

食 品 安 全 委 員 会 動 物 用 医 薬 品 専 門 調 査 会

第 111 回 議 事 録

1. 日時 平成 21 年 6 月 19 日（金） 14:10～15:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（1）動物用医薬品（オラキンドックス）に係る食品健康影響評価について

（2）動物用医薬品の安全性評価基準（案）について

（3）その他

4. 出席者

（専門委員）

三森座長、青木専門委員、今井専門委員、小川専門委員、下位専門委員

津田専門委員、寺岡専門委員、頭金専門委員、中村専門委員、能美専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整課長

関谷課長補佐、田中評価専門官、福永評価専門官、井上係長

5. 配布資料

資 料 1 意見聴取要請（平成 21 年 6 月 18 日現在）

資 料 2 （案）動物用医薬品・飼料添加物評価書 オラキンドックス

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 定刻となりましたので、ただいまから第 111 回「動物用医薬品専門調査会」を開催い

たします。本日は、井上専門委員、今田専門委員、江馬専門委員、寺本専門委員、戸塚専門委員、山崎専門委員、吉田専門委員が御欠席でございまして、10名の委員が御出席です。

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111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。

○関谷課長補佐 まず、本日の議事は、

- (1) 動物用医薬品（オラキンドックス）の食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品の安全性評価基準（案）について
- (3) その他

以上となっております。

次に資料の確認ですが、資料1と資料2、それから参考資料となっております。

資料1が、意見聴取要請（平成21年6月18日現在）

資料2が、（案）動物用医薬品・飼料添加物評価書 オラキンドックス

その他、参考資料となっております。

資料の確認は以上でございしますが、不足の資料等ございますか。

○三森座長 それでは、議題1に入らせていただきます。動物用医薬品・飼料添加物評価書 オラキンドックスでございます。まず、事務局から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、資料2を御覧ください。動物用医薬品・飼料添加物評価書 オラキンドックスの（案）でございます。このオラキンドックスにつきましては、動物用医薬品と飼料添加物両方の用途がございまして、主たる用途の肥料・飼料等専門調査会で、既に御審議をいただきまして、御了承をいただいているものでございます。動物用医薬品としての用途もあることから、リレー審議ということで、本日、本調査会にお諮りしているものです。

審議の経緯につきましては、3ページに書かせていただいておりますが、2008年3月11日に、厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価についての要請があり、今年の3月18日に肥料・飼料等専門調査会で御審議いただきまして、御了承をいただいております。

今日は、肥料・飼料等専門調査会で御了解いただいた食品健康影響評価の評価書（案）について御確認いただくという趣旨で御説明をさせていただければと思います。

6ページ「I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要」ということで、両方の用途がありますが、どちらも用途としては抗菌剤ということです。オラキンドックスの化学名、分子式、分子量等は記載のとおりです。

「7. 使用目的及び使用状況等」です。6 ページの下にございますが、豚の成長促進や豚の赤痢及び細菌性下痢症の防止を目的として使用され、通常、ここに書いてありますように餌に混ぜて、4 か月齢までの豚に使用されているということでございます。

国内では、オラキンドックスは、以前は飼料添加物の指定がなされていましたが、平成 13 年に削除されております。現在は、動物用医薬品、ヒト用も含めて承認はされておられません。

7 ページ、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が、オーストラリアでは MRL がつくられていまして、その基準を参考に設定をされております。

「II. 安全性に係る知見の概要」です。本評価書は JECFA のレポートを基に、毒性に関する主な知見を整理したということになっています。

まず、薬物動態試験、残留性試験です。薬物動態試験はラット、豚で行われておりますが、ラットでは 85 %が経口投与によって尿中に排泄されております。他に十二指腸への投与試験等も行われておりますが、経口投与では 24 時間以内に消失したということで、吸収後速やかに排泄されるという結果になっています。

豚においても、経口投与で投与量の 90 %以上が 24 時間以内に尿中に排泄されたということで、吸収がよいということが書かれております。また、組織中への移行については、極めて低いということもわかっています。

7 ページの 38 行目「(3) 代謝 (豚)」について記載されておりますが、経口投与の大部分 70 %ですが未変化体で尿中に排泄されたということになっております。

主要代謝物等について、4 行目以降に書かれておりますが、主要代謝物としては、4-mono-N-oxide 等が見られたとなっています。

また、12 行目「(4) 残留試験 (豚)」、混餌投与による残留試験が幾つか実施されておりますが、投与終了 2 日後、あるいは 24 時間後には検出限界になるという結果になっております。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局から説明がございましたが、オラキンドックスについては、肥料・飼料等専門調査会において、既に審議がされまして、了承されておるものでございます。オラキンドックスにつきましては、動物用医薬品として国内の承認はありませんが、海外では動物用医薬品として使用されておりますことから、当調査会としましても評価が必要になったという経緯でございます。

このような複数の用途を持つ案件については、主体となる調査会でまず審議を行い、ほかの調査会ではその結果を受けて確認を行うという手順で了解が得られているかと思えます。

当調査会におきましても、オラキンドックスの食品健康影響評価について確認を行うということ

になったわけです。

最初に、まず事務局にお伺いいたしますが、既に肥料・飼料等専門調査会で審議がされて了承されておりますが、本日の調査会において、文章を変えることが起こった場合、何か問題が起きますでしょうか。

○関谷課長補佐 両方の用途があるということで、それぞれの調査会で御審議いただいて、必要があれば、合理的な理由があれば修正した上で、肥料・飼料調査会にも御確認いただいた上で修正していくことになります。

○三森座長 ありがとうございます。それでは、事務局から説明がありました、吸収・分布・代謝・排泄試験について、御意見などありましたらお願いします。

頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 既に修文をしていただいております。本質的なところではなくて、表現上の問題を何か所か修正をいたしました。この剤の薬物動態学的な特徴を簡単にまとめますと、経口吸収されたものの大部分が未変化体のまま尿中に排泄されるということになります。したがって、最も残留量が多い臓器が腎臓であるということになります。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。

ないようでしたら、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 8 ページの 27 行目から「2. 急性毒性試験」です。急性毒性試験の結果は、次のページの表 1 に載せております。急性毒性試験における毒性影響としては、活動性の低下、眼瞼下垂、不規則呼吸等が挙げられております。また、肝臓の変色、黄色～緑色の小腸内容物もマウスで認められております。

その他の動物に関しても、ここに記載されているとおりでございます。

続きまして「3. 亜急性毒性試験」が、マウス、ラット、イヌ、豚、サルで行われております。マウスに関しましては、毒性症状として非特異的で、粗毛、呼吸困難、活動性の低下等が見られております。

ラットにつきましては、13 週あるいは 90 日間ということで試験が行われております。毒性症状として耳及び足底面の発赤、衰弱、鼻出血等の毒性影響が見られております。また、臓器では 13 行目、脾腫並びに精巣及び卵巣重量の顕著な増加等も認められております。この試験については、再度、低用量で実施されており、23 行目から記載しておりますが、雄では副腎重量、雌では卵巣重量の増加が認められたということで、NOAEL としては 1 mg/kg 体重/日という NOAEL が得られております。

90 日間のラットにつきましては、毒性影響が出ていませんので、本試験の最高用量である 30 mg/kg 体重/日の NOAEL が得られております。

11 ページ、イヌの 90 日間亜急性毒性試験です。こちらに関しましては、60 mg/kg 体重/日投与群で、23 行目、肝細胞腫大及び尿細管上皮の脂肪変性が認められたということで、NOAEL は 20 が得られております。

また、豚でも反復投与で 6 週間の試験が 2 つ行われております。11 ページの 29 行目に①の試験、12 ページに②の試験が記載されています。②に書いてありますが、低カリウム血漿、あるいは低ナトリウム血漿が出ておまして、この毒性はアルドステロンを放出する副腎球状帯に対する特異的効果であると考えられたという考察がされております。

16 行目、豚の 20 週間亜急性毒性試験は、腎臓における尿細管拡張、尿細管上皮の扁平化、副腎皮質上皮細胞の腫大が認められたということで、NOAEL は 100 ppm と考えられたということです。

31 行目、サル の 19 週間の試験も行われております。結果は 13 ページにかけてございますが、4 行目、雌で排卵抑制が認められています。18 行目、卵巣機能不良が認められたという記載がございます。

そのような影響から、NOAEL としては 5 mg/kg 体重/日が導き出されております。

13 ページの 23 行目「4. 慢性毒性及び発がん性試験」ですが、マウス・ラットで幾つか試験が行われております。

同ページの 35 行目から、総腫瘍数及び良性腫瘍数の増加が認められたということが書かれております。これは、雄における肺腺腫及び副腎皮質腺腫の増加、雌における肺腺腫及び卵巣の顆粒膜細胞腫の増加によるものと結論しております。

このそれぞれの腺腫の結果について、次のページの表 2 にございます。このように増加傾向がみられたということで、これが影響して総腫瘍数及び良性腫瘍数の増加が認められたという考察になっています。

14 ページの 5 行目のマウスの試験におきましては、10 行目から、対照群ではリンパ節症、その他の投与群においては胸腺腫及び肺がん、気管支がんが散見されております。

また、18 行目からのラットの慢性毒性/発がん性試験では、32 行目に記載がございますが、腫瘍の発生増加は認められなかったということですが、本試験では動物数が少な過ぎるということで、発がん性については評価できないという結論が得られております。

15 ページ、先ほどの慢性毒性/発がん性試験の F₁ 世代のラットによる発がん性試験で、3 行目から記載がございますが、14 行目、剖検で各種の腫瘍、悪性腫瘍、良性腫瘍の総数等については、投与群と対照群の間に差は認められなかったということが書かれております。ただし、17～18 行目

にかけて、副腎、網内系及び精嚢の腫瘍の発生率はわずかに増加したということで、副腎腫瘍以外は、転移または他の器官からの浸潤が原因で、副腎腫瘍に関しては、特定の組織学的タイプ別の増加は認められなかったことから、転移に起因するものと考えられたとされています。

ラットの発がん性試験が 25 行目から 2 つ行われておりますが、腫瘍発生は対照群として比較して、差は認められなかったということが、1 つ目の試験で報告されております。

2 つ目の試験では 40 行目から、腫瘍の発生率は乳腺線維腺腫でのみ増加ということですが、この試験についても雌雄別のデータがなく不十分だということで、評価できないと考えられたということが、16 ページに書かれております。

「5. 生殖発生毒性試験」です。催奇形性試験がマウス、ラット、3 世代繁殖毒性試験がラットで行われております。催奇形性試験においては、29 行目、ラットの試験で 180 mg/kg 体重/日投与群では、胎児の奇形発生率が増加したということで、高用量群で催奇形性が認められているということになります。

3 世代繁殖毒性試験（ラット）では、17 ページ、こちらでは NOAEL が算出されており、5 mg/kg 体重/日になっているということです。

生殖発生毒性試験までは、以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。急性毒性試験から生殖発生毒性試験まで説明いただきましたが、これらの試験について、何かコメントがありましたらお願いします。

既に修文がされておりますか？

○関谷課長補佐 申し忘れましたが、今井先生、江馬先生、寺本先生、吉田先生から修文をいただいております、二重線で修文をさせていただいております。

○三森座長 急性から亜急性、発がん性について、今井先生、小川先生、何かございますか。

○今井専門委員 既に修文していただいているので特にありませんが、本剤につきましては、発がん性試験がマウス及びラットで行われておりまして、ラットの 2 試験についてデータが不十分ということですが、マウスの 2 試験のうち 1 試験で、表 2 に示されていますように、わずかながら 3 種類の腫瘍の増加傾向が認められたということです。後ほど健康影響評価の中で審議の対象になると思いますが、発がん性は否定できないという結論につながるもので、特にその結論で問題ないと思われれます。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 この評価書で結構かと思います。10 ページの亜急性試験の（2）のラットの試験で、低用量では卵巣の腫大があつて、高用量では卵巣の萎縮があるというところが、評価書の元資

料がどうだったのかが気になったところではあるのですが、英文自体も high dose ではこういうことであったということなので、よろしいのかなと思っております。

肺の腺腫は、悪性腫瘍ではないですが、hyperplasia から adenoma 及び carcinoma へとつながる一連の病変と考えられるため、発がん性がないとは言い切れない病変が出てきているということで、慎重に扱うべき剤と考えました。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。

生殖発生毒性については、本日、江馬先生と寺本先生が御欠席ですが、既にコメントをいただいておりますので、このような内容でよろしいでしょうか。

よろしければ、次の遺伝毒性から、引き続き説明をお願いします。

○関谷課長補佐 17 ページの 34 行目から、遺伝毒性試験になります。結果については、18 ページの真ん中ぐらいから表 3 がありますが、まず *in vitro* の試験では Ames 試験その他、いずれの試験でも陽性の結果ということになっております。

また、*in vivo* の試験においても、染色体異常誘発、あるいは小核試験でも陽性結果が発現しているということになっております。

これらの結果につきまして、まとめが 18 ページに書いてあります。ここの 16、17 行目で能美先生から修文をいただいたところで、少し訂正がございまして「キンドオックスの類縁体」というところを「キンドキシンの類縁体」ということで修正をしていただければと存じます。

これらの結果から、オラキンドックスは遺伝毒性があるということが示されたということで、*in vitro* 及び *in vivo* で染色体や DNA の損傷を引き起こす。生殖細胞に変異原性を示す可能性があることが示されたという結論になります。

20 ページに移りますが、ヒトにおける知見ということで書かれております。ヒトがオラキンドックスに暴露されるということで想定されるのが、飼料の調製時あるいは豚への給餌作業ということで、このような場合の作業者の尿をはかつておりますが、オラキンドックスは検出されなかった。あるいはオラキンドックスをヒトの皮膚に塗布した場合でも検出されなかったという知見がございました。

また、アレルギー性接触皮膚炎及び光接触皮膚炎の報告があるということですが、これは養豚飼育作業者が家畜舎内で餌中のオラキンドックスに暴露されたものであったという知見がございました。

薬効試験も幾つか行われておりますが、薬理学的活性は認められなかったと 23 行目に書かれております。

刺激性試験及びアレルギー反応ということで、ウサギ、モルモット等を用いた試験が行われてお

ります。一部、軽度の刺激性を持つということで、結膜の試験では、ウサギで出ておりますが、その他では感作性・刺激性も少ないという結果が出ております。

ただ、22 ページの 3 行目からの光アレルギー性試験がされておりますが、こちらはラットの試験では紫外線暴露と併せてオラキンドックスを経口投与しておりますが、その場合の特徴的な光アレルギーという反応が発現しているということになります。

続いて、微生物学的影響ですが、オラキンドックスに関しては、抗菌性物質ということではあるのですが、JECFA においてもオラキンドックスの微生物学的な影響は、毒性学的な影響よりも値が小さいということで、特段の微生物学的影響についての考慮をする必要はないという結論付けがなされております。

以上です。

○三森座長 事務局から説明がありましたが、遺伝毒性試験から微生物学的な影響まで説明いただきました。まず、遺伝毒性試験ですが、オラキンドックスはかなり陽性結果が出ております。この遺伝毒性試験について、何かコメント、質問がありましたらお願いします。

能美先生、下位先生、何かありましたらお願いいたします。

○能美専門委員 事務局でまとめてくださったように、*in vitro* のみならず *in vivo* においても陽性の結果が出ておりますし、また、優性致死試験など、生殖細胞に対する影響も出ておりますので、やはり *in vivo* において遺伝毒性を有する物質と結論してよいのではないかと考えます。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

下位先生、いかがでしょうか。

○下位専門委員 今、能美先生がおっしゃったこととほぼ同じなのですが、特にこのオラキンドックスの場合、かなり低用量で遺伝毒性を示していることが特徴かと思います。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。遺伝毒性物質であるということでございますが、そのほか、ヒトにおける知見から、薬効試験、更に 22 ページの微生物学的な影響について、何か御意見・御質問がありましたらお願いしたいと思います。

津田先生、寺岡先生、何かありませんでしょうか。

○津田専門委員 特にありません。

○寺岡専門委員 特にありません。

○三森座長 ありがとうございます。

ほかに質問がないようでしたら、事務局、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 最後の食品健康影響評価に移ります。22 ページの 19 行目から、まず今回、評価

の基となりました JECFA での評価について記載しております。JECFA では、オラキンドックスには遺伝毒性があるということで、以下のように評価をしております。

生殖細胞に対する遺伝毒性が示唆されており、哺乳類を用いたさらなる試験データが必要である。また、発がん性についても、マウスにおいて腫瘍発生率が増加したが良性であったという試験結果が報告されているということで、オラキンドックスの ADI を設定することはできないという結論されております。

しかしながら、オラキンドックスについては、家畜に対し動物用医薬品として適切に使用される場合の残留及び現時点の毒性学的な知見から、temporarily acceptable ということで、暫定的には現在の使用を認めるという結論をしており、さらなる試験データを要求しているということですが、その状態でずっと経過していることになります。

「2. 遺伝毒性及び発がん性について」ということで、肥料・飼料等専門調査会、本調査会の結論の部分に入ります。

オラキンドックスは、遺伝毒性試験の *in vivo* 試験において、突然変異を誘発すること、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において染色体や DNA の損傷を引き起こすこと、生殖細胞に変異原性を示す可能性が示唆されることから、遺伝毒性を有しているものと考えられた。

発がん性試験においては、腫瘍発生率の明らかな増加は認められなかったものの、現時点で評価した知見からは、オラキンドックスが発がん性を有する可能性は否定できないと考えられた。また、ラットを用いた催奇形性試験においても、高用量の投与ではあるが、胎児の奇形発生率が増加したということで、結論としては、3 行目からになります。

「3. 食品健康影響評価について」

以上のことから、現時点で評価した知見からみる限り、オラキンドックスについては、遺伝毒性を有しているものと考えられるほか、発がん性及び催奇形性を有する可能性も否定できないことから、オラキンドックスに ADI を設定することは適当ではないと考えられるという結論としております。

以上です。

○三森座長 今、事務局から説明がありましたように、肥料・飼料等専門調査会では、このオラキンドックスについて評価した結果、遺伝毒性の *in vitro* 試験で突然変異が誘発されるということと、*in vitro*、*in vivo* 試験で染色体や DNA の損傷が誘発されるということで、遺伝毒性を有していると考えられるということです。

また、発がん性試験におきましては、発がん性を有する可能性が否定できないことと、更にラットを用いた催奇形性試験においても、高用量の投与ですが、胎児の奇形発生率が増加したことから、

現時点で評価した知見からみる限り、オラキンドックスについては ADI を設定することは適當ではないということで結論されておりますが、この食品健康影響評価につきまして、コメント、御質問がありましたらお願いします。

よろしいでしょうか。御異論ないようでございますので、まとめさせていただきたいと思います。オラキンドックスの食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、肥料・飼料等専門調査会の結果と同じであります。オラキンドックスの食品健康影響評価については、現時点で評価した知見からみる限り、オラキンドックスに ADI を設定することは適當ではない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。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などを伺いたいと思いますので、そのときはよろしくお願いいたします。

事務局、それでは、作業をよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。それでは、今日、見え消しで修文をさせていただいたところを直しまして、肥料・飼料等専門調査会の先生方にもメール等で御確認いただいて、作業を進めたいと思います。

評価書（案）につきましては、両調査会から委員会に報告という形になります。意見・情報の募集の手続をいたします。意見・情報で寄せられ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、必要に応じてまた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、次の議題にまいります。引き続き資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 参考資料を御覧ください。参考資料 1 と右肩に書いてあるものですが「動物用医薬品の安全性評価基準（事務局素案）」というものです。これにつきましては、昨年の 12 月 24 日の 114 回の本調査会におきまして、この参考資料の 1 ページ、第 1 章として総則があります。その部分について御提示させていただきまして、そのときも素案ということでありましたが、今回、第 2 章の各論の部分も、事務局で付け加えたものを素案として御提示させていただいております。

今日は、先日この資料を送付させていただいたときにもお願いしましたが、全体の流れ、あるいは方針、全体的な流れがこういう形でよいかというところ、全体的な部分について御意見をいただければと思います。

それで全体的な方向性がよいということになりましたら、改めて細かい部分の御確認をいただく案を先生方にお送りして、細かく見ていただくという手順でいきたいと思います。

ですので、今日は各論部分の概略を御説明させていただきたいと思います。

総論部分ですが、4 ページに、今日御欠席ではありますが、吉田先生から総論の部分で御意見を

いただいている部分があります。参考資料の取扱いについてということで、参考資料は当調査会におきまして、例えば毒性試験のデータがあつて、その試験が経口投与以外の投与経路の場合、統計処理を実施していない場合、あるいは血液生化学検査を実施していないというような不備等があった場合に、ただ内容的に毒性のプロファイルを見る上では書いておいた方がよいということで、参考と書いて評価書に載せるというような取扱いをこれまでしてきていると思いますが、どのような場合に参考資料的な取扱いをして、載せるのか、載せないのか、そういうところを書いた方がよいのではないかという御意見です。これにつきましても、次の案をつくるときに織り込んでいきたいと考えております。

5 ページからが各論の部分になります。基本的には、このガイドライン、基準は、動物用医薬品の承認の要求データがありまして、それを決めている VICH という日本と EU とアメリカの 3 局で行われているハーモナイズの会議があるのですが、そこで定められた試験ガイドライン、あるいは VICH のガイドラインは OECD のテストガイドラインを基本的には引いてきているということで、具体的な試験方法に関しましては、それを引いてくる、そこに準じますということを書いた上で、それぞれの試験項目に関しましての留意点、一般的な解釈的なところを書いている。そういう方向性でつくられております。

特に試験の取扱い、解釈的なところの記載につきましては、以前に肥料・飼料等専門調査会で飼料添加物の、これもまだ検討中なのですが、ガイドラインを作成するというので、起草委員会を立ち上げていただいて、そこで本調査会のメンバーでもあられる津田先生、頭金先生にも加わっていただいて、起草委員会で御検討していただいた内容も踏まえた部分が記入されております。

では、それぞれ概略について御説明します。5 ページの 14 行目、評価対象物質に関する情報、これは、通常評価書の最初の場所に書く情報の基となるデータについて書かれております。

第 2 としては、薬物動態試験、残留性試験ということで、こちらについては主にこういった観点での試験、資料ということで、非常に多岐にわたる試験が含まれますので、必ずしも試験方法については細かいところで規定するというよりも、どういう観점에서、どういうものがわかるような試験だということで、その範囲で書いております。

5 ページの下から急性毒性試験ということで、ここからは 6 ページの上にありますように、農林水産省のガイドラインということで、これが VICH、あるいは OECD に準拠したものということになりますが、それに基づきということで書いております。具体的な試験の詳細については、そちらを見ていただくことになろうかと思えます。

8 行目の (3)、急性毒性試験及び慢性毒性試験における適切な用量の判断材料として、毒性所見については臨床症状、検査結果など、所見に留意する必要があるという留意点、あるいは取扱いが

盛り込まれているということでもあります。

亜急性毒性試験及び慢性毒性試験も、そういう構成になっておりまして、まず農水省ガイドラインを引用するところから、(4)以降、26行目、ここにはこれまで当調査会で御議論いただいたようなところの論点となる試験ごとの取扱いについて記載をさせていただきます。

7ページ、ここにも吉田先生から御意見をいただいております、この記載で農水省のガイドラインが亜急性毒性試験90日と規定されていて、90日間の投与以外は亜急性毒性として扱われないように受け取られるような内容になっているという御指摘で、勿論これはガイドラインという性格上、これで100%でなければいけない。少しでも逸脱したらだめということではないのですが、その辺がわかるような言葉遣い、表現にしていきたいとは考えております。

7ページの11行目からですが、発がん性試験についても同様な構成にされております。

26行目の(4)にありますように、例えば発がん性及び遺伝毒性が陽性であれば、原則としてADIの設定はできないが、発がん性が陽性であっても遺伝毒性が陰性であり、遺伝毒性/発がん物質であることが明らかならADIを設定できるなど、そういう具体的な取扱いも盛り込んでいます。

8ページ、こちらにも吉田先生から御意見がございまして、発がん性の中で3行目に、動物種に特有な毒性所見については、これに留意するということが書いてありますが、その取扱いについては、ヒトへの外挿性について評価するというステップがあるということで、ここにヒト健康影響評価に際しという言葉を入れていただいております。

考え方としては、下線部の御意見があります。それを踏まえて少し修文していきたいと思っております。

生殖発生毒性試験、催奇形性試験とも同様に記載しております。

9ページ、特に遺伝毒性試験につきましては、それぞれどのような試験を、どういうセットの試験をするかというところまで、ある程度踏み込んだ内容を書いております。

その他の試験ということで、22行目、動物用医薬品の場合は、薬理試験、ものによっては抗原性試験、それぞれの評価物質の種類に応じた試験もある。それから、ヒトにおける適切なデータがあればということで、そのような記載もしております。

微生物学的ADIについては、27行目から、これも農水省ガイドラインにありますので、それを引用する形で書いております。

34行目からは、耐性菌についても食品安全委員会で評価基準が既にできておりますので、それを引いてきているという構成になっております。

そういうことで、冒頭に申し上げたように、全体の流れについて、御確認をいただいて、御意見をいただければ幸いです。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。動物用医薬品の安全性評価基準（案）について説明がありましたが、基本的には農林水産省のガイドラインや OECD のテストガイドラインに準拠するという内容で作成しているということでございます。

今回は、個々の細かい内容の確認ではなく、新たに追加した各論部分の方向性などについて、全体的な御意見を伺いたいということでございますが、方向性についていかがでしょうか。どなたか御質問がありましたらお願いします。

どうぞ。

○津田専門委員 もしかしら総論に関わるかもしれませんが、試験の種類、例えば亜急性と慢性があって、それぞれがその基準にあって発がんとなっています。ですが、例えば併合試験をするとどうかなど、非常にリジットで、ここから抜けそうな感じがするのですが、そういうことも踏まえて、少し科学的に妥当であればそれを変えることができるなど、ケース・バイ・ケースでルーチンに要求しない、減る方ばかり言っていますが、必要に応じては、主としてこれをするんだが、剤形の特色であるなど、その必要性に応じては別の試験を課すこともできるなど、そういう方向があった方がよいと思います。

もしかしら、それを全体の中で、総則にも入ってしまうのですが、総則の場合に、この基準が必要ときには変えることができるということなのですが、変えなくても、そのときの科学的なものが出てきた場合には取り込むことができるような、もう少し剤形ごと、ケース・バイ・ケースに応じた柔軟な姿勢があった方がよいと思います。

○三森座長 ありがとうございます。総論的なところになるかと思いますが。

○関谷課長補佐 吉田先生からも同様な御指摘があったかと思いますが、90 日でなければいけないかということもありますので、そこは柔軟、かつ、科学的に妥当であればということも含めて修文をしたいと思います。

○三森座長 もう一つ私から、総論ですが、5 ページの 5 行目ですが、ADI を設定する場合にベンチマークドーズを用いることも許容されると明文化されているのですが、これはもう食品安全委員会として横並びで全部統一されているのですか。

○関谷課長補佐 実際には、例えば汚染物質など、清涼飲料水の評価の中で、海外の国際的な機関がベンチマークドーズを用いて評価している場合には、それをそのまま採用したケースは今までもございまして、ただ、食品安全委員会として必ず取る、あるいはどういう場合に計算を自らするというところまでの検討はまだなされていない状態ですので、この記載についても、今、並行して農薬、あるいは添加物等も同様のガイドラインを進めていますので、整合性を取っていきたいと

考えております。

○三森座長 ありがとうございました。

ほかにございますか。どうぞ。

○今井専門委員 若干具体的な内容に踏み込むことになるかもしれませんが、総則にこのガイドラインの目的として、評価の透明性の確保を図るということが 1 点ございますが、それに加えて、申請者等に対して必要なデータの明確化を図るという目的も示されています。その点を考えますと、今日御説明のありました急性毒性試験の（２）の用量反応関係及びおおよその 50 %致死量 LD₅₀ を求めるに足る用量段階を設定するのは、既に OECD のテストガイドライン 401 が撤廃されていますので、実際には古いデータで評価していることが多いので LD₅₀ がよく出てきますが、今後実施される試験については食品安全委員会として要求するわけではないと思いますので、少し言い回しを変えた方がよいのかなと感じております。

以上です。

○三森座長 よろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 また御相談させていただきながら、適切に実施していきたいと思います。

○三森座長 ほかにございますか。9 ページの遺伝毒性試験が、かなり細かく、ケース・バイ・ケースで、こういう場合にはこうするというように、詳しく記載されていますが、これは起草委員会で提案されたのでしょうか。

○関谷課長補佐 はい。当時の起草委員会の御意見でございます。

○三森座長 能美先生、いかがですか。

○能美専門委員 見せていただいて、非常に場合分けで分類されておりますので、ある意味ではわかりやすいといえわかりやすいのですが、ただし、こういうのに当てはまるかということもありまして、どういうふうに文章として載せていけばよいのかというところがあります。

あと、様々な新しい試験、特に発がんとの関係で、*in vivo* の遺伝毒性を、標的臓器で見るという考え方が出てきておりますので、そうしたものをどういうふうにかつここに置いていくのかということが 1 つかと思います。

今日の剤につきましても、やはり遺伝毒性と発がん性と両方が検出されてきたような場合には、ADI の設定は適切ではないという判断になりますので、どういう試験で陽性になってきた場合に、遺伝毒性陽性と判断するのは、かなり重要な問題だろうと思います。

ですので、*vivo* の試験としては小核試験が代表的なものとしてはありますが、この場合は骨髄、あるいは血液系の細胞に対する遺伝毒性で見えておりますので、ほかの臓器に対する遺伝毒性はなかなか見ることができていないという限界があるわけで、そうしたものをどういうふうにかつここに

ガイドラインをつくる時に取り込んでいくのかということは、1つの課題ではないかと思いました。

質問ですが、これは会社等が申請する場合に、こういう試験を実施して提出しなさいというガイドラインと考えてよろしいわけですか。

○関谷課長補佐 通常、評価の依頼が来るのが、リスク管理機関から来るということなので、そちらに対するものでもあるし、あるいは業者、申請される方もリスク管理機関を通じて、こちらに評価依頼がされるということで、どちらに対してもということを念頭にということであります。また、消費者の方々にも一般の方々にもということになります。

○三森座長 ほかにございますか。

ないようでしたら、事務局、これについては各論に。

○関谷課長補佐 今日いただいた全体的な御意見も含めて、今後、まず細かいところを見ていただくための案を、きれいなものをつくりまして、関係省庁とも調整をしながら、まずメール等で各御専門の部分を見ていただくという作業をしまして、また、次回あるいは次々回以降の調査会にお諮りしていくという手順で進めたいと考えております。

○三森座長 9ページの遺伝毒性試験ですが、前にもお話ししましたが、場所が違ってきますね。もっと前に持ってくるという指摘をしておりますので、発がん性試験よりもっと前、とても大事な評価項目ですので、発がん性試験が終わった後に遺伝毒性のデータを見せられても困りますので、やはり前に持ってくる方向性を検討していただきたいと思います。

○関谷課長補佐 座長会でも御指摘いただいているところですので、検討させていただきます。

○三森座長 ありがとうございます。

事務局からほかにございますか。

○関谷課長補佐 最後に、参考資料1の次に参考資料2という1枚紙が付いておりますので、それを御覧いただければと思います。専門調査会の所掌の変更について（案）と書いてありますが、これは先週11日の食品安全委員会の親委員会で御了承いただいたものです。この（案）が取れたこととなりますが、動物用医薬品専門調査会と肥料・飼料等専門調査会の所掌を一部変更したいという内容になっております。

御承知のとおり、ポジティブリスト制度の導入に伴って、様々な評価要請案件がたくさんあって、なかなか評価案件を処理できてない状況がございます。先生方の御負担もかなり大きくなっているということもあります。一方、肥料・飼料等専門調査会は、現状では、それほど多くの案件がないという状況もありますので、動物用医薬品のうち抗菌性物質、あるいは飼料添加物と共通の成分、いわゆる対象外物質と呼ばれている食品衛生法でヒトに影響を与えないということが明らかなも

のがあるのですが、それについては肥料・飼料等専門調査会で御審議いただいてということで、両調査会でうまく動かしていきたいということで、このような所掌の変更をすることになりました。

先生方におかれましては、今年の 10 月に改選ということもありますので、その中で、この所掌変更を踏まえて例えば動物用医薬品が一部、肥料・飼料等専門委員会に移るようになりますので、動物用医薬品専門調査会の今までの経緯など御経験が、先生方に少し移籍していただくなど、そういったことも含めて今後検討していきたいと考えておりますので、よろしくお願いいたします。

以上です。

○三森座長 今、説明がありましたように、この 10 月の専門委員の改選に合わせて、動物用医薬品専門調査会で今まで審議されてきた品目のうち、抗菌性物質・抗生物質などについては、肥料・飼料等専門部会で分担して審議していただくということだそうでございます。

それに伴って、本調査会のメンバーの方たちで微生物学的リスクに関連するところの先生方は、肥料・飼料の調査会に移られることもあるということでございます。

この点について、何か御質問がありましたらお願いします。よろしいでしょうか。

そのほか、事務局、何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませんが、引き続き非公開の部に入らせていただきます。予定では 15 時 10 分からということになっておりますので、10 分間休憩をさせていただいて、準備をさせていただければと思います。よろしくお願いします。

○三森座長 それでは、本日は引き続き非公開に移りますので、またよろしくお願いしたいと思います。それでは、15 時 10 分を目途に御休憩をいただけたらと思います。

本日は、どうもありがとうございました。