

食 品 安 全 委 員 会 肥 料 ・ 飼 料 等 専 門 調 査 会

第 47 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 23 年 7 月 12 日 (火) 14:00~16:19

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品「リンコマイシン」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、秋葉専門委員、池専門委員、今井専門委員、江馬専門委員、
酒井専門委員、高橋専門委員、舘田専門委員、戸塚専門委員、
宮島専門委員、元井専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、熊谷委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、
関谷課長補佐、安河内評価専門官、平岡係長、津田技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (平成 23 年 7 月 11 日現在)

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書リンコマイシン

6. 議事内容

○唐木座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 47 回肥料・飼料等専門調査会を開催させていただきます。

ひどく暑いところをお集まりいただきまして、ありがとうございます。

本日は、青木先生、桑形先生、下位先生、高木先生、津田先生、細川先生の 6 名がご欠席で、12 人の先生方に出席をいただいております。

それでは、議事に入らせていただきます。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に第 47 回肥料・飼料等専門調査会議事次第が配布されていますので、ごらんいただきたいと思ひます。

議事に入る前に、事務局から資料等の確認をお願いします。

○関谷課長補佐 きょうの議事は、動物用医薬品「リンコマイシン」の食品健康影響評価と、その他になります。

資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、座席表、資料については、資料 1、意見聴取要請、それから資料 2 が（案）動物用医薬品「リンコマイシン」です。参考資料は、参考資料 1 という少し分厚い冊子が 1 冊、それから参考資料 2 から 5 までが薄目のものが束になっているものがございます。

資料の確認は以上でございます。不足の資料等はございますか。

○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、ご説明いたします。本日、ご審議をお願いいたしますリンコマイシンにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴って、暫定基準が定められている動物用医薬品でございます。JECFA とか EMEA、そういった国際リスク評価機関の評価書をもとに、いわゆる評価書評価としてご審議をいただくというものでございます。

先生方にはご連絡を差し上げましたが、急遽、追加の資料等もありまして評価書案の送付が遅れ、直前になってしまい大変申し訳ございません。そういったことで、評価書の記載内容の詳細についてのご確認、修文については次回の 8 月の調査会までをお願いするというにいたしまして、今回の調査会では事務局から評価書全体についてご説明させていただいて、評価の方向性あるいはポイントについてご審議をいただいて、一定の方向性をご了承いただければと考えております。その方向性を踏まえまして、次回の調査会までに記載内容の詳細については先生方にご確認いただいて、次回の調査会でその修正内容を中心にご審議をいただくということで、次回の調査会では短時間でご審議をいただける可能性もあるのではないかなと考えております。事務局としてはそのような手順を考えております。よろしくをお願いいたします。

それでは、資料 2 に基づいて説明をさせていただきます。資料 2 のリンコマイシン、動物用医薬品評価書をお開きください。

まず、3 ページのところに審議の経緯がございます。これは 2005 年 11 月に暫定基準の告示がございまして、2006 年に評価要請が厚生労働大臣からされております。今回、肥料・飼料等専門調査会に初めてかけさせていただくということになります。

リンコマイシンの概要ですが、6 ページに飛びますが、用途としては抗菌剤でございます。有効成分の一般名、リンコマイシン、化学名等に関しては、ここに記載のとおりでございます。

23 行目に使用目的及び使用状況がございます。リンコマイシンは、*Streptomyces lincolnensis* 由来の抗生物質ということで、ピルリマイシンとかクリンダマイシンと同じリンコマイシン系の抗生物質に属し、主としてグラム陽性菌に有効で、作用機序は、リボ

ソームの 50S サブユニットに作用することによるタンパク質合成阻害と考えられております。

次のページですが、日本では動物用医薬品として塩酸リンコマイシンを有効成分とする注射剤、これは豚用です。それから飼料添加剤として豚と産卵鶏を除く鶏、それから水産用もありましてスズキ目魚類、ブリとか、そういったものです。それから飲水添加剤として豚及び産卵鶏を除く鶏を対象としたものが承認をされております。海外でも動物用医薬品として使用されております。単剤あるいは配合剤として牛、羊、豚、家禽を対象に使用されております。また、ヒト用医薬品としても国内外で使用されているものでございます。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。

11 行目から安全性に係る知見の概要ですが、この評価書は JECFA のレポートです、それから EMEA のレポート等をもとにリンコマイシンの毒性に関する主な知見を整理したのとなっております。

まず、薬物動態試験です。

(1) マウス、ラット、ウサギの結果でございますが、あまり実験動物のまとまったデータがないようです。試験自体も毒性試験についてもかなり古いものが多いわけですが、古くから使われているということで、そういった資料が多くなってございます。

まず、マウス、ラット、ウサギの単回筋肉内投与試験ということで、投与後 1 時間に血中 C_{max} に達したというようなデータが示されています。また、マウスの尿中濃度は、投与後 1 時間以内にピークを示した、あるいはそれらの動物の組織中濃度については表 1 にまとめられていますが、分布としては腎臓あるいは肺、脾臓、そういったところに多く見られているようです。経口では盲腸内容が一番多かったというデータになっております。

8 ページですが、ラットに経口投与された投与量の約 5%が尿中に排泄されたということで、その中で 97%は未変化体のリンコマイシンと、それからリンコマイシンスルホンであったということです。リンコマイシンの残りの 95%は消化管に認められたというデータです。

(2) イヌの薬物動態試験ですが、これもかなり断片的な情報ではありますが、多くの試験がされております。

6 行目からは、放射活性の放射標識の塩酸リンコマイシン、塩酸塩と書いてありますが、塩酸リンコマイシンという書き方に統一させていただいておりますので、修正させていただければと思います。単回経口投与したのものに関しては、 C_{max} が $4.5 \mu\text{g/mL}$ 、血漿 T_{max} は 4 時間、血漿 $T_{1/2}$ 、半減期も 4 時間ということ、あるいは下の試験では同じ単回経口投与ですが、吸収のピークは 1~2 時間に見られたというようなデータもございます。

単回筋肉内投与、次の試験ですが、速やかに吸収をされたというようなこと、あるいは単回筋肉内投与のもう一つの試験では、血漿 T_{max} は 0.17 時間、かなり速いもの、それから半減期が 4 時間というようなデータがございます。

20 行目から、こちらには分布のデータもございます。最高濃度が腎臓とそれから胆汁

に見られております。また、最も低い濃度に関しては、検査した中で脊髄液が検出限界未満であったというようなデータです。26 行目でも、胆汁あるいは肺、腎臓に高濃度のリンコマイシンが認められております。同じく次の試験でも、胆汁中の排泄が高濃度だったというようなことが示されています。

32 行目からは静脈内投与、これで 28.5%が尿中に、17%が糞中に未変化体として排泄されたというようなこと、あるいは糞中ではリンコマイシンスルホキシド及びN-脱メチルリンコマイシンが投与量の 3%未満認められたということです。尿中の放射活性の半減期に関しては 13.8 時間ということです。また、一番下の 38 行目からは、筋肉内投与では尿中に 33~45%が検出されたというようなこと、あるいは経口投与では 11%が尿中というような、そういったデータが示されています。

また、9 ページではさらにイヌの試験が続いておりますが、放射活性の 55~60%が糞中から検出されたということで、リンコマイシンと代謝物の主要排泄経路というのは、イヌに関しては胆汁排泄が主であるということが示されております。放射活性の 96%以上が 55 時間以内に排泄されたということで、初期に関しては非常に速い排泄速度で、残りについてはこちらも修正をさせていただければと思いますが、「一次速度式に従って」というのが 2 度出てきてしまいましたので、「一次速度式に従って」という最初のところは削除させていただいて、24 時間から試験終了までを通じて、一次速度式に従って排泄されたと修正させていただければと思います。

それから、イヌの試験の最後ですが、経口と筋肉内投与で尿中及び糞中の主要な代謝物は未変化体で、排泄量の 40%ということでございます。イヌでは胆汁排泄がメインであるというようなデータです。

一方、12 行目から対象動物の牛の薬物動態試験で、泌乳牛を用いた静脈内投与の試験が行われております。投与量の 32%が尿中に排泄された、あるいは静脈内投与においては、投与量の 1.5%のみが乳汁中に排泄されたということです。また、乳房内投与を行った、これは 1 頭のみということなのですが、投与量の 85%、18 行目の 85 の次に%が抜けておりますので、追記をさせていただきたいと思いますが、85%が血中に吸収されております。投与経路にかかわらず、投与量の約 65%が不活性の代謝物に代謝されております。

続いて、22 行目から豚の試験がされております。

まず、単回静脈内投与と経口投与を 7 日間間隔で実施しております。この試験では経口投与後の吸収率が出ておりまして、投与量の $53 \pm 19\%$ が吸収をされたというデータになっております。また、血漿タンパクとの結合率は 5~15%ということが推定されております。経口投与後の T_{max} は 3.6 時間、 C_{max} は 1.45 mg/kg ということでございます。

そのほか、幾つかの単回経口投与の試験がございます。10 ページにも豚の試験が続いておりますが、同様な試験に関しましては今後、整理をさせていただいて、重複するようなものであれば削除させていただければと思っておりますが、経口投与の試験が幾つかあります。

一番上の 3 日間経口投与試験については、蓄積性が認められなかったということで、3 日間の経口投与でも投与 24 時間以降には、検出可能な血清中濃度は見られなかったというようなことがわかっております。

10 行目の静脈内及び経口投与試験ですが、肝臓の代謝物の分布が静脈内と経口投与の両方とも量的に同等であったということがわかっております。それから 21 行目の試験ですが、単回筋肉内投与でございます。これは幾つかの用量で投与していますが、血清中濃度が用量相関的に上がっていくというような、データも得られております。次の 25 行目の試験でも、蓄積性が連続投与によってもなかったというようなデータでございます。

32 行目からですが、放射活性の最高濃度は肝臓及び腎臓に見られ、ということで、主に肝臓、腎臓で高く、筋肉及び脂肪では、低い濃度であったということでございます。35 行目から、これも筋肉内投与、こちらは非標識のものですが、非常に速やかな排泄と関連して、尿中への排泄も見られたということでございます。組織中濃度としては筋肉内注射ということで注射部位の筋肉が高く、腎臓、肝臓ということで先ほどの傾向と同様でございます。

11 ページでございますが、豚の試験が続いております。代謝でございますが、1 行目から、リンコマイシンは速やかに大部分が代謝されるということで、26 の代謝物が肝臓に認められているということです。ただ、総放射活性残留の 10%を超えるものはないというデータでございます。また、微生物学的な活性、抗菌活性でございますが、これも微生物学的な分析法と GC/MS を用いて比較をしていますが、未変化体のリンコマイシンによるものと考えられたとされています。

この 1 行目の「大部分が代謝され」というところのものの英語が *extensively* ということで、以前にも調査会でご指摘をいただきまして、「広範に」という言葉で以前、事務局案を作成しましたところ、「広範に」というのは適切でないということで、「大部分が」とか「速やかに」という修正をしておりますので、この翻訳として「大部分」でよいかどうかということも、ご確認をいただければと思っております。

それから、豚の排泄物中の未変化体ということで 8 行目からございますが、試験を実施した他の動物種に比べると著しく少なかったということで、動物種によって差があるということです。尿中には経口投与における投与量の 11~21%ということで、その半量が未変化体リンコマイシンだったということでございます。排泄された薬剤の 79~86%が消化管内容物中に含まれたというようなことです。

続いて、15 行目からは鶏の薬物動態試験ということで、まず、36 日間混餌投与、これは飼料中濃度 1 ppm と書いてありますが、正しくは 10 ppm でございます。すみません、修正させていただきます。10 ppm というのですが、標識の塩酸リンコマイシンが 12 日間の経口投与を 36 日間の後に引き続いて行っております。これは 90%の放射活性が排泄物中に認められたということで、胆汁あるいは内臓中の $T_{1/2}$ 、消失半減期も出されております。投与後 1 時間の肝臓試料のみに検出可能な残留が認められたということですが、

生物学的には不活性ということで、抗菌活性がなかったということでございます。

それから、7日間の飲水投与、こちらでも肝臓及び腎臓に最も高い濃度の総残留が認められたということ、それから未変化体が総残留の20%、そのほか、リンコマイシンスルホキシド、N-脱メチルリンコマイシンあるいはN-脱メチルリンコマイシンスルホキシドがそれぞれ40、5、10%、認められたということでございます。

それから、羊に関しても37行目からありまして、これはやはり T_{max} が1時間とか、あるいは乳汁中にも出るというようなことがわかっております。

12ページにはヒトの薬物動態試験が載っております。ヒトでも医薬品として使用されておりますので、余り新しいデータはないのですが、基礎的な薬物動態のパラメータが出されております。こちらでは3行目から少し記載されておりますが、ヒトの経口投与、これは食後で500 mg、1人当たりということですが、投与しております。血清 C_{max} は0.6~0.7ということなのですが、絶食するとより高い濃度になっております。24時間以内に投与量の約4~7%が未変化体のリンコマイシンとして尿中に排泄されたということですが、投与量の約40%が糞中から回収されております。ヒトにおける経口の生物学的利用率に関しては25~50%、吸収率、全身循環に入る率が25~50%であるということが推定されております。

各投与経路の薬物動態試験パラメータについて、表2にまとめられております。その表2の脚注に注意書きがありますが、先ほど出てきました生物学的利用率、絶食後は25~50%なのですが、摂食時には5%ということ非常に吸収が悪くなるというようなデータになっております。

13ページに移りまして、ヒトの試験が続いておりますが、約72%がタンパクに結合する、あるいは分布容積が体内総水分量に近いということで、非常に広く分布をして糞中に排泄されるものであるということ、ヒトでも胆汁排泄が重要な排泄経路であるということが報告されております。投与経路にかかわらず、胆汁、それから、ここに記載されているように広く分布をしておりまして、脳にも到達するということがわかっております。また、胎盤を通過するというので、妊婦さんに投与した場合にも羊水中から検出をされているというようなデータもございます。

リンコマイシンの同じ系統のものでクリンダマイシンというものがあります。13行目から書いておりますが、経口投与されたクリンダマイシンはほぼ完全に吸収をされるということですが、リンコマイシンに関しては迅速な吸収はみられるが、吸収性としてはクリンダマイシンに比べて乏しいということでございます。絶食時のことについては先ほどのようなことが書かれております。

21行目から代謝の比較ということで、各種動物の代謝の比較ということで、こちらにも23行目に *extensively* ということで書いてございますので、これも「大部分」としたほうがよいか、適切な訳語をご教示いただければと考えております。

豚の肝臓で、26種類の代謝物がみられたということでございます。主要なものとして

は未変化体、N-脱メチルリンコマイシン及びリンコマイシンスルホキシドということでございます。

29 行目から、ヒト及び実験動物では排泄は大部分が糞経由ということで、胆汁ということも推定しておりました。それからヒト及びイヌにおける経口及び筋肉内投与、ラットの静脈内では尿中の主成分は未変化体であったというようなことがわかっております。また、対象動物においては 34 行目から、硫黄の酸化によるスルホキシド化あるいはN-脱メチル化、それから、その後続くN-脱メチルリンコマイシンスルホキシドへの変換というものが代謝の状況ということになります。

少し長くなりますが、引き続いて 14 ページから残留試験が各種の動物で行われております。先ほどご説明いたしましたように広く使われていますので、各種の動物を使ってそれぞれの残留試験が行われております。

まず、14 ページの 2 行目からは筋肉内投与、牛でございます。5 日間の筋肉内投与をして GC/MS により測定をしております。最終投与 8 時間後では、最も高い濃度が腎臓、それから最終投与の注射部位の筋肉で認められております。その他の試料に関しましては、最終投与 14 日後の肝臓の 1 例のみで、その他は検出されていないというような状況です。14 日がたてばというようなことです。それから子牛を用いた 5 日間筋肉内投与試験におきましても、最終投与 1 日後の肝臓あるいは腎臓、注射部位筋肉においてのみ検出されて、最終投与 7 日後のいずれの組織でも検出されなかったとなっております。

それから、20 行目からは牛の乳房内投与の試験です。リンコマイシンの乳房内投与試験で、330 mg/分房で 4 分房すべてに 12 時間間隔で 3 回投与した試験です。こちらに関しましては 60 時間後では乳汁中に 0.04 mg/kg 検出をされておりますが、その後、72 時間以降では定量限界未満だったということです。その後も幾つか乳房内投与が行われておりますが、21 日までのデータでは、肝臓でまだ検出されているとか、そのような試験結果になっております。

15 ページには、豚の残留試験がございます。

まず、混餌投与の 3 日間の試験です。5 行目からでございますが、結果が表 3 に出ておりますが、やはり肝臓あるいは腎臓で高いということでございます。最高用量を投与したもので、この表の一番下にありますが、最終投与後 48 時間でも検出はされているということでございます。そのうちの残留物の未変化体の割合も、GC/MS あるいは微生物学的分析法を用いて調べられておまして、13 行目から 14 行目に書いてありますが、未変化体は 12 時間後で総残留の 6%、48 時間後で 25%というようなことが示されております。

豚を用いた 3 日間の筋肉内投与試験が次の 19 行目からございます。結果としては表 4 が次の 16 ページにありますが、やはり、肝臓、腎臓で高く、筋肉、脂肪は比較的低いというようなデータになっております。また、もう一つ、4 行目からの筋肉内投与の試験もでございます。こちらに関しても、肝臓、腎臓で高いということですが、144 時間後、これは 6 日間になりますが、すべてのものが 0.02 mg/kg 未満に減衰をしています。そのほか、

幾つかのデータが余り詳しいデータではないですが、その下に記載がされております。

続いて、17 ページ鶏の残留試験になります。

鶏ではまず 7 日間の飲水投与試験が行われております。鶏におきましても、肝臓、腎臓が高いということがございます。その下には経口投与の 12 日間、1 日 2 回の投与も行われております。こちらでは 76 時間後には、肝臓、腎臓、筋肉、それから脂肪つきの皮膚で、いずれも検出限界未満になっているというデータです。また、さらに 26 行目から 35 日間の経口投与も行われておりますが、こちらについても結果が 17 ページの下のところ、75%が排泄物中に検出されております。また、18 ページにも混餌投与試験が 2 つございます。表 8 に混餌投与試験の結果がありますが、こちらでは肝臓、腎臓に関しては 72 時間でも若干の残留が認められていますが、24 時間後には 0.1 µg/g 以下になっているというデータでございます。

羊を用いた残留試験が 18 ページの 24 行目からございますが、まず、筋肉内投与試験で、こちらではやはり注射部位筋肉あるいは肝臓、腎臓で高いということですが、最終投与 7 日後には肝臓の 5 例のうち 2 例のみで定量限界を超えるものが検出されておりますが、それ以外には検出されていないというデータです。

続いて、19 ページ、20 ページには水産用の医薬品の残留試験、これはブリでございますが、7 日間の混餌投与試験が 2 つございます。少し用量が違いますが、1 つ目の試験が 40 と 80 mg/kg 体重です。通常臨床投与量は 40 mg/kg になっております。日本での投与量は 40 になっておりますが、この試験では胆汁に非常に長く残るということで、1 つ目の試験では 240 時間ということは 10 日になりますが、10 日がたつと胆汁でも検出限界未満になっているというデータです。やはり、腎臓とか脾臓で高いという結果です。

20 ページには表 10 に、こちらは 50 mg/kg 体重と 100 という 2 つの用量で行われております、表 10 に結果が出ております。こちらでは 120 時間後にはすべてのサンプルで検出限界未満になるというデータです。ここでは混餌投与の後にえさを与えるか、与えないかの比較をしまして、表 10 の結果は投薬後えさを与えております。20 ページの表 11 に結果が出ているのが投薬後えさを与えていない群の組織中残留で、胆汁のみに 120 時間以降にも検出されておりますが、これも 338 時間後にはなくなるというデータになっております。

長くなりましたが、以上で残留試験まで説明を終わります。

○唐木座長 3 ページから 20 ページまで、説明をしていただきました。

最初に説明がありましたように、事務局からの評価書案の提示が調査会の直前になったということで、今回の調査会では事務局からの評価書の説明を行って、評価の方向性あるいはポイントについて審議をいただくということになっております。今回は評価の全体的な方向についてご了承をいただくと。ご了承がいただければ評価書の記載内容の詳細については次回の調査会までに先生方に、ご確認、修正をいただいて、その上で次回に最終的な結論を出すということにしたいということでございます。

それでは、ただいま説明がありました薬物動態試験から残留試験につきまして、何か質問あるいはコメントがございますが。

事務局からは説明の途中でありましたように、11 ページの 1 行目に「リンコマイシンは速やかに大部分が代謝され」という文章がありますが、これは **rapidly and extensively** というのをこういうように訳したと。この **extensively** を「大部分」というように訳すとすると、もし同じように訳出をすると、今度は 13 ページの真ん中に網かけの部分があって、「牛の乳汁以外の全ての組織では **extensively** に代謝された」、これも大部分が代謝されたというようにするのか、あるいはここでは広範囲に代謝されたというようにするのか、どうしたらよいでしょうかというご相談が事務局のご相談ですが、これについては何かご意見はございますか。13 ページも「大部分」でもよいような気もしますが、広範囲に代謝されたという言い方も少しおかしいかなという気もしますが、いかがでしょうか。どうぞ。

○高橋専門委員 今、ふと思ったのですが、最初のほうは 26 の代謝物ができているわけですよ。ですから、その化合物から見ると、広範な位置に代謝されるというように、**extensively** に代謝されているというようにとったほうがよいのではないのでしょうか。

○唐木座長 そうすると、日本語で言うとどうなりますかね。26 の代謝物に代謝されたという、そういうことですか。

○高橋専門委員 日本語でいくと「広範に」でよいような気がします。

○唐木座長 速やかに広範に。ほかに何かございますか。そうすると 13 ページのほうも「広範に」でしょうか。すべての組織で広範に代謝された。

○池専門委員 多くは未変化体で糞便中に出ていきますよね。ですから、それも少しおかしいかと思います。

○関谷課長補佐 確かに未変化体が全然なくなるとか、大部分が代謝物になってしまうということでもないですね。ですので、もし「広範に」という言葉がおかしくなければ、そのほうがよろしいのかと思いますが。

○唐木座長 **extensive** という言葉が実質的に本当に意味があるのかどうかというのも問題ですが、よくこんな修飾語をつけることがあるので、もし実質的に大きな意味がなければ、これは訳さなくてもよいということもあるので、11 ページの 1 行目の「速やかに」は確かに実質的な意味がありますが、その後の **extensively** はどういう意味なのか、今一つよくわからないというところもありますね。

○池専門委員 13 ページで「全ての組織で」と書いていますから、これでもよいかもしれません。

○唐木座長 そうですね。「全ての組織で代謝された」でよいですよ。13 ページのほうは。だから、13 ページは **extensively** は訳さなくてもよいと。11 ページは速やかに代謝され、これはどの組織かは肝臓しか書いてないですね。ここも「速やかに代謝され、26 の代謝物が」でも意味はわかりますよね。では、そのように。どうぞ。

○高橋専門委員 それに関連して少しよくわからないところがありまして、まず、一つは消化管のものが未変化体と言っていますが、本当に未変化体なのでしょうか。例えば、代謝された抱合体が脱抱合されたり、腸管内でしますよね。全部、一括してそれを未変化体となっているのですが、その辺の表現としてどうなっているのかと。例えば 15 ページの 13 行目のところでも、未変化体が増えるということが、これはいわゆる吸収が遅かったのか、全体的にまだ詳しく精査していないのですが、吸収と未変化体の量の相関が何かはっきりわからないところがありまして、その辺も含めて詳しく検討したほうがよいかと思います。

○唐木座長 そうですね。最終投与 12 時間後で総残留の 6%、48 時間では 25%とふえているわけですね。では、この辺は事務局、チェックをしてみてください。

○関谷課長補佐 もとの記載がリンコマイシンと書いてあったものを事務局で未変化体に統一した部分もあるかと思しますので、そこが多分、適切でない部分もあると思います。もう一度確認をしまして、なるべく原文に沿った形で修正をさせていただきたいと思いません。

○唐木座長 どうぞ。

○館田専門委員 別のところですが、12 ページのヒトの薬物動態試験で、3 行目の 500 mg 食後経口投与試験で、血清 C_{max} が 0.6~0.7 mg/mL に達したというのは、多分、500 mg を飲んで 600 $\mu\text{g/mL}$ は高過ぎですよ。それと、恐らく表 2 下で、で筋肉内に 600 mg を投与したときの C_{max} は 12 $\mu\text{g/mL}$ 、大体、こんなものかなと思います。これとかなりずれがあるし、その下の経口投与の C_{max} の濃度単位が mg/mL になっていますが、これも 1.8~5.3 mg/mL ということで、これとさきほどの 0.6~0.7mg/mL とずれがあるし、最後の血清 C_{max} が 4~9 mg/mL となっていますが、これも多分、何か間違えていますね、どこかを間違えているのではないかなと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。これはチェックしてみてください。

○関谷課長補佐 恐らく原典が間違えているようですが、確認の上適正な単位に直したいと思いません。

○唐木座長 大もとがこうなっているんですね。

そのほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、21 ページの遺伝毒性からになります。

リンコマイシンの遺伝毒性の結果を表 12 と 13 に示してございます。復帰突然変異試験、前進突然変異試験、DNA 損傷試験と、それから *in vivo* でも試験が行われておりまして、表の一番右側に結果が載っております。陽性となっているのが不定期 DNA の合成試験、ラット初代培養肝細胞で実施しているものですが、こちらで陽性の一つあります。これにつきましては JECFA で考察がされておりまして、その考察が 22 ページに書かれております。こちらは JECFA のものをそのまま引用してきておりますが、少し見直しま

して最初の記載から少し修正をさせていただいております。その趣旨なのですけれども、JECFA の記載は修正の前の日本語になっているわけなのですが、意味がとれない部分がありますので、修正をさせていただいております。

この修正に沿ってご説明いたしますと、ラット初代肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験において陽性結果が得られているということです。本試験については要約のみしか得られていないということなのですが、低用量の 0.17 µg/mL で、これはこの試験の一番低いドーズになっていますが、これをデュプリケートにおいて、ここは英語では duplicate となっており、この試験の中で 2 回行っているということだと思いますが、同じ操作をして陽性結果が得られていると報告されているということです。

この陽性結果につきましては、FDA にその後報告をした報告書の中では、同様な試験において、鏡検スライド作成方法を改良して行くと陰性あるいは不明瞭な結果が、これは equivocal ということで、これも適切な訳があればと思いますが、得られたということで、再現されていないというような結果が報告されているということです。

その報告の中では、陽性結果が得られたときに使用されたロットと同一ロットのリンコマイシンを使用した試験においても、陰性結果が得られているということにも言及されております。この試験では、リンコマイシンの毒性そのものが大幅に低いということで、高用量でも判定が可能であったと。先ほどの陽性になっているものの、こちらの表 12 の表を見ていただきますと、不定期 DNA 合成試験のところ 0.17~17 µg/mL の脚注 2) を見ていただきますと、16.7 µg/mL を超える濃度では培養細胞に致死性であったということで、判定できないということですが、繰り返して行った試験に関しては、細胞に対する毒性が非常に低かったということも知見としてあるということです。この低毒性、毒性が低かったことは、ほかの試験での毒性と一致するということが、はっきりと何が起こって陽性になったかということは書いてございませんが、JECFA でも証拠の重みづけから見まして、リンコマイシンは遺伝毒性を有しないとしております。

以上のことから、本委員会としても生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという案としておりますので、ここに関しても JECFA の内容のとらえ方がこれでよろしいかどうか、あるいは本調査会としての結論としてどうかということをご議論いただければと思います。

それから、22 ページの急性毒性試験がございます。こちらは、マウス、ラットにおきましては非経口、経口以外では毒性があり、経口投与ではほとんど毒性がないということですが、ウサギのみは経口でもかなりの毒性が見られるという結果が得られております。急性毒性試験の結果が表 14 にかなりたくさん試験が出ておりまして、マウス、ラット、イヌに関しては、経口では LD₅₀ の値が高いということで、急性毒性としては低いということになります。24 ページの上のところのウサギの結果のみは最低用量の 0.5 mg/kg のみ非致死性であって、他の投与量ではすべて死亡例が出現したということで、経口でも毒性が高いということになっております。これについては、組織学的検査では消化管の

うっ滞、あるいは死亡例には盲腸の漿膜表面に広汎性の出血が見られたというようなことでございまして、何らかの腸管内の細菌に対する影響ではないかということも書かれています。ウサギのみ例外的にこういった知見が得られております。

続きまして、24 ページの 2 行目から亜急性毒性試験ということですが、まず、マウスの 90 日間の混餌投与による試験でございます。こちらでは 10 行目から、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、血清グルコースの濃度の低下、あるいは腸管重量、これは膵臓を含むということですが、増加あるいは組織学的には小腸及び大腸の拡張の発生率が増加したということが載っております。NOAEL としては、100 mg/kg 体重/日と考えられたという試験結果でございます。

続いて、ラットの 30 日間で、また、それに引き続いて拡張試験として 3.5 カ月、強制経口投与した試験がございます。これに関してはいずれも影響が出ていないということで、NOAEL に関しては最高用量の 300 mg/kg 体重/日と考えられたとされています。

また、25 ページの 8 行から、ラットの 3 カ月間亜急性毒性試験です。こちらでは腸管の平均重量が対照群と比べて増加したということですが、腸壁及び粘膜には変化がなかったということで、変化が組織によるものなのか、内容物によるものなのかはわからなかったということで、JECFA、EMEA では NOAEL は、最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日と考えられたとされております。

それから 17 行目、イヌの亜急性毒性試験、3 週間の強制経口投与です。これは 1 日 3 回、強制経口投与をしております。これに関しては、影響は認められなかったという試験結果でございます。

それから、23 行目のイヌの 30 日間試験、これに関しましては強制経口投与、これも影響はなかったという試験でございます。

それから 29 行目、イヌの 90 日間亜急性毒性試験です。これも 1 日 3 回、90 日間強制経口投与をしております、カプセル投与です。こちらでは 800 と 400 mg/kg 体重/日の投与群で各 2 匹を供試しておりますが、血清 ALT 活性の一過性の増加が認められたということでございます。ここでポイントとなりますのは 35 行目、両側性のリンパ球性甲状腺炎が認められたということで、この所見は、他のビーグル犬の群においても観察されているということ、また、軽度のリンパ球浸潤は他の臓器にも同様に報告されているということから、投与によるものとは考えられなかったという結論にしています。これは対照群にも 3 例、認められているということです。NOAEL としては最高用量の 800 mg/kg 体重/日としております。

これとも関連するのですが、26 ページのイヌの 6 カ月亜急性毒性試験に移りますが、こちらでは体重、臓器重量等には影響はなかったということですが、病理組織学的検査をおきまして、やはりリンパ球性の甲状腺炎が出ているというデータです。そのうちの 1 例に腎臓に同様の浸潤が認められたということで、この種の病変は先ほどの 90 日間の全投与群で観察をされているものです。

それから、EMEA の評価では副腎重量の増加が 300 mg/kg 体重/日が出たということで、この試験の NOAEL を 100 mg/kg 体重/日としていますが、これに関しては JECFA で EMEA の評価についてコメントを出してございまして、対応のある paired t 検定では副腎重量に有意差が見られたということですが、比重量には有意な変化はないと、また、unpaired t でやると有意差は見られないということで、JECFA としては最高用量の 300 mg/kg 体重/日を NOAEL としております。

この下に、参考として EMEA と、それから残留基準見直しのメーカーからの提出いただいた資料の考察の部分が載っております。EMEA に関しては副腎重量の有意な増加を書いてありますが、これは病理組織学には変化はなかったとしております。両側性リンパ球性甲状腺炎についても言及してございまして、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日としております。それから、22 行目からのメーカーの提出資料、これに関しても 2 例のリンパ球性甲状腺炎について記載されていますが、ビーグル犬の自然発生の自己免疫状態と考えられるということで、投与の影響とは考えられなかったとしております。

事務局でリンパ球性甲状腺炎についての何か文献がないかということで見たのですが、1980 年のもので自然発生の自己免疫性甲状腺炎が純系のビーグル犬、実験用のものが出るということで、橋本病のモデル動物としてというような、そういう文献をきちんとまだ全部は調べていない状況ですが、そういう文献はあるようでございます。ここについて 27 行目から少し事前に質問させていただいておりますが、取り扱いについてご審議をいただければと思っております。

続きまして、35 行目からの慢性毒性及び発がん性試験、ラットの 1 年間の試験でございしますが、こちらに関しては肝重量に有意な差が認められたということですが、比重量に有意差はなかったということで、結論としては最高用量を NOAEL としております。27 ページの上のところです。

それから、27 ページの 7 行目、26 カ月間慢性毒性/発がん性試験でございまして。こちらはプレミックスの製品の混餌投与と、それから USP の、これは米国の薬局方の規格品のリンコマイシン、2 種類のものを使いまして慢性毒性/発がん性試験を行っております。16 行目にありますように、生存率その他、ここに記載されているものに関しては、影響は認められなかったということでございます。

プレミックス製品の 1.5 mg/kg 体重/日の群、それから USP の 100 mg/kg 体重/日の群の雄において、前立腺及び精嚢腺に非腫瘍性の顕微鏡的な病変（急性前立腺炎及び精嚢腺炎）の増加が認められたということで、こちらの前立腺炎の発生率を表 15 にまとめてあります。これについては JECFA の評価の中では、個々のデータを検討すると用量反応相関はないということで、病変の相対的な重症度も増加しなかったということで、前立腺炎はリンコマイシン投与による影響ではないという判断をしておりますので、ここについても表 15 の記載、溶媒対照群でも出ているというようなデータでございまして、そこについてご審議をいただければと思います。

それから腫瘍数ですが、良性、悪性、それからすべての腫瘍ということで 27 ページの下のところにあります。結果が 28 ページの上、表 16 にありますが、これらのデータから、腫瘍に関しては投与の影響はないと結論されております。

個別の変化については 5 行目からの記載がございます。まず、雄で皮下線維腫が有意に増加したが、線維腫の総数には有意差はなかったということ、それからリンパ肉腫の有意な増加が認められたというのが 8 行目からありますが、これらの発生率の傾向分析をしますと、有意な直線性の要素は示されず、リンパ肉腫は投与に起因するものではないと結論されております。雄ではリンパ肉腫の発生はなかったということですが、ここの取り扱いについても投与によるものでないということでもよろしいかどうか、ご確認をいただければと思います。

また、12 行目からは乳腺腫あるいは嚢胞腺腫の発生率、あるいは乳腺腫瘍の総数について記載があります。その後に 15 行目から、乳腺がん及び乳がんの発生率について、対照群の雌よりも高かったというデータがございます。これに関しては対照群の雌における乳がんの発生率 5.1%という、これが 59 例中 3 例というところですが、背景データとして報告されている 12%と比べると、そのもの自体がかなり低かったということで、対照群が低かったので有意差が出たのではないかという考察をした上で、リンコマイシン投与によるものではないと考えているようです。この点についてもご議論していただければと思います。それから下垂体腺腫及び乳腺線維腺腫についても、SD ラットでは一般的であるためということで、リンコマイシン投与の影響ではないという考察をしております。

そういったことで、最終的にこの試験では発がん性は見られなかったということなのですが、最高用量の設定が低いというようなこと、あるいは生存率が低いということで、最終的な結論とすることはできないと考えられたと JECFA ではございます。本試験における非腫瘍性影響に関する NOAEL は、最高用量の 100 mg/kg 体重/日ということで結論をしております。

一方、EMEA の結論が 26 行目から書いてありますが、こちらでは甲状腺 C 細胞の過形成について触れられておりまして、これに関しても用量相関性はなかったということで、影響と見ていないというようなことでございます。こちらでも十分な病理組織学的検査がなされていないなどの試験に問題があったということですが、発がん性の証拠はないとして、EMEA では NOAEL を出していないということでございます。そういう違いがございます。

29 ページの 1 行目のところには、メーカーの提出した資料にも甲状腺 C 細胞の過形成について言及されておりまして、こちらに関しては対照群の発生率が背景データと比較して異常に低かったことにより、投与との影響を否定しております。ここの取り扱いが JECFA と EMEA と、それからメーカーの資料ということで異なる部分もありますので、先ほどの各種の腫瘍性の病変の考察も含めて、ご審議をいただければと思います。

それから、29 ページの 5 行目からイヌの 1 年間慢性毒性試験ですが、これは最高用量

が NOAEL ということで、影響は出ていないという結果になっております。

続いて、生殖発生毒性試験です。

16 行目からはラットの 3 世代繁殖毒性試験でございます。これもプレミックス製品と USP 規格品のものを使った試験でございます。こちらに関しても特に影響は認められていないということで、プレミックス製品に関しては 1.5 mg/kg 体重/日、USP 規格品に関しては 100 mg/kg 体重/日と、これはいずれもこの試験の最高用量ですが、を NOAEL としております。

28 行目から 2 世代繁殖毒性試験（ラット）です。こちらは強制経口投与によって行われておりまして、投与による唯一の影響として 35 行目から、雌における投与開始後最初の 14 日間の体重及び増体重の一過性の増加ということですが、投与後 21 日以降には体重に影響は見られなかったということで、その他生殖及び発生に関する指標に、投与による影響は見られなかったということで、結論としては親動物あるいは児動物のいずれも最高用量が NOAEL という結論にしております。

それで、30 ページに上のほうから、これが EMEA に記載されている試験でございます。これも 2 世代繁殖試験なのですが、先ほどの試験ともしかしたら同じ試験なのかもしれないのですが、所見が異なっておりまして、妊娠 20 日目 F₁ 世代の雌の受胎率は投与による影響はなかったが、F₀ 世代の雌の受胎率は対照群と比較すると低下したというもので、NOAEL は従って 300 mg/kg 体重/日ということにされています。記載はないのですが、恐らく 1,000 mg/kg 体重/日が出たということなのだと思います。

これが同じ試験なのか、違うのであれば両方並行して記載をさせていただければと思いますが、毒性学的な ADI の最終的なところには直接影響はしないのではないかなとは思っておりますが、この取り扱いについてもご助言をいただければと思っております。

それから、30 ページの 13 行目からは発生毒性試験が行われております。マウスとラットの試験が 2 つです。マウスの試験では投与による影響は認められておりません。それから 21 行目からのラットの試験、これはプレミックス製品の妊娠 6 日から 15 日までの強制胃内投与試験ということですが、こちらに関しましては最高用量の 100 mg/kg 体重/日における胎児の吸収率が、対照群で 2.9%、背景データが 5.3%であるのに対し、8%と統計学的に有意に増加したということで、これに付随して生存胎児数が減少したということで、催奇形性は認められなかったということですが、胎児に対する NOAEL を 30 mg/kg 体重/日、それから母動物に対しては最高用量の 100 mg/kg 体重/日としております。この試験が JECFA あるいは EMEA、あと、事務局案としても最後の毒性学的 ADI のもととなる試験となっております。

それから、もう一つのラットの試験でございますが、こちらでは外部奇形は認められず、胸椎体の形成不全が 1 例、それから胸骨核Ⅲ・Ⅳ融合が 2 例認められたということですが、対照群との間に有意差はなかったとしております。

続いて、その他の試験までご説明いたします。まず、皮膚感作性試験がありまして次の

ページにまたがっておりますが、31 ページで皮下投与でモルモットを用いておりますが、この試験では死亡率が極めて高かったということで、評価できなかったというような試験です。

それから、刺激性試験、子豚の筋肉内投与において出血及び褐色線維性組織がわずかに見られたということですが、投与による炎症はなかったというようなデータが得られております。また、13 行目からウサギの刺激性の試験、これに関しましても、これは pH 調整で筋肉刺激性に変化はなかったというような知見が得られております。17 行目からウサギにおける組織に対する過敏性についてということですが、筋肉内投与で軽度から中程度の筋肉の過敏性について投与 7 日後までの検体で差はなかったというようなことです。それからウサギのリンコマイシンの膝関節内投与も行われておりますが、投与による影響は認められなかったということが示されております。

また、25 行目からは免疫毒性試験ということで、これはヒトの使用における有害影響の報告で、FDA に提出されました新規動物用医薬品申請のための未公表の報告書あるいは公表文献ということで、リンコマイシンの過敏症について報告があります。これはかなりの回数なのですが、1,000 億回の経口投与において 62 例の過敏症が報告されているということです。農業利用目的、動物用医薬品とか、リンコマイシン含有の飼料、あるいはリンコマイシンそのものを取り扱った人の事例はなかったということがございます。農家さんとかということだと思えます。公表文献ではリンコマイシンの低アレルギー性が強調をされているところがございます。13 種の動物においてリンコマイシンを試験した未公表の報告書では、感作の証拠は得られなかったということが記載されております。

また、聴覚毒性試験がネコで行われておりまして、こちらも標準聴覚反応と、それから回転させた後の眼球振盪により評価しておりますが、特段の影響はないという結果でございます。

その他の試験まで、以上でございます。

○唐木座長 21 ページから 31 ページまでの説明がありましたが、事務局からの宿題、お問い合わせが非常にたくさんあるので、順番に検討していきたいと思えます。

まず、22 ページの一番上のところを見ていただきたいのですが、大分、原文を修文してありますが、肝細胞で遺伝毒性があるというデータがありましたが、その後、これはないというようになっているということで、ここでは遺伝毒性はないものと考えられたという結論にしているのですが、こういったことでよろしいかどうかということでご意見をいただきたいと思えます。

どなたもお声がないですが、それでは、ここは次回までにお考えいただいて、次回、再度、お伺いするということでもよろしいでしょうか。

次が 26 ページでございまして、ここも網かけのところ、ここも難問で JECFA と EMEA の NOAEL の根拠が異なっておりますということで、最後のところ、本事務局案は JECFA の考え方にに基づき、NOAEL を 300 mg/kg 体重/日としておりますが、本試験

の NOAEL についてご意見をいただければということですが、この点につきましてはいかがでしょうか。どうぞ。

○元井専門委員 リンパ球性甲状腺炎は、純系のビーグル犬では自然発生する例があるということなので、ここではリンパ球性甲状腺炎の変化がリンコマイシンによる病変なのか、あるいは系統的な自然発生なのか、そこはきちんと確認しないと決められないのではないかと思います。

○唐木座長 そのとおりですね。ただ、その確認がないので自然発生例も大変多いということが知られていると、ここでもその程度、出ていると。そうするとどちらなのかを判断するかしないか。

○元井専門委員 そこで、25 ページの (6) ビーグル犬による亜急性試験の結果では、対照群にもリンパ球性甲状腺炎が発生しているのです、このことが病変というよりむしろ自然発生による変化であるという確認の一つになると思われます。したがって JECFA の判断が妥当であると思えます。

○唐木座長 ここではおっしゃるように自然発生例があるということに基づいて、こういう結論になっているということになっておりますが、どうぞ。

○吉田専門委員 先ほどのご意見に同意したいと思うのですが、ビーグル犬ではこの病変は時折出てくることがあって、90 日の試験のように対照群でも出ているとよいのですが、後の試験では投与群に偏ってしまっていて判断に迷うことが時々あります。でも、やはり対照群に出ている病変ですので、投与の影響と考えるのは難しいと思えます。甲状腺の病変に関連して腎臓にも同じような病変が出ているという記載もあるのですが、この病気は甲状腺のサイログロブリンとか、甲状腺特異的な抗原に対する自己免疫疾患なので、他臓器との関連については言及する必要はないと思えます。

○唐木座長 ありがとうございます。どうぞ。

○吉田専門委員 それから副腎の病変が出ているのですが、6 カ月の試験で雌雄各 2 匹に対して t 検定を実施しているのですが、n 数が少ないので、検定対象とすることはできないと思えます。それから副腎重量もばらつきが多いのと、それから 90 日の試験では 400 と 800 mg/kg 体重/日という 300 mg/kg 体重/日より高い用量で実施しているのですが、副腎の影響が出ていないので、恐らく 6 カ月の試験の副腎の影響は偶発的なものであろうと考えます。

○唐木座長 各 2 匹ですね。ありがとうございます。

ほかにご意見はございますか。

それでは、この部分は NOAEL については、300 mg/kg という原文のままにしておくということで進めさせていただきたいと思えます。

それから、あと、この記載の中で不要な部分あるいは変える部分がありましたら、事務局で考えてください。

○関谷課長補佐 今、ご指摘をいただいた内容で案文をつくりまして、ご相談をさせてい

たきます。

○唐木座長 それから、その次が 27 ページのラット、26 カ月間慢性毒性/発がん性試験のところでは、27 ページ、表 15、前立腺炎の発生率、これは投与の影響ではないという取り扱いをしています、それでよろしいかどうかというところですが、いかがでしょうか。これは対照群が 35%で、投与群が 2.9、11、66.7%、一見、用量反応関係があるみたいですが、対照群よりずっと低いというところで、その信頼性という問題からということでございますが、どうぞ。

○今井専門委員 前立腺の炎症につきましては、Fischer ラットでは自然発生で非常に高頻度に認められるということが知られておりまして、私自身、SD ラットでの発生率は正確には把握しておりませんが、座長がおっしゃいましたように対照群で 35%に対して、全く用量反応性が認められませんので、結論どおり、投与の影響ではないということで全く問題ないというように考えます。

○唐木座長 ありがとうございます。それでよろしいでしょうか。

それでは、次の問題は 28 ページの 7 行目からですが、リンパ肉腫は投与に起因するものではないという結論にしてありますが、それでよろしいかどうかということです。有意な直線性の要素を示さないということで結論を出しておりますが、この点はいかがでしょう。どうぞ。

○吉田専門委員 コントロールが 59 例中 1 例ということで、発生頻度がたまたま低かったような気もするのですが、この系統の背景データを少し確認できると思いますので、もし何かありましたらお伝えできると思います。

○唐木座長 よろしくお願ひします。

それでは、この点につきましては何かデータがあれば、それに基づいて検討するというところで次回に回すということにしたいと思ひます。

その次は 28 ページの 12 行目からの記載ですが、乳がんは投与によるものではないというふうに書いてありますが、この点についてはいかがでしょうか。

○吉田専門委員 これについては恐らく記載のとおりで、この系統のラットは下垂体腫瘍と乳腺腫瘍が非常に多い系統ですので、たまたまコントロールが低かったということだと思います。ただ、統計のところには p 値が 0.08 とか 0.06 とか書いてあるのですが、通常、0.05、0.01 で判断するので、少し厳しい記載になっているかなという感じですね。増加傾向があったというぐらいの変化だと思います。

○唐木座長 高かったがというよりも増加傾向があったがという、そういう感じですね。ありがとうございます。それでは、記載をそのように訂正するというところでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

その次は 28 ページの 17 行目からですが、下垂体腺腫及び乳腺線維腺腫を投与の影響ではないとしてありますが、この点につきましてはいかがでしょうか。これも SD ラットには一般的であるというように考えてよろしいでしょうか。

それでは、このままということで、次は 28 ページの 26 行目から 29 ページの 3 行目、甲状腺 C 細胞の過形成の取り扱いについてということですが、このような取り扱いでよろしいかどうかということですが、どうぞ。

○元井専門委員 27 行目に異なった品質のリンコマイシンが使用され、これが一つの原因だというようなことが書かれているのですが、異なった品質のリンコマイシンというのは、具体的にはどういうものなのでしょうか。

○関谷課長補佐 これはプレミックス製品と USP の規格の品だと思えますが、それを使っているのということだと思えますが本当に理由として妥当なのかというのは、わからないところがあるのですが、EMEA の評価書ではこういう書き方をされていまして、詳細がわからないというところなのですが。

○元井専門委員 それで理由づけになるのでしょうか。

○関谷課長補佐 そこが評価書評価の難しいところでもあるのですが、もし例えば 29 ページの上のところにメーカーの提出資料の考察が載っておりまして、対照群の発生率が背景データと比較して非常に低かったことで甲状腺 C 細胞の過形成が対照群と比較して増加したけれどもということが書いてありますので、そういったことを書いておくべきなのか、あるいは JECFA も特段、そこについて触れていないと、評価書の中で。評価書の中の記載はこの評価書案に書いた以上の情報はほとんどないので、そういう意味では記載をする必要がないのかもしれないので、その点についてはいかがでしょうか。

○唐木座長 どうぞ。

○今井専門委員 26 行目以降のもう一つ気になる記載が 27 行目から 28 行目、全投与群において十分な病理組織学的検査がなされていないという記載が、C 細胞の過形成のみに係するのか、この試験全体に係るのかという不安が出てきまして、もし試験全体に係るのであれば、この試験全体の信頼性がどうなのだというようなことにもなりますので、もしも JECFA の評価書で記載されていないのであれば、この段落全体を削除してもよいのかなと思えますが、いかがでしょうか。

○唐木座長 ありがとうございます。確かにそうですね。

では、その辺のところは事務局、原典をもう一回、確認をしていただいて、どうするか、次回、報告をしてください。

○関谷課長補佐 JECFA が 2000 年の評価で、1999 年に EMEA がその前に実施しますので、その辺も一つの判断の材料になると思えますので。

○唐木座長 28 ページ、発がん性は認められなかったというのも次回の宿題ですね。次は 29 ページの最後のほう、39 行目から 30 ページの 8 行目までに網かけがしてありますが、NOAEL が JECFA と EMEA で違うということ、2 つの試験は同じ試験の可能性はあるが、所見や結論が違っており、両方を併記すべきなのか、どうしようかということ、いずれにしても、毒性学的 ADI の設定には関係がない値ではありますが、この取り扱いをどういたしましょうかということ、どうぞ。

○江馬専門委員 試験が同じかどうかははっきりわからないので、両方を書かざるを得ないのではないかと思います。特に EMEA の記載がこの資料を見てもこれだけなので、これだけを書くとなにかかわからないので、何々と EMEA では記載しているとか、何かははっきりとこれだけの文章しかないということをごここに記載したほうがよいと思います。

○唐木座長 確かにそうですね。

ほかにご意見はございますか。では、そのような方向で両者を併記すると、それから EMEA の記載はこれしかないということわかるような記載の方法にするということ。

○関谷課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

○唐木座長 事務局からの質問はそこまでですね。その他に 31 ページまでで、先生方、何かお気づきのところはございますか。どうぞ。

○吉田専門委員 27 ページの 1 行目からの記載で、群構成が 4 群の試験なのですが、やはり、ここでも t 検定を実施されていますが、この t 検定は不適切だと思いますので、記載するのでしたら増加傾向とか、そのような記載のほうがよいと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。事務局、よろしいですね。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

○唐木座長 ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、続いて説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、32 ページをお願いいたします。

まず、ヒトにおける知見ということでございます。まず、腸管への影響ということで、リンコマイシンの最も一般的な有害反応ということで、吐き気、嘔吐、腹痛、下痢が含まれるとされています。リンコマイシンあるいはクリンダマイシンが臨床の治療で使われた場合に偽膜性大腸炎が知られておりまして、通常、治療開始から 2~25 日後に始まり、患者の最高 20%まで発現するというものでございます。アナフィラキシーに関しては報告はされているが、過敏症の報告はまれで、発疹が最も一般的だということです。リンコマイシン及びクリンダマイシンを投与された麻酔下の患者では、神経筋伝達の障害を示すというような報告もあります。

一方、14 行目からですが、子宮頸炎あるいは膣炎患者にリンコマイシン 2 g/日を 7 日間経口投与して、出生児に関しまして 559 例の新生児群と投与群とを比較して、誕生後 7 年まで追跡されたというような試験があるようです。それに関しては、母親への投与による児への有害反応はなかったというような結論が出ています。

それから、10 の微生物学的影響ということで、今、ご説明したようにヒトにおけるリンコマイシンの影響としては、やはり、微生物学的な影響もかなり考慮すべきポイントということが考えられます。EMEA あるいは JECFA でも知見を取りまとめております。

まず、EMEA のレポートにおける知見ですが、まず、21 行目からのところでは、*in vitro* の MIC (最小発育阻止濃度) に関するもので、最も感受性が高いものが *Fusobacterium* の MIC₅₀ で 0.2~0.4 µg/mL であったということです。

それから、24 行目からは米国の救急病院の 5.5%を対象に実施した研究ということですが、グラム陽性好気性あるいは嫌気性の細菌のリンコマイシン系抗生物質に対する感受性パターンは、調査期間中、これは 71 年から 83 年の間ですが、変化がなかったと。多くの嫌気性菌が調査期間の最も新しい調査年において高い感受性率を示したということですから、1983 年に近い調査年のほうでも高かったということだと思います。加えて、1970 年から 80 年に、牛、豚、家禽から分離されたコアグラマーゼ陽性のブドウ球菌の大部分はリンコマイシンの感受性であったというようなことで、80 年の感受性の割合は同様であったというようなことが書かれております。

また、牛の反芻胃にリンコマイシンを注入した試験、これは 0.9 µg/mL というのですが、嫌気性細菌数とか、ここに書いてあるようなパラメータについては、影響はなかったというような試験データがあります。

それから、36 行目からはハムスターの抗生物質関連の大腸炎モデルにおける皮下投与なのですが、リンコマイシンを皮下投与したときのデータから、NOAEL として 0.1 mg/kg 体重が決められております。この投与経路が皮下投与ということで、ここから ADI を導くというわけにはいかないということですが、*in vivo* の効果は *in vitro* よりも非常に低くなるということを示しているデータだと考察しております。

33 ページの上のところにも、*in vivo* の効果が *in vitro* よりも低いということを示すということで、豚を用いた試験、これは *Salmonella typhimurium* の除去効果を調べた 53 日間の経口投与試験ですが、対照群と比較して *Salmonella* の除去効果が示されなかったということです。こちらについても限定的ではありますが、*in vivo* の効果が *in vitro* よりも低いということを示しているのではないかという考察がなされております。

さらに、リンコマイシンは未変化体のリンコマイシンに加えて、16 種類の代謝物が検出されたというようなこと、これらの代謝物の抗菌活性でございますが、12 行目の「坑菌活性の「坑」が誤字になっておりますので、修正させていただきます。未変化体の 15 分の 1~100 分の 1 と低いということですので、代謝されれば、その分、微生物学的な影響も低くなるというようなことでございます。

それから、JECFA のレポートにおける知見の記載が次の (2) です。

まず、リンコマイシンの連日経口投与で大腸炎を引き起こしたということで、これは 25~66 mg/kg 体重でございます。さらにクリンダマイシンの患者さんに対する 7 日間投与、これは 10 mg/kg 体重/日、これでも大腸炎が認められたということでございます。一方、20 行目から、99 名の患者へのクリンダマイシンの連日経口投与、これは最高 2.5 mg/kg 体重/日、最大 12 カ月の投与でございますが、腸内細菌叢への有害影響の NOAEL として、2.5 mg/kg 体重/日であろうと考えられたとされておりますので、2.5 mg/kg 体重/日で腸内細菌叢への影響がなかったというようなデータが得られているということでございます。ヒトの消化管内における代謝物の生成については、有用な情報は得られていないということですが、治療用量を投与されたヒトの糞中には未変化体が存在するということ

で、ヒトの糞からリンコマイシン系の抗生物質が回収されたということは、リンコマイシン系抗生物質の残留物を摂取した場合には、腸内細菌叢に抗菌活性が暴露されるということは考えられるのではないかとということでございます。したがって影響は無視できないということをおっしゃっています。

それから、33行目から先ほど EMEA にも同様の知見がありましたが、代謝物の抗菌活性は低いということです。

それから、38行目からですが、リンコマイシンの食用動物における病原体の糞中排泄に及ぼす影響ということで混餌投与、これは 5.6 mg/kg 体重/日を投与しまして、細菌接種前と全試験期間ということで、試験期間が抜けておりますが、45日までの期間、混餌投与をしております。豚でナリジクス酸耐性の *Salmonella typhimurium* を経口投与して見ておりますが、この結果、リンコマイシンは *Salmonella* spp. 排泄の量とか期間とか優勢性、そういったものには影響がなかったということでございます。そういった試験がなされております。

また、抗生物質に対する感受性ということで家畜の分野における、少し古いですが、80年までのデータでは一定の傾向は認められなかったというようなことが書かれております。

リンコマイシン系抗生物質の感受性パターンを測定するというので、全米の病院、あるいは米国の2つの病院から、それぞれ、ここに記載されているようなたくさんの株に関しての感受性データが集められていますが、1968年と1984年までのデータと同様であったというようなデータがございまして。

これは JECFA の評価書の記載なのですが、JECFA の評価書の中で EMEA の評価について触れられておまして、EMEA ではリンコマイシンのヒト腸内細菌に対する抗菌活性として報告されている、先ほど EMEA の知見で出てきましたが、*Fusobacterium* に対する 0.2 µg/mL という MIC₅₀ 値、この値を無影響濃度として使用するというので EMEA は評価をしているということが、JECFA の評価書の中に記載されているということでございます。下のほうに各腸内細菌の MIC のデータが出ていますが、この中で一番低いものが *Fusobacterium* の 0.2 µg/mL というものが 34 ページの一番下のところに書かれております。

JECFA ではということで、35 ページの 4 行目から、JECFA では腸内細菌叢の定着障壁の崩壊がリンコマイシンにとって懸念となる微生物学的エンドポイントであるとしたということです。ただし、ヒト腸内細菌叢に対するリンコマイシンの影響に関する NOAEL を設定するための利用可能な試験はないということです。クリンダマイシンに関しましては、リンコマイシンと同じ抗菌スペクトルを持っており、臨床上的有害影響のスペクトルについても同様だということです。また、リンコマイシンよりも強い抗菌活性をクリンダマイシンは持っている。経口投与されたクリンダマイシンの結腸に到達する利用率は、リンコマイシンの 10 分の 1 ということです。クリンダマイシンの臨床試験がリン

コマイシンの微生物学的安全性を決める上で使用できるのではないかという考えで JECFA では評価を行っています。

次の 16 行目からクリンダマイシンのデータが出ています。ヒトの糞便試料の混合培養液中で半連続培養によって 7 日間培養しております。*Clostridium difficile* を加えまして、この *Clostridium* の過剰な増殖とかあるいは pH 変化、脂肪酸プロファイルの変化に基づいて NOAEL を設定しております。2.6 mg/mL ということで考えられたという結果です。

また、ヒトの成人におけるクリンダマイシンの投与における知見が下にございます。腸内菌叢に顕著な変化が認められたというような試験がされています。先ほど EMEA でも出てきたような試験が載っております。36 ページの 1 行目ですがクリンダマイシンの、150 mg の連日経口用量では、12 カ月まで投与して 99 人の成人患者に有害影響は見られなかったことが示された。先ほど出てきたものですが、そういったヒトの試験があるということです、クリンダマイシンに関しての試験があると。

ハムスターの大腸炎のモデルに関しても、表 18 に示したような試験がされておりました、こちらでは閾値というところでは、表の右から 2 つ目の列、カラムのところに書いてございますが、例えばリンコマイシンの単回肩甲骨内、皮下、腹腔内投与というところでは 6 と書いてあります。これは 6 mg/60kg、ヒトの 60kg に換算して 6 mg が影響のないレベルであったという意味でございます。このような知見が得られております。

さらに、36 ページの 12 行目からは微生物学的影響調査ということで、通常、抗生物質等の抗菌性物質の評価に用いております食品安全委員会が調査事業として実施しました MIC のデータ、ヒト臨床分離株に関するもののデータが 37 ページ以降に載っております。表 19 でございますが、こちらでは VICH の手法によりまして MIC_{calc} を求めておりますが、MIC_{calc} は 0.432 mg/mL であったということです。

以上でございます。

○唐木座長 32 ページから 37 ページの途中までの説明がありましたが、ご質問あるいはご意見はございますか。よろしいでしょうか。

もしよろしければ、引き続き食品健康影響評価の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、37 ページの 6 行目から食品健康影響評価ということですか。

○池専門委員 一つだけ気になるところがありまして、すみません、33 ページの 9 行目のリンコマイシンの代謝物で N-脱メチルリンコマイシンとありますね、9 行目に。もしかしてこれは抗菌活性がないと書いてある、代謝産物の中で多分、この物質だけは本体と同じくらいの抗菌活性があるというようなことを見たことがあるのです。ですから、少しこれが気になりました。少なくとも N-脱メチルリンコマイシンは、本体のリンコマイシンと同等の抗菌活性があると僕は理解していたのです。もう一回、調べてみますが。

○唐木座長 それでは、チェックをよろしくをお願いします。

○関谷課長補佐 よろしくをお願いします。

それでは、食品健康影響評価に移りますが、当然、先生方には試験の詳細について次回

の調査会までにご確認いただきますので、その中で大きく最終的な結論に影響するようなことがあれば、また、違う方針になるということにはなりません。一応、本日、見ていただいた方向性で、最終結論が得られるという前提ではありますが、食品健康影響評価のところの説明をさせていただければと思います。

まず、EMEA の評価として書いておりますが、毒性学的な ADI がまずあります。これはラットの発生毒性試験における胎児毒性の先ほど出てきました NOAEL 30 mg/kg 体重/日をもとに、安全係数も通常の 100 で、毒性学的な ADI は 0.3 mg/kg 体重/日ということで、これは EMEA も JECFA も、それから事務局案も同じものを用いております。毒性学的 ADI に関しては同様でございます。

次に、微生物学的 ADI に入りますが、まず、EMEA に関しましては 12 行目から書いてございますように、MIC₅₀ を利用した CVMP、これは EU の機関でございますが、その算出式を用いております。1999 年にこの評価をされておまして、当時はまだ VICH のガイドラインができておりませんでしたので、EU の独自のというか、手法で出しております。このもととなっている MIC₅₀ が、先ほど出てきておりました 34 ページの表 17 のところに MIC₅₀ 値、リンコマイシンのカラムで一番下に平均で 0.2 µg/mL というのがあります。本文中にも 32 ページの 21 行目からの記載でございますが、*Fusobacterium* の MIC₅₀ ということで、これをもとにしております。

計算式としては、CVMP の算出式によりまして 0.2 µg/mL というのと、幾つかの係数が掛けられております。この「ADI=」のところでは分母の 0.2 というのが MIC になります。2) がついている 1 というものに関しては、下の脚注にありますように最も感受性であり、優勢的な微生物、*Fusobacterium* が用いられていて、耐性の発生も一般的あるいは迅速でもないという結果が得られているのでということで、特に変更のないような 1 という係数を使っているということでございます。

また、CF2 というもの、これは 10 が掛けられておまして、ADI をより大きくするような方向への係数になっておりますが、これは先ほど来、出てきましたような *in vitro* の条件に比べると、*in vivo* の条件では抗菌活性がより低くなるだろうということで、10 をここで掛けております。それから、分子では 150 という、これは糞便量が当時は EU では 150 を使用しておりました。

全体の分母ではヒトの体重 60kg と、それから 0.5 というのがありまして、これが次のページに書かれているのですが、脚注の 5) で、ヒトの経口生物学的利用率は 25~52% であり、ファクター 0.5 は、微生物が利用可能な最大範囲であるというようなことで、0.5 としたということでございます。

この計算式から、EMEA では ADI を微生物学的 ADI として 10 µg/kg 体重/日と設定をしております。

一方で、JECFA に関しては、毒性学的な ADI に関しては全く同じ根拠に基づいて 19 行目の 300 µg/kg 体重という EMEA と同じ値としています。一方、微生物学的な ADI は、

ここに記載しておりますようにクリンダマイシンの腸内細菌叢に対する影響に関する NOAEL、2.5 mg/kg 体重/日と安全係数 100 というので、ADI を 0~30 mg/kg 体重/日と設定しております。

これが先ほど出てきました知見の中で使用しているものです。33 ページの 16 行目に JECFA レポートの知見の中で段落としては 3 つ目ですかね、20 行目の記載です。99 名の患者へのクリンダマイシンの連日経口投与、最高 2.5 mg/kg 体重/日で腸内細菌叢への有害影響の NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日と考えられたというのがございます。

それに、安全係数として 100 を使用しております。その 100 の根拠としては、ここには記載をしていないので追記したいと思いますが、これはヒトのデータなのでヒトの個体差の 10、クリンダマイシンとの比較をしております、残りの 10 の安全係数が 35 ページの 11 行目にありますように、経口投与されたクリンダマイシンの結腸に到達する利用率は、リンコマイシンの 10 分の 1 であるというのがございますので、リンコマイシンはより結腸に影響するということで、さらに 10 で割っていると。結論としては 2.5 mg/kg 体重/日を 100 で割りまして、1 けたで示すということで 30 µg/kg 体重/日という微生物学的な ADI を採用しております。

一方、本調査会としての事務局の素案でございますが、毒性学的 ADI に関しては同様の考え方で、38 ページの 26 行目から書かせていただいております。こちらについてはラットの発生毒性試験の胎児吸収率の増加ということで、30mg/kg 体重/日の NOAEL ということとなります。それに安全係数 100 を適用するというので、EMEA と JECFA と同じ結論ということとなります。

一方、微生物学的影響でございますが、こちらに関しては 39 ページの 1 行目から記載しております。VICH のガイドラインが JECFA と EMEA の評価が出た後にできておりまして、それに基づいた MIC のデータが得られているということで、それによりまして、VICH の方法で算出をいたしますと、ここに記載の算出式になります。

先ほど出てきました MIC_{calc} が 0.000432mg/mL、これは 0.432 µg/mL ということで、これに糞便量の 220g、それから、こちらでも 3) の 0.5 というのを書いておりますが、こちらも糞中への利用率が最大で 50% というような EMEA での係数を参考にいたしました 0.5 を適用しております。それで計算しますと、0.0032 mg/kg 体重/日という微生物学的 ADI になるということになります。

ここについては、JECFA ではヒトの *in vivo* の試験を用いておりますので、ただ、リンコマイシンそのものではないというようなこともあります。が、*in vivo* のヒトのデータということであれば、*in vitro* よりは実際の状況を反映しているという解釈もできるのではないかとこともございます。したがって、本調査会として JECFA のものを参考とするのか、あるいは VICH の現在の手法で、*in vitro* で算出したものを採用するかということも、ご審議をいただければと思います。

ここでは、仮に VICH の算出式で算出した 0.0032 mg/kg 体重/日を微生物学的 ADI と

したとしますと、ADI としては毒性学的な ADI よりも低いということになりますので、最終結論としても 0.0032 mg/kg 体重/日がリンコマイシンの ADI になるという結論かと思えます。

以上でございます。

○唐木座長 ということ、最後の評価はこれまでのデータそのほかによって変わる可能性もありますが、ここで先生方のご意見をお聞きしたいのは、一つは JECFA が採用しているようにヒトのデータをもとにしたほうがよいのか、ただし、その場合はクリンダマイシンを使っているという問題点はありますが、ヒトのデータに基づくべきなのか、あるいはこれまで採用してきているように、VICH のガイドラインに沿って算出したほうがよいのか、これはヒトよりはずっと間接的だという問題点がありますが、そのもの自体の評価をしていると、そういう難しい選択があるということですが、先生方のご意見はいかがでしょうか。

多分、一番問題になるのはクリンダマイシンとリンコマイシンを同一と考えてよいのかどうか、どのぐらい似ているのかだろうと思いますが、似ているから JECFA では採用したのだとは思いますが、何かございますか。どうぞ。

○池専門委員 薬としては、同じような抗菌活性を持ったリンコマイシンの誘導体としての扱いですから抗菌活性が強くなったと。代謝産物も先ほど代謝産物の問題もありましたが、全く同じ形で代謝産物が出ていますね、リンコマイシンもクリンダマイシンも。そういった意味では同じ扱いでも大きな問題はないと思うのです。

○唐木座長 ほかに御意見はございますか。どうぞ。

○江馬専門委員 今まで評価してきた方法がよいと思います。過去の評価との一貫性が必要だと思います。

○唐木座長 という意見もございます。確かにこれまでおこなってきた同じ方法を使うのが、比較をする上ではよいかもしれないが、現実の問題は、事実上の問題としてヒトの評価をするのだからヒトのデータがあったら、それを使うべきであるという、そういう考え方も当然あるだろうとは思いますが、その辺をどう考えるべきなのか。

○関谷課長補佐 これまでこのようなヒトのデータがあったということが余りなかったので、確かに MIC のデータから設定をするのであれば、江馬先生がおっしゃるように、これまでの方法でやるべきだと思います。

○池専門委員 ただ、多分、ヒトに対する影響はデータとしてクリンダマイシンが多いと思うのですね、多分、リンコマイシンよりは。データとしてクリンダマイシンの報告のほうがヒトに対しては多いと思います。

○唐木座長 そうですか。

○池専門委員 はい、データとして。

○関谷課長補佐 JECFA ではリンコマイシンとクリンダマイシンの違いがあるので、安全係数で 10 を適用したりとか、そういう不確定な要素も入ってきてはいるところであり

ますが。

○唐木座長 最大のポイントはどちらが真実に近いのかというところだろうと思いますが、この点もそれでは次回まで、先生方にお考えいただいて、次回、決着をするということによってよろしいでしょうか。では、事務局、2つの答えを出しておいてください。

そのほかにご意見は何かございますか。

○池専門委員 一つだけ、もう1問、すみません。リンコマイシンの特徴としまして、グラム陽性菌に非常に抗菌活性のある薬ですが、この前の薬剤耐性の会議でも問題になったのですが、リンコマイシンはグラム陽性菌に非常に抗菌活性がございしますが、腸球菌に対しては自然耐性であるという問題がございします。

ところが、腸球菌の中で特徴なのは *Enterococcus faecalis* が自然耐性で、一般に臨床分離される *Enterococcus faecium* は普通に感受性であるという特徴が、この薬もまさにそこが特徴でございまして、ですから、例えば37ページの表19の *Enterococcus sp.* と書いてありますが、これが多分、*Enterococcus* の何かという限定がございませませんが、*faecalis* ならば4~128、この範囲、このレンジは正しいと思います。ところが多分、*faecium* を集めて感受性菌を見ますと、多分、0.5からスタートするのが一般的でございまして自然耐性ではない。だから、そこのところをどこかで少し説明を変えるかしていただければありがたいなというのが、気になってしょうがないなというところですよ。

以上です。

○唐木座長 わかりました。それでは、先生に少しご指導いただいて、事務局で作業してください。

ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、リンコマイシンについては本日、ご了承いただいた評価の方向性ということで進めることにしまして、専門委員の先生方には次回の専門調査会までに評価書案の記載内容の詳細についてご確認、それから修文をお願いしたいと思います。次回の調査会でそれらの修文内容を中心にご審議をいただいた上で、最終的な結論を取りまとめることにしたいと思います。事務局、作業をお願いします。

○関谷課長補佐 わかりました。

○唐木座長 それでは、引き続いて議事2、その他に入りたいと思います。事務局から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 時間が押しておりまして申し訳ございません。

参考資料2から5をごらんいただければと思います。こちらのものは、この専門調査会でご審議いただいて、ADIを通常決めていただくわけですが、その評価結果に基づいて、厚生労働省がポジティブリスト制度導入に伴って設定した暫定基準を見直すという作業をします。その暫定基準MRLを見直すというときに、その基準値案等をこちらに報告してくるという、そういう手順になっております。

その手順に基づく報告ということで、4種類の抗菌性物質について報告がございました。

まず、1つ目が参考資料2のコリスチンでございます。1枚めくっていただきまして、右側に抗生物質のコリスチンの説明がございますが、ペプチド系の抗生物質ということでございます。我が国では飼料添加物として指定されております。また、動物用医薬品としても承認されており、飼料効率の改善や細菌性下痢症の治療目的でそれぞれ使用されるというものでございます。

こちらに関しましては、もう1枚めくっていただきまして、右側の下のところに、3、ADI評価とありますが、これが食品安全委員会で答申をした内容です。次のページに結果として、このときは微生物学的なADIということですが、4 µg/kg 体重/日ということで、これが評価結果として出されているものでございます。諸外国における使用状況と書いておりますが、JECFAにおいても評価されているということでございます。

この食品安全委員会の評価結果に基づきまして、厚生労働省で基準値の見直し案をつくっております。それがもう1枚めくっていただきまして、横になっている表がございますが、基準値案が左側、網かけが現行のものということで出ております。この基準値案で日本人の国民栄養調査結果に基づいて、どのぐらいの摂取になるかということ推定するという作業がございますが、それを出しているのが先ほど1枚、また、戻っていただきました左側のADI比ということで書いてございますが、こちらの右側のところの上の表がありますが、TMDI/ADI比ということで、それぞれのパーセントが国民平均、幼小児、妊婦、高齢者ごとに試算されております。

これは、上限までコリスチンが畜産物に残留するということを仮定した上での理論最大摂取量ということでございますが、いずれも最高でも40.5%、これは抗菌活性でも見ておりますが、そういった結果で、この基準でADI比も十分低いものであるというような、そういった報告内容になってございます。

続いて、同様の報告がホスホマイシンについて参考資料3でございますが、1枚めくっていただきまして、ホスホマイシンについての説明がございますが、こちらに関しましては、広い抗菌性スペクトルと殺菌的な作用を持つということで、日本では牛のパスツレラ性の肺炎とか大腸菌性下痢症あるいはサルモネラ症等、国内ではヒト用医薬品としても使用されております。

これに関しての食品安全委員会の評価結果としては、もう1枚めくっていただいた左側の3番、ADI評価、ここに0.019 mg/kg 体重/日というものがございます。これに関して答申を行って、それを受けまして基準値案ということで、もう1枚めくっていただいた左側に別紙1ということで基準値案と現行の比較、これは全く同じということですが、見直した上で同様の基準値を設定するということです。

先ほどの理論最大摂取量の試算でございますが、また、1枚戻っていただきまして、5の基準値案のところの表がございます。(3)のところの表でいきますと、最大でもADIの5.1%ということで、これも安全性が保たれているというような基準値案になっているということが示されております。

続いて、参考資料 4 にいきますが、エフトロマイシン、こちらは飼料添加物として使用されております。1 枚めくっていただいて、右側のところに用途が書かれておりますが、動物用医薬品とかヒト用の医薬品としては使用されていないものでございます。

もう 1 枚めくっていただきまして、右側のところに ADI 評価が出ておりますが、これに関しては ADI として②、微生物学的な ADI として 0.0018 mg/kg 体重/日というものが設定をされております。この ADI に基づいて、もう 1 枚めくっていただいた右側の表がありますが、こちらも現行と同じものを設定しようという案でございまして、この案で MRL を設定しますと左側の表がありますが、理論最大摂取量としては、最大でも幼児の 2.5%ということになるという内容になってございます。

最後でございまして、参考資料 5 でございます。こちらはセファレキシンでございまして、1 枚めくっていただきますと、用途等が書いてございまして、グラム陽性菌、グラム陰性菌の両方に活性のある第一世代のセファロsporin ということです。日本では畜産動物には使用されておられません。イヌ用のものがありますが、海外では畜産動物にも使用しているというものでございます。

もう 1 枚めくっていただきますと、本委員会の答申内容が右側に出ておりますが、こちら微生物学的な影響として 0.060 mg/kg 体重/日という ADI が設定をされたところでございます。これに基づきまして、もう 1 枚めくっていただいた右側に示したものの、これは現行の暫定基準よりは低くなってございますが、基準値案 0.06 ppm、あるいは乳では 0.01 ppm というような基準を置いております。この基準で運用いたしますと、左側にありますような理論最大摂取量ということで、こちらはかなり低く、最大でも 0.3 %ということになるという、そういった内容になってございます。

説明は以上でございまして。

○唐木座長 何かご質問、コメントはございますか。セファレキシンが極めてきつくなっているのは、動物に使わないということからでしょうか。

○関谷課長補佐 この基準値の考え方は、上限ぎりぎりまでいつも認めようというスタンスではなくて、適正に使用して抑えられるものであれば、例えば残留性が低いものであって、通常、きちんと使えばそれほど残留しないというようなものであれば、基準値を上げるというようなことはしないで、通常、適正に使われた場合に守られるのであれば、そのような基準を置くということですので、このようになっているのではないかと思います。

○唐木座長 どうぞ。

○池専門委員 コリスチンは動物にはどれぐらい前から使われているのですか。もう 20 年、30 年、もっと前ですか。

○関谷課長補佐 恐らくかなり古いと思います。

○池専門委員 古いですね。というのは、歴史的には当然だと思うのですが、この薬が特にアメリカにおいて重要な薬になってきているという背景がございましてね。ヒトに使える薬がなくなって、多剤耐性菌の問題で、この薬を使わざるを得なくなっている現状がご

ざいます。これは相当副作用がヒトに対してありますが、これしかないというのが今の抗菌剤の治療薬における現状で、これから、そういう問題が生じてくると思うのですが。

○関谷課長補佐 耐性菌の観点では、コリスチンも今後、薬剤耐性に関する評価を行う予定となっておりますので、その中で、そういった新たに重要度が増しているというようなことも考慮した上で、評価をしていただくということになると思います。

○唐木座長 ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

では、事務局から何かございますか。

○関谷課長補佐 次回の調査会についてですが、8月31日の水曜日の午後に予定しております。また、改めてご連絡をさせていただきたいと思います。

○唐木座長 それでは、本日の議事はこれで終了いたします。

どうもありがとうございました。