

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 第 85 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 19 年 11 月 27 日（火） 16:06～17:18

2. 場所 食品安全委員会委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品 豚サーコウイルス（2 型・組換え型）感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）不活化ワクチン、孵化を目的としたニシン目魚類のブロノポールを有効成分とする魚卵用消毒剤、イソプロチオラン）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

(参考人)

澤田専門参考人

(食品安全委員)

見上委員長、小泉委員、廣瀬委員

(事務局)

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 (案) 動物用医薬品評価書 豚サーコウイルス（2 型・組換え型）感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）不活化ワクチン（インゲルバック サーコフレックス）

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書 孵化を目的としたニシン目魚類のブロノポールを有効成分とする魚卵用消毒剤

資料 2-1 孵化を目的としたニシン目魚類のブロノポールを有効成分とする魚卵用消毒剤修文抜粋

資料 2-2 第 18 回動物用医薬品専門調査会における質問事項について

資料 3 (案) 農薬・動物用医薬品評価書 イソプロチオラン

#### 参考資料

### 6. 議事内容

○三森座長 引き続きまして、第 85 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 名の委員が御出席です。

更に本日は、専門参考人といたしまして、国立医薬品食品衛生研究所機能生化学部長でいらっしゃいまして、食品安全委員会の遺伝子組換え食品等専門調査会の委員をなさっていらっしゃいます、澤田先生に御出席いただいております。よろしく願いいたします。

では、審議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 85 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 では、議事に入らせていただきます。資料の確認ですが、本日の議事次第、座席表、委員名簿、それから資料は 1～3 がございます。

資料 1 「(案) 動物医薬品評価書 豚サーコウイルス (2 型・組換え型) 感染症 (カルボキシビニルポリマーアジュバント加) 不活化ワクチン (インゲルバック サーコフレックス)」。

資料 2 「(案) 動物用医薬品評価書 孵化を目的としたニシン目魚類のブロノポールを有効成分とする魚卵用消毒剤」

資料 2-1 「孵化を目的としたニシン目魚類のブロノポールを有効成分とする魚卵用消毒剤の修文抜粋」。

資料 2-2 「第 18 回動物用医薬品専門調査会における質問事項について」。

資料 3 「(案) 農薬・動物用医薬品評価書 イソプロチオラン」でございます。

資料の確認については、以上です。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、議題の1に入らせていただきます。

豚サーコウイルス（2型・組換え型）感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）不活化ワクチンについてです。

事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。今回、御審議をお願いする承認審査案件であります豚サーコウイルス（2型・組換え型）感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）不活化ワクチン（インゲルバック サーコフレックス）ですが、こちらは資料1でございます。

まず、主剤でございますが、*Spodoptera frugiperda*、これはヨトウガのことですが、その細胞培養豚サーコウイルス2型オープンリーディングフレーム2（PCV2 ORF2）遺伝子組換えバキュロウイルス不活化液、これが主剤です。

その本不活化液には、PCV2 ORF2がコードするヌクレオカプシドタンパク質が含まれ、それが主要な免疫原となっています。

効能・効果でございますが、豚サーコウイルス2型感染症に起因する死亡率の改善、発育不良豚の発生率の低減、増体量の低下の改善、臨床症状の改善およびウイルス血症発生率の低減ということでございます。

用法・用量ですが、3週齢から5週齢の子豚に1頭当たり1mLを頸部の筋肉内に注射するということでございます。

ワクチン接種後、少なくとも20日間はと畜されないこととされております。

添加剤等は、アジュバントとしてカルボキシビニルポリマー、不活化剤としてバイナリーエチレンイミンが使用されております。

開発の経緯でございます。28行目ですが、離乳後の発育不良、それから消瘦などを主徴とする離乳後多臓器性発育不良症候群の原因と考えられるサーコウイルス2型がございます。これはPCV2と呼んでおります。

PCV2は、ほとんどの豚集団で浸潤している。我が国では、1996年に千葉県で感染が確認されて以降、全国で感染が認められ、農場の96.4%、個体では85.3%が遺伝子検査陽性という報告もあるとされております。

2ページ目の3行目ですが、バキュロウイルスのポリヘドリン遺伝子のプロモーターの下流にORF2遺伝子を挿入した組換えバキュロウイルスを利用したインゲルバック サー

コフレックスワクチンを開発したということでございます。

この組換えウイルスを昆虫細胞（SF+細胞）で増殖させることにより、サーコウイルスの構成タンパク質である PCV2 ORF2 タンパク質が大量に生産され、CPE を伴って培養液中にウイルスとともに放出される。本ワクチンはこの培養液を不活化し、アジュバントを添加したものであるとしております。

安全性に対する知見の概要ということで、まず、ヒトに対する安全性でございますが、豚サーコウイルスの主要な宿主は豚であり、人獣共通感染症の病原体とは認識されていない。

また、主剤に含まれる組換えバキュロウイルスは、人に対する病原性はなく不活化されている。

アジュバントとして使用されているカルボキシビニルポリマー（カルボマー）は、20 行目ですが、医薬品添加剤や化粧品に使用されている。不活化剤として、バイナリーエチレンイミンが使用されているが、チオ硫酸ナトリウムにより中和されており、過去に動物用医薬品専門調査会において、ワクチン中の含有量等を考慮し、摂取による健康影響は無視できる範囲であると評価を行っている。

25 行目「2. ブタに対する安全性」でございますが、バキュロウイルスは本来昆虫を宿主とするウイルスで豚に対する病原性はなく、主剤に含まれる組換えバキュロウイルスは不活化されている。

31 行目になりますが、本ワクチンの豚に対する安全性とアジュバントの消長が確認されているということで、3 ページに「（1）ブタに対する安全性試験および臨床試験等」の結果が示されております。

7 行目ですが、常用量群では一般状態の変化が認められなかった。

常用量群及び 10 倍量群とも体温、体重増加、血液学的検査所見、血液生化学的検査所見、剖検所見及び器官重量の変化が認められていないということでございます。

15 行目にアジュバント消長試験が行われております。本ワクチンの常用量投与 70 日後までのアジュバント消長確認試験が実施されております。

投与 14 日後の時点で肉眼的な注射部位の異常は認められず、アジュバント様残留物質も確認されなかった。組織学的検査において軽度の筋線維再生が投与 14 日の 3 例、21 日後の 1 例、35 日後の 2 例、また軽度の炎症性細胞浸潤が投与 35 日後の 1 例のみに認められたが、アジュバント等の異物は認められなかった。また、投与 35 日後までに認められた軽度の筋線維再生も投与 56 日後以降の観察では認められなかったとされております。

「3. その他」としまして、本ワクチンの製造用原株の遺伝的安定性及び発現する PCV2 抗原の安定性は確認されている。また、主剤の不活化の確認、無菌試験、子豚を用いた安全性試験等が規格として設定され、それぞれの試験が行われ、問題のないことが確認された。更に、これらについては製造方法の中に規定されている。

31 行目から「Ⅲ. 食品健康影響評価」ですが、本ワクチンは DNA 組換え技術を応用し、組換えバキュロウイルスを昆虫細胞に接種することにより生成した PCV2 ORF2 タンパク質を免疫原としている。主剤には、この免疫原となるタンパク質の他、バキュロウイルス由来のタンパク質が含まれるが、豚における安全性試験で特記すべき異常が認められていない。

また、本ワクチンの主剤に含まれる組換えバキュロウイルスは不活化されている。このことから主剤を接種した豚を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

アジュバント等の添加剤については、物質の特性や既存の毒性評価、ワクチン接種量及びワクチン接種後、少なくとも 20 日以内はと畜されないことを考慮すると、当製剤の含有成分の摂取による影響は無視できると考える。

以上により、当生物学的製剤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と考えられるという形で評価書をまとめてさせていただいております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。ただいま事務局から説明がありましたように、本製剤は不活化ワクチンですが、主剤は遺伝子組換えバキュロウイルスが生成したサーコウイルスを構成するタンパクを含みます、組換えバキュロウイルス不活化液を主剤としている豚用の不活化ワクチンだということですね。

バキュロウイルス自身は、不活化されておりまして、豚における安全性試験でも特記すべき異常は認められていないということから、主剤を接種した豚を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるのではないかとということです。

また、アジュバントにつきましては、アジュバント消長試験で接種 14 日以後、肉眼的には局所反応が認められていないということで、組織学的には再生像が認められますが、アジュバントなどの異物が認められていないということから、アジュバントの物質の特性、ワクチン接種量及び 20 日間はと畜されないということを考慮しますと、当製剤の含有成分の摂取による影響は無視できるのではないかとということです。今までの御説明に

つきまして、何か御質問、コメントがありましたら、お願いしたいと思います。

特にサーコウイルスのヌクレオカプシドが入っているのですが、問題となるタンパク質が生成されているかどうかということになります。この辺について、本日、御出席いただいております、澤田先生から何かコメントはございませんでしょうか。

○澤田専門参考人 ただいまいろいろ御説明がありましたが、おっしゃったとおりだと思います。

このワクチンは、要するにウイルスをつくるときのライゼートをそのまま免疫原にしているということで、それでウイルス本体が混じってきてしまっている。それでウイルスを不活化する操作をしているということになるかと思います。

ただ、ウイルスの自身の安全性はほとんど問題ありませんので、本質的に安全性の問題で、何か問題になるようなことはまずないと考えられます。

○三森座長 ありがとうございます。どうぞ。

○井上専門委員 これは、多分 PK15 という細胞を使っていると思うのですが、このウイルスは液体培地で増やすことはできるのですか。

○澤田専門参考人 これは、SF+細胞という昆虫の細胞にウイルスをかけまして、それでタンパクを増やす、よくやる系なのですが、その混合物をあまり精製しないで使っていく。ウイルスが感染しますと、このウイルスの場合は、細胞が溶けてしまって、ウイルスも出ますし、中に大量にたまっていたタンパクも放出されるということになります。

○三森座長 どうぞ。

○青木専門委員 そうすると、昆虫培養で使って作製したのですが、その組換えタンパクは精製したのですか。昆虫細胞はワクチンの中に残っているのですか。

○澤田専門参考人 この系は非常にタンパクの収量が高い系で、かなりタンパクがたくさん取れるわけです。

それで、タンパクだけに精製をきちんとしなくて、粗精製の段階でウイルスが混じっているものを使っている。

○青木専門委員 そうすると、DNA の混入があるわけですね。

○澤田専門参考人 DNA の混入は勿論あります。それで、DNA はバイナリー試薬というのですか、それで不活化して、ウイルスの活性はないことを確認しています。

○青木専門委員 ウイルス感染症の予防ワクチンで、特に、抗体産生を目的としているようですが、普通、キラー細胞等の細胞性免疫応答を刺激する必要はないのでしょうか。

○澤田専門参考人 免疫原はウイルス本体ではなくて、ウイルスを利用してつくられたタ

ンパクで、ウイルス自身は関係ないです。

○青木専門委員 ここではヒトの安全性についての議論する場なのでワクチン本体のことはあまり言えませんが、DNAが入っていますので、1度 DNase (DNA 不活化酵素) で処理をされて、それでこのワクチンの有効性があるかどうか確認された方がよいと思います。

ワクチンが昆虫培養を含む粗精製のものであるから、多分 ORF2 タンパク産生遺伝子 DNA の混入があり、そちらが私はエピトープになっている可能性が十分あると考えられます。

○澤田専門参考人 免疫原はヌクレオカプシドで、ヌクレオカプシドは、バキュロウイルスのヌクレオカプシドではなくて、PCV2 のウイルスのカプシドですから、ウイルス自身は混じっていても、混じっていなくても、免疫原とは関係ないこととなります。

○青木専門委員 実は、DNA ワクチンの開発を行っています。それでホルマリン等で不活化した市販のウイルスのワクチンですが、タンパク質がエピトープ（ワクチン抗原）となっております。このワクチンを DNase で処理すると、全然有効性がない場合があります。これは人の安全性とは関係ありませんので、あまりこれ以上言わないことにしておきます。

○澤田専門参考人 この場合は、DNA ワクチンにはなりません。

○青木専門委員 わかっています。おっしゃるとおりです。うちも昆虫培養を使っているタンパクをつくっていますが、タンパク質のみを精製してワクチンとして使用すべきと思われます。今回は、ワクチン本体の有効性に関する見解なので、今日はやめておきましょう。済みません。

○三森座長 効能・効果については、農林水産省に十分なデータがあるわけですね。ヌクレオカプシドが入っているということで、それに対して免疫原となって、明らかに効果があるということです。サーコウイルスに対する不活化ワクチンとしては十分な効能・効果があると考えてよろしいかと思います。

○青木専門委員 先生がおっしゃるように、ワクチンとして有効ですので、これ以上は差し控えます。

○三森座長 今回の食品健康影響評価に関しては直接関係ないということにさせていただきます。

○青木専門委員 今日は、有効性については、ここで議論することではないですから。

○三森座長 わかりました。ほかにございますか。問題となるタンパク質はないということで、消費者に対して、食品健康影響評価はほとんど問題ないということですが、よろしいでしょうか。

なければ、まとめさせていただきたいと思います。報告書の文言は幾つか訂正されてお

りますが、豚サーコウイルス（2型・組換え型）感染症不活化ワクチンに関わる食品健康影響評価については、本専門調査会におきまして、審議を行った結果、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられ、本生物学的製剤が適切に使用される限りにおいて、食品を通じて人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ことで、資料1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。

専門委員の先生方におかれましては、必要に応じまして、御意見などを伺いたいと思いますので、その節はよろしくお願ひしたいと思います。

事務局は作業をお願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。本案につきましては、委員会の報告後、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ので、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、よろしくお願ひいたします。

○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、次でございますが、資料2を御覧ください。

こちらですが、過去に審議いたしました製剤になりますが、今回、用法・用量が追加となりましたので、評価書にその部分と、それに伴う残留試験の部分について追記をしております。

それでは、資料2について説明いたします。

5ページを御覧ください。

主剤でございますが、プロノポールです。

化学名、分子式、分子量、構造はこのようになっています。

効能・効果は、孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵消毒、ミズカビの寄生繁茂の蔓延抑制ということでございます。ニシン目魚類は、サケ、ニジマス、アユなど、その辺に使われるということでございます。

用法・用量ですが、今までの使用では、連日薬浴ということで、受精後24時間から発眼卵として検卵するまでの飼育水1L当たり本剤0.1mg/L（プロノポールとして50mg/L）を均一に混ぜ、1日1回30分間連日薬浴する。今回「（2）間歇薬浴」、この部分が追加になっています。

受精後24時間から発眼卵として検卵するまで、飼育水1L当たり本剤0.2mL（プロノポ



ールとして 100mg/L) を均一に混ぜ、1 日 1 回 30 分間で確実もしくは 3 日 1 度の頻度で薬浴するというごさいます。この部分が追加になったということです。

それで、添加剤ということで、溶解補助剤として、ジプロピレングリコールモノメチルエーテルが使用されている。

この内容で、全部線が引いてあるのですが、これは以前の評価書がかなり前の平成 16 年のもので、最近の評価書と横並びをそろえたということで、これは全部変更事項ということで線が引いてあるということで、今回、追加で新たに申請があったのは「3. 用法・用量」の(2)の部分のみです。

それ以降につきましては、変わったところのみ簡単に御説明しますと、開発の経緯で 25 行目からですが、孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵消毒剤は、2005 年 2 月に初めて我が国で動物用医薬品として承認された。今回、用法・用量に間歇薬浴を追加する承認事項変更申請がなされたということごさいます。

7 ページごさいますが、27 行目に「3. 魚類に対する安全性」ということで、ニジマス卵、それからアトランティックサーモン卵を使った安全性試験の結果をここに載せております。

まず、ニジマスの試験ですが、ニジマス卵を用いて、連日薬浴した試験、特に異常は認められなかった。

更に、36 行目ですが、間歇薬浴した試験も実施されていますが、これも異常が認められなかったとされております。

それから、42 行目にアトランティックサーモン卵における連日薬浴を実施した試験がごさいますが、これも異常は認められなかったとしております。

8 ページ、食品健康影響評価ですが、上記のように孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤(パイセス)は、プロノポールを主剤とする製剤である。

本製剤は、魚卵が発眼するまでの間の消毒に、1 日 1 回 30 分間で連日または隔日もしくは 3 日に一度薬浴されるのみである。

魚卵中のプロノポールが蓄積される可能性は低いが、たとえ薬浴中に薬剤の魚卵中への分配が生じたとしても、魚卵の容積が小さいことや、食品に供されるまでに少なくとも数ヶ月を要すること。魚体における蓄積性が認められていないことから、所定の用法・用量で使用される限りにおいて、主剤であるプロノポールが食品中に残留する可能性はないと考える。

これらのことから、孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤(パイセス)につい

ては、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と考えられるとしております。

資料 2-1 を御覧いただきたいのですが、修文案が来ておりまして、11 行目、12 行目、発がん性を認められていないという部分について、ここは削除した方がよろしいのではないかと。

28 行目、29 行目については、EMEA が発がん性の 2 年間の飲水投与試験について、はっきりと評価をしていないということで、このような表現に直した方がよいのではないかとということで、コメントがございました。

事務局で、前回の審議の状況をいろいろと確認しましたところ、今回お渡ししました資料 2-2 がございます。

これは、第 18 回動物用医薬品専門調査会における質問事項ということで、第 19 回動物用医薬品専門調査会の資料で提出したものでありまして、第 18 回の専門調査会で発がん性について疑問が生じたということで、原著の確認をしていただいて、第 19 回で発がん性はないということで、調査会で結論づけたということなのですが、そのときの資料がこの資料になっております。

ラットを用いた 104 週間の慢性毒性試験とマウスを用いた 80 週間の発がん性併合試験、ラットの 104 週間の慢性毒性試験は飲水投与で、マウスを用いた 80 週間の発がん性併合試験は経皮投与の試験ですが、この 2 つの試験について、原著を見ていただいた上で、これらのことからブロンポールに発がん性はないものと考えられるという形で最終的に評価して、第 1 版のときに発がん性がないというような形で書かせていただいたということでございます。その辺の修文が必要かどうか。

あと、今回は用法・用量の追加ということで、前回、所定の用法・用量で使用される限りにおいては問題ないという評価をしておりますので、この用法・用量でも同じ結論が言えるかどうか、その辺について御審議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、本剤については、既に過去に食品安全委員会で評価されているということです。

今回、魚卵に浸漬する用法・用量が新たに追加されたということですが、本剤は魚卵が発眼するまでの間の消毒のために薬浴されるのみであるということでありまして、評価書には新たな用法・用量を追加して、評価書の内容は変えていないということです。

また、新たな知見については追加記載がされているということでございますが、まず、

資料2でしょうか。第2版と書いてある方です。ここで、コメントなどはございますか。後ほど資料2-1の要約のコメントについて御議論いただきたいと思いますので、それ以外で、何かコメントありますでしょうか。御専門の青木先生からコメントは何かございますか。

○青木専門委員 これも既に読ませていただきましたが、問題はございません。

○三森座長 ほかにございませんでしょうか。

なければ、資料2-1でしょうか。今井先生、小川先生からコメントをいただいた件に入りますが、12行目と、28行目、29行目で、発がん性についての記載方法を変えた方がよろしいのではないかというコメントでしたが、資料2-2を見ていただくと、第19回の動物用医薬品専門調査会におきまして、このブロンポールの発がん性について、このような評価結果がなされて、本剤について発がん性はないものと考えろという結論が出されているということです。これについて、御議論いただきたいと思います。

今井先生から、このコメントがあったと思うのですが、どうぞ。

○今井専門委員 補足説明させていただきます。その前に事務局に確認なのですが、事前にお送りいただいた資料は EMEA の評価書であって、先ほどコメントがありました、第19回の際にさかのぼって確認されたという最終報告書は添付されていなかったでしょうか。

○増田課長補佐 されていません。

○今井専門委員 私がこの件に関してコメントしたのは、EMEA の評価書を見ての判断だったのですが、改めて御説明しますと、資料2-2に記載がありますように、本実験、マウスにつきましては、実験自体は成立していると思われませんが、経皮投与ということですので、食品健康影響評価につきましては、ラットの飲水投与に基づいて主になされているというふうな認識でありました。

そして、ラットの試験につきましては、主群につきましては45匹で衛生群15匹とありますが、EMEA の評価書におきましては、衛生群については、発がん性の評価には用いられていなくて、発がん性はあくまでも45匹で行ったという点。

更に、16行目辺りに記載があると思いますが、70年に評価された時点におきましては、標本についてすべてが観察されていなくて、すなわち45匹すべて観察されていなくて、不十分であったために、85年に45匹すべてについて観察を行ったということになります。

ただ、先ほど申し上げました動物数がガイドライン上ですと、50匹あるべきところが、45匹であったということと、更にこの試験につきましては、最高投与量群におきまして、動物が早期に、具体的に早期がどの時期という記載はありませんでしたが、早期に死亡し

たために、EMEAとしては、この試験については十分評価できていないという結論がされていたので、このコメントをさせていただいた経緯がございます。

動物数はさておきまして、早期に動物が死んでしまったということなのですが、早期に動物が死にましても、適切な検定方法が用いられております場合には、それなりに評価も可能だと考えておりますが、その辺り、用いられました検定方法についても EMEA の評価書では少なくとも明記がなかったということで、判断は難しいのではないかという考えをさせていただいたという経緯がございます。

以上です。

○三森座長 資料 2-2 の第 19 回調査会資料にこのような記述があり、1985 年の再評価も踏まえた上で、統計的に有意性もないということから、本剤は発がん性がないものという評価結果が出されておりますが、これについてはいかがでしょうか。

○今井専門委員 第 19 回において最終報告書にさかのぼって評価されたという経緯について、本日、初めてお聞きしましたので、詳細はわからないのですが、まずは 45 匹という匹数で評価できていると判断されているということについて、現時点で私は少し理解できないという印象を持っております。

○三森座長 1970 年代に実施されておりますので、GLP 規制もない状態での発がん性試験だということです。

それと、動物用医薬品であることから、従来のヒトが使うような医薬品の評価とは異なることをまず理解しなければなりません。また、特許期間が切れているということもあり、追加試験を要求することは困難であるということです。そのようなことを考慮した上で、評価がなされたということです。

45 匹で 5 匹足りないから評価ができないのではないかという議論ではなく、1985 年に病理標本をもう一回見直して評価し、発がん性はなしとしてよろしいのではないかという結論だと理解しております。したがって、これが不備だという形で差し戻しをすることは難しいと思います。

○今井専門委員 本日、第 19 回におきまして、報告書まで戻ってきちんと判断されているということを伺いましたので、資料 2-1 においてコメントをさせていただいたところではありますが、前回の評価にのっとなって、このままでよいのではないかと考えております。

○三森座長 小川先生もコメントをいただいたのでしょうか。

○小川専門委員 今回は、事前に今井先生からメールで御連絡いただいて、その評価書を見たところでは EMEA のものしか見ていなかったもので、そちらの評価書として、わざわざ発

がん性としては評価できなかったというコメントがあったので、今井先生のおっしゃるとおりでよいのかなと思ったのですが、もう既にこういった議論が行われていて、人間にはない前胃の乳頭腫が非常に少数であったということだけなので、今回に関しては、それを尊重して発がん性はないという結果でよろしいかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。そうしますと、資料 2-1 につきましては、11 行目、12 行目、それと 28 行目から 30 行目が修文されておりますが、これは原典のままということではよろしいでしょうか。

○今井専門委員 はい、そのように考えております。

○三森座長 ありがとうございます。では、そのようにさせていただきたいと思います。それ以外に何かございますか。

○廣瀬委員 資料 2-2 のマウスの発がん性試験については、評価の対象外ということになるわけですか。

ここの書き方が、少し誤解を受けるような感じがするのです。なぜかという、皮膚の乳頭腫が観察されていて、1986 年に再評価され、新たに乳頭腫が確認されとなっておりますが、この結果、有意差があったかどうかはわかりません。

その下の行に、この乳頭腫はプロノポールの刺激に起因するもの、インデュースされたというような書き方になっているのです。それにもかかわらず、最終的にプロノポールには発がん性はないものと考えられる。この辺の記述がどうも発がん性があるのか、ないのかどうもよくわからない書き方になっていますので、もう少し検討した方がよいのではないかと考えております。

○三森座長 事務局、資料 2-2 の文章ですが、これは原典のままですが、廣瀬委員がおっしゃるように、27 行目の文章は意味をなしていないですね。「乳頭腫が確認され、雄で統計的に有意ではないが肝臓の腺腫の発生の増加が認められた。」とありますが、その前では肝臓のことは一切書いておりませんね。1986 年に再評価されたときには、新たに高用量群で雄 1 例、雌 3 例に皮膚に乳頭腫が発現したということですね。雄では統計的に有意ではないが、肝臓の腺腫の発生の増加が認められた。ここで文章ががらっと変わっているのですが、これは原典のままでしょうか。

○増田課長補佐 過去の資料なので、すぐにははっきり答えられないのですが、少なくともこの資料自体は、第 19 回動物医薬品専門調査会の資料からそのまま引用したものです。また、第 19 回の議事録の中でもそこまで踏み込んだ議論はされていません。

○三森座長 第 18 回の動物用医薬品専門調査会の議事録が残っていると思います。そのと

きの文章がどうなっていたのかが、本日はわかりません。マウスの 80 週間発がん性併合試験は、経皮投与なのですね。経口投与の試験ではないということですので、この文章から行くと、経皮投与で乳頭腫は誘発されたと理解されますので、経皮投与の条件下ではマウスでは発がん性ありと取られてしまうということです。

しかし、資料 2-1 を見ると、マウスのことは書いていないのです。マウスのことについては、経皮投与試験ということですので棄却されているのですか。

ラットにつきましては、今の御議論でよろしいかと思いますが、マウスについては、資料 2-2 の 25 行目から 28 行目の文章が少し理解できないという廣瀬委員からの御指摘がございますので、第 18 回、第 19 回の資料は、入手は可能でしょうか。

○増田課長補佐 第 19 回の資料という。

○三森座長 評価書ですね。

○増田課長補佐 D の 25、26 ということでしょうか。

○三森座長 25 行目から 28 行目の問題になったところの評価書がありますね。したがって、第 18 回のと時の評価書があればよいのですが、それは難しいですか。

○増田課長補佐 第 18 回のと時の評価書は、ほとんどこの内容、今回の第 2 版ですので、ほとんど第 1 版もこの内容に近い内容でしか書いていなくて、詳細なところは評価書には書いておりません。

発がん性試験については、原著を確認していただいて、それをまとめたものを資料として、今回お出しした資料 2-2 ということでお出しして、発がん性はないということの確認を調査会として行っていただいたということです。

○北條評価課長 この点につきましては、やはり重要なところだと思いますので、きちんと確認をした方がよろしいと思います。

したがって、第 18 回と第 19 回のと時の審議資料と議事録を確認しつつ、あるいは必要によっては原典なども、関係の先生方に御確認いただいた上で判断をした方がよろしいと思います。

○三森座長 そうですね。マウスについては、この文章から、皮膚乳頭腫が誘発されているが、投与経路が経皮投与ですので、ヒトへの健康影響評価ということで、棄却している可能性があると思います。しかし、そこが少しわからないということです。

資料 2-1 の要約、ヒトに対する安全性の文章を読むと、ラットでのデータしか、これ載っていませんので、これは第 19 回の調査会でマウスの発がん性については評価に値しないということ棄却したのかどうなのか、その辺を知りたいと思いますので、お調べいただ

くことでよろしいでしょうか。

○北條評価課長 なお、この点については、前回発がん性はないものと考えられるという判断だろうと思いますし、それから、今回の評価の本質ではないということもありますので、例えば座長の先生と、それから関係の先生、それから廣瀬先生も含めまして、この点を少し確認していただいて、疑義がないということであれば、そのまま、疑義があるようであれば、もう一回審議をするなど、そういう方向でどうであろうかと思っております。

○三森座長 どうぞ。

○林専門委員 私も専門外なのですが、最近この調査会で行っているのは、やはりヒトの食品健康影響評価ということで、経口的に摂取したデータがある場合は、それを最優先で使うということで、こういう他の経路での暴露での試験は、経口の試験がない場合に、評価に何とか組み込むというようなことで行っていると思うのです。

この場合、一応、上のラットが飲水投与されていて、その評価に耐え得るとの判断であったと思うので、この下の方の経皮投与の試験は、あくまで参考データという扱いしてきたのだと思うのです。

現在、我々が行っているストラテジーで考えると、確かに文章的に少しおかしなところはあるようですが、第19回の調査会の結論を引っくり返すようなものではないと判断できるのではないかと思います。

○廣瀬委員 私もそれについては賛成です。ただ、もし皮膚投与で発がん性があるということになると、プロノポールには発がん性はないと考えられる、ここが少し引っかかってくるのです。したがって、この辺を経口投与では発がん性がないなど、そういうふうになれば問題はないかと思います。

○津田専門委員 私も専門ではないのですが、まず、皮膚の刺激は、インデュースではなくてイリテーションということではないかなと思います。

○廣瀬委員 イリテーションでもインデュースには違いません。

○津田専門委員 例えばそうであって、この場合、一番重要なことは、食品中に残留することが基本的にはないという結論がこの中にあるわけですね。

しかも、これは林先生の御判断だと思いますが、要するに、ヒトで問題となる変異原性はない。万が一あったとしても、遺伝毒性発がん物質ではない。そして、食品中には含まれない、そういうことで、私は多少の文章等は事務局で修正していただいて、大きな変更をすることはしないのではないかと思います。

○廣瀬委員 大きな変更をする必要はない。私は、ここのマウスの試験は、場合によって

は別にここに出すことはないなとも思っているのです。

○三森座長 どうぞ。

○青木専門委員 おっしゃるとおりなのですが、実際に、養殖業者が使うとなると、薬浴法です。実際、マウスでこういうような影響があるのなら、やはり用法に、いつもマスク、眼鏡等の使用することの注意書きが必要になってくるのではないかと思います。

○三森座長 それは、使用時安全の方ですね。

○青木専門委員 そういふことになると思います。

○三森座長 そうすると、農林水産省の薬事・食品衛生審議会の関連になるかと思いますが、第19回の議事録をもう一度読ませていただいて、どういう議論でマウスを棄却して発がん性はないという結論になったのかを、座長と廣瀬委員とで確認させていただくということによろしいでしょうか。

今回の使用目的から考えますと、全然問題はないかと思うのですが、やはりマウスの発がん性試験で、このような陽性結果が皮膚に見られたにもかかわらず、なぜこれが消えたのか、それについては明確にしておいた方がよろしいかと思います。

○増田課長補佐 議事録は、今、手元にあるにはあるのですが。

○三森座長 時間がもう5時ですね。

議事録を見ますと、ラットもマウスについても再検索した結果、いずれも統計学的に有意な腫瘍の発生は、認められていないという結論になったそうです。

したがって、ここの資料2-2の文章が、少し表現がおかしいということですが、発がん性はないという結論を出していますね。よろしいでしょうか。

廣瀬先生、よろしいでしょうか。

○廣瀬委員 ないのなら、これを少し修正しないといけない。どうしてこういう表現になったのかがよくわからない。

○三森座長 よろしいでしょうか。

そうしましたら、資料2-1については修文がありますが、まとめさせていただきたいと思います。孵化を目的としたニシン目魚類のプロノポールを有効成分とする魚卵用消毒剤に係る食品健康影響評価については、本調査会におきまして審議を行った結果、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられ、当製剤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ことで、資料2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。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。本剤につきましては、これまでに1回国民から意見情報募集を行った上で、評価書を取りまとめているということでございます。

今回の修文が非常に軽微であるということをお先生方に御判断いただけるのであれば、国民からの意見、情報の募集は省略した形で行う旨を食品安全委員会に報告したいと思ひますが、いかがでございましょうか。

○三森座長 今回ですが、新たな毒性的な知見は含まれていないということで、評価書に残留試験データと、新たな用法・用量について記載を追加したのみということですので、評価結果も変更はないことから、国民からの意見、情報の募集は省略してもよいのではないかとございしますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 どうもありがとうございます。それでは、事務局、手続をよろしくお願ひいたします。

○増田課長補佐 はい、わかりました。そのように準備させていただきます。

○三森座長 引き続き資料の説明をお願ひいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。

資料3を御覧ください。「農薬・動物用医薬品評価書 イソプロチオラン」になります。こちらにつきましては、農薬専門調査会で先行して審議されており、ADIの案が示されております。

動物用医薬品専門調査会におきましては、主として動物用医薬品として提出された資料を御確認いただきまして、これらがADIに影響するようなものでなければ、イソプロチオランについては、両調査会からそれぞれ食品安全委員会に報告させていただきたいと思っております。

イソプロチオランにつきましては、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でございまして、農薬専門調査会では農薬抄録を基に評価しております。

動物用医薬品専門調査会におきましては、承認申請時の添付資料概要が提出されておきまして、その概要に記載されている内容を追記しているということでございます。

それでは、イソプロチオランの評価概要について、簡単に御説明いたします。

資料の3ページを御覧ください。

審議経過でございますが、2007年9月10日に農薬専門調査会の確認評価部会の第二部

会で議論されております。

それで、10月19日に第29回農薬専門調査会幹事会に上げられて、第85回動物用医薬品専門調査会で、今日審議しているということでございます。

5ページに要約がございまして、その後、6ページ以降が評価書（案）でございます。

まず、用途でございますが、殺菌剤として農薬で使われている一方で、動物用医薬品としましては、牛の肝疾患用剤で使われているということでございます。

開発の経緯でございますが、12行目以降ですが、動物用医薬品としましては、牛の肝障害に対する試験で、本剤の肝機能改善作用が見られ、臨床面においても分娩後に多発する肝疾患及び肝機能異常を伴うケトosis症に対して優れた治療効果を示したとされております。

7ページ「Ⅱ．安全性に係る試験の概要」でございますが、農薬抄録及び動物用医薬品承認申請時の添付資料概要を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理しております。

評価に供しました成績につきましては、まず、動物体内試験、これがラットで行われた試験について、まず、記されておりました、この分は農薬で評価されておりました、7ページの下27行目からですが、牛における薬物動態試験が実施されております。

これにつきまして、表にまとめておりますが、イソプロチオランを50mg/kg体重の用量で1日1回、21日間連続投与して薬物動態試験が実施されておりました、その結果が表の2に示されております。初回投与30分後に最高0.06mg/kgが検出されておりますが、それ以降は検出限界あるいは検出限界未満ということでございました。

それから、排泄に関する試験が8ページに出されておりました、ラットにおける排泄試験、それから牛における排泄試験が実施されておりました、牛の部分を追加しております。

イソプロチオランを50mg/kg体重の用量で1日1回、21日間連続経口投与して、排泄試験が実施されている。

結果は、表4に示したとおりでございます。

9ページの4行目ですが、21日間の連続投与試験、最終投与後の糞尿中濃度の推移につきまして、表5に示しております。糞中濃度は、最終投与0～1日後において高濃度を示したが、その後、経時的に減衰した。尿中濃度も最終投与0～1日後に最高値を示したが、以降経時的に減衰したとしております。

それから、体内分布、が9ページ、それから代謝物同定・定量が10ページに記載されております。

植物体内動態試験が10～13ページまでに記載されております。

13 ページから 14 ページにかけて土壤中運命試験。

14 ページに水中運命試験。

14～15 ページに土壤残留試験。

15～17 ページに作物等残留試験がございまして、15 ページ、16 ページに牛の試験が記載されております。

15 ページの 17 行目からですが、小牛における臓器中残留試験ということで、子牛にイソプロチオランを 50、150mg/kg 体重/日の用量で 4 週間連続投与する残留試験が実施されております。

結果は表 10 のとおりで、最終投与 7 日後にはすべてで検出限界未満となっております。

16 ページの「(4) 育成牛における臓器中残留試験」。これも最終投与 3 日後、最終投与 5 日後には全例で検出限界未満となっております。

16 ページの 12 行目の「7. 乳汁移行試験」が実施されております。

この結果が表 11 に示されて、投与 24 時間後以降は検出限界未満となっております。

17 ページの「(2) 連続投与の乳汁移行試験①」、これは農薬で評価しているものでございます。

9 行目「(3) 連続投与後の乳汁中移行試験②」でございまして、表 12 のとおりで、最終投与 18 時間後には検出限界未満となり、100mg/kg 体重投与群では最終投与 48 時間以降には検出限界未満となっております。

その後、毒性試験が実施されてございまして、19～20 ページに、ラット、マウス、ハムスター、ウサギを用いた急性毒性試験。

それから、21～22 ページまでが、ラット、マウスを用いた亜急性毒性試験。

22 ページですが、イヌの 1 年間慢性毒性試験。

23 ページに、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験。

24 ページに、18 か月間発がん試験のマウスが実施されております。

24 ページの 12 行目「13. 生殖発生毒性試験」ということで、3 世代繁殖毒性試験、発生毒性試験、25 ページにまいりまして、ウサギにおける発生毒性試験が実施されております。

また、25 ページには遺伝毒性試験が実施されております。

試験結果ですが、これは 28 ページから 29 ページの表 20 に試験結果が出ております。主な影響としては、肝臓に認められております。

繁殖能における試験、それから催奇形性試験におきましては、繁殖能に対する影響は認

められていない、催奇形性は認められていないとされております。

また、遺伝毒性試験につきましては、25 ページに表で示されております。25 ページの 15 行目から文章がありまして、その後、遺伝毒性試験の概要として表に示されております。いずれの試験においても結果は陰性であった。イソプロチオランには遺伝毒性はないと考えられるとしております。

発がん性試験、これは 23 ページに発がん性試験の結果がありますが、ラットに皮膚角化棘細胞腫の増加が認められたが、遺伝毒性が認められないことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えにくく、発生機序が遺伝毒性メカニズムとは考えにくく、評価に当たり閾値を設定することは可能であるというふうにしております。

それで、最終的には、28 ページ、29 ページの表の中で、特に 29 ページのイヌの 1 年間慢性毒性試験の雌雄で 10 という NOAEL が設定されております。

この NOAEL を基に、安全係数 100 で除した 0.1mg/kg 体重/日を ADI として設定しております。

最終的な食品健康影響評価が 26 ページにありまして、21 行目から 23 行目について、牛における残留試験の結果、50mg/kg 体重程度の投与において、臓器中残留は最終投与後から 7 日後、乳汁中の最終投与 18 時間後に検出限界、0.02mg/kg となったとしております。

最終的には、先ほども説明しましたが、ADI は 0.1mg/kg 体重/日、ADI の設定根拠は慢性毒性試験で、イヌの 1 年間強制経口投与試験で、NOAEL は 10mg、安全係数は 100 ということです。

暴露については、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。

以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたように、イソプロチオランですが、既に農薬の専門調査会で審議が終わっております。

しかしながら、本剤は牛の肝疾患用剤として使用されているということで、本調査会におきましても、評価が必要となるということです。

既に、農薬抄録に載っている内容に動物用医薬品としての資料としては、先ほどから説明があります、牛の残留試験や薬物動態試験などのデータがございますので、これらを盛り込んでこの評価書をまとめたということでございます。これらの資料を追加することによって、ADI に影響が出るかどうか、本調査会におきまして御審議いただいて、最終的にイソプロチオランの ADI は 0.1mg、これは農薬専門調査会が審議を終わっておりますが、

この値でよろしいかどうか。これについて御議論をいただくということでございます。

まず、残留試験など、牛についての試験がいろいろ追加されておりますが、これについて頭金先生からコメントはございますか。

○頭金専門委員 1点意見を申し上げたいのですが、8ページの19行目の、今回追加されました「② 牛における排泄試験」についてです。結果が表4と表5にまとめられておりますが、単に便や尿中の濃度を測定しているようです。通常、糞便中への排泄といいますと、投与量に対する回収率として求めると思います。表4と表5のデータに便量や尿量をかけて、回収率を計算しないと、排泄としての意味をなさないと思います。

そこで、承認申請時の添付資料概要を確認したのですが便の量など、尿の量についての記載がありません。従って、表4と表5のデータは排泄を評価するという意味では、ほとんど意味をなさないのでないかと思っておりますので、これが食品健康影響評価に影響しないということなのであれば、この箇所を削除してしまってもいいかと思っております。

例えば、表の4の個体1と個体2の12時間～24時間、一番右側のカラムなのですが、便中の排泄量が265.93と0.27と1,000倍違っております、恐らくこれに便の量をかけ合わせれば、同じような値になると推測されるのですが、同じ実験で1,000倍も個体差がある値で評価するのは難しいと思っておりますので、削除していただいた方がよろし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。8ページの19行目から「② 牛における排泄試験」ですが、ただいま頭金先生からの御指摘に従って、評価するには無理があるということで、このデータは削除するというところでございます。よろしいでしょうか。

それでは、削除させていただきたいと思っております。

頭金先生、ほかはいかがでしょう。

○頭金専門委員 ほかにはございません。

○三森座長 それ以外ですが、今回、代謝試験、残留試験、牛のデータが添付されてきておりますが、食品健康影響評価上、大きな問題点はないということでございます。

それでは、ADIを0.1mgとすることについても御異論はございませんでしょうか。

○今井専門委員 1点だけ、語句の追加で申し訳ないのですが、26ページの23行目、差し支えなかったら、検出限界の後ろに未満を入れていただいた方がよいかと思っております。

○三森座長 23行ですか。

○今井専門委員 26ページの23行目です。

○三森座長 検出限界未満、これは(0.02mg/kg)の後に入れるということですか。

○今井専門委員 はい、そういうことになります。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 はい、わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○小川専門委員 同じ 26 ページの食品影響評価ですが、16 行目に B がヒドロキシ体、そういう説明があるのですが、その上で C や B という言葉が出ているので、ヒドロキシ体やモノエステル体などという説明は、もう少し上の行でされた方がわかりやすいと思います。

○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。

○三森座長 26 ページで出てきていますか。

○小川専門委員 前にもあるのですが、このまとめではということになると思います。

○三森座長 では、もう一回食品健康影響評価の一番初めで C など B についてはフルネームを入れるということですね。

○小川専門委員 はい。

○増田課長補佐 前にも既に出ているので、ここは A、B、C のみでよいと思います。

○三森座長 むしろ、取った方がよいですね。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 それでは、4-ヒドロキシ体など、モノエステル体は、すべて削除で A、B、C、D、E という言葉に代えてください。

それ以外にございますか。

なければ、まとめさせていただきたいと思います。幾つか文言の修正がございますが、イソプロチオランの食品健康影響評価につきましては、本調査会におきまして、審議を行った結果、イソプロチオランの食品健康影響評価については、ADI として、0.1mg/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すのでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。それでは、ただいまの審議結果に基づきまして、資料 3 を基にして報告書を作成させていただきたいと思います。

事務局は、作業をよろしくお願いいたします。

○増田課長補佐 はい、わかりました。

本日、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内容を修正し、各委員の先生方に御確認をいただきたいと思いますので、よろしくお願ひします。

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。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、よろしくお願ひいたします。

○三森座長 その他、事務局はございますか。

○増田課長補佐 特にございません。次回なのですが、12月18日の火曜日、14時から予定しておりますので、よろしくお願ひします。

○三森座長 以上で、本日の議事はすべて終了いたしました。専門委員の先生方、何かそのほか御質問か何かございませんでしょうか。

時間が15分ほど遅くなってしましまして申し訳ございません。

以上をもちまして、閉会とさせていただきます。ありがとうございました。