

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第47回会合議事録

1. 日時 平成18年2月24日（金） 10:55～12:17

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品に係る食品健康影響評価について

・エトキサゾールの食品健康影響評価について

・ダルマジ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、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、長尾専門委員、
中村専門委員、林専門委員、藤田専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、見上委員

(事務局)

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 エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤及びエトキサゾール
(原薬)の食品健康影響評価について(案)

資料2 エトキサゾールの食品健康影響評価について(案)

資料3 d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤(ダル
マジン)の食品健康影響評価について(案)

資料 4 クロプロステノールの諸外国における評価状況について

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから、第 47 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、引き続きお願いいたします。

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 47 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。

第 47 回会合については、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。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。

本日の議事でございますが「(1) 動物用医薬品に係る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、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それぞれ 1 枚ずつとなっております。

資料 1 は「エトキサゾールの主成分とする動物用殺虫剤及びエトキサゾール（原薬）の食品健康影響評価について（案）」。

資料 2 は「エトキサゾールの食品健康影響評価について（案）」。資料 2 は、資料 1 の別添ということになっております。これらは後ほど説明させていただきますが、過去に御審議いただいたものの改訂版ということになっております。

資料 3 は「d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤（ダルマジン）の食品健康影響評価について（案）」

資料 4 は「クロプロステノールの諸外国における評価状況について」。こちらは、今回初めて御審議いただくものとなります。

そのほかに、参考資料です。申請者作成のフルセットの資料については、あちらに配置させていただきましたので、適宜御覧いただければと思います。

資料については以上でございます。不足の資料等ございますか。

資料の確認については、以上でございます。

○三森座長 それでは、議題の(1)に入らせていただきます。「動物用医薬品に係る食品健康影響評価について」ですが、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。「エトキサゾールの食品健康影響評価について（案）」でございますが、これは資料1、資料2及び参考資料を基に御説明させていただきます。

エトキサゾールにつきましては、既に農薬として国内及び海外で広く使用されているところでございます。厚生労働省、あるいは米国EPAといった機関で既に評価されているところでございますが、動物用医薬品として使用するという点については、今回が初めてのケースとなります。

毒性試験につきましては、以前一通り御審議いただいております、参考の一覧の表のとおりになっております。発がん性、催奇形性といった毒性につきましては、特に認められておりません、最も低い用量で得られた毒性につきましては、ラットの2年間の発がん/長期毒性併合試験におけます肝臓への影響ということで、NOAELは4.01mg/kg 体重/日となっております。

製剤の使用、対象動物につきましては牛ということで、ポアオンという背中に液体を付ける方法なのですが、これで使用されますが、用法に従って投与した牛の血液からエトキサゾールは検出されなかったことから、筋肉や脂肪等の可食部への移行については調査されておりませんでした。

また、製剤として見た場合、浸透促進作用があると考えられます、〇〇〇がグラム単位で使用されております、この溶剤につきましては、動物体内から速やかに消失すること、EMEAやFDAで動物用の溶剤として使用することについては問題ないとしているところですが、牛の経皮投与時のADMEについては、これまで知見がありませんでした。こういったことから、この溶剤の可食部への浸透の有無と消長の確認、それからエトキサゾールの投与直下部位へ筋肉や脂肪への局所的残留の有無について、追加の情報を求めておいたというわけですが、先日その追加試験の結果が提出されたということでございます。

その内容につきましては、資料2「エトキサゾールの食品健康影響評価について（案）」の2ページの赤字のところに記載しております。「さらに同様の用法・用量で」、これは実際に使う用法・用量になります。「牛体に単回投与した時の、1、3、7日目の血漿、及び7日目の投与部直下の筋肉、脂肪、対照としての大腿筋の筋肉、腎周囲の脂肪が採取されているが、いずれからもエトキサゾールは検出されなかった」ということとなっております。

この具体的な内容は、本日お配りしました参考資料の「食品安全委員会動物用医薬品専

門調査会指摘事項の回答について」という、5ページから成る資料がございます。

○三森座長 本日机の上に配布されているものですね。

○増田課長補佐 それが、実際のエトキサゾールと〇〇〇の対象動物の組織及び血液中における残留性の確認の資料でございます。

○三森座長 参考資料とは書いてありませんね。もう一回説明してください。

○増田課長補佐 参考資料とは書いていません。「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会指摘事項の回答について」ということで、提出平成18年2月3日と書いてあるものです。これに具体的な試験結果が出ておりまして、これの5ページ目に最終的な結果が出ておりまして、エトキサゾールにつきましても、この〇〇〇というのが〇〇〇でございますが、これも検出限界以下という成績となっております。これは投与7日目の試験結果ということでございます。

また資料2の2ページに戻っていただきたいのですが、こういったことから今回のデータを基に新たに7日間の休薬期間が設定されまして、また搾乳牛には使用しないとする注意書きが追加されて、こういう条件の下管理されるということになっております。

この7日間の休薬期間が設定されというのは、資料1に記載しております。資料1の1ページの2の「③用法・用量」のところに、休薬期間は7日間であり、搾乳牛には使用しないという新たな管理措置を講じるということでございます。

評価書の記載内容自体につきましては、昨年10月の改正前になりますが、調査会において一通り確認していただいておりますので、今般新たに提出されました知見に基づき、資料1の下段の部分、それから資料2の2ページの赤字で加筆修正された部分、8ページの食品健康影響評価についての記述、この辺を中心に御確認していただければと思います。

また、3ページの部分、そのほかに若干修正ありますが、基本的に表現ぶりの変更です。

4ページに多少追記している部分があります。

8ページのところに、その他という項目を設けまして、ウサギの目に対する刺激性、ウサギの皮膚に対する刺激性、こういった試験結果も出ておりまして、参考までに記載させていただきます。新たに御参加いただきました専門委員の先生方におかれましては、参加前に御審議された案件ということになりますが、御質問等ございましたらお願いしたいと思っております。

以上です。

○三森座長 このエトキサゾールについては、動物用医薬品として初めて使用されるということでございまして、内容については既に以前一通り確認されておりますが、動物体内

におけるエトキサゾール及びその溶媒助剤について消長確認の知見の提出を求めていたということです。その結果、今般追加試験の結果が提出されたという状況です。これを基に従前の評価書（案）が一部変更され、また食品健康影響評価についての部分、A D I の設定案が示されています。

御質問、コメントなどありましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○長尾専門委員 資料2の6ページ～7ページにかけての遺伝毒性のところ、これはヒトリンパ球のデータは入れてないのですか。このGenetikaに報告されたものをお知らせいただきませんか。

○増田課長補佐 この中には入っていません。

○長尾専門委員 入れますと、遺伝毒性に関して随分違ってきますね。in vitroのデータがポジティブで、in vivoの試験が行われてないということです。

○増田課長補佐 必要があれば記載いたします。

○三森座長 事務局、このことについて皆さんは存じ上げているのでしょうか。本日、配布されている資料。これはロシアですか。

○長尾専門委員 トルコです。

○三森座長 「THE GENOTOXIC EFFECT OF THE ACARICIDE ETOXAZOLE」、これは皆さんは見ているのでしょうか。

○増田課長補佐 遺伝毒性の先生方には見ていただいております。そのほかの先生に関しては、今日初めて御覧いただきます。

○三森座長 そうすると、事務局で説明していただけますか。

○増田課長補佐 もしよろしければ、林先生、ご説明いただけないでしょうか。

○三森座長 お願いします。

○林専門委員 これは、先ほどのものよりか、もう少し問題を含んでいるのかもわかりません。皆さんのお手元にデータはあると思います。一応試験が3つ行われております。ヒトのリンパ球の初代培養細胞を使って、染色体の構造異常試験。それから、姉妹染色分体交換試験、S C Eと呼ばれる試験。それから、in vitroの小核試験。この3つが行われております。

その結果が、1573ページの右上にありますけれども、それとその次のページに表が載っております。まず表1ですけれども、これは染色体の構造異常を見たもので、右から2つ目のカラムを見ていただくのが一番よいと思うのですが、それが一般的に評価されている

異常を持った細胞の出現頻度です。これはみんな統計的に有意な差があると著者たちは言っているのですが、例えば、これの上の 24 時間処理のところで、濃度が 5、10、20 というふうになっております。その結果が、15.00、15.50、15.00 というふうに用量反応関係が全く認められておりません。それで、DMSO の溶媒対照の値が 7.00 で、ちょうど倍ぐらいにはなっているのですが、全く用量相関が認められていない。48 時間処理にしましては、24 時間処理の場合よりは用量相関は認められるかと思えます。

その次の SCE なのですが、これも著者たちは有意な差があると言っておりますが、ちょうど真ん中ぐらいのカラムで SCE / Cell \pm SE というところがありますが、ここを見ていただきますと、まず 24 時間なのですが、DMSO の値が 9.40、その次の低用量が 5 μ g のところが 10.84、その次が 10.60、11.56。それから 48 時間になりまして、陰性対照が 7.94 に対して 11.00、12.50、12.64 という値でして、これも統計の手法によるのですが、統計的な有意差があると著者たちは見ておりますが、これはどう見ても生物学的、毒性学的に意味のある値ではないと私は考えます。

次のページの小核のところなのですが、これも DMSO が 0.4 に対して 24 時間のところで、0.6、0.84、1.27。48 時間のところで 0.39 のコントロールに対して、0.76、1.02、1.40 と。一応用量相関があって、これに対しては陽性と見ることができるかと思うのですが、これも *in vitro* の小核試験の性質から言いまして、通常であれば、この 24 時間と 48 時間の間でもっと差が付いてよいはずですが。染色体異常とは違いまして、一度分裂の周期を経て、その細胞分裂が完了しないといけないので、それを待つだけの時間を置かないとこの小核というのは観察できないというように考えられています。そうしますと、48 時間の反応と 24 時間の反応がほとんど同じ値であるということが、私から見れば理解できないところです。

したがいまして、このデータをすべて否定することは勿論できませんが、これをどれだけリスク評価のための資料として使えるかというところはかなり疑問は持っております。

したがいまして、評価書に書くということについては、こういうデータがあるのですから、それは書けばよいと思うのですが、今、申し上げたような問題点も、それなりにきちっと考察として書いておく必要があるのではないかと考えております。

それから、もう一つ事務局からいただきました資料、これは皆さんに回っているのかどうか知りませんが、EPA での評価書の一部の文章をいただいたのですが、EPA ではそれなりの細菌を用いる復帰突然変異試験と、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、それから小核試験、これは *in vivo* のげっ歯類を用いる小核試験だと思われま

れから、UDSの試験がなされており、すべて陰性であったという評価がなされております。

したがって、このEPAが実施した評価をどのように考えるかというところは問題があるかと思うのですが、そういうことをすべて考え合わせると、最終的な評価としては現在なされている生体にとって、特段問題となるようなものではないという結論でよいのではないかと考えております。

以上です。

○三森座長 どうぞ。

○長尾専門委員 これはFDAですか、EPAですか、林先生が御説明されたところでもマウスリンフォーマTK試験においてポジティブで、その文章が、but only in the presence of metabolic activationというのです。したがって、エトキサゾールにはgenetic hazardがないというのは全然理解できないのです。

○三森座長 私どもには、そのEPAの評価文書は配布されていますか。

○増田課長補佐 EPAのものですが、本日の参考資料と書いてあるものの35ページが遺伝毒性試験の内容が、下から2行目の8705395のところ、先ほど林先生のおっしゃった部分の内容があるかと思えます。

○三森座長 これは、in vivoのデータですか。

○長尾専門委員 わからないですね。前後はin vitroの話ですから。

○三森座長 UDS、これはcultureですね。

○林専門委員 小核はin vivoだと思います。骨髓細胞を用いた試験ですので、骨髓細胞をin vitroに持ってきて試験することは、まず考えられないと思います。

○三森座長 そうすると、in vivoの小核試験では陰性だと、in vitroのUDS、これも陰性だということですね。このデータは、エトキサゾールを製造しているメーカーがEPAに提出しているのでしょうか。

○増田課長補佐 そのとおりです。ただ、これについてはパテントの関係で、ここの場には出しにくいという状況です。実際のエトキサゾールの今回申請のあった業者と違う業者が得たデータということです。

○三森座長 FDAに出したデータは、別のメーカーが出しているのですか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 そうですか。あとトルコのデータですが、in vitroの小核試験で、一応用量相関性の増加があるということで陽性ということですね。こういうデータがあるけれども、

現時点で私どもの調査会で審査されたのは、資料2の6ページ～7ページのデータしかないわけです。ここで、遺伝毒性についてどう評価するかということになりますが、総合的に評価されると、林先生の御意見では、トルコのデータで *in vitro* の小核については陽性と取らざるを得ないけれども、EPAに提出された参考資料の35ページに載っている *in vivo* の小核試験、それと *in vitro* のUDSは陰性だということから総合的に評価すると、特段問題となる遺伝毒性はないと言ってよろしいということですから、これについて御議論いただけますでしょうか。

どうぞ。

○藤田専門委員 問題はトルコのペーパーはヒトの細胞を使っているということです。ほかのものは動物のものを使っている。ヒト独特の何かがあるかもしれないというおそれは確実にあるわけで、それをポジティブだけれどもほかのものがネガティブだったから、これは無視できるというようにはなかなかいかないのではないかと私は思います。ちょっと難しいペーパーが出てきてしまったなという感想ですけれども、ヒトの細胞を使っているというところで、少し慎重に扱わなければいけないと思います。

こういうヒトの細胞を使ったデータで、データが不十分であるということから、それを却下してしまうというか、無視してよいだろうという考え方に立ちますと、これからもそれが前例となる可能性もありますので、これは十分気をつけるべき問題であると思っています。

○三森座長 藤田先生としては、どのような形でこれから対応したらよろしいとお考えでしょうか。

○藤田専門委員 どのように対応したらよいか、ちょっと難しいのですが、ただこれがあるにもかかわらず、そうなる通すわけにはいかないのではないかと思います。できることなら、このトルコのやったような、ヒトのリンフォーマを使った試験をメーカー側にさせていただくと、それで確認をとることが一番よいのではないかと思います。あるいは第三者の機関でやるということがよいのではないかと思います。

○三森座長 どうぞ。

○鈴木委員 このトルコの論文について、やはり厳密に評価する必要があると思っています。まして、ざっと見たところですが、このエトキサゾールは、1572ページのところに構造式等々書かれてはいるのですが、実験に使ったエトキサゾールについて記載がないのです。どこの工場がつくったもので、どのぐらいの純度のものかという話が載ってないのです。そういう場合、これはどのぐらい信用したらよいのかというところが出てくるのですが、

その辺を見た上で見ていかないと、よそのところで実施したデータと、ここでやったデータに乖離があるという場合の評価は難しいと思います。それをよく見た上でどうするか。だから、ちょっと信用に足らないということがあるのだったら、これは評価の際に我々としては使わない方がよいという判断もできます。

○三森座長 事務局、このトルコで実施されたエトキサゾールの原体ですが、これは別のメーカーがつくっているのですか。

○増田課長補佐 それはわかりません。

○三森座長 そうですか。この物質の製造特許は維持されているのでしょうか。維持されていたらつくれないはずです。

鈴木専門委員から、このトルコの論文について被験物質とされているエトキサゾールの純度がわからないということで、今回審議されているものと同じかどうかという同一性についても現時点ではわからないということです。

したがって、ここで出てきました vitro の小核試験のデータの陽性というものを今回の審議に入れるかどうかということについても、もう少し慎重になるべきだという御意見です。遺伝毒性の専門家の2人の先生の御意見をお伺いしたいのですが。

○林専門委員 あともう一つ、この論文での問題点というのは男性一人、女性一人のデータで試験をしている。その試験の規模の問題もあろうかと思います。

それと、先ほども申しましたように、このデータの統計処理についても、少し疑問が残ります。

昔も一度、これは添加物の調査会のときなのですが、確かに評価に値する論文ではないということで、そのデータを使わなかったこともあるのですが、今回の場合はそのときよりはましですが、かなり判断は難しいところかなと思います。

鈴木先生がおっしゃったように、このものの純度等は確かに書かれていないのですが、こういう学術論文では純度等が出てこないことも結構あるので、その辺のところをどこまで突っ込むかというのもかなり難しいかなと思います。著者に聞いてもわからない可能性がかなりあると思います。

○三森座長 長尾先生、いかがでしょうか。

○長尾専門委員 これを業者に、こういうマウスリンフォーマとヒトのリンパ球、in vitro でテストして確認してもらおうというようにすれば一番確かなデータが出ますけれども、そのことがよいかどうか、私は判断しかねます。

○三森座長 このエトキサゾールについては、発がん性試験もなされておまして、陰性

結果が出ているということです。そこを考慮した上での話になります。総合的な評価で、今回トルコから出された文献について、不明瞭なところがあった場合に、更にそれを申請者に問い直すなり、あるいは追加実験をしていただくなり、そういう方向性でいくのか、あるいは *in vitro* だけでやって *in vivo* では陽性結果は得られておらず、発がん性試験も陰性であるという総合的な判断で、この調査会としては最終的な食品健康影響評価をするのか。その辺について御議論いただかなければならないと思います。

どうぞ。

○長尾専門委員 発がん実験のデータのことを忘れていまして、そのデータがありますので、実験を補充するまでのことではないと思います。

○藤田専門委員 私はそうは思わないのです。というのは、これはヒトの細胞で、マウス、ラットの細胞でこのようなことをやられているのであれば、別に発がん性試験と比較して問題ないと考えますけれども、これはヒトの細胞を使っているということで、しかもポジティブなデータが出ていると、それがヒトの数が少ない等々のいろいろな問題があるかもしれないけれども、でもこの条件下でこういうことをやったらポジティブな結果が出たという事実には間違いはないと思いますので、このことについては慎重な取扱いが必要だろうと思います。

できるならば、メーカー側にこの試験をもう一回やっていただきたいと思います。

○三森座長 どうぞ。

○林専門委員 藤田先生の御意見、もっともなところはあるのですが、細胞の種類を比較検討したような論文がございます。その中では、ヒトのリンパ球の細胞のみで特異的に反応したものはほとんどなかったと記憶しております。細胞に対する毒性濃度が異なることはたしかで、処理量が異なったということは記憶しているのですが、最終的な判断が違ったということはあまりなかったように思っております。

もう一つは、先ほど座長がおっしゃったような発がんのデータだとか、その辺を総合的に考えるということに私も賛成で、今日の最初に話がありましたように、これはポアオンで、実際に体内からは検出されていないということも考えると、特に追加試験まで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 ありがとうございます。

見上先生、先にどうぞ。

○見上委員 この専門調査会の一般的な考え方を聞きたいのですが、これは牛の背中に塗って、1週間の休薬期間を置いて、それでその肉なり牛乳を人間が食べたら危険かどうか

という話ですね。

そういう観点に立つと、このような殺虫剤というのは結構出てくると思うのですが、どういふ観点で評価しなければいけないのですか。

例えば、虫を殺すようなものは、多分人間の細胞であろうと、マウスの細胞であろうと、いろんなリアクションがあると思うのですが、それをどのように考えればよいのか、私も専門ではありませんからときどき迷ってしまうわけです。その辺は座長がおっしゃる総合的に判断する中に入るのか、入らないのか、その辺を教えていただければと思います。

○三森座長　こういうポアオン製剤の場合には、経皮から入っていくかということですね。その剤自身に遺伝毒性の可能性があるとということになれば、現在の行政上の評価からいけば閾値がないという評価になりますので、それが検出限界以下であったと言っても、その物質が入っている可能性があればそういう方向性で評価せざるを得ないのですが、これについては、*in vivo* のデータはないわけです。ただ、EPAには別のメーカーが提出しているけれども、その *in vivo* の遺伝毒性のデータは陰性だということになっておりますので、先ほど林専門委員がおっしゃったように、遺伝毒性の面から見て特段問題となるものはないということです。そういうことになってきた場合は、ポアオン製剤で7日間休薬しておれば、もうほとんどなくなっているという状態ですので、総合的な評価をすればADI設定をしていくことが可能というのが、この調査会の結論になるかと思います。よろしいでしょうか。

○見上委員　はい。

○藤田専門委員　先ほど林専門委員から、ヒトのリンフォーマと動物の細胞とで差あるというデータがあまりないというお話ですけれども、エトキサゾールについてもやってあるわけではないですね。しかも、動物と人間の細胞の持っている代謝酵素というのは当然違って、代謝されて初めて活性を有するような代謝的活性化の形態も、動物とヒトでは変わる可能性がある。そうすると、当然最終的な変異原性を持つ物質も構造的に違うものができてくる可能性もあるわけです。

ということで、今、ほかの *in vitro* の動物の実験でも、みんなネガティブだったのが、ヒトのリンフォーマを使ったところがポジティブになったということは、そういうことがサイエンティフィックに考えてもあり得ることであると思うのですが、いかがでしょうか。

○長尾専門委員　私も、*in vitro* でポジティブである可能性は、今のデータから否定できないと思うのです。ですけれども、結局 *in vivo* の発がん実験がしてあって、それでネガティブだったならば、幾ら *in vitro* でポジティブに出ても、それは発がん性なしで、今の取扱い

ですと in vitro で遺伝毒性があっても使えることになりますので、それ以上データが出て
も発がん実験が絶対に有利なのです。

○藤田専門委員 そうとも言えないと思います。これはヒトの細胞を使っているからです。
動物細胞を使ったのと、それから動物で行った発がん実験では、当然 in vivo の発がん実
験が優位に立つとは思いますが、この場合はヒトの細胞ですから、ヒトの細胞からヒト
の whole body への外挿の方が、動物の vivo のデータからヒトの vivo へのデータの
外挿よりも優位に立つ場合は十分あると思います。

○長尾専門委員 ですけども、今の規制の仕方は、ヒューマンで in vitro だったら実験
動物より優位に立つという決まりがあるのですか。

○藤田専門委員 決まりはないです。だから、それはサイエンティフィックに考えて、こ
こで判断すればよいことだと思っています。

○三森座長 通常遺伝毒性発がん物質については、閾値がないという規制を取っておりま
すので、A D I 設定はできません。食品中に含まれてはいけないという形になりますが、
遺伝毒性非発がん物質については A D I 設定をしております。

ですから、この件に関しては、ヒトに対する in vivo の評価はこれからもできないわけ
です。in vitro の lymphocyte を使ったデータは出てきておりますけれども、in vivo で
のように検査したらよろしいのでしょうか。

○鈴木専門委員 その前に、先ほどの見上先生の御質問とも関連するのですが、この剤は
もともと農薬で、その辺のところに使われておりまして、農薬の規制にかかわる、あるい
は健康影響にかかわるデータセットとしては膨大なものがあります。

したがって、E P A でもそれに準じて評価をしております。その際、提出されるもの
というのは、いずれもオリジナルデータにさかのぼってチェックすることが可能なデータが
提出されておまして、それに基づいて各国で審議されて、A D I が設定できるという形
のことをやっているわけです。

今日、問題になっている Genetika の論文というのは、残念ながらそういったオリジナル
データにさかのぼって調べることもできませんし、原体が一体何だったのかということに
ついては保証はありません。

したがって、この時点では安全性評価に関わる時点で、質的にも評価しているデータ自
体違うのですね。だから我々として、可能性は認識してもよいけれども、これを評価に組
み込むかというのは別の問題と考えないといけない。

ですから、私はこの際 Genetika の問題は、きちんとそういうところまで含めて調査が可

能であるのならば使ってもよいですよ。ただ、そうでない限りはこういう話のところで単純にポジティブの成績を論じているからといって信じても仕方がない問題だと思います。

○藤田専門委員 今まで全部そういうようにやっていたのですか。私はわからないのですが、いろんな論文が出ています。それぞれについておおもとの医薬品、あるいは農薬の純度等を確認しつつやってきたとは思えないのですが。

○鈴木専門委員 全部についてというわけにはいきませんが、今日出てきている、例えば、参考資料の中の日本名のエトキサゾールという資料がありますけれども、これは事務局に伺いますが、これは食薬審の資料ですね。参考資料のところに付いている日本語の資料のエトキサゾールという資料がありますけれども、これは食薬審の資料ですね。

○増田課長補佐 そうです。農薬で評価したものです。

○鈴木専門委員 これは、安評ではなくて食薬審でしたときの資料です。この場合は、実際上はこの後ろの表に載っている毒性試験についてオリジナルなものに全部当たってやっているはずですが、ただ、食薬審で審議する際には、国内で登録されていないようなものなどいろいろありまして、そういうときに資料が手に入らないということで、これは寺田先生にお聞きするのが一番よいのですが、一生懸命資料を集めまして、それで一部には。

○寺田委員長 何ですか。

○鈴木専門委員 このエトキサゾールのことを例にして、どのように資料を得て、どうやって評価するかというのを説明しているのですが、エトキサゾールは何も問題なくて、もともとオリジナルデータで資料をつくっているのですが、日本でたまたま登録がないような場合には、さまざまな入手できる資料を集めてくるので、そのときに状況によっては、本当に投稿された論文しかない、それももしかすると急性毒性しかないという状況でも、状況によってはADIをつくらなければならないということがあって、それは委員の中で議論をしながら、どのぐらい信用できるのかということをした上で使うことはないわけではない。だけれども、あからさまに信用度が低いということになっております。

ですから、そういう流れの中で安全性評価をしてきたのだと私は思っているということです。

○寺田委員長 このペーパーを読んでおりまして失礼しましたけれども、これは人間の細胞だからどうのこうのとおっしゃっていますけれども、私が知っている昔の知識では、いわゆるこのリンパ球というのは代謝活性化機構はほとんどないわけです。人間とマウスで差があったデータがありますが、例えば、SCEとか、micronucleus法とかでは差はあまりないと思います。 もう一つは、この件の方法をずっと読んでいますと、DNA複製を

何でおこさせているのかよくわからないのです。PHIを使っているのか、何を使っているのか、方法のところをきちっと書いてないからよくわからないのです。材料の問題と研究の質の問題がどうなっているのかなと、ひょっとしたら文献に出ているのかなと思ってずっと読んでいたのです。

○津田専門委員 初めて見たということで確認できていないところがありますが、まずこのデータが本当に信じられるのかどうかというところに関してデータから見て、さっき林先生のおっしゃったことは、すべて私も納得できるので繰り返しません。それ以上に統計処理で、例えば用量関係を単なる相関で見ている、Rが1.0なんてばかなことこのデータであるのかと思います。

それから、t検定をしているとのことですが、このin vitroのデータのままでt検定ができるとは思わないのですが、林先生、これはこういうやり方で出るのですか。

○林専門委員 先ほどから言うように、私もこの統計のやり方というのは非常に疑問を持っていて、それは非常に問題だと思います。

それと今の寺田先生の御質問なのですが、先ほどもちょっと言いましたけれども、ヒトのリンパ球と他の動物との細胞の間で、データが食い違ったというのはほとんどないと思います。

もう一つ、どうやって幼若化しているのだというところなのですが、これはどこに書いてあったかと言いますと、1571ページの最初の話の右のカラムの上から3行目に、クロモゾンメディアムBを使ったと書いてあるのですが、このクロモゾンメディアムBにたしか含まれていたと思います。これはキットなので、単にそれに血液をほうり込めばよいというようなものなので、その中に入っていたと思います。

○寺田委員長 今回の議論で、藤田先生がおっしゃった、lymphomaと言われましたけれども、本件はprimaryのlymphocyteを使用していると思います。ヒトに関してそんなにこの方法が特異性をもっていないような気がしたのです。lymphomaの細胞でやればまた別ですし、また違うかもしれないと思いました。

○長尾専門委員 これは、マウスのlymphomaの細胞ではポジティブと一応ほかのものであります。

○江馬専門委員 このエトキサゾールの評価を今日出さなければよいのであれば、著者に聞いてみたらどうなのですか。eメールアドレスもありますし。

○三森座長 これからその辺の話に入ろうかと思っていたのですが、現時点では安全性評価の最終のところ、今日の議論では到達できないですね。したがって、ADI設定に行

くかどうかについては、この遺伝毒性のところについて、もう少し詳細な審議をされた方がよろしいかと思えます。

1つは、今までのデータからは発がん性は陰性であるということです。このエトキサゾール自身はボアオン製剤ですので、そこから滴下して体内に入っていく可能性はほとんど否定できるということです。その辺のことから、食肉に残留する可能性はほとんどないということを頭に入れながら評価していかなければいけないということです。

今回問題になっている点は、私どもが今日初めて見させていただいております、Genetikaのトルコの論文についての科学的な信憑性についても、現時点ではわからないということがございますので、これを江馬先生がおっしゃったように著者に直接問い合わせをしてみるということも可能であれば行った方がよいのではないかと思います。

あとは、事務局が先ほどEPAの文書のところで、申請者ではない別のメーカーが提出したデータであって、このデータが手に入らないと言っていますが、これは入手できないのでしょうか。35ページのところに表がありますが、テーブル1の下から2行目のbone marrowのmicronucleus assay、それとUDS assayがありますけれども、このデータが既にEPAに提出されているわけであり、こういうものを鵜呑みにして私たちは評価と通すわけにいかないですね。したがって、このデータも見せていただくような手配をしていただくことは可能でしょうか。

○増田課長補佐 それは、申請者に聞いてみないと何とも言えないです。申請者に聞いてみた上で御回答という形になると思います。

○江馬専門委員 食品の方はわかりませんが、EPAの化学物質なんかはconfidentialのデータ、TSCAにあるものは入ります。マイクロフィッシュで入りますので、可能かもしれません。

○三森座長 TSCAのものですか。

○江馬専門委員 TSCAの場合は入りますので、この場合も聞いてみた方がよいかと思えます。ルートがあれば全く入らないということでもないと思います。

○三森座長 EPAで評価されたものは、農薬もほとんど出てくるのですか。

○江馬専門委員 化学物質の方は入りますので、そういうルートがあるのではないかとこの気はしますが、確証はありません。やってみる価値はあると思います。

○三森座長 事務局、このように御意見が出ておりますので、EPAのフェデラルレジスターのところでしょうか。そのデータになりますか。

○江馬専門委員 EPAの担当者に直接聞いてみたらどうですか。

○三森座長 それを一度もし入手できるものであれば、そのデータも遺伝毒性の専門家の先生方に見ていただいた上で、もう一回審議された方がよろしいのではないのでしょうか。その上で、最終的な評価ということです。

このトルコの文献についても、この評価方法、あるいは実験方法についてもいろいろ問題点があるという御指摘がありますので、これについても著者に問い合わせをすることができれば、それを聞いた上で再度審議された方がよろしいかと思えます。

○増田課長補佐 それで、どんなようなことを聞けばよいのかということなのですが。

○三森座長 お二人の専門家がいらっしゃいますので、長尾先生、林先生の御意見を聞いた上で、英文で問い合わせになると思えますので、発信人は内閣府食品安全委員会になると思えますが、そういう形でやっていただけませんかでしょうか。

藤田先生は、ヒトの lymphocyte でこういうことが起こっており、これが *in vitro* であっても起こっているということについて、もう少し明確にした方がよいという御意見もあります。

○増田課長補佐 それでは、質問については、林先生と長尾先生に相談した上で出すということにさせていただきたいと思えます。

○三森座長 そういうことでいかがでしょうか。もしこれで遺伝毒性に問題がないということでしたら、今回の資料の案のところで、ADI は設定できるという形になると思えますけれども、そういうことでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○寺尾委員 林先生に伺いたいのですが、ヒトのリンパ球を mitogen で activation したときに、分裂というのはかなり時間が経たないと起こってこないですね。24 時間というのはやる意味があるのですか。あるいは 48 時間というのは、どのぐらい分裂が始まっているのか。

○林専門委員 一般的には、プロトコルとしては、72 時間目ぐらいに標本をつくります。それで、48 時間では十分分裂があります。だから、48 時間を好んで、最初の分裂ということで好んで使われる研究者の方はかなりおられます。24 時間につきましては、ないことはないのですが、かなり少ないです。でも、ゼロというわけではないので、必死になってメタフェーズを探せば、それなりの評価は可能かと思えます。

○寺尾委員 そうですか。この見た時間の 24 時間と 48 時間というのは、本当に適切なものだったのか疑問に思ったもので、どうもありがとうございました。

○三森座長 よろしいでしょうか。今回は、これについては持ち越しの審議にさせていた

だきたいと思います。申し上げましたように、トルコの文献とEPAで評価された文章の骨髄の小核試験、それと不定期DNA合成のデータを確認してからということにさせていただきます。それでは、そのような形で進めさせていただきます。

事務局、時間がないのですが、いかがいたしましょうか。

○増田課長補佐 できれば、ダルマジンの方針だけ決まればよいかなと思っているのですが、ADI設定が必要なものなのか、必要ではないものなのか、その方針だけ決められることは可能でしょうか。

○三森座長 7分しかないです。先生方で、12時で帰らなければいけない方がいらっしゃいましたら、よろしいでしょうか。事務局としては、ダルマジンのところを今日中に評価の方向性を決定していただきたいということなのですが、ADIを設定するかどうかということですね。例えば、12時15分ぐらいまででよろしいですか。

○増田課長補佐 それでは、15分ぐらいまで。

○三森座長 皆さん、御協力願います。

それでは、事務局、よろしく願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、資料3が「d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤（ダルマジン）の食品健康影響評価について（案）」。

資料4が「クロプロステノールの諸外国における評価状況について」ということになります。

まず、資料4を簡単に御説明いたします。表. 1に示しましたように、クロプロステノールを有効成分とする製剤につきましては、国内を始め、米国、EUなどで、牛、豚、馬による分娩誘発とか、発情周期の同調を目的に承認されて使用されております。

使用目的と物性から、欧州、米国ともMRLは不要とされていますが、表. 2に示しましたように、EMEAにつきましてはADIを設定、FDAは設定不要というところが異なっております。EMEAのADI設定につきましては、この行われた毒性試験について、表. 3に示しているとおりでありまして、慢性毒性試験、発がん性試験はありませんが、ラットの3世代試験のNOAELを安全係数200を用いて設定しております。

この追加の2でございます。これはラセミ体を用いたための補正でありまして、実質上は通常どおり100を用いたこととなります。

まず、資料4については以上です。

それから、資料3を御覧ください。「d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤（ダルマジン）の食品健康影響評価について（案）」でございます。事前に先

生方には配布しておりますので、簡単に御説明いたします。クロプロステノールの分子構造は、こういう分子構造になっております。

使用実態につきましては、先ほど資料4のときに説明したとおりです。

2番の「製剤について」でございますが、ダルマジンはd-クロプロステノールを主剤とする注射剤ということで、同一製剤が既に欧州で既に承認されて、牛、豚、馬を対象に使用されております。

用法・用量は、牛で2ml、豚で1ml、馬で1mlを筋肉内に注射するというので、それぞれ休薬期間が設けられております。本製剤については、防腐剤として〇〇〇を含有しておりますが、これはヒト用の注射剤におきましても、0.1%程度添加され、使用されてきておりまして、E M E Aにおきましては、動物用医薬品を用いる場合はM R L不要とされております。

動物体内における代謝、排泄も速やかとされておりまして、ヒト用医薬品と同じレベルの〇〇〇の含有が食品を介してヒトに影響を与えるということは無視できると考えております。

なお、国内での使用に対しましては、牛の発情周期の同調、黄体退行遅延に基づく卵巣疾患の治療、豚の分別誘発でありまして、用法・用量は、牛で2ml、豚は1ml、休薬期間は牛で3日、豚で1日、牛乳で12時間とされております。

ヒトへの安全性について、この下に書いてありまして、まずは遺伝毒性試験に書かれております。d-クロプロステノールは生体にとって問題となるような遺伝毒性は示さないものと考えられるとしております。

亜急性毒性試験、繁殖毒性試験が行われておりまして、これにつきましては、皆様方に意見抜粋という資料3の後ろにd-クロプロステノール修正御意見（抜粋）というのがございます。事前にいただいた御意見をまとめさせていただいたものであります。そちらを基に説明させていただきますと、まずラットを用いた急性毒性試験ですが、これによりまずと、300 μ g/kg 投与群以上の体重、一般症状、肝臓、腎臓及び甲状腺に影響が認められ、40 μ g/kg 投与群以上の卵巣では黄体細胞の空胞化、投与部位筋肉の壊死が観察されたということになっております。

13週間の経口投与が行われておりますが、500 μ g/kg 投与群以上の腎臓、40 μ g/kg 投与群以上の肝臓に影響が認められ、20 μ g/kg 投与群以上の卵巣では黄体細胞の空胞化が観察されたとされております。

こういった状況で、NOAELは4 μ g/kg 体重/日ということございました。

それから、ラットを用いた1世代繁殖毒性試験ですが、これによりますと、親動物においては50 μ 投与群の雌で摂餌量の低下が認められた。25例中7例で早産が認められ、妊娠期間の短縮と出生率の低下が認められたということでございます。

児動物については、50 μ g投与群で、生存児数の減少、保育4日生存率の低下、保育期間中の体重増加量の低下、開眼の遅延が認められたということです。

NOAELについては、親動物の雄で50 μ g/kg体重/日、雌で10 μ g/kg体重/日、児動物で10 μ g/kg体重/日ということです。

ラットを用いた催奇形性試験ですが、150 μ g投与群の約半数で早産、あるいは初期流産が認められたと、早産は30 μ gで一例認められたということです。それと、150 μ g投与群の胎児の死亡率の増加が認められたということで、母動物に対するNOAELは6 μ g/kg体重/日、胎児に対するNOAELは30 μ g/kg体重/日ということでした。それで、催奇形性は認められないとされております。

ウサギを用いた催奇形性試験が行われておりまして、2.5 μ g投与群の8匹に膣出血が認められ、そのうち7匹が流産ということでした。

胎児に対しましては、2.5 μ g/kg体重/日で腎盂拡張の発現率の上昇が見られたということで、以上のことからNOAELは母動物に対して0.5 μ g/kg体重/日、胎児に対しても0.5 μ g/kg体重/日ということで、催奇形性は認められなかったとされております。

資料3の3ページに戻っていただきますと、ウサギを用いた催奇形性試験の下のところ、1段開けて説明文がありますが、ここを読ませていただきます。

「d-クロプロステノールは遺伝毒性を示さないことから、その影響には閾値があると判断できる。検討されている各種の毒性試験から、d-クロプロステノールの影響は本来の薬理作用であるが、プロスタグランジン様作用と考えられ、EMAでは3世代繁殖毒性試験のNOAEL15 μ g/kg体重/日に基づき、0.075 μ g/kg体重/日のADIを設定している。ただし、同時に上記のような目的で使用される限りにおいてはMRLの設定は不要と判断している。一方、FDAでは、この目的で使用される製剤についてリスクは認められないとしてADI、MRLともに設定していない。JECFAでは評価されていない」

残留性試験において、ラットにおける分布、排泄試験。乳牛における分布、排泄試験。雌豚における分布、排泄試験が行われておりますが、どの結果も速やかにその有効成分が抜けていくというような内容でございます。

説明は以上です。

○三森座長 ありがとうございます。以上が現時点で得られている製剤についての知見と

ということですが、当調査会としてどのように評価すべきか、幾つか選択肢があると思います。諸外国の例では、E M E Aは類似の所見からA D Iを設定した上で使用目的などからM R Lの設定は不要であるということです。

F D Aは、使用目的と物性などから、A D I、M R Lともに不要であるということです。

今般の製剤については、繁殖目的に限定して使用されておりまして、ppb オーダーで検出されないということですが、これらの状況を踏まえてF D Aのようにこの製剤についての影響は無視できるとするのか、E M E Aのように最終的に影響は無視できるとしながらも、クロプロステノールについて得られた試験を基にA D I設定を検討するかという2つのチョイスがあるのではないかと思います。これについて御質問、御議論をお願いしたいと思います。

どなたか御意見ありませんでしょうか。

○藤田専門委員 内容についての御質問でよろしいですか。

○三森座長 はい。

○藤田専門委員 遺伝毒性のところですが、ここで培養ヒトリンパ球、先ほどは primary cultureで、これは恐らく培養細胞経由でやっていると思いますが。

○林専門委員 同じものです。

○藤田専門委員 同じものですか。これで、S 9を加えた系で陽性という形になっています。ということは、遺伝毒性はあると思うのですが、先ほど読んでいただいた3ページの真ん中では「遺伝毒性を示さないことから」という文言がありますけれども、この辺はどう考えたらよろしいのかということです。

○三森座長 今までの議論からいきますと、in vivo 試験で小核試験が陰性であるという in vivo データを基にして、染色体異常で陽性があっても、最終的には遺伝毒性は示さないという形で、今まで当調査会では評価されていたと理解しております。

○藤田専門委員 それは違うのではないですか。遺伝毒性があっても、in vivo に大きな影響がないとか、発がん性は示さないという見方であって、遺伝毒性としてはあることはあるということではないのでしょうか。

先ほどの林先生からのコメントでも、in vitro ではこういう結果であった。でも、in vivo でこうだから、こちらの弱い遺伝毒性を評価する必要はないという考え方でいったらよいのではないのかというコメントがあったような気がします。

ここのデータを見る限り、- S 9で陰性、+ S 9で陽性というのは、これは明らかに代謝的活性化によって遺伝毒性が示されたと私としては見るのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 林先生、お願いできますか。

○林専門委員 この議論をすると結構長くなってしまいかもわからないのですが、確かに今の場合、ヒトのリンパ球を使って+S9で陽性ということになっておりますが、これも下の注のところで4,490 μ g/ml、これは今のガイドライン的に考えますとリミット用量なのですが、そのところではもう細胞毒性が認められているということで、実際には観察できてない。

次の用量で、少し反応が出ていたというような状況から踏まえますと、強さとしてはこれも *in vitro* の強さとしては強いものではないと考えることができます。

一方、この *in vivo* の小核試験なのですが、これも表の下の注にありますように、多染性赤血球に対する成熟赤血球比率の上昇が認められた。これは、骨髄、ターゲットセルがこのものによって曝露されて、更には細胞毒性も示しているということを意味しております。この陰性というのはかなり信憑性の高い陰性と考えることができます。

したがって、その *in vivo* 試験の下に書いてありますように、生体にとって問題となるような遺伝毒性は示さないものと考えられるという評価でよろしいかと思えます。

○三森座長 藤田先生、どうですか。

○藤田専門委員 生体にとって問題となるような遺伝毒性は示さないということですね。この表現はそれでよいと思うのですが、遺伝毒性はあるのだけれども、生体にとって意味のあるような遺伝毒性ではないだろうと思えます。

それで、生体にとって意味のある遺伝毒性を示さない。だから、影響には閾値があるのだというように言えるのかどうかということを知っているわけです。

○三森座長 閾値があるというようにしているのではないのでしょうか。

○藤田専門委員 閾値があるというふうには言えるのかということです。

○三森座長 そのような形で、今まで本調査会は審議されてきていると思えます。この小核試験が陽性であれば、閾値は設けられないのではないかと思えますが、今回、発がん性試験は実施されておられません。

あとは、プロスタグランジンと同じものではないということです。資料3の1ページ目のところに、d-クロプロステノールという物質の構造式が載っておりますが、合成のアナログだということでございます。

このようなものに対して、EMEAは健康影響評価としてADI設定すべきであると。一方、FDAはアナログであるので、そして非常に代謝が早くて体内から速やかに消失すると。それらのことから健康影響評価の面から言ってもADI設定は要らないと、このよ

うに2つに分かれているということです。

当調査会としては、このような合成アナログに対してADIを設定するかどうかということです。する場合には、今の遺伝毒性のデータ、*in vitro*では陽性結果が得られているけれども、*vivo*では陰性だということ、それに発がん性試験が実施されていないということです。

もう一つは、EMEAでは、3世代の繁殖毒性試験のデータを評価しておりますが、今回の資料3にはそのデータが載っていないという、この3つがありますので、その辺を総合的に評価して、当調査会としてはFDAが考えているような戦略で評価するのか、あるいはEMEAの考え方に同意するのか、その辺のところになるかと思えます。ADIを設定したとなった場合に、安全係数をどうするかについては、次回以降の審議ということになりますので、本日の審議ではADIは要らないとするのか、要るとするのか、その御議論だけということでございます。

どうぞ。

○津田専門委員　ここで、さっきの資料4にも、この使用状況からということなのですが、例えばこれを使った豚は絶対食べないのですか。

○三森座長　分娩誘発のときだけしか使わないということです。それをslaughterに出すのはずっと後になってしまうということです。妊娠豚をそのままslaughterに出すということはあり得ないわけです。

○増田課長補佐　豚に関しての使用は分娩のときだけです。

○三森座長　それで、体内から速やかに消えてしまうということであり、と場で食肉になるとときにはほとんど消失しているということです。使用目的が非常に限定されているということです。

○津田専門委員　わかりました。ただ、廃用にしてしまっただけで食べないというのなら、最初から全くADIを設定する必要がないと思えます。時期を置いて出荷をして代謝が早いからほとんど残らないということであれば残る可能性はあるのですね。その量的な関係が存在してくる。例えば、さっき言ったような閾値があるか、ないかとか、そういった問題が生じてくるのではないかと思います。

○増田課長補佐　ちなみに、もし打って直後に死んだとしても、それは出荷できない。休薬期間が1日設けられていますので、豚では少なくとも1日置かないと、と畜場には出せないということになっております。

○吉田専門委員　1点わからないので教えていただきたいのですが、ADIが不要という

場合は、適正な使用をこの薬を使った限りにおいてA D I の設定は不要ということによろしいのですね。

○三森座長 そうです。獣医師の監督下において適切な使用基準にのっとり投与された場合に限りです。すべて動物薬に関してはそうでないと大変なことになります。

ほかに御意見ございますか。A D I はこういう理由なので要らないとか、こういう理由で要るといふなどの建設的なご意見をください。あと1分ぐらいしかないのですが。

ちょっと無理ですね。

○増田課長補佐 それでは、次回にお願いしたいと思います。

○三森座長 それでは、これは次回回しということにさせていただきますと思います。

事務局「(2)その他」でよろしいですか。

○増田課長補佐 はい。あと参考資料1「ツラスロマイシンの食品健康影響評価について」の意見募集を先日まで行っておりまして、意見募集について1通3つの意見が来ております。御意見の内容については、ほとんど調査会の審議の中で御指摘とか御確認をいただいているものではないかと思っております。

この辺につきまして、もし何かありましたら、コメントを事務局にいただければと思いますので、よろしくお願ひしたいと思います。

○三森座長 それ以外に何かございますか。

○増田課長補佐 それと、早口で申し訳ないのですが、耐性菌のワーキンググループについて、先日の2月21日に開催されまして、食品を介してヒトに影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度ランクづけについてということと、本案に関する学会と国民からの意見等に対するワーキンググループの回答案を審議しました。

その内容について、動物用医薬品専門調査会と肥料・飼料等専門調査会に報告した上で、食品安全委員会に報告するとされております。

食品を介してヒトに影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度ランクづけにつきましては、前回の当調査会において御説明いたしました。その辺については内容の変更は特にありませんでした。

本案に関する学会及び国民からの意見等に対するワーキンググループの回答案については、まだ座長の指示の下検討中ですので、その詳細については次回報告させていただきますと思います。

あと3月の開催なのですが、29日14時からということで予定しておりますので、よろしくお願ひいたします。

以上です。

○三森座長 ありがとうございました。

座長の不手際で 15 分ほど延長してしまいまして申し訳ございませんでした。皆様から特段の御意見がなければ、これをもって閉会とさせていただきたいと思います。御協力ありがとうございました。