

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 第 84 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 19 年 11 月 27 日（火） 14:00～15:57

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（ブロチゾラム、コリスチン）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、青木専門委員、井上専門委員、今井専門委員、今田専門委員、  
小川専門委員、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、林専門委員

(食品安全委員)

見上委員長、小泉委員、廣瀬委員

(事務局)

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 意見聴取要請（平成 19 年 11 月 26 日現在）

資料 2 (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)

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書 ブロチゾラム

資料 4 ブロチゾラムの諸外国における評価状況について

資料 5 ブロチゾラム修文抜粋

資料 6 (案) 動物用医薬品・飼料添加物評価書 コリスチン

資料 6 - 1 コリスチン修文抜粋

資料 7 食品健康影響評価に係る評価資料について（厚生労働省 照会）

参考資料

## 6. 議事内容

○三森座長 定刻となりましたので、ただいまから、第 84 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、江馬専門委員、下位専門委員、寺岡専門委員、山崎専門委員、吉田専門委員が御欠席でございます、12 名の専門委員が御出席です。

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 84 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。

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 議事に入らせていただきます。まず資料の確認でございます。

本日の議事次第、座席表、委員名簿、資料 1～7 までございます。

資料 1 「意見聴取要請（平成 19 年 11 月 26 日現在）」でございます。

資料 2 「（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）」でございます。

資料 3 「（案）動物用医薬品 ブロチゾラム」でございます。

資料 4 「ブロチゾラムの諸外国における評価状況について」。

資料 5 「ブロチゾラム修文抜粋」という 1 枚紙がございます。

資料 6 「（案）動物用医薬品・飼料添加物評価書 コリスチン」でございます。

資料 6 - 1 「コリスチン修文抜粋」がございます。

資料 7 「食品健康影響評価に係る評価資料について（厚生労働省 照会）」がございます。

参考でございますが、ジフロキサシン、セフトオフル、ドラメクチン、トルトラズリル、フルニキシム、マルボフロキサシン、メロキシカムについての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基づく報告についてお配りしております。

その他、ブロチゾラム、コリスチンに関する参考資料につきまして、机上へ配付しております。不足の資料等はございますか。

資料の確認については、以上です。

○三森座長 それでは、議題 1 に入らせていただきます。動物用医薬品の再審査についてです。

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、前回からの継続審議になっておりますプロチゾラムについてでございます。資料 2 と資料 3 に分かれておりまして、資料 3 で ADI が設定されましたら、その値を資料 2 の一番後ろに記載することとなります。

それでは、継続ということで資料 3 につきまして、前回の調査会の御指摘を受けました箇所、これにつきまして語句修正を行って、下線部分は追記、取消し線は削除という形でお示ししております。

訂正にした点については、大きなところとしましては、試験項目につきまして、例えば急性毒性試験（マウス）や亜急性毒性試験の中で 4 週間亜急性毒性試験（ラット）など、こういう試験項目を各調査会の並びで表現を統一した書き方にしております。

同様にこれも表現の統一なのですが、今まで相対重量という形で表現しておりました内容について、これは比重量という表現にしております。あと毒性試験で、例えば 20～21 ページにかけて、表をつくっております。

今後、毒性試験などの内容、この内容のチェックにつきましては、先生方は文章の方がチェックしやすいということでしたので、文章について先生方のチェックを受けて、その内容がまとまった後に評価書をわかりやすくするために、事務局で表を作成して評価書に追記するというように考えておりまして、今回 20 ページの亜急性毒性試験、24 ページの慢性毒性・発がん性試験、25 ページからは生殖発生毒性試験につきまして、表を追記したということでございます。

個別の訂正ですと 18 ページの 33 行目「0.5mg 投与群で雄の白血球数の減少」と 34 行目の「MCH の増加」を訂正しております。前々回で用量相関がないということで修正していただいた部分で、前回、修正し損ねた部分でございまして、今回修正してございます。

18 ページの 33 行目と 38 行目の下線部を追記しています。この部分につきましては、吉田先生からの修正案となっております。

19 ページの 1～3 行目、下線部を追記しています。これも同じく吉田先生からの修正案となっております。この修正案には脚注の内容が含まれておりまして、この脚注の部分はそれで削除しているということでもあります。

19 ページの脚注 3 は削除したということで、先ほども話しましたが、これは 19 ページ

の1～3行目の下線部が追記されたということで、脚注のグルコースの有意な高値に関する部分は不要となっております。

また、19ページの5行目にアルカリフォスファターゼの低値が認められたという内容が記載しておりますので、この部分が記載されておりますので、脚注の内容は不要という形にしております。

前回は、ヒトにおける知見までの審議をいただいております。調査会の参考資料として配付しました論文等の御確認がされていなかったということで、38ページの「(3)その他の甲状腺機能に関する知見」、39ページの「9. ヒトにおける知見」について、御確認、修文を専門委員の先生方をお願いしておりますので、この部分から検討をお願いしたいと思っております。

以上でございます。

○三森座長 前回まで審議いたしました資料3について、事務局におきまして内容を再確認した後、修文したということでございますが、この内容について御確認をお願いしたいと思います。表についてですが、毒性試験の内容が確定した後、まとめて事務局が作成するとのことでございます。

39ページ以前までについて、何か御質問、コメントはございますか。どうぞ。

○寺本専門委員 生殖関係ですが、27ページの22行で「(特に胎児死亡)の増加が認められた外表観察で」と続いておりますが、「認められた」の後で句点を入れてください。

○三森座長 事務局、わかりましたか。

○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。事務局の説明ですが、本文で内容が確定されたことについて、表にまとめているということですが、整合性がないです。

18ページの15行目を見ていただけますか。これは4週間の亜急性毒性試験(ラット)のデータですね。ここではNOAELの記載がないのですが、20ページの表7のラット4週間では無毒性量0.3となっております。

したがって、こちらの本文に対応して表がつくられているのであれば、本文中にもNOAEL 0.3mgも入れないといけないのではないのでしょうか。今までどのようにされておりましたか。

○増田課長補佐 今までこういう表をつくっていないので、そういう場合はそのまま何も書かずに文章は終わっております。

○三森座長 どういたしましょうか。本文に記載されている内容をまとめたものが表とい

うことになるのであれば、本文中に記載されていないことが表に載ってはいけないこととなりますね。

この 20 ページの表 7 に 4 週間亜急性毒性試験の無毒性量 0.3 と書いてありますが、0.3 と評価したということを入れた後に入れておかないと、どちらを信じたらよいかかわからないと思います。

今までも各毒性試験で無毒性量が得られなかったとか、LOAEL とか、記載は必ずしたのでしょうか。あるいは申請者からのデータを見た上での記載のみにとどめていたのでしょうか。

○増田課長補佐 書いていない場合もあったと思います。この場合したら、判断しなかったなどという記載が、表にするときは正しかったのかなという感じがいたします。

○三森座長 そうですね。19 ページの 18 行目から 13 週間の亜急性毒性試験がありますね。これについても 29 行目の後に書いていないのですが、21 ページの表では 10mg/kg と記載されておりますね。20 ページの(4)のサルの 13 週間亜急性毒性試験も文章には NOAEL は書いていないのですが、21 ページの表を見ると、13 週間のサルは、マイナスと書いてあるということは NOAEL は得られなかったということですね。

○増田課長補佐 これからは、こちらで案をつくる段階で、この辺は書くようにする方向で。

○三森座長 各毒性試験については、最終的な判定は当調査会で行ったのでしょうか。それとも申請者のデータを見て、NOAEL はこう設定されているという文章が記載されていたのでしょうか。最終的には食品健康影響評価で当調査会のコメントが出るのですが、この毒性試験成績については、すべて申請者のデータを記載していたということでしょうか。これはほかの調査会はどうなのでしょう。

○増田課長補佐 必ずしもそうではないと思います。基本的にはその申請者の側の NOAEL を書いていたと思うのですが、その中でうちの調査会の判断を書いた場合もあると思います。農薬辺りですと調査会の判断を書いていると思います。

したがって、その辺は他の調査会とも合わせて書く方向にしておいた方がよい感じはいたします。

○三森座長 表が載ってしまうと、表では明らかな NOAEL が記載されていますが、本文を見ると載っていないのは、まずいのではないかと思います。

これからは書く方向でお願いしたいと思います。

よろしいでしょうか。

○廣瀬委員 表7ですが、これは44ページの別紙と内容はほぼ同じですね。だから、あえてここに書く必要があるのかどうか、疑問があるのですが。

○三森座長 ここに全部載ってきているのですね。

○廣瀬委員 44ページ以降、ここに同じ内容の表が出ておりますのでね。

○三森座長 こちらは社内資料になっているのですか。

○増田課長補佐 この内容は申請書の内容と EMEA の内容を比べたものです。通常、評価書評価のときにこういう表をつくって載せていまして、今回こういう評価書の中で載せたのは初めてのケースです。

○三森座長 この45ページ以降のものについては、社内資料と申請者からの資料を見て、このように書いてあると記載されているのですね。その他、EMEA の評価結果とさきほどの表7とは整合性がないということになるのですね。表7や表8は当調査会で評価した結果が載っていると理解してよろしいでしょうか。

○増田課長補佐 そのつもりで考えております。

○三森座長 そうすると、やはり違うのですね。いかがでしょうか。表は本文に合わせて作成されているということですが、今のよう本文中に書いていない NOAEL の用語が表に出てくるのは、当調査会で評価した結果、この毒性試験の NOAEL はこうだというふうに確認されているのであれば、本文中にも書くべきだと思います。御意見をいただけますでしょうか。

○林専門委員 農薬のグループのときには、その評価を明確にするという意味も込めて、表を最初からつくって、その表と本文の整合性を見ながら評価しているのが実情だと思います。

この評価書はあくまでこのグループで、ここで作るものなので、そこにある評価はすべてこの調査会での評価と私は理解していますので、そこにここでのディスカッションのまとめがこの評価書として集約されればよいわけで、今もしこういうふうなテーブルも入れるということであれば、評価書の中にも NOAEL、LOAEL 等の値が明記されていた方が間違いはないかと思います。

○三森座長 ほかにございませんでしょうか。

○寺本専門委員 今までの理解では、ここの調査会として NOAEL がどのようになるかを個々の報告書に当たって判断をしてきたと理解していました。したがって、場合によっては報告書に書かれている記載とここの判断とは違う場合が勿論出てきたと思います。

○三森座長 そうですね。そうすると先ほどの44ページ以降の社内資料とこことは必ずし

も合致しないということですね。そういう形にいたしましょうか。事務局、いかがでしょうか。

○北條評価課長 今、林先生がおっしゃったとおりだと思っておりますし、三森先生の御指摘のとおりだと思います。基本的にはここに書いてある評価書については、本文の文章、作成した表については調査会の判断に基づいて記載をされるべきものと考えておりますので、そのようにしていただければ結構だと思っております。

したがって、現在ある表7で記載があるが、その本文に記載がないという場合であれば、本文に NOAEL であるとか、そういったものを記載する。判断できない場合は設定できないということをきちんと書くということだと思います。

○三森座長 今回のこの品目については、LOAEL が大事になってくるということで、結局本文中に LOAEL も記載せざるを得ない、書かざるを得ないのではないかと思うのです。評価できなかったのではなくて、LOAEL が求まっていけば、LOAEL の数値は入れておかなければいけないと思いますので、その辺は事務局で整理をしていただけますでしょうか。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 そのほかはございますか。

○今井専門委員 表7についてなのですが、20 ページの一番上のイヌのデータにつきましては、静脈内投与のため「(参考)」という形で記載されています。表7については特に基本的に経口投与の結果は記載されていると認識していますので、ここにイヌを経口と並列で入れるのはよくないのではないかと考えています。

○三森座長 21 ページの表の「(イヌ(参考))」というところですね。あくまでも参考という資料ですので、ADI 設定には使わないということですから、まとめなくてもよろしいということですね。

いかがですか。おっしゃるとおりだと思います。文章としては20 ページに18 行目から載っておりますので、参考資料ということで表には載せなくてよろしいのではないのでしょうか。事務局、これもよろしいですか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 ほかにございますか。よろしいでしょうか。

あと38 ページでしょうか。甲状腺機能に関する特殊毒性試験が載っております。ここについては御担当の先生に内容を見て確認をしてくださいということになっておりましたが、これは今井先生でしたか。

○今井専門委員 1 点宿題をいただいておりますのが、38 ページの「(3) その他の甲

状態機能に関する知見」ということで、プロチゾラムの参考資料3及び7を基にして記載された文章がございますが、ここの内容について確認しましたところ、適切に記載されていると判断しております。

ただ、あえて申し上げますと、参考で引用されている資料3の記載どおりではあります。が、「循環系中レベル」という記載が39ページに2か所あります。ここはあえて循環系中とせずに、血中レベルと記載した方が一般には理解しやすいかと思えます。

○三森座長 4行目ですか。

○今井専門委員 1行目の循環系中レベルです。

○三森座長 循環血中を血中に変えればよいということですね。

○今井専門委員 はい。4行目についても同じです。

○三森座長 よろしいですか。次にヒトにおける知見が39ページにあります。

○増田課長補佐 ヒトにおける知見なのですが、39ページに本文がありますが、これにつきましては修正案が来ておりまして、これは資料5の28行目以降ですが「9. ヒトにおける知見」がございまして、これは津田先生、寺岡先生から修正していただいた文でございます。こちらで御確認をお願いできればと思えます。

○三森座長 これについては、津田先生、寺岡先生からのコメントだということですが、本日、寺岡先生はお休みです。

○増田課長補佐 修正されたものが資料5でございます。簡単に御説明しますと、まず39ページの10行目からのヒトにおける知見の「(1) ヒトボランティア試験」ですが、健全なヒトボランティア、これは12人で平均体重が76kg、こういったヒトにプロチゾラムを0.1、0.3mg、これは体重相当にしますと0.0013と0.0039mg/kg体重に相当するわけですが、そのプロチゾラムとフルラゼパム10mg、これは0.013mg/kg体重に相当するものですが、この単回投与を行って、それで脳波と認知行動について検討している。

結果は、35行目以降なのですが、プロチゾラム0.1、0.3mg投与とフルラゼパム10mg投与によって、投与1時間から6時間の間に脳波に有意な変化が表れ、その変化は2時間後にもっとも顕著だった。

変化としては8Hz以下、または13Hz以上の周波数領域の活性が増加して、8～11Hz領域の活性は減少していた。脳波への影響ではプロチゾラム0.1mgがフルラゼパム10mgに相当し、更にプロチゾラム0.3mgでは、これらのほぼ3倍の活性を示していた。

次のページにまいります。3行目ですが、脳波測定中に行われた認知機能試験などでもプロチゾラム0.1mgから影響が認められたとされております。8行目から今度は別のヒト



ボランティア 10 人。これは日本の知見です。プロチゾラム 0.0625mg、0.125、0.25、0.5mg の単回投与後、光に対する眼瞼反射への影響が眼輪筋の電位変動によって検討されております。眼瞼反射への影響は全投与で確認されております。

この報告では、用量群ごとの有意差検定は行われていないが、0.0625mg の変化に比べて、0.125mg 投与が顕著であることから、この辺から恐らく最小作用量は 0.125mg であろうと考察しているという内容に修文しております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。これは津田先生に見ていただいて、コメントはございますか。

○津田専門委員 寺岡先生はどこを直されていましたか。

○増田課長補佐 1 ページの 37 行目の Hz のところです。α 波というところが 8 ~ 11Hz 領域の活性。

○津田専門委員 それは私ですね。

○増田課長補佐 この二重線の部分が寺岡先生から来た訂正だということです。

○津田専門委員 すごく複雑になっていて、分かりにくいですね。

○三森座長 アンダーラインを引いているところが津田先生で、二重のアンダーラインが寺岡先生が直された部分ですね。

○増田課長補佐 そうです。α 波のところは 8 ~ 11Hz 領域という文に変わったということです。

○津田専門委員 わかりました。アイデアとして直した根拠は、まず (1) ヒトボランティアで体重を書いて、kg 当たりがわかるように書いたということです。

まずプロチゾラム 0.1、0.3 でどのような変化があったかということを書いた。しかも、これは統計的に有意な変化ですので、統計的な有意だということを書いた。

最後に比較のためにフルラゼパム 10 と 0.3 がほぼ同等の中枢系であるということを書いたのが、(1) に対する修文の主な趣旨です。

α 波の 8 ~ 11 は、私もどちらかという、どちらでもよいと思っています。前に 8 ~ 13 と書いてありますので、それでも α 波と簡単に書いてしまったのですが、8 ~ 11 ともう一回書き直しても構わない。

次の試験については、直したのは、人数が不明ですと書いてあったのですが 10 名なので、これを書いたということです。これが脳電図ではなくて眼輪筋でしたので、書き直したことが主です。

私自身が書いたのですが、ここで御意見をお聞きしたかったのは、この報告書では用量群ごとの有意差検定は行われていないが、0.0625mg の変化に比べて、0.125mg がより顕著であることから、多分最小作用量は 0.125mg であろうと考察していると書いていますが、この書き方は余り論理的ではないので、もしよければ有意差検定は行われていないが、恐らく最小作用量であろうとしているで、間をとった方がよいかなど。

○三森座長 行われていないが 13 行目の 0.0625mg を取ってしまう。

○津田専門委員 「顕著であることから」をとった方が論理的に、考察がこうなっているので、それに引かれてしまったのですが、おかしいですね。ですので、切ってしまったらどうかなということです。

○三森座長 これは眼輪筋の電位変化がそうであって、眼瞼反射は全投与群に確認されているのですね。

○津田専門委員 眼瞼反射も眼輪筋で見ているのです。

○三森座長 ただ、眼瞼反射への影響は全投与群で確認されたと書いてあるので、これは 0.0625 から認められているということですね。ですが、最小作用量は 0.125。

○津田専門委員 そうだろうと考察している。考察の理由が 0.0625 より大きいからというのです。これはおかしいでしょう。つまり小さい方が非常に軽微であるからと書いてくれればよいのですが、読む人は変だと思うだろうと思います。

○三森座長 13 行目の 0.00625mg と 9 行目の一けた違っていますが、どちらが正しいのですか。0.0625 ですか。

○津田専門委員 はい。そちらが正しいです。

○三森座長 では、13 行目の方がゼロが 1 個多かったということでしょうか。14 行目の最小作用量は 0.125。

○増田課長補佐 下が 0.125 と 0.0625 ですね。下がゼロが 1 つ多いです。文章に書いてある方がゼロが多くて、括弧で書いてある部分が正しいです。

○三森座長 14 行目は最小作用量は 0.125mg と考察しているということですね。

○津田専門委員 そうということですか。その理由づけのところは切った方がよいと思います。

○三森座長 ということですが、よろしいでしょうか。ヒトボランティアのデータがここに出てきておりまして、これが安全性評価のコアになっていくわけですが。

○林専門委員 質問なのですが、先ほど座長もおっしゃったように、11 行目で全投与群で確認されたということが明確に述べられていて、それで最小作用量が 0.125 という最低ではなくて、その一つ上の量であったのは、何か矛盾するように思うのです。これはあくま

でこの調査会での判断なので、きちんと説明できればよいと思うのですが、この文章の中で少し矛盾をしていることがあれば、それは直しておいた方がよいのかなと思いました。

○三森座長 そうですね。11行目で、全投与群で確認されたと言い切っていますので、その後で最小作用量が0.125となった場合には、なぜ0.0625が棄却されたのか。その理由が必要だということですね。いかがでしょうか。

○津田専門委員 ですので、その考察でいきなりこのことがライクリーという表現を使って、0.625よりも0.125が顕著であるからだろうと書いてあるだけなのです。

○三森座長 本調査会として、どう考えるかということですね。

○津田専門委員 本調査会としては、もし可能なら、データそのものは統計処理もしていませんので削除したらよいと思います。

○三森座長 そうすると、8行目からの別のヒトボランティアについては評価できない。

○津田専門委員 体重もありませんので、最後のADIを決めるときには上にあるものを利用できると考えています。

○三森座長 その前のページの1ページ目の35行目からの試験は体重もわかっているのですね。

○津田専門委員 平均体重76kgで、計算ができたのです。

○三森座長 そうすると8行目からのデータについては、評価ができないということですね。では、この資料は削除するということになりますね。

○津田専門委員 それが一番クリアーかもしれません。

○三森座長 よろしいでしょうか。それでは、資料5の2ページ目の修文案で8～19行目の資料については評価できないということで削除いたします。統計処理もできないし体重もわからないということです。したがって、ヒトにおける知見については資料5の1ページの29行目からでしょうか。ここのデータということになりますね。ありがとうございました。

以上ですが、ほかにございますか。なければ、引き続き、事務局で資料説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、資料3の食品健康影響評価の部分です。

その前に15行目の「10. ヒト腸内細菌叢に及ぼす影響について」ですが、プロチゾラムに関しては *in vivo* 及び *in vitro* において抗菌作用を示すデータが得られていないとされており

「III. 食品健康影響評価」です。

まず「1. 亜急性・慢性毒性試験等について」ということで、亜急性毒性試験について、プロチゾラム投与による影響は、鎮静、運動失調など主に薬理作用に関連していた。「ラットにおいて行われる」と書いていますが、「行われた」でお願いします。

ラットにおいて行われた経口投与試験においては NOAEL が得られている。マウスの 18 ヶ月発がん性試験においては、0.3mg/kg 体重/日以上投与群で鎮静が認められており、NOAEL が得られず、サルを用いた 13 週間亜急性毒性試験では、1 mg/kg 体重/日以上投与群で運動失調が認められており、NOAEL は得られていない。

一方、サルを用いた単回経口投与試験では、0.063mg/kg 体重/日で、発声ひっかき行動の減少、怯えや攻撃性の低下を示す例がみられ、NOAEL は得られなかった。この LOAEL は 0.063mg/kg 体重/日ですが、亜急性・慢性毒性試験で得られた NOAEL または LOAEL より低かったという記載になっております。

EMEA がウサギの薬理試験を根拠としているので、どこに書くかはわからないのですが、一応ここに一般薬理試験でウサギを用いたプロチゾラムの静脈内投与におけるウサギの自発脳波に対する影響について、NOEL (NOAEL) は 0.001mg/kg 体重/日だったということで、この部分をどこに記載するか、皆さんに御相談したいのですが、こういう形で作成してみました。

以上です。

○三森座長 事務局から御説明がありましたが、亜急性・慢性毒性試験のまとめの記述です。そこで 32~34 行目については、ウサギの薬理試験の静脈内投与試験からの NOAEL、これは EMEA がここから ADI 設定に持っていつているのですが、ここに括弧づけで文章を入れたということですが、これについて御議論をいただきたいということです。

当調査会としては、あくまでも経口投与毒性試験から得られた値から ADI を設定するわけであって、静脈内投与から ADI を設定するという方向性で来ていないわけですので、あくまでも参考程度ということになると思うのですが、この辺についてはいかがでしょうか。

○津田専門委員 少し先走ったことかもしれませんが、確かにこのデータを使って、ほかで評価しているのですが、経口投与でヒトの知見があったときに、ヒトと動物のどちらで優先するかというと、ヒトのデータを優先するのが事実だと思うのです。

それについて統計的処理もされて、経口で用量依存性も出ているというデータがあるときにはそちらを優先するのですが、今までの経緯でこれがあったので、括弧付きでは書いておいて、評価の中でヒトの LOAEL で 100 をかけたときに、この NOAEL で 100 をかけたものとほぼ同等であって矛盾しないという表現があった方が、全体的に考えたときにどう

でしょうかということです。もしそれで必要ないならば、上は削ればよいのだろうと思っています。

○三森座長 これは後の議論になるかと思うのですが、ここに載せるかどうかという御議論をまずいただきましたかったです。

○津田専門委員 ここに載せれば、そういう表現になるかなと思います。

○三森座長 括弧付きにしておきますか。後にしましょう。事務局、これは後回しにして、最終的な ADI 設定に行くところで、もう一回御議論をいただくことにしたいと思えます。

亜急性毒性、慢性毒性でほかになれば、引き続き、次の資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 「2. 生殖発生毒性試験について」です。ラットを用いた FDA の 3 節試験及びウサギにおける器官形成期投与試験が実施されている。催奇形性についてはラット、ウサギともに認められていない。ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験（第 3 節）では、母動物に対する NOAEL が求められたが、0.05mg 以上投与群で児（F1）の生後 21 日の雄児の体重が有意に低かったことから、NOAEL は得られていない。他の生殖発生毒性試験では、NOAEL が求められているが、周産期及び授乳期投与試験の LOAEL が他の生殖発生毒性で求められた NOAEL と同じ、または低いことから、生殖発生毒性試験の評価としては 0.05mg/kg 体重/日を LOAEL とすることが適当と考えられたとしております。

○三森座長 生殖発生毒性試験ですが、このような記載でまとめてございます。コメント、御質問などがありましたら、お願いいたします。

寺本先生、よろしいでしょうか。

○寺本専門委員 これで問題ないと思います。39 行に「児（F1）」と書いていますが、F1 の 1 は下付きです。

○三森座長 ほかにございませんか。

それでは、次のページの遺伝毒性／発がん性の説明をお願いします。

○増田課長補佐 「3. 遺伝毒性／発がん性について」です。遺伝毒性については、*in vitro* で Ames 試験、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、点突然変異試験において結果はすべて陰性であった。また *in vivo* における染色体異常試験、小核試験、優性致死試験のいずれも陰性であったことから、プロチゾラムは遺伝毒性は有さないものと考えられる。

発がん性については、マウスを用いた 18 か月発がん性試験及びラットを用いた 2 年間発

がん性試験が実施されている。マウスの試験では発がん性を示唆する所見が得られなかったが、ラットの試験では 200mg 投与群の雄で甲状腺濾胞腺腫、雌で胸腺型悪性リンパ腫及び子宮における神経鞘腫の有意な発生の増加が認められた。

この甲状腺濾胞腺腫の発生増加のメカニズムを検討するため、複数の甲状腺機能に関する特殊毒性試験が実施されている。その結果、ラットではプロチゾラムの高用量の投与において甲状腺ホルモン（T3 及び T4）及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）への影響が認められ、TSH の慢性刺激によりラットに甲状腺濾胞上皮細胞の増殖性変化を起し、甲状腺濾胞腺腫の発生増加をもたらす可能性が示唆された。

雄のラットで認められた甲状腺濾胞腺腫は、ホルモンバランスの変動が関与している可能性が示唆された。また、雌の子宮で認められた神経鞘腫の発生率増加及び雌の胸腺型の悪性リンパ腫の増加原因については不明であるが、プロチゾラムが遺伝毒性発がん性物質でないことから、ADI の設定は可能であると考えられたとしております。

ここまでいかがでしょうか。

○三森座長 遺伝毒性については、*in vitro*、*in vivo* すべて陰性であったということですね。発がん性試験ではマウスの発がん性は陰性ですが、ラットの雄で甲状腺の濾胞細胞腺腫、雌では悪性リンパ腫と子宮に神経鞘腫が有意な増加を示したということです。甲状腺につきましては、甲状腺刺激ホルモンの影響が出ているということで、メカニズム解析が行われております。

一方、胸腺型の悪性リンパ腫と神経鞘腫については原因は不明ですが、遺伝毒性試験で陰性であるということから、遺伝毒性発がん物質の可能性はないということで、ADI 設定は可能であるという文章にまとめられておりますが、いかがでしょうか。この文章について、何かコメントがありましたら、お願いいたします。

○林専門委員 5 行目に「及び点突然変異試験」という記載がありますが、これは内容的に重複しますので、削除し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。

○今井専門委員 最後の結論で「ADI の設定は可能であると考えられた」の文章の前に、その根拠は「プロチゾラムが遺伝毒性発がん性物質ではないことから」となっておりますが、その後、マウスについては発がん性を示唆する所見は得られていないことからというのを併せて入れたらよいかと思うのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 上にも書いてはありますが、最終的な判断の根拠として、もう一度明記

しておくのもよろしいかと思ます。

○三森座長 よろしいですか。それでは、18行目に、プロチゾラムが遺伝毒性発がん性物質ではないこと及びマウスの発がん性試験で陰性結果が得られたことから、ADIの設定は可能であると考えられたという文章を追加してください。

ほかにございませんでしょうか。なければ41ページの21行目から、引き続き資料の説明をお願いします。

○増田課長補佐 41ページの21行目「4. ヒトにおける影響について」です。先ほどのヒトにおける知見で、0.0625の試験は入れないということなので、22～26行目まではカットになるかと思ます。

その後の27行目以降が2つ目の試験です。多少修文をしなければいけないと思うのですが、プロチゾラムを単回投与し脳波検査を行ったところ、0.1mg投与によりβ波が高くなったとありますので、脳波及び認知機能試験で影響が確認されたというふうにしたらいかがかなと思ます。

0.1mg投与により脳波及び認知機能試験で影響が確認された。この試験におけるLOELは0.1mg/ヒト/日で、これは0.00166とありますが、これは体重がわかったということで、0.0013mg/kg体重/日で1.3μg/kg体重/日であったになろうかと思ます。

臨床用量の話をも30行目に、またプロチゾラムを既にヒト用医薬品として睡眠導入、抗不安、催眠鎮静作用を効能として使用されている。0.25mg/kg体重/日の臨床用量で薬物依存、不穏、興奮等の副作用が報告されているということを一応書いております。

ここはいかがでしょうか。

○三森座長 41ページの「4. ヒトにおける影響について」です。先ほど津田先生からの御指摘で、22～26行目。ここは削除になります。したがって27行目から、これは括弧はとりますね。「プロチゾラムを」から括弧が外れます。

28行目のLOELですが、0.1mg/ヒトですが、mg/kgに換算すると0.0013mg/kg、μgに直しますと1.3μg/kg体重であったということです。

ここにつきまして、何か御質問はございますか。よろしいでしょうか。

事務局、「5. 毒性学的影響のエンドポイントの選択について」に入りますか。

○増田課長補佐 最後の「5. 毒性学的影響のエンドポイントの選択について」です。

亜急性毒性試験等というところの中で、これは急性毒性試験の結果なのですが、サルを用いた急性毒性試験でLOEL 0.063 mg/kg体重/日が出ております。これはLOELということ、種差、個体差ということで安全係数を1,000として計算すると0.06μg/kg体重/日

になります。

生殖発生毒性で、これは LOAEL 0.05mg/kg 体重/日が得られております。これは LOAEL から NOAEL にする 10、種差、個体差それぞれ 10 ということで、1,000 の安全係数を用いますと、0.05  $\mu$  g/kg 体重/日になります。

ウサギの薬理試験は EMEA の評価の中では、NOEL0.001mg/kg 体重/日、安全係数は 100 ということで、ADI が 0.01mg/kg 体重/日です。

ヒトの薬理試験では、ここの部分は 0.0625 は使いませんので削除して下さい。もしくは 0.1mg 投与で、体重が出ておりますので、LOAEL が 0.0013mg/kg 体重/日ということで、ADI は安全係数 LOAEL から NOAEL に対しての 10 と個体差の 10 ということで、100 ということで、0.0013  $\mu$  g/kg 体重/日となろうかと思えます。

その辺を参考に、どの毒性学的エンドポイントを使うのかどうかを議論していただければと思います。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたように、どのエンドポイントを選択するかということになると思います。41 ページの 35 行目から 1～4、これだけの可能性があるわけですが、どのエンドポイントを採用するかという御議論に入りたいと思います。

事務局、この 4 つ目ですが、ヒトの薬理試験については、LOAEL が 0.0013mg ということですね。

○増田課長補佐 そうです。

○三森座長 これは 1.3  $\mu$  g/kg ということになって、それに安全係数としては、LOAEL からですので、10 分の 1 かける個人差ということで 10 分の 1、100 分の 1 をかけたということで、ADI は 0.013  $\mu$  g/kg 体重/日ということです。3 の EMEA の評価ですが、ウサギの静脈内投与薬理試験のデータから得られた ADI とほとんど変わらないという結果だということです。

これについて、御議論をいただきたいと思います。どのエンドポイントを採用すべきか。津田先生。

○津田専門委員 ヒトのボランティアでの試験で、今の LOAEL を 100 で割った値が ADI の根拠となると思っています。

○三森座長 そうしますと、38 行目の 3 ポツのウサギの薬理試験については、ここで初めて議論をすることになります。

○津田専門委員 なくてもよいかなと思います。あえて残すのなら、EMEA を立ててとい



うか、こう言っていたが、ほぼ同じだったという形ですか。

○三森座長 いかがでしょうか。EMEA の評価について、当調査会は無視したととるよりは、見た目上でもこれは適切ではないという表現で文言を入れるのか。少し御議論をいただきたいのですが、どなたか。

先ほどの 40 ページの 32～34 行目にこの括弧づけの言葉が出ているのですが、これが欧州の EMEA の評価ですね。ここから ADI 設定しているのですが、当調査会としては、これはとらないで、ヒトのボランティアのデータから ADI を設定する方向性ということなのですが、いかがいましてしょうか。活発な御発言をいただきたいと思います。津田先生はもう要らないのではないかとということでございますが、どなたか。林先生。

○林専門委員 この辺になってくると、専門外なのですが、津田先生がおっしゃるように、ヒトのデータできちんとした値が出るのであれば、それを使えばよいと思いますし、あとは EMEA のこのデータについても、要するに静脈投与で実施して、ここの調査会では参考データとして用いているということを明記して、ヒトのデータを基に最終的な ADI を設定すればよいのではないかと思います。特に削除してしまわなくてもよいのではないかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにいらっしゃいますでしょうか。

○廣瀬委員 ヒトのデータを用いるということですが、ヒトのデータを見ると、これは単回投与なのですね。一般的にこういう物質で ADI を設定する場合には、単回よりある程度長い実験のデータを基に設定する場合があります。ということを考えると、この単回のデータを ADI の根拠にしてよいのかなという点はいかがでしょう。

それから、脳波の微妙な影響を毒性ととるのか、あるいは単にこの物質影響ととるのか。その辺ももう少し討論した方がよいと思うのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 廣瀬委員から、そのような御意見がございましたが、いかがでしょうか。

○津田専門委員 今まではそういうことが多くされてきたのですが、たとえ単回であろうとも、その用量で好ましくない作用が出るということであれば、それを用いるべきだろうと思っています。

○廣瀬委員 これは行動の影響も出ているのですか。

○津田専門委員 そうです。例えばこれが入ったものを入学試験のときに一生懸命食べさせたら、ぼーっとして何もできなかったと、一緒に食べたお父さんが通行人に車で突っ込んだとか、そういうことが 1 日であろうと起こる可能性が考えられるとすれば、これは悪影響です。

○三森座長 そうすると、影響というより有害作用とみなしてよろしいということですね。

○津田専門委員 そのとおりだと思います。

○三森座長 JECFA でも動物実験データとヒトのボランティアのデータがあって、そこから評価したことが過去にございます。そういう場合には、実験動物のデータよりも、ヒトのデータから安全性評価をしてきているという経緯がございますので、ここについてはそのような方向性でまとめるということです。特にこのプロチゾラムについては薬理作用がありますので、そこで健康影響に悪影響を及ぼすとみなしてよろしかろうということでございます。

廣瀬先生、よろしいでしょうか。

○廣瀬委員 了解しました。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。

今の御議論で行きますと、41 ページの 34 行目「5. 毒性学的影響のエンドポイントの選択について」ということで、ここは4つ目のヒトの薬理試験のデータを使う。ただし、ウサギの薬理試験については EMEA で ADI を評価していますが、当調査会としてはあくまでも静脈内投与試験からのデータであり、リスク評価に使えないという文章を入れるという形で明言しておいたらよろしいということでございます。よろしいでしょうか。

ということになりますと、事務局、42 ページでしょうか。

○増田課長補佐 以上よりプロチゾラムの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられるということで、 $0.013 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と致します。暴露量については当評価結果を踏まえて、暫定基準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。

○三森座長 ということでよろしいでしょうか。

それでは、幾つか本文中の文言の修正がございましたが、本専門調査会において審議を行った結果、プロチゾラムの食品健康影響評価については、ADI として  $0.013 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日を設定することが妥当であると考えられるということにさせていただきたいと思います。

それでは、ただいまの審議結果につきましては、私で事務局の協力を得まして、資料2及び資料3を基にして報告書を作成しまして、各専門委員に御意見などを求めた上でとりまとめたいと思います。よろしくお願ひしたいと思います。事務局は作業をよろしくお願ひいたします。

○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、座長の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

いただきたいと思いますので、よろしく申し上げます。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。

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、よろしく申し上げます。

○三森座長 それでは、次の資料の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。資料6でございます。

○津田専門委員 申し訳ないですが、資料2は後で話されますか。

○増田課長補佐 資料2につきましては、資料3でプロチゾラムのADIが決まりましたので、32行目に0.013  $\mu$ g/kg 体重/日という数字を入れて、評価書案にしようかなと思いますが、何かございますか。

○津田専門委員 もしできたらというか、少しお聞きしたいことがあります。内容は全く問題ないのですが、書き方の問題で、製剤の評価をするときには用法・用量の前に規格を入れていただくと、どういうものが入っているかということで理解がしやすいと思いますし、今あったプロチゾラムの主剤の場合にも、この用法・用量を入れておいていただくと、どのように使ってどうだという判断がしやすいと思うのですが、それは難しいでしょうか。

○増田課長補佐 まず規格は、この製剤としてプロチゾラムとプロピレングリコールが入っています。それが何グラム入っているのかということですね。

○津田専門委員 そうです。したがって、本来でしたら、ここに主剤はプロチゾラムであるということでもよいかもしれませんが、ここに規格が入って、主剤、何々が入りというのがあると、全体として評価しやすくて、下を見たときに、これは大丈夫だとか、これのみでよいなということになると思います。

もう一つ前に戻ってしまうのですが、プロチゾラムの場合にも用途ということが書いてありますので、そこの辺りに用法・用量で、実際に何がどのくらい入ると書いてあると、使用の下にどうだということがわかりやすいのではないかと思ったのです。形式だけのことです。

○増田課長補佐 それでは、まず主剤にプロチゾラム、副剤としてプロピレングリコールが使用されているということを書く。

○津田専門委員 量も含めて規格で。

○増田課長補佐 量も含めて書くということですね。今回は資料3には最初の構造式など、そういうのが書いてある部分がありませんが、そのときに使用状況など、そういった項目

が書かれていますので、そこに用量を書くということですね。

○津田専門委員 用法・用量を書いていたきたいです。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 津田先生、よろしいですか。

○津田専門委員 はい。

○三森座長 それでは、次の資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明します。資料6を御覧ください。コリスチンになります。

こちらにつきましては、肥料・飼料等専門調査会で先行して審議されておりまして、ADIの案が示されておりますので、その値を記載しております。動物用医薬品専門調査会では、その内容を確認していただき、問題がなければ両調査会から食品安全委員会へ報告することとなります。

それでは、評価結果について、簡単に紹介させていただきます。資料6を御覧ください。これは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の優先物質以外の物質ということをごさいます、JECFAの評価書、EMAの評価書、動物用医薬品として承認申請された際の概要を基に整理しております。

資料6-1ですが、専門委員の先生方から修文をいただいておりますものが抜粋として示されております。この両方で簡単に説明をさせていただきます。

要約は後にしまして、5ページです。コリスチンということで、用途は飼料添加物。抗菌性物質としても使用されておりますので、動物用医薬品として抗菌性物質として使用されているという用途を付け加えます。済みません。

有効成分の一般名はコリスチン。分子式、分子量、構造式はこのとおりになっております。

「6. 使用目的及び使用状況等」です。コリスチンでございますが、ポリミキシン群の抗生物質で、コリスチンAとコリスチンBを主成分とする混合物ということでございます。

31行目ですが、欧州では、コリスチンはウサギ、豚、鶏、牛、羊及びヤギのサルモネラや大腸菌などのコリスチンに感受性である細菌に起因する疾病の予防や治療に用いられている。

動物用医薬品としましては、通常、硫酸塩が使用され、採卵鶏、搾乳用の牛、羊及びヤギに対して、飼料や飲水、代用乳に混ぜてコリスチン3.3mg/kg体重/日相当量が5～10日間投与されるほか、非経口投与及び乳房内投与も行われているということでございます。

我が国におきましては、硫酸コリスチンが動物用医薬品、飼料添加物、ヒト用医薬品として利用されております。

動物用医薬品としましては、牛や豚の細菌性の下痢に対して効果があり、飼料及び飲水に混じて経口投与されております。

飼料添加物としましては、対象とする飼料の含有量などの基準が省令により定められて使用されております。

12行目から「II. 安全性に係る試験の概要」でございます。EMEA、JECFAで評価が行われているということで、今回の評価書につきましては、EMEAレポート、JECFAレポートの知見を中心に整理しながら、動物用医薬品に係る食品健康影響評価資料など入手可能な資料も踏まえ、主に硫酸コリスチンの試験データからコリスチンの食品健康影響評価を行っております。

まず「1. 吸収・分布・代謝・排泄試験」でございます。投与試験などが行われております。

21行目ですが、経口投与後の硫酸コリスチンはヒト、実験動物、対象動物において非常に吸収されにくく、通常、血漿中にも検出されなかったとされております。

26行目ですが、硫酸コリスチンは子牛、豚及びウサギに経口投与をしても、通常、組織、血清中には検出されず、吸収されにくいと考えられた。鶏では飲水投与6時間までに血清中の残留が検出されたとされております。

7ページ、8ページに残留試験として、牛とか鶏、豚、牛、ウシ乳汁、9ページ目には鶏卵の残留試験が行われております。いずれも速やかに検出限界、または定量限界未満になってしまうということでございます。

9ページに「2. 急性毒性試験」がございます。まず14行目ですが、EMEAの評価が書いておりまして、経口投与によるLD<sub>50</sub>は452～1,366mg/kg体重であった。

18行目のマウスでやった急性毒性試験がありまして、20行目の後ろですが、経口投与におけるLD<sub>50</sub>は雌では1,284mg/kg体重、雄では1,366mg/kg体重ということでございました。

急性毒性試験の15行目なのですが、修文抜粋も参考にさせていただきたいので、修文抜粋の1ページの32行目にも書いてありますが、非経口投与が経口投与よりも高い傾向にあるというところを、強く現れる傾向にあると修文をいただいております。

次が9ページの26行目の「3. 亜急性毒性試験」です。35日間の亜急性毒性試験等が実施されておりまして、その内容につきましては、表3が後ろにあります。17ページに横表になっていますが、表3がございますので、その辺も見ながら御説明いたしますと、亜

急性毒性試験 35 日間が実施されておりまして、この評価資料というところに書いていますが、動物用医薬品に係る食品健康影響評価資料の中に書いてある内容でございます。

ラット 35 日で自発運動減少、鎮静状態がどの用量にも見られたということで、NOAEL は設定できていません。

90 日のラットの亜急性毒性試験が実施されておりますが、それが次の行になります。0、10、25、63、156mg/kg 体重/日で投与しておりまして、死亡、軽度チアノーゼ、鎮静、体重増加抑制等が 156mg/kg 体重で見られたということで、63mg/kg 体重/日が NOAEL となっております。

90 日の試験で 2 行目ですが、0、15.2、38、95mg/kg 体重/日を投与したもので、38mg で死亡、自発運動の減少、鎮静等が見られております。

90 日の一番最後ですが、6.67、20、60 mg/kg 体重/日相当量の投与で EMEA と JECFA で実施された試験がございますが、これについては先生から御意見が来ておりまして、上の 2 つの試験もあるので、資料 6 の 10 ページの 21～22 行目は削除してもよろしいのではないかと御意見が来ております。

その他、9～10 ページに記載しております内容について、6-1 の修文抜粋で、35 日間の亜急性毒性試験におきましては、2 ページ目の 1～2 行目で、死亡例の剖検ではいずれも肺にうっ血が見られ、死因は呼吸麻痺によるものと考えられたという表現が追加されております。

修文抜粋の 2 ページ目の 18～19 行目なのですが、GPT、GOT なのですが、動物用医薬品専門調査会では、これは別表に書いてあって、この中ではその詳細なグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼとかグルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼという言葉は入れていないということで、その辺の整合性をとった場合に GPT、GOT、BUN という表現にして、別表を付けた方がよいのではないかと御指摘をいただいております。その辺は横並びもありますので、そのような扱いにしようかなと思います。

修文抜粋の 24 行目になりますが、粘膜剥離という文章を限局性の粘膜壊死という表現に修文が来ております。

資料 6 に戻っていただきまして、今度は 26 週間亜急性毒性試験がラットで実施されております。それは表 3 に概要が書かれておりまして、まず 0、2、40、120 で混餌投与した試験では、臓器重量の変化が 120mg/kg 体重で認められて、NOAEL は 40 mg/kg 体重/日。

0、40、200、1,000 ppm で投与試験が行われておりまして、これは EMEA で 1,000 ppm で臓器重量の変化があったということで、12.5 mg/kg 体重/日を NOEL としております。

0、20.2、101、505 ppm で投与した試験が JECFA で評価されておりました、毒性的な影響は認められなかったということで、ここの 50.5 mg/kg 体重/日が NOEL としてとらえております。

それと同じ試験が投与評価資料という動物用医薬品に係る食品健康影響評価資料の中でもありまして、ここでも影響が見られなかったとしております。

イヌの亜急性毒性試験の 90 日間の亜急性毒性試験が実施されておりますが、6.67、20、60mg/kg 体重/日で実施されておりました、これも影響は見られなかったとしておりますが、EMEA、JECFA とともに実験の詳細が不十分として、NOEL は設定しておりません。

11 ページでございます。「4. 慢性毒性試験及び発がん性試験」ですが、EMEA と JECFA の見解をそれぞれ書いております。

JECFA の見解で 13 行目ですが、発がん性のリスクは位置づけられていないと判断しているとありますが、ここは発がん性のリスクを有するとは考えにくいと判断しているという修正がございました。それが資料 6-1 の修文抜粋の 3 ページの頭に載っております。

次が「5. 繁殖毒性試験及び催奇形性試験」で、これは修文抜粋に書いております。マウスを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験、器官形成期投与試験及び周産期及び授乳期投与試験、ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験、器官形成期投与試験及び周産期及び授乳期投与試験、ウサギを用いた器官形成投与試験において、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムを静脈内投与したところ、骨化遅延、分娩率、哺育率、児成育率の低下が見られ、マウス及びラットを用いた器官形成試験ではコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムを腹腔投与したところ、マウスで吸収胚の増加が認められた。いずれの試験でもコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムの催奇形性は認められなかった。

しかし、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムの薬物動態は硫酸コリスチンと異なるため、これらの試験から硫酸コリスチンの NOEL を推定することはできなかったとしております。

催奇形性試験のラットも修文をいただきまして、ラットを用い、妊娠 7～17 日に硫酸コリスチンを経口投与して催奇形性試験が実施された。ラットの一般状態、体重増加率、摂取量に投与の影響は認められず、黄体数、着床数、胚/胎児死亡率及び胎児体重にも投与の影響は見られなかった。また、胎児の外表、内臓及び骨格検査でも投与の影響は認められなかった。

JECFA においても同様な試験内容及び結果が記載されている。NOAEL は最高用量の 130mg/kg 体重/日と考えられるとしております。

資料 6 の 11 ページの「6. 遺伝毒性試験」です。EMEA の評価について記載しておりますが、12 ページの上ですが、*in vitro* における細菌を用いた遺伝子突然変異試験及び哺乳類細胞での遺伝子変異試験だけでなく、*in vivo* における小核試験でも変異原性は認められなかった。*in vitro* に試験の結果を次表に示したということで、表に示しております。

12 ページの 10 行目「7. 微生物学的影響に関する試験」ということで、*E.coli* に対する最小発育阻止濃度ということで、EMEA につきましては硫酸コリスチンを用いた *in vitro* の MIC 試験が行われておりまして、*E.coli* の高い感受性を示し、MIC<sub>50</sub> は 0.1 μg/mL であったと報告している。

JECFA は *in vitro* における *E.coli* の MIC は 0.1 μg/mL としておりますが、別の包括的な試験では 1.0 μg/mL であったと報告しているとしています。

そのほかの 3 行目ですが、ヒトの腸内細菌における最小発育阻止濃度が示されておりますが、試験結果を基に微生物学的 ADI を設定するのは適切ではないと考えられたと EMEA では評価しております。

12 行目ですが、臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度ということで、これは平成 18 年度の食品安全確保総合調査の動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査におきまして、コリスチンを用いた試験を行っております。ヒト分離株等に対するコリスチンの約 5 × 10<sup>6</sup> の 6 乗 CFU/spot における MIC が調べられておりまして、その結果がこの表のとおりになっております。一番低かったのが *Fusobacterium spp.* の 0.5 μg/mL ということでございました。

13 ページの 19 行目ですが、視覚器に及ぼす影響がコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムを投与した試験で実施され、参考として記載しております。特に影響は認められなかったということです。

14 ページの 14 行目から「(2) 神経に及ぼす影響等」です。15 行目の後ろからになりますが、ヒトでは腎障害のある患者への過剰投与の投与量削減措置がうまくいかなかった場合、神経毒性が認められる場合もあるとしております。

最終的な食品健康影響評価ですが、JECFA にしても EMEA にしましても、硫酸コリスチンを用いた毒性試験からコリスチンの毒性疫学的 ADI を算出している。EMEA ではラットを用いた 26 週間の亜急性毒性試験から得られた NOEL 12.5mg/kg 体重/日に対し安全係数を 200 適用しまして、ADI は 0.0625mg/kg 体重/日。

JECFA におきましては、ラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験から得られた 50.5mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用して、ADI を 0.5mg/kg 体重/日としております。

微生物学的 ADI につきましては、EMEA、JECFA につきましては、硫酸コリスチンの試



験からコリスチンの微生物学的 ADI を算出しているということで、*E.coli* で最も感受性が高かったということで、MIC<sub>50</sub> である 0.1 μg/mL から CVMP の算出式によって求められております。

ただ、これは 0.1 という一番低い数字を使っているのですが、この式で見る (B) ですが、*in vivo* と *in vitro* における生育状況の違いということで、10 倍甘くして見ているということでございます。その結果から、5 μg/kg 体重/日を EMEA では算出している。

JECFA におきましては、11 行目にありますが、*E.coli* の MIC<sub>50</sub> である 1 μg/g から JECFA の算出式により、糞便の重量が 220mg という形で、7 μg/kg 体重/日を求めております。

あともう一つが食品安全委員会で行った調査事業の中で、国際的コンセンサスが得られている手法によりまして、これは VICH のガイドラインに沿ってやったわけなのですが、コリスチンの微生物学的 ADI を算出した。MICcalc が 0.541 μg/kg 体重/日ということで、その 0.541 を基に結腸内容物、経口用量として生物学的に利用可能な比率、ヒト体重をこの計算式に入れまして、16 ページの一番上ですが、4 μg/kg 体重/日と算出しております。

国際的コンセンサスが得られている手法により算出された 0.004mg/kg 体重/日を採用することが適切ということで、その値を ADI としております。

この ADI につきましては、16 ページの 13 行目以降に書かれております。コリスチンの ADI として微生物学的 ADI を採用したわけですが、この微生物学的 ADI は、慢性毒性試験、発がん性試験がないことを踏まえて、仮に安全係数を 1,000 適用した毒性学的 ADI、EMEA で行けば 0.0125mg/kg 体重/日、JECFA で行けば 0.05mg/kg 体重/日でございます。それよりも十分に低く、硫酸コリスチンが飼料添加物として用いられたときのコリスチンの食品中の安全性を十分担保していることが考えられるとしております。ここは 17 行目ですが、飼料添加物及び動物用医薬品として用いられたときになります。

20 行目「3. 食品健康影響評価について」ということで、以上より、コリスチンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられるということで、コリスチン 0.004mg/kg 体重/日、暴露量については当評価結果を踏まえて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。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。事務局からただいま説明がありましたように、コリスチンについては、肥料・飼料等専門調査会において既に審議が済んでおります。ADI はただいまのように 0.004mg/kg 体重/日と設定されているわけですね。一方、動物用医薬品としてコリスチンが使用されておりますことから、当調査会としましても評価は必要に

なるわけです。

このような複数の調査会における案件については、主体となる調査会で ADI が設定された場合、ほかの調査会では、その結果を受けて確認を行うという手順で了解が得られていると思います。

当調査会におきましても、コリスチンの ADI を 0.004mg/kg 体重/日とすることに問題がないか。これにつきまして、御検討をいただければと思います。また、修文についてもコメントなどがありましたら、お願いしたいと思います。いかがでしょうか。コメント、御意見がありましたら、よろしく申し上げます。

○寺本専門委員 既に肥料・飼料等専門調査会で評価されたものをここでは確認するという事なのですが、11 ページの「5. 繁殖毒性試験及び催奇形性試験」の項目が EMEA の評価書を中心に書かれていて、実際にデータとしてとられているのは硫酸コリスチンではなくて、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムのデータであるということと、ラット、マウスを使った静脈内投与あるいは腹腔内投与の試験が大半ということで、参考データにしか使えないものが大半なのです。

そういう点では、この EMEA の評価書の書きぶりだと少し焦点がぼけていて、はっきりしないので、できれば JECFA の内容がよいと思われるのですが、参考データにしては JECFA もかなり細かく書いていますので、そういうのから行けば、この修文案の形で、簡略化して要約してまとめてしまった方がわかりやすいのではないだろうか。これは江馬先生に修文をいただいたもので、私もそれを確認させていただいたものです。

実際に 28 行目の (1) 以下のデータだけが経口投与の試験で、NOAEL の評価ができる唯一の試験ということになります。ほかの部分に比べて修文が激しいので、この趣旨といえますか、少し補足をさせていただきました。

○三森座長 寺本先生から御説明がありましたように、資料 6 の 11 ページでしょうか。15 行目ですね。既に肥料・飼料等専門調査会で審議が終わっているのですが、もともとこの試験は静脈内あるいは腹腔内投与試験であって、経口投与ではないということが記載されていないということですね。

修文案の資料 6-1 の 3 ページの 11 行目から載っているように、大幅に内容を変えた標記になってきているということで、23 行目ですが、これらの試験から硫酸コリスチンの NOEL を推定することはできなかったという文章に大幅に変えているということでございます。

事務局に伺いますが、既に肥料・飼料等専門調査会で審議が終わっておりますが、こう

いうことは許されるのでしょうか。

○増田課長補佐 こちらの審議も必要な案件ではありますので、合理的な理由があれば、十分反映できると思いますし、修文された内容につきましては、また、肥料・飼料等専門調査会の先生方にもメールなどで意見を聞いて調整した上で修文を最終的に決めたいと思っております。

○三森座長 寺本先生と江馬先生の共通意見だということですので、そこもやはり強制経口ではない。催奇形性試験は強制経口ですので、これは NOAEL 判定ができますが、それ以外の繁殖毒性試験などについては静脈内あるいは腹腔内投与ですので、あくまでも参考データですね。最終的な ADI 設定には持っていけないと思いますね。

○寺本専門委員 それと、大半の試験が硫酸コリスチンではなくて、スルホン酸ナトリウムを使っているということも理由の一つです。

○三森座長 そういうことですね。そういう文章を明記したのが、資料 6-1、修文抜粋の 3 ページに載ってございますが、本専門調査会としてはこういう形に変えたいということでございます。肥料・飼料等専門調査会に御確認をいただきたいと思っております。

ほかはございますか。

どうぞ。

○林専門委員 遺伝毒性についてなのですが、事前にコメントを出さなくて申し訳なかったのですが、内容的にはこれで問題ないと思います。

ただ、この表 1 がかなり偏ってしまった表になっていることもあって、その上の文章にありますような、*in vivo* のデータもあるということなので、簡単なというか、わかる範囲の情報でよいと思うのですが、それを表 1 に組み込むことは可能でしょうか。もし可能であれば、これの Ames 試験以外の哺乳類培養細胞を使った試験ですとか、小核試験のデータがこの表に入っていると、後で見たときに非常に説得力が出てくると思います。

○増田課長補佐 この表 1 なのですが、これは申請者から出された資料で表が入っていません。上の *in vivo* の小核試験で変異原性が認められなかったのが、EMEA の評価書を文書で書いた内容で、表に書ける詳細な内容が全くないので、これ以上書けないのが現状です。

○林専門委員 もしそうであれば、逆に、この表 1 を削除してもよいのではないかと思います。これは見ていただいたらわかるように、下に説明が入っているのですが、上の部分と下の部分で用量がかなり違いますし、これまでのこの専門調査会でも評価してきたときにらせる表とかなり違う気がしています。これは非常に個別の小さな値ばかりが書いてあるということで、これだけで評価してしまった印象を与えかねないのかなと思いました。

○三森座長 JECFA のデータはないのですか。

○増田課長補佐 JECFA も、こういう表は全くないので、文章の表現しかないという状況です。

○三森座長 そうすると、林先生から御指摘があった表 1 は削除する、文章のみにしておくということにいたしましょうか。これも肥料・飼料等専門調査会に御確認いただくことになると思います。

○増田課長補佐 確認させていただきたいと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

そのほか、12 ページから「7. 微生物学的影響に関する試験」となりますが、ここについては井上先生と戸塚先生から何かコメントはございますか。

○井上専門委員 特にありません。

○三森座長 あとは何か確認しておかなければいけないところはございますか。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○今井専門委員 修文を幾つか入れさせていただいたのですが、まず資料 6 の「要約」の 9 行目から 13 行目に関しまして、発がん性試験が実施されていない理由について記載されていますが、文章が 2 つに分かれていましてつながらないということで、修文では後段の 2 行の文章を削除したらいかがかとコメントをさせていただきました。

文章の直し方はいろいろあると思いますが、実際の資料 6 の本文と対比しますと「発がん性試験については、EMEA では硫酸コリスチンは発がん性に関する構造的特性を有していないこと、JECFA でもコリスチンは顕著な遺伝毒性の活性がなく、既知の発がん性物質と化学的に関連がないこと及び」、間を削除しまして「遺伝毒性試験の結果が陰性であることから発がん性試験は不要と判断した」ということで、その上の行の「試験は実施されていない」というところは削除しても意味は通じるのではないかと思います、いかがでしょうか。

○三森座長 その 10 行目は「実施されていないが」を削除するということですね。それで、11 行目ですが「既知の発がん性物質と化学的に関連がないこと及び遺伝毒性試験の結果が陰性であることから発がん性試験は不要と判断した」。そういう文章にしたらどうかということですね。

○今井専門委員 はい。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 どうぞ。

○今井専門委員 あと一点「(1) 35日間亜急性毒性試験(ラット)」の修文の2ページ目の1～2行目になりますが、このコリスチンの35日あるいは90日試験の中で死亡例が何例か出ていますが、その死亡例について、なぜ死んだかということについての死因に対する記載が全くないのが気になりまして、それでは急性毒性試験に死因に関連する所見を記載したらどうかと思ったのですが、ただ、急性毒性試験の報告書を見ましても、その死因に関連する記載がございませんでした。

したがって、35日間に記載がある、追記しました「いずれも肺にうっ血がみられ、死因は呼吸麻痺によるものと考えられた」を入れると、ほかの試験に関しましても死因の推測がつくので親切ではないかと考えたのですが、追加する方向で検討いただけるとよいかと思えます。

○三森座長 記載は報告書には載っているのですか。

○今井専門委員 載っております。

○三森座長 これは、小川先生も見ているらっしゃいますか。「(1) 35日間亜急性毒性試験(ラット)」ですが、死亡例の原因で「死因は呼吸麻痺によるものと考えられた」という記載がされているということなので、そう書いた方がよろしいかということですが、よろしいですか。

○小川専門委員 加えたほうがよいとは思いますが、うっ血があるから呼吸麻痺によるものと言う記載は、少しどうかと思う部分はあります。

○三森座長 毒性試験の報告書には書いてあるのですか。

○小川専門委員 そうですね。この文章中でも、前に「呼吸抑制及び運動失調等の中毒症状が」という文章もあるので、そうしたことから死因になったと考えてもよいとは思っているのです。

○三森座長 呼吸麻痺というふうに限定しない方がよいということですか。

○小川専門委員 文章があるので、付ける分にはよろしいかと思っています。

○三森座長 この文章でよろしいですか。

○小川専門委員 所見と原因がつながりにくいところがあるかもしれないので、今井先生とも確認して、もう少し検討してみたいと思います。

○今井専門委員 御指摘につきましては、先ほど小川先生がおっしゃった呼吸抑制等の記載も併せてということですので、その辺をうまくアレンジして、もう少し修文をした方が

よいかと思います。相談して修正いたします。

○三森座長 お二人に修正をお願いするということでもよろしいでしょうか。

○今井専門委員 はい。

○三森座長 ほかにございますか。

なければ、報告書の文言に修正がありますが、コリスチンの食品健康影響評価について、まとめさせていただきたいと思います。本調査会におきまして、審議を行いました結果、コリスチンの食品健康影響評価については、ADIとして0.004mg/kg体重/日を採用することが適当であると考えられるということでも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、ただいまの審議結果につきまして、一部文言の修正がございしますが、私の方で事務局の協力を得ながら、資料6を基にいたしまして、報告書を作成したいと思います。各専門委員におかれましては、御意見などをまた求める場合があるかと思いますが、御協力をよろしくお願いいたします。

それでは、事務局、作業をよろしくお願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。本日いただきました御意見、内容につきましては、座長に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、よろしくお願いいたします。その際には、肥料・飼料等専門調査会の先生からも御指示をいただきたいと思っております。

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。寄せられ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して、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、よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、議題の「(2) その他」に入りますが、事務局で何かございますか。

○増田課長補佐 それでは、参考としてジフロキサシン、セフチオフル、ドラメクチン、トルトラズリル、フルニキシム、マルボフロキサシン、メロキシカムの暴露評価の状況について、厚生労働省から報告がございましたので、それについて簡単に御説明させていただきます。参考でお配りしておりますので、ご覧ください。

まず1ページ、2ページに、ジフロキサシンがございします。

6ページを御覧いただきたいのですが「(3) 暴露評価」がございまして、各食品において基準値案の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査の結果に基づいて、

1日当たり摂取する本剤の量、理論的最大摂取量（TMDI）と言っていますが、TMDIとADIを比較した表がこれでございます。

7ページの「別紙1」が基準値案となっております。豚に0.02ppmということでございます。それで試算しますと、ADI比の1%から2%に相当する分の暴露が見込まれるということでございます。

10ページを見ていただきたいのですが、次はセフチオフルになります。

基準値案は23ページ「別紙1」にあります。牛、豚の筋肉、内臓にこういった基準値案が設定されております。

22ページに戻っていただきたいのですが、基準値案の上限で本剤が残留したと仮定した場合、摂取する量を試算したものでございますが、ADIの5%から11.5%ということで、十分ADIの中に収まっているということでございます。

26ページにドラメクチンがございます。

基準値案は37ページでございます。牛、豚の筋肉、臓器等に基準値をつくっております。

36ページにADI比が書かれておりますが、19.6%から51.9%ということで、これも十分ADIの中に収まっているということでございます。

40ページでございますが、トルトラズリルです。

52ページを見ていただきますと、基準値案がございます。牛、豚、鶏の筋肉、臓器に基準値が設けられております。

51ページは、基準値を参考に暴露量を見たものでございますが、ADIの11.8%から35.9%ということで、十分ADIの中に収まっているということでございます。

56ページは、フルニキシシンでございます。

65ページを御覧ください。「別紙1」に基準値案がございます。牛、豚の筋肉、内臓に基準値が設けられております。

64ページにADI比が求められておりますが、2.6%から8.7%ということで、これも十分にADIの中に収まっているということでございます。

次はマルボフロキサで、68ページでございます。

75ページに基準値案がございます。牛、豚の筋肉、臓器にこういった基準値が設定されております。この基準値を基に暴露量を求め、ADI比を求めておりますが、8.4%から35%ということで、十分ADIの中に収まっているということでございます。

78ページはメロキシカムでございます。

84ページを見ていただきたいのですが、メロキシカムの基準値案が示されております。

牛、豚の筋肉、臓器に基準値が設けられております。

83 ページに ADI 比が求められておりますが、10.8%～46%ということで、これも十分 ADI の中に収まっているということでございます。

以上が厚生労働省で行ったこれらの物質の暴露評価についての報告です。以上でございます。

○三森座長 厚生労働省からの暴露評価についての御報告でしたが、何か御質問はございますか。基準値を設けて国民栄養調査に基づき試算される理論的最大摂取量（TMDI）が非常に小さいということです。ADI の半分もいかないということでございます。よろしいでしょうか。

なければ、それ以外に何かございますか。

○増田課長補佐 それでは、資料 7 なのですが「食品健康影響評価に係る評価資料について（照会）」ということで、厚生労働省から照会がございました。

照会文の 2 段落目になりますが、海外の基準を参考に新たな基準を設定した農薬等については、基準を参考にした国または地域における評価資料等を収集して提出しているところですが、当該国等において、我が国が参照した基準値が削除されている場合、また国際機関の評価書により基準を設定している場合など、評価資料等の収集が困難であるという事例が生じております。

つきましては、このような農薬等について、食品健康影響評価を依頼する際には、当該国等の評価資料等、提出を省略することが可能であるかということをお願いいたしますということで、基本的にはないものはしょうがないということですので、当該国等の評価資料の提出を省略することを可能にしたいと思っておりますが、いかがでございましょうか。

○三森座長 厚生労働省からの照会ですが、資料のないものについては省略してほしいということです。よろしいでしょうか。何か御質問ありましたら、お願いします。

よろしいですか。御了承いただきたいと思います。

そのほか、事務局で何かございますか。

○増田課長補佐 特にございませんが、本日は引き続き承認案件がございますので、審議をお願いします。準備などをしたいと思っておりますので、この時計で 16 時 5 分まで休憩をお願いしたいと思います。

○三森座長 それでは、16 時 5 分からということです。

非公開の分は、これで閉会させていただきたいと思っております。ありがとうございました。