

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 86 回会合議事録

1. 日時 平成 19 年 12 月 18 日（火） 15:30～16:45

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1)動物用医薬品（オキシリニック酸、エトキサゾール、グリチルリチン酸
モノアンモニウム）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、井上専門委員、今井専門委員、今田専門委員、江馬専門委員、
小川専門委員、津田専門委員、寺岡専門委員、寺本専門委員、林専門委員、
山崎専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

北條評価課長、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 12 月 17 日現在）

資料 2 （案）農薬・動物用医薬品評価書 オキシリニック酸

資料 3 （案）農薬・動物用医薬品評価書 エトキサゾール 第 2 版

資料 4 動物用医薬品（マストリチン）に係る食品健康影響評価に関する審議
結果（案）についての御意見・情報の募集結果について

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから、第 86 回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

本日は、青木専門委員、下位専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、中村専門委員、吉田専門委員が御欠席でございます、11名の専門委員が御出席です。

また、寺岡専門委員と山崎専門委員が本日初めて御出席ということになっておりまして、寺岡先生、山崎先生から一言ごあいさつをお願いしたいと思います。

寺岡先生からお願いできますでしょうか。

○寺岡専門委員 3回目ですが、今回初めて出席させていただくということで、まだ慣れないですが、一生懸命頑張りますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 ありがとうございます。

続きまして、山崎専門委員からごあいさつをお願いしたいと思います。

○山崎専門委員 昭和薬科大学薬物動態学の山崎でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○三森座長 ありがとうございます。

では、議題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 86 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、議事に入りたいと思います。

まず資料の確認でございますが、本日の議事次第、委員名簿、座席表、資料は 1～4 がございます。

資料 1「意見聴取要請（平成 19 年 12 月 17 日現在）」でございます。

今まで動物用医薬品で審議するとされた物質について、記載させていただいております。

資料 2「（案）農薬・動物用医薬品評価書 オキシロニック酸」でございます。

資料 3「（案）農薬・動物用医薬品評価書 エトキサゾール 第 2 版」でございます。

資料 4「動物用医薬品（マストリチン）に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について」。

その次に別紙がございまして、正誤表となっております。マストリチンの評価書（案）。

参考資料としまして、第 86 回動物用医薬品専門調査会参考資料の冊子を机上に配付しております。

オキシロニック酸参考資料、オフロキサシン ADI の概要とエトキサゾール参考資料を準

備させていただきます。

もう一つ、オキシリニック酸の修文抜粋ということで、本日は修文抜粋を専門委員からいただきましたので、それについて記載しているものでございます。

資料については以上でございます。不足等はございますか。

資料の確認は、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。動物用医薬品に係る食品健康影響評価です。

まず事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。資料 2「農薬・動物用医薬品評価書 オキシリニック酸」になります。こちらにつきましては、農薬専門調査会で先に審議されておりまして、ADI の案が示されております。動物用医薬品におきましては、主として動物用医薬品として提出された資料と資料 2 の追加部分の御確認をしていただきまして、これらが ADI に影響するようなものでなければ、オキシリニック酸については両調査会から食品安全委員会に報告させていただこうと思っております。

オキシリニック酸につきましては、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価実施手順の優先物質ということで、農薬専門調査会では基データにさかのぼってフル評価しております。動物用医薬品専門調査会におきましては、承認申請時に提出されております基データに基づき追記しましたので、その部分を確認していただくということになるかと思えます。

オキシリニック酸につきましては、三森座長がマウスの発がん性試験の資料の作成に関わっております。津田専門委員が急性毒性、亜急性毒性試験の資料作成に従事したということでございまして、これらの内容はもう既に農薬専門調査会で議論させていることですので、ここで議論するかということですが、もしここでも議論されるということでありましたら、「食品安全委員会における調査審議方法について」にのっとり、専門調査会を実施していく必要があるかなと思っております。そういう中で、まず説明だけさせていただきます。

資料 2 のオキシリニック酸でございますが、4 ページを御覧いただきたいと思えます。今までの審議の経緯でございます。2006 年 9 月 4 日に厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請がありまして、2006 年 11 月 20 日、9 月 21 日、11 月 9 日と 3 回農薬専門調査会で評価を受けております。それで今回、動物用医薬品専門調査会にリレーされたということでございます。

8 ページを御覧ください。物質の概要が出ております。用途としては、農薬としては殺菌剤、動物用医薬品としては動物用抗菌物質として使われております。有効成分の一般名はオキシロニック酸としておまして、動物用医薬品としましてはオキシリン酸という名前が多いので、ここに括弧書きでオキシリン酸と書かせていただいております。

「7. 開発の経緯」でございます。下から3行目ですが、種子処理剤として初回農薬登録されている。

9 ページです。動物用医薬品の観点から行きますと、動物用医薬品としては、各種の細菌性疾患罹患動物に対して、予防あるいは治療効果を有することが確認されており、魚類や牛、豚、鳥類の混餌飲水及び経口投与剤として使用されているが、我が国でも魚類や牛、豚、鶏などに使用されているとしております。

使用状況につきましては、皆さんのお手元に東でお配りしている参考資料があると思いますが、この1ページ目にオキシリン酸の用法・用量という表があります。前回のときに、物質の用法・用量をこの開発の経緯なりに付け加えた方がよいのではないかという御意見もございまして、記載しようと思ったのですがオキシリン酸は用法・用量がいっぱいありまして、とりあえず表にまとめさせていただいたということなのですが、この表を別表として付けるかどうかということも御検討をいただければと思います。

9 ページから、安全性に係る試験の概要がございまして。ここの9～13ページにかけて、動物体内運命試験ということで、ラットの試験がずっと13ページまで出ております。

13ページの「(8) 代謝試験 (ヒト)」ということで、動物用医薬品の申請書のデータの中からヒトの試験データがございましたので、それをここで御紹介しております。健康男子4名に対して、エチル基に標識したオキシロニック酸の単回投与が行われた。

9行目からですが「尿中及び糞中への排泄は投与後24時間において42.7%、投与後48時間において66.7%であった。尿中代謝物として、オキシロニック酸のグルクロン酸抱合体及び胆汁複合体とメチレンジオキシ部位が変化したオキシロニック酸のグルクロン酸抱合体及び非グルクロン酸化合物などが存在したとあります。

済みません。これは修文抜粋がございまして、それを見ていただいた方がよいと思います。「存在した」の後に「非グルクロン酸化合物等、少なくとも8種類の代謝物が生成し、そのうち少なくとも2種類の代謝物には抗菌活性が認められた」と修文しております。

13ページの下の方から「2. 植物体内運命試験」ということで、水稻の試験、ハクサイの試験、ダイコンの試験が実施されておまして、16～18ページにかけて土壌中運命試験。

18～19ページにかけて水中運命試験。

19～20 ページにかけて土壌残留試験。

20 ページに作物残留試験ということで、水稻、野菜、果実を用いた結果が説明されています。

後作物残留ということで 20～21 ページ。

家畜体内残留試験ということで、牛、豚、鶏、ハマチ、ヤマメ、ニジマス、アユ、コイ、ウナギ、ブリなど、動物用医薬品として日本で使用されている家畜や水産動物に対する残留試験が実施されております。

21 ページの 5 行目からになります。「8. 家畜体内残留試験」です。

まず 6 行目で、牛、豚、鶏の散剤による試験が行われております。結果は表 13 に示すとおりで、24～48 時間後には臓器中から消えていってしまう。定量限界以下になってしまうということです。

21 行目から、液剤の豚、鶏の残留試験が実施されておまして、その結果が表 14 に示されておまして、これで行きますと 72～120 時間では臓器中ではもう検出限界未満になってしまう。

水産用散剤のハマチ、マス類、アユ、コイ、ウナギに関する残留試験が行われております。これは魚種によってばらつきがありますが、ハマチでいきますと 24～48 時間には定量限界未満になってしまう。ウナギですと臓器中にはかなり残って、18 日間というような形になっております。

23 ページ「(4) 残留試験 (水産用薬浴剤) (アユ、ウナギ)」ということで、これも臓器に関しては、アユでは 10 日、ウナギでは 20 日で定量限界未満になる。

「(5) 残留試験 (水産用油剤及び水剤) (アユ、ニジマス)」が実施されておりますが、これでは最終投与後、ニジマスでは 13～21 日で筋肉中が検出限界未満になる。

25 ページ「(6) 残留性試験 (水産用微粒子懸濁剤 (液剤)) (ブリ)」が行われておりますが、これで行きますとブリにおきましては、混餌投与しますと 13～16 日で臓器中の薬物が検出限界未満になる。

「(7) 乳汁移行試験 (泌乳牛)」ということで、オキシリニック酸を 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の用量で 28 日間連続混餌した試験が行われておまして、その試験結果としてはオキシリニック酸は定量限界未満である。

「(8) 鶏卵移行試験 (鶏)」が行われておまして、これは修文抜粋になりまして、鶏を用いてオキシリニック酸を 0.05、0.1% 添加した資料で、30 日間連続混餌投与をした試験でございます。経時的に減少して、最終投与の 6 日後には両用量において抗菌活性は

認められるものの定量限界未満となって、7日後には抗菌活性も認められないというような状況でございます。

25 ページの下から「9. 一般薬理試験」。

27 ページですが「10. 急性毒性試験」。

29 ページの「11. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」。

29 ページの「12. 亜急性毒性試験」。

これは「(1) 30 日間の亜急性毒性試験(ラット)」が実施されておりましたので、この部分が動物用医薬品の申請時の資料で追加されておりましたので、追加しております。この試験においては、用量は 125、250、500、1,000mg/kg 体重という非常に大きな量を挙げておりましたので、すべての投与群で白血球の減少が見られるということで、無毒性量は求められておりません。

動物用医薬品の申請書の資料の中であったので、ここに載せさせていただきましたが、その載せる必要性の有無も含めて議論していただければと思います。

31 ページに「(3) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)」。

32 ページに「(4) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)」。

33 ページに「(5) 6 ヶ月亜急性毒性試験(ラット)」。

これも動物用医薬品の申請書から抜き出してみました。これで行きますと、無毒性量は雄で 26mg/kg 体重/日、雌で 19 mg/kg 体重/日ということですが、これもほかの試験に比べると用量が大きくて、この試験においては雄では無毒性量が求められていないということもありますので、内容を確認していただきまして、載せる必要があるのかどうかも含めて、内容を確認していただければと思います。

33 ページの一番下「13. 慢性毒性試験及び発がん性試験」ということで、34 ページの一番上に「(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)」「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」がございまして。

36 ページに「(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)」がございまして。

37 ページに行きまして「14. 生殖発生毒性試験」ということで、「(1) 2 世代繁殖試験(ラット)」が実施されておりましたので、38 ページに追加ということ、更に詳細な用量について「(2) 2 世代繁殖試験(ラット)」が行われております。

39 ページに「(3) 発生毒性試験(ラット)」が行われておりましたので、催奇形性は認められない。

39 ページに「(4) 発生毒性試験(ラット)」が示されておりましたので、これも用量が非

常に大きい用量、125、250、500、1,000mg/kg 体重を投与して、発生毒性試験が行われている。これで行きますと、無毒性量は母動物で 250mg/kg 体重/日、児動物で 500mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったとしております。これも動物用医薬品申請書の資料から抜き取ったものでございます。

40 ページに「(5) 発生毒性試験 (ウサギ)」が行われております。

「15. 遺伝毒性試験」が行われております。

41 ページに遺伝毒性試験の結論ですが、十分高用量まで試験された *in vivo* の小核試験では陰性であったことから、生体で問題となるものではないと考えられたということです。代謝物に対する遺伝毒性試験の概要が 42 ページに載っております。

42 ページの 13 行目から「16. 微生物学的影響に関する特殊試験」ということで、「(1) ヒトの腸内細菌に対する 50% 最小発育阻止濃度 (MIC)」。これは EMEA のレポートに載っていた内容をここに書かせていただいております。ヒトの腸内細菌 10 菌種のうち最も感受性が高かったのが大腸菌で、MIC₅₀ 値は 0.38 (日本人患者)、0.41 及び 0.43 (健康ヒトボランティア) であったということで、詳細なデータは一切ございませんで、EMEA の記述を記載したのみでございます。

「(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)」ということで、これは平成 18 年度の食品安全確保総調査・動物用抗菌物質の微生物学的影響調査におきまして、ヒト臨床分離株に対するオキシリニック酸の約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられておりまして、その表が 43 ページに示しております。

ここで調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは、大腸菌の 0.25µg/mL だったということでございます。

「17. その他の試験」として「(1) オキシリニック酸原体のラット精巣腫瘍の発現機序検討試験」が行われておりまして、これは 35 ページの発がん性試験の結果があるのですが、表 30 を見ていただくと、精巣間細胞腫、精巣管細胞過形成が起こっているということで、精巣腫瘍の発現機序検討試験が行われております。これが 43~49 ページまで行っております。

49 ページの「(2) 幼若動物の関節軟骨への影響」ということで、EMEA レポートを参照に書いております。JECFA で評価した際に、このときの資料がなかったので、JECFA は ADI 設定をしていない。ただ、その後こういうデータが出てきたということで、50mg/kg 体重/日の NOAEL が求められているということでございます。

最終的に 51 ページに「III. 食品健康影響評価」です。

「(1) 毒性学的 ADI」につきましては、吸収代謝のところ、ラットにおいては大体 31~37%が尿中、61~65%が糞中というようなことが述べられています。

25 行目からですが「各種毒性試験からオキシリニック酸投与に対する影響は主に体重増加量、精巣及び卵巣に認められた」。

27 行目ですが「今回実施した試験ではキノロン系の抗菌剤に特徴的な関節への影響は確認できなかった。EUにおける評価結果では、関節軟骨への影響に関する無毒性量は 50mg/kg 体重/日とされていることから、イヌの亜急性及び慢性毒性の無毒性量において、本剤が関節に影響を与えた可能性はほとんどないと結論していたということで、関節影響についての記載をここでしております。

52 ページの 6 行目辺りから発がん性の関係が書いておりまして、8 行目になりますが「本剤の催腫瘍性に関する作用機序を解明するため、ラットを用いて種々のホルモン測定を主体とした試験が実施された。」

16 行目から「メカニズム試験の結果から、ラットの精巣に認められた間細胞腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた」としております。

表 42 を見ていただいて、一番低い NOAEL ということで、53 ページにあります 2 行目の「2 世代繁殖試験・追加試験」で見られた、雄の親動物 2.18mg/kg 体重/日が最小の無毒性量ということで、安全係数 100 で除した 0.021mg/kg 体重/日を毒性学的 ADI としております。

一方で、微生物学的 ADI について、現在利用可能なものは *in vitro* の MIC₅₀ ということで、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ということで、この結果から、国際的コンセンサスが得られている方法によって微生物学的 ADI を算出する。

その手法として MICcalc が 0.005922、細菌が暴露される分画を 0.7、これはヒトの試験で尿と糞中の両方を合わせて 66%だったという報告がありますので、それを利用したと書いてありますが、その数字というのはマウスの試験においても大体糞中が 61~65%ということなので、この 70 が妥当な数字ではないかと思っております。それで数字を当てはめていきますと、0.031mg/kg 体重/日ということになります。

それで 55 ページなのですが、微生物学的 ADI については、EMEA においては 1998 年の評価において微生物学的 ADI が最も感受性の高かった *E.coli* の MIC₅₀ の 0.4µg/mL、結腸内容物 150mL、細菌が暴露される分画の糞中排泄率の 40%、ヒト体重に 60kg を適用

する CVMP の算出式により 0.025mg/kg というふうに、それは低く算出しているのですが、これは詳細なデータがない。

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、現時点では適切であると考えられるとしておりまして、毒性学的データから導かれる ADI と微生物学的データから得られる ADI を比較すると、毒性学的データから導かれた値がより小さくなることから、オキシリニック酸の残留基準値を設定するに際しての ADI としては、0.021mg/kg 体重/日を設定することが適当であると考えられるとしております。

オキシリニック酸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であると考えられるとして、オキシリニック酸は 0.021mg/kg 体重/日としております。

以上がオキシリニック酸についての御説明で、ポイントをまとめます。

まず 1 つは、前回の調査会で評価書に記載された内容について御意見をいただきましたが、評価書の 8 ページの「7. 開発の経路」に用法・用量を記載するということでしたが、配付しております参考資料の冊子 1 ページのオキシリニック酸の用法・用量を表として添付するかどうか。それから、今回事前に連絡させていただきましたが、毒性学的 ADI と微生物学的 ADI の比較が審議のポイントとなるかと思えます。

今回、微生物学的 ADI に関する内容が新たに追加されておりまして、CVMP 式と VICH 式を適用した方法が紹介されております。この VICH 式を採用するか。この点についての御検討をお願いしたいということでございます。

あと 49 ページに「(2) 幼若動物への関節軟骨への影響」の試験データがあります。今日お配りした資料で、オキシリニック酸の参考資料ということで、オフロキサシンの ADI の概要をお示ししておりますが、オフロキサシンの場合、幼若犬の試験が 8 日間の関節毒性試験で見られていたということで、通常だと 3 か月ほどの試験で行うのですが、その試験期間が短いということで、追加の安全係数を課したという経緯がございます。

ただ、今回の場合を見ますと、50mg/kg 体重/日の NOAEL が得られているので、これより更に 25 分の 1 という最小の無毒性量を ADI の根拠にしているということからすると、余分な不確実係数をこの関節軟骨の影響に課したとしても、そちらが十分低いということを確認しておいた方がよいかと思います。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。ただいま事務局から御説明がありましたように、オキシリン酸ですが、既に農薬専門調査会で審議が終了しているということでございます。一方、動物用医薬品としても承認申請されてきたということで、本調査会においても評価

が必要になるということですね。

このような複数の調査会に係る案件については、主体となる調査会で ADI を設定して、ほかの調査会は、その結果を受けて確認を行うという順序で了解が得られていると思います。

今回ですが、承認申請時の添付資料概要を基に追加された知見があります。それが ADI に影響するかどうかを 1 つ御審議いただきたいということです。

もう一点は、当調査会においてオキシリン酸の ADI は 0.021mg/kg 体重/日ということで問題がないか。これを検討するというごさいます。

先ほど事務局から説明がございましたように、急性毒性試験、亜急性毒性試験については津田専門委員、マウスの発がん性試験については私が資料作成に従事していたということでごさいます、食品安全委員会における調査審議方法などについてという、平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定に基づきまして、専門調査会が必要と認めた場合に限り、その 2 人の発言は許されるということになっておりますが、まず、今回のオキシリン酸の急性毒性、亜急性、マウスの発がん性について、議論が必要かどうかということです。もし議論が必要ないということでありましたら、このままこの審議を進めさせていただきたいということでごさいます、これについてはいかがでしょうか。

既に農薬専門調査会では審議が終わっておりまして、急性毒性、慢性毒性、発がん性については既に審議が終了しております。いかがいたしましょうか。

○林専門委員 よろしいのではないかと思います。

ただ、1 つ事務局に確認したいのですが、これは農薬専門調査会で一応審議が終わっているわけですね。ここでまた新たに追加された部分とか修文とかがあった場合は、農薬専門調査会にはどういうふうに反映されることになるのでしょうか。

○増田課長補佐 ここでは追加部分を見るということが基本スタンスです。農薬の部分についても、そこである程度間違いに気が付けば、それは修文すると思います。その際、修文の大きさによります。その大きさについて、農薬専門調査会の座長とも相談をしながら、もう一度向こうの調査会をかけなければいけないようなものであれば、向こうの調査会にかけることになると思いますし、その必要がなければ、少なくとも委員の皆様にはお知らせするとは思いますが、そういう形で処置させていただくかと思ひます。

○林専門委員 了解しました。

○三森座長 それでは、津田専門委員と私が資料作成に従事しておりましたが、既に農薬専門調査会で審議が終わっており、特に議論の必要性はないということですので、このま

ま議事を進行させていただきたいと思います。

それでは、論点が幾つかございますが、まず 8 ページから始めさせていただきたいと思
います。「7. 開発の経緯」に用法・用量の資料を添付すべきかどうか。それがまず 1 点
でございますが、本日お配りいただいている厚い資料ですね。平成 19 年 12 月 18 日開催
参考資料と書いてありまして、その 2 ページ目にオキシリン酸の用量・用法が載っており
ますが、これを今回の評価書の 8 ページに追加として添付するかどうかということです。
いかがでしょうか。

○津田専門委員 これは私がお願いしたことでもあるのですが、21 ページからこれを見て
いきますと、この用法・用量及び少し多くの量で、例えば休薬期間で確実に検出限界以下
になったとか、こういうことがわかると、今日は関係ないのですが、ほかのときでも適切
に使用される限りにおいては影響がないだろうとか、そういうことが非常にわかりやすい
ので、入れていただければ助かると思います。

○三森座長 それでは、添付するというようお願いしたいと思ます。まず 1 点目はこ
れでよしといたします。

2 番目の論点ですが、代謝残留データの追加が今回なされております。評価書の 13 ペー
ジ、21～22 ページでしょうか。この辺に代謝残留データの追加がなされておりますが、こ
こについては山崎先生にお目とおしいただいておりますが、何かコメントはございますか。

○山崎専門委員 特に追加で問題ないと思ます。

○三森座長 ほかの先生方、どなたかこの代謝残留データで何かコメントはございますか。
ありがとうございます。

それでは、次の 29 ページに行きますが、毒性試験の追加部分で 29 ページの 15 行目か
ら、30 日の亜急性毒性試験が追加されています。33 ページに 6 か月の亜急性毒性試験が
2 行目から載ってございます。もう一つ、39～40 ページに発生毒性試験のラットのデータ
が追加されておりますが、この 3 つの毒性試験について、内容を御確認いただいていると
思ます。

まず 29 ページの 30 日の亜急性毒性試験と 33 ページの 6 か月の亜急性毒性試験ですが、
これは今井先生、何かございますか。

○今井専門委員 細かいことについては既にコメントをさせていただいているところですが、
この 30 日間あるいは慢性のデータを加えるかどうかという点につきましては、例えば
亜急性につきまして、90 日間と 30 日間を比較しますと、投与している用量も全然異な
っておりますので、更に本調査会での論点である経口投与ということもありますので、追

加することに問題はないといいますか、むしろ情報量が増えるということで追加した方がよいと考えます。

○三森座長 いかがでしょうか。寺岡先生あるいは津田先生からもコメントをいただければと思います。これを付け加えることについては問題ないでしょうか。

農薬専門調査会で既に ADI 設定されているときのデータではないということですが、例えば 33 ページの 6 か月はかなり用量が高いところで実施しておりますね。しかし、こういう高用量での暴露でも毒性の特徴づけができるわけですので、今井先生としては付けておいてもよろしいのではないかということですが、いかがでしょうか。

○寺岡専門委員 追加して構わないと思います。賛成いたします。

○三森座長 ありがとうございます。あとは 39～40 ページに、ラットの発生毒性試験が追加されておりますが、これについてはいかがでしょうか。江馬先生、寺本先生、何かございましたら。

○江馬専門委員 私は個人的には評価書は短い方がよいと思うので、これがあったからどうということもないので要らないとは思いますが、皆さんがよいとおっしゃれば、それでも構いません。個人的には要らないと思います。

○三森座長 39 ページの 16 行目から、発生毒性試験のラットが既にあるのですね。

寺本先生、いかがでしょうか。

○寺本専門委員 そのとおりですが、別にあっても邪魔にならないと思います。

○三森座長 それでは、江馬先生、よろしいですか。

○江馬専門委員 はい。

○三森座長 では、ここはそのまま添付するということにさせていただきたいと思います。

今までで、ほかに何かございますか。どうぞ。

○小川専門委員 入れることに特に問題はないと思うのですが、29 ページの亜急性毒性の 30 日の試験において、雌雄で行っているということなので、Wistar ラット系の雌雄 10 匹／群という形に明記された方がよろしいかと思えます。

あと 33 ページの 6 か月の試験です。4 行目に 90 日と書いてあるので 6 か月と訂正をお願いします。

○三森座長 これは 90 日間ではないですね。

○増田課長補佐 済みません。これは 6 か月の間違いです。

○三森座長 ここは修正してください。6 か月間亜急性毒性試験ですね。

○増田課長補佐 あと 29 ページの 30 日間亜急性毒性試験は、小川先生のおっしゃるとお

り、雄雌で試験をしていますので、雄雌での違いも出ていますので、その辺も踏まえて、もう一度この部分はつくり直した方がよいかと思っておりますので、御確認を後でお願いしたいと思っております。

○三森座長 そのほかにございますか。なければ、微生物学的 ADI のデータになりますが、42 ページからでございます。ここについては、CVMP の算出式でデータが出されて来ております。あとは VICH の算出式があります。これはどちらを採用するかということですが、井上先生、コメントをいただけませんかでしょうか。

○井上専門委員 先ほども恐らく議論になったことと全く同じようなことだと思っておりますが、やはり VICH の方がよいと思っております。

○三森座長 ありがとうございます。それでは、微生物学的なリスク評価については、VICH の算出式を採用するという事で本調査会は進めさせていただきたいと思っております。

もう一点は、49 ページの 36 行目「(2) 幼若動物の関節軟骨への影響」についてでございます。1994 年の JECFA では十分な評価ができないということで、この幼若犬の関節毒性の試験で NOAEL が得られなかったということであったのですが、更に追加データが今回出てきているということですね。その 4 週間の試験で 50mg/kg が NOAEL であるという報告だということでございます。

ここについて、先ほど事務局から説明がありましたように、オフロキサシンの ADI の概要が 1 枚紙で参考資料として配布されていると思っております。オフロキサシンの場合は幼若のイヌを用いて 8 日間の関節影響というデータから既に評価したという経緯がございます。今回は 4 週間投与した上での幼若動物でのキノロン系抗菌剤の追加試験を実施しているということですが、ここについては何かコメントはございませんでしょうか。

この 4 週間の試験ですが、NOAEL が 50mg/kg ということですね。毒性学的な ADI の根拠となっている NOAEL は 2 世代繁殖試験の 2.1mg でございますので、この値は 25 分の 1 と十分小さいということでありまして、問題はないと思っておりますが、よろしいでしょうか。関節毒性については評価できるということで進めさせていただきたいと思っておりますが、そのほかにもコメントはございますか。

それでは、ないようですので、今までの議論を基にオキシリン酸に係る評価をまとめたいと思っております。最終的に 55 ページの食品健康影響評価に入りますが、報告書の文言に一部修正がございますが、オキシリン酸に係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、オキシリン酸の食品健康影響評価については ADI として 0.021mg/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、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。

各専門委員の先生方におかれましては、必要に応じて御意見を伺う場合がございますが、よろしくお願ひしたいと思ひます。

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いた内容につきましては、座長の指示をいただきながら事務局で内容を修正しまして、各専門委員の先生方に御確認いただきたいと思ひますので、よろしくお願ひします。

本案につきましては、委員会に報告後、意見情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられました意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきます。必要に応じて新たに調査会にお諮りしたいと思ひますので、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ひいたします。

○増田課長補佐 それでは、次は資料3のエトキサゾールでございます。こちらは過去に審議していただきましたエトキサゾールの動物用医薬品専門調査会の評価書に、今回、薬専門調査会で追加された内容を評価書に追記しましたので、エトキサゾール農薬・動物用医薬品評価書第2版として、今回考えたということでございます。

資料3の3ページを御覧いただきたいと思ひます。第1版関係ということで、2003年8月に農林水産大臣からエトキサゾールを主成分とした動物用医薬品の承認に係る食品健康影響評価がありまして、それと一緒に厚生労働大臣より残留基準設定に関する食品健康影響評価の要請がございました。

これについては6回の審議を経まして、2006年5月18日に農林水産大臣、厚生労働大臣に審議結果を通知しているような状況でございました。第2版関係としましては、これは2007年3月5日、厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価についての要請がございまして、それで2007年10月、2007年12月と2回、農薬専門調査会で審議を経て、審議内容について、今度は動物用医薬品で本日確認するということといたしました。

その追加部分なり、動物用医薬品専門調査会で審議した結果、例えば遺伝毒性について、動物用医薬品専門調査会で審議した内容を削除したということもございましたので、主にその辺を確認していただきたいと思っております。

7ページでございますが、薬品の概要については農薬専門調査会に合わせて直させていただきます。開発の経緯も農薬専門調査会に合わせて記載させていただきます。

す。安全性に係る試験の概要は、ある程度農薬専門調査会で追記された部分がございます。

9 ページ「(3) 胆汁排泄」の試験。

11 ページから「2. 植物体内運命試験」。これは動物薬ではございませんでしたので、この部分が付け足されております。

14 ページ「3. 土壌中運命試験」。

15 ページの「4. 水中運命試験」。

16 ページの「5. 土壌残留試験」。この辺はもう農薬専門調査会に特異的なものでございます。

17 ページの「6. 作物残留試験」は別紙 3 ということで、36～37 ページに表として記載があります。

18 ページの「8. 急性毒性試験」で 19 ページに表がございますが、2,5-YI、R3、R7、R8、R10、R11、R14 という試験が追加しております。

19 ページ下の「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」の追記ということで、20 ページの頭に書いてある部分が追記されています。

17 行目の「90 日間亜急性毒性試験（ラット）」が追記されています。もっと大きな用量での試験がされております。

21 ページの 12 行目に「(4) 90 日亜急性毒性試験（イヌ）」が追記されています。これも大きな用量での試験の内容を追記しております。

22 ページに「(5) 28 日間亜急性毒性経皮毒性試験（ラット）」が追加されております。

24 ページ「(3) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」がございまして、これも大きな用量における部分が追加されております。

25 ページ「(5) 18 カ月間発がん性試験（マウス）」について追加されております。

27 ページ「13. 遺伝毒性試験」ですが、ここの部分が新たに *in vivo* の小核試験が追加されております。逆に以前、動物用医薬品で評価しました遺伝毒性試験がございます。これがエトキサゾール参考資料という 1 枚紙が机の上の置いてあるかと思えます。

動物用医薬品で遺伝毒性を審議した際には、*in vivo* の試験結果はございませんでした。*in vitro* の試験結果について議論をして、その際に下の段落にありますように「この他、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、姉妹染色体交換試験、小核試験が公表論文で報告されている。純度が 10%程度の製剤が用いられており、信頼性は定かでないがヒトリンパ球の試験で陽性とする報告である」。

この内容について、やはりヒトリンパ球で生じたことなので、その当時は載せるべきで

はないかという御意見があり一応これは載せたのですが、今回、農薬専門調査会で新たな知見も収集した上で、この試験結果は信頼性も低いので必要がないのではないかという形で削除されております。そこを一つのポイントとして、後ほど議論していただきたいと思っております。

29 ページですが「14. その他の試験」として「(1) ラット精巣間細胞の増殖活性に及ぼす影響に関する試験」「(2) ラットを用いた肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響に関する試験」が行われております。

最終的な結論については、動物用医薬品専門調査会で行った結論と変わっておりませんで、最終的には2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 4.01mg/kg 体重/日に、安全係数 100 で除した 0.04mg/kg 体重/日を1日許容摂取量 ADI としたということで、この結果のとおりとなっております。

以上が御説明です。

○三森座長 ありがとうございます。事務局の説明がございましたが、今までのところで、何かコメントや御質問がありましたら、お願いしたいと思います。

更に農薬専門調査会で追加データがいろいろ出てきたということでございますが、27 ページの遺伝毒性試験で、前回、動物用医薬品専門調査会では *in vitro* の試験系しかなかったのですが、今回は *in vivo* の小核試験のデータも提出されており、陰性だということです。前はヒトのリンパ球のデータが論文であったものも入れていたと思いますが、ここはよろしいでしょうか。

林先生、何かございますか。

○林専門委員 新しいデータというか、その当時もう出ているのは出ていたと思うのですが、入手できなかったデータを今回、農薬専門調査会で入手することができて、そちらの方がデータの質としては高かったというようなこともあります。前回ヒトのリンパ球のデータを採用したのは、もうほかにデータがなかったから、かなり強引に採用したという状況にあったのですが、それより質のよいデータが入手できたということで、いつも言うように質のよいデータを評価し直したというようなことでございます。

それから、混在代謝物に対するデータがまた新たにかなりたくさん出てきましたので、それを付け加えたというような状況です。

○三森座長 最終的には動物用医薬品専門調査会で評価されました ADI とほとんど同じという結果でございます。いかがでしょうか。何かコメントはございますか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それでは、エトキサゾールに係る評価をまとめさせていただきたいと思えます。エトキサゾールに係る食品健康影響評価につきましては、動物用医薬品において審議を行った結果、エトキサゾールの食品健康影響評価については ADI として 0.04mg/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、資料 3 を基にいたしまして、報告書を取りまとめたいと思えます。事務局は作業をよろしく願います。

○増田課長補佐 わかりました。本案につきましては委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられました意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきまして、必要に応じて、改めて調査会にお諮りしたいと思えますので、よろしく願います。

○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、御説明いたします。資料 4 を御覧ください。「動物用医薬品（マストリチン）に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について」ということです。

本件につきましては、平成 19 年 10 月 4 日～19 年 11 月 2 日まで、意見・情報の募集をしておりました。その結果、御意見が 1 通ございまして、その中に 3 つの御意見がありました。その御紹介とそれに対する対処方針をまとめましたので、御確認いただければと思えます。

まず「反復毒性試験の内容が理解不能です」ということです。

これはグリチルリチン酸モノアンモニウムの食品健康影響評価の 9 ページになります。「反復投与毒性試験」でございまして、ここ 1～2 行目にかけて「18- α グリチルレチン酸及び 18- β グリチルレチン酸」という表現をしているのですが、ここの α を β と書き違えてしまったので、意味不明になってしまったということでございます。

そのほか、19 行目以降も α を β と取り違えたというようなことがございまして、そこはもう一度確認の上、修正をさせていただきました。済みませんでした。新旧対照表で 2 ページに別紙としてございますが、この 1～3 番の部分について修正させていただいております。

2 番でございまして「2006 年に ADI を 0.015mg 以上とする論文が出ているのに検討された節がなく、悪影響はコルチコイドのホルモン異常でグレープフルーツやお茶でも同じ影響がでる論文もあります。曝露で評価するなら情報を収集しなおして再度評価する必要があります」ということです。

お示しいただきました『REGULATORY TOXICOLOGY PHARMACOLOGY』2006年12月号の論文につきまして確認しましたところ、ラットを用いた急性毒性試験のマウスを用いた発がん性試験の結果から不確実係数 1,000 を適用して、ADI を 0.015～0.229mg/kg 体重/日としておりますということで、これは先ほどのグリチルリチン酸の評価書の9ページの反復毒性試験が 30mg のグリチルリチン酸で試験をしているということ。

それとマウスを用いた 96 週間慢性毒性／発がん性試験で、ここの 12 行目に書いてあるところは、あくまでも論文の著者の見解なので、これは載せるつもりはありません。間違って載せてしまいました。申し訳ありません。

この反復毒性試験とマウスを用いた 96 週間慢性毒性／発がん性試験の結果から、不確実係数 1,000 を用いた形で、この著者は 0.015 から 0.229mg/kg 体重/日としているということを確認しました。

一方、暴露との比較に使用した CEM van Gelderen et al. の 0.2mg/kg 体重/日は、ヒトの毒性試験から得られた数値でございまして、動物実験から外挿した数値より信頼性が高いと考えられるということが言えると思います。EU、JECFA においてもヒトの毒性試験から定期摂取量の上限界を 100mg/ヒト/日と設定しているということでございます。

このことから、暴露について再評価する必要はないと考えますが、十分な安全性を見込んだ評価をしているということを示すため、牛の乳汁中残留試験結果から暴露量を過大に見積もった旨を記載しましたということで、2 ページ目の別紙の 4 でございますが「この量は牛の乳汁中残留試験結果が 2 倍量投与の結果であり、通常の用量における残留量はより低いこと及び当製剤の使用機会が限定されることを踏まえると過大な量と思われるが、JECFA 及び EU で示している 1 日摂取量 100mg/人/日、CEM van Gelderen et al. が設定された ADI である 10mg/人/日を十分下回っている。」というような表現に書き直しました。

3 番目として「添加物で使用されているもので、厚生労働省の曝露評価研究による添加物のばくろ量は今回の試算より低いものです。意図的な残留を認める点でおなじで、量も少ない添加物が危険なはずがなく、この機会に添加物専門調査会でグリチルリチンを評価してほしい」ということございました。

「今回は、動物用医薬品として使用した場合のグリチルリチン酸モノアンモニウムの評価を行いました。グリチルリチン酸を主成分とする既存添加物であるカンゾウ抽出物については、厚生労働省で実施された既存天然添加物の安全性評価に関する調査研究（平成 8 年）により、既に国際的評価がなされていることから、基本的な安全性は確認されている

と報告されています」という形で回答をさせていただいております。

以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局から御説明がございましたが、コメント、御質問などがありましたら、お願いしたいと思います。

今井先生、何かございますか。

○今井専門委員 2番目の意見・情報に関して、2行目の辺り「論文が出ているのに検討された節がなく」ということなのですが、この2006年のものに関しては、原著論文ではなくて総説ということですので、右側の調査会の回答としての事務局案で十分かと思うのですが、もし付け加えるとしましたら、上から7～8行目になりますが、ADIを0.015～0.229mg/kg体重としており、基となった亜急性毒性試験データについては評価書に既に記載しているというような内容を加えると、「検討された節がなく」というところに対しての誤解はとけるように思うのです。そこまで加えるかどうかについては御相談したいところではありますが、内容的にはそういうことだと思います。

○三森座長 そのADIを0.015から0.229mg/kg体重/日としているが、基となった発がん性試験のデータが既に引用されているという文章を付け加えた方がよいのではないかとこのことですが、いかがですか。入れましょうか。

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 ほかにございますか。

○林専門委員 3番目なのですが、安全性に関する調査研究によりということ、厚生労働省で実施した研究があるわけですね。それに「既に国際的評価がなされていることから」というのが文章としてつながらないような気がするのですが、この既に国際的評価がなされているというのをもう少し説明された方がよいかと思ったのです。これはJECFAかどこかで国際的に評価が既になされているというような意味だったのでしょうか。

○増田課長補佐 これは平成8年に、特に既存天然添加物の安全性に関しての評価を厚生労働省の方にしたときに、159品目についてはJECFA、FDA、EU等で評価が行われているというものとされまして、その中でカンゾウ抽出物はアメリカで既に評価が行われているということで、既存天然添加物としては既に国際的な評価はなされているということで書かせていただいています。

○三森座長 そうすると、厚生労働省で実施された既存添加物の安全性評価に関する調査研究により、そのデータを基にして既に国際的評価がなされているとか、何か付け加えた

方がよろしいということですね。いきなりそこで国際的評価がというのは続かないということですね。

○林専門委員　そうです。

○三森座長　調査研究により、その後は何ですか。

○増田課長補佐　米国において評価がなされていることから。

○三森座長　既に国際的評価ではなくて、米国において評価がなされていることから、基本的な安全性は確認されていると報告されています。それでよいですか。

○林専門委員　調査研究により米国において既に評価がなされていることが判明し、基本的な安全性は確認されている。

○三森座長　事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐　「確認されている」で切ってしまうてよろしいですか。

○三森座長　「確認されている」で切ります。

ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、資料4の専門調査会の回答ですが、一部修文をしていただくということで、事務局、よろしく願いいたします。

○増田課長補佐　わかりました。

○三森座長　本日の議事はこれで終了でしょうか。

○増田課長補佐　本日は特にございませぬ。

次回の調査会ですが、1月29日火曜日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　これで本日の議事はすべて終了いたしました。これが今年の最後の調査会ですね。皆様、御苦勞様でございました。

○増田課長補佐　どうもありがとうございました。

○三森座長　また来年もよろしく願いいたします。

それでは、以上をもちまして、閉会させていただきたいと思ひます。どうもありがとうございました。