

# 食 品 安 全 委 員 会 肥 料 ・ 飼 料 等 専 門 調 査 会

## 第 54 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 3 月 27 日 (火) 9 : 59 ~ 11 : 39

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、秋葉専門委員、今井専門委員、江馬専門委員、下位専門委員、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、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 3 月 26 日現在）

資料 2 (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

資料 3 (案) 動物用医薬品ドキシサイクリン

参考資料 1

参考資料 2

参考資料 3

参考資料 4

参考資料 5

## 6. 議事内容

○唐木座長 それでは、ただいまから 54 回の肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。年度末のお忙しいときにお集まりいただきまして、ありがとうございます。

本日は、青木、池、桑形、館田、宮島の各専門委員が御欠席で、11 名の専門委員に出席をしていただいております。

本日の会議のスケジュールはお手元の議事次第のとおりでございます。

それでは、最初に事務局から配布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（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とその他になります。

資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから資料は 1 から 3 がございまして、その他として参考資料が 5 つございます。資料 1 が意見聴取要請というもの、資料 2 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」、資料 3 が「（案）動物用医薬品評価書ドキシサイクリン」です。

参考資料は、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、テトラサイクリンの参考資料になっています。それから、参考資料 2 がドキシサイクリンの参考資料。参考資料 3 から 5 が 3 つございますが、これが「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。

それでは、議事に入らせていただきます。

本日は、前回の評価書の途中まで説明をしたところで時間が来てしまいましたので、その続きということになります。

それでは、事務局から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 お手元の資料 2 をお願いいたします。

3 種類のテトラサイクリン系の抗生物質の評価書でございます。座長から御紹介いただきましたように、これは 3 回目に御審議をいただくということで、前回、微生物学的な影響の前まで終了しておりますので、そこからということになりますが、まず前回からの変更点について御紹介いたします。

まず、資料 2 の 10 ページをご覧ください。これは全体なのですが、評価書全体の試験項目の並べ方を前回の調査会で御指摘をいただいた内容に基づいて変更しております。まず、記載順ですが、これまで動物種ごとに順番にマウス、ラット、ウサギというようなことで整理をしていたのですが、薬剤ごとに順番に整理するほうがわかりやすいという御指摘をいただきまして、ここは薬物動態なのですが、毒性も含めて並び方を入れかえました。

それから、47 ページをご覧ください。47 ページの表 21 という急性毒

性試験が書いてありますが、ここに OTC のマウスの LD<sub>50</sub> で、p.o.の経口投与の中でほかのものとは比べて非常に低いものがあるという御指摘をいただきまして、これは原典が確認できまして、i.v.の誤りと。JECFA の記載が誤りだったということで、こちらの i.v.に訂正をさせていただいております。静脈内投与だったということになります。

それから、50 ページをご覧ください。これも 50 ページ以降、幾つかの試験で変更させていただいております。変更点は、この 50 ページでいきますと 5 行目、6 行目にありますが、NOAEL 等の記載について、JECFA の評価書、レポートに書いていないものについては基本的には削除するというので、全体のところで見直しをしております。これは前回の専門調査会で、例えば JECFA の評価書の記載として、NOAEL は何々だったということが JECFA の評価書に書いてあるものを引用している場合に、この専門調査会、食品安全委員会としての評価書にどのような表現をとるかというところで御指摘をいただきまして、「NOAEL は〇〇と考えられた」というのは、原典を確認していない場合に表現としていかがかという御指摘をいただいております。

これは前回のモネンシンの評価のときにいただきまして、事務局でそこをほかの分野の取り扱いも含めて整理をするという宿題をいただいているのですが、モネンシンは内容的には御審議いただいて御了解をいただいたのですが、その表現については検討するということが宿題となっております。

今回、現在その表現についてどのような形に見直せるかというところで、まだ結論がでていないというか検討中となっておりますので、今回の品目に関しましてもそこが関係してくるところではあるのですが、その表現の検討につきましてはペンディングというか、そういう扱いをさせていただければと思います。もし、内容を御審議いただいて、その表現については別途修正するというので、御了承いただくというような取扱いをさせていただきたいと思っております。モネンシンの時と同様な取り扱いということでご了承いただければと考えておりますので、よろしく願いいたします。

それから、前回以降の修正点については今御説明した内容でございます。

新たな部分になりますが、71 ページの微生物学的影響に関する試験からお願いいたします。

こちらは、前回少し事務局から御説明をさせていただいたところで時間となってしまいましたので、また最初から一応御説明をさせていただければと思います。

まず、24 行目から動物由来菌における MIC ということで、*in vitro* の試験が行われております。これは大腸菌あるいは *Proteus*、*Enterobacter* についてです。*Proteus* は MIC が大きいということで、余り感受性がないというようなデータになってございます。

それから、30 行目から、これも臨床分離菌についての MIC が測定されていまして、TC 類のさまざまな微生物に対する抗菌活性は極めて類似しているというようなことが示されております。

71 ページの一番下の 34 行目ですが、こちらは *Pasteurella* の名称を最新のものにさせ

ていただいております。*Mannheimia* ということと修正をさせていただきますが、こちら MIC が測られております。それぞれ概ね同様であったというような結果かと思っております。

それから、72 ページにも MIC のデータがありますが、9 行目では *Enterococcus faecalis*, *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ようなことで、その程度の差はあるというようなことが見られております。

12 行目からはヒト由来の臨床分離菌の MIC ということ、表 28 に結果が出ております。これは TC と OTC が調べられておりますが、このような MIC となっております。

73 ページに移ります。こちらに *Bacteroides* 属については耐性化が進んでいることが判明したというような知見がございます。ただ、かなりこれも古いデータで、JECFA から来ているのですが、1933 年から 1969 年というようなことで、最近分離された株と比較することはなかなか難しいのではというような考察がされています。

それから、10 行目、ヒトボランティアの糞便から分離された細菌についてということで、こちら MIC が測られておりますが、多くの好気性菌に関しては MIC<sub>50</sub> が 1 µg/mL であったというようなこと、あるいは *E.coli*、大腸菌株では平均 8 であったというようなこと、嫌気性菌のほうでは、こちら MIC<sub>50</sub> が 1 µg/mL であったというようなデータが出ております。

それから、73 ページの 22 行目から連続フローのケモスタットシステムを用いた試験ということで、ヒトの結腸を再現したような、そういう試験で、シングルチャンバーケモスタットにプールした健康なヒトボランティアの糞便を接種しております。このケモスタットの試験では、33 行目から書いてありますが、定常状態に達すると、各ケモスタットに TC が添加、添加の濃度はこの濃度で、これらの用量が 0、0.025、0.25 及び 2.5 mg/kg 体重の ADI 値に相当するということが書かれております。これは JECFA からの引用でございます。

74 ページに、まず a として定着抵抗性に対する TC 類の影響ということで、*Clostridium* の *difficile* に関する試験がされております。

24 行目から、「以上の内容をまとめると」と書いてありますが、定着抵抗性を欠く陽性対照、これは糞便を接種していないものですが、そこでは *Clostridium difficile* が定着をしたと。糞便を接種したケモスタットに TC を添加、先ほどの添加量ですが、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ことが示されています。

また、b のほうでは耐性菌の選択について検討がされています。表 29 には、それに用いた背景値ということとございますが、腸球菌はもともと耐性率が高いということになってございます。表 29 にありますが。大腸菌に関しては 3% ということになっています。

これらに基づきまして検討をしておりますが、75 ページの 9 行目あたりです、非添加対照ケモスタットで耐性株の割合は 5% を超えることはなかったということで、TC をこ

の 0.15 及び 1.5 mL 添加した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、あるいは、腸球菌等に関しましては耐性がほとんど影響は見られなかったと。これはもともと耐性率が高かったことが影響しているのではないかと。そういうことが示されております。

それから、75 ページの 18 行目、OTC と他の抗菌性物質併用の影響ということで、こちらは OTC を *in vitro* で耐性菌を選択させる試験でございますが、併用した場合に、ここに記載されているような低濃度のほかの抗菌性物質、MIC が上昇したというようなことが示されております。

また、75 ページの 28 行目、OTC の大腸菌の耐性獲得に対する影響ということで、こちらは耐性の接合伝達に及ぼす影響と。これは株間でどのように伝達するかということで、このレシピエントとドナーを接種した容器に OTC を添加しております。耐性プラスミドの伝達頻度は増加しなかったということですが、OTC 濃度が 0.1 µg/L、低いものと、伝達頻度が減少したという事象が見られております。

それから、76 ページに移りますが、*in vivo* の試験が行われておりまして、まず①マウスを用いた投与試験。無菌マウスを用いた試験、こちらでは感受性菌が優勢菌として残ったというようなことが示されております。最小選択濃度が 8~12 µg/mL ということで、OTC 濃度が感受性株を用いた MIC より高いという状況になったというようなことが示されています。

また、17 行目のものは 50 %有効量を見ておりますが、それぞれ、これは 3 種類ですが、大体同様の値になっております。

それから、20 行目から、やはり無菌マウスを使ったものですが、これも耐性の大腸菌が増加しているのですが、食品中の CTC 残留が耐性獲得に寄与する可能性は恐らく低いと。それは、食品を摂取すると耐性腸内細菌数が毎日 100 万個増加するというようなことも報告されているからという、そのような考察がされています。

また、25 行目からですが、これも無菌マウスを用いています。これはプラスミドを有する大腸菌を移植して試験をしておりますが、TC の最低濃度は 6.5 であって、この場合、糞中濃度は 0.5 µg/g ということで、この値はプラスミドを有しない株の MIC の 1/2 であったということで、この濃度では腸内の感受性株を死滅させることはなかったが、障壁の効果に関与する優勢な嫌気性細菌叢は含まれていなかったということでございます。

また、31 行目から無菌マウス、CTC の飲水投与の試験で、CTC 耐性の乳糖発酵性の細菌の出現が増加したというようなことでございますので、一定の耐性の獲得というのは起こるといようなデータになっております。

また、34 行目からラットの試験も行われております。この試験では OTC 耐性菌の出現は見られなかったとされています。

また、77 ページですが、3 行目からイヌの試験でございますが、こちらは 10 ppm の投与群では耐性菌への変化が認められたが、2 ppm では見られなかったとされています。

9 行目から七面鳥の試験、こちらも耐性が OTC 濃度の上昇に伴い増加したという知見でございます。

それから、15 行目からヒトの知見がございます。健康なヒトへの投与試験ということで、成人ボランティアに低用量の OTC の糞中細菌叢に対する生態学的な影響を調べたということでございますが、まず 24 行目から、2,000 mg/ヒトですと、主要嫌気性菌等が減少したということでございます。また、耐性も著しい増殖が観察されたということですが、30 行目からありますが、2 mg の投与においては糞中の細菌叢の組成あるいは OTC の感受性に変化は見られなかったとされています。

この試験で NOAEL は 2 mg/ヒト/日と考えられたということで、これが最終的に JECFA の ADI の根拠となっている知見となっております。

34 行目から、この試験において、TC 感受性あるいは TC 耐性の腸内細菌における個人差を Wilcoxon の検定で確認をして、有意な個人差はなかったということで確認をされております。これは、後ほど出てきますが、安全係数が必要かどうかというところで検討されているようでございます。

38 行目から、これもボランティアの試験がございますが、50 mg の TC では定着障壁を攪乱させないというようなことも見られております。

そのほか幾つか試験が行われておりますが、腸内細菌叢への影響を見ている試験がございます。

また、17 行目からは治療における投与の影響ということで、ヒトの治療に用いられる TC 類での知見ということで、糖尿病あるいは抵抗性が低下している患者では、薬剤に感受性のない細菌あるいは酵母、真菌の感染速度が速くなるというようなこと等が書かれております。

78 ページの 32 行目、③として、酵素及び腸内細菌叢の生化学的パラメータに対する影響ということで、こちらも TC の腸内細菌を攪乱させるということでございます。腸内細菌叢のバランスを変化させるということは、抗菌性物質ですので、そういった影響が見られるということでございます。

79 ページでございますが、TC 類は同様の抗菌活性を有する広域抗菌性物質と考えられているということでございます。TC 類の静菌作用は、細菌のタンパク質合成阻害によるということです。基本的には、TC 類どれかに耐性を獲得した細菌は、ほかの TC 類にも耐性になるということが知られています。

10 行目からヒトボランティアに治療用量の OTC を投与したものがおりますが、腸内細菌叢による代謝にもやはり、腸内細菌叢への影響がありますので、ここに書かれているような代謝にも影響があるということが見られております。

また、29 行目からは、下痢及び重複感染、菌交代症のようなものだと思いますが、こういったものが TC 類を用いた治療を制限する一般的な副作用ということで知られているということでございます。*Clostridium difficile* による偽膜性腸炎、こういったものも見

られているということが書かれてございます。

微生物学的影響に関しては以上でございます。

○唐木座長 ということ、前回御意見をいただいた評価書の記載の方法を、動物種ごとに書いてあったものを薬剤ごとにまとめ直したという点が訂正になっております。

また、47 ページの表は、i.v.であるものが p.o.というように JECFA で間違えて書かれていたのがわかりましたので、ここを訂正したと。

それから、JECFA の評価にない NOAEL はここにも原則的に書かないということが前回御意見をいただいたところからの訂正点です。

それから、JECFA の NOAEL の引用の書き方で、「考えられた」という書き方が本当によいのかという御意見がありました。これは事務局のほうでほかの調査会との整合性、そのほかを考えて、宿題になっていますが、まだ答えが出ていないので、引き続き宿題とさせていただくということでございます。

ただいまの説明は 71 ページから 79 ページまでの微生物学的影響ですが、ただいまの説明に何か御質問あるいは御意見はございますか。よろしいでしょうか。

○戸塚専門委員 よろしいですか。

○唐木座長 はいどうぞ。

○戸塚専門委員 76 ページの 9 行目からですが、これ、よくわからないのですが、無菌マウスに 12 株の *E.coli* を導入して、それでここに OTC を飲水投与した結果、感受性菌が優勢菌として残ったということですか。これは効いているものが残ったということですか。これは、要するに耐性化したということの意味しているのですか。

○関谷課長補佐 確認をさせていただきます。すみません。

○唐木座長 確かに、OTC、感受性菌が残ったとなるから、おかしいですね。事務局でこのことについて今わかりますか。

○関谷課長補佐 すみません。少しお待ちください。

すみません。確認させていただいて……

○唐木座長 はい。では確認して下さい。

○関谷課長補佐 原文を確認して、相談をさせていただきます。

○唐木座長 ありがとうございます。これは大きなところでした。

ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○関谷課長補佐 80 ページの食品健康影響評価に移らせていただきます。

まず、JECFA での評価ということでございますが、まず JECFA はかなり以前、1968 年に評価が行われていまして、このときは 0.15 mg/kg 体重/日という ADI が設定をされております。その後、90 年に OTC として再評価が行われまして、ヒトボランティアの試験の腸内細菌叢に及ぼす影響から得られた NOAEL、これは先ほど出てきたものですが、ADI を 0.003 mg/kg 体重/日と。これは安全係数 10 を適用しておりました。

その後、第 45 回の、これが 95 年になりますが、ここで 3 種類の TC 類に関しては抗菌活性が同様であるということから、これら 3 つの ADI、いわゆるグループ ADI ということだと思いますが、単独または総和として 0.003 mg/kg 体重/日ということで設定をされています。

さらに、1998 年に見直しがされておりまして、先ほど出てきましたケモスタットのモデルシステムによる試験の結果、TC を添加後の大腸菌の耐性菌に対する影響は、TC のヒト腸内細菌叢に対する影響の報告所見と一致していると。耐性菌の選択においてほとんど個体差がないということで、安全係数は不要とされまして、先ほどの安全係数 10 は不要ということで、ADI を 0.03 mg/kg 体重/日とするということで JECFA は評価をしております。

一方、EMEA のほうですが、19 行目から、こちらは JECFA が見直す前に評価を行っておりまして、グループ ADI として 0.003 mg/kg 体重/日というものが採用されております。その後見直しがされていませんので、そのままのものが残っているという状況になっております。

さらに、25 行目から日本における評価ということで、これは 1999 年に厚生省——当時ですが、食品衛生調査会において評価が行われております。これは基本的に JECFA の内容どおりに評価を行っております。ここでは、毒性学的な試験の最も小さい指標としては、OTC の Wister 系ラットを用いた多世代の生殖試験、これは本文では二世帯と書いてありますが、このときの評価では多世代と言っておりますが、NOAEL の 18 mg/kg 体重/日が最も小さい指標としておりますが、毒性学的な ADI は設定していません。

微生物学的な影響、これは JECFA と同様に考えておりまして、ADI を 0.03 mg/kg 体重/日と設定をしているところでございます。

81 ページから、本専門調査会としてどのように評価をしていくかということで案を作成しております。

まず、4 行目から「遺伝毒性試験において」というところで、ここの「細胞毒性が生じる濃度においてのみ陽性の結果が得られたが」というところの表現が本文と少し異なっております。これは本文のほうと同様に修正をさせていただければと思います。本文のほうは修正をさせていただいておりますので。本文ですと、47 ページですね、修文をさせていただいておりますので、それと整合性をとりたいと思います。結論としては、遺伝毒性はないものと考えらるということでございます。

それから、慢性毒性／発がん性試験においてですが、一部、良性褐色細胞腫、これは副腎ですが、こういったものが見られております。しかし結論的には発がん性はないと考えられたとされていますので、遺伝毒性発がん物質とは考えられないということで、ADI を設定することが可能であると考えられたとしています。

ここで、各毒性試験のうち、19 行目ですが、最も低い濃度で見られた投与による影響として、ラットを用いた発生毒性の 48 を引用させていただいておりますが、これが、先



ほど御説明しました、JECFA ではこれを LOAEL や NOAEL という判断をしていませんので、本文ではここを消しておりますので、これをどのようにするかということが御意見をいただければと思います。本文では、先ほど過去の日本の評価で出てきました OTC の Wister 系ラットを用いた二世世代生殖試験の NOAEL、この NOAEL の 18 mg/kg 体重/日が本文に記載している NOAEL としては一番低いということになりますので、それを記載するという事も考えられるのかなと思います。

いずれにしても、22 行目から書いておりますが、毒性学的な ADI を設定するかしないかということになります。EMEA、JECFA においては特に毒性学的 ADI をこうですということでは設定はしておりませんので、また、日本の過去の評価でもしていないということですので、基本的にはそういう方向でいかかかと思っております。

23 行目から書いておりますが、これらの国際機関あるいは過去の日本の評価でも、ヒト腸内細菌叢への影響を用いる方が適切であると考えられるということで、毒性学的 ADI を設定していないと書いております。したがって、もしこういう方針でよろしければ、本専門調査会としても設定していないというようなことを書き加えさせていただくことになろうかと思っております。

それから、もし毒性学的 ADI を設定する場合には、先ほど申し上げました、書いてあります LOAEL、48 mg/kg 体重/日を用いるのか。ただ、この 48 mg/kg 体重/日は本文からは削除しておりますので、そうなりますと、本文に書いてあるものとしては NOAEL の 18 というものが一番低いということですので、それを引用する形になるのかということをご審議いただければと思います。

32 行目から微生物学的 ADI ですが、こちらに関しては JECFA あるいは日本の過去の評価の内容に準じた形で記載をさせていただいております。

82 ページに 3 行目で、「0.025 及び 0.25 mg/kg 体重/日を添加したケモスタットでは影響は見られなかった」と書いてありますが、これは少し言い過ぎというか、本文ではこの 2 つの用量ですとばらつきがあったということで、結論付けていないというようなことなので、そこはばらつきがあったというような、本文の記載どおりにしたいと思っております。

個体差に関しては、JECFA と同様に、ないと考えるということで、安全係数は不要として、微生物学的な ADI は JECFA の最新の評価、それから過去の日本の評価と同様の 0.03 としております。

14 行目から ADI の設定についてということで改めて記載をしておりますが、ここも毒性学的な ADI を設定するかどうかということで、2 つ案を書かせていただいております。毒性学的 ADI を設定していない場合に関しては①の案のような表現となるかと思っております。微生物学的 ADI の 0.03 mg/kg 体重/日は、毒性学的に最も低い指標、ここでは先ほどの 48 を引用していますが、例えば 18 のほうを採用するとすれば、最も低い NOAEL は 18 mg/kg 体重/日で、それと比較しても十分な安全域が得られているというような記載とするという案になっております。

また、②案でいきますと、微生物学的 ADI と毒性学的 ADI を比較して、いずれにしても微生物学的 ADI のほうが低くなるということですので、その低いほうをとるというようなことで案を書いておりますので、この点について御審議をいただければと思います。

「以上より」ということで、25 行目から、ADI としては、この 3 種類、和として 0.03 mg/kg 体重/日という ADI を設定するという案になっております。

以上でございます。

○唐木座長 食品健康影響評価についての説明ですが、問題点は、毒性学的 ADI を設定するかないかという、このところになると思います。81 ページの①、②、それから、その結果、ADI を設定するときにもそれが影響してくるということですが、事務局の原案としては、ヒト腸内細菌叢への影響を用いるほうが適切だという JECFA、EMEA あるいは過去の日本の評価のやり方を踏襲して、毒性学的 ADI は設定しないという①のほうを採用したいというのが原案ですが、もし毒性学的 ADI を設定する場合は、81 ページの 28 行目に、48 mg/kg 体重/日 (LOAEL) と書いてありますが、この LOAEL という記載は削除するのですね。

○関谷課長補佐 そうですね。

○唐木座長 本文で取ってしまったので。

○関谷課長補佐 本文でその判断はしていないということになります。

○唐木座長 ここは取るということになりまして、これを用いるのか、あるいは NOAEL としての 64 ページにある 18 mg/kg をとるのか、そんなようなことをしなくてはいけないのですが、必ずしも根拠が明確ではないということになるだろうと思います。

というのが問題点ですが、この点について何か御意見ございますか。どうぞ。

○江馬専門委員 まず、NOAEL、18 mg/kg 体重/日、それから影響の出た 48 mg/kg 体重/日をとるかどうかなのですが、原著の信頼性を比較できるなら、どちらかに決めることができると思いますが、ここの 48 mg/kg 体重/日は、LOAEL として 1,000 で割ると 0.048 mg/kg 体重/日、NOAEL の 18 mg/kg 体重/日から ADI を出すと 0.18 mg/kg 体重/日ということで、安全サイドに立てば、この書き方でよいのではないかと思います。もう少し親切心があるのなら、両方併記したらよいかと思います。もし書くとしたらです。

○唐木座長 ということは、一応毒性学的 ADI を設定したほうがよいということでしょうか。

○江馬専門委員 先ほど先生言われたように、根拠が明白でない、それから原著が確認できない状況ですので、ここで無理に書く必要はないかと思います。

○唐木座長 わかりました。ありがとうございます。

ほかに御意見ございますか。

それでは、案①の毒性学的 ADI を設定しない案というほうを採用するというところでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次の問題は、そうすると 82 ページも当然、案①のほうになるということですが、このところでは、毒性学的に最も低い指標、48 mg/kg 体重/日というところに NOAEL の 18 mg/kg 体重/日も参考として加えるかどうかということですね。その辺はいかがでしょうか。

ここは、両方書いておいても悪いことはないということですね。事務局の方はいかがですか。

○関谷課長補佐 もし、48 mg/kg 体重/日のほうは、LOAEL とはしていませんが、そういう記載は、毒性が出た用量としては 48 が記載されていますし、18 mg/kg 体重/日の方は JECFA でも NOAEL を 18 mg/kg 体重/日としていますので、その範囲で記載することは可能かなとは思っておりますが、両方でも構わないというか、大丈夫だとは思いますが。

○唐木座長 それでは、そのようなことでよろしいでしょうか。

それでは、①案のほうで 48 mg/kg 体重/日と 18 mg/kg 体重/日、両方ともわかりやすく記載をしておくということで、ADI の設定は 0.03 mg/kg 体重/日ということになると思いますが、結論はそれでよろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、毒性学的 ADI については、JECFA、EMEA 及び日本の過去の評価結果と同様に設定をしないということ、一方、微生物学的 ADI については、健康なヒトボランティアにおける腸内細菌への影響が検討された結果、糞中細菌叢の組成及び OTC 感受性に及ぼす影響を指標に得られた NOAEL、2 mg/ヒト/日から、0.03 mg/kg 体重/日と設定するという事にさせていただきます。

最終的な結論としましては、微生物学的 ADI の 0.03 mg/kg 体重/日は、毒性学的な影響が見られた最も低い用量である 48 mg/kg 体重/日と比較しても十分な安全域が得られていることから、OTC、CTC 及び TC の ADI は 0.03 mg/kg 体重/日と設定することとしたいと思います。ただし、この文章には 48 mg/kg 体重/日のほかに 18 mg/kg 体重/日の記載も加えるということで、変更させていただくということでございます。

そういうことで、幾つかまだ宿題もございますが、以上のような設定ということにさせていただきますして、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、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は、ADI を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和として 0.03 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、資料をもとにして評価書を取りまとめたいと思います。宿題のところあるいは訂正の文言がございますので、先生方には必要に応じて御意見を伺い、また確認をしていただきたいと思いますというように思います。事務局は作業をお願いします。

○関谷課長補佐 わかりました。本日御意見をいただいた内容につきまして、座長の指示

をいただきながら事務局で内容を修正し、各委員の先生方に御確認いただきたいと思しますので、よろしくお願いいたします。

また、「NOAEL が〇〇と考えられた」というところの表現につきましても、検討させていただきまして、相談をさせていただくということにいたしたいと思います。

それから、この 3 種類のうち、オキシテトラサイクリンについては農薬の用途もあるということですので、本評価書（案）につきましては、引き続き農薬専門調査会で御審議をいただくということになります。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、次の議題で、ドキシサイクリンのほうに移りたいと思います。

事務局、説明をお願いします。

○関谷課長補佐 資料 3 をお願いいたします。

こちら、ドキシサイクリンということで、テトラサイクリン系の抗生物質になります。こちらのドキシサイクリンにつきましては、ことしの 1 月の調査会で御審議をいただきまして、そのときに、今御了解いただきました 3 種類の OTC、CTC、TC の評価とそれからドキシサイクリンの評価をどのような方針で御審議をいただくかというところを御審議いただきまして、先ほどの 3 種類とは別に評価を行うということで御了解をいただいたものでございます。

こちら TC 類、テトラサイクリン系の抗生物質ではあるのですが、JECFA では評価を行っておりません。唯一 EMEA が評価を行っておりまして、こちらもあまり試験成績等の詳細な記述がないというような状況でございます。一部、動物用医薬品のメーカーからの提出されたものも含めて評価書（案）を作成しております。

6 ページをお願いいたします。ドキシサイクリンということで、通常、このモノハイドレードという形で存在するというものでございます。

使用目的等につきましては、テトラサイクリン系の抗生物質ということでございまして、このドキシサイクリンは、7 ページにあります。OTC 又は TC から化学的に誘導して得られたものということでございます。このドキシサイクリンは、国内外でヒトあるいは動物用医薬品として使用されております。日本でも動物用医薬品として、豚、鶏あるいは水産用のものが承認をされているという状況でございます。

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品目でございます。

薬物動態試験が 14 行目からございます。

まず、ラットでございます。標識のドキシサイクリン、DOXY ということで、DOXY と呼ばせていただきますが、DOXY の経口投与で尿中に 10.8 %、糞中に 87.7 %が排出されたというようなこと、あるいは 20 行目から静脈内投与でございますが、こちらでは尿中に 30、糞中に 58 %、72 時間では 30、61 %、それぞれということでございます。

それから、24 行目から、これは非標識の DOXY の静脈内投与ということで、こちら

尿中に 43 %、糞中に 60 %と、ほぼ完全に回収をされたというようなこととございます。

30 行目からマウス、ラット、ウサギということで、こちらはまとめて書いてございますが、1~3 時間後に  $C_{max}$  に達するというようなこと、あるいは組織中濃度、肝臓、腎臓、脾臓、肺では投与 1~4 時間後に最高値に達するというようなこと、それらの値が血中濃度を上回っていたというようなことが示されています。

それから、8 ページではウサギの試験が 4 行目から、こちらは単回経口投与ですが、1 時間後に  $C_{max}$  に達しているということです。24 時間後には検出限界になっております。

10 行目、イヌの試験、単回経口投与で、こちらでは尿中排泄率が 2 つの用量で行われておりますが、それぞれ 2.7、8.6 %であったということが示されております。

また、静脈内投与、イヌの試験では、尿中への排泄率がほかのテトラサイクリン系抗生物質よりは小さいというようなことが示されています。

20 行目からは豚の薬物動態試験、こちらは単回強制経口投与試験でございますが、血中濃度が表 1 に示されておりますが、投与 2 時間後に  $C_{max}$ ——2.94 というのですが——になるということとございます。

9 ページには、糞中、それから尿中の排泄量、この表は排泄量のほうでございまして、一番右のカラムに排泄率というものが出ておりますが、糞中には約 26 %、尿中には約 4 %ということとございます。

それから、12 行目、豚の 2 つ目の試験ですが、単回経口投与で行われておりまして、こちらは組織中のものを測っております。腎臓、肝臓、それから小腸で高い傾向があるというような結果が得られております。

21 行目からは鶏の単回経口投与試験でございますが、結果が 10 ページの表に載せてございます。最高濃度、それからその最高濃度に到達する時間がございまして、 $T_{max}$  ということが書かれておりますが、肺あるいは気管、腎臓、こちらで高いというような結果が出ております。

それから、4 行目から動物種による  $T_{1/2}$  の比較ということで、こちらは動物種がずらっと書いておりますが、結果としてはマウスが最も短くて、羊が最も長かったと。体重の増加によって半減期が長くなる傾向があるということですが、豚は体重の割に短いというようなことで、具体的な情報はこれ以上ないというような状況です。

それから、12 行目、牛と豚ですが、こちらは静脈内投与で血液と尿を HPLC で分析すると、生体内での代謝はなかったということとございます。一方、17 行目から、これは EMEA の記載ですが、経口投与では速やかに吸収をされて、半減期は他のテトラサイクリン系抗生物質よりは長いということで、脂溶性が高いということ、それから、こちらの経口投与では、体内に広く分布して、特に腎臓、肝臓、骨、歯の象牙質に多く分布するというので、投与量の 40 %が代謝されるとこちらでは考えております。大部分が糞中に出るということですが、微生物学的に不活性ということが示されております。

また、11 ページをご覧いただければと思いますが、ヒトの薬物動態試験ということで、

ヒトの医薬品としても使われておりますので、ヒトのデータがございます。ヒトボランティアでの経口投与試験、2 行目からございますが、尿中に平均 55.4 %、糞中に平均 31.5 %が排泄されたということで、合計で 87 %が回収されたという経口投与の試験がございます。

また、9 行目からも経口投与の試験ですが、3 時間後に  $C_{max}$  に達するということがございます。

14 行目からは単回経口と単回静脈内投与を比較しておりますが、経口投与ではやはり 3 時間後に最高濃度、静脈内投与では 5 分後の最高濃度が示されており、3 時間後にほぼ同様の血中濃度になり、その後同様の結果を示しております。

それから、20 行目から、これも経口投与、投与量は未記載ですが、投与 3 日後には大部分が排泄あるいは分解されたというようなことが示されております。また、糞便中に排泄された一部は不可逆的変化あるいはキレート化して不活化されたということが報告されているということです。

それから、もう一つ 27 行目からありまして、この経口投与試験では尿に 39.6 %、糞便中に 4.9 %が排泄されたというデータもございます。

31 行目からは残留試験です。

まず、豚の 7 日間の混餌投与で、これはバイオアッセイによって分析をしております。結果が表 6 のほうに、12 ページにございますが、肝臓と腎臓以外につきましては、大体 5 日ぐらいですね。あと、筋肉の一部で出ておりますが、5 日目には検出限界未満となっております。すべての組織で 7 日目には検出限界未満になっているというようなデータです。

それから、鶏の試験が 9 行目から飲水投与の試験で行われております。結果としては次のページに表で示しております。こちら一番高い濃度、1,000 ppm のところでは腎臓で一部 10 日目に検出をされておりますが、そのほかの臓器では概ね 9 日目には検出限界未満というようになっております。

それから、14 ページに移ります。残留試験のこれは鶏卵のほうですが、7 日間の飲水投与をして、卵黄、卵白を調べております。結果は表 8 に示されておりますが、卵白のほうは最終投与後 7 日以降、卵黄のほうですと最終投与 10 日以降には各用量ともに検出限界未満に落ちております。

15 行目からは EMEA の記載でございますが、残留試験について記載がされておりました、濃度は腎臓、肝臓、皮膚、筋肉の順で、脂肪からは検出されなかったというような記載がございます。

残留試験まで、以上でございます。

○唐木座長 14 ページまで説明がありましたが、何か御質問、コメントございますか。はいどうぞ。

○細川専門委員 10 ページ目の 12 行目からの (9)、生体内で代謝されなかったという

のは、やっぱり余りにもおかしい表現なので、これは削ったほうがよいのではないですかね。代謝されないで、こんなに脂溶性の高い化合物が外に出てくることはあり得ないので。多分、試験法が間違いか、何かおかしいと思いますので。

○唐木座長 そうですね。

○関谷課長補佐 そうですね。原文の報告書にはそう書いてはあるのですが、単に分析法で検出されていないという可能性もありますし。それでは、一文すべてここは削除させていただければよろしいでしょうか。

○細川専門委員 削除したほうが矛盾がなくてよいと思いますが。

○唐木座長 ということで、10 ページの 12 行目から 15 行目までは削除をするということでもよろしいでしょうか。よろしければ、そのようにさせていただきます。

ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

○安河内評価専門官 すみません。事務局から 1 箇所訂正をお願いします。9 ページの (6) の薬物動態試験 (豚②) の表 4 の表題のところなのですが、単位が mg (力価) /g になっておりますが、これは  $\mu\text{g}$  の間違いでございますので、修正をお願いします。

○唐木座長 9 ページの 19 行目の mg は  $\mu\text{g}$  ということですね。

そのほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

よろしければ、引き続き説明をお願いします。

○関谷課長補佐 14 ページの 21 行目から遺伝毒性試験ということでございますが、少し修正をさせていただきましたが、こちらに関しましては EMEA で DOXY に遺伝毒性の証拠は見られていないという、そのみの記載となっております。

それから、急性毒性試験ですが、次のページに表が載ってございますが、経口の LD<sub>50</sub> に関しましてはおおむね 1,000 mg/kg 体重以上、イヌでは 500 mg/kg 体重以上ということにはなっていますが、それほど急性毒性が高いということではないというような結果が得られております。

5 行目から亜急性毒性、慢性毒性と書いてありますが、亜急性毒性試験しかないということで。ただ、慢性毒性は EMEA で少し記載がございますので、残してございます。

まず、6 行目からラットの 6 カ月間の亜急性毒性試験ですが、強制経口投与による試験でございます。最高用量の 800 mg/kg 体重/日の雄では、投与開始 70 日後に全例が死亡しているということ、それから 400 mg/kg 体重/日では 8 例が死亡したというようなことでございます。死亡数につきましては、表 10、16 ページにも載っております。体重についても 400 mg/kg 体重/日以上で影響が出ております。尿検査では、タンパク尿陽性の傾向が見られた以外、著変はなかったというようなことでございますが、臓器重量で 200 及び 400 mg/kg 体重/日の群で副腎重量が増加し、病理組織学的に皮質で病変が見られたということでございます。

21 行目から、こちらで DOXY の毒性と TC のほう、テトラサイクリンの毒性を比較するというので、TC の強制経口投与の試験が行われております。こちらの死亡数も先ほ

どの 16 ページの表 10 に載っておりますが、DOXY では 400 mg/kg 体重/日から、TC では 800 mg/kg 体重/日からということで、死亡例が出たということでございます。

16 ページの 6 行目からの記載ですが、DOXY 及び TC ともに高用量群で見られる所見は同様であり、副腎重量の増加が顕著であったと。病理組織学的所見では副腎皮質束状層の肥大と脂肪滴が見られたということで、著明に見られるところは 400 mg/kg 体重/日であったということです。

ここの二重線で用量を追加しておりますのは、吉田先生からコメントをいただいております、この高用量群というように書いてあるのはどの用量のことでしょうかという御意見をいただいております。事務局のほうでこの二重線のところを書き入れてしまったのですが、これは 400、800、800、1,600 mg/kg 体重/日は、上の死亡例に関してはそういうことなのですけれども、ここで言っているのは、副腎重量の増加等の所見ですので、すみません、これは削除させていただいて、吉田先生の御指摘への答えがなかなかできないような状況で、はっきりと高用量群、具体的に特定することが少し難しいという状況でございます。これが 800 mg/kg 体重/日と書くのが適当なのか、1,600 mg/kg 体重/日と書いたらよいのかというところがですね。ただ、少なくとも 1,600 mg/kg 体重/日ですと死亡しており、800 mg/kg 体重/日についてもほとんど死亡していますので、DOXY でいえば 400 mg/kg 体重/日以下あるいは 200 mg/kg 体重/日以下——400 mg/kg 体重/日以下ですかね。そのぐらいだとは思いますが、明確に特定の用量ということが結論が出せない状況でございます。

それから、以上のことからということで、本試験における NOAEL は 50 mg/kg 体重/日ということで、NOAEL が設定をされております。

それから、16 ページの 14 行目からイヌの 90 日間の亜急性毒性試験ということで、こちらは 1 用量のようですが、胆管系の肝機能異常が示されておりました、これは投与開始 21 日後までに回復したということでございます。胆汁中に異常に大量の DOXY が存在したことに起因すると考えられたとされています。

また、21 行目から慢性毒性試験ということで、これも具体的な記載がないものですが、慢性毒性試験で TC の特徴的な影響である骨、歯、甲状腺への着色が見られたということが書かれております。これは有害なものではないと考えているということでございます。

それから、27 行目、こちらは EMEA での記載でございますが、ラット、ハムスター、ミニブタ、イヌ、サルを用いた反復投与及び慢性毒性試験が幾つか実施されているということでございますが、イヌにおいて特異的な肝毒性が見られたという記載がございます。ただ、このところも具体的な表現がございませんで、イヌを用いた 1 カ月間の試験では、肝毒性が見られたことから、NOAEL、25 mg/kg 体重/日ということが書かれておりますが、こちらに関しましても吉田先生からどのような変化でしょうかということでコメントをいただいております。EMEA のほうの記載はこの範囲でされておりますので、詳細は不明ということになります。先ほど御説明いたしました 16 ページの 14 行目からのイヌ



の 90 日の亜急性毒性試験では、胆管系の肝機能異常という表現があるということですが、こちらの EMEA の記載の中身はわからない状況です。

それから、17 ページの 6 行目から発がん性試験、こちらは実施されていないということです。

9 行目から生殖・発生毒性試験、マウス、ウサギ等で行われております。

まず、マウスの発生毒性試験ということで、1 つ目の試験では、120 mg/kg 体重/日以上投与で、母動物で体重の減少、死亡、胎児で死胚率の増加あるいは体重の減少が見られたということで、NOAEL は 60 mg/kg 体重/日ということと考えられたとされています。

また、20 行目から発生毒性試験、これはウサギですが、こちらでは母動物では 100 mg/kg 体重/日で摂餌量の減少が見られた以外、影響がなかったということですが、胎児では投与群で平均体重の低値が見られたということでございます。外表、内臓、骨格に奇形は見られなかったとされていますが、NOAEL は設定できず、LOAEL として 20 mg/kg 体重/日ということになっております。

また、33 行目からはマウス、ラット、ウサギ、まとめて書いてございますが、こちらについては、臨床用量の 100 倍量を投与しても胎児奇形は全く観察されず、流産あるいは吸収も見られなかったとされています。対照薬としてブスルファン群ということで、こちらでは一貫して奇形が認められたということが書かれております。

18 ページに移ります。これも簡単な記載のみなのですが、ラット、ウサギ、サルで催奇形性は見られなかったということ、また、EMEA でも生殖発生毒性の証拠は見られていないと。エビデンスがないですということが書かれています。

ここまでで切りたいと思います。以上です。

○唐木座長 ということで、このところは、16 ページの 6 行目の高用量群は何を指すのか明確ではない、それから 16 ページの一番下ですか、31 行目、肝毒性と書いてありますが、この内容が書いていないということで、吉田先生ですね、御質問があったが、記載がないということで、このままにしておかざるを得ないということだったと思いますが、吉田先生、よろしいでしょうか。

○吉田専門委員 まず、16 ページの 6 行目なのですが、このままの記載ですと、高用量群で副腎重量の増加が顕著で、その後の組織を見ると、最も顕著だったのが 400 mg/kg 体重/日。中間の 400 mg/kg 体重/日で組織変化が顕著だったということで、少し矛盾が生じます。実際は中及び高用量群で副腎重量の増加が顕著であったと推察するのですが。というのは、その根拠になるのが、前のページの 15 ページの 18 行目、ほぼ同じ条件で実施されている試験で 200 と 400 mg/kg 体重/日で副腎重量の増加があるので、恐らく真ん中の用量でも高かったのだらうと推察するのですが、あくまでも推察なので。重量のところを削除して、組織の方のみ記載を残すというほうが正確かなというように思いました。

○関谷課長補佐 事務局からよろしいでしょうか。先生が今おっしゃいました 15 ページの 18 行目の記載の試験と同じものなので、16 ページの結論はこの一連の同じ試験のもの

ですので、先生がおっしゃったことが正解かなと思いましたが。すみません。

○吉田専門委員 そうすると、同じ試験を2つに分けて記載されているのですか。

○関谷課長補佐 TCと比較をするということで行われておりますので、まず、15ページの7行目からDOXYの試験の結果を書いて、それから21行目からTCの結果を書いて、表10で死亡数を比較して結論を書いているので、わかりづらくなってしまっているのかもしれない。すみません。

○吉田専門委員 わかりました。そうすると、少なくともDOXYについては、200と400 mg/kg 体重/日で副腎重量が高かったのは事実ですね。TCについてはわからないのですね。

○安河内評価専門官 すみません。TCにつきましては、400 mg/kg 体重/日ではすべての雄雌で重量が増加しておりますが、800 mg/kg 体重/日では弱い増加の傾向が見られたという結果が一部ございます。

○吉田専門委員 そういう出典にさかのぼれるのであれば、そのように書いていただくとよいかなと思うのですが。

○関谷課長補佐 この試験についてはメーカーからの補足資料が来ておりますので、その中でわかる情報をつけ加えさせていただきたいと思います。

○唐木座長 確かに、ここは情報があるのであれば、わかりやすく書いたほうがよいですね。では、ここは事務局で訂正をして、また確認をしていただくということにしたいと思います。

○関谷課長補佐 すみません。具体的な用量を書いてということによろしいでしょうか。高用量群が何を指すのかが、多分、中間用量で出ているのでわからないので。

○唐木座長 そうですね。

○関谷課長補佐 具体的に書くということで。

○唐木座長 この高用量群という語はやめて、具体的にどのぐらいの量だという数字を入れるということをお願いをします。

○関谷課長補佐 わかりました。

○唐木座長 16ページの一番下の肝毒性の内容、16ページから17ページはいかがでしょうか。これも吉田先生ですね。

○吉田専門委員 これについてはわからないということなので、このままで結構なのですが、この試験そのものの投与経路と投与量が不明です。それにもかかわらずNOAELが25 mg/kg 体重/日となっているので、少なくともNOAELのこの25 mg/kg 体重/日はどこから出てきたかよくわからないので、削除していただくのがよいかなと思っています。あるいは、投与経路と投与量が不明なので、全部を削除してしまうかということなのですが、ただ、毒性情報としては肝毒性があって、それが1年間投与しても、進行せずに悪くならない、しかも回復性があるというのは重要だと思うので、一部削除して残すというようにしていただいたらよいかなと思います。

○唐木座長 NOAEL の部分のみを削除するというのでしょうか。

○吉田専門委員 はい。

○唐木座長 ということ——はいどうぞ。

○山中専門委員 このところ、実は私もひっかかかっていまして、もとの資料を見てみたときに、このイヌの hepatotoxic effect が個体特異的な現象だというような記述があるのですね。そうすると、結局、この肝毒性と見られるものが投与を続けても悪くならなかったり、あと、やめたら治るといふようなこととの関連が出てくるのかなと思うのですが、こちらの評価書には個体特異的なというような、特異体質というような言葉なのですが、それはこちらには出ていないので、その辺どうなのかなというのひっかかかっていました。

○関谷課長補佐 すみません。29 行目の「特異的な肝毒性」というように訳したつもりだったのですが、訳がよくなかったかもしれないので、適切な訳を御意見をいただければと思います。

○唐木座長 特異的と個体特異的は違いますね。

それでは、29 ページを……。個体特異的でわかりますかね。少しよい言葉を。

○山中専門委員 考えてみます。

○唐木座長 よろしくお願ひします。これを訂正するというにさせていただきます。

ということで、結論は、17 ページの 2 行目の「NOAEL が設定された」の部分は削除するというのでよろしいでしょうか。よろしければ、そのように訂正をさせていただきます。

そのほかに何かございますか。はいどうぞ。

○江馬専門委員 17 ページの 20 行目からウサギの発生毒性試験が記載されているのですが、抗生物質はウサギに強く毒性が出ることがあるので、抗生物質を投与したウサギの試験は注意して見なければなりません。ここの記載は改めたほうがよろしいかと思ひます。具体的にどういふことかといふと、「本試験における NOAEL は設定されず」といふ文は削除したほうがよろしいかと思ひます。かなり古い試験で、原著にも NOAEL 云々のことは書いてないと思ひますので、要らないと思ひます。

それから、多分、最終的なところで、先ほどの剤と同じように LOAEL を書いているのですが、ADI を計算すると NOAEL、50 mg/kg 体重/日のほうが低くなるので、19 ページの 27 行目も書きかえたほうがよいのではないかと思ひます。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。そうすると、17 ページの 30 行目の「NOAEL は設定されず」といふところは削除をするということですね。それでよろしいでしょうか。

それで、19 ページのほうは説明があつた後でもう一度そこにいきたいと思ひます。

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、説明の続きをお願いします。

○関谷課長補佐 18 ページの 10 行目から微生物学的影響に関する試験になります。

まず、11 行目からの MIC のデータは、通常、当調査会でも採用しています食品安全委員会が実施した調査事業に基づく腸内細菌における MIC<sub>50</sub> のデータになってございます。最も低い MIC<sub>50</sub> が報告されているのが、表 11 の中で *Fusobacterium*、*Peptococcus*、*Peptostreptococcus*、*Prevotella* の 0.12 µg/mL ということで、MIC<sub>calc</sub> としては 0.457 µg/mL ということが算出されております。

19 ページに移りますが、EMEA のレポートにも少し記載がされていまして、腸内細菌を用いた *in vitro* の MIC 試験により、DOXY の微生物学的活性を OTC と比較した結果、試験に用いたヒト腸内細菌の感受性は同程度、または DOXY に対してわずかに高かったということで書かれております。

ここまでで、食品健康影響評価の前までで切りたいと思います。すみません。

○唐木座長 以上、微生物学的影響の説明ですが、1 カ所訂正をしなくちゃいけないのは、18 ページに表がありますが、表の右上の 2 行目に「Doxycycline」とスペルアウトしてありますが、ほかのところは全部「DOXY」なので、これも「DOXY」に揃えるということにしたいと思います。

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 19 ページの 9 行目から食品健康影響評価ということで記載をしております。

まず、EMEA の評価なのですが、こちら、先ほど御説明いたしましたように、かなり中身としては詳細が書いていないというようなこと、それから、先ほど御審議いただいて御了解いただいた OTC、CTC、TC のものを引用しているという範囲の評価になっております。EMEA では、DOXY は急性経口毒性が低いこと、それから生殖発生毒性、遺伝毒性の証拠は見られないこと等から、DOXY の毒性学的なプロファイルは OTC、CTC、TC とおおむね同様であると考えられたとしています。また、ヒト腸内細菌に対する微生物学的活性を OTC と比較した結果——先ほどのものですが——、やや感受性が高い程度あるいは同程度ということで、微生物学的な ADI、これは先ほどの 3 種類に EMEA が適用しているのが 0.003 mg/kg 体重/日ですので、これで DOXY も適用可能ではないかという考え方で評価をしております。

18 行目から「なお」ということで書かれておりますが、JECFA ではこの 0.003 mg/kg 体重/日というものを見直しをして、安全係数が不要であると判断をして、現在は 0.03 mg/kg 体重/日ということを補足説明をつけ加えております。

23 行目から、当調査会での評価ということになりますが、まず毒性学的な ADI として、「DOXY については、遺伝毒性試験及び発がん性試験の知見は得られていないが」と書いておりますが、その証拠はないがというような EMEA の評価を引用する形のほうがよいのかなとも思いますが、申しわけございません、知見は得られていないというように書いておりますが、EMEA のような記載をとる方法ということも考えられると思いますので、

御議論をいただければと思います。基本的には OTC、CTC、TC とおおむね同じ毒性プロファイルを有していると考えられるということで、遺伝毒性発がん物質ではないというように考えられるとしています。DOXY の各種毒性試験において最も小さい指標はということで、先ほど江馬先生から御指摘をいただきましたので、ここに関してはこの LOAEL ということは削除しておりますので、ラットの 6 カ月の亜急性毒性試験の NOAEL、50 mg/kg 体重/日がありますので、それを引用するかどうかというところがポイントかと思います。

EMEA では、安全性評価において微生物学的影響に関するデータを用いることが最も適切であるとして、毒性学的 ADI を設定していませんということです。本調査会でも設定をしない方向でということで、少し追記する必要があると思いますが、そのような方向で案を作成しております。

微生物学的 ADI のほうですが、こちらに関しては、EMEA では OTC と比較して同程度あるいは感受性がやや高い程度というような表現を用いておりますが、こちらの DOXY に関しましては、日本で行われた MIC のデータがありまして、それに基づく微生物学的 ADI も計算が可能ということになりますので、そのデータをもとに微生物学的 ADI を算出するという案をとっております。

19 ページから 20 ページにかけて計算式が分かれてしまっておりまして、申しわけございません。VICH の計算式で計算をしておりますが、微生物が利用可能な経口用量の分画、これは先ほどヒトの薬物動態のほうで出てきておりましたが、健常のヒトで 72 時間以内に糞便中に 31.5 %が排出されるということですので、31.5 %、このデータをもとに、係数としては 0.315 を使用しております。

計算しますと、0.0053 という値が得られますので、ADI の設定につきましては、微生物学的 ADI の 0.0053 mg/kg 体重/日は毒性学的に最も低い指標、これが先ほどの LOAEL の 20 mg/kg 体重/日を書いておりますので、例えば NOAEL として一番低い 50 mg/kg 体重/日、先ほどのラットの 6 カ月試験の 50 mg/kg 体重/日と比較しても十分な安全域が得られていることからということで、DOXY の ADI としては 0.0053 mg/kg 体重/日を採用するという、そのような案にしております。

以上です。

○唐木座長 という説明がありましたが、ここでも幾つか訂正すべき点があります。

19 ページの 24 行目の「知見は得られていない」というのは余り適切な文言ではないということで、EMEA にそろえるということ。

それから、先ほど御意見いただきました 27 行目、ウサギを用いた LOAEL、これは削除をして、かわりにラットの NOAEL、50 をここに記載をする。

それから、同じ記載は次の 20 ページの 12 行目にもある毒性学的に最も低い指標と、これも入れかえるという変更がございますが、そのほかに何か御質問、御意見ございますか。はいどうぞ。

○江馬専門委員 19 ページの 11 行目ですが、生殖発生毒性及び遺伝毒性。催奇形性及び遺伝毒性。生殖発生毒性は、ラットでの胚死亡、胎児死亡、体重低下などが出ていますが、催奇形性はありません。

○唐木座長 ありがとうございます。

ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

結論としては、JECFA の OTC、CTC 及び TC の現在の評価よりは 1 桁低くなっておりませんが、VICH の手法で計算するとこのようになったということなので、これは仕方がないかなと思えますが。よろしいでしょうか。

それでは、最終的な結論として、微生物学的な ADI を採用し、0.0053 mg/kg 体重/日と設定をするということで御了承いただけたということですのでよろしいですね。ありがとうございます。

それでは、幾つかの文言の修正等がありますが、ドキシサイクリンに係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、ドキシサイクリンの食品健康影響評価については、ADI を 0.0053 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられるということで、資料 3 をもとにして評価書（案）を取りまとめたいと思います。先生方にはこの訂正部分、そのほかについて御意見あるいは確認をしていただきたいと思えますので、よろしくお願いします。事務局、作業をお願いします。

○関谷課長補佐 わかりました。本日御意見をいただいた内容につきまして、座長の指示をいただきながら事務局で内容を修正しまして、各委員の先生方に御確認をいただきたいと思えます。

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ました意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきます、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思えますので、よろしく願いいたします。

また、先ほどの「考えられた」という表現につきましても、あわせて修正を検討させていただきますと思えます。

以上です。

○唐木座長 それでは、引き続き事務局のほうからその他の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、こちらの調査会で ADI を設定していただいた品目について厚生労働省から暫定基準を見直すということで報告がございましたので、御紹介させていただきます。

参考資料 3 から 4 ということでお願いします。

まず、参考資料 3 ですが、ベンジルペニシリンでございます。

こちらは、1 枚めくっていただきまして、3 ページと下を書いてありますが、βラクタム系の抗生物質ということですが、動物用医薬品として国内外に広く用いられて、古くから使用されているというものであります。

4 ページから 5 ページにかけて様々な製剤が日本で承認されているものもあるという状況があります。

食品安全委員会の食品健康影響評価につきましては、7 ページの 3、ADI の評価というところにございますように、こちらは JECFA と同様な食品健康影響評価の結果ということで、一日摂取量 30  $\mu\text{g}$ /ヒトであれば重大な危険は及ぼさないというような判断をしている結果となっております。

これに基づきまして暫定基準の見直しをするということで、具体的には 9 ページに基準の現行とそれから基準値案ということで書かれてございます。これらの新しく基準値案のほうで ADI に対する摂取量の試算をしますと、8 ページにございますが、理論最大一日摂取量、TMDI 法でこの表にあるような範囲におさまるというようなことをございます。

続きまして、アピラマイシンですが、参考資料 4 にございます。

こちらは、3 ページにございますように、これも抗生物質でございますが、日本では動物用医薬品としては承認されておらず、飼料添加物として使われているものでございます。

こちらは 6 ページに ADI の設定についてというところにございますが、アピラマイシンについては抗生物質ではありますが、微生物学的な ADI ではなくて、毒性学的な ADI を採用されております。微生物学的な影響は糞便と結合したりということで、影響はないというような判断がされています。

1.5 mg/kg 体重/日ということで設定をされていまして、8 ページに基準値案と現行の比較表が載っております。基準値案のほうで空白になっているところは、基準値を削除して、抗生物質は含まれてはならないという一般規則のほうで規制するということになろうかと思えます。

こちらの摂取量の試算でございますが、7 ページにあります、こちらは全部 0.0 %となっておりまして、けた数の関係で、推定摂取量が非常に低いということで、見た目は 0.0 %となっております。という報告でございます。

それから、参考資料 5、チアンフェニコールですが、こちらは 3 ページにございますが、合成抗菌剤で、国内でも使われているというものでございます。

こちらの ADI の評価は 5 ページから書かれておりますが、こちらは微生物学的なデータからということで、6 ページの③に 0.005 mg/kg 体重/日という、これが当委員会の ADI でございます。

これをもとに基準値案を設定しておりまして、8 ページに表がございますが、見直しの案が出されております。

この基準値案に基づいて 7 ページで TMDI 法に基づいて試算をしますと、このようなパーセントということの範囲でおさまるとい、そういう報告になっております。

厚生労働省からの報告に関しては以上でございます。

○唐木座長 何か御質問ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、そのほかに事務局から何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませんですが、次回の専門調査会ですが、今のところ 4 月 24 日の午前中ということで予定をしております。また決まりましたら改めて御連絡をさせていただきますので、よろしくをお願いします。

○唐木座長 先生方から何かございますか。よろしいですか。

それでは、これで本日の議事はすべて終了いたしました。どうも御協力をありがとうございます。

これで閉会いたします。