

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 51 回 会合 議事録

1. 日時 平成 18 年 4 月 28 日（金） 14:00～15:45

2. 場所 委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価について

(2) 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入等について

(3) 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、
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、中村専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員)

寺田委員長、小泉委員、本間委員、見上委員

(事務局)

齋藤事務局長、一色事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、
増田課長補佐、平野係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 18 年 4 月 27 日現在）

資料 2 鶏マレック病凍結生ワクチン（ポールバック MD cvi）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）

資料 3 イベルメクチンを有効成分とする牛の寄生虫駆除剤（アイボメクトピカル）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）

- 資料 4 イベルメクチンの諸外国における評価状況について
- 資料 5 エチプロストントロメタミンを有効成分とする牛の注射剤（プロスタベツト C）及び豚の注射剤（プロスタベツト S）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）
- 資料 6 エチプロストンの諸外国における評価状況について
- 資料 7 ノルフロキサシンを有効成分とする鶏の経口投与剤（インフェック 10%液）及び豚の経口投与剤（インフェック 2%散）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）
- 資料 8 ノルフロキサシンの諸外国における評価状況について
- 資料 9 塩酸クレンブテロールを有効成分とする牛の注射剤（プラニパート）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）
- 資料 10 クレンブテロールの諸外国における評価状況について
- 資料 11 プロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤（メデランチル）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）
- 資料 12 プロチゾラムの諸外国における評価状況について
- 資料 13 ポジティブリスト制度に関するこれまでの審議経緯等
- 資料 14 平成 18 年度食品健康影響評価依頼予定物質について
- 資料 15 ポジティブリスト制度の導入に係る食品安全委員会審議フロー（素案）
- 資料 16 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順（素案）
- 資料 17 暫定基準が設定された農薬等の評価の実施手順（素案）
- 資料 18 暫定基準が設定された農薬等の評価方法の考え方（素案）
- 資料 19 ポジティブリスト制度の導入に係る食品安全委員会の審議体制（素案）

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから第 51 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、林専門委員、藤田専門委員が御欠席でございまして、14 名の専門委員が御出席です。また、食品安全委員会から委員が御出席されております。なお、大野専門委員は、少し遅れると伺っております。

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 51 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ひます。

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、議事に入らせていただきます。本日の議事ですが、「（１）動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価について」と「（２）食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入等について」の２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、配付資料一覧、委員名簿、座席表、それから資料が１～１９までございまして、これを１冊にしております。その他に、概要と参考資料がございます。

資料１ですが、意見聴取要請について、平成１８年４月２７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ですが「鶏マレック病凍結生ワクチン（ポールバックMDcvi）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

資料３ですが「イベルメクチンを有効成分とする牛の寄生虫駆除剤（アイボメックトピカル）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

資料４ですが「イベルメクチンの諸外国における評価状況について」でございます。

資料５ですが「エチプロストントロメタミンを有効成分とする牛の注射剤（プロスタベットC）及び豚の注射剤（プロスタベットS）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

資料６ですが「エチプロストンの諸外国における評価状況について」でございます。

資料７ですが「ノルフロキサシンを有効成分とする鶏の経口投与剤（インフェック１０％液）及び豚の経口投与剤（インフェック２％散）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

資料８ですが「ノルフロキサシンの諸外国における評価状況について」でございます。

資料９ですが「塩酸クレンブテロールを有効成分とする牛の注射剤（プラニパート）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

資料１０ですが「クレンブテロールの諸外国における評価状況について」でございます。

資料１１ですが「プロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤（メデランチル）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

資料１２ですが「プロチゾラムの諸外国における評価状況について」でございます。

再審査案件につきましては以上ですが、このほかにポジティブリストに関連しました資料としまして、資料１４ですが「平成１８年度食品健康影響評価依頼予定物質について」と

いうことでございます。

次に何枚かめくっていただきまして、資料 15 ですが「ポジティブリスト制度の導入に係る食品安全委員会審議フロー（素案）」でございます。

資料 16 ですが「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順（素案）」でございます。

資料 17 ですが「暫定基準が設定された農薬等の評価の実施手順（素案）」でございます。

資料 18 ですが「暫定基準が設定された農薬等の評価方法の考え方（素案）」でございます。

資料 19 ですが、A 4 横の紙で「ポジティブリスト制度の導入に係る食品安全委員会の審議体制（素案）」でございます。

資料については、かなり多いと思いますが、以上ですが、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 1 に入らせていただきます。「動物用医薬品の再審査に係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。今回、御審議をお願いいたします再審査案件は、6 品目となっております。

資料は 2～12 に分かれております。まず、鶏マレック病凍結生ワクチン（ポールバック MD c v i）ですが、こちらは資料 2 になります。まず、これについて御説明させていただきます。

「鶏マレック病凍結生ワクチン（ポールバック MD c v i）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

まず、ポールバック MD c v i ですが、平成 11 年 4 月 2 日に承認を受けた後、6 年間の期間が経過したため、再審査申請が行われたということでございます。

主剤は、マレック病ウイルス 1 型を弱毒化したものでございます。

効能・効果は、マレック病の予防となっております。

用法・用量ですが、凍結ワクチンを所定の溶解用液で溶解し、その 0.05ml を、18～19 日齢の発育鶏卵に接種することになっております。

再審査に係る安全性に関する知見等についてということで、ヒトへの安全性についてということですが、MDV 1 につきましては、ヘルペスウイルス科に属するウイルスで、感染性のウイルスが鶏の羽包上皮細胞で増殖して、羽毛、フケに付着して排出され、経気道

感染によって感染、伝播するということをごさいます。ウイルス株によって病原性が異なっておりまして、主に末梢神経病変を形成しまして、死亡率 10%程度のものから、神経病変の他、内臓に腫瘍を形成し、死亡率が高いものまでさまざまなものが知られております。

国内におきましては、1960 年半ばごろから流行しまして、家畜伝染病予防法に基づく届出伝染病に指定されているという状況でございます。本ワクチンに使用されているウイルス株につきましては、弱毒株でございまして、鶏に対しても病原性が減弱されているということでございます。

MDV 1、MDV 2 あるいは HVT、これは七面鳥のヘルペスウイルスですが、これの発生農場における従事者にヒトに対するリスクはないと考えられておりまして、また人獣共通感染症とはみなされていないという状況でございます。

安全性に関する研究報告についてですが、調査期間中の Medline を含むデータベース検索の結果、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) の承認後の副作用報告ですが、鶏に対する安全性について、承認時まで、それから調査期間中に 33 万 793 個の受精卵について行われまして、その中から 23 万 4,656 羽のふ化後の飼育例について調査が行われておりまして、新たな副作用は認められなかったというふうにされております。

最終的な再審査に係る評価についてですが、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、提出されて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と考えられるとされております。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。事務局から、鶏マレック病凍結生ワクチンについての説明がございましたが、本件は生ワクチンですが、主剤のマレック病ウイルスにヒトに関する病原性は知られていないということです。そして、鶏に対する病原性も減弱されており、アジュバント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いということでございます。

今までのことにつきまして、御質問、御意見がございましたらお願いいたします。

どうぞ。

○井上専門委員 これは疫学的に調べて、鶏とか七面鳥からこのウイルスが分離されているのですか。

○三森座長 明石先生、どうですか。

○明石専門委員 これは、見上先生がお答えになるのが一番正確だと思いますが、強毒株が鳥類から採れております。それでワクチンになっています。ただ、このウイルスは、ヘルペスには珍しい増腫瘍性のウイルスですが、宿主体の非常に狭いウイルスで、ヒトには感染しませんし、ワクチンで本来の宿主にも病原性のない変異株を使っておりますので、十分安全性はあると思います。

○三森座長 見上先生、いかがでしょうか。

○見上委員 明石専門委員のおっしゃったとおりです。

○三森座長 井上先生、よろしいでしょうか。

○井上専門委員 はい。

○三森座長 ほかにございますか。

○嶋田専門委員 1つだけお聞きしたいのですが、もう6年間経ったのですが、これは極めて有効性の高かったワクチンですか。

○見上委員 はい。ワクチンを使わないと、日本のみならず世界中の養鶏産業は成り立たないほどで、有効性は極めて高いです。

○嶋田専門委員 どうもありがとうございました。

○三森座長 中村先生、何かありますか。

○中村専門委員 おっしゃるとおりで、百何十億羽の世界で生まれるひなには、卵内接種か初生時に接種しているはずですが。

○三森座長 よろしいでしょうか。

ご意見がないようでしたら、再審査に係る評価をまとめさせていただきます。鶏マレック病凍結生ワクチン（ポールバックMDcvi）の再審査に係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られるということで、資料2を基にしまして報告書を取りまとめたいと思います。

各専門委員におかれましては、必要に応じて御意見などを伺いたいと思いますが、よろしく願いいたします。

事務局は、作業をよろしく願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。本案につきましては、委員会に報告した後、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、事務局内で内容をと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します。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。イベルメクチンを有効成分とする牛の寄生虫駆除剤（アイボメクトピカル）の再審査についてです。

薬剤の概要につきましては、資料3にイベルメクチンの今回の再審査について、それから資料4に国内及び国外においての状況の資料を添付しております。

資料3について御説明させていただきます。「イベルメクチンを有効成分とする牛の寄生虫駆除剤（アイボメクトピカル）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

まず、アイボメクトピカルですが、平成8年2月16日に承認を受けておりまして、所定の期間6年が経過したため、再審査が行われております。

主剤は、イベルメクチンということでございます。

効能・効果ですが、牛の所定の内部寄生虫ということで、これはオステルターグ胃虫とか、牛腸結節虫とか、これは概要がお手元にあると思いますが、アイボメクトピカルのところの21ページ、続きでページが打ってあると思います。その21ページの2行目に、牛の内部寄生虫として、オステルターグ胃虫、牛腸結節虫、クーペリア、毛様線虫、乳頭糞線虫、牛肺虫などが書いております。こういった寄生虫に効果があるということです。

あと、外部寄生虫、それからマダニの吸血の抑制というのが、効能・効果になっております。

用法・用量ですが、牛に体重1kg当たり0.1mlを背線部のき甲から尾根にかけて直接的に注いで使用するということでございます。食用に供するためにと殺する前37日間が使用禁止期間とされております。

その他、pH調整剤としてトリエタノールアミン、撥水剤として高級アルコールと脂肪酸のエステルのワックスが含有されておりますが、いずれも微量で影響は無視できると考えられております。

次が再審査における安全性に関する知見等ですが、アイボメクトピカルにつきましては、国内では牛を対象に使用されております。EU、米国、オーストラリアにおいても広く使用されております。主剤であるイベルメクチンにつきましては、平成7年に厚生省（当時）において1μg/kg体重/日のADIが設定されております。諸外国におきましては、JECFAで1μg/kg体重/日、EMAで10μg/kg体重/日、FDAにおきましては1μg/kg体重/日のADIが設定されております。

これは、資料4を御覧いただきたいのですが、1ページ目の下のところに、ADI設定

根拠の比較というのがございます。FDA、EMA、JECFAと並んでおりますが、まずFDAにつきましては、90日の亜急性毒性試験のイヌにおける結果から、NOELを0.5mg/kg体重といたしまして、それに安全係数50を割りまして、1 μ g/kg体重/dayというADIを設定しております。これは、1995年に設定しております。

EMAですが、EMAはアメリカと同じ試験をNOELとしまして、0.5mg/kg体重ということで、安全係数50を割って10 μ g/kg体重/dayという値にしております。

一方、EMAにつきましては、1990年には、CF-1マウスの試験データでNOELを設定しまして、それに基づいてADIを設定し、0.2 μ g/kg体重/dayというのを1990年に設定していたわけですが、その後1992年にJECFAが新たな基準値が設定されたことに伴い、それにそろえたのですが、その後2004年にCF-1マウスの値というのが、MDR1遺伝子欠損のためアベルメクチン類に極めて高感受性であるということから、CF-1マウスを用いた試験はADI設定に适当ではないということで再度見直しが行われまして、イヌの14週間亜急性毒性試験で認められた散瞳に対するNOEL0.5mg/kg体重/dayに安全係数50を適用した、10 μ g/kg体重/日が設定されたということでございます。

JECFAですが、2002年に再評価しているわけなのですが、そのときには催奇形性試験のマウスのCF-1マウスを対象とした試験で、0.1mg/kg体重/dayというNOELに対して100の安全係数で1 μ g/kg体重/dayという数値を設定しております。

JECFAにつきましては、1990年にCF-1マウスのNOEL0.1を基準にしまして、安全係数50ということで、0.2 μ g/kg体重/dayというのを採用していたのですが、これが1992年に再評価されたときに、現在の基準に変えられております。これもCF-1マウスが最も高感受性である動物種であることが明らかになったために、安全係数を50というよりは100に見直されて、1 μ g/kg体重/dayに修正されたということでございます。

日本は、1995年に設定しているわけなのですが、JECFAと同じ考え方、同じ値でございます。

その次のページに、FDA、EMA、JECFAが評価したときの試験が載っております。JECFAについては、亜急性毒性試験のイヌの0.5というものもある中で、催奇形性試験でありますCF-1マウスで使ったNOEL0.1mg/kg体重/dayという値を取っているということでございます。

また本文の資料3に戻っていただきまして、(2)の安全性に関する研究報告ですが、調査期間中のMedlineを含むデータベース検索、それから農林水産省における定期的再評価スクリーニングの結果、副作用に関する論文が報告されておりますが、現在ADIに影響

響するものではありませんでした。副作用として、皮膚病変、心肺病変、消化器病変、神経病変とか、数例出ているということが、再評価スクリーニングの結果で出ております。

(3)の承認後の副作用報告についてですが、対象動物に対する安全性については、承認申請時に調査期間中に2,026頭の調査が実施されておりまして、牛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。

再審査に係る評価ですが、これは検討していただきたいところなのですが、本製剤の主剤であるイベルメクチンについては、既に日本において1 μ g/kg体重/日のADIが設定されている。承認時から再審査調査期間中に安全性に係る問題とな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と考えられ、これを見直す必要性はないと考えるとしております。

このように、イベルメクチンにつきましては、既に国内でADIが設定されております。その根拠試験につきましては、最も高感受性であると考えられます、CF-1マウスに基づく知見というふうになっております。

EMEAにつきましては、CF-1マウスがMDR1の欠損系統であるということから、感受性が高過ぎということで、根拠試験としては適当ではないということで見直しを行っておりまして、結果的には以前より10倍高いADIを設定しているという状況でございます。

この遺伝子欠損に関する知見につきましては、日本の評価においては考慮されておられません。諮問要請側からは、再審査に当たって、今回特にこれらを補足するような知見の提出もされておられません。現状の評価結果につきましては、やや安全側にシフトしたものと考えて誤りではないと考えられますが、この状況で当調査会としてADIの見直しに着手する必要があるかどうかについて御検討いただければと思います。

以上です。

○三森座長 事務局から御説明がありましたように、本件の主剤でありますイベルメクチン、これはアベルメクチン系の駆虫薬です。既に国内でADIの設定が行われているわけでございます。

毒性試験自体に新しい知見はありませんが、評価後にCF-1マウスの高感受性が遺伝子の特異性に起因することが明らかになっておりまして、EMEAではこの知見を考慮して、ADIを引き上げているということです。

諸外国の状況から見ますと、現状の日本の評価は、やや安全側にシフトした評価結果だ

と思いますが、再審査の諮問に当たってP糖タンパク質に関する補足知見というものは提供されていないということでございます。

このようなことから、本調査会として、現時点でA D Iの見直しに着手する必要があるかどうか。また、その製剤の再審査の評価について、どのように扱うかの判断、その辺の2点について本調査会で審議したいということでございます。

まず、このところまでで御質問、御意見がありましたらお願いいたします。

どうぞ。

○鈴木専門委員 CF-1マウスのMDR1欠損という話なのですが、これは別のところでもこの系統のマウスの遺伝的特性ということで、比較的知られていることではあるのですが、座長の説明だと、2004年のときに実際に実験をやっていたCF-1マウスのところでMDR1が欠損していたのが確認されたとあったのですが、そうだったのですか。

○三森座長 EMEAがそのデータを持っているので、この高感受性ということからA D I設定には不適切だということになります。

○鈴木専門委員 実際は、CF-1がクローズドコロニーで使われているのだとすると、実はMDR1の欠損のところは、ホモ、ヘテロ、それから野生型が混じった状況になっているはずだと思います。

確かに、その後その業者は、MDR1に関してホモのものとヘテロのもの、それから野生型のものの系統を分離しておりますが、毒性実験のところはどうなっていたかというのは、私は疑問だなと思っているのです。MDR1が欠損している系統に関しては、確かに感受性が高くなるというのはよく知られていることですから、それはそれでいいのですが、その辺を確認してみる必要があるのではないかと思います。

これが報告に使われている系統のところ、どの業者から得た、どのようなコロニーでの動物なのかということと、そのコロニーでどういった遺伝子頻度があったというようなことがわかればおよそ推測がつくことで、もし全部の動物がMDR1欠損という状況でないのであれば、特に高感受性ということを使う根拠にはならないと思います。

○三森座長 事務局、資料4です。イベルメクチンの諸外国における評価状況、そのEMEAの評価のところですが、4行目のところ「2004年の報告書ではCF-1マウスはMDR1遺伝子欠損のためアベルメクチン類に極めて高感受性であることから、CF-1マウスを用いた試験はA D I設定に適当でないとして再度見直しが行われ」と書いてありますが、今の御質問は、そのCF-1マウスがこのMDR1の遺伝子が欠損しているホモの動物か、ヘテロなのか、あるいはワイルドでこの感受性に差があったのかどうかという、そ

の辺のデータはあるかという質問ですが、これについては E M E A の評価書からそのようなことから明らかにすることができますでしょうか。

○増田課長補佐 E M E A の評価書が参考資料の 67 ページに添付されております。

○三森座長 どの資料になりますか。本日配られている中にありますか。

○増田課長補佐 はい、再審査関係参考資料というものです。

○三森座長 この何ページですか。

○増田課長補佐 67 ページです。その中で、C F - 1 の関係は 69 ページの 4 番、それから C F - 1 マウスの 0.2mg/kg なのですが、その辺の内容が書いてあるのは 8 番です。

○鈴木専門委員 4 番のところは、急性毒性の話のことで、急性毒性の神経症状が C F - 1 マウスで最もシビアであったという話、8 番の関係あるところは、C F - 1 マウスがアベルメクチンの毒性に対して素因的なものがあるということしか書いていません。

○三森座長 事務局、前回、アベルメクチン類で既に評価が終わりましたね。そのときの品目は何でしたか。

○増田課長補佐 ドラメクチンです。

○三森座長 ドラメクチンも、この C F - 1 マウスのことで既に 1 回議論されておりますが、そのときはどうだったのでしょうか。結局 C F - 1 マウスについての特異的な感受性というものを考慮した上で、A D I 設定には持って行けないということだったのでしょうか。

○増田課長補佐 あのときは、C F - 1 マウスの知見がなくて、イヌの散瞳の知見しかありませんでした。そういう中で、C F - 1 マウスの知見がなくても、それは個体差の範囲なので、不確実係数を最終的に 100 を取ったのですが、その 100 が妥当だという判断をして評価したと記憶しております。

○三森座長 ありがとうございます。69 ページを見ますと、C F - 1 マウスがクローズドコロニーの動物なのか、あるいは近交系なのかということが明記されておられませんので、高感受性についてどのように評価されたということについては調べる必要性がありますでしょうか。

御意見ないようですが、鈴木専門委員から御指摘があった点ですが、既に厚生労働省で評価されている評価の方法は、資料 4 の J E C F A 2004 年の評価に準拠しているということで、C F - 1 マウスの値から安全係数 100 をかけて $1 \mu\text{g}$ 、この値を厚生労働省では設定しているわけですが、E M E A の評価では、A D I 設定に C F - 1 マウスのデータは不適切だということでそれを外して 90 日間のイヌの亜急性毒性試験のデータから A D I 設

定をしているということで、最終的には $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ とされています。我が国の $\text{ADI } 1 \mu\text{g}$ よりも高く ADI が設定されたということでございます。

このようなことを考慮した上で、 EMEA の評価に使った CF-1 マウスのデータを取り寄せた上で、再度審議するという形にするのか。既に厚生労働省は安全側に立って $\text{ADI } 1 \mu\text{g}$ を設定しておりますので、現時点で消費者に対する健康影響評価という面からは問題はなかろうということから、このまま ADI を変える必要はないとするのか。その辺について御議論をいただきたいと思います。いかがでしょうか。

どうぞ。

○鈴木専門委員 恐らく、動物の起源がクローズドコロニーだということになると、いろんな遺伝型のものが混じっているという状況での実験だろうと思います。

そうすると、特に感受性が高いということを前提にする必要もなくなってくるので、要するに、 EMEA の根拠がなくなります。そうすると、実験の中でも最も低い NOAEL を示したものを取ればよいということになるので、科学的にもすっきりするのではないかと思います。

したがって、動物の起源を確認することで議論がしやすくなるのではないかと思います。

○三森座長 事務局、申請者に確認することは可能でしょうか。

○増田課長補佐 動物の起源まで書いてあるかどうかというのは、何とも言えないのですが、元のデータを取り寄せることは可能かと思います。

○鈴木専門委員 動物はどこから買ったと必ず書いてありますから、それでわかるはずですよ。

○三森座長 CF-1 マウスの毒性試験、催奇形性試験のデータですが、この報告書を取り寄せれば、その動物が CF-1 マウスでクローズドコロニーなのか、近交系なのか、その辺のことは必然的にわかると思いますので、それを調べていただいて、鈴木専門委員がおっしゃるように、もしクローズドコロニーでこのような感受性が高いデータが出てきた場合には、 MDR1 遺伝子欠損ということでは評価はできないということです。

したがって、資料4に載っているような JECFA の2002年の評価をするというのが適切であり、これは我が国の厚生労働省が既に ADI 設定している方法と同じということになりますので、そのデータ次第でこの値は変えなくてよろしいのではないかと思います。よろしいでしょうか。

鈴木先生の御意見に対して、何か御質問あるいは御異論がありましたら、どうぞ。ないようでしたら、事務局は申請者に CF-1 マウスを用いた毒性試験の資料を提出してい

ただいで、その辺を確認していただきましょう。その上で、次回以降の調査会において報告をお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 わかりました。ご指摘されたことにつきましては、事務局で調整した上で再度御審議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。

○増田課長補佐 それでは、次の品目について事務局から御説明いたします。次は資料5になります。「エチプロストントロメタミンを有効成分とする牛の注射剤（プロスタベットC）及び豚の注射剤（プロスタベットS）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

プロスタベットCとプロスタベットSにつきましては、平成8年12月11日に承認を受けた後、所定の期間、6年ですが、これが経過したために再審査申請が行われております。

主剤は、エチプロストントロメタミンでございます。

効能・効果ですが、プロスタベットCが牛の性周期の同調、黄体退行遅延に基づく卵巣疾患の治療ということでございます。

もう一つ、プロスタベットSの効能・効果につきましては、豚の分娩誘発ということでございます。

用法・用量ですが、プロスタベットCは原則として1頭当たり2mlを性周期の同調の目的では11日間隔で2回筋肉内注射を行います。それから、卵巣疾患の治療の場合には1回筋肉内注射して用いられるということでございます。休薬期間につきましては、4日間というふうにされております。

プロスタベットSにつきましては、同量を1回筋肉内に注射して用いられ、休薬期間は3日間とされております。

ヒトへの安全性についてですが、有効成分のエチプロストンにつきましては、PGF2 α の合成類縁体でございます。

エチプロストンにつきましては、PGF2 α あるいはクロプロステノール等の他の合成類縁体と同様に、投与後速やかに排泄されるということから、畜産におきまして黄体を退行させ発情を同期化する目的や子宮収縮作用による分娩誘発の目的で汎用されております。現在の使用条件下におきましては、休薬期間前には最も高い残留が想定されております注射部位においても、少なくとも1ppb未満まで減衰することが確認されているという状況でございます。また、EMEAにおきましては、毒性評価が行われておまして、ADIは設定していませんが、毒性が低く排泄が早いということから、MRLの設定は不要であ

るという評価をしております。

これは資料6を御覧ください。「諸外国における評価状況」というのが2段落目にあります。E M E Aでは、既に評価を実施し、具体的なA D Iは設定していないが、認められた毒性が低いこと、排泄が早いことから、M R Lの設定は不要であるとしております。

米国におきましては、F D Aですが、動薬としては使用されていないということで評価されております。

オーストラリアにおきましては、詳細は不明ですが、M R L設定不要物質のリストに記載されております。

J E C F Aにおいては、評価は実施されていないという状況です。

また、資料5に戻っていただきまして、安全性に関する研究報告ですが、調査期間中に国内の学会誌等の刊行物及びMedlineを含むデータベース検索の結果、これまで指摘されていなかった臨床上の副作用を記載した国際会議の報告が認められていますが、頻度は低く一時的なものとされておりまして、現在A D Iに影響するものはなかったとされております。

承認後の副作用報告ですが、安全性につきましては、臨床、使用成績調査を含めまして、牛711頭、豚442頭の調査が実施されておりますが、いずれも新たな副作用は認められなかったとされております。

エチプロストントロメタミンにつきましては、P G F 2 α の合成類縁体でございます。プロスタグランジン活性本体はエチプロストンですが、トロメタミン塩の形で多用されているという状況でございます。

トロメタミンは、速やかに尿中に排泄されることから、p H調整などの目的でヒト用の医薬品でも汎用されているということでございます。

E M E Aにおきましては、A D Iは設定しておりませんが、得られた範囲で毒性を確認し、用法・用量、吸収、代謝特性等を考慮して、M R L設定不要としております。また、オーストラリアにおきましても、M R L設定不要リストに掲載されているということでございます。

今回の再審査に当たりましては、詳細な毒性データが提出されております。詳細な毒性データの提出が必要ありという御判断をいただきましたら、改めてそのための資料を入手いたしまして、再度審議をいただく手順になろうかと思っておりますので、その辺をよろしくお願ひしたいと思ひます。

以上です。

○三森座長 事務局から説明がありましたように、本件の主剤でありますエチプロストンについては、国内でADI、MRLの設定は行われておりません。既に評価が行われておるEMEAにおきましても、ADIは設定されていませんが、毒性を確認しまして、使用法を踏まえて、総合的にMRLの必要はないとの評価をしているところでございます。

本調査会におきまして、このエチプロストントロメタミンについて、評価の必要がありと判断すれば、再度詳細な審議をするということになります。この件につきまして、御質問、御意見などがございましたらお願いいたします。

どうぞ。

○大野専門委員 薬物動態で、この物質は速やかに排泄されることからということで文章に書いてあって、今の御説明でも尿中に速やかに排泄されるということでしたが、概要等を見てみると糞中の排泄スピードについては詳しいデータがないのです。72時間後までのデータはあるのですが、それで大体70%から100%ぐらいの幅で排泄されると書いてあるのです。実際に実験上では12時間までやっているのですが、それがデータに載っていないので、今、提出されたデータだけだと排泄が早いということまでは確認できてない。ただ、体内から急速に消失するという事は確認できているのですが、最初に思ったのはこの「排泄される」というところが、「体内から消失することから」と言えば、特に問題ないと思っているのですが、もし確認する必要があるれば、この12時間のデータをとっておりますので、基の報告を見れば確認できますので、それを見て早いとかということができるとかと思えます。

○三森座長 代謝のことで御意見がございましたが、とにかく資料が入手されていないということでございます。したがって、このADIを設定するなり、あるいはしないなり、資料を見ない限りはその判断はできないということですね。代謝のデータについても、速やかに排泄されるとは言いきれないということでございます。

○大野専門委員 済みません。体内から消失するという事はたしかなので、それはデータに出ています。このものは、実際利用する上では問題ないと思えます。ADIの設定でも問題ないと思えます。ただ、この表現をちょっと変えるだけでもいいのかなと思っております。

特に遅くなるとか、そういうこともないと思えますので、確認できたところだけで、体内から消失することからとしていただければ問題ないと思えます。

○三森座長 資料5ですね。

○増田課長補佐 ヒトに対する安全性のところの2行目のところでしょうか。「投与後速

やかに排泄されることから」というところを、「投与後速やかに体内から消失することから」ということでよろしいでしょうか。

○大野専門委員 はい。

○三森座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○吉田専門委員 一般毒性の面なのですが、これもやはり4週間、あるいは長くても13週間の試験しか行われていないのですが、この概要、抜粋を拝見する限りにおきましては、若干ラットで腎臓への影響が示唆される所見が得られているものの、組織学的には認められておらず、イヌでも生体の毒性上若干症状は出ているようですが、明らかな強い毒性と言われるようなものはないように思いました。

○三森座長 事務局、これについては資料を見た上で評価をすべきという判断が可能でしょうか。

○増田課長補佐 詳細な資料はまだ来ておりませんので、概要だけです。ですから、その辺の資料を見た上でADIを設定すべきものなのか、それともこの前のダルマジンのように排泄も早く、毒性も少ないのでADIを設定する必要はないという形にするか。その辺の御判断をしていただければいいと考えております。

○三森座長 そうしますと、今回は概要だけですので、評価する必要ありと判断すれば、それにのっとって詳細な資料をいただいて審議す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、プロスタベツトS及びCの再審査に係る食品健康影響評価については、資料を入手の上再度検討した上で回答することにいたします。事務局は、作業をよろしくお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、事務局で整理いたしまして、改めて御検討をお願いしたいと思っておりますので、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します。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。「ノルフロキサシンを有効成分とする鶏の経口投与剤（インフェック10%液）及び豚の経口投与剤（インフェック2%散）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

薬剤の概要を資料7にまとめております。主剤のノルフロキサシンにつきましては、資料8にありますように、国内、国外のいずれにおいてもADIの評価は実施されておられません。

まず簡単に御説明させていただきます。資料7を御覧ください。インフェック10%液とインフェック2%散についてですが、インフェック10%液につきましては、平成10年4月8日、インフェック2%散につきましては、平成10年5月29日に承認を受けた後、所定の期間、6年ですが、これが経過したため再審査が行われております。

主剤は、ノルフロキサシン。

効能・効果ですが、インフェック10%液については鶏の大腸菌症で、有効菌種につきましては大腸菌です。インフェック2%散につきましては、豚の細菌性下痢と胸膜肺炎で、有効菌種はアクチノバチルス・プルロニューモニエとパスツレラ・ムルトシダでございます。

用法・用量ですが、インフェック10%については、体重1kg当たり0.2mlを飲水に均一に溶解して3日間経口投与。インフェック2%散につきましては、体重1kg当たり0.25-0.5gを飼料に均一に混合して5日間経口投与ということでございます。

本剤につきましては、第一選択薬が無効の症例のみに使用することとされております。

その他としまして、湿潤剤、溶解剤、溶解補助剤、防腐剤が使用されておりますが、食品添加物や医薬品添加物としての使用歴がある。あるいは動物用医薬品で使用する場合、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いるものでありまして、含有量もごく微量であることから影響は無視できると考えられるとされております。

再審査における安全性に関する知見等ですが、インフェック10%液、インフェック2%散につきましては、国内では鶏の大腸菌症、豚の細菌性下痢と胸膜肺炎を対象に使用されております。主剤であるノルフロキサシンを主剤とした製剤は、英国でも販売されているというふうに聞いておりますが、EMEA、FDA、JECFAにおける評価は行われておりません。これは、資料8に示したとおりでございます。

日本において、ADI、MRLは設定されていないという状況でございます。

安全性に関する研究報告ですが、調査期間中のMedlineを含むデータベース検索の結果、耐性菌に関する報告等が複数報告されております。

承認後の副作用ですが、臨床及び有効性試験において豚に対する安全性については824頭、鶏に対する安全性については、8万4,468羽の調査が実施されておりました。いずれも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、こちらのノルフロキサシンにつきましては、三森座長から情報提供がございましたが、遺伝毒性及び発がん性に関する最近の公表論文についてアブストラクトを配付しております。PubMedという表紙があるもので、2枚紙になっているものです。ノルフロキサシン

ンを含む数種のキノロン剤については、in vitro、コメットアッセイ、小核及びラットの短期間イニシエーション試験の知見になります。こちらにつきましては、三森座長から補足説明をお願いできますでしょうか。

○三森座長 お手元に配られている PubMed の 2 ページのものがございます。1 つが『Mutation Research』の今年の第 28 巻 2 号に載っているものです。簡単に説明しますと、オールドキノロンとして 4 剤、ナリジクス酸、ピペミジン酸、オキシリン酸、ピロミジン酸、それとニューキノロンとして、エノキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、シプロフロキサシンについて in vitro のコメットアッセイを行って見たということです。そうしましたところ、ノルフロキサシンとシプロフロキサシンは、DNA single strand breaks があったということでありまして、更にそれらについて in vitro の小核試験を行ったところ、ノルフロキサシンでは染色体異常が誘発されたという論文が、この 2006 年に私どもの大学院生が研究しましてデータを出しております。

次のページです。更にそのようなことから、ノルフロキサシンが in vitro で小核も陽性ということがありましたので、ラットを用いた肝イニシエーションアッセイで、被験物質としてはオールドキノロンとしてナリジクス酸、ピペミジン酸、ニューキノロンとしてシプロフロキサシンとノルフロキサシンの 4 剤についてイニシエーションフェーズにこれらの物質を投与して、肝臓にその前がん病変が発現してくるかどうかという肝イニシエーションアッセイを行った結果、ノルフロキサシンのみが肝イニシエーションアッセイで陽性を示したというデータでございます。したがって、前がん病変として、胎盤型グルタチオン S トラंसフェラーゼの陽性巢を算定しまして、それがノルフロキサシンのみで増えてきたということであり、先ほどの小核試験での in vitro の染色体異常が更にイニシエーション作用としてフィックスされている可能性があるという論文でございます。

この論文は、2006 年の昨日 PubMed を開けましたところ、オンライン上に掲載されたという最新情報でございます。

以上でございます。

○増田課長補佐 ありがとうございます。これらを踏まえまして、評価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います。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。事務局の説明にありましたように、本件の主剤はノルフロキサシンでありまして、現在のところ国内では ADI、MRL の設定は行われて

いないということで、本調査会におきまして、評価の必要性がありと判断すれば、再度詳細な審議をすることになります。

ここまでにつきまして、御質問・御意見がございましたらお願いいたしたいと思います。

○長尾専門委員 ノルフロキサシンというのは、ジャイレースですか、イソメラーゼの阻害作用だけで遺伝毒性が出ているのではなくて、ダイレクトにDNAと interaction する可能性はあるのですか。

○三森座長 第1世代のオールドキノロンに関しては、かなりイソメラーゼの阻害が激しいということが言われておりました。ニューキノロンについては、ジャイレース阻害だけを強くさせて、ヒトに対する影響は軽減するということで開発が進められてきているわけですが、今回私どもで実施しましたところ、ノルフロキサシンは世界中で使われているわけですが、その第2世代の物質でこのようなことが起こってしまったということです。

ほかにございますか。どうぞ。

○吉田専門委員 この剤につきましては、発がん性試験は行われていません。概要を拝見する限り6か月のラットの試験が最長だと思うのですが、特に大きな毒性はありません。補足です。

○三森座長 もともとキノロン系の合成抗菌剤はヒト用に開発されてきておりますので、治療に用いる投与期間は、長くても2週間までということで、そのような短期投与に関しては、厚生労働省のガイドラインにも載っておりますように、長期がん原性試験の要求は求められていないということです。したがって、6か月までのデータしかないわけです。

しかし、これを動物用医薬品に使った場合には、動物薬が筋肉の中に残っている可能性がありますので、それを消費者が食べた場合には別の意味の発がんリスクが出てくるということになります。

したがって、医薬品で使われているものが動物用医薬品にスイッチされた場合に、その安全性評価というのは、今回のこのノルフロキサシンが発がん性に結び付かなければよいのですが、それが現時点ではわからないということです。

私は座長ですが、この論文に関わっておりますので、本来は発言をしてはいけないことになっておりますが、御質問いただきまして、評価の必要性がありということになりましたら、次回がいつになるかわかりませんが、そのときには私は座長を下ろさせていただいて、これについては座長代理の井上先生に審議していただくことになるとと思います。

いかがいたしましょうか。非常に問題のある剤だということになりますが、本調査会として、評価をする必要性があると認めるということであれば、これから資料を集めて詳細

に審議することになると思いますが、御質問ございますか。

○吉田専門委員 やはり、もう一回是非審査すべきではないかと思います。

○三森座長 この中で遺伝毒性に一番お詳しい長尾先生、いかがですか。今の再度詳細に検索した上で審議するというところでよろしいでしょうか。

○長尾専門委員 はい。そう思います。

○三森座長 どうぞ。

○大野専門委員 私も再度データを集めて審議した方がよろしいと思います。と申しますのは、この系統の薬物は光毒性が強いものが多いので、それによってがんにつながるという可能性もありますので、十分に審議した上で、また残留量などを勘案して審議した方がよろしいと思います。

○三森座長 ありがとうございます。どうぞ。

○嶋田専門委員 これは、厚労省の医薬の方ではまだ問題視されていないのですか。

○三森座長 事務局、存じ上げていますか。

○増田課長補佐 今回、PubMedでこういう事例が載っていますので、事務局としましては、厚労省の医薬の担当の方にPubMedでこういう論文が載っているということをお知らせするというをしたいと思いますと考えております。

○嶋田専門委員 この薬は、いわゆるニューキノロン薬の中では、腸管からの吸収が悪い薬剤です。

多くのニューキノロン薬のバイオアベラビリティは80%~100%と高いのですが、ノルフロキサシンはそれに達しません。

○三森座長 吸収が悪いから、どのようなことになるのですか。

○嶋田専門委員 どのようなことということではなく、バイオアベラビリティの高いものはblood-brain barrierも通りやすく、低いものは通過しにくいという一般則があります。

今回のノルフロキサシンの染色体異常誘発と直接関係はないのですが、薬物動態の上でも他のニューキノロン薬と違った特長があります。ご参考までに。

○三森座長 ほかにございますか。どうぞ。

○井上専門委員 少なくとも、この論文が出てきたことが1つ。それから、多分フルオロキノロン系はこれから審議対象となる可能性があると思います。しかも、ノルフロキサシンは一番初めのフルオロキノロン系薬ですから、やはりきちんとしておいていただいた方がいいと思います。

○三森座長 事務局に伺いますが、この調査会で審議されて、問題があるということになった場合は、厚生労働省でどのような形を取るのですか。

○増田課長補佐 ここでの審議結果について、厚労省にお知らせするという形で、お知らせした後に厚労省で対応されるのかなと思います。

○三森座長 どうぞ。

○鈴木専門委員 状況はよくわからないのですが、もう一つ考えておかなければいけないのは、残留性がどのぐらいかということなのですが、今日配付された資料を見ますと、残留性に関しては研究報告がなかったという話になっているのですが、この辺をどうするかというのは、ちょっと見ておいた方がいいような気がします。ほとんど残留がないのであれば、作用機序の問題はあるにしても、懸念としては比較的低いのかなということもあるので、ちょっと重みが大分違うかもしれないと思っております。こういうときは、どうすればいいのか。ないというときには、もう一度やってもらうのですか。

○増田課長補佐 対象動物の残留性試験は、恐らく休薬期間を設定する際に必ずやっているとしますので、それについては要求すれば出るとしますので、改めて要求することになると思います。

○三森座長 それでは、皆様この物質については、評価する必要性がありと判断したとみなしてよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それでは、インフェックの再審査に係る食品健康影響評価については、資料を入手の上、再度検討し回答することといたします。

事務局は、作業をお願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。それでは、事務局で整理いたしまして、改めて検討をお願いしたいと思いますので、よろしくをお願いいたします。

○三森座長 次の品目について、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。次は「塩酸クレンプテロールを有効成分とする牛の注射剤（プラニパート）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

薬剤の概要を資料9に、それからクレンプテロールについては、国内ではADIは設定されておきませんが、JECFA、EMAにおいて既に評価が実施されておりますので、その状況を資料10にまとめております。

それでは、まず資料9を御覧ください。プラニパートですが、平成10年9月22日に承

認を受けまして、所定の期間（6年）が経過したということで再審査申請が行われております。

主剤は、塩酸クレンプテロールでございます。

効能・効果ですが、産科学的処置時の子宮平滑筋弛緩ということで、例えば難産の原因となる胎児失位、子宮捻転、帝王切開、子宮脱、こういったものがあつたときの産科学的処置に使われるということでございます。

用法・用量ですが、1頭当たり塩酸クレンプテロールとして0.3mgをゆっくりと静脈内に単回投与するというので、休薬期間は牛9日、牛乳5日とされております。その他ですが、保存剤が含まれておりますが、医薬品添加物としての使用歴がありまして、含有量もごく微量ということから影響は無視できると考えております。

再審査における安全性に関する知見等ですが、プラニパートにつきましては、産科学的処置時に子宮平滑筋弛緩を目的として使用ということで、塩酸クレンプテロールは諸外国で動物用医薬品として気管支拡張作用による呼吸器疾患の治療、子宮収縮抑制を目的として使用されております。

一方で、海外におきましては、承認外の使用ということで、肥育目的に使用されて、中毒を起こした事例も報告されております。

クレンプテロールにつきましては、また気管支拡張、また尿失禁防止を目的としたヒトの医薬品としても使用されております。

J E C F Aにおきましては0.004 μ g/kg体重/日のADIが設定されておりますが、日本においてはADI、MRLの設定はされておられません。

これは、資料10がございまして、ここでFDAでは評価がされておられません。EMEA、J E C F Aにおいては、評価がされているということでございまして、J E C F Aにおきましては、1996年に評価を実施して、0.004 μ g/kg体重/日のADIを設定しております。

EMEAにつきましては、1995年と2000年に評価を行っておりまして、0.0042 μ g/kg体重/日というADIを設定しております。

EMEAにつきましては、当初はほかの動物を用いた繁殖毒性試験の結果からADIを求めていたのですが、2000年の評価におきましては、喘息患者におけます気管拡張作用におけるNOEL 2.5 μ g/ヒトにUF10を用いて、0.25 μ g/ヒトということで、体重を60kgと換算して0.0042 μ mg/kg体重/日のADIを設定しております。

この安全係数10につきましては、喘息患者が β 作動薬に対して感受性が高いことを考慮

して十分であると判断されております。

一方で J E C F A ですが、J E C F A も同じく喘息患者の N O E L 2.5 μ g/ヒトに U F 1 0 を用いて 0.25 μ g/ヒトということで、これは体重を 60kg 換算で 0.004 μ g/kg 体重/日の A D I を設定しております。

この喘息患者における気管支拡張作用に対する N O E L 2.5 μ g/ヒトにつきましては、高感受性集団における所見と考えられ、また他の試験において心臓血管系への影響が認められなかった用量の 1/2 ~ 1/4 の投与量であるから、この影響に対しても十分な安全域があると判断されております。

その次のページに、評価に使用しましたデータセットが出ております。急性、亜急性、発がん、生殖毒性、催奇形性等の試験をやって、ヒトへの影響という試験の中で、E M E A、J E C F A とともに、ここの N O E L を A D I 設定に利用しているということでございます。

また、資料 9 に戻っていただきたいと思えます。次が安全性に関する研究報告についてです。調査期間中の Medline を含むデータベース検索の結果ですが、塩酸クレンブテロールの目的外使用、この辺の事例というのはヨーロッパとかイタリアとかで、本来使ってはいけない肥育目的で使ったというような事例がございますが、そういった中でヒトに悪影響を及ぼしたという結果報告とか、検査法についての報告が複数報告されております。

承認後の副作用報告ですが、臨床、有効性試験等において、牛に対する安全性について 503 頭の調査が実施されておまして、いずれも新たな副作用は認められなかったとされております。

こちらにつきましても、評価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 事務局から御説明がありましたように、プラニパートの主剤は、塩酸クレンブテロールであります。現在のところ国内では A D I、M R L の設定は行われていないという状況でありまして、調査会においてもクレンブテロールの評価の必要性があるということであれば、再度詳細な審議をすることになると思えます。

御質問、御意見がございましたらお願いいたします。

よろしいでしょうか。それでは、プラニパートの再審査に係る食品健康影響評価については、資料を入手した上で再度検討して回答することといたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、事務局で整理いたしまして、改めて検討をお願いしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 次の品目について、事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。「プロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤（メデランチル）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

薬剤の概要を資料 11、プロチゾラムについては、国内では A D I の設定がなされておられません、E M E Aにおきましては既に評価が実施されておりますので、その状況について資料 12 にまとめております。

まず、資料 11 を御覧ください。メデランチルについてですが、平成 10 年 9 月 22 日に承認を受けた後、所定の期間（6 年）が経過したために再審査申請が行われております。

主剤ですが、プロチゾラムでございます。

適応症ですが、牛の諸疾患における食欲不振の改善に対する補助的効果とされております。

体重 100kg 当たりプロチゾラムとして 0.2mg をゆっくりと静脈内に投与するというところで、休薬期間は牛 2 日、牛乳 12 時間とされております。

その他としまして、溶剤が含まれておりますが、食品添加物としての使用歴がありまして、使用量と休薬期間を考慮すれば影響は無視できると考えられます。

再審査における安全性に関する知見等ですが、メデランチルにつきましては、牛の諸疾患における食欲不振の改善に対する補助的効果を目的として使用されておりますが、主剤であるプロチゾラムにつきましては、沈静、抗痙攣、筋弛緩、睡眠効果を有する薬剤であることから、動物用医薬品としましては、種々の措置後の食欲不振の改善の補助等を目的として、日本のほか E U で使用されております。また、プロチゾラムにつきましては、ヒトの医薬品としても睡眠導入、抗不安、催眠鎮静作用を効能として使用されておまして、ヒトにおける臨床用量は 1 回当たりおおよそ 0.1mg/ヒト以上とされております。 E M E Aにおきましては、 $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の A D I が設定されておりますが、M R L は不要とされております。日本において、A D I 及び M R L の設定はなされておられません。

資料 12 を見ていただきたいのですが、F D A、J E C F A とともに評価しておりません。E M E A につきましては、亜急性、発がん、生殖毒性、遺伝毒性試験が報告されておりますが、最終的にはウサギにおける静脈投与後の脳電図への影響に基づきまして、 $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の A D I が算出されております。しかしながら、使用対象動物数が限定されていること。それから、代謝・排泄が早く A D I を超えるような残留が想定されていないこ

とから、MR Lの設定は不要としております。

次のページに、特にEMEAが評価したデータセットについて紹介しております。急性、亜急性、長期発がん、生殖毒性、催奇形性などの試験を行っております。

その他として、ウサギの脳電図の試験が行われておりまして、それがADIの根拠となっております。

また資料11に戻っていただきたいのですが、(2)の安全性に関する研究報告ですが、調査期間中のMedlineを含むデータベース検索の結果、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)の承認後の副作用の報告ですが、臨床及び有効性試験において、牛に対する安全性について延べ478頭の調査が実施されております。以前に指摘されていない所見としては、頻度が低いのでありますが、流涎、呼吸速拍、食欲の低下、深呼吸、痙痛症状、発咳が一過性に認められております。

これらの所見と本剤の因果関係は不明であります。使用者に対する注意喚起のために呼吸速拍、流涎については、使用上の注意に記載することとしたとされております。プロチゾラムにつきましては、ヒトの医薬品でも使用されております。また、EMEAではADIは設定しているものの、毒性の度合い、用量・用法、呼吸、吸収、代謝特性等を考慮しまして、MR Lは不要としております。

今回の再審査に当たりましては、詳細な毒性データは提出されておられません。必要ありと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っております。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。事務局の説明にありましたように、本剤の主剤であります、プロチゾラムについては国内ではADI、MR Lが設定されていないということです。

一方、既に評価を行っておりますEMEAでは、ADIを設定しておりますが、使用方法を踏まえまして、総合的にはMR Lの必要性はないという評価が実施されているということです。

本調査会におきまして、この物質につきまして評価の必要がありということでありましたら、再度詳細な審議をするということになります。

御質問、御意見がありましたらお願いします。

よろしいでしょうか。それでは、メデランチルの再審査に係る食品健康影響評価につい

ては、資料を入手の上、再度検討した上で回答することといたします。事務局は作業をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、事務局で整理いたしまして、改めて検討をお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○三森座長 これで再審査についての本日の審議は終了ですが、再度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当調査会において審議となります。

では、次の議題でございます。「食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入等について」、事務局から説明をお願いします。

○國枝評価課長 それでは、資料 13 を御覧いただきたいと思います。「ポジティブリスト制度に関するこれまでの審議経緯等」でございます。

先般、20 日ですが、ポジティブリストの関係につきまして、その暫定基準が設定された農薬等についてのリスク評価の実施手順、そのフローにつきまして、食品安全委員会で御議論がございまして、これを受けて各担当する専門調査会で御意見を聞くようにということがございました。その関係で、今回、御説明を差し上げるものでございます。

最初のページですが、ポジティブリストのこれまでの審議経過でございます。平成 15 年 5 月に改正食品衛生法が公布されまして、内閣府の関係ですと平成 17 年 4 月から食品安全委員会で調査審議が開始されております。そして、6 月には、この中で実際に事務局に指示がございまして、こういった形で審議をするのかというような御指示もございます。

それから、11 月に、実はこの 4 月のときに厚生労働省に 6 つほど指示事項、意見というものが出ておりまして、その中にはもう一度そのリストについて再点検をするようにということと、その中ではいわゆる国際機関などで A D I などが発がん性などの疑いで設定されていないようなものについては削除も含めたような検討をするようにということ。あとリスク評価計画を策定して食品安全委員会で了承を得るといったような 6 項目について意見が出ておりまして、11 月の食品安全委員会の調査審議の中では、その 6 項目について厚生労働省から回答がございまして、最終的に 758 の農薬等について暫定基準を策定するということ。

それから、国際機関で A D I が設定されていないようなものについては削除、あるいは削除されたが暫定基準が残ったものについては、優先的な評価を行うようにということ。

あとリスク評価計画というものを策定して、これは大体 5 年を目途にして、年間約百五十物質を点検するという内容で依頼計画を立てるということ。

毎年、年度が始まる前に次の年度の計画を提出するというような内容の回答がござい

した。

9 ページを御覧いただきたいと思います。資料 15 ですが、実際にこのものについての審議フローの素案ということになります。厚生労働省、リスクの管理機関とリスクの評価機関についての関係を示したものでございます。

厚生労働省では、先ほどお話ししました依頼計画に基づきまして、個々の計画に基づいて品目の依頼がなされます。

食品安全委員会においては、毒性データ等に基づいて A D I 等の設定を行うこととなります。

従来の評価の場合においては、推定摂取量などについても、必要な場合には試算を行い、その中の評価結果の中に記載をしておるわけですが、今回は推定摂取量の試算結果については、評価結果の通知した後に、最終的には厚生労働省で既に定められた暫定基準について見直しを行うわけですので、その中での推定摂取量の試算を行うということで、その結果を事務局に報告するようという条件を付ける形となっております。最終的に、A D I 等が設定された評価書（案）ができますと、それに基づいて 30 日間の A D I 等に係る意見募集を行い、最終的にその御意見等も踏まえて評価結果を通知いたします。厚生労働省においては、T M D I、E D I による推定摂取量の試算を行いまして、定められた A D I 等と比較しながら M R L を速やかに設定することになります。T M D I、E D I については、そこに記載のとおりでございますので、説明は省略させていただきます。

再設定した後、通常ですとそれを受けまして、農薬等の残留基準値も M R L についてパブコメ、あるいは W T O 通報して告示を経るわけですが、このパブコメ、W T O 通報と同時に（案）が確定した段階で食品安全委員会の該当する専門調査会に、推定される摂取量の試算を行ったものについて報告をしていただくことになっております。

これについて暴露量を専門調査会で確認を行い、それに基づいて通常はほとんどないと思いますが、もし必要があれば、必要に応じて厚生労働省に意見を言う形になっております。

厚生労働省では、こうした意見、それから M R L についてのパブコメ、W T O 通報などを踏まえて、M R L の告示がなされます。

あと、これは通常の食品健康影響評価すべてについてですが、年に 2 回、施策の実施状況というのを行っておりますので、食品健康影響評価に基づいた施策が適切に行われているかどうかというのを把握しているわけですが、もし問題があれば必要に応じて勧告をするという形になっております。

次のページですが、これは後で御説明させていただくことにいたしまして、次に 15 ページを御覧いただきたいと思います。では、実際にどういう形で評価を行うかという実施手順の素案ですが、758 の農薬について厚生労働省から提出された依頼計画の中で、ここに 3 つの事項、いわゆる国際リスク評価機関等で A D I の設定が、発がん性などで設定できないとされたようなもの、あるいはマーケットバスケット調査などで、国民の摂取量が比較的高いようなもの、それから発がん性などの新たな重要な毒性知見が得られたもの、こういったものについて優先物質という形で評価を行う。それから、優先物質以外に該当しないものは、こちらの右側のカラムという形になっております。優先物質に該当するものについては、従来行っているものと同じですが、提出された毒性試験の成績などを用いて評価を行う形となっております。

優先物質以外のものですが、これらについては我が国、あるいは海外の評価機関、あるいは国際評価機関などで評価が行われているということがございますので、この既存の評価書等を活用しながら行うということにしております。

また、実際には既に認められた評価書ができた後の新たな知見、あるいは海外のものであれば、日本といろいろ摂食の状況とかも違いますので、そういったものも踏まえたような情報も踏まえながら評価する形になっております。

こういった形で評価を踏まえまして、評価結果ということで A D I の設定、その他の方法による評価結果がなされる形になっております。

その後、通知をしまして、厚生労働省で残留基準（案）の作成をし、それについて食品安全委員会に報告がされ、それについて暴露量を食品安全委員会で確認をして、必要があれば意見を言うという先ほど御説明したようなスキームとなるようなものになっております。

16 ページですが、実際にその評価を行う場合を具体的に示したものですが、左側の優先物質に係るものについては、初回審議ではそれぞれの毒性試験、あるいは代謝・残留試験が出されておりますので、それを踏まえてもし追加資料があるということでございましたら、関連データを追加する。あるいは新たな試験を追加してもらうという形で補完をして、A D I 等の設定を行う形となります。

優先物質以外に係る評価方法では、評価書等を活用するということですので、評価書、あるいは農薬などであれば農薬抄録、それ以外のものであれば、そういった承認申請のために付いているような概略ですが、あと関連する特に重要な部分の試験データに基づいて評価を行う形となります。

黒印が付いておりますが、仮に疑義が生じた場合には、これらについて関連データ、追加試験データも補完をして、最終的に食品健康影響評価を行うというスキームでございます。

これらをまとめたものが、資料 16 の 10 ページでございます。ここに書いてございますが、「評価の基本的な考え方」ということとなりますが、まず第 1 点目としましては、先ほど言いましたように、厚生労働省からの依頼計画ということで、今後 5 年間に 750 の農薬、動物用医薬品、飼料添加物についてのリスク評価を依頼することになりますので、年 150 物質ということで、これらについて円滑に評価を行うということで、試行的に実施基準を定めるということで、実際にこれからやっていく中で、こういう手順を定めても変えなければいけない部分もあるかもしれないということで、試行的なという位置づけとさせていただきます。

2 番目ということで、先ほども言いましたが、A D I の設定ができないとされたような物質などについては、現行のリスク評価と同様に毒性、代謝、残留試験成績等を用いてリスク評価を行う。

3 番目としましては、他方、今、農薬等のリスク評価などでは、そういう毒性試験の要求項目の国際的な協調なども進んでいるということもございまして、また国内では過去に実施されたような評価というものもありますので、こういった評価結果を活用して評価を進めようということでございます。

また、その評価された後の時間的な経緯とか、あるいは我が国における食品の摂取特性なども反映するというので、そういったような情報も踏まえながら、総合的に検討するということ。

4 番目としまして、なお書きですが、リスク評価の過程で発がん性と重要な毒性について、新たな知見が確認されたものについては、こうした毒性試験成績などもリスク評価を実施するということとしております。

11 ページ以降は、実際に先ほどのスキームにのっとりたものでございますので、詳細は 11、12 ページのところについては、優先物質と優先物質以外のものについて、実際にどういった形で評価するか、そのときの資料はどのようなものか、それから追加する資料としてはどういうものがあるかということを決めたものでございます。

13 ページの 3 のところですが、これも先ほどのフローのところでも御説明いたしましたが、暴露評価の部分については、いわゆる厚生労働省には A D I 等の評価として出した後、厚生労働省で M R L を設定するときに推定摂取量の試算を行いますので、その試算結果につ

いて食品安全委員会に書面により報告する形としておりました、食品安全委員会ではこの報告に基づいて暴露量を確認し、必要な場合には意見を述べるという形となっております。

以上が手順ということになります。

それから、17ページの資料19でございます。これは審議体制ということになりますが、食品安全委員会で今回のポジティブリスト制度に関わるものについては、農薬、動物用医薬品、肥料・飼料の3の専門調査会が該当するわけですが、ここに記載のとおり農薬専門調査会、動物用医薬品専門調査会、肥料・飼料等専門調査会ということでございます。

農薬については、そこに書いてあるような形で、従来15名だったものを38名という形で体制を整備して、新たな形でスタートする形で進めております。

動物用医薬品については、そこに書いてございますが、ワーキンググループを発足させまして、ポジティブリストに該当するものについて評価を行うようなことをできたらどうかと考えております。

肥料・飼料等専門調査会についても同様に、ワーキンググループを発足させて対応していただければと考えております。

あと合同ワーキンググループということで、3つの専門調査会の下にぶら下がっておりますが、ここではポジティブリストの場合には758の農薬等と同時に、一律基準ということで0.01ppmというのが定められておりますので、この0.01ppmが適切かどうかということの評価、あと対象外物質ということで、ポジティブリストの場合には65物質が対象外物質に指定されておりますが、この対象外物質の指定の考え方、それから65物質それぞれについて評価、こういったものについて検討を行う必要があるということで、合同ワーキンググループで御担当いただければと考えております。

以上が体制ということになります。

あと、最初の2ページ目を御覧いただきたいと思っております。依頼計画を厚生労働省が作成して、それに基づいて行うということになりますが、平成18年度につきましては、ここに記載のもの、具体的に言いますと優先物質としては5物質、それから優先評価物質以外ということで141物質の依頼計画が来ております。具体的に言いますと、今日お配りしました、ここに書いてございますが、依頼評価物質は146物質ございますが、農薬関係が100物質ございます。

それから、めくっていただいて裏の2ページ目になりますが、動物用医薬品については49物質ございます。この中で、国内承認のあるもの、国際機関で評価されているもの、外国承認で承認されているものの包含関係の記載がありますが、動物用医薬品専門調査会で

は、この部分についても御検討をいただくような形になっております。

先ほど資料 14 の 3 ページ目から具体的な個々の物質についての記載がございまして、8 ページに優先評価物質以外で動物用医薬品関連ということで、18 年度食品健康影響評価依頼をお願いする物質の記載がございます。したがって、ここのものと優先評価物質の動物用医薬品に該当するものが、当専門調査会やワーキンググループで御審議いただくような形を今、考えております。

よろしく願いいたします。

○三森座長 國枝評価課長からポジティブリスト制度導入に係ることについての御説明がございましたが、平成 18 年度においては 146 品目の評価が求められているということです。これらのうち、動物用医薬品では 49 品目を審査しなければいけないということでありまして、これらの物質の評価に当たっての評価実施方針案が先週 20 日の食品安全委員会で審議され、当専門調査会を含む関係専門調査会に対して意見が求められたということでございます。

ポイントとしましては、評価の方法として優先物質については現在行われている評価と同じ通常の評価を行う、優先物質以外の物質については我が国の評価書や国際評価機関などの評価書を活用して評価を行うという 2 つに分かれるということです。

それと、評価体制としては、優先物質の評価は現体制で行い、優先物質以外の物質の評価は人数を絞ったワーキンググループを設置して対応するということかと思っております。つきましては、当専門調査会としての意見をとりまとめたいと存じますので、ただいまの説明を踏まえて御質問、御意見などございましたらお願いしたいと思っております。どなたか御質問ございますか。

既にこの資料につきましては、事前に各委員に配付されておまして、お目通しいたできておりますので、何かこれにつきましてわからないところがあるということでありましたらお伺いいただきたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。

そうしましたら、御意見につきましては、座長名で報告ということになりますので、御一任させていただきたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。

複雑な話ですので、何かございましたら、5 月 8 日までに事務局までお知らせいただきたいと思います。

また、当該実施手順の優先物質以外の物質の評価に用いる資料の具体的条件については、当該物質のリスク評価を担当する専門調査会、つまり動物用医薬品については当専門調査会において定めることとなっておりますが、基本的にこれまでの評価を踏襲することにな

ると思いますので、その辺は問題ないと思いますが、動物用医薬品についてはさまざまな種類の物質が想定されておりますので、その辺りについては必要に応じて追って検討させていただきたいと思います。

そのようなことでいきたいと思いますが、よろしゅうございますか。

(「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たいと思います。

次は議題3「その他」ですが、事務局何かございますか。

○増田課長補佐 特にございませんですが、本日はこの後非公開に移りまして、引き続き新規承認申請について係る案件についての御審議をお願いしたいと思います。10分ぐらいでよろしいでしょうか。それでは、15時55分まで休憩と資料準備をさせていただければと思います。

○三森座長 それでは、15時55分から非公開の会合を開催したいと思います。よろしくお願いたします。