

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 第 60 回会合議事録

1. 日時 平成 18 年 10 月 6 日（金） 14:00～15:12

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品の再審査について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、青木専門委員、明石専門委員、江馬専門委員、大野専門委員、  
小川専門委員、渋谷専門委員、嶋田専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、  
寺本専門委員、長尾専門委員、中村専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員、長尾委員、野村委員、見上委員

(事務局)

齊藤事務局長、國枝評価課長、中山評価調整官、増田課長補佐、平野係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 18 年 10 月 5 日現在）

資料 2 フルニキシシメグルミンを有効成分とする馬の消炎鎮痛剤（バナミン、  
バナミン注射液 5%）の再審査について（案）

資料 3 フルニキシシメグルミンの食品健康影響評価について（案）

資料 4 アンピシリンの食品健康影響評価について（案）

資料 5 タイロシンの諸外国における評価状況について

## 6. 議事内容

○三森座長 ただいまから、第60回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、井上専門委員、林専門委員、藤田専門委員が御欠席でございます、14名の専門委員が出席です。

では、議事に入りたいと思います。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第60回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○増田課長補佐 では、資料の確認をさせていただきます。

まず本日の議事次第が一番上にありまして、座席表、委員名簿という形になっております。

資料が1～5ございまして、これらを1冊にしております。その他の参考資料がございます。

資料1「意見聴取要請（平成18年10月5日現在）」でございます。

資料2「フルニキシメグルミンを有効成分とする馬の消炎鎮痛剤（バナミン、バナミン注射液5%）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

資料3は資料2の別添という形になるわけですが「フルニキシメグルミンの食品健康影響評価について（案）」でございます、14ページあります。

資料4「アンピシリンの食品健康影響評価について（案）」でございます。

後ろから4枚目に、資料5「タイロシンの諸外国における評価状況について」ということでございます。

資料については以上でございます。不足等はございますか。

資料の確認については以上でございます。

○三森座長 それでは、議題1に入らせていただきます。「動物用医薬品の再審査について」です。まず事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。資料2及び3になりますが、フルニキシメグルミンを有効成分とする馬の消炎鎮痛剤（バナミン、バナミン注射液5%）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」になります。

これは以前御審議いただいている案件でして、まず専門調査会における評価概要について簡単に説明させていただきます。

評価の経緯ですが、今まで4回ほど議論をしていただいております。その中で毒性試験

については亜急性毒性試験、発がん性試験、生殖毒性試験、催奇形性試験など、これらの毒性試験について議論していただいたところであります。

そのような中で前回なのですが、特に資料3の7ページ目になります。マウスの発がん性試験におけるNOAELにつきまして、剖検による胃潰瘍の所見については低用量群で121匹中の0匹、中用量群で121匹中の2匹出ている。高用量群では120匹中4匹出ているということに基づいて、NOAELを案ということを示しておりましたが、病理組織学的検査における消化管潰瘍の発生頻度にばらつきが認められているということから、潰瘍の種類ごと、合計数について統計学的検定をするようにという宿題をいただいております。

それで、十二指腸、結腸、回腸、空腸、盲腸、前胃、腺胃のうち潰瘍が認められたものについて、Scheffe's検定が実施されておまして、雄の合計発生数、雌の腺胃と合計発生数につきましては、6mg投与群と0、0.6、2mgの各投与群の間に有意な増加が認められたということがございます。その他に関しては有意差が認められなかったということです。それと背景データもあればということだったのですが、背景データについては入手できなかったという状況です。

そういったところを踏まえまして、7ページに赤字で修正してあると思いますが「病理組織学的検査では、対照群を含め胃及び消化管の種々の部位（前胃、腺胃、十二指腸、結腸、回腸、盲腸、空腸）で潰瘍が認められ、高用量群の雄の合計潰瘍数、雌の腺胃と合計潰瘍数は他の群と比較して有意に高かった」という表現を書かせていただいております。

ちなみに雄におけるそれぞれの発生頻度ですが、ここには記載していませんが、雄につきましては、まず対照群は60匹分の1匹、低用量群で60匹分の3匹、中用量群で60匹分の0匹、高用量群で60匹分の9匹。

一方、雌につきましては、対照群では60匹分の0匹、低用量群では60匹分の2匹、中用量群では60匹分の2匹、高用量群では60匹分の16匹という形になっております。

この辺の新たな情報も踏まえまして、マウスの発がん性のNOAELをどう判断するか、ADIのためのエンドポイントを何にするかというようなこと。それから、安全係数について幾つを採用するのかということについて、御検討をしていただければと思っております。

資料3の13ページをご覧ください。原案といいますか、羅列しただけなのですが、ここにいろんなパターン、マウスの発がん性試験の消化管についての影響、何を根拠にNOAELなりLOAELを取るのか。

この値とラットの発がん性の消化管影響についてのLOAELも示しておりまして、それが7～8ページまでに書いてある試験でございます。

ラット1年間の消化管影響について。これのNOAELは0.98と出ておりますが、これは6～7ページに記載されております。

イヌの90日間のNOAELも5ページに出ていて、0.6 mgということですが、最高用量で毒性が全く見られていないという状況で採用されているNOAELでございます。

13ページの下に「参考」がございますが、FDA、EMA、オーストラリアの評価をここに書かせていただいております。FDAですが、マウスの発がん性のNOAEL 0.36 mg に不確実係数100に加えて、更に血液生化学的試験等の情報を欠くことについて追加の5ということで、不確実係数500で0.72  $\mu$ g/kg体重/日のADIとしております。

EMAにつきましては、イヌの90日のNOAELが一番低いということで、その0.6 mg に不確実係数100を採用しまして、6  $\mu$ g/kg体重/日ということでございます。

オーストラリアについて詳細は不明ですが、EMAと同様の値を採用しているということでございます。

これあくまでも参考ですが、今回の新たな情報も踏まえまして、どれをNOAELにするかということと安全係数をどうするかについて御議論いただいて、最終的にADIを設定することになると思いますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 ありがとうございます。事務局から説明がありましたように、マウスの2年間の発がん性試験のNOAELをどのように判断するかということですね。それを踏まえてエンドポイントとして何を選択するかということです。更には、それについて幾つの不確実係数を用いるか、その辺の御議論をいただければと思います。

まず、マウスの発がん性試験のNOAELについて、これから御議論いただきたいと思っております。資料3の13ページ「エンドポイントの選択について」がございますが、マウス発がん性試験の消化管についての影響のNOAELを幾つにするかということで、事務局から提案が3つございます。

胃潰瘍の剖検所見からNOAELを取ると、NOAELは雄で0.3、雌で0.36ということですが。

病理組織学的な有意差でNOAELを取りますと、その1つ上の用量になりますので、NOAELは雄で1.08、雌で1.32ということですが。

NOAELが取れないとなると、LOAELとして0.3と0.36になる、とパターン化されておりますが、いかがでしょうか。この点について、まず御質問がありましたら、お

願いたします。

○津田専門委員 統計処理をしてもらったということなので見ましたが、これは頻度ですね。Scheffe'sとかKruskal-Wallisでは、どのようにやったのか。基本的には頻度ですから、この例数から見て、Fisherのexact testか何かでやるのが普通ではないかと思えます。

○増田課長補佐 申し訳ありません。具体的なところまでは、我々ではわかりません。

○津田専門委員 常識的にこれではできないのではないですか。

○増田課長補佐 これは農林水産省を通しまして、申請者に検定を実施していただくということで実施していただきました。方法についてはScheffe's検定とか、その辺の情報の検定をやったという認識でとらえております。

○津田専門委員 これは頻度ですね。要するに検定するものの対象は、0が60分の1に対して、例えば6mgの60分の9あるいは0.6の60分の3に有意差があるかどうかを検定しているというものです。そう理解してよいのですか。

○増田課長補佐 その辺は専門の方で御存じの方がいらっしゃったら。

○津田専門委員 お願いしたことはそういうことだと思います。

○三森座長 どなたかおわかりになる人はいますか。通常、発生頻度を比較する場合には、Fisherの直接確率計算法を用います。申請者から提出された資料の表1がありますね。合計を見ていただくと、対照群の60分の1例に対して6mg群では60分の9例となっております。

そういう形で直接確率計算法で有意差検定を実施するのが通常なのです。その上にjejunum、ileum、colonという形で、各消化管の部位別の発生頻度が出ています。この部位別のものも含めて、Kruskal-Wallis検定を使ったと理解しています。最終的にはその一番下の総発生頻度の直接確率法で見られますが、この辺の部位別のものも含めたということで実施しているのではないのでしょうか。

○津田専門委員 部位別を含めたにしても、Kruskal-Wallisは順位和にしているだけですから、何番目ということで、勿論ノンパラですが、頻度は出てこないと思います。

○三森座長 あくまでも数値的パラメトリックのデータということですね。

○津田専門委員 もし背景データがあってその頻度が非常に低い場合には二項分布を使って95%信頼限界度を比べるとかいうやり方であってもよいと思うのですが、この場合はScheffe'sを使ったりKruskal-Wallisを使うのは理解できません。

○三森座長 事務局、申請者に一度聞いていただけますか。この一番下の合計値がありま

すね。0 mg で 60 例中の 1 例に対して 6 mg の 60 例中 9 例は、Fisher の直接確率計算法で有意差が間違いなく付くと思います。その下の 2 mg と 0.6 は有意差が付かないと思います。なぜその Kruskal-Wallis と Scheffe' s 検定を使ったのか。それについて伺っていただけますか。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 次のページの表 2 でしょうか。ここにも同じ Kruskal-Wallis を使っているのですが、合計値を見れば、無処置対照群は 60 例中 0 で、6 mg/kg が 60 例中 16 例ということで、これは明らかに有意差が付きます。

その下の 2 mg と 0.6 は有意差が付かないと思いますが、なぜこの Kruskal-Wallis を使って評価をしたのか。このことについて申請者に聞いていただけますか。

○増田課長補佐 はい。聞きます。

○津田専門委員 言い出しっぺとして、座長のおっしゃったように、私もそれでよいと思いますので、そういう判断で進めてもよいと思いますが、せっかく統計処理をしてくれと言ったので、後でもよいですから、ちゃんとわかるような説明だけはしてほしいです。

○三森座長 そういうことで、津田専門委員からは、統計処理の方法が科学的な根拠から考えるとこの方法を使う必要はないという御指摘です。しかしながら、直接確率計算法では 6 mg では明らかに有意な増加があることは間違いのないことですので、議論は進めてよろしいということですね。

○津田専門委員 そうです。

○三森座長 では、そのようにさせていただきまして、そういう統計学的な処理をした場合は 6 mg では有意な増加があるということですので、資料 3 の 13 ページのエンドポイントの選択ですが、事務局で用意されている 3 つの考え方があると思いますが、本調査会としては胃潰瘍の剖検所見から NOAEL を取るのか。統計処理をした病理組織学的検査の有意差から NOAEL を取るのか。あるいは NOAEL が取れないとするのか。この辺の御意見をいただけたらと思います。

これは病理に関連するところですので、病理担当の先生方の御意見を聞きたいと思えます。

○吉田専門委員 申し上げます。今回まとめていただきまして、やはり 6 mg では影響だろうということは組織学的に明らかだと思います。組織学的には 2 mg 以下はない。

問題はその胃潰瘍とした剖検所見が本当かどうかということなのですが、恐らく肉眼的な異常部位は必ず切り出しますので、肉眼的にはそのように見えたが、そうでなかったと

ということになりますと、この形態所見を信用するしかなくなりまして、そういたしますと必然的に 6 mg は影響量だが、2 mg は違うということになるのではないかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。剖検所見と組織所見で対応していないということがあるので、組織学的な検査成績を信じる方がよろしかろうということですね。

渋谷先生、小川先生はいかがでしょうか。

○渋谷専門委員 肉眼所見で 121 例中の 2 例で陽性が出ているのは 2 mg で、組織所見では下の用量で 3 例出ている。

○三森座長 そうですね。

○渋谷専門委員 そういうことからすると、潰瘍性変化は下の用量から出ているのですが、コントロールでも 1 例出ていますので、本当は統計的な有意差を Fisher の直接確率法で確認しないとイケないのですが、6 mg で有意ということでもよろしいかと思います。

○三森座長 そうすると、吉田専門委員と同じお考えということでもよろしいでしょうか。6 mg で影響があり、その下の用量は影響はないと取るということですね。

小川先生。

○小川専門委員 肉眼と組織の所見が違うところが若干気になりますが、十分な切片数の切り出しがなされていて、肉眼所見の部位も取って、そこは組織的には確認できなかったということであれば、組織で検定した結果でもよろしいかと思います。

常識的に肉眼所見が取り過ぎであったということでもよろしいかと思います。

○三森座長 病理の担当の先生方は 6 mg では有害性の変化がある、投与化学物質による影響がある。その下の 2 mg はないという形でよいという御意見でございます。

病理担当以外の先生方から御意見をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

御意見がないということは、同意されていると理解してよろしいでしょうか。

そうしますと、マウスの発がん性試験の消化管についての影響は、その 2 番目のパラメーターになりますね。「病理組織の有意差で NOAEL をとると」になりまして、雄では 1.8、雌で 2.2。それを換算しまして、雄では 1.08、雌では 1.32mg/kg が NOAEL であるということになります。

次にエンドポイントは何を取るかという議論に入りますが、マウスの NOAEL の低い方が 1.32 ということになります。それよりも低い値というのは、ラットの 1 年間の慢性毒性試験の消化管影響が 1 ということで、換算しますと 0.98mg。

イヌの 90 日の NOAEL 0.6 というのがありますが、これは最高用量で毒性影響が認められていないということですので、このイヌの 90 日試験から NOAEL を決めるのは難し

と思います。ラットの1年間の慢性毒性試験の消化管影響のNOAELを取るのか、マウスの発がん性試験のNOAELを取るかという議論になるかだと思います。ここまでのことについて、御質問あるいはコメントがありましたら、お願いいたします。御意見をいただけませんか。これも病理に関連することですので、ラットの1年間の慢性毒性のデータからNOAELを取るのか。2年間投与した上での値を尊重すべきなのか。いかがでしょうか。

ちなみにFDAはマウスの発がん試験のNOAELを、もう一つ下の用量の0.36の値を取って評価しておりますが、この辺のことも踏まえて御意見をいただけませんか。

数値から言いますと、ラットの1年間慢性毒性試験のNOAELが0.98 mg/kgですので、この値を採用ということになります。よろしいでしょうか。

それでは、ラットの慢性毒性試験の消化管影響からNOAELを取ること、NOAELは0.98 mg/kgということにさせていただきます。

更にここから安全係数、不確実係数を幾つとするかという議論に入りたいと思いますが、この値かける100分の1、安全係数100という形でよろしいでしょうか。

○津田専門委員 よいと思います。ちょっと引っかけたのは、目で見る潰瘍が121分の2あって、コントロールで全くない。ここが保証できているものなのか、多少あるものかということですが、病理の先生方がそういったことまで全部評価して、それはないと判断されたわけですね。

そうであれば、当然ラットの1年間の試験を取るべきだと思います。LOAEL 2 mg/kgがラットの2年で出ていますが、ラット1年の1 mg/kg NOAELは、2年実施してもそんなに強くないだろうと思います。理由として28日間とか90日間と1年を比べてみて、期間を延長しても毒性はそんなに強くないということがあります。

マウスの試験で生化学検査がないとしても、この毒性はほとんど潰瘍であって、生化学的検査の異常が一番出たのは多分このラットの1年ですが、生化学検査でアルブミン、グロブリン、総タンパクは減っているのですが、これも体重が減って死ぬようなところですので、特別なものではないので、生化学検査値がないことを特に考えなくてもよいだろう。

もう一つは、ラット、マウス、イヌを3つ比べてみると、比較的種差というものが少ない。そして、その機序の潰瘍ははっきりわかっている。こういうことを考えると不確定係数は100くらいでよいのではないかと思っています。

○三森座長 ありがとうございます。どうぞ。

○江馬専門委員 ラットの2年間発がん試験で1年間とドーズが違って、最初のドー

ズが 2 mg で N O A E L が設定できなかったという結果が出ているのですが、これについて追加の係数とかは必要ないでしょうか。

○津田専門委員 私がそれで思ったのは、確かにそうはなっているのですが、ラットの 1 年を見たときに 2 年やってもそんなに強くならない。だから L O A E L に 1,000 をかけるほどのことはないのではないか。そういう判断をしたということです。

○三森座長 あともう一つは、あくまでも 2 年間の発がん性試験は発がん性を評価するために実施しているのであって、N O A E L を算定する試験系ではないということです。したがって、今回は NSAIDs です。潰瘍が出てきておりますが、あくまでもエンドポイントは、マウスもラットも 2 年間の発がん性試験は発がん性があるかどうかということだけの評価のためのパラメーターですね。

したがって、F D A がマウスの発がん性試験で血液生化学検査がないから、そこに不確実係数で 5 を更にかけて 500 にしているというこの論理は納得できないと思います。

もともと血液生化学的検査を実施する必然性は一切ないわけですので、そういうことから言って、津田専門委員がおっしゃっていたようなことも考慮すると、ラットの発がん性試験で L O A E L が 2 mg でその下がなくても、そういう面では 1 年のデータがあるということですので、その辺でよろしいのではないかと思います。

江馬先生、どうでしょうか。よろしいでしょうか。

○江馬専門委員 はい。

○三森座長 そうしましたら、ラットの 1 年間の慢性毒性の N O A E L 0.98 に不確実係数 100 で除すという形になりますので、事務局、これは幾つになりますか。

○増田課長補佐 100 ですから、9.8  $\mu$ g/kg 体重/日です。

○三森座長 ということになりますね。今の御議論いただいた形でよろしいでしょうか。その安全係数を 100 と取るという理由についても、今の議論を反映するというでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それでは、これまでの議論を基にフルニキシメグルミンに係る評価をまとめたいと思います。

先ほど、津田専門委員からの御指摘がございましたが、消化管潰瘍の統計学的解析については、申請者に確認を取る必要があります。あとは少し文言の修正があると思いますが、本調査会において審議を行いました結果、フルニキシメグルミンの食品健康影響評価については、フルニキシメグルミンについて A D I として 9.8  $\mu$ g/kg 体重/日を採用することが適当

と考えられるということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。それでは、ただいまの審議結果につきましては、事務局の協力を得ながら、資料2及び3を基に報告書を作成し、必要に応じまして、各専門委員の先生方の御意見を求めた上でとりまとめたいと思います。よろしく願いいたします。

それでは、事務局、作業をよろしく願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。それでは、本日いただきました意見につきまして、座長の指示をいただきながら、事務局で評価書の内容を修正しまして、各専門委員の方々に確認いただきたいと思います。その際には、宿題をいただきました統計方法のことも含めて御確認いただきたいと思いますので、よろしく願いします。

評価書につきましては、委員会に報告した後、意見・情報の募集の手続をすることとなります。寄せられました意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきます。必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 それでは、次の品目について、事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。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に係る食品健康影響評価についてです。

アンピシリンにつきましては、さきに専門調査会で御審議いただきまして、幾つかの課題が指摘されておりましたので、今回これを修文しております。

資料4の2～5ページになりますが、代謝試験がございまして、これについて修文と検出下限値について記載させていただいております。

7ページでございまして、ラットの亜急性毒性試験の病理試験につきまして、特にどの病理所見に投与に起因したものがあるか記載すべきかということを見直しております。黄色で囲ってある文章が上下ありますが、片方は影響が認められたものについて記載している。下のもう片方は統計解析して有意だったもののみ記載しているという状況でございます。この辺は渋谷先生、吉田先生、小川先生から御意見が来ておりますので、その辺を御議論していただければと思います。

9～10ページは、発がん性試験の記載について見直しております。9ページの慢性毒性試験、「マウスを用いた2年間発がん性試験」につきましては、一番下に「NTPでは本試験において発がん性は認められなかったと結論している。本調査会においても、肺に増

加傾向の認められた肺胞／気管支腺腫は雌のみの変化であり発生頻度が極めて低いこと、雌雄の前胃に認められた非腫瘍性の粘膜病変は腫瘍性病変の発生を伴っていないこと、これら以外の臓器には明らかな腫瘍性あるいは非腫瘍性変化を誘発していないことから、マウスにおいてはヒトに外挿されうる発がん性はないと判断された」という文を追加させていただきます。

10 ページも同じように、これはラットを用いた 2 年間発がん性試験の一番下に黄色で囲った文章で修正がされております。これにつきましては、この内容も先ほどの 9 ページの内容もここで書くのか、それとも食品健康影響評価に入れるのか。その辺も御議論していただければありがたいかなと思っております。

11 ページ。ラットの催奇形成試験の記載の見直しということで、この辺で腹腔内投与であり A D I 設定のための N O A E L 決定はできないというようなことも、11 ページの「ラットを用いた催奇形性試験」に記載させていただきます。

12 ページ。ここは「遺伝毒性試験」の記載内容ですが、ソラマメの試験系についての記述と評価部分につきましても多少修文をしております。

13 ページ。薬理試験です。この薬理試験につきましては、特に濃度とか投与経路の記載のない試験は削除するというのでございましたので、その辺の削除をして、ほかの中樞神経系の作用につきましては修文を多少させていただきます。

16 ページ「ヒトにおける知見等について」の部分ですが、この辺には外国での管理についても加筆して紹介しているという状況でございます。

以上が前回は踏まえまして修正部分でございます。

○三森座長 ありがとうございます。アンピシリンについては前回も一とお見いただいておりますが、その際に問題点が指摘されておりました。今回その内容を確認したいということでございますので、資料 4 の 3～5 ページについて、A D M E だと思いますが、ここから御確認と御意見あるいはコメントをいただきたいと思っております。

まず A D M E の検出限界、A D M E の修文がございまして、この点についてはいかがでしょうか。

○大野専門委員 この修文で結構です。

○三森座長 ほかに何かございますか。3～5 ページに修文がございまして。検出限界についても記載されておりますが、大野専門委員からこの内容で問題はないということでございますので、なければ次に進みたいと思っております。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、次の 7 ページ。ラットの亜急性毒性試験の病理所見の見直しに入り

ます。黄色く塗りつぶしてあるところがございますが、病理学的な検査でございます。どの病理所見を投与に起因したものとして記載すべきかということで、病理担当の先生方から御意見をいただいたのがそこでございますが、ここについてはいかがでしょうか。既にお読みいただいていると思いますが、内容的によろしいでしょうか。

○渋谷専門委員 小川先生が統計検査をしてくださったので、その下の文面が正しいかと思えます。

7ページの黄色にくくったところが2段になっているのですが、同じ内容なのですが、下が統計検査をした結果だと思えます。より正しい数値が記載されていると思えます。

○三森座長 そうすると上のパラグラフは削除するというので、小川先生、よろしいでしょうか。

○小川専門委員 申請者がいない物質ということで、この専門調査会で統計処理をすることがよいのかどうか、判断できなかったのですが、プラセボでも10例中1例とか見られる病変についてなので、やはり統計的に有意なものをもって意味があるとするべきと思えましたので、スタットビューで検討しました。

この方法でよいのか、もう一度確認をしていただきたいと思います。それで有意であれば、下に記載されている有意差をもって意味がある病変とした修文を採用する方がよろしいのではないかと考えています。

○三森座長 事務局はいかがですか。

○増田課長補佐 この部分は実施していただいても構わないと思えます。そういう判断のために専門家の方が実施されたということであれば、それは調査会の判断としてよいと思えます。

○三森座長 ということでございますので、専門調査会の専門委員が実施したということで、下のパラグラフを採用することになりますか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、上のパラグラフの黄色いところは削除することになります。

○長尾専門委員 その統計の方法をむしろ「我々が統計解析した」とかは要らなくて、ただ単に、何とかによればと方法を書いた方がよろしいのではないかと考えています。

○三森座長 小川先生、統計処理法は載りますね。

○小川専門委員 そうですね。処理法を含めもう一度確認したいと思います。

○三森座長 そうしたら、それは事務局に御連絡いただけますか。その括弧書きの「以上を陽性として我々が統計解析したところ」という文章は削除します。

○津田専門委員 それはむしろ必要です。「我々」はよいが、プラスマイナスという基準をつくったこと、以上にしたこと、どういう統計をしたらどうだったということを書く。

○三森座長 「我々が統計解析」というところは、適切な解析の名前を載せるということですね。

○津田専門委員 そうです。

○三森座長 それで「±以上を陽性として」は重要になります。よろしいでしょうか。

○嶋田専門委員 病理の先生にお聞きしたいのですが、腎臓では尿細管上皮空胞変性と書いてあるのですが、尿細管は近位尿細管からヘンレ係締、遠位尿細管とあるわけですが、これは所見としては分けて書かなくてもよいのですか。恐らく病理の先生はその辺をきちんと見ておられると思うのですが、どの辺の上皮細胞がおかしいのかということです。

○三森座長 その解剖学的な部位まで、ラットを用いた35日間の亜急性毒性試験の報告書に書いてありますか。

○吉田専門委員 恐らく proximal か distal かというような細かいところまでは書いていなかったと思います。恐らく一番可能性が高いのは proximal だと思うのですが、こちらで類推して書くことはできませんので、もうそのまま。

○嶋田専門委員 このままでよろしいということですね。

○吉田専門委員 本当はよくないですが、類推して書くことができませんので、これを受け入れざるを得ないということかと思います。

○嶋田専門委員 了解されていれば結構です。

○三森座長 古いデータですので。

それでは、次の確認事項に入ります。9～10ページ、発がん性試験についての記載の見直しです。

9ページの「マウスを用いた2年間発がん性試験」で赤字になっているところを修正しているわけですが、ここについてはよろしいでしょうか。これも病理担当の先生方をお願いしておりますが、更に追加の記載をすべきことなどがありますか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、マウスについてはこれでよいということになりますが、10ページの真ん中より上に黄色いところがございしますが、その記載をどのようにするかという審議に移りたいと思います。

以下を食品健康影響評価の項へ移動した方がよいか、あるいはここである程度のことは書いておいた方がよいかという議論ですが、いかがでしょうか。17ページにも遺伝毒性発がん性についてということで、食品健康影響評価のまとめにもこの文章が載っております

が、10 ページで書いておくべきでしょうか。

ラットの発がん性試験で副腎の褐色細胞腫などが増えておりますが、N T P では equivocal という言葉を使っております。本調査会としてはここで決着を付けておくべきであるということであれば、ここで記載しなければいけません、御意見をいただきたいと思えます。

○吉田専門委員 私は後半の食品健康影響評価に記載する方がよいと思えます。この頻度として増えているのは明らかなことなのですが、最終的にここでヒトに対応する資料がないというのが非常に重要な部分ですので、それについてはむしろ発がん性というよりも総合的なものですので、食品健康影響評価に書くのがよいのではないかと思えますが、いかがでしょうか。

○三森座長 いかがでしょうか。

○渋谷専門委員 同じような文章が載っているのであれば、後ろで統一した方がよいかもしれません。

○三森座長 本調査会の最終的な考察ということになりますから、後ろということですかね。小川先生もよろしいですか。

○小川専門委員 はい。

○三森座長 では、10 ページの黄色いところの文言は 17 ページに移動するという事で、その黄色いところ以外は残しておくということですね。「N T P では本試験において、雄ラットで副腎髄質における褐色細胞腫あるいは単核細胞性白血病の増加」から「結論している」というところまでは残すということですね。では、そのようにさせていただきます。

次に催奇形性試験に入ります。11 ページを御覧いただきたいと思えます。11 ページからラットの催奇形性試験のことが載っておりますが、ここで修文されております。腹腔内投与であり A D I 設定のための N O A E L 決定にはできないという追記がされているということだと思えますが、ここはいかがでしょうか。

寺本先生、あるいは江馬先生。

○寺本専門委員 私は特にございません。

○江馬専門委員 これで結構です。

○三森座長 ありがとうございます。では、このような内容で確認をいただいたということにいたします。

12 ページの遺伝毒性試験です。ここの記載の見直しについて、特に評価部分とソラマメの試験系についての記述の見直しをされておりますが、本日は林先生が御欠席でございます

すが、長尾先生。

○長尾専門委員 これではよろしいのですが、下から4行目の「ガイドラインの上限値である」で、上限値は2 g/kgですので、これは上限値以上にするか上限値を超えてとか、どちらか適当な言葉に直してください。

○三森座長 それは先生が決めてください。

○長尾専門委員 「上限値を超えて5 g/kg」にします。後ろも同じようにします。

○三森座長 「上限値を超えて5 g/kg」、事務局よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 では、そのようにさせていただきます。

13ページの薬理試験に入ります。ここはいかがでしょうか。濃度、投与経路の記載のない試験の削除とか修文をしてきたということですが、大野先生、ここはよろしいでしょうか。

○大野専門委員 お願いしたところは修文されてありますので、これで結構です。

○三森座長 事務局、この後の微生物学的影響に関するところに修文等がありますか。

○増田課長補佐 ここは特に修文等はしていません。微生物学的影響の考察につきまして、食品健康影響評価で加筆しておりますので、食品健康影響評価について議論していただくときに議論していただければと思います。

○三森座長 17ページに載っておりますね。そのときに嶋田先生から御意見を伺うことにさせていただきますまして、13～15ページの微生物学的影響についてはこのままということでございます。

事務局、「(7) その他」のトランスジェニックマウスを用いた試験の記載についてはよろしいのですね。

○増田課長補佐 ここは特に修文しておりません。

○三森座長 16ページの「ヒトにおける知見等について」はどうですか。

○増田課長補佐 ここでは外国での管理状況について、多少加筆しております。その状況を紹介しているということでございます。

○三森座長 これについては本調査会の専門委員からコメントはいただいていますか。

○増田課長補佐 特にいただいておりません。

○三森座長 そうですか。では、ここについては嶋田先生、今日、井上先生はお休みですが、御意見を聞いた方がよろしいですか。

○増田課長補佐 何かありましたら、よろしくお願ひしたいと思ひます。

○三森座長 16 ページの「ヒトにおける知見等について」に入っておりますが、先生方で何か、文章を変えた方がよいとか、わかりにくいとかいうところがありましたら、御意見をいただけませんか。

ないようでしたら、今までの議論を基に食品健康影響評価に入りたいと思います。まず事務局から説明をお願いします。

○増田課長補佐 まずは 16 ページですが「繁殖毒性／催奇形性試験について」でございます。繁殖毒性／催奇形性試験なのですが、現在の試験方法を満たしていませんが、奇形の発生はラットで明らかな母体毒性を示す用量でのみ認められておりまして、マウスやウサギでは認められなかったとしております。

以上でございます。

○三森座長 世代繁殖試験は行われていないということですが、催奇形性試験がマウス、ラット、ウサギで実施されているということですね。マウス、ウサギでは催奇形性は陰性、ラットでは母体毒性用量で選択的な催奇形性はないということですね。この部分の記述について、御質問、コメントをお願いしたいと思います。

繁殖毒性／催奇形性の御専門の先生方、何かございますか。

○寺本専門委員 私はこれで結構です。

○三森座長 ありがとうございます。江馬先生もよろしいですか。

○江馬専門委員 投与方法を入れておいた方がよいかもしれません。経口投与の実験ではないですね。

○三森座長 事務局、よろしいでしょうか。

○江馬専門委員 腹腔内投与でウサギが静脈内、それを入れておいた方がよいかと思えます。

○増田課長補佐 400 mg/kg 体重/ 日の前に、「腹腔内または静脈内で」という表現を入れればよろしいでしょうか。

○江馬専門委員 はい。

○三森座長 では、投与経路を記入していただくことにいたします。

事務局、次をお願いします。

○増田課長補佐 次は「遺伝毒性／発がん性について」でございます。

「遺伝毒性については、Ames、前進突然変異、姉妹染色体交換、染色体異常の各試験が報告されており、ヒト培養リンパ球の1試験で陽性の報告がされている。しかし、ガイドラインの」、ここは先ほど指摘がありましたので、上限値を超えるという形で直させ

ていただきます。「ガイドラインの上限値を超える 5 g/kg 体重の用量まで試験されたラットを用いた in vivo 小核試験で陰性であり、アンピシリンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられる」という形で修文しております。

その下ですが、黄色いところは、先ほど前段のラットの発がん性試験で書かれていた内容でございます。その後は以前と変わらない内容となっております。

以上です。

○三森座長 遺伝毒性と発がん性ですが、特に発がん性試験については米国 NTP で実施されたマウスとラットの報告があるということですね。マウスはよいのですが、ラットでは雄ラットで equivocal という結論が NTP で出ております。

遺伝毒性については、一部で陽性とする報告がありますが、試験手法に問題があるものや出典が確認できないもの、通常要求されるデータセットについては陰性ということになります。

ここで御議論いただくのは、雄ラットの発がん性について、単核細胞性白血病と褐色細胞腫が増加しているということについては、完全に否定することはできないが、より適切なエンドポイントを用いて管理されれば、食品の摂取を介して発がん性を示す可能性は実質的にはないという文言になっております。この辺のことについて、御確認をいただけたらと思います。

まず遺伝毒性の書きぶりはよろしいでしょうか。

○長尾専門委員 はい。よいと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、発がん性に入りますが、書きぶりですが、この辺の書きぶりについて、いかがでしょうか。

○小川専門委員 よろしいかと思えます。

○三森座長 ありがとうございます。

○吉田専門委員 今回の黄色い部分ではないのですが、黄色い部分の上に NTP の雄ラットの発がん性は equivocal であるとしたというのは、別に本調査会の評価の後に書いてもよいのではないかと思うのですが、そういうことでもないのですか。

equivocal だからというよりも、単核細胞性白血病が増えたことに関しては、この調査会ではこう思うということを書いた方がよいのではないかと思うのですが、どうなのでしょう。

○三森座長 既に NTP で評価を下しているということですので、それを先に述べた上で、

本調査会としてはどう考えるかという順序がよろしいかと思ひます。

○吉田専門委員 それならば、特にあえてということではございません。

○三森座長 はい。その書きぶりが発がん性を示す実質的な可能性はないという修文で、そのアンダーラインがキーになってくると思うのですが、このような形で、ヒトへの外挿性は極めて低いと本調査会が考えるという文言でよろしいかどうかをお願いしたいと思ひます。

病理担当の先生方には、この辺は既にお目とおしいただいておりますので、病理以外の毒性の専門の先生方からも御意見をいただけたらと思ひますが、いかがでしょうか。

津田先生あるいは鈴木先生。

○鈴木専門委員 病理の先生方が腫瘍に関する評価をこういう形でされるというのであれば、特にそれ以上の意見があるわけではありません。

○三森座長 ありがとうございます。そうしましたら、このような形でNTPのラットの発がん性試験では、equivocal という評価をされておりますが、本調査会としてはヒトへの外挿性はあったとしても極めて低いと評価したという形でさせていただきたいと思ひます。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。

では、次の項目の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 質問をよろしいでしょうか。ここの黄色の下線部の、本剤はカテコールアミンの関連の薬剤ではないので、あえてこの文章を記載する必要もないように思ひますという、その前の下線部の部分については残すということよろしいでしょうか。

○三森座長 というように皆さんはおっしゃっていると思ひます。

○増田課長補佐 わかりました。確認までにとということで、失礼いたしました。

○三森座長 その黄色の4行目の「カテコラミン」というのは、カテコールアミンでよろしいのですか。別のところには、カテコールアミンと出ていました。カテコールアミンでよろしいですか。

そうしましたら、次のヒトへの影響、微生物学的影響の内容をよろしくお願ひします。

○増田課長補佐 まず「ヒトにおける影響について」でございますが、この部分については前回からの修文はこの色字で書いた「ベンジルペニシリン」を加えただけです。

次に「微生物学的影響について」を追加しております。微生物学的ADIをJECFAの式に当てはめまして算出しますと、16.5~33 $\mu$ g/ヒト程度になるということで、下限値

が得られておりませんので、微生物学的A D Iの設定はできないとしております。

以上です。

○三森座長 微生物学的なA D Iの試算を追加したということですが、M I C<sub>50</sub>の下限値が得られていないということから、微生物学的A D Iを設定することはできなかったという内容でございます。ここにつきまして、御質問、コメントがありましたら、お願いしたいと思います。

○嶋田専門委員 1つ確認しておいていただきたいのですが、J E C F Aのコメントがございましたね。ベンジルペニシリンを含有した肉類の摂取で重篤なアレルギー反応は認められなかったものの、かゆみや局所的感覚が生じる場合があったと報告されているということなのですが、これは何例中何例という具体的な数字はなかったですか。こういう軽い反応が全例に見られたのですか。

○増田課長補佐 J E C F Aの評価書しか我々は見えておりません。その中では具体的な人数というものは書いておりませんので、もしその辺の情報として必要でしたら、その原文を取り寄せないとわからないのかなと思います。

○嶋田専門委員 そうですか。これはやはり知りたいですね。ペニシリンアレルギーというのは、これまで治療薬として使われなかった人でも起こる場合があります。それがやはり食べ物とか環境からの感作だということがよく言われているのです。だが、それは非常にコメント的な報告が多くて、実際にしっかりした数値で示した根拠は私もあまり読んだことがないものですから、このLindemayr先生がまとめたJ E C F Aのデータを見てみたいという感じがします。

○津田専門委員 私が言ってよいですか。事務局からいただいた資料の5ページ。

○三森座長 済みません、どの資料でしょうか。J E C F Aのものですか。

○津田専門委員 そうです。

○三森座長 これは今回の資料でしょうか。

○津田専門委員 事務局から送られましたね。

○三森座長 本日お配りしている資料にはないですか。

○増田課長補佐 今回お配りしている資料にはありません。

○津田専門委員 前回の資料にこうあります。「Lindemayr and co-workers challenged nine penicillin-allergic volunteers with 150g of raw pork meat (content: 0.024-0.04 ug/g) from an animal treated with procaine-benzylpenicilline. Two subjects reported itchy or local anesthetic sensations during the first 2 hours. However no

objective symptoms of allergy could be observed」という表現ですので、9人のうち2人。

○嶋田専門委員 それでは、ここは数値を入れておかれた方がよいかと思えます。

○三森座長 事務局、17ページの「ヒトにおける影響について」のベンジルペニシリンで感作したボランティアに9例中2例という文言を入れた方がよろしいということです。

○嶋田専門委員 これは非常に貴重な報告だと思えます。

○増田課長補佐 そのようにさせていただきます。

○三森座長 嶋田先生、その17ページの「微生物学的影響について」ですが、ここはいかがでしょうか。

○嶋田専門委員 結局これまでの抗菌薬というのは、大体このコメントに記載しておりますので、これでよろしいと思えます。

○三森座長 ありがとうございます。そうしますと事務局、これまでの議論を基に、エンドポイントの選択あるいはアンピシリンに係る評価をまとめるのは次回でよろしいでしょうか。

○増田課長補佐 次回以降にお願いしたいと思えます。また今日いただいた御意見も踏まえて修文しまして、もう一度御確認していただいた上でやりたいと思えます。

○三森座長 次回は、J E C F Aのベンジルペニシリンのヒトへの影響の値から数値化を実施するのか、あるいはしないのかという議論をすることになりますね。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 わかりました。ここまでの御質問、コメントなどありましたら、お願いいたしますが、よろしいでしょうか。

それでは、次の議題2「その他」になります。事務局から何かございますか。

○増田課長補佐 ポジティブリストに伴う優先評価物質がございますが、その中でタイロシンとオキシリニック酸について諮問が先日来ました。そのうちタイロシンにつきましては動物用医薬品専門調査会での審議となりますが、オキシリニック酸につきましては農業専門調査会が優先して審議するとされたところです。

資料5でございますが、タイロシンについての国内外の評価状況を簡単にまとめておりますので、これについて簡単に御説明いたします。

タイロシンは16員環のマクロライド系抗生物質ということで、作用機序は細菌細胞のリボソーム50Sと結合しまして、ペプチド結合を阻害するという静菌的に作用するものでございます。

タイロシンにつきましては、国内においては牛、豚の肺炎や鶏のマイコプラズマ症の治療を目的とした動物用医薬品及び飼料中の栄養成分の有効利用を目的としました豚の飼料添加物に使用されております。諸外国でも同様の目的で、欧米、アジア、アフリカなど全世界的に使用されているものでございます。

諸外国における評価状況が記載されておりますが、タイロシンにつきましては、J E C F AではA D Iが設定できないとされております。F D AではM R L、E M E Aでは6  $\mu$  g /kg 体重/ 日のA D IとM R Lがそれぞれ設定されているということでございます。

下の表1「A D Iの設定根拠の比較」ということで、E M E Aで評価されておまして、微生物学的影響を見て、6  $\mu$  g/kg 体重/ 日というのが出されているということです。一方、J E C F Aを見ますと、毒性学的データと微生物学的データが不足しているためA D Iが設定できなかったとされております。

それぞれが評価に供した試験につきましては、次のページ以降に記載されております。ざっと見たところ、亜急性毒性試験につきましては、皮下注射での試験ということ。慢性毒性試験につきましては、J E C F Aでは不十分な試験という形で見られているところがあります。

評価状況につきましては、一応そういう状況になっております。これについての具体的な審議につきましては、また追ってお諮りいたしますが、その前に何か御質問等がありましたら、お願いいたします。

○三森座長 ポジティブリストの評価において、優先評価物質とされたもののうちの第一弾だそうですね。その第一弾として、このタイロシンが諮問されてまいりまして、このタイロシンを当専門調査会において審議することだそうです。

それに先立ちまして、評価状況がどうなっているかという説明を事務局にさせていただきましたが、この件につきまして何か御質問などありましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。詳細な審議については追って相談されるということだそうです。

なければ事務局、その他は特にございますか。

○増田課長補佐 特にございませんが、本日はこれから非公開の会合に移ります。引き続きまして、新規承認に係る案件の御審議ということですが、資料の配付等がございますので、15時20分まで休憩ということですのでよろしいでしょうか。

○三森座長 それでは、本日引き続き非公開がございますので、15時20分にまた御参集願いたいと思います。どうもありがとうございました。