

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 104 回会合議事録

1. 日時 平成 20 年 12 月 24 日（水） 10:00～11:55

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（トピシリン、鶏伝染性気管支炎（4-91 株）生ワクチン）の再審査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、青木専門委員、井上専門委員、今井専門委員、今田専門委員、江馬専門委員、小川専門委員、下位専門委員、寺岡専門委員、寺本専門委員、戸塚専門委員、中村専門委員、能美専門委員、山崎専門委員

(食品安全委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

栗本事務局長、北條評価課長、関谷課長補佐、田中評価専門官、井上係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 20 年 12 月 22 日現在）

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書 トピシリン

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書 トピシリンを有効成分とするすずき目魚類の飼料添加物（水産用フジペニン 40、水産用フジペニン 20、水産用フジペニン P）の再審査に係る食品健康影響評価について

資料 4 (案) 動物用医薬品評価書 鶏伝染性気管支炎生ワクチン（4-91 株）（ノ

ビリス IB4-91) の再審査に係る食品健康影響評価について

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104回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、津田専門委員、頭金専門委員、吉田専門委員が御欠席でございまして、14名の専門委員が御出席です。

それでは、議事に入りたいと思います。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第104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。

○関谷課長補佐 本日の議事は「(1)動物用医薬品(トビシリン、鶏伝染性気管支炎(4-91株)生ワクチン)の再審査に係る食品健康影響評価について」。

「(2)その他」となります。

資料の確認でございますが、本日の議事次第、専門委員名簿、座席表。

資料は1～4までございます。そのほかに参考資料がございます。

資料1が「意見聴取要請(平成20年12月22日現在)」。

資料2が「(案)動物用医薬品評価書 トビシリン」。

資料3が「(案)動物用医薬品評価書 トビシリンを有効成分とするすずき目魚類の飼料添加物(水産用フジペニン40、水産用フジペニン20、水産用フジペニンP)の再審査に係る食品健康影響評価について」。

資料4が「(案)動物用医薬品評価書 鶏伝染性気管支炎生ワクチン(4-91株)(ノビリス IB4-91)の再審査に係る食品健康影響評価について」。

参考資料として1つの束がございまして、そのほかに参考資料1と記載されている「農薬 動物用医薬品 飼料添加物の安全性評価基準(事務局素案)(仮称)」というものを配付させていただいております。

不足の資料等ございませんでしょうか。

以上です。

○三森座長 それでは、議題の(1)に入らせていただきます。「(1)動物用医薬品(トビシリン、鶏伝染性気管支炎(4-91株)生ワクチン)の再審査に係る食品健康影響評価

について」です。

まず、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、御説明いたします。資料2を御覧いただきたいと思います。

「(案)動物用医薬品評価書 トビシリン」となっております。

このトビシリンにつきましては、前回の調査会で継続審議となったものでございます。前回はこの物質の概要、薬物動態、残留試験のところまで御審議をいただきまして、今日は「3. 急性毒性試験」からになります。

トビシリンという製剤ですが、5ページを御覧いただければと思います。ベンジルペニシリンのプロドラッグということで、体内でエステラーゼによりベンジルペニシリンになり、残留の形としてもベンジルペニシリンの形で残留する。そういう物質でございます。

それでは、前回の引き続きということで、11ページを御覧いただければと思います。

11ページの25行目「3. 急性毒性試験」から御説明いたします。

急性毒性試験は、ICR系マウス及びSD系ラットで経口、皮下及び腹腔内投与ということで、表4に結果が出ておりますが、いずれも2,000mg/kg体重以上になっております。いずれも死亡例は認められておりません。

12ページの「4. 亜急性毒性試験」ですが、まずラットの28日間です。トビシリンとして経口投与しております。

結果としましては、一般状態で200mg/kg体重/日投与群の雄3例、あるいは650mg/kg体重/日投与群の雄全例等で一過性の軟便が認められております。

体重では、200mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で投与1週間後に減少が認められたということが記載されてございます。

24行目に飛びますが、血液生化学的検査におきまして、200mg/kg体重/日以上投与群の雌雄でアルブミン分画の増加、雄で総タンパク、グルコース、あるいはグロブリン分画の減少等が認められております。650mg/kg体重/日以上投与群の雌雄でGOTの増加も認められております。

30行目からは剖検所見ですが、200mg/kg体重/日以上投与群のほぼ全例に盲腸の拡張が認められております。

32行目からの臓器重量におきましては、200mg/kg体重/日以上投与群で盲腸の絶対及び比重量の増加等が認められております。また、650mg/kg体重/日以上投与群の雄で肝臓の絶対及び比重量の増加が認められております。

13ページにまいりまして、5行目ですが、病理組織学的検査では、投与に起因する影響

は認められておりません。

本試験におきまして、抗菌性物質に共通した種々の変化が認められたということなのですが、650mg/kg 体重/日以上投与群で認められた GOT、あるいは肝臓重量の増加及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群で認められた ALP の増加については、トピシリン投与に特異的な肝臓に対する影響を示唆する変化と考えられるということで、NOAEL は 200mg/kg 体重/日であると考えられたとしております。

網かけの部分を記載しておりましたが、事務局として抗菌性物質に共通して認められる変化についての考え方ということで質問させていただいております。それに基づいて、先生方からその上の結論については修文をいただいたということになっております。二重線で下線が引いてあるところが先生方からの修文です。

続きまして、次の試験で 15 行目「(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験(ラット)」ということで、SD系ラットにトピシリンを強制経口投与しております。

こちらは、試験期間中、死亡例は認められなかった。一般状態においては先ほどのように軟便が認められております。

摂餌量におきましても、200mg/kg 体重/日以上投与群で一過性の減少が認められております。

29 行目ですが、血液学的検査におきまして、200mg/kg 体重/日以上投与群の雄で APTT の短縮、その他が認められております。

血液生化学的検査におきましては、200mg/kg 体重/日以上の雌雄でアルブミン、グロブリン分画の増加、タンパク質分画におけるアルブミン分画の増加等が認められております。また雄においては、GOT の増加等も認められております。

39 行目からは剖検所見ですが、200mg/kg 体重/日以上投与群において、盲腸の拡張等、抗菌性物質特有の影響が認められております。

また 650 及び 2,000mg/kg 体重/日投与群では、腹腔内脂肪の減少が認められております。650mg/kg 体重/日の雄、2,000mg/kg 体重/日の雌で腎臓の嚢胞が認められておりますし、650mg/kg 体重/日投与群では、雌 2 例で水腎症が認められたという結果も出ております。

14 ページの 3 行目ですが、臓器重量では 200mg/kg 体重/日以上で盲腸の絶対重量及び比重量の増加が認められておりますし、雌で肝臓の比重量の増加、雄で心臓の絶対重量の減少等が認められております。また 650mg/kg 体重/日以上投与群の雄では、肝臓の絶対重量の増加傾向あるいは比重量の増加が認められております。

9 行目の病理組織学的検査では、投与に起因する影響は認められなかったとされてお

ます。

14行目からですが、この試験におきましては、抗菌性物質に共通した種々の変化が認められておりますが、200mg/kg 体重/日以上投与群の雄に見られた GOT の増加、あるいは 200mg/kg 体重/日以上投与群の雌と 650mg/kg 体重/日の雄でも認められている肝臓重量の増加については、先ほどと同様の結論ですが、トピシリン投与に特異的な肝臓に対する影響を示唆するというので、この試験においては LOAEL というので 200mg/kg 体重/日であると考えられたとしております。

事務局から事前に網かけの部分を質問させていただいておりますが、これに基づいて先生方から結論を修正していただいております。

27行目「5. 慢性毒性/発がん性試験」につきましては、実施されていないということでございます。

以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局からトピシリンの急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性/発がん性試験についての説明がありましたが、ここまでににつきまし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。

亜急性毒性試験は2つ実施されております。高用量群でいろいろな変化が出ておりますが、それは抗菌性物質に共通したものであって、トピシリンに特異的なものとしては肝障害、GOTが増加して肝重量が上がる変化という形でまとめておりますが、これについていかがでしょうか。

今井先生、小川先生、13ページの6行目からの結論的な部分ですが、この辺についてはよろしいですか。

○小川専門委員 今井先生から修正していただいたもので、よろしいかと思っておりますが、少しだけ引っかかるのは、GPTが変わってなくて GOT のみが増加している状況です。そこで肝臓に対する影響とだけ言い切ってよいのかというところは気になるのですが、肝重量も増加しているということでよいと思っております。

○三森座長 どうぞ。

○今井専門委員 GOT のみ動いて、GPT が動いていないという点につきましては、後段にあります3か月亜急性毒性試験とも総合して評価いたしました。3か月の200mg/kg 体重/日におきまして、雄で心臓の絶対重量の減少ということが記載されております。これにつきましては、雄の200mg/kg 体重/日では体重も減少してございまして、体重の増加抑制に伴うものと評価できるかと思われましたので、先ほどの28日間につきましては、肝重量の変化

も伴っていることから、肝臓の影響と修文させていただきました。御検討いただければ幸いです。

○三森座長 ほかにいらっしゃいませんか。どうぞ。

○寺本専門委員 抗菌性物質に共通した変化を毒性影響としないという御判断ですが、この後の催奇形性ではそれを含めて評価をしていますので、一般毒性と催奇形性とは判断の基準が違ってきていると思います。

○三森座長 寺本先生から御指摘がありましたように、13ページの12行目、13行目に「※認められた毒性所見について抗菌性物質に共通して認められる変化について影響なしとしてよいか？」という事務局からの質問があるのです。どこから抗菌性物質に共通した変化とするかという定義づけですが、その辺について、いかがでしょうか。

小川先生ありますか。

○小川専門委員 結構難しいところだとは思いますが、今までは、菌抗体現象に基づくタンパク漏出性的なものによる盲腸の拡張というか、重量の増加というのは、ほかの物質などでは毒性影響に入れていなかったと認識しておりまして、そうすると、そういったタンパク漏出性胃腸症によるγグロブリンの低下を主体とした変化も含め、今回入れなくてよいと判断したのですが、ほかの剤との整合性といったものも併せて検討していただけたらと思います。

○三森座長 今井先生いかがですか。

○今井専門委員 私も小川先生がおっしゃいましたように、ほかの剤でもラットの盲腸が比較的大きくて、腸内細菌の変動によって水分の貯留等々の変化に伴う種々の変化が出てくるとこれまで認識してきております。今回の評価につきましても、特に200mg/kg体重/日に注目いたしますと、28日間亜急性毒性試験の白血球百分率比の変化があると記載がございますが、これにつきましても、やはり免疫学的な腸内細菌叢との関連性が示唆されまじ、繰り返しになりますが、グロブリン分画、タンパク関係の変動につきましても、同様であると考えております。

以上です。

○三森座長 次の3か月亜急性毒性試験においても様々な指標が動いてきておりますが、同じと考えてよろしいですか。

そうすると、盲腸拡張に伴う二次的な変化は無視しておいて、毒性とみなすのはGOTと肝臓障害ということでよろしいですか。後段の生殖発生毒性と矛盾が出てくるのではないかという寺本先生の御意見です。寺本先生、投与に関連するとみなしているのは催奇形性

試験ですか。

○寺本専門委員　そうです。ラットとウサギの催奇形性試験です。

○三森座長　これは後ほどのディスカッションになりますが、脾臓の黒色化とかそういう変化のことでしょうか。

○寺本専門委員　軟便ですとか盲腸の変化なども含まれてくるわけです。餌の摂取量の低下などです。

○三森座長　どうぞ。

○江馬専門委員　盲腸への影響というのはラットに特有で、ヒトに当てはまらない変化なのです。ラットに特有で、ヒトには当てはまらないなら毒性としなくても構わないと思いますが、この剤に特有であるが、ラット、ヒトでも起こり得るなら毒性影響とすべきだと思います。飲まなければ何もないわけです。現実はこの剤を飲んで影響が出て、それがヒトに起こり得るなら毒性のはずです。飲まなかったら何も出ないと思います。

○今井専門委員　江馬先生はヒトを対象にした評価ということなのですが、私は盲腸、腸内細菌叢に対する影響は微生物学的 ADI でこれまで評価されてきていると認識しております。そういうことも加味して、ラットあるいはウサギでの盲腸に対する変化、あるいはそれに関連する変化を毒性影響としなかったと認識しているのですが、いかがでしょうか。

○三森座長　盲腸の変化については、無視するということですか。げっ歯類に発現したものについては、ヒトに外挿できないのですか。

○今井専門委員　無視するということではありませんが、ラット、ウサギにおいて感受性が高いために、それに関連するパラメーターについては微生物学的 ADI が、よりヒトに対する外挿が的確にできるのではないかという認識でおります。

○三森座長　認められた場合でも、微生物学的な ADI の評価で対応する。確かにげっ歯類では盲腸膨満は非常に感受性が高いです。したがって、それがそのままヒトに外挿できるかどうかということは違うと思います。

後段の生殖発生毒性では、軟便を毒性ととっています。そこでの整合性だと思います。どうぞ。

○関谷課長補佐　事務局からよろしいでしょうか。これまでの取扱いとしては、今井先生がおっしゃったように、抗菌性物質として一般的に認められるものについては毒性ととらないで、微生物学的な影響については微生物学的影響の試験から評価をしてきたというのが、これまでの整理でございます。

○三森座長　どうぞ。

○江馬専門委員 微生物学的影響から評価したのは、そちらの値が低かったからではないですか。毒性から出てくる NOAEL の値よりも低いところで、そういう影響があったから、それを採用した。結果的にそうであっても、値がどうということは比べないといけないと思います。

○関谷課長補佐 これまでの事例では、NOAEL を個別の試験で出すときに、抗菌性物質の盲腸への影響などについては、もともと外して NOAEL を出しているという経緯ではございません。

○三森座長 江馬先生、それでよろしいですか。

○江馬専門委員 私は微生物学的影響がずっと低かったら、そちらを採用していたように思っていたのです。

○三森座長 今までの抗菌性物質で盲腸の膨満はよく出てきているのですが、それについては、げっ歯類が非常に感受性が高いと認識されております。JECFA も同じような判定をして、直接それを外挿していません。それ以外の影響が出てきた場合、盲腸膨満以外の有害性の影響については、投与に起因した変化という形で認めてきたと思います。したがって、ある面では盲腸膨満のみで投与に関連する変化とはしていなかったと理解しております。

よろしいですか。どうぞ。

○寺本専門委員 その場合、摂餌量や体重変化というのは、どういう評価をされているのでしょうか。

○三森座長 盲腸膨満と体重増加あるいは摂食が低下するなどが関連づけられているという証拠はないのではないかと思います。他の影響も入ってくるのではないかとということで、体重増加抑制や摂餌量の減少は、別のパラメーターで評価されていたかと思います。

○寺本専門委員 もし変化があれば、それは毒性としてとるということですね。

○三森座長 結局、盲腸との変化に関連づけられない、説明ができない変化であれば、毒性とみなさざるを得ないと思います。

どうぞ。

○今井専門委員 今回の 28 日間及び 3 か月間の試験で認められている体重と摂餌量についてですが、まず体重につきましては、いずれの試験におきましても、NOAEL のレベルでは影響が出ていないということ。摂餌量につきましては、今回、NOAEL あるいは LOAEL としているドーズレベルから出ておりますが、いずれも 1 週間目のみ、あるいは一過性ということで評価されておりますので、毒性として顕著な影響ととらえる必要はないと判断し

て、最終的な結論からは除いております。

いずれにしましても、座長がおっしゃいましたように、体重、摂餌量あるいはその他の毒性所見につきましては、盲腸との影響の関連性の評価、場合によってはインディペンデントに評価するべきものであると考えております。

○三森座長 よろしいでしょうか。

14 ページの 21 行目の 3 か月の亜急性毒性試験で、事務局から質問が出ております。今までの議論に関連しているところだと思いますが、200mg/kg 体重/日以上投与群で認められた A/G の増加、タンパク質分画におけるアルブミン分画の増加、 γ グロブリンの減少、雄ではタンパク質の分画における $\alpha 1$ 、 $\alpha 3$ グロブリン分画の減少についてですが、抗菌性物質投与により盲腸膨満に伴って起こる二次的な変化だということ、これもよろしいですか。

これについては、小川先生も今井先生も投与により、しばしば起こることであるということ、除外するということがよろしいですか。

○小川専門委員 タンパク分画の変化に関しては、アルブミンもグロブリンも下がっているのですが、特にグロブリン低下が強いことに関しては、盲腸の拡張というか軟便が起こる原因による結果として矛盾はしないと思います。心臓の絶対重量の減少といったものは、それとは関連しないと思われるので、残しておくべきかと思いました。

○三森座長 心臓については、組織学的、形態学的な裏付けがないということです。したがって、投与に起因するか否かわからないということです。そのような変化については載せておくということでしょうか。

○小川専門委員 わからないものに関して、特に心臓については、組織で変化が出にくい部位でもあるかと思われるので、残しておいた方がよいと思います。

○三森座長 よろしいですか。その文章は絶対重量のみなのですが、入れておきましょうか。それほど大きな問題ではないと思います。

どうぞ。

○江馬専門委員 こだわって申し訳ないのですが、抗菌性物質に共通した種々の変化が認められたがというのは、げっ歯類で特に鋭敏な変化が認められたという記載の仕方がよいのではないですか。

○三森座長 そう思います。共通したという表現法については、御議論いただきかった内容です。

江馬先生がおっしゃった言葉を事務局は筆記できましたか。

抗菌性物質に共通した種々の変化というところを変えた方がよろしいのではないですかということですか。

○関谷課長補佐 具体的にどのように変えた方がよろしいのでしょうか。

○江馬専門委員 投与したものに特異的に認められたから毒性としなかったのではなくて、ラットに特異的に出るとか、ラットで非常に鋭敏に出るという反応であるから、ここでは毒性にしなかったという意味合いの文章にしないといけないと思います。

○関谷課長補佐 これまでに必ずしもラットだけではなくて、ウサギでも同じような場合、やはり抗菌性物質に関連した影響であってということで、毒性影響とみていない事例があったと思うのですが、そうすると、げっ歯類に限らずそういう取扱いをしてきたということがあるので、どのような記載の仕方が適切か、その辺を御助言いただけると非常にありがたいです。

○三森座長 どうぞ。

○寺本専門委員 げっ歯類が特に感受性が高いというよりは、むしろ、ウサギがより感受性が高い。ラットよりもウサギが高い。

その理由としては、ウサギは食糞をするという習性があるために、繰り返し摂取することになって感受性が高く出てくるということで、催奇形性試験の場合には、そういう理由からウサギを用いないケースが多いのだと思います。マウスを使ったり、ほかの動物で対処していく。

ただ、それにもかかわらず、この場合はウサギを使って評価してくださいということのようですので、こういうことになっていると思います。

○三森座長 げっ歯類、ウサギが抗菌性物質に対して非常に感受性が高い。そういうところで発現した変化については、げっ歯類あるいはウサギに出てきた変化ということで、今回は毒性とはみなさなかったなどの文章に変えた方がよろしいということだと思います。

「共通した」というようにすると、ほかの抗菌性物質すべてにそのような変化が起こったかどうかをチェックした上でないと「共通した」という言葉は使えないと思います。

○関谷課長補佐 わかりました。そうしたら、例えば感受性の高い動物種で認められる変化と考えたとか、そういう形で御相談させていただきながら、修文をしたいと思います。

○三森座長 それと同時に「特異的な」という言葉もやめた方がよいと思います。14ページの17行目に「トピシリン投与に特異的な」とあります。特異的ないうことは、トピシリンだけにしか起こらないことになりますので、これも文言上のことですが「トピシリン投与に起因する肝毒性を示唆する変化」などの表現に修正した方がよいかと思います。よろ

しいでしょうか。

これは毒性の病理担当、生殖発生毒性の先生方で修文に御協力いただいて、文章を変えたいと思います。

○関谷課長補佐 よろしくお願ひいたします。

○三森座長 それ以外にございますか。

「5. 慢性毒性／発がん性試験」は、実施されていないということでございます。

なければ、引き続き、資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 14 ページの 30 行目から「6. 生殖発生毒性試験」ということで、まず 2 世代繁殖試験は実施されていないということです。

34 行目から「(1) 催奇形性試験(ラット)」です。

SD 系ラットを用いまして、妊娠 7～17 日のトピシリン強制経口投与試験が実施されております。

母動物は、妊娠 8 日に剖検し胎児を検査しております。母動物では試験期間中に投与に起因する死亡例は認められなかったとされています。一般状態で 200mg/kg 体重/日投与群で軟便が認められております。また、それ以上の投与群でも軟便が認められております。

15 ページに移っていただきまして、3 行目、摂餌量では 200mg/kg 体重/日以上投与群で減少が認められております。また、剖検ではやはり 200mg/kg 体重/日以上投与群で盲腸の拡張が認められております。その程度は、200mg/kg 体重/日の方が軽度から中等度、650 mg/kg 体重/日では軽度から重度であったということが記載されております。

胎児につきましては、生存胎児数、死亡胚あるいは死亡胎児数に投与に起因する影響は認められておりません。また、外表あるいは骨格、内臓検査度認められた異常については、いずれも自然発生的に認められるもので、発生頻度に有意差は認められていないということで、偶発的なものと判断されています。

また軟便及び盲腸の拡張については、抗菌性物質の投与で一般的に認められる腸内細菌叢の変動に基づくものと考えられております。

本試験においては、200mg/kg 体重/日以上投与群で軟便、摂餌量減少が認められておりまして、先ほどの御議論にもつながるのですが、母動物に対する LOAEL が 200mg/kg 体重/日、胎児では投与に起因する影響がないということで、NOAEL は 2,000mg/kg 体重/日、催奇形性は認められなかったとされております。

23 行目からはウサギの試験ですが、ニュージーランドホワイト種ウサギで、妊娠 6～18 日のトピシリン強制経口投与試験が行われています。母動物は妊娠 29 日に剖検をして、胎

児を検査しています。

母動物では死亡例は認められなかったということで、一般状態では排糞量の減少が低用量から認められています。また、低用量 3.3mg/kg 体重/日以上投与群では、各群 1 例の流産が認められたということでございます。

37 行目に移りますが、3.3mg/kg 体重/日以上投与群では、やはり盲腸の拡張及び内容物の水様化、あるいは脾臓の黒色化及び軽度腫大が認められております。また、流産・早産をした 4 例中 2 例では、肝臓の黄色化、盲腸内容物の水様化が認められております。

胎児については、死亡率あるいは生存胎児数、胎児体重等に関しましては、影響は認められなかったとされております。胎児の外表、骨格、内臓の奇形は認められなかったとされております。一部、内臓、骨格の変異あるいは骨化遅延が発現しておりますが、偶発的なものと考えております。

排糞量の減少及び同時期からの体重増加抑制については、抗菌性物質の投与で一般的に認められる腸内細菌叢の変動に基づく摂餌量の低下に起因すると考えられるとされております。また、先ほどの流産・早産した 10 及び 30mg/kg 体重/日投与群の各 1 例につきましては、ウサギで摂餌量の継続的な抑制が流産を引き起こすことが知られている。また他の抗菌性物質の投与の場合でも認められるということで、腸内細菌叢の変動によるものと考えられております。3.3mg/kg 体重/日の低用量群で認められた流産については、異常が認められないということで偶発的なものと判断されております。

結論としましては、母動物では 3.3mg/kg 体重/日以上投与群で糞及び解剖所見の変化が認められたことから、母動物に対する LOAEL は 3.3mg/kg 体重/日、胎児では投与に起因する影響が認められなかったということで、NOAEL として 30mg/kg 体重/日と考えられたとされております。催奇形性は認められなかったとしております。

この結論についても、先ほどの御議論と関連しますので、また御議論いただければと思います。

続いて、27 行目から「7. 遺伝毒性試験」ですが、*in vitro*と *in vivo*で行われております。

*in vitro*試験では、復帰突然変異試験、Ames 試験を含めまして、17 ページの染色体異常試験のいずれも陰性ということになっております。

次の表 6 に *in vivo*の試験がありますが、小核試験、マウス骨髄細胞による試験でも陰性ということで、トピシリンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられるという結論にしております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性試験から入りますが、14ページの2世代繁殖試験は実施されていないということです。

催奇形性試験がラット、ウサギで実施されております。ここで御議論いただくことは、先ほどの盲腸拡張に伴う水様便や軟便の扱いをどうするかということだと思います。これは修文されておりますので、江馬先生、寺本先生からコメントをいただく必要はないかと思うのですが、どういたしましょうか。

15ページの23行目からですが、特にウサギの盲腸拡張が3.3mg/kg体重/日投与群以上で認められて、内容物が水様化してきているということと、脾臓の黒色化、軽度な腫大というものが認められていたということです。

16ページの17行目で、母動物で3.3mg/kg体重/日以上以上の投与群で糞及び解剖所見の変化が認められたことから、母動物に対するLOAELは3.3mg/kg体重/日という形になっておりますが、先ほどの反復投与毒性試験での議論からいきますと、げっ歯類及びウサギについては、抗菌性物質投与によって盲腸拡張が起こりやすい。それに伴う変化が幾つもあるということですが、これについていかがいたしましょうか。

もう一点は脾臓の変化ですが、16ページの22行目から事務局の質問がありますが、脾臓の黒色化、腫大というものが投与に関連するという形でまとめられています。データを確認したところ、用量依存性がないということで、これをどういたしましょうかということだと思います。

これについて、毒性の専門家の先生方も含めて御議論いただきたいと思います。

まず、生殖発生毒性の専門の先生からですが、寺本先生そこはいかがいたしましょうか。

○寺本専門委員 先ほどの一般毒性の議論からいくと、盲腸の腫大と糞便の変化については、毒性影響としてとらなくてもよいということですから、文章として、ラットの糞につきましては、15ページの13行目に「腸内細菌叢の変動に基づくものと考えられた」と記載していますので、例えば15行目の結論の部分、「母動物では200mg/kg体重/日以上投与群で軟便」と記してありますが「軟便」を削除すれば済むと思います。

ウサギの方も、3.3mg/kg体重/日での所見の結論としては、16ページの17行目に出きますが「糞及び」の「糞」を削除して、脾臓の変化については何ともわかりませんので、これを外すことは難しいと思います。

○三森座長 質問ですが、16ページの24行目に「用量依存性が認められていません」と

事務局が指摘しておりますが、用量依存性はないが、明らかに有意な増加ということですね。

○寺本専門委員 数値は記憶にないのですが、江馬先生どうですか。

○江馬専門委員 数値は覚えていません。

○三森座長 無視はできない動きですか。組織学的な検索がされていなくて、肉眼的な異常だけですが、これは盲腸の拡張に伴う変化ではないと思います。したがって、わからないので取らざるを得ないということになります。いかがでしょうか。

事務局、用量相関性がないというデータを持っていますか。

○関谷課長補佐 ただいま、探しております。済みません。

○三森座長 探していただいている間に、16 ページの 27 行目からの「7. 遺伝毒性試験」のところに入りましょう。トピシリンのデータが出ております。*in vitro*と *in vitro*のデータがございますが、ここについて、下位先生あるいは能美先生からコメントがありましたら、どうぞ。

○下位専門委員 特段問題はないと思います。

○能美専門委員 私も問題ないと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

元に戻りまして、15 ページのラットの催奇形性試験ですが、先ほど寺本先生が修文して、15 行目の母動物の 200mg/kg 体重/日の軟便を削除するというので、それ以外はそのまま残すこととなりますので、LOAEL、NOAEL は変わらないということになります。

23 行目からのウサギの催奇形性試験ですが、先ほど寺本先生から御指摘がありましたように、ウサギは食糞という習慣があります。抗菌性物質を投与すると自分の糞を食べてしまうために、影響がかなり出てしまうということで、盲腸の拡張とその内容物の水様便は今回は外そうということでございます。

したがって、文章としては 16 ページの 17 行目の最終結論ですが、本試験では、母動物では 3.3mg/kg 体重/日以上投与群で、「糞及び」は外して、解剖所見の変化、主に脾臓で認められたことから、LOAEL は 3.3 mg/kg 体重/日という形で、最終結論は変わらないということでございます。

○関谷課長補佐 先ほどの脾臓のデータですが、各投与群で、低用量群 3.3 mg/kg 体重/日では 1 プラスが 1 例、2 プラスが 1 例、10 mg/kg 体重/日で 1 プラスが 1 例、30 mg/kg 体重/日でも 1 プラスが 1 例というような状況ですので、各群で出ておまして、投与が増えるごとに多くなるということではないです。

○三森座長 どうぞ。

○江馬専門委員 10例中1例とか、9例中1例、8例中2例ということなので、有意差は出てこないと思います。

それから、用量依存性もないし、重症度に一定の傾向もあるわけではないと思いますので、毒性影響と考えるのは少し難しいと思います。NOAELが10 mg/kg体重/日ということになるのだらうと思います。ウサギのところです。摂餌量の低下が10mg/kg体重/日で出ているので、それをNOAELの設定の根拠として、NOAELが10mg/kg体重/日になるのだらうと思います。

○三森座長 よろしいですか。

○江馬専門委員 10 mg/kg体重/日が出ているので、NOAELが3.3 mg/kg体重/日です。

○三森座長 10mg/kg体重/日投与群で摂餌量の減少があったということですので、母動物に対するNOAELは3.3 mg/kg体重/日でよろしいのですね。

○江馬専門委員 3.3 mg/kg体重/日です。

○三森座長 そういう形に修文させていただくということですが、よろしいでしょうか。以上の変化は、投与に関連しないということで、削除いたします。

○廣瀬委員 済みません。ウサギの試験ですが、先ほどウサギは食糞するので云々という話がありましたが、実際にこの試験で食糞しているかどうかはわかっているのでしょうか。

○三森座長 この辺もデータありますか。

○廣瀬委員 一般的な話としてされているのか、この試験でそういうことが起こっているのか。

○三森座長 通常の飼育条件下であれば、糞を食べることになります。

○廣瀬委員 どういう試験条件下で、実験を行うのかどうかはわからないのです。

○三森座長 それは確認してもらいましょう。

どうぞ。

○寺本専門委員 通常は習性としてそういう性質を持っていますので、どういう条件下で実施しても毎日食べていると思います。

○廣瀬委員 素人的な考えですが、こういう試験の場合は、食糞をしないように飼育するのが普通ではないかと思います。

○寺本専門委員 習性でというのは、栄養学的な必要性に迫られて彼らは食べるわけですから、食べさせないようにすると、別の障害が出てくると思います。

○三森座長 江馬先生、そこに何か資料ありますか。

○江馬専門委員 報告書にはそこまで記載してないです。

○三森座長 通常のケージ飼いはしないということですね。糞が落ちてしまうような、食糞ができないような形ではないのですね。

○江馬専門委員 多分、糞が落ちても、それが全部落ちるわけではないです。

○寺本専門委員 違うのです。落ちるような固まった硬いものを食べるのではなくて、肛門から出てくるやわらかいそのものを食べるわけです。

○三森座長 それはケージに関係ないですね。

それでは、16 ページは、ウサギで NOAEL が 3.3mg/kg 体重/日ということで、御議論がなければ次に移りたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 17 ページの 8 行目からお願いいたします。「8. 微生物学的影響に関する試験」ということで、トピシリンとベンジルペニシリンの抗菌活性を調べた試験がございます。

ベンジルペニシリンに感受性のあるグラム陽性菌 4 株と陰性菌 5 株、計 9 株を用いまして、ディスク法によりまして、抗菌活性が調べられております。

また、それぞれ豚肝臓エステラーゼにより加水分解処理をしたものについても、抗菌活性を調べております。

結果は 18 ページの表 7 に出ております。これを見ますと、トピシリン自体には抗菌活性は認められなかったということで、豚肝臓エステラーゼで加水分解することにより、抗菌活性が認められております。また、ベンジルペニシリンは豚肝臓エステラーゼで処理されると、未処理に比べて阻止円径が小さくなる傾向が認められたということですが、これは処理過程での分解に起因するものと考察しております。

続きまして、11 行目からは「9. 一般薬理試験」が幾つかされております。

まず SD 系ラットで「(1) 一般症状及び行動に及ぼす影響」ということで試験が行われておりますが、いずれも影響が認められております。

18 行目「(2) 中枢神経系に及ぼす影響」ということで、ICR 系マウスにトピシリンを投与して、自発運動量、ヘキソバルビタール誘発麻酔、ペンテトラゾール誘発痙攣、電撃誘発痙攣、痛覚等について検討しております。

結果としては、一番高い 2,000mg/kg 体重投与群マウスでヘキソバルビタール誘発麻酔作用において、睡眠時間の軽度な延長が認められたのみだったということでございます。ウサギでも体温と自発脳波について検討しておりますが、影響があったのは、先ほどのマウ

スのヘキソバルビタール誘発麻酔作用における影響のみだったということでございます。

続いて19ページで「(3) 体性神経系に及ぼす影響」ということで、ラットの試験が横隔膜神経筋標本を用いてされておりますが、影響は認められなかったとされています。

6行目には「(4) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響」ということで、モルモットの摘出回腸、SDラットの摘出胃底標本にトピシリンを適用して、単独あるいはアセチルコリン等との相互作用を見ております。影響があったのは 1×10^{-5} g/mL適用で、モルモットの摘出回腸において、アセチルコリン等の収縮反応の抑制がここに記載のパーセントで認められております。また、摘出胃底標本につきましても、ラットでセロトニンの誘発した収縮反応の抑制が認められています。

15行目は「(5) 呼吸・循環器系に及ぼす影響」ということで、ビークル種イヌですが、影響は認められていないということです。

20行目「(6) 消化器系に及ぼす影響」はマウスで行われておりますが、これについても胃腸管内輸送能を炭末の経口投与で行っておりますが、移動距離等に影響はないとされています。

26行目からは「(7) 水及び電解質代謝に及ぼす影響」ということで、ラットに経口投与して試験が行われておりますが、結果としては650mg/kg体重あるいは2,000mg/kg体重で、ここで記載されているような尿の減少、電解質排泄量の減少が認められております。

35行目には「(8) 血液系に及ぼす影響」ということで、ラットを用いまして血液の浸透圧脆弱性試験あるいは血液凝固試験が行われておりますが、影響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。

それでは、17ページの8行目「8. 微生物学的影響に関する試験」ですが、トピシリン自身には抗菌活性がないということです。エステラーゼで加水分解されて、初めて抗菌活性が出てくるということでございますが、井上先生あるいは戸塚先生コメントございますか。

○井上専門委員 ございません。

○三森座長 戸塚先生、よろしいでしょうか。

○戸塚専門委員 はい。

○三森座長 ありがとうございます。

「9. 一般薬理試験」ですが、寺岡先生、何かございますか。

○寺岡専門委員 特にございませぬ。

○三森座長 事務局、津田先生が今日はお休みですが、何か伺っていますか。

○関谷課長補佐 特にいたゞいておりませぬ。

○三森座長 ほかにございませぬでしょうか。

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 続きまして、食品健康影響評価ということで、19 ページの一番下から始まっております。

20 ページにいきまして、まず「1. トピシリンの薬物動態について」です。

トピシリンは消化管上皮に存在するエステラーゼにより、ベンジルペニシリンの形で体内に吸収されるということで、投与したトピシリンの 53.6%が吸収されずに排泄され、3.6%がベンジルペニシリンあるいは代謝物ということで、尿あるいは糞中に排泄されております。これらのことから、投与されたトピシリンは食品中にベンジルペニシリンとして残留するものと考えられるとしております。

10 行目からは「2. トピシリンの毒性学的影響について」です。

(1) 亜急性毒性試験に関しましては、先ほどの試験結果から、LOAEL が 200mg/kg 体重/日でありました。

(2) 生殖発生毒性試験に関しましては、2 世代繁殖試験は実施されていませんが、ラット、ウサギの催奇形性試験ということで、先ほど御議論いただきまして少し変わりましたので、結論的には、NOAEL が 3.3 mg/kg 体重/日という結果が得られております。

(3) 慢性毒性/発がん性試験、遺伝毒性試験に関しましては、遺伝毒性試験については、特段問題となる遺伝毒性を示さないものと考えられるとしております。

また、発がん性試験を変えておりますので、ADI の設定は可能と考えますが、慢性毒性の知見を欠いているということも配慮が必要と判断しております。

(4) トピシリンの毒性学的影響については、トピシリンの投与による毒性学的影響が認められた最も低い用量は、ウサギの催奇形性試験における NOAEL として 3.3mg/kg 体重/日ということになります。これが先ほどのおり「NOAEL」と変更になります。

この知見におけるウサギに対する影響は、主に抗菌性物質の投与による、先ほど御議論いただいたところに関係してきますので、ここは修文させていただければと思いますが、結果として NOAEL に変更になりますと、21 ページの ADI の評価がトピシリンの ADI としては、NOAEL として 3.3 mg/kg 体重/日に対しまして、種差 10、個体差 10、それから案としては、LOAEL を使用することによる 10 ということも含めて、案を記載してございましたが、

いずれにしても、慢性毒性試験を欠くということでの追加の安全係数が必要と考えられますので、結論としては、 $3.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、追加の安全係数を 10 として安全係数を 1,000 とするという点についても、御議論いただければと思います。

6 行目の「3. トピシリンの微生物学的影響について」は、トピシリン自体には抗菌活性がないということですが、加水分解で生成されたベンジルペニシリンには抗菌活性が認められるということをごさいます。ただ、ベンジルペニシリンの微生物学的 ADI を算出するための利用可能な *in vitro* の MIC_{50} のデータが得られていないという現状をごさいます。現時点で得られているトピシリン投与によるベンジルペニシリンを介した腸内細菌叢への影響と考えられる LOAEL といたしましては、先ほどのウサギの催奇形性試験での低用量群であります $3.3\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日と考えられます。そこから今回毒性学的 ADI を算出しますので、これが NOAEL になりますが、微生物学的影響についても、十分 $3.3 \text{mg}/\text{kg}$ 体重/日から算出した毒性学的 ADI は考慮されたものと考えられるとしております。

17 行目「4. ベンジルペニシリンの食品健康影響評価について」は、先ほどから申し上げておりますが、ベンジルペニシリンに変わるということで、トピシリンを動物用医薬品として使用した場合には、ベンジルペニシリンによる影響を考慮する必要があります。ベンジルペニシリンを主剤とする動物用医薬品は、国内、国外で使用されておりますし、またヒト用医薬品でも古くから使用されております。

ベンジルペニシリンにつきましては、既に食品安全委員会において食品健康影響評価が実施されております。評価結果としては、JECFA の評価を採用しているのですが、一日摂取量 $30 \mu\text{g}/\text{ヒト未満}$ であれば、ヒトに重大な危険を及ぼさないと考えられるという結論で、この評価に当たって考慮した影響が過敏症であるということで、ベンジルペニシリンの摂取は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がされております。

今回、ベンジルペニシリンについての毒性とか安全性に関する新たな知見というのは報告されていないということで、既存の評価結果を採用することができると考えられる。

以上のことから、35 行目から結論になります。「5. 食品健康影響評価について」ということで記載させていただいております。

以上のとおり、トピシリンの ADI につきましては、ウサギの催奇形性試験における NOAEL に安全係数 1,000 を適用して、 $3.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定された。しかしながら、トピシリンは生体内で速やかに代謝され、食品中にベンジルペニシリンとして残留すると考えられることから、トピシリンを動物用医薬品として使用するに際しての食品健康影響評価としては、既に食品安全委員会が評価を終了しているベンジルペニシリンの食品健康影響評

価の結果（平成 19 年 5 月 31 日付け 府食第 538 号）を採用することが適当であると考えられたという結論にしております。

点線の四角の中には、参考として食品健康影響評価の結論の抜粋を付けております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。食品健康影響評価で 20 ページですが、1 行目の「1. トピシリンの薬物動態について」ということですが、ここについては、山崎先生何かございますか。

○山崎専門委員 特にありません。

○三森座長 事務局、頭金先生から何かコメントありますか。

○関谷課長補佐 前回のときに薬物動態は修文いただいていますので、今回はありませんでした。

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、毒性影響ですが、11 行目から亜急性毒性です。ここについて、小川先生、今井先生、文面的にはよろしいでしょうか。

○小川専門委員 よろしいと思います。

○三森座長 18 行目の生殖発生毒性試験ですが、先ほどの御議論でウサギの催奇形性試験での NOAEL 3.3mg/kg 体重/日ということですが、ここはよろしいでしょうか。

なければ、次の 26 行目の慢性毒性／発がん性試験並びに遺伝毒性試験ですが、ここについてはいかがでしょうか。

問題ないようですので、次の 35 行目、トピシリンの毒性学的影響についてということですが、ここも 37 行目の LOAEL は NOAEL になりますね。38 行目の「主に抗菌性物質の投与による」という文章表現については、修文が必要です。これは後ほど、事務局と私で修文させていただきます。

御議論いただかなければいけないのは、21 ページの 3 行目のトピシリンの ADI です。

3 行目の「LOAEL」は「NOAEL」になりまして、NOAEL の 3.3mg/kg 体重/日に、種差 10、個体差 10 及び追加の 10 ということで、このトピシリンについては、慢性毒性／発がん性試験データはございませんので、10 を追加してよろしいということになり、安全係数は 1,000 を適用するということになります。したがって、ADI は 3.3 μ g/kg 体重/日ということになりますが、ここについてよろしいでしょうか。

今までの原文は、催奇形性試験の LOAEL ということで、追加の安全係数 10 を加えたのですが、NOAEL になりました。しかし、慢性毒性／発がん性試験データがないということで 1,

000 ということで、御異論はないようでございます。

寺本専門委員、どうぞ。

○寺本専門委員 1行目の「慢性毒性試験を欠くことに対する追加」の理由として、もう一つ、2世代繁殖試験も実施されていないので、これも記載していただきたいと思いません。

○三森座長 2世代繁殖試験も欠いているということですね。それで追加の安全係数10。今井先生、何かありますか。

○今井専門委員 寺本先生の御質問で、私の中でも解決したのですが、1つこの場で質問させていただきたいのは、もしも2世代繁殖試験がこのケースであった場合、慢性毒性試験に関連する試験としては、3か月間の亜急性毒性試験のNOAELがベースになると思うのですが、亜急性毒性試験のNOAELと今回の生殖発生毒性試験のNOAELについては、随分開きがありまして、数百と3.3を比べたときに、やはりここで追加の10をかけなければいけないのかどうかということを質問しようかと思ったのですが、その辺り、これまでの経緯として、どのように判断されてきていましたでしょうか。

○三森座長 結局データがないから、そこから先についてはわからないですね。確かにギャップがありますが、2世代繁殖試験も実施されていないわけですね。3か月の亜急性毒性試験から慢性毒性は予測できませんので、今までの動物薬の場合には、慢性毒性の評価は1年以上ですので、3か月のデータからそのまま予測はできないということです。したがって、安全を見越して、追加で10をかけざるを得ないということだと思いますが、よろしいでしょうか。

○今井専門委員 どうもありがとうございます。

○三森座長 そうしましたら、21ページの6行目「3. トピシリンの微生物学的影響について」ということですが、トピシリン自身には抗菌活性がないということで、エステラーゼで分解されて、ベンジルペニシリンになるということです。

12行目に「LOAEL」と記載していますが、これも「NOAEL」ということです。

その後の「腸内細菌叢の変動に伴う軟便及び盲腸の拡張が認められた」というところも修正させていただきます。

いずれにしても、ウサギの催奇形性試験のNOAELが3.3 mg/kg 体重/日ということで、この14、15行目の表現はよろしいでしょうか。

13行目の端から読みます。「したがって、このNOAELから算出した毒性学的ADI(3.3 μg/kg 体重/日)は、微生物学的影響についても考慮されたものであると考えられた」。

今回トビシリンについては、MIC₅₀のデータが得られていないということですね。

コメントがないようでしたら、17行目の「4. ベンジルペニシリンの食品健康影響評価について」ということで、先ほどから事務局が説明しておりますように、トビシリンは食品中に残留する場合は、ベンジルペニシリンという形になっているということですので、ベンジルペニシリンによる影響を評価すべきだということ、ベンジルペニシリンについては、食品安全委員会で既に評価されております。一日摂取量 30 μg/ヒト未満であれば、重大な危害は加えないということでありまして、トビシリンの健康影響評価については、ベンジルペニシリンを充てるということになりますでしょうか。

最後の35行目「5. 食品健康影響評価について」は、そういう形でまとめられているということです。ここについて、何かございませんでしょうか。

寺本専門委員、どうぞ。

○寺本専門委員 下から2行目の39行の「ベンジルペニシリンとして残留すると考えられる」という文言のことですが「残留する」というと、ずっとベンジルペニシリンの形でどまっているとも読み取れるのですが、実際はどうなのでしょう。

○三森座長 事務局、ベンジルペニシリンとして残留しているのかということです。

○関谷課長補佐 これは魚に使われる薬なのですが、魚から検出されるのはベンジルペニシリンだということですので、修文をした方がよいと思います。確かにおっしゃるとおりだと思います。

○三森座長 どのように変えますか。「食品中にベンジルペニシリンとして残留している」ですね。

○関谷課長補佐 残留はその形でしていると思いますが、ただ、ずっと残留するという意味ではなくて、そこは検出される形としては、ベンジルペニシリンの形として検出されるということです。

○三森座長 では、少し修文が必要ですか。

青木先生、何かございますか。

○青木専門委員 「検出」でよいのではないですか。

○関谷課長補佐 それでは「検出」という言葉に変えさせていただきます。

○三森座長 もう一つ議論があります。トビシリンの食品健康影響評価として、トビシリンの毒性学的 ADI は採用しなくて、ベンジルペニシリンということになるわけですね。そうなった場合、ベンジルペニシリンは、一日摂取量を 30 μg/ヒト未満とするということ、評価をするわけですが、トビシリンもベンジルペニシリンで評価するわけですから、ADI

としてはペニシリン類として評価すべきなのか、あるいは別々にするのか。これについて、事務局に確認いたしますが、JECFAあるいはEMEAでは、どのように評価されているのでしょうか。

○関谷課長補佐 JECFAとEMEAでは、ベンジルペニシリンあるいはフェノキシメチルペニシリンが評価されているのですが、その評価書を見ますと、それぞれの化合物として、ベンジルペニシリンとして $30\mu\text{g}$ 以下、フェノキシメチルペニシリンとして $30\mu\text{g}$ 以下と個別に設定されているように読めるのですが、そこについては、座長からも御指示をいただいております。JECFAとEMEAに問い合わせをしておりますので、それを待って、事務局として整理をいたしまして、そこについては、再度先生方にそれをもとに御議論をいただければと思います。

○三森座長 フェノキシメチルペニシリンとベンジルペニシリンは別々に評価しているというのはわかるのですが、ベンジルペニシリンについては、このトピシリンも一緒に入ってくると、トピシリンの食品健康影響評価でベンジルペニシリン $30\mu\text{g}$ 。別にベンジルペニシリンで $30\mu\text{g}$ ということが出ると、両方足すと $60\mu\text{g}$ まで許容されるということになりますね。これは議論を慎重にした方がよいと思いますので、JECFAがどうこの点を評価しているのかが明確になるまで、食品健康影響評価の部分の審議は少し待つということによろしいでしょうか。

座長からそういうコメントを出ささせていただきましたが、今のようなことがもし起こった場合、片やベンジルペニシリンで $30\mu\text{g}$ という制限をつけて、このトピシリンについても、最終評価はベンジルペニシリンですので、トピシリンでもやはり $30\mu\text{g}$ というのと、両方足して $60\mu\text{g}$ まで使えるのかということになるわけですね。同じベンジルペニシリンになるわけですので、どういう評価をするか、ここはもう少し議論をした方がよいかと思えます。

JECFAの答え待ちということによろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 はい。改めて、次回以降に、その部分を御議論いただくということで、よろしく願いいたします。

○三森座長 今までで、何か御質問、コメントがありましたら、お願いいたします。

ないようでしたら、次回以降に審議ということで、次の資料の説明に入ってくださいと思います。

○関谷課長補佐 資料3に、御議論いただきましたトピシリンの製剤の評価書（案）が付いております。この最終の結論につきましては、先ほどのペニシリン類の確認をさせてい

ただいた後ということになります。それ以外にしまして、御説明をさせていただき、御審議いただければと思います。

2 ページ<審議の経緯>としましては、この製剤は再審査がかかっておりまして、2008年6月2日に再審査に係る食品健康影響評価について農林水産大臣より要請がありました。

また、厚生労働大臣より残留基準の設定に関する評価依頼も来ております。

3 ページ、製剤の概要につきましては、前回の調査会でも御説明をしておりますが「1. 主剤」としましては、トピシリンが含まれております。水産用のフジペニン 40、20 あるいは水産用フジペニン P という製剤でございます。

「2. 効能・効果」は、スズキ目魚類のレンサ球菌症罹患魚類の死亡率低下となっております。

「3. 用法・用量」は、この用量でえさに混ぜて5日間投与ということで、使用禁止期間が4日間となっておりますので、食用に供する目的で水揚げする前4日間は使用してはいけないという使用基準が設定されております。

「4. 添加剤等」としましては、21行目から記載がございますものが含まれております。後ほど御説明いたします。

「5. 開発の経緯及び使用状況等」につきましては、先日御説明いたしましたが、トピシリンがベンジルペニシリンよりも吸収をよくしてあるということで、そのトピシリンがベンジルペニシリンに変わることによって、プロドラッグとして働くということでございます。

2001年1月に製造承認を受けまして、今般、再審査申請が行われているという状況になります。

4 ページ「II. 再審査における安全性に係る知見の概要」です。

こちらについては、まず「1. ヒトに対する安全性」ということで、先ほどの JECFA のベンジルペニシリンについての評価を引用した形で、ベンジルペニシリンについて記載しております。

また、18行目からは、トピシリン自体の製造とか分析をした方で、アレルギー様の皮膚症状等が認められたということで、そういったハンドリングをするときにも、使用上の注意に適切な取扱い方法については注意喚起がされているということでございます。

23行目、残留試験では、投与2日後、3日後におきまして、ベンジルペニシリンとして検出限界未満になっていることが確認されております。

添加剤の中では、食品安全委員会で評価が既に行われているもの、それから、通常食品

として摂取されるもののほか、食品添加物としても使用されているものがありますが、今回のもので、それ以外のものとしましては、特段ございませんので、5ページに飛びますが、使用状況とか、あるいは製剤の投与量等を加味しますと、ヒトの健康に影響を与えるものではないと考えられます。

また「2. 安全性に関する研究報告」についても、ヒトへの安全性に関して、あるいは残留性に関する報告等もないということで、「3. 承認後の副作用報告」についても、新たな副作用は観察されていないということです。「Ⅲ. 再審査に係る食品健康影響評価」としましては、提出された資料の範囲において、安全性、副作用を懸念する新たな知見の報告は認められていないと考えられることからということで、結論については、トビシリンの結論待ちということになりますが、最終的にトビシリンの結論が確定したところで、ここの評価結果を付け加えさせていただきたいと考えております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。トビシリンの製剤についての評価書でございますが、何か御質問はございますか。

先ほどのトビシリンの健康影響評価にリンクしていますので、JECFA あるいは EMEA のコメントをいただいた上で、5ページの20,21行目の文章が変わるということでございます。よろしいでしょうか。

それでは、この製剤につきましては審議を終えます。

次の議題に入りたいと思います。事務局、説明をお願いします。

○関谷課長補佐 お手元の資料4をお願いいたします。鶏伝染性気管支炎生ワクチンの再審査に係る食品健康影響評価です。

2ページ<審議の経緯>ということで、これも再審査ということで、2008年9月12日に農林水産大臣より評価要請があり、厚生労働大臣からは残留基準の設定に係る評価要請が来ております。今回、本調査会で御議論、御審議いただくことになっております。

5ページ「Ⅰ. 評価対象動物用医薬品の概要」が記載されております。

まず「1. 主剤」は、発育鶏卵培養弱毒伝染性気管支炎ウイルス4-91株でございます。

これについては、1バイアルに1,000羽分として発育鶏卵培養弱毒伝染性気管支炎ウイルス4-91株が $10^{6.5}$ EID₅₀以上含まれるということです。

「2. 効能・効果」は、鶏伝染性気管支炎の予防になっております。

「3. 用法・用量」は、散霧投与と飲水投与の2つの投与経路がございます。

「4. 添加剤等」としましては、ここに記載のものが使用されております。

「5. 開発の経緯及び使用状況等」として記載されておりますが、この鶏伝染性気管支炎に関しましては、伝染性が高い急性呼吸器性の疾病ということで、下痢、腎炎及び産卵率の低下を引き起こすものでございます。細菌等の二次感染があると、気嚢炎等を起こすということで、死亡率も高くなるとされています。

感染力は非常に強く、抗原変異を起こしやすいということで、多数の抗原型が存在するということです。世界的にも分布をしております、日本では1951年に初めて発生が報告されております。

多数の抗原型が確認されているということで、本ワクチンについては、従来のワクチンとは抗原型が異なるものとして、弱毒4-91株が作出されまして、開発されたという経緯でございます。

本製剤は、2007年1月の時点で、世界60か国で承認されているということです。

2001年に輸入承認を受けた後、再審査期間の経過後に再審査申請がされているものでございます。

「II. 再審査における安全性に係る知見の概要」です。

まず、本病に関しましては、人獣共通感染症とはみなされていません。

添加剤は、先ほど出てきましたものですが、まず硫酸ゲンタマイシン等に関しましては、既に本委員会で評価をされております。また、粉末スキムミルク、トリプトースについては、通常食品として摂取されるようなものでございます。また、トリプトースに関しましては、タンパク質が加水分解されたものになります。

また、新しいものとしては、チオ尿素というものが入っておりますが、これは医薬品の原料あるいは界面活性剤原料として用いられております。遺伝毒性はなく、ヒトに対して発がん性を示す疫学研究等はないということで、チオ尿素に関しましては、ヒトの健康に影響を及ぼすことはないという化学物質としての判断、評価がされている実績もございません。

これらのことから、使用状況あるいは含有量等を考慮しますと、これらの添加剤についても、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないと判断しております。

「2. 安全性に関する研究報告」についても、特段新たな報告は認められておりません。

「3. 承認後の副作用報告」についても、副作用は認められなかったとされています。

結論として「III. 再審査に係る食品健康影響評価」としましては、上記のように、提出された資料の範囲においては、承認時から再審査申請までの調査期間における副作用あるいは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。

また、人獣共通感染症とはみなされていないということ、鶏に対する安全性も確認されているということ、添加剤についても、先ほどのように健康影響は無視できると考えられることから、本生物学的製剤が適切に使用される限りにおいては、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結論としております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。鶏伝染性気管支炎生ワクチンですが、この伝染性気管支炎ですが、人獣共通感染症ではないということです。製剤に含まれておる添加剤については、医薬品食品添加物で既に過去に食品安全委員会で評価されているということです。承認時から再審査申請までの調査期間で、副作用とか安全性を懸念するような新たな知見は得られていないということでございます。

何か質問、コメントはございますか。

廣瀬委員、どうぞ。

○廣瀬委員 添加物の中に入っているチオ尿素ですが、6ページの12行目辺りでは「チオ尿素に遺伝毒性はないと考えられ、ヒトに対して発がん性を示す疫学研究等の報告はなく」と記載されていますが、よく調べてみると、確かに *in vivo* の骨髄を使った小核試験では遺伝毒性はないのですが、*in vitro* では幾つか遺伝毒性が出ている経緯があったり、あるいは動物では、甲状腺に対する発がん性が見られるという報告もありますし、また、ヒトでは勿論非常に暴露が高くなるということですが、甲状腺に影響があったり、あるいは血液への影響が見られるという報告もありますので、簡単にここでこういうふうにヒトの健康に影響を及ぼすことはないとは判断するとの報告があるとしてよいのかなと思います。

勿論、動物から食品としてヒトが暴露される量というのは、非常に少ないとは思いますが、恐らくそれほど影響はないとは思いますが、もう少し審議した方がよいのではないかなと考えます。

○三森座長 廣瀬委員から御指摘がありました。チオ尿素ですね。本日配付されております参考資料の87ページからが、その評価書でございます。

チオ尿素ですが、この甲状腺に対する毒性としてはエチレンチオ尿素は、非常に甲状腺に対する毒性があることは昔から知られておりました、それと同じ部類に入る化学物質だということです。

廣瀬先生の御指摘でいくと、遺伝毒性試験の *in vitro* で陽性結果が出ていて、甲状腺発がんとの関連性もあるので、少し議論をしておいた方がよかろうということでございますが、遺伝毒性が118ページ、119ページに *in vitro* の表が載っておりますね。この辺を見

ていただいて、専門家の能美先生、下位先生からコメントをいただきましょうか。

能美専門委員、どうぞ。

○能美専門委員 118、119 ページに、遺伝毒性の結果がまとまっております、一番典型的なバクテリアの Ames 試験というものでは陰性の結果になっており、表 8-4 にまとめられておりますが、確かに廣瀬先生がおっしゃられるように、幾つかの *in vitro* 試験では陽性の結果が出ています。例えばチャイニーズハムスターの培養細胞での遺伝子突然変異ですとか、マウスリンフォーマアッセイの遺伝子突然変異、酵母での遺伝子組換え等で陽性の結果が出ております。

in vivo では、120 ページの表 8-5 で、ラット、げっ歯類ではネガティブという結果になっておりますが、ショウジョウバエで突然変異が幾つか出ているというのがありますね。したがって、いわゆるこれ自身が直接 DNA に対して反応して、付加体をつくるという形ではなくて、何か間接的な形でこうした培養細胞での突然変異とか、ショウジョウバエでの変異を起こしているのではないかと予想されますが、現在の時点で、私がこういうデータを見せていただいた限りで、発がんとの関連というのを議論するのはなかなか難しいなという印象を持ちます。

下位先生、いかがですか。

○下位専門委員 私は、この資料を見させていただいたときに、遺伝毒性が結構出ておりましたので、気にはなつたのです。先ほど廣瀬先生がおっしゃったように、一言で全く影響はないということにしてしまつてよいのかどうかと疑問には思ったのですが、発がんとの関連では、文章の中にチオ尿素にはプロモーション作用があることが認められたということが記載してあります。遺伝毒性に関して、それがどういう影響なのかというと、やはりこれはタンパクに結合しやすい化合物であるということで、能美先生がおっしゃったように、二次的な影響で出てきているのではないかと思います。

最終的にどのように結論を下してよいのかというのは、添加剤の中での量とかを考えたときに、実際にこの剤は 1 バイアル辺り 9.3mg ということで、1,000 羽分に相当するということが記載されおり、これを考慮したときに影響が出るかどうか、遺伝毒性が現れている用量を考えて、もう少し考えた方がよいのではないかと思います。

○三森座長 この化学物質評価研究機構の報告書を見ますと、119 ページの表 8-4 の上ですね。最終結論が記載されておりますが、ラットを用いた小核試験は陰性の結果が得られている。チオ尿素には遺伝毒性はないと考えられるという結論になっております。

発がんとの関連については、120 ページに発がん性のことが載っております。

121 ページで、イニシエーション、プロモーションモデルを使うと、発がんプロモーション、甲状腺濾胞細胞に対して発がんプロモーション作用があるということは、既にわかっているということでございます。これに関連するエチレンチオウレアというエチレンが付いたチオ尿素がありますが、これについては、既に甲状腺の発がんプロモーションメカニズムは明確になっております。ここには載っておりませんが、甲状腺のペルオキシダーゼ阻害によって起こった二次的な T3、T4 の減少による発がんということですので、恐らくこのチオ尿素も同じメカニズムだと思います。

発がんについて 120～121 ページに載っておりますが、今井先生、小川先生、何かコメントがありましたら、お願いいたします。

○今井専門委員 甲状腺に関しては、恐らくプロモーション作用だと考えられると理解しておりますが、それにしましても、評価書の中でチオ尿素に関する影響を評価しようとするとして、評価書の 5 ページの 19～22 ページにかけまして、添加剤等という記載がありまして、1 バイアル中 1,000 羽中にチオ尿素 9.3mg ということが記載されておりますが、実際、例えば 100% チオ尿素が鶏の中に吸収されて、残留したとしたような場合に、どれぐらいヒトが摂取するかということが、この評価書からは読み取れませんので、もしも何らかの追記をするとしましたら、今、申し上げたような 100% 残留するとしても、摂取量としてはこれぐらいで、プロモーション作用と判断した場合に、その影響はほとんどないということに記載しないと、ヒトに対する影響は評価できないと思いますので、その辺りを事務局で御検討いただければと思いますが、いかがでしょうか。

○三森座長 参考資料の 127 ページの 9.2.1 にヒトの推定摂取量が載っておりますが、そこを見ると $7.7 \mu\text{g}/\text{kg}$ と、非常に微量だということですね。したがって、その辺の文章をこの評価書に入れておいた方がよいでしょうという今井先生の御指摘ですが、事務局はよろしいですか。

○関谷課長補佐 それでは、参考資料の 127 ページに、飲料水とか食物、魚類が主のようですが、そこからヒトがどのぐらい摂取しているということが記載されておまして、体重 1 kg 当たり $7.7 \mu\text{g}/\text{kg}$ とされています。恐らくこの製剤のチオ尿素の含有量は 1,000 羽分で 9.3mg なので、単純に 1,000 分の 1 にしたとすると、 $9.3 \mu\text{g}$ ということになるので、それがヒトにそのまま入ったとしても $9.3 \mu\text{g}/\text{ヒト}$ で、通常の人が普通に暴露されている $7.7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重よりは非常に低いものとなると思われるので、その辺の適切な記載方法を御相談させていただいて、そのようなところが読めるような形で修文をさせていただくということよろしいでしょうか。

○三森座長 それと、評価書6ページの12～14行目の文言ですが、廣瀬先生から御指摘があるように、甲状腺のことも記載してありませんし、そこも本調査会としては、評価した上での結論だという形に持って行った方がよいかと思えます。

遺伝毒性は、最終的には小核試験が陰性だということですので、生体に対して特段影響はないという文章も入れ、発がん性はあるが、甲状腺については、先ほどのプロモーション作用ですね。この剤については、イニシエーション・プロモーションモデルがあるのですが、甲状腺のペルオキシダーゼ阻害が本当にあるかどうかというデータはないと思えますので、その辺のことも含めて修文ということになるかと思えます。

○関谷課長補佐 では、御助言いただきながら、修文をさせていただければと思えます。

○三森座長 そうすると、事務局これはどうでしょうか。最終的には、その文章をもう一回本調査会にかけましょうか。

○関谷課長補佐 もしよろしければ、と言いますか、全体的に見て微量なので、最終結論としては問題ないということで、結論してよろしいということであれば、修文のみ先生方にご確認いただくという取扱いが可能でしょうか。

○三森座長 廣瀬先生、いかがでしょうか。

○廣瀬委員 お任せします。

○三森座長 それでは、発がん性は、発がん性の先生方と遺伝毒性の先生方の御協力をいただきまして、私と事務局でまとめさせていただくということで、暴露量から言っても、非常に微々たるものであって、それほどこれが入っているからといって、消費者の方たちに危害を加えることはないという形でまとめさせていただきたいと思えます。

ほかはございませんでしょうか。なければ、まとめさせていただきたいと思えます。

報告書の文言にかなりの修文がありますが、鶏伝染性気管支炎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った結果、鶏伝染性気管支炎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、本生物学的製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるもの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えます。事務局は、作業をよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 わかりました。

それでは、事務局で御助言をいただきながら、内容を修正させていただきまして、各専門委員の先生方に御確認いただきたいと思えます。

資料4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して、意

見・募集で得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、必要に応じて、改めて調査会にお諮りすることにしたいと思っておりますので、よろしくお願いたします。

○三森座長 それでは、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、参考資料1と右肩に記載してあります3枚の資料をお開きください。

ここには「農薬 動物用医薬品 飼料添加物の安全性評価基準（事務局素案）（仮称）」と記載してありますが、1枚めくっていただきますと、2ページに「第1 はじめに」ということで記載されております。

食品安全基本法の第21条第1項というものがあまして、そこでいろいろな措置についての基本的な事項を閣議で決定するという条項がございます。それに基づきまして、食品健康影響評価に関するガイドラインを作成するように努めるということが閣議決定されております。それを受けまして、ここに記載してありますような評価指針、ガイドラインが既に策定されているものがございます。

今般、農薬、動物用医薬品、飼料添加物の3分野に関しましても作成をしていくということで、今回、先生方にガイドラインの作成を開始しますというアナウンスをさせていただくこととなりますが、今後調査会で御議論をいただきながら作成していく予定としております。

1ページに、目次として構成があります。

「第1章 総則」として、今、御覧いただきました「はじめに」とか「用語の定義」「食品健康影響評価の基本的な考え方」「ADIの設定の考え方」の辺りは、この3分野で共通で記載できるところは記載してあるということになります。

第2章として、それぞれの分野で個別に各試験の具体的なところを定めていこうということで、大体この基本骨格でガイドラインを作成していくということを考えております。

勿論それぞれ、例えば目次の構成にあります試験名とかも、それぞれの分野で違うということもありますので、その辺の調整とか、あるいは関係省庁との調整も今後実施していくということになります。これはあくまでも事務局の素案の素案ということでお示ししておりますので、今後、事務局である程度形にした段階で、先生方に調査会で御議論をいただくということになります。動物用医薬品に関しましては、現在VICHのガイドラインというものがございますので、それを基本的に引用する形で定めていくということになろうかと考えております。

したがいまして、今回この内容を一つひとつ御議論いただく必要はございません。

以上です。

○三森座長 安全性評価基準をこれから作っていかうということだそうですが、何か御質問はございますか。

具体的に「第1章 総則」ですが、この総則については、農薬、動物用医薬品、添加物で共通してきますが、その刷り合わせというのはどうされるのでしょうか。

○関谷課長補佐 この素案として、粗々の段階での刷り合わせというのは、事務局の中で一応一定のことは行っています。ただ、これから各省庁にも協議をして行かなければなりませんし、各論を作っていく中で問題点も出てくると思われまますので、その段階で調整がまた必要になってくると考えております。

○三森座長 具体的に、第2章の各論は、農薬、動物用医薬品で違ってくると思いますが、第2章については、各専門調査会レベルでまとめていくという理解でよろしいのですね。

○関谷課長補佐 この総則の部分についても、当然この調査会でも御議論いただいて、その後刷り合わせるということになるかと思えます。各論は、個別に進めていくということになります。

○三森座長 そうすると、来年の1月から調査会がありますが、その都度、この辺についての事務局素案について御議論を皆さんにさせていただくということになりますか。

○関谷課長補佐 作業の進捗に応じまして、御議論をいただきたいと考えておりますので、よろしく申し上げます。

○三森座長 御質問ありますでしょうか。

なければ、本日の議事は、これですべて終了いたしました。専門委員の皆様から、何か御発言はございませんでしょうか。

事務局から何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませませんが、本日は今年最後の調査会ということで、1年間大変お世話になりました。

また、来年の話になりますが、1月16日金曜日の午後から次回の調査会の開催を予定しておりますので、またあまり間がない状況ですが、そちらも含めて来年もよろしく願いいたしたいと思えます。

○三森座長 それでは、来年の1月16日午後ということでございますが、本年度最後の調査会、皆様御協力ありがとうございました。

それでは、以上をもちまして、終了させていただきます。