

食品安全委員会

動物用医薬品専門調査会確認評価部会

第1回会合議事録

1. 日時 平成19年2月28日(水) 14:00~17:08

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(ポジティブリスト制度関連)に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、渋谷専門委員、嶋田専門委員、鈴木専門委員、寺本専門委員、林専門委員
(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、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 パロモマイシン(アミノサイジン)毒性試験結果等一覧
- 資料2 パロモマイシンの食品健康影響評価について(案)
- 資料3 ラフォキサニド毒性試験結果等一覧
- 資料4 ラフォキサニドの食品健康影響評価について(案)
- 資料5 カナマイシン毒性試験結果等一覧
- 資料6 カナマイシンの食品健康影響評価について(案)
- 資料7 ドキシサイクリン毒性試験結果等一覧
- 資料8 ドキシサイクリンの食品健康影響評価について(案)
- 資料9 ベンジルペニシリンの食品健康影響評価について(案)
- 資料10 エチプロストン毒性試験結果等一覧

資料 11 エチプロストンの食品健康影響評価について（案）

資料 12 エチプロストントロメタミン有効成分とする牛の注射剤（プロスタベット C）及び豚の注射剤（プロスタベット S）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから、第 1 回「動物用医薬品専門調査会確認評価部会」を開催いたします。

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 1 回動物用医薬品専門調査会確認評価部会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思います。議題に入ります前に、事務局より議事、資料などの確認をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、議事に入らせていただきます。

本日の議事でございますが、動物用医薬品に係る食品健康影響評価の 1 点でございます。次に、資料の確認をさせていただきます。

まず、クリップでとめた資料で、議事次第がございます。

議事次第ですが「1. 日時及び場所」がございまして「平成 19 年 2 月 28 日（金）」とありますが、申し訳ありません。水曜日ということで訂正してください。

それから、座席表、委員名簿となっております。

資料が 1～12 ございます。クリップを外していただいて、横書きのものと縦書きのものとを比べながら見ていただきたいと思います。

まず、資料 1 「パロモマイシン（アミノシジン）毒性試験等結果一覧」。

資料 2 は縦書きの「パロモマイシンの食品健康影響評価について（案）」。

資料 3 は横書きの「ラフォキサニド毒性試験等結果一覧」。

資料 4 は縦書きの「ラフォキサニドの食品健康影響評価について（案）」。

資料 5 は横書きの「カナマイシン毒性試験等結果一覧」。

資料 6 は縦書きの「カナマイシンの食品健康影響評価について（案）」。

資料 7 は横書きの「ドキシサイクリン毒性試験等結果一覧」。

資料 8 は縦書きの「ドキシサイクリンの食品健康影響評価について（案）」。

資料 9 は縦書きになります。これは横書きの資料はございません。「ベンジルペニシリンの食品健康影響評価について（案）」。

資料 10 は横書きになります。「エチプロストン毒性試験等結果一覧」。

資料 11 は縦書きになります。「エチプロストンの食品健康影響評価について（案）」。

資料 12 は「エチプロストントロメタミンを有効成分とする牛の注射剤（プロスタベット C）及び豚の注射剤（プロスタベット S）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。

その他に、参考資料が机上にあります。

あと「パロモマイシン追加修正部分抜粋」というのを一番上になっている修正文資料があります。

資料については、以上です。不足等ございますか。

資料の確認は以上です。

○三森座長 それでは、議題（１）に入ります。「動物用医薬品に係る食品健康影響評価について」です。

まず、事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、今回、初めての確認評価部会となりますので、まず審議の流れを簡単に御説明いたします。

さきに食品安全委員会において定められた実施基準で、暫定基準が設定された物質の審議につきましては、評価を円滑に進めるために、優先物質を除きまして、国内外における過去の評価結果を活用しまして、必要に応じて、その後、出版された論文等も使用するとされております。確認評価部会につきましては、基本的に生データには戻らずに、これらの知見から評価することになります。

無論、生データが必要だという判断がされた場合には、この限りではなく、生データまでさかのぼる形になろうかと思えます。

今般、実際に評価に使用する資料でございますが、暫定基準値を設定する際に根拠とした国や国際機関の評価書、パロモマイシン、ラフォキサニド、カナマイシン、ドキシサイクリンにつきましては EMEA の評価書、ベンジンペニシリンについては JECFA の評価書、エチプロストンにつきましては EMEA の評価書、また国内承認のあるものについては承認時の概要という形になっております。

評価作業を効率よく進めるために、あらかじめ事務局で使用する海外評価書等に記載された毒性試験等の内容、評価のポイントと考えられます ADI の設定根拠や毒性の考察などの点を、毒性試験結果一覧にまとめてございます。

まず、ここまではよろしいでしょうか。

○三森座長 事務局から説明がありましたように、暫定基準が設定された物質については、過去の評価結果を活用していくという方針が食品安全委員会で決定されておりますので、ここではそれに従いまして、確認の評価を行うということです。

具体的な作業としましては、評価書に書かれた内容の確認と ADI の設定根拠の確認になるということです。

この方針や確認の仕方などにつきまして、御質問などがありましたらお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、具体的な案件の評価に入りたいと思います。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。

まず、資料1と2を御覧ください。パロモマイシンになります。

パロモマイシンにつきましては、毒性試験等の結果一覧を資料1に、食品健康影響評価の案を資料2にお示ししております。基本的に EMEA レポート 2000 年、2002 年を基に毒性に関する主な科学的知見を整理しております。

資料1は、パロモマイシンでございます。資料2の一番上にあるような構造をしております。

アミノグリコシド系抗生物質でございます。硫酸パロモマイシンとして通常使用されております。これはヒト用医薬品としても使用されているということです。

対象、用量・用法でございますが、牛、豚、ブロイラーの細菌感染症の治療に使われる。投与経路は非経口投与と混餌、飲水投与などがあるということでございます。

資料1の1ページ目の下から、毒性試験等のデータについてまとめております。

急性毒性試験ですが、経口では、ラットにおいて最小致死量は 10000mg/kg と、非常に高用量でございます。

一方で、筋肉内とか静脈内では、670 mg/kg とか 620 mg/kg ということで、かなり低くなっているということでございます。

毒性試験でございますが、亜急性毒性試験が行われております。皮下注射とか筋肉内注射で行われているような試験で、マウス、ラット、ウサギ、ネコを使った試験がございます。

この内容につきましては、評価書の資料2の3ページの18～22行目の間に記載しております。これらの動物においては、特に NOAEL、NOEL の設定はできなかったとしております。

資料1の2ページに移りますと、慢性、発がん性試験が実施されております。

イヌにおいては2年間の慢性毒性試験、ラットにおいては2年間の慢性発がん性併合試験を行っております。

イヌにつきましては、尿細管病変の増加が、中用量では 68mg/kg 体重/日 で起こっておりますが、3.4mg/kg 体重/日 では起こらなかったということで、NOEL が 3.4mg/kg 体重/日 とされております。

ラットの発がん性試験におきましては、最高用量の 1950mg/kg 体重でこのような影響が出ておりますが、3.9、7.8、78.5mg/kg 体重/日 では異常は見られず、NOEL は 78.5mg/kg 体重/日 とされております。

これらの試験結果については、資料2の3ページの25行目、あるいは31行目からに記載させていただいております。

繁殖毒性・催奇形性試験でございますが、これらについては、マウス、ラット、ウサギで実施されております。これも筋肉内、皮下注射で行われているもので、経口投与試験で行われているものはございません。

そういった中で、マウスの催奇形性試験で催奇形性は認められておりません。

ラットの皮下におけます発生毒性試験におきまして、発生毒性は認められずに、一般状態、聴覚機能の発達にも影響は見られなかった。聴覚より感受性の高い腎機能発達障害を起こす可能性については試験されていないということですが、聴覚機能の発達には影響は見られていないという結果が得られております。

この辺の試験結果につきましては、資料2の3～4ページに記載させていただいております。

繁殖毒性試験につきましては、修文が出ておりますので、修正部分抜粋を見ていただければと思います。

遺伝毒性試験がございまして、*in vitro* 試験、*in vivo* 試験、ともに陰性の結果であります。*in vitro* につきましては、Ames 遺伝子突然変異試験、*in vivo* につきましてはマウスの小核試験が行われておりまして、ともに陰性であります。

評価書におきましては、4ページの29行目から表を付けさせていただきまして、*in vitro* 試験、*in vivo* 試験で実施されたが、いずれも陰性であった。このことからパロモマイシンは遺伝毒性を示さないものと考えられるとしております。

ヒト腸内細菌への影響ということで、最も感受性が高かったのが、*E. coli* と *Lactobacilli* で、MIC₅₀ は 10 μg/mL でございました。これは、5ページの一番上に書かれております。

その他としましては、免疫毒性試験がなされております。家禽コレラワクチンを投与した鶏にパロモマイシンを2か月混餌投与した試験において免疫反応に影響は認められなかったということで、これについては5ページの6行目から記載させていただいております。そのほか、ADMEの試験としまして、評価書で行きますと1～2ページに書かれておりまして、1ページ下の牛の投与試験では、経口投与ということで行った試験においては、日齢が若いほど吸収率が高く、生後1時間の牛では24%が吸収され、30日齢の年齢のいった牛では1%という吸収率で年齢に応じて低くなっているということがございます。

2ページ8行目に行きますと、豚における投与試験が行われております。これでは1000、2000の濃度で投与した後、血清中濃度は1000mg/kg 体重の混餌投与では定量限界、1000mg/kg の飲水、2000mg/kg 体重混餌投与では定量限界をわずかに上回る程度でございます。13行目に鶏の投与試験がございます。それでもパロモマイシンはほとんど吸収されなかったとされております。

ウサギへの投与試験でございますが、経口投与においては48時間後血清中にパロモマイシンが検出されたものは1匹のみで、濃度は検出限界付近だったということがございます。残留試験が、牛、豚、鶏、ウサギ等を実施されております。

牛における残留試験では、脂肪では最終投与後15日は検出限界未満、腎臓、肝臓においては最終30日まで定量可能ということ。

豚の残留試験におきましては、腎臓においては、投与後7日に最高濃度となって、20日まで定量可能。脂肪では最終投与後15日で検出限界未満。

鶏の残留試験、ウサギでの残留試験が実施されております。

資料 2 の 5 ページに行きますと、ヒトにおける知見が説明されておりまして、まず 12 行目辺りですが、ヒト臨床において広く使用されている。生殖機能に対する毒性影響の報告はなかった。

22 行目辺りになりますが、報告されている毒性影響はまれなアレルギー、尿細管性腎症など、他のアミノグリコシド系を抗生物質と同様。

25 行目からは、ヒトボランティアの試験において、最低試験投与量の 12.5mg/kg 体重でも腸内細菌叢への影響が認められているという記載がございます。

もう一度、資料 1 の最初のページに戻っていただきたいと思います。

そういったことで、EMA におきましては、毒性学的 ADI は、NOEL3.4mg/kg 体重/日に SF 100 で ADI は 0.034mg/kg 体重/日。

微生物学的 ADI は、*E. coli* と *Lactobacilli* の MIC₅₀ が 10 μg/mL であったということで、CVMP の算出式、これは資料 2 の 6 ページの一番上にあります ADI (μg/kg 体重/日) = という式です。吸収率に関しては、95% 吸収されないということ。腸管内容物 150mg という形で計算しておりますが、これで 25 μg/kg 体重/日ということで、これが毒性学的 ADI より低いので、この値を ADI として採用しているということでございます。

ちなみに、6 ページの 11 行目から読ませていただきます。この CVMP の算出式に基づいて算出された微生物学的 ADI は、JECFA の保守的な計算式を用いた場合と同様の値になっていきます。JECFA もかつてはこういう計算式でした。

その後、150 という腸内容物のグラムを 150 から 220 に変えております。あと、今後の評価において汎用されるというのは、VICH のガイドラインに基づいてやるということが考えられるのですが、この VICH のガイドラインに基づく結果とは異なっていると考えるわけですが、新たに試算を行うに足る詳細な知見は得られていないということで、したがって、現時点において暫定基準の見直しに当たって提出された資料に基づいて、保守的な EMA と同様の値を採用していくことが適当であると考えられるという形で書かせていただいております。

そこで、また資料 1 に戻っていただきたいと思います。「ポイント」という形で真ん中にまとめてあります。

パロモマイシンを含むアミノグリコシド系抗菌性物質の標的臓器は内耳と腎臓。確かにここにはたまりやすいということ。

パロモマイシンは腸管からほとんど吸収されず、一般的に経口投与における毒性は低い。亜急性毒性、生殖毒性試験につきましては、皮下あるいは筋肉内注射が実施されているが、亜急性で腎毒性が得られているために NOAEL が得られていない。

長期毒性につきましては、ラット、イヌで 2 年間の経口投与試験が実施されておりまして、腎毒性を含め、NOAEL がイヌで得られているということで、毒性学的 ADI はこれに基づいて設定されている。

聴覚毒性につきましては、皮下投与で実施された生殖毒性試験の新生児を含め、特に毒性を認めた報告はない。

微生物学的影響につきましては、CVMP方式により ADI は $25 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定されておりまして、最終的にはこちらを設定されているということです。

こういったことからしますと、2年間の経口投与試験では、イヌ、ラットともに NOAEL が得られていることから、毒性学的な ADI はこの知見に基づいて設定しているということの妥当性。

微生物学的 ADI につきましては、CVMP式を用いているということについての妥当性。これにつきましては、評価書から読み取れるデータでは、他の手法による計算を試みていませんので、現時点でこの値を採用することについて、安全性上問題はないかという点がポイントかと思われまます。

ちなみに、先ほども若干説明しましたが、旧 JECFA の式と同様でございまして、値としては VICH よりも保守的な値になるのではないかということは推測されております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。評価書（案）の内容ですが、EMA の評価書に沿った形になっていると思います。

まず、吸収、分布、排泄、代謝についてですが、本日御欠席の平塚先生から、何かコメントございました。

○増田課長補佐 特にございません。

○三森座長 そうしましたら、それ以外の毒性の内容ですが、特に問題となりそうな点がありましたら、御指摘をいただききたいのですが、何かございますか。

どうぞ。

○嶋田専門委員 これは表現の問題でちょっとお聞きしたいのですが、資料 1 のポイントの第 1 行目なのですが「アミノグリコシド系抗菌性物質の標的臓器は」となっているのですが、これは毒性という言葉を入れておいた方がよろしいのではないのでしょうか。

○三森座長 そうですね。「毒性の標的臓器」ですね。

○嶋田専門委員 それから、もう一つですが、資料 2 の 5 ページの 25～26 行目です。ヒトボランティアの試験においてはということですが、これは経口投与ですね。それを記載しておきませんと、 $300\text{mg}/\text{L}$ という高濃度の説明がつかないので、やはりヒトボランティアの経口投与試験においてはと表現しておいていただきたいと思います。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 そのほか、何かございますか。

催奇形性の修文抜粋がございまして、寺本先生、何かございますか。

○寺本専門委員 EMA の評価書を基にやっているものですから、よくわかりにくい部分が出

てきているので、なるべく読みやすい形にと思いました。それ以上のことはありません。

○三森座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。資料2の5ページの「3. 食品健康影響評価について」で、ADI 設定に入ります。EMA の評価の仕方です。NOAEL は2年間のイヌの慢性毒性試験から採用しているということです。

SF100 で、ADI は 0.034 ということです。一方、微生物学的 ADI が CVMP の算出式で 0.025mg/kg と毒性学的 ADI に比べ低くなったため、こちらを ADI としたということですが、よろしいでしょうか。

問題なければ、EMA のこの評価を本調査会としても了承するということになりますが、よろしいでしょうか。

詳細なデータがありませんが、保守的にこれを採用しておく方が妥当ではないかということですね。そのような形でよろしければ、事務局何かありますか。

○増田課長補佐 特にございません。

○三森座長 そうでしたら、まとめさせていただきたいと思います。

幾つかの修文点がありましたが、パロモマイシンの食品健康影響評価については、本専門調査会において審議を行った結果、パロモマイシンの食品健康影響評価については、ADI として 0.025mg/kg 体重/ 日を採用することが適当であると考えられる。そういうことで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基づきまして、私が事務局の協力を得ながら、資料2を基にいたしまして報告書を作成し、とりまとめたいと思いますので、事務局よろしく願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。

その前に、1つだけ聞いてよろしいでしょうか。

資料2の5ページの33行目なのですが、今回、NOEL ということで 3.4mg/kg 体重/ 日。これは EMA の評価書が NOEL という形で書いたもので、このまま NOEL としたのですが、これは NOAEL という形にしてよろしいのかどうか。その辺をお聞かせください。

○三森座長 尿細管病変、白内障ですので、不可逆性の変化ですから、勿論 NOAEL となると思います。

○増田課長補佐 この部分は、NOAEL という表現にしても差し支えないということではよろしいでしょうか。

○三森座長 よろしいでしょうか。

○渋谷専門委員 よろしいと思います。

○三森座長 では、その5ページの33行目の「NOEL」は「NOAEL」にします。ありがとうございます

ございました。

○増田課長補佐 わかりました。本日、意見をいただきました内容につきまして、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、各委員の先生方に御確認をお願いしたいと思います。その際はよろしくお願いいたします。

評価書につきましては、専門調査会に報告後、委員会に報告しまして、意見・情報の募集の手続きをいたします。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。

○三森座長 それでは、次の資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、次は、資料3と4になります。

資料3が「ラフォキサニド毒性試験等結果一覧」。

資料4が、その評価書（案）という形になっております。

ラフォキサニドの毒性評価につきましては、EMA レポートの1999、2000年を基に毒性に関する主な科学的知見を整理しております。

資料3、ラフォキサニドは、ハロゲン化サリチルアニリドということです。構造につきましては、資料4の1ページに書いております。

「対象、用法・用量」でございますが、牛、羊、ヤギ、馬の駆虫剤として使用され、5～15mg/kg を経口投与するのが一般的とされております。

毒性試験データでございます。

まず、急性毒性試験ですが、LD₅₀ マウス（経口）で232 mg/kg 体重、ラット（経口）で2000 mg/kg 体重以上ということでございます。この辺の評価書への記載につきましては、資料4の3ページ15行目から記載しております。

亜急性毒性試験でございますが、ラット13週間の経口投与試験、イヌの経口投与試験、イヌの13週間経口投与試験などの試験が行われております。

ラットの13週間の経口投与試験につきましては、全用量で、このように肝臓、甲状腺副腎の相対重量の高値、小葉中心性肝細胞の拡張などが雄で見られておまして、NOAEL は設定できずとされております。

イヌの経口100mg/kg 体重を3～11回投与した試験におきましては、このように赤道部白内障、乳頭浮腫、視神経、神経交叉、大脳白質、脊髄白質の空胞化といった影響が見られているということでございます。

イヌの13週間経口投与試験、0、0.05、0.4、2.5mg/kg 体重/日での試験でございますが、これにおきましては、2.5mg/kg 体重を投与した群では、体重の増加減少、視神経や中枢神経の空胞化などが出てきております。

こういった変化が2.5mg/kg 体重で出ていて、0.05と0.4mg/kg 体重では出ていないということで、NOELは0.4mg/kg 体重/日という形で評価されております。

その記載については、3 ページにラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験、29 行目にイヌを用いた亜急性毒性試験、ここには書いていないのですが、4 ページに牛、羊過剰投与試験というものが実施されております。牛、羊の過剰投与試験におきましては、大脳皮質の海綿状病変とか、視神経の脱髄などの症状が見られているということでございます。

ここも NOEL が 0.4 という形になって、これも NOAEL なのかどうかを後でまた確認したいと思います。

資料 3 の 2 ページ、慢性毒性試験は実施されておられません。

発がん性試験も実施されておられません。

繁殖毒性試験は、まず世代繁殖試験として、ラットの 2 世代の試験が実施されておられて、これでは 3 mg/kg 体重/ 日で水晶体核混濁及び瞳孔膜遺残といった検眼鏡病変が見られたということで、NOAEL は 0.75mg/kg 体重/ 日とされております。

ただ、NOAEL の 1 つ上に斜線で書かれているのですが「授乳期の児動物の死亡数が増加した」というところがございまして、これが用量無記載となっております、この辺はよくわからない。

ただ、NOEL は 0.75mg/kg 体重/ 日とされております。

催奇形性試験でございまして、30mg/kg 体重/ 日で、母動物の体重増加量、平均同腹児体重の減少などが見られておられて、5 ~ 12mg/kg 体重ではそれが見られていないということで、NOEL は 12mg/kg 体重/ 日とされております。

ウサギの経口投与は、妊娠 6 ~ 18 日に投与しております。2 mg/kg 体重/ 日で平均体重増加量の減少が認められておりますが、0.5mg/kg 体重/ 日では何も認められないということで、NOEL 0.5mg/kg 体重/ 日とされております。

この辺につきましては、4 ページの 13 行目以降に書いておられて、その後、修文が来ております。修文抜粋の 2 ページ目に「ラフォキサニド追加修正部分抜粋」というのがございまして、そこに記載させていただいております。

遺伝毒性試験が Ames 試験、CHO 遺伝子突然変異試験、マウスリンフォーマ試験は陰性です。

ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で陽性が見られている。

CHO 染色体異常試験でまた陽性が見られているということですが、*in vivo* の小核試験で陰性ということでございます。それと、ラット肝を使った UDS でも陰性ということでございます。

ここにつきましては、4 ページの 37 行目から遺伝毒性試験の結果を記載させていただいております、*in vitro* の試験が 5 ページにかけてあります。

5 ページの 5 行目から *in vivo* の試験を表に記させていただいております。

8 行目からになります、これらの結果から、ラフォキサニド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しております。

局所刺激試験、免疫毒性試験としまして、5 ページの 31 行目の「(7) その他」に局所刺

激性試験、免疫毒性試験の題が書いてありまして、6 ページにウサギの皮膚刺激性試験、眼刺激性試験が書かれております。

ウサギの眼におきまして、一時的でわずかな結膜刺激が見られた。皮膚刺激性は異常なしということでございます。

モルモットに遅延型接触アレルギーを起こさなかったということも記載されております。その他としまして、評価書の1 ページに戻ります。ADME 試験ということで、ラットにおける投与試験、牛、羊について吸収・排泄の試験が実施されております。

牛における残留試験ということで、単回経口投与した試験で、30 日後におきましては、全組織で定量限界になったという試験もございます。

羊における残留試験など、こういった残留試験が実施されております。

5 ページになりますが、薬理試験としまして、一般症状及び行動、中枢神経系への作用、消化器系への作用の確認をしております。

平滑筋への作用、呼吸循環器系の作用、血管系への作用といった薬理試験を実施しているということでございます。

そうした中で、また資料3の ADI 設定に移らせていただきます。

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、イヌの13 週間亜急性毒性試験による視神経、中枢神経の空胞化ということございまして、毒性学的 ADI は、NOEL0.4mg/kg 体重/ 日。

毒性が深刻ということで、4 週間の回復期間でもこういった視神経、中枢神経の空胞化が回復しなかったことから、SF200 ということで、ADI 0.002mg/kg 体重/ 日ということで、EMA の評価はなされております。

動物用医薬品専門調査会の評価におきましては、6 ページに書くことになろうかと思いません。この辺の不確実係数のとり方とか、その辺は議論していただいてもよいのかなと考えております。

ポイントなのですが、慢性毒性試験／発がん性試験が実施されていない。遺伝毒性がないため、ADI 設定可能と判断している。

ラットの2 世代繁殖毒性試験で授乳期の児動物に死亡数の増加が認められていると記載されているが、これは用量未記載で状況がよくわからない。一応、NOEL は0.75mg/kg になっている。

毒性学的 ADI について、13 週間の亜急性毒性試験の NOAEL から設定しているにもかかわらず、SF は200 となっております。

慢性毒性／発がん性試験がない。その中で毒性学的 ADI は、亜急性毒性の NOAEL から導かれているのに安全係数が200 ということです。繁殖毒性試験の EMA の記述もわかりにくいところがありましたので、そこも挙げておりますが、NOEL の0.75 は明記されております。その辺の記載についてどうなのかということがポイントになろうかと思えます。 以上でご

ざいます。

○三森座長 ありがとうございます。

評価書（案）ですが、毒性試験の内容について、特段問題があるところなどございましたでしょうか。ございましたら、御指摘をお願いいたします。

どうぞ。

○林専門委員 内容的には特に申し上げることはないのですが、資料3の取扱いはどのようなのですか。

こちらの評価書がありますね。資料3も、何か公式的な文書なのか、あくまで作業用の内輪のメモなのか。その辺によって、少し書き方を注意しないといけないと思います。

今の場合でも、*in vitro*で染色体異常などが認められているのですが、遺伝毒性がないためADI 設定可能と判断しているとか、そういう表現があるので、もしこの文書が外に出て行くようなものであるのであれば、その辺の書き方はもう少し気をつける必要はあるかと思えます。

今の場合、これはあくまで *in vitro* では認められるが、それが *in vivo* で発現することはまず考えられないというニュアンスでの話だと思うので、その辺の書き方に気をつけないといけない。あくまでも内部的なメモということであれば、それはこのままでもよいのかと思えます。

あともう一つは、この評価書の中にテーブルがあるのですが、先ほどの剤は、用量が全くわからないということで、用量が斜線になっていたと思いますが、今回のものについては、用量がわかっているものもある。要するに、資料3には用量がきちんと書いてあるのですが、こちらの資料4の評価書には書いていないことがある。わかる範囲でよいと思いますので、せっかく用量の欄があるのですから、それを入れておいていただくとよいかと思えます。

○増田課長補佐 まず、資料3の取扱いなのですが、基本的には最終的な結論として出るのは、評価書です。ここの作業の中で、皆さんが作業しやすいようにこれをつくりました。

ただ、これもこの場で資料として使っているものですが、一応公開の資料になっているということでもあります。

そういった面からすると、その辺のちゃんとした内容で公開することも大事なのかなという感じがいたします。

○林専門委員 ついでによろしいですか。

資料1と3、まだ2つしかやっていないのですが、見せていただいて、事務局でこれをつくられるのは結構大変ではないかと思うのですが、評価書にほとんど同じことが書かれていて、ある意味では重複しているので、その辺は資料作成の簡素化ということも考えて、評価書プラスこのポイントの辺だけを評価書にまず書いておいて、それを後で消してしまうという形でもよいのかなと感じました。

○増田課長補佐 確かにこうやって見ると、同じことが書いてあったりします。今回、初め

てだったのでどうしたらよいかというのがあったものですから、とりあえずわかりやすいようにしようという形でこうやってつくらせていただきました。その辺はやはり効率的にやっ
ていかないと、こちらも追いつかないところがありますので、その辺は皆さんの意見を聞き
ながら、今後とも進めたいと思いますので、よろしくをお願いします。

○三森座長 根本は評価書ですので、評価書に書いてあればよいと思います。

資料3は、あくまでも評価を進めていく上のワーキングシートという形にとられた方がよ
いのではないのでしょうか。

したがって、林先生がおっしゃったように、一番大事なのは赤字で書いてあるポイントで
すね。ほかは、すべて評価書に書いてあるわけですので、評価書で代用するような形にして、
なるべく資料3の試験等結果一覧というのは、かなり簡素化されたらどうでしょうか。

表現が違ってきたら、また、これが表に出るとなると、今の「遺伝毒性がない」という言
葉をきちんと書かなければいけないわけですね。*in vitro*ではあるわけですので、生体にと
って特段といういつもの文章がございしますが、そのような記載ならばよいと思うのですが、
かなりそれは気をつけた方がよいと思います。

○増田課長補佐 わかりました。その辺も皆さんの意見を反映しながら、次回審議するとき
には、もう少し違う形で出せるようにしようと思います。

それと用量ですが、書けるところは表の中に入れておいた方がよいと思いますので、その
辺はきちんと表の中に入れるようにしたいと思います。

○林専門委員 お願いします。

○三森座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○鈴木専門委員 細かいことですが、評価書（案）3ページ「（3）亜急性毒性試験」のラ
ット13週の25行目辺りです。雌で小葉中心性肝細胞の腫大、甲状腺ろ胞上皮の肥大という
言葉が出ています。病理では、enlargementを腫大と訳すわけですね。

○三森座長 原著はどうなっていましたか。hypertrophyとenlargementに分けていまし
たか。

○鈴木専門委員 肝臓がenlargementで、甲状腺がhypertrophyです。同じだろうと思いま
すが。

○三森座長 同じですね。

いかがですか。

○渋谷専門委員 肥大でよろしいかと思えます。

○三森座長 では、肥大に統一しましょう。

○鈴木専門委員 今度は、繁殖毒性はちょっと悩ましくて、寺本先生が直してくれたので
すが、まさしくEMEAの話をそのまま訳されたので、このとおりなのですが。最初の体重減少で
したか、死亡率でしたか。

○寺本専門委員 死亡率です。

○鈴木専門委員 死亡率がどのような用量かわからないのですが、最後の「本試験におけるNOELは0.75mg/kg 体重/日であった」というところで、この用量にはこういった死亡率の有意な減少はなかったと読んでよろしいのでしょうか。

○寺本専門委員 少なくともそれはよいと思います。

○鈴木専門委員 ということであれば、事務局が言っているような用量の問題については消えるものと解釈してよいのではないかと思います。

とりあえずは、その2点です。

○三森座長 ありがとうございます。

事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 ここの授乳期の児動物の死亡数が増加したというところは、削除してもよろしいということですか。

○鈴木専門委員 削除しなくてもよいのではないですか。解釈として、一番低い用量では、0.75mg/kgではなかったと解釈できるということで、しょうがないですね。外国でそう書いてしまっているんで、わかりにくいですが。

○寺本専門委員 書き方として、数字が書いてありますね。F0で48%、F1で62%と書かれていますが、これは2世代繁殖を実施しているのも、もしトップドーズ以外で増加したということであれば、一つずつの数字ではなくて、F0で何%と何%と複数でくるはずなので、そういう意味では、恐らくトップドーズでの変化だろうと思います。ただ、確証はありません。

ただ、鈴木先生が言われたように、少なくとも一番下の0.75ではこのような変化は起きていないと解釈してよろしいかと思います。

○三森座長 よろしいですか。

○増田課長補佐 わかりました。そのように解釈します。

○三森座長 そのほかございますか。

どうぞ。

○嶋田専門委員 鈴木先生が指摘されて気になったのですが、甲状腺ろ胞上皮の肥大と書いてありますね。これはろ胞の拡大とは違うのですか。上皮の肥大というのは、あまり難しくわからないのです。

○渋谷専門委員 上皮細胞の肥大で構わないと思います。

多分、肝細胞肥大に伴って肝臓の酵素誘導から甲状腺ホルモンの代謝が促進したことによって、いわゆる甲状腺機能低下症に陥った状態で間違いないと思います。

○嶋田専門委員 よく顕微鏡で見ると、ろ胞拡大がみられますが。

○渋谷専門委員 ろ胞はむしろ小さくなります。上皮の丈だけが高くなると思います。

○嶋田専門委員 わかりました。

○三森座長 嶋田先生のおっしゃっているのは、コロイドゴイターですね。コロイドがいつ

ばいなった場合で、これは上皮が肥厚していると思います。コロイドが少なくなっている方の変化だと思います。

○嶋田専門委員 わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。

○渋谷専門委員 追加で、私が修正したところで恐縮なのですが、3ページのイヌを用いた亜急性毒性試験の31行目なのですが、赤字で「神経交叉」と書いてあるのですが、それは「視神経交差」です。訂正いただきたいと思います。

○三森座長 よろしいですか。

どうぞ。

○寺本専門委員 4ページでラットを用いた催奇形性試験で、27行で修正をしていただいています。これで構いませんが、一番右に、骨格異常等の弱い骨格奇形が認められたとされているのですが、これは minor skeletal abnormalities ということで、催奇形性ととられるおそれがあるので、これは骨格異常の表現の方がよろしいかと思います。

○三森座長 適切ですね。事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。毒性試験からのデータでコメントをいただきましたが、吸収、分布、排泄、代謝、薬理も含めて、平塚先生から何かコメントございますか。

○増田課長補佐 特にございませぬ。

○三森座長 わかりました。

それでは、食品健康影響評価に入りたいと思います。評価書（案）の6ページ、5行目からです。

先ほど、事務局からポイントとして紹介がありましたが、毒性学的な ADI として、イヌの亜急性毒性試験の NOAEL 0.4mg/kg に安全係数 200 をかけまして、0.002mg/kg 体重/日と最終的に評価しているのですが、問題点としましては、発がん性試験はないわけですね。勿論、慢性毒性試験もないわけであって、*in vivo* で問題となるような遺伝毒性はないということから、ADI 設定は可能だという方針になっていると思います。亜急性毒性試験の知見から設定することに対して、EMA の評価では追加の安全係数を 2 しかかけていません。この 2 で十分かということです。

この点について、本調査会の確認評価部会で御議論いただきたいと思います。神経毒性もあります。通常、慢性毒性試験以上がなければ、追加で 10 倍かけますので、1000 分の 1 ということになります。そういう評価もできるわけですが、この辺について御議論をお願いしたいと思います。どなたかいらっしゃいませんか。

○林専門委員 専門外なのですが、今後、やはりこういう長期毒性のデータのないものはたくさん出てくると思います。したがって、そういうときのためにも、何か 1 つルールをつくっておいた方がよいのではないかと思います。

したがって、28日まで実施して、それより長期のものが無いような場合には、SFを2にするのか4にするのか10にするのかは、御専門の方の意見をお聞きしたいところなのですが、そういうルールだとか、神経毒性が見られた場合にはどうか、大まかでもよいと思うのですが、ある程度公平な評価ができるような決め事をしておいた方がよい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。御指摘のとおりですね。

これから、確認評価部会では、今までのようなフルデータパッケージでの評価ができないものも出てくるわけでありまして、既に公の評価団体、例えば EMEA とか FDA、JECFA などでも評価したものの科学的な正当性をこの調査会で審議するわけですので、今回のような場合は、EMEA は2をかけているだけで安全性の担保をしているわけですが、本調査会としては、決め事というのでしょうか、13週ですから3か月までの亜急性毒性試験はあるが、そこから先の試験がない。1年間とか2年間の発がん性試験がない場合に、遺伝毒性が陰性だということが前提条件になりますが、そのような場合には、原則 ADI 設定をいたしますが、13週までのデータしかなかった場合には、安全係数をどのぐらいかけるかということですね。2から、2、3、5、10になると思いますが、この辺は簡単には決めることができません。

この剤は、中枢神経障害が起こっていますね。これはかなり気をつけなければいけないので、安全係数プラスアルファということになると思いますが、いかがいたしましょうか。

事務局に伺いますが、EMEAでのADI設定に比べて、本調査会において安全係数1000で除した場合ですが、何か問題が起こりますか。残留基準値を設定する厚生労働省でMRLの基準値がかなり変わってくるということになりますか。

○増田課長補佐 それは、実際に暴露評価を厚生労働省がやりますので、そこははっきりとは言いかねるところはあります。

最終的には、やはりADIをつくるに当たって、安全性が保てるのかどうかというところで御判断していただければよいと思います。

○鈴木専門委員 その前に気がついたところがあって、イヌを用いた亜急性毒性試験の評価書の3ページの34行目以下です。特に35行目に「また試験後、対照群及び48mg/kg投与群には4週間の回復期間が設けられた」と記載されていますが、その前を見ると、投与量は0、0.05、0.4、2.5とあって、48は出てきません。

原文に当たると、別にもう一つ、0、12、24、48で実施した実験があります。その48については回復試験が行われているというのがあります。原文10ページの左側に5.があると思いますが、その最初のパラグラフにそういう話があります。

これは、実はちょっと別のことを考えていて、えっと思っで見つけてしまったのですが、別の話に移ります。今の記載は、単純な多分写しミスというか、したがってこれは変えないといけなるところになるとは思います。

○三森座長 試験が2つ実施されているということですね。

○鈴木専門委員　そうです。

○三森座長　それは記載法を変えればよいとなります。

○鈴木専門委員　イヌの話ではないのでしょうか。間違えたのですかね。

○三森座長　ラットの13週は今の用量ですよ。ラットではないですか。

○鈴木専門委員　そうすると、イヌはどこになるのでしょうか。私が読み間違えたのかな。

○三森座長　ラットは、もう一つ上の21行目からです。ここには0、12、24、48がありません。

○鈴木専門委員　ごめんなさい。一番下がイヌですね。

○三森座長　はい。

○鈴木専門委員　そうすると、上は100 mgのものがあって、その次の話ですね。したがって、11ページの最初の行からですが、これには48mgというのはない。48mgが出てくるのはラットの試験しかない。

間違えたので、もう一度説明しますと、原文10ページ5に亜急性の話がまとまっているのですが、最初の部分がラットの話で、それが先ほどお話した、肝細胞のenlargementとthyroid follicular epithelial hypertrophyの話が書かれているもので、それについては48mg/kgで回復試験を実施しています。

その次のパラグラフが、イヌの実験になっていて、用量は2つあって、100 mgの実験が最初にあって、11ページに、0、0.05、0.4、2.5mg/kgで行われた試験が書かれているのですが、これについて、回復試験は行われていません。回復試験が行われているのは、ラットの13週の試験ですね。

○三森座長　11ページの1行目に、13週のイヌの試験では、followed byと書いていますから、続けてハイドーズとコントロールで、4週間の回復試験をしていますね。

○鈴木専門委員　したがって、用量が違います。0と2.5ですね。

○三森座長　わかりました。事務局、評価書の3ページの35行目です。そこに対照群及び48mg/kgと書いてありますが、この48が間違いです。2.5 mgです。2.5mg/kg群ということですね。

○鈴木専門委員　それで、疑問に思った話に移らせてもらってよろしいでしょうか。

ラットとイヌで随分感受性が違うように見えるではないですか。イヌの感受性の方が高い。

○三森座長　そうですね。

○鈴木専門委員　それについて、どのように見たらよいのかなと思って、代謝の実験がどうなっているかと思ったら、イヌの実験はないのです。想像が付けにくいのですが、この化学構造からした場合に、イヌの感受性の方が高いという話ができるのかなと思います。

○三森座長　2.5mg/kgでも神経障害性の変化が起こっているようですので、その下の用量の0.4がNOELということですね。

したがって、非常に安全マージンとしては危ないこととなりますね。その分、SFを高くか

けなければならないということでしょうか。

○鈴木専門委員 そうなるのか、逆にイヌが特殊なのか。

○三森座長 それがわからないので、安全サイドに立ちますから、イヌの感受性の高いことを考慮した上で、代謝のデータがありませんから、人間にもそのようなことが起こり得るという判断をせざるを得ないのではないのでしょうか。

○鈴木専門委員 通常は、そういう場合は特にイヌの感受性が高いことを考慮した場合、イヌで感受性が高いところの NOAEL が設定されているのだから、そのことがもしヒトで起こったとしても、それで担保されているので、普通は種差 10 倍でよいとはならない。

逆に安全の側に立って、更に人間ではもっと低いかもしれないということで、追加で 10 倍かける。

○三森座長 この場合は、亜急性ですので、慢性毒性のデータがありませんので、蓄積性があるかどうかはわからないわけです。発がん性の試験もありませんからね。

したがって、EMEA が種差、個体差の 100 倍に更に 2 をかけて 200 というのは少ないと思います。

○鈴木専門委員 感受性が高いということからすると、2 ではちょっと足りないだろうということですか。

○三森座長 はい。では、幾つがよいのか。一気に 10 を持っていってもよいのですが、こちらの調査会で ADI が EMEA よりも、EMEA は ADI は幾つですか。0.002 ですか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 したがって、SF を 1000 にすると、4 μ g/kg になりますが、これは既に残留基準値の暫定は出ているわけでしょう。

○増田課長補佐 暫定は出ております。

○三森座長 それで大丈夫なのですか。

○増田課長補佐 大丈夫かどうかは、あまりちょっと言いづらいのです。

○三森座長 というのは、外国では EMEA では少なくとも、0.002mg/kg が ADI 設定されていて、これに準拠して残留基準値を設けていると思います。

向こうでは、残留基準値未満であれば、問題なく畜産物として輸出しているわけではないですか。日本が 0.0004mg/kg の ADI にした場合は、非関税障壁になりますね。残留基準値が同じであればよいのですが、残留基準値が下がってしまった場合は水際で止められてしまうということになりますが、その辺はよろしいのでしょうか。当調査会として考えなくてよろしいのですね。

○増田課長補佐 そこは、やはりここは管理とは別な立場で考えるところがあると思いますので、この調査会としては意識しないでやっても構わないと思います。

○三森座長 わかりました。

どうぞ。

○林専門委員 先ほども、何か決め事をした方がよいとは言ったのですが、その決め事の1つとして、実際に基のデータを見て評価したこの EMEA の SF を尊重するのも1つの考え方ではあると思います。

したがって、我々は直接データを見ていなくて、2次資料だけでここでその SF を動かすというのも、なくはないと思うのですが、実際に生データを見て評価された人たちのその評価を採用するというのを、私は recommend したいと思います。

○三森座長 事務局、お伺いいたしますが、EMEA で評価した資料は入手できますか。

○増田課長補佐 お配りしている EMEA の評価書だけです。

○三森座長 林先生のおっしゃることはよくわかるのですが、この評価書を見た上での SF を幾つにするかというのが、確かにちょっと難しいところもありますね。それなりのデータを見た上で、やはり 200 は少な過ぎるのではないかという結論に行くのではないかと思います。その前の EMEA の評価書文だけでは、そこまで SF を例えば 500 とか 1000 にするという議論は難しいのではないかと思います。

どうぞ。

○林専門委員 この安全委員会で出されている実施手順の中に、原則としてですが、原データには戻らないということがたしか書いてあったと思います。

したがって、我々のこの確認評価部会においては、今の場合がひょっとしたらよほどのときかもわからないのですが、何かよほどのことがない限り、公的な機関で評価されておれば、それを基本的に尊重していく方向を考えておかないと、今後だんだん難しくなってくるのではないかと思います。

○鈴木専門委員 その話とは別に、MRL との関連を見たいと思います。

この EMEA の評価書の 14 ページに、牛と羊の MRL が載っています。それで見ると、牛の場合、筋肉で $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ となっていて、これはフードファクターがかかるから比較的高いのだろうと思いますが、それを残留試験と比べると、残留試験ではほとんどは検出限界以下という話になっていまして、仮にこの $30 \mu\text{g}$ の話が、先ほどの話だと、簡単に考えると、もし 10 倍という SF をとるとこれの 5 分の 1 になるわけです。

そうすると、それで 6 とかいう話だと、羊はもう問題なくあれなので、仮に 10 倍をとったとしても、それでも実用上はおそらく問題はなからうという話が一応あって、林先生の言われる、ほかで見たデータを尊重してもよいのではないかという議論につながっていくのです。

○三森座長 いかがいたしましょう。

○増田課長補佐 ポジティブリストなので、これは国内に申請者がいるわけではないので、追加の資料が取れるかどうかはわからないのですが、とりあえずそこについては、厚生労働省に確認をとる。とった上で、またもう一度皆さんに相談する。

まず、とれるかとれないか。そこを見た上でまた御相談するというところでよろしいでしょうか。とれるかとれないかというところが、まずわからないものですから、ちょっと何とも

言えないです。

○三森座長 もしとれなかった場合はどうなるのですか。

○鈴木専門委員 今の議論に戻るしかないですね。

○林専門委員 とれない方が多いのではないですか。

○三森座長 本調査会の議論からいくと、EMEAの200というSFについては、もう少し考えた方がよろしいのではないのでしょうかというのが根底にあるわけです。

しかし、公で認められているものであって、文書的にはもう限局されたものしかないわけであって、そこから先に踏み込むことができない状態で評価をどうするかということです。

今回、始めて第1回目の確認部会ですので、これを何か取り決めをしないと、次回またここで評価して審議したところで持ち越しということになってしまうと思います。

あとは、MRLとの関連があります。

EMEAでは、既にこの残留基準値で行政をしているわけですので、そういった肉に入った形で日本に輸入されてきているのではないのでしょうか。そこで本調査会がADIを更に低いものにして厚生労働省に出した場合、国民栄養調査との絡みから、1日暴露量の摂取量の計算をしたいと思います。それで、どうしてもEMEAで出している残留基準値よりも小さい値になった場合は、いろいろと問題点が起こってくるのではないかと思います。

そういうことは一切考えなくて評価してよいのか、その辺もわかりません。

○増田課長補佐 管理手法を見ながらやるというのは、ここができる以前は、厚生労働省でADIとMRLと両方やっていたわけですが、そうやって管理措置を見ながらやると、結局評価がぐらつくというところがあるので、そこは独立させましょうということでここができたということでありますので、その管理云々というところに関して、あまり意識しないで、実際の安全性を担保するにはどのぐらい必要なかというところを見ながら評価していただければよいのではないかと思います。

○三森座長 一度、資料を入手することができるか否かということ、厚生労働省に聞いていただくという形で持ち越してよろしいですか。

その上で審議を再度するという形にさせていただいて、あることを望んでいきたいと思います。

○増田課長補佐 まず、厚労省から資料が出るか出ないかを確認して、その後、事務局内もいろいろどうするか検討して、座長とも相談しながら対応を考えたいと思っております。

○三森座長 どうぞ。

○鈴木専門委員 MRLに関する問題というのは、農薬専門調査会でもかなり議論になったし、實際上、審議が遅れる原因になった、ある意味での軽い対立をこの専門調査会と厚生労働省との間で生じたという経過があるのです。

その辺りを、國枝課長、簡単に説明していただいた方がよいのではないのでしょうか。増田さんの説明だと、ちょっとまずいことが起こってきて、また問題になりそうな気がするのです。

○國枝評価課長 基本的には、先ほど増田課長補佐が言ったように、基本的にはリスク評価の観点での ADI の設定と、MRL というのは independent になっています。ただ、実際の評価のときに、今回は SF の問題ですが、2 にするか 5 にするかの部分で、全く independent で考えてよいのかどうかというのは、ちょっと議論はあるかなとは思いますが。

ただ、先ほども言いましたように、評価は管理側のことを考えて ADI を設定することではないので、その部分は明確にしておいた方がよいという趣旨ではないかと思っております。

一方、暴露量というのは、評価においてやはり全く無視はできないと思います。つまり、極端な話、SF を 10、トータルで 1000 にすればこの部分については簡単なわけですが、ただ、科学にはどれが一番適切な SF かという場合をしっかりと判断することが必要です。本当は暴露量についてある程度把握した上で、より精密に SF をとっていく、あるいはもう少しラフにとつてよいかという判断になってくることもあると思います。

○三森座長 過去の JECFA での評価で、SF を 200 くらいで止めたというのは幾つもあるわけですが、一番問題になるキーポイントは、蓄積性がないということです。投与しても動物体内からすぐ消失してしまう。

したがって、長期に暴露されてもほとんど蓄積をしない場合には、慢性毒性のデータがなくても SF プラス α はなるべく低くという形をとっています。

したがって、この剤に関しても、EMEA はそのような形で評価されたのか、それがわかりません。本日、平塚先生がお休みで、その辺の動物体内での動向がどうなっていて、非常に代謝が早く消失してしまうのか。そういうことであれば、それほど SF を高くする必要もないかもしれません。

したがって、今回、平塚先生がお休みになっていらっしゃいますので、その辺も次回までに見ていただいて、そんなに残留するものではない、ほとんど標的動物から投与してもすぐ消えてしまうということであれば、慢性毒性試験のデータがなくても、SF200 でも納得できるのかもしれない。

○國枝評価課長 座長から御指摘いただいたようなところがもしあるかどうか確認したいと思います。

あと、座長からそういう話があったのですが、やはり情報量がある程度あった場合には、より正確な SF をとった方が、ある意味で言うと、科学的には正しいと思いますし、情報量が少なければ、その分、安全域を見る方がたしかということですので、そこは先ほど言った暴露量との関係の微妙な部分があります。つまり、暴露量が全然低ければ、ある意味では SF は割り切って決めてもよい話ですし、ぎりぎりになってくれば、より正確にデータに戻って確認しなければいけないという部分になってくるのではないかと思います。

いずれにせよ、一度、確認してみたいと思います。

○三森座長 どうぞ。

○林専門委員 暴露量も、ある意味では SF を決める 1 つの要因ではあると思っております。

あと、今もう15時半ですね。時間のことを言っても仕方がないし、今日は最初なのですが、まだこれは2つ目の剤ですね。それでこれだけ議論してしまうと、今後、これは全然進んでいかないのではないかとも思いますので、1つ提案です。

今の話は、ここまで置いておいて、厚労省に問い合わせを出すかどうかもう置いておいて、またもう少し進めて、今日の最後にもう一度戻ってみたいかがですか。

○三森座長 次の審議品目に進むということですね。

○林専門委員 はい。

○三森座長 とりあえずは、平塚委員が今回出席していないので、その辺のことも聞いた上でということで、1回持ち越してもよいと思います。次回回しでどうですか。

そういうことにさせていただいて、今回、初めてということもありますので、事務局サイドでも食品安全委員会としてどう考えるのか、その辺を少しお考えいただいた方がよろしいのではないかと思います。

1回、ペンディングという形にさせていただきます。事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 はい、わかりました。

○三森座長 では、その次に参りましょう。

○増田課長補佐 それでは、次は資料5と6になります。資料5がカナマイシンの毒性試験等結果一覧。資料6がカナマイシンの食品健康影響評価について（案）でございます。資料5、カナマイシンの構造につきましては、資料2の1ページに書いてあるようなものでございます。

アミノグリコシド系の抗生物質で、広域スペクトルを有する抗生物質。ヒト用医薬品の使用ということでは、30年の長い歴史を有しているということでございます。

「対象、用量・用法」ですが、投与経路は筋肉内、乳房内、皮下投与がございます。

成人の経口投与における1日辺りの推奨用量は8000-12000mg。パーキロ体重でいきますと、120-200mg/kg体重ということでございまして、非経口投与における1日辺りの推奨用量は幼児で5mg/kg体重、成人で15mg/kg体重でございます。

これは、EMAのレポートと動物用医薬品承認時の添付資料などを基に毒性評価をしております。

毒性のデータにつきましては、1ページの下から表が作成されておりますので、こちらで説明いたします。

まず、急性毒性でございます。ラット、マウスのLD₅₀は、EMAでは5000mg/kg体重以上、静脈ではそれより更に低くなってございまして、200~600mg/kg体重。

国内の承認時の資料で見ますと、マウスは、静脈内では240-245ということなのですが、経口投与ですと18700-17500と非常に高い値になっているということでございます。

この辺につきましては、資料6の4ページの40行目以降に書かれております。

資料5の次のページですが、亜急性毒性試験。EMAにおきましては、皮下なり筋肉内注射

におけるデータのみでございます。動物種はラット、モルモット、ウサギで行っております。これらにつきましては、腎臓への影響、または蝸牛細胞の影響といったものが見られているということでございます。

右側の国内承認の際の資料で見ますと、ラットの13週間混餌投与が行われておりまして、それでは150 -15000ppm。100000ppmは、雌では2191.2mg/kg 体重。ここの用量につきましては、5ページの16行目の試験に出ておりまして、15000ppmは雄では342.3mg/kg 体重、雌では249.8mg/kg 体重/日ということで、ここの用量では問題がなかった。

100000ppmは雌では2192、雄では1609mg/kg 体重でこのような影響が見られているということでございます。そのほか、筋肉内注射の試験でモルモットの試験が実施されているということで、これらでは耳介反射の減弱などが見られているということでございます。

発がん性試験は実施されておられません。カナマイシンは発がん性を示唆するような化学構造を有していない。または *in vivo* の遺伝毒性で陰性が認められていること。ヒトにおける治療的使用において長い歴史を有することを考慮して、がん原性は不要としております。その辺の内容については、5ページの43行目から6ページの2行目までに記載しております。

繁殖毒性・催奇形性試験でございます。繁殖毒性試験は、EMEAでは実施されていないが、以下の試験が報告されているということで、例えば2ポツになります。カナマイシンを妊娠動物に非経口投与した際に胎児の肉眼的異常は誘発されないとか、臨床使用で出生異常の増加が認められていないとか、4ポツ目に行きますと、臨床投与したヒトにおいて生殖障害は報告されていないとか、そういった知見が記載されております。この辺は6ページの12行目以降に記載しております。

国内の承認時の試験におきましては、繁殖毒性試験、ラットに筋肉内注射で行われておりまして、20mg/kg 体重/日の筋肉注射で母動物に腎細尿管の軽度の変化が見られ、児動物に関してはこの用量では影響が認められなかったということでございます。これが6ページの5～10行目ぐらいに書かれております。

資料5をもう一枚めくっていただきますと、EMEAで行った母動物あるいは新生児に投与した際の影響ということで書かれておりまして、モルモット、マウス、新生児ラットでの腹腔内投与試験の結果などが見られております。新生児への内耳の蝸牛上皮などへの障害が見られているということです。

遺伝毒性は *in vitro* 試験、*in vivo* 試験が行われておりまして、*in vitro* のAmesのTA2638とTA104を使った試験で陽性、有糸分裂組換え試験とかマウスリンフォーマ試験で陰性ということです。

in vivo につきましては、マウスの骨髄小核試験が実施されておりまして、これで陰性ということでございます。この辺につきましては、6ページの28行目以降、表を作成しておりまして、35行目でございますが、カナマイシンは生体内で遺伝毒性を示さないとしております。

ヒトへの腸内細菌への影響でございます。ヒト腸内細菌叢 10 種について検討をして、MIC₅₀ はこのとおりということで、一番低いのは 3.2 μ g/mL の *Peptostreptococcus* 種でございます。

その他の試験としては、まず ADME の試験が実施されておまして、これは評価書案の 1 ～ 3 ページまで、吸収、分布、代謝、排泄の試験が出されております。1 ページの 30 行目になりますが、経口での生物学的利用率は低い、およそ 1 % ということでございます。

2 ページ目の 10 行目ほどですが、蓄積は主として、アミノグリコシド系薬物の選択的な標的部位である内耳の内リンパ及び外リンパ、そして腎臓の皮質領域であるということです。

薬物動態試験が 15 行目以降に書かれております。牛、鶏、羊、豚に試験が実施されておりますが、C_{max} は 30～50mg/mL、T_{max} が 0.5 ～ 2 時間ということであります。これらは筋肉あるいは皮下注射したものでございます。

牛における投与試験、豚における投与試験、鶏における投与試験などが実施されておまして、3 ページの 14 行目以降に残留試験が実施されております。

14 行目に子牛における残留試験がございまして、5 日間連続筋肉内投与した試験がございまして、19 行目になりますが、腎臓では 50 日を過ぎると検出限界であります。

牛における乳汁中試験におきましては、1 日 2 回 5 日間の連続筋肉内投与で乳汁中の濃度を測定したところ、朝夕 2 回搾乳するわけですから、4 回目の搾乳で検出限界になっております。羊における乳汁中の残留試験等も実施されております。

4 ページに入りますと、豚における残留性試験、鶏への残留性試験が行われております。基本的にどの動物も腎臓での残留が認められているということが言えると思います。

7 ページですが、ヒトへの知見が書かれておまして、21 行目からですが、カナマイシンによる中毒性難聴の誘発は血漿中薬物濃度の最高値が 30 μ g/mL、あるいはそれ以上に上昇した際に発症するとされている。

31 行目ですが、成人あるいは乳幼児に対してカナマイシンを毎日 10mg/kg 体重の用量で筋肉内投与したとき、中毒性難聴及び腎毒性はほとんど認められないということが多数の臨床文献で報告されている。

また、カナマイシンの治療を受けている患者における生殖障害の証拠は報告されていないということでございます。

もう一回資料 5 に戻っていただきますと、そこで ADI なのですが、微生物的な ADI は腸内細菌叢の中で最も感受性の高い嫌気性菌である *Peptostreptococcus* spp. の MIC₅₀ 値、3.2 μ g/mL を基に 8 μ g/kg 体重と設定されているということでございます。

ここでポイントなのですが、カナマイシンを含むアミノグリコシド系の抗菌性物質の毒性の標的臓器は内耳と腎臓ということで、パロモマイシンと同じです。

カナマイシンの毒性学的 ADI につきましては、動物実験において生殖実験が実施されていないということ。成獣あるいは新生獣で発症する中毒性難聴、あるいは腎毒性について NOEL

が得られていないという理由から設定されておられません。

しかしながら、アミノグリコシド系抗生物質については、通常、微生物学的作用が ADI の決定要因となるということが認識されているとして、EMA では微生物学的データを基に $8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の ADI を設定しております。

ちなみにこの ADI を設定した CVMP の式ですが、これは評価書の 8 ページで紹介しております。MIC₅₀ が $3.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、腸内容は 150 g、体重は 60 kg、腸管からの吸収率はないということで、100 % 腸管に移行するというような計算式で出ております。

カナマイシンは経口投与された場合、ほとんど吸収されない、腸管に行ってしまうということが知られております。

なお、文献からはヒトにおける $10\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日の筋肉内投与では聴覚難聴、聴覚毒性、腎毒性のリスクはほとんどないと示唆されているということでございます。

このようにカナマイシンにつきましては、毒性試験は極めて限定的にしか得られていないという中で、アミノグリコシド系の抗生物質につきましては、通常、毒性学的 ADI よりも微生物学的 ADI が小さくなるということから、微生物学的 ADI を用いて ADI の設定を行っているということでございます。

また、その微生物学的 ADI 計算につきましては、先ほどのパロモマイシンと同じように旧 JECFA の式と同じということですが、同じような式が用いられております。この辺が妥当かということとなります。

また、微生物学評価が有効だということをサポートする内容としまして、ヒトにおきましては経口投与ではほとんど吸収されない。生物学的利用率が 1 % 以下ということですね。

また、ヒトの臨床で $10\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日の用量で中毒性難聴や腎毒性がなかったという知見も報告されております。これらを含めて御検討をお願いしたいと思います。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

評価書案の内容ですが、これも EMA の評価書に沿ったものだということですね。まず毒性試験の内容について、特に問題となりそうなところがありましたら、御指摘をいただきたいと思います。いかがでしょうか。どうぞ。

○林専門委員 1 つ、特に評価に影響する点ではないのですが、6 ページの遺伝毒性で 2 行目の「有糸分裂組み換え試験？」と書いてありますが、ここはたぶん原文が間違っているのだと思います。これは原文が mitotic recombination と書いていますが genetic recombination だと思います。だから、遺伝子組換え試験ということで、これが陰性ということになるかと思います。

あとその下の部分も少し修文がありますが、後で事務局にお渡ししたいと思います。要するにこれは Ames の試験菌株の一種である新しい菌株なのですが、それでも陽性と出ているのですが、同じ指標を哺乳類の培養細胞で見たマウスリンフォーマ試験で陰性であったという

ことをきちんとここに書いておいた方がよいと思います。

以上です。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 後で修文をよろしく願いいたします。

○三森座長 ほかにございますか。どうぞ。

○寺本専門委員 繁殖・催奇形性関係です。データはほとんどないのですが、最初に挙がっているのが唯一の国内で手に入った論文ですが、1960年の恐らく学位論文の一部と思われるデータです。

この原文には、データの内容はもうこの程度で変わらないと思うのですが、最初の Wistar ラットのつづりですね。これは実は原文にも「er」と書いているのですが、Wistar は「ar」なので、これは直させてください。

6 ページの一番下の 24 行で、修正しているのですが、これは生後 2 週の時期に 1 週間、腹腔内投与したデータなのですが、修文の中の生後 2 週を第 2 週というように除数にしてください。原文では「during the second postnatal week」と書いてあるので、通常は年を言うときには満年齢で数えますので、生後 2 週というと 2 週間経ってから 1 週間という読み取りをされると時期が 1 週間ずれてきますので、生後第 2 週ということであれば間違いがないと思います。

○三森座長 そうすると、そのあとの「during the second postnatal week」から括弧内は全部削除ですね。要らないということですね。

○寺本専門委員 勿論そうです。

○三森座長 ほかにございますか。吸収、分布、排泄、代謝はいかがでしょうか。平塚先生からコメントはありますか。

○増田課長補佐 特にございません。

○三森座長 なければ、評価書の 7 ページの 36 行、食品健康影響評価に入ります。

先ほど、事務局から御説明がありましたように、遺伝毒性、発がん物質ではないと考えられるわけですが、毒性学的な ADI は設定できないということですね。微生物学的な ADI、これは最も低い MIC₅₀ の値で、それを使いまして、CVMP の算出式で微生物学的な ADI を出しているということです。

0.008mg/kg 体重/日ということですが、このような EMEA の評価の仕方ですが、毒性学的な ADI が設定されていない中で、アミノグリコシド系抗生物質、経口ではほとんど吸収されこないということですね。ヒトの臨床の知見がありました。10mg/kg 体重では腎障害も起こってこないという知見があることから、毒性学的な ADI が算出されていなくても、微生物学的な ADI からカナマイシンの ADI 評価はできるというのが EMEA の評価ですが、この方向性について妥当であるかということですね。これについて御審議いただきたいと思います。いかがでしょうか。

これも今回、第1回目の確認評価部会での方向性になりますね。微生物学的 ADI がかなり低い値であるので、毒性学的な ADI は出さなくても微生物学的 ADI だけで評価しようという。それには付帯的な条件として、ほとんどヒトの場合は経口では吸収されないということと、あとはヒトに臨床投与されて 10mg/kg ではほとんど腎障害は起こってこないというデータがあるということですね。

そういうことを踏まえて、総合的に評価すれば、カナマイシンの ADI は微生物学的な ADI で代用できるということです。いかがでしょうか。

○鈴木専門委員 基本的にそれでよいと思いますが、動物薬の場合に非経口的なルートでの実験が大多数で、これ自体は動物に対する薬効との関係で必要なデータがあるだろう。実際にヒトの健康影響を評価するとなったら、やはりきちんと経口的に投与して実験してもらわないといけないのですが、なかなかないのですね。

今回の場合はラットで若干短いですが、13週間の混餌経口投与が実施されていて、しかも相当高い用量でないと影響は出ないというデータが出てきています。

それから、先ほど座長が言われたような代謝の特徴とかヒトの臨床の問題を考えると、これはそんなに毒性学的な ADI というのは低くなる心配はないだろう。その意味で微生物学的な ADI を用いるという形でコントロールしようというのは、私はリーズナブルだと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

恐らくカナマイシンの毒性データは、初めにヒト用の医薬品としての登録申請に使われたデータだと思います。したがって、畜産物を經由してヒトの口に入ってくるという形での評価はされていないので、皮下投与毒性試験がほとんどだということですね。

鈴木先生がおっしゃっているように、それでもラットの13週間の混餌投与試験があって、15000ppm という濃度でもほとんど出てこないということが経口摂取のデータがあるということ。これもやはり考慮すべきであるということです。したがって、EMA の評価の仕方については、妥当だろうということでございます。いかがでしょうか。

嶋田先生、どうでしょうか。

○嶋田専門委員 ヒトの経口投与でいわゆる治療に使う場合は、感染性腸炎ぐらいですね。腎不全、全く無尿になった人たちで多少血中濃度が測定域に上がってくるという程度のことでありまして、経口投与の場合にはほとんど腸管からの吸収はなく、この毒性は問題ないという評価になっています。

○三森座長 そうしますと、微生物学的な ADI で十分評価できるということですね。

○嶋田専門委員 はい。

○三森座長 ほかの先生方はいかがでしょうか。

○林専門委員 私も同感です。

○三森座長 渋谷先生、いかがですか。

○渋谷専門委員 私も同感です。

○三森座長 ありがとうございます。

そういうことでしたらば、EMEA のリスク評価を妥当なものだと本調査会ではお認めいただいたということで、まとめさせていただきたいと思います。カナマイシンの食品健康影響評価については、本専門調査会において審議を行った結果、カナマイシンの食品健康影響評価については ADI として 0.008mg/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すので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した。

それでは、ただいまの審議結果については、私が事務局の協力を得ながら、資料 5 を基に報告書を作成したいと思っております。事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。本日いただきました内容につきましては、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、各委員の先生方に御確認いただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

評価書につきましては、委員会に報告しまして、意見・情報の募集の手続を行います。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して、必要に応じて改めてお諮りしたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、次の資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、次は資料 7 と 8 になります。

「ドキシサイクリン毒性試験結果一覧」が資料 7 で、「ドキシサイクリンの食品健康影響評価について（案）」が資料 8 でございます。

ドキシサイクリンにつきましては、JECFA レポート、EMEA レポート、日本薬局方、厚生労働省の畜水産食品に残留する動物用医薬品の基準に関する分科会報告、動物用医薬品承認時添付資料の概要を基に毒性に関する主な科学的知見を整理しております。

資料 7、ドキシサイクリンでございますが、資料 8 の 1 ページに書いてあるような構造をしております。半合成テトラサイクリン誘導体で、広域スペクトラムを有している。主なメカニズムにつきましては、細菌体内におけるタンパク合成阻害。

対象と用量・用法ですが、牛、豚、鶏、七面鳥、イヌ、ネコの細菌感染症の治療薬として使用されております。筋注、静注用の注射用液、水溶性の粉末あるいは乳汁中への分散剤、イヌ、ネコ用の錠剤やカプセルとして市販されておまして、薬効量は 880IU/mg 以上とされております。

毒性データを下にまとめております。左側が EMEA、右側が国内承認時のデータということでございます。

急性毒性です。EMEA ではドキシサイクリンの経口投与における急性毒性は低いということで、詳細な情報はありません。国内の承認のデータでは、経口ではマウスは雄で 1780、雌で 1620、ラットは雄で 1420、雌で 1250 とされております。

その辺の情報につきましては、評価書の 2 ページの 29 行目に記載しております。1 段落目が国内における承認時、2 段落目が 1 行になりますが EMEA の評価ということでございます。

亜急性毒性試験でございます。EMEA では幾つかの反復毒性試験、慢性毒性試験がラット、ハムスター、ミニブタ、イヌ及びサルで実施されていて、肝臓に対する影響がイヌで特異的に認められているとされておりまして、イヌの試験について記載しております。これが 3 ページの 10～11 行目、13～15 行目。これが EMEA で示しておりますイヌの試験です。イヌの 1 か月におきましては、肝臓への影響ということで NOEL が 25mg/kg 体重/日、1 年間のイヌの試験におきましては、1 か月の試験と同じであって、休薬により回復が認められたとしております。

国内承認のときの亜急性試験としましては、ラットを用いた 1 か月と 6 か月の試験が行われております。ラットを用いた 1 か月の試験では、50～800mg/kg 体重/日で影響を見ておりまして、50、200 では何も見られず、400 と 800 でタンパク尿、死亡が見られた。

ラットの 6 か月間の強制経口投与試験がこれらの用量で行われておりますが、200mg 投与群で副腎の重量増加とか副腎皮質の病変が認められておりますが、50mg/kg 体重/日では何も認められていないということで、NOAEL は 50mg/kg 体重/日とされております。

ラットの 1 か月の試験については 2 ページの 37 行目です。

ラットの 6 か月の亜急性毒性試験については、3 ページの 1～5 行目にかけて記載させていただいております。

発がん性につきましては、遺伝毒性がないことから発がん性試験は実施していないという形で EMEA では評価されているということです。

繁殖毒性・催奇形性試験ですが、EMEA におきましては、繁殖毒性、催奇形性は認められなかったとしていますが、詳細な情報は記載されておられません。

国内承認のときの資料におきますと、催奇形性はマウスとウサギで実施されておりまして、マウスにおきましては 30mg、60mg 投与群では特に何も影響が認められなかった。120mg と 240mg 投与群においては、母体と胎児に少しの影響が見られた。ただ、詳細は示されておられません。

ウサギの強制経口投与は 20 と 100 で行われておりますが、摂食量の減少が見られた。ただ、着床数、死胚数、体表、内臓、骨格の奇形は認められていないということでございます。遺伝毒性につきましては、遺伝毒性は認められなかったとされておりますが、詳細な情報はございません。ここにつきましては、JECFA の評価なり厚生労働省における評価を評価書に記載しておりまして、これが 33 ページの 31 行目にあります。

遺伝毒性ということで、32 行目からになります。ドキシサイクリンについては直接の知見はないが、極めて類似した構造を持つテトラサイクリン、クロルテトラサイクリンについて、国内及び JECFA 等において生体にとって問題になる遺伝毒性はないと評価されているということを記載しております。

EMEA では遺伝毒性を示す証拠はないということだけ記載されております。

そのほかとしまして、吸収に関係するところです。評価書の 1 ページに記載しておりますが、ドキシサイクリンの腸管からの吸収性は良好で、半減期は 15～22 時間以上、他のテトラサイクリン系薬剤に比べて脂溶性が高い。投与後はさまざまな臓器、組織に分布し、中でも腎臓だとか歯の象牙質に高濃度に分布する。吸収後は最大 40% まで代謝されて、主に糞中に大部分が微生物学的に不活性の形で排出されるということでございます。

その他、吸収、代謝の試験につきましては、1～2 ページに豚と採卵鶏を用いた試験がされております。

豚におきましては 7 日で体内から抜けてしまう。鶏卵につきましては 10 日でさまざまな組織で検出限界になってしまうということでございます。

それらがデータでして、もう一回資料 7 の 1 ページ目に戻りますが、ヒト腸内細菌の影響の結果から、ドキシサイクリンの ADI はクロルテトラサイクリンとテトラサイクリンを含みますオキシテトラサイクリンの ADI を採用しまして、0.003mg/kg 体重と設定されたとしております。

今回のポイントとしましては、毒性試験についての詳細な情報があまりない。EMEA はドキシサイクリンの毒性はオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、テトラサイクリンとほぼ同程度であるとして、ヒト腸内細菌に対する影響をオキシテトラサイクリンと比較した結果、同程度あるいはやや感受性が高い程度であったことから、これらのテトラサイクリン類の評価をドキシサイクリンの安全性評価の指標として使用しております。

これらのテトラサイクリン類 3 種のグループ ADI につきましては、EMEA の評価時は 3 μ g/kg 体重/日 ございました。それで現在、3 μ g/kg 体重/日というのをドキシサイクリンの評価値としては置いております。

しかしながら、その後、JECFA と国内で見直しが行われておりまして、オキシテトラサイクリン等の評価値が 30 μ g/kg 体重/日となっているということで、評価方針を採用するというのであれば、どちらの値を取るかということが 1 つの問題点となります。

EMEA につきましては、ドキシサイクリン単独の ADI を設定しておりますが、テトラサイクリン類の評価を用いるということであれば、グループ ADI という考え方もあるのではないかとということが根拠として挙げられるのかなというところがございます。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

これも EMEA の評価書に沿って記載されておるわけですが、ほとんど毒性に関する知見がないという状況だと思います。幾つか知見が毒性試験もなされておりますので、それについて、まず問題となりそうな点がありましたら、御指摘をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

ほとんどオキシテトラサイクリンのそちらのデータで代用するという形で、ドキシサイク

リンについてはあまりデータがないということですね。もともとオキシテトラサイクリン、テトラサイクリンから半合成的に製造されているというものですが、いかがでしょうか。

吸収、分布、代謝について、平塚先生から何かコメントはございますか。

○増田課長補佐 特にございませぬ。

○三森座長 非常にデータが限定されているということで、オキシテトラサイクリンのデータからグループ ADI を設定している形を取っておりますが、特にございませぬでしょうか。

○嶋田専門委員 私はグループでの評価でよろしいかと思ひます。唯一このテトラサイクリン薬がヒトの臨床で問題になりますのは、やはりカルシウムとのキレートということで、一度カルシウムとキレートしますと半永久的に残留するというので、残留の上では骨組織だけが問題ですね。私はそのほかはあまり大きな問題はないと考えておりますので、グループで評価してよろしいのではないかと考えます。

○三森座長 ありがとうございます。

事務局に伺ひますが、テトラサイクリン、クロルテトラサイクリンについては、本調査会で評価を既にしておりますか。

○増田課長補佐 まだしておりませぬ。これも暫定基準のリストに入っておりますので、今後、クロルテトラサイクリンなりオキシテトラサイクリンについての評価をこの調査会の中でしていくことになるかと思ひます。

○三森座長 そうしますと、先にテトラサイクリン、オキシテトラサイクリンの毒性データを評価してからでないか、このドキシサイクリンで評価するというのは難しいですか。

○増田課長補佐 ヨーロッパの EMEA の判断では、オキシテトラサイクリンとクロルテトラサイクリンの毒性評価があつて、それと同等だという評価ですので、考え方によってはそちらの評価が先でないかできないということもあるのかもしれないと事務局として思ひますが、そこは皆さんの御判断だと思ひます。

○三森座長 嶋田先生から御意見をいただいたのですが、問題となることはカルシウムとのキレート結合によって沈着をするという、それほどテトラサイクリンとはあまり変わらないのではないかということです。

○嶋田専門委員 歴史的に見まして、ドキシサイクリンとミノサイクリンはテトラサイクリン系抗生物質の中では最近に開発された薬剤でありますね。クロルとかオキシテトラサイクリンというのは今から 50 年くらい前の薬ですので、現実にはもう臨床にはあまり使われていない。現在ではミノとドキシサイクリンが使われているという現実ではあります。

○三森座長 あと問題点は、EMEA は ADI としてテトラサイクリンのグループ ADI で $3 \mu\text{g}$ を使っていますが、その後 JECFA で見直しをされておりますね。 $30 \mu\text{g}$ に変わっているわけです。

そうすると、 $30 \mu\text{g}$ で評価しなければいけないのですが、私たちはそのデータを知らないわけです。したがって、テトラサイクリンやオキシテトラサイクリンのデータで代用するに

しても、そのデータは私たちが先に見ないといきなりドキシに入るということは難しいということになりますかね。いかがでしょうか。

○嶋田専門委員 結局 30 μ g にどうしてしたのかという根本的な理由がわかれば、判断材料にはなりますね。

○三森座長 今回のこの EMEA の中には反映されていないわけですね。

○林専門委員 私もグループ ADI をつくるのに賛成なのですが、もしグループ評価するのであれば、それを 3 つとも並べてみた方がよいと思います。だから、そちらの 2 つの資料の整備を待って、それで 3 つ一揃いにグループ評価をするのがよいのではないかと思います。

○三森座長 事務局、これはポジティブリストに載っているわけですので、いずれは意見聴取という形で出てくるわけですね。そうするとオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、テトラサイクリン、この 3 つは一緒に出てきますか。

○増田課長補佐 厚生労働省で 3 つ一揃いに評価しておりましたので、恐らく 3 つ一緒に出てくるのではないかと思います。

○三森座長 そうすると、そのときにこのドキシも一緒に評価した方がよろしいかということになりますか。

○増田課長補佐 そういうことも可能かとは思いますが。皆さんがそのように考えるのであれば、そのように対応したいと思います。

○鈴木専門委員 私もグループ ADI でよいと思いますが、そこに行くまでで、本日配られた資料の中に別添 3、オキシテサラサイクリンのつながりで言うと 51 ページから後ろの話が 3 剤に関わる話のようです。

更に 55 ページからで、これがやはり JECFA の 3 剤に関わる資料のように見受けられるのですが、この辺で例えば 54 ページの日本語で書かれている話がどこでどのように使われた資料なのかがわからなくて悩んでいます。

それによると、54 ページに SF を 1 にするという話が出てきていて、0.03 の話が 30 に変わってきた定義もその辺にあるのかなと思うのですが、実際は何も見っていないのでわからない。この辺りの経過をもし事務局がつかんでいるのだったら、解説をしてほしいと思います。

○増田課長補佐 これは薬事・食品衛生審議会の評価した結論がここに載っております。

この辺について、はっきりしたところまでフォローしていないので、またその辺もフォローさせていただいた上でやっていただいた方がよいと思います。

○鈴木専門委員 全体で見ると、毒性試験もテトラサイクリン類として見ると結構あるみたいだから、これはこの資料全体を見た上でグループの ADI を設定する方が賢明かなと思います。とりあえず今ここでいろいろやってしまっても、このドキシサイクリンだけで見ると資料も足りないし判断がしづらいではないですか。だから、ここの判断としてはグループ ADI にしますということで、資料が整うまで保留という形にした方がよいかもしれません。

○三森座長 ありがとうございます。

そのような方向性で、いずれ意見聴取という形でこの3剤、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、テトラサイクリンの意見聴取があるということですので、そのときにこのドキシサイクリンも含めて一緒に評価しましょうということですね。EMAのADIもこのままではおかしいですし、JECFAと厚生労働省の薬事・食品衛生審議会では30 μ g使っているわけですので、その辺の整合性についても資料を見させていただいた上で、グループADIを取るなら取るという形にいたしましょう。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それでは、ドキシサイクリンについてはペンディングということにさせていただきます。

次の資料の説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、次ですが、ベンジルペニシリンになりまして、資料9になります。

ベンジルペニシリンにつきましては、JECFAのレポートとEMAのレポート、厚生労働省の畜水産食品中に残留する動物用医薬品基準設定に関する分科会報告、動物用医薬品の承認時添付資料概要を基に科学的な知見を整理しております。

吸収、代謝ですが、牛への投与試験が行われておりまして、カナマイシンとベンジルペニシリンの合剤を2製剤、単回乳房内投与する試験がされておりまして、投与後0日の乳汁中にベンジルペニシリンで14.2、または9.4IU/mL検出されておりますが、投与後4日には検出限界になっているということでございます。

2ページです。牛に静脈内投与をした試験が行われておりまして、血中濃度が12時間で検出限界未満となっております。次の段落ですが、泌乳牛に静脈内注射した試験が実施されておりまして、乳汁中濃度は36時間以降定量限界となっております。

泌乳牛に静脈内投与した試験がありまして、組織中濃度は腎臓で最も高かった。

静脈内投与をした試験ですが、乳汁中の濃度、36時間以降は検出されなかった。

静脈内投与で乳汁中の濃度を調べておりますが、48時間以降に検出限界未満となったということでございます。これらの資料は国際ユニットであるIUと明記されていないということなのですが、この辺が採用可能かどうかというのを聞きたいと思っております。

標識ベンジルペニシリンを筋肉内注射した報告がありますが、46時間までに投与量の70.6%が尿中に6.6%が糞中から回収されております。肝臓、腎臓では高く、筋肉注では低かったとされております。

次に豚での投与試験が行われておりまして、単回経口投与をしておりまして、最も高濃度に分布したのは小腸内容物で、胃内容、血清、肺、肝臓の順となっております。この試験もIUと明記されていないものです。

3ページ、JECFAではペニシリンVを使った試験がありまして、ペニシリンVを豚に6週間、混餌投与した試験でございます。全採取時期、1、5、7、84日と採取しているわけで

すが、筋肉、肝臓、皮膚、脂肪中において検出限界未満だったということでございます。

吸収、分布、代謝、排泄につきましては、その他、鶏なども試験されていますが、動物種間での差はいずれもなく、速やかに吸収、排泄されているということでございます。

ヒトの投与試験が行われておりまして、ヒトでは経口投与されたベンジルペニシリン量の約3分の1が最適条件下で腸管から吸収される。全身に広く分布しまして、主に腎臓を介して体内から速やかに排出される。

経口投与後の30～60分でCmax、 $T_{1/2}$ は成人で30分。ただ、生後0～6日の乳児では $T_{1/2}$ が約3時間、生後14日では1.4時間ということです。

生体内変化ですが、大部分は未変化体のまま排泄。残りはペニシロン酸に代謝される。「2-2. 毒性試験」です。JECFAあるいは我が国の厚生労働省の食品衛生分科会における評価は、毒性学的性質の評価をするのに必要な条件を満たした文献報告はないが、ベンジルペニシリンが残留した食品を摂取したヒトにおける悪影響についての知見を報告しているということです。

ヒトにおける知見ということで、アレルギーの知見が幾つか紹介されております。その中で1972年の論文ということで3ページの一冊下ですが、1g当たり0.3～0.45IUのペニシリンを含むひき肉を摂取したペニシリンアレルギーを有するヒトに急性血管性水腫及び搔痒が発現した事例が報告されている。

4ページ、1981年の論文ということで、0.024～0.04のベンジルペニシリンを含む豚肉150gを9名のペニシリンアレルギーを含むボランティアが摂取したときの免疫反応が報告されておりますが、9名中2名で摂食後2時間の間にかゆみ、局所的麻痺が認められたということで、アナフィラキシー様症状とまでは言っていないが、こういう症状が出たということをごここに記載しております。

食品健康影響評価です。2行目の後ろですが、JECFAあるいは我が国で過去に実施された評価ということで、その後また3行ぐらい飛びまして、許容量については40 μ g未満のベンジルペニシリンの経口摂取によっても過敏症が生じたと考えられる症例に基づき、1日摂取量が30 μ g/ヒト未満であれば、ヒトに重大な危険を及ぼさないと判断するとともに、過敏症であることから、その量的な判断は難しく、ベンジルペニシリンの摂取は実行上、可能な限り少なくすることが望ましいと付記している。

今般、ヒトにおける危害情報を含め、毒性や安全性について、特に新たな試験は報告されておらず、現時点における食品健康影響評価としては1日許容量を30 μ g/ヒト未満であれば、ヒトに重大な危険を及ぼさないと判断するとした評価を変更する必要がないと考えられる。また、ベンジルペニシリンの摂取を実行上、可能な限り少なくすることが望ましいとする付記については、引き続き留意されるべきであることを申し伝えることとしております。

毒性評価のまとめについては作成しておりませんが、JECFAあるいは国内の過去の評価におきましても、毒性学的性質の評価をするのに必要な条件を満たした報告はないとしている

というところでございます。

一方で、ベンジルペニシリンが残留した食品を摂取したヒトにおける悪影響についての知見の報告から、 $30\mu\text{g}$ /ヒトであればペニシリンで感作されたヒトにおいても弱い反応が認められるのみで、ヒトに重大な危険を及ぼさないとしているということでございます。その後、特に食品でペニシリンの悪影響が認められたとする報告もないことから、これを見直す必要はない。ただし、摂取の実行上、可能な限り少なくすることが望ましいとしております。

また、吸排でベンジルペニシリンの用量の単位にユニットとした古い資料がありますが、これについて採用可能なものかどうかについて、併せて御確認いただければと思います。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

過去の国内評価と JECFA の評価書に沿った形でこの評価書はつくられております。まず確認しなければいけないのは、吸収、分布、代謝、排泄ですが、用量について単位でユニット、古い国内資料がそういうのであるらしいです。現状では international unit の IU を使っていますが、このユニットというのは評価に使用することができるかどうかという事務局からのお話がありましたが、これは使用できるものでしょうか。確認をさせていただきたいと思いますが、御専門は嶋田先生ですね。いかがなものでしょうか。IU と U 。

○嶋田専門委員 これは当初は非常に crude なものだったものですから、やはり国際単位ということで書かれていますね。だから、500 万単位とか 1000 万単位を何時間ごとの投与ということを書いているのですが、それでは国際単位が今、何 mg に相当するのかというのがぴんと換算できません。

だが、もう既にこれはきちんと重量単位に変わっておりますので、そちらの表記に置き換えてもよいのではないかと思います。

○三森座長 事務局、これはできるのですか。

○嶋田専門委員 今、私は正確な値を記憶していないものですから、これはかなり教科書的に載っていますから、帰って調べてお知らせいたします。

○平野係長 IU が幾つに相当するかは調べられるのですが、これは古いものなので IU でなくて U と書いてあるのです。これが IU とみなしてよいかどうかということがありまして、それがわからない場合、採用できないかなということもありますので、その辺をもしおわかりになりましたら。

○嶋田専門委員 それは私もわかりません。

○三森座長 そうすると、このままでよろしいということであれば、この表記で行きますし、あるいは換算した値にするのであれば、そうしなければいけないですが、データがないですね。評価書しかないわけですので、このまま古い形のユニットか、あとはインターナショナル・ユニット。どちらも両方使って併記しておいてもよろしいかどうかということです。

○嶋田専門委員 インターナショナル・ユニットは換算できると思います。ただ、U という

のはわからないですね。

○三森座長 これは JECFA と厚生労働省でつくられた文書にそのまま載っているということですね。したがって、触りようがないといったらそこでおしまいなのですが、よろしいでしょうか。

○嶋田専門委員 ただ、具体的にはどうかと言われた場合、やはり答えられませんね。

○増田課長補佐 この部分は国内で承認を取ったときの資料から取っているものなので、JECFA で評価された内容については、この JECFA と赤文字で書いてある部分が JECFA であります。

したがって、JECFA の IU というものは信頼性が高いということで、ちょっと U はわからないということであれば、U のデータは取るということも可能かとは思いますが。

○三森座長 嶋田先生、いかがでしょうか。

○嶋田専門委員 もしそれが可能であれば、IU の単位もすぐに調べられますね。

○三森座長 では、ユニットについては、調べていただくということでよろしいですか。

○嶋田専門委員 IU はすぐに換算ができますね。

○増田課長補佐 U は、その概要書に書かれているメーカーに聞いてわかるかどうか。わからない場合は、グラム換算ができないので、資料の扱いとしては削除するということになるのでしょうか。

○鈴木専門委員 そんなに簡単ではないですよ。多分、古い U というのは、原体で何 μg 相当というのが出てくるのですが、その後の IU の話を持っていく過程で、相当精製されてきているから換算ができるよという方向に行っているのだと思います。

そのときに U の話を重量に換算することは、そんなに意味はないと思います。それではなくて、実際に投与した量がユニット単位であって、それがまた分布して、どれだけユニットという話になっているから、そういう意味では相対的に値としては使えるのです。そのときには、別に換算する必要はないと思います。

○嶋田専門委員 これは生物活性のものですからね。

○三森座長 最終的にはペニシリンアレルギー患者のデータから、再アタックしたときのアレルギー症状を見ているというデータがございますね。そこで安全性評価をしているわけですので、吸収、分布、代謝、排泄とは意味合いが違うかと思えます。数値が出てこなくても、この単位でこういうことがあったというのは事実なので、そのところでとどめておいて、本調査会としてはその最後でしょうか。動物実験はほとんどございませぬので、ヒトのボランティアのデータから $30\mu\text{g}$ という値は当分大丈夫であろうという、その議論だけだと思います。

○嶋田専門委員 ここに「実行上可能な限り少なくすることが望ましい」という付記がありますね。

○三森座長 これは JECFA の文章に載っています。 $30\mu\text{g}$ でも安全というよりは、もっと低

くすべきであるということだと思います。

○嶋田専門委員 これは何かの席で申し上げたことがあるのですが、もしアナフィラキシーとかアレルギーというものを問題にするならば、これは全くゼロ査定にならないといけないということを述べたことがあります。だが、今の段階では最後のアナフィラキシーも実行上好ましいという言葉になってしまうのでしょうか。

○三森座長 これはゼロ査定になりますね。厚生労働省もこの JECFA の方法を採用されているわけですが、そこから先にデータは何も出てきていないということです。JECFA でも、ヒトのデータから ADI という形ではなくて安全量を出して、 $30\mu\text{g}$ というのを出したのはこのベンジルペニシリンだけです。

あとはすべて動物実験データから SF をかけた上で出しているという微生物学的な ADI をそういう形で出していますから、これだけです。

ボランティアのデータがあるということ、ヒトのデータであるということから、このデータを使って安全性評価をしたということです。唯一でしょうか。でも、これ以外にこういう評価の仕方はしていません。

○嶋田専門委員 どうしてもこれはやはりアナフィラキシーの心配ということを考えれば、こういう付記をしておかなければいけないのです。

○三森座長 JECFA はそういうことがあったので、 $30\mu\text{g}$ と言っているが、可能な限り低くすべきであるという recommendation を出したと理解しております。いかがいたしましょうか。

さっきのインターナショナル・ユニットはよしとして、食品健康影響評価なのですが、更に新しいデータはないということです。

○鈴木専門委員 これは余談ですが、プロカインペニシリンで急性毒性試験をやったことがあります。死ぬのですが、どう考えてもプロカインですね。だから、その意味で変だなとは思っています。本当に動物データはないのですか。

○三森座長 昔のデータはたくさんあります。動物実験データはたくさんありますが、かなり、GLP 以前の試験ですので、信頼性には値しない。そういうことも考慮した上で JECFA はヒトのボランティアのデータ。それもアレルギー患者からのボランティアのデータをいただいて、こういう評価をしているということです。

したがって、動物実験よりもっと正確なデータの $30\mu\text{g}$ を採用したということです。ここにはそういう経緯は載っていませんが、そのように評価されたということです。いかがでしょうか。

○林専門委員 私はこういうヒトのデータがあるのであれば、やはり最大限にこれを利用して、ここに書かれているような文言で行くより仕方ないのかなと思いました。

○三森座長 評価書の 4 ページの最後ですか。

○林専門委員 そうです。

○三森座長 「なお」というところですね。「実行上可能な限り少なくすることが望ましい」

というのを付記するというので、これで行くしかないですか。これを消すわけにはいかないですね。これは絶対に必要なことだと思いますので、アレルギーのことにってはかなり慎重に行かなければいけないので、この文章は必要だということでございます。 よろしいでしょうか。渋谷先生、何かありますか。

○渋谷専門委員 これではよろしいと思うのですが、では、何で ADI を設定するのかという話です。

○三森座長 ペニシリンアレルギーに対する安全性評価という形なので、ADI 設定という意味合いではないですね。一日摂取量として $30\mu\text{g}$ まで、これ以上はだめだよという形の評価をしていて、このベンジルペニシリンについては ADI ではないです。

○鈴木専門委員 ヒトのデータというのは、ここで見る限りは 1981 年までのデータになっているのですか。それ以降は新しいデータというのはないのですか。

○三森座長 そこから JECFA は再評価しておりません。JECFA が最終に評価したのはいつですか。資料 9 の 1 ページ目の一番上に「JECFA レポート（1990 年）」と書いてあります。コメントがなければこの評価書案の形でいきたいと思いますが、よろしいですか。

それでは、まとめさせていただきたいと思います。ベンジルペニシリンの食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行いました結果、一日摂取量を $30\mu\text{g}$ /ヒト未満であれば、ヒトに重大な危険は及ぼさないと判断するとして評価を変更する必要はないと考えられるということにさせていただきたいと思います。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。

それでは、ただいまの審議結果に基づきまして、資料 9 を基にいたしまして、報告書を作成いたしたいと思います。事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。本日意見をいただいた内容につきましては、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、各委員の先生方に御確認いただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

評価書につきましては、調査会の報告後、委員会に報告し、意見・情報の募集の手続をいたします。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、必要に応じて改めてお諮りしたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

○林専門委員 済みません。1 点確認なのですが、この「なお」以降の文書はこのまま残るということではよろしいのですか。

○三森座長 そういうことです。この評価書案の最後は残ります。

○林専門委員 それから、細かいことなのですが、下から 3 行目「評価を変更する必要はないと考えられる」というのをこの委員会として考えるというのか、昔も一度議論したことがあるように思うのですが、やはりこの委員会として考えるというように言い切った方がよいのではないかと思います。

○三森座長 考えられるではなくて、考える。能動態にしましょうということです。受身ではないということで、事務局、これは今までどうでしたか。能動態でしたか。

○増田課長補佐 その辺は以前のものも確認して、それで御連絡いたします。

○三森座長 よろしく願いいたします。

それでは、最後の資料でしょうか。説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、次でございます。資料 10、11、12 でございます、エチプロストンになります。

資料 10 と 11 の内容をまず確認していただきたいと思います。これにつきましては、EMEA レポート、APVMA レポートの 2005 年、公表文献、動物用医薬品承認時添付資料概要を基に毒性に関する主な科学的知見を整理しております。エチプロストンというのは、構造は資料 11 の 1 ページに書いてあるようなもので、プロスタグランジン F2 α の合成アナログ。

「対象、用量・用法」ですが、牛、豚の繁殖用薬として EU、アジア、オーストラリア等で広く使用されている。発情、排卵を起こし、黄体を退行させる黄体退行剤ということで、国内においては牛の性周期の同調と黄体退行遅延に基づく卵巣疾患の治療、豚の分娩誘発の目的で使用されております。

毒性データについては下からの表にまとめております。左側が動物用医薬品の承認のときの概要をまとめた内容、右側が EMEA の評価書をまとめた内容ということでございます。急性毒性については、LD₅₀ が動物用医薬品承認時の概要ではこのように記されておりますが、EMEA では低いと記載されているということでございます。これにつきましては、資料 11 の 3 ページの 24 行目にその辺の状況については記載しております。

亜急性毒性試験につきましては、ラットの 21 日間の筋肉注射における試験。これは国内承認のときの試験でございます、ラットの 21 日間の筋注で 0.6mg/kg 体重/ 日が最小用量でございますが、呼吸異常が見られたということでございます。そういったことがあって、薬理作用からは NOEL は決定できずとなっております。

ただ、NOAEL ということで、概要資料では 0.6mg/kg 体重/ 日という NOAEL が設定できるということで、4 ページの 8 行目ではその内容を記載しております。

次がラットの 13 週間の経口投与試験です。これでは 0.3mg 投与群の雄で脾臓重量のわずかな増加が見られている。1 mg/kg 体重で心臓、肝臓、脾臓の重量のわずかな増加が見られているということですが、これらは病理組織学的検査で異常がないということで、NOAEL は 1 mg/kg 体重/ 日ということでございます。

この試験につきましては、EMEA ではこの試験かどうか、はっきり書いていないのですが、資料 10 の 1 ページ目に戻っていただきまして、右側ですが、ラットの 100、300、1000mg/kg 体重/ 日の試験が行われていて、これに関しては期間とか経路の記載はないということなのですが、肝臓、心臓、脾臓のわずかな増加が認められたということで、NOEL を 300 μ g/kg 体重/ 日としているということが載っておりますので、ここで 4 ページの 19 行目で「EMEA

は期間、投与経路の記載はないが」云々という文章を入れさせていただいております。

イヌの13週間の経口投与試験で、0、0.1、0.3、1 mg/kg 体重/ 日を摂取した試験がございまして、0.1 で異常便、0.3 で異常便と血清アルブミンの定値、グロブリン高値などが出ております。異常便につきましては、対照群も含めて認められたが、その割合は用量相関に増加傾向が認められたということで、NOEL は決定できないということでございます。この試験につきましても EMEA では期間とか投与経路の記載はないのですが、0.1、0.3、1 mg/kg 体重/ 日の投与試験において異常便と嘔吐が認められたということで、これは NOEL 0.3 mg/kg 体重/ 日としているということでございます。

慢性毒性発がん性は実施されておられません。

繁殖毒性試験につきましては修文が入っておりますが、修文案もエチプロストン追加修文部分というのがございまして、そちらで記載しております。

繁殖毒性試験におきましては、承認時の資料におきまして、ラットの筋注、ウサギの筋注の試験が実施されています。ラットの筋注の試験では 0.05mg/kg 体重で1例に流産が起こっておりますが、0.02 より低いところでは何も認められておりません。

ウサギにつきましては、0.3mg/kg 体重/ 日で13頭中3頭に流産が見られておりますが、0.1 では見られていないということでございまして、ウサギにつきましては、NOAEL は母動物で 0.1mg/kg 体重/ 日、胎児で 0.3mg/kg 体重/ 日ということでございます。

遺伝毒性でございます。Ames 試験、CHO 染色体異常試験が実施されておまして、陰性ということ。それから、*in vivo* の試験でも小核試験がされておまして、陰性ということでございます。これが5ページの23～31行目にかけて書いております。30行目ですがエチプロストンが生体にとって問題となるような遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられるとしております。

そのほか、ADME の試験が1～2ページに記載されております。ラットの単回投与、筋肉内皮下投与等がございまして、 $T_{1/2}$ は 5.55～5.90 分。肝臓と腎臓では投与 24 時間で投与の 1% の放射能が測定されたが、その後、組織からは速やかに消失。

8行目から、牛の投与試験が行われておりますが、血漿中において、 C_{max} は 3.9ng-eq/mL、 T_{max} は 2 時間、 $T_{1/2}$ は 2.56 時間で、投与後 24 時間にはほぼ検出限界となっている。乳汁中濃度は搾乳 2 回、これは大体 24 時間後ですが検出限界未満になった。

19行目ですが、 3H - 標識したエチプロストンを牛に単回筋肉内投与をした試験で、尿中排泄は 40%、代謝物はテトラノール酸ということでございます。

22行目ですが、また牛の単回筋肉内投与をしておまして、26行目ですが、血漿中濃度で C_{max} は 4.35ng-eq、 T_{max} は 1.38 時間、 $T_{1/2}$ は 2.76。48 時間後には腎臓、肝臓においては検出限界ということでございます。

牛における残留性試験を行っておりますが、単回筋肉内投与をして乳汁を見ていますが、12時間の初回搾乳試料においても検出限界。

ホルスタインに筋肉注射している試験でございますが、これは3か所に注射しているということで、注射部位周辺筋肉は投与後2日、注射部位筋肉は投与後3日には検出限界。豚の投与試験ですが、単回筋肉内投与でCmaxが5.8ng-eq/mL、Tmaxが0.5時間、T_{1/2}は1.58時間。投与後12時間にはほぼ検出限界。

筋肉、脂肪は投与後6時間が検出限界未満ということでございます。

豚における残留試験が得られておりますが、3か所連続注射しておるわけですが、投与群の全試料が投与後1日には検出限界となっております。

薬理試験が5～6ページにやられております。

6ページになりますが「一般行動への作用」「胃腸管ぜん動への作用」「運動活性の作用」「カラゲニン誘発浮腫への作用」とか、こういった薬理試験が行われております。

牛への安全性試験等が行われておりまして、特に投与に関連する問題がないとされております。

豚への安全試験が次に実施されておりますが、雌豚に対して投与した試験においては、一般的な臨床症状、注射部位、摂餌量、注射部位の病理組織学的異常に、投与に関する異常が認められていないとされております。

その他の知見としましては、7ページの35行目になります。通常、牛、豚等の食肉中には検出限界である0.1ppb以上のレベルの内因性PGF2 α が存在するとされており、薬理作用からこの系統の薬剤の用途が必然的に限定される。更に排泄が極めて早いことが確認されていることから、エチプロストンについて、EMEA及びオーストラリアではMRLの設定は不要であるとしている。

FDA、JECFAにおける評価は実施されていないとしております。

資料10の1ページ目に戻りますが、EMEAにおきましてはADIが設定していないが、最終的に毒性が低く、排泄も早いことから、MRLの設定は不要であると評価していることで、今回の評価のポイントにつきましては、ADI設定のためのフルパッケージはありませんが、亜急性催奇形性のデータがあり、認められた影響は薬理作用に起因するものと考えられる。

効果から承認外使用は想定できない。

通常の使用形態であれば残留の懸念はない。

類似薬のクロプロステロールが過去に評価されるが、同様に理由からADIの設定は不要したという経緯があります。

資料12について簡単に説明しますと、エチプロストントロメタミンを有効成分とする牛の注射剤、豚の注射剤の再審査にかかる食品健康影響評価ということで、再審査にかかる部分でございます。

これらの薬剤については、主剤はエチプロストントロメタミン。牛の性周期同調、黄体退行遅延に基づく卵巣疾患等に用いられる。プロスタベツトSは豚の分娩誘発に用いられる。用法・用量は、基本的に2mL1回筋肉注射を打つ。それぞれの症状によって2回目を打つこと

もあります。再審査における安全性の知見につきましては、EMEAにおきましては認められた毒性が低く、排泄が早いということで MRL 設定は不要とされており、オーストラリアでも MRL 設定不要リストに入っているということは先ほどと同じです。

その他、安全に関する情報では、流涎などが見られておりますが、これらについては使用上の注意に追加記載しているということでございます。そういったことから、再審査に係る評価で 6 行目になりますが、日本においてエチプロストンの ADI を設定されていないから、別添のとおり評価を実施したということで、先ほどの資料 11 の評価によって評価する。

7 行目以降につきましては、先ほどの資料 11 でも書かれている内容と同じになるのですが、11 行目「薬剤の性質から使用機会が限定されており、また、動物体内における代謝・排泄が早く、ほとんどの試験において投与 3 日後に ppb オーダーでほとんどが検出不可能となる。これらのことから、本薬剤が適切に使用される限りにおいて、ヒトが食品を通じてエチプロストンを継続的に摂取する可能性は事実上ないものと考えられる。

これらのことを考慮すると、エチプロストントロメタミンを有効成分とする牛の注射剤(プロスタベット C)及び豚の注射剤(プロスタベット S)は、適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられるとしております。

長くなりましたが、先ほどの繰り返しになりますが、事務局で検討しましたポイントの部分について、議論していただければと思います。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

エチプロストンについての説明がありました。合成プロスタグランジンで繁殖用薬だということですね。まずそれぞれの毒性試験の内容について、特に問題があるということであれば、御指摘いただきたいと思えます。

その前に吸収、分布、代謝、排泄ですが、平塚先生から何かございましたか。

○増田課長補佐 特にございませぬ。

○三森座長 そうしましたら、毒性から急性、亜急性、繁殖毒性、遺伝毒性について、何かございますか。

なければ、食品健康影響評価に入ります。フルパッケージの知見はないわけですが、認められた影響はほとんどが薬理作用に起因するものであるということですね。効果は承認外使用が想定されていないということで、残留の懸念はほとんどないということです。類似薬のクロプロステノールについては、同じような理由から ADI の設定は不要だとされているわけですが、本剤についても同様に判断できるかどうかということになります。評価書案の 7 ページから 8 ページの文書でございますが、ここについて御検討、御確認いただきたいと思えます。

○増田課長補佐 座長、よろしいでしょうか。その前に 4 ページで、ラットの 13 週間亜急性

毒性試験とイヌの 13 週間亜急性毒性試験で、EMA の評価と申請者から上がってきた概要における資料の内容との違いがあるので、その辺はどちらを取るかということを議論していただけだと思います。

○三森座長 これは渋谷先生、あるいは鈴木先生からコメントをいただきましょうか。その申請資料と EMA での評価が違っているということです。

○増田課長補佐 ただ、EMA については、記載は基本的になくて、期間、投与経路が記載されていないのですが、用量からいって恐らくここではないかということで、一応ここに記載しております。

したがって、どちらかということ NOEL が出せるのだったら、ここに NOEL を一つひとつ置いていくということかと思えます。

○三森座長 その括弧内の言葉を入れておくということですね。4 ページの 19~20 行目「EMA」という文章の括弧書きを外すということですか。NOEL は 0.3mg だという記載にとどめておこうかということですね。

いかがでしょうか。

○渋谷専門委員 それで構わないと思います。

○三森座長 鈴木先生、いかがですか。

○鈴木専門委員 よいのではないですか。

○三森座長 では、事務局、そのような形でお願いいたします。

○中山評価調整官 先生、済みません。農薬もそうなのですが、調査会としてどう判断するかというのもここに記載していただきたいので、どうしてもわからなければ EMA はこう言っているという書き方もあるとは思いますが、例えば EMA についてはよくわからないので、ここは削除するとか、あとは別途 EMA が同じ試験であったとしたら、NOEL を 0.3 としていますので、我が国で行ったこの概要に全く記載がないのですが、NOEL を設定できるのかどうかを検討いただくというのも 1 つの方法かと思っております。

○三森座長 EMA はその記載がないのですね。その期間とか投与経路の記載もないわけであって、ほかにデータがないわけですので、そこから先に行きようがないです。

したがって、そこから NOEL がどこであるということはこの調査会で物申すことは難しいと思うのですが、むしろ薬事資料の概要からこの辺りかという形で評価はできるかもしれないですが、これも結局生データまで見ていないのですね。

この剤はプロスタグランジンですので、厳密な NOEL を出さなくてもほとんどすぐ吸収されて、代謝されてしまうということですので、食肉組織にずっと残留するわけではありませぬので、総合的な評価でよいのではないかと思います。

○林専門委員 これも専門ではないのですが、座長のおっしゃったように、最終的な評価にこの NOEL が求められているわけではないということも考慮し、やはり EMA の括弧書きの部分というのは、あくまで推測ですね。このデータだとしたらという仮定のもとでの話なの

で、その上でもきちんと評価書の文章があるわけですから、これは上も下も削除してもよいのではないかと思います。

○三森座長 上というのはどこですか。

○林専門委員 今の19～20行目で、下は34～36行目です。その方がすっきりするのではないかと思います。

○三森座長 そうですね。無理やりNOAELを出さなくても別段構わないということですが、この確認評価部会におきましては、従来の調査会と違う形で評価せざるを得ないと思います。

では、その19～20行目は削除、34～36も削除という形にさせていただきます。

あとは7～8ページの食品健康影響評価です。類似薬のクロプロステノールが同様の理由からADIは設定しない、不要だという形でできておりますが、このエチプロストンについても同じような考え方で評価をしてよいのではないかという提案でございますが、いかがでしょうか。

よろしければ、まとめさせていただきたいと思います。エチプロストンの食品健康影響評価については、本調査会において審議を行った結果、適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられるということにより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、今までの審議結果を基にいたしまして、資料10、11、12を基に報告書を作成いたしたいと思います。場合によりましては、各専門委員に御意見を求めることもあるかと思っておりますので、御協力をお願いいたします。

それでは、事務局、作業をよろしくをお願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。本日御意見をいただきました内容につきましては、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、各委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしく申し上げます。

評価書につきましては専門調査会に報告後、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。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ので、必要に応じて改めてお諮りしたいと思いますので、よろしく申し上げます。

○三森座長 それでは、次の議題「(2) その他」になりますが、事務局から何かございますか。

○増田課長補佐 特にございませませんが、次回の調査会は3月13日火曜日の14時からを予定しておりますので、よろしく申し上げます。

本日の審議内容については、その際に報告させていただくこととなります。

○三森座長 3月13日は従来の調査会ですね。確認評価部会ではないですね。

○増田課長補佐 従来の調査会です。

○三森座長 次の確認評価部会がいつというのは決まっているのですか。

○増田課長補佐 確認評価部会はまだ決まっています。

○三森座長 そうしたら、今回積み残しのものは、かなり後になりますね。

○増田課長補佐 ほかのものが出てきてからということになると思います。

○三森座長 わかりました。

これで本日の議事はすべて終了いたしました。17時を過ぎてしまいまして、座長の不手際で遅くなって申し訳ございませんが、何かございますか。

ないようでしたら、以上をもちまして、閉会とさせていただきます。

ありがとうございました。