

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 第 39 回議事録

1. 日時 平成 22 年 7 月 28 日（水） 10:00～12:28

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 対象外物質（イノシトール、コバラミン、チアミン、パントテン酸、ビオチン）
- (2) 動物用医薬品（セファロニウム）の食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

唐木座長、青木専門委員、秋葉専門委員、今井専門委員、江馬専門委員、  
桑形専門委員、酒井専門委員、下位専門委員、高木専門委員、高橋専門委員、  
館田専門委員、津田専門委員、戸塚専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、野村委員、畑江委員、村田委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、  
安河内評価専門官、島田係長、津田技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 22 年 7 月 27 日現在）

資料 2 (案) 対象外物質評価書 イノシトール

資料 3 (案) 対象外物質評価書 コバラミン

資料 4 (案) 対象外物質評価書 チアミン

資料 5 (案) 対象外物質評価書 パントテン酸

資料 6 (案) 対象外物質評価書 ビオチン

資料 7 (案) 動物用医薬品評価書 セファロニウム

参考資料

## 6. 議事内容

○唐木座長 それでは、第 39 回「肥料・飼料等専門調査会」を始めさせていただきます。

本日は、本当に暑い中をお集まりいただきましてありがとうございます。

本日は、池、細川、宮島、元井の 4 人の専門委員の先生方が御欠席で、14 人の専門委員の先生方に御出席をいただいています。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元の議事次第を見ていただきたいと思いますが、この順で進めていきたいと思っています。

議題に入る前に、事務局から議事、資料等の確認をお願いします。

○関谷課長補佐 本日の議事は、対象外物質のイノシトール、コバラミン、チアミン、パントテン酸、ビオチンの食品健康影響評価、動物用医薬品のセファロニウムの食品健康影響評価、その他になります。

資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、座席表。資料が 1～7 番までございます。

資料 1 は「意見聴取要請」。

資料 2 が「(案) 対象外物質評価書 イノシトール」。

資料 3 が「(案) 対象外物質評価書 コバラミン」。

資料 4 が「(案) 対象外物質評価書 チアミン」。

資料 5 が「(案) 対象外物質評価書 パントテン酸」。

資料 6 が「(案) 対象外物質評価書 ビオチン」。

資料 7 が「(案) 動物用医薬品評価書 セファロニウム」。

参考資料については、3 つ束がございまして、参考資料 1～3 までございます。

資料の確認については以上です。不足の資料等ございませんでしょうか。

○唐木座長 資料はよろしいでしょうか。それでは、議事の 1 に入らせていただきます。

事務局から資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 本日、まず御審議をいただきますのは、対象外物質の水溶性ビタミン 5 物質になります。本調査会で以前にアミノ酸について 10 物質御審議をいただきまして、その続きというか、同じ対象外物質の御審議をいただくということになります。

対象外物質については、食品衛生法の第 11 条第 3 項で、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定めるものということで、ポジティブリスト施行時に定められたものがございます。

水溶性ビタミンについては、全部で 10 物質厚生労働省から評価依頼が来ておりますが、本日はそのうちの 5 物質について評価書（案）を御審議いただくということになりますので、よろしくお願いいたします。

水溶性ビタミンにつきましても、アミノ酸のときと同じように性状が類似しているということで、食品健康影響評価の結論の部分については、物質名等を除いてほぼ同様なので、まず食品健康影響評価の前まで御説明をさせていただきまして、食品健康影響評価のまとめの部分については 5 物質まとめて御審議をいただければと思っておりますが、よろしいでしょうか。

○唐木座長 議事の進め方ですが、先日行われましたアミノ酸と同じように 5 物質の説明をまず最初に審議をして、最後に結論を審議するという順番でいきたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○唐木座長 それでは、そのように進めさせていただきます。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。それでは、資料 2 のイノシトールから説明をさせていただきます。

2 ページに「審議の経緯」ということで書いてございます。この剤はポジティブリスト制度施行時に 2005 年 11 月 29 日ですが、対象外物質として告示がされたものでございます。今年の 2 月 15 日に、いわゆる 2 項諮問ということでポジティブリスト制度導入時に暫定的に指定された対象外物質についての評価の要請が厚生労働大臣からございました。そして今回、本調査会で御審議をいただくということになりました。

4 ページにイノシトールの概要を書かせていただいております。「1. 用途」としては、動物用医薬品と飼料添加物があるということで、「2. 一般名」等に関しては、ここに記載のとおりということになります。

24 行目の「7. 使用目的及び使用状況等」というところで、イノシトールはビタミン様作用物質であり、広く動植物に分布しているということで、ビタミンは生物が正常な生理機能を維持するため、必要量は微量であるが体内で合成できないか、あるいはできても十分でないというようなもので、食物から栄養素として取り入れなければならない一群の有機化合物ということですが、ただ、イノシトールに関しましては、必ずしも栄養素として外

部から摂取する必要がないということで、従前は水溶性ビタミンとされていたのですが、現在は厳密には水溶性ビタミン様作用物質と呼ばれているということでございます。

多くのビタミンについて、ビタミン様作用物質も含めて、補酵素や補欠分子族の主要構成成分として生体反応に関与しているという一般的なことを書かせていただいております。

5 ページの 5 行目には、9 つの異性体が存在するというので、ミオイノシトールのみが生理活性を有するというので、イノシトールという場合はミオイノシトールを指す。

日本では動物用医薬品としての承認はございません。飼料添加物としては、飼料の栄養成分その他有効成分補給を目的に指定されているということで、特段、対象飼料や添加量の規定、規制はないということでございます。

食品添加物としては、強化剤として既存添加物として使用されています。使用基準は定められていないということです。

ヒト用の医薬品としても広く入っております、例えば滋養強壮目的としたドリンク剤等にも使用されているものでございます。

イノシトールに関しましては、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づき、ヒトの健康を損なうおそれのないことが明らかなものとして厚生労働大臣が定める物質、対象外物質として暫定的に定められているもので、今回その評価要請が来たということを書いております。

「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」ということで、食品添加物の公定書等その他の知見を整理したということでございます。

まず「1. 吸収・分布・代謝・排泄」ですが、グルコースから哺乳動物では生合成されるということ。また、その他の糖からも生成されるということで、ヒトにおいては腎臓その他で生合成がされているということです。

また、植物中では遊離型のイノシトールまたはリン酸エステル体（フィチン酸）ということで、少し事務局で補足をしておりますが、米穀類や種子に多く含まれている。この下線部を追加しております。

動物体内では、イノシトールあるいはイノシトール・リン脂質として、肝臓や筋肉に多く含まれているということです。

イノシトールの腸管からの吸収は、能動輸送。こちらは今井先生から「吸収」を「輸送」に直していただいております。腸管からのイノシトールの取り込みは完全に行われているということですが、一部カルシウムイオンとキレートを生成するというので、カルシウムの多い食事などの場合は、利用性が半減するということが知られております。

6 ページ、血中では遊離の形態であるということとか、肝臓には担体輸送で取り込まれるというようなことを記載しております。腎臓においてグルクロン酸サイクルとペントースサイクルによって分解が行われるということ。

10 行目からがポイントとなるところでございまして、水溶性ビタミンの欠乏は特異な欠乏症を惹起するが、過剰な場合は尿中に排泄されるため、過剰症はないとされているということで、ここも今井先生から直していただきまして、厳密に言えば水溶性ビタミン様作用物質というカテゴリーになりますので、水溶性ビタミン様作用物質であるイノシトールについても顕著な過剰症はないと考えられるということで修文をしていただいております。

「2. 毒性に関する知見」ですが、急性毒性では 10 g/kg 体重/日という LD<sub>50</sub> が出ております。系統不明という記載を高木先生から追記をいただいております。

また、ヒトの知見に関しましても、詳細には書いていないところですが、有意な副作用は見られなかったというような知見が占めております。

また、26 行目から、FDA の評価ということで、これは一般に安全とみなされるという GRAS (Generally Recognized as Safe) という物質とされてございまして、これは食品中に添加されるものとしてもそうですし、飼料中に使用されるものとしても、いわゆる GRAS 物質として取り扱われているということでございます。

イノシトールについては以上でございまして。

○唐木座長 ただいまの説明に、御質問あるいは御意見はございますか。半分以上は教科書のような内容ですが、よろしいでしょうか。特に御意見をいただいた先生方、何か追加はございますか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、食品健康影響評価については後で審議をすることとしますので、次の説明に移らせていただきます。次をお願いします。

○関谷課長補佐 資料 3 のコバラミンを御覧ください。経緯については同じでございまして、先ほどのイノシトールと同じ日付で厚生労働省からの評価依頼が来ております。

4 ページにコバラミンの概要が出ております。これも動物用医薬品と飼料添加物、両方の用途があります。そういった用途に使われているものは、コバラミンの中でシアノコバラミンあるいはヒドロキシコバラミンというものが使用されております。

構造式等に関しては 5 ページに記載させていただきましたとおりです。コバラミンの使用目的及び使用状況等ということで、まず、水溶性のビタミンであるビタミン B<sub>12</sub> 類の総称ということになります。ビタミンに関する説明は先ほどの御説明、記載と同様の記載が 7～12 行目にかけて書いております。

13 行目から、コバラミンは塩基としてジメチルベンズイミダゾールを含むコバミドで、自然界に最も普遍的に存在するコリン環を含む化合物であるということ。シアノコバラミンは、狭義のビタミン B<sub>12</sub> であるということ等が書かれております。また、葉酸とともに造血において重要な役割を果たしているというような一般的な話を書いております。

動物用医薬品としては、いわゆるビタミンの欠乏による疾病の予防等に使用されております。これはシアノコバラミンと酢酸ヒドロキソコバラミンを有効成分とするもの。飼料添加物としては、イノシトールと同じですが、シアノコバラミンがこの目的で指定されておまして、特段の添加量等の規定はないということです。

食品添加物としては、シアノコバラミンが強化剤として既存添加物の取扱いを受けています。使用基準は特に定められていないということで、ヒト用医薬品としても非常に広く使用されておりますが、主にビタミン B<sub>12</sub> の欠乏症の予防、治療というような目的で使用されております。

また、栄養機能食品としての規格基準も定められておまして、1 日当たりの摂取目安というものが告示されておりますが、その中ではこういった規定が決まっております。

コバラミンについても、同様の経緯で今回食品安全委員会に評価要請があったということを書いてあります。

6 ページの 12 行目からは「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」ということで、まず 17 行目から、コバラミンは微生物以外では合成されないということで、植物性食品にはほとんど含まれていないということですが、動物性食品、貝類、牛、豚、鶏の肝臓に多く含まれるということですが、

1 本線の下線を引いてあるところは事務局で先生方に資料を送付させていただいた後に少し修正をさせていただいた部分です。コバラミンの場合は、ビタミン B 群の中で例外的に肝臓、腎臓に蓄えることができるということがありましたので、それも一般的な話として加えた方がよいのではないかとということで書かせていただいております。

かなりの量をとると、過剰症を誘起するような話があるのではないかとという誤解も受ける可能性もあるかなと思いますので、できれば肝臓に蓄えることができるというようなことで、かなりの量は削除させていただければと思います。

食物中のコバラミンは、タンパク質と結合しているということで、上部消化管でそれが遊離して、IF という、ここは高木先生に修文していただいております、スペルが間違っておりましたが、Intrinsic factor というものが結合しまして、その IF レセプターと結合して吸収されるという、その吸収過程をとるとということです。

コバラミンの体外への排泄は肝臓からの胆汁排泄が主要経路ということも知られているということで、尿中排泄に関しては、通常の場合ですと少ないということで、例えば非経口投与、静脈内投与といったときのように、血中濃度が高くなって血漿タンパクの結合能を超えてしまうような場合に増加するということが書かれております。

また、31行目からは、コバラミンは1回の食事当たり1.5～2.0 μgで、その吸収に必要なIFレセプターが飽和状態になるということで、それを超える分については吸収されないということで、過剰に吸収されるというようなことはないだろうということが書かれております。

33～34行目は、事務局で削除を一旦させていただいたのですが、座長ともお話をしまして、基本的にメインの排泄経路は先ほど出てきました胆汁排泄なのですが、それは過剰にとらない場合であって、過剰の場合はやはり尿中に出るということは間違いないので、33～34行目は削除しなくてもよいのではないかとということで、できれば残させていただきたいと考えております。済みません。33～34行目は残すという案でございます。

続いて、急性毒性試験以降ですが、こちらについては高木先生から、事務局案ですと公定書を引用してしまして、1950年の古い論文だったということで、7ページに専門委員コメントということで高木先生からの御意見を書かせていただいております。

医薬品情報から引用して12行目以降のこれらの知見を追記していただいておりますので、こちらに変えさせていただきたいと考えております。急性毒性あるいは亜急性毒性についての情報でございます。

発がん性試験を7ページの27行目から書いております。これは欧州の食品科学委員会のSCFの引用なのですが、こちらは今井先生と高木先生に修文をいただいております。

ここでは発がんプロモーション作用が報告されているということが書かれておりまして、p-ジメチルアミノアゾベンゼン(DAB)というものの発がん性をプロモーションするというような内容なのですが、これも年代的には1950年の論文だそうで、ここに書くべきかも含めて先生方の御意見を伺えればと思っております。1950年代ということで、本当にプロモーション作用をきちんと見られているのかというところもあるかと思いますので、この取扱いについて御議論をいただければと思っております。

7ページの下にヒトにおける知見ということで、食品やサプリメントから摂取しているが、過剰摂取に関する有害影響は報告されていないというようなことが書かれております。

8ページに透析患者のグループに高用量のビタミンB<sub>12</sub>含有サプリメントを投与した場合の知見とか、いくつか認知症患者さんに対する使用に関するものとかありますが、特に

臨床的な有害影響が出たという知見は認められていないということが書かれてあります。

国際機関等における評価ということで、19行目から。まず、欧州食品科学委員会の SCF におけるところですが、こちらに関しても先ほどの関連ですが、発がん性のプロモーション作用のところ、1つの報告があるということは触れておりますので、先ほどの7ページの発がん性試験を削除ということでありましたら、ここも修文をしたいと考えておりますが、SCFでは発がんプロモーション作用を示したという報告はあるが、この報告、この試験についてはヒトの安全性評価に適切ではないということで取扱われております。ここにつきましても高木先生と今井先生に修文をいただいた文がございます。

SCFとしては、Tolerable Upper Intake Level (UL) を導き出すことはできないが、現状の摂取レベルでは健康リスクがあるという証拠はないということで、体系的な有害影響についての評価はなされていないが、ビタミン B<sub>12</sub> の吸収障害を有する患者に対する長期にわたる投与等でも有害影響は認められていないというような評価をされております。

また、その他として、CRN というアメリカの栄養評議会というところなのですが、そこでの取扱いについて書いております。

ビタミン B<sub>12</sub> の 3,000 µg/ヒト/日の経口摂取に関しては、十分な実績と安全性の証明があるということが考えられます。また、Observed Safe Level もスペルが違ったので先生に修文をしていただいておりますが、この OSL を設定することはできると判断したということで、3,000 µg/ヒト/日とされております。

コバラミンについては以上です。

○唐木座長 7ページに高木先生からコメントをいただきました。1950年の古い論文ではなくて、薬局方の医薬品情報から新しい情報を追加していただきました。

ここについては高木先生、何か追加の御発言はございますか。

○高木専門委員 薬局方、医薬品情報ということで、いくつか載せたのですが、この医薬品情報そのものはしっかりした本なのですが、例えば EFSA の評価書と同一に扱うのも無理があるので、ここには書いてありますが、私としては参考情報程度の扱いでよいのではないかなと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。それでは、情報としてはこれを加えて、これは参考情報とするということでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

次は7ページの27～33行目までの発がん性試験ですが、ここも高木先生、今井先生から御意見をいただいている部分です。これにつきましては、1950年の古いデータであって、これが本当にプロモーション作用と言えるのかどうかというところが問題になるだろうと

ということで、この項目を残すのかどうかということも含めて、今井先生、高木先生から何か御意見はございますか。

○今井専門委員 私としては残しておいてもよいのかなと思っております。といいますのは、確かに1950年で古いということと、8ページの結論としてはヒトの安全性評価には適切ではないということなので、抜いた方がすっきりするという考え方も1つあると思いますが、国内におきましてこの物質に関する種々の評価をまとめた最高の評価書であるということを考えると、ここから削除してしまうと新しいデータが出ている場合は例外かとは思いますが、情報として抹消してしまうことになるので、とりあえず記載としては残した方がよいのが私の意見です。

○唐木座長 高木先生、何かございますか。

○高木専門委員 私もこれは一応長期試験の内容ということで残しておいた方がよいと思います。評価に関しては国際機関の評価と同じなので、特に問題にすることはないと思います。

○唐木座長 ほかの先生方から何か御意見はございますか。

どうぞ。

○廣瀬委員 これは確認なのですが、この発がん性試験の記載内容を見ていると、ビタミン B<sub>12</sub> 剤と発がん物質である DAB を同時に投与しているような書き方になっているのです。

もしそうだとすると、同時投与は発がんプロモーション作用を見るような試験系ではありませんので、果たして同時投与なのか、あるいはきちんとしたイニシエーションプロモーションモデルなのか。つまり、DAB を先に投与しておいて、その後でビタミン B<sub>12</sub> 剤を投与したのか、その辺を確認しておく必要があると思うのです。

○唐木座長 事務局、その辺を確認はできますか。

○関谷課長補佐 この SCF のレポートにはここに書いてある以上の情報はないのです。1950年の文献が手に入るかどうかというところがまだ確認はできていないのですが、そういう状況です。

○唐木座長 そうすると、それが確認できれば記載をするし、確認をできなければそういう問題点があるということをごここに一言加えておくということでしょうか。

廣瀬先生、どのような措置がよろしいでしょうか。

○廣瀬委員 科学的に考えて、この記載だと発がんプロモーション作用を見る系にはなっていないのです。1950年はそういうイニシエーションプロモーションのきっちりしたモデ

ルがまだなかった時代ではないかと思うのです。恐らく DAB とビタミン B<sub>12</sub> 剤を同時に投与して、DAB の肝発がんに対するビタミン B<sub>12</sub> の影響を見ているのではないかと思うのです。

そうすると、この書き方には矛盾が起きてくるとなると、ここに記載するほどの価値もないのではないかなという気はするのです。

○唐木座長 これを削除するのか、あるいはこの実験系には問題があるということを追記するのか、その辺だろうと思いますが、今井先生、何かこの点で御発言はございませんか。

○今井専門委員 今、御指摘になったところは確かに非常に気になったところなのですが、SCF の評価書には先ほど事務局からあったように一番冒頭に発がんプロモーション作用が報告されていると書いてあり、それがそのまま訳されています。ただ、1950 年の論文が恐らく見つかると思いますので、それを参考にして、記載を詳細にする必要があると思います。

ただ、廣瀬委員からお話がありましたように、その価値が全くないような内容であると判断された場合は、記載からは削除という形を提案させていただければと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○下位専門委員 この報告にありますところを見ますと、今問題になっている 1950 年の文献以外に、もう一つ、1977 年の論文が出ていますが、これは移植がんに対しての影響を見ているのです。例えば growth への影響などを見ているので、これも参考になるのではないかと思うのですが。

○関谷課長補佐 お配りしている参考資料 1 の 73 ページに該当するところがありまして、今、下位先生から御指摘があったものは、ここの「3.1 Carcinogenicity」の 1 段落目が先ほど引用させていただいた 1950 年のもの。もう一つ、2 段落目に 1977 年。特殊な試験かと思ひましてあえてこちらに引用してはいなかったのですが、この記載もご置きます。

○唐木座長 そうすると、発がん性試験に追加で 1977 年の情報も入れておいた方がいいという御提案ですね。

○下位専門委員 プロモーション作用に関して、1950 年の論文がはっきりしない場合にこれが参考になるのかどうかというところだと思うのです。

○唐木座長 1977 年の論文の内容で、これはプロモーション作用について判断ができる内容でしょうか。事務局でそれは検討されましたか。

○関谷課長補佐 この SCF の結論にはプロモーション作用を示す知見が 1 試験あると書い

てありまして、結論に引用しているものは少なくとも入れようということで、1段落目のプロモーションと書いてあるものは引用したのですが、2段落目に関しては必ずしも結論に影響していないようなものだと判断して、評価書（案）には入れていないという状況です。

○唐木座長 どうぞ。

○今井専門委員 1977年の記載ですが、肝がんの細胞を移植したものに対する評価をしているということですので、この評価書の中での発がん性はあくまでも安全性という観点からと認識しておりますので、少し視点が違うのかなということで、発がんプロモーション作用の説明には難しいという認識をしております。

○唐木座長 ほかに先生方、何かこの件で御意見はございますか。  
どうぞ。

○高木専門委員 私も今井先生と同じ意見です。

○唐木座長 それでは、先生方の御意見を考え併せますと、1950年の論文に当たっていただいて、この実験系がプロモーションを本当に表すものであるのかどうかを検討して、もしそうでなければここに追記するという。こういうデータはあるが、こういう根拠で必ずしもプロモーション作用を表していない、あるいは表しているのか、その判断をここに書かせていただく。これについては今井先生、高木先生あるいは関係の先生方に御相談しながら進めさせていただくということによろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○唐木座長 ありがとうございます。そのほか、何か御意見はございますか。

それでは、次に進めさせていただきます。事務局、お願いします。

○関谷課長補佐 それでは、資料4のチアミンをお願いします。経緯は同様でございます。4ページから説明させていただきます。

こちら動物用医薬品と飼料添加物の両方で用途がございます。構造式、化学名等は記載のとおりでございます。チアミンはビタミンB<sub>1</sub>ということですが、水溶性ビタミンの1つということで、糖質代謝に関係する酵素の成分。ビタミンについての一般的な説明は先ほどと同様になっております。

5ページで、生体内や食品中では主としてビタミンB<sub>1</sub>あるいは3種類のビタミンB<sub>1</sub>リン酸エステルの形で存在するとされています。糖質及び分岐鎖アミノ酸代謝における酵素としての働きということが書いております。

動物用医薬品としては、日本では水溶性ビタミンの補給あるいはビタミンB<sub>1</sub>欠乏による

疾病の予防、治療ということで、塩酸塩等を有効成分とする製剤が承認されております。

また、飼料添加物としては、塩酸ジベンゾイルチアミン、塩酸チアミン、硝酸チアミンというようなものが、こちらも先ほどの目的と同様の目的で使用されております。対象飼料、添加量等の規定はないということでございます。

食品添加物としても、様々な塩がありますが、強化剤として指定添加物という取り扱いをされておまして、使用基準は特に定められていないというものです。

ヒト用医薬品としては、ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症の予防、治療ということで広く使用されているものでございます。

評価依頼の経緯については同様でございます。

24 行目から安全の知見ということで、まず、吸収・代謝・排泄ということですが、こちらは事務局できちんと修文できておりませんで、チアミンという記載とビタミン B<sub>1</sub> が混在しておるのですが、4 ページの 28 行目の最初に「チアミン (ビタミン B<sub>1</sub>)」と書かせていただいておりますので、基本的にはチアミンということで、5 ページの 29 行目は逆に修文をしておまわっているのですが、チアミンとして記載は統一して書いてはどうかと考えております。

チアミンは、主として十二指腸から吸収されるということで、投与量の増加に伴って吸収量は低下するという事です。吸収には限界が見られるということも知られております。

また、低濃度では能動輸送、高濃度では受動的拡散によって吸収されるというようなことが知られております。吸収されたチアミンは、リン酸化をされまして、その後、補酵素作用を示すということで、代謝、排泄は著しく速く、静注したチアミンの半減期はラットで 20 分以下、ウサギでは 45～50 分で、1 時間以内に総排泄量の 60 % が尿中に排泄されるということが知られております。

ヒトに標識チアミンを投与した試験では、投与後 10 日間で尿中に 32 % が排泄されたということで、半減期としては 18 日ということになります。ヒト、成人では 1 日約 1 mg を代謝するという事で、低用量の投与では尿中へは未変化体がほとんど排泄されないということですが、過剰量では排泄をされるということになっております。

また、補酵素や神経機能に利用された後ということですが、分解され尿中に一部は胆汁から糞便中にとということで排泄をされる。過剰のビタミン B<sub>1</sub> が投与されればそのままビタミン B<sub>1</sub> のままで排泄をされるということが知られております。

水溶性ビタミンの欠乏は、特異な欠乏症を惹起するがという、ここの共通の記載をさせていただきます。

毒性に関する知見ですが、ここについては今井先生から修文をいただいておりますが、チアミンの吸収には限界があるということで、過剰症の恐れは少ないということ。

LD<sub>50</sub>に関しましては表 1 に示してありますが、かなり LD<sub>50</sub> の値としては高いということ、毒性的には低いというものでございます。

7 ページ、亜急性毒性試験で、(2) の 10 日間のラットの試験ですが、ここについては高木先生から修文をいただいております。チアミン塩酸塩ということで、塩酸チアミンというような記載も残っているかと思いますので、こういう形にチアミン塩酸塩というような記載に評価書内容を統一したいと考えております。

亜急性毒性試験等に関しましての知見は、10 日間亜急性毒性試験では 2 g/kg 体重/日という投与量ですので、急激な体重減少とか死亡が認められております。また、6 ヶ月亜急性毒性試験に関しましては、1,000 ppm の混餌投与までですが、特段の影響はなかったという知見が得られております。

ヒトにおける知見ということで 12 行目からに関しましては、高濃度摂取しても腸の不調以外の有害作用は認められないということ。1 つの情報としては、チアミンはハプテンとして作用し、過敏反応を起こすということがあるということで、静脈内注射において過敏症患者が死亡したような報告があるということが書かれております。

また、治療薬としては長年にわたり使用されてきたというような一般的な話も加えております。

経口薬の場合の有害作用の報告はないということ。あるいはヒトに連続で使用した場合の有害な影響もないというようなことを書いております。

国際機関ではチアミンに関しては JECFA が評価をしまして、**flavoring agent** として使用される場合においては、現在の摂取量で安全性上の懸念はないということで現在の使用を認める (Acceptable) だということで結論をしております。

SCF では、チアミンに関しましては、有害影響がきちんと出ているようなものがないということで、UL は設定できないということですが、長年の治療使用、あるいは既存の臨床研究に基づく知見から、現状の摂取量では健康上の懸念はないとしています。

また、FDA に関しても、先ほどと同様な GRAS という物質の取り扱いを受けております。

CRN では、100 mg/ヒト/日を **Observed Safe Level** ということで設定をしているということで、高い濃度でも安全であるということが強く示唆されたというような見解も述べられています。

以上です。

○唐木座長 チアミンにつきましては、全体にわたってチアミンとビタミン B<sub>1</sub>の両方の言葉が混在しているのは、引用したもとの文献の言葉をそのままここに入れたということですが、ここでは物質名としてはチアミンというように統一する。例えばビタミン B<sub>1</sub>欠乏症のような病気の名前、そのほかについてはビタミン B<sub>1</sub>を残すという方針で統一をしたいと思います。

ただいまの説明につきまして、御質問あるいは御意見はございますか。

どうぞ。

○小泉委員長 細かいことなのですが、表 1 にチアミン塩酸塩がありますね。その下にチアミン塩酸酸があります、多分これは間違いですね。7 ページの一番上にマウスの経口投与実験の LD<sub>50</sub> が出ているのですが、これは上の経口に一括できないのですか。

○唐木座長 2 ページにわたってしまっているということですね。

○小泉委員長 もし文献が同じであれば、経口は経口で一括して表示できないのでしょうか。

○唐木座長 これはプリントのときに工夫して、できれば表が 1 つに出るようにしてください。

○関谷課長補佐 参照が異なるものがありますので、経口をまとめて書く形にしたいと思います。

○小泉委員長 それと塩酸酸は誤りですね。

○関谷課長補佐 間違いでございます。塩酸塩の間違いです。

○唐木座長 ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○前田評価調整官 この国際機関における評価で、割と英文をそのままこの評価書に用いているところがございますが、例えば 7 ページの JECFA の評価の **flavoring agent** を日本語で香料と記載することとか、7 ページの一番下の行の **Tolerable Upper Intake Level** につきましても、この許容上限摂取量というように訳すこととか、8 ページの (3) の FDA の評価の **GMP** ですとか、**Good Feeding Practice** についても、一般の方が読まれてもわかりづらい点がありますので、できる限り日本語の注釈を入れるか日本語に訳すかとした方が読みやすいかと思います。

○唐木座長 この点は事務局で統一をしていただいて、日本語にすると原文が本当に用語として同等なのかどうかというところに問題はあると思いますが、そこをしっかりと判断し

ていただいて日本語に直していただいた方がいいと思いますので、検討してみてください。

○関谷課長補佐 例えば **flavoring agent** というものが日本語の香料に完全に一致していない部分があるということから、あえて英文にしている部分もあるので、そこは事務局でそういったものは英文で残して、翻訳できるものは日本語にするというような取扱いにさせていただきます。

○唐木座長 その辺の原則を決めていただいて、それに従うということにさせていただきたいと思います。ほかに何か御意見はございますか。よろしければ次に移らせていただきます。

○関谷課長補佐 続きまして、資料 5 のパントテン酸です。経緯等は先ほど来の物質と同じでございます。4 ページでこちらも動物用医薬品と飼料添加物がございます。

構造式、化学名等については記載のとおりでございます。水溶性ビタミンであり、補酵素 A (CoA) ということで、構成成分の 1 つとしてエネルギー産生、脂肪酸の合成・分解あるいは他の代謝調節過程での中心的役割を担うということが書かれております。一般的な説明は共通でございます。

一番下で、生体内では大部分が CoA となって吸収され、肝、腎に存在するということが書いております。また、補酵素としてはクエン酸回路等に関与するということが、日本では動物用医薬品としては水溶性ビタミンの補給等の目的でカルシウム塩があります。

飼料添加物としては、DL-パントテン酸カルシウム、D-パントテン酸カルシウムということで、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的に指定されておまして、対象飼料とか添加量等の規定はございません。

食品添加物としては強化剤ということで、使用基準としてはカルシウムとしての量で規制がされておまして、食品の 1.0 % 以下とされていますが、パントテン酸ナトリウムの方は使用基準はないということです。

ヒト用の医薬品としては、ここに記載の目的で使用されております。また、評価依頼の経緯が書かれております。

5 ページの 25 行目から「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」の「1. 吸収・分布・代謝」ということで、先ほど来、出ている CoA の構成成分ということ、生合成をされるということで、生体内としては CoA として、あるいは 4'-ホスホパンテテインの形で各種酵素の補欠分子族として機能するということがございます。

パントテン酸は大部分遊離のパントテン酸として尿中に排泄されるということ。

イヌで <sup>14</sup>C-パントテン酸を経口投与した試験においては、排泄は主に尿中であつたが、

排泄速度自体は比較的遅く、1週間以内に回収されたということが書かれております。

排泄されたパントテン酸については、6ページ、大部分がβ-グルクロニドということであった。

共通の記載として、水溶性ビタミンということで4～5行目にかけて記載しております。

急性毒性試験につきましては、この表にありますように、これもかなりLD<sub>50</sub>としては高い値ということで、毒性は低いということになります。

急性毒性試験に関しましては、ラットの試験、異常は見られなかったということ。イヌとサルも影響は特になかったという試験でございます。

ここで高木先生と今井先生から修文をいただいております。コメント1として、高木先生の方から(1)(2)の試験は急性ではなくて慢性ではないでしょうかというコメントをいただいておりますが、これまでも6ヶ月の試験に関しましては亜急性ということで、以前動物薬でも6ヶ月の試験を慢性毒性試験として扱っていたのですが、現在のVICHのガイドラインなどでは、OECDの試験を引用してきていますが、1年間のものを慢性毒性としていまして、評価書への記載でも6ヶ月は、農薬の調査会でも、動薬の調査会でも、肥料・飼料の調査会でも亜急性として扱っております。これについても御意見をいただければと思います。

26行目からは生殖発生毒性試験ということで、江馬先生と桑形先生、また、高木先生から修正をいただいております。こちらについては、催奇形性、胎児毒性は認められないというような内容になっております。

7ページにかけてヒトにおける知見に関しましては、パントテン酸の毒性についてはMedlineとかToxlineの検索でも有害影響は引っかかってこないというようなこと。

11行目からは関節炎症候群の患者での臨床試験ということでされてはいますが、こういったものの中でも特に副作用はなかったということ。あるいは21行目からは注意欠陥障害を有する小児の試験においても、こちらでは血清トランスアミナーゼの有意な増加が見られたという記載がございますが、これについては混合の製剤を投与しているということから、パントテン酸によるものかどうかは結論づけられなかったというようなことが書いてあります。

また、ストレス緩和あるいは白髪予防の試験でも、これはかなり多いですが、10～20gの用量で散発的な下痢あるいは水分貯留が見られたという試験がございます。

外国における評価につきましては、非常に毒性が低いということがSCFの評価ですが、非常に高い用量のみで下痢あるいは水分貯留という重篤でない有害影響が見られたことが

ある。UL を設定することは数値としてはできないが、現在の摂取量を相当に上回る摂取が一般集団に対する健康なリスクにはなっていないということを結論しております。

FDA に関しましては、GRAS ということで取り扱いがされています。

また、CRN の方では、1,000 mg/ヒト/日を OSL に設定しております。

以上です。

○唐木座長 ここは 6 ページに高木先生から亜急性と慢性のコメントをいただきましたが、高木先生、事務局の説明でよろしいでしょうか。

○高木専門委員 はい。

○唐木座長 ありがとうございます。そのほかに委員の先生方から御質問、御意見はございますか。

どうぞ。

○秋葉専門委員 4 ページの 7 のパントテン酸の記述ですが、補酵素 A と書いてありますが、これでよいと思うのですが、普通はコエンチームとかそういう言葉の方が多分使っているだろうと思いますので、これは調べていただいて、最近使われている名前の方がよろしいかと思います。

○唐木座長 補酵素 A の言葉を CoA にするかどうかということですね。

○関谷課長補佐 最近の状況を確認しまして、修正いたします。

○唐木座長 お願いします。ほかにコメントはございますか。

どうぞ。

○吉田専門委員 6 ページの 32 行目の「化学的」という言葉の意味合いなのですが、これはどういった検査をしたと考えたらよろしいのでしょうか。

○関谷課長補佐 これは SCF の評価書を訳させていただいたところです。

○唐木座長 確かに「化学的」というのは。原文は何でしたか。

○関谷課長補佐 chemical になっていまして、参考資料 2 の 99 ページになります。

○唐木座長 biochemical だったらわかるが、単に chemical ですね。

○関谷課長補佐 99 ページの 3.1 の 2 段落目の 3 行目です。「No abnormal chemical, histochemical and histological abnormalities were observed」ということなので、直訳になってしまっているのです。

○唐木座長 ということで、どうしましょうか。

○吉田専門委員 頸骨などの骨の標本を検査する場合の検査方法としては、どのように呼ぶのが適切なのでしょう。それ以外は普通の組織なので、HE で見るとか、何らかの染

色をしたのだらうと推察できるのです。

○江馬専門委員 原文を見ないとわかりません。

○唐木座長 確かにそうですね。

どうぞ。

○秋葉専門委員 ケミカルで可能性があるのは、多分カルシウム含量か何か頸骨ではかられている可能性はあるかと思います。

○高木専門委員 英文を見たのですが、組織化学的などころはたしかアルカリフォスファターゼの染色だったように記憶しています。

○唐木座長 要するにもとの論文で何を検査しているのかを当たれば判断ができるということですか。

○関谷課長補佐 原文を当たってみまして、可能であればそれに忠実に書かせていただいて、万が一確認できない場合にはこのままでもよろしいでしょうか。

○唐木座長 その場合は検査している項目に化学的なものがなければ、これは削除するという判断もあると思いますので、原文に当たって委員の先生方の御意見をお聞きするということにしたいと思います。

○高木専門委員 たしか原文はネットからダウンロードできたと思いますので。

○関谷課長補佐 先生が御覧になったということですね。済みません、失礼しました。

○唐木座長 ほかに何か御意見はございますか。

どうぞ。

○小泉委員長 7 ページの 21 行目に注意欠陥障害とパントテン酸の関係を書いていますが、これは多数の薬剤を投与していますし、その因果関係もほとんどわからないし、しかもリスク評価に用いることができなかつたと書いていますので、これをわざわざ参考文献としてここへ挙げる必要はあるでしょうか。

○唐木座長 そうですね。これは私も疑問だと思ったのですが、先生方、いかがでしょうか。これは削除してもよろしいですね。では、この項目は削除するということにいたします。

ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。それでは、次に移らせていただきます。

ビオチンをお願いします。

○関谷課長補佐 資料 6 になります。経緯等はまた同様でございまして、4 ページを御覧いただければと思います。こちら動物用医薬品と飼料添加物、両方の用途がございまして。

ビオチンに関しましては、27 行目から説明がございまして、生体内で糖質、脂質、アミ

ノ酸の代謝やエネルギー産生に関与する水溶性ビタミンであるということで、腸内細菌でも合成されるということを挙げております。

5 ページ、動物用医薬品としては水溶性ビタミンの欠乏による疾病の予防、治療といったもので、これは *d*-ビオチンを有効成分とする製剤が承認をされております。

また、飼料添加物としても指定がされておりました、対象飼料等の規定はないということでございます。

食品添加物としてですが、ビオチンが指定添加物（強化剤）として保健機能食品に使用されていると書いていますが、これはビオチンが指定添加物として指定されているのですが、用途として保健機能食品以外には使用しないことという規定がありますので、案の表現ですとそこがわかりにくいので、例えば保健機能食品にのみ使用されているというような記載にさせていただければと思いますので、そこも御意見をいただければと思います。

ヒト用医薬品としては湿疹、皮膚炎の症状の緩和等として使用されております。

評価依頼の経緯については同様でございます。

「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」ということで、ビオチンは腸内細菌が合成するということですが、十分ではないということから食品から摂取する必要がある。食品の中では特に肝臓、卵黄、豆類に多く含まれているということで、ビオチンは食品中ではタンパク結合型ということで、取り込まれた結合型ビオチンが膵臓由来のビオチンダーゼによりまして遊離型となり吸収されるというようなことが書いております。

細胞内で利用されたビオチンは、血液中に移行し再利用されますが、最終的には代謝され、尿中に排泄をされるということで、35～36 行目には共通の記載を書かせていただいています。

6 ページでは、毒性に関する知見ということで、まず一番上はあまり具体的でない記載がございましたが、これは高木先生から削除していただいております。

急性毒性試験に関しましては、10 g/kg 体重の LD<sub>50</sub> はマウス。あるいは静脈内投与でも 1 g という、ここはかなり高用量だと思いますが、毒性影響は認められなかったということです。

亜急性毒性試験、いくつかございますが、これらについても特に大きな影響は認められていないという結果が得られております。高木先生の方から修文をいただいております。

30 行目から先生の御意見としまして、ずれていて申し訳ございません。25 行目からになります。静脈内投与の試験なので参考試験扱いになりますかという御意見をいただいておりますので、基本的には急性毒性とかに関しましては経口以外の経路も出ております

が、それ以外に関しては基本的にはこれまでも参考あるいは削除ということとしておりますので、この試験の取扱いについて御意見をいただければと思います。

遺伝毒性試験が 35 行目からありますが、こちらは変異原性を示さなかったということで、復帰突然変異試験がございます。下位先生の方からイタリックにするというところの修文をしていただいております。変異原性を示さなかったということで、7 ページでマウスリンフォーマ細胞の突然変異試験でも変異原性を示しておりません。

ヒトにおける知見ですが、10 mg/ヒト/日までは副作用はなく摂取可能である。また、小児、妊娠中に適切に経口投与する場合には安全性が示唆されているということ。

国際機関では、SCF において、こちらでは必要摂取量としては 15~100 µg/ヒト/日という参考値、リファレンスドーズを設定しているようですが、UL に関しては系統的な経口投与試験の毒性試験が不足しているために、UL を定めることはできなかったが、現在の摂取においてはヒトに対する毒性のリスクは低いというようなことが書かれております。ただ、非常に高用量なサプリメントが市販されていることで、その安全性についてはデータが不足しているのものでそれについては結論付けられないというようなことが SCF で評価されております。

また、FDA における評価としては GRAS ということで、先ほどと同様な評価になっております。

CRN では、OSL を 2.5mg/日としているというような情報も書かせていただいております。

以上です。

○唐木座長 まず、5 ページの 7 行目ですが、保健機能食品にしか使えない食品添加物であるということで、保健機能食品にのみ使用されると「のみ」を入れさせていただくということで事務局の提案でございますが、この点についてはよろしいでしょうか。

6 ページの 25~28 行目の記載のイヌの試験は、参考試験扱いにしてはどうかという今井先生の御意見です。

○今井専門委員 他の亜急性毒性試験の経口投与試験はマウス、ラット、げっ歯類しかありませんので、参考資料として入れていただいてもいいのかなど。

○唐木座長 それでは、参考扱いということでよろしいでしょうか。そのようにさせていただきます。そのほかに何か御意見、御質問はございますか。

どうぞ。

○秋葉専門委員 5 ページの「1. 吸収・分布・代謝・排泄」の 29 行目ですが、このビオ

チニダーゼは分解酵素的な役割だと思っておりますが、肝臓由来のビオチニダーゼによってというよりは、多分ビオチニダーゼと結合してと書かれた方がよろしいかと思えます。結合して細胞内に取り込まれる。

○唐木座長 肝臓由来のビオチニダーゼと結合してと。

○秋葉専門委員 そういように文献にも大体書かれています。

○唐木座長 わかりました。それでは、そのようにここは修文するということにいたします。ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、以上の 5 物質の食品健康影響評価について説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、資料 2 に戻っていただきまして、まずイノシトールで代表して御説明させていただきます。

6 ページの 33 行目から「Ⅲ．食品健康影響評価」ということで、まずそれぞれ若干記載は異なりますが、イノシトールは水溶性ビタミン様作用物質でということ、イノシトールだけはビタミン様作用物質ですが、ほかのものは水溶性ビタミンでということがございますが、ヒトの体内でも生合成される。広く植物、動物中に存在し、食品としても摂取される。基本的なところは共通になっております。

水溶性ビタミンは過剰な場合は尿中に排泄されるため、過剰症は見られないことから、水溶性ビタミン様作用物質であるイノシトールについても同様と考えられるとしております。

7 ページ、したがって、動物に投与されたイノシトールは、動物体内で蓄積されることはないと考えられることから、食品を介して動物用医薬品及び飼料添加物由来のイノシトールをヒトが過剰に摂取することはないものと考えられる。

外国における評価等では、食品及び飼料に使用されるものとして安全性に懸念を生じさせる知見は得られていない。

また、動物用医薬品とかその他様々な分野での使用実績においても、安全性に関する問題は認められていないということ。食品の中にイノシトールは含まれていますが、長年の食習慣においても弊害はないということ。

これらを書きまして、以上のことから、イノシトールは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものであると考えられるとしております。

基本的にはこの結論の記載ということで、物質名とか一部の性状等に関してはそれぞれの物質に合わせるということで書かせていただいております。

次の資料 3 のコバラミンに関しましては、若干記載を変えさせていただいております。といいますのは、資料 3 の 6 ページで、先ほど私から説明をさせていただいた事務局で修文をした部分がございます、20 行目から、コバラミンは、ビタミン B 群の中で例外的に特に肝臓、腎臓に蓄えられる。

26 行目からも、体外への排泄は、肝臓から胆汁を経て糞便中に出るのが主要経路ということ。

29 行目から、尿中排泄も過剰になれば当然あるということではあります。

31 行目からの IF レセプターが飽和状態になるので、それを超える過剰なものは吸収されないということ。そういうところを考慮いたしまして、コバラミンに関しましては若干結論を変えております。

9 ページの最初は同様ですが、6 行目からの記載に関しましては一旦削除をさせていただいたのですが、今、御説明いたしましたように吸収が飽和になるので過剰には吸収されないということがありますので、この水溶性ビタミンの一般的な話を書くとすれば、過剰に摂取されるという可能性もないと考えられるということなので、できましたら 6~7 行目を削除した代わりに、事実関係ということで先ほどの 6 ページの復活させたところの部分、33~34 行の共通の記載をそのままこの評価の方に入れさせていただければと思います。

その上で次に下線が引いてありますが、修文を事務局で修文をさせていただきまして、コバラミンは過剰に経口摂取された場合でも、回腸における吸収に関与する IF レセプターが飽和状態になるため、一定以上は吸収されないことから、過剰摂取による問題は生じないと考えられるという、コバラミンに関しては少し具体的な記載を加えさせていただいております。

その後の部分に関しましては、国際機関における評価あるいはそれぞれの使用実績、長年の食習慣における弊害がないというようなこと。そこは共通でございますが、コバラミンに関しては若干異なります。

それ以外の残り 3 物質に関しましては、イノシトールと共通の結論付けをさせていただいております。

以上です。

○唐木座長 食品健康影響評価については、通常使用される限りにおいて食品に残留することにより、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものであると考えられるという結論になっておりますが、何か御質問あるいはコメントはございますか。

どうぞ。

○高木専門委員 先ほどのレセプターが飽和になっている 8～9 行目ですが、これは例えば子どもとか幼児とかにおいても同様であるということが担保されていると考えてよいのでしょうか。

○唐木座長 コバラミンの評価、資料 3 の 9 ページの 8、9、10 行目です。IF レセプターが飽和状態になるのは、人間のすべての年齢、性別、共通しているかのということですね。

○高木専門委員 もしそうでないとすると、そこだけで言うよりも、尿中に排泄されてとかも残しておいた方がよいような気がするのです。

○唐木座長 ここで上 2 行を消してありますが、そこに 6 ページの 33～34 行目、水溶性ビタミンの欠乏は特異な欠乏症を惹起するが、過剰の場合は尿中に排泄されるため、過剰症は見られないという一般的な文言をここに入れる。そしてその上でコバラミンの特異な状況として、受容体のことも書く。そのような取扱いになっていますが、それでよろしいのでしょうか。

ほかに何か御意見はございますか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、これまでの御議論をもとにして、イノシトール、コバラミン、チアミン、パントテン酸、ビオチンの評価をまとめたいと思います。

いくつかの確認事項及び文言の修正はありますが、結論としましては、対象外物質イノシトール、コバラミン、チアミン、パントテン酸、ビオチンの食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものであると考えられるということで、資料 2～6 を基にしてそれぞれ評価書の案をとりまとめたいと思います。

専門委員の先生方には、必要に応じて御意見を伺うこととなりますので、よろしく願います。事務局で作業をお願いします。

○関谷課長補佐 わかりました。それでは、本日、御意見をいただいた内容につきまして、座長、委員の先生方の御指示をいただきながら事務局で内容を修正しまして、また各委員の先生方に御確認をいただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

本案につきましては、委員会に報告しまして、意見・情報の募集の手続をいたします。意見・情報の募集で寄せられた意見への対応につきましては、また事務局で内容をとりまとめた上で、必要に応じ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。

○唐木座長 それでは、引き続き議事の 2 に入らせていただきます。事務局から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 続きまして、資料 7 のセファロニウムになります。こちらのセファロニウムに関しましては、いわゆるポジティブリスト制度導入時に暫定基準が定められている動物用医薬品の用途を持つ抗生物質でございます。

暫定基準が設定された動物用医薬品につきましては、これまでも御説明をいたしておりますが、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づきまして、国際リスク評価機関あるいは外国政府機関のリスク評価書、動物用医薬品とか飼料添加物の指定時の資料というものを基に、評価書評価という、いわゆる評価書をもとにした評価で御審議いただいております。

今回の評価書（案）につきましても、参考資料でございます EMEA の欧州医薬品庁の評価書、動物用医薬品としての承認時の資料概要をもとに作成をしております。

資料 7 の 3 ページを御覧ください。「審議の経緯」ということで、暫定基準が告示されて、今年の 3 月 19 日に厚生労働大臣から評価要請があったものであります。そして今回調査会で御審議いただくことになりました。

5 ページ、動物用医薬品の概要ということですが、用途は抗菌剤と書いてありますが、有効成分の一般名としてセファロニウムで、化学名、分子式、分子量、構造式についてはこの記載のとおりになります。

24 行目から使用目的、使用状況ですが、セファロニウムは、グラム陽性菌及び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の半合成セファロスポリン系の抗生物質ということです。

セファロニウムの殺菌作用は、細胞壁にある 1 つまたは複数のペニシリン結合タンパクと結びつくことによる細菌の細胞壁合成の阻害ということです。

細菌が持っている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として、β-ラクタマーゼによる不活化ということが挙げられるというような、一般的なこと。染色体、プラスミド両方にコードされているというようなことが書かれております。

また、この剤につきましては、EU ではセファロニウム二水和物として乳房注入剤が乾乳期の牛の乳房炎の潜在性感染の治療あるいは予防ということで使われております。また、眼軟膏としても EU では使用されているということです。

6 ページ、日本におきましても、乾乳期の牛の乳房炎ということで使用されております。250 mg(力価)/分房ということで、1 分房当たり 250 mg(力価)という用法用量で使われて

おりまして、使用禁止期間は食用に供するためにと殺する前 30 日とされています。

また、別途使用上の注意では、分娩予定の 40 日前からは使用しないことということが定められております。ヒト用の医薬品としては使用されておられません。

セファロニウムに関しましては、先ほど御説明いたしましたようにポジティブリスト制度導入に伴う残留基準、いわゆる暫定基準というものが設定されております。

「Ⅱ．安全性に係る試験の概要」ということで書かれておりますが、まず、「1．薬物動態試験」ですが、実験動物を用いたものとしてはラット及びイヌということで、あまり詳細ではないのですが、これは EMEA のレポートをもとに書いております。EMEA のレポートあるいは承認時の資料概要をもとに書いております。

(1) としてラット及びイヌということで、ラットの尾静脈内投与で 17 行目からの試験では、バイオオートグラフィーによって微生物学的な分析法で尿中代謝物を検索しております。

これに関しましては、胆汁中も見えておりますが、胆汁中への排泄量は投与量の 1.5～2 % ということです。また、尿中では投与量の 50～80 % ということで、尿中排泄が主ということ。尿中にはセファロニウム以外の抗菌活性を持つ代謝物は検出されていないというようなことが書かれております。

また、次の尾静脈内投与では、今度は HPLC によって尿中の代謝物を検索したということですが、24 時間までに尿中に 36.3～88.0 % の排泄が認められたということで、そのうちの 95 % が投与 6 時間以内に排泄されたとされています。

HPLC のクロマトグラム上では、代謝物と考えられるピークは検出されていないということが書かれております。

35 行目からは、変異原性試験に用いたラットで血漿中のセファロニウム濃度を測定した結果が出ておりまして、それぞれこちらに記載されているような濃度がピークとして検出されております。

7 ページでは、こちらにも反復投与毒性試験のイヌにおいて血清中のセファロニウム濃度を測定した結果が出ております。それぞれここに記載されているような血清中の濃度が検出されております。

9 行目からもセファロニウム水和物を強制経口投与した試験ということで、同様に血清濃度がはかられております。基本的には尿中に出るということですが、血清中にもそれほど高い濃度は出ていないのかなというような結果が得られていると思います。

14 行目からは、牛での薬物動態試験ですが、牛では乳房内に投与するのが使用方法でこ

ざいますので、それに合わせた試験がいくつかされておりまして、乾乳牛を用いてということ、妊娠をした牛の分娩の前に乾乳ということ、搾乳をストップする期間がございまして、その間に使用するというものでございます。

まず、15行目から、これは非標識のセファロニウムの乳房内投与ということで、乳房内投与した後に血清中の濃度を測っておりますが、ここに記載されているような濃度が検出されております。

乳房内注入による血清の結晶濃度のピークは、36時間後に認められたというような試験もございまして。

また、21行目からは市販製剤の乳房内投与ということで、尿中に高濃度のセファロニウムが検出されたということがわかっております。

29行目からは同じく乾乳牛を用いた試験ですが、やはり尿中の排泄が多いという結果が得られております。

それら尿あるいは糞中への排泄の結果から考えると、乳房から総投与量の50%以上が全身循環中に吸収をされたのではないかとというような推測がされております。

37行目からは乾乳牛でまた別の試験が行われておりますが、血漿C<sub>max</sub>は48時間後に見られたというようなことがわかっております。

8ページでは、同様に今度は常用量の4倍量である1,000mg/分房を投与しております。分房ごとに4つの分房のうち1つのみは投与しないというような試験も行われておりますが、投与していない分房からも検出をされているということもあるので、やはり乳房～血液中に取り込まれて、乳汁への移行がわずかながらもあるというようなことが示されております。

8ページの16行目から「2. 残留試験」ということで、牛の乳房内に投与した後の組織中の残留試験ということで行われております。

1つ目の試験は、乾乳牛に常用量250mg/分房を投与しまして、それぞれ投与した時期が分娩の前何日かによって違いますが、投与それぞれの供試牛は投与の11～42日後に分娩をしたということが書かれておりまして、それぞれ分娩の7日後にと殺をして組織を採材しております。

したがって、牛によって休薬期間が分娩の日によって違うということですが、結果としては投与18日後にと殺した牛の試料において、腎臓、肝臓が多い。特に腎臓が多いということですが、最長の休薬期間でと殺したものは短い休薬期間のものよりも低い濃度ということになっております。

乳房の組織への濃度ということでいきますと、14~644  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ということで、乳房では比較的乳房内投与ということで検出されているということになります。

また、腎臓における総残留の大部分は未同定の代謝物からなるということですが、構成については調べられておりません。

乾乳牛を用いた別の試験が 31 行目からありますが、これは投与 3 週間後でいずれも 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  未満に消失をしているということ。ただ、乳房組織に関しては最大で 4,490  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の検出がされております。

37 行目からは、同様の試験ですが、こちらは供試した牛については分娩予定の  $51 \pm 3$  日前に投与したということですが、この試験では投与 36 あるいは 96 時間後にすぐにと殺をしております。

例えば 36 時間後では腎臓が高いのですが、ここに記載のと通りの濃度が検出されておりますが、9 ページにいきますと 96 時間後では多少低いということですが、肝臓ではまだ減少が認められなかった。このぐらいの短時間でありますと残留が認められているという結果が得られております。

残留物の構成については、radio-HPLC 等で検討を試みたがうまくいっていないということですが、抗菌活性の残留の測定についてもこの試験ではうまくいかなかったということです。

その次にありますのは乳房内投与の残留性の試験ということで、微生物学的なペーパーディスク法により定量しております。組織は肝臓、腎臓、筋肉その他ここに記載されているところのほか、血清と尿についても分析をしております。

表 1~3 に結果が出ておりますが、こちらは表 1 でいきますと常用量と 2 倍量を実施しておりますが、消失は 250 (常用量)  $\text{mg}/\text{乳房}$  の方が早いということです。2 倍量の方が長く残っているという結果です。

尿中の排泄に関しましては、時点によっては個体差などもあると思いますが、2 倍量の方が少ない場合もありますが、最終的な LOD、検出限界以下になるまでの期間は 2 倍量の方が長いということがわかっております。

また、組織中に関しては、常用量の投与 1 例で投与 1 日後に心臓及び脂肪において微量が検出された以外はすべての時点で検出限界以下ということで、乳房に関しては表 3 にありますように、29 日で若干 1.11  $\mu\text{g}/\text{ml}$  が検出されています。

残留試験の乳汁について、10 ページから様々実施されておりますが、250 (常用量)  $\text{mg}/\text{乳房}$  の投与で標識のもの、標識でないものそれぞれされておりますが、例えば 22 行目か

らの試験でいきますと、乾乳期間が分娩の日によって違いますが、29～97日間、最も短い29日間の乾乳期間の牛における乳中のセファロニウムの濃度は、第5回目では180 µg/kgということですが、22回目になりますと10 µg/kgにまで減少するという事。

当然ということなのですが、乾乳期間の長さに従って減少していくというような結果が得られております。

32行目からも妊娠牛の乾乳ということで、投与されております。この試験では微生物学的定量をしているのですが、乳汁中に本来含まれている物質で抗菌活性を持つものが一部あるということで、その影響を確認するためにセファロsporinase処理を行った乳汁の値とも比較をして実施しております。

乾乳日数が32日以下ということで、休薬期間が短くなるということですが、そういうものでは長く検出されておりますが、乾乳期間が長いものに関しては検出が少ないというような結果が得られております。

残留試験までに関しましては以上でございます。

○唐木座長 ここまでで何か御質問、御意見はございますか。

どうぞ。

○秋葉専門委員 8ページの「2. 残留試験」の20～21行目なのですが、これは原文を見るとµg/eqではなくて、mgとなっておりますが、どうなのでしょう。

○関谷課長補佐 誤記だと思っておりますので、訂正をさせていただきます。

○唐木座長 修正をしてください。ありがとうございます。ほかに何かございますか。よろしければ、引き続き説明をお願いします。

○関谷課長補佐 11ページの4行目から急性毒性試験です。こちらは表4にまとめております。各種の系統のマウス、ラットで各種の投与経路で行っておりますが、いずれも高いLD<sub>50</sub>ということでございます。

この6行目から影響の内容について記載がございます。両動物種では自発運動の抑制、鎮静、あるいはラットでは腹部下垂及び蒼白というものが見られております。剖検においては、死亡例では、こちらは高木先生に修文していただいております。腸管内容がほとんど見られなかったということです。そういった影響が出ております。

「4. 亜急性毒性試験」です。まず、「(1) 4週間亜急性毒性試験(ラット)」です。高木先生の方からSD、系統を追加していただいております。

これはEMEAの試験、EMEAの評価書の記載があまり細くないということで、一部承認時の同一の試験と思われる資料概要からも、参考にできるところは引用するというよ

うなスタンスで評価書（案）を書いております。

4週間亜急性毒性試験ですが、混餌投与ということで、混餌投与の混餌濃度、ppm に関しては EMEA には記載がなかったので、資料番号の参照の 4 の承認時の概要から持ってきております。

これに関しましては、2,000 ppm 以上投与群で盲腸の拡張が認められたということで、病理組織学的所見は認められたとの報告はないということから、ここはこれまでの本調査会での考察を付け加えさせていただいていますが、盲腸の拡張に関しましては、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化でありということで、毒性学的意義に乏しい変化と考えられたというところをこの調査会の見解として入れさせていただいております。

飲水量及び摂餌量の増加がすべての投与群で認められたということですが、400と2,000 ppm 群につきましては、ほかの毒性影響がないということで、この2群に関しての飲水量、摂餌量の変化は安全性上の意義はないと考えられたとしております。

ここにつきましては、まず 12 ページを御覧いただきまして、先生方からコメントをいただいております。まず高木先生から毒性学的に乏しい変化と考えられたということの下に、承認時の概要の方から「雌の 10,000 ppm 以上の投与群で尿中ケトン体の増加が認められた」という記載を追記してはいかがでしょうかという御意見をいただいております。

また、次の 13 週間亜急性毒性試験にも関係するところですが、一部 EMEA の記載と承認概要、承認申請時の概要との記載が合わない部分がありますが、EMEA の本文に準ずるのであれば構わないがということおっしゃっていただいておりますが、次の 13 週間亜急性毒性試験でも吉田先生からのコメントを書かせていただいております。

コメントの 3 についても、吉田先生から系統を記載すべきとのご指摘です。

コメント 4 ですが、こちらも一部 EMEA と承認時のものとの齟齬がありまして、EMEA ではすべての投与群とされているが、承認時の資料概要では雄は 2,000 ppm 以上と書かれております。

また、GPT の増加、その他コメント 5 に書いてあります影響が承認時の資料からは読み取れるようなのですが、これらに関しては用量相関性が明らかでなかったと判断されたよいうということで御意見をいただいております。

次の 13 週間亜急性毒性試験、ラットですが、こちらも EMEA と承認時の概要書があります。混餌投与の ppm に関しましては、承認時の方からとっておりますが、結果としては 5,000 ppm 以上の投与群で盲腸の拡張ということで、ここには先ほどと同じような記載を加えさせていただいております。

5,000 ppm 以上の雄では BUN の減少が認められたということ。50,000 ppm の投与群の雌雄でケトン体の増加がみられていますが、ここは修文をいただいておりますが、後ろのコメントにも書かせていただいておりますが、こちらは吉田先生と今井先生からの修文となりますが、承認時のものを見ると、血清中ではなくて尿中ではないかということが読み取れるということで、尿中に修文をしていただいております。

5,000 ppm 以上の投与群の雄あるいは 500 ppm 以上投与群の雌では、血清グロブリンの減少が認められたということです。こちらでも飲水量、摂餌量の増加が認められていますが、最低の 50 ppm の投与群ではほかに毒性影響が認められていないので、この群におけるこれらの飲水量、摂餌量の増加はヒトの安全性上の意義はないというようなことが考察されています。

先ほどの 4 週間の試験、13 週間の試験をまとめて検討、考察をいたしますと、13 ページの上にございますが、50 ppm では、毒性学的な影響は認められていないということで、結論としては 4 mg が NOAEL として受け入れ可能と考えたという、基本的には EMEA の判断をもとに記載しております。

こちらにコメントが 4 つありまして、吉田先生からの先ほどの続きのコメントでございまして、BUN の変動については、承認時の資料には記載がない。更にこちらはもう修文をしていますが、尿中のケトン体ということ、血清ではないということで修文をさせていただいております。

また、腎臓の重量増加があるということ。先ほど摂餌量と飲水量ということでしたが、飲水量に関しては承認時の資料には記載があったということで、こちらについても基本的にどこまで承認時の資料を引用してくるかということについても御議論していただければと思いますので、よろしく願いいたします。

イヌの 7 日間亜急性毒性試験は、小腸に病理学的変化が認められたが、これは多量の比較的不溶性の懸濁液の投与の結果だということで、経口投与では NOAEL は 100 mg/kg 体重であるということ。

13 週間亜急性毒性試験のイヌの試験では、最高用量まで影響は認められなかったが、用量の設定あるいは被験動物の数が少なすぎるので、いかなる結論付けもできなかったというようなことが書かれております。

慢性毒性及び発がん性試験につきましては、実施されておられません。EMEA でいつもの評価がされておまして、以前にセファレキシン等でも評価書に引用しておりますが、遺伝毒性はないと考えられており、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。

更にセファロニウム分子には **structural alert** がないといったことで、発がん性試験はな  
くとも安全係数を加えて評価可能だと判断しております。

以上です。

○唐木座長 この部分の問題は、12 ページの吉田先生のコメント 2 にありますように、  
EMEA の評価と承認時の記載が違っているというところの問題をどう取り扱うのかとい  
うことですが、基本的には EMEA の本文に従って我々はここで評価書評価をするという立  
場ですが、この点について高木先生から追加で何か御意見はございますか。

○高木専門委員 EMEA を重視するというのも大事なのですが、EMEA もこの評価書  
を見ると「no raw data were available」と書いてあるのがあって、やはり簡単なまとめ  
のようなものを見て判断しているので、こちらの日本語の再評価資料の方の大事と思われる  
ようなデータがある場合にはどうするか慎重に判断していった方がよいのではないかと  
思います。

○唐木座長 基本的には高木先生のおっしゃるとおりだろうと思います。そうすると、具  
体的にここをどうするのかというところですが、最初のコメント 1 は高木先生のコメント  
ですね。これについてはこのとおりでよろしいですね。

○高木専門委員 はい。

○唐木座長 このとおりということにします。

そうしますと、コメント 2 について EMEA 本文に準ずるならば以下のコメントは要らな  
いが、そうでない場合には新しいデータがある場合にはそれを取り入れるということですが、  
そういった原則に従って判断をするとどのように考えたらよいかということです。コ  
メント 3、4、5 は吉田先生ですか。何か御意見はございますか。

○吉田専門委員 3 はそのままですが、4 については 13 週間亜急性毒性試験とも共通する  
所見で、ADI の設定にも摂餌量と飲水量の記載が出てくるので、なるべく正確に書いた方  
がよいので、コメント 4 についてはこれを記載していただいた方がよいのかなと思ってい  
ます。

コメント 5 については、いろいろまとめ表のみ見ると毒性ととれるような所見があるの  
ですが、用量相関性が明らかでないということと、生理的変動の範囲内であるというこ  
とが書かれてありますので、これについては追加していただく必要はないと考えています。

13 週間亜急性毒性試験にあってよろしいですか。

○唐木座長 どうぞ。

○吉田専門委員 13 週間亜急性毒性試験なのですが、まず BUN の減少が毒性として書か

れてあって、1つは減少にそもそも毒性学的意義はないだろうが1点。

もう一つは、日本語のまとめ表を見るとこれに相当する記載はないということが問題なので、BUNについてはひょっとすると外していただいてもよいのかと思います。

参考までに同じ用量で出てくる変化として雌のトータルコレステロールの低下があったので、もしかするとそれとの書き間違いではないかと思ったのですが、こちらは最終的には用量反応が明確でないか、あるいは生理的変動の範囲内ということなので、これについては触れないでもよいのかと考えています。

7については、恐らくこれは明らかに尿中のものを指していると思いますので、現在の修文のとおり尿中のケトン体としていただいてもいいと思います。

8については、4週間亜急性毒性試験のときに腎重量の増加があったものですから少し書いたのですが、これも4週間亜急性毒性試験の評価と同じように生理的変動の範囲内である可能性があると思います。

9についてですが、本文中あるいはEMEAの記載ですと、摂餌量と飲水量の記載があるのですが、飲水量についてはこれに相当する記載がまとめ表の方に入っていないということと、ADIの設定根拠の文章にも実は飲水量のことが出てくるので、これをどう扱うかは御意見を伺いたいと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。それでは、ほかの先生方から御意見はございますか。どうぞ。

○高木専門委員 先ほどの専門委員コメント5というところで、GPTとかT. Cholとか、T. BilとかGlobの減少など有意な変化が認められて、これは用量相関性が明らかでなかったということで毒性ととらないということなのですが、私としては生のデータが出ていないので、判断としてはこういう変化があったが、生データが得られなかったから判断できなかったというふうに専門調査会としては記載したらよいのではないかと思います。

○唐木座長 そうですね。記載としてはその方が正確だろうと思いますが、吉田先生、それでよろしいですか。

○吉田専門委員 そうしていただくと、より適切な評価がされたと読み取っていただけるのではないかと思います。

○唐木座長 ほかに御意見はございますか。そうしますと、ただいま御意見をいただきましたように、専門委員コメント1についてはそのとおりにする。

コメント2については先ほどのとおりEMEAを主にするが、新しいデータがあればこれを取り入れるということを原則にする。

コメント 3 についてはこのとおり。

コメント 4 もこのとおり。

コメント 5 は、先ほど御説明したように生データがないので判断ができないというコメントを付け加える。

コメント 6 は、BUN については削除する。

コメント 7 については訂正済みのとおり。

コメント 8 については記載しなくてもよろしいということですね。

コメント 9 が残っていましたね。飲水量の記載がない。これについてどうするのかということですが、吉田先生、どのようにしたらよいとお考えでしょうか。

○吉田専門委員 4 週間亜急性毒性試験で所見があるので、13 週間亜急性毒性試験でもあったのだらうとは思いますが、何とも判断のしようがないので、どちらの評価書からとるかというところだけだと思いのです。もし EMEA に準ずるということであれば記載していただいてもよいかと思ひます。

○唐木座長 それでは、原則のところ EMEA を基本的にはとるということにはしておりますので、そちらに従うということを進めたいと思ひます。そのほか、この部分で御質問あるいは御意見はございますか。

どうぞ。

○秋葉専門委員 先ほど発言した残留試験に戻るのですが、原文では mg となっておりますが、これを読むと休薬 18 日後のデータですね。とすると、mg ではあまりにも濃度が高すぎるので、むしろ原文自体がミスプリントではないかなという気もするのです。これはチェックされた方がよろしいかと思ひます。

○唐木座長 ありがとうございます。重要なところなので、原文をチェックして、あるいはその状況判断をしてください。

○関谷課長補佐 多分 1 つの段落の中に mg と µg が混在しているので、そこから判断をすれば µg だということがわかると思ひますので、そのように確認をさせていただいて御相談させていただきます。

○唐木座長 そのほかになにかございますか。

どうぞ。

○津田専門委員 13 ページの 34～35 行目ですが、遺伝毒性はないと考えられておりというのは、原文どおり「示す証拠はなく」という方が科学的かなと思ひます。

○唐木座長 原文は遺伝毒性を示す証拠はないという。

○津田専門委員　そうです。そういう表現ですので、考えられているというのは。

○唐木座長　考えられているというよりは、原文に忠実な記載にするということで事務局  
お願いします。

○関谷課長補佐　はい。

○唐木座長　ほかに何かございますか。

どうぞ。

○前田評価専門官　飲水量と摂餌量の関係なのですが、後ほどまた議論に出てくると思う  
のですが、それを毒性学的影響ととるかどうかということなのですが、それを食品健康影  
響評価のところでは削るのか、ここの所見の段階で削るのかということもございませ  
し、あと、摂餌量の増加につきましても、申請時のデータで見ますと有意差のない増加で、括弧  
書きの上矢印になっているところがございませすが、その辺りはここは一応所見として摂  
餌量、飲水量増加を記載しておいて、食品健康影響評価では考慮しないという形にするか  
どうかということについても御議論いただければと思います。

○唐木座長　そうですね。悩ましいところですが、御意見はございますか。

飲水量の増加が毒性学的な影響なのかどうかということです。どうぞ。

○今井専門委員　19 ページ目のコメント 12 と書いてあるのは私が出した意見なのですが、  
実はこの健康影響評価で残した方がよいと書いたのではなくて、前の本文で残した方がよ  
いのではないかという意見として書かせていただきました。

というのは、本文の方では盲腸の所見がありまして、それに伴って飲水量の増加等が発  
現している可能性もあるので、とりあえず現象としては残した方がよいのではないかと  
いう意見です。

○唐木座長　19 ページの 1、2、3 は評価で残すのではなくて、本文の方で残すという御意  
見だということでございませすが、本文の方としては残すということで、評価で削るとい  
う処置でよろしいでしょうか。

それでは、そのようにさせていただきます。ほかに何かございますか。

どうぞ。

○小泉委員長　14 ページの 26 行目ですが、更なる催奇形性のデータは必要ないと思  
えるという文書は要りますでしょうか。もう既にその上にも催奇形性はないと結論付けら  
れておりますので、わざわざこれからデータをとる必要があるかどうかというのを書  
く必要はないのではないかと思います。

○唐木座長　先生方から何か御意見はございますか。確かにこれをとっても別に構わ  
ない

と思いますが、削除するという事でよろしいでしょうか。

それでは、よろしければ 14 ページの 26、27、28 の記載は削除をするということにしたいと思います。ほかに何かございますか。

よろしければ引き続き説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、13 ページの 38 行目からになります。「6. 生殖発生毒性試験」ということで、まずラットの試験になります。ラットの系統については高木先生から修文をいただいています。また、江馬先生と桑形先生から中身の修文をいただいております。

高木先生から 14 ページの一番上の投与期間について詳細に書いていただいております。こちらに関しましては、母動物に盲腸重量の増加が認められたとあります。しかし、本試験では母動物に対しては詳細が不足しているということから、母動物の NOAEL は設定できておりません。

一方、胎児に関しましては、最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日を NOAEL としております。催奇形性は認められなかったとされております。

こちらにコメント 10 として江馬先生、桑形先生の方からのコメントですが、先ほどの御審議いただいた内容とも関係しますが、盲腸重量の増加ということだけが EMEA には書いてあるのですが、もとの申請者のデータを見ると、拡張が記載されているので、母動物に盲腸拡張及び重量の増加ということを追加するというコメントをいただいておりますので、これについてもまた御議論いただければと思います。

セファロスポロリンの催奇形性についてということで、先ほど小泉委員長から修文をいただきましたが、一番最後については消させていただいて削除させていただきたいと思っております。

EMEA で 15 種類のセファロスポロリンについて発生毒性についてのレビューをしたということですが、セフロキシム、セフトジジムでは母毒性が報告されているものもありますが、セファロスポリンについては、催奇形性、一般的な生殖毒性はみられていないということです。

遺伝毒性に関しましては、表 5、6 に結果が示されております。一部、下位先生から修文をいただいております。*in vitro* の試験では一部陽性が出ておりますが、*in vivo* の試験ではいずれも陰性の結果が得られておまして、結論としましては 16 ページになりますが、セファロニウムは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられたという結論にしております。

この中で 15 ページの DNA 修復試験、表 5 の最後ですが、「擬」陽性というてへんの漢

字を書いていたのですが、辞書的にはどちらでも間違いはないようですが、事務局の方でより使用されている方ということで統一ということでごへんなしの「疑」に変えさせていただきますと思います。

以上です。

○唐木座長 この部分につきましては、14 ページの 12 行目に盲腸の重量の増加を加えるという御意見を江馬先生、桑形先生からいただいておりますが、これは母動物に盲腸の拡張及び重量の増加というように修文をするということにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

あと、催奇形性は先ほど削除するというふうにいたしました。

その他御意見あるいは御質問はございますか。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○下位専門委員 遺伝毒性試験で訂正をお願いしたいと思います。復帰突然変異試験で、WP2 の「*uvra*」とあるのですが、これは小文字の「a」になっているのですが、大文字の「A」に変えていただければと思います。ほかにも幾つかありますが、すべて「*uvrA*」という形をお願いします。

肺由来の線維芽細胞なのですが、これは CFL ではなくて CHL ですので変更をお願いします。

○唐木座長 ありがとうございます。いくつかミスがあったようです。事務局、対応をお願いします。ほかにごございますか。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○関谷課長補佐 続きまして、16 ページの 7 行目から微生物学的影響ということで、まず EMEA の MIC<sub>50</sub> のデータを記載しております。ヒト腸内細菌叢を代表すると考えられる 10 属について、10<sup>8</sup> CFU/mL の接種レベルにおける MIC<sub>50</sub> の幾何平均値及び最小値ということで、4.6 と 0.125 µg/mL が得られております。

接種材料を 100 倍希釈すると、MIC<sub>50</sub> は 2 分の 1 に低下したということでございます。また、pH に関しましては、MIC にほとんど影響しないか、あるいは無影響であるということが書かれております。

また、実際の腸管の状態をシミュレートしたものの影響に関しましては、結論付けはできなかったということが書かれております。

また、固有の β-ラクタマーゼとセファロニウムによって誘導される β-ラクタマーゼ産生を半定量的に分析されております。8 菌株においては有意な β-ラクタマーゼ活性が認め

られたというような知見がございます。

共培養におきまして、10 例中 3 例で最少殺菌濃度の上昇としての感受性株の防御、そういう現象が見られたということがわかっております。

(2) は本委員会の事業で行いましたヒト臨床分離株等におけるセファロニウムの MIC<sub>50</sub> ということで、通常、評価書に引用しておりますデータでございます。

VICH の算出方法に基づきまして、MICcalc は 0.427µg/mL とされております。

その他の試験としましては、眼粘膜一次刺激性試験、ウサギで行われておりますが、一部結膜眼賦が分泌されたということですが、特段の刺激作用はないとされております。

また、免疫毒性試験はされておりませんが、反復投与毒性試験において免疫学的影響は見られていないということが書かれております。

以上です。

○唐木座長 微生物学的影響について御質問あるいは御意見はございますか。よろしいでしょうか。

よろしければ、食品健康影響評価についての説明をお願いします。

○関谷課長補佐 まず、17 ページの 21 行目からですが、EMEA の評価について紹介をさせていただきます。EMEA では、先ほどのラットの 13 週の亜急性毒性試験の NOEL の 4 mg/kg 体重/日を基に毒性データセットの質が不十分ということで、安全係数 200 を用いまして、毒性学的 ADI を 0.02 mg/kg 体重/日と設定しております。

また、18 ページ、EMEA では CVMP という EU の欧州動物用医薬品委員会がありまして、その算出式で微生物学的 ADI を算出しております。これは VICH のガイドラインができる前のものですので、CVMP の算出方式によって、EMEA は算出しております。この式でいきますと、先ほどの EMEA の方の試験を基に MIC<sub>50</sub> の幾何平均に基づきまして、0.0153 mg/kg 体重/日という微生物学的 ADI を算出しております。

先ほどの毒性学的な ADI とこの微生物学的 ADI を比較しまして、低い方の微生物学的 ADI を採用しているのが EMEA の評価でございます。

本調査会としましての評価としては、20 行目からです。まず、毒性学的 ADI の方ですが、セファロニウムは各種遺伝毒性試験の結果から、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考える。また、慢性毒性、発がん性は行われていないが、反復投与による毒性試験において前がん性変化は認められていない。更に structural alert がないということで、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断された。

毒性試験において最も低い用量で認められた影響は、先ほどのラットの 13 週間の試験における血清 Glob の減少。波線の「並びに飲水量及び摂餌量の増加」は残すべきか御審議をいただければと思います。いずれにしても NOAEL は 4 mg/kg 体重/日ということで、これに当調査会としては慢性毒性、発がん性試験が行われていないことを考慮しまして、追加の 10 ということで 1,000 を適用しまして、毒性学的 ADI については 0.004 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられたとしております。

コメント 11 に関しましては、吉田先生から先ほどの並びに以下、毒性学的意義が少ないため、削除してもよいのではないのでしょうかという御意見をいただいております。また、19 ページのコメントは、今井先生から先ほど御発言もいただきました内容です。微生物学的 ADI に関しましては、VICH のガイドラインで算出をしているのが 19 ページのものでございます。ここでは今回のセファロニウムの経口投与における吸収率がわからないということで、腸内細菌が暴露される分画としての係数というのは 1 ということになりますので、それと先ほどの MICcalc、結腸内容物、ヒトの体重の各パラメータから、VICH の算出式に基づいて微生物学的な ADI を算出しております。0.0016 mg/kg 体重/日という結果になっております。

CVMP の先ほどの微生物学 ADI もありますが、現時点では国際的なコンセンサスが得られている VICH の算出式で求めたものを採用すべきだということで 0.0016 mg/kg 体重/日を採用するのが適当というふうに記載しております。

したがって、24 行目から ADI の設定についてということで、最終的には毒性学的 ADI と微生物学的な ADI を比較しまして、低い方の 0.0016 mg/kg 体重/日、微生物学的 ADI を採用するというので、結論として、セファロニウムの食品健康影響評価としては、ADI として 0.0016 mg/kg 体重/日を採用するのが適当であるとしております。

以上でございます。

○唐木座長 この部分につきましては、18 ページの専門委員コメント 11 と 19 ページの 12 につきましては、先ほど既に本文に残して評価からは削るといような取扱いにさせていただいております。この健康影響評価の結論は、ADI や微生物学 ADI に基づき、0.0016 mg/kg 体重/日とするというふうな結論になっております。この部分につきまして御質問あるいはコメントがございましたらお願いします。よろしいでしょうか。

何かありますか。どうぞ。

○津田専門委員 教えてほしいのですが、EMEA は NOAEL を NOEL と表現しているわけですね。それをこの評価書では書き替えて NOAEL という表現にしているの、17 ペー

ジも実際は NOAEL だということですね。

○関谷課長補佐 はい。そうです。うちの調査会としてはすべて NOAEL と判断できる。ただ、最後の EMEA の評価だけは EMEA の評価を、こちらの見解ではないのでそのまま残させていただきました。

○唐木座長 そこは混乱が起こる可能性があるので、残すのであれば注か何かが必要ですね。

○津田専門委員 ほかでは原文の NOEL を全部 NOAEL に変えておきながら、ここ 1 か所のみが NOEL なのは不思議な気がするのです。

○唐木座長 そうですね。そこはこれを NOAEL に直すにしろ、NOEL のままにするにしろ、どこかにその説明を注記しておく必要があるような気がしますので、事務局、考えてください。

○関谷課長補佐 わかりました。御相談させていただきます。

○唐木座長 ほかに。

どうぞ。

○村田委員 確認ですが、この値は ADI は 0.0016 mg/kg 体重/日ということなので、次のページにおける EMEA の ADI よりも 1 けたぐらい低い値になっているということですね。

○関谷課長補佐 そのようになります。

○唐木座長 計算をするとそういうことになったということです。

ほかに何か御意見はございますか。よろしいでしょうか。

よろしければ、これまでの議論をもとにして、いくつかの確認事項及び文言の修正はありますが、セファロニウムに係る食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、セファロニウムの食品健康影響については ADI として 0.0016 mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられるということで、資料 7 をもとにして評価書（案）をとりまとめたと思います。

専門委員の先生方には、必要に応じて御意見を伺いたいと思いますので、よろしくお願ひします。事務局は作業をお願いします。

○関谷課長補佐 はい。それでは、今日、御意見をいただいた内容につきまして、また座長、専門委員の先生方の御指示をいただきながら修正をさせていただきまして確認をしていただきたいと思います。

本案につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。また、それに対する意見への対応につきましては、調査会に必要性に応じてお諮りしますので、

よろしく願いいたします。

以上です。

○唐木座長 そのほかに委員の先生方から何かこの際お聞きしておくことなどございますか。よろしければ事務局から何かありますか。

○関谷課長補佐 特にごさいませんが、次回の調査会ですが、8月25日の水曜日の午後ということで予定しておりますので、また改めて御連絡をさせていただきたいと思います。よろしく願いいたします。

○唐木座長 それでは、これで本日の議事はすべて終了をいたしましたので、閉会させていただきます。御協力いただきまして、どうもありがとうございました。