

# 食品安全委員会

## 動物用医薬品専門調査会

### 第40回会合議事録

1. 日時 平成17年11月9日(水) 15:55～17:07

2. 場所 中会議室

3. 議事

- (1) ツラスロマイシンの食品健康影響評価について
- (2) 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、井上専門委員、江馬専門委員  
小川専門委員、渋谷専門委員、嶋田専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員  
寺本専門委員、長尾専門委員、藤田専門委員、吉田専門委員

(委員)

寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、見上委員

(事務局)

一色事務局次長、福田評価調整官、  
増田課長補佐、平野係長

5. 配布資料

資料1 ツラスロマイシンの食品健康影響評価について(案)

6. 議事内容

○三森座長 それでは、第40回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

御出席の専門委員におかれましては、引き続き御協力をお願いいたします。

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40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。

第40回会合については、開催通知でも御案内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。

○増田課長補佐 では、御説明いたします。

本日の議事は、ツラスロマイシンの食品健康影響評価についての1点でございます。

次に資料の確認をさせていただきます。

まずは、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それぞれ1枚ずつでございます。

資料は1のみで「ツラスロマイシンの食品健康影響評価について(案)」でございます。

前回の御議論を受けまして、御指摘いただいた部分に赤字で加筆修正を加えてあります。

その他に参考資料がございます。申請者作成のフルセットの資料につきましては、両側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。

資料については、以上です。不足の資料等ありますでしょうか。

資料の確認については、以上です。

○三森座長 それでは、議題の1に入らせていただきます。

「(1) ツラスロマイシンに関する食品健康影響評価について」です。

まず、事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。

ツラスロマイシンにつきましては、前回一通り御審議いただきまして、何点か宿題事項と修正の御指摘をいただいておりますので、それを踏まえて修文を行っております。

主なところですが、まず、5ページを御覧ください。

5ページの上の段落ですが、赤字で「200mg 投与群で単球（及びo r又は）好酸球の増加が認められた」とあります。ここは、字句修正でございまして、後ほど「及び」が妥当なのか「又は」が妥当なのかというところを御指摘していただければと思います。

7ページでございまして「15mg以上の全投与群」と用量を明記するよという宿題を前回いただきましたので、御指摘のとおり用量を明記したというところでございます。

9ページを御覧ください。

9ページの下に、その他の特殊試験ということで、皮膚感作性試験ということで、前回

御指摘のところで、皮膚でアレルギー反応があったということは、情報として記載すべきというような御指摘をいただきまして、その辺りをここに記載させていただきました。

そして 10 ページにおいて、経口投与におけるヒト臨床で使われているマクロライドについての市販後調査の結果も踏まえて書かせていただきました。これもまた後ほど御議論していただければと思います。

12 ページを御覧ください。

12 ページのヒトにおける知見のところで、ヒトのマクロライド系のアジスロマイシンにおける市販後の副作用調査の結果を、ここにヒトの影響ということで記載させていただいております。

13 ページを御覧ください。

まず、催奇形性の部分で記載を入れております。特に用量を括弧書きでしっかりと明記するというご指摘を踏まえて書き換えております。

遺伝毒性、発がん性については、赤字で書いてありますように、「あるいは増殖性病変」という言葉を入れております。

それから、微生物学的影響については、13 ページから 14 ページにかけて記載しておりますが、まず、式を入れていただきたいという御要望もありまして、A D I を求める式も含めて入れております。

14 ページの A D I の設定のところでございますが、一部文字の修正を行っております。前回からの変更点については、赤字で示したところでございます。御確認等をお願いいたします。

以上です。

○三森座長 前回、主な宿題事項としまして、微生物学的な影響の再検討、免疫毒性についての追記などがありました。また、何点か修文の御指摘もあったかと思いますが、それらについて、修文や追記がなされているのが今回の資料でございます。順次、その内容について御審議いただきたいと思っております。

まず、5 ページを開けていただきたいと思っておりますが、5 ページの字句修正です。

「(2) 亜急性毒性試験」「ラットを用いた 1 カ月間亜急性毒性試験」のところで、赤字で修正されております。その血液学的検査では「200mg 投与群で単球（及び o r 又は）好酸球の増加が認められた」という文章ですが、これは個体ごとに見ると、ある個体では単球が増えて、別の個体では好酸球が増えたということなのです。

英文は、a n d / o r という形で合理的な言葉を使っているのですが、日本語にはそれが

ないので、どのようにするのかということですか、どなたか御意見ございますか。「200mg 投与群で単球及び好酸球の増加が認められた」というと、200mg 投与群の動物すべてに単球と好酸球が増加していると取れてしまうということです。どなたかございますか。今まで事務局は a n d / o r に関してどうされていきましたか。

○増田課長補佐 こういう例の記憶がないので、何とも言えないです。済みません。

○三森座長 「及び」でつないでよろしいでしょうか。では、「及び」にさせていただきますと思います。

次の7ページですが、下に赤字で「15mg 以上の」という用量群が追記されておりますが、これはよろしいでしょうか。これは、江馬先生ですか。

○江馬専門委員 これで結構です。

○三森座長 ありがとうございます。

次は9ページの「(7) その他の特殊試験」「皮膚感作性試験」。

前回、ここについては記載がされていなかったのですが、御指摘がございまして、抗原性試験の皮膚感作性試験を明記すべきだということだったと思いますが、いかがでしょうか。このような文章、案文ができ上がっております。前回、これにつきましては、津田先生から御指摘をいただいたと思いますが、何かご意見ありますでしょうか。

○津田専門委員 ほかの薬でもって、特にマクロライドでほかの薬と比べて、アレルギーが多く起こっているかどうかという資料を出していただくということだったように思っていたのですが、ここにあった資料は、同じところから出している15員環のマクロライドということで、アジスロマイシンのデータが出ているのですが、これを見ますと、アレルギーの出ない試験ですね。つまり、アジスロマイシンを一度も使ったことのない人だけを集めて、14日以内の試験ですので、それをもって大丈夫だったというのではなくて、以前に使用し感作された人がどうなるか知りたい。

これは、何も自社のものでなくてもよいですから、副作用情報といったものがあると思います。そういうときに、マクロライドが一般的にニューキノロンやアミノグリコシドと比べて多くないとか、多いとか、そういうデータがあればよい。それを出していただければ非常にわかりやすかったと思っています。

○三森座長 事務局、今のお話ですが、いわゆる感作性のデータではないということですね。14日間暴露されたときのデータであって、一度免疫原性が付与されているかどうかチェックした後でチャレンジしているデータではないということなのですが、アジスロマイシンについては、1回感作をした上で、攻撃性試験を実施しているようなデータはあるの

でしょうか。

○津田専門委員 済みません、それはないと思います。そういうことではなくて、いわゆる副作用情報というのは、全部厚生労働省にまとまりますね。その中で、いろんな薬についてアレルギー性の疾患で届け出られたものがあると思うのです。マクロライドが特に多くなければ、それは問題にならないという判断をしてよいのではないかと思ったのです。そういう意味だったのです。

これは、一度も使ったことのない人だけを集めて、そういう人を集めた実験なのです。市販後調査です。ですから、これはここに記載するには適さないと考えております。

○増田課長補佐 そうなると、厚生労働省の出している副作用情報の中で、マクロライドでもいろいろな副作用があると思うのですが、その中でアレルギーがどの程度かということをごの中に書いた方がよいということでしょうか。

○津田専門委員 そうです。それがあれば評価はできると思います。

○三森座長 その市販後調査のデータというのは、入手できるのですか。

○増田課長補佐 公表されているものなのか、どうなのか調べてみないと何とも言えないと思います。

○津田専門委員 要するに、副作用が起これば、その情報は厚生労働省に届け出ることになっていますね。ですから、そのデータが、例えばこの委員会あるいはその申請者が頼んでも公開しないかどうかは、私はわからないのですが、知らされるのであれば、そこにデータがあるだろうと思っています。

○三森座長 市販後調査のデータは公開ではないのですか。

○増田課長補佐 動薬では公開になっています。ですから、それと同じ扱いであれば、ヒト用の医薬品も公開ではないかとは思いますが。

○三森座長 ヒトもそうだと思います。

○増田課長補佐 どなたか御存じの方はいらっしゃいますか。

○嶋田専門委員 市販後調査で副作用の報告というのは各社行っていますね。その場合、よく出しているのは、10万処方で幾らとか、100万処方で何例とか、そういう形で出ています。

ただ、マクロライドを前に飲んで何度目に出たかというような解析はなされていないと思います。

一般論というか、常識で言えば、マクロライド系のアレルギーの副作用というのは少ない部類に入ると思います。

だけど、これはきちんとした数字の上で今表現できないのですが、これはギルマンの薬理学や何かの副作用の項目を読んでみても、マクロライドのアレルギーというのは少ないということで、せいぜい出ても発疹とか、そういったところにとどまるというような表現で書いてあると思います。

先生の要求されているのは。

○津田専門委員　そういうデータでよいということです。そんな厳密なものではなくて、たくさんのデータがありますから、例えばペニシリンだとか、そういうものに比べて、マクロライドがなければ、いろんな可能性があるもので、もうマクロライドは長い間使われていますから、そういうものでなければ、それは起こらなかったということになるのではないかと。ある数を集めて、その incidence を統計的に検討すればはっきりします。

○三森座長　10 ページの 7 行目「アジスロマイシンの臨床試験及び市販後調査において、アレルギー様反応（湿疹、じんましん等）の発症率はごくわずかで、重篤度も軽微であった」と、そうすると、この文章はどういうことなのですか。

○津田専門委員　この文章は、これです。私が見せていただいたこれですが、送っていただいたものは、一度も使ったことがない人だけを集めてやったデータに基づいているということです。

○三森座長　そうすると、この表現の仕方は適切ではないですね。

○津田専門委員　ここに書くことではないと思います。

○三森座長　いかがいたしましょうか。暴露される量は、非常に多い場合でも、それほどアレルギー症状は、マクロライド系の抗菌剤の場合には出てこないということなのですが、ツラスロマイシンは、畜産食品を経由して、私たちが暴露される量は非常に少ないということですね。

それを考慮した上で、津田先生からの御意見を反映して、もう少し市販後調査のデータをいただいて、副作用情報としてアレルギー性の反応は非常に少なければ私たち消費者としてはそれほど心配することはなかろうという御意見です。

嶋田先生から御意見をいただきましたが、井上先生どうでしょうか。

○井上専門委員　私は、ヒトのアレルギーの情報をここに書かなければいけないか、それがわからないですね。どうしても必要かと。

○三森座長　書かなくてもよろしいということでしょうか。

○井上専門委員　私は書かなくてもよいのではないかと。そんなにあるのであれば書かなければいけないですが、データを探しても多分出てこないのではないのでしょうか。

○三森座長 9 ページのところから、モルモットで感作性の試験をして、陽性に出ってしまったということなのです。この用量は、非常に高い用量なのです。しかし、陽性に出たということに関しては閾値が必要になりますので、どこまでは発現するのかというところに対する答えがないということなのです。

それは、通常の臨床試験を実施してきても、そういうことはほとんど今まで問題がないという文章がここに入れば。

○井上専門委員 それはわかりますが、逆に、だからといって、ヒトのデータを書かなければいけないのかというのは。

○藤田専門委員 食品の安全性ですね。だからヒトですね。

○井上専門委員 それは、座長がおっしゃったように、この食べ物の中に相当影響が出るぐらい濃度が残ってくるかどうかと、やはりそこも重要なポイントになると。

○三森座長 そこだと思います。しかし、一般消費者から言えば、今の質問は素朴な質問だと思うのです。

○井上専門委員 それはわかります。

○三森座長 本調査会としては、どうするかということです。今から市販後調査のデータを取ったところで、アレルギーを示唆するようなデータは得られないだろうと。

そうなった場合には、何か修文をして、言葉でこのところをある程度安全性の担保をされておいた方がよろしいではないでしょうかというのが、津田専門委員の御意見だと思っています。

○井上専門委員 データがあればよいのですが。

○三森座長 どうぞ。

○寺尾委員 添付文章を見れば書いてあるのではないですか、アレルギーが非常に起きるのでしたら、必ず添付文書の中に副作用という記載がありますから、多分そこに書いていなければめったに起こらないと。

○津田専門委員 アジスロマイシンの添付文書の使用法の注意の最初に書いてあります。

○寺尾委員 書いてあるのですか、そうしたら、かなりというか、起きるのですね。

○三森座長 アレルギー性があると書いてあるのですか。

○津田専門委員 書いてあります。ですから、書いてあるのですが、私は今調べて、無理を言っているわけではなくて、普通に副作用があれば登録しますから、そのデータを調べて、気にするほどではないということであれば、ここに書いて、ヒトの副作用でそのようなものはなかったと書けばよいのではないですかと。せめて、その努力をしないで、起こ

り得ないようなデータをここに付けて大丈夫だというのは、おかしいじゃないですかと言っているだけです。

○三森座長 いかがでしょうか。

○嶋田専門委員 恐らく、アジスロマイシンのデータにしても、クラリスロマイシンにしましても、これまでのいわゆる副作用報告のところで、全部集計してあると思います。だから、4,000 万人に処方してどうこうという感じで、よく製薬会社はデータを持っていますよ。

○三森座長 そうしましたら、申請者にその辺の市販後調査のデータで、このアレルギー性のことについてもう少し聞いてみましょうか。

○増田課長補佐 あと、情報が公開されているのであれば、そこからマクロライド系がどのくらいアレルギーがあるのかどうかと、どのくらい違いがあるのかということが事務局の中でわかるのであれば、その辺りのデータを集めた上で津田先生と相談して、書き方を工夫したいと思います。

○三森座長 よろしいでしょうか。それでは、引き続き津田先生には、この件については、資料を提出していただいたものを見ていただいて、その文章をお考えいただくということで、これは次回に再審議ということにさせていただきます。

次は、12 ページです。

語句の修正が一部分ありますが「(9) ヒトにおける知見について」「ヒトにおけるマクロライドの毒性影響」というところが、第3パラグラフが修文されてきておりますが、これについては、井上先生と嶋田先生からでしょうか。違いますか。

○増田課長補佐 これは、事務局でヒトへの影響ということで、市販後調査の結果を踏まえて書き足したということでございます。

○三森座長 ここはアレルギーのことではなくて、血液検査値の変動、消化管の影響と、この辺りのことだったと、ただそれだけのことでしょうか。これについてはよろしいでしょうか。

○嶋田専門委員 これは、日常診療ではよく経験することですので、私らはあまりこの辺りのところは問題にしないのです。

○三森座長 では、このままということ。

○嶋田専門委員 でも、書いてあれば消す必要はないと思います。

○三森座長 ありがとうございます。ここまでよろしいでしょうか。

よろしければ、12 ページの「3. 食品健康影響評価について」の部分です。



多くの部分が修正されておりますが、1つずつ確認させていただきたいと思います。

まず、13ページの一番上ですが「繁殖毒性及び催奇形性について」の部分ですが、この修正部分について、再度事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明します。

まず、一番上の「繁殖毒性及び催奇形性について」の部分でございますが、この項目につきましては、NOAELではなくLOAELで評価されておりますが、どのような毒性が認められた結果、LOAELとされているのか、及びその用量がはっきりしていなかったため、これらが明確になるように投与量と認められた毒性が明記されております。大分修正が入っておりますので、その辺りを含め御検討をお願いしたいと思います。

以上です。

○三森座長 用量と毒性を明記した修正ということですが、ここについては江馬先生、寺本先生からコメントをいただきましょうか。

江馬先生、お願いできますか。

○江馬専門委員 内容については、結構かと思いますが、修正して後で事務局に渡しておきます。

○三森座長 大きな修正でしょうか。それほど大きな修正ではないですか。

○江馬専門委員 内容について、修正はないです。文章だけです。

○三森座長 寺本先生はどうでしょうか。

○寺本専門委員 これは、江馬先生と検討して、こういう形に修正をしていただきましたので、私はこれで結構です。

○三森座長 そうしますと、ここの項目におきましては、LOAELという15mg/kgがこの後のADI設定に関与してくるということになりますね。

次の毒性のエンドポイントは「毒性学的影響のエンドポイントについて」です。

ここも事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。

この項目につきましては、前回流涎が毒性影響のエンドポイントとしては適当ではないということについて同意が得られたと認識しておりますが、流涎の影響の書き方について御指摘がありましたので、具体的に申し上げますと、2行目の「しかしながら」から5行目の「考えられる」というところの部分が主な修正部分になっております。その辺りを踏まえて、確認していただければと思います。

以上です。

○三森座長 ここについては、鈴木先生。

○鈴木専門委員 私と大野先生で、極力簡便にということで、事務局から説明がありましたように、流涎が毒性所見とは考えにくいということから、簡便に努めた形にしました。大野先生もこの形で基本的にOKと言われております。

○三森座長 流涎については、毒性影響と見なすには適切ではないということですね。

よろしいでしょうか。毒性学的影響のエンドポイントについては、ほかに御意見はございませんでしょうか。

それでは、次の微生物学的な影響についてですが、この修正部分についても事務局から説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。

ツラスロマイシンの微生物学的影響につきましては、ヒトにおける直接の知見はなく、現時点での利用可能な情報につきましては、MIC 50 だけと考えられておりますが、これに加えて、生体内における抗菌活性を推測するための補足試験が計画・実施されております。これらの情報の使い方について、前回持ち越しとなっております。

まず、MIC 50 に基づき単純に計算すると、14 ページの上に式がありますが、このような式となります。

しかしながら、同時に擬似消化管内における抗菌性の低下ということで、14 ページの①にありますように、肉培地をペプシン、パンクレアチン処理した溶液では  $20 \mu\text{g/mL}$  までのツラスロマイシンは *Bifidobacterium*、*Fusobacterium* の増殖を妨げなかったという知見、活性が落ちているということです。

それから、糞便との結合による可溶化ツラスロマイシンの減少ということで、これは②に示しておりますが、糞便とツラスロマイシンを混合した場合、可溶分画のツラスロマイシン量が  $20^\circ\text{C}$  で 50% 未満に低下したと、 $37^\circ\text{C}$  では 30% 未満に低下したということで、糞便にツラスロマイシンが吸収されてしまうということ。

それから、糞便とツラスロマイシン混合物における抗菌活性の減少ということで、これは③に示しており、糞便とツラスロマイシンを混合した場合、混合しないものと比較して CPG は 2～16 倍の高値を示すということで、糞便と一緒にになると、抗菌活性が減少するということを示しております。

それから、結腸 pH における抗菌活性の減少ということで④に示しておりますが、pH が 7.0 から 6.5 に低下すると、抗菌活性が 4 分の 1 に低下するということが、腸内環境、結腸内において pH が 6.5 程度になると、かなり抗菌活性が減少するということがござい

ます。

それから、ブタにおける抗菌活性の消失が報告されておりということで、⑤になります。

ブタにおきまして、*in vitro*のMICが $1.56\mu\text{g/mL}$ のサルモネラが、少なくとも数十 $\mu\text{g/g}$ を超えるツラスロマイシンを含むと考えられる糞便中で影響を受けなかったということで、活性が数十倍落ちてしまうということでございます。

こういった独立した複数の知見のすべてで、相当の抗菌活性の低下が認められているという状況にあります。

糞便につきましては、複数人の混合ということで、個人差が考慮されていないのではないかという御指摘を前回受けております。

特に②の可溶化分画の試験と、③のCPG、糞便とツラスロマイシンを混合した場合と混合しなかった場合を比較する試験についてですが、これについて確認しましたところ、個人の結合データではないということでしたが、混合ではありますが、独立した3試験がそれぞれ別々に行われ、いずれも相当の結合あるいは抗菌活性の低下が認められていたということでございます。

こういったことから食物への混合、それから糞便への結合、pHによる抗菌活性低下を総合的に考慮すると、厳密に定量的な評価というものはできませんが、控え目に見ても10分の1程度に抗菌活性が低下すると考えられるという内容で修文しております。

なお、EMEAにおきましては、微生物学的ADIは10.97としておりますが、EMEAの評価段階におきまして、上記試験の一部は未提出でございまして、またMICに3.74を用いて独自式で算出しておりますが、3.74に基づいて通常の式で計算した場合、 $15\mu\text{g}$ となります。

また、FDAにおきましては、具体的な算出方法は明示しておりませんが、これらの情報を総合的に判断して $50\mu\text{g}$ と評価しております。

以上でございます。

○三森座長 前回ペンディングになったところですね。微生物学的な評価の部分ですが、大分修文がされております。御検討をお願いしたいと思います。

微生物学的なところですので、青木先生、よろしいでしょうか。

○青木専門委員 ツラスロマイシンの、もう一つ資料概要の75、76に設定を希望する基準値ということで、ここでも同じように、①、②、③のことが記載されておりました、段階①、②、③に回答がノーの場合は、ADIは微生物学的指標に基づかなくてよいということで、VICHでそうなっておりますので、一応毒性学的ADIで行くということで、結

論はそこまで行ってよいのですか、私はこれを読んでそこまで理解したのですが。

○三森座長 前回もこのところについては、V I C Hではこういうガイドラインを出しているので、これについても検討すべきだということですね。

○青木専門委員 これを読んでみたのですが、これは会社のものかもしれませんが、それで適用していますので、私はそういうふうに理解いたしました。

○三森座長 そうすると、その文章を14ページのどこかに入れなければいけないと思いますが。

事務局にお伺いしますが、V I C Hのガイドライン36は、既に農林水産省では採択されているのでしょうか。

○増田課長補佐 採択についてはわかりませんが、ガイドライン36については、我々で持っております。

○三森座長 農林水産省は、このガイドラインに従って、微生物学的なリスク評価をなささいということになっているのでしょうか。V I C Hとしては3局ですか、アメリカ、ヨーロッパ、日本の3局で共通したガイドラインということで、G L 36ができたのですが、もともと英文版です。日本語にして農林水産省から課長通知か何かの形で出されているのでしょうか。

○増田課長補佐 そういう報告は、こちらでは受けていないので、わかりません。農林水産省に確認してみないと何とも言えないと思います。

○三森座長 ガイドラインがあって、それに準拠して申請者は実施していると思うのですが、まだ我が国では、その辺のことが決まっていなかった場合、G L 36を使ってよろしいかと、その議論になると思うのですが。

○増田課長補佐 確認してみないと、何ともわからないので、少し時間をいただいて確認させていただきたいと思います。

○三森座長 もし、農水省がガイドラインとして既に策定して表に出しているということであれば、これにのっとってもよいと思うのですが、なかった場合はどうされるのでしょうか。

○井上専門委員 青木先生がおっしゃった以外に、V I C Hがある、ないは別にして、微生物学的な評価をしてみると、先ほどの③まではよいですね。

更に、糞便を混ぜて何か抗菌活性を低下するという話がありましたね。あれは、混ぜたとしても複数例やっているわけです。それで、吸収ですから抗菌力が落ちるか、落ちないかだということです。というようなことを考えると、全体として、少なくとも抗菌活性は

10分の1に落ちると、それで数字を出してもよいと思います。それで、比較していただくと。

○三森座長 そうすると、井上先生のおっしゃるところでいきますと、14ページの微生物学的リスク評価の最後の行、控え目に見ても10分の1程度に抗菌活性が低下するものと考えられると、ここに来るということになりますね。

これを読んでどう理解するかということです。微生物学的ADIは幾つになるのですかと。上の一番上から3行目の数式に従うと、0.004mgになりますが、10分の1程度抗菌活性が低下するということを見積もると、1けた上がるのでしょうか。ADIは0.04mgという形になりますか、そういう文章を付けますか。

そうすると、14ページの下毒性学的なADIを下から3行目のところにありますね。LOAELが15mgで、それに安全係数が種差、固体差10、更に追加の係数10ですね。LOAELからADIを出しますので、係数が1,000かけられるということで、この値が0.015になるわけですね。それと、先ほどの微生物学的なリスク評価のADIが0.04ですので、数値はどちらが小さいかといったら、毒性のデータになります。

そうならば、青木先生から御指摘のありましたVICHのガイドラインのことを考えなくても、安全性評価としては、毒性学的なパラメータからADIを算定するということになりますが、いずれにしても、津田先生から先ほどアレルギーのことで市販後調査、PMS、ポスト・マーケティング・サーベイランスでのデータをもう少し見た上でという、宿題がございますので、ガイドラインの36についても農水省に問い合わせをしていただいて、次回ということになりますが、そういうことでよろしいでしょうか。

○増田課長補佐 はい、その辺りの情報も取り寄せたいと思います。

○三森座長 青木先生、よろしいでしょうか。

○青木専門委員 結構です。

○三森座長 そうしますと、本日は、ADI設定にはまだ行けないということになりますが、事務局、よろしいでしょうか。

前提条件で、先ほどのアレルギー性の問題に関しては、暴露量が非常に微量であるということで、ほとんど一般消費者に対する安全性を担保できるということがクリアしたらよいですね。

今のところのガイドライン36が、まだ日本では発行されていないという状態であったとしても、今の井上先生の控え目に見ても10分の1程度抗菌活性が低下するということから、微生物学的ADIは0.04mgになると。この値と毒性試験の、これは2世代繁殖毒性試験の

データですね。LOAELが15mg、そこから1,000分の1をかけますと、0.015 mgになりますので、0.015 mgがADIということになると思いますが、ここを調査会として、今、協議しておきましょうか。あるいはペンディングのままにしましょうか。御意見をいただきたいと思います。

○増田課長補佐 農林水産省の担当も来ていますので、VICHの36のガイドラインが適用されているかどうかについて、確認してもらっています。すぐに回答が来るのであれば、ADIが決まる可能性もありますので、5分ぐらい時間をいただければと。

○三森座長 何をしていたら、よろしいでしょうか。

○藤田専門委員 ちょっと質問をよろしいですか。

○三森座長 どうぞ。

○藤田専門委員 今とは別のところなのですが、下の毒性学ADIの決定のところですが、結局LOAELから出そうということの判断、15mgというもの。それが慢性毒性でNOAELが5 mg/kg というデータがあるにもかかわらず、こちらから出したADIと、こちらを根拠にするというよりも、むしろNOAELで1,000を使って、こちらを取ろうという判断というのは、どこで何を根拠にそちらを使うということになりますでしょうか。

○三森座長 恐れ入りますが、慢性毒性で、5 mg というのはどこにありますでしょうか。

○藤田専門委員 NOAEL 5 mg、今の「一日摂取許容量（ADI）の設定について」という14ページ一番下ですが、流涎の話で、あれを毒性影響として取らないとすると、慢性毒性ではNOAELが5 mg/kg だということがあったと思うのですが。イヌのデータですね。

それで、2 mg/kg がNOELだということで、NOAEL 5 mg/kg からADIを設定する場合には、100を係数としますから0.05mg/kg。

それから、LOAELで15mgということから1,000をかけると0.015になるということなのですが、NOAELが出ているにもかかわらず、高用量のLOAELを取って、これに1,000分の1をかけることによって、ADIとした方がよいという判断の根拠は、どういうところにあるのかというのは説明しないとまずいのではないのでしょうか。

○三森座長 そうですね。前ははどうでしたか。

○津田専門委員 前は知らないのですが、普通に考えて、NOAELだったら安全係数は大体100分の1取れますね。ところが、LOAELの場合は、実際にベンチマーク・ドーズとか、そういうのをしない限りは、きちんと下が見えないから、それに1,000をかけて、安全を見て、それでも行こうということをやっているのではないかと。つまり、安全を取

ろうと。そうすると、LOAELから取った方が低い値になります。そういうことじゃないかと思います。

○長尾専門委員 それともう一つ、投与期間とか、そういうことを考えると、慢性毒性が長いですね。その上でNOAELという量が決まっていますという話にはなっていますが、繁殖毒性とか、催奇形性ということになりますと、全くそれとは質の違うタイプの毒性のことになります。

それを考えると、慢性毒性ではとらえられなかった生殖毒性という話、この場合は、実際に胎児毒性と言ってよいと思うのですが、その辺のところをとらえられたというところで、なおかつその場合NOAELが決められなくて、LOAELになっている。それ以降の手続というのは、津田先生が話したような形になるのだろうと私は思っています。

○藤田専門委員 そうすると、根拠として、要するにと胎児毒性という毒性の重要性というものも考慮に入れて、LOAELであるが、こちらを取るということですね。その方が値としても小さくなるので、安全性も担保できると、そういう理由を付けた説明をここに入れた方がよいような気がします。

○増田課長補佐 先ほどの件なのですが、VICHのガイドラインにつきましては、まだ発行しておりません。もしかしたら来月辺りに発行して、6か月後ぐらいに施行というようなことを考えているということです。

○三森座長 そうすると、現時点では、申請者が書いているVICH、ガイドライン36に合わせた評価の仕方は、今回は見送るということになりますか。

○増田課長補佐 まだ、発行していないということも踏まえると、その方がよろしいかと思えます。

○三森座長 これは「食品安全委員会」の委員に聞いた方がよいかと思うのですが、日本で、まだ施行されていない状態、しかし、世界の3局で既にとりまとめをして、FDAもEMAも、我が国の農水省も賛成して策定してしまったわけです。したがって、世界的には動いているわけですが、この場合「食品安全委員会」としてどちらを取るのか御意見をいただけませんか。

どうぞ。

○寺尾委員 アメリカとヨーロッパでもimplementしているのでしたら、先取りした方がよいのではないのでしょうか。

○三森座長 使った方がよいということでしょうか。

○寺尾委員 はい、私は使った方がよいと思います。そうしないと、また日本が何か決め

たのに、それにしたがっていないと非難を浴びる可能性があります。よくそういうことはあるので、どうしても施行するということが決まっていれば、近い将来、私は先取りして、それにのっとった方がよいと思います。

○三森座長 そうしますと、「食品安全委員会」の委員からの御指摘でございますので。

○寺尾委員 これは、私一人の個人の意見ですから。

○増田課長補佐 ちょっとお聞きしたいのですが、今回のツラスロマイシンについては、活性の低下は認められているのですが、活性が全くなくなっていることまで確認されていません。そういったところからすると、例えばV I C Hのガイドラインを適用した場合、活性がなくなったという部分が、どのように読まれるのかというのをはっきりしないと、そのところがはっきりしないうちに、その部分の判断というのは、なかなかできないのかなと思います。今ある知見の中でどこまでできるのかという形での判断というのものもあるのかなと思うのですが、事務局としては言い過ぎかもしれないのですが、その辺りを教えていただきたいと思います。

○三森座長 そうしますと、今のV I C Hのガイドラインに合わせた場合には、今の御指摘のところについて、クリアできないというところがあるということですね。青木先生はどうでしょうか。

○青木専門委員 申し訳ないのですが、わかりません。

○三森座長 そうすると、ここでガイドラインに合わせた場合に、ここが問題点なので、やはりこのガイドラインに合わせられないというコメントを付けなければいけないこととなりますよ。

○増田課長補佐 適用したとき、ここで議論している中で、資料概要 76 ページの 2) の 5 段落目、質問に対する答えが、いいえであるという場合なのですが、いいえであるということが言えるかどうか。いいえであるということがここで言えないのであれば、相手側の言っている部分というのは適用しなくなるのではないかと思います。

○三森座長 そこに、なぜならば、得られているデータが腸管内環境ではツラスロマイシンの微生物学的活性が大きく低下することを示しているからであると。これは、先ほどから指摘されていることだと思います。

そうすると、答えは、いいえということになるので、微生物学的なA D Iから評価してはいけないということになりますね。

○増田課長補佐 その大きくというのが、どの程度なのかというところになるのかなと。

○三森座長 これは、嶋田先生、井上先生の御専門なので、この辺りのことについては、



あと青木先生でしょうか。その先生方でお決めいただくことになると思います。

○嶋田専門委員 マクロライドの抗菌力というのは、pHの影響を大きく受けるというのは、もう20年ぐらい前から周知の事実なのですね。

ですから、腸管内ではあまり抗菌力を発揮しないから、マクロライドというのは、腸管感染症にはあまり使わない、Campylobacterぐらいにしか使わないということはよく知られているわけです。

それでは、直腸まで行ったらどうなのかということになると、その辺のことは、ちょっと私もデータにどのようなものがあったか記憶にないのですが、だから、とにかく *in vivo* のMICというか、そういったものは非常に variable、置かれた環境によって大きく変わるというのは、よく知られた事実なのです。

だから、こういう考えを入れてくると、抗菌力をADIの算定に入れるというのは、どのデータを引っ張ってきて判断するのかというのは、極めて難しいということになります。だれも確信を持ってこうだということは言いにくいと思います。

○三森座長 そうしますと、そのような文面を14ページのところに入れるということになりますね。

あとは、14ページの微生物学リスクの一番下のところ。「控えめに見ても1/10程度に抗菌活性が低下するものと考えられる」と、ここに対応する微生物学的ADIが幾つぐらいだという算定値を明記した方がよいかと思います。

あとは、VICHのガイドライン36の、今のここの質問3の、いいえということに対する答えが出るだけの十分なデータはないとか、ダブルネガティブな形で否定した上で、今回のツラスロマイシンのADIは、毒性学的ADIから算定すると、そのような修文をされるということになりますでしょうか。

先ほど「食品安全委員会」の委員から御指摘がありましたように、個人的な意見だと申しましたが、座長としても同じ意見です。やはり日本が既に同意しているわけですので、まだ農水省としては法令として規制していなくても、やはり認めて、それを科学的に評価した方がよいのではないかと思います。そういうことを考えますと、この文章も、ガイドライン36のことも14ページには書かざるを得ないのかなと思いますが、よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 36のガイドラインについて、ここに触れておいて、そこで申請者の言われる部分に対しての抗菌活性が完全になくなるかどうかとか、大きく低下するかどうかということに対して、はっきりいいえと言えるかどうか。その部分について書いた上で、

議論していただきました大体 10 倍程度の抗菌活性が落ちるといような書き方にすると  
いうことでよろしいでしょうか。

○三森座長 では、そのような形で、ここの文章については、青木先生、井上先生、嶋田  
先生の御三方に御協力いただいて修正していただくということでもよろしいでしょうか。

そうさせていただきます。

そうしましたら、A D I は次回にアレルギー性のことについての回答が得られ次第、A  
D I 設定をするという形にさせていただきたいと思います。

よろしいでしょうか。

それでは、これは次回にということにさせていただきまして、次の議題の 2 に入らせて  
いただきたいと思います。その他ですが、事務局から何かありますでしょうか。

○増田課長補佐 それでは、先にお知らせしたことでございますが、先日まで意見募集を  
かけておりました、オキサリジン液と水産用ポトチームにつきまして、それぞれ意見が寄  
せられましたので、調査会としての回答と、対応を参考の 1 と参考の 4 にまとめてありま  
す。

まず、参考の 1 でございますが、オフロキサシンを有効成分とする、鶏の飲水添加剤の  
再審査に関する御意見・情報の募集結果ということで、4 件の意見が寄せられております。

3 番に、提出状況 2 通とありますが、1 通の間違いです。済みません。1 通で 4 個の意  
見が出ております。

その意見に対する回答につきまして、このように記載しておりますので、内容について  
報告させていただきます。

まず、1 番目につきましては、オフロキサシンというのは、ニューキノロン系というこ  
とで、今回、アメリカの F D A がエンロフロキサシンの家禽への承認の取消を命じたとい  
う件について、フルオロキノロン剤の家禽への承認の取消をした F D A の決定は重大であ  
り、本剤については、耐性菌問題をリスク評価の重要な観点の 1 つとして評価書に盛り込  
むとともに、国内でのフルオロキノロン剤の家禽への使用の是非について議論すべきであ  
るといような質問が来ております。

そこで、当方としましては、耐性菌問題につきましては、当専門調査会においても検討  
課題であると認識しております。

ただし、この影響は、食品中に残留した薬剤の影響とは全く異なる視点から実施されて  
いるものであり、必要とされる情報、評価方法とも全く異なることから、別途のリスク評  
価が必要である旨を明記いたしました。

なお、耐性菌問題については、ワーキンググループで検討しているところであり、オフロキサシンについても、今後別途検討することとしておりますということです。

特にオフロキサシンにつきましても、エンロフロキサシンと同じように、再審査にかかる評価につきましても、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要があると、これについては、なお検討中であるということの評価書にしっかりと明記して、A D I については評価が終わったが、耐性菌の評価が終わらないと再審査の評価は終わっていないということをはっきりと明記させていただいております。

2番、3番の意見ですが、鶏の残留試験データと、それから暴露評価の必要性ということとで書かれております。

これにつきましては、本専門調査会では、A D I の設定についての審議をしていると。これに基づく残留基準の設定につきましては、リスク管理機関の所管となると。管理の観点からの残留基準値の定量限界や、その分析法について残留基準値の設定時のリスク管理機関において、最終的に検討されると考えておりますと書いております。

4番目ですが、リスク管理機関への勧告ということで質問が来ていまして、ここの意見の下から7行目辺りに書いてあるのですが「動物用医薬品の無許可販売の実態が報道され、適正な管理が行き届いていない状況が明るみになった」ということで、新聞報道でエンロフロキサシンが要指示薬なのですが、無許可販売されているというようなことが新聞に出ておりました。

これについては、農林水産省で実態調査を行っているところをございまして、実態調査の途中段階におきましては、要指示薬について無許可販売がされていたという事実はないというところまで調べております。調査については、今後も更に進めているという状況だと聞いております。

これについては、管理の徹底の必要性につきましては、そのような御指摘がありましたことを管理機関にお伝えしますというような形での回答になっております。

それから、後ろの方、参考4でございますが、リゾチームですが、アレルギーについて E F S A において食品添加物として評価されていると、そういったことを踏まえて食物における残留量とアレルギーの患者への影響について、更に調査が必要であると E F S A が言っているということなのですが、これはチーズを製造するとき、反応を止めるために添加されるリゾチームのことについて、E F S A がやり方も実態の量もわからない。だから、しっかりと調査しなさいというようなことを表明しているということに対して言っております。

それで、これもしっかりと、アレルギー誘発の閾値は未解明であり、本剤が適正に使用されなかった場合、卵アレルギー患者にとって危害となる可能性も考えられるということで、リゾチームに慎重な姿勢を示したE F S Aの評価についての考え方をお聞かせいただきたいという質問になっております。

これにつきましては、卵白リゾチームがアレルゲンであるということに関しては、評価書には記載しております。

ただ、これはE F S Aが指摘する数百 ppm の用量で、直接食品に添加されるものとは全く違うと。一方、本剤については、直接食品に添加されるものではなく、更に一般にリゾチームの存在を確認するために用いられる溶菌活性を指標とした残留試験の結果からリゾチームは投与1日以内には、マダいの体内から消失することが示唆されるように状況が異なっています。

また、本剤は平成9年に承認され、その後、6年間使用されておりますが、安全性にかかる新たな試験報告が認められていないということで、当製剤が適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えますというような回答になっております。

このような形で回答を考えております。

以上です。

○三森座長 オフロキサシンと塩化リゾチームですね。既に、10月以前に審議された案件でございますが、意見募集がなされまして、何件か御意見が寄せられたということです。

どのような回答にするのか、既に委員の方々には、この案文について御意見をいただいたところでございますが、それらの意見を踏まえた上での最終的なとりまとめ案が、参考1、参考4の専門調査会の回答ということでございます。

特に追加の御意見などがありましたら、お願いしたいと思います。

○藤田専門委員 最初が一番上のものですが。

○三森座長 参考1ですか。

○藤田専門委員 参考1-1です。フルオロキノロン剤の家禽への影響ということで、これをFDAでは使用承認を取り消すというようなことに至っていると、それだけ緊急性があるということで、こういうことをアメリカではしたのだと思いますが、それに対しての反応として、こういう言い方をするといけないかもしれないが、いかにもお役所的な反応の仕方のような気がするのです。もう少し緊急性を認識して、優先順位の高い順位でこれについて検討するとか、何かそういう反応があってもよいのではないかと、これは「食品

安全委員会」の姿勢だろうと思うのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 藤田専門委員から、もう少しFDAが動いているような形で、「食品安全委員会」も動くべきではないかという御意見でございます。

これについていかがでしょうか。耐性菌に関するワーキンググループは別途立ち上げておりまして、この辺については既に審議をされてきているのですが、そのうちのプライオリティーを変えて、エンロフロキサシンを鶏に使うことについては、審議をもっと早く前倒しにするなり、そのような形にした方がよろしいかという御意見だったと思いますが、いかがでしょうか。

これは、本調査会からの提案のような形になって、後は「食品安全委員会」で御審議いただくことになると思いますが、何かこれについて反対の方はいらっしゃいますでしょうか。

ただ、これは回答という形で表に出さなければいけませんので、この文面も考え直さなければいけないということになります。

どうぞ。

○嶋田専門委員 ワーキンググループでは、2剤ともランクIに分類してあって、使ってもらいたくない薬のナンバーワンに入っているわけですね。

エンロの場合は、ピペラジン環にエチル基が付いただけなのです。このエチル基は体内では外れるから、そうすると全くシプロフロキサシンと同じ形になりますので、シプロもランクIになっているはずで、あの報告を出して、それをどう扱うか、この委員会としては、どう扱うかということが、今は重要だろうと思うのです。

○増田課長補佐 あの報告というのは、ヒト用の医薬品のランクづけということでしょうか。

○嶋田専門委員 だから、結局あそこでIにランクアップしたものは、動物で使ってもらいたくない薬と、そういう考えが入っているわけです。したがって、今後どのような対応をしていくか、この委員会としてはどう対応していくかというところが、藤田先生の御指摘の点だろうと思うのです。

○三森座長 藤田先生、具体的に回答書にはどのように書いたらよろしいのですか。

○藤田専門委員 今、使ってほしくない薬として1位になっているということも踏まえて、これを優先的に、禁止の可能性について検討するというようなことまで踏み込んで書いたらよいと思うのですが、これはここだけでは決められないと思うのです。行政的なものもあるし、だから「食品安全委員会」で検討していただくということになると思うのです。

が。

○寺田委員長 ちょうど薬剤耐性菌に関するワーキンググループから案を出しておられますね、これはまだ案の段階で、一応このまま通ると思いますが、その段階で、私どもとしては委員会で検討させていただきます。委員会全体として評価機関ですから、それを管理機関にこういう報告が出ましたと、管理の方でどうなさいますかということになると思うのです。

それと先生がおっしゃった、もう少し親切に答えたらよいのではないかということは別の問題ですが、まさに薬剤耐性の問題はワーキンググループで今やっているところでありますとか、何かそういうような書き方で、親切に御答えすることが大切です。しかし内容まで踏み込んで、今の案を出していく段階では、ちょっと書きにくいだろうと思います。

○三森座長 そうしますと、事務局でこの文章については修文していただいて、それをまた調査会のメンバーの方にお見せいただくということになりましょうか。

○増田課長補佐 はい、そのようにします。座長を始め、藤田先生にも御意見を聞きながら修正したいと思いますので、よろしく願いしたいと思います。

○三森座長 では、そういうことで事務局よろしく願いいたします。

参考4はよろしいでしょうか。何かリゾチームについては、問題はないと思いますので、このような回答でよろしいかと思いますが、何かありませんでしょうか。

ないようでしたら、参考1の意見1番に対する回答を修文するということにさせていただきますと思います。

そのほか、何か事務局からございますか。

○増田課長補佐 特にございませんが、12月の開催につきましては、16日の10時からを予定しておりますので、よろしく願いします。

○三森座長 それでは、第40回の専門調査会の議事はすべて終了いたしました。何か全般を通じまして、御質問か御提案かございませんでしょうか。

ないようでしたら、以上を持ちまして閉会とさせていただきますと思います。

どうもありがとうございました。