

食 品 安 全 委 員 会 肥 料 ・ 飼 料 等 専 門 調 査 会

第 50 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 23 年 12 月 20 日（火） 14：01～15：46

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１）動物用医薬品（エリスロマイシン）の食品健康影響評価について
- （２）その他

4. 出席者

（専門委員）

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、高橋専門委員、津田専門委員、戸塚専門委員、細川専門委員、
山中専門委員、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

（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 12 月 19 日現在）

資料 2 （案）動物用医薬品評価書（エリスロマイシン）

参考資料

6. 議事内容

○唐木座長 それでは、時間になりましたので、ただ今から第 50 回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

年末のお忙しいところ、お集まりいただきましてありがとうございます。

本日は、桑形、下位、舘田、宮島の各専門委員の先生方が御欠席でございまして、12 名の先生方に出席をしていただいております。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元にあります議事次第

のとおりです。

議題に入ります前に、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 本日の議事は、動物用医薬品（エリスロマイシン）の食品健康影響評価、それから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、2がございます。その他に参考資料が1つございます。資料1は意見聴取要請、きのうの日付のものです。それから、資料2が「（案）動物用医薬品評価書（エリスロマイシン）」でございます。それから参考資料ということになります。

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。

よろしければ議題の（1）に入らせていただきます。事務局から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、資料2の「（案）動物用医薬品評価書（エリスロマイシン）」をごらんください。

4ページを開いていただきますと、審議の経緯というところにこれまでの経緯が載っております。2007年2月6日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ということで、これはポジティブリスト制度導入に伴って残留基準が設定をされておりますので、その暫定的な残留基準の見直しのための評価ということになります。

これまでも本調査会で御審議いただいておりますが、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いうことで、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いうようなことで御審議をいただいているものでございます。

それでは、6ページ以降に評価書の内容が書かれております。

エリスロマイシン、用途としては抗菌剤ということになっております。化学名としてはエリスロマイシンA、これが主たる構成成分ということです。化学名、あるいは分子式、分子量は記載のとおりでございます。

構造式については、事前に送付させていただいたものがJECFAから引用したものなのですが、分子式などが、もとのJECFAのものも少し間違いがあったということで、7ページに改めて構造式をつけさせていただいております。主成分のエリスロマイシンAのものですが、こちらに差しかえさせていただきたいと思います。

使用目的、使用状況ですが、エリスロマイシンは、土壌中の放線菌である*Saccharopolyspora erythraea*から分離された14員環のマクロライド系抗生物質ということです。エリスロマイシンAを主成分とし、エリスロマイシンB、Cの混合物ということです。作用機序としては、細菌のリボソーム50Sサブユニットに結合することによりタンパク質合成を阻害するものと考えられているということで、国内外で動物用、それからヒト用につきましても非常に幅広く使用されているという抗生物質でございます。日

本では、動物用医薬品として牛、馬、豚、鶏、それから水産用のすずき目魚類用のものも承認がされております。ポジティブリスト制度に伴う残留基準値が設定されているものでございます。今回の評価書は、JECFA の評価、それから EMEA の評価のレポートをもとにして毒性に関する主な知見を整理しております。

まず、20 行目から薬物動態試験です。様々な動物種で行われておりますが、古くから使用されている成分ということもあって、データの的には JECFA で引用しているものも古いものが多いというような状況でございます。

まずラットで経口投与、これはプロピオニルエリスロマイシンエステルラウリル硫酸塩、PELS と略しますが、これの単回経口投与です。小腸で吸収され、2 時間後に C_{max} に達するというようなことでございます。また、8 ページでは 1 時間後に C_{max} に達したという別の試験もございます。

また、8 ページの 4 行目から、ラットの単回経口投与によって活性が認められるのが、肺が一番高かったというようなデータがございます。恐らく、この医薬品のターゲットとしているところが肺炎などを効能効果としていいますので、そういった意味で肺も調べているということだと思いますが、肺、脾臓、肝臓、腎臓の順だということです。

それから、さらにラットの経口投与で 100 mg/kg 体重を投与して、2 時間後に 10 mg/kg を超える濃度のエリスロマイシンが肝臓、顎下腺等、ここに記載の臓器で検出をされたというようなデータもございます。

また、15 行目からは静脈内投与でございますが、エリスロマイシンは主に胆汁中に排泄されたというような知見が得られております。

続きましてイヌの薬物動態試験ですが、21 行目から静脈内投与、こちら、胆汁中に 5.4 %が認められたというような結果が得られております。

また、24 行目からは血清中の濃度が組織中最高濃度のほうが高かったと、血清中濃度よりも組織中のほうが高かったというようなことが示されております。特にここでは肺、乳汁、肝臓、脾臓の組織中の濃度と血清中の濃度の比が 3~5 の範囲であったというように、血清中濃度より高かったということが示されています。

また、32 行目からは牛の薬物動態、こちらは単回筋肉内投与試験です。やはり投与 1.95 時間後に C_{max} ということで、速やかに吸収されております。生物学的利用率は 95 %ということで高い値となっています。

また、37 行目から、やはり単回筋肉内投与試験ということですが、血清中の濃度につきましては 24 時間後には 0.05 mg/L となったということでございます。やはり血清よりも肺の濃度が高かったというようなことも示されています。

9 ページで、引き続き牛の試験です。4 行目から、やはり単回筋肉内投与ということでございます。濃度が最も高かったのは投与 5 時間後の肝臓で、この試験では肺は実施しておらず、検査した臓器の中では肝臓が最も高かったということかと思えます。

それから、10 行目、こちらはリン酸エリスロマイシンを静脈内投与しております。こ

ちらも β 相における V_d が大きく、平均滞留時間 (MRT) が短い、クリアランスは高い、速やかな $T_{1/2}$ が示されたというような結果が得られております。

15 行目から、こちらでも静脈内投与の試験でございます。こちらの試験の 17 行目の「投与量の 43 %」ということが原文に載っているのですが、組織中濃度が「投与 67 分後に最高値 (投与量の 43 %) 」というのは、算出できないのではないかなと考えられます。投与量に対するパーセントが、もし不明な内容でしたら、ここの括弧の部分は削除させていただいたほうがよいのかなと。原文にはこのように書いてありますので、ここの御意見をいただければと思います。

それから、牛にエリスロマイシンを乳房内投与した試験がございます。19 行目ですが、一次消失速度が 0.14/h ということで、乳汁中の $T_{1/2}$ が 2 時間ぐらいということになっております。

また、乳房内投与の試験が 22 行目でございますが、やはり乳房内投与でも組織中に分布が認められております。

26 行目からですが、血清タンパクとの結合は低いということで、38~45 %とされています。

29 行目からは乳房内投与の試験ですが、2 つ用量がされておりますが、300 mg のほう、低用量のほうでは最終投与日の午後には検出されておりますが、それ以降は検出限界未満、その倍の投与、600 mg の投与では、最終投与 1 日後の午前には検出されておりますが、それ以降は検出限界未満になるというような乳汁中の濃度のデータがございます。

それから、9 ページの下のところから鶏の試験。鶏は飲水投与で行われておりますが、こちらでも速やかに吸収をされているというような試験で、次の 10 ページにかけて、やはり肺中の濃度が高かったというようなことが示されております。

ここの 2 行目に肺中平均濃度が 0.08~1.14 mg/kg と書いてありますが、4 行目に肺中濃度の検出限界が 0.2 mg/kg となっております。検出限界よりも平均濃度が低いというように、原文でもそうなっているのですが、想像するのに、検出されなかった場合、ゼロとして平均をしているのかなというようには推測はするのですが、見方によっては不自然かなというところがありますので、ここについても御意見がいただければと思います。

それから、7 行目から魚にも使うということで、すずき目魚類のはまちの試験がされております。経口投与ということで、やはり T_{max} が 1 時間、あるいは 3 時間程度で肝臓、腎臓、脾臓中の濃度が血中濃度より 4~7 倍高かったというようなこと、あるいは筋肉中では血中とほぼ同等だったということが示されています。

2 つ目の 14 行目からの試験も同様な試験ですが、やはり血液、肝臓については 1 時間で C_{max} 、腎臓等では 3 時間で C_{max} ということで、時間の経過とともに徐々に減少したということですが、24 時間後でも検出されたという、そういう試験結果が得られています。

それから、ヒトでエリスロマイシンは使われておりますので、20 行目からヒトの知見が載っております。経口投与では血清中濃度は投与 2 時間~4 時間以内に C_{max} に達する

というようなこと、あるいは、別の試験では投与 1～6.3 時間後に血清中濃度が $C_{\max}$ に達したというような、かなり高い濃度を投与しておりますが、そういうデータがあります。

それから、28 行目から腸溶性の防護コーティングタブレット以外のコーティングのない剤型で投与されたステアリン酸エリスロマイシンは、胃酸によりタブレットの崩壊開始後 15 分以内に 70～90 %が分解され、吸収は十二指腸で行われるということですが、そのコーティングがない無コーティング剤型のエリスロマイシン及び塩の経口投与における生物学的利用率は投与量の 50 %未満であるということです。さらにエリスロマイシンは胃酸により急速に分解されるということで、*in vitro* の試験結果では抗菌活性の 2 %しか保てなかったという試験結果が得られているということです。また、食物はエリスロマイシンの吸収を低下させるということです。

36 行目からは授乳中の女性の乳汁中からも検出をされるということです。それから、胎盤も 10 %のエリスロマイシンが通過するということでございます。胎児の血中レベルは母体に比べて 10 %以下、通常 2 %というような知見も得られております。

11 ページに移りますが、未熟児に投与した試験、これも速やかに血中濃度が上がっているというようなデータがございます。

また、ヒトでの血漿タンパクの結合率についてですが、非結合型が 10 %のみということで、ほとんど結合しているということになるかと思えます。細川先生から修正をいただいておりますが、 $\alpha 1$ 酸性糖タンパク質と大部分が結合し、アルブミンと結合するのは微量であるということです。投与されたエリスロマイシンの尿中への排泄は、ここに記載のパーセントということで、腎疾患により $T_{1/2}$ が延長するという可能性があるというようなことが書かれております。また、腸肝循環が糞中のエリスロマイシンの濃度が高い一因であろうというようなことも示されています。

さらに、12 行目からもヒトのデータがございます。 $C_{\max}$ に 1～6.3 時間後に達しているというようなデータです。

次に、17 行目から代謝物に関しての記載があります。エリスロマイシンは、主に N-脱メチル化反応により、イヌ、反芻動物及びヒトの肝臓並びにウサギの肝ミクロソーム画分で速やかに代謝されるということでございます。秋葉先生から修正をいただいております。それから、この上の段落で、細川先生と、それから山中先生にも修正をいただいております。

21 行目から、N-脱メチルエリスロマイシンが主要代謝物ということで、代謝物中で唯一微生物学的な活性を有するというようなことが書かれております。胆汁中の 1/3 がこの代謝物であったということですが、さらに 7 種類の代謝物が生成されるということで、2 種類が胆汁中、3 種類が尿中、2 種類が糞中に排泄されるということです。糞中に排泄された代謝物は、腸内細菌による代謝により生成されるというようなことがわかっているということです。

ラットにおけるエリスロマイシンの脱メチル化を触媒する肝チトクロム P-450 アイソ

ザイムはマウス等に存在するものと類似性が高いということで、ここも山中先生に全体を修正をしていただいております。ヒト肝臓にも、そのラット肝チトクロム P-450 に相当するタンパク質が存在するというので、ヒトのアイソフォームも同様と考えられるということでございます。チトクロム P-450 の 3A はヒト肝臓中にも発現する最も多いチトクロム P-450 ということで、エリスロマイシンの主な触媒となるということが示されております。

それから、12 ページに移りますが、こちらから残留試験ということでございます。

まず牛ですが、筋肉内投与試験ということで、5 日間筋肉内投与しています。バイオアッセイと、それから LC-MS/MS により分析をしております。

まず抗菌活性残留物ということで、バイオアッセイの結果ですが、最終投与 3 日後には、腎臓の 1 例を除き筋肉、脂肪、肝臓、腎臓では抗菌活性は検出されなかったということです。注射部位においては、21 日後まで抗菌活性残留物が認められております。また、LC-MS/MS で測定したエリスロマイシン A の結果ですが、最終投与 1 日後には検出をされておりますが、それ以降の筋肉、肝臓、腎臓、脂肪中濃度はいずれも定量限界未満だったということです。ただ、注射部位においては 7 日後まで検出がされているということでございます。

N-脱メチルエリスロマイシン A については、やはり最終投与 1 日後で検出をされております。それ以降の時点では定量限界未満ということですが、注射部位においては、やはり 3 日後まで検出されたという結果になっております。エリスロマイシン B 及び C に関しては、最終投与 1 日後に腎臓の 1 例及び注射部位で痕跡程度ということで、その他は検出されていないというようなことでございます。

このバイオアッセイと化学分析で、両方の分析法で十分な濃度が測定された場合には、エリスロマイシン A が抗菌活性を有する主要な残留物であるということがわかったということが書かれております。また、同様の試験が 37 行目から 13 ページにかけて記載されており、最終投与 7 日後までにはすべて抗菌活性の残留は認められなかったというようなデータがございまして。。

それで、12 ページの 3 行目からの試験で、秋葉先生の御指摘で修正をしております。定量限界を、原文では 100 µg、あるいは 200 µg という記載だったのですが、単位を合わせるということで、事務局で 0.100 mg/kg、あるいは 0.200 mg/kg というように修正してしまっていたのですが、それですと定量限界の桁数の意味が変わってくるのではないかなという御指摘をいただきまして、これはもとの原文どおりの記載にするということで、定量限界の単位を µg/kg で記載させていただいております。下のほうの結果も同様に修正をさせていただいております。これはほかの試験においても同様の修正をさせていただいておりますので、御確認いただければと思います。

それから、乳牛を使った試験でございまして、筋肉内投与試験ということで 4 行目か

らございますが、こちらバイオアッセイと化学分析、両方を実施しております。乳汁中では抗菌活性については 16 回目の搾乳時には検出されなかったというようなこと、それからエリスロマイシン A に関しては、やはり 16 回目で非常に低い濃度にまでなっているというようなデータになっています。また、N-脱メチルエリスロマイシン A 濃度は非常に全体的に低かったということで、わずかな試料においてのみ定量できたということでございます。それから、エリスロマイシン B は全試料で検出されず、C も痕跡量が見られたのみということでございます。やはりエリスロマイシン A が抗菌活性残留物のほぼ 100 %を占めているというような知見がございます。

それから、13 ページの下の方に筋肉内投与試験がございます。こちらでは最終投与 9 日後の午後には定量限界未満になったというようなことが示されております。

また、バイオアッセイの試験が 35 行目から次のページにございますが、こちらが乳房内投与の試験です。薬剤投与分房には検出をされているということですが、最終投与 72 時間後にはすべて検出限界未満になっています。

山中先生からの修正で、7 行目以降ですが、原文で「胆肝循環」と書いてあったのですが、「腸肝循環」のほうが一般的ということで修正をいただいております。

それから、豚の残留試験が 11 行目からございますが、筋肉内投与試験、単回投与では投与 7 日後以降に残留は見られなかったというデータがございます。

それから、5 日間の筋肉内投与試験、こちらでは、やはりバイオアッセイと化学分析、両方実施しておりまして、最終投与 1 日後以降、注射部位を除くすべての組織において認められないということでございます。

それから、29 行目、残留試験（羊）ですが、こちら 5 日間筋肉内投与ということでバイオアッセイと化学分析をしております。最終投与 1 日後では検出されておりますが、それ以降では抗菌活性はなかったというようなこと。ただ、注射部位には 15 日後まで抗菌活性が認められております。

15 ページに移りますが、エリスロマイシン A の濃度については、最終投与 1 日後には検出をされておりますが、それ以降では注射部位以外には認められないというような同様のデータになっています。N-脱メチルエリスロマイシン A については、注射部位を除いてすべて検出限界未満とされています。

また、14 行目から残留試験の鶏の飲水投与の試験です。3 日間の飲水投与です。これもバイオアッセイと LC-MS/MS で実施しておりますが、全時点においていずれの分析法でも検出限界未満となっております。

また、秋葉先生から修正をいただいたもので、単位を修正、もとへ戻しております。全体的に戻らせていただいております。

それから、26 行目からの 3 日あるいは 8 日間の飲水投与試験ですが、これは LC-MS/MS のみで検出をしておりますが、表 1 で、これは 3 日間のデータですけれども、肝臓以外には検出、あるいは定量できるほどのものが出ていないというような結果です。

それから、5 日間の飲水投与試験、7 行目からですが、こちらの結果が表の 2 に、最終投与の 6 時間後ではすべての組織で検出されておりますが、24 時間後になりますと肝臓のみということになっております。

また、20 行目から鶏卵、卵の試験です。こちらバイオアッセイと化学分析が行われておりますが、抗菌活性については最終投与 3 日後には検出されておりますが、それ以降、定量限界未満になったというようなことがわかっております。エリスロマイシン A は最終投与 1 及び 2 日後、それぞれ 25 及び 12.5 %の卵のみに認められたということなのです。それから、N-脱メチルエリスロマイシンは 1 例のみにしか測定されなかったというようなデータになっております。

それから、17 ページに移りますが、7 行目から飲水投与試験、卵の試験ですが、最終投与 6 日後で検出限界未満に減少したというようなことが示されています。その下は 7 日間の試験ですね。最終投与 9 日後には検出限界未満になっております。

それから、七面鳥の試験が 19 行目からございますが、こちら鶏と同様なのというか、1 日後には検出されておりますが、表 3 に示してありますように、2、3、4、6 日後には定量限界、あるいは検出限界未満となっております。

それから、18 ページに移りますが、魚の残留試験が最後にあります。はまちを使っておりまして、経口投与の残留試験でございます。エリスロマイシンは速やかに吸収され、腎臓が最高値ということでございます。最終投与 6 日後にはすべて定量限界未満になったというデータです。

それから、6 行目にははまちのもう一つの試験がございますが、10 日間の混餌投与ということで、こちら最終投与 7 日後には定量限界未満になった、あるいは 100 mg、高用量のほうですと最終投与 14 日後に定量限界になったと、そういったデータになっております。

残留試験まで以上でございます。

○唐木座長 6 ページから 18 ページまでの説明がありましたが、ここで宿題が出ているのは、9 ページを見ていただきますと、17 行目に網かけの部分があります。「投与量の 43 %」というところですが、投与 67 分後に最高値に達したのはよいのだが、その投与量の 43 %がこの試験系で出るのだろうかということですね。ここはどのように処理したらよろしいか、御意見をいただきたいと思います。

○細川専門委員 これはもう削るしかないのではないかなと思うのですが。

それから、20 行目の一次消失速度が 0.14 時間のマイナス 1 乗で、乳汁中 $T_{1/2}$ が 2.07 時間というのは、これは計算上合いません。要するに $\ln 2$ 割る消失速度、または $\ln 2$ 割る $T_{1/2}$ で出るはずなのですが、両方合わないのですね。評価書評価なのでどうしようもないのですが。

○唐木座長 どうしようもないですね。

それでは、17 行目の「投与量の 43 %」は削除すると。

19、20 行目はどうしましょう。

○細川専門委員 どちらかが間違っていると思うのですね。

○唐木座長 どちらか間違っているのを、どちらか取るわけにいかないですね。そうすると、この 2 行とも削除するということになりますか。

○細川専門委員 事務局、どうですか。これは計算上は一次消失速度と $T_{1/2}$ は完全な公式であらわされるので、間違っていると思われます。そうすると、どうすればよいですかね。2 行とも削ってしまったほうがよいのか、どうか。

○関谷課長補佐 乳房内投与の試験が、その下に幾つか、29 行目からもありますので、この 2 行を削ってしまってもよいかなと思います。

○唐木座長 それでは、19、20 行は削除するという事でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そのほかに 18 ページまでの間で何か御質問、あるいは御意見ございますか。秋葉先生、細川先生、山中先生には修文、コメントをいただきましてありがとうございます。

○細川専門委員 宿題のところは私は判断できないのですが、10 ページの検出限界の下が書いてある数字のところも、多分何らかの措置をしないといけないと思うのですが、10 ページ、3、4 行目のところ。

○唐木座長 そうですね。これはどのようにしたらよろしいでしょうか。

○細川専門委員 これはわからないですね。それを後にして、先に 11 ページ目、これは文言の問題なのですが、食品安全委員会全体でチトクロム P-450 をシトクロム P-450 にするのか、どちらにするのかと統一されていると思うのですが、最近の評価書はほとんどシトクロム P-450 で、括弧 CYP になっていて、アイソザイムの名前も CYP3A という形になっていると思うので、その辺は統一したほうがよいのではないかなと思うのですが、その辺、事務局、いかがでしょうか。

○関谷課長補佐 確認をさせていただいて統一するようにいたします。

○唐木座長 それでは、10 ページの一番上ですね。ここはどう取り扱いたいでしょうか。

○関谷課長補佐 先ほども申し上げたのですが、上のほうが肺中の平均濃度なので、例えば検出されていないものが混ざっていた場合に、それをゼロとしてしまっているのかもしれないという推測ではあるのですが、余りゼロにするということはすべきではないのかもしれないのですが。

○唐木座長 基本的には論理的でない記述は削除すると、ここでは取り上げないということにしてきましたが、そうすると、これはどうしたらよいでしょうね。

○関谷課長補佐 もし差し支えなければ括弧内を削るなどですね。これは JECFA が引用しているものがアンパブリッシュなので、もとをたどることもできないのです。

○唐木座長 アンパブリッシュですか。そうですか。ただ、括弧内を削るというのも一つの手ですが、削って、この記述が本当なのかというところになってしまうと、なかなか難しくなりますね。

○江馬専門委員 もうこの(4)薬物動態試験(鶏)を全部削除した方がよろしいかと思います。意味のわからないものを書くのはよくないと思います。

○唐木座長 そういふことですね。私もそのほうがよいのかなと思いますが、いかがでしょうか。(4)薬物動態試験(鶏)の部分を、9ページの38行目から次のページの5行目まではすべて削除すると。これはなくても別に……

○津田専門委員 もうよいと思います。食品健康影響評価ではヒトのデータもありますし。

○唐木座長 そうですね。それでは、ここは削除するということでよろしいでしょうか。では、そのようにさせていただきます。

そのほかに何かございますか。よろしいですか。

○秋葉専門委員 修正されていないところだと思うのですが、17ページの表3の「皮膚/脂肪」、これは「脂肪/皮膚」に直したのですよね。表3の残留濃度。

○唐木座長 ここより前では全部そうなっています。表3のみ直していませんでした。ここ、最後の行を直すということで、事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 わかりました。

○唐木座長 ほかにございますか。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○関谷課長補佐 18ページの遺伝毒性の試験からです。

23行目からございまして、ステアリン酸エリスロマイシンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* の試験ということで、*in vitro* の試験しかないというものでございます。表4を見ていただきますと、いずれも陰性ということでございます。

一番下のマウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験については、この陰性のところに1)がついておりまして、下に下位先生と高橋先生から修正をいただいた脚注がございます。沈殿を生じる用量又はそれよりわずかに低い用量において、一部不明瞭な陽性結果が見られたということで、これを受けまして、次の19ページに考察が記載されておりまして、こちらでも下位先生と高橋先生に修正をいただいております。「ステアリン酸エリスロマイシンは、サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター細胞を用いた姉妹染色分体交換試験及び染色体異常試験においてはいずれも陰性であった。また、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験においては、S9非存在下でコントロールに対して1.6倍程度の変異原性の増加を示したが、沈殿を生じる用量又はそれよりわずかに低い用量付近で見られており、用量相関性が見られなかったこと及びS9存在下では陰性であったことから、ステアリン酸エリスロマイシンは変異原性を持たないものと結論した」ということで、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結論にしております。

それから、11行目から急性毒性試験でございますが、表5にまとめておりますように、いずれも2,000 mg/kg 体重以上ということになっております。

それから、亜急性毒性試験については、まずマウスの試験がございます。ステアリン酸

エリスロマイシンの 14 日間混餌投与試験です。こちらは 1,160 mg/kg 体重/日という用量で嗜眠、被毛粗剛、それから角膜の水化 (hydration of the cornea) が見られたということで、次のページになりますが、NOAEL が 580 mg/kg 体重/日であったということになっております。

それから、マウスの 13 週間の試験が 6 行目からございます。ステアリン酸エリスロマイシンの混餌投与で行っておりますが、こちらは体重への影響ということで、それをもとにしますと 600 mg/kg 体重/日という NOAEL になるということでございます。

それから、20 行目からラットの 14 日間の亜急性毒性試験、ステアリン酸エリスロマイシンの 14 日間混餌投与の試験です。こちらでも体重への影響をもとにしておりまして、NOAEL が 720 mg/kg 体重/日という結論になっております。

それから、35 行目から 6 週間の亜急性毒性試験 (ラット) です。こちらはエリスロマイシンと、それから PELS、それからラクトビオン酸エリスロマイシン、これを用いた 1 用量の試験ですが、800 mg/kg 体重/日の試験です。こちらでは死亡率が対照群よりも投与群で高かったというようなこと、それから、生存例では病理学的検査並びに ALT においては明らかな投与の影響は見られなかったというようなことで、しかしながら、ラクトビオン酸エリスロマイシン投与群では ALP が増加しというようなこと、あるいは PELS 群も含めて肝内胆汁うっ滞が見られたというようなことが示されております。

それから、10 行目からラットの 13 週亜急性毒性試験。こちらは混餌投与による 13 週の亜急性毒性試験でございますが、こちらでも影響がない、見られなかったということで、最高用量の NOAEL になっております。

それから、ラットの 13 週間の亜急性毒性試験の 2 つ目で、21 行目からですが、こちらは 120 mg/kg 体重/日以上で嗜眠を示したということが書かれております。NOAEL は 60 mg ということになっております。

それから、36 行目から 3 カ月の亜急性毒性試験ということで、エリスロマイシンエストレートの 3 カ月間経口投与による毒性試験でございますが、こちらは 100 mg/kg 体重/日以上では摂餌量の低下、これが恐らく嗜好性が悪いと思われるということで山中先生から修正をいただいております。エリスロマイシンに起因する内臓の変化は見られなかったとされています。

それから、22 ページの 5 行目から、3 カ月間の亜急性毒性試験 (ラット) ですが、これは影響がございません。

それから、12 行目からのウサギについても影響が見られておりません。

17 行目からイヌ、エリスロマイシンエストレートの 10 週間の経口投与ですが、こちらでも影響が見られておらず、NOAEL は最高用量とされています。

それから、27 行目からのイヌの 13 週間の試験ですが、こちらでも骨髓系、あるいは赤血球系等も見ておりますが、影響は出ておりませんで、最高用量の NOAEL が示されております。

23 ページでは、3 カ月のイヌの試験が 2 つですが、いずれも投与の影響は報告されていないということです。

それから、サルの試験が 12 行目からございますが、こちらも毒性影響はなかったというような結果になっております。

23 ページの 18 行目から、慢性毒性と発がん性試験がございます。

まずラットの 68 週間慢性毒性試験ということで、こちらは吉田先生に修正をいただいております。甲状腺の軽度な濾胞過形成というものが見られておりますが、これについては関連性について明確ではないということで、NOAEL は最高用量の 12 mg/kg 体重/日とされております。

それから、30 行目からマウスの 2 年間の、最初は慢性毒性/発がん性試験としておりましたが、内容的に血液学的検査等もしていないようですので、発がん性ということで試験名の慢性毒性を削らせていただいております。2 年間の発がん性試験ということで、こちらではエリスロマイシンの塩が未記載でございますが、腺胃の炎症の発生率が投与群の雄で増加したというようなこと、それから、膀胱のリンパ過形成、ここは吉田先生に括弧内を追記していただいておりますが、こちらの発生率が投与群の雌で増加したということですが、用量依存性はなかったとされています。NOAEL は設定できなかったということが 24 ページに書いておりますが、発がん性は認められなかったと結論しております。

それから、24 ページの 4 行目、これも同様に慢性毒性試験という記載を削らせていただいて、2 年間の発がん性試験ということで記載しております。ラットでございます。こちらに関しても、吉田先生から修正を一部していただいております。病理組織学的検査で口腔の腫瘍が見られていますが、ただ、これも投与の関連性はないだろうというような考察がされています。それから、副腎の褐色細胞腫に関して正常範囲内であったということ、それから、精巣の間細胞腫、こちらについても通常でも発生する、あるいは背景データの範囲ということで、生物学的に重要な意義はないと考えられたということになっております。

肝臓の肝肉芽腫の発生増加が投与群で認められておまして、こちらはここに記載されているような例数が見られております。肉芽腫が一般的に対照群のものよりも投与群で大きいということで、幾重にもリンパ球に取り囲まれたマクロファージの巣状集合体で構成をされているということでございます。そのほか、骨髄の細網細胞過形成の発生増加も投与群の雌で認められたということです。

この肉芽腫の発生メカニズムは、エリスロマイシンが定着障壁を崩壊させることにより、腸から細菌及び細菌産物が吸収されることによるものと考えられているとしています。エリスロマイシンの潜在的な免疫調節効果（白血球遊走亢進）により肉芽腫が悪化することもある。また、エストロゲンは幾つかの免疫抑制を生じさせることが知られており、それがこれらの観察された影響の性差、雌と雄で若干出方が違うということで、その原因と考えられたというようにされています。

したがって、結論としては、25 ページの上にあります肝肉芽腫及び骨髄の影響ということで、NOAEL は設定できず、LOAEL 210 mg/kg 体重/日ということで、発がん性は認められなかったと結論しています。

また、5 行目から、こちらはマウスとラットの試験ですが、2 年間の、これも慢性毒性の記載を消させていただいていますが発がん性試験ということで、こちらでは発がん性は認められておりません。

それから、11 行目から 1 年間慢性毒性試験、イヌの試験です。こちらは影響が見られていないという試験結果になっております。

それから、22 行目、1 年間、12 カ月のイヌの慢性毒性試験についても、投与による影響は報告されていないとされています。

慢性毒性まで、以上でございます。

○唐木座長 18 ページから 25 ページまでの説明がありました。この部分についても先生方から修文等をいただきましてありがとうございました。何か御質問、あるいは御意見ございますか。

○吉田専門委員 23 ページ 38 行目なのですが、「膀胱のリンパ過形成」という言葉があって、最初、リンパ球の過形成なのかと思って原文を当たると lymphoid hyperplasia になっておりましたので、原文を尊重して、そのように入れさせていただきました。ただ、僕が間違っていたのかもしれないのですが、スペルが違っておりますので、lymphoid なので o と i を入れかえていただきたいと思います。

○関谷課長補佐 すみません。失礼しました。こちらミスでございます。

○吉田専門委員 それと、19 ページ 28 行目に、これも病理用語なのですが、角膜の水化と訳されているところがあって、恐らく日本語にするなら浮腫や水腫ではないかと思うのですが、原文が edema ではないので、訳を浮腫にして、括弧して原文を載せておく手もあるかなというように思いました。

○唐木座長 それでは、19 ページの 28 行目、「角膜の水化」は「浮腫」というふうに変更をして原文は残しておくということで処理をさせていただきます。ありがとうございます。

そのほかには。

○今井専門委員 用語に関して、19 ページ、あるいは 20 ページ、あるいは 2 年間の試験でも「臨床症状」という言葉が使われているのですが、今まで評価書においては、一般状態ですとか、あるいは臨床という言葉を使うのであれば「臨床兆候」という言葉であったと思うのですが、いかがでしょうか。

○唐木座長 ありがとうございます。では、それは事務局で用語の統一をお願いいたします。

○関谷課長補佐 はい。原文をそのまま訳してしまっておりまして、すみません。

○唐木座長 そのほか何かございますか。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 それでは生殖発生毒性からお願いします。25 ページからです。

27 行目以降に生殖発生毒性試験がございます。全体的に江馬先生と桑形先生から修正、コメントをしていただいております。

まず 1 つ目が多世代生殖発生毒性試験ということで修正をしていただいておりますが、この試験は、チオシアン酸エリスロマイシンの交配前 100 日間の混餌投与ということで、F₀ 雌を 3 回交配させて、雌の児動物について 3 世代交配を続けております。こちらでは受胎率及び胎児毒性には有意な差がなかったということで、催奇形性も認められなかったとされています。

35 行目からは生殖毒性試験ですね。修正をしていただいております。これはラットを用いておりますが、交配前、交配期間、妊娠中、連続 2 世代にわたる児の離乳までを通じて経口投与したという試験でございますが、こちら NOAEL としては最高用量ということでされております。

それから、26 ページに移らせていただきますが、マウスの発生毒性試験ということで、マウスの妊娠 8～13 日にエリスロマイシンを経口投与しております。こちら、桑形先生に修正をしていただいております。母体体重及び胎児体重が減少したということでございますが、外表、内臓及び骨格異常は認められなかったとされております。括弧内は桑形先生からいただいたコメントでございます。それから、本試験では唯一の用量である 2,000 mg/kg 体重/日が NOAEL とされています。

それから、12 行目からは *in vitro* の、これも江馬先生から修正していただいておりますが、精子試験ということでございます。ヒトの精子では、羊等と同様に、高用量のエリスロマイシンに短時間暴露された場合、運動性障害及び殺精子影響が誘発されたということで、1,000 IU のエリスロマイシンが牛の凍結精子の運動性を阻害したというようなことが示されております。

また、ヒトの精子の運動特性、生存能力等に対する影響ということで 17 行目からございます。高濃度のエリスロマイシンにより精子の運動性等が亢進したということが得られております。

それから、23 行目からのものは子宮内投与試験ということで参考とさせていただきますが、江馬先生から受胎能試験ということで修正をしていただいております。こちらは単回の子宮内投与、子宮頸管内投与ということで試験が行われております。このラクトビオン酸エリスロマイシン投与により黄体数には変化がなかったが、用量依存的な受胎率及び着床数の減少が見られております。

それから、33 行目から免疫反応試験（マウス）でございます。マウスにエリスロマイシンを 7 日間腹腔内投与、それから静脈内、皮下、経口投与した結果として、このインターロイキン 1 及び 6 が生成されたということで、免疫賦活性を持つことを示唆しているということが考察されております。

また、続きまして微生物学的影響に関する試験ということで、27 行目に、まず臨床分離数に対する MIC ということで、ヒト由来の株で、こちら、食品安全委員会の調査事業として実施をしました「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」において得られているデータでございます。エリスロマイシンの MIC₅₀ が測定されておりまして、MICcalc を計算しております。10 行目に記載されておりますように、0.204 µg/mL と算出されています。

それから、12 行目からの MIC のデータが JECFA で引用しているものなのですが、次の表の 7 の内容と、この 27 ページの 13 行目からの本文とが一致をしておりませんで、この文章は、とりあえず削除させていただいて、大体その趣旨に合うことがこの表の 7 に書いてございますので、それで網羅できるのではないかと考えております。こちらは JECFA で引用しているデータとなっております。

それから、28 ページの 2 行目からのものでは、*Bifidobacterium* 属それから *Lactobacillus* 属の 122 菌株について調べたということで、ほとんどの菌株は MIC が低値であったが、幾つか高いものもあったというようなデータです。

それから 9 行目ですが、*Bifidobacterium* 属のエリスロマイシン感受性ということで、大部分が 0.19 µg/mL 以下であったよという MIC₅₀ が得られております。

それから、代表的な *Bifidobacterium* 属 10 菌種について感受性が調べられておりますが、15 µg のエリスロマイシンが全被験細菌の成長を阻害したということが示されています。

それから、19 行目からマウスを用いた試験ということで、ノトバイオートマウスを用いまして、腸内の定着抵抗性におけるエリスロマイシンの影響を見ております。マウスはあらかじめ免疫不全症患者の潜在的な病原体である 6 菌株を接種されたということで、無投与のヒト由来の糞便試料を無投与の無菌マウスまたはエリスロマイシン前投与無菌マウスに接種をしております。糞便中の腸内細菌の総細菌数はヒトドナー及びレシピエントマウスで有意な違いはなく、エリスロマイシンの投与による影響はなかった。レシピエントマウスにおけるエリスロマイシンの接種菌株に対する拮抗作用——これが *microbial antagonism* の訳として書かせていただいておりますが——を調べたところ、エリスロマイシンは腸内細菌を含む感受性菌株の抑制を引き起こしたということです。しかし、エリスロマイシンは優勢細菌叢を大きくは阻害しなかったということで、ここに記載されている *Candida albicans* その他については定着抵抗性を低下させなかった。しかし *Pseudomonas*、その他については定着抵抗性を低下させたという知見が得られております。

それから、29 ページの 13 行目、ヒトの経口投与試験ということで、ヒトボランティアにエリスロマイシンを 3 週間経口投与しております。最終投与 2 日後に糞便中の腸内細菌数が減少したということでございますが、投与中止後は投与前レベルに回復したということです。

それから、18 行目から同様にヒトボランティアに、こちらは 5 日間の経口投与をしておりますが、やはり腸内細菌が減少したということで、1,000 分の 1 ということでございます。全投与群で同様の影響が見られたが、最終投与 4 日後には投与前のレベルに回復しております。

23 行目から、ヒトにおける知見ということで、まず免疫反応が 24 行目からございます。すみません。先ほどのヒトの経口投与の試験もそうですが、ここの修正については津田先生から修文をいただいております。エリスロマイシンの過敏反応はヒトではまれであるということで、発疹等のような軽度な臨床徴候が投与された患者の 0.5 %未満に認められたのみであったということです。それから、ヒトの皮膚アレルギー反応は報告されているが、その発生率は低いということで、患者にステアリン酸エリスロマイシンを経口投与したところ、急性の呼吸反応を呈したが、この患者は血清中に IgE 及び非 IgE エリスロマイシン抗体を持っていたということで、これはタイプ 1 及び 3 のアレルギー反応の関与が示唆されたということでございます。

それから、ヒトにやはりステアリン酸エリスロマイシンを 3 日間投与した場合には、持続性の異常多形核白血球における細胞移動が改善されたというようなことが示されています。また、溶血性貧血が引き起こされ、その患者の血清中には抗エリスロマイシン IgM が見られたということも記載されております。

30 ページに移りますが、エリスロマイシンの肝臓損傷の原因ということが書かれておりまして、特殊なアレルギー反応によって引き起こされるとされています。

それから、胃腸への影響、6 行目からですが、2 g/ヒト/日以上の高用量投与により胃腸の異常が 5~30 %の患者に引き起こされるというようなこと、最終投与 24~48 時間後には消失するというようなことが示されています。

また、12 行目から肝毒性ですが、肝毒性は主に成人で発現するということで、治療を繰り返した患者に最も発現するということでございます。

それから、子供ではトランスアミナーゼの上昇が見られたというようなこと、あるいは妊娠女性では AST の増加が見られたというようなこと、また、胆汁うっ滞性の黄疸が発生するというようなことが知られております。

それから、聴神経の障害ということで、高用量の非経口投与ですが、一過性の難聴が認められたということです。

それから、生殖毒性というところで、34 行目から、母親のエリスロマイシン使用と児の心臓欠陥リスクの関連性について調べられたということで、染色体異常と判明しているものを除いた心臓血管異常の 5,015 例、それから対照の小児 57,730 例が用いられたということでございます。母親のエリスロマイシン使用と児の心臓血管異常との間に関連性が認められたということですが、これは基礎疾患による交絡、または不十分な統計処理というものによるのではないかと考察がされています。

また、31 ページで 2 行目から、やはりコホート研究においてエリスロマイシン使用と

子供の肥厚性の幽門狭窄との関連性が評価されております。この報告では、どの時点においても出生前投与と児の肥厚性の幽門狭窄との間に関連性はなかったとされています。

また、7 行目では催奇形性を評価する疫学調査ということで、先天異常のある胎児または新生児の母親のうち 113 名、これは 0.5 %に当たるということですが、エリスロマイシンを投与されていたということですが、このケースコントロール研究では催奇形性は示されていないということです。

それから、13 行目から、妊娠初期にエリスロマイシンを摂取した女性と、その児を対象に子供の心臓奇形のリスクについて調べられたということで、この奇形と、それから幽門狭窄リスクについても、妊娠初期にエリスロマイシンに暴露されることによって増加する。これらの奇形はエリスロマイシンが特異的な心臓のカリウムチャンネルを阻害することと関係すると考えられるという、そういった考察がされています。

以上です。

○唐木座長 25 ページから 31 ページまでの説明がありました。ここについても先生方の修文をいただきましてありがとうございました。何か御意見、あるいは……。

○江馬専門委員 追加の修正をお願いします。26 ページの 23 行目からの参考ですが、25 行目の「体重」の後の括弧の中、「経子宮頸管内投与」を消してください。前に子宮内投与とありますので要らないと思います。

○唐木座長 そうですね。

○江馬専門委員 その行の一番最後です。「残り 4 匹/群は交配せず」と入れてください。

○唐木座長 26 ページの修正、事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 はい。

○江馬専門委員 もう一つ、30 ページの 34 行目、「生殖毒性」を「催奇形性」に修正してください。

以上です。

○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。

○山中専門委員 29 ページの 37 行目なのですが、「細胞移動」はマイグレーションで遊走です。

○唐木座長 細胞移動ではなくて遊走ですね。

○吉田専門委員 今の御指摘に関連してなのですが、この文章が少しわかりづらくて、持続性異常多形核白血球って何のことかと思っていたのですが、恐らくこの細胞、ヒトの細胞株が持続性で、かつ異常なマイグレーションを起こす株であって、それにエリスロマイシンを投与すると改善されたということなので、それがわかるような文章に変えていただきたいと思うのですが。

○唐木座長 そうですね。それでは、吉田先生に御意見をお聞きして、事務局、適切な文章に直してください。

○関谷課長補佐 わかりました。

○唐木座長 ほかに何かございますか。

○池専門委員 29 ページの 9 行目と 10 行目の定着抵抗性は、具体的な意味はどういうことですか。

○唐木座長 「定着抵抗性を低下させなかった」。確かに。

○関谷課長補佐 英語の原文でいきますと、colonization resistance というように書いてありまして、恐らく定着障壁と前にも出てきましたが、外来微生物が侵入してきてそこに定着することを、通常だと防ぐような定着障壁のようなものがありますが、その抵抗性を低下させて定着しやすくなっているということかと思ったのですが。

○唐木座長 わかりやすい用語がありますか。このままでよろしいですか。

○池専門委員 何かわかりやすい表現があるとよいですね。

○唐木座長 そうですね。また後で御意見をいただきたいと思います。

○池専門委員 ここの各種細菌に対する MIC のデータは、一般にマクロライド系が用いられる臨床的適用になるグラム陽性菌は調べられていなくて、比較的特殊な菌が調べられているのは、何か意味があるのですか。

○関谷課長補佐 この微生物学的な影響のところの MIC は、腸内細菌に対してどういう影響があるかを調べておりますので、必ずしも臨床の適用の対象となる細菌株ということではなくて、定着障壁がどのぐらい崩壊されるかどうかという、最終的には微生物学的 ADI を決定することになるのですが、そのもととなるので、VICH でのガイドライン等でもこういった細菌を使いましょうというようなことになっているのです。

○池専門委員 抗菌薬により腸内常在細菌叢が影響されるか否かの指標としているのですね。そういった点では、問題とする MIC が高いほうがよいかもしれない。これらの常在細菌に対するエリスロマイシンの MIC は、高いですから影響を受けないかもしれませんね。このようなことが定着抵抗性と関連するのですね。

○関谷課長補佐 そうですね。したがって、ここに書いてあるものは腸内細菌への影響について調べているという……。

○池専門委員 確かに耐性菌を選択するということにおいては、この腸内細菌叢が影響を受けないというのは非常に大きな問題かと思います。

○関谷課長補佐 例えば肉に抗菌剤が残留をしているお肉を食べてしまったときに、ヒトのおなかの中でヒトの腸内細菌に影響があるかないかということを ADI として出すのが微生物学的 ADI なので、その観点で常在菌に対してエリスロマイシンがどの程度の影響があるかを見るために設定をされているということかと思いますが。

○池専門委員 耐性菌などの面において常在細菌叢を安定化させるということにおいては、*Lactobacillus* は大事な存在かと思うのです。そのほかのグラム陽性の乳酸菌も含めてもう少し調査菌株数を増やしたデータは取れない物でしょうか。

○関谷課長補佐 すみません。今、先生がごらんになっているのは 28 ページでございま

すね。27 ページにも同様のデータがありまして、こちらが食品安全委員会で調査事業で行った結果なのですね。こちらでは一応 *Lactobacillus* も 30 株ありまして、これで十分かということはあると思いますが、これまでもこのようなデータで評価をいただいているという状況でございます。

○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。

○吉田専門委員 31 ページの 13 行目からのパラグラフなのですが、記載の内容が心臓についての記載になっておりますので、14 行目の幽門狭窄についての部分は要らないのかなというように思うのですが、いかがでしょうか。

○唐木座長 私も最後にここを申し上げようと思ったのですが、16 行目「エリスロマイシンが特異的な心臓のカルシウムチャンネルを阻害する」という、この「特異的な」が、心臓に特異的なのか、カリウムチャンネルを特異的に阻害するのか。カリウムチャンネルを阻害することが奇形を誘発することがあるのか。この辺が非常に、少し論理的にどうかなと思われるので、この部分削除してはどうかなと思います。いかがでしょうか。心臓の話は心臓の話なのですが、「増加する」まではよいのですが、「これらの奇形は」以下は少なくとも削除してもよいというように思います。

○吉田専門委員 実は 32 ページ、これからお話が出るところなのですが、32 ページの 2 行目に「乳幼児に肥厚性幽門狭窄が発現する可能性がある」ということが書かれてあって、それを受ける文章というか、前出の文章がここの 31 ページの 13 行目のパラグラフになるので、実は自分で言いながら矛盾が出るなと思っていたので、先生のおっしゃるように、幽門狭窄は残していただいて、心臓のカルシウムチャンネルの部分のパラグラフを削除していただいたほうが前後の関係が合うように思いました。

○唐木座長 ありがとうございます。それでは、それでよろしいでしょうか。「これらの奇形は」というところの一文のみを削除するということにしたいと思います。

そのほかに何かございますか。

○青木専門委員 よろしいですか。27 ページの表の説明はどういたしましょう。

○唐木座長 27 ページの 14 行目からの消してある部分、これは表の内容と説明が違っているので、ここは削除すること。

○青木専門委員 削除でよろしいですか。それとも書きかえましょうか。

○唐木座長 書きかえたほうがよいでしょうか。削除してもわかるのであればそれでもよいですし、直していただいたのであれば、それを採用してもよいですね。御紹介いただけますか。

○青木専門委員 492 株を 225 株にして、次、14 行目のエリスロマイシンは *Peptostreptococcus* sp.、それから、及び *Propionibacterium*、そしてあとの 2 つは一緒に結構です——の大部分を 0.5 µg/mL 以下の濃度で阻害したと。それと、*Clostridium* からの、この 15 から 16 行については、*Clostridium* は 1 株しか実験を実施していません

ので割愛してください。次に、*Bacteroides fragilis* 及び *Fusobacterium* に対しては抗菌活性は弱かったと、それのみですが、この表からでは、もう一回きれいに書き直してお送りしましょうか。わかりますか。表を見られたらわかると思いますが。

○関谷課長補佐 この表から読めるということで、わかりました。

○唐木座長 ありがとうございます。それでは、この表をきちんと説明していただいた文章ということで、事務局、今の文章を入れるようにしてください。

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、その先を説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、31 ページの 19 行目から食品健康影響評価に入ります。

こちら、JECFA と EMEA で評価がされていますので、両方の国際機関における評価をまず記載しております。

まずは JECFA の評価でございますが、JECFA では、エリスロマイシンの ADI の設定において毒性学的影響より微生物学的影響のほうが関連性が高いと考え、最も感受性の高い *Bifidobacterium* sp. の MIC₅₀ から、以下のように微生物学 ADI を 0.7 µg/kg 体重/日と設定しております。こちらは MIC₅₀ そのものを使用するということで、VICH の計算式が採択される前の JECFA の方法で微生物学的 ADI を算出しております。

34 行目から、一方、毒性学的 ADI はどうするかといいますと、データの不足及び得られたデータの不確実性から信頼性のある毒性学的 ADI は設定できないとされております。毒性学的なエンドポイントと微生物学的 ADI を比較することにより、暴露マージンが検討されております。毒性学的なエンドポイントとして最も適切と考えられたのは、ラットを用いた 2 年間の発がん性試験で得られた LOAEL 210 mg/kg 体重/日というのがありました。それが、この LOAEL に対して微生物学的 ADI と比較すると 30 万倍のマージンがあるということを言っております。

32 ページに移りますが、先ほど出てきました疫学調査から、ヒトに対する影響として、エリスロマイシンを投与されている母親の母乳を介して、出生後早期にエリスロマイシンに暴露された乳幼児に肥厚性の幽門狭窄が発現することがある。ヒトの治療用量を 500 mg/ヒト、これが 8 mg/kg 体重/日ということに相当しますが、と仮定すると 1 万倍のマージンがあるということが論じられております。

以上のことから JECFA では、先ほどの微生物学的 ADI の 0.7 µg/kg 体重/日を採用しております。

一方、EMEA においては毒性学的 ADI は設定されていないのですが、特に設定しない理由、その他について言及がされておられません。レポートの中に記載がございまして、直接微生物学的 ADI を出しております。こちらは、先ほどの JECFA と同じように *Bifidobacterium* 属の MIC、0.1 µg/ml をもとにしておりますが、CVMP の当時の算出式で計算をしておりますので、糞便量が 220 mL ではなくて 150 mL であったり、あるいは *vitro* と *vivo* の知見の差を考慮して 10 という、下の算出式の星印の 2 番にあります 10

という不確実係数を掛けておりますので、結果としては 0.005 mg/kg 体重/日ということで、JECFA の値よりも高い値になっておりますが、これを最終的にエリスロマイシンの ADI として採用をしております。

こういった状況の中で本調査会としてどうするかというところで、先生方にお送りした評価書案では 2 つの案を記載させていただいております。

エリスロマイシンは、いずれにしても、23 行目から書いてありますように、遺伝毒性試験において生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられ、発がん性は認められないことから、ADI を設定することについては可能と判断されたということになるかと思えます。

まず、(1) の案としては、27 行目で、JECFA 及び EMEA と同様に毒性学的な ADI を設定しない案ということで書いてございます。こちらは、28 行目からですが、しかしながら、エリスロマイシンについては、JECFA では、毒性学的データの不足及び不確実性から毒性学的 ADI を設定できないとしている。EMEA においても毒性学的 ADI を設定していないということで、それらにおいては、エリスロマイシンの ADI として微生物学的 ADI を採用していることから、本調査会としても、エリスロマイシンの食品健康影響評価としては微生物学的な影響に基づき ADI を設定することが適当であると判断した。

なお、下記 3 において微生物学的 ADI を算出しているのですが、それで算出された微生物学的 ADI 0.0015 mg/kg 体重/日については、毒性試験で得られた最小の NOAEL、先ほど出てきました 12 mg/kg 体重/日が、最高用量なのですがそれに対しては 8,000 倍、それから、ラットの発がん性試験の先ほどの 210 mg/kg 体重/日という LOAEL に対しては 14 万倍ということで、本微生物学的 ADI は毒性学的な影響に対して十分なマージンが得られていると考えられるという、そういう記載としてはいかがかということが、これが 1 つ目の案でございます。

それから、2 つ目の案としては、JECFA や EMEA では出していないですが、出すとすればということで、毒性学的 ADI を設定するとすれば、こういうものがあるのではないかとということで書かせていただいております。①、②ということで、根拠とする毒性試験ですが、NOAEL を採用するとすれば先ほどの 68 週のラットの試験、それから、LOAEL とすればラットの 2 年間の試験ということで、それぞれ安全係数を①の場合ですと 100、②の場合ですと LOAEL を使用することによるということで、仮に 1,000 とした場合の値を出しております。これを書くという案とするかどうかというところでございます。

微生物学的 ADI については、少し前後するのですが、最終的には少し全体の文章の流れを修正する必要があるかと思いますが、17 行目から微生物学的 ADI を算出しております。これは食品安全委員会の調査事業で行った、先ほどの MIC のデータでございますが、27 ページの表のデータです。これをもとに VICH のガイドラインに基づいて算出したものでございます。

ここで、下の算出式の星印の 3 番で、微生物が利用可能な経口用量の分画ということで、これは JECFA でも EMEA でも 0.5 にしておりますので、そのまま 0.5 ということで使っております。ただ、理由として JECFA のほうで理由にしているものが、ラットの試験が経口投与と書いてあるのですが、本文を見ると静脈内投与と書いてあったりするので、少しこの係数の根拠、説明はこちらで、0.5 は JECFA と EMEA と同じなのですが、根拠は少しこちらで検討した内容になっておりまして、ヒトにおけるエリスロマイシンの経口投与による生物学的利用率は投与量の 50 %未満とされているということ、それから、胃酸により分解され抗菌活性が低下するというようなことも示されておりますので 50 %としたとしています。

これは、関連する記載が 10 ページにございまして、10 ページの 28 行目からの段落に、生物学的利用率は投与量の 50 %未満ということで、未満なので、それ以下になって、必ずしも確定的なことは申し上げられないのですが、50 %未満ということと、それから、同じ段落の抗菌活性の、これも *vitro* なのですが 2 %しか保てなかったというようなことも書いてあるということで、JECFA と EMEA と同じということも加味した上で 0.5 という案をつくっております。ということで、計算しますと 0.0015 mg/kg 体重/日ということで微生物学的 ADI を算出しております。

そうしますと、最終的な結論としては、毒性学的 ADI を設定しない場合については、35 行目からのように微生物学的 ADI は毒性学的影響についても担保されているということで、先ほどのマージンの話がありますが、そういったことからエリスロマイシンの ADI は 0.0015 mg/kg 体重/日とするという案にしております。

また、仮に毒性学的 ADI を設定するのであれば、34 ページの上からのような書き方になるかと思いますが、毒性学的 ADI と比較をして、微生物学的 ADI のほうが小さいということで、そちらを採用するというような流れになっております。

いずれにしても、食品健康影響評価の最後のところについては、エリスロマイシンの ADI として 0.0015 mg/kg 体重/日という、そういった最終結論には変わりがないというところがございますので、この毒性学的な ADI をどうするかというところ、それから微生物学的 ADI の算出方法がこれでよいかどうかというところを中心に御審議いただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

○唐木座長 この部分は、今説明がありましたように、毒性学的 ADI を設定するかどうかというのが一つのポイントです。遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられること、それから、発がん性試験では発がん性は認められていないということから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられるため、ADI の設定はやろうと思えば可能だということです。ただし、その根拠となるデータがしっかりしたものがないということで、JECFA も EMEA も毒性学的 ADI は設定していないし、微生物学的 ADI で毒性学的 ADI を十分カバーできるということでございます。そういったことから、ここでも毒性学的 ADI を設定しないという方向でいきたいと思いますが、それ

でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、毒性学的 ADI を設定しないということで、次は微生物学的 ADI、これは、ここの 33 ページに書いてありますような VICH のガイドラインに沿って設定をしたということで、0.0015 mg/kg 体重/日ということで微生物学的 ADI を設定したいということでございますが、これについてはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、この重要な 2 点の御了承を得られました。

それでは、これまでの審議をもとにしてエリスロマイシンにかかわる評価をまとめたいと思います。

幾つかの確認事項及び評価書案の文言に訂正、修正はありますが、エリスロマイシンにかかわる食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、エリスロマイシンの食品健康影響評価については ADI を 0.0015 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ので、よろしくお願いいたします。

また、専門委員の先生方には様々な追加の御意見を伺いたいと思いますので、よろしくお願いいたします。事務局では作業をお願いします。

○関谷課長補佐 わかりました。それでは、特に最後の評価のところは案が 2 つ書いてあった案を 1 つにして、少し文章を適切にするとところがございますので、そこも含めて修正をさせていただきまして、各委員の先生方に御確認をいただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

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、必要に応じて改めてこの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。

○唐木座長 それでは、そのほかに事務局で何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませんが、今日は今年最後の調査会ということで、本年も非常にお世話になりました。来年もよろしくお願いいたします。次回は、来年の話でございますが、調査会が 1 月 24 日の火曜日の午後を予定しておりますので、また改めて御連絡をさせていただきますが、よろしくお願いいたします。

○唐木座長 それでは、本日の議事はこれで……

○池専門委員 すみません、29 ページの先ほど問題にした定着抵抗性の文章について確認したいと思います。ここに書いていることはヒトから由来した 6 種の菌株をエリスロマイシンを投与したマウス、投与しないマウスそれぞれに飲ませたときにこれらの菌がどうなったかという実験結果でございますね。ここの文章を見ますと、飲ませた結果、マウスの腸管内の総細菌数は変わらなかった。マウスの全腸内細菌数はほとんど影響はなかったようです。6 行目から、エリスロマイシンは腸内細菌を含む感受性菌株の増殖を抑えた

と書いてありますよね。このことは感受性株は減ったということですね。あるいは増えなかったと。しかし、6行目と7行目、エリスロマイシンは優勢細菌叢を大きく阻害しなかったと少し違ったことが書いてあります。

一方、飲ませた *Candida* と *Clostridium perfringens*、あるいはエリスロマイシン感受性腸球菌は、先ほどの事務局の説明によると、これはコロナイゼーションをしなかった。感受性株は減った。しかし緑膿菌等の耐性菌は増えたということを書いているのですね。

○関谷課長補佐 はい、そうだと思います。

○池専門委員 エリスロマイシンに対する感受性菌は減るが耐性菌は増えるということを示していますね。

○関谷課長補佐 そうですね。エリスロマイシン耐性 *E.coli* 等に関しては定着抵抗性が低くなったので定着しやすくなったということかと思います。

○池専門委員 エリスロマイシンを投与すると、その耐性菌が増えるということは問題がありますが、これはよいのでしょうか。

○関谷課長補佐 定着障壁に良くない影響があるだろうということが示されているので、微生物学的 ADI を決める必要があるだろうという、その一つの根拠になるのだと思います。

○池専門委員 わかりました。

○関谷課長補佐 今、先生がおっしゃっていただいたような説明の方がわかりやすいかと思いますので、表現を少し御相談させていただいてということによろしいでしょうか。

○池専門委員 わかりました。

○唐木座長 それでは、この文章についてはよろしくお願いします。

それでは、これで本日の議事はすべて終了いたします。

以上をもって閉会をいたします。

どうもありがとうございました。