

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 第 78 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 19 年 7 月 20 日（金） 14:00～15:50

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品に係る食品健康影響評価について

- ・チアンフェニコール、ヒアルロン酸ナトリウム、セファピリン、  
鶏貧血ウイルス感染症生ワクチン

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、青木専門委員、小川専門委員、鈴木専門委員、寺本専門委員、  
長尾専門委員、中村専門委員、林専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、北條評価課長、猿田評価調整官、平原専門官、井上係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 19 年 7 月 19 日現在）

資料 2 ヒアルロン酸ナトリウムを有効成分とする馬の注射剤（ハイオネート）  
の再審査に係る食品健康影響評価について（案）

資料 3 鶏貧血ウイルス感染症生ワクチン（ノビリス CAV P4）の再審査に係る  
食品健康影響評価について（案）

資料 4 チアンフェニコールを有効成分とする牛及び豚の注射剤（ネオマイゾン）

注射液及びパシット注射液)の再審査に係る食品健康影響評価について  
(案)

資料 5 チアンフェニコールの食品健康影響評価について (案)

資料 6 チアンフェニコール毒性評価 (各試験における無毒性量の比較)

資料 7 チアンフェニコールの諸外国における評価状況について

資料 8 セファピリンベンザチンを有効成分とする製剤原料 (セファピリンベンザチン「コーキン」)、牛の乳房注入剤 (KP ドライー5G) 及びセファピリンナトリウムを有効成分とする牛の乳房注入剤 (KP ラックー5G) の再審査に係る食品健康影響評価について (案)

資料 9 セファピリンの食品健康影響評価について (案)

資料 10 セファピリンの諸外国における評価状況について

資料 11 確認評価部会において審議する動物用医薬品の指定について (案)

参考資料

## 6. 議事内容

○三森座長 ただいまから第78回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、明石専門委員、井上専門委員、江馬専門委員、渋谷専門委員、嶋田専門委員、津田専門委員、平塚専門委員、藤田専門委員が御欠席でございます、9名の委員が御出席です。

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78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。

○井上係長 議事、資料の確認に入りますが、その前に1つ御紹介させていただきます。

7月6日付けで事務局に人事異動がございまして、評価課長が國枝から北條に変わりましたので、御紹介させていただきます。

○北條評価課長 北條でございます。よろしくお願いたします。

○井上係長 では、資料等の確認をさせていただきます。

まず、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから資料は1～11、それと参考資料です。

資料1は「意見聴取要請(平成19年7月19日現在)」。

資料 2 は「ヒアルロン酸ナトリウムを有効成分とする馬の注射剤（ハイオネート）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」。

資料 3 は「鶏貧血ウイルス感染症生ワクチン（ノビリス CAV P4）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」。

資料 4 は「チアンフェニコールを有効成分とする牛及び豚の注射剤（ネオマイゾン注射液及びバシット注射液）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」。

資料 5 は「チアンフェニコールの食品健康影響評価について（案）」。

資料 6 は「チアンフェニコール毒性評価（各試験における無毒性量の比較）」。

資料 7 は「チアンフェニコールの諸外国における評価状況について」。

資料 8 は「セファピリンベンザチンを有効成分とする製剤原料（セファピリンベンザチン『コーキン』）、牛の乳房注入剤（KP ドライー5G）及びセファピリンナトリウムを有効成分とする牛の乳房注入剤（KP ラックー5G）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」。

資料 9 は「セファピリンの食品健康影響評価について（案）」。

資料 10 は「セファピリンの諸外国における評価状況について」。

資料 11 は「確認評価部会において審議する動物用医薬品の指定について（案）」です。

資料の確認については、以上でございます。

○三森座長 資料は、ございましたでしょうか。

それでは、議題の 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。

○井上係長 それでは、御説明させていただきますが、その前に本調査会では、評価書の詳細な内容につきましては、既に御覧いただいておりますことから、要点のみに絞って御説明させていただきます。

まず、資料 2 を御覧ください。

馬の注射剤（ハイオネート）についてです。「ヒアルロン酸ナトリウムを有効成分とする馬の注射剤（ハイオネート）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」。

12 行目の「2. ハイオネートについて」ですが、農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間（6 年間）が経過したため、再審査申請が行われているものです。

その評価内容につきましては、次の 3 ページの「要約」に示してありますとおりで、馬の非感染性関節炎の治療に用いるヒアルロン酸ナトリウムを有効成分とする注射剤（ハイオ

ネート) 及びヒアルロン酸ナトリウムについて、食品健康影響評価を実施したところ、本製剤の主剤であるヒアルロン酸ナトリウムは、元来生体内に存在するものであり、食肉の摂取から通常摂取していると考えられています。

使用されている緩衝剤も非常に微量で、また、安全性を懸念させる新たな知見の報告も認められないと考えられることから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、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考えられました。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたように、馬の注射剤ハイオネートについて簡単な説明がございました。

ほとんどの委員の先生方、既にお目通しでございますので、内容につきまして、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、再審査に係る評価をまとめさせていただきたいと思います。馬の注射剤の再審査に係る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ということで、資料2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。

専門委員の先生方におかれましては、必要に応じまして、御意見などを賜わることがあるかもしれませんが、そのときはよろしくお願い申し上げます。

それでは、事務局、作業をよろしくお願いいたします。

○井上係長 わかりました。本案については、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た意見への対応については、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て報告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。

○井上係長 まず、資料3を御覧ください。鶏貧血ウイルス感染症生ワクチンについてです。

「鶏貧血ウイルス感染症生ワクチン(ノビリス CAV P4)の再審査に係る食品健康影響評価について(案)」です。ノビリス CAV P4 につきましては、農林水産省大臣より、動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間(6年間)が経過したため、再審査申請が

行われたものです。

これにつきましても、3ページの要約で説明させていただきます。

鶏貧血ウイルス感染症生ワクチン（ノビリス CAV P4）について、再審査に係る食品健康影響評価を実施しました。鶏貧血ウイルス感染症は人獣共通感染症とみなされておらず、鶏に対する安全性も確認されています。また、再審査調査期間中の副作用報告は認められておりません。このことから、本製剤が適正に使用される限りにおいては、食品を通してヒトの健康に与える影響の可能性は無視できると考えられました。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。本製剤は弱毒化された発育鶏卵培養弱毒鶏貧血ウイルス 26P4 株ということですね。人獣共通伝染症ではないということで、大きな問題点は、今のところないということですが、これにつきまして御質問がございますでしょうか。

どうぞ。

○中村専門委員 間違いというわけではないのですが、1ページの20行目ですが、「種鶏を免疫し、介卵性移行抗体」とありますが、移行抗体とは、鶏の場合は卵、卵黄を介してという話で決まっていますので、普通、介卵性という言葉は入れていないのです。ですから、介卵性を削除して「種鶏を免疫し、移行抗体による」ということだと思います。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○井上係長 では、そのように修正いたします。

○三森座長 ほかにございますでしょうか。なければ、まとめさせていただきたいと思えます。今の介卵性という文章の修文がございましたが、鶏貧血ウイルス感染症生ワクチンについての再審査に係る食品健康影響評価については、本調査会におきまして、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する新たな知見の報告が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が無視できるものと考えられる。

ということで、資料3をまとめさせていただき、報告書を取りまとめたいと思えます。

事務局は、作業をよろしくお願いいたします。

○井上係長 わかりました。本日、御意見をいただいた内容について、座長の指示をいただきながら、事務局で内容を修正し、各委員の先生方に御確認いただきたいと思えますので、よろしくお願いいたします。

本案については、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・情報

の募集で寄せられた意見等への対応については、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て報告したいと思っておりますので、よろしくお願ひいたします。

○北條評価課長 先生、ちょっとよろしいですか。先ほど、1 ページ目の効能・効果の「介卵性」を取るという御指摘をいただいたところでございます。ここは、効能・効果ということで、農林水産大臣の承認事項に相当するのではないかと思いますので、介卵性は使わないという意見があったことを農林水産省に伝えるということで対応するのが、よいかと思います。

必要があれば、農林水産省で承認内容の「介卵性」を取るということで改めて再審査結果を出すということになると思います。そういうことで、伝えるということでよろしいですか。

○三森座長 中村先生、よろしいですか。

○中村専門委員 事情はわかります。結構です。

○三森座長 了承いたしました。それでは、次の資料の説明をお願いいたします。

○井上係長 それでは、前回からの継続審議となっております、チアンフェニコールについてでございます。

資料の説明に入ります前に、前回の調査会で質問がありました件について説明させていただきます。

まず、評価書の3 ページを御覧ください。

「ニワトリにおける単回投与試験」の炭素の標識部位についてですが、これを申請者に問い合わせましたところ、調べるのは難しいということで、現在、まだ回答は得られていません。最終的に回答が得られなかった場合につきましては、評価書に標識部位は不明と記載する方がよいと思われまますので、その方法でよろしいでしょうか。

○三森座長 これは、長尾先生でしたね。仕方がないということで、標識部位は不明というように括弧書きをいたしますか。

○長尾専門委員 はい。

○三森座長 では、そのようにしてください。

○井上係長 では、そのようにさせていただきます。

次ですが、JECFA のイエローブックについて資料を取り寄せるように御指摘がありまして、今回、ラットの13週亜急性毒性試験の部分について、JECFA のイエローブックを取り寄せたところ、前回、お配りしました JECFA の参考資料と全く内容は一緒でした。

これは、事前に吉田先生と小川先生に送付させていただきましたので、意見をいただければと思っております。

○三森座長 お二人の先生のどちらか、お願いします。

○井上係長 では、申し上げます。JECFA のイエローブックを拝見いたしまして、意見を評価書（案）の 7 ページの 15 行目から 19 行目までの下線部分に記載させていただきました。

JECFA で、なぜ亜急性毒性試験で認められた血液の変化を変化としなかったということですが、JECFA の評価書に変化の内容が記載されておりました。それは、血液学的変化の減少、赤血球値あるいは白血球値の減少ということになりますので、これだけを見ますと、一見、投与の影響のように見えると私は思いました。

JECFA が、なぜこれを変化としなかったかということ、最後の討論のところに出てくるのですが、6 か月の亜急性毒性試験で、ほぼこれと同じような用量で、より長期の試験の結果、同じような結果が認められなかったということで、JECFA は結果として影響としておりませんでした。

しかし、その後に、22 行目からあるような、F344 ラットを用いました実験が新たに実施されていました。

この実験によりますと、やはり血液系の赤血球数の減少等の変化が認められております。この F344 の実験及びその前の亜急性毒性試験の結果を併せ考えますと、やはり一番下の用量 30 及び 45mg/kg で認められた変化も投与による影響とすべきではないかというふうに私は考えました。恐らく JECFA の評価の時点で、このデータが出ていなかったのだと思います。私は JECFA とは評価の結果が違ってしまうのですが、投与による影響とした方がよいというように考えまして、意見としてこの文章を記載いたしました。

私からは以上です。

○三森座長 小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 私も同じように考えておりました、その後のイヌにおいても同じように赤血球数とかヘマトクリットの低値ということも認められておりますので、血液に対する影響は、この剤には一応あるということで、この動物だけ評価しないというのは、おかしいかなと思いました。

○三森座長 そうしますと、この文章を修正するとどうなりますか、30mg を影響ととると、未満ですか。7 ページの 10 行目ですね。「本試験における NOAEL は 30mg/kg 体重/日未満であった」ということでよろしいですか。

○井上係長 はい。では、そのように修正させていただきます。

○三森座長 その下の 12 行目から 19 行目は、コメントですので削除されますね。

○井上係長 はい。では、削除させていただきます。

○三森座長 次はどうですか。

○井上係長 次に牛及び豚の残留試験に記載されています注射部位及び注射部位周辺について申請者に問い合わせましたところ、豚における残留試験では、左右大腿部、牛における残留試験では、左右臀部という注射部位であるという申請者からの回答が得られました。

注射部位周辺につきましては、具体的な数値がありませんでしたので、申請者からの目安としましては、注射部位から 3～4 センチほどのドーナツ状の幅を周辺部位であるという回答が得られました。

以上です。

○三森座長 これについて、鈴木先生からコメントがあったと思ったのですが、違いましたか。

○鈴木専門委員 そうでしたか、申し訳ありません。私ではなかったような気がするのですが、今の説明で特に問題はないと思いますね。

○三森座長 ということですので、修文はないということでもよろしいですか。注射部位の定義を知りたいということだったのですね。申請者からの回答でよろしいということです。文章は変えなくてよろしいということですね。

○井上係長 はい、わかりました。

それでは、前回の調査会から審議していただいておりますチアンフェニコールでございますが、資料 4～資料 7 で御説明させていただきます。

まず、資料 4 につきましては、チアンフェニコールを有効成分とする牛及び豚の注射剤（ネオマイゾン注射液及びバシット注射液）の再審査に係る食品健康影響評価についての説明でございます。

もし、チアンフェニコールの ADI 設定が可能でありましたら、食品健康影響評価にその値を入れることとなります。チアンフェニコールの評価書（案）は資料 5 に示しています。

今回、事前に連絡させていただきましたが、チアンフェニコールの食品健康影響評価について、評価の方向性について修正を行いました。今回は、その修正案を中心に御審議をお願いしたいと思います。

その内容は、前回の調査会で、微生物学的 ADI の算出については、14 ページの 36 行目に示しますように、平成 18 年度の調査事業結果を用いて、0.016mg/kg 体重/日を取るこ

ととなっております。

しかし、評価書を見直したところ、申請者から提出されたデータの多くが、JECFA や EMEA のデータを採用したものであり、申請者のデータを用いているのは、豚、牛における単回投与試験及び残留試験、ラットを用いた亜急性毒性試験、ラット及びマウスを用いた催奇形性試験のみでした。

このことから、チアンフェニコールの評価は外国評価書を用いた評価である確認評価部会の評価の取扱いに近いかと思われました。そこで、微生物学的 ADI についても、14 ページの 31 行目に示します、JECFA の評価を用いてはどうかと考えました。

この JECFA の評価を用いた場合の微生物学的 ADI は、事業報告結果より低い 0.0046mg/kg 体重/日となります。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたように、チアンフェニコールのデータパッケージですが、ほとんどのもの、特に毒性試験のデータは、JECFA あるいは EMEA のデータを利用しているということでありまして、いわゆる個別別データがないということです。そのようなことから、評価は確認評価部会で行うような評価形式で行うべきではないかという事務局からの御意見です。

したがって、微生物学的な ADI につきましては、平成 18 年度食品安全確保総合調査の結果のデータがございますが、基となる毒性データが確認評価部会形式のデータ評価ということになりますので、もう少し安全を見越してということでしょうか。保守的な考え方を入れて、14 ページの 27 行目から 32 行目の JECFA が使用しております微生物学的な ADI の算定法、こちらを採用したらどうかという御提案でございます。

いかがでしょうか。これについて御質問がありましたら、どうぞ。

御異義がないようございましたらば、今回の 18 年度の内閣府で実施しました事業の調査データは使わず、保守的な方向性で、微生物学的 ADI 0.0046、こちらの方を採用したいということよろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、その続きをお願いいたします。

○井上係長 資料 6 を御覧ください。

チアンフェニコール毒性学的データから導かれる ADI と、微生物学的データから導かれる ADI を比較しますと、微生物学的データから導かれた値が、より小さくなることから、チアンフェニコールの残留基準を設定するに際しての ADI は、0.005mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられます。

資料 5、18 ページの食品健康影響評価についてですが、以上よりチアンフェニコールの食品健康影響評価については、ADI としての次の値を採用することが適当と考えられる。チアンフェニコール 0.005mg/kg 体重/日です。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局で説明がありましたように、資料 5、15 ページのところですね。微生物学的な ADI、JECFA の ADI、それと毒性学的なデータの ADI を比較すると、微生物学的 ADI が小さいということですね。0.0046、四捨五入しまして、0.005 という値を ADI として設定するというごさいます。いかがでしょうか。よろしいですか。

御同意いただけたとみなさせていただきますと思います。

それでは、評価をまとめたいと思います。チアンフェニコールの食品健康影響評価については、ADI として 0.005mg/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によろしいでしょうか。

ありがとうございました。それでは、私の方で事務局と、ただいまの審議結果、資料 4 及び資料 5 を基にいたしまして、報告書を作成し、各専門委員に御意見をいただいた上でとりまとめたいと思います。よろしく願いいたしたいと思います。

それでは、事務局、作業をよろしく願いいたします。

○長尾専門委員 済みません、少し細かいことですが、11 ページの表の Ames 試験の「*Salmonella Typhimurium*」の「T」を小文字にしておいてください。

○三森座長 「Salmonella」の「l」が 1 つ足りない。事務局、わかりますか。

○井上係長 わかりました。修正させていただきます。

○三森座長 ほかにございますか。

○廣瀬委員 ささいなことですが、資料 4 の 1 ページの 38 行目に「日本においては残留基準が設定されているが、ADI は設定されていない」と記載されていますが、この残留基準は、暫定の残留基準ということでしょうか。何に基づいて残留基準が設定されたのかがよくわかりません。

○三森座長 事務局、これはわかりますか。

○井上係長 済みません、後で確認させていただきます。

○三森座長 通常は ADI 設定しないと、残留基準値を求められませんので、廣瀬委員のおっしゃることは確認された方がよいかと思ひます。

○井上係長 わかりました。

○三森座長 そのほかにございますか。廣瀬先生からのコメントについては、事務局から

お伺いしてお答えするということですが、よろしいですか。

○井上係長 はい。

○三森座長 わかりました。それでは、チアンフェニコールを終えまして、次の品目でしょうか。事務局、説明をお願いいたします。

○井上係長 まず、資料 8 を御覧ください。本剤は、セファピリンベンザチンを有効成分とする牛の乳房注入剤（KP ドライー 5 G ）及びセファピリンナトリウムを有効成分とする牛の乳房注入剤（KP ラック 5 G ）でございます。

本剤につきましては、以前、平成 17 年 8 月に審議していただいた際、ADI 設定を検討する必要があるということでございました。

そこで、今回、「セファピリンの食品健康影響評価について（案）」を審議していただき、その ADI の設定が可能か否か、可能であれば、その数値、可能でない場合は、その理由や留意事項について御検討をお願いしたいと思います。

それでは、これについても要点を絞って順次御説明いたします。

まず、資料 9 「セファピリンの食品健康影響評価について（案）」。

物質名、セファピリンナトリウム、セファピリンベンザチン。

24 行目の「（7）使用状況」ですが、セファピリンは、第一世代の半合成セファロスポリン系抗菌剤であり、その作用機序は、細胞壁合成の阻害によるものである。

現在、国内では牛の乳房炎の治療にのみ使用されている。諸外国では、欧州で牛に対して使用されている。また、ヒトの医薬品としても広く使用されている。

次に 30 行目です。「2. 毒性試験の概要」「2-1. 吸収・分布・代謝・排泄」。

33 行目、そのうちのラットにおける投与試験ですが、ラットの体内分布については、33 行目から、次の 2 ページの 14 行目までになっております。

次にラットの尿中排泄については、2 ページの 15 行目から 3 ページの 2 行目までになります。

以上です。

○三森座長 吸収・分布・代謝・排泄についてのところですが、ここにつきまして、何かコメントはございますでしょうか。

御欠席の平塚先生から、何かコメントはあったのでしょうか。

○井上係長 今回、平塚先生からはコメントはいただいておりません。

○三森座長 ないようでしたら、続けてください。

○井上係長 次にヒトにおける投与試験ですが、3 ページ目の 4 行目から 39 行目まで示し

ております。

筋肉内投与の結果が5行目から8行目と20行目から25行目です。静脈内投与の結果が、10行目から13行目で、15行目から19行目まで、次に27行目から33行目まで、次に35行目から39行目が静脈内投与の結果になっております。それぞれの血中濃度と尿中排泄率を示しております。次に、イヌにおける投与試験の結果については、3ページの41行目から4ページの11行目に、また、マウスについては13行目から16行目までに示しております。

以上です。

○三森座長 3ページ目は、ヒトにおける投与試験、恐らくヒトの医療用医薬品の申請のときのデータを使っているのではないかと思います。第1層のデータだと思います。それと、4ページ目ですが、後はイヌ、マウスにおけるADMEのデータだということですが、ここまでいかがでしょうか。

ないようですので進めてください。

○井上係長 次に4ページの18行目、牛における投与試験、まず、セファピリンナトリウムにつきましては、19行目から37行目まで示しております。それぞれ分房に単回投与試験をし、その結果については20行目から27行目。筋肉内投与につきましては、29行目から31行目にかけて、次に静脈内投与につきましては、33行目から37行目まで示しております。

以上です。

○三森座長 標的動物の牛についての投与試験のデータが載っておりますが、ここについて何かコメントはございますでしょうか。

5ページの32行目から消しているところは、これは何か事務局から説明をしていただけますか。

この取消し線につきましては、今回、平塚先生からコメントをいただけなかったものなので、頭金先生を専門参考人として呼び出す予定でございました。頭金先生は、今日は予定がありまして、出席できないということで、事前にコメントだけいただきまして、この部分については削除の方がよいのではないかとということでした。

○三森座長 そうすると、4ページの39行目、40行目も、ここも頭金先生からのコメントで削除の方がよろしいということですか。

○井上係長 はい。この部分を削除して、残留試験の方に、この削除した部分を加えてはどうかという意見でした。

- 三森座長 それは、残留の方というと、どこのページになりますか。次のページですか。
- 井上係長 5 ページ目の一番下の 38 行目の「ウシの静脈内投与による組織残留試験」のところですか。そこに追記をしました。
- 三森座長 すると、5 ページの 32 から 35 行目も 6 ページ目に移ったということですか。
- 井上係長 はい、そうです。
- 三森座長 わかりました。頭金先生からは、ほかにこの内容についてコメントはないということですね。文面上、問題はないということですね。
- 井上係長 はい。
- 三森座長 ありがとうございます。どうぞ。
- 長尾専門委員 済みません。3 ページの 10 行目とか 15 行目及び 27 行目にセファピリンの、これはナトリウム塩ですか。
- 三森座長 事務局、セファピリンのナトリウムなのか何なのか、調べてください。
- 井上係長 この原文のところを調べたところ、セファピリンだけしか載っていませんでしたので、ナトリウム塩かベンザチン塩なのか、どちらかというのは記載されていませんでした。
- 済みません、確認して後ほど報告させていただきます。
- 長尾専門委員 例えば 10 行目の段落のところは「ラ資料」と記載してあるから、これは多分ナトリウムだろうと思いますのでね。
- 井上係長 わかりました。確認いたします。
- 三森座長 なければ、次のところの説明をお願いいたします。
- 井上係長 5 ページ目のセファピリンベンザチンについてです。
- セファピリンベンザチンにつきましては、3 行目から 30 行目までで、そのうち乳房内の投与につきましては、3～15 行目と 20～21 行目と 26～30 行目になっております。
- 以上です。
- 三森座長 6 ページの 14 行目とか 16 行目に二重の下線がしてありますが、これはどういう意味ですか。追記されたのですか。例えば 16 行目には、最初の文章を恐らく採取した臓器組織と記載してあったところを具体的に血症、肝臓、腎臓というように追記されたということでしょうか。
- 井上係長 はい、追記いたしました。
- 三森座長 これは、頭金先生からの御指摘ということですね。
- 井上係長 はい、そうです。

○三森座長 ほかのところの二重の下線もみんな頭金先生からのコメントだということですね。

○井上係長 はい、この部分の二重線は、すべて頭金先生からの御指摘で評価書に反映させていただきました。

○三森座長 コメントは、ございますでしょうか。

ないようでしたら、次に進んでください。

○井上係長 では、重複いたしますが、「ウシの静脈内投与による組織残留試験」については、4 ページ 39～40 行目までを、5 ページ目の 38 行目に移動させました。

次に「ウシの乳房内投与による残留試験」については、6 ページ 3～24 行目までになっております。

次に「乳房内投与による乳汁中残留試験」については、26～33 行目までで、同じページの 35 行目の「乳房内投与による乾乳牛の組織残留試験」につきましては、35 行目から次のページの 7 ページ目の 10 行目までになっております。

次に「乳房内投与による乾乳牛の乳汁中残留試験」につきましては、13 行目から 24 行目までになっております。

以上です。

○三森座長 ここも同様なのですね。下線がされているところについては、頭金先生からのコメントがあったということでしょうか。

○井上係長 そのとおりです。

○三森座長 どうぞ。

○中村専門委員 6 ページの 3 行目なのですが、ここを「一分房」「一」が漢字で、ほかの 1 分房とか 3 分房というのは全部算用数字なのですが、よろしいのでしょうか。

○三森座長 統一するように、算用数字にするということですね。

○井上係長 はい、算用数字で統一させていただきます。

○林専門委員 済みません、非常に細かいことなのですが、6 ページの 12 行目の括弧の中の平均の 0.09～0.08 というのは、これは普通小さい方から大きい方に書くのではないですか。

○三森座長 そうですね。これは下線されていますので、頭金先生が追加されているわけですが、数値は小さい方からですね。0.08～0.09。

○井上係長 はい、そうです。では、そのように修正いたします。

○林専門委員 というか、頭金先生のコメントを直接見たわけではないのですが、この 0.

08 というのが 0.09 の誤りというわけではないのですね。範囲で示せというコメントだったのでしょうか。

○井上係長 済みません。このデータは 2 つありまして、1 つ目のデータが平均して 0.08、2 つ目のデータが 0.09 ということになります。その辺りはわかりやすい表現に修正いたします。

○三森座長 ほかにございますか。

なければ、次の資料の説明をお願いいたします。

○井上係長 次に 7 ページ目の毒性試験についてです。

27 行目の「(1) 急性毒性試験」につきましては、28 行目から 38 行目までになります。

次の 8 ページの「(2) 亜急性毒性試験」についてですが、まず「ラットを用いた 4 週間亜急性毒性試験」につきましては、セファピリンナトリウムとセファピリンベンザチンについて試験を行っており、セファピリンナトリウムにつきましては、4 行目から 18 行目まで、同じくセファピリンベンザチンにつきましては、21 行目から 37 行目までになっております。

まず、4 週間の亜急性毒性試験については、以上です。

○三森座長 毒性試験のところに入ってきてまして、単回投与の急性毒性試験と亜急性の 4 週間のところでしょうか。ここまでについて、既に委員の先生方、お目通しされていると思いますので、コメントがありましたら、よろしくをお願いいたします。

○吉田専門委員 よろしいでしょうか。8 ページの 8 行目から 9 行目でございますが、こちらの下線の部分は、私が追記をいたしました。最初の原文ですと、尿比重の増加だけだったのですが、こちらのラットの資料 2 を拝見しますと、下線で記載してあるような文章がありますので、その方がわかりやすいかなと思って追加したのですが、もし、それは必要ないということならば、結果としては尿比重の増加だったので、削除していただいてもよいのですが、委員の御意見を伺えればと思います。

○三森座長 小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 厳密には、私はよくわからないのですが、盲腸拡張は、腸内細菌の変動で起こり得るということで、それが原因で水分の吸収の変動も起こってもよいとは思いますが、そう言い切ってもよいのかなというのが少し気になるので、入れた方がよいかどうかというのは、躊躇を感じています。一般的にそう考えてもよいという認識があれば、加えてもよいと思いますが、その辺のところは、どうでしょうか。

○三森座長 鈴木先生、どうでしょうか。

○鈴木専門委員 現象としては両方ともあるのですが、この2つのことを関連づけてしまうと、今、小川先生が言われたような疑問も出るから、別々のことで、2つ併記すればよい。ですから、盲腸拡張による水分吸収の変動があったということと、一方で尿比重の増加ですか、上昇があったということ「関連して」という言葉を使わないで記載したらよいと思います。

○三森座長 「関連して」という文章を取って、水分吸収の変動と尿比重の増加が認められというようにですね。

○鈴木専門委員 もしかすると、盲腸の拡張があったでとどめた方がよいのかもしれませんがね。

○吉田専門委員 その下の剖検の部分に記載してあります。

○鈴木専門委員 そうであれば、あえて残さなくても、記載されてあればそれでよいと思います。

○吉田専門委員 恐らく盲腸の拡張だけですと、この剤ですと、これが毒性になるかどうかというのは微妙なところだと思います。そのときに、この報告書によると、盲腸の拡張だけでなく、成分吸収の抑制に基づく尿量減少を示唆する所見があり、消化管の生理機能に対して、軽度の影響があるのではないかというのが記載されています。単に尿比重の増加という所見だけですと、ほかに、特に腎臓への影響ということは、今回認められていないので、そうなる、これも投与の影響かどうかわからないということになるのかもしれないのですが、報告書に記載されていたので記載した方がよいかなと私は思ったのです。確かに、減少論と、あくまで関連しているというのは、考察で記載されていることではあります。

○鈴木専門委員 どうしますか。

○三森座長 報告書では、そういうふうに考察していたということですね。

○鈴木専門委員 ただ、本当にそうかということになると、わからない。

○三森座長 本調査会としてそれが適切と思えば付けたらよいと思います。でもわからないですね。

○鈴木専門委員 一般にジャームフリーなんかにすると、非常に特におなかの中が盲腸だらけという感じまで膨らんで、中に水分が非常に多くなるというのがあるのですがね。ですから、常識的に見れば、考察するのは悪くはないのですが、ただ、証拠があるかと言われると、今回のことだけについて言うと、なかなかきつところがあります。

○三森座長 そうすると、8行目、9行目のところの下線のところを吉田先生が追記され

ていますが、ここを記載する必要はなく、あくまでも現象面だけということですね。

○鈴木専門委員 もし、そこで記載するのであれば、尿量の減少と尿比重の増加としておけば、水分の問題を一部示唆しているかなという意味合いには、専門家が見れば、見えることになる気がします。

○三森座長 尿量の増加はあるのですか。

○吉田専門委員 ないです。

○三森座長 尿比重の増加という言葉だけになってしまうのですね。

○鈴木専門委員 ですから、尿量の減少も考察の中で述べているだけです。

○吉田専門委員 尿量についてはその通りです。

○鈴木専門委員 先ほど、そういう説明があったように思います。

○吉田専門委員 示唆するとしか記載していません。

○鈴木専門委員 では、記載できないですね。

○吉田専門委員 これ以外にも影響と思われる変化が出ておりますので、毒性量としては、つかまえられると思いますが、現象だけを記載した方がよいのかもしれませんが。

○三森座長 そうしますと、あくまでも推測ですので、8行目、9行目の下線のところは削除いたしましょう。尿比重の増加が認められということにさせていただきます。

どうぞ。

○林専門委員 今のところなのですが、雌に認められた変化も統計学的な有意差はなかったわけですね。それで雄にも同様な傾向が認められたというようなことであれば、これも雌雄まとめて「雌雄に有意差はないが、尿比重の増加が認められた」としておいた方がわかりやすいのではないですか。

○三森座長 同じですね。事務局、よろしいですか。

○井上係長 はい、そのように修正させていただきまして、後ほど委員の先生方に御確認していただきたいと思っております。

○三森座長 どうぞ。

○長尾専門委員 17、18行目のところは、セファピリンとして換算してあるのですが、37行目のところは換算していないのですね。これは分子量が2倍以上違いますので、どこから効いてくるか、最後まで行かないとわからないところがあります。

○三森座長 セファピリンとして換算した方がよろしいですか。

○井上係長 はい、セファピリンとして換算いたします。

○三森座長 そうすると、8ページの37行目の200mg、このところも換算値を必ず入

れるように。

○井上係長 はい、わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。

なければ、次の9ページですか、事務局から説明をお願いします。

○井上係長 「ラットを用いた9週間亜急性毒性試験」につきましては、9ページ3行目から13行目までになっております。

18行目の「ラットを用いた3ヶ月間亜急性毒性試験」については、19行目から次のページに移りまして、29行目までになっております。ラットを用いた3か月までと9週間については、以上です。

○三森座長 その9ページの15、16行目に下線がしてあります。それと、10ページの17行目、18行目については事務局から説明をしてください。

○井上係長 この下線部につきましては、吉田先生からの意見を反映させております。

○吉田専門委員 申し上げます。9ページの15、16行目の下線部は、その後にも幾つか入れさせていただいたのですが、ラットを用いた9週間亜急性毒性試験は、腹腔内投与という投与経路を使っておりますので、これはむしろ、ラットの吸収・分布・代謝・排泄のところのラットにおける吸収試験等に入れた方がよいのかと思って記載させていただきました。

以上です。

○三森座長 これについては、9ページの2行目から13行目のデータですが、腹腔内投与の試験で、これは吸収・分布・排泄のデータではないですね。通常の毒性試験の内容ですので、ラットの投与試験に入れるよりは、あくまでも参考資料という形で、とにかく経口投与毒性試験のデータを先に持って行って、後に参考資料とされた方がよいと思います。

小川先生も、そのように御指摘をいただいたと思うのですが。

○小川専門委員 私もそのように思います。併記されると、どれが経口なのかがよくわからなくなるので、経口の試験を先に記載して、後に参考資料として載せられるのがよいと思います。

○三森座長 ですから、NOAEL は出さないということですね。あくまでも参考資料として後ろに回しましょう。事務局、よろしいですか。ラットを用いた9週間亜急性毒性試験、その次の18行目からのラットを用いた3か月亜急性毒性試験、腹腔内投与ですね。これは、すべて経口投与毒性試験の後に参考試験としてまとめる。あるいは削除しますか。何か意味はありますか。これは、結局、ヒト用の医薬品として登録申請のときのデータを使って

いるわけですね。初めの投与経路が腹腔内などの投与経路でのデータです。しかし、食品安全委員会としては、消費者に対しては食品の摂取は口から入ってきますので、経口投与毒性試験のデータから NOAEL を求めて ADI 設定という方向性ですので、参考資料としましょうか。十分な強制経口投与データはあるわけです。

どうぞ。

○寺本専門委員 同じようなことが、後で出てきますが、催奇形性試験でもずらっと出てきます。一応、催奇形性に関しては、事実だけ列挙して、催奇形成はなかったということだけを記載して、NOEL 幾つというのは全部削除しています。そういう意味では参考にはなると思います。

○三森座長 腹腔内の投与では、このよう毒性が発現しているのだという、参考程度で載せておこうということですね。意見が分かれています、よろしいですか。

取ってしまうと、次世代の試験のデータはなくなってしまう。すべて腹腔内投与ですので、このように医薬品から動物薬にスイッチしてくるものに関しては、非常に評価しにくいです。

そういう面で行くと、寺本先生がおっしゃるように、催奇形性のデータは腹腔内のデータから一応参考データとして付けているので、それ以外の反復投与毒性試験の腹腔内のデータを削除してしまうと、片手落ちになるということです。付けざるを得ないということになりますか。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 本来ならば、必要ないかなと私も思うのですが、慢性毒性試験もこの剤は行われていないので、一応、参考資料として付けておいた方がよいのかなと思います。

○三森座長 では、参考資料という形で、経口投与毒性試験の後ろに一括して参考資料とします、したがって、NOAEL の設定はする必要はないということですね。あくまでも参考資料という形で記載しましょうということです。そうさせていただきます。

○井上係長 では、参考として次回までに修文いたします。

○三森座長 次は、10 ページの 29 行目までですか。20 行目からは混餌投与試験ですので、これはここにデータを付けておくということですね。

では、31 行目からですか。

○井上係長 では、10 ページの 31 行目になります。「ラットを用いた 6 ヶ月間亜急性毒性試験」についてです。亜急性毒性試験については、32 行目から次のページの 13 行目までになります。次にラットを用いた 26 週間の亜急性毒性試験につきましては、19 行目か

ら 26 行目までになっております。

同じページの 31 行目になります、イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験については、32 行目から次のページの 1 行目になります。慢性毒性試験については実施されておられません。

以上です。

○三森座長 10 ページの 31 行目からですが、ラットを用いた 6 か月の亜急性毒性試験、これは腹腔内投与ですね。したがって、次の 11 ページの 15～16 行目にあるのは吉田先生の御意見だと思いますが、先ほどの議論からいきますと、ここのデータも参考資料として後ろに回すことになりますね。

次の 11 ページの 18 行目、ラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験。これも腹腔内投与試験ですので、これも後ろに回していただくことになります。

11 ページの 31 行目のイヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験。このデータは経口投与のデータですので、これは付けておくということでしょうか。

問題は、次の 12 ページの 3 行目、4 行目の慢性毒性のところですが、本物質についての慢性毒性試験、発がん性試験は実施されていません。ここのところをどう考えるかということになります、ここまでのところについて御質問あるいはコメントがありまたら、お願いいたします。

どうぞ。

○吉田専門委員 ラット及びイヌの 3 か月までの亜急性毒性試験の結果を拝見する限り、何か増殖している、あるいは炎症が出るようなといったような所見は、あまり認められておりませんので、恐らくこの投与を長期にわたって実施したとしても何か腫瘍性の変化が出るというのは、なかなか考えにくいのではないかという感じがいたします。

後半は、私のコメントですが、以上です。

○三森座長 ADI の設定をどうするかという話になってきますので、慢性毒性試験、発がん性試験が実施されていないことをどう考えるか、ここで少し議論をしておいた方がよいかと思います。

いかがでしょうか。ほとんどが腹腔内投与のデータであり、合成抗菌剤あるいは抗生物質の医薬品の場合には、臨床での使用期間が短いので、長期の癌原性試験は要求していないというガイドラインになっていますね。したがって、この剤もそれに合わせて毒性試験を行ってきておりますので、発がん性試験のデータが提出されていないということです。

しかし、これは畜産動物に使って、その肉を消費者が摂取するわけですので、食品安全

委員会としては、できるものならば、発がん性のデータも見た上で評価をするのが筋かと思えます。今、吉田先生がおっしゃったように、26週のデータまで見ると、前がん病変のようなものは出ていないので、遺伝毒性の結果等との関連から、そこで問題がなければ、発がん性試験データがなくても評価できるのではないかとありますが、いかがでしょうか、この辺について、御議論をいただきたいと思えます。

○長尾専門委員 遺伝毒性試験は、少し難しいのです。この表はすごく見にくいので、後で少し整理していただきたいのですが、Ames試験でベンザチンは陽性に出ているのです。-S9mixですが、明らかに陽性が出ているのです。

それで、染色体異常試験では、一番上の直接法で48時間処理というセファピリンナトリウムで陽性に出ているのです。染色体異常は、48時間処理しないと出ないということですから、その物質が存在しているところで細胞増殖があったときに、恐らく染色体異常が起こるのだらうと思うのです。したがって、DNAに反応するというよりは、複製のマシーナリーに影響を与えて、それで構造異常が出るのではないかと、これは想像です。

それで小核試験では陰性なのですが、*in vivo*の小核試験ですね、骨髄で見えています。これは、*in vitro*ではダイレクト、代謝活性化S9mixを加えないときに出るタイプなのです。

それで、EMEAでは、遺伝毒性がないということが、20ページの16行目に記載してあるので、EMEAではどういうことを言っているのかということ、Ames試験でmutagenicityがないことと、マウスリンフォームアッセイ、これは*in vitro*でmutationが見られるタイプですので、それで陰性と言っているのですが、使っているものがベンザチンなのか、ナトリウムなのかわからないのです。そういうことで、これは情報が不足しています。

○三森座長 わかりました。この後、遺伝毒性のところを審議しますので、そこでもう一回御議論をいただきたいと思えます。少し問題がありそうですね。

もう一つの問題は、11ページの31行目からのイヌを用いた13週亜急性毒性試験がありますが、この毒性試験は1用量でしか実施されていないということですね。20mgがNOAELだという形で、この値がADIに行くこととなります。これでよろしいのかということです。確かに毒性のデータも不足しているわけであって、後ほど遺伝毒性まで終わったところで、総合討論をした方がよいと思えますので、問題点としてだけ挙げさせていただきます。11ページのイヌを用いた13週亜急性毒性試験は1用量で実施しているということです。この値がNOAELになってしまうということです。このNOAELからADIを設定せざるを得ないということになりますので、このデータでよろしいか。これは大きな問題です。

12 ページの上のところにあります慢性毒性試験ですが、発がん性試験は一切実施されていないということです。これを十分御承知置きいただいて、後ほど遺伝毒性の説明が終わりましたところで、総合討論ということにさせていただきたいと思います。

それでは、事務局、次をお願いいたします。

○井上係長 12 ページの 6 行目の「(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験」についてです。「ラットを用いた一世代繁殖毒性試験 (第 I 節)」につきましては、8 行目から 20 行目までになっております。

22 行目の「ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験 (第 III 節)」につきましては、23 行目から 32 行目になります。

次にラットを用いた催奇形性試験につきましては、35 行目から次のページの 12 行目までになっております。

マウスを用いた催奇形性試験につきましては、15 行目から 25 行目まで、次にマウス、ラットを用いた催奇形性につきましては、28 行目から次の 14 ページの 13 行目までになっております。

以上です。

○三森座長 12 ページから繁殖毒性試験と催奇形性ですが、ほとんどのものが皮下投与で実施されているということで、修文は寺本先生と江馬先生とお二人でしょうか。

○寺本専門委員 はい、私が修文をして江馬先生に確認していただいたという経緯でございます。

○三森座長 それで議論ですが、先ほどもいたしました、皮下投与のデータであるため、参考資料ということで修文されているということですね。したがって、NOAEL を出していないということになります。これも毒性評価での一つの欠点になるということですね。通常であれば、繁殖毒性試験の NOAEL、催奇形性試験の NOAEL も考慮した上で総合評価して ADI 設定を行いますので、ADI の基となる NOAEL が繁殖毒性及び催奇形性試験では出てこない。これも大きな問題であります。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○寺本専門委員 催奇形性については、ラット、ウサギのほかにマウスのデータもあるのですが、全部皮下投与のデータで、13 ページの 3 行から 12 行の部分のラットの 1 試験だけが経口投与によるラットの催奇形性試験になります。この試験からは、母体に対しての毒性が 100mg 以上で出ていますので、NOEL が 10mg ということです。数字から比較すると、先ほどの一般毒のイヌの数字よりは低いですが、少し投与量の設定が飛び過ぎていますの

で、この点も少し考慮する必要があるかなと思います。

○三森座長 飛び過ぎていますね。したがって、100 と 10 の間に NOAEL があるということですね。これもまた大きな問題ですね。

よろしいでしょうか。13 ページの 3 行目、SD ラットを用いた強制経口投与の催奇形性試験のデータしか使えないということです。用量が 0、10、100、1,000 ということで、公比は 10 と開き過ぎておりまして、正確な NOAEL が求められないということです。この試験系からは 10mg が NOAEL だということです。これも後ほどの総合討論のところで御議論いただかなければいけない点です。その他、ございますでしょうか。修文されておりますので、更に御質問がなければ、遺伝毒性のところに入りたいと思います。

どうぞ。

○井上係長 遺伝毒性につきましては、14 ページの 17 行目から表に書かせていただきました。*in vitro* の試験が 14 ページ、次に 15 ページ目には、*in vivo* の試験について表記しております。

その結果、18 行目ですが、セファピリンの遺伝毒性については、*in vitro* の Ames 試験で -S9 条件下では乳類培養細胞を用いた染色体異常試験（直接法）で陽性の結果が得られている。しかし、投与の上限用量及び個体に著しい毒性が認められる用量まで試験されたマウスを用いた小核試験では陰性であった。

このことからセファピリンナトリウム及びセファピリンベンザチンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられる。

以上です。

○三森座長 遺伝毒性試験のところに入りましたが、先ほど長尾先生から御指摘がありました。林先生、ここについて何かコメントがございますか。

○林専門委員 先ほど長尾先生から解説があったのですが、このデータから遺伝毒性がないとは言えないというのは同感です。

では、どれぐらいのものなのかということなのですが、Ames 試験の陽性というのは、これは割と用量反応性もあって、きれいな陽性なのですが、+S9 の条件下で、ほとんど陰性というか、かなり減弱されるので、代謝絡みとしては、解毒の方に働いているのではないかということは考えられます。

染色体異常の方ですが、これは用量反応性はあまりよくないですし、最高用量で細胞毒性の出る 1 つ前の用量のみでの反応であって、*in vivo* の小核試験で陰性ということなので、ここに評価書（案）として記載してあるような、生体にとって問題となるようなもの

はないだろうと、その可能性は低いだろうという表現でよいのではないかと考えます。

○三森座長 そうすると、遺伝毒性試験に関して更に追加のデータなどを求めますか。

○林専門委員 その辺は、かなり難しいところで、一応、標準的なバッテリー試験をされているわけですね。ですから、長期毒性、それから癌原性試験が実施されていないことを考えると、求めてもよいのかもしれないですが、何かを求めるまでのデータではないような気がします。

○長尾専門委員 染色体異常が出ているのは、先ほどお話ししましたように、48時間で、これは125と250  $\mu\text{g/mL}$  で出ていますので、細胞毒性は関係ないと思うのです。

○林専門委員 125では4%しか出ていません。250だけで40%。

○長尾専門委員 48時間でですか。

○林専門委員 はい。その上の倍の500では完全に細胞毒性のために分裂中期像が見られていないというような状況です。

○長尾専門委員 そうですか。私がチェックしたとき、125で、今、データがないのでわからないのですが、これは48時間でないと出ないので、先ほどお話ししたように、DNAとその物質が反応するのではないタイプと想像されるのです。

それで、 $\pm\text{S9mix}$  というときは、6時間しか処理していませんから、マイナスで実施されていても、それは出ないです。ベンザチンが出ないのは、用量が少ないためです。使った用量がベンザチンで48時間というのは、ベンザチンですと、250  $\mu\text{g/mL}$  しか使っていません。しかも、これは分子量からいうと、ベンザチンの方が2倍以上大きいですから、恐らく、ベンザチンで出ないのは用量で説明されるのではないかと思うのです。染色体異常に関してはですね。

それから、Ames試験のTA100の $-\text{S9mix}$  でちゃんと出ています。セファピリンナトリウムで出ていないので、可能性としてはベンザチンが原因である可能性があるのです。

○三森座長 その辺について、もう少し明確になるようなものがあつた方がよろしいということですね。

○長尾専門委員 それで、*in vitro*で、EMEAでマウスリンフォームアッセイが行われていて、陰性だというのは、それがナトリウムなのか、ベンザチンなのか、それで結論が出るかどうかわかりませんが、分かると参考になると思います。

○三森座長 事務局、取り寄せることはできますか。

○井上係長 一度確認をして、取り寄せられるようでしたら手配いたします。

○三森座長 EMEAで評価しているのです、入手できるのではないかと思います、それを見

て、再度評価しなければいけないということになりますでしょうか。

○井上係長 わかりました。

○林専門委員 済みません。先ほどの染色体異常試験も用量不足ということなのですが、これは両方とも細胞毒性に基づいて用量設定されていますので、多分これ以上は上がらないと思います。脚注にも記載してあったので、私はメモをしてこなかったのですが、脚注の6番のところも、48時間の125、250  $\mu\text{g}$  で細胞毒性が認められたと記載されていますので、恐らくこれ以上は試験できないということであって、低用量のために陰性だったということではないと思います。

○長尾専門委員 ですが、分子の中のことを考えると、共通のセファピリン量としては少なかったもので、差が出ているのだらうと思います。ナトリウムで出ているから、毒性が強いベンザチンでも出るはずですが、十分な用量を使っていなかったもので、ここでは出ないのだらうという意味です。

○三森座長 今回で決着をつける必要はありませんので、EMEAのマウスリンフォーマアッセイのデータなどをもう少し見ていただいて、次回に再度その辺の御議論をされたらどうでしょうか。

次の15ページの「(6)一般薬理試験」になりますが、津田先生は、今日はお休みです。したがって、ここで少し止めまして、今までのところの問題点を整理して、どうするのか、ADI設定にもっていくために何が足りないのか、そこを今日議論しておいた方がよろしいかと思います。いかがでしょうか。

そうしますと、まず、反復投与毒性のところでは、腹腔内投与毒性試験が多く、これはADI設定の根拠にはなりませんので、これは参考資料としますね。そこで、ADIに持っていくとした場合には、毒性試験で一番感受性の高いパラメータは、11ページの31行目からですか、イヌを用いた13週間亜急性毒性試験、これはたった1用量しか実施されていないので、これをどうするかですね。1用量の20mgを投与したならば、何も異常がなかったので、NOAELは20mg/kgという、ある意味で非常に片手落ちの毒性試験からNOAELを算定していることになります。これが1つ大きな問題点です。

それと、発がん性試験は実施されていないということです。1つでも実施されていれば、まだ納得ができるのですが、本薬剤に関してはないということですね。これが2点目です。

3点目は、繁殖毒性試験、催奇形性試験ですが、ほとんどが皮下投与試験で、これも参考資料にしかありません。

1つ使えるのは、13ページの3行目からありますSD系ラットの強制経口投与の催奇形

性試験ですね。これしか使えないということです。ただし、この用量設定は、0、10、100、1000と、公比が10と非常に離れているために、NOAELが10mgになっております。もう少し公比を小さくすれば、NOAELは上がっていると思うのです。こういう不備なデータからADI設定をしてよろしいか。これは3点目です。

4点目が、今の遺伝毒性のところですか。Amesの一部、染色体異常の一部で陽性がありますが、*in vivo*では、一応陰性の結果が得られています。EMEAでマウスリンフォーマTKアッセイを行っているが、そのデータが見られていないということでしょうか。

○長尾専門委員 これは、肝臓で恐らく解毒されてしまいますので、作用するところとすれば、もっとダイレクトに接触するような臓器になるので、骨髄では出ないだろうと思います。

○三森座長 大きく分けて4点ございます。このようなデータからADI設定が可能かということですね。これについて、御議論いただけませんか。

どうぞ。

○廣瀬委員 10ページの真ん中辺りのLong-Evans系のラットを使って13週間の亜急性毒性試験が実施されておりますが、これは毒性の評価としては全然使えないのでしょうか。

○三森座長 これは1用量ですね。0と22.6、雌が0と23.8。それで、これは混餌投与ですので、一応NOAELとしては、もし、求められるものであればということですが、これは毒性が出ておりますので。

○廣瀬委員 ここで見る限りでは、肝臓の重量、ただ、これが比重量、それから絶対重量の両方を増加しているのか、よくわからない。上の行を見ると、体重が雄で増加しているので、ひょっとしたら絶対重量だけの高値かもしれない。そういうことになると、NOAELを求められないこともないのではないかと思うのですが、その辺のデータがどうなっているか、私はわからないのでね。

○三森座長 絶対・相対重量の増加はチェックされておりますか。いずれにしても、これのデータも1用量だけの毒性試験ですから、従来の食品安全委員会で審査してADI設定する場合のデータとしては、非常に不備な状態だということです。

どうぞ。

○鈴木専門委員 問題を整理するためというか、整理になるか、かえって混乱するかわからないのですが、データキャップがあるというのは指摘のとおりで、どうにもしようがないのです。そうすると、ここに乘っかっているデータの中で、確かなことは一体何なのだろうか、確認できることは何なのだろうかというのを、一般毒性と繁殖毒性で見ておく

必要があるだろうと思っているのです。一般毒性もすごくややこしいのです。

剤の形態が2つあって、なおかつ投与形態が経口投与と腹腔内投与と2つに大体分かれてきているというようなこともある。投与期間も短期のものから長期でもそんなに長くはないという話のところがあって、経口投与の方で見ると、どうなるのかな、事務局辺りでもう少し細かく表をつくって整理してもらって、それでどの用量で、どういう毒性が見えているのかという話を出してもらいましょう。そうすると、多分ざっと見た感じだと、経口投与だと、先ほどの Long-Evans の話を除けば、大体 1,000mg のところでは、どうやら毒性が出ているね。それ以下では出ていないのか、出ているところがあるのか、少し読みにくいねという話になってきている。投与期間が長くなっていったときに、毒性が強まるというような印象もちょっと持てないなというふうには見えていますね。

それから、もし、一般則が成り立つのならばという話のことがあって、これもやりにくいのですが、腹腔内投与と経口投与と比較した場合に、一般には腹腔内投与の方が毒性が強くなるという話になります。また、毒性の出方を見ていると、確かに、例えば肝臓の被膜が肥厚したとか、明らかに腹腔内投与に、投与自体に関連するような変化があるので、それらを割り引くのかどうするのかにしても、必ずしも腹腔投与の方が経口投与よりも毒性が強まるといったような話にも見えない。

その辺からして、もう一つは、先ほどの Long-Evans、ほかのところでもあるのですが、若干肝臓に重量の変化とか、病理組織変化があるように見えるところがあるのですが、これが増殖性の変化を示唆するのかどうか、そこまでわかっているのかどうかというところで、少し分かれ道が出るのかなと思います。それが一般毒性でしょう。多分そこら辺をベースにして、皆さんに議論してもらおうとよいのかなと思います。

繁殖毒性の方は、これは端的に言うと、医薬の毒性試験を全部持ってきただけの話なのですね。ここでわかっていることは、投与法は皮下ですね。皮下と経口とを比べるようなことになると、やはり毒性は皮下の方が強く出やすいだろうという話のところ、その条件下で見たときに、繁殖の中の催奇形性については陰性であると、これはどうやら確からしいですね。

○寺本専門委員 生殖毒性についても、これといったものは出ていないですね。

○鈴木専門委員 そうすると、そういう中で、先ほどの用量が飛んでいるねといった話ですが、経口投与でデータが一つでもあるのは、もしかしたらラッキーで、これに基づいてやれば、それなりの根拠はあるというようなことができるのかもしれない。少しややこしいのですが、私が話せるのは、そのぐらいのところですよ。

○三森座長 あとは、微生物学的なリスク評価がありますので、今回は、そちらのデータがかなり低いですから、いわゆる毒性のデータの ADI が少し不確かでも、微生物学的な ADI から設定できるということです。

しかし、かなり錯綜していますので、いろいろまとめ直していただいて、足りないところは、もう少し委員の先生方に見ていただいて、コメントを付けて、もう一回審議という形がよろしいかと思います。

○鈴木専門委員 動物用医薬品のガイドライン的なところをどこかでもう一度見直さないとまずいのかなと思っているのですが、特に牛の乳房炎に投与しての話で、使用基準のところで検出ができなくなるまでのところをずっとやった上で、食品としての牛乳なり肉なりの話に回るわけでしょう。それから、実質ゼロに近いものについての話をやるということになっているわけですね。

その意味で、ここに載ってきている毒性試験自体は、実はハザード・アイデンティフィケーションの話に通じるものであって、リスクとして見ると、恐らくここまで見る必要はないのだろうというところで、どの辺りまでのデータがあれば、判断ができるといったようなことを、どこかで1回議論する必要があるのかなと思っています。

○三森座長 どうぞ。

○林専門委員 今の鈴木先生の御意見に私も非常に賛成でして、ヒトのデータは既にかなりあるわけですね。それと、医薬品としてもかなり長く使われていて、今まで生き残っているというのは、重篤な副作用等はなかつただろうということです。

それから、先ほどの生殖毒性のところも投与量の間隔が非常に大きいということなのですが、それを低い方を取っているということは、保守的な方を取っているということで、その値は、生かしてもよいのではないかと思います。

あと、遺伝毒性に関しましても、少し長尾先生と意見が違つかもしれませんが、かなり毒性に近いところでの反応であるということも考えると、やはり生体影響は、それだけで何かアクションを起こさないといけないというようなものではないと考えると、今の鈴木先生がおっしゃったようなことも考慮して評価してもよいのではないかと思います。

○三森座長 ヒトで使われてきているということですね。ヒトの場合には、ほとんど短期間投与で治療を打ち切ります。そういう面で使われているわけですが、片や乳房炎の治療薬として使って、治ればほとんど使用しなくなってしまうわけですので、それが残留して問題があるようであれば、それは大きな問題になるかと思います。その辺のことも考慮していった場合に、毒性試験データはこのぐらいのものでよいのか、どうなのか。 今まで

の審議でこういうことはありましたか。食品安全委員会の動物用医薬品専門調査会でこういう経緯はありましたでしょうか。

○井上係長 記憶としてはなかったと思います。

○三森座長 セファロスポリン系の抗生物質ですからね。使ってもミルクに出てくるところでは、ほとんどなくなっている状態なのです。ですから、実際上のリスクは、ほとんどないわけですが、それにしてもヒトで使われていた医療用医薬品をスイッチして動物薬に使っているので、毒性パッケージが非常に貧弱だということなのですね。それも理解した上で、ADIを設定するのかどうかということなのです。

1つは、微生物学的リスクで、かなり低い値が出ていますので、そちらでADIは設定できるかと思うのですが、どこまで妥協してよいのかというのは、これについては取り決めがないのです。今日は委員の先生方は全員お集まりですし、動物用医薬品専門調査会として、これについては、一度どうしたらよいのかを御検討いただかなければいけないのではないかと思います。

真正面から向かっていくと、毒性データパッケージは少な過ぎますので、ADI設定に持っていくのは非常に危険があるということです。それはわかった上ですが、医療用医薬品として使われているわけですね。ほとんど乳房炎の治療剤として使うだけで、乳房炎がなくなったら全然使わないわけですので、一般消費者にもものすごいリスクがあるわけではないと思うのですが、こういう場合はどう評価するのか。

事務局の説明にはなかったと思いますが、資料10に「セファピリンの諸外国における評価状況」が載っているのですが、EMAの評価がここに載っております。EMAは、経口であろうが、腹腔内投与であろうが、すべてのデータからADIを設定しています。NOAELを出して、更に微生物学的なリスクのADIでしょうか。それを見比べた上で、どのデータだというように取っておりますが、JECFAでは評価されていない、FDAでも評価されていないという、こういうことも副次的な条件で入ってまいりますので、一概に評価するということは、ここではできないので、次回はいつになりますか、9月になりますか。

○井上係長 9月28日金曜日を予定しております。

○三森座長 それまでにもう一回見ていただいて、事務局で資料の整理をしていただいて、食品安全委員会としてこういう場合はどのように評価していくのか、前例になると思います。かなりデータが足りない状態でもADIを設定してよいのか、これは私たちのレベルで決められるものではないのではないかと思います。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○中村専門委員 とんちんかんになってしまうかもしれませんが、普通の不活化ワクチンだと、休薬期間があり、こういう治療をした牛乳は使えないのです。ですから、その辺の事情も考慮して、そうすると、大分また先生の話よりもっと後ろになると。

○三森座長 前にホルモン剤の話がありましたね。合成ホルモン剤のところ、やはりそれも治療に使うだけであって、なくなってしまうから、こういう制限で使用する場合に限り許すという形でありましたね。

○中村専門委員 ホルモンはあれですが、卵を生んでいる鶏には抗菌剤は絶対に使えないとか、その卵は廃棄するとか、これもそういう期間は絶対にあると思いますので、そういうのも含めていただければ。

○見上委員長 休薬期間は、たしか相当長い期間ありましたね。乳房炎の場合、治療に使って、あとどのぐらいで出荷できるか。

○中村専門委員 不活化ワクチンには休薬期間があります、ここには出てきていないので、それも入れておいていただいた方がよいと思います。

○井上係長 ちなみに、この休薬期間ですが、牛では4日間、乳牛では72時間になっております。

○三森座長 72時間で、休薬期間はそれだけですか。

○井上係長 はい。

○三森座長 そんなに短い。

○井上係長 牛で4日間です。

○三森座長 その間は使えないですね。ミルクとして出せないわけですね。ですから、そういう問題からいくと、一般消費者に対する安全性は担保されているということなのですが、そういう条件をすべて総合的に考慮した上でということになりますので、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○長尾専門委員 サルモネラの結果から見ると、そんなに強いものではないが、セファピリンではなくて、実はベンザチンに問題がある可能性がある、そういうふうに読めるのです。

それで、ベンザチンというのは、ペニシリンなんかにも使っていて、それでベンザチンで遺伝毒性を調べると、少なくともPubMedでは引っかかってこないのです。それは、一体どの程度調べられているのかというのが、少し気にかかっている、この塩としてよいとしても、ベンザチンそのものは一体どうなのかくらい情報がほしいなと思っていました。

○三森座長 それは、申請者に問い合わせをすることができるかと思います。ベンザチンについての遺伝毒性ですね。そのデータをいただきたいということは、お願いしてみたらどうでしょうか。

○井上係長 わかりました。申請者に問い合わせてみます。

○三森座長 では、まだこの後に審議事項がありますので、問題点の洗い出しをいたしまして、次回までにその辺をまとめていただいて、あとは食品安全委員会でこの辺についてどうするのか、お決めいただいた上で、それも次回の調査会に、私たちにお聞かせいただけると助かります。

たしか前にも食品安全委員会には、使用を限定して、こういう条件下だったら大丈夫という前例があったと思います。使用限定という場合に限り許すという形の文面になるのではないかと思いますが、その辺も御検討いただいて、次回回しということにさせていただきたいと思います。

一応、セファピリンについては、ここまでということで、あとは事務局、どうぞ。

○井上係長 では、資料 11 を御覧ください。確認評価部会で御審議いただく予定物質リストですが、国内外の評価書等の入手が完了し、かつ評価結果に根本的違いが認められないことから確認評価部会で審議するとさせていただきたいと考えておりますので、御確認をお願いいたします。

資料 11 の次のページを開いていただきまして、別表ですが、そこに太文字で記載しております分でイソオイゲノール、クラブラン酸、セフォペラゾン、バルネムリン、フェノキシメチルペニシリン、ベダプロフェン、ベンゾカイン、メベンダゾール、リファキシミン、以上、10 剤を予定しております。

以上です。

○三森座長 確認評価部会については、既に一昨年設置されておりますが、優先物質を除く物質のうち、本調査会が指定するものについて、確認評価部会で審議するという事ですね。イソオイゲノールから 10 品目ということですが、確認評価部会で、これを審議してはどうかということですが、特に御異義がなければ、そのような方向性で決定させていただきたいと思います。いかがでしょうか。

御異論がないようでしたら、そのようにさせていただきたいと思います。

そのほか、事務局から何かございますか。

○井上係長 参考資料として配付しております、マルボフロキサシンの食品健康影響評価につきまして、先日まで意見募集を行っていたところですが、幾つかの意見が寄

せられておりますので、その意見の内容と回答、それに対応案をとりまとめましたものを本日配付させていただいております。

回答案の内容につきましては、御確認いただきまして、コメントがございましたらお願いいたします。

なお、意見募集の回答案のファイルにつきましては、調査会終了後、委員の先生方にメールにて送らせていただきますので、よろしくお願いいたします。

以上です。

○三森座長 マルボフロキサシンについての意見募集から、その回答が準備されておりますが、これについてお目通しいただいて御意見を賜りたいということでございます。よろしいでしょうか。

そのほか、何か事務局はございますか。

○井上係長 特にございません。本日、引き続き承認に係る案件の御審議をお願いしたいと思っております。一応、予定としては16時からを予定しておりますので、この後、休憩と資料の準備をさせていただければと思っております。

○三森座長 では、16時から非公開の部に入りますので、よろしくお願いいたしますと思います。それでは、約10分間ほど休憩いたします。

では、以上をもちまして、第78回の調査会を終了いたします。ありがとうございました。