

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 第 14 回会合議事録

1. 日時 平成 16 年 7 月 22 日（火） 10:00～11:58

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢－粘膜病 2 価・牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合ワクチン（“京都微研”キャトルウイン-6）の食品健康影響評価について
- (2) 鶏サルモネラ症（油性アジュバント加）不活化ワクチン（オイルボックスSET）の食品健康影響評価について
- (3) 塩酸ラクトパミンに関する食品健康影響評価について
- (4) その他

4. 出席者

（専門委員）

三森座長、青木専門委員、明石専門委員、江馬専門委員、大野専門委員、菅野専門委員、鈴木専門委員、寺本専門委員、林専門委員、

（食品安全委員会委員）

寺田委員長、小泉委員、坂本委員、寺尾委員、本間委員、見上委員

（事務局）

齊藤事務局長、一色事務局次長、村上評価課長、富澤評価調整官、大石課長補佐、平野係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 16 年 6 月 21 日現在）

- 資料 2 牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢－粘膜病 2 価・牛パラ  
インフルエンザ・牛RSウイルス感染症・牛アデノウイルス感  
染症混合ワクチン（“京都微研”キャトルウィン-6）の食品健康  
影響評価について（案）
- 資料 3 鶏サルモネラ症（油性アジュバント加）不活化ワクチン（オイ  
ルバックスSET）の食品健康影響評価について（案）
- 資料 4 第12回動物用医薬品専門調査会における確認依頼事項
- 資料 5 塩酸ラクトパミンの食品健康影響評価について（案）
- 資料 6 プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分と  
する牛の発情周期同調用膈内挿入剤に係る意見の募集結果に  
ついて（案）
- 資料 7 家畜への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食  
品健康影響評価に関する評価指針（案）

## 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14回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたしたいと思っております。

本日は、井上専門委員、嶋田専門委員、津田専門委員、中村専門委員、長尾専門委員、藤田専門委員の6名が御欠席でございまして、9名の委員が御出席でございます。

また、本日は、食品安全委員会から寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、見上委員、坂本委員、本間委員に御出席いただいております。

議事に入る前に、7月に事務局に人事の異動がございましたので、事務局より御紹介をお願いいたします。

○富澤評価調整官 それでは、事務局より御紹介させていただきます。7月1日付で事務局長が新任の齊藤局長に代わりましたので、御紹介させていただきます。

○齊藤事務局長 御紹介いただきました齊藤でございます。7月1日付をもちまして、事務局長に任命されました。各先生方には、これまでもいろいろもお世話になっておるわけでございますけれども、引き続きまして食品安全委員会の業務に御協力を賜ればと思っております。私ども、事務局といたしましても、委員の先生方のお仕事が少しでもやりやすくなる活動を、できる限り御援助させていただくように努めてまいりたいと思っておりますので、よろしくお願い申し上げたいと思っております。

また、ただいまごあいさつ申し上げましたけれども、評価課の宮寄調整官が同じく富澤に、7月6日付をもちまして交替となっております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。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14回「動物用医薬品専門調査会議事次第」が配布されておりますので、ごらんいただきたいと思います。

本日の会議は、開催通知でも御連絡いたしましたように、非公開での開催となっております。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。

○大石評価課長補佐 では、本日の議事について御説明いたします。

議事の1番は、牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢-粘膜病2価・牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合ワクチン（“京都微研”キャトルウィン-6）の食品健康影響評価について。

議事の2番が、鶏サルモネラ症（油性アジュバント加）不活化ワクチン（オイルバックスSET）の食品健康影響評価について。

議事の3番が、塩酸ラクトパミンに関する食品健康影響評価について。

この件につきましては、前回からの継続案件でございます。

それから、その他となっております。

なお、本会議は「食品安全委員会の公開について」に基づきまして、「企業の知的財産等が開示され特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから非公開で開催しております。

また、本会議に関連する情報といたしましては、議事次第の下の部分の※のところにありますような扱いになりますので、御承知おきいただきたいと思います。

続きまして、配布資料の確認をさせていただきます。本日の配布資料としては、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それぞれ1枚紙でございます。

それから、資料として7点ございます。資料1～7でございます。

そのほかに、参考資料の冊子、概要の冊子と冊子が配られているかと思います。

申請者が作成いたしましたフルセットの資料については、お席の前に配置させていただきましたので、適宜御利用いただければと思います。

資料の中身ですが、資料1番が意見聴取要請についてでございます。農林水産大臣、及び厚生労働大臣から、食品安全委員会委員長あてに意見を求められたもののうち、当専門調査会で審議することが適当とされた案件の一覧でございます。

資料 2 は、先ほどの議題で説明いたしました、議題 1 の京都微研キャトルウィン-6 の食品健康影響評価についての案でございます。

資料 3 が、オイルボックス S E T の食品健康影響評価についての案でございます。

資料 4 が、第 12 回、動物用医薬品専門調査会における確認依頼事項でございまして、これは議題の 3 に関連します、塩酸ラクトパミンの食品健康影響評価に関連しまして、前回の調査会での御議論の中で確認依頼があった事項をまとめた資料でございます。

資料 5 番が、塩酸ラクトパミンの食品健康影響評価についての案でございます。前回御指摘いただいた部分や、後日御指摘いただいた部分を赤字で加筆訂正をしております。

資料 6、これはプロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用腔内挿入剤に係る意見の募集結果についてでございますが、これは前回の調査会でとりまとめていただきました評価書案について、先日まで御意見の募集を行いましたところ、2 通、3 件の御意見がございましたので、これに対する回答対応の案でございます。

資料 7 は、家畜への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価に関する評価指針（案）でございます。

これは、6 月 23 日の動物用医薬品、それから肥料・飼料等合同専門調査会、いわゆる薬剤耐性菌に関するワーキンググループで、指針案がとりまとめられて現在意見募集を行っておるものでございます。

参考資料の冊子につきましては、緑のものが、1～26 のタグが付いておりますが、1～17 が議題 1 に関する資料。18～26 が議題 3 に関する資料の参考資料でございます。

これは事務局で収集いたしました関係論文や、海外の評価文書等になります。

それから、ピンクの冊子でございますが、これは議題 1 のキャトルウィン-6、議題 2 のオイルボックス S E T、議題 3 の塩酸ラクトパミンの概要の冊子になります。

塩酸ラクトパミンにつきましては、前回から一部内容が追加されております。資料については以上でございます。

○三森座長 資料の確認、よろしいでしょうか。それでは、議題 1 に入らせていただきます。牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢-粘膜病 2 価・牛パラインフルエンザ・牛 R S ウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合ワクチン（“京都微研”キャトルウィン-6）の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。

○大石評価課長補佐 それでは、御説明させていただきます。この製剤については、今回

初めて御審議いただくものでございますが、まず簡単にワクチンの説明をさせていただきます。ピンクのファイル、概要の冊子でございますが、最初の部分のキャトルウィン-6というところの4ページ、ページが見えなくなっておりますが、概3の後のページでございますが、A4横の表が、細かい字で申し訳ございませんけれども、付いているかと思いません。

このワクチンは、ウイルスとしては5種類の、計6株のウイルスを含んでおりますが、既に5種類のウイルスを含んだ生ワクチンというものが、右側でございますけれども、国内で承認、使用されております。効能効果は、主剤として使用されているウイルス感染症の予防ということでございまして、本ワクチンは、左側のカラムにあるものが本ワクチンの組成でございますが、効能効果はこれまでのものと同じでございますが、違うところは牛ウイルス性下痢-粘膜病ウイルスが2つの株を用いているところ、それからこれを不活化しているところが違っております。

これが生ワクチンですとウイルスが子牛に感染して、免疫寛容となった子牛が出産されるという問題があり、この点を改善するためということで、こういう組成にしているということでございます。

それから、効能効果につきましては、同じ概要の29ページの「8 薬理試験に関する資料」というのがございまして、ここから後ろに当たりまして、攻撃試験あるいは抗体の応答試験というようなものの成績が示されておりました、また34ページからは臨床試験、野外で使用した場合の抗体応答を見た試験等の成績が示されておりました、中和抗体の上昇、あるいは発症防止、あるいは症状の軽減が認められて、効果が確認されたということでございます。

それでは、資料2を見ていただきまして、資料2で御説明したいと思います。資料2は、牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢-粘膜病2価・牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合ワクチン（“京都微研”キャトルウィン-6）に関する食品健康影響評価についての案でございます。資料の構成、及び内容について、要点のみ説明させていただきます。

1. でございますが、ここはワクチンの説明でございます。先ほどから説明しておりますように、今回の製剤は生の4株と不活化の2株のウイルスの6種混合ワクチンということでございます。いずれのウイルス株も国内で分類されたものに由来してございまして、各種細胞で継代培養により弱毒化されて、限界希釈法によってクローニングされております。

また、不活化成分であります、BVDウイルスは、紫外線で不活化されております。最

終的には、これらを混合して使用し、ホルマリン、あるいはアジュバント等は含まれておりません、ということを説明しております。

それから、2. のところは、それぞれの病気に、ワクチンの対象疾病について説明しておりますが、ここの説明は主に成書から引用して要点のみを書いたつもりでございます。

ちょっと飛びまして、3. になります。3. は2 ページの下の方になりますが、安全性に関する知見についてとしてまとめております。

(1) が、ヒトについての安全性についてということでございますが、また1 ページめくっていただいて、3 ページの上の方にありますが、当ワクチンに含まれるウイルスは、すべて現在のところ人獣共通感染症の病原体とはされておらず、したがって、ヒトに対する病原性についての報告はないということを説明しております。

それに加えて、MEDLINE 等で検索した範囲で得られた、それぞれのウイルスについての知見をその下に記載しております。

まず①ですが、牛ヘルペスウイルスの1です、BHV-1 でございますが、ヘルペスウイルスは非常にたくさんの種類がありまして、ヒトに病原性を持つものもありますが、多くは宿主特異性を持つとされております。この理由は完全には解明されておきませんが、受容体結合性あるいは細胞内の挙動、あるいは抗インターフェロン作用等が関連する可能性があるのではないかという報告がございましたので、それに基づいて記載をしております。

②でございますが、牛パラインフルエンザウイルス3でございます。これにつきましては、ヒトパラインフルエンザウイルスの生ワクチンの開発の一環として、牛パラインフルエンザウイルス3が利用できないかという報告がございまして、ヒトボランティアに感染試験が実施された知見がございました。幼児を含めて、病原性は認められなかったとの報告がございました。また、各種タンパク質の組み換えウイルスを用いた試験から、核タンパク質が種特異性に関与する可能性を示唆した報告がございました。

③ですが、牛RSウイルスでございます。これにつきましては、エンベロープタンパク質、あるいは非構造タンパク質が宿主特異性に関与する可能性を示唆した報告がございましたので、記載しております。

④は、アデノウイルスの7でございます。アデノウイルスは広範に存在が確認されておりますが、これも明確な宿主特異性の機構は解明されておきませんが、牛のアデノウイルスがヒトには病原性を示さず、遺伝子治療のベクターとしての利用の可能性について検討されているという報告がございましたので、それを用いた記載にしております。

⑤ですが、BVDウイルスでございますが、これもヒトへの病原性はないとされておりますが、更にこのワクチンでは不活化されておりますので、感染力のあるウイルスは含有していないということを説明しております。

(2)でございますが、ウシにおける安全性試験、これは申請資料でございますが、それを要約したものでございまして、4ページの真ん中の(2)のちょっと下の①が妊娠牛における安全性試験の概要をまとめたものでございます。5ページに②として、子牛における安全性試験の概要をまとめてございます。いずれも、臨床症状や血液検査のほか、注射部位の局所反応が観察されておりますが、いずれもそのほかの異常は認められなかったとされております。

5ページの中ほど、3の臨床試験でございますけれども、臨床試験においても接種個体への異常所見や対照群の抗体上昇は認められなかったという結果でございました。

(4)その他でございますが、ここには従来どおり弱毒化の確認や、コンタミの規格が定められておりまして、実施されておりまして、いずれも問題はなかったということを記載してございます。

4. が、最後の食品健康影響評価の原案でございます。これについては、御説明は以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。まず、本日御欠席の委員から、何かコメントは来ておりますでしょうか。

○大石評価課長補佐 特にございませんでした。

○三森座長 では、内容を順次見ていきたいと思っております。まず、1番目の伝染性鼻気管炎などの混合ワクチンについてはいかがでしょうか。

4種の生ワクチンと、あとは牛のウイルス性下痢-粘膜病ウイルス2株の不活化ワクチンということですが、よろしいでしょうか。

○明石専門委員 修文をする暇がなかったので、ちょっと連絡を取らないで悪かったんですが、この席で修文をさせていただいてよろしいですか。

○三森座長 どうぞ。

○明石専門委員 1番の本文5行目、牛ウイルス性下痢-粘膜病、とありますがウイルスが付いていますので粘膜病を外してください。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○明石専門委員 それと、BAVと略称されているのですが、通常アデノウイルスの場合は、BA d Vというふうに、小さい小文字のdを入れています。特にこの文章でこれをと

おすということであれば問題ないと思うのですが。

○三森座長 ほかにございますか。

ないようでしたら、2番目のワクチンの対象疾病について、この①、牛伝染性鼻気管炎については、いかがでしょうか。

○明石専門委員 修文をよろしいですか。原因ウイルスと書いてあるので、1行目の牛伝染性鼻気管炎の後ろにウイルスを入れていただければと思います。

○三森座長 ほかにどうですか。

なければ、次の牛ウイルス性下痢-粘膜病についてですが、ここはいかがでしょうか。

ないようでしたら、2ページ目の③、牛パラインフルエンザについて、ここはいかがでしょうか。

次の4番の牛RSウイルス感染症について、ここはいかがでしょうか。その下から2行目のところは、先ほどの明石先生の御指摘で、BAdVという名前にかわりますか。

○大石評価課長補佐 統一したいと思います。

○三森座長 統一してください。

次の牛アデノウイルス感染症について、ここはいかがでしょうか。今のBAdVのところは変更するということですが、それ以外に。

ないようでしたら、2ページが一番下、キャトルウィン-6の安全性に関する知見についてに移ります。

まず、ヒトに対する安全性についてですが、いずれも人獣共通感染症とはみなされていないということですが、まずBHV-1、牛ヘルペスウイルス1型、これについてはいかがでしょうか。

②のBPV-3、牛パラインフルエンザ3型についてですが、ここはいかがでしょうか。

次の③のBRV、牛RSウイルス、これについてはどうでしょうか。

○明石専門委員 2行目のまたの次に「BRVのゲノムをHRVのエンベロープタンパク質領域をコードするRNAで組み換えた組み換えウイルス」としていただいた方が、文書としていいと思います。

○三森座長 BRVのゲノムをというふうに入れるんですね。

4ページの④、牛アデノウイルス7型、ここはいかがでしょうか。これは病原性を示さないと書いておりますので、問題ないと思いますが、次の⑤のBVDV、これについてはどうでしょうか。紫外線照射により不活化されているということです。



なければ、次の（２）のウシにおける安全性試験、ここに入りたいと思います。

①が妊娠牛、②が子牛についてです。この項についてはいかがでしょうか。

なければ、次の５ページ、（３）臨床試験に入りますが、この臨床試験についてはいかがでしょうか。

次の（４）その他、これは規格についての確認ですけれども、いかがですか。

ないようでしたら、食品健康影響評価についてとりまとめたいと思います。

牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢－粘膜病２価・牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合ワクチンに関す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きまして審議を行った結果、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いうことで、よろしゅうございますか。

ありがとうございました。

それでは、ただいまの審議結果につきまして、私の方で事務局の協力を得ながら資料２を基にした報告書を作成しまして、各専門委員に御意見を求めた上でとりまとめたいと思っております。

では、事務局作業をお願いいたします。事務局、今後の作業については、何かございますか。

○大石評価課長補佐 今日いただきました御意見、変更点がございましたので、修文いたしまして、座長に相談させていただきながら内容を修正して確認させていただきたいと思っております。

それから、評価書については、通常どおり委員会に報告後、意見情報の募集の手続を始めたいと思います。

○三森座長 では、次の議題に進みたいと思います。議題２、鶏サルモネラ症（油性アジュバント加）不活化ワクチン（オイルボックスSET）の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します。

○大石評価課長補佐 それでは、鶏サルモネラ症（油性アジュバント加）不活化ワクチン（オイルボックスSET）について説明させていただきますが、これも今回初めて御審議いただくものでございます。

また、簡単に当ワクチンの説明をさせていただきます。ピンクの冊子で真ん中になると思いますが、オイルボックスSETとタグが付いておりますが、そこの概要の４ページをお開きください。鶏のサルモネラに関しましては、菌株が異なります複数種の不活化ワク

チンが国内で既に承認、使用されておりますが、効能・効果は鶏の腸管におけるサルモネラ・エンテリティディス及びサルモネラ・ティフィムリウムの定着の軽減ということでございます。

概要の 22 ページから、同じように薬理試験 8 といたしまして、攻撃試験あるいは概要 30 ページからは臨床試験についての記述がございましたが、攻撃試験では、抗体価の上昇、あるいは臓器、盲腸便からの菌回収の低減が認められたと。それから、臨床試験でも、同様の効果が認められたということであったということでございます。

このワクチンは菌の感染の定着を完全に排除はできないものの、低減する効果があるということでございます。

効能・効果、概要については、以上でございますが、それでは資料 3 に基づきまして、説明を進めさせていただきます。資料 3 は、鶏サルモネラ症（油性アジュバント加）不活化ワクチン（オイルボックス S E T）の食品健康影響評価についての案でございます。

まず、1. でございますが、サルモネラ及びサルモネラ症といたしまして、サルモネラ菌についての説明、それから食中毒についての説明をしております。

サルモネラはヒトの食中毒原因菌としてよく知られておりまして、日本においても毎年発生例が報告されているということ。

サルモネラについては、血清型ごとに宿主域や病原性が異なることから、血清型で呼ばれることが多く、食中毒等の原因菌として最も検出例が多いものはサルモネラ・エンテリティディスということ。

それから、この菌は鶏に感染しても、通常不顕性感染であり、汚染された糞便との接触等により、食品が汚染され、あるいはまだ日本では発生率は低いものの、直接鶏卵内が汚染される場合もあるとされております。そういったことを説明してございます。

2. については、ワクチンについての説明でございます。この製剤は、ホルマリンで不活化された 2 株のサルモネラ・エンテリティディスと、1 株のサルモネラ・ティフィムリウムを主剤としておりまして、アジュバントとして流動パラフィンを含有している不活化ワクチンであること。それから、そのほかに乳化剤を含んでいるということ。ただ、これらは既にこの調査会において御審議いただきました、ほかのワクチンに含有されていたものと同じ成分であるということを説明してございます。

2 ページの上の部分の 3. オイルボックス S E T の安全性に関する知見等についてでございますが、(1)としてヒトに対する安全性についてということで記載されております。このワクチンの主剤、サルモネラ・エンテリティディス、それからサルモネラ・ティフィ

ムリウムは、ともに食中毒菌であります。発症には生菌の感染、増殖が必要でありますので、このワクチンは不活化されているために病原性はないということを説明しております。

(2) は、鶏における安全性試験の成績の概要でございます。局所反応の観察を含めた観察が実施されております。接種方法として、筋肉内注射と頸部皮下注射が検討されておりますが、頸部皮下注射では、44 週後に、肉芽組織、繊維増生が消失して、その他の所見が軽度となっております。筋肉内注射では 56 週の試験期間中にアジュバントの消失が確認できなかったということでもあります。このためこのワクチンの用法としては、頸部皮下接種に限定して、更に 44 週の休薬期間を設定しております。ということの概要を説明しております。

それから、3 ページの (3) 臨床試験でございますが、3 種の採卵用鶏に対する臨床試験が実施されておりますが、特に異常は認められていなかったという結果でございます。

(4) その他でございますが、前のものと同じように、規格で不活化の確認の試験、それからコンタミの否定の試験、それから鶏を用いた安全性試験が設定されているということを書いてございます。

4. が、食品健康影響評価の原案でございます。

資料の説明は以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。まず、本日御欠席の委員から、何かコメントはありましたでしょうか。

○大石評価課長補佐 何点か指摘をいただいておりますが、既にこの中に反映させてございます。

○三森座長 わかりました。それでは、内容を順次見ていきたいと思っております。1 ページの「1. サルモネラ及びサルモネラ症について」、ここはいかがでしょうか。

○青木専門委員 ちょっとわからないので教えてほしいのですが、S. Enteritidis の S E というのは、E が大文字になっている。あと S T も大文字なんです。どういう場合に T を大文字に、例えば、Infantis の場合は I を大文字と、これはどういう仕分で決められているのですか。そのあたりの分け方というのは、何か決まっているんですか。最近こういう表現が多いのですが、どういう定義なのか教えていただきたいと思っております。

○三森座長 明石先生、お願いします。

○明石専門委員 私も専門ではないのですが、サルモネラの場合には、動物に病原性を示すのはほとんどそこに書いてありますように、S. enterica subsp. enterica の一菌

種になっています。そのかわり血清型がいっぱいあるので、以前は血清型をすべて菌種として登録していたのですが、一菌種にまとめたために、全部 serovar として 2,500 型以上 登録されています。

菌種名についてはイタリック体で、subsp はローマン字体ですので、直してください。5 行目です。それで enterica までイタリック字体で、その後 serovar についてはローマン字体で記載し、最初の頭文字を大文字にするという約束事になっています。

○青木専門委員 ありがとうございます。

○三森座長 事務局よろしいですか。

○大石評価課長補佐 はい。

○三森座長 ほかにございますか。

なければ、2 番目の鶏サルモネラ症（油性アジュバント加）不活化ワクチン（オイルボックス S E T）について、ここはいかがでしょうか。

ホルマリンで不活化されており、アジュバントとして流動パラフィンとポリソルベート、それにモノオレイン酸ソルビタンが使用されているということですね。既に不活化ワクチンについては、この辺のディスカッションを終わっておりますので、問題がなければ次に行きたいと思いますが、2 ページの 3. オイルボックス S E T の安全性に関する知見について、（1）ヒトに対する安全性について、ここはいかがでしょうか。不活化されており、いずれも感染力を有していないということでございます。

なければ、2 番目の鶏における皮下投与による安全性試験、ここはいかがでしょうか。不活化ワクチンを接種しても、44 週後以降には消失しているということですね。病理組織学的な検査では、肉芽組織も軽減してきているということです。あと接種部位は、頸部皮下に限定されているということです。

なければ、次の（3）臨床試験、ここはいかがでしょうか。

（4）その他、この項は規格についての確認だと思いたすが、いかがですか。

なければ、4 番目の食品健康影響評価についてということでございますが、このような文章が書いてございますけれども、事務局にお伺いします。第 3 パラグラフの接種部位の局所反応についてはというところですが、今までの調査会での議論では、剖検で病変が確認されなければよかったのでしょうか。それとも、病理組織学的に病変がなくなったというところを取っておりましたか、休業に関しては、どちらでしたか。

○大石評価課長補佐 明確な物差しというか、病理で何も反応がないまで見なさいということはないんですけれども、前回の事例でいきますと、病理組織学的所見で修復過程に入

っているところまで取っていただいたと思います。

○三森座長 アジュバントが残っていないということが確認されればよろしいということですね。そうすると、その第3パラグラフのところですが、ワクチン接種の影響が剖検で観察できなくなったと、これはよろしいですか。前のページのところは、44週後で肉芽組織は消失しと書いてありますので、問題なければこのままでいきますが。

○大石評価課長補佐 それでは、組織学的所見も加えて記載することにいたしましょうか。

○三森座長 剖検ならびに組織学的検査でということですか。

では、確認させていただきます。この報告書について文言の修正が幾つかありましたけれども、鶏サルモネラ症、不活化ワクチンに関す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、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いうことで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、ただいまの審議結果については、私の方で事務局の協力を得ながら、資料2を基にした報告書を作成し、各専門委員に御意見などを求めた上でとりまとめたいと思います。いかがでしょうか。

(「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ます。事務局は作業をお願いいたします。

○大石評価課長補佐 それでは、今の修文等をさせていただきますして、座長に相談いたしながら内容を修正いたしたいと思います。

それから、評価書(案)につきましては、委員会に報告して、意見、情報の募集の手続きをして、パブリック・コメントに寄せられたご意見についての対応については、また必要がございましたらここへお諮りしたいと思います。よろしくをお願いいたします。

○三森座長 よろしいですね。それでは、次の議題に進みたいと思います。

議題の3に入らせていただきます。塩酸ラクトパミンの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。

○大石評価課長補佐 それでは、御説明いたします。議題3は、前回からの継続案件でございます。まず、資料4をごらんいただきたいと思います。前回の御審議いただいた中で、幾つか確認をしてほしいという事項がございまして、宿題をいただいております。これについて事務局で整理したものが、資料4でございます。

まず、1枚目の「①可食部の残留について」とありますが、ここは前回の評価書で吸収・排泄・代謝のところ、腎臓、肝臓中の代謝物について残留の表を作成しておりましたが、可食部についても記載するようにとの御指摘をいただきましたので、確認だけしていただきたいのですが、資料5の評価書案の3ページから4ページにかけて、赤字で記載してある部分がそうですが、ブタ及びウシにおける体内分布を追加記載しております。内容につきましては、変更点として後ほど御確認していただきたいと思います。それから、もう一度また資料4に戻っていただきたいと思います。資料4の②は「ウシ、ブタに対する肥育効果のNOELについて」ということなのですが、これはウシ、ブタに対する肥育効果のNOELはどの程度なのかという御指摘に関する資料でございます。

効能・効果に関する試験成績になりますが、これについては今回申請者より提出された資料には含まれておりませんので、細かいデータはございません。ただ、FDAの評価文書に記載がございまして、ブタにつきましては、参考資料、緑の冊子の21番。それから、22番がウシの評価文書でございまして、その要約をしたのがこの資料4の②の部分でございます。

内容について説明いたしますが、ブタとウシの評価書に基づいて概要を記載しておるところでございますけれども、申請者に確認いたしましたところ、NOELというのは厳密には求めていないと。各種試験から5ppm辺りが有意な効果の見られる最少量ではないかと推定しているということでございます。どこまで少なくしていくと、効果がなくなるかということまでは、実験的には確認していないということでございます。

5ppmというのは、飼料中の濃度で、毒性試験と異なりまして、増体重に伴う投与量の補正がされておきませんので、正確な体重当たりの投与量は不明なんです。参考までにFDAの評価書に基づいてどれぐらいになるかということを試算した数値を、1枚目の下の方の参考のところ、ブタ、ウシ、それぞれ計算したものを記載してございます。

③でございますが、③はげっ歯類について心臓血管系の作用を確認しているか、げっ歯類を用いた毒性試験で、心臓血管系の作用の検査をしているかという御質問でしたが、これについては実施されていないということです。

2枚目になりますが、④は家畜の試験におけます観察事項、ウシ、ブタを使った試験において、どんなadverse effectを観察しているかという御質問でしたが、そこに観察項目が羅列してございますが、臨床症状、体重、飼料摂取量、飼料要求率、血液検査、血液生化学検査、剖検、病理組織検査というような検査をしており、心臓血管系の検査は特にしていないということでございます。

⑤でございますが、⑤はサルの6週間の試験で、肝臓の薬物代謝酵素で、4-ニトロアニソール-O-脱メチル酵素を測定した理由は何かという御質問でございましたが、慢性毒性における用量設定の参考のスクリーニング用ということで、この酵素を測定しており、ほかの肝臓の薬剤代謝酵素は測定していないということです。1つのマーカーとして用いたということです。

⑥でございますけれども、サルの吸入毒性の単位をmg/kg体重に換算すると、どれぐらいになるかという御質問でしたが、この御質問のあった試験では、1日呼吸量を測定しておりませんので、正確なところは不明であるということですが、参考といたしましてそこに文献値等を用いて換算した値を記載しております。

これを見る限り、経気道暴露の方が強いというような傾向でございます。

⑦は、ブタの繁殖試験の投与量についての詳細ですが、これも増体重に伴う投与量の補正がされていないため、正確な投与量が不明でございます。

これについても、同じように推定した値を載せておりますが、正確ではございません。前回の会議のときも、一応お答えしておりますが、改めてここに記載してございます。

以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局から資料4の説明がありました。ここまでに、何か御質問ございましょうか。

ないようでしたら、引き続き資料の説明をお願いしたいと思います。

○大石評価課長補佐 それでは、資料5の「塩酸ラクタミンの食品健康影響評価について(案)」をごらんいただきたいと思います。先ほども御説明いたしました。前回御指摘いただいた部分や、今回また改めていただいたコメント等を赤字で修正しております。それから、とんで最後の部分の21ページでございますが、ここに3.食品健康影響評価についてとして幾つか項目を立てておりますが、これは前回の御審議でいろんな課題点が指摘されたもの、あるいは事務局として課題ではないかと想定しているものを、ここに項目立てしております。毒性試験等の内容確認が一通り終了した時点で、この課題点についても御指摘いただきまして、それを踏まえて最終的な評価案を作成していただく作業をしていただきたいと思っております。

では、まず前回からの変更点を確認させていただきます。最初に戻っていただきたいと思っております。

1ページの下の方から、2ページの上、1.の(3)その他の部分でございますけれども、ここの赤字部分は受容体についての記述ですが、前回大野委員に御確認いただきまし

て、修正したものでございますが、ここまでについてはこれでよろしいでしょうか。

○三森座長 いかがでしょうか。特に大野先生、これでよろしいでしょうか。

○大野専門委員 修正していただきましたので、結構です。

○大石評価課長補佐 それから、2ページから3ページにかけての2.の「(1) 吸収・排泄」。先ほども申しましたが、ここは数値の修正でございます。2ページの「(1) 吸収・排泄」の部分から3ページの下(2)の上までのところで、ところどころ赤字の訂正がございますが、ここは数値の修正でございます。

○三森座長 ここについてはいかがですか。数値で少し変更されております。

○大石評価課長補佐 数値あるいは用語を足したり引いたりしてございます。

○三森座長 ないようでしたら、引き続き資料の説明をお願いします。

○大石評価課長補佐 3ページの下から4ページにかけて、これが先ほど説明いたしました「(2) 代謝」というところでございますけれども、標識体の残留について、筋肉、脂肪の状況がわかるように追加記述したものでございます。

ここは、これでよろしいでしょうか。

○三森座長 いかがでしょうか。

ないようでしたら、次、お願いいたします。

○大石評価課長補佐 それでは、ちょっと飛びますが、8ページ、上から7行目、そこに赤い部分がございますが、これは語句の追加のみでございます。

10ページの上から8行目、「子宮平滑筋腫」という記載、ここは意味がわからないということでございましたが、子宮平滑筋腫 (costo-uterine leiomyoma) ということで、英語との併記にいたしております。この組織は、げっ歯類に特有の組織で、ヒトには該当する組織はないということでしたので、そのようにさせていただいております。

それから、その下に「心電図の」という修文をしております。

それから、11ページでございますが、下3分の1「ブタを用いた1世帯繁殖試験」の部分でございますが、先ほど資料4で説明いたしましたように、体重当たりの投与量というのは、正確には不明でございますが、体重に関する記載を追記しております。

そのほかに、この繁殖試験に関してですが、催奇形性についての話題がございましたが、このほかに催奇形性、繁殖試験は実施していないということでございます。

○三森座長 前回、ウサギの試験がないのかという御質問がございましたが、ないということですね。最終的な評価は最後にまとめてということになりますが、この部分についてはいかがでしょうか。



どうぞ。

○大野専門委員 つまらないことですが、10 ページの修正していただいた子宮平滑筋腫のところで、cosuto の u は確かなかったと思います。

○三森座長 そうですね。costo です。

○大野専門委員 よろしくお願いたします。

○三森座長 この催奇形性、繁殖試験のところ、よろしいですか。

それでは、引き続き資料の説明をお願いします。

○大石評価課長補佐 次は 12 ページになりますが、12 ページからは遺伝毒性の部分でございますが、12 ページの表中の「培養ヒト全血リンパ球」の「培養」を追加してございます。次の 13 ページの上から 3 分の 1 の部分で、「上記のように」から始まる斜体の部分は、記述を追加してございます。

それから、表中の in vivo の判定不能、カラムでいくと 4 段目の右の「判定不能」のところはそのままにしております。

表の下の文書の部分は、申請者が抗酸化剤等の添加試験を行った理由を追記いたしておりますが、この内容、それから次のページの試験の必要性についても御確認いただければと思います。

15 ページですが、考察に該当する部分が前は記載してございましたが、今回はここから削除した形にしております。これも後ほどまとめて検討いただければと思います。

今回、新たに入手いたしました、参考資料の 23、これは後ほどヒトにおける  $\beta$ -作動薬の長期臨床使用における所見のところでも出てまいりますけれども、申請者が J E C F A のコメントを受けて第三者機関に評価及び情報収集を依頼した際の報告書がございます。

この中に発がん等についての記載がございますので、併せて御参照いただければと思います。

なお、遺伝毒性の部分につきましては、本日御欠席の長尾先生より修文のコメントをいただいております、既に反映してございます。主なところは 13 ページの表を含む部分でございますけれども、表の下の部分の記載で修文をいただいております。合わせて、in vivo の遺伝毒性については、陰性ということではないでしょうか。

ただ、in vitro の遺伝毒性のメカニズムについては、まだよくわかっていないので、したがって、先ほどの 13 ページの下の文書の部分でございますが、「二次的メカニズム」という言葉が下から 4 行目ぐらいのところにあります、こういった言葉を使うのは好ましくないということで、紡錘体形成阻害がメカニズムで指摘されているフェバンテルのよう

な二次的な遺伝毒性物質とは違う。代謝産物による遺伝毒性として「二次的」という言葉を使うことはまぎらわしいというので用いない方がいいという御意見をいただいております。

ここまでのところで、いかがでしょうか。

○三森座長　いかがでしょうか。長尾委員から、*in vitro* 試験系に対して、二次的傷害という言葉は使わない方がよろしいということですが、林先生、何かコメントございますか。

○林専門委員　長尾先生がきちっと書いておられるので、特にそれに対するコメントはありません。通常単に代謝を受けてそれで活性化されたというのとは、少しニュアンスは違うのかなという気はしますけれども、二次的という言葉が入っている必要はないと思います。

あとは修正していただいたので、それでいいと思いますけれども、この遺伝毒性のメカニズムの試験の部分なのですが、このようなデータがあるということは事実ですし、これが載っているということもいいとは思いますが、ただ、またほかのものとの整合性を考えた場合に、こういう組み合わせの試験というのは結構やられているものもあるのですが、普通は評価に使わないことが多いですね。今回の場合は、それでメカニズムを探るということもあったのでこういうふうに記載しているんですけども、逆に何かそれがこの評価書を読みにくくしているところもあるのではないかなという印象は思っております。

*In vivo* の方の試験成績を陰性と考えるとするのは、前回からの主張でもありますので、それはそれでいいと思いますけれども、*in vitro* の方に関しましても、J E C F A 等では遺伝毒性ありという評価をしているのですが、実際陽性となっているデータの質が余りよくないですね。その辺のデータの質をどのように評価に反映するかというのは、かなり難しいなという印象を持っています。そこは、何かデータの質に関する記載を追加しておいた方がいいのかなという気もしております。ちょっとその辺難しいところはあるかと思えます。

○三森座長　そうしますと、15 ページの第 3 パラグラフのところ、結果は錯綜しているが、一部の試験で抗酸化剤が染色体異常を軽減したこと、またラクトパミンが培養中でカテコールに自動酸化されることを考慮すると、*in vitro* で認められた弱い染色体傷害性には、酸化ストレスが何らかの形で関与している可能性がある。ただ、この染色体傷害性の作用機序については、更に解明すべきであると書いてありますが、このところ辺りには質的などころに問題があるという文書を加えた方がよろしいということでしょうか。

○林専門委員○○ はい。そのとおりです。前回もお話しさせていただきましたけれども、通常は見られないような異常が見られている。そして、それもポジティブコントロールの方にも見られる。要するに、対照群にも見られているというようなこと等をもう少し考えて評価すべきではないかと思っておりますので、ちょっと一文考えてみたいと思っております。

○三森座長○○ では、事務局の方にその修正文をお願いいたします。

○林専門委員○○ わかりました。

○三森座長○○ ほかにございますか。なければ、この遺伝毒性の評価に対する案文については、事務局と御担当の先生で詰めをお願いすることにいたしたいと思っております。

引き続き資料の説明をお願いします。

○大石評価課長補佐**事務局** それでは、15ページの(7)、タイトルは「心臓血管系に対する特殊毒性試験」としてありますが、順次説明いたします。

これまでの諸外国や国際機関の評価では、ここの部分からNOELを採用している状況でございます。

まず、記載の内容は15ページの真ん中①が麻酔下のイヌを用いた急性作用を見た試験でございます。

それから、16ページの上の方に、覚醒下のイヌを使った試験の成績が載っております。麻酔下のイヌについては、単用量で影響があったという内容でございました。

②の覚醒下の方では、3用量を順に単回投与しておりますが、これでNOELは0.002mg/kg体重という結果が出ております。

それから、16ページの真ん中、③は麻酔下のサル。

17ページに移りまして、④は麻酔下及び覚醒状態のサルを用いた試験でございまして、③、④とも、単用量で影響があったというものでございます。

なお、サルについては、7ページに記載をしております90日の試験、10ページの1年の慢性毒性試験、これで心臓血管系を含めてNOEL0.125という数字が得られております。

⑤は、17ページになります、⑤のヒトボランティアにおける心臓血管系の作用をまとめたものでございますが、6名のボランティアが5用量を順次摂取したものでございます。ここでのNOELは、5mgになっておりますが、ボランティアの体重が異なっているということで、申請者、あるいはFDAは統計学的に、その下の方に書いてありますが、0.099mg。それから、ここには記載していませんけれども、JECFAではこの試験に基づいて平均体重で補正して0.067mgというNOELにしております。

影響の内容につきましては、これまではヒトとサルで類似しておりまして、イヌでは異なっているという判断がされているということでございます。

この部分につきましても、最後に改めて評価をしていただければ、どのNOELを採用するかということでございますが、よろしく願いいたします。

○三森座長 ここからは本日初めて御審議いただく部分です。いかがでしょうか。心臓血管系に対する特殊毒性試験ですが、イヌは感受性が高過ぎるということですね。ヒトはどちらに近いのかということで、サルのデータが非常に人間に近いという結論になっていると思いますが、したがって、イヌのデータをADI設定には持っていないという方向性だと思っておりますが、このところについてはいかがでしょうか。

前回の調査会におきまして、外国での安全性評価のサマリーがなされておりましたが、FDAはサルの1年間の慢性毒性のNOELからADIを設定しております。オーストラリアは、ヒトのデータから、ボランティアのデータから評価しておりまして、JECFAもヒトのデータから評価しております。ただし無毒性量がちょっと違うような感じがいたしますが、当調査会としては、ADIを設定する場合どういう形で設定をするのか、これが本日この後の最後のところ、健康影響評価のところディスカッションするということになります。15ページから16、17、18ページまで、この間のところで何か御質問ございませんでしょうか。

なければ、この部分についても評価の案文について、事務局と担当の先生で詰めをさせていただくようお願いいたします。

引き続き資料の説明をお願いいたします。

○大石評価課長補佐 それでは、18ページをお願いいたします。18ページは「特殊毒性」としてまとめてございますが、まず真ん中辺りが、魚類、水中生物、鳥類についての短期毒性試験、それから18ページの下になりますが、モルモットを用いた皮膚の感作性試験。それから、19ページになりますけれども、ウサギの眼刺激性試験。19ページの真ん中、微生物学的影響に関する特殊試験ということでございます。

魚類、水中生物、鳥類等につきましては、異常が認められないレベルの確認。それから、感作性と眼刺激性については、その程度が観察されております。

微生物学的影響に関する特殊試験については、井上委員から修文をいただいております。修正しております。

ここまで、いかがでしょうか。

○三森座長 18ページからの特殊毒性のところですが、ここについてはいかがでしょうか。

どうぞ。

○青木専門委員 この原著を読ませていただいて、異常という言葉の何が異常かはここに記載されておりませんので、その前に死亡、あるいは遊泳行動の異常は認められなかったと入れた方がいいと思います。

といたしますのは、ただ薬浴で死んでいるかどうかだけを調べているのであって、例えば、死亡魚に対して血液検査とか、あるいは病理組織学的には全然検討がなされてないんです。ということで、それはつまり、これ以上になると死亡は認められるということ、これ未満では一応死亡、遊泳行動の異常は認められなかったということです。ミジンコについては、これは immobilization ですから、動きが止まるとか、あるいは異常な動きをするなど、そういう異常行動は認められなかったというふうにした方が、その当たりの適切な言葉は浮かばないのですけれども、そこを考えていただければどうでしょうか。

○三森座長 そうしますと、今のニジマス稚魚ではというところと。

○青木専門委員 いや、ブルーギルです。

○三森座長 ここまでは、死亡ないし遊泳行動の異常は認められなかったと。ミジンコについては、異常行動は認められなかったと。

○青木専門委員 あるいは、不動化、全く動きが止まるとかですね。

○三森座長 不動化、ないし異常行動ですね。

○青木専門委員 はい、そういうふうにしたらどうでしょうか。余り適切な日本語はございませんので。

○三森座長 青木先生、ほかにありますか。

○青木専門委員 これで結構だと思います。

○三森座長 鳥類を用いた短期毒性、モルモットを用いた皮膚感作性、ウサギを用いた眼刺激性、この辺のところよろしいでしょうか。微生物学的影響については、井上先生からコメントいただいているということですが、この辺も大丈夫ですか。

抗菌活性を示さないということです。

20 ページの下「ヒトにおける  $\beta$ -作動薬の毒性影響」ですが、ここもよろしいでしょうか。

○大石評価課長補佐 そこは説明させていただきます。

それでは、20 ページの下「ヒトにおける  $\beta$ -作動薬の毒性影響」についてですが、ここは  $\beta$ -作動薬は喘息の治療、ヒトの医療において使用されているということ。それから、過去の使用履歴から、過剰量の  $\beta$ -作動薬のリスクがあるという報告に基づいて記載して

ございます。

この内容は、参考資料の 24 のコンサルタントの評価書、参考資料 25 のセアーズの論文、参考資料 26 のホフマンの薬理学の成書を基に作成しておりますが、御指摘いただければと思います。

○三森座長 いかがでしょうか。このヒトにおける  $\beta$  - 作動薬の毒性影響のところですが。ないようでしたら、これで毒性試験などの内容の確認は一通り終了したわけです。これらを基に当専門調査会における評価をしていくわけですが、まず事務局から課題と思われる項目の一覧が上げられております。この部分について、御異議などございませんでしょうか。21 ページのところ赤字で書いてありますが、食品健康影響評価において考慮しなければならないポイントとして、上から対象動物に対する影響について、催奇形性、発がん性、エンドポイントの選択について、A D I の設定、食品健康影響評価についてと、これだけの項目を挙げておりますが、遺伝毒性も入れましょうか。

○林専門委員 そうですね。

○三森座長 それは発がん性の後になりますか、順番はどちらですか。

○大石評価課長補佐 前です。

○三森座長 私どもからいけば前になると思いますが、催奇形性の後。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員  $\beta$  作動薬はドーピングの対象で  $\beta 2$  がリスト入っていますけれども、それは有害影響としてどこかに書く必要があるかどうかを御検討いただいた方がいいと思いますが。

○三森座長 菅野先生としては、個人的にはどうですか。書いた方がよろしいと。

○菅野専門委員 量的に全然引っかけからないところだけ確認して書かないという手も確かにありますが。

○三森座長 食品を経由して入ってくるレベルがかなり低いわけですので、ドーピングとはかなりレベルが違うと思うのですが、これについてどういたしましょうか。菅野委員から、御提案があったのですが、 $\beta 2$  アゴニストのことについて、ドーピングなどに使われているということですね。何らかの記載をした方がよろしいのではないかということですが、食品から経由して暴露されている量に比べればそういうことはあり得ないと思いますが、事務局、どうでしょうか。

○大石評価課長補佐 先ほどの 20 ページの毒性影響に書いてはどうでしょうか。あるいは、3. の健康影響評価の中に入れないといけないのか、どちらか。

○三森座長 3. の 21 ページの方に入れる必要性はないのではないかと思いますのですが、むしろヒトにおけるβ作動薬の毒性影響のところを一文入れるような形でよろしいですか。

○菅野専門委員 それでよろしいと思います。

○三森座長 その文書は菅野先生の方でお考えいただけますか。それで、後で事務局の方に御連絡いただければと思います。

どうぞ。

○大野専門委員 最後のまとめのところですけれども、これについては循環器系への作用がクリティカルになって来ますので、それもまとめの中に入れておいた方がよろしいと思います。

○三森座長 どこに入れますか、循環器系のところは、結局 A D I 設定にはその循環器系のところがキーポイントになっていますのでエンドポイントの選択の次辺りでしょうか。それとも前です。

○大野専門委員 前ですね。

○三森座長 前ですね。それでは、エンドポイントの前に循環器系への影響でよろしいですか。

○大野専門委員 はい。それから、先ほど三森先生の方から、15 ページ以降から 17 ページぐらいのところで、専門家と相談の上で修飾してくださいというお話あったのですが、言葉の使い方だけ改めていただかなければいけないところがあります。そのメモを今日は持ってこなかったもので、直接申し上げられないので、相談させていただくということでもよろしいですか。

○三森座長 評価に関わる、非常に重大な用語の変更になりますか。

○大野専門委員 そういうことではありません。単なる言葉の使い方のところ。

○三森座長 ターミノロジーのところですね。

○大野専門委員 そうです。

○三森座長 それは、後ほど事務局にお願いいたします。

○大野専門委員 わかりました。

○三森座長 今、コメントいただきまして、これから検討すべき項目として遺伝毒性と循環器系への影響、これを含めるべきであるということですが、ほかにございますか。

では、この項目に従って検討をしていきたいと思います。

○本間委員 座長、発言許されますか。

○三森座長 どうぞ。

○本間委員 ささやかな点ですが、15 ページの一番上の赤字で書いてある部分の 2 行目なのですが、ラクトパミンが培養液中でカテコールに自動酸化されるという引用の部分でございすけれども、これは自動酸化ということで間違いなのかという確認でございすが。

○三森座長 これは林先生、いかがですか。資料 36 というところにあるということですが。

○本間委員 ちょっと私、資料 36 が手許にないもので、確認だけでございす。

○三森座長 その自動という言葉が必要ないのではないかと。

○本間委員 自動酸化なのかの確認です。一方で酵素的酸化というのがあるわけですね。ですから、これが自動酸化という引用が間違いなのかです。

○三森座長 これは原典も見えないといけませんね。

○林専門委員 確認します。

○大野専門委員 言葉のことはあれですけれども、カテコールは一般的に酵素の関係なしに、入れておくだけで酸化されてきます。それはたしかです。

○本間委員 そうですね。カテコールが酸化されるのは、そのとおり自動酸化もあると思ひますけれども。

○大野専門委員 言葉の問題は、いいかどうかは申し上げられませんが。

○三森座長 ほかにございすか。

ないようでしたら、今の 21 ページの項目について、一つひとつ検討していきたいと思ひます。

まずは事務局と御担当の先生で案文を練っていただければと思ひますが、それに当たって盛り込まなければいけない内容、足りないと思われる資料などございしたらここで指摘していただけたらと思ひます。

まず、対象動物に対する影響のところですが、ここについては御担当の先生はどなたになりますか。このところは事務局でお願いすることになると思ひますが、事務局でまとめていただいたものを調査会の専門委員で、後で確認するという形になりますが、よろしいでしょうか。

A D I 設定のエンドポイントのところでは、問題になりますのはまず催奇形性のところですが、ここについて今までの毒性データ、あるいはデータが不備であるとか、足りない、資料がないというものがございしたら御指摘いただきたいと思ひますが、寺本先生、あるいは江馬先生、御意見ございすか。



○江馬専門委員 前回のときにもお話があったと思いますが、ブタを用いた1世代繁殖試験が行われていまして、今回この投与量が事務局から出されておりました、1.5～2.5mg/kg/dayでも影響がなかったと。これは、一応繁殖試験なので、ほかの出産児とか子どもの数、それから出産児の死亡率等にも変化がありませんので、これで催奇形試験に変えられるのではないかと思います。

とすると、ラットとブタの2種の動物で試験がやられているということなので、特にウサギの試験は必要ないのではないかとこのように考えます。

○三森座長 寺本先生、いかがですか。

○寺本専門委員 同じ考えです。もう少し説明するとすれば、ラットでの催奇形性というのが、高用量で親に影響が出るような用量のときに、胎児、あるいは保育児の死亡が起きたり、一部の子どもの異常が出るというような出方をしていたものが、親に対して影響が出ない用量に下げた場合には、子どもにも影響がないという出方でしたので、ブタに対しては、勿論親に対して影響がない用量では子どもにも影響がないということは確認できているというふうに見てよいかと思います。

○三森座長 そうしますと、そのような文書を作成していただきまして、最終評価のところに持っていきたいということですね。

当調査会としては、世代繁殖試験については、ラットとブタで十分評価できるという文面を入れていただくということになります。ウサギのデータがないけれども、十分評価ができるというふうな案文で、寺本先生と江馬先生で、その最終文書をつくっていただけますでしょうか。

次に遺伝毒性ですが、遺伝毒性につきましては、前回長尾先生と林先生で意見が幾分食い違っておりましたが、今回長尾先生も *in vivo* については問題ないというコメントを出しておりますので、*in vitro* では少し問題点がありますので、その辺のところの文書を、長尾先生と林先生でおつくりいただくということによろしいでしょうか。

○林専門委員 了解しました。

○三森座長 よろしく願いいたします。

次は発がん性のところですが、発がん性について問題は、ラット、マウスともに長期がん原性試験におきまして、子宮に平滑筋腫が誘発されるということですね。催腫瘍性があるということです。

これについて、 $\beta$ アゴニストに共通した作用であるということから、FDAあるいはJECFAでも非遺伝毒性発がんメカニズムだということで評価しておりますね。その辺の

文書のところですが、本日お休みの津田先生と菅野先生にお願いできたら助かりますが、よろしゅうございますか。

事務局、欠席された先生には、どうされたらよろしいでしょうか。

○大石評価課長補佐 こちらからお願いしたいと思います。

○三森座長 それでは、菅野先生と津田先生で、子宮平滑筋腫についての催腫瘍性についてのコメントを出していただくと。当調査会としては、 $\beta$ アゴニストによる子宮平滑筋腫は非遺伝毒性メカニズムによって起こるものだと、既に外国では評価されておりますが、当調査会としてもそういう形でよろしいでしょうか。

そういうことでよろしいということでしたら、その形でまとめさせていただきます。

次の循環器系への影響についてですが、これが一番難しいところだと思いますが、どこかにありましたね。最終的に、イヌが特異的だと、ヒトにどちらが近いかという表現がどこかにあったと思いましたが。

○大石評価課長補佐 18 ページの上 3 分の 1 の部分です。

○三森座長 そうですね。18 ページの表の下のパラグラフです。そこに、塩酸ラクソパミンはイヌには特に拡張期の動脈圧に典型的に認められるように、急性の動脈圧の降下をもたらすが、ヒト及びサルには収縮期の動脈圧に認められるように、むしろ動脈圧の上昇をもたらすことが示されたということですね。ですから、薬理作用として、イヌとヒトとサルで全然違うということ、これが大きなところだと思います。

ヒトの心臓血管系に対する作用は、イヌと比較してサルに類似していると考えられるという、これも重要なコメントになると思います。ただし、この差が生じるメカニズムの詳細については不明であるということですね。この辺の循環器系に対する影響についてのまとめをお願いすることになりますが、これについては、大野先生。

○大野専門委員 その分担はよろしいのですが、基本的な考え方をここで合意していただかないとまとめられないんですけども、ヒトのデータが出ているわけですね。それで NOEL まで出しているわけですね。そうすると、この調査会として、このヒトのデータを尊重するのか、サルのデータを尊重するのか、イヌのデータを尊重するのか、どれを一番重視するかということについて合意をしておかないと、私の方でまとめられないのですけれども。

○三森座長 その 2 つ後の ADI の設定のところの根拠になりますので、そこでディスカッションになると思います。ですから、この循環器系の影響については、今の 18 ページの上のところ載っているような文面がかなり重要になってくるのではないかと思います。

そのような形でおまとめいただいて、最終的には動物実験データからADIを設定するのか、あるいはヒトのボランティアのデータから設定するのか。これは、その後のディスカッションでいいと思います。

では、その循環器系の影響については、大野先生お一人でよろしゅうございますか。ほかにどなたか御協力いただければ。

○大野専門委員 事務局にも御協力いただければ。

○三森座長 それは勿論そうですが、ではお願いいたします。

○大野専門委員 わかりました。

○三森座長 あとエンドポイントの選択についてということですが、このエンドポイントというのは、このADI設定に持っていくためのところですね。

ここに入りたいと思いますが、ここからオープンディスカッションにさせていただきたいと思います。11時45分までには一応区切りを付けたいと思います。あと10分ございしますので、当調査会としては塩酸ラクタミンについて、どのエンドポイントを使ってADI設定をするかということですね。既に林先生から、あるいは長尾先生からのコメントにおきまして、この薬剤は遺伝毒性物質ではないということになりますね。したがって、発がん性がありますが、ADIは基本的に設定できるというスタンスになると思います。

そのADIの設定を何から持ってくるかということ、そのエンドポイントをここでディスカッションしていただきたいと思います。資料でいきますと、サルを用いた1年間の慢性毒性試験、10ページですね。10ページのところの、「サルを用いた1年間慢性毒性試験」、その最後のパラグラフのところですが、心臓血管系に対する影響を見ておきまして、それらの影響が見られないところとして0.125mg/kg、この値が一番感受性の高いパラメーターということで、FDAはこの値からADI設定をしております。安全係数は100倍だと思いましたが、これがFDAの設定の仕方です。

次に、オーストラリアのデータは、事務局どこかにありましたか。前回お配りした資料の中にあつたような気がしますが、今回はありますか。

○大石評価課長補佐 今回はお配りしてございませんが、ちょっと説明しますと、オーストラリアの評価書というか資料の中には、サルとヒトの記載がございまして、サルの12か月から0.125、これでADIを安全係数100で割って0.001、ここまではいいのですが、あともう一つ記載があつて、ヒトのボランティアではNOELは10mg/ヒトで、ボランティアの平均体重は75.5としてNOELを0.13mg/kgで、最終的にADIを0.001mg/kg体重/日と。

ですから、サル、あるいはヒト、どちらからでも 0.001 になるということです。

○三森座長　そこで議論ですが、17 ページを開けていただきますと、「⑤ヒトボランティアにおける心臓血管系の作用」というところがございます。これは米国の F D A の CDER、それと C V M、FDA の動物薬部門ですが、その両方でプロトコルをつくって、ヒトボランティアで実施した試験がございましたけれども、このデータを見ますと一番最後のパラグラフのところに、NOEL は 5 mg/ ヒトとなっています。ところが、オーストラリアでは、その 5 mg の 1 つ上の用量の 10mg/ ヒト、これを NOEL としているところです。

当調査会としては、その 10mg を NOEL と取るべきなのか、この 17 ページに書いてありますように、5 mg を NOEL と取るかという議論が残っています。ちなみに、オーストラリアは 10mg を取っておりますが、J E C F A は 5 mg を取っております。JECFA は 5 mg/ ヒト、安全係数を個人差 10、それと感受性を入れて、安全係数 50 を使っているということです。kg に直しますと、0.067mg/kg、この 5 mg/ ヒトを換算しますと、0.067mg/kg になります。これに対して、50 分の 1 という安全係数をかけまして、最終的には 0.001mg/kg というので、最終的な ADI の値は J E C F A もオーストラリアも F D A もすべて同じだということです。

今お話しした内容なのですが、エンドポイントとしてどれを取るか。サルの慢性毒性の NOEL から ADI 設定をするのか、あるいはオーストラリアのように両方、サルのデータとヒトのボランティアのデータ、ただしボランティアのデータに関しては、無作用量を 10mg/kg に取って、安全係数は 100 を使っています。一方、このヒトのボランティアの無作用量は 5 mg/ ヒトで、これに対して 50 分の 1 という安全係数をかけたのが J E C F A だということになると思います。

いかがいたしましょうか。

鈴木先生、御意見いただけますか。

○鈴木専門委員　特に一番難しい話をされているのですが、私は判断が付きませんね。いずれにしても、最終的には似たような数値におちつくのですが、セーフティーファクターを変更するとか、あるいは NOEL として 5 mg を取るか 10mg を取るかというようなところは、私は判断しきれないですね。

○三森座長　どなたか御意見いただけませんか。座長としては、鈴木先生の考えに賛同いたします。というのは、ヒトのデータで J E C F A は、評価しておりますが、用量を上げていくような形の簡単な試験データだけなのです。それも、確かにヒトのデータなのでいいのですが、安全係数を幾つかけるかについては、J E C F A とオーストラリア

で考え方が違うということがございます。

それ以外に、動物実験データではほとんどフルパッケージのデータがございまして、サルの1年間の慢性毒性のデータがございまして、この慢性毒性のNOEL、それから従来の安全係数100分の1をかけてADI0.001という形で評価しても、ほとんど問題はないのかなというふうに個人的には思っております。

このヒトのデータの取り扱いに関しては、非常に難しいものがありまして、JECFAはヒトのデータがあったらまずヒトのデータを使ってADI設定をするというのが根本にあるようです。しかし、このヒトのデータで、ボランティアのデータだけから、個人差10、更に感受性を5としたことです。JECFAが個人差10に更に感受性を考慮して5を追加しまして、安全係数50を使っているようですが、この5というものの科学的な根拠が難しいのかなという気がいたします。片や、オーストラリアは更にNOAELを10に持って行って、安全係数100をかけており、科学的な正当性に少し問題があるような感じがいたします。むしろそれであれば動物実験データがたくさんございますので、そのデータの方からADI設定をされてもいいのではないかと思います。

○鈴木専門委員　ちなみに、ヒトの実験のところは、多分コーカシアンの方ですね。ですから、人種的な差ということを考えると、日本人にとってということの場合に果たして同じかどうかかわからないのであれば、ここは動物のデータで判断しても悪くはないのではないかと思います。

○三森座長　それはいい考えだと思います。恐らくボランティアの方たちはコーカシアンの方だと思います。ですから、私たち日本人はモンゴリアンの方ですので、そちらのデータという面で行くと、これは使えないのではないかと。

どうぞ。

○大石評価課長補佐　ボランティアには、アジア系も1人いるそうです。

○江馬専門委員　ヒトのデータが、NOELを5として平均体重75.5とすると、多分JECFAの0.067という数字が出てくるんですね。それに感受性5を入れるとすると、数字的には最終的には多分サルのデータと一緒になると思います。人種差を5と取ってしまえば、両方合うわけです。

○三森座長　そうしましたら、江馬先生としては、動物実験データと平行に両方持っていくということになりますか。

○江馬専門委員　ヒトのデータがあって、それを完全に無視してしまうというのもまずいと思います。

○三森座長 最終的には、どちらもA D Iは0.001なので、両方から攻めていくという御意見ですが、コーカシアンあるいはモンゴリアンの違いという種の違いを考慮した上で、そこは5だと。ですから、J E C F Aと同じ評価ということになりますね。J E C F Aも平均体重75.5で計算しておりますので、大きいのですね。日本人が75.5ということはありませんのですけれども。

○江馬専門委員 日本人だとどれぐらいですか。

○三森座長 50ぐらいだと思います。

どういたしましょうか。意見としては、サルの実験データのNOELからA D Iを設定するという方向性と、江馬先生からの御提案で、両方立てていったらどうですかということです。

○林専門委員 私も今の江馬先生の意見に賛成で、やはり実験データとしてはサルのデータは捨てるというか、それは使うべきだと思いますし、それをサポートするという意味で、ヒトのデータがあるのであれば、ヒトのデータでそれを補うというか、サポートするという考えでい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。私もそれに関して異論はございません。両方立てていって最終的にA D Iは同じ0.001のところに入りますので、その方向性でよろしいでしょうか。御異論がないようでしたら、両方立ててA D I設定をさせていただくという形に終局してよろしいでしょうか。

○菅野専門委員 それでいいと思います。一般論として単回投与のときの係数はどうなっているのでしょうか。この場合10というのは個人差ですね。だけど、例えば動物実験で1年が要求されて、90日しかなくてといった場合重み付けしますね。その概念を入れると、こういう場合は単回投与のヒトのデータというのは、どのぐらい。

○三森座長 単回投与のヒトのデータの場合、J E C F A、J M P Rは、ほとんど安全係数に更に10をかけておりません。そのままです。動物実験の場合には、1年間のデータがほしいけれども、90日のデータのみの場合には更にA D I 100分の1かける10分の1ですから、1,000分の1がかけられるという場合がありますが、ヒトのデータの場合にはそれはしないということです。

○菅野専門委員 日本人の体重で50で割ると、5mgを採用してしまうと、5でも足らぬわけですね。

○三森座長 江馬先生、さっき計算したら。

○江馬専門委員 試験に参加したヒトの平均体重が七十幾らですので、それで割らないと

いけない。それだと 0.067 という数字が出てきて、大体これがサルのデータの半分の値になっているということです。

○三森座長 そうすると、体重 50 キロぐらいになると、A D I が 0.001 というところに行きますか。

○江馬専門委員 このヒトの試験でのキログラム当たりの N O A E L を出さないと。

○三森座長 それが、0.067 じゃなくなってしまうということですね。

○菅野専門委員 そういう操作はしてはいかぬと今、江馬先生が言われたので、しないでいくしかないのかなと。

○三森座長 そのまま使うということですね。

○菅野専門委員 そうならざるを得ないと思います。

○三森座長 それにあとは今の個人差の 10 分の 1 とコーカシアンとの違いという、民族の違いで 5 分の 1 をかけると、ですから、操作はないということですね。

○鈴木専門委員 操作ではないです。実際の実験をやったヒトたちの体重の平均値が出ているので。

○大野専門委員 セーフティーファクターを幾つかけるかということが問題だと思いますが、その 5 の根拠ですね。私は、必ずしもコーカシアンとモンゴリアンの差で 5 というように説明しなくてもいいのではないかと考えているのです。というのは、固体差が 10 であると。それから、心臓疾患を持っているヒトに対することを考えれば、それで 5 という形で書いてよろしいのではないかと。

○三森座長 J E C F A はそういうことを考慮しています。更に個人差以外に病気になっている方もいらっしゃるということを考慮に入れて、感受性を更に 5 かけようということですね。

そういう病気の方もいて、あとは民族の違いというものも総合的に入れると 5 ぐらいが適切ではないかと、そういうことでいかがでしょうか。

○大野専門委員 それはそれでいいんですけども、今はっきり結論を出していなかったことが一つあると思うのです。イヌのデータを採用しないことに関しては、感受性が違うということですけども、もう一つ申し上げたいのは、イヌは薬理的に心血管系への作用を調べるためによく使われているのですけれども、非常に心臓が強いんですね。循環器系が人間と比べかなり強い。心臓の大きさ自体、体重当たりの重量が人間の倍ぐらいあるのです。イヌのデータを解釈するときには、注意しないといけないということをちょっと申し上げたいと思います。

○三森座長 それも文書で入れたらどうでしょうか。最終的なこの健康影響評価のところに。

○大野専門委員 そうですね。その上で、サルとヒトのデータを重視したという形にさせていただけるとよろしいと思います。

○三森座長 では、そのような形で、今の両方立てていくということで、大筋よろしいですね。そのような形で文書を作成していただくということになります。ADIの設定については、ここのところは事務局、今の議論を入れてドラフトをつくっていただけませんか。それを各委員に回していただいて、それに更に付け加えていただくという形を取っていただけたらと思います。

○大石評価課長補佐 わかりました。

○三森座長 ここまででもう時間が来てしまいましたので。

どうぞ。

○林専門委員 ちょっとよろしいですか。先ほどの自動酸化の件なのですが、今、資料36を見せていただきますと、余り細かい記載はないのですが、どうもMLAの培養液の中にこのものを入れたら酸化されたものが見つかったというんですけれども、その培地自身にS9が入っているようなので、自動酸化というのは言葉としてはよくないですね。だから、酸化されたという表現にしておいた方が無難ではないかと思います。

○三森座長 それでは、自動は外すということにいたします。

ありがとうございました。時間がまいりましたので、今の御意見を踏えまして、事務局、対応をお願いいたしたいと思います。

それでは、その他のところにかかせていただきます。事務局お願いします。

○大石評価課長補佐 それでは、その他でございますけれども、資料6と7を御説明いたします。

資料6は、第12回の会議で評価書を取りまとめていただきました。「プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効性分とする牛の発情周期同調用腔内挿入剤に係る健康影響評価に関する審議結果についての御意見・情報の募集結果」ということですが、昨日まで御意見の募集をしておりました。

その結果、2通、計3件の御意見がございました。意見の内容、回答案につきましては、ここの左側と右側のカラムに分かれておりますが、このようなことでいかがかと思えます。

まず、最初の1番の意見ですが、これは適正使用に対する担保施策についての御意見でございますけれども、回答の趣旨は、管理の問題であるので、そういった意見があったこ



とをお伝えするというお答えになっております。

2番目、3番目は、ちょっと共通しております、この製剤の評価をする前に、物質としての評価をすべきではないか。それぞれのADIの設定をすべきではないかという御意見ですが、右側の回答にもありますように、一番下の方のADIについてはということからになります、当専門調査会においても、まず初めにその設定の是非について議論されたところですが、使用方法、使用期間、薬剂量等から、当製剤を利用したために、その牛から生産された食品を通じて、ヒトが過剰の性ホルモンに暴露される可能性はほとんどないという、評価書の内容をそこに書いてございますが、ただそういう議論はあったということを書いておるわけでございます。

今回の製剤に限ってはADIを設定する必要はないというお答えになっております。

この件につきましては、これで御了解が得られましたら、委員会に報告いたしまして、評価結果と意見内容の通知を行うということになります。よろしく願いいたします。

○三森座長 いかがでしょうか。専門調査会の回答案でございますが、このような回答の方向性でよろしいということございましたら進ませていただきますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それでは、本調査会の解答としては、資料6のとおりといたしたいと思いません。

○大石評価課長補佐 続きまして、資料7の説明でございますが、これはタイトルをごらんいただければわかると思いますが、「家畜への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価に関する評価指針(案)」ということでございますが、この件につきましては、1月から肥料・飼料専門調査会との合同で検討してまいりました件でございます、先月6月23日のワーキンググループで指針案がまとめられまして、現在意見を募集している最中でございますので、御報告いたしたいと思えます。内容については、中身をごらんいただきたいと思えます。

なお、この件につきましては、来月8月2日に意見交換会というリスクコミュニケーションを行う予定でございます。当専門調査会からも井上委員、それから青木委員にも御参加いただく予定となっております。よろしく願いいたします。

あと一点、今後の予定ですけれども、次回の専門調査会については、既に御連絡させていただいていると思えますが、8月27日の金曜日、10時からを予定しております。よろしく願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○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。何かほかに御質問、コメントございませんでしょうか。

ないようでしたら、本調査会を閉会いたしたいと思います。どうも本日はありがとうございました。