

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第96回議事録

1. 日時 平成26年12月5日（金）14:00～16:51

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（ゲンタマイシン）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、荒川専門委員、池専門委員、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、宮本専門委員、
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12月4日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書（ゲンタマイシン）

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、第96回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は、石原専門委員、下位専門委員、戸塚専門委員、細川専門委員、宮島専門委員、山田専門委員の6名の専門委員が御欠席でございまして、12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。

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いては、お手元に肥料・飼料等専門調査会（第96回）議事次第が配付されておりますので、御覧ください。

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 それでは、議事、資料の確認をさせていただきます。

本日の議事は、動物用医薬品（ゲンタマイシン）の食品健康影響評価とその他になります。

資料の確認をお願いいたします。

本日の議事次第、委員名簿、座席表をお配りしております。

資料1、意見聴取要請。

資料2は評価書（案）動物用医薬品ゲンタマイシンになります。

参考資料はゲンタマイシン関連のファイルをお一人に1冊ずつお配りをしております。

資料については以上でございます。不足等はございませんか。

○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 それでは、御報告します。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日、委員会決定の2の（1）に規定する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はいらっしゃいません。

○津田座長 よろしいですか。

それでは、議題（1）に入らせていただきます。動物用医薬品（ゲンタマイシン）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、ゲンタマイシン評価書（案）を御用意ください。

こちらの6ページからゲンタマイシンに関しまして、主な構成成分のIUPAC名等を記載しております。

8ページにおきまして、2行目から、ゲンタマイシン硫酸塩を参考に記載させていただいております。17行目の4. 分子量におきまして荒川先生からC₁の硫酸塩の分子量、C₂の硫酸塩の分子量等からしますと、この数値は大きすぎるのではないかというコメントをいただいております。こちらの評価書（案）の7ページの15行目から書いております分子量につきましては、硫酸塩のものではなく、ゲンタマイシンC₁やC_{1a}そのものの分子量を記載しております。こちらに硫酸の分子量である98を足しますと、8ページの17行目の分子量に近い値となります。

現在記載しているこちらの分子式と分子量は、恐らくC₁の硫酸塩に該当すると考えられますが、その辺確認しました上で修正させていただければと思います。

また、20行目から使用目的及び使用状況を記載しております。ゲンタマイシンはアミノグリコシド系抗生物質で、主にC₁、C_{1a}、C₂、C_{2a}及び微量成分の混合物となっております。タンパク質合成を阻害することにより殺菌的に作用する旨記載しております。海外におきましては動物用及びヒト用医薬品として使われております。

9ページの4行目からになりますが、日本におきましてはヒト用医薬品として注射剤、外用剤、点眼剤が承認されております。動物用医薬品におきましても、牛や豚用の飼料添加剤、飲水投与剤等が承認されております。また、JECFAやEMEA、また2001年に日本におきましてもADIが設定されております。

今回、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準の見直しに関する評価依頼が来ております。

19行目から薬物動態試験を記載しております。

まず(1)につきましては、アミノグリコシド系抗生物質の薬物動態ということで記載しております。こちらはアミノグリコシドにつきましては、その極性や高い水溶性から、経口投与後の吸収率が非常に低いと考えられることを記載しております。

また、投与後、腎臓及び内耳以外の組織にはほとんど分布しない。血漿中のタンパク結合率は20%に満たないと報告されていると記載しております。

33行目からイヌの薬物動態試験について記載しております。

単回静脈内投与後、その投与後24時間の尿中には投与量の約3分の2が排出され、糞中には痕跡程度しかみられなかったとなっております。

また、もう一試験につきまして10ページの1行目から記載しております。こちらは総放射活性の測定及びバイオアッセイ、またRIAの三つの異なる方法で測定しました結果、同様の結果が得られており、このことから、イヌにおきましてゲンタマイシンはほとんど代謝されないことが示唆されたとなっております。

11行目から、牛の薬物動態試験を記載しております。まず、単回経口投与試験になります。こちらは単回強制経口投与後の血中濃度の経時的推移を表1に示しております。また、その際の尿中排泄量としましては、投与後7日間までの尿中排泄率はそれぞれ4.6、9.2、16.0%となっております。

糞中排泄量は個体によって異なっておりますが、投与後7日間までの糞中排泄率はそれぞれ91.2、87.7、66.4%となっております。

34行目から、7日間経口投与試験を記載しております。こちらの各組織中平均濃度を11ページの8行目から始まります表2に記載しております。組織中濃度は腎臓で最も高い結果となっております。

13行目から、豚の薬物動態試験を記載しております。

まず、ゲンタマイシン製剤を単回経口投与した際の血中濃度を表3に示しております。

尿中排泄量につきましては28行目からになります。投与後48時間の尿中排泄量は、投与量の約2～3%程度であったとなっております。

糞中排泄につきましては、投与後48時間までにおきまして4.84、32.02、30.67%となっております。

8行目から7日間飲水投与試験を記載しております。血清及び各組織中の濃度を表4に示しております。組織中の濃度は腎臓で最も高い結果となっております。

21行目から、鶏の薬物動態試験を記載しております。こちらは単回皮下投与試験となっております。血中濃度は投与30分以内にC_{max}に達したという結果となっております。また、各組織への分布は速やかで、腎臓中濃度は投与24時間後には50.4 µg/gであったとなっております。

12ページの31行目から残留試験について記載しております。まず、牛の残留試験について記載しております。

13ページになりますが、ゲンタマイシン製剤を7日間強制経口投与して、その血清、組織及び尿中濃度を表5に示しております。

血清中には最終投与0日後、これは最終投与3時間後ですが、血清中におきましては、こちらの最終投与3時間後のみにゲンタマイシンが検出されたとなっております。組織中濃度は、やはり腎臓中濃度が最も高く、最終投与40日後まで検出されたとなっております。

14ページの5行目から3日間経口投与試験を記載しております。結果は15行目からの表6に記載しております。腎臓中濃度につきましては、最終投与20日以降、検出限界未満となったとなっております。

18行目から3日間筋肉内投与試験の1つ目を記載しております。

ゲンタマイシンを3日間筋肉内投与しまして、その組織中濃度を表7に記載しております。腎臓では全試料からゲンタマイシンが検出され、最終投与7日後には10 µg/gを超える濃度となっております。

17行目から、もう一つ、3日間筋肉内投与試験を記載しております。結果は表8に記載しております。こちらは表8におきます投与部位における濃度のことに関しまして、16ページの【事務局より】のボックスの②で先生方に御意見を伺わせていただきました。こちらの0.100～0.200 µg/gという記載で適当かどうか御検討をお願いしますと御意見を伺わせていただきました。宮島先生からは、検出限界と合わせて0.100～0.200 µg/gとしてよいと思いますというコメントをいただきました。宮本先生からは、文字どおり解釈すれば200 µg/g程度で、200 µg/gより小さいと限らないとのコメントをいただいておりますので、こちらの記載について御検討いただければと思います。

16ページの2行目から、筋肉内及び経口投与試験を記載しております。こちらは投与後、腎臓中濃度は最終投与70日後におきまして0.48 µg/g、ほかの時点では0.3 µg/g未満であったとなっております。

13行目から子宮内投与試験について記載しております。投与後15日では3例中2例の腎臓

からゲンタマイシンが検出され、投与20日後では3例中1例の腎臓からゲンタマイシンが検出されたとなっております。

また、22行目からもう一つ試験を記載しております。

結果につきましては、17ページの2行目からになりますが、乳汁中におきましては、いずれの時点においてもゲンタマイシンは検出されなかった。投与30日後のどの組織からもゲンタマイシンは検出されなかったとなっております。

また、6行目からもう1試験記載しております、こちら結果につきましては乳汁、筋肉、肝臓及び脂肪にゲンタマイシンは検出されなかったとなっております。

15行目から豚の残留試験について記載しております。

まず、単回経口投与試験になります。一つ目の試験につきましては結果を表9に示しております。ゲンタマイシンは腎臓及び小腸からのみ検出されたとなっております。

31行目から、もう一つの単回経口投与試験を記載しております。

結果は、次の18ページの11行目から始まります表10になります。こちらにおきましては、腎臓中でゲンタマイシンの高濃度が長期間持続しておりますが、筋肉にはほとんど分布しなかったという結果となっております。

18ページの18行目から、単回経口投与試験cとしてもう一つ試験を記載しております。こちらは健康な豚と大腸菌症に罹患した豚を使った試験について記載しております。

24行目からですが、健康な豚を用いた試験におきましては、腎臓中の濃度は投与1日後で1.29 µg/gというような結果となっております。

30行目からさらにもう一試験記載しております、こちらは組織中濃度をバイオアッセイにより測定しております。

結果は、次の19ページの1行目からになりますが、筋肉及び脂肪からゲンタマイシンは検出されておられません。肝臓で投与3日後に1例から検出されておまして、腎臓におきましては投与14日後に検出限界未満となったという旨を記載しております。

5行目から、さらにもう1試験記載しております。こちらは結果につきましては、腎臓に有意な残留濃度が検出されたとなっております。

13行目から、3日間経口投与試験を記載しております。こちらは筋肉、肝臓及び腎臓中のゲンタマイシン濃度を蛍光偏光免疫測定法によって測定しております。また、腎臓及び肝臓につきましてはバイオアッセイでも測定しております。その結果におきましては、最終投与13日後、筋肉からゲンタマイシンは検出されておられません。また、肝臓につきましても両分析方法におきまして定量限界未満という結果となっております。腎臓におきましては、蛍光偏光免疫測定法におきまして検出された結果となっております。

27行目から3日間飲水投与試験の残留試験を記載しております。その結果を表11に記載しております。

また、20ページの5行目から、腎臓中のゲンタマイシンをバイオアッセイ及びRIAにより測定した結果を記載しております。この結果におきまして、投与後1日につきまして、抗菌

活性を有する総残留濃度、バイオアッセイで測定した濃度ですが、これに対するゲンタマイシンの比率が腎臓で0.76であったというような結果になっております。

13行目から7日間飲水投与試験を記載しております。

ゲンタマイシンを7日間飲水投与して、組織や血清、糞及び尿を測定しております。結果は表12に示しております。

血清では、全試料が検出限界未満となっております。また、組織におきましても、肝臓、筋肉、脂肪で検出限界未満となっておりますが、腎臓におきましては残留がみられているというような結果となっております。

21ページの5行目から、単回筋肉内投与試験を記載しております。

こちらは単回投与後、総放射活性を測定し、またバイオアッセイ及びRIAによって測定しております。総放射活性から算出しました組織中濃度を表13、また、バイオアッセイ及びRIAによって測定した腎臓中の残留濃度を表14に示しております。

三つの分析方法による結果はよく一致した結果となっていることから、ゲンタマイシンはほとんど代謝されないというような考察がされております。

22ページの13行目から、単回筋肉内投与試験bとして記載しております。組織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。これまでの結果と同様に腎臓で高濃度の残留がみられております。また、肝臓におきましても高度の残留がみられている旨、記載しております。

24行目から、3日間筋肉内投与試験について記載しております。測定は蛍光検出器付きHPLCによって行っております。

結果は次のページの表15に記載しております。

23ページの8行目から、鶏の残留試験ということで記載しております。こちらは鶏に皮下投与して、肝臓、皮膚/脂肪及び筋肉の残留濃度を測定しております。投与7日後には、筋肉からは検出されておきませんが、皮膚/脂肪及び肝臓でそれぞれ0.1、1.1 µg/g検出されたとなっております。

15行目からは、乳汁の残留試験を記載しております。まず、3日間筋肉内投与試験について記載しております。乳汁濃度をRIAによって測定しております。最終投与46時間後の1例におきまして、ゲンタマイシンが検出されておりますが、ほかの試料では全て検出限界未満となっております。

また、23行目からもう一試験記載しております。こちらは試験菌として *Staphylococcus epidermidis* を用いたバイオアッセイにより測定しております。どの乳汁からも抗菌活性を有する残留は検出されなかったとなっております。こちらの部分につきまして、宮島先生から、バイオアッセイに用いている菌名につきまして誤記ではないかというコメントをいただきましたので、微生物の御担当の先生方にお尋ねしまして、荒川先生、そして石原先生から御回答いただきまして、誤記だと思いますということで *S. epidermidis* が適切だという旨の回答をいただいております。

24ページの2行目から乳房内投与試験について記載しております。乳汁中濃度はバイオアッセイによって測定しております。投与期間中及び最終投与12時間後の乳汁中濃度が最も高かったとなっております。

また、もう一試験、11行目から記載しておりますが、こちらはゲンタマイシン硫酸塩とプロカインペニシリンGの配合剤を乳房内投与して、乳汁中濃度を測定しております。その結果を表16に示しております。こちらの表16につきましては、NDという表記で宮島先生から修文をいただいておりますが、その後、御連絡をいただきまして、NDはここにしか出てこないのもとの原案の不検出のままでよいと思いますということでコメントをいただいておりますので、もとの不検出に戻させていただくことを考えております。

24行目から、さらにもう一試験、乳房内投与試験を記載しております。乳汁中濃度につきましては、投与48時間後で0.08 µg/mL、投与84時間後には検出されなくなったとなっております。

さらに25ページの3行目から記載しております、ゲンタマイシン硫酸塩及びペニシリンプロカインを乳房内投与した際の試験結果を記載しております。最終投与12時間後には19.25 µg/mLという濃度が得られております。

14行目からもゲンタマイシン硫酸塩及びペニシリンプロカインを乳房内投与したときの試験を記載しております。最高濃度は最終投与12時間後の2.500 µg/mLとなっております。

以上になります。

○津田座長 ありがとうございます。

それでは、最初に戻りまして、8ページは荒川先生から分子量について。これは事務局の説明でよろしいですか。

○荒川専門委員 計算すると98を足してこの値になるのですが、その場合、事務局の御回答のようにC₁が全てであればその値でよいのですが、C₁以外にもほかに類縁物質が様々混じっているはずなので、その多分影響でもう少し値が下がってくるのではないかなということでこういう指摘をしたのです。あとは製剤によって類縁物質の混合量が違うと思うのです。だから、参考でゲンタマイシン硫酸塩という形でこれを出す価値があるのかどうかという。この幾つかの類縁物質の混合物だということがわかれば、製剤ごとに恐らく分子量は違う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。

ということは、分子量は、7ページに書かれていて、化学名が硫酸塩とあります。混合物などで変わってしまうものでしたら、この分子量は必ず書かなければいけないのか。そのあたり、書き方を含めて、荒川先生の御意見をもとにしながら記載方法を検討していただけますか。

○水野評価専門官 検討させていただきます。

○津田座長 荒川先生、それでよろしいですか。

○荒川専門委員 はい。

○津田座長 どうぞ。

○高橋専門委員 分子量は変わらないのではないですか。比率は変わっても、分子量はそのものの値ですので。

○荒川専門委員 C_1 が100%であればこの数字でよいのですが、ゲンタマイシン硫酸塩は、98を。

○高橋専門委員 その比率が違うだけです。

○荒川専門委員 C_1 、 C_{1a} 、 C_1 が100%ということであればこの値、数字でよいと思うのですが、計算してみますと C_1 、ゲンタマイシン C_1 硫酸塩ということであればこの数字で合います。477に98を足してこの値になりますが、 C_2 、 C_3 、ここには C_3 がないのですが、 C_{1a} 、 C_{2a} など幾つかの類縁物質が混じったものが実際に製剤として売られているので、そういうことを考慮すると575.67は高すぎるのではないかという指摘です。事務局で確認していただければと思います。

もう一点、指摘をさせていただいたのですが、8ページの21行目に*Micromonospora*と書いてありますが、これは確認するとこちらが確かに間違えているのです。*Micromonospora*で「u」を「o」に変えるのが正しいです。昔、こういう名前を使ったのかと思って調べたら、昔もspuraという書き方はしていないようなので、*Micromonospora*という名前がよいかなと思います。

○津田座長 「u」を「o」に変えるということですね。あと、私も今、混乱をしているのですが、高橋先生のおっしゃるのは多分8ページの10行目に書いているのは単品なので、単品であれば一義的に数が決まるのではないかということだと思います。

専門家の山添先生、どうなのでしょう。

○山添委員 実際に使われているのは、荒川先生がおっしゃったとおりに一部に発酵の過程でほかのものが、 C_{1a} などが入っていると思いますので、平均の分子量で重量比率を計算すれば変わってくるのだと思いますが、通常、こういうゲンタマイシンの硫酸塩といった場合には、多分この C_1 の代表値として出して、場合によっては、これは C_1 としてというような文章の記載を入れていただければ合うのかなと思います。

○津田座長 では、ここに C_1 として、と入れて、誤解のないようにということでしょうか。

○関口課長補佐 C_1 かどうか確認させていただきたいと思います。

○津田座長 よろしくお願ひします。

それでは、次に進んでいきまして、また数字のことなのですが、宮本先生と宮島先生からコメントをいただいています。15ページです。英語でmagnitude ofというものに200より小さいと書いたことということで、宮本先生から。

○宮本専門委員 すみません、余り自信がなくて。どうしてこういう書き方なのかがわからないのですが、200前後という意味なのかなと思ったのです。特に数字に大きな意味が

なければもとの書き方でもよいのかなという気はします。

○津田座長 英語でみるとそう思うのですが、また山添先生、すみませんが、「≒0.200」ではいけないのですか。あるいはどうなのでしょう。

○山添委員 宮本先生が書いていただいている程度でよいのではないかと思います。

○津田座長 書き方としてどうでしょうか。15ページの表8の下の書き方をすると、「≒0.200」でよいですか。

宮本先生のおっしゃるのはそういうことですね。

○宮本専門委員 そうです。恐らく前後という意味で。

○山添委員 宮本先生が書いてくださっている文章がよいのではないかと私も思います。要するに、どの程度の重さの天秤の重さがかかれるかということですね。濃度、実際にははかれて計算上の有効数字の単位の問題だと思うのです。だから、その辺で0.1~0.2と言うほどのものでもないと思います。

○津田座長 わかりました。では、ここを「≒0.200」でよいですね。そのようにしていただくということでもよろしいでしょうか。

それでは、次に進みまして、宮島先生、宮本先生から御修正をいただいています。23ページ、宮島先生から*S. epidermidis*の問題について荒川先生に答えていただいたということで、これは先生もうよいですね。

○荒川専門委員 これは原文がそうです。

○津田座長 ありがとうございます。

修正をいただいた部分はこういうところなのですが、ほかの先生方で何か御質問等、御意見等ございますか。

お願いします。

○唐木専門参考人 14ページの5行目から、牛にゲンタマイシンを強制経口投与して、バイオプシーで腎組織を採取し、9行目に最終投与30日後には安楽死処置をして腎臓を採取してとあります。この安楽死処置が引っかかるのですが、これは通常と殺なのではないか。ほかを見ると、最終投与30日後に腎臓を採取し、と簡略化して書いてあるので、わざわざここに安楽死処置をし、と入れなくてもよいのではないか。言葉だけの問題です。

○津田座長 では、入れないでということでもよろしいですね。お願いします。

ほかに何かお気づきの点等ございますか。ほとんど吸収されなくて腎臓にということですね。

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 25ページの25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*の試験結果を表17にまとめております。こちらはいくつかの試験において陽性という結果が得られております。

まとめの記載としまして27ページの9行目からになります。こちらはDNA修復試験、復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験等、さまざまな遺伝毒性試験が実施されております

が、その大部分におきまして陰性となっております。しかし、*Saccharomyces cerevisiae*を用いた遺伝子突然変異試験、また*E. coli*を用いたDNA付加体検出試験、マウスL細胞を用いた染色体異常試験及びヒト線維芽細胞を用いた染色分体交換試験において陽性となっております。

しかしながら、これらの結果は細胞毒性がみられる濃度での実施、試験のバリデーションが不明、陽性対照を欠くなど不適切な試験であることから、信頼性に欠けると考えられたというような結果となっております。

こちらは荒川先生、山田先生から修文をいただいております。

一方、*in vitro*のCHO細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験及び*in vivo*のマウス骨髄細胞試験を用いた小核試験はいずれも陰性であった。これらの試験はいずれもGLPに準拠して実施されており、その試験結果は、信頼できると考えられた。

以上のことから、ゲンタマイシンに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たと山田先生から修文をいただいております。

こちらの15行目なのですが、「陽性対照を欠くなど不適切な」という、この「不適切」という文言の部分につきまして事務局の中で検討しておりました際に、細胞毒性がみられる濃度での実施が不適切とまで言い切れるのかというようなことがございまして、こちらの「不適切な」という文言につきまして山田先生に削除等を含めまして御相談させていただきました。山田先生からは替わりの修文案としまして、「細胞毒性がみられる濃度での実施であることのほか、試験のバリデーションが不明、陽性対照を欠くなど不適切な試験であることから」という御提案をいただいております。こちらの部分の記載についても御検討いただければと思います。

また、25行目からになります。下位先生からコメントをいただいております。山田先生のこちらの修文案にagreeします。ただ、表17につきまして2点コメントいただきました。

1点目は、-S9や±S9の位置がセフチオフルの評価書案では濃度の前に記載している。今回、後ろに記載しているということで表記について統一したほうがよいかと思っておりますというコメントをいただいております。こちらは記載の統一につきましては検討させていただきます。

また(2)におきまして、こちらの表17の試験におきまして用量が不明なものが幾つかございます。用量不明は評価書としては芳しくないのではと思いますということで、こちらの参考資料でありますFAS34の記載している文献を全てフォローすれば用量がわかるものがあるのではないかと思いますというコメントをいただいておりますので、こちらでも文献を入手して、記載できるものは用量を記載させていただければと思っております。

○津田座長 よろしいですか。遺伝毒性だけは審議してしまいたいと思います。多少陽性になったものもあるのですがということで、山田先生からの修文もありました。また、下位先生からも修文がありました。高橋先生、いかがでしょう。

まず、下位先生の書き方は問題がないとして、濃度がわかる限り入れてもらう、これは全く問題ないですね。あと、事務局からありました、ある程度の濃度を上げたときに細胞毒性がみられる、バリデーションの有無について。これらが不適切と言えるか、あるいは信頼性に欠けるだけでよいのかなど、そのあたりは先生いかがでしょうか。

○高橋専門委員 山田先生から今朝送られてきました修文では、最初の細胞毒性がみられる濃度で実施されていることと、実験方法が不適切だという、その2つに分ければよいのではないかということとして、私としてもよいと思います。

○津田座長 そうすると、トータルとしてこれだけあれば不適切な試験であるということと言えるということですね。これらの試験は、細胞毒性がみられる濃度での実施試験のバリデーションは不明、陽性対照、こういうことを総合的にみると不適切な試験であるからと。

○高橋専門委員 細胞毒性がみられる濃度での実施については、不適切な試験ではないと思います。

○水野評価専門官 山田先生から提案いただいておりますのは、こちらの13行目の右から始まる、細胞毒性がみられるというところからのものですが、細胞毒性がみられる濃度での実施であることのほか、試験のバリデーションが不明、陽性対照を欠くなど不適切な試験であることから、ということです。

○津田座長 なるほど、おっしゃったことはそういうことですね。

ほかに先生方もそれでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○山添委員 先生方は「不適切な試験」という、この言葉にかかるところが気にかかってらっしゃるのだと思うのです。何が不適切かということ、要するに試験の実施条件に不適切な点があるということです。そういう意味です。だから、不適切な試験と断定できるかというところがわからないわけで、具体的な話としては、試験実施条件に不適切な点があり、としてしまったらよいのではないですか。そのほうがはっきりしているのではないですか。これは試験からは判断できないと考えたとすればよいのではないかと思うのです。

○津田座長 先生、いかがですか。よろしいですか。

○高橋専門委員 はい。

○津田座長 では、ここの部分は、陽性対照を欠くなど不適切な点があり、信頼性に欠けるからと。

○山添委員 試験の実施条件に不適切な点、試験法でもよいです。

○津田座長 試験方法。

○水野評価専門官 確認させていただいてよろしいでしょうか。試験の実施方法に不適切な点があり、ということではよいですか。

○津田座長 それでよろしいですね。細胞毒性がみられる濃度での実施であることのほかはよくて、その次が今山添先生に訂正していただいたようなことにしたらどうかというこ

とですね。では、それでよろしく申し上げます。

ほかの先生、よろしいですか。

池先生、どうぞ。

○池専門委員 日本語としては、そのほかこういうものもあるよという形になりますね。

○水野評価専門官 山田先生の案によりますと、細胞毒性がみられる濃度での実施であることのほか。

○池専門委員 それも不適切に入ってしまいますね。細胞毒性の記載は要らないのではないですか。不適切なことだけ書けばよいのではないか。もっと言えば、事実だけ書いてもよいのではないですか。不適切など、そういう言葉を除くのも一つの手かなと思ったのです。

○高橋専門委員 先ほど山田先生と話したのですが、山田先生としては、この不適切という表現は残してもらいたいという意見であって、このような文章になったのだと思うのです。

○津田座長 どうぞ。

○山本評価第二課長 細胞毒性がみられる濃度での実施が陽性結果の理由の一つであるなら、不適切なという理由と、別の理由としてもう一つ言うておく必要があるので、要るのか要らないのかを言っていたら文章は事務局で整理させていただきますが。

○池専門委員 細胞毒性ぎりぎりの濃度で検査することはあり得ますね。それでは、この文章が要らない。細胞毒性の濃度であるということは削除して、不適切なことだけ書けばよい。

○津田座長 でも、先生、細胞毒性がかなり強ければそのデータは信頼性には欠けますね。どうぞ。

○唐木専門参考人 質問ですが、ゲンタマイシンが高濃度であれば明らかな毒性があることは既にわかっていると、原文はその濃度を使ったという、そういう意味なのですか。その辺が引っかかるところです。

○山本評価第二課長 同じ意味で、具体的に27ページの脚注、2行目と3行目濃度で実施して陽性だったということについてはどう考えるか。

○津田座長 どうぞ。

○今井専門委員 池先生がおっしゃったように、信頼性に欠けるということと、細胞毒性濃度で陽性であったことで最終的に試験結果が陽性となっていることを分けるとすると、27ページ、14行目、細胞毒性がみられる濃度での実施であった。また、試験バリデーションが不明、陽性対照を欠くのは、以下、山添先生がおっしゃった文章を続けるということではいかがでしょうか。

○津田座長 どうぞ。

○唐木専門参考人 やはり、毒性試験は高濃度で実施したからけしからん、ということにはならない。だから、高濃度で毒性が出たら、それについてディスカッションするのが当

たり前です。毒性が出る高濃度で実施した、だからだめというのは議論としておかしい。だから、この部分は高濃度で実施したことを削除の理由にはしないほうがよいだろうと思うのです。

○池専門委員 13行目の「しかしながら」は14行目の濃度での実施であったにかかってくるはずです。「しかしながら」がここにあるから全部の文章にかかってしまう。

○山添委員 高橋先生、細胞毒性がみられる濃度で陽性を示したということが、どういう妥当性を欠くか、もう少し中身を先生から説明していただくとありがたいのです。

○高橋専門委員 特に、26ページの一番下のマウスL細胞の染色体異常試験でかなり高濃度で実施して陽性などです。

このCM891は多分forward（前進復帰突然変異試験）ですね。大腸菌の遺伝子突然変異試験のCM891が高濃度で陽性になっているということで、細胞ではよくこういうことが起きる場合があるということで、多分必ずしもこれをもって陽性と言えないのではないかということだと思うのです。

○津田座長 もう少し違う言い方をしますと、非常に高濃度にすることによって薬物がDNAに変化を与えて突然変異を起こすのではなくて、細胞障害その他の原因によって偽陽性が出ている可能性があるから信頼性に欠ける、こういうことですね。したがって、細胞毒性が出れば試験の信頼性に欠けるところまでは言える。ただバリデーションがされていなかったり、そういうほかのものは不適切と考えてもよいのではないかということですね。

もう一回ですが、今井先生が言ってくださった案で総合的に考えると一番よくあらわしているのではないかと思うのですが、高橋先生、いかがですか。

○高橋専門委員 特に細胞毒性がみられる濃度で、というところをどう扱うかは問題があると思いますが、先生の言われたことがちょうど多分山田先生の言っていることと同じことだと思います。

○津田座長 唐木先生、それでよろしいですか。

○唐木専門参考人 はい。2つに分けなくてはいけないのは、この論文は方法論に問題があるので信頼性に欠けますと。この論文の中で極めて高濃度を使ったときにこういった結果が出ているが、これが毒性として判断できるのかどうかについては疑問があるということをつけ加える。

したがって、方法論がおかしいだけで毒性をネグレクトしたと誤解をされないような説明をしておく必要があるということだと思います。

○津田座長 ですが、ガイドライン等には細胞毒性がみられるような濃度では信頼性に欠けるから、そういう濃度は使わないほうがよいというのはありますから、総合的にみたら今井先生の文章でよいですね。

どうぞ。

○山添委員 要は、具体的に言うと、これは抗菌剤なので、結局濃度を上げていけば当然細菌が死んでくるわけです。そのときに接種した菌で実際に死んでいるものの数が結構出

てくるから、結局算定をするときに生菌数が少ないところで測定したものでやられると、場合によっては変動があって、それがこの濃度だけ陽性に出たと理解してもよいのですか。そういう解釈ですか。それとも別の条件になるのか、その辺がよくわからないのです。

○高橋専門委員 はっきり言ってそういう感じがするのです。

○津田座長 あとは疑陽性の出方にさまざまあって、先生が今おっしゃった一番下の染色体異常試験などは、浸透圧を変えるなど細胞の状態が変わるだけで変わってしまうのだから、もう細胞が死ぬような非常に高い濃度で試験を行ったときには、疑陽性も出ると。

○山添委員 今の場合、私の言っているのは大腸菌なのですが、結局、ある特定の濃度だけそこで陽性になっているのは、そういう生菌数が少ない濃度で拾っていったときにそういう数字が出てしまったと理解できるなら、それはよいかと思うのです。

○高橋専門委員 唐木先生が言われたようなことをきちんと誤解のないような形で書いたほうがよいと思いますので、これは後でまた山添先生とも相談して修文するということがよろしいでしょうか。

○津田座長 ありがとうございます。

それでは、高橋先生、山田先生、下位先生とも御相談をされて、打ち合わせ、誤解のない文章ということでよろしくをお願いします。

では、次をお願いします。

○水野評価専門官 28ページを御覧ください。1行目から、まず急性毒性試験を記載しております。表18に試験結果をまとめております。こちら、経口投与におきましてはLD₅₀の値はかなり高い数値となっております。

29ページの2行目から、亜急性毒性試験としてまとめております。こちらは経口投与の試験は3試験ほどしかなく、残りは非経口投与の試験となっております。

まず、3行目から、ラットを用いました10日間亜急性毒性試験です。腹腔内投与をしまして実施試験を実施しております。明らかな毒性徴候はみられておりません。腎臓及び肝臓につきまして限定的に病理組織学検査を実施しましたところ、尿細管上皮の変性及び壊死、肝細胞の中等度の空胞化がみられております。

11行目から、今井先生からコメントいただいております、こちらの空胞化の程度の記載につきまして、(10)の試験の記載に合わせますと「軽度」になります。以前の評価書でslight又はmoderateをどのように訳していたかわかるとよいのですがというコメントをいただいております。こちらはこれまでslightは「軽度」、moderateは「中等度」と訳していたようですので、今回こちらの(1)の試験につきましては「中等度」という修文にさせていただきます。また、(10)の試験につきましても同様に修正させていただきます。

13行目から、ラットを用いました14日間の亜急性毒性試験です。14日間筋肉内投与をしております。100 mg/kg体重/日投与群におきまして明らかな毒性徴候がみられておりまして、7例が死亡又は瀕死状態のため安楽死処置されております。

30ページの4行目になります。25 mg/kg体重/日以上投与群におきましては、腎尿管ネフローゼの重篤度と並行して腎重量が増加したとなっております。

7行目から別の試験を記載しております。やはり14日間筋肉内投与をしております。

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査は行われておりません。こちらにおきましては、腎尿管の混濁腫脹、尿管中のタンパク性物質等が全投与群においてみられております。

18行目からさらにもう1試験行っております。こちらはゲンタマイシンBを14日間筋肉内投与をしております。

結果につきましては、250 mg/kg体重/日投与群におきまして近位尿管曲部に変性等がみられております。

こちらの試験の記載につきまして、吉田先生から修正いただいている部分につきまして、上皮細胞の腫脹、顆粒化、刷子縁の消失及び脂肪滴並びに尿円柱という意味だと思えますというコメントをいただいております。そのように修正させていただきます。

31行目からさらにもう1試験記載しております。こちらはゲンタマイシン又はゲンタマイシンC₁を14日間筋肉内投与をしております。投与に関連した死亡はみられておりません。

結果につきましては31ページの2行目からになりますが、ゲンタマイシン投与群におきましては腎皮質におけるリンパ球浸潤がみられております。また、ゲンタマイシンC₁の投与におきましては、リンパ球の浸潤は25及び50 mg/kg体重/日投与群においてみられております。

10行目から(3)としましてラットの混餌投与試験を記載しております。4週間混餌投与をしております。試験期間中死亡例はみられておりません。尿検査におきましては、50,000 ppm投与群におきまして軽微な潜血反応陽性例がみられております。

また、20行目からになりますが、病理組織学的検査におきまして腎皮質の尿管上皮変性が2,000 ppm投与群、10,000 ppm投与群、50,000 ppm投与群においてみられております。また、盲腸における粘膜上皮過形成が著しく、2,000 ppm以上投与群において雌雄ともに用量依存的に増加したとなっております。

26行目からになりますが、著者は、本試験におけるNOELは雄で400 ppm、雌で2,000 ppmと考えたとなっております。

29行目からになりますが、本専門調査会としまして、2,000 ppm投与群の雄に腎皮質の尿管上皮変性、また同群の雌雄に盲腸の粘膜上皮過形成がみられたことから、本試験におけるNOAELは400 ppm、雄におきましては25.4 mg (力価) /kg体重/日、雌につきましては24.5 mg (力価) /kg体重/日と判断したとなっております。

こちらの試験につきまして、吉田先生と今井先生からコメントいただいております。吉田先生からはまず潜血反応の部分につきまして、疑陽性というものを初め記載しておりますが、疑陽性は不適切だと思えますと、陽性反応が軽微だったという意味かもしれないということでコメントいただきました。こちらはもとの資料を御確認いただきまして「軽微な」という修正にさせていただきます。

また、盲腸の粘膜上皮過形成の部分、こちらは23行目から始まります網掛けの部分になりますが、こちらにつきまして盲腸の粘膜上皮過形成は、いわゆる盲腸所見の範疇から外れた所見だと思いますということで、次のページの32ページの上から3行目になりますが、修正案ということでこのような修文をいただいております。

また、今井先生からも、こちらの盲腸の粘膜上皮過形成の部分につきましてコメントをいただいております。軟便あるいは重篤でないと判断される下痢については事務局案のような文章を適用しておりましたが、粘膜上皮の過形成となると事情が違ってきます。吸収されなくても腸管に対して直接的に増殖性病変を誘発すると、ADIの設定に影響してくる可能性があり、報告書によりますと、最低用量群ではみられない変化のようです。ですので、NOAELの設定ができることとなりますので、安全性の評価は可能になりますというコメントをいただいております、修正案としましてこちらに記載しているようになっております。

32ページの2行目から、ラットを用いました4週間亜急性毒性試験を記載しております。

結果につきましては、11行目からになりますが、200 mg/kg体重/日投与群におきまして腎皮質の蒼白化、腎重量の増加等がみられております。

事務局からのコメントが一番最後から始まっておりますが、こちらは33ページの上からになりますが、こちらの試験につきまして、もとの参照資料におきましてはNOELが記載されております。しかし、本試験は非経口投与による試験であり、参考データとしていることから、本評価書案にはNOELは記載しませんでした。また、ラットを用いた52週間慢性毒性試験におきましても同様に対応しておりますとコメントさせていただきました。吉田先生から了解しましたというコメントをいただいております。

2行目から、14、21又は28日間の亜急性毒性試験を記載しております。結果につきましては8行目以降になります。こちらは血清中のCre及びBUNの上昇、尿の比重やpHの低下等がみられております。また、被験物質の全投与群の全例に近位尿細管壊死もみられております。

こちらは吉田先生から「糖尿」の部分につきまして「尿糖」で統一してはどうでしょうかというコメントをいただきました。したがって、これ以降、「糖尿」と記載してございました「尿糖」で統一させていただきます。

18行目から30日間の亜急性毒性試験を記載しております。

22行目からになりますが、156 mg/kg体重/日投与群の約半数例は投与開始12日以内に死亡しております。一般状態におきましても、同群におきまして自発運動の低下、衰弱、眼瞼下垂等がみられております。また、そのほか腎皮質の尿細管の変性、尿細管の拡張等もみられております。

もう1試験、34ページの9行目から記載しております。こちらは160 mg/kg体重/日投与群におきまして7例が死亡しております。剖検及び病理組織学的検査では160 mg/kg体重/日投与群の腎臓におきまして大量の硝子円柱、あと肝臓に軽度のうっ血がみられております。

17行目から、ラットを用いました13週間の亜急性毒性試験になります。13週間混餌投与しております。こちらは160 mg/kg体重/日投与群におきまして軟便が観察されております。

また、そのほか25行目になりますが、同群の雄で尿中ケトン体を有する動物数が増加したとなっております。

29行目からになりますが、本専門調査会の判断としまして、116 mg/kg体重/日投与群におきまして軟便及び尿中ケトン体がみられたことから、本試験におけるNOAELは19 mg/kg体重/日と判断したとしております。

33行目から、ラットを用いました13週間亜急性毒性試験を記載しております。

35ページの7行目からになりますが、剖検及び病理組織学的検査におきまして、腎重量の増加、尿細管の壊死等を見られております。

ラットを用いました6か月間の亜急性毒性試験が12行目からになります。こちらの結果におきまして、40 mg/kg体重/日投与群におきまして一部で腎臓の石灰沈着がみられたのみでほかの臓器には変化はみられなかったとなっております。

23行目から、ウサギを用いた21日又は90日間の亜急性毒性試験を記載しております。こちらは剖検や病理組織学的検査、あと血液学検査等に投与の影響はみられておりません。投与部位に紅斑及び浮腫がみられたのみとなっております。

33行目から、イヌを用いました14日間亜急性毒性試験を記載しております。

投与物質はゲンタマイシン又はゲンタマイシンC₁となっております。

結果は36ページからになります。血液生化学的検査におきまして、どちらの被験物質におきましても45 mg/kg体重/日投与群でBUNが上昇したとなっております。また、剖検等におきましても腎重量が増加していたり、病理組織学的検査で近位尿細管の変性がみられております。

14行目からまた別の試験を記載しておりますが、こちらも同様な結果が得られておりまして、27行目からになりますが、近位尿細管におけるリンパ球浸潤、ミトコンドリアの融合等が見られております。

32行目からもさらにもう一試験記載しております。こちらは死亡例、臨床上の毒性徴候はみられておりません。腎臓及び肝臓の臓器重量、病理組織学的検査に投与の影響はみられなかったとなっております。

37ページの1行目から、イヌを用いた3週間亜急性毒性試験になります。3週間筋肉内投与をしております。

60 mg/kg体重/日投与群におきまして虚弱や横臥及び不規則呼吸を示しております。そのほか血液生化学的検査で血清CreやBUNの上昇、また剖検病理組織学的検査におきましては全投与群で腎皮質の蒼白化、尿細管の壊死が見られております。

21行目からは、イヌを用いました30日間亜急性毒性試験を記載しております。こちらは剖検及び病理組織学的検査におきまして、20 mg/kg体重/日投与群におきまして腎臓に傷害がみられたとなっております。

もう一試験、32行目から記載しております。こちらは投与18日以内に投与群の全例が死亡したとなっております。剖検及び病理組織学的検査におきましては腎臓の腫脹、褪色及び重量増加等がみられております。

38ページの6行目から、イヌを用いました7週間亜急性毒性試験を記載しております。

投与物質は構成成分C₁及びC₂の比率が異なるゲンタマイシンとなっております。

結果はこれまでと同様に腎皮質の蒼白化等がみられております。また、投与群の被験動物に中毒性ネフローゼが顕著にみられたとなっております。

24行目からイヌを用いました12週間亜急性毒性試験となっております。

眼科学的及び血液学的パラメータは正常の範囲であったとなっております。剖検及び病理組織学的検査におきましては腎及び肝重量の増加、腎皮質の蒼白化等がみられております。

39ページの1行目から、イヌを用いました14週間亜急性毒性試験となっております。こちらは14週間ゲンタマイシンを経口投与しております。

6行目からになります。60 mg/kg体重/日投与群におきまして8例中2例に間質性腎炎がみられております。

9行目から、本専門調査会の判断としまして、60 mg/kg体重/日投与群におきまして間質性腎炎がみられたことから、本試験におけるNOAELは10 mg/kg体重/日と判断したとしております。

こちらは事務局からということで、60 mg/kg体重/日投与群の8例中2例にみられた間質性腎炎を毒性と捉えてよろしいでしょうかというコメントをさせていただきました。吉田先生からは、毒性とすることによりと思います。12か月間試験でも増加していますという回答をいただいております。

今井先生からもコメントをいただいております。ほかの投与経路による試験の用量や吸収率を考慮し、また12週間筋肉内投与試験でみられている尿細管の壊死がほぼ同じ投与期間の14週間経口投与試験ではみられないことから、毒性所見と捉えなくてもよいと考えますというコメントをいただいております。こちらの点につきまして、御検討いただければと思います。

13行目から、サルを用いました3週間亜急性毒性試験を記載しております。臨床徴候としましては、各投与群で運動失調や虚弱等がみられております。50 mg/kg体重/日以上の投与群におきましては痙攣が散発したとなっております。また、聴覚等にも聴力障害が生じたことが示されております。

40ページの5行目から、サルを用いました3週間亜急性毒性試験を記載しております。

臨床的な毒性徴候は30 mg/kg体重/日投与群に限定的にみられております。そのほか剖検では腎重量が増加してございまして、病理組織学的検査では近位尿細管曲部の混濁腫脹、あと皮質の線紋、変性及び壊死がみられたとなっております。

28行目から6. 慢性毒性及び発がん性試験を記載しております。

まず(1)としまして、ラットを用いました筋肉内投与による52週間慢性毒性試験を記載しております。

こちらは34行目になりますが、臨床的な毒性徴候や死亡例はみられておりません。

41ページの2行目からになりますが、剖検及び病理組織学的検査におきましては10 mg/kg体重/日以上以上の投与群で腎臓に影響がみられております。また、高齢ラットに通常みられる間質性腎炎の発現時期が、対照群に比べて投与群が早かったとなっております。

12行目から、イヌを用いました12か月間慢性毒性試験となっております。

17行目からになりますが、投与した脚に限局性の疼痛及び一過性の跛行が全群にみられております。また剖検及び病理組織学的検査につきましては、被験物質の全投与群におきまして腎皮質の蒼白化及び間質性腎炎が用量相関的にみられたとなっております。

29行目からは、既知の発がん性物質との構造的な類似性ということで記載させていただきました。発がん性試験は実施されておきませんので、ゲンタマイシンの構造を既知の発がん性物質の構造と比較しましてどうなるかというような記載をまとめさせていただいております。

こちらは結果としましては、ゲンタマイシンにその発がん性を疑わせるような構造はないというような旨の記載となっております。

以上になります。よろしくお願いたします。

○津田座長 どうもありがとうございました。

それでは、前に戻りまして、急性毒性試験は特別なコメントはなくて、やはり非常に入りにくいというデータを反映しているように思われますが、亜急性毒性試験で今井先生から字句、slight、moderateを指摘していただきましたが、これはそのとおりということで、事務局がそのように直したということですね。ありがとうございました。

あと30ページは字句については吉田先生から御訂正をいただいております。これについてもありがとうございます。よろしいですね。

あと31ページの吉田先生からの疑陽性は不適切ということで事務局が修正した点を御説明いただいでよいですか。

○吉田専門委員 尿検査は恐らく試験紙で実施していると思うのですが、±から+++、++++まで通常判断するのですが、±の結果をしばしば疑陽性という表現をする場合があります。ただ、それだと本来+にならないものが誤って+になったと誤解されかねないので、原文を確認していただいで±ということを確認していただきましたので、±は日本語で「軽微な」、+の「軽度な」に対して「軽微な」でよい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。あと、いわゆる盲腸の粘膜上皮の過形成について御説明いただきたいと思います。

○吉田専門委員 今井先生とほぼ同じ意見だと思うのですが、通常盲腸所見は、私は四角の中で書いてあるような機序で起こると思います。この会で何度か議論になっていると思

うのですが、軟便や下痢は程度によって判定する。病理学的所見があった場合は、通常毒性とすると思うのですが、今回みられた過形成はなかなかこれまでも出てこなかった所見なので、盲腸所見に含めるのは難しいであろうと思います。

○津田座長 ありがとうございます。そして、先生の修文では、増加したでとめておいてよろしいということですか。

○吉田専門委員 そうですね。あとは今井先生が書かれているようなコメントを付記するかどうかという点ですね。

○津田座長 ということですが、今井先生、よろしくをお願いします。

○今井専門委員 吉田先生がおっしゃったとおりだと思います。事務局からオリジナルの報告書の写しをみせていただきまして、写真もついていて、その写真を見ると過形成と取らざるを得ない所見が確かにあったということの御報告と、もう一つは、もともとの事務局案ですと用量依存的に増加したという記載だったので、NOAELがない、設定できないような印象を持ちました。今、お手元に毒性試験の資料が配られていまして、28ページの表23と24になります。

こちらをみますと、盲腸の粘膜上皮過形成が最低用量400 ppmではないことが確認できますので、それを本文の中に追記していただいたということになります。

あと修正案については、吉田先生の記載がすっきりしていて、実際、腸内細菌叢の変動によるものかどうか判断できないので、吉田先生の案に賛成いたします。

以上です。

○津田座長 ありがとうございます。

では、そういう文書でよろしくをお願いします。

どうぞ。

○山添委員 この理由なのですが、実はアミノグリコシドを経口で投与しますと、昔行っていたのですが、胆汁酸をとってしまうのです。そのため、胆汁酸を腸管側に送って行って、結局その胆汁酸による炎症が起きる可能性は十分あると思います。昔、いわゆるイオン交換樹脂でコレステロールを下げるための薬が開発される前にこれを使っていたことがあるので、多分同じようなことで効くと思います。

○津田座長 どうもありがとうございました。

そういうこともメカニズムとしてあるということですか。

次に移りまして、33ページの上はよいと思うのですが、吉田先生から「糖尿」は「尿糖」で統一、これはありがとうございました。

次に議論があったところでお聞きしたいところは、39ページですね。これはADIの設定の根拠にもなるところの14週間の亜急性毒性試験ですが、吉田先生からは毒性としてもよいということで、今井先生からはしなくてもよいということなのですが、吉田先生、よろしくをお願いします。

○吉田専門委員 病理所見の特徴としては、肉眼で腎皮質の蒼白化があるということと、

尿細管の壊死があるということですね。コメントに書きましたように、長期試験だと間質性腎炎の記載がありましたので、それも誘発性の変化として出るのだろうかと思いました。

その理由で、ここでみられた間質性腎炎は毒性としたほうがよいのではないかと書かせていただきました。ただ、イヌの場合はリンパ球が割とひどく出るような背景病変がたまにありますので、それが偶発で出た可能性は否定できないと思っています。

○津田座長 今井先生、よろしくお願いします。

○今井専門委員 この点は非常に悩ましいと思いました。特に吉田先生が指摘されているように、12か月試験で同じ所見名で記載されているものが毒性と判断せざるを得ないということになっていますので、ゲンタマイシン投与による影響と疑うのももちろん一つの選択肢だと思います。ただ、私が記載したコメントの背景としましては、書いてあるとおりなのですが、経口ではほとんど入らない、血中に移行しないのに対して、このほぼ同じ投与量の前のページの38ページの12週間の筋肉内投与の実験ですが、こちらではほかの試験でみられているのと同様に、腎皮質の蒼白化と近位尿細管の壊死があった。ただ、ほとんど経口投与では吸収されていないであろうという状態の中で、その連続性、病変の特徴としての連続性がほとんどないですね。線維化だけがみられているということで、偶発性の所見と考えるのも一つの選択肢だということでこのようなコメントをいたしました。

○津田座長 ありがとうございます。

今、お二人の先生からこういう御意見をいただいたのですが、微妙な点もあるということですが、ほかの先生方、御意見どうでしょうか。

どうぞ。

○三森委員 この2例は、雄と雌、どちらなのでしょう。雄に2例みられたのですか。もともとイヌですので間質性腎炎は起こりますが、これは経口投与ですからその前の(15)の試験のように筋肉内や皮下投与で腎病変が発現するのとは意味が違ってきているのです。

○水野評価専門官 もとの資料は、黄色い資料の44ページを御覧ください。こちらの上から4段落目になります。Groups of beagle dogs (4 / sex / group)から始まりになる段落でして、みられたところがその上から6行目になります。The only postmortem change wasというところで、in 2 animalsということで、特に性別は明確にはなっておりません。

○三森委員 でも、これはJECFAで評価しているのですね。10 mg/kg体重/日をNOELととっているということは、60 mg/kg体重/日の変化を毒性とみなしたということです。

○水野評価専門官 そうなると思います。

○三森委員 でも、今井先生のおっしゃっていることもしかるべきだと思うのです。これ以上の情報は手に入らないのですか。

○水野評価専門官 メーカー資料になっておりますので入手できるかどうかかわからないです。

○三森委員 エキスパートジャッジできないですね。難しいと思うのです。どちらともとれるので。

○津田座長 中山先生、何か。

○中山専門委員 これは悩ましいですね。間質性腎炎と言い切ってしまっていますので、その辺をどうするか。ただ、炎症細胞浸潤だったら結構軽いものも含まれると思うのですが、腎炎と言ってしまうので、それをどういう意味で言ったかですね。かなり重いものを含んでいる可能性もあります。それに対して、これは尿検査に影響がないというか、尿検査は何も出ていないということなので、腎炎と記載するくらいであれば尿検査で出てくるのではないかなと思っています。尿検査、血液検査ですね。

ただ、悩ましいのは、これは最高用量投与群、60 mg/kg体重/日の8例中にということですか。これが例えば10 mg/kg体重/日投与群や2 mg/kg体重/日投与群であれば、これはバックグラウンドの病変と考えられると思うのですが、60 mg/kg体重/日投与群でみられているのは悩ましいかなと思っています。いかんとも言いがたいですね。

○津田座長 ありがとうございます。

○三森委員 12週間の投与でしたら、筋肉内投与で近位尿細管の壊死になっている、激しくなればそこが壊死して間質性腎炎になるのですが、そう書いていないです。だから、12週間投与してもまだ近位尿細管上皮の壊死くらいなのです。それから1週間投与期間が伸びたら、経口投与で間質性腎炎に進んでしまうということは難しいと思います。近位尿細管の壊死があるなども記載されていればゲンタマイシンの影響とも思えるのですが、これ以上中に入れないのであればJECFAと同じような形で考えていくしかないと思います。

○津田座長 NOAELがADI設定の根拠にもなるかという、少し大変なのですが、ほかの先生方、何か。

山中先生、どうぞ。

○山中専門委員 皆さんの今、困っているとおりで、一応ここに原文らしいものが出てはいるのですが、これがたどれるのかどうかというところによるかと思います。しかし、もしそれでたどれない場合、ここで評価されていることを、ここではこういうふうに評価していると記載するしかないのかなと思います。

○津田座長 ありがとうございます。

非常に難しいが、三森先生がおっしゃったように、JECFAは10 mg/kg体重/日をとっているなど、我々は基本的に評価書評価までいかない、今、山中先生がおっしゃったような感じで、このJECFAなどの評価書を基準にして評価しているので、あえてそれを否定する根拠がないのであれば、様々な微妙な点はあるが、このデータをそのように理解しようかと思うのですが、ほかの先生方どうでしょうか。

○唐木専門参考人 それでよろしいのではないですか。

○津田座長 では、そのようにしてよろしいですか。三森先生、どうぞ。

○三森委員 文言なのですが、39ページの8行目です。本試験におけるNOELは10 mg/kg体重/日と考えられたと書いてあるのですが、これには主語がないです。これはシェリング・プラウのデータでこうであったということですか。JECFAがそうしたのですか。その下に、

本専門調査会は、こういう理由でNOAELは10 mg/kg体重/日としたと書いているのですが、8行目は誰が評価したのかがわかりません。そこは明確にしておいたほうがよいと思います。

○津田座長 確かにおっしゃるとおりで、44ページをみるとここに書いてありますから、やはりこれはJECFAですね。

○関口課長補佐 これは70年に報告書を書いた著者がこう言っているということを書いてはいるのですが、ただ、最後のJECFAとしての評価としては、こちらは結局明確に記載していない状況ではあります。

○山添委員 このVymetalという著者のシェリング・プラウの報告書が10 mg/kg体重/日と書いています。

○三森委員 そうすると、「著者らは」と記載したほうがよいと思います。

○津田座長 三森先生がおっしゃったように、著者らはそうしている。最終的には、これを取り上げていることから、本試験における、のところはそのまま入れるということではよろしいでしょうか。では、そのようにしたいと思います。

○三森委員 済みません、その前でよろしいでしょうか。34ページの17行目からの(7)の混餌投与試験ですが、28行目で、本試験におけるNOELが、と書いてあります。29行目から、本専門調査会は判断したと書いてありますが、この28行目も同じことだと思います。これも著者らでよいですか。

○関口課長補佐 そうですね。そちらも主語を入れさせていただきたいと思います。

○三森委員 それともう一点、29行目の右端に116 mg/kg体重/日投与群で軟便及び尿中ケトン体がみられたことから、軟便を毒性と取ったと読めるのですが、抗菌剤の場合、軟便は程度によるかと思います。これは取ってよろしいのでしょうか。軽度なものであれば抗生物質の場合には起こることですので、毒性とは取らないという議論を何回もこの調査会で行ってきたと思います。その辺を御議論いただければ。

○津田座長 ほかの先生方いかがですか。

○三森委員 事務局に聞きますが、これは軽度な軟便であったのですか。116 mg/kg体重/日投与群のみで起きているようですが、例数等も載っているのでしょうか。

○水野評価専門官 お手元の資料の42ページの上から2段落目からが本試験についての記載になってまして、次の段落になります。2行目の右からSoft stools were observed in the highest-dose groupという記載になっておりまして、軟便につきましてはこの記載しかございません。

○三森委員 それでNOELは19 mg/kg体重/日と書いてありますね。これは何を取ったのですか。先ほどの尿中のケトン体ですか。こちらとSoft stoolsの両方を毒性とみなしたということですか。Woodardも先ほどと同じシェリング・プラウの報告書です。NOELとしています。無影響量。無毒性量ではないですね。だから軟便も尿中ケトン体も無影響量としてとっているということですか。それを受けて、本専門調査会はどうするかです。無毒性量

ととるかだろうか。

○津田座長 よろしいですか。この原文から程度を判断するのは非常に難しいのですが、今まで本専門調査会や、ほかの専門調査会で議論されてきた文書を思い返しますと、軟便を超えて泥状便や水様便のときに毒性と判断するかどうかという議論だったと思いますので、あくまでも使われている用語としては軟便なので、本専門調査会の判断としてのNOAELの要件としては、外すという三森委員の御提案が適切かと思います。

○津田座長 という御意見ですが、ほかの先生方いかがですか。それでよろしいですか。では、この場合の軟便は除いて、尿中ケトン体がみられたことからということでしょうか。では、お願いします。

今、三森先生からも出ましたが、ほかの先生方からの今までの大きな部分はないと思いますが、ほかの先生方も含めて今までで何か。

○山中専門委員 済みません、修文に間に合わなかったのですが、41ページ29行目(3)既知の発がん性物質との構造的な類似性というところについて、いくつか修文があります。

これについては例の構造活性相関についての記載なので、まず題名自体が既知の発がん性物質との構造的なではなくて、化学構造の類似性について。

31行目、発がん物質との構造的な関連性となっていますが、構造相関について。

その後、変異原性及び/又は発がん性の可能性とありますが「の可能性」は除くという書き方がよいと思います。

42ページ11行目、これらの試験がデータベースに収載されたから「といて」は「としても」、構造と活性との関連性というところが「構造活性相関についての結論は」としたほうがよいと思います。

あと細かいところはあるのですが、それは後ほどお知らせします。

○津田座長 ありがとうございます。

山添先生、どうぞ。

○山添委員 ここで言っている関連性というのは、**structural alert**で必ずしも相関を意味していなくて、どういう部分構造がある場合には毒性と関係性がみられているということです。相関までは多分言っていないと思うのです。そのため、ここで関連性という言葉を残していただけるなら、それでよいかなと思います。

○山中専門委員 わかりました。

○津田座長 では、構造活性、**structural alert**ということで、この関連性は残すということでしょうか。

ほかに最初からでも。三森先生、どうぞ。

○三森委員 **structural alert**は日本語にならないのですか。

○山添委員 どうしようかと検討しているところですが、懸念化学構造か、懸念部分構造か、どちらかになると思います。

○三森委員 警告部分構造という言葉はありました。使われています。

○山添委員 警告と言うほどでもないのですが、あったら全てアウトということではないので、実際には懸念構造と言ったりします。

○津田座長 どうですか。structural alertがはるかに分かりやすい気がするのですが。

○三森委員 評価書では表に出ますので。

○山本評価第二課長 既存の評価書はstructural alertと今まで記載していて、よい訳があれば使わせていただきたい。

○三森委員 山添先生の言葉のほうが納得できます。やはり英語で書かれると、評価書を見る外部の方たちは何を言っているのかわからないです。

○山本評価第二課長 今までは事務局でstructural alertという言葉を使っているのですが、決めていただければ幸いです。

○津田座長 どのくらい認知されているかなど、そういう問題も含めて、山添先生。

○山添委員 今、食品安全委員会で用語集の編集を行っているところなので、そこで詰めさせていただいて、その上で変えるなら変えるということにさせていただければ。

○津田座長 よろしくお願ひします。今までどおりの表現、structural alertを使っていますが、分かりやすさからみて変えたほうがよいということになったら、適切な用語に変えるということでもよろしくお願ひします。

ほかにございますか。

○唐木専門参考人 40ページの5行目から始まるサルの参考データです。わからないところが多くあるので問題点を指摘させていただきます。事務局で直してください。

まず、8行目の臨床的な毒性徴候は限定的にみられた。この限定的の意味がよくわからない。これは内容がわかるように書いていただきたい。

18行目に剖検の話が出てきますが、この剖検はどの投与群の剖検なのかがわからない。

次の19行目の最後に、両投与群でみられた腎臓病変はとあるので、多分6 mg/kg体重/日投与群と30 mg/kg体重/日投与群だろうと思いますが、これがわかるように書いていただきたいということです。よろしくお願ひします。

○津田座長 よろしくお願ひします。

ほかに何かありますでしょうか。毒性試験全体を通して御質問、御意見等ございましたらよろしくお願ひします。

○三森委員 もう一点すみません、35ページ23行目(10)のウサギの亜急性毒性試験ですが、29行目の右寄りに投与部位の紅斑及び浮腫が一方の試験では軽度に、もう一方の試験では中等度にみられたとなつていますが、これは、21日間投与と90日間投与だと思うのですが、明確でないので明確にしておいたほうがよいと思います。

○津田座長 この点もよろしくお願ひします。

それ以外に何かお気づきの点はございますか。なければ次に進んでいただきたいと思ひます。

○水野評価専門官 42ページの14行目から7. 生殖発生毒性試験を記載しております。

(1) 生殖毒性試験、こちらラットにゲンタマイシンを筋肉内投与して実施しております。結果につきましては29行目からになりますが、妊娠率に投与の影響はみられていません。また、胎児の死亡もみられず、同腹児数及び胎児体重は群間で同様でありました。

新生児期の早期に児動物の死亡が両投与群で増加しましたが、これは母動物の育児放棄及び哺乳不良が原因であり、どちらも投与に起因するものではないと考えられたとなっております。

こちら桑形先生からコメントをいただきまして、コメントの内容は43ページの一番上になりますが、訳でEarly neonatal mortalityと記載がありますので、新生児期という用語に変更しましたというコメントをいただきしております。

43ページの2行目からマウスの経口投与による発生毒性試験を記載しております。結果は6行目からになりますが、母動物の体重増加、胎児の外形異常、児動物の生育率等において対照群との有意差はみられておりません。催奇形性はみられなかったとなっております。

こちらの試験につきましては、記載できる内容というものは、現在、提出されている資料からはこれくらいの内容しかありませんでしたので、試験内容が乏しいことから参考データとしたほうがよいの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た。桑形先生からコメントをいただきまして、動物数や投与量、投与時期、投与方法は明確になっていますが、内臓検査を実施していないことから参考データでよいと考えますというコメントをいただきしておりますので、こちら参考データとさせていただきます。

11行目から、マウスの皮下投与による発生毒性試験を記載しております。

20行目からになりますが、児動物におきまして生後35日において開眼及び外耳道の開通の時期に投与の影響はみられておりません。また、投与に起因する胎児の異常の増加はみられておりません。そのほか、マウスにゲンタマイシンを皮下投与した試験が25行目から記載しております。投与は妊娠7～12日に実施しております。こちらにおきましても特に影響はみられておらず、催奇形性はみられなかったとなっております。

44ページの2行目から、ラットの経口投与による発生毒性試験を記載しております。こちらの結果は5行目からになりますが、母動物の体重増加、胎児の外形異常、胎児の生存率及び体重並びに骨格検査において対照群との有意差はみられず、催奇形性はみられなかったとなっております。こちらにつきましても先ほどの(2)の試験と同様に、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事務局からコメントをさせていただきました。桑形先生からコメントをいただき、内臓検査を実施していないことから参考データでよいと考えますとのコメントをいただきましたので、こちらの試験につきましても参考データとさせていただきます。

10行目から、ラットの筋肉内投与による生殖毒性試験を記載しております。母動物は一般症状として毒性徴候は示しておりません。剖検におきまして両投与群で腎皮質の蒼白化が観察されております。また、児動物を生後21日に調べましたところ、投与に起因する異常は報告されております。こちらの試験につきまして桑形先生からコメントをいただい

ておりまして、出産させた試験はこれまで項目名を生殖毒性試験と催奇形性試験と分けていたように思います。もしそうであれば胎児で評価している試験を発生毒性、出生児を評価した試験は生殖毒性試験に修正してくださいということで、こちらの試験は生殖毒性試験と修正をさせていただきました。

また(5)につきましてはさらにもう一試験記載しておりましたが、22行目から始まりまず桑形先生からコメントをいただいております、投与量が異なることから別試験として項目を立ててくださいとコメントをいただきましたので、45ページの1行目から始まりまず(6)として記載しております。ラットの筋肉内投与による生殖毒性試験となっております。

こちら投与群におきましては妊娠期間が平均15時間延長しております。また、出生時体重が最も低値を示した児動物におきましては、出生時並びに生後14及び21日に腎重量、ネフロン数の減少がみられております。

15行目から、ラットの皮下投与による発生毒性試験を記載しております。こちらの結果は18行目からになりますが、母動物の体重増加、胎児の外形異常、胎児の生育率等に影響はみられておりません。また、催奇形性はみられておりません。

22行目から、モルモットに筋肉内投与した発生毒性試験を記載しております。こちらにつきましては児動物の腎機能検査におきまして、3日齢ではPの排泄率が高かったが、10日齢では対照群と差はないということになっております。また、そのほか糸球体ろ過量や糸球体数に投与の影響はみられておりません。しかし、ゲンタマイシンは児動物の腎髄質よりも皮質に高濃度に存在していたとなっております。

35行目からウサギに筋肉内投与した発生毒性試験を記載しております。妊娠6～16日に投与しております。

結果は46ページの5行目からになりますが、母動物は試験期間中、良好な健康状態でありました。また、胎児の脂肪や同腹児数及び胎児体重、胎児の形態等に投与に起因する影響はみられておりません。

○津田座長　ここまでで、今、生殖発生毒性試験について御説明いただきましたが、これについては桑形先生、小林先生から修正あるいはコメントに対する回答をいただいておりますが、何か御追加等ありましたらよろしくお願ひします。

○桑形専門委員　小林先生と桑形でほとんど用語の修正をしました。ただ、私が一つ誤解をしているところがあって、44ページの一番下の私のコメントで、別項目を立ててくださいと記載しましたが、これは一般毒性試験では事務局がきちんとルールを決めて分けているようなので、このコメントは無視して前のおりに最後の生殖毒性は(8)としていただいたほうが一般毒性試験と合うと思います。

あと、最後まで迷っていたのですが、マウスとラットで経口毒性の発生毒性試験、催奇形性試験が行われています。事務局からこのファイルの107ページをみていただくと、この表1枚だけしか情報がなくて、事務局からどうしようというお問い合わせだったと

思います。ただ、こちらのそれ以外の経口投与以外の試験の実施年数が論文から見ると1960年代や80年代ですので、もしかしたらこの時期は内臓検査をまだ実施しなくても催奇形性を評価していた時期なのではないかとも思うのと、毒性のプロファイルから経口投与するとゲンタマイシンはほとんど血中に移行せず、毒性がないということから考えると、このマウスとラットの経口投与の試験は評価対象としてよいのではないかと審議を聞きながら考えていたのですが、小林先生あるいは毒性の先生方、いかがでしょうか。

○津田座長 小林先生、いかがでしょうか。

○小林専門委員 私もそれでよいと考えています。

修文についても言ってよろしいでしょうか。桑形先生と全体の修文に関しましては、コンセンサスをとった上でこの評価書の修正案に反映していただいております。ただ、私のほうでは二点ほど、細かい点ですが、補足があります。例えば42ページの17行目のように、投与した溶媒の生理食塩水に溶解した、その後の生殖毒性試験が実施されたという部分を削除したのですが、この評価書のその前の亜急性毒性の試験や慢性毒性の試験の項目の修文では残してありますので、残していただいたほうがよろしいと思います。

もう一点は、43ページの27行目に、児動物の生育率及び体重増加というものがありまして、これは概要の6-1には細かいデータは載っていないのですが、児動物の育成率となっています。ただ、児動物のというように、児動物が主語になっている場合に「育成率」がよいと思いました。これは概要をみても余り細かいことがないのですが、その二点について私から補足です。

○津田座長 ありがとうございます。

最初の項目を分けたものを元に戻したのは、それでよろしかったですか。また、小林先生からありました生理食塩液に溶かしたなど、それは状況がわかるということで前どおりということでよろしいと思います。

あと、一番大変な部分が今、桑形先生からありましたが、数少ない経口投与の試験二つなのですが、非常に古くて、そして通常行うべき内臓検査を実施していない。それから、記述も非常に短いので参考データにすべきということだったが、悩んでおられる。そういうことだと思うのですが、ほかの先生方いかがでしょうか。小林先生も大体そういう感じですね。

○小林専門委員 私も同じです。

○津田座長 お願いします。

○今井専門委員 私の理解の勘違いというか、間違いがあれば御指摘いただきたいのですが、一般毒性の場合は先ほど盲腸の過形成の所見で議論になりましたが、消化管を被験物質が通ることによる影響も十分評価しなければいけないので、非常に経口投与の試験は重要なのだと思います。しかし、生殖発生毒性試験の場合は筋肉内投与等で確実に血中に入れる投与経路での評価のほうがむしろ確実に評価ができていて、ルール上は筋肉内投与の試験は参考データから抜け出すことはできないと思うのですが、結論として申し上げたい

のは、経口投与だからといって無理に採用する必要はないのかなという気はいたします。

○津田座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、御意見ありますでしょうか。三森先生、どうぞ。

○三森委員 今井先生がおっしゃったことは大事なことだと思います。エンドポイントとして生殖毒性があるのかないのか、発生毒性があるのかないのが大事なところであって、今回は経口投与試験が非常に限られています。全身暴露している皮下投与のデータなどあるわけですので、それで催奇形性はないということがわかっています。生殖発生毒性の最後にまとめとしてその辺の文言を入れて、当専門調査会ではこう考えているということに記載したらよいのではと思います。

○津田座長 ありがとうございます。

ほかにどなたか先生方、御意見ありますか。山中先生。

○山中専門委員 三森先生のおっしゃるとおりだと思います。

○津田座長 わかりました。

では、この件については結論的には発生毒性試験のマウス、ラットともに参考として、全体像で評価をする。そういうことだと思います。

○関口課長補佐 事務局からよろしいでしょうか。今回参考データとした理由として、内臓検査が実施されていないということが理由になっているところですが、桑形先生のお話ですと、当時のガイドライン上で内臓検査が必要ではなかった可能性もあるという部分、43ページの脚注の部分でございますが、経口投与の試験について43、44ページを参考データとした理由が、内臓検査が実施されていないということと、ほかに。

○津田座長 つけ加えるなりしたほうがよいなら御示唆いただければ。

○山本評価第二課長 参考データとする理由を、内臓検査を実施していないということのみを理由にしているのので、つけ加えたほうがよいならつけ加えたいと思います。

○津田座長 基本的にはGLPに合致しているかという信頼性の部分。それから、サイエンティフィックにみて十分なデータがあるか。また、今のような内臓検査。そういうものを含めて事務局のほうでつけたという。この試験はGLP対応ですか。違いますでしょう。例えばそれも不明であるなど、データも古く非常に少ないなど、そのあたりを足してということでもよろしくをお願いします。

では、次に進んでいただきたいと思います。

○水野評価専門官 46ページ9行目からになります。8. その他の毒性試験を記載しております。

10行目から腎機能試験として試験を記載しております。

11行目からですが、ラットを用いました7日間筋肉内投与試験を記載しております。こちらはイヌリンクリアランスで測定した糸球体ろ過量は、全投与群において用量相関的に低下したとなっております。

20行目から、ラットを用いました7日間皮下投与試験を記載しております。投与開始4日

後、血清Cre及びBUNが上昇し、尿浸透圧が低下したことから、尿濃縮能の障害が示唆されたとなっております。

32行目から、ラットを用いた14日間皮下投与試験を記載しております。投与期間中、尿浸透圧が低下し、尿量及び飲水量が増加したとなっております。

次のページになりますが、1行目から試験終了時における腎臓の病理組織学的検査におきまして、全投与群に近位尿細管の用量相関的な傷害がみられております。

6行目からラットを用いた14日間腹腔内投与試験を記載しております。病理組織学的検査におきまして、投与開始4日に近位尿細管細胞でリソゾームの増加がみられております。

16行目から、イヌを用いました11日間腹腔内投与試験を記載しております。投与群におきまして血清Cre、BUN及び尿中タンパクが増加しております。また、クレアチニンクリアランス及び尿浸透圧が低下しております。腎臓の病理組織学的変化は広範囲の軽微な硝子滴変性から明らかな尿細管の壊死までみられております。

26行目から聴覚毒性試験を記載しております。サルにゲンタマイシンを35日間筋肉内投与しております。50 mg/kg体重/日投与群におきましては全例が死亡しております。また、これらの動物におきまして、前庭の機能障害を示唆する運動失調はみられなかったとしております。膨大部稜の病理組織学検査の結果、両投与群で空胞形成がみられております。50 mg/kg体重/日投与群におきましては、有毛細胞の消失及び感覚上皮の厚さの低下がみられたとなっております。また、コルチ器官では蝸牛有毛細胞の消失が50 mg/kg体重/日投与群でみられたとなっております。

こちらにおきまして荒川先生からコメントをいただいております。コルチ器はコルチ器官とも書かれることが多いです。最初「コルチ器管」と書いておりましたが、この記載の頻度は低いようですということで、「管」を削除されるの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ので、修文をさせていただきます。

48ページの3行目から神経毒性試験を記載しております。ラット、ネコ、イヌにゲンタマイシンを非経口投与して試験しております。ラットにおきましては立ち直り反射が抑制されております。イヌにおきましては運動失調が観察されております。ネコではいずれの投与量でも運動失調は発現しなかったとなっております。

13行目から9. ヒトにおける知見についてまとめております。

まず腎毒性に関する所見を14行目から記載しております。前向き無作為化盲検比較試験におきまして、ゲンタマイシンを投与しました54名の患者の腎毒性及び耳毒性について評価しております。腎毒性は8名、聴覚毒性は3名に発現しております。また、前庭の毒性は33名中3名で誘発されたとなっております。また、別の試験としまして24行目から記載しております。腎臓癌の患者5名の腎臓生検の結果を記載しております。手術前にゲンタマイシンを4日間投与しております。病理組織学的検査の結果、スフィンゴミエリナーゼ及びフォスホリパーゼA1の活性の軽度から重度の低下を伴うリソゾーム数の増加がみられております。

49ページの3行目からになります。こちらにはゲンタマイシンが腎毒性を引き起こすメカニズムについては、明確には解明されていない旨を記載しております。

7行目から耳毒性に関する知見を記載しております。長期間血液透析を受けている患者における後ろ向き研究について記載しております。ゲンタマイシンを投与しました患者のうち7名に臨床的に判断可能な前庭毒性を発現したとなっております。

14行目からは主に前向き研究に焦点を当てて、1万人以上のアミノグリコシドを投与した患者に関する結果について記載しております。そのうちゲンタマイシン投与に関連した蝸牛毒性の発生率は成人の5~10%であったとなっております。

19行目からですが、静脈内又は筋肉内投与した後に耳毒性が発現し、主に腎障害を有する患者に発現したとなっております。ゲンタマイシンは内耳の内リンパ及び外リンパに比較的高濃度に蓄積したとなっております。

26行目から副作用に関する知見を記載しております。こちら3,500名の患者について調べておきまして、主要な非特異的反応は血清トランスアミナーゼの上昇、発疹及び顆粒球減少症等であったとなっております。また、ゲンタマイシンの臨床試験におきまして、腎毒性の可能性の高い患者や耳毒性の可能性の高い患者等がみられております。

37行目からアレルギー性皮膚反応について調べておきまして、ゲンタマイシンを投与した670名の患者のうち3名に皮膚反応がみられたとなっております。

50ページ4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。

(1) としまして、平成25年度の調査事業に基づきました試験結果を表20にまとめております。こちら最も低いMIC₅₀が報告されているのは*E. coli*の1 µg/mLとなっております。本調査の結果からMIC_{calc}は3.077 µg/mLとなっております。

こちらの表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。こちらの表20におきましてはsp. (単数形) と記載されていますが、(2) の試験ではspp. (複数形) が使用されています。平成25年度の調査事業の菌株が各属1菌種でないのであればspp. に統一してよいのではないのでしょうかということ、表20はspp. に修正をさせていただきます。

18行目からヒト腸内細菌叢分離菌に対するMICということ記載しております。健康なヒトの新鮮な糞便から分離された菌についてのMICの調査結果を記載しております。結果は51ページの表21になります。ゲンタマイシンに対して最も感受性が高かった菌種は*Eubacterium spp.*で、その幾何平均は6.06 µg/mLとなっております。

また、本試験をいたしましたEMEAではMIC₅₀の幾何平均の90%信頼限界を1.5 µg/mLとしております。

23行目から臨床分離菌に対するMICとして記載をしております。こちら調べている2試験についてまとめて記載しております。

52ページの1行目からになります。1つ目の試験では臨床分離された嫌気性菌605株を用いて調べております。もう一つの試験におきましては*Clostridium*に対するMICを調べ

ておりますが、培養条件等は不明となっております。これらの結果を表22にまとめております。最も感受性が高かった菌種は *Eubacterium sp.* で、21株で試験した結果、最頻値MICは0.8 µg/mLとなっております。

こちらの表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。コメントは53ページの上からになります。最頻値MICということで先ほど0.8 µg/mLと申しましたが、実際に計算しますと、こちら最頻値MICは0.4 µg/mLではないですかというコメントをいただいております。また、こちらの表22につきましては、MIC濃度が25 µg/mLまでしかないので累積パーセントの表となっておりますが、これが100%にならないと表として完成していないのではないですかというコメントをいただいております。こちら事務局でも *Eubacterium* の部分につきまして、こちらの表に記載させていただきました。実際それぞれの濃度でみられた株数を括弧でそれぞれの数値の下に示させていただきました。*Eubacterium* 0.4 µg/mLにおきましては6株、0.8 µg/mLでは2株、1.6 µg/mLでは2株等となっております。確かに最頻値MICということになりますと0.4 µg/mLになるかとは思いますが、実際なぜ0.8 µg/mLになっているかは不明なままとなっております。ですので、こちらのデータの取り扱いについて御検討をいただければと思っております。

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。

この件に関しましては、荒川先生、石原先生からコメントをいただいておりますが、一番重要なのは、石原先生おられないのですが、51ページから52ページに関しての臨床分離株に関するMICについても、最頻値MICが0.8 µg/mLではなくて0.4 µg/mLではないかということなのですが、この件について御意見いただけますでしょうか。

○池専門委員 50ページの12行、平成25年度調査事業のデータをみますと、表20の *Enterococcus* のMICは1~32 µg/mL、0.06以下から32 µg/mLとなっております。1~32 µg/mLだと思います。これも直していただければと思います。

○津田座長 事務局よろしいですか。

○池専門委員 もう一つ、表21の論文はどの論文から来ているのでしょうか。

○水野評価専門官 こちらはお手元の黄色い資料の63ページになります。真ん中あたりから下におきますTable 1というものになります。

○池専門委員 WHOの資料なのですか。

○関口課長補佐 JECFAの評価書です。

○池専門委員 印象として腸球菌のレンジが随分低い感じがしたのです。0.06~2 µg/mLというのも非常に低いですね。データがこう書かれているからしようがないですが、一般にはその前の表20のデータ、1~32 µg/mLが一般的な腸球菌、*Enterococcus* のゲンタマイシンのMICの範囲としては妥当かと思うのです。*Enterococcus faecium*、*E. faecalis* が0.06 µg/mLは非常に低いですね。よく効くという話になってきます。一般に腸球菌はゲンタマイシンに対して、非常に効きづらいです。TCAサイクルのある菌、大腸菌群などはゲンタ

マイシンのMICは一般に低いです。嫌気性菌と腸球菌は酸素利用できませんから一般にはMICは高いのです。

○津田座長 池先生、色々ありますが、実際にJECFAが評価している *Eubacterium spp.* のMICで0.8 µg/mLを使った。これについては大丈夫ですか。

○荒川専門委員 やはり0.4 µg/mLでしょうね。最頻値MIC、石原先生御指摘の箇所は。

○津田座長 待ってください。荒川先生、御説明をお願いします。

○荒川専門委員 表22で読み取れる *Eubacterium* のMICの最頻値ということで、ここはあえて0.8 µg/mLと書いてあるのは、計算すると14株をベースとしてパーセンテージで出していくと、やはり御指摘のとおり0.4 µg/mLとするのが一番妥当だと思います。0.8 µg/mLになったのはどういう理由で0.8 µg/mLなのですか。もとの原稿はそうなっているのですか。

○水野評価専門官 もとの資料で0.8 µg/mLと記載されております。

○荒川専門委員 もとの原稿は記載が正しくない可能性がありますね。

○三森委員 最頻値0.8 µg/mLが0.4 µg/mLではないかという議論なのですが、確かにそうだと思うのですが、JECFAの評価書の53ページ、1994年の第43回の会議でこの値を使ってADIを出しています。54ページの3行目からのADIは、この分子のヒト腸内細菌に影響を与えない濃度ということで0.8 µg/mLを使っています。最頻値を。したがって、これは評価書としてJECFAが出してしまっているものですので、ここで0.8 µg/mLではなくて0.4 µg/mLということも言ってもどうにもならないのではと思うのです。2回評価をしています。その後、JECFAは1998年に第50回の会議をして、54ページの22行目で微生物学的ADIは22 µg/mLに変えているわけです。年代順でみていくとこちらの1998年のデータからMICの幾何平均をとって6 µg/mLということからADIをとっているようですので、御指摘の件について0.8 µg/mLを0.4 µg/mLにすることについては私たちもわからないわけです。ここで1994年の第43回の会議について言及しなければいけないのかどうかを議論されたほうがよいのではないかと思います。

○津田座長 今、荒川先生と石原先生の御意見では、0.4 µg/mLらしいということなのですが、実際のJECFAでの評価は0.8 µg/mLになっている。しかもこれは古いデータであって、JECFAはそれ以降もう一度評価し直していて、あえてこのデータを使わなくてもできるのではないか。この紛らわしいデータをどうするかということなのですが、多分三森先生おっしゃるのは、これは削ってもよいのではないかと。

○三森委員 御専門の先生方から、その辺のことも考慮して御議論していただきたいと思います。

○津田座長 私はそういう方向でいくのが一番紛れがないのではないかと思います。荒川先生、池先生、いかがでしょうか。

○荒川専門委員 評価に影響しないということで、この記載は削除されてもよろしいかなと思います。

○津田座長 わかりました。では、そういうことでこの部分は削除するということでした

いと思います。

それ以外に何かございますか。

○山添委員 すみません。先ほどの43ページで参考データするときの要件です。経口投与の試験ですが、内臓検査を実施していないことから参考データとしたということにしましたね。

○津田座長 いえ、後でそれだけではなくて、もう少し条件をつけて、それについては検討していただくことにしました。

○山添委員 そういうふうになったのですね。というか、要するに理由は経口投与時の吸収率が低くて、全身暴露の影響を判断しがたいということですね。

○津田座長 それも含めてサイエンティフィックな問題、それからGLPや全体の試験の種類を含めてお考えいただくということによろしいですね。

○山添委員 GLPというと、ほかの試験も採用している試験も比較になってしまうので、余り言わないほうがよいかと思います。

○津田座長 古いということですか。

○山本評価第二課長 わかりました。事務局で古くて詳細なデータがわからない、経口投与でそれを当てはめるのが難しいなど、案をつくります。

○津田座長 この件は三森先生から出ているのですが、経口投与は参考にした上で、全体的な評価は筋肉内投与も含めて行う一文入れることは三森先生からも出ています。全部そこにも入れておくということですね。

○関口課長補佐 確認ですが、こちらのJECFAの古い微生物学的データについて(3)を丸々削るということによろしいですか。

○津田座長 はい、そういうことです。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

○水野評価専門官 それでは、53ページの2行目から食品健康影響評価となります。

まず4行目からJECFAにおける評価について記載しております。先ほどからお話に出ておりますが、第43回、第50回で評価されております。

第43回の会議におきましては、経口投与後の吸収率が低いこと及び実験動物で下痢の発生報告があることから、腸内細菌叢への影響が最も感受性が高い影響と考え、毒性学的ADIは設定せずに、微生物学的ADIを設定しております。

54ページの11行目からになりますが、第50回の会議におきまして、遺伝毒性試験が新たに3試験提出されまして、遺伝毒性、発がん性等もなさそうであると判断されております。微生物学的ADIにつきましては、先ほどの(2)の試験のMICの幾何平均6 µg/mLを使いまして、ADIとして20 mg/kg体重/日が設定されております。

29行目からEMEAにおける評価となっております。EMEAにおきましては毒性学的ADIにつきましては、イヌの14週間亜急性毒性試験におけるNOEL 10 mg/kg体重/日に安全係数100を適用しまして100 µg/kg体重/日が設定されております。

微生物学的ADIに関しましては、先ほどの(2)の試験から得られております90%信頼限界(4.5 µg/mL)を使いまして、4 µg/kg体重/日が設定されておりました、こちらの微生物学的ADIが採用されております。

55ページ、5行目から食品健康影響評価になります。

6行目にまず毒性学的ADIについて、事務局からということでボックスを作成させていただいております。毒性学的ADIにつきましてはJECFAでは設定されておりません。しかし、EMEAにおきましては設定されておりますので、毒性学的ADIの設定が必要かどうか御検討をお願いできればと思います。また、それぞれ8行目、22行目からは設定していない場合の案、設定する場合の案を記載させていただきました。

56ページの7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25年度の調査事業に基づきましてMIC_{calc}0.003 mg/mLを用いまして計算しました。微生物学的ADIは0.011 mg/kg体重/日となっております。

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。

先ほどの議論を踏まえて、54ページの上にある計算式は削除してもよいのではないかと思います。これはよろしいですね。あと、大きな問題としてあります毒性学的ADIを入れるか入れないかということについて、御意見を伺いたいと思います。

毒性学的ADIを入れるのであれば、ここに先ほど三森先生からありました、まずNOAELを0.1 mg/kg体重/日とした上で追加の係数をかけるかどうか。生殖発生毒性試験については経口投与だけではなくて、筋肉内投与がされている。あるいは発がん性についても筋肉内投与であるが、実施されている。例えば10をかける必要があるかどうかということになるかもしれないのですが、そのようなことも踏まえながら御意見をいただければと思います。

○今井専門委員 まず、毒性学的ADIを除外するかどうかということに関しては、先ほど山添先生からもありましたように、例えば盲腸の所見に関しては必ずしも腸管内における微生物に対する影響だけでは説明できない毒性も含めて評価していますので、除外することはできなくて、それも含めて評価したということで含めるべきだと思います。

○津田座長 今井先生からそういう御意見ですが、ほか別の御意見ございますか。なければ、まず含めるという前提で、ではどのように書くかということなのですが、御意見いただきたいと思います。

含めるということの前提でいきますと、事務局からつくっていただいた案の55ページの22行目から、最後に56ページの各種毒性試験で得られたNOAELというところからの0.1 mg/kg体重/日ということになります。このあたりを含めて、どのように書き込むかということで御意見いただきたいと思います。よろしく願いします。

○今井専門委員 生殖発生毒性試験については、先ほど議論されたように筋肉内投与、皮下投与等で十分評価されているということですのでよいと思います。したがって、結論としては

追加の係数をかける要件にはならないということだと思います。

ただ、長期の試験についてはラットに関して52週間の慢性毒性試験が筋肉内投与で行われ、また、イヌにおきましては12か月間慢性毒性試験が行われていますが、慢性毒性試験、発がん性試験については投与経路として経口も含めて投与すべきなので、この2つの試験があるということだけで係数をかけないということにはできないと考えています。ただ、41ページ29行目(3)にあります先ほどの懸念化学構造をもとにした評価が行われていることで、やはり追加の係数は必要ないと私は考えます。

以上です。

○津田座長 今井先生の御意見ですと、生殖発生毒性については評価がされている。次の慢性発がんについてはさらなるデータが必要と思われるが、**structural alert**がないことから追加の係数は必要ないということです。これについて御意見いかがでしょうか。10までかける必要はないと思うのですが、追加の必要はないでよろしいでしょうか。

三森先生、教えてほしいのですが、**NOAEL**を10 mg/kg体重/日にしていますが、60 mg/kg体重/日で毒性が出なくて、投与量を120 mg/kg体重/日に上げています。かなり弱いのではないかというイメージなのですが、そのあたりも含めてどうですか。

○三森委員 経口投与するとかなり毒性は弱くなってしまいます。吸収率がそれほどよくないですので、その辺のこともあるのではないかと思います。先生がおっしゃったように、盲腸にあのような増殖性変化が出てくるのは従来の抗生剤とは全く違っています。そのようなものも含めた上での毒性評価ですから、その辺のことも含めた上での評価を行うしかないと思います。

structural alertからいけば、ほかのゲンタマイシン、アミノグリコシド系抗生物質では発がん性はないことがわかっていますので、その辺のことも考えていくと長期投与を実施したからといって何か別の毒性が発現することはまずあり得ない。したがって、安全係数100でよいというような文面を入れられたらと思います。

○津田座長 ありがとうございます。

ほかに御意見なければ、基本的には追加の安全係数は要らない。理由は生殖発生毒性試験は評価されている。それから、慢性毒性発がん性については経口投与毒性試験がないのだが、**structural alert**がないことから追加のケースは必要ない。これでよろしいですね。どうもありがとうございます。

それでは、これまでの審議を踏まえまして、**ADI**の設定については、微生物学的**ADI** 0.011 mg/kg体重/日をとるということで、様々な修正等がありますが、ゲンタマイシンの健康影響評価については**ADI**を0.011 mg/kg体重/日と設定することが適当であるということにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

では、そのようにして事務局では資料をまとめていただきたいと思います。

○水野評価専門官 ありがとうございます。

本日いただきました修正点等ございますので、また先生方に御確認していただいた上で

委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きを行いたいと思います。ありがとうございました。

○津田座長 どうもありがとうございました。

この件についてはよろしいですね。次に。

○津田座長 その他の事項でございますが、第89回、91回の専門調査会で既に結論まで御審議いただきました対象外物質L-カルニチン及び動物用医薬品セフチオフル評価書案につきまして、一部の記載について参照資料の確認が必要となっておりますが、今般、リスク管理機関から資料の提出がございましたので、御説明させていただきます。

なお、L-カルニチン及びセフチオフルについては企業申請品目となっておりますので、食品安全委員会の公開について平成15年4月1日食品安全委員会決定に基づき、企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益あるいは不利益をもたらすおそれがあることから、本件の審議を非公開とさせていただきます。

なお、本日は本件以外に事務局から特にございませぬ。また、次回の本専門調査会の日程でございますが、本専門調査会は1月16日金曜日の午前を予定しておりますので、お知らせいたします。

それでは、傍聴者の方は御退席いただきますよう、お願いいたします。

(傍聴者退席)

○関口課長補佐 今、資料の配付を行いますので、5分くらい休憩をして。

○津田座長 では5分ほど。

(休 憩)

○関口課長補佐 それでは、時間になりましたので再開させていただきます。

資料の確認をお願いいたします。机上配付資料1-1ということでカルニチンの評価書をお配りしております。

机上配付資料1-2、1-3ということで、マウスとラットのがん原性試験の概要についてお配りしております。

机上配付資料2ということで、セフチオフルの第2版の評価書案をお配りしております。

そのほかL-カルニチンの追加参考資料、セフチオフルの追加参考資料をお配りしてございます。

資料については以上でございます。

まず、カルニチンから御説明させていただきます。

○水野評価専門官 お手元に机上配付資料1-1、L-カルニチンの評価書を御用意ください。今回、追記させていただいている主なものとしてはマウスとヒトの薬物動態試験、発がん性に関する部分について御説明させていただきます。

評価書案の7ページにマウスの薬物動態試験について記載させていただきました。こち

して、試験実施施設の背景データということで腫瘍発生率がそれぞれ記載されております。これらの範囲内に収まったということになっております。

以上のことから、L-カルニチンにつきまして発がん性についてはないことが確認できる資料となっております。なお、本資料につきましては、本試験を実施している業者とまだ記載内容をどこまで記載できるか調整中でありまして、申しわけありませんが、先生方にはここで発がん性はないということを御確認いただければと思います。

そのほか28ページの22行目から始まるところで、桑形先生から修文をいただいております。

また、29ページの2行目におきましても修文をいただいております。

そのほか29行目から始まります過剰摂取について、細川先生からも修文をいただいております。

31ページ、食品健康影響評価におきまして、13行目からヒトの薬物動態試験についての2gで吸収が飽和している旨を追記させていただいております。

以上になります。

○津田座長 どうもありがとうございました。

ただいまの御説明に何か御質問、御意見等ございますか。

ありがとうございました。では、そういうことで、これについては作業を進めていただきます。

次をお願いします。

○関口課長補佐 次は配付資料2でございます。セフチオフルになります。こちらにつきましては机上配付資料2の3ページでございますが、2007年1月に一度、JECFAのADIを追認する形で評価をしているものでございまして、新しい承認申請があったことから、7月、8月に第2版の評価をいただいたものでございます。

こちらにつきましては大きく調査会の御指摘で変更等をした箇所につきましては、42ページでございます。こちらの微生物学的影響の試験でございますが、もともとJECFAの評価書から引用したのですが、表38の内容と12行目からの記載について、違う試験の内容を書いているのではないかと事務局では判断していたのですが、メーカーに確認したところ、こちらの2つについては同じ試験の一連のものだということが確認されました。

18行目の*Escherichia*という記載につきまして、石原先生からに*Escherichia*については*E. coli*にしてはどうかという御指摘をいただいておりますので、こちらにつきましては*E. coli*に修正させていただきたいと思っております。

43ページの抗原性試験の部分につきまして、全体的な見直しということで記載について全体的に見直させていただいております。こちらも事前に先生方にお示しさせていただいて、特段の御意見はいただいているところでございます。

最後の食品健康影響評価の部分でございます。45ページでJECFAの評価でございますが、こちらのJECFAの評価の微生物学的ADIのとり方の部分、まずこちらのADIの式の2

μg/mLのMICをとっておりますが、これを親化合物セフトオフルであるなど、代謝物デスフロイセフトオフル、DFCではなくてDCDという代謝物を採用した理由がよくわからないという御指摘をいただいております。

これにつきまして事務局よりボックスの①でございますが、ADIの算出に当たりまして申請者に確認をしたのですが、こちらは基本的にJECFAの評価書の内容なので申請者もよくわからないという状況です。申請者としてはDFC、最初にできる代謝物でございますが、それが体内で速やかにDCDという代謝物にまた変換をされるということで、そちらが腸管内で代謝物の中心になるということで、このDCDを採用したのではないかとございまして、恐らくJECFAがこのDCDを採用したのは、そのようなことが理由ではないかと考えます。

こちらの式の経口利用分画でございます。0.1という値の根拠が不明だということでございました。こちらにつきましては、根拠となる資料につきましてリスク管理機関経由で申請者より入手いたしました。それがこちらのセフトオフルの追加参考資料というものでございます。こちらをもとに概要をまとめましたのが、この事務局よりボックスの②の部分でございます。こちらでございますとおり、糞便にセフトオフルを添加いたしまして、*in vivo*で抗菌活性を調べているという試験を実施しておりますが、その場合に添加直後に8名のうち7名で90%が失活してしまったということでございまして、この糞便の結合率を根拠にJECFAは0.1という値をとったということでございます。

こちら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、46ページのボックスの一番下の部分でございますが、この糞便の結合試験でセフトオフル、DCD等の識別は検出できるのでしょうかという御質問でございます。こちらについては、意図としては恐らくMICとしてはDCDをとっているが、糞便の結合試験でセフトオフルをとっている理由はなぜかというのが恐らく理由かと思われまます。

こちらのセフトオフルでございますが、42ページの12行目からの記載がございまして、こちらでセフトオフルと代謝物の*in vivo*、*in vitro*での抗菌活性についてみております。基本的にはセフトオフルが*in vitro*の抗菌活性というものが一番高いという状況がございまして、今回の試験につきましては、糞便とセフトオフルを混ぜて、単に抗菌活性を調べておりますので、恐らくそれがセフトオフルの抗菌活性なのか、糞便と結合することによってDCDができるのかどうかはわからないのですが、DCDなのか抗菌活性なのかわからないという状況でございますが、基本的には一番抗菌活性が強いセフトオフルの試験ということでございまして、恐らくDCDで同様の試験を行ったとしても、0.1というような利用率を上回るようなことはないのではないかとございまして、DCDであってもセフトオフルと同等の抗菌活性があることをみて、0.1という値をJECFAとしては採用したということでございまして。

いただいている御指摘については以上でございます、こちらにつきましては49ページにございまして、JECFAのこちらの指摘、評価に基づきまして、式の注2の分画につ

きましては糞便の試験で90%が失活したという理由に修正させていただきまして、0.1としたという理由を明確にさせていただきました。

結論としては0.05 mg/kg体重/日とさせていただきたいと思っております。

石原先生から、今回のMICの微生物学的ADIの決め方についてコメントをいただいております。*Fusobacterium*がセフトオフルナトリウム製剤の有効菌種とされておりまして、こちらは微生物学的ADIを決めるときの腸内細菌の推奨菌となっております。そのため、本菌種は感受性が高いと考えられることから、このデータがないことを考慮しなくてよいのかということがございます。*Fusobacterium*につきましては基本的にはデータがないということございまして、JECFAとしてはデータの範囲内で評価したという状況になると思います。

また、動物用医薬品の有効菌種については、あくまでも対象疾病の趾間フレグモネの起原菌を対象にしておりますので、必ずしも腸内細菌の感受性と関連しているということはない部分があるとも考えております。こちらにつきましては、既に評価された内容という部分もございます。また、特段新しいデータが出てきておりませんので、この内容で評価をさせていただきたいと考えております。

以上でございます。

○津田座長 ありがとうございます。

今、御説明いただきまして、今日は石原先生がおられないのですが、それについても今、事務局から御説明がありました。そういうことも含めて御意見、御質問等ございますか。分かりやすくなったという感じはします。荒川先生、ここはよろしいですね。

○荒川専門委員 事務局からみせていただいている資料の46ページの表ですが、最後の2と3という人はセフトオフルの添加量が非常に多い割には、500 µg/mLでも失活率が一方は99%、もう一方も97%とかなり高いです。普通は添加濃度が多くなると失活されにくくなるのではないかという印象を持つのですが、このあたりの何か理由というか、これは失活の理由が糞便中に存在する何かの物質によって失活してしまうのか、あるいは糞便中にセフトオフルを分解するような菌種がいて、その影響で失活するのか。どう理解したらよいのかというところを、もしわかれば教えていただきたい。

○関口課長補佐 そこはまた改めて確認させていただきます。

○荒川専門委員 特に大きな疑問点ではありません。

○津田座長 それは後で調べていただくということで、結論的にはこれを了承できるということだと思いますが、ほかの先生方いかがでしょうか。

どうもありがとうございました。この件についてはこの評価書案の形でまとめていただくということで、作業を進めていただきたいと思います。

事務局から何かありますか。高橋先生、よろしく申し上げます。

○高橋専門委員 山添先生から、ゲンタマイシンの大腸菌に対する変異原性の件なのですが、forward mutationで見るとrevertant数は増えていないです。それを生菌数で割った

frequency (頻度) が、mutation (変異) の頻度が高くなっているということで、多分これは間違いというか、普通はそういう形で計算しないのです。ただ、細菌が死んだために、生菌数が減ったために増えているというだけで、これは陽性とは言えないと思います。

以上、よろしいでしょうか。

○津田座長 どうもありがとうございました。

先ほど修文の部分がありますので、少しそれも踏まえながら、また専門の先生方と事務局でよろしくをお願いします。

○関口課長補佐 事務局からは特にございません。

○水野評価専門官 1点だけ、先ほどのL-カルニチンの発がん性に関するのですが、提出された資料に基づきまして発がん性はないということを御確認いただきましたので、実際の評価書案への記載内容につきましては、津田先生に御相談させていただくということでよろしいでしょうか。

○津田座長 先生方の御了承がいただければ、そういう方向で、文言は出てきた資料に基づいて書くということで、事務局と検討させていただきます。よろしいでしょうか。

○水野評価専門官 ありがとうございます。

○関口課長補佐 その他、事務局からはございません。次回の日程は先ほど申し上げましたように1月16日の午前中でございます。よろしくお願いいたします。

本日は長時間まことにありがとうございました。

○津田座長 どうもありがとうございました。