

食 品 安 全 委 員 会 肥 料 ・ 飼 料 等 専 門 調 査 会

第 53 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 2 月 21 日（火） 9：58～12：28

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（モネンシン）の食品健康影響評価について
- （2）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
- （3）その他

4. 出席者

（専門委員）

唐木座長、秋葉専門委員、池専門委員、今井専門委員、江馬専門委員、
桑形専門委員、戸塚専門委員、宮島専門委員、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、森田技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 24 年 2 月 20 日現在）

資料 2 （案）動物用医薬品・飼料添加物評価書モネンシン

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

参考資料 1

参考資料 2

6. 議事内容

○唐木座長 それでは、ただいまから第 53 回肥料・飼料等専門調査会を開催させていただきます。

きょうは青木、下位、高橋、舘田、津田、細川の各専門委員が御欠席でございまして、10名の専門委員に出席をしていただいています。

それでは議事に入らせていただきます。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元の議事次第のとおりでございます。

議事に入る前に、事務局から配付資料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・飼料添加物（モネンシン）、それから動物用医薬品・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ということになります。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3までございまして、その他として参考資料が2つございます。資料は、資料1が意見聴取要請というものの、それから、資料2が「（案）動物用医薬品・飼料添加物評価書モネンシン」、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及びテトラサイクリン」というものです。

それから、参考資料は、参考資料1がモネンシンのもの、それから参考資料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ございます。不足の資料等ございませんでしょうか。

以上でございます。

○唐木座長 よろしいでしょうか。

それでは、議事に入らせていただきます。

議事の（1）はモネンシンの食品健康影響評価でございます。

事務局から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは御説明をさせていただきます。

資料は、こちら、評価書案で資料2のモネンシンということになります。

本日御審議をお願いいたします、このモネンシンにつきましては、平成23年、昨年11月2日に開催しました第49回の肥料・飼料等専門調査会で御審議をいただきまして、ADIの設定につきまして御了承いただきまして、評価書案を一部修正の上、食品安全委員会に報告するという御了承をいただいたところでございます。

調査会の終了後、事務局で評価書案の修正、参照資料の確認作業等を行っていたところ、2005年のEFSAの評価書では、ADIは0.003 mg/kg 体重/日ということで2004年のEFSAの評価と変わらなかったのですが、その根拠試験が2004年ではイヌの薬理試験とされておりましたが、2005年の評価ではウサギの発生毒性試験のNOAEL 0.3 mg/kg 体重/日が採用されておりました。この点については、事前に先生方にも御相談をさせていただきましたが、このウサギ発生毒性試験は前回の御審議いただきました評価書案に記載をしておりませんでした。その他にも幾つか試験成績が、この2005年のEFSAの評価書

に記載されているということで、それらについても評価書案に記載しておりませんでした。専門調査会前の事務局での評価書案の作成の際には、2004 年と 2005 年の EFSA の評価において ADI が同一ということで、また、EMEA がその後の 2007 年に評価をしているのですが、そこでも 2005 年の EFSA の評価については触れていないというようなことで、確認が不十分となってしまっておりました。申し訳ございません。

このウサギの発生毒性試験、NOAEL 0.3 mg/kg 体重/日というものが最小の NOAEL となるということにもなりますので、ADI にも影響するという事で、唐木座長、それから専門委員の先生方に御相談をさせていただきまして、評価書案にそれらの EFSA の評価書に引用されている試験について追加記載をした上で、今回、再度御審議をいただくということについてご了承いただいたものでございます。よろしくお願いいたします。

では、資料 2 のモネンシンの評価書案につきまして、記載を追記した部分について御説明をさせていただきたいと思っております。

まず 20 ページをご覧くださいければと思います。

遺伝毒性の試験でございますが、追記したところを網かけをさせていただいております。20 ページのこの表 6、それから 21 ページの表 7 にかけてですが、一部試験が追加されており、いずれも陰性の試験結果ということになっております。追記した関係で、本文が 21 ページの 5 行目、6 行目で *in vitro* の染色体異常試験について触れているところですが、*in vitro* の染色体異常試験はヒトリンパ球培養細胞の試験を追記しましたので、ここでは CHO 細胞を用いたということで特定する必要が出ましたので追記をさせていただいているところでございます。

それから、追記させていただいたところは、25 ページに移らせていただきますが、25 ページの 32 行目からのラットの 13 週間亜急性毒性試験、この網かけをした部分でございます。こちらは 13 週間の混餌投与による試験でございます。1.5 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で WBC の有意な減少が見られたというようなことが示されております。NOAEL としては 0.5 mg/kg 体重/日、これは意図した用量になかなかならなかったということで、実際の投与量は 0.4 mg/kg 体重/日であったとされております。

それから、26 ページの 35 行目からのイヌの亜急性毒性試験、こちらは 13 週間の混餌投与でございます。この試験も追加されております。こちらの試験は、まず 37 行目から、400 ppm を最初に投与していたのですが、250 ppm に減量しているというものでございますが、この群のすべての動物が死亡または毒性により試験終了前に剖検に供されたということです。この「毒性により」ということで、*toxicity* と原文にも書いてあるのですが、切迫と殺というように書いたほうがよろしいのか、「毒性により試験終了前に剖検に供された」という表現で問題ないかどうか、御意見をいただければと思いますが、この試験では 27 ページに結果が載っておりますが、9 行目からで、病理組織学的検査の中で、83 ppm、それから 250 ppm の死亡例について筋変性の所見が見られたということで、さらに低い用量の分を追加したということで、この前のページの 26 ページの 38 行目と 39 行

目に記載がございます 18 ppm と 16 ppm という、この用量群を追加したということかと思いますが。

こちら、事務局で 27 ページの 11 行目から、この群を 83 ppm と考えまして、括弧をわかりやすくという意味で追記をさせていただいたのですが、再確認してみますと、83 ppm と 250 ppm の死亡例に関しては筋変性が見られたと言っておりますので、この群は、さらに低い用量の群を追加したという、その低い用量のほうだと思われますので、11 行目の「この群（83 ppm 群）」は、括弧のところを削除させていただいて、13 行目からのところも、「本試験の最低用量である」、これは雄で 18 ppm、雌で 16 ppm が最低用量ですので、そこにこの 83 ppm をそのように修正をさせていただければと思います。体重換算しますと 0.6 mg/kg 体重/日と 0.5 mg/kg 体重/日ということになります。NOEL が得られているということです。

それから、27 ページの 35 行目からの 52 週のラットの試験です。こちらはやはり混餌投与で行われておりまして、28 ページにかけて結果が出ております。こちらでは、肝細胞の空胞化ということで 9 行目から記載がございます。「この空胞化は形態学的特徴が通常の空胞化した肝細胞とは異なっていた」ということで、詳しく検討がなされているようでございます。この空胞化について NOEL は得られているということですが、これが前腫瘍性変化を示すものであるかを確認するということ、さらなる検討をするということ、追加の病理組織学的な検査が評価されております。この追加の情報から、この肝細胞で見られた変化はモネンシンのリポ蛋白代謝への影響と関連し、こちら、今井先生から修正をしていただいておりますが、リポ蛋白の蓄積を示しているものと考えられたということに考察されています。

NOEL としては 0.46 mg/kg 体重/日ということなのですが、1 点、御相談がありまして、21 行目からの「なお、全ての投与群の雌雄で見られた Glu の低下は、被験物質投与による有害影響とは見なされなかった」ということで EFSA の評価書には書いてあるのですが、これがなぜという、理由がはっきりと書かれていないような感じもしますので、この記載でよろしいのか、何か追記したほうがよければ、その辺の御意見をいただければと思います。

それから、追記されたところとしては、31 ページの 17 行目から発がん性試験ということで、マウスの 2 年間の発がん性試験。これを EFSA から記載をしたところでございますが、こちらに関しましては宮島先生から御指摘をいただきまして、実は EFSA の評価書にはマウスの試験ということで記載があるのですが、そのもととなっている論文がありまして、それを見ると Wistar ラットということで書かれております。それでいきますと、この用量、それから生存率が投与群で高かったというようなことから、30 ページに書いてあるラットの試験、こちらの試験と同様の試験ではなかろうかというように思われますので、中身的にも詳細がないので、この試験については削除させていただければと思います。31 ページの 17 行目から 23 行目、こちらについては削除させていただければと思い

ます。

それから、32 ページにあります 2 世代のラットの試験、これが生殖毒性の試験が追加されております。こちらについては江馬先生と桑形先生から修正をしていただいておりますが、こちらは混餌投与による 2 世代生殖毒性試験ということでございまして、結論としては 29 行目からでございますが、親動物の生殖指標を修正していただいておりますが、指標に影響を及ぼさないと結論づけられたということで、NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日ということですが、若干実際の用量に変動があったということが書かれております。

それから、34 ページに移りますが、34 ページの 9 行目からウサギの発生毒性試験、こちらが最終的な ADI に関係してくると思われるところでございまして、ウサギの発生毒性試験で母動物は体重減少、あるいは一般状態の悪化を含む毒性影響を示して、1 例が死亡、あるいは 1 例は一般状態の悪化によりと殺されたというようなことでございます。約半数の母動物が流産し、胎児死亡数の増加、こちら江馬先生、桑形先生に修正をいただきましたが、見られたということになります。こちらの試験で母動物及び胎児に対する NOAEL が 0.3 mg/kg 体重/日というものがとられておりまして、こちらが一番小さい NOAEL ということになろうかと思えます。

以上が追記した試験に関しての御説明でございます。

これを受けまして、43 ページの、まず 25 行目から EFSA の評価について書いてあるところですが、こちらに 2004 年の評価と、それから 2005 年の評価も追記をさせていただいております。2004 年の評価にも少し、遺伝毒性を示さないというようなところを補足のところを追記させていただいております。

43 ページの 39 行目から次のページにかけて 2005 年の評価を書いておりますが、こちらの結論は、先ほどのウサギの発生毒性試験で安全係数 100 を適用しておりまして 0.003 mg/kg 体重/日ということなのですが、ここの 4 行目に、原文では「ウサギを用いた発生毒性試験における母動物への影響に基づく」ということで書かれておりますが、先ほどの 34 ページの本文の発生毒性試験、ウサギの試験では、母動物及び胎児への影響に基づく 0.3 mg/kg 体重/日ということなので、EFSA の記載に不備があるのかなと思えますので、ただ、EFSA の評価自体はそういうように書いてあるということで、ここも適切な記載がどうかということで御意見をいただければと思います。

最終的には 45 ページに書いてございますが、8 行目から毒性学的な ADI ということで、このウサギの発生毒性試験の NOAEL が一番小さいということになりますので、前回御審議いただいたときにイヌの薬理学的なものを根拠にということではあったのですが、明確にそれより低い毒性試験があったということですので、この 0.3 mg/kg 体重/日をもとに安全係数 100 を適用しまして ADI を 0.003 mg/kg 体重/日と、そのように設定するという案を書かせていただいております。

説明は以上でございます。よろしくお願いします。

○唐木座長 ということで、モネンシンは既に 1 回審議していただいて結論が出たはず

なのですが、評価書に盛り込むべきデータが漏れていたということで、二度手間をおかけすることになりまして申し訳ございません。

ただいま説明のところが追加されたわけですが、御意見をいただきたいのは、まず 28 ページの 21 行目から、すべての投与群の雌雄でグルコースの低下が見られた。しかし、これは被験物質投与による有害影響とはみなされなかったというように原文では書いてあるが、これでよろしいかどうかということで御意見をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。なぜみなされなかったのかという理由が書いていないということです。一般的にそういうものだということでもないだろうと思うのですが。

○吉田専門委員 28 ページ 5 行目にグルコースの結果が書いてあるのですが、その下の CPK は用量相関性はなくというように否定されているので、グルコースについても用量相関性がないなどという理由を書ければ一番簡単だと思うのですね。ただ、もし原文にそれがないと、否定が難しく、例えばグルコースの低下がより短期の試験でないかと思っ
て見ますと、24 ページの 28 行目にグルコースの低下があつて、それから 25 ページの 4 行目にもグルコースの低下があります。この 2 試験では体重増加抑制があるので、それに伴った非特異的なもののようにも読めると思います。ただし、もとの試験に戻りますと、52 週間の試験は体重抑制が出ていないので、そのあたりの関係が少し不明瞭ですね。

それから、28 ページの試験の中でモネンシンの毒性がリポ蛋白の代謝ということが書いてあるので、リポ蛋白の異常だと脂質に対する影響が示唆されるので、グルコースは主たるものではないようにもとれます。ということで、余り明確な理由を挙げられないのですが、前後のデータを読むとそのような感じだと思います。

○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。

○江馬専門委員 この問題ではないのですが、書き方のことで事務局に聞きたいのですが、これは、評価書評価なので原文に当たっていません。NOAEL は何々と考えられたという「考えられた」というのは、審議して評価したわけではありませんので評価書にそう記載されているだけなのです。こういう表現は今までしていたのですか。評価書評価でも各専門部会によって違って、添加物専門調査会で NOAEL を設定するときは原文をチェックするということにしていますので、その場合は「考えられた」という表現でよいと思うのですが、この評価書の場合は原文を当たっていないので、「考えられた」というのはおかしいと思います。今までの経緯はどうだったのですか。

○関谷課長補佐 今まで肥料・飼料と動物用医薬品の専門調査会において、動物用医薬品、飼料添加物を実施しておりますが、引用しているということを書きつつ、このような形で「考えられた」というような、追認をするという形でそのような表現で実施してきているところ です。

○江馬専門委員 どこまで当たるかが違っているので、同じような書き方をするのはおかしいのではないかと思います。

○関谷課長補佐 事実関係としては、これまでこの分野ではそのような書き方をしてきておりますが、添加物のほうの取り扱いと整合性というか、そういうところをとる必要があれば、何か JECFA ではこういうようにしているというような書き方に今後変えるというようなこともできるかとは思いますが、事実関係としてはこのような取り扱いでこれまで来ているところですが。

○唐木座長 その辺は微妙な問題もありますが、全体としてどうするのかを少し考えていただいて、全体として整合性をとっていただくということが大事だろうと思いますので、これは宿題として考えていただくということでよろしいでしょうか。

それでは、グルコースの低下をどうするのかですが、グルコースの低下は有害影響とみなされなかったということが NOAEL に関係してくるので、これを取ってしまうわけにはいかないのですね。そうすると、原文にそう書いてあるのであれば、今の話ともかかってくるんですが、EFSA では有害影響とみなされなかったという、その主語を入れれば責任の所在が明確にはなりますが、そんなことでもするしかないかなと。あるいは、それが括弧の中に書いてあるということだから、このままでもよいということにもなるとは思いますが、いかがでしょうか。

○関谷課長補佐 例えば、ここで最後に「なお」というような形で非常に最後の結論のように書いてあるので、もしあれでしたら、この言葉を 5 行目の、低下したが有害影響とはみなされなかったというように、本文に持っていくということではいかがでしょうか。

○唐木座長 そうですね。そのほうが印象は少なくなりましたが、それで引用しておくということですね。そういう案が出ましたが、いかがでしょうか。

では、そのような処置にさせていただきます。

それから、1 ページ戻って 26 ページの 38 行目ですが、「死亡又は毒性により」というところは、これは切迫と殺という言葉を入れるというのが事務局の提案でしたか。

○関谷課長補佐 「毒性により」ということのみで、原文はそうなっているのですが、それでよろしいか、何か切迫と殺のような言葉を入れたほうがよろしいかということです。

○唐木座長 そうですね。わかりやすさから言うと、「死亡又は毒性による切迫と殺により試験終了前に剖検に供された」というのが、一番わかりやすい正確な言い方ですね。それでは、そのようにさせていただいてよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 すみません。27 ページの 1 行目に、この 250 ppm 群で活動低下及び運動失調が見られたということなので、毒性により切迫殺されたか、あるいは一般状態の悪化により切迫殺されたとか、そんなことが該当するのだらうと思います。

○唐木座長 そうすると、どう直したらよいでしょうか。「毒性により」……。

○吉田専門委員 通常は症状が悪くなって切迫殺されることが多いので、「一般状態悪化のため」など、そのほうが読みやすいというか、わかりやすいと思います。

○唐木座長 そうですね。それでは、「毒性又は一般症状の悪化により切迫と殺され、試験終了前に剖検に供された」という……。

○吉田専門委員 「毒性」はなくてもよいかもしれないですね。

○唐木座長 「毒性」を取るということですね。「死亡又は一般症状の悪化のため」ということですね。ありがとうございました。

○桑形専門委員 よろしいですか。細かいことですが、今の言い回しをもし合わせるのであれば、34 ページの(7)の発生毒性試験のウサギのところにも同じような記載が14行目にありますので、「一般状態の悪化によりと殺された」というのと合わせると整合性が出てくると思います。

○唐木座長 そうですね。ありがとうございます。それでは、同じ言い回しで「一般状態の悪化により」という言い方にするというにしたいと思います。

それから、もう一つは44 ページの4行目の最後のほうですが、「ウサギを用いた発生毒性試験における母動物への影響に基づく」と書いてありますが、本文では「母動物及び胎児への影響に基づく」というようになっていますので、ここに「及び胎児」という言葉を入れるというのが事務局の提案ですが、これはよろしいですね。これは正確なほうがよいと思いますので、そうしたいと思います。

そのほかに先生方から何か御意見ございますか。

○吉田専門委員 すみません。先ほどの27 ページのイヌの試験の病理検査のところなのですが、先ほど説明があったのですが、まだ少しわかりづらくて、26 ページの下の方の部分を読みますと、剖検に供されたのは250 ppm のみのように読めると思います。したがって、組織のほうも、これは確かに原文の英語がこのように書いてあるのですが、実際は250 ppm について筋変性があって、その下の83 ppm を見ると異常がなかったというのが事実で、NOAELは83 ppm というようになるのだと思います。先ほどの説明ですと、18 ppm と16 ppm に異常がなかったという補足がされましたが、そうするとNOAELが1つ下がってしまうことになるので、ここはもう少し修文をしたほうがよいかと思います。

○唐木座長 そうですね。

○今井専門委員 よろしいですか。原文が忠実に訳がされているのでこういう表現になっていると思うのですが、最初は私も吉田先生と同じような疑問を持ったのですが、27 ページ目の9行目で、筋変性が認められた用量が「0 mg/kg 及び」となっていて、対照群を含む観察群について見られたので影響とは判断されていないということなので、内容的には、この原文でNOAEL に対しての問題はないという理解もできると思います。ただ、やはり勘違いを生むような文章であるので、吉田先生がおっしゃるような多少わかりやすいような文章に修正する必要があるのかなという気がいたします。

○唐木座長 わかりました。確かにそうですね。わかりにくい文章ですね。それでは先生方に……

○関谷課長補佐 事務局からよろしいですか。27 ページの13行目からのNOAELの結論のところなのですが、これの原文には83 ppm ですよということは書いてございませんで、体重当たりの用量の0.6 mg/kg 体重/日と0.5 mg/kg 体重/日というものが最低用量で

NOAEL だというように書いてありまして、それで必ずしも 83 ppm が NOAEL ではないのかなというような解釈をしたのですが。

参考資料でいきますと、別冊になっております 160 ページに、下のほうに 4-4 というところがありまして、その上に記載がございますが、この試験の NOAEL は最低用量の体重当たりの用量に換算すると 0.5 mg/kg 体重/日と 0.6 mg/kg 体重/日ということでしたので、これが実際 83 ppm なのか、あるいは 18 ppm、16 ppm というものなのかが原文からは明確ではないのかなと思いますが、ただ、えさの量を見ますと、例えばイヌの体重がよくわからないところではあります、例えば仮に 10 kg とすると、えさの量からいうと、0.6 mg/kg 体重/日などというときには一日のえさの量が 300 g ぐらい。一方、83 ppm にすると 70 g ぐらいになってしまうので、83 ppm であったとすると少しえさの量が少な過ぎるかなというようなことを考えてみたり、想像してみているのですが、すみません。

○唐木座長 確かに原文を見ても余りよくわからないですね。

○今井専門委員 先ほどお話がありましたように、本評価は評価書評価ということで、むしろ 27 ページの 13 行目から 15 行目の記載について、NOAEL については雄 0.6 mg/kg 体重/日、雌 0.5 mg/kg 体重/日を前面に出して、括弧つきで摂餌量及び体重で換算すると 83 ppm 群と考えられるというような記載にしたほうが忠実でわかりやすいのではないかと思います。

○唐木座長 確かにそうですね。原文に 83 ppm は全く書いていないのだから、83 ppm を取ってしまっただけで kg 体重/日のみを記載するか、あるいは、今の御意見のように括弧して推測を書いておくか、どちらかしかないだろうと思いますが、ほかの先生方、何か御意見ありますか。

これは考えてもそのようにするしかなさそうですので、原文どおりの mg/kg 体重/日の記載をして、そして、その後に括弧で摂餌量等から、その 83 ppm、あるいはどの ppm だと考えられるということを記載しておく、というようなことでよろしいでしょうか。事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 そうですね。これが推測として 83 ppm なのか 18 ppm なのかということところが私はわからないのですが、すみません。

○唐木座長 余り推測はしないほうがよいかもしれませんね。推測をしないで、そうすると、括弧で ppm の推測はつけないで原文どおりの記載をしておくというのが一番正しいだろうと思います。

○栗本事務局長 先ほど江馬先生からも、お話がありましたように、この「考えられた」という表現を、少しほかのものとも合わせながら見直したいと思います。

○唐木座長 それでは、そのほか何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。

そうしますと、前回の審議結果では、イヌの薬理試験における冠動脈血流量の増加に基づく NOAEL 0.345 mg/kg 体重/日をもとに、ADI を 0.0035 mg/kg 体重/日としていま

したが、今回追記された EFSA の 2005 年の評価で引用している試験のうち、ウサギの発生毒性における NOAEL 0.3 mg/kg 体重/日が最小の NOAEL ということになりますので、この NOAEL に安全係数 10 を適用して、ADI を 0.003 mg/kg 体重/日とするという案になっております。前回は 0.0035 mg/kg 体重/日、今回は 0.003 mg/kg 体重/日ですからほとんど同じですが、そういうことになっておりますということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○江馬専門委員 先ほどの事務局からの質問ですが、母体毒性と胎児毒性をどう書くかということなのですが、削除すればよいと思います。発生毒性試験で 0.3 mg/kg であった。発生毒性試験の NOAEL が 0.3 mg であったと、「母体」や「胎児」を特に書かないで、試験の NOAEL として表現をすればよいと思います。

○唐木座長 「母体」のみ書いてあったので「胎児」をつけ加えましたが、両方取ってしまったほうが簡単であるという御意見ですが、いかがでしょうか。それでよろしいでしょうか。意味は変わらないと思いますので、それでは事務局、よろしいですか。そのように変更させていただきます。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

○唐木座長 それでは、宿題が多少ありますが——というのは「考えられる」というところをどうするのかは、また事務局でお考えいただくことになりましたが、ここではモネンシンに係る食品健康影響評価について肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、モネンシンの食品健康影響評価については ADI を 0.003 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。先生方には必要に応じて御意見等をお伺いをしたいと思いますので、よろしくをお願いします。それでは事務局、作業をお願いします。

○関谷課長補佐 ありがとうございました。

本日御意見をいただいた内容につきまして、先生方にも御相談いたしまして修正をさせていただきたいと思います。

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まして、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○唐木座長 それでは、議事の（2）に入らせていただきたいと思います。議事の（2）は、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ということでございます。

これも非常に長い評価書になるということで、前回、前半については御審議をいただきました。今回は、その前半に追加のデータがありますので、その説明と、それから後半についての審議ということで、できればきょう結論を得たいとは思いますが、非常に長いので、12 時半までに終わらなければ、また継続ということになるかもしれません。

それでは、引き続き事務局から説明をお願いします。

○安河内評価専門官　それでは、資料 3 をお願いします。テトラサイクリン系の抗生物質でございます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評価書案でございます。

オキシテトラサイクリン及びクロルテトラサイクリンは動物用医薬品及び飼料添加物、テトラサイクリンは動物用医薬品の用途があるものでございます。また、オキシテトラサイクリンにつきましては、さらに農薬の用途がございますので、本件につきましては本専門調査会で御審議いただいた後、引き続き農薬専門調査会で御審議いただくこととなっております。

前回の専門調査会では、評価の方針と評価書案の薬物動態、それから残留試験まで御審議いただきました。前回、一部薬物動態と残留試験について企業からの資料の公表・非公表の確認がとれていない部分がありましたので、一旦評価書案から削除させていただきまして、今回確認がとれたものにつきまして新たに追記しております。まず、その薬物動態、残留試験に新たに追記したものについて御説明をいたします。

それでは、資料 3 の 18 ページをお願いします。

薬物動態試験、鶏の OTC です。鶏の雛を用いた OTC の混餌投与で、通常のカルシウム飼料と低カルシウム飼料に混餌投与しております。血中濃度、肺中濃度を調べておりまして、それぞれ記載のとおりでございます。

それから、残留試験ですが、24 ページをお願いします。

②から牛の OTC の混餌投与試験が 3 試験ございまして、まず 1 番目がホルスタインに OTC を 975 ppm で 21 日間混餌投与した結果ですが、最終投与 5 日後の肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、いずれの組織からも OTC は検出されなかったということでございます。

2 番目が 60 日間の去勢雄を用いた投与試験でございますが、71、357 ppm と、最終投与日においてもいずれの組織からも検出されなかったということです。

もう一つが 6 カ月間の子牛を使った混餌投与試験、50 ppm から 500 ppm まで実施されております。一番高い 500 ppm、25 ページに結果を載せておりますが、通常の 10 倍量を用いた試験におきまして、筋肉で最終投与 0 日後、血清、肝臓、小腸で最終投与 3 日後まで、腎臓で 5 日後までわずかに検出されたが、最終投与 7 日以降はすべて残留がみられなかったということでございます。

続きまして 31 ページをお願いします。

今度は豚に OTC を投与した試験が 4 試験ございまして、まず 7 日間の混餌投与、1,000 ppm ですが、肝臓、脂肪、小腸におきましては最終投与 3 日後以降、筋肉では最終投与 5 日以降、残留が認められない。腎臓におきましては、最終投与 7 日後に検出限界まで減少し、10 日以降は残留が認められないという試験でございます。

それから、21 日間の混餌投与試験、子豚等を用いて行われた試験が 3 つございまして、いずれの試験におきましても最終投与 1 から 4 日以降、OTC の残留は認められていない

というような試験結果でございます。

それから、32 ページ 5 行目から子豚を用いた OTC-Q の 30 日間混餌投与試験ですが、最高 1,000 ppm を投与しております。血清、小腸で最終投与 3 日後まで、筋肉で 5 日後まで、腎臓、肝臓におきまして 7 日後までわずかに認められたということでございます。

続きまして 35 ページをお願いします。

ここでは鶏を用いた OTC の試験が 6 試験ございまして、まず 10 日間の OTC の混餌投与試験では、最終投与 2 日後、いずれの組織においても残留は認められなかった。

次に 3 週間の投与試験、これは産卵鶏を用いていますが、最終投与 4 日以降は残留が認められない。

それから、3 番目はブロイラーを用いた OTC-Q の 30 日間の混餌投与試験。最大 550 ppm を投与されていますが、550 ppm 群におきまして最終投与 5 日後に筋肉、肝臓、腎臓、小腸でわずかに検出された。最終投与 7 日後には肝臓、腎臓、小腸、それぞれ 1 例ずつ検出限界値が認められた以外は残留が認められなかったという結果でございます。

それから、8～10 週間の混餌投与試験、10 週間の混餌投与試験がそれぞれ行われておりまして、いずれも最終投与 12 時間後、0 日後には残留が認められていないという結果でございます。

それから、6 番目に、投与時間が未記載なのですが、5,513 ppm という高い濃度の投与試験が行われておりますが、2,756 ppm 及び 5,513 ppm 群では最終投与 5 日後以降は残留が認められなかったということでございます。

それから、次のページに卵における残留試験が行われておりまして、まず 7 日間の混餌投与試験、100、200、400 ppm で行われております。卵白におきましては 100、200 ppm では残留は認められておりませんが、400 ppm では最終投与 0 日後の 2/4 個で残留が認められております。卵黄におきましては、400 ppm 群で最終投与 4 日後まで検出されたということでございます。

それから、7 日間の飲水投与試験が行われておりまして、これは 10、20、40 mg/kg 体重です。これも 40 mg 投与群におきまして、卵黄は最終投与 4 日後まで、卵白におきましては最終投与 0 日後のみ検出されたということでございます。

残留試験まで、以上でございます。

○唐木座長 18 ページ、24 ページ、31 ページ、35 ページの 4 カ所に追加のデータが記載されておりますが、何か御質問、あるいは御意見ございますか。追加の部分についてはよろしいでしょうか。

もし何かあれば、また戻っても結構でございますので、それでは引き続き 46 ページから、事務局から説明をお願いします。

○安河内評価専門官 それでは、46 ページの遺伝毒性試験から御説明いたします。

まず、OTC の遺伝毒性試験を表 18 に示しております。in vitro の復帰突然変異試験は

すべて陰性でございます。

次のページをお願いします。

マウスリンフォーマ細胞を用いました突然変異試験で+S9 で陽性が出ておりますが、これは 1) で説明しておりますが、細胞毒性が生じる濃度においてのみ変異があったということでございます。

それから、染色体異常試験はすべて陰性、姉妹染色分体交換試験も陰性、それから *in vivo* の小核試験のマウスで一部陽性が出ておりますが、これは用量相関性がなかったということです。

それから、CTC の遺伝毒性試験を表 19 に示しておりますが、いずれも陰性でございます。

それから、48 ページ 4 行目から表 20 に TC の遺伝毒性試験を示しております。*in vitro* 試験の遺伝突然変異試験、これが一部陽性、*in vivo* の染色体異常試験で陽性が出ておりますが、これは TC がリボソームと結合して起こるタンパク質合成阻害によると考えられるということでございます。

49 ページに総括しておりますが、3 行目から「OTC は」というところで、先ほど *in vivo* の小核試験で陽性結果が見られた試験がございましたが、そのもう一つの試験、47 ページを見ていただいて、*vivo* の小核試験のマウスで陽性なのですが、その下にもう一つ試験がございまして、これは陰性であるということから、この情報も入れて丁寧に説明したほうがよいのではないかとということで、遺伝毒性の先生、下位先生、高橋先生にお聞きしましたところ、御意見をいただいておりますので、読み上げさせていただきます。

この 2 つの試験については、上のほうの試験が 2 回投与で、下のほうは 1 回投与ということで、単純に比較するのは余りよいことではないかもしれませんが、少なくとも用量が高いほうで陰性が発現しているということで、以下のような記述でいかがでしょうかということで案文をいただいております。読み上げさせていただきます。

「*in vivo* の小核試験では、報告された 2 つの試験のうち 1 試験で陽性結果が得られているが、用量依存性は認められず、また、もう一つのより高用量を投与した試験では陰性の結果が得られている。」という修文をいただいております。

それから、もう一つ、この陽性が出ましたマウスを用いた小核試験で、24 時間間隔で 2 回投与というように JECFA では書いてあるのですが、下位先生が原文を当たっていただきまして、正確には解剖 30 時間前及び 6 時間前にそれぞれ半量ずつ、計 2 回経口投与したということが正しい記述でしようということでしたので、そのように修正をさせていただければと思います。

それから、49 ページに戻りますが、6 行目から、TC については 2 つ陽性の結果が得られておりますが、いずれもタンパク質合成阻害によるものと考えられます。CTC はすべて陰性の結果が得られております。以上のことから、TC 類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という記述にしております。

それから 4 番目、14 行目から急性毒性試験でございます。

この急性毒性試験につきましては、前回、方針決定をするところの概要とほぼ同じ内容でございますが、その後、一部皮下投与、腹腔内投与等のデータがございましたので、それを追記しております。経口投与については前回御審議いただいた内容と同じでございます。

表 21、22、23、それぞれ OTC、CTC、TC のマウス、ラットにおける LD₅₀ を記載をさせていただきます。データはばらつきがあるのですが、非常に高い値から低い値もあるということでございます。

それでは、亜急性毒性試験に入らせていただきます。

51 ページの 3 行目からですが、まずマウスを用いた OTC の混餌投与による 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。濃度は 80 ppm から 100,000ppm で行っており、一般状態につきましては 50,000ppm 以上の投与群で著しい自発運動の減少及び衰弱が見られておりまして、100,000ppm 群では全例が死亡しております。それから、体重につきましては 10,000ppm 群でわずかな増加抑制が見られております。また、血液学的検査では 50,000ppm 以上の雌で対照群に比べて Hb がわずかに低い、WBC と PLT が多かったという結果でございます。それから、臓器重量では 10,000ppm 群の雌雄で肝臓重量が対照群に比べて減少した。50,000ppm 群の雌で心臓、肺、肝臓等の比重量が増加しましたが、これは体重減少によるものと考えられます。今井先生から修文をいただいております。本試験における NOAEL は 2,000 ppm と考えられました。

それから、同じくマウスの OTC の混餌投与の 13 週間の亜急性毒性試験ですが、これも 52 ページに結果を載せておりますが、体重は 25,000 ppm 以上投与群で 3~15 %減少したということで、ほかは特に影響は見られていない。NOAEL は 12,500 ppm と考えられた。

ハッチングで「資料中に記載なし。体重減少を毒性とみなした」というように記載させていただいておりますが、これは、原文には NOAEL は書いていないが、事務局でこれが体重減少を毒性とみなした場合は NOAEL として記載しているということでございます。以降も同じでございますが、原文に NOAEL を記載していない場合はハッチングで「資料中に記載なし」ということで表示しております。

それから、続きましてマウスの CTC の投与試験、3 試験行われておりますが、6 週間、12 週間、14 週間、それぞれ投与量も 20、40、100、200 mg/kg 体重/日投与しておりますが、いずれも投与による影響は見られていないという結果でございます。

それから、続きまして TC のマウスの強制経口投与試験の 6 週間ですが、これについても有意な変化は見られていないということです。

それから、53 ページ、同じくマウスの TC の 13 週間の投与試験でございますが、これにつきましては 50,000ppm 群で最終平均体重はわずかに減少したということで、NOAEL を 25,000 ppm と考えられたとしております。

それから、次にラットに移りますが、まずラットの OTC の 90 日間の投与試験で、一般状態は 100,000ppm 投与群で著しく自発運動が減少し、これも全例が死亡しております。体重につきまして、50,000ppm 群で投与開始期間を通して増加抑制が見られております。それから、血液学的検査では 50,000ppm 群で Hb 及び Ht の低下、PLT の増加が見られたということです。それから、剖検で盲腸の膨大が 1,000 ppm 群でわずかに、50,000ppm 群で顕著に認められたということですが、これは抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化で、毒性学的な意義には乏しい変化と考えられます。それから、臓器重量が 50,000ppm 群の多くの臓器で絶対重量の減少が見られておりますが、比重量を見ると差がないか、または増加が見られているということで、体重増加抑制によるものと考えられます。以上から、本試験における NOAEL は 10,000ppm と考えられました。

54 ページに同じくラットの OTC の混餌投与の 13 週間の亜急性毒性試験を記載しておりますが、病理組織学的な検査、今井先生から修文をいただいております。全投与群の雄でわずかな肝臓の小葉周辺性脂肪変性が見られておりますが、用量相関性はなかったということでございます。NOAEL は最高用量ということでございます。

ここに専門委員のコメントということで今井先生から御意見をいただいておりますが、OTC、CTC、TC の試験が混在して、試験期間も前後して非常に見にくいと。ほかの評価書と整合をとったらどうかという御意見をいただいております。現在の並びですが、まずマウス、ラットを今説明をいたしました、動物種をまず順番を決めて、それで動物種ごとに OTC、CTC、TC を並べるという書き方をしているところでございます。亜急性毒性試験、あるいは遺伝毒性試験では薬剤ごとに OTC、CTC、TC ごとにまとめておりますが、こういったまとめが見やすいという御意見がございましたら、また並べかえ等を行いたいと思いますので、御意見をいただければと思います。

10 番目のラットの CTC の試験、これが 5 つございまして、まず 30 日間の試験ですが、80,000ppm 以上の投与群で肝臓の脂肪変性が見られたということで、NOAEL は 40,000ppm ということです。

それから、33 行目の 11 番、同じくラット、CTC の強制経口投与した 12 週間の亜急性毒性試験が行われていますが、これは投与による影響は見られなかったということです。

それから次のページ、55 ページの 3 カ月間のラット、CTC の経口投与試験、それから同じく 14 週間、それから 6 カ月間行われておりますが、いずれも投与による影響は見られていないということでございます。

それから、27 行目に 15 番目、今度はラットの TC の混餌投与試験、13 週間ですが、25,000 ppm 以上投与群の雄に肝臓の細胞質空胞化が見られております。今井先生から修文をいただいております。それから、同じく雌雄で骨髄の萎縮が見られております。NOAEL は 12,500 ppm と考えられました。

それから、56 ページからはイヌの投与試験。

まず CTC が 3 試験ございまして、経口投与による 31 日間の亜急性毒性試験、それか

らカプセル投与による 9～15 週間の試験、いずれも投与による影響は見られておりません。

それから、3 番目の 98 日または 121 日間の亜急性毒性試験、ですが、これは 98 日間の投与試験で 5 例の死亡が見られ、血液学的な検査では Hb、RBC、顆粒球及び総白血球のわずかな減少、病理学的な変化としては衰弱、脂肪肝、腎臓の脂肪過多、骨髄の枯渇、脾臓、リンパ節、骨格筋の萎縮等が見られております。

それから、19 番目ですが、イヌの TC の投与試験が 2 試験行われておりまして、1 つ目が 3 カ月間の経口投与試験。肝機能、腎機能等、血液検査が行われておりますが、投与による影響は見られておりません。

それから、98 日間の経口カプセル投与による亜急性毒性試験が行われておりまして、これも投与による影響は見られておりません。

それから、21 番目の 12 週間の亜急性毒性試験がマウス、ラット、イヌを用いて行われておりますが、これも対照群との差は見られなかったということで影響は見られておりません。

それから、以降、不明な部分が多いものについては参考としてまとめておりますが、特段の影響は見られていないようですが、参考 4 のモルモットについては、投与開始 100 ppm の CTC の混餌投与試験ですが、10 日までに 6/9 例が死亡、残りも 6 週間後に死亡したというような事例があります。

それでは、慢性毒性及び発がん性試験に移らせていただきます。

まず、マウスを使った OTC の試験が 2 つございまして、1 つ目が 24 カ月間の慢性毒性/発がん性の併合試験が行われております。影響としましては、体重について 20,000ppm 群の雄に軽度の増加抑制が認められた以外変化は見られていない。それから、病理組織学的な検査では、投与に起因した非腫瘍性及び腫瘍性変化は認められていないということでございます。5,000 ppm 以上では盲腸所見が見られておりますが、先ほどと同じように毒性的な意義は低いということで、NOAEL は 5,000 ppm、発がん性はないと考えられたということでございます。

それから、マウスの OTC の混餌投与による 103 週間の慢性毒性/発がん性併合試験が行われておりまして、これにつきましても腫瘍発生率の有意な増加は見られていないということで、NOAEL は最高用量で発がん性は見られなかったということでございます。

次のページをお願いします。

マウスの CTC を用いた飲水投与による 12 カ月間の乳がんの発生率を調べた試験で、乳がんが高発生系のマウスを用いた試験でございますが、投与による影響は見られていないということでございます。

それから、マウスの最後の試験は TC の投与試験ですが、混餌投与で 103 週間の慢性毒性/発がん性試験が行われておりまして、生存率が雄で上昇したが、雌では変化はなかったと。体重を見ると、両投与群で雌雄ともわずかに低値を示した。腫瘍発生率も有意差

はなかったということで、NOAEL は最高用量で発がん性も見られていないという結果でございます。

それから、ラットに移りますが、まず OTC の 60 週間飲水投与試験で、これは OTC に一部 0.1 %の亜硝酸ナトリウムを加えた 2 つの群の試験でございます。併用群では肝細胞腫瘍が 3 例と肝管腫が 1 例見られたという試験でございますが、今井先生から御意見をいただいております。ラットの 60 週間投与で 1 群 15 匹の試験を発がん性試験とするのは疑問であり、参考にするか、ほかにも試験があるので削除したらどうかという御意見でございます。これについても後で御意見をいただければと思います。

それから、60 ページでございますが、ラットの OTC の 24 カ月試験が 2 つ行われております。まず 1 つ目が剖検で腎臓の退色。吉田先生から修文をいただいております。腎臓の退色がそれぞれ 4、7、16 及び 16 %に見られた。投与群の甲状腺に極めて軽度～中程度の褐色の色素沈着が見られておりますが、用量相関性はなかったということで、腫瘍の発生率の増加も見られていない、NOAEL は最高用量であり発がん性も見られていないということでございます。

それから、同じく 24 カ月間のラットの OTC 混餌投与による慢性毒性/発がん性併用試験におきましては、体重が 20,000ppm 群の雄に軽度の増加抑制が見られたという以外は、盲腸の膨大が見られておりますが、ほかは特に影響はない。非腫瘍性の変化、腫瘍性の変化もともに見られていないということでございます。NOAEL は 5,000 ppm で発がん性はないと考えられたということでございます。

ラットの OTC 試験の混餌投与による 103 週間の試験でございます。61 ページの 8 番ですが、50,000ppm 群の雄で平均体重が投与開始後 1 年間は対照群に比べて 5～8 %の低値を示したということで、病理組織学的な検査では、雄の副腎で良性の褐色細胞腫が用量依存的に増加しておりますが、対照群の生存率が低いため、この増加は意義のあるものとは考えられなかったということで、この部分については今井先生と吉田先生から修文をいただいております。

50,000ppm 群の雌で下垂体腺腫の発生率が増加した。これは下の表 25、26 に記載をしておりますが、腺腫が 50,000ppm 群で 30/50 例見られたということですが、一番上の過形成を見ると対照群のほうが多いということで、これらのことから発がん性はないと考えられたということでございます。

ここで吉田先生から御意見をいただいております。生存率が低いということは体重の結果の前にあったほうがよいのではという御意見をいただきました。ただ、この 13 行目の「対照群の生存率が低いため」という、この一文につきましては、特に生存率についてのデータは示されておらず、この試験の中でも示されておらず、コメント欄に記載があったものでございまして、それを書いてよろしいものかどうか、後で御議論いただければと思います。

それから、28 行目のラット、CTC を用いた 52 週間の慢性毒性試験でございます。こ

の試験につきましては、発がん性については結果を示していませんので、これにつきましては慢性毒性試験に修正をさせていただきたいと思います。

結果が 62 ページですが、5,000 mg 投与群で 10 例が 10 週までに死亡した。体重が 33 %低値を示したということで、本試験の NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日と考えられたということでございます。

それから、ラットの CTC の混餌投与による 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験ですが、50,000ppm 群で様々な影響が出ておりまして、まず体重が雌雄全例で有意な低値を示した。それから、血液学的な検査では WBC の低値が見られた。それから、剖検で雄の精巣の両側性の萎縮、病理組織学的検査では脾臓のリンパ濾胞中心部に変性細網細胞、雄に肝細胞の脂肪変性並びに萎縮精巣における精細管の変性及び無精子症が見られた。これにつきましては今井先生と吉田先生に修文をいただいております。それから、下垂体、乳腺、肺等における腫瘍の発生が見られましたが、これは対照群にも見られておりまして、加齢に伴う自然発生の腫瘍であると考えられたということでございます。NOAEL は 10,000ppm で、発がん性は見られていないということでございます。

それから、31 行目の 11 番の投与期間が未記載なのですが、慢性毒性/発がん性併合試験で、これは実は今井先生から御意見をいただきまして、系統が書いていないがどうでしょうかということで、すみません、これは事務局の手違いで、記載しておりませんで、実は Sherman 系の雌雄各 20 匹の試験でございます。すみません。この試験をよく見ますと、その 1 つ前の (10) の試験と同じ内容でございます、NOAEL が若干、こちらは 700 mg/kg 体重/日になっているのですが、投与期間が書いていないということで、こちらの 11 番につきましては、申しわけありませんが、10 番と同じ試験ということで削除させていただきたいと考えております。

それから、63 ページに行きますが、ラットの TC の 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験でございます。離乳ラットを用いた試験でございます。この試験につきましては、投与に起因する影響は見られていない。腫瘍発生率の増加もなく、発がん性も見られていないということで、NOAEL は最高用量でございます。

それから 13 番目、イヌの OTC の試験が 3 つありまして、まず 12 カ月間の慢性毒性試験が行われておりまして、10,000ppm 群の雄で精細管の精上皮変性が観察された以外は影響は見られていない。今井先生と吉田先生に修文をいただいております。

それから、64 ページの 4 行目から、同じく OTC-Q の混餌投与による 12 カ月間の慢性毒性試験が行われておりまして、これは体重で見ると 5,000 ppm 以上で摂餌量の低下に伴う減少が見られた。それから、血液学的な検査で 5,000 ppm 以上で軽度の白血球減少が見られております。本試験における NOAEL は 2,000 ppm、雌雄で雌が 52.5 mg/kg 体重/日、雄で 51.4 mg/kg 体重/日です。

15 番目の 23 行目から、OTC の同じく 24 カ月間の慢性毒性試験が行われておりますが、これにつきましても投与に起因する影響は見られていない。NOAEL は最高用量というこ

とでございます。

それから 16 番目が、イヌに今度は CTC を投与した 54 週間の慢性毒性試験が行われておりまして、65 ページに結果を記載しておりますが、一般状態では投与に起因する胃腸障害が試験期間前半に見られております。臓器の重量では、100 mg 投与群の雄の 1 例で甲状腺の重量が高い値を示しましたが、形状及び外観は正常でございました。吉田先生から修文をいただいております。本試験における NOAEL は最高用量であると、100 mg/kg 体重/日ということでございます。

それから 17 番目、イヌを用いた TC の混餌投与による 24 カ月間の慢性毒性試験でございますが、申しわけありませんが、22 行目に「24 カ月間」が抜けておりまして追加していただければと思います。この試験においても投与の影響は認められないということで、骨組織に黄色の着色が見られて用量相関性も見られたということですが、着色については毒性とはとっていないということでございます。NOAEL は最高用量ということでございます。

以上で慢性毒性試験まで御説明いたしました。

○唐木座長 46 ページから 65 ページまで、説明がありました。

最初に宿題を片づけてしまいますと、59 ページですね。今井先生からコメントがありました。(5) の試験は参考扱いにするか削除するほうがよいのではないかと。今井先生、追加の御意見はございますか。

○今井専門委員 いいえ。

○唐木座長 そうですか。削除しても構いませんが、前のページに不明の部分が多い、あるいは記載内容に乏しいものは参考にしてあるので、では参考扱いということでよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 すみません。参考扱いでしたら問題ないと思ったのですが、コントロール群として無処置のコントロールと亜硝酸ナトリウムを入れたコントロールが設置してあるかどうか不明だということと、今井先生が書かれているように、60 週間、どのように投与したのか不明で、60 週プラス無処置期間 70 週で 130 週に解剖したのかどうかというところも読み取れないので、試験設計というか、やはり内容的にかなり不十分だなというように思います。

○唐木座長 わかりました。そうすると、参考にも値しないということで削除するというほうがよろしいということですが、それでよろしいでしょうか。

それでは、(5) は削除するということにしたいと思います。

それから、次は 62 ページの (11) は削除するということでございます。

それから、もう一つあったような気がしましたが、もう一つ宿題がありましたね。61 ページの 20 行目、生存率が低いことの記載が体重結果の前にあったほうがよいかと思いますという吉田先生のコメントですが、事務局からは、この生存率が低いというデータがなくてコメントにしか書いていないということで、どう処置をしたらよいのでしょうかとい

うことですが、吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 これ以上の記載が難しいということなので、現状のままで結構です。良性の褐色細胞腫と、それから下垂体の腺腫がふえているように見えるので、生存率が低かったためにコントロールの発生数が低かったというのは非常に重要なので、これ以上書きようがないので、これで結構だと思います。

○唐木座長 わかりました。それでは、原文がこうなので仕方がないということで、このとおりにさせていただくことにいたします。

そのほかに委員の先生方から何か御意見ございますか。

○今井専門委員 54 ページで 3 行にわたって追記していただいているコメントに関して、二、三点申し上げたいことがございます。

○唐木座長 お願いします。

○今井専門委員 まず 1 点目ですが、今、事務局から御説明がありましたように、マウス、ラットの順番で並んでいるということと、OTC、CTC、TC の順番に並んでいると、非常に整然と整理されているというところを十分に理解していなかったということを 1 点訂正させていただきます。

あと 2 点目ですが、このコメントを記載させていただくきっかけになりましたのが、51 ページ、52 ページなのですが、(2) の 13 週間試験といいますのは、摂餌量、体重、剖検及び病理組織学的検査が行われていますが、血液学的検査及び血液生化学的検査が実施されていないと思われることと、(3) では血液学的検査という記載がありましたので、もしかすると (2) と (3) 抱き合わせで総合的に評価するというようなことなのかなというように理解しかけたのですが、実は OTC と CTC で化合物が違うということで、そこで少し頭が混乱したという背景がございます。そこで御議論いただきたいのは、試験項目が十分でないものに関しては、NOAEL が果たして正確かどうかというのは不明ですので、これまでの評価書におきまして、このような試験について NOAEL の評価判定のもとになっていたかどうか、あるいは参考資料扱いとしていたかどうかというところに整合性をとって扱っていく必要があるのかなというのが 2 点目です。

あと 3 点目なのですが、コメントに記載しました並びについてどうするかということなのですが、細かいことを申し上げますと、それぞれ 3 つの化合物に関して最終的に NOAEL を算出して、最終的な健康影響評価に持っていくというのが目的だとすると、マウス、ラットを合わせて、それぞれこの試験は十分、この試験は不十分だが、例えば系統が違うので採用せざるを得ないなど、そのような判断をしながら 1 化合物ずつ評価していくということを考えると、化合物ごとに分けるのが見やすいというのも一つの考え方かなというのが私の意見です。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。

最後の御意見のところ、動物別なのか薬剤別なのか、なかなか難しいところですが、

御意見のように ADI の設定は薬剤別ということを考えると、薬剤別に書いたほうがわかりやすいという御意見もあるだろうと思いますが、ほかの先生方、いかがでしょうか。

薬剤別にしても、これ、項目を並びかえるのみで済むことですので、それほど手間ではないということもありますし、多分そのほうが見やすいと言われればそうかもしれないですね。それでは事務局、よろしいでしょうか。薬剤別に並び変えるということで処理をさせていただくということにさせていただきます。

それから、2 番目に言われたのは、根拠が低い NOAEL の評価についてどうするのか。参考扱いにしたほうがよいのかどうかということですが、これについても御意見をいただきたいと思います。どうぞ。

○江馬専門委員 評価書評価で、記載の短い報告について信頼性を評価するのは無理だと思います。先ほど言いましたように、淡々と書くのがよいのではないかというように思います。「資料中に記載なし」というのは、これは記載されていた文章か委員会で書いた文章かどうか分からないので、私は削除したほうがよいと思います。記載されていることを淡々と書いて、後で健康影響評価するわけで、そこで一番低い NOAEL を設定したことを記載すればよろしいと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。

確かに「資料中に記載なし。体重減少を毒性とみなした」というような判断があるのだったら、これも記載をして根拠としなくてはいけないことになりますので、むしろ記載しないほうがよいということだろうと思いますが、ほかの先生方、それでよろしいでしょうか。

それでは、資料中に記載がないが、ここで NOAEL はあえてこうだろうと推測をして書いてある部分は削除するという取り扱いでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そのほかに何か御意見ございますか。

○小泉委員長 49 ページの LD₅₀ なのですが、マウスの経口投与で 154~189 mg/kg 体重という欄がございますが、これは少しおかしいのではないのでしょうか。といいますのは、ほかが全部 3,000 mg/kg 体重、5,000 mg/kg 体重などという値になっているのですね。しかもほかの一般毒性試験などを見ていると、何千 ppm ぐらいが無毒性量とされている中で 154 mg/kg 体重というのはおかしい。多分これは静脈投与か、あるいは皮下投与のところに入るべきものではないかと思います。もし不確かであれば消すかどうかしたほうがよいのではないのでしょうか。

○唐木座長 ありがとうございます。

確かにこの数字の並びを見ると、OTC-HCl、154~189 mg/kg 体重というのは静注の間違いというのが一番考えられますね。事務局でここ、原典に当たっていただいて、そして、もしこれが確認できなければ、この部分は削除するという方向でよろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 原文では oral となっはいるのですが、1959 年の試験ということもあ

りまして、ここに書かれているものは大体そのぐらいの年代のもものではあるのですが。

○小泉委員長 これが正しいとすると、ほかの実験の NOAEL が全部おかしくなる。どっちがおかしいのかわかりませんが。

○唐木座長 そうですね。

○関谷課長補佐 間違いの可能性もあると思いますので、そうしたら削除ということによってよろしいでしょうか。

○唐木座長 いかがでしょうか。そういう御意見でございますが、削除してもよろしいでしょうか。

○小泉委員長 もう一点よろしいでしょうか。

○唐木座長 今の点、よろしければ削除するということにさせていただきます。

それでは次をどうぞ。

○小泉委員長 同じく次のページ、50 ページですが、マウスの経口投与で LD₅₀、2,500 mg/kg 体重ぐらいたと書かれておりますが、今度 59 ページを見ますと、59 ページの(4)のマウスの103週間試験で NOAEL が 3,000 mg/kg 体重/日と、ここもかなり矛盾が起きてまいりますが、いかがでしょうか。LD₅₀ が約 3,000 mg/kg 体重弱なのに、ここでは毎日投与し続けても無毒性量 3,000 mg 体重/日は、矛盾するように思いますが。どちらが正しいのかわかりかねますが、恐らくざっと試験を見ていますと、大体 100、200、300 mg/kg 体重/日ぐらいた NOAEL として書かれている実験が多くて、NOAEL が 3,000 mg/kg 体重/日という、LD₅₀に近いような実験結果は大丈夫なのではないでしょうか。

○江馬専門委員 すみません。さきほども申し上げたのですが、僕は書いてあることは淡々と書くのがよいと思っていて、値を省くというのは、そこの記載に明らかな間違いがあるならそれでよいと思うのですが、そうでなければ検証のしようがないので、書いておかざるを得ないと思います。そこの記載を丹念にもう一回調べて、記載がおかしければ削除することもあると思うのですが、そうでなければ書いておくべきだと思います。

○唐木座長 そうですね。そういう御意見もございます。いかがでしょうか。

確かに評価書評価の難しいところは、評価書に書いてあることを全部挙げた上で、我々がそれを判断するということですが、明確に間違いであれば、それは削除してもよいということだろうと思います。その判断をどこまで明確におかしいとするのか。先ほどの削除することにした LD₅₀については、ほかのものが全部何千の単位なのに1つだけ100の単位というのは、これは明確におかしいという判断ができるだろうとは思いますが、そのほかのところについては LD₅₀ ということになると、だんだんあいまいになってくる。そうするとどうしたらよいのか。そうすると、書いておいてトータルとして判断せざるを得ないと、そういうことなのかもしれないですね。

○小泉委員長 やはりこういう実験は、エキスパートの方々が集まっておられて、おかしい場合はやはり参考データにするなど、そういうやり方もあるのではないかなとは思いますが。

○唐木座長 参考データにするのは今までもしていますが、そうすると、この 59 ページの (4) も参考データにするかどうかということでしょうか——ここはよいのですね。本文に記載なし、この部分は削除するのだから、ここは削除するわけですね。そうすると、具体的に問題になっているのはどこでしたでしょうか。

○小泉委員長 59 ページの 9 行目の (4) でございます。

○唐木座長 (4) ですね。(4) の最後の 3 行は削除することになりますから、ここの「本文に記載なし」は、これはどこの部分を指しているのですか。発がん性がないところのみを言っているのですか。それとも、その前の NOAEL までを言っているのでしょうか。

○関谷課長補佐 今、確認をさせていただきます。NOAEL も書いていない。

○唐木座長 この 3 行が記載なしでしたら、御心配はなくなるということですが。

○関谷課長補佐 すみません。23 行目からの記載、NOAEL も本文にはありませんし、発がん性も見られなかったということも。

○唐木座長 ないということですね。それでは、この 3 行はそっくり削除するというところで、御懸念は解消ということによろしいでしょうか。

ほかに何か御意見ございますか。

○吉田専門委員 すみません。64 ページの (15) 番のイヌの試験なのですが、フィラリアで動物が死んでいますので、評価書に載せてよいのかどうか、この試験自体の信頼性というか……。

○唐木座長 29 行目、それぞれイヌ糸状虫症及び胃腸炎によって 1 頭ずつが死んでいるというあれですね。かなり管理が悪いということですね。

○山中専門委員 よろしいですか。今のところなのですが、64 年のデータなのですよ。やはりそのころ、多分しっかりした動物を集めてやるができなかったと思うので、これは書いてあるということで参考に回すということはあるかもしれません。

○唐木座長 そういう御意見ですが、いかがいたしましょうか。そうですね。参考資料とするというのも一つの手だとは思いますが、吉田先生、いかがいたしましょう。

○吉田専門委員 そのほうがよいのではないかと思います。

○唐木座長 わかりました。それでは、(15) の実験は明らかに管理が悪いということに記載はしてありますが、そういうことで、これは参考データに回すということにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そのほか、何かございますか。よろしいでしょうか。

○吉田専門委員 すみません。1 点確認なのですが、47 ページの小核試験のところでも事務局から詳しい説明があったのですが、陽性になっている試験の出典が 1983 年で、陰性のほうが 2003 年なので、より新しい試験のほうが信頼性が高いということも、この小核試験が陰性であるということの信頼性につながるかなというように思ったのですが。

○唐木座長 ありがとうございます。

その辺については、次の 49 ページの 4 行、5 行あたりの記載を詳しくすることによって修文することになっておりますので、その中に加えてはどうかということだろうと思います。この辺の修文について、また吉田先生の御意見もいただいて、事務局、適切な文章にしてください。

○関谷課長補佐 わかりました。

○唐木座長 そのほか、何かございますか。

それでは、引き続き事務局から説明をお願いします。

○安河内評価専門官 それでは 65 ページ、発生毒性試験から御説明いたします。

まず、マウスの OTC 投与による生殖発生毒性試験が 3 試験行われております。

まず 1 つ目が妊娠マウスに妊娠 6～15 日に経口投与して 17 日目に供試した試験でございます。この試験が、まず JECFA にございまして、それと農薬抄録にも同じと思われる試験があります。それから EPA にも同じ試験がございます。それぞれ評価が違いますので御説明いたします。

まず JECFA の試験ですが、母動物では妊娠子宮重量及び肝臓の絶対重量が 2,100 mg 投与群で減少した。繁殖成績、また胎児の外表、内臓、骨格異常には異常は見られないということで、本試験における母体毒性の NOAEL は 1,670 mg/kg 体重/日と考えられたということが JECFA の試験の記載でございます。

それから、同じく農薬抄録から引用した試験では、試験としては同じなのですが、15 行目から結果を記載しておりますが、親動物では用量相関的な死亡率の増加、それぞれ 2.4、7.3、7.7 % の増加が見られた。胎児ではいずれの投与群でも影響は見られなかったということで、本試験における NOAEL は親動物では設定できず、LOAEL として 1,325 mg/kg 体重/日、体重における NOAEL は最高用量である 2,100 mg/kg 体重/日という記載でございます。

それから、EPA の記載は詳細な内容は書かれておらず結果のみなのですが、本試験においては投与による影響は認められず、母体毒性及び発生毒性の NOAEL は最高用量である 2,100 mg/kg 体重/日であるというような記載がされております。

それぞれ NOAEL をとっていたり、LOAEL としたり、それぞれ評価機関によって記述が異なっておりますので、後で御議論いただければと思います。

それから、マウスの CTC を混餌投与した生殖毒性試験ですが、67 ページに記載しておりますように、これは有意な差は見られていないということでございます。

それから、2 世代の生殖毒性試験がラットに OTC の混餌投与で行われておりますが、繁殖成績には有意な差は見られていません。JECFA では、この試験、毒性は見られていないのですが、唯一の投与量として 360 ppm (18 mg/kg 体重/日) を NOAEL としております。JECFA では、これを最も低い NOAEL として取り扱っております。

それから 4 番目、2 世代生殖毒性試験の 2 つ目ですが、この試験につきましては親動物

への繁殖成績の影響はないと考えられたということで、妊娠末期の胎児には F_{1a} の 20,000ppm 群と F_{2a} で体重が対照群よりわずかに軽かった。骨格異常等は投与量との関係は見られていないということでございます。それから、自然分娩による児動物では、離乳期までの哺育率が F_{2b} での 20,000ppm 群で 44.7 %と対照群より低かったということで、同じく生後 6 週の生存率が 20,000ppm 群で低かったというような所見でございます。本試験における NOAEL は親動物で 20,000ppm、児動物では 2,000 ppm と考えられたということでございます。

それから、ラットの発生毒性試験ですが、標識カルシウムを用いた混餌投与、胃挿管による混餌投与が行われていまして、この試験については投与による影響は見られなかったということですが、骨中の放射カルシウム取り込みが用量依存的に増加したというような記載がございます。NOAEL は最高用量です。

それから、ラット、OTC の発生毒性試験の 2 つ目ですが、48、240 及び 480 mg/kg 体重/日の投与で、全投与群において胎児の前肢の骨化が低下、胚吸収が増加したということで、この影響は 480 mg/kg 体重/日群でより高度に観察されたということで、本試験における NOAEL は設定されず、LOAEL は 48 mg/kg 体重/日と考えられた。

それから 7 番目、ラットの OTC の発生毒性、3 番目の試験ですが、この試験においては死亡率が用量依存的に増加したということで、母動物において投与群で呼吸困難及び被毛粗剛の頻度が増加し、体重増加抑制、肝臓の絶対重量の減少が見られている。胎児でも体重が減少したということで、本試験においては NOAEL は設定されず、LOAEL は 1,200 mg/kg 体重/日と考えられました。

それから、ラット、OTC の 4 番目の発生毒性試験ですが、親動物では投与の影響は見られておりません。胎児で体重が F₀ 胎児の 20,000ppm 群でわずかに軽かったということです。本試験における NOAEL は親で 20,000ppm、胎児では 2,000 ppm と考えられたということです。

それから、ラットの CTC の 2 世代生殖毒性試験が行われております。投与群の親動物の雄では体重が対照群に比べてやや低い値を示した。それ以外の毒性は認められていない。生殖毒性もないということで、NOAEL は唯一の投与量である 500 mg/kg 体重/日と考えられた。

それから、ラット、CTC の混餌投与による生殖毒性試験が行われておりますが、これも特に有意な影響は見られておらず、NOAEL は唯一の投与量である 2 mg/kg 体重/日になっております。

それから、同じくラットの CTC の生殖毒性試験。これも有意な影響は見られておらず、NOAEL も唯一の投与量である 10,000ppm という試験でございます。

それから、70 ページの 12 番ですが、ラットにおける TC の混餌投与による生殖発生毒性試験が行われていまして、肺の吸収率、妊娠率、児の死亡率等に投与による影響は見られていないということですが、帝王切開をした群では水尿管及び分裂腰椎の増加が見ら

れたということですが、自然の分娩群では水尿管の発生は対照のほうが投与群よりは多いということで、これは毒性とはみなされないということで、NOAEL は唯一の投与量である 25 mg/kg 体重/日と考えられたということでございます。

それから、同じくラットを用いた TC の発生毒性試験ですが、高用量の投与群の胎児で前肢の骨化遅延が見られていますが、後肢には見られず、骨格・内臓検査では不可逆的な構造変化は見られなかったということで、NOAEL はそれぞれの最高用量をとられています。

それから、ラットの TC を用いた発生毒性試験、投与経路は未記載なのですが、Group I では妊娠の 1～18 日、Group II では分娩後の 1～28 日に投与した試験でございます。Group II の投与群で、生後 28 日の脚の長さが対照群に比べて 15 %短かったということで、TC が骨に吸収されるということが示唆されたということでございます。

参考として、マウス胚の尺骨原基痕跡を用いた発生毒性試験についての記載がございます。

それから、71 ページにその他の試験を載せておりますが、まずウサギを用いた眼刺激性と感作性の試験が行われておりまして、局所の刺激性が生じましたが、非常に軽微で、48 時間後には回復したということでございます。

それから、ラットを用いた皮膚の刺激性と感作性の試験が実施されておりますが、投与 24 時間後の局所変化を肉眼的に調べておりますが、変化は見られていない。諸臓器にも変化はないということでございます。

それから、モルモットを使った皮膚感作試験が行われておりますが、感作群では惹起貼付の除去 24 時間及び 48 時間後、いずれにおいても紅斑が全例で認められたということで、非感作群では皮膚反応はなかったということでございます。

それから、心臓血管系への影響が麻酔処理したウサギに TC を静脈内投与した試験が行われておりまして、投与を 3～60 秒の時間をかけて実施されておりますが、投与量と投与速度に依存した心拍数の低下が見られたということでございます。

それから、イヌに CTC を静脈内投与した試験では、心電図上で明白な変化は見られていないと。

それから、イヌ、ネコの CTC の静脈内投与でエピネフリン等の迷走神経刺激作用には影響を及ぼさなかったというような記述がございます。

それから、肝毒性に関する試験ですが、マウス、ヒトの肝臓ミトコンドリアの TCA サイクルの活性及び脂肪酸の β 酸化を可逆的に阻害したということで、*in vitro* の試験ですが、マウスに TC を腹腔内投与した後、トレーサーとして [U- 14 C] パルミチン酸を経口投与したところ、肝臓中の TG が増加し、病理組織学的な検査では微小空胞変性が見られたということでございます。

それから、ラットの肝細胞を用いた TG 及びタンパク質の合成、分泌に関する影響について調べたところ、TG の分泌を濃度依存的に阻害したが、TG 及びタンパク質の合成に

は影響を及ぼさなかったということでございます。

それから、腎毒性に関する試験ですが、ラットに TC を単回静脈内投与した試験、複数回試験をしましたが、腎臓の局所貧血は見られなかったということでございます。

それから、その他の薬理試験として CTC の酸性及びアルカリ性溶液をイヌに静脈内投与した試験や、ネコに CTC の静脈内投与した試験が記載してございます。

33 行目からヒトにおける知見ということでございますが、ヒトの治療におきましては、TC・HCl は成人で通常 250 または 500 mg/ヒトの用量で 6 時間おきに経口投与するということが米国の国民医薬品集、あるいは英国の薬局方で規定されているということでございます。

投与後の影響として、まず OTC なのですが、ヒトが OTC を使用した場合、多様な毒性、刺激作用が報告されている。まず胃腸障害、それから静脈内投与では静脈血栓症を発生することがある。長期投与では末梢血に変化が見られ、白血球の増加、異型リンパ球、顆粒球の毒性顆粒形成、血小板減少性紫斑病の発現が見られる場合があると。

「植物毒素反応」という言葉が出てくるのですが、これが phototoxic の間違いではないかなとは思いますが、原文の phytotoxic で調べると植物毒素反応という訳が出てくるものですから一応そのまま書いておりますが、もし御存じであれば教えていただきたいと思います。植物毒素反応が起こる可能性があり、しばしば爪甲離床症及び爪の色素沈着を伴うというような記述がございます。

それから、2 番目の TC ですが、TC の場合は骨及び歯に変色が生じるということがよく知られておりまして、特に子供の石灰化が進む 2 カ月から 8 歳齢に投与された場合は永久歯の色素沈着が発現するというようなことが知られております。それから、重篤な慢性の尋常性座瘡の治療に低用量、100 mg/ヒト/日で経口投与される。この場合、合併症はわずかな胃腸障害であるというようなことでございます。

TC 類として記載がございましたが、内容的には OTC、CTC と重なる部分がありまして、37 行目の TC 類は妊娠期間及び小児期間中は骨に沈着する。幼児が投与された場合は、腓骨を測定することにより骨の成長が 40 %低下するということが示されたという記述がございました。

次の 74 ページの一番上、TC 類は光毒性を生じる可能性がある。皮膚が直接日光にさらされると軽度から重篤な皮膚反応を呈する。非経口的な反復投与後、肝臓への影響として脂肪蓄積が見られる。それから、腎機能が低下した患者においては尿毒症を悪化させる可能性がある。それから、アレルギー反応はほとんど起こさないが、粘膜組織でのアレルギー症状を呈したというような報告があったというような記載もございます。

それから、過敏性の試験について、4 歳の女兒、6 歳の男児へ耳炎及び尿路感染症の OTC を用いた治療で感作性が観察されたであるとか、パッチテストで湿疹状の接触アレルギーの発現が見られた。それから、3 %の OTC 感作群としてパッチテストが実施されて、感作群では 7/10 例に強い反応が見られたというような記載がございます。

ヒトにおける知見まで、以上でございます。

○唐木座長 それでは、このところでは、先ほどと同じように「本文中に記載なし」という部分、つけ加えて NOAEL が書いてある部分はすべて削除という、前のところと同じ取り扱いにさせていただくということにさせていただきます。

それから、66 ページの下のほうに「事務局より」というところがありますが、事務局から説明してください。

○安河内評価専門官 65 ページの発生毒性試験、マウスの OTC なのですが、同じ試験とありますが、JECFA と農薬抄録及び EPA でそれぞれ記載がございますが、評価のところが JECFA では母体毒性の NOAEL を 1,670 mg/kg 体重/日としておりまして、農薬抄録では親動物は NOAEL は設定できず、LOAEL が 1,325 mg/kg 体重/日であると。一方、EPA については投与による影響は認められておらず、母体毒性及び発生毒性 NOAEL は最高用量である 2,100 mg/kg 体重/日だというような記述をしております、特に親動物の死亡率が用量相関的にふえたという記載が農薬抄録ではございますが、それを投与による影響ととるかどうかが。農薬抄録ではとっておりまして、JECFA では死亡率はとっていない、影響とみなしていないというような違いがございます。その辺について御議論いただければと思います。

○唐木座長 これは、まず妊娠マウス、最初 CDI 系、その次が ICR 系、最後は CDI 系ですね。これ、同じ実験でしょうか。この 3 つが同じ同一試験ではないようですね、これは。そうすると、1 番目と 3 番目が同じということでしょうか。

○江馬専門委員 記載がこれ以上ないので、この記載のままでよいと思います。後の数値として評価に影響しないので、無理に合わせることもないと思います。

○唐木座長 そうですね。私もそう思います。この内容をしんしゃくする必要はないだろうということでございますが、事務局、それでよろしいでしょうか。事務局、もっと深い意味があると思ったのでお聞きしたのですが、値が違っているのがおかしいからどうしようという、単純にそれだけでしたら、これは原文がそうなっているので、このままにしておくということでよろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 はい。それでは、1 つ目と 3 つ目のものも若干違う。確かにそうですね。投与量が少し違う。

○唐木座長 だから、全く同じ試験かどうかというところから……。

○関谷課長補佐 わからないということで、そのまま記載するというので、わかりました。

○唐木座長 これはそのままにしておくということにしたいと思います。

それから、もう一つありましたね。73 ページの 8 行目、これは明らかに phototoxic の間違いですから、そのように訂正をするということにさせていただきます。

それから、74 ページの 14 行目は適切な日本語がないかという、そういう意味ですね。御専門の先生、何か。toxic granulation of granulocytes はどう日本語にしたらよいか。

○吉田専門委員 すみません。この内容はよくわからないのですが、73 ページの 7 行目に同じ表現があるので、少なくともどちらかに合わせておいたほうがよいと思います。

○唐木座長 そうですね。そうか。73 ページの「顆粒球の毒性顆粒形成」というのもよい言葉ではないですね。どういたしましょうか。よいアイデアがなければ、顆粒球の **toxic granulation** としておくよりしようがないかなという気もしますが。

それでは、ここはよい言葉があったら教えていただくとして、余り思いつかなければ原文そのまま、**toxic granulation**」というようにしておくということでもよろしいでしょうか。

そのほかに何か御意見ございますか。

○熊谷委員 すみません。1 点、事務局にお尋ねしたいのは、行があけてあるのは、これは何か意味があるのでしょうか。つまり、例えば 73 ページですと、③の TC 類とあって、1 段落あって次の段落がありますね。このように行があけてあって、それで 74 ページになりますと、参照 4 がその一番最後に来るのですが、すべて参照 4 と考えてよろしいのですか。

○関谷課長補佐 はい。すべて参照 4 で JECFA なのですが、JECFA でも段落ごとに内容が書かれていまして……。

○熊谷委員 1 行。

○関谷課長補佐 ええ。内容が変わるところに 1 行入れているというような書き方をさせていただいています。

○熊谷委員 わかりました。どうもありがとうございました。

○唐木座長 書き方の問題は、またここで統一して、あちらはくつついていた、こちらは間があるということがないように見ていただきたいと思います。

そのほかにどうぞ。

○桑形専門委員 生殖毒性試験のところの後に出てくる 91 ページの表の記載と、本文中の 70 ページの記載が一部一致していないので、そこだけ忘れないうちに修正していただきたいのですが、91 ページの発生毒性試験、2 つカラムがありますが、上のほうで一番右側のカラムを見ていただくと、「Group II：生後 28 日の脚の長さが長い」とありますが、これは 70 ページの記載から「短い」の間違いです。それから、その下のカラム、「高用量群：前足の骨化遅延」とありますが、これは多分前肢の骨化遅延。あと、その下のカラムの「水尿管症」とありますが、これは「症」を取っていただくということで本文中と一致させてください。

○唐木座長 ありがとうございます。間違いを御指摘いただきました。事務局、よろしいですね。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。すみません。

○唐木座長 そのほか、何かございますか。よろしいですか。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○安河内評価専門官 それでは、74 ページをお願いします。微生物学的影響に関する試

験でございます。

まず *vitro* 試験の①、動物由来菌における MIC。動物由来の菌種に対する TC の MIC を表 27 に示しております。*Escherichia* と *Proteus*、*Enterobacter*、このような値でございます。

それから、TC 類の MIC が *Staphylococcus* sp、*Proteus* 及び *E.coli* を含む臨床分離菌について報告されていますが、これらのデータから、3 種の TC 類の抗菌活性は極めて類似しているということが示されたということでございます。

それから、3 種の動物由来細菌から分離された 34 株について CTC と OTC の抗菌活性を調べておりますが、MIC の幾何平均を見ますと、CTC で 0.32 µg/mL、OTC で 0.52 µg/mL というような値でございます。

同じく *S.aureus* の MIC は、CTC で 0.19 µg/mL、TC で 0.21 µg/mL、OTC で 0.55 µg/mL という値でございます。

それから、動物またはヒト由来の *E.coli* の MIC₅₀ が CTC では 2 µg/mL、OTC で 4 µg/mL であったということです。それから、*Enterococcus faecalis* 及び *faecium* の MIC は、CTC に対する値が OTC の 2 倍高い感受性を示したということでございます。

2 番目として、ヒト由来臨床分離菌における MIC が調べられておりまして、健康なヒトの糞便から分離された菌種 10 菌株の範囲で TC と OTC の抗菌活性が比較されております。結果は表 28 に示しております。TC は *Bifidobacterium* や *Eubacterium*、*Fusobacterium* に対しては OTC より低い濃度で活性を示しておりますが、*Streptococcus* に対しては OTC より高い濃度で活性を示すということで、全菌種を考慮した MIC の幾何平均は TC で 3.2 µg/mL、OTC で 3.8 µg/mL であったということでございます。

それから、76 ページの 4 行目ですが、ヒト結腸において最も数の多い 50 菌種の各 4 菌株を用いて NCCLS の方法によって MIC が求められております。その結果、*Bacteroides* 属では長年にわたり耐性が增強されるということが判明したということでございます。

それから、ヒトボランティアから分離された糞便を用いて NCCLS の方法で MIC について検討された試験が行われておりますが、50 %以上の菌株がブレイクポイント以下の濃度で阻害されているということで、多くの好気性菌の平均 MIC₅₀ は 1 µg/mL で、McConkey 培地で好氣的に分離された少数例の *E.coli* 菌株では平均 MIC₅₀ は 8 µg/mL であった。それから、嫌気性菌では平均 MIC₅₀ は 1 µg/mL であったということでございます。グラム陽性の嫌気性菌はグラム陰性菌より菌種に対し感受性であったということでございます。

それから、77 ページに、③ですが、連続フローのケモスタットシステムを用いた試験がなされておりまして、これは連続フローのシングルチャンバーに健康なヒトボランティアの糞便を接種して、その中にヒトの結腸に似た環境をつくって培養するというシステム

でございまして、その培地には多岐にわたる様々な塩類、栄養成分が含まれておりまして、糞便を接種後、定常状態に達するまで約 2 週間培養して、定常状態に達した後に TC を添加するというような試験でございまして、それぞれ 0、0.15、1.5 及び 15 mg/mL が添加されておりますが、これらの用量がそれぞれ 0、0.025、0.25 及び 2.5 mg/kg 体重/日の ADI 値に相当するというような記載がされてございます。

そのケモスタットシステムを使った試験が 2 つございまして、1 つが定着抵抗性に対する TC 類の影響ということで、非常に複雑な試験で、エタノールで洗浄するなど、様々な操作をしておるのですが、結果としては 78 ページの 7 行目に載っておりますが、糞便接種ケモスタットに TC を添加しても、*C.difficile* が定着するレベルまで定常状態の細菌叢の定着抵抗性を減じることはなかったというようなことが書かれてございます。

それから、TC の耐性菌選択の試験が行われておりまして、26 行目から結果が出ておりますが、TC の最高添加量 15 mg/mL において、耐性の *E.coli* の割合は、添加開始 24 時間後までに 20 %未満から 50 %超に増加し、添加開始 48 時間後には 60 %超に達したと。その後、添加を継続したにもかかわらず耐性の *E.coli* の割合は減少し始め、添加開始 6 日後には 35 %までに減少した。TC の 0.15 及び 1.5 mg/L 添加のケモスタットでは、結果にばらつきが見られたということの記述がございまして。

それから、79 ページに 4 番目として OTC と……

○唐木座長 そこでとめてください。ここで打ち切って、残りは次回ということで延ばしましょうか。いかがでしょう。もう一回来ていただくのは大変ですが、これのみのために次回やるわけではないですね。

○関谷課長補佐 そうですね。ほかの案件の都合もありますが、今日はここまでということで結構かと思えます。

○唐木座長 そうですね。説明の途中で申しわけありませんが、打ち切らせていただくことにいたします。

それでは、事務局、他に何かありますか。

○関谷課長補佐 それでは、次回の専門調査会ですが、今のところ 3 月 27 日の午前中ということで予定をさせていただいておりますので、また改めて御連絡を差し上げますのでよろしくお願いいたします。

○唐木座長 先生方から何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、本日の議事はこれで終了いたしました。

以上をもって閉会いたします。御協力ありがとうございました。また次回もよろしくお願いいたします。