

食 品 安 全 委 員 会 肥 料 ・ 飼 料 等 専 門 調 査 会

第 52 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 23 年 1 月 24 日（火） 14：00～16：17

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品・飼料添加物（オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリン）の食品健康影響評価について

(2) 動物用医薬品（ドキシサイクリン）の食品健康影響評価について

(3) 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、江馬専門委員、高橋専門委員、津田専門委員、戸塚専門委員、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、本郷事務局次長、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 24 年 1 月 23 日現在）

資料 2 オキシテトラサイクリン/クロルテトラサイクリン/テトラサイクリン毒性試験等結果一覧（案）

資料 3 （案）動物用医薬品・飼料添加物評価書オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリン（薬物動態、残留試験）

資料 4 ドキシサイクリン毒性試験等結果一覧（案）

参考資料

6. 議事内容

○関谷課長補佐 ではお時間になりましたので、よろしくお願いたします。

○唐木座長 それでは、第 52 回肥料・飼料等専門調査会を始めさせていただきます。

今日は今井、池、桑形、下位、舘田、細川、宮島の 7 人の先生方が欠席でございまして、9 名の委員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、お手元の議事次第のとおりでございます。議題に入る前に、事務局から資料等の確認をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、最初に事務局で人事異動がございましたので、御紹介させていただきます。1 月 16 日付けで中島次長の後任として本郷次長が着任しております。

○本郷事務局次長 本郷でございます。よろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、本日の議事は動物用医薬品・飼料添加物（オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリン）、それから動物用医薬品（ドキシサイクリン）の食品健康影響評価、それからその他になります。

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、それから資料が 1 から 4 までございます。資料 1 が意見聴取要請、それから資料 2 がオキシテトラサイクリン/クロルテトラサイクリン/テトラサイクリン毒性試験等結果一覧（案）、それから資料 3 が（案）動物用医薬品・飼料添加物評価書オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、テトラサイクリン、それから資料 4 がドキシサイクリン毒性試験等結果一覧（案）です。それから参考資料として、参考資料 1 がオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリンの参考資料、それから参考資料 2 がドキシサイクリンの参考資料となっております。さらに参考資料 3 及び 4 が、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告についてとなっております。

資料の確認については以上でございます。不足の資料等ございませんでしょうか。

○唐木座長 よろしいですか。ありますか。

それでは、議事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、本日御審議をお願いいたします議事の 1 のオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリン、それから議事 2 としていままドキシサイクリンにつきましては、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設定をされた動物用医薬品、あるいは飼料添加物の用途もあるものでございます。これらのものにつきましては、JECFA あるいは EMEA 等の国際機関の評価書をもとに、いわゆる評価書評価として御審議をいただいているものでございます。今回の御審議では、評価書案の作成に先立ちまして、これらのテトラサイクリン系抗生物質、いずれもそうなのですが、これの評価の方針をまず御審議いただきたいと考えております。その上で一部評価書案の途中までですが、御審議をいただくという予定でおります。よろしくお願いいたします。

まず、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリン、この 3 物質の国際機関あるいは国内の評価、毒性試験の結果の概要につきまして、資料 2 に基づいて御説明をさせていただきます。

資料 2 を御覧ください。少し薄い資料になっております。JECFA、それから国内でも

これは食品安全委員会が設立される前に、厚生省の時代に評価が行われ、ADI が設定をされて、MRL が設定されているというものでございます。この 3 物質につきましては、2011 年 11 月 15 日付けの評価要請が厚生労働省からあったものですが、この資料につきましては JECFA、あるいは国内の評価の概要を事務局で取りまとめさせていただいたものです。後ほど御説明いたしますドキシサイクリンについても同じく概要を御用意させていただいておりますので、それらの概要から評価の方針を御審議いただいておりますので、それらの概要から評価の方針を御審議いただいております。

まずこの 3 つのテトラサイクリン系の抗生物質ということで、オキシテトラサイクリン、これは OTC と略させていただきます。クロルテトラサイクリンは CTC、それからテトラサイクリンは TC と略させていただきます。これらはいずれもテトラサイクリン系の広域スペクトラム抗生物質ということです。OTC 及び CTC はそれぞれここに記載されているものによって産生されるということで、TC は CTC の脱クロル体ということで、CTC から半合成的につくられるということでございます。

使用目的としては、いずれも世界各国でヒト用あるいは動物用医薬品として長い使用経験を有しております。日本での承認状況ですが、牛、豚、鶏、魚類等で、OTC あるいは CTC の塩酸塩などが承認をされております。また、飼料安全法に基づく飼料添加物としましては、アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン、これは OTC-Q と略させていただきますが、それと CTC が指定をされております。また、国内のヒト用薬品としては、OTC あるいは TC の塩酸塩というものが外用剤や経口投与剤で使用されているという状況です。

ポイントとして 19 行目から書かせていただいておりますが、まず JECFA の評価状況でございます。この 3 つをまとめて TC 類、テトラサイクリン類ということで TC 類と略させていただきますが、この TC 類につきましては、1995 年の評価がありまして、そのときはグループ ADI としてこれら 3 つの物質について 0.003 mg/kg 体重/日という ADI を設定しておりました。その後、1998 年に安全係数の見直しを行って、現在は 0.03 mg/kg 体重/日となっております。一方、EMEA のほうにつきましては、TC 類について 1995 年にやはり評価を行いまして、この当時の JECFA の評価、これが 0.003 mg/kg 体重/日だったころの当時の評価でございますが、それを参考にグループ ADI として、0.003 mg/kg 体重/日を設定しておまして、EMEA に関してはその後 JECFA の見直し後もこのままということで、0.003 mg/kg 体重/日の ADI が設定をされている状況です。

さらに、国内では厚生省の時代に JECFA と同様に TC 類のグループ ADI として、0.03 mg/kg 体重/日、これは JECFA の現在のものと同じですが、その ADI を設定していると、このような状況でございます。28 行目から ADI ということで少し重複するところもありますが、JECFA ではいずれも抗菌活性が同等であると、この 3 薬剤については同等ということで、根拠としては腸内細菌に対する影響ということですが、それを根拠にグループ ADI を設定しております。EMEA あるいは日本も、TC 類の ADI についてはグル

ープ ADI ということで設定をしているところでございます。ただ、EMEA に関しては 1 桁低いと。JECFA の見直しする前のものも参考にしているという状況でございます。34 行目以降の表にしておりますが、JECFA を中心とした毒性試験あるいは微生物学的な影響に関する試験について、概要をまとめてございます。薬物動態試験、それぞれこれは非常に概略しか書いてございませませんが、それぞれの OTC、CTC、それから TC について知見が得られているところでございます。

2 ページ目の 2 段目から、遺伝毒性の試験がございませが、これは OTC あるいは CTC、TC それぞれの物質について個別に行われております。例えば OTC の場合、2 ページの表で、一部細胞毒性が生じる濃度において変異が見られたというようなことが *vitro* の試験で、あるいは小核試験でも陰性ではあるのですが、小核増加に用量相関性がなかったというような注意書きがありますが、全体的にこれらの試験結果から遺伝毒性がないと判断をされております。

それから、CTC に関しても同様に行われておりまして、3 ページに *vivo* の試験で 1 つ *Lens esculentes* ですか、これが不確実な結果と訳ささせていただいていますが、equivocal な結果が得られているということはありますが、総合的に見て遺伝毒性はないと判断をされています。

それから TC に関して、こちら 3 ページの下の方の染色体異常試験で一部 equivocal な結果も出ていまして、次のページにかけて *vivo* の試験もありますが、タンパク質合成阻害という、この抗生物質の作用機序によるものと考えられる陽性が発現しているようですが、全体として遺伝毒性は示さないというようなことで、JECFA あるいは国内、EMEA が評価を行っております。

その下に急性毒性がございませが、経口の毒性としてはそれほど高いものではないと考えられます。一部、4 ページの上、OTC の LD₅₀ のところで、マウスの経口で、一部 3 桁、154 ~189 mg/kg 体重と、低いものがありますが、これは得られている知見の中で一番低いということのようですが、データ自体が 1959 年のデータということなので、どうかという感じもいたしますが、一応記載をさせていただいております。JECFA で使用しているデータでございます。それぞれ 3 成分ともこのような状況で、急性毒性として大きなものはないのではないかなというようなデータになっております。

それから 5 ページで、亜急性毒性試験がそれぞれ行われております。OTC、CTC、TC、それぞれありますが、肝臓へのわずかな影響等が得られておりますが、NOAEL が得られているものとしては、CTC の試験ですね。マウス、ラットで 200 mg/kg 体重/日という NOAEL が出ています。また、慢性毒性試験でいきますと、6 ページに移りますが、それぞれの犬の試験になりますが、NOAEL が幾つか得られております。一番低いもので CTC の犬の NOAEL 100 というものがございませ。これは最高用量ではあります、100 というものがあります。ただこのデータは JECFA では NOAEL として 100 mg/kg 体重/日という記載がありますが、厚生省の評価の際には NOAEL、当時は NOEL という

ことだったのですが、設定対象から除外をしております。

発がん性試験につきましても、以下に続いておりますが、腫瘍の発生率の増加はないというような結果が得られております。生殖発生毒性試験については 7 ページの下にございます。ここで NOAEL として低いものとしては、単一の用量の試験なのですが、ラットの混餌、2 世代繁殖で NOAEL、下線を引かせていただいておりますが、18 というのがありますが、これは唯一の試験用量ということになります。それから 8 ページで、生殖発生毒性続きますが、催奇形性は認められなかったというような内容かと思えます。

微生物学的な知見に移りますが、8 ページで、OTC のこれが JECFA あるいは厚生省の ADI を決めるときの根拠となっている人の腸内細菌に対する影響の試験でございます。ここで腸内細菌叢に対する NOAEL が得られておまして、OTC 感受性の嫌気性菌の消失というのを見ておまして、NOAEL として 0.03 mg/kg 体重/日というものが得られております。

そのほか、MIC のデータ等が JECFA のほうで引用されております。9 ページで、この表の下に TC と OTC の抗菌活性を比較するというところで、菌種によって抗菌活性が TC と OTC で違うものがあるというような結果が得られておりますが、MIC の幾何平均としては 3.8 µg/mL と 3.2 µg/mL というところで、おおむね同様だということで、これがグループ ADI とするという根拠の一つになろうかと思えますが、そういったデータになっております。さらに TC のケモスタット試験ということで、ヒトの便を接種してヒト結腸に似せた条件下での培養試験が行われておまして、これは/kg 体重相当の換算をしていると思われまふ。これについては 0.25 mg/kg 体重/日まで耐性菌選択への影響はなしということで、腸内細菌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。このような大體概略の知見が得られた上で、JECFA におきましては先ほどの腸内細菌の耐性菌出現の影響による NOAEL ということで、0.03 mg/kg 体重/日を根拠としまして、安全係数は必要ないと判断をして、0.03 mg/kg 体重/日という ADI、これはグループ ADI として設定しております。

毒性学的試験については、最も小さい指標は先ほど御説明した中の CTC の慢性毒性試験の犬のもので、NOAEL 100 mg/kg 体重/日というのがありましたが、これに関して言及しておまして、そこで特に毒性学的な ADI を設定するということはしていないという状況です。参考として MRL についてはコーデックスで決まっておりますが、TC 類の合計あるいは単独ということで、MRL を設定していると、そういう取扱いにしているようです。

10 ページで、EMEA の評価が載っておりますが、こちらも同様の試験に基づいております。個体差の安全係数として、10 を適用しております。これが JECFA で見直しをしたところ、安全係数は必要ないと、個体差が余りないということで、10 を適用しなくなったのですが、EMEA は現在もその適用した 0.003 mg/kg 体重/日という ADI を設定しているところではあります。それから日本のものですが、これも基本的には JECFA と同様の評価

ということで、0.03 mg/kg 体重/日という ADI を設定しております。毒性学的な指標として最も小さいものとはということで言及されているのは、生殖発生毒性、先ほどの 1 用量の試験ですが、18 mg/kg 体重/日ということでございます。こちらにも MRL、現在の正式の——暫定基準もありますが——正式の MRL も設定されているということで、TC 類ということで設定がされているところでございます。

以上、3 成分については以上でございます。

○唐木座長 オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、テトラサイクリンの 3 つについての説明がありました。何か御質問、コメント等ございますか。

どうぞ。

○津田専門委員 小さなことですが、4 ページの急性毒性試験の、OTC の LD₅₀ がマウスの 1 つのみが極端に強いんですね。これ何でしょう。

○関谷課長補佐 少しおかしいなと思ひまして調べたというか、またもとに戻って見たのですが、やはり経口でこういうふうを書いてありまして、ただ、試験実施した年が 1959 年ということなので、そのあたりも影響しているのかというか、これだけ低い実際の理由はわからないです。

○津田専門委員 結構です。

○唐木座長 ほかにありませんか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続きドキシサイクリンの説明をお願いします。

○関谷課長補佐 続きまして、資料でいきますと資料 3 が先ほどの 3 物質の一応評価書案として御用意させていただいておりますが、この後御説明させていただきたいと思ひますので、次に資料 4 を御覧いただければと思ひます。こちらがドキシサイクリンについての毒性試験等の結果一覧（案）ということでつくったものでございます。ドキシサイクリンにつきましては、一度これは相当前なのですが、平成 19 年に動物用医薬品の当時抗菌性物質も動物用医薬品専門調査会で行っていたわけですが、そこで一度御審議をいただいて、このドキシサイクリンについては、先ほど御説明した 3 物質と同時に評価をしましょうという御意見をいただきまして、今般、3 物質について評価依頼があったので御審議をいただくと、そういう経緯でございます。

ドキシサイクリンにつきましても、テトラサイクリン系の抗生物質ということですが、このドキシサイクリンについては JECFA では評価がされてございませんで、EMEA のみで評価は行われております。資料 4 の物質の概要ということで、5 行目から書いてございますが、半合成のテトラサイクリン誘導体ということで、テトラサイクリン系の一般的なお話が書かれております。ドキシサイクリン、DOXY と書いてありますが、これはテトラサイクリン系抗生物質ほかのものに比べて強い抗菌活性を示すということでございます。使用目的等に関しては、これは EMEA の記載なのですが、牛、豚、鶏、七面鳥の治療薬として使用されるというようなことでございます。

こちらのポイントとしましては、EMEA で評価が行われているのですが、毒性試験に

関しては詳細な情報はほとんどないという状況です。EMEA の評価においては、このドキシサイクリンが先ほどの TC 類と毒性がほぼ同程度であるということ、それからヒト腸内細菌に対する影響を OTC と比較した結果、同程度またはやや感受性が高い程度だったということ、これらのことから、TC 類、先ほどの評価をそのままドキシサイクリンの ADI としております。ただ、そのグループ ADI の中に入れたというわけではなくて、ドキシサイクリンとしての ADI を同じ値を設定を、別途独立して設定しているということでございます。先ほど御説明いたしました、その下に書いてございますのは、JECFA に関してはこの 0.003 mg/kg 体重/日というのを安全係数を見直して、0.03 mg/kg 体重/日になっているという状況でございます。EMEA では、ドキシサイクリン単独の ADI として設定をしているということです。それから状況としてのポイントとしては、このドキシサイクリンに関しては食品安全委員会が実施した調査事業によります MIC のデータが得られておりますので、VICH のガイドラインに基づいて微生物学的 ADI の算出が可能であると考えております。

そういうことで、EMEA では先ほど御説明いたしました TC 類の評価と同じなのですが、このドキシサイクリンについても同じ 0.003 mg/kg 体重/日を設定しているということです。EMEA の評価の内容と、それから一部国内での試験が提出されておりますので、それを表にまとめさせていただいております。EMEA のほうは、例えば遺伝毒性に関しても、遺伝毒性は認められなかった。原文でいきますと *no evidence of genotoxic potential* というようなことで、具体的なその情報は全く書いていないというような中身でございます。国内でも提出資料の中には遺伝毒性の試験の資料はないという状況でございます。また、急性毒性に関しても、一部日本の国内のデータがありますが、EMEA では低いということの評価しているものの、具体的な試験成績が載っていないというような内容です。

2 ページに移りますが、亜急性毒性試験、国内の試験では NOAEL が得られているものもございしますが、EMEA のほうも一部 25 mg/kg 体重/日という NOAEL が得られているものの、非常に少ない情報しか評価書には載っていないという状況でございます。

発がん性試験に関しても、すみません、ここは少し訂正をさせていただければと思いますが、この発がん性試験の左のカラムで、遺伝毒性がないことから発がん性試験は実施していないという記載がございしますが、これは EMEA の評価書の記載ではないので、これは削除していただければと思います。EMEA の評価書には、遺伝毒性は先ほどのように *no evidence* と書いてありますが、発がん性については言及がされていませんので、これは削除させていただきたいと思います。申し訳ございません。

その後、繁殖毒性・催奇形性ということで、これも国内の試験では一部ありますが、EMEA では特に詳細な情報はございません。

微生物学的なヒトの腸内細菌への影響ですが、EMEA では OTC と比較して同程度、あるいはわずかに感受性が高いということで、同じ ADI を採用することになったわけです。

が、国内では先ほど御説明いたしました MIC のデータがございますので、MICcalc を計算して、VICH のガイドラインの方法で計算しますと、ここでは 3 ページの上に算出式で試算しております。こちらでは吸収率に関しまして、文献を探しております。まだ入手はできていないのですが、一部ヒト用の医薬品のインタビューフォームからの情報なので、もとの文献を今探しておりますが、31.5 %が糞便中に出るといような情報がございましたので、それを採用して試算しますと、0.0053 mg/kg 体重/日という微生物学的な ADI を算出することができるということになってございます。

その他ということで、ドキシサイクリンに関しては EMEA ではここに書かれたような骨、歯の象牙質に分布するようなことも書かれているという状況でございます。

以上がドキシサイクリンの説明でございます。

○唐木座長 ドキシサイクリンはこれしかデータがないということですが、御質問あるいはコメントございますか。

○吉田専門委員 すみません、毒性情報が少ないということなのですが、亜急性毒性で肝臓病変だとか、副腎皮質に病変とあるのですが、具体的にどういった病変があったかというところまではわからないということではよろしいのですか。2 ページの真ん中あたりですね。

○関谷課長補佐 こちらは参考資料 2 の 7 ページ以降ですね。中央の下にあるページ数でいきますと、7 ページ以降の 10 ページですね。こちらに書かれている内容が今のところ概要ということで提出がされていますので、このような状況でございます。

○吉田専門委員 今回の審議が全体の前半部分の審議ということで、評価書（案）には毒性が次回追加されるということですね。

○関谷課長補佐 最終的な方向性をきょう御審議いただきまして、3 つの成分をグループ ADI としてドキシサイクリンを独立した形で ADI を決めるかどうか、そのあたりを決めていただいて、こちらで評価書（案）を作成して、また御審議いただくということで考えております。

○吉田専門委員 若干病理用語で検討したほうがよい部分が、先ほどの TC 類も含めてございますので、次回御相談させていただきたいと思っております。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

○唐木座長 よろしく申し上げます。

どうぞ。

○津田専門委員 オキシテトラサイクリン類の腸内細菌における影響をもとにしてつくった ADI は 0.03 mg/kg 体重/日ですよね。それと、ドキシテトラサイクリンの感受性は基本的にはほぼ同じだということですね。

○関谷課長補佐 それが同様だということで、EMEA ではそういう扱いで全く同じ ADI を設定しているという状況です。

○津田専門委員 ドキシサイクリンについては VICH の計算から 0.005 mg/kg 体重/日と

していますよね。ドキシサイクリンとテトラサイクリン類の腸内細菌に与える影響が同じ程度だとすると微生物が利用可能な分画が多少変わったとしても、テトラサイクリン類も大体 0.005 mg/kg 体重/日近辺でそう大きくは動かないということになりますね。

○関谷課長補佐 そうですね。

○津田専門委員 そうしますと、それと今までは 0.03 mg/kg 体重/日というか、昔の評価しものとはどのように関係づけたらよいのでしょうか。

○関谷課長補佐 まずその 3 つの OTC と CTC と TC に関しては 0.03 mg/kg 体重/日という NOAEL が、その 3 成分は抗菌活性が大体同じだろうということで、JECFA でも日本の厚生省でも、そういう取扱いと一緒にグループ ADI をつくっております。一方、ドキシサイクリンに関しては EMEA でしか評価を行っておりませんで、EMEA の中では同程度か若干抗菌活性が強いのではないかなというようなことは書いてあるのですが、ドキシサイクリンについてはデータがないので、同じ ADI を設定をしております。同じというのは TC 類と同じ ADI を設定しております。今回、我々として OTC や TC、CTC に関しての MIC のデータは新しいものがないのですが、ドキシサイクリンに関しては得られたものがあるという状況なのですね。ですので、ドキシサイクリンに関しては VICH の方法で ADI を算出することは可能だという状況になってございます。ただ、その前の 3 物質に関してはそのデータがないので、新たなデータはないというような状況です。

○唐木座長 そういう状況の中で、最初の 3 剤と DOXY とをどのように評価をするのかを、これから御相談をしたいと、そういうことでございます。

どうぞ。

○江馬専門委員 すみません、参考資料 2 の 3、平成 18 年度残留基準見直しに関する資料、7 ページから毒性の記述があるのですが、この出典はあるのですか。

○関谷課長補佐 もとの報告書ということですか。

○江馬専門委員 資料番号 7 と書いてあるものです。

○関谷課長補佐 こちらはポジティブリスト制度の導入に伴って暫定基準値がつけられている品目に関して、まず概要の中で評価をしましょうというのがありますので、今の段階では提出がされていないものでございます。ただ、通常はその範囲で評価をいただくということにしておりますが、特に審議の中で必要ということであれば、そこに関して厚生労働省に資料を求めることはできるかと思えます。

○江馬専門委員 おそらく、これのオリジナルの試験自体は相当古くて、かつて厚生省が各大学に頼んで行っていた試験だと思えますが、評価することは難しいだろうと思えます。

○関谷課長補佐 基本的に通常ですと EMEA の評価書などをもとにして評価をしていたいてきているわけですが、今回はそちらのデータもないというような状況もありまして、EMEA のように毒性学的な話としてはその他の TC 類、3 つの成分と、ドキシサイクリンが大体同じようなものであるというようなことで評価が可能であれば、そういった考え方もできるのかなと考えております。

いずれにしても、この資料のもとについては、厚生労働省に確認をすることはできます。

○唐木座長 ということで、結構面倒な背景がありますが。

どうぞ。

○津田専門委員 少しくどいようですが、さきほどのところですが、すみません、9 ページなのですが、OTC と TC の抗菌活性の比較が出ていて、MIC₅₀ が幾何平均もありますよね。これ、僕もやり方が難しくて覚えていないのですが、これから出てくる MIC を使って、MICcalc という計算はできませんでしたっけ。

○関谷課長補佐 このデータからとれば、できなくはないかもしれないですね。

○津田専門委員 下の 10 %かなんかですから、できなくはなさそうですね。

○関谷課長補佐 今の VICH で求めているような菌種がそろっているかどうかというところとかは確認する必要があると思いますが、MIC₅₀ が得られていてということですよ…確認をさせていただきたいと思います。

○唐木座長 様々な細かい問題はありますが、それではこれをどういうふうに評価したらよいのかということを考えなくてはいけないということで、事務局から原案の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、今、御説明した 2 つの取扱いがあるというか、3 成分のグループ ADI として決められているもの、それからドキシサイクリンは EMEA のみで同じように設定されているという状況になるかと思えます。

このオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、テトラサイクリンのこの 3 つ、TC 類に関しましては JECFA で評価を行った後に、日本でも厚生省においても同様に評価を行っているということ、EMEA は見直しをしていませんので、以前の JECFA のものと同様の ADI を採用しておりますが、そういったことから JECFA、あるいは国内の厚生省のもの以降に特段の新しい知見があるということではないのかと思えますので、これらを基本的には踏襲するというか、その方向で行くのはいかがかと考えております。

一方、ドキシサイクリンのほうは EMEA ではデータもないというようなことから、毒性学的にはその他の TC 類と大体同様であろうと。あるいは感受性については少し高いかもしれないが、大体同程度だろうというようなことを考察して、この TC 類のグループ ADI と同じ値を単独で ADI として設定しているという状況なのですが、先ほど御説明した VICH の方法で国内の腸内細菌への影響を見られるということだと思いますので、これに関しては VICH の方法でドキシサイクリンとしての ADI がつくれるのではないかなと、そのように考えております。

この評価方針について、御審議をいただければと思います。

○唐木座長 ということで、最初のテトラサイクリン類 3 剤については、既に行われている ADI の設定の後、新たなデータもないので、これを変更する根拠はないということで、これについては 3 剤としてそのままの ADI を設定するということです。ドキシサイクリンについては、データは少ないのですが、幸いにして MIC のデータがあるというこ

とから、微生物学的な ADI を出せると。これは毒性学的 ADI よりも明確に小さな値ですので、そういったことで分けて、3 剤と 1 剤で分けて審議をするという方向にしたいというのが事務局案でございます。これについて、御意見あるいは御質問ございますか。

そのような方向でよろしいでしょうか。

それでは、御反対、御意見がないようですので、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、テトラサイクリンについては JECFA 及び厚生省が決めたグループ ADI を変更しないという方針で行く。また、ドキシサイクリンについてはこのグループ ADI には含めずに、VICH の微生物学的 ADI を根拠にして、ドキシサイクリン単独で ADI を設定するという方向で評価書案を作成するというにしたいと思います。事務局よろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 わかりました。それでは、そのような方向で評価書案を取りまとめさせていただいて、御審議いただくということにさせていただければと思います。少し前後してしまうのですが、この 3 物質についての薬物動態と残留試験については、今日の資料 3 のとおり、一応、仮でつくったものがございますので、薬物動態残留試験が非常にこの 3 物質のみでもかなりなボリュームということで、この残留試験についても、内容の御審議をいただければと思うのですが、よろしいでしょうか。

資料 3 がこの 3 物質の薬物動態と残留試験のみを書いております。大変申し訳ございませんが、事前に送付させていただいたものから、一部試験項目について削除させていただいているものがございまして、これについてはこの資料を提出した企業のマスキングの対象で、公表できないものが含まれている可能性があるというところで、そのマスキングの確認がまだとれていないものがございましたので、大変申しわけございませんが、送付させていただいたものから、その試験に関しては一部削除をさせていただいております。

また、確認した上で、復活させていただいて、また改めて見ていただければと思います。申し訳ございません。

この 3 物質に関しましては、今、こちらの調査会では動物用医薬品・飼料添加物ということで御審議をいただくわけですが、別途、農薬としてもこのオキシテトラサイクリンというものが使用されておまして、そちらの評価依頼も来ているということで、まずこちらの肥料・飼料等専門調査会で御審議をいただいた後に、農薬の専門調査会でも御審議をいただくという予定になっております。

6 ページに使用目的等がございます。構造式に関しては入れ違いがありまして、申し訳ございません、直しております。使用目的、使用状況等ということで、OTC と CTC と TC ということでございます。これらに関しては、TC、先ほどと同じ説明内容となっておりますが、世界各国でヒト用、動物用医薬品として長い使用経験を有しているということでございます。国内でも動物用医薬品、あるいは飼料添加物として使用されているということで、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定をされております。この本評

価値におきましては、JECFA あるいは EMEA のレポート等をもとにしまして、知見を整理しております。まず、薬物動態試験、非常に様々な動物種、あるいは成分も 3 つありますので、それぞれ様々な投与経路でも行われておりますので、かなり数が多くなっております。

まず、マウスの OTC ということで記載がございます。こちらについては OTC-HCl の放射標識のものを使っておりますが、投与 2 時間後に投与量の 72 %が大腸で見られたというようなこと、あるいは吸収されたのはわずか 5 %であった。そのうちの大部分、これは 3.6 %ということですが、尿中に排泄されたというようなデータです。それから次の試験がマウスの CTC の試験です。経口投与でございますが、血中あるいは組織中濃度は投与 3 時間後に最高値を示している。肝臓及び肺で高値であったというようなことでございます。

また、TC のラットの経口投与の試験でございますが、単回強制経口投与では、投与 2 時間後に Cmax に達したというようなこと、あるいは肝臓、腎臓で最高値を示したというようなことが得られております。データとしては表 1 が 8 ページにございます。

それから静脈内投与試験ということで、TC に関しましてトリチウムの標識のものが 2 試験行われております。こちらは胆管を結紮しているもの、していないものについての試験でございます。まず、結紮していない群に関しましては、総放射活性の 85 %あるいは 92 %が回収されたということでございます。尿中にはそれぞれここに記載のとおり、糞中にはそれぞれということで、尿中に多いというような状況です。また、結紮したものにしましては、70 %あるいは 85 %が回収をされております。尿中からは 68 あるいは 88、胆汁中からは 30 及び 9 %ということで回収されておりますが、これは JECFA の原文どおりに書いてあるのですが、パーセントの合計が合わないというようなことになっておまして、どのように計算したのかがわからないのですが、この結紮群に関しては 70 %、総放射活性の 70 %が回収されていて、尿中から 68 %、胆汁からは 30 %というふうになっていますので、もしかしたらもとの記載に間違いがあるのかもしれないので、ここについては御意見をいただければと思います。

それからもう一つの試験、こちらに関しましては、静脈内投与で胆汁排泄された TC の約 73 %が腸管腔内で再吸収されたということで、腸肝循環が示唆されたというようなことが示されています。

8 ページの 20 行目以降ですが、ラットの CTC の試験、まず経口投与の試験が 5 つ実施をされております。経口投与で 1 時間後に Cmax に達したというようなこと、あるいは 0.5 時間で Cmax に達した試験、次のページに移りますと、やはり単回の経口投与で、こちら組織中の濃度がやはり肝臓、あるいは腎臓で最も高いというような、この表 2 に結果が載っております。また、10 行目から 4 つ目の試験では、放射活性が主に糞中に見られたということで、投与後 72 時間に 92 %が回収をされております。また、尿中からは約 5 %ということが示されています。また、16 行目から 5 つ目の経口の試験です

が、糞及び尿中には 97 %の放射活性が回収をされております。また、この糞及び尿をペーパークロマトグラフィーで調べた結果、CTC とそれから不活化された 4 エピマーの CTC が大部分を占めたということでございます。

続きまして 23 行目からは静脈内投与の試験、やはり CTC でございますが、単回のものでございます。標識化合物を使っております。この場合は先ほどと同様に、胆管を結紮しているもの、していないものという群分けがされておりますが、こちらも結紮群のほうのパーセントが総放射活性と尿中、胆汁中で合計が少し合わないような気がするのですが、このような結果が得られているという記載がございます。

それから 10 ページで腹腔内の投与試験、CTC でございますが、こちら腹腔内投与の場合には 7 %が投与後 24 時間に 30 %が尿中に、5 %が糞中に、投与後 24 から 72 時間に 7 %が尿中に、40 %が糞中に排出されたということでございます。

8 行目からはこれはラットとモルモットについての CTC の試験です。こちらは経口投与で試験を行っております、血清中濃度、これは用量を上げていっても、用量相関性の血清中濃度の増加がなかったというようなこと、あるいはモルモットに同用量を 9 日間投与したところ、単回投与よりも血清中濃度の上昇が見られたというようなこと、こちらは山中先生に修正をいただいておりますが、クエン酸等の補助剤とともに投与すると上昇をするというようなことが示されています。また、薬物動態試験、ラット及び犬の TC の試験ですが、静脈内投与試験がまずトリチウム標識で行われておりますが、尿と糞から 69.2 %及び 19.5 %が回収されたというようなことが示されています。

25 行目から腹腔内投与試験、放射活性の約 90 %が尿及び糞中に排泄されたということでございます。また、残りの放射活性は大部分がキレート化された TC として被験動物用の骨と結合したというようなことでございます。

それから CTC のラット及び犬の試験が 33 行目から、こちらは経口あるいは腹腔内、あるいは静脈内投与ということで行っております。この試験におきましては、抗菌活性の回収率が調べられておりますが、放射活性の回収率よりも有意に低いということでございます。抗菌活性を持ったままのものが少なかったということになると思います。主要代謝物は先ほど出てきました 4 epi の CTC ということでございます。

続きまして OTC のウサギの試験が 11 ページの 6 行目からあります。経口投与の試験に関しまして、ウサギの単回強制経口投与で、分布濃度としましては消化管の内容物が一番高く、肺、胆汁というような順であったと。それからウサギで今度は CTC ですが、13 行目から単回経口投与の試験でございますが、こちらでも組織中濃度は肝臓で最高値というようなことが示されています。

さらに犬の試験が 22 行目から OTC の試験、こちら経口検出法によって測定をされておりますが、2 時間後に Cmax、12 時間後には減少して約 50 %に低下したというようなことが示されています。それから TC の犬の試験、まず経口投与ですが、32 行目からでございます。血中濃度は投与 2 時間後の 3 mg/L から 24 時間後には 0.27 mg/L まで低下し

たということでございます。

静脈内投与試験が続いて書いてありますが、39 行目から、2 つの試験が実施されております。1 つ目の試験では結果が 12 ページに移りますが、最も高い放射活性が見られたのは、肝臓、腎臓ということでございます。皮下脂肪には放射活性は測定されていません。またもう一つの試験では、こちら投与後、72 時間までに投与量の 58 %が尿中に排泄されたというようなことが示されております。

それから CTC の犬の試験で、まず経口投与試験が 14 行目からございますが、2 時間後に C_{max} に達しているというようなこと、あるいは 20 行目から静脈内投与試験、2 つ試験がございますが、それぞれ血清中濃度、1 時間後あるいは 24 時間後、48 時間後の血清中濃度が示されております。また、2 つ目の試験では組織中の放射活性が測定されておまして 27 行目の投与 4 時間後では肝臓中の放射活性は肝臓と書いてございますが、この最初の肝臓は組織中のということに訂正させていただければと思います。投与 4 時間後では、組織中の放射活性は肝臓、腎臓の順ということになります。

それから OTC の今度は畜産動物、牛の薬物動態試験が 34 行目から、まず静脈内投与の試験でございます。2 つ試験が行われてございますが、乳牛、泌乳及び乾乳の牛に投与しております。子牛の V_d が乳牛の 2 から 3 倍高かったというようなことが示されております。投与量及び泌乳の状態は乳牛において V_d 及び消失半減期に影響を及ぼさなかったということも示されております。また 2 つ目の試験では、これも静脈内ですが、OTC の消失に関して、新生子牛、これは日齢で比較をしていますが、新生子牛の方が消失が遅いというようなこと、日齢が進むにつれて消失半減期が短くなるというようなことがわかっております。

それから 12 行目からは静脈内、筋肉内ということで、乳牛の試験が行われております。これは 3 つの異なる製剤の比較をしておりますが、製剤による違いはなかったということで、投与 7 時間後に血漿の C_{max} を迎えております。OTC の大部分は腎臓から排泄されたというようなことも示されています。

20 行目から筋肉内投与試験、こちら 3 つ試験が行われております。1 つ目は乳牛で、これも 5 つの異なる製剤を比較した筋肉内投与試験ということで、OTC とそれからクレアチニンのクリアランスを測定したということですが、クリアランスに関してはここに記載のとおりでございます。尿から投与量の 61.7 %から 88 %が回収をされているという結果でございます。また、29 行目から乳牛のもう一つ試験がございますが、こちらの試験では血清中濃度は 3 時間後に C_{max} ということで、組織中濃度は腎臓、肝臓の順に高かったということでございます。尿中濃度は、投与 6 時間後に最高になったというようなことが書かれております。

14 ページの 5 行目からは、乳牛、これはジャージー種を用いておりますが、血漿中濃度、乳汁中濃度はそれぞれ 6 時間及び 12 時間後に最高濃度を示したということでございます。

続いて CTC の牛の試験でございます。まず 11 行目から経口及び筋肉内投与試験ということでございますが、組織中では肝臓、腎臓で認められたのみで、ほかの組織からは検出されないというようなこと、あるいは経口投与における主要排泄経路は糞中であつたというようなことが示されております。また筋肉内投与の場合は主要排泄経路が尿及び胆汁であるということが確認をされたとされております。

21 行目からは牛の試験、これは投与経路未記載ということなので、場合によっては削除してもとは思いますが、一応記載しております。2 つ試験がございまして、それぞれ組織中では脂肪からは検出されていないというようなデータ、あるいは筋肉及び脂肪からは検出されなかつたというようなことが示されております。

また、14 ページの 31 行目からは、豚の試験に入りますが、経口投与試験が 2 つあります。1 つ目の試験では、やはり OTC は腎臓に最も多く見られ、次に肝臓というようなことが示されております。また最高の残留濃度は、3 時間後の尿中ということで、この 36 行目の濃度の単位が申し訳ございません、間違っておりまして、 μg ではなくて、 mg/L ということでございます。 μ を削除していただければと思います。48 時間後にも検出されたということでございます。血漿中の C_{max} は投与 3 時間後ということです。

15 ページの上から 2 つ目の試験です。単回強制経口投与、豚の試験が行われておりますが、こちらは強制経口投与と混餌投与を比較しております。血漿中の C_{max} は混餌投与による場合の 6 倍強制経口のほうが高いというようなデータです。また、強制経口投与では、血漿中濃度が 3 ± 2 時間で C_{max} に達するというのですが、混餌投与では、投与開始から投与終了までも 30 時間以上にわたっていわゆる定常状態になるというようなことが示されております。

10 行目からは静脈内投与試験ということでございます。消失半減期は 11.6 から 17.2 時間ということでございます。尿中からは投与量の 42 %から 62 %が回収されております。

続いて OTC の筋肉内投与試験が 2 つ試験が行われておりますが、こちらまず 1 つ目の試験は、長時間作用型、ロングアクティングなものと標準型を比較しております。標準型の分布は緩慢であるということですが、24 時間で 60 %が尿中に排泄されておりますが、長時間作用型のほうでは、60 %から 75 %が投与後 3 日の間に尿中に排泄されるということでございます。

それから 29 行目からがもう一つの筋肉内投与試験ということで、こちらはバイオアッセイにより測定をしておりますが、 C_{max} が投与 1 時間後、120 時間後でも検出は可能であつたというようなこと、あるいは組織中では腎臓、肝臓、筋肉以下、記載のとおり順番であつたというようなことです。

16 ページには、TC の豚の試験がございまして。8 行目から、こちらは経口の試験と静脈内試験で、その結果から生物学的利用率を計算しておりますが、AUC から 23 %と算出したというようなこと、あるいは血漿中の動態が 3 指数方程式、tri-exponential equation ということで示されております。速やかに分布した後、比較的緩やかに消失するというよ

うな動態を示しております。

15 行目から豚の CTC の試験ですが、3 週間混餌をしておりますが、投与開始 1、2 週間後には血中からは検出されないということで、3 週間後に検出をされるというようなことです。投与期間が長くなるにつれ、血中濃度の増加が見られたということがあります。

23 行目のこの試験が、先ほど御説明いたしましたマスキングを確認中のものがございますので、申し訳ございません、一旦削除させていただいております。それから 25 行目からは、鶏の CTC の試験、経口投与の試験でございます。こちら Cmax が 2 時間後に見られております。また組織中濃度も 1 から 2 時間後に最高値を示すというようなこと、それから 35 行目からは、混餌投与の試験が 3 つ行われております。いずれも 11 週間、12 週間投与しておりますが、最終投与 1 日後には検出されなくなっているというデータでございます。

それから 17 ページの 14 行目から、魚類と書いておりますが、えびも入っておりますので、適切に直させていただければと思いますが、まずえびの経口投与試験ということで、うしえびを用いたもの、これは OTC を用いて単回投与でございます。水温を 28℃から 30℃に維持したということでございますが、OTC は吸収されにくく組織中濃度は投与 8 時間後に Cmax に達するというようなことで、表 3 に示したようなものでございますが、72 時間後には ND ということで不検出になっております。

また、27 行目からぶりの混餌投与試験ということで、こちら OTC-Q と OTC の塩酸塩ということですが、混餌投与が行われております。結果が 18 ページの表 4 に示されておりますが、やはりこのぶりにおいても肝臓、腎臓で分布が高いというようなことでございます。

7 行目からはひらめの経口投与試験、こちら OTC-Q と OTC を投与しておりますが、大体それほど大きな違いはないようです。表 5 に血清中濃度の推移が載っております。それから 17 行目から、訂正させていただければと思いますが、申し訳ございません。表 4 の脚注で検出限界が肝臓及び腎臓と筋肉で、g/kg となっておりますが、mg/kg の誤りでございますので訂正させていただきたいと思っております。

それから 17 行目のトラフグの試験でございます。こちらは OTC の単回強制経口投与ということでございます。HPLC により測定をしておりますが、19 ページの上に表 6 で結果が載っております。組織中の濃度ということでございますが、やはり肝臓で高い傾向があるという結果でございます。

それから 7 行目からはまのちの経口投与、これは CTC のほうでございますが、混餌とそれから強制経口ということで行われております。強制経口では第 2 回、第 3 回投与後の血中濃度は、第 1 回投与後の値を上回らなかったということでございます。混餌投与の場合に関しては、こちら第 3 回投与後の値は第 1 回投与後の値を上回らなかったということでございます。

17 行目からはにじますの試験でございますが、水温によって違いがあるということで、

水温 15 度では投与 3 時間後に Cmax、水温 7 度では 5 日間投与すると、投与回数が増加するにつれ、血中濃度が高くなったということでございます。

それから 24 行目から、骨と歯に対する影響ということで、事前に事務局から質問をさせていただいていたのですが、評価書に記載する必要があるでしょうかということで、御意見をお伺いしたところ、津田先生からテトラサイクリン系は骨や歯に沈着し、有害作用を起こすことが知られているので、歯牙黄染など、記載したほうがよいと思いますという御助言をいただいております。

まず、ラットの試験ですが、ラットを 6 回 OTC を注射したということで、投与経路、注射なのですが経路不明ということでございまして、脛骨を外して骨端板を検査をしたということでございますが、基質小胞の産生及び骨端軟骨の初期石灰化に及ぼす影響ということで得られております。

20 ページの一番上で、まず 1 行目から 5 行目で、津田先生に修文をいただいたところがございます、その結果、増殖及び肥大域における軟骨細胞の変性が観察された。軟骨細胞はわずかな基質小胞が表面を覆う短い突起を有していたと。それから肥大軟骨及び石灰化軟骨ということで修文をいただいております。もう一つ、山中先生からその部分について全体的に修正をいただいたのが 7 行目からとなっております。7 行目から 11 行目でございますが、全体を修正していただきまして、細胞増殖帯及び細胞成熟帯の軟骨細胞に変性が観察された。軟骨細胞の表面には、基質小胞は乏しく、骨形成像が短縮されていた。細胞増殖帯及び石灰沈着帯における基質小胞は対照に比して少なく、石灰小球の集合と石灰化に異常が見られた。成熟骨にはミネラルを含む石灰小球はほとんど見られなかったということで修正をいただいておりますので、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 14 行目からは、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、犬ということで、UV による検査ということで、脳以外の全組織に黄金色の蛍光を発したというようなこと、骨以外の組織の蛍光は 6 時間以内に消失したということですが、骨については 10 週間、観察期間中を通じて持続したというようなことが見られています。また、21 行目からラットの試験でございますが、骨中の放射活性が調べられております。また、CTC の試験では、大腿骨中の放射活性に用量相関性が見られたというようなことも示されています。

続いて 20 ページの 32 行目から、ヒトにおける知見ということで、ヒト用の医薬品がございますので、ヒトの投与試験も知見がございます。まず OTC に関しましては、34 行目から吸収は不完全であると。経口投与では約 60 %が吸収をされるということです。Cmax には 2.5 時間以内に反復経口投与ではなると、単回では 2 から 4 時間以内ということでございます。OTC に関しましては、吸収はキレート化及び pH の上昇により、乳製品など、アルミニウムヒドロキシゲル、その他ここに記載のもの等によりまして阻害をされるということが知られているということです。

21 ページに移りまして、3 行目からヒトの単回経口投与試験、こちらについては結果

が表 7 に示されております。この表 7 の T_{max} のところで数字を 1 カ所修正させていただければと思います。0.5 g/ヒトの投与量の血液の T_{max} が 2 から 6 となっていますが、2 から 4 の誤りでございます。修正させていただきます。すみません。

それから、11 行目からヒト 3 人にこれは 4 回連続の投与ということで行われている試験がございしますが、それぞれ投与量によって C_{max} の認められた時間が異なるというようなデータでございます。

それから 19 行目からは TC の経口投与の試験ということで、経口投与の場合は血漿中濃度は 1 から 5 mg/L の範囲、TC の静脈内投与の場合ですと、0.5 時間後に 15 から 20 mg/L ということで、投与 12 時間後でも 1 から 3 mg/L が存在したというようなことでございます。

26 行目から、OTC、CTC 及び TC の薬物動態ということでございますが、空腹時には経口投与された治療用量の CTC の約 30 %が吸収をされた。TC、OTC では、60 から 80 %が吸収されたというデータでございます。また、血漿タンパクとの結合ということで、TC では 24 から 65 %、CTC では 47 %の結合率ということでございます。また、TC 類は母乳中にも認められ、また胎盤を通過するというようなことでございます。また、22 ページの 3 行目からは先ほども同様のことが出てきましたが、吸収がキレート化、あるいは胃内の pH 上昇のために阻害されるということが示されております。

薬物動態、長くなりましてすみません。以上でございます。

○唐木座長 21 ページまで、長い説明を御苦労さまでした。

ここで調整しなくてはいけないのは、20 ページの一番上、津田先生の修正と山中先生の修正がございします。これお二人で少し調整をしていただけますでしょうか。よろしくお願いをします。

そのほかに 17 ページの真ん中あたりのえびの経口投与とありますが、えびは強制経口はできるはずがないので、これは経口投与というのは給餌ですかね。何なのでしょう。

○青木専門委員 強制経口できます。

○唐木座長 できますか。1 匹ずつこうやるのですか。わかりました。ありがとうございます。

○青木専門委員 それとここの 14 行目の魚類を魚介類に直していただければ、えびは含まれます。

○唐木座長 魚介類ね。

○青木専門委員 それともう一つすみません。ついでに 19 ページの 8 行目ですが、はまち、これはぶりと同じですので、ぶりに変更してください。

○唐木座長 そうですね。

○青木専門委員 はい。直しておいていただければ。

○唐木座長 ありがとうございます。そのほか、21 ページまでで、御意見、御質問ございますか。

どうぞ。

○秋葉専門委員 11 ページですが、11 ページの 7 行目からの経口投与試験、ここだけ投与後の時間が書いていないので、たしか 4 時間だったと思いますから入れたほうがよろしいかと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。

○秋葉専門委員 それからもう一点なのですが、20 ページの下のほうのヒトにおける知見で、34 行目に、ヒトの消化管からの吸収は不完全であるとありますが、吸収は大体不完全というか、95 %でも高いほうですが不完全ですので、記述としては余りよくないと思います。

○唐木座長 そのほか御意見ございますか。

16 ページの 10 行目から 11 行目、3 指数方程式、tri-exponential equation、これ血漿中動態の消失過程が 3 相であらわされるということでしょうね。ということだと思いますが、日本語として 3 指数方程式というのは何かよい言葉はありますか。原文はこんなようですが。

○津田専門委員 普通は相であらわせば 3 相ですね。

○唐木座長 3 相ですよ。だから血中動態は 3 相ではなくて、血中からの消失は 3 相ということですね。事務局よろしいでしょうか。そんなところ、投与後の TC の血漿中からの消失は 3 相で示されたという、そういうことだと思います。

○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。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き説明者をよろしくお願いします。

○安河内評価専門官 それでは、22 ページの残留試験から御説明いたします。7 行目です。まず、腎臓及び肝臓中の CTC 濃度は、すべての動物種におきまして、最終投与直後から休薬期間中、どの時点においても最高濃度を示しておりまして、これらの組織では最後まで認められたというような記述がございます。

13 行目から牛の OTC につきまして残留試験が行われておりまして、14 日間混餌投与試験ですが、子牛を用いまして行われております。腎臓中の濃度につきまして最終投与 10 日後にも残留が認められておりますが、他の組織については腎臓より大幅に低かったということで、筋肉及び腎臓、脂肪では最終投与 5 日後以降、残留は認められなかったということでございます。

それから②、③、④につきましては、先ほどと同様でございまして、マスキングを確認中ということで、一たん削除をさせていただいております。

2 番目に、OTC を使った単回筋肉内投与試験がございまして、23 ページに表 8、9 に結果を載せております。まず 20 mg を投与した群につきましては、投与 1 日目の組織中の濃度が一番高く、特に腎臓、肝臓で高かったというデータでございます。それから 5 日以降は急速に低下しまして、20 日後には腎臓、脂肪、小腸以外は検出限界未満で、25

日以降はすべての投与部位の筋肉も含めてすべて検出限界未満になっております。

同様に 40 mg につきましても、それぞれ濃度は高いのですが、30 日以降は腎臓以外、検出限界未満になっております。それと表 8 と表 9 の脚注の検出限界で、単位を $\mu\text{g/g}$ にしておりますが、申し訳ございませんが、これは mg/kg 、表 8、表 9 についても同様に修正をさせていただきます。

それから 24 ページの 11 行目に、同じく単回筋肉内投与の試験が行われておりまして、こちらは血清をはかっております。投与 3 時間後にこれは平均値なのですが、最高 C_{max} を示したということで、これも先ほどの試験と同じように、投与後 29、30 日——表 11 に示しておりますが——には 0.01 mg/kg と検出限界近くの数値になっているという結果でございます。投与 35 日後には一部検出された以外は検出限界未満となっておりますというふうなデータでございます。

それから 25 ページの 6 行目、同じく牛の乳汁中の TC の残留について調べた試験で、単回筋肉内投与をしております。20 mg と 40 mg 投与しておりますが、両投与群においても、投与 12 時間後に最も高い乳汁中の濃度を示しています。20 mg 投与群については、投与 11 日後、40 mg については、投与 15 日後に全例が検出限界未満となったということでございます。

それから牛の TC の残留試験です。非常に数が少ないのですが、海外の文献に 2 例ほどございましたので載せております。1 つが 14 日間の飲水投与試験で、最終投与後 10 日後に腎臓、肝臓の濃度は記載のとおりであったというようなデータでございます。もう一つは子宮内の投与試験で、投与 84 時間後の乳汁中濃度が 0.10 mg/kg 未満であったというようなデータでございます。

それから CTC の牛の残留試験ですが、7 日間の混餌投与試験で、最終投与後 15 日後の腎臓、肝臓がそれぞれ 0.12 mg/kg 及び 0.04 mg/kg であったというようなことでございます。それから同じく 28 日間の投与試験を実施しております。これは 70 mg/頭/日 と 350 mg/頭/日 で実施しておりますが、 70 mg/頭/日 では最終投与直後の肝臓、腎臓から一部に検出がされたのみで、 350 mg/頭/日 の群につきましても、最終投与後の 2 日後の肝臓、及び腎臓から検出されましたが、ほかの組織では検出限界未満となっております。

26 ページに 61 日間の混餌投与試験、ホルスタインを使った試験です。これも同様に、最終投与直後の筋肉、肝臓及び腎臓から検出されておりますが、最終投与 10 日後には腎臓のみから検出されているということでございます。

それから 4 番目、9 行目から 23 週間の混餌投与試験、子牛を使った CTC の投与試験ですが、それぞれ 50、150、500 ppm という量を使っておりまして、表 12 に残留試験の結果を載せております。これも同様に肝臓、腎臓に高い残留が見られまして、50 ppm では、3 日以降は腎臓には見られますが、ほかの組織では検出限界未満、同様に 150 ppm では 6 日以降、500 ppm では 9 日以降、肝臓と腎臓で残留が見られる以外は検出限界未満ということになってございます。

それから 27 ページ、⑤の混餌投与試験、これにつきまして投与期間が未記載ということですが、最終投与 5 日後の腎臓、肝臓の濃度が 0.20 mg/kg 及び 0.10 mg/kg であったという記述がございます。

それから同様に、2 から 10 日間の経口及び飲水投与で、最終投与後 7 日後の腎臓及び肝臓中濃度は、それぞれ記載のとおりであったというようなことでございます。それから 21 行目から子牛を使った皮下投与試験が行われておりまして、最終投与 16 日までに筋肉及び腎臓中濃度はそれぞれ 0.1 mg/kg、0.4 mg/kg 未満になったと。ばらつきはあったが、一貫して減少したというような記述でございます。

それから CTC の乳汁中の残留試験が 30 行目からございまして、1 つが子宮内の単回投与試験ですが、投与 3 日後には乳汁中の濃度は 0.05 mg/L 未満になったというデータと、もう一つ、泌乳牛を使った子宮内投与試験も 84 時間後には 0.15 mg/L 未満になったと。それから乳房内投与試験、5 日間ですが、投与後 4.5 日後の平均乳汁中濃度は 0.07 mg/L であったというようなデータでございます。それから 3 日間混餌投与試験において、血液、乳汁両方から CTC が検出されたというような試験、それから 2 週間の投与試験においても、1.1 mg 以上では乳汁中への移行が認められ、最終投与 48 時間後には乳汁中の CTC は消失したというような試験でございます。

それから、24 行目の 5 番目も、試験期間が未記載でございますが、300 mg/頭/日以下では乳汁中には見られないと。400 mg/頭/日以上では乳汁中移行が見られたというようなデータでございます。

31 行目から豚の OTC の残留試験なのですが、これにつきましても経口投与の試験がすべてマスキング確認中でございますので、一たんは削除させていただきたいと思っております。

次のページに、単回の筋肉内投与試験がございます。OTC を 20 mg と 40 mg を単回で筋肉投与したという試験でございます。表 14 と 15 にそれぞれ組織内の残留濃度を記載してございます。20 mg につきましては、やはり投与後 1 日目が最も高く、やはり腎臓、肝臓、それから筋肉という順番で、すみません、30 ページの 2 行目、ここに順番を記載しておりまして、次いで腎臓>肝臓>筋肉>大腸という記載をしておりますが、申し訳ありません、筋肉と大腸を入れかえていただけたらと思います。すみません、修正をさせていただきます。投与後 5 日後には急速に減少しまして、25 日後には全組織から検出限界未満となっております。また、40 mg 投与群におきましても同様の結果でございます。投与 30 日後にはすべての組織が検出限界未満となっております。

それから 11 行目に、TC の試験がございますが、14 日間、豚に飲水投与して、投与 4 日後の平均の腎臓、肝臓中濃度はそれぞれ 0.2、0.1 mg/kg であったというデータでございます。

それから 16 行目から豚の CTC の残留試験でございます。まず 7 日間の混餌投与試験でございますが、最終投与 0 日後では、肝臓、腎臓中の濃度が 1.3 及び 2.7 mg/kg でございましたが、3 日後以降はそれぞれ 10 %以下のレベルまで低下したということござい

ます。それから 3 週間の混餌投与試験、これは子豚を用いておりますが、血清中の CTC 濃度を測定しております。50 ppm 群では、投与開始 3 週間後に初めて検出されておりました。最終投与 2 日後には、1,000 ppm 群を除き、血清中に残留は認められなかったということでございます。それから 1 カ月間の子豚の混餌投与試験で、110 ppm の群では、最終投与 5 日後には残留は見られておりません。それから 120 ppm 群、最終投与 5 日後には肝臓、腎臓の一部に残留が認められましたが、10 日以降は検出されておられません。それから 550 ppm では、最終投与 15 日後には、全組織で検出限界未満となっております。31 日間の混餌投与試験も、同様の結果でございます。

それから 5 番目の 60 日間混餌投与試験、最終投与直後からは血清から検出されたもののみで、ほかの組織からは検出されていない。6 番目の 98 日間混餌投与試験、最終投与 5 日後には、筋肉、脂肪については最終投与 5 日後には検出されなかったが、肝臓、腎臓では最終投与 10 日後にも微量が検出されたというような結果でございます。

7 番目に、5 日間の飲水による投与試験の記載がございまして、腎臓、肝臓中の濃度がそれぞれこの記載のとおりであったというようなデータでございます。

それから羊の試験が 1 試験のみございまして、これは CTC を投与した試験ですが、50 ppm の投与、42 日間投与した後、最終投与 4 日後にはいずれの組織からも残留は検出されていなかったということでございます。

32 ページの 10 番目の残留試験ですが、鶏の OTC の経口投与試験、次の 11 番目の卵中の残留試験、この 2 つにつきましては同様にマスキングの確認中ではございまして、一たん削除させていただいております。

それから TC の鶏の投与試験が 1 件ありまして、5 日間の飲水投与試験ですが、最終投与 24 時間後の平均腎臓、肝臓中濃度は記載のとおりで、最終投与 4 日後の全卵中の残留は 0.27 mg/kg であったが、最終投与 10 日後には 0.06 mg/kg 未満に低下したというようなデータでございます。

それから CTC の 5 日間の混餌投与試験が行われておりまして、それぞれ 800、1,200、1,600、2,000 ppm の投与群ですが、腎臓を除いて最終投与数日後で全例が検出限界未満となっております。腎臓におきましては、混餌濃度が高くなると残留濃度も増加し、全投与群で最終投与 6 日後においても残留が認められたというようなことでございます。

次のページ、6 日間、7 日間、1 週間、3 週間、8 週間、さまざまな試験が行われております。さまざまな濃度で、一番上は 8,000 ppm まで行われておりますが、いずれも検出されないか最終投与 5 日から 7 日程度で検出がされなくなっているというような結果でございます。

それから 34 ページに移らせていただきますが、60 日間の鶏の混餌投与試験ですが、濃度が 55、165 及び 550 ppm ということで、最も高濃度の残留が認められたのは、やはり腎臓でして、次いで消化管、肝臓、筋肉等の順になっております。それから一番高い 550 ppm の群におきましても、腎臓を除きまして 4 日後には全例が検出限界未満になってお

ります。

それから 8 番目、14 行目に、8 から 10 週間の混餌投与試験がございます。220 と 440 ppm がございます。これも最終投与の 12 時間後には、いずれの組織からも検出されなかったということでございます。

9 番目の 11 週、10 番目の 12 週間につきましても同様の試験でございます、いずれも数日のうちに残留が認められなくなったというような試験でございます。

続きまして、35 ページに移らせていただきます。12 番目、3 日間の飲水及び混餌投与試験が行われていまして、最終投与 2 日後の腎臓、肝臓中濃度は 0.5 及び 0.09 mg/kg であったというようなデータでございます。

それから CTC の卵への残留について、7 行目からですが、7 日間の混餌投与試験で、8,000 ppm を投与しております。投与開始 1 日後から CTC の卵の中への移行が認められ、卵白では最終投与 3 日後、卵黄では最終投与 6 日後に消失が認められたというような試験でございます。

それからもう一つ試験が行われておりまして、これはもう少し低い濃度ですが、一番高い 1,000 ppm におきまして、投与開始 2 日後から投与終了 5 日後まで卵中の移行が見られたというようなデータでございます。それから 22 行目に、12 から 14 日間の混餌投与試験、CTC-HCl ですが、この試験につきましてはいずれの群、いずれの時点においても卵への移行が見られなかったという試験でございます。それから 29 行目の 2 週間の混餌投与試験、これは CTC にテレフタル酸という補助剤を入れた試験でございますが、CTC 単独 440 ppm 投与群では CTC は検出されておられません。それから 550 ppm 群と TPA の併用群では、投与開始 7 及び 14 日後、並びに最終投与 1 日後に CTC が検出されておりますが、最終投与 3 日後にはいずれも検出されなくなったということでございます。

それから 36 ページの④、20 日間の混餌投与試験でございますが、45 mg を 1 日投与しておりまして、卵黄、卵白のほか、卵殻にも移行が認められたというような試験でございます。それから 7 行目に 3 週間の混餌投与試験がございます、これは 3 から 20,000 ppm の混餌投与試験ですが、200 ppm 以上の投与群ではすべて卵中への移行が認められております。最終投与 1 週間後には 200 ppm 群で、2 週間後には 2,000 と 10,000 ppm 群で消失しておりまして、20,000 ppm 群では 4 週間後に消失が見られております。

それから 16 行目に、45 日間の混餌投与試験でございます、これも先ほどと同様のテレフタル酸併用試験でございます。投与開始 30 日から 45 日の移行量は卵黄でそれぞれ 0.11 及び 0.09 mg/kg で、卵白で 0.08 及び 0.09 mg/kg であったということですが、最終投与 5 日後にはいずれの投与群からも検出されなくなったということでございます。

それから 27 行目に、97 日間の投与試験がございます、50、150、200 ppm の濃度なのですが、50 ppm 群では 43 日後まで検出されなかった。それ以降は検出限界付近の残留が認められた。100 ppm では、大部分、CTC が検出された。いずれの群も最終投与 3 日後にはすべて消失したということでございます。

それから 8 番目は投与期間が未記載ですが、次のページお開きください。500 ppm 以上では卵中への移行は認められたというような試験でございます。それから 9 番目に 7 日間以上混餌投与及び飲水投与試験で、最終投与直後の卵中は 0.05 mg/kg 未満、飲水投与の場合ですが、同じ期間以上混餌投与した場合は、1 日後は 0.19 mg/kg であったというようなデータでございます。

それから 10 行目から、七面鳥の CTC の混餌投与試験でございます。これも腎臓と肝臓にそれぞれ 0.4、0.1 mg/kg 見られたという試験が 2 つ、混餌投与と飲水投与試験がございます。

21 行目より魚類は魚介類に修正をさせていただきますが、OTC と CTC の残留試験がございます。まず 1 番目、はまち——これもぶりに修正をさせていただきます——を用いた 3 日間の混餌投与試験で、80 mg/kg 体重の投与をされておりまして、最終投与 48 時間後には筋肉及び肝臓中から検出されましたが、72 時間後には消失したと。テレフタル酸を併用した場合は肝臓中の残留が延長され、最終投与 120 時間後にも検出されたというようなデータでございます。

それから 32 行目から、えびの 5 日間の混餌投与試験による OTC の残留ですが、2,500 及び 5,000 ppm 群の OTC の筋肉内濃度では、餌の種類が 2 つありまして、魚肉飼料群では 3 から 17 mg/kg、12 から 40 mg/kg に対し、ペレット飼料群ではその約 10 分の 1 程度の筋肉内の濃度であったというような試験でございます。次のページ、38 ページの 4 行目ですが、魚肉飼料では 10 日、ペレットでは 3 日後までそれぞれ検出されたという記載がございます。それからぶりをを用いた 7 日間の混餌投与試験、100 及び 200 mg 投与しております。100mg 投与群につきましては、最終投与 15 日後、200 mg 投与群については 20 日後に残留が認められなくなったという試験でございます。それからもう一つの試験でも同様に、20 日後にはすべての組織で検出限界未満となっております。

それから 25 行目にひらめの OTC-Q の 7 日間混餌投与試験でございます。これも 100 mg の投与なのですが、最終投与 27 日後で 5 分の 1 で、最終的には 36 日後にはすべて残留が認められなくなったというような結果でございます。

それから 33 行目からうなぎの 7 日間混餌投与がございまして、これ 50 mg なのですが、最終投与 2 日後の 5 分の 1 の肝臓に残留が認められましたが、最終投与 3 日後にはすべての組織で残留が認められておりません。

それから 39 ページに、うなぎの 5 日間の薬浴試験が行われております。肝臓では薬浴終了 3 日後まで残留が認められましたが、4 日後には消失したという試験でございます。

それから 9 行目にあゆの混餌投与試験、7 日間の混餌投与試験です。これも 70 mg の投与ですが、最終投与 5 日後まで残留が認められたと。2 回移行は検出限界未満になりましたというようなデータでございます。

それから 17 行目にギンザケの幼魚を用いた 10 日間の混餌投与試験がございます。平均水温は 6℃ということで、OTC は最終投与 1 日後の 0.21 mg/kg から 2.0 mg/kg が、19

日後に 0.02 mg/kg 未満から 0.06 mg/kg に減少したということでございます。

それから 25 行目の⑧、ウォールアイの混餌投与試験、10 日間の混餌投与試験、ウォールアイというのは、スズキ目の淡水魚で、パイクやパーチなど、その仲間のようでございます。10 日間の混餌投与試験が行われておりまして、最終投与 1 日後の 0.72 mg/kg から最終投与 15 日が 0.30 mg/kg に減少しているということでございます。すみません、ここに 31 行目から 32 行目にかけて、平均魚肉中濃度は、休薬 14 日後の暫定 MRL (0.2 mg/kg) の 1.5 倍以上であったという記載がございますが、これにつきましては評価とは関係ございませんので、この文章につきましては削除させていただければと思います。

それから 35 行目に 2 群のカワカマスを用いた 10 日間の混餌投与試験が行われておりまして、この試験は通常のサケ用飼料の試験と、もう 1 群にはゆっくり沈むウォールアイ用の飼料、2 種類の試験が行われておりまして、サケ用の飼料投与群は最終投与 11 日後の 0.20 mg/kg から最終投与 20 日後の 0.07 mg/kg に減少しております。それからゆっくり沈むウォールアイ用の飼料の魚肉中の濃度は、最終投与 11 日後の 0.31 mg/kg から、最終投与 20 日後の 0.13 mg/kg 減少になってございます。

それからカワカマスの試験がもう一つ、10 日間の混餌投与試験がございます。最終投与 8 日後の魚肉中の OTC 濃度は、0.4 mg/kg で、コンパートメントモデルを用いた $T_{1/2}$ は 3.3 日だったという記述でございます。

それから最後の試験です。16 ページにとらふぐの混餌投与試験、7 日間の経口投与試験ですが表 16 に組織中残留濃度のデータを記載しておりますが、9 日目からしかデータはありませんが、筋肉、肝臓のデータが調べられております。45 日後にはすべての組織で検出限界未満となったということでございます。同じように、7 日間の経口投与試験の結果がございまして、こちらは 27 日後にすべての組織で検出限界未満となったというような試験でございます。

以上でございます。

○唐木座長 長い説明を御苦労さまでした。先生方から何か御質問、コメントございますか。

どうぞ。

○山中専門委員 26 ページの表 12 なのですが、これ直していただいてあったでしょうか。23 週間、筋肉内となっているのですが、④の試験は混餌なので、④は 9 行目ですね。

○安河内評価専門官 すみません。ありがとうございます。

○唐木座長 そのほかに。どうぞ。

○津田専門委員 39 ページ、40 ページに魚の残留試験で皮/魚肉が出てきますね。もう古い記憶なのですが、多分これテトラサイクリン系は、肉よりも皮に蓄積して抜けにくかったような気がするのです。で、皮も食べるということも考慮して、皮/魚肉は皮または魚肉という意味になるので、皮つきの魚肉にしたほうがよいのではないかと思うのですが。

○唐木座長 事務局よろしいですか。魚のことは。

○青木専門委員 皮つきでよいのではないかと思います。私は皮がついているのと皮膚のみで残留が違うという報告を読んだことが余りないものですから。

津田専門委員 本当に古い記憶ですみません。昔、動物薬を中央薬事審議会で審議したときに、水産薬も一緒にやりましたよね。そのときにサケの皮に筋肉より多かったというデータがあったような気がしてしまして。すみません。

○青木専門委員 ありがとうございます。

○唐木座長 では皮／魚肉は皮つき魚肉にするということによろしいでしょうか。どうぞ。

○秋葉専門委員 34 ページですが、最初の 2 行目のハバード種とありますが、これはブロイラーのブランド名なのですよね。したがって、これはブロイラーにしておいたほうがよろしかろうと思います。

○唐木座長 ハバード種はブロイラーにすると。ありがとうございます。

ほかには何かございませんでしょうか。どうぞ。

○吉田専門委員 27 ページの⑥の試験なのですが、これは経口と飲水の 2 試験が実施されたのでしょうか。表は経口となっているのですが。

○関谷課長補佐 恐らくこの下の試験の結果は 22 ppm なので、飲水投与なのかなというふうに思うのですが、確認させていただきたいと思います。

○吉田専門委員 あと細かいことなのですが、検出限界の単位を mg/kg と統一されるということなので、38 ページの 12 行目と 20 行目、それから 40 ページの 25 行目の単位を御確認をお願いします。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

○唐木座長 ありがとうございます。ほかには何かございますか。どうぞ。

○秋葉専門委員 40 ページの 16 行目の混餌投与試験となっていますが、表は経口投与試験。どちらなのですか。

○関谷課長補佐 確認をして、正しい記載にさせていただきます。

○青木専門委員 混餌というのは、ペレットと混ぜてという意味でしょうか。

○関谷課長補佐 ペレットと混ぜるという……

○青木専門委員 経口で合っていると思うのですが。どちらでも良いのでしょうか。

○関谷課長補佐 ええ、どっちかというか、統一というか、同じところで記載が違うのはおかしいと思いますので、統一したいと思います。原本を確認しまして。

○唐木座長 混餌なのか、強制経口なのか。

○関谷課長補佐 そうですね。普通は餌に混ぜているときは混餌投与と書いておりますので、もし餌に混ぜているようでしたら、表も混餌投与に書きかえたいと思います。平仄合わせというか、そのような形で。

○唐木座長 ほかにもまだ長い評価書なので、ほかにもたくさんあると思いますし、今、

消してあるところは、後で確認とればここにまたさらに加わるということ。

○関谷課長補佐　そうですね。またつけ加えさせていただいて、次回以降で御審議いただきたいと思います。そこをわかるような形でこちらから御説明させていただければと思います。

○唐木座長　ということで、引き続きこれについては先生方の御意見をいただくということで続けさせていただきたいと思います。

それでは、評価書の今までのところの取りまとめは事務局よろしくをお願いします。

そのほかに先生方から何か今日伺っておくことございますか。事務局で何かありますか。
○関谷課長補佐　それでは、その他の事項ということで、参考資料 3 と 4 の説明をさせていただければと思います。

こちらの参考資料 3 と 4 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、暫定基準が設定をされて、厚生労働省から食品安全委員会に暫定基準の見直しに係る評価依頼がまいります。本調査会でも御審議いただきまして、厚生労働省に食品安全委員会の答申、通常 ADI を返しますが、その ADI をもとに厚生労働省で基準を見直すという作業がございます。それに当たって基準案、あるいは推定摂取量の報告がございますので、この実施手順に基づいて報告があるということになっておりますので、その御説明をさせていただきたいと思います。

まず今回は、2 つの成分についてでございますが、まず参考資料 3 です。こちらはクラブラン酸というもので、こちらの調査会で御審議いただいたものでございます。下のページ番号で 2 ページを御覧いただければと思います。このクラブラン酸というものは、βラクタマーゼ阻害作用を持っておりまして、例えばアモキシシリンと配合剤として用いるというようなことで、アモキシシリンに耐性を有する細菌に対する抗菌性が強化されるというようなことで、合剤として使われているものですが、我が国では動物用医薬品は承認されていないということでございます。このものにつきましては、4 ページを開いていただきますと、食品安全委員会の評価結果が載っております。3 ページの ADI 評価ということでございますが、こちらのクラブラン酸の場合は抗菌活性が若干はあるのですが、微生物学的 ADI よりも毒性学的な ADI のほうが小さかったということで、最終的な結論としては 0.01 mg/kg 体重/日、これが食品安全委員会から厚生労働省に答申した ADI ということになります。

これをもとに、厚生労働省で基準値の見直しの作業を行ったということでございますが、7 ページを御覧いただければと思いますが、ここに基準値案がありまして、基準値現行という、基準値案のほうが見直し後の基準値ということになります。この見直しをした後の推定摂取量を計算したところがございます。5 ページに戻っていただきまして、この基準値案の一番下でございますが、下から 2 行目に、1 日当たりの摂取する本剤の量、これがいわゆる TMDI と呼んでいますが、理論最大摂取量、基準値ぎりぎりまで残留しているというような仮定をしたときの推定摂取量でございます。これが 6 ページにございま

すが、ADI と比較してどのぐらいのパーセントになるかということで、この表に載って
ございますが、いずれもこのパーセントの範囲ということになっております。というこ
とで、基準としては摂取量の範囲も許容の範囲ではないかということでの報告でござい
ます。

それから、2 つ目のものがセファロニウムでございまして、参考資料 4 でござい
ますが、参考資料 4 の 2 ページに、こちら本肥料・飼料等専門調査会で御審議をいた
だきましたセファロsporin系の抗生物質でございます。我が国でも牛の乾乳期用の乳
房炎の注入剤として使われているものでございます。こちらに関しましては 5 ペ
ージに、当委員会の評価結果が載ってございます。毒性学的 ADI について載って
ございますが、この場合は微生物学的 ADI のほうが小さかったということで、5 ペ
ージの下の方にありますが、この VICH の手法によって求められた微生物学 ADI、
0.0016 mg/kg 体重/日というものを ADI としております。この答申に基づいて
見直し案をお示しされておりますのが、7 ページにございますように、基準値現
行と基準値案ということで、それぞれの案が示されております。これらの基準値
をもとに、先ほどの TMDI 法で ADI に対する比を試算してみますと、6 ペ
ージに表がございまして、これらの%の範囲におさまっているということでござ
います。

報告は以上でございます。

○唐木座長 以上、2 件、厚労省からの報告についてでございますが、御質問
あるいはコメントございますか。

よろしいでしょうか。ありがとうございます。

その他に事務局から何かございますか。

○関谷課長補佐 次回の専門調査会ですが、2 月 21 日の今度は午前中を予
定しております。改めてまた御連絡をさせていただきたいと思っておりますので、
よろしくお願いたします。

○唐木座長 それでは、多少予定の時間よりも早く終わることができました
が、これで本日の議事はすべて終了いたします。

御協力どうもありがとうございました。