

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 第34回議事録

1. 日時 平成21年12月25日（金） 14:00～16:14

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、クラブラン酸）の食品健康影響評価について

(2) 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、池専門委員、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、  
舘田専門委員、津田専門委員、戸塚専門委員、細川専門委員、宮島専門委員、  
吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、畑江委員、廣瀬委員、見上委員

(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、  
田中評価専門官、福永評価専門官、島田係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成21年12月24日現在）

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書 セファレキシン

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書 クラブラン酸

参考資料

6. 議事内容

○唐木座長 それでは、時間になりましたので、ただいまから第34回の「肥料・飼料等専門調査会」を開催させていただきます。

今日はクリスマスということで、しかも、年末のお忙しいところありがとうございます。

今日は、元井専門委員が御欠席ですが、17人の委員に御出席をいただいております。それでは、議事を進めさせていただきます。

今日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元にあります議事次第を見ていただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局から議事と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、動物用医薬品セファレキシン、それからクラブラン酸の食品健康影響評価及びその他となります。

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1～3がございまして、資料1は「意見聴取要請」というもので、リスク管理機関からの評価依頼を受けているものの一覧がございまして。

資料2が「(案)動物用医薬品評価書 セファレキシン」。

資料3が「(案)動物様医薬品評価書 クラブラン酸」。

それから、少し分厚い参考資料の束が1つございまして。

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ぬでしょうか。

○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。動物用医薬品評価書セファレキシンについて事務局から資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 資料2のセファレキシンの評価書(案)になります。

まず、ここまではこの品目の経緯ということを若干御説明させていただきます。今日御審議をお願いいたします、セファレキシン、クラブラン酸はいずれもいわゆるポジティブリスト制度が導入されたときに暫定的な基準、暫定基準が設定された動物用医薬品でございます。

暫定基準が設定された動物用医薬品につきましては、先日の10月の調査会で御紹介したのですが、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というものが定められておりまして、とにかく一度に750成分以上の成分について暫定基準が設定されたということになりますので、それらの評価に当たりましては、我が国の政府機関あるいはJECFAとか、EMEAなど、そういった国際リスク評価機関あるいはFDAというような外

国の政府機関が作成しましたリスク評価書をもとに、効率的に御審議をいただくということにしております。

ですので、今日御審議いただきます、セファレキシン、クラブラン酸につきましては、欧州医薬品審査庁の EMEA の評価書がもとになっておりますが、いわゆる評価書評価ということで御審議をいただいているものでございます。

まず、1品目目のセファレキシンにつきましては、昨年の8月に、まだ担当が変更になる前の動物用医薬品の専門調査会の確認評価部会がございまして、そこで一度御審議いただいておりますが、そのときにセファレキシンについては、ヒト用医薬品で広く使用されているということ、あるいは動物用医薬品でも日本でイヌ用のものが承認されているということで、その辺りのデータがないか、入手ができるかどうかというところを確認するということが再度審議するということになっておりました。古い成分ということ等もあわせて、なかなか追加資料の入手については難しいということで、厚生労働省から回答があったということで、特に追加する資料はなかったという状況でございますが、EMEA の評価書に基づきまして、評価書（案）を作成しております。

それでは、動物用医薬品調査会の確認評価部会で途中まで御審議いただいていたのですが、先生方が改選されておりますので、全体について御説明をさせていただければと思います。

資料2の3ページに審議の経緯があります。今、御説明いたしました暫定基準の告示が2005年、平成17年の11月29日に出されまして、翌年の5月に施行されたということになります。

それに伴った残留基準設定に係る食品健康影響評価について厚生労働大臣から要請が来ております。

それで、2008年の8月に動物用医薬品専門調査会確認評価部会、そして今回、本調査会で御審議いただくという経緯でございます。

まず、6ページから動物用医薬品、セファレキシンの概要が書いてあります。まず、用途としては抗菌剤ということで、化学名あるいは分子式等についてはここに記載のとおりでございます。

セファレキシンは、第1世代のセファロスポリンということで、通常の殺菌作用は、感受性菌の細胞壁にある1つまたは複数のペニシリン結合タンパク質と結び付くことによる細菌の細胞壁合成の阻害ということで、一般的なこの成分の性状が書かれております。

7ページに、日本での承認関係の情報が載っておりますが、先ほど説明しましたように、

イヌ用のものが動物用医薬品としては承認されておりまして、ヒト用医薬品としても広く使われております。ただ、畜産動物用のものは承認されていないという状況です。

外国では、牛、羊及び豚等に使用されておりまして、筋肉内投与の注射剤あるいは乳房内へ注入する製剤等が使われているようでございます。

ヒトの医薬品としても海外でも使用されておりまして、大部分は経口的に用いられるが、非経口的な投与も可能とされております。

先ほどから出てきますように、ポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準値が、いわゆる暫定基準というものですが、設定されているものです。

7 ページの 16 行目から安全性に係る試験の概要ということで、ここに EMEA レポート等をもとに毒性に関する主な知見を整理したものということで書いております。

まず、薬物動態試験、様々されておりますが、基本的に腎臓排泄ということで、尿中から、例えば 29 行目、ラットですと 84% が尿からということ、あるいは生物学的利用率は 90 % というようなこと、イヌでも投与量の 50 % 以上が投与後 6 時間以内に、尿中の抗菌活性体として回収されたということがわかっております。

25 行目に、専門委員のコメントということで、これは津田先生から、eq の定義について、どこかにありましたかという御指摘をいただいておりますので、ここについてまた後ほど御意見等を補足していただければと思います。

8 ページの 6 行目から、最大の残留組織は、マウス、ラット、イヌでは、肝臓及び腎臓ということで、乳汁中にも排出されるということが示されております。

10 行目からは、牛の薬物動態試験ということで、多くの試験が行われております静脈内投与、筋肉内注射、乳房内経口投与等を行われておりまして、投与経路によって若干異なりますが、吸収されてともに尿中で未変化体の形で排泄されるということで、そういった成分であるという結果が出ております。

9 ページに移りますが、豚、羊及びヒトでも薬物動態試験が 10 行目から書かれておりまして、9 ページの下の方の表 1 にまとめられておりますが、それぞれ筋肉内注射あるいは単回経口投与のヒトのデータですが、 $T_{1/2}$  が 1.3 あるいは 0.7 というところで、排泄も比較的早いというような結果が得られております。

10 ページに移っていただきますと、代謝試験については、牛についての代謝は詳細な研究は実施されていないということが書かれております。

また、分布試験については、まず、牛で静脈内投与、乳房内投与及び筋肉内投与後における放射標識のセファレキシンの組織分布について検討がされておりまして、まず、静脈

内投与ということですが、ここで少し訂正をさせていただければと思います。本文中に 12 行目から 16 行目まで取り消し線で削除している部分がありますが、その内容が表の 2、今回表をつくりましたが、表に反映するやり方が間違っておりまして、大変申し訳ありません。下の表の 2 でいきますと、腎臓、肝臓、皮下脂肪とありまして、下から 2 つ目の腎臓周囲脂肪及び筋肉ということで、これが 1 つの採材試料となります。したがって、消してはありますが、本文が正しいということになりますので、表をその本文に合わせる形に修正をしたいと思っておりますので、申し訳ございません。

それから、乳房内投与あるいは筋肉内投与のデータもございまして、それぞれの活性濃度が時間を追うごとに減少するというような結果が出ております。

11 ページに移りますと残留試験が行われておりますが、まず、放射標識を用いた残留試験ということで、牛と牛の乳汁中の残留ということでされております。

まず、11 行目からの a の試験ですが、投与 3 時間後の腎臓等における未変化体の占める割合が、14 行目にありますが、84、これが腎臓です。肝臓で 56、筋肉で 57、脂肪で 74 というようなパーセントであったということが書かれております。

下の 18 行目に、放射標識をしたセファレキシンの筋肉内投与の単回投与において、牛の組織及び乳汁においては、わずかな放射活性、これが 5~15 %ということですが、未変化体によるものだったという記載がございまして、これについて宮島先生から 15 %ということで、それを原文では、**only very small percentages** ということで、それを訳してあるわけなのですが、わずかな放射活性と結論づけているのは、疑問を感じますというコメントをいただいておりますので、これについても御審議をいただければと思います。

更に、試験 b、25 行目から乳房内投与でございまして、下の c の試験、筋肉内投与ということで、乳中の残留については搾乳に伴って減少していくという結果になっております。

12 ページには放射標識を用いない残留試験について記載がございまして。

例えば、乳房内投与では最終投与 9 日後には、乳房組織では検出されるが、ほかの組織では定量限界未満というようなこと。あるいは筋肉内投与後では、最終投与 7 日後で定量限界になるというような結果等が書かれております。

残留試験については 13 ページの 3 行目から羊と豚でも行われておりまして、これは微生物学的定量法で実施しておりますが、これも豚では 10 日後には可食部位の組織で検出限界未満、羊でも 3 日後あるいはもう一つ豚の試験がありますが 2 日後ということで、検出限界以下になると、そういった結果が得られております。

薬物動態までは、以上でございまして。

○唐木座長 13 ページの 12 行目までの説明が終わったところです。最初に事務局から説明があったように、今日審議をしていただく動物用医薬品 2 種類は、いずれもポジティブリストを導入したときの暫定基準が設定された動物用医薬品ということで、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を決めてあるのですが、これに基づいていわゆる評価書評価というものを行うこととなります。原則として、国際機関等の評価書の範囲で審議をしていただくということになりますので、よろしくお願ひします。

それでは、説明のあった薬物動態試験について御質問、コメントがありましたらお願ひいたします。

まず、本文中に書いてある、あらかじめいただきましたコメントですが、7 ページ、津田委員からのコメントがありますが、津田委員からまず御説明いただいて、事務局からということにしたいと思います。

○津田専門委員 この中に、**equivalentts** と **equivalents** ではないものが混在していますね。日本だと 1mg が 1mg 力価ですね。ですが、もし、そういったものが向こうにあって、同じものであれば、ない方が混乱を与えないと思ひまして、お聞きしました。

○関谷課長補佐 事務局からですが、ここの **eq** に関しましては、放射活性のものをはかっているときに、セファレキシシシン当量としてというところは **eq** で書かさせていただいているので、これまでもこういう書き方をしていると思ひております。

○唐木座長 要するに、すべてが未変化体であるという前提で **equivalents** と書いてあるのですね。

○津田専門委員 わかりました。

○唐木座長 よろしいでしょうか。

○津田専門委員 はい。

○唐木座長 それでは、その次は、11 ページ、宮島先生からのコメントです。宮島先生、お願ひします。

○宮島専門委員 コメントに書かせていただいたとおりですが、**EMEA** のレポートの英文をそのまま訳すと、わずかな放射活性という表現が、5 未満～15 %に掛かるという訳になるかと思ひます。それが今後の判定に響いてくるということではないのですが、本文でも、例えば、腎臓での未変化体が 19 %と書かれているのに対して、乳汁中の 15 %がわずかと書かれているのは問題があると思ひます。評価書において、これを **EMEA** のレポートの訳として載せるのであるのか、それとも委員会の資料として載せるのかにより異なると思ひます。ここでは、わずかな放射活性という言葉は除いて、数値 5 未満～15 %のみを載

せるという形が良いのではないかと思います、このようなコメントさせていただきました。

○唐木座長 ありがとうございます。では、具体的な提案としてはわずかな放射活性と括弧を取って、5未満ないし15%が未変化体によるものであったと、数字を書くという御提案と取ってよろしいですね。

○宮島専門委員 はい。

○唐木座長 では、それでよろしいですか。その方が明確だろうと思います。では、そのように変えさせていただきます。

あらかじめいただいた御意見は以上ですが、そのほかに、委員の先生方からございますか。

どうぞ。

○秋葉専門委員 記載の動物実験に関してですが、動物の年齢など、生理性状が示されている部分と、そうではない部分があるので、例えば乾乳牛とか泌乳牛などがありますが、9ページの11行目の豚、それから15行目の羊、これは年齢などがどんな状況なのか示されておられませんし、11ページの11行目、これも牛、やはり年齢とか性状、系を示した方が多分よろしいのではないのでしょうか。

○唐木座長 ありがとうございます。そこが評価書評価の難しいところで、原文に書いていなかったということなのですが、事務局で何かございますか。

○関谷課長補佐 EMEAの評価書には書いていないので、書いてある場合には、極力書かせていただいております。

○唐木座長 我々の評価としては書いていないが、これで審査を続けてよいかどうかの判断をするということだと思います。

○秋葉専門委員 もう一点別のことですが、語句ですが、放射活性濃度とか、放射活性などが混在していて、放射活性濃度は私としてはあまりなじみのないような気がしますし、この辺は少し統一された方が、放射能濃度とか、放射活性だとか、多分専門的な定義があるかと思いますので、それを統一された方がよろしいかと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。確かにそのとおりですね。11ページの2行目の平均総放射活性濃度の濃度は要らないですね。こういうようなところがあると思いますので、事務局後でこの点は全部見直してください。

○関谷課長補佐 確認させていただきます。

○唐木座長 同じように、11ページの16行目には、組織における残留はごく微量で分析

されなかった。これは検出されなかったですね。というような語句のおかしなところがありますので、これは後で直させていただきます。

ほかに何か御意見はございますか。

どうぞ。

○高木専門委員 1つコメントなのですが、評価書で可食組織とよく出てくるのですが、**EMEA**の可食組織はどこを指しているのかを、もしわかれば記載した方がよいのではないかと思います。日本では、様々な内臓などを食べるのですが、それをそのまま外国の可食組織と比較できるのかどうかは、少し疑問があったもので。

○唐木座長 **edible**は、どこまで指すのかということですね。

○関谷課長補佐 例えば**EMEA**で、可食部位とはこれですという定義が、恐らくないと思われまので、腎臓など、主な通常の残留試験の対象となる組織についてまとめて言うときに、可食組織と言っていますので、個別の試験で、その**edible tissues**の中にどの種類の組織が入っているかはなかなかわからない部分があります。

○唐木座長 逆にどういう組織で調べているのか、それをまとめているという理解でとらえると、そんなこと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。ほかに何か御意見はございますか。

もしよろしければ引き続き説明を事務局からお願いします。

○関谷課長補佐 13ページの14行目から急性毒性試験、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ及びサルということで、マウスとラットの経口LD<sub>50</sub>が16行目、17行目にありまして、マウスが1,600から6,200 mg/kg体重以上の範囲、ラットが3,000以上をあるいは12,000 mg/kg体重以上、その範囲ということで結果が得られております。

また、モルモット、ウサギ等につきましても試験が行われておりまして、ここに記載のような結果が得られております。

また、ラット、ウサギでの腹腔内等のLD<sub>50</sub>についても、ここの記載のような値になっております。

31行目からは、亜急性毒性試験ということで、まず、ラットの3ヶ月間亜急性毒性試験ということで、セファレキシム1水和物の3ヶ月強制経口投与で行われております。

最高投与量におきましては、死亡等が見られております。400 mg/kg体重/日では副腎への影響が認められておりまして、160 mg/kg体重/日投与群では、流涎、雌のヘモグロビン及びカリウム値、雄の血中タンパク質への影響があったということですが、いず

れも軽微なものということですが、この用量が NOAEL に近いと考えられたが、きちんとした NOAEL は設定できなかつたとされております。

一方、イヌでも 3 ヶ月間の亜急性毒性試験がございます。こちらに關しましては、やはり流涎及び嘔吐が全投与群で観察されたということですが、この化合物の不快な味に対する反応と考えると、NOAEL として 160 mg/kg 体重と考えられたとしております。

ここにつきましては、吉田先生から、この流涎、嘔吐を毒性影響と取る必要はないでしようかというコメントをいただいております。

続きまして、ラットの 35 日及び 6 ヶ月間ということで、これも概要のみの記載しかございませぬが、NOAEL は最終的に設定できなかつたということにされております。

また、ラットとイヌの 3 ヶ月試験、別の 3 ヶ月間の試験が行われておりますが、これも NOAEL は設定できなかつたという結論になっています。

また、14 ページの 34 行目から、サル の 1 ヶ月の急性毒性試験が行われております。これも 400 mg/kg 体重/日投与群では流涎が見られております。

次のページにありますが、やはり詳細な情報が乏しいということで、NOAEL が設定できなかつたというものでございます。

4 行目から慢性毒性試験及び発がん性試験ということで、まず、ラットの 380 日間ということでされておりますが、これも情報に乏しいということで、全投与群において血液学的な影響が認められたということが書かれております。

イヌの 1 年間慢性毒性試験が、11 行目から記載されております。こちらも流涎が認められております。しかし、これについても NOAEL が設定できなかつたとされています。

一方、発がん性試験に關しましては実施されておりませぬが、セファレキシンは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も認められていない。更にセファレキシン分子は、警告部分構造と訳させていただきましたが、structural alerts が含まれていないという、ここも適切な訳がございましたら、御教示いただければと思います。警告部分構造がないため、発がん性試験は不要と考えられたとされております。

生殖発生毒性試験が 23 行目から書かれております。

まず、2 世代繁殖試験のラットの試験がございます。幾つか先生方から、江馬先生と桑形先生から修文もいただいておりますが、まず、2 世代繁殖毒性試験では、親動物の毒性影響に基づいて、親動物では LOAEL として 250 mg/kg 体重/日であるという結果が得られております。

また、催奇形性試験では、マウスで幾つか試験が行われておりまして、16 ページにかけ

て行われております。

いずれの試験でも催奇形性は認められていないということですが、11行目から15行目にかけて記載されております試験において、LOAEL100 mg/kg 体重/日が得られておりますので、これらの催奇形性試験からマウスの催奇形性試験の NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられたということになっております。

また、24行目からはラットの催奇形性試験ということで、これも幾つかされております。17ページの上に、これらの結果からということで、ラットでは LOAEL が 300 mg/kg 体重/日、母動物及び胎児に対する毒性影響ということで、300 mg/kg 体重/日という LOAEL が得られております NOAEL は 250 mg/kg 体重/日であったということが記載されております。

催奇形性についてはいずれの試験でも認められなかったということでございます。

ウサギの催奇形性試験、こちらでは NOAEL を決定できなかったということですが、やはり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。

それから、遺伝毒性試験が15行目からございますが、まず、*in vitro* の染色体異常試験では、陽性の結果が出ておりますが、*in vitro* の復帰突然変異試験、Ames 試験等で陰性であり、また、*in vivo* の小核試験でも陰性の結果が得られているということで、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという考察をしております。

以上です。

○唐木座長 13ページ～17ページまでの説明が終わったところですが、先生方から御意見をいただきたいと思っております。

まず、あらかじめいただいた御意見で、14ページ、吉田先生からよだれとか嘔吐のことの御質問がありますが、これは事務局からどう考えるか説明してください。

○関谷課長補佐 不快な味ということで、通常、そういう考察が EMEA でもされた上で、160を取っていないということですので、事務局としては、それを根拠にできるのであれば取らなくてもよいかと考えておりますが、御審議をいただければと思っております。

○唐木座長 ということで、原点では、味が悪いからこういうことが起こったという考察をしているということですが、吉田先生、どのようにいたしましょうか。

○吉田専門委員 強制経口投与で胃に入ったものなので、恐らく実際には味というより粘膜に対する刺激性ではなかったかと思うのが1つ。

流涎については、こういう嘔吐を繰り返す薬剤を投与しておりますと、条件反射みたいなもので、イヌはヒトを見ただけで流涎することが多いですね。したがって、流涎につい

ては、直接的なものではないような気がするのですが、嘔吐については、少し粘膜の刺激性があったのかなというように感じました。

ラットのデータを見ますと、急性毒性で嘔吐が出ていますから、イヌの流涎はそういうことで条件反射の可能性はあるのですが、ラットの3ヶ月試験、14ページの2行目、ここでも流涎が発現しているので、何らかの共通する生体反応があったというように思います。

したがって、これを味ということのみで、NOAELとしてよいかどうかは疑問に思っております。

○唐木座長 ありがとうございます。そうすると、NOAELと取ったとしても、結果には全く影響がない量ではありますが、ここをどう記載するか、そういう問題になるだろうと思います。

そうすると、具体的には吉田先生の御提案は、NOAELとして160 mg/kg 体重/日を記載した方がよいということですね。

○吉田専門委員 そうと思いますが、EMEAの元の評価書と異なってしまいますので、その点は問題ございませんか。

○唐木座長 それは構わないだろうと思います。ほかの先生方、何か御意見ございますか。

○吉田専門委員 それは、こだわるわけではないので、そういう議論をこの場でしたということで、原文のままでもよろしいかと思います。

○唐木座長 この議論は、当然議事録には残りますので、その点を議論した結果、NOAELのままにしたということでもよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 はい。

○唐木座長 それでは、そのようにさせていただきたいと思います。そのほかに先生方から様々修文の意見をいただきましたが、1つ言葉の問題として15ページの20行目「警告部分構造」という言葉あるいは「構造的に問題となる」ところが原文だったのですが、この辺確かによい日本語がないですね。何か先生方から御意見がありましたら、構造活性相関で決まった文句がないのですかね。

○関谷課長補佐 少し調べてみたのですが、構造アラートと言っているところもありますし、この警告部分構造と書いてあったのもあったのですが、ただ、それがよいのかどうか。

○唐木座長 何となくなじみがないような気もしますが、それでは関係の文献を調べて一番よい言葉を使うということにさせていただきたいと思います。

そのほかに何か御意見ございますか。

どうぞ。

○高木専門委員 今と同じところの発がん性試験の15ページなのですが、警告部分構造がないため、発がん性試験は不要と考えられたという文章が、これを考えたのは EMEA で、この食品安全委員会が発がん性試験を不要と判断したわけではないので、そこを正確に書いた方がよいのではないかと思います。

○唐木座長 これは、ほかにも関わるところですね。全体の書きぶりをどうするのかということになると思いますが、事務局この辺はいかがですか。

○関谷課長補佐 一応、もとは EMEA の評価書ではあるのですが、ここで御審議いただいて、それを追認していただく形であれば、記載としては、この調査会としても不要と考えているということになりますし、そこまで追認はできないということであれば、EMEA ではそういうふうに行っているという情報を書くという範囲になるかと思います。

○唐木座長 ということで、この後もずっと「考えられた」がずらっと出てくる。みんな同じことになるだろうと思いますが、我々が基の評価書をここで評価した結果、これでもいいといえば、我々もそう考えたという意味で「考えられた」のままにすると、そういうのが事務局の案ですが、どうぞ。

○江馬専門委員 「不要と考えられた」とすると、大変重くなると思うのですが、要するに、発がん性を疑わせるような構造ではなかったということのみの記載にとどめたいかがでしょうか。

○唐木座長 大変前向きな御意見をいただきました。確かにそうですね。そういう御提案ですが、それでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○高木専門委員 結果として、問題がなかったので発がん性試験は実施されなかったというようにした方がより正確でよいのではないかと思います。

○唐木座長 そうですね。実施したデータがないわけですね。したがってデータがないということをここで書いておくということですね。問題となるところがなかったため、具体的には発がん性試験が実施されていないと、どうぞ。

○江馬専門委員 実施されていないのは、それが理由だったかどうかはわかりません。発がん性試験のない化合物は沢山あるのですが、発がん性を疑わせないから実施していないとは限っていないと思うのです。したがって、我々が言えるのは恐らく部分構造から見て発がん性はないだろうと推察したということのみだと思います。

○唐木座長 現実の問題として試験がないということは書かなくてもよいということですね。

○江馬専門委員 書くとしたら、発がん性試験はないが、化学構造上発がん性を推定させる根拠もなかったなど、そういう文章。

○唐木座長 それが一番正しいかもしれませんが。それでよろしいですか。

○関谷課長補佐 発がん性が実施されていないのは最初に書いていますので。

○唐木座長 発がん性試験が実施されていないと最初の行に書いていますね。そして問題となるところはないと、最後の「発がん性試験は、不要と考えられた」を切るということで、そのように修文をするということでもよろしいでしょうか。

○江馬専門委員 はい。

○唐木座長 事務局、では、そこを直してください。

○関谷課長補佐 発がん性試験は実施されていない。更に、セファレキシシン分子は、部分構造がないと切ってしまうということ。

○唐木座長 そうですね。ほかに何か御意見はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、18 ページからの説明をお願いします。

○関谷課長補佐 18 ページから微生物学的影響に関する試験ということで書いております。

まず、新しい先生方もいらっしゃいますので、ここで言う微生物学的影響には、耐性菌ということではなくて、残留基準の設定に関する諮問を受けて、それに対する御審議を今いただいているところですが、その中で抗菌性物質に関しては、一般の毒性試験のデータに基づく毒性学的な ADI とともに、残留した抗菌性物質をヒトが食品を介して摂る可能性があつて、摂った場合に、腸内細菌に影響があるかどうかという観点からの ADI も求めるということになっておりますので、直接的に抗菌剤を使用したときに発現する耐性菌に関する食品健康影響評価は別途ワーキンググループで行っているものでございます。

18 ページの 2 行目から微生物学的影響に関する試験ということで、まず、*in vitro* の MIC に関する知見ということで、こちらは EMEA の評価書に書かれております、ヒトの腸内細菌叢の代表的従属の MIC<sub>50</sub> を調べております。2 つの試験で検討されていまして、幾何平均値としましては、最終的に 13 行目の 4.9 というものが推測されていまして、これをもとに、微生物学的な ADI を EMEA で求めているということになっております。

一方、16 行目から書いておりますのは、食品安全委員会の食品安全確保総合調査で、調査事業で行ったものですが、ヒトの臨床分離株に対するセファレキシシンの MIC ということで、表 6 の結果が得られております。MICcalc を計算するというところになっていまして、19 ページの 3 行目にありますが、0.002444mg/mL ということで、MICcalc、試験薬に活

性のある最も関連のある属の平均の MIC<sub>50</sub> の 90 % 信頼限界の下限值ということで計算がされております。

薬理学試験ですが、こちらが 6 行目からございます。マウスにおいて薬理学的作用を調べられておまして、鎮静とか弛緩作用と考えられる自発運動及び握力の低下を伴う最低経口用量は 30 mg/kg 体重/日であったということが書かれております。

ただ、その影響は短時間しか持続しないが 100 あるいは 300 mg/kg 体重ですと、その持続時間と影響が認められる動物数は用量依存的に増加したということで書いております。

事前に事務局から 30 mg/kg 体重を薬理学的な LOAEL として、薬理学的な ADI を別途設定する必要があるかどうかについて御質問させていただいておまして、それに対しまして、先生方からコメントいただいているのが 17 行目から書かせていただいております。

まず、一番上のコメント①は津田先生にいただいたものでございますが、この薬理学的試験においては、30 mg/kg 体重の単回投与ということで鎮静、弛緩作用と考えられる一過性の自発運動及び握力の低下が認められている。しかしながらセファレキシンはヒトの医薬品として成人には 1~4 g/ヒト/日、子どもには 25~50 mg/kg の経口用量で使用されているが、これらの用量における副作用は非常に少数の患者に過敏症などが認められるのみであり、鎮静とか弛緩作用などの報告はない。したがって、マウスで認められたこの薬理学的作用は人では実質的に起こらないものと思われるというコメントをいただきました。

コメント②については、高木先生から詳細な情報に乏しいこと、それ以上の用量での反復投与毒性試験で、上記症状の発現や増悪が報告されていないこと、ヒトで同じ神経毒性が生じるとの報告がなく、外挿性に乏しいことを考慮して、薬理学的な ADI を算出する必要はないと思いますというコメントをいただいております。

③のコメントは宮島先生からいただいております、EMEA レポートの薬理学的試験の報告については実験動物を用いた様々な薬理学的試験が実施されていると述べながら、実際にはマウスにおけるレポートしか記載されていないということで、このデータに関しても、30 mg/kg 体重/日の影響が短時間持続などと、有意差に関して数値的な根拠がはっきりしないということから、このレポートのみからは詳細な結果が不足しているため、NOAEL、LOAEL の設定はできないと判断せざるを得ないと思われましてということで、御意見をいただいております。

いただいた御意見から、事務局としては、特にここから算出するという案にはしておりませんが、ここについても御議論いただければと思います。

20 ページの投与経路に対する耐容性ということで、こちらは筋肉内投与のときの局所炎

症等を見ております。投与後 1～2 週間におきましては、投与部位において、これは油性製剤ということですが、肉眼で確認できる程度の残留が見られたということが書かれております。

免疫毒性に関しましては、知見はないが反復投与試験において免疫学的な影響は認められていない。一般的にセファロスポリンによる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%未満であるという記載がございます。

ヒトにおける知見としましては、ヒトの医薬品として、先ほどのような、こういう用量で使用されているということで、副作用は非常に少数の患者に認められているのみであるということで、一般的なものは胃腸症状あるいは過敏症であるとしております。

以上でございます。

○唐木座長 それでは、まず、18 ページから 19 ページの 3 行目までの微生物学的影響に関する試験ですが、この部分について何か御意見はございますか。この部分はよろしいでしょうか。

どうぞ。

○池専門委員 ここでは主としてグラム陰性菌に関するデータが示されていますが、グラム陽性菌のデータは必要ないのでしょうか。例えば連鎖球菌とかブドウ球菌について。

○関谷課長補佐 それらのデータは、この調査事業の中では実施していないのです。

○池専門委員 この薬はヒトの感染症治療薬としては連鎖球菌、ブドウ球菌感染症に対して大事な薬ですので、グラム陽性菌のデータがないかお聞きしました。

○関谷課長補佐 ここで調べておりますのは、腸内細菌に対する影響をターゲットにしておりますので。

○池専門委員 腸内細菌の中にはブドウ球菌等も通過菌として存在しますので、いかがかと思ってお聞きしましたが、なければ結構です。

○唐木座長 ないということでよろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 はい。

○唐木座長 ほかに微生物学的影響に関する御意見はございませんか。

よろしければ、次は 19 ページの 5 行目、6 行目の薬理学試験について、津田先生、高木先生、宮島先生から御意見をいただきました。要するに薬理的な値を計算するか、しないかということです。3 人の先生とも計算する必要はないという御意見でございますが、何か追加の御意見はございますか。津田先生、高木先生、宮島先生あるいはその他の先生でも結構です。

それでは、御意見がなければ、3人の委員の先生の御提案のとおり、薬理的な値は、原文のとおりで計算をしないということで進めさせていただきたいと思います。

そのほかに、20ページまでで御意見はございますか。

どうぞ。

○高木専門委員 20ページのヒトにおける知見というところで、EMEAの評価書のみではなく、この剤は非常に長い経験があるので、副作用情報もたくさん入手できるので、ここからも引用して何か記載しておいた方が情報提供という意味ではよいのではないかと思ったのですが。

○唐木座長 事務局で何かございますか。

○関谷課長補佐 添付文書のヒト用の医薬品の副作用の記載等を参考にして事務局でもとをつくってみて、先生にまた御相談させていただくということによろしいでしょうか。

○唐木座長 高木先生、それでよろしいでしょうか。

○高木専門委員 はい。

○唐木座長 では、よろしくをお願いします。

それでは、よろしければ、21ページからの食品健康影響評価から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 21ページの食品健康影響評価です。まず、EMEAの評価ということで、これは完全にEMEAの評価書の引用ということで記載をしております。

まず、毒性学的ADIの設定についてはEMEAでは、先ほどの催奇形性試験、マウスの試験ですが、この100 mg/kg 体重/日というものを、LOAELなのか、NOAELなのかはつきり書いていないのですが、100 mg/kg 体重/日を幾つかの影響が認められているということで、安全係数に追加の2を加えまして、200を用いて毒性学的ADIを0.5 mg/kg 体重/日ということで設定しております。

一方、微生物学的な影響に関しましては、現時点で利用可能なものは*in vitro*のMIC<sub>50</sub>ということで、先ほどの18ページの3行目からありますMICに関する知見で御紹介したところのデータをもとに、これはEMEAの算出式になります。CVMPで使用されている算出式によりまして、微生物学的ADIを算出しておりまして、0.054というものが、算出されております。

この2つのADIから小さい方の微生物学的ADIを採用しているのですが、その記載がここに抜けておりますので、23行目の次に、これらのADIのうち、微生物学的ADIが小さい値なので、そちらを採用するという文章を加えさせていただきたいと思います。

それから、25行目からが、本調査会としてのADIの設定に入ります。

まず、セファレキシンについては慢性毒性／発がん性試験が実施されていないが、セファレキシン分子には、ここは適切な言葉に修正したいと思います。警告部分構造を有していないこと、遺伝毒性試験で生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADIを設定することは可能である。

毒性試験において最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標はマウスを用いた催奇形性試験における母動物及び生後の児動物の体重及び臓器重量に対する影響ということで LOAEL100 mg/kg 体重/日、これに慢性毒性試験に関する情報が不十分なこと、それから、NOAELを使用するかわりに LOAELを用いておりますので、それを考慮して追加の10を適用しまして、安全係数を1,000としまして、結論として0.1 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えております。

微生物学的 ADI につきましては、VICH、これが日本とアメリカと EU のそれぞれ3極で動物用医薬品の承認申請に必要な試験データのハーモナイズをするという仕組みがございまして、その中でガイドラインを設定しております。これが EMEA の評価の後に、設定されたものがありますので、これに基づきまして当調査会としては、平成18年度食品安全確保総合調査で得られた、先ほどの MICcalc から計算をするということで、ここに記載しております計算式に基づいて 0.060 mg/kg 体重/日という微生物学的 ADI を求めております。

この 0.002444 mg/mL が、先ほどの MICcalc になります。それから 220 g が、結腸内容物の量としてのもの、0.15 は、細菌が暴露される分画ということで、どのくらいの量がヒトが口から摂取したときに抗菌活性を持ったまま腸内細菌まで届くかということで、これは脚注7にあります。0.15 の根拠としては 85 % が尿中から排泄されるということで、15 % 暴露される分画として、係数を 0.15 としております。

これらの2つの ADI を比較しまして、低い微生物学的 ADI の 0.06 を採用するという結論を 22 ページから 23 ページにかけて記載しております。

以上でございます。

○唐木座長　ということで、EMEA の微生物学的な ADI というものが出ていますが、ここでは VICH の方式で計算をし直して、0.06 mg/kg 体重/日という値を設定したいのが原案でございますが、何か御意見ございますか。

よろしいでしょうか。どうぞ。

○江馬専門委員　文言ですが、21 ページの 25 行目からで、28 行目に遺伝毒性発がん物質でないと考えられると書いてありますが、発がん性試験は実施されていませんし、発がん

物質かどうかはわからないので、この下線の部分の文言は要らないか、あるいは発がん性があるとしても遺伝毒性発がん物質ではないということにした方がよいのではないかと思います。

○唐木座長 そうですね。こちらがよいでしょうか。

○江馬専門委員 削除してしまうのが簡単だと思います。

○唐木座長 28行目の下線部分「遺伝毒性」から29行目の「られ」までを削除すると、どうぞ。

○今井専門委員 この文章につきましては、ADIが設定できるか、できないかという根拠を示すために、遺伝毒性発がん物質ではないということを行っているのであって、発がん物質ではないということを書いていない、少し言葉のトリックのようなどころがありますが、何らかの形で残す必要があると思っております。

修正の必要があるか、ないかという議論は更に続くと思いますが、私自身は遺伝毒性発がん物質ではないと考えられるという文章でよいのではないかと考えています。

○唐木座長 ほかの先生方、御意見はございますか。どうぞ。

○高木専門委員 私も江馬先生と同じように、非遺伝的な発がん物質の可能性があるので、修文として、遺伝毒性発がん物質の前に「少なくとも」という文章を入れたらどうでしょうか。

○唐木座長 下線部分の前に「少なくとも」を入れる。そういう具体的な案が出てきましたが、先生方、いかがでしょうか。

○池専門委員 原案のままでもよいかと思います。βラクタム剤は抗菌剤の中で一番選択毒性が高い薬剤でもあり、一般的にβラクタム剤は発がん性その他、遺伝的影響はなく、今までに発がん性が問題になったデータは多分ないと思います。そのため、原案のままでもよいと思います。

○唐木座長 という御意見もいただきましたが、江馬先生いかがでしょうか。

○江馬専門委員 どちらでも構わないです。私が感じたのは、発がん物質であるという読み方をされないかなというふうに感じたので、非遺伝毒性としての発がん物質であるという読み方をされないかなと思ったので申し上げたので、そういう恐れがないとか、十分にこれで説明しているということであれば、原文のままでも結構だと思います。

○唐木座長 多分、池先生がおっしゃるように、セファレキシンと言ったら、そういうことを心配する人はいないだろうという前提で考えると、このままでも構わないということだろうと思いますが、それでは、原文のままでも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。それでは、このままということにさせていただきます。

どうぞ。

○前田評価調整官 26行目の慢性毒性試験及びが加えられてございますが、15ページで380日の慢性毒性と1年間のイヌの慢性毒性試験があつて、結局NOAELは設定できていないのですが、試験自体は実施されています。この辺りの表現についてはいかがでしょうか。

○唐木座長 先生方どうでしょうか。一応試験は実施しているが、NOAELは出ていないという試験をどう評価するかということですが、どうぞ。

○関谷課長補佐 実施はしているので、こちらで21ページの26行目からの記載と、33行目の慢性毒性試験に関する情報が不十分なことということが少し整合していないので、合わせるような形で、慢性試験及び発がん性試験が不十分だというような表現に修文させていただければと思います。

○唐木座長 では、そういう形でこの部分は修文をさせていただくということで、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。そのほかに何か御意見はありますか。よろしいでしょうか。

ありがとうございました。それでは、幾つかの御意見をいただきまして文言の修正もありますが、セファレキシンに関わ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、セファレキシンの食品健康影響評価についてはADIとして、23ページにある0.06 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、この資料をもとにして評価書を取りまとめたいと思います。

専門委員の皆様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。

それでは、具体的な作業は事務局にお願いをします。よろしいですか。

○関谷課長補佐 はい。ありがとうございます。それでは、本日、御意見をいただいた内容、その他修文するところに関しまして、事務局で内容を修正しまして、先生方に御確認をいただきたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。

その後、本案につきましては、委員会に報告し、意見・情報の募集の手続をいたします。

意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきます。必要に応じてまた改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○唐木座長 それでは、引き続きで申し訳ありませんが、資料3のクラブラン酸の評価に移りたいと思います。

では、事務局から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 続きましてクラブラン酸の資料3を御覧いただきたいと思います。

3ページに審議の経緯ということで、こちらも先ほどのセファレキシンと同様のポジティブリスト制度導入に伴って暫定基準が設定されている物質でございます。

本物質につきましては、厚生労働大臣より2007年3月5日に、影響評価について要請がございました。それで、本日、本調査会で御審議をいただくことになっております。

まず、5ページに評価対象動物用医薬品の概要ということで、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬ということでございます。

クラブラン酸で、化学名、分子式、分子量、構造式等は、ここに記載のとおりとなっております。

使用目的及び使用状況等ということで、不可逆的な $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬ということで、本物質自体の抗菌活性はほとんどないということで、アモキシシリン等との配合剤として用いられるということでございます。

アモキシシリンに通常耐性を有する細菌に対しても抗菌性が強化されるということでございます。

日本では、動物用医薬品は承認されていませんが、ヒト用医薬品としては、アモキシシリンとの配合剤として使用されております。

また、EUでは、やはり配合剤としてヒトあるいは動物でも使用されているということで、6ページに移りますが、牛、豚、羊の筋肉内注射剤としてあるいは乳房内注入用の乳房炎の治療薬といったものが使われている。また、経口投与剤も使われているということでございます。

クラブラン酸については、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。

今回の本評価書に関しましては、EMEAレポート、それからオーストラリアの評価書等をもとに整理をしたものでございます。

まず、薬物動態試験ということで、ラット、イヌ、牛ということで、標識クラブラン酸

の経口投与の試験ということで、21行目からラット、イヌでの結果が書かれております。

それぞれ42あるいは52%が尿中に排泄された。また、呼気中に17%排出されたというようなことも示されております。

27行目からの記載で、ラット及びイヌの尿から未変化体、これはここに記載のパーセントだということですが、それから代謝物として、1-アミノ-4-ヒドロキシブタン-2-オン、以下、代謝物Aと呼びますが、これがそれぞれこのパーセント認められております。

代謝物Aは、ラット、イヌ、子牛、肝ホモジネートを用いた *in vitro* の代謝物としても検出されております。

薬物動態試験が続きますが、牛、豚、羊で次のページに、表1として薬物動態パラメーターがとりまとめております。

ここで泌乳牛の、先生に修文をいただいたのですが、こちらで直し間違えておりました、不等号を消して2未満と直すべきところを数字の2を二重線で消してしまっていますので、修正をさせていただきたいと思っております。不等号を消して2未満とさせていただければと思います。

このように、 $T_{max}$ も比較的早い時間に認められております。また、 $T_{1/2}$ に関しても、比較的早い排泄を示しているようなデータかと思われれます。

ヒトの薬物動態試験、9行目から書かれております。これは、標識クラブラン酸カリウムを経口投与しておりますが、尿中がやはり排泄経路の主要なものであるということで73%が排泄されております。

また、経口投与後に、未変化体のクラブラン酸としては、投与量の23%が尿中に認められたということで、代謝物としては先ほどのAというものと、ここに書いてありますBというのが見られたとされております。

血漿中の主要物質としては、クラブラン酸と代謝物Aということで、クラブラン酸の血漿  $T_{1/2}$  は0.8時間ということで、代謝物は $\beta$ ラクタム構造を有していないということで、抗菌活性は未変化体のみに認められるものと考えられるとされています。

それから、分布及び代謝物ということで、放射TLC法によっても放射分析試験と同様な結果が得られたということで、代謝物のAというものは、調査した可食組織においても一貫して認められたというように書かれております。

また、8ページには、2行目に未変化体の総残留に対する割合ということで、試験期間の早い時点で未変化体のパーセントが10%と概算されたとされています。

クラブラン酸及び代謝物Aが、総放射活性に対し、比較的少量であるという結果は、ク

クラブラン酸が極性の高い物質に速やかに代謝されるという知見と一致したとしておりまして、その 10 行目からのデータでも、牛及び豚を用いた試験の中で、腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪でここに記載の濃度が検出されているのですが、クラブラン酸の形としては、総残留の 10 % というような概算が出ておりますので、それぞれ 10 分の 1 であろうというように推定されるということが書かれております。

また、残留試験については、まず泌乳牛、乳房内投与の試験が行われております。これは 48 時間までの組織中の濃度を測っておりますが、若干 48 時間が 36 時間よりも高くなっております。

その下の乳房内投与による乳汁中の試験も行われておりまして、乳房内投与では投与 72 時間、筋肉内投与では投与 24 時間後で検出限界になったというデータがございます。これが次のページの表 3 に結果が出ております。

幾つか同様の試験が行われておりますが、9 ページの 6 行目からは、標識クラブラン酸の乳房内投与ということで、クラブラン酸及び代謝物 A は、1~3 回目の搾乳時に検出されたということが書かれております。それぞれ 41~33 % あるいは 45~23 % ということで、クラブラン酸は乳汁中の残留マーカーになり得ると考えられたとされております。

続いて子牛の組織中の濃度ということで、これは筋肉内投与の試験結果が出ておりますが、注射部位におきましても、32 時間よりも 48 時間が高くなっているというような結果が得られております。

また、10 ページには、やはり経口投与の組織中のデータが出ております。24 時間でも、ここに記載のと通りの腎臓に特に多いということになっております。

子牛を用いた 3 日間の経口投与の試験が、10 ページの 4 行目から書いてありますが、ここでは投与 10 日後以降には、注射部位を含めて各組織中の残留は認められなかった。これは Bioassay で実施している試験でございます。

それから、12 行目から豚の試験がございまして、こちらでもまず筋肉内投与ということで、48 時間までの残留が調べられております。

その下の 19 行目からの試験では、投与 7 日後まではかかっていまして、そこでは検出可能な残留は認められなかったというような結論が得られております。

11 ページには羊の試験も行われておりますが、5 日間の筋肉内投与の試験におきまして、乳汁中では、24 時間後には検出されない。あるいは組織中では、注射部位も含めて投与 14 日後には検出可能なものはなかったというような結果が得られています。

また、配合剤で使われるということで、クラブラン酸とアモキシシリンとプレドニゾロ

ンの 3 種類の配合剤、3 つの物質を配合した製剤の残留試験も行われておりますが、こちらに記載されていますように、クラブラン酸に関しまして、例えば投与 12 時間以降には定量限界になるというようなこと。あるいは乳房内投与におきましてのデータが出ております。

33 行目には、バルク乳からは最終投与 96 時間後までは検出されたということですが、投与 7 日、14 日後の肝臓等の組織には残留はなかったというデータが得られております。

12 ページにかけても同様に、各種の残留試験が行われております。

12 ページの 25 行目からは、今度は 2 種類のクラブラン酸とアモキシシリンの配合剤の残留試験が行われております。

こちらも、先ほどの 3 つの配合剤と同様な試験が行われておりますが、例えば子牛の腎臓あるいは豚の筋肉内注射部位で、8 時間とか 6 時間では検出されているということですが、12 時間後には定量限界未満となるということが書かれております。

13 ページに乳汁中のデータが表 7 に載っております、これは乳房内投与後の乳汁中の残留ということですが、7 回目搾乳時、82 時間後には、検出限界、定量限界未満というところまで消失したというデータが得られております。

以上です。

○唐木座長 6 ページから 13 ページまでの薬物動態の説明がありましたが、本文中の訂正が入っているところは、あらかじめ委員の先生方から御意見をいただいて、訂正をしたところというところがございます。これまでで、何か御意見はございますか。

どうぞ。

○細川専門委員 7 ページ目の 21 行目なのですが、クラブラン酸自体が抗菌活性がないので、直訳すると、確かに抗菌活性は未変化体のみ認められるということなのですが、実際、クラブラン酸の作用から考えると、これは  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害活性などに直した方がよいのではないのでしょうか。評価書をどこまで逸脱してよいのかわからないのですが、抗菌活性自体は、クラブラン酸はないのです。そうすると、この表現はおかしいことになります。

○関谷課長補佐 ほとんどないようなのですが、後ほど微生物学的な影響を見ているところがありまして、やはり若干の抗菌活性を持っているようですので、そういう面でも一応ゼロではないということではあるかと思えます。

○細川専門委員 では、この表現はこれでよろしいです。何か変な感じがしますが。

○唐木座長 必ずしも間違いではないが、これのみを読むと、抗菌剤かなと思われるかもしれないが、最後まで読めば、抗菌活性があるということだろうと思えますが、これでよ

ろしいでしょうか。

○細川専門委員 はい。

○唐木座長 ほかに御意見はございますか。どうぞ。

○高橋専門委員 8ページの9行目に、放射分析試験とあるのですが、その言葉があまり使われないような言葉だと思うのですが、放射分析とはまた別の意味であるので。言葉として、**radiometric** の訳だと思うのですが。

○関谷課長補佐 参考資料の62ページの26番の **radiometric studies** を翻訳させていただいたのですが、適切な訳がありましたら、お願いします。

○唐木座長 **radiometric** は、放射能測定なのですね。

○高橋専門委員 放射性各種で標識した化合物を用いた試験と、少し長くなってしましますが、そういうふうに表記した方がよいかと思います。

○関谷課長補佐 では、放射標識化合物による試験という感じでもよろしいでしょうか。

○唐木座長 ほかに御意見ございますか。

どうぞ。

○前田評価調整官 6ページと7ページの代謝物の書き方なのですが、6ページの28行目から29行目が、代謝物の剤の名前を書いて、以下、代謝物Aと言うとなっておりますが、7ページの17行目から18行目が代謝物B、括弧して剤の正式名称となっておりますので、私としては、この7ページの形に合わせて、6ページと平仄を合わせた方がよいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○唐木座長 表記の方法ですね。では、どちらかに統一するという事で、どちらに統一するのですか、6ページに統一するという事ですか。

○関谷課長補佐 7ページがわかりやすいかと思います。

○唐木座長 では、7ページの書き方に統一するという事で直してください。ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、13ページの27行目からの説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 13ページの一番下からになりますが、急性毒性試験ということで、急性毒性は弱いということが書かれておりました、2,000 mg/kg 体重/日以上ラット、マウスの結果が得られております。

ただ、離乳前のラットにおきましては、最低投与量の125 mg/kg 体重/日でも、消化管に対する影響や死亡例が認められたということでございます。

それから、亜急性毒性試験。こちらはまず6行目に、28日間及び6ヶ月間亜急性毒性試

験ラットというふうに記載しております。

この試験と、33行目のイヌの試験に関しましては、EMEAのサマリーレポートでいきますと、参考資料の58ページの6番が下にありまして、A 28-Day and a 90-day oral toxicityと書いておりまして、このサマリーレポート上は、90日間となっておりますが、事前に、一部試験内容をEMEAに問い合わせた際に、参考資料の65ページにその回答があるのですが、参考資料の65ページの下から、(7)と書いてあるところの一つ上の段落ですが、I can find no information relating to the 90 day oral dosing studiesということで、結局90日は、6ヶ月の誤りであったということが確認されましたので、そういうことで、ここの試験名は6ヶ月間というようになっております。

これらの試験につきましては、盲腸腫大というところで、吉田先生から、まず、修文をいただいております。EMEAでも本文に書いてあるように括弧書きで、盲腸腫大のNOAELは10 mg/kg 体重/日と、ただ、試験としては、その上の20 mg/kg 体重/日というものをNOAELと考えるという内容に修文していただいております。

21行目からのコメントが、宮島先生からのコメントで、このレポートと本調査会の見解を区別して記載した方がよいと思います。指標として適当でないとするのが、15行目の記載なのですが、毒性影響の指標としては適当でないというところですが、ここは考慮する必要はないというような表現がよいのではないかというコメントをいただきました。

それに基づいて修文しますと、ここの26行目以降のような形になります。ここの盲腸所見の文章につきましては、前回の調査会で御審議をいただきました。その文章について、今、先生方からも御意見をいただいて、今、修文中の状況ですので、ここでここの抗菌性物質投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化でありという記載方法、必ずしも結論いただければ、前回の審議結果を踏まえた修文を今、作業中ですので、それと一緒に結論を出していくということでも構わないかなと思っておりますが、そこについても御審議いただければと思っております。

次のイヌの同様の28日間と6ヶ月の試験があります。14ページの最後、NOAELは20mg/kg 体重/日であったということで、NOAELが得られております。

15ページには、参考試験として、配合剤の試験が入っておりますが、ここでは、クラブラン酸として5 mg/kg 体重/日ですとNOAELと考えられるのではという記載がございますが、配合剤での試験ですので、最終的には参考試験ということにしております。

それから、発がん性試験は遺伝毒性がないという観点から、発がん性試験のデータは要求されなかったということで、これも先ほどの修正とも関係すると思っておりますが、一応

EMEA からの評価書の記載を引用してきている記載となっております。

それから、生殖発生毒性試験に関しましては、こちらは、EMEA については、この 19 行目から 22 行目の記載でございますように、下に書かれている 4 つの、あるいは 4 つ以上あるのかもしれないのですが、それらの試験を総合的に判断して NOAEL を 10 mg と設定しているようでございます。

これが原文では、参考資料の 59 ページにありますますが、いずれにしても、それぞれの試験についての詳細のデータがなかったもので、これも事前に EMEA に問い合わせをしております。

その結果、先ほどの 65 ページの回答で、先ほどの 65 ページの (7) 以降に、詳細について回答が得られております。それに基づいて以下の生殖発生毒性試験、4 種類書いております。

まず、1 世代の繁殖試験ということで、ラットの試験がございます。こちらに関しましては、33 行目に、400 mg/kg 体重/日投与群で、黄体数、着床数及び生存胎児数の有意な減少。50 と 10 mg/kg 体重/日投与群において用量依存的な黄体数、着床数の減少傾向が見られたということですが、これに関しましては毒性として判断をせずに、NOAEL としては 50 mg/kg 体重/日ということにされております。

続いて (2) のマウスの催奇形性試験となりますが、この二重線の修文に関しましては江馬先生と桑形先生に修文していただきました。

まず、マウスの催奇形性試験ですが、こちらでも黄体数、着床数の減少が全投与群で見られたという記載がございます。明らかな用量依存性は認められなかったということですが、これにつきましては、影響と取っておくべきだという御判断をいただいております、LOAEL として 10 mg/kg 体重/日と考えたという記載に修文をいただいております。

23 行目からはラットの催奇形性試験ということで記載していただいております。

16 ページの 31 行目に、本試験の NOAEL は 50 mg/kg 体重/日と考えられたとありますが、この試験につきましても、(2) の試験と同様にフォローアップ群を用いていますので、もし、催奇形性試験のラットの 1 つの試験として NOAEL を設定するという事であれば、17 ページの 5 行目にあります、本試験における NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられるという記載で、その試験の全体のことか読めるのかなと思いますので、そこを先生方にも御議論いただければと思います。

4 つ目の試験は、17 ページの周産期及び授乳期投与試験、ラットの試験でございます。こちらにつきましては、母動物で 10 mg/kg 体重/日、児動物で 50 mg/kg 体重/日という

NOAELを設定しております。

17 ページの遺伝毒性試験に入りますが、こちらはアモキシシリンとの配合剤も含めて試験が行われておりまして、一部 18 ページの上の *in vitro* の前進突然変異試験においては、細胞毒性が同時に見られるような用量で陽性結果も得られておりますが、*in vivo* ではすべて陰性ということで、クラブラン酸は生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという 18 ページの 9 行目、10 行目の結論とさせていただきます。

以上です。

○唐木座長 13 ページから 18 ページまでの説明でしたが、この部分についても委員の先生から御意見をいただいて、修文が行われております。

まず、14 ページの亜急性毒性の盲腸所見ですが、吉田先生と宮島先生から、ここに記載をしてあるようなコメントをいただいた結果、26 行目から 31 行目ページの二重線のような修文を行ったということです。この部分につきまして、まず、御意見をいただきたいと思いますが、吉田先生、宮島先生、何かこの点で御意見はございますか。

○吉田専門委員 原文でも、盲腸腫大は、括弧書きで NOAEL を記載してあって、20 mg/kg 体重/日を最終的な NOAEL としているので、そういう評価でよいのかなと思いました。

それ以上の用量ですと、そこに書いてあるように、尿量の減少とか、尿浸透圧の増加というふうに、ひょっとすると、盲腸所見に伴った脱水みたいなものがあつたような気がいたしますので、盲腸所見のみが見られた 10 mg/kg 体重/日は、括弧書きでよいのではないかと考えております。

○宮島専門委員 先ほど、事務局からも説明があつたのですが、前回の委員会のときに、盲腸所見の取扱いについてということで、所見としてあるものはきちんと取った上で、この委員会としては、それをヒトの影響として判断する際には取らない方向で進めるということであつたと思います。まだ修文のときにどのようにまとめていくかというところまでは、来ていなかったかと思うのですが、今回たまたまこういう例があつたので、是非載せていく際に、やはりレポートはレポートで書いていただいて、その上で、この委員会としては採用しないのだということを書いていく方がよいのではないかと思い、提案させていただきました。

○唐木座長 そうすると、26 行目以下の事務局が行った修文のような方向でよろしいということでしょうか。

○宮島専門委員 はい。

○唐木座長 という御意見をいただいておりますが、ほかの先生方、いかがでしょうか。

このような修文でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 それでは、そのほかの部分について御意見をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

事務局から、15ページの16行目、発がん性試験のデータは要求されなかった、この文章もあまりよくないということで、これは少し直した方がよいのかなと思いますが、先ほどの言い方だと発がん性試験は行われていないという事実を書いておいた方がよいのかなという気がいたしますが、そんなところでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 ほかに何かございますか。

どうぞ。

○吉田専門委員 細かい点なのですが、14ページの37行目に、イヌで肝細胞の水腫性変化が見られているというように修文されておりました、22ページの表の11、これが肝細胞水腫のままですので、本文と同じように、水腫性変化としていただいた方がよろしいのではないかと思います。

○関谷課長補佐 済みません、ありがとうございます。

○唐木座長 そのようにいたします。ほかには何かございますか。

どうぞ。

○小泉委員長 15ページの33行目くらいから、400 mg/kg 体重/日以上投与群では、黄体数、着床数、そういった有意な減少があって、それより以下については、用量依存的に減少傾向があるということで、いわゆる用量反応関係があるとは認められるのですが、結論的には、これを毒性と見ないで、影響だから見ないとしたのだろうと思いますが、次のページの1行目には、NOAELとして50 mg/kg 体重/日と設定している。その根拠はわからない。

その次の実験では、16ページの3行目の(2)ですが、これの12行目くらいから、400 mg/kg 体重/日投与群で雌雄ともに体重がわずかに減少した。その次です。全投与群において母動物で黄体数及び着床数の減少が認められたが、明らかな用量依存性はない。けれどもこれをLOAELとして取るというと、(1)と(2)で非常に矛盾が生じるように思うのですが、いかがでしょうか。

○江馬専門委員 御指摘どおりです。まず、16ページの1行目のNOAEL 50 mg/kg 体重/日を10 mg/kg 体重/日に訂正してください。

あと、(3)のラットの催奇形性試験を直したいのですが、31行目の「本試験のNOAELは」の文章を削除して行を詰めてください。「認められなかった」その次の行から「フローアップ群」として、37行目のNOAEL 10 mg/kg 体重/日を削除。それから、17ページの2行目、3行目、4行目を削除してください。それから5行目のNOAELをLOAELに訂正してください。修文するときに混乱してしまして申し訳ありません。

もう一つ、5の生殖発生毒性のEMEAの文書ですが、2001年の文書はLOEL10 mg/kg 体重をNOAEL10 mg/kg 体重/日と書き換えてあるのですが、NOAEL10 mg/kg 体重/日と書いてあることは確かなのですが、次の2009年にはこういう総合的な判断のようなことは書いていなくて、EMEAが2001年、2009年と同じ評価をしているのかどうかは不明確なので、年数を限定した方がよいのではないかと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。委員の先生方、修文、おわかりになりましたでしょうか。事務局よろしいですか。

○関谷課長補佐 確認をさせていただければと思いますが、まず、16ページの一番上は、やはりこれもLOAELということによろしいのでしょうか。

○唐木座長 はい。

○関谷課長補佐 LOAELで黄体数などについて影響と取ってLOAEL10 mg/kg 体重/日とする。

それで(2)の試験は修正がなくて、(3)の試験については、31行目のNOAELの記載を削除して、上に詰めて、37行目の最後から始まるNOAELを削除いたしまして、次の17ページの2行目から4行目を削除した上で、5行目にあります文章をNOAELではなくLOAELにして10 mg/kg 体重/日とするということによろしいでしょうか。

○唐木座長 ありがとうございます。

○関谷課長補佐 それと、EMEAの記載、15ページの19行目からの記載については、2001年であるということを明確にするということ。

○唐木座長 ということで大幅に修正が入りましたが、小泉先生、よろしいでしょうか。

○小泉委員長 わかりました。

○唐木座長 ほかに何かございますか。どうぞ。

○今井専門委員 15ページの14行目から16行目の発がん性試験の書き方について、事務局に教えていただきたいのですが、MRLが設定されている物質すべての評価書で書かれているかどうかということをご確認できていないのですが、遺伝毒性がないという観点から、あるいは遺伝毒性発がん物質ではないという観点からADIの設定は可能であると

いう文言が、大抵の多くの評価書にはあったと思うのですが、この評価書(案)の場合は、15ページにも記載がありませんし、20ページにも健康影響評価の欄にもこのような記載がないのですが、それは必ず入れた方がよいように思いますが、いかがでしょうか。

○関谷課長補佐 御指摘のとおりだと思います。抜けております。済みません。20ページに入れたいと思います。

あと、先ほどの江馬先生の御指摘の15ページの19行目からの EMEA なのですが、2009年のものは、こちらが問い合わせた回答文書になりますので、EMEAとして評価を出しているのはあくまでも2001年が最新版なので、試験の詳細を聞いたところに2009年の回答文書が来たということですので、そういう意味では、2009年のものは評価ではないので、年代を書かなくてもよいのかなと思うのですが。

○江馬専門委員 わかりました。

○唐木座長 そのほか何かございますか。どうぞ。

○畑江委員 細かいことで少し教えてほしいのですが、15ページの上から21行目に「生存率の中程度の低下」と書いてあるのですが、こういう言えばみんなわかるものなのですか。「中程度の低下」はどういうことなのか、教えてください。

○江馬専門委員 わかりませんが、この EMEA の文書を訳して、このように書いているのだと思います。

○関谷課長補佐 moderate という英語を訳したのですが。

○畑江委員 有意ではない。

○江馬専門委員 有意かどうかはわかりませんが、ひどくはないし、わずかでもないということだと思います。

○畑江委員 別にこだわるつもりはありません。

○唐木座長 あまり科学的ではないですね。ほかに何かございますか。

どうぞ。

○宮島専門委員 先ほど少し出ていたのですが、2009年に EMEA に問い合わせをして戻ってきた返答のレポートについての扱いについてですが、現在の扱いは、3のレポート附属データという扱いになっているかと思います。先ほどの反復投与で、90日が間違っていて実際は6ヶ月だったというような回答がありますので、できればこのレポート自身を資料として別立てしていただいて、参照の何という形で区別して読む方がわかるような工夫をしていただければと思います。

○唐木座長 そうですね。6ヶ月に変えたのはどういう根拠なのか、それは参照すべきも

のではないのも困るので、事務局よろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 参考資料の 65 ページからの文書が、我々の担当者同士の確認ということになっていきますので、ここで公開で議論をしていただいて議事録にも残していただくのですが、参照文献としてこれを引用するのがどうかとは思ってはいるのですが。

○唐木座長 一応、先方の意思を確認して、向こうで構わないと言えればよいわけですね。

○関谷課長補佐 そうですね。

○唐木座長 もし、向こうがまずいということになれば、そのような事実を書いておくより仕方がないということですね。問い合わせたところ、こういうところであったという注を付けるか何かをするなど、その取扱いでよろしいでしょうか。事務局でそれを確認して。

○関谷課長補佐 少し確認をして、そういう形で公に参照してよいかどうか確認させていただきます。

○唐木座長 ほかに何かございますか。

よろしければ、それでは、その先の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 19 ページからになります。微生物学的影響に関する試験ということで、クラブラン酸に関しましては、食品安全委員会の事業の知見がございませんので、こちらは、EMEA での MIC<sub>50</sub> のデータが記載されております。こちらも、ヒト腸内細菌由来の細菌についての MIC が測られております。

その他の試験として、皮膚感作試験あるいは皮下投与試験が行われておりますが、皮膚感作性は示さなかった、あるいはウサギの皮下投与におきましては、抗体価がわずかに低下したということが記載されております。

16 行目からヒトにおける知見ということで、アモキシシリンとの配合剤として、ヒトの医薬品として長年の間広く用いられてきたということで、クラブラン酸のみで使用するわけではなくて、併用だということが書かれております。ヒトの患者では、250～875 mg のアモキシシリンと、125 mg のクラブラン酸ということが臨床用量で使用されているということです。

過敏症と副作用、ほとんどが消化管ということで、他のβラクタム系物質と同様の割合、重篤度で生じると報告されているということが書かれております。

ヒトボランティアの投与試験、これは 125 mg で投与していますが、こちらにつきましては、クラブラン酸の直接投与した場合のデータということで、血行動態あるいは 20 ページにあります血液学的な所見等について、薬理学的な変化は認められなかったとされております。

以上です。

○唐木座長 19 ページの微生物学的影響、それから、同じく 19 ページのその他ですが、御意見はございますでしょうか。

どうぞ。

○高木専門委員 単に字句の修正ですが、表中の右肩の  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を  $\mu\text{g}/\text{mL}$  にお願いします。

○関谷課長補佐 済みません。訂正いたします。

○唐木座長 ありがとうございます。ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

御意見がなければ、20 ページの食品健康影響評価の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 20 ページの 5 行目から食品健康影響評価になります。

まず、EMEA における評価ということで記載をしております。EMEA では、ラット及びマウスの生殖発生毒性試験において得られました、先ほどの「総合的に判断すると」というところなのですが、10 mg/kg 体重/日を NOAEL としているのですが、この投与量で認められた、8 行目の「この投与で」というところを「この投与量で」と「量」を追記させていただければと思います。投与量で認められたラット及びマウスの繁殖能への影響を考慮してということで、やはり完全な NOAEL ということではないということが、ここで読み取れるのですが、安全係数を 200 として ADI は 0.05 mg/kg 体重/日としております。

微生物学的評価については、先ほども出てきました EMEA の CVMP の算定式に基づいて計算をしております。こちらの試験に関しましては、ここに計算式がございますが、まず、脚注の 1 に、生体への換算係数として、細菌濃度の増加に伴い MIC 値が上昇するという、それからクラブラン酸の擬似消化管通過後において、MIC 値が有意に上昇するということから、2 をかけるとしております。

脚注の 2 ですが「染色体及びプラスミドに対する」となっていますが、24 行目は「プラスミド性の」というようにした方がよろしいかと思っておりますので、そのようにさせていただければと思います。プラスミド性の耐性が認められたことから 5 とする。

脚注 3 として、ヒトの標識クラブラン酸の試験のデータがございますので、そこから微生物が利用可能な経口用量の分画は、0.1 ということで、少ないということですので 0.1 を係数として使用しております。

計算結果は 0.0884 mg/kg 体重/日という結果が出ております。

それらを比較しまして、低い方であります毒性学的 ADI、通常は抗菌性物質ですと、微生物学的 ADI が少なくなるということでしたが、これに関しましては、毒性学的 ADI を採用するというので、EMEA では、この毒性学的 ADI を採用しております。

本調査会としての ADI の設定ですが、33 行目からで、まず、先ほど今井先生から御指摘をいただいたように、遺伝毒性発がん物質ではないという文章を付け加えさせていただきたいと思いますが、その上で毒性試験において最も用量の低いところで、投与の影響が認められたと考えられる指標が、先ほど修文をしていただいていますので、LOAEL 10 mg/kg 体重/日が得られている試験が、15 ページ以降の生殖発生毒性試験で、3 試験、(1) (2) (3) の試験で、いずれも LOAEL10 mg/kg 体重/日ということになっておりますので、そのように修文させていただきますが、それらの試験の LOAEL を用いるということで、毒性学的 ADI の設定に当たっては、この LOAEL に安全係数として 10、種差 10、個体差 10 に LOAEL からの外挿及び試験の不備、これは慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されていないことということで、追加の 10 を適用して、合計 1,000 の安全係数をかけるということで、毒性学的 ADI としては、0.01 という結論になっております。

この値は、EMEA において算出された微生物学的 ADI0.09 mg/kg 体重/日よりも低い値ということで、最終的な結論としましては、クラブラン酸の ADI を 0.01mg/kg 体重/日とするという案としております。

以上です。

○唐木座長 ということで、健康影響評価につきましては、LOAEL10 mg/kg 体重/日をもとに、それに安全係数 1,000 をかけるということで、0.01 mg/kg 体重/日とするということが原案でございますが、これは EMEA の出している値よりも低いということになっております。何か御意見はございますか。

どうぞ。

○池専門委員 20 ページの 24 行目の、2 の星印ですが、これは、クラブラン酸により阻害を受けない染色体及びプラスミド性の  $\beta$ -ラクタマーゼが存在するということですか。

○関谷課長補佐 参考資料の 60 ページに原文がございまして、上に式が書いてありまして、その直下の CF-1 に 5 の理由として **chromosomal and plasmidic resistance was observed** ということを書かれておりまして。

○池専門委員 どういうことですかね。自分でも少し調べてみてまた連絡します。

○唐木座長 では、先生、よろしく申し上げます

ほかに何か御意見はございますか。どうぞ。

○江馬専門委員 安全係数が、LOAEL からの外挿ということで、1,000 を適用しているのですが、生殖発生毒性の LOAEL は、あまりはっきりしたものではないと思うのですが、これで 1,000 が必要かどうかについて御議論をいただきたいと思います。

○唐木座長 江馬先生は、何か改訂案はございますか。

○江馬専門委員 3か4か5程度でもよいのではないかとと思いますが、最大10ということだと思いますので、そこまでは必要ないかなと思います。

○関谷課長補佐 今回の場合は、慢性毒性／発がん性がないことを含めると10ということにさせていただいているので、その辺は包含されるようなことはならないでしょうか。

○江馬専門委員 EMEAの200にした2は、慢性毒性がないということは考えていないですね。生殖発生でデータがもう一つ不確かだということで100にしたと思うのですが、追加を2にした根拠はわかりませんか。

○関谷課長補佐 2にした根拠は20ページの8行目に書かれております、あまりはっきりしない言葉しかなく、この投与量で認められたラット及びマウスの繁殖能への影響を考慮して、恐らく先ほどの黄体数のことを指しているのだと思います。

○江馬専門委員 生殖発生毒性の成績に対する評価は、あまり変わらないと思うのです。その2が適切かどうかは別にして、EMEAでは慢性毒性がないということで追加の係数を用いて適用していないのです。その辺のこの理由といえますか、根拠が知りたいのです。そこで追加の係数を用いなくてよいのならば、全体としてのこの会の評価も10を用いることもないかもしれないと思いましたので、聞いたわけです。

○関谷課長補佐 EMEAにおいては、200を用いたりして、必ずしも、例えば発がん性試験を行っていないことの追加の安全係数を入れていない例がたくさんあります。

少し直接的ではないのですが、例えばEMEAに問い合わせた中では、例えば遺伝毒性や発がん性試験について、少し本調査会とは違った見方をしている部分があるので、ただ、本調査会、それから動物用医薬品の調査会では、基本的に長期試験がない場合には10をかけるということできておりますので、そういう意味から、そこが違う解釈は、これまでもあったかと思います。

○江馬専門委員 わかりました。

○唐木座長 ほかと足並みを合わせるという意味もあって、ほかが実施しているものにならったというところもありますが、本当はもう少し小さくてもよいのかもしれませんが、ここは10ということによろしいでしょうか。

○江馬専門委員 はい。

○唐木座長 ほかに御意見はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、クラブラン酸の食品健康影響評価書については、幾つかの文言の修正はありましたが、これは委員の先生方のお知恵を拝借して修正するということにしまして、クラ

ブラン酸の ADI としては 0.01 mg/kg 体重/日を採用することが適当であるということで、資料 3 をもとにして評価書（案）をとりまとめたいと思います。先生方には、引き続き御意見をいただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

事務局、よろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 それでは、本日、御意見をいただきましたところにつきまして、座長の御指示をいただきながら、また各委員の先生方に御確認いただきながら、修文をさせていただければと思います。

その後、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。意見募集で寄せられた意見への対応につきましては事務局で内容を取りまとめさせていただきます、必要に応じ改めて調査会にお諮りするということとしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

以上です。

○唐木座長 それでは、事務局で次回、そのほかのアナウンスはございますか。

○関谷課長補佐 今日が今年最後ということになりまして、本年も大変お世話になりました。誠に御連絡をさせていただいておりますが、来年の 1 月 21 日の木曜日の午前中ということで予定をしておりますので、また、よろしくお願いいたしますと思います。

○唐木座長 それでは、これで本日の議事はすべて終了いたしました。

どうぞ。

○高木専門委員 細かいことで 1 つのみあるのですが、20 ページの一番下の行で「試験の不備」という言葉があるのですが、慢毒と発がん性試験を実施しなかったことについては、恐らくそれなりの理由があったので「試験の不備」と書いてしまうと、何かこちらが非難しているような印象があるので、そこは要らないのではないかと思います。

○唐木座長 これは、ほかではどんな文言を使っていますか。

○関谷課長補佐 セファレキシンとも「試験の不備」は通常使っておりませんので、通常使っている文章にしたいと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。それでは、これで本日の議事はすべて終了いたしました。今日は、今年の最後の会議でございまして、今年 1 年本当にお世話になりまして、ありがとうございます。先生方、どうぞ、よいお年をお迎えください。

では、これで終わりにします。