

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第40回議事録

1. 日時 平成22年8月25日(水) 13:58~16:13

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(セファピリン)の再審査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)

唐木座長、青木専門委員、秋葉専門委員、池専門委員、江馬専門委員、桑形専門委員、
下位専門委員、高木専門委員、館田専門委員、津田専門委員、細川専門委員、
宮島専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、畑江委員、廣瀬委員、見上委員、村田委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、
福永中評価専門官、安河内評価専門官、島田係長、津田技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成22年8月24日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書 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

資料3 (案)動物用医薬品評価書 セファピリン

参考資料

6. 議事内容

○唐木座長 毎日本当に暑い日が続いておりますが、この暑い中をお集まりいただきまして、ありがとうございます。

ただいまから「第40回肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

今日は、今井専門委員、酒井専門委員、高橋専門委員、戸塚専門委員、元井専門委員の5人の専門委員の方々が御欠席でございます、13人の専門委員に御出席をいただいております。

それでは、議事を進めさせていただきます。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元の議事次第のとおりでございます。最初に事務局から議事、資料等の確認をお願いします。

○関谷課長補佐 議事、資料の確認の前に、事務局で人事異動がありましたので御紹介させていただきます。7月30日付けで評価課長が北條から坂本に代わっております。

○坂本評価課長 坂本でございます。どうぞよろしく願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、議事、資料の確認をさせていただきたいと思います。

本日の議事は「(1) 動物用医薬品(セファピリン)の再審査に係る食品健康影響評価について」、 「(2) その他」になります。

資料の確認でございますが、本日の議事次第、委員名簿、座席表。資料は1～3がございます。

資料1 「意見聴取要請(平成22年8月24日現在)」。

資料2 「(案) 動物用医薬品評価書 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-5G)及び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ラック-5G)の再審査に係る食品健康影響評価について」。

資料3 「(案) 動物用医薬品評価書 セファピリン」。

お手元に参考資料が2部、分厚いものと薄いもの。机上配付として一枚紙を用意させていただきます。

資料の確認については以上です。不足等はございませんでしょうか。

○唐木座長 よろしければ、議事(1)に入らせていただきます。事務局から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、説明をさせていただきたいと思います。今回、御審議をお願いする案件は先ほど申し上げましたようにセファピリンの再審査に係る食品健康影響評価となっております。これに関しましては抗菌性物質ですが、以前は動物用医薬品専門調査

会で審議をいただいていたので、第78回動物用医薬品専門調査会で審議をされまして、継続審議となった案件でございます。

その後、宿題が出ておりまして、それで今日、継続の審議ということでお願いをすることですが、専門委員の先生方の改選や専門調査会の所掌変更があり、本案件については初めて御審議いただく専門委員の先生方も多いと思いますので、全体について、経緯も含めて御説明させていただければと思います。

まず、資料2を御覧ください。2ページに審議の経緯があります。セファピリンという製剤は乳房注入剤ですが、再審査の関係で経緯を書いております。1997年に農林水産大臣により輸入の承認がされております。

2005年8月に農林水産大臣から再審査に係る食品健康影響評価について要請があり、以前は諮問を受けますとADIを設定すべきかどうかだけを御審議いただくために一度専門調査会にかけていたという、手順が現在と違うのですが、2005年8月に専門調査会が行われまして、ADIを設定する必要があるということで、それを受けて2005年9月に、厚生労働大臣から残留基準の設定に係る評価要請がございました。

その後、御承知のとおりポジティブリスト制度が導入されまして、2005年11月29日の暫定基準告示に伴って、2項諮問、暫定基準の見直しにかかる残留基準の設定に係る評価要請も来ております。

2007年7月20日の動物用医薬品専門調査会で御審議をいただいたのですが、遺伝毒性に関しての追加資料、あるいは周辺の関係資料の要求をするということで継続審議になったというものでございます。詳しくは後ほど、遺伝毒性のところでお説明をさせていただければと思います。本日、専門調査会の所掌が変わったということで、肥料・飼料等専門調査会で御審議をいただくということになっております。よろしく申し上げます。

まず説明としましては、一旦、資料3に移っていただければと思います。こちらが成分のセファピリンの評価書案になります。

こちらは成分関係なので、4ページの審議の経緯には、再審査の関係については載ってございませんが、それ以外については共通でございます。

7ページ「I. 評価対象動物用医薬品の概要」ということで、セファピリンの用途は抗菌剤となっております。分子式、構造式等はここに記載のとおりでございます。

24行目から「7. 使用目的及び使用状況等」ということですが、第一世代の半合成セファロsporin系の抗菌剤ということで、作用機序は細胞壁合成の阻害とされております。動物用医薬品としては、ナトリウム塩とベンザチン塩が牛の乳房炎の治療に使用されているということです。国外でも動物用に使われておりまして、また、国外ではヒト用医薬品

としても広く使用されているということで、国内でも以前は使用されていたのですが、現在は製造販売されていないというものです。

ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準、これが暫定基準になりますが、設定されているものでございます。

8 ページ「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」。

「1．薬物動態試験」。

6 行目から、マウスの単回皮下投与試験でございます。セファピリンと脱アセチルセファピリンの両方を測っております。それぞれここに記載の濃度だったのですが、脱アセチルセファピリンの方が高い濃度ということで、尿中排泄率が比較的高いというものでございます。

13 行目から、ラットの腹腔内投与試験がございます。結果が表 1 にまとめられております。血漿中濃度ではセファピリンの C_{max} が高く、尿中排泄率では脱アセチル体が高いといった結果が得られております。

筋肉内投与もラットで実施しております、結果が 9 ページの表 2 にございます。こちらでは血清の脱アセチル体が親化合物のセファピリンより高いという結果になっております。組織中の濃度に関しては、腎臓、脾臓で高いという結果になっております。筋肉内投与試験がさらにラットで実施されております。

8 行目からの試験ですが、表 3 に結果が出ておまして、こちらではセファピリンと脱アセチル体の合計と脱アセチル体のみものを検出しております。ここの単位ですが、 $\mu\text{g eq/mL}$ と書かせていただいたのですが、通常、評価書に eq を入れて書くときは放射活性標識化合物の投与をしたときの単位として使用しているのですが、これはセファピリンとしての濃度ということですので、原文には eq が入っていたので、そのまま書いてしまったのですが、この試験の記載からは、eq は削除させていただければと思います。

10 ページ。表 4 はセファピリンと脱アセチルセファピリンの尿中排泄率ということで、約半分が脱アセチルセファピリンになっております。ここに専門委員の先生のコメントが書かれています。表 3 については 2 時間目の枠がありますが、すべてバーの表記になっている。表 4 に関しては比較実験を行っているセファロシンで ND の表記があるということで、ND とバーの区別があると思われませんが、「検出限界」と「測定せず」の判断が付かないというコメントをいただいております、この後に出てくるものも一部そういうものがありまして、それらについてはバーで表示をして、判断が付かないため、どちらであるかは明記をしていないという状況になっております。

10 ページの皮下投与の試験がございます。こちらではセファピリンナトリウムの投与、

これが 13 行目からの記載です。19 行目からは脱アセチルセファピリンを投与しているもの。24 行目からはセファピリンナトリウムの投与で、これはアセトンで抽出して検査をしているもの。31 行目からは ^{14}C の標識セファピリンナトリウムを投与している試験が行われています。

結果は 11 ページの表 5 にまとめられております。血清ではいずれもほぼ同様な濃度ですが、抽出が違くとアセトン抽出では腎臓が高くなっております。また、 ^{14}C の標識ですと放射活性全体を測るということになりますので、腎臓などがより高い濃度が出ているといったデータが示されております。

8 行目から皮下投与における尿中と糞中の排泄ということで、先ほどから出ておりますように尿中排泄率が高いということで、標識体では糞中排泄物も測定しておりますが、少ないということが示されております。

また、11 ページの下からイヌの静脈内投与試験が行われております。ここでは胆汁中の排泄も見えていますが、胆汁中排泄率も尿中に比べると少ないという結果が出ております。

12 ページの 9 行目から、さらにイヌの静脈内投与の試験がございます。下線が二重線で引いてあるところに関しましては、宮島先生から修文をしていただいております。

13～14 行目はこちらで間違えていたところですがけれども、セファピリンについては 5 分で最高になって、脱アセチルについては 15 分で最高になるということで、修正をいただいております。

牛を使った薬物動態試験が 12 ページの 26 行目からございます。筋注と静注をしている試験が書いてあります。どちらも半減期は 1 時間程度という結果が出ております。

13 ページでは尿中排泄、胆汁排泄が調べられておりますが、牛でも尿中排泄の濃度が高いということで、同様の結果が得られております。

5 行目からは、泌乳牛を用いた乳房内の投与試験が行われております。血漿に関しては乳房内投与ということもありまして、投与 12 時間後には検出限界未満。乳汁中濃度も測っておりますが、投与日の夕方に最高値が得られた。尿中濃度に関しましては糞中濃度と比べると高い。結果については表 9 と表 10 にまとめられております。

22 行目、セファピリンベンザチンを乳牛に投与した試験がございます。これは筋肉内投与、子宮内投与あるいは乾乳牛に乳房内投与による試験が行われております。

結果としては 14 ページの表 11 に書かれております。

4 行目から吸収・排泄がございます。血漿の T_{\max} は投与 4～8 時間ということで、乳房内投与でも血漿に吸収されているというようなデータになっています。表 12 に結果がまとめられておりますが、表 12 に関しましては事務局で誤りがございましたので、14 ペー

ジの 8～12 行目の本文の記載は正しいのですが、表 12 に関しては机上配付させていただいています一枚紙に正しい内容の表を記載しております。血漿の T_{max} は投与 4～8 時間後というところですが、評価書（案）の表と差替えをお願いいたします。これもやはり尿中排泄がメインというような結果となっているところがございます。

子宮内投与の排泄ということで、14 ページの下にございます。子宮内投与のときと乳房内投与のときの尿中濃度について、測られております。

また、筋肉内投与については、15 ページの 6 行目から分布が調べられております。やはり組織中濃度は腎臓で高いというような結果が出ています。

15 ページの 12 行目からは、ヒトでも使われているということでヒトでのデータがございます。静脈内投与で尿中排泄率が高いというデータが出ております。この試験に関しまして、静脈内投与の 14 行目の成人の人数について、宮島先生から御指摘をいただいております。この試験はクロスオーバー試験を行ってしまして、1 g 投与、2 g 投与と 2 種類あるのですが、健常人のヒトが重複しているかどうかがわからないということで、当初こちらでは 4 人と書かせていただいていたところ、7 人と直していただきました。もし、人数の記載を削除しても差し支えなければ削除させていただきたいと思っております。例えば 1 g 投与群で n が 4 と言うことには変わらないので、1 g 投与群は n が 4、2 g 投与群は n が 3 というような記載とさせていただければと考えております。

静脈内投与試験が続いておりますが、16 ページの表 14 です。静脈内投与後のセファピリン、脱アセチルセファピリンということで、静脈内投与におけるヒトの血清中濃度、あるいは尿中排泄率に関して、尿中は脱アセチル体はかなり多いですが、血清中では比較的少ないというデータになっております。

さらに静脈内投与試験が続いております。事務局で※マークに書かせていただいておりますが、血漿中濃度など表中で先ほど出てきましたように、バーで書いてあるものに関しまして、検出限界以下という記載を前回の評価書（案）で書いてあったのですが、引用した資料中にそれが検出限界以下なのか、分析をしていないのかがわからないということで、単純にバーにしておいて、本文中ではデータで読める範囲の記載に修正したということを書かせていただいております。

16 ページの 21 行目からは、今、御説明したようなところの御指摘を宮島先生からいただいております。判断ができないということですので、バーですべて書かせていただいている状況です。

ヒトの試験が続いておりますが、17 ページ。こちらはやはり静脈内投与試験ですけれども、表 16 でラクトンセファピリンという代謝物が初めて出てきます。この代謝物につい

でも測られておりますが、量的にはわずかだということが示されております。

表 17 ですが、左が血漿中の濃度です。やはり静脈内投与ですと血漿中では脱アセチル体の濃度はそれほど上がらないというような結果が出ております。

さらにヒトの筋肉内投与試験が 17 ページの下にございます。

その結果が 18 ページの表 18 にございます。セファピリンに関しましては、筋肉内投与ですと 1 時間後に最高濃度が見られております。脱アセチル体に関しては 1.5 時間後に最高濃度が出ているといったデータになっております。

続いて、残留試験に入ります。牛ですが、まず静脈内投与の試験が行われております。組織内濃度は消失まで見ておりませんが、腎臓でやはり高いというようなデータが出ております。

21 行目からは泌乳牛で、これは最初に「セファピリンベンザチン」と書かせていただいていたのですけれども、資料で塩が特定されていないので、削除させていただいております。これは脱アセチル体も測定しております。腎臓中の脱アセチル体については 6 時間で 88~286 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ということで、かなり高い濃度が検出されているところです。

泌乳牛のセファピリンナトリウム、3 日連続の乳房内投与試験が 30 行目からあります。結果が 19 ページの表 19 に載っております。常用量と 2 倍量の試験が実施されておりましたが、このような結果となっております。血漿中にはあまり検出されないということですが、やはり乳房内投与でも尿中に排泄されるということです。肝臓のバイオプシーでも検索されておりますが、肝臓自体の濃度はそれほど高くはなく、1 日後には検出限界未満になるというデータになっております。

表 20 を見ていただきますと、常用量は投与終了 4 日後、2 倍量は 5 日後ということですが、それぞれ乳房を除いて検出限界未満ということが確認されているところです。

20 ページに同様の試験設計で行われた試験がもう一つありまして、表 21 と 22 に結果が出ております。先ほどと大体同様の結果が出ております。

21 ページ。残留試験でこちらは泌乳牛の乳汁、乳房内投与ということで試験が行われております。乳汁につきましては 2 日後の夕方には検出限界未満になったということが示されております。

22 行目からは乾乳牛を用いた残留試験が行われております。まず単回の乳房内投与試験ということで、血漿については 2 日後には検出限界未満となるということです。2 倍量投与でも同様に 2 日後には検出限界未満になっております。尿については常用量群の投与 16 日以降に検出限界未満ということで、尿中への排泄がみられるということでございます。

投与 21 及び 29 日後にと殺をしておりますが、乳房のみ残留がありました、その他の

組織には残留がなかったという結果が得られております。

22 ページに乾乳牛を用いたもので、これはまた同様の試験設計で行われております。こちらに関しましても組織中のものは、21 あるいは 29 日後にと殺した組織において乳房以外は残留を認めなかったという結果になっております。

12 行目からは乾乳牛の残留試験で、乳汁中の残留を見ております。乾乳牛では分娩のある程度前に投与しますので、分娩後に搾乳をした乳中の残留はどうかという試験でございます。結果が表 23 に示されておりますが、分娩直後、1 日目、いずれについても 0.03 未満ということになっております。分娩のタイミングが投与後どの程度であったかがこの表に書かれておまして、例えば牛番号 1 ですと投与 41 日後に分娩をしたということになります。

同様の試験が行われておまして、23 ページの表 24 に結果が出ております。こちらは 7 日後まで見ております。2 倍量の投与では一部 3 日後まで検出されているという結果もありますが、5 日後には乳汁中で検出限界未満となっているというデータが示されております。

長くなりまして済みません。ここで一旦切りたいと思います。

○唐木座長 7～22 ページまで説明がありましたが、御質問あるいは御意見がございますか。どうぞ。

○細川専門委員 8～9 ページの筋肉内投与試験で、ラットで血清を使っているのですが、ラットの血清はたいへん加水分解酵素が高いので、脱アセチル体の測定を血清を使って行う実験自体が成り立たないというのが薬物動態の常識になっていきます。したがって、両方測っているものは両方をまとめて測っているのも問題はないと思うのですが、脱アセチル体に関しては血清をつくる段階で脱アセチルされてしまいますので、試験計画自体が全く意味がないというか、こういう実験計画を普通は立てないというのが常識になっていきますので、これは削除した方がよいと思います。

○関谷補佐 それでは、また御相談をさせていただいて、試験として不適切な部分を教えていただいで削除することいたします。評価結果的には特に問題はないということでしょうか。

○細川専門委員 はい。

○唐木座長 ありがとうございます。この部分は宮島先生から修文コメントをいただいでいますが、何か追加のコメントはございますか。

○宮島専門委員 何ヶ所か入れさせていただいたのですが、参照 8 となっている論文がありまして、その中にラットの試験とヒトの試験がいくつか混在しています。その中に先ほ

どありましたようにバーで示されているもの、ND という形で表現されているもの、+ というような表現もあり、論文中には、どこにもその略語についての説明がないので、数字データとしてはここではそのまま載せていただいて、本文ではそこから読める範囲の結果を書くというのがよいのではないかと思い、コメントをさせていただきました。

○唐木座長 ありがとうございます。ほかに何かございますか。よろしいですか。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○関谷課長補佐 23 ページの 11 行目から「3. 急性毒性試験」になります。急性毒性試験に関しましては、まずセファピリンナトリウム。先生方に事前に送付させていただいたときには、これは塩が不明ということでお送りしたのですが、再度確認をしたところ、セファピリンナトリウムであったということです。表 25 の結果はナトリウムということで、12 行目に「ナトリウム」と付け加えさせていただいております。

表 25 のように、各投与経路において、LD₅₀ 値としては非常に高い、急性毒性としては低いという値になっております。本文の記載は、高木先生から表の記載内容と重複しているということで削除させていただいております。

24 ページの 2 行目から、こちらはベンザチンの塩のデータです。こちらは強制経口と皮下投与のものですが、雌雄とも 2,000 mg/kg 体重以上あるいは 5,000 mg/kg 体重以上ということで、結果が示されております。

24 ページの 7 行目以降「4. 亜急性毒性試験」です。まずラットでセファピリンナトリウム塩を用いました 4 週間の亜急性毒性試験が行われております。ここでも二重線の取り消し線と下線部の修正に関しましては、先生方から御修文いただいたところでございます。

15 行目以降、尿検査、血液学的検査の MCHC に関しましては、吉田先生から修文をしていただいているところです。MCHC に関しましては用量相関がなく、次の試験の原文でも MCH と MCV の減少のみが見られていますが、原案でそれらについても言及されていないということで、削除という修文をしていただいております。

21 行目から、BUN に関しまして減少が認められているということで、これに関して毒性学的意義は低いと考えられたということで修文をいただいているのですが、この部分に関しましてはほかの先生方からもコメントをいただいておりますので、次のページにコメントを挿入させていただいております。

BUN、雄の TP、カリウムの減少についても含めてコメントをいただいております。今日御欠席ではございますけれども、今井先生から 25 ページの 8 行目からのコメントをいただいております。

専門委員のコメント①ですが、BUN については毒性影響と考えない。尿比重の増加、カ

リウムの減少や TP の増加についても意義が乏しいというコメントをいただいております、NOAEL の判断根拠とするのは肝細胞の脂肪変性のみでよいという御指摘をいただいております。

専門委員のコメント②ですが、吉田先生からのコメントとして、盲腸所見に伴う脱水を反映しているかもしれないということで、ナトリウム塩の経口試験に関しては腎毒性はないと考えられますという御意見をいただいております。TP やカリウムに関しては残す方向がよいのではないかと。BUN に関しては毒性として取らなくてもということですが、腎毒性の関係のことにについても触れていただいております。

また、21 行目の③は津田先生からで、BUN に関しては毒性でないと言い切れる根拠がないので、あえて削る必要はないと思います。尿比重に関しては雄では有意差はないということで、雌のみを毒性と取るということでよいと思いますというコメントをいただいております。これらについて、最終的にどのようにするかというところを御審議いただければと思いますので、よろしく願いいたします。

次のラットの 4 週間亜急性毒性試験が 25 ページの 25 行目からです。こちらはセファピリンベンザチン塩でございます。こちらに関しましては、26 ページに結果が出ております。ここに関しましては吉田先生から修正がされておりました、4 行目に雄の最終体重が有意に減少したというところを付け加えていただいております、さらに尿検査ですが、扁平上皮に関しまして、「尿中のケトン体及び沈渣中の扁平上皮」という記載がございましたが、扁平上皮は尿路系の上皮ではないので削除してはいかがでしょうかということで、仮に残すとすれば「上皮細胞の増加」ということでよいのではないかと御指摘をいただいております。

さらに臓器重量で、先ほど雄の最終体重が有意に減少していましたが、それによるものということで、心臓の絶対重量の減少、あるいは脳、腎臓及び精巣の体重比重量の増加というのは、最終体重の減少による二次的な影響だろうという修正をしていただいております。また、盲腸所見に関しましては事務局で 18 行目以降辺りから、盲腸所見の取扱いに則って書かせていただいております。

表 27 に毒性所見をまとめておりますが、吉田先生の御指摘に伴いまして、修正をしております。宮島先生から尿の pH あるいは尿中タンパク質の増加について有意差があるのではということで御指摘をいただいております、この表の中で「酸性化傾向」と書いてあったのを「傾向」を削除しまして、P が 0.05 という修正をしております。

それに関しまして、本文で 26 ページの 6 行目も「傾向」が残ってしまっておりますので、それは削除させていただきたいと思っております。

27 ページに吉田先生のコメントがまとめられております。先ほど御説明しましたが、臓器重量についてのコメントをいただいております。腎臓については腎毒性もあるということで、雄においては組織変化が認められているということと、雌雄の尿検査で所見が得られているということで、雄の相対重量の増加を体重減少と単純に関連付けられるかどうかは気になる点ですというコメントをいただいております。雌の腎の絶対重量の変化についても組織変化がないものの、腎毒性との関連性を示唆しているかもしれませんということで、御意見をいただいております。

27 ページの 10 行目「(3) 13 週間亜急性毒性試験(ラット、セファピリンナトリウム)」につきましては、19 行目から肝臓に比重量の高値が認められたが、病理組織学的検査で異常はなかったということで、これに関しては投与に起因する影響は見られなかったとして、NOAEL は一つしか用量設定がないので、その用量が NOAEL とさせていただいております。

25 行目からのイヌの試験も 1 用量しかないのですけれども、これについても特に投与に起因する影響はなかったということですが、嘔吐が 31 行目に書いておりますけれども、対照群で 8 例中 1 例、投与群で 8 例中 6 例に見られております。

これについては影響としなくてよろしいでしょうかということでも事前にお聞きしていただきましたところ、37 行目以降に先生方のコメントをいただいております。①の今井先生からは毒性影響とは考えない。

②の吉田先生からは、セファレキシンのときの評価でもイヌの嘔吐は毒性としていないということで、非特定の反応と解釈できるということでございます。不快な味等の情報などがあればということです。粘膜への刺激性はなさそうですというコメントをいただいております。

③の津田先生からは、毒性徴候がないので影響としなくてもよいと思いますと。

④の宮島先生からは、被験物質自身の影響と考えなくてよいと思いますという御意見をいただいております。

28 ページのこの後には、非経口投与の試験がざっとございます。やはりヒトで医薬品として使われていたという経緯もあるかと思いますが、非経口投与の試験がありまして、これについては参考として、ここに記載をさせていただいております。

まずラット、腹腔内投与ですが、かなり高い濃度の用量で試験が行われております。腹腔内の 9 週間、3 ヶ月亜急性毒性試験で、29 ページに結果が出ておりますが、肝臓、腎臓あるいは脾臓に影響が見られております。

29 ページを全体的な修文は、吉田先生から直していただいたものです。吉田先生からは

他の参考試験についても全体的に修正をいただいております。3ヶ月間の亜急性毒性試験で、28行目から皮下投与も行われております。

結果としては30ページにかけてあります。やはり肝臓、尿細管あるいは肺炎像が観察されたということが示されております。

30ページでは、腹腔内投与、6ヶ月のラットの試験も吉田先生から修正をいただいております。

30ページの29行目に、うっ血とヘモジデリンの沈着が脾臓で見られているということで、これは後で出てきますけれども、溶血性の貧血を示すものではないかということで、吉田先生からコメントをいただいております。こちらでも32行目にありますように、肺炎という所見が出ております。

また、ラットの26週間の腹腔内投与試験が31ページにかけて記載しております。

31ページの4行目ですが、この試験では軽い貧血が見られております。

31ページの9行目「5. 慢性毒性試験／発がん性試験」は行われていないということでございます。

慢性毒性、発がん性まで、以上でございます。

○唐木座長 23～31ページまで説明がありましたが、たくさんコメントをいただきました、ありがとうございます。大きなコメントがあるところを見ていきますと、まず27ページの下から28ページの最初にかけて、嘔吐についてどう考えるかということですが、これは御意見をいただいた方々が皆さんそろって、嘔吐は影響としなくてもよいということでございますので、この点はそのようにさせていただきたいと思っております。

次の問題は25ページの真ん中辺りに青い字でたくさん書いてありますが、BUNの減少を毒性影響とみなすのかという問題が一つ。もう一つは、尿比重の増加、TPの増加、カリウムの減少を毒性影響とみなすか。この二点です。

今井先生、吉田先生、津田先生から、少しずつ違ったコメントをいただいておりますので、今井先生は今日は御欠席でございますが、吉田先生、津田先生から追加のコメント、どうしたらよいのかの御意見をいただければと思います。よろしく申し上げます。

○吉田専門委員 では、BUNの減少ですが、そこに記載させていただいたように、本来はBUNの増加が腎毒性を示唆するという事なので、減少については毒性学的意義がないのではないかとということで、削除をしてはどうかという意見を書かせていただきました。雄と雌を比べていただくと、雌のBUNの減少の後ろに用量依存性がないということが書かれているので、少なくとも雌についてはもう要らないのかなと感じています。

根本的に腎毒性があるのかどうかということですが、代謝のところでは腎への分布が割と

高いということと、この後の試験で腎臓の組織変化があったり、BUNの増加が記載されている試験が一つあったと思いますので、例えば ip ですと生体内の薬物の濃度が非常に高くなるので、高濃度で暴露されたときはそういった腎臓への影響が出るけれども、経口の場合は腎毒性はないのではないかと考えています。

今井先生が心配されているところは肝機能との関連ですが、生体内でできた余分なアンモニアがウレアのサイクルを利用して無毒な尿素窒素に変換する。それが BUN として検出されるのですが、その検出量が低いとアンモニア濃度が高くなっている可能性があるという点ですが、それに伴って仮に肝毒性が出るとすると、通常の ALT や AST が上がってくるというのが普通だと思いますので、その点はないのではないかと感じています。

その他の所見、尿比重の増加、TP、カリウムの動きについては、盲腸所見に伴った動きだと考えているのですが、その根拠も明らかではないということで、原文のままでよいのではないかと考えております。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。

○津田専門委員 今、吉田先生がおっしゃったことも今井先生のおっしゃったこともよく理解できますので、非常に微妙な感じがします。もし TP やカリウムを入れたら BUN を入れても入れなくても結果に変わりはないのですが、肝細胞の脂肪変性のみですと、これはかなり考えなければいけないと思います。常識的には BUN は腎機能障害に関して増加するものであって、減少はあまり意味がないだろうといわれています。

ただ、骨格筋重量とは関連しますね。骨格筋の重量は測っていません。ラットのベンザチンで心臓の比重量、絶対重量が減っているのも、もしかして骨格筋の重量が減っているとしたら、それに伴って減っているかどうか、そういうことが私にはわからないので、確実に削る根拠がなくて、用量依存性をもって、統計的に有意に変化しているのであれば、あえてこれを削ってしまう必要はないのではないかとこの程度です。ただ、一般的に見たら確実な毒性は 1,000 ppm の脂肪変性くらいで、あとは微妙なところだなと思っています。

○唐木座長 尿比重については雌のみでよいということですか。

○津田専門委員 これは入れるとしたらということですが、少なくとも有意差のない部分を入れておく必要はないだろうということです。

○唐木座長 わかりました。皆様の御意見を総合しますと、BUN の減少については特にここで書かなくてもよろしいですか。特に津田先生。

○津田専門委員 BUN の減少という事実と毒性学的意義は低いと考えたという判断が入っていれば、それでも結構だと思っています。

○唐木座長 そうしますと、残りは尿比重、カリウムの減少、TPの問題についても、これは毒性とはみなさなくてもよいという方向で考えるということによろしいですか。

○津田専門委員 TPは減少でなくて増加して、雄のみで雌には見られなくて、尿比重も一番上の用量で雌のみに見られているということから、それほど重要とは考えられなかったという記載をして、表に書かなくてもよいかと思います。

○唐木座長 それでは、そのようにさせていただいてよろしいですか。事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 BUNについては、本文に毒性学的意義は低いと考えられたということを書いて、表からは削除させていただくということで、TPの増加、カリウムの減少も何か本文中に書いた方がよろしいでしょうか。すべてについて、先ほどの毒性学的意義が低いと考えられたという表現をさせていただければよろしいでしょうか。

○唐木座長 そうですね。では、その辺の修文は御関係の先生に確認をしてください。

○高木専門委員 カリウムの減少ですけれども、カリウムが減少するということは、それ自身がかなり毒性学的意義があるような気もするので、私としては残しておいた方がよいのではないかと思います。

○唐木座長 そういう御意見ですが、カリウムの減少のみ残しておきますか。300 mg/kg 体重/日以上のところですね。いかがですか。

○高木専門委員 コントロールが 4.59 mEq/L に対して 300 mg/kg 体重/日投与群で 4.23 mEq/L、1,000 mg/kg 体重/日投与群で 4.19 mEq/L ですから、1割くらい下がっています。

○唐木座長 微妙なところですね。

○吉田専門委員 そういう御意見でしたら、毒性学的意義が低いというのを BUN のみにかけているのですが、「TPの増加と BUN の減少については毒性学的意義が低いと考えられた」にして、カリウムについてはそこから除いて、表に残すのがよいと思います。

○唐木座長 削ってもあまり影響はないけれども、残してもあまり影響がないという感じがするところですが、文章中にカリウムの 10%程度の減少があったという事実のみを述べておくというのも手ですね。消すのではなくて書いておくということで、そのような取扱いでよろしいですか。事務局、そのように取扱いをお願いします。

○関谷課長補佐 確認をさせていただければと思います。尿比重の増加も残さないということでしたか。

○津田専門委員 すべて特段の毒性と考えられないということです。

○関谷課長補佐 カリウムについては 10%程度という記載を加えた上で、これも残さないということで、そうしますと結論というか、NOAELが変わってくるということになりま

すので、それに従って直させていただくということですね。

○唐木座長 それでお願いします。もう一点は、ベンザチン塩の4週間の亜急性毒性試験の雄の心臓の絶対重量の減少の腎臓及び精巣の比重増の増加の取扱いということで、27ページの一番上です。ここは吉田先生から御意見をいただいておりますが、どうしたらよいか御意見をいただきたいと思っております。

○吉田専門委員 体重のTableを見ますと、4週間後には有意な変化がなかったのですが、臓器重量に付いている最終体重に有意差が出ておりましたので、体重のところを追加させていただきました。そういう目で臓器重量を見ていると、その方がこういう解釈が成り立つと思っておりますが、先ほどの心臓への影響の可能性があるということと腎臓への可能性があるということで、この臓器については残した方がよいのかなと感じています。ただ、脳重量と精巣重量は割と体重が落ちても臓器自体は小さくならないので、その分は比重量が高くなるというのは十分理解できることだと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。そういう御意見ですが、ほかの先生方は何かコメントはございますか。

○津田専門委員 表26と表27の判断基準の整合性から見ると、もう少し削ってもよいものがあるような気がします。

○唐木座長 例えば。

○津田専門委員 尿比重の増加というのが、今度は雄雌で見られているのですが、一番上のみですね。あるいは尿の酸性化などpHは非常に変わりやすいものかなと思うのですが、確かに出たというのは記載をしておいて、ここで特段問題になる毒性と考えられないくらい表現で、前の記載と合わせた方がよいのではないかと思います。

○唐木座長 そういう御意見をいただきましたが、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 尿検査の結果ですが、私も最初は盲腸所見に伴う変化だと思って、脱水が起こると比重が高くなったり、タンパク濃度が見かけ以上は高くなったりする可能性があるのですが、その影響だと思ったのですが、腎臓の組織変化の記載が雄の場合があるので、腎毒性に関連した可能性もあるのかなと感じました。削除は難しいかと思っております。

○津田専門委員 理解しました。そういうことで付けるのですね。タンパク質も増加していますし。

○吉田専門委員 酸性化ですが、これは確かにわからなくて、一般にpHのコントロールは8.0や8.5です。それが少し下がって中性に傾いたときに言葉に気を付けないと、それは酸性化ではなくて中性に近づいているだけなのですが、今回はもう少し下がっているので、pHは勿論2や3ではないので、酸性化というのは言葉がきついような印象も持って

います。

○唐木座長 残すとしたらどうしますか。中性化ですか。

○吉田専門委員 pHの減少か何か。

○細川専門委員 普通、一般的に薬物を飲むとpHは上がったたり下がったりしますね。それは後の話で、特に毒性とは関係ないのではないですか。普通の薬でもそういうことはいくらかでも起こります。

○唐木座長 尿の酸性化は削除するという事でよろしいですか。そうすると、重量の変化は残すという事で取り扱ってよろしいですか。

それでは、そのようにさせていただきます。事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 心臓の絶対重量の減少は残す。脳、腎臓、精巣は最終体重の減少の二次的影響ということで削除。尿の酸性化傾向は削除。これは本文からも削除してよろしいでしょうか。それとも事象としては、本文に酸性化は残しますか。

○唐木座長 これは本文になくてもよいような気がします、それでよろしいですか。

それでは、そのほかの部分で御意見はございますか。

○高木専門委員 先ほどの臓器のところ、雄の腎臓の比重量の増加については、実重量も増加傾向があるので、腎臓の比重量の増加は残しておいた方がよいのではないかと思います。

○唐木座長 心臓、腎臓の重量を残す。脳、精巣は除去するという事でよろしいですか。そのようにしてください。

ほかに何かございますか。よろしければ、引き続き説明をお願いします。

○関谷課長補佐 申し訳ございません。先ほどの修文で、26ページの7行目の扁平上皮は削って、残すのであれば「上皮細胞の増加」という吉田先生からの御意見があったのですが、これは上皮細胞の増加を入れないということでよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 扁平上皮は尿路系の上皮ではないので、皮膚か膣か、そういった別のところからコンタミネーションした可能性があるというのが一つ。毒性とするなら扁平上皮化生という現象があるのですが、そこまでの病変は恐らく出ていないということです。

具体的に何かというと尿路系の上皮は、例えば膀胱ですと移行上皮と被蓋上皮という2種類の上皮があって移行上皮が多いのですが、被蓋上皮が割と細胞質が大きくて、ヒトの例えばアトラスなどに見比べると、ひょっとしたらそういうのと見間違っているか、判断が難しいような細胞が少し出ていた可能性はあると考えています。でも、基本的には削除してよいのではないかと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。それでは、この部分は削除するという事で取扱い

をさせていただきます。

それでは、説明の続きをお願いします。

○関谷課長補佐 31 ページの 12 行目から「6. 生殖発生毒性試験」。発生毒性試験のラットでございます。セファピリンベンザチンの強制経口投与による発生毒性試験ということで、母動物では立毛、脱毛等が見られた。摂餌量の減少及び体重増加抑制が見られた。胎児では投与に起因する影響は見られず、奇形や変異の発現率にも影響はなかったということで、母動物では 10 mg/kg 体重/日、胎児については 1,000 mg/kg 体重/日という、これはセファピリンとして換算しますと括弧内の用量になりますけれども、その NOAEL ということで催奇形性は認められなかったとしています。

その後は皮下投与ではありますが、参考としていくつかの試験を載せております。江馬先生と桑形先生から二重線について修正していただいております。

「(参考 1) 1 世代繁殖毒性試験 (第 I 節) (ラット、皮下投与)」について、生殖発生毒性は認められていません。

32 ページの参考 2 も皮下投与で行われておりますけれども、特に影響がなかったという結果が得られております。

参考 3 は皮下投与でラットですけれども、やはり影響はなかった。

20 行目のマウス及びラットの皮下投与試験ですが、これは塩が不明ということなのですが、こちらについても兎動物ではラット、マウスともに影響はなかったということで、催奇形性も認められていないということになっています。

36 行目からウサギの試験も行われております。こちらに関しましては、胎児では胎児体重の低値が認められたということですが、催奇形性は認められなかったとされております。

11 行目からは「(参考 6) 周産期及び授乳期投与試験 (第 III 節) (ラット、皮下投与)」でございます。これについても特段の影響は認められておりません。

続いて「7. 遺伝毒性試験」に入ります。これが継続審議の理由となったところでございます。その 2007 年の動物用医薬品専門調査会における御議論の中で、セファピリンナトリウムの *in vitro* 試験で、34 ページの表 28 に前進突然変異試験がありますが、これに関する詳細が前回の評価書(案)には載っていないで、その情報を申請者に要求をしていたということがまず一点あります。そのときはどの塩を使っているかも分かっていなかったのですが、今回提出された資料からナトリウム塩の結果として陰性であったということで、詳細が明らかになっております。

それから、表 29 の復帰突然変異試験。これはベンザチン塩の *S.typhimurium* の TA100 で陽性が出ているということで、これは 8) に注意書きで下の脚注にあります、用量依

存的な復帰変異コロニー数の増加が見られたという結果が得られております。

これに関連して、例えばベンザチン塩を使った他のセファロスポリン系の抗生物質等の遺伝毒性試験に関連する試験等のベンザチンに関する関連情報はないかということも指摘があつて、宿題になっていたということですが、そこに関しましては新たなデータがないということで、事務局でも探してみたのですが、ヒトでもベンジルペニシリン、ベンザチン塩など使用されておりますが、やはり遺伝毒性試験等は実施されていないようで、入手できる情報がなかったということでした。

今回、これに関しましては、特に御専門の下位先生と高橋先生に事前に御相談をさせていただいて、結論としては 35 ページにまとめていただいております。二重線は下位先生から修正をしていただいております。表 30 で *in vivo* の試験に関しては、これは腹腔内ですが、マウス骨髄は陰性であったということでした。

35 ページの 9 行目からですが「上記のとおり、セファピリンベンザチンは *in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験（-S9 条件下）において、セファピリンナトリウムはほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験（直接法）において、細胞生存率がかなり低下した濃度で陽性の結果が得られた。しかし、投与の上限用量及び個体に著しい毒性がみられる用量まで試験された *in vivo* のマウスを用いた小核試験では陰性であった。これらのことから、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特段問題となる遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられる」ということで結論をしていただいております。

16～17 行目の記載に関しましては「示す可能性は低いと考えられる」ということで、42 ページに遺伝毒性試験についての食品健康影響評価が書いてありますが、この 12～13 行目で「セファピリンに生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる」としてありますので、若干表現が違うということで、ここについて統一を図った方がよろしいかどうか。事前に下位先生にもお伺いしたところ、やはり今回の遺伝毒性の試験ではすべてが陰性のときは違う結果が得られているので、35 ページの 16～17 行目の表現が適当であろうというコメントをいただいているところでした。その点についても御審議をいただければと思います。

引き続き「8. 一般薬理試験」に入ります。こちらにつきまして、二重線の部分については高木先生に修正をいただいております。様々な試験が行われております。

まず中枢神経系への作用ということで 35 ページから記載されております。この試験で津田先生から、2,000 mg/kg 体重投与群で全例が死亡しているということで、これが急性毒性と比較をして用量的にどう考えたらよいのかという御指摘がございました。急性毒性を見ていただきますと、ベンザチン塩ですと 24 ページの 2 行目からで、腹腔内投与のもの

のではないですが、経口投与で 2,000 mg/kg 体重以上あるいは皮下投与で 5,000 mg/kg 体重以上という LD₅₀ ですが、それと比較して 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡するというのが腹腔内投与でどうかという御指摘でした。

これに関しましては、ベンザチン塩の急性毒性の腹腔内投与のデータがないのですが、23 ページの表 25 の記載は塩が不明であったのですが、先ほど申し上げましたとおり、ナトリウム塩であることが確認されましたので、ナトリウム塩よりベンザチン塩の方が急性毒性が高いのではないかという推測をいたしております。その点についても御議論をいただければと思います。

36 ページ以降「②慢性脳波（ウサギ）」、「③体温（ウサギ）」等の試験が様々実施されております。かなり高い投与量のもの、あるいはすべて経口投与ではないのですが、影響が見られているものもいくつかございます。

その一般薬理が 38 ページでは自律神経系への作用ということで、マグヌス法等の影響が見られているもの、見られていないものの結果が示されております。

39 ページでは「（４）体性神経系への影響」ということで、こちらについても投与直後に死亡ということで、筋収縮の増大が見られたというようなことも書かれております。

39 ページの 13 行目から「（５）腎機能に対する作用」ということで、こちらでは極めて高用量投与において軽度な腎機能に対する影響が疑われたということで、ラットでの試験がございます。

「（６）血液への作用」ということで、ウサギでは血液の作用はなかったという結果が得られております。

39 ページの 27 行目以降「9. その他」の試験も行われておりますが、局所麻酔作用、局所刺激作用はないというようなこと。

40 ページでは「（３）抗原性」ということで、モルモットにセファピリンナトリウムを FREUND のアジュバントと混和して感作をして、腹腔内投与により増感したという試験ですが、アナフィラキシーショックはなかったということ。

40 ページの 8 行目には、イヌの 6 ヶ月の投与試験がありまして、この試験で貧血が見られたということで「これを説明するものとして本剤に対する過敏症の有無が特に調べられたが、過敏症は認められなかった」と高木先生から修正をさせていただいております。

「また、ヒトにおいてペニシリン系とセファロスポリン系抗生物質のアレルギの交差反応の発生は低く、ペニシリン過敏症患者における発生は 5 % にすぎない」という記載が書かれております。

以上です。

○唐木座長 31～40 ページまでの説明でしたが、ここで一番大事なところは遺伝毒性試験だろうと思います。ここにつきましては 35 ページの 16～17 行目がその結論でして「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特段問題となる遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられる」というのが原文でございますが、これは 42 ページの 12～13 行目では「特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる」と書いてある。この記載を統一する必要があるかどうか。

下位先生の御意見は、一部陽性があるので、ないと言うのではなくて、低いと書いた方がよいだろうという御意見をいただいているということによろしいですか。ここは事務的には統一をする必要がありますか。

○関谷課長補佐 やはり全く同じことを言っているところで意味が異なってくると思うので。

○唐木座長 そうすると 42 ページも「低いと考える」と訂正するということ。あるいはそのほかの評価書との整合性はどうですか。

○関谷課長補佐 ADI を設定できるという判断は通常、遺伝毒性は否定するということになると思います。そういう意味では今までの記載としては、通常後ろの記載になっていません。

○唐木座長 「ないものと考えられる」という表現が ADI の設定が可能である場合の表現であると。

○関谷課長補佐 ないものと考えるときに様々な考察を入れている場合もありますが、これまでの記載では、「ないものと考えられる」という表現をしてくれています。

○唐木座長 ここはかなり微妙な問題を含むということで、ADI を設定するという前提としては遺伝毒性がないものと考えられるということであると。ここのデータでは一部陽性のものがあるが、総合的に見て、これはないと考えてもおかしくないというようなことが言えるのであれば、ないものと考えます。結論としてはそれで ADI を設定するということになっているのですが、その辺を考え併せると、ここの文章はないものと考えられるということで、もし必要であれば、その前の文章に、35 ページの 9 行目以降、陽性の結果の説明が書いてあることはありますが、これをもう少し強化をするということで、可能性はないと書いてよろしいかどうか。その辺の御判断を下位先生はいかがですか。

○下位専門委員 この化合物に関しましては、陽性反応がなぜ見られているかというところですが、まずナトリウム塩ですが、これはチャイニーズハムスターの肺由来の細胞で染色体異常が出ておりますが、文中にも書きましたが、かなり濃度が高いところは生存率がかなり低下しているところで、染色体異常も表れてきているということです。それが一点あ

ることと、後で追加されましたリンフォーマの試験では陰性だったということがありますので、陰性と考えるよいかなども思いました。

ベンザチンですが、これに関してはサルモネラの TA100 というもので陽性が出ております。これは恐らくこの菌がアンピシリン耐性のプラスミドを持っており、ラクタマーゼの活性を持っておりますので、ベンザチン固有の反応が起きて変異原異性が出てきているのではないかということが推察されます。もとの TA1535 では陰性です。染色体異常試験でもベンザチンに関しては陰性になっています。

ただ、ナトリウム塩に比べますと濃度がこれは低いところで見ているのですが、それは細胞毒性がベンザチン塩は強いので、濃度が低く設定されているのですが、いずれの場合もこれは陽性反応が濃度依存性に非常にきれいに現れています。以上のような理由がありますので、ベンザチン塩のマウスリンフォーマ試験の結果があれば一番よかったと思いますが、残念ながら、それはないということでしたので、判断をどうしたものかなと思いました。

セファピリンは前に検討されました血中濃度などを考えますと、非常に吸収されて血中によく出てきている化合物ですが、小核試験でこれは骨髄への影響を見ているわけですが、陰性だったということもありますので、総合的に考えると遺伝毒性を示す可能性はかなり低いとは判断できると思います。ですので、非常に悩むところです。

○唐木座長 どうぞ。

○津田専門委員 最後の文章は今までもそうしてきたので「特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる」として、こちらは同じ文章ですので、35 ページの 17 行目の「特段」を取ってしまって、生体にとって問題のある遺伝毒性を示す可能性は低いとするというのはどうですか。結局同じことを言っているのですが。

○下位専門委員 確かに「特段」という言葉を使ったときに、可能性は低いとすると、変な感じがすると思います。

○津田専門委員 35 ページでは可能性は低いと言い切りたいですね。生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性は低い。そのことは特段問題にならないだろうと。

○唐木座長 42 ページの 12～13 行目と同じことを言うのに言葉が違ってよいかということ。もう一つは、可能性が低くてもあるときには ADI を設定するということがどうかという問題が出てくる。したがって、特段問題ではないということを示すためには、どうやってわかりやすく書いたらよいか。そこの問題が出てきますね。

今の御説明を伺っても、やはり問題となる可能性はほとんどないと判断できるということですので、もし必要であれば、この上段のそのように考えるに至った理由をもう少し詳

しく、先生が今お話になったようなことを説明していただいた上で、今までの慣例の書き方で、特段問題となる遺伝毒性はないものと考えるという結論を書かせていただいて、ADIを設定するというようにさせていただいてよろしいですか。

ほかの先生方、いかがですか。それでよろしいですか。ありがとうございます。

それでは、事務局はよろしいですね。下位先生に御意見を伺って、ここを充実して書くということで、結論につきましては42ページの12～13行目と同じ書き方をするということです。

○関谷課長補佐 わかりました。

○唐木座長 そのほかに生殖発生毒性については、江馬先生、桑形先生から修文やコメントをいただいておりますし、一般薬理については津田先生、高木先生から修文やコメントをいただいておりますが、何か追加の御発言はございますか。

○津田専門委員 私は急性毒性に比べて、一般行動での毒性が強いのではないかと、急性毒性の塩の形が分からなかったこともあってお聞きしたのですが、ナトリウム塩であるということを追加していただきましたので、それであれば大丈夫だろうと思います。

あとは、せつかくなので35ページの30行目の雌1例は、3例中1例とほかの書き方にそろえた方がわかりやすいのではないかと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。ほかに何か御意見はございますか。どうぞ。

○桑形専門委員 細かいことですが、33ページの14行目「発生毒性試験を実施した」とありますが、この試験は分娩させているので生殖発生毒性試験というふうに「生殖」を追加していただきたいと思います。

46ページの表中ですが、最後のカラムの参考で発生毒性試験、「2,500 胎児体重の減少」とありますが、これはマウスのみを観察されていまして、胎児体重の減少で「マウスのみ」ということを追加していただければと思います。

○関谷課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

○唐木座長 ほかに何かございますか。

○高木専門委員 字句の修正で、42ページの遺伝毒性試験の8～9行目で、セファピリンナトリウムとセファピリンベンザチンが逆になっているので、修正していただきたいです。

○関谷課長補佐 逆になっています。ベンザチンが細菌を用いた復帰突然変異試験です。失礼しました。

○高木専門委員 それからベンザチンの化学構造がわかりやすいように、もし化学構造の表に入れられるのであれば、セファピリンベンザチンの構造式も入れていただければわかりやすいかと思います。

○関谷課長補佐 ベンザチン塩とナトリウム塩についても載せたいと思います。

○唐木座長 ほかの先生方、よろしいですか。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○関谷課長補佐 続いては、40ページの16行目「10. 微生物学的影響に関する特殊試験」。

まず17行目から「(1) *in vitro* のMICに関する試験」。これまで EMEA と呼んでいましたが、EMA というように変更があったようですので、EMA と書かせていただいております。EMA から引用したものでございます。セファピリンに関しまして、ヒトの腸内細菌について10菌種でそれぞれ10菌株ということで、MIC₅₀を測っております。このデータからはMIC₅₀の90%信頼限界の下限值は4.53 µg/mLということが示されております。

また、*in vitro* の消化管モデルは28行目からですが、実際の腸管の状態を再現して、肉あるいは低脂肪乳及び人工唾液の存在下でセファピリンの残留物に対する影響を調べておりまして、この試験ではセファピリンを経口摂取した後の89%が活性を持った形で、ヒトの平均的な胃腸管状態の胃及び十二指腸を通過すると推測されたという知見がございます。

33行目からが、これは食品安全委員会の調査事業で行ったものでございます。ヒト臨床分離株等に対するセファピリンのMIC₅₀が41ページの表31に載っております。これに関しましてはVICHのいつもの算出式でございまして、まずMIC_{calc}は0.000475ということで算出されております。

微生物関係の知見については、以上でございます。

○唐木座長 ただいまの説明、微生物学的影響に関する特殊試験の部分は今回は短かったです。何か御意見、御質問はございますか。先生方からは特に御意見は今までいただけていないようですが、よろしいですか。

それでは、最後の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 41ページの6行目から「Ⅲ. 食品健康影響評価」に入ります。毒性学的影響をまずまとめとめております。亜急性毒性試験では最も低いNOAELとしてはイヌの13週の試験ということで、これが20 mg/kg 体重/日。ラットでは若干高いのですが、22.6 mg/kg 体重/日というNOAELが得られております。慢性毒性/発がん性試験は実施されておられません。

生殖発生毒性試験では、ラットの発生毒性試験が実施されておりますが、催奇形性は認められなかったということで、この試験におきましては7.51 mg/kg 体重/日という母動物のNOAELが一番低いということになります。

また、皮下投与ではあるのですが、ここに記載されているような繁殖毒性試験、発生毒

性試験が行われておりまして、いずれも生殖発生毒性は認められていないというものでございます。

42 ページの 7 行目から「(4) 遺伝毒性試験」。先ほどのところでございますが、遺伝毒性については *in vitro* のセファピリンベンザチンにおける細菌を用いた復帰突然変異試験、セファピリンナトリウムにおけるほ乳類を用いた染色体異常試験で陽性の変化が得られている。しかし、投与の上限用量及び個体に著しい毒性が見られる用量まで試験された *in vivo* のマウスを用いた小核試験では陰性であったことから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

発がん性については試験が実施されておりませんが、EMA の評価でも遺伝毒性はないとされておりまして、亜急性毒性試験で前腫瘍性の病変が認められないこと。化学構造からも発がん性試験を実施しなくとも評価は可能であるとしております。これらのことから発がん性試験は実施されておりませんが、追加の安全係数を加えることによって ADI を設定することは可能であると判断されたとしております。

「(5) 溶血性貧血、免疫毒性について」ということで、セフォロスポリン系抗生物質の医薬品としての重篤な副作用としては、溶血性貧血やアナフィラキシーショックがあるということで、EMA では筋肉内投与によるイヌの 6 ヶ月の試験で貧血が見られたということですが、それについては免疫作用の可能性は低い。赤血球細胞膜に直接傷害を受けた可能性があるとしているということですが、こちらについて、高木先生から修正をいただいておりますが、貧血の原因についてはいまだ明らかではない。また、免疫毒性について EMA は提供された情報からセファピリンの免疫毒性はなさそうであるが、アレルギー反応はペニシリン系抗生物質の過敏症患者において起こるかもしれないという修正をいただいております。

先ほど御紹介いたしました、吉田先生から 28 ページの参考の試験で、脾臓のうっ血とヘモジデリン沈着が出ておりましたが、それが溶血性貧血で見られる所見だという関連性をコメントしていただいております。

次に「2. 微生物学的影響について」でございます。まずセファピリンは生体内で代謝されるということで、脱アセチルセファピリンとなるということですが、脱アセチル体の抗菌活性はセファピリンより低いということでございます。

「(1) EMA における微生物学的 ADI について」ですが、EMA では 43 ページの式が CVMP という欧州の委員会の定めた算出式ですが、これは以前の算出式でございまして、これに基づきますと 0.00254 mg/kg 体重/日という ADI が算出されております。一方、先ほどの VICH のガイドラインの算出方法によります MIC_{calc} から算出した微生物学的 ADI

に関しましては、こちらの算出式で 0.00196 mg/kg 体重/日と算出されております。

この VICH のガイドラインに基づく式でございますが、細菌が暴露される分画、経口用量として生物学的に利用可能な比率と書いてあります脚注の 3 番を 0.89 としておりますが、これは EMA でも 0.89 にしてございまして、この根拠としましては先ほど御説明いたしました 40 ページの 28 行目からの成績がございまして、ヒトで経口摂取した場合には 89% が抗菌活性を持った形で結腸まで届くということで、腸内細菌への影響があるだろうということの係数として 0.89 を適用させていただきます。微生物学的 ADI については以上でございます。

43 ページの 25 行目から「3. ADI の設定について」ということで、まず毒性学的 ADI ですが、最も低い用量で被験物質の影響が見られたというものについては、発生毒性試験の NOAEL、ラットで 7.51 mg/kg 体重/日というものがございまして。ただし、この用量設定に関しては、この試験では公比が 10 ということで、その上の用量が 75.1 mg/kg 体重/日となっております。一方で、この発生毒性試験では母動物の影響ということになっております。この発生毒性試験よりも投与期間が長いラットの 13 週の試験では、これも 1 用量しか設定がないのですが、NOAEL として 22.6 mg/kg 体重/日が得られています。

一方、イヌの 13 週亜急性毒性試験では NOAEL が 20 mg/kg 体重/日という値が得られているのですが、これでラットの 22.6 mg/kg 体重/日より少し低いわけですが、イヌの試験で経口投与の評価可能な試験がこの試験のみということで、しかも 1 用量しか実施していないということなので、44 ページの 2 行目に「ADI の設定の根拠としては適切でないと考えられた」ということで、これらを総合しますと、ラットの 13 週亜急性毒性試験の NOAEL を ADI の設定の根拠として採用できるのではないかとということで、この知見から慢性毒性／発がん性試験が実施されていないということでの安全係数 10 を加えまして、安全係数としては 1,000 ということで、毒性学的な ADI は 0.023 mg/kg 体重/日ということで設定をするという案になっております。

ここについては津田先生から、EMA では安全係数 200 というものを使っておりますが、専門調査会のこれまでの例にならって追加の安全係数は 10 でよいと思いますという御指摘をいただいております。

(2) 微生物学的 ADI ですが、これについては国際的なコンセンサスが得られている、より適切な方法として VICH 算出式における ADI ということで、 0.002 mg/kg 体重/日を採用する方が適切であると考えられたとしております

結論ですが、ADI としては毒性学的 ADI よりも微生物学的 ADI が低いということで、この低い方の 0.002 mg/kg 体重/日を ADI として採用する。セファピリンの食品健康影響

評価の結論とするという案にしております。

以上です。

○唐木座長 この部分については、津田先生からいただいたコメントもこれでよろしいですね。追加の安全係数の問題。それから、43 ページの 27 行目から毒性学的 ADI の根拠とする試験の考え方ですが、この辺についても御意見がありましたらいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。どうぞ。

○江馬専門委員 試験の選び方についてのコメントではないのですが、投与期間が長いからラットの発生毒性試験ではなく 13 週間亜急性毒性試験を選んだという箇所は削除した方がよいと思います。発生毒性試験と亜急性毒性試験では実験系が違うので、投与期間が長いということは選ぶ理由にはならないと思います。

もう一つ、44 ページの 1 行目ですが「イヌの試験は 1 用量のみの試験であり」と書いてありますが、ラットの試験も 1 用量なので、これも削除した方がよいのではないかと思います。

○唐木座長 という御意見をいただきましたが、いかがですか。

○関谷課長補佐 確認させていただければと思います。43 ページの 31 行目のラットでも「1 用量のみの設定ではあるが」と入れていますが、こちらは残しても構いませんか。

○江馬専門委員 私が思ったのは、ラットは 1 用量であるがラットの試験を採用して、イヌは 1 用量であるということを選ばない理由として挙げているのはおかしいのではないかと思います。同じ理由で片方を選んで片方を選ばないというのは、不適切だと思います。

○関谷課長補佐 わかりました。こちらは残します。

○唐木座長 ほかに御意見はございますか。よろしいですか。

それでは、微生物学的な ADI を採用するということになりますが、セファピリンの評価のまとめを行いたいと思います。いくつかの文言の修正はございますが、セファピリンに係る食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、セファピリンの食品健康影響評価については ADI として 0.002 mg/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 3 をもとにして評価書（案）をとりまとめたいと思います。先生方には必要に応じまして御意見を伺いたいと思いますので、よろしく申し上げます。

それでは、事務局で作業をお願いします。

○関谷課長補佐 本日御意見をいただいた内容につきまして、座長の指示をいただきながら事務局で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いますので、よろしく願いいたします。

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ます。必要に応じて、また調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしく願いたいと思います。

○唐木座長 実は今日はもう一つ審査がございます。資料2です。

○高木専門委員 済みません。その前に一つだけよろしいでしょうか。42ページの(5)溶血性貧血で、私は修文をしたのですが、食品健康影響評価に溶血性貧血のメカニズムを項立てて、ここにはっきりしないものを入れるほど重要なのかどうか疑問に思いました。溶血性貧血に関してはここから削除してもよいのではないかと思ったのですが、いかがでしょうか。

○唐木座長 そういう御意見をいただきましたが、42ページの(5)から溶血性貧血のメカニズムを削除するというのでよろしいですか。具体的にはどこからどこを削除したらよろしいですか。

○高木専門委員 21行目の溶血性貧血と、その下の22行目からずらずらと来て、26行目の前半までです。

○唐木座長 いかがでしょうか。何かございますか。

○津田専門委員 これはこちらにはないのですが、この資料の中では極めて強い貧血が見られたので検討したと書いてありますので、あえて削らなくてもよいのかなと思います。

○吉田専門委員 貧血がどの程度発現しているかなのですが、イヌの6ヶ月の試験が40ページの8行目から書かれてあって、投与群に貧血が見られたが、どの程度の貧血かはここからは読み取れないのです。

ラットに試験で31ページの上から4行目の参考5の試験で「一過性の軽い貧血がみられた」ということです。それ以前の試験に戻っても貧血の所見がなくて、一過性の軽い貧血があったが、その後、骨髄が反応して、最終的には貧血が出ていなかったというような病態のようです。したがって、イヌの貧血がどの程度のものだったかを確認していただければ、ここに入れるかどうかという判断が津田先生のおっしゃるようにできると思います。

○関谷課長補佐 イヌの試験に関してはEMAの評価書を参考にしております。詳細がわからないという状況です。

○唐木座長 ということは、ここに記載以上の内容はわからないということですか。

○関谷課長補佐 現状ではわかりません。

○津田専門委員 少なくともいただいた資料の中には、正確にはわかりませんが、“severe anemia was observed”と書いてあります。“At all dose levels”。だから調べたと

書いてありますので強いと。それなので書いてもよいのかなと思っていました。

○関谷課長補佐 分厚い方の参考資料の一番下にページが振ってある9ページの7と書いてある段落です。

○唐木座長 ここでは重篤な副作用としてということが書いてありますね。

○津田専門委員 “severe anemia was observed in some of the animals at all dose levels.”という表現です。

○高木専門委員 そうしたら、イヌの試験で severe という文言を入れていただいて、そのまま残していただければと思います。

○関谷課長補佐 40ページの8行目で、こちらは severe という文言が入っていないので、投与群に「重篤な」ということを加えさせていただきます。

○唐木座長 それでは、そのように修文するというにさせていただきます。ありがとうございました。

それでは、引き続き、製剤に関する資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 資料2に戻っていただきまして、こちらが製剤の再審査に係る評価書(案)になっております。

4ページに概要が載っておりますが、セファピリンベンザチンの一つ目は、コーキンというのは申請者の名称ですが、製剤原料ということです。KP ドライー5G は 5 g の製剤ということで、ドライは乾乳牛用の製剤ということでございます。KP ラックー5G が泌乳期の牛に使う乳房注入剤でございます。

いずれも効能効果としてはブドウ球菌、連鎖球菌、コリネバクテリウム、ドライが乾乳期の乳房炎、ラックが泌乳期の乳房炎ということになっております。ドライは乾乳初期に1分房当たり1容器を注入するというので、製剤投与後30日は食用に供する目的で出荷等を行わないとされています。また、ラックは3日間注入するというので、牛のと体で4日間、牛乳で72時間は出荷等を行わないとされています。

このそれぞれの製剤には賦形剤、保存剤等として添加剤の項にありますものが含有されておりますが、脚注の2に示しておりますように、一部の添加剤等につきましては「食品安全委員会の公開について」という規定がございますが、その規定に基づきまして、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、この評価書には具体的な物質名を一部削除しておりますが、先生方には事前に具体的な名称についても見ていただいております。

5ページ「5. 開発の経緯及び使用状況等」。セファピリンは先ほどから出てきておりますが、第一世代のセファロsporin系抗菌剤ということで、最初は米国において注射剤

としてヒト用医薬品として販売をされております。動物用医薬品としては先ほどのような同様の製剤が諸外国でも承認されているところでございます。

本剤につきましては1997年に承認されまして、所定の期間、通常は6年という再審査期間ですが、この製剤の場合には欄外の脚注の3を見ていただけると説明が書いてありますが、先行して同じ成分を含有するものが承認をされていたということで、その再審査期間に後ろを合わせるとということで、結果的に約5年の再審査期間になったということでございます。

再審査における安全性に係る知見の概要として5ページの16行目から、今日の御審議でADIを設定していただいておりますが、これまでJECFAでは設定されておられません。また、EMAでは設定されているということです。

ドライの添加剤に関しては、まず青色1号というのは通常、間違わないようにするというのもあって、乳房注入剤に青色を付けられているようですが、これに関しては食品添加物の着色料としては、JECFAでのADI設定がでございます。また、過去にも当委員会で評価をされております。

懸濁剤のモノステアリン酸アルミニウムに関しては、食品添加物としての評価がJECFAでされておまして、“No ADI allocated”とされております。また、本物質は動物体内でステアリン酸とアルミニウムに代謝されるというのですが、ステアリン酸は食品添加物として“ADI Not Specified”とされています。また、アルミニウムはJECFAでPTWIとして1 mg/kg 体重/週が設定をされているところでございます。

保存剤は食品添加物として使用されておまして、JECFAで評価されているものでございます。賦形剤についても食品として使用されている、あるいは製造専用の医薬品として使用されているものでございます。

ラックに関しましては懸濁剤を除きドライと共通ということで、懸濁剤で使用されているのは水素添加ヒマシ油ということで、これに関しましては高木先生から、最初こちらで作成した案ではヒマシ油に関してのみ書いていたのですが、水素添加ヒマシ油そのものについての記載を加えるべきとのご指摘をいただき修文しております。ヒマシ油に水素を添加した硬化油の一つということで、日本では医薬品の添加物、徐放用基剤や防湿被包錠剤等に使用されている。また、ラットにおける経口投与でのLD₅₀は5 g 以上ということが知られているものです。ヒマシ油についてはJECFAにおいてADIが0.7 mg/kg 体重/日と評価されています。

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、物質の使用状況や既存の毒性評価、本剤の投与量等を考慮しますと、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

結論にしております。

6 ページでは再審査期間中の文献検索、あるいは副作用報告等に関しても特段の問題は認められていないということで、6 ページの 11 行目から再審査に係る食品健康影響評価としては、提出された資料の範囲において、承認時からの再審査調査期間中、これは市販後の調査ということになりますが、安全性を懸念する新たな知見は認められていないと考えられる。

また、現在、日本において ADI は設定されていないことから、この別添が先ほどのセファピリンの御審議いただいた評価書ということになりますが、そこで「〇〇」に 0.002 mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられたと挿入させていただきます。

本製剤に含まれている添加剤は物質の使用状況、既存の毒性評価、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ものとは考えられない。

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られるとしております。ただし、本製剤は薬剤耐性菌を介した影響についても考慮する必要があるということで、これについては検討中ということで、評価がなされるということになります。

以上でございます。

○唐木座長 この製剤については、主剤は先ほど 0.002 mg/kg 体重/日という ADI が設定されたものでございまして、添加剤についてはそれぞれ問題がないということが記載されておりますが、何か御質問、御意見はございますか。

○津田専門委員 教えてください。乳房は絶対に可食部位にはならないですか。

○関谷課長補佐 完全に食べないということではないと思います。

○津田専門委員 前に動物用医薬品専門調査会の際に、豚の皮膚を可食部と見るかどうかということをやったことがあります。中華料理の特別なものでは豚の皮膚を食べるのだということで可食部位としたものですから、乳房はどうかと思って、この前質問をしておいたのですが、そこにドライを入れた場合にアルミニウムの乳房に残留する量が、1 mg/kg 体重の PTWI と比較した時に十分に少なく、安全と言えるのかどうか。その関係がそこに書いていなかったし、ステアリン酸のアルミニウムも JECFA はデータがないので ADI を決定しないという書き方ですので、安全だから ADI を決定しないわけではないので、その辺りをもう少しわかるように記載したらなと思って、この間、質問をしたところ。

○関谷課長補佐 乳房自体は可食部位ではないということではないので、食べる可能性はあると思います。ドライについては投与後 30 日は食用に供するために出さないという規

定がございまして、当然その主成分が十分低くなるまでの間は出荷されないわけですから、そのアルミニウムに関しても、この製剤に入っている量から考えますと、問題ないのではないかと考えております。

○津田専門委員 もしそうであれば、例えば入っているのは PTWI の 100 倍くらい入っているが、30 日の休薬期間中に十分それよりも低くなっているので問題がないと考えられるというような表現があってもよいかなと思います。

○関谷課長補佐 量はマスキングの対象なのですが、ステアリン酸の部分がかなりありますので、分子換算をするとアルミニウムはその 10 %以下になりますので、かなり少なくなるとは思います。また、本剤に含まれるアルミニウムが全部まとめて口に入るようなことがあれば、PTWI を超えるかもしれないですが、それは休薬期間が設けられていて、適切に使用されるならば、そのような可能性は恐らくないと思います。

○唐木座長 概算をもう少しわかりやすく書いた方がよいということですね。

○津田専門委員 そこだけを何回も何回も食べる人もいないでしょうし、ほとんど問題ないと思うのですが、これだけ読むと PTWI が 1 mg/kg 体重/週だということだけが書かれていて、何も安全性に関する記述がなくて、以上のことから安全だとなってしまうものですから、可食部となる可能性のある乳房でその量を超えていないということが書いてあった方がよいと思います。

○関谷課長補佐 わかりました。今、私がうまく説明できなかったですが、その辺の趣旨がわかるような表現を御相談させていただいて記入をしたいと思いますので、よろしくお願い致します。

○唐木座長 ほかに何か御意見、御質問はございますか。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、セファピリンベンザチン製剤原料、KP ドライー5G 及び KP ラックー5G の再審査に係る評価をまとめたいと思います。ただいま御指摘の点の文言の修正はございますが、本件については肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、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2をもとにしまして、評価書(案)をとりまとめたいと思います。先生方にはまた御意見をお伺いすることもあると思いますので、よろしくお願い致します。事務局で作業をお願いします。

○池専門委員 細かいことですが、資料3の40ページの18行目。腸内細菌に対するセファピリンの 10^9 CFU/mL は、 10^4 CFU のみでよいかと思えます。 10^4 CFU を用いた試験ということでよいと思えます。一般的な MIC を測る方法です。

○関谷課長補佐 わかりました。

○唐木座長 それでは、資料2につきましては、事務局で作業をお願いします。

○関谷課長補佐 本日御意見をいただきました内容につきまして、事務局で内容を修正しまして、各委員の先生に御確認をいただきたいと思います。本案につきましても委員会に報告後、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いますので、よろしくお願いいたします。

○唐木座長 そのほかに先生方から今日お伺いしておくことはございますか。よろしいですか。事務局から何かございますか。

○関谷課長補佐 次回の調査会ですが、9月29日水曜日の午後ということで仮押さえをさせていただきます。御審議いただく案件の状況等に応じて、開催の有無も含めて、改めて御連絡をさせていただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○唐木座長 ほかにございますか。よろしいですか。

それでは、本日の議事はすべて終了いたしました。御協力をありがとうございました。

以上をもちまして、閉会をいたします。

(了)