

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 第 89 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 2 月 29 日（金） 9:59～12:31

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（豚サーコウイルス（2型）感染症不活化ワクチン（油性アジュバント加懸濁用液）、ピルリマイシン、ミロサマイシン、d1-クロプロステノール）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、青木専門委員、井上専門委員、今井専門委員、今田専門委員、江馬専門委員、小川専門委員、下位専門委員、津田専門委員、寺岡専門委員、寺本専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、林専門委員

（食品安全委員）

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

日野事務局次長、北條評価課長、増田課長補佐、井上係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 20 年 2 月 28 日現在）

資料 2 （案）動物用医薬品評価書 豚サーコウイルス（2型）感染症不活化ワクチン（油性アジュバント加懸濁用液）（サーコバック）

資料 3 （案）動物用医薬品評価書 塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー）

- 資料 4 (案) 動物用医薬品評価書 ピルリマイシン (第 2 版)
- 資料 5 ピルリマイシンの諸外国における評価状況について
- 資料 6 (案) 動物用医薬品評価書 ミロサマイシンを有効成分とするみつばちの飼料添加剤 (みつばち用アピテン)
- 資料 7 (案) 動物用医薬品評価書 ミロサマイシンを有効成分とする豚の注射剤 (マイプラビン注 100)
- 資料 8 (案) 動物用医薬品評価書 ミロサマイシン
- 資料 9 (案) 動物用医薬品評価書 d1-クロプロステノール
- 資料 10 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
- 参考資料

## 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 89 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は中村専門委員、山崎専門委員、吉田専門委員が御欠席でございまして、14 名の専門委員が御出席です。

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 89 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。

○増田課長補佐 それでは、まず資料の確認でございます。

本日の議事次第、専門委員名簿、座席表、資料 1 から資料 10 までございます。その他に参考資料が用意してあります。

資料 1 「意見聴取要請 (平成 20 年 2 月 28 日現在)」でございます。これまで意見が求められている案件でございます。

資料 2 「(案) 動物用医薬品評価書 豚サーコウイルス (2 型) 感染症不活化ワクチン (油性アジュバント加懸濁用液) (サーコバック)」でございます。

資料 3 「(案) 動物用医薬品評価書 塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤 (ピルスー)」でございます。

資料 4 「(案) 動物用医薬品評価書 ピルリマイシン (第 2 版)」でございます。

資料 5 「ピルリマイシンの諸外国における評価状況について」でございます。

資料6 「(案) 動物用医薬品評価書 ミロサマイシンを有効成分とするみつばちの飼料添加剤(みつばち用アピテン)」でございます。

資料7 「(案) 動物用医薬品評価書 ミロサマイシンを有効成分とする豚の注射剤(マイプラビン注100)」でございます。

資料8 「(案) 動物用医薬品評価書 ミロサマイシン」でございます。

資料9 「(案) 動物用医薬品評価書 d1-クロプロステノール」でございます。

資料10 「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」でございます。

その他に参考資料として机上に配付しております。

不足等ございますか。資料の確認は以上でございます。

○三森座長 それでは、議題1に入らせていただきます。動物用医薬品に関わる食品健康影響評価です。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を御覧ください。「(案) 動物用医薬品評価書 豚サーコウイルス(2型)感染症不活化ワクチン(油性アジュバント加懸濁用液)(サーコバック)」についてでございます。

資料2の4ページからが評価書の内容になります。

「1. 主剤」は、細胞培養豚サーコウイルス2型1010-25株不活化培養ろ液を主剤としております。

「2. 効能・効果」は、母豚に投与して、子豚における受動免疫によって豚サーコウイルス2型感染に伴うリンパ組織における病変の軽減、豚サーコウイルス2型に起因する斃死率及び臨床徴候の軽減ということにしております。

「3. 用法・用量」は、産歴のある妊娠豚で、括弧内は「淘汰が予定される最終分娩時及びその前の分娩時の妊娠豚は除く」ということで、1枚紙の参考を準備させていただきました。どういう豚かと言いますと、3分娩前と言いますか、淘汰する前の3回目の分娩のときにワクチンを打つということ、その後の2分娩の際にはサーコウイルスワクチンを使えないということになっています。そうしますと、大体打ってから47週間328日間とは畜場に出荷されないという状況になっております。これはワクチンのアジュバントの残留を懸念しまして、こういう豚に限定したということでございます。アジュバント消長についてはまた追って説明をいたします。

「3. 用法・用量」は、そういう豚に対して頸部筋肉内に2mL注射する。初回接種は3～4週間隔で2回。2回目の注射は分娩予定の2～4週間前。次回以降の繁殖時に行う補強注射は、分娩予定日の2～4週間前に1回行う。

「4. 添加剤等」でございますが、注射1回（2 mL）当たり、軽質流動パラフィン、ポリソルベート、ポリソルベート 85、モノオレイン酸ソルビタンが含まれております。保存剤としては、チメロサル 0.0127w/v%以下が使用されております。それから、溶剤としてはリン酸緩衝食塩水が含まれる。

「5. 開発の経緯」ですが、サーコウイルスは1型と2型がありまして、2型が離乳後多臓器性発育不良症候群の原因とされております。PCV2はほとんどの豚集団に浸潤していると言われております。

36行目、本ワクチンの特徴の1つとして、母豚免疫型のワクチンであるということがございます。

5ページの2行目に、移行抗体による防御ということが書いてあります。移行抗体により子豚を防御するということによって、子豚へのワクチン投与によるストレスを軽減するということが開発がされております。

本ワクチンにつきましては、2007年6月にヨーロッパにおいて承認を取得している状況です。

安全性に関する知見でございます。まずヒトへの安全性ということで、12行目にありますように「本製剤は不活化ワクチンである」ということで、感染性がない。

14行目、アジュバントで軽質流動パラフィン、ポリソルベート 80等が使われておりますが、これらについては動物用医薬品の添加剤としての観点から、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既に評価されております。

18行目、ポリソルベート 85は今回初めてここで評価するのですが、EMAにおいてはポリソルベート 80及びその他のポリソルベートと比較的近い物質であり、一般的には安全であると認識されている物質に分類すると評価されているとしております。

「2. 豚に対する安全性」ということで「（1）交配前の未経産豚における安全性試験」が行われております。元気消失や呼吸困難といった症状が一過性に見られたということがございますが、全体的に問題はありませんでした。

6ページ「（2）妊娠未経産豚における安全性試験」が行われておりまして、20行目、本ワクチン投与は分娩に関して、流産、子豚の状態及び発育に対する影響は認められなかったとされております。

23行目、未経産豚における投与局所の24週間に及びますアジュバント消長試験が実施されております。

32 行目、剖検におきまして、2 回目投与後 24 週、これは 1 回目投与から数えますと 27 週になります。この中で筋肉あるいは脂肪組織における白色化ないし白色巣及び結節が見られております。

36 行目、病理組織学的所見におきましては、2 回目投与 27 週まで組織の壊死、細胞浸潤、線維化等の病変が見られたとしております。

7 ページの 2 行目からですが、また一般的にオイルアジュバントの投与部位における残存を示す指標とされる組織中の空胞が 2 回目投与後 18 週まで認められたが、2 回目投与 24 週後には認められなかったことから、オイルアジュバントは投与部位から消失されたものと考えられたとしております。

7 行目「(4) 臨床試験」が実施されておきまして、10 行目からになります。180 頭中 1 頭の流産が認められている。経産豚における所見としては、2 回目投与直後から元気消失及び食欲不振が 180 頭中 3 頭で認められたが、いずれも 1 日で回復したということでございます。

「3. その他」としまして、本製剤は主剤の不活化の確認、無菌試験、他の細菌等の混入否定等が規格として設定されておきまして、それぞれの試験が実施されて問題のないことが確認されております。更にこれらについて製造方法の中に規定されているということでございます。

「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございますが、本製剤の主剤である PK15 細胞培養豚サーコウイルス 2 型 1010-25 株は、不活化されておりヒト及び豚に対する病原性の可能性はないと考えられる。27 週間のアジュバント消長試験において病変の消失が認められていないが、27 週後の病変の組織学的検査において、アジュバントの残存は認められなかった。また、接種する母豚は限定されている。と畜場に出荷されるのは、少なくともワクチン接種約 1 年以降となると書いてありますが、事故等で繁殖検査が狂う場合がございますので、ここは削除させていただいています。これらのことに加え、アジュバント等の添加剤については、物質の使用状況、既存毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考える。

以上より、当生物学的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を無視できるものと考えられるとしております。

なお、アジュバントの消失試験の 27 週でエンドがとれていないということで、接種する繁殖豚を限って打つ形にしているのですが、現在、並行して消長試験を実施しておきまして、その消長試験の結果を見て、限っている母豚から数週間の休薬期間に変更することを

考えていると聞いております。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から説明がありましたように、サーコバックは豚サーコウイルス2型の不活化培養液を主剤としているもので、主剤は不活化されているということです。ヒト及び豚に対する病原性の可能性はないと考えられます。

24週間のアジュバント消長試験ですが、病変の消失は認められていないのですが、病理組織学的検査でアジュバントの残存は認められていないということでございます。

また、対象とする豚が限定されているということ踏まえて検討しております。今までにつきまして、何か御意見、御質問などがございましたら、お願いしたいと思います。

今田先生、何かございますか。

○今田専門委員 特にありません。この出荷計画を見ますと、27週間の休薬期間が十分にカバーされていますので問題ないと思います。また、更に短縮される試験も実施中ということで問題ないと思います。

○三森座長 ほかにございませんでしょうか。

十分、安全性が担保できるのではないかとということだと思いますが、ほかに御質問がないようでしたら、本不活化ワクチンに係る評価をまとめさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それでは、まとめさせていただきたいと思います。

豚サーコウイルス2型感染症不活化ワクチン(サーコバック)に関わ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議を行った結果、本生物学的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と考えられるということで、資料2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。

事務局は作業をよろしく願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。本日、御意見をいただいた内容については、座長と相談しながら事務局で内容を修正しまして、各専門委員の先生方に確認をいただきたいと思いますのでよろしく願いします。

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。意見募集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

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っておりますので、よろしくお願  
いいたします。

○三森座長 それでは、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3、資料4、資料5を御覧ください。

資料3は、塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー）で、製剤の評  
価書（案）ということになります。もしADIが設定可能ということでありましたら、食品  
健康影響評価にその値を入れるという形になるかと思えます。

資料4は、ピルリマイシン第2版となっております。

それでは、順次御説明いたします。

まず資料3を御覧ください。ピルリマイシンの製剤に関する評価書です。

3ページを御覧ください。

「1. 主剤」は、ピルリマイシン塩酸塩水和物ということです。

「2. 効能・効果」は、適応症は牛の泌乳期の乳房炎で、有効菌種は本製剤感受性のブ  
ドウ球菌、レンサ球菌ということでございます。

「3. 用法・用量」でございますが、泌乳期乳房炎の牛に1日1回1分房当たり1容器  
（10mL）を2日間注入する。本製剤投与後、牛は20日間、牛乳では60時間は食用に供す  
る目的で出荷等を行わないこととされております。

「4. 添加剤等」ですが、ピルリマイシンの塩酸塩水和物のほか、緩衝剤として無水ク  
エン酸及びクエン酸ナトリウムが使用されております。

「5. 開発の経緯」でございますが、ピルリマイシンはリンコマイシン系抗生物質とい  
うことでグラム陽性菌に対して強い抗菌活性を有する。米国において、泌乳期乳牛の乳房  
炎治療薬として1993年FDAの承認を得ております。EUにおいても2001年に承認されてお  
ります。

日本国内におきましては「国外で使用される動物用医薬品に係る残留基準値設定の要請」  
を受けまして、2005年に食品安全委員会におきまして、ピルリマイシンのADI（0.008mg/  
kg体重/日）が設定されておりました、これに伴い残留基準値が設定されております。現  
在、国内においてピルリマイシンを用いた動物用医薬品が使用されていないということで、  
今回、承認申請があったということでございます。

なお、ピルリマイシンにつきましてはヒトの医薬品としての使用歴はございません。

安全性に関わる知見としましては、ピルリマイシンは国際的に使用されている。FDAに  
おきましては0.01mg/kg体重/日、EMAにつきましては0.006mg/kg体重/日、JECFAにおき

ましては 0.008mg/kg 体重/日の ADI が設定されております。我が国におきましては 2005 年に ADI (0.008mg/kg 体重/日) が設定されているということでございます。

その辺の詳細につきましては、資料 5 の 2 ページ目に「ADI の設定根拠の比較」というものが準備されております。FDA につきましては、ラットの 13 週間の亜急性毒性試験から NOEL10mg/kg 体重として、安全係数 1,000 で 0.01mg/kg 体重/日。

EMA につきましては、微生物学的影響を見ておりまして、*Bifidobacterium* が一番感受性が高かったということで、その MIC<sub>50</sub> を取って、CVMP の算出式を使用して 0.006mg/kg 体重/日という評価をしております。

JECFA におきましても、微生物学的影響を見ておりまして、ヒトのボランティア試験を根拠に *Clostridium difficile* の検出、毒素発現、この辺を試験したものなのですが、これを根拠に NOEL を 0.83mg/kg 体重として、それに個体差、NOAEL が明確でない、サンプル数の不足ということで 10 を加味して、安全係数 100 ということで 0.008mg/kg 体重/日という形で設定しております。

また我が国においても JECFA と同様の評価で 0.008mg/kg 体重/日が設定されているということでございます。

牛における残留試験結果におきまして、牛乳房内投与 20 日後の組織、60 時間後の乳汁中のピルリマイシン濃度は、ADI に基づき設定された残留基準値を十分下回っていたということでございます。

牛における安全性ということで「(1) 泌乳牛を用いた反復投与試験」が実施されております。25 行目ですが、泌乳牛の乳房内に投与する通常の使用条件において、安全性上問題がないと結論づけられている。

28 行目から「(2) 乳房炎を発症した泌乳期乳牛を用いた臨床試験」がありますが、これでも有害事象は認められなかったとされております。

最終的な「Ⅲ. 食品健康影響評価」ですが、本製剤の主剤であるピルリマイシンは、ヒトの医薬品として使用歴はないが、国外では動物用医薬品として使用されている。海外評価機関において ADI が設定され、食品安全委員会においても ADI の設定を行っている。提出された資料の範囲において、ADI の変更に係る新たな知見の報告はない。また添加剤については、現在の使用状況、外国評価機関における評価、休薬期間を考慮すると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考えられる。

以上のことから、製剤であるピルリマイシンの ADI を見直す必要がないと考えられるとしております。製剤の評価なので、また本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しております。

本剤の評価については、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要があり、これについては検討中であるという形で、それは薬剤耐性菌のワーキンググループの中で検討することになるかと思えます。

今回、製剤の評価書ということで、今まで ADI のみ記載していたのですが、添加剤などそういったものも含めて製剤の評価をしておりますので、今回、または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表現を入れさせていただいています。今後も製剤のものについては、この表現を入れていくという形になるかと思えます。

資料 4 はピルリマイシンの成分の評価書になります。それについては以前、既に評価しておりますので、今回申請者から上がってきた資料につきましては、新たな知見として、例えば残留性試験や牛の乳房炎由来野外分離菌に対する最小発育阻止濃度の試験といったものが出ていましたので、その部分については追記、修正させていただいております。

6 ページからが評価書になります。

「7. 開発の経緯等」ですが、ピルリマイシンは、リンコサミドを含む MLS 抗生物質の一群で、同系統の薬物としてはリンコマイシン、クリンダマイシン等がある。グラム陽性菌に対して有効である。

7 ページ、3 行目に動物用医薬品としては、乳房炎の治療に用いられる。

4 行目、本剤は、国内における承認はないが、米国、ニュージーランド等で泌乳期の乳牛の潜在性及び臨床型乳房炎の治療、EU では泌乳期の乳牛の潜在性乳房炎の治療を目的として使用されている。先ほどもお話にありましたが、FDA、EMA、JECFA で評価されているということでございます。

「II. 安全性に係る試験の概要」ですが、吸収試験ということで経口投与のラットの試験、ヒトボランティア試験、乳房内投与した泌乳牛の試験、静脈内投与した泌乳牛の試験。

「(2) 代謝試験」として、ラットの体内分布、泌乳牛の体内分布。

9 ページになりますが、乳汁、肝臓、尿、糞中の代謝も、泌乳牛に対しての代謝物について検討されております。これは前回と変わりありません。

「(3) 残留試験 (泌乳牛)」の結果が、今回追加部分としてあります。

「①国内における乳汁中残留試験」ということで、10 ページに簡単に結果がまとめられておりまして、3 行目、2 回目投与 96 時間後には、20 例中 2 例が定量限界値 ( $0.04 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) を示すのみで、他は定量限界になった。

「②米国における乳汁中残留試験」が挙げられておりました、14行目、2回目投与96時間後には、16例中10例で平均0.02 $\mu$ g/mLを示し、その他は定量限界未満となったとされております。

11ページ「③国内における組織中残留試験」が実施されております。

9行目、最終投与2日後には筋肉、7日後には脂肪、14日後には腎臓及び小腸の全例が定量限界未満となったが、肝臓では最終14日後においても全例でピルリマイシンが検出されている。

「④米国における組織中残留試験」が実施されておりました、22行目、最終投与7日後には脂肪、最終投与14日後には腎臓及び筋肉、最終投与21日には乳房の全例が定量限界未満になった。肝臓については、最終投与28日後の1例のみ0.14 $\mu$ g/mLであったが、4例中3例は定量限界未満であったとしております。

毒性試験のデータは、12ページから記載されております。ラットの急性毒性試験が実施されております。

亜急性毒性試験としまして「(1)30日間亜急性毒性試験(ラット)」が実施されておりました、これについてはNOAELが求められなかった。

「(2)3ヶ月間亜急性毒性試験(ラット)」が実施されておりました、14ページにありますが、これについてNOAELは10mg/kg体重/日であった。

「(3)30日間亜急性毒性試験(イヌ)」が実施されておりますが、35行目にありますようにNOAELは30mg/kg体重/日。

15ページ、「(4)イヌの3か月間亜急性毒性試験」が実施されておりました、この試験におけるNOAELは16mg/kg体重/日であった。

「4.慢性毒性試験」ということで、発がん性試験は実施されていないということでございます。

「5.生殖発生毒性試験」としましては、16ページにありますように、2世代のラットの試験でNOAELは100mg/kg体重/日。

23行目で「(2)発生毒性試験(ラット)」が行われておりました、結論は17ページですが、母動物に対するNOAEL200mg/kg体重/日、胎児に対するNOAELは800mg/kg体重/日。

発生毒性のマウスについても実施されておりました、本試験の母動物及び胎児におけるNOAELは400mg/kg体重/日であった。

発生毒性のウサギは19行目以降で実施されておりました、これは低い用量で影響が出て

おりまして、18 ページに結論がありますが、母動物に対する NOAEL は 0.1mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 1 mg/kg 体重/日とされております。

「6. 遺伝毒性試験」が 18 ページ、19 ページにありまして、遺伝毒性については 19 ページの 8 行目、9 行目にありますように、*in vitro*、*in vivo* の複数の試験でいずれも陰性であることから、ピルリマイシンは遺伝毒性を有さないと考えられるとしております。

19 ページの 11 行目から「7. 微生物学的影響に関する特殊試験」で、複数の試験が実施されております。

「(1) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) ①」ということで、いつも式をつくって計算するときには MIC の結果を使うという形になっております。

20 ページ「(2) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) ②」「(3) 牛の乳房炎由来野外分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)」の部分について、新たなデータが追加されたので修正しております。

21 ページ「(4) 環境中にみられる真菌および細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)」  
「(5) ヒトの腸内細菌の連続培養 *in vitro* 試験」「(6) 偽膜性大腸炎のげっ歯類モデルを用いた *in vivo* 試験」「(7) ヒトボランティアにおける微生物学的影響」という複数の試験が設けられております。

23 ページ「8. ヒトにおける知見について」の「(1) ヒトにおけるリンコサミドの毒性影響」ということで、13 行目にありますが、臨床で認められた副作用の主要なものは消化器官への影響で、クリンダマイシン投与に関連した下痢の発生頻度は 2～20%、更に 0.01%～10%で *Clostridium difficile* 産生毒による偽膜性大腸炎が発生したとする報告があるとされております。

24 ページ以降は「Ⅲ. 食品健康影響評価」になります。

催奇形性に関しましては、ウサギの試験で非常に低い NOAEL が出ておるわけなのですが、これに対して 21 行目から、ウサギはある種の抗生物質や消化管の障害に対する感受性が高く、この種の化学物質の毒性評価に用いる動物としては不向きであることが知られている。特にリンコマイシン系の抗生物質がウサギに *Clostridium* spp. による腸炎を起こすとされている。これらのことから、本薬の毒性学的 ADI の設定に当たりウサギの催奇形性試験の知見を採用するのは適切でないと考えられるとしております。

発がん性試験については実施されておりませんが、35 行目にありますように、発がん性試験を欠いても ADI は設定可能であるが、慢性毒性の知見がないことから、毒性評価に当たってこれらを考慮する必要があると判断されております。

25 ページ目は、微生物学的影響に関する内容になっております。

6 行目、VICH のガイドラインは最終段階ではなくて案がとれております。VICH のガイドラインについては、複数の試験等の知見から最も適切と考えられるものを選択されるという形になっております。

ピルリマイシンにつきましては、24 行目にありますようにヒトに対して用いられていない。しかしながら、リンコマイシン系の抗生物質については、ヒト臨床において比較的長い使用経験がある。臨床における有害作用は、薬剤耐性菌による治療効果の減弱よりも最も主要な副作用である消化器系への影響と考えられる。高頻度で重度の下痢、更に 0.01%~10% で重篤な影響が懸念される *Clostridium difficile* 産生毒による偽膜性大腸炎が認められたという報告がある。

32 行目ですが、*Clostridium difficile* への影響については、クリンダマイシン、ピルリマイシンについてヒトボランティアにおける用量漸増単回経口投与試験の知見が得られているということでございます。

26 ページの 10 行目、ピルリマイシンのヒトにおける微生物学的影響の評価に当たってはヒトボランティアにおける経口摂取に関する知見を採用することが、現時点で最も適切であると判断されたということです。

ADI の設定ですが、まず毒性データにつきましては、ラットを用いた 30 か月間の亜急性毒性試験から得られた NOAEL 10 を用いて、安全係数 1000 ということで 0.01mg/kg 体重/日ということとしております。

一方で、微生物学的 ADI なのですが、24 行目以降になります。ヒトボランティアにおける経口摂取に関する知見を基にしております。ただ、この試験については、個々の用量と対照群間で統計学的有意差が得られておらず、明確な NOEL を決定できない。

しかしながら、最低用量の 50mg/ヒトにおいて、最も影響が強く認められると考えられる投与翌日において、125 mg で 5 人中 3 人、250 mg で 5 人中 5 人、500 mg で 5 人中 3 人で *Clostridium difficile* が検出されたことに対して、対照群でも認められた 5 分の 1 の検出にとどまっており、毒素が認められなかったということで、最低用量の 50mg/ヒトを NOEL とした。これに安全係数として個人差 10 が本来適用されるのですが、この試験は対象が限られていること、明確な NOEL に基づいていないということとを考慮して、更に安全係数 10 を追加するということで、体重補正として 60kg、安全係数として個人差 10、追加の 10 の合計の 100 を用いた ADI 0.0083mg/kg 体重/日を設定しております。

最終的な評価として ADI は 0.008mg/kg 体重/日と設定しております。ちなみに、これは

JECFA の評価と同様の評価をしております。

この辺につきまして、ADI を見直しが必要かどうか。それから、新たな知見を追加したところにつきまして、御議論をお願いしたいと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から説明がありましたが、資料 3 のピルスーです。塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤についてですが、今後は製剤について ADI を評価するのみではなく、製剤の安全性についても表記した方がよいのではないかと考えております。

そのようなことから、資料 3 の 5 ページの 10 行目から、主剤のピルリマイシンの ADI、それ以外に製剤について 11 行目、13 行目、14 行目に「本剤が適切に使用される限りにおいては」という文章を入れております。今後このような形で製剤の安全性についても表記した方がよろしいのではないかと考えておりますが、これについて何かコメントございますか。今までは成分の ADI ということで評価されてきましたが、製剤の安全性についても評価をしていこうということでございます。

御異議ないようであれば、今後、製剤の安全性についても表記するという形にさせていただきたいと思っております。

次に、資料 4 のピルリマイシンの成分の評価報告書です。これは既に食品安全委員会において評価されておりまして、ADI も設定されているということでございます。今回、新たな知見として、残留試験と牛の乳房炎由来野外分離菌に対する最小発育阻止濃度のデータが追加されてきているということでございますが、ピルリマイシンの ADI を見直す必要があるかどうか。この辺についてコメントをお願いしたいということでございます。

まず残留試験が追加されております。資料 4 の 9 ページの 32 行から残留試験追加部分がございますが、ここについてコメントなどがありましたら、お願いしたいと思います。

頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 特にございません。

○三森座長 ADI を変更することを考える問題ではないということですね。追加データということだけということでしょうか。

○頭金専門委員 そうです。

○三森座長 ありがとうございます。

事務局、15 ページの「(4) 3 ヶ月亜急性毒性試験 (イヌ)」ですが、17 行目から 20 行目にアンダーラインがしてありますが、これは何か変更がされているのですか。

○増田課長補佐 この部分については、吉田先生からコメントが入りまして、これについ

ては一応原著を先生にお渡ししておりますので、その中で修正を入れたいただいた部分で  
ございます。

○三森座長 これについては、評価が変わったということではないですね。文言の修正と  
いうことで、よろしいのですね。

○増田課長補佐 そういう理解でいます。

○三森座長 わかりました。

そうすると、22行目はミスタイプだと思います。「胃粘膜の慢性炎症および胃のリンパ  
系細胞増殖」と書いてありますが「殖」は要らないのではないですか。「リンパ系細胞  
増殖」の次の「殖」は要らないということです。よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 もう一つは、微生物学的な影響に関する特殊試験ということで、追加データ  
が出されております。20ページの15行目から「(3) 牛の乳房炎由来野外分離菌に対す  
る最小発育阻止濃度 (MIC)」のデータが追加されてきておるということでございますが、  
これについては、何かコメントございますか。このデータを基に微生物学的な ADI を変え  
た方がよいのかどうか。その辺について、コメントいただけますでしょうか。

井上先生、いかがですか。

○井上専門委員 特にないと思います。

○三森座長 ADI を変えるような問題でないということですか。

○井上専門委員 そうでございます。

○三森座長 この物質については、既に食品安全委員会で評価しておりまして、ADI 設定  
がされておりますが、22ページの27行目「(7) ヒトボランティアにおける微生物学的  
影響」から、ADI 設定をするということで、これについて変更する必要性はないとい  
うことでよろしいでしょうか。

○井上専門委員 そう考えます。

○三森座長 ほかにございますか。今回は2つの点が追加データで提出されてきておると  
いうことでございますが、何かございますか。

どうぞ。

○廣瀬委員 13ページの「(2) 3ヶ月亜急性毒性試験 (ラット)」です。

16行目に雄の2例が恐らく誤嚥か何かで死んでいる。

17行目には、雄として群分けされていた1例が雌であることが判明したとあって、試験  
の信頼性を疑わせるようなことが書いてあるのですが、この試験の信頼性については大丈

夫なのでしょうか。私は内容を見ていないので、わかりません。

○三森座長 既にこれは食品安全委員会を通過しておりますが、今井先生、今回この資料を見ていますか。

○今井専門委員 前回既に審議済みということなので、詳細については確認しておりません。

○三森座長 事務局、これは何年に実施されている試験ですか。参照 15 です。ファイザーのものではない。Unpublished データです。

○増田課長補佐 ファイザーの社内資料です。

○三森座長 廣瀬先生の御質問は、GLP にのっとった試験かどうかということだと思います。1980 年代を超えていますか。

○増田課長補佐 89 年です。

○三森座長 FDA が GLP を 83 年に出していますので、GLP に準拠した試験ですね。そうすると、廣瀬先生、信頼性は担保されていると理解せざるを得ないです。

○廣瀬委員 もう食品安全委員会を通過しているということもありますし、今更言ってもしよがないと思います。

○増田課長補佐 Quality assurance statements となっています。

○三森座長 信頼性保証が付いているということですね。これは事実を述べているので仕方がないのではないかと思います。GLP に準拠した試験だということですので、御了承いただきたいと思います。

ほかにございますか。

なければまとめさせていただきたいと思いますが、報告書に一部修文がありました。ピルリマイシン及び塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー）に係る食品健康影響評価については、本調査会におきまして審議を行った結果、ピルリマイシンの食品健康影響評価については、ADI として 0.008mg/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。

塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー）の食品健康影響評価については、ADI を見直す必要性はないものと考えられるということです。

また、本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 3 及び 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。

事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。本日いただきました内容につきましては、座長に御相談させていただきながら、事務局で内容を修正しまして、各専門委員の先生方に御確認いただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

資料3につきましては、委員会へ報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集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す。必要に応じて、改めて調査会にお諮りしたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

また、資料4につきましては、これまで1回国民から意見・情報の募集を行った上で評価書を取りまとめております。今回は新しい知見が得られておりますが、ADIに関わる部分ではなく、またADIを見直す必要もないことから、国民からの意見・情報の募集は省略した形で食品安全委員会に報告したいと思っております。

○三森座長 どうぞ。

○今井専門委員 ADIの設定に関わる本質的なところではなくて、文言に関してです。

○三森座長 資料はどれでしょうか。

○今井専門委員 資料4の24ページ「Ⅲ．食品健康影響評価」に関しまして、ADIの設定に関わっている安全性試験として、事前にお送りいただいた評価書案では亜急性毒性試験についてのサマリーが記載されていて、今回、資料4ではそれが削除されています。私としましては、ADIの設定に関わっている試験ですので、追加される形での記載、文言の変更はよい方向であると思っていたのですが、修正されたのはなぜでしょうか。

○増田課長補佐 当初そういう案で事務局からお送りさせていただいたのですが、食品健康影響評価を今の項目に合わせると、微生物学的影響などが書きづらいと思って、少なくとも、過去に評価された内容をそのまま記載した方がよろしいと思ひましてこうしたのですが、その辺は食品健康影響評価をする上で、亜急性毒性試験の部分を書くなりした方がよいということであれば、この辺の書き方を見直すことは対応可能なのではないかと思います。その辺は皆さんの御意見を聞きながらにしたいと思ひます。

○三森座長 今回は催奇形性がかなり問題だったということですが、前回の評価書については、亜急性のデータも載っていたわけですね。

○増田課長補佐 最初の案のときに亜急性なども入れたものを送らせていただいたのですが、基本的にADIの設定の部分が変わらないので、食品健康影響評価についてはそのままが良いのではないかとということで、現段階の評価書に合わせて今回出させていただきます。亜急性毒性の部分を追加し、最後のまとめの部分も現段階の項目に合わせて書いたの

ですが、それに合わせた場合、微生物学的影響などが項目に合わなくなってしまうので、そこをしっかりと合わせるのであれば文面を変えなければいけないのではないかということがあって、元に直したということです。

ただ、そこは亜急性毒性試験も含めてしっかり書き入れるということであれば、どこまで変えるかという問題はあるのですが、その辺は指示をいただきながら変更することは可能なのではないかとはいえます。そこら辺は皆さんで御議論していただいて、変えるのであれば変えても構わないと思います。

○三森座長 事務局に伺いますが「Ⅲ．食品健康影響評価」は、評価上問題となったところを重点的に述べるという形で今までできていましたか。それとも提出されたデータについての要約のような形で実施していましたか。

○増田課長補佐 当初、重要な部分についてのまとめで実施していました。昨年ぐらいまではそのように実施していました。

評価書の表記の統一を事務局で実施し始めまして、その中で食品健康影響評価についても、表記に合わせて新しいものはつくっております。その際には、亜急性毒性試験、催奇形性試験、発がん性という項目を設けて実施しています。これに対しては、それより古いものなので、第2版にするときはどうするかという話を事務局の中でしまして、とりあえず、今まで評価されている内容をそのまま生かすのであれば、そのままがよいということです。

○三森座長 既にこれは食品安全委員会を通っているわけですね。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 国民からの意見・情報の募集も通っているわけですね。ここでまた変更するのは、かえっておかしいような気がします。

どうぞ。

○林専門委員 1つ事務局に質問なのですが、表記の統一は他の調査会との間での整合性も図るということですか。

○増田課長補佐 そのとおりです。

○林専門委員 農薬などでは、今でも一応審議した内容の大体アウトラインは書いているように思うのですが、その辺はいかがですか。

○増田課長補佐 農薬の部分も全体のアウトラインを書いているわけです。動物薬は今まで重要な部分だけ書いていたところがあって、全体の亜急性毒性はどうだったのか、発がん性はどうだったのか、微生物学的影響はどうだったのかなど、それぞれ試験結果に合わ

せて内容をサマライズすることはしていませんでした。

農薬は項目をつくっていないですが、試験内容をサマライズしています。その部分がなかったので、動薬の部分はそれを食品健康影響評価で直していった。その際に、わかりやすいように、動薬は項目をつけてやったということで、その辺は農薬も含めて、一応全体をサマライズするという形で書き直したということです。

○三森座長 どうぞ。

○林専門委員 今回のものは、ピルリマイシンも見直したわけです。見直したわけなので、新しい方式で書かれるのも私はよいのではないかと思います。先ほど今井先生がおっしゃったように、追加された部分等についてのサマライズもあってよいと思います。

もう一つ、これは評価とは全然関係ないのですが、今後こういう製剤についても見ていくということで、それについては特に異論はないのですが、今日の場合も主剤の見直しもかかっているわけです。実際の審議の順番として、まず主剤を固めて、ADIの変更がなければいけないことを決めてから、製剤の話をするのが順番ではないかと話を聞きながら感じたのですが、その辺は単に私の意見として聞いていただければと思います。

○三森座長 そうですね。成分について追加データが出ていますので、順番は逆がよいと思います。

ピルリマイシンの資料4ですが、確かに2005年に食品安全委員会に報告しておりますので、既に3年が経過しているということです。その間にフォーマッティングについては、なるべく統一しようという方向性で食品安全委員会が動いてきております。今回も新たなデータが提出されてきていますので、それと同時に内容を見たということになりますと、林先生がおっしゃるような形で、24ページの「Ⅲ．食品健康影響評価」には、反復投与毒性試験のまとめも入れる方がよろしいのかもしれない。

そうなった場合、事務局、反復投与毒性の御専門の先生方に見ていただいて、評価はほとんど変わりませんので、あとはこちらにお任せいただくということでよろしいでしょうか。そのような形で修文をつくっていただいて、あとは座長にお任せいただきたいと思います。

ありがとうございました。

○増田課長補佐 製剤の件なのですが、実は製剤については今までも評価していたのです。その評価結果がADIのみだったのです。今までも添加剤やそういったものも評価した内容の評価書をつくって、最後にADIだけぼんと出していたという状況だったのですが、本来の結論からいくと、ADIのみを書くものではないだろうということで、やはりADIに基づ

いて、その製剤が適切に使用される限り問題ないということを明記しなければならないのではないかとということで、結論の書き方をこうさせていただいたということで御理解いただければと思います。

○三森座長 最後に私が申し上げた順番が逆になっていました。まず成分のピルリマイシンについての ADI は変更する必要性がない。その後で製剤についてのまとめという形で順番を変えればよかったということだと思います。

○増田課長補佐 わかりました。その辺の順番も変えさせていただきます。

どうもありがとうございます。

○三森座長 それでは、そのような形で、ピルリマイシンについては、一部「Ⅲ．食品健康影響評価」の反復投与毒性のまとめを追記させていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、次の資料の説明に入りたいと思いますが、事務局よろしくをお願いします。

○増田課長補佐 それでは、次はミロサマイシンになります。

先ほど順序をとということだったので、先に製剤、ミロサマイシンの資料 8 にいきたいと思います。資料 8 ですが、前回まである程度議論していただきまして、若干の修文と結論の部分の文書の書き方が宿題になっていたかと思います。

まず修正部分につきまして、簡単に御説明いたします。

6 ページから 7 ページの「7. 開発の経緯」は、多少文言の修正をさせていただきました。

8 ページも、多少文言の変更をしております。「各臓器・血液組織」を「組織」にまとめさせていただきました。

10 ページは、文言の修正と「臓器及び組織」等の修正がございます。

12 ページは、文言の修正です。

13 ページは、文言の修正です。

14 ページは「(4) はちみつ中の残留試験」ということで、ここも文言の修正をさせていただいております。

15 ページは「(1) 28 日間亜急性毒性試験(ラット)」ということで、29 行目から血液生化学的検査の内容が入っています。特に影響がない記載なのですが、GOT やクレアチニンの低値ということで、影響として記述すべき内容なのかどうかということで、御相

談しております。

30行目からの括弧内で、この記載は必要かどうかということに対して「以下の文章により適切に説明されており、事実に基づいたこの記載を残しておくのがよいかと思えます」ということで回答をいただいておりますが、この辺の書き方を御議論いただければと思います。

16ページの書き方について、先生から御意見をいただいております。

16ページから17ページにかけての「(2) 6ヶ月間亜急性毒性試験(ラット)」の書き方について、御意見をいただいております。

22ページ以降に「Ⅲ. 食品健康影響評価」の部分がございまして、前回まで毒性試験についてはラットにおける胎児の器官形成期投与試験の結論から得られた40mg/kg体重/日をNOAELとして、それに適切な安全係数をかけることで、毒性学的なADIが求められるのではないか。その辺のエンドポイントの選択についての部分を議論しましょうということ、23ページから24ページにかけて、案が作成されております。

24ページ「7. 一日摂取許容量(ADI)の設定について(新たに追記)」ということ、最終的に毒性学的ADIは0.04、微生物学的ADIが0.004ということ、1けた小さい数字になっております。最終的に恐らく微生物学的ADIを選択する形になるのではないかと思います。少なくとも微生物学的ADIについては、前回0.004ということで採用されておりますので、それと比較をしていただいて、一日摂取許容量を設定していただく形になるかと思います。

特にここに関して言えば、亜急性毒性試験の結果の部分と23ページ、24ページの内容について、御議論していただければと思います。

資料6、7は、それぞれ製剤の評価書になっておりまして、これは多少文言の訂正はしておりますが、基本的にADIが設定された場合に、ADIを入れる。あと、本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いう結論を述べております。

簡単ですが、以上がミロサマイシンに関するところの説明でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から説明がありましたように、前回の調査会で資料8の亜急性毒性試験、毒性学的な影響のエンドポイントの選択について、専門委員の先生方に修文をお願いいたしました次第でございます。

28日間と6か月の亜急性毒性試験について、修文をしていただいております。

資料 8 の 15 ページの 29 行目から 34 行目まで、今井先生と小川先生の御意見が出されておりますが、ここについての御議論をさせていただきたいと思っております。

まず GOT、クレアチニンの低値についてですが、事実に基づいた記載は残しておく方がよいと今井先生がコメントされております。

一方、GOT、クレアチニンの低値は毒性学的な意義がないので、削除して簡潔にされたらよいのではないかと小川先生がコメントされております。

ここについて事務局にお伺いしますが、今までの経緯でいくと GOT、GPT が用量依存性に低値を示して動いたという経緯があったような気がします。確かに毒性学的な意義は GOT、GPT の低値というものについては意義がないということですが、用量依存性に動いた場合には、一応事実としてとっておこうという議論はなかったでしょうか。あるいは食品安全委員会の委員の先生にもお伺いしたいのですが、ほかの農薬や食品添加物の調査会でどうでしたか。

○廣瀬委員 下がるのは特に毒性とはとっていない。影響かもしれないですが、毒性とはとっていませんので、こういうところには原則記載しません。

○三森座長 しないのですね。

○廣瀬委員 はい。

○三森座長 それでよろしいですね。そうすると、ここでは議論する必要がないので、小川先生の御指摘のとおり、事実は記載しないで削除するということがよろしいですか。

津田先生、今までそういうことはありますか。

○津田専門委員 今おっしゃったように、GOT などの減少は意味がないということで、毒性学的に意味がないので記載はしなかったと思いますが、クレアチニンの低下は肝臓での合成の低下と関係がある。もしそういったことを考えるなら、この下の記述はきちっと変化がないので大丈夫と書いてあるので入れてもよいのではないかと思います。

○三森座長 いかがでしょうか。

○廣瀬委員 今までは恐らくクレアチニンも入れていないと思います。それはクレアチニンだけの場合です。

○津田専門委員 ここは非常に微妙な気がするのですが、最終的には影響ないと言っているわけなのですが、クレアチニンの場合は下がったら全く意味がない。漏出酵素のようなものですと、確かに GOT や GPT の場合はよいと思うのですが、本当によいのですか。

○廣瀬委員 それは臨床の現場にいる小川先生が御存じかもしれないです。

○小川専門委員 確かにトリグリセライドの低値などでは肝機能障害の可能性もあるので、

低値でも記載する方がよいと思います。一般的な臨床検査所見では、クレアチニンの低値という筋ジストロフィーや妊娠などを疑うということはあったのですが、それ以外の肝機能障害などを示唆するとの記載はなかったのでよいのではないかと考えていました。

○津田専門委員 例えば臨床検査法提要には、肝機能の低下が書いてあります。つまり、クレアチニンが肝臓でつくられますから、それが変化する。したがって、筋ジストロフィーと肝臓の合成は関係があったと私は思っています。

○小川専門委員 載せても何も問題はないと思います。GOT、GPTは逸脱酵素なので、恐らく病的な意味は全くないだろうとは思いますが、確かにクレアチニンやタンパク尿の低値などは微妙だと思いました。尿量が増える側に問題が起こってくれば病的な意味があるかもしれないというところが残ります。

○廣瀬委員 原則としてクレアチニンは、腎機能を測定する目的ではかりますので、これが動いたら肝機能まで類推する、そこまでやってよいのかと思います。

○津田専門委員 ここに関しては、どちらにしても肝臓で現れていませんということかあるので構わないと思うのですが、先ほどはすべてそうしているという議論になっていたので、そこまで下がったものは入れないのだということではない方がよいのではないかと議論をただけです。

○三森座長 よろしいですか。

○廣瀬委員 この議論は、この辺でやめておきましょう。

○今井専門委員 結論としまして、ここの記載については、津田先生からもございましたが、この専門調査会の中での評価の結論を書くという方向ですので、小川先生が言われるように、書かないという方向には同意いたします。

御議論がありましたように、ケース・バイ・ケースで今後も話をした方がよいと思いますのは、クレアチニンの問題もございまして、GOTにつきましても、改めて私の調べられる限りで教科書あるいは文献を調べましたが、GOT、GPTが下がったときは、毒性学的影響としないという記載は実はどこにも見当たらないということで、ケース・バイ・ケースでほかのパラメーターも見ながら判断しているという考え方にのっとり、今後も議論は続けていくという方向でお願いできればと思います。

○廣瀬委員 今までずっと減少は入れていないのです。これは毒性学的な意味がわからない。影響であろうということは皆さん大体納得するのですが、どういう毒性的な意義があるかということがわからないので、下がっても、ほとんどの場合は肝臓の組織に何も変化がないわけです。だから、下がった場合には毒性ととらないということで今まで実施して

きていますので、今後そういう方面からこの意義がわかってくれば、そういうものを入れてもよいかもしれないですが、現状としては下がった場合はとらない方がよいということです。

○三森座長 どうぞ。

○林専門委員 農薬専門調査会のグループでよく話し合ったことがあるのですが、本文中の書き方も統計学的にきちっとした差があった場合にのみ書くという一様のコンセンサスがあって、今ここで言われているような低値という書き方の場合に、それが本当にきちっとした有意な差なのかどうか。まずそれを確認する必要があるということです。

○三森座長 有意ですね。

○今井専門委員 はい。

○三森座長 有意だそうです。

○林専門委員 それは結構です。

○三森座長 とりあえず事実は述べておいて、本調査会としては GOT とクレアチニンの低値については、例えば 16 ページの 4 行目、5 行目辺りに、結論として、毒性学的な意義はないという文章を入れるような形でどうでしょうか。一応、事実は有意な減少があった。しかし、毒性学的な意義はないという形で評価をするということで、どうでしょうか。

○林専門委員 この場合は NOEL ではなくて、やはり NOAEL で議論すべきではないかと思えますし、他のグループとの整合性という意味からも、先ほど議論になったような GOT の低下については記載の必要がないのではないかと考えます。

○三森座長 総合的に判断した上でというところがあるのではないかと思うのですが、初めから GOT、GPT あるいはクレアチニンの低値は問題外という形でいくのか、動物薬については薬理学的な影響で NOEL をとる場合がありますので、一概に NOEL を外していくという方向性では無理な場合もあります。GOT、GPT についてはよいのかもしれませんが、エンドポイントとしては NOAEL で評価しますが、薬理作用があるようなものについては、有害作用がなくても、薬理作用で今まで NOAEL と評価した経緯もありますので、一概に NOEL を否定することは難しいと思います。

事務局、今まで GOT、GPT、ALT、AST の低値はすべて記載していませんでしたか。

○増田課長補佐 確認してみないとわかりません。

○三森座長 無視してきたような記憶はないのですが、記載はあったと思います。

○増田課長補佐 低値なりでも、そういう記述があれば記述していたかもしれませんが。ただ、確認してみないと何とも言えません。

○三森座長 食品中に含まれる3つの化学物質の安全性評価においては、食品安全委員会として低値はとらないという同意事項があるのでしたら、そこでおしまいだと思います。

農薬専門調査会は既にとらないということで、添加物専門調査会もとらないのですね。食品安全委員会の委員の先生方、御記憶ございますか。

○廣瀬委員 食品安全委員会としてという統一した意見があるわけではないと思います。

○三森座長 でも、横並びで合わせないといけないと思います。

○廣瀬委員 その方がよいと思います。

○三森座長 そうしますと、この調査会としても、横並びからいくと毒性学的な意義のないパラメーターの変動については、記載しないということにいたしましょうか。あとは事務局で添加物専門調査会などと横並びを合わせていただきたいと思います。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 井上先生、何かございますか。

○井上専門委員 結論はまた違うと思いますが、やはり事実は事実として書いておくべきだと思います。

○三森座長 事実は書いておいて、当調査会としてはこうだとしますか。

○井上専門委員 ここにその文章が書いてあります。座長がおっしゃったようにすべきだと思います。

○廣瀬委員 それをやると、毒性学的にあまり意味のないような影響を全部入れることになってきて、評価書が非常にわかりにくく、また長くなってくることもありますので、できるだけわかりやすい評価書をつくるためには、あまり意味がないものは削除していく方がよいのではないかと思います。

○井上専門委員 意義がないかどうかは、今はないかもしれませんが、1週間後にはわかるかもしれないから、事実は書いておいて、結論は無視してもよいと思います。

○三森座長 これはこの専門調査会だけで決められませんね。ほかの専門調査会でどのような形でまとめられているのか、一度、事務局で御検討いただけませんか。

○日野事務局次長 わかりました。ほかの調査会でのこれまでの評価書等を検討させていただいて、後ほど御報告させていただきます。

○三森座長 整合性をとるという方向性にさせていただきますか。

○日野事務局次長 どのようにするのか検討させていただきます。

○三森座長 そこはペンディングにさせていただきます。

16 ページの6行目の尿検査で、今度は尿検査のタンパクの低値ということですが、これ

についても同じことでしょうか。小川先生は毒性指標とはならないので、削除して簡潔にしてもよいということです。これも有意な低値なのでですね。

○今井専門委員 有意差がついているものが記載されております。

○三森座長 尿タンパクの低値について毒性指標とならないということについても、ほかの専門調査会と合わせていただくこととなります。NOAELの根拠にならないということであれば、削除になります。

これも事務局で調べていただけますか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 あとは「(2) 6ヶ月間亜急性毒性試験(ラット)」で、17ページに尿検査がございますが、12行目に雌雄の尿量の低値がございますが、ここは何でしょうか。括弧内は、小川先生のコメントですか。

○小川専門委員 違います。

○三森座長 事務局、13行目の括弧書きの中は何ですか。

○増田課長補佐 これは今井先生のコメントです。

○今井専門委員 私からコメントさせていただいた項目なのですが、20,000ppmで尿量の低値、カリウムの低値、浸透圧の高値についてはここに記載がなかったのですが、20,000の腎臓に対する影響として、腎臓重量の影響があるということで、この20,000ppmについては無視することができないのではないかとこの観点から追記させていただきました。

○三森座長 そうすると、20,000ppmの尿量の低値についてはペンディングですので、その後の雄ではカリウムの低値及び浸透圧の高値、ここは載せておいた方がよろしいということになりますね。よろしいですか。

○今井専門委員 そうということです。

○三森座長 それでは、17ページの12行目の20,000ppmの尿量の低値についても、ペンディングになりますので、事務局で御検討ください。

あとは毒性学的な影響で、生殖発生毒性がございます。こちらは一部修文がございますが、江馬先生、寺本先生何かございますか。

○江馬専門委員 内容については、特にコメントはありません。単なる修文、文言の訂正です。

○三森座長 以上からADIの設定についてに入りますが、よろしいですか。どうぞ。

○林専門委員 その前に24ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」について、発言させていただきます。座長が言われたADIの設定についてですが「遺伝毒性発がん物質ではないこと

から」という記載がありますね。

○三森座長 24 ページの 34 行目ですね。

○林専門委員 34 行目です。これはがん原性試験はされていないのですね。

○三森座長 はい。

○林専門委員 遺伝毒性も一応生体にとって特段問題となるものはないとは言うものの、*in vitro*では多少出ています。こういうふうに「遺伝毒性発がん性物質ではないことから」というのは、言い過ぎではないかと思えます。

○三森座長 そうですね。事務局、先ほどのピルリマイシンはどうでしたか。ピルリマイシンの場合には、発がん性試験は実施されていないが、これはリンコマイシンの使用歴ですね。それとはまた違います。文章は変えなければいけないと思えますので、発がん性試験は実施されていません。

○増田課長補佐 ミロサマイシンについては「生体にとって特段問題となる遺伝毒性がないことから」でよろしいですか。発がん性試験がないので発がん性のことは書けないので「生体にとって問題となる遺伝毒性がないことから」でよろしいでしょうか。

○三森座長 あとは発がん性試験がないので、それを担保する言葉を入れないといけないです。類似化合物の何々については、既に発がん性試験が実施されているが、陰性である。そういうことを考慮すると ADI の設定は可能である。そういう文章が入りますでしょうか。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 24 ページの 34 行目は、修正させていただくことになります。

23 ページの ADI の設定の「5. 毒性学的影響のエンドポイントの選択について」ですが、30 行目から修正されております。これは主に生殖発生毒性だと思いますが、この文章について何かコメントございますか。これは江馬先生、寺本先生に修正していただいたと思うのですが、いかがですか。

○江馬専門委員 38 行目からがしつこいと思います。私の個人的なあれなのですが、38 行目の「通常の」から「である」を削除して「ラット 6 ヶ月間亜急性毒性で得られた NOAEL は、ラットの胎児器官形成期投与で得られた NOAEL の 10 倍である。また 28 日間亜急性毒性試験と 6 ヶ月間亜急性毒性で得られた毒性影響も同様であった」とする。それから、4 行目の「生殖発生試験は」という程度でよいのではないかと思います。

NOAEL に差が認められたと書いてあるのですが、28 日間の NOAEL は 720 で、6 か月が 436 なので、大きな差も認められなかったとは言えないと思えますので、そこの文章は削除した方がよろしいかと思います。

○三森座長 24 ページの 1 行目の右側の「NOAEL を比較すると大きな差も認められなかった。したがって慢性毒性試験が実施されていないが」から 4 行目までは、削除ということですね。

○江馬専門委員 はい。

○三森座長 23 ページは、38 行目ですか。

○江馬専門委員 はい。

○三森座長 真ん中辺の「通常の 3 ヶ月亜急性毒性試験より長期間投与」であるというところは、削除ということでしょうか。

○江馬専門委員 はい。

○三森座長 事務局よろしいですか。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 それでは、そのような形にさせていただくことになりますが、寺本先生よろしいですか。

○寺本専門委員 結構です。

○三森座長 ここに亜急性の文章も入っていますが、今井先生、小川先生よろしいでしょうか。

○小川専門委員 修文されたのは吉田先生だったと思うので、了承が得られればと思います。

○三森座長 吉田先生は今日お休みですので、23 ページの 30 行目の部分の削除や 24 ページの 1 行目から 3 行目までの文章も、吉田先生に御確認いただくことにさせていただきます。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 「6. 微生物学的 ADI (新たに追記)」については、井上先生このままでよろしいですか。

○井上専門委員 はい。

○三森座長 24 ページの 33 行目の ADI の設定については、林先生から御指摘があったので、その文章を変えます。

25 ページ目にいきますが、毒性学的な ADI は安全係数を 1,000 でとったとしても、ADI は 0.04mg/kg 体重/日だということです。微生物学的な ADI は、24 ページの 23 行目から 24 行目に書いてありますが、0.004mg/kg 体重/日ということで 1 けた違います。このようなことから、ミロサマイシンの ADI は 0.004mg/kg 体重/日という形になるかと思いますが、

ここまでについてはよろしいでしょうか。

御同意いただけるということでありましたら、ミロサマイシンについては、事務局いかがいたしますか。GOTとクレアチニンの話や、尿タンパクの低値というところがペンディングになっておりますので、それが済んでからになりますか。

○増田課長補佐 ここはADIに関係しないところですし、あとはほかの調査会との横並びということですので、その辺は座長一任という形にさせていただければと思います。

○三森座長 調査会の皆様、よろしいでしょうか。ADIの本質に関わる内容ではないので、事務局と座長に一任させていただくことで、クレアチニンの動きやGOTの低値については、こちらにお任せいただきたいと思います。そういうことで、今日まとめてよろしいでしょうか。

(「はい」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ので、まとめさせていただきます。

報告書の文言に修正があります。更には検討しなければいけない文言がございますが、ミロサマイシンに関わる食品健康影響評価については、本調査会について審議を行った結果、ミロサマイシンの食品健康影響評価については、ADIとして0.004mg/kg体重/日を採用することが適当であると考えられる。

また、ミロサマイシンを有効成分とするみつばちの飼料添加剤（みつばち用アピテン）及び豚の注射剤（マイプラビン注100）に係る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、本製剤の主剤であるミロサマイシンのADIとして0.004mg/kg体重/日を採用することが適当であると考えられる。また、本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6、7、8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。

事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○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は、座長に相談させていただきながら、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、よろしくお願いいたします。

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。意見・情報の募集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、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

いします。

○三森座長 それでは、本日最後の審議品目でしょうか。資料9に入りますが、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9、10を御覧ください。

資料9ですが「(案)動物用医薬品評価書 d1-クロプロステノール」。

資料10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」でございます。

クロプロステノールにつきましては、資料10を御覧いただきたいのですが、現状としまして、クロプロステノールはプロスタグランジンF2 $\alpha$ の合成アナログでございます。このうち、PGF2 $\alpha$ 様の活性を示すのは、d体のみでございます。動物用医薬品として、ラセミ体制剤とd体のみの製剤が開発されております。クロプロステノールにつきましては、牛においては発情、排卵を起こし、黄体を退行させる黄体退行剤であり、発情周期の同調、妊娠した牛、豚、馬における分娩誘発に使用されております。

国内においては、ラセミ体、d体の製剤が使用されております。

欧州におきましては、牛、豚、馬、ヤギについて、同様の目的で使用されておりますし、米国等でも使用されております。

EMEAにおきましては、0.075 $\mu$ g/kg体重/日のADIが設定されておりますが、米国については特にADIは設定されておられません。なお、EMEAですが、ADIは設定しておりますが、MRLは設定していない。排泄が極めて早いことや使用状況から、残留は想定されないということでMRLの設定は不要であるとしております。

ちなみに、EMEAですが、資料10の表2にありますように、3世代繁殖毒性試験については、今回、2世代繁殖毒性試験という修文を受けておりますが、その試験結果から、15 $\mu$ g/kg体重/日をNOELとしまして、これはd-クロプロステノールと1-クロプロステノールについての評価ということで、d-クロプロステノールを考慮して200の安全係数を設定して、0.075 $\mu$ g/kg体重/日と評価しております。

これが実際の各国の状況でございます。まずここまではいかがでしょうか。

○三森座長 d1-クロプロステノールですが、牛の性周期の同調、あとは豚の分娩誘発の性質を持っているということでありまして、国内外での評価状況について説明がありましたが、EMEAではADIを設定しておりますが、FDAでは設定不要とされているということです。使用目的、方法、物性から、いずれも残留基準値の設定は必要ないことになっておりますが、ここまでの内容について、御質問がありましたらお願いしたいと思います。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します。

○増田課長補佐 それでは、資料9になります。6ページを御覧ください。「I. 評価対象動物用医薬品の概要」です。

使用目的及び使用状況ですが、クロプロステノールにつきましては、PGF23 $\alpha$ の合成類縁体で、通常ラセミ体（d1体）として合成されております。

7ページ、d1-クロプロステノールは、牛の黄体退行遅延に基づく卵巣疾患や子宮蓄膿症の治療、発情の同期化、それから豚の分娩誘起に用いられております。d1-クロプロステノールの主剤とする動物用医薬品はEU、米国等において広く使用されております。

我が国におきましても、牛の性周期の同調、それから黄体退行遅延に基づく卵巣疾患の治療、豚の分娩誘発を目的に使用されております。

用法・用量、それから使用期間については、表7に示しております。

今般、これにつきましては、牛の使用禁止期間、これは現在、食用に供するために、搾乳する前24時間ということ、休薬期間が設けられているのですが、それを12時間に短縮したいということが申請されておりました、それに伴って、d1-クロプロステノールの評価を依頼されております。

クロプロステノールのラセミ体の一種でありますd-クロプロステノールにつきましては、国内でd1-クロプロステノールと同様の目的で使用されておりました、これにつきましては、2006年食品安全委員会におきまして評価されまして、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）は、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評価されております。

なお、用法・用量、使用禁止期間は同様に表7に示しております。まず、ここまでいかがでしょうか。

○三森座長 ラセミ体の1つでありますd-クロプロステノールについては、既に食品安全委員会において、2006年に評価されておるということですが、ここまで何かコメントございませんでしょうか。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します。

○増田課長補佐 それでは「1. 吸収・分布・代謝・排泄試験からになります。7ページです。

まず、吸収試験ということで、ラットの皮下注射における単回皮下投与試験が行われております。血漿中、放射活性濃度につきましては、投与30分後に最高値を示して、その後、

急速に減少している。

26 行目になりますが、消失半減期は 54 分、投与後、大部分の放射活性は尿、糞中に排泄されております。

29 行目ですが、尿、糞中への排泄は、それぞれ投与 24 時間後、及び 48 時間後までにはほとんど完了しております。

37 行目ですが、代謝物としては、3 種の主要成分が認められております。

8 ページの 9 行目ですが、マーモセットにおける投与試験が行われておりまして、これは単回皮下投与試験です。

投与 72 時間後に、投与量の 55.4% が尿中に排泄されたということ。また、尿中の排泄された放射活性物質のうち 76.9% が投与 8 時間までに排泄されております。

「(3) 投与試験(牛)」ですが、単回の筋肉内投与試験が行われております。24 行目にありますように、これも急速に排泄され、平均  $T_{1/2}$  は 5.4 時間、25 行目ですが、尿中の放射能排泄は、投与 16 時間後までに大部分が完了している。

28 行目にありますが、血中濃度の最高値は、投与 15 分から 1 時間までに生じており、その後、急速に減少ということでございます。

9 ページになりますが、牛における単回筋肉内投与試験が同じく実施されておりまして、これも 9 行目にありますように、排泄は、速やかに投与 8 時間後までには総投与量の大部分が排泄されているということでございます。

17 行目に、また牛、泌乳牛を使った試験が実施されております。単回筋肉内投与をしまして、乳汁中濃度について検討されております。

23 行目ですが、投与 8～24 時間に採取された乳汁中濃度は、0.5 及び 10mg/頭投与においてそれぞれ 0.002ng/mL、それから 0.026ng/mL と非常に低い値であったということでございます。

10 ページ「(4) 代謝物の生理活性」ということで、代謝物についての活性が調べられております。

9 行目ですが、代謝物の生物学的活性は、d1-クロプロステノールの 100 分の 1 にすぎないということでございます。

それから、12 行目に牛の残留試験が行われております。単回筋肉内投与した試験で行われておりまして、18 行目からが結果ですが、被験物質濃度は、注射部位で最も高かったが、その他の部位では、投与 24 時間以降検出限界となっております。注射部位については、投与 120 時間後には検出限界未満となっております。

豚での残留性試験が行われております。これも単回筋肉内投与です。

29行目からが結果で、血液、卵巣、注射部位以外の組織では、24時間後に検出限界未満となっております。

血液、卵巣、注射部位については、わずかに検出されましたが、それぞれ120時間後、72時間後、120時間後に検出限界未満となっております。

それから、乳汁中の残留性試験が行われております。これは単回筋肉内投与した試験でございます。

結果は、11ページの表3に示されております。表3の1回目に採取した乳ということで、これは、30分間ためた乳では検出されております。また、投与して5時間ためた乳、でも検出されております。それから、投与してから9時間ためた乳、この中にも検出されております。

しかしながら、2回目に採取した乳、これは1回目として30分で一度搾乳した後で、30分から12時間の間にためた乳ですが、500 $\mu$ g投与群の1頭で0.032ng/mLの検出がされている。

一方で、2回目に採取された乳で、これは1回目として5時間のときに一度搾乳した後で、5時間から17時間の間にためた乳ですが、これでは検出限界未満0.025ng/mLですからppbになるわけです。

それから、2回目に採取した乳で、これは1回目として9時間のときに一度搾乳した後で、9時間から21時間の間にためた乳ですが、これも検出限界未満ということです。

こういった残留試験結果から、対象動物においては、休薬期間後にはすべての部位からd1-クロプロステノールがppbレベルで検出不可能となり、事実上、消失することが確認されております。

まず、ここまでのいかがでしょうか。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたように、投与試験においては、ラット、マーモセット、牛を用いた試験が実施されております。残留試験では、牛、豚、乳汁で実施されているということですが、かなり代謝が早くて排泄されてしまうということですが、ここまでのつきまして、何か御質問、コメントがありましたら、お願いしたいと思います。

○林専門委員 質問なのですが、農林水産省で実施している残留動物薬の場合は、検出限界以下か、ある一定の値以下の点が2ポイント以上続かないと、普通は取らないことになっていると思うのですが、その辺のものと、ここでの表記との整合性というは、どのように考えたらよいのでしょうか。

○増田課長補佐 恐らく農林水産省は2ポイントで取っているのですが、そこは農林水産省が休薬期間を決めるときに、これは監視する場合に検出されたり何かすると、回収したり、そういう問題が生じますので、そうならない期間休薬しないといけないということで、農林水産省が決めていることとして、その部分は、ある程度農林水産省にお任せする部分ではないかと思います。

一方で、ここで行うのは、物質の評価ということなので、物質として、このようにある程度代謝が早くて、物質の性格上、これぐらいの時間であればなくなるのだというところが、わかればよいのかなと思います。

○三森座長 よろしいでしょうか。

○林専門委員 では、ここで言っている用量や時間などは、それは最終的には拘束力を持たないというか、ここでの安全性を評価する上で、それを参考的な値として使うと理解してよろしいのですか。

○増田課長補佐 ある意味では、d1-クロプロステノールが非常に早く代謝されてしまうものということと、今回、24時間を12時間にするというようなところがありますので、少なくとも12時間の中では、ある程度消えているということが確認できれば、我々の方ではよいのかなと思います。

その検出限界のラインについても、これはかなりppbとして非常に低いのです。したがって、この検出限界でよいかどうか、その辺については、厚生労働省なり農林水産省で決められるものだと認識しています。

ただ、11ページの表3のデータを見る限りにおいては、5時間で1回搾乳してしまえば、もう検出はされなくなってしまう。5時間で1回搾乳する、または9時間で1回搾乳する、そういうことであれば、検出されなくなってしまうということを考えれば、12時間で搾乳すれば、これも検出されなくなるということで、ある程度担保されているという認識はありますが。

○林専門委員 もう一つの質問としては、要するに使用禁止期間というものをここで決めるのかどうか、その辺はいかがなのですか。

○増田課長補佐 ここで決めるわけではございません。ここでは物質として、こういう性格のものということ特定すればよろしいのかと思います。

○林専門委員 22ページの表7であるとか、先ほどおっしゃっていた24時間を12時間にするというようなことは、特にここでの決議事項ではないわけですね。

○増田課長補佐 違います。

○林専門委員 了解しました

○三森座長 ほかにございますか。どうぞ。

○今井専門委員 1点、林専門委員からのお話と関連するのですが、22ページは、最終的に評価書に入れ込むというお話だと理解しているのですが、特に今回のケースについては、上段のクロプロステノールの使用禁止期間の変更のための意見聴取ということで、もしも、この食品安全委員会で通れば、12時間で変更になるということも考えますと、タイミング的にもここに入れない方がよいような気がするのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 この議論は、しなければいけませんか。22ページの表7のことについて、まだ事務局から説明がない状態なのですが。

○増田課長補佐 22ページの表につきましては、これは現状の管理状況を一応、記載させていただいておりますが、物質を評価する中で、こういうところを入れて評価した方がしやすいということで入れていたと思います。

○三森座長 今井専門委員からの御指摘ですが、ここで議論をしなければいけないことですか。後でもよろしいでしょうか。先にもう少し進めた上でのことでよろしいのでしょうか。

○今井専門委員 そのようにお願いします。

○三森座長 頭金先生、お願いします。

○頭金専門委員 私もこの物質は代謝が早くて、排泄も早い、それから代謝物に関しましても、薬理活性が未変化体の100分の1とほとんど活性がないという認識でおります。その点はよいのですが、今回は特に乳汁中の残留が問題になるかと思えます。先ほど来、説明がありました11ページの表3のデータについては、事務局からの説明と認識でよいのですが、1点だけ追加させていただきたいのは、乳汁への残留量、特に1頭当たり1,000 $\mu$ g投与したときのデータを見ていただきますと、5時間までと9時間までと、2割ぐらい残留量は減っているのですが、むしろそれよりも1回搾乳した後、2回目の搾乳で随分量が落ちているということをこのデータは示していることです。勿論、投与経過後の時間が、乳汁中の残留量に影響を与えるということは、これから読み取れるのですが、それよりもむしろ2回目に搾乳した方がより残留量については、影響を及ぼしているということを、このデータは示しています。

○三森座長 ということは、2回目に搾乳した場合はこの表からいきますと、1,000 $\mu$ の場合では0.025未満ということになりますね。検出限界以下になっているということですが、5時間～17時間、安全性は担保できないということですか。2回目採取した乳の5～17

時間は検出限界ですね。これは未満になっているということは、これは2回目搾乳したものについては問題ない。しかし、1回目に採取した乳については、0～5時間で、0.109ということで、まだ入っていますね。

○頭金専門委員　そうです。

○三森座長　1回目の搾乳については安全性が担保できないということでしょうか。

○頭金専門委員　12時間のデータがありませんので、12時間後にどのくらい残っているのか、わかりませんが、残っているとすると、量的には先ほどからの議論になりますように、ppbレベルで非常に少ないということですので、それは別な議論になるかと思えます。

○三森座長　それと、1回目の搾乳した時間ですが、これは9時間までしかないということで、12時間までのデータがないということですね。これは必要ですか。申請者にデータを出すということが必要になりますか。

○頭金専門委員　その前段で、投与量に関して乳房中への移行量が投与量に比べて、極めて少ないという前提がこの議論以前にあるのです。したがって、ここに残っている量そのものも、投与量に比べれば、極めて少ない量ですので、ここに残留している濃度が、意味があるかどうかということは、別な議論だと思えます。

ただ、この物質の性格として、乳汁への残留量は時間よりもむしろ搾乳回数の影響が大きいです。

○三森座長　林先生、何か。

○林専門委員　ここでの議論は、休薬期間を決めるような話ではないので、この剤については、非常に速やかに排泄されて、乳汁からも消えていくということを我々が理解して、それで安全性の評価ができると思うのです。

○三森座長　休薬期間の議論ではないですね。

○増田課長補佐　休薬期間の議論ではないということなので、7ページの8行目、9行目の書き方が、今回、牛の休薬期間変更への申請がされているということで、これは農林水産省が使用期間を決めて、それに対して厚生労働省に意見を聞いているのです。

今回、うちで厚生労働省から諮問があったのですが、その内容は、厚生労働省で残留基準を設定するために、この物質について意見を聞いているということですので、うちは、この物質の特定をするのが仕事でして、それに基づいて、厚生労働省で残留基準値を設定する。または残留基準値を設定する必要がなければ、そういうものではないということで評価をする。例えば、残留基準値を設定する必要がないということであれば、農林水産省は検出限界で管理するなど、そういう形になります。

したがって、ここではあくまでも休薬期間云々というよりは、その物質というものが、まず ADI を設定すべきものか、それからその必要がないものか、そういったことを評価していただければよいということで、7 ページの 8 行目、9 行目の書き方は、そういう意味で説明が足りないということなので、その辺はもう少し書かなければいけないのかなと思います。

あと、うちで残留データを入れているというのには、この物質の消長が、大体こういうものだとすることを評価する上で理解していただくために書いているということで、この結果をもって 12 時間がよい、悪いということを評価するのではないということをお理解いただければと思います。

○三森座長 11 ページの表 3 については、こういう条件下でやりましたら、こういう結果でしたと、2 回搾乳した乳については、検出限界まで落ちてしまうというぐらいの理解度でよろしいということでしょうか。

○増田課長補佐 それ以上言うと、あれだと思のですが、例えばこういうデータを見て、農林水産省なり厚生労働省におきまして、このデータを見ると、5 時間後に乳を落としてしまえば問題ないですし、5 時間なり 9 時間で落としてしまえば問題ないということであれば、12 時間で 1 回落とせば問題ないということであれば、これは 12 時間という休薬期間になるということです。

○三森座長 これは、ここで議論することではないですね。

○増田課長補佐 ないです。そこは農林水産省が決めることです。

○三森座長 それでは、ここについては、更に何かコメントはありますか。

○頭金専門委員 それで結構です。

○三森座長 わかりました。ほかにございますか。

なければ、次に入りたいと思います。事務局、説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは 11 ページの「2. 急性毒性試験」でございます。

マウス、ラットで急性毒性試験を実施しておりまして、LD<sub>50</sub>はこの表のとおりでございます。

それから、亜急性毒性試験、12 ページからになります。まず、3 か月間の亜急性毒性試験ということで、ラットの経口試験が実施されております。それによりまして、17 行目ですが、150  $\mu$ g/kg 体重/日投与群の雌 10 匹中 4 匹に黄体細胞の空胞化が認められた。本試験における NOAEL は 50  $\mu$ g/kg 体重/日であると考えられた。

それから、これは参考なのですが、皮下投与の 14 日間の試験が実施されております。

33 行目ですが、投与群において、卵巣において、黄体細胞の空胞化が用量依存的に認められたとしております。

13 ページですが、これも参考ですが、1 か月間の皮下投与の試験が行われております。

20 行目ですが、投与群において、黄体細胞の空胞形成が認められております。

24 行目ですが、1 か月間の亜急性試験で、ラットの筋肉内投与試験が行われております。

これによりますと、37 行目ですが、0.08mg/kg 体重/日投与群では、0.4mg/kg 体重/日投与群と同様の副腎、卵巣、涙腺の組織学的変化が軽度あるいは極めて少数の例で認められたということであります。

14 ページの 3 行目ですが、マーモセットの経口投与試験が行われております。3 か月間の経口投与試験です。

7 行目ですが、150  $\mu$ g/kg 体重/日で体重増加量はわずかに低かったが、有意差がなかった。

10 行目ですが、150  $\mu$ g/kg 体重/日投与群の肝臓の絶対重量の投与に起因すると考えられる有意な減少が認められた。組織学的所見では、150  $\mu$ g/kg 体重/日の一例で、左心室壁の心筋壊死と線維増生が認められた。NOAEL は 50  $\mu$ g/kg 体重/日であった。

参考ですが、マーモセットの 14 日間の皮下投与試験が行われておりまして、22 行目ですが、50  $\mu$ g/kg 体重/日投与群で用量依存的に心臓の比重量の増加、左心室壁における心筋の壊死と限局性、線維増生が認められております。

まず、急性毒性、亜急性毒性、ここまではいかがでしょうか。

○三森座長 急性、亜急性毒性試験のデータの説明がございましたが、ここまでに、何か御質問、コメントはありますでしょうか。

どうぞ。

○津田専門委員 急性毒性ですが、単位を付けておいた方がよいと思います。mg/kg ですね。

○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 あと、亜急性毒性試験ですが、今井先生、小川先生からコメントをいただいております。12 ページの 30 行目、14 日間の亜急性毒性試験、括弧内の言葉が出ておりますが、これは今井先生ですか。

○今井専門委員 はい。実際データからしますと、有意差が肝臓、腎臓で出ているのですが、報告書の本文でも肝臓、腎臓は体重の低下によるものと考察されているので、この文

章からは削除させていただきました。

○三森座長 これは要らないということですね。

○今井専門委員 括弧書きは最終的には削除です。

○三森座長 括弧書きは削除ということですね。

○今井専門委員 はい。

○三森座長 それと次の 13 ページ、9 行目～10 行目ですが、この括弧書きについては、これは上の 1 行から 7 行を削除した原因ということですね。

○今井専門委員 はい。

○三森座長 では、これは 9 行～10 行目の括弧書きの文章も削除されます。

それと、13 ページの 21 行目、22 行目ですが、括弧書きで卵巣の所見についてとありますが。

○今井専門委員 こちらも削除です。

○三森座長 上の修正の理由ということになりますか。

○今井専門委員 そのとおりです。

○三森座長 そのぐらいでしょうか。小川先生から何かございますか。

○小川専門委員 急性毒性のラットが 2 種類実施してあって、一方があまりに低いドーズで実施してあるので意味がないといえ、意味がないと私も思いますが、その後の亜急性の試験が、その Alderly Park I ラットで行なわれているので、付けておいてもよいのかなと思ったのですが、あえて要らないかどうかだけ、もう一度確認していただければと思います。

○三森座長 急性毒性のデータのことでしょうか。

○小川専門委員 急性毒性のデータのラットの 2 種類目は、あまりに低値で行なわれているので要らないとしてしまった方がよいのか、あまり使わない動物種で、それが亜急性毒性で用いられているので記載したほうがよいのでしょうか。

○三森座長 そこで既に削除が入っているということですね。これについては、よろしいですか。既に SD ラットのデータがありますのでね。

○今井専門委員 どうしても削除というわけではなくて、小川先生がおっしゃいましたように、亜急性毒性試験が、特殊な系統のラットで行われておりますので、残すこともあり得るかとは思ったのですが、系統差 SD と Alderly Park I の比較が、この用量でできているかどうかということを考えますと、必ずしも 50mg、25mg しか投与されていないので、比較もできないので削除という方向で提案させていただきました。

○三森座長 では、Alderly Park I、12 ページの一番上ですが、そのデータは削除ということにさせていただきます。

ほかにございますか。

なければ、14 ページの 28 行目の「4. 生殖発生毒性試験」の説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、生殖発生毒性になります。まず、15 ページの 2 世代繁殖試験のラットからでございます。

強制経口投与における世代繁殖試験が行われております。

21 行目ですが、 $20 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日投与群の  $F_0$  雌で流産の増加、妊娠期間の有意な短縮が見られています。

25 行目ですが、 $20 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日以上投与群の  $F_1$  児におきまして、哺育 0 日の体重が有意に低かった。

30 行目ですが、 $20 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日以上投与群の  $F_2$  児で哺育 4 日までの生存率の低下が認められているということで、本試験における NOAEL は、 $F_0$  及び  $F_1$  親動物、 $F_1$  及び  $F_2$  児動物で  $15 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日であると考えられたとしております。

参考ですが、ラットの周産期、授乳期投与試験が実施されておきまして、皮下注射における試験です。

7 行目ですが、 $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日以上投与群で妊娠期間が有意に短縮して、 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日投与群では、30 匹中 13 匹に早産が見られた。

11 行目ですが、出生児では、 $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日以上投与群で哺育 0 日の体重が有意に低く、哺育 4 日まで生存率が低下した。

17 行目に催奇形性試験をラットで行われております。経口投与における試験を行っております。

23 行目ですが、母動物では、 $50 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日以上投与群の少数で臍出血や流産の兆候が認められております。

26 行目ですが、胎児では被験物質投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。本試験における NOAEL は母動物で  $25 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、胎児で  $100 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日であると考えられた。催奇形性は認められていないとされております。

参考ですが、催奇形性試験のラットということで、皮下注射における試験が行われております。母動物、児動物に被験物質投与における影響は認められず、催奇形性も認められていないということでございます。

17 ページですが、ラットの皮下投与における試験が行われておきまして、妊娠 6 ~ 10

日の投与におきましては、1  $\mu$ g/kg 体重/日以上投与群で妊娠率が著しく低下した。

それから、妊娠 10～14 日の投与におきましては、3  $\mu$ g/kg 体重/日投与で吸収胚数の著しい増加が認められて、1  $\mu$ g/kg 体重/日群では、頭蓋骨骨化不全の頻度が有意に増加した。

19 行目ですが、妊娠 14～18 日投与群では、1  $\mu$ g/kg 体重/日以上投与群で、大部分の雌が流産か早産をした。胎児の早期娩出が多数認められた。いずれの投与群においても催奇形性は認められなかった。

25 行目で、催奇形性試験のウサギの試験ですが、これは皮下注射での試験が行われております。

32 行目ですが、母動物では 0.25  $\mu$ g/kg 体重/日投与群の 13 匹中 5 匹で流産が認められた。胎児では被験物質投与の影響は認められなかったとされております。

18 ページですが、d-クロプロステノールを用いた催奇形性試験がウサギで行われておまして、これは経口投与試験です。d-クロプロステノールを使った試験です。

9 行目ですが、2.5  $\mu$ g/kg 体重/日の 8 匹に膣出血が認められ、そのうち 7 匹が流産した。

13～14 行目ですが、2.5  $\mu$ g/kg 体重/日で腎盂拡張の発現率の上昇が見られたということで、本試験の NOAEL は、0.5  $\mu$ g/kg 体重/日と考えられたとしております。

それから、遺伝毒性試験ですが、18 行目から記載されておまして、19 行目ですが、*in vitro* 及び *in vivo* の染色体異常試験で陰性であったことから、d-クロプロステノールは生体にとって特段問題になる遺伝毒性はないものと考えられるとしております。

その他、安全性試験が、牛、豚で行われております。通常の投与におきましては、効果は認められるのですが、実際の悪影響というものについては、認められなかったとしております。

20 ページ「7. その他の知見」ということで、24 行目になりますが、通常の牛、豚等の食肉中には内在性の PGF2 $\alpha$  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ている。更に排泄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、EMEA では ADI を設定しつつも、MRL の設定は不要であるとしている。

FDA では、ADI、MRL の設定は不要であるとしている。FDA では、ADI、MRL ともに設定していない。JECFA における評価は実施されていないということでございます。

ここまでのいかがでしょうか。

○三森座長 生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、それとその他安全性試験が実施されてお

りますが、内容について御質問、コメントがありましたら、お願いしたいと思います。

まずは、生殖発生毒性についてですが、かなり修文がされておりますが、江馬先生、寺本先生、ございましたらどうぞ。

○寺本専門委員 たくさんいじっていますが、1つは、繁殖試験と催奇形性試験が混在してましたので、生殖発生毒性試験としての項目の中では、繁殖試験、それから催奇形性試験の順番で今までまとめてきていますので、その順番に従って、1つの整理をした、場所を入れ替えということです。

あと、表題が3世代繁殖試験となっておりますが、内容はF<sub>0</sub>世代とF<sub>1</sub>世代の繁殖を確認したという試験ですので、2世代の繁殖試験です。

15ページが一番下に書いてあるのは、単にラットの催奇形性試験とされていましたが、これは内容的には周産期及び授乳期投与試験というⅢ節の繁殖試験になります。

それから、気が付いたのですが、15ページが一番下ですが（ラット）としていますが、参考データとよみますのは、これは皮下投与をしていますので、ラットの後に皮下と、一般毒で書かれたような表現をしていただいた方がわかりやすいと思います。

あと、催奇形性試験としては、評価できるデータは、ラットの催奇形性試験のみだと思います。

○三森座長 ありがとうございます。事務局、15ページの39行目の参考ですが、括弧内にラット、評価という投与経路を入れておいた方がということで、よろしいですか。

○増田課長補佐 わかりました。こちらは16ページも同様に修正いたします。

○三森座長 ほかもお願いします。そのように投与経路を明記しましょうと、反復投与毒性と同じようにしましょうということです。

江馬先生からございますか。

○江馬専門委員 内容については、ありません。ラットの名称を評価書の中で統一をした方がよいと思います。

○三森座長 例えばどのようなことでしょうか。

○江馬専門委員 例えば15ページ、生殖発生は、Wistar系と書いてあるのですが、亜急性は、Alderly Park Iとなっているのでどちらかにした方がよいと思います。

○三森座長 これは全部同じなのですか。

○江馬専門委員 Wistar系だと思うのですが。

○三森座長 反復投与の先生方、よろしいですか、Alderly Park IはイコールWistarということだそうです。

○寺本専門委員 15 ページの7行で、Wistar系ラット、その後括弧して Alderly Park I と書いてあって、これを私は消したのですが、報告書の中では、Wistar系ラットで、Alderly Park I で生産されている Wistar系由来のラットと、そういう記載でしたので、Wistar ラットでよいのではないかと思います。

○三森座長 そうすると、Alderly Park I というブリーダーの名前ということですか。そうすると、Wistar系ラットということに統一した方がよいということになりますが、よろしいですか。

どうぞ。

○江馬専門委員 私もわからないのですが、つい最近の農薬だったと思うのですが、BASF のデータを見ていて、多分このラットだったと思うのですが、それを BASF が自家繁殖させていたラットです。それで、これもドイツの会社ですね。自家繁殖させているラットの可能性はあると思います。このラットについて、詳しいことは、チャールズリバーに調べてもらったのですが、わからない。

○三森座長 BASF で独自に実施しているのですか。

○江馬専門委員 BASF のものは、これも同じような感じだと思います。

○三森座長 でもヨーロッパはほとんどが Wistar系ですね。どうしますか。報告書に載っている原典に合わせましょうか。そうしたら、15 ページの7行目は、Wistar系ラット (Alderly Park I) と書いて、ほかについては、Wistar系になっていますが、そのように括弧を付けますか。結局、これは同じものですね。

○今井専門委員 実は、Alderly Park I について、少しだけ調べて、よくわからなかったもので、そのままにしていたところがあるのですが、情報としては、Wistar系であれば、Wistar系というのが、どこかに残っていた方が、一般には理解されやすい。

○三森座長 それは、聞き慣れない名前ですね。

○今井専門委員 私としては、Wistar系ラットで統一するという選択か、あるいは今おっしゃったように、カットしてある Alderly Park I とどちらかだと思います。

○三森座長 それでは、Wistar (Alderly Park I) という形にしましょうか。よろしいでしょうか。

○小川専門委員 その方がよろしいかと思います。

○三森座長 では、そのようにさせていただきます。事務局、よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 あと、生殖発生毒性の後、遺伝毒性試験がございますが、これは林先生、何

かございますか。

○林専門委員 遺伝毒性、まず、19行目の *in vitro*、*in vitro* と2つ続いていますので、後ろは *in vivo* です。

あと、ここに書いてあります、このものに関する試験がほとんどないのが現状で、ここに載っている試験につきましても、これは MNNG との併合の影響を見ているような試験しかありません。

それで、先ほどの資料 10 にもあるのですが、EMEA では、これの D 体のデータを使って、それとの類推で評価をしているようです。

この評価書の中にも、参考としてでよいと思うのですが、D 体のデータをやはり書いておかないと、あまりにもデータが少な過ぎて、これで問題ないというのは、それが問題だと思います。

それで D 体では、Ames 試験、マウスリンフォーマー試験、それから染色体異常試験、小核試験というようなものが、一般的なものがなされていて、それで評価されている。それとの関連から、このものについても、少ないですが、こういうデータもあるので、問題ないだろうというような書き方にしておいた方がよ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。d-クロプロステノールについて、既に食品安全委員会で評価されてございますので、データがございますので、参考という形で載せるということですね。

下位先生、いかがでしょうか。

○下位専門委員 林先生が、おっしゃってくださったことでよいと思うのですが、この場合、評価されているということなのであれなのですが、ヒトリンパ球の用量がかなり高いのですが、これに関しては、陽性の反応が出ているのですが、これは林先生、全く問題ないと考えてよいのでしょうか。

○林専門委員 これは、食品安全委員会でも、ほかでもそうなのですが、その出方にも勿論よります。しかし、それが *in vitro* での出方があまり強いものではなくて、十分高用量まで評価された *in vivo* の試験で陰性であった場合には、生体にとって問題となる染色体異常、誘発性はないものという評価をしております。

○三森座長 下位先生、よろしいでしょうか。

○下位専門委員 はい。

○三森座長 ほかにございますか。19 ページ、その他安全性試験、その他の知見が載っておりますが、ここについてはよろしいでしょうか。

ないようでしたら、事務局、12時25分ですが。

○下位専門委員 済みません、20ページの食品健康影響評価の文章なのですが、各種の遺伝毒性試験から生体において、遺伝毒性、発がん性を示す可能性に関わるのですが、この化合物に関しましても、発がん性試験が行われていないのですが、先ほど前のときに、林先生からコメントがありましたように、少し文章の表現を変えていただいた方がよいと思います。

○三森座長 遺伝毒性について、生体にとって特段という文章でしょうか。それを入れるような形で、あと発がん性試験もないですので、20ページの33行目については、修正しなければいけないと思います。

事務局、もう時間がないですね。今日はここまでですね。

○増田課長補佐 最後は、いかがでしょうか。この辺、食品健康影響評価では、非常に排泄、代謝が早くて、ppbオーダーで、すぐになくなってしまいます。休薬期間後もすべて検出不能になっているということから、d1-クロプロステノールが適切に使用する限りにおいて、ヒトが食品を通じてd1-クロプロステノールを継続的に摂取する可能性は事実上少ないものと考えられるということで、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考えるという形にしていますが、この辺の評価でよろしいかどうか、そこの確認はしていただけたらうれしいのですが。

○三森座長 遠くからいらっしゃっている方がいるので、12時半を超えるのはやめた方がよいと思います。

皆さんの御意向なのですが、もう既にD体が評価を終わっておりますが、それと比べてもそれほど問題がないということであれば、事務局のような最終結論でよろしいかと思うのですが、いかがでしょうか、あと、数分しかないのですが。

○津田専門委員 私は、よいと思います。というのは、L体にしても特別遺伝毒性が強くなるとは考えられませんね。そして、もともとほとんどppbというのですが、一律基準が10 $\mu$ ですから、それは10 $\mu$ でどんなものでもよくて、しかもたくさん食べるお米に入ってもよいということが決まっているのに、それより明らかに低い濃度が保証されているわけですから、適切に使われる限りにおいて問題がないと、前のものと同じようにして決定して問題はないのではないかと思います。

○三森座長 津田先生からそういう御意見をいただきましたが、よろしいでしょうか。

○林専門委員 それに、先ほどの非常に体外に排出されるスピードが早いというところが、この辺でまた効いてくるのだと思います。したがって、津田先生の御意見に賛成します。

したがって、この文章でまとめてもよ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。では、数分遅れますが、まとめさせていただいてよろしいでしょうか。

d1-クロブロステノールに係る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でとりまとめさせていただくことにさせていただきます。

そのようなことで、ただいまの審議結果を基にしまして、資料8を基に報告書を作成したいと思いますので、事務局、作業をよろしくお願いします。

○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きまして、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まして、各委員の先生方に確認したいと思いますので、よろしくお願いします。

評価書につきましては、委員会報告後、意見・情報募集の手続をいたします。寄せられた意見につきましては、まとめさせていただきまして、必要に応じて、改めて調査会に諮りたいと思いますので、よろしくお願いします。

○三森座長 その他、ございませんでしょうか。

○増田課長補佐 特にございません。その次が3月25日10時からということですので、よろしくお願いします。

○三森座長 午前に開催される場合には、10時から12時半ということになっておりますので、遠くからいらっしゃる方については、帰りの電車の指定席を取る時間をお間違えにならないようお願いしたいと思います。

よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 それでは、本日の議事はすべて終了いたしました。これをもちまして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。