

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第108回議事録

1. 日時 平成27年9月14日（月）14:00～17:21

2. 場所 食品安全委員会中会議室

## 3. 議事

- (1) 動物用医薬品（アモキシシリン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

## 4. 出席者

（専門委員）

津田座長、荒川専門委員、池専門委員、石原専門委員、  
今井専門委員、今田専門委員、桑形専門委員、小林専門委員、  
下位専門委員、高橋専門委員、細川専門委員、  
山田専門委員、山中専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

唐木専門参考人

（食品安全委員会委員）

熊谷委員

（事務局）

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高橋課長補佐、  
水野評価専門官、楠井係員

## 5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成27年9月11日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書 アモキシシリン

参考資料

## 6. 議事内容

○津田座長 それでは、時間になりましたので、ただいまから第108回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、戸塚専門委員、中山専門委員、宮島専門委員、宮本専門委員の4名の専門委員が御欠席でございまして、14名の専門委員と、専門参考人として唐木先生が御出席です。

それでは、議事を進めて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、お手元に「肥料・飼料等専門調査会（第108回）議事次第」が配布されておりますので、ご覧ください。

議題に入ります前に、事務局から議事、資料等の確認をお願いいたします。

○高橋課長補佐 それでは、議事、資料の確認をさせていただきます。

本日の議事は、動物用医薬品アモキシシリンの食品健康影響評価とその他になります。資料の確認をお願いします。

本日の議事次第、委員名簿、座席表。

その他の配布資料につきましては、議事次第の裏面に記載してありますとおりです。

参考資料はアモキシシリンの審議用の資料、青い分厚いファイル。参考資料、水色の薄いファイルがお二人に1部ずつ。また、ホキチスどめの追加参考資料をお一人に1つずつお配りしております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

○津田座長 よろしいでしょうか。

では、続きまして、事務局から、平成15年10月2日委員会決定の「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○高橋課長補佐 御報告します。本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○津田座長 提出いただきました確認書について、相違はございませんね。

（「はい」と声あり）

○津田座長 ありがとうございます。

それでは、議題の1に入らせていただきます。動物用医薬品アモキシシリンの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。

○水野評価専門官 お手元に資料2を御準備ください。こちらは動物用医薬品評価書アモキシシリンの評価案になります。

4ページ、審議の経緯としまして、2006年に残留基準の見直しに関しまして、厚生労働省から諮問の要請がなされているものになります。

7ページ、28行目から「7. 使用目的及び使用状況」をまとめております。アモキシシリンにつきましてはβ-ラクタム系の半合成抗菌性物質であります。その作用機序としましては、細菌の細胞壁のペプチドグリカンの架橋結合を触媒するペプチド転移酵素を阻害することにより殺菌的に作用するとされております。アモキシシリンはβ-ラクタマーゼまたはペニシリナーゼにより不活性化されますので、ヒト医療におきましてはβ-ラクタマーゼ阻害剤であるクラブラン酸と併用して使用されておりますが、獣医療では使用されていない旨を記載しております。海外、または日本におきましても、ヒト用医薬品、動物用医薬品

として広く使用されております。

8ページの17行目から「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」として、22行目から「1. 薬物動態試験」を記載しております。

23行目「(1) 薬物動態試験 (ラット)」です。申し訳ありません、こちらには筋肉内及び経口投与と記載しておりますが、静脈内投与でございますので、静脈内及び経口投与に修正させていただきます。こちらは静脈内投与した場合、血中及び筋肉中におけるアモキシシリン濃度と時間の関係は2-コンパートメントモデルで十分に説明されたとなっております。

32行目、単回経口投与試験について記載しております、投与3時間後に腸の粘膜上皮細胞の微絨毛、核及び細胞質内、肝細胞等に広く分布した旨を記載しております。

こちらの部分につきまして、9ページの上になりますが、細川先生から「薬物動態では粘膜上皮細胞の方が一般的です」ということで修文をいただいております。

9ページの「(2) 薬物動態試験 (マウス、ラット及びイヌ、経口投与)」について記載しております。

7行目から「①吸収及び分布」ということで、それぞれの薬物動態パラメーターにつきまして、表1にまとめてございます。イヌにおきまして血漿中濃度は投与量に比例しないことから、アモキシシリンの吸収が飽和している可能性が示唆されたという旨を記載しております。

表1の2つ目の三水和物につきまして、10ページの2行目から【事務局より】というボックスで、参照資料中では性別につきましては「F?」とされておりましたので、その記載について御検討をお願いいたしました。宮島先生から原著の確認ができて、femaleと記載されていますというコメントをいただきましたので、表1では参照をつけまして、原著論文から性別を確認したという旨を記載しております。

10ページの8行目から「②排泄」について記載しております。ラットに<sup>14</sup>Cの標識アモキシシリンを経口投与した試験におきましては、総放射活性の35.5%が尿中に、50.2%が糞中排泄されたとなっております。また、イヌに経口投与した試験におきましては、尿中に54%が排泄されております。非放射標識アモキシシリンを用いたバイオアッセイによる尿中排泄率は、抗菌活性を有さない代謝物は検出されないため、放射標識試験の排泄率と比較して小さい値を示したということで、細川先生から修文をいただいております。

18行目から「③バイオアベイラビリティ」について記載しております、ラットにおける経口投与のバイオアベイラビリティは44%、イヌにおきましては54~77%の範囲であった旨を記載しております。ラットではアモキシシリンの肝初回通過効果がみられず、アモキシシリンのバイオアベイラビリティが低いことが全身循環に入る前の腸内における分解と関連性があると考えられたと記載しております。

こちらは細川先生からコメントをいただいております、「バイオアベイラビリティが低い原因としては、代謝だけではなく吸収が低い可能性も考える必要があると思います」

とのコメントをいただいております。

27行目から「(3) 薬物動態試験 (ラット、ウサギ及びイヌ)」を記載しております。

「①吸収」につきまして、単回経口投与しましたところ、投与1時間後に $C_{max}$ になりまして、それぞれ値は8.9、6.5、19.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ となっております。

もう一試験、イヌについての試験を8行目から記載しておりますが、こちらも血清及びリンパ液中最高濃度、こちらは12行目になりますが、それぞれ14~15及び10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ となった旨を記載しております。

15行目から「②分布」でございます。ラットにアモキシシリンを単回経口投与した結果を表2に記載しております。組織中の濃度は投与1~2時間後に最高値に達しまして、肝臓及び腎臓の濃度は血清中濃度より高かった結果となっております。

26行目から「③排泄」について記載しております。結果の表は12ページの上の表3になります。

12ページの11行目から「(4) 薬物動態試験 (イヌ、経口投与)」について調べております。こちらは3種の異なる剤形でアモキシシリンを経口投与しております。それぞれ懸濁液、ドロップ剤及び錠剤になりますが、それぞれのバイオアベイラビリティは76.8、68.2、64.2%となっております。薬物動態のパラメーターに統計学的有意差はみられておりません。

21行目から「(5) 薬物動態試験 (牛、経口投与)」になります。こちらは16ページまで記載しております。子牛にアモキシシリン製剤を経口投与して血清中濃度を測定しております。その結果は表4及び次のページの上の表5になります。

13ページの4行目から別の試験を記載しております。7 mg/kg体重を経口投与して、消化管等の組織及び尿中または血清中の濃度を測定しております。血清中濃度は投与2~3時間後に $C_{max}$ に達しております。最も高い濃度は消化管でみられたとなっております。尿中濃度につきましては、投与30分後の6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ から投与4時間後の160  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲であったとなっております。

13行目から先ほどと同様の試験が行われておりまして、その結果、投与4時間後に $C_{max}$ であり、小腸のアモキシシリン濃度が高かった旨、尿中の最高濃度は投与8時間後にみられた旨を記載しております。

24行目から、アモキシシリンを単回経口投与した試験を記載しておりまして、結果を表6及び7に記載しております。

14ページの4行目から、アモキシシリンの10%製剤または1.5%製剤を単回強制経口投与した試験について記載しておりまして、その半減期及びAUCを表8に示しております。

13行目からも同様に代用乳に混じて投与した試験を記載しております。

結果としましては17行目からになりますが、アモキシシリンは小腸及び結腸に少なくとも8時間以上みられたとなっております。

15ページの7行目から、こちらもアモキシシリンを単回強制経口投与して組織及び血清

中濃度を測定しております。結果は表11になります。投与1時間後では、胆汁中濃度が最も高く、次いで小腸、肝臓、腎臓等になっております。投与6時間後におきましても胆汁及び脾臓中濃度のみが投与1時間後より上昇し、ほかの組織中濃度は低下したとなっております。

16ページの5行目から、子牛にアモキシシリン製剤を投与した試験を記載しております。最終投与24時間後まで尿中からアモキシシリンは検出されなかったとなっております。

16ページの11行目から「(6) 薬物動態試験 (牛、筋肉内投与①)」として記載しております。こちらはバイオアッセイに用いました菌名につきまして、石原先生からコメントをいただいております、*Micrococcus luteus*につきまして、現在の菌名、*Kocuria rhizophila*を記載するという話が過去の調査会であったように思いますというコメントをいただいておりますので、こちらは参照番号をつけまして、現在の菌名を記載しております。

牛の筋肉内投与試験の「①吸収」につきまして、16ページの20行目から記載しております。結果は17ページの上段になります。C<sub>max</sub>は投与0.5時間後にみられております。投与10～12時間後に再びC<sub>max</sub>を示して、徐々に減少する二峰性の変化を示したとなっておりますが、これは使用した製剤に使用されている添加剤によるものと考えられたとなっております。

8行目から「②排泄」について記載しております。糞中及び尿中のアモキシシリン濃度を測定しております。糞中への排泄はいずれも検出限界以下となっております。尿中濃度は投与後48～72時間でも113 µg/gであったということになっております。

20行目から「③分布」について記載しております。投与0.5及び24時間後の2時点における濃度を測定しております。投与0.5時間後から投与24時間後の時点までに各組織中のアモキシシリン濃度はほぼ同程度の割合で低下しておりますが、小腸では約20%低下にとどまり、ほかの組織よりも低下率が低かったということになっております。

投与24時間後の胆汁中濃度は著しく上昇していることから、小腸中の濃度の低下率が低かった理由は胆嚢から十二指腸への胆汁分布に伴う影響であると推察されたとなっております。

32行目から「(7) 薬物動態試験 (牛、筋肉内投与②)」を記載しております。薬物動態パラメーターは18ページの表13に記載しております。こちらの結果としまして、C<sub>max</sub>及びAUCが用量依存的に増加したため、この投与範囲において薬物動態は線形性を示すものと考えられたと細川先生から修文をいただいております。

9行目から「(8) 薬物動態試験 (牛、筋肉内投与③)」を記載してございます。こちらは10行目、21行目、23行目に記載しております「剤型」の「型」の字につきまして、「形」ということで修文させていただければと思います。

こちら3種類の剤形のアモキシシリンナトリウムを筋肉内投与しまして、尿中排泄と血清中濃度を測定してございます。結果としまして、21行目ですが、投与24時間からの尿中からは剤形にかかわらず、投与量の50～60%が回収されたとなっております。

26行目で【事務局より】ということで、参照資料中で採取したサンプルの時間は尿と記載しておりますが、血液の誤記と考えたことから、血液の採取時間として評価書案には記載しております。細川先生からは「これでよいと思います」とのコメントをいただいております。

19ページの上から「(9) 薬物動態試験 (牛、静脈内投与)」について記載しておりまして、単回静脈内投与をした場合、その推移は2-コンパートメントモデルとよく一致していた旨を記載しております。また、総分布容積は96%、血清中濃度の終末相における半減期は91±5分であったと記載しております。

こちらは細川先生からコメントをいただいております、「終末相は、消失相 (又はβ相) のことですか? 総分布容積とは何を示しているのですか?」とコメントをいただいております、終末相につきましては、参照資料におきましては「serum half-life for the terminal phase for amoxicillin」と記載しておりまして、このように訳しております。消失相の記載のほうがよいか御検討をいただければと思います。また、総分布容積につきましても、参照資料におきまして、「the total volume of distribution」と記載しておりまして、このように訳しております。分布容という訳のほうがよいか御検討をお願いできればと思います。

9行目から「(10) 薬物動態試験 (豚、経口投与)」を記載しております。

「①吸収」について10行目からになります。単回経口投与した場合の薬物動態パラメーターは表14に示しております。実測値でいきますとC<sub>max</sub>で1.85 µg/mL、T<sub>max</sub>は1.6時間、半減期は1.16時間となっております。

21行目からも別の試験を記載しておりまして、結果は20ページの3行目になります。投与1時間後にC<sub>max</sub>となっております。その後、次第に低下していき、投与12時間後に血清中から消失したとなっております。

7行目から「②分布」について記載しておりまして、単回強制経口投与したときの結果を表15に記載しております。主要組織及び体液中の濃度は投与1時間後に最高値に達すると考えられるとなっております。

21行目から別の試験を記載しております。結果は次のページの表16になります。投与1時間後の血清中で最高となりまして、次いで小腸、心臓等になっております。最高値につきましては、胆汁及び腎臓を除きまして、全て投与1時間後に見られておりまして、投与24時間後までに胆汁を除く全試料から消失したとなっております。

21ページの8行目から「③腸管移行」ということで記載しておりますが、豚にアモキシシリンを7日間混餌投与しまして、経口投与後の腸管内移行と腸管内容物残留について調べております。

結果としましては14行目になります。最終投与24時間後には、小腸、大腸の内容物からは共に検出されなかったとなっております。大腸につきましては投与6時間後まで微量が検出されたとなっております。

17行目から、こちらは投与量の単位について、参照資料ではmg/kgとしか記載されていないので、体重当たりの用量と考えてよいか御検討をお願いしますと記載させていただきましたところ、細川先生から「体重当たりでよいと思います」というコメントをいただいております。

22ページの3行目から「(11) 薬物動態 (豚、筋肉内投与①)」を記載しております、単回筋肉内投与した際の試験を記載しております。

11行目からは「①吸収」ということでまとめております。血漿中濃度は投与0.5時間後に $C_{max}$ に達して、投与4時間後には $1\ \mu\text{g/g}$ まで減少したとなっております。また、牛で見られたように二峰性の濃度変化は見られなかったが、牛と豚における薬物の吸収及び排泄速度の違いによるものであると考えられたとされております。

20行目から「②排泄」についてまとめております、糞及び尿中のアモキシシリンを測定しております。それぞれの濃度を表18、19に記載しております。糞中排泄につきましては、投与後24～48時間で $0.04\sim 1.33\ \mu\text{g/g}$ となっております。尿中におきましては、同じ期間におきまして、 $31.8\ \mu\text{g/g}$ が検出され、尿中排泄が主要な排泄経路であると考えられたとなっております。

23ページの5行目から「③分布」について記載しております。投与0.5及び24時間後の2時点における組織等の濃度をはかっております。各組織中のアモキシシリン濃度は、腎臓及び胆汁を除き、投与24時間後で投与0.5時間後より約60～80%減少しております。投与24時間後において腎臓及び胆汁中濃度が増加しており、尿中排泄を主とする生体内からのアモキシシリンの排泄が行われていることを示すものと考えられたとしております。

16行目から「(12) 薬物動態 (豚、筋肉内投与②)」を記載しております。結果は表20に記載しております。

23ページの29行目から「(13) 薬物動態 (豚、経口、筋肉内又は静脈内投与)」について記載しております。

31行目からになります。静脈内投与における $V_{dss}$ 及びMRTが低値であることから、アモキシシリンは投与後速やかに組織分布し、消失することが示された。経口投与では、剤形、投与時の給餌の有無により、バイオアベイラビリティが異なるとされております。こちらは細川先生から修文をいただいております。

6行目からも試験を記載しております。さまざまな剤形におけるバイオアベイラビリティについて検討しております。血漿中濃度につきましては、モーメント解析法で薬物動態パラメーターを検討しております。従来の剤形の筋肉内投与の場合は、バイオアベイラビリティは約83%、長時間作用型の製剤の場合におきましては、バイオアベイラビリティは111%算出されたとなっております。

20行目になります。経口投与のバイオアベイラビリティは給餌動物で31%、絶食動物で28%であったとなっております。

25ページの11行目から「(14) 薬物動態試験 (羊、静脈内及び筋肉内投与)」を記載して

おります。結果は表22に記載しております。アモキシシリンの体内動態は二次指数関数的な推移であった旨、また、急速な分布相の定数及び緩やかな分布相の定数から、静脈内投与後には速やかに分布し、排泄されることが示唆されたとなっております。

26行目になりますが、アモキシシリン三水和物の懸濁液のバイオアベイラビリティは73%、アモキシシリンナトリウムのバイオアベイラビリティは69%となっております。

26ページの5行目から「(15) 薬物動態試験 (山羊、静脈内投与)」を記載しております。こちらはコンパートメント及びモーメント解析によりデータを解析しております。結果は表23に示しております。

21行目から「(16) 薬物動態試験 (羊及び山羊、静脈内及び筋肉内投与)」ということで記載しております。

22行目から「①静脈内投与」について記載しておりますが、結果は次のページの表24、25に記載しております。

27ページの8行目から「②筋肉内投与」ということで、羊及び山羊に単回筋肉内投与したときの結果を表26にまとめております。静脈内投与後の血漿中濃度時間曲線は2-コンパートメントモデルと合致していた旨、筋肉内投与の血漿中濃度のプロファイルにつきましては、1-コンパートメントモデルに、より合致していたということになっております。

28ページの2行目から「(17) 薬物動態試験 (鶏、経口投与)」を記載しております。単回経口投与したときの薬物動態パラメーターは表27に記載しております。

11行目から別の単回経口投与試験を記載しております。結果につきましては17行目からになりまして、 $C_{max}$ が投与30分後にみられたこと、投与12時間後には血清中から消失した旨を記載しております。

20行目からは飲水投与したときの試験を記載しております、薬物動態パラメーターは次のページの表28に記載しております。

こちらは28ページの26行目、細川先生からコメントをいただきまして、表28の結果につきまして、「用量依存性は認められておりません。 $C_{max}$ 、AUCともに $50/15=3.33$ 倍よりも高くなっており、これは、代謝または排泄過程において飽和を示すものです。また、吸収速度定数が著しく大きくなっています。また、消失速度定数が反対に小さくなっていることから飽和が示唆されます」とのコメントをいただいております。

29ページの4行目から「②排泄及び代謝」ということで記載しております、アモキシシリン製剤は単回強制経口投与し、投与12時間後までの尿及び糞中排泄について測定しております。結果を表29に示しております。こちらは投与量の多くが尿中に排泄され、糞中にはわずかし排泄されなかったとなっております。また、アモキシシリンの代謝物であるペニシロン酸は3例中1例で8.4%が尿中にみられたが、ほかの2例は0.3%であったと記載しております。

こちらの本試験につきまして、30ページの2行目からボックスの中で【事務局より】と記載しております、ここで測定しております代謝物のペニシロン酸につきまして、後述の

(20) 代謝試験に記載しているアモキシシロ酸と同一物質と考えてよいか、御検討をお願いしますということで記載させていただきました。

荒川先生からコメントをいただいております。アモキシシロ酸はペニシロン酸の一種と理解していますが、厳密には異なる物質ではないかと考えます。ただし、今回はアモキシシリンの代謝物を測定していますので、ここで言うペニシロン酸はアモキシシロ酸を意味していると思いますというコメントをいただいております。また、アモキシシロ酸等が分中に何度も出てきますので、図を指し込まれたら理解しやすいような気がしましたとのコメントをいただいております。

細川先生からコメントをいただいております。「AMPA等の構造式が見つけれませんでした。どこかにまとめているのでしょうか？」というコメントをいただいております。

アモキシシロ酸とアモキシシリンピペラジン-2,5-ジオンの構造式につきましては、荒川先生から御提供いただいた文献がございまして、そちらを参考に95ページの別紙1に構造式を記載させていただきました。

4行目から「③分布」ということで記載しております。鶏に単回経口投与しまして、その結果を表30に記載しております。組織中濃度は投与後、約30分後に最高値に達すると考えられ、以後、減少して投与24時間後には定量限界未満、またはその付近の値となったとなっております。

31ページの8行目から、もう一つの単回強制経口投与試験を記載しております。その結果を表31に記載しております。やはり胆汁が最高濃度となっております。投与6時間後には胆汁、腎臓、卵巣等の順番に残留濃度が高い順となっております。

32ページの3行目から「(18) 薬物動態試験 (鶏、静脈内及び経口投与)」を記載しております。その薬物動態パラメーターを表32に記載しております。経口投与では $C_{max}$  (160  $\mu\text{g/mL}$ ) が投与1時間後にみられております。その後、血漿中アモキシシリン濃度は緩やかに低下しまして、投与24時間後まで15  $\mu\text{g/mL}$ 超の濃度が持続したとなっております。

16行目から「(19) 薬物動態試験 (ヒト)」を記載しております。

17行目から「①吸収」ということで記載しております。こちらはヒトにおける経口投与後のアモキシシリンの薬物動態は実験動物と同様に速やかに吸収、分布及び排泄し、蓄積しないことが特徴的であるという旨を記載しております。500 mgをヒトに単回経口投与しましたところ、1~2時間後に $C_{max}$ が、5~10  $\mu\text{g/mL}$ の範囲でみられております。経口投与後のバイオアベイラビリティは80%以上であり、胃内の食物に影響されなかった旨も記載しております。ヒトにおけるアモキシシリンの吸収は実験動物と同様、恐らく担体輸送による飽和過程を有する。全身クリアランスは0.2~0.34 L/kg体重/hrの範囲であったとなっております。

33ページの表33につきまして、三水和物を3つ記載しているのですが、そのうちの真ん中の三水和物の半減期の部分につきましては、原著論文を確認したところ、半減期の記載はございませんでしたので、こちらは8.9、8.8を削除させていただきます。

3行目から「②排泄」について記載しております。ヒトにアモキシシリンを経口投与しまして、尿中排泄率を測定しております。その結果、5行目になりますが、総投与量の43.4～60%超の範囲であった旨を記載しております。ある試験におきましては、ラット、イヌ及びヒトにおきまして、尿中に排泄される総薬物量の約20%を代謝物が占めることが示唆されたとなっております。アモキシシリンの腎排泄は糸球体濾過及び尿細管における能動分布の両方によるものであると考えられたとしております。

34ページから「(20) 代謝試験」を記載しております。アモキシシリンの2種の主要代謝物としましては、アモキシシロ酸及びアモキシシリンピペラジン・2,5-ジオンである旨を記載しております。これらの代謝物につきましては抗菌活性を失っておりますが、アモキシシロ酸はアレルゲンの可能性を有していると考えられる旨を記載しております。

8行目から「①ラット」について記載しております。単回経口投与した場合、60～70%が未変化体のまま尿中に投与後24時間以内に排泄される旨を記載しております。

14行目から「②豚」について記載しております。アモキシシリンは静脈内、経口及び皮下投与後に速やかにAMA及びDKPに代謝された旨を記載しております。豚においては、アモキシシリンは肝初回通過効果を欠くことが示され、全身循環に入る前の腸管及び肝臓における分解及び血液中の酵素によるアモキシシリンの加水分解は、生体内変化や経口投与時の低いバイオアベイラビリティに影響を及ぼすものではないと考えられる旨を記載しております。

22行目からも豚について記載しております。アモキシシリンを経口または静脈内投与しまして、門脈及び頸静脈投与の代謝物AMA及びDKPの動態について比較しております。結果につきましては、次のページの表35になります。こちらは門脈と頸静脈血の血漿におきまして、濃度－時間プロファイルから得られたアモキシシリン及び2種類の代謝物の経口または静脈内投与後の薬物動態パラメーターに有意な差は見られなかったとなっております。経口投与時におきましては、アモキシシリンの半減期は0.75時間、AMAの半減期は2.7時間であったことから、代謝物のクリアランスはより緩徐であることが示されたとなっております。AMAは糸球体濾過のみで排泄されると考えられた旨を記載しております。

35ページの6行目から、アモキシシリンの飲水投与について記載しております。

9行目、投与36時間後には、ほとんどの組織でアモキシシリンは検出されておられません。しかし、AMAは腎臓及び肝臓中に50 µg/gより高い濃度で長期間存在したとなっております。

16行目からも豚の試験を記載しております。尿中のアモキシシリン及び代謝物であるペニシロン酸の濃度を測定したとなっております。結果は表36に記載しております。投与2時間後の尿ではアモキシシリンが最高濃度を示しておりますが、ペニシロン酸はアモキシシリンの数%しか検出されなかったとなっております。

36ページの2行目から「③ *in vitro*試験」ということで、アモキシシリンを塩酸溶液中で1時間振とう培養しております。その結果、アモキシシロ酸、4-ヒドロキシフェニルグリチル

アモキシシリン及びDKPが分解産物として特定されたとなっております。ただ、これらの代謝物が全て *in vivo* で形成されるかどうかは知られていないとなっております。

10行目から「④ヒト」について記載しております。500 mg/kg体重を経口投与しまして、24時間の尿を調べております。未変化体であるアモキシシリンが72.2%、β-ラクタム環が開裂した代謝物であるペニシロン酸が20.7%回収されたとなっております。

残留試験の前までは以上になります。よろしくお願いします。

○津田座長 どうもありがとうございます。大変なボリュームがありますが、宮島先生、細川先生、荒川先生、石原先生から様々な御意見をいただいて、それに対して事務局で修正していますが、先生方に見ていただきまして、事務局で先生方のコメント等を踏まえて適切に訂正されているか。そうでなかった場合には、35ページまででコメントをしていた先生方に御意見をいただきたいと思いますが、

細川先生、どうぞ。

○細川専門委員 評価書の評価なので、厳しいのですが、10ページで、バイオアベイラビリティが低い原因が腸管内での代謝だけを書いたのですが、これは腸管内の代謝だけと言い切つてよいのかなというところは疑問が残るところです。

○津田座長 先生、どの文章をどのように変えたらよいでしょうか。

○細川専門委員 腸内における分解というのも変ですが、「代謝と関連性があると」、「代謝も」など何か。これだと分解が代謝ということだと思ってしまうのですが、全身循環が入る前の腸内における分解を代謝と直したほうがよいです。代謝も原因の一つであると考えられるのかしたほうがよいのではないですか。要するに代謝だけではないから。

○津田座長 分解よりは代謝ですね。

○細川専門委員 「代謝が原因の一つであると考えられる」くらいでよいのではないのでしょうか。主要な原因でもよいですし、それ以外の原因があることを。

○津田座長 「代謝も原因の一つと考えられる」。でも、メインですか。

○細川専門委員 多分これは腸内細菌によるβ-ラクタム環の開裂がメインだと思います。

○津田座長 「代謝が主要な原因であると考えられる」のような直し方でよろしいですか。

それ以外に先生方からいただいたコメントで、35ページまで何かございましたら、細川先生、お願いします。

○細川専門委員 19ページ、さきほどのコメントの終末相と消失相のところ、これは消失相、B相というのが出ているので、ここは消失相に統一したほうがよいと思います。

それから、総分布容積が96%、意味が不明です。これは原著を見ると、セーム・フォー・アモキシシリン・オア・アンピシリン（96%）と書いてあります。だから、アモキシシリンとアンピシリンが多分同じくらいであったと。どちらがどちらの96%かはわかりませんが、オアとなっているので、そういう意味かなと。さきほど原著を読んだところ、そんな感じかなと思うのですが、いかがでしょうか。

総分布容積が96%であったというのは明らかに間違いです。アモキシシリンとアンピシ

リンを比べたときに多分同様であったということを示したいのだと思います。したがって、パーセントを書かなくて、総分布容積はアンピシリンとほぼ同等であったなど、そういう形が原著からすると近いのかなと思いますが、いかがでしょうか。

○津田座長 細川先生のコメントは文言としておかしいところを直していただいて、19ページですが、細川先生、これは(9)だけですか。

○細川専門委員 そうですね。ここだけです。

○津田座長 とすると、ここにアモキシシリンしか書いていないですよ。このもとのFNPには書いてあるのですか。

○細川専門委員 書いてあります。

○津田座長 事務局、ここをアンピシリンに対する分布容積の比率は0.96なり96%であったなど、細川先生に御指摘いただいたようにして、何かあったら細川先生と御相談していただいてよいですか。

○水野評価専門官 修正しまして、先生に御確認いただければと思います。

○津田座長 先生、ほかにございますか。

○細川専門委員 25ページ、指摘しなかったのですが、急速な分布相(α相)、その次がまた緩やかな分布相(β相)で、これは分布相ではなくて消失相の間違いです。これは何の定数ですか。分布相の定数が14.36時間及び緩やかな消失相の定数、これは半減期のことですか。違うのかな。

○津田座長 消失速度定数ですね。

○細川専門委員 消失速度定数を入れてください。

○津田座長 それ以外にございますか。

○細川専門委員 30ページの荒川先生の御指摘のAMPAの話ですが、これはあちこちに混じっていますので、申請者に問い合わせたほうが早いのではないですか。どういう意図でどうやって、ペニシロン酸がどこから来ているのか、その構造がどうかはわからないので、多分同じだと思うのですが、想像で言って間違えたら困るので、申請者に確認するが一番早くて、ここで議論をしても何か意味がないと思いますので、後から様々な文章を合わせると間違いなく同じだと思いますが、β-ラクタム環を開裂したらペニシロン酸になると書いてあるので、そうすると同じだとは思いますが、確認したほうがよいと思います。

○津田座長 申請者に確認することは可能ですか。

○水野評価専門官 こちらは厚生労働省から提出していただいている資料となりますので、厚生労働省を通じて、その資料を提出している企業に問い合わせるということになります。

○津田座長 確認してください。それから、ここに図を挿入したら理解しやすいと思います。普通は代謝の図がありますが入れられますか。

○水野評価専門官 ペニシロン酸のものですか。

○津田座長 全体のものです。アモキシシリンの代謝のマップが入れられるかということですがもし種によって違うのであれば、種の違いも入れていただけませんか。ヒト

用医薬品なので、細川先生、ありますよね。

ほかの先生方もそれでよろしいですか。

次に、34ページにAMAはアレルギーの可能性を有しているというのがありましたが、これは重要なのですが、これがヒトの代謝物であるとするれば、余り考えなくてよいのですが、豚とか牛だけにあると、評価が大変になります。細川先生、AMAはヒトでもできますか。

○細川専門委員 もちろんできます。

○津田座長 では、大丈夫ですね。それは気にしないでよいのですが、できれば、その種の違いも含めたマップを入れて整理していただく。そういうことでよろしいですか。

○水野評価専門官 わかりました。

○津田座長 34ページ、35ページで、ほかの先生方、いろいろ御指摘いただいています、直っていますでしょうか。よろしいですか。

○石原専門委員 私が指摘したところは直していただいているのですが、用語の統一で何点かございます。11ページの9行目で*Bacillus subtilis*を全て略で書いていただいていると思うのですが、ここは略が忘れられているのと、17行目にATCC-6633と株名があるのですが、この間にここだけハイフンが入ってしまっているが違ってしています。

28ページの鶏のところなのですが、肉用鶏は肉用種と変更していらっしゃると思うのですが、21行目に卵用鶏、その下の22行目に肉用鶏という用語が出てきますので、種に合わせていただいたらよいかと思いました。

以上です。

○津田座長 どうもありがとうございます。用語の統一をよろしくお願いします。

それ以外に、まずそこまでコメントをいただいた先生、それ以外の先生でお気づきの点がありましたら、よろしくお願いします。

○細川専門委員 17ページの上から2行目で今、気がついたのですが、 $C_{max}$ が1.84  $\mu\text{g}$  (力価) /gと書いてありますが、これはmLの間違いですか。 $C_{max}$ が $\mu\text{g/g}$ になっています。今見て気がついたのですが、どこから来ているのでしょうか。

○津田座長 gは変ですので、事務局確認してください。

○水野評価専門官 先生方にお配りしている水色のファイルの資料になりますが、タブが幾つかありまして、注射剤アモスタックLAの概要というタブの35ページをご覧ください。こちらは①吸収試験ということで、牛ということで、投与後0.5日間目で1.84  $\mu\text{g/g}$ という記載になってございます。

○津田座長 細川先生、いかがですか。

○細川専門委員 これは間違いではないですか。多分これはミスタイプではないかと思えます。あり得ない数字だと思います。

○津田座長 もしかしたら血液の重さをはかってgとしたのかもしれないのですが、mLと書いて間違いはないですよ。そういうことでお願いします。

○水野評価専門官 わかりました。

○津田座長 ほかにありますでしょうか。では、36ページまではよいですね。細川先生、教えてください。例えば14ページ、子牛の表8なのですが、例えば $T_{1/2}$ が2.532など、有効数字はこういうものですか。

○細川専門委員 普通は小数点以下1桁くらいまでが有効数字です。

○津田座長 そうですね。ほかにも27ページのAUC、 $1603.47 \pm 233.08$ は細川先生、これは有効数字ではないですね。

○細川専門委員 違いますね。

○津田座長 わかりやすいように有効数字をそろえていただけますか。

○水野評価専門官 大体小数点以下2桁くらいでよろしいでしょうか。

○細川専門委員 有効数字ですから、小数点以下というよりは有効数字で、はかった測定の精度によって有効数字は決まってしまうので、どういう精度ではかったかがわからないのですが、有効数字は一般的には3桁か4桁が限界だと思います。これで論文に書くと、おまへの器械はすごいなと嫌みのコメントが来ます。

○津田座長 申請者に有効数字は幾らなのかと聞いて直していただいたらよいかと思えます。お願いします。

○水野評価専門官 承知しました。

○津田座長 では、次の説明をお願いします。

○水野評価専門官 36ページの16行目から「2. 残留試験」になります。

「(1) 残留試験 (牛・反芻開始前)」になります。5日間の投与試験を18行目から記載しておりますが、その結果を表37に記載しております。腎臓にアモキシシリンが残っているという結果になっております。

29行目からも一つ、5日間の経口投与試験をしております。結果を次のページの表38に記載しておりますが、こちらでも同様に腎臓に最も残留している結果になっております。

37ページの6行目から「②7日間投与試験」を記載しております。こちらは7日間の筋肉内投与試験になっております。結果は表39に記載しております。

17行目、山中先生からコメントをいただいております。36ページと書いてあるのは37ページになりまして、44ページは45ページになります。「37ページ及び45ページにある子牛の試験の投与の部分で、『右足』、『左足』とあるのは、『右後肢』、『左後肢』とした方がよいと思います」というコメントをいただいておりますので、修文をさせていただきます。

18行目から【事務局より】ということで記載しております。こちらの表39につきまして、概数で示された数値や試料の得られていない部分が相当数あります。本試験を記載したほうがよいか御検討をお願いしますということで記載しておりました。

山中先生からコメントをいただいております。pre-ruminating calvesとあり、体重等から出生直後の哺乳子牛と考えられ、その後のいくつかの試験よりも特に若齢であり、反芻胃内での代謝及び吸収動態に違いがあるかどうかの参考になることから、データの欠失

があるとしても記載しておいたほうがよいと思います。42ページとございますが、44ページになります。「これに対し、44ページの子牛の7日間試験はruminating calvesとあり、一般的な飼料を給与されている状態で、体重も100 kgを超えて、いわゆる育成牛です」とのコメントをいただいております。

宮島先生からもコメントをいただいております、「概数で示された数値や試料の得られていない部分が相当数あるので、評価書への記載は止めて良いと思います」というコメントをいただいております。

細川先生からもコメントをいただいております、「記載しない方がよいと思います」とのコメントをいただいておりますので、本試験の結果の記載について御検討をいただければと思います。

38ページの5行目から、7日間強制経口投与した試験を記載しております、結果は次のページの表40に記載しております。最終投与7日には全試料が検出限界未満となっております。

8行目からも7日間経口投与試験を記載しております。結果を表41に記載してございます。肝臓、脂肪、胆汁及び血清を最終投与3日後以降、腎臓は最終投与7日後以降で検出限界未満となっております。

40ページの4行目からもアモキシシリン製剤を7日間経口投与した試験を記載しております、結果は表42に記載しております。最終投与3日後以降は両投与群の腎臓の各1例を除き、全試料は検出限界未満となっております。

41ページの3行目からは「(2) 残留試験 (牛・反芻開始後)」を記載しております。アモキシシリン製剤を48時間間隔で2回筋肉内投与をして残留試験を行っております、結果は表43になります。最終投与28日後以降、全組織が定量限界未満となっております。

42ページの4行目から、つい先ほど申し上げました試験と同様の試験が実施されております、結果は表44に記載しております。こちらは投与群として15または30 mg/kg体重ですが、両投与群におきまして、ともに投与15日後には全例が検出限界未満となっております。

43ページの4行目から「②5日間投与試験」を記載しております。結果は表45になります。肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪におけるアモキシシリンの残留は最終投与2日後までに低下し、最終投与6日後には検出限界未満となっております。

もう一試験、5日間筋肉内投与試験を44ページの3行目から記載しております。結果は表46に記載しておりますが、最終投与18日後には全例定量限界未満となっております。

12行目から「③7日間投与試験」を記載しております。結果は次のページの表47に記載しております。最終投与11日後以降、0.01 µg/g未満という結果になってございます。

45ページの4行目からアモキシシリン三水和物の懸濁液を7日間筋肉内投与した試験を実施しております、結果は表48になります。

46ページの1行目から乳汁の残留試験を記載しております、「①経口投与試験」になり

ます。こちらは血清及び乳汁中濃度を測定しておりまして、それぞれその結果を表49及び50に記載してございます。乳汁中濃度につきましては、投与7時間後に2例から低濃度のアモキシシリンが検出されたのみで、その他は全例が検出限界未満であったとなっております。

20行目から「②筋肉内投与試験」による乳汁中濃度を調べた試験を記載しておりまして、投与96時間後以降の乳汁中残留濃度は、10 ng/mLを超えることはなかったとなっております。

28行目からも単回筋肉内投与試験を記載しております。結果は次のページの表51になります。こちらは投与直後からも乳汁中濃度は非常に低いことが示唆されたということに記載しております。

9行目から、5日間筋肉内投与した場合の乳汁中濃度の結果を表52に示しております。こちらでも最終投与後24時間でも、かなり低い濃度になってございます。

17行目から、アモキシシリンを5日間筋肉内投与した試験を記載しております。結果は表53になります。結果としまして、5回投与しているのですが、各投与24時間後には4 ng/g未満に低下して、反復投与による蓄積性はみられなかったとなっております。

48ページの13行目から、アモキシシリン三水和物を5日間筋肉内投与した試験を記載しております。結果は次のページの表54になります。

49ページの5行目からも5日間筋肉内投与した試験を記載しておりまして、結果は表55になります。

15行目からは「③皮下投与試験」による乳汁中濃度を測定しております。結果は表56に示しております。

50ページの3行目からも5日間皮下投与試験を記載しております。結果は表57に示しております。

11行目から「④乳房内投与試験」ということで記載しておりまして、アモキシシリンを乳房内投与して、投与3、4、5及び6日後に乳汁中濃度を測定しております。投与3日後の乳汁中アモキシシリン濃度は2.7 ng/mLとなっております。投与6日後の乳汁中残留濃度は1.2 ng/mLとなっております。

18行目から、もう一つ、乳房内投与試験を記載しております。結果は次のページの表58になります。72時間後には検出限界未満ということになってございます。こちらの本試験につきまして、50ページの24行目から【事務局より】ということに記載させていただいております。参照資料中に「plastet form」と記載されている部分を「製剤」と訳しています。こちらの訳について御確認いただければと思います。

51ページの4行目から「(4) 残留試験 (豚)」を記載しております。

「①経口投与試験」として記載しておりまして、5日間経口投与した場合の結果を表59に示しております。投与3日後から0.01~0.03 µg/gのレベルでなっております。こちらの試験につきまして、52ページの2行目【事務局より】ということ、表の残留濃度の単位が不

明になっておりまして、ほかの試験結果から推察して $\mu\text{g/g}$ と記載しておりますので、御検討をお願いするとさせていただきます。

52ページの4行目から、もう一つの5日間経口投与試験を記載しておりまして、結果は表60に記載しております。投与11日後には $0.01 \mu\text{g/g}$ 未満 $\sim 0.04 \mu\text{g/g}$ のレベルということになっております。

12行目から先ほどと同様に、表の濃度の単位について事務局から記載させていただいております。

14行目から、7日間強制経口投与した場合の残留試験を記載しておりまして、結果は次のページの表61になります。こちらは最終投与72時間後には全組織において定量限界未満となったとなっております。

53ページの10行目から、こちらアモキシシリン製剤を7日間混餌投与した試験を記載しております。結果は54ページの表62になります。最終投与4日後には全例が検出限界未満となったとなっております。

54ページの6行目から、こちら豚に7日間混餌投与して残留試験を実施しておりまして、結果は表63に示しております。最終投与2日後には全例で検出限界未満となったとなっております。

55ページの3行目から「②筋肉内投与試験」について記載しております。48時間間隔でアモキシシリン製剤を2回筋肉内投与しております。結果は表64に記載しておりまして、最終投与14日後には全例で検出限界未満となったとなっております。

56ページの3行目から、もう一つ同様の試験を記載しております。結果は表65に記載しております。最終投与14日後では、投与部位筋肉及び投与部位周辺筋肉以外は検出限界未満となっております。

57ページの3行目から、5日間筋肉内投与した試験を記載しております。結果は表66にまとめております。こちらは最終投与35日後以降は全例が定量限界未満となったとなっております。

58ページの3行目から、もう一つ、アモキシシリンの2日間筋肉内投与した試験を記載しておりまして、結果は表67に記載しております。

11行目からは「③静脈内及び経口投与試験」ということでまとめております。結果を次のページの表68に記載しております。投与後72時間で全組織が検出限界未満となったとなっております。この試験では主要代謝物AMAとDKPも測定しております。AMAは腎臓及び肝臓中に長期間にわたり検出されたとなっております。

59ページの10行目から【事務局より】ということで記載させていただいております。こちらは参照資料中を見たところ、括弧内の数値が何を示しているかが不明ですので、標準偏差と記載してもよいでしょうかということで記載させていただいております。

宮島先生からコメントをいただきまして、タイトルにStandard Deviationsと記載していますというコメントをいただきまして、申し訳ありませんでした。表68に標準偏

差の旨を追記させていただきたいと思います。

12行目から「(5) 残留試験 (羊)」ということで記載しております。結果は次のページの表69に記載しております。

こちらにつきまして、60ページの12行目、宮島先生からコメントをいただいております。「参照資料には64日後までの結果がありますので、表69に35日～64日のデータも載せてはいかがでしょうか」というコメントをいただいておりますので、追記をさせていただきました。

61ページの3行目から、アモキシシリンの5日間筋肉内投与した試験を記載しております。結果は表70に示しております。最終投与7日後には定量限界未満となっておりますが、10日で一部、定量限界を超える数値が見られております。

61ページの11行目から「(6) 残留試験 (羊、乳汁)」を記載しております。

5日間筋肉内投与した、その乳汁中濃度を表71に示しております。乳汁中の濃度は最終投与60時間後には4 ng/g未満となったとなっております、反復投与による乳汁中濃度の蓄積結果は見られなかったとなっております。

62ページの1行目から「②乳房内投与試験」を記載しております。結果を表72に示しておりますが、最終投与192時間後まで4 ng/g超の濃度が検出されたとなっております。

15行目からは「(7) 残留試験 (山羊、乳汁)」を記載しております。アモキシシリンを24時間以内に3回乳房内投与して行っております。最終投与64時間後までに0.06 µg/mLとなったとなっております。

21行目から「(8) 残留試験 (鶏)」を記載しております。

アモキシシリン製剤5日間強制経口投与したときの結果を次のページの表73に示しております。最終投与36時間後には全組織が検出限界未満となったとなっております。

63ページの5行目から、飲水投与の試験になりますが、5日間飲水投与した試験の結果を表74に示しております。最終投与36時間後に前例が定量限界未満となったとなっております。

64ページの3行目から、5日間強制経口投与試験になります。結果を表75に示しております。結果としまして、最終投与96時間後に全例が検出限界未満となったとなっております。

65ページの6行目から「②7日間経口投与試験」ということで記載しております。結果は表76になります。最終投与1日後には、500 mg/kg体重/日投与群の肝臓の1例を除いて全例が検出限界未満となったとなっております。

66ページの3行目から「(9) 残留試験 (鶏、卵)」となっております。投与開始2日の1例及び投与開始5日の1例で0.002 µg/gのアモキシシリンが検出されておりますが、ほかの卵に検出可能な残留は見られなかったとなっております。

11行目から「(10) 残留試験 (なまず)」を記載しております。結果を表77に示しております。投与72時間後には1.2 ng/g未満となったとなっております。

残留試験は以上になります。

○津田座長 ありがとうございます。

まず、36ページから始まります試験の関係と、37ページの「②7日間投与試験」で事務局からの質問に対して、山中先生が丁寧にコメントをくださっています。御説明ください。

○山中専門委員 これの前の薬物代謝にも反芻開始前とそうでないのとで、こちらは開始前がたくさんあるのですが、ありまして、牛の場合はどうしても反芻をするかしないかによってものすごく代謝が変わってきます。ただし、これは筋肉注射なので、実際にこのアモキシシリンが体の中でどう変わって吸収されるかということには、実はここでは関係がないのですが、そういうわけで肝臓の代謝自体も大変変わっているということがあって、参考としてでもよいので残しておいたほうがよいのではないかと思います。

○津田座長 ありがとうございます。

そういう質問を受けて、細川先生。

○細川専門委員 残しておいたほうがよいと思います。私はこの事務局のデータの不足があるということで、不足があるなら載せなくてもよいのではないかという単純な考え方で、今の説明を聞きましたら、載せておいたほうが後々にいろいろな毒性試験を考える上でも重要だと思しますので、参考資料という形か、何かコメントをつけて記載したらどうですか。

○津田座長 これは概数ではあるが、入れておいて。

あと、事務局は山中先生と御相談をして、修文するということがいかがですか。ほかの先生方、よろしいですか。では、そのようなことでよろしくお願いいたします。

それ以外に荒川先生にいろいろな言葉もいただきまして、宮島先生あるいは山中先生からもありますが、50ページの用語の件について、私も発音もわからないのですが、「plastet」という、これは先生、何ですか。

○細川専門委員 獣医の方のほうがよく知っていると思います。

○津田座長 医学用語にも一切ないですね。ほかの先生で、どなたかわかりますか。

○今井専門委員 わからないので、とってしまっても差し支えないかなと思います。各分房、4分房に大体60でトータル250ということなのだと思います。これは多分ディッピングで投与しているのですね。

○唐木専門参考人 多分これは「plaster」の間違いではないですか。最後の「r」が「t」に変わっているのだったら。タイプミスではないかと思います。

○津田座長 山中先生、乳房に張りつけますか。入れるでしょう。

○山中専門委員 私もplasterというのを考えたのですが、そういう形での投与が余り聞かない。

○唐木専門参考人 この形でいうと、それしか考えられないですね。

○山中専門委員 実際の臨床で使わなくても、確かにplasterで、ということはありませんので、でも、わからないです。

○津田座長 では、乳房内試験はほかもありますから、これは削除する。

○山中専門委員 やはり乳房内投与なので、plasterということはありません。

○津田座長 わかりました。ADIの設定に直接関係ないということで、この④を削除してよろしいでしょうか。では、そのようにさせていただきたいと思います。 もう一つ、今度は51ページと52ページですが、単位がなかったのですが、事務局としてはほかの結果から推測したと。これはどう扱いましょうか。これも必要ですか。ほかに7日の強制経口がありますし、なくてもADIの設定はできると思うのですが、調べてもなかったのですね。

○水野評価専門官 こちらは参照資料としまして、このJECFAの評価書、FMPという略称をつけさせていただいておりますが、こちらの資料になります。その原著は海外のメーカーの資料となっております、追うことができなかつた状況でございます。ですので、推測で $\mu\text{g/g}$ と記載させていただいたところでございます。

○津田座長 これも、もしほかの先生方がよければ、削除ということでどうですか。山中先生。

○山中専門委員 今のは削除でよいと思うのですが、また戻って申し訳ないのですが、「plastet form」というのは何かわからないのですが、これは乳房内投与なので実際に乳房炎治療のためにこういう形で投与する可能性がかなりあるわけなので、そうするとこれを切ってしまうと、ほかのものは見てみたら、筋肉内なり皮下なりというような投与方法ですので、やはり乳房内に投与して乳汁中濃度がどうなるというのは残っていたほうがよいだろうと思います。実際にここで72時間でなくなるということが示されるので。

○津田座長 わかりました。ありがとうございます。今井先生もほとんど同じ意見だと思うのですが、乳房内投与として、この製剤のわからないところを削除して、参考として書いておくということでよろしいですか。

では、事務局はそうにして、削除ではなく、④は（参考）にして残す。

ほかにどなたか、今までのほかのところはコメントをいただいたことに対して、事務局がきちんと直して下さっているように見えたのですが、追加することなど、あるいは足りないところはコメントをいただいた先生、あるいはそれ以外の先生で今お気づきいただいたところ等がありましたら、よろしくお願ひします。よろしいですか。

では、次に進んでください。

○水野評価専門官 67ページをお開きください。3行目から「3. 遺伝毒性試験」についてまとめてございます。

「(1) アモキシシリンの遺伝毒性」になります。

9行目、山田先生からコメントをいただいております、タイトルにつきまして、最初は「アモキシシリン単独の遺伝毒性」と記載してございました。こちらは「読む人は単独と書いていなくても、単独と考えるのが普通です」ということで削除の修文をいただいております。

結果としまして、表78に遺伝毒性試験はまとめてございます。こちら山田先生、下位先生から修文をいただいております。復帰突然変異試験、コメントアッセイ、DNA修復試

験等、姉妹染色分体交換試験、染色体異常試験、小核試験と記載してございますが、コメントアッセイで陽性というような結果が記載されてございますが、その他は陰性ということになっております。

68ページの5行目から、山田先生、下位先生のコメントを記載させていただいております。まず、復帰突然変異試験に関してですが、山田先生から、こちらの試験につきましては洗浄法という記載がございますが、「この試験は抗菌剤なので、死なないように除いてからプレートに播いたものと思われます。その分、弱い条件になるので、記載しておく必要があります。通常の方法とは違うので、洗浄法に脚注を付すのがよいと思います」というコメントをいただいております。

下位先生からも「参考文献を見たところ、洗浄法としか記載がなく、実験方法の詳しい記載はありませんでした。山田先生のコメントにありまように、菌を洗浄して抗菌剤を除去してからプレートにまいたと思われます。たぶんとしか言えませんが、『通常の試験方法と異なり、プレインキュベーション後に被験物質を除去してからプレートに重層する方法』としてよいのではないかと思います」というコメントをいただいております。

表78の脚注に山田先生、下位先生のコメントをいただきましたので、a)として、その旨を記載しております。

②としまして、*Helicobacter pylori*非感染ヒト胃粘膜細胞を用いたコメントアッセイについてコメントをいただいております。山田先生からは、こちらは*Helicobacter pylori*感染ヒト胃粘膜細胞を用いたコメントアッセイと同時に実施した試験のはずなので、まず別々に非感染、感染した人と非感染した人の試験を別枠で書いていたのですが、こちらは一つの枠に*HelicoBacter pylori*感染もしくは非感染ヒト胃粘膜細胞と書いてくださいというコメントをいただいております。

下位先生からコメントをいただいております。「両方行っていますので『及び』の方がよいのではないかと思います」というコメントをいただきました。事務局として考えまして、原著を見まして、*Helicobacter pylori*に感染している人、または非感染の人の胃粘膜細胞から細胞を採取して試験を実施してございましたので、こちらは表に書く際には、「もしくは」のほうが適切ではないかと思ひまして、「もしくは」という修文をさせていただいております。

③としまして、プラスミドDNAを用いたコメントアッセイについてコメントをいただいております。

山田先生から、DNAが切れたかどうかを電気泳動で調べるという点では同じですが、DNAを直接処理するのはコメントアッセイではないと考えます。コメントアッセイが複数あることと、この試験の記載の有無が判定に影響しないことから、記載しなくてよいように思います」というコメントをいただいております。

下位先生からもコメントをいただいております。「山田先生が書かれたように表78のコメントアッセイのところに記載すべきではありません。本アッセイは、アモキシシリン

が直接DNAを切断しないという証拠となりますので、表に入れるならばコメントアッセイとは別に記載するか、文中に記載してもよいかと思います」というコメントをいただいております。

こちらのアッセイにつきまして、表中または文中に記載するか、または削除するかを御検討お願いできればと思います。

69ページの2行目から「(2) アモキシシリンとクラブラン酸カリウムの配合剤の遺伝毒性」について記載しております。こちらは*in vivo*の試験としまして、小核試験及び優性致死試験が実施されております。いずれの試験につきましても、陰性という結果になってございます。

70ページから、山田先生、下位先生のコメントを記載させていただいております。

山田先生のコメントですが、1つ目としまして、配合されている剤はカリウム塩だと思っておりますので、その旨を記載してくださいということでコメントをいただいております。

2つ目としまして、クラブラン酸カリウムの説明が必要だと思いますというコメントをいただいております。クラブラン酸カリウムに注をつけて、8ページでクラブラン酸カリウムはどういうものかを記載しておりますが、注をつけてp8参照というような導きがあってもよいと思います、というコメントをいただいております。獣医療では併用しないということなので、配合剤の遺伝毒性を調べる必要はないのでは、という気がしました。ただ、アモキシシリンについて*in vivo*のデータがないために、配合剤の試験も評価に使うということでしょうかというコメントをいただいております。

下のほうの【事務局より】ということで記載させていただいております。アモキシシリンの*in vivo*の試験がありませんでしたので、配合剤のデータであっても参考になるかと思ひまして、記載させていただいたところです。

山田先生のコメントの③になりますが、こちらは「FAS66のp13に配合剤について、*in vitro*の試験が3つ実施され、陰性、疑陽性の試験が一つあるという記載がありました。またもなAmes試験がないので、掲載できればと思ひましたが、原著がなければ内容が確認できないので、表に記載しなくてよいです」というコメントをいただいております。

こちらの記載の部分につきましては、70ページの2行目から記載しておりましたFDAでの評価の部分の記載になります。こちらにつきましても【事務局より】の③について、FAS66に記載されている参照文献における遺伝毒性に関する記載は、試験名とその結果しか記載されておらず、評価にも引用していない記載だったことから、記載を削除したいと考えております。

山田先生からいただいたコメントの④としまして、表79の用量が配合剤としての用量しか最初は記載しておりませんでしたので、計算して換算値を書いてくださいというコメントをいただいております。

こちらに関しまして、下位先生からコメントをいただいております、「表79の用量は、アモキシシリンとしての用量ではなく、2:1の配合剤の量でアモキシシリンとしては2/3の

量だと思います。原著の値を記すならば、注としてアモキシシリンは2/3量であることを記しておいてもよいのではないかと思います」というコメントをいただいております。

こちらは表79に括弧しまして、アモキシシリンとしての用量を記載させていただいております。

先ほども申しましたとおり、70ページの2行目からのFDAに関する記載につきましては、削除させていただければと考えております。

71ページの5行目から、アモキシシリンは*in vitro*の細菌を用いた復帰突然変異試験及びDNA修復試験、培養細胞を用いた姉妹染色分体交換試験、染色体異常試験及び小核試験で陰性であった。コメントアッセイではDNA損傷がみられたが、これは4時間以内に修復されており、DNA損傷は活性酸素種の産生による間接的な影響であると考えられたと記載しております。

アモキシシリン単独の*in vivo*試験は実施されていないが、アモキシシリンとクラブラン酸カリウムの配合剤を用いたマウスにおける小核試験及び優性致死試験では共に陰性であった。

以上より、本専門調査会としては、アモキシシリンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えたということに記載させていただいております。こちらは山田先生から修文をいただいております。

遺伝毒性につきましては以上になります。

○津田座長 どうもありがとうございました。

ここで最初に問題となっているのは、直接DNA切断試験の部分をそのように分けて記載するのか、それとも削除するのかということですね。高橋先生、いかがですか。

○高橋専門委員 削除してもよいと思います。

○津田座長 下位先生、いかがですか。コメントアッセイを*in vitro*でやったので、それがDNAへの直接作用なのか。それとも活性酸素その他によるものか。そういうことのための試験ですね。そういう面では下位先生が書かれたように、そのように書いて別にしておいたほうが、良いという気もしました。下位先生、いかがですか。

○下位専門委員 このプラスミドを用いた試験法で直接DNA切断があるかどうかをチェックしていました。あとでコメントアッセイの場合に、DNA切断がみられた場合に二次的に発生した活性酸素種によるのではないかと考察されており、ダイレクトにDNA切断はしないという証拠にはなるかと考えましたので、表に入れるとしたらコメントアッセイとは別に記載しておくか、もしくは入れなくても文章中に何か記載しておくか、どちらかがよいかと思います。

○津田座長 山田先生、いかがですか。

○山田専門委員 急に文章に出てきても何かわからないので、文章に入れるのだったら表に入れなれないかと思えます。DNA直接切断試験ということになりますでしょうか。何かコメントアッセイの下にでも項目をつくって。

- 津田座長 DNA直接切断試験をコメントアッセイの下に入れたほうがよいですか。
- 山田専門委員 私も要らないかなとは思ったのですが、入れたほうが丁寧だということでしたら、表と文章と両方に入れる必要があると思います。
- 津田座長 どうでしょうか。
- 高橋専門委員 別に入れる分には構わないのですが、余り意味がないかなと私は思っています。入れる分には、入れても別に差しさわりのないと思います。
- 津田座長 代謝は結構な量ですがデータのあるものは入れてありますし、それに比べれば遺伝毒性はすごく少ないですから、削らずにコメントアッセイの下に枠をつくって、DNA直接切断試験として説明文を加えてということによろしいですか。そのようにしてください。お願いします。
- 水野評価専門官 はい。
- 津田座長 それ以外の部分については、山田先生、下位先生、アモキシシリンの量も計算していただいたことも含めて、専門の先生のコメントに対して事務局で大体直していただいていると思うのですが、それ以外に何かありましたら、コメントをいただいた先生、何か御意見はございますか。山田先生。
- 山田専門委員 69ページの箱の中の最後、これは今、言ったものですね。FDAの記載は削除ということなので、これはこれでよいと思います。
- 津田座長 では、これで適切に反映されているということですね。ほかの先生方は何かございますか。ありがとうございます。
- では、次に進んでください。
- 水野評価専門官 それでは、71ページの16行目から「4. 急性毒性試験」になります。こちらはマウス、ラット、ウサギ及びイヌにつきまして、経口、腹腔内及び皮下投与による急性毒性として調べておりまして、結果は表80になります。いずれも高い用量のLD<sub>50</sub>となっております。
- 73ページの2行目から「5. 亜急性毒性試験」として記載しております。
- 「(1) 21時間亜急性毒性試験(ラット)①」を記載させていただいております。こちらは用量としまして、0または500 mg/kg体重/日という用量設定になっておりましたので、1用量ということでしたので参考データにさせていただければと考えております。
- 結果として、7行目からになりますが、死亡例は見られず、摂餌量、体重、体重増加量に顕著な影響はみられなかったとなっております。血液学的検査や尿検査におきましても投与に関連した影響というものはみられておりません。
- 17行目から、吉田先生からコメントをいただいております、10行目に記載しておりました「(雄ではみられなかった)」という記載ですが、「こちらは両方とも雌の変化のようです。括弧内はなくてもわかります」ということで修文をいただいております。
- 20行目から「(2) 21日間亜急性毒性試験(ラット)②」を記載しております。こちらも用量として1用量だけでしたので、参考データにさせていただければと考えております。

結果につきましては、74ページの1行目からになります。体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査に投与の影響はみられておりません。病理組織学的検査としましては、投与群の雌で肝臓のわずかな脂肪化がみられたということになっておりますが、統計学的に有意差はみられておりません。

8行目から「(3) 1か月間亜急性毒性試験 (ラット)」が実施されております。

結果は12行目からになりますが、死亡例はみられておりません。1.9mg/kg体重/日以上投与群におきまして、軟便傾向がみられたのみとなっております。

15行目、飲水量及び尿量が用量相関的に増加しておりますが、被験物質の一時的な大量投与によって口渴状態に起因する二次的変化と考えられたということで、吉田先生から修文をいただいております。

18行目、血液学的または血液生化学的検査や尿検査に投与に起因する変化はみられておりません。

剖検におきましては、投与群において用量相関的に盲腸の膨満が見られたとなっております。病理組織学的検査におきましては、盲腸壁の菲薄化及び粘膜の軽度な萎縮が見られたとなっております。その他、病理組織学的検査としましては、脾臓の細網細胞の増生、肝臓の小葉周辺性の軽度の脂肪沈着等がみられておりますが、これらの変化につきましては、盲腸の変化を除いて対照群にもみられたとなっております。投与に起因する影響ではないと考えられたとなっております。

28行目、本専門調査会は盲腸でみられた変化は抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると毒性学的意義に乏しい変化と判断し、本試験におけるNOAELは最高用量の4.0 mg/kg体重/日と考えたとしております。

33行目から「(4) 6か月間亜急性毒性試験 (ラット)」になります。

37行目から結果になりますが、死亡例はみられておらず、一般状態におきましては、1.9 mg/kg体重/日以上投与群で軟便傾向がみられております。体重及び摂餌量に投与による影響はみられておりません。

飲水量につきましては、投与群の雌雄ともに用量相関的に増加しており、尿量も増加傾向がみられております。

75ページの2行目からになりますが、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査に投与による影響はみられておりません。冒険では投与3カ月後以降、盲腸の膨満が用量相関的にみられております。

6行目からですが、病理組織学的検査では、先ほどと同様に盲腸壁の菲薄化等がみられておりますが、やはり盲腸の変化を除いて対照群にも同様の変化はみられたということになってございます。

10行目からですが、本専門調査会は盲腸でみられた変化は先ほどと同じく抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化と考えて、毒性学的意義に乏しい変化と判断し、

本試験におけるNOAELは最高用量の4.0 mg/kg体重/日と考えたとしております。

15行目から「(5) 26週間亜急性毒性試験 (ラット)」を記載しております。

20行目、中間検査におきましては、投与の影響としまして、2,000 mg/kg体重/日投与群の雌雄で盲腸の中度の腫大がみられたのみであったとなっております。病理組織学的検査、これはグリコーゲンの分布を含むということで吉田先生から修文をいただいておりますが、こちらに投与に関連した影響はみられなかったとなっております。

26行目、最終投与後の臓器の絶対重量に明確な変化はみられておりません。また、肝臓の構造及びグリコーゲンの分布に投与に起因する変化は観察されず、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に投与に関連した変化はみられておりません。

30行目、本試験のNOAELは最高用量である2,000 mg/kg体重/日と考えられたとされております。

32行目から、本専門調査会は先ほどと同じく盲腸の変化につきましては、毒性学的意義に乏しい変化と判断し、本試験におけるNOAELは最高用量の1,000 mg/kg体重/日と考えたとしております。

37行目から「(6) 28日間亜急性毒性試験 (ネコ)」を実施しております。

こちらは76ページの1行目からになりますが、500 mg/日投与群の雄で尿細管の脂質の増加がみられておりますが、雌ではこちらの関連した病変が見られず、この影響は毒性学的意義のないものと考えられたとなっております。その他に投与に関連した変化は見られておりません。本試験におけるNOAELは最高用量である500 mg/匹/日で、こちらは試験開始時の平均体重に基づきまして、149 mg/kg体重/日と考えられたとされております。

6行目、本専門調査会は投与による影響はみられなかったことから、本試験におけるNOAELは最高用量の500 mg/kg体重/日 (149 mg/kg体重/日相当) と考えたと記載しております。申し訳ありません、「.」になっているところは「/」に変更させていただきます。

10行目から「(7) 14日間亜急性毒性試験 (イヌ)」と記載しております。こちらは参考データとさせていただきます。

13行目、試験終了時の冒険は病理組織学的検査では、有意な変化は見られておりません。

18行目から「(8) 6カ月間亜急性毒性試験 (イヌ)」を記載しております。

24行目から結果を記載しておりますが、一般状態では、2,000 mg/kg体重/日投与群で投与直後または投与1～4時間後に嘔吐が数例見られております。また、500 mg/kg体重/日以上投与群で灰色便が用量相関的に見られております。体重も2,000 mg/kg体重/日投与群で増加抑制が見られております。

31行目、試験終了時に2,000 mg/kg体重/日投与群におきまして、肝臓の相対重量は増加しております。病理組織学的検査としては、投与に起因する変化は見られておりません。

33行目、2,000 mg投与群で観察された体重増加抑制は被験物質の抗菌活性により生じた腸内細菌の変動に起因する可能性があると考えられ、本試験におけるNOAELは最高用量の2,000 mg/kg体重/日と設定されたとなっております。

37行目から「本専門調査会は」ということで記載しております。2,000 mg/kg体重/日投与群で見られた体重の増加抑制は、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動による影響と考え、本試験におけるNOAELは最高用量の2,000 mg/kg体重/日と考えたとしております。

こちらは77ページの3行目から吉田先生のコメントを記載させていただいております。最初は「腸内細菌叢における障害」と記載しておりました。こちらは意味がわかりづらいので、「腸内細菌叢の変動」ということで修文をいただいております。

77ページの7行目から「6. 慢性毒性及び発がん性試験」として記載しております。こちらは慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されておられません。公表論文及び公共機関のサイトの検索の結果、アモキシシリンの発がん影響を示す試験及び報告等は見られておられません。

また、ヒトを含めまして、広範な動物種におけるアモキシシリンの長い使用歴から、アモキシシリンの使用と発がん性の関連性については確認されておられません。また、ラットの26週間亜急性毒性試験につきましても、発がん性を示唆する影響、腫瘍または前腫瘍性病変の増加等は見られておられません。これらの所見と遺伝毒性のデータを合わせて考慮しました結果、JECFAはアモキシシリンは食用動物における残留量の暴露レベルでは、ヒトに発がん性を有するとは考えにくいと結論づけたと記載しております。

19行目から「本専門調査会は」ということで記載しております。JECFAの結論及び別のラットを用いた6カ月の亜急性毒性試験においても腫瘍または前腫瘍性病変等は見られなかったこと、及び遺伝毒性試験の結果を考慮した結果、アモキシシリンは発がん性を有すると考えにくいと判断したと記載しております。

こちらは23行目からボックスで【事務局より】というように記載しております。ラットの6か月間の亜急性毒性試験で腫瘍や前腫瘍性病変が見られなかったことを発がん性を判断する根拠の一つと記載しておりますが、こちらは6か月間の観察結果を根拠の一つにしてよいか御検討をお願いしますと記載させていただきました。

今井先生からいただいたコメントを記載しておりますが、「既存のデータに基づいて判断する場合、6か月間のラット試験だけでは十分ではないですが、ヒトでの臨床使用データ等を総合的に評価した記載としては問題ないと思います」というコメントをいただいております。

吉田先生からも、「6か月では判断できないと思います」というコメントをいただいております。

25行目から「7. 生殖発生毒性試験」を記載しております。

○津田座長 ここまでで、急性毒性から慢性及び発がん性までということ、その中でも急性毒性から亜急性毒性試験まで、今井先生、中山先生、吉田先生から修文、コメントも一部いただいておりますが、先生方、修文等は反映されていますでしょうか。吉田先生。

○吉田専門委員 1点追加なのですが、75ページの(6)のネコの試験です。ネコであると

ということと、試験の設計が不十分であることも含めて、参考データにさせていただいたほうがよいと思います。

○津田座長 不十分なのはどこですか。

○吉田専門委員 ネコで何を使うかという話もあると思うのですが、品種等が不明です。それから、雌雄各2匹という匹数が少ないと思います。

○津田座長 わかりました。例数の少ないのは今までも参考にしていましたね。参考ということで、ほかの先生もよろしいですね。

ほかに何か先生方、ここまでのところでございますか。なければ、事務局からの質問の慢性毒性及び発がん性試験で今井先生、吉田先生からコメントをいただいておりますが、今井先生、御説明いただけますか。

○今井専門委員 今、事務局から御説明いただいたとおりで、私はよろしいかと考えております。

○津田座長 吉田先生、判断できないのはそうかもしれないですが、前がん病変など、そういうもの全体を踏まえて、この書き方でいかがでしょうか。

○吉田専門委員 データがないので関連の剤のデータも勘案しながら総合的に評価することですので、結構だと思います。

○津田座長 では、この書き方でよろしいということで、ほかの先生方から何かございますか。なければ、どうもありがとうございました。

生殖発生毒性試験に進んでください。

○水野評価専門官 それでは、77ページの25行目「7. 生殖発生毒性試験」について御説明いたします。

26行目から「(1) 生殖毒性試験 (ラット)」になります。

内容は78ページになります。5行目から、親動物では雄で投与に関連した体重増加抑制が見られておりますが、雌では明確でなかったとなっております。初回交配後の冒険では500mg投与群で黄体数が減少しております。この影響は第2回交配後には見られず、投与群の着床率及び生存児数が対照群と統計学的な差がみられなかったことから、毒性学的な意義はないと考えられたとなっております。児動物に異常は見られておりません。初回交配及び第2回交配後の両方において、親動物及びその児動物に投与群と対照群間で差は認められなかったとなっております。こちらは小林先生、桑形先生から修文をいただいております。

12行目からのボックスに記載させていただいておりますが、78ページの5行目の文章につきまして、小林先生と桑形先生からそれぞれ、雌では影響が見られなかった部分の記載につきまして、小林先生から見られなかった、桑形先生から認められなかったといただいておりますので、御検討いただければと思います。

24行目、本試験におけるNOAELは最高用量の500 mg/kg体重/日と考えられたとされております。

26行目、本専門調査会は体重増加抑制がみられたが、より高用量で長い投与期間である26週間亜急性毒性試験では同様の变化は認められていないこと、生殖能力に影響がなかったことから、親動物、胚・胎児及び児動物に対するNOAEL並びに生殖能力に関するNOAELはいずれも500 mg/kg体重/日と考えたとさせていただいております。

こちらは小林先生、桑形先生から御修文をいただいておりますが、32行目から桑形先生のコメントを記載させていただきました。親動物の雄で認められております体重増加抑制に関しまして、なぜ毒性としなかったかを記載する必要があると考えますというコメントをいただいております、その修正案としまして、先ほど申し上げましたような内容の修文をいただいておりますので、こちらは26行目からのところに反映させていただいておりますので、御確認をいただければと思います。

79ページの3行目から「(2) 生殖毒性試験 (マウス) ①」を記載してございます。こちらは最初は「発生毒性試験」と記載してございましたが、23行目から桑形先生のコメントになります、こちらは参照資料では催奇形性試験と記載がありますが、帝王切開群と出産群がありますので、生殖毒性試験としました。(4) の試験についても同様に生殖毒性試験としましたという修文をいただいております。

10行目、母動物では投与による影響は見られておりません。胎児では1.3mg/kg体重/日投与におきまして、死亡胎児の増加が見られておりますが、用量相関性は見られず、投与に起因するものとは考えられなかったとなっております。生存胎児の発育に投与の影響は見られておりません。1.3 mg/kg体重/日投与群におきまして、頸椎骨の形性不全の増加、尾椎骨数の減少が見られたが、用量依存性はみられず、投与による影響とはみなされなかったとされております。また、児動物にも投与による影響はみられておりません。

19行目、本専門調査会は母動物、胎児及び児動物に投与に起因する影響はみられなかったことから、母動物、胎児及び児動物に対するNOAELは、それぞれ最高用量の4.0 mg/kg体重/日と考えた。催奇性はみられなかったとしております。

28行目から「(3) 発生毒性試験 (マウス) ②」を記載しております。

33行目、母動物では体重及び妊娠率に投与の影響は見られず、死亡例及びほかの異常も見られなかったとなっております。

37行目、胎児の死亡率につきまして、それぞれ投与群と対照群と比較して有意差が見られている旨を記載しておりますが、これらの値は実験実施施設内の背景データ範囲内であり、胎児死亡率に用量相関性もみられなかったことを記載してございます。

80ページの2行目、JECFAは、本試験の結果ははっきりしないことから、マウスにおける発生毒性のNOAELは設定できないとしている旨を記載しております。

5行目から「本専門調査会は」ということで、こちらは結論をとりあえず本試験のNOAELは判断できない旨を記載させていただいております。

9行目、本専門調査会の判断として、NOAELの設定は判断できないと記載しておりますが、御検討をお願いしますということで記載させていただいております。

小林先生からいただきましたコメントをその下に記載してございます。母動物については、14行目は79ページの33行目の部分になりますが、親動物では体重及び妊娠率に投与の影響は見られず、死亡例及びほかの異常も見られなかったとあり、明確なので母動物に対するNOAELは2,000 mg/kg体重/日としてはいかがでしょうか。また、胎児につきましても、胎児死亡率が投与群が対照群と比べて有意差があるが用量依存性がないこと、ラボ内の背景データ内であることを曖昧ではなく、毒性影響なしととるならば、胎児のNOAELを2,000 mg/kg体重/日と考えることはできませんでしょうかというコメントをいただいております。

桑形先生からもコメントをいただいております、「NOAELの設定なしという判断でよいです」というコメントをいただいております、そのNOAELの設定なしという判断で記載した場合の修正案としまして、桑形先生から、その下に記載してございますが、修正案をいただいておりますので、御検討をいただければと思います。

こちらは78ページと記載してございますが、79ページの35行目から始まる文章につきまして、小林先生、桑形先生からそれぞれ修正案をいただいております、こちらの修正案につきまして御検討いただければと思います。

81ページの2行目から「(4) 生殖毒性試験 (ラット) ①」を記載しております。

9行目、母動物では各投与群で体重増加抑制が見られたが、対照群の妊娠初期の体重が大きかったことによる差があると考えられたとなっております。胎児につきましても投与の影響は見られておりません。各投与群で尾椎骨数の増加がみられたが、用量依存性はみられず、投与による影響とはみなされなかったと記載してございます。また、児動物にも投与の影響はみられなかったと記載してございます。

17行目、小林先生からいただいたコメントを記載しております。「各投与群でみられた尾椎骨数の増加に関して、原著論文を見ると、用量依存的に尾椎骨数が増加しております」というコメントをいただいております。

21行目から「本専門調査会は」ということで、母動物、胎児及び児動物に投与に起因する影響は見られなかったことから、母動物、胎児及び児動物に対するNOAELはそれぞれ最高用量の4.0 g/kg体重/日と考えた。催奇形性はみられなかったとしてございます。

25行目から「(5) 発生毒性試験 (ラット) ②」を記載しております。

29行目、一般状態、死亡率、妊娠率、着床前死亡等につきまして、特に変化は見られておりません。

31行目、500 mg/kg体重/日投与群では、用量相関的に胎児体重の増加が見られたとなっております。

33行目、本試験におけるNOELは最高用量の2,000 mg/kg体重/日と考えられたとされております。こちらは最初「NOAEL」と記載してございましたが、「NOEL」と桑形先生から修正をいただいております。

35行目、「本専門調査会は」ということで、胎児体重の増加がみられたが、他評価パラメ

一ターの投与による影響がなく偶発的な変化と推察されることから、胎児への影響はないと判断、こちらは「はんだん」も漢字にさせていただきます。申し訳ございません。判断したことから投与による影響は見られなかったことから、母動物及び対するNOAELはそれぞれ最高用量の2,000 mg/kg体重/日と考えた。催奇性はみられなかったとしてございます。

5行目から、桑形先生のコメントを記載させていただいております。「NOELをNOAELにするにしても、500 mg/kg以上の投与群でみられた胎児体重の増加を毒性としなかった根拠を記載する必要があります」ということで、胎児体重の増加はわずかな変化であるなど、追加情報はないでしょうかというようなコメントをいただいておりますが、こちらは本試験の原資料は未公表のメーカー資料であるため、参考資料に記載している情報以外のものはございませんでした。申し訳ありません。

桑形先生からいただいております修正案を81ページの35行目からに反映させていただきますので、御確認いただければと思います。

16行目から「(6) 生殖毒性試験 (ラット) ③」を記載してございます。

20行目、一般状態、体重増加、妊娠率、妊娠期間並びに児動物の体重及び出生時の異常に投与の影響は見られておりません。

22行目、出生時の同腹児数は、各投与群でそれぞれ11.5、10.3及び9.6匹であり、用量依存性にわずかな減少が見られたとされております。しかし、各群の死産児数に差は見られなかったとなっております。同腹児数の違いは着床率の違いによると考えられたとなっております。投与は着床後に開始したため、投与に起因した変化とは考えられなかったとなっております。

27行目からボックスを記載させていただいておりますが、20行目の文章につきまして、小林先生、桑形先生から修正案をいただいております。こちらは両先生方の修文でかぶっている部分があるかと思ったのですが、こちらの文章に両先生の修文を反映できるかと思っておりますので、そうさせていただければと思います。

83ページの1行目、本試験における周産期及び出生後の毒性に関するNOAELは、最高用量の500 mg/kg体重/日と考えられたとされております。

3行目から、本専門調査会は投与による影響は見られなかったことから、母動物及び児動物に対するNOAELは、それぞれ最高用量の500 mg/kg体重/日と考えられたとしております。

6行目から【事務局より】ということで、「NOAEL for perinatal and postnatal toxicity」を「周産期毒性及び出生後毒性に関するNOAEL」と訳しております。御確認をお願いいたしますということで記載させていただきました。

桑形先生からコメントをいただいております。「周産期から生後（哺育期間）にかけて期間に発現する毒性に対するNOAELという意味です」というコメントをいただいております。(6) の試験は出産させて、児動物を検査していますので、「催奇形性なし」という用

語不適切ですということで削除させていただいております。

参照資料のFASの資料ですが、こちらに*in vitro*と*in vivo*試験についての記載があるということで、内容からすると参考データになります。評価書に記載しない理由があるのであれば記載不要です。これまでに全胚培養のデータは参考データとして評価書に記載されていた記憶がありますが、事務局判断でお願いしますということで、こちらは参考データとして8行目から記載させていただいております「(7) 発生毒性試験 (ラット腎臓)」を参考データとしてございます。

ラットの腎臓の発生におけるアモキシシリンの影響について、*in vitro*の後腎培養試験及び*in vivo*の母動物への投与試験により調べたと記載してございます。

14行目、*in vitro*の試験では、腎臓の発生は100 µg/mL以上添加群で濃度依存的に変化が見られた。*in vivo*試験につきましては、子宮内でアモキシシリンに暴露された児動物における体重1 g当たりのネフロン数の減少は見られなかったが、腎臓の組織では軽度の嚢胞性尿細管拡張が見られたという旨を記載してございます。

○津田座長 では、生殖毒性試験のところでもよろしくお願いします。

最初の問題ですが、77ページから始まった試験について、事務局から小林先生、桑形先生に質問をしているのですが、「みられ」と「認められ」はどうしますか。

○小林専門委員 どちらでもよいと思いますが、私は78ページの5行目に「体重抑制がみられたが」とあったので、それに合わせたというだけですので、事務局で合わせていただければと思います。よろしいですか。

○津田座長 では、それをお願いします。

重要なのは、桑形先生のコメントで体重増加抑制に対して、なぜ毒性としなかったかを記載する必要があると。この点を桑形先生、よろしくお願いします。

○桑形専門委員 (1)の生殖毒性試験の一番高用量、500 mg/kg投与群で体重増加抑制が雄で見られているのですが、結論としては、これを毒性としていないように参考資料にも記載がありました。海外の評価はそれでよいのですが、食品安全委員会としては、なぜこれをとらなかったかという一文を入れたほうがよいだろうと考えています。

一般毒性で同じ500 mgという投与量を使った26週の亜急性がありましたので、投与開始週齢と投与期間、生殖試験マックスと考えるとも26週の亜急性の試験で網羅できるだろうということから、生殖試験で見られた雄動物の体重増加抑制は反復投与による影響ではないと判断したということを入れてください。

ただ、78ページの26行目ですが、「父動物」とありますが、これは「雄」に直していただきたいのと、私の修文どおりになっているのですが、28行目「生殖能力(交尾、受胎率)」とありますが、この括弧は削除で「生殖能力には影響がなかったことから」と直していただければと思います。

ここについては以上です。

○津田座長 ありがとうございます。重要な部分なのですが、ほかの先生方はいかがで

しょうか。5行目、親動物では雄で投与に関連したとわざわざ書いてあります。投与に関連した、**treatment-related**と言われますと影響があったと考えられるのですが、そのあたりを含めていかがでしょうか。今、桑形先生は最高用量だけとおっしゃいましたか。英文を見ると、**related**だけで最高用量という表現があったかな。データはどこでしたか。

○水野評価専門官 こちらの水色の薄いファイルになります。下に通し番号を振ってございますが、11ページの下に、**(a) Reproductive toxicity**で**(i) Rats**と記載してございます。こちらの試験になりまして、実際にその旨を記載しておりますのが、表が間に挟んでおりまして、14ページの上から2段落目になります。

○津田座長 「**Parent males showed a treatment-related retardation of body weight gain.**」。これ以上のデータはないのですか。

○水野評価専門官 ございません。

○津田座長 わかりました。これを書いているながら、最終的にはNOAELを500としたのは、ここの二次評価の結論ですね。それで桑形先生は大変いろいろと心配をされて書いてくださったと思うのですが、どのように評価したらよいのでしょうか。今井先生。

○今井専門委員 座長の言われたニュアンスはとてもよく理解できるので、少し意識になるかもしれませんが、5行目ですが、雄の投与群で体重増加抑制が見られたが、雌では明確でなかったと。「**treatment-related**」ということは投与群でみられたということは間違いないと思うので、そのような記載にして、投与群で見られた体重増加抑制に関して、桑形先生、小林先生のような考察をしたということではいかがでしょうか。

○津田座長 二次評価の結果を我々は受け入れること以外はできないので、この言葉だけを読むと不思議ですが、JECFAはこれをもとにして最終的に結論をしたであろうから、今、今井先生がおっしゃったように、投与群で見られたのは、たまたまそういう表現になったと考えて、桑形先生のものも少し入れて、結論をするということで、投与群でと直していただくということではよいですか。ほかの先生方、吉田先生、どうですか。

○吉田専門委員 余りにしなくてもよい毒性所見だろうということですね。一般毒性では体重の影響が一切出ていなくて、高い用量だと4 gなので4,000 mgまで実施しているのですが体重は出ていませんので、たまたま少し出てしまったのでしょう。

○津田座長 体重の抑制ではないのですね。増加抑制だけなので、ということをし少し加えて、投与群で体重増加抑制が見られたが、桑形先生のそれは入れたほうがよろしいですか。

○桑形専門委員 入れたほうがよいと思います。

○津田座長 では、それは入れてください。小林先生、桑形先生に直していただいた部分で、「(交尾、受胎率)」だけをとって、そのまま入れるということではよろしいですね。

○水野評価専門官 あと最初の「父動物」と書いているところは「雄」で。

○津田座長 もちろんです。そのようにお願いいたします。どうもありがとうございました。

次は、これはもう直していただいた表でよくて、発生毒性試験も問題はないと思います

が、次のところでNOAELの判断ということで、なしということと、equivocal、はっきりしないということとどちらでもとれるということで、小林先生からは2,000という部分で入れておいたらどうだろうかということですが、小林先生、よろしくお願いします。

○小林専門委員 これはJECFAの判断をそのまま追認するというのであれば、評価書案のとおりでよいのですが、実際に79ページの33行目あたりを見ますと、母動物での影響がないと書いてあるということがありまして、79ページの35行目以降の次世代への影響というものも見ていきますと、体脂肪率ですとか有意差があるのですが、ラボ内でのバックグラウンドデータ範囲内に入るということで、死亡率に対しても用量相関性もないということとそのままとるということで、それは毒性的なものではないということとそのままとるのであれば、NOAELを2,000にするという考えもあるということで、どちらがよいかは難しいところですが、その辺を御検討というか、議論いただければというところで、どちらがよいとまでは私は判断できなかったのですが、御検討ください。

○津田座長 御意見はよくわかりました。

桑形先生、それはどうですか。

○桑形専門委員 私は、判断できないとすべきだと考えます。その理由としては、まず一つやさしいほうで、胎児死亡率なのですが、79ページの37行目、数値が4.8、13.9、15.2、13.0と書いてあります。これは生データに戻りませんが、この数値だけを見れば、低用量群から胎児死亡率が上がっていると読まざるを得ないのが一つ。小林先生がおっしゃるとおりに、母動物では一般状態、体重に影響はなかったとあるのですが、その裏では胎児死亡率が上がっているという事実があるので、この胎児死亡率は母動物、雌動物の影響と胎児自体の影響のどちらかに分けることが非常に難しい事象なので、これは一般毒性的な母動物の影響はないのですが、生殖毒性的な観点からの母動物の影響はありと私は判断すべきではないかと考えて、発生毒性は妊娠維持も評価項目に入っていますので、私はこれはNOAELは設定できないと考えました。

ただ、実験施設範囲内であるということから、再現性の有無についてはやや疑問はありますが、この得られた情報からはFAS 66に書いてあったとおりのほうがよいかと考えています。

○津田座長 わかりました。

ほかの先生方はいかがですか。

○吉田専門委員 教えてほしいのですが、判断できないのか、その傾向があるのかによって結果が違ってきて、LOAELになるのかなと聞こえたのですが、そのあたりの御判断はいかがですか。

○桑形専門委員 普通ならばLOAELになるのですが、LOAELにしなかった理由が、この施設範囲内であるとわざわざ書いてあったので、きっとequivocalという用語が残ったのかなと私は想像して、判断できないというようにそのままにしてあります。

○津田座長 何をもってequivocalなのかが問題ですが、equivocalというのは上がっては

いるが、生物学的意味や用量依存性がない。こういうようなことで、どちらにもとれるという、普通はそういう意味ですね。

○桑形専門委員 疑わしいとかもあるので、余り信用していないのかなという気はしました。

○津田座長 この場合は試験そのものを疑っているわけではないのですね。データが作用によるものかはっきりしないということになると、LOAELではなくて、やはりNOAELになる。

○吉田専門委員 普通は背景データの範囲内だということであれば、毒性影響としないという解釈が多いと思うのですが、今回の場合は背景データの範囲内ですが、その中でふえた可能性を完全に否定できないということでequivocalだと思います。ということで、このような記載になっているのだと思います。

この後の生殖毒性の記載で随分詳しい催奇形性など、様々な記載があるのですが、ヒトを含めて、この剤自体はリスクはありそうなのですか。詳しいことを私はまだしっかり読んでいなかったのですが。

○津田座長 もう一回言ってください。

○吉田専門委員 86ページに生殖毒性に関して随分詳しい記載があるのですが、確認されなかったとも読めるのですが、総合的には生殖毒性のリスクはなさそうだという剤ですか。

○津田座長 そうだと思います。同じことを繰り返すようですが、例えば胎児の死亡率は対照群と比較して明らかに高いですね。しかし、用量依存性はない。この一番下の4.8はコントロールですよ。それが200では倍くらいに上がっているのですが、その後は全然ふえていない。桑形先生がおっしゃったのは、そのことも含めてですね。そしてそれは背景データの範囲内。

○桑形専門委員 わざわざきつと記載したということで、この文からはこれ以上は読めませんが、普通であれば、その背景データ云々は関係なく、これだけ対照群と比べて死亡率が上がると、やった実施者としては相当必死に見ようとします。そのときに背景データの中だからということと、用量依存性ではないから、多分この試験は2群から胚致死作用があるように見えるのですが、多分これは違うのですと言いたかったのだと思うのですが、やはり数字からはそれが否定できないので、equivocalという用語が残ったのかなと私は判断しました。

○津田座長 そうすると小林先生。この部分の数字の動きを見ると、影響がないとは言いきれないという意味のequivocalで、桑形先生はそういうことを含めて、これは判断できないということですが、いかがですか。

○小林専門委員 今の話を聞きまして、実験施設内の範囲内だということと、用量依存性がないということをとって、毒性の差がないというような、私が書いたコメントはそうだったのですが、やはり数値的に無視できないということが納得できるというか、そういうような感じはしますので、そのようにしていただければと思います。

○津田座長 ありがとうございます。

そうすると、その次にもう一回戻って、吉田先生が出された、もしそういうことで判断できなかったと書いたとしたら、ADI設定にどのように使っていくかということですね。吉田先生としては、どのようにお考えですか。

○吉田専門委員 一般論などになるかもしれないのですが、マウスの生殖毒性試験は適切にやるのが難しいという話も聞くので、この試験にあまりとらわれる必要もないのかなど実は一方では思っています。ラットと比べてマウス、そういうのは間違っていますか。

○津田座長 桑形先生、いかがですか。

○桑形専門委員 受託機関としてはそういう答えを言いたくないのですが、難しくはないです。マウスのほうがラットよりも出産が事務的というか、産ませる試験が難しいのですが、帝王切開に関してはマウス、ラットは全く差はないと考えています。

○津田座長 わかりました。どうぞ。

○細川専門委員 全然別の視点からいくと、9ページに剤形は違うのですが、マウスで25 mg/kgの場合と50 mg/kgの場合でC<sub>max</sub>が2倍になっていないです。これはこの時点で吸収が飽和しているのですね。そうすると200、500はもう完全に飽和状態ですから、吸収量がそれほど伸びないという考え方。もともとトランスポーターで入っていきますので、当然トランスポーターが飽和になりますから、そうするとこれだけ高い用量だと用量依存性がないのが当たり前と言えれば当たり前になると、そういう見方もできます。

○津田座長 わかりました。どなたかほかに御意見はございますか。先走ったことを言うようですが、最終的な結果を考えますと、アレルギーと微生物学的な影響の2つを比較しながら決めていくということになると思っています。毒性学的ADIというものは、それに比べると極めて大きい。

アレルギー反応も微生物学的影響も私の感覚ですが、非常にマージンを多くとっている。それでも非常に低い。LOAELとして1,000倍にしたとしても、アレルギーなどに比べたら全く届かないところです。

今のように特に吸収の飽和のために、200で発現しているかもしれないが用量依存などはもともと期待できないということであれば、もしかしたら200より低いところでも発現したかもしれない。そのようなことを考えて、LOAELになるという前提で話をして、評価できないというだけにしておく。こういうことでいかがでしょうか。よろしいですか。

次のページは、「生殖」に変えていただいて、発生毒性だけではないということと、いろいろ直していただいています。これは小林先生、桑形先生の両方ご意見が入っているように見えますが、最後まで含めて、何か御意見はございますか。ここは直してとか、あるいはつけ足しとかいうことがありましたら、お願いします。

○桑形専門委員 原著を読むと「major」と確かに書いてあるのですが、ずっと読んでいくと、多分これは「major abnormalities」、「minor abnormalities」のことに読めたので、「主要な」ではなくて、大奇形、小奇形あるいは異常、変異ということを示しているのか

などと思って、私は意識をしました。

小林先生も言っていることは同じだと思うのですが、主要以外のことを書くと本来の生殖試験の評価の項目と異なってくるかなと思うので、いかがでしょうか。「主要な」は使わないほうがよいと思います。

○津田座長 待ってください。何ページの何行目ですか。

○水野評価専門官 79ページの35行目で「主な奇形並びに主要でない内臓異常」です。

○津田座長 これをどのようにしたらよろしいですか。

○桑形専門委員 これを桑形が提案してきた81ページのボックスの一番上を参考にしていただいて、「胎児観察では外表奇形、内臓及び骨格異常あるいは変異の発生には投与の影響はみられなかった」と直していただければよいと思います。

○津田座長 それでよろしいですね。では、そのようにお願いします。

ほかに何かございますか。ほかの先生方。

○小林専門委員 私から1点あります。81ページの17行目にコメントを書きました。ラットでの生殖毒性試験なのですが、これは原著論文を見ますと、数値を見ますと尾椎骨数の用量依存的に増えてはいます。ただし、そのコントロール群で尾椎骨数が3.9に対して最高用量の4.0 kg群で4.3となっています。用量依存的には増えてはいるのですが、ラットの尾椎骨数は3つとか4つとか5つくらいだと思うのですが、いわゆるバリエーションの範囲内での変動ということで、用量依存的に尾椎骨数が増えてはいるのですが、つまり、それは表記としては用量依存的が見られずという表現は間違っているのですが、尾椎骨数が用量依存的に増えているのですが、それを毒性ととったほうがよいという意味ではないと考えています。

○津田座長 そうしますと12行目の「用量依存性はみられず」は削除ということですか。

○小林専門委員 そうです。正確に書くと、用量依存的に増えてはいるのですが、投与による影響ではないという、結論としては書かれているとおりでよいと思います。したがって、用量依存的は見られずというのは、実際には用量依存的に増えているということなのです。

○津田座長 そうしますと、各投与群で尾椎骨数の用量依存的増加は見られたが、でよいですか。

○小林専門委員 そうですね。実際にそれは有意差があるにはあるのですが。

○桑形専門委員 評価書案としては81ページの12行目の「用量依存性はみられず」を削除して、11行目から「各投与群で尾椎骨数の増加がみられたが、投与による影響とはみなされなかった」という結論でよいと思います。論文は確かに数字上、4群構成の2群から有意差がついているのですが、数字的なもので1個か2個、対照群が4個に対して高用量群が4個骨化している群と5個骨化している群が混ざっていて、数字的に有意差がついたというくらいの範囲なのと、この剤のフェノタイプがカルシウム沈着に何か亢進をするなど、それ以外の(4)の試験で胎児体重が大きいなど、骨化が亢進するような所見がないので、特に

この数値だけにとらわれることはないし、わざわざ有意差があったと書く必要もないと思います。評価書からの「用量依存性はみられず」はとったほうがよいと思います。

○津田座長 小林先生、いかがですか。

○小林専門委員 そのようにお願いいたします。

○津田座長 わかりました。では、この評価書案は12行目の「用量依存性はみられず」だけを削除するというのでお願いします。ほかの先生もよろしいですね。

それ以外に何かございますか。ほかの先生方、何かございますか。

それでは、次のヒトにおける知見に入っていただきたいと思います。

○水野評価専門官 84ページからになります。「8. ヒトにおける知見」をまとめてございます。

「(1) 胃腸への影響」ということで、アモキシシリンを単独またはクラブラン酸と併用して経口投与した場合、報告されている最も一般的な胃腸への悪影響は下痢及び嘔吐である旨を記載しております。

9行目、アモキシシリン及びほかの抗菌剤を投与した子供の急性中耳炎の治療に関する2つのシステマティックレビューにおきましては、治療に関連した有害事象として下痢、発疹及び嘔吐が明らかとなっていると記載してございます。

21行目から「(2) アレルゲン及び免疫反応」ということで記載しております。こちらはベンジルペニシリン過敏症の患者の血清に対して、アモキシシリンが交差反応を示すことが、放射性アレルゲン吸着試験またはヒスタミン遊離試験によって *in vitro* 試験で示されたと記載してございます。

25行目、皮膚プリックテストまたは皮内反応でアモキシシリンに陽性を示す患者の約80%はベンジルペニシリンに対しても陽性を示し、逆の場合も同様であったとなっております。また、アモキシシリン抗原決定基に陽性の被験者は、ベンジルペニシリンに陽性の被験者より速やかに陰転することも示されてございます。

前向き研究におきまして、ベンジルペニシロイルまたはマイナーな抗原決定基の混合物に陽性の患者の60%では、5年後も皮膚試験に感受性であったとなっております。しかし、アモキシシリンのみに陽性を示す全被験者は5年以内に皮膚試験で陰転したとなっております。

34行目、畜産動物における長年にわたるアモキシシリンの広範な使用にもかかわらず、食品中のアモキシシリン残留物の摂取に起因する過敏反応は報告されておられません。また、感作されたヒトにおきまして、少量のアモキシシリンに経口暴露された場合、アレルギー反応が引き起こされることが示されているという旨を記載しております。

アモキシシリンとベンジルペニシリンを含む、ほかのペニシリン類とのアレルギーの可能性を比較した文献は得られてございません。しかし、限定的ではございますが、ベンジルペニシリンと比較しまして、アモキシシリンはタンパク質の化学的反応性が低いハプテンであるというエビデンスがございます。過敏症を調べるためにアレルギー試験に通常用

いられる濃度がございますが、こちらは表81に記載してございます。こちらのそれぞれの薬剤の濃度というものが薬剤の相対的なアレルゲンの可能性の指標として考えられるかもしれないと記載をしてございます。こちらはアモキシシリンの使用する濃度は、ベンジルペニシリンの約2,500倍となっております。

12行目、JECFAにおきましては、過去にベンジルペニシリン及びベンジルペニシリンプロカインの毒性学的知見を評価しまして、アレルギーがベンジルペニシリン残留物の安全性評価における決定要因であると結論づけております。第36回の会議におきましては、食品からのベンジルペニシリンの摂取量を実用的に可能な限り少なくし、親化合物として30 µg/ヒト未満とすることが推奨されております。これより少なければベンジルペニシリンに対する程度の軽い過敏反応の発生のリスクは小さいと考えられたとなっております。ペニシリン感受性のヒトの多くにおいてアモキシシリンとベンジルペニシリンは交差反応性があること、また感作したヒトにおいて少量のアモキシシリンの経口暴露による過敏症を引き起こすことから、JECFAは過去に設定したベンジルペニシリンの30 µg/ヒトの最大許容量はアモキシシリンにも適用可能であると考えたとしております。

23行目から「(3) 肝毒性」を記載してございます。こちらはアモキシシリン単独の使用またはクラブラン酸との併用によるヒトの肝臓障害が報告されている旨を記載しております。単独使用による頻度はクラブラン酸との併用による肝毒性よりも低い。アモキシシリンとクラブラン酸との併用による肝毒性は通常軽度であり、その徴候は数週間以内に消失する旨を記載しております。

86ページの3行目、アモキシシリンとクラブラン酸との併用によって誘発される肝毒性には、クラブラン酸が重要な役割を果たしていることが示唆されるという旨を記載しております。

7行目から「(4) 生殖毒性」について記載してございます。複数の疫学調査におきまして、妊婦が服用した場合のアモキシシリンまたはアモキシシリンのクラブラン酸の併用による生殖毒性または催奇形性が評価されております。一般的にはアモキシシリンを含むペニシリン類の生殖毒性は最小限であると考えられております。アモキシシリンの生殖毒性の可能性につきまして検討した結果、表82にまとめております。これらの結果から、様々な妊娠時期にアモキシシリンを母親が服用しても、子供における主要な先天性異常、奇形及び催奇形性のリスクの増加は確認されておられません。これらのデータに基づき、ヒトにおける催奇形性のリスクの増加は起こりそうもないと考えられるとしております。

87ページの2行目から「9. 一般薬理試験」を表83にまとめてございます。

88ページの3行目から「10. 微生物学的影響に関する試験」として記載しております。

4行目から、平成18年度におきましては、食品安全確保総合調査に基づく試験をまとめてございます。本調査の結果から、MIC<sub>calc</sub>は0.0002 mg/mLと算出されております。

15行目からも、こちらはJECFAの生物学的ADIの試験データを記載しておりますが、89ページの6行目、MIC<sub>calc</sub>は0.12 µg/mLと算出されたとなっております。

9行目から、さらにもう一つ試験を記載してございますが、健常なヒトボランティア8名由来の*Bifidobacterium*及び*Lactobacillus*菌株につきまして、アモキシシリンのMICを調べてございます。そのMICの範囲としましては、0.25以下から0.5 µg/mLの範囲であったとなっております。

こちらは石原先生からコメントをいただいております、「偏りが無いことがわかるように、属ごとに株数を示した方が良いと思います」ということで、それぞれの菌株数について修文をいただいております。

16行目から「(4) ヒト腸内細菌叢に及ぼす影響」ということで記載しております、10名の健常ヒトボランティアにアモキシシリン錠剤（500 mg）を8時間後に7日間投与して、口腔内及び腸内細菌叢に対する影響を調べております。新たなアモキシシリン耐性菌、主に大腸菌、*Klebsiella*及び*Enterobacter*の異常増殖が見られたとなっております。

こちら石原先生からコメントをいただいておりますが、23行目からのボックスになります。「overgrowthに合わせて修正しました」ということで、最初は「新たな増殖」と記載をしていたところを「異常増殖」という修文をいただいております。

25行目からもヒトの試験について記載しております。こちらはアモキシシリンとクラブラン酸の配合剤の錠剤を1日1回7日間投与しております。こちらは*Enterococcus*及び大腸菌の数が増加しておりますが、*Bifidobacterium*及び*Lactobacillus*、*Clostridium*は有意に減少したとなっております。これらの被験では腸内細菌叢は最終投与35日後には通常の状態に回復したとなっております。

90ページの3行目から「Ⅲ. 国際機関等における評価」ということでまとめてございます。こちらは最初、先生方に事前にお送りした際には食品健康影響評価に入れておりましたが、食品健康影響評価の中に入れるのは不適切と考えましたので、外に出しております。

4行目から、「1. JECFAにおける評価」ということで記載させていただきます。ヒト用医薬品としてアモキシシリンを含むペニシリン類を治療に使用した場合、しばしば過敏症を発生することから、過敏症が毒性医学的な懸念であると考えられたとなっております。また、第36回会議におきまして、ベンジルペニシリンの毒性学的指標値、30 µg/ヒトは、ペニシリン類の残留物に対する経口暴露によるアレルギーのわずか4つの事例研究に基づくものであり、ベンジルペニシリンに特異的な関連した情報を欠いていた。また、限定的であるが、ベンジルペニシリンと比較しまして、アモキシシリンは化学的反応性が低いハプテンであることが示唆されている。公表文献から、食品中のアモキシシリン残留物に経口暴露されることによるアレルギーを確認することはできなかった。以上のことから、JECFAにおきましては、第75回会議におきまして、ペニシリン類の残留物に起因するアレルギー反応から守るために設定された値（30 µg/ヒト）は、アモキシシリンの残留物に対しては不要に保守的な値であると結論づけております。

17行目、微生物学的ADIを算出しております、この微生物学的ADIは食品中のアモキシシリン残留物の経口暴露によるアレルギー反応が非常に起こりそうにないことが十分に

確実であるとしております。

そのADIとしましては、20行目、0.7 µg/kg体重/日が設定されております。

30行目から「2. EMAにおける評価」として記載しております。ペニシリン類につきましては、動物用医薬品として30年以上の使用歴があり、通常毒性が低く催奇形性の報告もないとして、ADI自体は設定されておりましたが、過敏反応が圧倒的に高頻度で見られる副作用であり、食品中のペニシリン残留物に原因があるとするアレルギー反応の報告がほとんどないが、代謝物のAMPA、ペニシロン酸がアレルゲンであり、過敏反応の大きな役割を果たす可能性があるという報告があることから、6種類のペニシリン類につきましてMRLが設定されております。

91ページの2行目から「3. FDAにおける評価」と記載しております。アモキシシリンのADIは設定されておませんが、残留耐容量として0.01 ppmが牛の可食部及び乳に対して設定されております。

6行目には「4. APVMAにおける評価」を記載しております。アモキシシリンにつきましては、こちらはNOAELが出ておりますが、現在の参照資料だけでは何の試験から、このNOAELをとっているのかは不明ですので、このまま記載させていただいております。このNOAELに安全係数1,000を適用してADIとした0.2 mg/kg体重/日というものを設定しております。MRLも0.01 mg/kgが設定されております。

以上になります。

○津田座長 ありがとうございます。

今までで何か先生方から御質問等はございますか。

○今井専門委員 1つ、細かいことで恐縮ですが、86ページの表82の7番の記載ですが、JECFAの資料をそのまま訳されているのですが、「無作為化比較臨床試験で観察された」ということで、結果はどうなったのか記載がなくて、私は確認できていなくて申し訳ないのですが、JECFAで引用文献が示されているので、事務局で結論があったか、なかったかということだけ追加しておいていただいたほうがよいのではないかと思います。

以上です。

○津田座長 事務局、よろしいですか。

○水野評価専門官 承知しました。

○津田座長 ほかに何かございますか。

○石原専門委員 表82の1番ですが、3行文章があるうちの真ん中の「先天性奇形のオッズ比(補正值)」があるのですが、これは疫学の用語としては調整オッズ比という用語ではないかと。英語もOR(オッズ比)と書いてあるのですが、調整オッズ比はよく使われる用語なので、そちらがわかりやすいかと思えます。

○津田座長 よろしいですか。

○水野評価専門官 修正させていただきます。

○津田座長 用語等を含めて、それ以外に何かありますでしょうか。抗生物質をやっ

る先生方に教えてほしいのですが、84ページのアレルゲンのことですが、ベンジルペニシリン感受性のヒトというのは、感作されているという意味だと私は思っているのですが、これは感受性と書くと、感作されていると読めるのでしょうか。これでよいですか。

○池専門委員 よいと思います。ベンジルペニシリンに感作されているということは、感受性という言葉でよろしいかということですね。

○津田座長 そうです。荒川先生、いかがですか。

○荒川専門委員 以前はこの過敏症とかアナフィラキシーなどが問題になりましたが、最近では余り言われてなくて、以前の製剤というか薬は様々な不純物がたくさん入っていたので、それも含めて、いろいろ不都合が起きたという理解で、最近のものはかなり純度は高く、そういうこともあって、そういう過敏症とかアレルギー反応など、アナフィラキシーが余り起きないと考えられてきていますので、ペニシリン過敏症という、確かにそういう症状の人はまれにおられますが、それが本当にベンジルペニシリンなど、そのものによって、そういう異常が誘発されているかどうかはよくわからないと思います。

○津田座長 言葉としては、もう感受性そのまま置いておいて構わないですね。

○荒川専門委員 よいと思います。

○津田座長 わかりました。84ページのアレルギーの言葉で、「ペニシリン感受性のヒトを対象とした幾つかの試験では、アモキシシリンが最も頻繁に検査される反応性ペニシリン」という表現は不思議にも思うのですが。

○荒川専門委員 反応性ペニシリンという言葉は余り聞いたことがないですね。アレルギー反応を起こしやすいという意味なのかなと勝手に解釈しています。

○津田座長 そこはそれで構わないということ。

細川先生、微生物が利用できる量を決めるときに、ここで0.566という数字を使っています。JECFAが使っているのですが、これと同じものをこちらでも使うということになっているのですが、薬物動態を見るとヒトでしっかりした試験が行われて、バイオアベイラビリティが80%で、尿に出てくるものの最小値を見ると0.434ですが、それは抗菌活性のない代謝物は測っていないで全部調べてみると70%出ている。そういうときにこの数字を用いるのは余りにも保守的でADIが倍以上違ってしまうのですが、今後のことも含めて、どう考えたらよいのでしょうか。

○細川専門委員 これはもうマックス、どんなにやってもこれ以上のことはないということで、絶対安全だということをやっていると思うのですが、これで余りいじって違ってしまうと、全然違ってしまうですね。今までのデータに基づいてやると、まるで違う値になってしまうと思うのですが、全くという考え方で。

○津田座長 今後もマックスは踏襲していくのですか、よほどのことがない限り。

○細川専門委員 安全性を考えた場合には、やはりマックスを考えておいたほうがよいのではないかと思います。

○津田座長 わかりました。どうもありがとうございます。

ほかに何かございますか。

○池専門委員 動物のことで聞きたいのですが、動物は抗生物質、例えばこの薬を投与したときに腸内細菌は余り影響を受けないですか。このデータを見ると相当の量ですよ。ヒトに換算すると例えば100 gとか200 gを投与しても、下痢などいわゆる腸管の症状は出ていないですよ。ヒトはかなりペニシリン系は腸内細菌叢に物すごく影響があつて、下痢を物すごく起こしやすい。一般的な質問ですが、動物は腸管が随分丈夫だなという感じがしたのですが、そんなものですか。ヒトに対して、すごく差がありますね。物すごく投与をされていても何の影響も出ていないです。

もう一つ、これは腎排泄型なのですが、腎臓への影響は例えば100 g、50 kgのヒトに換算して100 gか200 gを投与しています。動物はそれで腎臓への影響はないのですか。

○細川専門委員 腎臓に関しては、多分入っていないから影響が出ないと思います。要するにもうすぐに飽和になってしまうので、トランスポーターで入っていきますから、水溶性なので、そのまま入っていきません。トランスポーターを経由して入ってきますので、すぐに飽和になってしまいます。したがって、ある程度以上のものは体に入っていないので、腎臓に対する影響はないと思います。ただ、小腸はわかりません。

○山中専門委員 これを見て確かにそうなのですが、家畜でも実験動物でも別段その抗生物質に腸管が全然大丈夫というようなことはなくて、でも、アモキシシリンは実際にペットにも家畜にも使うのですが、特に困っているという話も聞かないので、どうなのでしょう。わかりません。

○池専門委員 ヒトとの差が物すごく大きいですよ。

○山中専門委員 そうですね。ただ、どういう状況なのかということが、私にもわかりません。

○津田座長 事務局がそういうデータを持っているということはないですね。

○吉田専門委員 確認なのですが、一般毒性のほうで盲腸の膨満など幾つか発現しているのですが、今の議論はそれですね。そんなに激しいものではないですが、発現しています。

○津田座長 特別という感じもしませんね。

○吉田専門委員 ただ、例えば74ページの(3)の試験ですと、74ページの20行目、投与群において、用量相関的な盲腸の膨満が見られ、この後、重量もふえております。22行目、組織変化でも盲腸壁の菲薄化、粘膜の軽度な萎縮ということで、組織の変化も一部には出ています。その後の試験でも類似の試験が出ていますし、76ページの(8)のイヌの試験ですと、盲腸の変化ははっきりしないのですが、33行目の考察で、体重増加抑制の原因として腸内細菌叢の変動ではないかという考察が一部あつたりします。

○津田座長 実験動物で盲腸と消化管に影響は出ています。ヒトとの比較は正確にはわかりませんが、ヒトの微生物学的ADIを決めるときはヒトからとった菌でヒトのデータをもとにして、ヒトの分画で決めていると理解しています。池先生、それでよいですか。

○池専門委員 はい。

○津田座長 では、ほかになければ、先に進んでいただきたいと思います。

○吉田専門委員 済みません、先によろしいですか。書きぶりなのですが、87ページの上の表の1、2、3、4の2なのですが、この2の記載に基づく試験は先ほど生殖毒性で議論のあったマウスの試験になるのでしょうか。

○水野評価専門官 こちらは水色の薄いほうのファイルで、結論から申しますと異なる試験になります。先ほどのequivocalという試験と同じかどうかという御質問かと思うのですが、異なる試験になっております。

○吉田専門委員 そうすると、マウスの胚死亡の評価が不十分な感じになってしまうのですが。

○桑形専門委員 水色のファイルのどこに記載があるかを教えていただけますか。

○水野評価専門官 通し番号で24ページの表になります。こちらが評価書案の86ページに記載している表になります。24ページの表の右側のカラムの2番が、吉田先生から御指摘のあった部分になります。先ほどのequivocalの試験につきましては、水色の薄いファイルの通し番号の14ページになります。真ん中くらいのところで1番、マウスの試験が記載してございます。こちらの部分が先ほどのequivocalの試験の記載になります。

○吉田専門委員 そうしたら、1994年の新しい文献がありますね。equivocalと書いた資料は1969年の文献に基づいた記載で、もう一つ、1994年の文献があるので、それを確認していただいたほうがよいかもかもしれません。

○桑形専門委員 この1994年の2番になっている試験は、文章を読んでいく限り、この表以外に私は見つけられていないのですが、それ以外にどこか記載があるのでしょうか。

○水野評価専門官 ございません。

○桑形専門委員 いずれにしても、この1994年の論文を読ませていただいて、足したほうがいいのか。あるいは評価書案の87ページからに入れるのか入れないのかを決めないと、ここは不十分だと思います。

○水野評価専門官 こちらは原著論文を入手しまして、確認させていただきたいと思えます。

○津田座長 多分出ても出なくても、これだけの用量ですからADI設定とは関係ないと思いますので、吉田先生と事務局で、その文章の使い方を検討していただくとして、先に進んでいただきたいと思えます。

ほかにありませんか。

○石原専門委員 単なる誤記でチェックミスなのですが、90ページの23行目、aのMIC<sub>cale</sub>のところ、後ろから2番目の「Bcteroides」のBの後の「a」が抜けているのと、次の「Lactbacillus」のtの後の「o」が抜けているのと、sppを全てに入れたほうがよかったですかね。済みません、お願いします。

○津田座長 よろしいですか。

○水野評価専門官 承知しました。

○津田座長 ほかにありますか。では、先に進んでいきたいと思えます。時間が過ぎていますが、よろしいですか。もしよろしければ、あと10分くらいで。

○水野評価専門官 それでは、91ページの12行目から「IV. 食品健康影響評価」を記載してございます。アモキシシリンは、*in vitro*のコメントアッセイで最高用量でDNA損傷を引き起こしたが、それらは短時間で修復され、アモキシシリンによるDNA損傷は活性酸素種の産生による二次的な影響であると考えられた。また、その他の*in vitro*の試験及びアモキシシリンとクラブラン酸の配合剤を用いて実施された*in vivo*の試験では陰性であったことから、アモキシシリンが生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられたとしております。こちらは山田先生から修文をいただいております。

21行目、また、アモキシシリンの慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていないが、公表論文及び公共機関のサイトの検索、ヒトを含む広範な動物種におけるアモキシシリンの長い使用歴及びラットを用いた6カ月投与試験2試験では、発がん性を示唆する影響、腫瘍または前腫瘍性病変、「性」を入れる位置を間違っております。申し訳ありません。前腫瘍性病変の増加等は見られなかったことから、アモキシシリンは発がん性を有しないと考えたと記載させていただいております。

こちらは発がん性を有しないと考えたと記載してございますが、先ほどの77ページの慢性毒性及び発がん性試験で、最後は発がん性を有するとは考えにくいと判断したと記載してございますので、もしよろしければ同様の記載に修正させていただければと思えます。

29行目から、以上のことがアモキシシリンは遺伝毒性発がん性物質ではなく、ADIを設定することは可能であると判断したとしてございます。

32行目から「1. 毒性学的ADIについて」を記載しております。各種毒性において得られたNOAELは全ての試験の最高用量であったが、各試験の用量範囲は大きく設定されていること、かつ投与可能な最大投与量として4.0 g/kg体重/日という非常に高用量まで投与している試験もあることから、各試験のNOAELは妥当であると考えられたと記載しております。

92ページの2行目から、ペニシリン感受性のヒトがアモキシシリンに対してもアレルギーの反応を示すこと、感作されたヒトでは少量のアモキシシリンの経口的な暴露により過敏症が誘発されること等から、アモキシシリンの安全性評価において、毒性学的影響としては過敏症が最も懸念される。

食品安全委員会におきましては、2007年にベンジルペニシリンの評価をしてございますが、こちらは一日摂取量は30 µg/ヒト未満であれば、ヒトに重大な影響を及ぼさないと評価して、その摂取は実行上可能な限り少なくすることが望ましいとしております。しかしながら、この毒性学的指標値はわずか4つの事例研究の食品中ペニシリン残留物に対する経口暴露により生じたアレルギーの反応を根拠とするものであったこと。また、限定的な知見ではございますが、アモキシシリンがベンジルペニシリンやほかのペニシリン類と比較しまして、タンパク質との化学反応性が低いハプテンであることが示唆されております。

また、公表文献の研究におきましては、食品中のアモキシシリン残留物に経口的に暴露されることにより起こるアレルギーということは確認されてございます。

以上のことから、アモキシシリンのアレルギー性について考慮する必要はあるものの、2007年に設定された残留ペニシリンに対するアレルギー反応を回避するための毒性学的指標値は、アモキシシリンに対しては保守的な値であると判断したとしてございます。

20行目から「2. 微生物学的ADIにして」として、平成18年の調査事業で得られたMIC<sub>calc</sub>を用いまして、微生物学的ADIを算出しております。こちらは0.0013 mg/kg体重/日となっております。

34行目から事前にお送りしました評価書案では、JECFAの評価を記載させていただいておりましたが、93ページの8行目からのボックスになりますが、やはりJECFAよりも国内で実施した調査事業の数値を採用したほうがよいと考えましたので、微生物学的ADIを国内の調査事業の数値を採用する案を記載させていただいております。

93ページの10行目から、ADIの設定ということで、先ほどの0.0005 mg/kg体重、こちらの毒性学的ADIが微生物学的ADIよりも小さいことから、アモキシシリンのADIとして0.0005 mg/kg体重/日と設定することが適当であると判断されたとして、以上のことがアモキシシリンの食品健康影響評価についてはADIとして0.0005 mg/kg体重/日とする旨を記載してございます。また、暴露量については、当該評価結果を踏まえて暫定基準の見直しを行う際に確認することとする旨を記載しております。こちらにつきまして、アモキシシリンのADIとしまして、毒性学的ADIを採用する案としてございますが、御検討をお願いしたいと思います。以上になります。

○津田座長 どうもありがとうございました。

ただいまの御説明に対して何か御質問、御意見はございますか。

○細川専門委員 毒性学的ADIを算出した根拠の文章が全然ないのですが、それはよいのでしょうか。

○津田座長 92ページの0.0005というアレルギーを基準にしています。よろしいですか。

○細川専門委員 済みません、見落としていました。

○津田座長 ほかに先生方、何かございますか。

○熊谷委員 92ページの2段落目に、その摂取は実行上、可能な限り少なくすることが望ましいとしたとありますが、これは過去のことであって、ここでこのことについての判断はどういうようになるのでしょうか。どうのように判断するかということがわからないので、どこかに記載が必要かなと思います。どうでしょうか。

○津田座長 過去のベンジルペニシリンを決めたときには、私の記憶ではこの30でもマイナーなアレルギー症状があつて、重篤なアナフィラキシーはないということで決めたと思っています。今回のアモキシシリンはそれよりも何千倍も弱いということ踏まえて、また、アレルギーという性質を考えてどのようにするかということが熊谷先生からの御意見だと思うのですが、先生方、御意見はございますか。

○細川専門委員 文書で気になったのは、92ページに保守的な値であると書いておいて、これに対するコメントなしで、いきなり最後を決めてしまっているのが少し。私はこれは保守的な値であると書いてあるから、これは関係ないのかなと思って見ていたのです。

○津田座長 さきほど荒川先生がおっしゃいましたが、アモキシシリンを臨床では桁違いの量で使っているわけですが、アナフィラキシーショックがあれば、副作用報告に出ますよね。それをほとんど聞いたことがないということですよ。したがって、そのあたりも踏まえてどのようにするか。熊谷先生はどうされたらよいと思いますか。

○熊谷委員 そこがまだ判断がつかないのですが、一つ気になっているのは、代謝物で1つ、豚で腎臓と肝臓に比較的長く残留するものがあります。その正体といいますか、これは代謝の59ページですか。AMAが比較的長くとどまります。このもののアレルギー性は恐らく、少なくともこれらを読む限りにおいてはよくわからないと思います。

○津田座長 アレルギー性がある可能性があるという表現がありましたね。34ページですが、代謝試験でAMAはアレルギーの可能性を有していると考えられるという表現があります。ただ、それに対して細川先生から、AMAはヒトの代謝物でもあって、アモキシシリンをやれば、AMAはヒトの体内で出来るのですがアナフィラキシーショックなどの症例がないと私は理解しました。

○熊谷委員 その判断がここに本当は入るとよいと思います。この健康影響評価の中です。どのように記載するかというと、様々な記載の仕方はあるかと思いますが、例えば、いずれにしても1週間も経たずに定量限界未満にどんどん落ちていくわけですね。ということが一つありますし、今、言われたヒトでもそれは当然できるものであると。実験動物でも当然できているわけだから、毒性試験でカバーできているということがあります。その判断が今はつかないです。

○津田座長 今のは重要な部分だと思います。ヒトと動物の代謝マップを入れて、それを考察してくださいと細川先生にお願いしたのですが、アレルギーに関する一文をそこに入れて、アレルギーに対する弱いハプテンであるなどベンジルペニシリンよりさらに弱いのですが、アレルギー反応なので摂取を可能な限り下げることがあると書いたほうがよいかどうかということも、熊谷先生の意見も伺って、事務局が案をつくって、次のときに評価するというところでよろしいですか。

○水野評価専門官 はい。

○津田座長 では、そういうことで、本日は時間も押してしまして、もう15分を過ぎてしまいました。先ほど出た生殖発生についてのマウスの件につきましても少し議論もあったので、吉田先生からあったことも踏まえて、この書き方も考えて、全体をどうするかということで、次のときの宿題をするということで、本日はここで。

○小林専門委員 生殖のことで1点だけ言わせてください。83ページの8行目で桑形先生からのコメントがありまして、文献を追加するかどうかという御意見がありまして、(7)で発生毒性試験とありますが、これは腎臓の発生に関するもので、中身を見ますと内容がか

け離れているような感じもするので、削除してみてもどうかと思いますが、いかがでしょうか。

○津田座長 桑形先生。

○桑形専門委員 事務局に入れていただいたのですが、私が書きたかったのは、ここに書いていないものをどういう判断で記載したり、記載していなかったりするのかなということで、器官培養がありますよと言って書いていただいたのですが、腎臓の発生への影響はないように思えたので、なくてよいかと小林先生と今、話していました。

もう一点なのですが、宿題にされたところで私がわからないのですが、86ページの一番下から、動物における催奇形性及び毒性影響ということで、87ページに1~4とあって、実は2番だけではなくて4番の豚も評価書案の中には入ってきていないので、例えばこの1~4に載っている4つの試験が評価書に出ていない場合についてもどこまで我々が内容を担保すればよいのか。あるいはそこも入れて考えるのかは、何か今までの方向性があつたら教えていただければと思いました。

○津田座長 私が理解している限り、これは二次評価の評価書案をもとにしていますので、基本的にこの中身を吟味することができないという前提で書いてあるものを信ずるというふうに理解しています。事務局、それでよいですね。

○細川専門委員 もう一つだけ、食品健康影響評価の最初に、動態がこれだけやったのにゼロはあれなので、少しは入れてほしいなと思いますので、お願いします。

○津田座長 特にさきほど出た吸収量の限界に達しているなど、細川先生がおっしゃった非常に重要なことも事務局で入れていただいて、その代謝と吸排、全体の動きですね。トランスポーターによって入るので用量依存性がないというのは非常に重要だと思います。次のときに評価をするということによろしいですか。

○水野評価専門官 承知しました。

○津田座長 それでは、本当に長々としてしまって、座長がやる重要な仕事は時間内に終わらせることだと思っていますが、実は今日最後なのですが、初めて遅れてしまって非常に申し訳ありませんが、これで終了いたします。

今年の9月いっぱい、このメンバーの2年の任期が終わります。本調査会がこのメンバーの最後の回になると思いますが、先生方に本当に御協力をいただきまして、お陰さまで、私はほとんど何もわからない人間ですが、何とか無事にやってこられたなど。特に先生方はADIを決めるにはどうかということを非常に真摯に積極的に、しかも落とし所がわかって、していただいたということでは本当にうれしかったです。どうもありがとうございました。

事務局から何かございますか。

○高橋課長補佐 今、座長より御発言をいただきましたが、10月に専門委員の改選がございます。専門委員の先生方には大変お世話になりまして、ありがとうございました。

次回の専門調査会の予定につきましては、改選がございますので、改めて後日、御連絡

差し上げたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。

以上です。

○津田座長 それでは、本日の議事は全て終了いたしました。どうもありがとうございました。