

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第 38 回議事録

1. 日時 平成 22 年 6 月 29 日（火） 10:00～12:18

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品及び飼料添加物（アピラマイシン、セデカマイシン）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)

唐木座長、青木専門委員、秋葉専門委員、池専門委員、

今井専門委員、江馬専門委員、桑形専門委員、高木専門委員、

高橋専門委員、津田専門委員、細川専門委員、宮島専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、見上委員、村田委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、

安河内評価専門官、島田係長、津田技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 22 年 6 月 28 日現在）

資料 2 (案) 動物用医薬品・飼料添加物評価書 アピラマイシン

資料 3 (案) 動物用医薬品・飼料添加物評価書 セデカマイシン

参考資料

6. 議事内容

○唐木座長 それでは、本日はお忙しいところ、お集まりいただきまして、ありがとうございます。
ただいまから第 38 回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、酒井専門委員、下位専門委員、館田専門委員、戸塚専門委員、元井専門委員が御欠席で
ございます。

13 名の専門委員に御出席をいただいております。

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、お手元の議事次第のとおりでございます。

議事に入る前に、事務局から、議事、資料等の確認をお願いします。

○関谷課長補佐 本日の議事は、飼料添加物及び動物用医薬品のアビラマイシン、セデカマイシンの
食品健康影響評価とその他ということになります。

資料の確認をお願いいたします。

本日の議事次第、専門委員名簿、座席表、資料 1～3、参考資料がございます。また、一番下に机
上配付としまして、一部非公表資料が入っております。

資料 1 が「意見聴取要請」。

資料 2 が「(案) 動物用医薬品・飼料添加物評価書 アビラマイシン」。

資料 3 が「(案) 動物用医薬品・飼料添加物評価書 セデカマイシン」となっております。

資料の確認については、以上でございます。不足の資料等はございませんでしょうか。

○唐木座長 よろしいでしょうか。

それでは、議事(1)に入らせていただきます。

事務局から資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、説明をいたします。

今日、御審議をお願いいたしますアビラマイシンとセデカマイシンにつきましては、いずれもい
わゆるポジティブリスト制度導入に伴って暫定基準が設定されている動物用医薬品と飼料添加物
両方の用途があるものでございます。

暫定基準が設定された動物用医薬品等につきましては、暫定基準が設定された農薬等の食品健康
影響評価の実施手順に基づきまして、JECFA や EMEA などの国際リスク評価機関、外国政府の評
価書、あるいは動物用医薬品の承認時、飼料添加物としての指定時の資料をもとに、いわゆる評価
書評価というものを基本として御審議をいただいております。

本日も、参考資料にありますような JECFA や EMEA あるいは飼料添加物の指定時の試験成績を
もとに評価書(案)をつくらせていただいております。

まず、アビラマイシンから御説明いたします。資料 2 を御覧いただければと思います。

3 ページに「審議の経緯」が載っております。

このアビラマイシンにつきましては、2008 年 9 月に、厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があったものでございます。

本剤の概要は、5 ページから書かれております。

アビラマイシンは抗菌剤ということで、化学名がこの下にあります。

分子式は、アビラマイシン A と B がございます。

6 ページを見ていただきますと、このような構造になっております。

「7. 開発の経緯及び使用状況等」です。

アビラマイシンは、1961 年に *Streptomyces viridochromogenes* 株の発酵濾液から発見されたということで、アビラマイシン A と B、14 の微量因子の混合物ということでございます。

主にグラム陽性菌に抗菌力を有するという一方で、グラム陰性菌にはほとんど抗菌力はない。吸収されにくく、残留が少ないということで、世界的に開発が進められたものです。

海外では、動物用医薬品として、鶏、七面鳥、豚、ウサギ等に用いられております。

日本では、動物用医薬品としては承認されていませんで、豚と鶏を対象とした飼料添加物として指定されております。

ヒト用医薬品としては使用されておられません。

ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値、いわゆる暫定基準が設定されている剤でございます。

「II. 安全性に係る知見の概要」です。

アビラマイシンにつきましては、JECFA のレポート、飼料添加物の指定時、EMEA などの抄録あるいは評価書をもとにまとめております。

「1. 薬物動態」です。

7 ページの上です。豚の糞中では、総放射活性の約 8 %が未変化体に起因するものであったという記載でございます。

ここに関しましては、細川専門委員からコメントをいただいております。

13 行目にありますが、糞中排泄物の 8 %が未変化体と書いてありますが、8 行目から「アビラマイシンは、動物の体内でほとんど代謝されるため、投与された動物の排泄物から環境中に未変化体のまま存在するとは考えられない」というところに関して、8 %未変化体があることから矛盾するのではないのでしょうかというコメントをいただきました。

今井専門委員からも、7 ページの 28 行目からの「アビラマイシンは速やかに排泄され、投与放

射活性の 90 %以上が糞中から回収された」という辺りの文章と齟齬があるのではないかとということで、ここは先ほどの 8 行目の「アビラマイシンは」から「存在するとは考えられない」というところまで削除をしております。ここについても御議論をいただければと思います。

このアビラマイシンに関しましては、吸収があまりされず、吸収されたものは速やかに排泄されるということで、まず、ラットの薬物動態試験です。

投与放射活性の 90 %以上が最終投与を 24 時間以内に糞中から回収されたということです。糞の中性画分には放射活性の 85~87 %、酸性画分には 12~14 %が含まれていたということで、その中にはアビラマイシン A と B が 40~60 %を占めたということです。

37 行目から、糞中の約 19 %はアビラマイシン A だったということです。

糞中の最も多い代謝物はフランビック酸であったということで、フランビック酸は比較的不安定で、すぐにフランバラクトンに変化したということが書いてありますが、ここに関しまして、細川先生から、実際にフランバラクトンとフランビック酸をどのように測定しているのかということで、別々に測定をしているのか、あるいは測定中に不安定でフランバラクトンに変化するということがあるのか、そこが不明確ですという御指摘をいただいております。

そこに関しましては、業者に確認をしようと思っておりますが、まだ確認ができていないので、ここについては確認中ということで御了解いただければと思います。

8 ページの 8 行目以降、豚の薬物動態試験がされております。

こちらは幾つか実施されておりますが、いずれも大体同様の結果が出ているのですが、26 行目から、ガスクロマトグラフ法でアビラマイシンを測定しております。これは子豚の試験ですが、アビラマイシンにジクロロイソエバニニック酸、これを DIA と略しますが「(DIA)」という記載が抜けていまして、9 ページの 6 行目に括弧書きで書いていますが、最初に出てくるのが今 8 ページの 26 行目なので、ここに括弧書きを移したいと思います。

アビラマイシンに分解物を加えた総残留として測定するという方法がとられております。

31 行目からは、豚における代謝物ということで記載がございます。

34 行目から、放射活性の 40~50 %を占める主要なものが肝臓中には 15~20 %認められ、質量分析及び NMR 分析の結果、フランバラクトンであることが確認された。これは 2 つの代謝物が分離されていまして、もう一つがフランビック酸であったと書いてあります。

これに関しては、先ほどの 7 ページの 5 行目に「主要代謝物はフランビック酸」とありまして、これが逆転しているような記載になっております。JECFA では 7 ページの記載がございまして、8 ページの 31 行目からのものが業者からの追加資料で出てきたものなので、ここの主要なものがどちらなのかということは、先ほどの細川先生の御指摘とも絡んでくると思うため、フランバラクト

ンとフランビク酸の関係については、確認をしたいと考えております。

ただ、いずれにしても、実際に残留試験等をする場合には、先ほどの DIA で検出をするということですので、すべての分解物からできるものを対象としていることにはなるようでございます。

9 ページには、先ほどの DIA が書いてございます。

連続投与する飼料添加物ということで、10 行目には、筋肉、肝臓及び腎臓では、投与開始 4 日以内で放射活性が定常状態になったということ、あるいは脂肪で放射活性が見られるのですが、それはトリグリセリドの脂肪酸の部分に標識の ^{14}C が組み込まれたことが示されたということがわかっております。

13 行目からの「毎日の平均投与量の約 7% が胆汁中に排泄されており、このことから、豚において胆汁排泄はアピラマイシンの主要排泄経路ではなく、アピラマイシンがあまり吸収されないことが示された」は、JECFA の記載なのですが、ここに関しまして細川先生から、26 行目からのコメントをいただいています。

ここの記載は、尿中排泄の結果と併せて吸収について考察ができるということで、胆汁中排泄が少ないから吸収が少ないと考察するには飛躍しているのではないかという御意見がありますので、ここについても修文をする必要があるかどうか含めて、御検討いただければと思います。

幾つか豚の動態試験が続いておりますが、37 行目で、やはり脂肪中の残留はアピラマイシンに関連したものではなく、通常の脂肪酸に組み込まれた放射活性ということが書かれております。

10 ページにかけて豚の試験が続いておりますが、ここにも細川先生からいただきました、フランビク酸とフランバラクトンに関する御意見を書かせていただいております。ここについては確認をしておりますので、今日はわかりませんが、確認でき次第、御報告したいと思います。

続いて、鶏の薬物動態試験ですが、こちらも豚と同様の傾向の結果が得られております。

例えば 25 行目から、血中のアピラマイシンまたはその分解産物の残留は認められなかったということ、あるいは排泄物中に排泄されるということ等が示されております。

また、連続投与におきましては、36 行目の記載のように、やはり 4~7 日以内に放射活性の定常状態になるということが示されております。

11 ページから「2. 残留試験」です。

残留試験は、先ほど御説明いたしました DIA を残留マーカーとするということで、JECFA でされております。これはアピラマイシンの未変化体とフランビク酸及びその他の代謝物の中にある一部分ということで、それらを網羅的に検出するという方法のようです。

11 行目から、豚の残留試験ということで、やはりこれも 7 日間の混餌投与を 12 時間ごとにされております。

肝臓、筋肉では、最終投与 3 日以内に検出限界未満、腎臓では、最終投与 5 日以内に検出限界に近い値、あるいは脂肪における放射活性は、先ほど出てきておりましたが、脂肪酸分画に取り込まれるということで、ここに関しては濃度低下が非常に緩慢であったということがわかっております。

25 行目から、21 日間混餌投与試験があります。やはり残留性が低いという結果が出ております。

また、ここで抗菌活性について調べられておりますが、肝臓及び腎臓において残留している DIA は抗菌活性を持たないということが示されております。

12 ページには、子豚を使った試験が幾つか行われておりますが、やはり経口投与ということで、腸内容物からは検出されるということですが、その他では速やかに検出限界になっているというデータ、あるいは微生物学的に活性残留は認められなかったというデータが得られております。

こちらの試験で「参照 2」と書いてある試験が幾つかありますが、こちらの試験の用量の設定で、事前に先生方に送付させていただいた評価書(案)では、幾つか上の用量が書いてあったのですが、これは業者からの提出資料として、そこが業者側のマスキングの対象ということでしたので、先生方の資料には書いてあったのですが、そこについては一部削除させていただいております。ただ、内容的には、通常の用量でいっても残留性があまり高くないという結果が得られていると考えております。

13 ページには、鶏の残留試験がありますが、これも残留性はそれほど高くないということであります。

38 行目から、鶏卵について確認をされておりますが、鶏卵については、卵黄中に検出されていまして、卵白中には残留がないということですが、卵に関してはこれ以上のデータがないということで、最終的な結論は得られていないようです。

七面鳥、ウサギに関しても試験が行われております。いずれもそれほどの長い残留性はないということで、抗菌活性も認められていないという結果が得られております。

以上です。

○唐木座長 14 ページのアピラマイシンの残留試験までの説明があったわけですが、本日御審議いただきます動物用医薬品及び飼料添加物は、いずれも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設定された動物用医薬品と添加物ということになります。定められた手順に基づいて、国際機関の評価書等の範囲で審議をしていただくこととなります。

それでは、今まで説明があった薬物動態試験と残留試験について、御質問、コメントをいただきたいのですが、最初に御意見をいただきました細川先生、今井先生から、コメントについて御説明あるいは追加がございましたら、よろしく申し上げます。

○細川専門委員 フランビック酸は、今から業者で確認されるということで、これは大丈夫だと思います。

います。

この化合物はもともと吸収が低いので、薬物代謝上はほとんど問題ないのですが、9 ページの記述の中で、これも JECFA の資料で、かなり乱暴な論議だなと思ったのですが、前段階で尿中排泄は少ないと書いてあるから、それが前提になって、その上で胆汁排泄が 7% なので吸収が少ないと書いてあると思うのですが、13 行目に必ず、尿中排泄が少なく、かつ単純排泄もこれぐらい少ないので、併せて考えると吸収が少ないと推定されると書かないと正確ではないので、ここはそのように直した方がよいと思います。

あと、ほかに関しては、フランビック酸だけですので、私はコメントありません。

○唐木座長 ありがとうございます。ただいまの細川先生のコメントについては、何か御意見ございますか。そのように修文をするということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、今井先生からお願いします。

○今井専門委員 私は大きなところではないのですが、先ほど御紹介いただきましたように、7 ページ目の上から 7~10 行目辺りにかけての文章につきまして、アビラマイシンにつきましては、全体的な吸収・排泄の文章を見ますと、例えば細川先生が御指摘されておりました 7 ページ 1 行目にあります総放射活性の約 8% が未変化体であるということなど、同じページの 30、31 行目辺りにあります糞に排泄される中性画分の 40~60% がアビラマイシン A 及びアビラマイシン B というラットのデータなどがございますので、8~10 行目については削除した方がよいのではないかというコメントをさせていただいております。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。7 ページの 8~10 行目は、もう既に二重線が引いてある部分ですが、これは削除ということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、そのほかの先生方、御意見がありましたらいただきたいと思いますが、何かございますか。

もしございませんようでしたら、この代謝物につきましては、確認をし、修文をした上で、また後ほど先生方に確認をするということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 それでは、引き続き、事務局から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 14 ページ、22 行目の「3. 急性毒性試験」からです。

アピラマイシンの急性毒性は表 1 に示されております。マウス、ラットの系統が不明ということで、高木先生から、24 行目、これ以降の試験で系統が不明なものについては、括弧書きで追記をいただいております。

LD₅₀ に関しましては、飼料級と書いてある、あまり精製度の高くないもの、あるいは精製されているものを含めまして、急性毒性は低いということになりますが、高い LD₅₀ が得られております。

15 ページには、ラットのデータも出ておりますが、いずれも同様の結果が得られております。

15 ページの 2 行目から「4. 亜急性毒性試験」です。

アピラマイシンにつきましては、非常に全体的に毒性が低いということで、この下に書いてあります試験についても、いずれも最高用量が NOAEL ということにされております。

まず、マウスの 28 日間、ラットの 2 週間で、22 行目からありますが、唯一の所見が尿によるケージのトレーの変色ということで、膀胱内及び排泄間もない尿が黄色だったにもかかわらず、尿によるものと思われる茶色から黒色にトレーの変色が見られたということで、光化学反応である可能性があったという記載があります。

ですが、NOAEL としては最高用量ということで、JECFA でも設定がされております。

ラットに関する試験が 16 ページ以降もありますが、いずれも各最高用量のドーズが NOAEL と考えられたという結果になっております。

15 行目から (3) ラットの 28 日間亜急性毒性試験です。

これも最高用量、あるいは 1 つしか用量がないものに関しましては、その唯一の投与量で NOAEL が設定されております。

32 行目からは (4) イヌの 6 ヶ月亜急性毒性試験です。

こちらも ALT に関しましての誤記があったのですが、背景データの範囲内ということで、17 ページの上になりますが、NOAEL は最高用量ということで示されております。

また、豚あるいは鶏の対象動物を使った試験も行われておりますが、これらについてもいずれも最高用量が NOAEL とされております。

また、七面鳥の試験もございますが、こちらについても特段の毒性影響は見られていないということもございます。

17 ページの 7 行目からの豚の試験と、18 行目からで、江馬先生と桑形先生から一部修文をいただいております。

続いて「5. 慢性毒性／発がん性試験」に移りたいと思います。18 ページの上からです。

まず、マウスの 104 週間慢性毒性／発がん性試験が行われております。

こちらにも血液生化学的検査を江馬先生、桑形先生から修文いただいております。このマウスの慢性毒性／発がん性試験も最高用量が NOAEL ということで、特段の影響は見られておりません。

発がん性も認められていないという結果が得られております。

11 行目から、2 年間のラットの試験がございます。

こちらに関しましては、江馬先生と桑形先生から修文をいただいております。まず「衛星群」というところを「サテライト群」に直していただいております。食品安全委員会の、例えば動物用医薬品専門調査会などでは、今まで「衛星群」という言葉も使ってきてはおりますので、どちらがより適切かということで御意見をいただければと思います。

この試験に関しましては、結局 NOAEL としては、また最高用量の 150 mg(力価)/kg 体重/日ということになっておりますが、28 行目から、有意差はなかったが、腭外分泌腺腫というものが見られたということと、同様に有意差はなかったが、甲状腺 C 細胞癌、これは吉田先生から修文をいただいております。これは Parafollicular cell carcinoma の訳として、C 細胞癌ということで修文をいただいております。

これらのものについては、老齢化したラットの背景データの範囲内ということで、問題はないという結論がされております。

慢性毒性／発がん性までは以上です。

○唐木座長 14～18 ページ、慢性毒性／発がん性試験までの説明がありました。この部分につきましては、高木先生、江馬先生、桑形先生、吉田先生からの修文をいただきました。ありがとうございました。

内容の大きな修文についての御意見はありませんでしたが、用語を幾つか直していただいたのと、サテライトなのか、衛星群なのかということについては、全体の統一に関わることでありますので、御意見をいただければと思います。御関係の先生方、いかがでしょうか。

江馬専門委員、どうぞ。

○江馬専門委員 私は「衛星群」が耳慣れなかったので「サテライト」と直したのみで、どちらでも構わないと思います。今までの書き方でそろえたらよろしいかと思っております。

○唐木座長 ありがとうございます。それでは、この件については、ほかの調査会とのかね合いもありますので、事務局で調整をしていただいて、どちらでもよいということですので、適切な用語を選ぶということにさせていただきたいと思っております。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

○唐木座長 そのほかに、何かこの部分について御意見はございますか。

よろしければ、その先の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 18 ページの 38 行目から「6. 生殖発生毒性試験」になります。

まず、3 世代繁殖毒性試験が 19 ページにかけてございます。

19 ページの一番上で言葉が抜けておまして、18 ページから「ラットを用いて及び」となっていますが、19 ページの 1 行目の「いて」の次に「菌糸体及び精製アビラマイシンの混餌投与」ということで修正をさせていただければと思います。

以上のようなことで行われた 3 世代繁殖毒性試験ということで、こちらも江馬先生と桑形先生に修文をいただいております。

様々な一般状態の変化、死亡はなかったということですが、一部、眼球に混濁あるいは眼周囲の痂皮形成等が幼動物で認められたということがあります。ただ、これは軽度の感染症によるものと考えられた。腎臓の変化について幼動物で観察されたが、変化に一定の傾向はなかったということです。

骨格変異に関しましては、過剰肋骨が投与群に見られたということですが、背景データの範囲内であったということが書かれております。

この背景データに関しまして、JECFA の原文ですと、21 行目の「約 14 %」は「Approximately 14 %」と書いてあるのですが、ここは江馬先生と桑形先生から、背景データの範囲ということで、どこからどこまでというデータがないということでコメントをいただいているのですが、原文にも記載がなくて、確認ができていないという状況でございます。

21 行目からですが、15 及び 150 mg/kg 体重/日群の非交配 F_{2A} 雌において肝臓の絶対及び比重量が増加したということがありますが、病理組織学的な異常所見は認められなかったということで、被験物質投与の影響ではないと考えたという結論が得られております。

この試験の NOAEL は、最高用量の 150 mg (力価) /kg 体重/日とされております。

JECFA のこの試験の取扱いですが、同じ試験が「事務局より」と書いてあるところに、EMEA の評価書にも引用がされております。

29 行目から、事務局より御提案させていただいておりますが、EMEA では、20 ページにかけて書いております網かけの部分の評価がされておりますが、EMEA が 2007 年の評価で、JECFA のアビラマイシンの評価が 2008 年で、実際にはレポートが 2009 年に出ておりますが、この EMEA の評価内容も含めて JECFA では検討されて、今、御説明した内容の評価がされているということです、基本的には JECFA の最新のものを引用する形で問題ないかと考えております。

肝臓重量の増加等を根拠としまして、EMEA では 300 ppm、11.5 mg/kg 体重/日となっております。摂取量の換算式が JECFA と EMEA で異なっておりますが、そういった内容で EMEA では評価されておりますが、基本的には JECFA を引用する形で問題はないと考えております。

20 ページ、19 行目から、ラットの発生毒性試験がございます。

こちらに関しましても、最高用量の 528 mg(力価)/kg 体重/日が NOAEL になっております。

もう一つの 31 行目からの試験に関しましても、21 ページの上にあります。「NOAEL は」の次に「本試験の最高用量である」と、いつも同じ文言を使っておりますので、付け加えさせていただければと思いますが、本試験の最高用量である 475 mg/kg 体重/日ということになっております。

また、ウサギの試験では、こちらの発生毒性試験を江馬先生と桑形先生に修文をいただいております。

10 行目から、オレンジ色の尿を排泄した。全投与群で下痢の発現率が増加した。全投与群において妊娠 6~12 日の摂餌量が有意に減少したということが書かれております。妊娠率、胎児の生存率、胎児体重、外表奇形発現に投与に起因する影響は見られなかったということです。

流産は全投与群で見られたが、発現率は低く、母体毒性に起因するものと考えられたと修文いただいております。

ウサギの発生毒性の NOAEL は最高用量である 356 mg(力価)/kg 体重/日と考えられたのが結論になっております。

ここに関しまして、一部母動物への影響が見られているようなのですが、それに関しましては、JECFA でも取っていないようです。この記載が JECFA のレポートの記載になっております。

もう一つ、EMEA でも、この試験に関しましては、同様に NOAEL は 356 mg(力価)/kg 体重/日にされておまして、今日お配りしています参考資料の 95 ページを見ていただきたいと思います。これが EMEA の評価書になります。

EMEA の評価書 9. が真ん中より少し下にありますが、そこの一番下から 2 行目に、下痢は出ているが、common phenomenon ということで、抗菌剤の影響だということが書かれていて、NOAEL は最高投与量ということで記載がございます。

JECFA にはこういった記載はないのですが、実質上、影響として取っていないという状況ですので、対応としては、先ほどの評価書(案)に一言、EMEA の記載のようなことを付け加える必要があるかどうかというところの御意見をいただければと考えております。

評価書(案)に戻っていただきまして、21 ページの 22 行目から、豚の試験が行われております。

こちらにも影響はなかったということで、NOAEL は 2.4 mg(力価)/kg 体重/日と設定されております。

「7. 遺伝毒性試験」に入らせていただきます。

遺伝毒性に関しましては、22 ページに表で書いております。一部、下位先生から修文をいただいております。いずれも陰性という結果が得られておまして、*in vitro*、*in vivo* のいずれも陰

性ということで、結論としては、23 ページの上にあります、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えたという通常の考察をされております。

「8. 特殊試験」に移ります。

23 ページの 4 行目から、マウス、ウサギの神経毒性試験が行われております。これは顕著な変化はなかったということで、そういう結論になっております。

マウスの皮膚感作試験が行われておりますが、この試験でもアピラマイシンは遅発型の接触性過敏症を誘発しないという結論が示されております。

また、モルモットの皮膚感作試験も行われております。こちらもいかなる感作性あるいは皮膚刺激性も認められなかったということで、陽性対照群のみに認められたということが書かれております。

24 ページでは、眼粘膜刺激性試験がウサギを用いて行われております。こちらについても角膜の濁り、あるいは軽度の虹彩炎、軽度の結膜炎が認められたということですが、投与 24 時間後のフルオレセインナトリウム染色に対して陰性で、角膜病変がないことが示されたという結果が得られております。

また、一般薬理試験が幾つか行われておりますが、これも特に著明な変化はなかったということ、あるいは軽度な影響は出ておりますが、大きなところは出ていないという結果かと思えます。

23 行目は、高木先生から「カリウム排泄率」の部分を修文いただいております。

以上です。

○唐木座長 ただいま一般薬理試験までの説明がありましたが、このポイントは 19 ページの生殖発生毒性試験については、JECFA と EMEA の肝臓重量の増加の取扱いが異なるということで、これにつきましては、JECFA の会合に出席された今井先生から、追加のコメントをいただきたいと思えます。

○今井専門委員 2008 年の 10 月に開催された JECFA の会合に、食品安全委員会から派遣されまして、出席してきました。アピラマイシンの肝臓に対する影響については、その会合のときに最も活発に議論された内容の 1 つであります。

先ほど議論が終わっております 15、16 ページのラット及びイヌを使った亜急性毒性試験で、若干の ALT の増加という記載が幾つか見られると思えますが、その ALT が肝臓の毒性との関連性についてと、今、お話がありました生殖発生毒性試験において認められた肝臓の重量の増加を影響としてとるかどうかという議論であります。

生殖発生毒性の肝臓重量についての結論についてですが、既に JECFA のモノグラフに記載され、今回の評価書（案）でも引用されておりますように、F₂ の雌においてのみ認められた変化というこ

とで、ジェネレーションが限定されているという点が1つ。更に、19ページの24行目にありますように、病理組織学的異常が認められなかったということが1つ。それに加えて、モノグラフには記載されておりませんが、JECFAの会合で議論になりましたのは、用量反応性がこの重量増加にはなかった。この3つを根拠にして、影響として採用する必要はないという判断がされています。

御報告内容としては、以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。そういう背景がございますので、最新のJECFAの評価結果を基にしてここでは記載することにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 ありがとうございます。

そのほかにも、江馬先生、桑形先生、高木先生、下位先生からも補足のコメントをいただいて、ありがとうございます。

もう一点御相談したいのは、21ページの16行目の最後に「母体毒性に起因するものと考えられた」ということで、これはEMEAの記載がもう少し詳しくなっているのですが、いきなり「母体毒性に起因するもの」というよりも、EMEAの記載のように、下痢の発生は抗菌剤投与時に一般的に見られるものであるから、これは取らないという説明書きをここに加えた方が丁寧ではないかと考えておりますが、そのような記載を加えるということによろしいでしょうか。

江馬専門委員、どうぞ。

○江馬専門委員 抗菌剤でウサギを使って発生毒性するのはあまりよくなくて、鋭敏に反応するからなのですが、先生がおっしゃったように、消化管関係に症状が出てしまうのでよくないということは、医薬品のガイドラインに書いてありますので、それを引用するのも1つの方法かなと思います。

○唐木座長 そうですね。ありがとうございます。

○江馬専門委員 オーソライズされたものです。

○唐木座長 そうですね。では、江馬先生に教えていただいて、事務局はこの辺の修文をお願いします。

○江馬専門委員 もう一つよろしいですか。

19ページの16行目の最後の「妊娠20日のF₀及びF_{1b}」と書いてあるのは、母体のことなので「妊娠20日のF₀及びF_{1b}母体の胎児」と「母体」という言葉を入れた方がよいと思います。

それから、21行目の背景データですが、背景データの範囲があればよいと思ったのですが、どうも原文を見ますと、Chernoffの論文を引用していて、この実験をやった施設の背景データではない

ようなので、上限 14 %ぐらいと入れたらよろしいかと思えます。それから、Chernoff の原文を見るか。多分 0~14 %だと思うのですが、上限 14 %ということによいと思えます。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。その辺も江馬先生に御相談して、修文をお願いします。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

○唐木座長 ほかに何か御意見ございますか。

それでは、次の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 24 ページの「10. 微生物学的影響に関する試験」からになります。

通常、抗生物質の評価、抗菌剤の評価では、微生物学的な ADI というものを出していただいています。それと毒性学的な ADI を比較してということなのですが、本剤に関しましては、今から御説明いたします内容で微生物学的な ADI を算出する必要はないでしょうということで、JECFA あるいは EMEA でも評価がされているものでございます。

具体的には、24 ページの 27 行目からであります。JECFA 会合で採択された、VICH ガイドラインに適合した決定樹でヒトの腸内細菌に対する影響等を評価されております。

まず、31 行目から、ヒトの腸内細菌叢のいくつかの属及び種を含むグラム陽性菌に対して主に活性を持っておりますが、MIC を測った結果がありまして、それが 25 ページの表 4 に記載がございます。

実際には抗菌活性を持っているものも腸内細菌に対してあるわけですが、10 行目からですが、残留アピラマイシンは広く代謝され、ヒト結腸中に移動するまでに微生物学的活性、抗菌活性が非常に低いものだ。鶏、豚の可食部組織からは残留性試験、薬物動態試験で少し出てきましたが、微生物学的に活性な残留物は検出されないというデータが出ております。

さらに 14 行目からは、ヒトの糞便中でのアピラマイシンの結合に関しての試験がなされております。3 人の健康なヒト由来の糞便ということで、3 ヶ月間抗菌剤の治療を受けていないヒトの糞便を使いまして、指標細菌としては *Enterococcus faecalis* を使用しております。アピラマイシン添加の糞の培養前後に、混合物の遠心上清の抗菌活性をこの指標菌の有無により判定したということで、24 時間培養の 50 %糞液では、3 試料すべてが 95~98 %のアピラマイシンとの結合を示したという結果が得られております。

一番生体内の状況に近いと思われるのは、50 %糞液ということですので、この *in vitro* の試験から、残留アピラマイシンと不希釈糞との結合は 95 %を超える可能性があるかと推定されたということで、もともと残留するものには抗菌活性が低い、認められないということがわかっていますが、さらにヒトの糞便との結合により、微生物学的な活性が低下するということが示唆されたという結

果が得られております。

26 ページ、若干耐性菌について書いておりますが、腸球菌に関しましては、耐性を選択するが、1 週間以上にわたって耐性菌は検出されなかったということで、選択圧が除去されれば、感受性がある細菌叢に駆逐されて生残不可能であると推測されるということが JECFA で書かれております。

また、アピラマイシンに関しましては、交差耐性を示す唯一の薬剤としてエバニマイシンがヒト用医薬品として開発されたが、実用化されていないものです。エバニマイシンとアピラマイシンの作用機序は同様であるということですが、これは不完全な交差耐性ということではありますが、エバニマイシンに対してアピラマイシン耐性は低感受性を示すものということです。

実際に、アピラマイシン類の抗菌性物質はヒト用医薬品としても使用されていないということで、アピラマイシンに対する耐性というところについても特段ないだろうという結論がされております。

以上です。

○唐木座長 ということで、微生物学的な ADI を設定する必要はないという剤でございます。

御専門の青木先生、池先生から、何かコメントはございますか。

○池専門委員 言葉で「抗菌剤の糞便に結合する」とは、具体的にどういうことなのか。

○関谷課長補佐 VICH のガイドラインでは、微生物学的 ADI を算出するための計算式がありますが、そのときにヒトが口から摂取して、どの程度結腸まで届くかということを考慮して係数を適用しますが、ほとんど吸収されて、糞便中に出ず、尿中に排泄されるような場合や糞便中で抗菌活性が低下するような場合には、抗菌活性を持った状態では結腸まで到達しないということで、腸内細菌には影響がないということになります。

○池専門委員 この薬は、多分尿中にも、胆道系でもあまり排泄されない。そして相当の部分が腸管を通過していく薬のように思います。その場合、この薬が糞便に結合するのは、具体的にどういうことですか。

○関谷課長補佐 JECFA のレポートでも記載されています。

○池専門委員 化学的にどういうことでしょうか。

○唐木座長 多分、糞便のどういう成分と結合したということはわかっていないが、糞便中に入っていたということをそのように表現しているのではないのでしょうか。

○池専門委員 その場合、抗菌活性がなくなっているのですか。

○関谷課長補佐 結合して、抗菌活性が低下するということは、25 ページの 14 行目からの試験にあります。

○唐木座長 だから、どこに結合しているかはわからない。

○関谷課長補佐 そこまではわからないと思います。実際上として、腸管内容物と結合して抗菌活性が低下するということだと思います。

○池専門委員 わかりました。26 ページのアビラマイシンの記載は豚で腸球菌に関しての何か実験をした結果でしょうか。

○関谷課長補佐 ここも JECFA のレポートに。

○池専門委員 もしこれを一般的な表現にするのでしたら「アビラマイシンは豚に常在する腸球菌の中のアビラマイシン耐性菌を選択する可能性がある」ということだと思います。

○唐木座長 そういうことだと思います。

○池専門委員 わかりました。

○関谷課長補佐 翻訳が適当でなかったかもしれません。済みません。

○池専門委員 耐性菌の問題を論じておりますが、もし可能でしたら、アビラマイシンの作用機序は、50S リボソームのリボソーム RNA に結合して、タンパク合成阻害をする。そして、耐性菌はリボソーム RNA の変異によって起きる。ところが、現存する抗菌剤に対して、それと交差耐性するものはないという表現に変えた方がよいかと思います。

アビラマイシンは、むしろヒトに使用する薬との関係でマクロライド系との交差耐性の問題を記載しておいた方がよいと思います。2 種類の薬は、同じところに作用しますアビラマイシンは 50S リボソームで、マクロライドも 50S リボソームに働きますが、現在までに報告されている耐性菌は、リボソーム RNA の変異の場所が違うので、交差耐性は示さないということになっているようですので、その事を明記しておくと思います。

○関谷課長補佐 御助言をいただきながら修正したいと思います。

補足ですが、抗菌性物質を使用したときに、動物の体内で耐性菌ができてというところは、別途また薬剤耐性のワーキンググループでマクロライド系の評価の依頼が来ていますので、そこで改めて薬剤耐性菌に関する評価をしていただくことになります。

○唐木座長 ありがとうございます。

青木先生、何かございますか。

○青木専門委員 池先生がすべておっしゃいましたので、特にございません。

○唐木座長 ありがとうございます。

そのほかに何かございますか。私が少し気になったのは、25 ページの 10 行目に「残留アビラマイシンは広く代謝され」とありますが、代謝に「広く」という言葉はあまり使わないが、これは「速やかに」なのかなという気もしますが、原文がどうなっていたか、事務局で確認をしてください。

○関谷課長補佐 原文は、**extensively** です。

○津田専門委員 「代謝されやすく」など、そういう表現かなと思いますね。

○唐木座長 そうですね。「容易に代謝され」ということですね。

○津田専門委員 そうということですね。そうすると前からです。すごく前の代謝も「広く」となっているの、同じですね。

○唐木座長 だったらそれに直してください。

○関谷課長補佐 はい。

○池専門委員 私も唐木先生と同じように思いました。

○唐木座長 どうぞ。

○細川専門委員 代謝から見ると、糞中に最初のオキシ体のように 8%しか親化合物がないということで、腸内細菌に薬物代謝酵素がかなりあるようです。恐らくこれは腸内細菌によって、いろいろな薬物代謝酵素によってさまざまに代謝されるということだと思います。

○池専門委員 そうすると、一般的な、吸収されて代謝される、という意味とは違いますね。

○細川専門委員 そうですね。これは吸収されて代謝ではなくて、恐らく腸内細菌の代謝だと思います。

○池専門委員 腸内細菌で代謝されるという意味ですね。

○細川専門委員 加水分解酵素もあるし、P450もあるし、グルクロン酸抱合もあるし。

○池専門委員 オリゴサッカライドなので、分解されてしまうかなと思います。

○唐木座長 それにしても「広く代謝」は少しおかしいので、何か適切な用語がありましたら、是非事務局に提案してください。よろしくお願いします。あまり本質的ではないですが、日本語としてはきちんとすべきですね。

ほかに何かございますか。よろしければ、次の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 26 ページの 21 行目から「Ⅲ. 食品健康影響評価」に入ります。

アビラマイシンは、各種遺伝毒性試験において陰性ということで、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ます。また、マウス、ラットを用いた慢性毒性／発がん性試験において発がん性は認められていません。

したがって、アビラマイシンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられるということで、ADIを設定することは可能と判断されました。

各種毒性試験において、高用量の投与による急性毒性試験等を除いて、いずれもアビラマイシン投与によると考えられる毒性影響は認められておらないということで、最高用量あるいは唯一の用量が各試験の NOAEL と考えられております。

それらの NOAEL のうち、最もアビラマイシン残留に係る食品の安全性を評価するために適切と

考えられる指標は、ラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性試験と3世代繁殖毒性試験のNOAEL 150 mg(力価)/kg 体重/日であったということです。

ADIの設定に当たりましては、このNOAELに種差10、個体差10の安全係数100を適用しまして、毒性学的ADIは1.5 mg/kg 体重/日ということで設定をしております。

また、微生物学的ADIに関しましては、先ほどの記載を池先生の御指摘に基づいて修文をいたしますが、可食部位からは微生物学的な活性の残留物は検出されない。あるいは不可逆的に結腸中で大部分が糞便内容物と結合するという一方で、更に活性が低くなると思われるということで、残留アビラマイシンはヒト消化管内における定着障壁を崩壊させることは考えられないということでございます。

また、耐性に関しましては、ヒト用医薬品として通常使用される多くの抗菌性物質に対する交差耐性が進行するとは思われないということ。

そういったことから、微生物学的ADIの設定は不要であると考えられたとしています。

結論ですが、したがって、毒性学的ADIの1.5 mg/kg 体重/日をアビラマイシンの食品健康影響評価の結論ということで設定することが適当であると考えられるとしております。

以上です。

○唐木座長 ということで、本剤のADIは毒性学的なADIに基づいて、1.5 mg/kg 体重/日とするという結論でございますが、何かコメントあるいは御質問はございますか。よろしいでしょうか。

○村田委員 1つ簡単なことを聞いてもよろしいでしょうか。

○唐木座長 村田委員、どうぞ。

○村田委員 先ほど微生物学的なADIの話があったのですが、そもそも効果はどこで出てくることになるのでしょうか。腸内で働いて効くということではないのでしょうか。その辺を教えてください。

○関谷課長補佐 6ページに、動物用医薬品と飼料添加物の用途がございまして、日本ではないのですが、海外では腸内細菌の感染のコントロールもしているということなので、腸内でもある程度効果があるということはあると思います。

それから、飼料添加物として、これは飼料効率の改善などということになりますので、そういうことで飼料添加物としての有効性のはっきりとした科学的な説明はされていないようですが、動物に対して腸内での一定の働きはあるものと考えられます。

○村田委員 そうすると、微生物学的なADIには問題はないが、そこそこ腸内細菌の悪いものには影響して、その結果よくなるということと理解してよろしいわけですか。

○関谷課長補佐 そうですね。効力がまったくないということではないようです。

○村田座長 わかりました。ありがとうございます。

○唐木座長 そのほかに何かございますか。

津田専門委員、どうぞ。

○津田専門委員 言葉なのですが、27 ページの 5 行目で「速やかに、広範に、不可逆的に、結腸中で」とあるのですが「広範」がまた *extensively* なのですね。これは結腸中で 95 %が糞便内容物と結合するということを行っていると思うのです。「広範」は、不思議な気がするのです。

○唐木座長 「広範」もよくないですね。*extensively* は、広範や広くという言葉ではない適切な言葉に置き換えるということで、原案として先生方にお送りするところでは修正しておきますので、また、そこで御意見をいただくということでよろしくをお願いします。

そのほかに何かございますか。

それでは、よろしければ、いくつかの確認事項及び文言の修正はありますが、アピラマイシンに関わ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、アピラマイシンの食品健康影響評価については ADI として 1.5 mg/kg 体重/日とすることが適当であると考えられるということで、資料 2 を基にして評価書（案）をとりまとめたと思います。

各専門委員には、必要に応じて御意見等をうかがいたいと思いますので、よろしくをお願いします。

事務局で作業をお願いします。

○関谷課長補佐 本日御意見をいただいた内容につきまして、座長の指示をいただきながら、事務局で内容を修正しまして、各専門委員に御確認をしていただきたいと思います。よろしくお願いたします。

○池専門委員 済みません、少し教えていただきたいのですが、最初に記載されている 21 日間混餌投与は、例えば豚の場合は、どのような時期に投与されるのですか。

○関谷課長補佐 基本的には子豚期だと思います。海外で動物用医薬品として使用されているというのであれば、子豚の腸内感染。

○池専門委員 日本でも同様ですか。

○関谷課長補佐 日本では、飼料添加物としてしか認められていませんので、飼料添加物として栄養成分の有効な利用の促進を目的に使用されています。

○池専門委員 長期間にわたってですか。

○関谷課長補佐 子豚期にある程度長期にわたって使われます。

○池専門委員 わかりました。ありがとうございます。

○唐木座長 それでは、次の議題に進ませていただきたいと思います。

引き続き、事務局から、セデカマイシンの説明をお願いします。

○関谷課長補佐 資料 3 のセデカマイシンの評価書案を御覧ください。こちら動物用医薬品と飼

料添加物の評価書になっております。

3 ページに「審議の経緯」があります。

2010 年 3 月に評価要請が来ているものでございます。

5 ページにこの剤の概要が載っております。

用途としては、抗菌剤ということです。

化学名、分子式、分子量等は、ここに記載のとおりでございます。

セデカマイシンに関しましては、1966 年に放線菌の発酵培養液の中から発見されたということで、グラム陽性菌に対して抗菌活性を有し、既知の抗生物質と交差耐性を示さないということで、最初、豚赤痢に優れた効果を発揮するというので、動物用医薬品として開発されたものです。

また、豚に対して、いわゆる飼料添加物としての飼料に含有する栄養成分の有効な利用促進としての有用性が認められまして、安全性も高く、残留期間が極めて短いということで、飼料添加物としての有用性が見出されております。

海外では、ここに記載の各国で動物用医薬品として承認されているということです。

日本では、動物用医薬品は承認されておりませんで、飼料添加物としての指定があるということでございます。

6 ページの 2 行目を事務局で削除しておりますが、「セデカマイシンの力価は、セデカマイシン A として量を重量（力価）で示す」というところは消し過ぎてしまいまして、こちらは残させていただければと思います。

次の成分規格の件は、飼料添加物としての成分規格ですので、特に毒性の評価で使用しないので、削除でよろしいかと思っております。

これもポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定をされております。

このセデカマイシンに関しましては、飼料添加物の指定時の試験成績等の抄録をもとに主な知見を整理しております。

まず「1. 薬物動態試験」です。

ラット及び豚ということで試験が行われております。

これは放射活性のセデカマイシン A を単回経口投与しております。

こちらは、胆汁、あるいはラットのみですが、呼気への排泄も見ているという試験でございます。

また、全身オートラジオグラフィーで組織分布も見ているということです。

表 1 に、薬物動態パラメータが載っております。こちらに関しては、細川先生から御指摘をいただきまして、2 相性の消失を示しているのもので、きちんと α 相と β 相の両方を記載すべきということで修正をさせていただいております。

ラットと豚で T_{max} は豚の方が長いということになっていますが、 C_{max} は大体同様の結果になっております。半減期も大体同様のことになっております。

7 ページは、少し事務局で直させていただきました。

まず、表 2 に記載されておりますのは、ラットで呼気への排泄を見た試験でございます。このとき、呼気は見ておりませんが、豚も一緒に実施しております、投与後 48 時間と 120 時間後に採材をしております。この試験では、糞中が多いということで、ラットではより糞中が多いということでございます。

さらに胆汁の試験を行っております、それが 12 行目から書いております。こちらに関しましては、細川先生から、この試験は胆汁を取るということで、V 字型の保定台に豚を保定しているというものでございまして、糞中のもも測っているのですが、排糞がきちんとされていなかったという記載がありまして、そういうものでしたら評価書に記載しても意味がないでしょうという御指摘をいただいております。事務局で、表 3 のようにしてみてもいいかということで御提案をさせていただいております。豚の糞は参考というか、使えないデータと考えられますので、欄外に 1) 試験中は V 字型保定台に背位保定していたので、正常排便がなされなかったと記載をして、こういう形で載せてはいいかかと思っておりますので、これの是非についても御意見をいただければと思います。

8 ページ、全身オートラジオグラフィーで確かめられた分布ですが、広く分布したということですが、脳及び脊髄の分布は少なかったということです。盲腸、結腸に多く分布していたということで、投与 6 時間ではそういう状態でしたが、その後、各組織から急速に消失したということが書いてあります。特定の組織に蓄積性があるかということではなく、速やかに尿及び胆汁中に排泄されるものと考えられるということでございます。

豚の薬物動態試験ですが、こちらは HPLC によりセデカマイシン F、D、C という代謝物も含めて分析をされております。投与 0.5 時間後には、代謝物 F、D、C がこの順番で高い濃度で血中に現れております。0.5～2 時間後に C_{max} に達しております。

投与 6 時間後にはすべて検出限界未満になるということが示されております。

セデカマイシン A 自体は検出限界未満、いずれの時点においてもということでございます。

また、21 行目から、放射性代謝物の組成についての記載がございます。代謝物に関しましては、遊離型が 5～6 %、抱合型が 17～40 % ということでございます。抱合型ではセデカマイシン D、遊離型ではセデカマイシン F が多かったということが示されております。

続いて、残留試験ですが、豚で行われております。2～13 週間の混餌投与ということで、最終投与 0～7 日後のセデカマイシンとその代謝物の残留濃度を HPLC で調べられておりますが、最終投

与 1 日後には、いずれの試験においても検査したすべての部位において、セデカマイシン A とその代謝物は検出限界未満となっております。

具体的なデータが 9 ページの表 4 に示されておりますが、非常に残留性が低いものと言えると思います。

以上です。

○唐木座長 最初の部分につきましては、6 ページですね。これは細川先生からコメントをいただいていると思いますので、何か追加がございましたらお願いいたします。

○細川専門委員 6 ページに関しては、このままでよいと思います。α相、β相は農薬の専門調査会ではすべて示していますので、それに合わせているということです。

次のコメントに関しては、ラットと豚で尿中の排泄は豚が多くなっているのは、もしかしたら糞中に出てこないせいかなど思ったのですが、表 2 でも同じような結果ですので、事務局のとおりの方案でよいと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。7 ページの下の表で、豚はほとんど糞を出していなかったのを無理矢理ここに数字を出してあるということですので、それは除外することにしたいということですが、この件につきまして、専門委員の先生方から御意見ございますか。このような変更でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、そのほかに何か御意見ございますか。

どうぞ。

○前田評価調整官 7 ページの 12～13 行目に「表 3 に示した」という表現がございます。その後、14～16 行目の表現とこの表 3 の表現が内容としてほぼ同じでございますが、これは重複して記載した方がよいのか、それとも 14～16 行目の文章を削除するという事も考えられますが、その点はいかがでしょうか。

○唐木座長 同じですから、削除して構わないと思いますが、事務局で検討してみてください。お願いします。

ほかに何か御意見ございますか。

それでは、続けて説明をお願いします。

○関谷課長補佐 9 ページの 7 行目以降になります。

まず「3. 急性毒性試験」のマウス、ラット、イヌの試験でございます。

14 行目から結果が出ておまして、LD₅₀ がここに記載のとおり高いというか、急性毒性として

は低い化合物ということになります。ここは今井先生から、経口及び皮下投与ということで修文をいただいております。

10 ページの表 5 には、マウス、ラット、イヌを示しておりますので、こちらでは腹腔内を含めております。

先ほど出てきました代謝物 C、D、F に関しましての急性毒性試験ということで、表 6 がありますが、こちらもいずれも急性毒性としては低いものでございます。

ここも 10～11 行目にかけて、今井先生から修文をいただいております。

「4. 亜急性毒性試験」に移ります。

ラットの 13 週間の試験ですが、こちらが先生方から御意見をいただいているところでございますので、先生方の修文とコメントも含めて、評価書の中に書かせていただいております。

まず、9 行目から波の下線が付いておりますが、血液学的及び血液生化学的検査では、700 ppm 以上で WBC の減少がみられたということでございます。

ここに関しまして、先生方からのコメントが 12 ページにございます。

まず、案 1 が高木先生からの御意見です。

WBC に関しては、雄は 80 ppm から有意差があるということで、そちらを影響としてとるべきではないかという御意見でございます。

また、BUN も修文をいただいております。

吉田先生からの御提案が案 2 でございます。

こちらは T.Bil の減少の修文と、BUN の修文をいただいております。

また、RBC の減少、BUN の増加の修文をいただいております。

吉田先生からはコメントという形でもいただいております、12 ページの 17 行目からです。

WBC に関しては、雌の 250 ppm 群以上で認められているということですが、700 ppm 群以上で骨髓低形成が出ているということで、それとの関連性から、700 ppm 以上を影響としているようですということで、その点は確認が必要かと思っておりますとのコメントをいただいております。

尿検査については、参考までに統計解析をしていただいたということですが、有意な変化はなかったということを御指摘いただいております。

また、コメント 5 も吉田先生ですが、病理組織学的検査において、肝細胞質内硝子滴が雄の 250 ppm 群でも 1 例に認められておまして、これが対照群ではゼロということで、投与の影響としてはどうですかということをお願いしております。

コメント 6 に関しましては、今井先生からの御指摘で、肝細胞の変化は 250 ppm の 12 例分の 1 ということですが、抄録で NOAEL を 250 ppm とされているので、今回は事務局案の記載でよい

かと思えますという御意見をいただいております。

ここについて御審議をいただきたいところなのですが、13 ページに、案 1 の高木先生御指摘の部分でいきますと、結論的にはこうなるということで、結論も併記させていただいております。

また、案 2 には、先ほどの細胞質内硝子滴を影響と見た場合の結論の部分を書かせていただいております。

ここに関しましては、具体的なデータが今回は抄録のみではなくて、追加資料が入手されていまして、事前に関係の先生方には送付させていただいておりますが、こちらの机上配付資料として今日配付させていただいたものがございます。この抜粋でございますが、これは非公表の資料に混じっておりますので、机上配付とさせていただきます。2 枚めくっていただきますと、白血球数を含めたデータが載っております。

硝子滴は、下に 24 ページと書いてありますが、4 枚目の裏に表 25 と表 26 がありますが、ここに硝子滴の出現というところが出ておりますので、ここも見ていただきながら、御審議をいただければと思えます。

一旦、評価書（案）に戻っていただきまして、13 ページの 16 行目から、イヌの 180 日間亜急性毒性試験です。

毒性影響については、吉田先生から修文をしていただいております。こちらでは、NOAEL に関しましては雌雄ともに 400 ppm ということでされております。小葉中心性肝細胞硝子滴変性等が見られております。

14 ページの 3 行目から、慢性毒性／発がん性試験については、実施されていないということが記載されております。

以上でございます。

○唐木座長 ありがとうございます。この部分につきましては、11 ページの 9～11 行目の部分につきまして、高木先生、吉田先生、今井先生から、少しずつ違った 3 つの御意見をいただいておりますので、それぞれの先生からまず御説明をいただきたいと思えます。

高木先生からよろしく申し上げます。

○高木専門委員 私は白血球の減少が雄の 80 ppm、雌の 250 ppm から明らかに有意差、用量相関性をもって減少しているということで、そこを毒性ととらえました。

骨髄の減少については、組織学的に雄と雌で 700 ppm で減少をしていますが、恐らく骨髄の減少が白血球の減少の原因だったものと思われま。80 ppm と 250 ppm では骨髄の減少は見られていないですが、これは組織学的な検査なので、必ずしも微細な影響をとらえられていなかったものと推定されます。

骨髄減少に関しては、低栄養が考えられるのですが、体重曲線を見ると体重増加抑制が起こっているのは 2,000 ppm で、700 ppm では起こっていないので、骨髄に対する何らかの作用を有しているものと推察されました。

あと、白血球数が減少するというので、赤血球数には、データを見る限り影響はないので、骨髄全般に対する抑制作用というよりは、骨髄の白血球系の細胞に対する抑制作用があった可能性があるのではないかと推察しております。

以上のことから、白血球への影響は毒性ととるべきだと考えました。

○唐木座長 ありがとうございます。

吉田先生、お願いできますか。

○吉田専門委員 白血球数の減少に関しては、高木先生がおっしゃるように、雄では用量相関性をもってすべての用量で減少しているので、実は当初、その解釈が妥当であると思っておりました。

添付資料を確認させていただいて、骨髄抑制があるのが上の 2 つの用量なので、その関連性から WBC も上の 2 つでとるとということなのですが、実はその判断が非常に難しく、高木先生からそういう意見をいただいているので、雄については下の用量からとると私の意見も変えさせていただきたいと思います。

あと、主に白血球は影響を受けているのですが、データを見ますと、赤血球数も実は少し落ちておりまして、その点は事務局で作っていただいたまとめ表に、2,000 ppm の雌で RBC の減少が、*p* 値が 0.05 未満ということで入っておりますが、これも少し影響があるようです。

尿検査については、これも解釈が難しいところで、すべての用量群で増加傾向があるということで、投与の影響が示唆されます。BUN の増加もあるということなので、腎臓あるいは尿路系に何かの作用があるような気がいたします。

ただし、通常行う統計解析手法を用いて検討したところ、有意な変化ではなかったということは付け加えさせていただきたいと思います。

病理組織学的変化ですが、肝細胞質内硝子滴はイヌと共通で、所見としてとられております。実はイヌは背景的に出る可能性があって、恐らく実態は薬物代謝酵素の誘導に関連した滑面小胞体の増加ではないかと思っているのですが、ラットでそういうものを背景的に見たことがないので、250 ppm の 1 例も投与の影響とした方がよいと感じております。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。

今井先生、お願いします。

○今井専門委員 私としては、抄録の記載におきまして、NOAEL が 250 ppm ということですので、

大きく記載が変えられないのではないかと、比較的消極的な意見で当初コメントさせていただいていましたが、高木先生、吉田先生が御指摘されていますように、はっきり有意差がついている形での結果が示されていますので、やはり評価書（案）でも、高木先生、吉田先生がおっしゃいましたように、白血球数については、雄の 80 ppm、あるいは雌の 250 ppm からという記載にすべきだと思いますし、肝臓の病理組織学的所見につきましても、12 分の 1 例であります、250 ppm から変化が出ておりますので、そのような記載にすべきという意見に変えさせていただきます。

ただし、最終的に NOAEL をどのように評価するかということですが、まず白血球数につきましては、確かにある程度用量反応性をもって変化しているのですが、1 つの大きな特徴としまして、ある程度白血球数変動しているにもかかわらず、白血球の百分率に全く影響がないのが 1 つの特徴であると思います。

したがって、特定のリンパ球に対する影響、すなわち免疫毒性があるということは見受けられませんし、高木先生から御説明がありましたように、低栄養による骨髄の低形成という可能性につきましても、700 ppm の体重の変動がないということで、根拠としては少し苦しいところではありますが、骨髄の影響が出ている 700 ppm 以上をこの白血球の影響としてとるという解釈も可能ではないかと考えています。

それと、ラット及びイヌの肝臓に出ている硝子滴の出現につきましても、好酸性小体という抽象的な記載なので、解釈は難しいところなのですが、毒性学的に比較的軽い解釈をしますと、吉田先生が御指摘されましたように、滑面小胞体の増生という形でこのような変化が出てくる可能性がありますし、重い評価をしますと、いわゆるマロリー小体という変化の一部であると考えますと、最終的には発がん性にもつながるような変化である可能性があるというところですので、個人的には、薬物代謝酵素が関連する滑面小胞体の変化ではないかと思いますが、ここをどのように評価するかということについては、議論が必要かと考えます。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。

そうしますと、12 ページの案 1、案 2、専門委員コメント 6 の 3 つの考えがあったのですが、大体 3 人の先生方は一致して、雄については 80 ppm、雌については 250 ppm、肝臓については 250 ppm ということでよろしいということですが、ほかの先生方から何か御意見はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、この記載については、そのようなことにすることにしたいと思います。

そうしますと、次の 13 ページの数字も変わってくることになりますが、これにつきましては、今、今井先生から御意見がございましたが、何かほかの先生方は御意見ございますか。

吉田専門委員、どうぞ。

○吉田専門委員 NOAELではなくて、LOAELになるということで、最後のADIの換算に関わってくると思うのですが、その辺りの数字、微生物学的ADIとの関連性はいかがでしょうか。

○関谷課長補佐 13ページの案1にありますLOAEL 80 ppmで4.5 mg(力価)/kg体重/日という摂取量ですが、それをとってきますと、安全係数1,000でいきますと、こちらが微生物学的ADIより低くなるということです。安全係数をどうするかということもありますが、LOAELをとることと、慢性毒性が実施されていないということを加味して10ということと考えますと、1,000になりますので、それでいきますと、微生物学的ADIよりも低くなります。

○今井専門委員 1つ、事務局にお伺いしたいのですが、この抄録に記載されているNOAELが評価された根拠のようなことについて、わかる資料は入手できますでしょうか。

○関谷課長補佐 恐らくなかなか難しいのではないかと思います。これは飼料添加物として指定されたときのものです。そこまで厳密にNOAELを設定しているということではないと思います。

○今井専門委員 ということは、総合的な評価としてADIの設定根拠として、微生物学的ADIではなくて、毒性学的ADIを根拠とすることも、この専門調査会の中ではあり得ると考えてよろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 今回は細かいデータも一部入手できていますので、そこから御判断いただいて、もし毒性学的ADIの方が低くなれば、それを微生物学的ADIよりも低ければ、そちらを採用するという御判断をいただいても大丈夫だと思います。

○唐木座長 確かにここで新しく審査を実施しているわけですが、過去に出てきたNOAELがきちんと出ていれば、根拠が十分あれば、我々は尊重しなければならないのですが、その根拠がいま一つはっきり残っていない。やったのかもしれないが、残っていない以上は、ここでの審査で決めざるを得ないとは思いますが。

それでは、そのような方向でいきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、続けて説明をお願いします。

○関谷課長補佐 1点のみ確認をさせていただければと思いますが、11ページの12行目の尿検査で「加齢による変化と考えられた」は削除して修文いただいています。増加傾向が見られたということで、これは傾向ということで、特に毒性としてとらなくてよろしいということで大丈夫でしょうか。

○唐木座長 傾向ということであれば、これでよろしいのではないのでしょうか。

ほかの先生方、よろしいですか。

○関谷課長補佐 特に表にも入れておらず、毒性としてとっていないという整理にさせていただいていますが、それでよろしいでしょうか。

○唐木座長 よろしいでしょうか。

吉田専門委員、どうぞ。

○吉田専門委員 傾向ということなので、その取扱いでも結構なのですが、もし入れるとしたら、今回の机上配付データの 21 ページの最初の数枚をめくっていただくと、尿検査の性質のまとめというものがございます。表 20、ページでいくと 21 ページでございますが、タンパク質のデータがありまして、3 プラス、あるいは 4 プラスが投与群で増えておりますので、雄では恐らく 250 ppm 以上、雌でも 80 ppm 以上に何らかのタンパク質を増加させる影響があったのではないかととれます。もし記載するのであれば、この用量でテーブルに追加していただけるとよいと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。事務局、よろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 それでは、これはいつもの整理ですと、この表に載せると調査会として毒性と考えたものを表に入れているということになりますが、そこはいかがでしょうか。

○唐木座長 それはどうでしょうか。

○吉田専門委員 加齢による変化で増えるのかどうかというところがあって、その点は少し存じ上げないので何とも言えないところなのですが、もしこれぐらいのタンパクの変動が通常の毒性試験の中であるということであれば、特に入れる必要もないと思います。

今回、先ほど申しましたように BUN の増加があるので、腎臓に対して何らかの毒性があるようです。したがって、記載していただいた方がよいかもしれないですね。

○唐木座長 それでは、毒性として取り上げて、表に記載するということがよろしいですか。

高木専門委員、どうぞ。

○高木専門委員 これについては、吉田先生は統計解析されていないですか。

○吉田専門委員 しました。陰性というか、有意ではなかったのです。

○高木専門委員 傾向があったというぐらいでね。

○津田専門委員 有意差がないなら、毒性としなくてもよいのでは。

○吉田専門委員 わかりました。それでも結構かと思います。

○唐木座長 それでは、この記載のとおりということでもよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、続けて説明をお願いします。

○関谷課長補佐 続きまして、14 ページの「6. 生殖発生毒性試験」です。

まず、発生毒性試験ということで、江馬先生と桑形先生から、12 行目からの記載の修文をいただいております。

16 行目からの結果では、高木先生から、400 mg/kg 体重/日については毒性ということで、ここに記載されています母動物と胎児のそれぞれの所見について修文していただいております。

催奇形性は認められなかったという結論にはなっております。

これについて、NOAEL として、もし 400 mg/kg 体重/日を影響としますと 100 mg/kg 体重/日ということになりますので、それを追記した方がよいかどうかについても御意見をいただければと思います。

22 行目、ウサギの発生毒性試験です。

こちら江馬先生と桑形先生から修文をいただいております。これの 31 行目の修文をいただいたところで、こちらで間違えたと思いますが「瞼開裂」は「眼瞼開裂」の「眼」が抜けているのかなと思いますので、「眼瞼開裂」と修正させていただきます。

具体的な例数について、100 mg/kg 体重/日の投与群で追記をいただいております。NOAEL は母動物及び胎児ともに 10 mg/kg 体重/日ということで結論がされておりますので、この抄録では 100 mg/kg 体重/日で母動物に影響があったと書いてあるのですが、元のものを見ても、机上配付させていただいたものの亜急性毒性試験を 4 枚めくっていただきますと、この試験の報告書があります。これは事前に毒性関係の先生方には送付させていただいているのですが、最終報告書と書いてある後半の 5 ページ下に試験成績があります。

一般症状で幾つか、10 mg/kg 群でも発現しているという記載があったり、あるいは 6 ページで、10 mg/kg 群で摂餌量の低下ということが載っていたりということで、考察として 7 ページに、1 mg/kg は妊娠ウサギに対する無作用量に相当する。10 mg/kg は最小中毒量で、100 mg/kg が確実中毒量という記載がありまして、抄録の書き方が非常に簡単だったのですが、これについてどういう書き方をすればよいかと思ひまして、これらについても御意見をいただければと思っております。

評価書（案）に戻っていただきまして、15 ページです。

遺伝毒性試験については、下位先生から御修文をいただいております、いずれも陰性ということで、DNA 修復試験の株を事務局で間違えておりました。申し訳ございません。修正をいただいております。

したがって、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。

16 ページで一般薬理試験が行われております。

特に大きな影響は出ていないということです。

あるいは皮膚刺激性試験、眼粘膜刺激性試験に関しましても、陰性あるいは眼粘膜ですと一過性の反応が出ておりますが、深達性障害は認められなかったということが書かれております。

以上です。

○唐木座長 この部分につきましては、江馬先生、桑形先生からコメントをいただいておりますが、追加のコメントがございましたらお願いいたします。

○江馬専門委員 ウサギの発生毒性の NOEL の件なのですが、これも抗菌剤でウサギを用いて試験することは悩ましいところです。

100 mg/kg 体重/日群でははっきり毒性が発現しています。開眼が発現しています。報告書では有意差があるとは書いていないのですが、10 例も出ていたら、一応その所見のみ書いておくのがよからうと思って直しております。

NOEL を下げるなら下げても構わないのですが、そうすると、また最終の評価に関わってくるかもわかりません。

○唐木座長 続いて、桑形先生、何かございますか。

○桑形専門委員 江馬先生と一緒にですが、報告書として読むと、確かに母動物の 10 mg/kg は何か特定の影響があると読めますが、やはり抗菌剤ということ、ウサギということを考えて、ここはコメントを追加しなかったのです。

○江馬専門委員 もう一つは、飼料には影響が出ていると思うのですが、体重に影響が出ていないのと、程度がそれほど大きくない。100 mg/kg 体重/日でははっきり毒性が出ているのですが、10 mg/kg 体重/日で毒性ととるかどうかは、個人によって違うところがあるかもわかりません。安全側に立って考えれば、多分 10 mg/kg 体重/日を毒性量と考える人も多いかと思いますが、一応ここでは 100 mg/kg 体重/日と考えました。

○唐木座長 ありがとうございます。そういう御意見をいただきましたが、ほかの先生方は何か御意見ございますか。

それでは、もしよろしければ、修文をいただいたようにするという事で進めさせていただきたいと思います。

そのほかに、この部分につきまして御意見はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、続けて、事務局から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 16 ページの 28 行目から「10. 微生物学的影響に関する試験」です。

こちらは先ほどのアピラマイシンと異なりまして、アピラマイシンのようなデータが得られていないということで、通常の微生物学的 ADI の設定を書いております。

まず、食品安全委員会が実施しました調査事業の結果から、17 ページにかけての表に書いてあり

まずヒト分離株に対する MIC_{50} から MIC_{calc} の設定をしております。 MIC_{calc} は $1.874 \mu\text{g/mL}$ という
ことで得られております。

以上です。

○唐木座長 この部分につきましては、池先生、青木先生、何か御意見ございますか。

○池専門委員 これは実際に使われているのですか。あまり抗菌活性もないですし、どれぐらい細菌に有効なのかという感じがしますが。

○唐木座長 どうでしょう。

○池専門委員 抗菌活性は弱いですが、動物に対して毒性が比較的あるなという感じがします。そのため、これを投与することの効果を知りたいです。

○関谷課長補佐 これも日本では飼料添加物として使われていまして。

○池専門委員 その効果に関しては、いかがでしょうか。

○関谷課長補佐 飼料添加物の場合はすごく低用量で餌に混ぜて使用されているので、恐らく使用対象動物には毒性的なところは出ていないと思われます。

○池専門委員 細菌学的な効果のデータがあれば良いですね。

○関谷課長補佐 少し調べてみまして、農水省にも聞いてみまして、お知らせしたいと思います。

○見上委員 豚赤痢菌は、どういう菌でしたか。これは抗菌作用を調べている菌の中に入っていないような気がするのです。入っていますか。

○関谷課長補佐 表には入っていないです。

○見上委員 おそらく、効くことは間違いないと書いてあるのでそのようなことではないかと思えます。

○池専門委員 豚赤痢はどのような菌でしょうか。先生がおっしゃるように、もし効果があれば、豚赤痢菌のデータがあった方がよいですね。

○関谷課長補佐 調べてみまして、お知らせいたします。

恐らく、評価書自体には書かなくてもよいのかと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、続けて説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは「Ⅲ. 食品健康影響評価」に入らせていただきます。17 ページの 7 行目からです。

毒性学的な ADI につきましては、今、御検討いただきました結果に基づきまして、少し直す必要がございます。

遺伝毒性はないということで、問題ないと思われますが、慢性毒性試験が行われていないという

ことですが、13 週間あるいは 180 日間で得られた毒性影響評価に大きな差はなくと書かせていただいておりますが、投与期間が延長されたことにより、増強された影響は認められないという考察をさせていただいております。

したがって、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することは可能であると考えられたとしています。

ここで各種毒性試験において最も低い NOAEL はというところが変わってきまして、ラットの 13 週間亜急性毒性試験の雄における LOAEL ということになります。これが摂取量に換算して 80 ppm が 4.5 mg(力価)/kg 体重/日ということですので、この LOAEL 4.5 mg(力価)/kg 体重/日を基にいたしまして、毒性学的 ADI を設定するということになります。

このときの安全係数についても御議論いただければと思いますが、LOAEL を使用するというと、それから、慢性毒性／発がん性を行っていないので、合わせて追加の 10 で 1,000 ということで、1,000 を適用しますと、4.5 mg/kg 体重/日ということになりますので、0.0045 mg/kg 体重/日ということで、毒性学的 ADI が設定されます。

微生物学的 ADI に関しましては、ポイントとしましては、通常の VICH の算出式で算出しておりますが、細菌が暴露される分画、ヒトの結腸まで抗菌活性がどの程度入るかということで、今回ヒトのデータがないので、豚の尿中回収率が 120 時間までで 22.1 %というデータがありますので、それを引用してはいかがかと考えておまして、それを適用しまして、0.00881 mg/kg 体重/日という結果が得られております。

したがって、この 0.0088 mg/kg 体重/日と、先ほどの 0.0045 mg/kg 体重/日を比較しますと、毒性学的 ADI が低くなりますので、結論としましては、セデカマイシンの食品健康影響評価としては、ADI として 0.0045 mg/kg 体重/日ということになるかと思えます。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。

ということで、微生物学的 ADI 0.0088 mg/kg 体重/日よりも毒性学的な ADI 0.0045 mg/kg 体重/日が低いので、こちらを採用して、ADI として 0.0045 mg/kg 体重/日にしたいというのが原案でございますが、御意見をいただけますでしょうか。

○高木専門委員 安全係数はよいと思うのですが、数値が雄で LOAEL が 5.5 mg(力価)/kg 体重/日ではないですか。

○関谷課長補佐 済みません、今、確認いたします。

○高木専門委員 抄録の 6 ページです。

○関谷課長補佐 80 ppm の換算値につきましては、もとのデータにしか載っていませんので、確認

させていただきます。

○吉田専門委員 報告書の表 8 及び 9 です。雄だと 5.5 mg/kg/日になると思います。

あと、力価で示すかですね。

○関谷課長補佐 今、先生に御指摘いただきました表 8 で 5.5 mg/kg 体重/日と書いてあるのですが、これが飼料に投与した薬物摂取量としての 5.5 mg/kg 体重/日として、それを純度で割り戻しをしております。これは、当初の評価書案及び抄録に記載されている 250 ppm の摂取量を換算値の際などにも同様の計算がされ出されていますので、同じ計算をしますと 4.5 mg/kg 体重/日になるということになります。

○唐木座長 よろしいでしょうか。

○高木専門委員 はい。

○唐木座長 ほかに何か御意見、御質問はございますか。

村田委員、どうぞ。

○村田委員 微生物学的 ADI について、参考資料 120 ページに MIC が載っているのですが、セデカマイシンの代謝物 C は、とても抗菌活性が強いみたいなのですが、これは量的に無視できるから出さなくてよいと考えてよろしいわけでしょうか。今、評価しているのは A というものですね。

○関谷課長補佐 そうですね。

○村田委員 この C は、大分活性が強そうなのですが、ただこれは量的にほとんど考えなくてよいから、考えていないと理解してよろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 そうですね。豚とかでも代謝物 F など D が多くて、C は多い方ではないようですので、そういう意味で A でみておけばよいのではないかと思います。

○村田委員 わかりました。

○唐木座長 ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、御意見がなければ、ADI を 0.0045 mg/kg 体重/日とするということでもよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 それでは、いくつかの確認事項及び文言の修正はございますが、セデカマイシ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、セデカマイシンの食品健康影響評価による ADI として 0.0045 mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられるということで、資料 3 を基にして評価書(案)をとりまとめたいと思います。

先生方には、必要に応じて、また御意見をお伺いしたいと思いますので、よろしく申し上げます。事務局で作業をお願いします。

○関谷課長補佐 本日御意見をいただいた内容について、座長の指示をいただきながら、事務局で内容を修正しまして、各専門委員の先生方にも御確認をいただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

本案につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きをいたします。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめさせていただきます。また調査会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。

以上です。

○唐木座長 津田専門委員、どうぞ。

○津田専門委員 この評価書と全く関係ないのですが、あるいは私の感覚の違いかもしれないのでお聞きしたいのですが、ここの中は非常に受け身の表現が多いのです。例えば6ページなどでも「ラットに投与し、何々について経時的に測定された」。あるいは次のときも「何々が測定された」なら、まだわかるのですが、マウスの一般薬理も「一般薬理について検討された」。こういうものは、もう少し単純に普通の日本語で「何々した」とならないですか。

これは関係なくて、私の感覚のみですが、どうですか。

○唐木座長 原則としては、受け身はあまり使わないはずだとは思いますが、最近は日本語が大分おかしくなっていてきておりますが、できれば受け身でなくてもよいところは受け身ではないように直してください。

○関谷課長補佐 わかりました。

○唐木座長 それでは、そのほかに事務局から何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませませんが、次回の調査会は、今のところ7月28日水曜日を予定しております。また改めて御連絡を差し上げますので、よろしくお願いいたします。

○唐木座長 それでは、これで本日の議事をすべて終了いたします。

どうも御協力ありがとうございました。