

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 第73回会合議事録

1. 日時 平成19年4月27日（金） 10:00～11:29

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品に係る食品健康影響評価について

・フロルフェニコール

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、青木専門委員、井上専門委員、江馬専門委員、小川専門委員、  
渋谷専門委員、嶋田専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、寺本専門委員、  
長尾専門委員、中村専門委員、林専門委員、平塚専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会)

長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、國枝評価課長、増田課長補佐、井上係長

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成19年4月26日現在）

資料2 フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロロコール200注射液）  
及び豚の注射剤（フロロコール100注射液）の再審査に係る食品健康影響評  
価について（案）

資料3 フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（ニューフローール）の食品  
健康影響評価について（案）

資料4 フロルフェニコールの食品健康影響評価について（案）

資料5 フロルフェニコールの諸外国における評価状況について

参考資料

## 6. 議事内容

○三森座長 おはようございます。定刻となりましたので、ただいまから第73回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、明石専門委員、藤田専門委員が御欠席でございまして、15名の専門委員が御出席です。

それでは、議事に入りたいと思います。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第73回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料の確認などをお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、議事に入らせていただく前に、昨年末になりますが、メールにて御連絡させていただきましたように、当委員会の委員でございました寺田雅昭氏が健康上の理由により昨年12月21日付けで委員を辞任されております。このため、国会の同意を得まして、寺田氏の後任となる委員の選出が行われまして、去る4月1日付けで廣瀬雅雄が委員に任命されたところでございます。

また、この春から動物用医薬品専門調査会の主担当が廣瀬委員、そして、担当委員が長尾委員となりましたので、併せて報告させていただきます。

それでは、まず初めに廣瀬委員の御紹介を申し上げます。廣瀬委員、お願いいたします。

○廣瀬委員 4月1日付けで食品安全委員会の委員に着任しました廣瀬でございます。

皆さん御存じのように、3月までは国立医薬品食品衛生研究所の病理部長を担当してまいりました。今後、この専門調査会の議論がますます活性化するように協力していきたいと思っておりますので、よろしくをお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、資料の確認をさせていただきます。

まず、本日の議事次第、座席表、専門委員名簿。

それから、資料が1から5までございます。

資料1「意見聴取要請（平成19年4月26日現在）」。

資料2「フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロロコール200注射液）及び豚の注射剤（フロロコール100注射液）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」。

資料3「フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（ニューフロール）の食品健康影響

評価について（案）」。

資料4「フロルフェニコールの食品健康影響評価について（案）」ということで、これが14ページあります。その後、その要約。それから、参考資料が1枚あります。

資料5「フロルフェニコールの諸外国における評価状況について」でございます。

その他として、参考1「動物用医薬品（ニトロフラン類（ニトロフラゾン、ニトロフラントイン、フラゾリドン及びフラルタドンをいう））に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について」。

参考2「動物用医薬品評価書 トルトラズリルの食品健康影響評価について（案）」。

最後に「調査報告書 動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査（調査番号：MBC06K3072）」、その他「フロルフェニコール追加修正部分抜粋」という資料を御用意させていただいております。

資料の不足等、ございますでしょうか。

資料の確認は以上でございます。

本日は議事に入る前に、その他の案件ということになりますが、「ニトロフランの食品健康影響評価に関する審議結果についての御意見・情報の募集について」と、その後の実際の審議にも関係しますので、平成18年度調査事業・動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査の報告を先に行いたいと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○三森座長 それでは、まずニトロフラン類の食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果についての報告を事務局からお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、参考資料の「動物用医薬品（ニトロフラン類（ニトロフラゾン、ニトロフラントイン、フラゾリドン及びフラルタドンをいう））に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について」と「動物用医薬品評価書 ニトロフラン類（フラゾリドン、ニトロフラントイン、フラルタドン、ニトロフラゾン）の食品健康影響評価について（案）」を説明させていただきます。

本件につきましては、先日まで意見・情報の募集を行ったところでございますが、幾つかの意見が寄せられておりますので、その意見内容、それから、回答・対応案をとりまとめさせていただいたものを本日お配りしております。回答案の内容につきましては、既にお送りいたしまして御確認をいただいておりますが、更にコメント等がございましたらお願いいたします。

それでは、簡単に御説明させていただきます。

意見・情報の募集は、平成19年3月8日から平成19年4月6日まで行っております。

提出状況は1通で、その1通で4つの御意見がございました。

まず、1つ目の御意見ですが、後ろから6行目から読み上げさせていただきます。

「現時点ではSEMの発がんメカニズムは解明されておらず、遺伝毒性を示すことはないとする判断は拙速です。以上のことを踏まえ、SEMについては遺伝毒性発がん物質には閾値を設定できないとの原則に則った評価が適切であると考えます」ということでございます。

これに対しましては、「汚染物質的な暴露があるという現状を踏まえて評価をした。セミカルバジドがin vivoにおいて問題になる遺伝毒性を有する可能性は低く、セミカルバジドの暴露がEFSA等で報告されている程度であれば、生体にとって特別問題となる遺伝毒性を示すことはないと考えております」ということで、評価書の内容で回答させていただいております。

なお、代謝・毒性等の知見の収集が引き続き行われるべきであるということをご指摘しておりますので、「今後、その知見が収集された後、改めて検討することになると考えます」というお答えをしております。

2つ目ですが「○暴露マージン(MOE)手法の採用について」ということで、下から4行目になりますが「MOE手法を用いたリスク評価には十分な議論が必要です。それを抜きに、SEMの評価にMOE手法を採用することは拙速であると考えます」という御意見でございます。

これに対しましては「今回の食品健康影響評価につきましては、詳細な毒性情報が得られていないという状況と、動物用医薬品の不正使用以外に由来する汚染物質的な暴露があるという現状を踏まえて評価を実施した。その中で、試算暴露量と毒性発現量との比較をもって判断する手法が合理的であって、かつデータに基づいた科学的根拠があるリスク評価であると判断されて、暫定的評価としてMOE手法を採用した」ということで、これも評価書に書いてあるような内容で説明しております。

なお、代謝・毒性等の知見の収集が引き続き行われるべきであるということをご指摘しておりますので、今後、これらの知見が収集された後、改めて検討することになりますという形で回答しております。

3つ目ですが「○SEMの管理手法について」ということで「早急に代替物、代替技術等の対策を講じるよう、リスク管理機関である厚生労働省に強く勧告すべきであると考えます」ということでございます。

これに対する御意見としましては、「管理手法につきましては、厚生労働省の所管でございますので、本評価に基づいて、厚生労働省で適切に検討されるものと考えております」と回答しております。

ただ、必要に応じて速やかに、これらの対策等が行われるべきと考えておりますので、できる

だけそういうものは速やかにやっていただきたいという意味で「すみやかに」ということを加筆しております。

当然、いただいた意見は厚生労働省にお伝えしようと考えております。

4つ目の「○分析法について」でございます。厚生労働省の示したニトロフラゾンの分析法についてももしっかり審議してくださいということです。

分析法については、厚生労働省で適切に検討されるという内容で回答させていただいております。

これについても、いただいた御意見については、厚生労働省に御連絡すると回答しております。

ニトロフラン類の食品健康影響評価の評価書（案）の一番最後に正誤表が付いておりますが、1、2、3については表現を変えたということでございます。

4については、先ほどの意見・情報の募集の3にありました部分を踏まえて「速やかに」という文面を入れさせていただいたということでございます。

説明は以上でございます。

○三森座長 今、事務局から説明がございましたが、これに関しましてコメント・御質問がございましたらお願いいたしたいと思えます。

どうぞ。

○本間委員 今の事務局の説明の1つ目と2つ目の下から4行目ぐらいの「なお、代謝・毒性等の」という文章は、何か具体的な、制度上で何年経ったらそういうふうなことがあり得るとか、そういうようなことがあるんですか。それとも、一般的な意味でまたやるというだけの最小のメッセージなのか。これは、何か具体的なプログラムみたいなものが考えられる文なんでしょうか。

○増田課長補佐 今回は、特にここで議論になったところの一つとして、発がん性のメカニズムがはっきりしていないということ。それから、それに付随するさまざまなデータが足りないということがございました。その関係があって「代謝・毒性等の知見の収集が引き続き行われるべきである」という形で書かさせていただいたんですが、特に年限とかそういったものについては、いつまでというような縛りは付けてはおりません。

その辺は、やはり発がん性試験をやるということになれば、亜急性毒性試験の用量を設定したり、その後に実際の試験をしたり、恐らく最低でも2年か3年かかってくるということにもなりますし、その辺を踏まえて、厚生労働省の方で、ある程度、そういうしっかりしたデータが出てきたところでちゃんと諮問していただいて評価するという形になろうかと思えますので、その年限については特に定めておりません。

○本間委員 了解しました。

○三森座長 ほかにございますでしょうか。

なければ、専門調査会の回答ということで皆さん御承諾いただいたということにさせていただきます。

次に、平成18年度調査事業の説明を事務局の方からお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは「調査報告書 動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査(調査番号：MBC06K3072)」という資料があると思います。それを御覧いただきたいと思います。

これは、めくっていただいて1ページにございますが「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」ということで「3. 調査目的」としましては「抗菌性物質のリスク評価の一環として、動物用抗菌性物質の微生物学的影響について調査するため、動物用抗菌活性物質のMIC(最小発育阻止濃度)を測定した後、MIC<sub>50</sub>を求める。さらにMIC calculationおよび微生物学的ADIを試算し、微生物学的影響評価のための基礎資料とする」ということです。今回、フロルフェニコールも関係してくることもあり、その前に御説明をと考えてお配りしております。

3ページを見ていただきたいんですが、「9.1. 対象菌株」としまして、可能な限り抗菌薬投与前の患者等のヒトから分離した新鮮臨床分離株を用いて、今回の調査を行っております。

対象菌種につきましては、これら11菌種が使われておりまして、これはVICHのガイドラインに推奨すべき菌種で、これらは必ず入っております。

「9.2. 薬剤感受性測定法」につきましては、ここに書いてある測定法を選定しまして、国際的に認められている寒天平板希釈法で実施しております。

4ページにございますが「(1)対象抗菌性物質」。これは、ここに示しております88種の抗菌性物質を用いてMICを測定しました。特に、今後、食品安全委員会にポジティブリストも含めて諮問が予定されているような物質を選んで、この88物質を選定しております。

次に、方法が6ページに記載されております。寒天平板希釈法で行われております。

「(5)接種菌液の調製および測定培地への接種」ですけれども「(1)通性嫌気性菌」、それから「(2)嫌気性菌」、どちらも接種菌量は $5 \times 10^6$ CFU/spotで行われております。

算出された実際のMIC<sub>50</sub>につきましては、その後ろの表1-1から表1-6に記載されております。これらがMICの結果でございます。

そのMICの結果を用いて、7ページの「9.3. MIC<sub>50</sub>、MIC calculationの算出および微生物学的ADI試算とデータの整理」という形で行われておりまして、そのMIC calculationを求めた後、微生物暴露分画を10%、50%、80%に仮定した微生物学的ADIを算出しております。

まず、実際の式は8ページの(2)、一番上にありますが、ADIはMIC calculation( $\mu$ g/mL)に糞便塊(220g)でかけ合わせて、それを、実際の腸管で腸内細菌が暴露するのが飲んだ抗生物

質の何%なのかという数字、それに安全係数、通常 MIC を用いた場合には 1 になるかと思えます。それから、ヒトの体重で割って ADI が出るという形になっております。

それから、MIC calculation の算出につきましては、7 ページの 9.3. の (1) 1) にありまして、物質ごと、菌種ごとの MIC<sub>50</sub> をまず算出する。その後、2) のとおり、物質ごとに lower 90% Confidence Limit を求める。その中で、MIC<sub>50</sub> が 128 μg/mL 以上、それから、128 μg/mL のものについては耐性を持っているということで、計算対象外という形にしております。11 菌種すべて、または 11 菌種中 10 菌種に対する MIC<sub>50</sub> が R になった場合は「算出不能」として扱っております。

lower 90% Confidence Limit というのは、このような式で計算されるということでございます。

3) としまして、物質ごとに MIC calculation を求めるということで、

MIC calculation =  $2^{\text{lower 90\% Confidence Limit} + \text{Log 2 (minimum MIC}_{50}/2)}$  という計算式で算出されるということです。

このように算出した微生物学的 ADI、これは表 23-1 から表 23-6 に記載しております。物質名の横に記載されているものが MIC calculation の値です。それから、先ほどの VICH の式に適用して、微生物暴露係数を勘案した ADI ということで、10% が腸管に行った場合、50% が腸管に行った場合、80% が腸管に行った場合で、試算させていただいております。

ただ、1 つ問題点としまして、この 7 ページの 2) にありますように、今回、128 μg/mL 以上とか、128 μg/mL については、計算の対象外としておりまして、どこを最終ラインにするのかというところが、まだ国際的な認識が取れていない部分があるのかなといったところがあります。今回は 128 以上、それから、128 を R としていますが、考え方として 128 も、用量が取れているので、そこも入れるというような考え方もあると思えます。

それから、128 を入れると、物によるのですが、先ほどの表 23 にあります ADI の値が多少高くなるということが考えられと思えます。

ちなみに今回のフロルフェニコールにつきましては、9 ページの後の表 1-5 の MIC を見ていただくと、フロルフェニコールに対して最高で 8、最低で 0.25。その間に収まっているということもありますので、十分、VICH の式を使っても問題ないと考えられると思えます。

以上のように、今回のこの調査報告書ですが、特に MIC<sub>50</sub> の部分について、こういった抗生物質を評価するときに参考として使えるものもあると思えます。今後、物質ごとの評価をする際に、この値も評価書に記載させていただこうかと思っております。

以上が御説明でございます。

○三森座長 ありがとうございます。何かコメント・御質問などがありましたら、お願いいた

します。

○津田専門委員 先生、全くの素人なので申し訳ないんですが、教えてください。

この7ページのMIC calculationというのは、物理的にどういう意味を持っているんですか。

○増田課長補佐 基本的には、lower90% Confidence Limitということで、平均値を求めて、それが分布したときの10%下の部分という位置づけだそうでございます。

○津田専門委員 それは2)のこれでわかります。lower90% CLは、2)のMIC<sub>50</sub>からStd Dev分を引いて、分布で出る。

それを使って、2 (lower90% CL+Log<sub>2</sub> (minimum MIC<sub>50</sub>/2)) でやったものが、実際にはADIの決定のときに使われる、8ページの上のμg/mLになっています。私が質問しているのはこの意味です。

私は全く素人で、微生物については皆さんわかるかもしれませんが、私にはよくわかりません。

○三森座長 どなたか、おわかりになる方はいらっしゃいますか。

VICHで議論された上でのこの値ですので、JECFAやEMAの算式とは違いますね。このMIC calculationという新しい概念を入れているのですけれどもね。

○津田専門委員 このディメンションは何ですか。

○三森座長 私も存じ上げません。

○津田専門委員 でも、結局、μgにならなければいけないんですね。μg/mLのディメンションになるわけですね。私、全く、何でもかこういことをしているのかわからないんです。

○増田課長補佐 もう一度、質問の意味をかみ砕いてお願いします。

○津田専門委員 私、全くわからないから聞いているんですが、このMIC calculationというのが実際のADIに使われますね。基本的には一番、ある基準をつくったところの微生物学的効果はμg/mLであって、それに糞便中にどのくらいであって、全体の何%がそこに行くかという計算をしてADIを決めていますね。ここはわかるんです。

7ページが一番下の式の意味がわからないんです。どういう意味ですか。先生が、今、おっしゃったような分布であるとかといったら、何を求めて、どの確率で何だとかを言っていると思うんですが、何でしょうか。私には少しもわからないんです。

○三森座長 VICHのガイドラインがありますね。そこにMIC calculationの定義があると思いますが、それをお調べいただければということになると思います。

青木先生、VICHの会議に出ていらっしゃって、その辺の論議についてはおわかりになりますか。

○青木専門委員 すみません、定かではないので、後で調べます。

○三森座長 定義がございますね。従来の微生物学的な ADI の算出方法をここで変えてきているわけです。

調べてくださるそうですので、よろしいでしょうか。

○津田専門委員 すみません、正しいと思うんですが、私が素人なので、もし教えていただければ、今度、ADI を決めたときにどうなっているかということだけは理解しておきたいと思うんです。

○三森座長 事務局、農林水産省で VICH のガイドラインは日本語版になっていますね。

○増田課長補佐 なっています。

○三森座長 それをお調べいただければと思います。

○増田課長補佐 次回までに、調べさせていただきたいと思います。

○三森座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○嶋田専門委員 文章に書くところということになるんだろうと思うんですけども、3 ページのところなんですが、対象菌株というものがございますね。これが平成 17 年 5 月から平成 18 年 10 月までの各医療機関等において、可能な限り抗菌薬投与前の患者等ヒトから分離した新鮮臨床分離株を用いて必要な株数を取ってくるわけですけれども、これはどういうところから 30 株、あるいは 20 株を具体的には集めるんですか。特に指定機関があるわけですか。

○増田課長補佐 もう一回確認しないと何とも言えないのですが、病院とかそういうところから取っているということです。指定された病院とかそこまではわかりません。

○嶋田専門委員 こういったコレクションに協力をしてくれる医療機関というものが、ある程度指定されているのかどうかということなんです。

○増田課長補佐 そこは、後で確認させていただきたいと思います。

○三森座長 ほかにございますか。

事務局、私の方から質問していいですか。表 1-4 というのがありますね。「各菌種に対する抗菌性物質の MIC<sub>50</sub>」が載っていますが、例えばそれを見ると、2 番目のスルファグアニジンがありますね。これは全てが 128 以上。このようなものは MIC calculation は算定できないということですか。

○増田課長補佐 算出できないことになります。

○三森座長 もし、そうなった場合、リスクアセスメントをする場合に、このようなものについては、動物実験を実施した毒性学的な ADI は算定されますが、微生物学的な ADI は出てこないということなのではないでしょうか。

○増田課長補佐 恐らくは、腸内細菌に影響していないということなので、微生物学的影響は見る必要がないという判断になると思います。

○三森座長 先ほど、7ページの9.3.のところで「Rとし」と書いてありますが、この「R」という意味は、耐性ありということですね。

○増田課長補佐 レジスタンスのRというふうに聞いております。

○三森座長 それでは、微生物学的には問題はないというように捉えればよろしいということですか。

○増田課長補佐 そうということだと思います。

○三森座長 そのRは、どこかに説明文は載っていますか。

○増田課長補佐 この報告書の中には、説明はありません。恐らく、アメリカのFDAで、このやり方などマニュアル化したものがありまして、その中ではRという形です。レジスタンスという表現は使っていないんですが、恐らくレジスタンスの意味のRを使っていると思います。

そこは、確認させていただきます。

○三森座長 ほかにございませんでしょうか。

どうぞ。

○本間委員 津田先生がおっしゃるのは、要するに式のディメンションが合わないということですね。この一番最後の $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日という、この3つのあれが載っているけれども、この式の数値の単位を読んでいくと、これの相当のディメンションが残らないという感じはします。それはおっしゃるとおりだと私も思います。何か抜けているのか。

○津田専門委員 そもそも、何のためにこの式をつくったのかが、私、素人なものですから、こういう概念でMICのヒトに対する安全性とか分布を考えて、ここにしましたというのは普通のものだと思うので、多分、それを何かしていると思うんですが、そこが私には理解できないんです。式からも読めないという、2つでわからなかったんです。

○三森座長 JECFAの算式から、更にワンステップアップしたということだそうですので、これはFDAがつくられたものです。この記録文書は全てあるはずですので、なぜ、このMIC calculationを出して、微生物学的なADIを出したのか。その根拠はしっかりしていると思います。そうでないと、これはヒトに対する安全性評価にはならないわけです。

○津田専門委員 勿論、そう思っています。私だけがわからないと思っけていますけれどもね。

○三森座長 次回までに調べていただければと思います。お願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。

なければ、この調査報告書の件については以上にさせていただきたいと思います。

それでは、順番が狂いましたけれども、議事の「（１）動物用医薬品に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、前回から継続となっておりますフロルフェニコールについてでございます。資料は２、３、４、５です。

資料２につきましては「フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロロコール 200 注射液）及び豚の注射剤（フロロコール 100 注射液）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」。

資料３につきましては、「フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（ニューフロール）の食品健康影響評価について（案）」ということで、こちらは製剤の説明になっております。

それから、資料２と３の２ページ目になりますが、フロルフェニコールの食品健康影響評価という欄で、フロルフェニコールの ADI を設定可能ということでありましたら、ここに値を入れることになると思います。

評価書案、フロルフェニコールの食品健康影響評価については、資料４です。

資料５には、外国の評価状況について、前回御説明しましたので今回は省きますけれども、参考に FDA、EMA の状況についてお示ししております。

特に資料２、資料３につきましては、赤字で平仄を合わせております。資料２と資料３で多少違うところがあり、特に資料２につきましては、厚生労働省及び農林水産省からどういう諮問があったかということをつけ加えております。

資料２の「２．再審査における安全性に関する知見等について」の「（１）ヒトに対する安全性について」は、資料３の「２．安全性に関する知見等について」と内容を合わせております。

資料２の２の「（３）承認後の副作用報告について」の２行目ですが、当初、アレルギー症状が認められたが、原因は不明とされていると記載していたんですが、添付資料を再確認して、具体的に粘膜チアノーゼ・開口呼吸等とありましたのでその説明と、再審査添付資料の中に否定することが書かれていましたので、その内容を１～２ページ目の間に記載しております。

それから「３．再審査に係る食品健康影響評価について」ということで、まず「承認時から再審査調査期間中にこれまで把握されていなかった新たな副作用報告、安全性を懸念させる研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられる」としております。

資料３につきましても、２ページ目の「３．食品健康影響評価について」のところで「本製剤は牛に皮下注射して投与されるが、日本において詳細な毒性の評価がなされていないことからフ

ロールフェニコールの ADI 設定について別添の通り評価を実施した」ということで、その文章を記載させていただいています。

それと、ポジティブリストに記載されているものについてはすべて暴露量についての報告を受けるということで、一番最後に「暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする」という内容を記載させていただいております。

資料 4 につきまして、1 ページ目の「1. 薬剤の概要」を、他の評価書に合わせて、このように平仄を整えております。

「2. 毒性試験の概要」の「2-1. 吸収・分布・代謝・排泄」です。前回、ここまで終わっているんですが、前回の指摘を受けて直した部分、追加した部分を赤字にしております。

本日は「2-2. 毒性試験」のところから、もう一度再確認していただくことになります。

まず「2-2. 毒性試験」に入る前に、ここまで訂正したことについていかがでございましょうか。

○三森座長 前回まで審議した資料 2、3、4 について、事務局におきまして記述内容の統一や、一部、内容を再審査した上で修文したということがございます。この内容について御確認をお願いしたいと思います。

特に、資料 2 の 2 の「(3) 承認後の副作用報告について」というところと、資料 3 の「3. 食品健康影響評価について」という部分ですけれども、修文が今回初めて示されておりますので、御意見がありましたら、後日、事務局の方にお伝えいただけたらと思います。

ここまではよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それでは、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、資料 4 の 4 ページ「2-2. 毒性試験」の「(1) 急性毒性試験」のところからでございます。

ICR 系マウスに対する 2000 mg/kg 体重までの経口投与、それから、3000 mg/kg 体重までの腹腔内投与におきまして雌雄とも死亡動物は認められなかった。

それから、SD ラットに対する 2000 mg/kg 体重までの経口投与において雌雄とも死亡動物は認められなかったとされております。

「(2) 亜急性毒性試験」で「ラットを用いた 4 週間亜急性毒性試験」でございます。ラットに急性経口投与で 4 週間亜急性毒性試験を行っております。

まず、全投与群に腹部膨満、軟便などが見られております。これらは腸内細菌への影響に伴う二次的な影響と考えられたとされております。

5 ページでございますが、4 行目からです。65mg 以上投与群の雄で好中球の低値、リンパ球の低値傾向による総白血球数の低値が認められ、このうち好中球については全投与群で低値を示した。雌におきましては全投与群で好中球の低値が見られております。

それから、8 行目に「顎下腺、心臓の絶対重量の低値」とありますが、ここのところは修正案が来ておきまして、ラット・マウスでは絶対重量のみの場合は影響とする必要はないのではないかということで、「フロルフェニコール追加修正部分抜粋」にも記載させていただいておりますが、その部分は削除しております。

それから、ここの部分は追加修正部分抜粋を見ていただきたいんですが、「絶対重量の低値は 20mg 投与群でも認められた」の部分も削除しております。

資料 4 に戻りまして、12 行目になりますが、病理組織学的検査ということで、200mg 投与群の雄で回腸、盲腸、結腸の拡張、胸骨髄の細胞密度の低下、精細管上皮の萎縮が見られております。

その後、追加ということで「65mg/kg 以上投与群の肺で認められた肺重量の変化は、対応する組織学的変化が認められなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた」という文を追加させていただいております。

これらの所見のうち、盲腸拡張は腸内細菌叢の変動、顎下リンパ節の所見は抗菌剤投与による細菌感染の減少による二次的影響であり、いずれも毒性影響でないと考えられたとしております。

本試験における NOAEL は求められなかったとしております。

ちなみに、申請書では 20mg を NOAEL としています。

「マウスを用いた 13 週間亜急性毒性試験」でございますが、マウスを用いた強制経口投与における 13 週間の亜急性毒性試験でございます。

25 行目でございますが、400mg 投与群の雄で肝臓の相対重量、雌で相対及び絶対重量の増加が見られたとしております。

本試験における NOAEL は 200mg/kg 体重/日であったとしております。

「ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験」でございますが、ラットに強制経口投与における 13 週間の亜急性毒性試験でございます。

6 ページの 1 行目からでございますが、雄の全投与群と雌の 30mg 以上投与群で A/G 比の高値を伴う総たん白質の低値が見られた。

8 行目でございますが、100mg 投与群の全例で精子形成が停止した高度な精細管の萎縮が両側性に認められた。30mg 投与群では精巣に変化が認められなかったものの、精巣上体管内の脱落精上皮細胞、これは「残屑」を入れたらいいかどうかというのは後で教えていただければと思いますが、その増加が認められた。この細胞（残屑）の増加は有意でないが、回復期の 10mg 投与群

でも認められたとしております。

本試験における NOAEL は求められなかったとしております。

次は「イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験」でございますが、4 か月半のビーグル犬にゼラチンカプセル経口投与を 0、10、30、100mg/kg 体重/日で行っております。13 週間の亜急性毒性試験でございます。

22 行目になりますが、30mg 以上投与群の雌で RBC の低値、100mg 投与群の雌雄でヘモグロビンの低値傾向が認められております。

24 行目ですが、好中球数の減少が雄の全投与群で、雌では 100mg 投与群で認められております。骨髄検査におきましては、投与に関連した異常は 100mg/kg 群の雄 1 頭を除き認められなかったとしております。この雄 1 頭につきましては血液学的検査、それから、骨髄検査で好中球減少症が認められたとしております。

それから、骨髄低形成部、これは骨髄の細胞密度の減少と、書き方の御意見がございましたので、両方を併記させていただいております。これらが散見されましたが、その他の骨髄由来細胞には減少が認められず、骨髄球・赤芽球比、それから、病理組織学的検査において異常が認められなかったとされております。

32 行目ですが、雄の全投与群、それから、30mg 以上投与群の雌で肝臓の相対重量・絶対重量の高値が認められております。

33 行目ですが、100mg 投与群で精巣・前立腺重量の低値が認められております。

37 行目、後ろの方ですが、100mg 投与群の雄で精巣の精細管萎縮、腎臓の尿細管拡張が認められております。

39 行目ですが、本試験における NOAEL は決定できなかったとしております。

次に 7 ページになりますが、6 か月齢のビーグル犬を用いて、ゼラチンカプセルの経口投与で、13 週間亜急性毒性試験を行っております。今度は用量が 0、1、3、12mg/kg 体重/日という形で投与量を減らして行っております。

6 行目ですが、臓器重量におきまして、12mg 投与群の雄で肝臓の相対重量の増加が見られております。

それから、剖検・病理組織学的検査では、特に異常が認められなかったとして、本試験における NOAEL は 3 mg/kg 体重/日としております。

亜急性毒性試験については以上でございますが、小川先生から、イヌを用いた 13 週間の亜急性毒性試験の骨髄での骨髄巨核球の減少とかそういったことについての個別のデータはないのかという依頼が来ているんですが、これは業者に問い合わせたところ、昨日の回答なので最終的な結

論ではないのですが、詳細な個別データは今のところないのではないかというような回答が返ってきております。

以上でございます。

○三森座長 急性毒性と亜急性毒性試験までの御説明がありましたが、ここまでにつきましてコメント・御質問がありましたらお願いいたします。

事務局から、6ページの9～10行目の「精巣上体管内の脱落精上皮細胞（残屑）」を入れるか入れないかということですが、細胞残屑のことですね。

どうでしょうか。入れた方がよろしいでしょうか。

どうぞ。

○吉田専門委員 細胞の残りかすであるというような表現はなくて、これは恐らく変性した細胞なので、細胞の一部分の細胞質が分かれたものを例えば残渣というものですから、残渣という言葉は私的的確ではなくて、むしろ「脱落精巣上皮細胞」ととどめておくべきではないかと思えます。

残渣というのは、むしろマチュレーションのときに落としていったような、細胞の本体から分かれていったような細胞質のことをいいますので、恐らく変性した上皮細胞ということなんでしょうけれども、残渣という言葉はたしか載っていなかったもので、使われない方がいいかと思えます。

○三森座長 わかりました。細胞残屑の方は取りましょう。

「脱落精上皮細胞」でいいですか。「変性」という言葉は入れるのですか。

○吉田専門委員 実を申しますと、これは多分、原文がかなりひどい原文だったのではないかと思います。渋谷先生から御指摘があったと思うんですが、たしか spermiogenesis とか、恐らくあり得ないような原文だったので、意識にはなってしまうのですが、精上皮細胞ということでまとめたのです。

○三森座長 脱落でわかりますね。精巣で精子形成が停止してきていますので、脱落精上皮細胞ということできましょう。

次の「イヌを用いた13週間亜急性毒性試験」ですが、これは小川先生、よろしいでしょうか。このフロルフェニコールはクロラムフェニコールと同じですので、毒性として貧血が起こるのは当然ですね。骨髄の影響を見たいということだったようですが、このデータがないということですから、よろしいでしょうか。

○小川専門委員 ちょっと気になりましたのが、最後の方の12ページでヒトに対する知見のところがあるんですが、一番下の文に「フロルフェニコールはニトロ基を有しておらず、毒性

試験においても再生不良性貧血に関する所見は得られていない」というふうに明言されているものですから、これだけ貧血があつて、どちらかというところ、再生不良性貧血に近いような貧血の起こり方をしているものですから、特にヒトの場合だと骨髓巨核球もほとんどないという状況だと再生不良性貧血に近い状態であるというふうに判断することが多いので、それはなくて、ただ全体に貧血を起こしているだけとある程度言えれば、この一文はあってもいいと思うんですが、12ページとの整合性の上で、そう言い切れないのか、言っているのかというところが問題になるかと思しますので、コメントさせていただいたところです。

○三森座長 これは、申請者の方で毒性試験の個別データはありますね。

○増田課長補佐 あるのかなと思って連絡はしているんですが、今のところの回答では、ないのではないかとということです。

これは、もう一度、問い合わせてみますし、もしそういうものがないのであれば、そこは、例えば骨髓影響との関連についての考察とか何かをしていただかなければならないのかなと思うんですけども、その辺はいかがでしょうか。

○三森座長 この12ページの文章のところと連結しており、「再生不良性貧血」という言葉が出ていますね。毒性試験ではないと言い切っていますから、そのためには、骨髓で再生不良性貧血を示唆するような骨髓低形成や骨髓劣がないということであれば、この言葉は使ってもよいと思いますが、やはり個別別のデータを見ないといけないのではないのでしょうか。

最終的に、NOELのところは取れていますので、そちらの問題はないかと思いますが、「再生不良性貧血」という特異的な用語を使っていますので、骨髓に低形成が誘発されているのかいないのかは明確にした方がいいと思います。

そういうことで、小川先生よろしいですか。

○小川専門委員 はい。

○三森座長 あと、用語ですけれども、6ページ27行目のところで「骨髓の低形成部（骨髓細胞密度の減少？）」と付いていますので、このままではいけませんから、ここについては病理担当の先生、御意見をいただけますか。

要らないですか。「骨髓の低形成部」ということで、括弧書きのところは外してよろしいですか。

（「はい」と声あり）

○三森座長 それでは、赤字で書いてある「骨髓細胞密度の減少？」のところは削除いたします。ほかにございますでしょうか。

なければ、事務局、引き続き「（3）慢性毒性・発がん性試験」のところから説明をお願いし

ます。

○増田課長補佐 それでは、次に「(3) 慢性毒性・発がん性試験」です。7 ページを御覧ください。

まず「ラットを用いた 52 週間亜慢性毒性試験」というふうにはここでは表現されておりますが、1 年間なので「慢性毒性試験」でもいいと思うのですが、原文の方に subclonic toxicity という言葉でありましたので、こういう言葉を使わせていただいております。「慢性毒性試験」の方が適切であるということであれば「慢性毒性試験」という表現にしたいと思っております。

ラットを用いた強制経口投与で、3、12、48mg/kg 体重/日投与におけます 52 週間の亜慢性毒性試験を行っております。

16 行目でございますが、12mg 以上投与群の雄と 48mg 投与群の雌で体重増加量の減少が起きております。

17 行目ですが、12mg 投与群の雌でも体重増加量の減少が認められております。

20 行目からになります。12mg 以上投与群の雄ではすべての検査時に RBC の低値、MCH、それから、MCV の高値が見られております。3 mg 投与群の雄、それから、雌では検査時期によって異なる結果が得られ、あいまいであったとしております。

23 行目ですが、12mg 以上投与群の雄、48mg 投与群の雌で総たん白質の低値が認められておまして、これは、A/G 比の高値を伴っておりました。

27 行目でございますが、12mg 以上投与群の雄で精巣重量の減少、12mg 以上投与群の雌と 48mg 投与群の雄で腎臓重量の高値が見られております。

29 行目ですが、12mg 以上投与群で精巣の小型化、及び／あるいは軟化が認められております。

病理組織学的検査におきましては、48mg 以上投与群で精細管の萎縮、12mg 以上投与群で精巣上体管内に脱落精上皮細胞の増加が認められた。「残渣」は削除します。

本試験における NOAEL は、3 mg/kg 体重/日であったとしております。

33 行目から「イヌを用いた 52 週間慢性毒性試験」となっておりまして、ビーグル犬を用いたゼラチンカプセル経口投与におけます 52 週間の慢性毒性試験が行われております。

8 ページになります。培検・病理組織学的検査におきましては、12mg 投与群の雌雄で胆嚢上皮に嚢胞性上皮過形成が認められ、3 mg 投与群の雌 1 頭にも軽度な同様の所見が認められております。この胆嚢上皮の嚢胞性過形成は自然発生するのは稀でございますが、抗生物質の長期あるいは高用量投与などで報告されていることから、3 mg 投与群で観察された軽度な同病変についても投与との関連が示唆されたとしております。また、12mg 投与群の雄で肝細胞のグリコーゲン変性が見られております。

本試験における NOAEL は、1 mg/kg 体重/日であったとしております。

ちなみに、FDA の方では 3 mg での影響を毒性として採用しておりませんで、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日としております。

次が「ラットを用いた 104 週間発がん性試験」でございます。ラットを用いた強制経口投与、用量が 0、3、12、48mg/kg 体重/日ということで、104 週間の発がん性試験を行っております。

13 行目ですが、雄の 12mg 以上投与群と、雌の 48mg 投与群で頭部や胴体の被毛の汚れの頻度の増加が見られております。

19 行目ですが、白血球については総白血球数及び好中球の低値が、用量相関性はないものの、すべての投与群の雌雄で散発的に認められております。

22 行目ですが、雌の 12mg 以上投与群の肝臓で白色巣、あるいは白色斑の発生頻度の増加、48mg 投与群で小型化、及び/または軟化した精巣の発生頻度の増加が見られたとしております。

次に、24 行目から下になるんですが、ここについては「フロルフェニコール追加修正部分抜粋」の 15 行目からの文章になっております。

病理組織学的検査では、12mg 以上投与群で両側性の精細管の萎縮、精巣上体細管内の脱落精上皮細胞の増加、48mg 投与群で両側性の精子形成欠如が認められたとしております。ここも「残渣」を削除させていただきます。

肝臓における好酸性肝細胞巣の発生頻度の増加が、用量相関性はないものの、3 及び 48mg 投与群で認められたというところで、その後は削除しております。

精巣病変についてのコメントとしまして、精細管萎縮のみ見られた個体は 0、3、12、48mg/kg で、49 匹中 13 匹、49 匹中 17 匹、50 匹中 24 匹、50 匹中 27 匹ということで、12mg/kg での精巣上体での変化を考慮すると、12mg/kg 群は投与による精巣への影響があるのではないかというコメントをいただいております。

それから、精巣間細胞腫の頻度の増加でございますが、3、48mg 投与群で認められていますが、用量相関性がなく、背景病変の発生率との差はごくわずかであることから、発がん性を示すものではないと考えられたとしております。

本試験における NOAEL は、3 mg/kg 体重/日であったとしております。

括弧で書かれている部分につきましては、その上の肝臓における好酸性肝細胞巣についての説明でございます。

また資料 4 に戻っていただきまして「マウスを用いた 2 年間発がん性試験」が行われておりまして、マウスを用いた強制経口投与が、用量が 0、20、100、200mg/kg 体重/日ということで 2 年間の発がん性試験が行われております。

9 ページの 4 行目でございますが、200mg 投与群で両側性の精巣胚上皮細胞の変性が認められて、精巣上体の精子数減少、あるいは無精子を伴っていたとしております。

発がん性につきましては、雄の 100mg 以上投与群で対照群と比較して肝細胞がんの頻度が増加しましたが、出現頻度自体は背景対照の範囲内であり、対照群における発生率が例外的に低かった。それに起因する偶発的なものと判断された。これ以外には発がん性を疑わせる所見は認められず、マウスに発がん性は認められなかったとしております。

括弧内は、コメントとしていただいた内容を書いただけでございます。

以上が、発がん性の部分でございます。ここまではいかがでございますでしょうか。

○三森座長 慢性毒性・発がん性試験が幾つか実施されておりますが、特に「イヌを用いた 52 週間の慢性毒性試験」で、NOAEL が FDA と違うということがありますので、この辺について御議論いただけたらと思っておりますが、いかがでしょうか。

胆嚢上皮の嚢胞性上皮過形成は自然発生が稀だということで、抗生物質の長期投与によって誘発されているということが報告されているようです。3 mg の変化は投与との関連があるところの文章では記載されておりますが、8 行目に FDA は、今の嚢胞性上皮過形成は 3 mg は毒性とみなさないということで、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日ということです。

どうぞ。

○廣瀬委員 教えてほしいんですけども、この嚢胞性上皮過形成は抗生物質による抗菌作用の一環として起こってくる病変なんではないでしょうか。

○三森座長 どうぞ。

○吉田専門委員 申し上げます。私自身は特に経験はないのですが、この原文の報告書の資料 6 の Discussion and Conclusion のところに、申請者のレポートの中に書いてありまして、1987 年に Gopinath らの本『Atlas of Experimental Toxicological Pathology』に書いてあるということで、その本を見ましたらば、ある抗生物質で誘発したものみたいな表現があったので、これを引用されたのではないかと思います。

○廣瀬委員 特定の抗生物質なのか、あるいは抗生物質全体でも起こる変化なのではないでしょうか。

○吉田専門委員 あるものでということでは書いていなかったのですが、それ以上の資料は私にはわからないのですが、抗生物質全体でということは恐らく考えにくいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○三森座長 ほかの先生、御経験がありましたらお願いいたします。

○渋谷専門委員 私も経験はないんですけども、確かに吉田先生がおっしゃったように、基となった資料で、抗生物質の使用によってという、特定した抗生物質の名前は出ていなかったとい

うように記憶しております。

○三森座長 廣瀬委員、よろしいでしょうか。

○廣瀬委員 そういふことでしたら、結局、この抗生物質の影響によって発生したという可能性が高いと思いますので、これでいいと思います。

○三森座長 1例で合っていますね。4頭中の1頭ということで、それでは、この変化は薬剤投与との関連性があるということで、NOAELは1mg/kg体重/日ということで進めさせていただきたいと思います。

あと「ラットを用いた104週間発がん性試験」のところですが、ここはいかがでしょうか。どうぞ。

○長尾専門委員 26行目の「肝臓における好酸性肝細胞巢の発生頻度の増加が用量相関性はないものの」と書いてあるんですが、これは統計学的に相関性が認められなかったということなのか、見た目でそうなのか。

○三森座長 有意差がついていなかったということです。

○長尾専門委員 ペアワイズでは有意差はないかもしれないけれども、傾向として統計学的にどうだったのかという判断をしたのか。「用量相関性はないものの」の意味がわからないんです。

○三森座長 3、12、48mgとありますね。それで、有意な増加を示したのは3mgと48mg。12mgでは有意な増加をしていないということから、この用語を使ったということだと思います。

○長尾専門委員 有意差はないけれども、増加はしていないということで、だから、傾向としては用量相関性はないという意味がどういうふうに理解するかということだと思います。

○三森座長 修正部分抜粋のところにありますね。こちらの方では、やはり用量相関性はなくというのは使っておりますけれども、その後ろの「12mg投与群でも有意差はないものの増加を示した」と書いてあるのですが、これは有意差はないのです。

用量相関性という言葉を使わなくてもいいのではないですか。3mgと48mg投与群で有意に増加をしたというだけでよろしいかと思います。したがって、12mg投与群では有意な増加がないということですので、そこで毒性は消失してしまったということだと思います。

もう一つは、グリーンの色で書いてある精細管上皮のことについてはいかがでしょうか。

これは、どなたからのコメントですか。

○増田課長補佐 吉田先生ではないかと思います。

○三森座長 精巣上体の変化が出ているので、影響ありというように取るという記載がしてあります。

○吉田専門委員 申し上げます。これも原文中に、精細管萎縮のみであったもの、肝細胞腫と精

細管が両方認められたもの、あるいは肝細胞腫のみというような表があつて、このグリーンの字は、恐らく精細管のみ認められたものをそれから引き算していただいたものなんですけれども、これに対して有意差というものは書いていないのですが、恐らく、今まで13週等でも精巣への影響というのは、この剤は明らかですので、私はこの24/50というものについては、精細管萎縮のみしか認められないものが約半分、コントロールに比べて倍近く増えているので、影響ではないかと思つて、この文章を書きました。統計処理をしているわけではございません。

○三森座長 このグリーンの文字を入れておく必要がありますか。病理組織学的検査では、修正部分抜粋の方を見ていただくと、17行目のところに「病理組織学的検査では、12mg以上投与群で両側性の精細管の萎縮」という文章が出ていますので、これでよろしいということですね。

○吉田専門委員 はい。

○三森座長 それでは、このグリーンの字のところは削除するというので、その上の「\*精巣病変」も削除してよろしいですか。

○吉田専門委員 はい。

○三森座長 その下の27~28行目の括弧についてもよろしいですか。

○吉田専門委員 はい。

○三森座長 これも削除ということになります。

それ以外「(3)慢性毒性・発がん性試験」のところですが、コメントはございますでしょうか。

資料4の7ページですが、12行目のところに「ラットを用いた52週間亜慢性毒性試験」とありますが、ガイドラインから行けば52週は慢性毒性ですので「亜慢性」の「亜」は要らないです。

そういうことで、ラット、マウスともに発がん性は認められないということになっております。

なければ、事務局、次の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、次は「(4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験」でございます。

資料4でいきますと、まず9ページを御覧ください。まず「ラットを用いた2世代繁殖試験」が行われておりまして、14行目になりますが、ラットを用いた強制経口投与、用量が0、1、3、12mg/kg体重/日における2世代繁殖試験が行われておりまして、19行目でございます。

12mg投与群で雄F<sub>0</sub>、それから、F<sub>1</sub>の精巣上体重量が有意に低かった。

20行目ですが、12mg投与群でF<sub>2b</sub>の生後4~21日の生存率の低値が見られた。

本試験におけるNOAELは、3mg/kg体重/日であったとしております。

次が23行目「ラットを用いた催奇形性試験」でございますが、ラットの妊娠6~17日の強制経口投与における催奇形性試験が実施されております。修文抜粋の方に載せ忘れたんですが、25

行目のところ、後ろなんですけれども「外形及び骨格異常、化骨進行状況が観察された」というところなんです、江馬先生から「胎児重量、胎児の外表・内臓及び骨格所見について検討した」という形で修文がなされております。

27行目からになります、妊娠ラットについては、12mg以上投与群で摂餌量の低下、飲水量の増加が見られた。

胎児については、40mg投与群の胎児体重の低値を示した。胎児の奇形及び変異の発現率に投与群と対照群との間に差は認められなかったとしております。

本試験におけるNOAELは、4mg/kg体重/日であったとしております。

次が「マウスを用いた催奇形性試験」で、追加修正部分抜粋の方を見ていただきたいんですが、32行目からになります。マウスの妊娠6～15日に強制経口投与、投与量が0、1、3、60mg/kg体重/日の催奇形性試験ということでございます。

妊娠マウス、それから、胎児において投与の影響と考えられる変化は認められなかったとしておりまして、本試験におけるNOAELは60mg/kg体重/日としております。

繁殖毒性試験については、以上でございまして、ラットの2世代繁殖試験と催奇形性試験が実施されておりまして、NOAELの取り方が申請者とEMEA、FDAで異なります。申請者については、ラットを用いた2世代繁殖試験で3mg/kg体重/日。EMEAとFDAは、同じ試験で1mg/kg体重/日としているところでございます。

また、ラットで催奇形性が認められておりませんが、これはウサギについて実施されておりません。ウサギにつきましては、予備試験で母体毒性が強かったということで、詳細な試験が実施されていないということでございます。実際に、これが腸内マイクロフローラに影響を及ぼして、体重減少、摂食量の減少がかなり低い濃度でも起こってしまったということでございます。

VICHガイドラインにつきましては、2種目で試験が望ましいというケースになりますけれども、EMEAの評価でマウスの試験のNOAELが3mg/kg体重/日、うちの方ではこれは60mg/kg体重/日でございますが、FDAにおきましては2世代繁殖試験のNOELを1mg/kg体重/日からADIを設定してい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。「(4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験」ですけれども、ここにつきましてコメント・御質問がありましたらお願いいたします。

江馬先生、どうぞ。

○江馬専門委員 マウスの催奇形性試験ですが、寺本先生の方で統計処理をしていただいて有意差があったのは妊娠末期の摂水量だけで、体重変化、摂餌量に影響がなかったのも、毒性影響と

はせずに、NOAEL を 60mg/kg 体重/日としております。

修文の方は、1 枚紙の方の 1 ページ目の 33 行目のところから、資料 4 の「有意な変化は認められなかった」の「有意な」を消しています。

○三森座長 寺本先生、ほかにございますか。

○寺本専門委員 確認できなくてはっきりしないんですけども、ラットの催奇形性試験の中で 29 行目のところですけども、一番最後に i の脚注が付いて、下に「100mg 投与群では」どの説明がされているんですけども、ここの試験で使った投与量と全く違ったことが書かれていて、どこから取ってきたのか全くわからないので、これは削除していただきたいと思います。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 脚注の i を削除ですね。

ほかにございますでしょうか。

○津田専門委員 つまらないことですけども、教えてください。「胎児の奇形及び変異」とはどのようなものですか。

○三森座長 どのことをおっしゃっていますか。資料 4 ですか。

○津田専門委員 資料 4 の「ラットを用いた催奇形性試験」の 28 行目です。「胎児の奇形及び変異の発現率」の「変異」は、催奇形性の方でいう変異とはどのようなものでしたか。

○三森座長 どうぞ。

○江馬専門委員 例えば骨格変異とか、奇形ではないけれども、例えば堆体が分離しているとか、頸肋、腰肋とかは変異に数えると思います。

わかりやすく言えば、非常に軽度な変化ということになるかと思います。一般でも見られる軽度な変化という表現になるかと思います。

○三森座長 どうぞ。

○鈴木専門委員 今のでほぼいいんですが、恐らくバリエーションという意味に介される変化のことです。

変異という言葉を使うと、遺伝毒性をやっておられる方からすると、突然変異に思ってしまうので、ぎょっとするんだと思うんですが、そういう意味ではありません。

○三森座長 よろしいですか。

どうぞ。

○寺本専門委員 ですから、通常、コントロールの無処置の動物にも、胎児にも、ある程度の頻度で見られるような変化ということになります。

○津田専門委員 一般的にそういうことで、催奇形性をしている人にはコンセンサスになるということですね。わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。

初めからウサギの催奇形性試験を実施していないわけではなくて、実施したけれども、母体毒性が激しくて実施できなかった。この真実をどこか文面に入れておいた方がよろしいのではないですか。

○増田課長補佐 それでは「（４）繁殖毒性試験及び催奇形性試験」のところに、行われた試験はこの３つの試験で、ウサギについては予備試験を実施したが、母体へ影響が出て詳細な試験が実施できなかったという旨を書かせていただいて、後で寺本先生と江馬先生の方に確認していただくというような形でよろしいでしょうか。

○三森座長 はい。お願いいたします。

時間になってしまいましたが、いかがいたしましょうか。

○増田課長補佐 これから公開の案件がありますので、ここで閉めさせていただこうかと思いません。

最後に１つですが、参考としてお配りしました「動物医薬品評価書 トルトラズリルの食品健康影響評価について（案）」の最後に新旧対照表を付けております。特に３の食品健康影響評価の繁殖毒性の部分の記述なのですが、ほかの例でいきますとNOAELの用量とかそういったものを記載しておりましたので、新の方に訂正していただきました。この辺の内容を確認していただければと思います。

本日終わってからもよろしいですし、もし、無理でしたら、５月７日までにこの辺の御意見をいただければと思っております。よろしくお願いいたします。

○三森座長 ５月７日ごろまでにコメントがありましたらお願いしたいということですね。よろしく申し上げます。

そうすると、事務局どうしましょうか。

○増田課長補佐 １１時３０分からということになっておりまして、資料をお配りしたりする時間も含めて１１時３５分からということでもよろしいでしょうか。

○三森座長 はい。それでは、１１時３５分から公開の部に入らせていただきたいと思います。どうもありがとうございました。