

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 88 回会合議事録

1. 日時 平成 20 年 1 月 29 日（火） 15:30～17:04

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス・サルモネラ・ティフィムリウム）（アジュバント加）不活化ワクチン、ミロサマイシン）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、井上専門委員、今井専門委員、今田専門委員、小川専門委員、寺岡専門委員、寺本専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、中村専門委員、山崎専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、小泉委員

（事務局）

齊藤事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、増田課長補佐、井上係長

5. 配布資料

資料 1 （案）動物用医薬品評価書 鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス・サルモネラ・ティフィムリウム）（アジュバント加）不活化ワクチン（「京都微研」ポールセーバーSE/ST）

資料 2 （案）動物用医薬品評価書 ミロサマイシンを有効成分とするみつばち

の飼料添加剤（みつばち用アピテン）

資料 3 （案）動物用医薬品評価書 ミロサマイシンを有効成分とする豚の注射剤
（マイプラビン注 100）

資料 4 （案）動物用医薬品評価書 ミロサマイシン

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 引き続きまして、第 88 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、江馬先生、下位先生、津田先生、林先生が御欠席でございまして、12 名の委員の御出席でございます。

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 88 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、資料の確認をしたいと思います。

本日の議事次第、座席表、委員名簿、資料は 1～3 がございます。その他に参考資料でございます。

資料 1 でございますが、動物用医薬品評価書鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス・サルモネラ・ティフィウム）（アジュバント加）不活化ワクチン。

資料 2 でございますが、動物用医薬品評価書ミロサマイシンを有効成分とするみつばちの飼料添加剤（みつばち用アピテン）。

資料 3 でございますが、動物用医薬品評価書ミロサマイシンを有効成分とする豚の注射剤（マイプラビン注 100）。

資料 4 でございますが、動物用医薬品評価書ミロサマイシン。

その他、参考資料になります。資料の不足等はございますか。

資料の確認については、以上でございます。

○三森座長 それでは、議題 1 に入らせていただきたいと思います。動物用医薬品に係わる食品健康影響評価です。

まず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、御説明いたします。資料 1 を御覧ください。動物用医薬品評価書鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス・サルモネラ・ティフィウム）（アジュバント加）不活化ワクチンについてでございます。

5 ページからになります。まず主剤でございますが、サルモネラ・エンテリティディス NT991 株、サルモネラ・ティフィムリウム A723 株でございます。

効能効果でございますが、種鶏及び採卵鶏の腸管におけるサルモネラ・エンテリティディス、サルモネラ・ティフィムリウムの定着の軽減ということでございます。

「3. 用法・用量」でございます。1羽当たり 0.25mL を5週齢以上の種鶏及び採卵鶏の脚部の筋肉内に4~8週間隔で2回注射する。本製剤は食鳥処理場出荷前12週間は使用しないこととされております。

「4. 添加剤等」でございます。添加剤としてはアジュバントとして水酸化アルミニウムゲル。これはアルミニウムとして1.1g以下ということで、1羽当たりでいきますとこの1,000分の1になりますので、1.1mg/1羽という形になろうかと思えます。ちなみに JEC FA の PTWI は 7mg/kg 体重/週ですから、この量でも十分低い量だということです。

不活化剤、保存剤としてホルマリン、pH調整剤としてトリスマレイン酸緩衝食塩水が使用されております。

「5. 開発の経緯」でございます。26行目ぐらいになりますが、同種同効の鶏サルモネラ不活化ワクチンが承認されているのですが、注射量が0.5mLということで、鶏のストレスが大きいということと注射部位における異物残留期間が長いということでありまして、こういったことから本製剤は鶏の与えるストレスを軽減し、注射部位における残留期間を短縮できるということで新しくワクチンを開発したということでございます。

「II. 安全性に係る知見の概要」です。

「1. ヒトに対する安全性」についてですが、主剤であるサルモネラ・エンテリティディス、サルモネラ・ティフィムリウムは不活化されておりますので、いずれも病原性は示しません。

6 ページになります。アジュバントとして使用されております水酸化アルミニウムゲル、不活化剤・保存剤として使用されておりますホルマリンは、過去に動物用医薬品の添加剤の観点から適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると評価されております。

pH調整剤として使用されるトリスマレイン酸緩衝食塩液は、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール（トリスアミノメタン）ですが、それとマレイン酸、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、精製水からなるもので、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオールについては、過去に動物用医薬品の添加剤としての観点から適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康の影響を与える可能性は無視できると評価

されております。マレイン酸はヒトの医薬品添加物としても使用されているということでございます。

「2. 鶏における安全性」について。まず安全性試験が実施されておりました、これは常用量と10倍量を打った試験が得られております。

23行目、一般状態については、常用量投与群では投与に起因する影響を認められなかった。

26行目ですが、血液生化学的検査において、27行目の後ろになりますが、抗体産生と関連性のある変化と考えられたが、いずれも背景データによる基準値範囲内のわずかな変化しか見られておりませんでした。

30行目になりますが、血液学的検査、剖検所見、器官重量に変化は認められなかった。

31行目から、注射部位についての記述がございます。

34行目から、剖検では両群とも注射部位筋肉に黄色部が認められたが、常用群では最終投与8週間まで残存し、投与12、16週間では変化は認められなかったということでございます。10倍量では4、8、12、16週後に黄色い部分が認められたが、縮小傾向になったということです。

注射部位の病理組織学的検査が実施されておりました、これが7ページになります。肉芽腫様病変、好酸性微細顆粒が常用量群の投与4、8、12、16週後の注射部位に散発的に見られ、10倍用量群では4、8、12、16週のほぼ全例に見られた。

常用量群で認められた肉芽腫病変と好酸性微細顆粒は、12週までは中程度の反応がそれぞれ10例中1例ずつ認められたが、16週間においては軽度の反応の固体がそれぞれ10例中、これは肉芽腫病変が3例で、好酸性微細顆粒が2例ということですので、2例と3例を逆にしてください。それで認められたのみであった。

なお、いずれの投与群においても投与4週後に組織の壊死と考えられる組織学的所見は認められず、急性炎症を示唆する臨床観察所見は比較的短期間で消失していることから、本製剤の局所傷害性は軽度なものと判断されたとしております。臨床試験では、特に投与に起因する影響は認められていないということです。

20行目ですが「3. その他」として、主剤の不活化の確認等の規格が設定されている。それぞれの試験が実施されて問題ないことが確認されている。更にこれらについて、製造方法の中に規定されているということです。

「III. 食品健康影響評価」ですが、本製剤の主剤であるサルモネラ・エンテリティディス、サルモネラ・ティフィムリウムは不活化されており、ヒト及び鶏に対する病原性の可

能性はないと考えられる。また、アジュバントの添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価、本製剤の接種量、休薬期間を考慮すると本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

以上より、当生物学的製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられるとしております。

ただ、先ほど病理組織学的な所見で、肉芽腫様病変、好酸性微細顆粒が12週後で中程度から軽度の間で見られたということで、かつて本専門調査会で同じようなワクチン、アジュバントを加えたワクチンで中程度の肉芽腫と見られたものについて、過去に局所所見の反応から、と畜場出荷前、何日間は注射しないべきであるということはこの調査会で附帯事項ということで、留意すべき事項ということで付したことがあります。

その辺を同じように書くとすれば、ただし、休薬期間については接種12週後に組織学的検査において、中程度から軽度の肉芽腫病変及び好酸性微細顆粒が認められていることから、これらが軽微から消失する16週以降とするのが望ましいと考えられるなど、その辺の注意を書くかどうかということについて、もしあれでしたら議論をしていただければと思います。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。ただいま事務局から御説明がございましたように、本製剤ですが、サルモネラ・エンテリティディスとティフィリウムの不活化ワクチンだということでありまして、5ページに載っておりますように、食鳥として処理場に出す場合には、出荷前12週間は使用しないということになっておるのですが、7ページの3～6行目ぐらいに書いてございますが、病理組織学的な検索において、12週間経っても中等度の肉芽腫性の病変や好酸性の微細顆粒物質。これはアジュバントに使っておりますアルミニウムゲルだと思いますが、それがまだ存在しているということですね。

そのようなことから、休薬期間12週ということではなくて、それが軽度になる16週ぐらいまで休薬をした方がよろしいのではないかとということも7ページの食品健康影響評価の35行目以降に加えたらどうでしょうかという事務局からの提案でございます。

まず全般を通して、今まででお気づきの点、あるいはコメントなどがございましたら、そこからお願いしたいと思いますが、中村先生、何かございますか。

○中村専門委員 これは今まで6製剤ぐらい上市されているのですが、全部油性アジュバントで、30週以上ぐらいの休薬期間が付いていると思います。これはアルミゲルで実際にそこまでは要らないのですが、今、事務局及び三森先生からお話があったように、16週で

も少し出ている話がありますので、普通こういうワクチンというのは産卵開始が 20 週ぐらいで、その前に打ち終わってしまうというのが多いのです。だから、これを 12 週から 16 週にしても、もう出荷が見えているような時期に打つということはあまりないので、16 週にしても実際に障害にはならないと思います。ただ、ここは調査会なので、16 週という話を入れておいた方がよろしいと思います。

○三森座長 ありがとうございます。今田先生、いかがでしょうか。

○今田専門委員 同じ意見です。

○三森座長 16 週という形で休業期間を延ばした方がよろしいということですか。

○今田専門委員 影響がないのでしたらね。大した影響ではないのですが、現場への影響がないのであれば、そうしておいてよいかもしれません。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。

炎症性の刺激があるということではないので、消費者に重篤な危害が加わるということはないと思うのですが、前にもこの調査会でアジュバントが残っている限りはそれが消えるまでという議論をしたことがあると思います。軽微になるところまで見て休業期間を置いた方がよろしいのではないかという議論があったということですので、それと同じということになりますでしょうか。

事務局、そうしますと、食品健康影響評価の 34 行目以降をもう一回読んでいただけますか。

○増田課長補佐 ただし、休業期間については、接種 12 週後に組織学的検査において、中程度から軽度に肉芽腫病変及び高産生微細顆粒が認められていることから、これらが軽微から消失する 16 週以降とするのが望ましいと考えられる。

詳細については、また御指示を受けながらと思っています。

○三森座長 そのような文章を付け加えさせていただくということになりますが、よろしいでしょうか。

ほかはございませんでしょうか。

○青木専門委員 大したことではないのですが、例えば 5 ページ目の効能・効果がありますね。菌名がそこに出ていると思います。サルモネラ・エンテリティディスとティフィムリウム。「以下 SE」「以下 ST」と書いていますね。文章をずっと見ていくと、実際に日本名で片仮名で書いているので、それを統一するかしらないのか。

例えば 5 ページの下から 3 行目は「サルモネラ・エンテリティディス」と書いてありますね。

○三森座長 折角括弧で SE、ST となっていますので、統一をしてくださいということですね。御指摘のとおりだと思います。

○青木専門委員 それはほかのページにもちょこちょこあります。

○三森座長 5 ページの 7 行目の辺から書いてございますので、略語を使うということになっていますから、SE、ST で統一してください。

○青木専門委員 それから、7 ページ目にも幾つかあります。大したことはありません。

○中村専門委員 英語名で書く話か、もう主剤でこういう片仮名になっている話がありますし、パンフレットなども実際に使う人のことを考えて、片仮名で書いている部分もあるのではないかと思うので、前のも調べていただいて、恐らく主剤のところを変えないといけなくなってしまう話にもつながるので、形としては横文字なしの方がよいと思いますね。

○三森座長 SE や ST としない方がよいということですか。エンテティディスとかティフィムリウムという形で入れておいた方がよいと。

○青木専門委員 主剤が最初のものでこういう話なので、その方が統一が取れるような気がします。

○三森座長 井上先生、よろしいですか。

○井上専門委員 結構です。

○三森座長 では、その片仮名書きで統一ということにしましょう。

事務局、この呼び方は薬事法で既に決まっているのですか。

○増田課長補佐 恐らく生物学的製剤基準の中には、こういう書き方をしていると思います。多分これで合っていると思うのですが、その辺はもう一度確認して、齟齬がないようにしたいと思います。

○三森座長 整合性を取っていただくということでもよろしくをお願いします。

それ以外はよろしいですか。

○吉田専門委員 大変細かいところなのですが、7 ページの 3～5 行目の 16 週でもまだ肉芽腫様の変化が認められたところなのですが、大変恐縮ながら 4 行目なのですが、12 週までは肉芽種様病変及び好酸性顆粒の反応が中程度だったということですね。12 週までは中程度の反応として何例ということですね。中程度の反応の固体というと、何の中程度かわからないです。

○三森座長 中程度の所見を示す個体ということですか。

○吉田専門委員 そうです。言葉がわかりにくいかなと思いました。

○三森座長 事務局、そこは修文してください。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 したがって、その次の5行目の「軽度の個体」も同じですね。これからもこの不活化ワクチンのアジュバントが残存している限りは、当調査会としては軽微なものはよしとしても、中等度以上のものについては許しがたいというコンセンサスでいきたいと思っておりますので、御了承いただきたいと思っております。

ほかにございませつか。ないようでしたら、まとめさせていただきたいと思っております。

鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス・サルモネラ・ティフィムリウム）（アジュバント加）不活化ワクチンに係る健康影響評価については、本調査会において審議を行った結果、本製剤は適切に使用される限りにおいては、人の健康に影響を与える可能性は無視できると考えられるということで、資料1を基にいたしまして、報告書を取りまとめたいと思っております。

各専門委員の先生におかれましては、必要に応じまして、御意見などをお伺いするかもしれないかもしれませんが、そのときはよろしくお願ひいたしたいと思っております。事務局、作業をよろしくお願ひいたします。

○増田課長補佐 わかりました。本日御意見をいただきました内容につきましては、座長に御相談をさせていただきながら、事務局で内容を修正しまして、各委員の先生方に御確認いただきたいと思っておりますので、よろしくお願ひいたします。

本案につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集による手続をいたします。意見・募集で寄せられました意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りをしたいと思っておりますので、よろしくお願ひいたします。

○三森座長 それでは、引き続きまして、資料の説明をお願いしたいと思います。

○増田課長補佐 それでは、御説明します。資料2～4でございます。

資料2は「ミロサマイシンを有効成分とするみちばちの飼料添加剤（みつばち用アピテン）」。

資料3は「ミロサマイシンを有効成分とする豚の注射剤（マイプラビン注100）」。製剤の評価書案ということです。もしADI設定が可能ということでしたら、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っております。

食品健康影響評価については資料4になっておりまして、ミロサマイシンについては後で御説明をいたします。まず動物用医薬品評価書の資料2、資料3について、先に御説明いたします。

みつばち用アピテンでございます。4 ページになりますが、主剤はミロサマイシンでございます。適用はみつばちのアメリカ腐蛆病の予防ということです。

「3. 用法・用量」ですが、みつばちの育児箱 1 箱当たり製剤 48g、ミロサマイシンとしては 75mg を専用飼料に均一に混ぜ 250g としたものを育児箱内に置き、7 日間経口投与するという事です。

休薬期間は 14 日間。なお、採蜜期には使用しないこと。製剤投与期間中、または休薬期間中は採蜜しないこと。もしこれらの期間中に採蜜した場合は、食用に供する目的で出荷しないこととされております。

「4. 添加剤等」としましては、賦形剤として黄粉。これは大豆の種を炒り、皮を除き粉砕したもの。それから、乾燥酵母、湿潤剤として大豆油を使用しているということでございます。

「5. 開発の経緯」でございますが、これはマクロライド系の抗生物質で、まずアメリカ腐蛆病がみつばち疾病の中で重要だと。これで我が国の家畜伝染病予防法にも指定されているという状況で、海外でも抗生物質が使われておりますが、オキシテトラサイクリンの使用でいろいろと残留が生じたということで、代替品が検索された。

その中で 1999 年にミロサマイシンが承認されて、2 年間の再審査期間が終わって、2002 年 1 月に再審査申請されたということで、こちらの方の評価依頼が来ているというところでございます。

5 ページ「II. 安全性に係る知見の概要」。7 行目になりますが、現在 JECFA、EMEA、FDA においてミロサマイシンの ADI、MRL の設定はされていない。日本においては残留基準が設定されているが、ADI は設定されていない。また、添加剤として使用されているものは、いずれも一般食品に使用されているものということでございます。

13 行目になりますが「2. 安全性に関する研究報告」で、特に安全性に否定する研究報告は見つかっていないということです。

19 行目「3. 承認後の副作用報告」ということで、いずれもみつばちに対する副作用は認められていないとされております。

「III. 食品健康影響評価」です。30 行目からですが、本剤の製剤であるミロサマイシンは豚、鶏用の医薬品として使用されている。現在のところ、日本を始め JECFA、EMEA、FDA において ADI は設定されていないことから、ミロサマイシンの ADI 設定について別添のとおり評価を実施したということで、その別添が資料 4 という形になるかと思っております。それで ADI が設定された場合は、6 ページに ADI の値を入れるという形になるか

と思います。

これは製剤で諮問されておりますので、薬剤耐性菌についてということで、ただし、本剤はマクロライド系抗生物質であるので、薬剤耐性菌を介した影響については今後別途検討されるべきということで、これは平成 15 年 12 月に農林水産省から薬剤耐性菌についての食品健康影響評価の依頼が来ておりまして、それについては動物用医薬品・肥料・飼料専門調査会、微生物・ウイルス専門調査会の人たちからなるワーキンググループの中で検討されることになっております。

資料 3「ミロサマイシンを有効成分とする豚の注射剤」でございます。これも 4 ページになりますが、主剤はミロサマイシンで、効能・効果は豚マイコプラズマ肺炎の治療ということ。

「3. 用法・用量」は、豚に 1 日 1 回、体重 1kg 当たりミロサマイシンとして 5mg を筋肉内に 3 日間注射。少なくとも 25 日間は食用に供する目的で出荷等を行わないこととされております。

添加剤としましては、pH 調整剤として酒石酸、無痛化剤としてベンジルアルコール、溶剤としてプロピレングリコールが使われています。

「5. 開発の経緯」ですが、ミロサマイシンはマクロライド系抗生物質。初めて 1988 年に飼料添加剤として鶏用に製造承認されて、豚については経口投与剤が既に市販されているという状況になっております。

28 行目ですが、ミロサマイシンは動物専用のマクロライド系抗生物質として国内で開発されておりますが、ヒトへの使用はないということでございます。

今回この剤につきましては、5 ページの上になりますが、より確実に即効性が期待できる注射剤への応用ということで、今回、今まで豚用には経口投与剤での使用があったのですが、注射剤への応用ということで、注射剤に変更して承認申請があったということで、食品健康影響評価の依頼がされているということでもあります。

「II. 安全性に係る知見の概要」ということで、ヒトに対する安全性。これも先ほどと同じようなことが書いてあります。ミロサマイシンについては同様な記述でございます。

11 行目、pH 調整剤として使用されている酒石酸、無痛化剤として使用されているベンジルアルコール、溶剤として使用されているプロピレングリコールは、いずれも食品添加剤、医薬品添加物として使用されていて、JECFA においては酒石酸の ADI が 30mg/kg 体重/日、ベンジルアルコールにつきましては安息香酸、安息香酸塩なども含めてグループ A DI として 5mg/kg 体重/日が設定されている。プロピレングリコールについては過去に動

物用医薬品の添加剤の観点から、食品を通じてヒトの健康に与える可能性は無視できると評価されております。

23 行目から「2. 豚に対する安全性」ということで、これも常用量と 3 倍用量の試験が実施されておりますが、特に投与に起因する影響は認められておりません。

6 ページの 16 行目「(2) 臨床試験における安全性試験」が実施されておりますが、これでも特に一般症状の異常、副作用は認められず、安全性に問題がないと判断されております。

食品健康影響評価ですが、これもさきほどのみつばち用アピテンと同様にミロサマイシンの ADI について別添のとおり評価すると。その評価結果を 7 ページに記載するということです。これも同様に製剤なので、薬剤耐性菌を介した影響について、別に評価するという形になっております。

資料 4 ですが、ミロサマイシンの評価書（案）になります。6 ページになりますが、用途は抗菌剤、有効成分の一般名はミロサマイシン、構造はこのようになっています。

「7. 開発の経緯」でございます。7 ページの上ですが、ミロサマイシンはマクロライド系抗生物質。日本医薬品一般名称におきましては、当初ミポラマイシンと定めていたが、国際的一般名称がミロサマイシンと決定されたことから、1990 年にミロサマイシンに変更しております。

11 行目からですが、ミロサマイシンですが、鶏の呼吸器性マイコプラズマ病などの治療薬として、まず承認されており、その後、豚の胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎に事項変更承認されております。これは経口投与剤として承認をもらっております。

1999 年にはアメリカ腐蝕病の予防剤として、みつばちにも承認されているというところでもあります。休薬期間につきましては、豚の経口投与。これは「豚（経口投与）」と入れていただいた方がよいと思います。経口投与の場合は食用に供するため、と殺する前 7 日間、鶏につきましては、と殺する前に 5 日間、みつばちには 14 日間ということになります。今回申請のあったマイプラビン 100 におきましては、25 日間が休薬期間としております。その辺の記載は後でさせていただこうかと思っております。今日までミロサマイシンは人用医薬品としての使用はないとされております。

「II. 安全性に係る試験の概要」として、動物体内運命試験が実施されております。20～21 行目「(1) 雄与試」ということで 22 行目からになりますが、まず血清中、体内動態が調べてありまして、ラットにおきましては単回経口投与をした後、30mg/kg 体重の投与であれば、血清中濃度は 2 時間後に 0.53µg/mL になって、8 時間後には検出限界。60mg/kg

体重投与群では2時間後に2.2 μ g/mLになって、投与10時間後には0.11 μ g/mLが検出されている。

35行目「体内分布（雌ラット）」でございます。39行目の後ろになります。ミロサマイシンはラットの体内に広く分布し、40行目の後ろからになります。肺、肝臓、腎臓、脾臓、血清と比べて高濃度の分布が認められ、臓器親和性の高い薬物であることが示唆されたとなっております。

「(2)投与試験（豚）」が実施されておりました。まず代謝ということで10行目になります。未変化体の組成比率は血清、腎臓、肺でそれぞれ73%、72%、75%と高い比率で存在していたが、胆汁及び肝臓中ではそれぞれ54%、59%と他の臓器と比べて低い比率であったということで、その辺の詳細は表1に記載させていただいております。

9ページ「②吸収及び排泄」です。5mg/kg体重を単回筋肉内投与した試験が実施されておりました。その結果が表2に示されておりました。血中濃度が最高になったのが0.5時間後。一方、12時間後にはもう検出限界になるということでございます。

排泄を調べたのが表3で、単回投与96時間以内の排泄、排泄率ということで、糞からは6.8%、尿からは12.5%排泄されたということです。排泄について、30mg/kg体重の単回経口投与をした場合の排泄が検討されております。

10ページの表4ですが、単回経口投与96時間後までの平均累積排泄量及び排泄率が糞が11.4%、尿が15.3%となっております。分布が調べられておりました。ミロサマイシン製剤をミロサマイシンとして5mg/kg体重を単回筋肉内投与をした場合の投与の結果について、表5に示しております。投与4時間後においても脂肪を除く全臓器、組織に分布が認められております。

「(3)投与試験（鶏）」が実施されております。単回強制経口投与20mg/kg体重が実施されております。測定した各時点において、すべての組織、器官でミロサマイシンが主成分として存在したが、肝臓、胆汁中でミロサマイシン含有組織比が約50%低い値だったとしております。その詳細は表6に示しております。

12ページで「②排泄（糞尿混合）」が調べられております。これは単回経口投与をミロサマイシンとして10、20mg/kg体重投与した場合の状況でございます。表7に詳細が示されておりました。24時間後に10mg/kg体重投与した方では19.7%。20mg/kg体重の場合には22.9%という形になっております。

糞尿別の排泄が調べられておりました。これは単回経口投与10mg/kg体重で投与した場合ですが、表8を見ますと尿中、糞中24時間後において尿中には5.1%、糞中には11.1%。

表 9 で尿中の累積排泄率を見ておりますが、24 時間後に 4.9%ということで、表 8 は微生物学的定量法、表 9 は HPLC 法を使っております。

少し長くなりましたが、まずここまでにしてもいかがでしょうか。

○三森座長 ミロサマイシンの概要、動物体内運命試験の説明がただいま事務局からありましたが、ここまでにつきましてコメントがありましたら、お願いしたいと思います。

○中村専門委員 大分前に戻って申し訳ないのですが、資料 3 の 5 ページの 18 行目です。これは 3 時からの調査会でもあったと思うのですが、「プロピレングリコールは、過去に動物用医薬品の添加剤」とありますが、プロピレングリコールは溶剤なので、これも添加物ではないかと思うのです。

○三森座長 18 行目の「過去に動物用医薬品の添加剤としての観点から」ですか。これは用語はどうなのですか。

○増田課長補佐 今までのものは、みんな添加剤という形で書かせてもらっています。そこから引いています。

○三森座長 よろしいでしょうか。ほかにございますか。事務局、資料 2 の表紙が「ミサロマイシン」になっています。

動物の体内運命試験に入りますが、ここについては頭金先生、山崎先生で既にコメントをいただいていると思うのですが、何かそれ以外はございますか。

頭金先生、何かありますか。

○頭金専門委員 特に大きな問題はなかったのですが、私が少し見た範囲内で書かせていただいたのが、定量方法が HPLC 法と微生物学的定量法がそれぞれの試験でいろいろと併用されておりましたので、各試験につきまして、HPLC 法と微生物学的定量法は勿論意味が違いますし検出限界も違いますので、各実験につきまして、正確に書くというふうにいたしました。これから出てきます残留性試験の部分に関しても、どのような方法で計量したかということを加えました。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。山崎先生、何かございますか。

○山崎専門委員 特に追加することはありません。

○三森座長 ありがとうございます。ほかに何かございますか。

なければ引き続き、事務局から説明をお願いしたいと思います。

○増田課長補佐 それでは、残留試験の御説明をいたします。資料は 13 ページになります。

「(1) 残留性試験 (豚)」が実施されておりました、これは3日間筋肉内投与。最終投与15日以降に微生物学的定量法で測定しております。

8行目以降ですが、各臓器・組織からミロサマイシンは検出されず、検出限界0.05µg/g未満であった。

「(2) 残留試験 (豚)」で実施しております、これは3日間連続筋肉内投与をされておりました、常用予定量ということで5mg/kg、10mg/kg、常用最高予定量の2倍ということで20mg/kgが試験されております。これは微生物学的定量法によって調べられておりました、20行目からになります、5mg/kg投与群においては22行目ですが、最終投与20日後に全例が検出限界未満。10mg/kg体重投与群と20mg/kg体重では、最終投与25日後及び30日後に全例で検出限界未満となったとされております。

27行目ですが「(3) 残留試験 (豚) ②」がもう一つ実施されております。3日間連続筋肉内投与で常用量5mgと2倍量10mg/kg体重で実施しております。微生物学的定量法で調べております。その結果39行目ですが、全例が最終投与22週後に検出限界未満となっております。

14ページですが、残留試験のはちみつが実施されております。これが西洋みつばちを使って、ミロサマイシン7mgが通常量になります。それと150mgが2倍量になります。それを含むペースト状飼料を7日間連続投与しております。微生物学的定量法で測定しております。

その結果、投与期間を通じて、いずれの投与群においてもミロサマイシンは検出されなかったとしておりますが、これは2倍量ですが、150mg投与群の1箱でのみ最終投与10日後に検出限界以上の数値0.076µg/gが認められております。

12行目ですが、同じ試験を異なるみつばちで実施しておりますが、全試験期間を通じて、はちみつ中のミロサマイシンの残留は認められなかったとされております。

以上が残留試験になります。まずここまではいかがでしょうか。

○三森座長 豚とみつばちの残留試験が実施されておるとのことですが、ここまで何かコメントなどがありましたら、お願いしたいと思います。

頭金先生、山崎先生、何かございますか。

○頭金専門委員 特にございませぬ。先ほど申し上げましたように、発生定量方法について、すべて明記したということでございます。

○三森座長 山崎先生もよろしいでしょうか。

○山崎専門委員 特にございませぬ。

○三森座長 14 ページの 2 行目に「(4) 残留性試験 (はちみつ)」と書いてあるのですが、みつばちについての残留試験ではないのですか。確かに分析しているのは、はちみつと思うのですが、どうなのですか。

○増田課長補佐 どちらが適切なのでしょうか。ハチをはかっているわけでもないのに、どう書いたらよいのでしょうか。

○三森座長 みつばちの分泌したはちみつを残留分析していると思うのですが、これは申請者からの報告書には、はちみつとしてあるのですか。

○増田課長補佐 今、確認します。

○三森座長 ほかに何かございますか。なければ、引き続き資料の説明をしていただきたいと思います。

○増田課長補佐 それでは、急性毒性試験、亜急性毒性、慢性毒性まで御説明しようと思います。

まず急性毒性試験ですが、マウス、ラットで行われておりまして、ここの表にまとめさせていただいております。マウスの経口投与におきましては、雄、雌とも 2,500mg/kg 以上が LD₅₀ となっております。ラットについても傾向の LD₅₀ は 2,000mg/kg 以上となっております。

15 ページになりますが、亜急性毒性試験ということで、28 日間の亜急性毒性試験がラットで実施されております。ラットを用いた混餌投与ということで、雄は 0、273、721、1,738、3,405mg/kg 体重/日、雌は 0、288、773、1,856、3,611mg/kg 体重/日投与における 28 日間の亜急性毒性試験ということです。それぞれ ppm で記載さかせていただいております。

24 行目ですが、体重変化では 20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が見られております。

30 行目ですが、RBC、ヘマトクリット、ヘモグロビン量の低値が 2,000 ppm 投与群の雄で見られております。

16 ページの 17 行目になりますが、臓器重量では、3,200 ppm 以上投与群の雌雄で盲腸の絶対比重量の用量依存的な高値が認められております。

16 ページの 30 行目ですが、盲腸の肥大。盲腸の絶対比重量の高値は抗菌剤投与における 2 次的影響であり、毒性影響とは考えられなかった。

3,200 ppm 以上投与群で見られた GOT、クレアチニンの低値については、用量依存性ではないと。関連臓器に異常が観察されていないことから、毒性影響とは考えにくいので

はないか。

20,000 ppm 以上投与群の雌雄、3,200 ppm 群の一部で観察されたクロライドなどの電解質の変化については、腎の影響が生化学的及び病的に認められなかったことから、毒性影響ではないと考えられたとしております。

その辺から NOAEL については、事務局で思うには 8,000 が NOAEL なのかなという感じがいたしますが、その辺は御議論をいただければと思います。

6 か月間の亜急性毒性試験が実施されておまして、これはラットを用いた混餌投与で 1,280、3,200、8,000、20,000 ppm の資料で、雄であれば 0、69、176、437、1,080mg/kg 体重/日。雌では、0、82、207、519、1,280mg/kg 体重/日投与におけるか月間の亜急性毒性試験が行われております。

22 行目ですが、20,000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制あるいは抑制傾向が見られた。

24 行目ですが、血液学的検査では 20,000 ppm 投与群の雄で白血球の低値が、血液生化学的検査では総タンパクの低値が認められたということでございます。

29 行目ですが、血液生化学的検査では、それらの電解質に著しい変化が認められなかったことから、毒性学的意義は乏しい変化と考えられたということで、尿変化等で認められた電解質の変化は毒性的意義が乏しいというようなことを記載しております。

35 行目ですが、臓器用量では 1,280 ppm 以上投与群で用量依存の盲腸の絶対比重量の高値が認められた。20,000 ppm 群の雌雄で脾臓の絶対及び比重量の軽度な低下が同群の雌では腎臓の比重量の軽度な増加が認められたとしております。その他、病理組織学的検査では、被験物質投与に起因する異常は認められなかったとしております。

3,200 ppm 以上で認められた GOT、クレアチニンなどの低値、2,000 ppm で認められた電解質の低値、尿検査で認められた電解質の低値。この辺については毒性学的な意義がない、または毒性学的影響とは認められないのではないかとということで御意見をいただいております。

盲腸肥大や盲腸の絶対比重量の用量依存的な高値については、2 次的な影響ということで御意見をいただいております。本試験の NOAEL は雌雄ともに 8,000 ppm ということで、雄ですと 436、雌ですと 519mg/kg 体重/日に相当するかと思います。慢性毒性／発がん性試験については、慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないということでございます。急性毒性、慢性毒性、亜急性毒性試験については、以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。急性毒性と亜急性毒性の御説明がございましたが、既に委員の先生方からコメントをたくさんいただいております。特に亜急性毒性試験の

28日と6か月でしょうか。アンダーラインがいっぱい引いてございますが、事務局から16ページの30行目でしょうか。1ポツ、2ポツ、3ポツというところがありますが、これはここで審議をして削除されるということになりますか。

○増田課長補佐 中に書き入れていると思いますので、ここの部分では議論する点として書いてありますが、評価書では削除する形になるかと思います。

○三森座長 16ページの30行目の盲腸の肥大ですが、これは2次的な影響ということで、毒性影響とは考えないということよろしいでしょうか。何か御質問、コメントがありましたら。

次の3,200 ppm以上の投与群で見られたGOT、クレアチニンの低値は、毒性学的な意義はないということで、これも却下ですね。

3ポツの20,000 ppm以上投与群の雌雄で見られたものと3,000 ppmで見られたクロライド、ナトリウム、カリウムの変化については、腎臓に病理学的な変化がないということで、毒性学的な影響ではないということですね。

17ページですが、この辺から本試験のNOAELは雌雄ともに3,200 ppmということでよろしいでしょうか。ここについて御議論をいただきたいと思います。

○吉田専門委員 この28日なのですが、さきほどおっしゃったように、これは8,000だと思います。3,200ではないですね。多分これは私が書いてしまった数字だと思うのですが、1つ上がるのではないかと思います。

○三森座長 8,000という御指摘がございましたが、いかがでしょうか。そうすると8,000 ppmですので、雄ではmg/kg換算にすると721mg、雌で773mgということになりますか。

それと17ページの12行目から、6か月の亜急性毒性試験がございますが、ここについてはいかがでしょうか。問題点として17ページの一番下に40行目から問題点が載っておりますが、1ポツ目の3,200 ppm以上で見られたGOT、クレアチニンのこれもよろしいですね。毒性学的意味はないということです。

次の18ページの1行目、20,000 ppmのクロライド、ナトリウム。これも先ほどの28日と同じですね。

3行目の用量依存的に盲腸肥大も無視できるということでいきますと、14行目に結論的には本試験のNOAELは雌雄とも8,000 ppmになるということでございますが、ここについて何か追加あるいはコメントがありましたら、お願いします。

○吉田専門委員 私も毒性学的意義がないと思うのですが、28日、6か月等で盲腸の増大

に伴って、若干尿の電解質等が動いていますので、同じような変化が認められていることについては、こちらの添付された資料の報告書にも記載されておりますので、これらの変化が認められたが、この 17 ページの 1～7 行目に今井先生も書いていただいていたと思うのですが、こういう抗生物質投与によって盲腸の水分あるいは電解質停滞に伴う変化であり毒性学的意義は低いということ、少ししつこいかもしれませんが、何で変化があったのという一言毒性変化がないとあっさり書くのではなく、今回恐らく盲腸の肥大に伴った変化だと思いますので、書き込むのはいかがでしょうか。

○三森座長 よろしいかと思えます。電解質のことについては 2 次的なものだということですね。それを本文中に追記するというので、これは吉田先生、今井先生、小川先生の 3 名で文章を追加していただくような形でよろしいでしょうか。

○今井専門委員 わかりました。

○三森座長 あとは 18 ページの 19 行目「5. 慢性毒性試験および発がん性試験」ですが、実施されていないという事実の記載がありますが、そこまでよろしいでしょうか。

そうしましたら、亜急性毒性試験の NOAEL はいずれも 8,000 ppm ということで、ここはもう御承認いただいたということにさせていただきたいと思えます。

それでは、引き続き資料の説明を事務局、お願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、18 ページの「6. 生殖発生毒性試験」です。

まず 2 世代繁殖試験、発生毒性試験は実施されていないということでございます。

25 行目に「(1) 胎児の器官形成期投与試験 (ラット)」が実施されております。ラットを用いた強制経口、0、40、200、1,000mg/kg 体重/日投与による試験が行われております。

35 行目になりますが、摂餌量の有意な低値及び摂水量の有意な高値が、妊娠中の 200mg/kg 体重/日以上投与群に見られております。

39 行目ですが、F1 胎児では、200mg/kg 体重/日以上投与群の雄で有意な体重低値が見られております。

19 ページの 1 行目ですが、F1 出生児では、いずれの検査項目にも投与の影響は認められず、生殖能力についても異常は認められなかった。

4 行目で、本試験の NOAEL は母動物で 40mg/kg 体重/日、胎児で 40mg/kg 体重/日、出世児では 1,000mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかったとしております。

8 行目「(2) 胎児の器官形成期投与試験 (ウサギ)」が行われておりまして、ウサギを用いた強制経口投与ということで、0、50、100、200mg/kg 体重/日が投与されております。

16 行目ですが、摂取量では 200mg/kg 体重/日投与群の 4 例で摂餌が停止し、群の平均摂取量の低値が見られた。

19 行目ですが、胎児では 200mg/kg 体重/日投与群で長期間摂餌停止した母動物の胎児に体重低値が認められたとされております。

22 行目ですが、本試験における NOAEL は、母動物、胎児ともに 100mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかったとしております。

以上が、生殖発生毒性試験でございます。

○三森座長 ラット及びウサギの胎児の器官形成期投与試験が実施されておりますが、世代繁殖性試験と発生毒性の試験はなされていないということです。既にコメントはたくさんいただいておりますが、寺本先生は何かございますか。

○寺本専門委員 18 ページの 23 行です。2 世代繁殖試験の後に「及び発生毒性試験」ときていますが、この発生毒性試験のみで催奇形性試験と限定的に使われる場合もありますし、紛らわしいので、ここでは取っておいた方がよいかと思えます。2 世代繁殖試験は実施されていない。

「(1) 胎児の器官形成期投与試験」が紛らわしければ、今まではラットにおける催奇形性試験、ウサギにおける催奇形性試験というふうに使っていたと思いますが、言葉に違い方はどうなのでしょう。

○三森座長 これは申請者によりこう書いてあったのですか。

○増田課長補佐 申請書の記載に準じて書いたらこうなったということです。

○三森座長 催奇形性試験という形にした方がよろしいということですか。

○寺本専門委員 そうですね。ただ、ラットについては単純な催奇形性試験ではなくて、どちらかというとならば FDA の 2 節試験に相当するのです。

○三森座長 そうすると、このままにしておきましょうか。

○寺本専門委員 ラットについてはこのままにしましょうか。ウサギは催奇形性試験。

あと 19 ページの 5 行目で「催奇形性は認められなかった」というところはゴシックになっていますが、これは 3 行目を移しただけですので、通常のフォントでお願いします。修文については、今日欠席されましたが、江馬先生にも目を通していただいております。

○三森座長 ありがとうございます。以上のことから、一番低い NOAEL は胎児の 40mg/kg 体重ということになりますね。

ほかはございませんでしょうか。なければ、遺伝毒性の説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、19 ページの 25 行目「7. 遺伝毒性試験」でございます。遺伝

毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* の試験結果を表にまとめたということで、表 11 に *in vitro* の試験、表 12 に *in vivo* の試験がまとめられております。

20 ページの 7 行目からになります。上記のように細菌を用いる復帰突然変異試験ではいずれも陰性を示したが、チャイニーズハムスター肺由来 Don D-6 細胞を用いた染色体異常試験で陽性の結果であった。

一方、限界用量である 2,000mg/kg を 2 日間にわたり経口投与した CD-1 マウスを用いた小核試験では陰性の結果であった。また、腹腔内投与の小核試験においても陰性の結果が報告されており、*in vitro* で見られた染色体異常の誘発が生体内で起こる可能性は非常に低いものと考えられた。

したがって、ミロサマイシンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられるとしております。これにつきましては、本日は林先生と下位先生が来られていないのですが、林先生から修文していただきまして、その修文内容について、下位先生からこの修文で結構だという御意見をいただいております。

○三森座長 事務局から説明がありましたとおりでございまして、お二人の専門の先生からコメントは既にいただいておりますということで、特段問題となる遺伝毒性はないということですね。ここまで何かよろしいでしょうか。

なければ、次のその他の試験の説明をお願いします。

○増田課長補佐 「8. その他の試験」ということで、20 ページの 22 行目からになります。

まず「抗原性試験及び皮膚感作性試験」ということで、モルモットの抗原性試験が実施されております。31 行目、ASA 反応では、ミロサマイシン単独及び FCA 併用感作群ともにアナフィラキシー症状は認められず、同種 PCA 反応ではミロサマイシン感作血清はいずれも陰性であったとされております。

21 ページの 4 行目「②抗原性試験（マウス）」が行われております。10 行目ですが、ミロサマイシン感作血清を用いた PCA 反応は全例陰性であった。

13 行目「③皮膚感作性試験（Maximization test、モルモット）」が実施されております。

26 行目ですが、ミロサマイシン感作群では接触アレルギー反応は認められなかったとされております。

30 行目ですが、局所刺激性試験ということで、皮膚に対する一次刺激性試験ということで、ウサギにミロサマイシン 0.5g/0.5mL 溶液を塗布するという方法で試験をしております。

22 ページの 3 行目からになります。ミロサマイシンを塗布した健常皮膚では軽度の紅斑、浮腫あるいは痂皮が、擦傷皮膚においても軽度の紅斑及び浮腫が認められた。刺激性インデックスは 3 となり、ミロサマイシンは中程度の刺激物に分類されたということでございます。

11 行目「②眼粘膜に対する刺激性試験」が行われておりまして、これはミロサマイシン 0.1g を単回投与する。未洗浄と洗浄で調べているということでございます。

21 行目ですが、未洗浄群ではミロサマイシンは中程度から強度の刺激物に分類された。

25 行目ですが、洗浄群ではミロサマイシンは軽度の刺激物と分類された。

26 行目、病理組織学的検査が実施されておりますが、未洗浄群については角膜では上皮の変性、剥離等が起こっております。結膜では循環障害、浮腫、細胞浸潤がいずれも軽微から軽度あるいは中程度に認められたとされております。

一方で、洗浄群では角膜に変化が見られず、結膜のみ軽度の炎症性変化が認められたということです。

以上がその他の試験ということで、抗原性試験等ございました。

○三森座長 抗原性試験、局所刺激性のデータがございますが、ここについては津田先生、寺岡先生で見ていただいておりますでしょうか。

○寺岡専門委員 抗原性はなくて、局所刺激性については皮膚、粘膜ともにあるということで、このとおりで構わないと思います。ただ、21 ページの 30 行目で「Draiz 法」の e が抜けているのではないかと思います。それだけです。

○三森座長 Draize ですね。抜けております。抗原性は問題ないということで、一部、眼粘膜に対しては刺激性が軽度あるということでございますか。

ありがとうございました。あと残るは 22 ページの「9. 微生物学的影響に関する特殊試験」です。ここについてお願いします。

○増田課長補佐 微生物学的影響に関する特殊試験です。36 行目からですが、ヒト臨床分離株等に対するミロサマイシンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられております。結果は表 2 に示しております。

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは、*Bifidobacterium* と *E. ubacterium* で 0.06µg/mL 以下ということでございました。

以上です。

○三森座長 ありがとうございました。ここについては井上先生、戸塚先生、何かコメントはございますか。

○井上専門委員 特にないです。

○三森座長 戸塚先生、いかがでしょうか。

○戸塚専門委員 特にないです。

○三森座長 ほかにどなたかコメントはございますか。ないようでしたら、23ページの食品健康影響評価に入りたいと思います。事務局、説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、23ページ以降になります。

亜急性毒性試験につきましては、先ほどの結果から行きますと、雄では436、雌では519mg/kg体重/日が一番低いNOAELなのかなと思うので、その数値を入れるのかなと思います。

亜急性毒性試験については、ラットにおいて行われた経口投与試験においては、NOAELが得られている。また、ラットを用いた28日間亜急性毒性試験では、ラットを用いた28日間ではなくて、低いのが得られているのが6か月間の亜急性毒性試験なので、ここは6か月間の亜急性毒性試験では20,000 ppm投与群以上で18ページに見られているような脾臓重量低下、雄でWBC低下等の毒性が認められ、NOAELは439mg/kg体重/日であった。

繁殖毒性試験につきましては、2世代繁殖試験あるいは妊娠前、妊娠初期、周産期、授乳期投与試験の知見はない。実施された試験はラット及びウサギの器官形成試験ですが、このラットは器官形成試験で、ウサギは催奇形性試験という形になるかと思います。これらの試験において催奇形性は認められず、最も低いNOAELはラットの器官形成期投与試験の母動物に対する摂取量の低値及び雄胎児における体重低値に基づいた40mg/kg体重/日であったとされております。

発がん性、微生物学的影響、エンドポイントの設定、選択につきましては、1枚紙で「ミロサマイシンの食品健康影響評価のポイント」をまとめさせていただいております。その辺の議論を踏まえて、最終的には書いていくのかなと思います。

まず1つ目のポイントとしましては、遺伝毒性/発がん性でミロサマイシンが遺伝毒性/発がん性物質である可能性が低いと考えられることから、発がん性試験を欠いてもADIの設定は可能としております。これが評価書(案)23~24ページにかけて書かれておりますが、この辺の根拠、判断は妥当だろうか。記載事項は問題ないかということを見ていただければと思います。

「毒性学的エンドポイントの選択について」ということで、24ページの22~33行目まで記載させていただいておりますが、毒性学的ADIの設定は可能かどうか。もし設定ができ

なくとも、毒性試験で得られた一番低い NOAEL と微生物学的 ADI の比較で微生物学的 ADI が十分なマージンがあるということで、微生物学的 ADI を ADI とするような評価の仕方も可能なのかどうかということ。

3 つ目としまして、微生物学的 ADI についてなのですが、豚の経口投与試験で、これは 10 ページなのですが、表 4 にありますように、微生物学的定量法によって糞中に 11.4 抗菌活性が見られたというような数字が出ておりますので、11.4% という数字ももしかしたら使える可能性はあるのかなとは思っております。

そこが①に書いてありまして、②としましては、その 11.4 を使うのであれば、動物種によって代謝がある程度同じであるということの確認が必要なのではないかと。済みませんがこの「薬剤を投与した場合の測定値があれば」は抜かしてください。その辺が確認できれば 11.4 を VICH ガイドラインの微生物が利用可能な経口用量の分画として採用可能と考えられるのではないかと。

ただ、今回の場合は③ですが、豚とラットの試験でデータだけしかない。ラットもメスラットのデータしかない。代謝の比較も難しいということで、評価書案では 1 マイナス尿中排泄率。同じく 10 ページの表 4 の尿中排泄率 15.3 が出ていますが、それを微生物利用可能な経口用量の分画として採用させていただいております。

例えば 11.4 という数字を使っていくと、ADI が 30mg/kg 体重/日になってしまう。一方で今回の評価書（案）で行きますと 4.2µg/kg 体重/日だということでございます。

そういう中で、微生物が利用可能な経口用量分画の考え方についても、ある意味では基本的な考え方として、もしこの①、②、③、④というような考え方を持ってやるのだったら、今後もやればよいのかなと思って、その辺も整理をしてみました。下の※に VICH ガイドラインで実際に書かれている、微生物が利用可能な経口用量の分画の定義を書かせていただいております。

以上の点について、特に議論を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。この食品健康影響評価のことですが、参考の 1 枚紙に載っているポイントでしょうか。これにのっとって御審議をいただきたいと思っております。

まず 1 番目の遺伝毒性／発がん性についてですが、ミロサマイシンが遺伝毒性／発がん物質である可能性は低いということで、ADI 設定は可能である。このように判定してよろしいかということですか。いかがでしょうか。

発がん性のデータはございませんが、24 ページの 12 行目の辺でしょうか。16 員環のマクロライド系抗生物質でタイロシンという類似化合物がありますが、これは既に発がん性

試験が実施されて陰性であるということを考慮して、ADIの設定は可能ではないかという文面になっておりますが、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。遺伝毒性／発がん性については、ADI設定が可能ということにさせていただきたいと思います。

次に2番目のポイントですが、毒性学的な影響のエンドポイントの選択ということになります。毒性学的なエンドポイントで行きますと、24ページの22～26行目に書いてありますが、ラットにおける胎児の器官形成期投与試験でのNOAELが40mg/kgということで、これが一番低い。この値に安全係数1,000分の1をかけるということで、十分毒性学的なADIは設定されるが、それと微生物学的なADIのどちらか小さい方をADIとして代表するという考えについてもいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

○寺本専門委員 発がん性がADI設定可能ということだとすると、今回の試験データから行くと、催奇形性の試験で出てきたNOAELが一番小さいということになって、それに基づいてという話になるかと思うのですが、生殖発生毒性については胎児に対しては催奇形性がないということが評価できるのですが、生殖に対しての影響に対しては十分評価されていない形になるのです。

したがって、ここら辺を少し作文的にもう少し手当をしないと、催奇形性でのデータをもって生殖関係の安全性も追加の字を書ければそれで大丈夫なのかは、このままでは少し不十分かなと思うのです。

したがって、例えば亜急性試験の6か月ですとか28日の2本がありますが、例えば6か月間の試験で生殖器官ですとか内分泌器官といったところに影響が及んでいないとか、そういう辺りのデータも持ってきて、カバーすることができるのかどうか。これは一般毒性の御担当の先生方に、そういうふうに言えるかどうかをお尋ねしたいのです。

○三森座長 24ページの22行目から、毒性学的影響のエンドポイントの選択ということですが、結局発がん性のデータもないし、6か月までのデータしかないということですね。

あとは2世代繁殖もないということがあるので、安全係数は100ということはある得ないわけですね。そのことについて、何らかの記述をこの「5. 毒性学的影響のエンドポイントの選択について」というところで修文をして、文章を追加した方がよろしいということですね。

事務局、これについては修文をしなければいけないと思います。もしこのデータから毒性学的なADIを出す場合には、データが不十分なので、安全係数として1,000をかけるべ

きであるとか、そのような文章にした方がよいのではないかということです。6か月の亜急性データしかございません。2世代繁殖もないというデータが不備なわけですので、当然1,000分の1ぐらいはかけてもよいかと思いますが、その辺の1,000をかけたという経緯をここに書いておきましょうということで、これは寺本先生と吉田先生、今井先生、小川先生の4名で文章を考えていただけませんか。

○寺本専門委員 江馬先生も入れていただけますでしょうか。

○三森座長 江馬先生にも入っていただくということでお願いします。そういうことで、今日はおしまいにならないと思います。

もう一つ、時間が5時になっているのですが、微生物学的なADIまでよろしいでしょうか。少し時間をいただきたいと思います。

もう一つの問題点は、微生物学的なADIについてということで、1枚紙の参考に記載しております。考え方は幾つもございますが、評価書の先ほど言いました10ページの表4を見ていただくと、平均累積排泄量、排泄率が載っておりますが、これは豚のデータしかないということです。糞中の投与量に対する排泄率が11.4%がございますが、これしかないということです。ヒトのデータがあればなおよいのですが、そうでもないという、データとしては不備がある状態だということですね。

そういうことから行くと、参考の1枚紙の一番下にVICHのガイドラインがありまして、データが不備な場合には、その3行目の辺に書いてありますが、経口用量の分画を1マイナス尿中に排泄された経口投与の分画として計算できるという、評価書10ページの表4の尿中の排泄率15.3%を使う方が適切ではないかという御提案でございます。

そこに1枚紙の参考の3番、①～③という考え方がありますが、評価書(案)では、豚のデータだけではどうにもならないので、尿中排泄率を代表して微生物学的なADIとして4点に $\mu\text{g}/\text{kg}$ の計算をしたという文章がございます。ここについて御議論をいただきたいと思いますが、御専門の井上先生と戸塚先生にお伺いさせていただきたいと思います。

○井上専門委員 判断は非常に難しいと思いますが、今、座長のおっしゃったようにデータがないものですから、ベストはこれなのかなと思います。

○三森座長 安全サイドにとっていきましょうということになりますでしょうか。

戸塚先生、いかがでしょうか。

○戸塚専門委員 同じでよいと思います。

○三森座長 評価書(案)の24ページの下から次のページにかけてでございますが、VICHのガイドラインに基づいた算定式で出しますと、尿中排泄率の15%を取ること

ですね。そうしますと 0.00423mg/kg ということになります。そういう形で進ませていただいて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、参考のページの 1~3 の下に○がございしますが「微生物が利用可能な経口用量の分画の考え方についての基本的な考え方」。これはこれからの本調査会の一つの方向性になるかと思えます。これは事務局、今日議論をしないとイケませんか。

○増田課長補佐 まだ今回でミロサマイシンも終わりではないので、次回もありますので、読んでいただいて、次回にでも御意見をいただければと思います。

○三森座長 ということでよろしいですか。参考の○のついては、今後の本調査会の方向性になります。とても大事なことになるので、お目とおしいただいて、次回の調査会でコメントをいただくということにさせていただきたいと思えます。

以上ことから、最終的な ADI までいってよいのですか。

○増田課長補佐 ここでも構わないです。どっちみち次回まで、詳細な部分もありますから。

○三森座長 では、微生物学的な ADI まで終わったということで、最終的にもう数字を見ればわかりますので、微生物学的な ADI を代表するということまでよろしいでしょうか。

では、そこまでということにさせていただいて、ミロサマイシンの審議については、そこから先については次回送りということにさせていただきたいと思えます。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。

事務局、議題のその他になりますが、何かございますか。

○増田課長補佐 特にございませぬ。次回なのですが、2月29日金曜日10時からを予定しておりますので、よろしくお願いたします。

○三森座長 これで本日の議事はすべて終了いたしました。専門委員の先生方におかれまして、何か特別に御発言はございませんでしょうか。

それでは、以上をもちまして、閉会といたします。どうもありがとうございました。