

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会 第105回会合議事録

1. 日時 平成21年1月16日（金） 14:00～16:30

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（ホスホマイシン）の再審査に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、今井専門委員、今田専門委員、小川専門委員、下位専門委員、
津田専門委員、寺本専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、中村専門委員、
能美専門委員

(食品安全委員会)

見上委員長、小泉委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、関谷課長補佐、
田中評価専門官、井上係長

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成21年1月15日現在）

資料2 (案) 動物用医薬品評価書 ホスホマイシン

資料3 (案) 動物用医薬品評価書 ホスホマイシンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（動物用ホスミシンS（静注用））の再審査に係る食品健康影響評価について

資料4 確認評価部会において審議する動物用医薬品の指定について（案）

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 定刻を過ぎましたので、ただいまから第105回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたしたいと思います。今回、平成21年の第1回目の専門調査会でございます。皆様、どうぞよろしくお願ひいたします。

本日は、青木専門委員、井上専門委員、江馬専門委員、寺岡専門委員、山崎専門委員、吉田専門委員が御欠席でございます。現在10名の専門委員が御出席です。なお、戸塚専門委員は少し遅れるということでございます。

それでは、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105回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思ひます。

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。

○関谷課長補佐 本年第1回目の専門調査会ということで、明けましておめでとうございます。今年もいろいろとお世話になると思ひますが、よろしくお願ひいたします。

議事と資料の確認の前に、食品安全委員会事務局の1月5日付けの人事異動がございましたので、その紹介をさせていただきます。

事務局の次長が、日野次長から大谷次長に替わりましたので、御紹介させていただきます。

○大谷事務局次長 5日に着任いたしました大谷でございます。どうぞよろしくお願ひいたします。

○関谷課長補佐 それでは、議事、資料の確認に入ります。

まず、本日の議事は、動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価。それから、確認評価部会で審議する品目の指定ということで予定しております。

資料の確認になりますが、本日の議事次第、委員名簿、座席表。

資料は1から4までございます。

そのほかに参考資料が配付されております。

資料1は「意見聴取要請（平成21年1月15日現在）」。

資料2が「（案）動物用医薬品評価書 ホスホマイシン」。

資料3が「（案）動物用医薬品評価書 ホスホマイシンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（動物用ホスミシンS（静注用））の再審査に係る食品健康影響評価について」。

資料4が1枚紙になりますが「確認評価部会において審議する動物用医薬品の指定について（案）」。

その他に、参考資料が1つの束でありまして、それから、専門委員の先生方からの事前のコメントを事務局でまとめました1枚紙「○ホスホマイシンの毒性試験について」と記載されている横書きのものを配付させていただいております。

不足の資料等がございましたら、よろしく申し上げます。

よろしいでしょうか。

資料の確認は以上です。

○三森座長 それでは、議題（1）に入らせていただきます。「動物用医薬品（ホスホマイシン）の再審査に係る食品健康影響評価について」です。まず事務局から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、御説明いたします。まず資料2をお開き願いたいと思います。

「（案） 動物用医薬品評価書 ホスホマイシン」です

この剤につきましては継続審議となっております、3ページに「審議の経緯」ということで載せておりますが、前回の2008年7月16日の専門調査会において、このホスホマイシンの経口投与の毒性試験データを収集の上、再度審議することになりまして、経口投与のデータ等の提出がありましたので、それを基に事務局で評価書（案）を作成させていただいて、今日、御審議いただくことになっております。

それでは、5ページ「I. 評価対象動物用医薬品の概要」というところがございます。

まず「1. 用途」としては、抗生物質製剤ということで、抗菌剤として使用されます。

「2. 有効成分の一般名」が、ホスホマイシン。

「3. 化学名」「4. 分子式」「5. 分子量」「6. 構造式」については、ここに記載されているとおりでございます。

「7. 開発の経緯」が22行目からありますが、ホスホマイシンは、*Streptomyces*属放線菌になりますが、これにより産生される、あるいは現在では合成によっても製造されますが、抗生物質ということで、広い抗菌スペクトルを持っておりまして、殺菌的に作用するというもので、他の抗菌性物質と交差耐性が認められないということでございます。ホスホマイシンは、エポキシプロピル基にリン酸がC-P結合した構造を持つことが確認されておりますが、遊離の状態では不安定ということで、実際にはpHによって、ナトリウム塩またはカルシウム塩等の形で存在するものでございます。

ホスホマイシンカルシウム、以下、ホスホマイシンCaと表記しますが、これが経口投与剤で、ホスホマイシンナトリウム、以下、ホスホマイシンNaと記載しますが、これが注射剤として使用されているということで、我が国で動物用医薬品としてはホスホマイシン

Caとして牛の飼料、あるいは飲水添加剤、これは大腸菌性下痢、あるいはサルモネラ症の治療薬として使用されております。また、水産用の養殖魚の飼料添加剤として、これは類結節症の治療に用いられますが、そういった製剤がございます。また注射剤としてはホスホマイシン Na で肺炎の注射剤として使用されているものでございます。このホスホマイシンについてはヒト用医薬品としても、経口投与剤、あるいは注射剤や点耳薬として承認され、使用されているということになります。

使用禁止期間としましては、牛の飼料添加剤、あるいは飲水添加剤については7日間、注射剤について牛のと体が5日間、牛乳が48時間、スズキ目魚類に関しては水揚げする前15日というように使用禁止期間が定められております。

このホスホマイシンについては、ポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準値が設定されております。

今回の評価ですが、動物用医薬品の再審査に伴う評価要請も来ておりまして、これが資料3になります。資料3を御覧いただければと思います。

資料3の2ページに「審議の経緯」ということで載っておりますが、こちらも農林水産大臣から再審査に係る食品健康影響評価が要請されております。

この再審査がかかっている製剤につきましては、4ページに概要が載っております。

「1. 主剤」は、これは静脈内投与用の注射剤ということで、ホスホマイシンナトリウムでございます。4つの規格がありまして、500mg、それから、1g、2g、4gのバイアルがあるということです。

有効菌種につきましては、*Pasteurella multocida*と*Pasteurella haemolytica*ということで、適応症が牛のパスツレラ性肺炎となっております。

「3. 用法・用量」は、ここに記載のとおりでございまして、先ほど御説明したような使用禁止期間が定められております。

「4. 添加剤等」としては、無水クエン酸が入っているということでございます。

こちらで、21行目の「5. 開発の経緯及び使用状況」で、先ほどご説明しました内容に加えまして、この製剤に関しましては肺炎の治療薬ということで、まずヒト用で開発されまして、静脈内投与が呼吸器感染症に有効であるという知見を基に、牛のパスツレラ性肺炎を対象とした動物用医薬品の開発が進められたということでございます。

日本では、動物用ホスホマイシン S（静注用）という名前で1995年に承認を受けまして、所定の再審査期間6年間の経過した後、再審査申請がありまして、今回、評価要請があったというものでございます。

以上です。

○三森座長 ただいま、事務局から「(案) 動物用医薬品評価書 ホスホマイシン」について御説明がございましたが、質問・コメントなどがありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、資料2に戻っていただきまして、6ページを御覧ください。

9行目から「II. 安全性に係る試験の概要」ということで、まず「1. 薬物動態(吸収・分布・代謝・排泄)」が記載されております。

11行目から、ラットにおけますホスホマイシン Ca の標識化合物、あるいは非標識化合物を用いました薬物動態試験が行われております。これは単回経口投与を行っておりまして、バイオアッセイと放射能の測定により定量しております。また、Everted sac 法によりまして *in vitro* の消化管吸収についても検討しております。

ホスホマイシンの血清中濃度は投与1～2時間後に C_{max} に達しております。尿中排泄率は、投与後約4時間で50%、24時間後までで70%ということがわかっております。生物学的利用率が、約24時間後で70%ということで、投与後速やかに吸収されて、体内に広範に分布し、血清中濃度の低下に伴い各組織中濃度についても低下し、速やかに尿中に排泄されるといった知見が得られております。

この表1の数字に関しましては、下の脚注にございますように、組織1gあるいは1mL中の放射活性量をラット体重1g当たりの投与放射活性量で割った値ということで記載されています。

7ページに移りまして、同時に行われました *in vitro* の吸収実験では、胃及び結腸部でのホスホマイシンの吸収性は低いということで、小腸及び盲腸部での吸収性が高いことがわかっております。主な吸収部位としては小腸であろうということが推定されております。

また、³H 標識ホスホマイシン Ca の胃内容物、あるいは糞及び尿中のホスホマイシン量がバイオアッセイと放射能測定の数値でよく一致しております。また、TLCで原体とRf値が異なる代謝物が検出されていないということで、ホスホマイシンは体内で代謝されずに尿中に排泄されることが考察されております。

また、12行目からはラット、ウサギ、イヌを用いたホスホマイシン Ca の単回経口投与による薬物動態試験でございます。これはやはりバイオアッセイ法で定量を行っております。

結果が表 2 にございますが、投与後 24 時間では 20mg (力価) /kg 体重投与群が 40mg (力価) /kg 体重投与群より有意に高かったということですが、その後の排泄率は逆に 40mg (力価) /kg 体重投与群が高くなったということで、投与後 72 時間における累積値は 77.2%と 64.2%ということで、その差は小さくなったということです。それから、糞中への排泄に関しましては有意に 40mg (力価) /kg 体重投与群が高くなったということですが、糞と尿を合わせた両排泄率の合計としては投与量の多少による差は認められなかったとされております。

また、7 ページの下にウサギ及びイヌを用いた試験ということで記載されておりますが、血清の C_{max} 及び尿中排泄率が、これは懸濁液と水溶液を比較してしておりますが、水溶液で投与した方が高値を示して、吸収性が高かったというデータも出ております。表 3 にその結果が出ています。

8 ページに移ります。これらの結果から、6 行目に記載してございますが、消化管吸収性はラット、イヌ、ウサギの順で高いということで、多少、動物種により異なるが、比較的良好的な吸収性を示しております。

9 行目ですが、イヌを用いまして、これもホスホマイシン Ca の単回経口投与ということで、バイオアッセイで定量されております。

この試験においては、原末と製剤の比較をされております。まず原末とドライシロップ剤ということで、これはヒト用の製剤ということですが、比較してあります。この表 4 のような結果になっておりますが、排泄率等は原末と製剤で大きく異なるものではないという結果になっております。

また、原末とカプセル剤の比較をした結果が表 5 にございます。こちらについても、カプセル剤は 500mg (力価) /イヌという投与量ですが、カプセルとしては 250mg のカプセルと 500mg のカプセルを使用していますが、排泄率等に大きな違いはないというような結果が出ております。

9 ページでございますが、3 行目からで、今度は牛を用いまして、ホスホマイシン Ca の強制経口投与が行われております。こちらに関してもバイオアッセイで調べております。

血清中のホスホマイシン濃度の経時的な推移とパラメーターを表 6、表 7 に示しております。

60mg (力価) /kg 投与群においては、投与 4 時間後に C_{max} になっております。また、120 mg (力価) /kg 投与群では個体によって違いまして、投与 6 時間と 2 時間ということで、それぞれ C_{max} になっている。60mg (力価) /kg 投与群では、投与 16 時間あるいは 22 時間

後に定量限界未満となっておりますし、120mg（力価）/kg 投与群の場合は、投与 48 時間で定量限界未満になっている。そういうデータとなっております。

9 ページの一番下ですが、主要組織中のホスホマイシン濃度については 10 ページの表 8 ですが、腎臓で最も高いということになっております。60mg（力価）/kg 体重投与群ですと、投与 48 時間後には定量限界未満。120mg（力価）/kg 体重投与群ですと、投与 72 時間後には定量限界未満になっているというデータでございます。

それから、ホスホマイシン Ca の牛の試験がもう一つ、10 ページの 8 行目からございます。この試験におきましては、第一胃から直腸に至る部位に応じた内容物の投与後の濃度をはかっております。

表 9 に結果が載っておりますが、第一胃から小腸に至る上位の腸管では、投与 4 時間後に $100 \mu\text{g/g}$ 前後の濃度になって、その後、緩やかに減少する。盲腸より下の部分では、投与 8 時間後ぐらいで $200 \mu\text{g/g}$ 前後の濃度を示して、その後、減少するという事で、投与 24 時間後については各部位とも数 $\mu\text{g/g}$ 、またはそれ以下の濃度になったというデータでございます。

11 ページの 3 行目ですが、水産養殖魚に使うということで、ブリの動態試験が行われております。まず、ホスホマイシン Ca の強制経口投与ということで、水性懸濁液を強制経口投与しております。

この試験におきましては、結果が 12 ページの表 10 と表 11 に載っておりますが、この表 10 を見ていただくとおわかりのように、血清あるいは腎臓では、一旦、例えば血清では投与 4 時間後にピークを示しまして、その後、減少していくのですが、また投与 12 時間後に上がっていく。20mg（力価）/kg 体重投与群では $1.95 \mu\text{g}$ （力価）/mL ということで、二峰性の形で推移しております。また、筋肉や肝臓におきましては検出限界未満のサンプルが多かったというような結果になっております。

それから、ブリを使った試験で 12 ページの 10 行目ですが、先ほどの試験は強制経口投与だったのですが、こちらは混餌投与ということで行われております。

この試験の結果ですが、13 ページの表 12 と表 13 に出ております。こちらは、先ほどのような二峰性というようなことではなくて、 $C_{\max} 4.57 \mu\text{g}$ （力価）/mL が 12 時間後に認められております。腎臓も二峰性を取ることはなくて、1 つの山になります。そのような結果が出ております。

薬物動態試験については以上です。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありました薬物動態試験についてですが、ウサギ、

ラット、イヌ、牛、ブリを用いた試験が実施されておりますが、これらの試験について何かコメントがございましたらお願いいたします。

頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 特に付け加えることはありませんが、この剤の特徴といたしましては、生物学的利用率が70%ということで吸収が比較的良好、生体内では代謝されにくく大部分が腎臓から未変化体のまま尿中に排泄される、いわゆる腎排泄型の薬物であると、このデータからは読み取れます。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。そのほかはございますか。

なければ、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 続きまして「2. 残留試験」に入ります。13ページの14行目からになります。

まず、ホスホマイシン Ca の製剤を使った牛における残留試験ということで、ホスホマイシンとして100mg(力価)/kg体重を1日2回投与で3日間連続強制経口投与しております。

この結果が、次の14ページの表14にございますが、最終投与8時間に腎臓で最も高い濃度が出ておりますが、いずれの組織、あるいは血清においても最終投与96時間後には定量限界未満になっております。

4行目ですが、こちらはホスホマイシン Na の製剤を投与したときのミルク、乳汁中の残留試験ということで行われております。これは3日間連続静脈内投与を20mg(力価)/kg体重、あるいは60mg(力価)/kg体重を投与しております。それで、乳汁と血漿中濃度をバイオアッセイで調べております。表15に乳汁中の推移が示されておりますが、常用量の20mg(力価)/kg体重投与では、最終投与24時間後に0.05 μ g(力価)/gの検出限界未満、あるいは3倍量の60mg(力価)/kg体重投与では、最終投与35時間後に検出限界以下になっているというデータでございます。

それから、血漿中のホスホマイシンに関しましては14ページの下、22行目以下に記載しておりますが、初回投与24時間後には全例が検出限界未満となっております。

推移については、次の15ページの表16に血漿中平均ホスホマイシン濃度の推移を示しております。

15ページの6行目からは、ブリを用いたホスホマイシン Ca の6日間混餌投与、用量としては80mg(力価)/kg体重/日ということになっております。

これも結果が表 17 に示されておりますが、濃度としては、やはり腎臓が多く、次に肝臓、筋肉というような順番です。血漿が一番高いですが、組織としては腎臓が一番高くなっておりまして、最終投与 13 日後においてすべての組織、血漿で検出限界未満になっております。

それから、15 ページの 24 行目からはブリを用いた同様の試験でございますが、その結果が 16 ページの表 18 にあります。こちらもほぼ同様な傾向でございますが、最終投与 13 日目には検出限界未満になっているという結果になっております。

「2. 残留試験」については以上です。

○三森座長 ありがとうございます。御説明のとおり、残留試験が牛、乳汁及びブリで実施されておりますが、何かコメント・御質問がありましたらお願いいたします。

頭金先生、よろしいでしょうか。

○頭金専門委員 はい。この薬物は、先ほど申し上げましたように、腎排泄型の薬物ですので、残留部位としても相対的に腎臓に多く残留しているということだと思います。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。そのほか、ありませんでしょうか。

どうぞ。

○本間委員 魚に強制的に経口投与するとは、実際にどうやるものなのでしょうか。

○三森座長 強制経口はなく、混餌でしょう。

○関谷課長補佐 11 ページの（6）の薬物動態では、1 つ、強制経口投与の試験があります。

○三森座長 どなたか存じ上げますか。

○関谷課長補佐 データを見ましたら、口からゾンデを入れまして投薬しているようです。

○本間委員 つかまえて、こうやるのですね。

○関谷課長補佐 はい。

○本間委員 ありがとうございます。

○三森座長 あとはございますか。

ないようでしたら、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 16 ページの 14 行目の「3. 急性毒性試験」からです。

まず、ホスホマイシン Ca の急性毒性試験が（1）でございます。腹腔内、皮下及び経口ということで、3 種類の投与経路が行われておりまして、結果が表 19 に示しております。

特に経口でいきますと、ラット、マウスいずれも 3500mg（力価）/kg 体重以上というこ

とで、比較的毒性は低いのではないかというデータになっております。

それから、急性毒性試験のもう一つで、17 ページの(2)、ホスホマイシン Na ですが、こちらは静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下及び経口の5種類の投与経路で行われておりまして、こちらにも細かいデータが表 20 に示されておりますが、経口で見ましても、例えばマウスで 8020mg (力価) /kg 体重、あるいは雌で 7300mg (力価) /kg 体重。ラットでも、雄で 4700mg (力価) /kg 体重、雌で 4550mg (力価) /kg 体重というような結果になっておりまして、比較的高い LD₅₀ 値となっております。

18 ページ以降が「4. 亜急性毒性試験」になります。

まず、マウスを用いた 35 日間の亜急性毒性試験があります。こちらはホスホマイシン Ca を 35 日間強制経口投与、ここに記載の用量で行われております。

死亡例が、1400 及び 2800mg (力価) /kg 体重/日投与群で、ここに記載の例数が認められております。

一般状態に関しましては、1400 及び 2800mg (力価) /kg 体重/日投与群で軟便を示す個体が認められたということが示されております。

体重に関しましては、増加抑制が 2800mg (力価) /kg 体重/日で認められております。

剖検所見におきましては、各投与群に回腸、あるいは盲腸の膨満が認められております。

臓器重量に関しましては、350mg (力価) /kg 体重/日以上投与群ということで、19 行目に飛びますが、肝臓の絶対及び比重量の減少が認められております。

また、21 行目から、病理組織学的検査では、剖検で認められた回腸や盲腸の膨満に対する所見は認められていないとされております。

これらのことから本試験において、抗菌性物質に感受性の高い動物種に認められる種々の変化は認められたということですが、350mg (力価) /kg 体重/日以上投与群の雌雄で認められた肝臓の絶対及び比重量の減少についてはホスホマイシン投与に起因する影響と考えられるということで、その下の 175mg (力価) /kg 体重/日を NOAEL とするというのを考えられたとしております。

所見に関しましては、表 21 にまとめられております。事前に先生方のコメントに基づきまして修文をさせていただいて、見え消しの状態になっております。

19 ページの 2 行目からですが、血液学的検査、それから、血液生化学的検査が行われていないということなので、この試験を参考とすべきかということで事務局から御質問させていただいたところ、専門委員の先生方からのコメントとしては、ここにありますように、参考とすべきというお考えの先生、あるいはマウスの試験は血液量が少ないということ

で、検査を行わない場合もあるのではないかというようなコメントをいただいております。この点についても御審議をいただければと思います。

19 ページの 8 行目から 35 日間の、今度はラットのホスホマイシン Ca を用いた試験でございます。これも 35 日間強制経口投与ということで行われております。

この試験においては、死亡例はいずれの投与群においても認められなかったということですが、16 行目に、一般状態としては、各投与群に下痢が認められたということが記載されております。また、19 行目でございますが、これも各群ということになりますが、腹部膨満、あるいは軟便排出ということが試験終了時まで続いたということが記載してあります。それから、700～2800mg（力価）/kg 体重/日の投与群においては、前肢または後肢で「前進」という字が間違えておりました、申し訳ございません。21 行目の「前進」が「全身」ということで、全身をかく行動が認められたということでございます。

それから、血液学的検査、あるいは尿の生化学的検査では、700mg（力価）/kg 体重/日以下投与群で AST の増加、あるいは ALT の増加傾向、BUN の減少等が認められております。

20 ページに移りますが、剖検所見でございますが、全群で軽度の盲腸の膨満、あるいは腺胃部粘膜の軽度糜爛、もしくは肥厚、剥離等が認められております。

臓器重量に関しましては、5 行目に 700mg（力価）/kg 体重/日以上投与群において肝臓の比重量の増加が認められております。また、350mg（力価）/kg 体重/日以上投与群では副腎の絶対及び比重量の増加も認められております。

10 行目ですが、病理組織学的検査では、胃及び回腸粘膜の軽度の糜爛が認められております。これは先生方にいただいた修文で、別の修文案としては軽度の糜爛及び肺胞壁の軽度の肥厚が認められたという修文案もいただいておりますので、併記させていただいております。

15 行目ですが本試験において、抗菌性物質に感受性の高い動物種に認められる種々の変化が認められたということですが、175mg（力価）/kg 体重/日以上投与群の雌雄で認められた剖検所見の先ほどの腺胃部粘膜の糜爛、もしくは肥厚、剥離等、それから、病理組織学的所見の胃及び回腸粘膜の糜爛については影響と考えられることから、NOAEL は求められずに、雌雄とも LOAEL として 175mg（力価）/kg 体重/日と考えられたとしております。

こちら、先生方にいただいたコメントでは、NOAEL としてよいのではないかというような御意見もいただいております、そこを含めて御審議をいただければと思っております。

27 行目から 34 行目にコメント等を記載させていただいております。175mg 以上で、対

照群では認められない胃、あるいは回腸粘膜の糜爛が認められるので、上記の結論でよいですというコメント、あるいは無視できないと思いますというコメントもいただいております。

21 ページに移りますが、2 行目の(3)のウサギの亜急性毒性試験です。これもホスホマイシン Ca の 35 日間の強制経口投与が行われております。0、200、400mg (力価) /kg 体重/日の用量で行われております。

死亡例はないということで、一般状態、体重及び摂餌量についても影響は認められなかったということですが、血液学的検査及び血液生化学的検査におきましては、尿酸、あるいはアルブミンに影響が出ております。尿について著変はなかったとされております。病理組織学的検査及び剖検に関しては、投与に起因すると思われる明らかな変化はなかったということで、22 ページに記載されておりますが「投与群に投与による明らかな変化が認められなかったことから、本試験における NOAEL は 400mg (力価) /kg 体重/日と考えられた」とされております。

22 ページの 7 行目から、ラットの 182 日間亜急性毒性試験、これもホスホマイシン Ca ですが、182 日間の強制経口投与として、0、87.5、175、350、700、1400mg (力価) /kg 体重/日という用量で行われております。

この試験におきましては、死亡例が 14 行目から記載されている例数が出ておりますが、いずれも肺炎によるものという考察がされております。

一般状態では、著変は認められなかったということが記載されております。350mg (力価) /kg 体重/日以下の投与群におきましては軟便が認められて、腹部の膨満及び下痢が認められたということが記載されております。

25 行目ですが、体重及び摂餌量に、投与に起因する影響は認められておりません。

26 行目から血液学的検査等ですが、175mg (力価) /kg 体重/日以上投与群でカルシウムの増加がありましたが、用量依存性は認められなかったということでございます。また、ALP の減少も 175mg (力価) /kg 体重/日以上投与群で認められたというようなことが記載されております。

剖検所見におきましては、一番下の低用量群ですが、87.5mg (力価) /kg 体重/日投与群で回腸に消化吸収不全が認められたということ。それから、175mg (力価) /kg 体重/日以上投与群では、回腸及び盲腸の膨満、あるいは死亡した例においては、そのほかに肺炎も認められたということでございます。

電子顕微鏡検査も行われておりますが、39 行目の「グリコーゲンの流出又は疎面小胞体」

と記載してありますが、これは「滑面小胞体」の誤りかと思われますので、訂正させていただければと思います。電子顕微鏡でも検査をされておりまして、ミトコンドリアの軽度の減少、グリコーゲンの蓄積及び空白部が認められたというような結果が出ております。

このまとめでございますが、22ページの最後の行からですが、やはり抗菌性物質に感受性の高い動物種に認められる影響は認められたということですが、毒性影響としては175mg（力価）/kg体重/日投与群で認められたカルシウムの増加及びALPの増加について、これは毒性学的意義が乏しいと判断されまして、1400mg（力価）/kg体重/日投与群で認められた肝細胞の空胞変性というものがありましたが、それが投与に起因する影響と考えられるということで、NOAELが、その下の700mg（力価）/kg体重/日と考えられたと結論を記載しております。

ここも様々な御意見をいただいておりますが、後ほど、出てきた事象についての毒性影響とするかどうかの御審議をしていただければと考えております。

それから、表23に毒性所見についてまとめたものがございます。これも先生方のコメントに伴いまして見え消しで修文をさせていただきます。

24ページに移りますが、今度はイヌを用いた182日間の亜急性毒性試験になります。これはホスホマイシンCaの強制経口投与で、280、560mg（力価）/kg体重/日という2用量の亜急性毒性試験が行われております。

全群において死亡例は認められなかったとされています。

10行目ですが、280mg（力価）/kg体重/日投与群におきましては、あるいは560mg（力価）/kg体重/日投与群でも認められておりますが、水様性下痢便の排出ということで、それが軟便に移行して終了時までその状態が続いたということが記載されております。

また、体重増加抑制と摂餌量の減少が一致した事例が280mg（力価）/kg体重/日あるいは560mg（力価）/kg体重/日で各1例ずつ認められております。ただし、一過性であったことが記載されております。

血液学的検査、血清生化学的検査においては、両投与群でカルシウム、それから、無機リンの増加、あるいは560mg（力価）/kg体重/日ではAST及びBUNにも増加が認められたと記載されております。

剖検所見におきましては、21行目からですが、肝臓に黄色結節の散在、その他、ここに記載されているようなものが認められております。

27行目からまとめられておりますが「本試験において、抗菌性物質に感受性の高い動物種に認められる種々の変化が認められた」ということですが、280mg（力価）/kg体重/日

以上投与群で認められた体重増加抑制及び摂餌量の減少、カルシウム及び無機リンの増加、その他、ここに記載されている影響につきましては毒性影響と取りまして、NOAELは設定できずに、LOAELとして280mg（力価）/kg体重/日という結論になっております。

25ページに移りますと、2行目に「5. 慢性毒性/発がん性試験」。これは実施されていないということでございます。

「5. 慢性毒性/発がん性試験」までは以上です。

○三森座長 それでは、16ページの「3. 急性毒性試験」から進めていきたいと思っております。

まず「3. 急性毒性試験」ですが、26行目に修正案がありますが、腹腔内投与で「腹腔内諸臓器における癒着をはじめとする種々の変化が認められた」というものを「腹腔内諸臓器の癒着及び肝臓の肥大が認められた」というように案が2つ出ておりますが、これはいかがいたしましょうか。

どうぞ。

○今井専門委員 「種々の変化」と修正したのは私ですが、資料を確認しまして、後者の別の修正案とされております「腹腔内諸臓器の癒着及び肝臓の肥大」が正しいと確認されましたので、こちらを採択していただくようお願いいたします。

以上です。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 はい、わかりました。

○三森座長 ほかに急性毒性試験はございますか。

なければ、18ページの「4. 亜急性毒性試験」に入りますが、35日間のマウスの強制経口投与試験です。ここについては、事務局から説明がありましたように、血液学的検査と血液生化学的検査が実施されていないということで、この試験を参考とするかどうかは1つです。

それと、軟便や盲腸の膨満が認められていますが、病理組織学的検査では関連する変化が認められていないことから、抗菌性物質に感受性の高い動物種に認められる変化として扱うことでよろしいかどうかという、この2つについて御議論いただきたいと思っております。

まず1番目ですが、19ページの2行目にありますね。血液学的検査、血液生化学的検査について、これは実施されていないので参考とすべきではないかという事務局からのコメントですが、これに対して専門委員の先生方は「参考とすべきと考えます」ということですが、よろしいでしょうか。

通常、毒性試験の場合には血液生化学的検査が付いてくるものですので、今回はこれが

なされていないということで、ADI の設定の根拠となる資料とはしない、参考資料ということでもよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。

もう一点ですが、軟便と盲腸の拡張ですが、抗生物質の場合には、当然、げっ歯類では起こってまいりますので、これもよろしいですね。

どうぞ。

○廣瀬委員 前回の専門調査会でもその辺が問題になりましたが、下痢、軟便、あるいは、ここではそのほかに消化吸収不全等の所見で記載されていますが、これは結局、菌交代現象で起こる二次的なものではありませんが、生体にとってはよい影響ではありませんし、また、ヒトでもこういう抗生物質を摂取すると下痢、軟便等が起こるので、これを抗生物質特有の変化であるので毒性と取らないという見解にはなかなか納得できないのですが、ただ、どこまでを毒性と取るかということはいろいろ議論があると思うのですが、その辺をもう少し検討していただけないでしょうか。

○三森座長 いかがですか。

どうぞ。

○小川専門委員 前回から同じ議論で、私自身もわからない部分もあるのですが、ラット、マウスにおいては菌交代現象に、感受性が非常に高いということで、盲腸の膨満等については毒性と取らない。その代わり、この剤も後ろにあります、ヒトの常在菌に対する影響というものをやはり考慮して最終的に決める必要があるという考えで行えばよろしいかと思えます。カルシウム等の電解質も狂ってくると、軟便、盲腸の膨満以外までをどこまで含めるのかということについては一個一個、もう少し慎重に議論していく必要があるのかなと考えております。

それで、この試験の盲腸の膨満などについては、18 ページの 27 行目に記載されているように「抗菌性物質に感受性の高い動物種に認められる」という文言を入れることで対処できるのではないかと思えますが、いかがでしょうか。

○三森座長 そういう御意見ですが、今までの抗生物質の毒性試験の場合、大体同じような形で議論されてきていると思うのですが、盲腸膨満が更に進んで器質的な変化が起こってくるような場合には毒性と取りましょうという形で議論されているかと思えます。したがって、盲腸膨満のみで毒性とは取らないという形で今まで議論されてきていると思えます。

○廣瀬委員 そうすると、下痢が起こるのも毒性とは取らないということになりますか。

○三森座長 そういうことになります。

あと、このマウスのデータですが、消化不良というものは用量依存性ではないとのこと
です。今井先生、いかがでしたか。

○今井専門委員 消化不良については低用量で認められていて、上で認められていないと
いうことなのですが、上の用量になりますと、更に進んだ状態と理解されます下痢等が認
められていますので、その一環の変化として用量反応性がないということではないと思
います。

○三森座長 ということは、消化不良と下痢は同じ事象ということですか。

○今井専門委員 私は、そのように理解しました。消化不良という肉眼所見自体があいま
いなのですが、恐らく消化管が膨満してきたような、ふくらんだような状態ではないかと
想像しております。

○三森座長 廣瀬先生、この毒性試験は 1970 年代なのです。GLP 準拠の試験ではないので
す。

○廣瀬委員 それは私もわかっているのですが、下痢であるかということは 1970 年でも今
でも同じことだと思うのです。

○三森座長 どうぞ。

○今井専門委員 1 つ、この剤につきましては感受性の高いマウス、ラットのみではなく
て、後段で出ておりますイヌでも消化管に対する影響が出ているということと、御指摘に
ありました盲腸の膨満ぐらいであれば特有の変化と言えるかもしれませんが、下痢まで行
ったらどうかという辺りも、これまで議論されてきましたし、一般的に評価されています
影響、すなわち、毒性とは取らないというような判断に私もおおむね賛成しているところ
です。更に抗菌剤の特徴として、もともと投与される動物の生体そのものに対する影響を
期待しているわけではなくて、生体と一緒に住んでいる細菌、あるいは感染している細菌
に対する影響を期待しているということで、根本的にその剤の目的が違うというふうに理
解しているので、全体的には毒性と取らないという方向でよいのではないかと思っている
のです。

わからないのは、御指摘にあったように、生体でも下痢をしたら、それは副作用である
ことは間違いないので、本当にそういう評価で一貫してよいかどうかについては、私自身
も少し、絶対そうですということを断言できるだけの自信がないという状況です。

以上です。

○三森座長 どうぞ。

○津田専門委員 私もかつて廣瀬先生と同じような意見を大分前に述べたことがあるような気がするのです。そのときは毒性と見ないということで納得したのですが、私が思うに、あのときの発言は微生物学的影響を見ているわけです。それで毒性の影響と微生物学的影響を比較して、例えば微生物学的影響が低いから、これで担保されるという話をしているとすると、ここの *in vitro* のみで微生物学的影響を論じて、*in vivo* で出てくる微生物学的影響はすべて無視してよいのかという意味合いも含めて、前に私は話したのですが、それはもうよいだろうということでした。でも、廣瀬先生が言ってくれたら、心強いということではないのですが、もう一回、1年も前で、蒸し返してしまうのですが、記述だけしておいて、全て除いてしまわないで、例えば微生物学的影響として見られた種々の所見は、この *in vitro* における試験で十分カバーできるなど、何かそういう表現を入れておけば、たとえ何があってもよいかなと思っているのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 微生物学的な ADI は ADI なのです。NOAEL ではありませんので、比較の尺度にはならないのです。

最終的には、NOAEL から安全係数をかけて ADI を設定していますね。それで微生物学的リスクの尺度というものは MIC_{50} などのデータから JECFA の例の算定式を使って ADI を出しているわけです。

○津田専門委員 少し待ってください。しかし、少し飛んでしまうので申し訳ないのですが、ADI の設定で、微生物学的影響が一番感受性の高い群を調べて、それで利用できる部分をどうこうしてと評価しますが、最終的にはヒトが食べたときに影響がでるものは菌交代から微生物学影響を全部含めて評価しようということ、出てくる影響は一緒なのです。

したがって、ここは議論しなければいけないのかもしれませんが、例えば、微生物学的影響がマウス、あるいは何かで出たとします。でも、これだってヒトで起こる可能性があるわけです。そうしますと、それに対して、今まで普通の毒性ですと個体差 10 をかけて安全係数を 100 にしていますが、それでよいとなれば、微生物ですから安全係数はもっと狭いかもしれないのですが、その辺りをかけておけば十分だからということで、安全係数が同じより広くなる根拠が特別にないので、私は同じでもよいと思っていますが、それは簡単に記述しておけば今のような問題はよいと思います。サイエンスは完璧ではないので、まかり間違っても、下痢が違ったとしても、そこには NOAEL がかかっているのです。

○廣瀬委員 結局、微生物学的な影響は別の、この後の微生物学的 ADI で担保するという考え方になるわけですね。

○津田専門委員　そうです。そのときに *in vitro* のみが出ていますから、先生がおっしゃったようなといますか、私もそう思ったのですが、一応、そこで簡単に触れて、*in vivo* においても、この微生物学的に出てくる *in vitro* の実験からの予測値というものは担保されている。

○三森座長　予測値が担保されているところが理解できないのです。

○津田専門委員　予測値といますか、それから計算される ADI でもって、*in vivo* で出てきた ADI を十分にカバーできているということです。

○三森座長　ということは、このマウスの試験の場合には 175mg (力価) /kg 体重/日が一番下の用量ですので、これから ADI 設定をした場合、下痢などを毒性とみなして評価した場合には、これは 1000 分の 1 をかけて、その値の ADI と微生物学的リスクでの ADI を比較するということですか。各試験について、それを比較しながら評価していくことになりますね。違いますか。

○津田専門委員　そうです。

○三森座長　それで、微生物学的 ADI がずっと下なので、そこで安全性が担保されているから、これはよいのだという議論ですか。

○津田専門委員　1000 かどうかは別として、安全係数をかけてということです。

○三森座長　それで、これは亜急性毒性試験ですから、100 分の 1、更に慢性毒性試験ではないことを考慮して 10 分の 1 を追加して、1000 分の 1 をかけなければいけないですね。

○津田専門委員　私が言っているのは、微生物だからもっと小さいかもしれない。その辺りは微生物の専門の先生に聞いていただければよいと思うのですが、これは微生物に対する影響ですからね。

○廣瀬委員　それでは、微生物学的な影響はここまで見られるが、それ以外のエンドポイントで見ると NOAEL はどうなるなど、そういう書き方ですね。

○津田専門委員　そうなると思います。

○三森座長　JECFA の動物用医薬品で今まで抗生物質の評価をしてきていますが、共通事項は盲腸の膨満に関連付けるものについては毒性とみなさないという形で評価してきています。

○廣瀬委員　下痢もですか。

○三森座長　そうです。軟便や下痢というものに対しても同じような形で評価していますから、日本としては、それは受け入れない。やはり下痢というものに対しては有害作用だと取ることになれば、そのような原則をつくらないといけないと思います。

さらに、このデータは古いです。資料を見ていただければわかりますが、現時点での毒性評価から見ればかなり足りないところがあります。本当に信用してよいかどうかという、そこまで議論していかなければいけないと思いますが、そうしますと、この後の強制経口の6か月のラットの試験もそうです。すべて1970年代の後半、GLPの適用前の試験であって、皆さん、データを見てきておりますが、一応、適切に実施しているものとみなした上で評価しているということです。

したがって、2点、その辺をクリアしないと適切な毒性評価は難しいと思うのです。

どうぞ。

○今井専門委員 三森先生のJECFAのお話は私も十分理解しているつもりですが、1点教えていただきたいのは、この剤の場合は、イヌの182日間試験の中で、両投与群ともに水様性下痢が認められています。それで、この最後の結論の言葉としての修正案については、感受性の高い動物種に認められるという文章はあまりよくないと思うのが1つ。

それと、果たして、ラット、マウスだけではなくて、イヌでも水様性下痢が認められる程度のものについても、これまでと同じような評価でよいかどうかというところに、この剤の場合は、私は少し自信がないということを確認させていただきたいと思います。

○三森座長 事務局、JECFAの今までの評価を調べてもらうことはできますか。盲腸の拡張に対しては毒性と取らない。これはほとんど定着していると思うのですが、続発的に起こってくる水様便や軟便など、下痢便はどこから取っているのか。1985年ごろからこの抗生剤については評価していると思いますので、抗生剤のテクニカルレポートがありますね。それで調べていただけますか。

水様性下痢便に対して、ウサギやげっ歯類についてはもともと感受性が高いという前提条件で評価していますが、今回、ウサギやげっ歯類以外のイヌでも起こっているものに対しては毒性とみなしてきているかどうか。それをお調べいただけませんか。それをしないと、ここで議論できないと思います。

○関谷課長補佐 はい、わかりました。

○三森座長 それと、本専門調査会の過去の経緯を調べていただいて、盲腸の膨満についてはずっと前から審議されておりますが、下痢をどう評価されてきたのか。そこも調べていただけませんか。その上で評価するというところでよろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 はい、わかりました。

○三森座長 そうしてください。いつまでもその辺が不透明な状態でいきますと、微生物学的ADIのリスク評価で担保されるから、毒性試験のデータはどうしてもよいという形で評

価されることが起こってはいけないと思います。専門調査会としてしっかりした考えを持って評価した方がよいかと思います。

そういうことで、委員の先生方、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 どうぞ。

○猿田評価調整官 戸塚先生から御意見をいただきたいのですが、微生物の発育阻止濃度を曲線で描くとシグモイドになりますね。したがって、ほかのものと違って、その発育阻止濃度の閾値というものがあるとしたら、例えば最終的に安全係数をかけると100分の1以下になるとすると、全然問題ないような桁の用量になるわけです。

それで一般に、このホスホマイシンがヒトに用いられる場合、添付文書等に記載されている内容ですと、例えば小児だと40～120mg/kg以下で、大人でも2～3gなどの用量で使用されます。もし、ヒトで亜急性試験などを実施すれば、当然、菌交代現象を起こして、おなかを壊しますし、様々なものを起こすのですが、抗生物質という特性があるので、それでは、ぜんぜん問題ないような桁の低い濃度になったときに果たして起こすのか、1gとか、0.何gとかとは少し別な話で、他の汚染物質や農薬などとは少し違うと考えた方がよいのかなと思っております。

具体的に言いますと、19ページの公比の設定なのですが、175mg/kg体重/日という桁になりますと、50kgの大人だと9gもあげているという桁になりますし、例えば最後の37ページに出てくるような用量ですと、微生物学的ADIが0.019mg/kg体重/日になりますと、50kgですと1mg程度になる、更に安全係数で100分の1に下げると、全く問題ない桁になって、先ほど言った発育阻止濃度から考えても、ずっと下の桁になりますので、非常に微量になってくる。そういうときに、実際のヒトへの影響と併せて考えていくと、膨満という副作用を毒性の指標としてよいのかということになるのではないかと思っているのです。

できましたら、本日、戸塚先生などから専門家としての御意見をいただけますとありがたいと思って言ったわけです。

○三森座長 いかがでしょうか。

○戸塚専門委員 なかなか難しい問題だと思います。やはり腸管の細菌を生み出すことによる下痢症ですから、抗菌薬の場合はどうしてもそういうことが出てくるわけです。それが目的のような薬剤ですから。そういうものによって出てくるものがヒトとの関係でどうなのかは非常に難しい問題で、その辺りはやはり特殊に考える今までの考え方はそれなりのことはあると思います。

ただ、細菌に対する作用で下痢が出ることもあるのですが、それ以外のものも、勿論、あるわけで、したがって、そこの辺りの考え方はまた別ではないかとは思いますが。そのくらいしか言えません。

○三森座長 とにかく JECFA で今まで評価してきた経緯を調べていただいて、その上で議論した方がよろしいのではないのでしょうか。

しかし、毒性試験で使っている用量が高くて、ヒトの臨床用量とは相当かけ離れている、そういうところの話で線が引けるということであれば、それで一つの方向性かもしれない。ただ、今のイヌで発現してきているものについては、今までの JECFA の議論では、げっ歯類やウサギは感受性が高いので、今までの評価からは除外してきているという経緯がありますが、イヌに起こっていることに対しては否定できないという形で評価していると思います。その辺のことも少し調べた上で毒性評価された方がよいかと思えます。

どうぞ。

○津田専門委員 先生のおっしゃるとおりで、廣瀬先生がおっしゃったので勢いづいてと言いましたが、今まで微生物がこういう影響をしたものをヒトに外挿したことがないので。ですので、やはり私としては非常に興味があるのはそれなのです。それで記載しておいた方がよいのではないかと思うのですが、もし時間的なものがあれば、今までどおりの方法で進めながら何か調べていただいて、私も興味があるので、動物実験で起こった微生物学的影響と、それから、*in vitro* のものと、どのようにかみ合わせてそこで実施していくかということ、少し時間をかけてでもよいかなという気はしています。

○三森座長 盲腸がもともと大きい動物と、人間のように盲腸が退化している動物種と同じように扱うべきではないという議論がされています。ウサギにしても、ラットやマウスにしても、もともと盲腸が大きい動物で、その中のマイクロフローラと人間の場合とはイコールではないという議論がなされています。そういう草食動物に対して、この抗生剤を投与した場合は、下痢が起こりやすい。と言って、その所見をそのまま人間に外挿できるか否かについては、そうではないでしょう。

○津田専門委員 そうだと思います。それはそれで、微生物になると非常にそれが特殊かもしれないでしょう。ただ、微生物に対する影響は同じなのですね。

○三森座長 ただ、最終的には、これはヒトに対する安全性評価ですので、ラットで起こったことをそのまま外挿して ADI 設定に持っていくのは理にかなっていないと思います。したがって、その辺をしっかりと復習して、皆さん検討された方がよいかと思えます。

○津田専門委員 微生物に影響しなければ出ないはずですからね。

○三森座長　そういうことです。

微生物学的リスクの ADI 設定については、動物用医薬品では実施しているわけですので、rodent を使った毒性試験のみならず、微生物学的な ADI という評価も実施した上でリスクアセスメントしているのが、この動物用医薬品だと思います。

○津田専門委員　ただ、私が興味を持っているのは、*in vivo* で実施しているものを無視しないで、それを一緒にしながら、もっと有効にできないかということなのです。

○三森座長　そうしますと、日本初のユニークな評価ということになります。

○津田専門委員　したがって、場合によれば、そこに時間をかけてもよいかもしれません。

○三森座長　時間はかけられないでしょう。

○廣瀬委員　やはり、この微生物学的な NOAEL と、非微生物学的な NOAEL を別々にして、微生物学的な NOAEL については最後に別の試験を実施していますから、それとまた比較してというようなことを実施したらどうかなと思います。

○津田専門委員　その方が私は一番よいのですが、それをどうやるかが難しいということなのです。

○三森座長　簡単にすれば、毒性試験で認められた盲腸膨満から、すべて投与に関連する変化とみなすということです。それから、NOAEL を出して、安全係数をかけて ADI を出しますね。その ADI と微生物学的リスク評価での ADI を比較して、それが微生物学的リスク評価の ADI より低ければ、そちらを取るという形にするかということです。

○廣瀬委員　その辺はもう少し時間をかけて評価した方がよいです。

○三森座長　これを実施して、もし日本政府がこういう形で ADI を設定した場合、ある種の非関税障壁にはならないかということです。アメリカやヨーロッパはそうしていませんので、そこまで調べた上で評価しなければならないですね。

○廣瀬委員　ただ、現実的にはそういう評価はしても、ADI がそう下がることはないのではないかと思います。

○三森座長　そう望みたいです。でも、実施してみないとわからないですね。

よろしいですか。

○関谷課長補佐　やはり、JECFA などの国際的な評価法というものも完全に無視できるわけではないので、その辺を詳しく調べまして、今まではそれを抗生物質の影響として度外視した上で評価をしてきてはおりますが、もう一度、復習といいますか、JECFA での取扱い、それから、これまでの当専門調査会での取扱いも含めて、抜き出して調べまして、改めて御相談してということをお願いできればと思います。

○三森座長 とにかく、ウサギは催奇形性試験ではすごく感受性が高いです。それで、これをそのままヒトに外挿ということになりますと大変なことになりますので、まずはラットあるいはマウスでの盲腸膨満に伴う変化をどうするのか。過去の評価経緯を調べていただけますか。

○関谷課長補佐 事務局としては、恐らく今までの整理としては、JECFAなどで実施している盲腸膨満に関連すると考えられるものは度外視してきたということだと思いますので、今回出てきているいろいろな事象も、その中で読めるかどうかは御専門の先生方が御判断いただいた上で、例えば下痢だといっても、一律、下痢は度外視するのではなくて、例えばそれが。

○三森座長 軟便までなど、水様性下痢便になったら取るなどですね。

○関谷課長補佐 軟便までといいますか、その出方や、用量依存性であるかなどで、どこまで含まれるかということのをこれまでは個別にご判断していただいているような気が私はしているのです。

○三森座長 それでは、イヌで起こることについては別事象です。これについては、抗生剤の毒性とみなすという形で評価されてきているのか。イヌは草食動物ではありませんので、したがって、そこは確かにひっかかります。

○関谷課長補佐 調べさせていただきます。

○三森座長 そうしますと、現時点では、この毒性試験については、一応、盲腸膨満から取っておくのですか。このマウスの試験は参考にする。血液生化学データがありませんので、あくまでも参考程度ということですから、ADI設定の根拠にはなりませんね。

それはよしとしても、その次の19ページのラットからについては、一応、毒性試験のパラメーターはありますが、盲腸の拡張に伴う変化についてはJECFAでの評価をまとめていただかないと、ここで議論をしても時間の無駄になりますので、どうでしょうか。

○関谷課長補佐 そこの部分の結論が出ないと、すべて、ほかの毒性試験についても同様の事象が出てきていますので、御議論いただいたようなことと同じことになってしまいます。

ほかに、そこの部分が解決できなくても御審議いただける部分があればとは思いますが、なかなか、そこが議論の中心となるころだと思いますので、もし無理であれば、ここは次回以降ということになるかと思えます。

○三森座長 どうでしょうか。盲腸膨満に関連しないところだけでも先にやりますか。

○津田専門委員 済みません、これは毒性所見としては、今のこの表のままでよいのでは

ないのですか。今は微生物学的な影響を考えるかどうかですから、記述の中に、まず、これが1つ。ここに記載するのは参考とすると決めましたね。それで参考とすると記載した上で、一番下の175mg/kg体重/日では、微生物学影響に基づくと思われる回腸、盲腸の膨満は認められたと記載しておけばよいではないですか。それで先に進んでしまえばよいのです。

○三森座長 そう簡単にいくのでしょうか。

あと、この表は、文章をまとめて、表にまとめられているのですが、表と文章の整合性が合っていません。したがって、むしろ、この表を外した方がよいのかもしれない。

事務局、なぜこれを付けられたのですか。

○津田専門委員 先生、様式を全部統一するという意味から農薬などとも一緒にすると前に言っていたのではないですか。

○関谷課長補佐 見やすいようにということで付けさせていただいております。

○三森座長 生殖発生毒性については付いていないのです。

○関谷課長補佐 ただ、生殖発生毒性ですと、親動物とF₁が分かれたりもしますので、なかなか全部書けていない部分もあるのですが、なるべく書くようには努めさせていただいております。

ただ、整合性がない部分に関しましては、こちらできちんとしなければいけないところですので、事前にいただいたコメントによって消えていたりということなので、そういう整合性が取れていない部分があるかと思います。申し訳ございません。

○三森座長 毒性を担当されている小川先生と今井先生、今の盲腸膨満に関連するものを除いて、できますか。

○小川専門委員 なかなか難しく、これはかなり下痢がひどいという状況から体重減少があるのかもしれないことや、カルシウム値の変動、ALPの低下も、ビタミンの吸収や亜鉛の吸収障害が原因であるかもしれないというようにどこまで持ってくるのかが非常にわからなくて、それだけに用量相関が取れていないようなデータで、どこまでを取ってよいのかがよくわからない状況だというのが正直なところなのです。例えば、盲腸の所見は取らないが、それ以上は一応取るという形にするのか。他国を含めた評価がどのようになっているのかは、教えていただきたいところではあると思っています。

それと、個人的には電顕の所見が自分自身もあまりよくわからないところもあるのですが、コピーのコピーのような不明瞭な写真1~2枚でこれを評価と取るのかどうかも、それが私自身はよくわからなくて、例えばもう少し詳しいデータをとっても、多分、出て

こないだろうとも思いますし、こういった場合、どのように評価されているのか。前例があれば皆さんの御意見もお伺いしたいと思っています。

○三森座長 それでは、盲腸に関連する変化以外のことで、審議しておかなければいけないところは先にやりましょうか。それでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 事務局、もう一個、質問がありますが、12月に評価した抗生物質はどうされるのですか。

○関谷課長補佐 12月のトピシリンでも同じような御議論をいただきまして、あのときは結論として、盲腸膨満に関しては取らないでという今までの整理で、ただ、今までの書き方として、抗菌性物質特有の影響という表現はあまり適切でなかったということで、その部分を、まだ最終案になっていないのですが、適切にした上で、膨満に関しては取らないということで、一応、御了承いただいたのです。

○三森座長 そうですが、よいのですか。平成20年12月まではそう評価した。平成21年からは変えるということです。今までもずっと、その経緯でリスクアセスメントをしてきたと思いますので、それより前に評価したものもすべてリセットをかけることになりそうですね。

○今井専門委員 よろしいですか。トピシリンの話までに戻ることはないと思っています。といいますのは、トピシリンの場合はラット、マウス、あるいはウサギに限定した変化であったので、前回は直接的には毒性影響とは取らないという結論が出ています。もともと抗生物質におきまして、盲腸が肥大したぐらいで毒性と取らないとしてきた経緯として、私の理解としては、ヒトの医薬品の安全性試験をする中で、臨床用量近くを投与しているのにもかかわらず、ラットの盲腸の肥大を毒性と取っていたら安全幅が取れない、どうしましょうかというような辺りの経緯があって、盲腸の肥大は直接的な毒性影響ではないというふうにしてきた経緯があると思います。

ですので、国際的にそれをどうのこうのと蒸し返すと、座長が先ほど来、おっしゃっているように、これは大きな問題になるので、今回、議論の対象になっているのは、あくまでもイヌを中心とした水様性の下痢便が出ていると、非常に消化管に対する強い影響が出ているようなケースの場合も同じ扱いでよいのかどうかという議論にフォーカスするべきだと私は思っておりますが、いかがでしょうか。

○三森座長 いや、それだけではないのではないですか。盲腸膨満に続く下痢性の変化を有害作用と取るかどうかということについても、もう一回調べた方がよろしいでしょうと

いう議論です。したがって、トピシリンもベンジルペニシリンですので、これについても、既に盲腸膨満については毒性と取らないという形で ADI を評価しましたね。あれはアレルギー性評価で評価されたと思いますが、それはそれで既に評価が終わっているのですが、今回のこの剤については、水様性下痢便がイヌに起こることだけではなくて、盲腸が膨満したことに続いて起こる下痢性変化についてどうするのですか。そこをもう一回、検討した方がよろしいのではないのですかという御議論です。

それが入ってきますと、今までの本専門調査会で評価してきた抗生物質の評価は全部リセットがかかってしまいます。そういうことではないのでしょうか。それも考慮しなければいけないということがありますね。今までに抗生物質として評価したものについては、盲腸膨満に関連する変化は毒性とみなさないという形で ADI 設定がされてきたと思います。

○関谷課長補佐 したがって、JECFA などでげっ歯類、あるいはウサギに関しては、盲腸膨満は取らないのが国際的なルールだということところは恐らくははっきりしていると思います。

○三森座長 それと、さきほど今井先生がおっしゃった医薬品の領域では、ヒトの臨床用量よりも下でも、ラットの場合には盲腸が膨満してきますので、それを取り出したら NOAEL はずっと低くなってしまうということですね。それで、臨床用量よりも下でもラットでは盲腸膨満することは今までにたくさん事例がありますので、そういう面でげっ歯類の盲腸膨満については NOAEL の評価には使わないという経緯があったわけです。

しかし、結局、用量が高いと、腸内細菌叢を狂わせるわけですから、下痢になるのは当たり前です。したがって、そういう場合でも、医薬品の抗生物質の評価では、NOAEL の算定根拠にはしていないはずなのです。その辺の経緯もありますからね。

あるところで線引きがきれいにされているということであれば、それに合わせて、国際評価上もそれでよろしいということであればそうすればよいと思います。したがって、2 つ議論の論点があるかと思います。イヌで起こることに対して、これは本当にリセットをかけて、ヒトにも起こる可能性があるから、やはり嚴重に評価しなければいけないというのはあるかと思いますが、ラットの盲腸膨満に伴う水様性下痢便などをどうするかということですね。本当に目をつぶってよいのですか。そこなのです。

それをもし認めた場合には、今までの評価はもう一回リセットをかけて再評価しなければいけないことになります。動物用医薬品で、抗生物質で評価して ADI 設定の出たものについては、再度評価し直しになります。

○関谷課長補佐 その考え方が変わればそのようなことですね。

○三森座長 はい。それも御承知おきいただいた上でのということですね。

それとも、もう評価したから、それはよい。親委員会でも既に評価が終わっているのに、それをもう一回戻して再評価しないという方向性なのか。それは本専門調査会で考えることではないと思いますから、親委員会で御結論していただくことになるかと思います。それが付帯的に付いてくるということです。次回までに間に合うかどうかはわかりませんが、JECFA のデータ、あるいは本専門調査会で今まで評価してきた事例はたくさんありますので、その辺の原則がどうなっていたのかが見えると思うのです。

○関谷課長補佐 まず今までの経緯も調べまして、その中で議論をしていくということで、まず調べるということで理解いたしました。

○今井専門委員 あと一つ、よろしいですか。問題点が2～3あるという中の一つで、イヌに関するお話が先ほどから出ておりますが、この物質の場合、5ページの「7. 開発の経緯」でも先ほど説明がありましたとおり、非常に広い抗菌スペクトルと殺菌的作用を有するということが一つ特徴であると思われることと、構造式も非常にシンプルなので、素人ながらのイメージとしては、非常に単純なメカニズムで幅広いバクテリアに対して作用を示すというようなことがあるとしたら、ラットが持っている腸内細菌叢だけではなくて、イヌが持っている腸内細菌叢にも効いてしまうようなことがあり得るかどうかということ。

それと、微生物学的 ADI を算定するための *in vitro* の試験の中で、ADI といいますか、影響濃度という観点からだけではなくて、ほかの化学物質に比較して抗菌作用が幅広く見られているような傾向が今回の試験の中で見出せるのかどうかという辺りを、微生物学的な観点から専門委員に教えていただけるとありがたいのです。

○三森座長 戸塚先生ですか。

○戸塚専門委員 ホスホマイシン自体は、ヒトにおいては、安全性は非常に高い。そういう薬剤だと思います。ただ、抗菌作用というものは確かに一見広いのですが、あまり強くないということなのです。したがって、非常に MIC が低くて、すぐ下痢を起こすような、特に嫌気性菌などの作用をするようなものではなくて、ヒトにおいては安全性の高い薬剤というふうな認識を持っております。

○三森座長 あと、微生物学的な ADI はヒトの臨床菌株に由来します。ヒト由来の菌株に対しての ADI を見ているのです。片方は動物を使ったデータですので、そこでの安全性評価という面から行きますと、微生物学的なリスク評価はヒト由来の腸内細菌で評価しているわけですので、それも考慮できるかと思うのです。

○今井専門委員 ただ、戸塚先生からコメントをいただきまして、やはり評価が難しいと思いますのが、抗菌作用が決して強いとは言えないような薬剤でありながら、なぜ、ほか

の多くの抗生物質ではイヌでは起こさないのに、このもの場合はイヌで起こすかというところに関しては慎重に議論した方がよいのかなというような印象を持ちました。

以上です。

○津田専門委員 私にも教えてください。三森先生がおっしゃったことはすごく重要だと思うのですが、臨床菌株から取っていますね。これから得られたデータから、ここで言う MICcalc は、やはり動物で見られたものよりはるかに信頼性が高いものでしょうか。

○三森座長 私から言いますが、以前は臨床菌株からではなかったのです。

○津田専門委員 これはそうでしょう。

○三森座長 これは、そうです。これは VICH で合意されて、ヒトの臨床菌株に対して、抗生剤を入れて、それでの安全量、MIC₅₀ ですか。

○津田専門委員 それで 90% で、その全部の下を取っているわけですね。

○三森座長 そうです。

○津田専門委員 これからは、違うところは動物実験から外挿した、吸収などそういうものを入れながらですが、あくまで *in vitro* の実験なのです。したがって、片方は *in vivo* の実験なので、どちらがどのように考えるかを専門の戸塚先生にお伺いしたいのです。信頼性が担保できていれば、今度は違う話になるではないですか。

○戸塚専門委員 これは MIC 値も非常に高いですし、あまり、この薬が臨床分離株について非常に作用が強いというデータではないです。そのように私は MIC を見て感じるわけですので、むしろ、抗菌的にはそんなに強い薬ではない。そういう MIC のデータだと思います。

○津田専門委員 済みません、私の質問の仕方が悪かったかもしれませんが、一般的に毒性試験でも、動物実験のデータとヒトのデータがあって、ヒトのデータが十分にカバーできる場合には、勿論、ヒトのデータを優先するという大原則があるのです。

それで、*in vitro* や、*in vivo* など、いろいろあるのですが、ともかく、微生物に対する影響ですので、ヒトの臨床菌株を取って出てきた値が、動物実験から得られた値、ラットもありますし、イヌもありますし、これよりは絶対にヒトに近いので、ここまでしか微生物学的影響は出ないのだということであれば、微生物学的影響をあえて、私は撤回しますが、そういうことを記載する必要がなくなるわけですので、それを保証できますかということを知りたいのです。

○戸塚専門委員 下痢などが微生物学的な影響ではないということですか。

○津田専門委員 いえ、微生物学的影響であるとして。それと、そこから出てくる、例え

ば濃度。ヒトで行ったものと、どちらが信用できるか。シャーレで行う、しかも臨床菌株を使う *in vitro* の実験とどちらが信用できるでしょうか。

○戸塚専門委員 これは動物においても投与量も多いですね。したがって、当然、動物においても現れる値ではあるとは思いますが。これだけの経口投与をすれば出てくるとは思いません。

○津田専門委員 後ろのデータが信用できると考えてよいですか。

○三森座長 ヒト由来ですのですね。

○津田専門委員 ヒト由来だからよいですか。

○三森座長 JECFA もそういう形でヒト由来の腸内細菌に対する影響を見ているわけですので、この値の方が感受性は高いという形で今まで評価してきています。微生物学的 ADI の方で、大体 ADI を設定してきている経緯があります。

○津田専門委員 したがって、専門の先生がそうだとおっしゃれば、私は今までのこの議論は非常にクリアになると思っていますのです。

○猿田評価調整官 済みません、津田先生と同じような意味で言ったのですが、37 ページに記載してあるように、微生物学的 ADI が 0.019mg/kg 体重/日になると、例えば大人の体重ですと、大人 50kg のヒトに 1 mg 与えるぐらいの用量になります。

多分、津田先生が戸塚先生にお聞きしたい内容は、この 1 mg ぐらいの投与を、いろいろ、御高齢から病気を持っている方、若い方などもいるかもしれませんが、例えば人の用量は 40~120mg/kg、これは子どもも一応許可された用量なのですが、0.02mg/kg ぐらいに投与したときに下痢などそういうものを起こすかどうかというようなお話をいただければ、一応、ADI の設定のときに、通常の毒性と、微生物学的な毒性とは分けて考えて、この腸管の膨満については、微生物学的毒性なので考えなくてよいというようなコメントを記載すれば、これは除外するという書きぶりでクリアできるのではないかとということで申したわけなのですが、津田先生、そういうことでよろしいですね。

4 mg/kg や、0.4mg/kg など、腸管の影響はある MIC より下になると起こさないだろうという濃度があれば、これは実際の ADI では無視できると考えているわけです。

○津田専門委員 少しニュアンスが違うのです。おっしゃることをもし入れるとしたら、ヒトの臨床データをそこに入れなければいけないことになるので、それは話が少し違います。何と申しますか、菌の付け方の中では少し違うかなと思っていて、そういうことを考える必要がほかにあれば、それを入れた上で評価することになります。

私が、言っているのは、この 37 ページの微生物学的影響が一番ヒトのデータを代表し

ていて、ほかで出る動物実験のデータは、これはそういうものだというのであれば、今までの我々が実施してきたといいますか、微生物学的影響なのでということで切ってしまう、すべて行く。ただ、ここの実験は *in vitro* の実験ですね。

○三森座長　そうです。

○津田専門委員　それで臨床菌株を使っているの、その辺りを勘案して、難しいかもしれませんが、こうだということがあれば後がクリアに行くものですから、少し知りたかったということです。

もし、それが無い場合には、おっしゃるように、ここに、ヒトで実際、具体的にどういうことが起こったというデータを持ってきて、動物では起こっているが、ヒトでの今まで使った経緯から見て、起こらないからこうだという話で、これはまた別のデータです。

○三森座長　ヒト用医薬品からのスイッチで承認された薬剤についてはヒトのデータがあるわけです。したがって、そこで ADI の用量というものと、現に臨床用量で起こっている用量でどんな変化が起こっているかは見られますね。これは、それよりもずっと低い用量なのだ。しかし、それをずっとやりますか。ヒトのデータをすべて取り寄せられるわけではないので、このホスホマイシンはもともとヒトでも使われている抗生物質ですから、ヒトの臨床データはありますから参考にはなりますが、ないものもありますのでね。

津田先生としては、ヒトからの由来の菌株で用いた微生物学的な影響を見ているので、これで安全性が担保できるとなれば、実験動物のデータが幾らあったとしても、それは無視してもよいということですね。

○津田専門委員　そうです。

○関谷課長補佐　それは我々の今までの考え方だと思います。津田先生がおっしゃった考え方は、微生物学的な影響は微生物学的 ADI で見ているという前提があって、それに基づいてというのは、JECFA でもそうしていると思います。

○三森座長　今まではそういう形で評価してきました。それで盲腸膨満に関連する変化はほとんど無視して、それ以外に抗生剤によって起こった毒性については ADI 設定の根拠にしていけますという形でずっと実施してきました。

○津田専門委員　勿論、知っています。以前から、こういう状況でないときも、したがって、全体を含めて、確認出来て、これがそれで一番正しい値であれば本当によいのだろうと思っているので、伺ったのです。

○三森座長　そうですね。それでは、前提条件は、これでよいのであればというものは調べないといけないということですね。

○津田専門委員 いえ、このヒトからの臨床菌株、データが出てきたこれは、動物実験のデータよりはヒトの予測にはもっと優れている。確認できる。

○三森座長 そういう形で JECFA も評価してきましたし、VICH もそれを同意して、ガイドラインを作成されているわけです。

例えば農薬や添加物の場合には、動物試験からの ADI 設定ですね。しかし、動物薬の中の抗生剤や合成抗菌剤については、この微生物学的な ADI というもう一つの評価法を加えた上で評価してきており、この MIC₅₀ はヒト由来の臨床菌株を使っていますが、更に JECFA も VICH も推奨しているのは、ヒトの臨床菌株を germ-free ラットに入れて、それで *in vivo* の評価も実施し、そういうデータも、これからは受け入れますと全世界に言っているわけです。

我が国の農林水産省も同じガイドラインで実施しています。そういう germ-free ラットのデータも可能であれば提出してください。しかし、ほとんどの場合は、この臨床菌株を使った MIC₅₀ のデータで、実施されているということです。一方で、ヒト由来の *in vitro* のデータが必要だということです。

どうぞ。

○戸塚専門委員 ここの 31 ページに挙げているデータは、やはりヒトに反映しています。こういうデータから、あまりホスホマイシンが下痢を起こすなど、そういうことがないデータだというように思います。したがって、マウスやラットなどの腸内細菌についてはよくわかりませんが、投与量等の問題もあって下痢などそういうことが起きているのではないのでしょうか。勿論、虫垂の作用もありますから、そういうことで起きているという、このデータはそれらしい、ヒトのデータを反映している、臨床的なことを反映している MIC のデータだと思います。

○三森座長 いずれにしても、一度、JECFA の今までの評価で盲腸膨満はどう評価されてきているのか。その延長線上の下痢便についてはどう評価してきているのかを一度お調べください。そこで、げっ歯類で起こっている変化についてはすべて削除してきて評価しているという経緯があるのでしたらば、それはやはり尊重せざるを得ないと思います。

イヌやほかの動物で起こっているもの、あるいはラットでもこういう腸内細菌叢を乱すのではなくて、心臓障害を起こすなどの実質臓器障害を起こすものについては毒性指標として今までも評価してきていますので、盲腸に関連するものについてはほとんど除外しているということが明確であれば、もう一回、ここで皆さんと御議論した上でということによろしいのではないのでしょうか。

親委員会の先生方、いかがでしょうか。そういう形でいきますか。

○見上委員長 私自身、あまりよく理解できていないので、事務局で調べてもらって、それを見て改めてという方法でお願いいたします。

○三森座長 わかりました。委員長がそうおっしゃいますので、事務局でお調べいただいて、その結果次第でもう一回御議論いただき、結論を出すことにいたしましょう。もし、それが違う方向性に行くのであれば、今までに評価したものについても同じような原則で評価し直しということも頭に入れていただくということですね。

○関谷課長補佐

それでは、まずは調べてということで、JECFAでの取扱い、それから、これまでの当専門調査会での取扱いを精査させていただければと思います。

○三森座長 JECFAとEMEAはほとんど同じ評価で、むしろJECFAが進んだ評価をしています。EMEAが少し保守的なところがありますから、JECFAの評価をとにかく調べた方がよいかと思います。特に、2000年ぐらいからの評価はほとんどヒト臨床菌株のものを使った微生物学的なADIなど、中にはgerm-freeラットにヒト由来の菌株を入れた*in vivo*試験のデータも出ていると思いますから、お調べいただきたいと思います。

○関谷課長補佐 はい、わかりました。

○三森座長 事務局、よろしいですか。毒性で、盲腸に関連する以外で御議論したいところがあるということですので、そこを進めさせていただいてよろしいでしょうか。それとも、ペンディングして先に進みますか。

○関谷課長補佐 盲腸の膨満をペンディングにした上で御議論がいただけるのであればとは思いますが、もし、そこがリンクしてくるというお話でしたら、遺伝毒性など、そこあまり関係ないだろうと思われるところを先に実施していただいてもよいのかなとは思いますが。

○三森座長 いかがいたしましょうか。これは生殖発生毒性も同じですね。

津田先生、毒性の専門家として、どうしますか。ここは1回、事務局でお調べいただいた上で議論いたしますか。

○津田専門委員 その方がよいのではないですか。

○三森座長 小川先生は電子顕微鏡がありました、それをやりましょうか。

○小川専門委員 もし、御意見が伺えるのならお願いしたいと思います。

○三森座長 問題になるのは、22ページの182日間の亜急性毒性試験のラットの電子顕微鏡所見のことですね。ミトコンドリアやsERの話でしょうか。

これは吉田先生から御指摘のように、あの3枚の写真では評価できません。対照群に対してきちんと評価していません。したがって、適切な評価ができないというのが事実ではないでしょうか。あの弱拡大で細胞質のところが抜けたように見えていますが、グリコーゲンが抜けたのか、滑面小胞体が増えたのかはわかりません。したがって、評価できないということです。

○小川専門委員 ということは、評価書から外すという意味合いですか。

○三森座長 そういう文面で、これだけのデータからは当専門調査会としては評価できなかったという評価を進めるしかないと思います。

○小川専門委員 わかりました。

○三森座長 これについては、今、議論しておいた方がよろしいということであればですが、亜急性毒性試験まででほかにありますか。

○小川専門委員 特にありません。結構です。

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、盲腸膨満のことについてすべてリンクしてきますので、25ページの「6. 生殖発生毒性試験」も今回は飛ばさせていただきます、29ページの「7. 遺伝毒性試験」でよろしいでしょうか。

どうぞ。

○津田専門委員 これは確認ですが、混餌は一つもないのですね。要するに取り寄せても無駄なのですね。この次に議論をするのであれば、それまでに間に合うようなものがあるかと思ったのですが、それはどこにもないのですね。

○三森座長 ほとんどないでしょうね。もともと、ヒト用に開発された静脈内注射剤ですので、それを動物用に持ってきているということですから、これから混餌のデータなど、それはとても無理だと思います。

今から実施ということですか。

○津田専門委員 いえ、そういう意味ではなくて。次になるなら、もし、手に入るのであればということです。

○三森座長 それでは、29ページの「7. 遺伝毒性試験」をお願いしたいと思います。

○関谷課長補佐 それでは、29ページの「7. 遺伝毒性試験」を説明させていただきます。遺伝毒性に関しましては、*in vitro*、*in vivo*、表25と26に示した試験が行われております。

御専門の先生からの御指摘で、試験設計等がよくないものに関しましては見え消しで消

させていただいておりますが、残ったものでいきますと、表 25 では復帰突然変異試験、それから、DNA 損傷試験、あるいは酵母を用いた突然変異試験、いずれも陰性になっております。

また、30 ページの *in vivo* におきましても、優性致死試験、それから、小核試験において陰性ということで、結論としては 30 ページの 18 行目からですが「問題となる遺伝毒性は示さないものと考えられた」という結論にしております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。ホスホマイシンの遺伝毒性試験が幾つか実施されておりますが、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないということでございますが、何かコメントがございましたらお願いいたしたいと思っております。

能美先生、ありますか。

○能美専門委員 事務局にお願いしまして、幾つか、この遺伝毒性試験もかなり古いデータでありますので、最終的な結論には変更はないのですが、現在から見まして幾つか不適切と思われる試験については削除していただいた方がよいと提案いたしました。大体、提案させていただいたことは入れていただいているのではないかと考えております。

最終的な結論としては、最初に申し上げましたように、遺伝毒性を示すような物質ではないと考えています。

簡単ですが、以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

下位先生、いかがでしょうか。

○下位専門委員 能美先生と同じです。

○三森座長 ほかにございせんか。

なければ、引き続き資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 続きまして、30 ページの「8. 微生物学的影響に関する試験」ですが、ここは先ほどの御議論とは直接リンクしないと思われまますので、御説明させていただきます。

まず臨床分離菌株、これは牛由来ですが、適応症でありますパスツレラ性肺炎の菌であります *Pasteurella multocida* と *Pasteurella haemolytica* に関しましての MIC が記載されております。

31 ページの 3 行目からがヒト由来の臨床分離菌株における MIC を、これは平成 18 年度の調査事業で調べられておりまして、表 28 のような結果が出ております。

11 行目から記載してございますように、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Peptococcus*、あるいは *Peptostreptococcus* 属ということで、0.5 μg/mL ということで、ここから 90% 信頼限界の下限值であります MIC_{calc} を算出しまして、4.397 μg/mL ということが算出されております。

32 ページからは「9. 一般薬理試験」が幾つか行われております。

まず「(1) 中枢神経系に及ぼす影響」ということで、ホスホマイシン Ca の結果でございます。

脳波に対する影響をウサギで見えておりますが、特段の影響がないということ。

抗痙攣作用ということで、ペンテトラゾール誘発痙攣に対するの抑制作用は認められていません。

抗 megibal 誘発痙攣作用ということで、ここは御助言をいただきたいのですが、この megibal というものを調べてみますと商品名のようなことで記載してあって、ベメグリドという成分名で記載した方がよろしければ、ベメグリドと訂正させていただきたいと思えます。結果としては、毒性は認められなかったということでございます。

それから、闘争行動抑制作用に関しても認められておりません。

立ち直り反射抑制作用についても認められておりません。

傾斜板順応性抑制作用に関しましては、400mg/kg、高用量の投与群で 1 例のみ抑制が認められたという程度でございます。

33 ページの麻酔延長作用に関しましても、thiopental-Na の麻酔作用に影響を与えておりません。

また、抗 tremorine 作用に関しましても、抑制作用は認められておりません。

13 行目ですが「(2) 末梢神経系に及ぼす影響」ということで、こちらは軽度ながらも筋収縮反応が見られております。

18 行目から、循環器系、あるいは呼吸器系の影響を見た試験が幾つか行われております。

まず、ペントバルビタールで麻酔したウサギの試験が 20 行目から記載してありますが、血圧、あるいは呼吸に関して影響は認められておりません。また、アドレナリン及びアセチルコリンによる血圧変化に対しても影響を与えておりません。

34 行目からですが「以上のように」というところで始まっていますが、結論としては、ウサギの心電図所見に対し、除波が一部見られております。それから、摘出ガマ心臓に対しては、振幅減少作用を示したということですが、いずれも一過性で、アトロピンにより影響されなかったという結論が出ております。

33 ページの下からの試験でございますが、結論が次の 34 ページの 4 行目からになりますが、ホスホマイシンの血管に対する灌流量の増加が一部認められております。また、血管拡張の傾向が見られたが、色素透過性に対してはほとんど影響を与えなかったという結果が出ております。

最後に 7 行目ですが、これは色素沈着を見ておりますが、これについても影響は認められなかったという結果が出ております。

「(4) 腎機能に及ぼす影響」として、13 行目ではありますが、こちらについても、対照群に比べ尿中 Na の排泄量が一過性に増加したということですが、それ以外はほとんど対照群と差がなかったということです。

「(5) 平滑筋に及ぼす影響」が 19 行目からあります。こちらでは、まずモルモットに関しまして、腸管には影響を与えなかったのですが、ウサギに関しては、自発収縮の振幅を増加させたということですが、アセチルコリン、ヒスタミン、あるいは塩化バリウムの腸管収縮作用に対しては影響がなかったと結論しております。

25 行目からですが、モルモット気管の運動性については、軽度の可逆性の緊張低下が見られております。

28 行目から、ラットの摘出子宮を見ておりますが、可逆性の筋緊張及び振幅の抑制が認められておりますが、妊娠ラットの子宮の自動運動に関しては影響しなかったと結論しております。

33 行目からは「(6) 消化管輸送能に対する影響」ということで、これは炭末輸送を見ておりますが、影響は与えなかったと結論しています。

39 行目から「(7) ガラス玉排泄能に対する影響」ということで見られておりますが、次の 35 ページの 3 行目ですが、ホスホマイシンの影響はなかったとなっております。

5 行目から胃液分泌に関しましてですが、これについても胃液の貯留量、あるいは pH 等にも影響はないということでした。

11 行目から「(9) 胃粘膜に対する影響」ということで、これもいずれの濃度についても顕著な影響はなかったとされております。

17 行目からは「(10) 抗原性に関する検討」ですが、こちらに関しましても受動的皮膚アナフィラキシー反応、あるいは受身血球凝集反応試験において影響がなかったということが記載されております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。微生物学的な影響でしょうか、30 ページから牛由

来とヒト由来の臨床菌株からの微生物学的なデータがございますが、ここについて何か御質問はありますでしょうか。

戸塚先生、先ほどお話しして、この 31 ページの 12 行目の MICcalc でよろしいですか。

○戸塚専門委員 よいと思います。

○三森座長 本日御欠席の井上先生からは何かございますか。

○関谷課長補佐 特にいただいておりません。

○三森座長 それでは、この MICcalc の $4.397 \mu\text{g/mL}$ という値が微生物学的な ADI の根拠のデータになるということですね。

次に「9. 一般薬理試験」に入りますが、御質問かコメントはございますか。

どうぞ。

○津田専門委員 33 ページの 14 行目の「Takiuchi の方法に従って、神経及び筋肉を刺激して、筋収縮を観察した」と記載しておいて、その後に「各濃度投与では、両刺激による収縮反応は」というふうに加えていただけますか。

以上です。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 はい、わかりました。

○三森座長 ほかはございませんか。

ないようでしたら、35 ページの「III. 食品健康影響評価」になりますが、事務局、ここに入りますか。

○関谷課長補佐 先ほどの議論が解決しないと、また変わってくる話もあります。

○三森座長 それ以外のところだけ、遺伝毒性など、その辺だけでしょうか。

○関谷課長補佐 はい、そこだけになると思います。

○三森座長 そうしますと、36 ページの 11 行目ですね。

○関谷課長補佐 「(3) 遺伝毒性/発がん性試験」ということで、遺伝毒性につきましては先ほど出てきましたように、陰性ということであります。したがって、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられるとしております。

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていないということですが、本剤のラット及びイヌへの 182 日間投与において明らかな細胞障害性及び増殖性を示唆する毒性学的影響は得られていないということではあります。

以上のことから、遺伝毒性発がん性物質ではないと考えられると結論付けております。

「(4) 毒性学的 ADI について」は、どの試験を根拠とするかというところがあります

ので今日は飛ばさせていただいて、37 ページの 10 行目から「2. 微生物学的影響について」でございます。

先ほど御説明いたしました MICcalc から、ここに記載されている VICH のガイドラインに基づいた算出方法により、微生物学的影響を指標とした ADI を算出しております。

この計算式の中で「経口用量として生物学的に利用可能な比率」ということで、ヒトにおける経口投与試験における投与量に対する尿中の排泄率というものを算出しております。これが 23 行目に脚注で記載しておりますが「参照 36」と記載してありますが、このもととなるものが今日お配りしている参考資料の 67 ページ。これもやはり古いものですが、ヒト用医薬品の申請資料のようなものの公表論文です。

こちらで、67 ページの Table 1 の urinary excretion の一番下、トータルの平均値が 16.41%、82.09mg とありますが、これがホスホマイシン Ca を経口投与したときのヒトにおける尿中排泄ということ、500mg/ヒトと 1000mg/ヒトで実施しているのですが、500mg/ヒトが尿中排泄率は少ないということですので、ADI を設定するときには使用するものとしては 500mg/ヒトを採用した方が安全性が見込めるということで、こちらの 16.41% というものを根拠としております。

それで、結論としては 0.01919mg/kg 体重/日と算出をされております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。36 ページの「(3) 遺伝毒性/発がん性試験」ですが、この記載でいかがでしょうか。遺伝毒性の専門家の先生方、それと、発がん性の専門家の先生方の御意見を伺いたいのですが、まず遺伝毒性の文章は、能美先生、いかがですか。

○能美専門委員 問題ないと思いますが、事務局で何か統一されればよいかと思いますが、復帰突然変異試験というものと Ames 試験は基本的には同じものですので、何かの折にどちらかに統一するなどということを考えられたらと思います。

今回の記載については、私はこれで問題ないのではないかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

16 行目からの 3 行に慢性毒性と発がん性のことが載っていますが、今井先生、小川先生、ここはよろしいでしょうか。

○今井専門委員 はい。

○三森座長 19 行目に「以上のことから、ホスホマイシンが遺伝毒性発がん性物質ではないと考えられる」。発がん性試験のデータはありませんし、慢性毒性のデータも 12 か月以

上はないですが、よいですか。6か月で前がん病変は見られませんが。

○小川専門委員 「可能性は低い」という言葉ではなくて「ない」と言い切れるのかというところが少し気になりますが、「可能性は低い」でもよいのではないかと思うのです。

○三森座長 これは事務局で修正されたのですか。

○関谷課長補佐 「(4) 毒性学的 ADI について」という 36 ページの 23 行目と合わせる形で修文をさせていただいたのですが、特段、その「可能性は低い」がよくないということではありません。

○三森座長 「可能性は低い」と言いますと、ADI の設定は可能だとは言にくいということですか。

○関谷課長補佐 今までの見方ですと、ないと考えられるので、ADI をというような評価書の記載の仕方にはなっております。

○三森座長 そうしますと、これは今までと大体同じ表現法ですか。

○関谷課長補佐 必ずしも統一されていない部分があるかとは思いますが、「可能性は低い」と記載してあるものもあるかとは思いますが、いずれか適切な方で。

○小川専門委員 あまり本質的なことではないので、遺伝毒性ではないと考えられるということなので、修文どおりでよろしいかと思えます。

○三森座長 よろしいですか。

どうぞ。

○廣瀬委員 遺伝毒性がないから閾値が設定できるということは言えますね。それと発がん性がある、なしは、また少し違うと思うのです。

○三森座長 事務局、今までは遺伝毒性／発がん物質でないから閾値が取れるという文章で統一されてきましたか。

○廣瀬委員 発がん物質でないとは言えないわけですね。

○三森座長 実施していないですからね。でも、そういうものは大体、抗生物質の場合にはほとんど医薬品からスイッチしてきていますので、長期がん原性試験はどこの国もほとんど要求していませんので、したがって、データはないのです。

○関谷課長補佐 今まで評価したものにもないですが、ただ、発がん性については、これは遺伝毒性がないと考えられると直してもよいのかとは思えます。

○三森座長 遺伝毒性がないことは明確なので、遺伝毒性物質ではないことから閾値は取れるという文章でもよいと思えます。

どうぞ。

○津田専門委員 遺伝毒性発がん物質というものは、その両方を兼ねているということですから「ではない」でよいのではないのですか。

遺伝毒性発がん物質です。非遺伝毒性発がん物質かもしれませんが、したがって、この言葉でよいと思います。

○廣瀬委員 わかりました。

○三森座長 よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それでは、このままにさせていただきます。

それと、次の 37 ページの 11 行目から「2. 微生物学的影響について」ですが、ここはいかがでしょうか。15 行目に尿中回収率が 16.4%ということで、VICH の算出式で、分母に $1-0.16$ となっていますが、この数値が根拠です。

よろしいでしょうか。

これは、戸塚先生、いかがでしょうか。

○戸塚専門委員 少し尿中排泄率が低いかなという感じがします。

○三森座長 ほかにデータがないようなのです。

今の参考資料の 67 ページですか。

○戸塚専門委員 前の記述と少し違うかなという感じがしています。それはヒトではないですね。

○頭金専門委員 前の記述は動物実験のデータです。

○関谷課長補佐 尿中排泄率が低くなれば逆に ADI が低くなりますので、そういう意味では大丈夫かなとは事務局としては思っています。

○戸塚専門委員 それはそうだと思います。

○三森座長 安全性を担保しているという面ではよろしいですか。

○戸塚専門委員 はい。よいと思います。

○三森座長 1975 年のデータですが、それでは、ここの「2. 微生物学的影響について」は、微生物学的な ADI は 0.01919mg/kg 体重/日という事務局の算定した案でよろしいですね。

あとは ADI 設定ですが、これについては先ほどの御議論でペンディングのところがありますから、それをクリアしてからになりますね。

事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 はい。

それでは、今日、1枚紙で配らせていただきました「○ホスホマイシンの毒性試験について」という先生方からの御意見も、先ほどの御議論を改めて御審議いただくときにということでさせていただければと思います。

○三森座長 そうしますと、このコメントも1回バックですね。

○関谷課長補佐 また調べた結果に応じてコメントを出していただくようになると思います。

○三森座長 わかりました。

そういうことで、このホスホマイシンについては、盲腸の膨満に関連する変化を毒性と取るかどうかということについて、JECFAでの今までの評価結果を事務局でまとめていただいた上で再度審議する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。

○関谷課長補佐 はい、わかりました。

○三森座長 それでは、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、資料3に、今回、再審査がかかっております、ホスホマイシンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤の評価書がありますので、これに関しましては、先ほどの成分としてのホスホマイシンのADIが決まれば、そのADIを結論に書き入れることとなりますので、そこ以外について御説明させていただければと思います。

最初の説明の中で触れましたように、4ページにあります、この医薬品の概要が記載されております。

34行目から「II. 再審査における安全性に係る知見の概要」ということで「1. ヒトに対する安全性」。まず牛の注射剤として使用されているということですが、5ページにはヒト用医薬品としても、ここに記載されているような国々、あるいは日本でも使用されております。この成分につきましては、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準が設定されておりますが、ADIが設定されておられません。

先ほど御説明した添加剤でございますが、無水クエン酸のみ入っております。それで、クエン酸については食品中にも含まれる成分ということで、クエン酸は食品添加物として指定されておまして、JECFAではクエン酸並びにそのカルシウム、カリウム、ナトリウム、アンモニウム塩のGroup ADIとしてADIを制限しないと評価されているところでございます。以上のことから、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮しますとヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないと結論しております。

また、再審査期間中の研究報告等についても、安全性あるいは残留性に関する懸念を示すような報告はなかったとされています。

また「3. 承認後の副作用報告」についても、特段のものがなかったということであり
ます。

22行目からは「III. 再審査に係る食品健康影響評価」として「提出された資料の範囲
において、再審査期間中これまで把握されていなかった新たな副作用及び安全性を懸念さ
せる新たな知見の報告は認められないと考えられる」としております。また、ホスホマイ
シンに関しましては動物用医薬品としてのほか、ヒト用医薬品としても使用されておしま
すし、JECFA、EMEAではADI及びMRLが設定されておりませんが、今回の成分の御審議を
いただいた結果として、ADIが御了承いただければ、ここにADIを記入しまして、そのAD
Iを採用することが適当であると考えられるとなります。

「以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健
康に影響を与える可能性は無視できると考えられる」としております。

ただし、薬剤耐性菌の影響については別途検討中であるという結論にしております。

以上です。

○三森座長 ホスホマイシンの注射剤についての、再審査に係る食品健康影響評価につい
て説明がございましたが、先ほどのホスホマイシンについてのADIがまだ設定されておま
せんが、それ以外で、製剤に含まれている添加剤については既に食品添加物として使用
されているということです。また、JECFAでも評価されているということで、本製剤の投
与量を考慮すると、ヒトの健康に影響を与えるものではないということですが、
何かコメントはございますか。

なければ、次回、ホスホマイシンのADIの設定をしていただいた上で、この製剤も評価
していただくということによろしいでしょうか。

事務局、これもペンディングということになりますね。

○関谷課長補佐 はい。物質の方の再審議と一緒に御審議いただければと思います。

○三森座長 そういうことでございます。

それでは、それ以外に、引き続き資料の説明はございますか。

○関谷課長補佐 それでは、資料4の説明をさせていただきたいと思えます。資料4が、
配付しました資料の一番後ろに付いております1枚紙でございます。

「確認評価部会において審議する動物用医薬品の指定について（案）」ということで、
確認評価部会の方で審議をお願いいたします、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴っ
て暫定基準が決められている動物用医薬品に関して確認評価部会で御審議いただくこと
を本専門調査会で御了承いただいております。

今回は、下の表のピペラジンとリンコマイシン、この網掛けがしてあるものですが、これについて一定の資料が整ったと判断されましたので、これについては国内外の既存の評価書評価を基本とした評価をしていただくということで、確認評価部会で御審議いただくことを考えております。確認評価部会で、この2剤を行うことについて御了承いただけるかどうか、御議論いただければと思います。

以上です。

○三森座長 ピペラジンとリンコマイシンについて、今後、確認評価部会にかけて審議したいということがございます。本専門調査会で御了承いただけたらという事務局からの説明ですが、何か御質問はございますか。

よろしいですか。資料が整ったということがございますので、この2剤については確認評価部会にかけさせていただくことにさせていただきます。

その他、事務局からございますか。

○関谷課長補佐 特にございませませんが、次回の専門調査会の日程が既に調整しておりますので、2月18日の水曜日の午後からということで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 これで本日の議事はすべて終了いたしました。ご協力ありがとうございました。