

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 第 91 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 3 月 25 日（火） 11:17～12:14

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（豚オーエスキー病（gI-， tk-）生ワクチン（ポーシリス Begonia IDAL・10， ポーシリス Begonia IDAL・50）、トルトラズリルを有効成分とする牛及び豚の強制経口投与剤（牛用バイコックス、豚用バイコックス））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、今田専門委員、  
小川専門委員、津田専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、  
中村専門委員、林専門委員、山崎専門委員

（食品安全委員）

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、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 豚オーエスキー病（gI-， tk-）生ワクチン  
（ポーシリス Begonia IDAL・10， ポーシリス Begonia IDAL・50）

資料 2 （案）動物用医薬品評価書 トルトラズリル （第 2 版）

資料 3 （案）動物用医薬品評価書 トルトラズリルを有効成分とする牛及び豚の

## 強制経口投与剤（牛用バイコックス、豚用バイコックス）

### 参考資料

#### 6. 議事内容

○三森座長 それでは、ただいまから第 91 回「動物用医薬品専門調査会」会合を開催いたします。

本日は今井専門委員、江馬専門委員、下位専門委員、寺岡専門委員、寺本専門委員、吉田専門委員が御欠席でございまして、11 名の専門委員が御出席です。

それでは、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 91 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 それでは、まず本日の議事でございますが、動物用医薬品 2 製剤における食品健康影響評価ということでございます。

その他として、ベンゾカインに係る食品健康影響評価に関する審議結果についての御意見・情報の募集結果についてということになります。

次に、資料の確認になります。

本日の議事次第、座席表、委員名簿。

資料が 1～3 ございます。

資料 1 でございますが「（案）動物用医薬品評価書 豚オーエスキー病（gI<sup>-</sup>，tk<sup>-</sup>）生ワクチン（ポーシリス Begonia IDAL・10，ポーシリス Begonia IDAL・50）」。

資料 2 でございますが「（案）動物用医薬品評価書 トルトラズリル（第 2 版）」。

資料 3 でございますが「（案）動物用医薬品評価書 トルトラズリルを有効成分とする牛の経口投与剤（牛用バイコックス）及び豚の経口投与剤（豚用バイコックス）」。

その他、参考資料ということで「動物用医薬品（ベンゾカイ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」というものをお配りしております。

資料については以上ですが、不足等ございますか。

資料の確認等については、以上でございます。

○三森座長 それでは、議題 1 に入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。

まず資料1を御覧ください。動物用医薬品豚オーエスキー病 (gI<sup>-</sup>, tk<sup>-</sup>) 生ワクチン (ポーシリス Begonia IDAL・10, ポーシリス Begonia IDAL・50) についてでございます。

5ページを御覧ください。「Ⅰ. 評価対象動物医薬品の概要」です。まずポーシリス Begonia IDAL・10は10頭分、ポーシリス Begonia IDAL・50は50頭分の製剤ということで、物としては同一の製剤でございます。評価書では、以下ポーシリス Begonia IDALと略させていただきます。

「1. 主剤」は、Vero細胞培養弱毒オーエスキー病ウイルスベゴニア株 (gI<sup>-</sup>, tk<sup>-</sup>) でございます。

「2. 効能・効果」は、豚オーエスキー病の発症予防でございます。

「3. 用法・用量」としましては、0.2mLを豚の頸部または臀部の皮内に接種する。

8～10週齢のときに1回、更に必要がある場合は3週間以上の間隔を置いて1回追加接種するとしております。

20行目の「4. 添加剤等」ですが、安定剤としてN-Zアミン、ソルビトール、ゼラチン、リン酸水素二ナトリウム十二水和物、アジュバントとしましてdl- $\alpha$ -酢酸トコフェロール、乳化剤としてポリソルベート、等張化剤として塩化ナトリウム、緩衝剤としてリン酸二水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム二水和物、消泡剤としてシメチコンが使用されております。

本剤の「5. 開発の経緯」ですが、豚のオーエスキー病は豚に対して神経症状、呼吸器症を起こす疾病ということで、新生豚は高率に発症し死亡する。妊娠豚は流死産を起こすということでございます。感染耐過したウイルスは他のヘルペスウイルスと同様に潜伏感染しまして、輸送や分娩等のストレスによりウイルスが再活性化して、見かけ上健康な潜伏感染宿主が感染源となっているということでございます。

ベゴニア株を主剤とする筋肉内接種の製剤は既に承認されております。済みません「(表1)」は取ってください。筋肉内接種より簡単な皮内接種用の製剤として、今回、本製剤が開発されております。皮内接種ということで、直接注射針が豚の体内に入らないため、注射による微生物伝播を防げる可能性があるということでございます。本製剤につきましては、EU諸国を中心に17か国で承認されているということでございます。

「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」でございます。

「1. ヒトに対する安全性」ということで、オーエスキー病ウイルスは、10行目にありますように、ヒトに対する病原性はないとされておまして、オーエスキー病は人獣共通

感染症とみなされておりません。

12行目ですが、安定剤として使用されている N-Z アミン、ソルビトール、アジュバントとして使用されている dl- $\alpha$ -酢酸トコフェロール、乳化剤のポリソルベート、消泡剤のシメチコンは、過去に評価した製剤の添加剤として使用されております。また、その他の添加剤も使用状況と接種量を考慮しますと、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないとしております。

18行目は「2. 豚に対する安全性」です。

「(1) 8週齢豚における安全性試験」が実施されております。これは単回皮内投与で行われております。

26行目からが結果ですが、臨床観察では、投与豚、同居豚とも異常が認められていません。投与局所の観察としましては、投与当日、翌日に小丘疹が認められましたが、投与2日後には消失している。剖検による投与局所の肉眼観察、病理組織学的検査で異常は認められていません。

「(2) 3週齢豚における高用量及び常用量の連続投与後の安全性試験」で、本製剤の連続皮内投与が行われております。

39行目からが結果ですが、臨床観察では投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。投与部位の局所反応は1回目投与4日後以降10頭中3頭で認められたが、2回目投与1日後以降は認められなかったとしております。

7ページの3行目からが「(3) 高用量投与の妊娠豚に対する安全性試験」ということで、豚の妊娠4～5週齢の群、妊娠10～11週齢の群を用いて、本製剤の皮内投与試験を行っております。

9行目ですが、臨床観察、分娩及び産児に投与に起因すると考えられる影響は認められなかったとされております。

12行目は「(4) 臨床試験」が行われております。国内2施設で繁殖豚、肥育豚を用いた臨床試験が実施されております。

21行目ですが、臨床観察、分娩成績では投与に起因する影響は認められていない。

22行目ですが、投与局所の観察では、投与群で1回目及び2回目投与後、投与当日から丘疹が認められたが、投与2日後には消失した。また3～5日齢肥育豚では、1回目投与3～19日後に投与局所の皮膚の硬結及び腫脹が68.3%で認められたが、2回目投与3日後以降の注射局所の反応は認められなかったとされております。

「3. その他」として、本製剤につきましては、無菌試験、マイコプラズマ、ウイルス

等の混入否定、マーカーの確認等が規格として設定されておりまして、それぞれの試験が実施されて問題ないことが確認されております。これらについては、製造方法の中に規定されております。また、病原性復帰、潜伏感染、垂直感染、水平感染は否定されております。

33行目から「Ⅲ．食品健康影響評価」ということで、オーエスキー病は一般的に人獣共通感染症とみなされていない。また、ポーシリス Begonia IDAL の主剤であるオーエスキー病ウイルスは弱毒化されており、安全性確認試験及び臨床試験も実施され豚に対する病原性は示さないとされている。

本製剤に使用されている添加剤等については、本製剤の含有成分の摂取による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。

以上より、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ものと考えられるとしております。

以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局から御説明がありましたように、豚オーエスキー病生ワクチンポーシリス Begonia IDAL の製剤ですが、オーエスキー病ウイルスを主剤としまして、主剤は弱毒化されているということです。人獣共通感染症とはみなされていません。更にヒト及び豚に対する病原性の可能性はないということですが、添加物などについてもヒトの健康に影響を与える可能性はないと考えられているということです。

これらを踏まえて御検討をお願いしたいと思います。いかがでしょうか。どうぞ。

○中村専門委員 「要約」の4行目は「オーエスキー病 (gIー, tkー)」で、7行目はマイナスがハイフンになっていて、5ページ目の9行目は上付きでマイナスとなっています。3つの表現が違っているので、申請書どおりがよろしいかと思えます。

○三森座長 申請書は上付きになっているのでしょうか。

○増田課長補佐 申請書は「要約」の4行目の書き方になっております。

○三森座長 上付きですね。そうすると、ハイフンではない。4ページの7行目の「gIー」と書いてあるのは、これは上付きのマイナスということですね。

○増田課長補佐 はい。そのように訂正します。

○三森座長 それに統一してください。

○中村専門委員 もう一つあるのですが、私たちはワクチンを接種するときに、製剤基準の中では注射というのが出てきますが、ワクチンの場合は投与というのをあまり使わないのです。

5 ページの「3. 用法・用量」で、16 行目は接種で、37 行目は筋肉内接種、皮内接種とあるのですが、6 ページ以降は投与になっている。例えば 6 ページの 24 行目の投与部位は、私たちだと接種部位とか注射部位。28 行目も投与局所というか接種局所か注射局所で、いろいろなところが投与になっていて 30 か所ぐらいあります。7 ページ目の 24 行目と 25 行目は、片や投与局所、片や注射局所で、経口投与の場合には投与を使いますが、注射の場合は接種か注射かで、申請書を見ても申請書本体は接種で、添付資料は注射か何かになっていると思います。

○三森座長 接種という文章に用語統一をしてください。

ほかにございますか。今田先生、何かございますか。

○今田専門委員 問題ないと思いました。

○三森座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、本生物学的製剤に関わる評価をまとめたいと思います。報告書の文言に修正が一部ありますが、豚オーエスキー病生ワクチンポーシリス Begonia IDAL・10 並びに 50 に関わる食品健康影響評価については、本専門調査会において審議を行った結果、本生物学的製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性を無視できる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。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。本日、御意見をいただきました内容につきましては、座長に相談させていただきながら事務局で内容を修正しまして、各委員の先生方にも御確認をお願いしたいと思いますので、よろしくをお願いいたします。

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と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、よろしく申し上げます。

○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、御説明します。資料 2 と資料 3 という形になりますが、資料 2 はトルトラズリル第 2 版の評価書（案）になります。資料 3 につきましては「トルトラズリルを有効成分とする牛の経口投与剤（牛用バイコックス）及び豚の経口投与剤（豚用バイコックス）」ということで、トルトラズリルを有効成分とする製剤の評価書になります。

それでは、資料2の御説明からさせていただきます。これは過去、食品安全委員会で評価をして、ADIが0.01mg/kg体重/日と設定されたものでございます。

3ページを御覧ください。まず「審議の経緯」ということで「第1版関係」があります。2006年10月に、厚生労働大臣から残留基準値設定に係る食品健康影響評価の依頼がございました。これは、外国から輸入される食品の残留基準の設定ということで聞かれております。それにつきましては2007年5月、食品安全委員会から農林水産大臣、厚生労働大臣にADI0.01mg/kg体重/日を設定して通知しております。これに基づいて、2007年12月に厚生労働省で残留基準値の設定を行っております。

第2版につきましては2008年3月に農林水産大臣から製造販売に係る食品健康影響評価について要請があったということで、これから国内で承認を受けようというようなことで製剤の評価が依頼されたということであり、それに伴って、厚生労働大臣からも残留基準の設定に係る食品健康影響評価について要請があったということでございます。

6ページ以降が評価書という形になります。今回は承認申請の申請書が資料として添付されているわけですが、提出されました申請書添付資料で新たに提出された内容がございましたので、その該当部分について整理させていただきます、それを該当部分に追記する形で整理させていただきます。

その部分なのですが、16ページ4行目「(4)性ホルモン感受性臓器における発がんの早期指標」ということで、新たに申請書に記載されていた内容を整理して書かせていただいております。まずこの辺の内容について総説的な内容でございまして、入れる必要があるのかどうか、その辺から議論していただければと思います。ちなみに、今日御欠席の吉田専門委員からは、既に議論した内容なので、この内容については記載する必要はないかというような御意見をいただいております。

それから、21ページの28行目で、薬理試験の内容について記載しております。

22ページの下はTスルホンに関する薬理試験ですが、そのデータとして23ページの11行目～15行目の部分を追加しております。

23ページの33行目の皮膚感作試験、この辺について記載をさせていただきます。

24ページの6行目以降、食品健康影響評価の部分ですが、これについては第2版ということですので、現在の様式に合わせて全体をサマライズするような形に修正しております。

また、先生から御意見をいただいた部分で、12ページの12行目の(2)15週間亜急性毒性試験のTスルホンの試験ですが、これは病理学的検査が実施されていないのでNOAELは求められないということで、あくまでも参考とすべきではないかというような御意見が

きております。

19 ページ「7. 遺伝毒性試験」についてなのですが、表 1「前進突然変異試験」に「5h+7d」と書いてあるのですが、これは感作時間と培養期間なのですが、これをわかりやすく注釈に書くべきではないかということで、下位先生から御意見をいただいております。

表 1、表 2 に「UDS 試験」がございますが、ここは「不定期 DNA 合成試験」に訂正させていただきます。農薬専門調査会では、不定期 DNA 合成試験と記載しているとのことです。

以上が第 2 版ということで、追記すべきところ、追記しないの部分について御判断をいただくということと、12 ページ、19 ページで専門委員の先生からいただいた部分について御議論していただければと思います。

以上でございます。

○三森座長 事務局から説明がありましたように、トルトラズリルについては既に食品安全委員会において評価をいたしまして ADI が設定されておるということです。今回、新たな内容が提出されてきておりますが、その内容を確認していただきまして、評価書に追記すべきものは追記するというところでございます。

また、トルトラズリルの ADI を見直す必要があるかどうかについてもコメントをいただきたいということでございますが、先ほど事務局から説明がありましたように、第 2 版として資料 2 に追記している部分を順番を追って御議論いただきたいと思います。

まず、12 ページの 12 行目、15 週間の亜急性毒性試験、T スルホン、トルトラズリルの主要代謝物についてのデータですが、ここは既に前回、評価が終わっているのですが、私が見直しまして、21 行目に病理組織学的検査が実施されていないという文章が載っておりますので、組織学的な検索をせず NOAEL を求めるのは難しいのではないかと。既に食品安全委員会をパスしておりますが、これについてはあくまでも参考資料ということでいかがかと、座長からのコメントですがいかがでしょうか。

よろしいですか。小川先生。

○小川専門委員 通常の検査に比較し、限定的なデータなのでやはりその方がよろしいかと思っております。

○三森座長 事務局、これは既に第 1 版で表に出ておりますが、矛盾とか整合性で問題はないでしょうか。

○増田課長補佐 第 2 版ということで、もう一回第 1 版の内容を見直して出すということです。ですので、新たな御意見として出るのであれば、それは問題ないと思っております。



○三森座長 それでは、15週間のTスルホン、亜急性毒性試験については参考という形に変えさせていただきます。

16ページをお開けください。16ページの4行目から23行目にかけて新たなデータが追加されてきております。この内容なのですが、学術論文として総説的にまとめられたホルモンによる発がんのメカニズムについての総説です。それを申請者が提出されてきたということですが、これを入れる必然性があるかということです。この文献を引用して、申請者は、トルトラズリルは結局ホルモンのアンバランスによって起こった子宮発がんだと持っていきたいのですが、この文章だけが唐突に出ております。ここについては、吉田専門委員から削除し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。

○小川専門委員 これはあくまでも事実ということよりも説としての引用ですので、やはりここにはなじまないのではないかと思います。

○三森座長 削除してしまってよろしいですか。

○小川専門委員 そう思います。

○三森座長 よろしいでしょうか。

それでは、16ページの4行目～23行目は削除いたします。

それで、次が19ページ「7. 遺伝毒性試験」です。表1の前進突然変異試験の用量のところの5h+7dがわかりにくいということで、脚注2を付けて、6行目から9行目にかけて用量の意味合いを説明されたということですが、下位先生は今日お休みです。これについて、林先生いかがでしょうか。

○林専門委員 確かに5h+7dは見る人が見ればわかるのですが、ここに唐突に出てくるという感じなので、私は単にこれを削るだけでもよいとは思っているのですが、下のよう書いておいても別に悪くはないと思います。ほかの農薬専門調査会とか、あの辺の調査会ではここまで詳しくは記載していないので、その辺は整合性をとっていただいてもよいのかと思います。

ついでに、UDS試験についてはほかの農薬や添加物の専門調査会等でも不定期DNA合成試験となっていると思いますので、これはこのように訂正されるとよいと思います。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

脚注2ですが、これについては横並びで整合性を合わせていただけますでしょうか。

○増田課長補佐 そのように横並びも見て御相談したいと思います。

○三森座長 どうぞ。

○中村専門委員 内容ではなくて申し訳ないのですが、表1の試験対象の Staphylococcus の次の S. が抜けている。typhimurium だけになってしまう。

○三森座長 よろしいですか。

○林専門委員 これは Staphylococcus ではないですね。サルモネラですね。

○三森座長 よろしいでしょうか。

次、21 ページの一般薬理試験です。津田先生からのコメントが 28 行目～31 行目にございますが、追加部分ということです。これについては、津田先生いかがでしょうか。

○津田専門委員 結論的には削ってしまった方がよいのではないかと思います。用量が書いていない。それから、実験状況が中を見てもよくわからない。スクリーニングということでここに書いても、情報としてほとんど意味をなさない。

○三森座長 リスクアセスメントする上で情報とはならないということで削除する。わかりました。それでは、28 行目～31 行目は削除いたします。

それと、22 ページの一番下の 38 行目「⑦その他」追加部分がございます。次の 23 ページの 11 行目～15 行目に追記部分がございますが、これも津田先生いかがですか。

○津田専門委員 これは入れておいても構わないと思います。

○三森座長 新たな追加部分ということで、こういう内容を追記するということです。

それと、23 ページ目の 33 行目から「(3)皮膚感作性試験」追加部分とございますが、これについてはいかがでしょうか。

○津田専門委員 これも加えておいて構わないと思います。

○三森座長 以上、追加部分で御審議いただきましたが、それに伴いまして、24 ページの 5 行目から「III. 食品健康影響評価」「1. 毒性学的影響について」で、亜急性毒性試験が追記されておりますが、事務局、8 行目～10 行目はよろしいのですね。

○増田課長補佐 食品健康影響評価の部分ですか。

○三森座長 はい。24 ページです。11 行目の「T スルホンについても」というところについては、先ほど参考にするとおっしゃいましたね。

○増田課長補佐 そうです。15 週は参考になります。

○三森座長 そうすると、11 行目の「15 週及び 13 週間の試験が実施されており」と書いてありますが、15 週間は参考となりますね。

そうすると、ラットの 15 週間は参考になりますので、ここは文章を抜かないといけませんね。

○増田課長補佐 そうですね。イヌの 13 週間だけになります。

○三森座長 したがって、11行目を読みますと、またTスルホンについてもイヌを用いた13週間の試験が実施されており、トルトラズリルよりも高いNOELが得られたという文章になりますか。

○増田課長補佐 そのとおりだと思います。

○林専門委員 NOAELですね。

○三森座長 間違いですね。NOAELが得られた。

それと、14行目「(2)生殖発生毒性試験」については、江馬先生、寺本先生が御欠席ですが、このように修正されたということですね。

○増田課長補佐 そのとおりです。

○三森座長 23行目から「(3)遺伝毒性/発がん性」について、一部分修文があるということですが、本質的な内容ではないですね。

38行目からの二重のアンダーラインは何でしょうか。

○増田課長補佐 これは吉田先生からいただいた御意見です。

○三森座長 ホルモンのアンバランスによるという、子宮の腫瘍が誘発されたことについての説明をもう少し詳しくしているということで、本質的に変更ということではないということですね。

あとは25ページ13行目「4. 一日摂取許容量(ADI)の設定について」ということですが、ここも今回の追加データによって変更が出てきたわけではないということで、既に前回、食品安全委員会で評価されたADI0.01mg/kg体重/日については変更がないということでしょうか。

○増田課長補佐 そういうことになります。

○三森座長 24ページの5行目からの「III. 食品健康影響評価」についていかがでしょうか。何か御質問ございますか。

なければ、まとめさせていただきたいと思います。トルトラズリル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いて審議を行った結果、トルトラズリルの食品健康影響評価については、ADIとして0.01mg/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。事務局は作業をよろしくお願いします。

○増田課長補佐 わかりました。本日、御意見をいただきました内容につきまして、座長に御相談いただきながら事務局で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。

本案につきましては、これまでに1回、国民からの意見・情報の募集を行った上で評価書（案）をとりまとめております。今回は新しい知見が得られておりますが、ADIに関する部分ではなく、またADIを見直す必要がないことから、国民からの意見・情報の募集は省略した形でよい旨を食品安全委員会に報告したいと思っております。

○三森座長 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3「トルトラズリルを有効成分とする牛及び豚の強制経口投与剤（牛用バイコックス、豚用バイコックス）」の評価書（案）ということになります。

先ほどトルトラズリルのADIを見直す必要がないということとなりまして、ADIは0.01mg/kg体重/日となっておりますので、食品健康影響評価にその値を入れる形になるかと思っております。

簡単に説明をさせていただきます。

まず3ページを御覧ください。「I. 評価対象動物用医薬品の概要」で「1. 主剤」はトルトラズリル。

「2. 効能・効果」ですが、牛用バイコックスにつきましては、コクシジウム病の発症予防。豚用バイコックスも同様でございます。

「3. 用法・用量」ですが、牛に対しては体重1kg当たり15mgを単回経口投与。豚に対しては体重1kg当たりトルトラズリルとして20mgを単回経口投与する。

評価結果に基づいて、リスク管理機関において使用禁止期間が設定されることとなっているということで、3ページの下に、現在、承認申請書では、牛については59日間、豚については57日間の食用に供する目的で出荷を行わないということで設定されております。基本的には、本結果に基づいて残留基準値を決めて、その残留基準値を担保できる日にちを設定するということですので、この評価に基づいて決まる内容かと思っております。

「4. 添加剤等」ということで、凍結防止剤、pH調整剤、懸濁化剤、界面活性剤、保存剤、消泡剤、懸濁基剤が使用されております。

「5. 開発の経緯」でございますが、30行目、トルトラズリルは抗コクシジウム作用が認められ、毒性学的基礎試験において問題となる所見が得られないといったことから動物用医薬品として開発された。

34行目、豚用5%懸濁液は1998年にオーストラリアで承認され、2006年の時点でヨーロッパ、中南米など39か国で承認され販売されている。牛用5%懸濁液は2006年にデン

マーク、ニュージーランドの2か国で承認され、今後EUでの承認はヨーロッパ相互認証制度により25か国になる予定。EMEAでは1999年に豚、2004年に牛の残留基準値を設定しております。

日本国内では「国外で使用される動物用医薬品に係る残留基準値設定の要請」を受けて、2007年に食品安全委員会でトルトラズリルのADIが設定され、これに伴い残留基準値が設定されております。国内においてはトルトラズリルを用いた動物用医薬品は、現在のところ使用されておられません。

なお、トルトラズリルはヒト用医薬品としての使用歴はないとしております。

安全性に係る知見でございます。13行目、EMEAでは0.002mg/kg体重/日のADIが設定されております。我が国においては2007年にADI(0.01mg/kg体重/日)が設定されている。

16行目、凍結防止剤は、食品添加物としても使用されており、過去に食品安全委員会で評価した製剤の溶剤としても使用されていた。その他の添加剤等についても、食品添加物あるいは医薬品添加物として使用されているものである。

以上より、添加剤等については、物性、牛及び豚への投与量から食品を通じてヒト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。

「2. 牛に対する安全性」ということで、まず「(1) 子牛における安全性試験」が行われております。子牛に常用量と3倍量を投与した試験が行われております。

29行目、一般状態の観察では、投与に起因する臨床所見は認められなかったとされております。血液学的検査、血液生化学的検査など被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められていないとされております。なお、常用量と3倍用量で血清ビリルビン濃度の一過性の上昇が見られましたが、毒性学的意義はないと考えられております。

4ページ37行目、ホルスタイン子牛を用いた1日1回3日間の反復投与試験が行われております。

5ページ3行目からになります。一般状態の観察等、投与に起因する影響は認められなかった。ただ、投与群では血清総ビリルビンと総コレステロールについて用量依存的な高値が認められたとしております。ただ、これらは一過性の変化、軽度の変化と考えられ、安全性に問題はないものと結論づけられております。

14行目「(2) 牛の安全性に関する臨床試験」が行われておりますが、特に投与に起因する影響は認められなかったとされております。

24行目「(3) 豚に対する安全性」試験が行われております。子豚に常用量、3倍量、5倍量を単回投与した試験が行われております。

一般状態の観察及び体重では、投与に起因する臨床所見は認められておりません。

血液学的検査、血液生化学的検査については正常範囲内。

36行目、病理学的検査では、投与に起因する影響は認められなかったとされております。

6ページの3行目からになりますが、子豚を用いた試験が同様に行われております。常用量、3倍量の投与試験です。

8行目、一般状態等の観察で、投与に起因する所見は認められなかったとされております。

血液学的検査でMCVの低値、血色素量、ヘマトクリット値、血小板の高値が認められております。

血液生化学的検査では、クレアチニンの高値等が認められておりますが、これらは軽微な変化とされております。

17行目、病理学的検査、病理組織学的検査では、投与に起因すると思われる影響は認められなかったとされております。

血液学的検査とか血液生化学的検査で認められた変化については軽微な変化であった。一般状態等、問題が認められなかったということで、安全性上問題ないと結論されております。

25行目、豚に対する臨床試験が行われておりまして、単回投与を受ける試験ですが、投与に起因する影響は認められなかったとされております。

「III. 食品健康影響評価」でございますが、本製剤の主剤でトルトラズリルは、ヒトの医薬品として使用歴はないが、国外では動物用医薬品として使用されている。外国評価機関においてADIが設定され、食品安全委員会においてもADIの設定を行っている。提出された資料の範囲において、ADIの変更に係る新たな知見の報告はない。また、添加剤については、現在の使用状況、外国評価機関等における評価及び休薬期間を考慮するとヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考える。

以上のことから、本製剤の主剤であるトルトラズリルのADIを見直す必要はないと考えられる。また、本剤が適切に使用される限りにおいては、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。

以上でございます。

○三森座長 事務局から説明がありましたように、トルトラズリルを有効成分とする経口投与剤についての評価書（案）の説明がございましたが、今までで何かコメントがございましたら、お願いしたいと思います。

3 ページの脚注の下ですが、使用禁止期間が牛で 59 日、これについては既に残留試験のデータから農林水産省で既に決めてあるということですね。

○増田課長補佐 いいえ。まだ申請書の中で、企業がデータをとる限りにおいては 59 日間、57 日間ということを設定しておる段階でして、最終的には我々の評価結果に基づいて残留基準の見直しがなければ、恐らくこの値で通ってしまうと思うのですが、残留基準値をもう一度検討して、その残留基準値に合わせて最終的に決定されるということになるかと思えます。

○三森座長 わかりました。

ほかにございますか。どうぞ。

○林専門委員 済みません。内容的には問題ないのですが、7 ページの 2 行目、以上のことから云々で「トルトラズリルの ADI (0.01mg/kg 体重/日) を見直す必要性はないものと考えられる」とあるのですが、これは確かに見直す必要はないのですが、製剤ではトルトラズリルの毒性は評価しているわけではないです。先ほどの主剤の評価から持ってきているだけなので、書き方をもう少し変えた方がよいのではないかと思ったのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 資料 2 でトルトラズリルの ADI 設定をしております。林先生の御指摘のように、資料 3 については製剤での評価ということで、リスクアセスメントをしているわけではないので、7 ページの 2 行目、3 行目の文章を何か考えた方がよろしいということです。

○増田課長補佐 例えば、本製剤の主剤であるトルトラズリルについては別添のとおり ADI は何々であるとか、そういう形でしたらよろしいでしょうか。

○林専門委員 そういう形でよいと思えます。

あと、1 点細かいところなのですが、4 ページと 5 ページで、ビリルビンがビルビリンというふうにタイプミスになっていますので、それは訂正をしておかれたらよいと思えます。

○三森座長 事務局、わかりますか。

○増田課長補佐 ビルビリンですね。

○三森座長 ビルビリンではなくて、ビリルビンです。

○林専門委員 4 ページの 32 行目と 5 ページの 4 行目です。あと 6 ページの 14 行目の一番後ろです。

○増田課長補佐 済みません。

○三森座長 それでは、事務局、修正してください。

あと、よろしいでしょうか。なければ、トルトラズリルを有効成分とする牛及び豚の強制経口投与剤（牛用バイコックス、豚用バイコックス）に関わる評価をまとめたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、まとめさせていただきます。報告書の文言に修正が一部ありますが、トルトラズリルを有効成分とする牛及び豚の強制経口投与剤（牛用バイコックス、豚用バイコックス）に関わる食品健康影響評価については、本専門調査会において審議を行った結果、トルトラズリルを有効成分とする牛及び豚の強制経口投与剤の食品健康影響評価については、ADIを見直す必要性はないものと考えられる。また、本剤が適切に使用される限りにおいては、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3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いいたします。

○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いて、座長に御相談させていただきながら、事務局で内容を修正し、各委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしく申し上げます。

資料3につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられました意見への対応につきましては事務局で内容を取りまとめさせていただきます。必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしく申し上げます。

○三森座長 そのほか、ございませんでしょうか。

○増田課長補佐 そのほかですが、参考資料を御覧ください。「動物用医薬品（ベンゾカイ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」という紙を御用意しております。

ベンゾカインの評価書については、平成20年2月7日～3月7日まで意見・情報の募集を行ったのですが、1件御意見がございましたので、それに対する回答を作成いたしました。

御意見・情報の概要としましては、検出限界で管理するという一文を入れるべきではないかというような御意見でございます。国内は厳しく使用されているが、外国では適切に使用されるなど、ギョウザ事件の結果から明らかに保障されるようなものではないというような御意見です。

専門調査会の回答としましては、まず EMEA の評価におきましては、ベンゾカインは個々



の動物に使用されるもので、その頻度は低い。投与された動物が治療後、短時間のうちに食用と殺されることは考えにくい。ベンゾカインは排泄が速いという理由から、局所麻酔として使用される限りは残留基準を設定する必要はないとされております。また、オーストラリアの評価書におきましては、ベンゾカインの使用に際し、休薬期間を守れば生産物中の残留は無視できるとしております。

これらの評価結果を踏まえて、ベンゾカインが適切に使用される限りにおいては、ヒトが食品を通じてベンゾカインを摂取する可能性は事実上ないと考えられたことから、ベンゾカイン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いうような評価をしております。

なお、ベンゾカインの管理手法は検出限界で管理するのか、ベンゾカインをリストから外してしまうのかというようなことにつきましては、本評価結果を踏まえて、厚生労働省で検討することとなりますというような回答を作成しております。

これについて、今回初めて御覧いただいておりますので、この辺で何か御意見等ありましたら、この場でも後日でも結構ですのでいただければと思います。

○三森座長 ベンゾカインについての意見募集の結果、それに対する回答（案）ですが、現時点でコメント、質問がありましたらお受けしますし、お持ち帰りいただいてから御質問あるいはコメントをいただいても結構ということです。何かございますか。

よろしければ、一度お帰りになってお目通しいただいた上で、コメントがありましたら事務局にお願いいたします。

事務局、そのほかありますか。

○増田課長補佐 特にございません。

次回ですが、4月23日水曜日を予定しております。詳細については、確認評価部会を前半にすることも考えておりますので、時間等についてはできるだけ早めに、後日御連絡いたしますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 これで本日の議事はすべて終了いたしました。最後に何かコメントなどございましたら、お願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、以上をもちまして、閉会とさせていただきたいと思っております。どうもありがとうございました。