

食 品 安 全 委 員 会 肥 料 ・ 飼 料 等 専 門 調 査 会

第 48 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 23 年 8 月 31 日（水） 14：00～17：09

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」、動物用医薬品・飼料添加物（ナラシン）の食品健康影響評価について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、桑形専門委員、高木専門委員、高橋専門委員、津田専門委員、戸塚専門委員、細川専門委員、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、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員

(事務局)

栗本事務局長、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 8 月 30 日現在）

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書 リンコマイシン

資料 3 (案) 動物用医薬品・飼料添加物評価書 ナラシン

参考資料 1

参考資料 2

6. 議事内容

○唐木座長 ただいまから 48 回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

お暑い中、また、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。

本日は、青木先生、今井先生、江馬先生、酒井先生、下位先生、舘田先生、宮島先生、

7 人の委員の先生方が欠席をされておりました、11 名の専門委員が出席をされておりました。

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いては、お手元にあります議事次第のとおりでございます。

議事に入ります前に、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 資料の確認の前に、事務局に異動がございましたので御紹介させていただきます。

動物用医薬品と、それから肥料・飼料等の担当の技術参与としまして、新たに森田技術参与が着任いたしましたので御紹介させていただきます。

○森田技術参与 森田でございます。よろしく願いいたします。

○関谷課長補佐

それでは、議事、資料の確認をさせていただきます。

本日の議事は、動物用医薬品のリンコマイシン、それから動物用医薬品・飼料添加物のナラ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、委員名簿、座席表、それから資料は 1 から 3 までございます。そのほか参考資料が 2 つ、2 冊ございます。資料 1 が意見聴取要請の薄い資料です。それから、資料 2 が「動物用医薬品評価書 リンコマイシン」の案でございます。資料 3 が「(案) 動物用医薬品・飼料添加物評価書 ナラシン」で、参考資料 2 冊のうち、参考資料 1 がリンコマイシンの参考資料、参考資料 2 がナラシンの参考資料となっております。

資料の確認については以上です。不足の資料等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、議事の (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 それでは御説明いたします。

本日御審議をお願いいたしますリンコマイシン、ナラシン、どちらもポジティブリスト制度導入に伴いまして、いわゆる暫定基準が設定された動物用医薬品または飼料添加物の用途があるもので、JECFA、あるいは EMEA 等の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呼んでおりますが——で御審議いただくというものでございます。

まず、リンコマイシンの資料 2 に基づきまして説明をさせていただきます。資料 2 をお願いいたします。

3 ページをお開きいただきますと、審議の経緯に書いてございますが、7 月 12 日の前回の調査会で御審議をいただきまして、評価の方向性、あるいはポイントについて一定の方向性を御審議いただきまして御了承をいただいております。今回の専門調査会に向けまして、評価書の案の内容の詳細を御確認いただき、先生方からいただいた修文、それから御意見等を踏まえて評価書案を修正してございます。そういう経緯でございますので、

変更点を中心に説明をさせていただければと思います。

6 ページからが評価対象動物用医薬品の概要ということで、リンコマイシン、抗生物質、抗菌剤でございます。リンコマイシン系という系統ということで、7 ページにありますように、日本では動物用医薬品としてここに記載されているように、広く使用されております。海外でも使用されておりますし、ヒト用医薬品としても国内外で使用されているものがございます。

7 ページの 15 行目から薬物動態試験で、まず、26 行目に事務局で記載を追記しております。前回の調査会で、このリンコマイシンの表現、用語について「未変化体」ということで統一をしていたのですが、それが本当に未変化なのか、あるいは一旦代謝されてまた戻っているとか、そういう可能性もあるという御指摘をいただきまして、それぞれの原文に戻りまして何と書いてあるか。例えばこの 27 行目でいきますと parent lincomycin と書いてございましたので、「親化合物」と、そういうことで全体の用語を修正しております。

ここにつきまして、前回御欠席でいらっしゃいました細川先生からコメントをいただいております、8 ページの 5 行目でございます。専門委員のコメントというところに書かせていただいておりますが、この「未変化体」と「親化合物」という用語に関しては、代謝されなかった化合物を一般的に表記しているものということで、薬物動態学の中では一般的に使われているという御意見でございます。原文に従った場合、この評価書の中の表記がばらばらになるということで、評価書では、代謝されていなかった化合物を「未変化体」とするか「親化合物」にするか統一したほうがよいのではないかという御意見をいただいております。他の部会等でも必ずしも原文の訳とはなっていないという御指摘をいただいておりますので、確かにこれまでも「未変化体」というような、評価書の中で統一をするということはしてきているかと思っておりますので、原文に忠実に翻訳をするかどうか、ここについて御審議をいただければと思っております。

それから、薬物動態試験のところでは、8 ページの 24 行目に筋肉内投与のところ、「リンコマイシンは投与後速やかに吸収された」という表現がございまして、秋葉先生から、筋肉内投与で「吸収」という言葉はどうなのでしょうかと御指摘をいただいております、これまでも筋肉内投与でも「吸収」というような表現を使用してきていますので、事務局としては、「吸収された」という表現で差し支えないのかなと考えておりますので、ここについても御意見をいただければと思います。

それから、33 行目ですが、この mg/g という単位がございまして、これは原典を見ましても、この mg/g ということなのですが、この投与量から見てもあり得ない数字でございますので、 $\mu\text{g/g}$ と直してよいのかですね。それとも、わからない部分に関しては、この記載自体削除してしまうほうがよいのか、そこも御相談させていただければと思います。

それから、9 ページの 3 行目から 5 行目ですね。こちらに関しては秋葉先生から修文を

いただいております。また、「未変化体」のところの取り扱いについては、統一すべきかどうかというところで、同様の、後ほど御審議をいただければと思います。

それから、この 9 ページの 12 行目のイヌの静脈内投与試験のところでございますが、こちらは秋葉先生の御指摘で、どの投与試験なのかということを確認にして追記をさせていただきます。

それから、16 行目の「一次速度式」のところの「速度」については削除ということで、秋葉先生から修正をいただいております。ほかのところについても同様でございます。

それから、29 行目の乳牛の乳房内投与における血中への吸収を「移行」ということで修正をいただいております。

9 ページの 33 行目から次のページにかけて重複部分を整理するというので、同じ試験と考えられるものが複数の評価書にありましたので、10 ページの 15 行目から 17 行目、それから 10 ページの 23 行目から 26 行目、これについては、それぞれここに記載してある試験と同等とみなしまして削除させていただければと思います。

それから、前後して恐縮ですが、10 ページの 1 行目から 3 行目ですね。こちらについては、最初の事務局でお示した文章がわかりづらいということで、秋葉先生から御指摘をいただきましたので、少し事務局で修正をしてみたものでございます。

それから、10 ページ 35 行目の「用量相関」を「依存」に、秋葉先生から訂正をいただいております。

それから、11 ページに移りますが、こちらも文言修正を 5 行目から 6 行目にかけて秋葉先生からいただいております。

14 行目に関しても修正がありまして、15 行目は同様に「親化合物」あるいは「未変化体」のところでございます。

それから、25 行目からですが、秋葉先生から消化管内容物についての、この 25 行目の記載が「排泄された薬剤の 79~86 %が、消化管内容物に」ということで、消化管内容物が排泄物ではないのではないかとということで、文章を適切にするほうがよいのではないかなという御指摘をいただいておりますので、「排泄された」と言ってよいかとか、消化管内容物に対して、その文言についても御審議をいただければと思っております。

それから、「排泄された糞便中薬剤の」というところの修正を、やはり秋葉先生からしていただいております。

11 ページの一番下の 39 行目なのですが、こちらの試験で「肝臓及び腎臓に最も高い濃度の総残留」、もとの用語は **total residues** ということなのですが、これに関して秋葉先生から、総残留というのは残留物なのではないかとということで御指摘をいただいたのですが、いわゆる親化合物とか代謝物も含めたトータルのものであるということで総残留という言葉は今までも使ってきたかなというふうに思っておりますので、このままでよろしいかどうか、御確認をいただければと思います。

それから、12 ページに移らせていただいて、「未変化体」のところは同様でございます。

して、7行目、8行目についても明確にするということで、事務局で秋葉先生の御指摘に基づいて修正をさせていただきます。

それから、10行目から12行目にかけても修文をいただいております。

前回の調査会での宿題でございました12ページの23行目ですが、ヒトの薬物動態試験の濃度の単位がmg/mLになってございまして、あり得ない濃度だということで、原典がわかるものは原典を調べまして、原典がわからないものに関しても、ヒト用医薬品の添付文書等のデータを見ますと、やはり次のページの表の2を見ていただくと、mg/mLというのは明らかに間違いだということで、μg/mLに修正させていただきます。

それから、12ページへ戻りますが、29行目からの修正についても秋葉先生から修正をいただいております。

13ページの5行目、6行目にかけて、「リンコマイシンは分布容積が体内総水分量にほぼ近く、広く分布し糞中に排泄される」というところで、秋葉先生から文章の表現が不明確なのではということで、なかなかよい案が見つからなくて、事務局としても何か適切な文章、修正なりを御助言いただければと考えております。

それから、14行目の修正も秋葉先生からいただいております。

14ページに移りますが、こちらの2行目、3行目にかけて、それから専門委員のコメントということで、クリンダマイシンはリンコマイシンのことではないでしょうかという御指摘をいただいております。これに関しては、JECFAの評価書の原文はやはりクリンダマイシンになってございまして、クリンダマイシンの知見とリンコマイシンの知見が混在して書いてある部分から引用してございまして、ただ、現時点でリンコマイシンに直しているのですが、原文どおりに記載した方がよいのではないかと考えておりますので、御意見をいただければと思います。したがって、ここの2行目はクリンダマイシンということで原文どおりということで、恐らくクリンダマイシンのほうが未変化体として糞中に出るのが少ないということだと思いますので、リンコマイシンのほうが糞中に多く出ることかと思っておりますので、そういう意味からも、ごく少量が糞中にとということですので、クリンダマイシンでよいのではないかなと思っておりますので、御意見をいただければと思います。

9行目から、薬物動態のところの修文についても、こちらは秋葉先生から修正をいただいております。

続いて残留試験に移りますが、幾つか表現というか文言を事務局で修正をした部分がございます。

それから、15ページの25行目の修正、秋葉先生から修文をいただいております。

それから、39行目の、こちらの修文も秋葉先生からいただいております。残留物濃度ということですが、こちらに関しては放射活性のものを用いておりますので、「残留物」というよりは「残留」のままでもよいのかなと考えておりますので、放射活性を——でも、すみません。投与したのはそうですが、微生物学的に活性なということですので、申しわ

けございません。間違えました。これは活性の部分で「残留物」ということで修正をいたします。

こちらの 16 ページの一番上ですが、「最終投与 12 時間後で総残留物」で、こちらについては、恐らくこの放射活性を測っていると思われしますので、こちらは秋葉先生から「物」を追加していただいています。もとのままでよろしいのかなと事務局としては考えておりますので、御意見をいただければと思います。

それから、「未変化体」「親化合物」の修正の点がございしますが、同様でございます。

17 ページ、18 ページで、18 ページの 7 行目から、一部表現が不明確だった部分が試験設計のところでありましたので、こちらは秋葉先生から御指摘をいただきまして事務局で追記をさせていただいております。

それで、18 ページの 26 行目ですね。こちらの単位についても統一ということで、秋葉先生から修正をいただいています。

それから、19 ページでも単位について修正をいただいているところがございます。

20 ページの「匹」を「尾」に修正をいただいております。秋葉先生から修正をいただいております。

残留試験までに関しましては以上でございます。

○唐木座長 それでは、21 ページまでの説明がありましたが、戻りまして 6 ページからですか。問題になっているのは、まず 8 ページの上のほうにありますコメントをいただきました。「未変化体」という言葉を使うか、「親化合物」という言葉を使うのか、どちらかに統一をしたほうがよいだろうということですが、これは統一できればしたほうがよいのですが、今までは原文の英語を参考にして、そのまま原文のとおり書いてあるので、様々な書き方があったということです。それで、事務局としては「未変化体」としてはどうかということだろうと思いますが、先生方の御意見をお願いします。

○細川専門委員 前は私、欠席したので、議論の内容がわからなかったのですが、先ほどの説明だと、代謝された後、戻るから「親化合物」にしたほうがよいというような話があったのですが、N-脱メチルとかスルホン体とかはほとんど戻りませんので。それから、薬物動態の中で「親化合物」と「未変化体」を同時に使うのは、プロドラッグのときに大体限ります。それ以外は分析したときに戻ったかどうかも区別できませんので、投与したものと同じであれば、それは未変化体として見ますので、もし同じ文章の中に「未変化体」と「親化合物」が混在するのであれば、プロドラッグの場合に大体限ります。もし、その文章の中で「親化合物」であれば全部「親化合物」で統一して、「未変化体」なら「未変化体」で統一しないと、評価書としての統一性がない。

それから、これらはもともとの原典は書いた人も違うし、原典が違いますから、その原典の中では様々な形で使われていると思うのですが、評価書評価ですから、どちらかというとこの委員会のポリシーを出したほうがよいのではないかなというように考えております。

○唐木座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、何か御意見ございますか。

それでは、細川先生の御意見のように「未変化体」ということで統一するということがよろしいでしょうか。

それでは、ここはそのようにさせていただきます。

それから、同じ 8 ページの 32 行目から 3 行ですね。ここは 30 行目を見ると、イヌに 800 mg/kg 体重/日を与えたら胆汁、腎臓が 680 mg/g と。これは $\mu\text{g}/\text{kg}$ にしても多過ぎる。これは解釈のしようがないですね。どうしましょうか。この部分は無意味な記載であるということで削除するということがよろしいでしょうか。

それでは、30 行目から 34 行目は削除するというように取り扱わせていただきます。

どうぞ。

○細川専門委員 その前の部分で、吸収のところであったと思うのですが、吸収の定義というのが、投与された薬物が脈管系に入った時点で吸収されたとしますので、静脈投与以外はすべて吸収の過程があります。したがって、これは筋肉注射ですから、筋肉投与した薬物が血管またはリンパ系に入った時点で吸収になりますので、このままの表現で正しいです。

○唐木座長 ありがとうございます。それでは、24 行目は「吸収」のままとするということにしたいと思います。

それでは、9 ページに移りまして、9 ページの上のほうは秋葉先生から、そのほかにもたくさん御意見をいただいてありがとうございます。文章を直していただいたというところが 4 行目、5 行目、12 行目、19 行目、26 行目、29 行目にあります。

それから、33 行目の薬物動態から後は、重複部分を整理したということで、10 ページの 15 行目から、それから 23 行目からを削除するということ。

それから、10 ページの上のほうは用語の記載の整理ということです。

それから、35 行目は……。どうぞ。

○細川専門委員 すみません。10 ページの上なのですが、この 4 行、全部文章がおかしいので直すか削るかしないと、吸収と生物学的利用率が一次式に従うことは、吸収はありますが、BA が一次式に従うことはないです。それから、分布と排泄が 1 コンパートメントモデルに従いということもおかしく、消失が 1 コンパートメントモデルに従うのだったらよいのですが、分布と排泄という形で、1 コンパートメントモデルに従うことはありませんので、何かこの文章全体が少しおかしいので、大幅に直すか削除するかの方がよいと思います。あるいは、吸収及び消失が 1 コンパートメントモデルに従ったぐらいでもよいかもしれないと思いますが。

○唐木座長 確かにそうですね。原文がこうなっているということで、原文の都合のよいところのみ取り上げて書くのも少し気になるので、そうであれば、これはまとめて削除してしまったほうがよいかもしれないですね。それでよろしいでしょうか。

それでは、10 ページ目の 1 行目から 5 行目はまとめて削除するということにしたいと思います。ありがとうございました。

それでは、11 ページにもいろいろと文章の訂正をいただいておりますが、ここで一番問題なのは、最後の 39 行目の「総残留 (total residues)」という言葉、これは未変化体プラス代謝物という意味だという解釈ですが、それを一言であらわすよい言葉があるかどうかということで、先生方のお知恵を……。 「総残留」という言葉も確かにわかりにくいですね。「総残留」という言葉が最初に出てきたときに、総残留というのは未変化体プラス代謝物を表すというぐらいの脚注をつけておいたほうがよいのかもしれないですね。私の知恵ではそのぐらいですが、ほかに何かよい一言であらわす言葉はありますか。もしそれでよろしければ、「総残留」という言葉を残しておいて脚注をつけるという処置でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次は 12 ページ以降もいろいろと修文をいただいておりますが、この辺はよろしいでしょうか。

13 ページの表、12 ページ、13 ページ、単位の違いを直したというのがございます。

それから、14 ページの一番上は、これはクリンダマイシンなのかリンコマイシンなのかという悩ましい問題ですが、原文にあちこち問題があるから、ここも間違いだろうとつい思ってしまいますが、ここは多分原文も間違いがないでしょうから、これは原文のままということで、クリンダマイシンのままということで残しておくということではいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○細川専門委員 さきほど、13 ページで分布容積が体液量と同じという話があったのですが、これは一般的に薬物でそういうものはたくさんあって、分布容積が要するに 60 kg の場合に 36 L になる場合にこういう表現をしますので、特にこれはこのままでよいと思います。要するに、体液量より多いか少ないかで、分布容積によって分布の場所を決めるのが目的ですので、体液量と同じ分布容積というのは、一般的によく使われます。

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、15 ページも修文を幾つかしていただきまして、16 ページの一番上の行ですね。「リンコマイシンは最終投与 12 時間後で総残留の 6 %」にするか、「総残留物の 6 %」にするかということでございますが、これはどうでしょうね。どちらでもよいような気がしますが、「物」が入ったほうが、「総残留の 6 %」「総残留物の 6 %」……。日本語としては「物」が入らないとおかしいような気もしますが、どうでしょうか。「物」が入るか入らないかで大きな意味の変化があるとは思えないですが。

○津田専門委員 「物」にしましょう。

○唐木座長 そうですね。秋葉先生の原案では「物」を入れたほうがよいということでございますので、「物」を入れて「総残留物」とするということにしたいと思います。

それから、17 ページも単位の修正等がございます。18 ページも同じということで、19、20 ページ、21 ページまでですが、今までで何か追加の御意見はございますか。よろしいでしょうか。

よろしければ、では事務局、続けて説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、資料の 21 ページに移ります。

21 ページの下から始まってしまっておりまして申しわけございません。遺伝毒性ということで一覧表が、表 12 が 22 ページに記載してございます。22 ページの一番下から 23 ページにかけて、遺伝毒性についての考察が載っております。これは JECFA の評価書をもとに事務局案をつくっております。今日は御欠席ですが、下位先生から、二重線の取り消し、あるいは二重線の下線の部分について御修正をいただきました。御修正をいただいた後に、事務局で再度確認をいたしまして、一部ももとの文章が説明不足な部分があったので、この一重線の部分について追記をするということで、下位先生にその追記を合わせた形で再度御確認をいたしまして、下位先生から問題ないでしょうということで御意見をいただいている内容になっております。

読みづらくて申しわけございませんが、22 ページの下から「不定期 DNA 合成試験において陽性結果が得られた」ということで、「陽性結果」は得られているが、FDA へのその後の報告では、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陰性の結果が得られたとしているとしています。陽性結果が得られた試験では、これは表の脚注にも書いてございますけれども、16.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える濃度で培養細胞に対して致死性であったが、陰性結果が得られた試験では、リンコマイシンの細胞毒性が大幅に低く、陰性結果が得られた他のロットのリンコマイシンを用いた不定期 DNA 合成試験における細胞毒性と一致するものであったということで、「これらのことから、最終的にリンコマイシンは不定期 DNA 合成を誘導しないと結論された」という内容に修正をいただいております。結論としては、15 行目の「以上のことから」ということで、遺伝毒性はないものと考えられたとしております。

それから、急性毒性については、24 ページでラットの試験について、高木先生から修文をいただいております。

それから、26 ページから亜急性毒性試験。吉田先生と今井先生、それから高木先生から、それぞれ二重線の部分について修正をいただいております。適切な表現とすることで修文をいただいております。

27 ページにかけましても、吉田先生から修正をしていただいております。

27 ページの 19 行目、リンパ球性甲状腺炎がございます。90 日のイヌの試験、それから 6 ヶ月のイヌの試験でも、33 行目ですね、リンパ球性の甲状腺炎と。これが前回の調査会で「自然発生性」というようなことで適切な表現に、吉田先生と御相談をさせていただいて、修正をいただいた部分でございます。

28 ページにかけましての修正も、二重線の部分については吉田先生から修正をいただ

いております。

28 ページの 26 行目からの 26 ヶ月慢性毒性/発がん性試験、ラットの試験でございますが、29 ページの表 15 というのがございまして、こちらの前立腺炎の発生というところ、ここに関しても結論的にはリンコマイシン投与による影響ではないということであるわけですが、前回の調査会の中で適切な表現にするということで吉田先生から修正をいただいております。表 15 に関しては、ここに Fisher の直接確率計算法ということで、吉田先生に検定もしていただいて、この表に追記していただいておりますけれども、吉田先生からは「参考までに Fisher 検定を記載してみました。しかし、0.38、0.75、1.5 群の検査例数が少ないので、適切に検査が行われたとは考えられない。発生頻度の信頼性が低いということで、この表は削除してはどうでしょうか」というコメントをいただいております。かわりに発生頻度を本文中に記載していただいております。本文中の有意差の表記についても、通常の $p < 0.05$ を基準に、それに満たないものは増加傾向ということで修正をいただいております。ここについても御審議をいただければと思います。

それから、30 ページですが、こちら、網かけをしております皮下繊維腫の有意な増加。これに関して吉田先生から、実際の発生頻度がわからないでしょうかという御指摘をいただいていたのですが、実際のところはわからないという状況でございます。

その下の修正に関しても、吉田先生から修正をいただいております。この中でも検査例数の分母が、例えば 7 行目ですと 52 匹ということで、8 例が検査から欠落していますというコメントも吉田先生からいただいております。

30 ページの 28 行目以降も吉田先生からの修正をいただいております。

1 点、御相談なのですが、30 ページの 29 行目で「異なった品質のリンコマイシンが使用されていること」ということが書いてありまして、それを理由として NOAEL に関する結論を導き出すことはできなかったという EMEA の評価の表現を残していただいているのですが、ここに関しては、ほかの試験、毒性試験では同じく USP の規格品とプレミックス製品を使って NOAEL を出している試験もございますので、これに関してほかとの整合性ということで、ここについては削除させていただいてもよいのかなと考えておりますので、御審議をお願いいたします。

それから、31 ページのイヌの試験。8 行目から慢性毒性試験です。こちらに関しては、16 行目に高木先生から「プレミックス製品及び USP 規格品」ということで追記をいただいております。

慢性毒性発がん性試験まで以上でございます。

○唐木座長 それでは、21 ページの下からの説明がありました。21 ページ、22 ページの下から 23 ページにかけて、下位先生から修文をしていただきました。内容は先ほど事務局で読み上げたとおりです。これでよろしいでしょうか。

わかりにくかったところがはっきりしたと思いますので、このようにさせていただきたいと思います。

それから、24 ページ、高木先生から、表の中に「死亡」という文言を入れるということ。

それから、26 ページは、吉田先生、今井先生、高木先生からいただいた修文がございます。

それから、27 ページから 28 ページ、29 ページにかけて吉田先生から非常に詳しい御意見と訂正をいただいております。特に御意見をいただきたいのは 29 ページの表の 15 ですね。これ、吉田先生から、適切な検査が行われていたとは考えられないということで、この表は削除したらどうかということで、この表を削除した上で必要な部分は文言の中に取り入れるというような修文が行われております。これでよろしいかどうかということも御意見をいただきたいと思えます。

なお、この表は削除するのだからよいようなものですが、脚注にある「Fisher の直接確立計算法」の「確立」は、誤記ですね。

○関谷課長補佐 すみません。

○唐木座長 ということでございますが、特に 28、29 ページのあたり、まず吉田先生から何か御意見ございましたら。

○吉田専門委員 まず、少し修文を……。間違っているかなというところを、僕が間違っただと思うのですが、25 ページの急性毒性のウサギのところのデータで、消化管の「うっ滞」というところを「うっ血」というふうに訂正したのですが、原文だと stasis という病理用語が使われているのですが、その下に出血があったものですから血液の異常でうっ血ではないかというふうに、推察で書いてしまったので、ここはまずいだろうと今思っています。それで、組織で消化管のうっ滞というと、用語としては不適切なので、何を言っているかよくわからないということなので、「組織学的検査において、死亡例には」として、その「消化管のうっ滞」の一文を削除していただきたいと考えています。組織の用語としては不適切だと思います。

それから、29 ページの表 15 なのですが、先ほど御説明もあったように、例えば左のカラムに発生数と供試数があって、コントロールだと 59 例中 21 例に病変が見られているのですが、0.38mg/kg 体重/日の用量だと 35 例中 1 例ということで、検査例数が少なくなっているのです。これは 1 群 60 の試験なので、適切に検査されているとは少し読みづらいですね。0.75mg/kg 体重/日の用量も 45 例しか見ていない。それから、USP 規格のほうの 1.5mg/kg 体重/日も 40 例しか見られていないということで、この表はよくないなという印象です。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。それでは、25 ページの表の中の、確かに「組織学的検査で消化管のうっ滞」というのは、動態を見ているならともかく、妙な用語ですね。それでは「消化管のうっ滞」の部分は削除するというので修文をさせていただきたいと思えます。

それから、そのほかで先生方、何か御意見ございますか。吉田先生の御意見のように修正をするということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、30 ページに行きまして、30 ページにも先生方からいただいた修正が幾つかございますが、事務局から 30 ページの 29 行目、異なった品質のリンコマイシンが使用されていることを理由にして NOAEL を出せないという EMEA の記載をそのままここに書いてあるのですが、今回の評価書案では、異なった品質のものを使用して NOAEL を出している例もあるから、これを書かれると少し整合性がとれなくなってしまうというところがあるので、この部分は、29 ページの「異なった品質のリンコマイシンが使用されていること及び」までを削除するというふうにさせていただきたいということですが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、この部分は削除するということにしたいと思います。

それから、31 ページに高木先生からの御意見で修文をしてあります。

よろしいでしょうか。

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 31 ページの 19 行目から、生殖発生毒性試験に入らせていただきます。

生殖発生毒性試験につきましては、全般にわたって江馬先生、桑形先生から修正をいただいたところがございます。二重線で示してあるところが該当部分になってございます。

31 ページのラットの 3 世代繁殖毒性試験。修正をいただいておりますけれども、結論的には最高用量の NOAEL ということで修正はございません。

31 ページの下からの試験についても修文いただいておりますけれども、NOAEL 等の結論に関しましては修正がございません。

32 ページの 11 行目から 12 行目にかけて、これは事務局で、前回の調査会で御指摘をいただいた修正をさせていただいております。非常に EMEA の評価書の記載が限られていると、情報が限られているというところで、その旨をきちんと書いた上で引用したほうがよいということで修正をさせていただいております。

それから、15 行目から以降の発生毒性試験につきましても、江馬先生、桑形先生から細かく見ていただきまして修文をいただいております。

それから、33 ページ以降では、その他の試験ということで、こちらにつきまして津田先生、高木先生から修正をしていただいております。刺激性試験、それから免疫毒性試験のところになります。

34 ページにかけまして聴覚毒性試験。こちら津田先生から修正をいただいております。

ヒトにおける知見のところに関しましては、高木先生から神経筋伝達の部分について修正をいただきました。

それから、微生物学的影響でございますが、こちらに関しましては 35 ページをごらん

いただければと思いますけれども、35 ページの 17 行目以降、N-脱メチル体及びリンコマイシンスルホキシドの抗菌活性についての記載がございまして、前回の専門調査会で池先生から、代謝物、N-脱メチル体ももう少し抗菌活性が多いのではないのでしょうかという御指摘をいただいたのですが、そちらはクリンダマイシンに関してはそういった知見があるということで確認をしていただいておりますので、この記載についてはそのまま大丈夫ということで御指摘をいただいておりますので、御紹介させていただきます。

それから、その下、これは親化合物の件ですので統一させていただきます。

36 ページで、上のほうには同様の記載がございまして、この抗菌活性についてはこのままの記載ということになります。

それから、37 ページですが、37 ページの 13、14 行目、こちらは事務局で削除をしたところがございまして、「クリンダマイシンの臨床試験はリンコマイシンの微生物学的安全性を決める上で最も適切である」と。これは JECFA の評価では、この知見をもとに微生物学的 ADI を設定したということですが、後ろのほうに JECFA の評価については記載してありますので、ここは微生物学的影響に関する知見を記載している部分ですので、評価に関する記載は削除させていただければと思います。JECFA では、後ほど御審議いただきますけれども、臨床試験の結果を採用しているということになりますが、それについては後ろのほうに書いてございまして。

微生物学的影響に関する試験まで、以上でございます。

○唐木座長 31 ページから 40 ページまでの説明でしたが、ここではまず 31 から 32 ページに江馬先生、桑形先生から様々なコメントをいただいて修文をしてあります。

32 ページの 11 行目、12 行目は、この前御意見をいただいた点、「EMEA レポートでは、これ以上の情報は記載されていないが、EMEA は本試験における」というふうに、これ以上の情報は記載されていないということを明記するというので事務局からつけ加えた文章がございまして。

それから、33 ページは、津田先生、高木先生からの御意見で修文をしています。34 ページも同様です。

34 ページから微生物学的影響がございまして、これについても 35 ページ、36 ページに多少の修文がございまして。

37 ページは 13 行目、14 行目に JECFA のコメントの記載がありますが、JECFA のコメントについては削除するというので棒線が引いてあります。

そういうことで、40 ページまでの説明ですが、何か御意見ございましてか。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 40 ページの 3 行目から、食品健康影響評価ということになります。

まず EMEA の評価がございまして。続いて 41 ページに JECFA の評価ということで、先ほどのクリンダマイシンの臨床試験データを採用しているというようなことを書かせて

いただいております。

16 行目、17 行目に関しては、具体的な安全係数の中身について記載を追記させていただいております。

それから、41 ページの 20 行目から毒性学的 ADI についてということで、こちらに関しては前回と同様の記載となっておりますが、ラットを用いた発生毒性試験における NOAEL 30 をもとにして毒性学的 ADI を 0.3 ということで算出をしております。こちらの毒性学的な ADI に関して、22 行目ですが、「発がん性試験は限定的であるが」ということで、先ほど御審議いただいたラットを用いた 26 ヶ月の慢性毒性/発がん性試験が一部最終的な結論が出せないというような記載がございましたので限定的とさせていただいておりますが、これに関して、この記載でよろしいかどうか、安全係数を通常の 100 でしておりますので、その妥当性についても御意見をいただければと考えております。

28 ページの 26 行目からのラットの試験、先ほど御審議いただいたところですが、これに関しては、最終的な結論としては「発がん性は認められなかったが」——30 ページです。30 ページの 22 行目からの記載がございしますが、「発がん性は認められなかったが、最高用量の設定が低く、また、生存率が低いことから」というような記載もございましたので、あるいは、この試験で 31 ページの一番上で「NOAEL に関する結論を導き出すことはできなかった」ということになりますので、そこを考慮した上で、この毒性学的 ADI の記載、41 ページの記載でよろしいかどうか、御審議をいただければと思います。

それから、微生物学的 ADI に関しては、前回の調査会で、これまでは食品安全委員会の調査事業で MIC データからコンセンサスの得られている VICH の算出式で微生物学的 ADI を算出してきておりますけれども、その方法で算出するか、あるいは JECFA が、これは VICH のガイドラインができる前の評価にはなっておりますけれども、MIC のデータからではなくて、ヒトの臨床試験、*in vivo* の試験で得られた NOAEL から出すということ、どちらにするかということをお目御審議をいただくということになってございます。

きょう御欠席でいらっしゃいますが、青木先生が微生物学的 ADI についてお詳しいということで事前に御意見をいただいております。青木先生の御意見では、これまでの取り扱いとか経緯等を考慮すると、MIC のデータから VICH のきちんと確立された手法で算出したほうがよいのではないかなというような、そのような御意見をいただいております。

42 ページに、案 1 と案 2 と分けて書かせていただいておりますが、その上の 9 行目からの部分でございしますが、これは事務局で修正をさせていただいております。この修正は、この ADI の算出式の中で微生物が利用可能な経口用量の分画というのがございまして、これは活性を持った薬剤が結腸までの程度行くのかということを示す係数になるわけです。この係数として 0.5 を採用しているのですが、これは EMEA のものを引用しているのですが、その EMEA の 0.5 の根拠としている文章が 40 ページの 22 行目からですね。40 ページの下の脚注の 5) にありますけれども、「ヒト経口生物学的利用率は 25～

52 %」と書いてございますが、そうしますと、通常ですと、例えばヒトの経口生物学的利用率が 25 %であるとすると、75 %は糞中に出る可能性があるというようなこととなりますので、その根拠としての記載が正確ではないというか、整合性がとれないと考えまして、ここの 42 ページの 10 行目から記載しております別の根拠、これは基準見直し資料として厚労省から提出されているものの引用として、ヒトにおけるリンコマイシンの経口投与後の糞中への回収率をもとにして 0.5 とするという、そのような修正をさせていただいております。結論的には算出式自体には影響はございません。

ということで、この案の 1 をとるか、案の 2 をとるかということになりますけれども、いずれにしても毒性学的 ADI よりは今案でいきますと低くなるということで、この微生物学的 ADI を最終的には採用するというので、43 ページに 2 つ案をつけておりますけれども、そのような結論としております。

最後に、GLP の件について、GLP で実施されたかどうかの情報を評価書に記載したほうがよいのではないかとということで、これは高木先生からいただいております。これに関しては、これまでも動物用医薬品の調査会も含めて議論をされたことがあるのですが、やはり GLP 試験でない古い試験も、ポジティブリスト関係の品目などでは評価に使用するということがありますし、その試験ごとに明記をするということになりますと、わからない部分もありますので、これまでもそこまでの記載はしてきていないということで、今回も記載しないということで事務局としては考えております。また、農薬の専門調査会でも、御審議いただく評価書案の段階では参考にとということで記載をしていることがありますけれども、最終的な評価書には GLP かどうかということに記載するというはしていないということでございます。

ということで、以上、食品健康影響評価まで御説明を終わります。よろしく願いいたします。

○唐木座長 それでは、40 ページの食品健康影響評価からですが、問題が 2 つばかりありまして、1 つは 41 ページの 20 行目から毒性学的 ADI の設定がございまして、いずれにしても、最終的には毒性学的 ADI が採用されないのが最終結論には関係はないのですが、この問題は、22、23、24 行目あたりに、ラットを用いた発がん性試験では発がん性は認められていないと。それを根拠にして、17 行目に戻って、安全係数を 100 というように設定をしていると。それをもとにして、32 行目で毒性学的 ADI は 0.3 mg/kg 体重/日というように設定していると、そういう流れになっております。この一番大もとである発がん性試験は限定的であるところをどう考えるのか。発がん性は認められないとして、このとおりの流れでよろしいのかどうか 1 つの問題点というところでございますが、これは吉田先生ですか。御意見をいただければ。

○吉田専門委員 発がん性試験のところ、29 ページ、あるいは 30 ページに戻りますと、前立腺が全投与群で検索されていないらしいということで、果たして正しく発がん性の評価ができていないかという疑問はあるのですが、少なくとも表 16 を見ていただくと、雄と

雌の悪性、良性、あるいはそれを合わせた総計の発生数について投与では増えていないというように読めますので、明らかに増えたという腫瘍はなかったのかなという感じです。

それから、その下で幾つか考察が入ってしまっていて、雄の皮下線維腫が有意に増加したが、腺維腫の総数に有意差はなかったということで否定が入ってしまっていて、本当は投与群の皮下線維腫の発生頻度がここに入っていれば、どの程度のものだったかがわかるのですが、SD ラットは、皮下の腺維腫は乳腺腫瘍等も含めて発生数が比較的高いということと、それから、皮下の腺維腫が投与の影響で増えるというのは、少し考えがたい腫瘍ですので、これも恐らく大丈夫だろうということです。

したがって、限定的な結果ではあるが、発がん性はないだろうというのがよい書き方かなというように思っています。

○唐木座長 ありがとうございます。という吉田先生の御意見でございますが、何かほかの先生方、御意見ございますか。

よろしければ、この記載のままということにさせていただきたいと思います。

次の問題は、42 ページで案の 1、案の 2 がございまして、微生物学的 ADI の設定に、MIC のデータからと、ヒト *in vivo* のデータからと 2 つの考え方があるという、これをどちらを採用すべきかという問題でございます。これは、今日は御欠席ですが、青木先生の御意見では MIC のデータからきちんと確立された手法である VICH の式を使って出した方がよいのではないかという御意見をいただいております。先生方から何か御意見ございましたら。

よろしいですか。それでは、青木先生の御意見どおり、MIC のデータ、案の 1 という方を採用する。そうすると ADI は 0.0032 mg/kg 体重/日ということになりますが、そういうことでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、そのようにさせていただきます。

それから、42 ページの 9 行目、10 行目の修文は、事務局で新しいデータを根拠としてここで修文を行ったという説明がありました。これについてもお認めいただけますでしょうか。

それから、43 ページ、最後のところに GLP のこと、高木先生からの御指摘があります。確かにすべての試験が GLP で統一できれば、これは一番よいのですが、現実の問題として GLP でない試験がいまだに多くある中で GLP のみを記載することは、逆に妙な先入観を与えることにもなりかねないということもあって、今のところ、特に必要がある場合以外は書いていないということですが、これはもう少し時間がたてば全部 GLP で揃っていくだろうと思いますが、当面はこのまま、今までどおり記載をしないということで、高木先生、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、そのようにさせていただきたいと思います。

それでは、以上、御審議をいただきましたけれども、リンコマイシンにかかわる評価をまとめたいと思います。

幾つかの修正はございますが、ほとんど修正はこれで終わっているとは思いますが、リンコマイシンにかかわる食品健康影響評価については、肥料・飼料専門調査会において審議を行った結果、リンコマイシンの食品健康影響評価については ADI を 0.0032 mg/kg 体重/日と設定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 をもとにして評価書案を取りまとめたいと思います。

先生方には、また必要に応じて御意見を伺いたいと思いますので、よろしくお願ひします。事務局では作業をよろしくお願ひします。

○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修正部分を修正して、先生方に御確認をいただきたいと思ひますので、よろしくお願ひいたします。

本案につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたしまして、意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきます。必要に応じてまた改めて調査会にお諮りしたいと考えておりますので、よろしくお願ひいたします。

以上です。

○唐木座長 それでは、今日はもう一つ審議事項がございます。事務局から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは引き続きということになりますが、ナラシンの評価書案をお願ひいたします。資料 3 でございます。

こちらに関しましては、4 ページですね。ページ番号が 4 ページのみついていないので申しわけございませんが、3 ページの次でございます。審議の経緯ということで、こちらにも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ものということになります。こちらは初めて調査会での審議をお願いするものでございます。

このナラシンに関しましては、2009 年に JECFA で評価が行われておりますので、その JECFA の評価、それから EU では EFSA が抗コクシジウム剤としての評価も行っておりますので、それらの評価書を主にもとにしまして評価書案を作成しております。

まず 6 ページ、評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要ということで、こちらにも抗菌剤でございます。化学名としては、これはナラシン A という、主要な構成成分としてのナラシン A が書かれておりますけれども、構造式のところを見ていただきますと、下のところで、この A、B、D、I ということで、それぞれの構成成分がございます。

それに関しましては 7 ページに説明がございまして、まずナラシンはポリエーテルモノカルボン酸系のイオノフォア抗生物質ということでございまして、ナラシン A が 96 %、B が 1 %、D が 2 %、I が 1 % で構成されているということで、ナラシン A が主要な活性を有するというところでございます。抗菌スペクトルは限定的ということで、*Enterococcus*、*Staphylococcus* 及び *Clostridium perfringens* を含むグラム陽性菌に対して活性を有するというところでございます。

海外では、鶏のコクシジウム症の予防ということで飼料に添加して使用されているとい

うこととございます。動物用医薬品として用いられているということで、ブロイラーの壊死性腸炎の予防にも使用されている。また、牛では成長促進剤としても使用されているということが JECFA の評価書に書かれています。また、日本では動物用医薬品としては承認されていませんが、鶏を対象とした飼料添加物、飼料安全法に基づく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ものでございます。

20 行目から薬物動態試験がでございます。

まず、実験動物では余り試験がありませんけれども、ラットの試験で投与量、これは¹⁴C の標識のナラシンを単回経口投与ということで、投与量不明となっていますけれども、35 %が胆汁中に、あるいは尿中には 6 %ということで、少なくとも 40 %が吸収されたと考えられたというようなこと。あるいは、下のところで 30 行目から、やはり経口投与、これは 5 日間の投与ですが、4 種類の構造異性体が存在することがピーク保持時間からわかったということで、糞中にはそれらの異性体があると。2-水酸化ナラシンを含む 4 つのピークが同定されたというようなこととございます。

鶏の試験と比較をしております、7 ページの下にありますけれども、鶏とラットは共通の代謝経路（酸化/水酸化）ということで同様だというふうに考えられるということが書かれております。水酸化代謝物がラットを用いたナラシンの毒性試験でも認められているということです。

8 ページの 4 行目から、「ナラシンの水酸化」——こちらは「誘導体」としておりましたけれども、細川先生から「誘導体」と「代謝物」の用語を統一したほうがよいということでコメントをいただいておりますので、「代謝物」ということで統一をさせていただきたいと思っております。こちらでもナラシンの水酸化代謝物とナラシン B の水酸化代謝物が同定されたということで、4 種類の異性体、これは 2-水酸化ナラシン A というもの、それから B というもの、それから 3-水酸化ナラシン A というもの、それから B というもの、その 4 種類ということとございます。

ほかにもラットの試験が 13 行目からございますが、こちらでは尿中にはわずか 1.1 %というようなデータもございます。

また、胆管カニューレを挿入した幼若ラットではということで、こちらでは 16 %が胆汁排泄されたとされています。

また、放射標識のナラシンを投与して呼吸試験ということで、CO₂ の投与量の 0.2 %が CO₂ として回収されたというようなデータもございます。

26 行目からは、対象動物としての鶏での動態試験が書かれております。

まず代謝物が NM-1、2、3 ということで、11 ページの表 2 を参照いただきたいということで書いてございますが、表の前にこの試験が書いてありますと、まぎらわしいので、順番を変更させていただいて、ここの 27 行目からの試験については 11 ページの鶏におけるナラシンの代謝物の説明の後に移してはどうかと考えております。それらの代謝物が

見られたということが書かれております。

33 行目から、こちらも経口投与でございますけれども、血漿中濃度は緩やかに上昇するというようなこと、3 時間後に C_{max} に達したということが書かれております。また、こちらは TLC-バイオオートグラフ法ということで、微生物学的な分析ということですが、糞中濃度というところで、9 ページの 4 行目、5 行目ですが、糞中の総排泄率は投与量の平均 3.2 %であったということが書かれております。

7 行目からには 4 日または 6 日間の混餌投与で、投与開始 4 日後に組織中の濃度が定常状態になったということ、あるいは、脂肪中の総放射活性の約半分がナラシンだったということが書かれております。

また、この表 1 がございますけれども、試験 1 から 4 の試験も行われております。組織中の放射活性、肝臓あるいは脂肪が多い傾向があるというようなデータになってございます。

投与期間による組織残留性の違いということで、28 行目から書いてございますが、残留濃度には有意差は認められなかったということですが、平均値としては 5 日間投与のほうが、より長い投与期間のほうが高かったというようなデータです。こちら、二重線で修文をいただいておりますのは、秋葉先生から修文をいただいております、組織中の平均ナラシン放射活性というところで修文をいただいております。その下のところにも修文をいただいております。

10 ページに移りますが、代謝試験でございますが、鶏の排泄物中には 15 種類までの水酸化代謝物が検出されたというようなことでございます。肝臓中の代謝物と排泄物中とが同じであるというふうに書いておりますが、「同じ」という表現は、全く同じということまではいえないと思いますので、「同様」という表現の方が適切ではないかと考えまして、修正させていただきます。5 行目の「排泄物と同じ」を「同様であり」と、次の 6 行目の「代謝物と同様である」というように修正をさせていただければと思います。

鶏の試験がずっと続いておりますけれども、未変化体が排泄物中全放射活性の 30 %であるというようなこと、あるいは、先ほど出てきています水酸化が主要代謝経路であるというようなことが示されております。

10 ページの 37 行目から 38 行目にかけて、秋葉先生から修文をいただいております。

それから、11 ページで、先ほど出てきましたナラシンの代謝物ということで、NM-1 から、NM-5 は結局未検討ということですが、NM-7 までということで代謝物が確認をされたということでございます。8 行目、9 行目にかけて、ナラシンとの相対的抗菌活性を検討したということですが、活性はナラシンの 20 分の 1 で、実質的に不活性と判断されたというような知見がございます。

さらに 14 行目以降についても代謝物の検討がされております。先ほど出てきました NM-1 から 7 のものが検出されております。

それから、11 ページの 29 行目から、薬物動態試験の今度は牛を用いたものでございま

すが、やはり、放射活性のナラシンを投与した場合、経口投与で肝臓が高いというような結果が得られております。

12 ページで、さらに牛の試験。これは去勢雄と未経産の雌を比較したような試験も行われておりますけれども、特に代謝等に関して質的には同様であったというようなデータになっております。

また、15 行目から代謝ケージを使ったラベルをしたナラシンでの試験。こちら秋葉先生からゼラチンカプセルということで追記をいただいております。こちらの試験では、牛では単回の経口投与ですが、迅速に排泄され、ほとんど糞中に排泄されると考えられたということでございます。

それから、豚の試験が 23 行目から、こちらは 7 日間の放射標識のナラシンの投与試験です。混餌投与で行われております。

先ほどから出てきていたところで、御説明を忘れてしまいまして申しわけございませんが、最終投与 0 日後と、ここでいいますと 25 行目、0 日後、あるいは 0 時間後というところがたくさん出てきておりまして、これらに関して秋葉先生からコメントをいただいております。「最終投与直後」というように修正をいただいております。0 というものをもう一度原文を当たってみますと、0 日と書いてあったり 0 時間と書いてあったりして、それが本当に投与直後かどうかというところも定かではなくて悩ましいところなのですが、御指摘いただいたところについては、0 day と書いてあるものは「0 日」にして、もう一度見直して、時間と書いてあるものは「0 時間」ということで、とりあえず書いてございますが、ここも適切な書き方かどうかということで御意見をいただければと思います。ほかの試験についても同様でございます。

それから、この豚の試験では、「肝臓からメタノールで抽出される放射活性は」というようなことが書いてありまして、抽出可能な残留物の割合に濃度依存性がないというようなことが書かれております。2 種類のドーズで試験を行っております。

12 ページの下から、さらに豚の試験ということで、13 ページの表 3 に肝臓と糞中のナラシンの代謝物の状況が書かれております。こちらは、先ほど出てきた NM-1 というものはまた別の形で JECFA でも書かれておりまして、これは別の物としてこちらでも書かせていただいております。

それから、13 ページの 19 行目ですが、やはり豚における主要な排泄経路は糞中ということが示されております。

13 ページの 22 行目から、薬物代謝の比較ということで、ラットと鶏を比較したものがございますが、こちらについては、14 ページの上のほうに書いてございますけれども、鶏とラットの肝臓中の代謝物と排泄物中については質的に同じであったというようなこと、これも「同様」のほうがよいかもしれませんので修正させていただきますが、そのような比較の知見がございます。

また、14 ページの 6 行目からはラット、イヌ、牛の比較ということでされております

けれども、この試験の結果から、22 行目からありますけれども、やはり経口投与の場合には、これも「同じ」となっていますけれども、表現としては「同様な」としたほうがよろしいかと思いますが、同様な代謝物が生じるということでございます。

代謝物の生物活性ということで 25 行目から記載がございます。これはラット肝ミトコンドリアということで試験が行われているものですが、先ほど出てきました NM-3、2、あるいは 6 と 3 の混合物というようなことで、これらのものに関しまして、わずかなラシンの 1/215 のイオノフォア作用を示したというようなことが示されております。代謝物の活性は低いものだということが先ほどからも示されております。

14 ページの下から残留試験がありまして、鶏がまずあります。鶏に関しましては、15 ページに表 4 ということで、これは 5 日間の混餌投与でございますが、こちらの試験では皮膚のついた脂肪、脂肪つきの皮膚というのですか、脂肪/皮膚で 12 時間まで出ておりますけれども、24 時間後には検出限界未満となっております。肝臓、筋肉、腎臓に関しては 6 時間から検出限界未満となっているようなデータでございます。

18 行目から同様に鶏の 5 日間投与、あるいは 25 行目からもありますけれども、やはり筋肉では低いと。肝臓、あるいは脂肪では高いというような傾向があるというようなデータになってございます。

さらに残留試験が続いておりまして、16 ページの 16 行目からは 42 日間投与したような試験がございます。

次のページに結果が表になってございますが、表 5 ということで、こちらに関しても、こちらでは皮膚が一番長く残留をしているということですが、最終投与 3 日後には検出限界未満になっているというようなデータでございます。

18 ページにも同様の試験がございまして、こちらにも大体同様な傾向が出ています。

それから、さらに 18 ページ、19 ページと残留試験がたくさんございますが、19 ページの 9 行目、これが鶏卵の試験が 1 つございます。卵につきましては、こちら、21 日間の混餌投与で行われておりますけれども、最終投与 5 日後の卵黄に検出限界付近の残留が認められたということですが、最終投与 7 日後には全例が検出限界未満ということで、卵白中残留はすべての例が検出限界未満だったというような結果が得られております。

また、17 行目からは牛の試験。5 日間の経口投与の試験がございます。これは放射ラベルのナラシンを使用しておりますが、やはり肝臓中に高いというようなデータがございます。

29 行目からは 140 日間投与しております。こちらでも、やはり腎臓ではどの時点でも残留は見られなかったということでございます。

19 ページの 38 行目からは豚の試験がございます。いずれも混餌投与で行われておりますけれども、残留性はそれほど高くないというようなデータで、どの時点においても定量限界以上の残留は見られなかったというような結果になっております。

残留試験までについては以上でございます。

○唐木座長 20 ページまでの説明がありました。この耐性菌のワーキンググループで随分昔にモネンシンというイオノフォアを審議した覚えがありますが、それとよく似たイオノフォアということで、代謝は早いし、代謝物はほとんどアクティビティーがないという、似たようなものだろうと思います。

修文をたくさんの先生にさせていただきました。特に秋葉先生にはたくさん修正していただきましてありがとうございます。特に問題になるところは、多分 12 ページの「0 日後」を「投与直後」とするということ、本当に直後、1 日が直後なのか、何時間が直後なのかという問題が起こるので、この辺をどうするのかということだろうと思います。「投与 0 日後」を「投与日」とすると、夜中にやったら次の日になってしまうかもしれないですし、どういたしましょうか。

どうぞ。

○細川専門委員 11 ページの一番下のほうを見ていただきたいのですが、31 行目に牛、これは同じ報告書では豚に近いのですが、ゼラチンカプセルを投与し、「各最終投与後 12 時間後（実質上の休薬 0 日）」と書いてありますので、これが多分豚も同じ考え方ではないのでしょうか。

○唐木座長 そうですね。同じ薬物動態。豚も出典は同じですか。

○関谷課長補佐 出典は同じなのですが、必ずしも同じかどうかはわかりかねるのでというところですね。

○唐木座長 そこが悩ましいところですね。12 時間後は実質上の休薬 0 日。ここは、そうすると原文どおり、0 日は 0 日ということで、秋葉先生、よろしいでしょうか。

○元井専門委員 薬物動態試験で、牛も豚も鶏もほとんどそうなのですが、実際に給与した飼料中の ppm 相当量で表現していますが、牛など家畜の場合には、品種や用途によって飼料の総量が違ってきます。そうすると実量がどのぐらいあるのか、判定ができないのですが、この辺はいかがなのでしょう。

○唐木座長 それはデータが……。

○関谷課長補佐 そうですね。データが飼料中の ppm しかないのです。例えばこのナラシンは、日本では飼料添加物として指定をされているのですが、その使用方法も、餌何 t に何 g 入れるという、飼料中濃度として規定がされていまして、日本では鶏用しかないのですが、そういう状況なので、恐らく投与量も/kg 体重ではなくて餌中濃度しかないというものが多くなってしまっているのではないかと思います。

○元井専門委員 実量では表現できないということですね。

○唐木座長 そういうことですね。

それからあと、14 ページの 33 行目に少し気になったところがあって、「4 種類の代謝物は、わずかなラシンの 1/215」。「わずかなラシンの」というのは日本語としておかしいから、「ラシンのわずかな 1/215」か、あるいは「わずかな」は取ってしまっても「ラシンの 1/215」でよいですね。「わずかな」は取りましょう。

あとは、先生方のコメントは特にございませんでしたが、20 ページまでの間に何か、さらにコメントはございますか。

○秋葉専門委員 10 ページの 38 行目なのですが、私が修正したのですが、「49 及び 96 %に当たるナラシン及び代謝産物」の部分について、「及び」が幾つもついているので、この 49%がナラシンで 96%が代謝物に相当すると混同しかねないと思って、私は「プラス」に修正しました。「プラス」の表現にするか、あるいは文章を組み立て直してもらったほうが、多分間違いのない情報が伝わるかと思えます。

○唐木座長 ありがとうございます。そうですね。ここはそうすると、原文が上に書いてあるものですね。

○関谷課長補佐 事務局で先生の御指摘内容をきちんと書くことができていないです。申しわけございません。

○唐木座長 そうですね。では、ここは事務局で秋葉先生に御指導いただいて、わかりやすく書き直してください。

○関谷課長補佐 はい。よろしく申し上げます。すみません。

○前田評価調整官 こちらの表現ですが、この後段のほうの「及び」を「または」にすれば、うまく対応できるのではないのかなと思うのですが。「ナラシンまたは代謝物」ということです。

○唐木座長 「46 及び 96 %に当たるナラシンまたは代謝物」。

○前田評価調整官 「またはその代謝物」という形ですと。

○唐木座長 少し時間をかけて検討してみてください。

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、21 ページから先をお願いします。

○関谷課長補佐 21 ページからですが、遺伝毒性試験がございませぬ。遺伝毒性試験は、それほど種類はないですが、*in vitro*、それから *in vivo* の試験でいずれも陰性という結果が得られております。

21 ページの表の脚注に関しましては、陽性対照に関する細かい記載を書いておりますが、通常、特に問題があったということではないので、ここまで細かく書いてございませぬので、ここの脚注については削除ということで考えております。

それから、この遺伝毒性の記載に関しましては、きょう御欠席の下位先生からは、特に修正するところはないですよということで御意見を、コメントをいただいております。

それから、23 ページですが、急性毒性試験がございませぬ。表 9 にまとめてございませぬが、精製したナラシン、あるいは菌糸体のナラシン、これは純度がかなり低いものです。そういうものも含めて試験が行われております。

23 ページの 8 行目から、経口及び静脈内投与における毒性徴候、これは今井先生から修正をいただきましたけれども、マウス、ラット、鶏で同様ということで、活動性の低下、あるいは脚弱、これは *leg weakness* を脚弱と訳させていただいておりますが、あるいは

運動失調が特徴的ということで認められております。ウサギでは 10 mg(力価)/kg 体重の経口投与で毒性症状は出なかったというようなことが書かれております。

それから、24 ページの 7 行目からですが、馬の試験がございますが、馬は被験動物種の中では最低の LD₅₀ ということで、0.8 mg(力価)/kg 体重というかなり低い LD₅₀ がありまして、非常に感受性が高いということが知られているということが書かれております。こちらについても今井先生と吉田先生から二重線の部分について修正をいただいております。

それから、急性毒性試験（マウス及びラット）ということで、14 行目から表 10 にまとめられておりますが、これも 10 %、あるいは 1 %の製剤も含めて行われております。LD₅₀としてはこのような値になっています。

それから、24 ページの 23 行目から亜急性毒性試験ということで、まずマウスの①の 3 ヶ月の亜急性毒性試験。25 ページに結果が書いてございますけれども、吉田先生、高木先生から修正をいただいております。このクレアチニンに関しては、最初「Cr」ということでこちらに書いておりましたけれども、クロムと間違われてしまうということで「e」を追加していただいております。この試験では最高用量の NOAEL が設定されております。

19 行目からはマウスの②の試験がございます。こちら、菌糸体のナラシンを、これは純度が 10.16 %ということですが、ナラシンとしての投与量は、この括弧の中に書いてございます。こちらに関しましても吉田先生から修正をいただいておりますが、体重が、30 行目からですが、対照群に対して 80、100 ppm の雄で、26 %、あるいは 27 %減少したというようなことが示されております。

34 行目から、幾つかの投与群の雌数例で血液濃縮が示唆されたということで、脱水の程度を反映したものということで、投与に直接関連するものではないと考えられたとされております。後ほど出てくる試験にも一部そのような考察がされておりました、この血液濃縮、脱水をどういふようにとらえるかということに関して御意見をいただければと思います。脱水を理由として血液学的な検査に幾つか変動があったということなのですが、その脱水、血液濃縮についてなぜなのだというようなことは特に書いていないということになります。そこに関しての御意見をいただければと思います。事前に吉田先生に修正をいただいた部分もございましたので、御意見をいただいたところでは、このナラシンの試験では全般的に摂餌量が低下すると。それは嗜好性が悪くなるというようなことも書いてございますけれども、そういったことで飲水量も減るといふようなことも考えられるのではないかと。あるいは、盲腸への影響が抗菌剤ですのであるということ、盲腸に水分が貯留するということから、そういった影響もこの脱水の原因としては考えられるのではないかと。いふようなことで御見解をお聞きしておりました、特に毒性としてとらなくてもよいのではないかと。いふご意見をいただいております。この点について御意見をいただければと思います。

それから、この試験では NOAEL が 26 ページに書かれておりますけれども、平均体重の減少ということで NOAEL が設定されております。

それから、26 ページの 11 行目からのマウスの試験、こちらでは体重増加抑制が認められておりますけれども、被験物質の直接的影響とともに嗜好性の問題による摂餌量の低下の影響も考えられたと、そういう考察がされているのですが、本当に摂餌量が低下しているのかどうかということが書いてございまして、津田先生からコメントをいただいておりますけれども、本当に摂餌量が減少しているのかということですが、この考察の部分にしか摂餌量の低下が書いていないという状況でございます。

それから、25 行目からラットの亜急性毒性試験ということで、こちらの試験でも、この「飼料効率」「食餌効率」、これに関しましては吉田先生から「飼料効率」「食餌効率」、どちらの用語が適切かということでコメントをいただいております。ほかの農薬等の専門調査会でも食餌効率ということが実験動物の試験等では使われておりますので、一応実験動物のものに関しては「食餌効率」としております。また、この評価書案では対象動物、鶏とか牛とかのものについては、案としては、そちらのほうは「飼料効率」が一般的かと思ひまして書かせていただいておりますけれども、どちらも間違いではないのかなと思ひますので、もし全体として統一したほうがよろしければ「食餌効率」に家畜のほうも統一させていただければと思ひますが、その取り扱いについても御審議をいただければと思ひております。

27 ページにかけまして、ラットの亜急性試験の結果が出ております。ここに、27 ページの 6 行目から専門委員のコメントとして吉田先生の御指摘が書かれております。P 値の記載ということで、あわせるなら削除してもよいかということなのですが、この試験では、書いてございましたけれども、通常 P 値をすべて記入しているわけではございませんので、評価書として出すときには削除させていただければと思ひます。

それから、10 行目からの血液学的検査の記載も、吉田先生に修正をいただいております。ここにやはり先ほど少し御説明いたしました脱水ということで書かれておひまして、赤血球とかヘマトクリット、ヘモグロビンが有意に増加したということで血液濃縮が示唆されたということですが、脱水の程度を反映したものであるということで、投与とは直接関連がないとしておりますけれども、脱水についての記載は特にされていないというところがございます。

こちらに関しましては、次の血糖値の上昇について今井先生から修正をいただいております。さらに、22 行目以降、吉田先生からの修正をいただきました。こちらに関しては、食餌効率、平均体重増加に対する影響をとりまして、NOAEL は 15 ppm という結論にされております。

さらに、ラットのもう一つの 3 ヶ月の試験がございまして、こちらは精製ナラシンの混餌投与。また別の群を設けて菌糸体のナラシンも行っているという試験でございます。

28 ページに 3 行目からございますが、体重への影響ということで、60 ppm 群の雌雄

では摂餌量低下を伴う増加抑制があったというようなことが出ております。

臓器重量に関しては 7 行目からございますが、これらは体重増加抑制によるものというのを吉田先生から修正をいただいています。

14 行目以降、病理組織学的検査のところも吉田先生から修正をいただいております、こちらの試験でも体重増加抑制、摂餌量低下、臓器比重量増加というようなことで、精製ナラシンのほうは 30 ppm、これはそれぞれ括弧書きの中に/kg 体重が出ております。それから、菌糸体のほうについては、考察としてナラシンが入っていない菌糸体のみを投与しているプラセボ投与がございまして、その結果、毒性が見られていないということから、菌糸体ナラシンの毒性はナラシンによるものであるということが確認されたと考察されています。

それから、28 ページのイヌの試験、3 ヶ月の菌糸体を用いた試験でございまして、こちらに関しましては 2.0 mg(力価)/kg 体重/日の投与群で心電図 (ECG) を実施しております、36 行目から明確な徐脈、あるいは洞性不整脈というようなものも観察をされておりますが、29 ページの上を書いてございますけれども、投与前の ECG がないというようなこと、あるいは心臓に組織学的な変化がないというようなこと等から、ECG の評価は困難であったとされています。ただ、そういった ECG 所見から NOAEL は 1.0 mg(力価)/kg 体重/日と判断されています。

それから、イヌの 3 ヶ月の試験、もう一つありまして、7 行目からございます。こちらでも ECG に関しまして試験をされておりますけれども、こちらでは、25 行目からございますが、投与に起因すると思われる影響はなかったとされています。しかしながら、31 行目以降に書いてございますが、限局性の筋線維変性、この試験についても吉田先生、それから今井先生に修正をいただいておりますけれども、限局性の筋線維変性が見られたというような記載がございまして、NOAEL に関しましては 1.0 mg(力価)/kg 体重/日とされています。こちらに関しては、菌糸体ナラシンの毒性影響は精製ナラシンより重篤でないと考えられたというような考察がされています。

さらに、イヌの試験で 6 ヶ月の亜急性毒性試験が 30 ページの 5 行目からございます。こちら、菌糸体のナラシンを用いた試験でございまして、こちらに関しましては、ECG の検査で雌の 1 例のみに異常が投与開始 1 ヶ月後に見られたということでございます。これは投与に起因するものと見なされております。そのような所見から NOAEL は 1.0 mg(力価)/kg 体重/日という判断がされています。

また、30 ページの 29 行目からは対象動物を用いた安全性試験ということで、これは JECFA では、NOAEL 等をこれらの試験からも設定して言及しておりますけれども、試験の内容としては対象動物における安全性試験ということでされているものでございます。

まず鶏の試験でございまして、こちらに関しましては、30 ページの 38 行目にありますけれども、死亡例があったというようなことで、循環不全、あるいは腹水症というようなものが見られたということでございます。こちらに関しては NOAEL は設定できないと

しておりまして、その理由としては、先ほどの 80 ppm 群の雄 1 例の早期死亡によりということ考察がされているところでございます。

次に、鶏のもう一つの試験がございます。49 日間の混餌投与の試験でございますが、こちらにも死亡例があるのですが、20 行目から 21 行目にかけて試験期間中の対照群も含めての死亡の数が載っております。ゼロでも死亡例がかなりあるというような試験でございます。こちらに関しましては、病理組織学的検査で 30 行目から記載がありますけれども、うっ血性の心不全像ということでございます。これに関しましては投与に起因する影響と考えられたとされていまして、それに基づいて NOAEL を 70 ppm としてございます。これについては/kg 体重換算はございません。

それから、鶏の安全性試験がまだもう一つございまして、32 ページです。こちらに関しても NOAEL は設定できなかつたとされておまして、体重増加が抑制をされたというようなこと、用量依存的な増加抑制があったというようなこと、あるいは全投与群の雌雄で対照群の雄で有意な減少が見られたという体重への影響が認められております。病理組織学的検査では、240 ppm 以上では、やはり先ほども出てきた限局性の筋線維変性等が見られております。NOAEL は設定できなかつたとしております。

それから、牛の安全性試験が 27 行目からございます。こちらはナラシンの投与、あるいはナラシン及びタイロシンの配合剤が海外であるようでして、それを用いたものでございます。こちらでも筋線維変性、あるいは肝臓の小葉中心性うっ血というようなもの、あるいはうっ血性心不全が死因ではないかというような知見が得られております。こちらにも 33 ページに結論が 5 行目に載っておりますけれども、1 例の死亡が投与に関連する可能性ということで、NOAEL がその下の 16.5 ppm とされています。

さらに豚の安全性試験が 2 つございますが、こちらに関しては NOAEL が得られておまして、1 つの試験では最高投与量、2 つ目の試験では一般状態に影響が見られておまして、25 ppm が NOAEL とされています。

安全性試験は以上でございまして、33 ページの 27 行目から慢性毒性試験がございます。こちら、菌糸体のナラシンを用いたものでございまして、全般的に今井先生、吉田先生に修正をいただいております。この試験では、やはり平均体重の減少が 30 ppm 群で出ておまして、ここの記載ですが、34 行目から 35 行目にかけて対照群と比較して投与に関連した平均体重の減少（13 %）が観察されたとされておりますが、この試験の JECFA での結論は、その 30 ppm を最高用量の NOAEL としているというところで、ここの取り扱いも御審議をいただければと思いますけれども、それから、34 ページの 3 行目ですね。2 行目から 4 行目ですか。こちらにも吉田先生から修正をいただいております。この 15 及び 30 ppm で累積の食餌効率が対照群に比べて 20 %、あるいは 29 %低下しております。これに関しては、吉田先生から影響としてとる必要があるのではないかとということで御意見をいただいておりますので、そうしますと、先ほどの 30 ppm の体重増加抑制、それから 15 ppm でこの累積食餌効率が低下しておりますので、これを考えますと本試験の

NOAEL が変わってくるというようなことになります。15 ppm まで出ているとすると 7.5 ppm、これが雌でいきますと 0.57 mg(力価)/kg 体重/日ということになりますけれども、それが NOAEL となりますので、ここについても御審議をいただければと思います。

23 行目から事務局よりということで、EFSA では 15 ppm を NOAEL としているということでございますが、この一過性の体重増加抑制を毒性ととらえているということです。

29 行目からの、これが吉田先生からいただいたコメントでございますが、投与 1 週の摂餌量の一過性の減少は食餌忌避によるもので、毒性影響ではないということには同意いたします。しかし、雌では試験を通した先ほどの累積飼料効率に減少が見られておりますので、この所見はラット、マウス、先ほど出てきました 3 ヶ月試験でも摂餌量と体重の低下に関連するということで、それらとの解釈の整合性を図る必要があるかもしれませんという御指摘をいただいております。この点について御審議をいただければと思います。

それから、34 ページの 37 行目から 1 年間のイヌの試験がございます。この試験が、JECFA、あるいは EFSA、あるいは現在の評価書案の ADI の根拠としている試験でございます。こちらの試験では、やはり平均体重等の影響も出ております。25 行目から体重のところでは 2.0 mg(力価)/kg 体重/日の投与群で増加抑制、あるいは平均体重の低下というものが見られております。23 行目から 24 行目にかけての修正は、高木先生から「大腿筋後部」のところでは修正をいただいております。

こちらの試験の 36 ページで、結論としては 10 行目から 12 行目にかけてでございますけれども、死亡率、臨床症状、体重、血液生化学的検査並びに骨格筋、心筋及び末梢神経の病理組織学的所見から、NOAEL は 0.5 mg(力価)/kg 体重/日と考えられたとされているところでございます。

それから、慢性毒性/発がん性の併合試験。

まずマウスの 2 年間の試験がございます。36 ページの 14 行目からです。こちらに関しては、反復試験ということが 19 行目、原文でいきますと replicate ということで書かれていたのですが、ここについて高木先生から、19 行目「反復試験」というのは削除ということで修文をいただいております。それに関連して、24 行目も「両反復試験」としていたものを「両試験」ということで修正いただいております。ここについても御相談をさせていただければと思います。次の試験でも同じように「反復試験」ということで書かれておまして、そちらは今のところ「反復試験」ということになっておまして、その取り扱いについて御助言をいただければと思います。

このマウスの試験に関しましては、37 ページの上のところに記載がございます。これが EFSA では同じ試験で用量相関的な体重増加抑制、これはどの投与群からということではなくて、用量相関的な体重増加抑制ということで、LOAEL として 5 ppm が設定をされております。LOAEL 5 ppm といいますと、これが/kg 体重に換算しますと 0.59 mg(力価)/kg 体重/日ですね。雄では 0.59 mg(力価)/kg 体重/日というようなこととなります。ただ、JECFA でははっきりと本文に 36 ページの 30 行目、体重は、15 ppm 以上投

与群で平均体重減少増加抑制が見られたとはっきりと書いてありまして、JECFA では 15 ppm 以上を影響があったものと見ているというところがございます。それで、吉田先生からは 37 ページの 6 行目のコメントをいただいておりますけれども、JECFA のこの体重の項では 15 ppm のみあるように読めますというコメントをいただいています。ここについても御審議をいただければと思いますが、JECFA では 15 ppm からということで結論づけをしております。

37 ページにラットの 2 年間の併合試験がございます。こちらは、やはり replicate、反復試験ということで行われたということで、吉田先生から 13 行目の修文をいただいております、「？」マークをつけていただいておりますけれども、「本試験では第 1 回と第 2 回試験を同じ条件で実施した？」ということで、replicate としか書いてございませんので、恐らくそうではないかなとは推察されるところでございます。こちらの試験では、やはり有意な体重増加抑制をもとに NOAEL を設定しています。第 1 回目の試験では 0.76 mg(力価)/kg 体重/日、2 回目の試験では 0.88 mg(力価)/kg 体重/日というような NOAEL ということですが、発がん性は認められなかったと結論をしております。これは事前に事務局よりということで書かせていただいておりますけれども、EFSA にも同様の試験があるのですが、若干動物数とか投与量が異なっているというようなものがございます。

慢性毒性/発がん性試験までは以上でございます。

○唐木座長 21 ページから 37 ページまで、非常に長いところを御説明がありましたけれども、21 ページに戻っていただきまして、21 ページ、22 ページの遺伝毒性については、この 21 ページの表の下、脚注が詳し過ぎるので、ここを省略した以外はこのとおりということで、下位先生からもこれでよろしいというお話だったということです。

23 ページ、24 ページには、今井先生からの、それから吉田先生からの訂正がございます。

25 ページは少し問題があるのは、25 ページの下の方の 35 行目ですか、34、35 で、「血液濃縮が示唆されたが、脱水の程度を反映したものであり、投与に直接関連するものではない」という、これは何かトートロジーのような言い方で、脱水があったら血液濃縮があるけれども、だから投与になぜ関連しないのかというデータがないというところで、これをどうしたらよいのかというところがございます。同じような問題は後からも出てまいります、これをどう取り扱ったらよいのかは吉田先生からもコメントをいただいているのでしたね。よろしくお願ひします。

○吉田専門委員 ここに書かれてある以上のことは、言い方がないので、ここではこういうふうに、25 ページの 34 行ではこのように簡単に書いてあって、27 ページの 10 行目、RBC、Ht、Hb が有意に増加して云々ということで若干丁寧に書いてあるのですが、考察としては、これでよいのではないかというふうに思っています。

○唐木座長 「投与に直接関連するものではない」というのは構いませんか。そこまで言ってしまうと、その文のみ除去したほうがよいような気も……。

○吉田専門委員 そうですね、はい。

○唐木座長 それでは、25 ページの 34 行目は「血液濃縮が示唆されたが、脱水の程度を反映したものと考えられる」と。そこから先は因果関係はわからないから書かないと、そういう処置でよろしいでしょうか。

○元井専門委員 言葉の使い方なのですが、「毒性徴候」という表現については、馬など家畜の場合には、「臨床症状」という表現をするのが通常だと思います。といいますのは、症状そのものが毒物の直接的な作用をしているかどうか、あるいは二次的に発生した症状なのかということがありますので、例えばここに出てくる運動失調ですとか歩行異常などはやはり直接というより、むしろ筋肉が落ちてきてしまって運動失調を起こすということなどがありますので、こういう場合には「臨床症状」に統一はしたほうがよいと思います。

○唐木座長 23 ページの 8 行目ですね。その後にもありますが、こういった活動性低下、脚弱というのは少し気になりますが、よいかもしれません。運動失調、その他が本当に毒性症状なのか、臨床症状なのかということで、確かにおっしゃるように毒性であるという断定するよい根拠がないから、「臨床症状」のほうがよいかもしれませんねという御意見ですが、先生方、いかがでしょうか。

それでは、ここは「臨床症状」ということで統一をさせていただいて、明らかに毒性であるものは「毒性症状」と言ってもよいというような区別をして記載をするということにさせていただきたいと思います。

それから、26 ページの一番下に、「飼料効率」か「食餌効率」かということがございます。これ、吉田先生からいただいた御意見だと思いますが、我々、家畜はもう「飼料効率」一本やりで、「食餌効率」とは言わないのですが、これはむしろ食品安全委員会で統一させていただいたほうがよいと思います。よろしいでしょうか。

それから、27 ページは、先ほど吉田先生からお話をいただいたところですね。脱水の症状の話。そのほかにも吉田先生からはたくさんコメントをいただきましてありがとうございます。

29 ページも同じようにたくさんコメントをいただいております。特に 28 ページの下のほうの ECG の問題があるのですが、29 ページの一番上の行に「比較のための投与前の ECG がなく……この ECG の評価は困難であった」と書いてありますが、28 ページの 36 行目から読んでみますと、これ、必ずしも投与前の ECG がなくても、変化を見ているのだから、これでよいのかなという気もいたしますが、薬理学の津田先生、高木先生、この辺、どう解釈しますでしょうか。

○津田専門委員 書いてあるとおりでよいのではないですか。

○唐木座長 比較のための投与前の ECG がいないから、この ECG の評価は困難だったということでもよろしいですか。

○高木専門委員 私は、この剤の薬理作用から考えて、心電図に影響を及ぼす可能性は十分あると思うので、私としては、これは明らかな毒性と考えております。

○唐木座長 そうですね。26 ページの最後の数行に書いてあることを見ると、確かに何かの作用があると。しかし、投与前の ECG がないから、これを全部切り捨てるという簡単な話でもないような気がします、どうでしょう。

○津田専門委員 実際のデータもありませんし、二次評価で前のデータがないのできちんと評価できないということまで書いてあるので、それでよいのではないかなと。

○唐木座長 というお二人の御意見をいただきましたが、ほかの先生方、いかがでしょうか。

○関谷課長補佐 結局は、評価は困難ですが異常所見は影響としてとっているのですね。最後の結論では毒性とはとっておりますので、そういう意味ではネグレクトしているというわけではないということではあると思います。

○唐木座長 ここをもし修文するとしたら、最後の「この ECG の評価は困難であった」のみ取ってしまったらどうかというのが私の案なのですが、「血液生化学的検査で大きな変化もみられなかった」までで終わると。そして最後に、でも、やはりこの所見に影響ととったというのが後に出てくるということではどうでしょうかということなのですが。

○津田専門委員 先生、少しくどいようですが、やはり書いてあることは、ある程度そういう判断をしたということに入れておいたほうがよいと思います。

それに関連して、同じような考えで 21 ページの修文をされている血液検査の部分ですが、非常に簡潔に、RBC だとか、そういったものに血液濃縮が見られたが投与の影響ではなかったと修文されているのですが、本来、これを読むと、RBC の変化は投与群のみに認められ、WBC は数例のコントロールとそれ以外に見られて、用量依存性もあったから、必ずしもそれは影響ではないとは言えないと、そういうことが書いてあるので、それは生かしておいてもよいのではないかと思うのですが、どうでしょうか。

○唐木座長 これはそれほどここで議論をすべき問題でもないとは思いますが、それでは、このままということではよろしいでしょうか。厳密に言うと気になるところがたくさんありますが、そう書いてあるのだから、しょうがないと言えましょうがないですね。

それでは、このままにさせていただくことにしまして、29 ページにも吉田先生、今井先生からコメントをいただいております。それで修文が行われております。

次のページも同じですね。30 ページ、31 ページ、それから 32 ページから鶏の試験がたくさん出てまいります。

どうぞ。

○熊谷委員 すみません。32 ページの上から 3 行目に「菌糸体ナラシン（純度不明）」の何々投与、何々 ppm とありますが、この参照を見ますと純度不明とは書かれていないようなのですが。なぜ気づいたかということ、純度不明でどうして ppm が設定できるのかなと思ったもので、そして、これは参考資料 2 の JECFA、2 番目のものですね。JECFA の 2009 年の NARASIN というもので、これでいきますと 23 ページかな。そうですね。この下に書いてあるページ数の 23 ページの (c) Chickens とあって、そのすぐ後ろです。

dried fermentation product を使っていることは確かなのですが、純度については記載がありませんので、恐らくどの程度精度が高いかわかりませんが、濃度は見ているのではないかなど。

○関谷課長補佐 すみません。事務局で純度が書いていなかったのもので不明と書いてしまったのですが、確かに ppm を出しているのもので、その ppm はナラシンとして ppm を出していると考えられると思いますので、すみません。

恐らく、少なくとも純度が不明なものを使用してどのぐらい投与したかわからないというのはおかしい話になりますので、この ppm はナラシンとしての量を想定して書いているのではないかというように考えております。すみません。

○唐木座長 では、それは事務局で確認をしてください。

○秋葉専門委員 よろしいですか。ここなのですが、31 ページと 32 ページの鶏の安全性試験で、鶏の日齢が 1,590 とか 1,696 となっていますが、これは間違いではないかなと思うのです。これですともう 5 歳ぐらいなので、普通はもう老齢ですね。もしこの日齢が正しいとすれば、むしろこの実験自体の信頼性が疑われるということになるかと思えます。

○唐木座長 確かに。

○秋葉専門委員 それから、同じように、その前のページの 30 ページの鶏の 31 行目、120 日齢。これも普通はこんな日齢では使わない。もっと若い日齢の鶏を使うはずなのですが、これももう一度チェックいただきたいと思います。

○唐木座長 事務局、それではもう一回、この日齢の検討をお願いします。

○関谷課長補佐 JECFA のレポートを見てそのように翻訳してしまったのですが、原文を確認させていただきたいと思います。

○唐木座長 それから、次は 34 ページの上のほうを見ていただいて、15 ppm の雄で摂餌量の有意でない増加があった。雌では 15 及び 30 ppm で餌の量が 20 %から 29 %低下したということです。これは NOAEL に関係するところなのですが、事務局としては EFSA の投与初期の一過性の体重増加を毒性ととらえて NOAEL を 15 ppm としている。JECFA はこれをとっていないということで、この点については吉田先生からコメントをいただいておりますので、吉田先生、お願いします。

○吉田専門委員 今の書き方ですと、投与群でやはり減っているので、これをどう評価したかがわかりづらいですね。したがって、このとおりに読むと 15 ppm が NOAEL というようになってくると思うのですが、ただし、食餌効率はすごくばらつく項目でもあって、例えばこの試験、ラットの 1 年間なので、場合によってはその前週に比べて体重が減ってしまうということもあります。そうすると食餌効率はマイナスになるのですね。したがって、この程度の低下は毒性学的意義は高くないという恐らく解釈を EFSA でして、NOAEL を少し上げているということだと思えます。したがって、そういった一文を入れるかどうかという気がしています。

○唐木座長 ほかの先生方、何かこの件で。

○津田専門委員 この事務局からの意見ですが、投与初期の一過性の体重と書いてありますが、JECFA に書いてある文章は、僕の勘違いがなければ、試験終了時に有意に体重が減少しているとなっています。それから、この EFSA も有意な体重減少があるから 15 ppm としているというのではなかったのでしょうか。したがって、僕はそれであれば体重減少をもとにして NOAEL は 15 ppm でよいのではないかなと。

○関谷課長補佐 確認させていただきます。

○津田専門委員 146 ページ、JECFA の一番下のパラグラフの 4 行目、「At the end of study, a treatment-related decrease (13 %) in mean body weight relative to control was noted for 30 mg/kg dietary females」、これがそのままここに書かれているのではないですかね。「体重では、試験終了時に 30 ppm 群の雌で対照群と比較し投与に関連した平均体重の減少が観察された」。EFSA は 70 ページですよ。 「body weight gain was significantly reduced in females administered 30 mg kg⁻¹ feed」。

○唐木座長 ということで、津田先生は、この 20 %、29 %の低下をどのように説明したらよいのかというところ。

○津田専門委員 したがって、有意な体重減少があった場合は毒性としていますので、30 ppm は毒性用量で 15 ppm が NOAEL。

○唐木座長 という御意見ですが、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 すみません。34 ページの 4 行目の後ろのあたりから 6 行目にかけて、必要ないかと思って消してしまったのですが、確かに 30 ppm の体重については、33 ページの 34 行目に、雌の体重が終了時に 13 %減少したというのは御指摘のとおりです。その解釈として、34 ページの 4 行目の後半から「30 ppm 群の雌における平均体重と飼料効率及び 15 ppm 群の雌の飼料効率に対する影響は飼料の嗜好性による間接的な影響で毒性学的な関連はない」というように原文では考察されているようなので、この考察が適切かどうかを考えないといけないなというところだと思います。むしろ、津田先生がおっしゃるように、体重は毒性としておいたほうがよいように思います。

○唐木座長 ほかの先生方、何かございますか。

○高木専門委員 私も津田先生のおっしゃったように、この 30 ppm の体重減少を毒性ととらえたほうがよいと思います。

○唐木座長 それでは、皆様の御意見が一致したようですので、それではそのように、事務局、よろしいでしょうか。ここは修文をしてください。

○関谷課長補佐 30 ppm での投与に関連した平均体重の減少はとるということで、15 ppm が NOAEL になるということになりますでしょうか。そのときに累積食餌効率のほうは 15 ppm でも低下しているというところに関しては、特に EFSA には言及はされていないところなのですが。

○吉田専門委員 もう少し丁寧に書くのであれば、15 ppm の雌で累積食餌効率が 20 %

低下しておりますが、体重への影響がないので毒性とはしなかったという解釈になると思います。

○関谷課長補佐 わかりました。

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、次は 35 ページ、36 ページに入りまして、「反復試験」の用語の問題がありました。この「反復試験」というのは次の 37 ページにも出てまいりますが、この「反復試験」の用語をどういたしましょうか。これ、高木先生からの御意見ですか。

○高木専門委員 私は、上に「混餌試験」とあって「反復試験」とあると反復経口投与試験を思い起こさせるので、混同を避ける意味で「反復試験」を除いたらどうかと思って削除しました。

○唐木座長 そうすると、37 ページの 9 行目にあります「反復試験」、これは構わないということですね。37 ページの 9 行目に括弧して「反復試験の第 2 試験の」という、これは同じ試験を 2 回繰り返している反復試験ですかというのが吉田先生のコメントでしたか。

○吉田専門委員 第 1 回と第 2 回。恐らくいきなり 9 行目に第 2 回と出てきてしまうので、1 回と 2 回があったのではないかなと思って。最初に第 2 回というのが 9 行目に出てきて、14 行目に、次に第 1 回と来ているのですね。15 行目には第 2 回なのですが、どこかで説明があったほうがよいかなと思います。

○唐木座長 それでは、36 ページの「反復試験」は「反復」はなくして、この 37 ページのほうは明らかに反復試験のようですから「反復試験」という用語を使うということで、もう少しわかりやすく説明をする、文章を少し変えるということ、事務局、吉田先生と御相談してください。よろしくお願いします。

○関谷課長補佐 よろしく申し上げます。

○唐木座長 それから、37 ページの下のほうに「事務局より」というのがありますね。これは何でしたっけ。

○関谷課長補佐 これは、同一試験と思われるものがあるのですが、若干投与量とか動物数が違うものがありますが、JECFA が一番直近の国際機関での評価ということで、JECFA のものをもとにしてはどうかと思っております。

○唐木座長 ということだそうですが、それでよろしいかどうかということですね。これはよろしいでしょうか。

それでは、そのほかに 37 ページまで、非常に長いところですが、何か御意見ございますか。

ここでは大問題は幾つかありましたが、鶏の 1,590 日というような日齢というのは、これはどこかで確認をしていただいて、そのほかに何か。

○前田評価調整官 22 ページの遺伝毒性の表現の仕方なのですが、1 剤目のリンコマイシンのときは *vitro* で陽性が出て *vivo* で陰性だったので、生体にとって問題となる遺伝

毒性なしということですが、こちらの4行目なのですが、すべての *vitro* も *vivo* も陰性の場合には遺伝毒性なしというふうに記載しているケースが多いと思うのですが、これはもう「生体にとって問題となる」という修飾語を入れたほうがよろしいでしょうか。

○唐木座長 いかがでしょうか、関連の先生方。「ナラシンは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」。「生体にとって問題となる」は要らないのではないかと、そういう意味ですね。いかがでしょう。

○津田専門委員 以前は、どうでしたか。*vitro* であって *vivo* でないと「生体にとって特段問題となる」を入れたのですよね。両方ないから生体にとって問題ないでもよいのではないかなとも思いますが、どうですか。

○関谷課長補佐 そうですね。たしか「特段」を入れて、そのニュアンスを出していたかとは思いますが、そこは事務局で、これまでの記載との整合性を図りたいと思いますので、よろしくをお願いします。

○唐木座長 では、その辺は全体として統一することをお願いします。

それでは、あと残り時間15分になってしまいました。

○畑江委員 よろしいですか。33ページの22行目にナックリングという言葉がありますが、専門家の方には常識かもしれませんが、普通の人にはわからないので、脚注でも入れていただけるとありがたいのですが。

○唐木座長 わかりました。確かに脚弱もよくわからないですが、ナックリングもわからないですね。これは脚注を……。

○津田専門委員 そうですね。だから、入れてもらえばよいわけですね。

○唐木座長 事務局、お願いします。

○関谷課長補佐 脚注などで対応させていただきます。

○唐木座長 脚注、あるいは括弧してでも、どちらでも結構ですが入れてください。

○廣瀬委員 細かいことですが、35ページの14行目に「両側性の手根骨脱落」とあります。これは *dropped carpus* となっていますが、脱落というと手がなくなってしまうような所見になりますので、少し考えたほうがよいのではないのでしょうか。

○唐木座長 臨床的に何といたしますか。調べてみてください。何か専門用語があるはずですよ。

○関谷課長補佐 わからなくて原文を入れてしまったので、また御相談させていただければと思いますが。

○唐木座長 それでは、よろしければ38ページからの説明に移りたいと思います。事務局、よろしくをお願いします。

○関谷課長補佐 38ページですが、3世代繁殖試験（ラット）でございます。こちら、生殖発生毒性試験全般にわたりまして桑形先生と江馬先生から修正をしていただいております。

この ppm と、それから/kg 体重の用量に関して、桑形先生から、ウサギの発生毒性試

験と単位の記載が一致していないのではないかということで、mg narasin activity/kg 体重ということで、恐らく JECFA にも両方書いてあって、混餌の濃度は ppm で書いてありまして、/kg 体重はここに書いてございます力価で書いてあるものだと思っておりますが、御意見の趣旨をこちらが取り違えているかもしれませんが、間違いはないのかなと考えておりますので、御意見をいただければと思っております。すみません。

それから、全般にわたって修正をいただいております、3 世代繁殖試験に関しては最高用量が生殖毒性の NOAEL となっております。一般毒性に関しては 2 段階下の 15 ppm ということでされております。

それから、発生毒性のラットの試験が 19 行目からございまして、こちらに関しましては、やはり母動物に平均体重の有意な減少というものが見られておりまして、NOAEL は 1.3 という、/kg 体重で換算するとそのようなものになってございます。

それから、発生毒性試験のウサギに関しては 36 行目からございます。結果は次のページの 39 ページにございますが、こちらは、まずパイロット試験として行われていまして、結論としては 1.8 mg/kg 体重/日の投与群で胎児発生に対する影響は認められなかったとされていて、ウサギでは最高約 1.8 mg/kg 体重/日、この反復投与で忍容性があると考えられたというような結論をパイロット試験としては出しているようでございます。

続いて本試験という形で行われたものが次の試験かと思っております。11 行目で「催奇形性試験」ということで、現在「発生毒性試験」に統一しておりますので「発生毒性試験」ということに修正をさせていただければと思います。すみません。

こちらの試験では 1.2 と 1.8 mg/kg 体重/日で親動物で、14 行目にありますが流産等が見られております。瀕死状態のものが 1.8 mg/kg 体重/日で見られているというような影響が出ています。胎児に関しましても 1 例、あるいは 5 例ということで、21 行目からございますが、眼瞼開裂、あるいは口蓋裂ということで見られたという記載がございます。あるいは内臓異常としては水頭症、あるいは腎無形成というものが見られておりますし、心臓肥大というものが見られたということが書かれております。それぞれの背景データがこの 25 行目から示されております。結論としては、母体毒性ということからしますと NOAEL は 0.6 mg/kg 体重/日であるということで、催奇形性は認められなかったという結論をされているところでございます。

それから、34 行目からのその他の試験でございますが、皮膚刺激性の試験。ウサギで行われております。非常に軽微なものが 40 ページに皮膚刺激性が観察されたということが示されています。

また、眼刺激性試験ということで、6 行目からウサギの試験がございます。こちらは永久的な目の障害を示すパンスが生じたということで書かれております。津田先生から修正をいただいております。パンスは不可逆的な障害を示すということで、眼刺激性がナラシンについては観察されております。

23 行目からの試験では、投与直後の眼洗浄により眼刺激性は大幅に減少したというよ

うな知見も得られております。

また、29 行目からモルモットの皮膚感作性試験がございます。こちらに関しましても津田先生に修文をいただいておりますが、遅発性の過敏症は認められなかったというような結論が書かれております。

それから、一般薬理試験について 41 ページにまとめられております。表 11 にまとめられておりますが、一般行動では全身的な抑制状態等が見られております。また、静脈内投与ではかなり低いところから影響が出ているようなデータもございます。

それから、微生物学的な影響に関する試験ということで 7 行目からございますが、まず当食品安全委員会の調査事業で行った MIC のデータを示しております。表が 42 ページに載ってございますが、ヒト腸内細菌におけるナラシンの MIC₅₀ の結果でございます。

それから、7 行目の (2) のデータは、こちらは JECFA の MIC のデータとなっております。

それから、43 ページの 4 行目から、こちらでは糞便結合試験ということで、ヒトの試験でございます。結果については表 14 に、44 ページにございますが、糞便濃度 25 %、あるいは 50 %で試験を行っております。培養時間は 0 から 12 時間ということで、この試験におきましては、いずれも 99 %以上の結合ということで、上清の抗菌活性を調べておりますが、いずれも 99 %を超えるものであったというようなデータが出ております。

それから、代謝物の微生物学的な活性ということで、薬物動態のところでも出てきましたが、代謝物に関しては 1/20 以下であった。さらに、具体的な 2 及び 3-水酸化ナラシン代謝物に関しては、ナラシンの 1/200 以下であったというような知見が記載されております。

また、サルモネラ排菌に対する影響ということで、鶏の試験が書かれております。サルモネラを実験感染させた後にナラシンを混餌投与した場合のサルモネラの排菌、あるいは組織からのサルモネラ分離が検討されております。*typhimurium* を感染をさせております。この結果、それらサルモネラ排菌量等に関して何らの影響も及ぼさなかったという結果が得られております。

また、サルモネラに感染させたブロイラーにナラシンを混餌投与した試験が 45 ページの 9 行目からございます。こちらはサルモネラの糞中排泄、あるいはナラシン耐性大腸菌の糞中の割合というものを見ておりますが、有意な影響はなかったということでございました。

そして、ヒトにおける知見ということで、このナラシンに関してはヒト用の医薬品はございませんが、この製造現場におられる方等、従事者に関する知見ということで書かれております。こちらは労働条件の中でということで事故報告が含まれるということです。暴露により起きることが知られている皮膚の発疹、あるいはアレルギー症状、神経筋障害、心疾患は特別考慮されたということで、調査項目はここに記載されているような検査がされたということです。163 名の従業員の調査結果のまとめということでございますが、ナ

ラシン暴露に関連づけられる検査値の有意なものはなかったというようなこと、あるいは血液疾患、その他、ここに記載されているような異常は認められなかったということですが、ナラシンに対する 2 例の IgE 介在性のアレルギー反応が確認はされているということで、一過性の顔面蕁麻疹、掻痒症、鼻のうっ血等が示されているということですが、アレルギー症状が疑われたが皮内試験では確認されていないということで、局所的な呼吸障害を示していたと考えられるというような考察がされています。ナラシンの製造区域からの異動後には回復したというようなことが書かれています。

以上でございます。

○唐木座長 37 ページの最後の行から生殖発生毒性試験が始まっていますが、この部分については、桑形先生、江馬先生からたくさん御意見をいただいて修文をしております。39 ページの下からその他の試験が始まっていますが、ここについては津田先生から幾つか御意見をいただいて修文をしております。先生方から追加の御意見、何かございますか。

○桑形専門委員 単位については理解いたしましたので、このままで問題ありません。

それからもう一つ、39 ページの 16 行目の一番最後に「脚弱及び歩行失調」とあります。ここにはコメントを入れなかったのですが、一般状態の方で同じ英語の *incoordination* を「運動失調」としていますので、この生殖のところも「運動失調」と用語を合わせておいてください。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。

ほかに何か御意見ございますか。

41 ページ以降のところは一般薬理試験が続いておりますが、ここについても御意見、もしございましたらいただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、45 ページの 35 行目、食品健康影響評価から先の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、食品健康影響評価に入ります。

45 ページの 36 行目からは国際機関における評価ということで記載をさせていただいております。

まず JECFA での評価について触れております。まず、毒性学的な ADI ということで、イヌを用いた 1 年間の慢性毒性試験をもとにしております。NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日ということで、先ほど出てきた試験のこの NOAEL をもとに安全係数として通常の 100 を適用しております。JECFA では 0~5 µg/kg 体重/日というような表現をしておりますが、毒性学的な ADI を設定しております。

また、微生物学的な影響に関しては、先ほどの各種の知見、糞便結合作用、あるいは定着障壁に関する試験等から、ナラシンの残留物に関してはヒト消化管の定着障壁を崩壊させないと考えられたということで、ナラシンに関しては微生物学的な ADI を設定する必要はないということで、毒性学的な ADI を採用しております。

また、EFSA において抗コキシジウム剤としての評価においても同様に、こちらの同様

の試験の 0.5 mg/kg 体重/日をもとに毒性学的な ADI を設定しております。特に微生物学的 ADI については、その必要性がないということまでは、この引用した評価書には書いてございませんが、EFSA としては消費者の安全性に係る評価に係るナラシンの ADI を 0.05 mg/kg 体重/日ということで毒性学的なものから導いております。

続いて 2 番以降が当調査会としての食品健康影響評価ということになりますが、まず、遺伝毒性試験においてはいずれも陰性の結果が得られているということでございます。また、発がん性、慢性毒性/発がん性併合試験においても発がん性は認められていないということで、ADI を設定することが可能であると考えられたという通常の記載としております。根拠としては、JECFA、EFSA と同様の 0.5、イヌの 1 年間慢性毒性試験の NOAEL ですが、そちらを安全係数 100 で割りまして、毒性学的 ADI は 0.005 mg/kg 体重/日と設定されたという案にしております。

それから、微生物学的影響に関しましては、当委員会で調査事業として行った MIC のデータから、抗菌活性は持っているので腸内細菌への影響はあると考えられますが、ヒト糞便への結合率が高い、あるいは代謝物の抗菌活性が低いということ、大部分が代謝されるというようなこと、そういったことを考慮した上で、JECFA の考察を引用してきておりますが、そういったことで定着障壁試験等、13 行目から書いてございますが、正常な腸内細菌叢に影響を及ぼさないと考えられるということで、ナラシン残留物に関しては微生物学的な ADI を決定する必要はないと考えられるという考察を書いております。したがって、ADI の設定については毒性学的な ADI を採用するというので、28 行目のようにナラシンとして 0.005 mg/kg 体重/日を採用するという、そのような結論としております。

それから、33 行目からの GLP に関する御指摘に関しましては、先ほどのおりでございます。

以上です。

○唐木座長 ということ、抗菌剤では珍しく微生物学的 ADI を決定する必要がないということから、毒性学的 ADI を採用して 0.005 mg/kg 体重/日と設定するという案でございますが、御意見をいただきたいと思っております。よろしいでしょうか。

○廣瀬委員 46 ページの 2. の毒性学的 ADI についてですが、ここでは簡単に 7 行だけにまとめてありますが、例えばここに毒性学的なプロファイル等の概略を書く必要がないかということなのです。この剤は毒性として心筋、あるいは骨格筋、また神経にも様々な毒性が出ていて、割と重篤な毒性かと思うのです。したがって、そういう毒性について詳しく見ようと思ったら、個々の毒性試験のところまで行かないとわからないのですよね。したがって、簡単に、こういうところで概略を書いておいたほうが一般の方々にわかりやすいのではないかと思うのです。肥料・飼料では、今までそういう例がないというのでしたら、それに合わせたほうがよいかなということもあるのですが、その辺、考えていただけませんか。

○唐木座長 それは入れるのは簡単ですが、これまでの評価書に合わせるということで事務局で……。

○関谷課長補佐 そうですね。動物用医薬品とか肥料・飼料ではフル評価というか、評価書評価でないときにはそれぞれのプロファイルを集めてきているのですが、評価書評価のときには必ずしも記載していないと思うのですが、今回のナラシンについては、毒性のプロファイルを特に言及したほうがよろしければ、それは入れられると思います。

○唐木座長 前のほうを読めばわかることですが、このみ読んでも概略がわかるということは大事だと思いますので、二、三行で多分済むだろうと思いますので、その程度のサマリーを入れていただくことは確かに読む方にとってはわかりやすいかもしれませんね。それは事務局で考えてみてください。

○関谷課長補佐 先生方と御相談させていただきます。

○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、ここは鶏の日齢初め幾つかの宿題はございますが、ナラシンにかか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、ナラシンの食品健康影響評価については、ADIを0.005 mg/kg 体重/日と設定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をもとにして評価書案を取りまとめたいと思います。

先生方には必要に応じて御意見を伺いたいと思いますので、よろしく願います。事務局は作業をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、修正点につきましては事務局で内容を修正いたしまして、また先生方に御確認をいただきたいと思いますので、よろしく願います。

本案につきましては、委員会に報告しまして意見・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きましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきます。また必要に応じて専門調査会に諮らせていただきますので、よろしく願います。

○唐木座長 そのほか、委員の先生方から何かございますか。よろしいでしょうか。

後で事務局から説明があると思いますが、この10月で我々の2年の任期が切れます。これが今回、この任期の最後の会になると思います。先生方が大変熱心に御協力をいただきましたおかげさまで、2年間無事に調査会を運営することができました。お礼を申し上げます。

それでは、事務局から何かございますか。

○関谷課長補佐 座長から今御発言いただきましたが、10月には改選もございますので、次回以降の予定についてもまだ決定していない状況ですので、また調整をさせていただきます。専門委員の先生方には大変お世話になりました。どうもありがとうございました。

○唐木座長 それでは、これで審議を終わらせていただきます。

どうもありがとうございました。