

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 90 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 3 月 25 日（火） 10:00～11:08

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症生ワクチン（ノビリス M G 6/85）、マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症（G210 株）生ワクチン（“京都微研” ポールセーバーMG）、マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症凍結生ワクチン（MG 生ワクチン（NBI））、トリレオウイルス感染症生ワクチン（ノビリス Reo 1133）、ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤（マリンバンテル））の再審査に係る食品健康影響評価について
- (2) 確認評価部会の審議結果について（バルネムリン、リファキシミン）
- (3) 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、今田専門委員、
小川専門委員、津田専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、
中村専門委員、林専門委員、山崎専門委員

（食品安全委員）

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、野村委員、本間委員

（事務局）

北條評価課長、猿田評価調整官、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 3 月 24 日現在）

- 資料 2 (案) 動物用医薬品評価書 マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症生ワクチン（ノビリス MG 6/85）の再審査に係る食品健康影響評価について
- 資料 3 (案) 動物用医薬品評価書 マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症（G2 10 株）生ワクチン（“京都微研”、ポールセーバーMG）の再審査に係る食品健康影響評価について
- 資料 4 (案) 動物用医薬品評価書 マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症凍結生ワクチン（MG 生ワクチン（NBI））の再審査に係る食品健康影響評価について
- 資料 5 (案) 動物用医薬品評価書 トリレオウイルス感染症生ワクチン（ノビリス Reo 1133）の再審査に係る食品健康影響評価について
- 資料 6 (案) 動物用医薬品評価書 ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤（マリンバンテル）の再審査に係る食品健康影響評価について
- 資料 7 (案) 動物用医薬品評価書 バルネムリン
- 資料 8 (案) 動物用医薬品評価書 リファキシミン
- 資料 9 確認評価部会において審議する動物用医薬品の指定について（案）
- 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 90 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、今井専門委員、江馬専門委員、下位専門委員、寺岡専門委員、寺本専門委員、吉田専門委員が御欠席でございまして、11 名の委員が御出席です。

なお、津田先生におかれましては、10 分ほど遅刻ということだそうです。

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 90 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 まず、本日の議事でございますが、動物用医薬品 5 製剤における再審査に係る食品健康影響評価ということでございます。

その他としまして、確認評価部会で審議しましたバルネムリンとリファキシミンの報告

ということになります。

次に、資料の確認になります。

まず、本日の議事次第、委員座席表、委員名簿、それから資料が1～8までございます。
そのほかに、参考資料が机上に配られていると思います。

資料1「意見聴取要請（平成20年3月24日現在）」でございます。これは、平成20年3月24日現在で意見を求められている案件を整理させていただいたものでございます。

資料2「（案）動物用医薬品評価書 マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症生ワクチン（ノビリス MG6/85）の再審査に係る食品健康影響評価について」。

資料3「（案）動物用医薬品評価書 マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症生ワクチン（“京都微研” ポールセーバーMG）の再審査に係る食品健康影響評価について」。

資料4「（案）動物用医薬品評価書 マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症凍結生ワクチン（MG生ワクチン（NBI））の再審査に係る食品健康影響評価について」。

資料5「（案）動物用医薬品評価書 トリレオウイルス感染症生ワクチン（ノビリス Reo 1133）の再審査に係る食品健康影響評価について」。

資料6「（案）動物用医薬品評価書 ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤（マリンバンテル）の再審査に係る食品健康影響評価について」。

資料7「（案）動物用医薬品評価書 バルネムリン」。

資料8「（案）動物用医薬品評価書 リファキシミン」。

資料9「確認評価部会において審議する動物用医薬品の指定について（案）」ということでございます。

その他に参考資料です。

資料について、不足等はございますか。

それでは、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。

動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価についてです。

まず、事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。資料2～4、これはマイコプラズマ・ガリセプチカム生ワクチンということで、株と添加剤が異なりますが、性質が同じものなので、まとめて御説明したいと思います。

まず、資料2でございます。

評価対象動物用医薬品の概要ということで、まず、主剤ですが、弱毒されたマイコプラ

ズマ・ガリセプチカム 6/85 株。

効能・効果でございますが、鶏のマイコプラズマ・ガリセプチカム感染に伴う産卵低下の軽減。

用法・用量でございますが、噴霧器を用いて 6 週齢以上の鶏に噴霧する。粒子径 20 ミクロン以下で噴霧するということでございます。

添加剤等でございますが、緩衝剤として塩化ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸カリウム。

安定剤としまして、リン酸二水素ナトリウム、L-グルタミン酸、シュークロース、カゼイン製ペプトン、ラクトアルブミン水解物、ゼラチン、こういったものが使用されております。

本ワクチンの開発の経緯でございますが、鶏におけるマイコプラズマ・ガリセプチカム感染症は、一般に Chronic Respiratory Disease (CRD) と言われております。または、鶏のマイコプラズマ感染症と呼ばれる慢性的な呼吸器疾患を起こしまして、産卵率の低下を起こす疾病の 1 つになっているということでございます。

我が国におきましては、マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症による産卵率の低下の軽減を目的として、不活化ワクチン、生ワクチンの開発が行なわれているという状況でございます。

32 行目になりますが、本製剤については、噴霧接種するということから、省力化において実用性が高いこと等から、2001 年 3 月に産卵鶏を対象に輸入承認を受けた後、所定の期間が経過したため、2007 年 6 月に再審査申請が行われたということでございます。

「Ⅱ．再審査における安全性に係る知見の概要」ということで、まず「1．ヒトに対する安全性」ということで、まず、マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症、これは鶏を主要な宿主とする慢性呼吸器疾患ということで、人獣共通感染症としてはみなされておられません。

本製剤に使用される添加剤につきましては、使用状況、それから接種量を考慮するとヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないということでございます。

安全性に関する研究報告としましては、調査期間中、Medline を含むデータベースの検索の結果、本製剤の安全性に関する報告は 4 件認められておりますが、いずれも安全性を否定する研究報告ではなかったとされております。

承認後の副作用報告ということで、安全性に対する調査が調査期間中に採卵用鶏の農場 6 施設において実施され、鶏に対する副作用は認められなかったとされております。

「Ⅲ．再審査に係る食品健康影響評価」ですが、まず、マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症は人獣共通感染症とみなされておらず、本製剤の鶏に対する安全性も確認されている。提出された資料の範囲において、再審査調査期間中に、これまで把握されていなかった新たな副作用、本製剤の安全性を懸念される新たな知見の報告は認められないと考えられる。

また、添加剤については、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られる。

以上より、当生物学的製剤は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しております。

続きまして資料3でございますが、これも同様にマイコプラズマ・ガリセプチカム感染症ワクチンでございます。簡単に5ページから説明していきます。

まず、主剤ですが、これは株が異なるG210株というのを使っております。効能・効果は同様です。

用量・用法ですが、これは0.03mLを4週齢以上の鶏に点眼するという方法。それと、50μmに調整した粒子、これで噴霧するということでございます。

添加剤ですが、これは、安定剤としてラクトース水和物、グリシン、ポリビニルピロリドン、カゼイン製ペプトン、こういったものが使われております。

開発の経緯は、ほぼ同様で、30行目ですが、本製剤は、2005年3月に承認を受けた後、これは2年間の期間が経過したため、再審査申請が行われたものということでございます。

「Ⅱ．再審査における安全性に係る知見の概要」ですが、マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症は人獣共通感染症とみなされていない。これは同じでございます。

安定剤として使用されるポリビニルピロリドンにつきましては、過去に評価された製剤の添加剤として用いられております。

その他の添加剤も使用状況、接種量を考慮すると、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないとしております。

安全性に関する研究報告、承認後の副作用報告、これについても特に問題のあるものはございませんでした。

最終的に「Ⅲ．再審査に係る食品健康影響評価」ですが、内容は同じでございますが、23行目が最終的な結論ですが、当生物学的製剤が適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられるとしております。

次に、資料4でございますが、これもマイコプラズマ・ガリセプチカム感染症の生ワク

チンということで、これも簡単に説明させていただきます。

5 ページ、まず主剤ですが、これも株が違う、ts-11 株というものを使っております。
効能・効果は同様です。

用法・用量ですが、これは点眼用器具に付けて、3 週齢以上の鶏に 1 羽当たり 1 滴を点眼で接種する。ここで、13、14 行目でニューカッスル病、それから鶏伝染性気管支炎混合生ワクチンとの同時接種は行なわないことが使用上の注意とされていますが、資料 2、資料 3 も同様に使用上の注意の中に記載されており、これは鶏への安全性の観点から記載されているものなので、ここでは削除させていただきました。

16 行目「4. 添加剤等」ですが、これは培養液中にトリプチケースペプトンが含まれているということです。

「5. 開発の経緯」は、先ほどと同様ですが、これは 1995 年 8 月に動物用医薬品として承認を受けた後、6 年経過したために再審査申請が行われております。

33 行目から「Ⅱ. 再審査における安全性に係る知見の概要」ということで、ヒトへの安全性ということで、これも先ほどと同様、マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症は、人獣共通感染症と認められていない。添加剤については、使用状況、接種量を考慮するとヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないとしております。

「2. 安全性に関する研究報告」。承認後の副作用報告、特に問題のある報告はございません。これで再審査に係る食品健康影響評価ですが、基本的に内容は、資料 2、資料 3 と同様になっております。

最終的な結論ですが、16 行目になりますが、当生物学的製剤が適正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しております。

以上、資料 2、資料 3、資料 4 をまとめて御説明させていただきました。

以上です。

○三森座長 ただいま、事務局からノビリス MG6/85、京都微研のポールセーバーと MG 生ワクチン (NBI) について説明があったわけですが、これらの製剤はマイコプラズマ・ガリセプチカムを主剤としておりました生ワクチンであり、ヒト及び鶏に対する病原性の可能性がないと考えられているということでございます。

添加剤などについては、ヒトの健康に影響を与える可能性はないものと考えられますが、以上のことを踏まえまして、御検討をお願いしたいと思います。

どうぞ。

○中村専門委員 今、気がついたことで、細かいことなのですが。

○三森座長 資料幾つになりますか。

○中村専門委員 資料2の5ページの「2. 効能・効果」で産卵低下の軽減、25行目に産卵率の低下、率が入っている話で、それから資料3は「2. 効能・効果」で産卵率の低下、それから25行目産卵率低下、これは同じなのですが、資料4の「2. 効能・効果」で産卵率の低下、24行目は産卵低下、「産卵率低下」と「産卵低下」が混在しています。それぞれの申請書の効能・効果に書いてあるのが、一番だと思うのですが、それが違ってれば、違っているのでよいのですが、もし統一できるのだったら、お願いします。

○三森座長 事務局、統一してもよいのではないですか。

○増田課長補佐 確認しまして、その辺は統一した書き方なり、申請書の書き方なりにしたいと思います。効能・効果のところだけ、どうやら見ますと、ノビリスだけ産卵低下という形になっていて、ほかは産卵率低下という形になっているみたいです。

○中村専門委員 それは、動かせないでしょう。

○増田課長補佐 この効能・効果だけは申請書に合わせた方がよいと思います。後の分は、率なりに統一させていただこうと思います。

○三森座長 ほかにございますか。

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。問題ないと思います。

○三森座長 わかりました。事務局に伺いますが、資料2の4ページの「要約」は何も書いていないのですが、これは後で記載されるのですか、資料3には、要約が入っているのですが、資料に4は、要約がありません。

○増田課長補佐 済みません、これは確定してから書かせていただいて、また先生方に見ていただこうと思います。

○三森座長 では、資料3の4ページだけ、これは先に記載してしまったということですか。

○増田課長補佐 一応、このように書くと思いますので、内容が3つとも同じなので、1つサンプルという形で御理解いただければと思います。

○三森座長 ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、これらの生物学的製剤に関わる評価をまとめたいと思います。

幾つか文言の修正がありましたが、マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症生ワクチン（ノビリス MG6 / 85）、マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症（G210 株）生ワクチン（“京都微研” ポールセーバーMG）、マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症凍結生ワクチン

(MG 生ワクチン (NBI)) の再審査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なった結果、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 2～4 を基にいたしまして、報告書を取りまとめたいと思います。

各専門委員の先生方におかれましては、必要に応じて御意見を賜わるかもしれませんが、そのときは、よろしくお願い申し上げます。事務局は、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、御意見を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いますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、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、御説明いたします。資料 5 を御覧ください。

資料 5 「(案) 動物用医薬品評価書 トリレオウイルス感染症生ワクチン (ノビリス Reo 1133) の再審査に係る食品健康影響評価について」です。

それでは、5 ページからになります。

まず「1. 主剤」ですが、弱毒トリレオウイルスワクチン P100 株ということでございます。

「2. 効能・効果」でございますが、鶏のトリレオウイルス感染症の予防ということですよ。

「3. 用法・用量」ですが、1 羽当たり 0.2mL を 7 週齢以上の種鶏の頸部中央部皮下または胸部筋肉内に注射するというところでございます。

本ワクチンを注射した後、6～12 週目に「ノビリス Reo inac」、これは Reo ウイルスに対する油性アジュバント化ワクチンなのですが、0.5mL を 1 回、頸部中央部皮下または胸部筋肉内に注射する必要があるとされております。

添加剤等ですが、添加剤としましては、まず、安定剤としてカゼイン製ペプトン、デキストラン 70、ソルビトール、白糖、ゼラチンが使用されております。

また、緩衝剤としてリン酸一水素カリウム、リン酸二水素カ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、トリレオウイルス（ARV）とありますが、この感染症はトリレオウイルスに起因する疾病で、主として腱鞘炎、関節炎を呈し、ウイルス性腱鞘炎／関節炎と言われております。

ARVにつきましては、鶏群に広く浸潤しておりまして、強毒の ARV が移行抗体を保有していない幼雛に感染した場合、重度の腱鞘炎になりやすいと言われております。

我が国におきましては、種鶏を免疫して、移行抗体により幼雛期の感染症を予防する方法として不活化ワクチンをこれまでに開発しております。

本製剤につきましては、油性アジュバント加不活化ワクチンと組み合わせることによって、高い移行抗体を鶏雛に付与させるというための基礎免疫として開発されております。

本製剤は、日本を含む 82 か国で承認されて販売されております。

なお、本製剤については、2001 年 3 月に承認されて、今、6 年間の期間が経過したため、再審査申請が行われたとされております。

「Ⅱ．再審査における安全に係る知見の概要」ということで「１．ヒトに対する安全性」としまして、まず、トリレオウイルス感染症は、人獣共通感染症とみなされておられません。

添加剤等につきましては、使用状況、それから接種量を考慮すると、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないとしております。

「２．安全性に関する研究報告」「３．承認後の副作用報告」、特に問題があるものはなかったとされております。

「Ⅲ．再審査に係る食品健康影響評価」でございますが、トリレオウイルス感染症は人獣共通感染症とみなされておらず、本製剤の鶏に対する安全性も確認されている。提出された資料の範囲において、再審査期間中に、これまで把握されていなかった新たな副作用報告、安全性を懸念される新たな知見の報告は認められないと考えられる。

また、添加剤については、本製剤の含有成分の摂取により健康影響は無視できると考えられる。

以上より、当生物学的製剤が適正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しております。

以上です。

○三森座長　ただいま事務局から説明がありましたように、ノビリス Reo 1133 ですが、この製剤はトリレオウイルスを主剤としておりまして、生ワクチンです。ヒト及び鶏に対する病原性の可能性がないと考えられているということです。

また、添加剤などについては、ヒトの健康に影響を与える可能性はないものと考えられ

ております。

以上のことから、これらのことを踏まえまして、検討をお願いしたいと思いますが、どなたかコメントはございませんでしょうか。

○林専門委員 このもの自身の内容については、特に問題ないと思うのですが、5 ページ目の「3. 用法・用量」で、11 行目に 6～12 週目に「ノビリス Reo inac」を同様に注射する必要があると書いてあるのですが、こういう場合に、「ノビリス Reo inac」と何か合わせて評価していくというような、そういう必要はないかということ、思ったのです。このもの自身は、あくまで基礎免疫として開発されたということなので、何か別のものと組み合わせて、必ず使われるのであれば、まとめたの評価が必要なかなと思ったのですが、その辺はどういうふうに考えたらよいのでしょうか。

○増田課長補佐 恐らく開発の経緯から言いますと、先にアジュバント化不活化ワクチンができて承認されていて、それをもっと効果的にするために、新たにこれが開発されたと認識されておりますので、そうなると、既に「ノビリス Reo inac」に関しては、既に評価が受けられているという考えもできるのかなと思いますが、今、調べます。

○三森座長 どうぞ。

○今田専門委員 不活化ワクチンを 2 回打つのが前の方法ですね。その方がアジュバントなどを鶏の体内に 2 回分入れるわけですから、生プラス不活化方法よりは、もし影響があるとすれば、たくさんのアジュバント、菌、ウイルスなどいろんなものを鶏に入れるわけですが、こちらがより安全性が高いと、ほかの食品を通じてヒトの体内に入るという意味では安全性が高いと思います。

○三森座長 事務局、inac という不活化ワクチン、これは既に農林水産省では承認されているのですね。

○増田課長補佐 はい。既に承認されております。

○三森座長 食品安全委員会には一度かかっているのでしょうか。承認申請は終わっているのですね。

○増田課長補佐 もう一つ、これは不活化ワクチンですので、不活化ワクチンで添加剤が、我々が既に評価したものと同一であって、同程度使われているということであれば、これは諮問対象ではないという形になります。

○三森座長 よろしいでしょうか。

○林専門委員 了解しました。

○三森座長 ほかにございますか。

○林専門委員 了解しましたが、それを一言書いておいた方が、後で見たときに混乱しないのではないのでしょうか。今後もしこういうものが出てくるといえるのか、これだけなのかもしれないですが、何かと必ず併用して使うという場合には、相手方についても安全性が担保されている、今の御説明でよいと思うのですが、そういうことがどこに書かれてあると、あまり皆さんも疑問をもたれないで済むのではないかと思います。

○三森座長 事務局、5ページの下に脚注があるでしょう。そこに追記されたらどうでしょうか。

○増田課長補佐 わかりました。ここに「ノビリス Reo inac」の状況について、もっと詳しく記載させていただいています。ありがとうございます。

○三森座長 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。ただいまの5ページの脚注で文言の修正がございしますが、トリレオウイルス感染症生ワクチン（ノビリス Reo 1133）の再審査に係る食品健康影響評価については、当専門調査会において審議を行なった結果、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5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、御意見を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まして、各委員の先生方に御確認させて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、よろしくお願いいたします。

○三森座長 よろしいですね。それでは、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。資料6でございます。ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤（マリンバンテル）の再審査に係る食品健康影響評価についてでございます。

5ページ、まず、主剤はフェバンテルということでございます。

効能・効果でございますが、フグ目魚類のヘテロボツリウムの駆除ということで「3. 用量・用法」ですが、フグ目魚類に対し1日1回、魚体重1kg当たり、フェバンテルとして12.5～25mgを飼料に均一に混ぜて5日間経口投与する。本製剤使用後21日間は食用に

供する目的で水揚げ等を行なわないこととされております。

添加剤につきましては、流動化剤として軽質無水ケイ酸、トウモロコシデンプンが使用されております。

開発の経緯、使用状況でございますが、フェバンテルにつきましては、プロベンズイミダゾール、これは体内でベンズイミダゾールに変換されます。線虫や条虫に対する広い作用スペクトルを有する経口駆虫薬でございます。動物用医薬品としましては、1978年にオーストラリアで承認されて以来、馬、牛、豚、羊、山羊、それから鳥類の駆虫剤として23か国以上で承認されております。

現在、我が国におきましては、本製剤のほか、馬用の経口投与剤が承認されております。また、フェバンテルの生理活性を有する代謝物でございますフェンベンダゾールを主成分とするブタの経口投与剤も承認されております。

本製剤につきましては、2004年7月に承認されまして、今回、再審査ということで、承認より2年間経過したため、2006年10月に再審査申請がなされたということでございます。

30行目「Ⅱ．再審査における安全性に係る知見の概要」でございますが「1．ヒトに対する安全性」ということで、まず、マリンバンテルにつきましては、フグ用の駆虫薬として使用されている。本製剤の主剤であるフェバンテルは、馬用駆虫薬としても使用されているが、使用各国では豚、羊にも使用されており、JECFA、EMAにおいてもフェバンテル、フェンベンダゾール、オクスフェンダゾールの Group ADI として 0.007mg/kg 体重/日が設定されています。

我が国におきましても同様にフェバンテル、フェンベンダゾール、オクスフェンダゾールの Group ADI が設定されておりまして、これに伴い、牛、豚、魚類等の残留基準値が設定されております。

この ADI は 2004 年に食品安全委員会で評価しております。

それから、流動化剤として使用されている軽質無水ケイ酸は、過去に評価された製剤の添加剤として使用されている。

また、その他の添加剤も使用状況、接種量等を考慮すると、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないとしております。

安全性に関する研究報告でございますが、Medlin を含むデータベースの検索の結果、トラフグの安全性、フグに対する安全性ということでこの報告が1つ、それから残留性に関する報告がつけられておりますが、ADI に影響するものではなかったとしております。

承認申請時のトラフグを用いた残留試験においては、投与 14 日以降フェバンテル、その代謝物の検出限界、その代謝物については、検出限界ということでございます。

それから、承認後の副作用報告ですが、これについても、特に問題のある報告はないです。

それで、22 行目「Ⅲ．再審査に係る食品健康影響評価」ですが、本製剤の主剤であるフェバンテルについては、既に食品安全委員会において ADI が設定されている。提出された資料の範囲において、承認時から再審査申請までの調査期間における本製剤の新たな副作用及び安全性を懸念される新たな知見の報告は認められていないと考えられる。

また、添加剤については、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。

以上のことから、本製剤の主剤であるフェバンテルの ADI、これはフェバンテル、フェンベンダゾール、オクスフェンダゾールの Group ADI として 0.007mg/kg 体重/日ですが、これを見直す必要はないと考えられる。

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しております。

以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局から御説明がありましたように、フェバンテルですが、既に 2004 年 7 月に承認されて、承認より 2 年経過したということです。再審査申請がされたものでありまして、その間、更に増えた研究報告はかなり限られたものです。本製剤の新たな副作用や安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められていないということでございます。

これまでににつきまして、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。

青木先生、何かございますか。

○青木専門委員 いいえ。

○三森座長 ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤（マリンバンテル）の再審査に係る食品健康影響評価をまとめたいと思います。

ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤（マリンバンテル）の再審査に係る食品健康影響評価については、本専門調査会において審査を行なった結果、マリンバンテルの再審査に関わる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。

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 を基にして報告書を取りまとめたいと思います。

事務局は作業をお願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。資料 6 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 その他になります。事務局、何かございますか。

○増田課長補佐 その他の案件ですが、資料 7 と 8 を御覧ください。

これは、昨年の 12 月に確認評価部会におきまして、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に従いまして、バルネムリンとリファキシミンが審査されまして、評価書（案）がとりまとめられましたので、ここで報告したいと思います。

まず、資料 7 のバルネムリンを御覧ください。

3 ページを御覧いただきたいのですが、2006 年 12 月に評価要請がありまして、2007 年 12 月の第 3 回「動物用医薬品専門調査会」の確認評価部会と、2008 年 1 月 29 日の第 4 回「動物用医薬品専門調査会」の確認評価部会、ここで審議されて了承されたものでございます。それで、本日「動物用医薬品専門調査会」で御了解をいただくということでございます。

6 ページ「I. 評価対象動物用医薬品の概要」ということで、用途は抗菌剤、それから一般名バルネムリン、構造式は 6. のとおりになっております。

参考として、チアムリンを入れておりますが、これはブレウロムリン系抗生物質、バルネムリンと同様の抗生物質なのですが、チアムリンとよく似ている構造をしているということでございます。

26 行目からが、使用目的及び使用状況ということでございます。

31 行目になりますが、バルネムリンを主剤とする動物用医薬品は国内、それから EU 諸国で豚の細菌感染症の治療に使用されている。

国内で承認を受けている製剤は、飼料に添加して使用され、と殺する前、2 日間の休薬期間を設けているということでございます。

7 ページ「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」ということで、この評価につきましては、EM EA レポート、それから動物用医薬品の承認申請概要、これを基に毒性に関する知見を整理しております。

まず、吸収・分布・代謝・排泄ですが、投与試験をラット、イヌで実施されている試験がありまして、特にラットにつきましては、9 行目の真ん中辺りですが、被験物質が速やかに吸収され、経口投与後も生物学的利用率は、ほぼ 100%であったとされております。

8 ページ、豚での投与試験が行われておりまして、バルネムリンは急速に吸収・分布・排泄されたとされております。

10 ページ、2 行目になります。投与されたバルネムリンに対する糞中の未変化体の排泄率は、微生物学的定量法で 1.9%、HPLC 法で 1.7%ということで、投与されたバルネムリンの 2%が糞中に未変化体として排泄され则认为られるとしております。

(3)で残留性試験が行われております。25 行目にありますように、7 日間の混餌投与、これは実際の常用量と 2 倍量で実施しておりますが、最終投与 1 日後以降、組織中の濃度は検出限界未満になっております。

31 行目に同様の試験が別に実施されておりますが、同様の結果になっております。

10 ページの下から急性毒性試験の結果が示されております。マウス、ラットで LD₅₀ が求められておりますが、マウスにおいては、雄で 1,710 mg/kg 体重、雌で 1,482 mg/kg 体重、ラットについては、雌雄で 1,000~2,000 mg/kg 体重の間ということでございます。

11 ページに亜急性毒性試験が行われておりまして、4 週間の亜急性毒性試験(マウス)、それから 13 週間の亜急性毒性試験(ラット)、13 週間の亜急性毒性試験(イヌ)、28 日間の亜急性毒性試験(豚)が実施されております。13 週間の亜急性毒性試験(ラット)におきましては、NOAEL 8 mg/kg 体重/日、13 週間の亜急性毒性試験(イヌ)におきましては、30mg/kg 体重/日が NOAEL として得られております。

12 ページの 7 行目「4．慢性毒性／発がん性試験」がございまして、これは実施されておられません。

10 行目「(1) 2 世代繁殖試験(ラット)」が実施されております。NOAEL が 40mg/kg 体重/日。

それから、発生毒性試験がマウスで実施されております。この NOAEL は、母動物、胎児ともに 10mg/kg 体重/日で催奇形性は認められないとされております。

30 行目に「(3) 発生毒性試験(ラット)」が実施されております。NOAEL は、母動物、胎児で 75mg/kg 体重/日で催奇形性は認められなかったとされております。

37 行目から次のページにかけて、発生毒性試験がウサギで実施されております。

13 ページの一番上になりますが、重篤な毒性影響が認められたということですが、これは消化管影響を介した二次的作用と考えられておりまして、ウサギは本被験物質の発生毒性試験には適さないと考えられております。

それから、遺伝子毒性試験が実施されておりまして、*in vitro*では弱い染色体異常誘発性が認められていますが、*in vivo*では認められていないということから、生体にとっては特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられております。

それから、微生物学的影響に関する試験ですが、これは *in vitro* の MIC に関する試験が行われておりまして、ヒト分離菌株 10 菌種 90 菌株以上における MIC が得られておりまして、非感受性株を除いた幾何学平均 MIC50 は $0.053 \mu\text{g/mL}$ とされております。

その他、免疫毒性、それから 14 ページに書いてあります、皮膚感作性試験、皮膚刺激性試験、眼刺激性試験が実施されております。

それで、最終的な食品健康影響評価でございますが、毒性学的 ADI としましては、バルネムリンは慢性毒性／発がん性試験は実施されていないが、既存の発がん物質との構造活性相関は認められず、化学構造が類似しているチアムリンがマウス及びラットでは発がん性を示さないこと、また生体にとって、特段問題となる遺伝毒性を示さないことから発がん性試験を欠いても追加の安全係数を加えることによって、ADI を設定することが可能であると判断された。

それで、毒性試験において、最も低い用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標は、ラットの 13 週間亜急性毒性試験における肝病変ということで、NOAEL は 8 mg/kg 体重/日 であったとされております。

EMEA におきましては、この知見に安全係数 100 を適用して ADI は 0.08 mg/kg 体重/日 としております。

一方で、32 行目から微生物学的 ADI になります。微生物学的影響につきましては、*in vitro* の MIC50 のみの結果しかございません。非感受性株を除いた幾何平均 MIC50 は $0.053 \mu\text{g/mL}$ であったということで、EMEA レポートにおきましては、CVMP の算出式によりまして、ADI が $0.00795 \text{ mg/kg 体重/日}$ と算出しております。

15 ページの 11 行目ですが、新たに試算を行うに足る詳細な知見は得られていないということで、現時点においては、微生物学的 ADI の評価としては、暫定基準の見直しに当たって提出された資料に基づきまして、EMEA と同様の値を採用することが適当と考えられたとしております。

ADI の設定でございますが、微生物学的 ADI は、慢性毒性／発がん性試験がないことを踏まえ、仮に安全係数 1,000 を適用した場合の毒性学的 ADI、これが 0.008 になりますが、これと同じであり、毒性学的安全性を十分に担保していると考えられる。

このことからバルネムリンの残留基準値を設定するに際しての ADI としては、0.008mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられるとしております。

食品健康影響評価ですが、バルネムリンの ADI として 0.008mg/kg 体重/日ということで、暴露量については、当評価結果を踏まえて、暫定基準の見直しを行う際に確認するとされております。

次が資料 8、リファキシミンでございます。これにつきましては、まず、2 ページを御覧いただきたいのですが、2007 年 5 月に諮問を受けております。2008 年の 1 月 29 日、第 4 回「動物用医薬品専門調査会」の確認評価部会で審議して、本日、専門調査会で御了承を得ようということでございます。

5 ページ「Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要」です。

用途としましては抗菌剤、一般名はリファキシミンで、構造は 4 ページに構造式が出ております。

「7．使用目的及び使用状況等」の 8 行目です。EU では動物用医薬品として牛の乾乳期乳房炎の治療及び予防に使われておりまして、それに対しては、乳房内投与がされております。

それから、産後の子宮炎の治療に対しましては、子宮内投与が適用されております。

12 行目になりますが、牛、羊、山羊、馬、ウサギの足部及び皮膚の細菌感染にも使用されております。これは噴霧で使われているとのことです。

16 行目ですが、我が国においては、リファキシミンを用いた動物用医薬品は使用されていないとされています。

19 行目に「Ⅱ．安全性に係る試験の概要」ということで、本評価書につきましては、EMA レポートを基に、毒性に係る主な知見を整理しております。

23 行目「1．吸収・分布・代謝・排泄試験」でございますが、薬物動態試験、これはラットとヒトで行なわれておりますが、リファキシミンは経口投与でも局所投与でも活性薬物の体内吸収は無視できる程度ということでございます。

6 ページ目の 1 行目から経皮投与における吸収、それから残留排泄試験ということで、これはラット、牛、豚、羊、ウサギのデータが示されております。

これらにつきましては、6 ページ～8 ページの 16 行目ほどまで書かれておりまして、最

終的にはリファキシミンは血漿中筋肉、脂肪中で検出されなかったということで、特に可食組織においての分析はされていないということでございます。

8 ページの 2 行目ですが、乳房内、子宮内投与におけるリファキシミンの残留試験が行われております。

まず、乳房内投与、乳汁中の残留性試験が実施されておりました、9 行目になりますが、乾乳期の乳房炎が効能・効果ですので、乾乳期に投与されるということで、乾乳期に投与された牛の分娩後の乳汁中の試験が実施されておりました、リファキシミンは検出されなかったということでございます。

それから、子宮内投与における残留性試験ということで、子宮内投与後、96 時間までの血漿、乳汁中濃度、これは検出限界未満であったとされております。

急性毒性試験が 18 行目からありまして、ラットについてのみ単回投与試験が行われておりました、LD₅₀ は 2,000mg/kg 体重以上ということです。

22 行目からは亜急性毒性試験が実施されておりました、これはラット、イヌを用いて 3 か月間と 6 か月間の亜急性毒性試験が実施されております。

この中で、ラットで感受性が高かったということで、EMA では、NOEL を 25mg/kg 体重/日という形で評価しているということでございます。

8 ページの 32 行目「4. 発生毒性試験」ということで、ラット、ウサギにおきまして、器官形成期にリファキシミンを投与した試験が実施されておりますが、胎児毒性、催奇形性は認められていなかったとされております。

9 ページになりますが、遺伝毒性試験が行われておりました、*in vitro* における 5 試験、Ames 試験、酵母を用いた染色体異常、遺伝子変換試験、ヒトリンパ球染色体異常試験、CHO/HGPRT 試験が行われております。

それから、*in vivo* の小核試験が行われておりますが、いずれも陰性で、遺伝毒性はないと考えられるとしております。

9 ページの 8 行目ですが「6. 微生物学的影響に関する試験」が行われておりますが、まず「(1) *in vitro* の MIC に関する知見」ということで、ヒト腸内細菌叢で感受性の *Bacteroides fragilis* の平均 MIC が求められておりました、これが 0.2 μ g/mL。

これは食品安全委員会の調査事業で実施しました臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) が調べられておりました、これは 16 行目にありますが、ヒト臨床分離株等に対するリファキシミンの 5 かける 10 の 6 乗 CFU/spot における MIC が調べられております。この結果が表 1 に示されております。

10 ページの 6 行目に「Ⅲ．食品健康影響評価」でございますが、まず、毒性学的 ADI につきましては、*in vitro*、*in vivo*における各遺伝毒性試験においてリファキシミンはいずれも陰性を示し、遺伝毒性がないと考えられることから、ADI を設定することが可能であると判断された。

毒性試験において、最も低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標は、ラット 3 か月間亜急性毒性試験における血中コレステロール値の上昇、それから総コレステロールに対するエステル型コレステロールの割合の減少で、NOAEL は 25mg/kg 体重/日であった。

EMEA は、この値を NOEL ということで、25mg/kg 体重/日から毒性学的 ADI を 0.25mg/kg 体重/日としております。

「2．微生物学的 ADI について」でございますが、EMEA におきましては、微生物学的影響については、現時点で利用可能なものは、*in vitro*の MIC ということで、ヒトの腸内細菌叢で最も感受性があったとされる *Bacteroides fragilis* の平均 MIC、0.0002mg/mL を基に、CVMP の式から 0.002mg/kg 体重/日という数字を算出しております。

11 ページ、一方で、VICH ガイドラインに基づく新たに試算を行うに足る詳細な知見が求められているということで、それに基づいて ADI を設定いたしますと、9 行目～10 行目の間にあります、0.00045mg/kg 体重/日という数字が出されております。

15 行目、16 行目ですが、微生物学的 ADI については、現時点においては、国際的コンセンサスが得られている VICH 算出式を採用するのが適切と考えられるということでございます。

18 行目の「3．ADI の設定について」でございますが、最終的には微生物学的 ADI と毒性学的 ADI を比較するわけですが、20 行目にありますように、VICH 算出式により算出された微生物学的 ADI は、NOAEL25mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用した場合の毒性学的 ADI が 0.025mg/kg 体重/日となるわけで、その約 50 分の 1 ということですので、毒性学的安全性を十分担保している数字だということが言えると思います。このことから、リファキシミンの残留基準を設定するに際しての ADI としては、0.00045mg/kg 体重/日を設定することが妥当であると考えられるとしまして、最終的な食品健康影響評価ですが、リファキシミンの ADI として、0.00045mg/kg 体重/日ということでございます。

以上、バルネムリンとリファキシミンについての報告でございます。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたように、バルネムリンとリファキシミ

ン、昨年の 12 月から今年の 1 月にかけて確認評価部会で審議した結果でございます。

その審議結果を評価書という形で評価書（案）がまとまってきておりますが、2 つの評価書（案）につきまして、御質問、御意見などがありましたら、お願いしたいと思います。

どなたかありますでしょうか。

どうぞ。

○小川専門委員 2 つの剤があるのですが、前のバルネムリンでは、慢性毒性／発がん性の試験が行われていないということが明記してあって、追加の安全係数をかけるというような記載があるのですが、後半のリファキシミンでは、そういった明記してあるところがないのですが、同じようにされた方がよいのか、特に必要ないということだったのでしょうか。

○三森座長 資料 8 の 10 ページですね。食品健康影響評価に EMEA の ADI の設定について記載されておりますね。14 行目から 15 行目に載っておりますが、それ以外で、御指摘のとおり、バルネムリンの場合には、発がん性試験が実施されていないという文言から、それで不確実係数を 1,000 分の 1 かけてもこれぐらいだという文面がありましたが、こちらはないということですね。

事務局、これは一貫性から行くと、やはり何か記載しないといけないでしょうか。

○増田課長補佐 比較という点でいくと、この場合はリファキシミンに関しては遺伝毒性がないということなので、遺伝毒性がないことから、この発がん性について、特に考える必要がないのかなという理解でいたのですが、その辺はいかがでしょうか。

○三森座長 通常は遺伝毒性がなくても発がん性試験は実施されているわけですので、それがリファキシミンについてはなされていませんね。したがって、そういう面で行くと、発がん性試験を欠いても追加の安全係数を加えれば、ADI を設定することが可能であるというような文面を入れた方がよろしいのではないかとというのが小川先生の御指摘ですね。よろしいのではないかと思います。

○増田課長補佐 それでは、そのように座長に確認をしていただきながら書きたいと思います。

○三森座長 1,000 を適用してもということで、これは後ろに載っていますね。では、そこは座長に一任させていただきまして、そこの文章を変えさせていただきたいと思います。

どうぞ。

○林専門委員 1 つだけ、バルネムリンで、13 ページの遺伝毒性の表なのですが、下の文章から見て、染色体異常が *in vitro* では認められているが、*in vivo* の小核試験で陰性で

あったので、特に問題とすることはないというような論理を展開しているのですが、テーブルの中の L5178Y マウスリンフォーマ細胞を用いた試験が、前進突然変異試験というふうになってきまして、これは少し矛盾を感じる方がおられるのではないかと思います。

したがって、テーブルの中、実際、L5178Y 細胞を使う試験は、前進突然変異と染色体異常の両方を検出するための試験ですので、試験系に、前進突然変異試験／染色体異常試験と入れておいていただければ、問題がなくなるのではないかと思います。

○三森座長 事務局、よろしいですか。表 1 の前進突然変異試験の後にスラッシュを入れて染色体異常試験と併記するということですね。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 ありがとうございます。ほかによろしいでしょうか。よろしければ、バルネムリンとリファキシミンについては、資料 7 と 8 を基にいたしまして、報告書をまとめたいと思います。

必要に応じまして、各専門委員におかれましては、御意見などを伺いたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局、作業をお願いいたします。

○増田課長補佐 了解いたしました。本日、御意見をいただいた内容につきましては、座長の指示をいただきながら、事務局で内容を修正しまして、各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。

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ますので、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。

以上です。

○三森座長 その他ですが、事務局から何かございますか。

○増田課長補佐 資料 9 は「確認評価部会において審議する動物用医薬品の指定について（案）」ということで、既に次の表のゴシック体になっている部分、確認評価部会で審議する物質ということで指定しておりますが、このたび、資料が十分に整ったということで、下線を引いたエブリノメクチン、オキシベンダゾール、カラゾール、ジクロキサシリン、この辺を確認評価部会で審議する案件として登録していただきたいと思っております。

一応、このリストについて、御了解をいただきたいと思います。

以上です。

○三森座長 よろしいでしょうか。特に異議がないようであれば、そういう形で進めさせていただきます。事務局、ほかにございますか。

○増田課長補佐 特にございません。それで、後半は今度、非公開の承認審査に関わる案件がございますので、後ろの時計で 11 時 15 分まで、資料の整理等がございますので、休憩にしまして再開したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、第 2 部を 11 時 15 分ということで着席をお願いしたいと思います。

それでは、公開の部を閉会させていただきます。ありがとうございました。