

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第115回議事録

1. 日時 平成28年9月14（水） 14:00～16:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室

## 3. 議事

- (1) 動物用医薬品（スペクチノマイシン）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）

今井座長、荒川専門委員、今田専門委員、植田専門委員、下位専門委員、  
菅井専門委員、高橋専門委員、戸塚専門委員、中山専門委員、  
宮島専門委員、宮本専門委員、山田専門委員、山中専門委員

（専門参考人）

唐木専門参考人

（食品安全委員会委員）

熊谷委員、山添委員

（事務局）

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、橘評価調整官、  
大倉課長補佐、水野評価専門官、林評価専門官、田川技術参与

## 5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成28年9月13日現在）

資料2 （案）動物用医薬品 スペクチノマイシン

参考資料 抗菌性物質投与における実験動物の盲腸所見の取扱いについて  
（平成21年11月20日肥料・飼料等専門調査会決定）

## 6. 議事内容

○今井座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第115回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、石原専門委員、桑形専門委員、小林専門委員、吉田専門委員が御欠席でございまして、13名の専門委員が御出席です。

また、専門参考人として、唐木専門参考人に御出席いただいております。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、議題に入ります前に、事務局から議事・資料の確認と、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○大倉課長補佐 それでは、議事・資料の確認の前に、事務局の人事異動がございましたので御報告申し上げます。8月16日付で動物用医薬品・肥料・飼料等担当補佐の高橋にかわりまして、大倉が着任しております。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、議事・資料の確認をさせていただきます。

本日の議事は「動物用医薬品（スペクチノマイシン）の食品健康影響評価について」と「その他」でございます。

資料につきましては、本日の議事次第、委員名簿、座席表、議事次第に記載をした配付資料の3種類でございます。また、参考資料をタブレットにて、お一人に1台ずつ、お手元に置かせていただいております。不足の資料等はございませんでしょうか。

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

以上です。

○今井座長 提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまより、議題（1）「動物用医薬品（スペクチノマイシン）の食品健康影響評価について」です。ただいま事務局より説明をいただきますが、その説明に先立ちまして、私から一つお願いがございます。今回の評価書の表題はスペクチノマイシンとなっておりますが、実際に既に評価書の中身を確認していただいておりますが、被験物質としてはスペクチノマイシンだけではなくて、塩酸塩、二塩酸塩、硫酸塩等、いろいろ使われております。そのことを踏まえて、このスペクチノマイシンの評価を行っていくということを念頭に置いていただいております。事務局からの御説明をお聞きください。よろしくお願いいたします。

それでは、事務局からの御説明をお願いいたします。

○林評価専門官 それでは、資料2に基づいて御説明させていただきます。

3ページ、審議の経緯です。本剤は2012年7月に厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価についての要請があったものとなります。今回が第1回目の御審議となります。

5ページ、「I. 評価対象動物用医薬品」の概要について、まとめております。用途は抗生物質で、有効成分の一般名はスペクチノマイシンになります。

6ページ、1行目より「7. 使用目的及び使用状況」について、まとめております。スペクチノマイシンは1961年にアップジョン中央研究所によって開発されたアミノグリコシド系の抗生物質であり、グラム陰性菌に対して高い効力が知られております。

海外においては、動物用医薬品として使用されており、単独または他の抗生物質とともに牛、豚、鶏に対して注射または経口投与されて使用されます。ヒト用医薬品としても用いられております。

日本におきましては、2011年まで、動物用医薬品として承認がございましたが、現在の使用はございません。また、ヒト用医薬品として現在使用されております。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている剤となります。

7ページ、本評価書では、JECFAの評価書等をもとに、スペクチノマイシンの毒性に関する主な知見を整理してございます。

5行目より「1. 薬物動態試験」をまとめております。

まず、ラットの試験です。反復経口投与試験を行っております。トリチウム標識したスペクチノマイシンを3日間経口投与した結果、11行目に結果を記載しておりますが、投与量の4~7%が吸収され、糞中には平均44.6%、尿中には、わずか5.4%が検出されております。組織中濃度はいずれも低い値でしたが、その中で腎臓濃度が最も高値となっております。

8ページの1行目より、反復筋肉内投与試験になります。結果は5行目にまとめております。投与量の大半は尿中に排泄され、残りは糞中に排泄されております。組織中濃度につきましては、表2の記載のとおり、腎臓を除いて低値となっております。今、御説明しました試験については13行目より、結果について、以下のような考察がされております。

①の経口投与後の組織における総放射活性に占められておりますトリチウム水の割合につきましては、肝臓、筋肉で7割と高い割合を示しております。これらの結果につきましては、トリチウムがスペクチノマイシンの分子内に保持されている間に、メチル基が $-CH_2OH$ または $-CHO$ に代謝されることを示すものと考えられております。

一方で、20行目より、筋肉内投与試験についてですが、こちらは組織中に占めるトリチウム水の割合は、筋肉と肝臓で先ほどの経口投与と同様に高い割合を占めておりますが、腎臓については低い割合となっております。

両者の結果から、腎臓が標的組織であることが明らかとなっており、また、トリチウム標識スペクチノマイシンはトリチウム水に代謝されるが、トリチウム水以外の標識体のほとんどは標的組織である腎臓中に存在することが示されております。

28行目より、単回静脈内投与試験になります。

9ページ、こちらは結果をまとめてございます。本日御欠席の石原専門委員より御修文いただいております。

10ページの1行目より、こちら本日も御欠席の佐々木専門委員からのコメントをいただいておりますので、ボックスにて記載させていただいております。コメントとしましては、

9ページの8行目の中ごろから10行目の中ごろまでに記載されている文章について削除してはどうかということでコメントをいただいておりますので、後ほど御検討のほど、よろしく願いいたします。

2行目より、イヌの単回投与試験について記載されております。

6行目より、結果ですが、スペクチノマイシンは速やかに吸収され、 $T_{max}$ はそれぞれ1.5及び3時間となり、最高投与群においては $T_{1/2}$ は約3時間という結果となっております。

12行目より、牛の薬物動態試験について、まとめております。こちらは2頭の牛を用いた単回筋肉内投与試験で、1頭については24時間、もう一頭については72時間後に剖検し、薬物動態が調べられております。結果は19行目より記載のとおり、両者とも投与量の大半が投与後24時間以内の尿及び糞に検出されております。尿及び糞中の放射活性のうち、トリチウム水の割合はそれぞれ低値となっております。投与量に対する組織中の放射活性の割合やトリチウム水の割合については、ラットと同様の結果となっております。

11ページ、9行目と16行目に2つの単回静脈内または筋肉内投与の試験について記載しております。結果につきましては、両者とも投与後、血中濃度は速やかに上昇後、下降するという結果となっております。

④の試験につきましては、乳汁についても同様、投与後、スペクチノマイシン濃度は速やかに低下するという結果となっております。

12ページ、こちらは宮島専門委員より表4に修正いただいておりますが、もう一点、こちらは修正がございまして、表4の中の $V_D$ の赤字で記載をしているところですが、「体重」が消されておりますが、こちらは「体重」は残していただいて、「体重当たりの分布容積の割合」と修正のほど、よろしく願いいたします。

引き続き、6～8行目にかけて、単剤と混合剤でのデータを比較した結果を載せております。結果としましては8行目から記載のとおり、リンコマイシンが存在してもスペクチノマイシンの薬物動態は変化しないと結論づけられております。

11行目から、単回筋肉内または静脈内投与の混合試験、反復筋肉内投与の混合試験について記載されております。結果が13ページの5～12行目にかけて単回筋肉内投与の結果、13～17行目にかけて反復筋肉内投与の結果を記載しております。単回筋肉内及び静脈内投与の結果ですが、両者とも類似した結果となっており、筋肉内投与部位からのスペクチノマイシンの生物学的利用率は100%であることが示されております。

反復筋肉内投与の結果については、反復投与後の薬物動態モデルは血漿からの消失速度定数が1つではなく、2つであるという点で異なっており、 $\beta$ 相の $T_{1/2}$ が長くなると推察されております。

19行目より、反復皮下投与試験になります。排泄物及び組織における放射活性の回収率を次のページの表6、組織中放射濃度を表7に示しております。こちらは14ページの13行目より【事務局より】とボックスにて、お伺いしております。表6の示されている数値について、その取扱いについての御検討をお願いいたしますということでお伺いしており、山中専

門委員、宮島専門委員より、それぞれコメントをいただいております。

戻っていただきまして、13ページの31～37行目にかけて、代謝物に関する結果を取りまとめております。尿中からは8種類のスペクチノマイシンの代謝物が検出されております。腎臓には未変化体のみが検出され、肝臓に検出された主な代謝物はジヒドロスペクチノマイシンであったとされております。腎臓でのスペクチノマイシンの割合は総残留量の6.6～13.3%の範囲であり、肝臓では最高でも総残留量の4.2%以下であったとされております。

15ページ、2行目より、3種類の投与経路による試験が行われております。結果は8行目から記載のとおり、筋肉内及び皮下投与後、スペクチノマイシンは速やかに吸収され、 $\beta$ 相の $T_{1/2}$ は比較的短い結果となっており、生物学的利用率はそれぞれ100%以上と算定されております。

16行目から、羊の薬物動態試験について取りまとめております。16ページの表9につきましても先ほどと同様、「体重」が消されておりますが、戻していただきますようお願いいたします。

17ページ、5行目より、羊の混合剤及び単回静脈内または筋肉内投与の試験結果が取りまとめられております。

19行目の中ごろより記載のとおり、羊でのスペクチノマイシンの薬物動態パラメーターの値は、牛での薬物動態パラメーターの値と類似していたということとなっております。

18ページの3行目より、豚の薬物動態試験について、まとめております。単回筋肉内または経口投与した結果ですが、28行目からの表12にまとめております。経口投与の場合、投与量の大部分が消化管内に滞留しており、尿中へはわずか5%しか排泄されなかったことから、経口投与でのスペクチノマイシンの吸収は少量であることが示されております。

一方で、筋肉内投与の場合では、投与量の大部分が尿中に排泄されております。組織中の投与量に対する割合やトリチウム水の占める割合につきましては、ラット、牛と同様の結果となっております。

19ページ、こちらは豚の混合剤投与の試験を2つ記載しております。結果は表13に示しましたとおり、スペクチノマイシンは糞中に最も多く残留するという結果となっております。また、バイオアッセイと機器測定による分析が2種類行われておりますが、どちらも同様の結果が得られたとなっております。

20ページ、単回筋肉内投与の試験を④と⑤にて記載しております。両者とも $T_{max}$ は約0.5時間となっております。

14行目に記載のとおり、豚のスペクチノマイシンの薬物動態パラメーターは、牛での薬物動態パラメーターと類似した数値であったとされております。

21ページ、8行目より、ヒトの薬物動態試験について取りまとめております。ヒトでは、スペクチノマイシン経口投与における吸収はわずかであるが、筋肉内投与では速やかに吸収されると、他の動物種と同様の結果となっております。

28行目より、ヒトにスペクチノマイシンを単回筋肉内投与した試験結果について記載されております。

22ページの表15、表16に、それぞれ血清中の濃度、尿中濃度及び回収率の結果をまとめております。血清中の $T_{max}$ につきましては1時間になっており、その後、休薬期間の結果とともにスペクチノマイシン濃度は低下しております。尿中の濃度につきましては、投与後1時間で最高値を示しており、投与後6時間までの尿中回収率は平均45.5%であったとされております。

23ページの3行目より、こちらもヒトに単回筋肉内投与した試験ですが、こちらはスペクチノマイシンではなく、トロスペクトマイシンを単回投与した試験になります。トロスペクトマイシンにつきましては、脚注9に説明がありますとおり、6位のメチル基をプロピル基に置換した誘導体となります。

24ページの6行目、こちらは【事務局より】のボックスにおいて、お伺いしておりますが、本評価書（案）はスペクチノマイシンの評価であることから、スペクチノマイシンの誘導体であるトロスペクトマイシンのヒトにおける薬物動態試験は記載を削除したほうがよいかということで御検討をお願いいたします。

8行目より、ヒトと牛と豚の代謝に関する知見をまとめております。9行目、12行目と2つのヒトの試験、18行目以降に牛と豚の代謝に関する試験をまとめております。上の2つの試験についてですが、こちらはスペクチノマイシンについてはヒトでは代謝されないということで、それぞれ記載させていただいておりましたが、牛と豚の試験において代謝物が確認されておりますことから、こちらについては、それに合わせて記載のほうを修正させていただいております。御確認のほど、よろしくお願いいたします。

25ページの10行目より、残留試験について、まとめております。まず、牛の残留試験ですが、単回筋肉内投与、反復筋肉内投与をそれぞれ行っており、結果が表19、26ページの表20に記載されております。どちらにつきましても、腎臓に最もスペクチノマイシンは残留しております。その後、休薬期間の経過とともにスペクチノマイシン濃度は低下しております。

26ページの4行目、混合剤による反復筋肉内投与におきましても同様の結果が得られております。

27ページ、28ページと牛の試験が続きますが、同様に腎臓の濃度が最も高く、休薬期間の経過とともに低下しております。

28ページの26行目より、乳の試験になります。結果は29ページに記載しておりますが、休薬期間の結果とともに速やかに乳汁中濃度も低下する結果となっております。反復筋肉内投与の乳汁中の表26の結果も同様の結果となっております。

29ページ、19行目の羊の残留試験ですが、こちらの結果は30ページに表27、表28と記載されておりますが、こちらも同様の結果となっております。

19行目より、豚の試験になります。結果は31ページに記載されておりますが、こちらも

その他の試験と同様、腎臓に最も高い結果となっております。

豚の試験が続きますが、32ページの豚の試験についても、同様の結果となっております。

33ページの10行目より、鶏の試験について2つ記載しております。2つ目の試験については表34に記載のとおり、こちらの試験についてのみ腎臓ではなく、脂肪つきの皮膚にスペクチノマイシンが最も残留する結果となっておりますが、休薬期間の結果とともに速やかに低下するという結果となっております。

34ページの3行目、こちらは卵の試験の結果です。こちらは7日間混餌投与、または飲水投与した結果ですが、投与期間中の最終2日間及び投与後3日間に採取した卵について、全てスペクチノマイシンは検出されなかったという結果となっております。

残留試験までは以上となります。

○今井座長 ただいま残留試験の項まで御説明をいただいたところです。最初のほうに戻りまして、順次確認をいただきながら、先生方の御意見を頂戴したいと思います。

5ページ、6ページにお戻りください。用途から始まりまして、6ページでは使用目的及び使用状況について記載されていますが、こちらは石原専門委員から修文をいただいています。こちらについては特に問題ないと思いましたが、先に進めたいと思います。

7ページ、8ページにお進みください。7ページから薬物動態試験が始まりまして、順次記載されています。こちらは冒頭から申しわけないのですが、8ページの1行目「③反復筋肉内投与」でラットの試験について記載されているわけですが、13行目をごらんください。13～26行目にかけて、このスペクチノマイシンの放射標識物質について、トリチウム水についての説明が記載されています。

この点に関して、私から1点、山添委員に御解説いただきたいと思っている点がございまして。と申しますのは、このトリチウム水に関しましては、例えば25ページにお進みいただきますと、表19がございまして。この表19にトリチウム水に関しての脚注があるというようなことですか、あるいは32ページ目にお進みください。32ページの表31の脚注を見ますと、「トリチウム水について補正済み」という記載がございまして。今後、審議に当たりまして、確認しておいたほうがよいと思いましたが、8ページの16行目にお戻りいただければと思いますが、スペクチノマイシンのメチル基がメチロールですか、あるいはアルデヒド基に変換されることによって、これはトリチウムで標識された水ができると私なりに解釈しているわけですが、その点は私の理解は間違いはないでしょうか。

○山添委員 スペクチノマイシンの6'位のメチル基をラベルしていると記載があります。そうしますと生体内にあった場合には、メチル基が酸化代謝を受けて外れていく。それで結果的にホルムアルデヒドができるのだと思います。8ページの16～17行目のところは私も疑問に思ったのは、スペクチノマイシンのメチル基がホルムアルデヒドになるということは、これはハイフンがついているということは母核の構造を維持したままなのですよ。実を言うと、少し考えにくいことです。恐らくここはメチル基が酸化的に代謝をされ、その結果として、トリチウムが遊離するということです。

経口で投与したときには、これをさっと見ていくと、どうもトリチウムの割合が高くて、筋肉内投与をした場合には数パーセントのレベルでトリチウムが検出されると記載されている項目が多い。一定はしていないのですが、そういうことは消化管のところで既に酵素的あるいは腸内細菌によっても脱メチル化を受けてトリチウム水になって、トリチウム水として消化管から入っていくために、消化管の場合には経口で投与した場合にはトリチウム水の比率が高くなっている。それに対して直接体循環の中に薬物を入れた場合には、生体内で数パーセントのトリチウムができて、それが加算されているので補正済みのときにはそれを補正しているのだらうと思います。

○今井座長 どうも大変わかりやすい詳細な説明をありがとうございました。そうしますと今の御説明を踏まえると、8ページの16ないし17行目のスペクチノマイシンの構造をあたかも維持しているような書きぶりは余りよろしくないですか。

○山添委員 そうです。先ほど申し上げましたように、経口投与のときと筋肉内投与のときでトリチウム水の量にかなり差があるという理由を考えると、少し合ってこないのかなと。ですから、この記載がどうなるかはわかりませんが、この順序でメチル基が酸化的に代謝されることは間違いない。ただし、母核の構造に結合しているかどうかははっきりしないので、余りこういう記載はしないほうがいいかもしれないなと思います。

○今井座長 ありがとうございます。そうしましたら、ここの書きぶりについて、より適切に修文するというのは、事務局と山添委員に。

○山添委員 単に、メチル基が酸化的に代謝されることを示すものと考えられた、だけでいいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

今の山添委員からの御意見を踏まえまして、事務局で、この項目については御修文いただくということをお願いいたします。

更にもう一つ確認なのですが、1つの例でございますが、25ページの表19を御確認いただいて、脚注のトリチウム標識スペクチノマイシンの2.9%は体内でトリチウム水に変換されることから、実際の残留濃度は若干低値となるということなのですが、例えば、こちらは投与後24時間の腎臓40.8という数値が記載されていますが、これは実測値としては40.8なのだが、外れてしまって水になっている部分が含まれているので、実際はこれよりも低く見積もるべきであるという解釈で間違いないですか。

○山添委員 実際には、放射能としてしか測っていないので、この数値として記載されているものだと思いますが、臓器によってはトリチウム水の割合がある可能性があるかと。最大では数パーセントの差があるのではないかとということを示唆しているのだと思います。

○今井座長 どうもありがとうございます。

他の先生方から、この点について追加の質問ですとか御指摘がもしあれば、この場でお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、先に進めさせていただきます。9ページ、10ページをごらんください。9ペー



ジにおきましては、石原専門委員から文言の修正をいただいております、こちらは問題ないと考えています。

更に10ページに進んでいただきまして、1行目の上のところ、佐々木専門委員からのコメントで、9ページの8行目にある「Vdが0.75L/kgということは、一般的には細胞内までの分布を示しますので、参考資料における『細胞外液まで限定される』ということはおかしいので、『Vdの平均値が0.75L/kgである…によっても裏付けられた。』までの一文は削除してもよいと思います。」ということです。

今日、佐々木専門委員は御欠席ですので、私から代読させていただきましたが、この点につきまして、宮島先生、追加でコメントをいただけますでしょうか。

○宮島専門委員 これについては、実測値から非コンパートメントと3コンパートメントのモデルを使って、それぞれ数値を出していつているもので、論文のディスカッション部分を丸々ここに訳して載せているかと思えます。今回この評価書案としての位置づけを考えた場合には、このような細かい議論は不要ではないかと思えますので、削除でよろしいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

現時点におきまして、佐々木先生あるいは宮島先生の2名の先生方から、こちらは削除ということで御意見をいただいたわけですが、そのような方向でよろしいでしょうか。それでは、削除という方向で進めさせていただきます。

10ページの31行目に先ほど御解説いただきましたトリチウム水に関する記載がありますが、こちらの記載はもともと投与した標識化合物の中にトリチウム水が含まれているということを差し引いたということで、先ほどの体内における分解代謝の話とは話は別ですが、特に問題はないと解釈しております。もしよろしければ、次に進めさせていただきます。

11ページ、12ページをお願いいたします。表4で事務局のほうから赤字の修正の「体重」というところで御説明をいただきましたが、宮島先生からは単位の修正をいただいておりますが、特に追加のコメントがなければ、次に進めさせていただきます。よろしいでしょうか。

13～14ページをごらんください。こちらにつきましては、13ページの19行目の「⑥反復皮下投与」という表題で始まる試験につきまして、14ページの13行目の下に【事務局より】ということでコメント、質問をいただいているところです。その質問を読ませていただきますと、「表6に示されている数値について、糞や尿の割合が経時的に漸増していないことから、累積値ではないと推測されます」というようなことで始まっている質問なのですが、それに関しまして、山中先生、宮島先生からコメントをいただいているところです。

山中先生から、こちらの御説明をお願いします。

○山中専門委員 宮島先生のコメントのほうですっきりしているかと思うのですが、要は牛ですので全部を測ることはできないので、1つは総量が100にならなくて、どうしてもば

らつきが出るということだと思います。大体これは排泄が早いようなので、1日目は少ないとしても、次にばらつきがあるが、大体もう全部出てしまったという形で、組織の全体で見れば、だんだん減っている。その中身は表7であるという形なので、そのように読めばよいのではないかと思います。

○今井座長 こちらの表6に対する説明が13ページの25行目からの「排泄物中の放射活性の90%以上は」で始まる文章に当たるかと思いますが、こちらの文章と表6の対応に関してはこのままでよろしいという御判断でしょうか。

○山中専門委員 大丈夫だとは思いますが。

○今井座長 ありがとうございます。

宮島先生から追加で。

○宮島専門委員 山中先生が詳細に書いてくださっていて、大変わかりやすくなっていると思うのですが、要は4匹ずつ殺していったときの値で、最初に排泄してしまうので、それ以上は増えていないというのがこの表であらわされていると思いますので、文章とも矛盾なく読めるかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの御意見、コメントをまとめますと、組織中におきましては表7の値とも相まったところで、組織中では漸減しているということは間違いなく、尿から大半排泄されるわけですが、尿及び糞から排泄される部分については1日目に9割型が排泄されて、それ以降は対して増えていないという解釈で、特にこのままで問題ないということで進めさせていただければと思います。ありがとうございます。

15～16ページにお進みください。こちらにつきましても、ボックスが15ページの14行目の下でございます。表8の右から2つ目のカラム「T (h)」という表記に関してになります。こちらは事務局から、「T (h)」は何をあらわしているかがわからないので削除してもよろしいでしょうかということに関しまして、宮島先生、御解説をお願いいたします。

○宮島専門委員 パラメーターの記載についてですが、これは元を辿っていくと、社内資料になってしまうので、Tが何についてということまでは辿れないと思うのですが、一般的なパラメーターから考えて、佐々木先生もおっしゃっていますようにMRTの値ではないかということで、もし記載するのであれば、下のほうにMRTと推測されますというようなことを一文つけていただいて、残していただくのがよいかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま宮島先生から「T (h)」というのは残すとして、脚注にMRTと考えられるというような注意書きを追記していただくという御意見でしたが、事務局でこちらは対応をお願いできますでしょうか。

16ページでは単位の修正をいただいているところですが、もしそれ以外にございませんでしたら、先に進みたいと思います。

17～18ページをごらんください。こちらは特に御意見をいただいておりますので、先

生方からこの場で追加がございませんでしたら進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

19～20ページをごらんください。20ページの1行目の上に事務局から「Large Intestine, Ascending」と「Large Intestine, Descending」の訳に関して、これでよろしいでしょうかということなのですが、こちらは専門の宮本先生、この訳でよろしいでしょうか。

○宮本専門委員 私は、これでよいというのは断言できません。

○今井座長 ありがとうございます。

○中山専門委員 これは恐らくヒトの結腸のアナロジーで、上行、下行で実施していると思うので、Ascendingが前部、Descendingが後部という意味だと思います。だが、豚の結腸は御存じのように円錐結腸で、逆にヒトで上行に当たる前部というのは下のほうに下がってくるのです。そこで今度は反転して上に上がっていくので、何かこれはごっちゃになっているような気がするのです。例えば、結腸前部、結腸後部というような訳のほうが、皆さんはそれですっきり理解できるのではないかと思います。名前は確かにこのように求心回、遠心回とついていますが。

○今井座長 ありがとうございます。

具体的には表13の対象試料の中の記載になるわけですが、より評価書としてわかりやすいのは、大腸（結腸前部）、大腸（結腸後部）の記載のほうがわかりやすいと私もそのように思いますので、もしここで御異論がなければ、直訳にはならないわけですが、そのような記載にさせていただければと思います。事務局で御対応をお願いいたします。

このページは特に追加がございませんでしたら、先に進めさせていただきます。

21～22ページをごらんください。21ページの13行目において、JECFAの文章の記載ですが、分布容積が10ないし13kgという記載があるのですが、これは実際に分布容積の単位としては適切ではないということと、数値的なことも考慮して御修文案を宮島先生からいただいておりますが、御説明をお願いできますでしょうか。

○宮島専門委員 「kg」が誤記というのは明らかで、「L」か「L/kg」のどちらかの誤記だと思うのですが、この値が10～13という値が出ていることを考えますと、やはり「L」ということが推測されますので、これも誤記と思われて、「L」ですというようなことを下に注釈をつけた形で、「L」に直していただくのがよいかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

一つの案としては、誤記であることは明らかなので、「L」にこのまま修正するというのも一つの案かと私のほうでは実は思ったわけですが、今、御指摘のように、「L/kg」ということは数値的にはあり得ないが、完全に書き変えてしまうというのもいかなものかということだと解釈しましたので、脚注で「L」と考えられると追記をいただく方向で御検討いただければと思います。お願いいたします。

○山添委員 ここのところを分布容積と言ってよいのでしょうか。見かけの分布容積で、これは実測ではないですね。キネティックスの計算だけで出てきた数字ですね。だから、

それは見かけにしておいたほうがいいのではないですか。

○宮島専門委員 これだけ腎臓に少ししか行かなくて、でも、血中に乗って尿中排泄してしまうのだと、分布容積は「L」としか考えようがないかなとは思いますが。なので、見かけのというふうをお願いいたします。

○今井座長 ありがとうございます。

○山添委員 もう一つ、13行目に「血漿中のタンパク質との有意な結合は認められなかった」と、この有意というのは何を指すのですか。私は文章でよくわからなくて、血漿中のタンパク結合という意味であれば、結合しているはずですが。アミノグリコシドなので、ほとんど結合した形で存在して、むしろフリーはないというほうが多くて、そうすると共有結合しているのか、何かよくわからないのですが、この文章は余り残しておかないほうがよいのかなと。

○今井座長 ありがとうございます。

今、実は資料に戻ろうとしましたが、時間が許すようであれば、先生方でも資料を御確認ください。資料番号はお手元の電子ファイルで3番になります。事務局からページ数を教えていただけますか。

○水野評価専門官 参照3の3ページになります。ページ数はそのファイルの右上に書いてありますが、3/23ページとなっているところの一番下の段落に「2.1.1.6 Humans」と書いてございまして、こちらの段落の下から2行目あたりに「there was no significant binding to plasma」ということが記載されています。

○今井座長 情報はこれだけということですよ。そうしましたら、山添委員から御提案をいただきましたように、この部分は不明確、不確定なことなので削除するというので、事務局での対応をお願いいたします。

○水野評価専門官 承知しました。

○今井座長 今のページは特に追加のコメントがないようでしたら、次に23～24ページにお進みください。こちらに関しましては、24ページの6行目のボックスに事務局からコメントが寄せられていますが、23ページの3行目から始まっております、健常男性ボランティアに使われている被験物質がトロスペクトマイシンということで、物が違うということに関して、この記載を残すかどうかという事務局からの御提案なのですが、3つくらいパターンが考えられると考えていまして、事務局案どおりにこの文章は残すということがパターン1です。

パターン2としましては、現時点でこの項目は戻っていただきまして、21ページの8行目の「(6) 薬物動態試験 (ヒト)」という中の一塊の中に入っているのですが、例えば、これを別項目にして参考資料という形で文章を残すというのがパターン2、パターン3としては物が別だということですので、この情報は必要ない。特に前のページで、ヒトに関するスペクチノマイシンの筋肉内注射の情報もあるわけなので、これは必要ないということでも削除ということも考えられるわけですが、おおよそ考えられる今の3つのパターンの中で

どのようにしたらいいかということですが、まずは動態の関係でありますので、宮島先生から御意見をお願いいたします。

○宮島専門委員 個人的には、ヒトのデータは他にもかなりあるので、わざわざこのトロスぺクトマイシンの結果をここに並べて載せる必要はないのではないかと思います。もし載せるとすれば、項目を少しずらした場所にして、参考資料として載せる。もしくは削除のどちらかだと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

その他に御意見をいただけるとありがたいのですが、山中先生、いかがいたしましょう。

○山中専門委員 やはり(6)の中にはヒトの詳細な結果が出ていますので、参考にするか削除か、どちらかだと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

参考にするか、削除にするかという二通りなのですが、もし私の意見を言ってよろしければ、トロスぺクトマイシンということで別であるということに加えて、なおかつ、これは筋肉内投与ということで、最終的な評価書での取りまとめとして、経口投与では、ほとんど吸収されないというところが大きなポイントになっているということも踏まえると、余り重要なデータとも言えないのかなということ、削除の方向でもし御異論がなければ、取りまとめたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。そうしましたら、こちらのトロスぺクトマイシンのほぼ1ページ以上にわたる文章ですが、削除をいただければと思います。

24ページのところで事務局から修正が赤字で入っているところもございますが、特に問題がなければ、次に進めさせていただきます。

25～26ページです。大きな修正はいただいているのですが、特によろしいでしょうか。

更に進んでいただいて、27～28ページです。表22に赤字が入っていますが、これは腎臓と肝臓を入れ変えられたことに伴うことなので、内容的には変更がないということで、特に問題がなければ、次に進みます。

既に残留試験に入っているわけですが、特に29～30ページもよろしければ、先に進みます。

31～32ページ。32ページにつきましては、先ほど御相談させていただきました表31の「トリチウム水について補正済み」という脚注のついている表などもございます。特になければ、次に進みます。

33ページと34ページの途中まででございますが、こちらも特に一部、赤字での修正がございますが、大きな問題がなければ、引き続いての毒性に進みますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。もしも後ほど追加でのコメントがございましたら、最終的な取りまとめのところで、またお聞かせいただければと思います。

34ページ、「3. 遺伝毒性試験」から、事務局から説明をお願いいたします。

○林評価専門官 34ページの12行目から「3. 遺伝毒性試験」について取りまとめております。こちらは表35と、35ページ、36ページにかけての表36に結果を取りまとめております。また、山田専門委員、下位専門委員より修文に関するコメントをいただいております。結果につきましては、表に記載のとおり、*in vivo*の試験、*in vitro*の試験、全て陰性となっております。

36ページの3行目から結果について取りまとめております。*in vitro*及び*in vivo*で実施された全ての試験において陰性の結果が得られていることから、スペクチノマイシンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられたとしております。こちらは記載の文章についてですが、事務局内から意見がございまして、どこでの判断かを明確化するため、亜急性毒性試験、生殖発生毒性試験と同様に、こちらの文頭に「食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は」という文を追記させていただきたいと考えております。後ほど御検討をよろしくお願いいたします。

続きまして、7行目より「4. 急性毒性試験」について取りまとめております。結果は表37に記載のとおりです。

37ページ、38ページに記載されておりますとおり、マウス、ラットのLD<sub>50</sub>については高用量となっております。

38ページの2行目より、別の急性毒性試験がマウス及びラットで行われております。結果は表38にまとめております。先ほどの結果と同様、LD<sub>50</sub>は高用量の値となっております。

39ページの2行目より、鶏の急性毒性試験について、表39にまとめてございます。こちらは具体的なLD<sub>50</sub>は算出されておりませんが、表の下のカラムで32,000 mg/kg体重投与をした際に10例中4例で死亡が確認されております。

8行目より「5. 亜急性毒性試験」になります。ラットの28日間強制経口投与による亜急性毒性試験が実施されており、投与期間中、スペクチノマイシンの投与の影響はみられませんでした。JECFAにおいては、本試験のNOAELは設定してございません。本調査会におきましては、投与に関連した影響がみられなかったことから、本試験のNOAELを高用量の3,000 mg/kg体重/日と設定しております。

40ページの1行目、9行目にそれぞれ非経口投与のラットの亜急性毒性試験について記載しております。それぞれ一般症状への投与の影響はみられないという結果となっております。吉田専門委員より文言に関する御修文をいただいております。

40ページについて一部修正がございましたので、御報告させていただきます。40ページの19行目、赤字で事務局より修正させていただいておりますが、「対象群」の「象」の字が間違っておりますので、訂正させていただきます。失礼いたしました。

41ページ、こちらも21行目まで、吉田専門委員、中山専門委員より、文言の修文をいただいております。

22行目より、ラットのスペクチノマイシン-リンコマイシン混合剤による90日間強制経口投与の亜急性毒性試験が実施された結果となっております。所見につきましては、42ペ

ージの表40にまとめております。摂餌量、体重、血液学的検査及び病理組織学的検査において投与による影響はみられませんでした。

血液生化学的検査においては、表40に記載のとおり、影響がみられております。投与群では対照群に比べて糞の色が濃かったとされております。JECFAにおいては、本試験でのNOAELをスペクチノマイシン-リンコマイシン混合剤として100 mg/kg体重/日としておりますが、42ページの2行目の【事務局より】ボックスにて記載してありますとおり、本調査会におきましては、本試験はスペクチノマイシン-リンコマイシン混合剤を投与した試験でございますので、参考資料といたしました。この取り扱いでよいか御検討をお願いいたします。

なお、JECFAにおいては、本試験はNOELを設定してありますが、ほかの試験のNOELを含めて、スペクチノマイシンの毒性学的ADIについては特定をいたしておりません。

この件に関しまして、吉田専門委員より了解しましたとのコメントをいただいております。

4行目より、ラットの非経口投与の試験になります。結果につきましては12行目の後半から記載のとおり、最高投与量群において雌雄ともにHt及びHbがやや低下したとなっております。この結果に基づき、JECFAにおいては本試験のNOELを300 mg/kg体重/日としております。

17行目、【事務局より】ボックスにてお伺いしております。ラットの系統に関する記載についてですが、こちらについては43ページの1行目に吉田専門委員よりコメントをいただいております。そのままよいと思っておりますということで記載させていただいております。

2行目より、こちら是非経口投与による試験のため参考資料の試験になります。8行目から結果を記載してありますが、投与期間中、対照群及び投与群ともに一般症状に著明な変化はみられず、死亡例もみられなかったとなっております。吉田専門委員、中山専門委員より文言の修正をいただいております。

34行目より、イヌの28日間亜急性毒性試験になります。こちらは予備試験を実施した後に、44ページの8行目より本試験が実施された試験になります。毒性所見は表41にまとめております。血液生化学検査では投与による影響はみられず、剖検及び病理組織学的検査での異常はみられておりません。JECFAにおいては、本試験のNOAELを750 mg/kg体重/日と設定しております。

本調査会におきましては、1,000 mg/kg体重/日でみられた軟便の増加は毒性学的意義が乏しいと考え、当初はNOAELを最高用量の1,000 mg/kg体重/日と設定してありますが、22行目の【事務局より】ボックスで記載してありますとおり、平成21年11月20日肥料・飼料等専門調査会の決定文書がございまして、お手元の配付資料の一番最後に添付してございます資料になります。こちらを御用意ください。

めくっていただきまして、6ページの表1になりますが、こちらに整理されておりますとおり、抗菌性物質投与でみられるイヌの軟便に関する所見につきましては、特段の理由が

ない限り、毒性所見と考えることと記載がされておりましたので、本試験のNOAELについては、この文章に従い、750 mg/kg体重/日へと変更させていただいております。

続きまして、24行目より、イヌの非経口投与による亜急性毒性試験になります。こちらは28行目より記載のとおり、最高用量投与群において、嘔吐、流涎及び口渴がみられておりますが、45ページの1行目に記載されておりますとおり、この所見につきましては、高用量での点滴液量と高浸透圧が影響したものと考えられております。

7行目より、イヌの90日間ゼラチンカプセル投与をした亜急性毒性試験になります。こちら混合剤での試験となりますので、19行目の【事務局より】ボックスに記載しておりますとおり、参考資料として取り扱わせていただきたいと記載しております。吉田専門委員からは了解しましたとコメントをいただいております。

21行目から、こちら非経口投与による試験になります。

46ページの12行目より、こちらの試験に関しまして、吉田専門委員よりコメントをいただいております。7～8行目に記載されております、高用量投与群で正常値の範囲を下回らないものの、HtとHbのごく軽度の低下がみられたとの記載。こちらは正常の範囲のごく軽度の変化なので、毒性としなくてよいのではないかとということで、後ほど御議論をいただければと思います。

14行目より「6. 慢性毒性及び発がん性試験」について、まとめてございます。これらの試験につきましては、利用可能な試験成績はございませんでした。なお、JECFAでは、利用可能な発がん性試験はございませんでしたが、*in vitro*及び*in vivo*で実施された全ての遺伝毒性試験が陰性であること、スペクチノマイシンは既知の発がん性物質と構造上の類似性を持たないことから、スペクチノマイシンに発がんリスクはなく、発がん性試験を実施する必要はないと判断しております。

20行目より、【事務局より】ボックスで補足説明をさせていただいております。JECFAにおいては、2年間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）については、本試験の実施機関である産業生物試験研究所が同時期に関与した多くの毒性試験の成績が正しいものではなかったことが確認されていることを理由として、本試験を評価に用いることはできないと判断していることより、本調査会においてもラットの試験については評価に採用しないこととしました。

吉田専門委員からは了解しましたとのコメントをいただいております。

慢性毒性及び発がん性試験までは以上となります。

○今井座長 ただいま慢性毒性及び発がん性試験までの毒性前半の部分について御説明いただきました。

前にお戻りいただきまして、再び確認してまいりたいのですが、34ページにお戻りください。山田専門委員から表35についての軽微な修正が赤で示されています。

その他に特に問題がなければ、次のページに進んでいただきまして、同じく遺伝毒性試験に関してです。表35のCHO細胞を使った結果に関して、山田専門委員から御意見をいた



だいているところです。こちらは山田先生、御説明をお願いできますでしょうか。

○山田専門委員 これはどちらも陰性だったので、1つ陰性と書いておけばよいようなものなのですが、用量が2種類あり、もう一つの違う用量の分が記載されていなくて、ただ用量が違うだけではなくて条件も違います。用量が違うことだけを書いておくと意味がわからないので、くどいようですが、条件を書かせていただきました。いずれも陰性ということです。

○今井座長 ありがとうございます。こちらは2つの試験とも+S9のものは2時間処理後に洗っているということで、これは毒性によるものなののでしょうか。

○山田専門委員 S9はある程度は毒性を示します。それとは別に、検体を処理する時間が決まっているので、検体を洗う際にS9と一緒に除かれるということもあります。

○今井座長 ありがとうございます。

詳細な説明をいただいたところですが、この記載で特に問題なければ、先に進めたいと思います。よろしいでしょうか。

次は表36のところ、山田専門委員、下位専門委員のお二人からいただいているコメントで、用量の修正もごさいますが、投与間隔24時間で半量ずつを2回ということで、これは原典に戻りますと、その表の用量3,000 mg/kg体重/日の「/日」はとるという、これは原典にも記載がなくて、トータルとして750、1,500、3,000を2回に分けて処置しているという解釈でよろしいということでしょうか。下位先生、よろしいでしょうか。

○下位専門委員 はい。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、36ページまで進んでいただきます。

○下位専門委員 すみません、すごくマイナーなところですが、36ページの表の脚注のところ「対照群及び2.500」とドットになっているので、カンマに変えていただけたらと思います。

○今井座長 ありがとうございます。これに関しては。

○水野評価専門官 表36の脚注aが「2,500」にならなければいけないところが「2.500」となっています。

○今井座長 失礼しました。ありがとうございます。

遺伝毒性試験は*in vitro*、*in vivo*ともにいずれの試験も陰性ということではありますが、36ページの3行目、4行目で、山田先生から一部「生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられた」という形で修正いただいているのですが、山田先生、こちらは少し御説明をいただいてよろしいですか。

○山田専門委員 結構たくさん試験がされているので必要ないかもしれないのですが、遺伝毒性の場合はいろいろな角度で試験をしていて、発がん試験だと発がん試験を実施して、がんができたかできないかということで判断できるのですが、遺伝毒性はいろいろなステップがありますので、試験も1つや2つでは判断できませんし、複数の試験はされているの

ですが、ないと言いきれるかどうか疑問があり、入れたということです。

○今井座長 ありがとうございます。

私の理解では、*in vitro*、*in vivo*、少なくとも*in vivo*が2試験されていて結構充実した内容かなとも思うわけなのですが、そうしますと、今後、遺伝毒性試験の結論の表記としては、いずれも陰性の場合であっても、生体にとって特段の問題となる遺伝毒性はないという記載がお勧めだということによろしいですか。

○山田専門委員 厳密に言えば、必ずこの「生体にとって特段問題となる」というのは入れたほうがよいように思いますが、高橋先生、下位先生、いかがでしょうか。

○今井座長 下位先生、お願いいたします。

○下位専門委員 今までの評価の書き方ですと、一部の試験で陽性が出ている場合などに、総合的な判断からこういう書き方をしてきた経緯があるのではないかと思います。ですので、今回は*in vitro*と*in vivo*の両方の試験がきちんと行われていますので、山田先生は丁寧にこのように書かれたのですが、なくてもよいかと私は思います。

○今井座長 高橋先生、お願いいたします。

○高橋専門委員 厳密に言うと、さきほど山田先生が言われたようにしたほうがよいと思うのですが、この会として、どのように表記するかの問題ではないかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

今度は事務局への質問として振らせていただきますが、他の専門調査会の遺伝毒性の結論の書き方とのバランスもあると考えておりますので、そちらも確認していただき、あと一つ、山田先生に私の個人的なコメントとしては、先ほど下位先生と高橋先生からもございましたが、他との兼ね合いといいますか、何か怪しい試験結果があるときに結論づける、「生体にとって特段問題となる」という付記が必要というところとの区別を少しつける場があってもいいのかなというような気もいたすわけですが、いかがでしょうか。

○山田専門委員 これは本当に言葉だけの問題ですので、私が危惧するのは、ここまででこれ以上を試験することはないと思うのですが、また別の試験をしたときに、その試験が陽性になる可能性が残っているということです。そこまで考える必要がなくて、もちろん確かに全部にこれをつけると濃淡がなくなるというか、そういう意味では、ここではつけないということはよいと思います。

○今井座長 その点におきまして、先ほど山田先生も例として出されましたが、発がん性の場合には1つ、2つの試験で結構書きぶりもはっきりしているところですが、やはり遺伝毒性は専門の先生方にケース・バイ・ケースで御議論をいただきたいと考えているところもありまして、今回のケースで山田先生が懸念された、次に実施したら、ひょっとしたらという懸念をする必要があるかないか、このケースの場合はどうだろうというところを御議論いただければ、ありがたいと思います。

○山田専門委員 確かに実施した試験が全部陰性なのに、これでまた追加の試験をすることはないと思いますので、その可能性は限りなくゼロに近いと思います。

○今井座長 そうしましたら、事務局で、先ほどのほかとのバランスということをお慮いいただき、確認いただき、今の山田先生としての赤字の部分はとつても構わないという御了解をいただいているところですので、最終的な取りまとめは最終的な評価書案の確認の場で山田先生も含めて、下位先生、高橋先生も含めて、御確認をいただくということをお願いできればと思います。よろしくお願ひいたします。

36ページの「4. 急性毒性試験」に進みます。36ページと37ページにも及んでいるのですが、所見という一番右のカラムで吉田先生から、事務局案としての「中枢神経機能の低下」という文言に対して「自発運動の低下」と修正されています。これについては少し時間をとるのですが、資料をごらんいただきながら確認していきたいのですが、資料番号7番をごらんいただけますでしょうか。Upjohnの試験成績になります。

こちらの19ページに同じ様式のテーブルがございまして、こちらの表では日本語でまとめていただきました評価書案36ページの所見と同じようにdepressionと書いてありますので、こちらを見て、吉田先生は「自発運動の低下」でもよろしいかと修正をいただいたと思われるのですが、その前の18ページの本文を見ていただきますと、本文の上から4行目にcentral nervous system depressionという記載もあつて、事務局としてはこちらを見て原案を作成いただいたと解釈しております。

そのようなことを踏まえまして、中山先生、今の資料を御確認いただきましたでしょうか。この部分をもとのままとするか、どうするか。

○中山専門委員 depressionと言ったら、普通は沈鬱とか抑鬱とか、そういう状態だと思いますので、何も書いていなければ、こちらの表のほうだけであれば、そういう沈鬱状態という表現でいいのかなと思いますが、確かに本文のほうにはcentral nervous system depressionとなっていますね。そこをどう考えるか。沈鬱で表のほうだけを見れば、それで十分成り立つような表現だとは思いますが。投与後の沈鬱、死亡直前の痙攣とか発作、そういう表現でもいいのではないですかね。余りcentral nervousにこだわらなくてもいいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

一つははっきりしていることは、表の中の「死亡時の痙攣」は「死亡前の痙攣」に修正していただくということ、吉田先生から「自発運動の低下」と記載されているわけですが、今、中山先生から沈鬱という言葉、若干神経系のことも含むような用語を御提案いただきましたので、こちらは「自発運動の低下」のところを「沈鬱」と修正いただくということで、合計3カ所ございまして、同じような修正をお願いできればと考えています。

○中山専門委員 37ページの一番上のところの痙攣の前に、こちらはたしか原文を見るとマイルドというのがたしかついていたと思います。マイルド・コンバルジョンになっているので、例えば、軽度の痙攣。軽度の痙攣というのは何ですかね。よくわからないが。

○山添委員 メパクリンを打っているから中枢抑制がかかっている、メパクリンで軽度になるから、逆に言うと、中枢ではないかという試験ではないかと思います。

○今井座長　まとめさせていただきます。36ページの2つに関しては先ほどの修文案どおりということで、37ページに関しましては山添委員からも御解説いただきましたように、メパクリン処理をしているということの意味合いも含めまして、「軽度の」というのも付記するという形で、基本的に原文どおりですが、そのような取りまとめにさせていただきます。

単回投与毒性試験、急性毒性試験に関しまして、ほかにコメントがなければ、次に進めさせていただきます。

38ページにも急性毒性試験、マウス及びラットの記載がございますが、こちらは特にコメントもいただいておりませんので、もしよろしければ、次は39～40ページに進みます。

39ページ、鶏に対する急性毒性試験の結果もございますが、こちらはこのままでよろしければ、次にまいりたいと思います。

40ページですが、事務局から19行目の赤字、「対象群」の「象」の字を修正して、ただ、こちらは文章を「対照群と比較してやや」というのは原文どおりなのですが、「やや」がつかくと日本語の文章として少し違和感があるので、「やや」をとって、「比較して低下がみられた」ということでよろしいかと思えます。

こちらは実は後ろのイヌの試験の解釈と関連するものですから、RBC、Hb、Htにある程度影響があるということをお場で確認をいただければと思うのですが、資料としては資料番号14番になります。日本語の論文になりますが、8ページにTable 8、Table 9がございます、御確認いただいておりますでしょうか。

こちらの表は一番上がコントロールで、続いて、500、250、100、50と用量が高いところから低いほうに行くのですが、その一番高い500 mgのところでは確かに統計学的な有意差もある形で、Hb、Htに関しては影響があるということと、赤血球に関してはいかがでしょう。統計学的な有意差が雌ではついているということで、この表記のままでよろしいか、何らかの赤血球系に対する影響があるということをお確認いただければと思います。特に現時点での40ページの記載で問題がなければ、次に進ませていただきます。よろしいでしょうか。

41～42ページになります。41ページにおきましては、吉田先生、中山先生から文言の修正をいただいております、こちらは修文案どおりでよろしいかと思うのですが、8行目の吉田先生の修文のところ、「肝細胞の軽度の肥化」と一部修正漏れだと思えますが、「肥大」になると思います。そこだけ追加の修正をお願いして、特に問題がなければ、次のページにまいります。

42ページの2行目、事務局から2つの確認がございます、1つは、スペクチノマイシンとリンコマイシンの混合剤を投与した試験であるため、参考資料としました。この混合剤につきましては、今後も幾つかの試験で出てまいります、混合剤の場合は参考資料としてよいかどうかという点について御意見がございましたら、お願いしたいと思います。

山中先生、事務局で参考資料扱いということで、よろしいですか。

○山中専門委員 それでよろしいかと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局案どおり、混合剤に関しては参考資料ということで進めさせていただきます。

次に、JECFAは本試験のNOELを設定していますが、本専門調査会においては、NOEL、NOAELを設定しないという基本的な方針になりますが、こちらについても特に問題がなければ、先に進めてまいります。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

42ページの17行目、一番下の部分です。ラットの系統名について、事務局から質問がされています。こちらは吉田専門委員からはそのままよいと思えますということで、私としても記載どおりということで進めていただければと思えます。

引き続き、43～44ページにお進みください。こちらは内容的には吉田先生、中山先生から修文をいただいているとおりでよろしいかと私も理解をしています。細かいことですが、21行目の「肝臓では」で始まる文章の最後のほうに「実質細胞」とありますが、こちらにも「肝細胞」に修正してください。

27行目に、副腎で投与に無関係に軽度の腫大がみられた。この文章自体が必要かどうかということもございますが、腫大か肥大かということになりますと、中山先生、このままでもよろしいですか。あるいは、これは投与量に無関係なので1行を削除するか。

○中山専門委員 そのほうがよいかもしれないですね。腫大でも肥大でもよいとは思いますが、削除して構わないと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、この副腎の所見は投与量に無関係と書いてありますので、対照群でみられたかどうかということがありますが、こちらは後ほど私も確認して、もし対照群にはなくて、投与量に関係なくであれば、残すことにしたいと思います。すみません、先に進みたいと思えます。

44ページ、吉田専門委員から一部修正をいただいておりますが、特に問題がなければ。

22行目に事務局から、平成21年の本専門調査会における決定事項を参考資料として添付、御説明いただいた上で、イヌの盲腸の所見に関しては残すという提案ですが、これは事前に事務局から中山先生、吉田先生に御確認がなされておりました、病理の専門の先生からも問題ないという御判断をいただいておりますので、この場で追加の御発言がなければ、先に進めたいと思えます。

お願いいたします。

○山添委員 このところで、こういう規定になっているのかもしれませんが、他の調査会との整合性はどうですか。私の記憶では、農薬は最近、下痢までいったら毒性としてとっているが、軟便のときはとっていない可能性もあるのではないかと思います。後でそこを確認していただけないでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局で確認をいただいて、ただ、最近の流れということになると、やはり事務局の確

認が必要ですね。お願いいたします。

○中山専門委員 今の件ですが、この取り扱いについてという机上配付は皆さんに配られているのですか。

○今井座長 はい。机上配付されております。

○中山専門委員 これの3ページに、その他の専門調査会での取り扱いが書いてあると思いますが、事務局としては、それも踏まえてということですか。

○今井座長 ありがとうございます。この平成21年の取りまとめにも記載されているのですが、やはりケース・バイ・ケースでいろいろ判断していくということもしっかり明記されていて、それを踏まえて、最近の動向として農薬専門調査会等で判断が少し違っているケースがあれば。

○中山専門委員 これは平成21年のもので、必ずしも現状ではないということですか。

○今井座長 現状としては、この原則に従うということによろしいかと。その解釈は変わっていないと理解しています。この点は事務局の調査を踏まえまして、病理の先生方と私で最終的に取りまとめをしていくという流れでお願いいたします。

先に進めます。45～46ページをお願いいたします。45ページの21行目から始まる3カ月間のイヌの参考資料に関して確認を進めてまいります。46ページの2～4行目で「臨床所見と摂餌量を毎日記録され」云々と書かれている、この検査項目の頻度などについては、基本的にガイドライン等にのっとっているもので、不要ですので削除いただくというお願いをします。

5行目の最後に「局所」と書いてありますが、「跛行と投与部位の炎症性変化」と、「局所」を「投与部位」と変えていただくということ。

12行目に吉田専門委員のコメントで、高投与量群で正常値の範囲を下回らないHt、Hbのごく軽度の低下については、毒性としなくてよいのではないかとコメントをいただいている点につきまして、やはりデータを見て少し御議論をいただきたいのですが、こちらにつきましては、参考資料の20番をごらんください。

非常に古そうなデータになりますが、右上のページ数でいきますと、5ページ目になります。例えば、HEMATOCRITを見ていただきますと、一番上の行がPretest、2行目が30日目、57日目、64日目と続きまして、確かに800 mg、一番右のカラムにつきましては、その測定のタイミングを問わず低値を示している、私の感覚としては正常値の範囲を下回らないとはいえ、さきのラットの試験でも血液に対する影響がございましたので、この記載は残してもよいのではないかと考えるところです。毒性に関することですが、先生方、このデータを見ていただきまして、御意見をいただければと思いますが、いかがでしょうか。

山中先生、いかがでしょうか。

○山中専門委員 この試験だけでなく、ラットなどでも出ていますので、ここは書いておいたほうが良いと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

吉田先生から御議論をいただければということですが、こちらの文章は残すという取りまとめを進めてまいりたいと思います。

46ページの20行目から始まります事務局のボックスです。JECFAにおいて、発がん性試験は実は存在するのだが、この試験が実施された当時の試験実施期間での成績が正しくないものが確認されていることを理由に、適切な評価に用いる発がん性試験の結果はないということが説明されています。こちらは事務局からのコメントですので、最終評価書案には、この記載は残りませんが、適切な発がん性試験の結果はないということで結論的には進めるということで、特に御異論がなければ、このとおりに進めさせていただきます。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、慢性毒性及び発がん性試験までは、現段階では御議論をいただけたということで、事務局で生殖発生毒性試験以降の御説明をお願いいたします。

○林評価専門官 46ページの22行目より「7. 生殖発生毒性試験」について、まとめてございます。

ラットの3世代生殖毒性試験になります。結果につきましては、47ページの3行目より、まとめてございます。こちらは21行目よりボックスを設けてございますが、本日御欠席の吉田委員より、記載の構成に関するコメントをいただいておりますので、それに合わせて、記載について修正を行っております。

その下のボックスですが、こちらは本日御欠席の小林専門委員、桑形専門委員よりコメントをいただいております。内容としましては、15行目からの本調査会での判断についてですが、16～18行目にかけての児動物に関するNOAELの設定に関するコメントでございます。

小林専門委員より、200 mg/kg体重/日以上投与群のF<sub>1b</sub>児の一部で肝臓の病理組織学的所見がみられたが、F<sub>2</sub>及びF<sub>3</sub>児ではみられなかったことから、世代を超えた影響でないということを考慮し、本試験のNOAELを400 mg/kg体重/日と設定したらどうかということでコメントをいただいております。

これに対しまして、桑形専門委員よりコメントをいただいております。本試験のNOAELを変更する必要はないと考えております。F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub>児に認められず、一般毒性にも同様の所見がみられておりませんので、もしかすると再現性がない所見なのかもしれませんが、F<sub>1</sub>にみられた所見は鏡検時に明確にとれる変化ですので、初期の反応としては捉えてもよいのではないかとということでコメントをいただいております。

これに対しまして、小林専門委員よりコメントをいただき、本試験のNOAELについては100にいただければということで、結果としましては、47ページの16～18行目に記載のとおり、児動物の本試験のNOAELについては100 mg/kg体重/日とさせていただきます。

48ページの2行目より、マウスの生殖毒性試験になります。こちらは非経口投与の試験

ですが、結果としましては19行目よりまとめております。妊娠マウスに対してスペクチノマイシンを1,600 mg/kg体重/日投与しても胎児の発育抑制作用、致死作用はみられず、催奇形性はないと考えられたということになっております。

24行目から、ラットの発生毒性試験になります。こちらは胃内投与の試験になります。結果としましては29行目より記載のとおり、母動物に大きな影響はなく、胎児の内臓に異常はみられませんでした。投与群の胎児160例中1例の後肢で指の欠損がみられております。

49ページの1行目より、本調査会におきましては、最高用量の300 mg/kg体重/日投与の母動物において投与による大きな影響はみられなかったことから、母動物に対するNOAELについては300 mg/kg体重/日と設定しました。胎児に対するNOAELにつきましては、投与群の胎児160例中1例の後肢で指の欠損がみられてございますが、本試験の10倍用量設定で実施された以下の試験において、本所見はみられなかったことから、本試験のNOAELについては300 mg/kg体重/日と設定しております。

8行目より、ラットの強制経口投与による発生毒性試験になります。いずれの試験結果においても、母動物、胎児に対して、投与による影響はみられませんでした。このことより、本調査会としては最高用量3,000 mg/kg体重/日を本試験のNOAELとして設定しております。

20行目より、こちらは非経口投与の生殖毒性試験になります。結果としましては50ページの3行目より記載のとおりで、妊娠ラットへのスペクチノマイシンの投与については催奇形性や胎児致死作用はないと考えられたと結論づけられております。

7行目より、非経口投与のラットの発生毒性試験になります。結果は14行目に記載のとおり、最高用量の300 mg/kg体重/日投与群の一腹中の胎児2例で骨の未形成がみられておりますが、同腹の胎児は全体的に他の腹よりも小さく、未成熟であったことから、2例の胎児の所見は催奇形性によるものではないと考えられております。JECFAは、本試験でのNOELを100 mg/kg体重/日としております。

23行目より、ウサギの発生毒性試験になります。予備試験が実施された後、本試験が32行目より実施されております。みられた所見としましては、34行目の後半から記載のとおり、投与初期の毒性徴候としては摂餌量の減少と体重の減少がみられております。最高用量投与群では一腹中の胎児数の減少及び胎児体重の減少が観察されておりますが、胚・胎児の発達には影響がなく、胎児の内臓及び骨格観察には投与の影響は認められておりません。

51ページ、5行目より、JECFAの考察を記載しております。JECFAにおいては、胎児に観察されたこれらの影響はスペクチノマイシンの母動物の消化管への影響に起因した二次的变化と考察をしております。

11行目より「8. その他の試験」になります。

12行目、21行目、それぞれネコとモルモットの聴覚毒性試験について記載しております。ネコの試験につきましては15行目から結果を記載しておりますとおり、内耳機能検査では



異常はみられず、第8脳神経機能への投与による影響はみられておりません。モルモットの結果につきましては27行目より記載のとおり、耳介反射試験において、いずれの投与群においても耳介反射の消失は認められなかったとされております。

34行目より「9. ヒトにおける知見」について取りまとめてございます。臨床治験において、単回投与後に蕁麻疹、眩暈、悪心、悪寒及び発熱の症状が報告されております。

52ページ、3行目より、健常男性ボランティアにスペクチノマイシンを21日間筋肉内投与した結果、蝸牛及び前庭機能検査において聴器に対する毒性所見はみられなかったとされております。

8～12行目にかけて、こちらは事務局で追記させていただいておりますが、国内で承認されているヒト用医薬品に関する承認時までの調査及び市販後の使用成績調査結果について、記載を追記させていただいております。

14行目からは、先ほどご検討いただきましたトロスぺクチノマイシンの試験になりますので、削除させていただきたいと考えております。

53ページの3行目より「10. 一般薬理試験」について、まとめてございます。

1つ目の試験は、マウス、ウサギ及びカエルを使った試験ですが、結果は表45に示させていただいております。スペクチノマイシンは、治療量及びその数倍から数千倍でも明らかな薬理作用を示さなかったことから、薬理学的作用の極めて少ない抗生物質と考察されております。

54ページの3行目より、こちらは特に中枢作用に重点化して行った薬理作用に関する試験になります。結果は次のページの表46に記載しております。高用量投与群で体温がわずかに下降した程度で、ほとんど中枢作用を示さない抗生物質であるとみなされております。

57ページ、3行目から「11. 微生物学的影響に関する試験」について、まとめております。

4行目より、ヒト腸内細菌叢に対するMICの試験になります。こちらは食品安全確保総合調査において、ヒトの腸内細菌叢に対するスペクチノマイシンのMICについて調べられております。結果は表47に示しております。最も低いMIC<sub>50</sub>が報告されている2種の菌の8 µg/mL、こちらの結果から、MIC<sub>calc</sub>を14.4 µg/mLと算出しております。この値につきましては、微生物学的ADIの算出に用いることといたしました。

15行目より、海外におけるヒト腸内細菌叢分離菌に対するMICについて調べられており、結果を取りまとめております。

58ページの11～16行目にかけて記載されている試験につきましては、JECFA、EMEAにおいて、微生物学的ADIを算出する際の根拠に使われております。

17行目より、石原専門委員よりコメントをいただいております。

19行目より、ヒトの臨床分離菌に対するMICについて調べられている海外の知見をまとめてございます。

58ページ、59ページに結果を記載しておりますが、石原専門委員より御修文をいただい

ております。

60ページ、8行目よりボックスとして石原専門委員のコメントを記載させていただいておりますが、それに基づき、事務局内で記載の統一を行っております。

10行目より「Ⅲ. 国際機関における評価」についてまとめております。

JECFAにおける評価についてですが、JECFAにおいては1994年にスペクチノマイシンを評価しております。反復経口投与をしたラット及びイヌにおいて顕著な毒性所見はみられなかったが、糞便の変化が投与動物に対してみられており、この所見に関するNOAELを50～750 mg/kg体重/日であったとしております。

ヒトまたは動物においてスペクチノマイシンに関する顕著な毒性学的影響はないと結論し、毒性学的ADIは特定しておりません。

19～21行目にかけての理由により、スペクチノマイシンに発がん性リスクはなく、発がん性試験を実施する必要はないと判断しております。

また、3世代生殖毒性で得られた結果、NOELは100 mg/kg体重/日とされておりますが、毒性学的ADIの設定は行っておりません。

61ページの1～8行目にかけては、先ほど微生物学的影響に関する試験で御説明した試験に基づいて、微生物学的ADIを算出しております。算出した値は40 µg/kg体重/日とされております。

19行目より、EMEAにおける評価になります。EMEAの動物用医薬品委員会（CVMP）は、1996年にスペクチノマイシンを評価しております。毒性学的所見については、次のとおり言及されておりますが、毒性学的ADIの設定は行っておりません。以下の記載された内容につきましては、JECFAと同様です。

62ページの3行目、CVMPにおきましては、2000年に微生物学的ADIについて新たな算出式を適用し再評価を行っておりますが、JECFAと同様のADIとして0.04 mg/kg体重/日に変更はございませんでした。また、毒性学的ADIについては、ラット及びイヌにおけるスペクチノマイシン経口投与による90日間亜急性毒性試験のNOELの最小値50 mg/kg体重/日に基づき、混合剤を使用した試験であることを考慮し、安全係数200を適用し、保守的な毒性学的ADIとして0.25 mg/kg体重/日と設定しております。

国際機関の評価までは以上となります。

○今井座長 ただいま生殖発生毒性試験から国際機関等における評価まで御説明をいただいたところです。

46ページにお戻りください。生殖発生毒性試験です。3世代生殖毒性試験のラットの結果がまとめられておりまして、47ページにかけて、小林先生、桑形先生、今日お二人とも御欠席であります。事前に十分御確認をいただいて、コメントをいただいております。

結論としましては、実はこの生殖発生毒性試験は、この評価書案の中での経口投与による毒性試験は貴重なものが2つ含まれているのですが、その1つであります。NOAELに関する議論がなされていて、吉田委員からのコメントに関しては事務局で適切に御対応い

ただいて、追記されていると見受けております。それを踏まえて、NOAELの議論であります。一旦、47ページの22行目からのボックスにおきまして、小林専門委員として、肝臓の病理組織学的所見について、F<sub>1</sub>でみられたが、F<sub>2</sub>及びF<sub>3</sub>ではみられなかったので、世代を超えた影響ではないとして、NOAELの要件にする必要はないというコメントもいただいているところです。最終的に48ページの再び小林専門委員からのコメントによりますと、F<sub>1</sub>の所見に基づいて、NOAEL100 mg/kg体重/日が適切ではないかというコメントもありますので、結論的には赤字で示されている事務局案どおりでよろしいかと思っております。

この点に関しまして、特に追加の御発言がないようでしたら修文案どおり進めさせていただくということで、48ページの2行目、こちらは参考資料になりますが、マウスの生殖毒性試験。幾つか文言の修正はございますが、ほぼ提案どおりということです。

更に進みますと、48ページの24行目から、やはりこちらでも強制経口投与によるラットの発生毒性試験になります。49ページにかけまして、幾つか文言の修正はございますが、特段顕著な毒性はみられなかったということが最終的な結論になっております。そのあたりまでよろしいでしょうか。

49～50ページに進んでいただきまして、8行目のラットの発生毒性試験。続きまして、参考資料になりますが、20行目のラットの生殖毒性試験。いずれも特に大きな問題はないと思っております。よろしいでしょうか。

50ページ、更には51ページまで生殖発生毒性試験が続きますが、内容を御確認いただいたということで、もしよろしければ。

唐木先生、お願いいたします。

○唐木専門参考人 単なる文言の問題ですが、50ページの最後の行の「内臓及び骨格観察には投与による影響が認められなかった」の「観察」というのは適切かどうか。形態ですかね。ここは修文をお願いします。

○今井座長 ありがとうございます。

今、コメントをいただきましたように、37行目「骨格観察」を「骨格形態」と修文いただくということでお願いいたします。

その他に文言も含めて、ございませんか。よろしいですか。もし後ほど結論に至った後で再確認いたしましたときに追加で御発言があれば、そのときによりしくお願いいたします。

引き続きまして、51～52ページ、「8. その他の試験」に進んでまいります。聴覚毒性がネコとモルモットで進められていて、いずれも影響は懸念されるのだが、これらの試験においては少なくとも強い毒性は認められなかったという結論になっておりますし、引き続き「9. ヒトにおける知見」もございましたが、52ページの14行目からのトロスペクトマイシンについては削除いただくという方向で事務局から説明をいただきました。そのあたりもよろしいでしょうか。

53～54ページに進んでいただきまして、「10. 一般薬理試験」がございます。こちらは一般薬理試験におきまして、中枢を含めて顕著な薬理作用の認められない抗生物質であるという結論がなされているところであります。

55～56ページの表46についても、もしよろしければ、先に進んでまいります。

57～58ページから、この剤の評価におきまして、非常に重要なポイントになります微生物学的影響に関する試験に進んでくるわけですが、幾つか事前に石原専門委員から御修文をいただいております。その中で1点、58ページの17行目のボックスですが、菌接種量 $10^6$ の単位は不明でしょうかということで、事務局からは不明ということで、菌接種量としか記載のしようがないという返答がなされています。

この点につきまして、荒川先生、原著に記載がないので、どうしようもないというところではありますが、一つの案としては推測される単位を脚注で記載することも可能かどうかということも含めて、コメントをいただけるとありがたいと思いますが、いかがでしょうか。

○荒川専門委員 そうですね。こういう場合は「/mL」とか、あるいは「/spot」というよりも、絶対数として菌を $10^6$ CFU使っているという、そういうことではないかと思えます。

○今井座長 そうしますと、「/mL」ですとか「/spot」ではなくて、CFUが一番可能性としては適切ですか。

○荒川専門委員 そのほうが一般的かなという気がします。

○今井座長 ありがとうございます。

こちらは実は今、事務局から説明がありました国際機関における評価のところ、例えば、61ページの6行目にも「本菌の菌接種密度 $10^6$ 」と書いてあるのですが、こちらの国際機関のところまで言及することがないように、58ページの段階で脚注をつけていただいて、単位は不明であるが、CFUなどが適切と考えられるというような脚注を入れていただくということで、追記をお願いしていくという形であればと思います。

59～60ページまで微生物学的な影響に関する記載が続くわけですが、こちらは微生物学的な影響に関する試験全般にわたりまして、荒川先生、この事務局案でよろしいでしょうか。

○荒川専門委員 石原先生が御指摘いただいたところで、菌名とかその他の記載もこれでよいと思いますが、表49の上から5つ目と6つ目のカラムの*Streptococcus*の後ろの「*spp.*」はイタリックではなくて、普通のローマ体にしておかれたらよいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

御指摘いただいたポイントは事務局で修正していただくということでお願いいたします。

60ページの8行目、石原先生から、*streptococci*とするか*Streptococcus spp.*とするか、今、コメントもいただきましたところで全体的に評価書の中で、記載について統一したということを事務局から返答がありますので、このまま進めていくという形にしたいと思います。

微生物学的な影響に関して、特に追加の御発言がないようでしたら、引き続き、60ページの10行目から始まります「Ⅲ. 国際機関における評価」ですが、JECFAあるいはEMEAにおいてはNOELに関する記載もあるところですが、全般的にはこれまで記載されてきた毒性学的な影響あるいは微生物学的影響に関して、その事実をベースに取りまとめがなされていると理解しています。

EMEAにおきましては、62ページの7行目におきまして、毒性学的なADIも算出されていますが、EMEAでこのような算出がされていても、やはり最終的には微生物学的なADIで健康影響評価をしていくというような流れに影響を与えるものではないと見受けております。

62ページまで特にコメントがないようでしたら、事務局から、63ページからの御説明をお願いいたします。

○中山専門委員 すみません、よいですか。

○今井座長 お願いいたします。

○中山専門委員 62ページの1行目と8行目に参照で括弧になっていますね。それぞれ334、345となっていますが、最後の4と5は見え消しになっていないのではないですか。33と34ということですよ。御修正ください。

○今井座長 この点、事務局で修正をお願いいたします。ありがとうございます。

○林評価専門官 それでは、引き続き、63ページの1行目より「Ⅳ. 食品健康影響評価」について御説明いたします。

ラット及び豚の経口投与による薬物動態試験において、スペクチノマイシンはほとんど吸収されず、投与24時間後には投与量の大半が糞へ排泄または消化管内に滞留し、尿へは約5%しか排泄されませんでした。投与量に対する組織中濃度は、いずれも低値を示しましたが、その中でも腎臓の濃度が最も高値でありました。経口投与試験による代謝試験はありませんでしたが、牛の非経口投与による試験においては、腎臓では未変化体のみが、肝臓では主な代謝物としてジヒドロスペクチノマイシンが検出されております。

豚の経口投与による残留試験では、腎臓の残留濃度が最も高値であったが、休薬期間の経過とともに漸減しました。

遺伝毒性試験については、*in vitro*及び*in vivo*の実施された全ての試験において陰性の結果が得られていることから、スペクチノマイシンに遺伝毒性はないと考えられ、ADIを設定することは可能と判断いたしました。

また、評価可能な慢性毒性及び発がん性試験は得られませんでした。スペクチノマイシンは既知の発がん性物質と構造上の類似性はなく、現時点で発がん性に関する知見は得られていないことから、発がん性の懸念は低いと判断いたしました。

18行目より、毒性学的ADIについて、まとめてございます。スペクチノマイシンは、経口投与では、ほとんど体内に吸収されず、毒性試験において顕著な毒性がみられなかったことから、毒性学的影響より微生物学的影響によりADIを特定することが適当であると考

えました。

23行目より、微生物学的ADIについてのまとめになります。平成25年及び26年度食品安全確保総合調査により、詳細な知見が得られており、この結果よりVICHガイドラインに基づいて微生物学的ADIを算出することが可能となります。

以下の式に基づいて、微生物学的ADIを算出した結果、0.053 mg/kg体重/日と算出されております。

64ページ、こちらは【事務局より】ボックスにて、お伺いしております。微生物学的ADIの算出においては、「微生物が利用可能な経口用量の分画」について、スペクチノマイシンの経口投与時の吸収が非常に低いことから、JECFAと同様に「1」としております。

他に、経口用量の分画の数値としましては、すみません、こちらは誤記でございまして、本評価書案の32ページになります。豚のバイオアベイラビリティが約10%の記載がございしますので、「0.9」という値も考えられます。「0.9」を用いた場合、計算すると微生物学的ADIの値は、0.059 mg/kg体重/日となります。御検討のほど、よろしく願いいたします。

事務局からは以上となります。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま63ページから始まります「IV. 食品健康影響評価」について御説明をいただいたところですが、63ページの16行目に吉田委員からのコメントで、薬物動態試験と残留試験についての記載をしたらどうかということで、2～9行目に当たっての赤字の追記がなされているところであります。非常によく全体的におまとめいただいていると見受けておりますが、この部分も含めまして、15行目までの記載に関しまして、コメントはございますか。お願いいたします。

○荒川専門委員 このラット及び豚の経口投与による云々かんぬんでスペクチノマイシンはほとんど吸収されず、この最初の数行ですが、これは確かにスペクチノマイシンは腸管からはほとんど吸収されないのですが、尿へ5%排泄されたというのは、これはスペクチノマイシンとしてではなくて、トリチウムラベルをしたスペクチノマイシンを投与した結果、投与24時間後には投与量の放射活性の大半が糞へ排泄または消化管内に滞留し、尿にも放射活性の約5%が排泄されたということで、スペクチノマイシン自体が本当に尿に5%排泄されたかどうかというのは、先ほどの試験ではわからないと思うので、放射活性がこのくらいの割合で出たと書いたほうが、より正確かなと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

修文のポイントとしては、3行目の尿へは放射活性として、わずか5%程度排泄されたという、そのような文章になりますでしょうか。ありがとうございます。

今の修正案の御提案も含めまして、その他に御意見はございませんでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、毒性学的ADIに関しては、本専門調査会においては、毒性学的影響よりも微生物学的影響により、ADIを特定することが適当であると考えられたということ

踏まえて、微生物学的ADIの算出式におきまして、64ページの3行目のボックスがござい  
ます。「微生物が利用可能な経口用量の分画」についてですが、「1」とされていることに  
対して、32ページの評価書案の豚のアベイラビリティが約10%との記載があるので、「0.9」  
も考えられるということなのですが、これを踏まえまして、32ページにお戻りください。

2行目に確かに表31の結果を踏まえて、「生物学的利用率が低い（約10%）」と書かれて  
はいるのですが、この点に関しまして、この一つの試験の結果を踏まえて「0.9」にすべき  
なのか、あるいはほとんど吸収されないということで「1」のままでよいかというポイン  
トなのですが、この点につきまして、宮島先生、いかがいたしましょうか。

○宮島専門委員 この10%という記載ですが、出てくるのがここにしかなくて、これを唯  
一のよりどころにして扱うかどうかということになるかと思えます。出てくる値を考えて  
みますと、安全な数値が出るほうを選んで、「1」でいくほうがよいのではないかと思いま  
す。他の先生の御意見もお伺いしたいです。

○今井座長 ありがとうございます。

今の宮島先生の御意見も踏まえて、いかがでしょうか。山中先生、いかがでしょうか。

○山中専門委員 宮島先生に同意します。

○今井座長 山添先生、お願いいたします。

○山添委員 先ほども荒川先生から本当に排泄されているのかという御意見もありました  
ので、大半のものは未吸収のまま腸管内に残っていると考えて判断してよいのではないかと  
思います。

もう一点、先ほどの食品健康影響評価の冒頭の文章で、5行目の最後からですが、「経口  
投与試験による代謝試験ではないが」という以下のところで、「牛の非経口投与による試験  
においては、腎臓では未変化体のみが、肝臓では主に代謝物としてジヒドロスペクチノマ  
イシンが検出された」という、これは一般の方がぱっとここを読んで非常に不自然な感じ  
を思われませんか。腎臓では未変化体しかないのに、肝臓で代謝物があるというのはど  
ういうふうに理解をするのか。ここをわざわざ書く必要があるのかどうか。ここの部分は  
なくてもよいのかなど。こういうところで迷うような表現をしないほうがよいかもしれな  
いなど。

中身としては、恐らく肝臓のところでケトンがアルコールになって、ただし、腎臓から  
排泄されていくときには、多分ケトン体にならないとトランスポーターに乗らないので、  
そのまま出ていかないのか、ケトン体のものだけが検出されているということだろうと思  
うのですが、あえてここでそのことを説明しないで書いてしまうと混乱を招くかなと思  
います。

○今井座長 ありがとうございます。

山添先生からの今の御説明は、混乱を招かないということに加えて、その前の文章まで  
で経口投与による影響はおおむね言い尽くされているというようなこともあるように思  
いますので、この一文に関しては削除いただくという取りまとめで進めさせていただければ

と思います。

最終的にまとめてまいります。まず、毒性学的ADIではなく、微生物学的ADIに基づいて健康影響評価を進めるということ。また、64ページの3行目のボックスにあります「微生物が利用可能な経口用量の分画」についても事務局案で計算されている「1」をベースに考えていくということで、スペクチノマイシンのADIに関しては10行目に記載がございます0.053 mg/kg体重/日という形で取りまとめていきたいと思っております。よろしいでしょうか。

最終的にもう一度、今の結論を繰り返しますが、評価書案全体を通しまして、改めて冒頭から、先生方から追加の御発言があれば、お願いしたいと思っておりますが、いかがでしょうか。山田先生。

○山田専門委員 遺伝毒性のところでも事務局の方が、ここには書いていないのですが、「本専門調査会としては」という文言をまとめに入れてはどうかという提案があつて、それはまだ議論していないような気がします。

○今井座長 ありがとうございます。

おっしゃるとおりで、私が議論を失念しておりました。事務局から、遺伝毒性試験以外の毒性試験に関しましては、これまでも肥料・飼料等専門調査会の評価としてということが加えられていたので、それに合わせるような形で遺伝毒性に関しても同じ文言を冒頭につけ加えるという提案があつたわけですが、その点につきまして、山田先生はいかがでしょう。

○山田専門委員 他のところは全部は確認できていないのですが、幾つか生殖発生毒性については47ページに書いてあつて、発生毒性試験については試験ごとに書かれているような感じです。全体のまとめではないようなのですが、どのように整合性をとっているのかはわからないのですが、遺伝毒性のところにもその文言を入れるということについては、入れていただければよいと思っております。

○今井座長 ありがとうございます。

今の山田先生のコメントですが、この剤に関しましては経口投与の試験が少なかったものですから、基本的にNOAELを設定したものがほとんどなかったもので、その文言が目立ちませんが、基本的には本専門調査会における判断を入れていくということで、もし御同意いただけるようであれば、遺伝毒性試験に関しましても、今後、基本的には入れていく方向ということで、特に問題がなければ、進めさせていただきたいと思っております。よろしいでしょうか。

熊谷先生、失礼しました。お願いいたします。

○熊谷委員 大分戻ってしまうのですが、12ページの最後の行の右のほうに「14日間の休薬期間後、A群には筋肉内、B群には静脈内投与をした」と書いてあるのですが、この文章はもしかすると要らないのではないかと思ったのが一つ。

これは文言ではないのですが、休薬期間とか投与回数、投与量、これは特に残留試験と



薬物動態試験で使われている条件と同じような条件で、これは国内では使われないことになっているかと思うのですが、国外でそういう条件で使われているかどうかということがわかりますか。

○今井座長 2つポイントがあったかと思います。まず最初の「14日間の休薬期間後」ということですが、これは私が読ませていただいたときは、十分なウォッシュアウトができているかどうかというところの判断のために書かれているような気もしたのですが、14日間置いたということは、全く別の動物に投与していた結果とみなしても大丈夫なものでしょうか。

○熊谷委員 私は、これは余りよく理解できなかつたのですが、1回目を単回投与して、その後、10時点で血液採取して、測定した結果が13ページの5行目から書いてあるという理解です。それが試験1ですよね。試験2は別かどうかは知りませんが、牛20頭を使って行っている。

○今井座長 私の理解を先に申し上げると、御指摘の点は12ページの16行目から始まる試験1に関しての実験方法が記載されていて、前半部分におきましては、最初はA群に静脈内、B群に筋肉内投与をして採血もしたのですが、その同じ動物を使って14日後に、A群には今度は筋肉内に投与して、B群には静脈内投与、逆の投与経路を使ってデータをとったという内容だと理解をしています。

○熊谷委員 なるほど。そうしますと、2回同じ動物を使って行って、その2回とも投与後24時間までの10時点、つまり1頭の牛で20回採血したという話ですか。

○今井座長 そのように理解しています。

○唐木専門参考人 クロスオーバーですね。

○熊谷委員 クロスオーバーでね。そうしましたら、投与後24時間までからの文章は、最後にそれぞれの投与後24時間までというようにされたほうがわかりやすいのではないかと思います。

○水野評価専門官 承知しました。こちらの記載はクロスオーバーでやったことがわかるような記載にさせていただきます。

○今井座長 今の点につきましては事務局で修文をいただくということで、2つ目のポイントであります。投与期間、投与回数、投与量について、諸外国における使用実態を踏まえて、どういう評価がなされているかという点についてなのですが、この点について、この場で事務局として即答いただけるかどうかというところもございしますが、まずは何らかの御回答をいただけますでしょうか。

○水野評価専門官 海外での使用方法につきましては情報が少ないのですが。

○林評価専門官 iBookの7のUpjohnの資料をお願いします。そちらに記載がございします。

○水野評価専門官 下の4ページで上から5個目のカラムになるでしょうか。「SPECIES AND DOSAGE」ということで記載されております。

○今井座長 横からで申しわけありません。今、検討いただいている途中なのですが、こ

の点につきましては、本専門調査会だけの問題でもない可能性があり、熊谷先生からの御指摘は非常に重要なポイントかと思われ、つまり我々がこの評価書案の中で取りまとめている、この残留のデータ自体が当然、諸外国においての使用実態を踏まえて、きちんと消費者の口に届く食品の安全性を担保するために残留試験がなされていれば、安心して、このデータをみられるはずなのですが、その足元が揺るがないかという非常に重要なポイントを御指摘されているのだと思うので、今後も引き続き、そのようなきちんと実態に基づいたデータで、この取りまとめをしていくという確認は少なくとも必要だと思いました。

したがって、本件につきましても、これはまだ取りまとめ案として終了しておりませんので、そのあたりは可能であるかということの検討も含めまして、事務局で御検討いただいて、この剤の検討結果は今回で終了になるかもしれませんが、今後の方針も含めて、次回の本専門調査会で今後どのようにしていくかということを経理局から御報告いただくというような形でお願いできればと思いますが、熊谷先生、そのような形でよろしいでしょうか。

○熊谷委員 ありがとうございます。

○今井座長 その他の事柄に関しまして、本評価書案につきまして、追加の御発言はございませんか。お願いいたします。

○唐木専門参考人 56ページに表があって、その真ん中に「平滑筋」があります。その「子宮角自発運動」のところで「ラット（4匹/群）」という記載がありますが、これはラットから摘出した子宮をパスの中に入れて収縮をとったのであって、ラットを4匹1群の群れにしてやった実験ではないので、この記載の方法は薬理的には「各4例」というような記載が正しいと思いますので、御修正をお願いします。

○今井座長 ありがとうございます。

今の点は事務局で修正をお願いいたします。

その他はいかがでしょうか。荒川先生、お願いいたします。

○荒川専門委員 些細な記載上のことですが、4桁の数字を扱うときに1,000のところカンマを入れている場合が多いのですが、例えば、59ページの表の一番右下の「1024」とか、58ページの下から3行目の「1000」とか、ちらちらと見て気がついたのは51ページの23行目の「1600」とか、49ページの10行目の「1000」とか、18行目の「3000」とか、35ページの追記していただいた赤字のところの「5000」とか、下から6行目くらいの「3000」とか、記載のところです。

あと、これも記載上の問題ですが、例えば、5ページ、この物質のCAS番号の場合は、CASの外側に番号が括弧づけで入っているのですが、4ページの一番上はCASの外側に括弧があって、少しふぞろいかなど。どうしてもよいかもかもしれませんが、今日のところは難しいところなので、私の専門から離れていて余りコメントできずに申しわけないのですが、以上、その辺を気がついたので、お願いします。

○今井座長 ありがとうございます。

先ほどのカンマの点につきましては、御指摘をいただきました各所は事務局でフォローいただいていると思いますが、それ以外のところも全て一とおりチェックをお願いいたします。

その他にいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

あと少しだけ時間をいただいて、冒頭に申しあげましたように、本剤につきましては、硫酸、塩酸塩も含めて、スペクチノマイシンそのものではないものも含めて総合的に評価したわけですが、ごらんいただきましたように、最終的な評価を取りまとめるに当たって、塩を付加したものも含めて、大きな差異は認められなかったので、今回、適切な評価ができていていると考えておりますが、もしも初めのあたりの文章に、このような剤を使って評価をしたというようなことが1~2行追記できれば、追記した案をお示しいただいて、また改めて各専門委員の先生方にその部分を含めて御確認をいただくというような形で進めていただければと思います。

その他、特にございませんでしたら、改めて本日のまとめをさせていただきますと、幾つかの確認事項及び評価書案の文言に修正はございますが、スペクチノマイシンの食品健康影響評価についてはADIを0.053 mg/kg体重/日と設定することが適当と考えられるということで取りまとめさせていただきます。資料2をもとにして、評価書案の取りまとめを事務局で改めて進めていただくようお願いいたします。

以上です。

それでは、「その他」ということで、事務局から、もし御連絡がございましたら、お願いいたします。

○大倉課長補佐 本日は長時間の御審議をありがとうございました。評価書案につきましては、この後いただいた御修文等を専門委員の先生に確認をさせていただきますして、また座長の先生にも御報告を申しあげて、委員会に報告をさせていただくというように進めさせていただきますと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

その他については特にございませんが、次回の調査会は11月2日水曜日の午後を予定しております。改めて御連絡を差し上げますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○今井座長 ありがとうございました。

これで本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会いたします。どうもありがとうございました。

(了)