

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第67回会合議事録

1. 日時 平成25年2月19日(火) 14:01～15:48
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(フラボフォスフォリポール)の食品健康影響評価について
  - (2) 動物用医薬品(アブラマイシン)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、池専門委員、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、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、森田技術参与
5. 配布資料
  - 資料1 意見聴取要請(平成25年2月18日現在)
  - 資料2 (案)動物用医薬品・飼料添加物評価書フラボフォスフォリポール
  - 資料3 (案)動物用医薬品評価書アブラマイシン
  - 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、第67回肥料・飼料等専門調査会を開催させていただきます。本日は、秋葉、今井、桑形、舘田、細川の5名の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。

本日の議事につきましてはお手元の議事次第を御確認いただきたいと思います。

議事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 それでは、本日の議事、資料等について確認をさせていただきたいと思います。本日の議事でございますが、本日は動物用医薬品・飼料添加物（フラボフォスフォリポール）及び動物用医薬品（アプラマイシン）の健康影響評価及びその他となっております。

それでは、資料の確認をお願いいたします。資料といたしましては本日の議事次第、委員名簿、座席表をつづっております 3 枚紙をお配りしております。また、資料 1 から 3 をお配りしております。その他参考資料、机上配布資料をお配りしております。

資料 1 につきましてはリスク管理機関からの意見聴取の要請状況及びその審議状況でございます。資料 2 につきましてはフラボフォスフォリポールの評価書（案）となっております。資料 3 につきましてはアプラマイシンの評価書（案）でございます。また、参考資料でございますが、参考資料 1 としてフラボフォスフォリポール関係の参考資料でございます。それから、参考資料 2 としてアプラマイシン関係の参考資料をお配りしております。また、机上配布資料でございますが、アミノグリコシド系抗生物質の遺伝毒性試験結果一覧という 1 枚紙、また、フラボフォスフォリポールの ADI 設定についてのポイントをお配りしております。

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。

それでは、続いて利益相反ですが、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お願いします。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関する専門委員の調査・審議等への参加に関する事項、いわゆる利益相反につきまし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事前に御提出いただいております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専門委員の先生方はいらっしゃらないということでございますので、御報告いたします。

以上でございます。

○唐木座長 提出していただいた確認書により本日出席の先生方に利益相反はないということでございます。よろしいでしょうか。

それでは、議事に入らせていただきます。資料の説明をお願いします。

○本河評価専門官 それでは、資料 2 をもとに、動物用医薬品・飼料添加物のフラボフォスフォリポールについての説明をさせていただきます。

3 ページに審議の経緯等ございますが、2010 年 2 月に厚生労働省より健康影響評価の要請があったものでございます。

5 ページになりますが、用途は抗菌剤で、9 行目から、フラボフォスフォリポールは海外では Bambermycin、Flavomycin 及び Moenomycin という名称で使用されております。

下のほう 36 行目から構造式ですが、本品は化学的に類似した数成分の複合体であり、構造式は最終的には決定されていないとなっております。

6 ページに構造式を載せておりますが、これは MERCK INDEX から採用したもので、Moenomycin A の構造式ということで、参考として記載しております。この構造式を参考に分子量、分子式等も記載しているところです。

使用目的及び使用状況等ですが、フラボフォスフォリポールは、*Streptomyces* 属の 4 種の細菌が産生する含リン多糖類系の抗生物質で、主にグラム陽性菌に有効であるということです。作用機序は、細菌の細胞壁の生合成阻害となっております。海外では牛、豚、鶏及び七面鳥の増体率の上昇、飼料効率の改善、乳牛における泌乳促進等を目的とした動物用医薬品及び飼料添加物として使用されているものでございます。

7 ページから、日本では鶏及び豚の飼料添加物として指定されておまして、動物用医薬品としての承認はございません。また、ヒト用医薬品としても承認はございません。ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されております。

安全性に係る知見の概要ですが、今回は海外の資料というものがほとんどございませんで、オーストラリアの政府提出資料と、薬事資料を基に知見を整理しております。

11 行目から薬物動態試験、鶏の吸収・排泄試験が実施されております。混餌投与したときの試験ではほとんどが糞中から回収されております。投与量の 101.6%、ほぼ全量が代謝されずに排泄されております。こちら細川先生から、「生物学的な変化を受けず」は代謝されなかった、または抗菌活性が変化しなかった、のどちらかではないでしょうかというような意見をいただいております。事務局として「代謝されずに」というように修文させていただいているところです。

次の試験、鶏の 28 日間の混餌投与試験においても、回収率が投与量の 100.4%となっております。

また、31 行目からの経口投与試験においても回収率は 36 行目、投与量の 93.6%及び 94.0%ということで、尿からの回収量は 0.05  $\mu\text{g}$  以下となっております。フラボフォスフォリポールについては、消化管からは鶏においてはほとんど吸収されないと考えられております。

8 行目から、薬物動態試験、豚の分布の試験ですが、6 か月間の混餌投与で肝臓、腎臓、胃、小腸、大腸、脾臓、胆汁、肺、心臓、筋肉、脂肪組織、皮膚、骨、及び血液中の濃度が測定されておりますが、胃を除くすべての試料で検出限界以下ということになっております。胃においては炎症が認められたものから検出されたということで、ほとんど組織中には分布しないと考えられております。

18 行目からの、これは静脈内投与の試験になりますが、静脈内投与の場合には長時間血中に滞留するといわれておまして、投与 35 日後には投与量の 85%が、生体内及び排

泄物中から回収されたとなっております。また、フラボフォスフォリポールは代謝を受けてないということが示されております。

27 行目から残留試験になります。豚における残留試験、60 日間の混餌投与試験がなされております。すみません、こちら当初対照として無投与群を設定というように書かせていただいていたのですが、対照群を設定したということを明確にするということでこういう記載をさせていただいておりましたが、改めて検討しまして、従前の記載方法に変更させていただいております。吉田先生から、こちら修文いただいております、お手数をおかけしましたが、当初の記載に戻させていただいております。

こちらは 60 日間の混餌投与試験ですが、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪組織及び皮膚のいずれの組織からもフラボフォスフォリポールは検出されておられません。

9 ページ、4~6 か月間の混餌投与試験を表にまとめて示しております。こちら推奨最高投与濃度の 5 倍に相当する 50 ppm の投与試験においても、フラボフォスフォリポールでは残留は認められていないという結果となっております。

それから、10 ページ 6 行目から 90 日間の子豚の混餌投与試験になりますが、こちらほとんど試験した組織からはフラボフォスフォリポールの残留は検出されなかったとなっております。

17 行目からが鶏の残留試験になります。8 週間の混餌投与試験、こちらすべての群の試料においてフラボフォスフォリポール濃度は定量限界以下であることが示されております。同じ 8 週間の混餌投与試験でも同じような結果で残留はみられておられません。

36 行目から 6 週間の混餌投与試験ですが、こちらでは肝臓、腎臓及び脾臓について、いずれの投与群からも残留が検出されていないということですが、骨について微量の残留が検出されたという記述がございます。ただ、休薬 2 週間後ですべてが検出限界未満となっております。

13 行目からは 4 週間の混餌投与試験ですが、こちらいずれの試料からもフラボフォスフォリポールの検出は認められておられません。

23 行目から 4 週間の混餌投与試験が記載してございます。こちらでは 5,000 ppm 投与群の腎臓から 5 µg/kg の残留が最終投与 2 週間後の試料で認められておりますが、3 週間後ではいずれの試料からも検出されなかったとなっております。

12 ページの 4 行目から残留試験、鶏ですが、こちらは 6 週間から 2 年間の混餌投与試験を表 3 にまとめて示させていただいております。こちらすべての試料でフラボフォスフォリポールの残留は認められておられません。

それから、14 ページ 3 行目から卵用鶏の 12 週間の混餌投与試験について記載しておりますが、こちら全投与群の卵及び投与 12 週間後の組織からフラボフォスフォリポールは検出されなかったとなっております。こちら山中先生から修文をいただいております。

18 行目から、鶏卵の残留試験を記載してございます。こちらフラボフォスフォリポールの移行残留は認められなかったということで、基本的には経口投与で吸収されないと

ということが示されておりますので、残留もほとんど認められないということになるかと思  
います。

参考データとしてラットの残留試験を記載しておりますが、こちらもフラボフォスフォ  
リポールは検出されておられません。

以上、残留試験までです。

○唐木座長 それでは 7 ページに戻っていただいて、7 ページの 17 行目、生物学的な変  
化を受けずに排泄されたところを、代謝されずに、というように修文をするという  
ことでよろしいでしょうか。

そのほか、このフラボフォスフォリポールは吸収もされないし、代謝もされないという  
ことなので、試験はほとんどが変化なしということですが、13 ページまで何か御意見御  
質問ございますか。どうぞ。

○高橋専門委員 この化合物の純度が全部 0.8%や 0.2%と書いてある。これはどういう意  
味なのでしょう。

○本河評価専門官 こちらは資料からそのまま引用しているような状況でして、提出され  
た資料では、そのような純度が記載されております。

○唐木座長 静脈のみ 100%なのですね。

○本河評価専門官 この純度のものを、この投与量になるように餌や飲水に混ぜたという  
ことになるかと、原体の純度が記載してあるかと思うのですが、

○高橋専門委員 もうしそうであれば、純度という言い方は少しおかしいですね。

○唐木座長 そうであれば、余り純度という言い方はしないですね。8 ページの 9 行目な  
どでは、純度 0.2%というよりも、これは餌の中に 0.2%混入したというような意味ですね。  
そうであればそのようにわかりやすくこれは書き直してください。

どうぞ。

○山中専門委員 餌の中に 0.2%というよりも、おそらく、剤型として飼料添加物として  
の純度が 0.2%だったのではないのでしょうか。それをさらに混餌したのだらうと。ただ、  
それは確かめていただかないとわからないので。

○唐木座長 10 ページの 19 行目を見ていただくと、ここには 0.5%製剤というように書  
いてありますね。したがって、このような記載であれば非常に明確にわかるのですが、  
何%製剤なのか、何%投与したのか、それはどちらなのかを確認して、そこをわかりやす  
く書くということで、事務局整理をしてください。

○本河評価専門官 はい。

○唐木座長 ありがとうございます。そのほかに何かありますか。どうぞ。

よろしいですか。ほかにどなたかいらっしゃいますか。

よろしければ 14 ページ 38 行目から説明を続けてください。

○本河評価専門官 続けて説明させていただきます。14 ページ 38 行目、遺伝毒性試験か  
らになります。

今回遺伝毒性試験なのですが、15 ページの表、*Salmonella* を用いたこの復帰突然変異試験のみが実施されているような状況でございまして、代謝活性化の有無にかかわらず陰性ということが示されております。遺伝毒性の有無に関しては、ここでは評価はしておりません。

7 行目から急性毒性試験ですが、表 5、フラボフォスフォールの LD<sub>50</sub> 値はほとんどが 10,000 mg/kg 体重以上ということで、急性毒性は低いと考えられております。

16 ページ 7 行目から、亜急性毒性試験になります。まずラットの 90 日間の亜急性毒性試験になります。90 日間混餌投与した試験ですが、一般状態では投与開始から 70~73 日後に体重増加量への影響がみられということで、ここ PPLO 感染の症状が観察されたと記載していましたが、山中先生よりマイコプラズマ感染と修正いただいているところでございます。今井先生からは、この PPLO 感染が認められたということで、参考資料にしてもよいのではないかとというようなコメントをいただいているところです。血液学的検査では、すべての群で正常の範囲内、血糖値、尿検査等も正常で、また剖検、臓器重量及び病理組織学的検査においても、投与に起因すると考えられる異常は認められておりません。

17 ページに移りますが、以上のことから NOAEL は 10,000 ppm と考えられております。

8 行目から、91 日間亜急性毒性試験、ラットの混餌投与試験になります。こちらですが、一般状態では著明な変化はみられておりませんが、この剤の発育促進効果によるものと思いますが、体重の有意な増加がみられたということに記載しております。

そのほかは特に所見はみられておりませんが、こちらの体重の増加に影響ととるのかどうか事務局で判断できませんでしたので、先生方にご確認したところですが、津田先生、今井先生より、これは影響とはみなくてよいのではないかとということで御意見いただいております。最終的に最高用量の 500 ppm を NOAEL とする修正をいただいております。

18 ページ 8 行目から、イヌでの 90 日間の混餌投与による亜急性毒性試験が実施されております。こちらでもほとんど投与による異常は認められておりませんが、NOAEL は最高用量である 4,000 ppm と考えられております。

18 ページ 22 行目からは、慢性毒性及び発がん性試験です。ラットの混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験になります。こちらについて今井先生から意見をいただいております。感染症が発生しているということと、1 群 30 匹での発がん試験ということで統計学的考察も十分できないことから、参考資料扱いとするかどうかの議論が必要との御意見をいただいているところです。こちらですが、尿検査ではほとんどが対象群でも影響がみられたことが記載されてございまして、その他胸腺の腫大、肺重量の増加等、いくつか腫瘍の発生等がみられておりますが、対照群でもみられており、最終的には投与による影響はないということで、腫瘍の発生はないものと考えております。NOAEL につきましては、投与量である 50 ppm を NOAEL としております。

それから、19 ページの 23 行目から、子宮内暴露に引き続いての生後 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。混餌投与での実施になりますが、こちら子宮内暴露試験では親動物の一般状態等、それから児動物についてもいずれも投与群と対照群で有意な差はみられないということになっております。慢性毒性/発がん性併合試験においても、一般状態、生存率と有意な差は認められておりませんで、そのほかの試験においても特に投与に起因する影響は認められておりません。

剖検では、毒性及び催腫瘍性の所見はみられておりません。それから、肝臓で絶対重量の増加が 1,024 及び 2,048 ppm 投与群の雌並びに 2,048 ppm 投与群の雄でみられ、相対重量の増加が 2,048 ppm 投与群の雄及び雌でみられております。腎臓では絶対重量の増加が、全投与群の雌及び 2,048 ppm 投与群の雄でみられ、相対重量の増加が 2,048 ppm 投与群の雄でみられております。甲状腺において、絶対重量の有意な変化が、2,048 ppm 投与群の雄及び最低用量の 512 ppm 投与群の雌でみられたとなっております。病理組織学的検査では投与に起因する変化は認められておりません。発がん性はみられなかったという記述になっております。

事務局では NOAEL、1,024 ppm と記載させていただいておりましたが、こちらは吉田先生から、最低用量でも腎臓の絶対重量の増加が認められるということで、NOAEL の設定は難しいのではというコメントをいただいております。雌においては基本的に全投与群で影響がみられたということですが、雄の最低用量では影響は認められないということになるかと思いますが、このあたりをどのように扱うかを後ほど御議論いただきたいと思っております。

以上です。

○唐木座長 それでは、16 ページの 22 行目に今井先生のコメントがございます。試験期間中の感染が疑われているので、これは参考資料にしてもよいのではないかという御意見です。これは 90 日間亜急性毒性ラットの混餌の試験ですが、これについて何か御意見ございますか。

○吉田専門委員 よろしいですか。これまでの評価においても、古い試験では肺炎等が発生したことがあったと思いますので、そのときに参考資料にしたかどうかを確認していただいて、検討していただいたほうがよいかなと思っておりました。

○唐木座長 そうですね。古い試験ではたまにこういうのがあって、全部参考資料にすると資料がなくなってしまうというようなこともあるので、これについては残しておいてもよいと思いますが、一応今までの例を調べてみてください。

○関口課長補佐 確認させていただきたいと思っております。ありがとうございます。

○唐木座長 それから、次は 17 ページの真ん中あたりを見ていただきますと、これはもともと発育促進効果がある剤なのですが、ここでも発育効果、促進効果がみられたと、これを毒性とみるかみないかということですが、津田先生、今井先生からは、これは毒性とみなくてもよいのではないかという御意見がありました。津田先生、何か追加ございます

か。

○津田専門委員 これだけです。

○唐木座長 はい。ということで、これはもともと薬理効果と毒性効果をどうとらえるかというもので、これは毒性とはみないということによろしいでしょうか。

それでは、その次 18 ページの 34 行目から、また今井先生が同じようにこの試験でも急性肺炎が発生してテトラサイクリンを用いて治療されたという記載がございます。これについては、参考資料扱いにしたほうがよいのではないかという御意見がありましたが、これは先ほどと同じような取扱いにしたいと思います。一応古い試験なので残しておくことにしますが、前例を調べていただいて、それで最終的に判断をするということにさせていただきます。

どうぞ。

○津田専門委員 確かにそういうものがあるのですが、ここに出てくる疾病が毒性徴候に影響を与えているかいないかという判断があって、ここにはこれによつては影響を与えていないように思えますので、僕は参考にしないでというか、そのまま載せておいて、事実も書いてありますので、よいのではないかなと思います。

○唐木座長 それは大事なポイントだろうと思います。もともと影響がないというところで、肺炎が発生してもやはり影響もなかったということですので、このままでよろしいのではないかと思います。それでは、そのような取扱いにさせていただきます。

どうぞ。

○三森委員 この試験は、50 ppm 投与が 1 群しかないということです。それで発がん性までみようということで、1 群の動物数は 30 匹で、現在のガイドラインでは、50 匹以上でなければ発がん性は評価できないというところからいくと少し足りないと思います。また、50 ppm で無毒性量ととってしまうと、このような低い用量でも毒性という形で評価をするということになるわけです。これは食品健康影響評価のところでは御議論いただくと思うのですが、もともと吸収もしない、残留もしないにもかかわらず、この NOAEL50 ppm が ADI 設定に響いてくるのではないかと思います。その辺を御議論いただけたらと思います。

○唐木座長 19 ページの 17 行目ですね。NOAEL は 50 ppm と考えられたというその判断ですが、これについては何か追加の御意見ございますか。

○津田専門委員 確かに発がんは検出できるかという検出力の場合は例数によりますよね。ただ、ここに出てくる一般状態で 50ppm で出たということは、例数が少なくても影響が出たものは、出たものですね。

○三森委員 50 ppm で何も毒性学的な徴候は認められていないですね。

○津田専門委員 そうか。わかりました。

○三森委員 したがって、参考でよいと思います。

○津田専門委員 では、それで先生おっしゃるように参考の場合は理由をつけなければな



らないので、むしろ例数が足りなくて用量設定に問題があってということで参考とするということにしたいと思います。

○三森委員 そうです、そのように理由を書かれたらと思います。

○唐木座長 感染症があったのみではなくて、そういう理由であるから参考にしたほうがよいということですが、それでよろしいでしょうか。どうぞ。

○吉田専門委員 確認なのですが、1 用量群しか投与群が設定していない場合でも、個別の試験では NOAEL は記載するという方針でよろしかったですかね。個別の試験では NOAEL は記載する。それが健康評価にもっていくときに 1 用量なのでその試験はふさわしくないという理屈でつなげるということですか。

○関口課長補佐 基本的には NOAEL 設定できるようなものについてはできる限り設定するように整理させていただいております。

○唐木座長 よろしいですか。そのほか何か御意見ございますか。

20 ページですね。もう 1 カ所ありました。20 ページの 23 行目。これは吉田先生の御意見ですね。腎臓の絶対重量の増加がその全投与群でみられるので、NOAEL の設定は難しいかもしれませんという点ですが、これについて何か御意見ございますか。まず、吉田先生から。

○吉田専門委員 大前提で吸収、代謝がほとんどないということなので、毒性が出る可能性は極めて低いのですが、事実として腎臓重量が雌で全投与群であるということですが、それを否定する材料が今のところないですね。普通だったら対照群の値などを背景値と比較してとか様々な手はあるのですが、今回はそういうことができないので、やはり NOAEL の記載は難しいと思います。事務局が言われたように、雄については 1,024 ppm が NOAEL だとは思いますが。

○唐木座長 ほかに何か御意見ございますか。この発育促進との関係はどうなのでしょうね。これは少し気になるのですが。

○吉田専門委員 そうすると、ほかの臓器も恐らく。

○唐木座長 大きくなっていると。そうすると、先ほど発育促進はとらなかったということになると、臓器重量の増加も同じように判断できないか、その判断だろうと思いますが、どうぞ。

○津田専門委員 少し勘違いしているのかな。全群では確かに投与群で腎臓をみられているが、絶対重量ともに上がっているのは 2,048 ではなかったでしょうか。

○唐木座長 絶対重量は上がっている。絶対重量の増加が上がったのは 11 行目ですか。

○津田専門委員 これは 2,048 ppm のみですよ。このままで病理組織学的な所見が特別な場合には、絶対重量、絶対重量の両方が上がったときに、これをとりましょうと。したがって、絶対重量のみだとさきほどみたいに何が起きているかわからないところもあるということで、このようになったのではないかなと。

○吉田専門委員 体重ではどうだったかというところなのですが、19 ページの 1 番最後

に今回の知見はむしろ対照群より少し少ないのですね。上がってれば先ほどの理屈も当てはまるのですが、解釈が難しいと思います。

○唐木座長 確かにそうですね。ここでどうして発育促進効果が出なかったのかも不思議ですね。

どうぞ。

○三森委員 先ほど津田先生が御指摘のように、病理組織学的な変化が認められないような重量増加の場合、絶対と相対重量両方が増加した場合には毒性ととるという形で、食品安全委員会では今までのところ評価をしていると思います。したがって、2,048 ppm の雄では絶対、相対両方とも腎重量が増加していますので、何らかの有害作用があったとみなさざるを得ないと思います。一方、そこから下に関しては絶対重量のみで相対重量は動いていませんので、やはりどこで線を引くかとなると 2,048 ということではないかと思います。私もそのような面で津田先生の御意見に賛成します。

○唐木座長 ほかに何か御意見ございますか。全体を通してみて吸収されないということは非常に大きな条件ですね。

それでは、食品安全委員会ですらそういうようにとっているということで、絶対、相対両方の重量が増加したときに毒性ととるということでここでも判断をするということでもよろしいでしょうか。

はい。それでは、そのようにさせていただきます。

そのほかに何か御意見ございますか。

よろしければ続けて説明をお願いします。

○本河評価専門官 続きます、20 ページの 28 行目から生殖発生毒性試験になります。こちら桑形先生から修文いただいております。ラットを用いた 5 世代を通してのフラボフォスフォリポールの混餌投与による生殖毒性試験が実施されております。各世代の親動物を 2 回交尾させ、それぞれ第 2 回目に出生した児動物を次世代の親動物としております。児動物は離乳後直ちに雌雄を対にして試験が続けられたということで、親動物の出生から第 2 回目の出産までの期間はそれぞれここに記載しておるとおりで、投与による影響はみられなかったということです。

繁殖成績の結果は表 6 に示しております。こちらですが、各世代とも対照群と比較して投与による異常は認められず、催奇形性もみられなかったという結論になっております。

それから、21 ページの 11 行目から発生毒性試験、ウサギの強制経口投与による発生毒性試験ですが。母動物の一般状態では排便量の減少がみられ、対照群で 2 例、それから、1.4 mg/kg 投与群で 3 例、14 mg/kg 投与群で 8 例及び 140 mg/kg 投与群で 9 例認められたということです。140 mg/kg 投与群では摂餌量の減少及びそれに伴う体重増加の抑制がみられたとなっております。その他、着床数、吸収胚数には投与による影響は認められなかったとなっております。また、胎児の生存率、性別及び体重では投与による影響はみられておりません。そのほか外表異常はすべての群で認められず、骨格異常等が一部認め

られておりますが、特に投与に起因するものとは結論づけられていないような状況です。最終的に投与に起因する影響はなく、催奇形性はないと判断されております。22 ページになります。

事務局としましては、本試験における母動物に対する NOAEL は 140 mg/kg/体重/日投与群で摂餌量の減少及び体重増加抑制がみられたということで、14 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。ただ、胎児に対する NOAEL は試験の最高用量で投与に起因する影響はみられなかったことから、140 mg/kg 体重/日と考えられたということで、催奇形性はみられなかったとしております。

こちらにつきましては毒性学的 ADI のところに関するものでもありますが、果たしてこの摂餌量の低下、それに伴う体重増加抑制のみで一般の毒性としてみてよいものかどうか、それから公比が 14 から 140 ということでかなり大きいということで、そのあたりを後ほど御審議いただければというように思っております。

それから、22 ページ 20 行目から対象動物を用いた安全性試験ですが。140 日間、豚の混餌投与試験で、こちらでは投与に起因すると考えられる変化は認められなかったとなっております。

それから、31 行目からの 90 日間の安全性試験でも特に影響は認められておりません。

それから、40 行目から鶏になりますが。鶏においては対照群でもリンパ球及び好酸球の減少並びに単核球の増加等がみられたというようなことが 9 行目ぐらいから書いておりますが、全体的には投与に起因する異常所見はみられなかったとなっております。また、産卵率、産卵に対する飼料効率、受精率、ふ化率では投与群は対照群より大きい値を示し、卵重量はほぼ同等であったとなっております。

19 行目からその他の試験が実施されております。ウサギ、モルモット、子牛等を用いた抗原性、過敏性、免疫原性等については観察されなかったとなっております。

29 行目から一般薬理試験ですが、こちらも投与による影響は認められておりません。

また、36 行目からのヒトに関する知見においても影響は認められないということになっております。

24 ページから微生物学的影響に関する試験ですが、食品安全委員会のほうで実施した調査におきまして、そこに書いてある表の結果になっておりますが、最も低い MIC<sub>50</sub> が報告されているのは *Enterococcus* 属及び *Propionibacterium* 属の 16 µg/mL ということになっておりまして、MICcalc については 13.038 µg/mL となっております。

以上、微生物学的影響までです。

○唐木座長 この部分は 22 ページに戻っていただきまして、6 行目から、母動物に対する NOAEL は 140 mg/kg 体重/日で影響がみられたので 14 mg/kg 体重/日とすると。胎児については 140 mg/kg 体重/日とするとということですが。この 14 mg/kg 体重/日としたのは摂餌量の減少及び体重増加の抑制に影響とみなしたということです。この 14 と 140、10 倍の大きさがありますが、ここをどう判断したらよいのかということが事

務局からの質問ですが。これについて何か御意見ございますか。

どうぞ。

○江馬専門委員 その前に、多世代の生殖試験ですが、この表はいらないと思います。試験群が 1 群しかないし、動物数も少ない試験で、それほど精度のよい試験ではなくて、対照群でも離乳率がかなり低くなっています。試験としてそれほどよくないので、結果の詳細を書く必要はないと思います。さきほどおっしゃったように、各世代で生殖発生毒性はなかったというような文でまとめてしまったほうがよいと思います。

ウサギの発生毒性試験ですが、摂餌量の減少と体重増加抑制があれば毒性のエンドポイントだと思います。これを根拠にして NOAEL の設定もできると思いますが、ただドーズ設定がよくないので、これを全体の NOAEL に設定する試験としてはよくないだろうというように思います。

○唐木座長 ありがとうございます。表 6 はいらないということですね。それでよろしいでしょうか。

それでは、表 6 は削除して、記述のみにするということ。

それから、母動物の NOAEL は 140 mg/kg 体重/日の影響は毒性とみてもよいですが、だからその下の量で 14 mg/kg 体重/日というのは設定が悪すぎるということですね。

○江馬専門委員 ドーズ設定が悪いです。この試験の NOAEL は確かにこのような数値が出るわけですが、この評価書全体の NOAEL にする試験としては適切でないと思います。

○唐木座長 はい。では、この試験の NOAEL は一応 14 mg/kg 体重/日としておきますが、最後の判断のときにはそれを考慮するというでよろしいですか。

はい。では、そのようにさせていただきます。

そのほか、この部分で御意見ございますか。

よろしければ、24 ページ、食品健康影響評価から説明をお願いします。

○本河評価専門官 それでは、24 ページ、14 行目から食品健康影響評価になります。オーストラリアにおける評価についてということで記載させていただいておりますが、概略しか記載されておりませんで、オーストラリアでは ADI が 0.3 mg/kg 体重/日と設定されておりますが、これのもととなる試験が詳しくは書かれていない状況で、この NOEL の 29 mg/kg 体重/日という数字の根拠となる試験も確認できていない状況にあります。一応オーストラリアでは ADI は 0.3 mg/kg 体重/日ということになっております。

それから、20 行目から毒性学的 ADI ですが、25 ページに書かせていただいております。こちら津田先生から修文いただいておりますが、フラボフォスフォリポールは染色体異常試験及び *in vivo* の小核試験がなされていないが、*in vitro* の遺伝毒性試験であるサルモネラを用いた復帰突然変異試験において代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。ラットを用いた子宮内暴露及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験では、投与に起因する腫瘍の発生は認められなかった。したがって、フラボフォスフォリポールは遺伝毒性発が

ん物質ではないと考えられ、毒性学的 ADI を設定することが可能であると判断したということで修文いただいております。

当初事務局で①案、②案というように書かせていただいておりますが、①案については先ほどからの審議により否定されたということで、②案、ウサギを用いた発生毒性試験における母動物の摂餌量の減少及び体重増加の抑制に基づく 14 mg/kg 体重/日をもとに、遺伝毒性及び発がん性に関するデータが不十分ということの追加の 10 による安全係数 1,000 ということで、0.014 mg/kg 体重/日を ADI の毒性学的 ADI というように事務局としては当初考えておりましたが、すみません、本日別紙でフラボフォスフォリポールの ADI 設定についてのポイントということで出させていただきます。

事務局で再度検討しましたところ、先ほど説明しました 14 mg/kg 体重/日は果たして、14 mg/kg 体重/日以上とは恐らく考えられるということですが、それ以上でのエンドポイントがかなり不明確ということで、無毒性量の比較として書いておりますが、NOAEL の判断はかなり難しい状況にありまして、ほとんどが最高用量が NOAEL で、エンドポイントということになると 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験の雄でみられた、腎臓の臓器重量の増加によるということ、雄の 886 mg/kg 体重/日ということになるのですが、NOAEL はこの 14 と 886 mg/kg 体重/日の間というようなことになるかと思えます。あるいは、90 日間亜急性毒性試験で雌の 38.1 mg/kg 体重/日がありますが、これ以上とかそのあたりということになるかというように思っております。

ただ、フラボフォスフォリポールが薬物動態試験からほとんど吸収されないということがありますので、吸収されずに腸管に排泄されるということであれば微生物学的影響をより受けるということで微生物学的影響から ADI を考えるほうがよいのではないかという結論もあると事務局では考えております。こちらは後ほど御議論いただければと思います。

評価書に戻りまして、25 ページ 33 行目から微生物学的 ADI ですが、先ほどの MICcalc0.013038 mg/mL をもとに、VICH の式におきまして、26 ページ、ADI。すみません、当初 3 桁で書かせていただきましたが、2 桁に丸めさせていただきます。最終的には ADI の設定につきましては今説明したようなところを先生方に御議論いただいて、0.014 もしくは 0.048 mg/kg 体重/日、どちらかに判断いただくか、あるいはその他の試験からの ADI 等を設定することになるかと思っております。

以上です。

○唐木座長 ということで、先ほどの議論の部分がここに出てきまして、14 mg/kg 体重/日というものを採用して、追加の 10 を採用すると 0.014 mg/kg 体重/日になると。微生物学的 ADI については 0.048 mg/kg 体重/日になるということです。この毒性学的 ADI をどう判断したらよいのかというところがポイントになると思いますが、何か御意見ございますか。

どうぞ。

○津田専門委員 確かに 10 倍という広さがありますし、そういう問題はありますが、今までそこを補うときには、同じような試験をしたときに違うところでそれをカバーするようなものがあつたときにはよいのですが、この試験は混餌であつて、しかもこれをカバーするような試験がほかにはないのであれば、安全側に立ってこの値を採用する、せざるを得ないデータだと思います。

したがって、この 0.014 mg/kg 体重/日、しかもやはりデータに不備があるということであればそれを書く。それから、代謝などそういうことを加味して違うように判断したということはないと思います。今、江馬先生おっしゃったように、やはり摂餌量が減って体重も減少しているというのは明確なエンドポイントですから、それをほかで覆す根拠もないだろうと思います。

一つ余分なことを言ってよいですか。最高用量のときの NOAEL の取扱いですが、今までほかの試験ですとそれより以上という表現をしていましたよね。NOAEL は以上の表現がなかったのですが、今三森先生おっしゃったようにそれが 50 ppm だったと例えばなると、その判断に 50 ppm という数字が後で一人歩きをするということになってくるので、評価の中に最高でも出なかった場合にはそれ以上ということで、将来、その評価の判断をもう少ししやすくするというやり方はいかがでしょう。

以上です。

○江馬専門委員 NOAEL、LOAEL はドーズ設定した試験の値になるので、以上や以下という表現はおかしいと思います。なので、この評価書でも書かれているように、最高用量である〇〇mg であつたという表現で私は十分だということに思います。

それから、14 mg/kg 体重/日を全体の NOAEL にするかどうかの判断なのですが、私は先ほど言いましたように、余りにも公比が大きすぎるといふように思います。毒性のほかのデータも有りますし、このウサギの発生毒性試験自体もそれほど精度が高いと判断のできる試験設定になっていないので、この試験結果から全体の毒性学的 ADI を設定することは適切でないと思います。

○唐木座長 ほかに何か御意見ございますか。

そうすると、14 mg/kg 体重/日をもとにして計算すれば追加の 10 を入れて 0.014 mg/kg 体重/日になりますが、そもそもこの 14 mg/kg 体重/日は公比で大変大きな問題があると、したがってこれが毒性学的 ADI の値として本当に正しいものということについては疑問があると。それから、吸収されないといふようなことを考えると、微生物学的 ADI の 0.048 mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられると、そんなような解決もあるだろうと思いますが、いかがでしょうか。

よろしいでしょうか。

はい。

それでは、そのようなことで結論とさせていただくことにいたします。

そうすると、最後のところですが、最終的な結論としては、フラボフォスフォリポール

の ADI 設定については、微生物学的 ADI を採用することが適当であるものと考えられるということで、0.048 mg/kg 体重/日という設定にするということにさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

はい。ありがとうございます。

それでは、いくつかの文言の修正、確認事項ありますが、フラボフォスフォリポール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、フラボフォスフォリポールの食品健康影響評価については ADI を 0.048 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とりまとめたいと思います。各専門委員の先生方には必要に応じて御意見等を伺いたいと思いますので、よろしくお願いをします。事務局は作業をお願いします。

○本河評価専門官 本日御意見いただいた内容について、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させていただきたいと思いますので、よろしくお願ひしたいと思います。

本案については委員会に報告後、意見情報の募集の手続きをいたします。意見募集で寄せられた意見等の対応については、事務局で内容を取りまとめさせていただいた上で先生方にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。

○唐木座長 それでは、引き続き議題 2 に入ります。事務局から説明をお願いします。

○関口課長補佐 引き続きまして、動物用医薬品アブラマイシンの評価書を御用意いただきたいと思います。配布しております資料 3 でございます。

こちらの 5 ページをごらんいただきたいと思います。こちらに評価対象動物用医薬品の用途、一般名、化学名、分子式、分子量及び構造式を記載しております。これらはごらんのとおりでございます。

次に 6 ページをごらんください。7 に評価対象成分の使用目的及び使用状況等がございます。アブラマイシンにつきましてはこちらにございましてアミノグリコシド系の抗生物質でございまして、マイコプラズマをはじめグラム陽性菌と陰性菌の両方に抗菌活性を示すというものでございます。海外では動物用医薬品といたしまして牛、豚、家きん及びウサギの大腸菌あるいはサルモネラ等の腸管病原性の感染症治療薬として使用されております。我が国におきましても、硫酸塩の飼料添加または飲水添加製剤がブタの細菌性下痢症を適応といたしまして承認、使用されているものでございます。また、ヒト用の医薬品といたしましては使用されておられません。

次に 21 行目から安全性に関する知見の概要がございます。

まず、薬物動態試験についてでございますが、ラットを用いた皮下または経口投与での試験を 27 行目から記載をしております。皮下投与した場合の排泄につきましては尿中が 93%と主要な排泄経路となっておりますが、経口投与した場合につきましては糞中からが主要な排泄経路となっておりまして、アブラマイシンは消化管からの吸収が低いということが示唆されております。また、放射活性の測定の結果、未変化体が確認されたことから、

アプラマイシンは代謝されないことが示されたとしております。

次のページをお願いいたします。イヌの 6 か月と 1 年間の動態の試験を記載しております。アプラマイシンの血清中の濃度は 2 時間以内に  $C_{max}$  に達しておりますが、体内の蓄積または血清中の濃度の変化はみられなかったとしております。また、アプラマイシンは腎臓に分布すること、またイヌにおいても経口投与で主要な排泄経路は糞中であるということに記載しております。

こちらの内容につきましては細川先生から 8 行目あるいは 10 行目、それから 25 行目の記載について御修文をいただいております。

次に 31 行目から牛の吸収試験を記載しております。血中濃度は 6 時間後までに  $C_{max}$  に達したこと、牛においても生体内での蓄積がみられなかったことを記載しております。

次のページをお願いいたします。(4) でございますが、豚の吸収試験でございます。体重 10 kg の豚及び 50 kg の豚、それぞれで 100 mg/kg を投与した群で、 $C_{max}$  はそれぞれ 2 及び 1 時間でございます、その後減衰いたしましてそれぞれ 48 時間後及び 24 時間後には検出限界未満となっております。こちらにつきましては宮島先生より 17 行目でございますとおり  $C_{max}$  について追記をいただいております。

また、20 行目から生育ステージの影響を見ておりますが、2 日齢の豚ではアプラマイシンはよく吸収されますが、4 週齢、8 週齢と加齢とともに吸収性が低下することを記載しております。

29 行目から豚における分布、代謝及び排泄について記載しております。結果につきましては次のページにございますが、豚におきましては腎臓に最も高く分布しておりました。また、排泄もほとんどが糞中とされております。代謝でございますが、腎臓及び糞中の 3 分の 2 及び 4 分の 3 以上が未変化体という成績でございました。

次に 18 行目から、2 の残留試験でございます。19 行目から牛を用いた残留試験を記載しております。

次のページの 23 行目まで牛の経口投与した場合の残留試験を記載しておりますが、いずれの試験におきましても腎臓に最も高く残留しておりました。9 ページの①の試験あるいは 10 ページの③の試験においては最終投与後 21 日におきましても残留が確認されております。

10 ページの 25 行目から豚に筋肉内投与した場合の残留試験でございますが、こちらにおきましても腎臓中の濃度が最も高くなっております。

次のページをお願いいたします。豚での残留試験でございます。こちらのページから次の 12 ページの④まで豚に飲水または混餌投与した場合の残留試験でございますが、豚においても腎臓において高濃度に検出されておりました。11 ページの②及び 12 ページの④の試験で最終投与後 14 日に検出されたという成績になっております。また、④の試験では 21 日後に腎臓において検出限界以下になったという成績になっております。

こちらの 11 ページから 12 ページの③の試験でございますが、表 4 の内容につきまし



て宮島先生より 12 ページの 6 行目からございますコメントをいただいております。表中の投与量及び脚注につきまして御修正をいただいております。いただいたコメントの中で、表をこちら飲水投与と混餌投与で分けたほうがよいのではないかというコメントをいただいておりますので、こちらの表の取扱いにつきまして後ほど御審議いただければと考えております。

次のページをお願いいたします。4 行目から⑤ということで豚の 28 日間の混餌投与試験でございます。こちらにつきましては肝臓で残留濃度が最も高かったという試験成績になっております。こちらの 12 行目の後段からございます肝臓の残留濃度が最も高かったのは 4 動物種で、本試験のみであったという記載がございます。こちら JECFA の評価書の記載をそのまま引用しておりますが、宮島先生より 15 行目からございますとおり、こちらの 4 動物種という記載について見直したほうがよいのではないかという御意見いただいておりますので、後ほど御意見をいただければと考えております。

また、21 行目から羊の試験でございますが、羊におきましても腎臓から最も高い残留が検出されておまして。①の試験では最終投与 35 日後に検出限界未満となっております。

次に 14 ページをお願いいたします。4 行目から鶏の飲水投与における残留試験でございます。鶏におきましても腎臓で高い濃度の残留がみられておまして、24 行目からの②の試験、または次のページにございます③の試験では最終投与後 14 日におきましても検出されております。

また、15 ページの 12 行目からウサギの残留試験を記載させていただいております。ウサギにおきましても腎臓から検出限界未満でございますが、他の組織よりも高い濃度で検出をされたという結果になっております。

こちらのウサギの試験、表題の括弧の番号に誤記がございまして、宮島先生に御修正いただいております。申しわけございませんでした。

残留試験まで以上でございます。

○唐木座長 それでは、11 ページ、12 ページに戻っていただいて、その表について宮島先生から御意見をいただいて訂正をしておりますが、表を二つに分けてもよいと思っておりますという点をどうするのかということで、宮島先生から御意見をいただきたいと思っております。

○宮島専門委員 この試験なのですが、薬剤摂取量で換算し直して表を統一して最初表 4 という形で作っていただいていたのですが、その後の結果や考察の部分がもともとの投与量のままで書かれているので、表と照らし合わせて見たときに見にくいかなと思ひまして、それぞれ力価のもとの投与で分けてわかりやすくしたほうがよいかなということでコメントさせていただきました。

○唐木座長 二つに分けるという点はいかがですか。

○本河評価専門官 すみません、表を分けると表の番号などが変わってしまうので、今回間に合っていないのですが、分けたほうが見やすいということであれば分けたいと思って

おります。

○唐木座長 そうですね、ほかの先生方何か御意見ございますか。ほとんど ND なので、見やすいほうがよいから二つに分けるということで、では、事務局処理をしてください。

○本河評価専門官 はい、分ける形で整理させていただきます。

○唐木座長 それから、次は 13 ページですが、これも宮島先生のコメントですね。13 ページ 12 行目、13 行目、肝臓中の残留濃度が最も高かったのは 4 動物種で、本残留試験のみであったというこの記載ですが。これも宮島先生、どのようにしたらよろしいでしょうか。

○宮島専門委員 JECFA で 4 動物でというコメントがついていまして、実際肝臓での残留濃度が高く検出されているのは確かにこの試験のみなので、そのことを強調したいという意味では文章を残してもよいかと思うので、羊も入れて 5 動物にしてしまうか、既に肝臓のことについてきちんとコメントされているので、この文章自身は削除してしまうか、どちらでもよいかと思います。

○唐木座長 はい。そうですね、必ずしもいらぬですね、この文章は。したがって、ここは削除するということが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。

そのほかに何かこの部分で、15 ページまでで御意見ございますか。

よろしいですか。

それでは、15 ページ、遺伝毒性からまた説明をお願いします。

○関口課長補佐 それでは、15 ページの 23 行目から遺伝毒性でございます。アプラマイシンの遺伝毒性につきましてはこちらの 15 ページから 16 ページにかけてございますが、表 7 にまとめさせていただいております。試験につきましてはいずれも *in vitro* の試験でございますが、すべて陰性という成績になっております。

こちら 16 ページにございます表 7 の DNA 修復の試験の欄につきましては下位先生、山中先生より御修正をいただいております。

また、16 ページの 2 行目の後段でございますが、津田先生よりこちらのアプラマイシンは生体に影響を及ぼす遺伝毒性はないと考えられているという文章について削除という御意見をいただいております。

次に 5 行目から急性毒性試験でございます。成績については表 8 にとりまとめております。12 行目からでございますが、アプラマイシンの経口投与による急性毒性は低いという成績でございます。各動物におきましては下痢、体重増加抑制等の毒性徴候がみられております。18 行目から、硫酸アプラマイシンを静脈投与した場合の毒性徴候につきまして、20 行目からの後段にございまして、津田先生と今井先生から御修文をいただいております。また、津田先生から、この硫酸アプラマイシンの静脈内投与のデータがないのではないかという御指摘をいただいております。こちらの記載につきましては JECFA の評価書をもとに記載をしておりますが、こちらの記載の取扱いにつきましても

後ほど御審議いただければと考えております。

また、17 ページの一番上に専門委員のコメントということで吉田先生からこちらの 16 ページの 17 行目の腎障害と 20 行目に腎臓障害という 2 種類の記載があるので、どちらかに統一してはという御意見をいただいております。こちらにつきましては事務局といたしましては腎障害という形で統一させていただきたいと考えております。

次の 17 ページの 13 行目から亜急性毒性試験でございます。14 行目からラットを用いた 2 週間の亜急性毒性試験でございますが、この試験では投与に起因する影響はみられなかったことから、NOAEL につきましては最高用量でございます 2,000 ppm となっております。

本試験につきましては今井先生より 25 行目にございますとおりコメントをいただいております。投与量に力価をつけることは可能かどうかということでございますが、事務局で確認いたしましたところ、参考とした承認申請書の資料におきましてはいずれも力価表記の数値になっていることが確認されましたので、力価の表記をそのまま残すことにさせていただきますと思っております。

次に 28 行目からラットの 1 か月間の亜急性毒性試験でございます。こちらは 38 行目に吉田先生から 36 行目の雌の血清中のクレアチニン及び牛の雄の ALP の軽度の減少の記載については削除してもよいのではというコメントをいただいておりますので、事務局としては削除しておりますが、後ほどコメント等いただければと考えております。

本試験につきましては 18 ページの 5 行目からございますとおり、検査項目が不十分であったために NOAEL が設定できなかつたとしております。こちらの内容につきましては津田先生より御修文をいただいております。

次、18 ページの 8 行目から混餌投与及び飲水投与におけるラットを用いた 3 か月間の亜急性毒性試験でございます。こちらの試験におきましても投与に起因する影響はみられなかったことから、NOAEL につきましては混餌投与の最高用量でございます 1,000 ppm としておりますが、こちらの試験につきましては吉田先生より本試験の飲水投与が 1 用量群のみであるということから、この試験の取扱いについてはどうすべきかというコメントを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いただければと考えております。

次に 30 行目から (4) のラットの混餌投与による 3 か月間の亜急性毒性試験でございます。こちら 10,000 ppm の投与群で、雄に軽度のネフローゼがみられたことから NOAEL につきましては 6,200 ppm、460 mg/kg 体重/日としております。18 ページの 37 行目から 38 行目について今井先生より御修文をいただいております。

次のページをお願いいたします。(5) のラットを用いた混餌投与による 6 か月間の亜急性毒性試験でございます。こちらにつきましては 5,000 ppm の投与群で赤血球数や好中球数の減少、血清中の GDH の低下がみられております。メーカーの資料では本試験の NOAEL を 5,000 ppm、EMEA では 1,000 ppm として NOAEL をとっておりますが、こ

ちらの血液学的及び血液生化学的な所見に基づきまして、本調査会の NOAEL といたしましてはこの 2,500 ppm、雄、雌でそれぞれ 191 及び 170 mg/kg 体重/日という設定をさせていただきます。こちらにつきましては 23 行目からございますとおり、今井先生より NOAEL についてはこの 2,500 ppm でよいが、全投与群でみられました一般状態（軟便）についても追記すべきとの御意見をいただいております。

また、こちらにつきましては 5 行目と 12 行目の部分につきまして津田先生より、また 17 行目から 18 行目にわたりまして吉田先生より御修文をいただいております。

次に (6) のイヌを用いた経口投与による 14 日間の亜急性毒性試験でございます。こちらは用量によって程度が変わりますが、全投与群でネフローゼが所見として得られたという結果になっております。

次の (7) でございますが、イヌを用いた硫酸アプラインを経口投与した 3 か月間の亜急性毒性試験でございます。こちらにつきましては 20 ページの 1 行目から最高用量の 25 mg/kg 体重/日投与群で臓器重量の増加がみられておりますが、背景対照値と有意差がなかったということで、この最高用量である 25 mg/kg 体重/日を NOAEL としております。本評価書案の NOAEL としてはこれが最も小さい値ということになりますが、これは本試験の最高投与量ということでございますので、毒性学的 ADI の設定のエンドポイントにつきましては別の試験から設定させていただきます。

次に 10 行目から (8) のイヌを用いた経口投与によります 6 か月間の亜急性毒性試験でございます。こちらの試験では 100 mg/kg 体重/日投与群で体重の増加抑制を示しております。また、24 行目からございますとおり、50 mg/kg 体重/日投与群で赤血球数の低値を示しております。こちら JECFA の評価書に基づいて記載をさせていただきますが、用量相関性はなく、検査を実施した 8 回の測定中 3 回のみで統計学的有意差がみられたとしております。こちらの試験の NOAEL につきましては JECFA では体重増加抑制をとりまして NOAEL、50 mg/kg 体重/日をとっております。EMA では血液学的所見等から 25 mg/kg 体重/日という NOAEL を設定しております。事務局案といたしましては当初この JECFA の評価書に基づいて 50 mg/kg 体重/日という値をとっておりますが、津田先生、また次のページの一番上にごございますとおり、今井先生よりこの血液学的所見をとりまして NOAEL を 25 mg/kg/体重/日とすべきという御意見をいただいております。こちらにつきましては後ほど取扱いにつきまして御審議いただければと考えております。

また、この 25 mg/kg 体重/日を NOAEL とした場合には、20 ページの 24 行目から 26 行目にわたりますこの血液学的所見の記載でございますが、こちらについても修正する必要があるのではないかと考えられますので、こちらについても御意見等いただければと考えております。

また、この 25 mg/kg 体重/日を NOAEL とした場合には、こちらの試験が本評価書案におきます毒性学的 ADI の設定のエンドポイントということになります。また、こちら

の試験につきましては今井先生、吉田先生、津田先生より御修文の御意見をいただいております。

また、25 行目の赤血球数の低値に関する記載について事務局案で当初 8 分の 3 例という記載をしておりましたが、38 行目にございますとおり、8 回のうち 3 回という修正案を津田先生からいただいております。また、同様の趣旨の御意見を吉田先生からいただいております。

次に 21 ページをお願いいたします。6 行目から慢性毒性及び発がん性試験でございます。まず、(1) のイヌを用いた 1 年間の経口毒性試験でございます。こちらにつきましては津田先生、吉田先生、今井先生より御修文をいただいております。こちらが FDA における ADI の根拠となっております。NOAEL として最高用量の 100 mg/kg 体重/日をとっております。その FDA の記載をもとに事務局案といたしましては当初整理させていただいておりましたが、EMA では 100 mg/kg 体重/日投与群でみられた副腎の重量増加、これを毒性ととりまして、NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と設定をしております。こちらにつきましては津田先生よりこの EMA と同じ 50 mg/kg 体重/日を採用すべきという御修正をいただいておりますので、こちらの取扱いにつきましても御審議いただければと考えております。

また、NOAEL を 50 mg/kg 体重/日とさせていただく場合には、この 26 行目にございます最高用量であるという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。

また、こちらの試験でございますが、今井先生より 17 行目からございますとおり、先ほどのイヌの 6 か月間の試験による赤血球数の低値と、こちらで見えております M/E 比、骨髄系の細胞と赤芽球の比でございますが、こちらに言及していることが何かのつながりがあるのではないかとコメントをいただいております。

次に、32 行目からマウスを用いました 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちらにつきましては吉田先生、今井先生より御修文をいただいております。本試験につきましては 22 ページの 14 行目の後段からございますとおり、5,000 ppm の投与群でみられた体重増加抑制、血清中 ALP の増加、腎皮質尿細管上皮の細胞質内好塩基斑の増加等の影響から、本試験における NOAEL を 1,500 ppm としております。また、発がん性はみられてないということでございます。こちらにつきましてはこの 8 行目と 15 行目におきまして今井先生から腎皮質尿細管上皮細胞質好塩基斑という御修正をいただいておりますが、これにつきましては吉田先生から細胞質好塩基性化でもよいのではというコメントをいただいておりますので、後ほど御意見賜ればと考えております。

次に 23 行目からラットを用いた 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちらの試験につきましては 35 行目からございますとおり、最高投与量でございます 50,000 ppm、こちらの投与群で体重増加の抑制、肝臓及び腎臓の重量の減少がみられておりますので、NOAEL につきましてはこの 10,000 ppm としております。また、発がん性はみられていないという結果でございました。

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 15 ページからの説明ですが、最初は 17 ページ、力価はつけるということでよろしいと思いますが。次の 17 ページの 38 行目、吉田先生からこの「雌で血清中クレアチン及び雄で ALP の軽度の減少がみられた。」は削除してもよいのではないかとこの御意見をいただいて削除をしております。これについてはよろしいでしょうか。

吉田先生、何か追加はございますか。

よろしければここは削除するというようにさせていただきます。

それから、18 ページですが、8 行目からの試験について、これも吉田先生から 23 行目にありますように、飲水投与試験は 1 用量群のみのようなので、この試験の取扱いの確認をお願いしますということです。これを確認というのは参考資料にするかどうかということでしょうか。

○吉田専門委員 先ほどもあったように、1 用量でも毒性のデータとして書いておくということだったので残しておいていただいてよいと思います。本剤は飲水添加剤として使用されているということと、あと残留試験でも飲水投与の系がたくさんありましたので、このままで結構です。ただ、例えば NOAEL のところなのですが、飲水投与の NOAEL と混餌投与の NOAEL のそれぞれを書くこともできるのですが、それはいかがですか。必要ないですか。

○唐木座長 ほかの先生方はいかがでしょうか。それぞれに分けて書くか、このままでよろしいかということですが。

吉田先生は分けて書いたほうがよろしいということでしょうか。

○吉田専門委員 そうですね、投与経路が違うので、分けて書けるなら、なるべく NOAEL は書けるものは書くという方針ということでしたので、随分値は違うのですが、書くこともできるかなと思います。

○唐木座長 はい。では、分けて両方書くということではよろしいでしょうか。

では、事務局そのようにお願いします。

○関口課長補佐 そのように整理させていただきます。ありがとうございます。

○唐木座長 それから、次は 19 ページですが、これは今井先生から 23 行目に NOAEL は上記 2,500 ppm でよいかと思いますが、全投与群でみられた一般状態（軟便）について追記すべきと思われますというコメントです。これは入れてあるのですね。12 行目。

○本河評価専門官 すみません、津田先生から修文いただいたということで、今井先生からはこの修正案で了解を得ております。

○唐木座長 はい。津田先生に直していただいた文章がここに出ているということで、それでよいという今井先生の了解をいただいていることということでございますが、これでよろしいでしょうか。

それでは、その次は 20 ページに入りまして、20 ページの 30 行目を見ていただきますと、本試験における NOAEL は、原文では体重増加抑制に基づき 50 mg/kg 体重/日とい

うように考えていたのですが、これ津田先生、RBC の低下に基づき、50 mg/kg 体重/日だったのを 25 mg/kg 体重/日にすべきだということで、そのように修文してあります。津田先生から追加の御意見を。

○津田専門委員 ここに書いてあるとおりです。

○唐木座長 はい。ということですが、これで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。

次は 21 ページの 26 行目、ここも津田先生からの御意見で、本試験における NOAEL は最高用量である 100 mg/kg となっていたのですが、ここを 50 mg/kg 体重/日に訂正をすると。FDA は 100 をとっていましたが、EMA は 50 mg/kg 体重/日をとっていると。この 50 mg/kg 体重/日を採用するという御意見ですが。これについても 50 mg/kg 体重/日ということよろしいでしょうか。

それでは、次は 22 ページの 20 行目に、これは吉田先生からのコメントで、細胞質好塩基性化でもよいと。今井先生からは細胞質内好塩基性斑ということですが、直したほうがよいということですか。吉田先生、説明をお願いします。

○吉田専門委員 発がん性試験のラット、マウスではこういう変化がよく出てくるのですが、恐らく好塩基性化のほうが一般的ではないかと思しますので、そちらに直していただいたほうがよいと思います。

○唐木座長 ということで、細胞質好塩基性化というようにするということがよろしいでしょうか。

そのほか、22 ページまでで御質問御意見ございますか。よろしいですか。

○本河評価専門官 すみません、16 ページ、津田先生の修文のところですが、硫酸アブラマイシンの静脈内投与は JECFA の評価書では特にデータは示されていないのですが、記述のみが書かれてあったということでそのまま記載させていただいているところですか。

○唐木座長 21 行目の「硫酸アブラマイシン iv のデータがない？」というところのお答えですね。はい。データがありませんが、原文の記載のままに書いてあるということです。津田先生いかがですか。

○津田専門委員 この表を見るとないのですね、データが。

○唐木座長 ないですね。

○津田専門委員 ないですが、原文がこのようなのです。で、どうするかというのが僕の質問です。

○唐木座長 どうしたらよいかという提案を。

○津田専門委員 仕方がないからそのとおりに書いておくしかないですね。

○唐木座長 ということですね。はい、ではそのとおりに記載をしておくということできたいと思います。

そのほか何かございますか。

それでは、23 ページからの説明をお願いします。

○関口課長補佐 23 ページから生殖発生毒性試験でございます。こちらにつきましては桑形先生より全体的に御修文をいただいております。

まず、2 行目と 28 行目でございますラットを用いた多世代の生殖毒性試験及び発生毒性試験でございますが、それぞれ親動物や母動物、児動物や胎児投与に起因する以上は確認されず、NOAEL につきましてはそれぞれの最高用量ということになっております。

また、18 行目から豚の毒性試験につきましても異常はみられなかったという成績でございます。

24 行目にウサギの発生毒性試験を記載しております。ウサギにおきましては母動物での用量相関的な流産の増加や胎児体重の用量相関的な減少等がみられておりますが、こちらにつきましては抗生物質に対しましてウサギの腸内細菌叢の感受性が非常に高いということ。また、胎児でみられました投与の影響につきましては母体に対する影響の二次的な影響であると考えられることから、参考データという取扱いをさせていただきます、NOAEL は設定できないとしております。

また、20 行目から各種対象動物を用いました安全性試験について記載をしております。こちら 21 行目から牛、28 行目から次のページに至りまして豚の試験、それから 25 ページの 7 行目から鶏の試験でございますが、いずれも投与に起因する大きな影響はみられていないという成績でございます。

次に 14 行目から微生物学的影響に関する試験でございます。

まず、15 行目から食品安全委員会で実施いたしましたヒト由来の臨床分離腸内細菌の MIIC の測定結果でございます。結果につきましてはこの表 9 にまとめております。本試験に基づきます MICcalc につきましては、次の 26 ページの一番上でございますが、20.132  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.02  $\text{mg}/\text{mL}$  でございます。

また、次の (2) でございますが、こちら 4 行目から、JECFA で行っておりますヒト臨床分離菌の MIC の成績でございます。結果につきましてはこの表 10 にまとめておりますが、こちらから算出されます MICcalc につきましては先ほどの値よりも少し低めでございますが、8.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となっております。

次に、24 行目から豚から分離されました分離菌の MIC について記載しております。結果につきましては次の表 11 にございまして大腸菌とサルモネラの成績についてまとめております。

次に、5 行目からヒトにおける知見でございますが、アプラマイシンにつきましてはヒト用医薬品として使用されていないということでございますので、ヒトに対する影響についてはデータは得られていないということを記載しております。

次に、9 行目からアプラマイシンの一般薬理試験でございます。

まず、各種摘出組織における反応でございますが、アプラマイシンにつきましてはムスカリン、ヒスタミン  $\text{H}_1$  または  $\beta$  アドレナリン作動性の各受容体を遮断しないということが示唆されたという結果になっております。



次に、ラットを用いました前脛骨筋のれん縮反応でございますが、アプラマイシンにつきましては神経筋接合部に作用しないことが示唆されたという結果になっております。

次に、イヌを用いた心臓及び肺への影響でございますが、次のページの 2 行目から結果でございますが、アプラマイシンにつきましてはわずかな交感神経様反応があるということが示唆されたという結果になっております。

また、7 行目から 12 番、その他の試験でございます。ウサギを用いました皮膚刺激性及び眼刺激性の試験、こちらにおきましては一過性の異常が認められておりますが、いずれも回復する症状でございます。

次に、20 行目からモルモットの皮膚感作試験でございます。アプラマイシンにつきましては、遅発性過敏症は観察されなかったという結果になっております。

また、26 行目から豚の腸管刺激性の試験ということでございますが、アプラマイシンの投与によりまして腸管内に有害反応は起こさないということが考えられたという結論になっております。

また、38 行目からラットの腎毒性の試験でございます。結果につきましては次のページの 2 行目からでございますが、50 mg/kg 体重/日の投与群、こちらでは Na、K、Cl 及び Cre がより高濃度になり、浸透圧が上昇し、尿量が 38%に減少した。しかし、排泄された各電解質及び Cre の絶対量に有意な変化はみられなかったと記載しております。こちらにつきましては吉田先生よりこちらの 6 行目からございますコメントをいただいております。それにつきましてコメントの内容は確認できませんでしたが、事務局でこちらの 3 行目から 4 行目にございましてお修正をさせていただいております。

また、12 行目から豚の聴神経毒性の試験でございます。アプラマイシンの投与終了前に被験動物に電気ショックを回避する聴覚反応を条件づけたところ、アプラマイシン投与群におきましてはこの条件反応の変化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ます。

○唐木座長 23 ページから 29 ページまでの説明です。薬理試験はかなり古典的な薬理試験が並んでおりますが、大きな問題はここにはなかったと思います。29 ページの 7 行目、吉田先生のコメントで事務局が修文をしておりますが、吉田先生、これでよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 はい。繰り返されているので、最初のところを増加傾向などという言葉にするのも手かなと思って書きましたが、これでもわかると思います。

○唐木座長 そのほか御質問コメントございますか。よろしいですか。

はい。それでは、29 ページ、食品健康影響評価から説明をお願いします。

○関口課長補佐 29 ページの 18 行目から食品健康影響評価でございます。

まず、国際機関等における評価ということで、最初に JECFA における評価でございます。JECFA におきましては先ほどのイヌを用いました 6 か月の亜急性毒性試験で体重増加抑制がみられたことから NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と設定しております。これに安

全係数 100 を適用いたしまして、JECFA といたしましては毒性学的 ADI として 0.5 mg/kg 体重/日という設定をしております。

また、微生物学的 ADI につきましては、先ほどの 26 ページの 9 の (2) のデータでございますが、そちらに基づきます MICcalc をもとに VICH の算出式を用いて計算をしております。その結果、こちらにございますとおり 30 µg/kg 体重/日がこちらのアプラマイシンの微生物学的な ADI として設定されております。

JECFA といたしましてはこの毒性学的 ADI よりも微生物学的 ADI のほうが小さいということでございますので、ADI といたしましてはこの 0~30 µg/kg 体重/日という設定をしております。

次に、30 ページの 5 行目から EMEA の評価でございます。EMEA におきましても毒性学的 ADI の評価につきましては先ほどの JECFA と同じイヌを用いた 6 か月間の亜急性毒性試験の所見に基づき、軽度の貧血と軽度の臓器重量の変化から、NOAEL につきましては 25 mg/kg 体重/日という設定をしております。また、ラットを用いた 90 日間の亜急性毒性試験でもほぼ同様の NOAEL が得られているということから、この 25 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用いたしまして、アプラマイシンの毒性学的 ADI として 0.25 mg/kg 体重/日を設定しております。

また、EMEA でも微生物学的 ADI の算出を EMEA の CVMP という動物医薬品の委員会の式で算出をしております。それによりまして、EMEA におきましては微生物学的 ADI といたしましてはこの 40 µg/kg 体重/日と設定をしております。こちらでも EMEA におきましてもこちらの微生物学的 ADI のほうが値としては小さいということでございますので、40 µg/kg 体重/日をアプラマイシンの ADI として設定しております。

FDA でございますが、FDA につきましてはイヌの 1 年間の慢性毒性試験の NOAEL、100mg/kg 体重/日を用いております。これに安全係数 100 を適用いたしまして ADI として 1 mg/kg 体重/日と設定しております。しかしながら、この値につきましてはこの FDA の動物用医薬品担当部門でございます CVM という組織がございますが、そちらが設定しております微生物学的 ADI、0.025 mg/kg 体重/日、これを超えるものであるということから、FDA におきましてはこの微生物学的 ADI の 25 µg/kg 体重/日を採用しております。

次のページをお願いいたします。毒性学的 ADI でございます。アプラマイシンにつきましては最初の 2 行目で津田先生より *in vivo* の小核試験は行われていないが、その他の遺伝毒性の結果がいずれも陰性であり、慢性毒性/発がん性併合試験でも発がん性が認められていないことから、発がん性物質ではないと考えられるという御修文をいただいております。ADI の設定は可能であると考えられたとしております。

こちらにつきましては先ほど御説明したとおり、先ほどの JECFA あるいは EMEA と同じイヌの 6 か月の亜急性毒性試験に基づき赤血球数の低下を毒性所見としてとりまして、先ほど御了解いただいた NOAEL25 mg/kg 体重/日をエンドポイントとしてとっております。

こちらにつきまして安全係数といたしまして種差 10、個体差 10、また津田先生から追加の修文いただいておりますが、遺伝毒性試験の一部が行われていないということの 10 を追加いたしまして、1,000 という値でアプラマイシンの毒性学的 ADI につきまして 0.025 mg/kg 体重/日と御修文をいただいているところでございます。

また、微生物学的 ADI でございますが、こちらにつきましては先ほど食品安全委員会が行いました調査の MICcalc と JECFA の行っております MICcalc ございますが、JECFA の MIC の調査につきましては JECFA の評価は昨年 2012 年に公表されたデータということで、こちらのほうがより新しいデータであるということをご考慮いたしまして、そちらの値を採用することとさせていただいております。したがって、同じように VICH の微生物学的 ADI の算出式を用いまして、JECFA と同様の値の 0.03 mg/kg 体重/日、こちら当初 1 桁間違えておりました申しわけございませんでした。こちらの 0.03 mg/kg 体重/日を微生物学的 ADI の値として設定する案とさせていただいております。

こちらの毒性学的 ADI と微生物学的 ADI でございますが、現状の案になりますと、毒性学的 ADI で安全係数 1,000 を適用した場合にはこちらの毒性学的 ADI は小さくなるということで、こちらをとるということになります。今回安全係数をとるに当たって、遺伝毒性について *in vivo* の試験がないということで、追加の 10 という御意見をいただいておりますが、諸外国の評価におきましては安全係数は 100 をとっております。

また、遺伝毒性につきましても *in vitro* の試験のみでございますが、いずれも陰性という結果でございますので、この追加の 10 までとる必要があるかどうかということについて本日御議論いただければと考えております。

また、参考でございますが、アミノグリコシド系の遺伝毒性の試験結果一覧という横紙 1 枚お配りをしております。こちらにつきましては過去に食品安全委員会で評価したもの、あるいはそれ以前に薬食審で評価したものについてアミノグリコシド系の遺伝毒性の試験の状況についてとりまとめをさせていただいております。

こちらで一番左側の二つのカラムのカナマイシンとパロモマイシンにつきましては既に食安委の評価が終っておるものでございまして、こちら *in vitro* ではカナマイシンで一部陽性がございますが、*in vivo* の小核ではいずれも陰性となっております。また、それ以下の薬食審で以前検討したものにつきましても遺伝毒性試験につきましてはいずれも陰性という結果が多くみられますので、アミノグリコシド系につきましては遺伝毒性については問題ないのではないかとということも事務局としては考えているところでございます。こちらも勘案いたしまして、追加の 10 あるいは追加の安全係数としてどの程度が必要かにつきましても御議論いただければと考えております。

以上でございます。

○唐木座長 ということで、ここで御議論いただきたいのは、今説明があった追加の 10 をどうするのかということになると思っております。まず、提案者の津田先生から。

○津田専門委員 遺伝毒性の場合はやはり *in vivo* の試験があるかないか、どうだということはかなり今まで議論されていて、いわゆるバッテリーの中に組み込まれているものの *in vivo* がないということそのまゝ何も勘案せずにしてよいものかというように思って、その数字が 10 でよいのか、あるいはルート 10 の 3 でよいのか、それは別にして、何か追加しておいたほうがよいのではないかと思いました。

○唐木座長 ほかの先生方、御意見何かございますか。これは全体にかかわることでもあるという問題だと思いますが。

どうぞ、三森先生。

○三森委員 事務局に調べていただいたほうがよいかと思うのですが、過去にこのような構造活性相関から、アミノグリコシド系抗生物質は遺伝毒性はほとんど見つかっていないことをやはり考慮しなければいけないと思うのです。JECFA でも *in vivo* の遺伝毒性試験がなくても過去に同じような構造活性の判断から遺伝毒性はほとんどなく、発がん性試験で陰性であれば安全係数を高くとる必然性はないということもあったと思いますので、その辺を御考慮いただいた上での安全係数についてご検討いただければと思います。

見せていただいた限りでは JECFA も EMEA も ADI 設定には安全係数 100 として計算しておりますので、その辺のことも御参考にいただければと思います。小核試験がないということで津田先生がおっしゃることもわかるのですが、今までアミノグリコシド系抗生物質は人間でかなり使われていますが、遺伝毒性が懸念となっているものはないというところを考えるべきだと思います。

以上です。

○唐木座長 ほかに何か御意見ございますか。

非常に形式的に言えば、確かに小核試験を実施していないから何か考慮しなければいけないということはあるだろうと思いますが、追加で御意見いただいたようにアミノグリコシド系についてはそもそも心配する必要がほとんどないのだから、よいだろうという、これも勘案をするということで、両方あわせると追加の 10 はなしでよいということか、あるいは追加をするにしても 10 ではなくて 3 ぐらいにしておくか、どちらかだろうという感じがいたします。これ前例があるのかどうか、その辺を事務局でも調べていただきたいと思いますが、もう調べました。調べてはない。

○関口課長補佐 構造活性に関しては、また確認させていただきたいと思います。

○唐木座長 そうですか。

どうぞ。

○池専門委員 三森先生が話されたようにアミノグリコシド系薬であることに加え、この薬そのものが遺伝毒性にそれほど影響ないように思います。もし副作用があるとすればアミノグリコシド系薬はヒトに聴覚障害と腎障害が起きやすいという問題がありますね。ただ、この薬はほとんど腸管から吸収されないので、この薬の特性としては遺伝毒性も副作用も余り考慮しなくてもよいのではないかと思えます。

○唐木座長 ありがとうございます。

そうすると、原則としては小核試験がないからこれはいくつかの追加の係数をかけなくては行けません、この剤の場合はそういった背景があるので、今回はこれは 100 のままでいくということで、津田先生、いかがでしょうか。

○津田専門委員 全くそのとおりでよいと思います。その一言を、アミノグリコシドはということを入れて、それで追加の安全係数をつけないというのが一番説得力があるように思います。

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、そのようにさせていただいてよろしいでしょうか。

はい。

そのほかに何か御意見ございますか。

よろしいでしょうか。

そうしますと、ここでの結論は、微生物学的な ADI の 0.03 mg/kg 体重/日ということ ADI として採用するということになると思いますが、それでよろしいでしょうか。

はい。

それでは、いくつかの文言の修正はありますが、アプラ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、アプラマイシンの食品健康影響評価については ADI を 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 3 をもとにして評価書案をと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、よろしくお願いします。事務局は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。それでは、毒性学的 ADI の部分につきましてはアミノグリコシド全体として毒性に関する懸念は非常に少ないということと、吸収がこの剤についてはあまりないという部分も含めまして整理をさせていただきまして、毒性学的 ADI については 0.25 mg として、最終的な結論といたしましては微生物学的 ADI の 0.03 をとるということでとりまとめさせていただきたいと思っております。

その他、本日御意見いただきました内容につきましては座長の御指示をいただきながら事務局で内容を修正いたしまして、各委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしくお願いします。

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きをいたします。意見募集で寄せられた意見の対応につきましては事務局で内容をとりまとめさせていただきまして、必要に応じて改めて本調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いします。

ありがとうございました。

○唐木座長 そのほかに何かございますか。どうぞ。

○高橋専門委員 ADI に関してなのですが、先ほどの抗生物質の場合は小数点以下 3 桁としてましたよね、ADI を出すときに。この場合も同様に対応するとしたら 30 まで入れ

たほうがよくないでしょうか。有効数字を2桁にするということであれば。

○津田専門委員 今ちょうどあったように、2桁 0.03 でなく、0.030 で、これからそういうような有効数字 2桁、要するに実際上それは使っているのであればそれでよいのではないかと僕も思います。

○唐木座長 ここを 0.03 とすると先ほどの3桁を今度は2桁にしなくちゃいけない。だから、有効数字2桁がよいということですね。2桁にするということによって一致していると思います。

○本河評価専門官 そうしましたら 0.030 というところで記載したいと思います。

○唐木座長 はい。記載がなくてもそれは30として扱うという御意見だったので、入れておいたほうが親切だと思います。

それでは、事務局から次回の予定等ございますか。

○関口課長補佐 次回の本専門調査会の開催予定でございます。ちょうど1か月後でございます、3月19日の火曜日の午前中でございますが、予定をしております。また議題等固まりましたら御連絡させていただきますので、よろしく願い申し上げます。

本日はどうもありがとうございました。

○唐木座長 よろしく願いします。

それでは、これで調査会を閉会いたします。

御協力ありがとうございました。

(了)