になっているところでございます。

確かに中枢神経に作用する薬剤につきましては、動物の種差が大きいとか、個体差が大きいといったような問題がありまして、その取扱いについては、一定の考え方というのをこれからつくっていく必要もあるのかなと思っておりますけれども、その点については、今後の課題にさせていただきたいと考えているところでございます。

なお、この手の中枢性のものにつきましては、通常の毒性試験の成績だけではなくて、動物試験で考える場合には、例えば一般薬理試験の成績であるとか、かなり広めにできるだけ採って、その中で最も低いところの値をもって、そこを根拠としているというところが多いようでございます。

○見上委員長 どうもありがとうございました。

小泉委員、そういうことでよろしいですか。

○小泉委員 はい。

○長尾委員 確認だけなんですけれども、普通、ADI を設定するとき、動物で出してヒトの換算数値入れますね。このときはもともとヒトだからそのままということですか。

○北條評価課長 そのとおりです。

○見上委員長 外にございませんか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○見上委員長 どうもありがとうございました。

それでは、本2剤につきましては、意見・情報の募集手続に入ることといたします。

それでは、次の議事に移らせていただきます。「(2) 食品安全基本法第24条に基づく委員会の意見の聴取について」でございます。動物用医薬品及び飼料添加物「コリスチン」に関わる食品健康影響評価につきましては、専門調査会における審議、意見・情報の募集の手続が終了いたしております。事務局から説明願います。

○北條評価課長 それでは、資料2に基づいて御説明いたします。

コリスチンでございますけれども、このものは牛や豚の細菌性の下痢症の治療を目的として用いられるものでございまして、動物に投与する場合と飼料に添加して用いるという2つの用法、用量というものがあるものでございます。

評価書の3ページにございますように、2007年3月、厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請があったものでございます。肥料・飼料等専門調査会におきまして2回、それから動物用医薬品専門調査会におきまして1回御審議をいただきまして、その報告書(案)につきましては、昨年12月20日から本年1月18日まで国民からの御意見・情報の募集が行われたものでございます。

御意見・情報につきましてはございませんでした。

一番最後のページにございますけれども、評価書につきまして、一部、正確を期すということで「結合型残留物」という前に「組織結合型残留物」ということで「組織」という文言を追加する修正をさせていただきたいと思っております。それ以外は修正等ございません。

したがいまして、このものにつきましては、調査会の結果をもちまして関係機関の方に通知をいたしたいと考えております。

以上でございます。

○見上委員長 どうもありがとうございました。

それでは、ただ今の説明の内容あるいは記載事項につきまして、御意見、御質問がございましたら、よろしくお願いします。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○見上委員長 ありがとうございます。

それでは、本件につきましては、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会におけるものと同じ結論となりますが、コリスチンの1日摂取許容量を0.004mg/kg体重/

日と設定するという事でよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○見上委員長 それでは、外の議事はございますでしょうか。

○大久保総務課長 特にございません。

○見上委員長 ありがとうございます。

これで本日の委員会のすべての議事を終了いたしました。以上をもちまして食品安全委員会第223回会合を閉会いたします。

次回の委員会につきましては、1月31日木曜日14時から開催を予定しておりますのでお知らせいたします。

明日25日金曜日14時から、農薬専門調査会確認評価第一部会が公開。

来週28日月曜日14時から、農薬専門調査会確認評価第三部会が非公開。

29日火曜日14時から、動物用医薬品専門調査会の確認評価部会が公開。

引き続き、動物用医薬品専門調査会が公開後、非公開。

30日水曜日14時から、新開発食品専門調査会が非公開で開催される予定となっております。

更に「泉大臣と語る食品の安全－国民の目線に立った食品安全行政を目指して－」と題した意見交換会が、26日土曜日14時から群馬県で開催される予定となっておりますのでお知らせいたします。

どうもありがとうございました。以上です。