

食 品 安 全 委 員 会 肥 料 ・ 飼 料 等 専 門 調 査 会

第 85 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 26 年 3 月 18 日 (火) 13:59～16:38

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品・飼料添加物（ラサロシド）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

津田座長、荒川専門委員、石原専門委員、今井専門委員、今田専門委員、
桑形専門委員、小林専門委員、高橋専門委員、戸塚専門委員、細川専門委員、
宮島専門委員、山田専門委員、山中専門委員、吉田専門委員

(専門参考人)

唐木専門参考人

(食品安全委員会委員)

熊谷委員長、三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、山本評価第二課長、関口課長補佐、本河評価専門官、
村山係長、森田技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 26 年 3 月 17 日現在）

資料 2 (案) 動物用医薬品・飼料添加物評価書（ラサロシド）

参考資料

6. 議事内容

○津田座長 それでは、時間になりましたので、ただ今から第 85 回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は、池先生、下位先生、中山先生、宮本先生の 4 名の専門委員が御欠席でございまして、14 名の専門委員と、専門参考人として倉敷芸術科学大学の唐木先生が御出席です。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に第 85 回肥料・飼料等専門調査会議事次第が配布されておりますので、御覧いただきたいと思っております。

議題に入る前に、事務局から議事、資料等の確認をお願いいたします。

○関口課長補佐 事務局でございます。

それでは、本日の議事、資料について確認させていただきます。

本日の議事につきましては、動物用医薬品・飼料添加物でございますラサロシドの食品健康影響評価と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。資料といたしまして、本日の議事次第、委員名簿、座席表をつづっております 2 枚紙、資料 1 から 2、参考資料として 1 つ、机上配布資料 5 件をお配りしております。

資料 1 でございますが、リスク管理機関からの評価要請と審議の状況についてとりまとめたものをお配りしております。また、資料 2 でございますが、動物用医薬品・飼料添加物評価書（ラサロシド）の評価書案でございます。

それから、机上配布資料 1 として、ラサロシドの生殖発生毒性関係のウサギの試験でございますが、そちらの原文資料をお配りしております。

机上配布資料 2 でございますが、前回御審議いただきましたガミスロマイシンの薬物動態試験で御指摘をいただいております、農林水産省に資料要求しておりました。そちらの対応等について評価書案としてお配りしております。また、農林水産省からのガミスロマイシンの資料要求の回答について机上配布資料 3 としてお配りしております。

机上配布資料 4 でございますが、普通肥料の公定規格に関する食品健康影響評価の考え方をお配りしております。

机上配布資料 5-1 から 5-6 までということで、食品安全委員会から評価結果を通知いたしました物質に関します MRL の設定につきまして厚生労働省から報告がございましたので、その関係の資料でございます。

また、参考資料としまして、ラサロシドの文献等の資料をお配りしております。

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。

○津田座長 資料についてはよろしいでしょうか。

続きまして、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」に基づき、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 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」に該当する先生方はいらっしゃいませんので、御報告いたします。

以上でございます。

○津田座長 提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

はい。

それでは、議題の(1)に入らせていただきます。動物用医薬品・飼料添加物(ラサロシド)の食品健康影響評価です。

事務局から説明をお願いいたします。

○本河評価専門官 それでは、資料2について説明させていただきます。

前回2月の専門調査会におきまして、薬物動態まで説明させていただいております。資料としましては、前回、生殖発生毒性試験までの記載をまとめさせていただいております。今回最後の食品健康影響評価までまとめております。

ラサロシドですが、ポリエーテル系の抗生物質になります。薬物動態試験としましては10ページをまず御覧いただいて、こちらマウスの試験の概要になりますが、これを追記させていただいたところです。前回説明させていただいた内容と特段大きな変更となるような内容ではありませんので、説明は省略させていただきます。

12ページに同じくラットの試験。こちら追記させていただいたところです。前回資料が間に合わず記載できなかった内容を今回追加しております。

13ページを開いていただいて、これは前回の審議のときに宮島先生から概要と原典の資料の数字が違っているという御指摘をいただいたところで、資料提出先にどちらが正しいかを確認させていただいたところです。資料46の原典の値が正しいということでリスク管理機関から回答をいただいておりますので、ここは5.80と0.13という値を記載させていただいております。

18ページまでが薬物動態試験で、まとめますと経口投与したときにラサロシドについては吸収及び排泄は比較的速やかで、90%以上が糞中に排泄されております。また、胆汁、肝臓等への残留が比較的高いとなっております。

主要な代謝物はラサロシドAとなっております。

続きまして、18ページ。2の残留試験から本日説明させていただきます。

(1)としまして牛に28日間混餌投与した試験です。これはEMEAの資料を元に記載しております。肝臓でラサロシドAが最終投与120時間後まで検出されております。肝臓以外の腎臓、筋肉、脂肪では最終投与72時間後には検出されなくなっております。

こちらではラサロシドAが残留マーカーとして用いられたとなっております。

本日御欠席の宮本先生から、この項目の中では総放射性残留に関する記述はないが、これで良いのかという御意見をいただいておりますが、こちらはEMEAの資料を元に記載しております。そちらでは比較した記述がないのでこれ以上は確認ができておりません。

(2)としまして子牛の105日間の混餌投与試験です。33ppm投与群では、全ての時点の全ての組織で検出限界未満となっております。99ppm投与群では最終投与0日後の肝臓、投与開始71日後の小腸で残留がみられたということです。そのほかはいずれの時点においても検出限界未満となっております。最終投与後はほとんどの時点で検出限界未

満となっております。

それから、子牛の 105 日間の混餌投与試験が別々に実施されております。この内容も今ほどと同様の結果が示されております。

20 ページ 5 行目から、子牛に 300 日間混餌投与した試験が実施されています。こちらは宮島先生から投与量の誤記について修正いただいております。バイオオートグラフィーで分析したものになりますが、こちらでは全ての組織においていずれの時点においても検出限界未満となっております。

(3) が乳汁についての残留試験になります。こちらは 8 日間の混餌投与試験で、投与前、投与中及び投与後のいずれにおいても残留は認められなかったとされております。

(4) からが鶏の残留試験になります。ラサロシド Na の 7 日間の経口投与試験で、こちらでは組織中の最高濃度が最終投与 16 時間後の肝臓で認められております。それ以外の組織でも最高濃度は最終投与 16 時間後にみられております。また、最終投与 184 時間後、休薬 7 日後には全ての組織で最少となったということで、わずかに残留が認められたという内容となっております。

こちらではラサロシド A の濃度が調べられておまして、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚及び脂肪でそれぞれ 31 行目に記載しました値となっております。136 時間後及び 184 時間後には減少しておまして、184 時間後にはこれらの全ての組織で定量限界未満となっております。

21 ページから (5) の鶏の残留試験になります。こちらは非標識ラサロシドを 34 日間混餌投与した後に、 ^{14}C 標識ラサロシド Na を 21 日間混餌投与試験した試験になっております。こちらでは最終投与 5 日後で $1.15 \mu\text{g eq/g}$ の肝臓で値が認められております。肝臓における残留がやはり若干長く、わずかではありますが、残留が認められるという内容となっております。

20 行目から (6) 鶏の残留試験が実施されております。こちらでは非標識のラサロシドを 16 日間混餌投与したのちに、 ^{14}C 標識ラサロシド Na を 3 日間混餌投与した試験になっております。

結果が表 15 に示されております。こちらでもやはり肝臓において 120 時間後でも残留が認められたということです。筋肉では 72 時間後に検出限界未満、皮膚で 96 時間後、それから腎臓、脂肪では 120 時間後には検出限界未満となっております。

19 行目からの (7) 鶏の残留試験、こちらは 8 週間の混餌投与試験でバイオオートグラフィーによる試験です。こちらでは肝臓、腎臓、筋肉が 24 時間後に検出限界未満、皮膚、脂肪では最終投与 48 時間後に検出限界未満となっております。分析器を用いた試験ではわずかな残留が認められるという結果で、バイオオートグラフィーでは検出限界未満となっております。

それから、24 ページ 5 行目から (8) 鶏のマーカー残留試験です。42 日間の混餌投与試験でラサロシド A の濃度が測定されております。こちらではラサロシド A の濃度は急

速に低下したということですが、240 時間後でも筋肉、皮膚及び脂肪でわずかですが残留が認められております。

(9) の試験、こちらはラサロシド Na を 42 日間混餌投与した試験です。肝臓中濃度が最終投与 168 時間後まで定量限界以上の濃度で検出されております。筋肉中では 24 時間後に定量限界未満、腎臓、皮膚及び脂肪中濃度は最終投与 120 時間後には定量限界未満となっております。

次に 25 ページの (10) 鶏卵の残留試験です。¹⁴C 標識ラサロシド Na を 12 日間経口投与した試験です。こちらでは全卵中の総放射活性濃度が投与開始 11 日後に 12.5 µg eq/g となっております。これが最終投与 10 日後及び 21 日後では、それぞれ 0.207 及び 0.008 µg eq/g と減少しております。わずかですが、残留は認められたとなっております。

また、卵白と卵黄では卵黄中濃度が高いということで、最終投与 14 日後で卵黄中に 0.145 µg eq/g が認められたと記載しております。

こちらでは代謝物の確認もされておまして、ラサロシド A 以外に 3 種類の代謝物が確認されております。

次に 26 ページ (11)、同じく鶏卵の残留試験です。14 日間混餌投与したときの試験で、こちらでは投与開始 9 日後に定常状態に達しております。これは 125 ppm 混餌飼料の 2.5、5 及び 10%の混餌投与試験ですが、2.5%投与群では最終投与 13 日後、5 及び 10%投与群では最終投与 17 日後に定量限界未満となっております。

次、七面鳥の残留試験が (12) として実施されております。112 日間混餌投与したところで、最終投与 72 時間後ではいずれの組織においても定量限界未満となっております。

それから、(13) がきじの残留試験になります。こちらは 12 週間の混餌投与試験で、こちらでは最終投与 24 時間後の濃度がいずれの組織においても 6 例中 5 例で検出限界未満ということで、120 時間後では全ての組織の全例で定量限界未満となっております。

次に、(14) うずらの残留試験では 27 日間の混餌投与で、9 日後までを測定した試験が実施されております。こちらでは 9 日後まで皮膚で残留が認められたということですが、筋肉では 3 日後には定量限界未満となっております。測定上は定量限界未満の残留が認められたという結果となっております。

それから、(15) が残留マーカーについての知見となっております。ラサロシド A が鶏、鶏卵及び牛の組織について、それぞれ残留マーカーとして用いられるという記述となっております。

こちらは宮本先生から比率の記述について御意見をいただいておりますので、修正させていただきます。

以上残留試験までです。

○津田座長 事務局より残留試験までの説明がありました。何かコメント、御質問等ございますか。

宮島先生から御丁寧な修文をいただいて、あと宮本先生からもコメントがありますが、

事務局の御説明でよろしいですね。何かありますか。

○荒川専門委員 残留試験、例えば筋肉、血液、肝臓、脂肪などという、基本的には、血清を飲むことはあまりないと思いますが、一応食べるところを中心に大体データがそろっているのですが、鶏の場合、骨ですね。骨なんかもスープなんかを使うことがあるのですが、骨の残留についてのデータは、既に資料としてあるのかどうかを教えてくださいたいのです。

○本河評価専門官 骨に関しては今回の資料では特段の記載は認められておりません。すみません、確認できておりません。

○関口課長補佐 一般的な残留試験としては、基本的に可食部位を検査することになるのですが、骨は分析対象とする臓器として通常は扱っていないため、ほとんど残留試験では骨での分析値はない状況でございます。

○津田座長 荒川先生、よろしいですか。はい。どうもありがとうございます。

ほかにございますか。

それでは、次の説明を続けてください。

○本河評価専門官 それでは、28 ページから 3 として遺伝毒性試験になります。ラサロシドの遺伝毒性試験ですが、*in vitro* 試験のみの結果になっております。28 ページから 29 ページにかけまして試験結果を記載しております。こちらは DNA の修復試験について、記載の順番を入れ替えたほうがよいという御意見を山田先生よりいただいております。DNA 修復試験を入れ替えた内容となっております。

全ての試験が陰性ということで、これに関する結論ですが、30 ページに山田先生から御意見をいただいております。9 行目から、*in vivo* 遺伝毒性に関する試験結果の報告は認められなかったが、異なるエンドポイントを利用した複数の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、ラサロシドは生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示すことはないと考えられた、という修文をいただいております。

それから、4 が急性毒性試験。各種動物にけるラサロシド Na の急性毒性試験の結果を示しております。今回、比較的低い LD₅₀ 値が示されておまして、若干毒性は強い傾向にあるものと考えております。

21 行目からが馬、子牛の試験です。馬において臨床症状として沈うつ、運動失調がみられております。こちらは中山先生、山中先生から修文いただいたところです。一般的な神経毒性も含む毒性がみられておまして、LD₅₀ 値は 21.5 mg/kg 体重であったとされております。

それから、子牛では 5~8 mg/kg 体重の単回又は複数回投与で致死作用がみられたとなっております。

それから、5 として亜急性毒性試験。(1) が 13 週間のラットの亜急性毒性試験です。こちらでは一般状態では投与に起因する影響はみられなかったということで、5 mg/kg 体重/日の投与群において体重の軽度の低下、剖検では 1 例で子宮肥大がみられ肝臓の相対

重量がわずかに増加しております。ただ、これは絶対重量は対照群と同様となっております。

それから、5 mg/kg 体重/日の投与で、1 例で肝臓にヘモジデリンの沈着のわずかな増加が認められております。20 mg/kg 体重/日投与群においては、血液学的検査、剖検等でこちらに記載した所見がみられております。病理組織学的には、20 mg/kg 体重/日投与群でヘモジデリンの沈着が肝臓、腎臓にみられ、心筋細胞では空胞がみられたという影響が出ております。

本試験における NOAEL は、2 mg/kg 体重/日と考えられると事務局で記載しております。参照資料もこの NOAEL を採用しておりますが、改めてみますと 5 mg/kg 体重/日の体重の軽度の低下というものを恐らくとるということになるのですが、これで 2 mg/kg 体重/日の NOAEL ということでよいかどうか、後ほど御議論をいただければと思っております。

32 ページに (2) として 13 週間の亜急性毒性試験が同じくラットで実施されております。こちらでは 10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、雌で統計的に有意な摂餌量の減少がみられております。血液学的検査では、2 mg/kg 体重/日の投与で Ht の低下、好中球増加症がみられております。3 mg/kg 体重/日以上投与群では少数の標的赤血球が、10 mg/kg 体重/日でも赤血球の溶血性の低下等の影響がみられております。

血液生化学的検査では、10 mg/kg 体重/日投与群で記載の影響がみられております。

臓器重量では、3 mg/kg 体重/日の投与群で心臓の絶対及び相対重量の低下、10 mg/kg 体重/日の投与群で、雌雄で肺の絶対及び相対重量の低下等がみられております。

病理組織学的には、3 及び 10 mg/kg 体重/日投与群で、ヘモジデリンの沈着、心筋細胞の空胞等が認められております。最終的には、2 mg/kg 体重/日投与群の雌で血液学的影響が認められたことから、この試験における NOAEL を 1 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

こちらは宮本先生から、好中球増加症は好中球増加でもよいのではないかという御意見をいただいております。原本は leukocytosis ということで、訳しますと好中球増加症ということになります。こちらについては後ほど御意見をいただければと思っております。

次に (3) 13 週間の亜急性毒性試験、ラットの試験になります。こちらでは、10 mg/kg 体重/日投与群の離乳児で体重増加抑制及び摂餌量の減少。血液学的検査でやはり 10 mg/kg 体重/日投与群で Hb 及び Ht の低下等の影響が認められたとされております。

血液生化学的検査、臓器重量等でも同じく 10 mg/kg 体重/日で影響が認められております。

病理組織学的検査で、3 mg/kg 体重/日の投与群で肝臓にヘモジデリンの沈着の増加がみられたとなっております。

以上から、本試験による NOAEL は 2 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

(4) として、イヌの 13 週間の亜急性毒性試験が実施されております。こちらでは一

般状態で 10 mg/kg 体重/日投与群の 4 例で、一過性の神経学的変化として震戦、歩行異常等が認められたということです。ただ、5mg/kg 体重/日以下では認められないということで、こちらは後ほど神経毒性に関する記載としてまとめております。

血液生化学的検査では、5 mg/kg 体重/日で血清中の Cl の低下がみられたということです。

病理組織学的検査では、肝細胞の空胞化が対照群を含む雌の全ての群でみられておりますが、細胞変性あるいは炎症性変化に関連する所見はなかったとなっております。

こちらは 5 mg/kg 体重/日投与群で血液生化学的影響が認められたということで、NOAEL は 2 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

続きまして、6、慢性毒性試験及び発がん性試験です。2 年間のイヌを用いた慢性毒性試験が実施されております。こちらでは 180 ppm の投与群で 5 例、四肢の間欠性麻痺が認められましたが、24 時間以内には正常に回復し、再発はみられなかったとされております。

10 ppm 投与群の雌 1 例では中程度の震戦が 2 回みられたが、それ以外にはみられなかったということで、こちらでも神経系の所見が認められています。しかしながら、高濃度でのみ認められたということで、こちらも後ほど神経毒性で御説明させていただきます。

それから、眼検査で 180 ppm 投与群で網膜障害がみられております。こちらは中山先生からは「傷害」という御意見をいただいておりますが、事務局で確認しましたところ、こちら炎症性の反応等による網膜障害という記載がありますことから、事務局としてはこのショウガイは「障害」がよいのではないかと考えております。

心電図検査、尿検査、血液学的検査では投与による影響は認められなかったということです。

血液生化学的検査では 180 ppm 投与群で ALP の上昇が認められております。

そのほかは特に影響はないということで、180 ppm 投与群で摂餌量の減少及び血液生化学的影響がみられたことから、本試験における NOAEL は 35 ppm (1 mg/kg 体重/日) と考えられたとしております。

こちらは、荒川先生から ppm と mg/kg 体重/日の書き方なのですが、こちらは概要に丸めた 0、0.25、1 及び 5 mg/kg 体重/日のようになっておりまして、実際の ppm の比と mg/kg 体重/日の比が若干違っておりますが、通常このような場合、約や相当は省いて記載しておりますので、こういった記載をしております。

それから、(2) として、マウスの 2 年間発がん性試験が実施されております。こちらではリンパ肉腫の発生の頻度の上昇がみられたということですが、35 ページ、これについては投与による影響ではないと考えられたとされておりますので、肥料・飼料専門調査会においても発がん性はみられなかったと判断したと記載しております。

それから、(3) ラットの混餌投与による 2 年間慢性毒性発がん性併合試験が実施されております。こちらでも一般状態で 35 ppm 以上投与群の雌、及び 120 ppm 投与群の雄

で神経学的所見がみられたとされておりまして、こちらは吉田先生から修文をいただいておりますが、握りあるいは正向反射の発生数の増加が認められたとされております。

血液生化学的検査では 10 ppm 以上投与群で BUN の低下がみられております。また、120 ppm、35 ppm 以上投与群で影響が認められております。臓器重量等の変化が認められておりますが、剖検及び病理組織学的検査においては、投与による影響ではないと考えられ、腫瘍発生頻度も全ての群で同様であったということです。

最終的に、35 ppm 投与群で Glu の上昇及び副腎の重量の増加がみられたことから、本試験における NOAEL は 10 ppm、雄では 0.5 mg/kg 体重/日、雌では 0.6 mg/kg 体重/日ということで、発がん性はみられなかったと結論しております。こちらの雄における 0.5 mg/kg 体重/日がラサロシド Na の一つのエンドポイントとなっております。

以上です。

○津田座長 ありがとうございます。

では、初めから進めていきたいと思えます。まず、遺伝毒性試験ですが、山田先生、御説明をお願いします。

○山田専門委員 修文ですが、Rec-assay はあまり重要なところではないのですが、こちらの提出されている資料でも Rec-assay が先に書いてありましたし、入れ替えていただいてよかったですと思えます。

あと、30 ページのまとめは修文どおりで、*in vivo* のデータはないのですが、*in vitro* のデータはかなり詳しく、様々なエンドポイントがそれぞれ違う試験がありますので、いずれも陰性ということで問題となる遺伝毒性はないのではないかという結論にしております。

以上です。

○津田座長 ありがとうございます。

今までこういう試験を評価するとき、もちろんバッテリーとして 3 種類くらいですが、*in vivo* の小核試験がないということは比較的少なかったと思うのです。どのくらい試験があれば *in vivo* はしなくてもよいなど、そのような何かお考えはありますか。

○山田専門委員 肥料・飼料等専門調査会では私もあまり経験を積んでいないものですが、ものによって判断は違うとは思いますが、通常バッテリーの場合は Ames 試験と染色体異常試験、*in vitro* の試験は二つで、あと *in vivo* の小核試験なのですが、今回 *in vitro* の試験がその二つ以外にもいくつも調べられていますので、DNA と反応するような作用はまずないのではないかと考えます。そういうところが根拠かなと思うのですが、高橋先生は。

○津田座長 そうですね。高橋先生、御意見よろしくをお願いします。

○高橋専門委員 特にありません。山田先生が言われたとおりです。

○津田座長 山田先生の御説明は、DNA に対するその影響はないだろうということですね。つまり、Rec-assay もあるし、不定期 DNA 合成試験もなされている。そうであれば、

閾値が決められないような DNA に対する作用ではないという表現でもよいですか。生体に対して特別問題となる遺伝毒性がないというよりは、発がん性がなければ、閾値の設定ができるというような書き方でもよいですか。

○山田専門委員 そうです。閾値について考えないといけないですが、やはり発がん性がないということが大きいと思います。DNA と特に反応している様子がなくて発がん性もなければ、*in vivo* の追加試験は不要なのではないかと考えます。

○津田座長 高橋先生。もしそうでしたら、そのあたりの書き方を専門の、あと下位先生にも伺って、そのような方向で書けないかということで事務局と打ち合わせしていただいでよろしいですか。よろしく申し上げます。

○関口課長補佐 発がん性に関係することは最後の評価の結論でまとめて記載する形になりますので、恐らくこの DNA に対する作用を中心にまとめさせていただくことになると思います。よろしく願いいたします。

○津田座長 そうしたら、急性毒性に進みまして、ここはきちんと修正をしていただいています。山中先生が直してくれたのだと思いますが、このあたり。宮本先生、山中先生と、字句の訂正が続いています。亜急性まではそういうことで、何か御意見ございませんか。

○今井専門委員 評価書案の修正はよくされていて、このままでよろしいかと思うのですが、一つ後々の健康影響評価で私が少し気になったことを申し上げます。

それはラットの LD₅₀ を幼若ラットと比較しますと、同じ経口投与で約 4 分の 1 まで幼若ラットで低下しているという点と、31 ページの 2 行目 3 行目のあたりになりますが、若齢子牛で 5~8 mg/kg 体重で単回又は複数回投与、投与経路は不明ということにはなっているのですが、5~8 mg/kg 体重が後で出てくる最低の NOAEL の 0.5 mg/kg 体重/日とわずか 10 倍しか違わないというところで子牛が死んでいるというようなところも考えあわせまして、かなり安全域の狭い剤の可能性があるかなということが気になりまして、今この時点で少し述べさせていただきました。

以上です。

○津田座長 そうすると、先生、その件はやはり記載をしたほうがよいですか。

○今井専門委員 いえ。あとで神経毒性についても議論になると思うのですが、そこで追加の安全係数を掛ける掛けないなど、そういう議論になったときに、この点に立ち返られればよいと考えています。

○津田座長 では、ここには特別そのことをまとめて書くことはないというように考えて。

○今井専門委員 はい。そのように考えています。

○津田座長 ほかの先生方、御意見ございますか。

さきほど事務局からありました、31 ページの亜急性毒性試験の NOAEL のとり方で、5 mg/kg 体重/日での軽度の体重低下を基にして決めていることについてどのように考えたらよいかということがありました。先生方の中でどなたか御意見ございますか。お願いします。

○吉田専門委員 31 ページの 5 の (1) の試験なのですが、この出典が、黄色い背表紙の冊子の 3 番のタグが振ってある資料の中の、下だと 45 ページ。別表の 4 の 2 です。この試験であっていますよね。用量 0、2、5、20 mg/kg 体重/日でこの試験であっていると思うのですが。平均増体量を見ていただけますか。

よろしいでしょうか。平均増体量の平均値と雌雄の増体量が各用量群示してあるのですが、下の雌を見てください。コントロールが 149.8 g、次が 143.3 g で、問題になるところが 118.0 g で、軽度といってもはっきり減少しています。20 mg/kg 体重/日投与群はさらに減少していますので、申請者は軽いと書いたのかもしれないのですが、数字からみると明らかだと思いますので、毒性としてもよいのではないかと思います。

○津田座長 吉田先生から御意見がありました。ほかにどなたか。今井先生。

○今井専門委員 吉田先生のコメントには全面的に賛成でして、それに加えて 35 行目に、ほかの試験でも一連のこの剤の変化として認められている肝臓のヘモジデリン沈着は 1 例でも認められているということです。これも剤の影響で間違いないので、NOAEL は事務局案どおり 2 mg/kg 体重/日ということで問題ないかと思います。

○津田座長 という御意見ですが、それでよろしいでしょうか。

どうもありがとうございました。

それでは、もう一回まとめまして、亜急性毒性試験までで何か御意見ございますか。

○吉田専門委員 すみません、1 点確認させていただきたいのですが、同じ試験で 31 ページの 15 行目に赤血球の染色と形態の変化の記載があります。別表の 4-2、さきほどの黄色のファイルの同じところで、多染性赤血球と金平糖状赤血球で標的赤血球とあって、金平糖状の赤血球がこの円鋸歯状赤血球に言葉を変えてあります。一般的に血液学の教科書を見ますと、評価書に書いてある言葉が見当たらず、金平糖状赤血球や有棘赤血球と書いてあります。言葉としては有棘赤血球が適切かもしれません。

○本河評価専門官 原典が資料 2 の後ろに出っていますが、そちらをもう一回確認したいと思います。その直訳でこのような記載をさせていただいたのですが、有棘赤血球と修正させていただきます。

○津田座長 では、確認をお願いします。

あと何かございますか。

それでは、慢性毒性及び発がん性試験で、34 ページに、中山先生から修文いただいています。きょうはおられないのですね。これは事務局の説明で、障害ということでよろしいですか。御意見なければ。

はい、ではそのようにお願いします。

あと、それ以外に慢性毒性及び発がん性試験で何か御意見ございますか。

○三森委員 1 点よいですか。35 ページの 6 行目ですが、(3) で 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験と書いてあります。その下の 10 行目をみると投与期間は 130 週間と書いています。130 週間は 2 年間ではないですね。2.5 年間に変えないといけないのではないで

しょうか。

○関口課長補佐 130 週間に修正させていただきます。

○津田座長 では、そういうことでよろしくをお願いします。

ほかに何かございますか。

では、次、生殖発生毒性試験をお願いします。

○本河評価専門官 34 ページに荒川先生から御意見をいただいております。この記載はよろしいでしょうか。

○津田座長 荒川先生から御意見いただいたことですが、事務局の説明でよろしゅうございますか。

はい、わかりました。

○本河評価専門官 それと、もう 1 点。(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験なのですが、事務局としましては 13 行目から生存率が 130 週間の投与試験終了時にかなり低くなっております。104 週間後ではすべての群で 50%以上であったということなので、それをもって 104 週間後までが試験としては信頼性がおけるということで 2 年間と判断されたと考えております。その場合でも、試験期間としては 130 週間として記載したほうがよいでしょうか。

○三森委員 そうでしょうね。130 週間は投与しているわけですので。104 週間で 50%が生きていたということですが、最終的には 130 週で殺処分しているということです。

○本河評価専門官 修正いたします。

それでは、35 ページ、7、生殖発生毒性試験、ラットの生殖毒性試験が実施されております。ラサロシド Na の混餌投与試験で、こちらは桑形先生、小林先生から修文いただいております。事務局案からかなり修正いただきまして見にくい資料になっておりまして申しわけございません。

36 ページになりますが、3 行目、10 mg/kg 体重/日投与群で、雌の体重が妊娠及び授乳期間を通じて対照群と比較して低値を示したとなっております。ただし、摂餌量には差はみられなかったということです。

妊娠率、妊娠期間、出産児数、着床数、出生児数、死産児数等ですが、こちらは特に投与による影響はみられなかったということです。

児動物の体重ですが、出生時には差はみられなかったが、哺育 4、7 及び 14 日に 10 mg/kg 体重/日投与群では対照群と比較し有意な低値を示したとなっております。しかし、哺育 21 日には有意な差はなかったということです。

児動物の外表観察の結果では、記載しました所見が観察されておりますが、こちらは投与による影響とは考えられなかったとされております。

本試験において 10 mg/kg 体重/日投与群で母動物及び児動物の、こちら体重増加抑制と記載していましたが、上で体重増加抑制については削除の修文いただいておりますので、こちらは体重が低値を示したという修正が必要になるかと思っております。体重が低値を示

したことから、本試験における NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられたということです。繁殖能に対する影響は認められなかったと修文いただいております。

こちらは山中先生から、母動物の体重抑制のみであれば亜急性毒性試験に当たるのではという意見をいただいております。

次、(2) 三世代生殖毒性試験、ラットの試験になります。ラサロシド Na の混餌投与試験による試験です。こちらでは母動物で投与に起因する死亡例及び一般状態の変化はみられなかったということですが、体重は各世代の 120 ppm 投与群の雌で育成期間に低値がみられたとなっております。

37 ページですが、こちらで妊娠期間中の摂餌量で P₁ 及び P₃ 雌で低下がみられております。それから、P₁ 雌の妊娠 0~6 日では有意差がみられたとされております。

妊娠率及び出産率は各世代とも 120 ppm 投与群で対照群より低く、P₃F_{3b} 世代では有意に低下したとなっております。

120 ppm 投与群の P₁F_{1a} 世代では着床率の有意な低下がみられたと記載があります。なお、胎児生存率は P₁F_{1a} 及び P₃F_{3c} 世代とも投与群と対照群でほぼ同等であったということです。

10 行目の最後、離乳率は 120 ppm 投与群の P₃F_{3b} 世代では対照群に比べ有意に低く、哺育期間中生存率も P₃F_{3b} 世代の児動物で有意に低かったとなっております。

こちらは桑形先生からのコメントで、体重の減少は影響としないようにもとれますということで、有意差は全測定点には認められていないが、体重の減少は影響であると読み取れるように有意差の記載を工夫したほうが誤解がないと思いますという修文をいただいております。

児動物の性比に関しては特に影響はみられなかったということです。剖検及び病理組織学的検査では投与に起因する変化はみられなかったとなっております。

最終的に、本試験において 120 ppm 投与群で母動物及び児動物の体重増加抑制、生存率の減少等がみられたことから母動物及び児動物に対する NOAEL は 35 ppm。35 ppm 投与群以上で黄体数及び着床数の減少がみられたことから、繁殖能に対する NOAEL は 10 ppm と考えられたとしております。

こちらですが、ppm の単位でしか資料では確認できなかったのですが、EFSA では NOAEL を雄で 0.6 mg/kg 体重/日、雌で 0.7 mg/kg 体重/日と算出してありました。原本に表として投与の期間ごとの体重と、摂餌量の表が記載してありまして、こちらで計算しますと大体この EFSA に記載された 0.6 及び 0.7 mg/kg 体重/日の数字であることが確認されております。こちらの mg/kg 体重/日で記載したほうがよいかについては後でまた御意見をいただければと思います。

それから、(3) の発生毒性試験、ウサギの強制経口投与の試験ですが、こちらは(4) の試験の用量設定試験となっております。

(4) 発生毒性試験、(3) の結果を受けて強制経口投与によるウサギの試験が実施さ

れております。母動物の一般状態で全投与群に糞便減少がみられたということです。観察数は用量依存性を示したとなっております。こちらは 0.5 及び 1 mg/kg 体重/日の投与群では 2 mg/kg 体重/日の投与群よりも軽度であったということです。それから、体重低下及び体重増加抑制が同じく投与期間の初期には全投与群でみられ、2 mg の投与では投与期間を通じてみられております。こちらにも 0.5 及び 1 mg/kg 体重/日の投与群では 2 mg/kg 体重/日の投与群よりも軽度ということが示されております。それから、0.5 mg/kg 体重/日の投与群での体重増加量は対照群に比べわずかに少なかったとされております。摂餌量も全投与群で用量相関的な減少がみられております。

2 mg/kg 体重/日投与群で初期胚死亡数の増加がみられております。胎児では、1 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児の体重低下がみられております。

39 ページに移りまして、剖検の結果では、2 mg/kg 体重/日の投与群で角膜混濁の発生頻度が上昇しております。それから、1 及び 2 mg/kg 体重/日投与群で脾臓の淡明化の発現頻度の増加がみられたということです。骨格検査では、記載しております所見が認められております。また、2 mg/kg 体重/日投与群では頭蓋骨の骨化不全、舌骨等の骨化不全の発生頻度が高かったとなっております。

本試験ですが、EFSA 等の海外資料では母動物に対する NOAEL は設定できなかった、という記載になっております。0.5 mg/kg 体重/日という NOAEL のとり方については、この糞便減少、それから体重増加抑制について影響としてとらえるのがよいかどうかというところは後ほど御議論をいただければと思っています。EMEA と EFSA では最終的にはこの試験で 0.5 mg/kg 体重/日を NOAEL として採用しているところです。

さきほどの慢性毒性の 0.5 mg/kg 体重/日と、この発生毒性試験の 0.5 mg/kg 体重/日、この 2 試験が本評価書ではエンドポイントになるかと考えております。胎児では体重低下から NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日と考えられております。

次に、(5) の発生毒性試験、こちらはウサギの試験です。当初、事務局では概要しか確認できなかったのが省略させていただいたのですが、桑形先生の御意見で追記させていただいております。こちらは 0.8、2.4 及び 7.2 mg/kg 体重/日という投与量ですが、こちらでは 2.4 mg/kg 体重/日の投与でも特に影響は認められていないということです。7.2 mg/kg 体重/日で母動物の体重増加抑制等の影響が認められたということです。

以上です。

○津田座長 ありがとうございます。

桑形先生、小林先生に非常に丁寧な修文いただいておりますが、御説明お願いいたします。

○桑形専門委員 (1)、(2)については用語の修正のみをいたしましたので、試験内容については事務局からの説明どおりで意見の相違はないと思います。

あと、ppm にするかどうかはこれまでのこの肥料・飼料等専門調査会での経緯もあると思いますので、そちらに準じていただければ。農薬専門調査会では必ず換算していますが、今までそうしてなかったような気がするので、統一していただければそれでよいと思

います。

(3) は (4) の予備試験なのでよしとして、(4) なのですが、前回の私の修文が中途半端で大変申しわけなかったのですが、前回の事務局案では低用量群でも体重増加抑制等がみられたので、NOAEL は設定できなかつた。39 ページの 10 行目、11 行目に今斜線が引かれておりますが、母動物に対する NOAEL は設定できず、LOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日と考えられたと記載されておりました。私は LOAEL とここで決めるのはよくないなと思って、前回の修文で「NOAEL を設定できなかつた」としてしまったので、話がややこしくなつてしまったのです。

結論としては、私と小林先生と事務局とで、何回かこの試験についてはやりとりをさせていただいて、私と小林先生の意見は、NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日でよいのではないかと考えています。確かにこの記載のみを読むと、0.5 mg/kg 体重/日で体重増加抑制や母動物では糞便の減少など、いかにも 0.5 mg/kg 体重/日で毒性が出ているようにとれるのですが、ほかの海外の評価書を普通に読むとそうとはとれない。この評価書案と海外の 2 報の評価書を読んで、共通として確実に毒性だととれるのは、子どものほうでは 2 mg/kg 体重/日の初期胚の死亡増加や、1 mg/kg 体重/日の胎児体重低下や、あと骨格所見でいくつか上顎、胸骨の融合など確かに有意差がついているということで、1 mg/kg 体重/日、2 mg/kg 体重/日では何か催奇形性というか、次世代への影響があるのではないかととれるのです。では、0.5 mg/kg 体重/日の投与初期の体重低下や糞便の減少というものが、意見の分かれるところではあるとは思いますが、胎児に対する影響を考えるとこれは毒性としてとらなくてもよいのではないかと考えています。

以上です。

○津田座長 ありがとうございます。

修文に関しても小林先生も一緒にさせていただいて、(1)、(2) に関しては問題ないということです。それ以外の部分についても何か、小林先生から御意見を願います。

○小林専門委員 ただ今桑形先生から御説明ありましたように、ほかには特段ございません。

○津田座長 そうすると、桑形先生、小林先生ともにこの 0.5 mg/kg 体重/日の軽度の体重増加抑制をもって毒性とはしなくてもよいのではないかとということですが、事務局、この軽度というのはどの程度のものでしょうか。

○本河評価専門官 本日議論になると思いましたので、机上配布資料 1 ということでこの試験を配布させていただいております。右下にページ数で 23、24 が体重増加量、それから摂餌量等の表になります。こちらは平均なのですが、そこにありますように体重増加量につきましては平均で 0.30、0.24、0.22 及び -0.02 kg という記載になっております。

この記載の程度がどうかということになります。妊娠 6~29 日の体重増加量でいきますと、0.5 mg/kg 体重/日投与群と対照群の差は約 5%程度ということになると思えます。

○津田座長 机上配布資料 1 の 23 ページですか、そこで出ているのを見ますと、体重増加量がコントロールで 0.30 kg に対して 0.5 mg/kg 体重/日投与群では 0.24 kg、この程度のもをどうみるか。体重そのものではないのですね、体重の増加がこの程度ということですね。

○本河評価専門官 はい。

○津田座長 上の部分にその群の平均体重が書いてあるのですが、これが一番下を見ますと妊娠 29 日で 4.17 kg、4.04 kg と 10%に満たないような非常に軽度だと、こういうことですね、体重の減少でみると。

ほかの毒性の先生方でこれをどう考えるか御意見ございますか。

○今井専門委員 一つ教えていただきたいのは、今座長からもお話がありましたが、体重そのものに関して統計学的な解析がされているかということなのです。多分統計解析しても差がつかないと思うので、桑形先生から御意見があったように、私は毒性としなくてよいと感じました。

その根拠のもう一つですが、Table3 に摂餌量が出ています。摂餌量にある程度の差があるので、毒性で体重の減少があったということではなくて、これだけ食べなければ毒性ということではなく体重の伸びが悪くてもしかたがないのではないかという気もいたしました。

以上です。

○津田座長 あとは、発がん性の最大耐量を決めるときにも、特にほかの毒性がなければ 10%以下程度の体重減少は耐えられるというのもあると思うのですが、ほかの先生方どうですか。今井先生は統計的有意差が出るかどうかのほんの少しの変化のみをもって毒性とするのは意味がないのではないかという御意見です。これでよろしいですか。

吉田先生。

○吉田専門委員 テーブル 2 なのですが、妊娠 4 日からデータが出ています。この試験は妊娠 6 日からの投与ですので、最初から少し投与群間で差があったということのようです。

○津田座長 ありがとうございます。

ということで、これを毒性としてみなくてよいというので、この NOAEL はそれを無視して 0.5 mg/kg 体重/日と考えられると、こういうことでよろしゅうございますね。

はい、どうもありがとうございました。

そうしましたら、議論を総合しますと、まず体重増加量の差も非常に少ない、統計的に有意な差が出るかどうかもわからない。それから、投与前から体重に差があるなど、様々なことを考えると、この極めて軽微な、あったとしても軽微な体重増加抑制をもって毒性とするにはいたらないであろうということだと思えます。

ということで、この NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日と考えられたという最初の桑形先生の御説明のようにさせていただきたいと思えます。よろしいですね。

では、その次よろしく申し上げます。

○三森委員 よろしいですか。さきほどの 37 ページ、三世代生殖毒性試験の結論です。30 行目、NOAEL の 10 ppm ですが、最後の ADI 設定にも絡んできますので、mg/kg 換算した数値を入れておいたほうがよいと思います。EFSA は 0.6 mg/kg 体重/日としていてさきほど聞きました。明記しておいたほうがよろしいのではないのでしょうか。

○津田座長 今までの経緯に関わらずこれは明記すると、そういうことでよろしいですね。

○関口課長補佐 これまでも、資料になくても換算できるものについては記載していますので、そこは同様の対応をさせていただきたいと思います。

○津田座長 では、そのようお願いします。

○本河評価専門官 それでは、40 ページから説明いたします。

対象動物を用いた安全性試験が実施されております。牛では特に影響はみられなかったということです。

鶏ですが、幾つか試験が実施されておりますが、かなり高濃度、例えば 31 行目の 625 ppm 投与等の高濃度では若干影響がみられておりますが、それ以外では特に影響はみられなかったという記載になっております。

41 ページから七面鳥、きじ、やまうずら及びほろほろちょうの試験も実施されております。こちらでも特に投与による影響は示されておられません。

42 ページ、9、その他の試験ということで眼刺激性試験が実施されております。こちらでは 43 ページになりますが、軽度の眼刺激性を有することが示されたとされております。

(2) と (3)、ウサギとモルモットの皮膚刺激性及び感作性試験です。こちらでは特に影響は認められなかったとされております。

(4) として、神経毒性について記載しております。当初、事務局案では 44 ページの 11 行目からの EMEA の内容のみを記載していたところですが、基本的にはこれが神経毒性のまとめとして記載できるかと考えておりましたが、イヌ、それから鶏で神経毒性が示されたということで、これに関する知見が参考資料で 4 報ほど添付されておまして、こちらを記載したほうがよりわかりやすくなるという委員からの御意見もありましたので、改めて追記させていただいております。

43 ページ、一つ目の知見、こちらはラサロシドがいわゆる神経毒を持つ物質の一つというような報告になっております。この中にヒトにおける発症の報告という、これはただ報告のみの記載となっておりますが、神経系の影響として振戦、痙攣等の影響が報告として記載されているのみとなっております。

それから、ラサロシドの神経毒性が牛、馬、イヌ等で報告され、特にイヌ、馬で感受性が高いという報告です。イヌでの、これは推測のような知見になるのですが、ブロイラーを食したイヌで毒性が認められたというケースを記載しております。

44 ページの 3 行目からは鶏に若干負荷を与えた、水分摂取抑制、高温環境下での試験になっております。7 行目からになりますが、標準用量の投与においても飼養環境によっ

ては神経毒性がみられることが示されております。ただ、いずれも末梢神経に対する反応ということになっております。

EMEA では、11 行目からになります。公表されているデータでは、ラサロシドが鳥類の末梢神経に病理組織学的変化を引き起こすことが示されたとしております。それから、牛、馬及びイヌで神経毒性を示す症状がみられているということ。こちらはイヌにおける急性、亜急性及び慢性毒性試験で 5 mg/kg 体重/日以上用量で神経筋への一過性の影響が示されたとしております。ただ、こちらでは病理組織学的な所見はなかったということです。それから、ラットにおいてはさきほどの握り及び正向反射というようなものが 2 及び 6 mg/kg 体重/日投与でみられたということです。

いずれにしても濃度的には低濃度ではみられていないということもありますので、EMEA では全般的にみて神経系への毒性影響が消費者の安全性に重大なリスクをもたらすとは考えられなかったと記載しております。

ラサロシドは神経毒性がみられるということで、こちらをどう考慮するかは後ほどまた食品健康影響評価で御議論いただければと思っております。

44 ページ、(5) の薬理作用試験。こちらはラサロシド Na がイオノフォアということで、イオン輸送の変化により、細胞からのカテコールアミン分泌を引き起こすと記載しておりました。この「細胞から」という記載ですが、これは EMEA の記載をそのまま訳しておりましたが、通常細胞がカテコールアミン分泌を引き起こすということはあまり考えられないので、こちらは神経細胞あるいはシナプスからカテコールアミン分泌を引き起こすとしたほうがよいのではないかと考えております。後ほどこちらは御議論いただければと思います。

その他、心筋の収縮、心臓及び腎臓の血流増加、*in vitro* でのほ乳動物細胞のゴルジ体への影響、血小板からのセロトニン分泌等の作用が認められております。

(6) はヒトに関する知見です。ヒトの具体的なデータはこれまで提供されていないこと、ヒトの医薬品としては使用されていないことが EMEA で記載されております。

10 として微生物学的影響に関する試験を記載しております。44 ページから、これは食品安全委員会で調査した資料ですが、45 ページに結果を記載しております。こちらで最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Peptococcus sp./Peptostreptococcus sp.* の 0.06 µg/mL 以下で、MIC_{calc} が 0.865 µg/mL とされております。

(2) としまして、EMEA で臨床分離菌に対する MIC が別途調べられております。NCCLS 標準法を用いた試験が実施されております。こちらは石原先生から御意見いただいております。この NCCLS の標準法の中の寒天希釈法、それから標準寒天希釈法について、具体的に試験法のどの部分が異なるかを明記しなくてよいかという御意見でしたが、この資料自体確認ができませんでしたので、後ほどこの記載について御意見をいただければと思います。

46 ページ、こちらの表なのですが、同じく石原先生から表 26 の注について、こちらの

試験方法が確認できないということですが、通常こういう場合スポット状に接種するため、スポット中の菌数を示すのが一般的という御意見いただいております。こちらは資料に cfu/mL と記載されておりまして、これが菌液の濃度で、これからスポットしたものが確認ができませんでしたので、こちら後ほどまた御意見をいただければと思っております。

EMEA ではこれらの試験から最終的に MIC₅₀ の幾何平均の 90%信頼、10%としておりましたが、90%信頼限界が正しいと思われまます。90%信頼限界の下限値が 0.134 µg/mL と EMEA では算出されております。

次に 47 ページ、(3) MIC に関するその他の知見ということで、こちらでは pH の影響が調べられております。こちらでは寒天培地の pH による MIC の変化には明確な傾向は認められなかったと結論されております。

こちら石原先生から表 27、() 内の数値は幾何学的平均値と記載しておりましたが、平均値は表に記載しておりませんので、これは削除させていただきます。

(4) としてヒトの糞便結合試験が実施されております。こちらですが、本調査会で同じイオノフォアとして、これまでにモネンシン、ナラシンについて既に評価をいただいておりますが、そちらにおきましては糞便結合が 90%以上あるということで微生物学的 ADI を採用しないという結論とされているところです。EMEA の資料等でも、26 行目になりますが、ラサロシドの初期濃度の 99%以上が糞便に結合するというので、かなり糞便結合が強いことが示されております。ただ、EMEA では糞便結合試験の試験プロトコルがないこと、検出限界等の情報が不足していること、この結合が不可逆的であるか不明であること、また陽性対照としての試験が欠落していることなどから、最終的に 48 ページ、経口用量の割合を 0.1 と設定しております。

以上です。

○津田座長 ありがとうございます。

それでは、前に戻りまして、40 ページから 44 ページ、微生物学的影響に関する試験まで、今井先生から大変丁寧な修正をいただいております。何か追加で、今井先生ご説明を。

○今井専門委員 いえ、事務局でこちらコメントさせていただいて修正してありますので、特にございませぬ。

○津田座長 どうもありがとうございました。

そうしますと、それ以外で事務局からありました薬理作用ですね。44 ページの (5)、細胞からのカテコールアミン分泌をどうしたらよいかということですが、どなたか先生御意見ございますか。

○吉田専門委員 これと同じ文章が参考資料、和文の概要書の 2 ページにあります。2 の 効能・効果の 2 行目に、Perlman、1980 年の論文を引用してあるので、原典を確認できればどういった細胞が使われているか記載ができると思います。

○津田座長 ありがとうございます。この原本を確認してどの細胞からと記載するのが

適切な表現ということです。事務局、それでよろしいですか。

○本河評価専門官 はい。

○津田座長 では、どうもありがとうございました。

○吉田専門委員 神経毒性についてのコメントなのですが、43 ページの 4 行目の神経毒性で、ヒトにおける発症の報告もある、いくつか症状が書いてあって、さきほどの事務局の説明にもありましたように、この資料 24 がイヌの神経行動検査のバリデーションの論文で、使った剤の毒性の一覧表が出ておりました。確かにヒトでこのような症状が出ると書いてあるのですが、引用文献を確認しようと思ってたどったのですが確認できませんでした。

44 ページの (6) ヒトに関する知見で、ヒトでの具体的なデータはこれまで提供されていないということですので、記載に若干矛盾があるかなというところですよ。

それから、神経毒性の最後ですね、44 ページの 19 行目、神経系への毒性影響が消費者の安全性に重大なリスクをもたらすとは考えられなかったという結論の文章とあわせて少し議論が必要かなと思いました。

それで、神経毒性の機序なのですが、さきほどと同じ参考資料、2 ページなのですが、ラサロシドとイオノフォアは 2 価や 1 価の陽イオンの細胞内あるいは細胞外の濃度に影響するのですが、参考までに太字で書いてあるように、イオンに対して多少の選択制があって、 K^+ で強くて Na^+ 、 Ca^{++} の順に影響を及ぼすということで、末尾を見ますと、こういった剤は神経学的な症状を引き起こすことは予想外のものではないと書かれています。ただし、ヒトのデータが極めて限られていて、出典もたどれないということ。それから、同じ資料で 20 ページ、神経毒性のまとめがあるのですが、様々な動物の記載がありまして、ヒトのことが書いてないかなと思ったのですが、やはりヒトの情報はないようです。ヒトに関しては明らかなデータがないのが現状のようです。

○津田座長 非常に重要なコメント、僕も飛ばしそうになったところですが、どうもありがとうございました。

吉田先生から非常に丁寧に、重要な点を指摘していただいたのですが、ほかの先生方何か御意見ありますか。

結局ここに書いている、44 ページのヒトに関する知見で、ヒトでは具体的データはこれまで提供されていないと書いてありながら、(4)の神経毒性ではヒトにおける発症の報告もあるとされていて、それを確かめようとしてもどこにもない。それをどうするかということになると思います。吉田先生の御意見は明確なデータもなくして書いてあるのであれば、このヒトにおける発症の報告もあるというところは削ってもよいのではないかと、こういうことですか。

○吉田専門委員 そうですね、削るかあるいは詳細なデータを確認できなかった、報告がないなど、そういったことを加えるかどうかです。

○山添委員 この参考資料の 2 の 6 ページ、表 II-4、ラサロシドの神経系に対する作用

のまとめの一番表の下にヒトと書いた欄がありますね。そこの記載で、資料が g と書いてありまして、それをたどると Gad の 2003 年の文献があるのです。これ何が正体かわかりませんが、これがたどればわかるのかもしれない。

○本河評価専門官 Gad の文献がこの資料 24 です。この試験については先ほど吉田先生から御説明いただいたように、ラサロシドを直接試験した試験ではなくて、いくつか神経毒性の物質が示されておりまして、神経系の作用がある剤のひとつとしてラサロシドがただ単に表として載っているのみ、恐らくこの資料なのです。だから、全く用量もわからないし、その原典にもなかなかたどれないというようなことになっております。記載としてどうすればよろしいでしょうか。

○津田座長 6 ページに ND と書いてありますから、ヒトの暴露量は算出されず、わからないということですね。具体的なデータがないので、ヒトにおける発症の報告もあるというのは、ここには記載しないということでしょうか。今まで事務局で、こういう具体的なデータがなくて一言書かれているようなことで悩んだことはありますか。

○本河評価専門官 すみません、あまりありません。

○津田座長 三森先生、今まではどう扱っていて、どのように考えたらよいでしょうか。

○三森委員 出典に届かなかった場合には、座長がおっしゃったような形でまとめざるを得ないと思います。したがって、43 ページの 28 行目は削除ということになると思います。

○津田座長 では、それを削除して、書くとしてもここに (6) に言及されているが、という程度にとどめておくということよろしいですか。

では、そのようにお願いいたします。

どうぞ、唐木先生。

○唐木専門参考人 44 ページの 19 行目から 20 行目、これは日本語として極めて不十分だと思いますので修文が必要だろうと思います。多分これは EMEA の直訳ですが、消費者の安全性に重大なリスクをもたらす、などという記載は今までなかっただろうと思います。

したがって、EMEA は神経系への毒性影響がヒトに重大なリスクをもたらすとは考えられないと判断している、というような文章にすればすっきりするのではないかと思います。

○津田座長 ありがとうございます。それでよろしいですね。

では、そのようにお願いいたします。

ほかにございますか。

では、微生物学的影響に関する試験に移らせていただいて、45 ページ、方法につきまして 2 か所、石原先生からコメントいただいておりますので、御説明ください。

○石原専門委員 2 か所、最初に 45 ページの 8 行目でよろしいですか。この (2) の試験の中で、試験方法を NCCLS の第 3 版と第 6 版と別々のものを明記してあります。培地がこの試験で変更されているということ以外に、この 3 版と 6 版の何か試験方法が違

うのかなというところがわからなかったので、普通にこのまま書いてよいのかなという疑問を持ったところです。

13行目は、一般的に使われるような用語に変えたというのみです。

私も手元に第3版と第6版がないので確認ができませんでした。

○津田座長 ほかの先生方で、これに対してどのようにしたらよいかなど、石原先生の御質問に対して。荒川先生。

○荒川専門委員 この NCCLS の方法ですが、これは接種菌数を変えるのではなくて最初から菌数が決まっていて、その菌量を寒天平板あるいは液体培地に接種して、菌が生えてくるところ、あるいは生えないところの数値を MIC と定めているので、これは例えば *Bacteroides* sp.だと 10 株検査して、MIC₅₀、要するに 50%の菌が、10 株中 5 株で生えてこなくなるような濃度が大体 128 µg/mL だというそういう意味です。接種菌数を変えるということは、私も原典を見てないので何とも言えませんが、普通はあまりしないことだと思うのです。

大体 10³ から 10⁴ CFU/mL の菌を添加して測定する方法が一般的に行われているのです。播種濃度を変えてという、これが播種濃度というよりも抗菌薬の濃度を変えて実施したということであれば一般的に理解はできるのです。

○石原専門委員 この試験では、表 26 にあるように接種菌量を 2 濃度設定して MIC を測定しているようです。

○荒川専門委員 そうですか、a と b の 2 濃度で実施しているわけですね。

○石原専門委員 はい。

○荒川専門委員 かなり濃い濃度の液で、これは寒天平板希釈法ですか。

○石原専門委員 寒天平板ですね。

○荒川専門委員 寒天平板で 1 cc 当たり 10⁹ CFU という非常に濃い液です。普通、寒天平板の場合は大体 3 µL から 5 µL を接種するのですが、そうするとその 1000 分の 1 くらいになります。それでも 10⁶ などですね。普通は恐らく b の濃度で実施するのが一般的だと思います。

そういうことですね、だから、濃い濃度で実施すると MIC が上がるのは当たり前なので、2 種類で実施しているという理解でよいのですね。わかりました。

○石原専門委員 ごめんなさい、私の説明が悪かったと思うのですが、45 ページの (2) の臨床分離株に対する MIC というところで、培地を変更して MIC を測定しているのですが、MIC の測定の方法自体も別のガイドラインを引用しているので、そこが読み手からすると方法の違いがわからないというところが結果を読み取るに当たって理解がしづらいというところが私としては気になっています。

26 ページの荒川先生からお話があったところは、二つの濃度で菌の濃度を変えて接種をしているのですが、表 26 の下に接種菌量として 10⁹ cfu/mL、b が 10⁵ cfu/mL となっています。一般的に MIC は寒天培地上にスポットに菌を接種して生えるか生えないかと

いうところをみるのですが、その接種量によって菌の濃度は調整をして接種するのが一般的です。10⁹ CFU/mL と言われると、最終的にスポット中に何個菌があったのかがわからず、一般的な MIC の測定方法との比較ができないということになります。

前のページ、44 ページの平成 18 年度の調査事業で実施されている MIC の測定方法ですと、やはり 39 行目に 5×10⁶ CFU/spot と書いてあるので、本来であればこの書き方に合わせないとデータが比較できないというように思っています。

○津田座長 石原先生、最初の問題ですが、標準との違いの記載という、これについてどのようにしたらよろしいでしょうか。具体的な表記の方法を事務局と相談をして直していただくことはできますか。

○石原専門委員 このガイドラインは入手できるのですか。

○関口課長補佐 入手できるかはわかりませんが、確認させていただきます。

○石原専門委員 一般的には、このガイドラインの方法自体はそれほど版が変わっても変わるものではないと思うのです。精度管理の値などそういったものが変わるのですが、だからこの人たちがなぜあえて違う版のガイドラインを引用しているのかが私としては理解できなかったのです。もし原本がわかればそれに合わせて表記を変えられると思います。

○関口課長補佐 こちらの 45 及び 46 ページの部分、試験の方法とスポットの量、たどれるかわかりませんが、確認させていただきたいと思います。

○津田座長 では、専門の先生と御相談してわかりやすい表記にするということでもよろしくをお願いします。

食品健康影響評価までの微生物学的影響に関しては、さきほどの結合試験のときの割合を 0.1 とした、こういうところまで含めて何か御意見ございますか。

なければ、次に海外の評価が 48 ページからになっていますが、ここから説明をお願いします。

○本河評価専門官 それでは、48 ページから説明させていただきます。

海外における評価についてということで、EMEA における評価が出されております。EMEA では、毒性学的 ADI はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験、ウサギを用いた発生毒性試験から得られた NOAEL、ここは母動物毒性となっておりますが、こちらから得られた NOAEL0.5 mg/kg 体重/日に基づき、安全係数につきましては、EMEA では神経毒性に関するデータが限られた内容であるということ、限定的であるという記載を最初していましたが、限られた内容であると修正させていただいておりますが、これによる不確実係数を適用した 200 としております。さきほどの神経毒性ですが、直接的な試験がないということになるのかと思っております。最終的に 2.5 µg/kg、0.0025 mg/kg/日を設定しております。

微生物学的 ADI については、さきほどの 0.134 µg/mL のデータ、MIC₅₀ の幾何平均の 90%信頼限界値をもとに、CVMP の標準計算式を用いて 4.19 µg/kg 体重/日と設定されております。

最終的にはより低い毒性学的 ADI の 0.0025 mg/kg 体重/日を ADI として設定しております。

EFSA につきましては、微生物学的 ADI の記載はあるのですが、こちらを検討したという内容にはなっておりません。この毒性学的 ADI については、こちらは安全係数 100 を適用しております、特に安全係数の追加はされておられません。最終的にラサロシド Na の ADI は 0.005 mg/kg 体重/日と設定されております。

FDA では、イヌを用いた 2 年間の慢性毒性試験の NOAEL1 mg/kg 体重/日に、こちらは安全係数 100 を適用して、0.01 mg/kg 体重/日の値が設定されております。こちらは神経毒性を重くみたということかと思っておりますが、詳しくは不明です。

それから、これらとは別に事務局から参考として記載させていただいておりますが、JECFA の昨年 11 月の 78 回会合でラサロシドの評価が行われております。こちらではウサギを用いた発生毒性試験、さきほどの試験になるかと思えます。それから、ラットを用いた多世代の生殖毒性試験から得られた NOAEL0.5 mg/kg 体重/日としております。さきほど多世代生殖毒性試験は 0.6 mg/kg 体重/日と EFSA では記載されていたものが JECFA では 0.5 mg/kg 体重/日とされているところかと思われまます。こちらは詳細な試験がないので根拠はよくわからないところです。JECFA では不確実係数 100 を適用し、最終的にラサロシド Na の ADI を 0.005 mg/kg 体重/日と設定されたということです。毒性学的 ADI を設定したということです。

こちらは、当委員会の動物用医薬品専門調査会の小川専門委員が出席されておまして、先日の報告会で確認したところ、JECFA は微生物学的 ADI を設定し、それとの比較で毒性学的 ADI の 0.005 mg/kg 体重/日を採用したということです。JECFA においては不確実係数 100 については特に議論にはならなかったということも確認しております。

それから、(4)として FSANZ、こちらは状況のみ、NOAEL2 mg/kg 体重/日と、ADI が 0.001 mg/kg 体重/日という数値のみが確認されております。数値のみですと、2,000 というかなり大きな安全係数になっているかと思われまます。

最終的に、食品健康影響評価、事務局案として記載させていただいております。ラサロシドについては *in vivo* 遺伝毒性に関する試験結果の報告は認められなかったが、異なるエンドポイントを利用した複数の *in vitro* 遺伝毒性の結果がいずれも陰性であることから、ラサロシドは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、こちらはさきほど遺伝毒性で御議論いただいた、DNA に直接作用しないという内容に修正が必要になるかと思っております。それから、発がん性も認められなかったことから遺伝毒性発がん物質ではなく、毒性学的 ADI を設定することが可能であると判断した。

発生毒性試験、仮に 0.5 mg/kg 体重/日が LOAEL と採用された場合を考えて案①を示しておりますが、さきほど御議論いただいて NOAEL0.5 mg/kg 体重/日でよいという結論をいただきましたので、最終的には 34 行目から、各種毒性のうち、何らかの毒性影響が認められた試験で最小の NOAEL はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験に

おける BUN の低下、Glu の上昇、副腎重量の増加並びにウサギを用いた発生毒性試験における胎児の体重低下による 0.5 mg/kg 体重/日であった。毒性学的 ADI の設定に当たっては、この NOAEL 0.5 mg/kg 体重/日に安全係数として 100、事務局としましては 100 でよいのではないかと考えておりますが、これで 0.005 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しております。安全係数については後ほどまた御議論いただければと思っております。

次に微生物学的 ADI、こちらは平成 18 年度調査事業のより信頼性における値ということで、こちらをもとに MIC_{calc}、0.000865 mg/mL の値から、こちらの 17 行目、微生物が利用可能な経口用量の分画につきましてはさきほど言いました EMEA における糞便結合試験に基づく 10%、0.1 という値を採用しまして、最終的に 0.0317 mg/kg 体重/日が算出されております。

(3) ADI の設定について、以上、毒性学的 ADI と微生物学的 ADI を比較した場合に、仮に安全係数が追加されたとしても毒性学的 ADI が低くなりますので最終的には毒性学的 ADI を採用するというところで、事務局としましては 100 の安全係数を用いた 0.005 mg/kg 体重/日をラサロシドの ADI として設定するのが妥当ではないかと考えております。

以上です。

○津田座長 どうもありがとうございました。

御説明について御意見をいただきたいと思えます。先生方何か御意見、御質問等ございますか。

○今井専門委員 本題ではないのですが、もし案②が採用されることになりましたら、35 行目の BUN の低下ということに関しまして、35 ページで NOAEL の要件にしなくてよいと思ひ削除しましたので、削除をお願いいたします。

○津田座長 どうもありがとうございました。

先生方で。三森先生。

○三森委員 さきほど今井先生から御指摘のあった急性毒性の値が非常に低いということについて。EMEA は安全係数 200 にしているのですが、その点についてもう少し御議論いただけませんか。100 でよろしいのか、200 くらいにするのか。

○津田座長 三森先生からご意見がありましたが、それを踏まえて、一つは事務局からも説明がありましたが、48 ページで神経毒性というようなことを考えながら 200 を出している。一方ではこの神経毒性はかなり高い用量で認められたものであると。もう一つは今井先生からの一番先に御指摘がありましたように、児動物では非常に低い値が出ていると、こういうところをみて全体的にどう考えていくかということについて御意見いただきたいと思えます。

今井先生。

○今井専門委員 論点を二つ整理させていただきたいのですが。まず 1 点は、神経毒性がヒトに対するリスクになるかどうかということ、吉田先生からさきほどコメントがござ

いましたが、薬理作用からして陽イオンに結合すると、確かに毒性に対する種差としてイヌと馬に感受性が高いということも記載はあるのですが、決してヒトでリスクが低いということは言い切れないと思いますので、十分慎重に議論すべきだというのが1点です。

それともう1点ですが、さきほど冒頭に申し上げました30ページの急性毒性試験の結果に関してです。もう一度繰り返して申しわけございませんが、経口投与同士の比較もありますし、あと腹腔内のデータがマウスとラットとで記載されていますが、幼若ラットの経口の33 mg/kg体重という値がマウス及びラットの腹腔内の値とほとんど変わらないかあるいはより低いというところも少し気になっているところでありまして、ひょっとしてヒトにおきましても神経毒性が子ども、幼若期に高いというようなことを考えますと、安全係数、そのあたりの理由の書き方が少し複雑になりますが、安全係数を通常の100ではなくて200やあるいは300など、追加の安全係数をかけて評価するというのも一つの可能性としてはあるのかなというように考えています。

○津田座長 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。

この児動物が特に強いというのは神経毒性だけというわけではないのですよね。メトトレキサートなどは10倍くらい児動物で強く出ますから、そういう例はいくつかあると思います。それを特に取り入れるとすれば、NOAELを求めた毒性試験は発生毒性試験を含めて親を中心としてみているのでということになるということですか。

○今井専門委員 ただ、これもみえないところなのですが、親を使つての毒性を振り返りますと、体重増加抑制、肝臓に対する毒性、血液に対する毒性などいくつかあったのですが、もう一度30ページ、31ページの急性毒性の所見に立ち返りますと、幼若ラットの毒性のエンドポイントが臨床所見に記載されていないので、恐らく死んだということのみだと思っています。

また、31ページの若齢子牛の単回又は複数回投与の5~8 mg/kg体重/日の値もエンドポイントは死亡ということだと考えますと、可能性としては神経毒性で死んだ、呼吸不全等で死んだという可能性も否定できないのではないかと思います。

○津田座長 ということですが、ほかの先生方これをどのように考えたらよろしいでしょうか。

吉田先生。

○吉田専門委員 参考までにお聞きしたいのですが、生殖毒性では親と子どもの毒性に差はなかったということですか。子どもの感受性が高かったなどそういった事実があるかどうか。

○桑形専門委員 母毒性が強かったという記憶はありません。ただ確かめたいなと思ったのは、三世代生殖試験を実施しておりますので、総暴露量、結局子宮内から、児動物が自分でも食べてそれが三世代ずっとすごく長い間投与していますので、総暴露量の平均が大体どのぐらいになったのかは確認したいなと、今井先生のお話や安全係数に追加をかける

かどうかで確認したいなと思いました。

三世代では特に児動物に影響が出ていないので、総暴露量が幼若の急性の暴露量とすぐかけ離れているのであれば係数を掛ける必要があるかなとも思ったのです。三世代で、すぐ総暴露量が近いのであれば、私は追加係数は不要なのではないかと考えています。

○津田座長 ありがとうございます。

雄 0.6 mg/kg 体重/日、雌 0.7 mg/kg 体重/日くらいの用量の中にはもう児動物もすべて入っていると、そういうことですね。という意見も出ていますが。

○山中専門委員 発生毒性でことに三世代で総暴露量ということになりますと、慢性的な影響が児動物で非常に問題になってくる場合には、総暴露量がすごく問題になると思うのです。でも、さきほどの今井先生のお話で、一番問題なのが急性毒性であって、ある程度の量を与えられたときに児動物では死んでしまうことがあるということになると、総暴露量で問題がないとして、追加の係数を掛けなくてよいのかどうか。どうでしょうか。

○津田座長 急性毒性でみますと、その用量はここでみる限りは LD₅₀ ですから NOAEL とは違うとは思いますが、33 mg/kg 体重/日とかなり高い用量であることは事実ですね。したがって、その1日の量が全体を決めるような量ではなさそうにはみえるのですが。

吉田先生、桑形先生の御説明等を踏まえて、御意見お願いしたいのですが。

○吉田専門委員 そうですね、急性毒性と慢性影響とで比較するという点と、あともう1点、野外で中毒例が多少動物で出ていまして。今回いただいた資料を読んでいると、例えば誤ってプロイラーに高用量暴露されたのをイヌが食べてしまった場合に中毒が出たという報告があるので、そういうのをあわせると、あるいは LD₅₀ が低いということを考えてみると、それから神経毒性があるということを考えて、安全係数必要かなと考えているのですが。

○津田座長 ありがとうございます。

ほかの先生方。三森先生。

○三森委員 長期間暴露で得られた NOAEL の根拠になっているのは、神経毒性ではないと思います。したがって、長期間暴露の場合には 0.5 mg/kg 体重/日が設定されているわけであって、その NOAEL の根拠は別のエンドポイントでとられていると思います。もし慢性暴露で神経障害が起きて、それを根拠とした NOAEL ということになった場合には、ADI 設定のために、さらに追加の安全係数を掛けるといったことをしなければいけないと思います。しかし、今回のデータをみると、慢性毒性、それに生殖毒性試験においても 0.5 mg/kg 体重/日という形で違うエンドポイントで NOAEL が設定されているということは一つ考えなければいけないと思います。また、LD₅₀ が低いことに関しては、急性参照用量という考えもあると思うのです。そのため、急性暴露に関しては急性参照用量という形で別に考えたほうがよろしいかと思えます。

もしこれが慢性毒性でも神経症状を起こして、神経障害性の変化が形態的・病理学的に何かつかまってくる、そういうことが起こってくるといったならば、やはり安全係数は

200 や 300 など、追加の安全係数を掛けることは理解できるかと思いますが、そこまで神経障害が激しいものではないような気がします。この点についても考慮されて評価したほうがよろしいかと思います。

○津田座長 ありがとうございます。

今出ている意見は、まず、急性での児動物の毒性が強い。ただし、この数字そのものは慢性毒性に比べて高いので、その急性毒性用量としてわざわざ記載する必要があるのかどうなのか、あるいは中毒例や児動物の毒性が強いということで違うエンドポイント、もちろん神経毒性はもっと高いところであるわけですが、そういうものに余分の係数をかける必要があるのか。三森先生は少なくとも神経毒性に関してはないだろうという御意見です。

吉田先生あるいは今井先生だと、そういう急性の強さその他を総合的に判断してつけたほうがよいと、そういうお考えですか。今井先生。

○今井専門委員 基本的なところで三森先生がおっしゃったような慢性的な神経毒性、エンドポイントが違うということで今回の場合は十分 NOAEL がとれているということでまとめるのも一つかと思うのです。

繰り返しになって申しわけない、引っかかっているのが、例えばマウスですとかラットで経口と腹腔内の急性毒性、その用量の差がマウスですと半分程度というところなのですが、もし半分程度だとしたら 31 ページの若齢子牛のデータがどこまで明らかにできるか、その根拠にできるかということなのです。5 mg/kg 体重という値が、例えばこれが静脈内あるいは腹腔内投与だとしても、10 mg/kg 体重で死ぬということがもし確からしいデータなのであれば、NOAEL の値として採用されている 0.5 mg/kg 体重/日という値と 10 倍など 1 桁ぐらいしか変わらないところで死んでいるという事実があるのが気になるということです。科学的に考えれば、今おっしゃったように NOAEL がきちんと長期の試験でとれているのでそれを根拠にするということでももちろん納得できることだと思います。

○細川専門委員 経口投与と腹腔内投与の違いは吸収で、吸収量が 60%ですから、それで大体合うと思います。したがって、それは別問題だと思います。ただ吸収されたものが毒性を持つというのみで、腹腔内はほぼ 100%吸収されますから、そのまま毒性に入るだけなので、経口との違いは吸収量で説明できると思います。

○津田座長 ありがとうございます。

もう一つの重要な点は、31 ページで今井先生がおっしゃった若齢子牛では非常に低い、1 オーダーぐらいしか変わらないところで死亡がみられていると。これは吉田先生がさきほどおっしゃったほかのことでの死亡があるということも含めての懸念かなと思うのですが、この点について三森先生、もう一度申しわけないのですが、これを踏まえてどうでしょうか。

○三森委員 動物にラサロシドが投与されて、食用組織に残留している濃度は非常に微量なものであって、人間が暴露されるのはその暴露量なのです。0.5 mg/kg 体重/日が NOAEL ですが、安全係数 100 を掛けるということになりますので、ADI はその 1/100

なのです。そういう値と比べても、さらに人間が食用組織から暴露される量は非常に少ないということで、そのレベルで神経毒性を考慮しなければいけないのかという点だと思います。まず無視できるのではないかと思います。

直接、一般消費者がラサロシドに暴露されるわけではないということですね。一回、食品を通しての暴露だということで、食品にはそんなに含まれていないということです。人間が使用する医薬品とは意味が違うので、そこはやはり考慮せざるを得ないのかなと思います。

○津田座長 三森先生は安全係数を 100 掛ければ今までの神経毒性の問題、それから子牛の 5~8 mg/kg 体重/日でみられたような死亡も、NOAEL0.6 mg/kg 体重/日という長期の次世代まで含めたものをすべて入れたものにまだ 100 倍を掛けるということで十分安全性が担保できるのではないだろうかということです。それに対して、いや、そうではないという御意見ございますか。僕ももつともな御意見だなと思うのですが。

このように決めてよろしいですか。何かほかに先生方。

どうぞ。

○吉田専門委員 すみません、1 点のみ。それでは、そちらの方向でよいと思うのですが、EMEA が神経毒性に関するデータが限られた内容であることというコメントをつけている点で確認したいのです。亜急性毒性試験や慢性毒性試験にかけて神経毒性が適切に評価されているかというところが重要だと思うのです。例えば 32 ページの (2) のラット 13 週間試験、神経系学的検査が行われているということですね。それから、イヌの感受性が高いのですが、イヌも 33 ページ (4) の試験で神経学的変化が観察されているということで、当委員会としてはこれをもって適切に評価されていると判断するという合意が得られれば先ほどのまとめでよいのではないかと思います。

○津田座長 吉田先生から、これで神経毒性がきちんと評価されていると言えるかと。これについてはいかがですか。

○吉田専門委員 すみません、35 ページの (3) の 2 年間慢性毒性試験ですね、これについても神経学的評価が適切になされていると読めることもつけ加えさせていただきます。

○津田座長 特に病理学的な変化があるかなどそういうことを踏まえてだと思いますが、症状が出ている。そのあたりいかがでしょう、そういう観点から。

○今井専門委員 吉田先生がおっしゃったように、FOB というバッテリーの形では評価されていませんが、この剤が神経毒性を呈する可能性があるということで十分に、それぞれの試験の中で評価されていると思います。

また、三森委員がおっしゃったように、先ほど私が急性毒性で追加の係数の検討ということを申し上げたところですが、もともとの追加の係数は食品を介しての化学物質の毒性評価ということで、長期の試験、癌原性も含めて評価されていないような場合に追加の係数を掛けるという原則があったと思いますので、今回の結論で私も全面的に同意いたします。

○津田座長 ありがとうございます。

ほかに御意見ありますでしょうか。

なければ、追加の係数は掛けずに、NOAEL の 0.5 mg/kg 体重/日をもとにして安全係数 100 を掛けるということにしたいと思いますが、よろしゅうございますか。

では、そのようにしたいと思います。

○関口課長補佐 すみません、事務局から 1 点修正がございます。31 ページの問題になっております若齢牛の急性毒性の記載でございます。こちら、もとの原文が EMEA の資料でございます。2 ページ目でございますが、こちらの 5 番がこちらの引用の記載でございます。牛に関する記載は下から 2 行分、Dose of 5 to 8 mg/kg bw 以下の記載でございますが、事務局案としてはこの lethal effects を致死作用という訳し方をしておりましたが、effect の作用という言い方は適切かどうかという部分がございますので、こちらについては単に致死がみられたという記載にさせていただければと考えております。

○津田座長 では、それはそれでよろしいですね。

そうしますと、次に微生物学的 ADI について、利用可能な分画を 10%にするということも含めて、何か御意見ございますか。

では、なければこのままで決めさせていただきます。どうもありがとうございました。

そうしますと、まとめてよろしいでしょうか。

○関口課長補佐 (3) の記載は、結論を 0.005 mg/kg 体重/日ということで埋めさせていただくということで。この内容でよろしいかどうか御確認いただければと思います。

○津田座長 では、ADI の設定ということで、0.005 mg/kg 体重/日と、最終的に毒性学的な ADI を採用して 0.005 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。よろしいですね。

では、いくつかのまだ確認事項や修正ありますが、ラサロシドの食品健康影響評価については ADI を 0.005 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えてということで、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。事務局は作業をお願いいたします。

○本河評価専門官 わかりました。本日御意見を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、委員会に報告後、意見情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見への対応についてはまた先生方にお聞きしたいと思います。よろしくをお願いいたします。

以上です。

○津田座長 それでは、引き続きその他の議題に入ります。事務局から説明をお願いします。

○本河評価専門官 それでは、前回の審議の中で薬物動態試験について問題になりました。机上配布資料 2、ガミスロマイシンの評価書案をお願いしたいと思います。

こちら、追加資料の提出を依頼してありましたところ、リスク管理機関からこの机上配

布資料 3 の内容が回答として送られてきております。

概略は、申請者としましてはデータを解析して、flip-flop kinetics はないということで、こちらに書いてあるデータで基本的には問題はないと考えているという内容になっております。

これを受けまして、事務局としましてはこれ以上先方に資料を求めましても回答は得られないと考えております。当初いただきました細川先生からの御意見がございしますが、この資料自体の取扱いをどうするかというところが第一になるかと思えます。

評価書案の 6、7 ページに修正案として記載させていただきましたが、このデータで少なくとも読み取れる内容のみを記載するという形で修正させていただいたところです。静脈内投与では C_{max} 及び $T_{1/2}$ は 3.14 $\mu\text{g/mL}$ 及び 44.9 時間、投与 9 日後には検出限界未満になったとしております。皮下投与では 3、6 又は 9 mg(力価)/kg 体重のそれぞれの投与での C_{max} 及び T_{max} 、ただ、3 mg(力価)/kg 体重の投与の場合の T_{max} は 15 分から 6 時間の間とかなりばらつきがあったという内容になっております。最終的に投与の 12 日後、10 日後で 3 及び 6 mg(力価)/kg 体重の投与では定量限界未満となったということ、それから 9 mg(力価)/kg 体重の投与の場合は投与 14 日後においても全例から検出されたということが確認されたということです。この記載案を事務局では考えておりますが、まずこの先方の回答自体と、それに基づく記載について御意見をお願いしたいと思えます。

○津田座長 では、よろしく申し上げます。細川先生。

○細川専門委員 flip-flop を用いれば計算が合わない矛盾を解決できるのではないかとということで提案しました。矛盾したデータをどう解釈できるかということで、flip-flop はないから間違いはないという回答では、前回の計算でクリアランスが明らかに 2 倍違うという矛盾が解消できなくなってしまいます。

この表、机上配布資料 3 の 2 ページ目のグラフがよく見えないのですが、IV と SC で同じ投与量のものを比べたときに、明らかに、これ縦が log スケールで IV が SC よりもかなり高いのですよね。これで AUC が同じになっているのです。

簡単な計算をすればよいかと思うので、実施していただければありがたかったのですが。

○津田座長 ほかの先生。宮島先生いかがでしょうか。

○宮島専門委員 細川先生が苦心して助言も出されていたのですが、食品安全委員会としては、この数値データを評価書案に、このような数値のデータがあったということで記載するのがよいと思えます。

○津田座長 どなたか先生、御意見ございますか。

僕から教えてほしいのですが、Fig.2 の一番下が 3 mg/kg 体重の IV ですよね。そのほとんど同じところに SC の 3 mg/kg 体重があって、その上が 6 mg/kg 体重でその上が 9 mg/kg 体重/日ではありませんか。下を見ても、一番下がほぼ同じところにきて、それがずっと上に上がって、IV だから C_{max} は当然同じ SC の 10 倍以上になっているとして、log ですから、最終までもっていったときに本当に直線になるかなどという外挿の問題は

あるにしても、ほぼ AUC は同じ濃度で同じくらいになっているのではないかと。だから吸収はほぼすべてされていると思えるのですが。

それから、完全に直線にはなっていないので正確な数値は出せないにしても、排泄は非常にゆっくりであると。それに比べれば、下の図を見て吸収は早い。もしそうだとすれば、その次の同じ牛を用いた実験である程度まで測定したときにほとんどが未変化体で吸収されて排泄されているというデータとも合いそうな気がします。そうでなくて、もしこれが吸収されていないのだということになってしまえば、投与部位にかなり残るということになるはずだと思うのですが。これを見れば細かい計算は別にしてよく吸収されているというようにみえるのですが、違いますか。

細川先生、例えばもっと言うてしまうと、IV と SC の C_{max} を比べるよりは、この剤の動態を明らかにすることが重要で、皮下に投与したときにほとんどが吸収されていることは記載して、それ以上どのくらいまで書くかということだと思いますが、違いますか。

○細川専門委員 確かに上のグラフだと重なってしまっているのですが、下のグラフの方をみるとかなりずれは生じているのです。

○津田座長 僕は動態で必要なことは治療のために皮下に打ったときにどのくらい吸収されて、どのように標的臓器の肺に分布しているかなどそういうことだと思いますので、少なくとも吸収が完全であったり、それから吸収のあとどのくらい留まっていたか、きちんと半減期が出ないとしても排泄は遅かった、それに比べれば吸収は早かったなど、そのあたりの情報は欲しいと思うのですが、どうでしょうか。事務局。

○山添委員 細川先生、教えてください。この 3 枚目の上、片対数のグラフで一番下の図。

○細川専門委員 一番下が IV ですね。

○山添委員 IV ですね。SC のほうが血中濃度は高い。

○細川専門委員 そうですね、10 時間以降か。下をみると、IV で大体ピークが 10,000 ng/mL くらいになっているのです。SC は大体 100 ng/mL くらいから始まってゆっくり、ようするに平行になっていて、これを 10 時間までやるところだが、これを 288 時間くらいまで伸ばすところなるのですか。これだとどうなのだろう。計算してみないとわかりませんが。

○山添委員 だから、この図から見れば明らかに SC の場合にはゆっくり出てきているわけですね、deposit されたところから。だから、この半減期が本当に消失の半減期かどうかはわからないわけです。

要は、IV のドーズで出ているものと一見同じように出ているが、それが消失の半減期である証拠はないわけです。

○津田座長 ただ、回答書にもありますが、この下のグラフをみると上のグラフに比べてはるかに時間帯を細かくみているわけです、下は全体が 12 時間。上は全体が 336 時間。ここの吸収をみると、もう何十分というところで 3 mg/kg 体重投与群はほぼプラトーに

出しています。一方、上でみると、静注で 336 時間までみたときの排泄の仕方というか、減少度は下の二つの 3 mg/kg 体重投与群で比べて余り変わらない。そうするとやはり flip-flop は起こってないのではないかなと思うのです。

○細川専門委員 ただ、下のグラフからみると、吸収速度はこれで、0 に外挿すれば大体吸収速度は計算できます。吸収速度が速いことは速いです。flip-flop は起こっていません。ただ、SC の半減期が真の半減期ではなければ、前回指摘した矛盾は SC から消失速度定数を求めると矛盾してしまうということですから、SC の半減期が真の半減期ではないとすれば、一応理屈は合うことになります。

○津田座長 細川先生がおっしゃったように、本当の意味の値がどうかということをおまわり詰めてしまうがために、概要書にあるデータを削除するのであれば、最低ここで読み取れる、吸収は少なくとも排泄に比べればかなり速い、それからほとんどすべてが吸収されているとするのはどうでしょうか。

○細川専門委員 いや、そうではなくて、吸収されているのであれば AUC で計算するのですが、この AUC の根拠となるものは多分クリアランスから計算しているのだと思うのですが、クリアランスから計算すると矛盾があると考えられますし、この面積を外挿するには最初のゼロから外挿しているのであれば吸収速度定数を出しているはずなので、そうするとこの回答は適切ではないような気がします。

○津田座長 先生ね、細かいところも……

○細川専門委員 わかります、先生のおっしゃりたいことはわかります。ただ、吸収が 100%かどうかを調べるのは AUC のデータが正確であるという前提です。

○津田座長 そのとおりですね。クリアランスは一応 SC と IV で変わらないという前提で、AUC で計算するとすれば、今僕らがみられるのはこの表 2 の上のデータくらいしかないわけです。したがって、数字で何%とあらわすのは無理だと思うのですよ。最初に細川先生おっしゃったことですが、だから、定性的にそういうことが書けないのかと思うのです。

○山添委員 それしか実際にはないのです。それから、先ほども言っていますが、SC で吸収の話、SC は体の中に入れてしまっているのですから。

○津田座長 でも、全身循環に入るかどうかは別でしょう。

○山添委員 全身循環に入るかだけの、量だけの問題で、吸収はされているのです。

○津田座長 それは定義の問題かもしれません。普通、吸収というのは全身循環に入るところをいっているのです。投与部位から全身循環に入る量が吸収量だと思いますが。

○山添委員 それは入っているのです。ただ、時間が早く出るか遅く出るかのみのお話なのです。だから、投与部位から全身にどれだけの速度で出ていくかということが問題なのです。

○津田座長 そうそう、それが問題なのです。吸収されなければ投与部位に残ってしまうということになるのです。

○山添委員 それで、結局この薬剤の投与後の試験をみると非常に長い時間で実際残っているわけですね。

○津田座長 IV でも非常に長く残っていますから、これをみてわかるように。何も SC のみが残るわけではないのです。

○山添委員 ただ、投与量からみれば、明らかに IV の場合は下がっているわけです。それで、実際に実施されている試験は SC です。

○津田座長 この表 2 の上に SC と IV の同じ濃度の実験が両方にありまして、非常に長時間までみた実験と、それから吸収を特に拡大してみたのがここにあります。したがって、その両方を比較した結論ではないかと思うのですが。

あまり言い過ぎてはいけないのかもしれませんが、このまとめ方でどれだけの情報をこの評価書案に記載すべきかという懸念が少しあったものですから。

○山添委員 要は、この実験は投与何時間後にはどこまで低下して何分の 1 に低下していたというデータさえあればよいのです。別に半減期がいくらだったという必要性は今回ないのです。

○津田座長 そうそう。だからここで定性的でもよいから吸収が十分にされていて、早く吸収されたが、排泄は遅いなどそういう表現があれば、次のデータですね、この動態の (3) の試験なんかとも絡んで、その剤の ADME に対する総合的な判断ができるのではないかと思ったのです。

○山添委員 細かい kinetics とデータのばらつきを議論するのではなく、どの程度でどの程度下がっていたということのみを記載することでよいのではないかと思います。

○細川専門委員 この表を削除する等の事務局案でよいのではないかと思います。

○津田座長 わかりました。では、専門の先生の御意見に従ってそのようにしたいと思えます。ほかの先生方、御意見ございますか。

宮島先生、それでよろしいですか。

○宮島専門委員 はい。

○津田座長 では、そのようにしていただければと思います。

○本河評価専門官 それでは、案をもとに評価書案をまとめさせていただきます。これにつきましても親委員会に報告した後に意見情報の募集を行いまして、また何かありましたら先生方にご相談したいと思います。よろしく申し上げます。

○津田座長 次の議題に。

○関口課長補佐 その他、あと二つほどございまして、その一つ目でございますが、以前こちらの専門調査会で御検討いただきまして、その後親委員会で御了承いただきました事項につきまして簡単に御報告させていただきたいと思えます。

机上配布資料 4 としてお配りしているものでございます。普通肥料の公定規格に関する食品健康影響評価の考え方というものでございます。肥料関係でございますが、肥料取締法に基づく普通肥料の公定規格の改正につきましては、食品安全基本法の中で食品安全

委員会の意見を聞かなければいけないという取扱いになっておりまして、こちらの委員会発足当初にこの肥料関係の案件をこちらの専門調査会で審議したときにこの評価の考え方ということでとりまとめまして、親委員会の御了承をいただいて、平成 16 年 3 月に公表したものでございます。

こちらの基本的な考え方といたしましては、こちらの資料の 1 枚目の (1) の評価する必要がある成分の特定ということでございますが、こちらの (1) の下に①から④までございまして、その後に「の理由から」という行から 3 行目の後ろから、原則として普通肥料の公定規格の評価に関しては普通肥料に含有するこの重金属、これを対象に当面健康影響評価を行うという取扱いをさせていただいているところでございます。

次の 3 ページ目、こちらに別紙ということでつけておりますが、こちらの考え方の中で別紙としてこの評価の対象となります普通肥料が含有すると考えられる重金属の性状ということでとりまとめをしております。

こちら 1 のひ素から 7 の鉛まで記載しておりますが、1 番のひ素の性状につきまして以前記載していたものの内容が適切ではないのではないかという御意見が平成 23 年 1 月の本調査会で肥料関係の御審議をいただいたときに、専門参考人として御出席いただいた先生からいただいておりました。そちらに関しましてこの記載の内容について専門参考人の先生にも御相談させていただいた上で、事務局で改正案を検討いたしまして、昨年 6 月の本専門調査会で御検討、御了承いただいております。

その改正の内容につきましては次の紙、3 枚目の新旧対照表ということで御覧いただきたいと思っております。こちらの新旧対照表の右側のカラムが現行とございますが、こちらの改正前の内容、それから左側のカラムが改正案となっておりますが、改正後の内容ということでございます。

今般考え方の改正ということで、こちらの考え方本体にこちらの改正案の左側のカラムにございます (3) ということでその他の項を設けております。この中で①といたしましてこちらの考え方について何かしら、現在、重金属のみを評価することとしていますが、何かしら新しい科学的知見がありましたらこの考え方については見直しを行うという記載を追加させていただいております。

また、②といたしまして、こちらの考え方が重金属評価しないという内容の記載になっておりますので、基本的に評価としては重金属のみ行うことになるのですが、重金属が有害物質の規格として設定されていないような肥料のようなものについて必ずしも評価要請をしなくてよいというわけではないという、そういう誤解を与えないために重金属と関係がないような規格の設定等についても基本的には評価要請をする必要があるということに記載させていただいております。

また、別紙の改正ということでこちらの下にございますが、ひ素につきましては右側の現行にございます動物植物体内の有機化しているので問題ないという記載について、専門参考人の先生から植物体については少なくとも無機のひ素もあるということで、この記載

についてはおかしいということ。それから、土壌中の濃度が上昇した場合には植物の生育を阻害するということを記載していたのですが、必ずしも土壌濃度が上がったとしても植物が枯れないという知見もあるということで、この記載についても適切に直すべきではないかという御意見をいただいております。

それに基づきましてこちらの左側にございますような記載をさせていただいております。

また、裏側に続きございますが、カドミウムにつきましても記載の整備をさせていただいております。

こちらの改正案につきましては昨日の食品安全委員会に上程させていただきまして内容について御了解いただきましたので、昨日付けでこの改正の内容について公表させていただいております。

そのことにつきまして本日御報告をさせていただきました。

以上でございます。

○津田座長 どうもありがとうございました。

これについて何か御質問等ございますか。

なければ次に進んでいただきたいと思います。

○村山係長 申しわけございません、それではもう 1 件、机上配布資料の 5-1~6 としまして暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告ということで、2 月 17 日に厚生労働省から受領したものがございます。食品安全委員会から ADI の通知を行いました動物用医薬品と飼料添加物でございます抗菌性物質の 6 剤につきまして、厚生労働省で MRL について検討され、暴露評価の報告されたものでございます。

では、まず、机上配布資料 5-1 を御覧ください。オルトソマイシン系の抗生剤アピラマイシンでございます。

経緯につきましては一番後ろのページ、12 ページにございますが、平成 23 年に ADI について通知を行っております。また、平成 25 年 8 月に国際基準の採用について諮問がございまして、同様に ADI の通知を行っているものでございます。

ADI につきましては 7 ページを御覧ください。毒性学的 ADI については無毒性量の 150 mg/kg ということで安全係数 100 を適用し 1.5 mg/kg 体重/日と設定されております。また、微生物学的 ADI については大部分が代謝されて、また結腸内で糞便と大部分が結合することから、アピラマイシンについては微生物学的 ADI の設定が不要であると考えられ、毒性学的 ADI の 1.5 mg/kg 体重/日を ADI とする判断がされております。

次に 10 ページから別紙 1 ということで基準値の案が示されております。網掛けは現行の基準値でございまして、その隣、左のカラムが基準値の案となっております。この基準値の案に基づきまして厚生労働省で ADI の占有率等を計算しております。次の 11 ページの別紙 2 に ADI 占有率が算出されております。TMDI : ADI 比の比較の表が示されておまして、国民平均としまして 0.1%、最大の幼小児でも 0.2%ということで、80%未満の ADI 比となっております。

次に、机上配布資料 5-2 をお願いいたします。本日御審議いただきましたラサロシドと同じポリエーテル系のナラシンでございます。こちらにつきましては平成 25 年 1 月に ADI の通知を行っております、また同じく平成 25 年 8 月に国際基準の採用についてということで再度通知を行っております。

ADI につきましては 6 ページをお願いいたします。毒性学的 ADI については無毒性量 0.5 mg に安全係数 100 を用いまして ADI が 0.005 mg/kg 体重/日とされております。微生物学的 ADI につきましては、こちら先ほどと同様にナラシンについては糞便に大部分が結合するというので、微生物学的 ADI を設定する必要はないという判断がされております。

以上のことから、ナラシンの ADI については毒性学的 ADI の 0.005 mg/kg 体重/日とすることが適当であると判断されております。

基準値案につきましては、別紙 1 にございますとおりです。ADI 占有率につきましては別紙 2 に記載がございますが、国民平均で 28.9%、幼小児で 66.2%ということで、こちら 80%以下となっております。

続きまして、机上配布資料 5-3 をお願いいたします。セファゾリンでございますが、こちらは平成 25 年 2 月に ADI の通知を行っているものでございます。ADI につきましては、結論としまして 0.0012 mg/kg 体重/日と設定されております。

ADI の占有率でございますが、別紙 2 に記載がございまして、最大の幼小児で ADI 比が 54.5%とされております。

続きまして、机上配布資料 5-4 を御覧いただきまして、モネンシンでございます。こちらにつきましては ADI が、8 ページでございます。0.003 mg/kg 体重/日と設定されております。ADI 比につきましては同じく別紙 2、11 ページに記載がございまして、最大の幼小児で 57.9%とされております。

続きまして、机上配布資料 5-5 をお願いいたします。フルオロキノロン系のオルビフロキサシンでございます。ADI につきましては 14 ページを御覧いただきたいと思っております。結論としまして、ADI については 0.012 mg/kg 体重/日と設定されております。ADI 比につきましては最大の幼小児で 2.4%とされてございます。

最後になりますが、机上配布資料 5-6、テトラサイクリン系のドキシサイクリンでございます。ADI につきましては 9 ページに記載がございまして、ドキシサイクリンの ADI は 0.0053 mg/kg 体重/day と設定されております。ADI 比につきましては 12 ページにございまして、最大の幼小児で 3.3%となっております。

これらの基準値案につきましては農薬・動物用医薬品部会で了承され、今後食品・添加物等の規格基準の改正がなされる見込みとなっております。

以上でございます。

○津田座長 どうもありがとうございました。

御説明に何か御質問、コメントございますか。

なければ、事務局から何かございますか。

○本河評価専門官 その他は特にございません。

4月につきましては4月18日を予定しております。また連絡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。

○関口課長補佐 事務局から1点、暴露評価の報告の事項でございますが、ADI比、占有率という表現をさせていただきましたが、こちらにつきましてはADIに国民平均等の体重をかけて一人当たりにした値と基準値案の値に各食品の1日摂取量かけたものを足しあげました理論最大1日摂取量、これを比較したものという御理解をいただければと思っております。

○姫田事務局長 要するに、実効量でははるかに小さい値になります。ADI占有率が50%などいっても、これはあくまでも理論最大1日摂取量なので、いわゆる基準値案そのものが全て残留している食品を摂取したという仮定で50%になる、あるいは3%になるということなので、実際はほとんどゼロに近い数字になるのではないかと思います。

○津田座長 ありがとうございます。かなり高いなという話をしていたところなので、よくわかりました。

○山本評価第二課長 脚注にTMDI（理論最大1日摂取量）と、全ての食品に最大量が残留していた場合の説明ですので、実際はそれほど残留しておりません。補足です。

○津田座長 どうもありがとうございました。

では、ほかにございませんか。

○関口課長補佐 次回の日程につきましてご連絡させていただきます。次回は、4月18日金曜日の午後を予定しております。議題等固まりましたら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。本日は長時間御審議いただきありがとうございました。

○津田座長 では、本日の議事はすべて終了いたしました。

以上をもちまして閉会いたします。

どうもありがとうございました。