

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 180 回) 議事録

1. 日時 平成 27 年 6 月 18 日 (木) 15:40~16:36

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品 (フルニキシシメグルミン、レスフロール) に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、石川さと子専門委員、小川専門委員、能美専門委員、
舞田専門委員、松尾専門委員、宮田専門委員、山手専門委員、吉田和生専門委員、
吉田敏則専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員長、三森委員、山添委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高崎評価調整官、高橋課長補佐、
福永評価専門官、中村係長、森田技術参与

5. 配布資料

資料 1 (案) 動物用医薬品評価書「フルニキシシ」

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書「フロルフェニコール及びフルニキシシメグルミンを有効成分とする牛の注射剤 (レスフロール)」

資料 3 動物用医薬品評価書「フロルフェニコールの食品健康影響評価について」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 それでは、今日はもう一つの審議剤がありますので、15 時 40 分、予定の時間になりましたので、ただいまから第 180 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、石川整専門委員、川治専門委員、須永専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、山崎

専門委員の6名の方が御欠席です。

12名の専門委員で審議を進めていきたいと思えます。

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180回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されていますので、ご覧いただきたいと思えます。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をよろしく願いいたします。

○高橋課長補佐 本日の議事は、動物用医薬品2品目、フルニキシメグルミン及びレスフロールに係る食品健康影響評価とその他になります。

次に、資料の確認をいたします。

本日の議事次第と、議事次第の裏に本日の資料1から3まで記載しておりますので、御確認ください。

参考資料といたしまして、レスフロールについては、白い表紙の分厚いファイルが机の上に置かれております。

緑色の薄い紙ファイルをお一人にお一つずつ。

机上配布資料といたしまして、1、2をお一人にお一つずつ御用意させていただいております。

不足の資料等はありませんでしょうか。

○山手座長 資料はそろっているでしょうか。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○高橋課長補佐 それでは、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告します。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○山手座長 提出いただいた確認書について、御相違はありませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、議題の（1）に入らせていただきます。動物用医薬品（フルニキシメグルミン、レスフロール）に係る食品健康影響評価です。

それでは、事務局から説明をよろしく願いいたします。

○福永評価専門官 では、資料1と2の御用意をお願いいたします。

まず、経緯に対しまして、資料2の2ページをご覧ください。今回、資料2はフロルフェニコールとフルニキシメグルミンという二つの有効成分を配合されています牛の注射剤でございます。こちらにつきましては、審議の経緯がございますとおり、2015年4月に農林水産大

臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請がございました。そのため、フルニキシシンに関しまして、厚生労働省から残留基準値の設定に係る評価要請がございまして、今回御審議いただくものになっております。

この専門調査会では、この2剤の御審議ということで、資料3でフロルフェニコールを用意させていただいておりますが、こちらにつきましては合成抗菌剤でございます。所掌が肥料・飼料等専門調査会となっておりますので、これは当専門調査会では参考資料にとどめるのみとなっております。

今回、フルニキシシン、レスフロールにつきましては、企業からの承認申請に係るものとなっております。昨年9月の専門調査会より、動物用医薬品専門調査会の申請企業関係者等の参加について運用に入っております。本日は本来であれば申請企業であるナガセ医薬品株式会社が参加する予定になっておりますが、業務の都合がつかなかったということで、本日は参加しておりませんので、御了承いただきたいと思います。

それでは、先に資料1のフルニキシシンについて御説明させていただきます。

資料1の3ページ、4ページをお願いいたします。審議の経緯がございまして、第1版関係として2006年12月に初版の評価をして、通知しております。その後、2版、3版の審議があり、今回のレスフロールの承認に伴って、このフルニキシシンメグルミンにかかわる残留基準の設定に係る評価は、これが第4版目となっております。

このものでございまして、8ページに概要が若干ございまして、用途は解熱鎮痛消炎剤、非ステロイド性抗炎症薬で、COXを阻害してプロスタグランジン、トロンボキサンの生合成を抑制して、鎮痛・抗炎症作用を発揮するものでございます。

今回追記した場所としましては、14ページをお願いいたします。初版のほうの審議では、14ページから15ページにかけて、牛の薬物動態試験、静脈内投与により実施されたものですが、記載をしておりました。しかし、排泄、吸収、血漿中の濃度といったものについての報告はありましたが、パラメーターに関する報告はございませんでした。今回、15ページの17行目から追記しておりますが、このレスフロールの資料にフルニキシシンメグルミンの単回静脈内投与したときの薬物動態パラメーターがございましたので、表11のとおり追記をしたというものでございます。投与量は2.0 mg/kg 体重ですが、C_{max}に関しては6.94 µg/mLで、0.5時間のときにC_{max}がみられたというものでございます。

単位のところについて、宮田先生から修正をいただきました。

今回、これ以上の追記はございません。

したがって、食品健康影響評価のほうを御説明してしましますが、35ページになります。こちらの記載についても修正はございません。ラットを用いた1年間慢性毒性試験の消化管影響に基づくNOAEL0.98 mg/kg 体重/日に安全係数100を適用し、ADIは0.0098 mg/kg 体重/日となっております。

説明は以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

フルニキシシンということで、次に審議するレスフロールを構成する一つの剤であるということです。第3版まではこの専門調査会で既に審議されています。今回は追加資料ということで14ページの(7)が新たに加わったということです。内容については各専門委員のところでは既に読んでいただいていると思います。ですから、14ページの追加の薬物動態試験について審議したいと思います。

ここに関しまして、宮田先生から単位を含めてコメントいただいておりますが、何か追加の御意見、コメントがありましたら、よろしくお願いたします。

○宮田専門委員 別にここではありません。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、NSAID ということで消化管への影響があるものですが、抗炎症剤ということです。

35ページの食品健康影響評価です。31行目に書いてありますが、最終的にADIはラットの1年間慢性毒性試験の消化管への影響ということで、NOAELの0.98 mg/kg 体重/日に100を適用して、ADIは0.0098 mg/kg 体重/日ということです。

これに関しまして、何か御意見等がありましたらお願いたします。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、続きまして、事務局、説明をよろしくお願いたします。

○福永評価専門官 それでは、資料2のほうをお願いたします。

4ページに、この評価対象動物用医薬品の概要がございます。

まず、主剤でございますが、フロルフェニコール、フルニキシシンメグルミンを配合しているものでございます。

7行目から効能・効果ですが、パスツレラ・マルトシダ、マンヘミア・ヘモリチカといったものによる牛の発熱を伴う細菌性肺炎に用いるものです。

用法・用量としましては、用量はこの記載のとおりで、単回で皮下に注射をするものでございます。特に牛では搾乳牛を除くとなっております。

添加剤につきましては、溶解剤、溶剤・防腐剤、安定剤、溶剤が含まれておりまして、詳細の成分につきましては、この四角の中に記載させていただいております。

21行目からは開発の経緯となります。

まず、23行目から主剤の一つであるフロルフェニコールについてです。この成分は、チアンフェニコール誘導体の合成抗菌薬ということで、抗菌性スペクトルがとても広いというもので、クロラムフェニコール耐性株にも有効というものです。

もう一つの主剤がフルニキシシンということで、これは先ほど御説明しました NSAID になります。機序としましては、COX 活性阻害によってプロスタグランジン産生を抑制して、解熱・消炎・鎮痛効果を示すということ。それから、5ページの1行目にありますが、通常、注射剤の場合には可溶化のためにメグルミン塩が使われるということです。

3行目から、牛の肺炎についてでございますが、牛呼吸器症候群と呼ばれる複合感染の形態が牛の肺炎にはございます。このうちの一つにパスツレラ症がございまして、その原因が、パ

スツレラ・マルトシダ、マンヘミア・ヘモリチカということで、単独の感染でもかなり発熱、発咳という症状を示す。さらに、複合感染、ほかのウイルスとの混合感染をするということで、それをするとより症状が重篤になってしまうということでございます。こういったものの治療には、通常抗菌剤を投与し、補助的に解熱・消炎の薬剤が併用投与されるということでございますが、これを1回で投与してしまうことによって、より簡易に対応できるようになるのではないかとということで開発が行われたものです。

同じような配合剤につきましては、13行目からありますが、欧州を中心に広く承認がなされているということでございます。

6ページから、安全性に係る知見の概要です。

主剤に関することでございますが、6行目がフロルフェニコールについてです。これにつきましては、既に日本の食品安全委員会においてADIが設定されております。このときの評価書が資料3になるのですが、ADIが0.01 mg/kg 体重/日と設定されているところでございます。

また、フルニキシメグルミンについても過去に評価されております。先ほど第4版を御審議いただきましたが、こちらについて、ADIが0.0098 mg/kg 体重/日と設定されているということです。

17行目からです。通常、単剤の製剤の場合には、薬物動態試験はその成分の評価書のほうに記載されているので、こちらの製剤の評価書には記載されていないのですが、今回、配合剤ということで配合剤を用いた薬物動態試験が報告されているので、こちらの評価書に記載しております。表1にございますが、二つの群にそれぞれの投与量でこの配合剤を投与して、薬物動態試験を行ったということです。

29行目から吸収でございますが、投与時の各成分の薬物動態パラメーターにつきましては、表2にお示ししております。

フロルフェニコールにつきましては、投与量が20 mg/kg 体重のときは最高血漿濃度が6.7時間後、40 mg/kg 体重のときは4.7時間後に最高濃度に達する。フルニキシメグルミンにつきましては、1.1 mg/kg 体重、2.2 mg/kg 体重のいずれの用量についても、2時間後に最高血漿濃度になったということでございます。

分布につきましては、7ページの8行目からになります。具体的な結果につきましては、投与6時間後の分布ということで表3にお示ししておりますが、上のほうがフロルフェニコールとその代謝物の結果、下のほうがフルニキシメグルミンとその代謝物の結果となっております。フロルフェニコールのほうでございますが、未変化体、アルコール体、アミン体、こちらにつきましては腎臓を中心に検出がなされているような状況でして、オキサミン体のみ肺で若干高目に分布するという状況になっております。フルニキシメグルミンのほうですと、親化合物のフルニキシメグルミンは肝臓、その他の3種類の化合物については胆汁を中心に分布しているということでございます。

次に、16行目から8ページにかけてが排泄についてでございます。排泄率につきましては、表4にお示ししておりますが、投与後120時間の排泄率でございますが、フロルフェニコールにつきましては、尿を中心に排泄がなされております。一方、フルニキシメグルミンのほうは、若干糞

での排泄が高いようにもみえますが、尿と糞が半々の排泄率を示すということでございます。

8 行目から単剤投与時との比較ということで、フロルフェニコールを単剤で投与したときと本製剤、配合剤を皮下投与したときのパラメーターについて、動態について比較を行っております。

まず、9 行目からが血漿中濃度の推移ということで、こちらにつきましては表 5 ということで 9 ページのほうにお示しさせていただいております。フロルフェニコールを単剤で皮下投与したとき、それから、本製剤を皮下投与したときのフロルフェニコールの濃度の推移を書いておりますが、ほぼ同じような動きをしている、同じような値だったという結果になっております。

8 ページの 12 行目から、フロルフェニコール単剤を筋肉内投与したときの分布でございますが、こちらは腎臓、胆汁で多かったということ、それから、組織中の代謝物としてはアルコール体、アミン体、オキサミン体の 3 種類が検出されたということが報告されております。こちらにつきましても、本製剤を皮下投与したときの体内分布と同じ傾向であったということですので。

18 行目からは排泄でございますが、先ほどの筋肉内投与時でも尿中排泄が中心であるという結果でございます。投与経路による排泄の違いはあるのですが、配合剤皮下投与時と単剤の筋肉内投与時とは類似しているという結果にしております。

24 行目からがフルニキシンのほうになります。フルニキシシメグルミンを単剤で静脈内投与したときと、本製剤を皮下投与したときの血漿中のフルニキシシメグルミン濃度、これを表 6 で同じく 9 ページにお示しさせていただいております。投与経路が異なっているのですが、投与 18 時間、24 時間、こういったところで同じような値を示しているということでございます。

また、27 行目後半からは、静脈内に 2 回投与したときの分布と配合剤投与の比較をしてございます。代謝物については比較できなかったのですが、組織中では胆汁、肝臓、腎臓で高いということでございますが、肝臓で特に高いというところでは、皮下投与と類似しているということでございます。

9 ページの 3 行目からが排泄に関してでございます。フルニキシシメグルミンを 2 回静脈内投与したときの排泄は、尿と糞でほとんど同じような割合であったということでございまして、この結果につきましても、投与経路による排泄速度の違いはありますが、皮下投与時のフルニキシシメグルミンの配合剤の投与時の排泄と類似しているという結果になってございまして、以上のことから、7 行目にありますとおり、配合剤の薬物動態に相互作用は認められなかったとしております。

8 行目から【事務局より】というボックスがございます。単剤投与時の比較の中で「差はみられなかった」あるいは「大きな差は認められなかった」という表現をしていたのですが、こちらにつきましても、統計学的な処理を実際に行っているわけではございませんでしたので、事務局からは「同じ傾向を示した」や「類似していた」という表現をしたほうがよいのではないのでしょうかとお伺いしております。宮田先生からは、事務局の意見に同意しますとコメントをい

ただきましたので、赤字のような形で、類似、同じ傾向を示すといった内容に修正しております。

16行目からが、配合剤を用いた急性毒性試験です。こちらにも配合剤ということで追加をしている試験になっております。

こちらはラットを用いて行っているのですが、急性毒性試験のやり方は OECD のガイドライン 423 に基づいて行われております。投与量の設定につきまして 300 mg/kg 体重、2,000 mg/kg 体重と各段階ございますが、この用量はフロルフエニコールとフルニキシメグルミンの重量の和でして、この 300 mg/kg 体重あるいは 2,000 mg/kg 体重を 11 対 1 の割合で割り算をすると、それぞれの製剤の値が出てくるという状況でございます。

10 ページに表 7 とございます。こちらの結果でございますが、ステップ 1、ステップ 2 と、300 mg/kg 体重で投与した場合は死亡率もゼロ、一般状態、体重、剖検といったところに、体重で増加抑制傾向があったとはなっておりますが、それ以外に影響はございませんでした。ステップ 3 の 2,000 mg/kg 体重では 3 例中 2 例が死亡したということ、一般状態では下痢がみられ、体重も減少、死亡例からは小腸の赤色化や盲腸の拡張があったということでございます。

10 ページの 2 行目から 3 行目にかけて、この試験における LD₅₀ の推計値が 1,000 mg/kg 体重であったとございます。OECD ガイドライン 423 を机上配布資料 2 という形で御用意させていただいているのですが、こちらのほうに各ステップで死亡した例数をもとにして概略の LD₅₀ が求められるようになっているようでして、その手順に基づいて出したものが 1,000 mg/kg 体重ということでございます。

毒性に関しての考察でございます。10 行目からございますが、単剤と比較した場合、フロルフエニコール、フルニキシメグルミンの単剤投与における LD₅₀ 値は、それぞれ 2,000 mg/kg 体重超と 130 mg/kg 体重でございます。配合剤の LD₅₀ は、先ほどの概略ですが 1,000 mg/kg 体重というのが得られていまして、それを 11 対 1 という形で割り算して、フルニキシメグルミン量という形で算出しますと 83 mg/kg 体重ということでございます。

15 行目でありますが、フルニキシンの主な毒性は、小腸を主とする消化管障害ということで、今回、配合剤のほうを投与したときにみられた影響は、フルニキシメグルミンの毒性徴候と同質なもので、新たな毒性徴候はなかったということです。

したがって、メーカーのほうでは、配合剤の毒性はフルニキシメグルミンによるもので、フロルフエニコールとの配合による毒性の相乗的、拮抗的影響は認められず、相加的なものという判断をしております。

22 行目から【事務局より】でございます。まず、フルニキシンの毒性影響について、他にも潰瘍などがみられたりするので、「小腸を主とする」という書きぶりについて、合っていますかという形でお伺いしております。

もう一点は、盲腸の拡張がみられたということで、抗菌性物質を与えたときの影響は考慮されているかどうかということをお伺いしております。

それから、相加的と判断したことについてもお伺いしております。

【申請者回答】ということで、まず一つ目ですが、「小腸を主とする」と判断したのは、メーカー側が所持している文献等では空腸の潰瘍がみられたということで、それをもとに「小腸を主とする消化管障害」という形で記載したということでございます。

二つ目、盲腸拡張がみられたということで、抗菌剤の影響という形を考えたのかどうかということに関しては、ステップ3の2,000 mg/kg 体重の投与量では既にフルニキシメグルミンの投与量が166 mg/kg 体重に達して、通常の単剤投与時のLD₅₀を超えているということなので、主たる毒性所見はフルニキシメグルミンによるものと考えたので、フロルフェニコールの毒性は考察に記載していないということです。さらに、急性毒性試験のみでは毒性メカニズムは解明できないということなので、フロルフェニコールによる腸内細菌の変化は考察できませんということです。

相加的とした理由につきましては、症状からも、LD₅₀ 値からも、2種の被験物質を配合したために毒性が増強されるような相乗効果は認められなかった、それは否定されたということで、相加的という表現をしたということでございます。

これにつきまして、山手先生からは、1. についてはこの表現でとどめておいてよいと思いますというコメント、2. と3. については、急性毒性試験なので、この解釈でよいと思いますというコメントをいただいております。

次に、11 ページの2 行目からが添加剤についてでございます。

添加剤の詳細につきましては、12 ページの上のほうのボックスに記載させていただいておりますが、用途はほとんどが医薬品添加物や指定添加物として使われているものでございます。また、既存の毒性評価でございますが、一つは EMEA において ADI が設定されているもの、それ以外については JECFA において ADI が設定されている、あるいは ADI を制限しないと評価されているものとなっております。

こういったことを踏まえまして、11 ページの10 行目からになりますが、以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられるとしております。

次に、12 ページの3 行目からが牛を用いた配合剤としての残留試験でございます。2 試験報告されてございまして、13 ページの表 8、表 9、14 ページの表 10、表 11 に結果を載せております。

まず一つ目の試験でございますが、表 8 がフロルフェニコールの濃度の推移でございます。フロルフェニコールにつきましては、肝臓、腎臓、一部小腸、それから投与部位、こういったところに残留がみられておまして、投与 45 日後でも腎臓、筋肉でわずかに認められるという状況です。

表 9 はフルニキシンのほうの濃度でございますが、こちらにつきましては、投与部位を中心に残留しておりますが、投与 15 日後には検出限界となっております。

14 ページの表 10 が二つ目の試験のフロルフェニコールの推移でございますが、こちらも同

じように腎臓、そして投与部位の筋肉、こういったところを中心に残留がみられておりますが、こちらでは投与 45 日後には検出限界未満になったということです。

表 11 は、同じ試験のフルニキシン濃度の推移ですが、こちらは先ほどの一つ目の試験と同様、投与部位を中心に残留し、投与 15 日後には全て検出限界未満となったということです。

14 ページの 7 行目からが、牛に対する安全性でございます。

8 行目からが安全性試験、牛に投与しておりますが、用量としては 1 倍量、3 倍量、5 倍量と 3 日間連続で投与して行っております。

試験群の設定、投与による影響に関しては、表 12 にお示ししております。

14 行目から一般状態とございますが、投与部位の反応を除いて、特に投与に起因する異常な変化はないということです。

15 行目から、何もないと分かりづらいということで寺岡先生から修文いただきまして、「3 倍量投与群では摂餌量の減少が、5 倍投与群では飲水及び摂餌量の減少がみられた」と入れております。また、5 倍量投与群の体重の減少につきまして、修正を寺岡先生からいただきました。当初「減少（有意差なし。摂餌量との相関性あり。）」と入れたのですが、統計学的な検討をこれはきちんと行っていないので、減少傾向として、有意差なしや相関性があるかといったところは削除したほうがよいということでいただいております。

15 ページになります。尿検査では、5 倍量で比重の増加ですが、これは飲水量の減少による二次的影響と考えられております。

3 行目にありますが、各検査では、投与に起因する異常はないということです。

5 行目からの病理組織学的検査ですが、投与部位を除くその他の臓器及び組織では、投与による影響はない。異常はなく、臓器重量も変化はないということで、投与部位に関しましては、表 12 の製剤投与による影響のところにあります。浮腫や線維素の析出、炎症、筋変性がみられたということです。

以上の結果より、本製剤の最高適用量においては、単回皮下投与する方法では投与部位における障害性を除き、投与した牛に対する安全性に問題となる影響はないと考えられたとしております。

11 行目からボックスがございまして。先ほど体重については修正いただいておりますが、こちらについては有意差がないということ、相関性があるということで、投与の影響と考えてよいかということで挙げさせていただいております。

また、摂餌量の減少についても、全投与群でみられたということですが、試料採取時の牛の取り扱いの影響が考えられたとして、1 倍量が特に用量依存性がなかったということで、3 倍量投与群と 5 倍量投与群については影響という形にしております。

飲水量の減少につきましても、全投与群で有意な減少という報告でございますが、こちらについても 1 及び 3 倍量投与群の減少の程度、頻度に用量依存性がないということで、5 倍量投与群のみ影響とさせていただいております。

山手先生からは、この考え方につきまして、よいのではないかとコメントをいただいております。

おります。

寺岡先生も、山手先生の意見と同意見ということです。

表 12 につきましては、吉田敏則先生から修正をいただいております。

16 ページからが局所反応確認試験ということで、こちらは本製剤を牛に皮下投与して、臨床観察と投与部位の肉眼的と病理組織学的検査を行ったというものでございます。

投与部位の異常以外、特段大きな影響はないという状況です。

観察では、投与直後に一過性の疼痛がみられた後、腫脹があつて、その後、硬結が続いたということです。肉眼的観察では、癒着、腫瘤があり、その病理組織学的検査では、線維性結合組織、線維芽細胞、リンパ球浸潤反応を主体とした肉芽組織がみられたということです。これは皮下投与ですが、投与したところの直下の筋肉に関しては、皮下組織からの炎症の波及や肉芽組織等の反応はなかったということです。

山手先生からは、少しわかりづらい文章になっていたので直してくださいという御指示がございました。

21 行目からは牛の臨床試験ということで、発熱を伴う細菌性肺炎と診断された子牛に本製剤を投与して臨床試験を行ったものです。試験群の構成及び本製剤投与による有害事象に関する観察結果のまとめは、17 ページの表 13 にお示ししております。

副作用を含む有害事象でございます。各群、投与部位の影響、特に試験群 1、2 が本製剤の投与している群でございますが、投与部位の異常として腫脹、硬結がございますが、それを除きますと有害事象はなかったということでございます。対照として、フロルフェニコールのみ、あるいはフロルフェニコールとフルニキシシメグルミンそれぞれ単剤で投与したときと比較していますが、こちらについては異常はなかったということです。

説明は以上となります。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、フロルフェニコールとフルニキシシメグルミンの二つを有効成分としたレスフロールの審議に入っていきたいと思えます。

4 ページになりますが、ここに先ほどの主剤二つが含まれている記載があります。

開発の経緯のところでは、これは牛の肺炎ですね。特に牛呼吸器病症候群ということで、細菌やウイルスが感染する複合的な感染症に対して適用があるようです。

6 ページになりますが、この主剤としてのフロルフェニコールの ADI、0.01 mg/kg 体重/日ということで記載されています。これは、お手元の資料 3 に基づいているということです。これは肥料・飼料等専門調査会のほうで審議されているものです。

それと、フルニキシシメグルミンです。これは先ほど報告というか確認しました ADI が 0.0098 mg/kg 体重/日ということです。

続いて 6 ページ、薬物動態試験ということですが、その後の吸収、排泄、そして 8 ページの単剤投与時との比較というところ、修文等いただいておりますが、特段大きなコメント等はありません。

宮田先生からは、事務局の修文に同意していただいたということで、これで結構かと思いません。

続いて9ページの下「④配合剤を用いた急性毒性試験」ということです。ここでポイントになるのは、10ページの19行から21行でしょうか。この配合剤は、この二つの剤による毒性の相乗的あるいは拮抗的な影響はない、相加的なものであるという記述です。これに関して事務局が申請者に確認したという記述があります。

11ページになりますが、ここは添加剤ということですから、これに関しましても、特段問題となる添加剤はないということで、11ページの10行以下のところに記載されています。本剤の添加剤は、適切に使用される限りでは健康影響は無視できるということです。

続きまして、12ページの残留試験の牛2本の試験があります。

ここまですら、何か特段コメントあるいは審議すべきことがありましたら御提案願いたいと思いますが、事前にみていただいて特にコメント等はいただけていませんが、よろしいでしょうか。

三森先生、お願いします。

○三森委員 10ページの15行目です。配合剤を用いた急性毒性試験の結果のところ「フルニキシンの主な毒性として、小腸を主とする消化管障害が知られているが、配合剤の2,000 mg/kg 体重投与群でみられた下痢、小腸の赤色化、盲腸の拡張等の変化はフルニキシメグルミンの毒性徴候と同質で」と書いてあるのですが、同質なのですか。盲腸の拡張は、フロルフェニコールは抗菌剤ですから当然盲腸が腫れてくるので、これはフロルフェニコールの影響と思うのですが、この文章は少し変えなければならないと思います。

事務局、申請者に回答を求めたならば、わからないと言っているのですね。

○山手座長 これはそういうことですね。

○福永評価専門官 今回の急性毒性試験のみでは毒性メカニズムは解析できなかったもので、今回そこについては考察できませんと回答いただいております。

○三森委員 資料3の食品安全委員会ですら既に評価したフロルフェニコールの9ページをあけていただくと、ラットの13週間亜急性毒性試験の成績が載っています。上から2行目の右側からです。「100 mg 投与群で盲腸の拡張が認められ」と、ラットではこのような変化が生じているのです。フルニキシメグルミンでは一切盲腸拡張は生じていないはずなのですが、毒性担当の先生方から御意見いただけませんか。評価書、レスフロールの10ページの15行目の辺です。この盲腸の拡張はフルニキシメグルミンの毒性徴候と同じとは言えないと思うのですが、御議論いただけませんかでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。

抗菌剤というものは確かに盲腸の腸内細菌に障害を与えて盲腸の拡張が起こるのですが、これはフルニキシンのほうではないのではないかという御意見ですが、いかがでしょうか。申請者のほうは、急性毒性試験なのでそこまでの影響とは捉えにくい、反復投与すると起こるので、急性のほうでは起こらないのではないかという意味合いの回答かと思えます。その一方で、フ

ルニキシンでは盲腸拡張のような所見がないので異なるのではないかという御意見かと思いますが、盲腸拡張はないですね。

記載ぶりにもかかわりますが、吉田敏則先生、どうでしょうか。

○吉田敏則専門委員 先ほどの御説明で、フロルフェニコールのラットの4週間試験も13週間試験もそうなのですが、やはり盲腸の拡張が発現しておりまして、フルニキシンのほうは発現していないということですね。それは確かなようですので、機序としてはやはりフロルフェニコールの影響だということになるのではないかと思います。

○山手座長 小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 期間が全く同じではないので、なかなか判断がしにくいところではあるのですが、少なくともフルニキシンメグルミンと同等という言葉は適切ではないということになると思いますので、フロルフェニコールとフルニキシンメグルミンを両方あわせて、それ以上の変化ではないのかもしれないのですが、このフルニキシンメグルミンの毒性徴候と同質ということは修正する必要があると思います。

○山手座長 ありがとうございます。

確かに急性なので、それでフルニキシンのNSAIDによる消化管の障害というのが発現してくると、下痢を含めた小腸の赤色化というのは発現してくるのかもしれませんが、盲腸の拡張は確かに抗菌剤のほうの影響がより強いという見方をするのが普通だろうという御意見だと思います。私自身は、急性なのでなかなか盲腸拡張まで至っていないのかな、むしろフルニキシンによる消化管の急性障害に付随した盲腸拡張かなと。実際、このフルニキシンは盲腸拡張はないのですが、腹部の膨満などが急性所見でとられているので、そこら辺を含めた所見かと思ったのですが、これはどうでしょうか。

盲腸の拡張のところは、申請者はフロルフェニコールには確認できないということですね。意見としてはそうですね。この専門調査会でどう扱うかということになりますが、盲腸の拡張等の変化は、フルニキシンメグルミンの影響と同質というのは、影響と考えられるなど、そのぐらいの表現になるかと思うのですが、いかがでしょうか。文章の表現になってくると思います。

お願いいたします。

○吉田敏則専門委員 両方の剤の影響ということにしておけば別に問題ないと思います。抗生物質のほうでは軟便も発現しておりますので、少しそれがひどくなって、あるいは用量が高いので下痢になった可能性もありますから、両方の剤の毒性徴候と本質的には変わらないということによいのではないかと思います。

○山手座長 そうですね。確かにおっしゃるとおりで、私もフルニキシンに別にこだわる必要はないなと思いました。

それでは、この下痢、小腸の赤色化、盲腸の拡張は、両剤の毒性徴候として出現した可能性があるというぐらいにとどめましょうか。

○福永評価専門官 それでしたら、申請者は同質であるという表現をしているが、この専門調

査会では、盲腸拡張については抗菌剤の可能性もあると考えられたという形で書くのはいかがでしょうか。

○山手座長 わかりました。そういう形で書くということですね。申請者はこう書いたが、この専門調査会では今のような形で考えた。それが適切かと思えます。

三森先生、それでよろしいでしょうか。

○三森委員 結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか、よろしいでしょうか。牛の安全性のところの前までで審議しておくべきことがありましたら御提案願います。

ないようでしたら、牛の安全性ということで、14 ページ、試験の（1）と（2）局所反応確認試験がなされています。ここは修文等を適切にいただいているかと思えます。

また、臨床試験の 16 ページ、（3）の牛ということです。このあたりも特段、御意見等はいただいていませんが、病理を専門とされている先生方、追加のコメント、何か御意見がありましたらお願いします。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、食品健康影響評価のところをよろしく願います。

○福永評価専門官 18 ページをお願いいたします。2 行目から、まず、主剤のそれぞれの ADI について記載しております。

6 行目から、先ほど配合剤の薬物動態、それから急性毒性についても御審議いただきました。その結論としまして、薬物動態に関しましては相加作用は認められないということ。先ほど毒性に関しましては、フルニキシメグルミンによらず、フロルフェニコールの可能性もあるということをお指摘いただきましたので、9 行目に関しましては若干修正をさせていただきたいと思えます。ただ、毒性影響に関しては相加的ということで結論されるかどうか、ここは御確認をお願いいたします。

11 行目から 13 行目は、添加剤についての記載です。こちらについては、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できるとしております。

14 行目から 17 行目にかけては、残留試験の結果になっております。先ほど 2 試験御説明させていただきましたが、フロルフェニコールは投与 45 日後でも検出されたということ、フルニキシメグルミンに関しては投与 15 日後には検出限界未満になるということを入れております。

18 行目から 20 行目が、先ほどの牛における安全性試験と臨床試験でございます。こちらは、投与部位に対して影響はあったということでしたが、それ以外に関しては特に大きな影響はないということで、投与した牛に対する安全性に問題となる影響はないとしております。

21 行目からはまとめでございますが、以上のことから、本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は無視できると考えられるとしております。

23 行目です。今回、フロルフェニコールが抗菌性物質でございますので、なお書きでございますが、薬剤耐性菌を介した食品健康影響評価の結果も踏まえる必要があるということを追記

しております。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

18 ページの食品健康影響評価ですが、今、御説明いただいたポイントの 9 行から 10 行です。「毒性はフルニキシメグルミンによるもので、フロルフェニコールとの配合による毒性の影響は相加的なものと考えられた」というもので、確かにこれは 10 ページの先ほどの議論も踏まえると、19、20 行のところも少し文言を変えないといけないのですね。事務局、そういうことになりますね。

10 ページの 19 行のところをまず検討させてください。先ほどの盲腸の件も含めて、この配合剤の毒性は、この両剤の影響による毒性が認められ、その毒性は相乗的、拮抗的な影響ではなく、相加的なものというような表現になるのではないかと思います。いかがでしょうか。

事務局、今の修文。

○福永評価専門官 配合剤の毒性は、フルニキシメグルミンとフロルフェニコールのそれぞれによるもので、毒性の相乗的、拮抗的影響ではなく、相加的なものと考えられたという形です。

○山手座長 それと同じ文章を、18 ページの食品健康影響評価のところに記載していただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○福永評価専門官 はい。

○山手座長 ただ、申請者と意見が違うということで、10 ページの 17 行のところは、先ほどの表現を使っていたきたい。申請者云々ということですね。お願いします。

○福永評価専門官 わかりました。

○山手座長 18 ページの 11 行に本剤の添加剤についての記載があります。これはここに書いてあるとおりでよいのかなと。適切に使用される限りでは、ヒトへの健康影響評価は無視できるということです。

続いて 18 行、安全性試験のところでは投与部位にのみ腫脹、硬結等の変化が出るということです。それ以外は牛に対する安全性に問題となる影響はないと考えられたということです。

以上をもって、21 行になりますが、「本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は無視できると考えられる」ということになります。

23 行目になりますが、「なお、本製剤の使用に当たっては、フロルフェニコールがチアンフェニコール系合成抗菌剤であることから、薬剤耐性菌を介した食品健康影響評価の結果も踏まえる必要がある」ということです。

ここに関しましては、リレー審議になるという理解でよいのですか。

○福永評価専門官 はい。リレー審議になります。

○山手座長 フロルフェニコールは合成抗菌剤ですので、肥料・飼料等専門調査会のほうで審議されます。そのときは、またこのレスフロールの資料も出て審議されるのでしょうか。

○福永評価専門官 この製剤はリレー審議となり、今回、本専門調査会で先議いただきました内容を中心に、優先的に認めいただけるかというところで御確認をいただきます。

○山手座長 わかりました。

それでは、食品健康影響評価の記載方法あるいは最終的な結論に関しまして、御意見等がありましたらお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、事務局、そのほかということでもよろしくお願いたします。

○高橋課長補佐 では、その他としまして、机上配布資料1をご覧ください。

「動物用医薬品製造販売業者及び製造業者に対する行政処分について」というプレスリリースをお配りしております。株式会社インターベツト、動物用医薬品の製造販売を行っている会社ですが、そちらに対して農林水産省が1月23日と6月12日に医薬品医療機器等法に基づく行政処分を行いましたので、その概要を御報告させていただきます。

処分の理由となった不適切な内容ですが、1月、6月の2回処分されていますが、合わせまして19のワクチン製剤について不適切な取り扱いがあったとのこと。その不適切な内容の概要としましては、ワクチンの承認申請書の添付資料の試験データの一部について改ざんを行った、承認後の出荷の際の品質管理試験の一部を適切に実施していなかった等の内容となっております。

食品安全委員会の評価に影響するかどうかということについて、具体的に御説明したいと思います。

19製剤のうち、食品安全委員会の評価を受けるに当たって提出された資料に関する不適切な取り扱いがあったのは2製剤とのこと。お配りしている資料の1枚目、1月23日のプレスリリースの「3. 処分理由」の4行目をご覧くださいませでしょうか。その行の一番最後のところの「ノビリス MGMS」というワクチン製剤ですが、これはマイコプラズマ・ガリセプチカムとマイコプラズマ・シノビエ、鶏の呼吸器疾患や産卵率低下をもたらす疾患に対するワクチン製剤になります。不適切な内容につきましては、その1行下に説明がございますが、承認申請書の添付資料の有効性に関する試験データについて、試験で得られた結果に基づかず、データの改ざんを行ったというものです。

この製剤については、平成23年4月に評価結果を通知しているのですが、改ざんが行われたのは有効性に関するデータであって、安全性に関するところではないということで、食品安全委員会が行った評価への影響はございません。

もう一剤、提出資料に問題があったものがあります。資料の2枚目の6月のプレスリリースの裏面に一覧表が載っていますが、そちらの一番下、「ノビリス AE+Pox」というワクチンになります。これは鶏脳脊髓炎と鶏痘の混合生ワクチンです。こちらの不適切な内容というのは、品質管理試験に問題があったということです。この製剤は輸入製剤で、日本への輸入前にEUにおいて品質管理試験を実施しているのですが、インターベツト社は、輸入後に国内でも自家試験として品質管理試験を実施するという内容の添付資料を付けて承認申請をしていました。その日本で行うほうの自家試験の一部について行わずに、品質に問題がないとする資料を作成していたというものです。

評価への影響ですが、先ほど申し上げましたが、輸入前にEUにおいて適切な品質管理試験

を実施しておりまして、承認申請時に添付資料において品質管理試験を EU での試験のみとしていれば特に問題にならなかった事例ということです。このため、本件は科学的に安全性に影響を及ぼす内容ではなくて、承認制度上、不適切な取り扱いということですので、食品安全委員会の評価に影響を及ぼすものではございません。

なお、ノビリス MGMS は販売実績はなく、承認が取り下げられております。後のほうのノビリス AE+Pox については現在販売中断中のことです。

今回の事例を踏まえまして、再発防止策として、インターベット社においては、コンプライアンスの関係の組織体制の強化を講じているということです。また、農林水産省においても、インターベット社への指導徹底、業界団体に対するコンプライアンスの徹底の要請、製造販売業者に対する立入検査の強化などの再発防止策を講じることとしているとのことです。

説明は以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

本日はその他の御説明ということで、ただいまのインターベット社の行政処分事例ということで報告がありました。

これに関しまして、何か御質問、御意見等がありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

ないようですので、事務局からそのほか何かございますでしょうか。

○高橋課長補佐 その他はございません。

次回の調査会は、7月17日金曜日の午後を予定しておりますので、よろしくをお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、本日の議事は全て終了いたしました。これをもちまして閉会といたします。

どうもありがとうございました。

(了)