

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 21 回会合議事録

1 . 日時 平成 16 年 12 月 21 日 (火) 9:58 ~ 11:35

2 . 場所 食品安全委員会中会議室

3 . 議事

(1) 動物用医薬品の再審査について

(2) その他

4 . 出席者

(専門委員)

三森座長、明石専門委員、井上専門委員、江馬専門委員、
大野専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、寺本専門委員、
長尾専門委員、中村専門委員、林専門委員、藤田専門委員

(食品安全委員会委員)

寺尾委員

(事務局)

村上評価課長、富澤評価調整官、増田評価課長補佐、平野係長

5 . 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (平成 16 年 12 月 20 日現在)

資料 2 牛伝染症鼻気管炎・牛ウイルス性下剤 - 粘膜病・牛バラインフルエンザ
・牛アデノウイルス感染症混合生ワクチン (日生研牛呼吸器病 4 種混合
生ワクチン) の再審査に係る食品健康影響評価について (案)

資料 3 牛流行熱・イバラキ病混合不活化ワクチン (日生研 BEF・IK 混合不活化
ワクチン、牛流行熱・イバラキ病混合不活化ワクチン “ 化血研 ” 及び
“ 京都微研 ” 牛流行熱・イバラキ病混合不活化ワクチン) の再審査に

- 係る食品健康影響評価について（案）
- 資料 4 鶏伝染性気管炎生ワクチン（IB TM 生ワクチン“化血研”）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）
- 資料 5 リン酸チルミコシンを有効成分とする製造用原体（リン酸チルミコシン 20%（原液）及び豚の飼料添加剤（動物用プルモチルプレミックス - 20、同 - 50、同 - 100）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）
- 資料 6 チルミコシンの諸外国における評価状況について
- 資料 7 ミロサマイシンを有効成分とするみちばちの飼料添加剤（みつばち用アピテン）の再審査に係る食品健康影響評価について（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 21 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、青木専門委員、菅野専門委員、嶋田専門委員の 3 名が御欠席でございます、12 名の委員が御出席でございます。

また、本日、食品安全委員会から寺尾委員に出席いただいております。

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 21 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、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、資料の確認をお願いいたします。

増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。本日の議事は、動物用医薬品の再審査についての 1 点でございますが、品目として新たに意見聴取要請がなされました 5 件 7 品目を御審議いただく予定でございます。

次に、資料の確認をさせていただきます。

まず、本日の議事次第、座席表、委員名簿、それから資料の 1 ～ 7 がございます。これらを 1 冊にしております。

その他に参考資料、再審査の申請書となっております。緑のファイルの再審査の申請書につきましては、あらかじめ送付させていただいておりますが、本資料の一部に企業の知的財産に關与する部分がございますので、本日該当部分をマスキングしたものを別途配布させていただいておりますが、お手数をおかけしますが御参照ください。

なお、こちらは委員限りの配布とさせていただきますが、御希望があれば後刻事

務局の方で閲覧可能なように用意させていただいております。

資料1でございますが、4枚めくっていただきまして、1ページと振ってありますが、意見聴取要請について、平成16年12月20日現在でございます。これは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、当該専門調査会で審議することが適当とされた案件の一覧となっております。ちなみに、この資料1ですが、3番の平成16年10月29日付けのところの7ポツ目から、次のページの1ポツ目まで、今後ADIの設定を進めることとなっております、来年になるとこの辺のものが議題に上がってくると思います。

資料2でございますが、3ページになります。「牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢・粘膜病・牛パラインフルエンザ・牛アデノウイルス感染症混合生ワクチン（日生研牛呼吸器病4種混合生ワクチン）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」です。

資料3でございますが、5ページになります。「牛流行熱・イバラキ病混合不活化ワクチン（日生研BEF・IK混合不活化ワクチン、牛流行熱・イバラキ病混合不活化ワクチン“化血研”及び“京都微研”牛流行熱・イバラキ病混合不活化ワクチン）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」です。

資料4でございますが、7ページになります。「鶏伝染性気管支炎生ワクチン（IBTM生ワクチン“化血研”）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」です。

資料5でございますが、9ページになります。「リン酸チルミコシンを有効成分とする製造用原体（リン酸チルミコシン20%（原薬）及び豚の飼料添加剤（動物用ブルモチルブレミックス-20、同-50、同-100）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」です。

資料6でございますが、11ページになります。「チルミコシンの諸外国における評価状況について」です。

資料7ですが、14ページになります。「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）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」です。

あと参考資料ですが「日生研牛呼吸器病4種混合生ワクチン」「動物用ブルモチル（リン酸チルミコシン20%）」「ピルリマイシン」、こちらは次回以降御審議していただく予定ですが、これに関して事務局で収集した資料を添付しております。

また、参考資料7になりますが、先日農林水産省より紹介のありました、食品安全基本法第11条第1項第1号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときについて（照会）を、別添で添付しております。こちらにおきましては、平成16年12月9日の

食品安全委員会です承されましたので、御報告させていただきます。これによりまして、不活化ワクチンであってアジュバント、不活化剤、保存剤等の添加剤が既に評価されたものであって、同量以下のものについては、諮問されなくなります。

資料については以上です。不足の資料等がございますでしょうか。

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ついてです。事務局から説明をお願いします。

増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。資料2、3ページを御覧ください。まずは「1. 日生研牛呼吸器病4種混合生ワクチンについて」の説明です。日生研牛呼吸器病4種混合生ワクチンにつきましては、平成8年5月14日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間、これは6年になりますが、経過したため再審査申請が行われております。製剤の内容については、下に示すとおりです。

まず「①主剤」でございますが、主剤はいずれも国内で分離された牛ヘルペスウイルス(BHV-1)、牛ウイルス性下痢ウイルス(BVDV-1)、牛パラインフルエンザ3型ウイルス(BPIV-3)、牛アデノウイルス7(BAdV-7)を弱毒化したものでございます。

「②効能・効果」でございますが、牛伝染性鼻気管炎、牛ウイルス性下痢-粘膜病、牛パラインフルエンザ、牛アデノウイルス感染症(7型)の予防になっております。

「③用法・用量」でございますが、乾燥ウイルスを所定の溶解液で溶解しその2mlを、牛の筋肉内に注射することになっております。休薬期間は設定されておりません。なお、免疫寛容等の牛への安全性の観点から妊娠中、交配後日のないもの、3週間以内に種付けを予定しているもの、重篤な疾病にかかっていることが明らかなものには接種しないとされております。

「④アジュバント」については、含有されておりません。

「⑤その他」としましては、安定剤としてポリビニルピロリドン、1頭当たり0.3mgを含有しております。また、専用の溶解液にはpH指示薬としてフェノールレッドが使用されていることになっております。

「2. 再審査における安全性に関する知見等について」でございますが、まず「(1) ヒトに対する安全性について」ですが、BHV-1、BVDV-1、BPIV-3、BAdV-7につきましては、いずれも過去に動物用医薬品専門調査会において言及されております。これらのウイルスにつきましては、既に我が国に広く浸潤しているわけですが、ヒトに感染して発病した事例は報告されておらず、一般的に人獣共通感染症の病原体とは

認識されていないことから、ヒトへの病原性はないと考えられております。

ヒトにおける B P I V - 3 の複製能力につきましては低く、ヒト用ワクチン開発において実施された成人ボランティアあるいは幼児、子どもに対する感染試験において明確な症状認められなかったと報告されております。

安定剤として使用しております、ポリビニルピロリドンにつきましては、食品添加物としての使用実績がありまして、更に J E C F A におきまして、A D I 50 mg/kg 体重/ 日が設定されているところでございます。

「(2) 安全性に関する研究報告について」ですが、6年間の調査期間中、もしくは再審査申請から間近までの期間中の Medline を含むデータベースの検索が実施されておりますが、B P I V - 3 をヒト用ワクチンとして利用することについての論文、種特異性の決定要因についての論文が認められましたが、安全性を否定する研究報告は得られてなかったとされています。

ここで、少し御覧いただきたい部分がございます。緑の冊子のインデックスの1に本剤の再審査申請書がありますが、その33ページの一番後ろに Medline を含むデータベースの検索結果が「動物用医薬品の再審査に際しての食品健康影響評価への対応について」に示されております。4行目の後ろの方になりますが、1件の人獣共通感染症であると記載があったとされております。

1枚めくっていただきまして、別紙1にその詳細が記載されておりますが、動物医薬品検査所の動物用医薬品データベースの中に、人獣共通感染症の記載があったということです。しかしながら、他の牛パラインフルエンザウイルスのワクチンには、牛パラインフルエンザが人獣共通感染症の記載がありません。それから、本剤につきましては、メーカーの方がいろんなデータを調べたところ、パラインフルエンザについては、1～4型があり、ヒトを始めとして多くの動物種に呼吸器病を起こすということ。それから、牛由来のパラインフルエンザが、3型ウイルスであるヒト由来のウイルスの HA 抗体を中和して交差すること。それから、牛パラインフルエンザ3型ウイルスは、ヒトパラインフルエンザ3型ウイルスと同族で、ウイルスのアミノ酸配列において非常に似ていること。実際にヒトに感染試験をしたことがなかったことから、ヒトへの感染を否定できないということで、メーカーとしてヒトへの感染が否定できなかったということで、人獣共通感染症として注意書きに記載したとしております。

こういったことで、「(2) 安全性に関する研究報告について」の項目では、特にこの内容については触れていないということでもあります。

それから、承認後の副作用報告についてでございますが、牛に対する安全性について調査期間中に62頭についての調査が実施され新たな副作用が認められなかったとされております。

次に「3.再審査に係る食品健康影響評価について」でございますが、上記のように、承認時から再審査調査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当生物学的製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められなかったと考えるということとなっております。

なお、本件につきましては、嶋田委員からでございますが、ヘルペスウイルスにつきまして、これは牛伝染性鼻気管炎ウイルスがヘルペスウイルスだということで、ヘルペスウイルスはヒトにおいても有効なワクチンがなく、宿主の状態によって再発を繰り返している。牛の場合はどうであるか。また、潜伏した場合、ヒトへの感染性の可能性はどうかという確認のコメントをいただいております。

以上です。

三森座長 ただいま事務局から、日生研牛呼吸器病4種混合生ワクチンについて説明がありました。本件は生ワクチンで主剤は牛に対する4種の弱毒化ウイルスということですけれども、これらはいずれもヒトに対する病原性はなく、安定剤についても既知の物質であり、文献検索でも安全性を否定する報告は得られなかったということでもあります。ただし、ただいまの2点でしょうか。牛パラインフルエンザ3型のことと、嶋田委員からヘルペスウイルスは潜伏しているのではないかということから、ヒトに接触した場合どういふことになるのかというコメントがありました。これについていかがでしょうか。

まず、ヘルペスウイルスの潜伏ということですが、これについて、明石先生、いかがでしょうか。

明石専門委員 高毒のIBRについてヒトに感染するかどうかというのは、わかりません。恐らく感染しないとは思いますが、そういう実験報告はないと思います。

弱毒のIBRについて、試験のときに関係がありましたので資料等を見ておりますけれども、牛においても潜伏感染しませんので、ヒトに感染して潜伏感染するとはとても思えません。

三森座長 そうすると、弱毒されているということもあるので、まずヒトに感染が起って、潜伏ということはある得ないということでしょうか。

明石専門委員 はい。

三森座長 ありがとうございます。

あと、先ほど課長補佐から、牛パラインフルエンザ3型がヒトへの感染が否定できないというメーカーの説明がありましたが、これについてはいかがでしょうか。

これも、明石先生、何かコメントありますか。

明石専門委員 これについては、私は資料を見ていないのでわからないのですが、パラインフルエンザについても、本来の宿主以外では、増殖力というのは格段に落ちますので、確かにヒトのパラインフルエンザ3型と交差をするのですが、ヒトに感染して重篤な病気を起こすかというよくわかりません。

これも生ワクチンで弱毒化されていますので、牛に対しての病原性もありませんし、そういう面でヒトにかかって影響を起こすとは考えられません。

三森座長 明石先生からのコメントでございますが、ほかにいかがでしょうか。どうぞ。

藤田専門委員 PVPについてなんですけれども、参考資料のところの1にポリビニルピロリドンということで、英文の参考資料が付いているのですけれども、これは今、ぱっと見ただけなのでよくわからないのですが、これのどこにADIが50 mg/kgだということが書いてあるんでしょうか。何か違うような気がするのですけれども、

増田評価課長補佐 まず表紙がございますが、一番上の1ページになります。1ページのところのADI、6行目でございますが、0~50 mg/kg/dayという記載がございます。

藤田専門委員 後の本文の方だと、これは古いものなのですか、5ページと書いてあるところの一番最後ですけれども、Estimate of acceptable daily intake for manと書いてあって、0か1となっているけれども、これはどういうことなんでしょうか。

増田評価課長補佐 藤田委員のご指摘の部分ですけれども、67年の一番最初の1ページ目を見ていただきたいのですが、Previous statusのところ、65年からいろいろと議論されておりまして、それが1986年まで実施されております。その中の、今回添付させていただいたのが67年のものということで、恐らくこれは途中段階のものを載せてしまったようです。

藤田専門委員 そうすると、これはあまり意味がないですね。途中段階で、Further work requiredとなっているわけですから、これは現在のステータスではないわけですね。

増田評価課長補佐 はい、現在のステータスではないと思います。

藤田専門委員 現在のステータスは、50 mg/kg/dayということですね。

増田評価課長補佐 はい、そういうことになっています。それは表紙のところを確認できると思います。

藤田専門委員 わかりました。

三森座長 ほかにございますか。それでは、このヒトに対する感染性ということは考えられないということでございますので、まとめさせていただきたいと思います。日生研の牛呼吸器病4種混合生ワクチンの再審査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、提出された資料の範囲において、当生物学的製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えるということで、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。

必要に応じまして、各専門委員には御意見を賜るかもしれませんが、そのときにはよろしくお願ひいたします。事務局、作業をよろしくお願ひいたします。

増田評価課長補佐 わかりました。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。パブリック・コメント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、よろしくお願ひいたします。

三森座長 それでは、次の品目について、事務局から説明をお願いします。

増田評価課長補佐 それでは、次の品目について事務局から説明いたします。

資料3、5ページになります。まず「1.牛流行熱・イバラキ病混合不活化ワクチンについて」を御説明いたします。牛流行熱・イバラキ病混合不活化ワクチン（日生研BEF・IK混合不活化ワクチン、牛流行熱・イバラキ病混合不活化ワクチン“化血研”及び“京都微研”牛流行熱・イバラキ病混合不活化ワクチン）は協同開発品でございます。日生研BEF・IK混合不活化ワクチンにつきましては、平成8年5月14日、牛流行熱・イバラキ病混合不活化ワクチン“化血研”につきましては、平成8年5月21日、“京都微研”牛流行熱・イバラキ病混合不活化ワクチンにつきましては、平成8年5月14日に農林水産大臣より、動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間6年が経過したため再審査申請が行われております。

まず「①主剤」でございますが、国内で分離されました牛流行熱ウイルス、イバラキウイルスをそれぞれ弱毒化した株を原株としまして、これを培養したウイルス浮遊液をホルムアルデヒドで不活化したものでございます。

「②効能・効果」でございますが、牛流行熱イバラキ病の予防でございます。

「③用法・用量」でございますが、牛1頭当たり2 ml づつ4週間間隔で2回筋肉内に注射して使用されるということになっております。

「④アジュバント」でございますが、アジュバントとしましては、リン酸三ナトリウム・12水和物を1頭当たり16 mg と、塩化アルミニウム・6水和物10 mg から形成される

リン酸アルミニウムゲル、これはアルミニウムとしましては、約一、一 mg を含むとされております。

「⑤その他」としましては、不活化剤として使用されましたホルムアルデヒド 3 µl 以下が含有されている可能性がございます。

「2. 再審査における安全性に関する知見等について」ですが、まずヒトに対する安全性についてになりますが、これら 3 種のワクチンに含有される主剤につきましては、すべて不活化されておりまして、感染力を有しておりません。

アジュバントとして使用されておりますリン酸アルミニウムゲルにつきましては、ヒト用ワクチンのアジュバントとして使用されているほか、アルミニウムとして J E C F A の評価があります。P T W I が 7 mg/kg- 体重/ 週となっております。不活化剤として使用されておりますホルムアルデヒドにつきましては、過去に動物用医薬品専門調査会におきまして、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評価されております。

「(2) 安全性に関する研究報告について」ですが、承認後 6 年間の調査期間中もしくは再審査申請から間近までの期間中に実施された、Medline を含むデータベース検索の結果、いずれにつきましても安全性を否定する研究報告は得られなかったとされております。

「(3) 承認後の副作用報告について」ですが、牛に対する安全性については、調査期間中にそれぞれ 593 頭、これが日生研のものになります。512 頭、これが化血研のものになります。それから、1321 頭、これが京都微研のものになります。につきまして、使用成績調査及び副作用の情報収集が実施されまして、6 頭の症例が収集されております。1 頭につきまして、一過性のアナフィラキシーショック、1 頭につきましては、発熱と食欲不振を認めましたが、これも回復しております。4 頭につきましては、ほかのワクチンとの併用で食欲不振が 1 頭、流産が 1 頭、アナフィラキシーショックが 3 頭であったとされております。これらはいずれも食品を介してヒトに影響を与えるものではないと考えられます。その他、本剤の安全性を否定するような報告は認められておりません。

最後に「3. 再審査に係る評価について」でございますが、上記のように、承認時から再審査調査期間中に 6 頭の接種動物における副作用が疑われましたが、4 頭は他の製剤との併用事例、2 頭は一過性の反応でございました。その他に副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当生物学的製剤を使用した動物に由来します食品の安全性を否定する報告は認められないと考えられております。

以上です。

三森座長 ただいま、事務局から日生研、化血研、京都微研の3品目、不活化ワクチンについての説明がございましたが、主剤成分は同一というものでありまして、本件は不活化ワクチンです。しかし、これまでの調査会で取り扱ったことのないアジュバントが使用されているということです。それがリン酸アルミニウムゲルであるということです。これは、ヒト用ワクチンとして既に使われているということでもあります。不活化剤も、微量であり、文献検索をしても安全性を否定する報告が得られていないということでございます。

こちらも今回新たに検討していただく案件ですが、御質問、御意見ございましたら、どうぞ。特にありませんでしょうか。

どうぞ。

井上専門委員 これは、どういうタイプのウイルスなのですか。イバラキ病ウイルスというのはわかるのですけれども。

明石専門委員 イバラキ病というのは、レオウイルス科に属するウイルスでして、牛に感染しますと、咽喉頭麻痺であるとか、最近では流産を起こすような報告もあります。

三森座長 口腔や第四胃に潰瘍性炎症を引き起こし、畜産上、問題となるウイルス感染症です。

そのほかございませんでしょうか。ないようでしたら、再調査に係る評価をまとめたいと思います。

どうぞ。

藤田専門委員 ちょっと質問ですけれども、3つのところから出されていますね、日生研と化血研と京都微研と、これは全く同じものなのですか。

増田評価課長補佐 株も組成も一緒です。

藤田専門委員 株も組成も一緒、ということなのでしょうか。別のところから全く同じものを売り出すということなのですか。

増田評価課長補佐 開発に当たって同じように共同研究を進めてつくられたものではないかと思います。それを3社別に売り出すということで、動物薬ではほかにもそのようなタイプのものはございます。

藤田専門委員 わかりました。

三森座長 3社共同開発品ということですね。株、組成は同じだということです。

よろしいでしょうか。

どうぞ。

井上専門委員 もう一つ、このようなワクチンというのは、例えば、年間どのぐらい使

われているとか、そのようなデータはあるのですか。

三森座長 勿論あると思いますが、どうぞ。

増田評価課長補佐 緑の資料の中の使用成績というのが、まずインデックス2のところを見ますと、ページがばらばらに振って申し訳ないのですが、別添資料というのがあって、別添資料の2ページ目でございます。11ページまでが申請書内容で、その後に別紙1があって、その後に別紙2があって、その後に別添資料目次というのがあります。その後の2ページ目ですが「生産量の推移」というのがございます。ワクチンの生産量及び供給量というのが記載されております。このワクチンですと、6年間で40万ml売られているという計算になります。一応、ほかのワクチンについてもすべて再審査におきましては、使用量の報告というのがなされております。

三森座長 そのほかにもございますか。

どうぞ。

大野専門委員 細かいことなのですけれども、⑤の「その他」のところ、不活化剤として使用されたホルムアルデヒド3 μ l以下と書いてあるんですけれども、その根拠がわからなかったのですけれども、もともと製剤の中に30 μ lはあったのではないかと思ったのですが。

増田評価課長補佐 30 μ lというのが20mlのウイルス液で30 μ lということで、1頭当たり2ml打ちますので、そうすると3 μ lになります。

大野専門委員 ありがとうございます。

三森座長 ほかにございますか。

ないようでしたら、本牛流行熱・イバラキ病混合不活化ワクチン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議を行った結果、提出された資料の範囲において、当生物学的製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられるということで、資料3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。それでは、事務局、作業をお願いいたします。

増田評価課長補佐 わかりました。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。パブリック・コメント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 それでは、次の品目について、事務局から説明をお願いいたします。

増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。

資料は4で7ページでございます。まず「1. IB TM 生ワクチン“化血研”について」でございますが、IB TM 生ワクチン“化血研”につきましては、平成7年2月24日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間、これは6年になりますけれども、経過したため再審査申請が行われております。

まず「①主剤」でございますが、国内で分離されました鶏伝染性気管支炎ウイルス（IBV）を鶏腎培養細胞及び発育鶏卵で弱毒化したものでございます。

「②効能・効果」は、鶏伝染性気管支炎の予防でございます。

「③用法・用量」でございますが、乾燥ワクチンを所定の溶解液で溶解した後、飲水、点鼻、点眼または噴霧によって投与するとなっております。休薬期間は設定されておりません。

「④アジュバント」ですが、これは含有されておりません。

「⑤その他」ですが、保存剤としましては、ベンジルペニシリンカリウム、これが1羽当たり0.2単位、硫酸ストレプトマイシン0.2 μgを含有しております。

「2. 再審査における安全性に関する知見等について」でございます。

「(1) ヒトに対する安全性について」でございますが、IBVは我が国でも鶏群間にまん延・常在化しておりまして、家畜伝染病予防法の監視伝染病、その中の届出伝染病というものに指定されております。IBVがヒトに感染したという事例は、これまで報告されておらず、人獣共通感染症とはみなされておられません。

保存剤として使用されている、ベンジルペニシリンカリウム、硫酸ストレプトマイシンとも、過去に動物用医薬品専門調査会において、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評価されております。

「(2) 安全性に関する研究報告について」ですが、6年間の調査期間中または再審査申請から直近までの期間中に実施されたデータベース、Medline、JICSTあるいはJMEDICINE等のデータベースの検索の結果、安全性を否定する研究報告は得られなかったとされております。

「(3) 承認後の副作用について」ですが、鶏に対する安全性、調査期間中に8施設、8万2054羽の調査が実施されておりますが、副作用は認められなかったとされております。

「3. 再審査に係る食品健康影響評価について」でございますが、承認時から再審査調査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当生物学的製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられるとされております。

以上です。

三森座長 本件は、生ワクチンです。主剤の鶏伝染性気管支炎ウイルスにヒトに対する病原性はないということです。また、鶏に関する病原性も減弱されており、アジュバントなども使用されていない。文献検索でも安全性を否定する報告は得られていなかったということでございます。

本ワクチンについて、御質問、御意見がございましたらお願いいたします。

藤田専門委員 質問ですけれども、ベンジルペニシリンとかストマイの含有があるということですが、これは過去において健康に影響を与える可能性は無視できるというふうな評価になっていますけれども、これは量が少ないからということなのですか。

増田評価課長補佐 量も、ベンジルペニシリン 1 頭当たり 0.2 単位と、それから硫酸ストレプトマイシンも 0.2 μg ということで、例えば、ベンジルペニシリンですと、A D I が設定されておりまして、それでいきますと 0.03 mg というのが A D I になります。ベンジルペニシリンにつきましては、0.2 単位とありますが、 μg でいきますと 0.12 μg という形になります。それに対して、A D I が 0.03mg ということでございます。

更に、硫酸ストレプトマイシンにつきましては、含有量が 1 羽当たり 0.2 に対して、現在設定されている A D I が 0.05 mg/kg 体重 / 日となっております。これらのことから、十分少ない量ということでご判断いただいていると思います。

藤田専門委員 ベンジルペニシリンの方は、0.12 μg ですか。

増田評価課長補佐 はい、0.12 μg です。

藤田専門委員 それで、A D I が 0.03 ですか。

増田評価課長補佐 0.03 mg です。

藤田専門委員 わかりました。

三森座長 ほかにございますか。

中村先生、何かございますでしょうか。

中村専門委員 このようなワクチンは広く世界で使用されているもので、そのような状況で安全性に関する報告がないということなので、問題な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、評価をまとめたいと思います。IB TM 生ワクチンの再審査に係る食品健康影響評価については、本調査会において審議を行った結果、提出された資料の範囲において、当生物学的製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられるということにさせていただきたいと思います。資料 4 を基にいたしまして報告書を取りまとめた

と思います。事務局は、作業をよろしくお願いいたします。

増田評価課長補佐 わかりました。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。パブリック・コメント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 それでは、次の品目について、事務局から説明をお願いいたします。

増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。

資料 5、9 ページでございます。まず「1. 動物用プルモチルプレミックスについて」御説明いたします。

リン酸チルミコシン 20% (原薬)、動物用プルモチルプレミックス - 20、同 - 50、同 - 100 につきましては、いずれも平成 6 年 11 月 11 日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間、これは 6 年ですが、これが経過したため再審査申請がされております。

製剤の内容については、次のとおりとなっております。これら動物用プルモチルプレミックス - 20、同 - 50、同 - 100 は、リン酸チルミコシンの含有量が異なっているということになっております。

「①主剤」でございますが、リン酸チルミコシンでございます。

「②効能・効果」ですが、適応症はいずれも豚の肺炎ということで、適応菌種としては、アクチノバチルス・ブルロニューモニエ、マイコプラズマ・ハイオニューモニエ、パスツレラ・ムルトシダとなっております。

「③用途・用量」ですが、いずれも飼料 1 トン当たりリン酸チルミコシンとして 50 ~ 200 g の量を均一に混ぜて、7 日間経口投与するということになっております。休薬期間は 15 日間ということが設定されております。

「④その他」ですが、その他の薬理作用があると考えられる成分は含まれておりません。

「2. 再審査における安全性に関する知見等について」です。

「(1) ヒトに対する安全性について」をまず御説明いたしますと、動物用プルモチルプレミックスにつきましては、上記のとおり国内では豚の肺炎を対象に使用されております。主剤であるリン酸チルミコシンにつきましては、牛に対してもほかの薬剤がありまして、経口あるいは皮下注射で使用されております。また、欧州、米国、オーストラリア、アジア、アフリカにおきましては、動物用プルモチルプレミックスと同様の製剤が広く使用されております。

チルミコシンにつきましては、既に平成 12 年に厚生労働省におきまして、 $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の A D I が設定されております。諸外国の例では、J E C F A で $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、E M E A で $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、F D A で $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の A D I が設定されております。日本を始め、J E C F A、F D A の評価において A D I はイヌの 12 か月の慢性毒性試験の N O E L に基づいて設定されております。一方、E M E A につきましては、無菌ラットの *in vivo* 試験系を用いたヒト糞便懸濁液中の細菌叢に対する微生物学的影響を採用しております。ただし、日本及び J E C F A では既にこの試験について影響は認められていないと評価しており、新しい知見ではありません。

「(2) 安全性に関する研究報告について」でございますが、調査期間中に Medline、TOXLINE を含むデータベース検索の結果、A D I、残留、分析、血液生化学、耐性菌に関する報告等が複数報告されておりますが、いずれも現在の A D I に影響するものではありません。

「(3) 承認後の副作用報告について」でございますが、対象動物に対する安全性につきましては、調査期間中に豚 280 頭の調査が実施され、いずれも対象動物に対する新たな副作用は認められなかったとされております。また、妊娠豚に対する影響について追加の試験が実施されておりますが、副作用は認められなかったとされております。

「3. 再審査に係る評価について」でございますが、本製剤の主剤であるチルミコシンにつきましては、既に日本において A D I、M R L が設定されております。承認時から再審査調査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないことから、これを見直す必要性はないと考えられます。

ただし、本剤はマクロライド系抗生物質でありますので、薬剤耐性菌を介した影響について、今後別途検討されるべきであるとしております。

リン酸チルミコシン 20% につきましては、動物用プルモチルプレミックスの原体で、動物用プルモチルプレミックスは 3 品目あるわけですが、いずれもリン酸チルミコシンを有効成分とする薬剤でございますので、これは一括して審議いただければと思います。

また、これにつきましては、改めて資料 6 を準備しておりますので、資料 6 を御覧ください。チルミコシンの諸外国における評価状況についてまとめております。

まずは「現状」でございますが、チルミコシンは、先ほども言いましたように、マクロライド系の抗菌剤であるということです。国内では、牛、豚を対象とした 6 品目ございます。米国では、牛、豚、羊。EU では、牛、豚、羊、鶏、ウサギ、七面鳥に対して使用さ

れております。

本物質に関する評価は、我が国では、食品衛生調査会乳肉水産食品・毒性合同部会において評価が実施されておりました。A D Iとして、イヌを用いた1年間慢性毒性試験で得られたNOEL 4 mg/kg体重に安全係数100を加味した40 µg/kg体重/日が設定されております。

次に「諸外国における評価状況」でございますが、チルミコシンに対するA D Iとしましては、F D A及びJ E C F Aは、イヌを用いた慢性毒性試験から得られた結果に基づきまして、A D I 40 µg/kg体重/日と設定しておりますが、E M E Aでは、Human gut flora associated germ-free ラットを用いたin vivoでの微生物学的影響の評価結果に基づき、A D I 4 µg/kg体重/日を設定しております。また、オーストラリアになりますが、詳細な根拠は不明であります。NOEL 4 mg/kg体重からA D I 2 µg/kg体重/日を設定しております。

その内容については、次のページをめくっていただきますと、F D A、E M E A及びJ E C F Aの評価の比較をつくっております。先ほどもお話ししましたように、F D Aでは1年間慢性毒性試験を根拠としまして、イヌにおける1年間慢性毒性試験を根拠としまして、NOELを4 µg/kg体重、安全係数100ということで、40 µg/kg体重/日としております。

E M E Aにつきましては、ヒトの腸内細菌への影響ということで、ラットにおけるHuman gut flora associated germ-free ラットを使用した試験で、NOEL 400 µg/kg体重を設定し、安全係数100をかけて、4 µg/kg体重/日としております。

J E C F Aにおきましては、これはF D Aと同様でございます。40 µg/kg体重/日としております。

T G A、これはオーストラリアの方の評価機関と聞いておりますが、Therapeutic Goods Administrationということで、ここでは根拠が不明ですが、4 mg/kg体重をNOELとして、安全係数2000をかけて、2 µg/kg体重/日としているということでございます。

日本におきましては、J E C F A、アメリカと同じですが、これは今日お配りしました参考資料を御覧いただきたいのですが、参考資料の63ページに、平成12年5月31日、「畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する食品衛生調査会乳肉水産食品・毒性合同部会報告について」というのがございまして、この中でチルミコシンについて述べられております。

1枚めくって、次に「別添2」に、そのときの評価書が出ております。その中の2)の

「②反復投与試験」のところ、66ページの上から2行目ですが、イヌを用いた12か月経口投与試験ということで、本試験のNOELは4 mg/kg 体重/日であったということの記載があります。

それから、67ページになりますが、「⑦微生物に対する特殊毒性試験」ということで、EMEAが採用しましたラットを使った試験についての結果がここに書かれております。

その次「3)ADIの設定」ということで、ここを読ませていただきますと「これらの試験成績での最小のNOELはヒトの腸内細菌叢定着ラットでの試験における0.4 mg/kg 体重/日であるが、この結果では明らかな微生物学的影響は認められていない。従って、イヌにおける12ヶ月間毒性試験で得られた4 mg/kg 体重/日を最小のNOELとし、この値を100の安全係数で除した場合、40 µg/kg 体重/日がADIとなる」ということで、ここで結論が述べられているところでございます。

リン酸チルミコシンにつきましては、既に日本でADI及びMRLが設定されており、今回新たに安全性を否定するような報告も認められなかったことから、これらを見直す必要はないと考えられるというような案文で今回評価書の方を作成させていただいております。

また、この件につきましては、御欠席の嶋田専門委員から、本品はマクロライド系抗生物質であるが、ヒト臨床上でインフルエンザ菌や肺炎球菌に対する耐性が問題となっているが、耐性菌の分離頻度と食品を介してヒトの臨床に及ぼす研究調査報告はあるのかというコメントをいただいております。

耐性菌の出現状況につきましては、対象菌種についてMIC、文献検索結果であります。ヒト臨床上の観点からとりまとめられているものではございません。この件につきましては、マクロライド系の抗生物質ということで、別途評価を求められているところでありますので、その件につきましては、ADI等は別途検討させていただければと考えております。

以上でございます。

三森座長 ありがとうございます。プルモチルプレミックスの主剤はチルミコシンでございますが、既に我が国ではADIとMRLが設定されているということです。今回、新たな知見は報告されていないということではありますが、ADIについては、ヨーロッパのEMEAとJECFAでADIの設定方法が違っているということです。我が国の厚生労働省では、JECFAと同じ評価をされており、そこが1つ問題かと思っておりますが、御質問、御意見ございましたら、どうぞ。

江馬専門委員 J E C F A の評価は何年なのでしょう。

増田評価課長補佐 これは、1996年にやっております、更に2000年にもう一度、このとき羊のミルクに対する残留基準をつくるということで、もう一度再評価しております、そのときに1996年に設定したA D Iをそのまま維持しております。

江馬専門委員 E M E Aの方は最終的に2002年なのですか。

増田評価課長補佐 E M E Aは、少なくとも2000年より前であるということはわかっておりますが、具体的に何年かというところは、まだ情報を取り寄せておりません。

最終的なものは、評価書のつづりの12ページに出典が出ておりますが、最小評価については、10)にあります2002年、これが最終評価ではないかと思えます。

それから、アメリカにつきましては、1992年です。

三森座長 評価をした年代が違うということですね。J E C F Aは、1996年ですね。その評価結果を参考にして、薬事・食品衛生審議会で評価されたということです。

どうぞ。

藤田専門委員 オーストラリアのものですけれども、基づいているのがN O E L 4 mg/kg体重ということで、恐らくこれはイヌの評価に基づいているのではないかと思うのですが、セーフティーファクターを2000とするには、何かよほどの理由があったんのではないかと思いますけれども、これはチェックしていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

増田評価課長補佐 この辺、調べたのですけれども、オーストラリアのこのT G Aという機関からの公表されているデータがなくて、ただ数字だけ出ているものしか手に入らなくて、わからないというのが現状です。

三森座長 調べようがないですか。公表されてないということですか。

増田評価課長補佐 今のところ調べた段階では、そういうことになっております。

藤田専門委員 オーストラリアに問い合わせることができますね。

三森座長 食品安全委員会から直接オーストラリア政府に問い合わせることはできると思えます。安全係数として2000をかけたということですね。その理由が何であったのか、知らせていただきたいというコメントでございます。

増田評価課長補佐 トライはさせていただきます。

藤田専門委員 よろしく願いいたします。

三森座長 どうぞ。

井上専門委員 今の件、はっきりわかりませんが、多分この化合物は肝毒性か何か非

常に強い点が考慮されていると思います。それでだと思えます。チルミコシンを含むタイロシン系統の抗菌薬はヒトに今までは使われていませんね。これは一応分類されていますけれども。

三森座長 タイロシンは使われているのですか。

井上専門委員 使われていません。

三森座長 使われていませんね。チルミコシンも同じ系統ですね。

井上専門委員 そうだと思います。1ついいですか、資料5の2の「(2)安全性に関する研究報告について」で、耐性菌に関する報告等が複数報告されているという文章が出ていますね。もし出てきたときに、ほかのマクロライド系の交差耐性のデータはあるのですか。とにかく、タイロシンはヒトには使われていませんので教えてください。

三森座長 タイロシンは、既にJECFAで評価されて、ADI設定がされていると思います。チルミコシンもそうなのですが、その時点で耐性菌が大きな問題とはなっていないかと思っています。評価された時期が1996年以前ですので、現時点とは状況が違いますので、これについては、別途耐性菌についての情報収集をされて評価しなければいけないと思います。新しいガイドラインに合わせての評価になりますね。

増田評価課長補佐 今の御質問ですけれども、資料を見ますと、それぞれの菌に対してはあるのですけれども、交叉耐性の報告まではございません。

井上専門委員 対象の菌種しかないのですね。

増田評価課長補佐 はい。

井上専門委員 わかりました。

三森座長 今、論点が2つに分かれておりますが、耐性菌の問題と、もう一つはADI設定のところですね。既に厚生労働省では評価が終わって再審査に入っておりますので、当調査会としては、厚生労働省で審議された結果を尊重するのか、それとも、時代が変わってきたので新しい評価をここでするのか。そこが議論の中心になるのではないかと思います。これについてはいかがでしょうか。

どうぞ。

藤田専門委員 この再審査の目的というのは、時代が変わったから再審査するわけですね。時代というか、いろんな情報が来ているはずだから再審査しろということで。

三森座長 その間にいろいろな副作用があったとか、そういうことを調べなさいという指示が、行政サイドからで出されているわけです。

藤田専門委員 そういうことですね、ですから、例えば、先ほどのオーストラリアの安

全係数 2000 ということは、何か新しい情報が、彼らにあってこういうふうにしたのかもしれないということが考えられますから、これだけはクリアーした方がいいのではないでしょうか。

増田評価課長補佐 そのこのところについて確認するのですが、オーストラリアのデータですが、これは 1992 年ということで聞いております。

三森座長 現時点でどうなのか、それについては、問い合わせはできますか。2004 年において、TGA はどう評価しているのか。この安全係数 2000 分の 1 を使った ADI は変わっていないのか。あるいは、コーデックス規格に合せているのか。

増田評価課長補佐 それを維持していることは確認しております。

三森座長 しているのですか。

増田評価課長補佐 何を根拠にしたかというところ、それから不確実係数をどうして 2000 にしたかという情報が得られてないというところですよ。

三森座長 どうぞ。

江馬専門委員 12 ページの文献 11 で、TGA が 2004 年となっているのです。だから、ラットの Human gut flora associated germ-free の実験は、日本で評価したときに評価対象にはなっているのです。さきほど藤田先生がおっしゃったように、TGA の評価が 2004 年で、2000 年から 2004 年までに何かあったのなら、それは評価対象になることだと思います。

三森座長 この出典 11 番という文献は、今回の資料にあるのでしょうか。ADI リストだけですな。

増田評価課長補佐 単なるリストだけです。何も内容は書いてないです。いずれにしても、そのこのところはオーストラリア政府に確認を取る等のことはさせていただこうと思います。

三森座長 今、事務局の説明がありました。ADI 設定の方法について、各国でばらつきがあるので、本調査会としては TGA の安全性評価の方法がどうであったかを見極めた上で、このままにするのか、あるいは、再評価の後でもう一回安全性評価をし直すかの結論を出したいということだと思いますが、いかがでしょうか。

どうぞ。

大野専門委員 今のことはそれで結構だと思いますけれども、無菌ラットにヒトの細菌叢を植え込んだ試験、それをヒト試験とするか、動物試験とするかによって、この安全係数を 100 にするか 10 にするか考え方が違ってきていると思いますけれども、その辺の

試験系の詳細がどうもわからないのです。何とも私には判断できないのですけれども、その辺の詳しい方に意見を伺ったらいかがかと思います。

三森座長 参考資料の 67 ページのところに、⑦で微生物に対する特殊毒性試験のところがあります。ここでは、無菌ラットを使った値から NOAEL は 0.4 mg という値を出しているわけですね。これに対して、無菌ラットを使っているので安全係数 10 分の 1 であれば、イヌの 12 か月の毒性試験の NOAEL と 100 分の 1 の値と同じになるのですが、この調査会のときに微生物学的な評価の値を取らなかった理由があると思うのです。これに対して EMEA は、0.4 mg という微生物学的な影響の値から 100 分の 1 を取ったということですね。そこが違うところだと思います。

大野専門委員 それは、EMEA では、ヒトの腸内細菌を植え込んだからといって、住んでいる環境がラットだったらラットの実験で、動物実験と同じと考えたのではないかと思ったのです。

三森座長 ですから、そういう面では EMEA の 100 分の 1 を取った理由も知りたいですね。

大野専門委員 そうですね。

三森座長 どうぞ。

江馬専門委員 日本の評価では、そもそもこの実験系についての実験を評価しなかったの、値として採用しなかったというふうに読んだのです。その結果を評価しなかったという。値を出してきたのではなくて。

三森座長 67 ページのところの⑦ですか。

江馬専門委員 そうです。

三森座長 ここのところでは、JECFA では細菌学的な影響はないと評価していると。これを厚生労働省も採用したということですね。

江馬専門委員 その前のところから JECFA の文章までのところを、私はこの実験を評価しなかったというふうに読んだのです。

三森座長 評価した上で、影響はないと判断したということですね。

江馬専門委員 そうです。

三森座長 したがって、この 0.4 mg/kg の微生物学的な NOEL については、これは採用しなかったと。

江馬専門委員 そうです。

鈴木専門委員 ここでもう一度考え直してみる必要があると思っていたのは、投与のド

ーズが、0、0.12、0.4 mg/kg という話になっていて、一番高用量のところでも影響は見られていない。もともと決めていたのが、NOELであってNOAELではないということから考えると、これはもし仮に悪影響があるとして、どのぐらいのところには本当は行くのかというのが全然わからないのですね。

だから、その意味で、こここのところの0.4 mg というのを採用するというのは、十分に合理的な根拠があるとは、私はちょっと考えにくいなと個人的には思っています。

三森座長 いずれにしましても、この0.4 を取るか否かについては、今回データを読んでもおられませんので、その辺の資料を見た上で、当調査会においてもう一回ADIを設定するということになりそうですでしょうか。

今、幾つか、不明な点がございます。厚生労働省では、細菌学的なNOELを評価から外しているというところですが、それを採用しているEMEAのADIの設定法についてわからないところがあるということ、それと、TGAが2000分の1のADIを使っているということなど、安全性評価の面から見れば、いま一つ見えないところであるということですので。まずTGAのデータをいただいた上で、ADIをもう一回見直した方がよろしいでしょうか。

皆さん同意されていらっしゃるようですので、ではそういう形で行きたいと思います。もう一点耐性菌については、新しいガイドラインもできておりますので、今後データをそろえて、それに準拠して評価するというように理解してよろしいですか。事務局、いかがでしょうか。

増田評価課長補佐 はい。耐性菌については、別途評価していくということになると思います。これは、ワーキンググループもできておりますことですし、そちらの方での対応になるかというふうに考えます。

三森座長 ほかにございますか。

どうぞ。

林専門委員 評価に直接関係ないところなのですが、資料6の13ページのところに、いろいろな毒性等のまとめがありますが、その中に遺伝毒性のまとめも入れておいた方がいいのではないかと思います。というのは、その前の11ページのところに、生殖毒性、遺伝毒性云々を評価した結果というような文章がありますので、それをテーブルの中にも反映させておいたら良いと思います。

三森座長 そうですね。当然、ADI設定するために、遺伝毒性のデータが必要ですので、これは入れておいてください。

増田評価課長補佐 はい、わかりました。

三森座長 大野先生、どうぞ。

大野専門委員 同じことです。

三森座長 そうですか。ほかにございますか。

どうぞ。

増田評価課長補佐 確認ですけれども、まず T G A のデータを取り寄せるということが 1 つ宿題としていただきまして、それとあと微生物に対する毒性試験についても取り寄せるというような解釈でよろしいですか。

三森座長 微生物学的なというのは、ラットの試験ですか。

増田評価課長補佐 今回のラットにおける試験データについても取り寄せるということですか。

三森座長 それは、今の参考資料の 67 ページの無菌ラットを用いた、ヒトの腸内細菌叢を入れた実験ですね。このデータを見た方がいいのではないかということですか。

増田評価課長補佐 はい。

三森座長 これは、鈴木先生がおっしゃった、0.4 mg というのが最大投与量であり、その上がわからないので、その辺のデータを見た方がいいということですか。

鈴木専門委員 私は、實際上ここで評価できないのではないかと、見るなら見たっていいけれども、ここまでのデータしか出てこないでしょう。

三森座長 それでは、これについては。

藤田専門委員 先ほど、大野先生が言われた、E M E A がなぜセーフティーファクターに 10 じゃなくて 100 を使ったかと、人間の細菌叢だけでもなどその理由を知りたいという御質問があったと思うのですけれども。

三森座長 少しうる覚えですが、通常、J E C F A の算定式があって、この腸内細菌叢を植え込んだ無菌ラットでの A D I 評価に安全係数 100 分の 1 というのはかけていないと思います。

井上先生、一度見ていただいた方が良いですか。

井上専門委員 これは、恐らく腸内細菌叢というのはほとんどグラム陰性菌が主体ですね。

三森座長 はい。

井上専門委員 そうしたら、ほとんど影響が出ないと思います。

三森座長 そうしたら、このデータは評価に値しないと。

井上専門委員 だから、先ほどの文章はそういう意味だと思います。

三森座長 では、一度見ておく必要がありますか。

井上専門委員 私はないと思います。

三森座長 そうすると、厚生労働省が評価した方向性に対して、微生物学的な専門家としては、これでよろしいのではないかということですか。

井上専門委員 私はそう思いました。

三森座長 先生、この評価に加わっていらっしゃったですね。

井上専門委員 耐性菌の方ですか。

三森座長 いや、このチルミコシンです。

井上専門委員 あまり記憶にありませんが、前はグラム陰性菌が主体ですから全然問題はないという結論だったと思います。

三森座長 どういたしますか。このように専門家の先生がおっしゃっていらっしゃいますが、問題は今の E M E A が微生物学的な N O A E L から 100 分の 1 の A D I をかけたところでしょうか。これについては調べる必要があるということではよろしいでしょうか。では、その 2 点ということではよろしいですね。無菌ラットのデータを取り寄せるという必要性はないということです。

増田評価課長補佐 わかりました。

鈴木専門委員 ちょっと済ません、蒸し返してごめんなさい。今の germ-free のラットに対してという話で、いわゆるラット培養の状況にしてやるのですけれども、これはどういう意味があるのか、もし御存じの方がいたら教えていただきたいんですが、直接培養したものであったらそれで済むんじゃないかと思ったんですけれども、何で無菌ラットにあえて定着させて実験しなければならなかったのかということの理屈がわからないのです。

三森座長 in vitro のデータでの信頼性ということに関わっていることで、in vivo のデータがどうしてもほしいということだと思います。これは米国の F D A の考えだと思いますが、今の新しい耐性菌のガイドラインの中にもこれは入ってきていると思います。

鈴木専門委員 そうなのですか。

三森座長 ですから、M I C 50 のみでの評価は難しい面があるということです。こういう無菌ラットのデータも使うべきであるという勧告だと思いましたが、たしか J E C F A もそのような方法を使っていると思います。私は専門家ではないので、そこから先はあまり詳しくはございません。

井上専門委員 前に vitro と vivo が 2 つ出てきていますね。この vivo と言っても、非

常に人工的に近いのでしょうけれども、ただ菌叢の推移は、例えば評価の一つとして無菌マウス等を使った in vivo と称する実験結果が結構要求されています。

三森座長 耐性菌については、別途評価するというところでございますので、それについては後日お願いするということですね。

それでは、まとめさせていただいてよろしいでしょうか。この動物用プルモチルプレミックスについてですが、オーストラリア政府が設定している A D I の安全係数 2000 分の 1 の設定がどういう根拠なのか、それと E M E A が微生物学的なデータを採用して A D I を設定し、その 100 分の 1 をかけている理由が不明確であることの以上 2 点を確認する必要があると当調査会は結論しましたので、その上で詳細な食品健康影響評価が必要であるということでございます。

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

三森座長 これには、申請者がいらっしゃるのですか。

増田評価課長補佐 はい、申請者はおりますが、基本的には内容から言いますと、こちらの方から聞くことになるかなと思います。

三森座長 では、その辺を事務局に確認していただいた上で、次回以降の調査会において報告していただきたいと思います。よろしく願いいたします。

増田評価課長補佐 わかりました。また準備させていただきまして、調査会の方でお諮りいただきたいと思います。

三森座長 それでは、次の品目について、事務局から説明をお願いいたします。

増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。

資料 7、14 ページになります。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）の再審査についてです。

まず「1.みつばち用アピテンについて」でございますが、平成 11 年 10 月 29 日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間、これは 2 年間になります、経過したため再審査申請が行われております。

「①主剤」は、ミロサマイシン。

「②効能・効果」は、みつばちのアメリカ腐蛆病の予防。

「③用法・用量」は、みつばちの育児箱 1 箱当たり、製剤 48 mg を専用飼料に混ぜ、250 g としたものを育児箱内に置き、7 日間経口投与するとなっております。休薬期間は 14 日間と設定されております。なお、採蜜期には使用しないこと、それから投薬に用いた箱

等から採取されるはちみつ等は食用に出荷しないこととされております。

「２．再審査における安全性に関する知見等について」でございます。

「（１）ヒトに対する安全性について」でございますが、みつばち用アピテンにつきましては、上記のとおり国内ではみつばちのアメリカ腐蝕病の予防を対象にしようされておりますが、主剤でありますミロサマイシンにつきましては、豚、鶏にも使用されております。

現在のところ、日本始め J E C F A、E M E A、F D A においても、A D I 及び M R L の設定はなされておられません。

「（２）安全性に関する研究報告について」でございますが、調査期間中 Medline、T O X F I L E、E M B A S E を含むデータベース検索の結果、投与したミロサマイシンの分布、虫体とかはちみつ等に対する分布ですけれども、これに関する報告が認められております。

「（３）承認後の副作用報告について」でございますが、みつばちに対する安全性について、調査期間中にみつばち 83 万 3000 匹の調査が実施されていますが、いずれも対象動物に対する新たな副作用は認められていませんでした。

「３．再審査に係る評価について」でございますが、本製剤がみつばち、鶏や豚に経口投与されていること、日本において M R L の設定がされていないこと、こういったことからミロサマイシンについての A D I の設定を検討する必要があると考えられる。また、本剤はマクロライド系抗生物質でありますので、薬剤耐性菌を介した影響についても、今後別途検討されるべきであるというふうにされております。

こちらは、A D I 設定の必要ありと御判断いただきましたら、改めてそのための資料を入手いたしまして、再度御審議いただく手順になろうかと思えます。

以上です。

三森座長 ありがとうございます。本件の主剤でありますミロサマイシンは、マクロライド系の抗菌剤です。現在のところ、我が国のみならず、J E C F A、E M E A、F D A で、A D I 及び M R L の設定が行われていないということで、A D I 設定を検討する必要があるのではないかということでございます。御質問、御意見ございましたら、どうぞ。

林専門委員 平成 11 年に動物用医薬品として承認を受けたとあるのですけれども、そのときには、安全性の評価というのはされてないのですか。

三森座長 されてないのではないのでしょうか。農水省で直接承認申請をされているだけで、A D I 設定はされてないと思えます。事務局そうですね。

林専門委員 あともう一つ質問なのですけれども、これは休薬期間が 14 日間と定められ

ていますね。それでいて、なお採蜜期には使用しないという、この14日間というのはどういう意味を持つのですか。

三森座長 どうぞ。

増田評価課長補佐 14日間につきましては、これは平成11年10月29日に農林水産省で承認をしたわけですが、その際に残留試験結果も評価をしております。基本的に抗生物質に関しては、含有されてはならないというのが食品衛生法の規格基準に規定されておりまして、それに基づきまして0残留の期間を設定して、14日間休薬すればはちみつ中に残ることがないということを確認した上で、14日間の休薬期間を決定しているという状況になっております。

林専門委員 それはよくわかるのですが、更に採蜜期には使用しないことというのは、それとの関連がちょっとよくわからなかったのですが。

増田評価課長補佐 やはりまず一つに、これは冬に使う薬です。アメリカ腐蛆病というのは、冬を何回か経過しながらどんどん濃くなって行って、汚染がまん延していくというような形態を取るような病気です。冬の間はたたいておくと、そのまん延がおさまるといって対応できるということで、基本的には冬、休んでいる間に使うのが効果的ということで、こういう使用上の注意が書かれているというふうに理解しております。

三森座長 よろしいでしょうか。

ほかにございますか。どうぞ。

中村専門委員 簡単な話ですが、「②効能・効果」の適応症で *paenibacillus* の p が大文字です。

三森座長 *paenibacillus* のところの p が大文字ですね。

ほかにございませんでしょうか。どうぞ。

津田専門委員 この物質が、蜜から出てきたという報告はあるのですか。

三森座長 蜜から出てきたというのは、蜜を採った中からこのミロサマイシンが検出されたということですか。

津田専門委員 はい、そういうことです。

三森座長 事務局、どうぞ。

増田評価課長補佐 情報として持ち合わせていません。

三森座長 しかし、14日間の休薬期間を設けているということ、残留試験でデータがあるはずですよ。

増田評価課長補佐 残留試験データではございます。

三森座長 噴霧されれば必ず蜜に残留するということでしょうか。蜜を採るときには一切使ってはいけないという条件を付けているということは、そういう事例があったということじゃないですか。

あと、これは中国などでは使っているのではないですか。

津田専門委員 これは、みつばちのえさに混ぜるわけですね。

増田評価課長補佐 はい。

津田専門委員 それで、ハチは蜜を採りに行くわけですね。そのハチから採った蜜に混入するかもしれないということですね。だから、ハチから混入する可能性がゼロではないということですね。

増田評価課長補佐 それはあると。

津田専門委員 そうしたら、先ほどの質問に戻って申し訳ないのですが、休業期間があるとかどうのこうのということは、入っている可能性があるか、そういうデータがあるということですね。

増田評価課長補佐 実験的には、恐らくそれは入ると思いますけれども、実際にそういう事例があったかどうかについては、私の方では情報を持ち合わせてないので、わからないというような状況です。

鈴木専門委員 状況が、みつばちについて御存じない方が多いようなので、少し、お話ししておきますと、春先になってから蜜を求めてみつばちは蜜を集めます。適当に蜜がたまってきたところで、巣を取り出して遠心分離して蜜を採るわけです。だんだん気温が下がってきて花もなくなってきましたと、勿論変温動物でもありますから、動きがにぶくなります。そのときに、蜜を全部取ってしまうと冬を越せないのです。それでも取る場合もあるのですけれども、そのときは冬の間はみつばちの業者が砂糖水等々を与えて越冬させるのです。ですから、みつばちのえさというのは、あくまでそのようなものでして、中には勿論花粉なんかがつまっていれば、そういったものを食べることはあると思いますけれども、そういうやり方をしている。

冬の間は、まずほとんど、暖かいときは動きますけれども、でも採蜜行動はありませんから、その期間に限って投与するということになれば、まずほとんど冬の間、仮にためていたものがあっても、大体消費してしまいますから、それらが市場上に蜜として出回るということはほとんどないと思います。

以上です。

三森座長 よろしいですか。

津田専門委員 ただ、私、知識がなかったものですから、どういうふうにしてみつばちにやった抗生剤が蜜に入ってくるかということを知りたかったんです。

三森座長 ほかにございますか。ないようでしたら、このみつばち用アピテンの再審査に係る食品健康影響評価については、A D I設定について検討した上で回答することにしたしたいと思います。事務局、作業をよろしくお願いいたします。

増田評価課長補佐 では、事務局の方で案文を整理いたしまして、改めて検討をお願い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 これで再審査5件7品目について本日の審議は終了いたしました。A D I設定の検討が必要とされたものについては、資料がそろった段階で再度当調査会において審議ということになるとと思います。

では、次の議題2「その他」になりますが、事務局から何かございますか。

増田評価課長補佐 次回の調査会で御審議をお願いする予定でございますが、厚生労働省よりピルリマイシンの残留基準の設定に当たって評価を求められておりますので、簡単に御紹介させていただきます。

参考資料7を御覧ください。ピルリマイシンですが、リンコマイシン系の抗生物質でございます。世界的に広く利用されております。F D A、E M E A、J E C F Aにおいては、既に評価されておりますが、A D Iの値、設定の根拠として採用された試験とも、それぞれ異なっております。

71ページに評価を比較しておりますが、これらの資料につきましては、今日送付させていただくということになりますので、御利用いただければと思います。1月の開催については、18日の10時からを予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

以上です。

三森座長 その他ございませんでしょうか。どうぞ。

中村専門委員 先ほど話がありました、参考資料7番の健康評価が必要でないというところなのですが、これはこれでよろしいと思うのですが、この必要でないという話がどこまで来るのか、こういうものについてはこれこれが必要がないという話が、どこまで来るのか来ないのかという事について確認させてください。

三森座長 ここまでというのは、専門調査会にですか。

中村専門委員 はい、この調査会に、こういう品目は必要ないという話で来るのか、来ないのか。

三森座長 来ないということです。

中村専門委員 全然来ないのですか。どういう品目が必要ないという名前も来ないということでしょうか。

三森座長 農水省で委員会に諮る必要がない品目ということになるものです。

増田評価課長補佐 ですから、まず不活化ワクチンであって、アジュバントとかそういった添加剤については、もう既に評価したものであって、それが同等量以下のものと、これについては来ないという形です。

食品安全委員会で、もう既に評価したもの。例えば、本日の不活化ワクチンについては、リン酸アルミニウムゲルがございましたので、これはまだ食品安全委員会で評価してなかったのでここに来たわけですけれども、次にこのリン酸アルミニウムゲルをアジュバントとして使うと。量も同程度以下であるというものがありましたら、これはもう来ないという形になります。

中村専門委員 今までの流れからいって、品目として来ないものも少し頭の中に入れられたらいいなと思ったのですけれども、そういう話ならそれで結構です。

三森座長 ですから、ここで評価されてない不活化ワクチンのアジュバントで評価されていないもの、それと生ワクチンについては、これからも評価をするということです。

ほかにありますか。

ないようでしたら、本日の調査会はこれで終了いたします。御協力ありがとうございました。