

食 品 安 全 委 員 会 動 物 用 医 薬 品 専 門 調 査 会

第 38 回 会 合 議 事 録

1．日時 平成 17 年 10 月 19 日（水） 14:55～17:02

2．場所 食品安全委員会大会議室

3．議事

（１）ツラスロマイシ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）

三森座長、青木専門委員、明石専門委員、小川専門委員、嶋田専門委員、
渋谷専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、寺本専門委員、長尾専門委員、
林専門委員、藤田専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員

（事務局）

福田評価調整官、増田課長補佐、平野係長

5．配布資料

資料 1 ツラスロマイシンの食品健康影響評価について（案）

資料 2 ツラスロマイシンの諸外国における評価状況について

6．議事内容

○三森座長 それでは、ただいまから第 38 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。御出席の専門委員におかれましては、引き続きよろしくお願いいたします。

それでは、議事に入りたいと思います。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、

お手元に「第 38 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配布されておりますので、御覧いただきたいと思います。

第 38 回会合については、開催通知でも御連絡いたしましたように、非公開での開催となっております。議題に入ります前に、まず事務局より議事、資料などの確認をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。本日の議事でございますが「（１）ツラスロマイシンの食品健康影響評価について」、１点でございます。

次に資料を確認させていただきます。まず、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それぞれ１枚紙になっております。

資料は１と２がございます。

そのほかに、参考資料、概要がございます。

申請者が作成しましたフルセットの資料につきましては、席の後ろ、あちら側に配置させていただいておりますので、適宜御利用いただければと思います。

資料１でございますが「ツラスロマイシンの食品健康影響評価について（案）」でございます。前回の御議論を受けまして、御指摘等いただいた部分に赤字で加筆修正を加えております。

資料２でございますが「ツラスロマイシンの諸外国における評価状況について」でございます。

資料については、以上でございます。不足の資料等、ございますでしょうか。

資料の確認については、以上でございます。

○三森座長 それでは、議題の１に入らせていただきます。「ツラスロマイシンの食品健康影響評価について」です。まず、事務局から説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。ツラスロマイシンについては、国内の動物用医薬品の承認に際してというのではなくて、残留基準を設定するための評価要請となっております。10 月からの新規の専門委員におかれましては、初めて御審議いただきますので、再度資料２を用いまして、諸外国の評価の概要について簡単に御説明させていただきます。

資料２を御覧ください。評価に用いられている試験については、資料２の表３に列記させていただいておりますが、評価に用いられました試験等につきましては、ほぼ同様と考えられます。E M E A の方では、イヌの１年間の慢性試験のところが空白になっておりますが、これが欠けているというふうに思われます。また、幾つかの試験におきまして、N

OE Lの取り方に差が認められておりまして、AD Iの設定にどのエンドポイントを用いるかについても異なっているような状況でございます。

EMEAにおきましては、毒性学的AD Iにつきましては、表2を見ていただきますと、ラットの3か月とイヌの3か月のNOELが5というふうに出ていますが、これに安全係数100を用いて、 $50\mu\text{g/kg}$ 体重/日というような形で、毒性学的AD Iを考えております。

一方で、FDAでございますが、ラットの発生毒性試験がありますが、催奇形性のラットのところでございます。このラットの発生毒性試験のNOELに、安全係数1000というのを用いまして、 $15\mu\text{g/kg}$ 体重/日としております。

一方で、微生物学的AD Iにつきましては、EMEAにおきましては、 $10.97\mu\text{g/kg}$ 体重/日、FDAでは $3000\mu\text{g/人/日}$ ということで、これを計算しますと $50\mu\text{g/kg}$ 体重/日というふうにしております。それで、この資料2の1枚目の下のFDA、EMEA及びJECFAの比較という表に書いてありますように、FDAにつきましては、毒性学的AD Iの方の $15\mu\text{g/kg/日}$ がAD Iになっておりまして、一方、EMEAにつきましては、微生物学的AD Iの数値の方が低いということで、微生物学的AD Iで得られた $10.97\mu\text{g/kg}$ 体重/日がAD Iになっているということでもあります。

こういったように、AD I設定のために採用した試験、それから微生物学的AD Iのいずれについても、判断が異なっておるということで、当調査会においてどのように判断するかについて、後ほど順次御判断していただければというふうに思います。

以上です。

○三森座長 ツラスロマイシンの海外での評価というところを御説明いただいたわけですが、この資料2のところで、何か御質問ございますでしょうか。

FDA、EMEAで、最終的なAD I評価の方法が違うということでございますが、よろしいでしょうか。なければ、引き続き説明をお願いしたいと思います。

○増田評価課長補佐 それでは、資料1について御説明させていただきたいと思います。ツラスロマイシンにつきましては、前回10ページの遺伝毒性の部分まで見ていただいております。しかしながら、今回新しい専門委員の先生にも御参加していただいているということでございますので、修正部分を含めまして、ざっと概略を御説明させていただこうと思います。

それでは、まず資料1の1ページから御覧いただきたいのですが、物質名、ツラスロマイシンということで、構造はこのような2つの構造異性体です。ツラスロマイシンについては、マクロライド系の抗生物質ということでございます。この2つの異性体につしまし

ては、溶液中で動的に平衡している場合は 9 対 1 の比率で存在しているということでございます。

ウシあるいはブタの肺炎の起因菌に対して有効性が認められているということで、動物用医薬品としましては、これらの肺炎の治療薬として用いられております。

1 ページの一番下の「(3) その他」というところを御覧ください。先ほども説明しましたように、国内では承認がなく、米国・欧州では承認され、評価されているということでございます。米国・欧州につきましては、ウシ、ブタの細菌性肺炎の治療を目的として使用されております。これは実際に使用されているということです。米国・欧州における、用法・用量につきましては、ツラスロマイシンとして 2.5 mg/kg の用量で、ウシについては皮下、ブタについては筋肉内の単回投与をしております。

休薬期間ということで、出荷するまでのそれを使用してはいけない期間ということで、米国ではウシに 18 日間、ブタには 5 日間、欧州ではウシに 49 日間、ブタには 33 日間というようなことで、休薬期間を設けているということでございます。

2 ページ目を御覧ください。ここから「2. 毒性試験の概要」ということで、まず「2-1. 吸収・分布・代謝・排泄」について記載しております。まず「(1) 吸収・排泄」におけます試験でございますが、まずウシでの投与試験を行っておりまして、例えば、一番上の段落におきましては、2.5 mg/kg 体重を単回皮下投与ということで行ったところ、血漿中の T_{max} は 0.5 ～1.8 時間、 C_{max} は 0.36～1.3 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ が 58～99 時間であったとされております。

肺組織中においては、 T_{max} は 24 時間、 C_{max} は 4.1 $\mu\text{g/g}$ 、 $T_{1/2}$ 184 時間ということで、肺では残留が長く続くということでございます。

ウシの 4 段落目なのですが、排泄のことが書かれておりまして、ウシに 14C 標識したツラスロマイシン 2.5 mg/kg 体重を単回皮下投与した場合に、排泄物中の総放射活性がいずれも 24 時間以内にピークになり、47 日後においては、約 47.8%が排泄されました。排泄の方は尿、糞から排泄されるということでございます。

ブタにおける投与試験結果が、2 ページの下から 3 ページに書いてあります。ブタの最初の試験については、2.5 mg/kg 体重を単回筋肉内投与しておりまして、3 ページに移りますが、血漿中の T_{max} は 0.5 時間、 C_{max} は 0.58 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 91 時間。肺については、このように $T_{1/2}$ は長くなっているというようなことでございます。

3 ページの一番下の段落で、ブタの排泄について書かれております。ブタに 14C 標識したツラスロマイシン 2.5 mg/kg 体重を単回筋肉内投与したところ、排泄物中の放射活性は

尿中で 24 時間以内、糞中で 3 日以内にピークを示しています。5 日以内に尿から投与量の約 27.5%、糞から約 43.5%、合計で約 71.0%排出されて、35 日までに尿と糞を併せて約 95.8%が排出されたということでございます。

4 ページに移りますが「(2) 代謝」についての記載があります。まずウシの体内分布ですが、組織分布として注射部位と肝臓、腎臓、脂肪、筋肉の組織内濃度を調べておりますが、注射部位を除くと肝臓で最も高く、次いで腎臓、脂肪、筋肉の順でした。経時的に減少して、36 日の時点では筋肉、48 日の時点では脂肪での検出は、検出限界未満となっているということでございます。

ブタでの体内分布が、次の段落にあります。これも組織内濃度として注射部位、それから腎臓、肝臓、皮膚/脂肪、筋肉について調べております。注射部位を除きますと、腎臓、肝臓、皮膚/脂肪、筋肉の順で組織内濃度が高くなっておりまして、経時的にそれが減少しています。皮膚/脂肪、筋肉については、36 日の時点で検出限界未満になっているということでございます。

次の段落に「ウシにおける代謝物」について書いております。主要な残留放射活性が認められたものは、未変化体であったということでございます。ブタについても同じということでございます。

次の 5 ページでございます。5 ページからが毒性試験データになります。(1) としまして、急性毒性試験が行われております。ラットにおきましては、経口投与では 2000 mg/kg 体重までの単回投与では死亡が認められなかった。

静脈投与においては、11.3 mg/kg 体重では単回投与で死亡は認められなかったが、33.8 mg/kg 体重では全例が死亡した。

ビーグル犬においては、経口投与では 1000 mg/kg 体重まで、静脈投与では 30 mg/kg 体重までの単回投与では死亡が認められなかったとされております。

亜急性毒性試験、幾つか試験をやられておりますが、その中でまずラットを用いた 1 か月亜急性毒性試験におきましては、200 mg 投与群で単球または好酸球の増加、また 200 mg の雄で、相対肝重量の低値、200 mg 投与群の雄で、A S T、A L T の高値が認められております。こういったことで、本試験における N O A E L は 50 mg/kg 体重/日と考えられております。

ラットを用いた 3 か月間の亜急性毒性試験でございますが、これでは 6 行目ですが、血液生化学的検査で、15 mg 投与群の雄で A S T、A L T の高値が認められたということが書かれておりまして、これで N O A E L については 5 mg/kg 体重/日ということでござい

ます。

ここの試験のところでは、多少語句修正が入っております。赤字のところが変えたところ です。

15 mg 投与群で A S T、A L T の高値が認められたことで、本試験における N O A E L は 5 mg/kg 体重/ 日としております。

この前御指摘のあった衛星群について、注釈を付けるということで、衛星群について注釈を付けております。

次に 6 ページでございます。イヌを用いた 1 か月間の亜急性毒性試験ということで、これは 7 行目で血液生化学的検査結果が書かれておりまして、50 mg 投与群の雌雄で A L T、雄で A S T の上昇が認められ、雄では総タンパク質、グロブリンの軽度な低値が認められた。

臓器重量において、50 mg 投与群の雌で、絶対及び相対腎臓重量の高値が認められた。

血圧が 50 mg 投与群の雌で低下したというようなことで、本試験における N O A E L は、15 mg/kg 体重/ 日であったとされております。

それから、イヌを用いた 3 か月間の亜急性毒性試験の結果が次に書かれておりまして、6 行目ですが、血液生化学的検査において 17 mg 投与群の雌 1 頭で A S T の上昇が認められております。

また、その更に 4 行下で、目の検査の内容が書いておりまして、目の検査においては、17 mg 投与群の雌雄各 1 例で、限局性で片側性の小さな銀色点が複数、網膜の壁紙（タペタム）結合部付近に認められたとされております。ここの文章ですが、前回のときは「tape tal junction」というふうに書いてあるのですが、御指摘がありまして、訂正しております。

こういったことから、本試験における N O A E L については、5.7 mg/kg 体重/ 日としております。

7 ページを御覧ください。7 ページにつきましては、イヌを用いた 1 年間の慢性毒性試験について書かれております。これは 4 行目から、一般的な臨床症状観察では、投与群で散発的な流涎が認められたが、5 mg 以上投与群でわずかに頻度が高く、特に雌で顕著であったという文章があります。

その 2 行下ですが、25 mg 投与群の雌で A L T、A S T の上昇が認められました。

更に下の方で、臓器重量のことが書いてありますが、臓器重量においては、25 mg 投与群で、精巣の絶対重量の増加が認められているということでもあります。

本試験のNOELということで、これはよだれの部分を意識しまして、ここでは2 mg/kg 体重/ 日としております。

「(4) 発がん性試験」、発がん性試験について実施されていないとされております。されていないのだったら、ここにしっかり明記すべきという御指摘がございましたので、ここに書かせていただいております。

「(5) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験」でございますが、これはラットを用いた2世代繁殖試験でございます。この2段落目ですが、まず体重増加抑制が、特にその次の行ですが、雌ではF1世代の50 mg 投与群で妊娠0-4日に認められています。

それから、2段落目の4行目からですが、総タンパク質の低値が50 mg 以上投与群の雄で9及び18週、ASTの高値が50 mg 以上投与群の雄の18週、及びBUNの低値が50 mg 以上投与群の雄の9週と雌の18週及び全投与群の雄の18週で認められている。肝臓の絶対及び相対重量の減少がF0世代雌雄の全投与群に見られ、F1世代においても相対重量が雄の全投与群と雌の50 mg 以上投与群で減少したとされております。

なお、繁殖に関する影響のパラメーターについては、F0、F1ともに投与の影響は認められなかったとされております。

こういったことで、本試験における親動物の一般毒性については、全投与群で相対肝重量の減少が見られたということで、LOAELが15mg/kg 体重/ 日。それから、生殖発生毒性に関するNOAELについては、100mg/kg 体重/ 日以上ということでございます。

それから、ラットを用いた催奇形性試験でございますが、これについては5行目ですが、100 mg 以上投与群で妊娠6-9及び9-12日の間で摂餌量の減少が認められたとされております。

その更に2行下に行きますと、15 mg 投与群で雌雄の胎児体重の有意の低下が見られたとされております。

こういったことから、本試験の母動物に対するNOAELは、15 mg/kg 体重/ 日で、胎児に対しましては、15 mg 以上の投与群で雌雄の胎児体重の有意の減少が見られたということで、LOAELが15 mg/kg 体重/ 日であるとされております。催奇形性は認められなかったとされております。

ウサギを用いた催奇形性試験でございますが、これにつきましては、50 mg 投与群で妊娠7-10日の間の摂餌量の減少が認められたということで、本試験の母動物に対するNOAELは15 mg/kg 体重/ 日、胎児に対するNOAELは50 mg/kg 体重/ 日ということで、催奇形性は認められなかったとされております。

遺伝毒性試験でございますが、変異原性に関する各種の in vitro 及び in vivo の試験結果を表にしております。in vitro 試験の結果表が 9 ページ、in vivo 試験の結果表、小核試験になりますが、これが 10 ページに示されております。

こういったように、in vitro、in vivo の複数の試験でいずれも陰性であるということからツラスロマイシンは遺伝毒性を有さないものと考えられるというような記載になっております。

まず、ここまでのについては、いかがでございましょうか。

○三森座長 ありがとうございます。事務局から代謝のところと、毒性のところについて御説明をいただきました。今までのところにつきましては、前回まで御出席いただきました委員におかれまして、既に御審議いただいておりますわけですが、今回から御参加いただいております新しい委員におかれましては、初めての御審議ということだと思います。前回からの修正部分は、赤字で示されているかと思いますが、これらの内容を受けまして、評価案文の 13 ページ以降に「3. 食品健康影響評価について」ということで審議いたしたいと思っております。まず重要な点としまして、今までの毒性のところ、発がん性試験が実施されていないということですが、そのほかの知見から A D I が設定可能であるという方向性で案文がつけられていると思います。ここまでの記載事項につきまして、コメント、御質問などがありましたらお願いしたいと思います。

どうぞ。

○津田専門委員 初めてなものですから教えてほしいのですが、同じ評価をしているような、例えば、農薬ですとか食品添加物の場合には、変異原性試験があっても発がん性試験をしていて、厳密にやるときは、変異原性がなくて発がん性があったような場合には、プロモーター作用であるとか、そういうことを確認して A D I を決めるということをしていると思うのです。

こういう状況の中で、動物薬の場合には発がん性試験がなくてもよいという、一般的な根拠があるのか。あるいはこの剤が特別で、例えば変異原性が非常にしっかりしているということであるのか。抗生物質でありますから、マクロライドなので当然サルモネラに対しては影響があつて、A m e s も非常に低くてよくわからない状況だと思うのです。

代謝を見ますと、酸化ですか、そういうことになっていると思うのですが、本当に体の中でどうなっているかというのは、ラット 1 種類の小核試験だけなのです。だから、こういうもので発がん性がなくてもいけるのかとか、その辺りのことはどういう御判断でされてきたのでしょうか。

○三森座長　どうぞ。

○増田評価課長補佐　津田先生の御指摘のとおり、農薬については恐らく発がん性試験というものはやらなければいけないという形でやられていると思います。動物薬につきましては、農林水産省の薬事・食品衛生審議会で審議していた際の動物薬のガイドラインを、こちらの方でもそのまま利用させていただいている状況なのですが、その中で遺伝毒性試験をまずやらなければいけないということでやっておりまして、その遺伝毒性試験の結果。

それと、動物用医薬品というのは、過去からいろいろな系統のものがヒト用で使われています。そういったヒト用で使われている中での背景、実際に発がん性が出たか、出ないかとか、そういったような状況。そういったものを考察した中で、発がんが認められないというものであれば、発がん性試験はしなくてもよいであろうという判断がずっと過去からされていた経緯がございまして、現状それを引きずっているというような状況であろうかと思います。

○津田専門委員　もう一つ伺ってよろしいですか。私が理解しているのは、動物用薬の場合は、無残留の保証ということがあったがために、ほかに比べると、例えば、生殖毒性試験でも催奇形性試験はしなくてよいとか、発がん性試験がなくてもよいということだったと思います。今度はADIを決めるということですので、基本的に食品に移行するということでは同じレベルになってきたかなと思うのですが、勿論ヒトの医薬品として使われたものを、動物用医薬品に流用する場合で、十分それがされている場合はまた別だとは思いますが、これはそうではありませんね。

○三森座長　今、津田専門委員から御質問が出ている件ですが、座長から御説明申し上げますと、マクロライド系の抗生物質にこの物質は入ることになると思います。通常、ヒトで使われている場合は、短期投与ということで使用しても2週間以内で、それ以上の連続投与はしないという形になっているわけですが、問題になるのは遺伝子傷害性だということだと思います。遺伝毒性があるということでしたら、ブタ、あるいはウシの食肉を介して、一般消費者に閾値のない遺伝毒性の物質が暴露されることになります。微量でも入っていたらそれはいけないということになりますから、そういうものにつきましてはADI設定ができないという形で評価されているのではないかと思います。

これは、JECFAがそのような基本方針を出しておりますので、それにのっとって米国あるいはEMAも同じような評価を行い、我が国も同様な規制を実施してきているということでありまして、もしこのツラスロマイシンに遺伝毒性があるということでありましたならば、閾値がないという評価をせざるを得ませんので、ADI設定はできないとい

う形になると思います。これは前回の専門委員の御意見も伺って、遺伝毒性試験については陰性と言い切れるという御議論をいただいた上でございまして、もしそのような非遺伝毒性のものが長期間暴露され、発がん性を示したとしても、食品を経由して畜産物として私たちが摂取するレベルというのは、非常に微量であって、腫瘍プロモーション作用の閾値よりもずっと低いところであるということが考えられます。したがって、こういうものについてADIは設定しても構わないという議論を前回させていただいたということでございます。

今までにこのマクロライド系ですが、エリスロマイシンが既にJECEAで評価されておりますが、そのエリスロマイシンについて発がん性試験がなされており、これについては陰性だというデータが出ております。そのようなことから、このマクロライド系の抗生物質が構造活性相関から、遺伝毒性発がん物質というものになる可能性はほとんどないということだと思います。そのようなことから、前回の御議論では、遺伝毒性は陰性であるとされました。ラットで1年以上の長期試験は実施されていませんが、暴露された食肉から私たち消費者に入ってくるレベルは非常に少ないということから、もし腫瘍プロモーション作用があっても、発がんリスクはほとんど否定できるのではないかとということだと思います。

よろしいでしょうか。

○津田専門委員 おっしゃることはよくわかっています。ただ、私が最初に問題にしたのは、動物薬の特殊性ということによって発がん性試験をしなくてもよいのか、あるいはこの剤の特殊性から考えてなくても評価できるのかという辺りを、初めてだったものですから伺ったのです。

○三森座長 動物薬だからということではないと思います。今までのそういう経緯を総合的に評価した上でということだと思います。林専門委員から、コメントでしょうか。

○林専門委員 ちょっと遺伝毒性についての追加コメントなのですが、これは前回もうお話ししたと思うのですが、議事録にもう一度残しておいていただければと思います。今の津田専門委員からの御指摘のように、こういう抗生剤ですので、Ames試験の場合は実際非常にkillingが強く出ていまして、この投与量のところを見ていただいてもわかりますように、通常5000 μ g/plateまで試験されるところが、50ぐらいまでしかできてないというところがあります。ただし、そういう場合の常套手段であります、哺乳類の培養細胞を使った遺伝毒性の試験が2種類行われておりまして、これらについても全く陽性の気配はなかったということ、これはもう非常に高い高用量、5000 μ g/mLと300 μ mg/mLまで試

験されておりますので、in vitro でのネガティブというのはもう確定してよいものと思います。

それで、in vivo の方の試験としましては、小核試験で染色体異常の誘発性を指標としたものしかされておられません、これはバッテリーという考え方からすれば、一般的な医薬品を始め、国際的なものということで十分評価できるのではないかと考えております。

○三森座長 よろしいでしょうか。

○津田専門委員 基本的には、この剤としては納得しています。そういうことではなくて、初めてなのでお伺いしました。林先生がおっしゃったようなこともわかりますし、この物質のほとんどが未変化体であって、代謝系が同じであって、だから1種類であっても小核で高用量までやっていますから安全であろうということもわかっていますから、この剤について発がん性試験が必要だと言っているわけではありません。

○三森座長 ありがとうございます。今までの経緯でございますが、遺伝毒性試験でこかの試験で疑陽性結果が得られた場合には、発がん性試験は不要だという結論は出ないと思います。あくまでも一般消費者が暴露された場合に、遺伝子を傷つけられるようなことがあるような物質は、やはり私たちに暴露させてはいけないと思いますので、そのところは注意しなければいけないのではないかと思います。

今の関連のところで、今回初めて御出席いただいている新しい委員の先生方で御質問がございましたら、お願いします。非常に大事な議論だと思います。

もう一つ追加しておきますが、食品衛生法で農薬、食品添加物、動物薬など、食品に含まれる化学物質については、以前は遺伝毒性試験、発がん性試験を要求してきておりますが、動物薬に関しましては、医薬品でのICHと同様に、VICHという国際的な会合がありまして、そちらで話を進めてきております。

構造活性相関で、明らかに遺伝毒性があって、発がん性が危惧されるようなものについては、発がん性試験を必ず要求しますが、構造活性相関から、あるいは遺伝毒性試験結果から見て、ほとんど発がん性の可能性がないものについては、必ずしも申請者に発がん性試験を要求することはないという文面になってきておりまして、農林水産省の動物薬についての新しいガイドラインに関しては、こちらの方向性に関わりつつあるということでございます。この辺も御了解いただいた方がよいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、この物質に対しては、ADIが設定可能であるという方向性で案文がつけられておりますので、その方向性で進めさせていただきたいと思います。

次のところでございますが、事務局よろしく願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、次に微生物学的影響の概要から進めさせていただきます。10 ページになりますが、M I C 50 の知見またはM I Cに影響を与えると考えられるさまざまな知見。特にブタですが、in vivo の知見が報告されております。また、マクロライド系の抗菌性物質の、ヒトに対する影響についてまとめておりますので、その辺についてまず御説明させていただきます。

10 ページの「(7) 微生物学的影響に関する特殊試験」ということで、まず①ですが、「ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度」という題があります。ここの中には、ヒトの腸内細菌叢の構成する細菌種のうち、下の表に示しております、それぞれ 10 菌株について測定されたツラスロマイシンに対するM I Cというものを記載しております。

この表の下から 3 番目に当たりますが、Bifidobacterium spp. がございしますが、これが最も感受性の高い細菌種でありまして、10 の 6-9 乗 CFU/spot における、M I C 50 値でございますが、これは 1 μ g/mL ということでございます。

11 ページ、②でございます。「in vitro gut modelにおける感受性細菌の最小発育阻止濃度」ということで、2 ~ 20 μ g/mL のツラスロマイシンを Cooked meat 培地に加えて、ヒトの消化管内の食物の通過をシミュレーションした溶液でございまして、その溶液に Bifidobacterium、Fusobacterium、それぞれ 2 菌株を、約 10 の 5-6 乗 cfu/mL で加えて、約 35℃で 18 時間培養したときの菌の生存状況について検討されておりました、擬似消化管溶液中におきましては、20 μ g/mL までのツラスロマイシンについては、細菌の増殖に影響を与えなかったとされております。

「③ヒト糞便に対するツラスロマイシンの結合活性の検討」が書かれております。これは、ヒトから採取されました糞便を溶液の中に混合しまして、5 倍 ~ 150 倍で希釈して滅菌した溶液に、250 ppm の標識されたツラスロマイシンを添加したときの、糞便に対するツラスロマイシンの結合活性が検討されております。

混合液を遠心分離された上清に回収された放射活性をはかっておりますが、150 倍希釈では約 88%でありましたが、濃度が高くなるとともに減少しまして、5 倍希釈においては 47%に低下しております。

5 分の 1 希釈における吸着係数は、Kd が 8.5 と計算されております。

また、別の試験におきまして、ヒトから採取された糞便を混合しまして、10 分の 1 に希釈して滅菌した溶液に、標識したツラスロマイシンを添加したときの、糞便に対するツラスロマイシンの結合活性が検討されておりますが、20℃と 37℃で比較しております。混合液を遠心分離した上清に回収された放射活性については、20℃では 37 ~ 43%。一方、37℃

においては 24～28% という結果を得ております。この条件においては、ツラスロマイシンはヒトの体温に近い 37℃ で、ヒト糞便溶液に対しより高い結合活性を示したということでございます。

「④糞便の pH の細菌の増殖に対する影響」ということで、マイクロタイターブロス法という括弧内に書いてあるようなやり方でやっていきますと、種々の濃度のツラスロマイシンを含んだ培地及び糞便懸濁液で 3 種の菌を培養しまして、MIC を測定しております。

更に、各プレート穴中の培養液を寒天培地に移植して、寒天培地上のコロニーが得られた元のタイタープレートに添加されていたツラスロマイシンの濃度を増殖阻止濃度 (CPG) としております。

その結果が、下の表に書いておりまして、説明を 12 ページ以降にしております。すべての菌で培地培養後の CPG よりも、糞便懸濁培地培養後の CPG が高い値を示しております。糞便懸濁培地においては、抗菌活性が低下することが示唆されております。

「⑥ブタにおける in vivo の知見」でございます。Salmonella typhimurium でブタを攻撃した後、10 または 15 mg/kg 体重のツラスロマイシンを筋肉内に単回投与し、28 日までの糞を採取しております。この試験の Salmonella typhimurium 株の MIC は $1.56 \mu\text{g/mL}$ ということでございましたが、各投与群とも対照群との間で糞中のサルモネラ排出量に影響を認めておりませんでした。

それから、投与後 3 日間のブタの糞中のツラスロマイシン濃度が 2.5 mg/kg 体重の筋肉内投与におきまして、 $10 \sim 70 \mu\text{g/g}$ であったということが確認されておきまして、ツラスロマイシンはブタの消化管内で著しく抗菌活性が低下することが示唆されております。

ここから赤字で書いてある部分を読ませていただきますと「これらのように、in vitro の試験において、ツラスロマイシンは糞便等への吸着が示唆され、実際 in vitro の抗菌活性は糞便等の存在下で低下した。pH についても、特性上、生体内の pH 条件下では in vitro の MIC 測定試験で認められたものよりも抗菌活性が低下する可能性が高いと思われる。さらに、ブタの試験において、攻撃試験時の Salmonella 排泄に in vitro で求められた MIC より数十倍と推定される濃度のツラスロマイシンでも影響は認められておらず、in vitro において示された種々の要因による抗菌活性低下は in vivo において認められることが示唆された」。としております。

あと「(8) ヒトにおける知見について」ということで、ヒトにおけるマクロライドの毒性影響ということが書いております。ツラスロマイシンにおいては、ヒト臨床における

使用歴はございません。しかしながら、マクロライド系の抗生物質は古くからヒト臨床において使用されているということでございます。

マクロライド系の抗生物質による重篤な副作用は、まれにしか起こらないとされておりますが、エリスロマイシンにおいては胆汁うっ血性肝炎があるとされておりました、初期の特徴としましては、悪心、嘔吐、腹部痙攣があるとされております。

そのほか、経口、静脈投与においては、特に高用量の場合においては腹部痛、悪心、嘔吐、下痢を呈することがあるとされております。

更に、エリスロマイシンについては、先ほど三森座長からも話がありましたが、米国 NTP においてマウスを用いて発がん性試験が実施されておりますが、発がん性は認められなかったとされております。

次に耐性菌についてですが、ツラスロマイシンのヒト臨床における使用は現在のところありませんが、交差耐性を有する可能性のある薬剤はヒト臨床においても使用されているということで、交差耐性を生じる可能性があるということでございます。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

微生物学的な影響について御説明をいただきましたが、本日、井上先生が御欠席でございますね。何かコメントいただいていますでしょうか。

○増田評価課長補佐 コメントをいただいておりますので、御紹介させていただきます。

本剤につきましては、MIC50 では、ビフィズス菌 10 菌株の知見が $1 \mu\text{g/mL}$ と最も低いとされておりますが、糞便存在下で抗菌力が著しく低下するということ、ブタを用いたサルモネラ菌に対する検討で、抗菌力が 10 倍以上低下するということに加えて、pH の影響も認められることなど、in vitro と in vivo との間の抗菌力の強弱に大きなギャップが生じている。

MIC50 から試算される ADI 設定は影響が相当に過大評価されており、実際の影響とのギャップが危惧されるので、糞便への結合、ブタにおけるデータ、pH の影響を考慮して、例えば、サルモネラの結果から 10 などの一定のファクターを考慮するべきではないかという意見をいただいております。

○三森座長 ありがとうございます。微生物学的影響をどう評価するかということのコメントだったと思いますが、提出されたデータからは今の in vitro の抗菌活性が、in vivo より相当低くなり、活性が低下する、10 倍程度は低下するのではないかというコメントだと理解いたしました。これについては御専門の先生がもう一人いらっしゃいますの

で、御意見を伺いたいと思います。

嶋田先生、お願いいたします。

○嶋田専門委員 大体井上先生と同じような意見になると思いますが、ここに赤字で追記されました、コメントに集約されると思います。

大体、抗菌薬の開発の段階では、前臨床の段階で各種細菌に対するMICを測定して、そして適用菌種その他を決めるわけではありますが、次第に phase が上がってまいりますと、やはり *in vivo* の系での評価というものが具体的に欲しいということになりまして、こういった *in vivo* に近い人工腸管を使ってこのような実験データが積み重ねられてきたわけであります。

これらの成績はかなり臨床での評価というものを裏づける形のデータになっておりますので、大体井上先生がコメントされたところでよろしいかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

ほかの先生方で、この微生物学的なリスク評価のところについて、何かコメントございますでしょうか。

どうぞ。

○藤田専門委員 こういう糞便の影響というのが出てきたのは、今回初めてだと思うのですが、ここでの判断が前例になるかと思います。

私、ちょっと危惧するところがあるのが、この糞便の影響のやり方なのですが、何人かのヒトの糞便のプールという形で行われております。要するに、*in vitro* でヒトの細菌を使ったものだから、それ以上安全係数を考える必要はないという形で、今までMICを使った場合にはやられてきたと思うのですが、今回はヒトの糞便で、そうすると何人かのヒトということで個体差が平均化されてしまっています。

これは少し問題で、やはり *in vivo* の要素が加わったような場合には、個体差というものの考慮が必要であろうと。

そうすると、例えば、これがMICよりも10倍ぐらいの値でよいのではないかという話になってきたときに、個体差をどうするかというと、また10分の1になってしまうということになって、結局元の値になるのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 そうすると、MIC 50の値は、先ほどの *Bifidobacterium* のMICが10ページに載っている1 $\mu\text{g/mL}$ という値を基本にしていて、井上先生はそれに10倍量をかけの方がよいのではないかという御意見で、これに対して嶋田先生も大体同じような意見を持っていらっしゃるということですが、藤田先生は10倍かけたとしても、また個人差で1

0 分の 1 になると元に戻ってしまうのではないかと思います。いかがでしょうか。

○嶋田専門委員 これは、やはりなかなか生物学的な検討法というのは、絶対的なものがないわけです。したがって、individuality を言われますと、ADI は無限にゼロに近づけなければいけないという形になってしまうわけでありますが、大体ヒトの糞便というものにつきましては、これは勿論食事の影響とかいろいろあると思いますが、やはり overall で考えて、大体そう大きな間違いはないだろうと考えます。

○藤田専門委員 最初のケースですと、もしこれを要求できるならやってほしいと思うのですが、何人かの人間の糞便の影響というものは、一体どのぐらいの幅があるものか、もうプールして出していますから、全くその影響の幅というのは見ることはできないですね。その辺が、少し不確定な要素があると思うのですが、このぐらいの幅だから大丈夫だという確証がほしいのです。

○嶋田専門委員 確証と言われると、私もありませんね。

○藤田専門委員 したがって、実験の方法として、20 人なり 30 人なりの人の糞便を使って、それだけのデータを個々に出していただいたものがあれば、これでそういうことであると、幅というのはこのぐらいだということであれば、そういうことを危惧することはないのかもしれないし、あるいはもっと危惧した方がよいということになるかもしれませんが、その辺、最初のケースですから慎重にやるべきではないかと思いました。

○三森座長 本日、配布されております、申請者からの資料概要がありますが、この 75 ページを見ていただきたいのですが、よろしいでしょうか。設定を希望する残留基準値というところ、75 ページにあります、そこの (2) の微生物学的な ADI というところを少し読んでいただきたいと思います。VICH で微生物学的な ADI の設定という評価方法が既に表に出ているのですが、ガイドラインの 36 ということになっております。そこで、第 1 段階、第 2 段階、第 3 段階ということで、decision tree 形式で、抗生剤についてはイエスかノーかということで評価を進めております。私が言っているところがわかりますでしょうか。75 ページです。1 番目で、薬物残留物及びその代謝物がヒト細菌叢の代表的細菌に対する微生物学的活性を有するかどうか。これでイエスかノーかという形でいくわけです。イエスであれば段階 2 に入って、残留物はヒトの結腸に移行するかどうかということです。

更にここでイエスであると、段階 3 のところに入って、ヒト結腸に移行した残留物は、微生物学的な活性を維持しているかどうかということの decision tree 形式で、イエスないしノーで来るわけです。

これでいきますと、申請者の 76 ページを見ていきますと、ツラスロマイシンの適用ということ(2)のところで、その第 4 パラグラフのところで、段階 1 及び 2 の質問に対する答えはイエスであるということです。しかし、質問 3 に対する答えはノーであるということです。何を意味しているかということ、ヒトの結腸に移行した残留物は、微生物学的な活性は維持していないと申請者は言っているわけですが、そうなった場合は、どういう V I C H のガイドラインになっているかといいますと、ヒトに対して抗菌活性がなくなっているということであった場合は、微生物学的な A D I から A D I は評価しないという方向性を取っております。こういう場合には、毒性学的なエンドポイントの N O A E L から計算された A D I から評価するという形を取っているのです。申請者はこの方向性を考えてきているのですが、この decision tree 形式の段階 3 のところについて、専門家の先生方がそうだとすることであれば、微生物学的な A D I で評価することは却下することになってしまうのですが、この辺りのことについてはいかがでしょうか。

これは、本日御欠席の井上先生から何かコメントあったのでしょうか。

○増田評価課長補佐 その辺りのコメントは来ておりません。

○三森座長 そうですか。嶋田先生、この辺りはいかがでしょうか。これは新しい V I C H のガイドラインという形で、このような decision tree 形式で実施してきています。これは、アメリカもヨーロッパも、また日本の農水省、厚労省も一応認知しているわけです。これが動き始めていて、これに合わせてきたのだという申請者の意見なのですが、これも 1 つ関与してくると思うのです。今の個人差によって、かなり違うのではないかと、これについて答えは出てこないのではないかとと思うのですが、この辺りのことも含めたディスカッションが必要かなと思います。いかがでしょうか。

○鈴木専門委員 お聞きしてよろしいですか。ステップ 3 のところで、ヒト結腸に移行した残留物は微生物学的活性を持つや否やという話のことなのですが、このガイドラインではどのような形の実験が提唱されているのですか。

○三森座長 M I C 50 の in vitro の系では評価ができないので、ヒト型の細菌を germ free のラットの中に入れるとか、そういう vivo の試験系を推奨しています。

○鈴木専門委員 何か standardize された、こういう形でやったらよいというようなガイドラインがあるのですか。

○三森座長 F D A が validation を終えて、これは使えますということを出してきておりますが、我が国でこれができる研究機関は限定されているのではないかと思います。したがって、ほとんどの動物薬を作っている企業体でこれができるかどうかはわかりません。

○鈴木専門委員 藤田先生の話もあって、個体差云々ということですが、実験条件のところでヒトの腸管の中に分泌されて、うんちと一緒に混じってというときの話をどう見るかの問題なのだと思います。実際は、個体差というよりは、何を食べていたのかというところの問題の方がずっと大きくて、その意味ではとりあえず健常人という話のところで混ぜてしまうというやり方しか、現実的には方法がないからそういうことをやったのだろうとは思いますが。

それが、ものすごく幅があって、違うものなのかどうなのかというところは、ある程度微生物の専門の先生だったら、根拠はないにしても直感的にはわかるのではないかという気がするのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 これはやはり微生物の専門家の先生に、もう少し御意見を伺った方がよろしいかと思います。このV I C Hに関しては、当初青木先生も御出席いただいたと思いますが、違いますか。そうですね。

この辺りのことについて、germ freeのラットにヒトの腸内細菌叢を植えた形で試験するというのが、青木先生が出席されたころは、まだvalidationも進んでなかった時代ではなかったかと思います。

○青木専門委員 やってもらっているのですがね。

○三森座長 あれは、あれから進んだのですか。

○青木専門委員 最終的には出ています。なかなか合意が得られませんでしたが一応出ています。

○三森座長 一応は合意されてきたということで、これをモデル化しても構わないということになっているわけですね。

○青木専門委員 結局、F D Aが取り仕切ってやってしまいましたから。

○三森座長 嶋田先生、いかがいたしますか。そのような場合は、今の個体差ということ、糞便の中で個体差があるから食べ物によってもかなり変わると思うのですが、その辺りのことについて申請者に質問を出すよりは、まず専門家の先生方に少し御意見をいただくような形ではどうでしょうか。

○嶋田専門委員 抗菌薬の抗菌活性の測定というのは、やはり開発者にしてみれば一番低いM I Cが出る条件というものを考えますね。しかし培地に、例えば、二価金属イオンを入れるとか、鉄を入れるとか、あるいはタンパクを入れるとか、そういうことによってM I Cというのは大きくまたデータが変わってきてしまうのです。

だから、ましてこういう多細胞系の糞便は外からいろいろなものを食べた後の糞便であ

り、腸管内、そういったところではなかなか *in vitro* のデータがそのまま出てくるということは、ほとんど想像できないわけですね。だけど、当初抗生物質の開発時代はそういう形で作用すると思っておったのです。ところが、現実にはなかなかそうはいかないということがわかってきて、こういったような実験系も組まれるようになってきたわけで、これは1つの抗菌薬の、いわゆる *in vivo* での抗菌活性をより具体的なもの、要するに、*pharmacodynamic* という考え方、そこに集約されると思うのです。今後はそういったような形で検討していこうという、これは現時点での1つの方法にまだすぎないわけです。完成されたものではないわけです。したがって、我々がこれを評価する場合には、現時点で最もアドバンスしたもので考えていかざるを得ない。

藤田先生の御指摘された問題も全くごもっともでして、それは次の課題だろうと思います。

○三森座長 そういたしますと、現時点としてどういたしましょうか。

○嶋田専門委員 現時点では、やはり先ほど申し上げたような判断でよろしかろうと考えます。

○三森座長 そうすると、先ほどの *Bifidobacterium* ですが、 $1\ \mu\text{g}$ 、それに対して *in vitro* よりはもう少し *reduction* してよろしいのではないかと、10倍ぐらいはしてよいのではないかということですね。

○嶋田専門委員 5倍、10倍の確固たる根拠があるか、ないかと言われると困りますがね。

○三森座長 今後、こういう種類のデータが出てきた場合には、ケース・バイ・ケースで評価せざるを得ないということで、これが前例ということではないという御意見ですが、いかがでしょうか。

○藤田専門委員 先生御指摘されたように、最初の事例で、私の言うこともわかるがということなのですが、確かに個体差、あるいは同じ個体でも *day to day* の違いが出てくるだろうという、そういうことは先生方もお認めになっている。そうであるとするならば、もしこれを採用するのであれば安全係数をかけなければいけないということになりますね。そういう変動が予測されているのに、安全係数をかけないで、ある一定の値、10倍なら10倍という。

○嶋田専門委員 安全係数はコンセンサスが得られるかどうかわかりませんよ。

○藤田専門委員 要するに、*in vitro* の実験の *MIC* に、例えば、10倍するということがこのデータから言えるということであつたとしても、その *day to day*、あるいは個体差というもので違いがある。変動幅があるということであれば、その10倍かけたものに、また

安全係数を幾つかかけないといけないということで、またM I Cは下がりますね。

だから、そこをどうするか。これは非常に難しい問題ではないかと思います。

○嶋田専門委員 申請者は、限りなくA D Iを設定しなくてもよいという主張で来ているわけですね。

○三森座長 そうです。

○嶋田専門委員 これは、そのためのデータなのです。

○三森座長 もう一つの議論は、今の70ページのところです。decision treeの段階3のところで、ヒト結腸に移行した残留物は、微生物学的な活性を維持していないと申請者は言っているわけです。これに対して、科学的に正当性があるということであれば、微生物には効かないということになります。ほとんどが糞便の物質と結合して微生物に効かないということです。ということは、そこで毒性の評価は打ち切ってよろしいということになるわけです。これがもう一点あるわけです。

これについて、私も今日資料をちょっと見させていただいた上でのことですので、これについてももう少し精査した方がよろしいということであれば、1回ここで持ち越しということも考えられると思いますが、これについて御意見いただけませんかでしょうか。

どうぞ。

○嶋田専門委員 これをずっと読んでまいりまして、要するに、A D Iの設定必要なしとする主張については、私は反対なのです。と言いますのは、現実の臨床におきまして、やはりこの類薬においてヒトの場合、いわゆる菌交代現象という形で、*Clostridium difficile*の偽膜性腸炎というものを起こすのです。こういう主張のあるたぐいのお薬の中でそういうものが起こる。それは完全に腸内細菌叢の変化ですから、あるいは*Clostridium difficile*をまた受け入れる素地をつくってしまっているということになりますので、全面的にA D I必要なしというような主張に対しては、私は根本的には反対です。

○三森座長 そうしますと、資料2のところの、先ほど事務局から説明がありましたが、F D AとE M E Aで評価が違っておりますね。資料2で、諸外国における評価状況がございますが、その一番下の表2を見ていただきますと、F D Aのエンドポイントは、発生毒性試験のN O E LのところからA D Iを設定しております。E M E Aの方は、ヒト腸内細菌の影響を取ってきて、M I C 50の値からC V M Pの計算式、これはJ E C F Aとはちょっと違うのですが、それから計算されて約10 μ gという値が出てきているのですが、ここにも関連してくるところですね。本調査会としては、申請者の意見でいくと、ヒトの結腸ではほとんど抗菌活性がないから、微生物学A D Iを出す必要性はなく、毒性学的なエ

ンドポイントから A D I を出せばよろしいのではないかと申請者が言っているのですが、これについて、嶋田専門委員はむしろマクロライド系の物質にはこういうことがあり得るということで、Clostridium でしょうか、そのようなものに対しては、やはり A D I を設けておくべきである。その値と比較した上で、毒性学的な A D I が高ければ微生物学 ADI を取り、逆であれば毒性学的 ADI を取るという評価をした方がよろしいということでしょうか。

事務局いかがいたしましょうか。申請者の意見のことについても、議論をもう少ししなければならぬのですが、本日井上先生が御欠席でございます。それで、今の個体差の話のこともありまして、藤田委員から御質問を受けて、確かにまだ発展途上の状態で評価していくということがありますので、その辺りのところをどうするのか。

あとは、嶋田委員としては微生物学的な A D I は出すべきであるということです。しかし、出すとしたら、どういう形の計算式を出すのか、事務局、J E C F A の計算式はどこかに載っていますか。

○増田評価課長補佐 ここではお示ししておりません。ただ、こちらの方で計算いたしますと、例えば、吸収率のところでは、ほとんど吸収されないという、かなり厳しい条件になります、そういう条件で計算いたしますと、 $4 \mu\text{g/kg 体重/日}$ という結果になります。

○三森座長 これは、さっきの Bifidobacterium の $1 \mu\text{g}$ を基本にして計算したということですか。

○増田評価課長補佐 そうです。

○三森座長 それで、分母に吸収率とか安全係数をかけますね。これは従来どおりのものをかけているわけですね。

○増田評価課長補佐 吸収率は、ほとんどが吸収されていないので、90%が腸内に残っているということで計算しております。

○三森座長 それにあと、先ほどの井上先生がおっしゃっていた in vitro と in vivo で 10 倍ぐらいの差があるという、これはかけているのですか。

○増田評価課長補佐 かけていません。

○三森座長 かけてないと $4 \mu\text{g}$ 。もしかけるとなると $40 \mu\text{g}$ になるということですか。

○増田評価課長補佐 はい。

○三森座長 これについては、数式が頭の中で動いていますので、皆さんおわかりにならないと思うのですが、いかがいたしましょうか。もう一回、その辺りのところを。

○鈴木専門委員 済みません。もう一つ、混乱させて悪いのですが、先ほどの嶋田先生の

菌交代症の話が、Clostridium系のバクテリアで、そういう場合にMICとして、今回の場合はBifidobacteriumなんだが、それを使うのがよいのか、それともClostridiumに限定してそれを使う方がよいのか、その辺りのところはどのように考えるのですか。

○嶋田専門委員　やはり私は腸内細菌の動きはreplacementだと思うのです。*Clostridium difficile*、最初の考え方というのは、自分たちがエンドジーナスに持っているClostridiumが増殖して、そしてエントロトキシンを出して腸管の偽膜性腸炎を発症させると考えておったのですが、今日では環境や人を介して外から感染するということです。だけど、健常の腸内細菌叢にはなかなか入りにくいということで、そして*Clostridium difficile*が異常増殖することもあります。要するに、偽膜性腸炎を起こさせるのに十分なエントロトキシンを産生するまでの量には至らない。

ところが、抗菌薬で治療をしている過程において、それだけの増殖が起こると考えられるのです。

○鈴木専門委員　そうすると、恐らく本来持っていた細菌叢が変わるので、外から入ってきた*Clostridium difficile*が増えて、中毒を起こすぐらいまでの話になるということですね。それはわかるのですが、その場合、基準をつくっていくときに、どのMICに基づいて基準をつくればよいのですか。

○嶋田専門委員　この薬剤が使われたときに、最もMICの低いものから淘汰され、MICは高いものが残り、そして増殖する。したがって、腸内細菌の中でMICの一番低いものを対象菌として考えておいたらどうかという考え方なのです。

○鈴木専門委員　わかりました。

○三森座長　この辺りについて、一度洗い直しをした方がよいと思いますが、この微生物的なところに関して1回持ち越しをいたしませんでしょうか。井上先生が今日御欠席になっ
ていらっしゃるようですので、井上先生、嶋田先生、あと青木先生にも関与していただいて、その辺りのところをもう少し御検討いただいた方がよろしいかと思います。その上で結論を出しましょう。

したがって、本日は、微生物学的リスク評価のところは、保留にしておいて、それ以外の毒性学的なエンドポイントを先に進めておくということではいかがでしょうか。まだ時間が16時10分でございますので、もう少し時間があります。微生物学リスクのところだけは保留ということでよろしいでしょうか。いかがでしょうか。

○津田専門委員　ちょっと教えていただいてよろしいですか。先ほど耐性菌の問題は、別のところで話すということですが、例えば、これは肺炎に、*Pasteurella multocida*に効

くということがありますね。これは、動物の口腔などの常在菌であって、人獣共通感染症ですね。こういったものに対する影響と耐性菌というものに関しては、これはここでなくてもよいということですね。そういうふうに理解してよろしいでしょうか。

○増田評価課長補佐 耐性菌については、ワーキンググループで審議しておりますので、そういった菌そのものに対しては別なところでやって、ここでは微生物学的A D I といって、例えば肉中に残留したものを人間が食べたときに、腸管内の菌をかく乱するかどうかというところをここでやるということでございます。

○津田専門委員 例えばなのですが、食べたときに、私素人なので教えていただきたいのですが、食べたときに口腔から全部影響を受けるのではないかと思うのです。そのときは、単に結腸ではなくて、要するに摂取した場所、口腔からも薬剤の影響を受けて、そこに常在している菌の中、このような *Pasteurella multocida* みたいなものがあるのではないかと、専門の先生にそういったものに対する影響はどのように考えるか。これは耐性菌も絡むし、また菌に対する影響も絡むと思うのですが、私は素人ですので、その辺り専門の先生に教えていただければと思っています。

○嶋田専門委員 大体マクロライド系薬剤というのは、臨床に用いる場合の対象疾患は呼吸器系感染症です。したがって、これの主たる対象菌というのは、やはり *Streptococcus pyogenes* とか、*Streptococcus pneumoniae* というところが主たる対象になっているわけです。

消化管の感染症のときに使うのは *Campylobacter* 属やピロリ菌ぐらいのものでして、いわゆるO157の腸管感染症などには、用いません。常在細菌叢というのは、鼻腔から咽喉にも、上咽頭にもあります。しかし、大体上咽喉の常在菌というものが飲み込まれて、胃を通過して下部腸管の中で異常増殖するという現実は、なかなかないわけです。そういったことで、とにかく簡単に言えば、我々個体約600兆の常在菌持っているわけですから、抗菌薬が入りますといろんな菌に影響はあると、菌の生活環境は絶えず変わることです。

それから、分布も非常に広く行き渡るものもあるし、もうそのまま血液から尿中に出ていってしまうものもあるし、だからその辺りのところは議論がなかなか終わらないところなのです。

○津田専門委員 私がお聞きしたのは、これは動物の肺炎の治療薬で、こういったものは常在している。例えば、*Pasteurella multocida* などによって起こしますね。こういったものが、人獣共通感染症としても、例えば、通常口腔内にあるから、かまれたときなどに

ヒトにパスツレラ症を引き起こすわけですね。したがって、そういったもので治療が十分されるはずですね。ヒトにもそういったものがあるのではないかと思います。その辺りで食べたときにどうなるのでしょうかということを専門としてお聞きしたのです。

○嶋田専門委員 それらを懸念して、とりあえず残留の濃度、A D I をこの委員会としては決めるわけです。だから、A D I を決めた基準で、我々が摂取する限りにおいては、あまり影響は出ないだろうと。常在細菌叢に影響を及ぼすほどの摂取量にはならないだろうというふうに考えているわけで。

○津田専門委員 つまり、大腸の方が主であって、同じものを食べたとしても、口腔その他の菌叢においては影響を与えないということが、微生物からわかるということですね。

○嶋田専門委員 はい。

○津田専門委員 わかりました。

○三森座長 よろしいでしょうか。そうしましたら、13 ページの「3. 食品健康影響評価について」の、まず薬物動態でしょうか。ここから審議を進めたいと思います。

それでは、事務局、よろしくお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、「3. 食品健康影響評価について」の最初の「薬物動態について」ということで御説明いたします。ツラスロマイシンの対象動物における血漿中半減期、これは 58-99 時間 と比較的緩やかな減少を示しております。それから、イヌの 1 年間慢性毒性試験におきまして、25 mg/kg 体重/ 日の投与におきまして、投与終了時に投与開始時と比較して、AUC の高値が見られております。5 mg の投与におきましては、投与開始時との比較はできませんでしたが AUC の上昇が示唆されております。

しかしながら、2 mg の投与群におきましては、投与開始時及び投与終了時の血漿中濃度はともに低く、低用量の投与におきましては、1 年間の長期投与においても蓄積は認められなかったとされております。

また、報告されました多くの試験で、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓よりも、肺において最も高い濃度の残留が認められておりますが、報告された各種の毒性試験において、特に肺に対する毒性所見は認められなかったとされております。この部分について、いかがでしょうか。

○三森座長 前の方の資料で、この薬物動態についての記載がされたものを、短縮化したところがございますが、この薬剤は比較的半減期が緩やかだということですね。特に肺については、最も残留しやすいということですが、十分低い用量で投与しますと、蓄積は確認されてないし、肺について毒性所見は得られてないという要約だと思います。

これについて、まず御質問、コメントがありましたらお願いしたいと思います。

この薬物動態については、よろしいでしょうか。

なければ、引き続き資料の説明をお願いします。

○増田評価課長補佐 それでは、次はその下でございますが、繁殖毒性及び催奇形性についてです。繁殖毒性につきましては、ラットを用いた2世代繁殖試験、それから催奇形性試験につきましては、ラットとウサギの2動物について実施されております。2世代繁殖試験におきましては、受胎率、交尾率、同居から交尾までの日数、妊娠等繁殖に関する影響、新生児の性比、生存出生児数、分娩後生存率、性成熟までの日数のいずれも被験物質の投与による影響は認められなかったとされております。

一方、一般毒性につきましては、病理組織学的検査では影響は認められませんでした、肝臓の絶対及び相対重量の減少がF0雌雄の全投与群で認められ、更にF1でも雄の全投与群で相対重量の減少が認められたということで、本試験におけるNOAELは得られなかったとされております。

催奇形性につきましては、ラット、ウサギ、ともに認められませんでした、ラットにおいて背景データの範囲内ではありますが、母動物に対して影響が認められない用量におきまして、雌雄の胎児重量に統計学的な有意な低値が認められたとされております。

以上でございます。

○三森座長 繁殖毒性と催奇形性のところでございますが、ここについて、本日は江馬先生が御出席ではないですが、寺本先生、何か補足ございますでしょうか。

○寺本専門委員 こうして見ると、後の方のことを考えると、全投与群なのですが、ここにもう一回用量を書いておいた方が親切だと思いました。

○三森座長 具体的には。

○寺本専門委員 どちらも15 mg/kg以上です。

○三森座長 文章のどこに入れましょうか。全投与群でと書いてありますね。

○寺本専門委員 その頭に、15 mg/kg以上のという具合に入ればよろしいかと思いますが、これは催奇形性の方についても。

○三森座長 そうすると、下から4行目のF1でも雄の15 mg/kg以上の全投与群でと。

○寺本専門委員 その前の行の右端のF0の方です。

○三森座長 そちらに入れるのですか。事務局よろしいですか。

○増田評価課長補佐 わかりました。

○三森座長 催奇形性は。

○藤田専門委員 済みません。全投与量と書いて、括弧して0、15、50、100 ということ をきちっと入れた方がよいと思います。15 mg/kg 以上ということになると、よく読んでない人はそれ以下があっても影響が出なかったのかと。例えば、0、5、15 なんていう形があつた可能性もあるので、15 mg/kg 以上とするよりは、むしろ0、15、50、100 と投与スケジュールを書いた方がよいと思います。

○三森座長 どうぞ。

○鈴木専門委員 混乱を招くといけないので、LOAELが15 mg/kg であったと前の方に書いてあるものをそのまま書いた方がはっきりします。この場合、繁殖試験と催奇形性試験、ラットの方はいずれもLOAELが15 mg/kg、繁殖試験の方は一般毒性で、催奇形性試験の方は胎児毒性だということになります。

○三森座長 そうすると、文章はどのようにいたしますか。

○鈴木専門委員 2か所のところに、適当な場所にNOAELが得られなかったというところを消して、LOAELが15 mg/kg だったと。

○三森座長 下から4行目の、赤字の「認められたため本試験ではNOAELが得られなかった」ではなくて、LOAELは15 mg/kg であったの方がよろしいですか。

○寺本専門委員 それで同意します。

○三森座長 ここについては、次回に持ち越しになりますので、事務局に案文をつくっていただいて、寺本専門委員、鈴木専門委員、あと藤田専門委員からも御意見を聞いていただいて、修文していただきたいと思います。よろしいでしょうか。

○増田評価課長補佐 わかりました。

○寺本専門委員 あと江馬先生にもお願いします。

○三森座長 そうですね。失礼いたしました。

それでは、次、お願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、次でございますが「遺伝毒性／発がん性について」でございます。発がん性試験については、実施されておられません。しかしながら、ツラスロマイシンはin vitroのAmes試験、染色体異常試験、前進突然変異試験、in vivoの小核試験のいずれにおいても陰性であり、遺伝毒性はないと考えられる。

また、亜急性、慢性毒性のいずれの試験においても、前腫瘍性病変は認められていない。更に、マクロライド系の抗生物質については、比較的長いヒト臨床における使用歴があるが、副作用として腫瘍の発生は知られておらず、代表的な薬剤であるエリスロマイシンの発がん性試験では発がん性は認められていない。

このことから、発がん性試験を欠いていてもA D Iの設定は可能であると判断されたとしております。

以上でございます。

○三森座長 発がん性試験は欠如していますが、A D I設定は可能であると判断したという、この根拠の部分です。非常に大事な記載になりますが、ここにつきまして、コメント、御質問ありますでしょうか。

遺伝毒性については、先ほど林先生から御指摘がございまして、遺伝毒性は、長尾先生、ここの文章に関してはよろしいでしょうか。

○長尾専門委員 はい。特にございません。

○三森座長 あと発がん性ですが、いかがでしょうか。ここの文章で気になるところございますか。

渋谷先生、どうぞ。

○渋谷専門委員 3行目で「前腫瘍性病変」と書いているのですが、これは「発がん性を示唆されるような、いかなる病変」という書き方にした方がよいのではないのでしょうか。

○三森座長 前腫瘍性病変というよりは、発がん性を示唆するいかなる病変というようにした方がよろしいかということですが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○吉田専門委員 それは、ほとんど同じことだと思います。と申しますのは、一般的に亜急性毒性で前腫瘍性病変が見つけれられることはなかなか少ないように思いますので、ただ、例えば、増殖が上がるような変化は認められておりませんから、私はもうこのままでよいのではないかと思います。書き出すととても長くなると思いますし、これでよいのではないかと思います。

○三森座長 意見が割れておりますので、小川先生、お願いいたします。

○小川専門委員 言葉だけの問題になると思うのですが、前腫瘍性病変でもよいのではないかと思います。意味合いとしては、やはり増殖性の病変がないという意味だと思うのですが、この文章で特に問題はないかと思います。

○藤田専門委員 先ほど発がん性を示唆するいかなる病変とおっしゃられましたね。そうすると、例えば、生化学的な見地からの言葉でも、それは適用されると思うのですが、これは恐らく病理的な見方しかしてないということだろうと思いますが、いかなる指標というわけではなくて、前腫瘍性病変が見られなかったということで、こちらの方がよいと思います。

○三森座長 わかりました。渋谷先生、よろしいでしょうか。

○渋谷専門委員 この文面からすると、亜急性毒性で前腫瘍性病変という表現がちょっと引かかったのです。

○鈴木専門委員 イヌが1年ですからね。

○三森座長 亜急性毒性試験では見つからないですね。したがって、それに対する言葉ということで、前腫瘍性というか、前腫瘍性病変を含めた増殖性病変というようにしましょうか。確かに、御指摘のように3か月試験で発がん性は評価できませんので。

それでは、事務局、前腫瘍性病変及び増殖性病変は認められていないということでしょうか。よければそのような形にして、これが根拠です。これで発がん性試験は要求しないということになります。よろしいでしょうか。

なければ、この文章で進めさせていただきたいと思います。

それでは、次の「毒性学的影響のエンドポイントについて」、事務局、お願いします。

○増田評価課長補佐 それでは、13 ページの下でございますが「毒性学的影響のエンドポイントについて」ということで、今までの毒性学的データについてのまとめをしております。亜急性あるいは慢性毒性において、最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌの1年間慢性毒性試験における散発的な流涎であった。しかしながら、この影響の程度はごくわずかで、統計学的には検証できていない。また、投与溶媒のpHが弱酸性であり、強い刺激はないもののイヌの投与に対する条件反射的な反応を誘引した可能性もあり、慢性毒性影響の評価指標としては、適切ではないと考えられる。慢性毒性試験で毒性影響と認められた指標は、血液生化学的検査における幾つかのパラメーターの変化で、NOAELは5 mg/kg 体重/日であった。一方、繁殖毒性試験及び催奇形性試験において、いずれもごくわずかであるがラットの2世代繁殖試験で、肝重量の減少、催奇形性試験で胎児体重の低下が認められたため、明確なNOAELが確定できなかった。LOAELは、15 mg/kg であった。なお、催奇形性はいずれの試験においても認められなかったとされております。

それで、青書きで、いろいろなことが想定されるかと思ひまして、特に想定されるNOAELの部分について、3点ほどありましたので、このようにまとめさせていただいております。

1つ目のボツでございますが、慢性毒性について、5 mg による流涎の影響と取ると、NOELまたはNOAELになるのか、その辺りの判断もあると思うのですが、これが2 mg。この場合ADI設定のための指標としてこれを採用するのが妥当と言えるかどうか。よだ

れの影響を取るということです。

それから、慢性毒性について、5 mg における流涎の影響を取らない場合、これでいきますと A L T、A S T の上昇、それから精巢の相対重量の上昇がその上のレベルで認められておりまして、これからいきますと、N O A E L は 5 mg というのが試算されます。

ラットの繁殖毒性、それから催奇形性試験、これはラットの繁殖毒性では、母動物の相対重量の減少に当てはまりますし、催奇形性においては胎児の重量減少ということで、これはいずれも L O A E L が 15mg というのですが、その点どれを選ぶかということでございます。

その下、3行青字で書いてありますが、それぞれで A D I を設定すると、こういう 50 μ g なり 20 μ g なり 15 μ g の値になるということでございます。この辺を御検討していただければと思います。

○三森座長 ありがとうございます。毒性試験のエンドポイントについて、どのマーカーを取るかというところだと思いますが、まず慢性毒性試験の流涎の扱い、ここから A D I を設定するかどうかという議論から開始させていただきたいと思います。これについては、前回鈴木専門委員と大野専門委員に、流涎についての毒性データを再度見ていただいてコメントをいただくということになっておりました。本日大野先生は御欠席ですので、鈴木先生、コメントをいただけませんか。

○鈴木専門委員 まず、よだれというのを音読みして「エン」と読みたいのですが「ゼン」です。お間違いないようにしてください。

前回問題になったのは、対照群の投与液が、クエン酸でどうも pH 調整をしているようですが、細かいところもわからないし、データを見直してほしいということで、一応データを取り寄せていただきまして検討いたしました。

それよりまず、薬物を混餌したときの pH と近くなるような状況まで、つまり pH 5 ～ 5.4 くらいに調節するというような話になりまして、そうするとどの群でも似たような pH で投与されていたということになるのです。もともとイヌ、ネコ、ブタなどは、非常に嘔吐しやすい動物です。ウマなんか嘔吐したら死んじゃいますから、明らかに毒性だとわかるのですが、イヌの場合はちょっとした刺激等々で嘔吐があったとしても、これはなかなか悪影響かどうかということにはならないだろうと思います。それなりの、例えば消化管に潰瘍ができているとかいう話があれば別ですが、どうもそういう話もない、対照群にも若干ある。頻度として見ていくと、どれがどうか、若干用量相関的に高用量の方で頻度が増えているようにも見えるということがまとめの話になると思います。

大野専門委員からも同じような話が出てきまして、この流涎自体を毒性と取る必要はないと彼も言っていて、私もそう思います。ただ、これが投与に起因したものとの可能性は捨て切れませんから、この2 mg/kg で見られた影響というのは、NOAELではなくてNOELに相当するのだろうと考えています。そうすると、この2 mg/kg を基にしてADIを設定するというのは、あまりふさわしくはないだろうと思います。大野先生の意見もほぼ同様だったように思います。

以上です。

○三森座長 確認いたしますと、NOAELではなくて2 mg/kg というのはNOELだということですね。

○鈴木専門委員 そうです。

○三森座長 それで、ADI設定に持っていく値としては適切ではない。ということは、その上の5 mg/kg をNOAELと考えるべきだということでしょうか。

○鈴木専門委員 そうです。

○三森座長 したがって、14 ページに載っておりますADI設定ですが、NOAEL 5 mg/kg に安全係数 100 をかけてADI、すなわち50 µg/kg/day が適切であるということですね。

○鈴木専門委員 はい。イヌの試験に関して言えばですが。

○三森座長 わかりました。

もう一つのエンドポイントがラットの繁殖毒性試験と催奇形性試験がありまして、これは親に対して、催奇形性は胎児に対してどちらもNOAELは得られなくてLOAEL 15 mg/kg ということで今まで進んできたと思いますが、これについて、寺本先生、いかがでしょうか。

○寺本専門委員 親の肝臓に対する影響というのは、病理的な変化もないので、投与による影響だろうということは、報告書の中でも認めているのですが、特に毒性とはしないということだったのですが、F0だけではなくてF1でももう一回同じような繰り返し影響が出ているということ。F1に対しての影響はほかの試験ではちょっと検証ができていないということ。

それと特に影響として大きく考えなければいけないのは、催奇形の方で、母親に対して影響のない用量で胎児に低体重が起きているという、そちらをもう少し重視しないといけないだろうと思います。

FDAのやり方ですと、胎児に対して第一義的に影響が及ぶのであれば、extraな安全

係数として更に 10 をかけるというやり方を取っていますので、それにならってよいのではないかと考えています。

○三森座長 これも確認ですが、F D A は 15mg を N O A E L としていると思いましたが、L O A E L ですか。

○寺本専門委員 F D A は N O A E L としています。N O A E L として取って、なおかつ extra の 10 をかけて安全係数 1000 にするというのは、ちょっと一貫性がないのです。

○三森座長 F D A だけです。胎児毒性があるとみなした場合には、安全係数 100 に更に 10 をかけて 1000 をかけるという、これは通常の毒性学的な評価では異例なことをしていますね。今回は、L O A E L ですので、安全係数 100 に更に 10 をかけて 1000 にするというのが、本調査会の方向だと理解しております。したがって、F D A にならう必要性は別段ないと思います。

今までのことから、催奇形性、生殖毒性の L O A E L 15 から 1000 分の 1 をかけまして、A D I は $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ ということになります。最も低い値が、このラットの繁殖毒性、催奇形性試験の L O A E L であり、ここから A D I を算定するのが一番低いということになります。

ちなみに、先ほどの微生物学的な影響ですが、J E C F A の計算式に合わせますと、 $4 \mu\text{g}$ です。更に低いということです。井上先生と嶋田先生は、vitro と vivo では vivo で活性が 10 倍程度は落ちているということで、更に 10 をかけてよいのではないかというご意見です。そうなりますと $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ という値になります。これは生殖発生毒性試験から出した A D I $15 \mu\text{g}$ が一番小さい値になりますので、毒性学的 A D I が A D I として設定されることになります。

これについては、先ほどの議論で、微生物学的内容については、もう少し精査した方がよいということですので、次回の調査会のときに、その辺りを再度御議論いただいた上で、どちらを A D I として取るかというところに入りたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

まだ時間がありますが、14 ページの微生物学的な影響のところは、どういたしましょうか。事務局、ここは保留にいたしましょうか。

○増田評価課長補佐 次回、しっかり決まってからの方がよいと思いますので、ここは保留にしておいていただいた方がよいかと思います。

○三森座長 そういうことで、私がまとめさせていただいたような方向性で、次回に検討するというところでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○長尾専門委員 13 ページの流涎のところなのですが、ちょっとわかりにくい。このとおりに文章を残すのでしたらば。毒性学的な影響のエンドポイントのところに残さないのですか。

○三森座長 残しますよ。

○長尾専門委員 そうしますと、散発的な流涎であって、しかしながらこの影響の程度はごくわずかでという部分で、「程度」が何を意味しているのかがわからないのです。流涎の量のことを言っているのか、頻度のことなのか。よだれを垂らすイヌはいつもそうなのか、何を想像したらよいかがちっとわからないのです。

○三森座長 この影響の程度というところを、もう少し具体的に記載された方がよろしいと。

○長尾専門委員 書くのでしたら、わかるように。

○三森座長 これは、鈴木先生、何か書けますか。大野専門委員と御相談いただいて、severity なのか incidence なのかというところだと思いますが、その辺りを明記できた方がよいということです。これも次回までに御検討いただけますでしょうか。

○鈴木専門委員 どちらとも言いにくいのですが、検討しておきます。

○藤田専門委員 もう一つ、今の御指摘で気が付いたのですが、先ほど鈴木先生が、pH の影響は対照群と統一されていて、あまり差がないだろうということで、この 13 ページの書きぶりだと、投与溶媒の pH が弱酸性であり、強い刺激がないものの、イヌに対する条件反射的な反応を誘引した可能性もあり云々というのは、これは対照群も被験群も同じですから、この文章はない方がよいのではないのでしょうか。

○鈴木専門委員 溶媒と書いてありますからね。

○藤田専門委員 両方とも同じ pH であるならば、同じ頻度で流涎が起こってよいはずですから、被験群に特異的に多く出たという根拠にはならないですね。だから、この部分は取ってしまった方がよいと思います。

○三森座長 いかがでしょうか。

○鈴木専門委員 これもちょっと考えさせてください。若干、これはもしかしたら投与液というふうにして、全般的な話にしてしまえば問題がないようにも思うし、逆に用量相関的に頻度が増えているように見えるだけなのだが、消化管には何の影響もないので、この程度の話だったら偶然で、どこも対照群も含めて同じぐらいの頻度だというふうにも考えられるからということも考えているので、どういう表現がよいか、これも考えさせてくだ

さい。

○藤田専門委員　今のところでもう一つ、ちょっと違う観点から、先生おっしゃられたのは、病理学的に消化管に変化がないということだと思うのですが、流涎が起こる要因として、神経系統に一種の影響を及ぼすとか、唾液腺の増殖を促すというようなことが、あるいは唾液腺の分泌が促進される。これは恐らく神経系統の影響があるのかもしれませんが、そういう影響は考えないでよいのだろうかということなのですが。

○鈴木専門委員　あまり私は考えなかったのですが、基本的には結構嘔吐の反射はややこしくて、脳の CTZ というところが刺激されるという話になるのですが、イヌの場合は、単純に投与しただけでもそういうことはよく起こるから、あまり考えていなかったのと、それから、この剤が脳とかそういうところには行きそうもないなという話を思っていたから、あまりそういう点については考えなかったのです。

だから、流涎のところという話だから、実際あと残るとすれば、迷走神経系の反射でしょうか。似たようなところに行くのだと思うのです。そのほかのところでも、例えばラットとか、そういうところで影響は見られてないし、恐らく問題はないだろうと、イヌの特殊性だろうと思っていました。

○三森座長　よろしいでしょうか。

そういたしましたら、次回に再検討ということでお願いします。どうぞ。

○津田専門委員　最後に一つ伺ってよろしいですか。あの評価の中で、エンドポイントの 1 つとして、アレルギーということをここに書き込む必要は全くないのでしょうか。つまりモルモットで皮膚の感作は認められているのだが、反復投与だとか、そういったものによっては全くでていないので、アレルギーの可能性はなかったとか、そういうことは評価の中に入れておく必要はないのでしょうか。

○三森座長　資料としてそういうデータがあった場合、抗原性試験でそのような実験動物では起こっているということが明記されていた場合には、ここの食品健康影響評価には記載した方がよいと思います。

○津田専門委員　では入れた方がよいと思います。ここに起こっています。

○三森座長　それは、具体的に何ページになりますか。

○津田専門委員　今、配っていただいた資料の 22 ページですが、モルモットを用いた皮膚感作性試験において陽性であり、皮膚感作性物質である可能性があると考えられたということで記載がございます。

○三森座長　これについては、免疫毒性のところは申請者からの資料があったのでしょ

か。ありましたか。そうすると、この食品健康影響評価の前のところに、免疫毒性試験の項目を追加しなければいけないと思います。これは事務局、入ってないです。

○増田評価課長補佐 今の評価書の中には入っておりません。

○三森座長 そうすると、評価書の中に入れざるを得ないと思います。

○増田評価課長補佐 一応経口ではなくて皮膚だったということで記載してなかったのですが、必要であれば記載しようと思います。

○三森座長 あくまでも食品健康影響評価ということで、口から私たちは摂食しますので、口から暴露された場合ということになりますね。しかし、実験系でこういうことがあった場合は、それに対して経口摂取ではないということを明記して、食品健康影響評価をしたというまとめ方がよいと思います。

○増田評価課長補佐 必要ならば記載いたします。

○三森座長 いかがいたしましょうか。この申請者の資料の 22 ページに免疫毒性のことが載っておりますが、この資料も今回提出されておりますので、これについては評価書の方の方に入れておいた方がよいかと思います。

その上で、津田先生、どのようにするのですか。

○津田専門委員 これは、皮膚の感作性はあったが、反復の経口投与においていずれもアレルギー反応は認められなかったということで、それを事実として書いて、A D I 決定には関係しないということだと思います。

○三森座長 そうしましたら、津田先生、その 3 番の食品健康影響評価のところの案文をお考えいただいて、事務局の方に提出していただけないでしょうか。

○鈴木専門委員 済みません。ちょっと追加して、農薬でも実は似たようなことが起こりまして、実際上は A D I を決定する上においては、ほとんど問題にならないのです。それで摂食するとか、いろんな話のことがあって、普通はそちらの方を主体に考えるのですが、無理やり関係があるよということになると、食べるときに口の周りにくっ付いたり、手に触ったりすることもあるだろうというような強弁を言っているだけのことでして、大筋はやはり経口摂取の話ということを念頭に置いていただければ、農薬の方とそんなに評価の体制において変わりはないだろうとは思いますが。

したがって、その辺りのところを考慮して、津田先生、修文をお願いいたします。

○三森座長 そういたしますと、その他の毒性ということで評価書に入れていただいて、そこにそのような文書を入れていただいて、最後の 13 ページの 3 番目の食品健康影響評価には触れないということでよいのではないのでしょうか。

事務局、よろしいでしょうか。それで、その案文を津田先生におつくりいただくということをお願いします。

○増田評価課長補佐 それでは、その辺りを津田先生の御指摘をいただきながらつくりたいと思います。

○三森座長 どうぞ。

○嶋田専門委員 アレルギーの問題を論じ始めますと、A D I は全部設定できなくなると思います。大体抗生物質でも、ほかの薬剤でも、アレルゲン性のない薬剤というのは、1つもないわけですから、それを入れて書くのはよろしいのですが、それをこの委員会としてどう評価するかということは、大きな問題になるだろうと思います。

だから、このアレルギー性を論ずる場合だったらば、もうゼロ査定しかないのですね。

○三森座長 どうぞ。

○吉田専門委員 私も今の先生の意見に賛成で、刺激性なり皮膚刺激性があるということは書かなければいけないかと思うのですが、それでは、毒性試験をして本当にアレルギー性がなかったということすべてを担保できるかまで言及するはちょっと難しいかなと思います。津田先生がおっしゃった後半部分については、いかほどのものかと思います。

○津田専門委員 私は、本当のことを言いますと、このことについては、少し議論が要ると思っています。今までされてこなくて、私、初めてですので、今そういうことで問題を提起したところ、私に返ってきたということですが、確かに物質のアレルギー性、抗原性というのは、確率論的には、剤そのもののイントリンシックなものと投与経路によっていると思うのです。したがって、この状況下で感作性がないものと、あるものがありますから、あったということだけを書いて何もしないと、逆に一般の消費者の、安心・安全という面ではどうだという問題を起こすのではないかと思います。

何種類のもの動物に、経口投与したが、なかったということだけでだめだということであれば、I gEをはかるとか、そういうことを要求せざるを得ないと思います。

ただ、今そこまで要求するかというと、これだけの試験をして、一応アレルギー反応というものにも注目をしながら症状を観察しているので、私はこれでよいのではないかと判断をしたのです。

○三森座長 今までの動物薬の評価において、アレルギーが問題になっているのがあります。それはベンジルペニシリンという物質で、これはヒトでそういう症例があるということです。その場合の安全性評価は、最終的にどうしたかと言いますと、ボランティアのヒトに、このペニシリンによるアレルギー患者さんに臨床試験をお願いして、どのぐらいの

暴露量で起こるか、起こらないか、感作されるかどうかというデータを提出した上で評価したということがございます。

このレベルより下では起こらないというところで、ペンジルペニシリンのA D I は設定されているという経緯がございますが、あくまでもヒトのデータがない限りは、このアレルギー性の評価は難しいと思います。

ほとんどゼロ査定ということになってしまいますので、これについては非常に難しいと思います。皮膚感作性があるということについては、これは包み隠さず表に出さなければいけないと思います。

それに対して、食品に含まれたものを食べたことによって、消化管にそのようなアレルギーの症状が起こるかどうかというエンドポイントでJ E C F A は評価してきたと思うのです。

したがって、当調査会においてもその辺りのことを考慮してある程度は評価せざるを得ないと思います。

やはり無理があるということであれば、それなりの形のA D I の設定はできないという方向性に持っていかなければいけないと思いますが、実験動物のデータだけでは吉田先生がおっしゃるように非常にふがいないです。といって陰性だからといって、では人間が食べたならば絶対に陰性なのかといったら、それに対する保証もない、これはエンドレスなところの議論がありますので、現時点のところで評価せざるを得ないのではないかと思います。そういう面では、実際にあることはデータとして載せて、本調査会としてはどのように評価したかということは明文化せざるを得ないのではないかと思います。

○藤田専門委員 医薬品として使われているものですから、しかもマクロライド系がたくさん使われているので、今まで人間に使ってこのようなことが起こったという事例があるのか、ないのか、あればどのぐらいの頻度なのか、その点を少し付け加えておいたらいかがでしょうか。

○三森座長 よい提案をいただきました。ツラスロマイシンはヒトで使われてないのですね。マクロライド系は使われていますので、申請者にその辺りの資料を要求されたらどうでしょうか。ヒトで今まで臨床使用されていて、アレルギー性というものが副作用として報告されてきているのか。その辺りをお調べいただいて、次回までに皆さんに資料を提供していただくということは可能でしょうか。

○増田評価課長補佐 まず申請者に、その辺りの資料が出せるかどうか聞いた上で、検討させていただきたいと思います。

○三森座長 このアレルギー性に関しては、かなり難しい問題を含んでおりますので、その辺りのデータを含めた上で、次回もう一回評価したいと思います。

○津田専門委員 確かに重要だと思うのです。マクロライド系であったかどうか、私もちょっと不確かなので、やはりきっちりと申請者にその辺りを書いていただいて、我々としては厳密に言ってしまうとだめだということではなくて、やはりリスクがあるということ为前提として、どれだけリスクを軽減できるか、妥当かということで判断すべきだと思います。それで評価は evidence base で、ここに皮膚ではあったときっちり書いて、ただし経口ではどうだと、そして藤田先生がおっしゃったような、ほかの類似化合物でどうだと、このことを含めて、その可能性は低いか、高いかということをきっちり書いて、そして評価すればよいのだろーと思います。

○三森座長 よろしいでしょうか。ほかにございますか。17 時になってしまいまして、17 時には終了予定でしたが、まだ議題の 2 がございますが、一応そのような形で、今のアレルギー性のことについても、申請者にコメントを出して、データが必要であれば出していただき、それも含めて次回この食品健康影響評価について御議論いただくということにさせていただきますと思います。

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、もう一つ議題の 2 がございます。事務局、お願いします。

○増田評価課長補佐 特にございせんが、次回の開催ですが、11 月 9 日、14 時から予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

また、来年の日程調整をさせていただきたいと思っておりますので、調査票を席に配布させていただきましたので、後日で結構でございますので、事務局の方までお知らせ願えればと思います。

以上です。

○三森座長 それでは、本日の議事はすべて終了いたしました。この議事以外のことで、何か皆様から御発言がございますでしょうか。全般に通じてでも結構です。ございせんでしょうか。新しく委員に加わった先生方、何かございましたら。よろしいでしょうか。

それでは、ないようでございますので、以上をもちまして閉会とさせていただきたいと思います。御協力ありがとうございます。