

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会

第 8 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 8 月 29 日（金） 10:00 ～11:35

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（セファレキシン、フェノキシメチルペニシリン）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)

三森座長、井上専門委員、今井専門委員、津田専門委員、寺本専門委員、
頭金専門委員、能美専門委員

(食品安全委員会)

見上委員長、小泉委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、関谷課長補佐、田中評価専門官

5. 配布資料

資料 1 (案) 動物用医薬品評価書 セファレキシン

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書 フェノキシメチルペニシリン

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 おはようございます。ただいまから第 8 回動物用医薬品専門調査会確認評価部会を開催いたします。本日は皆様御出席でございます。

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8回動物用医薬品専門調査会確認評価部会議事次第」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。

○関谷課長補佐 それでは、資料の確認をさせていただきます。

本日の議事は、動物用医薬品2物質に関する食品健康影響評価になります。

まず資料ですが、本日の議事次第、委員名簿、座席表。

資料は1と2がございまして、資料1が「(案)動物用医薬品評価書 セファレキシン」。

資料2が「(案)動物用医薬品評価書 フェノキシメチルペニシリン」です。

それと、参考資料をお手元に配付させていただいております。

不足の資料等はございますか。

○三森座長 それでは、議事に入らせていただきます。「動物用医薬品(セファレキシン、フェノキシメチルペニシリン)に係る食品健康影響評価について」です。事務局から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、説明させていただきます。まずセファレキシンになります。資料1をご覧ください。

まず、御説明させていただく前に一言おわび申し上げます。この確認評価部会において、このセファレキシンに関して海外の評価書を基本として、この評価書(案)をつくっております。ただ、セファレキシンについては、国内でヒト用の医薬品として承認がございません。それから、動物用医薬品として、畜産用ではないのですが、イヌ用の医薬品の承認がありまして、その薬事申請の承認申請添付資料について、入手可能な資料の有無の確認が不足しておりました。これは事務局の不手際でございますが、現在、追加で確認をしております。

これは古い製剤ですので、なかなかデータがないということも聞いておりますが、追加のデータが出てくる可能性がございます。本日、こちらで御説明させていただく内容は、海外の評価機関での評価書に記載されている個別の試験についてということにさせていただきたいと思います。食品健康影響評価、毒性学的ADIの設定等については、追加資料が出てくる可能性がありますので、それを待って御審議いただきたいということです。微生物学的ADIの設定に関しては今回御審議いただけたらと思いますが、毒性学的な試験データについては大変申し訳ございませんが、個別の試験の内容に限って御審議をいただきたいということで御了解をいただければと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、資料 1 のセファレキシンについて御説明いたします。

まず、3 ページを御覧ください。「審議の経緯」でございます。

2005 年 11 月 29 日に、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準がこのセファレキシンに設定されております。2006 年 5 月 29 日から施行されて、2007 年 2 月 5 日に厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請を受けております。

セファレキシンについての概要でございますが、6 ページをお開きください。

「1. 用途」としては、抗菌剤でございます。

「2. 有効成分の一般名」は、セファレキシン。

「3. 化学名」「4. 分子式」「5. 分子量」、それから「6. 構造式」に関しては、ここに記載のとおりになっております。

「7. 使用目的及び使用状況等」ということで、24 行目からございます。

セファレキシンは、グラム陽性菌及びグラム陰性菌の両方に活性のある広域抗菌スペクトルを持つ第一世代セファロスポリンということで、殺菌作用は、細胞壁合成の阻害となります。

我が国では、先ほど御説明いたしましたように、ヒトの医薬品として承認がされております。また、動物用医薬品としては、畜産動物、食用動物には承認はありませんが、イヌ用の医薬品が承認されている状況です。

海外では、牛、羊及び豚のセファレキシン感受性感染症に対して、ここに記載の用量で、筋肉内投与のセファレキシンナトリウム製剤があります。また、泌乳牛の乳房炎の治療、子牛の感染症にはセファレキシン一水和物を筋肉内投与する注射剤。それから、セファレキシンベンザチンでは乾乳期用の乳房内投与剤があります。

細菌が持っておりますセファロスポリンに対する耐性の最も一般的な作用機序は β -ラクタマーゼによるセファロスポリンの不活化ということになります。

セファレキシンに関しましては、ポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準が設定されているということになります。

引き続きまして「II. 安全性に係る試験の概要」です。本評価書は、EMEA のレポートを基に毒性に関する主な知見を整理したということになります。

「1. 吸収・分布・代謝・排泄試験」で、様々な動物で多くの試験が実施されております。

7 ページの 18 行目、「(1) 薬物動態試験 (マウス、ラット、イヌ及びネコ)」です。

まず、マウスでの動態でございますが、経口投与後に放射活性の 90% が尿中に排泄され

たことが示されております。

ラットに関しては、経口投与後の生物学的利用率は90%とされております。

イヌに関しましては、これも経口投与でございますが、投与量の50%以上が投与後6時間に尿中の抗菌活性として回収されております。

また、ネコでも経口投与の試験が行われまして、ここに記載のとおりのパラメーターが算出されております。

それから、セファレキシンの経口投与後の最大の残留組織はマウス、ラット及びイヌで肝臓及び腎臓とされております。また、ラット及びイヌの乳汁中にも排泄されたことが示されております。

8ページに移ります。今度は「(2)薬物動態試験(牛)」が行われております。

まず、①が乾乳牛を用いた¹⁴C-標識セファレキシリンシナートの単回静脈内投与でございます。

それから、①～⑤が血中動態の試験となっております、それぞれ、C_{max}、T_{max}、AUC等が算出されております。

⑥と⑦で、乾乳牛と泌乳牛を用いて、尿中あるいは糞中への排泄の試験が行われております。

まず、⑥の単回静脈内投与の試験では、尿及び糞中に認められる主要な化合物は未変化体ということが記載されております。投与直後及びあるいは36時間後に採取されました尿中では、未変化体が78及び95%だったということでございます。

34行目の⑦ですが、泌乳牛を用いた試験ですが、これも¹⁴C-標識セファレキシリン水和物を用いまして、投与後72時間までに63%が尿中に、それから、6%が糞中に排泄されております。尿及び糞中で測定された放射活性のうち、それぞれ83及び59%以上で未変化体であったとしています。

9ページの3行目、「(3)薬物動態試験(豚、羊及びヒト)」になります。

まず豚でございますが、5日間の筋肉内投与試験が実施されておりました、それぞれパラメーターが算出されております。

羊でも筋肉内投与試験が行われております。

また、ヒトにおいては経口投与によるセファレキシンの生物学的利用率は高いとされておまして、単回経口投与、これは500mg/ヒトということですが、尿中から投与量の87%が未変化体として排泄されております。T_{max}、C_{max}、T_{1/2}はそれぞれ1時間、18μg/mL、0.7時間となっております、タンパク結合率は6～15%で、また胎盤を通過することがわか

っております。また、授乳中の母親に経口投与した場合にも、乳中からセファレキシンが排泄されていることが示されております。また、脳脊髄液中にはほとんど移行しないということが記載されております。

20行目で「(4)代謝試験(牛)」ですが、代謝についての詳細な研究は実施されていないとされています。

それから「(5)分布試験(牛)」です。牛の分布試験として、静脈内投与、乳房内投与、筋肉内投与がそれぞれ実施されております。

「①静脈内投与」に関しましては、¹⁴C-標識セファレキシンリシナートの単回静脈内投与ということで、腎臓、肝臓、皮下脂肪、腎臓周囲脂肪及び筋肉で投与3時間後にこれだけの濃度になっておりますが、48時間後にはそれぞれ低下して、腎臓周囲脂肪及び筋肉では定量限界未満となっております。

「②乳房内投与」ですが、こちらは¹⁴C-標識セファレキシン一水和物を使用しております。投与72時間後においては、平均放射活性濃度はそれぞれ、46、10、4及び6 μg当量/kgと測定されております。

10ページの「③筋肉内投与」でございます。これは¹⁴C-標識セファレキシンナトリウムの単回筋肉内投与試験が行われておりまして、投与4日後の肝臓、腎臓及び投与部位はそれぞれかなり高い、42、228及び2,575 μg当量/kgということですが、この時点においても、脂肪、筋肉及び乳房の放射活性は定量限界未満だったとされております。

次に、10ページの13行目から「(6)残留試験(牛、羊及び豚)」が行われております。

「①放射標識を用いた残留試験(牛及び乳汁)」です。

まず、牛でございます。これは¹⁴C-標識セファレキシンリシナートを単回静脈内投与しました。投与48時間後には、腎臓における放射活性の19%が未変化体から成り、他の組織における残留はごく微量で測定されていません。また、別の試験ですが、7 mg/kg体重の放射標識したセファレキシンナトリウムを単回筋肉内投与した場合には、わずかな放射活性が未変化体によるものとして検出されております

次に25行目でございます。泌乳牛を用いた¹⁴C-標識セファレキシン一水和物の乳房内投与試験です。これに関しましては、1回目の搾乳時に5,575 μg当量/kg検出されておりますが、6回目に52 μg当量/kgに低下しております。また、乳汁中の未変化体濃度は総放射活性の80~100%とされております。

cの試験は、泌乳牛を用いた¹⁴C-標識セファレキシンナトリウムの筋肉内投与試験です。

乳汁中の残留消失について検討されておりました、1回目搾乳時の74 μ g当量/kgから4回目搾乳時の10 μ g当量/kg、更には8回目には4 μ g当量/kg未満と減少したとされております。ただし、微生物学的定量法の場合は、残留濃度は検出されておられません。

続きまして、11ページに移ります。「②放射標識を用いない残留試験（牛及び乳汁）」でございます。

aの試験は、泌乳牛を用いてセファレキシナー水和物の乳房内投与ということで、最終投与4日後においては、乳房組織で79 μ g/kg、他の可食組織では定量限界未満あるいは定量限界に近い値にまで低下しております。ただ、最終投与9日後においても、かなりの量のセファレキシナーが乳房組織には検出されております。

13行目のbの試験ですが、反すう胃発達後の子牛を用いました一水和物の5日間連続筋肉内投与試験で、こちらは最終投与5日及び10日後におきまして微生物学的定量法の定量限界未満であったとされております。

cの反すう胃発達前の子牛を用いた筋肉内投与でございますが、これも最終投与7、14、21及び28日後の可食部組織において定量限界以上の残留は認められておられません。

それから、乾乳牛を用いたセファレキシナーナトリウム（油性製剤）の5日間筋肉内投与です。こちらは投与4日後で検出可能な残留はないという結果が出ています。

27行目で、泌乳牛を用いまして乳房内投与で乳汁中の残留消失について検討しております。投与期間中では乳汁中に最大で37,320 μ g/L検出されておりますが、13～15回目の搾乳時には10 μ g/L未満に減少することが示されております。

34行目からはセファレキシナー水和物の筋肉内投与試験ということで、生物学的検定法によって抗菌活性を見ておりますが、痕跡がわずかに認められたということです。これは投与前に採取した乳汁中でもこの痕跡が認められているので、投与によるものではないということが示されております。

12ページで「③残留試験（羊及び豚）」になります。

羊及び豚それぞれ3頭を用いましたセファレキシナーナトリウムの筋肉内投与試験で、これは10日後において検出可能な残留はなかったとされております。

また、別の試験において投与3日後の羊及び2日後の豚について検出可能な残留は認められなかったとされております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。事務局からセファレキシナーについての吸収・分布・代謝・排泄試験及び残留試験の説明がありましたが、これらの試験につきまして何かコ

メント・質問がありましたらお願いいたします。

どうぞ。

○津田専門委員 6 ページの 28 行目で「その結果、高い浸透圧のために溶菌される」は「高い細胞内浸透圧」の方がわかりやすいのではないですか。

○三森座長 「細胞内浸透圧」ですね。「高い浸透圧」に「細胞内」を入れる。

事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 ほかほかございますか。

頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 事前に私のコメントはすべて反映させていただいていますので、特に追加するコメントはないのですが、セファレキシンの薬物動態と残留性につきまして、様々な動物種で試験がされておりますので簡単にまとめます。経口投与された場合の生物学的利用率は高く、代謝はあまり受けないので、未変化体のままで主に尿中に排泄されるいわゆる腎排泄型の抗菌剤だと推定されます。

したがって、残留部位に関しましても、腎臓が主で、あとは肝臓に残留するというデータが示されております。乳汁中へも移行するようではありますが、搾乳回数に依存して乳汁中の残留量が減っているというデータが示されています。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。ほかほかよろしいでしょうか。

どうぞ。

○北條評価課長 質問させていただいてよろしいですか。11 ページの②の a の試験ですが、その 8 行目から 11 行目にかけて乳房組織の残留値が載っております。最終投与 4 日後において乳房組織では $79 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、最終投与 9 日後において、かなりの量 ($69 \mu\text{g}/\text{kg}$) が検出されたということです。ほかの組織などについては残留性がほとんどないのですが、乳房については、一般的に、このぐらい残留しているものなのではないでしょうか。

○三森座長 いかがでしょうか。

○頭金専門委員 乳房組織の脂肪に残留しやすい可能性が考えられますが、乳房以外の脂肪組織では検出限界以下という記載がありますので、この可能性は低いと思います。先ほど申し上げましたように、乳汁中への移行は搾乳回数に依存しております。このデータではどのぐらいの回数の搾乳をしたのかはわかりませんので、推測になりますが、搾乳の回数が乳房組織の残留量に影響しているのかもしれない。

○三森座長 よろしいでしょうか。

なければ、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、引き続き御説明させていただきます。

12 ページの 13 行目から「2. 急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ及びサル）」が実施されております。

マウスの急性経口 LD₅₀ に関しましては、ここに記載されています範囲でございます。ラットについても LD₅₀ が算定されております。

また、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、サルについても行われております。

マウス及びラットについては、非経口の LD₅₀ についても、ここに記載のとおりデータが算出されております。

26 行目から、マウスに認められる主要な影響は、多尿、脱水、眼瞼下垂、活動低下及び食欲不振であるとされております。マウスはラットよりも感受性が高いとされており、多尿はラットでも認められたが、マウスよりも高用量においてであることが示されております。

30 行目からは「3. 亜急性毒性試験」の結果です。

まず「(1) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）」。こちらはセファレキシンの一水和物を3か月間反復強制経口投与しております。

一番下の 37 行目ですが、160mg/kg 体重/日投与群において認められた影響が流涎、雌におけるヘモグロビン及びカリウム値、それから、雄における血中タンパクの変化ということなのですが、これに関して軽微なものであるということで、NOAEL に近いと考えられるが、最終的には NOAEL を設定することはできなかつたとされております。

13 ページの 5 行目「(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）」です。こちらもセファレキシシン一水和物を用いました試験になっておりますが、400 及び 1,000mg/kg 体重/日の投与群において血液生化学的検査値に軽微な影響が見られております。すべての投与群で流涎あるいは嘔吐が見られていますが、これは化合物の嫌な味に対する反応と考えると、NOAEL は 160mg/kg 体重/日と考えられたとされております。

次の「(3) 35日間及び6ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）」でございますが、こちらは飲水量の増加等が全投与群で認められております。したがって、NOAEL 等は算出されておられません。

20 行目で「(4) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）」。こちらは 400mg/kg 体重/日以上投与群において、腎毒性が認められたということなのですが、これも詳細な結

果が不足しているということで NOAEL は設定できなかつたとされております。

26 行目で「(5) 1 ヶ月間亜急性毒性試験(サル)」が実施されております。アカゲザルを用いておりますが、2 つの用量群とも下痢が認められております。これも詳細についての情報が乏しいということで、NOAEL は設定できなかつたという結論とされております。

32 行目から「4. 慢性毒性試験及び発がん性試験」です。

まず「(1) 380 日間慢性毒性試験(ラット)」が行われております。これはすべての投与群で血液学的影響が見られております。また、これも詳細についての情報があまりにも乏しいということで、NOAEL は設定できなかつたとされています。

14 ページに移ります。「(2) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)」で、こちらでも 200mg/kg 体重/日以上投与群で流涎が認められておりますが、これも詳細についての情報があまりにも乏しいということで、NOAEL の設定には至っておりません。

「(3) 発がん性試験」については実施されておりましたが、反復投与試験において前がん性変化は認められていないとされております。更に、セファレキシンの分子的な構造から問題となるところがないということで、発がん性試験は不要と考えられたという考察がされております。

以上です。

○三森座長 事務局から、毒性試験のうち、急性毒性から発がん性試験まで御説明がありましたが、これらの試験につきまして、何かコメントがありましたらお願いいたします。

どうぞ。

○津田専門委員 これもすごく細かいことで申し訳ないのですが、12 ページ「3. 亜急性毒性試験」の「(1) 3 ヶ月間亜急性毒性試験(ラット)」で「血液生化学的变化は腎臓及び(又は)副腎毒性及び(又は)飲水量の変化と関係があると考えられる」と記載してありますね。これは原文では「might be」となっていますので、「かもしれないと考えられた」、もしかしたらという感じだと思います。

○三森座長 「飲水量の変化と関係があるかもしれないと考えられた」ですね。

事務局、よろしいですか。37 行目です

○関谷課長補佐 はい。

○津田専門委員 それから、私は素人ですが、先ほどの「どうして乳房に多いか」という質問のことですが、この 69 μ g/kg という量はほとんど検出限界、定量限界ですね。この原文では significant という量なので、もしかしたら、ほかは定量限界だったが、乳房においては有意な値が検出されたということではないのでしょうか。「かなりの」と翻訳して

あるので、多いというように読んでしまったのではないのでしょうか。

○三森座長 参考資料の何ページになりますか。

○津田専門委員 ごめんなさい、先ほどの 11 ページです。

○三森座長 原文は EMEA の評価書ですね。

○津田専門委員 そちらは、英語で「significant amount」になっています。

それを見ると、上で $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ がほとんど定量限界、その次が定量限界の $60 \mu\text{g}/\text{kg}$ ですから、 $69 \mu\text{g}/\text{kg}$ は「かなりの」と言えないと思います。

○三森座長 「significant amount」ということですね。

○津田専門委員 したがって、実施してみて有意差が出たからこう記載したという意味ではないかという気がするのです。

○関谷課長補佐 「significant」を、事務局でも「かなりの」と訳してしまっているのですが、そこが適切でなかったかもしれません。もし適切な言葉がございましたらそのように修正したいと思います。

○津田専門委員 有意な値が検出されたでよいと思いますが、違いますか。

○頭金専門委員 ただいま原文を見まして、検出限界に近い値ではあるが、検出はきちんとされましたというような意味と私も理解いたしました。

○三森座長 そうすると「かなりの」は「有意な」でよいですね。

ほかはございますか。毒性試験の発がん性までですが、どうぞ。

○今井専門委員 毒性試験全体について、もう一度振り返りますと、今まで説明された毒性試験はいずれも EMEA の評価書を基に作成されております。すべて原文に忠実であります。例えば 12 ページの「2. 急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ及びサル）」、15 行目からの文章ですが、日本語としては若干違和感がある記載があります。といいますのは、通常、 LD_{50} は $1,600 \sim 6,200\text{mg}/\text{kg}$ 体重以上というような記載は日本語ではあまり見られないと思います。ただ、原文を読みますと、恐らく複数の急性毒性試験のデータを合わせると、 $1,600\text{mg}/\text{kg}$ 体重という値のものもあれば、 $6,200\text{mg}/\text{kg}$ 体重を超えるというものもあるということで、こういう記載になっていると理解しております。

したがって、補足の文章を入れると憶測の部分が入ってしまいますので、このまま事務局案どおりでよいのではないかと考え、特にコメントはさせていただいておりません。

急性毒性試験に関しては以上です。

次に、13 ページの「3. 亜急性毒性試験」についてですが、20 行目の「(4) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）」は、前にありました(1)(2)の3ヶ月間亜急性

毒性試験と重複しておりますので必要ないかとも思いましたが、23行目の「腎毒性が認められた」という記載は（１）（２）にはございませんので、そのまま（４）も残した方がよいのではないかと考えております。

最後ですが、全体的に見まして NOAEL が求められていない、あるいは詳細なデータがないので判断できないという結論になっている試験が目立つことになっております。ただ、後ほど出てまいります生殖発生毒性試験の中で、100mg/kg という LOAEL の記載がありまして、それが最終的には一番低い値になるわけです。亜急性毒性試験あるいは慢性毒性試験を見まして、全体的に 100mg/kg という値を大きく下回ることを示唆するようなデータはないので、亜急性毒性試験、慢性毒性試験に関しては、これで特に大きな問題はないのではないかと考えております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。ほかはございますか。

なければ、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 14 ページの 13 行目から「5. 生殖発生毒性試験」です。

まず「（１）二世世代繁殖毒性試験（ラット）」では、セファレキシニー水和物を用いております。これに関しましては、親動物に対する毒性影響が全投与群で認められたとされております。F₁ 世代の 500mg/kg 体重/日投与群の雌及び 1,000mg/kg 体重/日投与群の雌において受胎率の低下が見られております。親動物の一般毒性的影響に関しまして、LOAEL は 250mg/kg 体重/日であると考えられたとされております。

26 行目の「（２）催奇形性試験（マウス）」で、4 種類の試験が実施されております。

まず、セファレキシニー水和物の強制経口投与試験ということで、詳細は記載してございませんが、催奇形性試験の中で母体毒性及び胎児毒性が認められ、NOAEL は 200mg/kg 体重/日であると考えられたとされています。

2 つ目の試験におきましても「母体毒性及び胎児毒性は 800mg/kg 体重/日以上投与群で認められ」ということで、詳細な記載はないのですが、NOAEL は 400mg/kg 体重/日とされております。

3 つ目の試験に関しては、100 及び 800mg/kg 体重/日、2 用量で行われておりますが、「両投与群において母動物及び生後の児動物の体重及び臓器重量に用量相関的な影響が認められ」ということで、100mg/kg 体重/日が LOAEL であったと考えられたとされております。

また、15 ページの 4 行目からの別の試験において、250 及び 500mg/kg 体重/日を投与し

たマウスを用いた催奇形性試験で、いずれも影響はなかったという試験もございます。

これらの結果から、マウスにおける母動物、胎児、生後の児動物に対する毒性影響が認められ、LOAELは100mg/kg体重/日で、催奇形性については認められなかったとされております。

11行目からは「(3) 催奇形性試験(ラット)」でございます。

ラットでは3つ試験が行われておりまして、まず1つ目の試験では、全投与群において母動物への毒性影響がみられた。

2つ目の試験においては、これも2用量で行っていきまして、両投与群で毒性影響が認められたとされています。

また、3つ目の試験においても、いずれの投与群においても投与による影響は認められておりません。

これらの結果から判断しまして、ラットにおけるNOAELは、3つ目の試験の250mg/kg体重/日と考えられたとされています。催奇形性については認められなかったとされております。

「(4) 催奇形性試験(ウサギ)」が25行目から記載されております。試験の100及び200mg/kg体重/日投与群において母体毒性が認められたかどうか明らかにされていないということで、NOAELを決定することができなかつたとされておりますが、催奇形性については認められなかったとされています。

15ページの34行目から「6. 遺伝毒性試験」について記載されております。*in vitro*及び*in vivo*の試験の結果が16ページの表1、表2にまとめられております。

*in vitro*の染色体異常試験では陽性が出ておりますが、*in vitro*の復帰突然変異試験、点突然変異試験及び*in vivo*の小核試験は陰性であることから、セファレキシンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断されたとしております。

続きまして「7. 微生物学的影響に関する試験」です。

抗菌性物質ということで、まず9行目から「(1) *in vitro*のMICに関する知見」ということで、ヒトの腸内細菌叢の代表的な10属の細菌についてMICが検討されておりまして、MIC₅₀の幾何平均値は4.9 µg/mLと推測されるという結論が出ております。

21行目からは、こちらは食品安全委員会の平成18年度食品安全確保総合調査で調査を実施した結果でございますが、表3にまとめられております。

ヒト臨床分離株等に対するセファレキシンの約 5×10^6 CFU/spotにおけるMICが調べられておりまして、この表から最も低いMIC₅₀が報告されているのが *Bifidobacterium* sp.

ということで、これが $0.5 \mu\text{g/mL}$ になりますので、そこから MICcalc を算出して、 0.002444mg/mL という値が算出されております。

次に、17 ページの 10 行目「8. その他」です。

まず「(1) 薬力学試験」として、実験動物における薬力学的な作用を見ております。経口用量で 30mg/kg 体重で鎮静、弛緩作用等が出ておりますが、短時間の影響であった。100 あるいは 300mg/kg 体重では、その持続時間と影響が認められる動物数の用量依存的な増加が認められたとされております。

18 ページ「(2) 投与経路に対する耐容性について」として、牛、羊及び豚における筋肉内投与の耐用性、牛の乳房内投与の耐用性をみた試験がございます。この結果としては局所炎症が認められたということ。それから、肉眼で確認できる程度の投与部位におけるセファレキシナトリウム油性製剤の停留であったとしております。

10 行目「(3) 免疫毒性」については、知見はないということですが、反復投与試験において免疫学的な影響は認められておりません。セファロsporin の一般的なアナフィラキシー反応はまれであり、ペニシリン類に対する交差過敏症は患者の 5% 未満に生じるとされております。

15 行目「(4) ヒトにおける知見」ということで、セファレキシシンが成人には $1 \sim 4\text{g}$ /ヒト/日、子どもには $25 \sim 50\text{mg/kg}$ 体重/日という経口用量で使用されています。主な副作用については 3~6% の非常に少数の患者に認められているということですが、最も一般的なものは胃腸管反応（下痢）及び過敏症（皮膚の発疹及び掻痒）ということがございます。

以上です。

○三森座長 事務局から生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、微生物学的影響に関する試験及びその他について説明がありましたが、まず生殖発生毒性試験について何かコメントがありましたらお願いいたします。

どうぞ。

○寺本専門委員 少し修文させていただきましたので、補足をさせていただきます。

まず「(1) 二世世代繁殖毒性試験（ラット）」からですが、14 ページの 15 行目「（セファレキシシンとして）」を二重線で消しました。これは原文では「as monohydrate」というように記載されていますので、セファレキシシンではなくてセファレキシシン一水和物としてということだと思えます。そう考えると、括弧の外に「セファレキシシン一水和物の強制経口投与」と記載されていますが、括弧内には何も記載しなくてよいのではないのかと思

い、これを削除させていただきました。このことは一般毒性の亜急性毒性試験なども同じではないのかと思いますので、表現方式を合わせていただければと思います。

○関谷課長補佐 わかりました。

○寺本専門委員 この二世代繁殖については23～24行目に結論が記載されていますが、EMAの評価書では生殖毒性のみに着目をして、500mg/kg体重/日から影響が出るので250mg/kg体重/日がNOAELだという結論ですが、250mg/kg体重/日で親動物に対しての毒性影響が出ており紛らわしくなりますので、ここでの結論は「親動物の一般毒性的影響に関して250mg/kg体重/日はLOAELである」といたしました。

催奇形性試験は、事務局から説明がありましたように、マウス、ラット、ウサギの3動物種で行われていまして、いずれも催奇形性に関しては認められないという結論でございます。

それで、感受性はマウスが一番高いようです。14ページの36行目から15ページの2行目にかけての試験で一番感受性が高く出まして、100mg/kg体重/日で毒性影響があるということで、100mg/kg体重/日をLOAELとしております。このデータが毒性試験に関してのADIを設定するときの根拠になっているということでございます。

15ページの「(3) 催奇形性試験(ラット)」ですが、これにつきましては3つの試験が実施されていますので、それぞれ別の試験ということがわかるように、ほかの表記と同じよう改行して区別していただきたいと思います。15行目と16行目の間、18行目と19行目の間、それから、20行目と21行目の間を改行していただきたいと思います。

それから、ここの21～23行目に結論が記載されていますが、これは1番目の試験で300mg/kg体重/日が一番下の用量で、これは影響が出ております。19行目の3番目の試験では、250mg/kg体重/日、500mg/kg体重/日ともに影響がないということですので、総合すると、NOAELは250mg/kg体重/日となると思います。

25行目からの「(4) 催奇形性試験(ウサギ)」ですが、この結論は29～31行目の「NOAELを決定することはできなかった」で、EMAの評価書にもこのように記載されています。これは多分、推測ですが、400mg/kg体重/日から母動物の死亡がいきなり起きて、600mg/kg体重/日以上になると流産も起きてくるということなので、この下の200mg/kg体重/日や100mg/kg体重/日については、例えば摂餌量や体重増加抑制など、そういうことはなかったのかということが明らかにされていないことからNOAELを決められないとされたのかなと思います。

通常、ウサギの摂餌量や体重の増加量は非常に変動が大きいということと、有意差を得

られるということが割と少なく、鋭敏なパラメーターとは考えられませんので、恐らく、ここの試験でも 100mg/kg 体重/日と 200mg/kg 体重/日は動かなかったのではないのかというように想像しております。オリジナルの報告書に当たることができませんので、ここの分については EMEA の評価書のとおりにしております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。生殖発生毒性で、ほかにございませんでしょうか。どうぞ。

○津田専門委員 これも語句ですが、14 ページの「(2) 催奇形性試験 (マウス)」に「母体毒性 (摂餌量及び体重減少) 及び胎児毒性 (体重減少) が認められ NOAEL は 200mg/kg 体重/日であると考えられた」と記載してありますが、200mg/kg 体重/日では影響が認められないので「を基に」とした方がよいのではないかと思います。ついでに「催奇形性は認められなかった」と入れた方がよいのではないのでしょうか。

○寺本専門委員 これは 4 つの試験の総括として、15 ページの 7 行目からの結論でまとめて記載したものです。

○津田専門委員 そうですか。ここにわざわざ記載してあったので、記載しておいてもよいかと思ったのですが、わかりました。

でも、ここは「を基に」がよいですね。

○三森座長 そうすると、14 ページの 29 行目ですか。

○津田専門委員 そうです。14 ページの 29 行目の「母体毒性を基に NOAEL は 200mg/kg 体重/日であると考えられた」。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○津田専門委員 あと、15 ページで 7 行目「これらの結果から、マウスにおいて」で、毒性は 1,200mg/kg 体重/日でというのは要らないですか。

ここで記載してあるのは「Overall, it was concluded that in rats and mice cefalexin was not teratogenic up to doses of at least 400 mg/kg bw/day in mice and 1200 mg/kg bw/day in rats」。1,200mg/kg 体重/日がラットで、400mg/kg 体重/日がマウスですね。これは記載しなくてよいのですか。

○寺本専門委員 400mg/kg 体重/日を記載してしまうと、かえって紛らわしいのではないかと思います。100mg/kg 体重/日でも影響が認められているので、100mg/kg 体重/日を LOAEL にしています。

○津田専門委員 わかりました。

○三森座長 ほかはございますか。

なければ、遺伝毒性試験に入りたいと思いますが、能美先生、何かコメントはございますか。

○能美専門委員 いえ、この評価書（案）のとおりで結構だと思います。格別、コメントはございません。

○三森座長 ありがとうございます。

「7. 微生物学的影響に関する試験」、16 ページの 8 行目からですが、ここについてコメントはございますか。

どうぞ。

○井上専門委員 16 ページの 10 行目から数行、菌種の後ろに「spp.」と出ていますね。ところが、次のページを御覧いただきますと、これは多分、国内のデータだと思うのですが、ここは全部「sp.」になっているのです。したがって、これはどちらかに統一するか、あるいは全然、文献の出典が違うから、このままにしてしまうか、どちらかだと思うのです。

○三森座長 事務局、いかがですか。

○関谷課長補佐 出典が違いまして「spp.」は EMEA の評価書でこのような記載になっておりまして、(2) の「sp.」は食品安全委員会で行った報告書に基づいて「sp.」とさせていただいています。

○三森座長 出典が違うということですか。統一はできないのですか。

○井上専門委員 できないと思います。オリジナルがそうなっていますからね。

○三森座長 出典どおりということではよろしいですか。

○猿田評価調整官 出典が異なってもやはり 1 つの評価書になりますので、ほかの部会では統一していますから、持ち帰ってやりますが、やはりこれで出ていくとおかしいと思います。あと、御指摘になかったのですが、上の表 1 の「*Salmonella*.」もおかしいので、そこは事務局で整理して直します。

○三森座長 どうぞ。

○井上専門委員 ついでに、ずっと前に戻りまして、これは細かいことなのですが、7 ページの 9 行目で「コードされているようである」とありますね。

○三森座長 9 行目の「β-ラクタマーゼは染色体とプラスミド両方にコードされているようである」。

○井上専門委員 プラスミドにコードされているものを使っていますので「ようである」

は削除してしまった方がよいと思うのです。

○三森座長 推量は要らないということですね。「コードされている」。

○井上専門委員 それから、その前の「不活性化」という言葉は、さきほど、事務局は「不活化」と言いましたが「性」はやはり削除してしまった方がよいだろうと思います。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 ありがとうございます。

ほかは、この「7. 微生物学的影響に関する試験」は、井上先生、何かございますか。よろしいでしょうか。

○井上専門委員 特にございません。

○三森座長 17 ページの 10 行目の「8. その他」ですが、ここについて何かございますか。

どうぞ。

○津田専門委員 これは物凄く細かい点ですが、18 ページの「(3) 免疫毒性」の 13 行目で「5%未満に生じる」は「5%未満である」。その方がよいのではないですか。

○三森座長 「未満である」ですね。

○津田専門委員 はい。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 ほかになければ、事務局、引き続き資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、冒頭に申し上げましたように、毒性学的 ADI につきましては追加の資料が提出される可能性もあるので、今日は御審議いただかないということで、19 ページの 2 行目の「2. 微生物学的 ADI について」を御説明させていただきたいと思いません。

EMEA の評価では、こちらの CVMP の算出式によりまして、微生物学的な ADI が算出されております。具体的には、糞便塊 150mL、腸内細菌叢が暴露される分画として 0.15、ヒトの体重に 60kg を適用しまして、0.054mg/kg 体重/日という値を算出しております。

一方、VICH ガイドラインに基づいた算出方法を採用すると、24 行目から、MICcalc が 0.002444mg/mL、結腸内容物が 220g、細菌が暴露される分画に 15%、ヒト体重として 60kg ということで算出しますと、0.060mg/kg 体重/日というデータが出ております。

どちらを採用するかということになるわけですが「微生物学的 ADI については、現時点において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適切と考えられ

る」という案にしております。

この先は毒性学的 ADI についての御審議をいただいてからということになりますので、今日の御審議はここまでということで御了解いただければと思います。

以上です。

○三森座長 そうしますと、事務局、CVMP の算出式で計算された微生物学的 ADI と、VICH の ADI と、どちらを採るかという議論はしなくてよろしいのですね。

○関谷課長補佐 そこまでは御審議していただければと思います。済みません。

○三森座長 それでは、そこについて御議論いただきたいということです。

○関谷課長補佐 低いものを採るとすれば、CVMP が若干低くなっております。

○三森座長 今まで、確認評価部会、それに専門調査会でも国際的コンセンサスが得られている VICH の算出式を用いて計算してきているということですので、井上先生、こちらでよろしいですか。

○井上専門委員 こちらで結構だと思います。

○三森座長 それでは、0.060mg/kg 体重/日という微生物学的 ADI を採るということです。

あと、残りですが、毒性学的な ADI については、現在、資料を要求しておりまして、ヒト用の医薬品等のデータが提出される可能性があるということですので、そのデータが出次第、また御審議いただくことになりますので、事務局はデータを十分そろえた上で審議に臨むように留意していただきたいと思います。

○関谷課長補佐 大変申し訳ございません。今後、資料の収集に十分留意いたしまして評価書案を作成したいと考えておりますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 それでは、事務局、次の資料の説明をお願いいたします。

どうぞ。

○津田専門委員 1つ教えていただいてよろしいですか。19 ページの 14 行目で MICcalc の係数の説明ですが「 β -ラクタマーゼ産生について不明確であることから、微生物濃度への影響を考慮して2とする」。文章がよくわからないのですが、これは単に微生物の密度の影響を考慮して、密度で MIC が大きく変わっていたので2をかけたということではないのでしょうか。

○井上専門委員 これは MIC を調べた菌株の β -ラクタマーゼ産生かどうかは、恐らく見えない可能性があると思うのです。

○津田専門委員 原文ですと、「to account for the effect of bacterial density」と記載されていますが。

- 井上専門委員 しかし、酵素を出していると菌数によって MIC が物凄くぶれるのです。
- 津田専門委員 それでは、この表現でよいのですか。
- 井上専門委員 これでよいと思います。菌数の量は酵素の量に全部直結していきますからね。ところが、実際は酵素を見ていません。
- 津田専門委員 そうですね。報告されていない。「不明確であることから」でよいのですね。
- 三森座長 津田先生、よろしいですか。
- 津田専門委員 はい。
- 三森座長 ほかになければ、次の資料の説明をお願いいたします。
- 関谷課長補佐 それでは、資料 2 の「(案) 動物用医薬品評価書 フェノキシメチルペニシリン」の説明をさせていただきます。

まず、2 ページを御覧ください。「審議の経緯」が上にあります。

こちら、2005 年の 11 月 29 日にポジティブリスト制度の導入に伴う食品衛生法に基づいた告示が出ておりまして、2006 年 5 月 29 日から施行されている。その状況の中で、2007 年 5 月 22 日に厚生労働大臣より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ったものでございます。

続きまして、5 ページをお開きください。「I. 評価対象動物用医薬品の概要」です。

「1. 用途」は、こちら抗生物質、抗菌剤になります。

「2. 一般名」はフェノキシメチルペニシリン。別名としてペニシリン V という名前になっております。

「3. 化学名」「4. 分子式」「5. 分子量」「6. 構造式」については、ここに記載のとおりとなっております。

「7. 使用目的および使用状況等」で、フェノキシメチルペニシリンにつきましては β -ラクタム系抗生物質。

作用機序は、ペプチドグリカン細胞壁の合成阻害ということでございます。

抗菌スペクトルを含め、ベンジルペニシリンと性質が共通しているとされております。グラム陽性好気性菌及びグラム陽性嫌気性菌に対して強い活性を示すということですが、グラム陰性菌については、ほとんど影響を及ぼさない。 β -ラクタム環が破壊されると抗菌活性は失われるということで、ベンジルペニシリン同様ペニシリナーゼ/ β -ラクタマーゼにより分解されやすいということでございます。

我が国においては、このフェノキシメチルペニシリンを含有する動物用医薬品は、承認

されておらず、ヒト用医薬品についても承認されていません。

海外では、このカリウム塩が認可されておりまして、豚の10%経口用粉剤ということで、連鎖球菌性髄膜炎、その他、ここに記載の感染症の治療等に用いられるということでございます。製剤としては、飼料1kgに対して有効成分として200mgの割合で添加するという用法になっております。

また、鶏への適用としてクロストリジウム腸炎の治療ということで飲水投与の適用がございます。ただし、産卵鶏については使用対象とはされておりません。

フェノキシメチルペニシリンは、ヒト用医薬品としても海外で数十年の間広く使用されているということでございます。投与量としましては、こちらに記載されているとおりの量でございます。一般的に耐容性はよいとされておりまして、一時的な吐き気や下痢、アレルギー反応が散見される。また、経口投与に関係した真のアナフィラキシー反応は非常にまれであるとされておりまして。

このフェノキシメチルペニシリンについては、ポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準が設定されております。

続きまして、6ページの22行目から「II. 安全性に係る知見の概要」ということで、本評価書は、EMEAのレポート、JECFAのレポート、食品安全委員会の評価書、それから、一般成書も含めて、科学的な知見を整理しております。

まず「1. 吸収・分布・代謝・排泄試験」ということで、フェノキシメチルペニシリンは酸による分解に対して比較的耐性があるということで、消化管からの吸収が高いということでございます。血漿中濃度はベンジルペニシリンの2～5倍になるということが記載されております。一旦吸収されますと、フェノキシメチルペニシリンの動態は本質的にはベンジルペニシリンと同様であるとされておりまして。

36行目で「(1) 豚」の試験がございます。フェノキシメチルペニシリンの2週間混餌投与試験が実施されております。

7ページですが、血清中の濃度を測定しています。最高濃度は、投与2時間後に0.1～0.175 μ g/mLの範囲で認められたとされています。

また、豚に14日間、経口投与をしておりますが、速やかに代謝され、8種類の代謝物の生成が認められたとされています。

組織中の放射活性の総放射活性に対する比率は、脂肪において最も低い。他の可食部位では32.5～58.1%の範囲であったとされています。残留の指標となるフェノキシメチルペニシリンにつきましては、肝臓及び腎臓における全抽出放射活性のそれぞれ12～13%であ

ったとされております。また、脂肪及び筋肉においては定量限界未満であったとされております。

16行目から子豚の、これも混餌投与の試験でございますが、最終投与の日の6頭中4頭の腎臓から検出されております。その他の時点及び組織からは検出されておられません。

続いて「(2) 鶏」の試験でございます。これは静脈内及び経口投与試験が行われております。

まず、静脈内投与後の血漿のCmaxは10mg/Lで、それぞれのパラメーターはこうなっております。経口投与後の血漿中濃度は、5時間以上にわたり0.1mg/Lを上回ったということで、経口投与後の吸収は良好とされております。吸収半減期は0.6時間、生物学的利用率は69%と算定されております。

また、鶏を使った放射性標識化合物を用いた経口投与の試験において、最終投与3、6、12、24時間後に可食組織の濃度を分析しております。

最終投与24時間後の平均濃度は、ここに記載のとおりでございますが、この試験で同定された唯一の化合物は親化合物であるフェノキシメチルペニシリンだったとされております。

また、8ページの10行目から、鶏を用いた放射性標識をしていないフェノキシメチルペニシリンの経口投与において、最終投与24～96時間の間にと殺をしておりますが、いずれの時点においても組織中の検出は25 μ g/kg未満とされております。

続きまして、15行目から「2. 毒性試験」ですが、フェノキシメチルペニシリンに関する急性毒性等の試験データが得られていないということが記載されております。しかし、動物やヒトに対する直接的なペニシリン類の毒性は極めて低いことが十分認められているということで、治療指数、これは脚注に「薬物の最大耐容量を最小治療量で除したもの」と記載しておりますが、100以上ということで、非アレルギー性の毒性影響（骨髄抑制等）については、極端に高用量を用いた場合にのみ認められているとされております。また、動物やヒトにおける非アレルギー性の急性毒性影響に関する報告が散見されますが、多くの場合はペニシリン類の製剤中の塩でありますプロカインあるいはカリウムの毒性影響であるとされているとしております。それから、ペニシリン類での催奇形性については報告されていない。また、遺伝毒性及び発がん性を示す可能性はないと考えられているという説明になっております。

27行目から「3. ヒトにおける知見」で、フェノキシメチルペニシリンの免疫毒性に関する試験は提出されているものがないのですが、ペニシリン類として、最もよく認められ

る顕著な悪影響としては過敏症ということで、ペニシリン類はヒトにおける薬物アレルギーの最も一般的な原因と考えられている。ペニシリン類の中にアレルギー反応を引き起こさない種類のものはないということが記載されております。すべてのペニシリン類は交差感作性及び交差反応性があると考えられているということが記載されております。種々の研究からペニシリン療法に伴うアレルギー反応の発生頻度は0.7~10%であるとされている。主要な副作用は急性のアナフィラキシー及び虚脱であるということで、ペニシリンで治療したヒトの0.015~0.04%にこの症状が発現すると考えられている。やや軽い過敏症反応につきましてはより一般的であるとされております。ペニシリンアレルギーの全体的な発生率としては3~10%と記載されております。

この類似しているベンジルペニシリンについては、1990年開催のJECFAにおいて、ペニシリンが残留した食品を摂取したヒトがアレルギー反応を示した症例というものが数例検討されております。ペニシリン残留が消費者であるヒトにアレルギー反応を起こすこと、そのうち重篤なものも幾つかあることは明らかであるとされております。

食物中に残留したベンジルペニシリンに起因する感作の証拠は認められていないということですが、既に感作されたヒトにおけるペニシリンのアレルギー反応を誘発する場合、反応を引き起こすペニシリン製剤としては圧倒的多数が経口以外、非経口的に投与された場合としております。しかしながら、40 μ g未満の経口摂取で過敏症が生じた4症例の文献報告がなされているということです。

CVMP、欧州医薬品審査庁が以前行った、このベンジルペニシリンの評価で、アレルギーが食品中の残留に関する安全性評価の決定要因になると結論付けられておきまして、アレルギー反応に対するNOELを設定するのには十分な実験データが得られていないということで、ヒトの臨床データを用いまして安全なレベルについて推定をするという手法を取っております。先ほども記載しておりますが、食品中に残留したベンジルペニシリンに起因するヒトへの感作は認められていない。既に感作されているヒトにおいてベンジルペニシリンがアレルギー反応を誘発する可能性がある食品中の安全レベルに基づくこととされております。CVMPではヒトの経口摂取においては、30 μ gまでは重要なリスクはないということ結論付けております。

また、JECFAにおいても、ベンジルペニシリンの安全性評価においては、このCVMPと同様の考え方で評価が行われております。しかし、NOELを設定するための十分なデータがないということで、JECFAではMRLは設定されておきません。代わりに、ベンジルペニシリンの食品からの一日摂取量はいかなる場合も30 μ g未満とする。更に、摂取を実行上可能

な限り少なくするのが望ましいという内容の評価をしております。

EMEAにおきましては、フェノキシメチルペニシリンの状況も、このベンジルペニシリンと同様だという立場を取っております。ベンジルペニシリンと同様で、十分な実験データがないのですが、フェノキシメチルペニシリンとベンジルペニシリンは、すべての関連ある性状が非常に類似していることから、ベンジルペニシリンで採用された評価方法を採用することが合理的であるという判断がなされております。

9ページの37行目から、ヒトの腸内細菌叢におけるフェノキシメチルペニシリンの活性を説明する実験データは報告されていないということですが、ペニシリンを経口投与した場合、個体ごとの腸内細菌叢に変化が生じることはよく知られているということで、投与を中止すると短時間で正常細菌叢が再構築される。上部感染症 (*supra-infection*) が細菌叢の変化に伴って時折発生するとされております。

ここでベンジルペニシリンということでお話が出てきましたので、参考資料を併せて御説明させていただきたいと思っております。お手元の参考資料の65ページです。こちらは当委員会が平成19年5月に厚生労働省に答申をした内容です。

67ページから評価書がございますが、74ページを御覧ください。そこに「3. 食品健康影響評価について」ということで、ベンジルペニシリンについての評価がされております。

このベンジルペニシリンについても、JECFAの採用した考え方に基つきまして、 $40\mu\text{g}$ 未満のベンジルペニシリンの経口摂取によって過敏症が生じたと考えられる症例が報告されていることから、一日摂取量が $30\mu\text{g}$ /ヒト未満であれば、ヒトに重大な危険を及ぼさないということが判断されまして、結論としては、食品健康影響評価として、一日摂取量を $30\mu\text{g}$ /ヒト未満であれば、ヒトに重大な危険は及ぼさないと判断するとした評価を変更する必要はないとされております。ベンジルペニシリンの摂取を実行上可能な限り少なくすることが望ましいという付記については、引き続き留意されるべきという結論をベンジルペニシリンのときに行っております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。事務局からフェノキシメチルペニシリンについての吸収・分布・代謝・排泄試験、毒性試験、それに、ヒトにおける知見について説明がありました。また、既に食品安全委員会で評価しておりましたベンジルペニシリンの食品健康影響評価についても御説明があったわけです。

まず、吸収・分布・代謝・排泄について何かコメントがありましたらお願いしたいと思

います。

頭金先生、何かありますか。

○頭金専門委員 修文をしていただいた以上のコメントはございません。

○三森座長 ありがとうございます。

なければ、そのほか、毒性試験及びヒトにおける知見について何かコメントがありましたらお願いします。

○猿田評価調整官 済みません、10ページの3行目なのですが「上部感染症」は最近の日本では使わないはずなのです。井上先生、御修文をよろしくお願いします。

○三森座長 よろしいですか。

どうぞ。

○今井専門委員 吸収・分布・代謝・排泄で、例えば7ページの27行目ですが、参照の原文どおり「GLP準拠で」と追記されておりますが、これは、どうしても必要でなければ削除した方がよろしいのではないかと思います。

といいますのは、毒性試験のかなりの部分はGLP準拠で行われておりますが、特にGLP準拠ということは記載しておりませんし、この評価書の中に記載する試験成績の報告といいますものは、ちょうど、ベンジルペニシリンの評価で使われている言葉を使わせていただきますと、毒性学的性質の評価をするのに必要な条件を満たした報告であれば、この評価書の中に使ってきているというように認識しております。それは必ずしもGLP準拠である必要性はないと思っております。ほかの試験がGLP準拠で行われていないのかという誤解を与えないためにも、むしろ記載しない方がよいのではないかと考えている次第ですが、いかがでしょうか。

○三森座長 事務局、いかがですか。毒性試験はほとんどGLP準拠で実施してきていますので、ただ、古いデータはGLP準拠ではありませんのでね。

○関谷課長補佐 GLP準拠である、GLP準拠でないということは必ずしも記載しておりませんので、ここにのみ記載することは必要ないかなと事務局としては感じております。

○三森座長 それでは、削除しましょうか。「GLP準拠で」というところは削除します。7ページの27行目と37行目でしょうか。8ページの11行目もそうですね。

ほかにございますか。

津田先生、どうぞ。

○津田専門委員 教えてほしいのですが、同じ8ページの19行目「治療指数」の説明ですが、これは何かを参照したのですか。

○関谷課長補佐 インターネット等で検索して、事務局で付けさせていただきました。

○津田専門委員 削除の方がよいのではないかと思います。といいますのは、therapeutic index は、薬理学でも、毒性学でも、もう常識で、定義として LD₅₀ を ED₅₀ で割ったものだという事になっています。このように記載すると、違うものだからわざわざ脚注を記載したのだというように取られると思いますので、削除してよいと思います。

○関谷課長補佐 わかりました。それでは、脚注を削除させていただきます。

○三森座長 ほかにありますか。

なければ、10 ページ目の「III. 食品健康影響評価」でしょうか。事務局、説明をお願いします。

○関谷課長補佐 10 ページの 6 行目から「III. 食品健康影響評価」に入ります。

先ほど、ベンジルペニシリンの当委員会での評価書を御説明させていただきましたが、ベンジルペニシリンの評価書も踏まえまして食品健康影響評価を記載させていただいております。

まず「1. ペニシリン類としてのフェノキシメチルペニシリンの評価」として、フェノキシメチルペニシリンに関する急性毒性、その他の試験の知見がないということなのですが、ペニシリン類はこれまで、直接的な毒性は極めて低いとされており、また催奇形性についての報告もなく、遺伝毒性及び発がん性を示す可能性もないと考えられている。

すべてのペニシリン類は交差感作性及び交差反応性があると考えられておりますが、フェノキシメチルペニシリンは、ベンジルペニシリンと非常にその性状が類似しているということで、ベンジルペニシリンに適用した評価方法をフェノキシメチルペニシリンに適用することは合理的であると考えられる。フェノキシメチルペニシリンは、先ほど出てきましたように、ベンジルペニシリンよりも消化管から吸収されやすいということですが、ベンジルペニシリン同様、代謝及び排泄が早いということで、一旦吸収されますと、本質的にはベンジルペニシリンと同様の動態を取るということをございます。

また、免疫毒性に関する試験も実施されておりませんが、ペニシリン類において最も問題となるヒトへの悪影響は過敏症ということで判断されます。40 μ g 未満のベンジルペニシリンの経口摂取においてアレルギー反応が認められたという症例に基づいて JECFA では、ベンジルペニシリンの食品からの摂取はいかなる場合も 30 μ g/ヒト未満ということで、かつ、実行上可能な限り少なくすることが望ましいと評価しております。先ほど御説明いたしましたように、食品安全委員会においても、ベンジルペニシリンの食品健康影響評価においてこの評価内容を支持しております。

今般、このペニシリン類の毒性や安全性について新たな知見は報告されておらず、現時点におけるフェノキシメチルペニシリンの食品健康影響評価として、ベンジルペニシリンの評価であります。一日摂取量 $30\mu\text{g}$ /ヒト未満であれば、ヒトに重大な危険を及ぼさないと判断するという評価を適用することが適切であると考えられたとしております。評価に当たって考慮した影響が過敏症であることから、その量的な判断は難しいということで、ベンジルペニシリンの評価と同様に、実行上可能な限り少ない摂取とすることが望ましいという付記を行いたいと考えております。

「2. 食品健康影響評価」としては、以上より、フェノキシメチルペニシリンの食品健康影響評価については、一日摂取量 $30\mu\text{g}$ /ヒト未満であれば、ヒトに重大な危険は及ぼさないと考えられる。なお、フェノキシメチルペニシリンの摂取を実行上可能な限り少なくすることが望ましい。そういう結論としております。

以上です。

○三森座長 事務局から食品健康影響評価についての説明がありましたが、ベンジルペニシリンに適用された方法と同一の方法で評価するとしておりますが、この点について御議論いただきたいと思っております。いかがでしょうか。

食品安全委員会では、ベンジルペニシリンについては既に評価しております。一日摂取量 $30\mu\text{g}$ /ヒト未満であれば、ヒトに重大な危険は及ぼさないと判断するとされております。代謝の件から考えていても、ほとんど同じだということで、フェノキシメチルペニシリンもベンジルペニシリンと同様の扱いでよろしいということですが、いかがでしょうか。御質問・コメントがありましたらお願いします。

よろしいでしょうか。

○津田専門委員 私はよいと思っております。

○三森座長 ありがとうございます。

御異論がないようでございますので、まとめさせていただきたいと思っております。

幾つかの報告書の文言に修正がございますが、動物用医薬品専門調査会確認評価部会において審議を行った結果、フェノキシメチルペニシリンの食品健康影響評価については、一日摂取量 $30\mu\text{g}$ /ヒト未満であればヒトに重大な危険は及ぼさないと考えられる。なお、フェノキシメチルペニシリンの摂取を実行上可能な限り少なくすることが望ましいということよろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。それでは、ただいまの審議結果に基づきまして、

私の方で事務局の御協力を得まして、資料2を基にした報告書を作成させていただきたい
と思います。必要に応じまして、各専門委員の先生方に御意見を求めた上でとりまとめた
と思います。事務局は作業をよろしくお願いいたします。

どうぞ。

○寺本専門委員 事務局で作業をしていただくときに、非常に細かいことですが、10ペー
ジの2行目に「この影響は臨床的に重要性ではなく」と記載してあるのですが、これでよ
ろしいですか。単に「重要ではなく」でもよいと思うのですが。

○関谷課長補佐 「性」が不要ですので、削除させていただきます。

○三森座長 そうしてください。

ほかはよろしいでしょうか。

それでは、事務局、よろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。本日、御意見をいただいた内容につきまして、
評価書の修文をいたしまして、各専門委員の先生方に御確認いただきたいと思いたすので、
よろしくお願いいたします。

評価書につきましては、専門調査会に報告をいたしまして、その後、委員会に報告しま
して、意見・情報の募集の手続ということになります。寄せられた意見に対しては、対応
につきましても事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めて御審議い
ただくことにしたいと思いたすので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 そのほか、何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませませんが、9月は本確認評価部会を開催せず、専門調査会を
開催する予定としております。9月30日火曜日の午前中に開催する予定となっております
ので、よろしくお願いいたします。

今回の確認評価部会については、また調整させていただいた上で御連絡を差し上げたい
と思いたす。

○三森座長 次回は、確認評価部会ではなくて専門調査会ということですね。9月30日火
曜日の午前中ですので、よろしくお願いいたします。

そのほか、何かございませんでしょうか。

なければ、以上をもちまして第8回動物用医薬品専門調査会確認評価部会を閉会いたし
ます。どうもありがとうございました。

○関谷課長補佐 どうもありがとうございました。