

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 第70回会合議事録

1. 日時 平成19年3月13日(火) 14:00～14:56

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、井上専門委員、渋谷専門委員、

津田専門委員、寺本専門委員、長尾専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

野村委員、本間委員

(事務局)

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19年3月12日現在)

資料2 トリニューモウイルス感染症生ワクチン(ネモバック)の再審査に係る  
食品健康影響評価について(案)

資料3 豚丹毒(酢酸トコフェロールアジュバント加)不活化ワクチン(ポーシ  
リス ERY、ポーシリス ERY「IV」)の再審査に係る食品健康影響評価に  
ついて

資料4 リン酸チルミコシン液を有効成分とする牛の経口投与剤(ミコラル経口液、  
経口用ミコラル)の再審査に係る食品健康影響評価について(案)

## 資料 5 確認評価部会における審議終了品目について

### 6 . 議事内容

三森座長 ただいまから、第 70 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、江馬専門委員、小川専門委員、嶋田専門委員、鈴木専門委員、中村専門委員、林専門委員、平塚専門委員、藤田専門委員が御欠席でございます、9 名の専門委員が御出席です。井上専門委員は、少し遅れていらっしゃるということです。

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 70 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、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、資料の確認をさせていただきます。

まず、本日の議事次第、座席表、委員名簿がそれぞれ 1 枚ずつになっております。

資料は、1 ～ 5 がございます。そのほかに、参考資料がございます。

資料 1 「意見聴取要請（平成 19 年 3 月 12 日現在）」でございます。

資料 2 「トリニューモウイルス感染症生ワクチン（ネモバック）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 「豚丹毒（酢酸トコフェロールアジュバント加）不活化ワクチン（ポーシリス ERY、ポーシリス ERY 『IV』）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 4 「リン酸チルミコシン液を有効成分とする牛の経口投与剤（ミコラル経口服液、経口用ミコラル）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 5 - 9 「確認評価部会における審議終了品目について」でございます。こちらは、さきに確認評価部会で審議が終了しました 4 品目の評価書を 1 冊にまとめてあります。

あと、1 枚紙で「要約（カナマイシン）」が机の上に参考資料として置いてあります。

資料については以上です。不足等ございますか。

資料の確認については、以上です。

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。

今回、審議をお願いします再審査案件につきましては、3品目でございます。

まず、トリニューモウイルス感染症生ワクチン（ネモバック）でございます。これにつきましては、資料2を御覧ください。

まず「2.ネモバックについて」でございます。

「主剤」は「Vero細胞培養弱毒トリニューモウイルス PL21 Vero 1060株」でございます。

「効能・効果」は「トリニューモウイルス感染による鶏の呼吸器症状の予防」。

「用法・用量」は、飲水投与、噴霧接種、点鼻または点眼接種の3種類に分けられております。

まず、飲水投与につきましては、7日齢以上の鶏に飲水投与という形で設定されております。

噴霧接種も、7日齢以降の鶏に使用されます。鶏舎を密閉状態にして噴霧する形で行われます。

点鼻、点眼接種も、7日齢以降の鶏1羽当たり1滴（0.03mL）になるように調整しまして、鼻腔あるいは眼に滴下するということでございます。

「その他」といたしまして、安定剤としてポリビドン（ポリビニルピロリドン）が使用されております。

「3.再審査における安全性に関する知見等について」でございます。

まず「（1）ヒトに対する安全性について」でございます。

トリニューモウイルスにつきましては、1970年代に南アフリカで最初の発生が見られておりました、欧州、中近東、アジア等の世界に浸潤しております。

国内におきましては、1989年に初発しておりました、宿主は七面鳥、鶏などで、多くは無症状であります、鶏の頭部腫脹症候群の発症原因の一つとなっております、国内で問題になっているということでございます。

本ウイルスにつきましては、接触で伝播しまして、ブロイラーでは3～6週齢時に多発しまして、30～60週齢ごろの採卵鶏、種鶏にも発生が見られるということでございます。

本ワクチンに使用されるウイルス株は弱毒株でありまして、鶏に対しても病原性は減弱されているというものでございます。

本ウイルスのヒトに対する病原性はないとされておりました、人獣共通感染症とはみなされておられません。

「（2）安全性に関する研究報告について」でございます。

調査期間中の Medline でのデータベース検索をしておりますが、安全性を懸念させる研究報告は得られなかったとしております。

「(3) 副作用報告について」につきましても、承認時まで及び調査期間中に 157,083 羽の鶏について調査が実施されておりますが、承認時には把握されていなかった新たな副作用は認められなかったとされております。

「4. 再審査に係る食品健康影響評価について」でございます。

承認時から再審査調査期間中にこれまで把握されていなかった新たな副作用報告、安全性を懸念させる研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられ、当生物学的製剤が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。

以上でございます。

三森座長 事務局から説明がありましたように、本件は生ワクチンですね。主剤のトリニューモウイルスにヒトに関する病原性は知られていないということです。更に、弱毒化されており、文献検索でも、安全性を懸念させる報告は得られなかったということでございます。

御質問、御意見等ございましたら、お願いしたいと思います。

明石先生、何かございますか。

明石専門委員 座長のおっしゃったとおりで、本ウイルスはもともと七面鳥のウイルスですが、鶏にも感染している。

ただ、鶏では病原性がよく分かっていません。これとさまざまな病原体が組み合わさることによって病気を起こすというほど弱毒なものです。ただワクチンをやることで、当然そういう生産性の効率を上げることができるので、ワクチンとして開発されているわけですが、特にヒトにも感染性はありませんし、十分この評価書で大丈夫だと思います。

三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、とりまとめさせていただきたいと思います。

「トリニューモウイルス感染症生ワクチン(ネモバック)の再審査に係る食品健康影響評価について」、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられ、当生物学的製剤が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。

そうということで、資料2を基にいたしまして、報告書を作成させていただきたいと思えます。各専門委員におかれましては、必要に応じて御意見を賜るかもしれませんが、よろしくお願ひいたします。

それでは、事務局、作業をお願ひいたします。

増田課長補佐 わかりました。本案につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。

意見募集で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まして、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、よろしくお願ひいたします。

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ひいたします。

増田課長補佐 それでは、御説明いたします。

資料3、豚丹毒（酢酸トコフェロールアジュバント加）不活化ワクチン（ポーシリス ERY、ポーシリス ERY「IV」）でございます。

まず「2．ポーシリス ERY、ポーシリス ERY『IV』について」でございます。

「主剤」は、豚丹毒菌M2株（血清型2型）アルカリ処理菌体抗原をホルマリンで不活化したものでございます。

「効能・効果」は、豚丹毒の予防でございます。

「用法・用量」は、ワクチン2mLを4週齢以上の豚に、4週間間隔で2回、頸部筋肉内に注射するというところで、休薬期間は設定されておりません。

「アジュバント」としましては、酢酸トコフェロールが使用されております。

「その他」でございますが、乳化剤としてポリソルベート80、消泡剤としてシメチコン、保存剤としてホルマリン、緩衝剤としてトリスアミノメタンが使用されております。

「3．再審査における安全性に関する知見等について」で、「（1）ヒトに対する安全性について」でございます。

本ワクチンに含有されている主剤は不活化されておりまして、感染力、毒性は有していないとされております。

アジュバントとして使用されている酢酸トコフェロール、乳化剤として使用されているポリソルベート80、消泡剤として使用されているシメチコン、保存剤として使用されているホルマリンは、過去に動物用医薬品の添加剤としての観点から検討されておりまして、製剤が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と評価されております。

緩衝剤として使用されておりますトリスアミノメタンは、ヒト用医薬品や動物用医薬品製剤の添加剤としての使用歴がございまして、生体からの排泄は比較的早く、ワクチンの用法・用量からヒトに対する影響は無視できると考えられております。

「(2)安全性に関する研究報告について」でございます。

Medline を含むデータベース検索の結果、安全性を懸念させる研究報告は得られておりません。

「(3)副作用報告について」でございます。

承認時まで及び調査期間中、812 頭についての調査が実施されておりますが、承認時には把握されていなかった新たな副作用は認められなかったとされております。

「4.再審査に係る食品健康影響評価について」でございます。

承認時から再審査調査期間中にこれまでに把握されていなかった新たな副作用報告、安全性を懸念させる研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられ、当生物学的製剤が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。

以上でございます。

三森座長 事務局から御説明がありましたように、主剤は不活化されているということですね。感染力、毒性を失っているということです。

添加剤も既知のもので、用法・用量から影響は無視できると考えられます。

文献検索でも、安全性を懸念させる報告は得られなかったということでございます。

御質問、御意見ありましたら、お願いいたします。

明石先生、これもいかがでしょうか。

明石専門委員 これも座長がおっしゃったとおり、豚丹毒菌は類丹毒というヒトの病原体になる人獣共通感染症病原体ではありますが、不活化されており、添加物も評価されています。ヒト用にも使われているものですので、安全性について問題はないと思います。この評価書で結構ではないかと思えます。

三森座長 ありがとうございます。

そのほかございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

では、再審査に係る評価をまとめさせていただきます。

豚丹毒不活化ワクチン(ポーシリス ERY)の再審査に係る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、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安

全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられ、当生物学的製剤が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。

そういうことで、資料3を基にいたしまして、報告書を取りまとめたいと思います。

それでは、事務局、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。本案につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。

意見募集で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、改めて調査会に諮り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 続きまして、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 次は、リン酸チルミコシン液を有効成分とする牛の経口投与剤（ミコラル経口液、経口用ミコラル）ですが、資料4を御覧ください。

「2. ミコラル経口液、経口用ミコラルについて」でございます。

「主剤」は、リン酸チルミコシン原液でございます。

「効能・効果」は、パストツレラ・ムルトシダ、マンヘミア（パストツレラ）・ヘモリティカ、マイコプラズマ・ボピス、マイコプラズマ・ポピライニス、マイコプラズマ・ディスパー、ウレアプラズマ・ディバサームでありまして、適応症は牛の肺炎でございます。これらに起因する牛の肺炎を適応症としております。

「用法・用量」は、牛に6.25～12.5mg（力価）/kg体重を1日朝夕2回の給餌時に合わせて、3～5日間、代用乳に均一に混和して経口投与するとしておりまして、休薬期間は47日間が設定されております。

「その他」として、保存剤としてエデト酸ナトリウム、抗酸化剤として没食子酸プロピルが使用されております。

「3. 再審査における安全性に関する知見等について」で「（1）ヒトに対する安全性について」でございます。

ミコラル経口液、経口用ミコラルにつきましては、国内では牛の肺炎を対象に使用されているほか、本剤と同等の製剤が豚の肺炎に対しても使用されております。EU諸国、米国、南米、アジア、アフリカ等においても広く使用されている状況でございます。主剤であるチルミコシンにつきましては、平成17年5月に食品安全委員会において「安全性に係る新たな知見の報告は認められない」との食品健康影響評価を行っております。

保存剤として使用されておりますエデト酸ナトリウムは、過去に動物用医薬品の添加剤としての観点から検討されておりました。製剤が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と評価されております。

抗酸化剤として使用されております没食子酸プロピルにつきましては、指定添加物で、JECFA において ADI 1.4mg/kg 体重/ 日が設定されておりました。投与量と休薬期間を考慮すると影響は無視できると考えられております。

次に「(2) 安全性に関する研究報告について」でございます。

調査期間中の Medline を含むデータベース検索の結果、安全性、公衆衛生に関する報告等が複数報告されておりますが、いずれも現在の ADI に影響するものではなかったとされております。

「(3) 副作用報告について」でございます。

承認時まで及び調査期間中に 346 頭についての調査が実施されておりますが、その中で便秘症が 1 例（後に回復）、急性鼓張症が 1 例に認められております。

便秘症については、因果関係なしという形で整理されております。

急性鼓張症については、因果関係は不明とされているものの、腸内細菌叢かく乱の可能性が指摘されているということでございます。

日本、JECFA におきましては、ヒト腸内細菌叢への影響を検討した上で、影響は認められないと評価して、毒性学的 ADI を採用して、この副作用報告はヒトに対する安全性を懸念させるものではないと考えられております。

「4. 再審査に係る食品健康影響評価について」でございます。

本製剤の主剤でございますチルミコシンにつきましては、既に日本において ADI (40 µg/kg 体重/ 日) が設定されております。

承認時から再審査期間中に副作用が 2 例ほど認められておりますが、ヒトに対する安全性を懸念させるものではないと考えられ、その他、当製剤に関する安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないことから、現在の ADI を見直す必要はないと考えられるとしております。

暴露量につきましては、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとしております。

なお、薬剤耐性菌を介した影響につきましては、平成 15 年 12 月 8 日付け 15 消安第 397 9 号にて意見聴取されているところであり、これについては別途検討中であるとしております。



チルミコシンにつきましては、既に日本で ADI が設定されておりまして、今般、特に安全性に係る新たな知見の報告は認められていないことから、主剤の ADI を見直す必要はないと考えられるという案文になっております。

以上でございます。

三森座長 事務局から御説明がありましたように、本件の主剤のチルミコシンですが、既に国内で ADI、MRL の設定が行われておりまして、当調査会においても、過去にこれらを見直す必要性はないという評価を行っているところでございます。

新たな安全性に係る知見は報告されていないということですが、御質問、御意見などありましたら、お願いしたいと思っております。よろしいでしょうか。

なければ、再審査に係る評価をまとめさせていただきたいと思っております。

リン酸チルミコシン液を有効成分とする牛の経口投与剤ミコラル経口液などの再審査に係る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、主剤であるチルミコシンについては、既に日本において ADI が設定されている。当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられることから、現在の ADI を見直す必要性はないと考えられる。

ということで、資料 4 を基にいたしまして、報告書を取りまとめたいと思っております。事務局は、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。本案につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。

意見募集で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っておりますので、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、御説明します。

先月の 28 日に、確認評価部会を開催いたしまして、その確認評価部会におきまして、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に従いまして、6 剤が審議され、そのうち 4 剤についての評価案が取りまとめられましたので、報告させていただきます。

資料 5～9 のパロモマイシン、カナマイシン、ベンジルペニシリン、エチプロストントロメタミンの食品健康影響評価でございます。

エチプロストントロメタミンにつきましては、これを主剤とする動物用医薬品であるプロスタベットについても、併せて御審議いただいております。

それでは、資料5を御覧ください。パロモマイシンでございます。最初に要約がございます。その要約に沿って、簡単に御説明させていただきます。

まず、本評価書につきましては、EMA レポート（2000、2002年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理したものでございます。

パロモマイシンにつきましては、アミノグリコシド系抗生物質で、作用機序は細菌のタンパク質合成阻害で殺菌的に作用する。国内で承認されたパロモマイシンを主剤とする動物用医薬品はございませんが、EU諸国で細菌感染症の治療薬として、牛、豚、子豚、ブライラーなどを対象にして使われています。通常、硫酸パロモマイシンとして使用されております。

ヒト用医薬品としても使用されておりました。臨床用量としましては、腸管アメーバ症、糸虫感染症、鞭毛虫症などに使われております。

毒性試験については、簡単に御説明します。

吸収代謝につきましては、2～4ページの頭まで書かれております。

まず、2ページの頭ですが、硫酸パロモマイシンは経口投与した場合、消化管からほとんど吸収されず、大半がそのまま未変化体として糞中に排泄される。

一方で、非経口投与の場合、大部分は未変化体として尿中から排泄されるが、腎皮質及び蝸牛への蓄積は認められたということでございます。

投与試験としては、牛、豚、鶏、ウサギでの試験が行われております。

毒性試験の結果につきましては、8ページを御覧いただきますと、表になっております。実際に、マウス、ラット、イヌ、ウサギなどで試験が行われておりました。亜急性毒性試験につきましては、ほとんど皮下か筋肉注射で行われる試験でございます。

ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験とイヌの2年間慢性毒性試験が、経口試験として実施されておりました。その中で一番低いNOAELとしまして、イヌの2年間慢性毒性試験の3.4mg/kg体重/日とされております。68mg/kg体重で白内障、尿細管病変の増加が見られたということでございます。

遺伝毒性につきましては、5ページに記載しております。

*in vitro*、*in vivo* 陰性ということで、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。

また、8ページに戻っていただきまして、毒性学的ADIにつきましては、一番低いNOAEL3.4から安全係数100ということで、ADIは0.034とされております。

一方で、微生物学的ADIでございますが、大腸菌と*Lactobacilli*のMIC<sub>50</sub> 10µg/mLを

とりまして、これに6ページに示しましたCVMP式で当てはめて、0.025 mg/kg 体重/日としております。

また、1ページに戻っていただきます。

毒性学的 ADI 0.034mg/kg 体重/日と微生物学的 ADI が CVMP の算出式によって 0.025mg/kg 体重/日と算出されている。

17行目からになりますが、「毒性学的 ADI と微生物学的 ADI を比較すると、微生物学的 ADI がより小さくなり、感受性が高いと考えられることから、パロモマイシンの残留基準を設定するに際しての ADI としては 0.025mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

以上より、パロモマイシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当」ということで、0.025mg/kg 体重/日としております。

次が、資料6のカナマイシンになります。

カナマイシンにつきましては、ちょっと訂正がありまして、1枚紙で「参考」というのを示しておりますので、そちらを御覧ください。

まず、評価につきましては、EMA レポート(1999、2003年)とカナマイシンを有効成分とする動物用医薬品に係る食品健康影響評価資料を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理しております。

カナマイシンにつきましては、アミノグリコシド系抗生物質で、作用機序は細菌のタンパク質合成阻害で殺菌的に作用しております。カナマイシンを主剤とする動物用医薬品につきましては、国内では牛、豚、鶏、イヌ、EU諸国では牛、豚、馬、羊、ヤギ、鶏、七面鳥、ウサギに対する細菌性感染症の治療、予防に使用されております。

ヒト用医薬品としましては、成人一人当たり2gから、小児については、一人当たり200mg以上の用量で30年の長い歴史を有しているということでございます。

毒性試験につきましては、10ページでございます。今回、評価に供しました毒性試験データが出ております。EMA で評価した内容、本剤を薬食審で承認したときの概要から拾ったものとあります。

マウス、ラット、モルモット、ウサギで試験を行っておりますが、ほとんどが腹腔内または筋肉内皮下投与の試験でございます。唯一経口投与で行われた試験が、13週間の亜急性毒性試験ということで、ここでは体重増加の低値、腎障害が起こっているのですが、雄で342.3、雌で249.8mg/kg 体重の用量では何も症状が出ていないという状況です。

ちなみに、このカナマイシンにつきましては、代謝で、ヒトを含むすべての動物種にお

きまして、経口での生物学的利用率は低い。およそ1%というように、ほとんど吸収しないとされておりま

あと、発生毒性試験におきましては、特に催奇形性は認められておりませんが、肝臓、腎臓に発育障害とか、内耳の外有毛細胞の軽度な消失とか近位尿細管生涯を伴う腎症、モルモットの発生毒性試験から見られる中では、新生児のコルチ器の有毛細胞の消失などが見られております。

あと、微生物学的な影響としましては、*Peptostreptococcus* spp. の  $MIC_{50}$  3.2  $\mu$ g/mL を9ページのCVMPの式に当てはめて、先ほどのパロモマイシンと同じなのですが、0.008 mg/kg 体重/日 という数字が出ております。

今回のカナマイシンの毒性学的 ADI の知見は不足しておることから、設定していません。しかしながら、CVMPの算出式に基づいて算出されました微生物学的 ADI 0.008mg/kg 体重/日は、ヒト当たりだと0.48mg/ヒトでございますが、これはヒトの臨床用量と比較しますと十分に小さいということ、経口投与されたカナマイシンはほとんど吸収されないということ、ラットの亜急性毒性試験において、経口投与で200~300mg/kg 体重の高用量の投与で全く毒性が見られなかったことを考慮しますと、EMAの評価書で述べられているように、保守的な微生物学的影響をエンドポイントとする限りにおきまして、毒性学的影響として最も懸念される聴覚毒性や腎毒性のリスクは無視できると考えられております。

以上から、カナマイシンの食品健康影響評価として、ADIは次の値を採用することが適当ということで、0.008mg/kg 体重/日としております。

次は、資料7のベンジルペニシリンになります。

まず、評価に供しました評価書ですが、JECFAのレポート(1990年)、EMA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の基準設定に係る分科会報告、ベンジルペニシリンを有効成分とする動物用医薬品に係る食品健康影響評価資料、一般成書といったものを基に、毒性に関する主な科学的知見を整理しております。

まず、ベンジルペニシリンでございますが、ラクタム系抗生物質で、細胞壁合成阻害で静菌的に作用する。

ベンジンペニシリンを主剤とする動物用医薬品でございますが、国内、国外で、牛、豚、馬、鶏等の細菌感染症の治療薬として使用されております。

ヒト用医薬品としても古くから使用されております。

毒性のデータなのですが、吸収代謝の毒性試験データは、特に残留の試験データがあり

ます。牛、豚で試験が行われておりまして、動物種差での差はなく、いずれも速やかに吸収、排泄されているということでございます。

特に評価できる毒性的知見は少ないのですが、ヒトに対する影響についての知見がございます。特にペニシリンに感作されたヒトがベンジルペニシリンを含む食品を摂取した際に認められた悪影響に関する報告が存在しております。4ページの「ヒトにおける知見」の一番下の段落に、1981年の論文では、0.024 ~ 0.04  $\mu\text{g/g}$  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有するボランティアが摂取した試験が実施されておりまして、9名中2名で摂食後2時間の間にかゆみ等が認められた。だが、アナフィラキシー様症状はいずれも認められなかったという報告がございます。

また、1ページに戻ります。現時点における食品健康影響評価としましては、JECFA あるいは我が国で過去に実施された 40  $\mu\text{g}$  未満のベンジルペニシリンの経口摂取によって過敏症が生じたとされる症例に基づく、一日摂取量が 30  $\mu\text{g}$ /ヒト未満であれば、ヒトに重大な危険を及ぼさないとする判断や、過敏症であることから、その量的判断は難しく、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するとした評価を変更する必要はないと考えられております。

JECFA や我が国が過去に実施した評価の内容が、結論として述べられております。

次、資料8「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。

「主剤」は、エチプロストントロメタミンです。

「効能・効果」は、プロスタベットCにおきましては、牛の性周期の同調、黄体退行遅延に基づく卵巣疾患の治療、プロスタベットSでは豚の分娩誘発でございます。

「用法・用量」につきましては、性周期同調に用いる場合は、1頭当たり2mLを筋肉内注射、黄体退行遅延に基づく卵巣疾患の治療に用いる場合も同様に2mLを1回筋肉注射ということでございます。

休薬期間は4日間ということになっております。

プロスタベットSは、妊娠末期の豚に、1頭当たり2mLを1回筋肉注射するということ、休薬期間は3日間ということになっております。

「2.再審査における安全性に関する知見等について」の「(1)ヒトに対する安全性について」につきましては、EMEAでは認められた毒性が低く、排泄が早いことから、MRL設定不要とされております。オーストラリアでもMRL設定不要物質リストに記載されてお

ります。

「(2)安全性に関する研究報告について」につきましては、流涎が出てくるということで、薬剤との関連性は否定できないということで、使用上の注意に流涎を追加しております。

2 ページ、薬剤投与に関連する可能性のある症状が流涎だった。

その他、安全性を懸念させる研究報告は認められず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられるとしておりますが、エチプロストンの ADI は設定されていない。牛、豚に筋肉内投与されるが、ADI が設定されていないということで、別添のとおり評価を実施したということで、資料 9 になります。

資料 9 を御覧ください。エチプロストンについての評価をしております。

この評価につきましては、EMEA レポート、APVMA レポート、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。

まず、エチプロストンはプロスタグランジン F<sub>2</sub> の合成類縁体ということでございます。PGF<sub>2</sub> は、牛では子宮内膜上皮細胞等で産生されまして、卵巣で黄体退行因子として作用しております。豚においても同様の効果が認められておりまして、これら動物においては、生理的な黄体退行因子と考えられております。

エチプロストンにつきましては、投与後速やかに排泄されるということで、畜産におきまして、黄体を退行させ発情を同期化する目的や子宮収縮作用による分娩誘発の目的等で国内、EU、アジア、オーストラリアで使用されているということでございます。

毒性等の知見でございますが、3 ページ以降に代謝が出ております。

3 ページに一番上ですが、ラットにおける投与試験が行われておりまして、これでいきますと、T<sub>1/2</sub> は 5.55 ~ 5.90 分で、組織から速やかに消失するということでございます。

そのほか、牛、豚におけます筋肉内投与における試験が実施されておりますが、これらはみんな速やかに排出されるとされております。

毒性試験につきましては、10 ページを見ていただければと思います。

今回、EMEA の評価書なり承認時の概要の中から出た試験成績でございますが、ラット、イヌ、ウサギでこれらの試験を実施しております。

経口投与で行われた試験は、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ございますが、ラットの 13 週間亜急性毒性試験では、0.1mg/kg 体重/日では特に何も変化は見られていないということでございます。

イヌの 13 週間亜急性毒性試験については、異常便が出たために、NOAEL は設定できておりません。

あと、発性毒性試験では、特に催奇形性は認められない。

ウサギの発生毒性試験では、胎児の骨格異常が出てきたという状況がありまして、これは筋肉内注射ということなのですが、胎児では 0.0003mg/kg 体重/日の NOAEL というところでございます。

遺伝毒性については、6 ページの表に記載されております。

*in vitro* 試験において、CHO を用いた染色体異常試験の S9 存在条件下で陽性と判定される所見が認められたということですが、げっ歯類を用いた *in vivo* の小核試験では陰性であった。このため、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。

また、1 ページの 13 行目に戻っていただきたいと思えます。

エチプロストンにつきましては、各種の遺伝毒性試験から生体において遺伝毒性発がん性を示す可能性は低く、催奇形性試験の結果から選択的催奇形成はないと認められる。毒性試験において認められた主な影響は、いわゆるプロスタグランジン作用によるものと考えられ、また、臨床用量を投与した対象動物の試験においても、プロスタグランジン作用以外の異常な副作用は認められていないとしております。

薬剤の性質から用途は限定されている。さらに、動物体内における代謝・排泄が早く、動物用医薬品の一般的な用量では、投与数日後には動物体内のエチプロストン濃度につきましては、ppb オーダー未満になるということから、製剤が適切に使用される限りにおいては、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と考えられております。

このことから考慮すると、エチプロストントロメタミンは、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。

また、資料 8 の 2 ページに戻っていただきたいと思えます。

これは、剤の評価ということなのですが、2 ページの 9 行目以降です。これも同じく、薬剤の性質から使用機会が限定される。動物体内における代謝・排泄が早い。投与 3 日後には ppb オーダーでほとんど検出不可能になってしまうということも踏まえまして、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。

これらの内容については、特段意見がないようでしたら、本評価案を食品安全委員会に報告いたしまして、意見募集の手続に入らせていただきたいと考えております。

以上でございます。

三森座長 事務局から説明がありましたように、先日、開催されました確認評価部会の審議結果について、パロモマイシン、カナマイシン、ベンジルペニシリン、エチプロストンの4物質の評価案がまとまっているということですね。

特段の御意見がなければ、ほかの案件と同様、食品安全委員会に報告したいと思いますが、何か御質問、御意見ありましたらお願いいたします。

どうぞ。

長尾専門委員 パロモマイシンの5ページの遺伝毒性ですが、これはAmesテストでどのような菌を使ったか全然わかりませんか。

増田課長補佐 EMEAの評価書ですと、かなり簡単に書いてありまして、どのような菌を使ったのか、また用量も書いていないので、このような形で記載しております。

長尾専門委員 わかりませんね。

それと、1か所訂正をお願いしたいのは、カナマイシンの7ページです。

1つは、マウスリンフォーマ試験で使っているのは、マウスリンパ球ではなくて、マウスリンパ腫細胞です。L5178Yというマウスリンパ腫細胞に直していただきたい。

それと、その上に「遺伝子組換え試験」というのがありますが、これは本当に遺伝子組換え試験ですか。*Bacillus subtilis* で使ったDNA修復試験ではないですか。それを確認しておいていただきたい。

以上です。

三森座長 事務局、よろしいですか。

増田課長補佐 そこは、また確認して、先生にも見ていただいて対応したいと思います。

三森座長 では、マウスリンフォーマ試験は、マウスリンパ腫細胞に直してください。

そのほか、ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、パロモマイシン、カナマイシン、ベンジルペニシリン、エチプロストンの4剤及び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）の再審査については、資料5～9を基にして報告書を取りまとめたいと思います。

一部修正がありましたので、修正部分及び今後の作業は、事務局でよろしく願いした



いと思います。

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、事務局で内容を修正しまして、各専門委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしくをお願いします。

本案につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で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、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、よろしくお願ひいたします。

三森座長 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 特にございません。

本日、この後、非公開に移ります。引き続きまして、新規承認の申請に係ります案件について御審議をいただきたいと思います。

それでは、15時05分からということによろしいでしょうか。

三森座長 それでは、非公開の会合の開始時間ですが、15時05分に御着席いただきたいと思います。どうもありがとうございました。