

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 35 回会合議事録

1. 日時 平成 17 年 9 月 26 日（月） 15:20～16:45

2. 場所 食品安全委員会委員会室

3. 議事

(1) ツラスロマイシンの食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、青木専門委員、明石専門委員、江馬専門委員、大野専門委員、
鈴木専門委員、寺本専門委員、長尾専門委員、中村専門委員、林専門委員、

(食品安全委員会委員)

寺尾委員

(事務局)

一色事務局次長、福田評価調整官、増田課長補佐、平野係長

5. 配布資料

資料 1 ツラスロマイシンの食品健康影響評価について（案）

資料 2 ツラスロマイシンの諸外国における評価状況について

6. 議事内容

○三森座長 それでは、続きまして、第 35 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたしたいと思えます。御出席の先生方におかれましては、引き続きお願いいたします。

では、議事に入りたいと思えます。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 35 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。

本会場につきましては、開催通知でも御連絡いたしましたように、非公開の開催となっております。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。

本日の議事でございますが、「ツラスロ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枚ずつでございます。

資料は1～2がございます。そのほか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きましたので、適宜御利用いただければと思います。

資料1でございますが、「ツラスロ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きましたものから御指摘をいただきまして、赤字で加筆修正を加えております。

資料2でございますが、ツラスロマイシンの諸外国における評価状況についてです。

参考資料につきましては、ミロサマイシンを有効成分とする豚の注射剤マイブラビン注100についての資料整備状況と以前御審議いただきまして、適用部位の残留試験についての指摘のありましたエトキサゾールについて、申請者から情報提供されました試験計画でございます。

資料につきましては、以上です。不足の資料等ございますでしょうか。

資料の確認については、以上でございます。

○三森座長 それでは、議題1に入らせていただきます。「ツラスロ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。ツラスロマイシンにつきましては、国内における動物用医薬品の承認に際してのものではございません。残留基準を設定するための評価要請ということで、厚生労働省の方から食品健康影響評価の依頼があったものでございます。

まず資料2を御覧ください。ツラスロマイシンについての諸外国における評価状況をまとめております。ツラスロマイシンにつきましては、米国及びEMEAにおいてADI、MRLの策定が行われておるところでございますが、本日の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いたものでございます。

評価に用いられました試験は、ほぼ同様と考えられますが、E M E Aではイヌの1年間の試験が欠けていると思われます。また幾つかの試験でN O A E Lの取り方に差が認められておりまして、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も異なっております。E M E Aにおきましては、毒性学的A D Iはラット及びイヌの3か月試験のN O A E Lに安全係数100を用いて、50 μ g/kg 体重/日ということとしております。

一方、F D Aにおきましては、ラットの発生毒性試験のN O A E Lに安全係数1,000を用いて、15 μ g/kg 体重/日としております。微生物学的A D Iにつきましては、E M E Aでは10.97 μ g/kg 体重/日。F D Aにおきましては、3,000 μ g/ヒト/日としております。

このようにA D I設定のために採用された試験。微生物学的A D Iについても、いずれも判断が異なっております。当調査会としては、どのように判断するかについて、後ほど順次御判断いただければと思います。

資料1を御覧ください。まず薬剤の概要の部分についてです。物質名はツラスロマイシンということで、こういう形をしているもので、217500-96-4と280755-12-6というのは、2種の構造異性体ということになっております。

「(2) 効能・効果」でございますが、ツラスロマイシンにつきましては、半合成のマクロライド系抗生物質ということで、先ほどの上の2つになりますが、2種の構造異性体の平衡混合物ということでございます。溶液中では動的に平衡している場合の異性体比につきましては、約9対1とされております。

ツラスロマイシンの作用機序でございますが、ほかのマクロライド系の抗生物質と同様に、細菌細胞のリボゾームの50Sサブユニットに結合して、タンパク質合成を阻害するものでございます。静的に作用すると考えられております。

ウシあるいはブタの肺炎の起因菌に対して有効性が認められているということで、動物用医薬品としては、これらの肺炎の治療薬として用いられております。

「(3) その他」として、外国の状況が書いております。先ほどもちょっと説明したところですが、本剤は国内における承認はありません。米国、欧州においては、ウシ、ブタの細菌性肺炎の治療の目的として使用されております。米国、欧州における用法・用量につきましては、ツラスロマイシンとしては2.5 mg/kg 体重の用量を、ウシにおいては皮下、ブタに関しては筋肉内に単回投与するという方法で行われておりまして、休薬期間につきましては、ウシで18日間、ブタで5日間。欧州におきましては、ウシで49日間、ブタで33日間となっております。

なお、FDA、EMAにおいては既に評価されておりまして、それぞれFDAでは15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、EMAにおきましては、10.97 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日のADIが設定されているところでございます。

まずはここまでのところでいかがでしょうか。

○三森座長 事務局から海外の評価状況、薬剤概要について説明がありましたが、この薬剤は日本国内では用いられていませんが、海外ではウシ、ブタの肺炎の治療薬として承認されているということでございます。

ここまでのことにつきまして、御質問などありましたら、お願いいたします。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 それでは、御説明いたします。2ページになります。

まず「吸収・分布・代謝・排泄」について、御説明いたします。

「(1) 吸収・排泄」でございます。まず「ウシにおける投与試験」をまとめております。

まず1段落目ですが、ウシにツラスロマイシン 2.5 mg/kg 体重を単回皮下投与しまして、血漿、最も高濃度の残留が想定されている肺につきましての薬物動態が検討されております。血漿中のTmaxは0.5～1.8時間。Cmaxは0.36～1.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。T1/2につきましては、58～99時間ということございました。

肺組織中のTmaxは24時間、Cmaxは4.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、T1/2は184時間ということございました。

2段落目ですが、これはウシにツラスロマイシン 2.5 mg/kg 体重/を単回皮下投与、あるいは静脈内投与しまして、血漿あるいは肺の薬物動態が検討されております。皮下投与時の血漿中のTmaxは0.255時間、Cmaxは0.41 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、T1/2は92時間ということでございます。

静脈投与時の血漿中のTmaxにつきましては、投与直後、Cmaxは2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。T1/2につきましては65時間ということございました。

一方、肺組織中の濃度でございますが、168時間後の皮下投与で2.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、静脈内投与で2.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、360時間後の皮下投与で1.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、静脈内投与で0.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ ということございました。

次に3段落目ですが、ウシにツラスロマイシン 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重を単回皮下、あるいは静脈内投与して血漿あるいは肺についての薬物動態というものが検討されております。皮下

投与時の血漿中の T_{max} については 0.25 時間、 C_{max} は $0.41 \mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ が 87 時間ということでした。静脈内投与時の血漿中の T_{max} は投与直後で、 C_{max} につきましては $5.98 \mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 96 時間ということでした。

肺の組織中の濃度ですが、168 時間後の皮下投与で $1.7 \mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で $1.5 \mu\text{g/g}$ 、360 時間後の皮下投与で $0.9 \mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で $0.8 \mu\text{g/g}$ でした。

4 段落目ですが、ウシに ^{14}C 標識ツラスロマイシン 2.5 mg/kg 体重を単回皮下投与し、尿及び糞が採取され、総放射能の測定が実施されております。排泄物中の放射活性はいずれも 24 時間以内にピークとなっております。また、5 日以内の尿から投与量の約 24.1%、糞から約 23.7% の合計約 47.8% が排泄され、35 日後では尿と糞を合わせて約 62.8%、47 日後におきましては約 68.7% が排泄されたということになります。

次に「ブタにおける投与試験」をまとめております。

まずはブタにツラスロマイシン 2.5 mg/kg 体重を単回筋肉注射し、血漿それから肺についての薬物動態が検討されております。血漿中の T_{max} につきましては 0.5 時間、 C_{max} は $0.58 \mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ につきましては 91 時間ということでした。

一方、肺組織中の T_{max} は 24 時間、 C_{max} は $3.47 \mu\text{g/g}$ 、 $T_{1/2}$ につきましては 142 時間でした。

次ですが、ブタにツラスロマイシン 2.5 mg/kg 体重を単回筋肉内あるいは静脈内に投与し、血漿あるいは肺についての薬物動態が検証されております。

筋肉内投与時の血漿中の T_{max} は 0.25 時間、 C_{max} は $0.616 \mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 75.6 時間でした。

静脈投与時の血漿中の T_{max} は投与直後、 C_{max} は $9.68 \mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 67.5 時間でした。

一方、肺におけます濃度は、168 時間後の筋肉内投与で $1.38 \mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で $1.44 \mu\text{g/g}$ 、360 時間後の筋肉内投与で $0.78 \mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で $0.77 \mu\text{g/g}$ でした。

次に、ブタにツラスロマイシン 2.5 mg/kg を単回強制経口あるいは筋肉内投与をし、血漿あるいは肺についての薬物動態が検討されております。

筋肉内投与の血漿中の T_{max} は 0.917 時間、 C_{max} は 711 ng/mL 、 $T_{1/2}$ につきましては 61.5 時間、 AUC は $14 \mu\text{g/h/mL}$ でした。

経口投与時の各パラメータは暴露量が低く、変動も大きいため測定できなかったとされておりますが、測定された血漿試料中濃度の比較から経口吸収率は 10% 以下と推定されて

おります。

肺組織の濃度につきましては、168 時間後の筋肉内投与で $1.58 \mu\text{g/g}$ でございました。経口投与におきましては、3 頭で検出され、 $0.13 \mu\text{g/g}$ でございました。

次にブタにツラスロマイシン 2.5 mg/kg を単回経口投与し、尿及び糞便を採取し、336 時間後に最も高濃度の残留が想定される肺についての組織が採取されております。

尿中の排泄につきましては、24 時間までの分画が最も高く、平均濃度は $0.45 \mu\text{g/mL}$ であり、糞中の排泄は 24~48 時間までの分画が最も高く、平均濃度は $68.7 \mu\text{g/g}$ でございました。

尿及び糞便からの未変化体回収率は約 30~50% でございました。肺組織中の濃度は 336 時間後では 2 頭で検出され、 $0.09 \mu\text{g/g}$ ということでした。

次ですが、ブタに ^{14}C 標識ツラスロマイシン 2.5 mg/kg 体重を単回筋肉内投与しまして、尿、糞便が採取されて、総放射能の測定が実施されております。

排泄物中の放射活性につきましては、尿中で 24 時間以内、糞中で 3 日以内にピークを示しております。

また、5 日以内の尿からは、投与量の約 27.5%、糞便からは約 43.5%、合計で約 71% が排泄され、35 日までに尿と糞を合わせて約 95.8% 以上が排泄されたということでございます。

次が 4 ページになりますが「(2) 代謝」でございます。

まず「ウシにおける体内分布」ですが、ウシに ^{14}C ツラスロマイシン 2.5 mg/kg 体重を単回皮下投与し、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、それから注射部位についての組織が採取されております。

組織中濃度は、注射部位を除き調査されたいずれの時点においても、肝臓で最も高く、次いで腎臓、脂肪、筋肉の順でございましたが、経時的に減少し、36 日の時点で筋肉、48 日の時点で脂肪が検出限界未満となっております。48 日での肝及び腎での残留量は 1.2 mg eq/g でございました。

投与 0.5 から 48 日までの間の摘出した組織中の未変化体と総残留物の比率の平均は、肝が 0.40、腎が 0.62、投与部位が 0.77、筋肉が 0.71、残留マーカールと総残留物の比率は順に肝が 0.61、腎臓が 0.78、脂肪が 0.46、筋肉が 0.79 でございました。

注射部位については、投与直後の時点では最も高い残留が認められておりますが、5 日目以降は肝臓より低くなって、その後減少しております。

次に「ブタにおける体内分布」です。

ブタに ^{14}C ツラスロマイシン 2.5mg/kg 体重を単回筋肉内投与しまして、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、それと注射部位についての組織が採取されております。

組織中の濃度につきましては、注射部位を除き調査されたいずれの時点においても、腎臓で最も高く、次いで肝臓、皮膚と脂肪、それから筋肉の順でございましたが、経時的に減少し、皮膚と脂肪、筋肉内については 36 日の時点で検出限界未満となりましたが、腎臓及び肝臓では、それぞれ未変化体が 0.255mg/g 及び 0.210mg/kg 残留しておりました。

未変化体と総残留物の比率は、順に肝が 0.96、腎が 1.02、筋肉が 0.96、皮膚／脂肪が 0.18、残留マーカと総残留物の比率は順に肝が 0.94、腎が 0.83、筋肉が 0.86、皮膚、脂肪が 0.28 でございました。

注射部位につきましては、4 日の時点を除き最も高い残留が認められておりますが、経時的に減少しております。

次が「ウシにおける代謝物」ですが、体内分布試験で検討されました各組織、胆汁、尿、糞中の代謝物の同定が実施されております。残留放射活性は未変化体によるものでございまして、筋肉、肝臓で約 66%、腎臓で約 77%、脂肪では約 36% を占めておりました。

主な代謝物は、ツラスロマイシンの脱クラディノース環体でありましたが、その含有量は最大で糞中の約 8.76% でございました。

胆汁中で認められましたツラスロマイシンの脱プロピル体を除きまして、その他の代謝物の割合はいずれも低かったとされております。

「ブタにおける代謝物」でございまして、体内分布試験で検討された各組織及び胆汁、尿、糞中の代謝物の同定が実施されてございまして、いずれの試料においても主要な残留活性は未変化体によるものであり、6～9 割を占めておりました。その他の代謝物の割合はいずれも低かったということでございます。

まずはここまでのところをいかがでしょうか。

○三森座長 吸排と代謝についてですが、ここまですべてにつきまして、コメント、御質問などがありましたらお願いいたします。

どうぞ。

○大野専門委員 言葉上の問題なのですが、2 ページの第 2 パラグラフの「ウシ（約 5 - 6 カ月齢雌及び去勢雄計 18 頭）」ところから始まるパラグラフの最後の行のところなのですが、「360 時間後の皮下投与で $1.2 \mu\text{g/g}$ 」と書いてあるのですが、これは 360 時間後に皮下投与したように読めてしまうので、「360 時間後に皮下投与で $1.2 \mu\text{g/g}$ 」としてほしいのです。その上も「168 時間後の皮下投与」というところを「168 時間後に」と、

そうするとおかしくなくなります。

次のパラグラフの下から1行目と2行目のところも同じように「168 時間後の」を「168 時間後に」と。

次のパラグラフの「ウシ（約5－7カ月齢の雌及び去勢雄計10頭）」から始まるパラグラフですが、下から2行目のところで「約23.7%の約47.8%が排泄され」というところで、ちょっと修正し忘れたのですが、「約23.7%、」で「併せて約47.8%が排泄された」と、併せてでも合計でもよいですが。

同じようなところが、次の3ページのところの第2パラグラフのところにもあります。それから、その次のパラグラフにもありますので、修正していただければと思います。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございませんでしょうか。よろしいですか。

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 それでは、次に毒性試験の概要について御説明いたします。ページとしては5ページの頭からになります。

イヌとラットで急性毒性試験、それから亜急性毒性試験として90日までの試験が実施されております。

まず、5ページの一番上「2-2. 毒性試験」の「(1) 急性毒性試験」でございますが、ラットを用いた試験におきまして、経口投与では2,000mg/kg 体重までの単回投与で死亡は認められておりませんでした。

静脈内投与では、11.3mg/kg 体重におきましては、単回投与では死亡は認められませんでした。33.8mg/kg 体重におきましては、全例が死亡したということでございます。

ビーグル犬を用いた試験におきましては、経口投与では1,000mg/kg 体重まで、静脈内投与では30mg/kg 体重までの単回投与で死亡は認められなかったとされております。

「(2) 亜急性毒性試験」でございますが、まず、ラットを用いた1か月間の亜急性毒性試験が行われておりまして、毒性所見はここに書かれておりますように、一般的な臨床症状観察、体重変化、摂餌量におきましては、特に投与に起因した異常は認められなかったとされております。

血液学的検査におきましては、200mg 投与群で単球あるいは好酸球の増加が認められております。

臓器重量におきましては、200mg 投与群の雄で、相対肝臓重量の低値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、200mg 投与群の雄でAST、ALTの高値が認められております。

尿検査、眼検査、剖検及び病理組織学的検査におきましては、特に投与に起因した異常は認められなかったとされております。

本試験におけるNOAELですが、50mg/kg 体重/日ということでございました。

次がラットを用いた強制経口投与における3か月の亜急性毒性試験でございますが、それにおいて認められた所見が書かれております。

一般的な臨床症状観察、体重変化、摂餌量、血液学的検査におきましては、特に投与に起因した異常は認められなかったとされております。

血液生化学的検査におきましては、15mg 投与群の雄におきまして、AST、ALT、それからGamma-glutamyltransferaseの高値、それから100mg 投与群の雌雄でAST、雌でALT及びコハク酸脱水素酵素の高値、雄で総タンパク質、アルブミン及びグロブリンの低値が認められております。

尿検査、眼検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査におきましては、特に投与に起因した異常は認められなかったとされております。

100mg 投与群につきましては、8種類の脱チトクロム誘導酵素の活性が測定されておりますが、いずれも対照群と差は認められなかったとされております。

本試験におけるNOAELにつきましては、5mg/kg 体重/日としております。

ただ、ここはFDAと申請者の方の資料では、15mg/kg 体重/日がNOAELだと主張しております。

それから、EMAにつきましては、ここでの記載と同じ、5mg/kg 体重/日ということでございます。

この違いは、6行目の赤字で書きました、15mg 投与群の雄で見られたAST、ALT、Gamma-glutamyltransferaseの高値の部分を見るか、見ないかで違っていると思います。

また、本試験の衛星群を用いて、肺組織中のツラスロマイシン濃度が測定されておりました。肺組織中のツラスロマイシンの濃度につきましては、高投与量におきましては高い値が認められております。経時的には、投与開始後30日までの増加率が高く、その後、試験終了時までの増加は緩やかでありました。

次に「イヌを用いた1カ月間亜急性毒性試験」が行われております。毒性所見をここでまとめさせていただきましたが、一般的な臨床観察におきましては、対照群を含めて軟便が認められたが、50mg 投与群の3頭で頻度が高かった。

体重変化、摂餌量、血液学的検査におきましては、特に投与に起因した異常は認められなかったとされております。

血液生化学的検査におきましては、50mg 投与群の雌雄でALT、雄でASTの上昇が認められ、雄では総タンパク質、グロブリンの軽度な低値が認められております。

尿検査につきましては、特に異常は認められなかったとされております。

臓器重量におきましては、50mg 投与群の雌で絶対及び相対肝臓重量に高値が認められております。

血圧が50mg 投与群の雌で低下しております。

心拍数、呼吸数、体温等、剖検及び組織学的検査におきましては、特に投与に起因した以上は認められなかったとされております。

本試験におけるNOAELにつきましては、15 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3ヶ月間亜急性毒性試験」が行われておりまして、その毒性所見は以下のとおりとなっております。

一般的な臨床症状観察におきましては、対照群を含め軟便が認められましたが、56.7mg 投与群で頻度が高かったとされています。

体重変化、それから摂餌量、血液学的検査におきましては、特に投与に起因した異常は認められなかったとされております。

血液生化学的検査におきましては、17mg 投与群の雌1頭でAST、それから56.7mg 投与群の雌雄でALT、ASTの上昇が認められております。

尿検査は、特に異常は認められておりません。

心拍、呼吸、体温、血圧、心電図に特に投与に起因した異常は認められておりません。

眼検査におきましては、17mg 投与群の雌雄各1例で、限局性の片側性の小さな銀色点が複数、網膜のタペート結合部付近に認められております。

この所見に対応する病理組織学的異常は認められておりませんでした。

また、この変化につきましては、対照群を含め、他の投与群では認められなかったとされております。

臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では、特に投与に起因した異常は認められておりません。

投与終了後、9種類の肝チトクロム誘導酵素の活性が測定されておりますが、いずれも対照群と差は認められなかったとされております。

投与終了時の肺組織中のツラスロマイシン濃度は、高投与量群でより高かったとされています。

本試験におけるNOAELは、5.7mg/kg 体重/日とされております。

特に、90日試験でEMEAとFDAの評価が割れているということで、現在の案文ではラットの90日のNOAELは50mg/kg 体重/日としております。

ここまでのところについては、いかがでございましょうか。

○三森座長 ラットとイヌの90日までの毒性試験が実施されておりますが、ここまできまして、コメント、御質問がありましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○鈴木専門委員 資料6のラットの3か月の試験なのですが、FDAとEMEAで若干判断が割れておりまして、資料が来ていたので調べたのですが、FDAの方の資料というのがはなはだ心もとない資料でして、15mgのところの変化には何ら言及せずに、いきなり100mgをLOAELという形の表現にしているだけで、途中の経過が一切わかりません。

つぶさにデータを見ますと、やはり15mg/kgのところでの肝酵素に関しては、最高用量のところと同じ程度の逸脱が見られていますから、これは取らないわけにいかないだろうと。

そうしますと、EMEAの方がある意味では平たく解釈しているのではないかと感じます。

ここでは、私としては、5mg/kgをNOAELにしてよい、つまり15mgがLOAELであるという解釈でよいと思っております。

資料7の「イヌを用いた3ヶ月間亜急性毒性試験」なのですが、これも実は細かく見ますと、FDAとEMEAで若干解釈が違っているのですが、これはわからなかったのですが、資料を見ますと、強制経口投与での用量というのは、ここに書いてあるとおりで、0、5、7から始まって、56.7mg/kgの投与なのですが、なぜかEMEAでは0、5、15という形の投与量になっておりまして、恐らく同じものなのではないかと思いますが、何でそういう形になっているのかというのがわかりませんでした。

一応、この結果は、最低用量のところNOAELが設定されるというので、その意味では同じなのですが、細かい点で少し違いが見られました。

直すのを忘れてしまったのですが、今の資料7のところの眼検査のところ言及しているパラグラフがあると思います。「眼検査では17mg投与群の」というところですが、その行の最後「タペート結合部 (tapetal junction)」となっているのですが、通常はタペー

トではなくてタペタムとなると思います。タペタムとすれば、タペタム結合部で括弧の「t apetal junction」は取っていただいて構わないと思います。

イヌの場合、ちょっと眼が変わってしまっていて、眼の中にタペタムと言われる、夜に光を当てると光る、光を反射させる構造があって、それをタペタムと言います。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。

どうぞ。

○大野専門委員 5ページの下から4行目のところで、「8種類の肝チトクロム誘導酵素」と書いてありますが、これは言葉だけの問題なのですが、肝チトクロムP450系酵素としてください。

○三森座長 事務局、よろしいでしょうか。

○増田評価課長補佐 肝チトクロムP450系酵素と直すと。

○大野専門委員 はい。

○増田評価課長補佐 「ケイ」は、何々系の系ですね。

○大野専門委員 そうです。同じようなことが次の6ページの慢性毒性の前のところの下から5行目のところでも同じ「肝チトクロム誘導酵素」と書いてありますが、これは誘導がかかるような酵素の活性を調べたということで、こういう言葉は使いません。

もう一つ、5ページの一番下の行なのですが「本試験の衛星群を用いて」という言葉なのですが、これは大体これでわかりますかね。私はこういう形で、ICHのトキコキネテイクスのガイドラインで、サテライトグループという形で名前を付けたのですが、これは同じ毒性試験の同じロットを使って、薬物だけ投与して、毒性的影響は見ないが、血中濃度だけははかるというためのものなのですが、これを衛星群としてそういうふうに読み取れば、それでもよいのですが、読み取れなかったら、下に注でも付けておいた方がよいかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 私は衛星群で十分通じるかなと思ったのですが、いかがいたしましょう、脚注を付けた方がよいですか。どうでしょうか。そうしましたら脚注を付けましょうか。

そういたしましょう。では脚注を付けていただくということで、ありがとうございます。

ほかにございますか。先ほど鈴木先生が6ページでタペタムの話をしました。これは日本語があると思うのです。壁紙と書くのです。あるいは壁板とも書きます。獣医用語では使っているのですが、一応確かめてみてください。正式に日本語になっていると思うのですが、もしそれであればタペタムよりは、壁紙と訂正しましょう。壁紙と言ってもわか

らないかもしれませんが、夜行性の動物にはほとんどあります。

ほかになれば、次をお願いします。

○増田評価課長補佐 それでは、次は「(3)慢性毒性試験」の概要ということで、6ページが一番下から7ページにかけてです。

ビーグル犬を用いた強制経口投与による1年間の慢性毒性試験でございますが、その毒性所見をまとめております。

一般的な臨床症状観察におきましては、投与群で散発的な流涎が認められておりますが、5 mg/kg 体重/日以上以上の投与群でわずかに頻度が高く、特に雌で顕著であったとされております。

体重変化、摂餌量、血液学的検査におきましては、特に投与に起因した異常は認められなかったとされております。

血液学的検査につきましては、25mg 投与群の雌で、A L T、A S Tの上昇が認められておきまして、雄につきましては、A S Tが85日目以降の上昇傾向を示し、176日目まで有意であったとされております。

尿検査におきましては、特に異常は認められなかったとされております。

心拍数、呼吸数、体温、血圧、心電図、眼検査におきましては、特に投与に起因した異常は認められなかったとされております。

臓器重量におきましては、25mg 投与群で精巣の絶対重量の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おきましては、特に投与に起因した異常は認められなかったとされております。

本試験におけるNOAELですが、2 mg/kg 体重/日としております。これは5 mg以上の投与群で流涎が認められたということから来ております。

なお、25mg 投与群で初回投与及び1年間の投与終了後、24時間のAUCの比較におきましては、1年間の投与終了時で6倍程度高い値が認められまして、長期投与における蓄積が認められたわけでございますが、2 mg 投与群では、初回及び1年間の投与終了後の血漿中濃度はともに低く、蓄積は確認されておりました。

投与終了時の肺組織中におけるツラスロマイシンの濃度につきましては、投与量順に0.75、4.02、321 μ g/g、高投与量群でより高かったが、先の3か月間亜急性毒性試験の知見と比較して、さらなる蓄積は認められなかったとされております。

5 mg 投与で認められました所見が流涎のみということですが、NOAELにつきましては2 mgとしております。また、蓄積性の検討では、2 mgでは1年間の投与後もAUCに変化

が認められなかったこととされております。

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 イヌについて、1年間までの試験が実施されておりますが、コメント、御質問などありましたらお願いいたします。

この試験ですが、NOAELが2 mg/kg となっておりますが、その根拠は5 mg 以上の投与群で散発的な流涎が認められたということで、その所見からNOAELは2 mg ということになっておりますが、この流涎を毒性指標として適切かどうか、この辺についても御意見をいただけたらと思います。

鈴木先生、いかがですか。

○鈴木専門委員 私は、この辺はよくわからなくて、どなたかおわかりになる方にコメントいただいた方がよいと思います。

○三森座長 ADI設定を行う場合、この値が一番低い値になりますので、この流涎を毒性とみなすかどうかということになります。

事務局、これはADI設定をする上では、この値が一番低い値になりますか。

○増田評価課長補佐 NOAELとしては、低い値になりますが、EMEA、FDAでそれぞれ違うところでもって、最終的なADIを設定しているというのが実際のところですよ。

○三森座長 本日お休みの藤田先生から、ここについては。

○増田評価課長補佐 特にコメントは来ておりません。

○三森座長 それでは、一応、この流涎を毒性作用と取っておきましょうか。

○大野専門委員 済みません、ちょっと気がつかなかったのですが、これの対照群にクエン酸緩衝脱イオン水が投与されていると書いてありますね。これは、どのぐらいのpHにしているのですか。

というのは、元のを溶かしたときに、pHがどっちになるのだろう。よくわからないのですが、もし、これが非常に酸性に傾いていて、それと対照とするためにクエン酸でpHを下げているようなものだとしたならば、単にpHの変化だけで流涎が出ているのかもしれないと思うのです。

そういうことだとすると、特に毒性として取らなくてもよいのではないかという話になっていくのですが、それをちょっと確認したいと思います。

○三森座長 FDAは、この5 mgを取っているのです。NOAELという形で、その下の2 mgを無毒性量と取っているのです。EMEAは一切記録がないのですが、FDAは2005年に評価しておりますので、FDAはクエン酸をコントロールに投与した上で、やはり

増えているということで毒性とみなしているようですが、ここについては、いかがいたしましょうか。

大野先生と鈴木先生、そのところを少し調べていただけませんかでしょうか。

○大野専門委員 わかりました。

○三森座長 お願いいたします。

では、次の繁殖毒性の方に行きましようか。

○増田評価課長補佐 では、7 ページになります。繁殖毒性、催奇形性試験についてです。

まず、ラットを用いた強制経口投与におけます 2 世代繁殖試験が実施されております。

F 0 世代におきましては、雌雄各 30 匹/ 群に交配開始前に最低 70 日投与し、更に交配、妊娠、ほ育期間を通じ、F 1 離乳後の剖検時まで投与しております。

F 1 世代につきましては、離乳時に雌雄各 30 匹/ 群を交配のために選抜しております。

F 1 動物につきましては、F 0 と同様に、交配開始前に最低 70 日投与しまして、更に交配、妊娠、ほ育期間を通じ、F 2 離乳後の剖検時まで投与しております。

F 2 児動物は離乳時に剖検されております。

一般的な臨床症状観察におきましては、特に被験物質におきましては、特に被験物質の投与に伴う異常は認められませんでした。

体重増加抑制が F 0 及び F 1 世代の 100mg 投与群の雄で散発的に認められておりました。雌におきましては、F 1 世代の 50mg 投与群で妊娠 0 から 4 日、100mg 投与群におきましては、妊娠 0 から 20 日に認められております。

摂餌量につきましては、F 0 及び F 1 世代の 100mg 投与群の雄で散発的に低下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、F 0 世代の 9 週と 18 週で実施されておりますが、総タンパク質の低値が 50mg 以上投与群の雄の 9 及び 18 週。それから、A S T の高値が 50mg 以上投与群の雄の 18 週、及び B U N の低値が 50mg 以上投与群の雄の 9 週と雌の 18 週及び全投与群の雄の 18 週で認められております。

肝臓の絶対及び相対重量の減少が F 0 世代雌雄の全投与群に見られ、F 1 世代においても相対重量が雄の全投与群と雌の 50mg 投与群で減少しております。

病理組織学的検査におきましては、肝臓を含め検査したいずれの臓器にも異常は認められなかったとされております。

繁殖に関する影響のパラメータ、受胎率、交尾率等でございますが、これは F 0 、 F 1 とともに投与の影響は認められなかったとされております。

F1 及び F2 新生児の性比、生存出生児数、分娩後の生存率、性成熟までの日数に被験物質投与の影響は認められなかったとされております。

離乳時の F1、F2 児の剖検及び臓器重量に被験物質の投与における影響は認められなかったとされております。

本試験における親動物の一般毒性に対する LOAEL は 15mg/kg 体重/日であり、生殖発生毒性に対する NOAEL は 100 mg/kg 体重/日以上でございました。

次に「ラットを用いた催奇形性試験」でございますが、毒性所見は、次のとおりで、母動物に死亡は認められず、一般的な臨床症状観察で被験物質の投与に伴う影響は認められなかったと。

100 mg 投与群で体重減少は見られなかったが、妊娠 6 から 9 日及び 9 から 12 日の間で摂餌量の減少が認められたとされております。

試験実施機関の背景データの範囲内の変化でありましたが、100 mg 以上投与群で総吸収胚率、着床後胚死亡率の有意の増加、腹当たり生存胎児率の有意の低下が認められております。15 mg 以上投与群で、雌雄の胎児体重の有意な低下が認められております。

黄体数、着床前胚死亡数、着床数及び性比に投与の影響は認められなかった。また、胎児の外表、内臓及び骨格観察においても奇形や変異の発現率に影響は認められなかったとされております。

以上の結果から、本試験の母動物に対する NOAEL につきましては 15 mg/kg 体重/日、胎児に対する LOAEL につきましては 15 mg/kg 体重/日でありました。また、催奇形性は認められなかったとされております。

次が、ウサギを用いた催奇形性試験が、ニュージーランドホワイト種のウサギを用いて行われておりまして、毒性所見は次のとおりでした。

一般的な臨床観察におきましては、特に被験物質の投与による影響は認められなかったとされております。

50mg 投与群で体重減少は認められなかったが、妊娠 7 から 10 日の間で摂餌量の減少が認められたとされております。

生存胎児数、早期、後期吸収胚数、着床数、黄体数、胎児体重及び胎盤重量に投与の影響は認められなかった。また、胎児の外表、内臓及び骨格観察においても奇形や変異の発現率に影響は認められなかったとされております。

こういった結果から、本試験の母動物に対する NOAEL は 15 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL につきましては 50 mg/kg 体重/日であったとされております。また、

催奇形性は認められなかったとしております。

この部分につきましては、御担当の江馬先生、寺本先生から御意見をいただきまして、既に修文しております。2世代試験で、わずかではありますが、肝臓の絶対及び相対重量の減少がF0世代雌雄の全投与群、F1世代においても相対重量が雄の全投与群と雌の50mg以上投与群で減少したことからLOAELを15 mg/kg 体重/日としております。

また、ラットの催奇形性試験で胎児体重が背景対照群の範囲内ではあるわけなのですが、対照群と比較して低値が認められたということから、こちらのLOAELを15 mg/kg 体重/日としております。催奇形性は、ラット、ウサギとも認められなかったということでございます。

以上です。

○三森座長 生殖毒性、催奇形性試験ですが、ラットの2世代繁殖、ラット、ウサギの催奇形性が実施されております。今のLOAELの件も含めまして、コメントや御質問などがございましたら、お願いしたいと思います。

既に江馬先生、寺本先生からコメントをいただいた上の文章だということですが、繁殖毒性試験でLOAELが15mgということで、NOAELが得られておりません。それと、ラットの催奇形性も胎児に対してはLOAELでNOAELが得られておりませんが、ADI設定をこれから行う上で、ここが一つのキーポイントになると思いますが、江馬先生、何か追加コメントはございますか。

○江馬専門委員 いえ、特にはありませんが、2世代繁殖試験で見られた肝臓の変化は、ほかの毒性試験でも見られておりますので、全投与群とも出ていますので、これも毒性所見として構わないのではないかと思います。

それから、ラットの試験ですが、申請者は背景データの範囲内であるということで、すべて毒性影響とはしておりませんで、NOAEL200としておりますが、胎児の雌雄両方ともで体重が低い値が出ておりますので、これも毒性影響と取るべきだと考えまして、NOAELは15だと思います。

○三森座長 ありがとうございました。

寺本先生、いかがでしょうか。

○寺本専門委員 繁殖の方もちょっと補足すると、ラットの28日試験では200mgで肝臓の重量低下というのが出ているのですが、3か月の亜急性試験では繁殖で用いた同じ100mgの用量では影響がなかったということで、ちょっと一致しないのです。

もう一つは、組織を見ても重量減を裏づけるような変化がなかったということなので、

よく意味合いがはっきりしないのですが、同じことがF1の世代でももう一回繰り返して起きていますので、何らかの影響があるのだらうと解釈しています。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございませんでしょうか。

どうぞ。

○寺本専門委員 ここと外れるのですが、資料の2の2枚目に表3というのがあるのですが、ここをちょっとお尋ねしたいのですが、今、よろしいですか。

○三森座長 はい。

○寺本専門委員 表3の真ん中より下の方で生殖毒性、催奇形性という欄があるのですが、FDAの方の生殖毒性の欄で、結論として「生殖毒性、胎児毒性決定できず」と書いてあるのですが、これはむしろ違って、先ほどの本文の方で修文したような内容です。

そして、同じことが催奇形性のラットの方で「催奇形性は認められず」と、これはそのとおりなのですが、胎児体重に対する影響が、むしろ低用量からあったということで、一番下のADIのところ、FDAはラットの催奇形性試験というのを取ってきているということなのですが、このまとめ方はちょっと一致していないので、どういうことなのかと、ちょっと不思議だったのですが。

○三森座長 御指摘のとおり、慢性毒性試験では、NOAELが2mgです。用量が低いにもかかわらず、NOAELを取らなくて、ラットの催奇形性の15mgを取って、更にセーフティーファクター1,000をかけているということは、従来のリスクアセスメントの評価とはちょっと違ってきます。

これは、事務局わかりますか。

○増田評価課長補佐 これについて、これも申請者の方に問い合わせ、その辺の確認をしたのですが、アメリカのFDAが繁殖毒性については、特に母親の毒性が明確に特定できない場合に、1,000をかけるというルールでやっているという中で、今回1,000をかけていると聞いております。

○寺本専門委員 それは、繁殖毒性の方ですか。報告書を丁寧に見る限りは、繁殖に対する影響は特に見当たらなかったのです。むしろ、先ほどのように、ラットの催奇形性試験の方で、胎児の体重に影響があるという内容だったのですが、ですからこの表の中の生殖毒性の結論と、ラットの催奇形性の結論というのが、ちょっと一致していないと思うのです。

○三森座長 本調査会で、FDAの考え方について、すべて同意する必要性はありません

ので、本調査会で、このように評価したということで構わないと思います。

いずれにしても、表3の慢性毒性のイヌの経口のところですが、NOELを2mgで取っているわけです。本来であれば、一番低いNOAELからADI設定をするというのが毒性学ですので、そこからおかしいですね。これはあまり参考にしない方がよいのかもしれませんが、鈴木先生、お願いします。

○鈴木専門委員 状況を理解しておいた方がよいと思うので、金曜日にちょっと事務局と連絡を取って、やはり同じところを確かめたのですが、FDAの方で、今、事務局で言われていたような文章が確かに出ているのです。

催奇形性だったと私は理解しております。母親に特段の影響がなくて、子どもの方に影響が出た場合、セーフティファクターを1000とするという決まりでやっているということで、文書化されているらしい。

確かに座長の言われるとおり、それについて我々が認めなければいけないという理由はないです。

○三森座長 ありがとうございます。ということで、最後のADI設定のところ、またディスカッションということです。

この評価書には、発がん性試験というところがないですが、実施されていないという文章をどこかに入れておかないといけないと思います。

○増田評価課長補佐 はい、やっておりません。

○三森座長 入れてください。

○増田評価課長補佐 はい。

○三森座長 それでは、続いて遺伝毒性のところをお願いいたします。

○増田評価課長補佐 先ほどの発がん性については、慢性毒性の後のところにでも一言入れておきます。

それでは、9ページから10ページにかけてですが「(5)遺伝毒性試験」についてです。

変異原性に関する各種のin vitro、in vivoの試験の結果については、表にまとめております。

in vitroのAmes試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、それから哺乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験及びin vivoにおきまして、ラット骨髄の小核試験が実施されておりますが、いずれも陰性ということでございます。

これらの遺伝毒性試験の結果と、それからほかのマクロライド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ということから、発がん性試験を欠いていても、A

D I の設定は可能という方向になっていますが、この辺も含めて御検討をしていただければと思います。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。御説明がありましたように、in vitro、in vivo ともに遺伝毒性試験は陰性ということです。発がん性試験を実施していないということですが、マクロライド系の抗生物質で今まで発がん性の陽性結果は得られていないということです。ヒトでも使われているということから、A D I 設定が可能ではないかということでございます。

これにつきまして、長尾先生、何か追加コメントはございますでしょうか。

○長尾専門委員 いえ、特にはないです。

○三森座長 陰性ということで、よろしいですか。林先生もよろしいでしょうか。

○林専門委員 特に追加のコメントはありません。

○三森座長 更に、遺伝毒性試験は陰性であり、マクロライド系抗生物質で臨床使用の知見から発がん性試験がなくても、A D I 設定は可能であると、これについてはいかがでしょうか。

林先生は、いかがでしょうか。

○林専門委員 これについては、がんの方の専門の先生の御意見を聞きたいところなのですが、遺伝毒性の方からは、全くその遺伝子に傷を付けるような徴候はないということしか、今は言えないと思うのですが。

○三森座長 今までも、たしかマクロライド系では、がん原性があるという報告はないと思います。

遺伝毒性が陰性であるということから、J E C F A でもそのような場合は、発がん性試験がなくても A D I 設定を行ってきているという経緯がありますので、これもそれに当てはまるのかなと思います。一応遺伝毒性はないということで、お二人の専門家からは御意見をいただいております。

今回、この後、微生物学的リスクの評価に入りたいのですが、本日、専門委員の井上先生と嶋田先生が御欠席でございますので、次回にそれ以降のところは回したいと思います。

どうぞ。

○鈴木専門委員 先ほどのクエン酸のところの話なのですが、事務局にお願いしたいのですが、イヌの毒性試験のところ、細かい方法が3か月のもので、80 ページから 90 ページまで、1年のもので 90 ページから 104 ページまでという記載がありまして、それが資

料に落ちているのです。それがわかりません。

ただし、ラットの繁殖試験のところ、クエン酸に関する問題というのは出ていまして、それで見ると、大体 6.5 前後のところ、pH はそろえてあるという記載があります。

それで、薬物の方を溶いているのが、濃度が違うものでいろいろなのですが、大体 6.2 前後のところであるというような記載がありまして、クエン酸緩衝液を使ったのは、勿論 pH 調節には水酸化ナトリウムを使って調整したという記載があるのですが、薬物投与の際に pH は変わるので使ったのだらうと考えられます。

あと、今、少し大野委員とデータの検討をしていたのですが、確かに流涎が見られるのは、投与群だけでして、コントロールにはないのですが、これはまたデータがすごくわけがわからなくて、経過をずっと取っているのですが、例えば 4 分の 2 とか 4 分の 1 とか、途中でどれが増えたとかという話になっていて、統計処理とか、全然していないみたいなのです。

こちらの報告書では、最高用量群のところはデータを取っているのですが、5 のところは取っていないように見えるし、FDA の方では、私が調べたときに、5 のところの変化というのを取っていたのです。

これは、さっきコメントを求められたときに、あまり言わなかったのは、これは評価しにくいし、FDA で取っている以上、どうするかなと、私もコメントができなかったのですが、そういうような状況のところまでは、とりあえずわかっていたのですが、大野先生、もし追加があれば、お願いします。

○大野専門委員 追加するとすれば、この発現が投与期間のところずっと出ているということではなくて、ときどき、25mg ではかなり頻繁に出ているのですが、5 mg のところは非常にまれに雌で出ているのです。

それで、2 mg でもときどき出ている。若干頻度が少なくなっていますが、そういうことで、5 mg のところを毒性と取るのは、一応用量依存性があるということなのですが、pH が酸性だということ。それから非常にまれなものであるということ。

それから、毒性的な意義がはっきりしないというところで、私は毒性として取らなくても、少なくとも 5 mg のところは取らなくてもいいのではないかと思います。

○三森座長 そうしますと、データから評価して、かなり発生頻度が少ないということですか。統計学的な処理もしていないということでしょうか。

本調査会として、それを無視するという場合には、申請者に確かめてもよろしいですね。

○大野専門委員 この申請者の毒性試験をやったオリジナルなレポートでは、これは毒

性影響として見ていません。

○三森座長 そうですか。そうすると、申請者に聞かなくてもよろしいですか。統計処理をするようにとか。もともとコントロールにもあるわけですので、どこから線を引くのかというところで。

○鈴木専門委員 コントロールにはもともとないです。だから、pHの影響とは、ちょっと言いにくいなと思っています。

○三森座長 否定するための何か根拠が明確であった方がよいと思うのです。今のままでは非常に equivocal ですよ。

○大野専門委員 鈴木先生が言われたように、詳しい material and method が載っていないのです。それを見させていただいてからもう一度判断したいと思います。

○三森座長 そうすると、その資料は、事務局から申請者の方にお願ひできますでしょうか。

○増田評価課長補佐 それはイヌの1年だけでよろしいでしょうか。

○鈴木専門委員 念のために、3か月と1年の両方を、細かい方法についての記載が後ろに行っているの、そこから前の部分だけしか来ていないのです。ですから、あるはずで

○増田評価課長補佐 それでは、イヌの1年と3か月について資料要求の方をしたいと思ひます。

○三森座長 次回も、微生物学的リスク評価のところから入りますので、それまでに申請者から資料をいただいて、これについては大野先生、鈴木先生に見ていただいて御審議いただくということでもよろしいでしょうか。お忙しいところ申し訳ございませんが、よろしくお願ひします。

あと、今回のディスカッションで問題になっているのは、発がん性試験のデータがないが、マクロライド系の抗生物質については遺伝毒性がないので評価でき、ADIを設定してよろしいかということです。10月からは発がん性の専門家が変わると伺っておりますので、新しい専門家に御意見を聞いていただいて、次回臨んでいただくような形になるかと思ひます。

どうぞ。

○鈴木専門委員 動物薬の場合、今まで通例として発がん試験というのがガイドラインの中で必要だとされていたのですか。

○三森座長 場合によってです。新しいVICHの方は、場合によってです。ケース・バ

イ・ケースだということです。化学構造からがん原性が疑われるものについては絶対に実施しなさいとなっております。そうではないものについては実施する必要性はないと変わってきていますので、過去のものであれば、とにかく実施しなさいということでしたが、それを特許が切れたあとでは申請者にそれを強制しても、データは出てこないと思います。農薬と違うところがあると思います。

それと、あと2点あるのでしょうか。先ほどの7ページのところはよろしいですね、イヌの1年間の慢性毒性で流涎を取るかどうかというのは、申請者に資料をいただいて精査していただくということです。

もう一点は、7ページの「(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験」のところで、FDAと評価が違いまして、本調査会におきましては、繁殖毒性試験で、親動物がLOAELで15mg、ラットの催奇形性試験でもLOAELが15mgということで、NOAELが得られていませんということです。

LOAELしか得られていない場合に、そこからADI設定する場合、これこそ安全係数を1,000 持っていかなざるを得ないのかもしれませんが、このところも一度御審議いただきたいと思います。この3つが宿題になるかと思います。

あとは、何かございましたか。その3つですね。そこを次回に御審議いただくということで、よろしければ、そのような形にさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、次の議題2のその他になります。

○増田評価課長補佐 それでは、参考資料1を御覧ください。後ろから2枚目になります。

これは、ミロサマイシンを有効成分とする、ブタの注射剤、マイプラビン注100 という薬品なのですが、これにつきましては、8月5日付けで食品健康影響評価の依頼を受けたところでございます。これは、薬事法に基づく承認について意見を求められております。資料の入手状況をまとめたものでございまして、提出資料というところに提出された資料が記載されておまして、そのほかADI設定に当たって、不足すると考えられるもの、これが評価に必要なと考えられる資料としてまとめております。

これ以外に必要なと思われるようなものがありましたら、御意見をお願いしたいと思っております。

今のところ、必要と考えられる資料について、農林水産省あてに資料要求をしようかと考

えております。

ちなみに、ミロサマイシンのですが、第 21 回の 11 月にあった調査会なのですが、ミロサマイシンを有効成分とする、ミツバチの飼料添加剤、ミツバチ用アピテンにおきまして、ミロサマイシンについての A D I を設定するという事で、現在、資料要求しているものと同じものであります。

今のところ資料要求中でありまして、今のところまだ資料が来ていないという状況でございます。何か追加に必要と思われるような資料がございましたら、御指示の方をお願いしたいと思います。

○三森座長 今、御説明がありましたように、ミロサマイシンですが、提出資料としてそこに載っているデータしかないということで、このデータからは A D I 設定はできませんね。

事務局からは、右側の欄のところに書いているように、評価に必要と考える資料ということで、ここに列記されているようなものが最低必要だということでございます。本日、私どもはこれを見させていただきましたので、更にこれが必要だという御意見がありましたら、まず伺いたいと思います。いかがでしょうか。

○林専門委員 ちょっと 1 つ確認なのですが、よろしいですか。

○三森座長 どうぞ。

○林専門委員 遺伝毒性のところは、通常は、A m e s と染色体と小核の 3 点で、これまで評価する場面が多いと思うのですが、A m e s 以外の D N A 損傷確認試験というのは入っていますが、これは何か 3 点の試験で陽性が出たとか、そういう状況だったのでしょうか。私は、今、あまり記憶にないのですが。

○増田評価課長補佐 抗菌物質ですと、抗菌活性があつて、A m e s の方がうまくいかない場合があるので、その代替ということで D N A 損傷確認試験があればと考えて書いております。

○林専門委員 その場合、通常マウスリンフォーマ T K 試験というのを行っていますので、それが一番 validate されていますし、よいのではないかと思います。

損傷試験と書きますと、コメントアッセイとか、U D S だとかということ想定されると、ちょっと方向が変わったりする可能性がありますので。

○増田評価課長補佐 それでは、A m e s 以外の D N A 損傷確認試験またはマウスリンフォーマ、後でまた教えてください、その試験名を書くということで対応したいと思います。

○三森座長 ほかにございますか。なければ、後日でも結構でございますので、事務局に

この評価に必要と考える資料で、更にこのような資料がほしいということがございましたら、後日、事務局に御連絡願いたいと思います。

それでは、次の参考資料2をお願いします。

○増田評価課長補佐 それでは、参考資料2を御覧ください。これは最後のものです。これについてもあらかじめ送付させていただいておりますが、エトキサゾールについての、先に施用部位の残留について試験すべきではないかという御指摘があったということですが、申請者から試験計画が提供されましたので、それについての情報提供をさせていただいたものでございます。

御不明な点等がありましたら、またお知らせいただきまようをお願いしたいと思います。

○三森座長 試験計画の情報提供ということだけでございまして、不明な点があれば、お知らせくださいということです。

今日、御欠席の先生から、何か御質問がございましたでしょうか。

○増田評価課長補佐 特にございません。

○三森座長 たしか藤田専門委員からコメントがあったと思いますが、藤田先生からはコメントがなかったのですか。

○増田評価課長補佐 はい、ありませんでした。

○三森座長 わかりました。そのほか何かございますでしょうか。

○増田評価課長補佐 特にございませんが、10月の開催については、当初の日にちから変わりました、19日になっております。19日の14時からを予定しておりますので、よろしくお願いたします。

○三森座長 それでは、これで第35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。

皆様から特に御発言はございませんでしょうか。全般を通じてでも結構です。

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。