

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第170回議事録

1. 日時 令和4年2月3日（木）10:58～11:53

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

(1) 動物用医薬品（アンピシリンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（注射用ビクシリン）の再審査）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）

赤沼専門委員、新井専門委員、荒川専門委員、井上専門委員、今田専門委員、植田専門委員、小林専門委員、佐々木専門委員、代田専門委員、高橋専門委員、中山専門委員、森田専門委員

（専門参考人）

今井専門参考人、山田専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、浅野委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、石岡評価第二課長、一ノ瀬評価専門官、菊池評価専門官、古野評価専門官、橋爪技術参与、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和4年2月3日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書（アンピシリンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（注射用ビクシリン）の再審査）

参考資料1 動物用医薬品評価書「アンピシリン」

6. 議事内容

○森田座長 定刻となりましたので、ただいまより第170回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

先ほどの第169回と同様、ウェブ会議の形式で開催させていただきます。

今回の調査会は、川本専門委員と吉田専門委員が御欠席となります。12名の専門委員が御出席されています。

また、専門参考人として今井専門参考人、山田専門参考人に御出席いただいております。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○菊池評価専門官 承知しました。

ただいま座長から御説明いただいたとおり、本調査会においては、コロナウイルス感染症の拡大予防の観点から、ウェブ会議の形式で行います。進行上御留意いただきたい点は先ほどの169回と同様です。なお、本調査会は非公開にて行います。

それでは、議事、資料の確認をさせていただきます。

本日の議事は、「動物用医薬品（アンピシリンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（注射用ビクシリン）の再審査）の食品健康影響評価について」と「その他」の2題です。

資料につきましては、議事次第、議事次第に記載した資料1及び2、参考資料1、机上配付資料1です。資料2の評価書案ですが、1月26また27日に先生のお手元に紙で届いた資料から、その後、先生方からいただいたコメント等を踏まえて修正したものを昨晚メールにて配信させていただきました。本日はその修正した資料2に基づき御説明させていただければと思います。

議事、資料の確認は以上です。

○森田座長 続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○菊池評価専門官 了解しました。先生方から事前に御提出いただいた確認書を確認したところ、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員の先生はいらっしゃいませんでした。

○森田座長 御提出いただいた確認書について、相違はございますか。

ありがとうございます。

それでは、議事の1「動物用医薬品（アンピシリンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（注射用ビクシリン）の再審査）の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いいたします。

○古野評価専門官 事務局古野です。

初めに、今回の評価の背景、概要を御説明いたします。スライドを御覧ください。動物用医薬品には、成分と製剤の評価書がございます。左側の成分の評価書には毒性試験データなどの知見からADIの設定またはリスク管理の妥当性について記載をしており、今回御審議いただくビクシリンの成分であるアンピシリンの成分の評価につきましては、昨年8月にポジ剤スキームを用いて評価を終了しております。そのため、本調査会では右側の製剤の評価について御審議をお願いいたします。なお、成分の安全性の項目につきましては、成分評価書を主に引用しておりますが、今回一部追加の知見もございます。

もう一点、評価に用いる資料の御説明です。動物用医薬品は、原則として、製剤の新規承認

時、さらに一定の使用期間後に行われる再審時に評価依頼がなされ、第1版、第2版として食品健康影響評価を行います。通常、再審査の評価では、再審査期間中の情報のみを用いて審議いたしますが、今回御審議いただく製剤は、食品安全委員会設立前に承認されましたことから、第1版の評価書は現在ございません。そのため、今回の再審査の審議ですが、製剤承認時の審査資料も含めて御審議をお願いしております。

背景、概要の説明は以上です。

引き続き、事務局より評価書の内容について御説明をいたします。

○菊池評価専門官 それでは、引き続きまして、資料2及び机上配付資料1を御覧ください。

まず、2ページ目の1行目、審議の経緯を御覧ください。本製剤につきましては、2004年10月29日、農林水産大臣より食品健康影響評価について要請がなされたものです。その後、計3回、動物用医薬品専門調査会における審議を経て、今回、昨年8月に成分としてのアンピシリンの評価が終了したことから、今度は製剤の評価を再開させていただきます。

次に、資料2の6ページ目を御覧ください。1、評価対象動物用医薬品の概要です。まず、1の主剤はアンピシリンナトリウムです。本製剤1 mL中にアンピシリンナトリウムが力価で200mg含有されております。

本製剤の効能・効果です。幅広い抗菌スペクトルを持っている抗生物質です。適応症は牛のパスツレラ性肺炎、乳房炎及び産褥熱です。

次に用法・用量です。牛のパスツレラ性肺炎につきましては体重1 kg当たり5～10mg（力価）を1日1回筋肉内投与、肺炎及び乳房炎については4～8 mg（力価）、産褥熱については6～8 mg（力価）を静脈内に投与します。

なお、休薬期間が設定されております。筋肉内投与につきましては、と殺前7日間または搾乳前72時間、静脈内投与につきましては、と殺前3日間または搾乳前72時間の休薬期間を設定しております。

4、添加剤です。本製剤は、添加剤は使用されておられません。

その下に事務局よりと追記させていただいたのですが、申請者からの資料を踏まえますと、規制対象外の反芻動物の乳由来物質が使用されております。上記物質は微生物によって代謝され、その分離した中間物質及び医薬品原料には含まれないとされております。

6ページ、25行目、開発の経緯及び使用状況です。アンピシリンナトリウムはグラム陽性菌及び陰性菌に強い抗菌作用を示すβ-ラクタム系の合成抗生物質です。今更の説明で恐縮ですが、先生方に事前に紙で配付させていただいた資料からの変更点を、このように青色でマーキングしております。少し見づらいかもしれませんが、御容赦ください。

ここに本製剤の作用機序について追記させていただきました。細菌の細胞壁、ペプチドグリカンの生合成を阻害し、静菌的に作用するものです。アンピシリンナトリウムは水溶性が高く、筋肉内投与でも速やかに吸収され、生体内からの消失も比較的早いものでございまして、他の筋肉内に投与する製剤と比較して休薬期間が短くなる傾向がございまして、他の

その下です。本製剤の諸外国への輸出実績はございません。なお、EU諸国ではアンピシリンナトリウムを主剤とします動物用医薬品が静脈内、筋肉内、皮下注射剤として使用されてお

ます。

7ページ目です。ここに見え消しが入っておりますが、こちらは井上先生から御指摘いただきまして、ここは成分に関する話ですので、同じページの15行目に移しております。

本製剤は、動物用医薬品製造承認事項変更を承認後、所定の期間、6年が経過したため、1999年に当該投与経路及び効能に関する再審査申請が行われました。重複しますが、今般、昨年8月に成分であるアンピシリンのリスク評価が完了したことから、製剤の再審査の評価を行った次第です。

続きまして、安全性に係る知見の概要です。13行目、1、主剤及び添加剤です。まずは主剤です。我が国では、動物用医薬品としてアンピシリン、アンピシリン水和物及びアンピシリンナトリウムを主剤とする製剤が牛、豚、鶏及びすずき目の魚類の感染症治療のため、飼料添加物、注射剤等として承認、使用されています。アンピシリンナトリウムは、国内外で動物用及びヒト用の医薬品として広く使用されています。我が国ではアンピシリンのADIについては設定されておりませんが、JECFAでは0.003 mg/kg 体重/dayと設定されております。また、EUにおいては、ADIの設定はございませんが、食肉及び乳中の最大残留量をそれぞれ50及び4 µg/kgとしております。

その後、青色でマーキングが入っていると思いますが、この削除した部分は同じページの35行目以降に挿入しております。

我が国におけるアンピシリンの現行のリスク管理におけるkg当たり、1日当たりの推定摂取量ですが、最大と試算された幼児、1～6歳で0.00071mg/kg 体重/dayとされております。JECFAのADI値、0.003mg/kg/dayと比較して低い値であることから、食品安全委員会は現行のリスク管理の範囲で動物用医薬品として使用される限りにおいて、その食品健康影響評価は無視できる程度と評価した。こちらは昨年8月に評価いただいたその結論部分です。

それ以降ですが、平成18年度食品安全確保総合調査において、アンピシリンのMICは0.177µg/mLと算出されました。本値を用いて、VICHのガイドライン36に基づき保守的に算出した微生物学的ADIは、0.00148mg/kg/dayです。こちらの具体的な算出方法については、机上配付資料1に記載させていただきました。

先ほど申し上げた推定摂取量とこの値を比較しまして、当専門調査会としては、アンピシリンナトリウムは現行のリスク管理の範囲で動物用医薬品として使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と評価したということで、この項目の結論とさせていただきます。

続いて、8ページ目です。1行目、添加剤については、先ほど申し上げたとおり、使用されておられません。

4行目、2、残留試験です。残留試験のラットにおける知見、そして牛における知見を併記しております。ここで1点御相談なのですが、製剤の評価で残留試験はその対象動物、今回であれば牛ですが、牛の知見を基本的には記載しておりますが、その他の動物の知見は記載しておりません。ただ、広く製剤に関して評価いただく観点で今回ラットの知見を記載させていただきました。本知見につきましては、検出限界値が分からないような知見でございまして、も

とも参考資料ですが、こちらの知見を評価書に記載するかどうか、また、記載するのであればこのポジションでいいのか、それとも対象動物、牛の後に持ってくるか、その辺りを先生方に御相談させていただければなと思っております。

なお、今更で恐縮ですが、事前に評価書案は先生方に送らせていただいて、それに関する御意見を踏まえて、基本的に青字で先生方の修正点を記載させていただきました。事務局からの御提案、語句の修正は赤字で記載しております。

こちらがラットの知見です。この結果は、アンピシリンナトリウムは血漿中及び組織中濃度は経口投与群では投与30分後に、筋肉内投与群では投与7.5～15分後に最高値をとり、その後、減少しています。経口投与群では肝臓、腎臓、血漿、脾臓、心臓、肺の順に、筋肉内投与群では腎臓、肝臓、血漿、脾臓、心臓、肺、脳の高く推移し、その後減少し、筋肉内投与群のみの知見ですが、脳では2時間後、心臓では4時間後には検出限界未満でした。こちらの修正点については井上先生から御指摘いただきまして、事務局で修正しております。

同ページの表1の脚注の1です。本製剤と異なるアンピシリンを有効成分とする製剤を用いたために参考資料としたと、これにさらに追加して、根拠となるものとして対象動物である牛ではない、または検出限界値が不明な試験であることを追記させていただいております。

次に9ページです。今度は牛の知見です。残留試験の組織内での知見です。静脈内単回投与試験は2つ、静脈内連続投与試験は1つ、筋肉内連続投与試験は2つ、その結果を記載させていただきました。

まず、静脈内単回投与試験です。aの知見ですが、結果としては、投与24時間後に胆汁で約0.1 μ g/mL検出された以外、ほぼ検出限界未満もしくはそれに近い濃度でした。bの知見です。血漿中濃度につきましては、24時間後でいずれの組織においても定量限界未満でした。

次に10ページ目、静脈内連続投与試験です。こちらにつきましては、組織中濃度は投与3時間後には腎、肝、腸管、血清、心臓、筋肉、脂肪の順に高く、血清は投与24時間後、筋肉、脂肪及び心臓は投与48時間後、肝臓、腎臓及び腸管については投与72時間後に検出限界未満となりました。

この知見について2つ目の御相談ですが、井上先生から、本知見の参考として原文、参照資料15ですが、ここに病理学的な知見の記載がございます。具体的には10ページ目の20行目、事務局よりと記載させていただいた四角囲みの中ですが、最終投与48時間後までに6頭中1頭、投与72または84時間後に4頭中2頭において腎臓の実質内を頂点とする円錐形の壊死巣の散在が認められたが、その他の臓器には肉眼的に異常は認められなかった。残留濃度については、腎臓は投与24時間後まで比較的高い値を示し、その後はその他の臓器とほぼ同じ値、72時間後には検出限界以下である。このような記載内容について御指摘がございました。この知見に関して、動態、薬理、病理の御専門の先生方にコメントを頂戴しております。簡単に御紹介をさせていただきます。

まず、佐々木先生からいただいたコメントです。規模を示す写真などはあるかということですが、こちらは結論としてはございません。本知見は昭和57年から58年に実施した知見です。病変の規模を示す写真は入手することができませんでした。

アンピシリンのように腎排泄の寄与率が高いものでは、糸球体濾過と尿細管分泌が排泄の本体だと思われます。糸球体濾過量を低減するぐらいに腎障害が出る、尿細管分泌に影響が出るくらい尿細管にダメージが出るレベルの壊死の状態かどうか、分かりかねるということです。

続いて、11ページ目です。アンピシリンの薬用量とその2倍量程度では、線形動態だろうと推察される。半減期が早い場合は24時間間隔の3回投与で顕著な蓄積が出るとも考えがたいということございます。

事務局のほうから、本知見に関しまして残留試験全体の結果、ひいては食品健康影響評価に影響するものかについてコメントいただければということで御紹介をさせていただき、それに対して「どの程度の壊死が見られたか、腎機能に影響するかについては不明です」ということです。また、「腎機能の影響の程度は、こちらも不明。ただ、糸球体濾過に顕著に影響を与える腎障害は相当重篤なのかとは想像しますが、散在という意味を踏まえると、糸球体濾過に顕著に影響するほどとは考えにくいのであれば、排泄に大きな影響はないと動的には想像します」ということでもございました。

また、16行目ですが、「糸球体濾過に顕著に影響を与えるほどの壊死ではないという判断が病理学的になされるのであれば、薬の排泄の影響はないと動態額的には考えてよいかと思います」ということです。

病理が御専門の中山先生からもいただいております。具体的には、11ページ目、20行目です。「情報が少なくコメントができない」ということです。「おそらく本病変は梗塞病変ではないかと。腎臓に梗塞を生じる原因として、血栓や腫瘍細胞塊の塞栓、感染症などに起因する血管障害などが考えられますが、ほかに変化が見られないということです。いずれも否定されると考えます。試験に用いた牛の出自については不明ですが、家系が影響している可能性もあると。原文を見ますと、牛の品種についての記載はございませんでした。この腎病変の原因については、全くの推論の域を出ず、ピクシリンの投与との連携は議論不可である」ということです。

続いて、今井先生からもいただいております。11ページの32行目からです。ポイントだけ申し上げます。「本知見について、従前からの変化ではなく、投与と関連する変化の可能性も否定はできません。円錐形の壊死巣との所見から、循環障害、脈管系の変化と考えられます。論文も提供いただきまして、昨晚、修正させていただいた評価書案とともに論文、今井先生と吉田先生からいただいたものを2つ送らせていただいております。この論文はアンピシリンについて感染疑いになった牛に使用した知見でございまして、血圧変化を伴う血管の病変について報告に関する論文です。牛特有の特異体質とされておりました。現評価書案への記載の必要性の有無については議論が必要かと思えます。牛の安全性の影響である食品健康影響評価の観点からは問題ないと考えられます」ということです。12ページ目に入っています。

吉田先生からもコメントを頂戴しております。12ページの3行目からです。参考までということで、「ヒトの知見ですが、腎排泄量の多い薬物を慢性腎疾患の患者さんに投与する場合、投与量に応じて間隔を空けての投与が推奨されているということです。アンピシリンについてもそれに該当する。牛で一般的に見られる間質性腎炎、腎のう胞、まれに腎盂拡張（水腎症）

などがあると、場合によっては腎機能の低下で排泄が抑制される可能性もあるように思います。今回の牛は体重300~370kgということで、1歳ぐらいのようですので、腎障害の有無は分かりませんが、経験的に背景的な腎病変は否定できないように思います」といったコメントを寄せていただいたところです。

寄せていただいたコメントを踏まえて、病理所見について、残留試験項目のところですが、追記すべきか等についても御議論いただければと思います。

続きまして、12ページの23行目です。残留試験の筋肉内連続投与試験、こちらは2つ知見を記載させていただきました。aの結論ですが、最終投与5日後には全試料で検出限界未満となっております。

続いて、13ページ目、bの知見です。結論としましては、最終投与5日後には30mg、こちらは推奨投与量が10mgですので3倍量投与の知見です。その30mg/kg 体重投与群の2回目投与の投与部位を除いて全試料で検出限界未満でした。

続きまして、14ページ、今度は牛の乳汁に関する残留試験の知見です。3つ記載させていただいております。このうち検出限界値が不明な知見が2つございます。こちらについては知見を記載する冒頭にもはっきりと参考資料ですと、脚注にも併せて記載させていただいております。

a、参考資料ですが、結論としては、投与36時間後以降ではいずれも残留は認められない。

15ページ目、bの知見ですが、こちらは投与48時間後以降については、全ての例で検出限界未満でございました。

cの知見につきましては、10及び20mg投与群の投与60時間後以降は検出限界未満でございました。また、同一試料をTTCテストにより測定した結果、投与36時間後以降では検出がされませんでした。

続きまして、静脈内連続投与試験です。こちらは1つの知見だけ載せておりますが、こちらについても検出限界値が不明な試験ですので、参考試験として御参考までに記載させていただいております。こちらの結論としては、第1日目及び第2日目投与の24時間後並びに第3日目投与、36時間後以降では検出されませんでした。

続きまして、筋肉内連続投与試験の知見です。こちらは2つ記載させていただいております。まずaの結論です。乳汁及び血漿中濃度は最終投与の翌朝、24時間後ですが、いずれのサンプルでも検出限界未満でした。

16ページ、14行目のbの知見です。aと同様の方法によって試験を実施いたしました。結論としましては、乳汁は最終投与の24時間後から、30mg/kg 体重投与群の1例を除き、血漿では最終投与24時間後からいずれの試料中濃度も検出限界未満でございました。乳汁中の濃度は最終投与24時間後及び32時間後、連続で検出限界未満でございました。

一旦ここまでで説明を切らせていただき、その後、安全性試験について御説明させていただければと思います。以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

今の説明について、御意見、コメント等がありましたら、お願いします。

1点ずつやっていきたいと思います。荒川先生、お願いいたします。

○荒川専門委員 5の開発の経緯及び使用状況の最初のところなのですが、青字で追記していただいたところで「ペプチドグリカンの合成を阻害し、静菌的に」と書いてありますが、アンピシリンとかβ-ラクタム、ペニシリンは殺菌的に作用するのが一般的だと思いますので、少しここは確認されたほうがいいかなと思います。

○菊池評価専門官 コメントありがとうございます。実はこの文言は、昨年8月のアンピシリンの成分に関する評価のときに用いた資料から引用させていただいてはおりますが、再度確認をさせていただいて、記載ぶりについて御相談させていただければと思います。

○森田座長 ありがとうございます。ただいまの御指摘は6ページのところでしたが、例えば7ページの辺りについてコメント等はございますか。

では、8ページのところで、ラットの残留試験がございまして。事務局からも御説明がありましたが、残留試験は対象動物を記載するのが基本でございまして、ラットはもちろん対象動物ではないということで、この記載を残すかどうか。もし残すのであれば、どういうやり方で残すかというところが議論のポイントです。ラットはこの後、後半で説明されます安全性試験の中でも用いられていないということ。ただし、唯一経口投与でなされている知見であって、専門家の先生方の多くは経口によるいろいろな知見というのはよく御存じですので、その比較が何となく可能であるということから、その意味では有用かなと思いますが、原則的に対象動物の知見ではないことから、削除の方向でいいのではないかなと個人的には考えていますが、先生方の御意見を伺いたいと思います。いかがでしょうか。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 今、座長から御説明があったとおり、この評価書では牛の情報が十分にありまして、ラットも少し不十分な点もあるということから、私も削除して牛だけで示すということによろしいと思います。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

そのほかの先生方、御意見ございますでしょうか。

では、特に御意見なさそうで、同意ありがとうございます。では、このラットの残留試験、参考資料であることも踏まえて、また、そもそも対象動物ではないということで、2、残留試験、(1)のラットの知見の部分は削除させていただくことにいたします。ありがとうございます。

続きまして、10ページの牛における②の静脈内連続投与試験、ここで腎臓における壊死巣の散在が認められたという所見を、まず記載するかどうか。もし記載するとなりましたら、どのような形で記載するかということが議論のポイントです。この点につきまして、多くの先生方からコメントいただいておりますが、改めて今ここで御意見等ございますか。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 これは私が資料を拝見しているときに病理所見があったものですから、つい気になってメモ的に書いたところ、いろいろな先生がいろいろ調べてくださってということで、

ありがとうございます。結論から申し上げますと、恐らく残留試験としては、この腎臓の所見は気にしなくてもよいものではないかと思いました。試験結果の表2にありますように、48時間目では検出限界より少々高めではありますが、72時間以降は検出限界未満ということとか、後から確認されます安全性試験におきましても、特に腎臓への影響に関する所見というのが認められないようなこともありますので、残留試験に関する考え方としては、この腎臓のことは気にしなくてもいいのかなと思いました。

ただし、念のためこういう所見があったということは備考に書いて、こういう所見があったが、残留試験としては考慮しなくてよいというような書き方を残すのも一案かと思っております。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいま井上先生から備考欄、欄外等に記載してはどうかという御意見ですが、いかがでしょう。

今井先生、お願いいたします。

○今井専門参考人 今井です。

事前に私を含めて4名の先生方からのコメントがあって、結論的には、今、井上先生から御発言があったように、残留試験としての影響はないということでもいいと思うのですが、整理させていただきますと、事前のコメント、中山先生と私のほうで病理学的に見て円錐形の特徴ということから循環障害、あるいは血管の障害ということで読み取れるのではないかというコメントをさせていただきました。

私の結論としては、牛の安全性としては問題かもしれないが、食品健康影響評価に際しては問題にならないというようなことを申し上げたのですが、一方、佐々木先生と吉田先生のコメントを拝見しますと、両先生は残留といいますか、排泄への影響を懸念されていて、その点で考慮する必要がないかどうかという議論をされていたのですが、その点に関して確かに血管の病変があって、その評価が難しいなと思ったのですが、結論的には、先ほどの井上先生の御発言にあったように、血管障害で排泄がいい方向に動くような病変、壊死するぐらいですから、むしろ循環障害が起こっているような状態が推察されますので、残留のデータとして健康影響評価に対して懸念がある方向ではなくて、むしろ十分なデータが得られているという方向なので、結論的には残留試験の成立という点では全く問題ないと理解しました。

記載するかどうかに関しては、どちらでもいいと思うのですが、何かしらの懸念がある所見という意味で、残留試験にとって懸念のある所見ではないと判断されるのであれば、特に知見の性質からしても特筆する内容ではないように私は思っています。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

そのほかコメント等はございますか。

私の考え方からいきますと、1つには、静脈内連続投与試験でやられたことが本文中にはいわゆる濃度を測定したということしか記載されていませんので、病理所見等々を書くとなりま

すと、そのことも欄外にせよ追記しなくてはならないという観点が1点。今、先ほど今井先生がおっしゃったみたいに、特段懸念を示す所見ではないということの2点から、本文中というか、評価書には記載しない方向でいきたいと考えていますが、いかがでしょうか。ただ、こういった議論があったということは議事録には当然残ることになるかと思います。どうでしょう。

井上先生は了解、ありがとうございます。

では、この部分は特段評価書には記載しないという形で進めさせていただきます。ありがとうございました。

続きまして、12ページ以降の評価書案につきまして、コメント等はございますか。

私から、13ページの表3の一番右端のカラムが空欄になっているのは、これは削除することでのいいですね。削除ということだそうです。

14ページについて、特段ございますか。

では、15ページの牛の乳汁中での残留試験ですが、荒川先生、お願いいたします。

○荒川専門委員 ささいな点ですが、残留試験のところのaの本文の2行目の*Ba cillus*の後ろに点がついていたり、その後のほうも*Bacillus*の後に点がついているところがあるのですが、これは最初のほうに*Bacillus*が出ていますので、*B.*というふうにされれば、その後はよろしいかと思います。

○森田座長 ありがとうございます。事務局は整理をお願いいたします。

○菊池評価専門官 了解しました。

○森田座長 そのほかありますか。

15ページの11行目のcは参考試験と書いてあって、24行目も参考試験と書いてありますが、欄外の脚注では参考資料となっていて、資料が正しいのでしたっけ。

○菊池評価専門官 はい。参考資料にさせていただきます。

○森田座長 お願いいたします。

そのほか先生方、気づかれた点とかはございますか。 特段なさそうですね。

続きまして、安全性に関するところをお願いいたします。

○菊池評価専門官 承知しました。

それでは、資料2の17ページ目の6行目です。3、安全性試験、牛における安全性に関しまして御説明をさせていただきます。

安全性に係る知見、静脈内投与試験と筋肉内投与試験の2種類記載させていただきました。静脈内投与試験については3種類、筋肉内投与試験については1種類の知見です。結論だけ申し上げます。静脈内投与試験は、牛に本製剤を1回または5日間連続静脈内投与して臨床観察、並びに5日間投与群については体重、血液、血液生化学的検査及び尿検査を実施しております。1回投与では症状の変化は見られず、5日間投与においても症状の変化及び各検査の異常値は認められませんでした。

20行目、bの知見ですが、こちらは推奨投与量の4倍量投与した知見です。投与後20～120時間まで症状の観察及び血液生化学的検査、尿検査も実施しておりまして、症状の変化及び測定値に異常は認められませんでした。

26行目、cの知見は、本製剤を静脈内に1回、推奨投与量の4倍量投与しております。投与後7日まで乳量を測定したところ、乳量に影響は認められませんでした。

同ページの31行目、筋肉内投与試験の知見です。こちらはアンピシリンナトリウムを3日間異なる部位の筋肉内に投与しました。投与量は推奨投与量の10mg、それから3倍量の30mg/kg体重です。注射部位の安全性等について検討させていただきました。

結論ですが、いずれの投与群においても、投与時、一過性の疼痛が、投与終了時の剖検では投与部位に壊死が認められ、高用量群は明らかに壊死部位が大きいという所見でした。また、投与終了後7日目には縮小し、回復傾向にあると推定されたとのことでした。

また、高用量投与群では投与終了後、血清中の筋組織由来の酵素の値の増加が認められました。投与終了後7日目には生理学的範囲内に回復しております。

推奨投与量群では、投与終了後のみCPK値の上昇が認められました。病理組織学的所見につきましては、両投与群とも投与終了時に筋繊維の変性、壊死、筋繊維間の水腫、出血が認められ、7日目では、変性壊死部周囲の線維化、筋繊維の再生が認められたとのことでした。

続きまして、18ページの10行目、臨床試験です。こちらは推奨投与量で行った知見を表9にまとめております。推奨投与量で行った臨床投与試験において有効性が検証されているが、その臨床学的検査及び血液検査の結果、対象動物である牛の健康状態に悪影響を及ぼすことなく、また顕著な副作用も認められませんでした。したがって、牛に対する本製剤の推奨投与量の使用においては、安全性に問題はないと考えられたという結論です。

続きまして、19ページ目です。冒頭、古野のほうから御説明いただいた再審査に係る承認後の副作用の報告、それから再審査期間における安全性に関する研究報告はこちらに記載させていただいております。19ページ目の3行目からです。まず、副作用の報告です。2つ知見がございます。1つ目は、本調査期間中、1993年2月から99年2月に11施設、549頭において調査が実施されました。過敏症反応等本製剤によるものと考えられる副作用は報告されなかったとのことでした。また、2つ目の知見です。99年3月から昨年末までの期間、動物用医薬品等データベースで検索を行ったところ、本製剤の牛に対する副作用に関する報告は認められませんでした。

続きまして、安全性に関する研究報告の知見です。19ページ目の18行目から記載させていただいております。各種のデータベース検索の結果、牛に対する副作用の報告は認められませんでした。ただし、動物医薬品検査所の副作用情報にアンピシリンナトリウムとクロキサシリンナトリウムの合剤及びアンピシリンナトリウムの単剤により生じた牛の事例が2例報告されております。主な症状については、括弧の中に記載させていただきました。申請者からは、本症状は過敏症反応としております。

また、19ページ目の最後、29行目ですが、再審査期間中に、乳牛に本製剤を筋肉内あるいは腹腔内投与後、食肉並びに乳中での残留を検討した報告がございまして、この知見によれば、いずれも残留による問題は生じなかったとしているところでした。

○森田座長 では、一旦、安全性のところでも切りたいと思います。

17ページからの記載ですが、先生方、何か御意見、コメントはございますか。

私から、記載に関することですが、21行目と27行目、40mgの後にスラッシュがあるは不要だと思いますので、削除をお願いいたします。

そのほか何かございますか。

特段なさそうですね。では、最後の項目です。食品健康影響評価のところをお願いいたします。

○菊池評価専門官 了解しました。それでは、結論ですが、21ページ目、再審査に係る食品健康影響評価です。本製剤の主剤ですアンピシリンナトリウムについては、動物用医薬品として使用され、JECFAではアンピシリンのADIを0.003mg/kg 体重/日と設定しております。EUについてはADIの設定はございませんが、食肉及び乳中のアンピシリンの最大残留量をそれぞれ50及び4 µg/kgとしております。我が国においては、ADIの設定はしてはおりませんが、別添として、この評価書の立てつけとしましては、本日議論いただいている製剤の評価書の後に昨年8月に評価いただいた成分の評価書をつける形で、それが別添です。その別添のとおり、人の1日当たりの推定摂取量の最大値、0.00071mg/kg 体重/日は、JECFAのADI値と比較して約4分の1でございました。また、今回算出した微生物学的ADI値、0.00148mg/kg 体重/日と比較したところ、約2分の1でございました。

再審査時に評価する項目としての残留に関しましては、牛を用いた残留試験においては、本製剤を3日間静脈内に連続投与したところ、投与量は推奨投与量の約2倍、20mg/kg 体重/日ですが、血清及び各組織中濃度は最終投与72時間後に検出限界未満となりました。

この後、青色でマーキングして消されております。こちらについては、先ほど御説明いただいた参考資料の検出限界値が不明の知見をここで書いてしまったので、それをもって結論づけるのは適当ではないということで、消しております。

また、本製剤を3日間筋肉に連続投与した場合、投与量は推奨投与量の10、あと3倍量としたところ、組織中濃度は最終投与5日後には、乳汁中濃度については24時間後以降で検出限界未満となりました。また、安全性に係る知見ですが、提出されたまたは収集した資料の範囲において、再審査期間中に新たな副作用及び安全性について懸念する知見の報告は認められておりません。

以上のことから、本製剤が動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられたというのが結論です。

その後、なお書きですが、こちらはβ-ラクタム系の抗生物質ですから、今後実施が予定されている薬剤耐性菌に関するワーキンググループにおいて、耐性菌の観点でリスク評価を実施予定です。その結果も留意すべきというのは、これは決まり切った文言ですが、これを追記させていただきます。

事務局からは以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの説明につきまして、御意見、コメントがございましたら、お願いいたします。

それでは、これまでの審議を基に、注射用ピクシリンの再審査に係る評価をまとめたいと思います。

例えば静菌的あるいは殺菌的の表記のところなど、そういった確認事項はありますが、注射用ピクシリンの再審査に係る食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、本製剤が動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられたということで、資料2を基に評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員には、必要に応じて御意見等を伺いたいと思いますので、よろしく願いいたします。事務局におきましては、作業をお願いいたします。

○菊池評価専門官 承知いたしました。本日御意見いただいた内容について、座長と御相談させていただきながら、事務局にて修正案をつくりまして、専門委員の先生方に改めて確認をさせていただきますので、どうぞよろしく願いいたします。

なお、本件につきましては、食品安全委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。意見・情報の募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめまして、必要に応じて改めて調査会の先生方にお諮りしたいと考えておりますので、どうぞよろしく願いいたします。

○森田座長 ありがとうございます。

それでは、議事の（２）その他に入らせていただきます。事務局から何かございますか。

○菊池評価専門官 特にございません。

次回の肥料・飼料等専門調査会については、先生方の日程調整ができ次第、改めて開催の御連絡をさせていただきます。どうぞよろしく願いいたします。

○森田座長 これで本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会いたします。先生方、どうもありがとうございました。