

食品安全委員会

動物用医薬品専門調査会

第 82 回議事録

1. 日時 平成 19 年 10 月 23 日（火） 10:00～12:32

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

(1) 専門委員紹介

(2) 専門調査会の運営等について

(3) 座長の選出

(4) 動物用医薬品（ブロチゾラム）の食品健康影響評価について

(5) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、今井専門委員、今田専門委員、江馬専門委員

小川専門委員、下位専門委員、津田専門委員、寺本専門委員

頭金専門委員、戸塚専門委員、中村専門委員、吉田専門委員

(委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、

猿田評価調整官、増田課長補佐、井上係長

5. 配布資料

資料 1 専門委員職務関係資料

- 資料 2 専門調査会の審議事項について
- 資料 3 薬剤耐性菌の食品健康影響評価の進め方について（案）
- 資料 4 暫定基準が設定された農薬の食品健康影響評価の実施手順
- 資料 5 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
- 資料 6 動物用医薬品専門調査会の運営体制に関する事項
- 資料 7 食品安全基本法第 11 条第 1 項第 1 号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときについて（回答）
- 資料 8 ADI 設定物質・毒性試験と SF について
- 資料 9 意見聴取要請（平成 19 年 10 月 22 日現在）
- 資料 10 （案）動物用医薬品評価書 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）
- 資料 11 （案）動物用医薬品評価書 プロチゾラム
- 資料 12 プロチゾラム修文抜粋
- 資料 13 プロチゾラムの諸外国における評価状況について
- 資料 14 （案）動物用医薬品評価書 セフォペラゾン
- 参考資料

6. 議事内容

○増田課長補佐 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 82 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

事務局の増田と申します。座長が選出されるまでの間、暫時、私が司会を進行させていただきますので、よろしく申し上げます。

このたび、10 月 1 日付けをもちまして、各専門調査会の専門委員の改選が行われましたが、本日は、改選後の初回の会合に当たりますので、まず、初めに見上食品安全委員会委員長よりご挨拶がございます。

○見上委員長 座ったままでご挨拶させていただきます。このたびは食品安全委員会の専門委員の就任を御承諾いただきまして、誠にありがとうございます。

皆様方におかれましては、内閣総理大臣より、平成 19 年 10 月 1 日付けで、食品安全委員会の専門委員として任命されたところであり、その属するべき専門調査会については委員長が指名することになっておりますことから、私から動物用医薬品専門調査会に所属する専門委員として指名させていただきました。何とぞよろしくお願いいたします。辞令に

つきましては、既に皆様方のお手元に届いていることと存じます。

さて、皆様方、御承知のとおり、平成 15 年 7 月に食品安全委員会基本法に基づき、食品安全委員会が内閣府に設置されてから 4 年あまりが経過しました。

これまでの間、私も含めて 7 人の委員で、毎週木曜日さまざまな議案について、公開にて議論してまいりました。

専門調査会につきましては、これまで各分野における専門的な事項について調査審議をいただいているところですが、10 月 1 日から専門調査会の体制の下で皆様方を始めとして、総勢約 200 名の方々に御活躍いただいています。

その中で、動物用医薬品専門調査会は、17 名の専門委員の方々にお願いし、動物用医薬品の安全性評価を行っていただくこととなります。皆様方におかれましては、これまでの知識や御経験を十分に生かし、御審議をお願いできればと思っています。今後ともよろしくお願いいたします。

以上です。

○増田課長補佐 ありがとうございます。次に、本日、机上に配付しております資料の確認をいたします。

議事次第、座席表、委員名簿となっております。

まず、議事次第ですが、江馬真専門委員が欠席になっておりますが、これを出席に移してください。

それから、座席表ですが、本日、野村委員が欠席でございます、そこに江馬専門委員が入っておりますので、その辺を訂正させていただきます。

資料 1 「専門委員職務関係資料」。専門委員改選に係る資料でございます。

資料 2 「専門調査会の審議事項について」ということで、動物用医薬品専門調査会の審議内容について御説明する資料でございます。

資料 3 「薬剤耐性菌の食品健康影響評価の進め方について（案）」というところで、薬剤耐性菌のワーキンググループのメンバー等に変更がありましたので、準備させていただいております。

資料 4 「暫定基準が設定された農薬の食品健康影響評価の実施手順」。

資料 5 「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」。

資料 6 「動物用医薬品専門調査会の運営体制に関する事項」ということで、資料 4、5、6 とポジティブリスト関係の説明資料となっております。

資料 7 「食品安全基本法第 11 条第 1 項第 1 号の食品健康影響評価を行うことが明らかに

必要でないときについて（回答）」を資料として付けさせていただいております。

資料 8「ADI 設定物質・毒性試験と SF について」ということで、これは参考ということで、今回はお示ししております。

資料 9「意見聴取要請（平成 19 年 10 月 22 日現在）」。平成 19 年 10 月 22 日現在の意見聴取のあったものについてリストを作成しております。

資料 10「（案）動物用医薬品評価書 ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤（メデランチル）」です。

資料 11「（案）動物用医薬品評価書 ブロチゾラム」ということで、今日、御審議していただきますブロチゾラムの評価書でございます。

資料 12「ブロチゾラム修文抜粋」ということで、先生方からの修文を抜粋した資料でございます。

資料 13「ブロチゾラムの諸外国における評価状況について」。

資料 14「（案）動物用医薬品評価書 セフォペラゾン」ということで、先月の確認評価部会で御承認いただきましたセフォペラゾンについての報告を後ほどさせていただきます。

これらの資料を準備させていただきました。資料がかなりありますが、不足資料等はないでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、まず、今回は新しい専門委員になって初めてということで、専門委員の御紹介をさせていただきます。

今回、動物用医薬品専門調査会の専門委員に御就任していただいた方を、私からお名前だけ 50 音順に御紹介させていただきます。

特に新しくご就任いただきました今田専門委員、下位専門委員、戸塚専門委員には一言いただければと思います。

それでは、こちらから御紹介いたします。

今井俊夫専門委員でございます。

○今井専門委員 国立医薬品食品衛生研究所の今井でございます。私も専門委員としては今日からということですので、是非とも不慣れな点もございますが、何とぞ、よろしくお願い申し上げます。

○増田課長補佐 今田由美子専門委員でございます。

○今田専門委員 動物衛生研究所の今田と申します。よろしくお願い申し上げます。

○増田課長補佐 江馬眞専門委員でございます。

○江馬専門委員 国立医薬品食品衛生研究所の江馬でございます。よろしくお願い申し上げます。

- 増田課長補佐 小川久美子専門委員でございます。
 - 小川専門委員 名古屋市立東市民病院で病理を実施しております。名市大でも病理の勉強をさせていただいています。よろしくお願いします。
 - 増田課長補佐 下位香代子専門委員でございます。
 - 下位専門委員 静岡県立大学の下位と申します。よろしくお願いいたします。
 - 増田課長補佐 津田修治専門委員でございます。
 - 津田専門委員 岩手大学の津田です。よろしくお願いします。
 - 増田課長補佐 寺本昭二専門委員でございます。
 - 寺本専門委員 残留農薬研究所の寺本と申します。よろしくお願いします。
 - 増田課長補佐 頭金正博専門委員でございます。
 - 頭金専門委員 国立医薬品食品衛生研究所の頭金と申します。よろしくお願いいたします。
 - 増田課長補佐 戸塚恭一専門委員でございます。
 - 戸塚専門委員 東京女子医科大学感染症科の戸塚でございます。不慣れですが、よろしく御指導の方お願いいたします。
 - 増田課長補佐 中村政幸専門委員でございます。
 - 中村専門委員 北里大学の中村です。よろしくお願いします。
 - 増田課長補佐 三森国敏専門委員でございます。
 - 三森専門委員 東京農工大学の三森です。よろしくお願いします。
 - 増田課長補佐 吉田緑専門委員でございます。
 - 吉田専門委員 国立医薬品食品衛生研究所の吉田緑でございます。よろしくお願いいたします。
 - 増田課長補佐 あと、本日、青木宙専門委員、井上松久専門委員、寺岡宏樹専門委員、林真専門委員、山崎浩史専門委員は御都合により御欠席となっております。
- 事務局も簡単に御紹介させていただきます。
- 齊藤事務局長でございます。
- 日野次長でございます。
- 北条評価課長でございます。
- 猿田調整官でございます。
- 井上係長でございます。
- あと、私が増田です。よろしくお願いします。

順番が前後いたしましたして、申し訳ありません。次に、食品安全委員会の委員にも出席いただいております。

冒頭で挨拶されました見上委員長でございます。

小泉委員でございます。

長尾委員でございます。

廣瀬委員でございます。

本間委員でございます。

本日、野村委員は御欠席ということでございます。

それでは、次の議事に移らせていただきます。

専門委員会の運営等についてでございますが、お手元の資料1を御覧ください。

食品安全基本法から始まりまして、専門委員の職務に関する内容が記載されております。時間が限られておりますので、ごく簡単に説明をさせていただきます。

それでは、まず、1ページでございますが、食品安全基本法が記載されております。4ページ、5ページを見ていただきますと、委員会の所掌事務ということで、5ページの解説にありますが「①食品健康影響評価の実施」「②評価結果に基づいた行政的対応の確保」「③リスクコミュニケーションの推進」「④食品安全行政全般についての意見具申」という所掌がございます。

その中で、特に専門委員の方々をお願いしたいことは「①食品健康影響評価の実施」の部分になろうかと思えます。

8ページを御覧ください。

「5 専門委員」とあります。第36条第2項ですが「専門委員は、学識経験のある者のうちから、内閣総理大臣が任命する」。

9ページの第4項ですが「専門委員は、非常勤とする」ということでございます。

次ですが、12ページに専門調査会の調査審議についてまとめたものがございまして、14ページの図を見ていただきたいと思います。

これは、個別品目の審議手順について記載されておまして、リスク管理機関から意見聴取があって、その後、食品安全委員会が受理いたしますと、本委員会がございまして、これは毎週木曜日に、先ほど御紹介しました7人の食品安全委員会の委員がここで内容説明を聞いて、それで専門調査会での検討を依頼する。ここでその内容について、どこの専門調査会で審議するかということが決定されるということです。

専門調査会に審議が下りたところで、専門調査会で何回か審議する。評価書（案）が作

成されますと、これは国民からの意見・情報の募集を必ず実施いたします。これは 30 日間実施することになっておりまして、この意見・情報の募集の実施をした後、もう一度必要に応じて評価書（案）の修正等を加えて、本委員会にまた照会をかけて、そこで了承が得られたところで、初めて評価結果が通知されるという仕組みになっております。

15 ページですが、食品安全委員会専門調査会運営規程がございます。

まず、第 2 条ですが、別表に掲げる専門調査会を置くということで、17 ページの表を見ていただきたいのですが、3 番目に動物用医薬品の食品健康影響評価に関する事項について調査審議することとなっております。

15 ページに戻っていただきまして、第 2 条第 2 項、専門調査会は、専門委員により構成し、その属すべき専門委員は、委員長が指名する。

第 3 項、座長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により選任する。

第 4 項、座長は、当該専門調査会の事務を掌理するとなっております。

18 ページ、ここが「食品安全委員会における調査審議方法等について」ということで、これは利益相反についての事項が記載されております。中立・公正な審議を行うということで、このような規程ございます。

まず、1 番目ですが、これは動物用医薬品の審議ということですので、審査申請者からの依頼によって申請資料の作成に関わった者、そういう専門委員についての規程でございます。

そういう場合につきましては、1 番の（2）にございますように、当該調査審議または議決が行われている間、調査審議の会場から退室する。ただし、専門委員の発言が特に必要であると委員会又は専門調査会が認めた場合に限って、その専門委員は出席して意見を述べることができる。ただ、議決には参加できないとなっております。

2 番目としましては、特に提出資料として利用されたものの作成に協力をした者という方がいらっしゃる場合ということです。

そういう場合は、2 の（2）にありますように、資料作成者である専門委員につきましては、当該資料について発言することができない。

ただし、専門委員の発言が特に必要であると、委員会又は専門調査会が認めた場合限り、当該専門委員は意見を述べるができるとしております。

そのほか、3 番としまして、審議の公正さに疑念を生じさせると考えられる特別の利害関係者、例えば申請資料の作成者には該当しないが、資料作成に関係した場合、研究費を申請者からもらっている場合など、こういう場合についても、1 の（2）の対応になると

いうことです。

いずれにしましても、申請品目と何かしら関係があるようでしたら、まず、事務局に相談していただければと思います。よろしくお願いします。

次が19ページ「④ 食品安全委員会の公開について」ということで、まず、委員会の活動状況、それから2番にあります会議、そして3番にあります議事録、4番にあります諮問、勧告、評価結果、意見、提出資料、こういったものについてはすべて基本的には公開になっております。

ただし、動物用医薬品の場合も例としてあるのですが、企業の知的財産が開示され、特定の者に不当な利益もしくは不利益をもたらすおそれがある場合については、非公開で実施する場合もあるということで、動物用医薬品の場合は、承認申請に伴ってこちらで審議する場合には、非公開で実施するケースが多々あると思いますので、よろしくお願いします。

20ページ以降ですが、専門調査会の調査審議以外の業務ということで、例えばリスクコミュニケーションへの協力、国際会合への出席など、こういったものの中にはあるということでございます。この辺は読んでいただければと思います。

25ページ以降になりますが「4 自ら評価、ファクトシート等に関する作業の進め方について」です。わかりやすいように、28ページに図にしてありますので、図に沿って簡単に説明いたします。

毎年食品安全委員会では、企画専門調査会におきまして、自ら評価の案件の整理、それから採択等を実施しております。

そういった中で、自ら評価の案件、それからファクトシートの案件、Q&Aの案件など、そういったものが出てくるということでございます。

まず、自ら評価の審議に当たりまして、専門委員の先生から項目がないかどうか意見を聞いたりいたします。

そのほか、食品安全委員会に対する様々な機関からの要望書、そういったものの情報、マスメディアの情報、それから「食の安全ダイヤル」について、食品安全委員会に電話相談のあったものなどから、自ら評価の候補を整理して、それを企画専門調査会で審議して、自ら評価の案件を決めていくということでございます。

そういった中で、必要に応じて専門調査会からの科学的助言など、専門調査会での評価側の考え方、こういったものを聞く場合がございます。

それから、自ら評価の案件となった場合は、動物用医薬品専門調査会の案件ということであれば、当専門調査会で審議することになります。

自ら評価を評価するには、まだ知見が足りていないなど、そういう場合には、ファクトシートという形で、国民に科学的な事実を示してお知らせするという場合がありますが、そういった場合は、事務局において原案を作成いたしまして、その原案を専門委員に意見照会するなり、必要に応じて専門調査会に確認するなりして作成いたします。最終的には食品安全委員会に報告して、そこで了承されるという形になっております。

あと、Q&Aといったものについても専門委員に意見照会をするようなこともありますので、そのときはよろしくお願ひしたいと思ひます。

29 ページに緊急時の対応などについてですが、この辺は後でお読みいただければと思ひます。

32 ページ「6 専門委員の服務について」ということで、記載させていただいております。

まず、1 段落目ですが、専門委員は、国家公務員法の規定が適用され、同法の服務に関する規定を遵守しなければならないということでございます。

33 ページの 5 番をお願ひしたいのですが、秘密を守る義務ということ、専門委員には守秘義務が課される。守秘義務は専門委員を辞めた後も課せられるということ、御理解いただきたいと思ひます。

一番下のかぎ括弧ですが、専門調査会以外の場において、専門委員の立場からではなくて、専門家として食品安全の確保に関する個人的見解を公表するようなこともあろうかと思ひます。

そういった場合につきましては、特に食品安全委員会の見解であるとの誤解を招かないように留意していただくようお願いしたいということでございます。個人的な見解が食品安全委員会の見解であるというような誤解を受けた実際の例もございますので、その辺の発言等については注意をお願いしたいということでございます。よろしくお願ひします。

そのほか、34 ページでは「7 食品健康影響評価技術研究について」ということで、研究事業の紹介があります。

39 ページ以降ですが、食品安全基本法の条文です。

47 ページ、「食品安全基本法 21 条第 1 項に規定する基本的事項」ということになっております。この辺は後で読んでいただければと思ひますので、よろしくお願ひいたします。

特に職務関係の資料の御説明は以上でございますが、何か御意見や質問等がございますか。よろしいでしょうか。

それでは、御説明いたしました内容については御確認いただき、また何かありましたら

こちらに御相談なりいただければと思います。

また、職務関係資料の内容について御留意いただきまして、専門委員をお勤めいただきたいと思います。

次に、本専門調査会の座長の選出をお願いしたいと思います。座長の選出につきましては、食品安全委員会専門調査会運営規定第2条第3項によりまして、専門調査会に座長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により選任するとされております。いかがでございましょうか。

津田専門委員お願いします。

○津田専門委員 今までどおり三森専門委員にさせていただけたらと思います。

○増田課長補佐 ほかにございませうか。

○中村専門委員 同意見です。

○増田課長補佐 ありがとうございます。ただいま津田専門委員と中村専門委員から三森専門委員を座長にという御推薦がございましたが、いかがでございましょうか。

(「異議なし」と声あり)

○増田課長補佐 ありがとうございます。それでは、御賛同いただきましたので、座長に三森専門委員が互選されました。

それでは、三森専門委員、座長席にお移りいただきたいと思います。

(三森専門委員座長席へ移動)

○増田課長補佐 それでは、三森座長から一言ご挨拶をお願いします。

○三森座長 三森でございます。前回に続きまして、座長をお引き受けさせていただきたいと思います。

今回から新たに加わりました委員の先生方もいらっしゃいますので、少し説明させていただきます。動物用医薬品専門調査会は、代謝から始まりまして、毒性さらには感染症に関連する微生物学的なリスク評価まで、非常に多岐にわたる領域を含んだ形でリスク評価していかなければいけない専門調査会でございます。委員の先生方の御協力がない限り、この専門調査会は進みにくいということでございます。その点を御了承いただき、専門調査会を円滑に進めて行っていただきたいと思います。よろしくをお願いします。

○増田課長補佐 ありがとうございます。それでは、これ以降の議事の進行を三森座長をお願いいたします。

○三森座長 それでは、議事の進行を進めさせていただきますが、その前に私から提案をさせていただきます。

まず、食品安全委員会専門調査会運営規定第2条第5項に座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから、座長があらかじめ指名するものが職務を代理することとするとあります。したがって、私から座長代理として、お一人の専門委員にお願いしたいと思っております。本日、御欠席ですが、前回まで井上専門委員が座長代理ということでございましたので、井上専門委員にお務めいただきたいと思っております。御指名させていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、井上座長代理は本日御欠席でございますので、ご挨拶は省略させていただきたいと思っております。事務局は井上専門委員にお伝えさせていただきたいと思っております。

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、次に資料2「専門調査会の審議事項について」を簡単に御説明させていただきます。

本専門調査会は動物用医薬品の審議をするということでございまして、まず、1ページ目に動物用医薬品の種類、範囲というものが記載しております。

動物用医薬品は、薬事法に定義がありまして、日本薬局方に収められているもの。人または動物の疾病の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされているもの。

③ですが、人又は動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされているものということ。その中で、専ら動物のために使用されることが目的とされているものとされております。

対象動物としましては、このような産業動物、それから産業動物以外の動物、鳥類、水産動物、こういったものが対象動物となっております。

ただ、動物医薬品専門調査会で審議しますのは、こういった産業動物以外の動物、これらは食品ということにはなりませんので、我々の審議事項の対象から外れております。

次に2ページ、食品安全委員会の意見要請の仕組みについて簡単に御説明いたしますと、基本的に厚生労働省と農林水産省から意見聴取があり得るということです。

まず、厚生労働省からは、食品衛生法に基づく動物用医薬品の残留基準値を定めようとするとき。

農林水産省からは、輸入承認、製造承認を受けるとき。それから再審査、再評価を行うときなど、我々に意見聴取があるということでございます。

このほかにもポジティブリスト関係で第24条第2項での諮問。それから、関係大臣が必

要と認めた場合ということで、第 24 条第 3 項による諮問ということもございます。

特に農林水産省と厚生労働省からの意見聴取は、案件によって単独で行われる場合もありますし、同時で行われる場合もある。

例えば医薬品の承認や再審査につきましては、厚生労働省から残留基準値の設定ということで、同じく諮問もありまして、一つの案件で 2 つ諮問が来るということがよくあります。

4 ページ、特に動物用医薬品専門調査会で審議するものには、化学物質を成分とするものと、生物学的製剤を審議する場合と 2 つの場合があると思われれます。

まず、化学物質を成分とするものということで、これには抗生物質や寄生虫駆除剤、鎮痛剤などがございます。

審議に関わる主な資料としましては、吸収、分布、代謝、排泄、薬理、急性毒性、亜急性・慢性毒性、発がん性、遺伝毒性、催奇形性、繁殖毒性、こういった資料が添付されまして、これらに基づいて審議していくという形になります。

評価内容としては、主に ADI の設定ということが多いと思います。それから ADI 設定の可否ということもあり得ます。

その他としまして、抗生物質については薬剤耐性についての評価もございます。後ほど御説明しますが、薬剤耐性菌の審議につきましては、他の関連専門調査会と合同のワーキンググループをつくって審議をしているところでございます。

5 ページに「(2) 生物学的製剤」がございます。これまで評価された動物用医薬品としてはワクチン類が主でございます。審議に関わる主な資料としては、このような内容の資料がございまして、評価するポイントとしましては、ヒトに対する病原性、アジュバントや不活化剤、そういったものについて食品中への残留の可能性について評価していくという形になろうかと思えます。

審議事項に関連して、資料番号が前後するのですが、資料 7 として明らかに必要ではないときということで、毎週木曜日実施しております食品安全委員会で、農林水産省の照会があつて、当委員会から回答したものでございます。

2 ページ、特に動物用医薬品に入っているものなのですが、ここの専門調査会で評価する必要のないものということで、こういったものが挙げられているということです。

まず、1 番としまして、用法等から明らかに食品健康影響評価が必要ないものということで、先ほども言いましたように、食用に供しない動物である犬、猫のみを対象とするものの承認、再審査、再評価、こういったものは審議の必要がないだろう。

それから、体外診断薬の承認、再審査または再評価を行う場合も必要がないだろう。

2番目、既に承認されている動物用医薬品と成分が同等であると、新たに食品健康影響評価が必要ではない場合ということで、1)として効能及び用量とも変更のない動物用医薬品の承認。

2)として用量のみを減じた動物用医薬品の承認。

3)として効能のみを変更した動物用医薬品の承認。

4)として動物体に直接適用しない殺虫剤で有効成分が既承認の動物用医薬品と変更のないものの承認を行う場合ということになっております。

4ページ、こちらは、特に不活化ワクチンに関する事項ということで、こういった不活化ワクチンは、こちらでの審議がされないということです。

(1)として、主たる病原体、毒素又はそれらの構成要素が不活化処理されていること。これは不活化ワクチンを意味しております。

それであって、かつ、(2)(3)ということで、アジュバント、不活化剤又は保存剤等の添加剤が既に食品健康影響評価を受けた動物用医薬品と同一であり、適切な使用方法が規定されていること。

(3)として、アジュバント、不活化剤又は保存剤等の添加量の含有量が既に食品健康影響評価を受けた動物用医薬品と同程度又はそれより少ないものというものについては、動物用医薬品専門調査会での評価がされないということでございます。

また資料が前後するのですが、資料8、これはあくまでも参考ということでお渡ししております。よくADI設定の際に、セーフティファクターをどうするかということで、過去の状況についての質問があります。そういうこともありましたので、今まで動物用医薬品専門調査会で審議したもののADIを設定した際のセーフティファクター等をまとめさせていただきました。これは、今後の審議の参考に使用していただければということで準備したものでございます。

一応、職務関係と申しますか、動物用医薬品専門調査会の審議事項の説明は、以上でございます。

○三森座長 ただいま、事務局から資料2、7、8について御説明がございましたが、何か御意見あるいは御質問はありますでしょうか。

どうぞ。

○中村専門委員 資料7の(1)で「主剤たる病原体、毒素又はそれらの構成要素が不活化処理されていること」。病原体の不活化はわかるのですが、毒素の不活化は、例えば生

物だと内毒素、エンドトキシンなんかがあって、あれは別に不活化したらワクチンとして意味がなくなってしまうと思います。少し文章上の話という気がしますし、これは済んでしまった話なのであれなのですが。

○増田課長補佐 恐らく何らかの処理がされて、毒素としての機能を失っているものという考えかと思います。

○中村専門委員 エンドトキシンは毒の部分と免疫不活の部分ともろ刃のやいばの話で、処理ならばよいのですが、完全に不活化してしまうと抗原性もなくなってしまうので、グラム陰性のワクチン、サルモネラなんかの場合には、どうかなという気がします。

○増田課長補佐 その辺は随時御相談しながら、完全に毒素の機能を失っているかどうか、そういったものも含めて行われると思います。

○猿田評価調整官 済みません、少し確認しなければならないのですが、これは生ワクチンと対比して、不活化ワクチンのことだと、通常不活化ワクチンをつくる時は、病原体または毒素を不活化するので、そういう意味だと思います。

○中村専門委員 病原体の不活化と毒素の不活化は一緒にならない気がするのです。後で構いません。

○増田課長補佐 毒素がそのまま毒素として働くかどうかということですので、この辺は御相談しながら実施することかと思います。

○三森座長 中村専門委員、よろしいでしょうか。

○中村専門委員 微妙な話もあるので、今、ここでこれ以上議論してもすぐ結論は出ないと思います。

○三森座長 事務局、病原体の場合の不活化と少し意味合いが違うという中村専門委員の御指摘ですが、該当するということもあると思いますので、少しこれについては御検討いただけますか。毒素またはそれらの構成要素が不活化ということについて、既に成文化されていますが、御検討いただきたいと思います。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。

ないようでしたら、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 次は資料3を御覧ください。「薬剤耐性菌の食品健康影響評価の進め方について（案）」の説明をさせていただきます。

薬剤耐性菌につきましては、平成15年12月8日付けで農林水産省から食品安全委員会に意見を求めた薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について審議をするということです。

当初、動物用医薬品専門調査会と肥料・飼料等専門調査会の担当ということで実施しております。その後、抗菌性物質そのものが有するリスクではなくて、抗菌性物質が使用された場合に選択される薬剤耐性菌のリスクということで、微生物専門調査会も加わっていただいたということでございます。

微生物専門調査会が、今回、専門調査会の構成が変わりまして、微生物・ウイルス専門調査会という形になりまして、文書自体も一度御承認いただいたのですが、微生物・ウイルス専門調査会という形で（１）（２）の部分にウイルスを加えたということでございます。

それから、ここの合同専門調査会ですが、（４）にありますように、平成 15 年 12 月 8 日付けで農林水産省が食品安全委員会に意見を求めた薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価とともに、動物用医薬品なり飼料添加物の食品健康影響評価で、薬剤耐性菌に関する影響について評価するということになりましたら、その部分につきましても、三専門調査会におけるワーキンググループにおいて審議するという形になっております。

運営等、今までと変わったのはウイルスを加えたということで、以前に内容については御承認いただいております。

それから、薬剤耐性菌の評価の状況なのですが、平成 16 年 9 月にガイドラインを作成しまして、そのガイドラインに基づいた資料を農林水産省に要求しているというところです。

平成 18 年 4 月にヒト用医薬品のランク付けをガイドラインの附属の参考資料ということで作成しました。その後、農林水産省から資料が来ましたモネンシンナトリウムについて、これはヒト用で使われていない系統の薬剤なのですが、そういうことでハザードが特定できないという形での評価をされております。

現在、農林水産省からニューキノロンの資料が届いております。昨年の 3 月からですが、ニューキノロンに関する審議を行っているところでございます。

裏を御覧いただきたいのですが、このワーキンググループの名簿が出ております。動物用医薬品専門調査会からは青木専門委員、井上専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、中村専門委員、三森専門委員が参加していただくということになっております。

特に代謝の関係で頭金専門委員が新しく薬剤耐性菌のメンバーに入っております。

それから、今まで嶋田専門委員に実施していただきました部分については、戸塚専門委員に引き継いでお願いするということになっております。

あと、肥料・飼料等専門調査会から池専門委員が入っております。今まで専門参考人という立場だったのですが、肥・飼料専門調査会の委員になられたということで、専門委員

になっております。

以上ですが、メンバーを含めて御確認いただきたいと思います。

○三森座長 事務局から資料3について説明がありましたが、何か御意見あるいは御質問がございましたらお願いしたいと思います。

よろしいでしょうか。

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4、5、6ということで、資料4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。資料5がそのフローということで、資料4の内容は資料5で網羅されておりますので、資料5で簡単に御説明して、資料6の話をしたしたいと思います。

まず、ポジティブリストに係る食品安全委員会の審議としましては、厚生労働省から依頼計画を作成していただきまして、それに基づいて評価依頼をしていただくということで、平成18年度依頼物質、平成19年度依頼物質という形で、計画を立てて、それにのっとり現在こちらに諮問が来ているというところでございます。

食品安全委員会では、毒性データに基づいてADIの設定を行う。ADIが調査会で設定されたら、意見募集をして評価結果を厚生労働省に通知する。そうすると、厚生労働省で暴露評価を行って、基準値を作成いたします。基準値を作成したら、食品安全委員会は報告という形でいただいております。実際にはプラジクアンテルやニトロフランなど、その辺については、既に暴露の確認ということで、この専門調査会で報告をした経緯がございます。

それから、厚生労働省に必要な応じて意見をする。そういったものを含めて厚生労働省でMRLをもう一回見直して、パブリックコメントを実施して、WTO通報を行い、最終的にMRLが告示されるということになっております。そして、MRLが告示されると、また施策の実施状況の調査ということで食品安全委員会に報告が来るという形になっております。

2ページ、基本的に暫定基準が設定された農薬等は、758物質あります。動物薬はその中の230ほどが動物薬に当たります。

そういう中で、効率的に評価をするために、優先物質の評価と優先物質以外の評価と分けて評価しようではないかという考えがありまして、優先物質に該当するものとしましては、国際リスク評価機関等でADIの設定が不可とされたもの、摂取量が多いもの、発がん性等新たな重要な毒性知見が得られたもの、こういったものが優先物質とされております。

現在、動物用医薬品専門調査会の案件としましては、タイロシンやキシラジンなどが優先物質の対象となっております。

そのほか、アレスリン、オキシリニック酸などが今後審議していくものになるかと思えます。

一方でそれ以外の物質、優先物質は5物質あるのですが、優先物質以外の物質については、今のところ評価手順としまして、既存の評価書等の評価根拠、経緯、それから評価後に蓄積された科学的知見、こういったものを基に評価するという事で、基本的に我が国政府機関の評価書や、国際機関の評価書、それから外国政府機関の評価書、こういったものを参考に評価していこうということで、確認評価のような形で実施していこうというようなやり方が示されております。この辺が示されているのが資料4でございます。

ポジティブリストの優先物質に該当しないものについての評価ということで、動物用医薬品専門調査会にも確認評価部会を設けて、その評価書に基づいた評価をしていくという方法を取っております。

ポジティブリスト制度の導入に係る、4ページを見ていただきたいのですが「ポジティブリスト制度の導入に係る食品安全委員会の審議体制」ということで、特にポジティブリストに関わる農薬専門調査会、動物用医薬品専門調査会、肥料・飼料等専門調査会がございまして、農薬専門調査会につきましては、優先物質を評価する評価が2部会、優先物質以外の評価をする3部会を設置しているところでございます。

一方、動物用医薬品専門調査会については、ワーキンググループということで、確認評価部会をここに設置しております。

もう一つですが、肥料・飼料等専門調査会においても、飼料と肥料を分けて、飼料を専門に評価していく飼料部会というものをワーキンググループとしてつくっております。

今回は、動物用医薬品専門調査会の運営体制に関する事項について、メンバーが入れ替わりましたので、その辺の御承認をいただきたいと思っております。

資料6でございますが、これが動物用医薬品専門調査会の運営体制に関する事項ということで、特に第2条の2にあります。優先物質以外のものの中から動物用医薬品専門調査会が指定するものの食品健康影響評価について評価するという形になっております。

委員の名簿が2ページ目にあります。井上専門委員、今井専門委員、今まで渋谷専門委員に実施していただいていたのですが、渋谷専門委員がほかの専門調査会に移られたということもありまして、今井専門委員にここに入れていただくことになりました。

それから、鈴木専門委員が動物用医薬品専門調査会の専門委員でしたが、農薬専門調査

会に専念していただいているということもありまして、鈴木専門委員から津田専門委員に代わっております。

寺本専門委員、代謝の関係で平塚専門委員に前回までお願いしておりましたが、ここを頭金先生に変更しております。

こういった名簿で動物用医薬品の確認評価部会を実施していきたいということです。

また、飼料の諮問がまだあまり来ていないので、現時点ではこういう体制で行こうと思っているのですが、飼料の諮問が出てきたときには、動物用医薬品と飼料添加物の抗生物質等、この辺はかなり重複しているものが多いので、肥料・飼料等専門調査会と効率よくできるような体制に見直すということも、ゆくゆくは考えたいと思っております。

以上が動物用医薬品専門調査会におけるポジティブリスト関連の話と、それから確認評価部会の運営体制に関する話でございます。特に確認評価部会の名簿について御承認をお願いしたいと思います。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局から資料4、5、6について御説明がございました。特にポジティブリストの導入に係る食品安全委員会審議フロー、あとは動物用医薬品専門調査会の中の確認評価部会のことについて、そのメンバーについて御承認いただきたいということですが、いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 では、引き続き資料の説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、職務関係等、それに付随する御説明はこれで終わり、これからは評価に入りたいと思います。

それでは、資料10と11でございます。継続審議となっておりましたプロチゾラムの食品健康影響評価でございますが、資料10が製剤の説明。その中でADIの設定が可能ということでありましたら、その値を記載するという形になっております。

資料11、これがプロチゾラムの評価書(案)となっております。前回までに吸収、分布、代謝、排泄、それから急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性及び発がん性試験、これらについて御検討いただいております。

あと、資料11につきましては、他の専門調査会と項目を統一するなど、そういった部分の修文をしている部分もございます。特に内容を変更したものではありませんので、簡単に御説明だけしたいと思います。

まず、番号や書式など、各専門調査会共通という形で横並びをそろえて変えさせていた

できました。

1 ページ目の下に「7. 開発の経緯」を簡単にまとめさせていただいております。

2 ページ目につきましては、特に(1)ですが、これは新たに修文がございましたので、この部分について簡単に御説明いたします。資料 12 に修文抜粋がございます。

線の入った部分が修正された部分で、代謝物の名前が We に番号が付いていたものを、代謝物 A、代謝物 B、代謝物 C、代謝物 D というような書き方にさせていただきまして、後ろにあった説明を一番最初に出てきた部分に、代謝物 A (メチル基の水酸化体)、代謝物 D (脱メチル化体)、代謝物 B (ジアゼピン環の水酸化) と記載させていただいております。

それから、資料 11 の 2 ページ目の「(2) 雄ラットにおける投与試験」ですが、これも修文抜粋で記載されておまして、修文抜粋の 37 行目ですが、 $T_{1/2}$ ということで β 層ということを記載しております。

また、資料 11 の 3 ページの 6 行目からになります。これもほかの調査会との並びということで、7 行目に投与後 24 時間とありますが、これはほかの調査会との横並びも踏まえまして、投与 24 時間後というふうに記載させていただきます。ほかの文章は全部そういう形で直しております。

9 行目ですが「ラット血漿蛋白」の「蛋白」を片仮名という形にさせていただいております。

3 ページの(3)、ここも修文抜粋の 2 ページになります。修文抜粋の 9 行目からになっておまして、まず、ラット、イヌ、アカゲザルの試験と、修文抜粋の 3 ページの 10 行目、泌乳期ラットの単回投与試験、それから全身オートラジオグラフィーの体内分布、この試験の項目をそれぞれ分けて整理させていただきました。

資料の 11 に戻っていただきますと、4 ページに(4)がございますが、ここは、また、修文抜粋の 3 ページの 41 行目から修文をしております。

この辺は、代謝物 A、代謝物 B 等の説明を前にもっていったということで、ここを削っているということです。

それから、資料 11 に戻りまして、(5)以降ですが、この辺も同じように、投与 30 分後というような記載の仕方しております。

6 ページ、ここも直しているところは、今まで言ったような語句修正の部分です。

7 ページも語句修正で直しております。

8 ページも語句修正でございます。

9 ページも語句修正で、(7) からウシの残留試験が出ております。ここのウシの残留

試験については、修文抜粋を見ていただければと思います。表をつくって、今まで表の内容を説明した文章が入っていたのですが、その辺を削除して、表を活用したということでございます。

資料 11 の 12 ページ「(2) ラットを用いた 5 週間亜急性毒性試験」につきましては、前回、プロチゾラム、ニトラゼパム、フルラゼパムの 3 剤の比較をしていた部分がありましたが、その部分の内容を削除して、そのプロチゾラムの内容を、もともとあった 5 週間亜急性毒性試験と一緒に記載するというので、小川専門委員、吉田専門委員から修文をいただいて、このような形となっております。

13 ページの 17 行目なのですが、グルコースの高値をどう扱ったらよろしいでしょうかという質問が小川専門委員から来ております。

そのほか、14 ページ、15 ページは全部削除しております。

17 ページですが、この辺は血清コレステロールを Tcho というので語句修正していたり、あとは語句修正をしたということでございます。

18 ページも簡単な語句修正をさせていただいております。

19 ページも同様です。

20 ページも簡単な語句修正をしております。

21 ページの 5 行目まで前回は審議が終わっているということでございます。

それと、前回、プロチゾラムの中で嗜眠、傾眠という言葉が使われていたということで、その辺の言葉について、ほかの調査会にも聞いてということで、宿題がございましたが、睡眠、傾眠、嗜眠の区分ということで 1 枚紙を机の上に置いているかと思うのですが、基本的には、原著の表現に沿って傾眠なり嗜眠なりとしているということです。

一応、睡眠、傾眠、嗜眠と睡眠から傾眠の方が若干強くて、嗜眠はもっと強いというような形になっておまして、それぞれ原著に記載してある英単語をそのように訳しているということです。

プロチゾラムの表記については、sleep、state of sleep や deep sleep は睡眠で、drowsiness は傾眠、tendency to sleep は嗜眠というような記載をしているということで、それぞれ睡眠のレベルが違うので、分けて記載しているということでございます。

以上、前回審議したところで変更のあった点などについて簡単に説明させていただきました。

○三森座長 ありがとうございます。前回まで御審議いただきました資料 11 について、事務局から一部の内容を再確認の上、修文したということでございます。この内容につい

て確認をお願いしたいと思いますが、資料 11 の 2 ページ目からでしょうか、吸収、分布、代謝、排泄試験がいろいろ修正されておりますが、これについて何か追加あるいは御質問はありますでしょうか。

どうぞ。

○頭金専門委員 8 ページの 24 行目、これは前回の審議の後に、事務局で修文されたのではないかと思います、文頭に「低いことが明らかになった」とありますが、意味が通じないので、何か前後に文章があったのではないかと思います。

それから、25 行目の、「泌乳牛」の前も誤植があるのではないかと思いますので、確認をお願いいたします。

○増田課長補佐 済みません、この辺は確認して、御相談させていただきたいと思います。

○三森座長 事務局、よろしく申し上げます。24 行目、25 行目、日本語になっていませんね。お願いいたします。

頭金専門委員、ほかにございますか。

○頭金専門委員 私は特にございません。以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。あとは 12 ページから 9 行目「3. 亜急性毒性試験」であります、(2) については、ジアゼパムなど、ほかの剤との比較の試験でしたが、それはすべて削除するという形で、プロチゾラムだけの文章になっております。

13 ページに入っていて、17 行目に「グルコースの高値をどう扱ったらよいでしょう」ということですが、欄外に、これは小川専門委員と吉田専門委員からのコメントでしょうか。これについて修文いただいておりますが、この辺についてコメントをいただけないでしょうか。

○吉田専門委員 申し上げます。5 週間の亜急性毒性試験、基データといたしましては、①-2 と①-3 になります。この基データにバックグラウンドデータも付加されているのですが、今回は、恐らく対照群がたまたま低かったということで、バックグラウンドに比べてもグルコースの値は、対照群が低い値となっております。恐らくそういうことで有意差が付いてしまったことだろうと思います。

更にもう一つ、この 5 週間は本剤だけではなくて、削除された他の 2 剤も同時にテストされているのですが、他の 2 剤につきましても、やはりグルコースが有意な高値を示しておりまして、恐らくこれについても対照群は同じですから、対照群は低かったという偶発的なものだと思いますので、これについては私は投与の影響とは考えないとした方がよろしいのではないかと思います。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。小川専門委員、いかがですか。

○小川専門委員 吉田専門委員の意見に賛同させていただきます。

○三森座長 ありがとうございます。そうしますと、13ページの17行目の括弧書きは削除してよろしいですか。本試験のNOAELは0.5mg/kg体重/日と設定されたということで、よろしいですか。

○吉田専門委員 はい。

○三森座長 あと、13行目の脚注ですが、APの低値のことが記載してありますが、これは吉田専門委員、どうですか。

○吉田専門委員 少し調べます。

○三森座長 どうぞ。

○小川専門委員 以前から事務局で記載していたものです。そのままの記述で残してあるという状況になっておりますが。

○三森座長 APの低値については毒性学的な意味は不明だということで、事務局、APの低値とは何でしょう。

○増田課長補佐 APの低値が、原著の所見で記載されていたので、その部分を取るべきなのかどうなのかということをお聞きしたくて記載したということでございます。

○三森座長 これは、吉田専門委員、コメントをしていただいてよろしいですか。

○吉田専門委員 確かに1,000mgの雌だけです。雄ではないですね。雌だけ有意に低下しているのにつきまして、これは1,000mgという高用量での結果ですから、特にこれを影響でないと取る必要はないと思うのですが、毒性学的意義が、ここだけではわかりませんが、コレステロールは上がっている。一応、これについては記載するという方向でよろしいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○三森座長 よろしいでしょうか。毒性学的な意味が不明だが、1,000mgのみAPの低値ということをお記載しておくということです。

ありがとうございます。

もう一点が、資料11の19ページですが、精巣の萎縮という変化が剖検所見で記載されているという脚注のことですが、これは病理組織学的な所見で精巣萎縮の変化は担保されていますので、剖検所見についての記載は別段要らないということでしょうか。そうすると、現行どおりで、下の脚注は消えます。よろしいでしょうか。

もう一点は事務局から、本日の配付資料で1枚紙「メモ（プロチゾラム）」ということで、睡眠、傾眠、嗜眠の区別についてということですが、これは原典に準じて、これからも専門調査会で共通という形で進みたいとのことです。いかがでしょうか。

どうぞ。

○今井専門委員 事務局でまとめていただいた上の表につきましては、恐らく専門書から引用されて正しい記載だと思うのですが、下の「プロチゾラムの評価書中の表記」につきましては、今、評価書の中に記載されているものを対象としていると認識していますが、それで間違いないでしょうか。

○増田課長補佐 記載されているものです。

○今井専門委員 そうなりますと、上の睡眠と傾眠につきまして、drowsinessの訳までは正しいと思うのですが、私は薬理の専門家ではないので、正しい訳がわからないのですが、tendency to sleepという報告書中の記載を嗜眠とすると、上の表からいきますと、かなり重い状況であるというイメージで拝見しておりますので、むしろ私なりに解釈いたしますと、傾眠辺りの「軽い刺激で目覚めるが」というような記載に該当するのかなと思いますが、薬理の先生で、この辺りに詳しい先生はいらっしゃいますでしょうか。

○三森座長 津田専門委員、いかがですか。

○津田専門委員 動物で見えていますのでそんなに厳密ではないのですが、一番下は睡眠よりはもっと軽い、ラットを昼間見えていますと、寝ているのですが、それは正常です。寝ていたら睡眠ですが、重要なのは、突っついたときに、起きてすぐ寝てしまうことがあるのです。このときにどっちに取るかというのはあれですが、drowsinessと言ったり、somnolence言ったりするので、そこは、厳密に2つに区別が付くのかどうか、少し自信がないのですが、少なくとも、今、先生がおっしゃったことに関しては、そのとおりだと思っています。

○三森座長 それと、3番目のtendency to sleepは、よいのですか。

○津田専門委員 いえいえ、したがって、今井先生がおっしゃったように、睡眠傾向です。

○三森座長 睡眠傾向という言葉に直した方がよろしいということですね。

事務局、よろしいですか。tendency to sleepは睡眠傾向という形に統一していただいて、これはほかの農薬や添加物にも共通事項ということになりますが、何か問題点はありますか。

○津田専門委員 共通ではなくて、ただ評価書中にあるよという表示だけではないですか。

○三森座長 上のテーブルに睡眠、傾眠、嗜眠とありますが、これ以外に今回のプログラ

ムの中に限っては tendency to sleep は、睡眠傾向ということでよろしいでしょうか。

嗜眠の場合には、somnolence、lethargic などと記載してありますが、こういう言葉の場合に使うということでよろしいですね。ありがとうございました。

21 ページの 4 行目、吉田専門委員からラットを用いた 2 年間の発がん性試験で、腫瘍が増加しているということです。甲状腺腫瘍以外に子宮と悪性リンパ腫が増えています、遺伝毒性試験は陰性だということで、非遺伝毒性発がんメカニズムによるものだろうということです。そこまで、ADI の設定は可能だという御意見ですが、これについては、小川専門委員、今井専門委員、よろしいですか。メカニズム試験は必ずしも課せられていないですね。甲状腺については課せられていますが、よろしいでしょうか。

では、そのような方向性でこれから食品健康影響評価を実施していきたいと思います。

では、21 ページの 7 行目から、本日の審議開催ということになりますが、事務局、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。繁殖毒性及び催奇形性試験でございます。

まず、2 世代繁殖毒性試験に代わって FDA の 3 節試験が実施されております。

「(1) ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験 (第 I 節)」ということで、まず、1 つ目の試験が、ラットに 0、0.05、2.5、100mg/kg 体重/日、これは雄で、雌に対しては 0、0.05、2.5、50mg/kg 体重/日の投与試験が行われております。

15 行目ですが、2.5mg/kg 投与群の雌雄で投与初日のみ、薬理作用と考えられる弱い鎮静があった。

18 行目ですが、体重変化は 100mg/kg 投与群で有意な低値。

19 行目ですが、雌では 50mg/kg 投与群で投与期間終了後、妊娠 8～9 日の体重増加に有意な低値が見られております。

21 行目ですが、摂食量ですが、雌において 50mg/投与群で投与期間終了後に有意な低値が認められております。

33 行目になりますが、本試験による親動物の一般毒性に関する NOAEL は雌雄ともに 2.5 mg/kg 体重/日、発生に対する NOAEL は、雄で 100mg/kg 体重/日、雌では 50mg/kg 体重/日、生殖に対する NOAEL は 2.5mg/kg 体重/日ということでございました。

ラットを用いた 0、1、2、10mg/kg 体重の投与試験ですが、これについては特に影響が認められておりません、22 ページの 2 行目ですが、本試験の NOAEL は、親動物、胎児ともに 10mg/kg 体重/日であったとしております。

次が「(2) ラットを用いた器官形成期投与試験 (第 II 節)」です。

5 行目になりますが、ラットを用いた強制経口投与、この投与量になっております。

16 行目ですが、2.5mg/kg 投与群で投与開始、1 から 2 日に薬理作用と思われる弱い鎮静が認められております。

それから、250mg/kg 投与群では投与 10～30 分後から鎮静状態が続いております。

18 行目の後ろですが、体重変化は 250mg/kg 投与群で投与期間中有意な低値。

22 行目、真ん中辺りですが、自然分娩群では 250mg/kg 投与群の 7 例において、妊娠期間が対照群に比べ 1 日延長。

25 行目ですが、250mg/kg 投与群においては、27 行目になりますが、14 肋骨、それから仙椎の腰椎化の発現頻度に有意な上昇が認められております。

そのほか、29 行目からになりますが、F_{1a} 新生児では、250mg/kg 投与群で新生児の体重の有意な低値などの所見が認められております。

23 ページの 3 行目ですが、本試験における母動物、それから次世代 F₁ 胎児に対する NOAEL は 2.5mg/kg 体重/日であったとされております。

これは、参考資料に表を準備しておりますが、表の 17 ページを御覧いただければ、ラットを用いた器官形成投与試験の内容が記載されております。

17 ページの表 37 です。2.5mg 投与群なのですが、胎児のところ、後肢の指骨化骨点数の増加とありますが、これは削除してください。

次が資料 11 に戻っていただきまして、23 ページの 6 行目ですが、ラットに 0、1.5、3、30mg/kg 体重/日を強制経口投与した催奇形性試験が行われております。

その結果、先ほどの参考資料の 18 ページの表 38 ですが、ここは体重低値、1.5 以上となっていますが、これは 30mg 以上投与群に直してください。

1.5mg 投与群と 3 mg 投与群については特に影響が認められておりません。15 行目ですが、本試験における母動物に対する NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。胎児に対する NOAEL は 30mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかったとしております。

資料 11 の 23 ページの 19 行目になりますが、ラットで強制経口投与試験が行われております。0、10、30、250、500mg/kg 体重/日で投与しております。それで、催奇形性試験が行われております。

これは、表 39 に示しております。母動物に対しては、10mg 以上投与群で鎮静が見られております。胎児に関しては、10mg 投与群では、何も影響が認められなくて、30 で 14 肋骨の出現頻度の上昇が認められております。

こういったことから、23 ページの 37 行目にありますが、本試験における母動物に対す

る NOAEL は求められなかった。

一方、胎児に対しては、30mg/kg 投与群以上で 14 肋骨の出現頻度の上昇が認められたことから、NOAEL は 10mg/kg 体重/日であったとしております。

また、24 ページ「(3) ウサギを用いた器官形成期投与試験 (第 II 節)」が実施されております。

先ほどの表の 19 ページに表 40 がございますので、そちらも見ていただければと思いますが、0.05mg/kg 体重/日では母動物、胎児に対しての影響が認められておりません。

14 行目ですが、本動物における母動物に対する NOAEL は 0.05mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかったとしております。

18 行目ですが、ヒマラヤウサギを用いた経口投与試験における催奇形性試験が行われております。これは、表の 41 に結果をまとめております。

母動物に対しては、すべての用量で体重低値が見られております。胎児については、9 mg/kg 体重/日まで影響が見られておりません。催奇形性はないということで、28 行目にありますように、本試験における母動物に対する NOAEL は求められなかった。胎児に対する NOAEL は 9 mg/kg 体重/日であったとしております。

次が「(4) ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験 (第 III 節)」です。

これは、20 ページの表 42 に記載してあります。まず、母動物に対しては、0.05mg/kg 体重/日では特に異常は認められておりません。

F₁ 胎児におきましては、0.05mg 投与群でも体重の低値、これは生後 21 日の雄でのみ見られておるといことです。

25 ページの 15 行目で、この試験の結論ですが、本試験の母動物に対する NOAEL は 0.05 mg/kg 体重/日であった。次世代 F₁ に対する NOAEL は 0.05mg/kg 体重/日未満であったとしております。

18 行目からラットに 0、25mg/kg 体重/日を強制経口投与した交差乳母哺育試験が実施されております。22 行目～25 行目に記載してあるような計画で実施されております。

28 行目にありますように、F₁ 児を交換した後、3 日齢まで児の死亡は Tt 群で多発。

29 行目の真ん中辺りからですが「3 日齢から離乳までの児死亡は Tt 群で多数認められ、Tc 群では有意に少なかったとしております。

次が 34 行目ですが、ラットを用いた強制経口投与試験、0、1、2、10mg/kg 投与における試験が実施されております。

これは参考資料の表 44 というところでまとめております。母動物に対しては、10mg/kg

体重/日まで特に問題はございませんでした。

胎児については、10mg/kg 体重/日で影響が出ております。

それで結論ですが、26 ページの 2 行目ですが、本試験による母動物の NOAEL は 10mg/kg 体重/日、F₁ に対する NOAEL は 2 mg/kg 体重/日ということでございます。

5 行目ですが、ラットを用いた強制経口投与、0、400mg 投与における試験が行われておりまして、400mg/kg 投与群においては、12 行目にありますが、体重変化では体重の低値。

13 行目に死産胎児数の増加、体重の有意な低値などが認められております。

18 行目ですが、本試験による母動物及び F₁ に対する NOAEL は求められなかったとしております。

以上が繁殖毒性及び催奇形性試験の結果でございます。

○三森座長 ただいま事務局からラットを用いた妊娠前、妊娠初期投与試験、器官形成期投与試験、ウサギにおきましては、器官形成期投与試験、ラットにおける周産期及び授乳期投与試験が実施されております。医薬品として登録申請に使った ICH のガイドラインに基づいたものと思いますが、まず、事務局に私から確認させてください。本日、配付されている参考資料の 20 ページです。表 42、これは第Ⅲ節のラットを用いた試験ですが、下に NOAEL が 0.05mg/kg 体重/日となっておりますが、母動物に対しては該当しますが、胎児に対しては、F₁ で、右側のカラムの一番上ですか、生後 21 日の雄の子どもにおいて体重低値があるということで、本文中では NOAEL は 0.05mg/kg 未満となっております。これは、間違いですか。

○増田課長補佐 済みません、未満に訂正させていただきます。母動物は 0.05 で、胎児は 0.05 未満ということで訂正させていただきます。

○三森座長 そこは確認いたしましたので、それを基にして生殖発生毒性試験ですが、御質問、コメントなどがございましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○江馬専門委員 母体の NOAEL に関して、薬理作用と考えられる鎮静、これを NOAEL に反映するかどうかで、若干 NOAEL が変わってくる場合があります。

私の個人的な考えでは、これを目指した作用ではないので、反映させた方がよからうかとは思いますが、今までの食品安全委員会といいますか、この調査会でどうしたかということにも関わってきますので、御議論いただければと思います。

○三森座長 江馬専門委員から、今、薬理作用について、これを影響と見て評価するかどうかによって NOAEL が変わってくるということですね。

○江馬専門委員　そうです。変わってくる場合があります。

○三森座長　前回の調査会におきまして私から説明しましたように、動物薬の JECFA の評価としては、「薬理作用を有している動物用医薬品を含んだ食品を摂取することにより、一般消費者に対して食品健康影響評価に何らかの影響を及ぼすような場合、いわゆる NOEL という概念を入れて評価している。」という説明をさせていただきました。

したがって、本調査会においても、その辺のことを考慮した上で評価せざるを得ないかと思います。これについて御議論いただきたいと思います。

もし、そういう形で薬理作用を評価する場合、資料 11 の生殖発生毒性試験で、どこが変わりますでしょうか。

○江馬専門委員　まず、21 ページの (1) の試験結果、33 行目、親動物の一般毒性に対する NOAEL 2.5mg/kg 体重/日となっていますが、これが 2.5mg 投与群で薬理作用が見られたということです。NOEL を併記しても構わないと思うのですが、0.05mg/kg 体重/日になります。

それから、23 ページの (2) の試験の結果の 3 行目の母動物 F₀ に対する NOAEL の値、これが 2.5mg/kg 体重/日になっていますが、0.05mg/kg 体重/日。その 2 か所だと思います。

○三森座長　ありがとうございます。座長から JECFA の評価の仕方について御説明申し上げましたが、本調査会としては、JECFA の考え方を踏襲いたしますか、まず、そこからの御議論いただくということになります。

○江馬専門委員　私はそれで結構だと思います。あとは書き方の問題ですので、NOAEL と NOEL を併記する。あるいは参考資料で、表に影響が記載されているわけですが、この表現も若干変える必要があると思います。

○三森座長　具体的にどこでしょうか。

○江馬専門委員　例えば、参考資料の 20 ページの表 42、2.5mg 以下投与群に鎮静とありますね。これが恐らく影響というか、毒性として列挙されたものなのですが、これがあると母体の NOAEL の表現が若干変わってくるかもしれません。

○三森座長　母動物は、0.05mg/kg 体重/日ということによろしいのですね。

○江馬専門委員　済みません、17 ページの表 37 がよろしいかと思います。

○三森座長　17 ページの表 37 ですね。2.5mg 投与群の母動物がございますね。

○江馬専門委員　2.5mg 投与群の母動物の鎮静 2.5mg 以下投与群がありますのでね。

○三森座長　これは 0.05mg/kg 体重/日ということになりますか。

○江馬専門委員 はい。

○三森座長 いかがでしょうか。専門委員の御意見を伺いたいと思います。薬理作用を有害作用とみなすかどうか。

○津田専門委員 今までもそういうように実施していたと思いますね。動物用医薬品専門調査会で、瞳孔散大を取ったこともありました。そういうことで、やはり有害作用であるべきと思います。

○三森座長 どうぞ。

○寺本専門委員 私もその考えでよろしいと思います。

それで、一応、この評価書は、結論の NOAEL を幾つにするかというところと、結果の書きぶりが一致してきませんので、一応、鎮静が出たところについては、薬理作用と考えられるというのを文章上整合性が取れるように入れたのです。したがって、これを毒性としてとっていくのであれば、薬理作用と考えられるという文章を入れなくてもよいと思います。

○三森座長 いかが致しましょうか。薬理作用という文章を入れているということで、そのような形で行くのか、それとも有害作用とみなすとするのか。

江馬専門委員、文章としては、これは薬理作用として入っているのでしょうか。

○江馬専門委員 寺本専門委員と相談して、そういう文章を入れて、NOAEL の値と整合性を取ったという形にしています。

それで、毒性作用と考えるのなら、今、寺本先生が御指摘になったように、薬理作用ということを外してしまっても、NOAEL の値を下げればよろしいかと思います。

○三森座長 いかがでしょうか。取ってしまってもよろしいですか。そうしましたら、有害作用とみなすということで、事務局、薬理作用という文章は取るということになりますか、よろしいですか。

○増田課長補佐 わかりました。21 ページの 15 行目、22 ページの 16 行目。

○三森座長 では、そこは削除するという形にさせていただきたいと思います。

あと、生殖発生毒性ですが、御専門の寺本専門委員、江馬専門委員、ほかに追加はございますか。

○江馬専門委員 特にありません。

○三森座長 座長から確認させていただきますが、そうしますと、この生殖発生毒性試験で最も低い NOEL を考えますと、25 ページ、15 行目～16 行目、次世代 F1 に対する NOAEL は 0.05mg/kg 体重/日未満であり、これが一番感受性の高いパラメータになりますね。事務

局、これを計算していただけますか、これが LOAEL になります。LOAEL かける 1,000 分の 1 になります。そうすると、幾つになりますか。

○増田課長補佐 0.05 μ g /kg 体重/日です。

○三森座長 ということになって、これは EMEA の ADI よりもまだ高いということですか。

○増田課長補佐 EMEA が 0.01 μ g /kg 体重ですから、それよりも高いということですね。

○三森座長 わかりました。とりあえず、専門委員の先生方、そのことを頭に入れておいていただきたいと思います。

ほかにございませんでしょうか。

なければ、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、次は、資料 11 の 26 ページからになります。遺伝毒性試験ということです。 *in vitro*、*in vivo* の試験を表にまとめておりますが、*in vitro* 試験におきましては、Ames、不定期 DNA 合成試験、形質転換試験、遺伝子変換試験、HGPRT 突然変異試験、これらの試験が実施されておりますが、すべて陰性です。

それから、*in vivo* 試験におきましても、染色体異常試験、小核試験、優性致死試験が実施されておりますが、すべて陰性ということです。

27 ページの 5 行目の後ろ辺りからになりますが、プロチゾラムは、遺伝毒性を有さないものと考えられるとしております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。遺伝毒性試験の項目でございますが、プロチゾラムは、遺伝毒性を有さないものと評価されておりますが、ここまですつきまして、御質問、コメントはございますか。

○中村専門委員 全然遺伝とは関係ないのですが、バクテリアの呼び方で、微生物でも少し話があったようですが、サルモネラはよいのですが、typhimurium は血清型なので、O 1 5 7 と同じなのです。したがって、ラテンにはできない。サルモネラはイタリックで、これはジーナスの名前で、typhimurium は t を大文字にする。

それから、E. Coli、これは両方ともイタリック。その下の Salmonella の S が正体になっていますが、これはイタリックです。Salmonella を略してピリオドですから、typhimurium は t が大文字で正体、これが日本では一番多い。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 わかりました。また、事務局で訂正してみますので、中村先生に、また御確認をお願いしたいと思います。

○三森座長 ありがとうございます。ここの遺伝毒性ですが、御専門は林専門委員と下位専門委員ですが、今日は林専門委員はお休みですね。何かコメントはございますか。

○増田課長補佐 いただいております。プロチゾラムは生体にとって問題となる遺伝毒性はないというコメントをいただいております。

○三森座長 下位先生、いかがですか。

○下位専門委員 同じです。

○三森座長 ありがとうございます。ほかに遺伝毒性はよろしいでしょうか。

先ほどの発がん性試験で、この薬剤には発がん性がありますので、遺伝毒性試験の結果から、発がん性があったとしても、非遺伝毒性発がん物質に包括されるということで、ADI設定は可能だということになります。

よろしいでしょうか。

それでは、引き続き資料の説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、薬理試験です。27ページの9行目、呼吸循環器系の作用について、まず、実施されております。

まず、10行目からイヌですが、1mg、5mg投与群で心拍数の低下が認められております。また、呼吸数の低下が認められております。

15行目ですが、ウサギにおいて試験がされておりました、10mg投与群で呼吸数にわずかな低下が認められております。

28ページに移ります。モルモット摘出心房を使って試験しておりますが、心拍数は10mg/Lの濃度で軽度な低下が見られております。

5行目になりますが、イヌに0.5mg投与群で脊椎動脈流の増加と頸動脈流の軽度な増加が認められております。

それから、0.5、1mgの静脈内投与によって、1mg投与群で血圧と心拍数の低下に伴い心拍出量及び冠血流の軽度な減少が認められております。

13行目、イヌにおいてなのですが、16行目の後ろになりますが、星状神経節の節前及び節後神経刺激による陽性変時作用を増強したということでございます。

19行目、これもイヌについてエピネフリン投与時の血圧に対する影響は有意であったということです。

24行目から「(2) 自立神経および平滑筋への作用」ということで、ネコの瞬膜の収縮には影響は及ぼさなかった。

それから、29行目、瞳孔径(マウス)の作用を見ておりますが、プロチゾラム30mg投

与まで瞳孔径に明らかな影響を及ぼしていません。

それから、34 行目ですが、ラットの摘出血管で、塩化カリウムによる収縮とノルエピネフリンによる持続性収縮に対して抑制作用を示しております。

39 行目ですが、ウサギの摘出回腸、自動運動測定が見られておりますが、静止張力について 10mg/L でわずかな減少が認められたとしております。

それから、29 ページの 2 行目ですが、モルモット摘出回腸で、10mg/L でアセチルコリン収縮の抑制作用を示しております。

15 行目になりますが、モルモットの摘出気管で、10mg/L の濃度で摘出気管のヒスタミンによる収縮反応を低下させております。

23 行目で「(3) 血液系への作用」ということで、ウサギで試験されておりますが、125~500mg/L の濃度で溶血作用は認められていない。

27 行目、ウサギに経口投与した場合に、25mg/kg 体重/日ですが、凝集作用は認められなかった。

31 行目に中枢神経系の作用が調べられております。

33 行目の真ん中でネコを使って実施していると記載してあります。

36 行目になりますが、PSR、つまり多シナプス反射に影響を及ぼし、弱い抑制作用を有することが確認されております。

41 行目の終わりからですが、エチルアルコールをマウスに皮下投与した際に、誘導される睡眠時間ですが、30 分前に経口投与することによって有意な延長が認められております。

それから、ヘキソバルビタールをマウスに腹腔内投与する 30 分前に 5、15、45mg を投与すると、用量非依存的であるが、睡眠時間が 2.7~3.6 倍に延長したということがございます。

それから、30 ページの 10 行目になりますが、マウスに 10mg 投与した場合、自発運動量の亢進が認められております。

15 行目ですが、自発脳波に対する作用ということで、ウサギを用いてこれが実施されておりました、ウサギにプロチゾラムを静脈内、0.001~0.01mg/kg 体重/日を投与しておりました脳波を調べております。

0.003mg 投与群以上で明らかにプロチゾラムの鎮静催眠作用が認められております。

一方で、0.001mg 投与群では脳波に鎮静や中枢神経興奮作用を示す明らかな変動は認められなかったということで、これの本試験の NOEL が 0.001mg/kg 体重/日ということで、これを基に EMEA では ADI を設定しているということがございます。

22 行目ですが、ラットの強制経口投与が実施されておりますが、鎮静作用は認められておりません。

30 行目になりますが、正常体温に対する作用ということで、ラットに強制経口投与しておりますが、プロチゾラムでは、10mg 以上の投与で 30 分後から用量依存的な下降が認められたとされております。

38 行目から「(5) 消化管系への作用」とあります。

39 行目に腸管運動。

31 ページの 1 行目に腸管輸送能、5 行目に唾液分泌、9 行目に胃液分泌、12 行目に胆汁分泌が実施されておりますが、影響は認められておりません。

17 行目から「(6) 体性神経系への作用」ということで、局所麻酔作用がモルモット、ウサギで認められていますが、それで実施されておりますが、局所麻酔作用は認められていません。

25 行目、横隔膜神経筋標本の電気刺激に対する作用が実施されております。1～10mg/L の濃度では軽度な抑制が認められたということです。

「(7) 水および電解質代謝への作用」が調べられておまして、ラットで強制経口しておまして、プロチゾラムでは高用量ということで、100mg/kg 体重/日になりますが、尿、排泄量を増加させておりますが、尿中、電解質、pH、グルコース及び総タンパク質に影響を及ぼしていないということです。

31 ページの 41 行目から「(8) 抗炎症作用」ということでございます。

32 ページ、ラットを用いた浮腫に対する影響が認められておりますが、特に影響が認められていないということです。

8 行目「(9) ラットを用いた 1 週間あるいは 1 ヶ月間投与試験による血液生化学的パラメータおよび体重への影響」ということで、ラットにプロチゾラムを 10mg/kg 体重/日を 1 週間あるいは 1 か月経口投与した試験がされています。

まず、1 週間試験では、17 行目にありますが、非エステル化脂肪酸はプロチゾラムで低値が見られております。乳酸についてもプロチゾラムで高値、インスリンはプロチゾラムで軽度な低値が示されております。

21 行目に 1 か月の試験がされておりますが、24 行目ですが、非エステル化脂肪酸はプロチゾラムで高値、それから総コレステロールはプロチゾラムで高値、それから乳酸はプロチゾラムで低値を示しております。

一応、薬理試験については、以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。一般薬理試験について様々な試験が実施されておりますが、ここまですつきまして、御質問、コメントなどございましたらお願いしたいと思えます。

○津田専門委員 語句だけですが、訂正してください。まず、28ページの5行～6行目、脊髄動脈というのはないので、椎骨動脈に直してください。

それから、29ページの1行目、これも下と同じですが、アセチルコリン収縮にしていた

だく。
次に、13行目「一方、ニトラゼパムは同様の濃度で自発運動能にわずかな増幅が」を、「一方、ニトラゼパムでは、同様の濃度で自発運動にわずかな亢進が認められた」とする。

それから血液凝固ですが、27～29行目の「凝集に対する作用はプロチゾラム云々」で、凝集を凝固に改め、さらに「いずれの被験物質についても、凝固作用に影響は認められなかった」とする。

30ページの25行目、実施していることは一緒ですが、動脈鉗子でつまんだ際の疼痛に変更。

31ページの21行目、角膜をウマの尻尾の毛で刺激したとする。

以上です。

○三森座長 事務局、よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 最後だけ、31ページだけお願いします。

○津田専門委員 ウマの尻尾でがーんと刺激したのではなくて、一本の毛の先でちょっと角膜を突いているのです。したがって尻尾の毛です。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 何と読むのですか。

○津田専門委員 「しっぽ」ではないですか。

○三森座長 これは「しっぽ」と読むのですか。「しっぽ」は口語体ですね。

○津田専門委員 「尾」ですかね。

○三森座長 よろしいですか。本日、御欠席の薬理担当の寺岡専門委員から何かコメントはございますか。

○増田課長補佐 特にございませぬ。

○三森座長 よろしいでしょうか。

そうしましたら、ほかにコメントがないようでしたら、32ページの27行目「8. その他」に入りましょう。

○増田課長補佐 それでは、32 ページの「8. その他」からになります。

「(1) ラットを用いた甲状腺機能に関する特殊毒性試験」が実施されております。

まず、32 ページの 31 行目ですが、ラットを用いた甲状腺機能に関する特殊試験が実施されております。ラットを用いた強制経口投与による 78 週間の特殊試験が実施されております。

37 行目ですが、甲状腺ホルモンですが、 T_3 値が投与 28 週目に 100 mg 投与群以上の雄および 400 mg 投与群の雌で有意な高値が認められております。

40 行目ですが、 T_4 値が投与 28 週目に 400 mg 投与群の雄で、有意に低値となっております。

41 行目ですが、TSH 値については、100 mg 投与群以上で、軽度ながら高値が認められております。

33 ページ、3 行目から、ラットを用いた 65 週間の特殊試験が実施されておりました、8 行目になりますが、 T_3 値が投与 28 週目に 100 mg 投与群以上の雄および 400 mg 投与群の雌で有意な高値が認められて、その程度には用量相関性が認められたということです。

11 行目で、 T_4 値について記載されておりました、低値傾向が認められ、400 mg 投与群の雄で、投与 28 及び 53 週で有意であった。

13 行目で、TSH 値が記載されておりました、投与 28 週目に 100 mg 投与群以上で高値が見られ、400 mg 投与群の雄で有意であった。

18 行目で、ラットを用いた強制経口投与の 13 週間の特殊試験が実施されております。これは、G44 が高用量で、G61 が低用量で実施しております。

31 行目ですが、血液生化学検査では、G44 の 200 mg 投与群で、投与 2 週から TSH の有意な高値が認められております。また、 T_4 値も投与 1、2 および 4 週に一過性の低値が認められております。ただ、G61 の低用量群では影響は認められておりません。

34 行目の臓器重量は、G44 の 200 mg 投与群で甲状腺が投与 3 週目より高値傾向が認められております。G61 は、特に影響は認められてないということです。

40 行目に「(2) ヒトを用いた甲状腺機能に関する特殊毒性試験」が行われておりました、34 ページになりますが、健常人ボランティアに 0.25 mg/日の錠剤を 1 日 1 回 14 日間経口投与した結果、 T_3 、 T_4 で、特に甲状腺機能に投与による明らかな影響は認められていないということでございます。

また修文抜粋を見ていただきたいのですが、修文抜粋の 7 ページに「(3) その他の甲状腺機能に関する知見」ということで、公表論文からいろいろと記載させていただきまし

て、下垂体－甲状腺軸が長期にわたり様々な外来性物質や生理学的な変動により攪乱された場合、ヒトのに比べてラットの甲状腺の方が、慢性的な TSH 刺激反応による増殖性病変の発生率が高いことが報告されている。また、雄ラットでは、TSH の循環系中レベルが雌に比べて高いため、慢性毒性及び発がん性試験において、種々の薬物や化学物資を投与された場合、濾胞上皮細胞過形成および腫瘍の高い発生率が報告されている。

ラットとヒトの間で見られる種差として、ヒトに比べてラットでは T_4 の血漿中半減期が著しく短い。ヒトでは 5－9 日、ラットでは 12－24 時間。ヒトでは、循環系中の T_4 は輸送タンパクであるサイロキシン結合グロブリンに結合しているが、ラットではこのタンパクは存在せず、プレアルブミンやアルブミンと結合していることが挙げられている。なお、TBG の T_4 に対する結合親和性は、プレアルブミンに比べて約 1,000 倍も高く、ヒトでは未結合の活性 T_4 の比率はラットに比べて低いことが知られているとされております。

その次の「9. ヒトにおける知見について」なのですが、これも修文抜粋に記載しております。修文抜粋の 7 ページ目に、ヒトの知見がないかということで資料要求をしましたところ、申請者から 1 つの報告が届いておりまして、それを机上に配付しております第 82 回動物用医薬品専門調査会参考資料という分厚いのがあると思うのですが、その 1～56 ページまでが、ヒトボランティアにおけますプロチゾラム 0.1 と 0.3、それからフルラゼパム 10 mg を単回経口投与したときの脳波、行動的影響について検討されている資料でございます。

例えば 9 ページを見ていただきますと、脳波のベースライン、実線の部分ですが、それに比べてプラセボは、一番下にありますが、実線と同じように点線が来ておりますが、We 941 の 0.1 mg がプロチゾラムを 0.1 mg 投与したものですが、多少実線からずれてくる。そして、0.3 mg 投与の場合は、更に実線からずれてくるという状況がございます。

こういった内容をまとめさせていただきますと、この文章をつくっております。ここは、資料が来たのがつい先週でして、まだ先生に見てもらっていませんので、この辺を見ていただいて、0.1、0.3 の辺りがどうなのかを御判断していただければとよいかと思っております。

もう一つ、修文抜粋の 35 行目から下の部分ですが、これは公表論文から探しまして、ヒトのボランティア試験でプロチゾラム 0.0625、0.125、0.25、0.5 の単回投与における光の眼瞼反射神経への影響について脳電図で見ているということで、これは参考資料の 59 ページを見ていただきたいのですが、左側の上にフィギュアがありますが、脳波が何か刺激を受けると、 P_1 という波形と P_2 という波形が出るということで、59 ページの右のグラフ

にあります。×の点線がプラセボで、△が 0.0625 を投与した分、▲が 0.1 を投与したものの、●が 0.5 を投与したもので、▲の部分でプラセボに近いのですが、△の部分で若干反応はしているのかなという感じが出ておるかと思えます。これが P_1 のスピードの遅れということで、単位がミリ秒、1,000 分の 1 秒単位での遅れを記録しているということです。

60 ページの左の図は、 P_2 の波形の遅れを見ているものでして、プラセボは×で点線なのですが、0 の近く。△が若干反応している。▲がもう少し反応している。●はもっともっと反応している図になっているかと思えます。

これについても、先週資料が来たばかりで、まだ専門の先生に見ていただけていないので、この辺、薬理の専門の津田先生に見ていただければと思っておりますので、是非よろしくお願ひしたいと思えます。

それを踏まえて、このヒトボランティア試験の文章について確認していただきたいと思っております。

以上です。

○三森座長 その後の副作用については、どうされますか。

○増田課長補佐 あと副作用についてなのですが、この辺についても副作用の情報など、一般の論文を参考にして記載させていただいております。今日お配りの資料で、その辺の参考文献を付けておりますので、この辺を踏まえてまた見ていただければと思えます。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。一般薬理試験の後のその他になりますが、本日初めて資料を見ている先生方がほとんどだと思います。これについては一度お持ち帰りいただいて、内容をお目通しいただき、次回、ADI 設定のための根拠資料ということにさせていただきます。特に資料 12、修文抜粋の 7 ページの 4 行目「(4) その他の甲状腺機能に関する知見」、総論的なことがここに述べられております。本日配付資料の参考資料文献の 3 と 7 を用いて、ラットとヒトでは T_3 、 T_4 の結合の仕方が違うという総論的なお話をここで追加されております。これについては、御専門の先生、特に今井先生でしょうか。お目通しいただいてコメントいただきたいと思えます。

○今井専門委員 わかりました。

○三森座長 あとヒトボランティア試験ですが、ここが今回の ADI 設定の根本になるかと思えます。本日配付資料の参考資料の 1 と 2 をお目通しいただいて、どこから影響が出ているのか。そこを詳しくお目通しいただいて、次回コメントをいただきたいと思えます。

御専門の先生は、津田先生と本日御欠席の山崎先生のお二人に見ていただけたらと思いますが、いかがでしょうか。

○津田専門委員 わかりました。

○三森座長 よろしく願いいたします。

○増田課長補佐 山崎先生は代謝が御専門なので、寺岡先生ですね。

○三森座長 それでは、寺岡先生にお願いすることにさせていただきたいと思います。

あと、これはヒトのボランティアのことですので、医学部の先生にもお手伝いいただきましょうか。どうしましょうか。

○増田課長補佐 もしよろしければお願いしたいと思います。

○三森座長 本日は戸塚先生か、井上先生はお休みですね。御専門が違いますでしょうか。

○増田課長補佐 少し専門が違うかもしれませんが。

○三森座長 しかし、ヒトへの投与ですので、コメントをいただけたら幸いです。

ということで、本日ここで審議は中断させていただいて、新しい資料がございます。ADIを設定するために、どうしてもヒトのボランティアのデータが必要になりますので、ほかの先生方もお目通しいただいて、次回までに内容を見て御議論をいただきたいと思います。

そういうことで、この後、次の議題の「(5) その他」になりますが、事務局、何かありますか。

○増田課長補佐 その他の案件ですが、先月の28日に確認評価部会におきまして、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に従いまして、セフォペラゾンが審議されて評価書案がまとめられていますので、これについて報告いたします。

資料14になります。内容でいきますと5ページになります。用途としては、乳牛における臨床型乳房炎の治療に使われる抗生物質です。

「7. 使用目的及び使用状況等」を見ていただきたいのですが、β-ラクタム系抗生物質ということで、その2パラ目なのですが、国内での使用はなく、EU諸国で乳牛における臨床型乳房炎の治療に使用されている。ヒト用医薬品としても使用されているものでございます。

本評価については、EMA レポートを基に、毒性に関する主な知見を整理しております。吸収・分布・代謝・排泄試験としては、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、ヒトにおける投与試験が行われておりまして、1つ目のパラグラフの一番下から3行目ですが、ラットに50 mg/kg 体重の用量で経口投与した際のバイオアベイラビリティは低いことが

確認されているとされております。

7 ページ「(2) ウシにおける残留試験」が実施されております。分房に注入するわけですが、投与 144 時間後には 1-2 $\mu\text{g eq/kg}$ 未満になるということでございます。残留性は少ないということです。

8 ページ「3. 亜急性毒性試験」「4. 慢性毒性試験」「5. 発がん性試験」が実施されておまして、亜急性毒性試験の結果につきましては、15 ページの表にまとめております。反復毒性試験につきましては、経口投与は一切ありませんでした。まず、ラットの反復毒性としては、皮下、腹腔内で 1 か月、6 か月の試験があります。

イヌについては、反復毒性試験、これも皮下と筋肉と静脈内ということで試験がされております。サルについては、亜急性毒性試験の 1 か月間、これは筋肉内投与の試験がされております。

こういったものの中で、一番低い NOEL につきましては、イヌの反復投与試験の中で 75 mg/kg 体重/日という NOEL が設定されております。

また 8 ページに戻っていただきまして、慢性毒性試験は実施されていない。

発がん性試験は実施されていないのですが、セフォペラゾン反復投与毒性試験で、前がん病変を誘発する作用が認められていないこと。遺伝毒性試験の結果が陰性であること。また、一般に β -ラクタム系薬物は、遺伝毒性および明らかな発がん性を有さないことを考慮し、発がん性試験は不要と判断しているということです。

9 ページ「6. 繁殖毒性試験及び催奇形性試験」ですが、これについても先ほどの 15 ページに記載しております。マウスの催奇形性試験は、特に異常が認められる催奇形性は認められなかった。ラットの催奇形性試験は、これは静脈内投与なのですが、母動物では盲腸の拡張が認められたが、催奇形性は認められず、その他の異常は認められていない。

アカゲザルの催奇形性試験が下にありますが、母動物については、軟便などの消化管毒性が見られておりますが、催奇形性は認められてないということでございます。

9 ページ「7. 遺伝毒性試験」ですが、これはすべて陰性という結果が得られております。

10 ページ「8. 免疫毒性試験」が、ウサギ、モルモット、マウス、ラットを用いたもの、モルモットを用いた受身皮膚アナフィラキシー、モトモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー試験、ヒトにおけるクームス試験が実施されておりますが、この(1)～(4)の免疫毒性試験の結果から、セフォペラゾンの抗原性は、他の β -ラクタム系抗生物質と同等以下であることが確認されております。

「9. 微生物学的影響に関する試験」ということで、データは2つのデータがあります。EMEA が評価したデータと、我々食品安全委員会の調査事業でやったデータの2つがありまして、まず EMEA のデータでは、10 菌種について *in vitro* における MIC₅₀ が求められておりました、MIC₅₀ の最低値は 0.031 と 0.063 の両方とも *Bifidobacterium*、MIC₅₀ の幾何平均は 0.93 及び 2.38 で、10 パーセントイルが 0.85 μg/ mL であったということです。

11 ページ、これは食品安全委員会の調査事業で行われた結果ですが、ヒト臨床分離株に対するセフォペラゾンの約 5 × 10⁶ CFU/spot における MIC が調べられておりました、この表のような結果になっております。

12 ページから、食品健康影響評価ですが、まず EMEA におきましては、セフォペラゾンは経口投与でバイオアベイラビリティが低いということで、毒性学的 ADI は非経口投与で得られた NOEL の結果を基に設定することが可能としまして、最も用量の低いところで投与の影響が認められたイヌの静脈内投与試験の NOEL 75 mg/kg 体重/日から安全係数 100 を適用し、ADI は 0.75 mg/kg 体重/日と設定しております。

EMEA では、微生物学的影響についても考察しておりました、幾何平均 MIC₅₀ の 10 パーセントイルの部分で 0.00085 mg/ mL を根拠に、糞便塊 150 g という事、それから不確実計数ということで、3 と 4 という 2 つの係数を使っておりました、まず 3 は染色体性およびプラスミドにおける耐性メカニズムに対して 1 から 5 の間の中間値として 3 を採用。

2 につきましては、接種濃度に対する補正 2、腸内環境に対する補正 2 による補正 4 という補正值を使ってこういう数字を出しております。

一方で、VICH ガイドラインに基づく新たに試算を行うに足る詳細な知見が、平成 18 年度食品安全確保総合調査で得られているので、その結果から国際的コンセンサスが得られている手法により微生物学的 ADI を算出しております。

その結果としましては、MIC_{calc} が 0.000347 mg/ mL という事、結腸内容物 220 g、細菌が暴露される分画は最高の 100 ということで 1、ヒト体重を 60kg という形で、VICH の算出式に基づいて ADI を設定して、0.0013 mg/kg 体重/日としております。

基本的には、微生物学的 ADI につきましては、現時点においては国際的コンセンサスが得られている VICH 算出式を採用するのが適切としております。

13 ページでございますが、EMEA におきましても、微生物学的 ADI が毒性学的 ADI に比べて十分に低いということで、セフォペラゾンの ADI として微生物学的 ADI を採用しております。

VICH 算出式により算出された微生物学的 ADI は、慢性毒性と発がん性試験がないことを

踏まえて、仮に安全係数に 1,000 を適用した場合の毒性学的 ADI は、0.075 mg/kg 体重/日よりも十分小さく、セフォペラゾンが動物用医薬品として用いられたときの食品中の安全性を十分に担保していると考えられるとしておりまして、最終的な結論としては、セフォペラゾン 0.0013 mg/kg 体重/日という結論になっております。

あと暴露量については、当評価結果を踏まえ、暫定基準値の見直しを行う際に確認することとするとしております。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。事務局から御説明がありましたように、先日、確認評価部会が開催されまして、このような審議結果を出したということでございます。

特段の御意見がなければ、食品安全委員会に報告したいと思いますが、御質問・御意見などがありましたらお願いしたいと思います。

よろしいでしょうか。それでは、セフォペラゾンについては、資料 14 を基にいたしまして、報告書を取りまとめたいと思います。各専門委員におかれましては、必要に応じまして、御意見などをお伺いしたいと思いますので、その節はよろしく願いいたします。

それでは、事務局、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、本案につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の受付に入らせていただきます。意見・情報の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、よろしく願いいたします。

○三森座長 本日の議事はこれで終了したと思いますが、事務局から何か調査会について連絡事項はございますか。

○増田課長補佐 特にございませませんが、次回の調査会は、11月27日の火曜日の14時からを予定しておりますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 次回は、11月27日の火曜日の14時からということでございますので、よろしく願いいたします。

それでは、これで議事すべて終了いたしました。特に御発言などございませんでしょうか。

なければ、以上をもちまして閉会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。