

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 102 回会合議事録

1. 日時 平成 20 年 12 月 1 日（月） 14:35～16:57

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（クレンプテロール、トビシリン）の再審査に係る食品健康影響評価について

(2) 確認評価部会報告（オキシベンダゾール、フェノキシメチルペニシリン）

(3) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、青木専門委員、江馬専門委員、小川専門委員、下位専門委員、津田専門委員、寺本専門委員、頭金専門委員、中村専門委員、山崎専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、本間委員

(事務局)

栗本事務局長、日野事務局次長、猿田評価調整官、関谷課長補佐、田中評価専門官、井上係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 20 年 11 月 28 日現在）

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書 クレンプテロール

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書 塩酸クレンプテロールを有効成分とする牛の注射剤（プラニパート）の再審査に係る食品健康影響評価について

資料 4 (案) 動物用医薬品評価書 塩酸クレンプテロールを有効成分とする

馬の経口投与剤（ベンチプルミンシロップ）の再審査に係る食品健康影響評価について

資料 5 クレンプテロールの諸外国における評価状況について

資料 6 （案）動物用医薬品評価書 トビシリン

資料 7 （案）動物用医薬品評価書 トビシリンを有効成分とするすずき目魚類の飼料添加剤（水産用フジペニン 40、水産用フジペニン 20、水産用フジペニン P）の再審査に係る食品健康影響評価について

資料 8 食品健康影響評価結果に関する疑義について（照会）：エチプロストントロメタン

資料 9 （案）動物用医薬品評価書 オキシベンダゾール

資料 10 （案）動物用医薬品評価書 フェノキシメチルペニシリン

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから第 102 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。本日は井上専門委員、今井専門委員、今田専門委員、寺岡専門委員、戸塚専門委員、能美専門委員、吉田専門委員が御欠席でございまして、10 名の専門委員が御出席です。

それでは、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 102 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。

○関谷課長補佐 まず、本日の議事につきまして、動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価、確認評価部会の報告、それから、その他となります。

資料の確認になりますが、本日の議事次第、委員名簿、座席表。

それから、資料が全部で 10 点あります。

資料 1 が「意見聴取要請（平成 20 年 11 月 28 日現在）」と記載されているものです。

資料 2 が「（案）動物用医薬品評価書 クレンプテロール」。

資料 3 が「（案）動物用医薬品評価書 塩酸クレンプテロールを有効成分とする牛の注射剤（プラニパート）の再審査に係る食品健康影響評価について」。

資料 4 が、同じく「（案）動物用医薬品評価書 塩酸クレンプテロールを有効成分とする馬の経口投与剤（ベンチプルミンシロップ）の再審査に係る食品健康影響評価について」。

て」。

資料 5 が「クレンブテロールの諸外国における評価状況について」。

資料 6 が「(案) 動物用医薬品評価書 トビシリン」。

資料 7 が「(案) 動物用医薬品評価書 トビシリンを有効成分とするすずき目魚類の飼料添加剤(水産用フジペニン 40、水産用フジペニン 20、水産用フジペニン P)の再審査に係る食品健康影響評価について」。

資料 8 が「食品健康影響評価結果に関する疑義について(照会): エチプロストントロメタミン」。通知文書が最初に付いたものです。

資料 9 が「(案) 動物用医薬品評価書 オキシベンダゾール」。

資料 10 が「(案) 動物用医薬品評価書 フェノキシメチルペニシリン」。

そして、その他の参考資料を配付させていただいております。

資料は以上ですが、不足等はございますか。

○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(クレンブテロール、トビシリン)の再審査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。

○関谷課長補佐 それでは、御説明いたします。まず資料 2 を御覧ください。クレンブテロールの評価書(案)になっております。こちらについては、前回の専門調査会からの継続審議となっているものでございまして、前回は急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、発がん性以外を御審議いただきまして、今日は、今、申し上げました毒性試験、それから、最後の食品健康影響評価について御審議いただきたいと思いますと考えております。

それでは、まず急性毒性から御説明いたします。資料の 22 ページを御覧ください。13 行目から「3. 急性毒性試験」の記載がございます。

マウス、ラット、ウサギで行われておりまして、経口、皮下及び腹腔内投与ということで実施されております。それぞれの LD₅₀については、ここに記載されているような値で、比較的低い値となっております。マウス、ラット、ともに経口、皮下、腹腔内投与の順で値が大きかったということで、性差は認められなかったとされております。また、マウスの LD₅₀ がラットに比べて低かったということが記載されております。

一般状態に関しましては、いずれの投与経路においても、歩行失調、自発運動の低下、鎮静あるいは呼吸促迫というものが認められております。

22 ページの 30 行目からは、Wistar 系ラットにおいてクレンブテロールの代謝物であります代謝物 A を経口投与したときの LD₅₀ に関しては、雌雄ともに 5000mg/kg 体重以上とな

っております。また、代謝物Cに関しましても、5000mg/kg 体重弱の LD₅₀ となっております。

23 ページに移りますが、6 行目から ICR 系マウス及び SD 系ラットに対する経口、皮下、静脈内、それから、腹腔内投与のときの LD₅₀、それから、ヒマラヤン系ウサギに皮下投与したときの LD₅₀ も調べられております。ほぼ同様なデータで、ここに記載のと通りの LD₅₀ が得られております。

17 行目からはイヌに関しましての LD₅₀ ということで、こちらに関しましては、雌雄でそれぞれ 400~800mg/kg 体重あるいは 45~52mg/kg 体重という LD₅₀ が得られております。

続きまして「4. 亜急性毒性試験」に移ります。21 行目からです。

まず、強制経口投与によります 1 か月間の亜急性毒性試験（マウス）でございます。試験期間中、62.5mg/kg 体重/日、高用量群におきまして無関心、あるいは雄 1 例、雌 5 例に死亡が認められています。

全投与群におきまして、体重の軽度な増加傾向が認められた。また、摂餌量、飲水量も、それに並行して用量依存的な増加傾向を示したとされております。

それから、血液生化学的検査は実施されていません。

そのほか、12.5mg/kg 体重/日以上雄で肝臓の絶対重量の増加、やはり雄で 12.5mg/kg 体重/日の群において右心室壁の心内膜下に急性壊死、あるいは左心室の心外膜下に多発性の慢性虚血性病変、あるいは雌で慢性の虚血性巣状心筋炎が認められております。

本試験において、12.5mg/kg 体重/日以上投与群の雄において肝臓の絶対重量の増加等が認められておりますので、雌雄ともそれらのデータから NOAEL は 2.5mg/kg 体重/日と考えられるとされております。

体重等に関しましては、用量依存的に増加しているが、毒性影響としないということで、先生方にも事前にその方針でよいという御意見をいただいております。

それから、ラットの 1 か月の亜急性毒性試験ですが、こちらでも強制経口投与のデータでございます。

100mg/kg 体重/日、高用量群ですが、こちらで投与に起因すると考えられる死亡が雌雄で各 7 例見られております。

100mg/kg 体重/日投与群の雄で顕著な体重の増加抑制が見られた。

血液生化学的検査では、10mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でグルコースの減少が認められております。

それらのことから、10mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でグルコースの減少が認められた

ということで、NOAELは1 mg/kg 体重/日と判断されております。

また、ラットの3か月の亜急性毒性試験でございますが、35行目から記載がございます。

こちらは3か月の試験ですが、投与45日、半分で、各群とも雌雄各10例について臨床検査を実施しております。

こちらの試験におきましては、全投与群の雌雄で、25ページに移りますが、全投与群の雌でまず血小板の減少が7行目に記載してあります。

それから、9行目からグルコースの減少も全投与群で認められておりますし、ALPの増加も認められております。また、雄では全投与群でカリウムの増加が認められております。

また、臓器重量でも、全投与群の雌雄で肝臓の比重量の減少、あるいは雌で腎臓の絶対重量の増加等が認められております。

更に、病理組織学的検査でも、全投与群の雌雄各1～3例において、主に左心室乳頭部に限局した単核細胞浸潤及び線維化が認められたという記載がございます。

本試験においては、全投与群の雌雄で、今、申し上げたようなものが出ておりますので、NOAELは設定できず、LOAELは0.4mg/kg 体重/日と考えられたとされております。

また、26ページですが、6か月の亜急性毒性試験ということで、ラットの混餌投与の試験が行われております。

75mg/kg 体重/日の群では、それぞれ雌雄に死亡例が出ております。

また、全投与群で血液生化学的検査においてグルコースの減少が認められております。

20行目ですが、病理組織学的検査でも、全投与群で心筋壊死が認められるというデータとなっておりまして、結論としましては、全投与群でのそれらのデータから、NOAELは設定できずに、LOAELとして1 mg/kg 体重/日というものを設定しております。

それから、31行目からのイヌの13週間亜急性毒性試験ですが、2つの試験がされております。

まず、1つ目としましては、33行目からございますが、高用量群に関しましては20、30、40mg/kg 体重/日と漸増投与ということで用量が変えられております。

試験期間中、投与に起因すると考えられる死亡はなかったということでございます。

27ページの14行目ですが、心電図検査において、全投与群の全例において頻脈が認められております。

本試験において、全投与群の雌雄で頻脈が認められたということで、やはりNOAELではなくて、LOAELとして0.4mg/kg 体重/日と考えられたとされております。

先生方からの御指摘・御意見等が二重線の付いているところに記載させていただいてお

ります。心拍数の増加につきまして御意見をいただいたのですが、結論としましては、やはり投与の影響と考えられるのではないかと、ただ、用量が高いといいますが、低用量群で影響がかなり出ているので、用量依存性があまりないというような御指摘をいただいておりますが、結論的には評価書案のとおりで大丈夫ということと事務局では理解させていただきます。

また、2つ目のイヌの試験ですが、28ページの13行目から行われております。

この試験の目的としましては、イヌを用いた12か月の慢性毒性試験では低用量から心筋の壊死及び線維化巣が認められている。しかしながら、その一方で、13週間の亜急性毒性試験では40mg/kg体重/日の用量でも心臓に組織病理学的な変化はなかったということで、本試験では2.5mg/kg体重/日と40mg/kg体重/日の用量を用いまして、特に心臓に対する影響について再評価を行う目的で試験が実施されたということです。

それで、一般状態では、2.5mg/kg体重/日以上投与群の全例で無関心等の影響が認められております。

血液生化学的検査におきましても、AST、ALT等の増加が認められております。

剖検におきましては、33行目ですが、左心室乳頭筋に灰白色～灰黄色の小さな線状の病巣が認められております。

また、病理組織学的検査においても、左心室乳頭筋に所見が認められた。心筋線維の変性あるいは線維化巣が2.5mg/kg体重/日投与群で認められておりますし、40mg/kg体重/日投与群ではそれらに加えて、壊死部に異栄養性の石灰沈着も認められているということです。

本試験におきましては、先ほどの一般状態あるいは血液生化学的検査等において影響が認められているということで、NOAELは設定できずに、LOAELが2.5mg/kg体重/日とされております。

この試験につきましては、統計について確認が取れておりませんが、1群3匹ということもありまして、統計処理について特段追記せずとも評価書に記載が可能だという御意見を事前にいただいております。

29ページの13行目からは、馬を用いた亜急性毒性試験も行われておりまして、これに関しましては、一過性の頻脈あるいは発汗、その他、ここに記載されている影響が認められたとされています。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。事務局から急性毒性と亜急性毒性の御説明があり

ましたが、ここまでについて順番に行きましょうか。

急性毒性、22 ページから 23 ページですが、ここはよろしいですか。

なければ、23 ページの 21 行目「4. 亜急性毒性試験」に入ります。

まず、1 か月の亜急性毒性試験ですが、ここはいかがでしょうか。

34 行目に「血液生化学的検査は実施されていない」ということですので、通常の毒性試験の評価とは違ってきますね。これについては、あくまでも参考ということでもよろしいでしょうか。

あと、24 ページの 6 行目からコメントがありますが、これについて体重増加ということですから、NOAEL の要件とはならないということで、ここはよろしいですね。

亜急性毒性がラットで 1 か月と 3 か月、6 か月までございます。26 ページまでですが、ここについて、NOAEL は得られておりますね。1 か月と 3 か月のラットでは NOAEL が得られておりますが、6 か月の亜急性毒性試験から LOAEL になってしまうということで、NOAEL が取れていないということです。

あと、26 ページの 31 行目からイヌの 13 週間の亜急性毒性試験が 2 つ報告されておりますが、いずれも、13 週間投与することによって頻脈や循環器系への影響が出ておまして、NOAEL が取れていないということがありますが、この辺について何かコメントはございますか。

通常であれば、実験動物を用いた毒性試験において NOAEL が設定できないと ADI 設定ができないわけですが、小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 事務局からもコメントで来ていたのですが、確かに本来であれば NOAEL が設定できるようにするべきだとは思いますが、ヒトの試験があるということで、もう少しそちらの意見・要件を見てから決定すればということだと思います。

○三森座長 ヒトのデータはかなり低い用量まで発言しておりますので、そちらで補てんできるということでしょうか。

○小川専門委員 そのように私は考えておりますので、皆さんの御意見等を承りたいと思います。

○三森座長 この動物用医薬品は、新薬でしたら一度突き返しますが、新薬ではありませんので、よろしいでしょうか。

あと、評価書で事務局からの質問など疑問点がありましたが、27 ページですが、イヌの 13 週間の亜急性毒性試験で、全投与群で頻脈が見られたということですが、これに対して 25 行目から、3 人の先生方からコメントが出ております。先ほど事務局から説明がありま

したように、投与との関連性はあるがという感じではありますが、事務局、1番目のコメントはどなたが出されたのでしょうか。

○関谷課長補佐 吉田先生からいただいています。

○三森座長 これは20mg/kg群の動物が、23日目に死んでいますね。それで、死亡した後、すぐ動物を入れ替えて、新しい動物で毒性試験を遂行しているという、これはGLP上あってはいけないことなのですが、このような事象に対してはどうしますか。

あと、2番目のコメントですが、27ページの35行目からです。これはどなたのコメントでしょうか。

○関谷課長補佐 寺岡先生からのコメントです。

○三森座長 今日、寺岡先生はお休みでしたね。寺岡先生も、濃度依存性はないが、投与との関連性はある。でも、高用量で起こっている変化だということでしょうか。

○関谷課長補佐 そうです。

○三森座長 それで、28ページの4行目からですが、これはどなたなのでしょうか。

○関谷課長補佐 津田先生です。

○三森座長 津田先生、少し説明していただけますか。

○津田専門委員 結局、吉田先生の記載した内容というものは、0.4mg/kg体重/日から頻脈が出ているのですが、投与前にも出ているようですし、用量相関もないから、もしかしたら、薬効ではないのではないかということだったと思うのです。それに対して事務局から、ここを見てほしいということで、それに対する返事を寺岡先生と私で出しています。ほぼ似た結果になっていると思いますが、結論的に言えば、評価書の内容でよいのではないかと思います。

○三森座長 ということは、LOAELということですね。

○津田専門委員 そうですね。0.4mg/kg体重/日からあるということです。

○三森座長 そういうことですね。この評価書の文章のままでよろしいということで、それでは、ここはよろしいですか。いずれにしても、イヌはLOAELだということです。0.4mg/kg体重/日より下がNOAELになるが、そのデータがないということです。それを本専門調査会は認識した上で評価していきましょうということですね。

それと、29ページですが、7行目に「※統計について確認とれず」というものがありますが、これは1群3頭で実施しているということで、統計学的な処理もぎりぎりのことですので、別段、追記しなくてもよろしいということでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それでは、先ほどの 27 ページの 1 番目のイヌの毒性試験ですが、吉田先生が指摘しているように、20mg/kg 群での動物 1 例が死んでから、代用した動物を入れて毒性試験を継続していますが、仕方がないですか。

○津田専門委員 はい。この下の 0.4mg/kg 体重/日の動きを見ますと、削るに当たらないといたしますか、評価できると思います。

○三森座長 それでは、事務局、これは文章にその件については入っていないのですが、どうでしょうか。1 例が死亡して、その後、代用の動物でそこから毒性試験を継続した。しかし、その下の用量で十分毒性が見られるので評価は可能だということですので、その文章は入れておきますか。

○関谷課長補佐 入れておく必要があれば、明記したいと思います。

○三森座長 津田先生、小川先生、どうでしょうか。入れておきますか。

○津田専門委員 説明には肺炎だと思われると記載してありますね。しかも、割と早い時期に出ているのです。その表記をしてありますから、あえて記載しなくてもよいのではないですか。

○三森座長 これは、JECFA ではどうなっていましたか。JECFA は入れていないのですか。

○関谷課長補佐 JECFA でも、動物を変えたというところまでは記載していなかったと思います。

○三森座長 それでは、よろしいですか。十分、その下の用量で毒性は見られているわけですので、このままにしておきましょうか。

小川先生、よろしいですか。

○小川専門委員 はい。よろしいかと思えます。

○三森座長 それでは、そのようにさせていただきます。

ビーグル犬までの亜急性毒性が終わりまして、その後、なければ 29 ページの 18 行目からですか。「5. 慢性毒性試験及び発がん性試験」から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 29 ページの 18 行目からですが、まずラットの 12 か月の慢性毒性試験が行われております。こちらは回復群も設けて、その後、6 週間見ております。

まず、投与に起因すると考えられる死亡例はなかったということでございます。

摂餌量と飲水量に関しては、増加傾向が全投与群であった。

また、血液生化学的検査では、全投与群の雌でグルコースの減少が認められたということです。同じく、全投与群の雌あるいは 0.05mg/kg 体重/日以上投与群の雄でナトリウムの軽度な増加が認められた。

尿検査でも、全投与群の雌雄でナトリウムの排泄量の増加が認められております。

また、臓器重量で、全投与群の雌雄で心臓の絶対重量の増加等が認められております。

30 ページに移りますが、心臓の全投与群で、先ほど申し上げた重量の増加が認められておりますが、これに関連すると考えられる心筋線維肥大などの質的な異常は認められなかったという考察がされております。

本試験におきまして、全投与群の血液生化学的検査、先ほどのグルコースの減少、ナトリウムの増加、あるいは臓器重量の影響から、NOAEL は設定できず、LOAEL を 0.01mg/kg 体重/日としております。

この試験につきましてですが、ここの網掛けに記載してありますが「雌における脳の比重量の低値については触れていない」ということですが、NOAEL を設定できない、LOAEL が 0.01mg/kg 体重/日という事務局の案でよいのではないかという御意見を先生からいただいております。

また、28 行目から、ナトリウムの変化について毒性とできるのは、0.05mg/kg 体重以上ということで御意見をいただいております。

ナトリウムの 0.05mg/kg 体重以上というところに関しても、その意見に同意しますという御意見もいただいております。

ですので、先ほど御説明した全投与群でのナトリウムの増加というものが 0.05mg/kg 以上とするべきかどうかということも御議論いただければと考えております。

次の試験ですが、30 ページの 38 行目から、ラットの 18 か月間慢性毒性試験ということで、混餌投与で行われております。

こちらの試験では、特に心臓に対する影響に留意をするということで、31 ページに記載しておりますが、各群雌雄 5 例の心臓（左右心室壁及び中隔）について凍結切片を作製しまして、組織化学的検査を実施しております。投与群の全例において徐脈が確認されております。それを受けまして、投与終了後、今度は各群雌雄 3 例について 14 日間の混餌投与を行って、心電図の検査を実施したという試験でございます。

一般状態で、全投与群で徐脈が認められております。

血液学的検査では、0.5mg/kg 体重/日以上投与群の雄あるいは 2.5mg/kg 体重/日投与群の雌で、白血球分画におけるリンパ球の減少等が認められております。

また、血液生化学的検査では、全投与群の雄で総コレステロールの減少が認められております。

臓器重量でも、全投与群の雄で肝臓重量の低値、あるいは雌では全投与群で心臓重量の

用量依存的な増加も見られております。

組織化学的検査においては、対照群及び投与群ともに、各種酵素系の低下が認められております。

また、心電図検査においては、全投与群の雌雄で用量依存的に心拍数の低下が認められております。

これらの結果から、最後の 40 行目に記載してありますが、これらの徐脈、心拍数の低下、あるいは総コレステロール等の影響から、NOAEL は設定できない。LOAEL は 0.1mg/kg 体重/日であると考えられたとされております。

これに関して、先ほど触れました各種酵素系の変動は投与の影響ではなく、むしろ老齢性変化であると考察しているということで記載されておりますが、これに関しては先生方から評価書（案）で同意していただけるというような御意見をいただいております。

また、32 ページの 9 行目から、イヌにおける 1 年間の慢性毒性試験が行われております。やはり、投与群の全例で無関心あるいは皮膚にびまん性の発赤、自発運動の低下が認められております。また、全例において、用量依存的ではないが、顕著な心拍数の増加が認められたと 18 行目にございます。

22 行目に眼科検査で、投与群の全例で、ここに記載してあるような影響が出ております。

また、27 行目で、血液生化学的検査でも、全投与群で ALT、その他の増加が認められております。

剖検でも、全投与群で左心室乳頭筋の心内膜下の病巣が認められております。

臓器重量におきましても、投与群の全例で心臓重量の増加が認められております。

組織化学的検査におきましても、投与群の全例で、37～38 行目に記載のと通りの低下が認められているということです。

33 ページの 5 行目から、本試験において、これらの影響のデータから、NOAEL は設定できず、LOAEL は 0.1mg/kg 体重/日であると考えられたとされております。

続いて、マウスの 2 年間の発がん性試験が実施されております。

こちらにつきましても、27 行目ですが、全投与群の雌雄において、心臓の比重量に用量依存的な増加が認められた。

あるいは 29 行目から、病理組織学的には、左心室の心尖部に微小な癒痕が、これは対照群を含めてということになりますが、認められております。その癒痕は小さいということで、他の β 受容体刺激薬の毒性試験で認められているような左心室壁の広範な心筋壊死とは異なるものと考えられることから、投与との関連は否定されております。

これらのことから、全投与群の雌雄における心臓の比重量の増加を指標としまして、NOAELは設定できず、LOAELが0.1mg/kg体重/日ということ結論しております。また、発がん性は認められておりません。

34ページの、Chbb:THOMラットを用いた2年間発がん性試験です。こちらは、混餌あるいは飲水投与ということで行われております。また、別にSDラットにおける群を設けております。これは、その上のChbb:THOMラットと系統が違うSDラットを使うということで、これは後ほど御説明いたしますが、系統の違いによる毒性の出方の違いがあるということから、系統の違うラットで試験をしております。

まず、このChbb:THOMラットは、全投与群において神経過敏、筋緊張及び攻撃性が認められたということが記載されております。

病理組織学的検査では、Chbb:THOMラットには投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。ただ、一方で、SD系につきましては、25mg/kg体重/日投与群で卵巣間膜に平滑筋腫の発生が認められております。そのほか、対照群も含めていずれの投与群においても心内膜下の線維化が認められたということが記載されております。

全投与群の雌雄でこれらの影響が認められておりますので、NOAELは設定できず、LOAELが6.25mg/kg体重/日で、この試験では、Chbb:THOMについて発がん性は認められなかったとされております。

それで、SD系のラットで認められた卵巣間膜における平滑筋腫につきましては、別紙1ということで別に説明を付けておりまして、56ページにございます。

56ページの「別紙1：卵巣間膜における平滑筋腫」ということで、 β -アドレナリンの受容体作動薬の、ある系統のラットにおける卵巣間膜の平滑筋腫の発生ということで、5行目から平滑筋腫の自然発生例がラットでは報告がないということですが、 β -アドレナリン受容体作動薬に起因する本腫瘍の好発系統としてSDその他の系統が知られているということです。また、CD-1マウスにおいてもメドロキサロールの慢性毒性試験で、子宮において平滑筋腫の発生が報告されております。

雌のSD系ラットにつきましては、13行目から記載してありますように、これらの薬に対して高感受性であることが示唆されておまして、卵巣間膜の平滑筋は β_2 -アドレナリン受容体を発現していることが知られているとされております。

このような推測を裏付けるということで、サルブタモールとテルブタリンで確認がされておまして、SD系ラットに卵巣間膜で平滑筋腫の発生が認められるが、 β ブロッカーであるプロプラノールを同時併用投与することによって腫瘍の発生が完全に抑制されるとい

うようなことがわかっております。

それらのことから、この卵巣間膜の平滑筋腫の発生というものは特定の系統におけるもので、31行目からになります。ヒトでは、こういった平滑筋腫の発生は非常にまれということで、エフェドリンなどでも発生増加は認められていないということが記載されております。

それらのことから、40行目から、本所見はクレンプテロールの発がん性を示唆するものではなくて、むしろ薬理作用に起因した変化であるが妥当であるとしております。なお、腫瘍発生の認められた25mg/kg体重/日はヒト臨床用量の37000倍に相当するということで、用量としても十分に広い安全域が確保されていると考えられるとされております。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。慢性毒性から発がん性試験ですが、32ページの1年間の慢性毒性試験について、何か御質問、コメントはありますでしょうか。

イヌの場合は、投与期間が長くなることによって更にNOAELが取れていないですね。LOAELだということです。

更に33ページですが、13行目から2年間の発がん性試験のマウスがありますが、発がん性は認められないが、LOAELは0.1mg/kg体重/日ということで、やはり、この発がん性試験でもNOAELが取れていないということです。

あと、34ページの1行目から2年間の発がん性試験のラットがございまして、Chbb:THOMラットを使った場合は、卵巣間膜に平滑筋腫は誘発されないが、SDラットでは誘発されたということで、やはり、これも全投与群で神経過敏や筋緊張が見られて、NOAELが取れないということでしたが、小川先生、ここまでで何かございますか。

○小川専門委員 評価書で妥当だと思います。

○三森座長 34ページのラットの発がん性試験ですが、これは後の「III. 食品健康影響評価」でSDラットとの動物種差のことが説明してありますが、この34ページの22行目では「本試験では、Chbb:THOMラットには発がん性は認められなかった」という結論のみでとめてあります。ここはSDのことは記載しておいた方がよいと思います。15行目から16行目で、SDでは卵巣間膜に発生が認められたという、これは記載しなくてよろしいのですか。

後ろのどこでしたか。

○関谷課長補佐 54ページです。

○三森座長 54ページの「(4) 遺伝毒性試験」ですか。

○関谷課長補佐 その8行目からです。

○三森座長 そこに記載していますね。ここで解説をしているので、このままでよいですか。

○関谷課長補佐 特段、移動する必要があるれば、移動しても差し支えないと思います。

○三森座長 34ページの20行目からは、結局、このラットの発がん性試験の結論ですね。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 したがって、LOAELが6.25mg/kg体重/日ということと、発がん性については、Chbbでは発がん性はないが、SDでは卵巣間膜に平滑筋腫の発生が見られたと記載しておいてよいのではないですか。後ろでその説明をしているわけですからね。

○関谷課長補佐 発生が認められたことについては記載してあります。

○三森座長 34ページの上の病理組織学的検査ですね。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 それで、結論として20行目から載っているもので、ここに入れておいた方がよいと思います。

○関谷課長補佐 「発がん性は」というところの次ですね。

○三森座長 はい。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 それで、これについてですが、小川先生、56ページの別紙1の内容から、SD系ラット、Long-Evansや、Wistar系のラットが、このβ-アドレナリン受容体作動薬に対して非常に感受性が高いというデータがあるので、これについてはよろしいですね。

○小川専門委員 作用機序についても確認されているということで、この剤のそういった影響が出ない濃度で投与するということが担保できればよろしいかと思います。

○三森座長 ほかほかございませんか。

なければ、事務局、引き続き説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、その後は前回の会合で御審議いただいております。

前回の審議の中で、43ページからの「10. 一般薬理試験」ですが、表23と表24に関しまして、非常にいろいろな、ほかの薬との比較などが記載してあったのですが、必要なものみにするというので、先生方に御意見をいただきながら大幅な修正をさせていただいておりますので、もし、ここも御意見等がございましたら、お願いいたします。

そして、次が52ページの「III. 食品健康影響評価」に入らせていただきます。

まず、亜急性毒性試験のまとめということで、先ほど御説明した各種試験において、10

行目ですが、頻脈や心筋壊死あるいは線維化が各動物で認められているということであり
ます。

マウスでは、1か月の亜急性毒性試験で NOAEL 2.5mg/kg 体重/日というものが得られて
おります。

また、ラットにおきましては、唯一 NOAEL が得られているものが1か月の試験で、19～
20行目ですが、1 mg/kg 体重/日というものがああります。また、3か月の試験では、0.4mg
/kg 体重/日から心筋線維化が認められるということで、LOAEL として 0.4mg/kg 体重/日
が得られています。また、6か月でも 0.4mg/kg 体重/日という LOAEL が得られて
おります。

イヌにつきましても、LOAEL の 0.4mg/kg 体重/日というものが得られて
おります。

「(2) 慢性毒性・発がん性試験」に関しましては、31行目からですが、低用量から心
臓あるいは肺重量の増加等が認められたりということで、また、慢性毒性試験でも、低用
量の 0.1mg/kg 体重/日から徐脈あるいは心拍数の低下が認められるということで、ラット
の12か月の慢性毒性試験から得られたものは、53ページになりますが、0.01mg/kg 体重/
日が最も低い LOAEL ということ得られて
おります。

また、イヌの1年間の慢性毒性試験も、頻脈あるいは心筋の線維化が出ているとい
うこと
であります。

それから、発がん性試験については、マウス及びラットを用いた2年間の発がん性試験
が実施されておきまして、先ほど御説明した内容で、発がん性は、SD ラットの件はありま
すが、認められなかったということですが、NOAEL は得られずに、LOAEL が得られて
いるとい
うこと
でございます。

「(3) 生殖発生毒性試験」については、寺本先生と江馬先生に修文をして
いただ
いております。

ラットを用いた繁殖毒性試験、あるいは催奇形性試験、その他の試験がされて
おきま
す。ウサギでもされて
おります。

それらの結果から、親動物に対する NOAEL は 7 mg/kg 体重/日、F₁ 児については NOAEL が
15 μg/kg 体重/日と考えられるとされて
おきま
す。また、催奇形性試験では、母動物の NO
AEL は 2 mg/kg 体重/日、胎児では 1 mg/kg 体重/日という NOAEL が得られて
おきま
す。また、
周産期及び授乳期投与試験の結果からは、児動物あるいは母動物について NOAEL は設定
できず
に、LOAEL として 1 mg/kg 体重/日という結果が
出
て
お
き
ま
す。

また、ウサギの催奇形性試験におきましては、ここに記載してあるような影響が
出
て
お
り
ま
す
ので、母体に対する NOAEL が 2 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 0.03mg/kg 体

重/日、催奇形性の NOAEL としては 10mg/kg 体重/日という NOAEL が得られております。

これらの結果から最小の NOAEL としては、ラット兎動物に対する 15 μ g/kg 体重/日と考えられたとしております。

36 行目から JECFA について記載されておりますが、ウサギの催奇形性試験の NOAEL は 0.03mg/kg 体重/日と評価しているということで、骨化遅延が認められているということですが、この系統のウサギについては骨化遅延の好発系統ということが知られているという考察をしております。

また、54 ページで「(4) 遺伝毒性試験」ですが、遺伝毒性試験につきましては、いずれも陰性で、*in vitro* のマウスリンフォーマを用いた前進突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験では一部で増加が認められたが、再現性や用量依存性は認められないということで、特段問題となる遺伝毒性は示さないと結論しております。

また、発がん性試験については、先ほどのマウス及び Chbb:THOM ラットにおいて発がん性は認められていない。ただ、SD 系については、先ほど御説明したような内容が知られているということを記載しております。

クレンブテロールに関しては、平滑筋腫については、ヒトではこれまでに長い臨床使用歴におきましても出ていないということも記載させていただいております。

20 行目の「また」以下は、ここで最終的な結論のようなことが記載されておりますが、ここは削除させていただければと思います。20 行目の「また」から「無視できると考えられる」というような、全体の結論のようなことが記載してありますので、ここは削除させていただければと思います。

「(5) 一般薬理試験」につきましては、ここも誤記がありまして、申し訳ございません。25 行目に「イソプロテレノール」と記載してありますが、これは「クレンブテロール」の誤記ということで「クレンブテロールの各種筋肉臓器、循環器系」と始まりまして、それぞれ、イソプロテレノールあるいはサルブタモール等の比較もした試験が実施されているということでもあります。それで、代謝物である代謝物 A に関しては薬理作用が認められなかったということも記載しております。

また「(6) ヒトにおける影響」としまして、クレンブテロールはヒト用医薬品、あるいは動物用医薬品として長い使用歴があるということですが、クレンブテロールが肥育目的で不法に使用された場合にはヒトに中毒症状が海外で出たというような知見がございます。ここに記載してありますようなとおりの中毒症状で、いずれも致死的な症状ではないものの、心臓疾患を有する者はより影響が大きいということが知られております。

動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、残留するようなことは通常考えにくいとしておりますが、55 ページの上に行きますと、公衆衛生上はやはり違法な投与と
いうようなことが問題となる可能性があるということを明記しております。

ヒト用医薬品の副作用については、ここに記載されている振戦その他のものが知られて
おります。それから、血清カリウムの減少が海外では報告されておりますが、血清カリウ
ム値の減少は、動物の試験においては認められていないということが記載しております。

結論になりますが「2. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について」でございますが、ま
ず遺伝毒性及び発がん性を示さないと考えられるということで、ADI を設定することが可
能と考えております。

これは JECFA あるいは EMEA と同様の考え方で、ヒトの慢性閉塞性気道疾患患者の臨床
試験における気管支拡張作用等を基に、NOAEL を $0.04 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定しております
ので、これの NOAEL に安全係数として個体差 10 ということで、 $0.004 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重と設定す
ることが適当と考えております。

結論としましては、クレンブテロールの ADI として $0.004 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日という結論と
しております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

「10. 一般薬理試験」ですか、43 ページの 7 行目から、表など、前回の専門調査会でイ
ソプロテノールやサルブタモールについては要らないということで削除しておりますが、
ここについてはよろしいでしょうか。これは津田先生と寺岡先生でまとめてくださってい
ると思います。

○津田専門委員 はい。結構です。

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、52 ページの「III. 食品健康影響評価」の「1. 毒性学的影響について」で
「(1) 亜急性毒性試験」から「(2) 慢性毒性・発がん性試験」ですが、ここについて
はいかがですか。

事務局、54 ページの 1 行目に「(4) 遺伝毒性試験」とありますが、ここにも発がん性
のことが記載してありますね。したがって「(4) 遺伝毒性・発がん性試験」ではないの
ですか。

○関谷課長補佐 52 ページの 30 行目からも発がん性の一般の話が入ってしまして、SD ラ
ットの話で、先生のおっしゃった 54 ページにも発がん性が入っているのです。

○三森座長 どうしますか。

○関谷課長補佐 こちらにも、内容的に発がん性ということですので、両方入れておいて、差し支えなければ、そうしたいと思います。

○三森座長 それでは、そのような形で、小川先生、52ページの亜急性毒性と慢性毒性・発がん性の文章はよろしいですか。

○小川専門委員 すみません、少し混乱しているのですが、(4)の遺伝毒性の後半の「発がん性試験については」というものを(2)の最後に付けた方がよいのではというのが先ほどの三森先生の御意見ですか。その方がわかりやすいのかなと私も思ったのです。

○三森座長 まとめるのであれば、53ページですか。

○小川専門委員 53ページの(3)の上です。

○三森座長 そこに入れておいた方が、話はしやすい。

○小川専門委員 話はしやすいのではないかと私も思いますが、いかがでしょうか。

○三森座長 結局、総合評価で遺伝毒性が陰性だということがない限り、説明ができにくいのはわかるのです。したがって、事務局のように2つに分けたと思うのですが、やはり54ページの遺伝毒性試験のことで陰性だということを踏まえた上で、8行目から発がん性のことが付いているので、やはり、ここに書くしかないですか。

○小川専門委員 わかりました。そういう流れで両方を加味して評価する必要があるということですね。

○三森座長 最後に総合評価のような形になっていればよいのですが、今まで、フォーマットはこうなのですね。

○関谷課長補佐 そうです。まず、遺伝毒性についてないということに記載した上で、発がん性にも問題がないような流れでは記載してきております。

○三森座長 遺伝毒性試験を前に持ってきたら、まとめやすいです。今、言っても仕方がないのですがね。亜急性や慢性毒性・発がん性試験があって、生殖毒性を実施して、その後で遺伝毒性という順番で記載しているので、こういう場合の記載の仕方としては遺伝毒性がかなり後ろに来ていますから、もっと前に置いておく書きやすいですね。

○関谷課長補佐 それは、前に持ってくることも結論のまとめ方としては可能だと思いますので、もし、その方が適切であれば、今、(4)としているものを(3)にして、(3)の生殖発生を(4)にすることは可能かと思います。

○三森座長 そうしましたら、発がん性をどこに持ってくるのですか。

○関谷課長補佐 発がん性は、遺伝毒性と発がん性ということで(3)に移動して、そこ

に入れます。

○三森座長 そうしますと、52 ページの 30 行目は慢性毒性試験のみにするということですね。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 そのようにした方がわかりやすいですね。

そうしましょう。発がん性についての記載は、54 ページの遺伝毒性試験の後にということです。

○関谷課長補佐 はい。それで、生殖発生毒性試験を後ろに持ってくるということもします。

○三森座長 生殖発生は、このままでよいのではないですか。

○関谷課長補佐 これでよろしいですか。

○三森座長 このまま残してよいと思います。

○関谷課長補佐 それでは、発がん性という言葉のみ 54 ページの遺伝毒性試験に入れるということですね。

○三森座長 はい。

あとは、生殖発生毒性試験は、江馬先生、寺本先生、いかがですか。

○寺本専門委員 53 ページの 16 行目で「親動物に対する NOAEL は $7.5 \mu\text{g}$ 」を直していただいたのですが、これは例の低用量を使った 2 世代繁殖で興奮が見られたというものに基づいてのことなので、少し前に戻って申し訳ないのですが、36 ページの「(2) 2 世代繁殖試験 (ラット)」の 11~12 行目にかけて、これを、結局、投与の影響ではないという結論にした方がよいだろうというほかの先生の御意見もいただきまして、それで、結論については、NOAEL は親も子どもも $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日という結論になったのですが、特に 12 行目の書きぶりが、興奮が認められたのですが、これは投与の影響ではないということがはっきり記載されていないので、それを記載していただけないでしょうか。

○三森座長 「1 週間から興奮が認められたが、投与に関連するものではなかった」ですか。

○寺本専門委員 はい。そこに高用量を用いたほかの試験で変化が見られていないからという理由を書くかどうかです。

○三森座長 その理由を入れますか。認められたが、何々の理由で投与に関連するものではなかった。

事務局、ここは寺本先生と相談していただけますか。

○関谷課長補佐 はい。相談させていただきます。

○三森座長 そうしますと、53ページに行きまして、このような修文に変わってきたということですね。

それで、生殖発生毒性では、33行目から34行目にあるように、NOAELは $15\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であり、この値が毒性試験の一番低い値ですね。そういうことになったということです。

54ページの遺伝毒性試験については下位先生がいらっしゃいますね。54ページの1～7行目ですが、ここはいかがでしょうか。

○下位専門委員 問題ないと思います。

○三森座長 こんな形でよろしいですか。

○下位専門委員 はい。

○三森座長 あと、54ページの24行目から一般薬理ですが、ここは津田先生、よろしいですか。

○津田専門委員 はい。先ほどの事務局の訂正を入れてよろしいと思います。

○頭金専門委員 30行目にある「代謝物である代謝物A」は表現がくどいと思いますので、「代謝物である」は削除していただいた方がよろしいのではないかと思います。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 あと、ヒトにおける影響ですが、54ページの33行目からです。ここは次の55ページのADIの設定についての根拠を記載しておかないといけません。抜けています。慢性閉塞性気道疾患患者の臨床試験における気管支拡張作用など、NOAELはこれから持っていつているわけでしょう。 $0.04\mu\text{g}$ のことがヒトにおける影響で記載していないですね。

○関谷課長補佐 抜けております。

○三森座長 それを入れておいてください。

○関谷課長補佐 実際の試験のデータは記載してありますので、ここを引っ張ってきたいと思います。

○三森座長 そうですね。まとめですから、入れていただくということにしましょう。

○中村専門委員 今のヒトで、ヒトの食べた事例が幾つかあって、そのときに牛、子牛などありますが、これは正規なと場を通った肉なのか、その辺で殺して食べた肉なのかというのがわかったら。中身としては、もしかしたら大分違う話になってしまうから。

○三森座長 50～51ページの表にずっと載っているところですが。

○中村専門委員 調べてもわからないならよいですが、普通に投与して。

- 津田専門委員 先生、違法と記載してあります。
- 中村専門委員 投与が違法で、処理についてです。
- 三森座長 と場を通ったかどうかということですね。当然通らなければ食べられない。
- 中村専門委員 今の時代だからあまりないとは思いますが。
- 三森座長 残留基準値が決まっているので、本来であれば食肉に含まれていて、ある程度以上のものも入っていれば、はねられますね。
- 中村専門委員 日本だと1週間以内は出してはいけないなど。
- 三森座長 休薬期間を設けていますが、違法に使ったというので、と場で引っかかったのではないですか。食べてしまったのですね。
- 中村専門委員 そうです。もしそうだと、違法に使ったという以外に、もう一つ違法が入ってきます。そちらの違法は問題外というか、昔は日本でも1回埋めたものを食べてヒトがかかったなど、そういうのも気になったのです。
- 三森座長 この違法に投与したものを、51ページの表28に外国のデータがありますね。これは通常、と畜場を通ると、そこでチェックされますね。食肉中にはMRLが設定されていますので、それがクリアされない限りは市場に出回らないわけでしょう。これはどうして出てきたのかということですね。
- 関谷課長補佐 これは海外での話ですが、完全にすべて漏れなく検査をできていなかったということだろうとは思いますが。
- 中村専門委員 ただ、日本の話だとあまり普通ではなかなか起こり得ないような話をここで公衆衛生の問題となる可能性があるなど、強調し過ぎているような気もするのです。
- 三森座長 55ページの1～3行目ですね。海外ではと入れますか。
- 中村専門委員 普通日本では起こり得ないが、海外ではあるのでなど。これだとあり得るような印象。公衆衛生の問題になる可能性があるという少し言い過ぎかなという気がしたのです。お任せします。
- 関谷課長補佐 前のデータでは、海外でということがはっきり明示されているのですが、このまとめが必ずしも海外でということがはっきりしない書き方になってしまっているのので、そこを明確にした上で。
- 中村専門委員 例えば海外のまれの例ではあるがなど、それくらいが穏やかかなと思います。
- 関谷課長補佐 海外で違法な事例があることについての記載ということで、御相談させていただいて、修文をさせていただければと思います。

○三森座長 そうですね。海外でのまれな例ではということを入れておいたらいかがでしょうか。公衆衛生上の問題となる可能性があるというのは重たいですね。ここは修文しましょう。

○関谷課長補佐 54 ページの 33 行目からも、不法投与が国内でもあるような感じにもとれてしまうようなので、そこも含めて適切なものに直します。

○中村専門委員 あくまでもまれな話だと。

○三森座長 ここは中村先生と事務局で修文の作業をお願いいたします。

○関谷課長補佐 よろしく申し上げます。

○三森座長 以上ですが、今までの議論から、55 ページの 1 日摂取許容量に入りますが、よろしいですか。ヒトのデータで非常に低いところで NOAEL がとられているので、この $0.04 \mu\text{g}/\text{kg}$ を基本にして、これはヒトのデータですので個体差のみということで安全係数は 10 ということですね。したがって ADI は $0.004 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日に持っていくということでしょうか。

先ほどのカラゾロールの場合には、確認評価部会の先生方はお気づきかと思いますが、ADI の安全係数として 5 を使っておりますが、これは 10 ということでしょうか。津田先生、寺本先生。

○津田専門委員 少し気になっていることがあるのですが、さきほどのはクリアーだと思いますが、動物の慢性毒性試験で出た変化はほとんどがベータアクションだと思うのですが、全てがベータアクションだと小川先生もおっしゃってくださればこれはヒトで確実にされていますから問題ないと思います。ヒトの試験は単回ですが、長期試験の LOAEL を決めている変化はあまり重要でないか、あるいはベータアクションか、そのどちらかであるということであれば、単回試験ですが薬効は最初から出ていますので、これを使って 10 倍くらいかけておけば問題ないのではないかと思います。

○三森座長 慢性毒性試験のこの薬剤による薬理作用というもので器質変化が起こってくるとか、そういうことで NOAEL がとれていないですね。それに対する安全性をもう少し担保すべきということですか。

○津田専門委員 慢性毒性の発現用量はヒトに比べるとかなり高いところですし、ほとんどのものはベータアクションではないかと思うのですが、病理組織学的なものまで含めて、全てのヒトの試験で得られているベータアクションかまたはそれほど重要に考えなくてよいなど、その病理の専門の先生の御意見をお聞きしたいです。

○三森座長 小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 確実には難しいところだと思いますが、やはり腎毒性なども、どちらかというアドレナリン作用としての変化であろうと思われるのですが、どこかに ADI の設定で、毒性試験で得られた最低の LOAEL が 0.01mg ですか。LOAEL なので例えばセーフティファクターを 1,000 かけても $0.01\mu\text{g}$ になるので、このヒューマンの値が十分幅があるというような記載も加えておいたらどうかと思うのです。

○三森座長 55 ページの 11 行目からの ADI の設定ですね。ここにそれを入れた方がよいですね。事務局、実験動物のデータでいくと LOAEL が 0.01 ですね。この 0.01 は $10\mu\text{g}/\text{kg}$ ですね。これに 1,000 をかけた場合幾つになりますか。

○関谷課長補佐 $0.01\mu\text{g}$ 。

○三森座長 そうすると、まだヒトの方が低いですね。ということは、安全性が担保できる。この文章を小川先生、津田先生と一緒にお願いできますか。55 ページの 11 行目の ADI の設定です。

○津田専門委員 もう小川先生の今おっしゃったことで結構です。

○三森座長 今のような形で、十分ヒトが更に感受性が高いということを入れておくようにしましょうか。

○関谷課長補佐 事務局で案をつくりまして、御相談させていただきます。

○三森座長 では、そのような形で、修文はいろいろありますが、本調査会としてはまとめさせていただきたいと思います。クレンブテロール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、クレンブテロールの食品健康影響評価については、ADI として $0.004\mu\text{g}/\text{kg}$ 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、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。事務局は作業をよろしくをお願いします。

○関谷課長補佐 わかりました。本日御意見をいただいた内容について、先生方に御相談させていただきながら、事務局で内容を修正させていただきます。また各委員の先生方に御確認をいただければと思います。

資料 2 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お諮りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、資料 3 と資料 4 になります。ただいま御審議いただきましたクレンブテロールの再審査に係る製剤が 2 種類ございます。資料 3 から御説明させていた

だければと思います。

資料3の2ページの「審議の経緯」ということで、今、物質としてのクレンプテロールについて御審議いただきましたが、この牛の注射剤に関しての再審査に係る食品健康影響評価についての要請が2006年4月に行われております。その後の経緯としては、先ほどの物質としてのクレンプテロールと同様で、同時に御審議をいただいているということになります。

4ページですが、本製剤は塩酸クレンプテロールを主成分といたしまして、効能・効果としては牛の難産の原因となる胎児失位、あるいはここに記載のと通りの産科学的な処置の子宮平滑筋の弛緩ということになっております。

単回静脈内投与を用法・用量としております。0.3mgとなっています。残留試験に基づきまして、牛については9日間、牛乳について5日間の使用禁止期間が設けられております。

添加剤としましては、ここに記載のものが入っております。後ほど詳しく御説明いたします。

開発の経緯につきましては、こちらの製剤としては、日本においては1998年に輸入承認を受けております。1979年以来、スペインその他、ここに記載の各国で承認販売をされているものでございます。今回は再審査期間が経過して、再審査申請が行われたものに伴う食品健康影響評価となります。

再審査における安全性にかかる知見の概要としまして、31行目から記載してございます。残留性試験においても先ほど申し上げたような使用禁止期間が定められている根拠となるデータがございます。

5ページの1行目ですが「しかし、別添に示すように」ということで、この別添が物質の評価書になりますが、それを引用する形でこの製剤の評価書としたいと考えております。不法使用についての記載を記載しております。ここも先ほどの御指摘を踏まえまして、海外であるということがわかる形で少し直す必要があるかと考えております。

本製剤に使用されている添加剤につきましては、6行目から記載しておりますが、いずれも食品添加物あるいはJECFAでADIを制限しない物質とされているもの等でございますので、それらの使用状況あるいは既存の毒性評価、本製剤の投与量を考えましても、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないとしております。

また、再審査期間中に安全性に係る研究報告の調査が行われておりますが、15行目からありますが、残留性に関連して不法使用を防止するための残留検査法等ありましたが、安

全性に関して特段の問題となる報告はないとされております。承認後の副作用報告につきましても、承認申請時に認められた範囲での副作用となっております。

以上のことから、27行目から結論をしておりますが、提出された資料の範囲において再審査期間中にこれまで把握されていなかったような新しい副作用と安全性の知見が認められないということで、本剤の取材である塩酸クレンプテロールに関しては、我が国でADIは設定されていないところでありますが、先ほど御審議いただいた評価書を別添として付けた上で、その結果、クレンプテロールのADIはというところに $0.004\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を採用することが適当であると考えられたとさせていただきまして、以上のことから、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ものと考えするという結論付けをさせていただいております。

資料4もまとめて御説明させていただきます。こちらは馬の経口投与剤、ベンチプルミンシロップ。これも再審査ということで、2ページにあります。農林水産大臣より2007年1月12日に評価要請が来ております。

3ページに評価対象医薬品の概要でございます。こちらは呼吸器症状の軽減ということで、肺炎の子馬を対象としております。添付されております定量噴射ポンプというもので朝夕2回、塩酸クレンプテロールとしては $0.8\mu\text{g}$ を投与する。体重125kg当たりとなっております。残留試験に基づいて、28日間の使用禁止期間が定められております。添加剤等に関してはここに記載のものが使用されております。

開発の経緯につきましては、本製剤はドイツにおいて、まず承認をされております。1985年以降、ここに記載してありますようなヨーロッパ諸国あるいはカナダ、アメリカで承認、販売されているものです。

本製剤は日本においては1999年に輸入承認を受けて、所定の6年間の期間が経過して、今般、再審査の申請が行われたということになっております。再審査における安全性に係る知見の概要として、まずヒトに対する安全性ということで残留試験、先ほどの使用禁止期間を設定する基となったようなデータについての記載がございます。

ただ、また不法使用についても触れておりますので、ここについても海外でということがわかるような明確化が必要かどうかを確認の上、修正をさせていただければと思います。クレンプテロールのADIについては、現状としては我が国では設定されていないということが記載してあります。

製剤の添加剤等につきましては、7行目からありますが、パラオキシ安息香酸メチル等については、動物用医薬品の添加剤として過去の当委員会の評価は終わっているものとな

っております。また、ポリエチレングリコール 400 は医薬品としても用いられており、ポリエチレングリコールとしての ADI も 10mg と定められているということでございます。グリセリンは食品添加物として使用されているということで、香料の定義の作成が保留となっておりますが、ADI を特定しない物質と考えられているということ。また、エタノールについてもヒト用医薬品等さまざまに使用されているということでございます。

以上より、本製剤に含まれている添加剤に関しましては、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないという判断をしています。安全性に関する研究報告につきましても、特段、本製剤の安全性あるいは残留性等に疑義を与えるようなものではないと判断されております。

また、承認後の副作用報告は 28 行目以降ですが、これに関しては 76 牧場 226 頭の馬ということですが、いずれについても副作用が認められなかったとされております。

以上のことから、結論としましては先ほどと同様に別添として、先ほどの物質としてのクレンブテロールの ADI を参照する形で、結論としましては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ものとさせていただきます。

以上です。

○三森座長 事務局から御説明がありましたように、クレンブテロールについては ADI が先ほどの評価結果から $0.004 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定されたわけです。製剤に含まれておりますこの添加剤ですが、医薬品や食品添加物は過去に食品安全委員会で評価されているものでありますし、また EMEA や JECFA でも評価されているものであるということで、本製剤の投与量を考慮するとヒトの健康に影響を与えるようなものではないということでございますが、何か御質問、コメントがありましたら、よろしくお願ひします。よろしいでしょうか。

それでは、まとめさせていただきたいと思ひます。報告書の文言に一部修正がございませうが、塩酸クレンブテロールを有効成分とする牛の注射剤プラニパート、馬の強制経口投与剤ベンチプルミン-シロップの再審査に係る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、プラニパート及びベンチプルミン-シロップの再審査に係る食品健康影響評価については、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ものと考えられるということで、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ひます。事務局は作業をよろしくお願ひいたします。

○関谷課長補佐 わかりました。では、本日御意見をいただいた内容につきまして、事務局で内容を修正しまして、各委員の先生方に御確認をいただきたいと思っておりますので、よろしくお願いたします。

資料3と4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とります。意見募集で寄せられた意見の対応については、事務局で内容を取りまとめさせていただきます。必要に応じて改めて調査会にお諮りをしたいと思っておりますので、よろしくお願いたします。

○三森座長 それでは、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 続きまして、トピシリンになります。資料6の動物用医薬品評価書トピシリンになります。

3ページを御覧いただければと思います。「審議の経緯」ということで、厚生労働大臣より残留基準の設定に係る食品健康影響評価ということで、2008年6月2日に要請されております。関係書類の接受を受けまして、今回、専門調査会に初めてかけさせていただくものでございます。

5ページに「評価対象動物用医薬品の概要」がございます。これは抗菌剤ということで、一般名はトピシリン、化学名、分子式、分子量、構造式については記載のとおりなのですが、この構造式に参考としてベンジルペニシリンを記載しておりますが、6ページの「開発の経緯」を御覧いただければと思います。

トピシリンは、ベンジルペニシリンのプロドラッグ化を目的として、1991年に創製されたということで、ベンジルペニシリンのエステル誘導体であります。ベンジルペニシリンの安定性と経口投与における吸収性を高めた化合物ということになります。現在、使われているのはブリのレンサ球菌症の *Lactococcus garvieae* に対しての医薬品でございます。これがベンジルペニシリンは強い抗菌活性を有しているのですが、胃酸により容易に分解されてしまい、経口において吸収性が不安定ということで、これまで開発されていなかったと記載してあります。

そこで、そのベンジルペニシリンの誘導体でプロドラッグ化を検討しまして、胃酸にも安定で吸収がブリでは約2倍と記載してありますが、そのトピシリンというものを見出されていまして、2001年1月に承認がなされております。

本トピシリンの代謝物のベンジルペニシリンについては、ポジティブリストに伴う暫定基準値の残留基準が設定をされております。ベンジルペニシリンに関しては2007年5月当委員会で既に評価を行っております。

この製剤の御説明を同時にさせていただければと思います。トビシリンを有効成分とするスズキ目魚類の飼料添加剤の再審査につきましての評価書（案）になっております。こちらにも2ページに経緯がございますが、こちらは記載が漏れていまして恐縮ですが、2008年6月2日に厚生労働大臣より残留基準値の設定に係る評価要請と農林水産大臣からの再審査に係る食品健康影響評価の要請が同時に来ております。

この製剤の概要を3ページに記載しておりますが、こちらは効能・効果として、先ほどのスズキ目魚類のレンサ球菌症罹患魚類の死亡率低下ということで、飼料添加剤としての使用がされております。残留試験に基づきまして、製剤使用後4日間は食用に供する目的で水揚等をしないということが使用基準として定められております。

「開発の経緯」に先ほどと重複いたしますが、記載してございます、スズキ目魚類においては、そのレンサ球菌症の被害が大きいということで、この製剤が開発されたということになっております。

同様の製剤につきましては、4ページの2行目に記載してありますが、外国においては使用されていないということになっております。

資料6に戻っていただきまして、このようなことで今回、食品健康影響評価を行うということになります。

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が、評価対象動物用医薬品についてというところですが、質問、コメントがありましたらお願いいたします。よろしいですか。

それでは、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 資料6の6ページ「安全性に係る知見の概要」から御説明いたします。この製剤に関してボリュームがありまして、今日御審議いただきたい案件が幾つかありますので、このトビシリンに関しては、時間の都合で大体4時半くらいまでさせていただいて、その後は次の議題に入らせていただければと思いますので、よろしくをお願いいたします。したがって、今日はできるところまでということになってしまいます。

6ページの「1. 薬物動態試験」からです。ラット及びブリの吸収というところがございます。これに関してはトビシリンを投与しての試験となっております。トビシリンの製剤の単回混餌投与を行っておりまして、トビシリンとベンジルペニシリンの血中濃度をHPLCにより測定しております。トビシリンに関しては投与12時間後まで、どの時点においてもすべて定量限界未満となっております。それ以降の測定は行っていないということです。

ベンジルペニシリンでは投与 6 時間後に C_{max} 、それ以降は減少しまして、投与 24 時間後には 5 例中 3 例で定量限界未満、投与 48 時間後にはすべて定量限界未満となっております。

この結果から、トピシリンは吸収後、速やかに加水分解を受けてベンジルペニシリンになるか、あるいは血中への移行前の消化管上皮等で既にベンジルペニシリンとなり、血中にはベンジルペニシリンのみが移行すると考えられたとしております。

②の試験では、やはりラット及びブリで血中濃度ということで測定されておりますが、こちらはラットを絶食させまして開腹をして、小腸上部の腸管腔内に直接トピシリンを注入しています。経時的に門脈から採血をしまして、ベンジルペニシリンあるいは代謝物 A、代謝物 B について、HPLC により測定をしております。いずれの時点におきましても、トピシリンと代謝物 B は定量限界未満、ベンジルペニシリンと代謝物 A についてはここに記載のとおり濃度が検出されております。

7 ページの 7 行目から、養殖ブリについての試験がございます。こちらにもトピシリンに関してはいずれの個体も定量限界未満、ベンジルペニシリンは平均 $0.65 \mu\text{g/g}$ 検出されたとされています。

これらの結果から、ラット及びブリについては、トピシリンは消化管上皮に存在するエステラーゼによる加水分解を受けて、ベンジルペニシリンの形で体内に吸収されると考えられるとしております。

また、18 行目からラットの血中濃度ですが、こちらは単回強制経口投与での試験によりまして、ベンジルペニシリンを測っております。投与後 1 時間後に C_{max} に達しております。投与 24 時間後には 2 例で検出されたが、そのほかは定量限界未満とされています。

28 行目のベンジルペニシリンのブリにおける血中濃度の試験ですが、こちらにもトピシリンの製剤を単回混餌投与しまして、これは海水温を 2 種類、 21°C と 26°C で試験をしております。血中濃度は海水温が異なっても 3 時間後に C_{max} は変わらなかったということで、海水温が 21°C の方が若干低い C_{max} になっております。投与 24 時間後には 26°C の全例で定量限界未満になる。海水温の 21°C の方には 3 例でまだ検出されていたというデータです。

養殖ブリを用いた 8 ページの試験ですが、2 種類の異なる製造所でつくった製剤について投与を実施しております。これらについては同様の推移を示したということで、ベンジルペニシリンの濃度が測定されております。AUC が算出されております。

10 行目から、今度は濃度及び賦形剤が違う 2 種類のトピシリン製剤での試験も行っております。こちらにも先ほどと同じような 3 時間後の C_{max} がベンジルペニシリンにおいて認めら

れております。

20 行目から、こちらもブリを用いた 2 種類の製剤の単回経口と混餌投与ということですが、3 時間後の C_{max} というような同様の結果が得られております。

8 ページの 30 行目からは分布になります。ラット及びブリで試験が実施されております。ベンジルペニシリンの濃度を測っておりますが、ベンジルペニシリンはいずれの組織にも投与後速やかに分布をします。肝臓では投与後 30 分後に最高値、その他の組織では投与 1 時間後に最高値となるということが記載されております。ベンジルペニシリン濃度は組織ごとに差が認められて、腎臓で最も高く、肝臓、血液というような順であったとしております。

9 ページにブリの試験が出ております。こちらもトピシリン製剤の単回混餌投与ということで、ベンジルペニシリンの組織中の濃度を測っております。こちらでは脾臓で最も高い濃度が出ております。次いで腎臓、肝臓、血液となっております。

12 行目からは、代謝及び排泄でラットの試験がございます。トピシリンの単回強制経口投与後の代謝物あるいは排泄についての試験がされております。

22 行目から血中代謝物ということで、ベンジルペニシリンについては投与 1 時間後に C_{max} に達する。代謝物 A に関しては定量限界未満、代謝物 C は投与 0.51、3 時間に各 1 例というような時点でのみ検出されております。

代謝物 C の 3 種類の抱合体を D、E、F と言いますが、代謝物 D は投与 1 時間後に C_{max} に達したというような代謝物についての動態が示されております。

尿中代謝物については②に記載してあります。尿中の総ベンジルペニシリン量は平均 1.17mg、代謝物 A は 0.03mg ということが記載されています。

糞中の代謝物につきましては、投与 24 時間後の糞中の総トピシリン量は平均 119.95mg ということで、そのまま糞中に出てきているトピシリンがこれだけの量ということになるかと思えます。

10 ページにまとめということで、表 1 に記載されております。そのまま出てくるトピシリンあるいは分解物が、表 1 で行きますと上から 1 つ目と 2 つ目で、一旦吸収をされて出てくるものとしてはベンジルペニシリンの形、あるいは代謝物の形ということになります。

10 ページの 12 行目からは残留試験です。対象となります養殖ブリを用いまして、5 日間の混餌投与をしております。定量限界は 0.08 単位/g ということで、この試験ではトピシリンがベンジルペニシリンのプロドラッグということで、体内で分布、排泄されるのはベンジルペニシリンだということなので、ベンジルペニシリンの生体内での消長によりトピ

シリンの残留性を検討しております。これの結果につきましては、27行目に「最終投与3日後にはすべての組織からベンジルペニシリンは検出されなかった」ということで、表2に結果が出ております。

同様の試験が8行目から、結果としては表3にありますが、最終投与2日後においてはすべての組織からベンジルペニシリンは検出されなかったとされております。

以上、吸収・代謝・排泄の部分を御説明いたしました。

○三森座長 ありがとうございます。薬物動態試験と残留試験の説明が事務局からありましたが、ここまでについて質問、コメントがありましたら、よろしく願います。

頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 吸収、分布、代謝、排泄の項目立ての構成がわかりにくかったので、再構成してまとめていただきました。

この剤はプロドラッグでありますので、エステラーゼで切断されて吸収されるため、血中ではプロドラッグ（トピシリン）は検出されずに、ベンジルペニシリンとその代謝物しか生体内では検出されないということが特徴です。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。山崎先生、いかがでしょうか。

○山崎専門委員 今のお話のとおりで問題ないと思います。

○三森座長 ありがとうございます。事務局、ここままでしょうか。

○関谷課長補佐 はい。それでは、次の議題に移らせていただければと思います。よろしく願います。

○三森座長 次の資料ということになりますと、エチプロストントロメタミンに行きましようか。

○関谷課長補佐 はい。厚生労働省から内閣府食品安全委員会に向けた通知が表紙になっていて、右肩に資料8と記載してある資料をお願いいたします。

この件につきましては、先日、厚生労働省医薬食品局食品安全部長から、こちらの内閣府食品安全委員会事務局長あてに疑義照会ということで照会があったものであります。その照会の中身については、この動物用医薬品専門調査会において御審議いただいて、既に結果を厚生労働省に出しておりますエチプロストントロメタミンの食品健康影響評価の内容について疑義があるということでの照会がございました。その通知が1ページの通知になっております。

内容としては、本剤のエチプロストントロメタミンの食品健康影響評価については、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。これが結論だったわけですが、この評価が各種毒性試験等の結果、使用方法等を踏まえたものであり、現在のリスク管理措置が暫定基準として 0.001 ppm があるのですが、それを前提としたものでないと解してよいかという内容です。

具体的には 2 ページ目に、エチプロストントロメタミンの食品健康影響評価についての一部抜粋がございますが、こちらで評価をしていただいて、結果として出した内容がこの紙に記載されておりますが、2 つ目の段落の「さらに」から始まりますが、「さらに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、血清、脂肪、筋肉及び内臓では動物用医薬品として適用される一般的な用量を投与した場合は投与数日後には ppb オーダーで検出限界未満になると考えられる。」

現在の暫定基準 (0.001 ppm) は、この検出限界をもとに設定されており、動物用医薬品製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。」という内容になっております。

この疑義照会の取扱いなのですが、3 ページに既に 20 年 11 月 11 日付けで回答をさせていただいております。この回答の手順につきましては 4 ページに詳細がございますが、具体的にはその照会に関して、専門調査会の座長に御確認させていただいた上で、まず照会に対する回答はさせていただくということで、この 3 ページの回答をさせていただいております。三森座長に確認をさせていただいた上で、この 0.001ppm というリスク管理措置を前提としたものではないという結論で回答をしております。

5 ページに評価書の変更点ということで記載しておりますが、この疑義照会を踏まえまして、当然、本調査会を含めて、食品安全委員会としてのエチプロストントロメタミンの評価は、リスク管理措置である暫定基準が前提とされたものではないということなのですが、評価書の記載が 5 ページにありますように、下線部があることによって疑義が生じているということでございますので、食品安全委員会の親委員会で評価書をきちんと訂正をして、訂正版をつくった方が誤解がなくてよいだらうという御指摘がありました。

それに基づきまして、今日御了解をいただきたい部分なのですが、評価書の 5 ページの下線部「現在の暫定基準 (0.001 ppm) はこの検出限界をもとに設定されており、」というところを削除させていただいて、単純に ppb オーダーで検出限界未満となると考えられるというところで結論としたいと考えております。

これについて御了解いただければ、5 ページの次から記載してありますように、エチプロストントロメタミンの評価書を「2008 年〇月に一部改訂」ということで、改訂版として

出さしていただければと考えております。

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、厚生労働省からの疑義照会があったということですね。それに対して資料 8 の 5 ページにあるように、暫定基準 0.001 ppm というこの文章を削除したいということで、既に 11 月 11 日付けで内閣府から回答を行っているということでございますが、ほとんど評価には関わらない内容だということで、5 ページのアンダーラインを削除してよろしいかという、その御議論をお願いしたいということです。何かございますか。新たな知見の追加など、そういうことではございませんので、ここを削除するということがよろしいですか。

御異論のないようですので、エチプロストントロメタミンに係る評価をまとめたいと思いますが、事務局。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。それでは本剤につきましては、これまでに国民からの意見・情報の募集ということで、既にこの評価結果を出すときに行った上で評価書を取りまとめております。今回の修正が非常に軽微というか、内容的に変わるものではないということで、もし先生方に御判断をいただけるのであれば、いわゆるパブリック・コメント手続、国民からの意見・情報の募集を省略した形という案で、食品安全委員会の親委員会に上げていきたいと考えております。そちらについてはいかがでしょうか。

○三森座長 今回新たな毒性知見が含まれていないということで、評価書を一部削除したのみで評価結果にも変更はないということですので、国民からの意見・情報の募集は省略してもよいということですが、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、事務局は手続をお願いいたします。

引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 続きまして、議題 2 になります。確認評価部会で御了承いただいた製剤の評価書(案)になります。

資料 9 がオキシベンダゾール、資料 10 がフェノキシメチルペニシリンになっております。

まず資料 9 のオキシベンダゾールについてでございます。本製剤は 2 ページに経緯が記載してありますが、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が 2005 年 11 月 29 日に告示されまして、その後、次の年の 5 月 29 日付けで施行されております。

その後、2007 年 7 月 13 日に残留基準設定、本基準にするということで、食品健康影響

評価の要請が厚生労働大臣よりされているものです。こちらにつきましては、確認評価部会で7月16日に御審議いただきまして、御了解をいただいたものでございます。

そのオキシベンダゾールに関しましては、5ページに概要として載っておりますが、寄生虫駆除剤ということで、構造式等はここに記載してあるとおりです。本製剤は日本では動物用医薬品として承認がないのですが、諸外国においては広域スペクトルの寄生虫駆除剤として使用されている。現在の使用は豚に限られているということでありまして。

安全性に係る知見の概要として、確認評価部会ということでEMEA等の国際機関の評価書を基本に評価を行うということでさせていただいております。この物質につきましては、EMEAのレポートを基に知見を整理しております。

吸収、分布、代謝、排泄は6時間以内に C_{max} に達して、投与量の多くは尿中に排泄されるというようなことが記載されております。

残留試験につきましては6ページの16行目から、投与7日後には0.1mg/kg未満になるということが、牛、羊、豚、馬によって確認されております。また、豚の標識オキシベンダゾールを用いた試験も行われておりまして、それらについても投与48時間後については記載のようなデータになっております。

7ページに移ります。総放射活性に対するオキシベンダゾール（未変化体）の割合は、投与2日後において1%と評価されているということでありまして、腎臓においても肝臓と同様ということで、筋肉においては未変化体が残留の大部分であったとされております。また、乳汁の残留性試験も行われております。

急性毒性試験に関しましては、 LD_{50} が、げっ歯類において通常10g/kg体重を上回るとされております。また、家畜における耐容量は300mg/kg体重となっております。亜急性毒性試験につきましては、98日間亜急性毒性試験でラットとイヌということで、こちらの試験からはNOAELとして30mg/kg体重/日ということで、最高用量のものがNOAELと考えられるとされております。

慢性毒性／発がん性試験は実施されておられません。

生殖発生毒性試験に関しましては、ラットの周産期及び授乳期投与試験が行われておりまして、7ページの下に記載してございますが、NOAELは60mg/kg体重/日とされております。

8ページには、催奇形性試験が行われておりまして、ラットではNOAELとして30 mg/kg体重/日、マウスでもNOAELとして30 mg/kg体重/日が設定をされております。

遺伝毒性試験におきましては、表1のとおりとなっております。一部染色体異常試験、

チャイニーズハムスター卵巣細胞において倍数性が認められておりますが、*in vivo* の小核試験においては陰性となっております。

食品健康影響評価としましては9ページになります。ADIの設定についてということで、慢性毒性／発がん性試験は実施されていないが、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないということで、追加の安全係数を加えることによって、ADIが設定可能と判断しております。

EMEAでは、ラット及びイヌを用いた98時間の亜急性毒性試験で得られたNOEL 30 mg/kg 体重/日を使用しまして、安全係数として通常の100に加えて、オキシベンダゾールが倍数性を誘導したということから、追加係数として5を適用して、結論としてはADIを0.06 mg/kg 体重/日としております。

本委員会としましては、同様の試験に基づいて、NOEL30mg/kg 体重/日を用いるということにいたしますが、安全係数につきましては慢性毒性／発がん性試験が実施されていないこと、生殖毒性試験が不足していること、更に染色体異常試験において倍数性を誘導したことも考慮しまして、追加の安全係数を10適用して、安全係数として1,000を採用して、結論としては0.03mg/kg 体重/日としております。

以上です。

○三森座長 フェノキシメチルペニシリンはどうしますか。

○関谷課長補佐 では、続けて資料10を御覧いただければと思います。これについても同様にポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されたものでございまして、2ページの上に経緯が記載してあります。2007年5月25日に厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価についての要請があったものでございます。

これにつきましては5ページに評価対象動物用医薬品の概要が載っておりまして、フェノキシメチルペニシリン、ペニシリンVと呼ばれるものですが、これに関しては5ページの26行目に使用目的、使用状況等を記載させていただいております。β-ラクタム系の抗生物質ということで、ベンジルペニシリンと性質が非常に共通したものであるということでございます。

我が国においては、フェノキシメチルペニシリンを含有する動物用医薬品は承認されておらず、ヒト用としても承認がございません。海外では、豚あるいは鶏の感染症に、ここに記載の効能・効果により使用されていると。また、ヒト用医薬品としても幅広く使われてきた歴史があるということでございます。一般的には耐容性がよいということですが、アレルギー反応が散見されるということでございます。

安全性に係る知見の概要として、6 ページの 18 行目から、本評価書は EMEA のレポート、JECFA のレポート、食品安全委員会の評価書等を基にしまして、科学的知見を整理してございます。

吸収、分布、代謝、排泄です。フェノキシメチルペニシリンは酸に対して比較的耐性があるということで、ベンジルペニシリンよりも消化管からの吸収は高いとされていますが、一旦吸収をされてしまえば、後の動態は本質的にはベンジルペニシリンと同様であるとされています。

まず豚の試験がこちらに記載されております。経口投与で残留の指標となるフェノキシメチルペニシリンについて記載しております。指標となるフェノキシメチルペニシリンの残留は、脂肪及び筋肉において定量限界未満であったというデータがございます。また、子豚を使ったデータが 11 行目からのものがございます。

これもフェノキシメチルペニシリンの混餌投与ということで試験が実施されておりますが、最終投与 0、1、5、7 日後に調べられております。最終投与の日の 6 頭中 4 頭の腎臓から検出された以外には検出されなかったとされています。

また、鶏においても試験が行われております。鶏では 27 行目にありますような、生物学的利用率が計算されておりますが、69%と算定されております。

放射性標識フェノキシメチルペニシリンの経口投与試験におきまして、38 行目にありますが、最終投与後 12 時間後の分布がこれらのパーセントとされております。

残留性に関しましては、8 ページの 6 行目にありますように、5 日間の投与において最終投与 24、48、72、96 時間後の組織に関しても 25 μ g/kg 未満の結果が出ております。

毒性試験として 8 ページの 8 行目からありますが、フェノキシメチルペニシリンに関しての一般的な毒性試験あるいは代謝動物における安全性等の試験は得られていないとしていますが、動物やヒトに対する直接的なペニシリン類の毒性は極めて低いことが十分知られていると。治療指数も 100 以上でということで、ペニシリン類の催奇形性等は報告されていない。遺伝毒性または発がん性を示す可能性はないと考えられているということです。

ヒトにおける知見は 19 行目からですが、ペニシリン類として最もよく認められる顕著な悪影響は、やはり過敏症ということで、ペニシリン類であれば必ずアレルギー反応は引き起こすということが言われております。すべてのペニシリン類は交差感作性あるいは交差反応性があると考えられておりますが、ペニシリン療法に伴うアレルギー反応の発生頻度はこちらに記載されているパーセントだというようなデータもあります。

31 行目から JECFA の取扱いですが、ベンジルペニシリンについて、JECFA においては

ペニシリンが残留した食品の摂取によるヒトのアレルギー反応というものが検討されておりまして、食物中に残留したベンジルペニシリンに起因する感作の証拠は認められていないが、感作されたヒトにおいてアレルギー反応は誘発する可能性があるということで、多くの場合はペニシリンの製剤が非経口的にヒトに投与された場合であると言われておりますが、そういう中で8ページの下に40 μ g未満の経口摂取で過敏症が生じたといった文献報告があるとされています。

このベンジルペニシリンの評価の中で、JECFAにおいても同様なのですが、30 μ gまでは重要なリスクがないというような判断がされております。10~11行目くらいに記載させていただいております。

CVMPにつきましても同様の考え方が採用されておりまして、ベンジルペニシリンの食品安全委員会からの1日摂取量は、いかなる場合も30 μ g未満とすると。摂取を可能な限り少なくするということが望ましいという附帯事項が付いております。

EMEAに関しましては、このフェノキシメチルペニシリンの状況もベンジルペニシリンと同様であるという判断から、ベンジルペニシリンに適用された30 μ g未満という方法と同一の方法により評価をするということが合理的とされて、フェノキシメチルペニシリンにおいても同様の30 μ g/ヒト未満にするという評価がされております。

一方、30行目から、微生物学的ADIについて記載させていただいております。微生物学的ADIは、結論としましては0.039mg/ヒト/日ということで、9ページの9~10行目の間に計算式が載っておりますが、結論としてはそのような値になると。

これらのことから、ペニシリン類としてのフェノキシメチルペニシリンの評価として、11ページに記載させていただいておりますが、EMEAの評価と同様にベンジルペニシリンと同様の手法で、同様の考え方で40 μ g未満のベンジルペニシリンの経口摂取においてもアレルギー反応が認められたと。ただし、30 μ g未満であれば、重大な危険は及ぼさないといった評価をすることが適当であると考えられました。

一方で、先ほど算出した微生物学的ADIについては、39 μ g/ヒト/日と算出されますので、それよりもその30 μ gが低い値となっておりますので、毒性学的な安全性を十分担保するというので、ベンジルペニシリンと同様の30 μ gヒト未満という評価結果を採用しております。

その結論が11ページの32行目から記載させていただいておりますが、フェノキシメチルペニシリンの食品健康影響評価については、1日摂取量30 μ g/ヒト/未満であれば、人に重大な危険は及ぼさないと考えられる。ただし、フェノキシメチ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いうことになっております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。先日開催されました確認評価部会でこの2物質については審議が終わっておりまして、それをまとめたものが今回の評価書でございます。

特段御意見がなければ、食品安全委員会に報告したいと思いますが、御質問、御意見などありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、オキシベンダゾール、フェノキシメチルペニシリンについては、資料9と10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。事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、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ます。必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

以上です。

○三森座長 そのほかに事務局から何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませんが、引き続き、承認に係る案件ということで、非公開の第103回の動物用医薬品専門調査会を開催することになりますので、資料の準備ができましたら、すぐに開始したいと思います。よろしくお願いいたします。

○三森座長 何分からですか。

○関谷課長補佐 直ちに資料の準備をしまして、17時から開始したいと思います。

○三森座長 非公開が17時からということでございますので、よろしくお願いいたします。

それでは、どうもありがとうございました。