

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第 33 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 21 年 11 月 20 日（金） 10:00～12:20

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

（1）座長代理指名

（2）動物用医薬品（ホスホマイシン）の再審査に係る食品健康影響評価について

（3）その他

4. 出席者

（専門委員）

唐木座長、秋葉専門委員、今井専門委員、江馬専門委員、桑形専門委員、高木専門委員、高橋専門委員、舘田専門委員、津田専門委員、戸塚専門委員、細川専門委員、宮島専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員）

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、見上委員

（事務局）

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、福永評価専門官、田中評価専門官、島田係長

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成21年11月19日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書 ホスホマイシンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（動物用ホスミンS（静注用））の再審査に係る食品健康影響評価について

資料3 （案）動物用医薬品評価書 ホスホマイシン

資料4 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（案）

参考資料

6. 議事内容

○関谷課長補佐 それでは、定刻になりましたので、第 33 回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、青木専門委員、池専門委員、酒井専門委員、下位専門委員、元井専門委員が御欠席ということで、13名の専門委員の先生方が御出席でございます。

前回の肥料・飼料等専門調査会で座長に御推薦いただきました唐木専門委員に座長就任の御承諾をいただいておりますので、これからの議事進行は唐木座長にお願いしたいと思います。

それでは、唐木座長から一言ごあいさつをいただければと思います。

○唐木座長 唐木でございます。今回は欠席をしまして、申し訳ありませんでした。その罰か欠席裁判でまた座長ということに御指名をいただきまして、ありがとうございます。私はもう6年間この座長を務めましたので、そろそろ見上前委員長と一緒に退任しようと思ったのですが、どうも2人とも退任できそうな状況にないということで、もう2年間続けさせていただきたいと思います。専門委員の皆様の御協力をよろしくお願いいたします。

それでは、議事を進めさせていただきたいと思います。

本日の会議全体のスケジュールについては、お手元に「肥料・飼料等専門調査会（第33回）議事次第」が配付されていますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入る前に事務局から議事と資料の確認をお願いします。

○関谷課長補佐 まず本日の議事は「(1) 座長代理指名」「(2) 動物用医薬品（ホスホマイシン）の再審査に係る食品健康影響評価について」「(3) その他」ということになります。

資料の確認でございますが、本日の議事次第、専門委員名簿、座席表、資料は1～4がございます。

資料1が「意見聴取要請（平成21年11月19日現在）」というもので、現在、評価要請がきているものの一覧でございます。

資料2が「(案) 動物用医薬品評価書 ホスホマイシンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（動物用ホスミンS（静注用））の再審査に係る食品健康影響評価について」。

資料3が「(案) 動物用医薬品 ホスホマイシン」。

資料4が「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（案）」というものです。

参考資料が3種類ありまして、まず「平成21年11月20日開催 第33回肥料・飼料等専門調査会 参考資料」と書かれている少し厚めの束のもの。

参考資料1として「○ホスホマイシンの毒性試験について」。

参考資料 2 として「資料 3 (案) 動物用医薬品評価書 ホスホマイシンについての確認事項」という紙がございます。

資料の確認については以上でございます。不足の資料等がございますか。

○唐木座長 よろしいですか。

それでは、議題(1)に入らせていただきます。議題(1)は座長の代理指名ですが、食品安全委員会専門調査会運営規定第2条第5項に座長に事故があるときは当該専門調査会に属する専門委員のうちから、座長があらかじめ指名する者がその職務を代理するとあります。事故がないとよいのですが、私としましては、ずっとこの専門調査会で座長代理を務めていただいております酒井専門委員に引き続きお願いをしたいと思っておりますが、いかがですか。よろしいですか。

(「異議なし」と声あり)

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、酒井専門委員に座長代理をお務めいただきたいと思っております。今日、酒井先生は御都合により欠席をされておりますので、事務局から酒井先生にお伝えを願います。

○関谷課長補佐 はい。

○唐木座長 それでは、次の議題(2)に入らせていただきます。「(2) 動物用医薬品(ホスホマイシン)の再審査に係る食品健康影響評価について」です。

事務局から資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、御説明させていただきます。

資料に関しましては、資料2、3、4となりますが、まず資料4で御説明をさせていただきます。

今回御審議をいただきます案件は、動物用医薬品のホスホマイシンの再審査に係る食品健康影響評価ということになっております。この案件につきましては、第105回の動物用医薬品専門調査会、10月以前ですと、動物用医薬品の抗菌剤も動物用医薬品専門調査会で御審議いただいていたので、そちらの専門調査会で御審議いただいて、そのときに抗菌性物質を投与したときに見られる実験動物、主にげっ歯類あるいはウサギですが、その盲腸所見につきまして、毒性影響と考えるかどうかというところで御議論がありまして、その整理をした上でホスホマイシンの評価に入るということで、まずその整理をしましょうということになっておりました。

今回、資料4のとおり、盲腸所見の取扱いについて整理をさせていただきました。まずこの取扱いについて御審議をいただきまして、盲腸所見の取扱いについて方針を御了承いただければ、それに基づきまして資料2と資料3の実際の動物用医薬品の評価に移りたいと考えており

ますので、よろしく願いいたします。

まず資料 4 から御説明いたします。

「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（案）」ということで、事務局から今回この資料を送付させていただいた後に先生方から御意見をいただきました。中の二重線の下線が引いてあるところですが、そのコメントを追記したバージョンになっております。

「ここに示した取扱いは」ということで、最初に前文がありますが、盲腸腫大等の盲腸所見の取扱いをとりまとめたものになります。

ただ、動物用医薬品や飼料添加物の安全性評価は、固定的な判断基準に基づいて行われるべきでないということですので、機械的に適用すべきではないということをまず書いております。

また、科学的な進歩を踏まえて、最新の情報により常に内容を更新したいと考えております。

まずここで言う実験動物ですが、ここで実験動物に定義していますのは、盲腸が発達しているげっ歯類（マウス、ラット等）及び重歯目（ウサギ）に限るとしておりますので、それ以外の実験動物に関してはこの実験動物には入っておりません。

「2. 盲腸所見」として定義をしておりますが、例えば JECFA あるいは EMEA 等でこれまで出てきているような dilatation あるいは distention、enlargement、swelling といったもの、これは国立医薬品食品衛生研究所の用語集を参考に日本語訳にしておりますが、盲腸拡張とか膨満、腫大といったものをどう扱うかということをもとめたものでございます。

「3. 対象物質」としましては、抗菌性物質ということで抗生物質あるいは合成抗菌剤という範囲で、動物用医薬品または飼料添加物として使用されるものということと考えております。

「4. 国際機関での取扱い」ということで書いております。

JECFA におきまして、調べたところによりますと、8 物質に盲腸所見がございまして、更に下痢・軟便についても 2 物質の記載がございました。JECFA での取扱いにつきましては、盲腸所見を毒性影響と判断していないものもありますし、あるいは判断しているものもあるということで、必ずしも統一的な取扱いはされていないという状況でございました。下痢・軟便の取扱いについても明確なものはないということで、確認はできなかったということになっております。

続いて、EMEA、欧州医薬品庁の取扱いということで、2 ページに書いておりますが、これまでの EMEA の評価書を調べてみますと、盲腸所見は 6 物質に出ていました。そのうちの 2 物質、サラフロキサシンとセフォペラゾンについては、ラットの盲腸所見を毒性所見と判断しているということですが、下痢・軟便についてはどちらにしているかは明確にはなっていない状況でございます。

そういう国際機関での状況の中で、これまでの動物用医薬品専門調査会での評価内容という

ことで「5. 食品安全委員会での取扱い」と書かせていただいております。これにつきましては、抗菌性物質の評価の中で盲腸所見が見られた9物質の内容を確認いたしました。セフォペラゾン以外の8物質については、盲腸所見を抗菌性物質投与による二次的影響であり、毒性影響とは考えられないという一文を付けてその所見は書いてありますが、この一文で毒性所見とっておきません。セフォペラゾンに関しましては、盲腸所見が見られた投与量で他の毒性所見が出ておりますので、これについては盲腸所見を毒性影響と判断しているかは不明と書いてありますが、もしこれが一番下の用量で発現しているということであれば、恐らく同様の取扱いで毒性影響とはしないという取扱いがされたのではないかと考えております。

軟便とか下痢に関しましては7物質であったわけですが、エンロフロキサシンのときには散発的な嘔吐・下痢が出ておりますが、そのときの嘔吐・下痢は毒性影響としてとっていないものでございました。ほかについては、どちらかは不明という状態でございます。

高木先生からの御意見が下にありますが、下痢・軟便の所見があれば JECFA、EMEA に合わせてということで、これは一重線の下線部に追記させていただいております。

二次的影響というところについて、二次的影響なら毒性影響としないでよいという考え方には疑問の余地がある。例えば生体の一部に炎症があつて、二次的に消化管からの鉄吸収が抑制され貧血が起こった場合などでも、貧血自体は毒性影響ということで、大事なのは二次的か否かより認められた所見の有害度の強さというコメントもいただいております。

3 ページに移りますが、農薬専門調査会でも一部農薬で抗菌性物質がございますので、調べてみたところ2物質ございました。これは3物質としておりましたが、除草剤が入ってございましたので、必ずしも抗菌性物質ではないと考えますので、2物質としております。これは毒性影響と判断している場合と判断していないものがありました。

本肥料・飼料等専門調査会で御審議いただきました抗菌性物質については、飼料添加物のノシヘプタイトというものがありました。「ノシヘプタイト」となっていましたが「ノシヘプタイト」に修正させていただきます。濁る「ド」でございます。盲腸所見が見られていて、毒性的意義は乏しいとされて、影響とはとっていないというものがございます。

また下痢・軟便ということでいきますと、農薬専門調査会では毒性影響として見ているということがわかっております。また不明なものもあつたということでございます。

高木先生からは、ここについても下痢・軟便について追記した方がよいですという御意見をいただきましたので、それに基づきまして追記をさせていただいております。

「6. 取扱いを検討する上でのポイント」ですが「(1) 実験動物の特異性」ということでウサギとかモルモット、ラットなどの実験動物の盲腸、結腸には、多くの種類かつ膨大な数の細菌、原生動物が常在し、セルロースの分解が行われているということで、抗菌性物質の投与に

より腸内細菌の変化を受けやすく、下痢などを起こしやすいということが考えられます。また、食糞行動をもつということで、ビタミン欠乏を起こすということも知られています。

高木先生から「そのため、抗菌性物質の投与により腸内細菌の変化を受けやすく、下痢などを起こしやすいことが考えられる」というところは、根拠となる文献等が示されるべきであるということで、参照として書いてあるような資料にばらばらと記載があるのですが、この文章自体を完全に書いているものではなくて、これまでの整理、考え方に基づいて書かせていただいたというところですので、ここについても御議論いただければと思います。

今回のホスホマイシンでイヌとラットの盲腸腫大が出ておりますが、高木先生に盲腸腫大が出た用量を比較していただいて、感受性的にはイヌもラットもそれほど差がないのではないかとコメントをいただいております。

EMEA の評価では、盲腸所見は高用量の抗菌性物質の投与で見られるげっ歯類に共通の所見であるという旨はいつも評価書の中に書かれております。ここは桑形先生から「ラット又は」というところを修文いただいております。

ここに書いてございます食品添加物の安全性評価の原則は JECFA で出しているものですが、そういったものにも盲腸腫大はげっ歯類の実験においてしばしば見られる所見であるがということで、特に無菌状態で標準飼料により飼育されたげっ歯類における正常像ということで書かれております。ここには、抗菌性物質を投与したときのという内容の記載はございません。

「(2) 腸毒性のメカニズム」と書いておりますが、この①～⑤が腸毒性の理由ですが、ここは吉田先生から修文をいただいております。盲腸所見はこのうち⑤の大腸の腸内細菌に対する影響によって生じると考えられているが、他の要素との複合的な作用により生じる可能性があることも考慮する必要があるという修文をいただいております。

「(3) 盲腸腫大 (caecal enlargement) による影響 (JECFA)」ということで、これは先ほどの JECFA の安全性評価の原則、principle に書いてあるのですが、げっ歯類における正常像ではあるのですが、ここに書いてあるようなところに注意をして評価をなささいということを書いております。

ここも吉田先生、桑形先生に修文をいただいておりますが、浸透圧が上昇し、これが盲腸の腫大として検出されるということで、3 つの異常の指標となるということで、①～③の異常の指標ともなるので、そういった生理的過程もしくは生体の恒常性を維持する機構に起因する可逆的变化と毒物反応それ自身に起因する可逆的变化との間を区別しなければならないということで、盲腸腫大に関する取扱いの注意事項みたいなことが決められております。したがって、下のかぎ括弧の中に書いてありますように、自動的に毒性の観点から意味のないものとして退けてしまっはならないということが書いてございます。

「(4) 微生物学的 ADI について」ということで、動物用医薬品とか飼料添加物の抗菌性物質につきましても、当然ヒトが摂取した後に結腸に到達して、微生物学的な活性、抗菌活性が残っていればヒトの腸内細菌叢に影響を及ぼすということになります。この観点から通常抗菌性物質の食品健康影響評価に当たっては、毒性学的な通常の ADI に加えまして、ヒトの腸内細菌などの生育を阻止する濃度、MIC を測ったデータ等から腸内細菌叢への影響が認められないと推定される 1 日当たりの摂取量としての微生物学的 ADI というものを設定しております。

これらの状況の中で「7. 今後の取扱い」として書いてございますが「抗菌性物質を投与した実験動物において、抗菌性物質の抗菌活性により腸内細菌の変動の結果として、しばしば盲腸所見がみられるが、一般に、実験動物の盲腸には多くの種類かつ膨大な数の細菌が常在しており、抗菌性物質の影響を受けやすく盲腸所見を生じやすいものと考えられるため、実験動物の盲腸所見を、直ちにヒトの腸内細菌叢に対する影響に外挿することは適当でないと考えられる」ということで、一部今井先生から修文をいただいております。

高木先生からの御意見では、ヒトでも使用されている抗菌性物質ですので、ホスホマイシンの臨床用量とヒトで偽膜性の大腸炎が出るパーセントと評価書(案)に書いてありますラットの 35 日の試験の用量を比較していただいて、下痢の発現用量にヒトとラットでそれほどの種差が存在するようには思えないということで、ラットでの下痢を含む盲腸所見は、逆にヒトの腸内細菌叢に対する影響を質的にも量的にも推測するのに良い指標ではないかという御意見をいただいております。

「抗菌性物質の食品健康影響評価に当たっては」ということで、こちらからまた本文に入りますが、ヒトの腸内細菌叢への影響については、先ほどの微生物学的 ADI を設定することで評価されているということが一方であります。そういったことから、実験動物の腸内細菌の変化に伴う盲腸所見、ここではそれに付随した所見と考えられる盲腸所見に伴うものであると考えられる下痢・軟便あるいは血液・生化学的变化で示される電解質の異常あるいは脱水、盲腸重量の増加については、毒性影響とみなさないという動物用医薬品専門調査会における従前からの取扱いとするという案にしております。ここでいう血液・生化学的变化については、他の要因、摂餌量の減少に伴う飲水量の減少や腎毒性などによっても生じる可能性があるもので、盲腸所見に伴う一連の変化であるかどうかについては、十分注意して評価を行うという吉田先生からの御意見をいただいております。

ここについて高木先生からの御意見としましては、過去の取扱いについては整合性の見地からも尊重されるべきであるが、微生物学的 ADI を別途評価することが、盲腸所見と下痢を毒性とみなさなくてもよいという理由にはならない。微生物学的 ADI を別途評価するならば、盲腸所見と下痢を毒性とみなしても不都合はないはずである。盲腸所見を最初の 2. で定義してお

きながら、ここで下痢・軟便、盲腸重量の増加等を付随した所見ということで加えていることにも問題がある。少なくとも下痢自体はラットであれ、ヒトであれ腸管の正常機能が障害されている状態なので毒性ととらえるべきですという御意見をいただいております。

6 ページの上からまた本文ですが「しかしながら、これらの盲腸所見との関連性が不明な所見がみられた（腸の糜爛・潰瘍、炎症等の病理学的変化やそれによる粘液便や出血便など）その都度確認の上、毒性影響とみなすかどうかを判断することとする」ということで、こちらは吉田先生と今井先生から修文をいただいております。

「評価書の記載については、従来どおり、所見として盲腸所見を記載した上で、『抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等に特異的な反応であることから、毒性影響の指標としては適当でないと判断された』等の記載を行い、毒性影響とは判断しないこととする」という案になっております。

こちら高木先生から御意見がございまして、これまでの考察からまとめた私見としましては、検討した例数は少ないながら、盲腸所見はげっ歯類に特異的な反応であるとは結論されず、ヒトの腸内細菌叢への影響を *in vivo* で推定する指標として有用である可能性があるため、毒性影響の指標として無視することは適当でないと判断されたということになります。

したがって、盲腸所見について毒性影響の指標としての適否を、現時点でどちらか一方に確定することは科学的知見に照らして時期尚早であると判断されるということで、食品安全委員会としては注意深くもっと多くのデータを吟味した上で、国際動向を参考にしつつ、日本のみが一方的に不利ならないように成文化は慎重にすべきだというコメントをいただいております。

表は、また本文に入りますが、盲腸所見につきましては、軟便・下痢を伴った場合でも原則毒性所見とはみなさない。盲腸重量の増加についても同様ということで、前提としては微生物学的 ADI が検討される。あるいは腸内細菌叢の変化に伴う軟便・下痢との関連が不明な所見を伴わないという前提の中で、特段の理由がない限り毒性所見としないということです。

ただ、右のカラムで、左記以外の実験動物に関しては、特段の理由がない限り毒性所見と考えるとしております。

吉田先生からの御意見が下に入っておりますが、盲腸所見として、まず盲腸膨満があつて、下痢・軟便、電解質異常や脱水ということで、血液濃縮、赤血球数やタンパク質の増加あるいは尿比重の増加ということで一連の変化とする。それ以上の変化、腸の糜爛・潰瘍や炎症、粘膜の萎縮・変性、それによる粘液便や出血便、更にこれらによる全身性の影響などは通常見られないので、毒性 (*adverse effect*) としてはどうかと思いましたがというコメントをいただいております。

以上でございます。御審議をよろしくお願いいたします。

○唐木座長　　そういうことで、げっ歯類、ウサギの盲腸の膨満、拡張、腫大あるいはそれに伴う下痢・軟便をどう取り扱うのかということについて、御意見をいただきたいと思います。ここに記載されていますように、既に何人かの先生からは御意見をいただいておりますが、追加の御意見あるいはその他の御意見がありましたらいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

高木先生からたくさん御意見をいただいておりますが、追加で何かおっしゃることはありませんか。もうこれで十分ですか。

○高木専門委員　これで十分です。

○唐木座長　　そうですか。

ほかの先生方から何か御意見ございますか。

ここのポイントですが、原案では盲腸の所見というものがもしあった場合には、それは記載する。記載した上でげっ歯類に特異的な反応であることから、毒性影響の指標としては適当でないと判断したというような記載をつけ加えて、盲腸の拡張、膨満、腫大などのみの影響があった場合には毒性影響とは判断しない。一番問題になるのは、ほかの全く影響がなくて、それだけあった場合に、これだけでこれは毒性とみなすかどうか。その判断だろうと思います。

比較生理学的な観点からいうと、御専門の先生はよく御存じですが、大きな盲腸は勿論構造的にも人間とは随分違うし、構造が違えば機能も異常違っている。したがって、そこだけに起こったものがすぐに人間に外挿できるのかということからいうと、外挿できる場合もあり、外挿できない場合もあるだろう。だから、原則としては、そこだけで起こったものについては、ここは除外して考えようというのが原案です。

それに対して、高木先生からは、2 ページで例を挙げていただきました。下痢・軟便の所見の場合、有害度の強さが問題だ。これについては、確かにおっしゃるとおりだと思います。おっしゃるとおりだと思いますが、非常に有害度が高い盲腸に影響があれば、これは多分腸のほかの部分にも出てくるだろう。そういうものがあれば、当然これは判断の材料になりますが、盲腸に限定された場合にこれをどう見るのか。その辺が問題になると思います。下痢・軟便の原因が盲腸のみなのかは、盲腸に障害がある。大腸には全くなければ、これは盲腸のみが原因だと判定ができる。そういうこともあるだろうと思います。

それから、3 ページですが、実験動物の盲腸、結腸の特異性についての記載がございます。確かに改めて文献を探してみると、必ずしもその辺をきっちりと体系的に記載したものはないが、しかし、専門の先生の間ではこれは既に常識になっていることであって、だから、特に記載がないということだろうと思います。先ほど申し上げましたように、巨大な盲腸というものは、構造的のみではなくて当然機能的に違う。機能の何が違うのかはここに記載されていると

おりであって、多くの種類かつ膨大な数の微生物が常在するという事。それから、発酵作用でセルロースの分解も行われている。そういった非常に特異な機能を持っているということがありますので、その辺から多数の微生物が存在すれば、当然抗菌剤の作用が大きく発現するだろうということは予測される。そんなことが一般的には書かれているということだろうと思います。

そんなところで、一番の問題はげっ歯類、ウサギの盲腸の機能がある。それから、機能が変わったときにそれがすぐに外挿できると判断をして毒性と評価するのか。あるいは原則としては外しておいて、非常に重大な影響あるいはそのほかの事情があったときにはこれを考慮する。そんなことが今まで行われていた。そのとおりでよろしいかどうかということだろうと思います。

高木先生の最後に書かれた結論、6 ページの真ん中の辺りの二重線の「したがって」以下は、私もそのとおりだと思います。したがって、現時点ではなかなか難しいが、データを出して国際動向を参考にしていかなければいけない。これはそのとおりだと思いますが、一方、現時点でこの辺を明確にしておかないと、今後評価が大変難しくなる場面が様々出てくるだろう。そうすると、今の時点でのエビデンスに基づいて一応の判断基準をここでつくっておいて、将来更に様々なデータを出したり、国際動向を見て変更すべきところがあれば変更していく。そういうことで今まで実施してきた。現在もそれで少し続けていってはどうかが原案でございます。今日お決めになっていただきたいのは、これが決まらなるとなかなか次の審査に進まない。実はこの後の資料にもあります審査の1つが、この点で引っかかってしまって止まっているということもあります。

したがって、確かに高木先生のおっしゃるように、成文化には慎重であるべきということはあるのですが、しかし、基準をつくる以上は説明責任ということがあり、透明性ということがあるので、何らかの形で我々はこういうふうに考えますということをお明らかにせざるを得ない。そこが多少つらいところではありますが、そういうことでこういう文章をつくらせていただきたい。そういうことでございます。

そんなところですが、専門委員の先生方から何かございますか。どうぞ。

○江馬専門委員 原則的にはこれまでどおりでよいと思うのですが、基準をつくるのはなかなか難しいと思います。というのは、この剤を見ていても、例えばラットの 35 日亜急性毒性試験の百幾らで下痢が出ていて、ラットの 185 日亜急性毒性試験では 350 mg(力価)/kg 体重/日、催奇形性試験では 700 mg(力価)/kg 体重/日です。剤によって力価が違うと思いますので、それはケース・バイ・ケースで考えないといけないと思います。ラットの催奇形性試験の 700 mg(力価)/kg 体重/日で軟便が出た。1,000 mg が limit dose ですので、非常に高い dose です。そ

ういうときも本当にこの薬剤のみの影響かどうかわからなくて、特に妊娠動物の場合、下痢などを起こすと、当然その子どもへの影響を考えないといけないので、それを盲腸の影響のみだといって片づけることはなかなか難しいと思います。だから、試験によって基準が違うし、剤によって基準が違うのだらうと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。当然盲腸以外に様々な影響があれば、それは考えざるを得ない。したがって、最初に書いてあるように、盲腸の拡張、膨満、腫大が起こったとき、あるいはそれが原因で下痢・軟便が起こった場合にどうするのかという非常に限定された問題を、今、取り扱っているわけですが、そのほかの問題があれば、おっしゃるように確かに総合的に判断することは必要だらうと思います。

どうぞ。

○津田専門委員 我々が抗菌剤を評価する場合には、微生物学的影響というものを見なければいけないのです。今見ている微生物学的影響は、ヒトの臨床株を用いた *in vitro* の実験です。*in vivo* はないのです。例えば遺伝毒性ですと、*in vitro* があって *in vivo* があるのです。*in vivo* は何かというと、今、問題になっている盲腸の所見などです。したがって、書き方としては、*in vitro* の臨床分離株のデータと *in vivo* で認められた盲腸の所見を併記して、そして、ヒトへの外挿の判断の中で、例えばげっ歯類で認められた盲腸の所見がヒトの外挿にふさわしくないのであれば、そこで否定をして、ふさわしければとの方がよいのではないかと思います。

今までの結果をいいますと、もし盲腸等で毒性所見が出た場合は大体種差をかけるのですが、臨床分離株の場合にはヒトの分離株ということで種差をかけていないのです。ただし、90%の信頼限界の下限值ということをとっているのですが、それを比較して見ると、今までは必ずというか、私の記憶ではすべて臨床分離株でとった値が低かったように思います。したがって、唐木先生がおっしゃったような、盲腸は非常に感受性が高いのだから毒性指標当たらないということはデータではなかったように思って、むしろ、高木先生のおっしゃることが今までのデータを反映しているのではないかと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。

ほかの先生方がでしょうか。どうぞ。

○舘田専門委員 私も動物実験でマウスを使っているのですが、先生方はよく御存じのように、マウスの盲腸は非常に個体差が大きいです。小さいものから大きいものからあります。少しの条件で変わるような印象を持ちますが、そういう意味では、腫大とか拡張などに関して、かなり個体差が大きいということをおっしゃった上で正常範囲というものが決められているのですか。正常範囲というものがまず設定されていて、そういうものを含んだ形での設定があって、それを超えて異常に拡張してしまうようなものをまず定義していくことが大事なのではないかと思

いました。

また個人的には先生方の意見と同じなのですが、盲腸の所見のみでほかに症状がないのであれば、かなりの部分はげっ歯類における個体差というところに落ち着くのではないかと思います。

これも先生方はよく御存じですが、マウスは多分下痢をしにくい動物だと思います。私たちが動物実験モデルで下痢のモデルをつくりませんが、普通だったら菌を投与したり抗菌薬を使って下痢がすぐ起きる、偽膜性腸炎みたいなものが起きるのですが、全くそれがマウスで起きない、つくるのが難しいということを感じていますから、反応としては出にくい動物なのではないかと思います。

それは先ほどの高木先生の3ページでも御指摘になられていますが、腸内細菌の変化が起きやすく、下痢などを起こしやすいということに関しては、動物によっても違うのではないかと感じました。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。

ほかに御意見ございますか。

それでは、具体的にどうするのかについても御意見をいただきたいと思いますが、津田先生何かございますか。

○津田専門委員 したがって、削るのではなくて記載をしておく。先ほど言ったつもりですが、両方記載をしておいた上で、ヒトに外挿するときにはもう一回それを評価してADIのときに勘案すればよいのではないかと思います。

○唐木座長 そうすると、6ページになりますね。6ページの上の「評価書の記載については、従来どおり、所見として盲腸所見を記載した上で、『抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等に特異的な反応であることから、毒性影響の指標としては適当でない」と判断された』等の記載を行い、毒性影響とは判断しないこととする」。この辺が今までの対応ですが、これをどういうふうに変えるのかということところです。

○津田専門委員 微生物の腸内細菌叢に対する影響だと書いておけばよいわけです。そうすると、後に出てくる微生物学的影響に関する試験の *in vivo* として読めると思います。

○唐木座長 そうすると「抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり」まではよい。そこから先は「変化があるが、げっ歯類等に特異的な反応かどうかとも考慮しつつ、毒性影響について適切に判断する」ということになりますか。そうすると、これは何も書いてないのと同じことになってしまうのです。

○津田専門委員 微生物に対する影響だと考えられるということのみを事実として書いてお

て、後で最終的な評価に入れればよいのではないかと思います。

○唐木座長 したがって、最終的な評価で、それをどういうふうに勘案するかが、まさに今の議論なのです。

○津田専門委員 プラクティカルな言い方をすると、まず臨床分離株に出るのは今まではすべて低かったですね。

○関谷課長補佐 ほぼ全部だと思います。

○津田専門委員 したがって、そういう場合にはほとんど問題にならない。

○唐木座長 ならないですね。

○津田専門委員 それから特別な影響が出たときには、逆に何かあると思って考える必要があると思います。

○唐木座長 具体的に書かないといけないということでは、そういう記載の方法が一番よいのかもかもしれませんね。だから、我々の判断はそういう判断で行うということで、今、津田先生のおっしゃったような記載にしたらよろしいでしょうか。

どうぞ。

○江馬専門委員 少しお聞きしたいのですが、今までの評価書は各試験、動物試験 1 つずつ、例えば 13 週間反復投与試験なら、それで NOAEL を出して完結して、完結したものがつながっていついて、それを総合的に健康影響みたいところで評価しているスタイルだと思います。

今、津田先生のおっしゃられたものであれば、個々の試験について NOAEL は完結しないということですね。

○津田専門委員 微生物も入れて NOAEL が完結しているが、微生物学的影響であるということを考えて、最後の評価に入れればよいのではないですか。

○江馬専門委員 1 つずつの試験で NOAEL を設定しているわけですね。これで有害影響かどうかを判定して、その試験の NOAEL を決めていて、NOAEL の一番低いところをヒトの健康影響の設定基準にしていると思います。だから、そういう形でいうと、個々の試験では NOAEL が出てこない。後で変わることもあり得るということですか。

○津田専門委員 そうではなくて、微生物学的影響まで入れた NOAEL を全部ざっと出しますね。

○江馬専門委員 はい。

○津田専門委員 それから、最終的に基本的には一番小さな NOAEL をとりますね。

○江馬専門委員 はい。

○津田専門委員 原則としてとるのですが、それが適切でないと思われたときはとらないこと

もありましたね。例えば用量設定の間隔の問題であるとか、ある特殊な状態であるなど、微生物学的影響でとらないとすれば、これは特殊な状況だからとらないと言えればそれで済むことだと思います。

○江馬専門委員 個々の試験で盲腸への影響のみの所見しかなかった場合は、どうするのですか。

○津田専門委員 とります。

○江馬専門委員 それを影響として NOAEL を出すということですか。

○津田専門委員 はい。

○江馬専門委員 そうすると、今まで実施してきた方法とは違うわけですね。NOAEL の設定から変えるということですか。

○津田専門委員 そうです。先に言いましたが、今までの整合性から見れば多少違っているが、微生物学的な影響と思われる盲腸所見などをどう評価するかもう一回話し合っただけの方がよいのではないかということであれば、そのようにしたらどうかということです。

○唐木座長 そういう御提案ですが、いかがですか。

確かに微生物に対する影響であることは、盲腸であろうとどこであろうと考えられますが、盲腸の所見をそのままヒトに外挿することの問題をどう考えるのか。その問題です。だから、全く違った構造と機能を持つものについて、それを当てはめてしまうということの適切さの問題ですね。これはヒトの外挿というところではすべて共通する問題でもあります。ただ、盲腸はあまりに特異的なので今まで外挿には入れなかった。そこを今回入れる根拠は何なのだというのも逆に説明をしなくてははいけないだろうということです。

どうぞ。

○舘田専門委員 やはりヒトのフローラと動物のフローラは全然違いますね。いる菌も違うし、例えば下痢の原因になる嫌気性菌の種類なども全然違って来るわけで、勿論それがその薬剤に関しても変わってくるから、こちらをこちらに当てはめる、外挿するのはすごく難しいと思います。

だから、そういう意味では、先ほども少し言いましたが、まずは異常と言われるような盲腸の所見があるのかという基準があって、それを超えるような所見が出てくるのかということが大事で、そして、その理由としては、先ほど出ていましたが、幾つかある中の1つが微生物に起因するものであって、それ以外に例えば直接の粘膜障害であったり、蠕動運動の異常であったりとか、分泌の抑制であったりなど、様々なことが関与してそういうことが本当に起きているのかという、その辺を加味したような記載が大事なのではないかと思います。

○唐木座長 どうぞ。

○今井専門委員 館田先生が先ほどからおっしゃっている盲腸の所見の異常、正常の範囲をどのように見定めているかという点につきましては、病理学的な観点から肉眼所見をとるときに、ただ大きい小さいという変化に加えまして、内容物が非常にやわらかく水様になります。それに伴って、盲腸壁も触感として非常にやわらかくなる感じ等々を総合的に判断して異常、正常の判断をしておりますし、それが難しいようなその場の病理学的な判断が下された場合には、盲腸の根元で、糸で盲腸を結紮しまして、その重さをはかって統計学的な検討を行うということを使って判断されていると認識しております。

そのような盲腸の異常の所見に関して、今までいろいろと議論されているわけですが、これまで動物用医薬品で2回ホスホマイシンの討議をされてきました認識としましては、大きい盲腸を持っていることそのもの自体に解剖学的な種特異性があるので、盲腸の膨満のみの場合はげっ歯類あるいはウサギの特異的なものと判断しよう。ただ、それが下痢あるいは軟便にまで至った場合には、食品を介してヒトがやはり下痢というような症状を起こすことは思わしくないであろうから、そのような所見が動物で出てきたときには、それをどういうふうに判断しようかという議論で2回の動物用医薬品専門調査会が終わっていたように認識しております。

私の意見としましては、今回の修文案に基本的に賛成しているわけですが、結論としましては、解剖学的にも特異的な盲腸の膨満が見られたときはもとより、その変化が下痢あるいは軟便という所見にまで至っても、先ほど館田先生がおっしゃいましたように、腸内細菌叢の種特異性ということがあるので、それもげっ歯類特有の所見であると判断してよいのではないかと考えています。

○唐木座長 ありがとうございます。

そのほかの先生方はいかがですか。

先生方の御意見も盲腸は入れた方がよいのではないかということと、これまでのままでよいのではないかという2つの御意見がございましたが、これまでのやり方でも盲腸に極めて重大な影響があった場合には、当然考慮するというところで取り扱ってきたと思います。しかし、原則として、1ページにありますような盲腸の拡張、膨満、腫大があり、盲腸のみの所見の場合には原則として入れない。これは全部原則論で実施しているということですので、原則としてはそういうことであって、1ページの最初の段落の下に書いてあるように「ここで示した取扱いを機械的に適用すべきではない」という大前提、それから「最新の情報により常に更新されるべきものである」ということをつけ加えた上で、当面こういうことで実施していくということですし、今までも実施してきた。今回これを大きく変換するような新しい事態が必ずしも起こっていない。したがって、我々は非常に慎重にやらなくてはいけないが、今までどおりの取扱いを実施していきたいと私は思っておりますが、それでよろしいですか。

高木先生、津田先生いかがですか。

○高木専門委員 大体理解できたつもりですが、ただ、種特異的なところが私もまだ判断できかねているので、少なくとも現実問題として、盲腸が腫大したのみでそれを直ちに毒性とするのは私も賛成できないですが、少なくとも下痢のような症状があった場合には、それを単に種特異性云々という理由で無視してしまうのはやはり問題があって、そこはケース・バイ・ケースでじっくり検討していかないといけないのではないかと思います。

○津田専門委員 一般的な判断としてはそうだと思います。書き方の問題と原則論の話が私が少ししたのですが、NOAELはどのようなものかということ、ある実験をしたときの **No Observed Adverse Effect Level** なのです。その動物で毒性が見られたかどうかであって、ヒトに外挿できるかどうかではないのです。だから、 $\alpha 2u$ グロブリン腎症が発現したとか、 $\text{ppar } \alpha$ がどうだなど、ヒトで発現しそうなものが発現したとしても、そこでは影響としてとるわけです。しかも、この抗菌剤の話では微生物学的影響は毒性ととして **ADI** を決めているのです。特異性があるといったものはもう評価に関する事なのです。したがって、ヒトに外挿できない場合は評価で切ったらどうかと言っただけです。ですが、それがあまり混乱を招くようであれば、唐木先生が言ったようなやり方でも私は構いません。あまり結果には影響しないと思います。

○唐木座長 そうですね。ありがとうございます。

どうぞ。

○江馬専門委員 津田先生とは考えが違うのですが、我々が実施しているのはヒトの健康に悪影響があるかどうかを検討しているわけで、動物に特有な悪影響はここでは評価しないと私は考えています。だから、 $\alpha 2u$ グロブリンはラット特有であるので、それは **NOAEL** 設定の根拠にはしない。少なくともこの場での **NOAEL** はそういう意味合いではないかと私は解釈しています。

○唐木座長 ありがとうございます。

どうも同じことを言っていて少しずれているように見えるのは、それぞれの現象で一応 **NOAEL** を計算しておいて、最終的にそれが本当の **NOAEL** かどうか、ヒトへの影響かどうかを判断するというのと最初から判断するという、その違いだけなので、お二人ともおっしゃっていることは大して違っていないと私は思っております。

それでは、この辺については、所見としては盲腸所見をきちんと記載する。そして、判断では盲腸のみに影響があった場合には、毒性影響の指標とするのは適当ではないと考えるというこれまでのやり方を一応原則としては踏襲をするということで、あとは実際の運用で慎重に判断をする。そんなやり方でやらせていただいてよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 ありがとうございます。それでは、そのような取扱いをさせていただきたいと思
います。

今後の取扱いにつきましては、事務局で作業をお願いしたいと思ます。

○関谷課長補佐 それでは、適切な文章にしたいと思ます。また御相談をさせていただいて、
御議論を反映できるような形で修文をさせていただきたいと思ます。

これに関しましては、当専門調査会のみではなくて、抗菌性物質を扱っている農薬あるいは
添加物にも一部あると聞いていますので、今度、座長会というものがありますので、そういっ
た場でも横断的という意味で御紹介をできればと考えておりますので、よろしくお願ひした
いと思ます。

○唐木座長 それでは、引き続きホスホマイシンの評価書について、事務局から説明をお願ひ
します。

○関谷課長補佐 それでは、実際の動物用医薬品の評価に入らせていただきます。

まず資料3を御覧いただきたいと思ます。ホスホマイシンの評価書(案)でございます。

3ページに「審議の経緯」ということで、2005年に厚生労働大臣から食品健康影響評価の依
頼がきておりますが、このきっかけとなったものは、資料2のホスミシンS(静注用)という
動物用医薬品の製剤の再審査に係る食品健康影響評価の依頼が農林水産大臣からきたというこ
とです。資料2の2ページにこちらの経緯が載っていますので、少し行ったり来たりしますが、
資料2の2ページと資料3の3ページということで、厚生労働大臣からも農林水産大臣からも
評価依頼がきているものでございます。また、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴う暫
定基準が設定されておりますので、それに係る評価依頼もきているという経緯でございます。

資料3の6ページでございますが、もともとこの医薬品に関しましては、先ほど御紹介いた
しましたように、動物用医薬品専門調査会で計3回御審議をいただいております。先ほどの盲
腸所見に関するところ以外は一応動物用医薬品専門調査会で御了承はいただいているのですが、
少々の変更もございましたし、新しい専門委員の先生方にも参加いただいておりますので、簡
単に今までの経緯、既に御了承いただいたところも含めて説明させていただきたいと思ます。

ホスホマイシンはホスホマイシン系というか、あまりほかの抗生物質と交差耐性がない系統
の抗生物質ということで、動物薬としてはカルシウム塩とナトリウム塩が使用されております。
6ページに具体的に書いてございます。

「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」としましては、7ページ以降にございます。

「1. 薬物動態(吸収・分布・代謝・排泄)」ということで、基本的には経口で速やかに吸収
されて、体内に広く分布をして、血清中濃度が下がるにつれて組織中からも消失するものでご

ざいます。

「2. 残留試験」としましては、14 ページ以降に牛と乳汁あるいは魚用のものも承認がありますので、それらの残留試験の結果が出ております。それぞれ一定の投与後の期間を経過すれば、各組織中から消失するという結果が得られております。

17 ページから「3. 急性毒性試験」ということで、ホスホマイシンに関しましての腹腔内、皮下、経口と実施されております。

18 ページの表にありますように、こちらはカルシウム塩ですが、経口で 3,500 mg(力価)/kg 体重以上。

また 18 ページの下にありますように、表 20 も経口ですと 8,000 あるいは 7,000mg(力価)/kg 体重という LD₅₀ が算出されております。

19 ページからが御審議いただく部分となりますが「4. 亜急性毒性試験」です。ここにつきましては、盲腸所見が見られておりますので、その取扱いということで前回継続審議になった部分でございます。

まず 19 ページの「4. 亜急性毒性試験」で (1) ~ (4) まで試験が行われているのですが、事前に先生方に御意見をということでお伺いしたのは、(1) ~ (4) の中で (1) 以外はすべて片方の性、雄のみというような試験でございまして、雄雌両方そろっているのが (1) のみだということで、その NOAEL 等の取扱いについても、事前に御質問をさせていただいております。

参考資料 2 という 2 枚紙のものがお手元でございますが、ここにこちらからの確認事項として聞いたものと、吉田先生から具体的な御意見もいただいておりますので、吉田先生からの御意見を記載した紙を用意しております。

一番上が雌雄どちらかしか行われていない (2) ~ (4) の試験です。これに関して毒性試験として ADI の設定をする場合、採用することができるかどうかというところが御議論いただきたい 1 つのポイントでございます。

吉田先生からは、場合によっては性差で 10 という追加の安全係数をかけてみてはどうかという御指摘なのですが、今まで性差で 10 をかけたという事例自体はございません。これまでの事例としてはないという状況になっております。

評価書(案)に戻りまして、19 ページの「(1) 35 日間亜急性毒性試験(ラット)」でございまして、この試験は雄雌両方実施されております。修文がたくさんありましてカラーにしていますが、非常に見づらくなっておりまして申し訳ございません。基本的に青で示させていただいているところは、今回各先生方から修文をいただいたところ。赤は以前に動物用医薬品専門調査会の先生方に修文いただいたところになっております。

この試験では、死亡例は認められていません。

11 行目の一般状態ではというところから、各投与群に軟便、下痢あるいは腹部膨満というものが出ております。ここの取扱いが 1 つポイントになります。

それから、その他としましては、17 行目にこれも 700~2,800 mg(力価)/kg 体重/日というところで、前肢または後肢で全身を搔くような行動というものも出ております。

18 行目、体重及び摂餌量に影響はなかったということになっております。

また、血液学的な検査では、白血球あるいは赤血球等の減少が見られています。

28 行目から剖検所見ですが、こちらで投与群を通じて軽度の盲腸の膨満、腺胃部の粘膜の軽度糜爛もしくは肥厚、剥離等が観察されたということになっております。

基本的に前の修文では既に軟便の排出は削られておりますが、盲腸の膨満は残されていることになっております。したがって、先ほどの御議論を踏まえて修正する必要があるところになります。

臓器重量に関しては、脾臓に絶対重量、比重量の減少が見られております。

20 ページでいきますと、病理組織学的検査で用量相関性はないが、ここで胃及び回腸粘膜の軽度の糜爛が見られております。

5 行目からの別の修文案ということで、以前、動物用医薬品専門調査会の先生から御修文をいただいているのですが、18 ページに吉田先生からの御指摘もあります。このデータ自体が見当たらないということで、ここは削除させていただければと考えております。

7 行目は青で書いてありますが、これは事務局で修文させていただいたのですが、例数が 1,400 mg(力価)/kg 体重/日投与群と 2,800 mg(力価)/kg 体重/日投与群で合計 40 例のうち何例ということで、1~2 例という記載が適当でなく、1~2/20 例と書いてありますが、ここを削除させていただいて、40 例中 6 例が適切ですので、40 例中 6 例を残させていただければと思います。

9 行目から、本試験において抗菌性物質に感受性の高い動物種に認められる種々の変化が認められたということでありますが、175 mg/kg 体重/日以上雌雄で認められた剖検所見は腺胃部粘膜の糜爛もしくは肥厚、剥離等、病理組織学的所見も糜爛ですが、これについてはホスホマイシン投与に起因すると考えられたということで、最低用量でも影響が出ておりますので、LOAEL として 175 mg/kg 体重/日ということで書いております。

3 行目の糜爛は用量相関がないということなので、そこについて参考資料 2 で御質問させていただいております。参考資料 2 の 1 ページにございますが、この取扱いをどうするかというところも御議論いただければと思います。

吉田先生からはコメントをいただいております。これについてはホスホマイシンによるも

のと一概には否定できないということですが、強制経口投与によるストレスの変化とも考えられるという御意見をいただいております。ですので、これを影響としてとるかとらないかというところも1つポイントでございます。

結論的にはこの試験をADIの根拠とすることになっておりますので、この試験については細かく見ていただければと考えております。

21 ページの「(2) 182 日間亜急性毒性試験 (ラット)」ですが、これは雄しか試験を行っていません。

こちらに関しましても、13 行目からの一般状態で軟便あるいは腹部の膨満、下痢が認められております。また、先ほどの前肢または後肢で全身を搔くような動作というものも見られております。

22 ページ、体重、摂餌量には影響がなかったということです。

7 行目からの剖検で、175 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群において回腸及び盲腸の膨満、消化吸収不全というものが見られたと書かれております。

これについても、事前に先生方に御質問をさせていただいたものが参考資料 2 にあります。参考資料 2 の 2 ページの半分から下に表がありますが、回腸及び盲腸の膨満、消化吸収不全がこの例数出ておりますので、これを実際に毒性所見としてとるかどうか。あるいはとらないということであれば、評価書への記載は必要かどうかをお聞きしてございまして、吉田先生からはこれも毒性としては判断しなくてよいのではないかという内容のコメントをいただいております。

評価書(案)の 22 ページに戻っていただきまして、10 行目、病理組織学的検査では肝細胞空胞変性が認められたということがあります。

15 行目から 17 行目にかけて黄色で網かけしておりますが、グリコーゲンの蓄積及び空白については、得られた情報のみから評価できなかったということで、これは対照群で調べられているかというところの比較が原文にないということで評価ができなかったという記載になっております。

結論では、18 行目から抗菌性物質に感受性の高い動物種に認められる種々の変化が認められたが、ホスホマイシン投与に起因する影響としては、ここに記載しています RBC あるいは Ca の増加、下痢による脱水や電解質異常を示唆していると考えられたということで、肝細胞の空胞変性について毒性影響ととらえまして、NOAEL としては 700 mg(力価)/kg 体重/日という数字を案として書いております。先生方からも修文をいただいております。

(3) の試験は 23 ページからですが、ウサギの試験です。こちらは一般状態、体重、摂餌量等の影響は認められなかったということで、一部修文をいただいておりますが、400 mg(力

価)/kg 体重/日で脂質への影響が認められたということで、NOAELがその下の 200 mg(力価)/kg 体重/日と修文をいただきました。

24 ページの「(4) 182 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」につきましては、病理組織学的検査において、尿細管上皮細胞の軽度な腫大が認められたと 24 行目からございますが、これはイヌですので、盲腸膨満も含めて毒性影響と考えておりました、NOAEL は設定できず LOAEL 280 mg(力価)/kg 体重/日という取扱いにしております。

25 ページの 2 行目のマウスの試験では、血液学的検査あるいは生化学的検査、尿検査がされていませんので、参考試験ということで落とされております。したがって、NOAEL は算出しておりません。

それから、盲腸試験が出てペンディングとなっておりましたが、25 ページ「6. 生殖発生毒性試験」ということで、こちらは 2 世代繁殖試験が実施されていないということで、限られた試験ではあります。

「(1) 器官形成期投与試験 (ラット)」では、26 ページに移りますが、母動物で軟便が認められております。

また、胎児への影響としましては、早期吸収胚数の増加が認められております。ただ、後期吸収胚等に関しては影響が認められていないということで、ここの死亡胎児数の文言について、桑形先生から 17 行目以降に書いてありますように、死亡胎児数とすると誤解を招くので、用語を胎生末期の死亡あるいは胎児期の死亡にした方がよいのではないかという御指摘をいただいております。

母動物の軟便については、抗菌性物質に感受性の高い動物で認められるという記載がされております。

25 行目からの「(2) 器官形成期投与試験 (ウサギ)」につきましては、先ほどの試験もそうですが、催奇形性は認められなかったという結論になっております。

その後の試験はすべて腹腔内投与ということで、参考ということで記載しております。こちらについても、一部修文をいただいております。二重線の下線で書いてあるように修文をいただいております。

28 ページの 2 つ目の試験で第 2 節試験なのですが、腹腔内投与ということで参考に落としていただいておりますが、ここで桑形先生から修文が幾つか入っております。

まず 28 ページの 29 行目にありますように、行動試験は実施されていないということで、機能ということで修文をしていただいております。

また 31 行目に書いてありますが、この原文の哺育率の考え方が分娩日における生存率ということですので、分娩率及び哺育率それぞれに計算式を入れていただいております。明確にし

ていただいたということになっております。

28 ページの 3 つ目の参考試験、第 3 節の試験ですが、こちらも 29 ページで今回修文をしていただいているところがあります。青字の 12 行目、13 行目です。こちらでは文言の修文をしていただいているのと、こちらでは最初で行動試験をしているということなので、行動を追記していただいたことが 31 行目に書いてございます。

ばらばらとなってしまうましたが、亜急性毒性とただいまの生殖発生毒性試験について御説明をさせていただきます。

以上です。

○唐木座長 大変長い文章ですが、先生方には既にお目通しをいただいております。19 ページから順番に御意見をいただいきたいと思っております。

まず 19 ページの 2 行目「4. 亜急性毒性」の中の(1)のラットの試験です。これについての記載が 21 ページの表の最後まで続いております。この部分について、何か御意見がございましたらいただきたいと思っておりますが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○吉田専門委員 修文させていただいたので、少し補足させていただきたいのですが、先ほどの盲腸所見のまとめでも書かせていただいたのですが、盲腸所見があって下痢があって血液生化学の動きがあるというところは、いろんなデータを見させていただいて、そういう一連の流れだと理解すると、毒性データ全体の見方が比較的平易になると思って書かせていただきました。

その観点からいきますと、まず 35 日試験ですと、盲腸所見に関連して幾つか電解質の動きがあるようなのですが、それ以外は貧血とか肝臓の毒性、理解は難しいのですが、臓器重量が動いているので、そういったものがホスホマイシンの毒性だという感じになっていると思えます。したがって、まず盲腸所見、下痢、脱水あるいは電解質の動きは一連の反応であると御同意いただけることを確認していただきたいと思っております。

○唐木座長 そういう御意見でございます。サマリーは表を見れば大体わかるようになっていきます。

そのほかに何か御意見ございますか。たくさん訂正があって、最終版がどれか見にくいのですが、いかがですか。どうぞ。

○高木専門委員 確認です。下痢については残すのですか。それとも削ってしまうのですか。下痢の所見です。

○唐木座長 下痢の所見は何行目にありましたか。下痢が散見されというのは、19 ページの 13 行目に書いてあります。軟便、排出及び腹部膨満、下痢です。

○高木専門委員 最後の 21 ページの表では削除になっています。

○関谷課長補佐 今のところは削除になっております。20 ページの 9 行目の文章も先ほどの盲腸所見の結論に合わせたいと思いますが、ここでは「抗菌性物質に感受性の高い動物種に認められる種々の変化が認められたが」ということで、そこに下痢も入っているという内容になっております。

○唐木座長 どうぞ。

○吉田専門委員 下痢の削除は元に戻すということによろしいですね。投与の影響だということですね。

○高木専門委員 私はその方がよいと思います。

○唐木座長 下痢があったという事実は記載をしておく。評価でどうするのかはまた後で考えるという原則でいくと、問題は 21 ページの表の雌雄不明というところですね。

あるいは 20 ページの 9 行目の「抗菌性物質に感受性の高い動物種に認められる種々の変化が認められたが」に下痢を入れてしまって、その後の下痢を削除したのが原案ですね。

○関谷課長補佐 この表は毒性影響として考えたものを書いてありますので、本文には勿論下痢が出たということを書きまして、評価結果として毒性影響と考えたものを表 21 の毒性所見として書きますので、下痢を影響としてとれば表に入ってきますし、とらなければ表からは抜けて本文だけに残ることになります。

○唐木座長 ここが先ほどの原則の議論に引っかかるころだろうと思います。下痢があったという記載はある。最終的にそれを毒性として認めるかどうか、全体の流れの中でどう考えるかでこの表に記載するかどうかを決めるということです。そうすると、この表に入れるべきかどうか。いかがでしょうか。

○吉田専門委員 毒性と抗菌性物質特有の変化という線引きが非常に難しいという議論になっておりますという点が 1 つと、盲腸所見があったら下痢があって、血液に少し動きがあるということも理解していただけたらと思います。仮に下痢、盲腸所見を除くとすると、上で見られているアルブミンなども脱水によって動いたと思うのですが、そういった所見も除くことになってしまって、なかなか線引きが難しいと思います。

このテーブルの表題とは違ってしまいかもしれないのですが、被験物質投与と考えられる変化はすべて列挙していただいて、その中で盲腸所見に基づくと考えられるものに※などを付けていただくと、少レクリアになってくるかと思えます。

○唐木座長 そういう御提案をいただきましたが、いかがでしょうか。どうぞ。

○高木専門委員 あと、消化管に組織学的な影響が幾つかある。腺胃などに見られているので、刺激性の可能性も否定できないような気もするので、やはり私としては下痢は入れたいと思

ます。

○唐木座長 いかがでしょうか。

確かに回腸粘膜の糜爛などがあるということですので、それで下痢が起こってもおかしくはない。そうすると、これは評価の中に入れた方がよいという御意見ですが、よろしいですか。

どうぞ。

○吉田専門委員 あと、ストレスが関与しているのではないかということ参考資料 2 に少し書かせていただいた理由なのですが、まとめ表の 350 mg(力価)/kg 体重/日以上の中に副腎の重量の増加があつて、毒性であれば副腎に何か影響があつた可能性もあるのですが、ストレスでも反応してくる可能性があるのでは、これも 1 つ参考にしていただいてデータを見ていただくとよいと思いました。

○唐木座長 その場合、ストレスの原因はどんなことが考えられるのですか。

○吉田専門委員 それは一概には言えないのですが、強制経口投与そのものの、動物の扱いです。勿論ベテランがやればスムーズにいくと思うのですが、そうでない方がやられた場合はかなりのストレスになると思います。

○唐木座長 そういう可能性はあるとは思いますが、それを評価にどの程度入れるのかはかなり難しいところがあるような気がします。どうしたらよろしいですか。

どうぞ。

○今井専門委員 参考資料 3 に、2 番目の課題として吉田先生がコメントされていますが、胃と回腸の糜爛につきましては、最後の「胃はともかく回腸がストレス性変化の対象となるかの疑問は残ります」とありますが、私もそこに賛成でありまして、用量反応性はありませんが、とにかくホスホマイシンの影響であるということとは否定できないであろうと考えています。

また、回腸にも所見が認められているということも考え併せまして、ストレスによる可能性も否定はできませんが、逆に見ますと、ストレスと断定することも難しいということで、この所見につきましては、ストレスということ今回を考慮しないでホスホマイシンの影響としてとるのが妥当ではないかと考えております。

また、回腸の所見と下痢との関係なのですが、この剤につきまして、下痢を抗菌性物質特有の影響と入れるか入れないかということは、どちらにしてもそれほど重要ではない。課題ではあると思うのですが、私の個人的な考えとしましては、盲腸の膨満がひどくなりますと、おのずと連続性変化として下痢も出てきますので、基本的に下痢は抗菌性物質特有の現象としてとらえてよいのではないかと考えています。

以上です。

○唐木座長 そういうことでストレスの影響の可能性はあるが、特にここに記載しないという

ことよろしいですか。

吉田先生いかがですか。

○吉田専門委員 結構です。

○唐木座長 ありがとうございます。

そのほかに（１）のラットで御意見ございますか。

それでは、次に 21 ページの（２）のラットの雄の実験です。この部分について御意見をいただきたいと思います。どうぞ。

○今井専門委員 こちらにつきましても、参考資料 2 で事務局から質問がされておりますが、この剤につきましても、特に慢性毒性試験、がん原性試験がありませんので、182 日間試験は片性であっても非常に重要な試験だと考えますし、参考資料としないで入れるべきだと思います。

といいますのは、剤によりましては、今回の場合は 35 日間試験が LOAEL 175 mg(力価)/kg 体重/日に対しまして、182 日間試験の場合は NOAEL が 700 mg(力価)/kg 体重/日ということですから、LOAEL、NOAEL が逆転していますのでよろしいのですが、片性であっても、特に慢性毒性まではいかなくても、長期の試験でより下がった NOAEL、LOAEL が求められている場合には大いに参考にすべきだというのがその根拠です。

○唐木座長 ありがとうございます。

そのほかに御意見ございますか。どうぞ。

○津田専門委員 私も今井先生と同じ考え方で、結果に「雄の」と入れておけばよいのです。そして、後で評価するときにデータが不備である場合は追加の安全係数をかけるのが常識ですから、もしそれが ADI の評価に必要な場合には追加の安全係数をかけたらよいし、ここは雄の NOAEL と書いておけばよいのだと思います。

○唐木座長 22 ページの 25 行目ですか。

○津田専門委員 そうです。

○唐木座長 「以上のことから、雄の」という表現を入れるということですね。そういう御提案ですが、いかがでしょうか。これは事実だから、事実を記載するということですね。

そのほかに何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、次に 23 ページの 4 行目（３）のウサギの雄の試験ですが、これについても御意見をいただきたいと思います。

○吉田専門委員 このウサギのデータの修文ですが、血液の一部のデータしか変動がなくて、そのうちの 2 つも一過性に増加しただけで、最終的には直っているものです。最終的に残っているものがトータルコレステロールのみなので、一応これがあるので 1 つ数字を下げて書かせ

ていただいたのですが、こういったごく軽い変化をアドバースとするかどうかについて御意見を伺えれば幸いです。

○唐木座長 そういう御意見ですが、そのことについて何か御意見ございますか。

吉田先生御自身はどういうふうにお考えになりますか。

○吉田専門委員 一応用量相関性がある変化だということと、コレステロールが上がるというのはヒトにとってもあまりよくない病態だと思いますので、この記載にあるように NOAEL を 200 mg(力価)/kg 体重/日とさせていただくのがよいと考えました。

○唐木座長 そういう御意見ですが、それでよろしいですか。もし御意見がなければも、そのようにさせていただきたいと思います。

次は 24 ページの (4) イヌの試験でございますが、ここについて御意見をいただきたいと思えます。

○吉田専門委員 ここで問題になるのは腎毒性だと思っております。これまでのラットのデータを見ると腎臓への影響は明らかではないのですが、一応今のところ盲腸所見に関連して電解質が動いていると理解しているのですが、イヌでは腎毒性があるので、それに関連しても電解質などが動く可能性があるのが 1 つです。

それから、細かい所見になるのですが、剖検所見の中で腎臓萎縮というものが 1 つ出ておりまして、組織学的には尿細管上皮の腫大なので肉眼的所見と組織学的所見が少し矛盾するよう感じました。イヌの場合は腎臓の大きさがかなりまちまちで、物によっては片方の腎臓がないようなものが毒性試験の中で出てくる場合があつて、片方は正常だが、片方は少し小さいというものもあり得ると思いました。したがって、これはひょっとするとコンジェニタルな所見ではないかと思いました。ただ、そこの判断は難しいので、記載を残しておいていただいても結構かと思えます。

○唐木座長 その辺はなかなか判断が難しいところですね。

ほかに何か御意見ございますか。

御意見がなければ、次は 25 ページからになります。参考のマウスの試験ですが、これについての御意見をいただきたいと思えます。参考では今まであまり御意見がないようですが、これでよろしいですか。

○関谷課長補佐 先生、一点確認をさせていただければと思えます。

○唐木座長 どうぞ。

○関谷課長補佐 先ほどの吉田先生からの御意見で、表に盲腸膨満などは入れておいて、微生物学的な抗菌剤によると書いた方がよいという御意見があつたと思えます。

それは例えば 23 ページの表 22 の 175 mg(力価)/kg 体重/日以上に回腸及び盲腸部の膨満など

が残っているのですが、これは今までの整理ですと、毒性所見の影響と判断したもののみ入れていたのですが、どちらにさせていただければよろしいでしょうか。

○唐木座長 23 ページの表 22 の 175 mg(力価)/kg 体重/日以上にある回腸及び盲腸部の膨満を残すかどうかというところですね。

○関谷課長補佐 あと、87.5 mg(力価)/kg 体重/日以上の下痢などです。ここは少し整合性がとれていなくて残してしまっているのですが、結論としましては、抗菌剤投与による影響で毒性影響とは見ないとすると、表には残すべきかどうかというところですよ。

○唐木座長 ここはいかがですか。どうしますか。

○吉田専門委員 ラットの 182 日のデータは非常にクリアで、盲腸所見に関連した変化がずっと下から見られていて、毒性変化は肝細胞の空胞変性のみだと思います。また、前肢で体を掻くような行動についても書かれていますが、投与後すぐに 2~3 時間でなくなってしまうものなので、それほど悪いものではないと思いました。

津田先生のお話ですと、すべての所見を記載して NOAEL を判断した方がよいという議論がまだ残っておりますので、もし残すとすると、この記載はすべて残していただいて、本文の NOAEL の 700 mg(力価)/kg 体重/日も違ってくると思いますので、その辺も含めて残すか残さないかを御判断いただきたいと思います。非常に難しいと思うのですが、御検討いただければと思います。

○唐木座長 この表でいきなり判断が入ってくる。本文の中に判断が入っていない。これがわかりにくいところだろうと思いますので、この表は一応本文のサマリーということで、本文に記載してあることは入れておいて、最後の判断はまた最後に行うというとりまとめがわかりやすいかもしれないですね。そんな取扱いでよろしいですか。

どうぞ。

○今井専門委員 その取扱いについては賛成なのですが、今後そういう運用でいくとしますと、表の表題の「認められた毒性所見」というものをどういうふうに変えたらよいのか。今、頭の中で考えていてよい案がないのですが、単なる所見にするかどうかというところについて、いかがですか。

○唐木座長 「毒性」をとって「所見のまとめ」というようなことにしておけば、誤解がなくなるだろうと思います。そんなところでよろしいですか。

○今井専門委員 はい。

○唐木座長 事務局もそれでよろしいですか。

○関谷課長補佐 多分見た方は表で見ると思いますので、できれば表を見たのみで毒性影響としてとったかがわかった方が、例えば括弧書きでこれはとっていないというか、毒性影

響とは考えなかったということがわかるような形がよいと思います。

○唐木座長 わかりました。それでは、最後の判断まで行って、そこで毒性影響として採用したものとしないものは仕分けができますから、それでまた表に戻ってきて、この中で各項目に※でも付けて、※は毒性影響とは見なかったというような注釈を付けて表をつくる。その方がわかりやすいですね。一番大事なことは読んだ方がわかりやすいということですので、そんな工夫を少しさせていただきたいと思います。その方法については、また事務局と相談をしまして、先生方に後でお示ししたいと思います。

どうぞ。

○細川専門委員 この表はほかの部会でも同じ表を使っているのですが、共通性がないと見方が変わってくる。部会ごとに表が違っているとまずいと思うのですが、その辺はどのようなのですか。

○唐木座長 そういう面倒な事態が出てきました。どうしますか。

事務局から何かアイデアはございますか。

○関谷課長補佐 今まで動物薬の評価は、ほかの分野に比べて毒性試験のデータがきちんとしたものがない場合が多くて、なかなか表化することが難しいということがありまして、あまり表にできていない部分があったのです。農薬などその他の調査会では必ずといっていいように表をつくっていますので、そちらに合わせることも必要かと思います。先ほど私は違うことを申し上げて申し訳ございませんが、それは細川先生のおっしゃるとおりだと思います。

○唐木座長 わかりました。

そうすると、私の感じとしては、表の位置が悪いと思います。ここにあるとサマリーみたいに見えてしまうのですが、この表は最後の判断の表ですね。したがって、最後の判断をするときに、いろんな項目について毒性所見として取り上げたものはこれであるということで、場所を移しておいた方がよいのかもしれないです。

○津田専門委員 ほかのものとの整合性を考えると、ここに置いた方がよいのではないかと思います。

○唐木座長 そうですか。そうすると、注を付けないといけませんね。表にこれはサマリーではなくて、判断のところだ。判断の仕方については、後を書いてあるということがわかるようにしておかないといけませんね。

○津田専門委員 判断をしているのです。要するにここに書いてあることは、基本的に所見を書いて、それで毒性判断とするかしないかということも書いた上で、毒性として判断されたものが表になっているのです。そういうやり方で統一されているので、これを変えるのはあまりよろしくないのではないかと思います。これは私もその方がほかとの整合性ということで、混乱を招かないのではないかと思います。

○唐木座長 わかりました。

○関谷課長補佐 それでは、横並びをとりまして、今、表題なども紛らわしくないような形で運用されていると思いますので、それに合わせて修正したいと思います。また御相談しながら進めたいと思います。

○唐木座長 わかりました。場所はここのままで、こういったデータからこういう判断をしたという記載とそれを表にしたものであるということがわかるように、少し文章を変えることにします。場所などはこのままにするということですね。

○江馬専門委員 あまり表の中に記載がないので、そもそも表は要らないのではないかと思います。農薬などでやる2世代繁殖試験などは、当初ややこしいので多分表をつくったと思うのです。これはそんなにややこしい試験ではなくて、所見もあまりないので削除すれば問題がなくなると思います。

○唐木座長 実は私もそんな感じがしていました。これはわざわざ要るのかと思っていました。表はわかりやすくするためなのですが、それが混乱を招くようだったら、こんな単純なことですので要らないという気もしますが、その辺はどうですか。

○津田専門委員 農薬も動物薬も今までこういうやり方を実施していて、例えばここの記載でBUNが下がっていますが、これを毒性と判断するかなど、そういうことまで判断しないとNOAELが決まらない。したがって、毒性所見の表は必要だというのが全体的な考え方ではなかったかと思います。

繰り返すのも嫌ですが、ここの特殊性は抗菌剤なので、微生物学的影響が入ってきて、その部分の書き方が様々あったので私もこの表に書き込むことを提案したのですが、そうではなくて、元のおりにしましょうということなので、そうすると記載が難しいと私は思いました。むしろ、それを入れて微生物学的影響としてしまえば、それはここの特殊性だということで整合性を保ちながら適切な評価書ができるのではないかと考えて、最初にそういうことを申し上げたのです。

○唐木座長 結論としては、これはあまり大きな問題ではなくて、わかりやすさの問題ですので、このままにして、もしもう少しわかりやすくできるような記載があれば、少し修文をする。ほかにも整合性を失わないようにするというところで進めさせていただきたいと思います。

どこまでいったか忘れてしまいましたが、次は25ページの「5. 慢性毒性／発がん性試験」からです。この器官形成投与試験ラット、ウサギ、参考がたくさんありますが、これはまとめて御意見をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○桑形専門委員 まず最初の「(1) 器官形成期投与試験 (ラット)」なのですが、これは母動

物、妊娠動物に投与して胎児の毒性を見る試験です。一部は産ませています、この母動物には軟便しか認められていないのです。NOAELは一番高い dose の 1,400 mg (力価)/kg 体重/日。ただ、これまでの討論を伺って来て、ここで先生方の意見を伺いたいと思ったのですが、軟便でかつ早期吸収胚の数が増えています。原文では早期吸収胚の数が増えることを胎児の側の毒性で胎児毒性ととらえています、やはり早期吸収胚が増えるということは、投与初期の影響が強いと思われま

す。原文を見ると、いつの投与量を基準にして投与したと書いていないのですが、多分当時ですと、最初の妊娠 7 日、投与開始時期を基準にしてずっと 17 日まで投与している可能性が高いと思います。そうすると、ホスホマイシンが体に投与された比率はやはり最初の時期が強くて、軟便が出てかつ早期吸収胚が増えたのではないかという印象を受けて、実際に自分がこの SD をやったときに、母動物の軟便を毒性ととるかからないか非常に悩むのではないかと感じました。

一方で、早期吸収胚が増えているというすごく難しい試験だと思ったのですが、私個人の意見としては、早期吸収胚が増えたということは、やはりある程度母動物側の影響ではないか、後ろの 36 ページにも意見を書きましたが、生殖試験の場合、やはり母動物の影響が悪くなるとどんどんその指標が胎児や出生時の指標のインデックスに影響してきます。線引きは難しいのですが、ここは母動物の軟便あるいは早期吸収胚が増えたということで、今、母親の NOAEL が 1,400 mg(力価)/kg 体重/日となっていますが、700 mg(力価)/kg 体重/日に落とした方がよいのではないかと考えたのです。御意見をいただければと思います。

あと、26 ページの 10 行目、11 行目に「なお、母動物の軟便については、抗菌性物質に感受性の高い動物種で認められる腸内細菌叢の変動に基づくものと考えられた」と入っていますが、この 2 行についても、このまま残すかどうか御意見をいただければと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○江馬専門委員 最初の修文は動物薬調査会で寺本先生と私で修文したもので、10 行目、11 行目は事務局が多分入れた文章で、もともとは母動物、児動物に対して NOAEL が 700 mg(力価)/kg 体重/日という修文をしています。

先ほど桑形先生がおっしゃられたように、ここで軟便の記載をなくしてしまうことになると、胎児への影響を説明する 1 つの大きな要因がなくなるので、それは残した方がよいと思います。胎児側の責任として記述したわけではなくて、母動物の NOAEL と胎児の NOAEL、本当は胚、胎児なのですが、胎児の NOAEL という記載の方法をとっているの、そう記載したということ

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。

そうすると、お二人の御意見としては、10行目、11行目は削除した方がよいということで、その後はこのとおりでよろしいですか。

○江馬専門委員 NOAELが母動物、胎児動物に対して700 mg(力価)/kg 体重/日という元の文章にさせていただきたいと思います。

○唐木座長 わかりました。母動物で1,400 mg(力価)/kg 体重/日と書いてあるところを、母動物、胎児に対してともに700 mg(力価)/kg 体重/日に戻すということですね。

ほかにこのことについて何か御意見ございますか。よろしいですか。

それでは、元に戻すということで、事務局はよろしいですか。

○関谷課長補佐 わかりました。

○唐木座長 そのほかに何か御意見ございますか。どうぞ。

○桑形専門委員 28ページの16行目の分娩率に計算式を入れたのですが、多分私が間違えているのだと思うのですが、分娩率が着床数分の分娩率かける100となっていますが、着床数分の分娩児数です。率ではなくて数だと思うので、当たり前のことなのですが、直しておいていただければと思います。

○唐木座長 事務局よろしいですか。

○関谷課長補佐 済みません。

○唐木座長 ありがとうございます。

そのほかに何かございますか。

○関谷課長補佐 あと、桑形先生から御指摘のありました26ページの死亡胎児数の用語のコメントについて、お願いいたします。

○唐木座長 桑形先生、これは胎児末期の死亡と胎児期の死亡のどちらがよろしいですか。

○桑形専門委員 江馬先生とどちらでもよいという話になりました。

○唐木座長 専門家の立場でどちらかにお決めください。

○桑形専門委員 個人的には胎生末期の死亡がよいと思います。胎児期というと、胎児期はいつかということがよく私の周りでも議論になるので、胎生末期の死亡でよろしければその方がよいと思います。

○唐木座長 それでは、胎生末期の死亡ということでよろしいですか。そうさせていただきます。

事務局はよろしいですね。

○関谷課長補佐 はい。

○唐木座長 そこまでよろしければ、最後に健康影響に入ります。

どうぞ。

○江馬専門委員 28 ページの 19 行、20 行目を削除してください。

○唐木座長 先ほどのところですね。

○江馬専門委員 もしあったとしても、こういうものは経口投与の場合ですね。

○唐木座長 事務局よろしいですか。

○関谷課長補佐 わかりました。

○唐木座長 それでは、引き続き資料の説明を事務局からお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、30 ページに「7. 遺伝毒性試験」がありまして、これは *in vitro*、*in vivo* いずれも陰性という結果が得られております。

また、31 ページに「8. 微生物学的影響に関する試験」ということで、(2) にヒトの臨床分離株の MIC をはかって、これは VICH という日本とアメリカと EU の動物用医薬品のデータのハーモナイゼーションの中で決められた方法で、このデータを基に先ほどから出てきております微生物学的 ADI を求めるということになっております。

32 ページの「9. 一般薬理試験」に関しましては、その後ずらずらとありますが、大きな薬理的な影響というものは見られておりません。

36 ページに「Ⅲ. 食品健康影響評価」として書いてございます。

「(1) 亜急性毒性試験」ですが、本文との整合性もとらなければいけないのですが、結果としては LOAEL 175 mg(力価)/kg 体重/日 が得られているという概要が書かれております。

「(2) 生殖発生毒性試験」に関しましては、先ほどの修文に合わせまして、母動物の NOAEL 等を修正するところがありますが、一番低いものとしてはウサギの母動物、胎児の 420 mg(力価)/kg 体重/日であったという結論になるかと思えます。

黄色の軟便を毒性影響としないのは、先ほど修文していただいたとおりに直したいと思えます。ですので、ここは削除させていただきます。

「(3) 遺伝毒性/発がん性試験」ということで、36 行目に書いてありますが、先ほど申し上げたように、遺伝毒性についてはすべて陰性ということで、発がん性及び慢性毒性試験は行われていないということになっております。

37 ページの「(4) 毒性学的 ADI について」ということで、先ほどの亜急性毒性試験の 175 mg(力価)/kg 体重/日を基に ADI を算出するという案になっております。

これが LOAEL として 175 mg(力価)/kg 体重/日ですので、まず慢性毒性試験が実施されていないということですが、先ほどの 35 日間の試験と 182 日間の試験で LOAEL と NOAEL が逆転しているということがありましたように、投与期間が延長されても影響が増強されるという

ことは、この範囲では見られなかったということがございます。

それから、17行目の生殖発生毒性試験では、2世代繁殖試験は実施されていないが、ラット、ウサギの器官形成期投与試験では催奇形性は認められておらず、母動物の生殖能への影響は認められなかった。腹腔内の場合には生殖能に対する影響は一応認められているが、重篤な影響は認められなかったという考察にしております。

ここについては、桑形先生から、経口投与ではないということで腹腔内投与のデータを参考しているところなのですが、ここで引用してきていますので、それについての是非と、今、御説明したところの生殖能について、交尾率の低下と分娩率の低下がそれぞれの試験で見られているということで、NOAELを決めるときに毒性と判断しているのですが、これが重篤な影響ではないと判断したということでもよろしいでしょうかという御意見をいただいております。

このところの案につきましては、19行目からの記載は、生殖能に対する影響はあったが、それを重篤な毒性影響とは認められなかったという案になっていますので、この案の内容的には重篤な影響ではないと判断したということになるかと思えます。

したがって、ホスホマイシンの ADI は 175 mg(力価)/kg 体重/日から出すということで、LOAEL から NOAEL への変換、週 7 日でなく 6 日の投与ということ、慢性毒性／発がん性試験を欠くということで、追加の 10 を適用したいということです。合計 1,000 の安全係数で、結果としては 38 ページの一番上で 0.175 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

「2. 微生物学的影響について」は、先ほどの VICH の計算式から求めますと、0.01919 になりまして、全体の ADI としては先ほどの 0.175 mg/kg 体重/日と 0.1919 mg/kg 体重/日を比較しまして、微生物学的影響が低いということになりました。

それを基に最終的な ADI としては、39 ページの 0.019 mg/kg 体重/日を結論としております。

以上でございます。

○唐木座長 時間が 12 時を少し回ってしまいましたが、もう少しお付き合いをよろしく願います。

ただいま説明のあったところにつきまして、まず 30 ページから 35 ページまでの記載についてはよろしいですか。ここについてはほとんど御意見がなかったということです。

もしよろしければ、36 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」について御意見をいただきたいと思えます。この部分について、いかがですか。

桑形先生のコメントがここにあります。これについてはいかがですか。

○桑形専門委員 先ほど御検討いただいたとおり、NOAEL が 700 mg(力価)/kg 体重/日に落ちるということで、事務局の皆様には御迷惑をおかけしますが、修正していただければと思います。

○唐木座長 そうすると、この部分は解決したということですね。

それから、37 ページにも桑形先生のコメントがありますが、この点もよろしいですか。

○桑形専門委員 はい。

○唐木座長 どうぞ。

○江馬専門委員 生殖に対する影響は重篤ではなくはないので、これは直した方がよろしいかと思えます。

○唐木座長 何ページの何行目ですか。

○江馬専門委員 37 ページの 20 行目です。授乳期投与試験で認められた影響は、この試験では投与方法が異なることあるいは大量投与で認められたことなど、そういう文章を入れて、重篤な毒性影響という言葉は取った方がよろしいかと思えます。

○唐木座長 そういう御意見ですが、いかがですか。よろしいですか。

それでは、事務局は修文の御意見をいただいて、適切に直していただきたいと思えます。

○事務局 御相談させていただいて、修文させていただきます。

○唐木座長 ほかに何か御意見ございますか。どうぞ。

○吉田専門委員 少し御質問させていただきたいのですが、今回の生殖毒性がかなり悪いものだという点について、例えば母動物は体重が落ちたときに出るような胎児の吸収などに比べると、今回の下痢を介するような毒性現象は、やはりかなり悪いと見た方がよろしいのですか。

○江馬専門委員 そもそも母体の影響と胎児のみの影響を分けることができないので、それを明確に書くことはできません。なので、母動物に影響があったという記載を残して、母動物の毒性が関与しているということをおおす以外に方法はないと思えます。

○吉田専門委員 今回の毒性がどの程度悪いかというところが、専門ではないので理解できないのですが、例えば母動物の体重が 90 % なり 80 % なりに落ちて、その影響で胎児に影響が出たときの反応と、今回下痢を介して出たときの反応に差があるのかということなのですか。それは一概には言えないのですか。

○江馬専門委員 そこまで資料で読み取ることはできないと思えます。

○吉田専門委員 そうですか。わかりました。

○江馬専門委員 ただ、下痢が 700 mg(力価)/kg 体重/日で起きていて、吸収胚が 1,400 mg(力価)/kg 体重/日で発現している。700 mg(力価)/kg 体重/日では吸収胚が出ていないということは、それほど下痢が関与している可能性はないかもしれないです。その程度しかお答えはできません。

○吉田専門委員 わかりました。下痢という症状が毒性所見なのかどうかという議論がずっと続いていて、一般毒性のデータを見ますと、血液あるいは生化学の動きを見ても、一部電解質

が動くのみで、そんなに悪いものではないと思っています。ただ、生殖毒性のデータを見ると、こういうふうに胎児に影響が出るので、こういうものこそ下痢もすごく悪いのだと認識した方がよいのかと思って質問させていただきました。

○江馬専門委員 ただ、影響が出たところは、投与量が非常に高いところなのです。なので、700 mg(力価)/kg 体重/日、その下はわからないのですが、1,400 mg(力価)/kg 体重/日は異常な用量なので、剤としての作用は、それほど強くないのではないかと思います。

○唐木座長 よろしいですか。ありがとうございました。

それでは、これ以上 ADI の設定で御意見がございませでしたら、ここでは微生物学的な ADI を採用して、ホスホマイシンの ADI を 0.019 mg/kg 体重/日と設定するというこの原案でございますが、これでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、そのようなことで資料 3 を基にして評価書(案)をとりまとめたいと思います。各専門委員の先生方には必要に応じて御意見をお伺いしたいと思いますので、よろしくお願ひします。

事務局よろしいですか。

○関谷課長補佐 それでは、御相談しながら修文をした上で、本案については委員会に報告、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられ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したいと考えております。

○唐木座長 それでは、もう少しございますので、もう少しだけお付き合いをいただきたいと思ひます。

それでは、事務局から資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、資料 2 の製剤の評価書でございます。

こちらも前回の動物用医薬品専門調査会では、ADI を除いて御了解をいただいております。中身につきましては 4 ページに書いておりますが、今回はこの製剤の再審査に伴う評価ということになります。パストレラ性肺炎の牛用の静脈内投与用の注射剤ということになっております。それぞれ牛で 5 日間、牛乳については 48 時間の使用禁止期間、休薬期間が決められております。

製剤ですので添加剤が使われていますが、無水クエン酸が緩衝剤として含まれておりますが、これに関しまして、5 ページの 7 行目からありますように、JECFA ではクエン酸並びに塩類につきまして、Group ADI として ADI を制限しないという評価もされているということで、特

段問題となることはないだろうという結論になっております。

5 ページの 14 行目ですが、再審査に当たって様々な安全性等の研究報告を調べたところ、特段の報告はなかったということになっております。

また、牛に対する安全性ということではあります、承認後の副作用に関しても特段問題はなかったということになっております。

今回、ADI を先ほどのように設定するという御了承いただきましたので、23 行目からの「Ⅲ．再審査に係る食品健康影響評価」に、ホスホマイシンに関しましては、国際的にも MRL が設定されておりませんとし、本調査会で御議論どおり ADI が決められたので、30 行目に主剤であるホスホマイシンの ADI は先ほどの 0.019 mg/kg 体重/日ということで書かせていただきますと思います。

以上のことから、本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いうことを書いております。

また、抗菌性物質でございますので、製剤としては薬剤耐性菌を介した影響については検討中ということで、引き続き検討するというようにしております。

以上でございます。

○唐木座長 そういうことで、ホスホマイシンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤の再審査に係る食品健康影響評価につきましては、5 ページの 30 行目にありますように、本製剤の主剤であるホスホマイシンの ADI は、ただいま 0.019 mg/kg 体重/日と決めていただきましたので、これを採用することが適当であると考えられる。また、添加剤については、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。

以上のことから、本製剤が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考えられるという評価にしたいと思いますが、御意見がありましたら、いただきたいと思っております。

どうぞ。

○今井専門委員 化学に詳しくないので教えていただきたいのですが、5 ページの 7 行目からある緩衝剤としての無水クエン酸ですが、私の印象では無水クエン酸とクエン酸は全く別物なので、食品添加物のクエン酸としての記載をここに載せるのが適切かどうかということなのですが、御存じの先生がいたら教えていただきたいと思っております。

○唐木座長 どなたか御存じですか。あるいは事務局この辺はどうですか。

○関谷課長補佐 持ち合わせておりません。

○唐木座長 わかりました。この点については、事務局で再度検討していただきたいと思っております。無水クエン酸について何か問題があるとすれば、5 ページの 31 行目の添加剤については、

本製剤の含有成分の摂取により健康影響評価は無視できると考えるというところに影響が出ると思いますので、この点については事務局で再度検討していただいて、この辺の記載とここの結論を考えていただきたいと思います。

○関谷課長補佐 はい。

○唐木座長 それ以外で何か御意見ありますか。どうぞ。

○前田評価調整官 先ほどの ADI はおよそ 0.02 ということでございますが、今回の資料 2 の 4 ページ目の「3. 用法・用量」で、この注射剤は 1 kg 当たり 10～20 mg を静脈内投与する。これは 1 日 1 回ということでございますが、これが ADI の大体 1,000 倍に当たる数字でございます。これは適切に使用される限りはという形で 5 ページの 33 ページに書かれているところですが、ここの解釈は、注射剤を 1,000 倍に薄めて使ってほしいと読むのか、それともまた別の読み方とするのか少し教えていただければと思います。

○唐木座長 これは事務局で何かございますか。

○関谷課長補佐 ADI に関しては、ヒトに対する影響、摂取量として書いてありますので、この用法・用量は動物の病気を治すために、薬効、勿論影響が出なければ効かないわけですので、その場合には医薬品として ADI よりも多いものを投与する必要があるということにはなると思います。

○唐木座長 そういうことでよろしいですか。医薬品とは違うというところでございます。

それでは、ここの取扱いにつきましては、先ほどの無水クエン酸については後ほど事務局から確認をしていただくということで、もしその点について問題がなければ、このような結論でよろしいですかという仮定の話ですが、もし問題がなければ、このようにさせていただきたいと思います。無水クエン酸につきましては、先生方に事務局からメールでお知らせをする。もし問題があれば、再度これは検討するというところで進めさせていただきたいと思います。

どうぞ。

○津田専門委員 先ほどの件で、間違っているかもしれませんが、多分こういうことではないかと思います。牛で 5 日間という休薬期間を置いていますね。それで薬用量を打ったときにどのぐらいでなくなるかということの評価書で見ると、例えば牛の場合、48 時間で定量限界以下になっています。したがって、5 日間の休薬期間では検出限界未満になっているはずと思われますね。そういうことも踏まえているのではないかと考えています。

○唐木座長 ありがとうございます。

○前田評価調整官 ありがとうございます。

○唐木座長 それでは、そのほかに事務局から何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませませんが、次回の調査会について、既に御案内をさせていただい

ておりますが、12月25日金曜日の午後ということで、予定しておりますので、またよろしく
お願いしたいと思います。

以上でございます。

○唐木座長 それでは、本日の議事はこれですべて終了いたしました。御協力ありがとうございました。
これで閉会をさせていただきます。