

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第93回議事録

1. 日時 平成26年9月24日（水）14:00～17:06

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（スピラマイシン）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、池専門委員、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、中山専門委員、細川専門委員、
宮島専門委員、宮本専門委員、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）

東條事務局次長、山本評価第二課長、高崎評価調整官、関口課長補佐、
水野評価専門官、村山係長、津田技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成26年9月22日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書（スピラマイシン）

参考資料

6. 議事内容

○津田座長 それでは、時間ですので、ただいまから第93回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は、荒川専門委員、下位専門委員、戸塚専門委員の3名の専門委員が御欠席でございまして、15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。

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、お手元に第93回肥料・飼料等専門調査会議事次第が配付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、資料につきまして確認させていただきたいと思っております。

本日の議事でございますが、動物用医薬品スピラマイシンの食品健康影響評価と、その他となっております。

続きまして、資料の確認をお願いいたします。資料といたしまして、今、御紹介いただきました議事次第、それから、委員名簿、座席表を綴っております2枚紙をお配りしております。

資料といたしまして、資料1～2、参考資料1部、机上配布資料1部をお配りしております。

資料1が、平成26年9月22日現在のリスク管理機関からの評価要請の状況とその審議状況について取りまとめた資料でございます。

資料2が、本日御審議いただきますスピラマイシンの評価書の案となっております。

それから、スピラマイシンの参考資料ということで、こちらの紙ファイルの資料をお一人に1冊ずつお配りさせていただいております。

また、机上配付資料ということで、1枚紙でございますが、「肥料・飼料等専門調査会への申請企業関係者等の参加について」という資料についてお配りしております。

お配りしている資料につきまし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。

以上でございます。

○津田座長 ありがとうございます。

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 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方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させていただきます。

本日の議事につきまして、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日の委員会決定2(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か。よろしゅうございますね。

それでは、議題1に入らせていただきます。動物用医薬品スピラマイシンの食品健康影響

評価です。事務局から説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、お手元に資料2と右肩に書かれています資料を御用意ください。

こちらの6ページを御覧ください。評価対象動物用医薬品の概要ということで、分子式、分子量等を記載しております。

1ページめくっていただきまして、7ページ、11行目から参考ということで、アジピン酸スピラマイシン、またエンボン酸スピラマイシンを記載しております。こちらは、化学名及び分子式、分子量に「スピラマイシンIのアジピン酸塩として」、または「スピラマイシンIのエンボン酸塩として」という記載を入れさせていただいております。

8ページの23行目から使用目的、使用状況を記載しております。スピラマイシンはマクロライド系の抗生物質であり、スピラマイシンI、II及びIIIの3物質の混合物となっております。ブドウ球菌や好気性及び嫌気性レンサ球菌、コリネバクテリウム等に静菌的な作用を示します。

また、スピラマイシンは、ヒト用または動物用医薬品として使用されております。日本におきましては、ヒト用医薬品として酢酸スピラマイシンを有効成分とする製剤が承認されております。動物用医薬品としましては、エンボン酸スピラマイシンが魚に使用されております。

スピラマイシンにつきましては、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定の残留基準値が設定されておきまして、今回その見直しに係る評価要請がなされております。

めくっていただきまして、9ページから、安全性に係る知見の概要を記載しております。

まず、薬物動態試験となっております。こちらは、ラットにつきまして、単回経口投与試験、反復経口投与試験を記載しております。単回経口投与試験におきましては、結果を表1に示しておきまして、血中濃度は投与1時間後に最も高い濃度となっております。22行目からの反復経口投与試験におきましては、骨中に高濃度が検出されたとなっております。

また、モルモットの試験では、27行目からになりますが、単回筋肉内投与をしまして、比較的高い濃度が、血液、心臓、肝臓、肺、脾臓及び腎臓中にみられております。

次の10ページから、牛に関する薬物動態について記載しております。

まず、代謝に関してまとめております。こちらは、代謝物としまして脱ミカロース体が生成したとなっております。こちらの脱ミカロース体の濃度は、筋肉と腎臓中においてはスピラマイシン濃度より僅かに高いということになっております。

こちらの脱ミカロース体につきまして、山中先生からコメントをいただいております。原典ではいずれも「ネオスピラマイシン」という固有名になっているということで、このネオスピラマイシンという標記ではまずいのでしょうかというコメントをいただいております。

事務局としましては、こちらの代謝物の記載名につきましては、前回のセフチオフルの際にもコメントを細川先生からいただいております。また、ほかの評価書等も参考にしまして、こちらの薬物動態におきまして、代謝物の記載名については、今回「脱ミカロース体」とい

う表現にさせていただいております。

また、細川先生からも、脱ミカロース体は代謝物AとBの混合体と考えてよいのですか。どこかに記載したほうがよいと思います。また、スピラマイシンの添付文書では、マイカロースではなくミカロースになっています。どちらでもよいとは思いますが、確認したほうがよいと思いますというコメントをいただいております。

事務局としましては、こちらは評価書案に記載しました脱ミカロース体、こちらはスピラマイシンI~IIIのどの種類のものかは特定せずに、単にスピラマイシンからミカロースが外れた代謝物という意味で記載しております。参考資料等もみますと、実際、参考資料に出てきますのはスピラマイシンI又はIIIの脱ミカロース体となっておりますが、果たしてスピラマイシンIIの脱ミカロース体が手技的に検出できないのか、単に検出されなかったのかが不明ですので、単にスピラマイシンからミカロースが外れた代謝物という意味合いで記載させていただいております。

また、先生方に事前にメール等でお送りしたときに、「マイカロース」の標記にさせていただいておりましたが、こちらは日本化学物質辞書、また、ヒト用医薬品の添付文書を見ますと「ミカロース」になっておりましたので、ミカロースに修正させていただきました。

13行目から静脈内投与試験を書いております。こちらは、血中濃度をバイオアッセイとHPLCで測定しております。AUCを比較した結果、血漿中に抗菌活性を有する代謝物が存在することが示されております。

6行目から筋肉内投与試験ということで、微生物学的抗菌活性をバイオアッセイで、スピラマイシン及び脱ミカロース体濃度はHPLCで測定した結果を表2に示しております。

こちらの結果、17行目からになります。スピラマイシン及び脱ミカロース体が牛の組織中の抗菌活性を有する総残留の大部分を占めることが示されております。

また、24行目になります。肝臓及び腎臓中の少量の未知の代謝物は、L-システインが脱ミカロース体に付加されることにより極性代謝物へ代謝されることによるものと考えられるとされております。

12ページになります。牛の排泄につきましては、スピラマイシンを筋肉内又は皮下投与した場合、乳汁中にも排泄されております。

8行目から豚の薬物動態試験になります。

こちらは、まず分布なのですが、エンボン酸スピラマイシンを混餌投与した場合、肝臓及び腎臓中に、最終投与の12時間後ですが、肝臓におきましては4~7.5 µg/g、腎臓におきましては7~12 µg/gみられております。筋肉及び脂肪中濃度は低いものとなっております。

20行目から代謝に関してです。こちらは、まず、*in vitro*試験を実施して主要な代謝変化を解明したとなっております。その結果、豚の肝臓中に存在するL-システインが環状の高分子アルデヒドと反応し、チアゾリジンカルボン酸になることが示されたとなっております。

28行目から実際に豚に投与した場合の代謝物を検出した結果を表3にまとめております。6種類のスピラマイシン代謝物が検出されたとなっております。

次のページになりますが、こちらの表に関しまして、細川先生からコメントをいただきまして、システイン抱合体も代謝物C、D、E、Fとして別表に記載してはいかがでしょうかとコメントをいただきまして、それぞれこちらを代謝物〇と修正しております。なお、A、B、C等の順番につきましては、評価書案掲載順にさせていただきます。

13ページの3行目から7日間混餌投与試験ということで、エンボン酸スピラマイシンを7日間混餌投与し、肝臓中濃度をHPLCとバイオアッセイで測定しております。HPLCによる結果を表4に示しております。最高濃度を示しているのは、代謝物A及びBとなっております。また、HPLCとバイオアッセイによる肝臓中の濃度結果を、次のページの一番上になりますが、表5に示しております。

こちらの表4及び表5の結果から、豚の肝臓においてスピラマイシンは非常に僅かしか脱ミカロース体に代謝されない仮説を裏づけるものであったとなっております。

14ページの4行目から排泄について書いております。こちらは簡単でございますが、胆汁への排泄後、糞中へ排泄される可能性が示されたとなっております。

また、8行目から鶏について記載しております。こちらは、まず分布ですが、アジピン酸スピラマイシンを筋肉内又は強制経口投与し、血清及び組織中濃度をバイオアッセイによって測定しております。その結果を表6及び7に示しております。両投与経路におきまして、スピラマイシンは脳を除く各組織に広く分布した結果となっております。また、両投与経路におきまして、胆汁中濃度が最も高い結果となっております。

15ページの7行目から代謝について記載しております。鶏に60日間混餌投与し、TLCバイオオートグラフで組織中濃度を測定しております。結果を表8に示しております。こちらの結果から、スピラマイシン及び脱ミカロース体が3組織中の主要な抗菌活性を有する残留物であることが示されました。また、極性代謝物は、暫定的ということではありますが、脱ミカロース体の抱合体又は結合体であると特定されております。

19行目からですが、極性代謝物は総残留量の50%を超えることはないと考えられたとなっております。

16ページの3行目から3日間の飲水投与試験について記載しております。HPLCによって筋肉や肝臓等のスピラマイシン及び脱ミカロース体の濃度を測定しております。結果は表9に示しております。肝臓で最も高い濃度が示されております。

19行目からですが、これらの試験の結果から、スピラマイシンは、加水分解により脱ミカロース体に代謝されるものと考えられました。また、鶏の筋肉中の抗菌活性を有する残留物のほぼ100%がスピラマイシン及び脱ミカロース体であり、肝臓、腎臓及び脂肪付き皮膚では抗菌活性を有する残留物の50%と考えられたとなっております。

25行目から、ぶりについて記載しております。こちらは、スピラマイシン又はエンボン酸スピラマイシンを単回強制経口投与して、バイオアッセイによって測定しております。結果を表10及び11に示しております。表10はスピラマイシン、表11はエンボン酸スピラマイシンの結果となっておりますが、どちらの試験におきましても、肝臓に最も高い濃度がみら

れております。

17ページの21行目からヒトでの動態について簡単に記載しております。ヒトに単回経口投与した結果、投与3～4時間後にC_{max}がみられております。また、胆汁中排泄が主要な排泄経路で、経口投与の7～20%が尿中に排出されたとなっております。

以上、薬物動態になります。よろしく申し上げます。

○津田座長 どうもありがとうございました。

今、事務局から御説明がありましたが、最初に戻りまして、細川先生、それから山中先生からコメントいただいています。まずは、脱ミカロース体をネオスピラマイシンという表現にするか、事務局の御説明でよろしいでしょうか。

○山中専門委員 結構です。文章として気になったところについては、細川先生が修文しておいてくださっているのです、大丈夫だと思います。

○津田座長 細川先生、何か御意見ございますか。

○細川専門委員 今後の話になると思うのですが、前はデス〇〇体で、今回は脱ミカロース体で、どちらでもよいのですが統一してほしいと思います。元の文献にかなり影響されていると思うのですが、今回は元の文献に脱ミカロース体と書いてあったのでそっちに行ったと思うのですが、同じ専門調査会で片方はデス〇〇体、片方は脱〇〇体ではなく、今後統一したほうがよいと思います。

○津田座長 細川先生、ちなみにどちらがよいですか。

○細川専門委員 私の習慣的には脱〇〇体が、ずっと薬物動態ではそういう表現をしているので、そちらのほうが普通かなと思っています。

○津田座長 機会があるときに「脱〇〇体」という言葉で統一してはという意見が出ているということをもとにして、統一に向けて事務局でお願いできますか。

○水野評価専門官 はい、今後そうさせていただきます。

○津田座長 はい。

その他、少し代謝物の表現等に御説明がありましたが、それについても、細川先生。

○細川専門委員 これも一応前回、例として代謝物A、B、Cと示したのですが、例えば農薬専門調査会では代謝物M1、M2、M3となっていますので、これも全体としてもし可能でしたら統一していただいたほうが、農薬専門調査会とこちらを一緒にするなど、どちらかに統一してもらったほうがよいと思います。

○津田座長 では、それも一緒によろしく申し上げます。

○水野評価専門官 検討させていただきます。

○津田座長 あとは宮島先生からゼロをNDに直していただいたということ。それ以外で、どなたか先生、御意見等ございますか。

○石原専門委員 9ページの薬物動態試験で見落としてしまっていたのですが、11行目にある *Micrococcus luteus* の菌株の名前ですが、この菌は、分類が変わってしまっています。古い名称のままでよろしいでしょうか。

○津田座長 どうしたらよいでしょうか。

○石原専門委員 どちらかというと、この*M. luteus*で検査をするのがよく知られていて、今は多分様々な公定法にはこの名前が使われていると思うのです。ただ、ATCC9341のこの株は、新しい分類の名前に変わって売られているので、そこはどうすべきなのか私もわかりません。

○関口課長補佐 事務局からよろしいでしょうか。

こちらについては原文が旧の菌種名になっているということでこのように記載させていただいております。現行の菌種名については、脚注等で対応させていただければと思います。

○津田座長 ありがとうございます。では、そのようにするというので。

それ以外に御意見ございますか。

○高橋専門委員 教えていただきたいのですが、15ページの14行目から15行目の「脱ミカロース体の抱合体又は結合体」は、これは何を示しているのでしょうか。

○津田座長 よろしくお願ひします。

○細川専門委員 これは原文を読んだのですが、想像がつかなかったのも何も加えなかったのです。抱合体は抱合体でよいのですが、結合体は何と書いていましたか。bound formと書いていますね。bound formというのは何か。これは想像がつかなかったのも。山添先生、何か。conjugates or bound formsと書いてあった。

○山添委員 この化合物は、 α,β -不飽和なので、グルタチオンが非酵素的に結合します。酵素的にも結合します。だから、ひょっとしたらそれを区別しているのかなという気もしたのですが、正体はわかりません。

○細川専門委員 どちらにせよ、システイン抱合ができるが、酵素的をconjugateとして非酵素的をboundも何か変な感じがしますので、何か、これは僕も様々な想像をしたのですが、結局よくわかりませんでした。

○津田座長 ということは、どう表現しましょうか。

○細川専門委員 最初、修文をして、原文を見て、やはり修文できないなということでやめてしまったのです。

○山添委員 時々、結局アミノ酸やタンパクの断片に結合したりすると、付加体という言い方をしますね。多分それに類する意味合いで書いていて、分子量が比較的小さい単純なシステインではなくて、ほかのチオール体のようなものにくっついているものを、この結合体と言っているのかなという気がします。そういう場合は、多くの場合、付加体というような形を。

○細川専門委員 では、付加体にしますか。

○津田座長 これ以上調べることは難しいですね。

○関口課長補佐 そうですね、原文ですと、お配りしている参考資料の60ページにございます。この上から2パラグラフ目で、poultryの動態の記載がございます。そちらの8行目あたりに、identified asの後に、このconjugates or bound formsという記載がされております

が、これ以上のことは現状ではわからないということでございます。

こちらについて、「結合体」よりも「付加体」が適切であるということであれば、結合体又は付加体で、括弧してconjugates or bound formsという記載させていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○津田座長 どうでしょうか、bound formをそのとおり訳せば結合体で、細川先生が悩んだ末にいじらなかつたのも、多分それだと思います。そのままいくのはいかがでしょうか。ほかの先生方、御意見ありますか。

では、それでいきたいと思えます。

それ以外に何かありますでしょうか。

○池専門委員 細菌の問題で、8ページの26行目のレンサ球菌は、「好気性及び嫌気性」は削除して、単に「レンサ球菌」でよろしいかと思えます。レンサ球菌の一つの定義として乳酸発酵菌であるというところがありますので。

○津田座長 ほかの先生方もよろしいですか。26行目、単純に「レンサ球菌」ということですね。

○池専門委員 はい。

○津田座長 ありがとうございます。

それ以外にございますか。

○池専門委員 この薬はぶりの養殖には使っているのですか。ぶりに飲ませたという実験がありますので、一般にそういうような使い方はあるのですか。

○関口課長補佐 こちら8ページに使用目的・使用状況がございしますが、日本の承認内容として、すずき目魚類に使える薬ということですか。

○池専門委員 すずき目。ぶりも。

○関口課長補佐 ぶりもすずき目魚類に含まれます。

○池専門委員 そうですか。

○津田座長 ほかに御質問等ございますか。

なければ、よろしく願います。

○水野評価専門官 それでは、18ページから残留試験について御説明いたします。

まず、牛の残留試験についてです。

6行目から筋肉内投与試験ということで、スピラマイシン製剤を2回筋肉内投与して組織中濃度をHPLCによって測定しております。その結果は、表12に示しております。投与部位以外の組織におきましては、肝臓で最も高濃度の残留がみられております。また、こちらの表には示しておりませんが、脱ミカロース体の残留濃度はスピラマイシンとほぼ同様の濃度であったとなっております。

27行目から7日間混餌投与試験を記載しております。スピラマイシンを7日間混餌投与しまして、バイオアッセイによって組織中濃度を測定しております。結果は、次のページの表14に記載しております。こちらの試験におきましては、スピラマイシン単独投与またはス

ピラマイシンとオキシテトラサイクリンの併用投与の群が設定されております。結果としまして、2行目からになります。オキシテトラサイクリンの併用は、スピラマイシン及びその代謝物の残留濃度に影響しなかったとなっております。

こちらの表14の結果につきまして、事務局としまして、単独投与の第2群なのか、それとも併用投与の第3群のどちらの結果なのかわからないということで、参考データとしたほうがよいのか御検討をお願いしますとコメントをつけさせていただきました。

宮島先生からは、こちらの結果に「オキシテトラサイクリンの配合は、スピラマイシン及びその代謝物の残留濃度に影響しなかった。」とあり、*alone or in combination*とあるので、第2群と第3群両方まとめた値だと思われま。表14のタイトルのまま、データ扱いでよいと思いますというコメントをいただいております。

また、宮本先生からも、表の表題から、恐らく合わせた結果ではないかと思ひます。オキシテトラサイクリンは、残留にも、測定にも影響を与えなかったということから、「参考データ」とする必要はないと考えますとのコメントをいただいております。

また、次のページの上になります。山中先生から、こちらの供試動物の記載につきまして、性別及び頭数は不要でしょうかというコメントをいただいております。これより前の記述におきましては、多くが（品種、性及び頭数不明）となっております。論文までたどればわかるものも多いようなのですが、それならわからない旨の括弧書きはなくてもよいのではないかと思ひます。わからないことを明記するのであれば、その情報をわかっているときは書かなければなりませんというコメントをいただいております。

事務局よりということで記載させていただきますが、こちらは、供試動物に性及び頭数を記載しております。また、品種、性別、頭数の記載につきましては、これまでの評価書におきましても、参考資料でわかる範囲のものには記載しております。不明な場合はその旨を記載するようにしております。本評価書案においても同様に対応しておりますと回答させていただきます。

3行目から乳汁の残留試験について記載しております。こちらは、スピラマイシン製剤を単回筋肉内投与し、投与後25回の搾乳にわたって乳汁をバイオアッセイによって測定しております。結果を表15に示しております。こちらは、投与後1回目の乳汁中濃度が最も高いものとなっております。その後減少していく結果となっております。

18行目から豚の残留試験について記載しております。

まず、3日間筋肉内投与試験ということで、スピラマイシンを3日間筋肉内投与しまして、各組織中の濃度をバイオアッセイによって測定しております。結果を表16に示しております。こちらの結果、表16におきましては、腎臓に最も残留しております。次に肝臓というような結果となっております。

12行目から7日間経口投与試験について記載しております。エンボン酸スピラマイシンを7日間経口投与しまして、組織中の濃度をバイオアッセイによって測定しております。結果を表17及び18に示しております。表17につきましては、投与量が16 mg/kg体重/日、また表

18では投与量が25 mg/kg体重/日のものとなっております。こちらは、両投与量の試験におきまして、肝臓、腎臓で残留濃度が高い結果となっております。

22ページの7行目から経口または皮下投与試験ということで、スピラマイシンを単回経口投与または皮下投与をしております。結果を表19に示しております。こちらは、同じ投与量の場合におきましては、皮下投与が経口投与よりも生物学的利用率が顕著に高い結果となっております。どちらの投与経路におきましても、筋肉中濃度がほかの組織中濃度より低い結果となっております。

次の23ページの1行目から30日間または1週間混餌投与試験ということで、参考データがありますが記載しております。スピラマイシンを30日間混餌投与した場合、各組織中、最終投与後5日後には残留は全くみられておりません。また、1週間混餌投与した場合におきましても、最終投与の翌日から組織中に残留はみられておりません。

8行目から鶏の残留試験について記載しております。

まず、7日間混餌投与試験ということで、スピラマイシンを7日間混餌投与して、肝臓中の濃度をバイオアッセイによって測定しております。結果は表20に示しております。最終投与後の日数が経過するとともに濃度は減少しております。

22行目から10日間の混餌投与試験を記載しております。スピラマイシンを10日間混餌投与しまして、肝臓及び筋肉中濃度をバイオアッセイで測定しております。結果は表21に示しております。筋肉では最終投与5日後、肝臓では最終投与8日後に検出限界未満となっております。

24ページの3行目から8週間の混餌投与試験を記載しております。スピラマイシンを8週間混餌投与しまして、血液、肝臓及び筋肉中の残留濃度をバイオアッセイによって測定しております。結果を表22に示しております。1,000 ppm投与群におきましては、肝臓中に最終投与7日後にも検出される結果となっております。

次の25ページの3行目から鶏卵の残留試験について記載しております。

まず、7日間混餌投与試験を記載しております。こちらは、実験1と2とございます。実験1におきましては、7日間混餌投与しまして、最終投与後7日間通常の飼料で飼育しまして、その間の鶏卵中濃度をバイオアッセイによって測定しております。実験2におきましては、7日間混餌投与した後、12日間通常の飼料で飼育しまして、その間の鶏卵中濃度をバイオアッセイによって測定しております。結果を表23にまとめて示しております。実験1におきましても2におきましても、最終投与日が最も残留濃度は高い結果となっております。その後、日数が経過するとともに濃度は減少する結果となっております。

26ページの4行目ですが、宮島先生から、表20、22、23で検出限界未満の表現を統一しましたということで、「0」と書いてあったところを「ND」に修正いただいております。

6行目から経口及び筋肉内投与試験による鶏卵の残留試験を記載しております。こちらは、アジピン酸スピラマイシンを5日間飲水投与、またはエンボン酸スピラマイシンを7日間混餌投与、またはスピラマイシン水溶液を単回筋肉内投与しまして、鶏卵中の濃度をバイオア

ッセイによって測定しております。結果は表24から26に示しております。飲水及び混餌投与におきましては、最終投与1日後または投与開始7日目に全卵のスピラマイシン濃度が最も高い結果となっており、その後減少しております。筋肉内投与試験におきましては、投与2日後に最高濃度を示しております。

次の27ページの10行目からぶりの残留試験について記載しております。

まず、10日間混餌投与試験として、エンボン酸スピラマイシンを10日間混餌投与しまして、血液、胆汁及び各組織中の濃度をバイオアッセイによって測定しております。結果は表27に示しております。こちらは、血液及び組織中濃度は最終投与3～24時間後に最高値に達しております。また、胆汁が最も高い濃度となっております。

28ページの4行目からもう一つの10日間混餌投与試験を記載しております。エンボン酸スピラマイシンを10日間混餌投与しまして、血液及び胆汁中濃度をバイオアッセイによって測定しております。結果を表28に示しております。血液、胆汁はともに20 mg/kg体重/日投与群におきましては144時間後、30 mg/kg体重/日投与群におきましては240時間後、40 mg/kg体重/日投与群におきましては336時間後に検出限界未満となっております。

以上となります。よろしくお願いいたします。

○津田座長 どうもありがとうございました。

今までの御説明いただいた残留試験ですが、19ページの表14が「牛におけるスピラマイシン単独又はオキシテトラサイクリンとの併用による」と書いてあって、データが不明確だということですが、宮島先生、それから宮本先生から、基本的には併用でよいのではないかという御意見をいただいています。宮島先生、何か御意見いただけますか。

○宮島専門委員 宮本先生のコメントと一緒に、大丈夫ということです。

○津田座長 ほかの先生方、それでよろしいですか。はい、わかりました。では、それはそのまま大丈夫だということです。

あと、語句を宮島先生に直していただいたというぐらいですか。どなたか先生方から御意見、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。

○水野評価専門官 28ページの20行目から遺伝毒性試験について記載しております。

*in vitro*及び*in vivo*の試験の結果を次の29ページにあります。表29としてまとめてございます。こちらは、Ames試験の結果はありませんが、そのほか得られている試験につきましては、全て陰性の結果となっております。

まとめとしまして、5行目からになります。が、*in vitro*及び*in vivo*の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、スピラマイシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられたとさせていただきます。

こちらにつきまして、7行目から、事務局よりということで、Ames試験が報告されておきませんが、遺伝子突然変異誘発性を指標とする試験としてCHO細胞を用いた試験が陰性であることから、遺伝子突然変異については問題ないと考えて、上述の遺伝毒性試験のまと

めの記載としています。御検討をお願いいたしますとコメントを出させていただきました。

山田先生からコメントをいただいておりますが、まず1つ目としまして、「遺伝毒性がないという結論はそれでよいと思いますが、Ames試験の結果がないだけに、ほかの試験についてきちんと陰性であることを確認しておきたいので、もとの文献を入手できないでしょうか。資料には誤記があるようなので、陰性という判定のみ正しいとは言えないと思います」というコメントをいただいております。

また、同じところに関しまして下位先生からコメントをいただいておりますが、資料10のJECFAの記載に誤りが多いのでリファレンスを確認したいと思ったのですが、WHOへのレポートでみることはできません。今ある資料から判断して表29はよいかと思いますが、山田先生がコメントされていらっしゃるように、Ames試験の結果がないので、CHO細胞を用いた遺伝子突然変異試験の結果についての資料があればと思いますが、入手が難しいでしょう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は、事務局から厚生労働省に資料を要求しましたが、こちらは参考資料が全て社内資料となっております、非公表資料のため入手できなかったという回答を厚生労働省からいただいております。ですので、こちらの取り扱いについて御検討いただければと思います。

また、山田先生から2つ目のコメントとしまして、「表29の*in vivo*の小核試験に出てきておりますMIUという単位につきまして、この単位はこれで正しいですか、みたことがない単位です」というコメントをいただいております。こちらは、Mは100万の意味で使用されていると思います。もしMが不適当ということであれば、また具体的な数値に修正させていただきたいと思いますので、コメントをいただければと思います。

○津田座長 この部分のみで御意見を伺いたと思いますが、まず、Ames試験がないということについて、山田先生、下位先生からのコメントがありますが、山田先生、御説明いただけますでしょうか。

○山田専門委員 でも、これは抗菌剤ですよ。そもそも抗菌剤なので、Ames試験を実施しても非常に低い濃度で処理したものしか、あと、高濃度では菌が死んでしまうことが予想されますので、わざわざその試験を求めるということはあまり意味がないように考えます。下位先生も言われていますように、恐らく遺伝毒性はないという結論でよいのかなと。資料が入手できないというところで、確認できないところが気にはなるのですが、結論としては、遺伝毒性はないということで多分よいのではないかと思います。高橋先生、いかがでしょうか。

○高橋専門委員 よろしいかと思います。

○津田座長 教えてほしいのですが、46ページの後ろになりますが、大腸菌にはほとんど効かないですよ。Salmonella Typhimuriumにも効かないような気もするのですが。

○池専門委員 マクロライドはグラム陰性菌の外膜を透過しにくいです。

○津田座長 そうすると、Ames試験でもやれたはずのような気もして。

- 池専門委員 たぶん薬が外膜を透過しにくいいため細菌への影響が少ないかもしれない。Amesではみられない可能性はあるかもしれない。
- 津田座長 なるほど。
- 山田専門委員 菌体内に入らないと試験ができない。
- 津田座長 わかりました。要するに死ぬというより、実施しても意味がないということですね。
- 池専門委員 一般にマクロライドは、グラム陰性菌の外膜を透過しにくいいためこの薬をグラム陰性菌に作用しても、菌体内に入っていきにくいですから、Ames試験が使えるかどうかいかがでしょうか。
- 津田座長 高橋先生。
- 高橋専門委員 いや、よいです。
- 池専門委員 多少は入ると思いますが、グラム陽性菌に比較すると少ないと思います。
- 津田座長 Ames試験がないということに関しては、きちんとその説明ができています。だから、HPRT座位での試験をしたと。それでも陰性だった、そういうことですね。
- 高橋先生。
- 高橋専門委員 その場合、Amesの菌は膜を壊していますね。
- 池専門委員 その場合は菌体内にはいる可能性はありますね。
- 高橋専門委員 そうですか。
- 池専門委員 外膜を壊していますか。外膜を壊した場合菌体内にはいる可能性はありますね。
- 高橋専門委員 大腸菌は壊していませんが。
- 池専門委員 正常のグラム陰性菌だと薬の透過は少ないと思います。
- 津田座長 大腸菌も吸収されないですか。
- 池専門委員 普通、外膜を透過しにくい、外膜を壊していれば透過する可能性はあると思います。
- 津田座長 でも、そうすると、すぐ死んでしまうでしょう。
- 池専門委員 少なくともこのマクロライドは、発がん性はほとんど問題ないのではないのでしょうか。これでよいと思うのです。
- 津田座長 Amesの菌は簡単に死んでしまって試験ができなかったかもしれないし、まともな菌だとするととても入らないとすると、しなかったのは当然かもしれない。
- 三森委員 すみません、やはりAmes試験がないのは気になります。山田先生、高橋先生にお伺いします。表29にCHO細胞を用いた遺伝子突然変異の*in vitro*試験がありますが、これで代用できないですか。復帰突然変異の*in vitro*はできないが、このチャイニーズハムスターの*in vitro*の遺伝子突然変異試験、これが陰性であるのは大きい意味がないのでしょうか。
- 津田座長 HPRTが余り使われずに、チミジンキナーゼが使われるのは、突然変異に関し

て限界があるという話があったような気がしますね。山田先生、専門の先生、どうなのでしょう。

○山田専門委員 Ames試験がないということでしたら、次に遺伝子突然変異をみているのはこの試験なので、これで代用するということになるかとは思いますが。あと、*in vivo*の小核が出ていないということも大きいと思います。それで、遺伝毒性は余り問題がないと結論するには、*in vivo*の小核試験が陰性であるということのほうが、もしかしたら重いかもしれません。

○三森委員 29ページの5行目から結論が書いてあるのですが、それをつけ加えてもらうことはできませんか。これだけの文章では、一般の方が読んで、その意味合いを理解してくれないと思うのです。

○山田専門委員 そうですね、私も2行でさらっと終わるのは何か、もう少し考えさせていただけます。

○津田座長 厚生労働省に資料を要求したところ、資料が手に入らなかったということですが、なぜしなかったなど、理由を聞くことは不可能ですか。

○池専門委員 多分もう一回メーカーに要求して、非常によく使われる薬ですので、どこかに論文が必ずあると思うのです。要求されたらいかがですか。

○津田座長 データがない理由などがあれば判断がしやすいと思いますが。

○池専門委員 一般的な薬ですので。

○関口課長補佐 海外メーカーがJECFAに提供した資料になりますので、恐らくその海外メーカーに直接問い合わせるのは非常に難しいかとは思いますが。何かしらの変わりになるような、変わりといいますか、ほかの人での何らかの資料など、そういうもので何かないかは探せるかと思いますが。

○津田座長 わかりました。

池先生がおっしゃったことも加えて、マクロライド系のヒトで使われている抗生物質であるが、ヒトでの発がん性、変異原性が報告されていることはない。Ames試験での判断は、抗生物質であることから考えて、困難と考えられる。しかしながら、それにかわる代表的な試験の一つであるHPRT座位試験で陰性であり、染色体異常もないので*in vitro*の変異原性はなく、さらに*in vivo*の小核試験でもないので、生体にとって問題のある遺伝毒性がないと考えられるなど、そのくらいまで書けますでしょうか。

○三森委員 高橋先生と山田先生がそれでオーケーであれば、私は異論ないです。

○山田専門委員 そのような文章にさせていただきます。

○津田座長 では、池先生、高橋先生、山田先生の意見を入れて、そのような書き方でまとめていただくということによろしいでしょうか。

では次に進んでください。

○水野評価専門官 30ページの2行目から急性毒性試験を記載しております。

まずは、実験動物の急性毒性試験につきまして表30にまとめております。こちらの結果

ですと、経口投与につきましてはLD₅₀は3,000 mg/kg体重/日以上の結果となっております。

31ページの2行目から、急性毒性に関してみられた所見を簡単に記載しております。アジピン酸スピラマイシン及びエンボン酸スピラマイシンはラット及びマウスにおきまして、経口投与後の急性毒性は低かったとなっております。また、経口投与におきまして、高用量を投与した場合に、ラット及びイヌで食欲不振や下痢等がみられております。また、病理組織学的検査におきましては、ラット及びイヌで肝臓において病変がみられております。

14行目から、参考データですが、ブリについての試験を記載しております。こちらは、エンボン酸スピラマイシンを単回強制経口投与しております。血液学的検査の結果を次のページの表31に記載しております。

22行目からですが、組織学的所見としましては、全投与群に肝細胞に軽度から高度の萎縮がみられております。しかし、対照群にもみられましたことから、長期絶食による飢餓性の変化と判断されております。

血液学的検査におきましては、投与14日後に、各投与群におきまして赤血球の小型化と低色素性の傾向がみられております。

こちらの赤血球の小型化と低色素性というところの文言につきまして、吉田先生から、原案でもわかりますが、「小球性低色素性貧血」とまとめることもできますというコメントをいただいております。

32ページの5行目から亜急性毒性試験について記載しております。

まず、ラットについて記載しております。最初の4試験は参考データ扱いとしております。

1つ目の4週間亜急性毒性試験につきましては、アジピン酸スピラマイシンを4週間経口投与した結果、毒性兆候はみられておりません。

また、11行目からの32日間亜急性毒性試験につきましては、アジピン酸スピラマイシンを32日間静脈内投与しております。投与期間中、振戦等がみられておきまして、また、84.4 mg/kg体重/日投与群におきまして、わずかな食欲低下、体重増加量の抑制がみられております。

20行目になりますが、剖検では異常はみられておりません。病理組織学的検査におきましては、脾臓に泡沫状マクロファージが84.4 mg/kg体重/日群の全例、56.3 mg/kg体重/日の数例及び28.1 mg/kg体重/日の1例にみられております。

25行目から90日間の亜急性毒性試験を記載しております。エンボン酸スピラマイシンを90日間強制経口投与しております。次のページになりますが、4行目で、血液生化学的検査でALPの僅かな上昇がみられております。また、病理組織学的検査におきましては、脾臓に細網細胞の増生がみられております。

8行目から8～10週間の亜急性毒性試験を記載しております。アジピン酸スピラマイシンを8～10週間皮下投与しております。200 mg/kg体重/日投与群におきましては、投与部位に壊死がみられております。また、血液学的検査におきまして、投与開始4週後にヘモグロビ

ンが減少し、飲水量及び尿量は増加しております。また、剖検におきまして副腎の肥大がみられております。

600 mg/kg体重/日群におきましては、200 mg/kg体重/日群と同様の所見がみられております。また、腎臓の水腫がみられております。消化管におきましても変性変化がみられておきまして、あと、副腎皮質細胞の空胞化がみられ、精巣には精子がみられなかったとなっております。

21行目から13週間の亜急性毒性試験を記載しております。こちらは、エンボン酸スピラマイシンを13週間混餌投与しております。投与量につきましては表32にまとめております。一般状態につきましては、50,000 ppm投与群におきまして体重増加量の抑制が顕著にみられております。

次のページになりまして、血液学的検査におきましては、10,000 ppm以上の投与群におきまして、その雌雄で好中球数の減少がみられております。

6行目から尿検査におきましては、50,000 ppm投与群の雄におきまして尿タンパク質の減少がみられておりますが、この影響は、投与開始第13週では統計学的に有意なものではなかったとなっております。

また、13行目ですが、病理組織学的検査でみられた唯一の影響は盲腸の拡張となっております。精巣の変性はみられておりません。

16行目から、まとめとしまして、本専門調査会の考えを記載しております。食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、投与開始6週後に10,000 ppm以上投与群の雌雄で好中球数の減少がみられ、回復期間においても好中球数及びリンパ球数の減少が10,000 ppm以上投与群の雄で顕著であったことから、本試験のNOAELは約140 mg/kg体重/日と考えたと記載しております。

22行目からイヌの亜急性毒性試験をまとめております。

まず、4週間亜急性毒性試験についてですが、こちらはアジピン酸スピラマイシンを4週間経口投与したところ、毒性影響はみられておりません。

28行目からも4週間亜急性毒性試験ということで、アジピン酸スピラマイシンを4週間、今度は静脈内投与しております。投与期間中に耳の紅斑並びに耳及び顔面の浮腫がみられております。剖検では、明らかな変化はみられておりません。

37行目になりますが、112.5 mg/kg体重/日以上以上の投与群におきまして、脾臓が腫大し、マルピーギ小体周辺部に散在性または巣状のマクロファージ浸潤を伴っていたと記載しております。

こちらの訳につきましては、次の35ページの4行目からのボックスになりますが、下線部の和訳の確認をお願いしますということでコメントさせていただきました。中山先生、吉田先生、今井先生からそれぞれ訳のコメント等をいただいておりますので、御検討いただければと思います。

6行目から、こちらも4週間の亜急性毒性試験になります。アジピン酸スピラマイシンを4

週間静脈内投与しております。結果としまして、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、病理組織学的検査に変化はみられておりません。

15行目から56日間の亜急性毒性試験になっております。アジピン酸スピラマイシンを56日間又は死亡するまで経口投与しております。試験終了時におきましては、2例を除いて全例が死亡しております。こちら、摂餌量につきましては、投与開始1~2週間後に減少し、特に死亡前においては顕著となっております。また、血液学的検査におきましては、投与群で貧血がみられております。

次のページになりますが、血液生化学的検査では、血漿中のトリグリセライド及びコレステロールが減少したとなっております。

剖検におきましては、脾臓に褪色また肥大化して脆弱となったとなっております。副腎の肥大、精巣の萎縮もみられております。

病理組織学的検査におきましては、腸管に異常はみられず、精巣では精子形成の低下がみられたとなっております。また、肝臓では、類洞内張り細胞が肥大しているとなっております。また、腎臓に損傷がみられておきまして、数か所に壊死がみられております。

こちらは、まず、脂質について吉田先生からコメントをいただいております。原文ではLipidsとなっておりますが、コレステロールの記載を考えるとトリグリセライドのことだと思いますということで修正いただいております。また、初め類洞内皮細胞と書いておりましたが、Liningと記載されており、内皮細胞と特定できないためということで修正いただいております。

15行目からイヌの28週間亜急性毒性試験を記載しております。アジピン酸スピラマイシンを28週間経口投与し、みられた所見を表33に記載しております。240 mg/kg体重/日群におきましては、活動低下、脾腫、甲状腺及び腎臓の褪色、また120 mg/kg体重/日以上投与群におきましてBUNの増加、肝臓及び腎臓の変性変化がみられております。

こちらは、まとめとしまして36ページの26行目に記載しておりますが、本専門調査会は、120 mg/kg体重/日群でBUNの増加並びに肝臓及び腎臓の変性変化がみられたことから、本試験におけるNOAELは60 mg/kg体重/日と考えられたとしております。

37ページの2行目からサル5日間反復投与試験について記載しております。

アジピン酸スピラマイシンを5日間静脈内投与しております。一般状態におきましては、筋緊張低下及び吐気発作が160 mg/kg体重/日群の数例及び75 mg/kg体重/日群の1例にみられております。摂餌量につきましては、全投与群で減少しております。また、血液学的検査におきましては、169 mg/kg体重/日群でヘモグロビン、赤血球、ヘマトクリットの僅かな低下がみられております。

こちら吐気発作の部分につきましては、山中先生からコメントをいただいております。最初の評価書案におきましては「吐気痙攣」と記載しておりました。こちらは山中先生から、直訳すると「吐気を伴う痙攣」ですが、サルなので吐気を申告することができません。吐く仕草をするが吐かないことが続くのをイヌ、猫で観察でき、「吐気」としますが、このような

吐く仕草自体を「痙攣」とあらわしている可能性があります。神経症状としての痙攣が起きているとは考えられないということとして、吐き気を示す動作がみられるということで「吐気発作」または「吐気動作」などの言葉ではどうでしょうかというコメントをいただきましたので、こちらは「発作」という言葉を使わせていただいて修文させていただいております。

17行目から魚のぶりの反復投与試験について記載しております。

エンボン酸スピラマイシンを10日間混餌投与しております。こちらは、特に死亡例等は見られておりません。病理組織学的検査におきましては、肝臓の実質細胞に軽微な萎縮がみられております。

次のページの2行目から、もう一つぶりの試験について記載しております。エンボン酸スピラマイシンを10日間混餌投与しております。その結果は、特に影響はみられておりません。

12行目から慢性毒性及び発がん性試験について記載しております。

まず、ラットの1年間慢性毒性試験を記載しております。アジピン酸スピラマイシンを1年間混餌投与し、その所見を表34、次のページになりますが、記載しております。表34では、240 mg/kg体重/日群までは特に所見はみられておりませんで、720 mg/kg体重/日投与群におきまして、雌雄におきまして肝臓、腎臓及び副腎の相対重量増加、また雌におきまして、体重増加の抑制がみられております。

また、38ページの23行目ですが、対照群を除く投与群で肝細胞グリコーゲンの枯渇がみられていますが、この所見の毒性学的意義は不明であったとなっております。

26行目から、本専門調査会のまとめとして、720 mg/kg体重/日群の雌で体重増加量の減少並びに肝臓及び腎臓及び副腎相対重量の増加がみられたことから、本試験におけるNOAELを240 mg/kg体重/日と考えたとしております。

こちらの、30行目からですが、事務局よりコメントを出させていただいております。参照8になっているJECFAの評価書におきましては本試験についてNOAELを記載しておりません。したがって、本専門調査会の判断としてNOAELを記載することでよいか御検討をお願いしますということでコメントを出させていただきました。

今井先生からは、事務局の評価案に賛成ですというコメントをいただいております。こちらで言う事務局の評価案といいますのは、雌の体重増加量の抑制のみを根拠にしまして記載しておりました。肝臓、腎臓、副腎の相対重量増加は含めていなかった記載になっております。

吉田先生からもコメントをいただいております。ラットの1年間慢性毒性試験、また2年間慢性毒性試験も体重増加抑制と相対重量の増加を最小中毒量と判断しているため、同じ基準でNOAELを設定するとよいと思いますとコメントをいただいております。

事務局よりということで、臓器の相対重量の増加もNOAELの設定根拠として記載したほうがよいでしょうかということでコメントさせていただいております。

吉田先生からコメントをいただきまして、相対重量の増加なので毒性とすることに異論も

あるかと思いますが、90日間までの試験を見返すと腎臓と副腎は標的臓器で、肝臓への軽い影響もあるようですので、毒性としておいたほうがよいのではないのでしょうかというコメントをいただいておりますので、御検討いただければと思います。

4行目からイヌの2年間慢性毒性試験を記載しております。

アジピン酸スピラマイシンを2年間混餌投与し、その結果を表35にまとめております。体重、血液学的検査、血液生化学的検査、尿の検査、血圧及び心拍数には影響はみられておりません。こちらは、100 mg/kg体重/日以上投与群におきまして、目で変化が顕著にみられております。15行目の右からになります。この変化は、構造的損傷を伴う脈絡膜上の光沢タペタム斑点沈着であったというような記載にさせていただいております。

こちらにつきましても、次のページの16行目にボックスで下線部の和訳の確認をお願いしますということで、中山先生、吉田先生、今井先生から、それぞれの訳をいただいておりますので、御検討いただければと思います。

また、39ページの19行目からになります。125 mg/kg体重/日以上投与群におきまして、試験開始65週で遠近調節の不全及び光感受性の不全を示しています。

40ページの2行目からになります。病理組織学的検査におきましては、各組織におきまして変性変化がみられております。これらの所見は125 mg/kg体重/日以上投与群で顕著で、100 mg/kg体重/日群では少なくみられております。また、網膜の空胞化や萎縮性変化が125 mg/kg体重/日以上群でみられております。

11行目から、本専門調査会のまとめとしまして記載しております。100 mg/kg体重/日以上投与群におきまして、こちらの脈絡膜タペタムの変化がみられたこと、また、肝臓、脾臓等の組織の変性変化がみられたことから、本試験におけるNOAELは75 mg/kg体重/日と考えたと記載しております。

次の41ページの上からラットの2年間慢性毒性、発がん性併合試験になっております。

ラットにアジピン酸スピラマイシンを2年間混餌投与し、みられた所見を表36に記載しております。こちらは、試験期間中、一般的に異常はみられなかったとなっております。ただ、300 mg/kg体重/日投与群におきまして、体重増加量の僅かな抑制がみられたとなっております。病理組織学的検査におきましては、投与に起因する影響はみられておらず、腫瘍の発生率の増加もみられておりません。

本試験のまとめとしまして13行目から記載しております。本専門調査会は、300 mg/kg体重/日投与群におきましてわずかな体重増加抑制がみられたことから、本試験におけるNOAELは150 mg/kg体重/日と考えられた。発がん性はみられなかったとしております。

こちらの試験につきまして事務局からのコメントを17行目からのボックスに記載しております。体重増加抑制と腎臓及び子宮重量の増加を毒性所見としてよいか御審議をお願いいたしますと記載させていただきました。こちらは、JECFAの評価書におきましては本試験のNOELを300 mg/kg体重/日としておりますので、このようなコメントを記載させていただいております。

なお、事務局としましては、その腎臓及び子宮重量の増加の部分についてですが、原文から相対重量ではなく絶対重量の増加と考えておりました。そのことから、NOAELの設定根拠の一つとして記載しておりましたが、この判断でよいかについても検討をお願いしますということで記載させていただきました。

吉田先生からコメントをいただいております、原文からだ絶対か相対かわからないので、御提案のようにただ「重量」という記載でよいと思いますといただいております。精巢毒性はありますが、雌の生殖器への影響ははっきりしません。しかし、否定することもできないので、子宮、腎臓とも投与の影響としておいてはどうでしょうかというコメントをいただいております。

また、今井先生からは、NOAELの値には賛成ですが、病理組織学的変化を伴わない臓器重量の変化はNOAELの要件にしないこともあるので削除しましたというコメントをいただいておりますので、御検討をよろしく願いいたします。

以上までとなります。よろしく願いいたします。

○津田座長 どうもありがとうございました。

では、大分前ですが戻りまして、急性毒性は字句等の修正をいただいただけだと思いますが、34ページから35ページにかけての参考データ、イヌなのですが、この訳について事務局から確認をしてということで、中山先生、吉田先生、今井先生からコメントをいただきます。中山先生。

○中山専門委員 大体書いてあることは同じですので、吉田先生の訳で結構だと思います。

○津田座長 わかりました。では、同じような内容で、今井先生も吉田先生ということですね。

○今井専門委員 はい、結構です。

○津田座長 では、そういう方向でお願いいたします。

それから次に、36ページに行きまして、吉田先生からlipidsをコレステロールとの関係でトリグリセライドにする、内皮細胞を変えるという、そのことについてコメントをいただいております。吉田先生、お願いします。

○吉田専門委員 脂質については書いてあるとおり、脂質とコレステロールが併記されると違和感を覚えるので、恐らくトリグリセライドのことだろうということです。

それから、おそらく内皮細胞だとは思いますが、原文に従うとそういった表現が妥当という気がします。

○津田座長 どうもありがとうございました。

その次に、次の37ページ、山中先生から「吐気痙攣」と訳したという、*nouseous*、これは「吐き気を催す」ということだが、という御説明をいただいておりますが、先生、よろしくお願いします。

○山中専門委員 ここに書いた言葉として、「とき」と読んでいただいても「はきけ」と読んでいただいてもよいのですが、「吐気発作」でも「吐気動作」でも、そういう言葉は多分

ないと思うのです。ただ、この元々のnouseous spasticityという言葉、ここでは吐き気に意味があるということと、それから、痙攣をあらわしている言葉が、元々のspasmですね。spasmといいますと不随意的な動きというような、昏倒してしまって体中が痙攣するというような痙攣のことではありませんので、そこで、ここでは「吐気発作」というような書き方をしておけば理解ができるかなと思います。

○津田座長 ありがとうございます。僕も大変勉強になりました。

この点について、ほかの先生方、よろしいですね。コメントをいただいたことを中心にして御説明いただきました。それらを含めてほかの先生方から何か御意見ございますか。ADI等についても、NOAEL等についてもよろしゅうございますか。

○関口課長補佐 事務局からでございますが、31ページから32ページのブリの急性毒性の参考データでございますが、吉田先生から、31ページの26行目の赤血球の小型化と低色素性の傾向の部分について、「小球性低色素性貧血」というような表現でも、という形なのですが、こちらの表現についても御審議いただければと思いますので、よろしく願いいたします。

○津田座長 すみません、吉田先生、お願いします。

○吉田専門委員 普通だと僕が書いたような表現をするのです。血液の検査をしたときに、MCVやMCHで評価する場合は僕が書いたような表現でよいと思うのですが、血液塗抹を引いて赤血球の形態をみて大きい小さい、あるいは薄いなど、ひょっとしたら行ったのかなとも今、読んでいて思ったので、そうであれば、今の案が適切かもしれません。

○津田座長 そうですね、貧血そのものは明確に認められていない状況ですので、こちらの表現ということで。吉田先生、それでよろしいですか。ありがとうございます。

では、慢性毒性試験に進んでいきたいと思います。様々な修文をいただいております。まず、38ページから、NOAELの記載について今井先生、吉田先生からコメントをいただいております。今井先生、お願いいたします。

○今井専門委員 18行目、19行目に追記させていただきましたのは、事務局案として当専門調査会としてNOAELの設定の根拠として体重を挙げられておりましたし、それに賛成でしたので追加させていただいた次第です。

○津田座長 吉田先生はいかがでしょう。

○吉田専門委員 本文中に記載することと、それから、NOAELの設定根拠にまとめて記載するところと分けて考えないといけないのを、多少混同していたのですが、それで、相対重量をそこに入れるかどうかという議論になっているかと思うのです。前から読んでいくと、この相対重量の変化も毒性学的変化があるのだということがわかるのですが、この文章のみ読むと、その相対重量の変化の程度もわからない、それから絶対重量の変化はないので、その程度の変化をNOAELの設定根拠に入れてよいかという、そのあたりの議論になるかと思えます。

迷っているのですが、ほかの先生方、いかがでしょう。

○津田座長 ほかの先生方、これについてコメントございますか。相対重量のみで絶対重量の変化が無く、体重の抑制ではなくて、体重のわずかな増加抑制なのですね。この表の書き方にも関係すると思うのですが、その点も踏まえてどなたか先生、御意見ございますか。

○今井専門委員 非常に難しいポイントだと思うのですが、最初、事務局案としては体重の記載がなかったわけです。参考資料をみますと、ここに記載しておりますように、投与開始14週後までは体重に対する影響は何ら認められなかったということなのですが、投与終了時、1年間投与すると影響が出たというような記載で、今まで慢性毒性の所見以前の亜急性毒性の段階では出なかったものが、長期化することによって出た可能性があるということなので、増加量の減少ではありますが、少し慎重に記載したというところがございます。

また、臓器重量に関しましては、私は、この試験以降で臓器重量の変化を一部削除しているところがあるのですが、ただ、この剤の場合、体内動態をみましても、肝臓ですとか腎臓からの排泄が非常に遅いというようなことがあり、また、病理組織学的にも、試験によっては空胞化を中心とした、あるいは壊死を含む所見が認められているものもありますので、吉田先生がおっしゃっているように、僅かな変化であっても、臓器重量も影響として捉えて、含めて、座長がおっしゃった体重のみでよいかという点については、臓器重量も合わせてNOAELとするのがいかがかと考えております。

○水野評価専門官 よろしいでしょうか。

申しわけございません。こちらのラットの1年間慢性毒性試験につきまして、38ページの30行目からで、JECFAにおいて本試験のNOAELを記載しておりませんということを書かせていただいておりますが、こちらの参考資料の下真ん中に書いてあります通し番号の88ページになります。上から4段落目になります。こちらでずっと読んでいきますと、その4段落目の上から4行目ですか、「when given orally at dose of up to 720 mg/day/kg」という、52週間、720 mg/day/kgまで経口投与した場合ということで、体重減少がhighest doseでみられたと。そして、最後で「no effect level was」ということで、240mg/day/kgと記載しておりました。

こちらのラットの1年間毒性試験の箇所から遠く離れたところにありましたので見逃しておりました。申しわけありません。

○津田座長 そうすれば、今の議論は、我々が基準にしている二次評価資料の評価と一致するということですね。今井先生、吉田先生がおっしゃったように、相対重量のみの変化と言えども、その理由が考えられる場合は毒性と判断できる。そして、体重の増加抑制ではあるが、それは総合的に考えて毒性と考えるということですので、表もこういうことを入れて、そしてNOAELを240 mg/kg体重/日とする、こういうことでよろしいということですね。

○今井専門委員 そのようなことで進めていただいてもよろしいかと思いますが、先ほど吉田先生も少し触れられたのですが、私、個人的には、NOAELの要件として上げる所見については、上の結果にも記載したほうが混乱を招かないのかなという気がするのですが、いかがでしょうか。

○津田座長 今の上げる所見というのは、27行目に入っていないですか。

○今井専門委員 27行目の記載に関しては、NOAELの根拠を上げていると理解しております。そのNOAELの根拠で突然相対重量のことが出てくるのですが、上の結果の列記には臓器重量の記載がない点についていかがかということですか。

○津田座長 なるほどね。では、それはそういうふうに入れたほうがよいと思います。よろしくをお願いします。

○吉田専門委員 済みません、これは、21行目に、「雌で脾臓及び腎臓の相対重量の僅かな増加」とあるのですが、NOAELの根拠に書いた肝臓、腎臓、副腎の重量もあるのですね。

○水野評価専門官 こちらの21行目は中間剖検時ということになっておりまして。

○吉田専門委員 ああ、そうか。では、最終で肝臓、わかりました。

○水野評価専門官 肝臓、腎臓及び副腎の相対重量の増加というものは、本文中にも入れたほうがよいということですか。表だけではなくて。次のページの表34にみられた所見ということでもまとめているのですが、このみではなくて、本文中にも記載したほうがよろしいということでもよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 そうですね、何か抜け落ちているようにみえてしまうので。

○津田座長 今井先生の御意見もそうですね。両方に入れるということでもよろしいですね。今までも書いてありますね。

○関口課長補佐 基本的には、NOAELの結論が出る前の文章として記載は、そのときはしていると思います。ただ、こういった評価書評価になりますと、JECFAの評価書にどう書いてあるかになりますので、それによって書いていない場合もあるかと思えます。

毒性の所見の取りまとめについては、先ほどの評価書の統一という観点からもあるのですが、農薬専門調査会ですと、余りこういう文章で細かくは書かないで、こういう試験を実施して、結論としては表のみを載せて、それでこういうNOAELを設定しましたということを書いているのみのような形にも、農薬評価書ではなっています。

動物用医薬品専門調査会なりこの肥料・飼料等専門調査会では、もともとのJECFAの評価書が表を使わずに文章で記載しているという傾向がありましたので、基本的にはずっと文章で書かせていただいていたという状況があります。

今回、比較的この調査会では初めてこの表を、毒性所見の表という形を併記させていただいておりますが、その辺、文章としてどこまで書くか、表としてどうするかという形についてもまた、今後検討、御相談させていただきたいと思っておりますので、よろしく申し上げます。

○津田座長 確かに農薬専門調査会では毒性を表に記載し、その前の記述は、様々な効果があるが、それはこういう理由で毒性とみななかったなどの説明が書かれていたように思います。今までは動物用医薬品や肥料・飼料等専門調査会では、どちらかという文章で記載していましたが、記載方法は今後御検討いただくということで、今回は入れてあったほうがわかりやすいように思いますね。

○関口課長補佐 これについては、結論の部分については上の文章に載せさせていただくことにしたいと思います。

○津田座長 よろしくをお願いします。

その次は40ページです。これは、慢性毒性試験のイヌですが、この表現、これもよくわからない書き方ということで、事務局からお願いがあって、中山先生、吉田先生、今井先生から修文があります。中山先生、御説明いただけますか。

○中山専門委員 それぞれの先生方で訳が違うのはしょうがないと思いますので、読んですっとわかるようなものを御採用いただければと思います。

○三森委員 よろしいですか。タペタムというと、人間にないわけではないのですが、夜行性動物に特異的なものです。それを一般の方が読んで、タペタムではわからないので、中山先生が記載されているように、「脈略叢輝板」という形で、その後ろに括弧づけてタペタムというように記載しておくのがよいと思います。

○津田座長 どうもありがとうございます。

今そういう御意見ですが、ほぼ、吉田先生、今井先生も訳的にはほとんど同じだと。何か今井先生、吉田先生、御意見ありますか。今井先生。

○今井専門委員 今の話の流れでよろしいかと思えます。

○津田座長 吉田先生も、はい、わかりました。では、この中山先生の訳ということで、よろしくをお願いします。

その次は、41ページから2年間の慢性毒性及び発がん性の併合試験です。これについて事務局からの質問に対して、吉田先生、今井先生からコメントをいただいていますので、今井先生、よろしくをお願いします。

○今井専門委員 先ほど少し触れましたが、私が、「腎臓及び子宮重量の僅かな増加」を削除させていただいていたのですが、他の試験の結果を鑑みて、ここではNOAELの要件として採用するという形で、吉田先生案に賛成したいと思います。

○津田座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、これでよろしいですね。

○吉田専門委員 僅かな増加なので、本来であれば背景データなどで比較して採用するかどうか判断したいところなのですが、今回わからないということなので残してはということになります。

○津田座長 ありがとうございます。

○三森委員 41ページのボックスの中で、吉田専門委員コメントに「精巣毒性はありますが」と。ラットにあるのですか。

○吉田専門委員 あります。短い試験で、どこかに書いてあったと思います。

○三森委員 短期毒性では見つかっているが、ということですね。私が申し上げたかったのは、この2年間の慢性毒性の中にあっただのかなど。

○吉田専門委員 すみません、そういう意味ではありません。短期試験です。

○三森委員 そうではないということですね

○吉田専門委員 はい、そうです

○津田座長 このNOAELの決め方等含めて、ほかの先生方、何か御意見ございますか。

では、なければ次に進んでいただきたいと思います。

○水野評価専門官 それでは、42ページの2行目から生殖発生毒性試験について御説明いたします。

まず、ラットの生殖毒性試験ということで、参考データの取り扱いになっているものです。スピラマイシンを8日間投与しておりまして、その結果としまして、精祖細胞における有糸分裂異常及び減数分裂異常がみられております。また、精母細胞の核変性が顕著にみられております。これらの変化は、雄の繁殖能力を低下させると考えられましたが、その低下の程度については、本試験から評価することはできなかつたとなっております。

13行目からもマウスの生殖毒性試験ということで記載しております。妊娠5～15日にアジピン酸スピラマイシンを強制経口投与しまして、母動物を自然分娩させております。妊娠21日に出産しなかった動物につきましては帝王切開して検査しております。

19行目からですが、母動物におきましては、400 mg/kg体重/日投与群におきまして、摂餌量は僅かに減少して、それに伴いまして有意な体重の減少がみられております。また、投与群におきまして胎児毒性はみられておらず、出生児体重にも影響はみられておりません。

25行目から、本専門調査会のまとめとしまして、400 mg/kg体重/日投与群の母動物で摂餌量減少を伴う有意な減少がみられたことから、母動物のNOAELは200 mg/kg体重/日、児動物のNOAELは400 mg/kg体重/日と考えられたとしております。

こちらにつきましては、29行目から、事務局よりということで、先ほどと同じようなコメントになりますが、JECFAの評価書におきまして本試験のNOAELを記載しておりませんが、本専門調査会の判断としてNOAELを記載することでよいか御検討をお願いしますと記載させていただきました。

桑形先生からコメントをいただいております。NOAEL設定に問題はないと思いますが、催奇形性の評価ができる試験系ではありませんというコメントをいただいております。催奇形性はみられなかったというところは削除する修文をいただいております。

次のページの上からラットの発生毒性試験。こちらも参考データとなっております。妊娠6～15日にアジピン酸スピラマイシンを静脈内投与し、妊娠21日に帝王切開して検査しております。母動物におきましては84 mg/kg体重/日群におきまして、投与直後に短時間の運動失調及び振戦、また流涎を呈する動物がみられております。黄体数、着床数、生存胎児数等への影響はみられておりません。また、本試験におきまして、胎児の異常の発生頻度の増加はみられておりません。

こちらは、小林先生から、文章全体として「動物」と「個体」の文言を統一したらどうでしょうかというコメントをいただいております。「動物」というほうに統一して修正させていただきます。

15行目から、マウス、ラット及びウサギの発生毒性試験について記載しております。妊娠5～15日にエンボン酸スピラマイシンを経口投与しております。その結果、胎児毒性、胎児の子宮内での成長に対する影響や催奇形性はみられておりません。

21行目からウサギの発生毒性試験を記載しております。妊娠6～16日にアジピン酸スピラマイシンを経口投与し、妊娠28日に帝王切開し検査しております。母動物におきましては、200 mg/kg体重/日以上以上の投与群におきまして摂餌量が僅かに減少しております。また、剖検の結果、200 mg/kg体重/日以上以上の投与群におきまして、母動物において著しい盲腸の拡張がみられております。

次のページになりますが、着床数につきましては、投与群と対照群で同様な結果となっております。200 mg/kg体重/日以上以上の投与群におきまして著しい胎児毒性がみられたとなっております。帝王切開時まで妊娠を継続した母動物の一腹当たりの生存胎児数に投与の影響はみられておりませんが、途中で流産しました母動物の一腹当たりの生存胎児数は有意に減少しまして、吸収胚数が顕著に増加しております。また、400 mg/kg体重/日投与群におきましては、顕著な胎児体重の減少という発育遅延がみられておりますが、骨化程度は正常だった。催奇形性がみられなかったとなっております。

10行目から、本専門調査会のまとめとしまして、200 mg/kg体重/日以上以上の投与群におきまして、摂餌量の減少等がみられたことから、母動物に対するNOAELは100 mg/kg体重/日、また、胎児に関しましては200 mg/kg体重/日以上以上の投与群におきまして、流産をした母動物において一腹当たりの生存胎児数の顕著な減少といった胎児毒性がみられたことから、胎児に対するNOAELは100 mg/kg体重/日と考えられたとしております。

こちらにつきましても、JECFAはNOAELを記載しておりませんでしたので、本専門調査会の判断としてNOAELを記載することでよいか御検討をお願いいたしますとコメントさせていただきまして、桑形先生から、NOAEL設定はできると思いますというコメントをいただいております。

17行目からウサギの発生毒性試験、参考データの扱いですが記載しております。妊娠6～19日にアジピン酸スピラマイシンを静脈内投与しております。母動物につきましては、試験期間中に死亡例又は瀕死状態により切迫殺がされております。しかし、これらの動物の剖検の結果、投与による影響はみられておりません。投与後にみられた所見としまして、不随意的な咀嚼、流産及び呼吸促迫が対照群を含めた全群においてみられておりますが、これらの変化は、被験物質投与群でより顕著であった。しかし、用量相関性はみられなかったとなっております。剖検の結果は、影響はみられておりません。

また、そのほか、着床数、生存胎児数、胎児体重等への影響はみられておりません。また、胎児の異常の発生頻度の増加もみられておりません。

45ページの上から、その他の毒性試験として、皮膚感作性試験について記載しております。モルモットを使った試験をしておりまして、結果としまして、アレルギー反応はみられておりません。

8行目から、ヒトにおける知見をまとめております。

こちらは、ヒトにおきましては、薬剤代謝酵素活性に影響を及ぼさないと考えられております。また、12行目からですが、フランスの副作用報告におきましては、ヒトに対する影響が低いことが示唆されております。所見としまして、胃腸障害がみられております。

19行目からになります。先ほどのモルモットの試験ですが、動物における皮膚感作性では陰性の結果が得られているのですが、スピラマイシンを使用する農業従事者また獣医師におきましては、接触性皮膚炎が誘発されたとなっております。

26行目から、一般薬理試験について記載しております。

中枢神経に対する作用としましては、ヒキガエルやウサギの心臓に対しましては、大量投与や高濃度で抑制的に作用しております。また、ウサギにおきまして、呼吸を一過性かつ軽度で抑制するとなっております。血圧に対しては降圧作用を示しております。

35行目からは末梢作用について記載しております。こちらは、ウサギ及びカエルを使って実施しておりますが、スピラマイシンの大量投与で拡張作用がみられております。また、ウサギの皮膚血管透過性を亢進させると記載しております。

次の46ページの3行目から平滑筋に対する作用ということで記載しております。こちらは、ウサギの摘出腸管は緊張しますが、モルモットの摘出腸管では弛緩するとなっております。

11行目から酵素に対する影響ということで記載しております。こちらは、マウスを用いて試験をしております。ペントバルビタール誘導睡眠時間については影響を及ぼさなかったという結果となっております。

17行目から微生物学的影響に関する試験をまとめております。

○津田座長 済みません、ここまでで審議させてください。

42ページの生殖発生毒性試験から、薬理試験まででよろしく申し上げます。

まず最初に、42ページ、桑形先生から修文をいただいております。特にNOAELを記載してよいかどうかに対して、それはよいが、催奇形性の評価ができる試験ではないというようなコメントをいただいております。桑形先生、御説明をよろしく申し上げます。

○桑形専門委員 試験全般的に事務局案に特に異論はないのですが、(1)に対しては、薬事資料は確かにこのように原案どおりに書いてあったのですが、FASの原著をみていくと、用語が適切ではなかったので用語の修正をしました。

(2) 発生毒性試験となっていたのですが、これは出産させて、児動物の検査をしているので、催奇形性の評価は除外しました。

(3) 以降ですが、用語の修正のみをさせていただきます。ただ、43ページの(5)の試験の30行目、私の修正が適切ではなかったのですが、今のままだと「実験報らが実施した」となっていますが、これは「実験者ら」に直していただければと思います。「著者ら」でもよいのですが。

続けてよいですか。(5)の試験もNOAELの設定に問題はないと思いましたが、原著

では、44ページの12行目から、原文では、「200 mg/kg体重/日以上

以上です。

○津田座長 ありがとうございます。

小林先生。

○小林専門委員 今、桑形先生から御説明ありましたが、(1)から(6)までの試験について、評価書の原文をみましても、事務局の原案が妥当なものだということを思いました。

それで、細かい修文に関しましては桑形先生がなさってくれたところもありますが、それ以外で私が追加したところも、(2)、(3)、(5)に関しましては、私も追加で修文させていただいたものが、この印刷物に反映されております。それで、(3)で、文章全体として「動物」と「個体」という文言を統一したらいかがでしょうかと書きました。統一性があつたほうがよいかと思って、事務局に申し上げました。

それで、44ページの1行目に、これは(5)の試験ですが、「着床数は、投与群と対照群で同様であった。」という表現がありまして、これは事務局と意見を交わしたのですが、原文をみますと、「着床数は、投与群と対照群で差がみられなかった」など、何かそういうほうが文言としてはよいかと私は思ったのですが、評価書の原文をみますと、「the numbers of implantation sites was similar」というような形で書いてあるということで、日本語の文としても同様であったということでどうでしょうかというようなやりとりをして、よいのではないかとなりました。

以上です。

○津田座長 どうもありがとうございます。

ほかの先生方、何か御質問、コメント等ございますか。

○細川専門委員 一般毒性はまだですか。

○津田座長 それでも結構です。

○細川専門委員 45ページのヒトにおける知見の最初が「薬剤代謝酵素活性」ではなくて「薬物代謝酵素活性」。

それから、次の46ページの(4)の「薬剤代謝酵素」も「薬物代謝酵素」なのですが、「ペントバルビタール誘導睡眠時間」というよりは、「ペントバルビタールの睡眠時間」か「ペントバルビタールによる睡眠時間」か、要するにペントバルビタール睡眠時間に対する影響ということで、「誘導」は違うような気がします。これは原文が見つからないのですが、どこにあるのですか。

○水野評価専門官 こちらは、参考資料10になります。お手元の資料の通し番号でいきま

すと84ページの2.1.3になります。こちらの3行目で、pentobarbital-induced sleeping time indicating no effect on drug metabolizing enzymesとなっております。

○山添委員 通常はペントバルビタール睡眠時間の延長。

○細川専門委員 エリスロンマイシンだと必ず睡眠時間の延長があるので、同じマクロライド系ということで実施したと思うのですが、要するに阻害されて睡眠時間が延長するというのでよくやるテストの一つだと。

○津田座長 pentobarbital-induced sleeping timeはペントバルビタールによって引き起こされた睡眠時間の延長という意味で、通常はペントバルビタール睡眠時間の延長と表現される。誘導と書くと薬物誘導と誤解される可能性があるで、訂正するということですね。あと、「薬剤」をともに「薬物」、これでよろしいですか。

あと、ほかの先生方から何か。

○唐木専門参考人 一つよいですか。46ページの3行目から平滑筋に対する作用というものがあります。これは津田先生の御専門だから私が言うことはないかもしれないが、これは非常に不思議な記載があるのでどうしたらよいかと思っていたのです。まず1行目、「ウサギの摘出腸管は緊張するが、モルモットの摘出腸管では弛緩する。」と。原文はこの冊子の133ページに、原文では「摘出ウサギ腸管を促進（緊張）させる」と書いてあるので、多分これは、蠕動運動を測定して、蠕動運動の促進をみているのかなという気がしました。そうすると、「緊張」がよいのか「収縮」がよいのか。あるいは「運動の促進」がよいのかという訂正が必要かと思います。

それから、5行目から、「これらの作用は、アトロピン又はアドレナリンを投与しても寛解されず、パパベリンの投与により初めて弛緩される」と書いてある。これがもし蠕動運動だとしたら、アトロピンやパパベリンを投与したら止まってしまうはずなので、そうすると、運動促進というよりも、単なる収縮なのかなと。原文を見て、さらにその原典を見ようかなと思ったら、もうこれの原典はないのですね。大した点ではないですが、これをどう解釈したらよいのか。

○津田座長 済みません、何ページになりますか。

○水野評価専門官 こちらの参考資料の133ページになります。

○唐木専門参考人 133ページの右側に書いてあります。

多分、ポイントはアトロピン、アドレナリンで、寛解されずというのは収縮だけを言っているのだらうと思いますが、そうすると、自律神経系を介していないと。パパベリンで弛緩するのは、これは弛緩系のことを言っているのではなくて収縮系のことを言っているので、そうすると、両方ともウサギの話であって、モルモットの弛緩する話はどうなるのかなと。そこも答えはないというところですね。これは津田先生の御専門なので、どうするのかがお任せしたいと思います。

○津田座長 ほかの先生方は何か御意見ございますか。

意味がわからないですね。

○唐木専門参考人　そういうことです

○津田座長　だったら、ここは、よくわからないし、結果にも影響がないから、削除でどうでしょうか。では、そうさせていただきたいと思います。

あと、ほかに先生方、何か。

○三森委員　45ページの9番、ヒトにおける知見で、事務局にお伺いします。20行目からスピラマイシンに対するアレルギー性のことが記載されているのですが、これはJECFAの資料でしょうか。1991年のデータですが、農業従事者や獣医師でスピラマイシンを使用している方たちに接触性皮膚炎が誘発されたとあるのですが、ほかのマクロライド系抗生物質で感作されてスピラマイシンを含有する食用組織を接食することによってアレルギーが誘発されたかどうかという、データはありませんか。JECFAが1991年に評価していますので、既に20年も前のことですから、少し気になるのです。農業従事者と獣医師のみであって、一般消費者はほとんど問題がないということであればそれでよいと思うのですが、何か情報がないでしょうか。

○関口課長補佐　マクロライド関係でそういう問題になるアレルギーは、過去にはなかったかとは思いますが。

○三森委員　酢酸スピラマイシンがヒトで使われているのですが、それではアレルギーが出るのですね。したがって、懸念があるので、何か調べようがないでしょうか。最近の過去10年間ぐらいで、症例報告でもこのようなことが生じるのかどうか。ないということであれば無視してもよいと思うのです。

○池専門委員　アレルギーの発生率は使えないのですか。

○三森委員　事務局に聞いたほうがよいですか。

○池専門委員　医薬品メーカーの添付文書のアレルギーの発症率を使用することはできないかどうか。その頻度によっては、薬の特徴として出やすいかどうかは解ると思うのです。

○関口課長補佐　公表されている資料であれば、当然使えますので、そこは参考にさせていただこうと思います。ありがとうございます。

○津田座長　そうすると、添付資料にどのように書かれているか、あるいは厚生労働省にそういったデータがまとめられているか、それはわかるのですか。

○関口課長補佐　医薬品医療機器総合機構等のホームページで副作用の情報等は確認できますので、確認させていただければと思います。

○津田座長　では、そのことを一言ここに加えるということで。

○池専門委員　もしそういう情報があれば。

○津田座長　よろしくお願いします。

ほかに何かありますか。

○石原専門委員　すみません。具体的な内容ではないのですが、抗生物質の濃度の記載について、力価がついているところと力価がついていないところが薬物動態から全体的にあるので、どちらかに統一すべきかと思うのです。今までほかの抗生物質関係でも力価の表記はな

かったのではないかと思うので、なくてもよろしいのではないのでしょうか。

○津田座長 18ページの下には書いてあると思いますが、事務局、その点いかがでしょうか。

○水野評価専門官 こちらは、参考としております資料で、例えばIU、国際単位で書かれているものに関しましては、そのmgへの換算等につきまして、そこで力価という文言を入れて記載させていただいております。あと、参考資料で力価と明確に書いているものにつきましては、そのとおりに記載しております。その辺が不明な部分につきましては力価を記載していない状態、例えばmg/gといったような記載とさせていただいております。

特に書く必要がないのであれば、力価という表現は抜くことも考えたいと思いますが、どちらがよろしいでしょうか。

○津田座長 原文に力価と書いてあるものはそれを書き、IUからの換算はその換算値として力価を書く。塩を含む製剤の重量かスピラマイシンの重量かが判らないときはそのまま記載する。これ以上は仕方がないのではないかと思います、いかがでしょうか。

○石原専門委員 多分、製剤は全て力価の表記であるべきなので、資料に書いていなかったとしても、実際には力価の含有量であると思います。例えばMICなども、実際には力価の濃度で示されます。それを力価と表記するかしないかは、学会によって、力価と書いてくださいなど、別に書かなくてよいなどと違いはあると思うのですが、実際には力価の濃度なのです。それが1つの資料の中に、ここは力価と書いてあるが、こっちはないものがあると、違う値のように見えてしまうので、書くのだったら全部書いたほうがよいのではないかと思います。

○津田座長 済みません、具体的にどれをどう書くか、今言っていたほうがわかりやすいのではありませんか。

○石原専門委員 私、全部力価をつけたほうが。

○津田座長 ページのどこにどのようにと具体的な書き方を言っただけですか。

○石原専門委員 混在しているところがあるのですね。

○池専門委員 例えば28ページ、10日間混餌投与試験で、5行目、10日間混餌投与、「40 mg (力価) /kg」、ここは力価が入っているということをとおっしゃっているわけですか。

○石原専門委員 そうですね。

○池専門委員 そして、42ページに行くと、42ページの例えば4行目で、スピラマイシンを8日間投与「(30 mg/kg体重/日)」と書いている、これは力価なのか何なのかという、それをおっしゃっているのですね。

○石原専門委員 はい。

○池専門委員 一般的には、このような表記は全て力価で記載していると思いますので、あってもなくてもよいかなという感じがします。

○山添委員 多分、純度の問題だと思うのですね。それで、多分ぶりなどに用いる場合は、比較的不純物を含んだ上のもので、力価的には1 kgのうち700~800 mgぐらいの相当のもの

を使って投与していて、それで、動物に対しては、抗原性のこともあるので恐らく純品に近いものを、標品としたものを用いていると思うのです。そういう可能性もあるので、わざわざ力価と言っているときは、抗菌成分としての評価としてはこれぐらい含んでいるものだよというインフォメーションが入っているのではないかと、そういう可能性もありますので、通常の使い方と違うと思うのですね。

○池専門委員 それはありますね。

○石原専門委員 ただ、魚の医薬品として承認されているようなものは、力価での含有量を担保しなければいけないので。

○山添委員 いや、それはよいのですが、要するにここのインフォメーションは、どの程度の純品を使って試験をしたかというインフォメーションが付加されていると考えたらと思います。

○池専門委員 では、もうこのままでいかがですか。

○石原専門委員 例えば、23ページ残留試験ですと、9行目から書いてある①7日間の投与試験の検出限界が「0.45 μg (力価)/g」と記載があるのに対して、②の試験は検出限界が「0.02 $\mu\text{g}/\text{g}$ 」ということで「力価」がなくなってしまうのです。こういうものが確認できない、これが力価ではないかもしれないと言われたらそれまでなのですが、でも、力価でないと逆に何をみているかわからないものになってしまうので、そこはもう力価として受け取るしかないのではないかと私としては思いまして、統一すべきかと。

○細川専門委員 すみません、②の実験は、次のページの表の下に「0.02 μg (力価)/g」と書いてあるので、これは力価で実施しているのではないですか。次のページの表の下に力価が出ていますので。

○石原専門委員 多分、単に表記が合っていないという部分と、元の資料の表記に影響されている部分が両方あるのではないのでしょうか。

○山本評価第二課長 座長のおっしゃるように、原著でどう書かれているか、それを参考に力価換算する部分はあるでしょうし、今言ったような、記載の統一ということで統一されていない部分もありますので、そこは事務局でチェックして、整理できるところは整理させていただくということで。

○池専門委員 先ほどの山添先生の意見は興味があります。確かにそういうことはあり得るだろうなと。そうすると、データの中でそういう記載があれば、この力価を入れるよりしようがないと思います。

○山本評価第二課長 私も、全部統一して入れるなどそういうことではなくて、原著でどう取り扱われているかを基本的に反映させつつ、ここは、さきほど細川先生がおっしゃったように、ここは漏れている部分なので直すという、そういう意味で一通りチェックをさせていただくと。

○津田座長 そうですね、表現に関しては、基本的には原文を尊重しながら、誤解がないように、できるだけ統一性をとって記載していくということでお願いします。

ほか何かありますでしょうか。

僕がお聞きしたいのが、生殖発生毒性に戻るのですが、44ページに桑形先生が直してくれた部分ですが、摂餌量の減少等と入れてくださったこの「等」は何でしょうか。

○桑形専門委員 何行目ですか。

○津田座長 11行目です。

○桑形専門委員 これは、母動物側は流産ということで、それを含めたのですが、流産と書かないで「等」で逃げました。

○津田座長 桑形先生、いわゆる普通の毒性試験ですと、体重減少を伴わないような軽度の摂餌量の減少は、普通、毒性として余り重要視しなかったように思っているのです。ただ、生殖発生毒性ですと、母親の摂餌量の減少がほかの一般毒性と違って重要性を持っていて「等」とされたのか、あるいは、流産が投与量によって増えていけば、等よりも「流産」としたほうがとも思うのですが。

○桑形専門委員 記憶の限りですと、流産は200 mg/kg体重/日以上でみられているのですが、例数については書いていないのです。座長がおっしゃるとおりに、摂餌量のみ減少で、別に生殖毒性だからといって特例があるわけではなくて、ケース・バイ・ケースだと思うのです。原文が、摂餌量の減少を母動物のNOAELの根拠にしていけないのですが、200 mg/kg体重/日以上で摂餌量の減少がみられたと原文に書いてあったので、私はそれを生かしたのですが、一般毒性との関連から考えると、「減少及び流産が認められたことから」と「流産」にしたほうがよいと思います。ただ、ほかに毒性があるかどうかは確認してから、最終的に事務局にお答えしたいと思いますが、それでよろしいですか。

○津田座長 もう一回確認していただいてよいですか。流産に関しては、この表現が、43ページの26行で「投与期間中妊娠を継続した動物では、体重に投与の影響はみられなかったが、流産した動物では対照群に比べ体重が」、これは、この200 mg/kg体重/日以上で流産が起こり、ということになるのですか。

○桑形専門委員 ずっと読んでいくと流産は200 mg/kg体重/日と400 mg/kg体重/日でみられているように書いてあります。

○津田座長 であれば、先生が書かれた「等」は、やはり摂餌量も減少し流産があったという表現の方がわかりやすく感じるのですが、先生いかがでしょうか。

○桑形専門委員 本当に流産と摂餌量減少のみが200 mg/kg体重/日であればそれでよいと思いますが、確認させてください。

○津田座長 はい。では、その点は確認して、事務局とよろしくお願いします。

それ以外に、微生物学的影響の前までで何かほかに御意見ございますか。

○細川専門委員 文章が何か不自然だったので、45ページの先ほどのヒトに対する知見の最初、「アンチピリン又はセファロスポリンの代謝に影響しなかった。」、そのため「チトクロームP450に結合しないと考えられる。」という、要するに、これは阻害しなかったことから、チトクロームP450には結合しないという形にしないと、これはいきなり「ま

た、」と言われると、文章的におかしいので。結局エリスロマイシンを意識して、エリスロマイシンはP450と複合体をつくって阻害するので、同じマクロライド系だが、阻害しなかったから結合しないものと考えられるという推測なのです。だから、この文章は削ったほうがよいのかもしれないが、削るのか、残すのだとしたら、この前の文章を受けて考えないと、前の文章の要するに代謝に影響しなかった、代謝を阻害しなかったからチトクロームP450に結合しないと考えられたとしないと文章が浮いてしまうので、そこを直したほうがよいと思います。

○津田座長 そうすると先生、残したほうがよいのですか。例えば上に持って行ってしまって、一緒に、「P450に結合しないので代謝酵素に影響を与えない」と。

○細川専門委員 これは、結合しないというエビデンスはないのです。要するに阻害しないから結合しないものと考えられたという流れなので、結合しないというエビデンスは一つもないのですよ。阻害しないから結合しないのではなかろうかと、後半の文章は推測なので。

○津田座長 そうすると、先生は切ったほうがよいと。

○細川専門委員 そうですね、事実のみ述べたほうがよいのではないですかね。

○津田座長 ほかの先生方、それでよろしいですか。事実を述べるということで、この「また、」以降は切るということにしたいと思います。

それ以外に何かほかの先生方ございますか。

では、微生物学的影響に関する試験について、よろしくをお願いします。

○水野評価専門官 46ページの17行目から微生物学的影響に関する試験を記載しております。

まず、平成18年度の調査に関する試験をまとめております。その結果は表37に記載しております。こちらの試験につきまして、次の47ページの上になりますが、こちらの試験の結果から得られますMIC_{calc}は0.347 µg/mLとなっております。

こちらの部分につきまして石原先生からコメントをいただいております。まず、1点目は、資料には、患者等からの分離と記載があるが、過去の評価書との表現の統一をどうすべきかと。また、表37のタイトルとの整合性を検討すべきというコメントをいただいております。2点目としまして、臨床分離株との記載は、疾病の原因菌であるような印象を受けるのではないかと。また、3点目としまして、表37について、通性嫌気性と嫌気性の区分についても、セフトオフルの評価書案では、その表記が削除されているので統一の必要性はないのかというコメントをいただいております。

まず、1点目につきましては、過去の評価書案等でいただいております御指摘を踏まえましてタイトルを修正いたしました。また、それにあわせまして表37のタイトルも修正しております。2点目につきまして、「臨床」という言葉を削除しております。また、3点目につきましても、表37の「通性嫌気性菌」及び「嫌気性菌」という部分の表記を削除しております。

7行目から、ヒト大腸内嫌気性細菌叢由来株に対するMICということで記載しております。

代表的4菌種の8菌株のMICを調べております。これらで得られた結果としまして最頻値MICというものを出しておりまして、その最頻値MICにつきましては、具体的には脚注の30ということで記載しております。こちらの最頻値MICは0.5 µg/mLとされております。

16行目からヒト腸内細菌叢由来株に対するMICとして、健全なヒト腸内細菌叢由来の9菌種のMICを調べております。全部で110菌株を試験しておりまして、MICは1 µg/mL以上となっております。MIC90につきましては128 µg/mL以上となっております。

48ページの4行目からヒトの5日間経口投与試験について記載しております。ヒトにスピラマイシン1 gを1日2回、5日間経口投与し、糞便及び口腔細菌叢への影響を調べております。投与開始5日後の糞便中からは689 µg/gの濃度のスピラマイシンが検出されております。口腔内におきまして、腸内細菌、腸球菌、ブドウ球菌等について定着増加はみられておりません。糞便中におきまして、腸内細菌及び腸球菌数にも投与の影響はみられておりません。

21行目から無菌マウスを用いた*in vivo*試験を記載しております。こちらはヒト由来の糞便中細菌叢を無菌マウスに移植しまして、移植7日後に表38のとおり、スピラマイシンを飲水投与しております。その結果は次の49ページになりますが、7行目からスピラマイシン耐性腸菌群の比率は全ての濃度の投与群において影響がみられておりません。また、陽性対照の第2群と第4群におきまして、スピラマイシン耐性腸球菌の比率が増加しております。しかし、陰性対照群におきまして、スピラマイシン耐性大腸菌群及び腸球菌の比率の変動が試験期間を通じて大きかったことから、この第3及び第4群においてみられておりますスピラマイシンに耐性の腸球菌の比率の有意な増加は不確かであると考えられております。

また、測定のために用いました選択培地のスピラマイシン濃度も1濃度であったことから、これについても考慮しなければならないとされております。

微生物学的影響に関しましては以上になります。よろしく申し上げます。

○津田座長 どうもありがとうございました。

石原先生から丁寧なコメント、あるいは修正をいただいております。先生、何か御追加ありますか。

○石原専門委員 46ページの18行目の(1)「ヒト腸内細菌叢由来株」と修正させていただいたのですが、池先生と御相談して、「由来株」を「分離菌」としたほうがよいのではないかと御意見をいただきましたので、以前の荒川先生からの御意見で、以前の評価書は「ヒト腸内細菌叢由来株」になっていたのではないかと思うのですが、その点、池先生とは若干意見が違って、どのようにすればよいかと思っています。

そうすると、全体的にはほかにも影響があるので、もし池先生から御意見があれば。

○池専門委員 株とするのか菌とするのかは難しい、一般に株又はstrainと表記した場合には、例えば、まず腸内分離菌、又はisolateという表現を使って、そこから何か実験に使うものを1つ選んで株化又はstrain化して使ったというような表現になると思うのです。だから、一般的に30株を、ヒト腸内細菌叢由来細菌あるいは分離菌というような表現で差し支えないのではないのでしょうか。事務局が最初に分離菌と書いてありますので、それに準じた

表現でいかがでしょうか。

ところが、難しいのは、分離した細菌から使用した細菌を、この菌の中から各10菌株というような表現もすることもあります。文章の中にあるように。ただ、表現としては、まずは由来細菌、細菌叢由来菌あるいは分離菌というような表現ではいかがでしょうか。事務局が最初に使った表現ですが。

○津田座長 池先生の御説明を踏まえて、石原先生いかがですか。

○石原専門委員 (1)の項目のタイトルは、最初の臨床分離ではなくてヒト腸内細菌叢に変更していただいて、由来株となっているところを分離菌に戻していただくのでよいのではないかと考えています。

○津田座長 それでよろしいですか。

ほかの先生方は。事務局、今までの例からみて、それで構いませんか。では、そのように直していただきたいと思います。

それ以外に何かございますか。

○石原専門委員 すみません、資料の記載の修正なのですが、47ページの9行目、*Peptostreptococcus*の後ろの「sp」は、今、多分これはイタリックになっていると思うのですが、ローマン体に直してください。

それから、私の修正が統一されていなかったのですが、11行目のCFU/mLの接種は、前の文章とあわせて濃度に戻していただけますでしょうか。

あと、同じく47ページの22行目の*E. coli*は、*E.*の後ろにスペースを入れてください。

あと、48ページの25行目ですが、すみません、私が修正を間違えまして、今、赤字で「ヒト腸内細菌叢の移植」となっているところを「糞便中」に直していただけますか。

以上です。

○津田座長 どうもありがとうございました。

今、イタリック体を元に戻す、接種を濃度にするなどの表現ですが、今、石原先生から、あと、ヒトの腸内細菌叢を糞便ですか。25行目は、ヒト腸内細菌叢をどうするのですか。

○石原専門委員 これは、前の22行目に書いてある糞便中細菌叢を接種しているという記載がありますので、「糞便中」に直してください。

○津田座長 はい。それも含めて、ほかの先生方、何かありますでしょうか。

そうしますと、微生物学的な影響全体を通して、どなたか他に追加あるいは。池先生。

○池専門委員 もう一つ、この言葉で、47ページの21行目で、「二番目に主要な細菌叢は」、ここは「主要な細菌は」でしょうか。「通性嫌気性菌（大腸菌及び*Enterococcus faecalis*）」でいかがでしょうか。一般に*E. faecalis*は乳酸菌ですが、通性嫌気性菌という表現で差し支えないと思いますので、大腸菌は通性嫌気性菌ですね。通性嫌気性菌でよいかと思えます。

それで、これは、46ページの表37のデータと、47ページの(2)、(3)の記載は、それぞれ独立したデータの説明ということでよろしいですね。はい、わかりました。

もう一つ、48ページの10行目の「口腔内において、腸内細菌、腸球菌、ブドウ球菌又は真菌の定着増加はみられなかった。」という表現、ここはどう理解すればよいか。普通、口腔内には腸内細菌、腸球菌、ブドウ球菌は存在することはあるのですが、一般に口腔内はこういった菌の定着した細菌叢ではないですね。これはどうすればよいか。この表現の目的は。易感染者 (compromised host) ならば腸内細菌が口の中にいてよいと思いますが、一般的な健常者には、あまり口腔内にいない。いても通過菌ですね。どうすればよいか。ここはどうしますか。熊谷先生、お願いします。

○熊谷委員長 元の文章がわからないのですが、腸内細菌は腸内由来の細菌なのか、それともサルモネラや大腸菌など、そういういわゆる腸内細菌なのかが一つよくわからないのがあります。それを確認いただいた上での話になるのではないかと思います。

○池専門委員 では、これは後で。

○熊谷委員長 それから、もう一つ、池先生の御指摘がありましたので、47ページの21行目の「二番に主要な細菌叢」の「叢」を外すわけですね。

○池専門委員 これはどうなのですかね。

○熊谷委員長 いや、それで、その3行上に「優勢細菌叢は」という文言があって、それに対応した文言なのだと思うのです。

○池専門委員 そうですね、ヒト腸内細菌由来、そうですね。

○熊谷委員長 これは、もとの文章はフローラになっているのでしょうか。

○石原専門委員 フローラの記載になっていたと思います。

○熊谷委員長 そうすると。

○池専門委員 そうですね。普通、日本語だとすれば、「細菌叢を形成する主要細菌は」というような記載が一般的かなと思うのですがね。その辺は後で考えましょう。

○津田座長 この文章と、池先生から言われた48ページの口腔内の表現とを、専門の先生と事務局でということによろしいですか。よろしく願いいたします。

ほかにありませんか。

それでは、今までを全部通して何か言い忘れたといたしますか、全体を通してというようなことはございませんでしょうか。お願いします。

○高橋専門委員 評価とは直接関係しないのですが、7ページと8ページの化学名を確認していただきたいのです。8ページの下から3行目に赤で書いてある「2SR,5S,6R」と書いてありますね。それが7ページの下から4行目の右側にはないが、それはよいのかどうか確認していただきたい。もう一つ、これは2つの書き方で、2番目のアジピン酸の酸が後に来ていますね。それで、もう一個は前に来ているという、これは通常こういう書き方をするのでしょうか。

○水野評価専門官 こちらのIUPAC名の英名につきましては、Pubchemというところから参考に引用しておりまして、そちらにこのように記載しておりました。再度検討させていただきます。

○高橋専門委員 見方としてどちらかに統一してもらったほうがわかりやすいかと。

○水野評価専門官 はい、確認、検討させていただきます。

○津田座長 では、確認して、そこはよろしくお願いします。

それ以外はございませんでしょうか。お願いします。

○山田専門委員 先ほど山添先生に教えていただいたのですが、この参考資料の257ページにAmes試験をやったと書いてありまして、この資料を、添付資料4というのですが、評価書の中では使われておりませんが、だから気がつかなかったのですが、ここに、何か空白が多いページですが、上にcancerogenesis、下にmutagenesisとありまして、mutagenesisには、Ames試験を実施して陰性だという結果があるのです。その下にはunpublishedと書いてありますので、結局データは得られないのですが。だからどう扱ってよいかわからないのですが、先ほどは、Ames試験のデータはないということになっていたのですが、これがある以上、ないとは書けない。陰性だということは書いてあるので。どこまでどのように引用してよいか今は判断できないのですが、一応陰性だという。77年で古いデータなのですが、ないとは書けないのと、あと、参考程度にしかならないかもしれないのですが、この3行のみなので、いかがいたしましょうか。

○津田座長 ありがとうございますというか、これをみると、これはあくまで。

○山添委員 津田先生、これは後ろの、論文の最後にRPと入っているのは、多分ローヌプーランだと思うのですよ。ローヌプーランのR&Dで実施していますから、だから公表されていない、社内文書だと思うのです。

○津田座長 待ってください。済みません、それはどこからわかったのですか。

○山添委員 いや、これ全部ページをめくって僕は見ていったのです。このファイルを。

○津田座長 先生、すごいです。具体的に。

○山田専門委員 この参考資料の目次に、12番目に会社が提出している食品健康影響評価に関する資料（未公表）というものに添付されている資料のうちの1つ、添付資料が1から10までありまして、ここに書いてある3は抜けているのですが、3は、実際上の10と同じものなので多分抜けているのだと思うのですが、そのうちの添付資料4というものです。評価書では引用なしと書いてありまして、実際ここには、こちらの評価書には引用はされていません。

100ページ以上の資料なので、見るのは大変かと。

○津田座長 これを我々は参考資料として知っているわけですね。ローヌプーランのR&Dで出しているという書類があって、unpublishedとはいいながら、データとしてはAmes試験をしてnegativeだったと書いてあるわけですね。これを引用することはできますか。

○関口課長補佐 脚注等を含めて可能だと思いますので、結論のみでも書かせていただければ、反映させることで対応させていただきたいと思います。

○津田座長 これがあると全然違いますね。さきほどの書き方が違ってきますので、そのあたりをよろしくお願いします。これがあれば、なお、ないということですので、結論は変わ

らないと思いますが、よろしく申し上げます。

それでは、最後の健康影響評価をよろしく申し上げます。

○水野評価専門官 49 ページ 20 行目から、食品健康影響評価を記載しております。

諸外国の評価書に関してということで、JECFA における評価を記載しております。JECFA におきましては、スピラマイシンの毒性試験及びヒトの腸内細菌叢に対する影響を調べた試験の中では、この *in vitro* の MIC を測定している試験の結果を安全性の評価に用いるのが適切であると考えておりまして、毒性学的 ADI は設定しておらず、微生物学的 ADI のみを設定しております。

こちらにつきましては、先ほどの微生物学的影響に関する試験の部分で出てきておりました最頻値 MIC 0.5 µg/mL に、標準的 *in vitro* 条件の細菌の発育阻害のデータを腸内における発育条件に外挿する不確実性を考慮しまして、ヒトの腸内細菌叢に影響を及ぼさない濃度として 1 µg/mL と推定しております。

具体的に 0.5 µg/mL から 1 µg/mL への算出方法につきましては、脚注 33 で記載しております。

また、ヒトボランティアの 5 日間の経口投与試験におきまして、糞便中に 689 µg/g のスピラマイシンが検出されておきまして、こちらを用いまして経口投与の分画として 5% と推定しております。

また、追加の安全係数としまして個人差を考慮した 10 を適用しております。

以上の数値をもちまして、第 38 回の JECFA の会議におきましては、微生物学的 ADI を 5 µg/kg 体重/日と設定しておりました。しかし、その後追加されました微生物学的試験の結果も踏まえまして、第 43 回の会議におきまして安全係数を不要としまして、ADI としましては 50 µg/kg 体重/日としております。

12 行目から、EMEA における評価を記載しておりますが、こちらは JECFA の安全性評価を追認する形をとっておりまして、ADI として 50 µg/kg 体重/日としております。

17 行目から食品健康影響評価を記載しております。まず毒性学的 ADI について記載しておりました。こちらの毒性学的 ADI につきまして、28 行目からのボックスで事務局よりということでコメントを記載させていただいております。JECFA におきましては、毒性学的 ADI は設定しておりませんが、本専門調査会として毒性学的 ADI を設定することでよいか御検討をお願いしたいと思います。

仮に毒性学的 ADI を設定する場合の記載として、19 行目から記載させていただきました。各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られていることから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられ、閾値の設定は可能であると考えられた。また、発がん性もみられなかったことから、毒性学的 ADI は設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験のうち、何らかの毒性影響が認められた試験の最小の NOAEL は、イヌを用いた 28 週間亜急性毒性試験における 60 mg/kg 体重/日であった。こちらの毒性学的 ADI の設定に当たりまして安全係数、また、その安全係数の根拠につきまして、次のページの

51 ページの上から事務局からのコメントを書かせていただきました。

まずは安全係数の設定根拠としまして、現在、2 世代繁殖毒性試験が実施されていないということでさせていただいておりますが、これでよいか御検討をお願いしたいと思います。また、係数につきましては以下に 2 つ考えておりまして、まず 1 つ目としましては、こちらの 2 世代生殖毒性試験が実施されていないことの 2 を適用しまして、種差 10、個体差 10、合わせて 200 としまして、毒性学的 ADI を 0.3 mg/kg 体重/日という案にしております。

案 2 としましては、追加の安全係数を 3 にとっておりまして、全体的に 300 となりまして、毒性学的 ADI として 0.2 mg/kg 体重/日としております。

以上につきまして御検討をお願いしたいと思います。

また、2 行目からは微生物学的 ADI について記載しております。こちらは先ほどの平成 18 年度の調査の結果から VICH ガイドラインに基づいて微生物学的 ADI を算出しております。MIC_{calc} は 0.000347 mg/mL、結腸内容物として 220 g、利用可能な経口投与の分画としまして先ほどと同じ 0.05、ヒト体重として 60 kg を適用しまして、微生物学的 ADI は 0.025 mg/kg 体重/日となっております。

17 行目から、ADI の設定についてと記載しております。微生物学的 ADI が毒性学的 ADI より小さいことから、スピラマイシンの ADI としては 0.025 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断したとなっております。

以上となります。よろしく申し上げます。

○津田座長 どうもありがとうございました。

今、事務局からもありましたが、まず問題にするところとして、毒性学的 ADI を記載すべきかどうか。あるいは記載するとしたらどうするかということですが、これについてどなたか御意見ございますか。

今までは基本的に特別の理由がなければ記載をしてきたということだとは思いますが。

○三森委員 事務局に聞きます。今までの評価書評価で生データを見ていないような状態で毒性学的 ADI を出したものはありますか。あるということならば別段構わないと思うのですが、ないということであった場合は今回初めてということになるわけですね。

○津田座長 そうですね。今まで動物用医薬品などで 2 次評価したときはどうでしたか。

○三森委員 JECFA の評価書評価を今回、当専門調査会でしているわけであって、JECFA が毒性学的 ADI を出さない。毒性データの NOAEL からみて微生物学的 ADI がずっと下であることから、初めにそう書いてありますね。49 ページの 23 行目に。これを支持するかしないかということだと思っております。入れないですね。評価書評価ですから、元データには私たちは入っていけないわけですので。

○津田座長 そうですね。ただ、元データには入れないが、一つ一つ 2 次評価資料を見ながら NOAEL は決めてきたということもありますね。

○三森委員 あと、2 世代生殖発生毒性で安全係数をいくつにするのか。発がん性試験も 2 種類実施してなくてラットのみです。Ames 試験のこともありますし、その辺の不確定要

素が様々ついた上で安全係数をどうするかという議論はエンドレスと思うのです。その辺のことを考慮しても十分、毒性学的な ADI は出せるということであれば、本専門調査会としてよいと思いますが、例えば安全係数を 2 にするのか 3 にするのか 5 にするのか。先ほどの Ames 試験はローヌプーランのデータがありそうなので、それを使えば一応遺伝毒性はなさそうだとこのところに行きますから、そこはクリアできますが、不確定要素が様々あるので、そこで ADI に持っていくのどこまでできるかという懸念があります。

○津田座長 三森先生の御意見ですが、ほかの先生方いかがですか。

○吉田専門委員 該当するイヌの 28 週間試験の自体の信頼性もあると思うのですが、資料を見返すと週齢が不明で、イヌは本来であれば 1 群 4 匹とりたいところなのですが、3 匹の試験だということもありますし、病理所見も本当は少し詳しい記載が必要なのですが、この程度しか書けないということなので、信頼するには足りないかもしれません。

○桑形専門委員 生殖毒性の 2 世代繁殖がないという以前に、催奇形性を評価する試験でウサギは (5) に記載しているようにある程度評価できるのですが、ラットの催奇形性評価ができないので、生殖毒性試験もデータが少ないかなと感じています。

○津田座長 ほかに御意見ございますか。

○今井専門委員 ほかの先生の意見に対してで申しわけないのですが、イヌの試験に関して 60 mg/kg 体重/日の信頼性が低いとはいえ、60 mg/kg 体重/日が一番低いということできりあえずこれを根拠にせざるを得ないという点と、三森委員が指摘されましたように、ここで毒性学的 ADI が出せるかどうかということなのですが、追加の安全係数の最大値が 10 ということを考えますと、場合によっては毒性学的 ADI が 0.02 mg/kg 体重/日ということになって、微生物学的 ADI がここに記載されているものをそのままみますと 0.025 mg/kg 体重/日ですので、毒性学的 ADI がより低くなる可能性があるのですが、何らかの形で毒性学的 ADI をこの専門調査会で判断しないと、食品健康影響評価ができないということになるかなと思います。

○津田座長 今、今井先生からそのような御意見がありました。

ほかの先生方。三森先生、これを書かないとすると、書かなくても毒性学的 ADI は、微生物学的 ADI よりはるかに高いことはわかっているということですね。ところが今、今井先生がおっしゃったように、そうとは言えないかも知れない。そうだとしたら、むしろきちり書いておいたほうが良いということになるということなのだろうと思いますが、どうですかそのあたりは。

○三森委員 評価書は、既に国際評価団体が評価している。そのデータを見て、それが支持できるということであれば、そこまでだと思うのです。しかし、そこから中に入っていきことはできないわけですので、毒性学的 ADI について追加の安全係数は 10 が適切なのか、5 が適切なのか誰もわからないですね。でも確かに、得られたデータで NOAEL は今井先生がおっしゃるように 60 mg/kg 体重/日です。これより低いものはないですので、あとは安全係数をどうかけるかということについては、様々なかけ方があります。そこを科学的な根

拠でと言われた場合に、科学的な根拠はないと思うのです。

そのようなことを思いますと、JECFA で評価して、49 ページの 23 行目から記載してあるような文章を当専門調査会が同意するかどうかということだと思います。できないとなったならば、先ほど今井先生が言ったように毒性学的な ADI をとにかく出してみる。その値が微生物学的 ADI よりも低くなったならば、取らざるを得ないですね。毒性学的 ADI からその辺を御議論いただけたらと思うのです。

○津田座長 三森先生、追加の安全係数ですが、発がん性が疑われる時は別ですが、生殖発生毒性の問題などといったようなときに、代表的なものはどれでしたか。デフォルトで大体 10 までかけるのは多過ぎるだろう。だから $\sqrt{10}$ 、つまりその半分、3 というものを結構使っていますね。例えば JECFA はそうですね。

この評価では NOAEL を決められるものはしっかり決めてきた催奇形性が評価できないなど、そういう問題はあるのだが、普通のデフォルト、標準的な追加の安全係数をかけても、0.025 mg/kg 体重/日以上になって、それは JECFA の判断と一致する。だから、JECFA を無視するのではなく、個々の評価を一つ一つしたとしても JECFA の評価と同様に、微生物学的影響が強くなるというような書き方をしたときでも矛盾はありますか。

○三森委員 JECFA がこう評価していることに対して、当専門調査会では毒性学的 ADI を出してみた。出てきた値は JECFA が言っていることとほとんど同じであるという、論調で書いてあればよいと思います。

○津田座長 よろしいですか。ほかの先生何かございますか。山添先生。

○山添委員 先ほどの 60 mg/kg 体重/日が NOAEL、イヌで出ていますが、28 週の試験でしたね。そこからとっているわけです。ところが、40 ページ表 35 で 2 年間のイヌの試験があつて、投与量の設定の下限から 75 mg/kg 体重/日が毒性所見なしになっているのです。すなわち、120 mg/kg 体重/日と 60 mg/kg 体重/日の間に 28 週の試験からあつて、そこで 60 mg/kg 体重/日をとったわけですが、長期の試験では 75 mg/kg 体重/日がとれているのです。そうすると、75 mg/kg 体重/日をとるということも可能なのです。値として採用すると考えれば。

そうすると先ほど次長が計算してくれたのですが、公比 3 倍とると微生物と同じになってしまうのです。安全係数 3 をかければ、データギャップを。微生物学的なものと同じ数値になってしまう。さらに 10 分の 1 ですね。だから私はイヌの場合をとるのだったら 75 mg/kg 体重/日をとってもよいのではないかと思うのです。長期間の試験で。単にそれは用量設定の問題のみであるので。もしも毒性のこの試験をとるとすればですね。

○津田座長 山添先生からそういう意見が出ましたが、先生方いかがですか。

○細川専門委員 計算は要するに 1,000 分の 1 にする計算でよいのですね。

○山添委員 もし極端な形でとるとすれば。

○細川専門委員 でも 75 mg/kg 体重/日の 1,000 分の 1 だと 0.075 mg/kg 体重/日だから、微生物よりはるかに上ですね。

○山添委員 大分微生物より上になりますね。3 残りますね。

○細川専門委員 60 mg/kg 体重/日でもそうですね。

○山添委員 60 mg/kg 体重/日でもそうなのですが、試験としては 75 mg/kg 体重/日をとってもよいのではないかと思うのです。これの数値としては理屈的には。それで十分な差があって上だからということでもよいのではないかと思うのです。

○津田座長 ADI を決めるための NOAEL の値として、投与期間の長いほうを選択するという方法は昔から実施してきました。それ自身は私は構わないと思うのですが、今井先生、どうですか。

○今井専門委員 御説明に関しては、科学的に言っても非常に妥当な考え方だと思いますので、75 mg/kg 体重/日ということ。

○津田座長 それでは、そちらを代表的 NOAEL としてとり、75 mg/kg 体重/日とする。それを使えば追加の安全係数 10 を掛けても、0.075 mg/kg 体重/日になります。あと、三森先生が言ったのは追加の安全係数のとり方。要するに科学的な根拠になるかということですね。

○三森委員 発がん性試験はラットが実施されておまして、無毒性量もとれておりますし、発がん性もないということですから、発がん性に対する懸念はないと思うのです。したがって問題は桑形先生がおっしゃっているラットの発生毒性がないという、ことについて安全係数をいくつにするかということですね。

○津田座長 多分難しいのは、普通のヒトに対する毒性だとスピラマイシンを 1 日 2 g 5 日間経口投与した試験で、人に対して腸内細菌叢に対する限定的影響以外に特に問題が無かったと言うデータがあるのですが、胎児毒性はヒトで科学的に調べられていないのではないかと思うのです。それを担保する試験が、桑形先生おっしゃったように少しそこまで言えるかどうかというような試験になっている。ここをどう判断するかということになるかと思うのです。

ただ、追加の安全係数 10 は最高でこれ以上かけないわけです。種差 10、個体差 10 で、追加を 10 にするか、あるいはその間いくつにするかという大体半分の 3、即ち $\sqrt{10}$ くらいだと思うのですが、どうなのでしょう。国際的な流れは。

○三森委員 国際的な流れは様々あるのです。したがって一概に言えないのですが、JECFA が一番保守的だと思います。しかし、例えば農薬の JMPR になるとかなり安全係数は少なく見積もっているということがありますから、剤による性格を考慮しなければいけないと思います。今、イヌの 2 年間の 75 mg/kg 体重/日を NOAEL とした場合、例えば安全係数 1,000 でとると 0.075 mg/kg 体重/日ですね。

○津田座長 そうです。それでも微生物学的 ADI より高いのです。

○三森委員 安全マージンはあるわけですから、したがってかなり保守的にとったとして 1,000 とったとしても、十分微生物学的 ADI が低いということで、皆さんが御同意いただければそのような形で文章をつくられたらと思います。

○津田座長 私が今、理解している限りでは、ここの書き方は「JECFA は毒性学的 ADI を

決定していないが、我々は 75 mg/kg 体重/日というイヌの NOAEL を基準にして、種差 10、個体差 10 に通常かけられる最大の追加の安全係数 10 をかけて毒性学的 ADI を推定したが、その値は微生物学的 ADI よりも大きい値を示していて、これは JECFA の評価とも合っているので微生物学的 ADI を採用する」という表現でよろしいですか。では、そういう方向で進めていただきたい。

そうなると、あとは微生物学的 ADI ですが、決め方について石原先生、大丈夫ですね。微生物学的 ADI のこの決め方そのものに問題がなければ。

○石原専門委員 前回のセフトフルのときは、VICH のガイドラインには従わずに算出をしていたので、津田先生から内容を確認してくださいといただいています。今回はデータがそろって VICH のガイドラインに従っているということによろしいのではないのでしょうか。

○津田座長 どうもありがとうございます。

だとすれば、この微生物学的 ADI は 0.025 mg/kg 体重/日として、全体として ADI としては最終的に 0.025 mg/kg 体重/日を決めるということによろしいのでしょうか。

では、結論を 1 回読ませていただきます。今回、確認事項等の文言の修正がありますが、スピラマイシンの食品健康影響評価については、ADI を 0.025 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 をもとに評価書案をまとめていただきたいと思います。事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○水野評価専門官 ありがとうございます。

本日、何点か先生方の御意見等をいただきまして、修正する点があるかと思いますが、その点につきまして修正等をさせていただきたいと思います。その後、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きましては、事務局で内容を取りまとめまして、必要に応じまして改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○津田座長 その他、事務局からございますか。

○関口課長補佐 机上配布資料ということでお配りしておる資料を御覧いただきたいと思います。1 枚紙で「肥料・飼料等専門調査会への申請企業関係者の参加について」ということでございます。

これは前回、動物用医薬品専門調査会で承認申請等の評価の場合にはメーカーをお呼びして、質問をさせていただきますというお話を説明させていただきまして、こちらの専門調査会でも抗生物質を扱いますので、同様にメーカーを呼ばせていただくということで、次回以降、取り扱いを御説明しますということで予告させていただいたものでございます。

背景・趣旨等でございますが、今まで様々な指摘事項をいただいた際に、一度リスク管理機関を通してから申請者等に連絡するということが時間を要していたということで、直接申請者等がこちらの専門調査会での御意見を聞けるような状況があればニュアンスも伝わりやすいですし、評価の効率化にもつながるのではないかと考えているところでございます。

これにつきましては、先行して農薬専門調査会では実施をしておるところでございます、動物用医薬品専門調査会でも先般 9 月、先週の専門調査会からでございますが、行っているところでございます。

具体的にはこの対応でございますが、対象といたしましては基本的にメーカーから提出されている資料ということで、評価書評価のものは含まれないということで考えております。招聘につきましては、座長の要請に基づいて 1 週間前にリスク管理機関を通じてメーカーにお願いをするということで、ただ、メーカーが希望しない場合は行わないこととしております。

実際の審議会の場合には、評価書の審議においてメーカーへの質問事項について整理をさせていただきまして、そちらの内容の整理が終わりましたら、メーカーとの質疑応答を行わせていただきたいと思っております。それが終わった後、引き続き食品健康影響評価、最後の部分の評価書の評価を行っていただくこととしております。

基本的に非公開の会議ということで考えておりますが、公開の会議の場合に招聘するようなことがございましたら、メーカーの質疑については一部非公開とさせていただきたいと思っております。

その他でございますが、こちらの内容につきまして裏側に引き続きございます。その他ということで、基本的には動物用医薬品のうち抗生物質の承認申請あるいは再審査、インポートトランス等の場合をケースとして考えておりますが、飼料添加物につきましても新規の指定等に係るものでメーカーからの申請、申請企業が明確になっているようなものにつきましては、座長の御判断もいただきまして、飼料添加物の場合も招致をするという形とさせていただいております。

こちらに基づいて、できれば次回 11 月以降の本専門調査会で適用するような品目があれば行っていきたいと考えております。今回初めてお示しする形になりますので、また 2 週間程度先方へ改めて事務局から意見照会させていただきますので、御意見等ございましたらいただきまして、問題なければかためさせて、また御連絡させていただきたいと思っております。

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。

それ以外に事務局から何かございますか。

○関口課長補佐 そのほか特に事務局からはございません。

次回の日程につきまして御連絡いたします。次回の本専門調査会でございますが、11 月 7 日金曜日の午後を予定しております。開催につきましては、改めて御連絡させていただきますので、よろしく願いいたします。

本日はどうもありがとうございました。