

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第96回会合議事録

1. 日時 平成20年7月16日(水) 15:30～16:10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品(ホスホマイシン)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(ラフォキサニド、カルプロフェン、セフキノム、イミドカルブ)

(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、中村専門委員、能美専門委員、山崎専門委員

(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、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、
関谷課長補佐、田中評価専門官、井上係長

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成20年7月15日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書 ホスホマイシン

- 資料 3 (案) ホスホマイシンに関する試験一覧
- 資料 4 (案) 動物用医薬品評価書 ラフォキサニド
- 資料 5 (案) 動物用医薬品評価書 カルプロフェン
- 資料 6 (案) 動物用医薬品評価書 セフキノム
- 資料 7 (案) 動物用医薬品評価書 イミドカルブ
- 参考資料

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから、第 96 回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

本日は、吉田専門委員が御欠席でございます、16 名の専門委員が御出席です。

それでは、議題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 96 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 本日の議事は、動物用医薬品に係る食品健康影響評価と、その他ということになります。

資料の確認でございますが、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから資料は 1 ～ 7 までございます。

そのほかに参考資料として配付させていただいているものがあります。

資料 1 が「意見聴取要請（平成 20 年 7 月 15 日現在）」。

資料 2 が「(案) 動物用医薬品評価書 ホスホマイシン」。

資料 3 が「(案) ホスホマイシンに関する試験一覧」。

資料 4 が「(案) 動物用医薬品評価書 ラフォキサニド」。

資料 5 が「(案) 動物用医薬品評価書 カルプロフェン」。

資料 6 が「(案) 動物用医薬品評価書 セフキノム」。

資料 7 が「(案) 動物用医薬品評価書 イミドカルブ」。

その他、参考資料としまして、「農薬・動物用医薬品 オキシリニック酸に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について」という 1 枚紙を配付させていただいております。不足の資料等はございますか。

○三森座長 それでは、議題 1 に入らせていただきます。動物用医薬品の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。

○関谷課長補佐 それでは、資料2のホスホマイシンの動物用医薬品評価書を御覧ください。

この案件につきまして、最初に簡単に御説明いたしますと、ホスホマイシンナトリウムと、製剤の再審査に関しまして、平成17年8月に一度、この専門調査会で御審議いただきました。そのときに、ADIを設定することとし、必要な資料を要求するという審議結果が出ておりました、それに基づきまして、資料が提出されてきて、今回、ホスホマイシンの評価として、作成したということです。

その間に厚生労働省からホスホマイシンとしての評価依頼も来ておりますので、併せて行うということにさせていただきます。

このホスホマイシンについては、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定残留基準が設定されているものでございます。

資料2の1ページに概略が載っております。ホスホマイシンの開発の経緯というところがございます。23行目からありますが、ホスホマイシンナトリウムが牛用の注射剤として、ホスホマイシンカルシウムは、経口投与用の水産用の動物医薬品として承認されているということです。

今回、事前に御連絡しておりますように、ホスホマイシンについて提出された資料を御確認いただきたいと思いますと考えておりました、資料3のホスホマイシンに関する試験一覧というものがございまして、今回提出されました資料の詳細が一覧になっております。

これを見ていただきますと、ホスホマイシンナトリウムに関しましての急性毒性試験、資料3の一番上に急性毒性試験がございまして、これは経口のデータがございます。それ以外の投与経路もございしますが、急性毒性試験は、腹腔内あるいは静脈内投与のデータである。生殖その他につきましても、静脈内投与のデータということになっております。更に残留性試験についても水産用の医薬品に関する残留性の試験データが、今回付いていないということになります。

今日は、この中身に入る前に、ADIを設定する上で提出された資料で評価が可能かどうかというところを御検討いただきたいと思いますということで、本調査会にかけさせていただきます。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。ただいま事務局から御説明がありましたように、ホスホマイシンについては、過去に1回審議を行いまして、本調査会で審議した結果、AD

I 設定をするのに必要な資料を要求することになったわけですが、今回資料が提出されたことから、ホスホマイシンの評価書案が作成されたわけでございます。

しかしながら、資料の内容について確認したところ、事務局から説明がありましたように、資料3のとおり、毒性試験データはほとんどが腹腔内と静脈内投与のデータであって、ADI 設定に必要な経口投与毒性試験のデータがないということでございます。

事務局からの問い合わせの件でございますが、現時点で評価が可能かどうかということです。もう一点、評価ができない場合、経口データを要求する必要があるかどうか。この辺について御検討いただきたいということでございます。

いかがでしょうか。どなたか御意見、御質問などございましたらお願いしたいと思います。

どうぞ。

○津田専門委員 確かに、経口のデータは非常に重要だと思うのですが、現状で非常に難しければ、まず急性でさきほどありましたように、少なくとも静脈内、腹腔内は、経口よりは強く出るので。それに対するデータは、ほとんどはある。そのときに、大体、NOAEL がここに出ておりました 250mg/kg 体重/日くらいですか。

一方、微生物学的な影響が強いと思うのですが、微生物学的なものはきちんとされておりまして、これから計算すると、多分、0.016mg/kg 体重/日くらいなると思うのです。ということは発がん性試験がないことであることとか、ルートに対する不適切があるとか、そういったことを考えて 1,000 倍かけたとしても、それよりは十分低くて担保できるのではないかと思うのですが。

○三森座長 津田先生から、非常に前進的な御意見をいただきまして、いかがでしょうか。従来、当調査会において、ADI 設定をする場合には、原則として経口投与毒性試験のデータを基に NOAEL を出して ADI 設定をしてきております。今回のホスホマイシンに関しては、微生物学的な ADI がかなり低いところにあり、腹腔内、静脈内の亜急性毒性試験データから NOAEL を持って行って、そこに安全係数として、1,000 倍かけても更に微生物学的 ADI がかなり低いので、それで評価したらいかがかということでございます。

どうぞ。

○江馬専門委員 ホスホマイシンカルシウムが経口剤としてあり、データがそろっているわけですね。評価しようとしているのはナトリウム塩で、カルシウム塩とナトリウム塩で、それほど違わなければ、カルシウム塩で評価するというのも可能ではないかと思えます。

○三森座長 カルシウムの評価は、カルシウムのデータを見てからということですか。事務局、カルシウム塩のデータはそろっているのですか。

○関谷課長補佐 どこまでという問題があると思いますが、一応のものがあると聞いています。

○三森座長 カルシウム塩で発生毒性から慢性毒性試験のデータはありますか。

○関谷課長補佐 カルシウム塩の経口のデータが、詳しい内容は確認しておりませんが、あるということになります。

○三森座長 あるのですね。

○関谷課長補佐 どこまで揃っているか確認しておりませんが、カルシウム塩の経口毒性データがあると聞いています。ADI の設定で要求していた資料が提出されたので今回かけさせていただきましたが、事務局での資料の確認や整理が不十分な状態で御審議いただく形となってしまい申し訳ございません。それらの資料を求めてから再審議ということをお願いできたらと思います。

○三森座長 そうしましたら、私たち消費者は、食品を経口的に摂取しているわけですので、その基になる ADI 設定ですから、経口毒性試験のデータがあるということですので、そのデータを求めるということによろしいですか。

事務局これでおしまいになりますがよろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 この件については、これで終了ということをお願いします。こちらの手順が不適切で申し訳ございませんでした。

○三森座長 そうしますと、管理機関に経口毒性試験のデータを求めるということでまとめさせていただきますが、ホスホマイシンについては、ホスホマイシンカルシウムの経口毒性試験データについての資料が必要であるということに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、事務局、資料の要求手続をよろしく願いいたします。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。事務手続をとらせていただきます。

○三森座長 それでは、引き続き資料の説明をお願いしたいと思います。

○関谷課長補佐 そうしましたら、引き続き、次の資料 4～7 を続けて御説明させていただきます。

まず資料 4 のラフォキサニドですが、資料 4～7 につきましては、確認評価部会で御了承いただいた案件について、専門調査会に御報告をして了解をしていただくというもので

ございます。

まず、資料4のラフォキサニドですが、3ページを御覧いただきますと、審議の経緯が
ございます。第5回と第6回の動物用医薬品専門調査会確認評価部会で御審議いただき、
了承されておまして、今回、専門調査会に御報告させていただいております。

ラフォキサニドにつきましては、寄生虫駆除剤ということで、国内の使用はございませ
んが、ポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準が設定されております。

今回の評価書案につきましては、EMAのレポートを基に、整理をさせていただいており
ます。12ページにADIの設定についてということで、イヌの13週間亜急性毒性試験にお
けるNOAELを採用いたしまして、慢性毒性/発がん性試験がないということと、毒性影響と
して神経毒性が出ているということで追加の安全係数10といたしまして、0.0004mg/kg体
重/日ということで設定したという内容になっております。

下位先生から御指摘を受けておりますが、11ページの遺伝毒性の表において、用量がい
ずれも不明ということになっておりますので、これは事務局で、できる限り確認し、追記
をさせていただければと考えております。

続きまして、資料5になりますが、カルプロフェン、こちら2ページにありますよう
に、第5回及び第6回の確認評価部会で審議・了承をいただいて、今回専門調査会に御報
告させていただいております。

カルプロフェンは、非ステロイド系の抗炎症薬ということになります。動物用医薬品と
しては、対象は馬と牛ということになります。我が国において承認されているものはござ
いませぬ。ポジティブリスト制度の残留基準値が設定されております。

この評価書はEMAのレポートを整理したものとなっております。

10ページに移らせていただきます。食品健康影響評価といたしましては、遺伝毒性試験
におきまして、遺伝毒性はないと考えられ、発がん性試験においても、発がん性が認めら
れていないということでADIを設定するというようにしております。

NOAELは、ラットの2年間慢性毒性試験の1mg/kg体重/日を採用しまして、安全係数と
して100を適用して、ADIは0.01mg/kg体重/日と設定することが適当と判断されてお
ります。

これについても先ほどと同様に、9ページの用量について事務局でできる限り確認いた
したいと思っております。

○江馬専門委員 11ページにNOELと書いてあるのは、NOAELではないですか。

○関谷課長補佐 NOAELの間違いです。訂正させていただきます。

続きまして、資料6のセフキノムも同様に、第5回、第6回の確認評価部会で御了承いただいております。

6ページに概要が載っておりますが、硫酸セフキノムは、セフェム系の抗生物質ということで、牛それから豚にも使われるということでございます。我が国では牛の肺炎を適応症として、動物用医薬品の承認を受けているということになります。

ポジティブリスト制度に伴う残留基準値が設定されております。

本評価書は、EMAのレポートを基に整理をしております。

20ページに、食品健康影響評価があります。15行目～17行目ですが、ADIについては、90日間の亜急性毒性試験（ラット）を採用しております。NOAELの25mg/kg体重/日に安全係数1,000をかけております。これは追加の係数として慢性毒性／発がん性試験を欠いているということで、10を適用しております。

更に、これが抗生物質ということで、微生物学的ADIを算出してございまして、VICH法で算出したところ、21ページにありますように、0.001379mg/kg体重/日ということで、微生物学的ADIがより低くなってございますので、最終的には、セフキノムのADIとしては微生物学的ADIから0.0014mg/kg体重/日と設定をするという内容になっております。

資料7、イミドカルブですが、こちらは第6回の動物用医薬品専門調査会確認評価部会で御審議いただきました。

イミドカルブは、寄生虫駆除剤ということで、我が国では承認はないのですが、海外では、牛、馬、羊、イヌのバベシア症等の治療に20年以上使われているというようなことです。

本評価書は、JECFA、EMA、APVMA、NRAというところからの資料を整理したものでございます。

14ページに食品健康影響評価がありまして、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることからADIを設定することは可能としております。

10ページに記載がございまして、90日間の亜急性毒性試験、これはイヌのデータですが、これをEMA等でも採用してございまして、今回につきましても、それを採用しまして、安全係数としては、28行目にありますように、発がん性試験が必ずしも十分ではないというようなことから、それらのことを考慮しまして、1,000をかけるということが望ましいとされてございまして、最終的に0.005mg/kg体重/日というADIを設定するという内容になっております。

イミドカルブにつきましては、12ページの下に表1、*in vitro*試験の遺伝毒性試験があ

ります。脚注の（２）について、下位先生から、日本語的に何を言っているか意味がわからないという御指摘をいただきまして、これについては事務局で、修文をさせていただければと思うのですが、この修文を評価書に反映するのが間に合っておりませんで申し訳ございません。

12 ページの 22 行目からの内容ですが、S9 を添加しない試験では、「明らかに」は、「有意に」ということで、「有意に構造異常の細胞が増加した。」とさせていただきたいと思えます。「この発生頻度は、これまでの対照群」と記載しておりますが、原文は historical control ということですので、「背景データ」と訳させていただきます。「背景データの範囲であったが、JECFA はその背景データを妥当とは考えなかった」ということになっております。

「S 9 を添加し、44 時間反応させた実験 2 及び 3 では、ともに、」の次は「染色体異常」と記載してありますが、原文は「numerical aberrations」ということで、「数的異常を示した細胞の頻度の増加は、統計学的に有意であった」と修文させていただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 既に確認評価部会で評価が終わっているものでございますが、ただいま 4 番目のイミドカルブについては、12 ページの 22 行からの脚注に、下位先生から少し文章が理解しにくいということで、事務局から修文案が出ましたが、下位先生この内容でよろしいでしょうか。

○下位専門委員 最初、この文章だけを見たときはわからなかったのですが、あとで送っていただきました資料を見まして、一応納得いたしました。書き方を少し変えていただければ、もっとわかりやすくなると思います。

○三森座長 そうすると、下位先生から事務局に修文案をお渡しいただけますでしょうか。事務局が提案されています文章を更に直しても結構です。

○関谷課長補佐 では修文お送りいたしますので、御確認いただければと思います。

○三森座長 それ以外に、ラフォキサニド、カルプロフェンですか、資料 4、資料 5、これに付いては、遺伝毒性試験の用量が記載されておられませんね。資料 4 のラフォキサニドに関しては、11 ページの遺伝毒性試験の用量が抜けておりますので、これは事務局が原典を探して、可能な限り追記するというところでございます。

資料 5 のカルプロフェンにつきましても同様に、8 ページから 9 ページに遺伝毒性試験のデータが載っておりますが、用量が記載されておられませんので、これも事務局で調べさせていただきたいということでございますが、それ以外について何かございますか。

どうぞ。

○中村専門委員 本質的な話ではなくて「てにをは」の話になって申しわけないのですが、資料6の19ページ、10行目ですが、*Proteus* spp.、*Bacteroides* spp.ですが、下の表13ではsp.になっていて、資料2の21ページ、ここではspeciesとなっています。私はspp.だと思うのですが、統一された方がよろしいかと思えます。

○三森座長 事務局よろしいですか。

○関谷課長補佐 各国際機関の評価書の記載でspp.なのかsp.なのかを確認して修正の必要なところを修正したいと思います。

○三森座長 ほかにございますか。どうぞ。

○寺本専門委員 確認評価部会で評価が済んだということなのですが、誤字というか、訂正漏れがありますので直していただきたいのですが、1つは資料7の11ページの23行に、真ん中より少し右に、発情前期の初日及び交配尾直後を、交尾直後にしていただきたいと思えます。

もう一つが資料6ですが、5ページの要約の12行で「及び催奇形成試験における」の「成」の字が違っていますので、直していただきたいと思えます。

○三森座長 事務局よろしいですか。

○関谷課長補佐 はい。修正いたします。

○寺本専門委員 もう一点あるのですが、資料7に戻っていただきたいのですが、11ページで、生殖発生毒性関係の記載があるのですが、例えば(1)の3世代繁殖毒性試験の結論の部分ですが、19行で、JECFAではということが入れられたようなのですが、これだとJECFAの結論を書いている形になっていて、この調査会での結論という形でなくなっていると思うのですが、いかがなのでしょう。以前にこういう記載の仕方をした場合は、単なる翻訳になるので、この確認部会の中での結論として記載した方がよいのではないかということが議論されたような気もしているのですが、こういう結論の書き方が、今日出てきた評価書のそれぞれで一致していないので、統一するということを含めて検討していただきたいと思えます。

○三森座長 事務局、資料7のイミドカルブですが、JECFAではこう評価しているというのがその前のページからもありますね。10ページの31行目、確認評価部会では、当確認部会としてこうだという形で文章を直していた経緯がありますね。そうすると、ここも合わせなければいけないですか。

○関谷課長補佐 確認をしまして、そこは統一させていただきます。

○三森座長 そのほかございますか。

なければ幾つか修文するところがございますが、事務局と座長に預らせていただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それでは、ラフォキサニド、カルプロフェン、セフキノム、イミドカルブについては、資料4、5、6、7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、必要に応じまして御意見を伺いたいと思いますので、よろしく御協力をお願いしたいと思います。

それでは事務局、作業をよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 わかりました。本日御意見をいただいた内容について、座長の御指示をいただきながら、事務局で内容を修正いたしまして、各委員々に御確認いただいで行きたいと思います。

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・情報で寄せられた意見への対応については、事務局で内容と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考えております。

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。

○関谷課長補佐 続きまして、1枚紙でお配りしておりますオキシソリニック酸の食品健康影響評価に関する審議結果案についての御意見・情報の募集結果についてということで、こちらの専門調査会で御議論いただきまして了承いただいた評価書案につきましては、御意見・情報の募集、いわゆるパブリックコメントの手続をしたところ、ここに御意見・情報の概要に書いております内容で、御意見が提出されましたので、それに対する回答として回答案を今日御提示させていただいております。

御意見の内容は、「耐性菌の評価はどうなっているのでしょうか。ウメ、モモに新たに使えることを認めるようですし、出てこない理由がよくわかりません。別にやる場所が？それとも何か理由が？生物学的 ADI というものが計算されていますが、ここは耐性菌は関係ないのでしょうか。VICH ガイドラインというものに出てこないのでしょうか。耐性菌が出やすく有名なのにまったく触れられないというのは不思議なのですが。」という内容です。

回答案としましては、抗菌性物質が、動物用医薬品等として使用された場合に選択される薬剤耐性菌を介した影響の評価については、現在、飼料添加物として指定されている抗

菌性物質及びそれらと同系統の動物用医薬品、並びに薬事法に基づく承認や再審査を行おうとする動物用医薬品に関して、ワーキンググループで評価を行っているというところでは、

今回のオキシリニック酸に関しては、厚生労働大臣から意見の聴取があった「残留基準を設定すること」について評価を行ったものでありますので、薬剤耐性菌に関する評価は含まれておりませんが、オキシリニック酸等の現時点でワーキンググループの評価対象になっていないものについては、国際機関等における検討状況、国内外における科学的知見等を踏まえた上で、関係省庁とも連携をし、評価実施の必要性等について、今後とも検討していく必要があると考えております。

なお、微生物学的 ADI については、VICH ガイドラインで定められた方法により算出しておりますが、これはヒトの腸内細菌叢に対する影響を評価したものとなっております。

今回の御意見は、使用方法等のリスク管理措置にも関係する内容であることから農林水産省に情報提供しますという回答案を作成しております。

以上です。

○三森座長 ただいまの御説明に関して、コメント、御質問などがありましたらよろしくお願いたします。

井上先生あるいは戸塚先生から何かコメントはございますか。よろしゅうございますか。

ないようですので、事務局、そのほか何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませませんが、本日引き続き、非公開の専門調査会を開催します。時間が少し過ぎてしまっているのですが、5分休憩をとらせていただいて、15分から始めさせていただきますと思いますが、よろしいでしょうか。

○三森座長 それでは、引き続き非公開に入りますので、16時15分をめぐりにお集まりいただきたいと思います。

どうもありがとうございました。

(休 憩)