

食 品 安 全 委 員 会 動 物 用 医 薬 品 専 門 調 査 会

第 22 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 17 年 1 月 18 日（火） 10:00～11:47

2. 場 所 食品安全委員会中会議室

3. 議 事

（１）ピルリ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、明石専門委員、井上専門委員、江馬専門委員、
寺本専門委員、中村専門委員、長尾専門委員、林専門委員、

（食品安全委員会委員）

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、見上委員

（事務局）

齊藤事務局長、一色事務局次長、村上評価課長、
富澤評価調整官、増田評価課長補佐、平野係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 17 年 1 月 17 日現在）

資料 2 ピルリマイシンの食品健康影響評価について（案）

資料 3 微生物学的 A D I の試算について（案）

6. 議事内容

○三森座長 おはようございます。

ただいまから、第 22 回「動物用医薬品専門調査会」会合を開催いたします。

本日は、青木専門委員、大野専門委員、菅野専門委員、嶋田専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、藤田専門委員の 7 名が御欠席でございまして、8 名の委員が御出席です。

また、本日は食品安全委員会から、寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、見上委員に御出席
いただいております。

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 22 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配布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。

○増田評価課長補佐 では、御説明いたします。

本日の議事は「ピルリマイシンの食品健康影響評価について」の 1 点でございます。

次に資料の確認をさせていただきます。

まず、本日の議事次第、委員名簿、座席表をそれぞれ 1 枚ずつになっております。

資料は 1 ～ 3 がございます。その他に参考資料概要となっております。

申請者作成のフルセットの資料につきましては、お席の後ろに配置させていただいておりますので、適宜御利用いただければと思います。

資料 1 は「意見聴取要請（平成 17 年 1 月 17 日現在）」でございます。これは農林水産大臣及び厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに意見を求められたもののうち、当専門調査会で審査することが適当とされた案件の一覧です。

資料 2 でございますが、「ピルリマイシンの食品健康影響評価について（案）」でございます。あらかじめ配布させていただいたものから、御指摘等をいただきましたところを赤字で加筆修正を加えております。

資料 3 でございますが、「微生物学的 A D I の試算について」です。ピルリマイシンの微生物学的 A D I については幾つかのエンドポイントが考えられますが、代表的なものについて、事務局で試算したものです。

最後に、J E C F A の決定樹の日本語版を添付しております。

次に、参考資料の冊子を御覧ください。本日お配りしたクリップどめの冊子であります、すべてピルリマイシンに関係するものでございます。事務局で収集しました関係論文、海外の評価文書等になります。

9 番、これはページで言いますと 141 ページになるのですが、事務局で抜粋しました海外の状況についても添付しております。

資料の確認については、以上です。不足の資料等がございますでしょうか。

○三森座長 それでは、議題 1 に入らせていただきます。「ピルリマイシンに関する食品健康影響評価について」です。

まず事務局から説明をお願いします。

○増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。

ピルリマイシンにつきましては、以前に御審議いただきました、塩酸ラクトパミンと同様、国内における動物用医薬品の承認とは別に、残留基準を設定するための評価要請ということとなっております。

まず参考資料の冊子の 9、141 ページを御覧ください。

ピルリマイシンにつきましては、米国及び E M E A におきまして、A D I 及び M R L の策定が行われております。また、J E C F A におきましては、昨年 A D I 及び M R L が策定されております。

本日の御議論の御参考として、これらの評価の概要について、事務局で簡単にまとめさせていただきますのでございます。評価に用いられた試験等はほぼ同様と考えられますが、特に A D I の策定にどのエンドポイントを用いるかについて、解釈に異なる点が認められております。

特に、微生物学的 A D I の策定につきましては、どのように判断するかが異なっておりますので、後ほど順次、御判断いただければというふうに思っております。

それでは、資料 2 を御覧ください。

まず「1. 薬剤の概要」について簡単に御説明いたします。

「(1) 物質名」でございますが、ピルリマイシン塩酸塩水和物です。分子式等はここに示すとおりとなっております。

「(2) 効能・効果」でございますが、ピルリマイシンは、リンコサミドを含む M L S 抗生物質の一群で、同系統の薬剤としてはリンコマイシン、クリンダマイシン等がございます。主にグラム陽性菌に対して有効でありまして、たんぱく質合成阻害をするものと考えられております。

動物用医薬品としましては、*Staphylococcus* 属及び *Streptococcus* 属等のグラム陽性菌を原因とする乳房炎の治療に用いられております。

「(3) その他」でございますが、本剤は国内における承認はありませんが、米国、ニュージーランド等では泌乳期の乳牛の潜在性及び臨床型乳房炎の治療。E U におきましては、泌乳期の乳牛の潜在性乳房炎の治療を目的として使用されております。

ちなみに潜在性乳房炎は、脚注の d にありますけれども、「乳汁中の細胞数異常、臨床病理学的数値の異常によってのみ認められる乳房炎」のことを言います。

米国、ニュージーランドにおける用法・用量は乳牛の 1 分房当たりピルリマイシンとし 50 mg の用量を 24 時間間隔、2 回の乳房内注入投与で、休薬期間は米国では牛 9 日、牛乳 36 時間、ニュージーランドでは牛 10 日、牛乳 60 時間となっております。

E U における用法・用量は、乳牛の 1 分房当たりピルリマイシンとして 50 mg の用量を 24 時間間隔、8 回の乳房内注入投与で、休薬期間は牛 23 日、牛乳 5 日となっております。

まずはここまでについて、いかがでございましょうか。

○三森座長 事務局から海外の評価状況、薬剤の概要について説明がありましたが、この製剤は日本国内では用いられていないということでございます。しかし、海外では牛の乳房炎の治療薬として広く用いられているということでございますが、御質問などございましたらお願いします

ございませんか。では、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。

2 ページを御覧ください。吸収、排泄、代謝について、御説明いたします。

「(1) 吸収・排泄」の「ラットにおける経口投与試験」でございますが、¹⁴C 標識ピルリマイシンを経口投与し尿中、糞中の回収率を測定しております。総投与量に対する回収量の比率は、尿中が約 5 %。雄は 4.5 %、雌 6.4 %。糞中が 60 %。雄 62.8 %、雌 58.8 %ということでした。

「ヒトボランティアにおける経口投与試験」ですが、50、125、250、500 mg/ ヒトにおきまして経口投与をいたしましたところ、50 mg の投与では血漿中からピルリマイシンは検出できなかったということですが、その他の用量における T_{max} は投与量にかかわらず 4 時間、C_{max} はそれぞれ 0.1、0.2、0.6 μg/ml でございました。

投与後 24 時間までの尿中から 2.8 ~ 6.9 %が、72 時間までの糞中から 29 ~ 34 %が回収されたということでございます。

健常男性におけるカプセルあるいは溶液を用いた経口投与試験。これは 125 mg/ ヒトでございますが、これにおきましては、C_{max} はカプセルで 0.11 μg/ml、溶液で 0.18 μg/ml ということでございます。48 時間までの尿中回収率はカプセルで 4.4 %、溶液で 7.3 %ということでございます。

次、「泌乳牛における乳房内投与試験」におきましては、1 分房当たり 200 mg を 4 分房分、24 時間間隔で 2 回投与しておりますが、乳房内に投与されたピルリマイシンは大部分が投与後 12 時間以内に排泄され、これらは血中に移行せずに排泄されたものと考えられましたが、一部は血液、乳房を介して全身の組織循環に入り、2 相性の薬物動態が認められております。T_{max} は第 1 回投与時が 9 ~ 12 時間。第 2 回投与時が 6 ~ 12 時間。C_{max} は第 1 回投与時が平均 0.083 μg/ml、第 2 回投与時が平均 0.131 μg/ml ということでございます。T_{1/2 α} 相は平均 2.89 時間。T_{1/2 β} 相は 37.6 時間でした。

最終投与後、4、6、14 及び 28 日間休薬し、乳汁を 12 時間間隔、糞尿を 24 時間間隔で採取し、乳汁中、尿中及び糞中への回収率を測定したところ、平均総回収率は乳汁に約 50 %、尿中に約 10 %、糞中に約 25 %ということでした。

一番下の段落でございますが、1 分房当たり 50 mg、24 時間間隔 2 回乳房内投与をし、最終投与後 6、10、14、18 日まで乳汁を 12 時間間隔、糞尿を 24 時間間隔で採取し、乳汁中、尿中及び糞中の回収率を測定しましたところ、総投与量に対する回収率の比率は、乳汁中が 50.7 %、尿中が 12.7 %、糞中が 27.6 %ということでした。

3 ページに入ります。「泌乳牛における静脈投与試験」ですが、単回静脈内投与、800 mg / 頭におきます T_{1/2 α} 相は 0.16 ~ 0.27 時間。T_{1/2 β} 相は 10.8 ~ 23.1 時間ということでした。

総投与量に対する回収量の比率は、乳汁中が 4.3 %、尿中が 26.5 %、糞中が 47.0 %ということでした。

「（２）代謝」でございます。「ラットにおける体内分布」ですが、投与終了２～４時間後の組織中の濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、筋肉、脂肪ということでございました。

泌乳牛における体内分布ですが、これは１分房当たり 200 mg×４分房におきます乳房内投与２回投与におきましては、組織中濃度は調査されたいずれの時点におきましても、肝臓で最も高く、次いで腎臓、脂肪、筋肉の順で減少しております。

次の段落ですが、１分房当たり 50 mg ×４分房におきます乳房内投与２回におきましては、組織中濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓でございました。

次、「泌乳牛における乳汁、肝臓、尿、糞中の代謝物」でございますが、尿中におきましては、ピルリマイシン未変化体が 80.6%、ピルリマイシンスルホキシドが 8 %、未同定の極性物質 １ が 3.8 %、未同定極性物質 ２ が 6.3 %、その他、0.4 % ということでございました。

糞中では、ピルリマイシン未変化体が 44.6%、ピルリマイシンスルホキシドが 1.5 %、未同定の極性物質 １ が 32.2%、極性物質 ２ が 17.8%、その他が 2.6 % でございました。

肝臓中では、ピルリマイシン未変化体が 21.9%、ピルリマイシンスルホキシドが 76.5% でございました。

乳中では、ピルリマイシン未変化体が 90%以上を占めていたということでございます。以上が、吸排と代謝について簡単に御説明いたしました。

ここまでについてはいかがでございましょうか。

○三森座長 吸排と代謝について、説明がございましたが、このところにつきまして、コメント、御質問などありましたら、どうぞ。

よろしいでしょうか。

では、引き続き、資料の説明をお願いします。

○増田評価課長補佐 次に「毒性試験」の概要です。ページは４ページになります。

まず「（１）急性毒性試験」でございますが、ラットを用いた試験をまずやっております。経口投与では 2,000 mg/kg 体重までの２回で、塩酸ピルリマイシンの投与で死亡は認められませんでした。腹腔内投与では 300 mg/kg 体重では２回の投与で死亡は認められませんでした。2,000 mg/kg 体重では全例が死亡しております。これらによりまして、概略の LD50 値は経口投与で 5,000 mg/kg 体重、腹腔内投与で 500 mg/kg 体重と推定されております。

「（２）亜急性試験」でございますが、まず「ラットを用いた 30 日間亜急性毒性試験」です。ラットに 0、50、160、500 mg/kg 体重/日を強制経口投与をして 30 日間観察しております。一般的な臨床症状観察では、特に投与に起因した異常は認められておりません。体重変化につきましては、雌の 50 mg 投与群の 14 日以降、500 mg 投与群の 21 日以降では軽度増加しております。摂餌量もすべての投与群で雌の 21～28 日、雄の 7～21 の間、軽度増加が見られております。

血液学的検査でございますが、500 mg 投与群の雄で MCH、雌で単球の増加が認められております。

血液生化学的検査につきましては、雄のすべての投与群で尿素窒素の増加、雌のすべての投与群でALTの上昇が認められております。雄の160 mg以上の投与群で無機リン酸の増加、雄の500 mg投与群でAST、ALT及びアドレナリンの上昇が認められております。臓器重量では、500 mg投与群の雄で副腎重量の軽度な増加が認められております。

剖検及び病理組織学的検査につきましては、胃で実施されておまして、500 mg投与群では雌雄で表層及び深部の粘膜層に限局性の影響が認められております。

また、肝臓の電子顕微鏡検査におきましては、500 mg投与群で肝細胞のミエリン小体の存在、リソゾームの増加が認められております。

次に「ラットを用いた3ヵ月亜急性毒性試験」を行っております。ラットを用いて経口投与、10、30、100、300 mg/kg 体重/日投与で91日間観察しております。これにおきましては、一般的な臨床症状観察、体重変化では特に異常は認められておりません。

5ページになります。体重変化におきましては、300 mg投与群の雌で一時的な体重の増加が認められております。

次、血液学的検査におきましては、30 mg以上の投与群の雄でMCHの増加、100 mg投与群でMCVの増加が認められております。

血液生化学的検査におきましては、30 mg以上の投与群の雄で総たんぱく質、グロブリンの低下が認められております。

100 mg以上投与群の雄及び300 mg投与群の雌では尿素窒素の増加が認められております。ALTの上昇は雄の300 mg投与群のみで認められ、ASTには変化が認められておりせん。300 mg投与群の雄でカルシウム減少が認められております。

尿検査におきましては、300 mg投与群の雄で尿量の増加、雌でpHの低下が認められております。

臓器重要では、100 mg以上の投与群の雄で肝臓の絶対重量の減少、30 mg以上投与群の雄では肝臓の相対重量の減少が認められております。雌では300 mg投与群で腎臓の絶対重量の増加が認められております。

剖検、組織学的検査におきましては、100 mg投与群の雄1匹で乳房腺がんが認められましたが、用量相関性はなく、投与に起因するものではないと考えられております。その他、異常は認められておりません。

本試験におけるNOAELは10 mg/kg 体重/日ということでございました。

次に「イヌを用いた30日間亜急性毒性試験」を行っております。これはイヌに強制経口投与30、100、300 mg/kg 体重/日を半量ずつ1日2回投与し、30日間観察をしております。一般的な臨床観察では、300 mg投与群の雌で嘔吐、流涎が認められております。

体重変化では、嘔吐、流涎が認められた300 mg投与群の雌で体重減少が認められております。

血液学的検査では、300 mg投与群の雄の1頭でヘマトクリット値の低下が認められており

ます。

血液生化学的検査につきましては、300 mg 投与群の雌雄でA S Tの上昇が認められ、雌ではA L Tの上昇も認められております。17 日間の試験を打ち切った 300 mg 投与群の雌 1 例におきましては、A P の上昇が認められております。

肝臓の染色切片の観察で 300 mg 投与群の肝細胞に小葉中心性水腫性変化が、電子顕微鏡検査で 100 mg 以上投与群の肝細胞にミエリン小体が認められております。300 mg 投与群の雌雄各 1 頭で胆嚢の粘膜細胞の空胞化が認められております。17 日目に試験を打ち切りました雌の 1 例におきましては、胃粘膜にうっ血及び微細出血が確認され、30 mg 投与群では著変は認められておりません。

この試験におきますN O A E Lは 30 mg/kg 体重/ 日で行いました。

「イヌを用いた 3 ヶ月間亜急性毒性試験」で行いますが、イヌを用いまして、4、16、40、160 mg/kg 体重/ 日を強制経口投与し、3 か月間観察しております。これにおきましても、一般的な臨床症状観察におきましては、40 mg 以上投与群の雌雄で流涎、嘔吐が認められております。160 mg 投与群の雌では元気消失が認められております。

血液生化学的検査におきましては、160 mg 投与群の雌雄でA S T、A L Tの上昇が認められております。

剖検におきましては、40 mg 投与群及び 160 mg 投与群の雄で小型の前立腺が認められたとありますが、要は前立腺が小さくなっているというような状況でございます。

病理組織学的検査におきましては、有意差はなかったのですが、40 mg 以上投与群の雌における胃粘膜の慢性炎症及びリンパ組織過形成の病変の度合いが対照群に比べて重度であったということでございます。なお、腫瘍の発生は認められておりません。また、肝細胞、前立腺の障害を示すような所見は認められておりませんでした。

本試験におけるN O A E Lは 16 mg/kg 体重/ 日で行いました。

「(3) 慢性毒性試験」で行いますが、慢性毒性試験については実施されております。

なお、ピルリマイシンにつきましては、慢性毒性試験、発がん試験は実施されております。このことにつきましては、後ほど、遺伝毒性試験の結果と併せて取扱いについて御検討いただければと思います。

ここまでのところでは、いかがでございましょうか。

○三森座長 ラットとマウスについては、90 日までの毒性試験がなされているということですね。しかし、慢性毒性試験は実施されていないということでありますが、この件については、後ほど、遺伝毒性試験の結果を踏まえて検討したいということでございます。まず、これらの試験の内容について、コメント、御質問などございましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○中村専門委員 本質的な話ではないのですが、5 ページの上から 10 行目ぐらいに、M C H で平均赤血球色素量とありますが、そのM C Hというのは 4 ページの上から 15 行目ぐらいに

出てくるので、日本語は4ページの方に入れた方が良いでしょう。

○三森座長 この平均赤血球色素量、MCHの脚注括弧付けは4ページの「ラットを用いた30日間亜急性毒性試験」のMCHのところに入れてくださいということです。

事務局、よろしいでしょうか。

○増田評価課長補佐 わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。

私から1点ですが、4ページの一番下の脚注fですが、ミエリン小体というところの脚注ですが、文章を読みますと「自己分解又は死後の分解の過程で生成される脂質の小滴」と書いてあるのですが、これは何か調べられたのでしょうか。

○増田評価課長補佐 これは辞書で調べた結果、この表現がありました。

○三森座長 そうですか。死後の分解とかそういうゆうなものではないので、これはライソゾーム内にリン脂質が蓄積したものです。そのように書いておいた方が良いでしょう。ライソゾーム内にリン脂質が蓄積したものであるということによいと思います。

ほかにございますか。イヌの90日亜急性毒性試験まででございしますが、なければ、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 では、6ページを御覧ください。繁殖毒性試験、催奇形性試験についてです。

「(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験」です。ラットを用いまして、100、200、400 mg/kg 体重/日で経口投与しまして、2世代繁殖試験を行っております。一般的な臨床観察におきましては、鼻分泌物がF0世代、F1世代の400 mg投与群の雌雄に、泌尿、生殖器周囲の汚れが、F0世代の200 mg投与群の雌と400 mg投与群の雌雄及びF1世代の400 mg投与群の雌で認められております。また、体重増加抑制がF0、F1世代の400 mg投与群の雄で認められております。

発情周期に投与の影響は認められておりません。妊娠期間の軽度な延長がF0世代の400 mg投与群で認められておりますが、F1世代では対照群とほぼ同じでございました。着床数は、F0母動物の400 mg投与群では対照群と比較して減少が認められておりますが、F1母動物では対照群とほぼ同じでございました。

F1及びF2新生児の雌雄比、死産児数、着床後死亡数、出生後0日の出生児体重につきましては、投与群と対照群の間には差は見られておりません。

F1及びF2出生時の分娩後1～21日の生存率、体重に異常は認められておりません。F1またはF2の出生時の肉眼的検査で外表に異常は認められておらず、出生後0日～4日に死亡した出生児について実施した骨格検査につきましても、投与に起因した異常は認められませんでした。

本試験におけるNOELですが、100 mg/kg 体重/日ということでございました。

次に「ラットを用いた催奇形性試験」ですが、ラットに対しまして、200、400、800 mg

/kg 体重/ 日の強制経口投与によりまして、催奇形性試験を行っております。

母動物の死亡例は認められておりませんでした。一般的な臨床観察につきましては、400 mg 以上の投与群で軟便、泌尿生殖器周囲の汚れ、投与後の流涎が観察されております。体重増加抑制が 800 mg 投与群で認められております。また、16～20 日の体重増加が 400 mg 以上の投与群で抑制されております。

また、下の方になりますが、黄体数、死亡胎児数、胎児体重及び性比に投与の影響は認められておりませんでした。また、胎児の外表、内臓及び骨格観察においても奇形、変異の発現率に影響は認められておりませんでした。

以上の結果から、本試験の母動物に対する NOAEL は 200 mg/kg 体重/ 日でありますが、胎児に対する影響は最高投与量でも確認できなかったため、NOAEL は、800 mg/kg 体重/ 日でございます。

「マウスを用いた催奇形性試験」でございますが、マウスに対しまして、100、400、1,600 mg/kg 体重/ 日を強制投与して催奇形性試験を行っております。その結果、8 ページになりますが、1,600 mg 投与群では下痢あるいは軟便が認められております。試験期間中に 1,600 mg 投与群の 2 例が死亡し、1 例が瀕死となったため安楽死処分されております。これらの例におきましては、剖検で腸管内に液体の充満が認められております。

生存胎児体重の減少、これが 1,600 mg 投与群で認められたほか、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、早期または後期吸収胚数、性比に投与の影響は認められておりませんでした。また、胎児の外表、内臓及び骨格観察におきましても奇形や変異の発現率に影響は認められておりませんでした。

これらの結果から、本試験の母動物及び胎児に対する NOAEL は 400 mg/kg 体重/ 日でございます。

次に「ウサギを用いた催奇形性試験」でございます。ウサギに 0.1、1、5 mg/kg 体重/ 日を強制経口投与することで、催奇形性試験を観察しております。これにつきましては、5 mg 投与群で高頻度に流産が発生しております。これが 19 匹中 13 匹です。1 mg 以上投与群では、糞便量減少、橙色尿、被毛粗剛が、5 mg 投与群では赤色排泄物、無糞便、淡褐色便、粘液便、軟便あるいは液状便、乾燥便、限局性脱毛、るい瘦、脱水症状、流涎、膈周囲の赤色物というのが認められております。1 mg 投与群におきましては、体重増加抑制が認められ、5 mg 投与群では体重の減少が認められました。摂餌量につきましては、1 mg 以上の投与群で減少しております。

剖検におきましては、投与に関連した影響は認められておりません。5 mg 投与群では総吸収胚数及び後期吸収胚の増加、腹あたり胚吸収率の増加、同腹児数及び生存胎児数の減少が認められております。このほか、黄体数、着床数、雄胎児生存率に投与に対する影響は認められておりませんでした。

変異の発現率の上昇につきましては、5 mg 投与群でのみ認められております。観察され

た変異は、胸椎数増加、腰椎数減少を伴う肋骨数の過剰発現率の増加、前肢指節骨骨化数の減少が認められています。

これらの結果から、本試験における母動物に対するNOAELは0.1 mg/kg 体重/ 日、胎児に対するNOAELは1 mg/kg 体重/ 日ということでした。

また、催奇形性試験の結果判断につきましては、14 ページにまとめてあります。ちょっと飛びますが、こちらを御覧ください。14 ページのまとめは3 段落目辺りに記載しております。

げっ歯類では催奇形性は認められず、ウサギでは最高用量で奇形の発生率の上昇が認められておりますけれども、母体毒性が認められた用量であり、選択的催奇形性作用ではないと考えております。

また、1 mg 投与群では母体に摂餌量減少を伴う影響が認められておりますが、これはウサギの腸内細菌叢への影響と考えられるとしております。この部分の記述内容につきましても、併せて御検討いただければと思います。

以上でございます。

○三森座長 繁殖毒性と催奇形性試験のところですが、ラットの2 世代繁殖、ラット、マウス、ウサギの催奇形性試験が実施されていますけれども、まとめの部分も含めてコメント、御質問などありましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○江馬専門委員 まず文言の修正ですけれども、一部修正が漏れています。7 ページの繁殖試験の最後のカラムですが、「NOEL」をNOAELに修正してください。記載中NOAELで統一しているようなので、NOAELの方がいいと思います。

次の「ラットを用いた催奇形性試験」のところの赤くたくさん消してある「着床数のわずかな低値が」というふう文章のところの下から8 行目「また、吸収胚数の増加が800 mg 投与群で見られた」で止めて、あとを削除してください。全胚吸収を入れて吸収胚数を評価する方が確実だと思いますので、そのようにしました。

催奇形性試験の一番最後のパラグラフですが、「母動物に対するNOAELは200 mg/kg 体重/ 日であったが」をあつたで止めて、「母動物に対するNOAELは200 mg/kg 体重/ 日であり、胎児に対するNOAELは400 mg/kg 体重/ 日であった」に修正をお願いします。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○江馬専門委員 後でお渡しします。

○増田評価課長補佐 はい。

○三森座長 「ラットを用いた催奇形性試験」のところで、胎児動物に対するNOAELが800 ではなくて400 ということですね。変更されてきたということです。

○増田評価課長補佐 そのように修正させていただきます。

○三森座長 ほかにございますか。

○江馬専門委員 済みません。14 ページのところですが、正式な修文は後で考えたいのです

が、ウサギは変異しか出ていないので、催奇形性はないという結論でいいと思います。したがって、かなり修文が必要かと思いますが、後で事務局と相談します。

○三森座長 14 ページの催奇形性についての第何パラグラフになりますか、4 パラですか。「ピルリマイシンの催奇形性については」という、ここのところですね。

○江馬専門委員 はい。

○三森座長 変異はあったけれども、奇形はないという。

○江馬専門委員 奇形はないので、催奇形性があるという判断ではないので、催奇形性はないという判断になると思います。

○三森座長 変異はあるけれども、奇形はないという文章で、ここは修文するということですね。では、後ほど、これは事務局にお渡しください。

○江馬専門委員 はい。

○三森座長 そのほか、ございますか。

14 ページの最後のパラグラフですが、そこに重要なことが書いてありますね。最終パラグラフの第 2 行目の真ん中から「一般にウサギはある種の抗生物質や消化管の障害に対する感受性が高いことが知られており、これはウサギの腸内細菌叢への影響に伴う微生物学的影響と考えられる」という結論が書いてございますが、この件について、催奇形性の専門家の先生方から御意見を伺いたいですが、この文章はよろしいですか。

どうぞ。

○寺本専門委員 これはこのとおりだと思うのですね。NOEL で例えば、ラットの試験と比較したときに、ラットの NOAEL が一番低い方で 100 mg。それでウサギの試験はかなりきっちりやられていまして、1 群 20 匹ずつ充てていきますから、しっかりしたデータだと思うのですが、母体に対する影響というのが非常に強く出て、NOAEL は 0.1 mg だということですから、1,000 倍以上の開きがあると思います。

ですから、一般的に抗生物質について言われているような強い毒性で、糞便関係の症状が強く出るというような消化器系統の障害を主体とした影響ですので、腸内細菌叢への影響だろうと言われているので、ここら辺を考慮して、ここだけではなくて、一番最後のADIの算定のところでも、ウサギの試験のことが1行ぐらい出てきますけれども、ADIの算定の方には直接このウサギの試験のNOAELというものを持ってこない方がよろしいかというふうに思うのですけれども、それと併せてこの14ページの催奇形性に関する記載というのを再考していく必要があるかというふうに思います。

○三森座長 ありがとうございます。

14 ページのこの記載については、ウサギは非常に感受性が高いということですね。ADI 設定にこのデータを使うかどうかについては、最終的なADI 評価のところでは議論させていただきたいと思います。

では、14 ページのところにおきましては、ウサギが非常に抗生物質に対して消化管障害を

起こしやすい、感受性が高いということで、この文章はこのままにさせていただきたいと思っています。

ほかにございますか。ないようでしたら、引き続き、資料の説明をお願いします。

○増田評価課長補佐 では、8 ページを御覧ください。遺伝毒性試験についてでございます。

「(5) 遺伝毒性試験」ですが、変異原性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果が表に示されております。まず 8 ページの下から 9 ページにかけて、*in vitro* 試験の結果が示されております。Ames 試験、前進突然変異試験、これらが行われておりますが、いずれも代謝活性の有無にかかわらず陰性ということでございます。

9 ページの下の方には、*in vivo* 試験ということで、げっ歯類を用いた *in vivo* の小核試験の結果が示されております。これらの結果もすべて陰性でございました。

以上のように、*in vitro*、*in vivo* の複数試験では、いずれも陰性ということでございますので、ピルリマイシンは遺伝毒性を有さないというふうに考えております。

また、この結果を踏まえて、慢性毒性、発がん性試験がないことにつきましても 14 ページで触れておりますので、併せて説明させていただきます。

少し飛びますが、14 ページを御覧ください。「発がん性について」のところを御覧いただければと思います。

ピルリマイシンにつきましては、慢性毒性、発がん性試験は実施されていませんが、遺伝毒性試験において陰性でありまして、90 日の試験では腫瘍の発生がないこと、他のリンコマイシン系抗生物質の臨床使用において、腫瘍の発生は知られていないこと、こういったことから慢性毒性、発がん性試験は欠いていても ADI の設定は可能であります。知見を欠くことについては考慮する必要があるということとしております。この部分の記載内容につきましても、併せて御検討いただければと思います。

以上です。

○三森座長 遺伝毒性試験については、*in vitro*、*in vivo* ともに陰性であったということですね。しかし、慢性毒性、発がん性試験は実施されていませんが、この結果とヒトの臨床において、同系統の薬剤が使用されてきているということを考慮いたしますと、ADI の設定は可能ではないかという事務局の説明ですが、抗菌剤については今後、このような事例が出てくることが想定されますので、本調査会として、どのように判断していくのかについても、併せて議論できたらと思います。まず遺伝毒性試験の結果についてのコメントと御質問などあれば、お願いいたします。

林先生、長尾先生。

○林専門委員 この提出されているデータだけでは陰性ということだと思います。このデータ全体が少し古いという傾向はあるのですけれども、内容的には特に問題になるようなものはないと思います。

ただし、*in vitro* の染色体異常を指標とするデータがここでは収録されておられません。そ

の代わり、in vivo での小核試験がマウスとラットで行われていまして、それが共に陰性であったということで、それなりの担保はできているものと思います。

あと、これだけで慢性毒性、発がん性試験をやらなくてもいいというか、それを担保できるかということについては、やはりもう少し皆さんの御意見をお伺いしたいと思います。

何らかの形でデータがないということに対するセーフティファクターか何かを持ち込むようなことも考えてもいいのかと思います。

以上です。

○三森座長 長尾先生、どうでしょうか。遺伝毒性のところについてですが。

○長尾専門委員 私は特に問題ないと思います。in vivo でも遺伝毒性は検出されていませんし、よろしいのではないかと考えております。

○三森座長 ありがとうございます。

御専門の先生方は、提出されたデータで遺伝毒性の可能性はまずないということでございますが、林先生から慢性毒性、発がん性試験のデータがないので、これについては皆さんの御意見をお伺いしたいということでございますが、これについてはいかがでしょうか。

○井上専門委員 ちょっと遺伝毒性でいいですか。これは培養細胞を使って、普通の正常な形態をしているか、あるいは形態学的に異常かという判断を指標とするものでしょうか。

○林専門委員 ここで行われている、そのCHLですとかCHOというチャイニーズ・ハムスターの細胞は何を見ているかというと、これはやはり遺伝子突然変異を見ています。これはHPRの活性を調べていますので、薬剤耐性を指標として、それでコロニーをつくるかどうかというような形で見ております。

○井上専門委員 それは、特定の遺伝子1個を見ているのか複数を調べるとか、その辺はどうなのでしょう。

○林専門委員 特定の遺伝子を、この場合は復帰変異ではなくてフォワード・ミューテーションの方ですけれども、それを見えています。

○三森座長 井上先生、よろしいですか。

○井上専門委員 はい。

○三森座長 そうしますと、慢性毒性、発がん性試験のデータがないということですが、林先生からの御意見では、検討できるデータは90日試験ですので、そこからADI設定に持つていくには安全係数を多めにかけるとか、そのような作業が必要ではないかということでございます。最終的にはこの後、微生物学的なリスク評価の項目も評価した上で、総合的に評価することになると思いますが、現時点で遺伝毒性はないということでございます。従来のWHO/FAOのJECFAの評価ですが、このような抗生物質についてはヒトで医療用医薬品として使用されている場合には、長期毒性、発がん性試験の要求はなされていないということでございます。ほとんどが短期間治療に用いるだけということから遺伝毒性がないということで、ほとんど90日試験のデータの提出で評価が済んでいるというのが現状でございま

す。

動物用医薬品の場合には、これを消費者が摂食し、長期暴露を受けるということが問題になるわけですが、J E C F Aにおきましては、遺伝毒性がないという担保がされている限り、90 日試験のデータから A D I 設定に持っていっているという経緯は幾つもございます。

これもこの範疇に入ることになります。今後、動物用医薬品として、このような抗生物質が審査されてくると思いますが、その場合に発がん性試験のデータがないから評価できないという形で当調査会が結論を出しますと、ほとんど評価出来ないということが起こると思います。新しく申請される動物用医薬品の場合には、新しいガイドラインに合わせて毒性試験をしていただきますので、がん原性試験は付いてくると思いますが、このようなピルリマイシンのような古い動物薬については、現時点で発がん性のデータがないからといって申請者サイドに要求したところでデータは取れないということも御理解いただいた上での評価ということなると思いますが。

この件について、事務局の方としては、遺伝毒性がほとんど陰性であるということから、発がん性のリスクはほとんどないという形の文章になっておりますが、このようなことでよろしゅうございますでしょうか。

最終的には、寺本先生が先ほどおっしゃいました、催奇形性のデータの N O A E L のことも入ってまいりますし、これから微生物学的なリスクに対する評価もした上での最終結論ということになりますので、そこまで少し議論を延ばせますでしょうか。そうさせていただけたらと思っておりますがいかがでしょうか。

では、現時点では慢性毒性、発がん性試験のデータはないけれども、とりあえず遺伝毒性はないというところで、更に追加試験の要求をしなくても評価はできるのではないかという形で、こここのところは進ませていただきます。最終的な評価はまた後ほどということにさせていただきます。

それでは、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 次は「微生物学的影響に関する特殊試験でございます。10 ページ以降に複数の試験結果がまとめられていますが、まず一通り説明させていただきたいと思っております。

10 ページの「(6) 微生物学的影響に関する特殊試験」を御覧ください。まず①の「ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (M I C)」ですが、これにつきましては、ヒト腸内細菌を構成する細菌種について試験しております。その結果については表に示されているところでございます。この表を見ますと、調査された範囲におきましては、*Bifidobacterium spp.* が最も感受性が高い細菌種であり、その 10 の 7 乗 CFU/spot におきます M I C 50 の値は $0.12 \mu\text{g/ml}$ ということでございます。

②「ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (M I C)」でございますが、これはピルリマイシンとピルリマイシンの主要な代謝物でございますピルリマイシンスルホキシドについての、最小発育阻止濃度について、表に示しております。10 ページの一番下の表になります。

す。ピルリマイシンスルホキシドの 10 の 5 乗 CFU/spot における M I C 50 は *Bifidobacterium spp* におきましては 4.0 μ g/ml、*Eubacterium spp.* では 2.0 μ g/ml でありまして、ピルリマイシンに比べて抗菌性活性は低かったということでございます。

11 ページを御覧ください。③「ウシの乳房由来野外分離菌に対する最小発育阻止濃度 (M I C)」を表にまとめております。これは 2002 年アメリカ及びカナダの 11 か所の大学病院において、乳房炎のウシから分離された菌について測定されたピルリマイシンに対する M I C の結果でございます。この表から、ピルリマイシンはグラム陰性菌に関して、ほとんど抗菌活性を示しておりません。

④でございますが、「環境中にみられる真菌及び細菌に対する最小発育阻止濃度 (M I C)」を表にしております。ピルリマイシン及びピルリマイシンの主要な代謝物であるピルリマイシンスルホキシドにつきまして、環境中に見られる真菌、細菌について測定された M I C でございます。これについては、11 ページ～12 ページにかけての表に示しております。この表からピルリマイシン、ピルリマイシンスルホキシドとも真菌については抗菌活性を示しておりませんでした。また、細菌に対するピルリマイシンスルホキシドの M I C はピルリマイシンについて比べて高かったというような結果を得られております。

⑤「ヒトの腸内細菌の連続培養 in vitro 試験」でございます。ヒトの腸内細菌にこれら、ここに記載されている計 31 菌種 39 菌株でございますが、これの培養懸濁液にピルリマイシン 0、3、6 μ g/ml を添加しまして、12 時間培養した後、細菌の生存能に及ぼす影響が検討されております。36 菌株のうち 3 株につきましては、12 時間の培養の間にピルリマイシンの濃度依存的に 10 倍を超える生存率の低下が認められましたが、同菌種のほかの菌株では影響が認められませんでした。

⑥「偽膜性大腸炎のげっ歯類モデルを用いた in vivo 試験」でございますが、リンコサミドのヒト臨床使用における副作用の一つとしまして、偽膜性大腸炎が知られておりますけれども、リンコサミドに属するクリンダマイシンによって誘導される偽膜性大腸炎の発生プロセスにつきましては、*Clostridium difficile* の産生する毒素が関与するとされております。

げっ歯類のゴールデンシリアンハムスターを用いました偽膜性大腸炎のモデル系としまして、*Clostridium difficile* の経口投与 5 時間後に各種の抗生物質を皮下注射したときの C I D 50 が求められております。C I D 50 につきましては、下の脚注の j に記載しておりますが、「致死性の偽膜性大腸炎を 50% のハムスターに誘導するのに必要な量」というふうにされております。本試験のピルリマイシンの皮下投与におけます C I D 50 は 2.6 mg/kg 体重ということでございます。

⑦「ヒトボランティアにおける微生物学的影響」でございますが、5 人の健常男性ボランティアにつきまして、4 用量、50、125、250、500 mg を 1 週間のインターバルを置いた経口投与をして、投与前日、投与 2 日後の糞便中の *Clostridium difficile* 及び *Clostridium difficile* toxin を調べた結果を表にまとめております。

次の 13 ページになりますが、P L がプラセボ、P R がピルリマイシンを投与した結果というふうになっております。この表から、プラセボとピルリマイシンの各用量における *Clostridium difficile* の検出量に統計学的な有意差は認められませんでした。検出例総数の比較は有意となったとされております。

次に「ヒトに対する知見について」書かれております。

「ヒトにおけるリンコサミドの毒性影響」でございますが、ピルリマイシンのヒト臨床における使用歴はありませんが、同系統に属するリンコマイシン及びその誘導体であるクリンダマイシンにつきましては、1960 あるいは 1970 年代から広くヒト臨床において用いられております。

臨床で認められました副作用につきましては、主要なものは消化器官への影響で、クリンダマイシンの投与に関連した下痢の発生頻度は 2 ～ 20%、更に 0.01 ～ 10% で、*Clostridium difficile* 産生毒素による偽膜性大腸炎が発生したという報告があります。

また、別の報告におきましては、クリンダマイシンあるいはリンコマイシンを投与された患者におきまして、下痢が 2.6 ～ 31%、腸炎が 0 ～ 2.5 % 認められたとされております。偽膜性大腸炎は腹痛、下痢、発熱、粘血便を呈し、致死的になる場合があるとされております。

このほか、皮疹がクリンダマイシンを投与された患者で認められているという例もあります。更にまれですが、A S T、A L T の可逆的上昇、血小板減少、顆粒球減少症といった血液学的パラメーターへの影響、アナフィラキシー、スティーブンス・ジョンソン症候群等のアレルギー反応、静脈投与におきましては、局所に血栓性静脈炎が臨床用量で認められたというような報告もあります。また、神経筋伝達を阻害し、神経筋遮断薬が併用された場合に作用を増強することがあるとされております。

感作性につきましては、市場調査におきまして、1965 ～ 75 年の間に十数億回回の経口投与に対して 62 例のアレルギー反応という報告がございます。一方、職場暴露や動物実験につきましては、感作作用は認められなかったというような報告があります。公表文献の多くは、リンコマイシンは低感作性であるとしております。

クリンダマイシン、リンコマイシンは胎盤を通過しまして、母乳中にも認められておりますが、リンコマイシンを服用した妊婦において有害作用、有害影響の報告は認められておりません。

次に「薬剤耐性菌について」でございますが、ピルリマイシンはヒト臨床における使用は現在のところありませんが、交差耐性を有する可能性がある薬剤はいずれもヒト臨床においても使用されております。

ピルリマイシンは細菌のたんぱく合成阻害をすることにより静菌的に作用すると言われておりまして、構造的相関のあるリンコマイシン系抗生物質とは交差耐性が生じると考えられております。また、構造的な相関はありませんが、他の 50S サブユニットを標的とする抗生物質のうち特定の耐性機構を介する場合、交差耐性が生じる可能性があるとしてされております。

済みません。ヒトに対する知見も述べてしまいましたが、14 ページに飛びまして、また微生物学的な影響に戻りますけれども、14 ページの「微生物学的影響について」、ここについても御覧いただきたいと思います。

微生物学的影響につきましては、複数の知見から最も適当と判断されるものを用いるのが、現時点においては最も妥当な手法と考えておりますけれども、ピルリマイシンにつきましては、MIC50、連続培養、ヒトボランティア、同系統他薬剤の臨床使用経験の知見が得られておりまして、それぞれの試験からADIを試算することが可能と考えられております。

資料が飛びまして申し訳ありませんが、資料3に試算しておりますので、併せて御覧ください。簡単に申しますと、①「ヒトの腸内細菌に対するMIC試験に基づくADI」につきましては、JECFAにおいて提案されているMICに基づく微生物学的ADIの計算式に当てはめた方法です。MIC50値に10ページの①で求められた $0.12 \mu\text{g}$ を当てはめると、これも一例ですが、 0.0014 mg/kg 体重というふうになります。②でございますが、「ピルリマイシン $6 \mu\text{g/mL}$ を添加した細菌懸濁液の細菌生存能に対する影響」ということですが、MICに代わるものとして連続培養におけるNOECを用いております。これは12ページの⑤のNOECを $6 \mu\text{g/mL}$ として当てはめて計算すると、これも一例ですが、 0.069 mg/kg 体重となっております。

次の2ページ目の③ですが、「ヒトの *in vivo* 試験（ピルリマイシン）に基づくADI」ということで、これはピルリマイシンの臨床例から出ておりますが、これを用いると 0.008 mg/kg という一例が計算されております。

④「ヒトの *in vivo* 試験（クリンダマイシン）を利用したADI」の例としましては、例えば、これもほんの一例ですが、 0.036 mg/kg 体重というような例をお示ししております。

試験の内容とピルリマイシンの評価につきましては、どの知見が最も適当と考えられるかについても併せて御審議いただければと思います。

以上です。

○三森座長 微生物学的影響に関して、多くの試験がなされているわけですね。本調査会としては、どの知見を採用するかということになると思います。

コメント、御質問など、ありましたら、どうぞ。

○井上専門委員 12 ページの一番下の投与量を次のページに移しておいた方が見やすいと思います。

○三森座長 そうですね。ずれてしまったので、見にくいですね。

事務局に伺いますが、どのパラメーターを持っていくかということですが、JECFAが決定樹をつくっていますね。これがその資料3の一番後ろに載っておりますが、これについての説明を少ししていただけますか。

○増田評価課長補佐 それでは、簡単に説明いたします。JECFAにおきましては、微生物学的ADIを用いる手段としまして、この決定樹で判断することとしております。

順番に説明いたしますと、この決定樹、最初は上から「残留動物薬（代謝物を含む）のヒトの腸内細菌への影響評価」ということで、残留物が抗生物質的な性質を示すか等につきまして、イエス・ノー・クエスチョンをしていきまして、それに基づいて判断がなされていくということになっております。特に、腸内細菌叢への影響を与える医薬品につきましても、イエス・ノー・クエスチョンの結局最後のところのイエスということで、「腸内細菌叢への最も鋭敏な影響を決定する」という、ここの部分に当てはまります。ピリルマイシンの場合、薬剤耐性、転移増殖阻害能、酵素活性の変化の真ん中「転移増殖抑制能への影響が懸念される場合、計 100 のバクテリア株に対する動物薬の MIC から、保守的な ADI を算定する。適切な他の試験があれば、より精度の高い ADI を設定することができる」という、ここの部分に当てはまるのではないかと思います。

一応、今回の例については、真ん中の事例に当てはまるのではないかと考えております。

○三森座長 ありがとうございます。

真ん中の転移増殖抑制能への影響、これはコロナイゼーション・バリアーの破壊ということでしょうか。このデータが今の資料 3 の 2 ページの③になるということですか。

○増田評価課長補佐 J E C F A の方が、この③で計算をして ADI を求めています。

○三森座長 *Clostridium difficile* が発現してきているということですね。それがコロナイゼーション・バリアーの破壊ということにつながると理解してよろしいでしょうか。

○増田評価課長補佐 そうのことだと思います。

○三森座長 微生物専門の井上先生、御意見をお伺いできますか。

○井上専門委員 今、事務局からお答えしたように、これが多分一番適切だと思います。

ただ、問題はボランティアの数が少ないということです。そのための安全係数をかけていますので、それでよろしいかと思います。

○三森座長 そうすると、資料 2 の 12 ページの⑦の「ヒトボランティアにおける微生物学的影響」のところですか。ここのデータで、やはりその *Clostridium difficile* が増えてしまい、コロナイゼーション・バリアーが破壊されてしまっているという、この結果が一番適切ということですね。

○井上専門委員 C I D 量は、これは多分有意差だろうということですか。

○三森座長 これについては、J E C F A も同じ評価をされているのでしょうか。事務局。

○増田評価課長補佐 J E C F A の方では同じように、⑦の「ヒトボランティアにおける微生物学的影響」から 50 mg の投与では大きな影響が見られなかったということで、それを NOEC としまして、ADI を設定しております。

○三森座長 井上先生からのコメントから行きますと、その⑦の「ヒトボランティアにおける微生物学的影響」から評価すべきであると。微生物学的リスク評価の場合は、こちらからということになりますね。

そうしますと、毒性学的な ADI と微生物学的なリスク評価に基づく ADI の 2 つのアプローチ

ローチが出てまいるわけですが、どちらにするかということになります。それぞれを踏まえて、事務局から案文の説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐　それでは、御説明します。

資料２の１５ページを御覧ください。毒性学的影響からＡＤＩを設定した場合のことが書いております。ウサギの催奇形性試験における胎児動物の催奇形性に対するＮＯＡＥＬの１ｍｇ/kg体重/日の安全係数としまして、種差１０、個体差１０の１００を考慮した０.０１ｍｇ/kg体重/日。また、ラットを用いた３か月間亜急性毒性試験におけるＮＯＡＥＬ１０ｍｇ/kg体重/日を安全係数としまして、種差１０、個体差１０に加えて、慢性毒性試験を欠くことについて、更に１０の１,０００を考慮いたしました０.０１ｍｇ/kg体重/日を設定できると考えております。

一方、微生物学的影響につきましては、ヒトボランティアにおけます経口摂取の最低用量の５０ｍｇ/ヒトにヒト試験であることから、個人差、対象が限られた人数の健常男性であり限定的であるということ。明確なＮＯＥＬに基づいていないということを保守的に考慮いたしまして、追加の安全係数１０を適用しまして、体重補正として６０kgを用いてＡＤＩは０.００８３ｍｇ/kg体重/日と設定できると考えております。

この両者を比較しますと、微生物学的影響から試算された値がより小さくなることから、こちらを採用し、現時点における国際的慣行でＡＤＩは数的にも最も意味のある１けたで示すことを考慮いたしまして、ピルリマイシンの残留基準を設定するに際してのＡＤＩとしては、０.０８ｍｇ/kg体重/日を設定することが適当と考えられるという案文になっております。よろしく願いいたします。

○三森座長　ありがとうございました。

ＡＤＩ設定についての案文でございますが、まずこの文章について、御質問、コメントがございましたら、どうぞ。

○江馬専門委員　第２パラグラフですが、最も低い用量で被験物質の影響が見られたのは、指標はウサギの催奇形性試験における母動物に対するＮＯＡＥＬの０.１ｍｇ/kg体重/日。次のページの頭のところが、１００を考慮して０.００１になると思います。

それから、微生物学的なところですが、体重補正というのは多分農薬専門調査会では５０kgでやっていたと思うのですが、５０kgで補正すれば、その上の０.０１と同じになるのです。ＪＥＣＦＡは６０kgですが、日本の場合は５０kgではなかったでしょうか。

○三森座長　今、２点コメントが出ました。まず１点目の１５ページの催奇形性試験のＮＯＥＬが胎児動物ではなくて母動物のＮＯＡＥＬとして、１ｍｇではなくて０.１ｍｇを取るべきであると。先ほどのディスカッションで、そのことについては、江馬先生と寺本先生から御指摘があったところですね。したがって、１６ページの第１行目のところの安全係数１００を考慮してＡＤＩは０.００１ｍｇ/kg体重/日ということになるということです。

これは後ほどディスカスいたします、微生物学的リスクの０.００８よりも低くなるわけです。

まずこれが1つ大きな問題になります。

もう一点は、微生物学的リスク評価で、体重補正として60 kg 換算をされているが、食品安全委員会の農薬専門調査会では50 kg を使っているので、整合性を取るべきであるという、この2点のコメントでございます。

まず先に、催奇形性のところからご審議いただきたいと思いますが、ウサギの母動物に対するNOAELが0.1 mgということについて、これは否定できないですね。

○江馬専門委員 はい。

○三森座長 そうなった場合に、このデータをADI設定の根拠とするかどうかという、このところに入ると思いますが、これについてはいかがでしょうか。

○江馬専門委員 そのことにつきましては、先ほど、寺本先生が御指摘になられたとおりでと思います。そのことは申請者の概要にも書かれております。

○三森座長 何ページですか。

○江馬専門委員 12 ページです。ウサギ催奇形性試験の概要が出ていますが、これの一番最後のパラグラフに、先ほど、寺本先生が御指摘された内容が記載されております。ウサギは過剰に反応するというので、NOAEL、ADIの設定などには用いないのが一般的なようには思います。

○三森座長 どうぞ。

○林専門委員 質問ですけれども、では、ヒトはウサギのような反応はしないということでしょうか。

○寺本専門委員 今回、ヒトのデータが出ていますので、ヒトはそのような反応はしないと思います。特にウサギが抗生物質に対して強く反応するというのは、ウサギの習性によるものです。排便する前のやわらかい便を栄養学的な理由から再摂取をするのです。そのような習性があるために、通常よりも毒性がでる。特に消化管の毒性に関しては強く出てしまうということだと思います。

○三森座長 重要なコメントだと思いますけれども、そのような習性があるって、ウサギの場合には抗生物質投与によって非常に下痢を起こしやすいということです。そういう状態で妊娠させて、子どもをつくるということに関しては流産しやすいということです。こういうことは前から言われていることでありまして、当調査会としても、ウサギの催奇形性のデータからADI設定に持っていくことは適切ではないという専門家お二人の御意見でございます。そういう方向性でよろしいでしょうか。

そうしますと、16 ページの第1パラグラフのところに、0.001 mg というADIが出てまいりますので、この催奇形性のデータは使えない、却下するという理由書きをどこかに入れないといけませんね。

これは寺本先生と江馬先生に文言を考えていただいて、そのADI設定から却下したという理由書きを入れていただけますでしょうか。よろしいでしょうか。

○江馬専門委員 はい。

○寺本専門委員 場所としては、14 ページの「催奇形性について」という項目がありますから、この中に含めたらいいのではないかと思います。

申請資料を見た感じを述べさせていただきますと、一般的にウサギは抗生物質に対して非常に感受性が高いというのは、かなり言われているにもかかわらず、今回のこの剤については、催奇形性試験を実施された経緯を見ますと、80 年代に、一番最初にラットの試験をやっているのです。その後にマウスの催奇形性試験が 90 年代に実施されています。ウサギの試験というのは、2003 年に実は実施されているのです。

そのような経緯を考えますと、なるべく 2 動物種以上で催奇形性について判断した方がいいということで、マウスを追加されたんですけども、マウスの試験が受胎率の非常に悪い動物を使った試験ということで、あまりいいデータにならなかったということが 1 つあったのではないかと思います。それで最近になってウサギでの試験を追加されたのではないかと思います。

従来のウサギの試験を見ますと、今回みたいに非常に母動物に対して影響が強く出る場合には、通常、胎児に対しても非常に影響が強く出て、あと母体に対しても NOEL が取れないという試験が大半だと思うのです。それに比べると今回の試験は投与量も十分低いところまで落として、動物の数も充分使って、きっちり NOEL が取れている試験だと思います。

ですから、従来の手法ですと、ウサギは適切な動物ではないからということで、全く評価しないということだったと思うのですけれども、催奇形性については母体が死ぬような、それも 7 割ぐらい死ぬような条件下でも、胎児に対して催奇形性はないということが読めますから、催奇形性に関しての心配は少ないだろうという形でこのデータを生かしたらいいのではないかと思います。

○三森座長 そうしますと、14 ページの「催奇形性について」というところの最終パラグラフのウサギのところですね。ここについて、腸内細菌叢への影響に伴う微生物的影響が非常に強かったということで、ここから出てきた NOAEL から、安全性評価は今回は除外したという文章を入れておいた方がよいと思います。それが 1 点です。

いずれにしましても、その次の 15 ページの ADI 設定のところで、毒性学的影響の第 2 パラグラフのところでは、ウサギのデータをここで使っておりますが、これは却下しますか。

○寺本専門委員 15 ページの方からは却下した方がよいと思います。

○三森座長 そうすると、15 ページの「一日許容摂取量 (ADI) の設定について」の第 2 パラグラフですが、「毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は」というところはよいですね。そこから後ろの「ウサギ」というところから、16 ページの第 1 行目の「また」まで、ここは削除になります。よろしいですか。

○寺本専門委員 その後の「一般的な毒性影響については」まで取ってしまっていると思います。

○三森座長 取ってもよいですね。済みません。そこまで取って、「ラットを用いた3ヶ月間亜急性毒性試験において」という、そこにつながるということですね。よろしいでしょうか。

そのラットの毒性試験は、あくまでも90日試験でございますので、慢性毒性試験がございませんから、種差10、個体差10に加えて慢性毒性試験のデータがないということから10の安全係数を更にかけて、1,000ということですね。それで0.01ということであるという形になりますが、毒性学的影響の評価については、この形でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 そうしましたら、微生物学的な影響のところで、先ほど、江馬先生から体重補正として60 kgとされているが、食品安全委員会の農薬専門調査会では50 kgを使っているということです。これについての議論に移りたいと思いますが、これで50 kgで計算すると、どうなりますか。

○江馬専門委員 50 kgで計算すると0.01になりますが、農薬専門調査会では50kgを採用しているか、確認をしてください。農薬専門調査会ではADIを出すとき50 kgを採用したと思います。

○富澤評価調整官 一般的に今まで50kgです。

○江馬専門委員 50kgですね。

○三森座長 そうすると、整合性というか、食品安全委員会としては同じですので、50 kgで換算しないといけないということになりますが、今、計算していただけますか。

そのADIの値について計算をしていただくまで、少し中断させていただきますが、どうか、事務局でやっていただいていますか。

○増田評価課長補佐 結局この資料3の③のところになりますね。

③のところで、 $ADI = \text{最小無影響量} \div \text{安全係数} \times \text{体重}$ ということで、 $= 100 \times 60 \text{ 分の } 50 \text{ mg}$ となっていますが、この60を50にすると0.01になるということでございます。

○三森座長 そうすると、毒性学的なADIと同じということですね。

○増田評価課長補佐 0.01で同じになります。

○三森座長 そういうことになります。これについてはよろしいですか。

そうしますと、どちらを取っても0.01ということになります。

どうぞ。

○齊藤事務局長 農薬の方の状況はよくわからないので、私が申し上げるのは差し出がましいと思うのですが、このデータは根拠となっているのはヒトのボランティアにおける影響であるということ、ヒトに対する投与量が50 mgであると、したがって、その50 mgというのは、その試験されたヒト、実験群の体重を本来考慮すべきものではないかと思うのです。ですから、それが50というように考えたときに、日本人にそれを当てはめるときに体重に割り戻すという作業をする場合には、ヒトは50 kg 当たり50 mg という形で考えるのか、ないし

はこちらの方のデータが例えば、平均体重が 60 kg であるとすれば、ヒト 1 人について 60 kg を体重で割り戻したときの 0.008 を取るかというのは、それほど単純な問題ではないように、私は思うのです。

保守的に見るとすれば、毒性の影響というのは、目方当たりで出てくると考えると、60kg で割った方の 0.008 という小さい方を取る方が、これは安全側に取れば何でもいいということではないと思うのですけれども、そのような判断にもなるのではないかと思いますので、少し御議論いただければと思います。

○三森座長 事務局から、このような保守的な方向性で評価する方がよろしいのではないかとのことですね。50 mg という投与量、これが限定的であるということもありますし、そこに日本人の平均体重 50kg に戻す必要はないのではないかとということです。従来どおりの 60 kg でよろしいのではないかという意見でございますが、これについては、本調査会のメンバーのみならず、食品安全委員会の委員の先生方からも御意見をお伺いできたと思います。ADI 設定に持っていくところの根拠になりますので、どなたかいかがでしょうか。

○小泉委員 ボランティアの方の体重が 60kg ということが明らかであれば、当然 60 で割るべきだと思います。

○三森座長 事務局、そのボランティアの体重が 60 kg という、これはわかるのでしょうか。

○増田評価課長補佐 不明だということです。それで外国人ということで 60kg というのではないかと思います。

○三森座長 J E C F A も 60 kg を使っていますね。これは国際的な標準として 60 kg を使っておりますので、今回の場合にも 60 kg を使う方がよろしいのではないかとということです。でございます。

○井上専門委員 私もそれでいいと思います。だから、ファクターを 10 かけるというのは、そういうことも含んで 10 だろうと、私はそのように解釈します。

○三森座長 更に安全係数 10 をかけてきているというのは、その辺のファクターも入った上だということで、事務局が御指摘のように、体重は 60 kg でよろしいのではないかとということです。でございます。

事務局で何か。

○増田評価課長補佐 農薬専門調査会との整合性について、少し確認だけいたします。

○三森座長 では、少し中断させてください。

○長尾専門委員 その間に 1 か所だけ訂正で、14 ページの真ん中辺です。「ウサギの催奇形性試験においては 1 mg 投与群」というのを、1 mg/kg 体重/ 投与群に。

○三森座長 事務局、よろしいですか。1 mg/kg 体重/ 投与群ではということですね。

○増田評価課長補佐 はい。

○三森座長 あとはそこが 0.008 ということになれば、この 16 ページの案文どおりということになりますが、農薬専門調査会との整合性を今、お調べになっていらっしゃると思いますので、

ここの文章のところをお読みいただくなり、あるいは寺本先生と江馬先生は、その 16 ページのところの文章を修正していただけますか。

○富澤評価調整官 農薬専門調査会担当の班長が来ましたので、ちょっと説明をさせていただきます。

○木下評価長補佐 突然呼び出されたので、ちょっと文脈がわからないので、間違えていたら指摘してください。

まず農薬専門調査会の方で使っている数字は何を根拠にしているかを申し上げます。農薬専門調査会の方では、曝露評価をするときに、勿論摂取量を評価しなければいけない。それは残留データかける作物の摂取量。それを A D I から考えられる、A D I というのは体重当たりで出しますから、日本人の体重をかけないと、1 人当たりの A D I が出ない。よって、フードファクターの調査をしたときの日本人の体重。最近使っているのは、食品衛生調査会の 10 年 8 月 7 日に出された資料を使っていますが、そのときには 3 年間の国民栄養調査を基につくっています。そこでは 53.3 kg が使われています。

それは体重というのは、その国によっても違うし、対象によって違います。これはそのフードファクターを出したときの体重であると。それが今の日本の平均にどれだけ近いのか、いずれ変わってくるでしょうから変わるでしょうけれども、このフードファクターとセットで使っています。それが 1 つ。

今見たばかりですが、この 60kg は摂取量の話ではなさそうですね。これはヒトを使った毒性試験と言っているものかどうかですけれども、ヒトを使った試験の毒性を出している。ヒトを使った試験の無影響量がヒト当たり幾らだったというデータと、そのヒトの体重があるわけですね。それが非常に無限に多ければ、平均体重で割るべきです。きっとこれは日本人ではないですね。例えば、その人たちがものすごい大きな体重で N O A E L が 10 だったというのであれば、その大きな体重で割るべきです。

そして、我々はその A D I を計算するときに、体重当たりで求めるということは、それだけ影響量が体重当たりで動くだろうということを根拠に我々は考えているわけです。ということは、この試験で体重当たりで求める場合、例えば、60 kg であれば 60 kg で割って、我々が日本人の摂取量の評価をするときには、日本人の体重をかけるというのが常道ではないかと思います。いかがでしょうか。

○三森座長 わかりました。今お話になったのは、残留基準値を求めていくための理論的 1 日許容摂取量の計算をしていく上には、日本人の現状に合わせて、国民栄養調査のデータ、更には体重値として、今 53.3 という値を使って M R L を出していくということでありまして、これに関しては、それに該当いたしませんね。

もし、今の資料 3 の 2 ページのところの、ヒトボランティアのデータのところについて、ここに日本人の体重を入れていくということについて、もし認めた場合は、その前のページ、資料 3 の 1 ページの②のところですか。これは J E C F A の算定式でありまして、M I C のデ

一タから計算する場合にA D I 設定はこのような形で、ヒト体重、そこにも分母で 60 kg を使っておりますね。この形で全部出されてきております。今までの食品安全委員会、その前の薬事・食品衛生審議会での微生物学的なA D I の算定法は、全部この 60 kg で計算しておりますので、今回もその資料 3 の 2 ページについても、60 kg を使うという形を取らざるを得ないと思います。

ここに 50 kg を持ってきますと、すべて J E C F A で評価したものに対しては、A D I は体重 50 kg に換算して計算し直すということをしなければいけませんので、J E C F A のコーデックス規格の基になるものと日本の食品安全委員会のA D I の設定値が変わってくることが起こってまいります。これは避けるべきではないかと思います。

そういう面から考慮すること、また、先ほど、事務局がおっしゃったように、保守的な方向性でいくということは、やはり考慮しなければいけないということですね。更にあと安全係数で 100 をかけているということは、その辺も入ってまいりますので、60 kg でよろしいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○江馬専門委員 了解いたしました。

○三森座長 ありがとうございます。

では、そういう形で、この資料 2 の 16 ページの第 2 パラグラフのところについては、案文どおりという形になりますが、よろしいでしょうか。

したがいまして、最終的には、最も意味のある 1 けたを示すことを考慮して、A D I としては 0.008 mg/kg 体重/ 日と設定するというにさせていただきたいと思います。

ここまでについて、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 では、まとめさせていただきたいと思います。

ピルリマイシンの食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、ピルリマイシンの食品健康影響評価については、A D I として、0.008 mg/kg 体重/ 日を採用することが適当であると考えられるということで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、ただいまの審議結果については、私の方で事務局の協力を得ながら、資料 2 を基にしまして、報告書を作成したいと思います。

更に、先ほどの催奇形性試験のデータ評価については、江馬専門委員、寺本専門委員に文言を修正していただいて、その文章も考慮した上で、また各専門委員に御意見などを求めた上で報告書を作成して、とりまとめたいと思います。

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 では、そのようにさせていただきたいと思います。事務局は作業をお願いいた

します。

○増田評価課長補佐 わかりました。本日意見をいただきました内容につきまして、座長に御相談させていただきながら、事務局で評価書の内容を修正し、各委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

評価書につきましては、委員会の報告後、意見、情報の募集の手続をいたします。パブリックコメント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、必要に応じまして、改めて本調査会に諮りたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 次の議題2「その他」になります。事務局から何かございますか。○増田評価課長補佐 特にございませんが、2月の開催につきまして、24日の10時からを予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

また、前回の議事録案を参考として配布させていただいておりますので、御確認いただきまして、何かございましたら、事務局までお知らせいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、これで第22回「動物用医薬品専門調査会」の議事はすべて終了いたしました。

全般を通じて、何かございますか。

ないようでしたら、以上をもちまして、閉会とさせていただきます。御協力ありがとうございました。