

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 52 回会合議事録

1. 日時 平成 18 年 4 月 28 日（金） 15:55～16:52

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

- ・ダルマジン
- ・メタカム 2% 注射液
- ・エクイバランゴールド及びエクイマックス

(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、
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 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 2 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

- 資料 3 メロキシカムを有効成分とする牛の注射剤（メタカム 2% 注射液）
- 資料 4 イベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする馬の経口投与剤（エクイバラン ゴールド）
- 資料 5 イベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする馬の経口投与剤（エクイマックス）
- 資料 6 メロキシカムの諸外国における評価状況について
- 資料 7 イベルメクチンの諸外国にかける評価状況について
- 資料 8 プラジクアンテ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 それでは、第 52 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、引き続きよろしくお願いいたします。

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 52 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 52 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、非公開での開催でございます。

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、座席表は、それぞれ 1 枚紙になっております。

資料は 1～8 がございます。

資料 1 でございますが「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 2 でございますが「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」。

資料 3 でございますが「1 メロキシカムを有効成分とする牛の注射剤（メタカム 2% 注射液）」。

資料 4 でございますが「2 イベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする馬の経口投与剤（エクイバランゴールド）」。

資料5でございますが「3 イベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする馬の経口投与剤（エクイマックス）」。

資料6でございますが「メロキシカムの諸外国における評価状況について」。

資料7でございますが「イベルメクチンの諸外国における評価状況について」。

資料8でございますが「プラジクアンテルの諸外国における評価状況について」でございます。

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いては、あちらの方に配置させていただいておりますので、適宜御利用いただければと思います。

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（1）に入ります。「（1）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、資料1を御覧ください。資料1でございますが「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）」でございます。

こちらについては、前回からの継続審議となっております、前回御審議を受けまして、資料1の6ページの「5. 食品健康影響評価について」になりますが、1枚紙で渡したものがございます。これが最終的な訂正版です。まず6ページのところから御説明しますので、そこは後で御説明します。6ページの「5. 食品健康影響評価について」のところの記載を見ていただいた後に、1枚紙の方を見ていただこうと思います。

まず6ページ「5. 食品健康影響評価について」なのですが、この前の議論を踏まえまして、遺伝毒性発がん性や催奇形性はない。また臨床用量の投与でもプロスタグランジン作用以外の異常な副作用は認められないことから、重篤な毒性の懸念は少ないこと。薬剤の性質から使用機会が限定され、動物体内における代謝・排泄が早く、投与1日後にはppbオーダーでほとんど検出不可能になるということから、本製剤が適切に使用される限りにおいて、ヒトが食品を通じてd-クロプロステノールを継続的に摂取する可能性は事実上少ないものと考えられ、食品を通じてヒトの健康に影響を及ぼす可能性は無視できるものと考えられるという趣旨をまとめております。

この内容について先生方にメールでお知らせしたところでございますが、今日御欠席の藤田先生から御意見がきまして、その内容を御説明しますと、ダルマジンの「5. 食品健康影響評価について」赤字の記述の2行目、遺伝毒性発がん性や催奇形性はないと考えら

れるとありますが、培養リンパ球で陽性が出ているので、遺伝毒性がないとは言い切れません。このデータを審査データとして採用している以上、このデータをどう取り扱うのか、きちんと記述すべきです。その際、ヒト細胞を用いた *in vitro* 試験で陽性と出たものを 1 種類の *in vivo* 動物試験の陰性結果をもって無視できるのか。委員会として説得力ある説明ができなければならないと思います。問題はなさそうだという希望的観測はありますが、私としては確実に安全とは言い切れません。+S9 で陽性なのであるから、代謝的活性化を受けていることが考えられる。ヒト S9 を用いた変異原性試験 (Ames) の変法など、追加の実験はできないかというような御意見がございました。

そういう中で 6 ページの部分の遺伝毒性については、リンパ球を用いた試験で陽性が実際に出ているということも踏まえまして、遺伝毒性がないということではなく、遺伝毒性を示す可能性は低くというような表現で、多少文面を変えております。

これについて読み上げますと「上記の通り、ダルマジンの主剤である d-クロプロステノールは、各種の遺伝毒性試験から生体において遺伝毒性発がん性を示す可能性は低く、催奇形性試験の結果から、催奇形性はないと認められる。毒性試験において認められた主な影響はプロスタグランジン作用によるものと考えられ、また、毒性試験と比較して高用量の臨床用量を投与される対象動物の試験においても、いわゆるプロスタグランジン作用以外の異常な副作用は認められていない。さらに」ということで、あとは同文でございませう。一応このような修正をしております。

この辺を踏まえて、また御議論をしていただければと思います。よろしく申し上げます
○三森座長 藤田専門委員の御意見ですが、資料 1 の 2 ページのところですか。ここでダルマジンの変異原性試験のデータが載っております。藤田専門委員は、染色体異常試験の培養ヒトリンパ球で陽性ということが載っているからということでしょうか。

しかし、表の下の「上記のように」というところで、骨髄に対して毒性の認められる用量まで試験された *in vivo* の小核試験では陰性であったということから、生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性は低いと前回の調査会で既に結論が出ておりますが、これに対しても藤田先生は御疑問があったということでしょうか。

○増田課長補佐 事務局で聞いておりますのは、最後の 6 ページの赤字の部分の記述について、御意見があったと認識しております。ただ、指摘の最後の方には、ヒト S9 を用いた変異原性試験などの追加実験はできないかというようなコメントも含めて記載されております。

○三森座長 これについては、遺伝毒性の専門家の先生方から御意見を伺っていますか。

○増田課長補佐 長尾先生から御意見を伺っておりまして、それで1枚紙を作成しております。

○長尾専門委員 染色体の+S9で陽性に出ている濃度が非常に高い濃度で初めて陽性になるのです。恐らくメカニズムからいって、この物質が代謝活性化を受けるにしても、ダイレクトにDNAとinteractionをする形で遺伝毒性を示しているのではなくて、secondaryな影響で、非常に高い濃度になってから初めて出てくるのだろうとこのデータから推定されます。従って、このin vitroでプラスであることはin vivoでの陽性を示唆するデータであるとは思いません。1つの臓器しかないと言われますが、今のところ大抵の試験はin vivoは1つでやっていますので、これがそれほど特別にin vitroの遺伝毒性のダイレクトな可能性を考えて、in vivoで何か特別な実験をする必要もないと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

そのような経緯から、新しい1枚紙の1行目の一番奥の最後のところですが「生体において遺伝毒性発がん性を示す可能性は低く」という形に修文されたということでございますね。

これについては、よろしいでしょうか。コメントがないようでしたらば、この製剤につきましては、前回の審議で毒性、製剤の性質、用途を考慮すれば、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られるという形の趣旨でまとまっていると思います。

このようなことで、最終的に今1枚紙で配りました6ページの「5. 食品健康影響評価について」は、この文章でよろしいでしょうか。どうぞ。

○江馬専門委員 私は以前の文章の方がいいと思います。言おうとしていることは、以前の文章そのものなのです。したがって、「ないと認められる」という「認められる」というのは、恐らくこの会で認めたということなので、それでいいのではないかと思います。

○三森座長 前の文章ですと、遺伝毒性発がん性はないと認められると断定していいのかということで、今の文章に変わったと理解しております。そこのところも前の文章の方がよろしいということでしょうか。

○江馬専門委員 結論の趣旨からすると、こういう文章になるのではないかと思うのですが、可能性があると言ってしまうと、健康に影響を与える可能性は無視できるのかということになると思います。

○三森座長 発がん性試験は、実施されていないのですね。それがありますので、ないと断定できないということだと思います。よろしいでしょうか。

ほかにございますか。

○寺本専門委員 済みません。ちょっと確認したいのですが、1枚紙の本文の4行目の「また」のところからですが「毒性試験と比較して高用量の臨床用量を投与される」という部分ですが、これは毒性試験で使われる量よりも、実際に臨床で使われる量の方が多いという意味ですか。

○三森座長 事務局いかがですか。

○増田課長補佐 毒性データからすると医薬品として使っているわけで、結局効能を期待するということで、いわゆる毒性の出るような濃度で実際に対象動物に対しては投与しているわけで、そういうデータの中でプロスタグランジンの作用は当然出るのですが、それ以外の異常な副作用は認められていないというような意味合いで書いております。

○三森座長 総括的には、毒性試験の方が用量は上ではないでしょうか。ですから、全般的にいくと、「毒性試験と比較して」と書くと誤解を生むのではないのでしょうか。明らかに安全性を担保した用量で臨床用量が決まっております。「毒性試験と比較して」というところは、削除してもよろしいのではないのでしょうか。高用量の臨床用量を投与される対象動物の試験においても、いわゆるプロスタグランジン作用以外の異常な副作用は認められていないという方がよろしいのではないかとということでしょうか。寺本先生、いかがですか。

○寺本専門委員 ちょっと間違っただけで読まれる可能性があるもので、削除した方がいいのではないかと思います。

○三森座長 臨床用量は決まっているわけですので、高用量も外しますか。

○寺本専門委員 そうですね。

○三森座長 事務局、ここの経緯は何かあったのでしょうか。「毒性試験と比較して高用量の」と付け加えた理由は、何かございますか。

○増田課長補佐 特にありません。

○三森座長 では、よろしいですか。誤解を生む表現だと思いますので、「毒性試験と比較して高用量の」という文章は削除するというところで、よろしいでしょうか。

○長尾専門委員 ここの「投与される」という現在形は変な感じがします。これは「臨床用量を投与した対象動物の試験においても」ではないのですか。

○三森座長 「臨床用量を投与した対象動物の試験においても」と、過去形にした方がいいということですか。

ほかにございますか。なければ、この文章でとりまとめをしてよろしいですか。

食品安全委員会の委員から何かコメントございますか。よろしいでしょうか。

それでは、まとめさせていただきます。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は、当動物用医薬品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られるという方向でとりまとめさせていただくということで、よろしいでしょうか。

それでは、ただいまの審議結果については、私の方で事務局の協力を得ながら、資料1を基にして報告書を作成し、各専門委員に御意見を求めた上、とりまとめたいと思いますが、いかがでしょうか。

（「はい」と声あり）

○三森座長 では、そのようにさせていただきたいと思います。事務局は、作業をよろしくをお願いします。

○増田課長補佐 わかりました。本日御意見をいただきました内容につきましては、座長の御指示をいただきながら、事務局で評価書の内容を修正しまして、各委員の先生方に御確認させていただきたいと思いますので、よろしくお願いたします。

評価書につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見・募集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、よろしくお願いたします。

○三森座長 それでは、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、資料3を御覧ください。

新たに3製剤の承認に関する諮問がされております。その概要が資料3～5にまとめられております。とりあえず各製剤について、御説明させていただこうと思います。

まず資料3は「1 メロキシカムを有効成分とする牛の注射剤（メタカム2%注射液）」でございます。

「（1）主成分」のメロキシカムは、こういうような構造です。

メロキシカムにつきましては、プロスタグランジン生合成抑制作用がありまして、ヒト用では慢性関節リウマチ、変形性関節炎の消炎・鎮痛を目的として開発されてきたということです。

動物用医薬品としましては、犬の運動器疾患に伴う炎症、疼痛の緩和、術中・術後の疼痛の緩和を適応症として開発されておりまして、20か国以上で販売されております。

申請者におきましては、メロキシカムが炎症性滲出と疼痛を抑制し、また強い下熱作用

を有するということから、牛の急性呼吸器感染症を適応症とした抗生物質との併用療法について開発を進めまして、世界 20 か国以上で牛の呼吸器感染症を適応症としたメタカム 2 % 注射液の許可を受けております。日本におきましても、牛の呼吸器感染症は重要な疾病の 1 つでありまして、急性か亜急性肺炎を対象に、また通常臨床現場で行われている細菌性肺炎に対する抗生物質療法の補助療法として、メタカム 2 % 注射液の開発を行っております。

「(3) 対象動物」は牛です。

「(4) 用法及び用量」は体重 1 kg 当たりメロキシカムとして、0.5 mg を皮下に単回注射するということとございます。

「(5) 効能又は効果」は牛の急性、亜急性細菌性肺炎に伴う臨床症状の軽減とされております。

次は資料 4 でございますが「2 イベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする馬の経口投与剤（エクイバランゴールド）」でございます。

イベルメクチンの構造式は左側、プラジクアンテルの構造式は右側に書かれております。

「(2) 開発の経緯」ですが、イベルメクチンについては、内部寄生虫と外部寄生虫に対して幅広い有効性を示すことが知られておりまして、細胞膜の塩素イオン透過性を増加させることによって神経伝達を阻害し、寄生虫を殺滅するということとございます。

プラジクアンテルについては、条虫と吸虫に対して有効性を示すとされておりまして、寄生虫に接触後外皮に空洞化を起こし、外皮を破壊することによって、内容物の体外への放出、無機イオンの能動的な移動を阻害し、カルシウムイオンやナトリウムイオンの過度の蓄積による痙攣や収縮の発生により、寄生虫を殺滅するというものでございます。

馬用のイベルメクチン製剤として、エクイバランペーストがありますが、線虫と同様に馬の内部寄生虫として問題となっている条虫に対する有効性はないことから、今回のプラジクアンテルとの合剤が開発されたということとございます。

「(3) 対象動物」は馬です。

「(4) 用法及び用量」は 1 回の体重 1 kg 当たりイベルメクチンとして 200 μ g、プラジクアンテルとして 1.0 mg を経口投与するとされております。

大円虫、小円虫、馬回虫及び条虫の駆除ということで、ちなみに休薬期間は 27 日ということとございます。

資料 5 については、農林水産省からの説明申請資料をとっておりますので「(2) 開発の経緯」については記載が違いますが、内容は同じことが書いてあります。

「(3) 対象動物」はこれも馬です。

「(4) 用法及び用量」が多少違っておりました、1回体重1 kg 当たり 10.7 mg を強制的に経口投与するというので、イベルメクチンとしては 200 μ g、プラジクアンテルとしては 1.5 mg ということになります。プラジクアンテルの方が、多少多くなっているということでございます。

「(5) 効能又は効果」は大円虫、小円虫、馬回虫及び条虫の駆除でございます。これも休薬期間は 27 日ということでございます。

資料 6 を御覧ください。「メロキシカムの諸外国における評価状況について」まとめております。

評価は E M E A でのみ行われております。E M E A については、ラットの III 節試験の L O E L に基づき 1.25 μ g/kgbw/day の A D I を設定しております。

F D A については、食用動物としてアメリカでは使われていないということで、A D I の設定はされていません。

J E C F A では評価されておられません。

ちなみにメロキシカムの現状について、その上の 1 段落目に書いておりますが、メロキシカムについては、非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D S) でありまして、その作用機序につきましても、シクロオキシゲナーゼ活性の阻害によるプロスタグランジンの合成阻害によるものであると。現在、各治療において補助的に用いられているということ、C O X 選択制については、C O X - 1 より C O X - 2 が強いとされていると。メロキシカムについては、ヒトの医薬品としても解熱消炎鎮痛薬として使用されているということでございます。

その次のページには、E M E A が評価した際のデータセットが紹介されております。「急性」「亜急性」「長期/発がん性(約 2 年)」「生殖毒性」「催奇形性」などの試験データの中から、生殖毒性の III 節のラットの試験の L O E L をとっています。L O E L なのですが、これは S F を 100 として計算をしているというところでございます。資料 7 は「イベルメクチンの諸外国における評価状況について」ですが、これは先ほどイベルメクチン剤の再審査の場で説明いたしましたので、省略させていただきます。

資料 8 は「プラジクアンテルの諸外国における評価状況について」です。これも E M E A で評価がされております。E M E A については、ラットの 4 週間亜急性毒性試験による N O E L 33 mg に基づき A D I として 0.17 mg/kgbw/day を設定しているということです。

J E C F A と F D A では、A D I は設定しておられません。

WHOでは、ヒト用医薬品の観点から妊婦、乳幼児の服用についてのリスクは少ないという報告をまとめているということでございます。

試験データがその次のページにあります。EMEAで評価した試験データになります。「急性」「亜急性（4 week）」「亜急性（90 日）」「長期／発がん性（約2年）」「生殖毒性（SEG I、SEG II）」「生殖毒性（SEG III）」「催奇形性」などの試験データがありまして、ラットにおける4週間亜急性毒性試験からNOAEL 33 mg/kgbw/dayで、SFを200として0.17 mg/kgbw/dayをしておるところでございます。

このように全体をまとめますと、メロキシカムにつきましては、NSAIDsに分類されるものになります。EMEAで評価済みで、先ほど説明しましたように、資料6にありますような知見が得られております。

プラジクアンテルにつきましても、EMEAで評価済みでして、先ほど説明しました資料8にまとめております。プラジクアンテルについては、別製剤で諮問を受けているところでございます。毒性評価を実施すべきとして資料提出依頼、精査を実施中です。

今般の製剤につきましては、先に資料を送付させていただいておりますが、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っております。

イベルメクチンにつきましては、先のアイボメクトピカル等で御審議いただいておりますので、同様に扱えればと思っております。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

今般新たに評価を要請された製剤ですが、主剤はメロキシカム、プラジクアンテル、イベルメクチンの3つでございます。そのうちイベルメクチンは先ほど既に評価で審議されたことございまして、それ以外のものとする、メロキシカムとプラジクアンテルについては、EMEAでADI設定はされていますが、MRLは設定されていないということでございます。そこで当調査会において、これらの製剤について評価する必要があると判断すれば、再度詳細な審議をするということになると思っております。

今までのところにつきまして、御質問、御意見がありましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

では、これらについては資料を入手の上、再度検討をした上で回答することにいたします。事務局よろしくお願いいたします。

○吉田専門委員 3剤目のプラジクアンテルなのですが、一見発がん性試験がありと出て

いるのですが、どうも論文しかないようですので、これについて一度御確認いただき、もし詳細な発がん性試験が論文以外にあれば入手していただきたいと思います。非常に毒性データが不足しておりますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 おっしゃっているのは、資料8のEMEAの評価ですね。2ページ目に長期発がん性の試験がマウスとハムスターということで、データはあるようですね。概要には、それは載っていないのですか。

○吉田専門委員 はい。

あと、いただきました承認関係参考資料のプラジクアンテルを拝見しますと、EMEAの資料からは、たしか発がん性のことは出てきていないと思うのですが、御確認ください。文献等はあるが、評価として使っているのかどうか、これからではちょっとわからないところがあるので、もし詳細な資料がございましたら、よろしくお願いいたします。

○三森座長 これは申請者の方に問い合わせをして、発がん性のデータの資料は見せていただけるわけですね。

○増田課長補佐 あるかないか聞いた上で、あれば出していただくということになります。ただ、恐らくEMEAのものについては、論文から拾っているのではないのかなと思いますので、その辺はあるかどうかというのは、ちょっと何とも言えないところかなと思います。

○三森座長 論文は公にされているわけですので、その入手は可能ですね。

○増田課長補佐 それは可能だと思います。

○吉田専門委員 済みません。その論文は添付されているのですが、1984年のもので非常に不足が多いように思います。私だけの個人的な意見かもしれないので、その辺りは次回毒性の先生方に見ていただければと思います。

○三森座長 わかりました。

ほかにございますか。

それでは、資料を入手して、詳細な審議をするということにさせていただきます。

次の議題は「(2) その他」でよろしいでしょうか。

○増田課長補佐 その他でございますが、エンロフロキサシンにつきまして、先日まで意見募集を行っておりましたが、3通の意見が寄せられております。「参考」と書いたものがあると思います。始めから3ページがエンロフロキサシンのパブリック・コメントをしたときの意見・情報の概要と、その回答案を付けております。3通で、意見としては4つの意見がきております。

まず1つ目の御意見ですが「○エンロフロキサシンの『3. 再審査に係わる評価について』において、薬剤耐性菌に関する評価の必要性が指摘されており、国内の養鰻団体であります日本養鰻漁業協同組合連合会及び全国養鰻漁業協同組合連合会では、水産用医薬品としてのエンロフロキサシンの養鰻業での使用は望ましくないと考えております。特にウナギについては、実際、日本を含め中国、台湾等でもエンロフロキサシンの使用は禁止されており、このような状況を十分踏まえたリスク管理をすべき旨リスク管理機関に勧告いただきたくお願いいたします」という御意見でございます。

これに対しましては「○お寄せいただいた情報についてはリスク管理機関にお伝えいたします。リスク管理の方法についてはその必要性を踏まえてリスク管理機関で適切に判断されるものと考えております」という御回答でございます。

2番目としましては「○食品安全委員会におけるエンロフロキサシンの暫定基準設定に係る健康影響評価において『ヒトの腸管内菌叢について十分評価できる単独の試験方法はまだ確立されていない。』と説明されており、エンロフロキサシンの微生物学的ADIは1997年2月に開催された第48回FAO/WHO合同食品添加物専門委員会(JECFA)の評価により引用したJECFA計算式を用いて設定されているが、約10年経過した現在、国際的な微生物学的ADI設定方法はさらに検討が加えられている。VICH Expert Task Forceにおいて微生物学的ADIの設定方法についてのハーモナイゼーション(国際的調和)が発足、2003年には共通ガイドラインとして『VICHガイドライン36』が承認され、アメリカ及びヨーロッパでは既に2005年1月より施行されている。本ガイドラインにおいては、JECFA計算式に挿入するMIC50として指標細菌の平均値MICcalcを採用している。本ガイドラインは、日本においては2007年3月より施行予定であるが、既に共通の考え方が合意されている現在、国際的な調和を重んじるとすれば、本ガイドラインに基づいて現行のJECFA計算式に挿入するMIC50パラメーターを決定することが妥当であると考え。評価では、感受性の高い適切な指標細菌として・・・」、これらの知見を選んでMIC50、0.125 μg/mlが選択されて、次の式はJECFAの式ですが、これでもって0.002 mg/kg 体重/日を設定したというところです。

「しかしながら、国際的な調和を考慮すると、共通ガイドラインが合意されている現在、この計算方法は最適ではなく、MICcalc(平均MIC50の90%信頼限界の下限值)が採用されるべきであると考えられる。第48回FAO/WHO合同食品添加物専門委員会(JECFA)では、E.coliは指標細菌とされなかったため、MICcalcの計算から除外されたが、当委員会で示されたエンロフロキサシンに対するE.coliを含むすべての指標細菌(次表)

を用いて平均 MIC_{calc} を計算すると 0.225 μ g/ml となる（10 の 7 乗のデータより）。この MIC_{calc} をもとに微生物学的 A D I を計算すると、以下の値となる」ということで、A D I 0.0047 mg/kg 体重/ 日ということで、2 倍ちょっと高い値になります。

「従って、エンロフロキサシンの A D I は、以下の再計算に基づいた 0.0047 mg/kg 体重/ 日の方がより適切であると考えられる」というような御意見です。

これについては「○VICH ガイドラインは A D I 算出式のみを示しているものではありませんので、これに基づいた表を実施するためにはガイドラインに準拠した一連の情報や考察が体系的に考慮される必要があると思われまます」ということで、例えば MIC のデータもそうなのですが、MIC 以外のデータで腸管内に抗生物質が入るパーセンテージがどのぐらいだとかというようなデータとか、そういったものも含めて総合的に考察された資料があって、初めてそれに対応して VICH ガイドラインに沿った評価ができるということなのですが、そういったデータは出てきていなかったというような状況です。

続きですが「今回リスク管理機関より提出された資料、あるいは評価に当たって収集された補足資料を精査した限り、今回の評価については安全サイドにたつて J E C F A の算出式を用いることが妥当だと判断しました。なお、VICH ガイドラインについては、三極で合意され、J E C F A においても採用の方針が示されているところであり、評価に当たっては考慮しているところです」ということで、VICH ガイドラインに基づいたデータセットでデータが出てきたのであれば、そういう評価は可能だったが、そういうデータは出ていなかったということでございます。

次が 3 です。「○薬剤耐性菌に関する評価について」ということで「エンロフロキサシンは評価書に記載されているとおり、米国においてフルオロキノロン耐性カンピロバクターに対するリスクを高める恐れがあるとして、家禽への承認が取り消されました。フルオロキノロン剤はヒト臨床上、カンピロバクター症、サルモネラ症などの食品媒介腸管感染症や多剤耐性グラム陰性桿菌感染症など生命を脅かす重篤感染症の治療薬として必須です。また、薬剤に耐性が出現した場合、代替薬剤が皆無あるいは極めて限定的であるため、貴委員会の薬剤耐性菌ワーキンググループのランク付けや諸外国で『きわめて高度に重要』と分類されています。薬剤耐性菌に関する評価は、別途行われることは承知しておりますが、F D A の家禽に対する承認取り消し決定は重大です。フルオロキノロン剤に関してはこれらの状況を踏まえて、優先的に評価を行うべきであると考えます。つきましては、エンロフロキサシンを含むフルオロキノロン剤の国内の獣医領域における使用実態、耐性菌の発生状況の精査とそれらデータの公開、及び、ワーキンググループでの早急な審議を進

めてください」ということです。

これに関しましては「○フルオロキノロン剤の薬剤耐性菌に関する評価については、エンロフロキサシンを含め、現在評価に必要な資料の提出依頼しているところです。この他、調査事業等を通じて資料の収集に努めているところであり、今後検討を進めていくことになります」という回答でございます。

次は「○評価書の記述について」ということで「上述したとおり、米国におけるエンロフロキサシンの家禽に対する適用は2005年9月12日付で取り消されています。一方、本評価書19ページの薬剤耐性菌の項では『(米国FDAでは)鶏における使用の取り消しを表明している』と記載され、現状が正確に表現されていません。既に承認が取り消されていることが明確になるよう、適切な表現に改めてください」ということです。

「○状況については評価書の別紙に正確な記載がなされているところですが、表現の整合性を含め、訂正いたします」ということで回答しております。

その後ろに評価書案があると思いますが「別紙に正確な記載がなされているところですが」というのは、3ページの下から4行目ですが、ここの内容の部分では、鶏に対する使用許可が2005年9月12日に取り消されたとあります。ここは正しく書いておりました。

一方で指摘の19ページのところですが、ここのところは正確な記載をしておりませんでしたので、それと同じ記載ということで「米国ではフルオロキノロン耐性カンピロバクターに対するリスク評価が実施され、鶏に対する使用許可が2005年9月12日に取り消された」としました。19ページの部分は、我々としてもちょっと間違った書き方をしていたので、そこのところの整合性を含め、訂正いたしました。

以上です。

○三森座長 参考の資料ですが、本日お配りいただいておりますので、耐性菌やエンロフロキサシンの微生物学的リスク評価については、専門家の先生方にはもうお目通しいただいているのでしょうか。

○増田課長補佐 これは、今日初めて見ていただいたところでございます。

○三森座長 ということは、本日ここで結論を出すということではないのですね。

○増田課長補佐 後日でも意見をいただければと思います。

○三森座長 2番目のコメントについては、VICHの考え方を考慮してADIを設定すると、既にADI設定されている値よりも高い値になるということですね。このようなことをパブリック・コメントで出してきたので、このことについては井上先生と嶋田先生にお目通しをいただいて、このような方向性で評価するというのでいいのか、この専門

調査会の回答で、体系的に考慮された上で、やはり A D I 設定をすべきであるということで、今回のデータは VICH のガイドラインには準拠していないというコメントが書いてございますが、これについてお二人の先生に御意見をよく伺った上で回答するというようにさせていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

次の耐性菌エンロフロキサシンの件についてですが、これについてもコメントをいただいてよろしいということでしょうか。

○増田課長補佐 はい。同様をお願いしたいと思います。

○三森座長 この辺に関しましては、関連する先生方にお読みいただいた上で、事務局の方にコメントをお送りいただきたいと思います。

その前に何か御質問ございますか。どうぞ。

○大野専門委員 私は VICH というのを知らないのですが、それはもともとどのような目的で行われているのでしょうか。普通医薬品の I C H だったら、医薬品をヒトで使用するに当たって必要な承認申請データのハーモナイゼーションのためにということですね。あくまでヒトでの評価と。

VICH の場合には、私は動物で使う薬としての承認申請データとか、そういったものをハーモナイズする場所だと思っていたのですが、このものはちょっと違いますね。それが動物を介してヒトに入ってくる場所を評価するところなので、それに十分なヒトが、VICH に入って、その上で全体としてのハーモナイゼーション、合同的な、そういうところまでは、VICH で審議すべきだと判断して、こういう結論を出したのかどうか、そこがちょっとわからなかったのです。

○三森座長 私も VICH の一メンバーでございましたので、説明いたします。承認申請のための I C H では、これは医薬品の I C H と同じ形で発足してきておりますが、そのエンドポイントは、動物、特に畜産動物で食品として取り扱われる動物についての動物薬の安全性評価になった経緯があります。したがって、単なる薬剤の承認申請のためのガイドラインの調整をするということだけでは済まないということで、食品を経由して摂取された動物薬の消費者への健康影響を見ざるを得ないということから、ガイドラインの見直しをしてきたということでもあります。

したがって、この耐性菌のことにしてもそうですし、微生物学的なリスク評価法についても、VICH のガイドライン 36 ということで、これはヨーロッパ、アメリカ、我が国の官と企業サイドの 6 極で審議をしてきたところなんです。我が国では、このガイドラインに関しては、農水省が 2005 年 3 月に改定ガイドラインを出しているのではないかと思います。

単なる薬事の承認申請だけではないということです。

○大野専門委員 もともとヒトへの安全性を評価する立場という人間が出て、ここに参加して合意したのか、畜産を振興するという立場の人が集まって同意したのか、その辺がちよっとわからなかったのです。

○三森座長 製薬企業体で動物薬を製造しているメーカーの代表者たちと、FDAでは畜産動物に使用する動物薬を規制している専門家の方たち、日本では厚生労働省と農水省から専門家が代表者として出席した上での話です。それを、医薬品のICHでも、EWGというエキスパートワーキンググループがありましたが、そのようなグループで評価した上に、最終的には steering committee で審議して、最終的な結論を出しております。したがって、ヒトの医薬品のICHと同じシステムだと理解してよいのではないかと思います。

○大野専門委員 わかりました。私は農水関係の人だけで集まって審議したのかと思って、それは問題があるのかなと思ったのですが、今の御説明でわかりました。

○三森座長 よろしいでしょうか。

そうしましたら、エンロフロキサシンに対するパブリック・コメントについては、一度お持ち帰りいただいて、内容をよく読んでいただいて、事務局の方にコメントをいただけたらと思います。

そのほかにございますか。

○増田課長補佐 パブリック・コメントを先生方に見ていただくのですが、大変お忙しい中申し訳ないのですが、5月8日までということによろしいでしょうか。

○三森座長 これはパブリック・コメントに対する回答期間の期限ということですか。

○増田課長補佐 この回答案について見ていただくということになったのですが、それが終わりましたら、食品安全委員会に報告して、答申という形になるのですが、一応の期限として、5月8日ぐらいを1つのめどにさせていただいてもよろしいかということです。

○三森座長 では、5月8日ということで、特にこの点につきましては、井上先生と嶋田先生お忙しいですが、お願いできますでしょうか。

○井上専門委員 わかりました。

○三森座長 よろしく願いいたします。

○長尾専門委員 今回は、黒く塗ってあるところを変えたということなのですか。あちこちにありますね。

○増田課長補佐 黒くしているところは、変えたところですか。ですから、その辺も含めてもし御意見があれば、いただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 長尾先生、それは 15 ページのことでしょうか。遺伝毒性試験のことですか。

○長尾専門委員 それに限らず、あちこちにラインが入っています。

○三森座長 これは今回のパブリック・コメントに対応して、変更されているということでしょうか。

○増田課長補佐 ちなみに訂正したところですが、26 ページの次のページに新旧対照表を準備しております。パブコメの意見だけではなくて、書き方などを多少事務局で変えたところもありますので、その辺も変なところがありましたら、御連絡いただければと思いますので、よろしくお願いします。

あと、この辺の最終的な内容について、皆さんからの御意見の内容にもよるのですが、最終的には座長一任という形で対応したいと思いますが、よろしいでしょうか。

○三森座長 そうしましたら、26 ページの次の「正誤表」の薬剤耐性菌と微生物学的影響のエンドポイントのところはよろしいですが、遺伝毒性のところは長尾先生と林先生にお願いしたいと思います。

15 ページの重度の副作用というところは、一般毒性の試験でしょうか。

○増田課長補佐 15 ページですので、遺伝毒性のところです。遺伝毒性の注書きのところになります。15 ページの一番上に表がありまして、その下に注書きがございます。その部分の訂正です。

○三森座長 では、その点につきましても、長尾先生と林先生に見ていただくということでもよろしいでしょうか。長尾先生よろしくお願いいたします。

○長尾専門委員 はい。

○三森座長 以上だと思いますが、事務局の方からそのほかに何かございますか。

○増田課長補佐 特にございませませんが、5月の開催なのですが、25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。

○三森座長 5月25日は前から決まっておりますね。

○増田課長補佐 はい。前から決まっております。

○三森座長 5月25日の午前10時からということで、既に連絡は前にされていると思います。

ほかに何かございますか。なければ、これで第52回「動物用医薬品専門調査会」の議事はすべて終了いたしました。これで閉会とさせていただきたいと思います。どうもありがとうございました。