

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2回会合議事録

1. 日時 平成19年9月28日（金） 14:00～14:52

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、嶋田専門委員、鈴木専門委員、寺本専門委員

(専門参考人)

今井専門参考人、頭金専門参考人

(委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、

猿田評価調整官、増田課長補佐、井上係長

5. 配布資料

資料1 セフォペラゾンの食品健康影響評価について（案）

資料2 バルネムリンの食品健康影響評価について（案）

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 定刻となりましたので、ただいまから、第2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。

本日は、渋谷委員、林委員、平塚委員の3名が御欠席でございます、4名の専門委員の出席に加えまして、専門参考人といたしまして、国立医薬品食品衛生研究所の今井先生と頭金先生に御出席いただいております。

そのほか、食品安全委員会の委員の先生方の御出席でございます。

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2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。

本日の議事次第、座席表、専門委員名簿、資料1と2がございます。

資料1でございますが「セフォペラゾンの食品健康影響評価について（案）」。これが11ページほどあります。

資料2でございますが「バルネムリンの食品健康影響評価について（案）」。

その他、参考資料となっております。

また、別紙ということで「セフォペラゾンの修文抜粋」というのがございます。これは、修文の入った内容が記載されております。

資料について、以上です。不足の資料等ございますか。

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。動物用医薬品に係る食品健康影響評価です。事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 今回の動物用医薬品としましては、2回目の確認評価部会になります。1回目から時間が経っておりますので、まず簡単に審議の流れを御説明いたします。

さきに食品安全委員会において定められた実施手順におきましては、暫定基準が設定された物質の審議については、評価を円滑に進めるために、優先物質を除き、国内外における過去の評価結果を活用し、必要に応じて、その後出版された論文等も使用することとされております。

確認評価部会につきましては、基本的には生データにまでさかのぼらずに、これらの知見から評価するということとなります。無論、さかのぼりが必要と判断される場合には、この限りではございません。

まず、この辺についてはいかがでしょうか。

○三森座長 暫定基準が設定された物質につきましては、過去の評価結果を活用していくという方針が既に食品安全委員会で決定されております。ここでは、それに従って確認評価を行うということですが、具体的な作業としましては、評価書に記載された内容の確認と ADI 設定根拠の確認になるかと思えます。

この方針の確認の仕方などについて、事務局から説明がございましたが、御質問などありましたら、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 を御覧ください。「セフォペラゾンの食品健康影響評価について（案）」でございます。

まず、4 行目からですが、本評価書は、EMEA レポート（1998 年、2000 年）を基に毒性に関する主な知見を整理したものでございます。

「1. 薬剤の概要」ですが、セフォペラゾンです。

構造式は、このようになっています。

「(5) 使用目的及び使用状況」でございます。

β -ラクタム系抗生物質ということ。

21 行目ですが、国内での使用はありません。EU 諸国で乳牛における臨床型乳房炎の治療に使用されているということでございます。

27 行目からが「2. 毒性試験の概要」ということで、まず吸収・分布・代謝・排泄です。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおける投与試験の内容が記載されております。

2 ページの 7 行目以降にあります。ラットに 50mg/kg 体重の用量で経口投与した際のバイオアベイラビリティは低い（約 10%）ことが確認されているということです。

15 行目になりますが、ラットに経口投与した場合、胆汁中に約 9%、尿中に 2%、そして 96% が糞中に排泄されたとしております。

18 行目ですが、セフォペラゾンはマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトではほとんど代謝されないということです。

ウシにおける残留試験が行われております。

32 行目になりますが、泌乳牛にセフォペラゾン[®]を 1 分房当たり 250mg の用量で単回投与した試験が行われております。それによりますと、投与後 12 時間では、肝臓、腎臓、乳房組織、筋肉で検出されております。

投与 24 時間後に筋肉では 9 µg eq/kg という数字になりまして、それ以降はいずれにおいても低濃度だったということでございます。

3 ページの 10 行目になりますが、泌乳牛にセフォペラゾン[®]を 250mg 単回投与した試験を実施しております。乳汁中の総放射活性濃度を調べておりますが、14 行目にありますように、投与 144 時間後には 1 ~ 2 µg eq/kg 未満となっております。

29 行目ですが、泌乳牛に非放射能標識のセフォペラゾンナトリウムを 1 分房当たり 250 mg の用量で投与してありまして、8 回目の搾乳でおよそ 30 µg/kg、7 ~ 9 回の搾乳では 10 µg/kg まで減少しております。この状況は、セフォペラゾン二水和物 100mg を全分房に単回あるいは 2 回投与した際にも認められているということでございます。

36 行目から毒性試験です。

まず、急性毒性試験でございますが、38 行目にありますが、ラット、マウスにおける経口投与による LD₅₀ は 12g/kg 体重以上ということです。

4 ページですが、反復経口投与毒性試験は実施されておられません。

まず、ラットを用いた非経口投与毒性試験ということで、これは 10 ページに表で示しております。ラット、イヌ、サルを用いたそれぞれの試験が行われております。

ラットでは反復投与試験が 1、6 か月と 1、3、6 か月と実施されております。

イヌでも反復投与試験が 35 日間の皮下注射、3 か月と 6 か月間の筋肉内投与と 1 か月、3 か月、6 か月間の静脈注射ということで試験が実施されております。

EMA の評価書で詳細は記載されていないのですが、イヌの試験におきましては、静脈内の反復投与試験で 75mg/kg 体重/日の無毒性量が示されております。

また、本文の 4 ページに戻りまして、22 行目でございますが、慢性毒性試験は実施されていません。

25 行目ですが、発がん性試験ということで、発がん性試験は実施されていません。セフォペラゾン[®]は反復投与毒性試験で前がん病変を誘発する作用が認められないこと、遺伝毒性試験の結果が陰性であること、また一般に β-ラクタム系薬物は遺伝毒性及び発がん性作用を有さないことを考慮し、発がん性試験は不要と判断しております。

このところで「発がん性作用を有さないこと」の前に「明らかな発がん性作用を有さ

ないことを考慮し」と入れたらよいのではないかという御意見が、今井専門参考人から来ております。

31 行目から繁殖毒性試験になりますが、それは「セフォペラゾンの修文抜粋」を見ていただければと思います。寺本先生、江馬先生から修文の入った分がこの修文抜粋で網羅されております。

まず、ラットを用いた 2 世代繁殖毒性及び第Ⅲ節試験が行われています。

皮下注射で行われたものですが、生殖能に対する毒性は認められなかったということです。

マウスを用いた催奇形性試験が、静脈内投与でこれらの用量で行われております。

母体に対しては、影響は認められなかった。胎児に投与の影響も認められなかったということで、双方との NOAEL は 1,000mg/kg 体重/日と評価されております。

ラットを用いた催奇形性試験が行われております。

静脈内投与でこれらの用量です。125mg/kg 以上で母体毒性が認められたとありますが、腸内細菌叢に対する抗菌作用と考えられております。胎児に対しての投与の影響は認められなかったということです。

アカゲザルを用いた催奇形性試験が行われております。

静脈内でこれらの量です。腸内細菌叢に対する抗菌性作用による影響が認められたほか、特に異常は認められていません。胎児に対しては、投与の影響は認められなかったということでございます。

その後は遺伝毒性試験になります。5 ページの 16 行目からになりますが、セフォペラゾン及びその代謝物について遺伝毒性試験が実施されているが、遺伝毒性はなかったとされております。

24 行目以降、免疫毒性試験、モルモットを用いたアナフィラキシー試験、ヒトにおけるクームス試験などが行われております。これらの免疫毒性試験の結果から、セフォペラゾンの抗原性は、他のβ-ラクタム系抗生物質と同等以下であることが確認されております。

18 行目からが微生物学的影響に関する試験でございます。

20～24 行目なのですが、別紙の「セフォペラゾンの修文抜粋」に置きかえさせていただきます。

内容としましては「ヒトの腸内細菌叢の 10 菌種（接種濃度 10^6 及び 10^9 cfu/mL）について *in vitro* における MIC₅₀ が得られている。これら 2 通りの濃度における MIC₅₀ の最低値は 0.031 及び 0.063 μg/mL (両方とも *Bifidobacterium*) MIC₅₀ の幾何平均は 0.93 及び 2.

38 μ g/mL (MI₅₀ 値の 10 パーセントイル : 0.85 μ g/mL) であった」としております。

6 ページの 33 行目からになります。臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度ということで、平成 18 年度食品安全確保総合事業の結果がここに示されております。

ヒトの試験が 7 ページの 9 行目以降に記載されております。

消化管に対する影響がありますが、セフォペラゾンが胆汁中及び糞中に高濃度に排泄されること、微量な代謝物が腸内細菌叢に何らかの影響を与えることに起因すると考えられるとしております。

「3. 食品健康影響評価について」が 7～8 ページにかけて記載してありますが、この内容は、別紙の「セフォペラゾンの修文抜粋」の 2 ページに置き換えさせていただきたいと思っております。

まず、ADI の設定についてです。

セフォペラゾンは経口投与でバイオアベイラビリティが低いため、毒性学的 ADI は非経口投与試験で得られた NOEL の結果を基に設定することが可能とされている。

毒性試験においては、最も用量の低いところで投与の影響が認められると考えられる指標は、イヌの静脈内投与試験の NOEL75mg/kg 体重であった。この知見に安全係数 100 を適用し、ADI は 0.75mg/kg 体重/日としています。

ここは、実際 EMEA が言っていることなので、書き方としては、EMEA により 0.75mg/kg 体重/日と設定されていると修正した方がよいと今、思っております。

微生物学的影響について、10 ページから記載しております。

EMEA につきましては、ヒトの腸内細菌叢を構成する細菌種 10 種の幾何平均 MIC₅₀ 値を求めておりますが、その 10 パーセントイルを 0.00085mg/mL とし、CVMP の式に基づいてこのように設定します。

一方で、先ほどの食品安全確保総合事業調査の結果を基に、こちらが VICH ガイドラインに基づく計算式に当てはめて、以下のように計算しております。

その結果としては、0.0013mg/kg 体重/日という数値が算出しております。

微生物学的 ADI については、どちらを採用するのかここに入れていただければと思います。

3 ページ目の最終的な結論なのですが、EMEA では、微生物学的 ADI が毒性学的 ADI に比べて十分に低いことを理由に、セフォペラゾンの ADI として微生物学的 ADI を採用している。この微生物学的 ADI は、慢性毒性試験・発がん性試験がないことを踏まえて、仮に安全係数 1,000 を適用した場合の毒性学的 ADI (0.075mg/kg 体重/日) よりも十分小さく、更

に1桁少ないわけです。セフォペラゾンが動物用医薬品として用いられたときの食品中における安全性を十分に担保していると考えられるという締めくくりにしております。

微生物学的 ADI が採用されるということであれば、どちらの数字になるのかということでご審議いただければと思います。

以上が御説明です。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたように、セフォペラゾンの評価書の内容ですが、EMA の評価書に沿ったものとなっているということですね。

まず、それぞれの毒性試験の内容につきまして、特に問題となりそうな点がありましたら御指摘いただきたいと思います。

まず、御欠席の先生から何かコメントございますか。

○増田課長補佐 林先生から御意見が来ております。

特に遺伝毒性ですが、完全なデータセットではありませんが、遺伝子突然変異並びに染色体異常誘発性が検討されており、陰性の結果ですので、問題ないと考えますということです。

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、その他ほかの先生から、御担当の部分に関して、特段のコメントがございましたらお願いしたいと思います。

初めの吸収・分布・代謝・排泄で、頭金先生、何かございますでしょうか。

○頭金専門参考人 私が修正させていただいたところは、表現上の問題だけでございますが、2～3 ページ目のウシにおける残留試験で修正しているところが多いので、簡単に御説明いたします。

これは放射標識したセフォペラゾンを投与して、放射活性を測定している実験と、未変化体を LC-MS/MS で測定している実験を同じ動物で行っています。つまり、同じ実験で測定系を2種類使っておりましたので、このような実験方法を正確に記載した方がよいだろうということで、修正させていただきました。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

そのほかに何かございますか。なければ、毒性試験に入ります。

4 ページ目で、先ほど「(4) 発がん性試験」の28行目を修正をした方がよろしいということだったので、これは今井先生からですか。

○今井専門参考人 今の発がん性について御説明させていただきます。

28～29 行目にかけて「一般にβ-ラクタム系薬物は遺伝毒性および発がん性作用を有さないことを考慮し」となっておりますが、幅広く見ますと、β-ラクタム系の中に属しまして、半合成のペニシリンでありますアンピシリンの発がん性試験が20年ほど前に実施されておまして、完全な陽性ではないのですが、一部雄のラットにおきまして、単核球性白血病ですとか、副腎の褐色細胞腫が増えているというデータがございますので、断定的に記載するよりも、先ほど増田課長補佐から御説明がありましたように、明らかな発がん性作用は示されていないというような、ちょっと婉曲的な書き方にした方がよいのではないかと考えております。

○三森座長 ありがとうございます。

その「作用」は要らないですね。「遺伝毒性および明らかな発がん性を有さないことを考慮し」といたしましょう。

そのほか、いかがでしょうか。遺伝毒性は林先生のコメントがございました。繁殖毒性、催奇形性はよろしいでしょうか。

○寺本専門委員 催奇形性ですが、もともとの文章は、EMA の評価書をそのまま忠実に訳されているのですが、表現ぶりは親に対する影響がどうであって、その結果、胎児に対してどうだったというのが普通なので、順番を入れ替えてくださいという点が1つ。

もう一つ、確認をしないとイケないのですが、修文では母体毒性がラットを用いた催奇形性とアカゲザルを用いた催奇形性試験で母体毒性が発現したということですが、これに対してはEMA の評価書の中では何も触れておりません。ところが、特にアカゲザルでは50ミリ以上で母体毒性が発現したということになりますので、一番最後のADIの評価では、イヌの75ミリのNOELが一番小さいということを取り上げていて、それと矛盾することになりますので、一応これが腸内細菌叢に対する影響なのだとということをごどこかで言っておかないと矛盾することになると思います、この修文案の中に付け加えました。

○三森座長 ありがとうございます。

別紙の1ページの28～29行目の文章を入れたということですね。

○寺本専門委員 はい。

○三森座長 ありがとうございます。

そのほか、微生物学的影響で何かございますか。

嶋田先生で何かございますか。

○嶋田専門委員 これがヒトの腸内細菌叢を構成する細菌種10種のMIC₅₀で、幾何平均でとっておりますね。

この場合、10 パーセントイルという形で取り入れているようですが、この参考論文を見てもみますと、大体この獣医の関係の論文なのです。これがヒトのクリニカルなバクテリオロジー、あるいはクリニカルな評価の上では、こういう形をとらないものですから、この辺も鈴木先生から御説明いただければと思います。

○鈴木専門委員 御指名ではございますが、残念ながら、微生物の領域は、獣医でありながら私はあまり詳しくないので、これは見上先生でしょうかね。私はちょっとこれはわかりません。

○嶋田専門委員 これまでですと、一番感受性が高い、MIC の低い菌種を対象にしまして A_{DI} を計算したと思うのですが、10 パーセントイルという言葉が出てきましたものですから、この辺が理解できないのです。

○増田課長補佐 ここの 10 パーセントイルというのが、EMEA レポートのサマリーレポートの (2) の 3 / 5 の 14 番という表記に、幾何平均の MIC₅₀ バリュースが 0.93 と 2.38 だった。

括弧して 10 パーセントイルが 0.85 μg/mL、MIC₅₀ バリュースの範囲をカバーした 10 パーセントイルということなのかなと思います。

○嶋田専門委員 したがって、ヒトの臨床で抗生物質の評価のときにあまりそういう表現をしないものですから、この意義がどこにあるのかなと、ちょっと疑問が残ります。

特にセフォペラゾンというのは、ヒトの場合は静注でしか薬がないわけです。これを静注しますと、珍しいことに 70% ぐらいが胆汁中に排泄される薬で、やはり腸内細菌叢への影響がセフェム系の薬剤の中では最も大きい薬剤であったわけです。

例えば偽膜性腸炎などでも起こしやすい薬剤の 1 つということになっているわけです。動物実験で、この薬剤は腸管からの吸収が悪い。まさにそのとおりでして、水溶性の高い親水性の高い薬剤ですので、経口投与しますとバイオアベイラビリティは極めて低い薬剤ではあるわけです。

○三森座長 事務局、EMEA の CVMP の算出式というのは、この定義づけで実施しているのではないのですか。JECFA とは違いますね。

○増田課長補佐 JECFA は違います。

○三森座長 したがって、EMEA の CVMP の算出式が 10 パーセントイルということを実施している。根拠はその 3 / 5 ページの 14 番に載っている括弧のことですか。これが根拠なのだということみたいですね。

○嶋田専門委員 そうなのです。したがって、その言葉どおり信用して行うか、EMEA に準

ずるかということですね。

○三森座長 そうですね。

あとは、内閣府で食品安全確保総合調査を実施しておりますので、そのデータから VICH 方式で出す微生物学的な ADI との関連性ということで、総合的に実施するしかないのではないかと思います。

そうしたら、EMEA ではこういう形で実施したということによろしいでしょうか。

○嶋田専門委員 したがって、その意義がもしおわかりになっていたら、御説明いただければと思ったのです。

○三森座長 ここは嶋田先生の御専門ですね。

○嶋田専門委員 単独の MIC というのはよくわかるのですが、十把一からげというか、10 種をまとめて実施するというのも、確かに腸内細菌叢の細菌構成からいけばこの方が妥当だとは思いますがね。

○三森座長 この CVMP の算出式については、JECFA は評価をした上でこれは使っていないのですね。JECFA は、従来の新しい方式で微生物学的 ADI を算出してきた。

更にイクスパンジョンしたのが、FDA が提案した VICH 方式ですね。したがって、時代の変遷はあると思うのです。CVMP が一番古い算出式ではないかと思います。

○嶋田専門委員 MIC₅₀ までは理解できるのですが、その 10% というのは何かなと思いましてね。

○三森座長 事務局、これは CVMP の算出式についての情報を何か得ることはできませんでしょうか。こういう理由で 10 パーセントイルを出すと、こういう適切な安全性評価ができるのだとか、そういう文章があると思うのですがね。

○増田課長補佐 この CVMP なのですが、時代によってその扱いが違うというのがございます。一番低いものを使う場合もあるし、幾何平均をとってしまう場合もあるし、次のバルネムリンの場合は、非感受性株の幾何平均という形もとっていますし、このときは 10 パーセントイルというのをとっていますし、そのときそのときによって違うというのが現実的にあるのかなという感じです。

○嶋田専門委員 したがって、そのときに意義は言っているわけですね。今回はこれにしましようという主張がなければ、そう簡単に変えるわけにはいきませんから、基本的に主張はどこに基づいているのかというのだけ確認しておいていただければよいと思います。私の判断では、委員会の趣旨がわかりません。

○三森座長 そこについては、事務局でお調べいただけますか。

○増田課長補佐 確認します。

○三森座長 よろしく申し上げます。

そのほかですが、食品健康影響評価に入る前まででいかがでしょうか。

○寺本専門委員 細かいことですが、言葉の訳し方なのですが、4ページの「ラットを用いた非経口投与毒性試験」の7、8行目に「盲腸の拡張」という部分があるのですが、これが同じことが催奇形では、5ページの8行で「盲腸の腫大」となっています。原文はどちらも cecal enlargement を使っているのです。どちらがよろしいのでしょうか。

○三森座長 enlargement だと腫大になりますが、言っていることは、盲腸の内容物が増えて拡張しているということですね。用語の統一ということになりますか。

いかがでしょうか。病理の今井先生としては、β-ラクタム系ではこういう変化は当然起こるわけであって、どちらが具体的な日本語訳になりますか。

○今井専門参考人 どちらも正解だと思いますし、報告書によりましては、そのまま内容物の増加と記載しているものもございますので、どちらにするか、この評価書の中で統一を図られれば、それで問題はないと思います。

○三森座長 では、先に出てきた「盲腸の拡張」にしましょう。

ほかにございますか。

○寺本専門委員 もう一点ですが、4ページの7行目で「成長増加抑制」というのが先頭に出てくるのですが、これはどういうことなのでしょう。

○三森座長 体重増加抑制ですね。

○寺本専門委員 growth retardation になっているのだらうと思うのですが、成長増加抑制というのは何となくわかるようでわからない表現だと思います。

○三森座長 成長遅延ですね。

事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 そのぐらいでしょうか。

なければ、7ページの食品健康影響評価に入りますが、ここは修正案が出ておりますので、別紙の2ページを見ていただきたいと思います。

その ADI の設定ですが、EMEA ではこのような形で、まず毒性試験からは、非経口投与毒性で得られた NOAEL、もともと経口投与でのバイオアベイラビリティが低いので、非経口投与毒性試験のデータを使うことができるということで、イヌの静脈内投与試験の NOAEL75mg を一番低い NOAEL として安全係数 100 をかけて、ADI0.75mg/kg 体重/日と設定され

ているということですね。

一方、微生物学的な ADI ですが、2 ページの 10 行目から EMEA でこのような評価をしてきて、先ほどの 10 パーセントで評価したということで、ADI は 0.0028mg/kg 体重/日ということですね。

この CVMP の算出式に基づいたものと現行の VICH ガイドラインに基づいた場合で異なってくるわけですが、平成 18 年度の食品安全確保総合調査の事業結果でございまして、そのデータを使うと、2 ページ目の 30～31 行目に載っておりますように、ADI は 0.0013mg/kg 体重/日ということですね、先ほどの EMEM の約半分量ぐらいになるのだということですね。

ここで御議論いただかなければいけないのは、毒性学的な ADI に比べると、微生物学的な ADI が数段低いということですね。EMEA の CVMP の算出式に基づいた ADI にするのか、あるいは VICH ガイドラインに基づいた結果によって計算された ADI にするのか、このどちらを採用するのが適切であるかについての御議論をいただきたいと思います。

これにつきましては、嶋田先生が御専門領域ですので、微生物学的な ADI の面からだったらどちらをとるとということになりますでしょうか。

○嶋田専門委員 この薬のファーマコカインेटィックスの特徴からいけば、要するに ADI の値が低い方が妥当だと考えます。

○三森座長 そうすると、現行の VICH のガイドラインは、この方式で実施しているということですね。そうすると、0.0013 をとるべきではないかという御意見ですね。

もう一点は、先に話さなければいけないことがありましたね。

毒性学的な ADI ですが、この EMEA の評価方法、非経口投与毒性試験の NOAEL から ADI を設定するという考え方について、妥当であると考えられるべきかどうか。これについて御意見をいただけませんか。

従来であれば、経口投与毒性の一番低い NOAEL から ADI 設定をしていますが、この剤については、ほとんどが非経口投与毒性試験だということですね。腹腔内とか皮下投与のデータである。

EMEA としては、経口投与ではバイオアベイラビリティが非常に低いということで、非経口投与毒性試験の静脈内とか皮下摂取のようなデータから得られた NOAEL で十分評価できると言っているわけですが、よろしいでしょうか。

それと、別紙の 3 ページ目の 5 行目から載っておりますが、微生物学的な ADI の値が非常に低いということですね。仮に今回、慢性毒性と発がん性試験はありませんが、更に安全係数を 10 倍多くして 1,000 という形を適用した場合でも、その毒性学的な ADI は 0.075

mg ということで、微生物学的な ADI に比べればまだ高いということですね。

そういう面で、食品中における安全性は十分担保できるのではないかとということです。

○鈴木専門委員 混ぜ返して済みません。

経口投与でのバイオアベイラビリティが非常に低いので、非経口投与による毒性試験をもって対応することができるという論理が具体的にちょっとよくわからないので、教えてもらいたいと思うのですが、これはどういうことですか。

○三森座長 口から入った場合には、消化管から吸収される率というのが非常に低いということですね。

○鈴木専門委員 バイオアベイラビリティが低いという意味でしょう。

○三森座長 その状態で、むしろ腹腔内とか静脈内、あるいは皮下投与した場合には、直接血中に入れるわけですので、親化合物の評価という面で行けば、十分な毒性評価はできるということをこの EMEA では言っているのではないのでしょうか。

○鈴木専門委員 ただ、経口投与の毒性という意味では。

○三森座長 経口投与であれば、もっと高い用量の暴露をしない限りは、血中レベルに入らないということです。

○鈴木専門委員 実際上は、この剤は静脈注射とかそういうのを実施しても、比較的高い用量で影響が出るわけで、あまり毒性はないということですね。

したがって、その意味で経口投与ではないが、非経口投与のものを代用しても大丈夫だろうという程度の意味ですか。

○三森座長 そういう論理です。

○鈴木専門委員 よくわかりませんが、問題はないように思います。

○三森座長 バイオアベイラビリティが非常に高いということですね。消化管からまた入る可能性があるということであれば、やはりそういうデータを要求しなければいけないと思うのですが、もともと入らないということですね。非常に高い用量で静脈内投与で実施しても毒性は出ないというこのデータがあるので、そこから持っていってもよろしいのではないかとということです。

今まで、ほとんど経口投与毒性試験のデータから ADI 設定をしてきておりますので、今回が初めてになるかと思います。

○鈴木専門委員 実際上は、経口投与によって毒性というのはほとんど発現してこないよという意味なので、経口投与の毒性量として読みかえてしまいますよというのはあまりにも乱暴だとは思っています。

ただ、ここに出てきている影響量が 70 ミリとか、そういうところのオーダーの話ですから、それよりもずっとはるかに高いところに経口的な問題では出るはずなので、その程度の用量を使うというのは、実用上は恐らく問題ないだろうと思います。

○三森座長 どうぞ。

○嶋田専門委員 結局これは抗生物質ですから、ナチュラルプロダクトにもかなりこれに類似したものは幾らでもあるわけで、結局この薬のバイオアベイラビリティが低いということは、この薬剤の生体細胞、遺伝毒性だとかいろんなものへの影響は極めて少ない。ただ出てくる可能性のあるのは副現象ですね。腸内細菌叢の変化によって下痢が起こったり、例えばそれによって脱水が起これば、成長抑制とか、そういったものが胎児への影響として起こるということであって、MIC₅₀の 10 パーセントイルということになりますと、いわゆる副現象の評価になるわけですね。

したがって、毒性からの評価とはちょっと違う副現象の評価になるのかなという感じはいたします。

○三森座長 嶋田先生としては、その副現象のことを考えると、何らかの経口投与の反復毒性のデータはあった方がよいということでしょうか。そこまでは要らないですか。

○嶋田専門委員 そこまでは要りません。

○三森座長 むしろそれは微生物学的なリスク評価で十分フォローできるのだということですね。ありがとうございました。

ほかの先生方、よろしいでしょうか。このような形で、毒性学的な ADI と微生物学的な ADI を比較すると、非常に微生物学的な ADI が低いところにあるということから、安全性は担保できるのではないかということですね。よろしいでしょうか。

それでは、そのような方向性で確認評価部会としては進めさせていただきたいと思いません。

したがって、ADI は 0.0013 ということになりそうですでしょうか。

以上の結果ですが、幾つか報告書の文言に修正があります。セフォペラゾ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きまして審議を行いました結果、セフォペラゾンの食品健康影響評価については、ADI として 0.0013mg/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させていただきたいと思えます。

どうぞ。

○寺本専門委員 後になってしまいましたが、別紙の 2 ページの「ADI の設定について」の 7～8 行目の作文が、ちょっと意味をなしていないので、修正する必要があるかと思

ます。

○三森座長 どのように変えたらよろしいでしょうか。

○寺本専門委員 これは、最も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が NOEL の 75 ミリという文章ですね。本来だと、指標はイヌの静脈内投与試験の何々の変化だとか、低下だとかというところが来ないといけないかと思うのですが、この評価書の中では、恐らくそういうことは記載されていないと思うのです。

○三森座長 NOEL の根拠になった指標ということですか。

○寺本専門委員 そうです。

○三森座長 それは載っていないですね。

○寺本専門委員 載っていないのです。したがって、ここの作文の仕方をちょっと変えないとね。

○三森座長 最も感受性の高い NOAEL は、イヌの静脈内投与毒性試験の 75mg/kg 体重/日であったということではないのですか。これはもう指標ということは記載できないと思いますので、75mg/kg 体重/日に対して安全係数 100 を適用したということになりますね。

事務局、ここは修文をしていただけますでしょうか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 では、そのような形で、ADI は 0.0013mg/kg 体重/日ということにさせていただきますか。

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 1 を基にいたしまして、報告書を作成したいと思います。専門委員の先生方におきましては、御意見などを求める場合もあるかと思いますが、そのときには御協力よろしくお願ひいたしたいと思います。

それでは、事務局、作業をよろしくお願ひいたします。

○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、よろしくお願ひします。

また、嶋田先生からの先ほどの宿題についても、確認をしていきたいと思ひます。

評価書につきましては、専門調査会に報告しまして、その後、委員会に報告して、意見・情報補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ひますので、よろしくお願ひいたします。

○三森座長 それでは、次の資料ですが、事務局、時間的に大丈夫でしょうか。

○増田課長補佐 ちょっと無理そうな状況なので、次の公開の部が 15 時からですので、5 分ぐらいでというのもちょっと難しいと思いますので、次回にさせていただきます。済みません。

○三森座長 そうしたら、バルネムリンの食品健康影響評価については、次回の確認評価部会に回させていただきますと思います。

次の議題は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 特にございません。

次は、公開の第 80 回動物用医薬品専門調査会を行いたいと思います。開催は 15 時から予定しておりますので、あの時計で 15 時でよろしいでしょうか。

○三森座長 それでは、あの時計で 15 時ということで、約 7 分ほどありますが、引き続き公開の専門調査会に入りたいと思いますので、よろしく願いいたしたいと思います。

それでは、約 7 分間休憩させていただきますと思います。