

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 75 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 19 年 5 月 30 日（水） 14:00～17:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価について

・フロルフェニコール、グリチルリチン酸モノアンモニウム

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、明石専門委員、井上専門委員、江馬専門委員、小川専門委員、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、藤田専門委員、吉田専門委員

(専門参考人)

今井専門参考人

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

齊藤事務局長、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 5 月 29 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）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 グリチルリチン酸モノアンモニウムを有効成分とするウシの乳房注入剤（マストリチン）の食品健康影響評価について（案）
- 資料 6 グリチルリチン酸モノアンモニウムの食品健康影響評価について（案）
- 資料 7 グリチルリチン酸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 定刻となりましたので、ただいまから、第 75 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、青木専門委員、渋谷専門委員、林専門委員、平塚専門委員が御欠席でございます。13名の専門委員が御出席です。

食品安全委員会からは、見上委員長、長尾委員、廣瀬委員に御出席いただいております。

また、専門参考人として、国立医薬品食品衛生研究所の今井先生に御参加いただくことになっておりますので、よろしくお願いいたしたいと思っております。

それでは、議事に入りたいと思っております。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 75 回「動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事資料などの確認をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、議事に入らせていただきます。

まず資料の確認ですが、本日の議事次第、委員名簿、座席表。

資料が 1～6 ございます。そのほかに参考資料ということになっております。

資料 1 「意見聴取要請」でございます。これは平成 19 年 5 月 29 日現在で諮問されているもので動物用医薬品専門調査会で審議する予定となっているものでございます。

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）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）」が 15 ページほどあり

まして、その後ろに資料4の参考1「フロルフェニコールの微生物学的 ADI の設定について」。

資料4の参考2「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」。

資料5「グリチルリチン酸モノアンモニウムを有効成分とするウシの乳房注入剤（マストリチン）の食品健康影響評価について（案）」。

資料6「グリチルリチン酸モノアンモニウムの食品健康影響評価について（案）」が11ページほどありまして、その後ろが資料6の参考1「グリチルリチン酸の残留量から推定した摂取量とヒトで認められた毒性量の比較」。

資料6の資料2「国内におけるグリチルリチン酸の使用状況等について」。

資料7「グリチルリチン酸の諸外国における評価状況について」。

その他に参考資料が机上に置いてあるかと思います。

資料については、以上です。不足の資料等はございますか。

資料の確認については、以上でございます。

○三森座長 大丈夫でしょうか。それでは、次の議題に入らせていただきます。

事務局から何かございますか。

○増田課長補佐 それでは、前回の調査会で質問のありました件につきまして、事務局から御説明いたします。

前回、平成18年度に行いました微生物学的 ADI についての調査事業の報告をいたしました。その際、まず嶋田先生からですが、平成18年度調査事業報告書の3ページのところで、対象菌株を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いるけれども、これはどういうところから集めてきたのかという御質問がございました。

ここにつきましては、三菱化学メディエンス化学療法研究センターに確認しましたところ、事業で使用した菌は、三菱化学メディエンス化学療法研究センターの日常検査におきまして、日本各地の医療施設より提出された各検体により分離された菌株でした。そのうち可能な限り、投薬情報の記載がある検体を選択して、投薬前の検体より分離された株を用いているということで、特に指定された特定の医療機関から菌株の提供を受けたというわけではなく、全国各地の医療施設から送られてきた検体から取れたものを使ったということでございます。

同じ報告書の7ページでございます。7ページの9の3という項目の(1)の2)の3行目に、「MIC₅₀がRとなった場合、MICカルキュレーションは算出不能として取り扱った」という文面があります。このRの意味について確認するようにとのことでしたが、Rの意

味について、報告書の中には説明文は記載されておりません。

今回、微生物学的 ADI を算出する際に、VICH ガイドライン GL36、これも参考資料の②で紹介させていただいておりますが、そのガイドライン中の 25 ページ、日本語訳の資料の 19 ページです。

19 ページを見ていただければと思うのですが、表の一番下のところに、本来耐性である属の MIC₅₀ 値は計算に含まれないということで、R について説明が書いてあります。今回の報告書はこれと同じ意味で使用されておりまして、こういった耐性であるとされた属の菌については、計算に入れなかったということでございます。

同じく報告書の 7 ページ下のところに計算式が出ています。7 ページの 3) の MIC カルキュレーションの式なのですが、このディメンションについて、津田先生から御質問がありました。

MIC カルキュレーションの定義につきましては、ガイドラインの日本語訳を見ていただければ、7 ページ下のところにあります。7 ページ下から 8 ページ下にかけてなのですが、薬剤がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC₅₀ の 90% 信頼限界の下限値から MIC カルキュレーションを算出するということになっております。

報告書の 7 ページの 9. 3. (1) の 2) でございますが、lower90%CL を求めるのに $\mu\text{g/mL}$ の数字を $\log 2$ で計算しております。 $\log 2$ で平均値を取っているということです。これは MIC 自体が正規分布ではなくて、対数正規分布に近い分布をすると考え、 \log にしている。

$\log 2$ にしたということは、2 の陪乗で実際の数字というのは出てきますので、 $\log 2$ にした方が数字として整数で出てくるので分かりやすいということです。

最終的 $\log 2$ に換算して平均を求めておりまして、そこで出てきた平均値をまた 2 の何乗という $\mu\text{g/mL}$ に直すということで、3) の式が出てきて、これで基の $\mu\text{g/mL}$ に戻っているということで、ディメンションは $\mu\text{g/mL}$ になろうかと思えます。

前回の質問事項に対して回答させていただきました。

以上です。

○三森座長 事務局から御回答がございましたが、この件につきまして、コメント、御質問などがありましたら、お願いいたします。

嶋田先生、菌株収集のことについて、質問してよろしいですか。

○嶋田専門委員 収集事情はよくわかりましたが、やはり臨床分離株というのは、本来、日本人が持っている直腸の中のナイーブなフローラのエコロジーを代表したものではなく

て、どちらかと言えば非常に抗生剤の治療によってモデュファイされたところの分離株であって、ほとんどの薬剤に MIC が少し高くなっている可能性があるのです。

そういたしますと、食品というものは、大部分の方は抗生剤を飲んでいない、健康なフローラを持っているところへ影響するという事を考えますと、本当はポピュレーションコホートで、しかも抗生剤を3か月以前に飲んだことのないという、健康な人の株を集めて、日本人のナイーブな MIC で判断された方が一層リーズナブルになるのではないかなという印象を持ちました。

○三森座長 事務局、これはもう既に終わっていることなのですが、これからも継続してこのような資料をつくられていくわけですか。

○増田課長補佐 今回は平成18年で終わりです。今回のこの事業自体、ポジティブリスト等がありますので、その評価の助けになればという形で実施させていただきましたので、実際に ADI を求めるときにその辺の支障があるのであれば、また御相談しながらという形になろうかと思えます。新たに実施する計画は、今のところはないです。

○三森座長 もしあるようであれば、嶋田先生の御意見を参考にされて、データを取られた方がよろしいと思えますね。

○増田課長補佐 そのときはよろしくお願いします。

○三森座長 ほかに MIC の計算方法について、ご質問ありますか。津田先生よろしいでしょうか。

○津田専門委員 わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。

それでは、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、前回からの継続審議になっております、フロルフェニコールについてでございます。

資料2～4ということになります。

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）の食品健康影響評価について（案）」ということで、製剤の説明になっております。

この中で、もし ADI の設定が可能ということでありましたら、食品健康影響評価にその値を入れるという形になろうかと思えます。

次に、食品健康影響評価の評価書案につきましての御説明になりますが、これは資料4になっております。資料4につきましては、前回の調査会の中で審議いたしまして、多少修文がされております。そのほか、文言等を事務局の方で適切な表現に直している部分もあります。

1 ページでございます。ここにクロラムフェニコールの構造式を入れさせていただきました。後のところに構造的にクロラムフェニコールに似ているというような表現もございますので、一応参考としてクロラムフェニコールを入れさせていただきましたということです。

そのほか1 ページで行きますと、総投与放射能の何%とか、2 ページに行きますと投与量の約何%とか、こういった表現を付け加えております。

3 ページにつきましては、検出限界を定量限界という形で訂正しております。

4～8 ページにつきましては、先生方の御指摘を受けまして、修文しております。

9 ページの繁殖毒性試験及び催奇形性試験のところでは、ウサギの試験ができなかった理由を記載させていただいております。

「繁殖毒性試験及び催奇形性試験につきましては以下の試験が行われた。なお、ウサギを用いた催奇形性に関する予備試験が実施されたが、0.5mgの低量投与においても腸内細菌叢への影響によるものと考えられる摂食量や体重の減少などの母体毒性が認められた。このことからウサギを用いた催奇形性試験は実施できなかった」という文面を入れております。そのほか、先生から修文の入った部分を訂正しております。

前回、慢性毒性、発がん性試験のマウスを用いた催奇形性試験までを検討いただきました。小川先生から質問がありました資料4の6 ページでございますが、イヌを用いた13週間亜急性毒性試験の骨髄の骨髄巨核球数のデータ、ラットを用いた104週間の発がん性試験での骨髄所見に関するデータにつきましては、現在、申請者へ資料の提出を依頼しております。

申請者からの提出があれば、例えば12 ページのヒトにおける試験の部分の書き方が変わるとお思いますので、次回、そこを確認していただければと思っております。

まず、ここまではいかがでしょうか。

○三森座長 前回まで審議いたしました資料4について、事務局にて一部内容を再確認の上、修文したということでございますが、この内容につきまして、御確認をお願いしたいと思います。

なお、小川先生から骨髄所見に関するデータについての問い合わせがございましたが、まだ申請者から資料が届いていないということで、ラットの骨髄所見については次回に回

すということでございます。

何か御質問はございませんでしょうか。どうぞ。

○藤田専門委員 8ページの下の方の赤がたくさんあるところの1行上ですが「肝臓における好酸性肝細胞巢の発生頻度の増加が3及び48mg投与群で認められた」ということになっていますが、最後の文章に「本試験におけるNOAELは3mg/kg体重/日であった」ということが書かれております。3mg投与群でこの好酸性肝細胞巢の発生頻度の増加が認められたという現象がありながら、NOAELは3mgということによろしいのでしょうか。

○三森座長 前回これについては御議論いただきまして、3mgの上の用量に12mgがあるのですが、この12mg投与群では好酸性肝細胞巢の発生頻度が有意に増加していないということで、用量依存性がないので、48mg投与群は投与に起因する変化と判断し、3mg投与群については投与に関連しないという議論をいたしたと思いますが、吉田先生、そうでしたね。

○吉田専門委員 はい。用量相関性がないということで、頻度を確認いたしました48mg投与群のみが可能性を否定できないというふうになったと思います。

○藤田専門委員 その場合、この書き方だと誤解を生むので、記述を変えていただきたいなと思います。

○三森座長 どのように変えましょうか。

○藤田専門委員 お任せします。

○三森座長 48mg投与群で認められ、同様の変化が3mgでも認められたが、用量相関性はなかったとか、そのように直しましょうか。

○藤田専門委員 そうですね。

○三森座長 では、これは吉田先生に修文をお願いして、事務局の方に連絡していただけますか。

○吉田専門委員 承知しました。

○三森座長 ほかにございますか。

○藤田専門委員 もう一点よろしいですか。9ページの繁殖毒性試験及び催奇形性試験のウサギの部分ですけれども「0.5mgの低量投与においても」ということで、0.5mgで最終的には母体毒性が認められたということが書かれております。ADIの算出の根拠になるNOAELは、1mg/kgを使っているわけで、この場合の0.5mgというのは1mgよりも当然低いわけですね。摂食量や体重の減少などは腸内細菌叢への影響によるものと考えられるということが書いてありますが、それが確実なのかどうか。そして、この母体毒性がADIの算出根

抛として無視できるのかどうか。

0.5mg でウサギに対して影響が出ているということだと、NOAEL は 1mg/kg よりも低くなってしまふことになってきますが、どう解釈したらよろしいのでしょうか。

○三森座長 これについては、寺本先生、江馬先生、前回御議論いただいて、どちらでしたか。

○寺本専門委員 これについては、投与 1～2 回で摂食がほとんど困難になって、その後は当然のことながら体重も低下していったという状況であったので、ウサギを用いた試験はとても無理であろうという予備試験の判断だったということです。

特に、母体毒性と記載されていますが、ほかの症状が出たとか、そういうことはなかったようです。

○藤田専門委員 今、私が問題にしているのは、ADI の算出の根拠となる NOAEL は、どの動物に限ったことではなくて、一番感受性の高いものを使って、その NOAEL を使って ADI の算出の根拠とすることになっていると思うのですが、ほかのラットやイヌに比べて、この 0.5mg という値は低いわけですね。

ですから、この情報だけでありますと NOAEL を出せないのですが、ウサギのこれが本当に腸内細菌叢への影響による体重の減少であって、そのほかの問題はないと。だから、これは問題がないのだというふうに考えるのかどうか。その辺を明確にしておかないと、問題が起きるのかなと思うのです。

○寺本専門委員 一般に抗菌剤を使った場合に、ウサギでこういうことがしばしば認められるので、従来からこのような摂食できないというような状況にした場合には、ウサギの試験は通常要求はしないということできているかと理解しております。

○藤田専門委員 先生のおっしゃっているのは、催奇形性についてのことですね。それではなくて、これは全体を通じて ADI を設定する場合の NOAEL。どの動物種が感受性が一番高く、それでその動物種の NOAEL が幾つで、それに基づいて ADI を設定する。ADI の算出の根拠に、このウサギのデータを取らなくてよいのかということが私にとっては疑問だったのです。

○三森座長 抗菌剤でこのような場合ですね。摂食できなくなるということは、ウサギの場合によくありますので、そういう場合は催奇形性の試験自身が実施できないということです。ですから、感受性という面からは、こういう抗菌剤の催奇形性評価について、ウサギは使えないということで、申請者はデータを出してこなかったわけですね。ですから、こういう剤については、ADI 算定の中に入れないということです。

○藤田専門委員 催奇形性についてではなくて、ウサギに対する毒性ということで考えるようになりますか。

○三森座長 反復投与毒性としては、ウサギの毒性試験は要求されておられません。

○藤田専門委員 要求されていなくても、ここで実施してしまっているわけですね。

○三森座長 これは催奇形性試験をするためにウサギを使ってみたところ、予想どおり抗菌剤に対して重度の体重増加抑制が起こってしまったために、適切な評価ができないと申請者は判断したので実施しなかったわけです。また、これについては、催奇形性の専門家の方たちも、当然のことと判断されているわけです。

実施していないわけではなくて、実施できなかったのだということは明言しておくべきですということで、この赤字の文章が入ったわけです。

○藤田専門委員 私は催奇形性については問題ないと思うのですが、これでよろしいかと思うのですが、ADIを決めるときに動物種として要求されてはいないけれども、ウサギが使われていて、しかも NOAEL は 0.5mg 以下であるということであると、ADI の算出の根拠として、それを使わないでよいのかと。

○寺本専門委員 もう一言付け加えますと、ウサギでこのような現象がしばしば見られるというその理由は、床に落ちる前に糞を何回も自分で食べるので、自身の中で循環するという非常に特殊な状況があるので、この種の毒性には向かないという解釈をされてきていると思います。

○三森座長 よろしいでしょうか。通常のいわゆる反復投与毒性試験の場合は、動物種としてはラット、マウス、イヌという形で評価しますので、ウサギで評価するという事はないということですね。

申請者としては、催奇形性試験をウサギで実施したいということで実施したわけですが、寺本先生がおっしゃったように、コプロファジーのようなことをしてしまうために循環してしまうわけですね。食べた糞の中には、まだ抗生物質が入っているわけですので、それをまた食べてしまうということで、本来のいわゆる催奇形性の試験としての意義がなくなってしまうわけです。適切な評価ができないということで、実施できなかったということだと思います。その辺のことがわかりにくいのであれば、文章的にもう少し修文していただければよいかと思いますが。

○藤田専門委員 先ほども言いましたように、私は催奇形性に関する限り、これはこの文章で問題ないと思っていたのですが、全体の ADI を決定するときにはウサギという動物についての毒性というのは、ラット、マウスあるいはイヌよりも強いということであっても、

それを無視できるのかということなのですが。

○鈴木専門委員 最終的にこの種の実験で、ヒトに外挿することを念頭に置かなければいけない。ウサギの場合はかなり特殊な動物だと考えなければならないと思います。

先ほどコプロファジー、食糞現象というのがあるという話が出てきましたけれども、基本的には盲腸のところでつくられる便の中に含まれている栄養素的なものを補うために、ウサギはこれを食べます。ところが、こういう抗生物質で腸内細菌叢が崩れてしまうと、盲腸便の話のところがおかしくなってしまう。

それから、よくあるのですが、そのほかに非常に腸内で水分をたくさん取ってしまうような形の溶媒みたいなものを使いますと、やはりウサギの場合、うまく毒性が調べられないということがあります。

そうなってくると、ここで本来の感受性は一体何なのだろう。あるいは人間の方にアプライするときの感受性は一体何なのだろうということになりますから、この手の実験のときにヒトの安全性を担保するためにウサギを使うというのは、あまり賢明なやり方ではないと一般的には言われているということです。

○藤田専門委員 わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。どうぞ。

○今井専門参考人 NOAELに抵触する部分ではございませんけれども、6ページの12～13行目にラットの13週間反復投与毒性試験に関する二次的影響の考察がございます。

2点挙げられておまして、1点は「盲腸の拡張は腸内細菌叢の変動」という点は問題ないと思うのですが、顎下リンパ節の所見、すなわちその1行上にあります「リンパ節の濾胞の萎縮」という点を挙げておられますが、これにつきましては、精巣に対する影響のある点を考慮いたしますと、むしろ抗生剤による細胞増殖の盛んな臓器組織に対する増殖抑制の影響が出ている可能性も否定できない。

すなわち一時的な影響も否定できないということで、この項目からは削除するのが妥当であると思われませんが、いかがでしょうか。

○三森座長 これは前回ディスカッションをされておりましたけれども、私も記憶にないのですが、この顎下リンパ節の所見は、抗菌剤投与による細菌感染の現象による二次的影響というように、申請者は記載していたのですか。

○増田課長補佐 申請者がこのように記載しておまして、前は多分そこについての議論はしていないと思います。

○三森座長 議論していないということですね。申請書にそのような形で記載してあると

ということです。当調査会としては、この考察が不適切であるということであれば、削除したらよいかと思いますが、いかがいたしましょうか。小川先生、何かありますか。

○小川専門委員 厳密には二次的なのか一次的なのかというのはわからない部分もあると思うので、二次的影響の可能性もあるという文章の方が、「である」と言い切るよりもよいと思います。

○三森座長 その「抗菌剤投与による細菌感染の減少による」は取ってしまうということですか。

○小川専門委員 そうですね。

○三森座長 顎下リンパ節の所見は二次的影響であり、という形でよろしいでしょうか。今のは6ページの12行目ですね。

○小川専門委員 顎下リンパ節の所見は抗菌剤投与による二次的影響の可能性もありとしては、いかがでしょうか。

○三森座長 今井先生、抗菌剤投与による二次的影響も考えられ、いずれも毒性影響ではないものと考えられるということはどうですか。

○今井専門参考人 可能性を示唆する、そのような記述がよろしいかと思います。削除するか、今、小川先生がおっしゃったような、可能性もあるという記述に変更するというのがよろしいかと思います。

○三森座長 では、抗菌剤投与による二次的影響の可能性もあり、ということで、事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 ほかにございますか。

○廣瀬委員 資料2の34行目の日本において暫定基準が設定されているとありますが、暫定基準というのはどういう暫定基準なのかが、これを見るだけではわかりません。

○三森座長 資料2の1ページの34行目ですね。「日本においては暫定基準が設定されているが、ADIの設定はされていない」。

○増田課長補佐 現在、動物薬として使われている動物の種類に、筋肉、内臓、脂肪、そういったところに残留の基準値が付いています。暫定基準では分かりにくいので、普通の残留の基準値であることが分かるように表現しないとイケないと思います。済みません。

○三森座長 暫定残留基準値ですね。

○廣瀬委員 それから、ついでに細かいことを申しますと、資料4の3ページの一番上の「ブタにおける残留試験」で、検出限界レベルが定量限界レベルに変更されたということ

ですけれども、ほかのところはすべて検出限界未満ということになっておりまして、ここだけ定量限界未満ということに変えた理由は何かあるのでしょうか。

○三森座長 事務局、これは何かありましたか。

○増田課長補佐 4行目なのですが、投与3日後の血漿中に、現在は定量限界を下回る微量が認められたと記載してあります。それが当初は、検出限界を下回る微量が認められたという表現で、申請書の資料では定量限界と検出限界の両方記載してあるのですが、そもそも検出限界を下回る微量が認められること自体おかしいので、平塚先生と相談しまして、ここは定量限界と記載した方が賢明ですねということで、定量限界としました。

○廣瀬委員 では、ほかのところは、検出限界ということによいわけですね。

○増田課長補佐 はい。そういう形になっております。

○廣瀬委員 わかりました。それから、試験の名称ですが、4ページの下に亜急性毒性試験、13週間亜急性毒性試験とありますが、13週間は亜急性になるのか、亜慢性になるのかがよくわからないのですが、これは何らかの取り決めがあって、4週間も13週間も亜急性にするというような取り決めがあるのでしょうか。

○三森座長 通常、13週までが亜急性毒性試験で、4週間も13週間も亜急性になっています。26週で亜急性を使いますが、医薬品の場合には26週から慢性毒性という用語を使っていますので、剤によって使い方が統一されていないと思います。

○廣瀬委員 7ページに行きまして、慢性毒性・発がん性試験の14行目です。SDラットで、52週間亜慢性になっていますけれども、これは「亜」は要らない。

○三森座長 14行目の右の端、52週間慢性毒性に変えるということですね。

○廣瀬委員 8ページ目に行きまして、先ほど議論が少しあったところですが、26行目。肝臓における好酸性肝細胞巣というのは、変位細胞巣とは違うのでしょうか。

○三森座長 同じものだと思います。

○廣瀬委員 そうしたら、変異肝細胞巣とした方が誤解を受けないのではないかと思います。

○三森座長 これは申請書にこの用語が使われていたということですね。

○増田課長補佐 恐らくそうだと思います。

○三森座長 正式名は、好酸性肝細胞小増殖巣です。誤解を招く恐れがあるようであれば、正式に好酸性肝細胞小増殖巣と変更された方がよいと思います。

○廣瀬委員 動物薬では変異巣のことはみんな小増殖巣と言うのですか。

○三森座長 申請者が書いた報告書にのっとして記載してあります。ですから、こちらで

このように変えた方が誤解がないということであれば変更しますけれども、通常は申請書に記載してある文章をそのまま記載しています。

○廣瀬委員 そういう場合には、変異細胞巢で統一しているところが多いと思います。

○三森座長 農薬もそうですか。

○廣瀬委員 農薬もそうですし、農薬以外で添加物も。

○三森座長 添加物も変異巢を使っていますか。

○廣瀬委員 大きな問題ではないですけれどもね。少なくとも好酸性肝細胞巢を小増殖巢か変異細胞巢に変えては。

○三森座長 これは事務局にお願いします。横並びということで、農薬、添加物、動物薬で、このオールタイムフォーサイについて、用語統一をされた方がよろしいということですので、そのようにさせていただきたいと思います。

○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。

○藤田専門委員 資料2の一番下のところですがけれども、粘膜チアノーゼ、開口呼吸等、3頭で軽い流涎が認められたが、原因は不明とされている。その後、ずっと云々とあるのですが、フロルフェニコールが直接関与したものではないだろうと考えられるということだったのですが、この剤についてですと、主剤であるフロルフェニコールだけではなくて、注射液ですから、そのほかの液が入っているわけですね。そちらの影響というのは考えなくてよろしいのでしょうか。

○三森座長 事務局、これは資料2の方の話を今してよろしいですか。資料4の方の話をした後ではないかと思いますが。

○増田課長補佐 一応使われているものがフロルフェニコールのほか、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、N-メチル-2-ピロリドン、注射溶液が使われております。

その辺については、基本的に過去の添加物のワクチンとかでも使われており、その辺の評価状況を記載することになっていきますので、その辺は記載漏れしております。どういうものが入っていて、どういうふうにはほかのワクチンとかそういったもので評価されたかというのは、記載させていただきます。忘れておりました。済みません。

○三森座長 そうしましたら、資料4の方に戻っていただいて、今、9ページ目まで行っております。9ページの下のマウスを用いた催奇形性試験までですけれども、ここまではほかにございますか。

なければ、次の 10 ページ、遺伝毒性試験のところからの説明に移りたいと思いますが、いかがでしょうか。

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「(5) 遺伝毒性試験」になります。10 ページです。

変異原性に係る各種の *in vitro*、*in vivo* の試験の結果を表にしております。

まず *in vitro* 試験ですが、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験が実施されておりまして、陰性です。

マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験では 2 つの試験で陰性で、1 つは不明瞭という結果が出ております。

CHO 培養細胞を用いました染色体異常試験が実施されておりまして、+S9 で陽性、-S9 で陰性という結果が出ております。

in vivo の試験でございますが、マウス骨髄での染色体異常試験とマウス骨髄の小核試験が実施されておりまして、いずれも陰性ということでございます。

17 行目からになりますが、上記のように *in vitro* の CHO 培養細胞を用いた染色体異常試験において、+S9 の条件下で細胞毒性の認められる用量でのみ陽性所見が認められたので、この陽性所見は細胞毒性に起因する非特異的な影響と考えられる。*in vivo* の骨髄染色体異常試験、小核試験は、いずれも陰性であったこと。これらのことから、フロルフェニコールは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないものと考えられるとしております。

以上です。

○三森座長 遺伝毒性試験ですが、ただいま御説明がありましたように、*in vitro* の染色体異常試験の一部で陽性所見がみられておりますが、*in vivo* の染色体異常と小核試験で陰性であったということでございます。

この遺伝毒性試験の結果についてコメント、御質問などがありましたら、お願いいたします。

長尾先生、何かございますか。

○長尾専門委員 特にないです。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。

なければ、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 では、10 ページ下ですけれども、次に薬理試験ということになります。

まず「中枢神経系への作用」ということで、一般行動につきまして、100mg/kg 以上の投与で一過性の自発運動の低下、300mg 以上では反応性の低下、3000mg では非特異的な全身

抑制による鎮静状態が見られ、一部の動物で死亡した。

急性脳波につきましては、1000mg/kg 体重の腹腔内試験、体温については 1000mg/kg 体重までの皮下投与において影響は認められなかったとしております。

「心臓、循環系への作用」ですが、呼吸数につきましては、300mg/kg 体重では影響が認められなかったが、1000mg/kg 体重では減少傾向を示しております。血圧については 300mg では 60 分まで下降傾向。1000mg では 180 分まで下降が見られた。心拍数については 1000mg で減少ということをございました。

「体制神経系への作用」ということで、前脛骨筋収縮では、1000mg/kg 体重までの腹腔内投与において影響は認められなかった。

「末梢自律神経系への作用」ですが、ウサギの摘出回腸を用いた自動運動、モルモット摘出回腸を用いた収縮への影響、モルモット摘出精管を用いた収縮への影響では、影響は認められていません。

小腸輸送能におきましては、3000mg/kg 体重、ウサギの子宮運動、ウサギの瞳孔測定では 1000mg/kg 体重までの皮下投与で影響は認められなかったとされております。

「血液凝固系に対する作用」ということで、ウサギ血液凝固、ウサギ血液溶血性におきましては、 5×10^{-4} g/mL の濃度までのフロルフェニコールの影響を受けなかったとされております。

「その他」としまして、利尿作用でございますが、1000mg の投与でカリウムイオンの減少が認められ、有意ではないがナトリウムイオンの増加傾向が認められたということでございます。

以上が、薬理試験でございます。

○三森座長 薬理試験が複数実施されておりますけれども、ここまでにつきまして、コメント、質問がありましたら、お願いいたします。

津田先生、何かございますか。

○津田専門委員 特別ないです。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。

○廣瀬委員 10 ページの一番下の行の「非特異的な全身抑制による鎮静状態」の意味がよくわからないのですが、実際にどういうことなのでしょう。

○三森座長 津田先生、何かお答えをいただけますか。

○津田専門委員 特徴が特別なかったという鎮静状態だと思いました。というのは、急性毒性の方でも行動の不活発化とか鎮静状態が高濃度で発現しているので、それと同じよう

な減少だと思っていました。

○廣瀬委員 例えば神経毒性によるものではないと、そういう意味合いもありますか。

○津田専門委員 多分そういう意味だろうと思います。

○廣瀬委員 それと同じ行で、急性脳波というのがよくわからないのです。

○津田専門委員 埋め込んで慢性で見る脳波に対して、短時間で見るのが急性脳波です。

○廣瀬委員 そういう名称があるわけですね。

○津田専門委員 あります。

○廣瀬委員 わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。

○小川専門委員 ちょっと自分では調べていないので申し訳ないのですが、10ページの25行目で、「100mg/kg 体重以上の投与で」というのが何投与かが明記していないので、腹腔内でしょうか。

○津田専門委員 腹腔内だと思いましたがけれども、確認してみます。

○小川専門委員 一言入れておいた方がよろしいかと思えます。

○津田専門委員 そのとおりですね。

○三森座長 ありがとうございます。ほかはございますか。

なければ、引き続き、説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、次は「(7) 微生物学的影響に関する特殊試験」でございます。資料は11~12ページということになります。

「ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)」ということで、ヒトの腸内細菌叢を構成する細菌のうち、ここに示しました *Bifidobacterium* spp 以下、各 10 菌株を用いて測定された *Fusobacterium* spp に対する MIC₅₀ が下の表にまとまっております。

一番低かったのは *Fusobacterium* spp で 0.36、一番大きい値だったのが *Proteus* spp の 11.9 μg/mL ということでございました。

一方で、12ページの「②臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)」ということで、これは平成 18 年度食品安全確保総合調査で行われた調査事業におけますデータでございまして、動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査という形で、平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月まで実施したものでございます。

これでヒト臨床分離株等に対するフロルフェニコールの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられておりまして、このような結果になっておりまして、調査された菌種のうち最も低い MIC₅₀ が報告されたのは *Fusobacterium* spp の 0.25 μg/mL であったということで

ございます。

資料4の参考1を見ていただきたいのですが「フロルフェニコールの微生物学的ADI設定について」ということです。

一番上のところに「EMEAの評価」ということで、EMEAが評価した際の微生物学的ADIの評価方法を書いております。それでいきますと、ADIを求めるために、最もMICが低かったということで、*Fusobacterium* sppにおけます0.36というMIC₅₀を使って、結腸内容物が150g、細菌が暴露される分画に糞中排泄率を30%、*in vitro*についての知見であるということで、厳しい条件下ということですので、特に安全係数は入れていません。

ヒト体重に60kgということで、CVMPの式に当てはめて、0.003mg/kg体重/日という計算をしております。この値がEMEAのADIに直接採用されているということでございます。

この式を例えば今、JECFAのごく最近評価されている式で当てはめると、結腸内容物が220gになることから、それで計算すると0.004mg/kg体重/日になります。

一方で、この申請者から出されたものがVICHに基づいて行われているというわけではないのですが、その数値をVICHの算出式で計算していくと、細菌が暴露される分画における糞中の排泄率を30%とした場合に0.015。

もう一方で、②なのですが、ADIを求める際にVICHのガイドラインそのものの中に*2ということで、2ページ目の一番下のところに書いてあるのですが、VICHガイドラインにおきましては、結腸内微生物が利用する用量分画を1-尿中に排泄された分画として計算できると。

ヒトのデータが好ましいが、なければ反すう動物以外のデータが要求されるということで、資料4の1ページにありますラットの経口試験から尿中に排泄されるフロルフェニコールの用量が総投与放射能の62%、これは26~27行目です。

28行目には、6回目投与の24時間では、尿中に平均して総投与放射能の60.4%ということで、60%が尿に行くという考えで行きますと、ここの部分が1-0.6という形になって、0.4と計算されまして、ADIは0.011mg/kg体重/日になります。

一方で今回、食品安全委員会で行った調査結果で、VICHの算出式に当てはめると、0.3というEMEAがやったものと同じ計算式で行くと、0.016mg/kg体重/日。しっかりとVICHのやり方にのっとってやりますと、0.012mg/kg体重/日になります。

この辺の微生物学的影響について、どういった式を使ったらいいとか、その辺も踏まえて御議論していただければと思います。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。微生物学的影響についてですが、申請者から提出された資料と食品安全委員会の調査事業の結果が示されているということですね。申請者から提出された資料では、VICHガイドラインで推奨されている菌種で実施されていないということですね。VICHガイドラインに準拠した一連の情報ではないということです。

一方、食品安全委員会の調査事業はVICHガイドラインに即した形で実施されているということで、その場合でもどちらの結果を採用するのが適切なのか。この辺につきまして、コメントをいただけたらと思います。

○井上専門委員 VICHでよいのではないかと思います。

○三森座長 今回の食品安全委員会の調査事業の結果に基づいて、VICHガイドラインに即した計算式でよろしいということですね。

嶋田先生はいかがですか。

○嶋田専門委員 そうですね。やはり現実に沿った形の方がよいと思います。

○三森座長 そうしますと、資料4の参考1ですけれども、ここでは1ページ目の下の方ですか。18年度食品安全確保総合調査の評価を用いるということで、事務局、これは①と②がございますが。

○増田課長補佐 ①の方が、細菌が暴露される分画の糞中排泄率のところ、EMEAの方で0.3という数字で出ておりましたので、その0.3というのを取ったのが①。

そして、②は実際に吸収排泄のデータが取られておりますので、そこからVICHのガイドラインにのっとして算出した $1 - 0.6$ というのが、糞中の微生物が利用する分画という形になろうかと思えます。

この0.3の根拠があまりははっきりしないという状況がありまして、申請者にもこの0.3についての詳細なデータを要求しているのですが、その辺が出てこないという状況にあります。

そうすると、現時点ではVICHのガイドラインにのっとして算出すると、吸収、排泄のデータで尿中の分画が取れているので、そちらを使うのが妥当なのかなという感じはするのですが、その辺は皆さんの御意見をいただきたいなと思えます。

○三森座長 今、事務局から説明がありましたように、資料4の参考1の1ページの下の一番下の1番目の方は、EMEAの表で0.3を使っているけれども、この0.3は根拠が明確ではないということですね。

2ページ目の一番上のところに載っているのは、VICHのガイドラインに合わせたということで、資料4の1ページの27行目のところに、尿中への総投与放射能のところ、62%

となって、60%が出ているということになりますか。その値を使って $1 - 0.6$ 。したがって0.4という形で計算をするのが資料4の参考1の2ページ目の方ですね。

井上先生も嶋田先生も、この②の方でよろしいということだと思いますが、よろしいでしょうか。

では、当調査会としては、微生物学的なADIは、資料4の参考1の2ページ目の一番上の数式の②のところですか。したがって、ADIは0.012mg/kg体重/日を採用するということがよろしいでしょうか。

○井上専門委員 ちょっとつまらないことですが、11ページの37行目、後ろの方に MIC_{50} とありますね。その前に幾何平均と入れた方がよい気がします。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 ほかにございますか。

○長尾専門委員 ほかのところでもよろしいですか。

○三森座長 11～12ページの微生物学的なリスクのところですか。12ページの19行目までですね。なければ、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○長尾専門委員 その前に今、出てきた話で、資料4の1ページの放射能のところ、標識している場所を欄外にいつものとおり入れておいてください。

○三森座長 標識部位を明記した方がよろしいということですね。

○増田課長補佐 注をつくって、そこに明記いたします。

○三森座長 それでは、引き続き、資料の説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、次は「(8) ヒトにおける知見について」と「(9) その他」でございます。12～13ページになろうかと思えます。

まずヒトへの知見ということで、ヒトにおけるフロルフェニコールの毒性影響ということで、フロルフェニコールのヒト臨床における使用歴はないが、類縁物質のクロラムフェニコールでは再生不良性貧血な重篤な副作用として指摘されており、生化学的メカニズムは解明されていないもののニトロ基が関与すると言われている。

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ことで、とりあえず記載させていただいておりますが、これは冒頭にも話をしましたが、毒性試験において、本当に再生不良性貧血に関する所見が得られていないかどうかということの確認は、今、申請者から資料の提出をお願いしているところですので、もうすぐ出るということですので、それを確認した上で書きぶりを確

認したいと思っております。

13 ページの「(3) その他」でございます。フロルフェニコールにつきましては、FDA、EMEA において評価されていて、ADI が設定されている。

これは資料 4 の参考 2 というのが後ろにあります、ここで FDA、EMEA の評価について紹介しておるところでございます。どちらも毒性学的 ADI は $10 \mu\text{g}/\text{mg}$ 体重/日ということで、EMEA はイヌで見られた NOEL $1 \text{mg}/\text{kg}$ 体重/日から不確実係数を 100 として取っております。一方、FDA はラット 2 世代繁殖毒性試験の NOEL $1 \text{mg}/\text{kg}$ 体重/日を安全係数で割ったものでございます。

微生物学的影響につきましては、EMEA で *Fusobacterium* の MIC_{50} $0.36 \mu\text{g}/\text{mL}$ を基に算出して、 $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の微生物学的 ADI を設定しております。

FDA につきましては、現在は微生物学的 ADI について考慮することになってはいますが、この評価を行った当時は $25 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以下のものについては微生物学的影響を考慮しないということで、微生物学的 ADI に対する考察をしておりません。一応そういうような状況になっております。

ここまでは、以上でございます。

○三森座長 類似物質のクロラムフェニコールですけれども、ヒトに再生不良性貧血を引き起こすことが知られているということですね。フロルフェニコールには再生不良性貧血の原因と考えられるニトロ基はないということですね。

しかし、現在、申請者から資料の提出を求めているということで、今、待っている状態でございますので、これにつきましては、ペンディングということで 12 ページ目のヒトにおけるフロルフェニコールの毒性影響、11～15 行目のところは申請者からのコメント待ちということにいたしたいと思えます。

13 ページの「(9) その他」のところですが、ここについてはいかがでしょうか。何かございますか。各国の安全性評価の記載がされているということですね。

○津田専門委員 7 行目「ADI として $10 \mu\text{g}/\text{mg}$ 」は kg ですね。

○三森座長 そうですね。失礼いたしました。 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ ですね。

ほかにありますか。なければ「3. 食品健康影響評価について」に入ります。

事務局、よろしく申し上げます。

○増田課長補佐 それでは「3. 食品健康影響評価について」の部分です。

まずは「繁殖毒性及び催奇形性について」ということで、繁殖毒性及び催奇形性については、ラットの 2 世代繁殖試験、ラット、マウスの催奇形性試験が実施されている。ラッ

トの繁殖試験において 12mg/kg 体重の投与量で、雄に精巣上体重量の低値と F_{2b} 児に生存率の低値が認められ、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。また、ラット、マウスともに催奇形性は認められていないということでございます。

まず、ここまではいかがでしょうか。

○三森座長 繁殖毒性及び催奇形性についてですが、ここにつきまして、コメント、御質問はございますか。

江馬先生、寺本先生、何かございますか。

○江馬専門委員 特にありません。

○三森座長 それでは、引き続き、資料の説明をお願いします。

○増田課長補佐 「遺伝毒性／発がん性について」でございます。

遺伝毒性につきましては、*in vitro* の染色体異常試験において陽性の所見が認められたが、これは細胞毒性に起因すると考えられた。また、*in vivo* の染色体試験及び小核試験においてはいずれも陰性であった。以上のことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられる。

発がん性試験については、ラットを用いた 104 週間発がん性試験及びマウスを用いた 2 年間発がん性試験が実施された。いずれも発がん性を示唆する所見は認められなかったとしております。

発がん性のところは、以上です。

○三森座長 遺伝毒性／発がん性のところですが、長尾先生、先ほどここで御質問があったのでしょうか。

○長尾専門委員 質問ではなくて、今回、*in vitro* で細胞毒性があるところだけで遺伝毒性が見られるときは、それは細胞毒性によるものだということをはっきりした方が判断基準をはっきりするのでよいだろうと思って、なぜというところを付け加えるようにしました。

○三森座長 グリーンの部分のところですね。ありがとうございます。

ほかはございませんね。発がん性はないということです。ありがとうございました。

それでは、これまでの議論を踏まえまして、エンドポイントとして ADI 設定についての議論になりますけれども、事務局から御説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 「毒性学的影響のエンドポイントについて」ということで、報告された各種の毒性試験において、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 52 週間慢性毒性試験において 3 mg 投与群の雌で認められた胆嚢上皮の囊

胞性過形成であった。

本試験においては、12mg 投与群の雌雄で胆嚢上皮の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た。この胆嚢上皮の嚢胞性過形成は自然発生するのは稀であるが、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 投与で観察された軽度な同病変についても投与との関連性があると判断された。NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であったとしております。

まず、ここまではいかがでしょうか。

○三森座長 いかがでしょうか。嚢胞性の上皮過形成が胆嚢に見られたということですが、これは 1 例だけですが、3 mg 投与群でも認められたということで、この 3 mg が毒性変化があるということですね。したがって、NOAEL が 1 mg ということですが、このまとめ方についてはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

なければ、次の「微生物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。

○増田課長補佐 ここはまだ完全な文章というわけではないのですが、この辺については平成 18 年度食品安全性確保調査の方を資料を利用して、VICH の式を適用したということで、文章の方はもう少し練らしていただいて、平成 18 年度食品安全性確保総合調査から得られた資料を基に VICH の式を適用して 0.012mg/kg 体重/日となったとか、一応そういう方向で書かせていただくということで御了解いただければと思います。

○三森座長 VICH の算式を用いて、ADI は 0.012 ということになります。したがって、当調査会としては、CVMP の式を適用した申請者の 0.003mg/kg 体重については採用しないということでございます。よろしいでしょうか。コメントがございましたら。

○津田専門委員 それでよいのですが、ここで微生物学的なエンドポイントが 0.012 と決まったわけですね。そうしますと、9 ページの繁殖のところ、0.5mg/Kg の低用量で腸内細菌叢によると考えられる影響が出ており、また、その前の 5 ページのところのラットを用いた 4 週間の亜急性で、全投与群に腸内細菌叢の変化によると思われる盲腸の拡張及び顎下リンパ節変化がありましたが、これらはいずれも 0.012mg/Kg の濃度にするとは起こらないので、全体として問題がないということを一言入れておいた方がわかりやすいということはないでしょうか。

○三森座長 いかがでしょうか。

○江馬専門委員 ウサギのことについては、試験が適していないわけですから、入れる必要はないと思います。

○三森座長 今のラットの方は、先ほど二次的な影響ということで、これも考慮する必要

はないと理解しておりましたが、津田先生のおっしゃっているのは、ラットを用いた 13 週の亜急性毒性試験のことですか。

○津田専門委員 抗生物質の微生物学的影響を *in vitro* の腸内細菌の MIC から計算していただきますけれども、実際の *in vivo* の実験でその抗生物質の作用により、細菌叢が変わることによって出たであろうと思われる変化がでているときに、それには全く何も触れなくてよいのだろうかということですか。

○今井専門参考人 今回のラットの件につきましては、先ほど顎下リンパ節の話でございましたけれども、顎下リンパ節が環流する領域は、頭部、頸部、主に口腔内だと思われまので、今の腸内細菌叢の話と直接結び付けることは、100%OK ということにはならないということをお考えますと、ラットの件につきましても特に触れない方がよろしいのではないかと考えますが、いかがでしょうか。

○津田専門委員 この亜急性毒性試験の場合 20、65、200 mg/kg の投与計画で、一番下の用量から影響が出たのですが、微生物学的 ADI ははるかにそれよりも低い量を考えているという意味なのですが、必要なければ構わないと思います。

○三森座長 13 ページの 27 行目にある毒性学的影響のエンドポイントについて、ここはもう NOAEL は 1 mg ですね。先ほどのディスカッションはずっと上の話ですので、十分安全性は担保できていると思います。イヌの 52 週間の慢性毒性で、胆嚢上皮にこういう変化が起こっていると。それが 3 mg のところですので、先ほどのディスカッションはもっと上の話だと。この文章だけで十分かと理解していますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、ADI 設定のところに入りますか。事務局、よろしくをお願いします。

○増田課長補佐 13 ページになりますが「一日摂取許容量 (ADI) の設定について」になります。

フロルフェニコールについては、生体にとって問題となる遺伝毒性及び発がん性を示さないと考えられることから、ADI を設定することが可能である。毒性学的影響について、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、イヌを用いた 52 週間慢性毒性試験における NOAEL。これはもう 1 mg/kg 体重/日ということで「？」を取ります。

指標は、イヌを用いた 52 週間慢性毒性試験における NOAEL で、1 mg/kg 体重/日であった。この知見から ADI を設定するに当たり、種差、個体差、安全係数を考慮し、毒性データからは ADI、今のところは不確実係数は幾つかということなので、一応括弧という書き

方をしておりますが、mg/kg 体重/日と設定される。

毒性学的データから導かれる ADI と微生物学的 ADI のデータから導かれる ADI を比較すると、どちらか低い方のデータを取るということで、フロルフェニコールの残留基準値を設定するに際しての ADI としては、その低い方の ADI 値ということ、何とか mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられるとしております。

この辺の括弧内を埋めていただければと思います。よろしくお願いいたします。

○三森座長 毒性学的影響のエンドポイントは、慢性毒性試験のデータだと思いますが、安全係数を幾つにするかということになりますね。通常、個体差、種差を考えますと、100分の1という形になりますので、NOAEL が 1 mg ですから、ADI は 0.01mg/kg という形で評価できるのではないかと思います。この安全係数はどういたしましょうか。

座長から先に 100 分の 1 という言葉を提案させていただきましたが、毒性学上大きな問題はないと理解しておりますので、100 分の 1 でよろしいかと思いますが、御異論なければ、14 ページの 4 行目のところは毒性学的データからは、ADI は 0.01、安全係数は 100 分の 1 という値が出てくるかと思えます。

そうなりますと、毒性学的データから導かれる ADI は 0.01 ですね。それで微生物学的な ADI は先ほどの VICH の方式に合わせるということですので、0.012mg/kg 体重/日ということになりますので、小さい値を取りましょうというので、今回は微生物学的な ADI よりも毒性学的な ADI の方が小さいということになりますか。

したがって、ADI は 0.01 ということになります。いかがでしょうか。微生物学的な ADI は 0.012 ということ、少し高いということ、今回は毒性学的な ADI で ADI を代表させるということになります。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、ADI は決まったわけですが、小川先生からコメントをいただいた骨髄への影響についてと再生不良性貧血についてのコメントに対する回答が申請者からまだ来ておりませんので、次回その案件について確認した上でとりまとめたいという条件で、本日は ADI は設定したというところで終わらせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

○廣瀬委員 先ほど 1 つ言い忘れたことがあるのですが、11 ページの 28 行目、その他、利尿作用が検討され、とありますが、利尿作用というのはおかしくて、尿所見とした方がよいと思います。

○三森座長 これは薬理試験のところですか。津田先生、専門家の立場からいかがでしょ

うか。

○津田専門委員 そのとおりだと思います。

○三森座長 尿所見ですね。

ほかにございますか。なければ、先ほど申しあげましたように、ADIは設定されましたが、申請者からの回答を待って、次回、確認をした上でとりまとめたということにいたします。

事務局、次の資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 資料5を御覧ください。こちらは製剤の説明でございまして、本剤はグリチルリチン酸モノアンモニウムを有効成分とするウシの乳房注入剤ということでございます。

「1.はじめに」ですが、食品安全基本法に基づきまして、本剤について、動物用医薬品としての承認があったということで、食品安全委員会に諮問があったということでございます。

マストリチンという製剤ですが、主剤はグリチルリチン酸モノアンモニウム。

適応症は、牛の泌乳期乳房炎における炎症の改善。

用法・用量でございまして、1乳房当たり10mL、グリチルリチン酸として600mgを泌乳期の乳房炎発症乳房内に1症例につき1回注入する。本剤投与後、直ちに泌乳期用乳房注入剤、有効成分はセファゾリンでございまして、これを用法・用量に従って投与する。

食用に供する目的で出荷等を行わない期間は、牛で3日間、牛乳で72時間という形になっております。

安全性に関する知見でございまして、グリチルリチン酸でございまして、国内では食品添加物として肝臓疾患用剤、または漢方薬等の医薬品として使用されていて、海外でも医薬品や食品添加物として幅広く使用されているという状況でございまして。

2005年の第63回JECFAの評価におきましては、「100mg/日を摂取した成人の大多数では悪影響を生じないだろう。しかし、感受性の高い群ではこの量より低いレベルの暴露で生理的影響が生じる可能性がある」としまして、感受性の高い群についての十分な情報がないということでADIを設定しておりません。

ECにおきましても、ADIは現在設定されておりません。1991年のECの評価におきましては、「通常の摂取量は100mg/日を超えるべきではない」としてございまして、2003年には「通常の摂取量の上限100mg/日は大部分の人にとって十分な水準と考えられている」としてございまして。

1985年にFDAにおきましては、グリチルリチンを一般に安全と認められる物質として確認しており、食品添加物として、食品分類別の使用量の上限を定めております。

この辺は資料7に、簡単ですがまとめさせていただいております。資料7にグリチルリチン酸の諸外国の評価状況というのがございます。その中に現状として、まず日本の現状ということで、食品添加物、漢方薬等に使用されている。海外でも医薬品食品添加物として幅広く使用されている。

JECFAの評価、先ほどの内容を書かせていただいております。

ECの評価ということで、ECにおいては最後の一番下から2行目ですが「内科的異常を伴う人々にとっては十分な保護を与えるのではない可能性がある」というような指摘もしております。これは100mg/日の量についてでございます。

FDAの方については、一般に安全と認められる物質ということで、GRASとなっております。パンとかアルコール飲料、チューインガム、アメ、調味料、植物タンパク製品、ソフトキャンディー、ビタミン・ミネラル等のサプリメント等に、グリチルリチンの安全な使用量ということで、こういうような基準値が設けられているということでございます。

資料5に戻っていただきまして、牛における安全性試験が行われております。特に投与による影響は認められていないというような状況です。

「3. 食品健康影響評価」でございますが、グリチルリチン酸モノアンモニウムの食品健康影響評価は別紙のとおりでして、その別紙の内容に基づいて詳細にここに記載しているという形になろうかと思っております。

資料6を御覧ください。「グリチルリチン酸モノアンモニウムの食品健康影響評価について（案）」ということで、物質名はグリチルリチン酸モノアンモニウム。構造はこのような構造をしております。

「（7）使用目的及び使用状況等」でございますが、グリチルリチン酸モノアンモニウムは、甘草由来物質で、ヒスタミンやロイコトリエン等の炎症誘起因子の産生を抑制することにより、炎症を速やかに改善する。サイトカイン誘導能及び調節能、抗ウイルス作用、胸腺外T細胞の活性化作用、肝機能の改善作用などのほか、様々な生物学的作用が報告されております。

グリチルリチン酸モノアンモニウムは、国内では食品添加物、肝臓疾患用剤、アレルギー用薬、漢方薬などに使用されておきまして、海外では医薬品、食品添加物として、幅広く使用されているということでございます。

人におきましては、グリチルリチン酸を多く含有する医薬品の大量使用あるいは長期連

用による偽アルドステロン症が報告されているというところがあります。

資料6の参考資料の2を見ていただきたいと思います。現在のグリチルリチン酸の使用状況ということが書かれておりまして、食品衛生法上の既存添加物になっております。既存添加物と言いますのは、下に※で書かれていますが、平成7年に食品衛生法が改正されて、指定の範囲が化学的合成品のみから天然物を含むすべての添加物に拡大されたと。法改正当時、既に我が国において広く使用されており、長い食経験のあるものについては、法改正以降もその使用、販売等が認められ、既存添加物は既存添加物名簿に450品目が収載されているということでもあります。

グリチルリチン酸につきましては、使用基準が設定される指定添加物ではないため、使用基準が設定されておりません。グリチルリチン酸の食品添加物としての使用量は、特に制限はありませんので、ADIの設定も現在されていないという状況でございます。

実際にグリチルリチン酸の使用状況と暴露量というのを一番下にご書いております。食品添加物の中では使用基準が設定されていないわけですが、暴露量の調査というのが1998～1999年に行われたものによりますと、2.91mg/ヒト、玉那覇らの報告によりますと、2002年ですが、0.595mg/ヒトという形で、例えばJECFAなどが100というのを1つの目安にしておりますが、それに比べると一般的な暴露としては低い量であるというような状況でございます。

本件につきまして、資料5の例えば下のところに今回のマストリチンということでの評価を記載するわけですが、特に動物用医薬品でこのように使用した場合に、実際にどうかというようなところを主に見ていただければよいのかなと思っております。

とりあえず、ここまでは以上です。

○三森座長 事務局から薬剤の概要につきまして、資料5、資料7、資料6の一番初めの辺りの御説明がありましたが、どうぞ。

○長尾専門委員 質問があるのですが、既存添加物名簿にこの450品目が収載されているということですが、その中でたしかテストして、安全かどうかを早急に見直す必要があるものというのが105ぐらい挙げられていて、その中にこれは入っているか入っていないかという情報はお持ちですか。

○増田課長補佐 入っていないと聞いております。

○三森座長 ほかにございますか。

○藤田専門委員 これもそうなのですが、マストリチンというのは、主剤のグリチルリチン酸モノアンモニウムだけではないわけで、その剤全体としての安全性の評価ということ

ですので、これは1回何に溶かしてあるのかという情報も必要かと思います。そちらの方の安全性というのも調べないといけないということです。

○増田課長補佐 一応これはグリチルリチン酸モノアンモニウムということで、グリチルリチン酸を〇〇〇で溶かしているだけのものです。グリチルリチン酸モノアンモニウムという形で入っているということで、そのほかのものとしては〇〇〇しか使っていないという状況です。

○藤田専門委員 〇〇〇ではなくて、〇〇〇に溶かしているということですか。

○増田課長補佐 適量と書いてあるのですが、pH調整のために〇〇〇を多少使っております。それ以外は〇〇〇しか使っておりませんので、ほとんどがグリチルリチン酸モノアンモニウムです。その情報も記載させていただきます。

○三森座長 ほかにございますか。

なければ、引き続き、資料の説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、「2. 毒性試験の概要」ということで「2-1. 吸収・分布・代謝・排泄」でございます。

グリチルリチン酸そのものは、吸収される前に腸内細菌により加水分解され代謝物であるグリチルレチン酸となるため、胃や腸管からはほとんど吸収されない。

トリチウムを含んだグリチルリチン酸モノアンモニウムを経口投与すると、98%ほど排泄され、尿中にはほとんど排泄されなく、0.8%以下ということでございます。

ラットとヒトの研究結果から、グリチルリチン酸と加水分解により生じますグリチルレチン酸、どちらもその大部分が血漿中にたまっているということでございます。グリチルリチン酸とグリチルレチン酸は、血漿中で血清アルブミンと結合し、ある一定の限度を超えない限り組織に吸収されないということでございます。

申請者から出されている試験を以下にまとめております。

「マウスにおける投与試験」ということで、マウスにトリチウムラベルしましたグリチルリチン製剤を尾静脈内投与しております。これはトリチウムをラベルするときに、どこにラベルをしているかわからないということでございます。

採取したすべての臓器で投与後10分に放射活性の最高値が認められまして、肝臓で最も高かったとされております。総投与放射能値を100とした場合、肝臓では投与後10分に最高値36.06というふうになっておりますが、その後、減少しまして、投与後8時間では最高値の20%まで減少しております。腎臓、肺、心臓におきましては、投与後30分で最高値の30%まで低下しております。血中では投与後18時間まで最高値の10%まで低下して

おります。投与後 24 時間までに尿から全投与量の 30%、糞便からは 7% 排泄されております。

マウスにトリチウムラベルしたグリチルリチン製剤。これは先ほどと違う製剤になっておりますが、これを尾静脈投与した試験が行われております。採取したすべての臓器で投与後 10 分で放射活性が認められ、肝臓が最も高かった。

総投与放射能値を 100 とした場合に、肝臓では投与後 10 分に最高値となっておりますが、30 分で最高値の 46%、1 時間後に一旦上昇した後、減少ということです。

腎臓、肺では投与後 10 分で最高値を示して、時間とともに減少。心臓では 30 分に最高値を示し、副腎では 10 分後と 18 時間後に最高値を示して、以後波状曲線状に推移していたと。

血液では 10 分後に最高値となり、以降、比較的急減した。尿では 30 分後に最高値となったということがございます。

マウスにトリチウムラベルしたグリチルリチン酸。これは経口投与する製剤で、経口投与しております。

投与後 10 分には、採取したすべての臓器で放射活性が認められ、総投与放射能値を 100 とした場合、最も放射活性の高かった肝臓では、投与後 2 時間で最高値になりましたが、投与後 24 時間に最高値の 23% まで低下しております。

他の臓器では、投与後 10 分から 12 時間の最高値に達し、その後、減少しております。血中では、投与後 1 時間で最高値に達してありまして、尿への投与放射能値は 10 分後に認められ、1 時間後に最高値に達して、18 時間後には最高値の 10% 以下となっております。糞便では 6 時間後から最高値が認められまして、24 時間後はその 10% 以下になっております。

「ウシにおける吸収試験」でございます。グリチルリチン製剤を乳房内単回投与した試験が行われております。用量は通常用量の 2 倍、1200mg/分房を 4 分房に投与してありまして、投与後、直ちにセファゾリン 150mg 力価を投与してあります。

グリチルリチン酸は、投与後 1 時間までに血漿中に認められ、12 時間でピークに達してあります。その後、血漿中濃度はゆっくりと低下しまして、投与後 72 時間の濃度は 0.14 ~ 0.32 $\mu\text{g/g}$ となりまして、120 時間後には定量限界以下となっております。

「ウシにおける分布試験」ということで、搾乳牛にグリチルリチン製剤を乳房内単回投与してあります。通常用量の 2 倍の 1200mg/分房を 4 分房に投与してあります。投与した後、すぐにセファゾリン 150mg 力価を投与してあります。投与後 12 時間後におきまして、

全個体の筋肉、脂肪、腎臓、肝臓、小腸からグリチルリチン酸が検出されておりまして、その含有量は腎臓、肝臓、小腸、脂肪、筋肉の順でございます。

「ウシにおける排泄試験」が行われております。これもウシの分布試験と同じようなやり方で実施されております。糞便におきましては、投与後 12 時間に 3 例中 2 例、24、36 時間に 3 例中 1 例から微量に検出されております。48 時間以降は、すべての試料で定量限界、 $0.05 \mu\text{g/g}$ 以下ということでございます。

尿におきましては、投与後 0.5 日の全例で検出されまして、その濃度は緩やかに低下しましたが、投与後 3 日においても全例から微量、 $0.05 \sim 0.1 \mu\text{g/g}$ が検出されております。

ウシの乳汁中残留試験でございますが、6 頭、1 群当たり 3 頭ということですが、グリチルリチン製剤を乳房内単回投与しております。これは通常量の 600mg/分房 と通常量の 2 倍でございます 1200mg/分房 を 4 分房に投与しております。直ちにセファゾリン 150mg 力価を投与しております。

投与後 12 時間で高濃度 ($162, 288 \mu\text{g/g}$ 、通常量の方が 162 で、2 倍量の方が $288 \mu\text{g/g}$) に検出された後、減衰しまして、 600mg 投与群では投与後 72 時間で平均 $0.08 \mu\text{g/g}$ となり、 1200mg 投与群では平均 $1.4 \mu\text{g/g}$ まで減衰しております。それぞれを投与後、108 時間、132 時間で全例が定量限界、 $0.05 \mu\text{g/g}$ 未満となっております。

同じ試験を異なる搾乳牛にしております。その試験では、両群ともに投与後 12 時間で高濃度 (平均として 146 なり $227 \mu\text{g}$) に検出され後、投与後 72 時間に 600mg 投与群では 3 頭のうち 2 頭が定量限界未満、1 頭が $0.15 \mu\text{g/g}$ まで減衰しております。投与後 96 時間では、定量限界未満でございました。 1200mg 投与群では、投与後 72 時間に 3 頭の 1 頭が定量限界未満となりまして、残り 2 頭の平均は $0.15 \mu\text{g/g}$ ということでございました。

その後、108 時間で全例が定量限界 $0.05 \mu\text{g/g}$ 未満となっております。

「ウシにおける抗生剤併用時の残留・吸収試験」が行われております。グリチルにつきましては、通常量の 2 倍量であります 1200mg/分房 を 4 分房に投与、グリチルリチン酸 1200mg/分房 とセファゾリン 150mg 併用、セファゾリン 150mg 単独の投与というのを行っております。

実験の方法としましては、26 行目になりますが「同じ牛にグリチルリチン酸単独投与を 1 回。併用及びセファゾリン単独投与を各 3 回。これはセファゾリンの製剤を 3 種類変えております。それを 10 日間隔でやっております。

乳汁中のグリチルリチン酸濃度につきましては、グリチルリチン酸単独投与においては、投与後 12 時間にピークに達しまして、72 時間後に $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g/mL}$ まで低下しております。

て、96 時間後には定量限界未満になっております。

併用群におきましては、投与後 12 時間後にピークに達しまして、72 時間後に 2 例で定量限界未満、3 例で $0.1\sim 0.2\ \mu\text{g/mL}$ 、1 例で $0.9\ \mu\text{g/mL}$ 。84 時間後には 5 例で定量限界未満となっております。

血清中のグリチルリチン酸濃度は、グリチルリチン酸単独投与においては、72 時間後で $0.4\sim 0.5\ \mu\text{g/mL}$ 、併用群においては 72 時間後で $0.3\sim 0.6\ \mu\text{g/mL}$ ということでございます。

乳汁中のセファゾリン濃度につきましては、セファゾリン単独投与においても、併用投与についても、72 時間後に全例で定量限界未満ということで、血清中のセファゾリン濃度につきましても、セファゾリン単独投与においても併用投与においても、9 時間後に定量限界未満ということになっております。

以上が、吸収・排泄等の試験でございます。

○三森座長 ありがとうございます。吸収排泄試験がマウスと牛で実施されておりますが、ここまでにつきまして、コメントなどがありましたら、お願いいたします。

事務局、ちょっとよろしいですか。2 ページの 8 行目のところですが、グリチルリチン酸は吸収される前に腸内細菌で加水分解されて、代謝物のグリチルレチン酸に変わりますね。胃や腸管からはほとんど吸収されないと書いてありますね。

ところが、14 行目のところから、ラットとヒトの研究結果というのがありますが、そのところを読むと、グリチルリチン酸及びその加水分解により精製されるグリチルレチン酸は、どちらもその大部分が血漿中にたまっている。これは吸収されないのではないですか。

○増田課長補佐 静脈注射というのもあるので、そちらの所見ではないかと思いますが、確認します。

○三森座長 静脈内であれば、その研究結果のときに投与経路を明記されておいた方がよろしいと思います。「血漿中にたまっている。」という口語体はやめた方がよいと思います。

○増田課長補佐 申請者のものをそのまま載せたものでして、その辺は英文の方も比較しながら、もう一度見ていただければと思います。

○三森座長 静脈内でしょうね。直接入れているということですね。そうなった場合、加水分解できるのですか。血中に入れて、グリチルレチン酸に変わることができるのですか。腸内細菌で加水分解されると。

○増田課長補佐 そこは確認させてください。

○三森座長 ちょっと矛盾がありますね。確認しておいてください。

○鈴木専門委員 教えてもらいたいなと思うところがあって、これはウシの乳房炎の治療のために開発された薬で、乳房内に投与する話ですね。吸収とか排泄とか、その辺りの実験を牛を使って実施しているのですが、健康な牛で実施しているのですね。乳房炎の話のところは、動物薬ですから、多分別の薬効の実験を実施するはずだと思うのです。

薬効の方の話は載ってきていなかったもので、どうなのだろうとっていて、実際に感染が起きている乳房の場合と健康の乳房の場合で、吸収とかそういうのはかなり変わりはしないかなと思って、それでよく見ると、通常用量の2倍を最高用量としてと書いてあるので、それだけやれば、恐らく乳房あるいは乳腺のバリアーが壊れているような場合、通常用量で実施したときに血中に出てくる分は恐らく2倍という量を正常牛に投与すれば、担保されているんだよねというところが、もしわかれば教えてください。

○三森座長 これは平塚先生から、何かコメントがありますか。

○増田課長補佐 平塚先生からは、特にございませんでした。

○三森座長 これについては、次回までにお調べいただくようにしてください。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 その病態で乳房炎を起こしている牛なのか、正常なのかで、確かに、鈴木先生のおっしゃることしかりだと思imasるので、お調べいただきましたと思います。

ほかにございますか。

○嶋田専門委員 これは〇〇〇と同じ物質ですね。動物実験にも〇〇〇を使っておられますね。要するにヒトにおける本薬のADMEについては全然資料を付けてこられていないのですか。

静脈注射では結構大量投与、200mgぐらい注射しているのですが、そのデータを付けていただいた方が、いろんな意味で参考になるのではないかと思います。

○増田課長補佐 少なくとも〇〇〇とか、その辺の資料をマウスにおける投与試験で実施しておりますので、多分これはその会社のデータを使わせてもらっているのかなとは思います。人のデータについては、あるかどうか申請者の方に確認します。

○嶋田専門委員 これは非常に長い間臨床で使われている注射剤ですので、データはあると思うのですが、改めて、例えば糞便中にほとんど出るという話になって、尿中に出ないということになってくると、私も残念ながら知識がないので、現在はわかりませんが、そのデータも付けておいていただいた方がよいと思います。

○増田課長補佐 そこは申請者の方に確認させていただきます。

○三森座長 どうぞ。

○吉田専門委員 1点確認させていただきたいのですが、排泄は主に尿からということによろしいのですか。それは経口投与でも、糞便中が主ですか。

○鈴木専門委員 この剤は基本的に牛の乳房炎で使うからということで、食品影響の話を見るというので、乳汁とその他食用になる牛の部分の話についてみればよいということで、代謝の経路のところにしても、乳房中に投与した場合のところがどうかというのは、一番プラクティカルが問題になるのだと思うのです。

そのほかの経路で投与した場合にどうだというのは、Hazard Identificationのときに大事になるという話だと理解しておけばよいのかなと思っていますのですが。

○三森座長 専門家の平塚先生、藤田先生もここを見ていただいておりますか。今回は終わらないと思いますので、内容を見ていただくことになりそうですでしょうか。

○増田課長補佐 代謝のこの部分は、平塚先生と藤田先生に見ていただくような形で進めさせていただければと思います。

○三森座長 乳房炎の治療薬という形で申請されているので、申請者はその乳房に限定したデータをお示しになっていると思うのですが、Hazard Identificationという面から見れば、もう少し全身暴露のものがあったとしてもよいのではないかとということもコメントで出されております。静脈内にミノファージェンCなどを入れているヒトのデータがあるのではないかとことですね。後ほどの毒性試験の方にも関わってくることでありますので、それは申請者には聞くことができるのでしょうか。

○増田課長補佐 あるのであれば提出をお願いすることは可能だと思います。

○三森座長 ということでよろしいでしょうか。申請者に関連する資料を提出していただくということにさせていただいて、毒性試験の方に入ってよろしいでしょうか。5ページになりますが、事務局、説明をお願いできますか。

○増田課長補佐 5ページの「2-2. 毒性試験」のところでございます。

「(1) 急性毒性試験」でございますが、Std:Wistar系ラットの経口投与が行われておりまして、LD50は2000mg/kg以上と算出されております。腹腔内の投与においては、LD50は300~500mg/kgと算出されております。

Wistar系ラットを用いたグリチルリチン酸モノアンモニウムの単回経口投与試験においては、LD50は10,000mg/kg以上、マウスにおける試験ではLD50が、雌が9818mg/kg、雄が10,214mg/kgということでございます。一方で、単回腹腔内投与試験におきましては、300mg/kg以上ということでございました。

「(2) 亜急性毒性試験」ですが、ラットの経口投与が行われておりまして、0、7、28mg/kg 体重/日によります 30 日間の亜急性毒性試験が行われております。

17 行目のところに雌雄各 20 匹/群と書いておりますが、これはロシア語の論文でして、今井先生から御指摘があって、頭数がはっきり書かれているのかどうかの確認をとということでございまして、申請者の方に確認したところ、このところは頭数がはっきりしないというような回答がありましたので、雌雄各 20 匹/群というところは削除させていただきます。

毒性所見ですが、22 行目の 28mg 投与群では、脳、腎臓内の酵素活性値の軽微な変化と肝臓での好酸性壊死が認められたと。本試験におけるラットの NOAEL は 7 mg/kg であったと。

「(3) 慢性毒性及び腫瘍原性試験」でございます。96 週間の慢性毒性・腫瘍原性試験が行われております。マウスを用いたグリチルリチン酸二ナトリウムの飲水投与試験でございまして、雄で 71、166、229mg/kg、雌で 117、217、407mg/kg による 96 週間慢性毒性及び腫瘍原性試験が行われております。投与群で雄に飲水量の減少が見られております。

35～36 行目、これは括弧内の「各臓器、器官に特異的な良性及び悪性腫瘍の発現状況において」あるいは「臓器ごとの良性及び悪性腫瘍の分布においても」のどちらの表現にしたらよいかというところでございます。対照群と投与群に差は認められないとしております。

まず、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性までについて、確認していただければと思います。以上です。

○三森座長 ラットの 30 日間の亜急性毒性試験とマウスを用いた 96 週間の慢性毒性・腫瘍原性試験が実施されているということですが、ここまでコメント、質問などがありましたら、お願いいたします。

○吉田専門委員 亜急性毒性試験なのですが、今回は毒性データが少ないということが挙げられると思います。今日いただいた EC のデータの中に、Animal Studies というのが 21 ページに出ておりまして、ここに Repeated dose toxicity study ということで、ラットの雌だけなのですが、データがございまして、1999 年のものです。ワンドーズですから、用量ではないのですが、これについても記載された方がよろしいかと思うことが 1 点。

もう一つ、このマウスの慢性毒性・発がん性試験の前半部分として、10 週程度の亜急性試験のようなものが行われております。上のドーズは全部水を飲まないで、動物が死んでしまっているのですが、この用量が MTD であるというようなことにもなりますので、も

し加えるとしたら、そういうことも毒性の情報を加えるのはいかがかなとは思いますが。毒性の内容としては、その試験は使えないのですが。

○三森座長 本日の配付資料の JECFA の資料の③ですか。

○吉田専門委員 ④です。JECFA ではないです。

○三森座長 EU の方ですね。ここに載っている 1 用量だけれども、そのデータも付けておいた方がよろしいと。

もう一つは、96 週間のマウスの慢性毒性・腫瘍原性試験ですが、10 週間の用量設定の予備試験が実施されているということですね。これでは最高用量で飢餓的な萎縮があったということです。ほとんど水も飲まなかったという情報もあるので、その辺の情報も追記しておいた方がよろしいということですが、いかがでしょうか。

確かに毒性データの情報は非常に少ないので、その辺の利用できるものは記載した方がよいかと思います。それは追記していただくようにいたしましょう。

ほかはございますか。

○藤田専門委員 (3) の慢性毒性ですけれども、これに使ったのがグリチルリチン酸二ナトリウムで、モノアンモニウムではないのですね。これはこれでもよいのかもしれないのですが、検討するのはモノアンモニウムの食品健康影響評価ですね。

○三森座長 そうですね。

○藤田専門委員 この二ナトリウムは参考資料ということですか。

○三森座長 正式にはグリチルリチン酸モノアンモニウムについての慢性毒性試験データはないということですね。参考資料として二ナトリウムがあるという形で載せるということになりますか。

○増田課長補佐 この辺はグリチルリチン酸との関係ですね。恐らく水に溶かすとグリチルリチン酸とモノアンモニウム塩と解離するわけで、結局グリチルリチン酸を見るということであれば、そこのところはグリチルリチン酸を見ていけばよいので、二ナトリウムを使ったとしても、グリチルリチン酸の判断はできるのかなというふうに思うのですが、その辺はいかがでしょうか。

○三森座長 説明にグリチルリチン酸モノアンモニウムと書いてありますので、これが資料 6 の一番最初に出ておりますね。藤田先生はそこのところを御指摘されたということですよ。

このアンモニウムやナトリウム塩など、いろいろいたずらの仕方が違うのですね。完全に消化管に入って分かれてしまうという形のものとはそうでないものがありますので、一概

には言い切れないと思います。とにかくモノアンモニウムについてのデータはないことは事実なのです。

それとこれは資料6の2でしょうか。国内におけるグリチルリチン酸の使用状況ということで、医薬品としての使用状況が昭和53年に載っておりますね。ここで暴露量とか1日最大配合量を医薬品で決定されているわけであって、ここまでに至るためには非臨床試験のデータはあるはずだと思うのですが、かなり使われておりますので、この辺のところから資料を得ることはできないでしょうか。

○増田課長補佐 恐らく申請者もその辺の資料を得るのには、多分努力しているとは思いますが、かなり古い食経験から来ているとか、古くから漢方薬で使われているというところから来ているので、申請者に確認は取りますけれども、もしかするとそこまでのデータはないというようなことも想定されるのかなと思うところがあります。

○三森座長 いかがいたしましょうか。過去に医薬品としても使われておりますし、既存添加物という形でも使用されているとのこと。既存添加物ということでADIも設定していないという状態の過去のことも考慮した上でということで、この毒性試験のデータはこのくらいしかないということによろしいですか。御意見をいただきたいと思います。ADIを設定するかしないかの議論に入ることになりますので。

○吉田専門委員 拝見した毒性情報からは、強い毒性を腎臓へどうかというのが今日配付されたEUの資料からはあったのですけれども、強い毒性を示すもの、あるいは発がん性を示唆するような所見というのは、少なくとも発がん性についてはほぼないのではないかとこのように思います。

○三森座長 いかがでしょうか。

○小川専門委員 もし資料があればというところをもう一度努力していただいて、ないのならばないということになると思うのですが、あとグリチルリチン酸について、私もわからないのですが、代謝を一応調べていただいて、グリチルレチン酸としてはどれぐらいに相当するということがもし出せるのであれば、そういう形の注釈はあってもよいのではないかとと思いますが、いかがでしょうか。

○三森座長 それは申請者に聞くことができますね。

○増田課長補佐 そこは確認できると思います。

○三森座長 消化管から吸収される場合には、今のモノアンモニウムと二ナトリウムは完全に解離して、吸収されるときにはグリチルレチン酸だけとなるのですね。消化管の場合には腸内細菌で壊れてしまうのですね。グリチルレチン酸の方になりますね。その塩類の

ところが完全に取れてしまって消化管に吸収されるのか。そここのところはあるのでしょうか。それを伺っていただきたいという、小川先生、そういうことですか。

○小川専門委員 はい。

○三森座長 それでは、申請者に聞いていただきたいと思います。

○増田課長補佐 確認いたしたいと思います。

○三森座長 鈴木先生、どうぞ。

○鈴木専門委員 幾つかあります。まず1つは、今日配られた参考資料で、③～⑥辺りがグリチルリチンの話につながるのですが、これは事務局で集めたものなのですか。

○増田課長補佐 ③～⑤に関しては、申請者の方からいただきました申請者の中に入っています。

○鈴木専門委員 そうすると、この評価は十分読み切れなかったということなのかな。今日にわかに来たような印象を受けてしまって、申し訳ありませんでした。ちゃんと読んであれば、どうってことなかったのですが、その中の先ほどから吉田先生が言っておられる④のところなどは、割とわかりやすく全体のこれまでの状況というのはまとめてあって、毒性が生ずるところにして、最終的にはどうもアルドステロン、あるいは偽アルドステロン様のような表現になっているのですけれども、その辺のところの症状であるということまできちんと実施してあるというか、世界的にみれば、データがあるようですね。

アンモニウム塩と二ナトリウム塩の話の比較もこの文章の中には出てまいりまして、その辺のところの問題もそう心配する必要はないのかな。

食の歴史といったようなことからすると、私の記憶違いでなければ、日本の場合は多分、清少納言の時代から甘草というのが出てきているような気がするのです。だから、相当の経験もあってということからすると、その辺りをもう一度きちんと整理した上で、どうなのだというのを見れば、事足りるのかなという気はしているのです。

現実が一番問題になるのは、乳房内に投与したときに、どのくらい残っているのか。残留レベルがどうかという暴露との関係のところが見えさえすれば、そう大きな問題はないのではないかと考えているのですが、それは事務局がその辺のところをもう少しわかりやすくしてくれというような要望を申請者へ出されたらいかがでしょうか。

○三森座長 今、鈴木先生から御指摘がありましたように、非常に昔から使われていて、甘草のように漢方薬としても使われているわけですし、吸収されてくる濃度とか、その辺のデータでしょうか。

あとは乳房炎の治療薬として使って、乳汁に出てくるレベルが非常に少ないということ

で、ミルクを介して食品健康影響評価という面から見た場合には、それほど大したことはないのではないかと。

その辺の説明文をどこか入れないと、さきほどのようなアルドステロン類似の症状を出すとか、高用量の長期間投与をするとそういうことが出てくるということが既にわかっておりますので、この辺のところを申請者にもう一回まとめ直していただくことが必要ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

その辺のところを申請者にお願いしていただきますでしょうか。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 急性、亜急性、慢性毒性のところまで、ほかに何か御質問はございますか。

なければ、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 次は6ページになります。「催奇形性試験」でございます。

「ラットを用いた催奇形性試験」が実施しております。ラットの妊娠7～17日に飲水投与、それぞれ0、21.33、238.75、679.94mg/kg体重/日投与における催奇形性試験が実施されております。

17行目になりますが、吸収胚数及び着床後胚・胎児死亡率につきましては、用量依存性の増加を示しております。10及び250mg投与群で出血や血腫の見られた胎児及びこれらの胎児を有する母体の出現率が有意に高かったとされております。

骨格につきましては、100及び250mg投与群で、胸骨の変異を有する胎児数は有意に高かった。

内臓及び変異は、用量依存性を示していた。また、250mg投与群において、腎位置異常を示した胎児数及び1匹以上の腎位置異常を示した胎児を有するに母体の出現率が有意に高かった。

以上の結果から、発生毒性が示唆されたが、対照群を含む全群で胎児において出血及び血腫、骨格変異及び骨化遅延、内臓変異が見られたが、これらは奇形とは考えられなかった。このことから、本試験において催奇形性は認められないと判断したということでございます。

以上でございます。

○三森座長 ラットを用いた催奇形性試験が実施されておまして、いろいろ修文されてきておりますが、認められた所見は奇形とは考えられないということで、本試験においては催奇形性はないと判断しておりますが、ここについて、コメントなどがございましたら、お願いいたします。

○江馬専門委員 この試験はモノアンモニウムではなくて、グリチルリチン酸アンモニウムを用いた試験で、ヨーロッパコミッションの文章の24ページに同じくグリチルリチン酸アンモニウムを用いた実験で、8週、10週投与しても、雄のマウス、ラットの受胎に影響はなかったという報告があります。先ほどメーカーに聞いてみるというお話だったのですが、それも含めて、あと二ナトリウム塩の催奇形性試験とアンモニウム塩の催奇形性試験、優性致死試験が二ナトリウム塩でありますので、それらを追加したらよろしいかと思えます。繁殖試験はないようです。

○三森座長 繁殖毒性試験の資料はないという文章を付け加えるということですね。

○江馬専門委員 はい。

○三森座長 あとナトリウム塩の催奇形性試験もあるということですので、それは追記しなければいけないということですね。

ほかに寺本先生、何かありますか。

○寺本専門委員 特にはありませんけれども、江馬先生に確認したいのですが、ここに挙がっているラットの催奇形性試験ですね。これは投稿論文なのですが、ここの中に先生の論文が引用されていたのですが、あれは違っていたのですか。

○江馬専門委員 グリチルリチン酸二ナトリウムです。

○寺本専門委員 ありがとうございます。

○三森座長 ほかはございますか。

○津田専門委員 催奇形性試験で、吸収胚数及び着床後胚・胎児死亡率が用量依存性の増加を示したということですが、そのときの最低用量はどこからですか。

○三森座長 時間がありますので、次回までにお調べいただきましょうか。

○江馬専門委員 はい。

○三森座長 津田先生からの御質問に対して、お調べいただきたいと思えます。江馬先生と寺本先生、お願いします。

あとはございますか。なければ、引き続き、資料の説明をお願いします。

○増田課長補佐 次は「(5) 遺伝毒性試験」でございます。

グリチルリチン酸の変異原性に関する *in vitro* の試験結果をまとめております。これらはグリチルリチン酸モノアンモニウムを使用して行っております。*in vitro* の試験が行われておりまして、Ames 試験、サルモネラ菌、大腸菌、これらの株を用いております。

CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験がやられておりますが、いずれも陰性でございます。上記のように *in vitro* の Ames 試験及び染色体異常試験において、グリチルリチン酸は遺

伝毒性を示さないものと考えられるとしております。

以上でございます。

○三森座長 *in vitro*ではということで、ただし書きがしてありますが、ここにつきまして、コメントをどうぞ。

○長尾専門委員 グリチルレチン酸としては吸収されないで、吸収されるのはグリチルレチン酸で、それが吸収される量は少ないのだと思うのですが、グリチルレチン酸の情報があれば、これはしようがないですね。それで *in vivo*は調べていないのですね。そうかと言って、遺伝毒性があっても発がん性がなければ逆に問題がないものですから、マウスの発がん実験によって、ないと報告されているので、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないものと考えることが言えないことはないです。

だから、このままではなくて、やはりグリチルレチン酸に関する情報がないというのを記載することと、*in vivo*の今のこじつけみたいな話を書かないと収まらないのではないかと思います。

○三森座長 事務局、グリチルレチン酸の遺伝毒性試験のデータを申請者は持っているのか否かを聞くことができますね。

○増田課長補佐 あるかないかはわかりませんが、確認を取ることは可能だと思います。

○三森座長 *in vivo*の遺伝毒性試験は実施されておりましたが、今、長尾先生から愛の手を差し伸べていただいたわけですね。発がん性試験はマウスではないというところから一応担保できるのではないかとということですので、その文章を入れた方がよろしいということでございます。

では、代謝物のグリチルレチン酸の方のデータがあるかどうかを確かめていただきたいと思っております。ほかにもございますか。どうぞ。

○寺本専門委員 さっきのところに戻りますが、催奇形性のところで、吸収胚数及び着床後胚・胎児死亡率が用量依存性の増加を示したという点ですけれども、これは投稿論文として、有意差検定をしていないですね。当然のことながら、個体データもありませんし、確認のしようがないと思っております。表の中では、どの用量についても有意差の印はないのです。ただ、用量依存的に増加しているというふうには見られるんです。

○三森座長 有意な増加がどこかというのはわからないということですね。

○寺本専門委員 はい。

○鈴木専門委員 NOAELがこの場合には書いていないのだけれども、そういう理由からで

すか。

○寺本専門委員　そうです。

○三森座長　その資料は有意差検定を実施していないとか、そういう文章を入れなければいけないですね。では、寺本先生、修文をお願いいたします。

○藤田専門委員　データからは統計処理できないのですか。

○三森座長　発生個体数は出ているのですね。フッシャーの直接確率計算ができますね。

○鈴木専門委員　オリジナルデータまで見たいですね。そうでないと、うまくいかないかなど。

○三森座長　投稿論文ではオリジナルデータはわからないですね。

○鈴木専門委員　恐らくこの論文から言えることは、ここに書いてあるように、強い催奇形性はないということしか言えないのです。

○三森座長　発生毒性はあるけれども、催奇形性はないということですね。その辺も文章を付け加えていただくように。あと江馬先生のデータですね。ナトリウム塩の方ですか。ジソジウムのデータがありますので、それも追記していただくということです。

ほかにございますか。なければ、その他のところに入りましょうか。

事務局、お願いします。

○増田課長補佐　次は7ページの「(6) その他」でございます。

「細胞毒性確認試験」が実施されておりまして、ウシ乳腺上皮細胞 (BMEC)、MDBK 細胞におけます細胞毒性試験が実施されておりますが、細胞障害活性が確認されず、いずれにおいても 50%細胞毒性濃度は確認できなかったとされております。

「細菌に及ぼす影響」について調べられております。グリチルリチン酸はいずれの濃度でも阻止円を形成しなかった。グリチルリチン酸として 200 μ g/mL 濃度の液状培地における増殖細菌数は非添加の対照培地の菌数と差が認められなかったとされております。

「ラットの神経行動に及ぼす作用」でございますが、ラットを用いてグリチルリチン酸モノアンモニウム混餌投与、0、1.2、1.9、2.6g/kg 体重/日の投与量でございますが、投与試験が4～6か月間実施されておりまして、神経行動学の観点から試験しております。

投与群におきましては、高血圧、相対的な腎臓及び心臓の重量増加、体重の減少が認められ、徐脈、多飲症も認められております。

能動的回避については4%投与群で回避スコアが対照群より有意に高く、2%投与群では対照群より幾らか減少していたということでございます。

まず、ここまではいかがでしょうか。

○三森座長 「細胞毒性確認試験」、「細菌に及ぼす影響」、「ラットの神経行動の作用」、これらに関するデータが提出されていますが、何かコメントはございますか。

○津田専門委員 神経行動は非常にわかりにくいので、少し文章を直した方がよいのではないかと思います。抄録もそうなのですが。

○三森座長 津田先生の方で提案文のような形で修文していただけると一番よいのですが。

○津田専門委員 では、例えばラットの生理的、数値はよいとして、認知（条件付回避、受動的回避及び固定間隔反応）は認知（能動的回避、受動的回避、オペラント試験）、運動性試験は（探索、一般行動及び運動協調性）にしてもらって、あとは後ろの行動学的な特性としては、能動的回避についてはあったというだけにして、なかったのは削って簡単にしてはどうですか。

○三森座長 そこは事務局と津田先生の方でまとめていただけませんかでしょうか。

○増田課長補佐 事務局の方でもうちょっと頑張りますので、その後を見ていただければと。よろしくお願ひしたいと思います。

○三森座長 結構です。では、その後、津田先生にお目通しいただくようにしましょう。

ほかによろしいですか。なければ、次の「ヒトにおける知見」の方に入りますが、それではお願いいたします。

○増田課長補佐 「ヒトにおける知見」について御説明いたします。

21行目でございますが、グリチルリチン酸の代謝物でありますグリチルレチン酸でございますが、これは明らかにミネラルコルチコイドの過剰状態を引き起こす可能性があるかと。

25行目ですが、ヒトにおいては、1日当たり甘草 60~100g（含有量2%としてグリチルリチン酸 120~200mg）の摂取によるグリチルレチン酸の慢性中毒。1日当たり 25~200gの甘草摂取（グリチルリチン酸 50~400mg）、1日当たりガム2パック（グリチルリチン酸として 48mg）を摂取することによる慢性中毒。内科医による1日 40mgのグリチルリチン酸処方による中程度の中毒、低カリウム血症、レニン-アルドステロン系の抑制の報告があるとされております。

健常女性、39人にグリチルリチン酸（0、1、2、4 mg/kg 体重）の8週間経口投与試験が実施されております。

34行目ですが、4 mg 投与群で2週目以降に対照群と比べて血漿中のカリウム濃度、レニン活性、アルドステロン濃度の有意な低下が認められております。

また、血漿中の心房性ナトリウム利尿ペプチド濃度につきましては、8週目に比べて投与中止後2週間の経過観察後の10週目に有意な低下が認められております。

2 mg 投与群では対照群と比較して有意な変化は見られなかったということで、グリチルリチン酸 2 mg/kg を NOEL としております。

ヒトの知見については、以上でございます。

○三森座長 グリチルリチン酸の代謝物ですか。グリチルレチン酸はミネラルコルチコイドの過剰状態を引き起こす可能性があるということですね。あとはヒトの中毒例についての報告とヒトにおける経口投与試験についての記載が載っておりますが、ここの項について、何かコメントはございますか。

○津田専門委員 もしあったらということで、乳児とか小児に対してどうかというデータを申請者に借りて見れないでしょうか。ミルクが一番多く入っていると思うのです。この〇〇〇のことにしても、特に小児に関しては医師の診断において、患者の状態を十分に観察した上で決めなさいというので、牛乳を飲むような子がどのくらいかなと。

○三森座長 小児への影響ということで、それに対する情報を申請者の方から取り寄せていただきたいということでございます。

ほかにございますか。経口投与のヒトへの試験では、NOEL が 2 mg/kg だということですね。よろしいでしょうか。

なければ、9 ページの「3. 食品健康影響評価について」に入りますが、データがいろいろ足りないということですが、事務局、ここを一応説明しますか。

○増田課長補佐 データが足りないところについては、取り寄せさせていただいて、出せるものの確認等をして次回に回したいと思います。

食品健康影響評価の方向性として、グリチルリチン酸の今までの摂取の経験とか、今ある毒性試験結果とか、そういったもの。この薬の乳房注入剤として使用する使用状況。現在、グリチルリチン酸のヒトにおける暴露量等、その辺を参考にしながら、今回のこの評価について、獣医師の処方を持って薬品を使って、それで休薬期間 3 日、牛乳なら 72 時間。そういったような管理をした上で使うということであれば、ヒトに対する影響は無視できるのかなという方法での評価ができるかどうか。そういう評価が可能かどうかという方向性だけ検討していただければと思います。

それで資料 6 の参考 1 のところで、グリチルリチン酸の残留量から推定した摂取量とヒトで認められた毒性量の比較という書き方で多少まとめさせていただいたのですが、残留試験の結果から、グリチルリチン酸の摂取量といいますのが、乳が一番大きく出ているのですが、一応、牛乳の場合は投与して 72 時間休薬期間を置いて、これは 2 倍量のものなのですが、それで一番高い値を示した群の平均という形の濃度を想定しまして、推定摂取量

を求めています。

肉とかにつきましては、投与後 12 時間の結果が出ておりますので、その中の一番高い値を出しているというところで、グリチルリチン酸の使った動物からの推定摂取量という形で出させていただいております。

その裏側ですけれども、マストリチンを投与して 72 時間後の残留量というのが、この表のグリチルリチン酸 1 日摂取量の比較というところの 0.21mg/ヒトという形になります。

これと国内の加工食品からの暴露量というのがデータが 2 つありまして、こういうような 2.91 なり 0.595 というような数字になっています。一方で、JECFA、EC というのが 100 を 1 つの目安にしております。

CEM van Gelderen の論文なり Stormer らの論文を読みますと、ADI は大体 10 ぐらいだろうというような報告もあります。そういうのと比較して、暴露量は十分少ないのかなというようなところのデータをまとめさせていただいております。

一応こういうのも加味して、動物用医薬品としての評価をしていただけたらなと思っております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。今回いろいろと資料が足りないところでありまして、申請者に資料をこれからいただくこととなりますけれども、本日御議論いただいたことと事務局から説明がありました資料 6 の参考 1 のところですね。摂取量暴露量のことから、乳房に注入して炎症を抑えるという面で使うようなものに限った場合、ヒトへの影響はないと考えるのか。それとも ADI を設定すべきなのか。この辺について御議論いただきたいと思っております。

5 時まであと 10 分ほどございまして、できたらここまでは終わりたいと思っているのですが、いかがでしょうか。

ADI を設定するのか。それとも、もう必要ないと。乳房炎の抗炎症薬という形で使った食品健康影響はまずないのではないかという方向性に持っていくのか。あるいは ADI を設定すべきか。御意見をいただけたら、お願いいたします。

○鈴木専門委員 具体的に乳房炎の際に、グリチルリチン酸を乳房内に注入して、そのときにセファゾリンも一緒に注入して、3 日置いて治って、出荷できるような牛乳が取れば、牛乳は出荷しますね。肉とかそういうのが回るということになると、普通は乳房炎の場合、これはもう治らないからと場に行くしかないよという話のことで、勿論こういった

薬とかいったものを使うようなことはあまりないのだと思うのですがね。

それからすると、具体的にプラクティカルに問題になるのは、ミルクだけだろうと思うんです。そのときに少なくともグリチルリチンの話について言えば、残っている量は、資料6の参考1の表にあるところぐらいだろうと。

ただし、これは正常な乳房に入れたものの話であるということなので、ややこしいのですけれどもね。3日後には恐らくセファゾリンの話はクリアーされているはず。そういうふう書いてありましたから。

それで考えて、しかもこの量でということになると、ADIを決めるというのは、少しばかりしいかなというような印象があるのですが、そのほかに何を想定しておかなければいけないのかというのが、私には具体的にはあまりよくわからない。肉になる。そのときにいろんなものが出てくる。市場に出回る。

○三森座長 休薬期間を置いた上でこの値ですので、獣医師の監督下に置いた状態で処置されるわけですね。

○鈴木専門委員 それで結局、治れば、牛乳は出荷できます。治れば殺されることはないわけです。だから、そうするとこのところで記載されているようなものは、恐らく想定上はこうなるけれどもねということになって、現実には市場に回るときには、獣医師がきちんと管理していさえすれば、ほとんど残留レベルは問題ないような話になるのかなと。

それ以外のことがもしあれば別ですけれども、それ以外のことというのは、私はなかなか想像するのが難しいなと思っているのです。

○中村専門委員 こじつけみたいになるのですが、治療中に突発事故でというときに、と場直行ということがあるかもしれないですが、そこまで考える必要はなさそうです。どうしてもほじくり出すとしたら、そのぐらいの話しか思い浮かばない程度の話だと思います。

○三森座長 一般消費者の方から見た場合ですね。医薬品として甘草は使われているわけですよ。これに対しては、ある程度の最大許容量は決まっているわけですね。食品添加物という形では、ADIは設定しないという形で、そういう面では入ってきているわけですが、そういうものをすべて私たち消費者は暴露されるわけですね。

そういうことを考えてしまうと、ADIということが必要になるかもしれないけれども、この動物薬として、治療目的に使うグリチルリチン酸ということであれば、今の乳汁中にほとんど微量しか残らないということであれば、そこで評価できると思うのですが、どこで線を引くかということです。

ここは食品安全委員会ですので、そのすべての食品添加物あるいは医薬品で暴露される

ことまで考えた上での評価をするのか。それとも動物薬の今回のマストリチンを使用した場合での健康影響評価ということに限定するのであれば、鈴木先生がおっしゃったように、別段 ADI 設定ということは必要ないという形は考えられると思いますが、いかがでしょうか。

これはむしろ食品安全委員会の先生方に聞いた方がよいのかなと思うのですが、いかがでしょうか。ここは動物薬の調査会ですので、今回御審議いただいているマストリチンについての食品健康影響評価ということになれば、ADI というところまで持っていく必然性はないと思います。

一方、一般消費者がいろいろなものを暴露するという事になった場合は、上限は必要になりますね。しかし、医薬品でも医師の監督下のところで一応上限を決めているわけですね。食品添加物は既存添加物ということで、一切規制はないということです。

いかがでしょうか。

○廣瀬委員 今回諮問があったのは乳房注入剤としての見解ですから、当然、注入剤の中の話ということで理解してよいと思います。ただ、そこで ADI がもし設定されるとなると、添加物やいろんな方向に及ぶ可能性はあると思います。

○三森座長 どうぞ。

○長尾専門委員 私はまだよくわからないところがありまして、この EU の 9 ページのハザードアセスメントのところの 2 番目のパラグラフに書いてあるのですが、結局バイオロジカル活性を示すのは。

○三森座長 どこですか。

○増田課長補佐 3 の (1) の 1 というものですね。

○長尾専門委員 EU のこの表紙。

○三森座長 資料番号 3 の (1) の 1 ですね。ヨーロピアンコミッションという表紙ですね。

○長尾専門委員 それの 9 ページで、Hazard Assessment というのがあって、その 2 番目のパラグラフのところに書いてあるのですが、グリチルレチン酸が Ultimate biologically active metabolite と記載してあるのですね。ですから、乳房に直接アプライしても、活性を示すのであれば、そこではこのグリチルレチン酸になっているのではないかと思うんですね。

それで、ここで何%残留しているのが何時間でどのくらい減衰するかとか、量が測定してあるのはグリチルレチン酸を使っているの、グリチルレチン酸を測かっているのでは

ないのだと思うのです。牛における乳牛中残留試験というので測かっているのは、グリチルリチン酸を測かっていて、グリチルレチン酸がどのくらい残っているかはわからないのではないかなと思ったのです。

○三森座長 消化管の中で、腸内細菌に合わない限りは代謝できない。

○長尾専門委員 ですけども、バイオリジカル活性を示すのは、グリチルレチン酸と一方で書いてあるので、乳房に直接アプライしたときには、何か別のそういう分解する酵素が細菌以外でもあるのかどうかですね。ちょっとよくわかりません。

○鈴木専門委員 乳房には結構細菌がいるし。

○長尾専門委員 そこで分解して作用しているのかもしれないので、このグリチルリチン酸だけをはかっていたので、よいのかどうかはわからない。

○三森座長 グリチルリチン酸を注入しているわけですね。乳管の辺りには細菌はいますので、ひょっとしたら腸内細菌と同じように分解して、グリチルレチン酸にトランスフォームしているかもしれないですね。

○長尾専門委員 それでバイオリジカルファンクションを示したのかもしれない。

○三森座長 それが乳汁中に入っているかどうかは、これは申請者に聞くしかないですね。

○鈴木専門委員 実際にどうなのでしょう。一応残留レベルというのは、測定されて、データも出されてきているわけですね。

○三森座長 グリチルレチン酸まで測かっているかどうか。

○鈴木専門委員 そんなところまで測かっていないと思いますよ。

○三森座長 未変化体だけでしょう。

○鈴木専門委員 未変化体か、それかどうかもわからない。

○三森座長 どうでしょう。残留基準値に関連するのであれば、代謝物もはかっているのではないですか。

○鈴木専門委員 さっき増田さんがトリチウムラベルの話のところ、トリチウムがどこに付いているかわからないという話をしましたね。これは恐らく植物体内で合成させて、トリチウム水か何かを付けて合成させておいて、抽出してきたから、どこに付いているかわからないという話でしょう。

恐らくそれと違って、牛で投与して代謝を調べているときというのは、RI ラベルではなくてコールドだよ。

○三森座長 グリチルレチン酸は消化管に入ったら吸収されるのですか。グリチルリチン酸は腸内細菌でグリチルレチン酸に変わりますよね。しかし、どちらも吸収されないと書

いてあった。

○鈴木専門委員 わからないじゃないですか。その後のところで血中に現れるかもしれない。

○三森座長 今日は平塚先生がいらっしゃらないので、その辺の議論が今日あったということで、そのグリチルレチン酸が吸収されていくのか。乳汁中に注入した場合には、グリチルレチン酸がそのまま出てくるのか。グリチルレチン酸はないのか。その辺のことも代謝の専門家の先生の御意見を聞いた方がよろしいのではないのでしょうか。

○津田専門委員 その辺りが大変なのかもしれませんが、全く作用がないわけではなくて、例えばヒトの方でも影響が出ているということと、ラットの亜急性試験で NOAEL が 7 mg/kg とあるように毒性がかなり高いようにも思います。しかもそれが残留して、毒性を発現する可能性があるわけですから、このグリチルレチン酸及びその代謝物を含めて、正確な ADI が決定できるかどうかはわからないのですが、あくまで ADI は考えて、できるだけその ADI と、使用状況から見て、どうなるだろうということを決めるという方向で、今までの資料をとりあえず手に入るものは手に入れて、評価したらどうでしょうか。

○三森座長 そういう形で申請者にデータがあるかどうかわかりませんが、その上で ADI を設定するのか。あるいは、廣瀬先生がおっしゃったような形で、本剤に限定するということで、ヒトへの健康影響はそれほど問題ないだろうと判断されたら、そのような形で評価する。

したがって、現時点ではペンディングということにさせていただきますでしょうか。果たしてデータがどこまで出るかはわかりませんが、その辺のグリチルレチン酸のことも代謝物のことも含めて、資料を見せていただきたいということでございます。

定刻の 5 時になってしまいましたので、いかがでしょうか。こんなところで本日のところは止めておくということにさせていただきますと思います。

一応、本日の議事はこれで終了でしょうか。事務局、何かございますか。

○増田課長補佐 次の調査会ですけれども、一応 6 月 22 日金曜日 14 時からを予定しておりますので、またお忙しい中、申し訳ありませんが、よろしく願いいたします。

○三森座長 本日の議事はこれですべて終了いたしました。専門委員の皆様から何か特段、御発言はございますか。

よろしいでしょうか。

それでは、以上をもちまして、第 75 回の調査会を終了いたします。御協力ありがとうございました。