

食 品 安 全 委 員 会 肥 料 ・ 飼 料 等 専 門 調 査 会

第 81 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 12 月 18 日（水） 14:00～16:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（ガミスロマイシン、ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）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）

津田座長、池専門委員、石原専門委員、今井専門委員、今田専門委員、
桑形専門委員、小林専門委員、高橋専門委員、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、吉田専門委員

（専門参考人）

唐木専門参考人

（食品安全委員会委員）

熊谷委員長、三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、山本評価第二課長、前田上席評価調整官、関口課長補佐、
本河評価専門官、村山係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 25 年 12 月 17 日現在）

資料 2 （案）動物用医薬品評価書（ガミスロマイシン）

資料 3 （案）動物用医薬品評価書（ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン））

参考資料

6. 議事内容

○津田座長 それでは、時間になりましたので、ただいまから第 81 回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は、荒川先生、下位先生、戸塚先生、細川先生の 4 名の専門委員が御欠席でございまして、14 名の専門委員と、専門参考人として倉敷芸術科学大学の唐木先生が御出席です。

それでは、議事を進めさせていただきます。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 81 回肥料・飼料等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。

議題に入る前に、事務局から議事、資料等の確認をお願いいたします。

○関口課長補佐 本年最後の肥料・飼料等の専門調査会でございます。先生方におかれましては、年末の非常にお忙しい中、また、天候の悪い中御出席いただきまして、誠にありがとうございます。

それでは、本日の議事、資料について確認させていただきたいと思います。

本日の議事でございますが、15 員環マクロライド系抗菌性物質でございますガミスロマイシンの食品健康影響評価、ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）の食品健康影響評価及びその他を予定しております。

資料の確認をお願いいたします。資料としましては、本日の議事次第、専門委員、専門参考人の名簿及び座席表を綴っております 2 枚紙をお配りしております。

資料 1 が、リスク管理機関からの意見聴取要請の状況及びその審議状況についてとりまとめたものでございます。

資料 2 が、動物用医薬品ガミスロマイシンの評価書（案）でございます。

資料 3 が、ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）の評価書（案）でございます。

また、参考資料としまして、ザクトラン製造販売承認申請書の添付資料の概要書を先生方に 1 部ずつお配りしております。

そのほか、EMA 及び FDA のザクトラン評価書を参考資料としてお配りしております。

その他、ザクトラン製造販売承認申請書の添付資料、8 分冊ございますが、3 名の方で 1 冊程度、座席後方に用意しております。

また、机上配布資料 1 としまして、「ガミスロマイシンにおける微生物学的 ADI の設定について」、机上配布資料 2 としまして、微生物学的 ADI 設定の一般的アプローチ（VICH GL36）を配付いたしております。

抗菌性物質の評価におきましては、通常の化学物質の評価で行っております毒性試験の無毒性量等をもとにした毒性学的 ADI と、ヒトの腸内細菌への影響をもとにした微生物学的 ADI のうち、より小さい値を採用することとしております。微生物学的 ADI については、VICH という動物用医薬品の承認申請書の試験方法等について、統一したガイドラインを策定する取組を日本、アメリカ、EU で行っておりますが、その中で微生物学的 ADI を算出するガイドラインが示されております。今回、ガミスロマイシンの微生物学的 ADI について御審議いただきますが、微生物学的 ADI について御審議いただくのは、

10 月の改選以降初めてでございますので、今回参考としてガイドラインをお配りさせていただきました。

また、机上配布資料 3 は、前回御審議いただいたクロラムフェニコールの評価書（案）でございます。前回、本専門調査会としての生殖発生毒性試験についての結論を評価書（案）に記載するようという御指摘をいただいております。その件を含めまして評価書（案）の内容を若干修正させていただきましたので、本日御検討いただきたいと思いますと考えております。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

○津田座長 資料についてはよろしいでしょうか。

では、続きまして事務局から、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の「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。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等への参考に関する事項、いわゆる利益相反でございますが、御報告させていただきます。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、平成 15 年 10 月 2 日の委員会決定の 2 の（1）に規定いたします「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する先生方はいらっしゃいませんので、御報告させていただきます。

以上でございます。

○津田座長 提出いただきました確認書について相違はございませんか。

わかりました。

それでは、議題の 1 に入らせていただきます。動物用医薬品（ガミスロマイシン）の食品健康影響評価です。事務局から説明をお願いいたします。

○本河評価専門官 それでは御説明いたします。動物用医薬品（ガミスロマイシン）でございます。

まず 3 ページをお願いいたします。審議の経緯ですが、本年の 11 月 13 日に、農林水産大臣及び厚生労働大臣から、製造販売の承認及び残留基準の設定に係る評価要請がされております。

続きまして 5 ページをお願いいたします。評価対象動物用医薬品の概要です。抗菌剤、ガミスロマイシンについて、化学名、分子式、分子量、構造式等は記載したとおりでございます。

6 ページから、使用目的及び使用状況です。ガミスロマイシンは 15 員環マクロライド系の抗菌性物質であり、細菌のタンパク質合成を阻害するもので、広範囲の抗菌スペクトルを有しており、特にマイコプラズマに対して優れた抗菌力を示すとされております。

海外では、パストレラ、マンヘミア等の感染による牛細菌性呼吸器複合感染症の治療薬

として使用されております。今回、日本で同様の牛の細菌性肺炎を適応症とする注射剤の製造販売の承認が申請されております。

次に、安全性に係る知見の概要ですが、本剤は牛に使用する製剤ということで、今回、実験動物による薬物動態試験のデータは少ない状況でございます。まず、EMEA の記述ですが、ラット及びイヌの経口投与で糞便に 90%及び 74%が排泄されたという記載があります。

(2) の牛の薬物動態試験、静脈内投与と皮下投与の試験が実施されております。こちらにつきましては、7 ページですが、本日御欠席の細川先生から、表 1 の薬物動態に係る計算方法に若干問題があるのではないかと御意見をいただいております。この剤の審議に先立って薬剤耐性菌に関するワーキンググループでも審議が行われておりますが、そちらでも細川先生から同様の御意見をいただいておりますので、現在この内容についてメーカーに問い合わせているところです。メーカーからの回答を事務局で確認した後に細川先生並びに薬物動態御担当の先生方に御確認いただいて、再度修正させていただきたいと考えております。本日は詳細については割愛させていただきます。

次に、(3) 薬物動態試験、牛の吸収・分布試験でございます。これも皮下投与の試験となります。血漿中では投与 6 時間後に C_{max} になり、3 日後までに急速に減少し、投与 20 日後には 1 頭で確認されたのみとなっております。肺中濃度では 20 日後に 12.2～22.2 $\mu\text{g/g}$ 、結腸内容物濃度では、投与 15 日後には定量限界未満となったとされております。こちらは、宮島先生から修文いただいております。

(4) 薬物動態試験、牛の分布試験です。こちらも皮下投与の試験です。投与後 70 日までの濃度が調べられておりますが、投与部位筋肉、肝臓、肺、腎臓、腹部脂肪、筋肉の順に高い値になっております。

表 2 と表 3 に示しておりますが、肝臓、腎臓等において、70 日後まで残留が認められております。

ガミスロマイシンの未変化体につきましては、表 3 になりますが、投与 70 日後には投与部位筋肉以外では認められておりません。ただ、残留性が若干高いということが示されております。こちらは荒川専門委員から修文をいただいております。

それから 9 ページ、薬物動態試験、牛の排泄及び代謝の試験でございます。こちらも皮下投与の試験でございます。投与後 70 日の糞及び尿の総回収率が 56.5～76.3%で、糞便中から約 50%が回収され、尿への排泄は少なかったとされております。

代謝物及び主要残留物は未変化体であり、主要な代謝物として脱クラジノース体 (DECLAD)、脱クラジノースのアルキル化合物、また微量にトランスラクトン誘導体 (TDO) が認められたとされております。

代謝試験としまして、EMEA ではラット、イヌ及び牛で同様の経路で代謝されることが示されたとしております。

また、イヌにおける代謝試験が実施されております。こちらも牛と同じような傾向で、

主要残留物は未変化体、DECLAD、TDO、ほかに*N*-脱プロピル化体、腎臓で *N*-脱メチル水酸化体が主要代謝物であること、それから、微量ですが脱クラジノース体のアルキル化合物等が認められたと記載しております。

10 ページから牛の残留試験でございます。常用量の投与による試験ですが、結果を表 4 に示しております。こちらでも若干長期残留が認められるということで、肝臓で投与後 65 日まで、腎臓では投与後 40 日まで残留を認めたとなっております。筋肉と脂肪では、投与 20 日後に脂肪 1 例で残留を認めた以外は、残留は認められなかったと記載しております。

2 つ目の残留試験、こちらは番号の記載を間違えておりまして、(2) でございます。同じ常用量の投与で (1) の試験と同じような結果になっております。肝臓、腎臓及び注射部位筋肉の各 2 例で投与後 65 日まで残留を認めております。筋肉及び脂肪ではそれぞれ 30 及び 40 日後には全例が定量限界未満となっております。

残留試験まで、以上です。御審議をお願いいたします。

○津田座長 事務局から残留試験まで御説明がありました。御説明について何か御質問、コメント等ありましたら、お願いします。

最初から戻って 6 ページ、これは字句について「9 時間」を「9 日」に直していただいています。次の 7 ページは少し問題で、細川先生からコメントがきていまして、この計算は間違っているのではないかという記載だと思いますが、これについて宮島先生、御意見いかがでしょうか。

○宮島専門委員 先ほど事務局から説明していただきましたように、内容を確認中ということですので、確認していただいた上で、細川先生と御議論させていただきたいと思えます。よろしくをお願いいたします。

○津田座長 それでは、この部分については後で確認してからということでもよろしいですか。

それでは、あとは宮島先生から定量限界など直していただいています、この点は直していただいたということでもよろしいでしょうか。

それから、荒川先生、今日のご欠席ですが、「脂肪」に「腹部脂肪」という場所の記載を入れたということで。これもよろしいですか。何か御意見ありましたら、お願いします。

それから、宮島先生から正式名称を先に入れて、「脱クラジノース体 (DECLAD)」という形で直していただいております。

それから、HPLC を LC-MS と実際に基づいて直していただいていると思いますが、先生、よろしいですか。

ほかの先生方、ここまでで御意見ございますか。山添先生。

○山添委員 9 ページの 29 行目、「腎臓では *N*-脱メチル水酸化体」とあるのですが、これは多分「*N*-脱メチル化体」だと思います。

○津田座長 では、そのように *N*-脱メチル化体としていただくと。よろしくお願いま

す。

それ以外にございますか。

それでは、次の説明をお願いいたします。

○本河評価専門官 11 ページ、遺伝毒性試験から説明させていただきます。

遺伝毒性試験、結果を表 6、表 7 にまとめております。復帰突然変異試験、染色体異常試験、*in vivo* の小核試験、不定期 DNA 合成試験が実施されております。

in vitro のチャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO) 細胞を用いた染色体異常試験の 20 時間連続処理した試験で、弱陽性となっております。事務局としては、CHO 細胞で弱陽性の結果でしたが、復帰突然変異試験、*in vivo* 小核試験の結果が陰性ということで、特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられたと結論を記載しております。本日ご欠席の下位専門委員からは、FDA の評価では染色体異常試験の結果について弱陽性ではなく陽性と明確に書かれていること、また、その陽性の結果がタンパク質に作用した結果によるものかどうかは明確ではないことから、慎重に結論を出したほうがよいのではないかと意見をいただいておりますので、後ほど御議論をお願いしたいと思います。

続きまして、急性毒性試験、ラットの経口投与試験とウサギの経皮投与試験ですが、どちらも LD₅₀ が 2,000 mg/kg 体重以上という結果になっております。

次に、亜急性毒性試験、1 つ目は 28 日間のラットの混餌投与による試験であります。血液生化学的検査で若干数値の増加等が認められておりますが、これは用量相関性に乏しく、正常範囲内の値であったとされております。

病理組織学的検査において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓の大型胆管上皮細胞の細胞質空胞化が認められたことから、NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。こちらは吉田先生から修文をいただいております。

(2) 13 週間の亜急性毒性試験、ラットの混餌投与試験が実施されております。こちらにも同じような結果で、100 mg/kg 体重/日で肝臓の胆管上皮の軽微から軽度の多病巣性の空胞化がみられたことから、NOAEL は 60 mg/kg 体重/日としております。こちらにも吉田先生から修文をいただいております。

次に、イヌを用いた 13 週間の亜急性毒性試験が実施されております。こちらでは 30 mg/kg 体重/日投与群の血液学的検査において MCV、MCHC の影響がみられておりますが、赤血球生成に対する影響とは考えられないとされております。血液生化学的検査において AST 及び ALT の増加が認められ、剖検所見で胆嚢の肥厚が認められたとされております。

病理組織学的検査では、3 mg/kg 体重/日の投与群で、胆嚢で細胞質空胞化を伴った上皮過形成が認められたとされております。こちらは今井先生からの修文ですが、30 mg/kg 体重/日の投与群では、マクロファージの浸潤を伴っていたとされております。

それから、30 mg/kg 体重/日の投与群において、全例で軽微な網膜の変性、雄 1 例で精巢上体上皮の軽微な空胞化、それから、脳の海綿状変性等が認められております。肝臓で

は、細胞質空胞化を伴う胆管上皮の肥大、あるいは、過形成がみられたとされております。

こちらでは、3 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で胆嚢への影響が認められたということで、NOAEL は 1 mg/kg 体重/日としております。

6. 慢性毒性及び発がん性試験です。52 週間の慢性毒性試験、これは 5 の (3) の 13 週間の亜急性毒性試験と一連の試験として、EMEA では記載されております。52 週間の試験として、より長期で、用量設定をより低くした試験が行われております。こちらでは 3mg/kg 体重/日の投与群 1 例で死亡が認められております。ただし、この 1 例については偶発的なものと考えられております。

そのほか、病理組織学的検査で 3mg の投与群で、当初、事務局では「網膜の非色素上皮細胞」と記載しておりましたが、三森委員から御指摘がありまして、「網膜の色素を欠く色素上皮細胞」と修正しております。「精巣上体の頭部及び体部の上皮空胞形成の発生率及び軽度の上昇が雄 4 例で認められた」とされております。こちらでも 3 mg/kg 体重の投与群で影響が出ておりますので、NOAEL は 1 mg/kg 体重/日と設定されております。

(2) 18 か月間の発がん性試験、マウスを用いた混餌投与による試験が実施されております。こちらは、今井先生から修文をいただいております。135 ppm 以上の群で体重増加抑制がみられたとされております。

それから、病理組織学的検査において、1,430 ppm 投与群でハーダー腺腺腫がみられておりますが、これはこの系統のマウスの背景所見として一般にみられるということで、投与に起因するものとは考えられなかったとされております。

吉田専門委員から、例数及び背景値を記載してはどうかという修文をいただいております。追記しましたように、発生頻度は背景所見の範囲内となっており、最終的に発がん性はみられなかったと結論しております。

(3) 2 年間の発がん性試験、ラットの発がん性試験が実施されております。こちらでは、1,000 ppm 投与群の雌雄で摂餌量の低下傾向及び体重の低下並びに体重増加抑制がみられたということで、今井先生から修文をいただいております。

病理組織学的検査では、甲状腺の腫瘍性病変がみられ、ろ胞細胞腺腫及びろ胞細胞がんが認められたということです。こちらでも先ほどと同じように例数を記載させていただいておりますが、これもこの系統のラットの背景所見の範囲内であり、また、ろ胞上皮の過形成の増加等もみられなかったということで、最終的に投与に起因するものとは考えられなかったとされております。この試験において発がん性はみられなかったと結論しております。

以上、発がん性試験までです。

○津田座長 ありがとうございます。

それでは、11 ページに戻りまして、遺伝毒性試験ですが、染色体異常試験で下位先生から「弱陽性ではなくて、陽性と FDA に記載されていることも踏まえて、慎重に考えるべきだ」という御指摘があったということですが、今日は下位先生がおられませんので、

まず山田先生、御意見を。

○山田専門委員 事前に高橋先生とも相談させていただきました。FDA は陽性と書いているのですが、データをみる限りでは、11 ページの表 6 にあります 125、250 及び 500 µg/mL で 20 時間連続処理したときの結果は、500 µg/mL の最高用量のみで上がっています。この 3 つは顕微鏡で観察した用量なのですが、それより上に 1,000、1,500、2,000 µg/mL としていて、1,000 µg/mL 以上では重篤な細胞毒性が認められたため評価できなかったということで、結局、500 µg/mL のみ、高用量の 1 用量のみでみられた異常で、それも 8%程度の非常に高いというものでもありませんので、これは通常なら弱陽性という判断をするものではないかと考えています。

いずれにしても、高用量のみの現象で、用量相関性はないので、これは事務局案どおり、ほかの試験が *in vivo* も復帰突然変異試験も陰性だから、この弱陽性はあまり重要視する必要はないというまとめで、特段問題となる遺伝毒性はこの物質にはないという結論で、よいのではないかと考えます。

○津田座長 ありがとうございます。

高橋先生とも御相談されたということですので、そのようなことでよろしいですか。

非常に高濃度でしかないので、これは弱陽性のままでよいと。それから、そうであれば、Ames 試験、あるいは、小核試験その他で出ていないので、生体で特段問題になる遺伝毒性はないと、これでよろしいのではないかとということですが、ほかの先生方、これでよろしいですか。

では、そのようにさせていただきたいと思います。どうもありがとうございました。

急性毒性は何もないですね、何か御意見ありますでしょうか。よろしいでしょうか。

亜急性毒性試験については、吉田先生から「大型胆管上皮細胞の可変的な肝臓の」のコメントについて、説明していただけますでしょうか。

○吉田専門委員 「可変的な」に相当する英文は何だったですかね。覚えていないのですが、不要だと思って削除させていただきました。ワンポイントでしかみていないので、変化はとらえられないので、特に入れる必要はないと思います。あと、臓器名を明瞭にするために「肝臓」をつけ加えさせていただきました。

○津田座長 ありがとうございます。

一点なので、「可変」とは言えないという意味ですが、よろしいですね。どうもありがとうございます。そのあとも、「肝臓」という吉田先生に文書を入れていただいたということ。

次の 13 ページのイヌ、これが一日摂取許容量 (ADI) にもかかわるところになりますが、ここで今井先生、吉田先生お二人から修文をいただいていますので、今井先生、よろしくお願いします。

○今井専門委員 イヌの病理所見についてですが、まず第 1 点目の「マクロファージの浸潤を伴っていた」というところに関しましては、ザクトランの概要書の 106 ページの

表を見ていただくと、胆嚢の所見としてマクロファージ浸潤と明記されていたので、追記したほうがよいのではないかと考えました。

ただ、この日本語の概要書を見ますと、マクロファージの浸潤が 3 mg、10 mg、30 mg と 3 つの用量で認められていますが、最終報告書に戻ってみますと、実際は 30 mg しか認められていないことになっていることに関しては、後ほど事務局でも御確認いただきたいと思います。③の資料の 566 ページの table25 に該当するところがありますので、後ほど御確認いただければと思います。

あと一点、下の肝臓の胆管の所見につきましては、ラットに胆管の所見があつて、イヌは胆嚢の所見しか記載されていなかったもので、種差があるのではないかという疑念が出ることも考えられましたので、肝臓の所見も追記したところでございます。こちら、該当するところは、本文の報告書の 558 ページの table25 に記載がございますので、これも後ほど事務局に御確認をお願いできればと考えています。

以上です。

○津田座長 今井先生から御説明いただきました。

吉田先生、このことも踏まえて御意見を伺いたいのですが。

○吉田専門委員 特に追加のコメントはございません。ただ、病理所見の中で神経病変が出ていまして、気になる変化ではあるのですが、発生数は最高用量の 4 頭中 1 頭だということですね。ほかの試験ではみられていないようです。

○津田座長 それは最高用量に追記したほうがよいということですか。神経症状に関しては書かなくてもよろしいですか。

○吉田専門委員 「脳のスポンジ状変性」という記載がここにあると思うのですが、機序も含めて気にはなるところなのですが、事実としては書いてあるとおりだということです。

○津田座長 あと、今井先生からマクロファージの浸潤が 1 mg、3 mg、30 mg とすべてにみられたということですね。

○今井専門委員 いえ、概要書ではそのようなまとめ表が記載されているのですが、最終報告書に戻ってみますと、30 mg しか認められていませんので、ここに修正させていただいたとおりが正しいのだと考えています。

○津田座長 そうすると、事務局に何を調べてもらえばよろしいでしょうか。

○今井専門委員 今、皆さんのお手元に table が行き渡っていないと思うので、私に間違いがないかというところを事務局で確認していただくというお願いです。

○津田座長 では、それでよろしければということで進めさせていただきます。

○関口課長補佐 今井先生からの御指摘については事務局で添付資料の内容を確認させていただきます。それから、概要書と記載が違っていることについて、申請者に概要書の記載に誤りがないかを確認させていただきたいと思います。

○津田座長 では、それは確認していただくということでよろしくをお願いします。

次に、同じ実験の続きの慢性毒性及び発がん性試験です。これも吉田先生、今井先生か

ら修文いただいています。吉田先生、御説明をお願いいたします。

○吉田専門委員 翻訳のミスがありまして、概要書も明確ではなかったのですが、もともとのオリジナルの報告書を見ますと、精巣上体ですね、「精巣上体の頭部と体部に異常があった」ということなので、そのように修正させていただきました。

○津田座長 ありがとうございます。

今井先生、何かございますか。これでよろしいですか。ありがとうございます。

それでは、このように修文していただいたということで進めていきたいと思います。

次の発がん性試験ですが、これは今井先生、よろしくお願いします。用量が違うということですね。

○今井専門委員 前段の体重増加抑制の件ですが、ザクトラン概要書の 128 ページを御覧いただきますと、このまとめ表のとおり、30 mg、最低用量であります。体重増加量の低下が最終報告書とともに記載されているので、1,430 ppm ではなくて 135 ppm が正しいと考えています。

最低用量で体重増加抑制があるということで、最終的に NOAEL に影響するのではないかという点につきましては、発がん性試験ですので、特に慢性毒性をみているわけではないので、この評価書案におきましても、特に NOAEL に触れられておりません。さらに、仮にここで LOAEL が記載されることになったとしても、用量をみますと、最終的な ADI の評価にはかかわってこないということなので、特に問題はないと考えております。

○津田座長 ありがとうございます。これは直しておくが、後の記載はこれで構わないということですね。

あと、吉田先生から、これは正確に例数を記したほうがよいと判断してよろしいですか。

○吉田専門委員 そうですね、今回の概要書は随分あっさりしてしまっていて、例えば 126 ページ、127 ページにがん原性の結果が書いてあるのですが、ラットは結論でがん原性がないと記載されていて、127 ページのマウスは、被験物質投与に起因する腫瘍性病変がないという記載でした。原本に戻りますと、多少発生頻度が気になったもので、table とオリジナルの報告書の本文を確認しましたところ、背景値の記載も本文中にありましたので、それと併せて記載することで、発生頻度の多少高いところはすべて範囲内におさまリ、明確になるのではないかとということで、このような記載を事務局で実施していただいたということです。

○津田座長 ありがとうございます。確かに背景データの中だということがよくわかるような記載になったと思います。

ほかの先生方、何か御意見ございますか。

○三森委員 14 ページの 23 行目で、甲状腺のろ胞細胞腺腫のことを言っていると思うのですが、23 行目の中段では「細胞腺腫」と書かれています。これはろ胞細胞腺腫のことだと思うのですが、「細胞腺腫」と書くと何だかわからなくなるのではないのでしょうか。

○津田座長 ありがとうございます。

こちらについては、修文を今井先生、吉田先生にいただいていますので、三森先生の「細胞腺腫」を「ろ胞細胞腺腫」ということも踏まえて、今井先生、よろしくお願いします。

○今井専門委員 投与群並びに例数に関する記載、中心的な部分は吉田先生が記載してくださったところなのですが、私自身修文しましたのは、「腺癌」を「癌」に変えた、用語の問題のみであります。

今、三森委員から御指摘いただきました細胞腺腫については、「ろ胞細胞腺腫」と書くのが適切であると考えております。

○津田座長 あと、低下傾向を加えられたのは。

○今井専門委員 その点につきましては、ザクトラン概要書の 126 ページを御覧ください。この概要書がやはり最終報告書と違っているのですが、126 ページの一番下から 2 行目に「摂餌量低下（有意差あり）」と記載されています。最終報告書が行きわたっておりませんので、事務局に確認のお願いですが、709 ページに摂餌量の記載がございまして、2 つのパラグラフに分かれています。その最初のパラグラフに総論的なことが書かれていて、総論的には「a trend for slight decrease in mean feed consumption was noted in high-dose males」と書いてあります。要は、傾向が認められたという記載であります。

2 番目に、各タイムポイントにおける有意差のあったところの記載があるのですが、これらの変化は用量反応性もないし、単発的なものなので、生物学的には重要ではないという記載を、恐らく概要、まとめで誤って転記したと考えられますので、「傾向」と直させていただきました。

○津田座長 ありがとうございます。

ただいまの今井先生の御説明を踏まえて、吉田先生、よろしくお願いします。

○吉田専門委員 今井先生の御説明で特にコメントはございません。

それから、「細胞腺腫」は「ろ胞細胞腺腫」が適切かと思います。

○津田座長 それ以外の先生方、何かございますか。三森先生、それでよろしいですか。

○三森委員 結構です。

○津田座長 では、この修文のように直していただくことにしていただきたいと思います。

では、引き続き事務局から説明をお願いします。

○本河評価専門官 それでは、7. 生殖発生毒性試験から説明します。

(1) が 2 世代生殖毒性試験、ラットの混餌投与の試験です。100 mg/kg 体重/日投与群の F₀ の雌において体重増加抑制がみられたが、これは産児数の減少によるものと考えられたとされております。

繁殖成績について、雄の生殖機能においては、投与に起因する影響はみられなかったとされております。

また、病理組織学的検査においても、生殖器には特に影響はみられていないということ

ですが、F₀ 及び F₁ 世代の 100 mg/kg 体重/日投与群で、肝臓における胆管空胞化がみられたとされております。

児動物の生存率には影響はみられておりませんが、100 mg/kg 体重/日投与群、F₀ 世代における投与群で一腹の産児数が有意に減少していたとされております。

10 mg/kg 体重/日投与群における生後 7 日、10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群における生後 21 日で児動物に体重の増加がみられたとされています。これらのことは産児数が少ないことに関係していると考えられております。

胸腺の絶対及び相対重量の増加ですが、これも児動物の体重が大きいことに起因した変化とされております。

F₁ 世代の母動物では、100 mg/kg 体重/日の投与群で産児数の減少がみられたが、有意差はなかったということです。

F₂ 世代の児動物では体重や臓器重量に変化はみられなかったとされております。こちらは、桑形先生、小林先生から修文をいただいているところです。

100 mg/kg 体重/日の投与群で肝臓における胆管に組織学的な変化、それから、産児数の減少がみられたということで、母動物、児動物それぞれ NOAEL は 30 mg/kg 体重/日としております。

次に、(2) としてマウスの発生毒性試験でございます。妊娠 6 日から妊娠 17 日までガミスロマイシンを強制経口投与した試験です。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日の投与群で 4 例の死亡が認められ、このうち 2 例で全胚吸収がみられたということです。桑形先生から修文いただいた箇所ですが、小林先生からは全胚吸収の記載について、死亡例以外にも生存例で 2 例認められているので、その全胚吸収例も記載したほうがよいのではないかという御意見をいただいております。後ほど御議論いただければと思います。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日の投与群で、一般状態として自発運動の低下等がみられております。それから、妊娠子宮重量の減少等がみられたということ。それから、300 mg/kg 体重/日の投与群で有意な妊娠子宮重量の減少がみられたが、これは胎児数が僅かに少なかったことに起因するものと考えられております。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日の投与群で有意な体重減少がみられたということ。それから、骨格観察で、記載の所見がみられたとされております。

NOAEL は、母動物及び胎児ともに 300mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

催奇形性は認められなかったということです。

(3) が発生毒性試験、ラットの発生毒試験、妊娠 6 日から妊娠 18 日まで強制経口投与した試験でございます。こちらでは、母動物で 450 mg/kg 体重/日の投与群で 17 例の死亡が認められ、1 例は切迫殺されております。一般状態では、鼻及び口周囲の汚れ等がみられたということ、それから、体重の減少といった変化が顕著に認められたとされております。

300 mg/kg 体重/日の投与では、1 例の死亡が認められ、一般状態の変化もみられたとなっております。

それ以外に、全ての投与群で、摂餌量の減少、体重増加抑制及び妊娠子宮重量の減少が認められたということになっております。

胎児では、450 mg/kg 体重/日の投与群で有意な体重減少がみられ、そこに書いてあるような骨の変化がみられたということで、最終的に母動物の NOAEL は求められず、LOAEL として 150 mg/kg 体重/日ということ、胎児の 300 mg/kg 体重/日でも有意な体重減少がみられたということになりますので、胎児の NOAEL は 150 mg/kg 体重/日と考えられたということで、催奇形性は認められなかったとしております。

8. として牛における安全性試験が実施されております。こちらは、常用量、3 倍量、5 倍量を、3 回皮下投与した試験が実施されております。血液学的所見、血液生化学的所見で一部変化が認められておりますが、これらは用量相関性がなかった、あるいは、基準値の範囲内であったとされております。

病理組織学的検査においては、注射部位で所見がみられております。また、胆嚢において細胞質内空胞がみられておりますが、これはマクロライド系抗生物質に共通するリン脂質症変化と考えられたとされております。ただし、これは高用量 30 mg/kg 体重/日の投与群の雌雄 1 例にみられたのみということで、最終的に臨床学的に問題となる変化ではなく、安全性に問題はないものと考えられたとされております。

次に、17 ページから微生物学的影響に関する試験を記載しております。腸内細菌に対する MIC、これは石原先生から「臨床」という言葉を削るということで修文いただいております。こちらの値につきましては、通常は食品安全委員会で行っている食品安全確保総合調査で得られた値を記載しておりますが、本剤は、当委員会では調査しておりませんで、ガミスロマイシンの製造販売承認申請資料から記載しております。こちらの値を基に MIC_{calc} が 0.74 µg/mL と算出されております。

また、結腸内残留に関する試験が実施されております。資料として VICH の一般的アプローチを配布させていただいておりますが、通常、微生物学的 ADI を求めるにあたって、この MIC_{calc} という、腸内細菌叢に対する影響を MIC に基づいて算出しまして、その後このものが結腸内、腸管内にどれだけ残留するか、また、残留したものがどれだけ抗菌活性を有するかということを基に算出することとされております。

まず、MIC_{calc} ということで、腸内細菌叢に対してどの程度の影響があるかが (1) でございます。

(2) として、それが腸内にどの程度残留するかという試験がされております。ガミスロマイシンの排泄に関して、通常はヒトのデータがあればそれを参考とするとされておりますが、今回ヒトにおけるデータはありませんでした。そのため、参考とした資料では同じマクロライド系抗菌性物質で構造が類似しているアジスロマイシンにおけるデータということで、ヒトの経口投与の試験が記載されております。

19 行目に結果が記載されておりますが、アジスロマイシンは経口投与量の約 25～30% が結腸に達するとされております。

一方で、イヌにおけるガミスロマイシンの経口投与試験が実施されております。18 ページに糞中の残留データが示されておりますが、投与後 6 時間で平均 12.5%、24 時間後で 34.8%となっております。

結腸内残留のデータは、ヒトのデータがあればヒトを用い、ヒトがなければそれ以外の動物種のデータを参考としますが、反すう動物及び鳥類は適さないとされております。そのため、参考とした資料において、申請者の結論は、アジスロマイシンを用いたヒトのデータとイヌのデータを合わせて考えて、ヒトの結腸内の細菌叢に対する抗菌活性の影響は約 30%とされております。こちらは石原先生、荒川先生から修文いただいております。

次に、最終的に残留したものがどの程度抗菌活性を有するかについて調べられております。糞便との結合による抗菌活性の低下を調べるというのが試験系の一つとされておりますが、この糞便結合試験が実施されております。

結論としましては、16 行目に記載しておりますとおり、糞便濃度 50%が *in vivo* と最も近い状況であると考えられ、その条件下で結合率が 83.3%を超えると考えられたとされております。これらに用いたデータにつきましては、後ほど説明させていただきたいと思っております。

EMEA においては、以上の (2) と (3) のそれぞれ参考とした試験は同じと考えられますが、結腸内の回収率は 44%、それから、抗菌活性の低下について 83.3%超は、殺菌した糞便を用いているため酵素活性の低下があったと考えられるということで、最低レベルの 50%と記載されております。これらから、経口利用分画としては 0.22 の値を用いたとしております。こちらはまた後ほど説明させていただきます。

代謝物の抗菌活性が調べられておりまして、牛での主要代謝物ということで DECLAD の抗菌活性が調べられております。こちらは 1 菌株を除いて活性を示したという値にはなっておりません。

次に、10. 一般薬理試験でございます。

結果は、19 ページに表にして示しております。中枢神経系ほかの試験ですが、こちらでは影響はないとなっております。

その他の毒性試験としまして、皮膚刺激性試験、ウサギの試験です。こちらでは僅かに刺激性があると判定されております。また、ウサギの眼刺激性試験ですが、こちらではガミスロマイシンは眼刺激性物質として判定されたとしております。

以上です。

○津田座長 ありがとうございます。

それでは、前に戻りまして、14 ページからの生殖発生毒性試験で、桑形先生、小林先生から、わかりやすい説明にさせていただいておりますが、桑形先生、御説明をお願いします。

○桑形専門委員 今回、生殖試験は肥料・飼料等専門調査会ではきちんとあるほうでした。2 世代繁殖試験では、親動物にみられている毒性は、反復投与毒性と同じプロファイリングで、肝臓の胆管に影響が出ています。高い用量で子どもの産児数、すなわち子宮内の死亡が増加している関係で、産児数が少なくなっている、その後、子どもが少ないからお母さんのケアがよくなって、体重が大きくなるという事象が起きていますが、繁殖能には影響がありませんでした。

また、発生毒性試験がマウスとラットと各 1 本ずつ行われていますが、マウスでは母毒性が強くて、1,000 mg/kg 体重/日で妊娠動物が死亡する、あるいは、そのうち何例かは、母動物は死亡しないのですが、胎児が全部吸収胚で妊娠維持ができないという用量でした。その用量では口蓋裂等の異常がややみられています。ラットでも高用量、450 mg/kg 体重/日で母動物の死亡がみられるという、やや強い毒性がみられています。それによって、母動物の死亡が得られている用量の胎児では、発育不全というか、胎児体重が減っておりますので、その関係で骨化不全等がみられています。

小林先生と私で若干修正をしたのですが、幾つか修正しきれていないところがあります。まず、14 ページの 39 行目の一番後ろに精子検査のことが書いてあるのですが、雄の生殖機能（精巣上体又は（及び）精巣中の精子数）と。これは精巣上体と精巣中の精子数を観察したということなので、「又は」はとって、「精巣上体及び精巣中の」と直してください。

それから、15 ページの 3 行目、「肝臓における胆管空胞化がみられた。」とございますが、これも一般毒性と同じ所見ですので、「胆管上皮細胞の細胞質空胞化がみられた。」と、一般毒性と同じように用語をそろえていただければと思います。

それからもう一点、15 ページの 29 行目、「肝臓の退色」だったのですが、それを私が「淡色化」と直しましたので、「退色」は削除してください。

私からは以上です。

○津田座長 どうもありがとうございました。

小林先生、桑形先生の御説明を踏まえて、「胎児吸収」のことも先生からありましたので、御説明をお願いします。

○小林専門委員 先ほど事務局から少し御説明がありまして、桑形先生に対する補足をいたします。

15 ページの 27 行目、28 行目に、「母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で、4 例の死亡が認められ、このうち 2 例で全胚吸収がみられた。」とあります。これは、原著論文に従い詳細を見ていきますと、4 例の 1,000 mg/kg 体重/日投与群の 25 匹中、4 例の死亡があつて、生存が 21 匹いたということです。全吸収胚はその 25 匹中 4 例で認められています。正確に言いますと、4 例の死亡例のうち 2 例が全胚吸収、生存しているマウスの 21 匹の中での全胚吸収は 2 例ということで、この 25 匹全体で全胚吸収が 4 例あると原著論文はなっていますので、誤解のようにそういう御理解をしていただければという

ことです。

○津田座長 桑形先生、書き方とすると、最高用量で 4 例、全胚吸収が認められたでよいのですね。

○桑形専門委員 そうです。小林先生が昨日の夜、気がついてくださったのですが、その文例は事務局に行っているのですが、1,000 mg/kg 体重/日で 4 例、母動物が死んで、また 4 例、全胚吸収がみられたと。全胚吸収がみられた 4 例のうち 2 例は母動物死亡例だったということが事実です。

○津田座長 そのようで、小林先生も。

○小林専門委員 はい、そうです。

○津田座長 ほかの先生方、何か全体に御意見ありますか。今、桑形先生から訂正していただいた部分は、39 ページの「and/or」を、「精巣上体及び精巣中の」としたこと、15 ページの 3 行目の「胆管空胞化」を今までの一般毒性試験と表現を合わせること、それから、今、桑形先生と小林先生から御意見をいただいた全胚吸収の例数の書き方の部分です。これ以外で、あるいは、これも含めてほかの先生方、何か御意見ございますか。

では、そのようにして、事務局でよろしくをお願いします。

発生試験については全体を修文していただいたと思いますので、全部を御説明していただいたのですが、16 ページの発生試験についても、この表現で、桑形先生、小林先生、何か追加ありますか。

○桑形専門委員 特にありません。一般的に使う用語に日本語を直しました。

○津田座長 ほかの先生方もこれでよろしいですか。

では、ここまではそのようにさせていただきますして、次は牛における安全性試験です。吉田先生、説明していただけますか。

○吉田専門委員 35 行目、36 行目ですが、「リン脂質症」にかかっていく言葉なので、それに相当する用語を明らかにするという意味で修正しました。リンパろ胞過形成はそれとは関係ないということだと思います。

○津田座長 ありがとうございます。

17 ページに移りまして、微生物学的影響に関する試験で、石原先生から「臨床」を削除するようにということです。説明していただけますか。

○石原専門委員 「臨床」の部分は、健康なヒトの材料を使っているものでしたので、削除とさせていただきます。「腸管」は単なる誤字です。

○津田座長 ありがとうございます。

今までこういう記載がありましたよね。今まではどうでしたか。

○本河評価専門官 私どもの調査の中では「臨床」という言葉を使っております。いわゆる臨床試験の一環としてこのような試験がされている場合は「臨床」をつけますが、特に決まり事等はありませんので、今回のこれを見ますと、健康なヒトからの採材ということになりますので、「臨床」を省いて問題ないと思っております。

○津田座長 わかりました。意味から言えば当然健康なヒトであって、ただ、「臨床分離株」といったときに健康も踏まえて言うときがあるので、使っているのかなと思いました。これはよいですね。では、石原先生のおっしゃるように直してください。

それから、腸内残留につきましては、石原先生、荒川先生から文言の修正をいただいています。石原先生、御説明をお願いいたします。

○石原専門委員 18 ページの 5 行目は語順をわかりやすく書いただけのつもりです。

○津田座長 それから、次の 30 行目ですね。

○石原専門委員 ここも同じように健康なヒトのものだったので、「臨床」を消したほうがよいのかなということです。

○津田座長 わかりました。同じことですね。どうもありがとうございました。

ほかの先生方、この部分に関して御意見等ございますか。

○三森委員 18 ページの 22 行目の EMEA の質問をしてよろしいですか。

○津田座長 お願いいたします。

○三森委員 EMEA が結腸内の回収率を 44%としているのですが、根拠がわからないのです。事務局、わかりますか。

○津田座長 事務局、御説明をお願いいたします。

○本河評価専門官 EMEA の評価書ではこの数字のみが出てきている状況です。EMEA が参考とした試験は、先ほど申し上げましたように、こちらの薬事資料の試験と同じとなっております。確認したのですが、この数字自体明確な根拠はわかりませんでした。それにつきましては、後ほど微生物学的 ADI で再度説明させていただきたいと考えております。

○津田座長 後でまたまとめてということでもよろしいでしょうか。ほかにございますか。

○唐木専門参考人 一つよろしいですか。18 ページの 4 行目の最初に「申請者の結論としては」とわざわざ書いてあるのですが、今まであまりこういう例がなかったので、わざわざここに付ける理由は何かということをお聞きしたかったのですが。

○津田座長 これはどの先生の修文でしょうか。

○関口課長補佐 こちらは事務局で追加させていただいた記載でございます。基本的には誰の考えかを、例えば、海外評価書ですと、EMEA ではこう結論しているという部分を書くケースもございますので、この場合も誰の考察かをわかりやすくするために記載しております。こちらは申請者からの資料に基づいて記載していますので、それをわかりやすく記載をさせていただいております。

○唐木専門参考人 もしそうであれば、それをこの専門調査会としてどう判断するのかということも記載しなければいけないですね。これは、申請者はこう言っていると、事実をポンと放り出ただけです。それを我々は判断していないということにもなりかねない。したがって、もしこれを書くのであれば、申請者はこう言っているが、専門調査会はこれと違う結論だとか、あるいは、これに賛同するのであれば、わざわざ「申請者」とつけない

くてもよい。その辺が気になりました。

○関口課長補佐 ありがとうございます。こちらの件については、後ほど最終的な評価で微生物学的 ADI の御検討をいただく予定でございます。その中でこちらの専門調査会として経口分画の係数をどのようにとるかということで御説明させていただきますので、そちらで御審議いただいた内容を本専門調査会の結論としてこちらに記載させていただきますと思います。

○津田座長 唐木先生、よろしいですか。

○唐木専門参考人 はい、結構です。

○津田座長 ほかにございませんか。

では、一般薬理は眼の刺激が少し気になりますが、先生方、何か御意見等ございますか。

御意見がなければ、食品健康影響評価について御説明をお願いいたします。

○本河評価専門官 それでは、食品健康影響評価です。

まず、EMA の評価でございます。EMA では毒性学的 ADI については、イヌの 52 週間慢性毒性試験の NOAEL 1 mg/kg 体重/日に、安全係数 100 を適用し、毒性学的 ADI を 0.01 mg/kg 体重/日としております。10 µg/kg 体重/日になります。微生物学的 ADI につきましては、先ほど説明した経口投与による利用可能な分画が計算から 0.22 とされており、MIC_{calc} 0.74 µg/mL にこの数値をあてはめるということになります。通常、1) 結腸内容物の量、3) ヒト体重は定数になります。220 g と 60 kg を用いて算出するようになっています。この計算式から 12.33 µg/kg 体重/日を微生物学的 ADI とし、この比較により最終的にはより小さい毒性学的 ADI を採用するというのが EMA で結論として出されております。

それから、FDA におきましては、同じデータを用いているのですが、MIC_{calc} が 0.477 µg/mL と算出されておまして、これを基にしまして、経口投与による利用可能な分画は 0.3、ヒトの結腸内残留量の 30%という数字に、糞便結合率 83.3%の、丸めた数字だと思いますが、その 100 から引いた 0.17 から 0.05 という数字が出されておまして、これを基に 35µg/kg 体重/日とされております。結論としましては、同じく毒性学的 ADI である 0.01mg/kg 体重/日が採用されております。

続きまして、当専門調査会としての結論でございます。まず、毒性学的影響について、遺伝毒性試験につきましては、*in vitro* の CHO 細胞を用いた染色体異常試験で弱陽性の結果が得られておりますが、それ以外の試験が陰性ということで、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとしております。

それから、亜急性毒性試験につきましては、イヌを用いた試験でみられた胆嚢病変による NOAEL 1 mg/kg 体重/日が一番低い値となっております。

慢性毒性及び発がん性試験においては、イヌを用いた試験による網膜等への影響による NOAEL 1 mg/kg 体重/日が一番低い値となっております。発がん性はみられなかったとしております。

生殖発生毒性試験においては、記載したような NOAEL、LOAEL が得られております。ただし、催奇形性はみられなかったと結論しております。

毒性学的 ADI のエンドポイントの選択でございますが、こちらは、亜急性毒性試験、慢性毒性及び発がん性試験の中のイヌを用いた 13 週間及び 52 週間の試験の NOAEL 1 mg/kg 体重/日を用いまして、安全係数としては 100 を適用し、0.01 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えております。

最後に、微生物学的影響についてということで、机上配布資料 1 を御覧いただければと思います。先ほど説明しました薬事資料と EMEA、FDA の違いを表に記載させていただいております。薬事資料では 0.74 µg/mL という MIC_{calc} なのですが、FDA では 0.477 µg/mL としています。この根拠は資料からは判断できませんでした。なお、VICH のガイドラインに基づいて計算しますと、EMEA と同様に 0.74 µg/mL という数字になります。

また、結腸内残留は、薬事資料及び FDA は 30%、EMEA は 44%とされております。当初、事務局としては、EMEA の結腸内残留 44%と、抗菌活性低下率 50%の根拠が明確に示されているのであれば、これをとるのが妥当ではないかと考えておりましたが、44%、50%という数字のいずれも資料からは根拠が明確にできませんでしたので、採用するのは難しいと考えております。

最終的に事務局としましては、これまで本専門調査会では最大の影響を考慮してデータを採用するべきということで考えております。ヒトにおける結腸内残留 30%という数字ですが、アジスロマイシンとガミスロマイシンで薬物動態等の比較が明確にされていないところもありますので、この比較ができない中で 30%を採用するのは難しいのではないかと考えます。本来、ヒトのデータを採用することが望ましいとされておりますが、類似物質のこの数字を採用するのは難しいのではないかと考えておまして、ガミスロマイシンでのイヌを用いた試験での 34.8%が最も大きいということで、結腸内残留としてはこの値を採用するのが妥当ではないかと考えております。また、抗菌活性低下率としては、薬事資料の糞便結合率を求めた試験、83.3%を超えるという値を採用するのが妥当ではないかと考えております。これらから計算しますと、経口の利用可能な分画は、0.06 という数字を用いるのが妥当ではないかと考えております。

評価書に戻っていただきまして、22 ページの微生物学的影響についてでございます。こちらに御説明した内容を記載させていただいております。細菌が暴露される分画は、糞便利用率としてⅡの 9 の (2) のイヌの経口投与試験から得られた 34.4%、抗菌活性の低下率としてⅡの 9 の (3) の糞便結合試験結果から 16.7% (100－83.3%) を採用することが適当と考えられるとしております。

微生物学的 ADI は、0.00074 mg/mL の MIC_{calc} に、細菌が暴露される分画 0.06、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、0.045 mg/kg 体重/日と算出しております。こちらは荒川先生から修文をいただいております。

4. 食品健康影響評価についてですが、ガミスロマイシンについては、遺伝毒性発がん

性物質ではないと考えられることから、ADI の設定は可能であると考えられます。

毒性学的 ADI の 0.01 mg/kg 体重/日が微生物学的 ADI の 0.045 mg/kg 体重/日より小さいことから、ガミスロマイシンの ADI として毒性学的 ADI の値を採用することが適当と考えられるということで、ガミスロマイシン 0.01 mg/kg 体重/日としております。

以上です。

○津田座長 ありがとうございます。

まず、21 ページの毒性学的影響について御意見を伺いたいと思います。この毒性学的影響、最終的にイヌの 13 週間亜急性毒性試験及び 52 週間慢性毒性試験の NOAEL から ADI0.01 mg/kg 体重/日とするという部分につきまして、何か御意見等ございますか。

では、この部分についてはこれでよろしいということで進めさせていただきます。

それでは、前に戻りますが、先ほど三森先生からありました EMEA はこう結論しているけれども、その根拠については不明な部分があると。それから、FDA も、事務局からの説明がありましたが、値を 50%としているといった部分の根拠がわからないところがあると。そして、先ほど机上配布資料で、ヒトではこの剤のデータがないので、今までの例にも従って動物実験のデータから、一番しっかりしていると思われるデータ、MIC_{calc} を 0.74 µg/mL、そして、結腸内残留率を 34.8%として、糞便結合率を 83.3%とするということを経算しながら、微生物学的 ADI として 0.045 mg/kg 体重/日を出したと。こういう事務局からの説明がありました。この内容及びその記載方法等について、御意見を伺いたいと思います。

唐木先生、申請者はこう言っているのだが、事務局案として、この評価書はこうにするという意味で「申請者」と追記したということです。このあたり、先生いかがですか。

○唐木専門参考人 改めて 18 ページと 22 ページの上に書いてある、両方を見てみると、18 ページの「申請者」からの 3 行は不要ですね。必要なことは、18 ページの 1～3 行目に書いてあるということではいかがでしょう。

○津田座長 今そのような意見が唐木先生から出ましたが、ほかの先生、それに対して何か。よろしいですか。

事務局では、これを書かなければいけない理由はありますか。

○本河評価専門官 この 30%という数字が FDA 等でも使われていますので、「約 30%」というところは記載しておく必要があるのではないかと考えております。先ほどの御意見から、例えば「30%としている。」のあとに専門調査会としての結論を追記するという形にさせていただければと思います。

○津田座長 唐木先生、18 ページの文面ですが、上が、ガミスロマイシンの場合は 34%であって、アジスロマイシンを用いたのは 30%としていると、このようになりますか。これでよろしいということですか。

○唐木専門参考人 事務局の説明で少しわかったのですが、ほかで 30%を使っているから書いたのであれば、その事実も書き加えたほうがよいですね。

○津田座長 どのような文章にしますか。

○唐木専門参考人 それはお任せしますが、この 30%を使って評価しているが、ここではそれは採用しなかったということを書けばこの意味がわかってくる。それがなくなるとなぜこれが出てくるかという理由がわかりません。

○津田座長 表現ですので、唐木先生と御相談して適当な文面を考えてください。

○関口課長補佐 わかりました。こちらの専門調査会の結論として、結腸内残留を何パーセントとるかもまだ出ておりませんので、それを踏まえて御相談させていただこうと思います。

○唐木専門参考人 そこを「申請者の結論」としてしまうからおかしいのです。結論は専門調査会しか出さないで、そこは「申請者は」ということですね。

○津田座長 では、その部分も踏まえて、結論を書くか書かないかも踏まえて、事務局で唐木先生と相談しながら決めてください。

それから、重要な点といいますか、22 ページ、この専門調査会としてこれを採用するというので、荒川先生から修正いただいております、今日はおられないのですが。ほかの先生、どなたか。

○三森委員 当専門調査会としては、結腸内の残留パーセントを 34.8%が適当だと言うのですが、先ほどの御議論からいくと、ヒトのアジスロマイシンでは 30%なのですよ。22 ページに、これを採用しないということを記載しないと、当専門調査会は何と比較してこうなったかということがわからないのではないかと思います。その辺の文面が入りませんか。

○津田座長 山添先生、このアジスロマイシンとガミスロマイシンの違いが糞便結合に影響する程度、それから、イヌとヒトとの結合の違い、どちらが推測しやすいでしょうか。

○山添委員 ガミスロマイシンとアジスロマイシンの構造の違いが結合能に影響していると考えただけでよいのではないかと思います。化学的には、ただ、どうしてもと言われても化学的根拠をなかなか示せない。

○津田座長 三森先生の意見は、アジスロマイシンと構造は違うのだけれども、ヒトであると。それを理由として書かなくてはいけません。三森先生、どのような書き方をすればよいですか。

○三森委員 今回の評価物質はガミスロマイシンですので、アジスロマイシンは違う物質を使っています。本来であればヒトから採用するのが一番よいと思うのですが、データがないのですよね。ガミスロマイシンのデータはイヌしかないので、こちらをとらざるを得ないかと思います。

これは御専門の池先生、今日荒川先生はお休みですが、御意見を聞きたいと思います。

○津田座長 池先生、よろしくお願いします。

○池専門委員 15 員環のアザライト系マクロライドでアジスロマイシンと同じグループのマクロライドです。ガミスロマイシンはヒトには使われておりません。したがって、ヒ

トの代謝データは、アジスロマイシンのデータを参考にしてもよいと思います。

○津田座長 今井先生。

○今井専門委員 専門外の者が申し訳ありません。先ほど事務局の御説明で 34%は安全サイドに立ってという説明をされたように思ったのですが、聞き違いだったのでしょうか。

○本河評価専門官 安全サイドに立つというより、一番影響を及ぼすと考えられるところで、最大の数値を採用する、これまでの専門調査会ではそういった採用方法をしているということです。

○今井専門委員 やはり専門外で申し訳ないのですが、ヒトの別の物質のデータと、より影響が大きいイヌの本物質のデータ、どちらをとってよいかわからないというときに、事務局のような説明で、より影響が大きい値を採用するのも一つの方法かと思います。その理由を明記すれば客観的に納得はされるのではないかと考えます。

○津田座長 ありがとうございます。

今までも動物用医薬品の場合はこういう例がたくさんあったと思います。ヒトも、類似体はあるにしてもヒトのデータがなくて、イヌ等できちんとしたこういうデータがあるときにどちらを採用してきましたか。

○本河評価専門官 ヒトがない場合は、実験動物等で、例えば一番高い糞中排泄のデータ等を利用してきたかと思います。

○津田座長 そうなりますと、「ガミスロマイシンのヒトのデータはないので」という一言を入れるということではいかがでしょうか。よろしいですか、三森先生。

では、そのようにして。

○池専門委員 ガミスロマイシンは生体内の薬物動態もアジスロマイシンと非常に似ているようです。事務局の案のようにアジスロマイシンのデータを使って類推するのがよいのではないのでしょうか。

○津田座長 事務局案でよろしいということですか。

○池専門委員 はい、よいと思います。

○津田座長 では、そのようにして。よろしくお願いします。

ほかに御意見ありませんか。

○関口課長補佐 それでは、先ほどの 18 ページの結腸内残留の部分でございますが、4 行目からの部分については、「申請者は、アジスロマイシンとガミスロマイシンのヒトとイヌのデータから 30%としている」と。そして、専門調査会の判断といたしましては、「今回の評価物質を用いているイヌの結腸内残留の信頼できるデータから、34.8%を採用することとした」という記載を追加させていただこうと思います。

また、22 ページにも同様に 34.8%を採用した理由を追加させていただくということをさせていただきたいと思います。

○津田座長 では、最後の食品健康影響評価の部分、このままでよろしいと。ほかに御意見はございませんか。

今回、文言については特に細川先生からいただいたものなど、一部直すところはありませんが、ADI の設定等には問題がありませんので、幾つかの確認事項や評価書の文言に修正はありますが、ガミスロマイシンの食品健康影響評価については、ADI を 0.01 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えということで、資料 2 を基に評価書を取りまとめたいと思います。

事務局は作業をお願いいたします。

○本河評価専門官 本日、細川先生の意見の修文がございますので、農林水産省から回答があった後に先生方とお諮りして案を提示させていただきたいと思います。必要に応じて御意見をいただくことになろうかと思いますが、作業を進めさせていただきたいと思います。最終的に先生方に御確認いただいた後、パブリックコメントに入らせていただきたいと思います。その際はまた先生方に御意見を賜りたいと思います。よろしくお願いいたします。

○津田座長 それでは、よろしいですか。どうぞ。

○高橋専門委員 1 か所間違いだと思うのですが、戻っていただいて 9 ページの 14 行目に「脱クラジノース体のアルキル化合物（脱プロピル化体及び脱メチル化体）」とあります。これはどういう意味でしょうか。

概要書の 186 ページを見ると、「脱クラジノース体の脱アルキル化合物」のようです。間違いだと思いますので、訂正していただけますか。

○津田座長 文章、内容を確認して、語句を訂正していただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、ほかにございませんか。

引き続き、議題の 2 に入ります。事務局から説明をお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、資料 3 を御用意いただきたいと思います。こちらは、ただいま御審議いただきましたガミスロマイシンを有効成分といたします牛の注射剤、ザクトランという製品の評価書案でございます。

3 ページを御覧いただきたいと思います。評価対象動物医薬品の概要ということでとりまとめをさせていただいております。

まず主剤について記載しております。本製剤は、1 mL 中にガミスロマイシンを 150 mg 含有している製品でございます。

効能・効果は、*Pasteurella multocida*、*Mannheimia haemolytica* 及び *Mycoplasma bovis* を有効菌種とする牛の細菌性肺炎でございます。

用法・用量については、搾乳牛を除く牛に対し、体重 1 kg 当たりガミスロマイシン 6 mg を単回、頸部皮下に投与するものでございます。

次に、16 行目から添加剤について記載しておりますが、添加剤の詳細につきましては、申請者からマスキングの要望が出ておりますので、最終的な評価書案には、こちらに記載がございますとおり、配合目的のみを記載させていただきたいと考えております。なお、

含有している各添加剤、溶解剤、抗酸化剤及び溶剤の詳細については、下のボックスに分量を含めて記載しておりますので、御確認いただきたいと思います。

次に、21 行目から開発の経緯でございますが、先ほどの成分の評価書とほぼ同じ内容を記載させていただいております。

29 行目から安全性に係る知見の概要ということでとりまとめをしております。まず、主剤と添加剤のヒトに対する安全性について記載しております。主剤につきましては、先ほどガミスロマイシンの ADI の案につきまして、0.01 mg/kg 体重/日にするという御評価をいただきましたので、次の 4 ページの 1 行目に記載しておりますが、そちらに反映させていただきたいと考えております。

次に、2 行目から本製剤の添加剤の安全性について記載しております。個別の成分名についてもマスキングの対象ということで記載はしておりませんが、溶解剤については、日本あるいは海外で食品添加物として使用されているものでございます。米国では GRAS 物質、一般的に安全とみなされる物質とされております。また、米国の薬局方にも収載されている物質でございます。

抗酸化剤として使用されているものにつきましても、米国の薬局方に収載され、医薬品の添加剤として使用されているものでございます。また、EU においては、食用動物に対する動物用医薬品に使用できる成分のリストを出しているのですが、その中では抗酸化剤として使っている物質については MRL を設定する必要のない物質とされております。最後に、溶剤として使用されている物質につきましても、先ほどの抗酸化剤と同様に、EU において動物用医薬品に使用される成分として MRL を設定する必要がないものとされております。

添加剤の安全性につきましては、12 行目からとりまとめております。本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、ヒトへの健康影響は無視できると考えられるという記載をさせていただいております。

続きまして、15 行目から次のページの 14 行目までが残留試験でございます。成分の評価書案に記載させていただいた残留試験と同じ内容を記載させていただいております。肝臓、腎臓、注射部位筋肉では長期に残留するデータになっておりますが、筋肉では 30 日程度で定量限界未満になっております。

また、5 ページの 16 行目からの牛に対する安全性試験でございますが、こちらの安全性試験についても、成分の評価書案に記載させていただいた内容でございます。投与に起因するような大きな異常は認められないという結論になっております。

6 ページ 9 行目から、牛における臨床試験ということで記載しております。こちらは野外で飼育されている牛に本製剤を予定される用法・用量に基づいて投与した試験でございます。抗菌剤治療歴がないもの、あるものそれぞれに投与しておりますが、いずれの投与群においても本製剤の投与に起因する臨床症状の異常、あるいは、副作用は認められなかったということでございます。

最後に、16 行目から、食品健康影響評価ということでとりまとめております。この製剤の評価といたしましては、主剤については、先ほど御審議いただきました 0.01mg/kg 体重/日という ADI を記載させていただきたいと考えております。

また、添加剤につきましても、先ほど申し上げたとおり、ヒトへの健康影響は無視できると考えられるとしております。

また、残留試験において、筋肉においては投与 30 日後には定量限界未満になることが確認されております。

安全性試験あるいは臨床試験においては、問題となるような所見はみられなかったということを記載しております。

結論といたしましては、29 行目からでございますが、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しております。

最後に、31 行目から、全製剤について、別途、薬剤耐性菌の評価を行っておりますので、使用に当たってはそちらの評価結果も踏まえる必要がある旨を記載させていただいております。

説明は以上でございます。御審議のほどよろしく願いいたします。

○津田座長 ただいまの御説明について何か御意見等ございますか。

ありませんか。よろしいでしょうか。

それでは、本製剤の主剤であるガミスロマイシンについては、先ほど御審議いただきました ADI が 0.01 mg/kg 体重/日と設定されました。本製剤の添加剤として含まれる物質については、健康影響は無視できるということです。また、残留試験で投与 30 日後には筋肉で定量限界未満になることが確認され、安全性試験及び臨床試験においても、本製剤の投与に起因した問題となる影響は認められないということです。

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ものと考えられるということでよろしいでしょうか。

それでは、これまでの議論を基に、ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）に関する評価をまとめたいと思います。

ここにも幾つかの修文をいただいておりますが、ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）に係る食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、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ものと考えられるということで、資料 3 を基に評価書をまとめたいと思います。

各専門委員は、必要に応じて御意見を伺いたいと思いますので、よろしく願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

本件につきましては、委員会報告後、パブリックコメントの募集手続きを行いたいと思います。また、パブリックコメントで寄せられた意見につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきまして、必要に応じて改めて専門調査回にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○津田座長 その他、事務局から。

○関口課長補佐 その他の事項でございますが、机上配布資料 3 として、前回御審議いただき ADI を設定することができないという結論をいただきましたクロラムフェニコール評価書案をお配りしておりますので、御用意いただきたいと思います。

こちらにつきましては、冒頭御説明させていただきましたが、前回の審議において生殖発生毒性に関する本専門調査会としてのとりまとめを記載するように御指摘いただいております。そのことについて整理させていただいたことと、前回の御審議でいただいた修正の御意見を反映した箇所、また、前回の専門調査会終了後に先生方から修正の内容等について御意見をいただいておりますので、それらについて御紹介させていただきたいと思います。

それでは、机上配布資料 3 の 27 ページをお願いいたします。遺伝毒性の関係でございます。前回の専門調査会の際に、遺伝毒性について代謝活性化しているかどうか、S9 mix を加えているかいないかという部分について記載するべきではないかという御意見をいただいております。ただ、本評価書案の参照資料である JECFA の評価書では S9 mix の有無については記載がございましたので確認ができませんでした。そのため、27 ページの 2 行目で、代謝活性の有無（±S9）については不明である旨を記載させていただいております。

次、29 ページをお願いいたします。29 ページの一番下の行、細胞毒性関係のメカニズムの考察について、複数の先生から修文の御意見をいただいております。それらの御意見を参考に、38 行目から 30 ページの 6 行目まででございますが、このような内容に修正させていただいております。

次に、30 ページの 14 行目から、細胞膜の脂質二重膜、二重層の記載について、複数の先生方から修文の御意見をいただいております。こちらにつきましては、事務局で検討いたしまして、「細胞膜の脂質二重膜内に移行しやすく」という形で記載を修正させていただきました。

次に、31 ページの 34 行目から、生殖発生毒性試験について記載しておりますが、こちらの内容について改めて生殖発生毒性を御担当いただいております桑形先生、小林先生に御確認いただきまして、修文等の御意見をいただいたという状況でございます。ありがとうございました。

具体的には次の 32 ページからになりますが、32 ページの 19 行目、(2) のマウスの発生毒性試験の最後の「催奇形性はない」という部分を削除したほうがよいのではないかという御意見を桑形先生からいただいております。

また、21 行目のラットの「生殖毒性試験」という記載については、「発生毒性試験」の誤りということで、こちらにも桑形先生から修文をいただいたところでございます。

次の 33 ページの (5) ラットの発生毒性試験につきましても、先ほどのマウスの試験と同様に、25 行目でございますが、桑形先生から「催奇形性はないと考えられた」という記載について削除ということでございます。

次の 34 ページのウサギの発生毒性試験の部分についても同様の修文をいただいております。33 ページの 28 行目から、「いずれの試験も用量が高く、胚・胎児の死亡が顕著にみられているので、胎児毒性を有することは明らかですが、催奇形性がないと記載するには少々抵抗が残り、削除しました。」という桑形先生のコメントをいただいております。こちらについて御確認いただければと考えております。

次の 35 ページに、前回御指摘いただきました、こちらの専門調査会での生殖発生毒性についてのとりまとめについて記載させていただいております。こちらの 5 行目からあるとおり、当初は「以上のことから」という部分、この内容を事務局案ということで先生方に御提示させていただきましたが、8 行目からございますとおり、桑形先生から結論としてはこのような内容がよいのではないかという御意見を頂戴しております。「得られた結果から、クロラムフェニコールは胚・胎児死亡を誘発し、精子形成に影響を及ぼすといった生殖発生毒性を有することが推察された。しかし、肥料・飼料等専門調査会では、適切な投与経路による多世代の報告が少ないこと、NOEL が求められていなかった試験があること等から、生殖発生毒性を評価するには十分なデータはないと判断した」という御意見を頂戴しております。

また、「JECFA に記載されている結論を支持します。上記 10 項目から考えられた生殖毒性については記載したほうがよいかと考えました。」というコメントをいただいております。

この生殖発生毒性に関する本専門調査会のとりまとめの内容につきましては、後ほど御検討いただければと考えております。

次に 43 ページでございます。ヒトの知見の関係で再生不良性貧血について記載している部分でございますが、①の発症率及び転帰というところで、「生化学的素因を有すると考えられる」という表現が、前回の御審議の中で意味がわかりにくいという御意見をいただいております。唐木先生から「分かりやすく言えば個体差ではないか」という御意見を頂戴いたしましたので、「個体差がある」という形に修文させていただいております。

これを基に、前のページ、42 ページの 35 行目にも同様に「個体差」という記載をさせていただいておりますが、事務局といたしましては、ヒトの知見であるということで、「個体差」というよりは、「個人差」という記載が適切ではないかと考えておりますので、その辺を含めて御検討いただければと考えております。

また、43 ページの 11 行目からでございますが、「回復するヒトでは」という記載の部分について、「回復した症例では」という修文案を荒川先生からいただいております。

また、同じページの 20 行目からのパラグラフにおいて、「生殖発生毒性の発生率」という表現について、「発症」という記載に修正するように荒川先生から修文をいただいております。

こちらにつきましては、44 ページの 16 行目も同様の御提案をいただいているところでございます。

次に、52 ページの (3) 発がん性というところで、白血病の知見、前回インドの所見について御審議いただきましたが、こちらについては削除すべきということでございましたので、このように削除させていただいております。

次に、57 ページでございますが、食品健康影響評価ということでとりまとめております。国際機関における評価ということで、JECFA につきましては、最後の 38 行目に、眼科的な使用をした場合について、前回の御審議に基づいて「その危険性は除外できなかった」という文言を追加させていただいております。

また、58 ページの EMEA の評価につきましては、生殖発生毒性という部分について「試験」という文言を追記させていただいております。

最後に、58 ページの 16 行目から本調査会での食品健康影響評価ということでございますが、25 行目から「また、生殖発生毒性を評価するには、十分なデータはないと判断されたが、生殖発生毒性を有することが推察されたことから、ヒトに対する影響が懸念される。」というとりまとめを追記させていただいております。

説明は以上でございます。前回の審議に基づいて修正させていただいた内容、特に生殖発生毒性のまとめの部分について御意見を賜れればと思いますので、よろしくお願いいたします。

○津田座長 ただいま御説明がありましたが、特に生殖発生毒性について御審議いただきたいということです。

まず、生殖発生毒性で桑形先生から修文をいただいておりますので、御説明いただけますでしょうか。

○桑形専門委員 すみません、前回欠席してしまったのですが、「催奇形性はないと考えられた」という記載についてです。催奇形性があるかないかを入れるのだという大原則は十分承知しているのですが、今回 10 試験、10 項目立ち上がっていますが、いずれも非常に用量が高いということと、用量の設定が、普通は毒性試験だと公比 3~5 ですが、大体 2 や 2 以下ということで公比が少ないことから、高い用量では母毒性も胎児毒性も出る。胎児毒性といっても、胎児・胚がみんな死んでしまうという強い毒性が出ていて、その下の用量では何もなかったからといって催奇形性がないと言うには私はやや抵抗がありました。それでも記載する必要があるのであれば、「催奇形性はない」と書くか、あるいは、「母毒性が求められていない用量ではない」と書くか、その辺りはまた意見をいただければと思います。

生殖毒性 10 項目のまとめということで 35 ページの 5 行目から 12 行目に書いてありま

すが、最初の事務局案の 5 行目から 7 行目を読んだときに、10 項目も試験があるのになぜ十分な評価ができないと考えたかということをしり入れたほうがいいのかなと思い、8 行目からの意見を追加しました。ここも先生方に御確認いただいて意見をいただければと思います。

10 試験から得られた結果としては、この剤はとても胎児毒性が強く、すなわち胎児あるいは胎児の死亡を誘発して、精子形成にも影響を及ぼすといったことがわかっています。ただ、多世代試験の報告が 1 本しかないことなど、用量設定に公比が少ないということでやや問題があること、NOAEL が求められなかった試験等があることから、評価するには十分なデータはない、といった案を出しました。意見をいただければと思います。

○津田座長 ありがとうございます。

桑形先生の御説明、それから最終的な結論ですね、58 ページの食品健康影響評価まで踏まえて、小林先生、御意見ございますか。

○小林専門委員 先生の御説明と同様で、特にございません。

○津田座長 ありがとうございます。

ほかの先生方で、この部分、この間問題になった結論の部分も踏まえて、桑形先生の御説明でよろしいでしょうか。

特別御意見がなければ。どうもありがとうございます、このようにしたいと思います。

あと、細かい点が残っております。様々な修文をいただきました。事務局からもありましたが、43 ページの 9 行目、「ヒトのデータなので、個体差」を「個人差」ということですが、唐木先生、いかがですか。

○唐木専門参考人 どちらでもよいと思います。ここでどちらを使っておられるのかで統一されたらよいと思います。

○津田座長 では、事務局案で今まで使っていた言葉でまとめていただければと思います。

○関口課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

○津田座長 それ以外に、全体を通して何か御意見ございますか。

○山田専門委員 細かいことなのですが、27 ページの遺伝毒性の表の中で、「陽性」に上付きで「c」と書いて、下に「弱い陽性」という説明をしています。先ほどの評価書では「弱陽性」という記載を表中にしていましたので、ここは直接、表に「弱陽性」と書いて、「c」はとって、下の「d」を「c」に替えてというふうにされてはどうかと思います。

○津田座長 ありがとうございます。そのとおりですね。

○関口課長補佐 ありがとうございます。そのようにさせていただきたいと思います。

○津田座長 それ以外に何かございますか。

○本河評価専門官 すみません、事務局から。35 ページの 1 行目の「無秩序な減数分裂」という記載ですが、小林先生と桑形先生からこの記載について御意見をいただいております。こういう言い方が一般的であるかどうかというところを、毒性、ほかの先生方にお聞きしたいという御意見をいただいております。この「無秩序な減数分裂」という記

載がよいかどうかについて先生方から御意見をいただければと思っております。

○桑形専門委員 少し説明します。35 ページの 1 行目、その項目、10 項目で、精子に及ぼす影響の項目なのですが、原文では「perturbed meiosis」で、「無秩序な減数分裂を伴った精原細胞の分裂の完全又は不完全な抑制が認められた」というのが前回の案だったのですが、改めて読み直すとどのような像なのかよくわからなくて、例えば精巢の stage14 の減数分裂のことを無秩序と言っているのか、あるいは、stage14 以外に無秩序に減数分裂があるのか。精原細胞の分裂抑制と無秩序な減数分裂の像があまりリンクしてこなかったので、「及び」に直しました。これが正しいかどうか確認させていただければと思います。

○津田座長 ということですが、ほかの先生方、どなたか。

○三森委員 フォローできないのですが、stage14 で meiosis というのは精原細胞ですか。精母細胞ではないのでしょうか。精原は精巢細胞なので gonial になると思うのですが、原文はそうになっていたのでしょうか。spermatogonia と書いてあったのでしょうか。

○津田座長 確認する必要があるようですが、どうしましょうか。この表現……。

○三森委員 精原細胞はもともと減数分裂。この「無秩序な減数分裂」はわかりにくいですね。

○津田座長 山中先生、いかがでしょうか。

○山中専門委員 私も元に戻って読んでみないとわかりません。

○今井専門委員 前回のときに、この「perturbed」という言葉自体を調べたのですが、もともと生物学領域でこの単語を使われているのがネット上の検索では極めて稀で、この著者の特殊な意向と言いますか、特殊な表現が含まれていて、これ以上訳しようがないと思っていました。

それと、精原細胞については、原著も「精原細胞」でよかったと思うのですが、stage14 ですか、stage12 ですか。どこから出てきたのか記憶にありませんが。

○桑形専門委員 単純に、減数分裂の。

○今井専門委員 精原細胞が減数分裂するということではよかったでしょうか。

○三森委員 gonial が diprotene になっていったところが stage14 だと思うのです。その減数分裂がおかしな格好をしている。それが抑制されているということだと思うのですが、「perturbed meiosis」とわざわざ書かなければいけないのかなという気がします。書かなくてもよいのかなと。かえってわかりにくくなるような気がするのです。やはり、英文がこうなっているのですか。

○小林専門委員 原著でそうになっていたと思います。

○津田座長 山中先生、これは単純に「精原細胞の分裂が抑制された」や「抑制が認められた」では駄目なのですか。

○山中専門委員 原文を見てみないと何とも言えないです。

○関口課長補佐 今、クロラムフェニコールの参考資料を改めてお配りさせていただいて

おりますので、そちらで原文を御確認いただければと思います。

○津田座長 病理の関係の先生方、吉田先生、すみません。

○吉田専門委員 原書はよくわからないのですが、「精原細胞の分裂抑制」のような、すっきりした表現にまとめていったほうがよいのではないかと思います。

○関口課長補佐 こちらの資料の 53 ページでございます。

○今井専門委員 *Special study on spermatogenesis* の最後の記述になります。

○津田座長 中山先生、「perturbed」は、普通、「阻害する」などという表現ですよ。だから、それがなくても、今、吉田先生が言ったように、これをみると少なくとも精原細胞の分裂が抑制された、これだけは言えるということで、この部分だけで駄目でしょうか。

○中山専門委員 そうですね。この with 以下は、あまりこだわる必要はないのかもしれませんが、だから、「total or incomplete inhibition of spermatogonial divisions」のみにしておく。おそらく、「with perturbed meiosis」は似たようなことを言っているのだと思うのです。

○津田座長 要らないということで、吉田先生の御意見を基に、「精原細胞の分裂が抑制された」と、これでよろしいですか。

では、このようにさせていただきたいと思います。

それ以外にございますか。

○前田上席評価調整官 事務局から確認をよろしいでしょうか。先ほど桑形先生にまとめていただきました 35 ページの 8 行目の「クロラムフェニコールは胚・胎児死亡を誘発し」という部分ですが、この生殖発生毒性試験を見ていまして、母動物に影響のある、母動物が何か毒性影響ある用量で胚・胎児死亡を誘発したのか、母動物に毒性のない、何も症状のない段階で胚・胎児死亡を誘発したのかということから、私も見させていただいたのですが、特に母動物について毒性影響があるかどうかを判断する記述がなく、胚・胎児死亡の数の増加について試験として記載されているということから、こういう記述ということで、特に母動物の毒性云々には言及されていないという理解でよろしいでしょうか。

○桑形専門委員 JECFA が生殖発生毒性試験を期待する 3 行ぐらいにも、母動物の毒性については書かれていなかったのも、特に私は書きませんでした。書くなら書いてもよいのですが、どうでしょうか。

○前田上席評価調整官 事実として、母動物に毒性のない影響で胚・胎児死亡が出たのかどうかは大きいかなと思うのですが、そこまで詳しくそれぞれの文献に記載がなれば、この確認だけで、特に表現はこのままでよいかと思っております。

○桑形専門委員 原著を読む限り特にそういう記載はありませんでした。

○津田座長 では、これでよいということで。

それ以外にどなたか御意見、御質問等ございますか。

それでは、この評価書案については、引き続き事務局で作業をお願いいたします。

○関口課長補佐 クロラムフェニコールにつきましては、本日いただきました御意見を参考にいたしまして、評価書案を修正させていただいて、委員会に報告後にまたパブリックコメントの手続きに入らせていただきたいと思います。意見募集で寄せられた意見につきましては、対応を事務局内で作成いたしまして、必要に応じてこちらに御相談させて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。どうもありがとうございました。

○津田座長 どうもありがとうございます。

ほかの先生方、何かございますか。

事務局から何かほかにございますか。

○関口課長補佐 事務局からは特にございません。

今年最後の専門調査会でございまして、専門委員、専門参考人の先生方におかれましては、非常にお忙しい中お時間を割いていただきまして、本委員会の食品健康影響評価に御協力いただきましたこと、誠にありがとうございます。この場をお借りいたしまして御礼申し上げます。また、来年も御手数をおかけしますが、引き続き御協力いただきますようよろしくお願いいたします。

それでは、次回の開催の予定について御連絡させていただきたいと思います。次回の本専門調査会は、2月5日水曜日の午後、14時からを予定しております。年度末に向かってお忙しい中、誠に恐縮でございますが、議題等固まりましたら御連絡させていただきますので、よろしくお願いいたします。

本日はありがとうございました。

○津田座長 どうもありがとうございました。

それでは、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)