

食 品 安 全 委 員 会 動 物 用 医 薬 品 専 門 調 査 会

第 58 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 18 年 9 月 5 日（火） 14:00～16:25

2. 場 所 委員会中会議室

3. 議 事

（１）動物用医薬品の再審査について

（２）その他

4. 出席者

（専門委員）

三森座長、明石専門委員、江馬専門委員、大野専門委員、小川専門委員、
渋谷専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、寺本専門委員、長尾専門委員、
林専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員）

小泉委員、長尾委員、野村委員、見上委員

（事務局）

齋藤事務局長、日野事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、増田課長補佐、
平野係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 18 年 9 月 4 日現在）

資料 2 鶏のトリニューモウイルス感染症生ワクチン（ノビリス T R T ・ 1000）の食
品健康影響評価について（案）

資料 3 豚のアクチノバシラス・プルロニューモニエ感染症不活化ワクチン（ポーシ
リス A P P、ポーシリス A P P 「IV」）の食品健康影響評価について（案）

資料 4 豚オーエスキー病生ワクチン（スバキシンオーエスキーフォルテ、スバキシ

ンオーエスキーフォルテME)の食品健康影響評価について(案)

資料5 アンピシリンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤(注射用ピクシリン)の再審査に係る食品健康影響評価について(案)

資料6 アンピシリンの食品健康影響評価について(案)

資料7 アンピシリンの諸外国における評価状況について

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから、第58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、井上専門委員、嶋田専門委員、中村専門委員、藤田専門委員が御欠席でございまして、12名の専門委員が御出席です。なお、大野専門委員は30分ほど遅れると伺っております。

ここで、事務局よりお知らせがあるということですので、お願いいたします。

○増田評価課長補佐 今般、委員会と専門委員会の議論を活性化することと、親委員会と専門調査会との連携を強化するという趣旨で、13の評価グループの専門調査会につきましても、企画、リスコミ、緊急時の専門調査会と同様に、委員長以外の常勤の委員が担当を持たれるということになりました。

動物用医薬品専門調査会につきましては、常勤委員では見上委員が主担当に、長尾委員が担当になりました。その他の委員につきましては、御出席が可能であればこれまでと同様に御参加していただくこととなっております。

○三森座長 それでは、今回当専門調査会の担当となりました見上・長尾両委員におかれまして、何か御発言がございましたらお願いいたします。

○見上委員 一言、親委員会として委員同士で話し合った結果なのですが、先ほど増田評価課長補佐からお話があったように、論議が活性化して、なおかつ委員会と専門調査会の意思疎通がより円滑に進むように、常勤の委員が担当の調査会を持つことになりました。

私が動物用医薬品専門調査会の担当となりますが、サポート役として専門調査会に参加し、何か問題があれば座長始め専門委員の皆さんのいろいろな御相談に乗っていきたく思いますので、よろしくお願いいたします。

それと同時に、他の委員も時間がつき次第出席させていただきたいと思います。よろしくをお願いいたします。

○三森座長 長尾委員、何か御発言をお願いいたします。

○長尾委員 特になのですが、やはり全部見ていくというのはいろいろなことがあります。

すので、担当したところは緊張感を持ってしっかりやりたいと思います。

○三森座長 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 58 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。

○増田評価課長補佐 資料を御確認いただく前に、事務局の人事異動について御報告させていただきます。

8 月 1 日付け人事異動によりまして、食品安全委員会事務局の次長が交代いたしまして、日野次長が着任しておりますので、御紹介させていただきます。

○日野事務局次長 日野でございます。よろしくお願いいたします。

○増田評価課長補佐 次に資料の確認をさせていただきます。

まずは、本日の議事次第、委員名簿、座席表、資料は 1 ～ 7 がございまして 1 冊にしております。その他に参考資料がございます。

資料 1 「意見聴取要請（平成 18 年 9 月 4 日現在）」です。

資料 2 「鶏のトリニューモウイルス感染症生ワクチン（ノビリス TRT ・ 1000）の食品健康影響評価について（案）」です。

資料 3 「豚のアクチノバシラス・プルロニューモニエ感染症不活化ワクチン（ポーシリス APP 、ポーシリス APP 「IV」）の食品健康影響評価について（案）」。

資料 4 「豚オーエスキー病生ワクチン（スパキシンオーエスキーフォルテ、スパキシンオーエスキーフォルテ ME）の食品健康影響評価について（案）」。

資料 5 「アンピシリンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（注射用ビクシリン）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」。

資料 6 「アンピシリンの食品健康影響評価について（案）」。

資料 7 「アンピシリンの諸外国における評価状況について」。

資料については以上ですが、資料の不足等ございますか。

資料の確認については、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。

○増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。トリニューモウイルス感染症生ワクチンですが、資料 2 になります。今回御審議いただく再審査案件は 4 品目ですが、まずその中のトリニューモウイルス感染症生ワクチンについて御説明させていただきます。

「主剤」でございますが、鶏胚線維芽細胞培養弱毒七面鳥鼻気管炎ウイルスを弱毒したものでございます。

「効能・効果」としましては、鶏のトリニューモウイルス感染による呼吸器症状の予防ということでございます。

「用法・用量」でございますが、点眼接種、散霧投与、飲水投与の3種類がございます。

「点眼接種」でございますが、凍結乾燥ワクチンを所定の溶解溶液で溶解し、点滴用ノズルを用いて7日齢以上の鶏の眼に1羽当たり1滴（0.03mL）を滴下する。

「散霧投与」でございますが、凍結乾燥ワクチンを1000mLの飲用水で溶解し、散霧器を用いて7日齢以上の鶏の上方30～40cmの距離から均等に散霧する。

「飲水投与」でございますが、凍結乾燥ワクチンを100mLの飲用水で溶解し、日齢に応じた量の飲用水で希釈し、7日齢以上の鶏に飲水投与するというところでございます。

「その他」としましては、安定剤としてD-ソルビトールが使用されております。

「再審査における安全性に関する知見等について」は、まず、ヒトに対する安全性ですが、TRTVでございますが、これはパラミクソウイルス科、ニューモウイルス亜科、メタニューモウイルス属に属するウイルスです。本ウイルスは、感染した七面鳥に七面鳥鼻気管炎を起こすということで、TRTウイルスと呼ばれておりましたが、鶏にも感染するということがわかりまして、トリニューモウイルスと呼ばれるようになっております。

1970年代に南アフリカで発生が見られ、その後世界的に浸潤しておりまして、我が国国内におきましても、1989年に初発しております。宿主は、七面鳥、鶏で、多くは無症状ですが、鶏の頭部腫脹症候群（SHS）の発生原因の1つと考えられており、国内で問題となっております。

SHSのほかに、呼吸器症状、流涙、産卵低下、神経症状なども認められておりまして、接触による伝播、ブロイラーでは3～6週齢時に多発しまして、採卵鶏、種鶏でも発生しております。SHSの発生率は鶏群により異なり、その発病機構は不明でございますが、TRTV感染が引き金になり、二次感染した病原体の種類、飼育環境の影響を受けて発生することが考えられております。本ワクチンに使用されているウイルス株は弱毒株でありまして、鶏に対しても病原性を示さないとされております。

TRTVのヒトに対する病原性はないとされておりまして、人獣共通感染症とはみなされております。

安定剤として使用されておりますD-ソルビトールにつきましては、ヒト用医薬品、食品添加物として使用されており、またJECFAにおいてもソルビトールとしてADIは

特定しないとされております。

2 ページ「安全性に関する研究報告について」でございますが、調査期間中の Medline を含むデータベースの検索の結果、安全性を懸念させる研究報告は得られなかったとされております。

「承認後の副作用報告」でございますが、ノビリス T R T ・ 1000 の鶏に対する安全性について、承認時まで及び調査期間中に 39 万 6,550 羽についての調査が実施されておりますが、承認時には把握されていなかった新たな副作用は認められなかったとされております。「再審査に係る食品健康影響評価について」ですが、上記のように、承認時から再審査調査期間中にこれまで把握されていなかった新たな副作用報告、安全性を懸念させる研究報告は認められておらず、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れる新たな知見の報告は認められないと考えられるとしております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

事務局から御説明がありましたように、本件は生ワクチンですが、主剤のトリニューモウイルスにはヒトに関する病原性は知られていないということです。また、鶏に対する病原性も減弱されており、文献検索でも安全性を懸念させる報告は得られなかったということでございます。

この件につきまして、質問、御意見などがありましたらお願いいたします。

明石先生、何かございますか。

○明石専門委員 この案文で結構だと思います。

このウイルスについては、ヒトにもメタニューモウイルスというウイルスがいて呼吸器症状を起こすのですが、それとはクロスしませんし、ヒトに対する病原性もないということですし、特段ヒトに対して危険性はないという、この文章で十分だと思います。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

では、これまでの議論を基に再審査に係る評価をまとめたいと思います。

トリニューモウイルス感染症生ワクチン（ノビリス T R T ・ 1000）の再審査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、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。

各専門委員におかれましては、必要に応じまして御意見などをお伺いすることがあるかと思いますが、よろしくお願い申し上げます。

事務局、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、次の品目について、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3、豚アクチノバシラス・ブルロニューモニエ感染症不活化ワクチン（ポーシリス A P P、ポーシリス A P P「IV」）でございます。

ポーシリス A P P、ポーシリス A P P「IV」は同一製剤でございます。

「主剤」は、アクチノバシラス・ブルロニューモニエ Apx I、Apx II、Apx III をクロロクレゾールで不活化したものとアクチノバシラス・ブルロニューモニエ 菌体外膜タンパク質（OMP）でございます。

「効能・効果」でございますが、豚のアクチノバシラス・ブルロニューモニエ感染症、胸膜肺炎を起こしますが、これの予防でございます。

「用法・用量」でございますが、ワクチン2 mLを約六週齢以上の豚に4週間間隔で2回、頸部筋肉内に注射いたします。

「アジュバント」ですが、アジュバントとして、酢酸トコフェロールが使用されております。

「その他」としまして、不活化剤としてクロロクレゾール、乳化剤としてポリソルベート80、消泡剤としてシメチコン、保存剤としてホルムアルデヒドが使用されております。

「再審査における安全性に関する知見等について」でございます。

まず、「ヒトに対する安全性について」でございますが、本ワクチンに含有されている主剤は不活化されており、感染力を有しておりません。

アジュバントとして使用される酢酸トコフェロールは、ビタミンEの酢酸誘導体でございまして、動物体内で代謝されます。不活化剤として使用されるクロロクレゾールにつきましては、E M E AではM R L設定不要とされております。

乳化剤として使用されるポリソルベート80、保存剤として使用されるホルムアルデヒドは、過去に動物用医薬品専門調査会において、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評価されております。

消泡剤として使用されるシメチコンにつきましては、食品添加物として使用されております。

「安全性に関する研究報告について」でございますが、調査期間中に Medline を含むデータベース検索の結果、安全性を懸念される研究報告は得られなかったとされております。

「承認後の副作用報告」ですが、豚に対する安全性については、承認時までと調査期間中に 592 頭について調査が実施されておりますが、承認時には把握されていなかった新たな副作用は認められなかったとされております。

「3. 再審査に係る食品健康影響評価について」は、上記のように、承認時から再審査調査期間中にこれまで把握されていなかった新たな副作用報告、安全性を懸念させる研究報告は認められておらず、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 事務局から御説明がありましたように、本件は不活化ワクチンで感染性を失っているものであります。アジュバントなどの添加剤も既知のものでありまして、文献検索でも安全性を否定する報告は得られなかったということです。

この剤につきまして、質問、意見がございましたらお願いいたします。

どうぞ。

○明石専門委員 ヒトに対する安全性について、感染力を有していないだけではなくて、毒性を追加した方がよいのではないかと思いますのです。

○三森座長 事務局いかがですか。

○増田課長補佐 毒性も不活化されているということでしょうか。

○明石専門委員 そうです。「感染力及び毒性は有しない」です。

○増田課長補佐 はい、わかりました。

○三森座長 事務局よろしいですか。

○増田課長補佐 「感染力及び毒性を有しない」にさせていただきます。

○三森座長 ほかにございますか。よろしいでしょうか。

では、再審査に係る評価をまとめたいと思います。

報告書の文言に修正はありますが、豚のアクチノバシラス・プルロニューモニエ感染症不活化ワクチンの再審査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、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るということで、資料3としまして報告書を取りまとめたいと思います。

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諮り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 では、次の品目について、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4、豚オーエスキー病生ワクチン（スパキシン オーエスキー フォルテ、スパキシン オーエスキー フォルテ ME）でございます。

スパキシン オーエスキー フォルテ、スパキシン オーエスキー フォルテ ME は、同等性が認められているものとされております。

「主剤」は、オーエスキー病ウイルス バーサ KS 株を弱毒したものでございます。

「効能・効果」は、豚オーエスキー病の発生予防でございます。

「用法・用量」は、凍結乾燥ワクチンを所定の溶解用液で溶解し、スパキシン オーエスキー フォルテはその2 mLを、スパキシン オーエスキー フォルテ MEはその2 mLを、生後8～10週に1回、更に必要がある場合は3週以上の間隔を置いて1回の追加投与、繁殖豚においては年1回以上の摂取を豚の耳根部または臀部筋肉内に行うとされております。

「アジュバント」ですが、アジュバントとして流動パラフィン、これはスパキシン オーエスキー フォルテとフォルテ ME と両方です、乾燥水酸化アルミニウムゲルは、スパキシン オーエスキー フォルテですが使用されております。

「その他」ですが、安定剤としてD-ソルビトール、これは両方に入っております。

乳化剤として、マンナイドモノオレエートはフォルテにだけ入っております。

ポリソルベート80もフォルテにだけ入っております。

無水マンニトールオレイン酸エステルは、フォルテ ME の方だけ入っております。

保存剤としてエチルメルクリチオサリチル酸ナトリウムは、申請書では Sodiumethylmercurithiosalicylate をそのまま直訳したものをこう書いたのだと思うのですが、チメロサルでございます。これは、スパキシン オーエスキー フォルテに使用されております。

「再審査における安全性に関する知見等について」でございます。

「ヒトに対する安全性について」ですが、オーエスキー病ウイルスにつきましては、ヘルペスウイルス科、アルファヘルペスウイルス亜科、バリセロウイルス属に属するウイルスです。

本来の宿主は豚、いのししで、牛、めん羊、山羊、イヌ、ネコなど多種類の動物にも病原性を示しますが、豚以外の動物の発生頻度は低く、被害は豚に集中しております。

接触感染や飛沫感染によって豚群内に感染を拡大して、また、空気感染により近隣の養豚場に伝播することもあるとされております。

潜伏期間は2～5日間で、症状と経過は日齢によって異なり、若齢豚ほど重篤な症状を示し、致死率は高いとされております。妊娠豚が感染した場合には、約50%が流産すると言われております。

感染から回復した豚におきましては、ウイルスが三叉神経節の神経細胞に潜伏して潜伏感染するとされております。

豚以外の動物におきましては、急性脳脊髄炎を起こし、神経症状を示してほぼ100%死亡いたします。1960年代の末期から欧米での発生が増加しまして、現在では世界的に蔓延しております。

国内におきましては、1981年に初発しまして、1988年をピークに発生頭数は減少しておりますが、汚染地域数は漸減ないし横ばい状態ということで、家畜伝染病予防法に基づく届出伝染病に指定されております。

本ワクチンに使用されているウイルス株につきましては弱毒株でございまして、豚に対しても病原性を示しておりません。

A D Vのヒトに対する病原性はないとされており、人獣共通感染症とみなされております。

アジュバントとして使用されております流動パラフィン、乾燥水酸化アルミニウムゲル、乳化剤として使用されるマンナイドモノオレエート、ポリソルベート80、無水マンニトールオレイン酸エステル、保存剤として使用されているチロメサールにつきましては、過去に動物用医薬品専門調査会において、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評価されております。

安定剤として使用されておりますD-ソルビトールにつきましては、ヒト用医薬品、食品添加物として使用されてございまして、またJ E C F AにおいてもソルビトールはA D I設定しないとされております。

「安全性に関する研究報告」でございしますが、調査期間中にMedlineを含むデータベー

ス検索の結果、安全性を懸念される研究報告は得られなかったとされております。

「承認後の副作用報告」ですが、スバキシン オーエスキー フォルテの豚に対する安全性につきまして、承認時まで、それから、調査期間中に 540 頭について調査が実施されておりますが、7 頭の副作用症例が報告されております。副作用は一過性の発熱と元気消失、震えということで、全例が処置することなく翌日には回復する軽度の兆候でございました。これらは、いずれも食品を介してヒトに影響を与えるものではないと考えられております。

スバキシン オーエスキー フォルテ ME の豚に対する安全性につきましては、承認時までと調査期間中に 280 頭について調査が実施されておまして、承認時には把握されていなかった新たな副作用は認めなかったとされております。

最後に「再審査に係る評価について」ですが、上記のように、承認時から再審査調査期間中に 7 頭の副作用報告があったが、いずれも一過性の軽度の兆候であった。そのほかに、安全性を懸念させる研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤を使用した動物に由来する食品の安全性を否定する報告は認められないと考えられるとしております。

ただ、ここで最後の「当製剤を」のところからなのですが、前の文章等と比較しますと、書き方が違いますので、ここにつきましては「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る」と統一した表現としたいと思っております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

事務局から説明がありましたように、本件は生ワクチンですが、主剤のオーエスキーウイルスにヒトに関する病原性は知られていないということです。また、豚に対する病原性も減弱されておまして、使用されている添加剤は既知のものであり、文献検索でも安全性を否定する報告は得られなかったということでございます。

この剤につきまして、御質問、御意見がございましたらお願いいたします。

どうぞ。

○明石専門委員 文章だけの話なのですが、2 ページ目の 1 行目に「潜伏し潜伏感染する」というのは二重の言葉なので「潜伏し」を削ってはいかがでしょうか。

○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。よろしいでしょうか。

それでは、再審査に係る評価をまとめたいと思います。

先ほど、事務局から修正がございましたが、3. 再審査に係る評価で、整合性をもたせたいということです。その辺の修正がございましたが、豚オーエスキー病生ワクチンの再審査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いました結果、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るということで、資料4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、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。本案につきまして、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、次の品目について、事務局から説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。「アンピシリンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（注射用ピクシリン）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」になります。

アンピシリンについては、さきに専門調査会で御審議いただきまして、国内でADIが定められていないことから、設定について検討するべきと御判断いただきましたので、事務局で改めて資料を要請、収集いたしました。

まず、最後の1枚紙、資料7を御覧ください。

アンピシリンにつきましては、ペニシリンの1種で、古くからヒト用の医薬品として使用されておりまして、動物用医薬品としましても牛、豚、鶏を初め魚類にも広く使われております。古い薬剤であるということから、ADI設定のためのデータセットが不足しておりまして、ADIが設定された事例はありません。しかしながら、得られた範囲のデータ、ヒトでの使用経験を考慮しまして、ペニシリンアレルギーを指標とした評価がEMEAあるいはJECFAで実施されております。

現状としまして、アンピシリンは1961年に開発された半合成ペニシリンということで、作用機序は細菌の細胞壁合成阻害で静菌的に作用するとしております。

国内では、ADI、MRLは設定されておられません。

諸外国の評価ですが、アンピシリン単独での毒性評価結果に関する情報は、現時点では得られておりません。EMEAあるいはJECFAにおきましては、ペニシリン類として

考察を実施しておりますが、明確なA D I の設定は実施されておられません。

A N Z F A はオーストラリア、ニュージーランドの食品基準局でございますが、ここではアレルギーについて考察しております、アレルギー誘発は治療に用いられる場合のみ生じるものである。食品を介したアンピシリンによるアレルギー誘発の可能性は非常に小さいものとなると考察しております。

T G A の評価としましては、A D I を設定しなかったため、一日暴露評価は導入されておりませんが、現行のM R L については、検出限界値を採用しております。

E M E A でございますが、ここでもアレルギーということに着目して、ペニシリン類の評価をしております。ペニシリン類を治療として使用された際、過敏症が最も一般的に生じる副作用である。食品中に残留するペニシリン類によるアレルギー反応を調査した報告から、アレルギー反応を誘発するためには、少なくとも 10 単位、ベンジルペニシリンにおきましては $6 \mu\text{g}$ のペニシリン類が必要と判断されておまして、A D I の設定は実施されておりませんが、消費者の保護と生産物の確保を適切に行うため、可食部位と牛乳に対してM R L を設定しております。

M R L については、検出限界値をもってしておまして、肉類については 50 ppb。0.05 です。ミルクについては 4 ppb を採用しております。

J E C F A におきまして、E M E A と同じようにペニシリン類として評価を実施しております、アレルギー誘発の面から考察をしております。

ヒトでの事例を参照としまして、 $40 \mu\text{g}$ 以下でもアレルギー反応は生じると考察しております。アレルギー反応を安全性評価における決定因子であると判断しまして、N O E L の設定には有用なデータが不足しているということで、食品を介する一日摂取量は可能な限り低く保つべきとし、 $30 \mu\text{g}$ （ベンジルペニシリンとして）/ ヒト/ 日以下を推奨しております。

実際のM R L 値としては、肉は 0.05 ppm、牛乳は 0.004 ppm で、これはE M E A と同じ値をとっているということでございます。

まずはここまでにについて、いかがでしょうか。

○三森座長 事務局から説明がありましたように、海外の評価状況、薬剤の概要についてですが、ここまでににつきまして御質問ありますでしょうか。よろしいでしょうか。

なければ、続けて資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、順次御説明いたします。資料 6 を御覧ください。

まず「1. 薬剤の概要」でございます。

物質名はアンピシリンです。アンピシリンには、このように 3 水和物、無水、アンピシリンナトリウムといったものがあります。これらの構造は、ここに書いてあるとおりでございます。

「効能・効果」でございますが、アンピシリンは半合成ペニシリンでございます、グラム陰性菌にも作用する初の経口用広範囲合成ペニシリンとして開発されております。その作用機序につきましては、細菌の細胞壁合成阻害であり、静菌的に作用するとされております。

それで、大野先生がまだ来られていないので、先に毒性試験の説明よろしいでしょうか。

○三森座長 はい、お願いします。

○増田課長補佐 それでは、5 ページの毒性になります。下のところから、毒性試験データが整理されております。

まず、「(1) 急性毒性試験」です。マウス、ラットを用いた急性毒性試験が実施されておまして、ICR系マウス、SD系ラットにアンピシリン製剤を皮下投与、経口投与したときのLD₅₀は、10,000 mg (力価)/kg 体重以上と推定されております。

「(2) 亜急性毒性試験」に移りますが、まず、マウスを用いた強制経口(0、200、400、800、1,600、2,400 mg/kg 体重/日)投与におきます14日間の亜急性毒性試験が行われております。

一般的な臨床症状観察におきましては、高用量群で下痢が認められております。

体重変化については、雄の2,400 mg投与群の2週で減少が認められておりますが、雌では認められておらず、用量相関性はないとされております。

剖検におきましては、特に投与に起因した異常は認められておりません。

病理組織学的検査につきましては、2,400 mg投与群の雌雄各3匹についてのみ実施されておりますが、特に異常は認められておりません。

マウスに強制経口(0、250、1,000、2,000、3,000 mg/kg 体重/日)投与した場合の13週間の亜急性毒性試験が行われております。

一般的な臨床観察におきましては、2,000 及び 3,000 mg の雄各 1 匹に下痢が認められた。

体重変化では、特に用量相関性のある変化は認められなかった。

剖検では、特に投与に起因した異常は認められなかった。

病理組織学的検査につきましては、対照群と 3,000 mg 投与群についてのみ実施されておりますが、特に異常はなかったとしております。

ラットを用いた強制経口(0、200、400、800、1,600、2,400 mg/kg 体重/日)投

与におきます 14 日間の亜急性毒性試験が行われております。

一般的な臨床症状観察では、高用量群では投与直後に流涎、下痢が認められております。

体重変化では、投与群の平均体重は対照群と比較して雄で 8 ～ 14 % 程度、雌で 3 ～ 7 % 程度低値を示しておりますが、用量相関性は認められなかったとされております。

剖検では、特に異常は認められておりません。

病理組織学的検査につきましては、2,400 mg 投与群の雌雄各 3 匹について実施されておりますが、特に投与に起因した異常は認められておりません。

ラットを用いた 35 日間の亜急性毒性試験でございます。

ラットを用いて腹腔内に（0、125、250、500、1,000、2,000、4,000 mg（力価）mg/kg 体重/日）を投与して、35 日間の亜急性毒性試験を行っております。

一般的な症状観察では、125 mg 投与群では、投与直後に立毛を示し、その後自発運動が減少、疼痛が観察されまして、その後沈うつ状況に移行。

250 mg 投与群では、これに加えて呼吸浅表、前肢の振戦が示されております。

500 及び 1,000 mg 投与群では、更に投与 4 ～ 5 分に一時的興奮状況を示した後、沈うつに移行しております。

2,000 及び 4,000 mg 投与群では、振戦は全身性となっております。2,000 mg の約半数につきましては、4,000 mg の全例で運動失調、正向反射消失、尾を持ち上げると前後肢を合掌するなどの状態が認められていますが、これらの状態はいずれも投与終了時まで消退しなかったとされております。

体重変化につきましては、500 mg 以下の投与群の雄で体重増加量の高値が散見されておまして、4,000 mg 投与群の雌雄では逆に低値が散見されております。

摂餌量につきましては、雄の 250 mg 以下の投与群では増加傾向が認められ、4,000 mg 投与群では低下傾向が認められております。

次に、血液学的検査につきましては、試験最終日に血液を採取しておりますが、4,000 mg 投与群の雄でヘマトクリット値、雌でヘモグロビンの低値が認められております。

臓器重量につきましては、1,000 mg 以上投与群の雌で臓器の相対及び絶対重量の高値が認められておりますが、雄ではむしろ低値が認められております。そのほか、種々の臓器に統計学的な有意差があるものも散見されましたが、明白な用量相関性を伴うものではございませんでした。

剖検・病理組織学的検査につきましては、腎臓において雌雄ともに投与量の増加に伴って、主として皮質部に障害像が認められ、4,000 mg 投与群では、加えて集合管細胞の萎縮、

空胞化、間質へのリンパ球浸潤などが認められております。このほか、4,000 mg 投与群の雌で胃、十二指腸、回腸、盲腸の腺胃部粘膜のびらん、筋固有層の一部破壊が散見されております。

ラットを用いた強制経口として、0、180、370、750、1,500、3,000 mg/kg 体重/日投与におきます13週間の亜急性毒性試験が行われております。

一般的な臨床症状観察では、3,000 mg 投与群の雌雄で下痢が認められております。

体重変化では、3,000 mg 投与群の雄で対照群と比較して9%程度の低値が認められたほか、特に用量相関性のある変化は認められておりません。

剖検では、特に投与に起因した異常は認められておりません。

病理組織学的検査につきましては、対照群と3,000 mg 投与群についてのみ実施されておりますが、特に投与に起因した異常は認められませんでした。

次が、ラットを用いた182日間亜急性毒性試験でございます。

これにつきましては、当日お配りしております「アンピシリン修正箇所抜粋」というものがございます。その最初に修正版が載っております。最後の部分に対してコメントが来ております。

これは、ラットを用いた腹腔内（0、125、250、500、1,000、2,000 mg（力価）/kg 体重/日）投与における182日間の亜急性毒性試験が行われております。

一般的な症状につきましては、125 mg 投与群で投与直後に立毛、一過的な自発運動減少が認められております。

250 mg では、投与直後の立毛、一過的な呼吸浅表、前肢の振戦が認められまして、500 mg では、これらに加えて数例に淡黄白濁尿の排出が認められております。

1,000 mg 投与群では、全例で淡黄白濁尿が認められております。

2,000 mg 投与群におきましては、更に全身性の振戦が見られ、半数が運動失調を来しておりました。

死亡例は、500 mg 投与群で1例、1,000 mg 投与群で2例、2,000 mg 投与群で5例認められております。

体重変化につきましては、125、250 mg 投与群で対照群を上回る推移を示しております。

500、1,000 mg 投与群では、一時対照群を下回りますが、その後回復しまして、上回る推移を示しております。

2,000 mg 投与群は、対照群とほぼ同様でございました。

摂餌量は、特に対照群と差は認められておりません。

血液は、投与最終日のみ採取されておりますが、血液学的検査は 2,000 mg 投与群で赤血球数の減少が認められております。

血液生化学検査では、1,000 mg 以上投与群で無機リンの低値、総コレステロールの高値が認められております。

尿検査は、1 か月ごとに 1 回実施されておりますが、特に異常は認められておりません。

剖検におきましては、500 mg 以上投与群で臍上体脂肪組織内に薬物の残留、対照群を含めた全投与群で肺に出血斑や乾酪性壊死が認められておりまして、更に 1,000 mg 投与群では回腸と盲腸の癒着、臍上体脂肪組織の肥厚と増生、2,000 mg 投与群では肝臓の肥厚、肝臓、盲腸、回腸の癒着、臍上体の薬物貯留と癒着が認められております。

病理組織学的検査におきましては、対照群を含めた全例で腎臓の尿細管の萎縮が認められたが、その発生率は 500 mg 以上投与群でやや高かったということは、病変の程度の増強があれば投与による影響と考えられるが、程度が不明であることから、削除してはどうかというコメントが来ております。

急性毒性試験とマウスについては 14 日間と 13 週間、ラットについては 14 日間、35 日間、13 週間、雄ラットについては 182 日間の試験が実施されております。このうち、マウスとラットの 14 日間、13 週間は N T P の発がん性試験のパイロット試験でありまして、観察項目は限定的です。

ラットの 35 日間、182 日間につきましては、亜急性毒性試験として実施されておりますが、かなり古い試験で、動物数が少なく、投与経路は腹腔内、観察項目等についてもやはり限定的になっております。35 日間では全投与群で腎障害、182 日間では腎障害は 500 mg 以上とされており、一過性な立毛や自発運動の減少も認められております。

L O A E L、N O A E L は記載しておりませんが、この範囲で記載が可能で、必要がありましたら記載いたしたいと思っております。

まず、ここまでにについて御確認願いたいと思っております。

○三森座長 ありがとうございました。

事務局から説明がありましたように、急性毒性試験以外にラット、マウスの亜急性毒性試験が実施されているのですが、そのうちのマウスの 14 日間と 13 週間、ラットの 14 日間と 13 週間は、この後に記されております発がん性試験の用量設定試験ということで実施されているということです。観察項目が非常に限定されているということです。すべて強制経口投与の反復投与毒性試験ということで、N O A E L の設定ができるかどうかという、この辺が 1 点問題点としてあるかと思っております。

もう一つは、ラットで 35 日間と 182 日間の毒性試験がなされておりますが、これは腹腔内投与という形で、A D I 設定にもっていく根拠となるデータとしては不適切になるかと思えます。この辺についても、参考データとするのか、あるいは N O A E L を設定していくべきなのか、ひとつクリアーにしておかなければいけないところかと思えます。

このようなことで、まず急性、亜急性毒性試験で、コメント、御質問などがありましたら、よろしくお願いいたします。いかがでしょうか。

どうぞ。

○渋谷専門委員 7 ページの中ほど、ラットを用いた 35 日間の亜急性毒性試験です。

病理所見について、この文章に採用されているのが資料 5 - 2 の文章部分なのですが、テーブルに表れている病変と大分内容が違います。

後で腎臓病変とか消化器の病変等について書き直したものを事務局にお知らせいたします。

○三森座長 35 日間の亜急性は非常に古いデータですし、腹腔内投与データですね。したがって、A D I 設定の基となるデータとして使えるかどうかについてはいかがですか。

渋谷先生は、7 ページの 35 日間投与試験で、組織学的検査成績のとりまとめについては、もう少し精査した方がよろしいという御意見ですが、それに伴いまして、こういうデータがあるということで、A D I 設定の方には持っていない、あくまでも参考データにするかどうかということについてですが、御意見、いただけますでしょうか。

○吉田専門委員 私としては、これは参考データ程度ではないかと思うのですが、非常に用量が高いことと、腹腔内に投与しておりますので、引き続き行われております 182 日間の試験では、薬剤が貯留して腹腔内で癒着している状態を起こしております。この基となるデータも数枚のサマリーにすぎませんので、これを基に毒性をとというのは、少々無理があるかと思えます。

○三森座長 ほかに御意見ございませんでしょうか。

○渋谷専門委員 私も同意見です。

○三森座長 そうしましたら、35 日間と 182 日間の腹腔内反復投与毒性試験は、あくまでも参考データという形でとどめておきたいと思えます。

ただし、7 ページの病理所見については、もう少し見直しをした形で記述を変えたいということですね。そういうことでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 では、そこは参考データにさせていただきまして、残るマウスの 14 日間と 1

3 週間、ラットの 14 日間と 13 週間の米国 N T P で実施されました、がん原性試験の用量設定試験についてはいかがでしょうか。ここから N O A E L の設定ができるかどうかということですが、これについて御意見をいただきたいと思います。

いずれにしても、非常に高用量暴露をしているということです。観察項目が非常に少ないということでありまして、これからいきなり N O A E L を出すことに意味があるかということです。事務局がまとめているような形で、あくまでも病変がこういうところで発現しているという記載にとどめておくのか、N O A E L は設定できなかったとするのか、この辺について御意見いただけませんか。

どうぞ。

○小川専門委員 マウスの 14 日間の試験ですが、こちら最高用量のみしか病理学的検査も行っておりませんし、観察が不十分だと思います。

それと、一応参考として書くとしたならば、下痢のところも高用量という言い方ではなくて、基のデータにはあるのですが、2,400 mg/kg でと明記した方がよろしいかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

マウスについてですが、14 日間と 13 週間の亜急性毒性試験は、病理組織学的検査は対照群と最高投与群しか実施されていないということです。したがって、ほかの用量群についての観察はほとんど行っていないということです。ここで無毒性量の判定はできないことになりますね。よろしいでしょうか。小川先生が御指摘になりましたように、あくまでも記述だけという形にならざるを得ないかと思います。

ラットの N T P の用量設定試験ですが、こちらはいかがでしょう。こちらも同様ですか。最高用量のみ組織学的な検索を行っているということで、N O A E L の正確なデータを出すことができないことになりますね。あくまでも高用量暴露でのデータであるということで、この記載にとどめておくということでよろしいでしょうか。

この記載にとどめておくことに関して、小川先生から御指摘がありましたように、マイナーな用語の統一とか、変えなければいけないところがあるかと思いますが、この辺について何かコメントございますか。

○小川専門委員 マイナーなことですが、ラットを用いた 13 週間の亜急性毒性試験の最後の記述で、2,400 とありますが、最高用量は 3,000 で行っているのです、3,000 と訂正した方がよろしいかと思います。

○三森座長 事務局、よろしいですか。7 ページの下から 3 行目「病理組織学的検査は対

照群と 3,000 mg 投与群についてのみ実施されているが」ということです。

○増田課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

○三森座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○吉田専門委員 確かに最高用量しかしていないのですが、最高用量に特に症状の下痢のほかは目立った病理組織学的変化も認められておりませんし、少なくともそう強い毒性はないのではないかということは、このマウス及びラットのデータからかなり言えるのではないかと思いますのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 吉田委員から提案がございましたが、かなり高用量暴露しても、臨床症状として下痢が見られたこと以外には大きな変化がないということで、そういう文章をどこかに入れておいた方がよろしいのではないかと思いますのですが、よろしいですか。その辺は、具体的にどのように書きましょうか。

○吉田専門委員 それはまた事務局と御相談しまして、恐らく最後の部分になるのかもかもしれません。

○三森座長 ここには書かずに、食品健康影響評価の最後にその文章を入れるということでもよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 そうですね。

○三森座長 ほかにございますか。

なければ、事務局、亜急性毒性試験の強制経口投与の方ですが、高用量暴露で下痢便という症状は出ているが、それ以外に病理組織学的な著変はないということを、最後の食品健康影響評価で明記するという形で対応させていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

○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。

なければ、どうしましょうか。大野専門委員がいらっしゃられましたので、前のページに戻りましょうか。

○増田課長補佐 はい。それでは、2 ページ、吸収・排泄にいきたいと思います。 毒性試験の概要「2－1 吸収・分布・代謝・排泄」でございます。

まず「雄ラットにおける投与試験」ということで、雄ラットにアンピシリンナトリウムを静脈内、筋肉内投与しまして、血漿濃度を調べております。

静脈内投与におきましては、投与直後の採血で最高濃度を示しておりまして、その後急

速に低下しております。

筋肉内投与におきましては、Tmax が 10 分、その後は経時的に減少しております。

投与後 40 分以降におきましては、両投与経路に濃度の差は見られなくなりまして、6 時間後には静脈内投与で 0.75 μ g/mL、筋肉内投与で 0.8 μ g/mL となっております。

次に「雄ラット、雄マウス、雄ウサギにおける投与試験」でございます。

マウス、ラット、ウサギにアンピシリンナトリウムを経口、皮下、筋肉内投与をして体内動態を調べております。それをこの表にまとめております。

投与量 12.5 mg/kg 体重が上の表、25 mg/kg 体重が下の表となっております。

マウスの経口投与では、Tmax が 15 分、 $T_{1/2}$ が 36 分。皮下におきましては、Tmax が 7.5 分、 $T_{1/2}$ が 11.4 分。

ラットの経口投与におきまして、Tmax が 60 分、 $T_{1/2}$ が 90.6 分。筋肉内投与につきましては、Tmax が 7.5 分、 $T_{1/2}$ が 42.3 分。

ウサギの筋肉内投与におきましては、Tmax が 15 分、 $T_{1/2}$ が 56.2 分という形になっております。

25 mg/kg 体重投与群につきましては、Tmax、 $T_{1/2}$ はほぼ同じような形となっております。

ラット 25 mg 経口、筋肉内投与群の組織中濃度につきましては、経口投与群で投与後 30 分、筋肉内投与群で投与後 7.5 ～15 分で最高値。経口投与群では肝臓、腎臓、血漿、脾臓、心臓、肺、脳の順に、筋肉内投与では腎臓、肝臓、血漿、脾臓、心臓、肺、脳の順番に濃度が高かったとされております。

ラットの尿中排泄率につきましては、経口投与で 15.5%、13.0%、筋肉内投与群でそれぞれ 62.2%、62.8%でありまして、25 mg/kg 経口、筋肉内投与したときの胆汁排泄率は、経口投与群でそれぞれ 5.4 %、34.4%でございました。

ウサギにおきましては、尿中排泄率はそれぞれ 87.0%、84.8%でございました。

マウスにおいて皮下注射時、ラットにおいては筋肉内注射時と比較した場合の AUC から算出した経口投与時の相対生物学的利用率は、マウスで約 31.5%、ラットで約 27%、尿中排泄総量の比較から算出した場合は、ラットで 20.7～24.9%でございました。

ヒトにおける投与試験のデータでございます。

まず、薬局方の記載でございますが、成人に 500 mg（力価）経口投与時の Tmax は 2 時間、 $T_{1/2}$ は 1.3 時間、経口投与時の生物学的利用率は 62%。排泄は主として尿であって、最終的な尿中排泄量は 82%とされております。

健常ボランティアにアンピシリン 278 mg を経口投与したときの体内動態が調べられて

おります。

T_{max} は 1.5 時間、 $T_{1/2}$ は 1.09 ± 0.21 時間、AUC は 10.3 ± 2.9 mg · hr/mL でございました。投与後 8 時間における尿中回収率は、 $44.6 \pm 14.8\%$ でございました。

健常男性ボランティア 16 名に、アンピシリン 500 mg を経口投与したときの体内動態を調べております。

食事ありの場合と食事なしの場合で比べておきまして、 T_{max} は食事なしで 1.49 ± 0.50 時間、食事ありの場合が 2.48 ± 0.74 時間。そのときの C_{max} は、それぞれ 5.9 ± 2.1 、 4.6 ± 1.6 μ g/mL、AUC は 19.8 ± 5.5 、 13.7 ± 4.9 mg · hr/mL、尿中排泄率は 8 時間ですが、 37.1 ± 12.1 、 26.8 ± 8.3 % でございました。

健常男性ボランティア 5 名にアンピシリン 471 mg を静脈内、あるいは 495 mg を経口投与したときの血漿中濃度が調べられております。

経口投与時の T_{max} は 78 ± 16 分、AUC は 2.01 ± 0.34 、静脈内投与時の平均 $T_{1/2}$ につきましては 41.1 ± 4 、AUC は 3.77 ± 0.6 でございました。投与後 12 時間までの尿中回収率につきましては、静脈内、経口内投与でそれぞれ 72.9 と 46.6% でございました。

AUC から算出しました経口投与時の生物学的利用率は 55.3%、尿中排泄総量の比較から算出された場合につきましては 64.5% でございました。

健常ボランティア 10 名にアンピシリン 500 mg を経口あるいは静脈内投与したときの血清中濃度、尿中濃度が調べられております。

経口投与につきまして、平均血清中濃度は T_{max} が 2 時間、そのときの C_{max} は 3.03 でございました。静脈内投与では投与直後 30 分で C_{max} が 11.86 でございました。投与後 8 時間までの尿中排泄率は静脈内投与時では 80.37 %、経口投与時は 48.36 % でございました。AUC から算出した経口投与時の生物学的利用率は 47.5%、尿中排泄総量の比較から算出した場合は 60% でございました。 $T_{1/2}$ は静脈内投与時で 50 分、経口投与時で 62.4 分 でございました。

牛における投与試験が行われております。ホルスタインを使っておきまして、アンピシリン 8 mg (力価) /kg 体重を単回静脈内投与しておきまして、血清中の濃度、尿中排泄率、体内分布についても調べております。

血清中濃度につきましては、投与直後が最も高く、以後減少しております。投与後 24 時間後には検出限界となっております。24 時間後の尿中排泄率は約 40%、そのほとんどは投与後 8 時間までに排出されておりました。体内分布につきましては投与後 30 分では胆汁中に最も多く分布しまして、以下腎臓、血清、肝臓、子宮といった順番でございました。

以降は経時的に減少し、3、24 時間における各部位濃度は、胆汁で約 0.1 ppm 検出されたほかは、ほぼ検出限界以下、もしくはそれに近い値となっております。

ホルスタインを使いまして、アンピシリンナトリウム 8 mg/kg 体重、6 mg/kg 体重を単回静脈内投与したときの血漿中濃度、体内分布が調べられております。

血漿中濃度は、投与群において投与直後に最高値を示して減少しております。投与 24 時間後には検出されなくなっております。 $T_{1/2}$ は 0.53 と 0.51 時間、AUC は 28.5 と 20.0 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ でございました。

体内分布は投与後 6 時間までに腎、肝、肺、筋肉、脂肪の順番でございました。24 時間では、いずれの組織からも検出されなくなっております。

ホルスタインにアンピシリン 20 mg（力価）/kg 体重を 24 時間間隔で 3 回静脈内投与をして、血清と組織を採取して調べております。血清と組織中につきましましては、投与後 3 時間では腎臓、肝臓、腸管、血清、心臓、筋肉、脂肪の順でしたが、血清中濃度につきましましては投与後 24 時間、筋肉、脂肪、心臓は 48 時間、肝臓、腎臓、腸管は 72 時間で検出限界以下となっております。

ホルスタインの子ウシにアンピシリン 10 mg（力価）/kg 体重を単回、20 mg（力価）/kg 体重を単回、もしくは 10 mg（力価）/kg 体重を 2 か所にそれぞれ筋肉内投与しまして、血清中濃度、尿中濃度を調べております。

T_{max} は、各投与個体とも投与直後の採取は 0.25 時間、血清中濃度は経時的に減少しまして、投与後 24 時間には各個体とも定量限界未満となっております。 $T_{1/2}$ につきましましては、それぞれ 0.566、0.715、0.683 時間、AUC は 14.53、36.05、38.87 でございました。尿中濃度は経時的に減少しまして、投与後 5 日以降はいずれの個体も定量限界未満となっております。

次は、ホルスタイン種にアンピシリンナトリウム 3 g を大腿筋、または臀筋に 4 か所、1 日 2 回 3 日間連続投与し、初回投与後 8 時間までの血清中濃度、最終投与後 10 日までの尿中濃度を測定しております。

T_{max} は 0.25～1 時間の範囲。そのときの C_{max} は 36.3～60 μg （力価）/mL、投与後 8 時間における平均血清中濃度は 1.13 μg （力価）/mL 低下しております。平均 AUC は 92.9 hr $\cdot \mu\text{g}$ （力価）/mL でございました。尿中濃度は最終投与後 4 日目以降ではいずれの個体も検出限界未満となっております。

ホルスタイン子ウシを用いたアンピシリン 10 mg（力価）/kg 体重を筋肉内、あるいは静脈内に単回投与しており、経時的に採血して血漿中濃度を調べております。

筋肉内投与では、 T_{max} は 0.25～0.5 時間の範囲内で、 C_{max} は 5.49～19.2、 $T_{1/2}$ は 0.57、 AUC は 12.3 でございました。静脈内投与では、平均 C_{max} は 72.9、 AUC は 24.1 でしたが、 C_{max} 、 AUC とも個体差が大きかったということでございます。

乳汁中の残留試験でございますが、牛にアンピシリンナトリウム 3 g を単回投与しまして、乳汁中の残留が調べられております。投与後 12 時間では阻止円が確認されましたが、経時的に減少し、36 時間後ではいずれも阻止円は認められなかったとされております。

牛にアンピシリン 10 mg（力価）/kg 体重と 20 mg（力価）/kg 体重を単回静脈内投与しまして、乳汁中の残留が調べられております。投与後 12 時間と 20 mg 投与群の投与後 24 時間の試料ではすべての個体で阻止円が確認されておりますが、48 時間以降では阻止円は認められなかったとされております。

別途実施されました同様の試験においては、60 時間以降で阻止円は認められなかったとされております。同じ試料を TTC テストにより検討したところ、投与 36 時間以降では残留は認められなかったとされております。

ホルスタイン種にアンピシリンナトリウム 20 mg（力価）/kg を 1 日 1 回、3 日連続で静脈内投与して乳汁中の残留を調べたところ、3 日目の投与後においても投与 36 時間以降は検出されなかったとされております。

次にヒト及び動物における代謝試験です。

力価 832 μ g/mg のアンピシリンを健常男性に 500 mg、ラット、ウサギ、イヌにそれぞれ 50 mg/kg 体重を単回筋肉内投与して、排泄された尿中の代謝物が TLC によって検討されております。 TLC におきましては、いずれの試料からもアンピシリンのほか、1 種のスポットが認められております。この物質については、ラットにおける血清、尿中濃度が測定されておりますが、未変化体と比較して著しく少なく、または抗菌活性は未変化体と比較して低かったとされております。更に、この物質の同定が試みられたところ、アンピシリンのアミノ基とアセトアルデヒドが反応して生じた化合物であることが示唆されております。

このようにヒトを含めました複数の動物において知見が得られておりますが、経口投与されたアンピシリンの 6 割程度が吸収され、尿が主要な経路として排泄されることが考えられております。また、特定臓器等への蓄積は認められておりません。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。吸排、代謝試験が複数実施されておりますが、この項目についてコメントなどがありましたらお願いしたいと思います。

○津田専門委員 乳汁中の残留試験の件ですが、このペーパーディスクの検出限界も入れておいた方がよいのではないかと思います。これは力価で $5 \mu\text{g/ml}$ ですか。

私は検出限界が非常に重要になると思っていますのですが、前の方に戻って、検出限界 0.004 ppm が出てきますが、資料では $0.005 \mu\text{g/g}$ になっていると思います。これはどちらが正しいのでしょうか。

○増田課長補佐 0.004 というのは4ページの牛の投与試験で出てきているものですね。

○津田専門委員 はい。

○増田課長補佐 そこは今、確認します。

○三森座長 確認をさせていただくということで、それ以外にありますか。

○津田専門委員 下の方には 0.005 もあるのですが、私が見た限りはほとんどが 0.005 で、胆汁だけが 0.05 だったと思います。

○増田課長補佐 もしかすると、分析法とかによって多少違うのかもしれないので、そこは確認させていただきたいと思います。

○三森座長 そうすると、5ページのペーパーディスク法の検出限界は、 $5 \mu\text{g/ml}$ は入れておくのですか。

○津田専門委員 乳汁も大切だと思いますから、検出限界は入っていた方がよいと思います。

○三森座長 それは、括弧を付して検出限界 $5 \mu\text{g/ml}$ とする。

○津田専門委員 $0.005 \mu\text{g/ml}$ です。

○三森座長 それを入れるということによろしいですか。

そのほか、ございませんでしょうか。

どうぞ。

○大野専門委員 遅れてどうも済みませんでした。コメントを言います。

大体よかったのですが、3ページの上から3行目「ウサギにおいて」のところで、投与経路が書いていないのです。これは筋肉内注射だったので「筋肉内注射時の」と入れてください。

○増田課長補佐 はい。

○大野専門委員 それから、これは前見たときに気がつかなかったのですが、3ページの下から2行目で、「 $60 \pm 12.1\%$ 」となっていて、その次は「 $50 \pm 6.0 \text{ min}$ 」なのですが、±以下の方は小数点以下一位まで書いてあるのに、平均値の方は書いていないので、平均値の方も小数点以下一位まで入れておいてください。それだけです。

○三森座長 ありがとうございます。

ほかにございませんか。先ほどの乳汁中の検出限界については、お調べいただいているということで、ほかになれば、ここの吸収・分布、代謝・排泄を終えまして、発がん性試験にうつりたいと思いますがよろしいでしょうか。

事務局、どうでしょうか。

○増田課長補佐 確認してみると、0.05 という形で書いておりますので、そこは訂正させていただこうかと思います。

○三森座長 検出限界は 0.005 ですね。

○増田課長補佐 0.05 になっています。

○津田専門委員 胆汁以外は 0.005 です。

○三森座長 いずれにしても、ここは確認して、間違っていれば訂正する形で考えます。先に進めさせていただいた方がよいかと思います。

では、発がん性試験をよろしくお願いします。

○増田課長補佐 8 ページ、発がん性試験です。

慢性毒性試験の「マウスを用いた 2 年間発がん性試験」でございます。

マウスを用いて強制経口（0、1,500、3,000 mg/kg 体重/日）投与におきます 103 週の発がん性試験が行われております。

一般的な臨床症状観察におきましては、投与群において流涎と活動低下が認められております。

体重変化におきましては、用量相関性はありませんが、投与群の雄で 2 年目からわずかな低値が認められております。

剖検・病理組織学的検査については、用量相関性はありませんが、投与群の雌雄に前胃の潰瘍、化膿性炎症、角質増殖、表皮肥厚、菌感染の兆候を含む病変の増加が認められております。

がん・前がん関連病変につきましては、雌で肺胞／気管支腺腫が 3,000 mg/kg 投与群で増加傾向（1/50、0/50、4/50）がみられておりますが、肺胞気管支腺腫及びがん腫の合計におきましては差が認められておりませんでした。これは、2/50、3/50、4/50 です。雄ではこの傾向は認められておりませんでした。

これで N T P におきましては、本試験において発がん性が認められなかったと結論しております。

次に、「ラットを用いた 2 年間の発がん性試験」が実施されております。これにつつま

しては、今日お配りしました「アンピシリン修正箇所抜粋」で多少直しが入っております。

ラットを用いた強制経口（0、750、1,500 mg/kg 体重/日）投与におきます103週の発がん性試験が行われております。

一般的な臨床観察におきましては、下痢、尿量増加、色素涙が認められております。

体重変化に異常は認められておりません。

がん・前がん病変につきましては、雄の投与群で用量相関的ではありませんが、単核性白血病の発生頻度の増加（5/50、14/50、13/50）が認められておりまして、太字で書いてあるものは有意差があるということでございます。これは、背景対照における発生頻度を上回っております。リンパ性白血病につきましては0/50、0/50、1/50、悪性リンパ腫につきましては1/50、2/50、0/50で、これらを合計した場合の発生頻度6/50、16/50、14/50も背景対照を上回っております。ただし、がんの進行度合いの比率に投与群間で差は認められておりませんでした。

副腎髄質の褐色細胞腫、あるいは悪性褐色細胞腫の合計発生頻度に増加傾向13/50、16/50、23/49が認められ、1,500 mg投与群では背景対照における発生頻度を上回っていましたが、過形成病変の発生頻度には差は認められていませんでした。

そのほか、1,500 mg投与群の雄におきましては、肝細胞の空胞変性（2/50、5/49、10/50）、前立腺の炎症（2/49、27/48、36/47）、前胃の角質増殖（3/48、6/44、9/45）及び表皮肥厚（0/48、2/44、5/45）の発生頻度の増加が認められております。雌ではこういった変化は見られておりません。

甲状腺C細胞過形成の増加が750 mg投与群の雄（4/50、11/48、7/46）と1,500 mg投与群の雌（10/50、12/49、21/49）で認められましたが、C細胞腺腫とがん腫の合計発生頻度には差は認められなかったとされております。骨髓の造血系細胞の過形成の発生頻度は、投与群の雌雄で増加しておりました。雄7/50、16/48、17/50、雌13/50、22/49、25/50。

NTPでは、本試験において雄ラットで副腎髄質における褐色細胞腫、あるいは単核性白血病の増加が認められたことから、雄ラットの発がん性はequivocalであるとしております。雌ラットにおきましては、発がん性は認められなかったと結論しております。

NTPのマウス、ラットの2種類の試験がありますが、マウスでは発がん性は認められなかったとされておりますが、ラットでは単核性白血病、副腎髄質の褐色細胞腫の発生頻度の増加が認められたものの、白血病については用量相関性、がんの進行度合いに差がなく、褐色細胞腫については過形成の発生頻度に差がないなどの発がん性ありと判断するには、

整合性のない所見もあったことから、NTPではequivocalとしております。

この結果の評価について、御検討をいただきたいと思います。

また、参考的なものになりますが、15 ページ上に「トランスジェニックマウスを用いた26 週間発がん性試験」が報告されておりますが、この系におきまして発がん性は認められなかったとされております。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

米国NTPで2年間のラット、マウスの発がん性試験が実施されているということです。マウスの発がん性は陰性ですが、ラットについては単核細胞性白血病と副腎髄質の褐色細胞腫の発生頻度が増えているということです。これらの試験結果について当調査会としてどう判断していくべきかについて御検討いただけたらと思います。いかがでしょうか。

発がん性の御専門の先生方に御意見を伺いたいと思います。吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員 equivocal というのは、NTPではピア・レビューのワーキンググループでもう一度御覧になっていて、いただいた資料にもやはり票が割れたということが書いてあるのです。

ただ、私といたしましては、ラットに見られるいわゆるMCL白血病は、非常にF344ラットに特徴的に出て、発生頻度はかなりばらつきがありますが、かなり高いものであるということ。あと、中間用量と高用量の間では投与量の相関性がないということも考えますと、確かに有意差はついているのですが、発がん性があるというには、データとしては非常に弱いのではないかと考えております。

また、これは最終的な評価だと思うのですが、ヒトでは同様の腫瘍はございませんので、そういうことも考えますと、今後の課題になってしまいますが、このデータがヒトへ発がん性を及ぼす可能性としてはないのではないかと考えております。

○三森座長 副腎の方はいかがですか。

○吉田専門委員 副腎の褐色細胞腫につきましても、F344ラットで非常に多く認められる腫瘍でして、恐らく背景対照群データをとりますと、雄では50%近くになる腫瘍だと思います。

例えば、この腫瘍は高カルシウム血症等で誘発されることが知られていますが、これらのほぼ全身を調べておりますが、そのほかに高カルシウム血症を示唆するような所見はないので、これにつきましても偶発的なものと考えております。

ただ、少なくとも有意差がついたということは事実なので、はっきりした答えにはなら

ないのですが、個人的には両方とも偶発的かと思います。

○長尾専門委員 質問してよろしいですか。

○三森座長 どうぞ。

○長尾専門委員 リンパ性白血病と悪性リンパ腫を合計した場合の発生頻度が上がっているのはどういうことなのですか。

○吉田専門委員 MCLを足したからです。

○三森座長 MCLの単核細胞性白血病も含めると、そういう形になるということです。

○長尾専門委員 わかりました。

○三森座長 渋谷先生、いかがですか。

○渋谷専門委員 私もMCL白血病については、吉田先生と同じ意見になりました。

あと、褐色細胞腫について追加です。過形成病変が伴ってきていないということですから、やはりどちらかという、ばらつきの中で強く出てしまったという印象です。

○三森座長 小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 同じ意見です。ラットに特異的な変化と思っております。

○三森座長 そうしますと、単核細胞性白血病は、F344ラットには自然発生するものであって、用量依存性の増加もないということですね。

それと、副腎髄質の褐色細胞腫ももともと対照群の雄によく自然発生する病変であるということで、前がん病変とみなす過形成の病変の有意な増加が最高用量群で認められていないことから、明らかな発がん性を示すという結論は出せないということでしょうか。

そうしますと、そのような文章を、9ページの真ん中に「NTPでは」と書いてありますが、本調査会ではこういう理由で発がん性はないと結論したという文章を入れざるを得ないのではないかと思います。いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 では、その文章を病理の専門の先生方三人でお考えいただいて、文章を作成していただけますか。よろしくお願いします。

どうぞ。

○長尾専門委員 「これらを合計した」という前にピリオドがあって、これだと「これらの合計」の内容が単核性白血病を入れると読めないで、このところをわかるように直してください。

○三森座長 「これら」というのを、単核性白血病とリンパ性白血病、悪性リンパ腫を含めたという文面になるようにする。これも御専門の先生方、修文をよろしくお願いいたします。

ます。

ほかにございますか。

どうぞ。

○小川専門委員 これもマイナーなことになるのですが、前胃の所見で、hyperkeratosis が角質増殖という言葉になっているのですが、角化亢進という言葉の方がよろしいかと思っています。

それと、acanthosis も表皮というと皮膚になってしまうので、粘膜の肥厚という言い方がよいと思うのです。

菌の感染も、Fungal Infection になっておりますので、真菌の感染と明記された方がよいと思います。

8 ページの下から 5 行目と、9 ページの 15 行目ぐらい、甲状腺の所見の 2 行上になります。

○三森座長 よろしいですか。8 ページの下から 6 行目ぐらいから同じような表現がありますね。角質増殖、表皮肥厚というところがあります。これはマウスの 2 年間の発がん性試験です。

9 ページの第 3 パラグラフの真ん中ぐらいでしょうか。第 2 パラグラフの「甲状腺 C 細胞過形成の増加が」の上に、やはり「前胃の角質増殖」とか「表皮肥厚」という言葉がありますので、それを「角化亢進」、「表皮肥厚」は「粘膜肥厚」と変えるべきであるということです。この辺については、小川先生、後で事務局に修文をお渡しください。

このようなことから、当調査会として発がん性はあるとはみなさないということで進めさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

ほかに何かございますか。なければ、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 次、9 ページ「繁殖毒性試験及び催奇形性試験」に入ります。

これにつきましては、修文が入っておりますので、修文案を見て御説明させていただこうと思います。2 ページ目の真ん中になります。

まず「マウスを用いた催奇形性試験」です。

マウスを用いて腹腔内（0、500、1,000、2,000、3,000、5,000 mg/kg 体重/日）投与における試験を行っております。被験物質の投与は、妊娠 8～13 日に実施しております、19 日目に剖検しております。

母動物の体重増加の減少傾向が認められておりまして、妊娠 19 日には全投与群が低値を示しております。

後期吸収胚は 3,000 mg 以上投与群で高値であった。雄胎児体重は 1,000 mg 以上投与群で低値が認められております。

胎児の形態学的検査では、2,000 mg 以上投与群で骨格変異を有する胎児の頻度に高値が見られたが、奇形の発生率に有意差は認められなかったとされています。

本試験において、催奇形性は認められなかったとされております。

「ラットを用いた催奇形性試験」です。

ラットを用いて腹腔内に 0、500、1,000、2,000、2,500、2,700、2,800、2,900、3,000、5,000 mg/kg 体重/ 日を投与しております。被験物質の投与は、妊娠 10～15 日までの間行いまして、21 日目に剖検しております。

試験期間中に 2,700 mg 投与群で 1 匹、1,500 mg 投与群で 4 匹の死亡。母動物の体重増加量は 1,000 mg 以上投与群で有意に低かったとされております。

死亡胚の発生率は 2,000 mg 以上投与群で高値を示し、5,000 mg では生存胎児は得られなかった。胎児体重は 1,000 mg 以上投与群において低値であったとされております。

胎児の形態学的検査では、2,000 mg 以上投与群では胸骨分節未骨化の頻度が上昇しておりまして、2,800 mg 以上投与群で指趾異常が観察され、3,000 mg 投与群の指趾異常を有する胎児の発生頻度は対照群に比べて高いということでした。

この催奇形性試験において、高投与群で胎児に指趾異常が認められたということで、高投与量でのラット胎児に及ぼす影響を明らかにすべく、追加試験が実施されております。

ラットを用いた腹腔内試験で 2,000、2,800、2,900 mg/kg 体重/ 日の投与における試験が行われております。被験物質の投与は、妊娠 9～14 日まで実施しております。

母動物に下痢、子宮出血、体重増加の低値が認められておりますが、死亡例はございませんでした。

2,700 mg 投与群では、7/20、2,800 mg 投与群では 5/19、2,900 mg 投与群では 12/23 で胎児を得ることはできなかったとされております。胎児が得られた母動物については、胚死亡率には差は認められなかったとされております。胎児体重は、いずれも低値が認められております。

胎児の形態学的検査におきましては、2,800、2,900 mg 投与群で胸骨核骨化遅延の頻度は高かったとされております。また、2,900 mg 投与群で指趾異常を示す胎児の頻度が高かったとされております。

これらの結果から、ラットにおいては母体毒性の認められる高用量の投与で催奇形性を示すことは否定できなかったとされております。

「ウサギを用いた催奇形性試験」です。

ウサギに 400 mg/kg 体重のアンピシリンを静脈内投与した試験を実施しております。被験物質の投与は、妊娠 8～16 日に行って、29 日に剖検しております。

試験期間中、1 匹が流産しておりますが、その他母体への影響は特に認められておりません。

アンピシリン投与群におきましては、吸収胚の上昇が認められましたが、胎児体重に変化は認められませんでした。

胎児外表異常は認められず、骨格所見にも変化は見られなかったとされております。

ウサギにおいて催奇形性は認められなかったとされております。

マウス、ラット、ウサギの催奇形性試験につきましては、ラットでは母体毒性が認められ、高用量の投与時に指趾の奇形の発生率の増加が認められたものの、マウス、ウサギではいずれも催奇形性は認められていません。

世代繁殖試験、三節試験等の知見はありませんので、判断できるものは催奇形性の有無のみになるかと思います。

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、マウス、ウサギの催奇形性は陰性であるということです。ラットについては、母体毒性が認められる高用量暴露でのみ催奇形性は否定できないということでした。

この部分につきまして、コメントなど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。

どうぞ。

○寺本専門委員 催奇形性試験は、3 動物種で実施されているのですが、いずれも腹腔内投与、あるいは静脈内投与ですので、ラットの結果についても、あくまでも参考のデータということになるかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。ラットのデータについても参考データだということですので。

江馬先生、何かございますか。

○江馬専門委員 特にありませんが、この試験は古くて不備な点も多いのですが、ラットで母体が死ぬような大量投与をすれば、奇形が出る可能性があることは言えると思います。

○三森座長 発生毒性はよいですが、繁殖、生殖毒性についてはデータがないということですが、これについてはいかがでしょうか。なくても評価をすることは可能でしょうか。

○江馬専門委員 それは難しいと思います。あればあった方がよいし、そこは行政的な判断というか、こういうものでどういった資料が要求されているのかということになるかと思っています。

専門家として意見を聞かれたのであれば、データがない限り評価はできないということしか答えられないです。

○三森座長 事務局、いかがですか。

○増田課長補佐 科学的な見地から評価いただければよいと考えております。

○三森座長 もうこの時点で、すべて特許は切れているのですね。世界中で売られているということで、申請者はないということでしょうか。

○増田課長補佐 集められた資料が今回はこの限りです。これも一般的な論文からいろいろなものも含めて手に入れたものですので、なかなかこれ以上のものは集まらないのではないかと思います。

○三森座長 ということで、可能な限りデータを収集した上での記述であるということでもありますので、どこかに生殖、繁殖毒性試験のデータはないという文章を入れておかねばならないと思いますが、いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 では、入れていただくという方向性でお願いいたします。

○林専門委員 済みません、1つ質問です。

先ほど、津田先生がおっしゃった参考データというのは、私も参考データとは思いますが、ラットの場合に催奇形性を否定できないという文章が残っているわけです。したがって、そういう場合にも参考データというだけでよいのかどうかという気がちょっとしました。

先ほど、江馬先生もおっしゃったように、これは非常に高用量で、2,700、2,800、2,900という用量相関を見るにしては、スペーシングが狭過ぎるようなものでもあることも考えると、参考データとは言いながら、ここで催奇形性を否定することはできなかったという文章を残しておくべきなのかどうか。その辺が聞きたかったのです。

○三森座長 どうぞ。

○江馬専門委員 私も参考データとは思いますが、私が言う参考データというのは、A D Iを設定するための参考データです。A D Iを設定するための直接的なデータではないという意味で、参考データだと思います。

ただ、投与法が違っても評価できる項目はあると思いますので、この場合は経口でも大

量投与が可能であって、同じぐらい吸収されればこういう作用は出る可能性があることは言えると思います。

○三森座長 そうすると、「以上の結果より」で「この母体毒性の認められる高用量の投与で催奇形性を示すことは否定できなかった」という文章で終わるのか、「しかし、非常に高用量暴露で起こることであって、経口投与のデータではないので、あくまでも最終的な安全性評価においては参考データとした」という文章を入れるということでしょうか。

○江馬専門委員 それで結構だと思います。

○三森座長 では、済みませんが、その部分の修文を寺本先生と江馬先生でお願いできませんでしょうか。

○江馬専門委員 わかりました。

○三森座長 よろしくお願いします。

林先生、よろしいですか。

○林専門委員 それで結構です。

○三森座長 ありがとうございます。

事務局、次に進んでよろしいでしょうか。時間は大丈夫でしょうか。とにかく最後まで行きますでしょうか。

○増田課長補佐 あと 30 分ぐらいはできるところまでやっていただきたいと思います。

○三森座長 皆さんお集まりですので、できたら本日、最後まで審議しておいた方がよろしいかと思います。

○増田課長補佐 では、お願いします。

○三森座長 引き続き、お願いします。

○増田課長補佐 それでは、引き続き説明いたします。次は、11 ページ、遺伝毒性になります。

変異原性に関する入手可能な公表論文における各種 *in vitro*、*in vivo* の試験結果を表にまとめております。

AmeS 試験、前進突然変異試験、姉妹染色分体交換試験、染色体異常試験が実施されておりまして、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験では、1 つ不明瞭な結果が得られておりますが、すべて陰性です。

in vivo につきましては、ラット骨髄を用いた小核試験が実施されておりまして、陰性です。

下の文章です。*in vitro* の 1 試験で不明瞭な結果が報告されているほかは、すべて陰性と報告されている。

なお、この試験にはアンピシリン以外に 100U/mL のペニシリン G が含まれた培地が使用されており、手法に問題があると文献 9 で指摘されております。また、同じ Manjula らの論文におきましては、ヒト臨床においてリンパ球の染色体異常発生率が増加されたことに言及されているが、この出典は学位論文で詳細・根拠が確認できず、評価に資することはできなかったとされております。

アンピシリンはヒト及び動物用の医薬品として長い使用歴を持つが、生体における遺伝毒性はこれまで特に指摘されていないとされております。

以上です。

○三森座長 遺伝毒性試験についてです。入手した文献のほとんどは陰性であるというのですが、*in vitro* の 1 試験のみ、ヒト培養リンパ球において不明瞭なデータがあるということでございます。本調査会として、どのようにとりまとめたらよいのか、御意見をいただきたいと思います。

御専門の林先生、長尾先生からコメントいただけましたらお願いいたします。

長尾先生、お願いいたします。

○長尾専門委員 このヒトリンパ球の結果について、ここで不明瞭とまとめているのですが、これは陽性だと思います。

これは論文としてあまりよい論文ではなくて、同じような数値を扱っているのに、ある項目だけ有意差検定をしてあって、細胞あたりで見た方は有意差検定のデータが付いていないだけです。実際、私が t 検定をしてみますと、不思議なくらい簡単に大きな陽性に出るのです。したがって、これは陽性と報告されているのだと思います。

このペニシリン G は染色体異常を誘発する物質なのですが、それが培地に使われています。それをコントロールとして、それに比べて有意に増加しているというデータですので、ほかの人がそういう方法を使うのが賢明ではないと言っているのは、自分たちは陰性に出ている、こっちは陽性に出ている。その差を見るとペニシリン G を使っているかどうかだから、こういう理由だという自分たちのデータを正当に評価するために書かれただけのことであって、データを見る限りはそれが悪いとは私は読めませんでした。

ただ、*in vivo* では 3 及び 5 mg になっていますが、これは 3 及び 5 g/kg で陰性です。したがって、*in vitro* では陽性の報告もあるが、*in vivo* ではラットについては陰性であると思います。

もう一つ追加として、最後に評価しているところに、IARCの *Vicia faba* に対する遺伝毒性が書いてあって、後ろに書く場合はここにも書くことになったと思うので、それをここへ追加した方がよいと思います。

以上です。

○三森座長 2点あります。

長尾委員からは、染色体異常試験のヒト培養リンパ球の試験については、不明瞭ではなくて陽性とみなすべきであるということであって、しかし *in vivo* 試験においては陰性であると、総合的に評価するということでしょうか。

○長尾専門委員 はい。

○三森座長 もう一点は、16ページの「3. 食品健康影響評価について」で「遺伝毒性／発がん性について」というところがございます。ここで引用されている文章、IARCの記述については、11ページにも書くべきではないかということでしょうか。

○長尾専門委員 はい。

○三森座長 もう一人御専門の林先生がいらっしゃいますので、この点についても含めて御意見をいただけますか。

○林専門委員 ヒトリンパ球の文献8を陽性にするのは、別に構わないと思います。

文献9で、更に高用量まで実施して陰性の結果も報告されていますので、陽性であったとしても、それほど有意のものではないのかと思います。特に *in vivo* で陰性の結果が出ております。これも5gという現在のガイドラインから考えると、非常に高用量での試験ですので、この陰性というのはかなり信憑性があると思います。

100U/mLのペニシリンの件ですが、これは恐らくこの頃だとほとんどの試験で使われていたものだと思います。ストレプトマイシンとペニシリンを培地に添加して培養をしていた時代だと思いますので、ほとんどの試験では使われていたのではないかと思います。

あとは、私の考えとしては、最後の *Vicia faba* なのですが、ヒト健康影響の材料としてどれだけ使えるかというのは、非常に難しいところがあるし、試験型としても評価されていないものであるので、ここでこれだけすべての材料を使ったデータがきちっとあるので、あえて *Vicia faba* のデータは記載するまでもないのかなと思います。

○三森座長 16ページのIARCのモノグラフで *Vicia faba* を用いた試験についてですが、いかがいたしましょうか。

長尾先生としては、ここで書いてあるのであれば、11ページにそのデータも載せるべきであるということですね。

○長尾専門委員 *Vicia faba* で *in vivo* だろうと思うのです。

○林専門委員 ソラマメの根端を使った染色体を見ている話で、非常に古典的なものではあるのです。

○長尾専門委員 露草ですね。

○林専門委員 *Vicia faba* はソラマメです。

したがって、そういう意味では、ヒト健康影響の評価材料としてどれだけ使えるかという気はします。

○長尾専門委員 ですが、例えばドロソフィラなども、一応こういうデータがあると I A R C でも記載しているので、別にそれを削除しなくてもよいのではないかと思います。

○三森座長 2人でスプリットの状態ではいけませんので、このデータも記載するが、最終的に 11 ページの一番下のパラグラフに「しかし、*in vivo* では陰性ということであって、総合的に評価すると安全性に問題はない」というような文章を入れていただくというのはどうでしょうか。

○長尾専門委員 はい。

○林専門委員 了解しました。

○三森座長 では、恐れ入りますが、お二人で修文に御協力いただけますでしょうか。

○長尾専門委員 はい。

○林専門委員 はい。

○三森座長 では、事務局、そういう形で進めさせていただきたいと思います。

次に進んでよろしいでしょうか。

では、事務局お願いします。

○増田課長補佐 次は、12 ページ、一般薬理になります。

複数の試験が実施されておりますが、まず循環器系への作用です。

呼吸、血圧、心拍、心電図について試験しておりますが、いずれも特に被験物質投与における影響は認められなかったとされております。

次に、自律神経系の作用につきましては、カエル摘出心臓においては、 $1 \times 10^{-3} \sim 10^{-2}$ 、これは昔の論文なのか、単位が書いていないので、「g/mL？」と書かせていただいております。恐らくこの単位なのではないかということです。

モルモット摘出回腸では $1 \times 10^{-4} \sim 10^{-2}$ g/mL ? で用量依存的な抑制が認められた。

ウサギ摘出回腸では 10^{-6} g/mL ? の濃度で振幅の増加が認められたが、 $1 \times 10^{-4} \sim 10^{-3}$ g/mL ? では用量依存的な抑制が認められたとされております。

次、血管への作用につきましては、ウサギの摘出耳殻血管においては、 $1 \times 10^{-3} \sim 10^{-2}$ で用量依存的な血管拡張が認められた。血管透過性については $1 \sim 100 \mu\text{g/mL}$ で透過性の亢進が認められたとされております。

呼吸循環器系への作用につきましては、30、50 mg/kg 体重適用時に呼吸の軽度促迫、20、30、50 mg/kg 体重適用時に血圧下降が認められたが、いずれも回復したということでございます。

中枢神経への作用としまして、ウサギについて 0.5 mg/kg 体重では血圧はわずかに下降しております。

5 mg 適用時では、呼吸は一過性に促迫しまして、血圧は一過性に下降して、その後上昇しております。

運動性は、適用直後より強度の間代性けいれんを起こしまして、1 時間後に回復しております。

マウスについては、5.0 ～400 mg を脳内に適用しておりますが、 CD_{50} は 50 mg/kg 体重、 LD_{50} は 168.3 mg/kg 体重でございました。

運動性や一般症状は、5 ～50 mg 適用時では被刺激性の増大を認めまして、用量依存的に時間を要しましたが 20～70 分後には回復しております。

100 mg 適用時では、間代性けいれんを起こしまして、緩解しないまま死亡しております。

150 ～400 mg 適用時では、直後から間代性けいれんを起こして、10 分後に死亡しております。

これらが薬理試験でございます。

○三森座長 薬理試験が複数実施されておりますが、ここの項目につきまして、コメントをいただけませんか。

どうぞ。

○大野専門委員 こういう用量の単位が書かれていないような論文は、引用はできないのではないかと思います。mol だか、mg/kg だか、g/cc だか、その辺は全然わからない。

想像すれば、多分 g/mL で合っているのではないかと思います。

○三森座長 どうされますか。削除しますか。

○大野専門委員 この部分は、大して最終的な結論に影響するところではありませんので、クエスチョンマークで付いているところは削除した方がよろしいのではないかと思います。

単に、このクエスチョンマークを付けたままだと、最終的な報告書に書けないですし、どっちかに割切って書いて、間違いだったということになってもいけないですね。

○三森座長 そうしますと、自律神経系の作用と血管への作用はクエスチョンマークが付いていますので、削除になりますか。

○大野専門委員 それでよろしいと思います。

○三森座長 呼吸循環器系はよろしいですか。

○大野専門委員 資料番号 8-4 の呼吸循環器系は、投与経路がわかりません。ウサギについて実施したというのですが、用量は書いてありますが、投与経路が書いていないから、これもだめですね。

○三森座長 中枢神経系への作用はどうしますか。

○大野専門委員 中枢神経系への作用は、言葉を補足すればよろしいかと思います。

補足するところは、2行目で「0.5 mg/kg 体重では」は後の方にありますが、0.5 mg/kg 体重の大槽内投与である。脳室内投与です。

それから、6行目に「CD₅₀」と書いてありますが、これはこの論文の中で特に説明もしないで使ってしまったのです。データをよく見てみると、間代性けいれんを50%の動物に起こす用量なのです。したがって、CD₅₀の後に「(50%間代性けいれん誘発用量)」としていただければよろしいと思います。

○三森座長 ほかにございますか。

○大野専門委員 以上です。

○三森座長 そうしましたら「(6) 一般薬理試験」は、1番目の「循環器系への作用」はとどめておくということですね。

○大野専門委員 はい。

○三森座長 その次の「自律神経系への作用」「血管への作用」「呼吸循環器系への作用」は、削除ということです。

○大野専門委員 はい。

○三森座長 「中枢神経系への作用」については、大野専門委員が御指摘した箇所を修文するということになりますが、事務局はよろしいでしょうか。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 それでは、次の「(7) 微生物学的影響に関する特殊試験」に入ります。お願いします。

○増田課長補佐 次は、微生物学的影響になります。12ページの下から14ページまででございます。

アンピシリンのMICについて、複数の公表論文から表を作成しております。得られた

範囲で最も低いMIC50は、0.03 μ g/mL以下となっております。

また、そのほかにヒトにおける知見をまとめております。これにつきましては、本日、御欠席の嶋田専門委員からコメントをいただいて修文しております。

アンピシリンにつきまして、古くからヒト臨床で使用されており、一般的にヒトに対する毒性は低いとされているものの、副作用として骨髄の機能低下、顆粒球減少、肝炎、腎障害があり、腎障害についてはアンピシリンの排泄時の尿中に濃縮されるため、尿細管上皮に障害を起こす場合があるということでございます。

また、微生物学的影響としては、偽膜性大腸炎を起こす場合もあるということですが、これらは臨床用量のかなり高用量を用いた場合でありまして、最も懸念されるのは、やはりアレルギー反応でございます。EMA、JECFAでもペニシリン類として同様の評価がされておりまして、国内におきましても、ベンジルペニシリンにつきましては、30 μ g/人/日の摂取上限指標が設定されております。

薬剤耐性菌につきましては、ヒト医療上でも使用されておりますが、これは現在、別途諮問されておりまして、そちらで審議されることになります。

以上でございます。

○三森座長 微生物学的影響とヒトにおける知見について御説明がありました。

臨床用量では、骨髄とか肝臓、腎臓への影響と偽膜性大腸炎などの微生物学的な影響があるということですが、最も懸念されるのはペニシリンショックであるという御説明でございました。これらのことについて、コメントありましたらお願いいたします。

どうぞ。

○吉田専門委員 済みません、専門外なのですが、動物データで、例えば刺激性試験などのデータというのはないのでしょうか。

○三森座長 事務局どうですか。

○増田課長補佐 事務局で調べたところ、アンピシリンについてはなかったということです。

ただ、ほかのペニシリンについては、1つモルモットの論文があり、刺激性はないという結果だったということです。

○三森座長 よろしいですか。

○吉田専門委員 はい。

○三森座長 ほかにございますか。本日は、微生物学の専門家でいらっしゃいます、井上先生と嶋田先生が御欠席なのですが、今までの動物薬でこういう抗生物質、あるいは合成

抗菌剤の場合の微生物学的リスク評価については、微生物学的A D I を算定してきたと思うのですが、今回は 14 ページの一番下に「最も感受性が高い細菌」として、そこに幾つか載っておりますね。Clostridium perfringens でM I C₅₀の値は 0.03 μg/mL 以下であったという記載で止まっております。

これについて、微生物学的A D I を計算することが、J E C F A、あるいはV I C Hで実施されておりますが、その計算は可能でしょうか。事務局にお伺いいたします。

○増田課長補佐 これは以下なので、エンドポイントが出ていないのです。

○三森座長 出しようがない。

○増田課長補佐 出しようがないところはあると思います。

○三森座長 このままいって、最終的な食品健康影響評価にいった場合、先ほどからお話になっております、ヒトでの一番リスクとして考えなければいけないのは、ペニシリンショックというアレルギー性になりますね。1日の上限の摂取量がJ E C F Aでは 30 μg/人/日という値を出しておりますが、この値と今の微生物学的なA D I の値のどちらが低いのかは明確にしておかざるを得ないのではないかと思います。

○増田課長補佐 今、我々の方で単純に計算したところなのですが、式はJ E C F Aの式を用いております。

1つは、薬局方で尿中に80%排泄されるということで、糞中に移行するのが20%として計算した場合。これは 0.55 μg/kg 体重/日ということで、ヒト値にしますと 33 μg/ヒト/日ということです。

もう一つ、ボランティアデータによると、60%ほどが尿中に排泄されるということで、40%糞中に排泄されると計算いたしますと、0.275 μg/kg 体重/日で、ヒト値にしますと 16.5 μg/ヒト/日ということです。30 μg/ヒト/日より低い値になるということです。

○三森座長 そうしますと、エンドポイントとして、ベンジルペニシリンの1日上限摂取量の 30 μg よりも低い場合があるということですね。吸収率 60%ということで、40%が糞中に排泄されることになった場合には、16.5 μg/ヒトという値が算出されるわけですね。

そうすると、こちらの感受性が高いということになりますので、1日上限摂取量とするという議論になるかと思いますが、いかがでしょうか。

本日、専門家のお二人の先生はいらっしゃらないのですが、いかがいたしましょうか。次回に持ち越すという方向性にいたしましょうか。

○増田課長補佐 この内容につきましては、この表はいろいろな論文を集めて作成しております。それぞれで条件も違う部分があるので、必要があれば、嶋田先生、井上先生にも見ていただいた方がよいのかと思います。

○三森座長 そうしますと、議論を井上先生と嶋田先生にお伝えいただいて、ここについては次回御議論いただくということでしょうか。

J E C F Aでは 30 μ g で、これはほとんど世界共通の 1 日上限摂取量という形で、ペニシリン類という形で評価されていると思います。もし今回、この微生物学的な A D I の値から換算して、16.5 というものを使う場合には、かなり低い値になるということです。

したがって、それに伴い M R L も変わるということになりますので、かなりクリティカルな審議になるかと思いますが。このことについては次回に持ち越しということでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 では、そのようにさせていただきたいと思います。

あと、薬剤耐性菌についてという文章が一番上に載っています。「アンピシリンナトリウムは広くヒト臨床で使用されている」という記述だけで、耐性菌の発生の有無についての記述がないのですが、これについていかがですか。

○増田課長補佐 耐性菌については、16 ページに「アンピシリンナトリウムは広くヒト臨床で使用されている」ということで、食品健康影響評価の前の知見整理ではこういう書き方をしております、「食品健康影響評価」で別途検討しているという内容で、今までのものも書いていると思います。

○三森座長 ここで耐性菌発生の報告の有無についての文章は入れていませんでしたか。

○増田課長補佐 事実関係ということでこの記述をしており、ほかのものもそういう形で書いていたと思います。

また、もう一度確認はいたします。

○三森座長 これは、いずれ耐性菌のワーキンググループで評価されるということになりますね。

○増田課長補佐 別途検討されることになります。

○三森座長 わかりました。

では、16 ページ「3. 食品健康影響評価について」は、次回持ち越しということでしょうか。

○増田課長補佐 はい。次回よろしくお願いいたします。

○三森座長 では、そのようにさせていただきたいと思います。

時間が 16 時 20 分になります。

どうぞ。

○津田専門委員 三森先生がおっしゃったことなのですが、J E C F A が $30 \mu\text{g}$ を決めたのは、あくまでベンジルペニシリンです。

その根拠は、 $30 \mu\text{g}$ というのが安全だというわけではなくて、そのプラクティカルなポイントから決めているということだと思います。したがって、次回に審議するのでしたら、そこを考える必要がある。

ほかが検出限界を持ってやっている。この剤は、牛に注射して、最低でも 3 日間の休薬期間を持っている。その間には、すべて検出限界以下になっている。

ここで検出限界を規定しても、何の不都合がないということであったとして、我々としては 30 という数字に固執するのではなくて、J E C F A がやっているのは方法論です。要するに、このぐらい出るとか、例えば $0.6 \mu\text{g}$ をとった人でも、亜急性の指趾が出るとかということを書いた上で、多分ベンジルペニシリンの場合は、プラクティカルな意味でどうしても 30 にしなければいけない理由がほかにあった。

この場合には、もしそれ以下でもよいのであれば、30 にこだわることはないかと思います。

○三森座長 J E C F A の評価については、既にペニシリンアレルギーの患者にボランティアになっていただいて投与しています。この $30 \mu\text{g}$ の上の $45 \mu\text{g}/\text{人}$ では、明らかにアレルギー反応が誘発されているという記載は確かにあると思いますが、 $30 \mu\text{g}$ で完全になくなっているというわけではありません。

實際上、ここままであれば一応安全であろうということで、その辺の記述なのです。これは、あくまでもベンジルペニシリンです。

ベンジルペニシリンとアンピシリンというのは、非常に似通っているので、両方同じように考えて、ペニシリン類という形で評価するのも 1 つの方法かもしれませんが、津田専門委員としては、そこは違うものということもあるので、その $30 \mu\text{g}$ という J E C F A の評価に必ずしもこだわる必要はないのではないかという御意見ですね。

○津田専門委員 そうです。

考え方はわかりますが、これはあくまでもベンジルペニシリンのいろんな状況から考えた数字だろうと思います。

○三森座長 その辺のことも踏まえて、次回、本調査会で御議論いただくということによ

ろしいでしょうか。データはございませんので、アレルギー患者にボランティアになって
いただいて、アンピシリンを投与するということは、これからデータは出てこないと思
います。

このようなものに対して、どう評価していくかということです。ベンジルペニシリンの
データを流用して、そのまま J E C F A と同じ上限の摂取量という形でもっていく評価を
するのか、あるいは別の評価をするかという議論になるかと思います。

あとは微生物学的なリスク評価も残っておりますので、次回はかなりこの辺についての
議論をお願いしたいと思います。

時間がもう差し迫っておりますので、この後、非公開の会合がございますが、事務局ど
ういたしましょうか。

○増田課長補佐 では、16 時 30 分でよろしいでしょうか。

○三森座長 はい。

○増田課長補佐 16 時 30 分に、引き続きまして、非公開の審議をお願いしたいと思
います。よろしくお願いいたします。

○三森座長 では、16 時 30 分をめぐりに御着席をお願いしたいと思います。よろしくお願
いします。