

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第57回会合議事録

1. 日時 平成24年7月31日(火) 14:00~16:38

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品「ダノフロキサシン」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「ビコザマイシン」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、桑形専門委員、下位専門委員、津田専門委員、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)

熊谷委員長、佐藤委員、山添委員、三森委員

(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、関口課長補佐、
本河評価専門官、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7月30日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書ダノフロキサシン

資料3 (案)飼料添加物・動物用医薬品評価書ビコザマイシン

資料4 「食品安全委員会における調査審議方法等について(平成15年10月2日食品安全委員会決定)」に係る確認書について

参考資料1

参考資料2

6. 議事内容

○唐木座長 ただいまから第57回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は、池、今井、高橋、舘田、細川の各専門委員が御欠席でございまして、11名の専門委員に御出席をいただいております。

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いては、お手元にあります議事次第のとおりでございます。

議事に入る前に、事務局から議事あるいは資料等の確認をお願いします。

○関口課長補佐 本日の議事の説明の前に、先般行われました委員の改正について御報告させていただきます。

7月1日付で当食品安全委員会の委員の改選がございまして、新たに7名の委員が就任されております。

委員長には、前期、委員長代理でいらした熊谷委員が御就任されています。

また、今回は常勤の委員3名が委員長代理を務めることになっております。

まず、佐藤委員でございます。

○佐藤委員 佐藤でございます。どうぞよろしくお願ひいたします。

○関口課長補佐 続いて、山添委員でございます。

○山添委員 山添です。

○関口課長補佐 続いて、三森委員でございます。

○三森委員 三森でございます。よろしくお願ひいたします。

○関口課長補佐 それから非常勤の委員といたしまして、再任の村田委員、新任で上安平委員、石井委員が御就任されていますので御報告いたします。本日は御欠席でございます。

それでは、熊谷委員長から簡単に御挨拶をお願いいたします。

○熊谷委員長 今まで同様、どうぞよろしくお願ひいたします。

○関口課長補佐 また、事務局にも人事異動がございました。

私、7月1日付で課長補佐に就任いたしました関口でございます。不慣れでございますが、何とぞよろしくお願ひ申し上げます。

また、5月1日付で北嶋技術参与が着任いたしております。

○北嶋技術参与 北嶋です。よろしくお願ひいたします。

○関口課長補佐 また、7月1日付で秋山技術参与が着任しております。

○秋山技術参与 秋山です。よろしくお願ひいたします。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事についてでございますが、本日は、ポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準の見直しについて厚生労働省から評価依頼されております動物用医薬品ダノフロキサシン、それから動物用医薬品と飼料添加物でございますビコザマイシン、こちらの食品健康影響評価と、その他となります。

次に、資料の御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1から4、その他として参考資料を2つお配りしております。資料1は意見聴取要請、厚生労働省からのものがございます。資料2につきましては（案）動物用医薬品評価書ダノフロキサシンでございます。資料3につきましては（案）飼料添加物・動物用医薬品評価書ビコザマイシンでございます。そ

れから、資料 4 といたしまして「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）」に係る確認書でございます。

また、参考資料 1 についてはダノフロキサシンの資料、参考資料 2 がビコザマイシンの資料となっております。

資料については以上でございます。不足等ございましたら事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

○唐木座長 資料はよろしいでしょうか。

続いて、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）」に基づいて必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項、これだけ聞いても何かよくわかりませんが、これについての報告をお願いします。

○関口課長補佐 本日の議事に関する専門委員の皆様方の調査審議への参加に関する事項について、御報告申し上げます。

本日の議事につきましては、資料 4 にございますように、専門委員の先生方から御提出いただきました確認書に基づきまして確認したところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の (1) の規定「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する委員の先生方はいらっしゃいませんでしたので、御報告いたします。

○唐木座長 先生方から書類を出していただきましたが、全員利益相反がなかったということでございます。それでよろしいでしょうか。

それでは、御確認いただいたということで、議事 (1) に入らせていただきます。

今日は 5 時までに 2 つの剤を審査しなくてはいけないということなので、手際よく進めていきたいと思えます。

事務局から資料の説明をお願いします。

○関口課長補佐 御審議をお願いいたします前に、今回、御審議いただくダノフロキサシンについて経緯を御説明いたします。

この剤については以前、食品安全委員会で既に評価されている物質です。

資料 2 の 3 ページに審議の経緯が載っておりますが、ダノフロキサシンにつきましては平成 15 年 7 月 1 日に食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号による諮問を厚生労働省から受けまして、同年 7 月 24 日に答申を行っております。これにつきましては薬事・食品衛生審議会（薬食審）において既に ADI の評価が終了していましたが、残留基準を設定する前に食品安全委員会が発出したために、厚生労働省から諮問が行われたものでございます。

その際の評価結果といたしまして、薬食審で設定いたしました ADI、18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を妥当とするという答申を行っているところでございます。ただ、平成 15 年には、こちらの剤について評価書の作成は行っておりません。

今回は、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準が制定されたことによる

評価でございまして、その当時に評価いたしました JECFA、EMEA 等国際リスク機関の評価書、また、日本の薬食審の評価をもとに評価書案を取りまとめさせていただきましたので、本日、御審議いただきたいと思っております。

内容につきましては、薬食審において審議されたものとほとんど同じでございしますが、今般、キノロン系の毒性の知見ということで、光毒性の記述を新たに加えたものでございます。

それでは、資料に基づいて御説明させていただきます。

資料 2 の 1 ページをお開きください。

I. 評価対象動物用医薬品の概要として 1. 用途から 6. 構造式までございますが、こちらについてはごらんとおりでございます。

また、7. 使用目的及び使用状況等でございますが、ダノフロキサシンについては第三世代のフルオロキノロン系の合成抗菌剤でございまして、細菌の DNA ジャイレースを阻害することによる抗菌作用を持つものでございます。

また、27 行目でございますが、海外では動物用医薬品としてメシル酸塩の製剤が牛、豚、鶏の呼吸器病の治療に使用されています。

7 ページの一番上でございますが、我が国におきましては動物用医薬品として、同じくメシル酸塩のダノフロキサシンを有効成分とする牛の細菌及びマイコプラズマ性肺炎、並びに豚の細菌性肺炎の筋肉内投与の注射剤が承認されて使用されております。

こちらにつきましては、先ほど申し上げたとおり、2003 年に薬食審で ADI が制定されておりまして、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されております。

9 行目から、II. 安全性に係る知見の概要でございますが、先ほど申し上げましたとおり、JECFA、EMEA、医薬品承認申請、及び薬食審の資料等をもとに、今般の評価書を整理させていただいております。

14 行目から 1. 薬物動態試験でございます。

(1) 薬物動態試験（鶏、豚及び牛）、17 行目から①の a. 鶏の吸収及び分布試験ということで、飲水投与の試験でございます。

メシル酸ダノフロキサシンを 3 日間飲水投与して、血漿、肺組織中のダノフロキサシン濃度を HPLC により測定したものでございます。

結果については 24 行目からの表 1 と、8 ページの 3 行目からにございます。

血漿中のダノフロキサシンの濃度につきましては、投与開始 12 時間後に定常状態に達しまして、投与期間中はほぼ一定の濃度を示しております。最終投与後には血漿中濃度は漸減いたしまして、最終投与 12 時間後には検出限界未満となったということでございます。

また、ダノフロキサシンの代謝物である脱メチル化体の血漿中濃度は、いずれの時点においても検出限界未満でした。

9 行目から、肺組織中の濃度でございますが、こちらも投与後 12 時間で定常状態に達

しまして、ほぼ一定の濃度を示しております。

14 行目から、b. 分布及び代謝試験（飲水投与）ということで、トリチウム標識しましたダノフロキサシンの 5 日間の飲水投与の試験でございます。

こちらは最終投与後 6・12・24・48 時間後の可食部位の放射活性を測定したものでございますが、結果につきましては 21 行目からの表 3 にございます。

最終投与 6 時間後の最も高い肝臓の濃度につきましては、0.612 mg eq/kg でございます。最終投与後 48 時間には、肝臓の値は 0.056 mg eq/kg まで下がっております。

この肝臓について、投与後 6 時間の放射活性の構成比を調べましたところ、約 76 %が未変化体、他に代謝物として脱メチル化体が約 14 %検出されました。

次に、9 ページをお願いいたします。

2 行目から、鶏の飲水投与による排泄試験でございます。

こちらにもトリチウム標識しましたメシル酸ダノフロキサシンを 5 日間経口投与し、排泄物中の放射活性を測定しております。

排泄物中の放射活性及び排泄率については 9 行目からの表 3 にございまして、15 行目からが結論でございます。

放射活性につきましては、雄では投与器官中は 32.1~46.5 mg/kg で推移いたしまして、最終投与後 0~24 時間及び最終投与後 24~48 時間でそれぞれ 19.2 及び 7.3 mg/kg に低下しております。

また、投与期間中 24 時間ごとの放射活性の排泄率を、5 日間の 1 日当たりの平均投与量を用いて算出したしておりますが、投与開始後 1 及び 2 日では排泄率は漸増する傾向を示し、投与開始 3 日後以降の 1 日当たりの平均排泄率は、雄では 66.7 %、雌では 90.5 %となっております。

23 行目から、豚の薬物動態の試験でございます。

まず a. 吸収試験で、静脈、筋肉、経口投与の試験でございます。

いずれの投与経路におきましてもダノフロキサシンは血漿中から速やかに検出され、また、経口投与では血漿中の濃度は投与 3 時間後に C_{max} に達しまして、生物学的利用率は筋肉内投与で 76 %、経口投与では 89 %となっております。

10 ページの 6 行目からは、豚の吸収試験、筋肉内投与と静脈内投与のクロスオーバー試験の結果でございます。

ダノフロキサシン 3 日間筋肉内投与後の平均血漿中濃度につきましては、初回及び第 3 回投与で 0.6±0.4 時間後に C_{max} に達しております。豚を用いたダノフロキサシンのクロスオーバー試験では、 AUC_{0-8} の比較から、筋肉内投与における生物学的利用率はほぼ 100 %であることが示唆されたとなっております。

ここについては、細川先生から御意見をいただいております。

10 ページの 1 行目ですが、9 ページの a. の試験での生物学的利用率、筋肉内投与でございますが、こちらが 76 %であるのに対して b. の試験では 100 %となっている。経

口投与の結果と合わせると b. の 100 %が正しいと思うので、a. の生物学的利用率の値については削除してはどうかということでございます。

事務局としては、9 ページの 28 行目の生物学的利用率の記載については削除させていただきたいと考えております。

次に、b. の試験で C_{max} に達した時間、 0.6 ± 0.4 時間という値が正しいのか、秋葉先生から御意見をいただいております。

こちらにつきましては EMEA の評価書をそのまま採用したものでございまして、根拠となるデータが確認できていない状況でございます。事務局といたしましては、EMEA の評価書の記載でございますので、このままとさせていただきたいと思いますが、それについて御意見等を賜ればと思っております。

次に、10 ページの 16 行目から、豚の筋肉内投与の吸収分布試験でございます。

こちらはメシル酸ダノフロキサシンを単回筋肉内投与した試験でございます。血漿と肺組織のダノフロキサシン濃度を測定したものでございます。

血漿及び肺組織中の濃度については表 4 に、薬物動態のパラメータは次のページの表 5 に示しております。

血漿中濃度につきましては、投与後 1 時間に 0.40 mg/L 、以降減少いたしまして投与 24 時間後には検出限界未満となっております。また、肺組織中濃度は投与 1 時間後に 1.68 mg/kg 、以下減少いたしまして、投与 24 時間後には 0.11 mg/kg となっております。

11 ページの 10 行目から、同じく豚の筋肉内投与での分布及び排泄試験でございます。トリチウム標識したメシル酸ダノフロキサシンを使用しております。

こちらは血漿と組織中の放射活性を測定してございまして、尿及び糞中の放射活性について見ているものでございます。

結果については、血漿及び組織中濃度については表 6、糞及び尿中排泄率については 12 ページの表 7 にございます。

12 ページの 3 行目にございますように、最終投与 48 時間後の血漿中濃度は 0.018 mg eq/L となりまして、組織中濃度は肝臓で最も高くなりました。最終投与 168 時間後には、肝臓及び腎臓を除いて血漿及び他の組織中濃度はそれぞれ検出限界以下になっております。

13 行目からの投与 3・4・5 日後の 1 日当たりの放射活性の排泄率につきましては、1 日投与量の 75~81 %、糞で 17/24、尿で 53~60 %でございました。最終投与後 48~72 時間の排泄率は 9 %、糞 6 %、尿 3 %に低下しております。

17 行目から、同じく豚の筋肉内投与の排泄試験で、トリチウム標識のメシル酸ダノフロキサシンを使用しております。

こちらにつきましては投与期間の最終 2 日間における平均糞中濃度は 7~8 mg/kg で、平均尿中濃度は 14~18 mg/kg でございました。また、最終投与 12 時間後の胆汁中濃度につきましては 1.7 mg/kg で、最終投与 48 時間後には 0.21 mg/kg に減少しております。

これら d 及び e の試験につきまして、宮島先生から御意見をいただきました。

この 2 つの試験については一連の資料であることが推測されます。評価書としてまとめるに当たっては、試験番号等を確認して同じ実験であればまとめられるとよいのではないかと御意見でございます。

こちらにつきましては、事務局で評価書案を作成させていただくに当たり、試験に使用された動物の平均体重等を確認しておりますが、それが異なるものについては異なる試験として取り扱っておりますが、事務局で再度精査させていただきたいと思っております。

13 ページからは、牛の薬物動態の試験でございます。

2 行目からが吸収試験。ダノフロキサシン製剤の単回静脈内投与、5 回の反復皮下投与及び 5 回の反復筋肉内投与のクロスオーバー試験でございますが、6 行目から、血漿中濃度につきましては単回、皮下、筋肉内投与で約 1 時間後に C_{max} に達しまして、生物学的利用率はほぼ 100 %であったとしております。

11 行目から、牛の吸収及び分布試験でございます。

こちらにつきましてはメシル酸ダノフロキサシン製剤を単回筋肉内投与いたしまして、血漿肺組織中のダノフロキサシン濃度を測定しております。

17 行目からでございますが、血漿中濃度につきましては投与 1 時間後には 0.35 mg/L で、以降減少いたしまして、投与 12 時間後には検出限界未満となっております。

また、20 行目でございますが、肺組織中濃度は投与 1 時間後には 1.44 mg/kg で、以降減少いたしまして、投与 24 時間後には検出限界未満となっております。

14 ページの 2 行目、牛の筋肉内投与での分布及び排泄試験でございます。

こちらにつきましては、トリチウム標識したメシル酸ダノフロキサシンについて、血漿と組織中の放射活性を測定しているものでございます。また、糞及び尿中の放射活性についても同様に測定しております。

結果については、血漿及び組織中濃度が表 10 に、糞及び尿中の排泄率が表 11 に記載しております。

11 行目でございますが、血漿中濃度につきましては最終投与 36 時間後に最も高い肝臓で 0.218 mg eq/kg となりまして、血漿中濃度は検出限界未満となっております。

また、13 行目から、投与開始 3、4、5 の 1 日当たりの放射活性の排泄率は、1 日投与量の 79~86 %、糞で 41~42 %、尿で 37~45 %でございました。最終投与後 24~36 時間の 1 日当たりの放射活性の排泄率については、糞で 5 %、尿で 2 %の 7 %に低下しております。

次に 15 ページ、牛の筋肉内投与での排泄試験でございます。

こちらもトリチウム標識したものを使っております。

5 行目からでございますが、排泄物中のダノフロキサシン関連物質合計濃度は、投与開始 3 日後までに定常状態に達しまして、尿・糞中にはほぼ同様に排泄されております。未変化体につきましては、糞中排泄物の約 48 %、尿排泄物中の約 89 %を占めておりました。

脱メチル化体につきましては、尿排泄中の 12 %でございましたが、糞、排泄物中では微量のため測定できなかったという結果になっております。

15 ページの 10 行目から、代謝試験でございます。

ラット、イヌ、鶏、豚、牛、それぞれの尿、糞、肝臓での代謝物及びその構成比について、表 12 に記載しております。

いずれの動物でも尿、糞、肝臓において未変化体が比較的多くみられているという結果になっております。また、その他の代謝物といたしましては、脱メチル化体がいずれの排泄物からも検出されております。

次に、16 ページの 3 行目から、残留試験でございます。

4 行目からが鶏の残留試験でございます。鶏については、いずれも飲水投与で行われた試験でございます。

5 行目の①3 日間飲水投与試験 a でございますが、メシル酸ダノフロキサシンを 3 日間飲水投与いたしまして、血清及び組織中のダノフロキサシンと脱メチル化体の濃度を測定しております。

結果につきましては、親化合物を表 13 に、脱メチル化体の値を表 14 に記載しております。

ダノフロキサシンにつきましては、常用量投与群におきまして最終投与 48 時間後に検出限界未満となっております。脱メチル化体につきましては、常用量投与群では最終投与 12 時間後の肝臓のみで検出され、最終投与 24 時間後には全例で検出限界未満となっております。

こちらにつきましては、7 行目の高用量の記載の位置について、宮島先生から数字の後に記載すべきとの修正の御意見をいただきましたので、以降の同様の記載も含めて修正させていただきますと考えております。

次に 18 ページ、鶏の 3 日間の飲水投与試験 b でございます。

こちらも、血清と組織のダノフロキサシンと脱メチル化体の濃度について検討しております。

9 行目でございますが、ダノフロキサシンにつきましては常用量投与群では最終投与 48 時間後に検出限界未満となっております。

また、11 行目から、脱メチル化体につきましては、常用量投与群では最終投与 12 時間後に肝臓及び腎臓で検出されておりますが、それぞれが投与 48 及び 24 時間後に検出限界未満となっております。

17 行目から、3 日間の飲水投与試験 c でございます。こちらは非標識のメシル酸ダノフロキサシンを 3 日間飲水投与したものでございます。

22 行目から、ダノフロキサシン及び脱メチル化体につきましては投与休止後に組織から速やかに消失し、最終投与 6 時間後において肝臓ではダノフロキサシン及び脱メチル化体の両方に常に最高濃度が認められております。

一番最後の行から次のページでございますが、肝臓のダノフロキサシン及び脱メチル化体の濃度はともに速やかに低下いたしまして、最終投与 36 時間後にはダノフロキサシンは 0.041 mg/kg、脱メチル化体は 0.01 mg/kg 未満となっております。

19 ページの 5 行目から、鶏の 5 日間飲水投与試験でございますが、放射性物質、トリチウム標識いたしましたものの総残留を測定しております。

最高濃度につきましては、最終投与 6 時間後にみられ、肝臓及び腎臓からは常に検出されております。いずれの時点においてもプールした肝ホモジネートではダノフロキサシンの残留が最も多く、脱メチル化体が主要代謝物でした。

16 行目から、豚の残留試験でございます。

豚については、いずれも筋肉内投与で実施された試験でございます。

まず、17 行目からの 3 日間筋肉内投与試験 a でございますが、こちらについては血清と組織中の平均ダノフロキサシン濃度及び脱メチル化体濃度を測定し、表 15、16 に記載しております。

ダノフロキサシンにつきましては、最終投与 2 時間後には全例から検出されましたが、最終投与 1 日後には常用量投与群では筋肉、腎臓の各 1 例、注射部位筋肉の 1 例を除いて検出限界未満となりまして、最終投与 22 日後には全例が検出限界未満となっております。

また、脱メチル化体につきましては、最終投与 2 時間後の肝臓、腎臓及び注射部位筋肉、並びに最終投与 1 日後の肝臓から検出されましたが、他はいずれも検出限界未満であったという成績でございます。

21 ページの 3 行目、豚の 3 日間筋肉内投与試験 b でございます。

結果については 6 行目から、血清及び組織中におけるダノフロキサシンと脱メチル化体の濃度を測定いたしまして、ダノフロキサシン及び脱メチル化体については最終投与 22 日後には全例が検出限界未満となっております。

12 行目から、3 日間筋肉内投与試験 c でございます。

こちらにつきましては、脱メチル化体については血清、肝臓ともに、いずれの時点においても検出限界未満でありました。

20 行目から、3 日間筋肉内投与試験 d でございます。

こちらにつきましては筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び注射部位のダノフロキサシン及び脱メチル化体の組織中の残留について測定しております。いずれの組織においても、ダノフロキサシンの残留は速やかに消失したため、最終投与 2 日後には非常に低濃度でしか存在しておらず、最終投与 6 日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。

ただ、脱メチル化体につきましては、最終投与 2 日後に肝臓でみられ、その後、減少しましたが、最終投与 18 日後でも検出されております。

また、ダノフロキサシンの 3 日間筋肉内投与の組織中残留について 31 行目から検討し

ておりますが、脱メチル化については肝臓のみにみられまして、最終投与 2 日後の平均値が 0.622 mg/kg から最終投与 6 日後には 0.211 mg/kg、最終投与 18 日後には 0.079 mg/kg に減少しております。肝臓中ダノフロキサシンについては最終投与 2 日後に 0.027 mg/kg で、その後、いずれの測定時点においても検出されなかったということでございます。腎臓中ダノフロキサシンについては、22 ページの上でございますが、最終投与 2 日後の平均 0.036 mg/kg から最終投与 6 日後には 0.0055 mg/kg に減少いたしまして、その後の測定時点では検出されませんでした。

7 行目から、同じく豚の 3 日間筋肉内投与試験 e でございます。

こちらにつきましては最終投与 6・10・14 日後の平均の肝臓中の総残留については 0.136、0.084 及び 0.035mg/kg でございまして、いずれの時点における残留も、ほぼ 100 %が脱メチル化体でした。

15 行目から、5 日間の豚の筋肉内投与試験 a でございます。

19 行目から結果がございまして、平均総残留については肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉において、最終投与 12 時間後のそれぞれ 0.988、0.833、0.074 及び 0.339 mg/kg から、最終投与 48 時間後にはそれぞれ 0.408、0.106、0.017 及び 0.036 mg/kg に減少しております。

また、22 行目でございますが、最終投与 7 日後において平均総残留は肝臓で 0.177 mg/kg、腎臓で 0.005 mg/kg であり、その他の組織では検出されませんでした。

27 行目でございますが、肝臓中の残留については、最終投与 12 時間後において 44 %が脱メチル化体、46 %がダノフロキサシンでございました。ただ、30 行目でございますが、最終投与 7 日後では 100 %が脱メチル化体であったということでございます。

33 行目から、5 日間筋肉内投与試験 b でございます。

38 行目から結果がございまして、最高値については最終投与 12 時間後の肝臓及び腎臓でみられまして、これらの組織については最終投与 168 時間後まで最高量を維持しております。

23 ページの 7 行目から、牛の残留試験でございまして。

牛についても筋肉内投与で実施された試験でございまして。

8 行目から、3 日間筋肉内投与試験 a でございまして、こちらも血清及び組織中のダノフロキサシンと脱メチル化体の残留について測定しております。結果については表 17 と、24 ページの表 18 に示しております。

ダノフロキサシンにつきましては、常用量投与群では最終投与 6 時間後の血清及び最終投与 24 時間後の腎臓 1 例で検出されたほかに、残留はみられなかったということでございます。

また、20 行目から脱メチル化体でございますが、最終投与後 24 時間の肝臓で残留が認められまして、肝臓が代謝器官であることが示されております。

次に、24 ページの 7 行目から、3 日間筋肉内投与試験 b でございまして。

こちらについては 25 ページに結果を記載しておりますが、ダノフロキサシン親化合物については最終投与 48 時間後に注射部位と筋肉内を除いて全例が検出限界未満となっております。また、注射部位筋肉については、最終投与 2 時間後に全例で高濃度に検出されましたが、以下、急速に減少いたしまして、常用量投与群で最終投与 72 時間後に全例が検出限界未満となっております。

脱メチル化体につきましては、最終投与 2 時間後に全例から検出されまして、最終投与 48 時間後には全例が検出限界未満となっております。

12 行目から、3 日間筋肉内投与試験 c でございます。

メシル酸ダノフロキサシン製剤を 3 日間筋肉内投与いたしまして、注射部位筋肉の濃度について測定しております。こちらについては親化合物、脱メチル化体ともに検出限界未満でございました。

19 行目から、3 日間筋肉内投与試験 d でございます。

最終投与 5 日後、6 日後の注射部位におけるダノフロキサシンの残留についてみておりますが、いずれも残留はみられませんでした。

26 行目から、5 日間筋肉内投与試験 a でございます。

こちらにつきましては可食組織中の親化合物及び脱メチル化体の総残留について検討いたしております。

30 行目でございますが、放射活性測定による総残留の最高濃度は肝臓でみられておまして、肝臓では、最終投与 12 時間後の残留濃度 1 mg/kg は最終投与 72 時間後には 0.2 mg/kg まで減少いたしまして、半減期については約 26 時間でございます。

また、33 行目でございますが、肝臓のダノフロキサシン及び脱メチル化体の分析から、未変化体は放射活性の 21~32 % を占めますが、代謝物の占める割合は徐々に低下いたしまして、最終投与 12 時間後の 41 % が 72 時間後には 14 % になっております。

次に 26 ページ、5 日間筋肉内投与試験 b でございます。

こちらにつきましては最終投与 5 日後、ダノフロキサシンについては肝臓でのみ測定され、脱メチル化体は全組織中で定量限界未満でした。

10 行目から、乳汁の試験でございます。

11 行目から、3 日間筋肉内投与試験 a でございます。

19 行目でございますが、ダノフロキサシン及び脱メチル化体は最終投与 36 時間後に全例が検出限界未満になりました。

27 ページをお願いいたします。

5 行目から、3 日間筋肉内投与試験 b でございます。

11 行目でございますが、乳汁では、両投与群ともにダノフロキサシン及び脱メチル化体は最終投与 36 時間後に検出限界未満となっております。

17 行目、5 日間筋肉内投与試験 a でございます。

こちらにつきましては 21 行目、乳汁中の総残留の平均値については、各投与後最初の

搾乳時に最高値に達しましたが、その後、速やかに減少いたしまして、大部分の試料については投与 72 時間後に総残留は検出されませんでした。

28 ページの 9 行目、同じく 5 日間筋肉内投与試験 b でございます。

こちらにつきましては 19 行目にございますとおり、最終投与 48 時間後の残留についてはダノフロキサシン及び脱メチル化体、いずれも全例が定量限界未満となっております。

長くなって申し訳ございませんが、残留試験まで以上でございます。

○唐木座長 28 ページまでの説明がありました。

最初に説明がありましたように、この剤については既に審査、評価が行われておりまして、これを再度評価する。前回の評価のときには評価書を作成していなかったということで、前回の評価に使われた資料をもとに、今回評価書が作成されたところでございます。

先生方からあらかじめいただいた御意見についての説明もありましたが、まず 10 ページの最初にありますように、細川先生から御意見をいただきました。

筋肉内投与について、生物学的利用率として 9 ページの一番下の行と 10 ページの 13 行目と、同じ実験で 2 つの値があるが、後者の 100 %のほうは信用できるので前者は削除ということで、9 ページの一番下に二重線が引いてありますが、先生方これでよろしいでしょうか。

では、そのようにさせていただきます。

次は、12 ページの一番下に宮島先生からの御意見がございまして、内容は、以前の評価書でもありましたが、同じ試験を 2 カ所に書いてある、そういうことがないようにという御注意でございます。これについては事務局で精査して、そのようなことがないように訂正するというところでございます。

あとは細かい字句の訂正、先生方からいただきましたが、その他、28 ページの遺伝毒性試験の前までで何か御意見ございますでしょうか。

○関口課長補佐 事務局からよろしいでしょうか。

先ほど申し上げた 10 ページの b. 豚の排泄試験の 10 行目、 0.6 ± 0.4 時間の記載について秋葉先生から御意見をいただいております。

それから、文言の訂正で、13 ページの 8 行目でございます。当初、事務局では「筋肉内及び皮下投与後に達成されるレベルは、」と記載させていただいたところ、秋葉先生から適切な表現ではないのではないかと御意見をいただきまして、事務局としては「筋肉内及び皮下投与後のレベルは」という記載に修正させていただきたいと思っております。

10 ページの点について、御意見等いただければと考えております。

○唐木座長 13 ページは単純な語句の問題ですので、これで構わないと思います。

秋葉先生から、10 ページの 10 行目、「 0.6 ± 0.4 時間」は正確なのか確認してくださいという御意見をいただきましたが、資料では確認できなかったということでございます。

○秋葉専門委員 0.6 ± 0.4 時間だと、多分投与直後、5 分から 60 分後と非常に幅が広く

なると思いましたが、そういう意見を出したのですが、もし間違いでなければ、特に訂正する必要はないかと思えます。

○唐木座長 原文に当たったところ、これ以上の記載は確認できなかったということで、このままにさせていただくということでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 ありがとうございます。

その他、何かございますか。

○吉田専門委員 基本的な質問をさせていただきたいのですが、表 13 以降の表の中で、数値が 3 つのところと 1 つのところがあるのですが、この意味合いは、1 つのところは、例えば $n=3$ だと $n=3$ の数値が全部同じなので 1 つの表示で、数字が異なっている場合は 3 つ表示されているということよろしいですか。

○関口課長補佐 こちらにつきましては基本的に平均の表として取りまとめさせていただいております。平均が算出できるところと、検出限界以下等で算出できないところについて、このように記載を分けております。

○唐木座長 わかりにくいですね。

○吉田専門委員 そうですね。

○関口課長補佐 全部書くほうが適切でしょうか。

○吉田専門委員 そういった説明を脚注に入れていただければよいと思えます。

○関口課長補佐 それでは、脚注について整理させていただきたいと思えます。

○唐木座長 少しわかりやすく訂正するようにいたします。

他に何かございますか。

それでは、28 ページから説明を続けてください。

○関口課長補佐 28 ページの 22 行目から、遺伝毒性試験でございます。

ダノフロキサシン及び脱メチル化体の遺伝毒性について、各種の *in vitro*、*in vivo* の試験を表 21、22 に取りまとめております。

こちらの結果でございますが、表 21、ダノフロキサシンの遺伝毒性におきましては、29 ページにございます染色体の異常試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* の試験で遺伝毒性陽性、脱メチル化体につきましては、29 ページの表 22 にございますが、ラットの初代肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験で陽性となっておりますが、これにつきましてはどちらも *in vivo* の小核試験等におきましては陰性となっておりますので、生体にとって特段問題になるような遺伝毒性はないという結論とさせていただいております。

遺伝毒性につきましては表 21、28 ページの一番下の「誘発突然変異頻度試験」は突然変異試験と同じということで、削除してもよいのではないかと下位先生から御意見をいただいておりますので、こちらについて修正させていただきたいと考えております。

また、29 ページ、表 21 欄外の a、b の記載について高橋先生から修正をいただいております。御意見を反映して修正させていただきたいと考えております。

また、欄外 c の記載ですが、ラットの初代肝細胞の注釈「単独には複製されなかった」という記載について、高橋先生、下位先生から意味がわかりにくいという御意見をいただいております。こちらについては削除させていただきたいと考えておりますが、それについて御意見等ございましたらいただけますと幸いです。

30 ページ、表 22 の欄外でございますが、こちらも高橋先生から修文をいただいております。

また、5 行目からの遺伝毒性の知見等に記載についても高橋先生から御意見をいただいておりますので、御意見に基づいて修正させていただきたいと考えております。

次に、30 ページの 14 行目から急性毒性試験でございます。

こちらについては表 23 に親化合物、脱メチル化体の各実験動物における LD₅₀ について記載しております。親化合物、脱メチル化体、いずれも経口の急性毒性については低いという結果になっております。

31 ページの 7 行目から、亜急性毒性試験でございます。

9 行目、SD 系ラットを用いた 3 週間亜急性毒性試験でございますが、こちらにつきましては 1,000 mg/kg 体重/日の投与群で摂餌量の減少に伴う体重減少、300 mg/kg 体重/日投与群の雄で軽度な体重増加抑制が見られたということで、こちらの試験における NOAEL については 100 mg/kg 体重/日となっております。

こちらの記載について津田先生から、15 行目の便の記載を「軟便」に修正すること、20 行目の ALP の削除などについて御意見をいただいておりますので、これについては修正させていただきます。

それから、25 行目の盲腸の記載について吉田先生から御意見をいただいております、これにつきましては「腫大」という形で修正させていただきたいと考えております。

30 行目から、Long-Evans 系のラットを用いた 1 か月の亜急性毒性試験でございますが、これについては毒性徴候は見られず、体重増加量及び摂餌量に投与の影響はなかったという結果でございます。

また、32 ページの 4 行目からでございますが、0 及び 150 mg/kg 体重/日の投与群の 30 種類の組織並びに他の投与群の剖検で見られた病変部の病理組織学的検査において、投与に起因する影響はみられなかったということでございます。

8 行目から、Long-Evans 系のラットを用いた 3 か月亜急性毒性試験でございます。

こちらにつきましては、投与に起因する死亡例はみられず、摂餌量、体重増加量に悪影響はみられなかったということですが、こちらも「悪性影響」を「悪影響」とすることについて吉田先生より御意見をいただいておりますので、修正させていただきたいと考えております。

19 行目から、臓器重量、腎臓重量に投与の影響はみられなかったということでございますが、75 mg/kg 体重/日以上投与群の精巣の絶対及び比重量が対照群よりも約 10 % 少なかったということと、病理組織学的検査では、主に心臓の病変が 75 mg/kg 体重/日

以上の投与群で発現し、多巣性心筋変性及び壊死、並びに多巣性線維化が単独または両方みられたということでございます。

ただ、こちらの試験では、尿細管性腎症が全投与群の雌でみられたため NOAEL は得られなかったということで、より少ない投与量の試験を 24 行目から実施しております。

その結果、33 行目でございますが、6.25 mg/kg 体重/日の投与群で血尿、また、雌 1 例のタンパク尿がわずかに増加したが、腎臓関係の病理所見はみられないことから、投与量の影響ではないと考えている。これは JECFA の評価書でございますので、JECFA では、本試験の NOAEL については、投与量を少なくした試験の最高用量でございます 6.25 mg/kg 体重/日としております。

しかしながら、EMEA ではこの尿の所見について用量依存性があるという知見がございまして、こちらについては 2.5 mg/kg 体重/日という NOAEL を設定しております。

22 行目の文言の修正については今井先生からいただいた御意見でございまして、御意見に従い修正させていただきたいと思っております。

また、津田先生より、雄の血尿はなぜみられたのかという御意見をいただいておりますが、こちら JECFA の評価書をそのまま引用しておりますので、裏づけになるデータが確認できませんでした。

次に、33 ページをお願いいたします。

一番上に、脱メチル化体のラットの 3 か月亜急性毒性試験がございます。

こちらにつきましては投与の影響はなかったという結果になっております。したがって、脱メチル化のラットの NOAEL につきましては、最高量の 6.25 mg/kg 体重/日となっております。

また、12 行目から、ウサギの亜急性毒性試験について記載させていただいておりますが、これにつきましては、最少の 25 mg/kg 体重/日でも他の動物でもみられるような体重の減少がみられて、結果として影響する量が判明しなかったという予備試験的な試験でございます。したがって、本試験については評価書案から削除させていただきたいと考えております。こちらについて、御意見等ございましたらお願いいたします。

33 ページの 20 行目から、イヌの亜急性毒性試験でございます。

こちらにつきましては 3 か月の亜急性毒性試験ということで、5・10・25 mg/kg 体重/日投与の試験ですが、最初の 5 mg/kg 体重/日投与群で関節症の徴候がみられましたので、より少ない用量の試験を実施しております。

それが 38 行目からでございますが、そちらでは最高量の 2.4 mg/kg 体重/日でも影響がなかったため、イヌにおけるダノフロキサシン親化合物の NOAEL については 2.4 mg/kg 体重/日としております。これがダノフロキサシンの一番低い NOAEL となっております。

34 ページの 6 行目から、脱メチル化体の亜急性毒性試験でございます。

こちら最初、2.5 mg/kg 体重/日の投与量でやった最少用量の部分でも関節症がみられたということで、こちらにつきましても投与量を少なくした試験を実施しております。

それが 18 行目からでございますが、こちらにつきましては、26 行目でございますとおり、0.5 mg/kg 体重/日投与群で関節症の徴候がみられたということで、31 行目でございますとおり、本試験における NOAEL は 0.25 mg/kg 体重/日となっております。

したがって、脱メチル化体の毒性については親化合物の 10 倍ある成績となっております。

次に、34 ページの 33 行目、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

ICR 系マウスを用いた 2 年間の慢性毒性試験、発がん性試験でございますが、次のページに参りまして、この試験による発がん性はみられなかったという結果でございます。

35 ページ、Long-Evans 系ラットの 2 年間の慢性毒性、発がん性の併合試験が実施されております。

30 行目からでございますが、病理組織学的検査では、100 mg/kg 体重/日の投与群で腎乳頭浮腫の発生頻度の増加及び精子の減少症の増加、精巣上体の異常内容物がみられたということでございます。この「頻度」との記載の追加につきましては、今井先生からいただいた御意見でございます。

36 ページの 4 行目、投与群の雌で子宮及び膣の顆粒細胞腫が発生する傾向がみられております。しかし、多重比較補正すると有意な傾向とは考えられなかったという結果でございます。この顆粒細胞巣につきましては、その大きさが小さいこと及び圧迫する隣接した組織がないことから腫瘍と識別されたが、これらの病変の形態は本質的に同じであったということでございます。また、子宮及び膣において細胞巣及び腫瘍の発生を合算した場合、発生合計数に群間の有意な傾向はみられなかったということでございます。

36 ページの 13 行目から、雌の下垂体腺腫の有意な発生傾向がみられましたが、これも多重比較補正をいたしますと有意な傾向とは考えられなかったということでございます。また、下垂体腺腫の発生率については、同じ研究室で過去に実施された 5 試験の対照群での発生率の範囲内で行われておりました。

37 ページの 2 行目でございますが、以上により、子宮及び膣の顆粒細胞病変及び下垂体腺腫のいずれも、投与に起因する発がん性を示唆するものではないと考えられたという結論となっております。

こちらの亜急性毒性試験について、34 ページの 13 行目から 15 行目まで、今井先生から修正をいただいております。

同じく 34 ページの 27 行目も、今井先生から修正の御意見をいただいております。

35 ページの 30 行目も、今井先生からの修正の御意見でございます。

36 ページの 5 行目及び 7 行目、こちらにつきましても今井先生から修正の御意見をいただいておりますので、御意見に基づいて修正させていただきたいと考えております。

発がん性試験まで、以上でございます。

○唐木座長 28 ページから 37 ページまで説明がありましたが、29 ページをめくっていただきますと、29 ページの 4 行目に「単独には複製されなかった」という脚注がござい

ます。これは下位先生、高橋先生から意味がよくわからない、原文はこうなっているが、なくてもよいのではないかということで、この c は削除させていただくことにしましたが、下位先生、よろしいでしょうか。

○下位専門委員 原著を見ることができませんでしたので、後でもう一度考えてみましたら、これはもしかすると結果が independent に、例えば 2 回実験をしまして、その結果に再現性が得られていないという意味なのかなと思ったのですが。削除でよろしいかなと思います。

結果的には陰性の結果ですので、問題はないかと思いますが、ただ、その再現性が得られなかったという意味がどのぐらい……、片方は陽性に出て片方は陰性なのか、その辺がわからないのですが、表の中では陰性となっていますので、他の試験がほとんど陰性であることと、*in vivo* の小核試験も陰性ということですので問題はないかと思いますが。

○唐木座長 そうですね、再現性がない実験をわざわざ載せる意味があるのかということもあるだろうと思います。脚注のみ消すか、あるいはこの実験を削除するかどちらかではないかと思いますが、「再現性なし」という脚注のみ削除するのもおかしい。そうすると、この項目自体削除してしまったほうが。再現性のない実験は載せても仕方がないということも考えられますが、いかがでしょうか。

○津田専門委員 DNA だからすごく複雑だと思いますが、でも、これは 2 度やらなかったということではないかな。replicated にはしなかった、independent に。だから「再現しなかった」ではなくて「2 度繰り返さなかった」という意味かもしれない。よくわからないですが。

○唐木座長 何をどうしたのか、よくわからない実験だという感じですが、原著を見てもよくわからないのですか。

○津田専門委員 削ることに賛成します。

○唐木座長 これをどうして採用したのですかと聞かれたときに、説明できなければ仕方がないし、これを削除しても全く問題はないですね。

○下位専門委員 この原著は、多分ファイザーの WHO のレポートの中に書かれているのだと思いますが、それを見ることができないので、データの確認がとれませんので、最終的に削除したほうがよいのかなと思います。

○唐木座長 そうということで、表 21 の 2 こま目、ラット初代肝細胞で c と脚注がついている、この行はすべて削除するということよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 では、そのようにさせていただきます。

それから、32 ページの 33 行目に尿検査では雄で血尿が、雌 1 例でタンパク尿がと書いてあるが雄の例数はわからないかということですが、何匹とは書いていなかった。ラット自体が単数か複数かというところでは確認はできなかったのですか。

○津田専門委員 この質問をしたのは私ですが、後で原文をもう少し見てみたら

「marginal increase in the incense of hematuria」ですから、こう書いてはいけないので、「血尿を示した雄がわずかに増加した」とすれば問題なかったのです。

○唐木座長 では、津田先生の御指導のように修文してください。

その後の「タンパク尿がわずかに増加した」これは尿タンパクが増加したのか、タンパク尿を示す例数が増えたのか、そこら辺も見ていただきたいと思いますが。

○津田専門委員 これも例数ですね、「of」がつながっていますから。

○唐木座長 そうですか。タンパク尿を示す例数が増えたということですか。この辺も津田先生と御相談の上、わかりやすく修文をお願いします。

○関口課長補佐 修正させていただきます。

○唐木座長 33 ページの 12 行目、ウサギの試験については、これは予備試験的な試験であって、ここに記述すべきものではないだろうということで、削除させていただいたということですが、これについてもよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 よろしければ、この部分は削除させていただきます。

あとは、今井先生を初め各先生に修文していただきました。ありがとうございました。

その他、何か御意見ございますでしょうか。

もしよろしければ、37 ページから説明を続けさせていただきます。

○関口課長補佐 37 ページの 5 行目から、生殖発生毒性試験でございます。

こちらの内容につきましては江馬先生、桑形先生より修正の御意見等をいただいております。それに基づいて修正させていただきたいと考えております。

修正いただいた中で、「GLP 下で試験を実施した」という記載をいただいております。動物用医薬品関係ですが、毒性試験については現在、原則として GLP の試験で実施しております。逆に、「GLP 下で実施した」という記載はしておりません。逆に、GLP で実施していない試験については評価書内に記載することとしておりますので、こちらの「GLP 下」という文言については省略させていただきたいと考えております。

生殖発生毒性試験の 6 行目から、(1) ラットの 2 世代生殖毒性試験でございます。

10 行目から、150 mg/kg 体重/日投与群の母動物で妊娠期間中の体重増加抑制、着床数の減少及び出生児数の減少がみられたということ、出生時及び哺乳期間中の児体重は有意に減少したということ、同様の影響は F₁ の第 1 回の交配時にも観察されたとなっております。この影響については F₁ の第 2 回目の交配時にはさらに強くなり、全投与群で妊娠率が低下した。F_{2b} 児の全群で用量相関的な体重低下がみられたとなっております。

16 行目から、ラットの 3 世代生殖毒性試験の 1 つ目でございます。

こちらについては F₃ 世代の妊娠率が 38 %ということで、着床後胚死亡は有意に増加し、児の体重及び生存率が低下しました。

23 行目から、ラットの 3 世代生殖毒性試験の 2 つ目でございますが、こちらにつきましては 35 行目から、親動物では生存率、体重増加、摂餌量及び一般上体の投与に起因す

る影響はみられなかった。150 mg/kg 体重/日投与群では交尾率及び妊娠率が低下し、妊娠期間が延長した。児動物では 150 mg/kg 体重/日投与群で同腹児数の減少、出生時体重の減少、新生児の体重増加抑制及び生後 4 日における生存児数の減少がみられたということで、本試験における NOAEL は 6.25 mg/kg 体重/日と考えられたと記載しております。

次に 8 行目から、ラットの脱メチル化体の 3 世代生殖毒性試験でございますが、これについては親動物、児動物等に異常はありませんでした。

16 行目から、マウスの発生毒性試験でございます。

こちらにつきましては 23 行目でございますとおり、200 mg/kg 体重/日投与群の最終投与 5 時間後の羊水中濃度は母動物の血漿中濃度と同様でございますが、胎児ホモジネート中濃度は母動物の血漿中濃度の 2~3 倍であった。試験は妊娠率が低かったため、少数の妊娠マウスを用いて実施したということで、試験のやり直しをしております。

28 行目でございます。母動物では 200 mg/kg 体重/日投与群で 1 例が妊娠 7~10 日目に立毛及び伏臥姿勢を呈し、剖検では皮膚の膿瘍がみられたということでございます。200 mg/kg 体重/日の投与群では、投与期間中に体重の有意な増加抑制がみられました。

31 行目からでございますが、胎児では、胚吸収、胎児死亡率及び性比に影響はみられなかった。200 mg/kg 体重/日の投与群で、胎児体重が雌雄ともに有意に減少し、骨化遅延が発現したということでございます。

37 行目から、江馬先生の御意見をいただいております。

こちらの試験では妊娠率が低く、少数動物の試験となっているので信頼性が低いと思われるということで、結論の NOAEL の部分と「催奇形性はみられなかった」という部分については削除したほうがよろしいかと思っておりますという御意見をいただいておりますので、これについては御意見に基づき削除させていただいております。

次に 39 ページ、ラットの発生毒性試験でございます。

200 mg/kg 体重/日投与群の最終投与 5 時間後の羊水中濃度は母動物の血漿中濃度と同様であったが、胎児ホモジネート中の濃度は母動物の血漿中濃度の約 3 倍であったということでございます。各群で 19~20 匹の妊娠動物が得られた。母動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群では有意で用量相関的な体重増加抑制がみられております。

胎児では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重が有意に減少し、骨化遅延及び脳室拡張の発現が有意に増加しております。

本試験における NOAEL については、母動物及び胎児に対して 50 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

こちらにつきまして桑形先生より御意見をいただいておりますが、母動物や胎児に影響がみられた用量では内臓及び骨格に影響がみられたが、それ以下の用量では胎児に形態異常はみられていないことを記載したらいかがでしょうかということで、文案として以下のような内容をいただいております。

それに基づきまして、事務局といたしまして本記載の一番最後、NOAEL の後に「また、

母動物及び胎児毒性がみられた 100 mg/kg 体重/日以上以上の群では骨化遅延や脳室拡張の発現率に有意差がみられたが、50 mg/kg 投与群では催奇形性はなかった」という記載をつけ加えさせていただいておりますので、この内容について御審議いただければと考えております。

(7) ウサギの発生毒性試験でございますが、こちらにつきましては不妊率が高かったということで、新しい動物を異なる用量群に割りつけて試験をやり直したものでございます。

33 行目でございます。母動物については、15 mg/kg 体重/日の投与群において摂餌量は妊娠 13～20 日に有意に減少した。11 回の投与で摂餌量減少を伴う体重減少がみられ、その後、妊娠 22～28 日に流産したということでございます。

36 行目でございますが、同腹児数、性比、胎児体重並びに奇形及び変異の発現率に用量相関的な影響はみられなかったということで、本試験における NOAEL は、7.5 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

これにつきましては江馬先生より、36 行目の胎児の 15mg/kg 体重/日投与群での生存可能な記載と、40 行目の「催奇形性はみられなかった」という記載について削除すべきとの御意見をいただいておりますが、40 ページの一番上で、桑形先生より「15 mg/kg 体重/日投与群では胎児は生存していた」という記載（残すのであれば、生存率）と「催奇形性なし」という記載は、残してもよいのではないかと御意見をいただいております。こちらを記載するか、しないかの取扱いについて御審議いただければと考えております。

40 ページの 7 行目から、光毒性でございます。こちらは今回の新しい知見として記載させていただいているところでございます。

キノロン系抗菌剤については、光毒性が問題になる場合がございますが、それにつきましては 11 行目でございますとおり、光反応性とそれによる光毒性のほとんどがキノロン環 8 位の影響を受けるということで、13 行目からございますとおり、キノロン系抗菌剤における最も高い光毒性は 8 位がハロゲンに置換されたときにみられて、最も低いものは 8 位が COR のときであるということでございます。

29 行目でございますが、ダノフロキサシンについては光毒性／光感受性を評価する試験は実際に実施されておりませんが、構造と光毒性の関係から、8 位にハロゲンを有していないという事実に基づいて、キノロン系の薬剤としては光毒性は最小と考えられるという結論となっております。

40 ページの 34 行目から、微生物学的影響に関する試験でございます。

(1) ヒト由来臨床分離菌に関する MIC①ということで、JECFA の評価書に記載されているものを 41 ページの表 28 及び表 29 として記載しております。

また、41 ページの 10 行目、(2) ヒト由来臨床分離菌に対する MIC②ですが、こちらは表 28 の結果に基づいて、薬食審が引用した資料の内容について記載しております。こちらではヒト腸内嫌気性細菌叢の分離菌における MIC₅₀ を調べた結果、最も小さい

MIC₅₀は *Eubacterium* sp.及び *Peptostreptococcus* sp.の 0.5 µg/mL であったと記載しております。

また、15 行目から一般薬理試験でございます。

42 ページの表 30 に取りまとめさせていただいておりますが、ラット及びマウスを用いたダノフロキサシンの循環器系、神経系あるいは消化器系の影響について知見を記載しております。

また、42 ページの 11、その他の試験ということで、モルモットの皮膚刺激性試験がございます。

これについてはモルモットに遅延型接触性過敏症を引き起こすことはなかったという結論になっております。

また、10 行目からウサギの皮膚刺激性試験がございます。

こちらにつきましては、健常皮膚群では軽度の紅斑が 2~3 日間みられたが、浮腫等は見られなかった。損傷皮膚群では、健常皮膚に比べてわずかに強い紅斑が観察期間終了までみられたが、浮腫は見られなかったという結果でございます。

19 行目から、ウサギの眼の刺激性試験でございます。

これにつきましては軽度の結膜炎及び無色の分泌物が投与後 1 時間以内にみられたが、すべての徴候については 96 時間以内に消失したという結果になっております。

次に 43 ページの一番上、ヒトにおける知見ですが、ダノフロキサシンにつきましてはヒトの医薬品としては承認されておりませんので、ヒトにおける知見はないと記載をしております。

ヒトにおける知見まで、以上でございます。

○唐木座長 37 ページから 43 ページの上までの説明でしたが、たくさんの御意見をいただいて修文しております。

その中で御相談しなくてはならないのは、38 ページの一番下に江馬先生からの御意見があって、結論を削除したほうがよいということで、そのように削除してございますが、これはよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 39 ページの 19 行目は、桑形先生より修文の案をいただきましたので、そのとおりに直してあります。これもよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 次は 40 ページの一番上で、これも桑形先生から……

○江馬専門委員 戻ってすみません。

39 ページの結論ですが、16 行目「母動物がみられた 100 mg/kg 以上の群では胎児の骨化遅延や脳室拡張の発現率に有意差がみられたが、50 mg/kg 投与群では異常はみられなかった」にしてください。

○唐木座長 今、どこを直すのかよくわかりませんでした。16、17 行目の文章のどの

部分を……

○江馬専門委員 16 行目からの母体毒性、「及び胎児毒性」を削除して、「100 mg/kg la の群では胎児の骨化遅延……」というふうに「胎児の」を入れてください。それから 17 行目の最後ですが、「催奇形性はなかった」を消して「50 mg/kg 投与群では異常はみられなかった」にしてください。

○唐木座長 再度そのような修文ということでございますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 それでは事務局、もう一度よく伺って、正しく直してください。

○関口課長補佐 修正させていただいて、先生方に御確認させていただきたいと思います。

○唐木座長 40 ページの一番上に桑形先生の御意見で、39 ページの 36 行目と 40 ページは残してもよいのではないかとございまして、ここはどういたしましょうか。

○桑形専門委員 残してもよいかと思ったのですが、もう一度よく読んでみると一番高用量群、15 mg/kg では流産していて、まずこれがどれぐらい流産していたのかが不明なのと、流産しなかった動物の胎児は生きていたという原文の記載があると思うのですが、全か無ということですので、わざわざ生存可能であったということよりも、流産してしまう量なのだということを明確にするようにしたほうがよいと思うので、削除でよいと思います。

○唐木座長 それでは、残してもよいという部分を撤回して現在のままでよろしいということでございますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 その他、この部分で何か御意見ございますか。

○津田専門委員 42 ページの表 30 の下から 2 つ目に「陽性対照:4」とありますよね。硫酸モルヒネ。これは陽性対照、硫酸モルヒネ 4 mg/kg だと思います。

○唐木座長 では、その下のシメチジンも同じですね。

○津田専門委員 そうですね、10 mg/kg 体重/日が「cimetidine positive control」となっていますね。

——よいのかな。ごめんなさい、上に「mg/kg」と出ているから「4」でよいのかしら。何か不思議な気がしたので。

○唐木座長 出ていますが、ダノフロキサシンの mg/kg とモルヒネの単位とが一緒になっているから、硫酸モルヒネとして 4 mg/kg と書いたほうがわかりやすいですね。

○津田専門委員 陽性対照：4、10 というのが、何か嫌な気がしたのでですね。

○唐木座長 そうですね。陽性対照は硫酸モルヒネは 4 mg/kg 体重/日を使いました。意味としてはそういうことだから、それがわかりやすいように直してください。

○関口課長補佐 わかりやすい形で修正させていただきます。

○佐藤委員 先ほど修文いただいた 39 ページの 16 行目から 17 行目の話と、その上の 13 から 14 行目は内容的にほとんど一緒のような気がするのですが。

上は胎児について 100 mg 以上という……、そして骨化遅延と脳室拡張の話が書いてあって、下は、もともとの文章は母と児について書いてあったのですが、それをとってしまつて「胎児の骨化遅延や脳室拡張……」となると、ほとんど同じになってしまうので、なくてもよいような気がするのですが、いかがでしょうか。

○唐木座長 確かに、ほとんど同じですね。どういたしましょうか。

○江馬専門委員 結論として書いたので結果的に同じになってしまったので、100 mg のところの文章を削除して「母体毒性のみられなかった 50 mg/kg 投与群では胎児の異常は認められなかった」でどうでしょうか。

もともと事務局からの質問は、ファイザーは催奇形性なしとしているが JECFA だか EMEA では催奇形性ありとしている、どうしましょうかというものだったのです。要するに、脳室拡張が奇形か、あるいは奇形でなくて発育遅延、変異かという問題で、現物を見ていないため我々としては判断できないので、私は「催奇形性」云々という言葉は書かないほうがよいだろうと判断して、こういう文章になったのですが、御指摘のとおり重複していますので、簡単にしたほうがよいと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。では、そのような措置でよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 それでは、修文については事務局でお願いします。

○関口課長補佐 事務局の説明不足で大変申しわけございませんでした。

それでは、NOAEL の後の記載については「母体毒性がみられなかった 50mg/kg 投与群では胎児の異常は認められなかった。」に修正させていただきます。

○青木専門委員 すみません、よろしいですか。

41 ページの表 29 のタイトルが「参照株に対するダノフロキサシン及び脱メチル化体 MIC₅₀」となっていますが、「MIC₅₀」の「50」は削除していただけないでしょうか。というのは、MIC₅₀ は株数がたくさんあって 50 %の平均値ですが、この場合は参照株は 1 つのみですので「50」は要りません。

○唐木座長 わかりました。それでは、「MIC₅₀」を訂正するという事でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 その他、何かございますか。よろしいですか。

それでは、43 ページ、食品健康影響評価の先をお願いします。

○関口課長補佐 43 ページの 5 行目から、食品健康影響評価でございます。

6 行目から、JECFA の評価について記載させていただいております。

JECFA におきましては、こちらの評価書案の 33 ページからございますイヌの 3 か月 亜急性毒性試験、こちらで得られました NOAEL、2.4 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用いたしまして、有効数字を 1 桁として 0.02 mg/kg 体重/日の ADI を設定しております。

また、微生物学的 ADI につきましては、ヒト消化管由来の最も感受性の高い菌、*Eubacterium sp.*、*Bifidobacterium sp.*及び *Peptostreptococcus sp* の 32 株のデータから求められた平均 MIC₅₀ を用いまして、0.037 mg/kg 体重/日と算出しております。

24 行目からでございますが、JECFA におきましてはダノフロキサシンが好気性グラム陰性菌に抗菌活性を示すものであり、ヒト腸管細菌叢の主要構成菌にはほとんど影響を及ぼさないフルオロキノロン系の抗菌性物質であることから、ダノフロキサシンの腸内細菌叢への影響ではなく、毒性に基づいた ADI を設定することとして、こちらの毒性学的な ADI でございます 0.02 mg/kg 体重/日をダノフロキサシンの ADI として設定しているところでございます。

さらに、JECFA では脱メチル化体を用いたイヌの 3 か月亜急性毒性試験における関節症から得られた NOAEL、0.25 mg/kg 体重/日に注目しております。毒性学的試験及び代謝試験から、ダノフロキサシンを経口投与したイヌは全身的に代謝物である脱メチル化体に暴露されることが示され、ダノフロキサシンの約 10 倍の毒性を有する代謝物である脱メチル化体を考慮して MRL を設定しなければならないが、ADI については、脱メチル化体として別に算出する必要はないとの結論になっております。

次に、36 行目から、EMEA の評価でございます。

EMEA につきましても、JECFA と同様に、イヌの 3 か月亜急性毒性試験の NOAEL に安全係数 100 を適用いたしまして、毒性学的な ADI といたしましては 0.024 mg/kg 体重/日と設定しております。

また、微生物学的 ADI につきましては 44 ページの 3 行目からでございますが、こちらにつきましてはヒトの正常腸内細菌叢に存在する代表的な数菌種に対するダノフロキサシン及び脱メチル化体の *in vitro* の MIC データから、0.25 µg/mL (*Proteus sp.*) が最も感受性の高い菌種の MIC₅₀ であると結論づけ、CVMP の公式に基づき、0.6 mg/kg 体重/日と設定しております。

こちらにつきましては毒性学的な ADI が微生物学的 ADI より低いということで、毒性学的 ADI の 0.024 mg/kg 体重/日をダノフロキサシンの ADI として採用しております。

次に 44 ページの 20 行目から、本委員会における評価案となりますが、薬食審での審議結果をもとに作成しております。3. 毒性学的 ADI でございますが、ダノフロキサシン及び脱メチル化体については *in vivo*、*in vitro* の各種遺伝毒性試験が実施され、*in vitro* の試験で一部陽性はございましたが *in vivo* の試験で陰性であったことから、生体にとって特段問題になるような遺伝毒性は有しないということで、遺伝発がん性物質ではないと考えられたとしております。

また、報告されている各種毒性試験から得られた最小の NOAEL については、JECFA、EMEA と同様に、イヌの 3 か月亜急性毒性試験の 0.24 mg/kg 体重/日を適用いたしまして、これに種差 10、個体差 10 の安全係数 100 を適用して、毒性学的 ADI としては 0.024 mg/kg 体重/日とすることが適切であると考えられたとしております。

脱メチル化体の NOAEL を 0.25 mg/kg 体重/日としておりますが、薬物動態試験及び代謝試験の結果から、ダノフロキサシンの経口投与を受けた場合、その主な代謝物でございます脱メチル化体にも同時に暴露されることから、脱メチル化体については別に ADI を設定する必要はないとしております。

45 ページから、微生物学的 ADI でございます。

こちらにも毒性学的 ADI と同様、薬食審の資料に基づいて記載しております。

微生物学的 ADI の設定につきましては、利用可能なデータはヒト腸内の代表的菌種に係るダノフロキサシン及び脱メチル化体の MIC₅₀ のみであり、*in vitro* の MIC データにおいては嫌気性菌の最小の MIC₅₀ は *Eubacterium sp.* 及び *Peptostreptococcus sp.* の 0.5 µg/mL であることから、この値を用いて微生物学的 ADI を 0.018 mg/kg 体重/日と設定しております。

45 ページの 18 行目から、ADI の設定でございますが、ダノフロキサシンについては遺伝毒性発がん性物質ではないと考えられることから、ADI の設定は可能であると考えられます。

微生物学的 ADI は毒性学的 ADI よりも小さく、毒性学的影響についても担保していると考えられることから、ダノフロキサシンの食品健康影響評価については——すみません、「健康」が抜けております——ADI として次の値を採用することが適当と考えられるということで、従前の評価と同様でございます 0.018 mg/kg 体重/日を ADI として設定することとしております。

また、先ほどの脱メチル化体の影響ということで、暴露量につきましては当該評価を踏まえ、暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。また、残留基準値を見直すに当たっては、代謝物であるダノフロキサシン脱メチル化体の毒性がダノフロキサシンの 10 倍であること、また、21 ページの豚の残留試験等において、脱メチル化体のほうが肝臓等において長期に残留しているという結果が出ておりますので、それに基づいて「組織残留性も高いことを考慮する必要がある」と付記させていただいております。

以上でございます。

○唐木座長 以上のように、まず、毒性学的 ADI の設定ということですが、遺伝毒性試験の結果から、遺伝毒性はないと考えられること、また、慢性毒性発がん性試験において発がん性は認められないことから、この剤は遺伝毒性発がん性物質ではないと考えられるので、ADI の設定が可能であるいたしました。

毒性学的な ADI としては、イヌを用いた 3 か月間の亜急性毒性試験における関節症から得られた NOAEL、2.4mg/kg 体重/日に安全係数として種差 10、個体差 10 の 100 を適用して、0.024 mg/kg 体重/日とするということになっております。これにつきましては、JECFA の値とかなり近い値にはなっております。

微生物学的な ADI につきましては、MIC のデータから 0.018 mg/kg 体重/日ということで、これは毒性学的 ADI より少し小さな値となっております。

以上のことから、最終的な結論としては、微生物学的 ADI を採用するという一方で、0.018 mg/kg 体重/日と設定する。そして最後の 45 ページ、28 から 31 行目のような文言もつけ加えるということが結論でございます。

何か御意見、御質問ございますでしょうか。

このような結果でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、幾つかの修正はありますが、肥料・試料等専門調査会において審議を行った結果、「ダノフロキサシンの食品健康影響評価については ADI を 0.018 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。

各専門委員には必要に応じて御意見等を伺いたいと思いますので、よろしくお願ひします。

事務局、作業をお願いします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

本日、修文等御意見をいただいた内容につきましては、また座長の御指示をいただきながら事務局で修正させていただきまして、委員の先生方にも御確認いただきたいと思ひますので、よろしくお願ひいたします。

本案につきましては委員会報告後、意見、情報の募集の手続をいたしまして、寄せられた意見への対応につきましては事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めて本調査会にお諮りしたいと思ひますので、よろしくお願ひ申し上げます。

○唐木座長 ちょうど時間が半分で、予定の審議の 1 つが終わりました。ビコザマイシンが残っておりますが、休まなくてよろしいですか。

それでは、お疲れでしょうが、引き続きビコザマイシンの説明をお願いします。

○本河評価専門官 引き続きビコザマイシンの御説明をさせていただきます。

資料 3、飼料添加物・動物用医薬品としてのビコザマイシンの評価書をごらんください。3 ページの経緯をごらんください。

ビコザマイシンは、ポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が制定された動物用医薬品及び飼料添加物としての用途があるものです。

剤につきましては、6 ページになります。

ビコザマイシン、抗菌剤でございます。土壌より分離した放線菌 *Streptomyces sapporonensis* から産生された国産の剤で、いずれの抗生物質のグループにも属さない抗生物質となっております。抗菌活性はグラム陰性菌に限られるということで、作用は殺菌的であり、細胞膜のタンパク質合成を阻害するという事になっております。

本剤は、当初より、動物用専用の抗生物質として開発されたものです。

日本において、動物用医薬品ではビコザマイシンが子牛及び豚の細菌性下痢症の治療用

経口投与剤、また、安息香酸ビコザマイシンが豚の細菌性肺炎治療用飲水添加剤、それから水産用、すずき目魚類、主にぶりの類結節症治療用の飼料添加剤として承認されているものです。また、豚及び鶏を対象とした飼料添加物としても指定されております。

安全性に係る知見ですが、先ほど申し上げたように国産の剤ということで、海外での使用実績はないことが確認されております。海外での評価書がありませんので、動物用医薬品承認時の試験成績、飼料添加物指定時の試験成績等をもとに知見を整理しております。

それでは 12 行目から、薬物動態試験ですが、ラットの薬物動態試験はここに記載しておりましたが、細川先生から修文をいただいております。各消化管を細分化したような回収試験について記載してあったのですが、よく内容を読むと内容物についての回収試験ではないかと思いますが、詳しくわかりませんでした。先生からは目的が不明なので削除したらどうかということで、削除させていただいております。

この試験につきましては、最終的にはラットの 17 回連続投与の結果のみの記載になりましたが、結果的には 24 時間まで、尿に対する回収率はかなり低く、糞からのものが多いとなっていますが、その回収率は 84.2~92.3 %で、組織中からはほとんど検出されなかったということになっております。

次に、マウスの薬物動態試験ですが、こちらは安息香酸ビコザマイシンを投与しております。ビコザマイシンにつきましては、経口投与するとビコザマイシン独自では吸収率が弱いということで、安息香酸でエステル化された経口投与剤が販売されておまして、こちらが加水分解されて抗菌活性を示すことになっております。

こちらについては細川先生から修文をいただいております。加水分解される剤につきましては血清中のデータは余り意味をなさないということで、血清に関するデータは削除させていただいております。マウスについては血漿のデータのみを残しておりますが、2 時間後に血漿 C_{max} が 21.7 mg/L となっております。

次に、ラットの組織中分布です。

こちらは安息香酸ビコザマイシンを単回経口投与したときの組織中の分布ですが、1 時間後に最高値に達し、高い順に腎臓、肝臓、肺となっております。こちらについても細川先生の御意見から、血清については削除しております。

続きまして、組織ホモジネート及び血清中での加水分解です。

先ほど言いましたように、安息香酸ビコザマイシンについては加水分解されることとなりますが、その場合の、安息香酸ビコザマイシン自体の半減期を調べたものとなっております。安息香酸ビコザマイシン自体は抗菌活性はないということで、生体内で加水分解されてビコザマイシンとして抗菌活性を示すことになっております。

ウサギ、マウスではかなり短く、特にウサギでは血清及び肝臓で、3~4 分の半減期となっておりますが、ラット、イヌに関しては 120 分を超えるような半減期となっておりますので、エステラーゼ活性が低いのではないかということが、そこに書かれております。

続きまして、尿中の排泄をみた試験です。マウス、ラット、ウサギ、イヌに安息香酸ビ

ピコザマイシンを経口投与しておりますが、尿中排泄で、これは恐らく加水分解の影響かと思いますが、マウス、ラットにおいては 73.1 %、80.5 %ですが、ウサギ、イヌでは 20.4 %、27.3 %という結果になっております。

また、イヌについてのみ、安息香酸ピコザマイシンが未変化体のまま尿中に排泄されることになっております。

続きまして、胆汁中の排泄をみた試験になります。

これはラットに安息香酸ピコザマイシンを経口投与した場合の胆汁中ですが、24 時間に投与量の 0.96 %がみられております。

こちらについては宮島先生から御意見をいただいております。

続きまして、ラットにおける代謝です。

安息香酸ピコザマイシンを経口投与したときの生体内でのピコザマイシンの分解ですが、ピコザマイシンは代謝されずに尿中に排泄され、安息香酸については馬尿酸として排泄されることが確認されております。

結果として、ピコザマイシン以外の代謝物については確認されておられません。

次に、マウス、ラット、ウサギ、イヌの薬物動態試験で、こちらはピコザマイシンを用いた筋肉内投与試験が実施されております。

血清の半減期ですが、ウサギにおける静脈内投与では 45 分になっておまして、マウスでは 10 分後に最高濃度、ラット、ウサギ、イヌでは 30 分後に最高濃度、その後、急速に減少するという動態を示しております。

続きまして、ラットにピコザマイシンを単回筋肉内投与したときの組織中分布が調べられております。こちらについては腎臓、血清、肝臓、肺の順に高いことが表中に示されておまして、大体全身性に分布することになっております。

続きまして、尿中の排泄ですが、マウス、ラット、ウサギ、イヌにピコザマイシンを筋肉内投与しておりますが、尿中の排泄率は筋肉内投与の場合はかなり高く、全て 70 %以上となっております。

それから、ピコザマイシンをラットに筋肉内投与したときの胆汁中排泄ですが、こちらは 3 時間後に投与量の 0.24 %となっております。

続きまして、サルを用いた薬物動態試験が実施されております。

こちらはピコザマイシンを経口投与しております。データにはかなりばらつきがございますが、尿中の排泄率は低く、糞中の排泄率がかなり高くなっておまして、平均すれば 50 %程度が排泄されているということで、経口投与の場合、ピコザマイシンの吸収率はかなり低いということが、ここからみられるかと思っております。

次に、薬物動態試験、牛及び豚にピコザマイシンを筋肉内投与したときの試験について書いております。

筋肉内投与、静脈内投与、様々な試験が実施されておりますが、大体傾向は同じで、30 分程度で最高濃度に達した後は、速やかに排泄されるといったことがみられておりま

す。

これにつきましては宮島先生から御意見をいただいております。実際、お渡しした資料につきましてはグラフのみとなっております。尿中濃度については投与 1 時間後に最高値に達した後、速やかに減少するという記述がございます。資料を取り寄せておりますが、詳しい資料が届きましたらこちらの表の追加はできるかと思っております。内容としては、変更はないかと思っております。

続きまして、薬物動態試験の豚で、安息香酸ピコザマイシンを経口投与したときの試験を載せております。それぞれ混餌投与による安息香酸ピコザマイシンとピコザマイシンの投与ですが、安息香酸ピコザマイシンを単回混餌または飲水投与したときの試験で混餌投与と飲水投与による差をみておりますが、基本的に差はないということになっております。それから、安息香酸ピコザマイシンとピコザマイシンそれぞれを経口投与したときの差をみておりますが、当然ながら、基本的には安息香酸ピコザマイシン投与のほうが経口投与の場合は吸収がよいといったことが示されております。

安息香酸ピコザマイシンを投与した場合、尿中には安息香酸ピコザマイシンが未変化体でもわずかに検出されておりますが、大部分はピコザマイシン、馬尿酸として排泄されたということが書かれております。

以下、安息香酸ピコザマイシン製剤の混餌・飲水投与についても、同じく混餌、飲水ときの差はほとんどないといったことが書かれております。

続きまして、鶏を用いたピコザマイシンの経口投与試験です。鶏にピコザマイシンを経口投与した場合の経時的な血清、組織、消化管内容物、排泄物中の濃度を調べております。血清中も組織中も、基本的に 4 時間後に最高濃度に達してござりまして、高い順に腎臓、肝臓、血清、血液、筋肉、脂肪となっております。盲腸内容物で 24 時間後に 5.2 mg/mL のピコザマイシンが検出されたということになっております。

続きまして 15 ページの薬物動態試験、ぶりの安息香酸ピコザマイシンの経口投与試験が実施されております。混餌投与されております。ぶりの場合は若干残留性が高くなってござりまして、安息香酸ピコザマイシンでは大体 6 時間後から 9 時間後に C_{max} となっております。

有効活性成分ピコザマイシンにつきましては、加水分解された後、最終的に肝臓では 6 時間、筋肉等では 48 時間後ぐらいに C_{max} となっております。安息香酸ピコザマイシン及びピコザマイシンの血液及び組織中濃度の推移を比較すると、安息香酸ピコザマイシンの方が速やかに C_{max} に達するということを記載してござりまして、安息香酸につきましては、加水分解されて比較的単時間で消失する傾向を示しているということでございます。

加水分解についてですが、ぶりについての安息香酸ピコザマイシンを経口投与したときの加水分解について調べられてござりまして、血液及び血漿で組織中の分解率が 15.8 %及び 35.6 %、肝臓、腎臓ではほとんど分解がみられませんでした。ただ、哺乳類とほとんど同じように加水分解されることが示されてござりまして。

次に、長期投与です。

ぶりに安息香酸ビコザマイシンを長期投与したときの、ビコザマイシンの蓄積について調べておりますが、基本的には蓄積しないとなっております。

投与回数ごとに消失のパターンを調べても、消失速度、量に大差はみられなかったということです。

ヒトにおける薬物動態試験が行われております。

これはボランティアを用いた試験になっているようですが、筋肉内投与の場合、速やかに吸収されて組織中に高濃度に分布し、そのほとんどが尿中に排泄されております。経口投与の場合、すみません、当初お送りした資料では「29 %」としておりましたが、詳しい資料を確認したところ「2.9 %」ということで、サルと同じで、ヒトに経口投与した場合、ほとんど吸収されないことがこれによって示されております。

続きまして、残留試験です。

牛のビコザマイシンの経口投与です。対象動物を用いた残留試験が実施されております。

子牛を用いたビコザマイシンの単回経口投与ですが、消失は速く、残留につきましては投与 72 時間後には全組織で検出されなくなっております。

同じく牛のビコザマイシンの筋肉内投与が（2）残留試験です。

ビコザマイシン製剤を 3 日間筋肉内投与した場合の残留試験ですが、3 日後には腎臓及び注射部位のみ検出され、最終的に 5 日後には全例が検出限界未満となっております。

（3）残留試験、同じく牛のビコザマイシンの筋肉内投与ですが、こちらも 3 日後には全例が検出限界未満となっております。

（4）、乳汁についてのビコザマイシンの筋肉内及び静脈内投与の残留試験が実施されておりますが、こちらについてもビコザマイシンにおいては 2 日後の朝にはみられなくなっております。静脈内投与の場合、2 日目の夕方には全例検出されなくなっております。

（5）の残留試験も乳汁についても、同様の内容となっております。

（6）は豚に経口投与した場合の残留試験について記載しておりますが、基本的に、72 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、おおよそ 3 日目には残留がなくなったということになっております。

（7）は、同じく豚の混餌投与の残留試験です。これにつきましては表がわかりにくいかと思いますが、0 が書いてあるところは 0 日後、要は投与最終日に調べたときには残留がみられたもので、1 と書いてあるところは 1 日後に検出が認められたものです。

それでいきますと、500 ppm 投与群の腎臓で 1 日後に認められた以外につきましては、それ以降認められていないということで、ビコザマイシンについては、大体 3 日目以降には検出されなくなっております。

（8）は、豚のビコザマイシンの筋肉内投与での残留試験ですが、こちらは注射部位で 5 日後に検出限界未満となっており、それ以外については 2 日後に検出限界未満になったことが示されております。

(9) も豚のビコザマイシンの筋肉内投与の残留試験ですが、これも同様に、注射部位のみが残留性が高く、5日後には全例が検出限界未満になったと記載されております。

続きまして、豚に安息香酸ビコザマイシンを混餌投与したときの残留試験が(10)に示されております。

こちらにも3日後には全例が検出限界未満になっております。これはビコザマイシン、安息香酸ビコザマイシンそれぞれについて3日後には検出されなくなったことが示されております。

(11) 豚の安息香酸ビコザマイシンの混餌投与です。こちらについては、安息香酸ビコザマイシンは1日後には検出されなくなっており、ビコザマイシンは5日後に200ppm投与群の全例で検出限界未満になったということが記載されております。

鶏のビコザマイシンの混餌投与における残留試験が(12)です。こちらにも先ほど豚の試験の表と同じような記述になっておりますが、こちらでは100ppm投与群の腎臓で1日後に残留がみられておりますが、3日後以降にはすべてにおいて検出限界以下となっております。

(13) 混餌投与による卵での残留試験ですが、20・100ppm群では検出されておらず、500ppmの高濃度投与群の卵黄において、最終投与から3日後まで検出されておりますが、それ以外では検出されておらず。

(14) からは水産物についての残留試験になりますが、ぶりに関しては若干残留が長いことが示されております。血液、筋肉、肝臓、腎臓、それぞれ21・25・18・21日以降で全例が検出限界未満になってと書いておりますが、基本的には安息香酸ビコザマイシンを投与して、ビコザマイシンの形で残留することが試験からみられております。

(15) の残留試験も同じくぶりでありますが、先ほどと同様の結果となっております。

残留試験までは以上です。

○唐木座長 25 ページまでの説明がありましたが、7 ページからの薬物動態試験については、細川先生から御意見をいただきまして、不要だと思われるデータを7 ページ、8 ページ、9 ページでも削除しているということでございます。

あとは残留試験のデータがたくさんございますが、何か御質問、御意見ございますでしょうか。

○津田専門委員 教えていただきたいのですが、8 ページの(2) 薬物動態試験、安息香酸ビコザマイシンの経口投与で、測っているのは安息香酸ビコザマイシンですか、それともビコザマイシンですか。

○本河評価専門官 すみません、これは確認できておりません。

基本的にはビコザマイシンの濃度を測定しているかと思えます。恐らくバイオアッセイによって試験されているのですが、抗菌活性がビコザマイシンしかないということになりますので、基本的にはビコザマイシンの量になるかと思えます。

○唐木座長 では、その点は確認してください。

○津田専門委員 もう一つ、素人でわからないのですが、どうして血清は意味がないのですか。

○唐木座長 細川先生の御意見ですね。

○本河評価専門官 血清中で影響を受けるということで、血清のデータについては意味がないと先生から御意見をいただいております。

○津田専門委員 血漿は意味があるのですか。

○本河評価専門官 そのように考えております。

○津田専門委員 山添先生、教えてください。

○山添委員 要はタンパク結合の問題だと思いますが、津田先生が疑問に思われたとおり、どちらでもデータとしては使えると思います。というのは、バウンドしていようがしていまいが並行関係にあるものなので、実際には意味がないということはありませんが、血清中濃度で出す必要性はないと言っているのではないかと思います。

あと、安息香酸のエステル体が血中で加水分解されているわけですね。そのときに、化学的にものを測っている場合にはどちらかを測っているという区別ができますよね。この場合は抗菌活性で、恐らくその阻止円の大きさ等で、多分、微生物学的には抗菌活性から濃度を割り出しているのですよね。そのときに、それを安息香酸のあるものとなないものとは実は区別できないのに、これをビコザマイシンの濃度として出すのはよくわからないということになりますよね。

○津田専門委員 ただ、次のページで安息香酸エステルではもう抗菌活性がないと言っていますから、抗菌活性を調べれば、これはビコザマイシンそのものだととれるのですが、そして血清であろうと血漿であろうと、要するに、どのように吸収され、どのように代謝されるかをまずつかむことでしょうか。なのになぜこう削除するのでしょうか。

○山添委員 細川先生は加水分解酵素の専門家なので、このところに非常に厳しいのではないかと思います。

○唐木座長 細川先生に確認しなくてはいけない問題が出ましたので、今のような議論を細川先生にお伝えして、ご回答をいただいて、これをどうするのか決定することにしたいと思います。

○本河評価専門官 わかりました。

先ほどの、表2については、ビコザマイシンの濃度になっております。

○津田専門委員 それを記載したほうがよいですね。

○本河評価専門官 申し訳ありません、記載いたします。

○山中専門委員 7 ページの薬物動態試験(1)の表1について、回収試験の目的が不明だとなっているのですが、ビコザマイシンはグラム陰性細菌に対して抗菌活性を持っていて、下痢等を治すための薬ですので、この消化管の部位を区切って実施しているのは効果を調べるための試験と思われます。ただし、それは安全性のための試験ではないので、ここに載せる必要はないかと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。そういう意味がきちんとあるのだということですね。いずれにしろ、ここに載せる必要はないということで、削除は削除ですが、試験として意味はあるということです。

他に何か。

○下位専門委員 細かいことですが、15 ページのヒトの薬物動態試験で、他の動物試験をみますと大体 12 時間から 24 時間の間に排泄されているようですが、ここには「速やかに」という表現のみが書いてあるので、ヒトの場合どうだったのか、もしわかればきちんと時間を書いておいたほうがよいのではないかと思います。

○唐木座長 15 ページ、37 行目の最後の「速やかに」の部分ですね。「速やかに」は非常に曖昧な言葉ですから、その辺を確認してください。

○本河評価専門官 もう一度資料を確認したいと思います。最初の資料では、簡単な記述しかなかったのですが、そのもととなる資料が手に入っておりますので、そちらを確認して再度詳しく記述したいと思います。

○唐木座長 他に何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、続けて説明をお願いします。

○本河評価専門官 25 ページ、遺伝毒性試験になります。

ビコザマイシンの遺伝毒性試験に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験を表 27 と 28 に示しております。ほとんどすべての試験において陰性となっております。こちらは脚注をつけておりましたが、高橋先生、下位先生から御指摘いただきまして、これにつきましては結果の判定基準となりまして、これまでも評価書に記載していなかったということで、こちらは削除したいと考えております。

続きまして、ビコザマイシンの急性毒性試験ですが、マウス、ラット、イヌ及び鶏で急性毒性試験が実施されております。

経口につきましては、マウス、ラットにおいては 4,000 mg/kg 体重以上、イヌにおいては経口が雄で 4,000 mg/kg 体重以上、雌で 1,000 mg/kg 体重以上、鶏では 3,200 mg/kg 体重以上と、毒性としては非常に弱いことが示されております。

28 ページの(2)が安息香酸ビコザマイシンの急性毒性試験で、表 30。こちらも経口投与、マウス、ラットで 2,000 以上となっておりますが、ビコザマイシンよりは若干、吸収性によるものかと思いますが、毒性が高いことが示されております。

次に、4 週間の亜急性毒性試験です。ラットに安息香酸ビコザマイシンを経口投与したときの毒性試験です。

こちらでは 2,000 mg/kg 体重/日の投与群で体重の増加抑制、尿のタンパク質の増加、血液生化学的検査で塩素の減少とリンの増加、腎臓、盲腸の比重量の増加、病理組織学的検査で腺胃部の軽度の糜爛、それから脾臓濾胞の軽度の過形成がみられたということで、NOAEL として 650 mg/kg 体重/日が示されております。

13 週間急性毒性試験、こちらはラットに安息香酸ビコザマイシンを経口投与したもの

です。

こちら前回の試験とほとんど同様の内容ではありますが、こちらにつきましては 650 mg/kg 体重/日投与群で尿のタンパク質の増加、肝臓の比重量の増加がみられたということで、NOAEL については 200 mg/kg 体重/日と示されております。

(3) 3 か月間亜急性毒性試験、こちらはピコザマイシンをラットに経口投与したのになっております。

これにつきましてはほとんど病変は認められておりませんが、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日の雄、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄すべてで軟便がみられたということです。

こちらは津田先生から、軟便については毒性症状ではないのでしょうかという御意見をいただいております。

それ以外には、盲腸重量の用量相関的な増加がみられたということですが、事務局としましては、NOAEL は 2,000 mg/kg 体重/日と記載させていただきました。ただ、この軟便をどのようにとるかということですが、ほとんどの投与群でみられたということで、事務局では毒性とは判断しなかったのですが、先生方に御審議いただければと思います。

同じく 6 か月間の亜急性毒性試験、ラットにおけるピコザマイシンの経口投与になります。

これも同じように、各投与群で軟便がみられておりますが、それ以外では盲腸重量の用量相関的な増加以外認められないということで、盲腸重量の用量相関的な増加に関しましては、いわゆる一般的な抗菌性物質による盲腸所見ということで、毒性とはみなさないと考えておまして、こちら事務局としては、最高用量の 2,000 mg/kg 体重/日を NOAEL と考えておりますが、同じく津田先生から、軟便が毒性症状ではないかと言われております。ただ、各投与群すべてでみられておりますので、こちら御審議いただければと思います。

(5) は 1 か月間の亜急性毒性試験、イヌのピコザマイシンの経口投与になります。

こちらでは、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で嘔吐、雌 1 例で振戦ということで、津田先生から、振戦は毒性症状ではないのでしょうかという御意見をいただいております。同じく投与群で下痢がみられたということもいわれておまして、事務局としましては、最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日と NOAEL と考えております。

(6) 6 か月間亜急性毒性試験、イヌのピコザマイシンの経口投与になります。

こちらでも各投与群で下痢がみられ、少数例で嘔吐がみられておりますが、それ以外には血清の ALT の高い値がみられたということですが、正常値の範囲内に回復したということで、特に毒性とはとらえないということで。こちらの NOAEL も、事務局としては最高量の 1,000 mg/kg 体重/日と考えておりますが、下痢についてどうとらえるか御審議いただければと思います。

あとは参考資料として、3 か月の亜急性毒性試験、ラットのピコザマイシンの皮下投与を載せております。

こちらは 1,000 から 2,000 mg/kg 体重/日において脾臓、肝臓、血液等の所見が載っております。

それから、イヌのビコザマイシンの静脈内投与の亜急性毒性試験も行われておりまして、500 から 1,000 ppm 投与群で同じ血液、脾臓、肝臓の所見がみられたという内容になっております。

同じく参考ですが、1 か月の亜急性毒性試験、イヌのビコザマイシンの皮下投与が実施されております。こちらは 250 から 100 mg/kg 体重/日で皮膚の所見、脾臓、肝臓の所見が認められております。

慢性毒性試験と発がん性試験につきましては、実施されておりました。

以上です。

○唐木座長 25 ページの遺伝毒性からですが、遺伝毒性については 27 ページに下位先生からの御意見がありますように、結果の判定基準を表につけるのは不要ということで、26 ページ、27 ページの脚注を削除してあります。

29 ページ以降の亜急性毒性試験については、軟便の所見が多くの試験で確認されている。これを毒性としてとるのかどうかというところで津田先生から御意見をいただいておりますが、津田先生、何かございますか。

○津田専門委員 すみませんが、今回、参照資料に戻りにくいものですから判断ができていないのですが、何ページのどこにどう書いてあるのかわかるとよいのですが。

その前に、もう一つお願いしてよいですか。

28 ページの急性毒性のところ「推定値」とあるのですが、この推定値がどのように出たのか、参照資料のどこのどれを見ればよいのか。今回、資料に戻るのが非常に大変で、しかも短時間だったので余り見ていないのですが。

○本河評価専門官 資料につきましては参照に書いてありますように、それぞれ医薬品等の資料をつけさせていただいたかと思うのですが。バクテロン注という製剤の毒性試験と、飼料添加物の資料から引用しております。

○津田専門委員 まず最初に、急性毒性の「推定値」の推定の仕方はどこに書いてありますか。

○本河評価専門官 最初の資料の 2、シェリング・プラウ・アニマルヘルス社からの残留基準見直しに関する資料というものをビコザマイシンのほうにつけさせていただいているかと思いますが……。

○関口課長補佐 本日、参考資料 2 としてお配りさせていただいております分厚い資料をごらんいただきますと、下のほうにページを縦にして通し番号を振ってございますが、そちらの 7 ページからが個別の製品等のメーカーからの資料となっております。

○本河評価専門官 急性毒性については 40 ページをご覧いただきたいと思います。資料の通しのページで書けばよかったのですが、参照部には、それぞれの剤のページを書いております。記述がわかりにくくて、申しわけありません。

資料の 40 ページに毒性試験、急性毒性、マウス及びラットでの知見ということで、こちらの知見をまとめたものになっております。

表につきましては、41 ページにビコザマイシンの LD₅₀ 値ということで、これをまとめたものになっております。

○津田専門委員 そういったものは、おおよそとかいろいろあると思いますが、ここだけに推定があると何か不思議なので、調べていただけますか。

○唐木座長 そこが詳しくわかるように検討して、説明してください。

○津田専門委員 あと、いよいよ本題ですが、軟便は資料のどこのどれを見ればよいのでしょうか。

○本河評価専門官 これは資料の中には表として出てきていたと思います。亜急性毒性が一連の表としてまとめられているものになります。ビコマリン散ということになりますが、わかりにくくて申し訳ありません。

○唐木座長 ここは大変大事なところで、結局このビコザマイシンは毒性学的な ADI が ADI になる可能性が非常に高い。これがさらに低くなると ADI 全体に影響するということなので、そのところを検討しておいてください。すぐにわかりますか。

○本河評価専門官 申しわけありません、資料の 152 ページに記載があります。亜急性毒性試験がまとめて書いてありまして、ラットでの亜急性試験ということで 4 週間と 13 週間の試験がそれぞれ書いてあります。

○津田専門委員 きっちり調べてもらうことにして。

○唐木座長 そうですね。

○本河評価専門官 もう一度整理します。

○津田専門委員 一応確認として、盲腸の膨大は感受性が違うし機序も違うから、これはヒトに外挿できませんが、下痢は、私が 200 ぐらいやった経験でも、下痢を起こした用量の 10 倍くらい投与するとほとんど死にますから、そのようなものを全く考慮しないわけにはいかないと思いますが、毒性の所見として採用するかどうかはデータを見ないとわからないので、そこがわかるように調べていただいて、もう一回ということでどうでしょうか。

○本河評価専門官 わかりました。資料を再度確認いたします。今、こちらにもらっている資料では確認できないのですが、別の資料で確認したいと思います。申し訳ありません。

○唐木座長 そうですね、非常に大事なところなので、十分確認したいと思います。

その他に何かございますか。

恐らくこの問題が解決できないと、最後の ADI の解決はできないと思いますので、一応 ADI まで説明していただいて、結論は先送りしたいと思います。

○本河評価専門官 申し訳ありません、後から確認した資料を先生方に提出できておりませんことを非常に申しわけなく思います。

それでは、33 ページからになります。

生殖発生毒性試験、多世代の生殖毒性試験については実施されておられません。

発生毒性試験ですが、こちらは江馬先生、桑形先生に御意見をいただいて、修正させていただいております。ありがとうございました。

(1) 発生毒性試験、マウスのビコザマイシンの経口投与による発生毒性試験が実施されております。

こちらにつきましては平均生存胎児体重が 4,000 mg/kg 体重/日投与群でやや低値であったとありますが、それ以外では特にみられなかったということで、母動物についての NOAEL 最高量の 4,000 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 2,000 mg/kg 体重/日ということで、先生方から御意見をいただいたとおり記載させていただいております。

催奇形性についてはないと考えられます。

(2) 発生毒性試験、ラットのビコザマイシンの経口投与ですが、こちらについても毒性についてはほとんどないことになっておりまして、母動物、胎児に対する NOAEL は最高用量の 2,000 mg/kg 体重/日で、催奇形性はないと考えられるとなっております。

こちらにも御意見をいただいております。

(3) 発生毒性試験、ラットの安息香酸ビコザマイシンの経口投与です。

こちらでは、母動物で 2,000 mg/kg 体重/日投与群で一過性の流涎、体重増加抑制、摂餌量の低下傾向がみられたということで、本試験においては母動物に対する NOAEL は 650 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 2,000 mg/kg 体重/日であり、催奇形性はないと考えられるとなっております。

(4) 発生毒性試験、ウサギの安息香酸ビコザマイシンですが、ウサギについてこれだけ毒性試験が記載されているのですが、すみません、これも資料に不備がございまして最初は投与した匹数が書いていなかったのですが、後から届いた資料で確認したところ、実際には 16 匹/群で実施されております。

ここがビコザマイシンの NOAEL の最低値となっておりますが、安息香酸ビコザマイシンとしての投与量となっております。その中で、320 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少に伴う体重増加抑制及び着床数の低下に伴う生存胎児数の減少が用量相関的にみられたということで、母動物に対する NOAEL が 100 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日となっております。

あとは参考資料としまして発生毒性試験、マウス、ビコザマイシンの皮下投与試験、ラットにおけるビコザマイシンの皮下投与試験を書いておりますが、両方とも大きな影響はみられなかったということになっております。

続きまして、微生物学影響に関する試験ですが、こちらは「平成 18 年度食品安全確保総合調査・動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」において、ヒト臨床分離株等に対するビコザマイシンの MIC が調べられております。

こちらは表に記載してあるとおりですが、調査された中で MIC₅₀ については *E. coli*、それから *Prevotella* sp. の 32 µg/mL であったということで、MIC_{calc} は 32.0 µg/mL、

0.032 mg/mL と算出されております。

その他、ウサギにおける眼粘膜刺激試験では、特に影響はないということ、また、ビコザマイシンの抗原性についてということで、ベンジルペニシリンとの免疫学的交差性、主にアレルギーに関する調査かと思いますが、こちらについても特にビコザマイシンとベンジルペニシリンの免疫学的交差性については認められておりません。

以上です。

○唐木座長 この部分につきましては、34 ページの上のほうに江馬先生、桑形先生の御意見がございますが、これはそのように修正してあるということでございます。

その他、たくさんの修正をしていただいておりますが、何か御質問あるいは御意見はございますか。

○桑形専門委員 すみません、修正を間違えました。

35 ページの 6 行目、前の行から「体重増加抑制及び着床数の低下に伴う」と修正してしまいましたが、これは原文のとおり「着床率」に戻してください。「着床率の低下」のほうが適切です。

それから、統一がとり切れなかったのですが、最後の結論である母動物に対する NOAEL、胎児に対する NOAEL の記載について、ある項目では母動物の一般毒性及び生殖毒性と、各項目に分けているのですが、母動物の一般毒性と生殖の NOAEL の用量が一緒であれば、母動物に対する NOAEL、胎児に対する NOAEL とシンプルに記載したほうがわかりやすいと思うので、最後の記載のところのみ統一していただければと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。

その他に何かありますか。よろしいでしょうか。

それでは、続けて説明をお願いします。

○本河評価専門官 37 ページ、食品健康影響評価です。

諸外国における評価はございません。

毒性学的 ADI については、ビコザマイシン及び安息香酸ビコザマイシンについては、*in vitro* 及び *in vivo* の各種遺伝毒性試験が実施され、いずれの試験においても陰性であったことから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられております。

また、発がん試験は実施されていませんが、ラットを用いた 3 か月の亜急性毒性試験、イヌを用いた 6 か月亜急性毒性試験において前腫瘍性病変はみられなかったということで、こちら結論は書いておりませんが、発がん性も問題ないと考えられることから、ADI は、報告されている各種毒性試験で得られた最小の NOAEL については、先ほど申し上げた、ウサギの発生毒性試験における母動物の体重増加抑制及び着床率の低下から得られた 100 mg/kg 体重/日となっております。ただ、すみません、こちら資料が間に合いませんので、100 で書いておりますが、こちらの投与量が安息香酸ビコザマイシンとしての投与になっておりますので、考え方としてですが、分子量で考えれば安息香酸ビコザマイシ

ンの中のピコザマイシンとしての量は 74.4 mg/kg 体重/日となります。ピコザマイシンとなれば、こちらのほうが適切かと考えます。

この場合、毒性学的 ADI を設定するに当たっての安全係数ですが、種差の 10、個体差 10 及び慢性毒性／発がん性試験を欠くことによる追加の 10 ということで、1,000 を適用して 0.1 mg/kg 体重/日——と書いておりますが、こちらも 74.4 というピコザマイシンの換算量からすれば 0.074 mg/kg 体重/日になるかと思われま

す。ただ、こちらは安息香酸ピコザマイシンとしての最低 NOAEL となりまして、ピコザマイシンとしての NOAEL についてはイヌの 1 か月及び 6 か月の 1,000 mg/kg 体重/日となりますので、安全係数 1,000 を適用すれば 1.0 mg/kg 体重/日となります。

微生物学 ADI につきましては、先ほど求められた表の中からの式で、0.032 mg/mL を MICcalc から算出しまして、すみません、当初ヒトの尿の吸収率から 0.165 mg/kg 体重/日と換算していましたが、実際にはほとんど吸収されないということで、最終的には 1 を適用して 0.12 mg/kg 体重/日を微生物学的 ADI として設定しております。

最終的な ADI の設定についてですが、先ほど申し上げた毒性学的 ADI のほうがより低い ADI になりますので、こちらの値になるかと思ひます。ただし、こちらもピコザマイシンの換算量として考えた場合には、0.074 mg/kg 体重/日になるかと思ひます。そこには「0.1」と記載してありますが、「0.074」になるかと思ひます。

微生物学的 ADI の 0.12 mg.kg 体重/日より毒性学的 ADI のほうが小さいということで、こちらを採用することになるかと思ひます。

以上の「0.074」「0.1」「0.12」という数字について本来、御審議いただこうかと思ひましたが、先ほどの毒性のところがありますので、その辺をどうするか再度ご検討いただきたいと考えております。

○唐木座長 そういうことございまして、安息香酸塩とすれば 0.1 mg/kg 体重/日になりますが、ピコザマイシンに換算すれば 0.074 mg/kg 体重/日になる。ここでは ADI はピコザマイシンで出すわけですから、「0.074」のほうが正しい、これを安息香酸に換算すれば「1」がすぐ出てくるわけですから、ADI としてはピコザマイシンで行うという基本的な考え方でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 では、それはそのようにします。

その上で、ピコザマイシンについては生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられること、また、発がん性試験は実施されてはいませんが、ラット 3 か月亜急性毒性試験及びイヌ 6 か月亜急性毒性試験において前腫瘍性病変がないことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられるので、ADI の設定は可能であろう、ここまではよいと思ひます。

○三森委員 ラットの 3 か月亜急性毒性試験、イヌの 6 か月の亜急性毒性試験から前腫瘍性病変を予測できませんので、この言い方は変えられた方がよいかと思ひます。

○唐木座長 わかりました。どのように言ったらよいのか御教示いただいて。多分、遺伝毒性発がん物質であるということにはならないだろうと思いますが、その理由づけをどうしたらよいのか教えていただきたいと思います。後で結構ですので、よろしく願いいたします。

○三森委員 余りデータがないので、ここから先には言えないのですね。ただし、遺伝毒性試験は陰性ですので、遺伝毒性物質ではないということとは言えると思いますが、少し文言は修正が必要だと思えます。

○唐木座長 そこまでの記載にするということですね。

○三森委員 もう一点、37 ページの微生物学的な ADI のところで、33 行目に MICcalc が出てきますね。これは普段であれば最も感受性の高い菌種ということで、36 ページの表を見ていただくと *Escherichia coli* と *Prevotella sp.* が 32 µg/mL ということで、その sp ですか、genus を記載するのではなかったのでしょうか。

○唐木座長 記載がないですね。

○本河評価専門官 申し訳ありません、こちらに記載いたします。

○唐木座長 それではここで、菌種を記載してください。

そういうことで、一応 ADI は設定できるだろう、ADI については毒性学的 ADI が一応ここでは 0.074 mg/kg 体重/日となっております。これは微生物学的 ADI よりも低いので、これを採用することになりますが、先ほどの下痢についてはおそらく 500 mg/kg 体重/日ぐらいでみられている所見ということで、結論に大きな影響はないだろうとは思われますが、その他データの不足や記載の不足がございまして、今日は ADI 設定の考え方等についての説明を聞いたというところにしておいて、さらに追加の資料を出していただいた上で次回、再度審議をすることにしたいと思います。

○江馬専門委員 教えてほしいのですが、ヒトの微生物学 ADI 設定のエンドポイントは腸内細菌叢の変化ですよね。それで、例えば 30 ページの毒性のところ、軟便は「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あり」というのは、同じ事象を言っているのではないですか。そうすると、こう書いてしまうとこれは毒性というか、ADI 設定の根拠とせざるを得ない表現になってしまうと思うのですが。

○唐木座長 いかがでしょうか。

今まではどう判断してきたでしょうか。濃度がかなり高いところで下痢が出てきて、それは抗生物質ではよく見られる所見ではないかと。微生物種に対するのはもっと低いところだから、そこに差があったので問題にならなかったということだろうとは思いますが。

○三森委員 肥・飼料の今までの調査会を考えますと、抗生物質の場合は、特にげっ歯類の場合、盲腸の細菌叢が非常に動きやすいということで、感受性が高過ぎるので毒性ととらないという形で評価されてきたのではないかと思います。MIC についてはほとんどがヒト由来のものを使っているのだからげっ歯類の腸内細菌叢を見ているのではないということで、直接盲腸が膨満したこととヒトの腸内細菌叢のフローラが変わることとの意味合いが

違ふと理解していたのですが。

私は本調査会から少し遠ざかっておりましたので、その辺の議論は知らないのですが。むしろ座長がその辺は御存じかと思ひます。

○唐木座長 多分おっしゃるとおりだろうと私も理解はしておりますが、事務局から何かありますか。それでよろしいですね。

その辺のところも、さらにデータがあれば、あるいはこれまでの経緯があれば、また次回説明していただくことにしたいと思ひます。

○本河評価専門官 わかりました。

○唐木座長 今日は宿題がたくさん出ましたが、その他、何か。この際、次回までに調べておけということがありましたらお伺いしておきたいと思ひますが。

○佐藤委員 非常に細かいところで恐縮ですが、13 ページの表 12 で、12 時間後で LOD より小さいというのがあって、それに注がついているのですが、1 番のみ「*」がないので、これは他のものと揃えていただいたほうがよいと思ひます。

○唐木座長 そうですね。

○佐藤委員 この注の書き方ですが、前の文章ではたしか abc で脚注を書いていたような気がするのです。数字が多い表の場合には、多分リマークをアルファベットにしておいたほうが読みやすいのかなと思ひます。中身とは関係なくて、すみません。

もう一つ、16 ページの表 14 の中に「0.1」という数字が出ていて、表の下の説明で「定量限界が 0.1 mg/kg 以下」となっているのです。これは数字の切り上げ、切り捨ての問題でこうなってしまうのかもしれませんが、他の、例えば次のページの表 16 だと「検出限界未満」と書いてあるのですよね。それで、0.05mg/kg 体重/日が検出限界で「0.05」という数字があって、これだと何か納得できるような気がするのです、その辺の書き方を工夫されたらと思ひます。

それから、魚の名前で「ぶり」と平仮名で書いてあるのですが、これがテキストの中にあると読みにくい。漢字で書くのは変だと思ひますが、片仮名で書くと何か……

○関口課長補佐 「ぶり」の記載につきましては、動物用医薬品で承認されている内容、例えば用法・用量なり効能・効果を書くときに魚種名は平仮名で表記をしているため、こちらでも平仮名で記載させていただきました。読みにくいということであれば、記載ついて検討させていただきます。

○佐藤委員 平仮名が並んでしまうとね。

○唐木座長 多分、おっしゃったことは全部、原文に引きずられているのです。ただ、原文のとおりにしなくても、読みやすさ、あるいはここのやり方で統一していただいたほうがよいと思ひますので、「以下」と「未満」は確かにおかしいし、本当は意味が違うはずですよ。したがって、そこは調べていただいて、統一してください。

○関口課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

○唐木座長 他に何かございますか。

それでは、今日は残念ながら最終の結論まではいかなかったということでございます。ビコザマイシンの食品健康影響評価についてはさらに資料の確認が必要であるということで、事務局は資料を確認のうえ、次回の調査会において報告してください。

○本河評価専門官 わかりました。

○唐木座長 その他、事務局から何かございますか。

○関口課長補佐 特にございませませんが、次回の専門調査会につきましては9月11日の午後を予定しております。改めて御連絡させていただきますので、よろしくお願いいたします。

○唐木座長 これで本日の議事はすべて終了いたしました。

御協力ありがとうございました。

(了)