

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第64回会合議事録

1. 日時 平成24年12月18日(火) 10:00~10:52

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(ジョサマイシン)の食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品(チアムリン)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、下位専門委員、高橋専門委員、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、三森委員

(事務局)

姫田事務局長、磯部評価課長、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12月17日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書ジョサマイシン

資料3 (案)動物用医薬品評価書チアムリン

参考資料1

参考資料2

6. 議事内容

○唐木座長 それでは時間になりましたので、ただ今から第64回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は、青木、舘田、細川の3名の専門委員が御欠席で、13名の専門委員が御出席です。

それでは、議事を進めさせていただきます。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元の議事次第をごらんいただきたいと思います。

議題に入る前に、事務局から議事、資料等の確認をお願いします。

○関口課長補佐

議事、資料の確認をさせていただきます。

本日の議事でございますが、動物用医薬品ジョサマイシンとチアムリンの食品健康影響評価及びその他となっております。

資料の確認をお願いいたします。

資料として、本日の議事次第、委員名簿、座席表、こちらを綴っております 3 枚紙をお配りしております。また、資料 1 から 3 をお配りをしております。

その他として、参考資料が 3 つございます。資料 1 につきましては、リスク管理機関からの意見聴取要請の状況でございます。資料 2 につきましては、ジョサマイシンの評価書の案となっております。資料 3 につきましては、チアムリンの評価書の案でございます。

参考資料でございますが、参考資料 1 につきましては、ジョサマイシンの資料、それから参考資料 2 がチアムリン関係の資料となっております。

また、番号のない資料でございますが、「THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS」の「JOSAMYCIN の研究 V」として、ジョサマイシンの毒性に関する研究の資料を一部お配りしております。

資料の確認は以上でございます。資料の不足等ございましたら事務局までお知らせください。

○唐木座長 資料はよろしいでしょうか。

それでは、続いて、事務局から平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の「食品安全委員会における調査・審議方法等について」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について報告を行ってください。

○関口課長補佐

それでは、利益相反について御報告いたします。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただきました確認書を確認いたしましたところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の (1) に規定いたします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。

以上でございます。

○唐木座長 本日御出席の先生方に、利益相反はない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。

それでは、議事の 1 に入らせていただきます。

事務局から資料の説明をお願いします。

○関口課長補佐 議題 1、ジョサマイシンでございます。

資料でございますが、当日配布しております資料の 2 番をご用意ください。

動物医薬品、抗生物質でございますジョサマイシンの評価書案となっております。こちらの 3 ページをごらんください。審議の経緯を記載しております。本成分につきましては、ポジティブリスト制度に伴いまして設定されました暫定の残留基準値の見直しにつきまして厚生労働省から評価要請を受けているものでございます。そのため本日御審議いただくということになっております。

こちらにつきましては、こちらにございますとおり本年 9 月 11 日の本調査会において一度御審議をいただいておりますが、こちらについて毒性試験関係の資料について不足をしているということで、継続審議とされたものでございます。

その御指摘を受けまして、厚生労働省に未提出の資料について確認をいたしますとともに、事務局でも資料の有無等を確認いたしました。その結果、前回先生方から御提供いただきました毒性関係の資料以外に資料はないことを確認いたしました。

また、厚生労働省から該当する亜急性の毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験の資料について提出されたということで、本日御審議をいただくというものでございます。

本評価書案につきましては、9 月の本調査会で、ほとんどの部分につきましては御説明させていただき、御審議いただいております。したがって、今回説明につきましては、前回御審議の際に問題となった箇所の対応及び新たに追加した資料等の内容を中心に御説明をさせていただきたいと考えております。

それでは資料の 5 ページをお願いいたします。

評価対象動物用医薬品の概要として 5 ページの 28 行目から 7 の使用目的及び使用状況がございまして、ジョサマイシンは、16 員環のマクロライドの抗生物質でございまして、グラム陽性菌あるいはマイコプラズマに活性をするものでございます。

次のページでございますが、日本では、豚や鶏のマイコプラズマを対象とした治療薬として承認され、使用されているものでございます。また、ヒト用の医薬品としても使用されております。

次に、II の安全性に係る知見の概要でございますが、こちらの 17 行目から薬物動態試験について記載をしております。

こちらの内容につきましては、前回御説明させていただいておりますので、詳細の説明については省略させていただきますが、前回の審議の際にこちらの (1) 及び (2) のマウスの動態試験、それから次のページにございますラットの薬物動態試験につきまして、細川先生よりこの C_{max} の表現が適切ではないのではないかという御意見をいただいております。こちらの表現について細川先生と御相談して修正をすることとされております。

細川先生には、事務局から御相談させていただいているところでございますが、本日も

でに修正が間に合いませんでしたので、こちらにつきましては後日、細川先生の御意見に基づきまして修正させていただいたものを先生方に御確認いただければと考えております。

次に、10 ページをお願いいたします。

こちらの(6)の鶏の薬物動態試験でございます。こちらの試験の投与量 18,000 IU/羽/日の IU について、これが何を示すものなのかとの御意見を前回の審議の際に山中先生よりいただいております。

こちらの IU につきましては、いわゆる国際単位、International unit でございますが、ビタミンや酵素、ホルモンあるいは薬物等の活性量を測定するために求める単位として、一般的に使用されているものでございまして、抗生物質においてもペニシリンでは投与量の単位として、この IU が使われているようでございます。

また、本日お配りした参照資料の 1 番、ジョサマイシン関係の資料でございますが、こちらの 1 ページ目に EMEA の豚の MRL に関するレポートがございます。こちらの 1 ページ目の 1 番の 3 行目、こちらの最後のところに the standard potency is 1,000 IU/mg という記載がされております。

そのため、ジョサマイシンの 1 IU については、この記述からしますと、恐らく 1 µg に相当いたしまして、こちらの鶏の試験といたしましては、鶏 1 羽当たり 18 mg になると考えられます。

しかしながら、こちらの記載につきまして、こちらの EMEA の評価書、こちらの参照資料のページが消えておまして、申しわけございません。5 ページ目でございます。鶏の EMEA の評価の資料でございますが、こちらの第 4 パラグラフの 2 つ目の段落、こちらをもとに記載をさせていただいているものでございますので、こちらの記載につきまして、このまま IU として記載させていただければと考えております。

また、こちらの(6)の試験の内容につきまして、この後段で「血中からは検出されなかった」として事務局で修正させていただいております。

こちらにつきましては、前回の審議で、もともとの事務局からの評価書案としては、原文に基づきまして「血中に蓄積しないことが示された」という記載をしておりましたが、細川先生から「吸収されない可能性が示唆された」との御修文をいただいております。

それについて、前回の審議の際に、残留試験で血清、あるいは胆汁からも検出されていることから、この「吸収されない」は適切ではないのではないかという御意見をいただきまして、細川先生から、この「血中から検出されなかった」という御修文の御意見をいただいております。

この記載の内容につきましては、こちらの後段で「ジョサマイシンの濃度は最終投与は 24 時間後で 0.1 µg/mL 未満であった」という記載がございまして、この記載と先ほどの「血中からは検出されなかった」という記載に齟齬があるのではないかという意見が事務局内にもございますので、細川先生とこちらも記載の御相談をさせていただきまして、必要があれば修正をさせていただきたいと考えております。

次に、14 ページから残留試験でございます。

最初に豚の試験、それから 16 ページから鶏の試験、それから 19 ページからぶりの試験についてそれぞれ記載しております。こちらにつきましても、前回御審議いただいた際に説明しておりますので、本日説明については省略させていただきますが、こちらの 19 ページでございますが、(3) のぶりの試験につきまして、こちらの①の 7 日間の混餌投与試験の 12 行目の記載で「筋肉からは 100 mg(力価)/kg 体重/日、60 mg(力価)/kg 体重/日で残留が認められ」ましたが、「その他の組織中からはいずれの時点においても検出されなかった」という記載をしております。こちらについては、次の表 18 で見ますと、筋肉以外の組織については、いずれも筋肉よりも残留しているという成績になりますので、こちらの記載については適切ではないと考えられますので、こちらについて「その他の組織中からは」という記載については削除させていただき、「投与群で 1 例に残留が認められたが、以降はいずれの時点においても検出されなかった」という筋肉に限定した記載に修正させていただきたいと考えております。

残留試験まで以上でございます。

○唐木座長 それでは、6 ページに戻っていただきまして、6 ページの専門委員のコメントが 6 ページに 2 か所、それから 7 ページの最初と最後に合計 3 か所ありますが、これは細川先生からの御意見ということで、細川先生が修正の御意見を出していただくことになっていますが、今日は御欠席ということで、これは後ほど細川先生から御意見をいただいた上で、これを皆様に御相談するという形にさせていただくということで進めさせていただきたいと思っております。

その次は、10 ページの 16 行目、17 行目でございますが、IU につきましては、国際単位ということで、山中先生よろしいでしょうか。

○山中専門委員 (了承の意思表示有)

○唐木座長 それから「血中からは検出されなかった」というこの文言ですが、原文は「血中には蓄積しなかった」と。蓄積しなかったというのも少しわかりにくいのですが、でもこれはよくある表現で「血中に貯留はしなかった」と、速やかに組織に移行したと、そういうことだろうと思うので、血中から検出されないのではなくて、血中に貯留しなかったという表現が正しいだろうと思っておりますが、これも細川先生と御相談ということで、そのような御意見を申し上げます。

それから次が、19 ページの 11 行目ですか、筋肉には次の表で残留していなかったということなので、もう一回ここをどう直すのか、説明してみてください。

○関口課長補佐 こちらにつきましては、「筋肉からは最終投与 0 時間後に 100 mg/kg 投与群で 2 例、60 mg/kg 投与群で 1 例認められたが、以降はいずれの時点においても検出されなかった」ということで、「その他の組織」ではなくて筋肉に限定した記載とさせていただきたいと考えております。筋肉では最初の 0 時点のみ検出され、それ以降いずれの時点でも検出されなかったという記載にさせていただければと考えております。

○唐木座長 12 行目の後半の「その他の組織中からは」を削除して、そこを「以降」という言葉に置きかえるということですね。ということの提案でございます。

以上でございますが、これらの点について御意見、御質問等ございますか。よろしいでしょうか。

細川先生の宿題がたくさんあるので、それを確認してからということではありますが、現在の時点では、それではそれでお認めいただいたことにさせていただきます。

それでは、続いて説明をお願いします。

○関口課長補佐 続きまして、21 ページから遺伝毒性でございます。こちらの結果については、次の 22 ページの表 21 にまとめております。こちらにつきましても前回御審議の際に御説明しておりますので、説明については省略させていただきますが、ジョサマイシンにつきましては、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたとの記載をしております。

次に 23 ページ、こちらから亜急性毒性試験でございます。

まず 13 行目から、ラットを用いました 5 週間の経口投与の試験を記載しております。こちらにつきましては、前回お示しした試験でございますが、こちらの試験については、EMEA が ADI の設定根拠とした試験でございますが、EMEA ではこの NOAEL をこちらの最終用量でございます「100 mg/kg 体重/日」として設定をしております。

前回の評価書案では、この EMEA の判断に基づきまして、「NOAEL として 100 mg/kg/体重日」との記載をさせていただいておりました。しかしながら、前回の御審議の際に、24 ページにございます吉田先生からいただいております 3 つのコメント、特にコメント 3 の ALT の増加が雌での全群がみられていることの取り扱い、こちらを毒性所見をとるかどうかということで、原著をたどって確認することの御指摘をいただいております。

これにつきましては、本日お配りしておりますこの番号のない「THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS」の「JOSAMYCIN の研究 V」という資料がございますが、こちらがこの原著の資料となります。

こちらは 5 週間の試験と繁殖毒性試験の 2 つ試験をまとめた資料でございますが、1 枚めくっていただきまして、第 2 表にジョサマイシンを 5 週間経口投与したときのラットの血液生化学的な所見のデータを示しております。こちらの中で、この GPT が雌で、いずれも有意差があるという所見になっております。

ただ、こちらの原著の考察等においては、この ALT の評価に関する記載はございませんでした。しかしながら、全群にみられた所見ということで、これを毒性所見をとりまして、今回の評価書案といたしましては、本調査会の判断といたしまして、この最小用量の 100 mg 体重/日を LOAEL とする形で取りまとめをさせていただいております。こちらの取り扱いにつきまして、後ほど御審議をいただければと考えております。

また、が、24 ページの 5 行目でございますが、以前の評価書案で「胆管上皮の腫瘍」

という記載をしておりましたが、こちらでも前回の審議の際に「5週間の試験で腫瘍という所見が出るのはおかしいのではないか」という御意見がございました。こちらでも原著をたどって確認をすることの御指摘をいただいております。こちらにつきましては、この「THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS」の資料の後ろから2枚目で亜急性毒性試験の考察がございましたが、その中の(5)で病理組織の所見がございました。こちらを読んでいきますと、細胆管上皮の「腫瘍」ではなくて「腫脹」が正しい記載ということになりますので、こちらについて、腫脹に修正をさせていただいております。

また、こちらの5週間の亜急性毒性試験につきましては、今井先生、吉田先生より御修文をいただいております。後ほど御意見等をいただければと考えております。

次に、24ページ、27行目からの(2)のラットの13週間の亜急性毒性試験でございます。こちらが厚生労働省より新たに提出された資料の一つでございます。こちらにつきましては、もとの原著の論文では、この明確な毒性所見はないということで、こちらのNOAELの最大用量でございます25,000 ppm、こちらはppmのけたを間違えておりました修正をさせていただいておりますが、こちらをNOAELとしてもとの論文では採用しておりました。これについて24ページの38行目から、吉田先生からのコメントをいただいております。

こちらの血小板の減少についてどのようにとるかということで御意見をいただいておりますので、今回の評価書案につきましては、25ページの10行目からございますとおり、このPLTの減少の所見からNOAELとしては3,200 ppmと修正して記載をさせていただいております。こちらにつきましても、後ほど御審議をお願いしたいと思います。こちらの13週間の試験につきましても、吉田先生より御修文をいただいております。

次に、25ページの(3)ラットの6か月間の経口投与試験でございます。こちらは前回もお示しした試験でございますが、こちらにつきましては、今井先生より、「対照群を含む各群に」という記載を追加する御修文をいただいております。

次に、30行目から慢性毒性及び発がん性試験でございます。こちらの(1)のラットの1年間の試験と、次のページの(2)の発がん性試験の2つの試験につきましても、新たに厚生労働省から提出されて追加させていただく試験となります。

まず(1)のラットの1年間の試験でございます。こちらは26ページの15行目からございますが、最少投与量の200 ppm以上の投与群の雄で血小板の有意な減少がみられたことから、この毒性所見をとりまして、LOAELとして10 mg/kg体重/日とのエンドポイントを採用しております。こちらが本評価書におけます毒性学的な最小のエンドポイントとなります。

こちらの1年間の慢性毒性試験につきましても、今井先生、吉田先生より御修文をいただいております。後ほど御意見等をいただければと思っております。

次に、26ページの(2)の発がん性試験でございます。こちらについては、37行目から次のページにございますとおり、対照群と投与群で発生率に有意差がなかったことから、

ジョサマイシンには発がん性がみられなかったとしております。

こちらについては、津田先生より 25 ページの 31 行目から記載してございました EMEA の Structural alert に関する所見、こちらを 26 ページの 22 行目から記載する御修文をいただいております。

また、今井先生、吉田先生より御修文をいただいております。こちらにつきましても、後ほどコメント等をいただければと考えております。

慢性毒性及び発がん性試験まで、以上でございます。

○唐木座長 それでは、23 ページから 24 ページに戻っていただいて、23 ページ (1) の 5 週間亜急性毒性試験 (ラット) で、吉田先生からコメントを 3 ついただいておりますが、特に 3 番目のコメントに従って、LOAEL を 100 mg/kg 体重/日というように設定をした、これは 24 ページの 9 行目の記載でございます。

こちらにつきまして、吉田先生から何か追加のコメントはございますか。

○吉田専門委員 先ほど御説明いただいた原著で確認しましたが、数字を見ますと、用量相関性ははっきりしません。ですので、これをどうするかをほかの先生の御意見もお伺いしたいと思います。

○津田専門委員 吉田先生、これを見るとコントロールの値が低いですね。雌と比べても、だから、もしバックグラウンドがもう少し高ければ、これは影響ではないのではないかと思います、どうでしょう。

○吉田専門委員 そうですね。雄のコントロールが 18.4 で、それに類似した値が雄では各群にみられていて、雌のほうも仮にそれぐらいの値をコントロールすると、そんなに明らかな変化ではないということになります。

それと、私がコメント 3 で書いたように、次の 6 か月間の試験においても、この変化がないので、今津田先生がおっしゃったように、コントロールの値がたまたま低かったことによる有意差という解釈も成り立つのではないかというように思います。

○津田専門委員 吉田先生、もしそうだとすれば、時間があるならばバックグラウンドデータを出してもらって、これが非常に低かったらこの部分はもうないということはどうでしょう。

○吉田専門委員 試験自体かかなり古いですね。1969 年ですので。

○唐木座長 ほかの先生方、何か御意見ございますか。はい、どうぞ。

○山中専門委員 GPT、ALT に関しては、この数字はラットでの異常値ではないと思います。

○唐木座長 ほかの先生方、それではそういう御意見に従って、この雌で有意に高いところについては、これはその実験に対する評価はそれほど高くはないということで、これを参考にして、LOAEL を設定するということはしないという方向でよろしいでしょうか。

それでは、ここはまたもとに戻すということで取り扱いたいと思います。

続いて 24 ページの (2)、これも吉田先生の御意見をいただきまして、25 ページの 11 行目にありますように、NOAEL を 2,500 ppm から 3,200 ppm に変えるということですが、これについても吉田先生からコメントをお願いします。

○吉田専門委員 血小板の変化なのですが、もとのデータが参考資料の 1 の最後に 3 つ論文がありまして、後ろから 3 つ目の論文が和文の論文になっているのですが、通しページで 251 ページですね。table2 の 2 があるのですね。

雌の血液のデータが table の上のほうに出ていまして、用量相関性に下がっている、微妙な数字であります。おおむね用量相関性に下がっているかなというところです。

それで、ページをめくっていただいて 257 ページに 1 年間のデータが出ていまして、table2 の一番右端なのですが、血小板の数字が出ていまして、雄、雌、交互に記載されているので少しわかりにくいですが、有意差がやはりみられているということです。

こちらのほうは、評価書案で投与の影響とされているので、これを並べてみると 2 つの試験とも投与の影響としてよいかというように感じます。ただし、この 1 年間のほうだと、雄のほうの下用量まで来ていて、先ほどの 90 日のほうは、実は雄のほうの影響がなくて雌のみというところは若干気になります。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、何か御意見ございますか。はい、どうぞ。

○今井専門委員 今、吉田先生が御説明されたそのままなのですが、短期の 13 週間の試験で、おおむね用量反応性があるということと、その下にあります 1 年間の慢性毒性でも、雄、雌違うとはいえ同等のプロファイルが示されているということから、これを毒性ととることに私は賛成です。

○唐木座長 ほかの先生方、それでよろしいでしょうか。

それでは、ここでは一応データの一致がみられるので属性としてとるということで、このように変更するというにさせていただきます。

そのほか、24 ページの 5 行目、これは記載のミスかもしれません。「腫瘍」と書いてあったのを「腫脹」に直すという、これは問題がないと思いますので、そのように直させていただきます。

それから、次に 25 ページに移っていただきまして、30 行目の 6、慢性毒性及び発がん性試験。31 行目、32 行目の 2 行を削除してあるのは、これは削除ではなくて 26 ページの 22 行目に移したということで、津田先生、これでよろしいですね。

○津田専門委員 というか、ここに書かれているのが後ろに出てきますので、少し変だったということで、大きな意味はありません。

○唐木座長 そうですか。そうすると、移してもよいし移さなくてもよいという。移さないほうがよいですか。

○津田専門委員 いや、僕が移したのですが、結局ここに必要ないとされて発がん性試験

が後で出てきていますので、やはりこういうバックグラウンドはありますが、やったという書き方のほうが理解しやすいだろうなと思って移しました。

○唐木座長 これは移すということよろしいでしょうか。

それでは、25 ページの 34 行目からは新しいデータを入れて、記載を変更した結果、26 ページの 15、16 行目にあるように、LOAEL が 10 mg/kg 体重/日ということで、これが毒性学的エンドポイントの最小値になるという、そういうことが、そういう記載でございいますが、この点につきましても御意見をいただきたいと思えます。これでよろしいでしょうか。

御意見がなければ、このとおりのこと進めさせていただきたいと思えます。

それでは、こちらからは以上ですが、先生方から何かこの部分について、御意見、御質問ございますか。よろしいですか。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○関口課長補佐 次に、27 ページの 5 行目から生殖発生毒性試験でございします。こちらにつきましましては、前回、江馬先生、桑形先生よりいただいた御意見等について、いただいた御修文を反映させていただいた内容となっております。ジョサマイシンにつきましましては、催奇形性は認められなかったとしております。

次に、33 行目から対象動物を用いた安全性試験でございします。こちらも前回御説明しておりますので詳細については省略いたしますが、豚、次のページの鶏、それからぶりということで、常用量と高用量の投与試験を行っております。安全性については、いずれの動物についても問題ないという結論になっております。

28 ページの 15 行目から、微生物学的影響に関する試験でございします。こちらの (2) の試験が国内でのヒトの臨床分離の腸内細菌の MIC について記載しております。成績につきましましては、こちらの表 24 にまとめておりますが、こちらをもとにいたしました VICH の微生物学的 ADI のガイドラインに基づきます MIC のカリキュレーションを 29 ページにございしますとおり、0.180µg/mL と算出をしております。

次に、30 ページに、その他の試験としてモルモットを用いた抗原性の試験、それからウサギを用いた局所刺激性の試験がございします。いずれも異常な所見はみられなかったという結果になっております。

その他の試験まで、以上でございします。

○唐木座長 それでは、ただ今説明があった部分につきまして、御質問、御意見ございしますか。よろしいでしょうか。前回から、それほど変わっていないところだと思えます。

それでは引き続き、説明をお願いします。

○関口課長補佐 最後に 30 ページからの食品健康影響評価でございします。

まず 1 番といたしまして、EMEA の評価について記載しております。

EMEA では、毒性学的な ADI といたしまして、5 週間のラットの亜急性毒性試験で得

られました NOAEL、100 mg/kg 体重/日、これに毒性試験の期間が不十分であるということ を考慮いたしました安全係数 200 を適用いたしまして、毒性学的な ADI を 0.5 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、20 行目からございますとおり、CVMP の算出式から 0.002 mg/kg 体重/日という ADI を設定しております。

EMEA では、毒性学的 ADI に比較いたしまして、この微生物学的 ADI が小さいことから、これを適用いたしましてジョサマイシンの ADI として 0.002 mg/kg 体重/日と設定しております。

次に、本調査会における毒性学的 ADI についてでございます。ジョサマイシンは遺伝毒性を示さず、発がん性試験においても発がん性がみられなかったこと、また次の 31 ページにございますとおり、先ほどの EMEA の所見でございますが、Structural alert が ないと考えられることから、遺伝毒性発がん物質ではなく ADI の設定は可能との記載をしております。

毒性学的 ADI につきましては、4 行目からございますが、ラットの 1 年間の慢性毒性試験で得られました LOAEL でございます 10 mg/kg 体重/日に種差 10、個体差 10、更に LOAEL を用いることによります追加の 10 を用いました安全係数 1,000 を適用いたしまして 0.01 mg/kg 体重/日との毒性学的 ADI を設定しております。

また、12 行目から微生物学的 ADI として、国内のヒトの臨床分離株での MIC をもとに VICH の算出式を用いて算出をいたしました 0.00066 mg/kg 体重/日、こちらを微生物学的 ADI として設定しております。この微生物学的 ADI が毒性学的 ADI より小さく、毒性学的な安全性についても勘案していると考えられることから、ジョサマイシンの ADI を 0.00066 mg/kg 体重/日と設定しております。

食品健康影響評価の記載につきましては、30 ページの毒性学的 ADI 及びこの最後の ADI の設定についての箇所、事務局で若干文言について修正させていただいておりますので、御検討いただければと考えております。

特に、この最後のところで、これまで毒性学的安全性、微生物学的 ADI が小さい場合にも、毒性学的 ADI についても担保しているという記載をさせていただいておりましたが、この「勘案」という記載について適切かどうか御意見をいただければと考えておりますので、よろしくお願いたします。

説明は以上でございます。御審議のほどよろしくお願い申し上げます。

○唐木座長 それでは、まず 30 ページの 33 行目から、毒性学的 ADI の設定という記載があります。

遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えると、また、限られた試験ではありますが、慢性毒性及び発がん性試験において、発がん性はみられないということから、遺伝毒性発がん物質ではないというように考えられる、ADI の設定は可能であるということが基本的な考え方ということです。

それから毒性学的 ADI としては、毒性試験における最も低いエンドポイントであるラットの 1 年間慢性毒性試験における PLT の減少による LOAEL の 10 mg/kg 体重/日に種差 10、個体差 10、LOAEL を用いることを考慮した追加の 10 による安全係数 1,000 を適用して毒性学的 ADI を 0.01 mg/kg 体重/day と設定するという案になっております。

まず、この点について御意見をいただきたいと思いますが、これでよろしいでしょうか。はい、どうぞ。

○今井専門委員 細かいポイントで恐縮ですが 30 ページの下から 2 行目に「限られた試験ではあるが、」と記載されているのは、恐らくラットのみで慢性毒性、発がん性試験が実施されているということを示しているのだと思いますが、これまでのこの食品健康影響評価書で 1 種しか試験をしていないと、この「限られた試験ではあるが、」を入れていたのであればそれでよろしいかと思うのですが、私自身は特に入れなくてもよいのではないかと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。事務局、どうでしょうか。

○関口課長補佐 必ずこの 1 試験しかない場合も限られた試験であるがという記載をしているということではございません。

したがいまして、削除という御意見で御了解いただければ、ここは削除させていただきたいと考えております。

○唐木座長 そうですね。「限られた試験ではあるが、」は、非常にあいまいな書き方で、では限られていない試験はどれなのだ、どれだけなのだということも問題になると思いますので、それでは「限られた試験ではあるが、」というところは削除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。

そのほかに何かございますか。

それでは、次は 31 ページの 12 行目から微生物学的 ADI ですが、MIC のデータから VICH の計算式に当てはめて、0.00066 mg/kg 体重/日と設定するということになっておりますが、これ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、最終的な結論としては、微生物学的 ADI のほうが毒性学的 ADI より小さいということから、微生物学的 ADI を採用して 0.00066 mg/kg 体重/日と設定するというところでよろしいでしょうか。それでは、そのようにさせていただきたいと思います。

ただ、31 ページの 32 行目の文言の問題ですが、これまでは「毒性学的安全性についても担保していると考えられることから、」という文言が入っていた。この「担保」という単語が適切ではないということで、「勘案」という案が出てきています。

この勘案がよいのか、担保がよいのか。私の案としては、微生物学的 ADI は毒性学的 ADI より小さいためということで十分であって、ここの一文は要らないのではないかと思います。先生方の御意見をいただきたいと思いますが、はい、どうぞ。

○三森委員 やはり「勘案」は少しおかしいと思いますので、座長が提案された、そのところを削除して、「毒性学的 ADI よりも小さいため、ジョサマイシンの ADI としては、次の値を採用することが適当と考えられる。」という形でよろしいと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。多分それで意味は全く間違いはないし、言いたいことはすべて言い尽くしていると思いますので、それでは「毒性学的安全性についても勘案していると考えられることから、」という一文は削除するというので、こちらの原案とさせていただくということにしたいと思います。

そのほかに先生方から何かございますか。はい、どうぞ。

○下位専門委員 すごくマイナーなところで申しわけないのですが、22 ページの遺伝毒性試験の表なのですが、一番表の欄外にマイナスで「不記載」とあります。これは必要ないですので削除していただけたらと思います。

○唐木座長 事務局で修正をお願いします。

○下位専門委員 それから、その上の DNA 修復試験で、枯草菌の M45 株と H17 株を使った試験ですが、資料を見ますと確かに H17K が入っているのですが、一般的には K は要らないと思いますので、これも削除していただいてよいと思います。

○唐木座長 わかりました。事務局、確認して、K を削除する方向でお願いします。はい、どうぞ。

○高橋専門委員 今のことに関してですが、資料の次のページに表があるのですが、その表には K が抜けていないのですね。したがって、多分要らないと思います。

それともう一つ、それこそマイナーなのですが、上の復帰突然変異試験の大腸菌のところですね。Escherichia の後のピリオドは要りませんので、とっておいてください。

○唐木座長 事務局、よろしいですか。

○関口課長補佐 申しわけありません。ありがとうございます。修正させていただきます。

○唐木座長 そのほか何かございますか。よろしいでしょうか。ありがとうございました。

それでは、文言の訂正が幾つかございますが、これについては後で先生方に確認をお願いすることにして、ジョサマイシ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、ジョサマイシンの食品健康影響評価による ADI を 0.00066 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を伺いたいと思いますので、よろしくお願いします。事務局は作業をお願いします。

○関口課長補佐 わかりました。本日いただいた御意見、あるいは細川先生の御確認等含めまして、修正させていただいた評価書案について、先生方に改めて御確認いただきたいと思います。

また、本案につきましては委員会報告後、意見、情報の募集、この手続をいたします。意見募集で寄せられた意見につきましては、対応について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っておりますので、よろしく願いいたします。ありがとうございました。

○唐木座長 それでは引き続き、議題の 2 に入らせていただきます。

事務局から説明をお願いします。

○本河評価専門官 最初に、大変申しわけないのですが、事務局の手違いがありまして、事前に先生方にお送りしていた資料は、企業申請の資料を海外資料と一緒にまとめさせていただいてますが、企業申請資料のいわゆるマスキングの公表の確認が間に合いませんので、私どもの手続上の問題で大変申しわけないのですが、本日お手元には、企業資料申請のデータを削除した内容で、改めて海外資料のみでまとめた資料を置かせていただいておりますが、ほとんどの試験が薬物動態試験、それから残留試験、毒性試験、大体半分ぐらいの内容になってしまっておりますので、もし説明させていただけるということであれば、本日はこの内容で説明させていただいて方向性をみていただくということで、また再審議いただくということも考えておりましたが、内容的にはかなり不十分なものになりますので、次回また同じような内容を説明させていただくということになりかねないということで、まずは審議していただくかどうかを御検討いただければと思います。

○唐木座長 ということでございまして、今説明があったとおり、最初に送られてきた案ではデータが全部入っていたのですが、公表、非公表の確認が間に合わないということで、半分ぐらいのデータを削除して新しい案がここに出てきています。

しかし、これはもうここで審議していただいたとしても、もう一回今度はもとに戻ってデータがきちんと入ったものの評価書を再審議せざるを得ないということになりますので、今日ここでこのデータを半分抜いたものを審議する意味は全くないというように判断を私はいたしました。ということで、先生方にお時間をとらせるのは大変申しわけないので、この半分しかデータがないものの評価書をせっかくつくっていただいたのですが、我々は審議をしないということでよろしいでしょうか。

それでは、公表、非公表の確認が間に合って、きちんとした評価書案ができた時点で、再度この議題 2 を取り上げるということで、本日はこの議題 2 は以上で終了させていただくことにさせていただきたいと思っております。

それでは、以上が議題の 1、2 でございますが、事務局から何かそのほかにごありますか。

○関口課長補佐 事務局の不手際でございまして、本当に申しわけございませんでした。

その他の事項といたしましては、事務局から特にございませんが、本日が本年最後の肥料・飼料等専門調査会となっております。今年 1 年間、先生方におかれましては、本調査会の運営につきまして、御理解、御協力いただきましたことに心より感謝申し上げます。また、多大なる御迷惑をおかけして、まことに申しわけございませんでした。また、来年も引き続きよろしく願いいたします。

次回の日程について、御連絡させていただきます。

次回でございますが、来年の1月16日の午後を予定しております。また、議題等固まりましたら、本日ペンディングになった部分もございますので、それも含めまして、改めて御連絡をさせていただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

ありがとうございました。

○唐木座長 委員の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、今年最後の調査会をこれで終わりにしたいと思っておりますが、せっかく委員長がいらっしゃるのので、1年の終わりに当たって、一言何かいただければと思います。

○熊谷委員長 肥料・飼料等専門調査会の委員の皆様方には、本当に1年間大変お世話になりました。

この専門調査会は、座長の唐木先生の御尽力によりまして、ほかの調査会に比べても効率的に運営をしていただきまして、これも皆様方、各委員の御尽力にもよるところが大きいと思っております。本当に1年ありがとうございました。

また、来年も先ほど御案内ありましたように、1月の中旬から開始させていただきますので、よろしくお願いいたします。

どうもありがとうございました。

○唐木座長 それでは皆様、よいお年をお迎えください。ありがとうございました。

(了)