

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第112回議事録

1. 日時 平成28年4月6日（水）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・飼料添加物（サリノマイシン）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）

今井座長、今田専門委員、植田専門委員、桑形専門委員、小林専門委員  
佐々木専門委員、菅井専門委員、高橋専門委員、戸塚専門委員、中山専門委員  
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

（食品安全委員会委員）

熊谷委員、山添委員、吉田委員

（事務局）

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高崎評価調整官、高橋課長補佐  
水野評価専門官、林評価専門官、森田技術参与

## 5. 配布資料

資料1 平成28年度食品安全委員会運営計画

資料2 意見聴取要請（平成28年4月5日現在）

資料3 （案）動物用医薬品及び飼料添加物評価書 サリノマイシン

資料4 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告  
について

参考資料

## 6. 議事内容

○今井座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第112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、石原専門委員、下位専門委員、唐木専門参考人が御欠席でございまして、15名の専門委員が御出席です。

それでは、議事に入ります前に、事務局から議事、資料の確認と「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説明を行ってください。

○高橋課長補佐 本日の議事、資料の確認の前に、4月1日付で専門委員の改選がございましたので御紹介させていただきます。

細川専門委員にかわりまして、佐々木専門委員に御就任いただいております。佐々木専門委員におかれましては、簡単に御挨拶をお願いできればと存じます。よろしく申し上げます。

○佐々木専門委員 東京農工大学獣医薬理学研究室の佐々木と申します。どうぞよろしくお願い申し上げます。

○高橋課長補佐 ありがとうございます。

引き続きまして、事務局の人事異動がございましたので、御紹介させていただきます。

3月1日付で技術参与として橋爪が着任しております。また、4月1日付で技術参与として田川が着任しております。

それでは、議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は「動物用医薬品・飼料添加物（サリノマイシン）の食品健康影響評価について」と「その他」になります。

資料については、議事次第、委員名簿、座席表、それから、議事次第の裏に記載した資料4種類でございます。

また、参考資料としてサリノマイシンの申請関連のグレーの厚いファイルが1冊、追加資料の薄いフラットファイルが2冊をお二人に1つずつお配りしております。また、サリノマイシンの参考資料をタブレットにてお一人に1台ずつお配りしております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

また、専門委員の先生方から御提出いただきました確認書を確認したところ、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専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○今井座長 提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、議題に入ります前に、新年度を迎えまして、本年度の運営計画についての説明があると聞いています。事務局から説明をお願いします。

○鋤柄評価第二課長 評価第二課長でございます。

食品安全委員会におきましては、毎年度の運営計画につきまして、委員会の運営の重点事項その他、運営計画につきまして企画等専門調査会で検討の上、食品安全委員会で決定をしております。

28年度の運営計画につきまして、今回第1回目の専門調査会ということで、その概要について御説明させていただきます。資料1をお願いいたします。

2ページから本文が始まりますが、2ページの「第1 平成28年度における委員会の運営の重点事項」では、(2)に27年度と同様に5つの柱を立てております。このうち「①食品健康影響評価の着実な実施」では、より迅速かつ信頼性の高い新たな評価方法について、本年4月から新たに評価技術企画ワーキンググループを設置し、海外の評価機関の動向等も踏まえつつ検討を開始すること等につきまして追記したところでございます。

また、「②リスクコミュニケーションの戦略的な実施」では、昨年3月に企画等専門調査会で、リスクコミュニケーションのあり方についての報告書を取りまとめましたので、これを踏まえてリスコミを進めていくということを記載しております。

第2の「委員会の運営全般」でございしますが、次のページに参りまして、「(3) 食品健康影響評価に関する専門調査会の開催」ということで、昨年10月1日から薬剤耐性菌に関するワーキンググループ等、従来専門調査会の下に設置していた各種ワーキンググループを委員会の下に設置するという体制を変えまして、専門調査会と同等の位置づけといたしております。

次、「第3 食品健康影響評価の実施」では、4ページに参りまして、「2 評価ガイドライン等の策定」ということで、先ほど御説明しました評価技術企画ワーキンググループを立ち上げて、QSAR等の新たな評価方法の検討を行うとともに、遺伝毒性発がん物質の評価に関するガイドラインの作成のための検討を開始することとしております。

また、3の「(2)「自ら評価」の実施」につきましては、平成27年度までに選定された案件のうち、①の鉛及び②のフモニシンについて調査審議を行うほか、③のアレルギー物質を含む食品について、国内外の科学的知見を収集・整理し、評価方法も含めた総合的な検討を開始することとしております。

5ページの「第4 食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況の監視」、及び「第5 食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」につきましては、27年度と同様に適切に進めてまいることとしております。

6ページ、「第6 リスクコミュニケーションの促進」では、7ページに参りまして、ホームページやFacebook等のほか、昨年5月から委員会オフィシャルブログを立ち上げたところでございます。また、(6)の意見交換会では、特に次世代を担う若い世代に対する波及効果等の観点から、学校関係者を重点対象とすることとしております。

9ページに参ります。「第7 緊急の事態への対処」、「第8 食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用」につきましても、引き続き積極的に取り組んでまいることとしております。

最後に10ページ、「第9 国際協調の推進」でございしますが、27年度は佐藤委員長が共同議長を務められた昨年10月のEFSA第2回科学会議を初めとし、さまざまな国際会議等に参画したところでございます。28年度につきましても、現時点で想定されているこれら国際

会議等に積極的に参加してまいります。

また、「(3) 海外の食品安全機関等との連携強化」につきましては、昨年、ヨーロッパのEFSAとの協力文書を改訂、強化したほか、新たにポルトガル及びフランスと協力文書を締結したところでございます。28年度もこれら機関との情報交換等を進めてまいります。

以上が平成28年度の食品安全委員会全体の運営計画の御説明でございます。

○今井座長 今年度の運営計画について事務局から御説明がございました。何か御質問、あるいはコメント等がありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

そうしましたら、早速ですが、議題1に入らせていただきます。「動物用医薬品・飼料添加物（サリノマイシン）の食品健康影響評価について」です。事務局は資料の説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 お手元に資料3、サリノマイシンの評価書（案）を御用意ください。

4ページをお開きください。一番上に審議の経緯を記載してございます。こちらは、厚生労働省から残留基準の見直しに基づきまして評価要請があったものになります。

6ページをお開きください。評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要として記載してございます。こちらは、サリノマイシン及び、32行目から参考としてサリノマイシンナトリウムの情報を記載してございます。

7ページの15行目からにつきまして、サリノマイシンナトリウムの放射標識した物質の推定標識部位を矢印で追記してございます。25行目から使用目的及び使用状況について記載してございまして、サリノマイシンは科研化学株式会社（現 科研製薬株式会社）によって発見された物質でして、ポリエーテル系のイオノフォア抗生物質となっております。一般にナトリウム塩として使用されておりました、国内におきましてはナトリウム塩が飼料添加物として指定されておりました、鶏及び牛に使用されております。また、EU、米国におきましても使用されております。

8ページの3行目から、安全性に係る知見の概要をまとめてございます。8行目から薬物動態試験を記載しております。まず、マウスの単回投与について記載してございまして、その経時的な変化につきましては28行目からの表1に記載しております。また、連続経口投与した場合の結果につきましては、10ページの27行目から始まります表2に記載してございます。

12ページの1行目からは、ラットの薬物動態試験を記載しております。結果としましては、マウスの試験と似たような結果になっております。

13ページから(4) マウス及びラットの試験について記載したところでございますが、こちらは14ページの1行目で、宮島先生からコメントをいただいております。13ページの33行目の「以前の報告」というところに関しまして、報告の内容について別の場所に書いたほうが良いと思います。元の報告を確認することができますでしょうか。もしできなければ「以前の」を削除でも構いませんというコメントをいただいておりますので、元の資料を確認することは困難でしたので、参照12及び13から引用したということで、「以前

の」を削除させていただいております。

以降、牛、豚について記載しております、15ページの35行目から鶏の薬物動態試験をまとめてございます。16ページの32行目から、「代謝物」というところでまとめておりますが、胃内容物中の代謝物、また糞尿中の代謝産物につきまして、抗菌活性やLD<sub>50</sub>を調べております。代謝物につきましては、抗菌活性がほとんど認められなかった。また、LD<sub>50</sub>につきましても、未変化体のサリノマイシンに比べて随分高い値となっております。

17ページの30行目から鶏の試験につきまして、こちら吸収相の半減期、また消失相の半減期を記載しております、バイオアベイラビリティは73%であったという記載もございます。

18ページの30行目、(12)は鶏における代謝について記載している部分になりますが、次の19ページの1行目からになりますが、排泄物中の未変化体のサリノマイシンナトリウムというものは、総放射活性の10%未満であったとされております。

同じく19ページの8行目から、残留試験を記載しております。牛と鶏の残留試験を記載しております、まず牛についてですが、表3に90日間混餌投与した場合の結果を示しております。最終投与3日後以降、いずれの組織においても検出限界未満となっております。

こちらの試験につきまして、21ページの6行目ですが、宮島先生からコメントをいただいております。宮島先生のコメントの「表3、6、7及び8」というところが、表が番号ずれておまして、「表3、7、8、9」になります。これらの表においても記載を統一してくださいというコメントをいただいておりますので、以降、記載を統一させていただいております。

また、8行目から始まります牛の試験につきましても、20行目になりますが、事務局からお伺いしておりました。この試験につきましては、添加回収率が高くなかったので、扱いについて先生方の御意見をお伺いしました。荒川先生から、記載してもよいと思います。山中先生からも、この剤は肥育期の牛に長期に用いる可能性があるものなので、出荷直前でも速やかに排出され、残留しない可能性が高いことを示す本試験は意義があると思いますというコメントをいただいております。宮島先生からも、そのまま残してもよいのではないかと思いますとのコメントをいただいております。佐々木先生からもコメントをいただいております、こちらの試験は残留値データは回収率で補正しているのかどうかという点と、回収率を記載しておけば、低い回収率のデータだと判断するので、削除よりは有益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。本試験につきましては、残留濃度につきましては回収率で補正しておりました。表4としまして添加回収率を追記しております。

22ページの12行目から、鶏の試験についてまとめております。こちらは、24ページの21行目から始まります試験の結果、表7ということで25ページにまとめてございます。こちら宮島先生からコメントをいただいております、表3と同様、分析が2施設で行われているので、表3にそろえた記載をお願いしますということで、記載整備をさせていただ

ております。

26ページの19行目から、鶏卵の残留試験を記載しております。27ページの14行目からの試験につきまして、卵黄中のサリノマイシン濃度につきまして、参照資料によって数値が異なっているということで、28ページの4行目から事務局からのボックスでお伺いしております。荒川先生からは、ng/gでよいのではないかという御意見をいただいております。宮島先生からは、こちらは参照21の本文とグラフの数値が異なっているが、どちらかが記載ミスではないでしょうかと。もともと参照2では、『Kan and petz』という論文から引用して記載しておりますので、参照21の本文の値は誤記で、グラフのほうの値が正しいのではないかというコメントをいただいております。したがって、本評価書案でも、EFSA2008という、参照2になりますが、こちらと『Kan and petz』の論文を引用して、卵黄中の濃度を記載し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。細川先生からも、宮島先生の御意見に同意し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、こちら『Kan and petz』の論文を参照に加えまして、本文中の残留濃度は参照2及びこちらの論文の数値に修正しております。また、本文中の残留濃度に脚注をつけまして、これらの資料から引用した旨を記載してございます。これに関しまして、宮島先生、佐々木先生から、御了解の旨のコメントをいただいております。

残留試験までは以上になります。

○今井座長 ただいま事務局から説明がございましたが、残留試験の前まで。それに先立ちまして、今回評価書案が非常に内容の厚いものになっていますので、事務局のボックスで囲まれた委員からのコメントを中心に審議をいただきたいと思っておりますが、ただ、随所に御修文も事前にいただいているところでもありますので、前のほうから順次追っていきながら、もしも先生方からコメントがあるようでしたら、ストップをかけていただいて、御発言いただければと思います。

まず、6ページはよろしいかと思っておりますが、7ページ、8ページはよろしいでしょうか。

9ページ、10ページ。体重の削除などがされております。

11ページ、12ページ。宮島先生から12ページ13行目、追記などをいただいているところですが、よろしいでしょうか。

13ページ、14ページ。こちらにも特に問題なければ、進めさせていただきます。

次、15、16ページ。こちらにつきましては、15、16ページとも脚注がございまして、事務局で放射線標識をした部位につきましては、「p.7を参照」ということで、7ページの矢印で示されているところはメーカー側の回答ということで、追記がなされているところがあります。よろしいでしょうか。

では、17ページ、18ページ。

次、19ページ、20ページ。表3につきましては、記載の統一ということで、21ページ目に宮島先生からのコメントがございまして、それに従って記載の統一がなされたということで、赤字になっています。

それと加えまして19ページの2行目、こちらは鶏における代謝試験の記載の一部であります。総放射活性の10%未満が排泄物の中で認められたということで、これは最終的な微生物学的ADIの算出根拠にもなっている数字ですので、御着目いただければと思います。特にコメント等はよろしいでしょうか。

では、次に21ページ、22ページ目に参りますが、こちらは宮島先生からのコメントで、先ほども少し触れましたが、表の中の記載、定量限界未満を「ND」に、「測定せず」を「-」にするなど統一をすべきということに対して、事務局から対応がなされています。この点についても特に問題はございませんね。よろしいですね。

それでは、21ページ目に、【事務局より】ということで、質問が出されているところが括弧書きになってございます。21ページ目の8行目からの牛の試験ですが、こちらは元の資料を見ますと、添加回収率が余り高くないということに着目されておりまして、それに対して荒川専門委員から、添加回収率が低いとはいえ、実験で得られたデータとして記載すべきというコメントです。山中専門委員からもコメントがございまして、山中専門委員からは、この試験がほかの8カ月齢程度の牛の試験と比べて少し意味のあるものであるというコメントをいただいているところです。

山中先生、こちらについて追加のコメントをいただけますでしょうか。

○山中専門委員 ここに書きましたが、元資料では出荷体重ということになっていて、このサリノマイシンというのは豚や鶏の場合には、コクシジウムのための治療薬であったり、予防薬だったりということなのですが、牛の場合は第1胃の環境を整えるために与えるということがあって、普通こういったものを小さいときに食べさせて、出荷が近づくともう食べさせないということがありますが、牛に関してはかなり大きくなってからも与えるということがわかっています。それで、この8行目からのところは入れたほうがよいということですね。

それで、宮島先生のご指摘だと思うのですが、体重がここで修正されているのですが、これは体重でなくても、もし月齢とかが入っていれば切ってもよいのですが、こういう理由があるものですから、この体重は入れておいたほうがよいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの御説明につきまして、19ページ目の(1)残留試験(牛)に立ち返りますと、こちらは去勢の雄で8カ月齢ぐらいで、比較的まだ若い牛であるのに対して、今、御説明いただきましたように、21ページ目の8行目からの試験については少し試験をされている月齢が違っているということでもあります。

追加で御説明いただきました体重については、残してよいということなのですが、事務局に問い合わせですが、こちらはもともとの資料に体重が記載されているのですが、体重以外の情報、例えば出荷時月齢での牛を用いたとか、そのようなコメントを付記することは難しいのですよね。体重以外には情報がないということですね。

○水野評価専門官 現在は体重だけの情報になっております。

○今井座長 例えば毒性試験の場合ですと、幼若犬というような、使った動物の特徴が出るような追記をすることがあるのですが、体重だけですと、何のために体重がここだけ記載されているということがわかりづらい気もするわけです。

山中先生、何かここに、本専門調査会での附帯情報でもよいと思うのですが、体重を記載した上で、脚注などで使った牛の詳しい情報を加えることはできますでしょうか。

○山中専門委員 出荷体重の牛というもとの資料の言葉を使ってよいのであれば、それを脚注に入れればよいと思うのですが、ここに書いてなかったのも、何か不都合があるのかなと考えていたのですが、それは事務局に伺いたいと思います。

○水野評価専門官 特に出荷時体重と脚注で記載することについて不都合はないと思います。記載できると思います。

○鋤柄評価第二課長 山中先生に教えていただきたいのですが、交雑で370キログラムは出荷時体重としては小さいかなというイメージがあるのですが、いかがでしょうか。

○山中専門委員 私も実はそう思うのですが、資料にはそのように書いてある。ただ、370であっても、その前の8カ月などのものについて文献を当たってみたのですが、それより確かに大きいということがあって、早目に出すということもあると考えればありかなと。ただ、出荷時と言うには少し小さいのは本当にそうなのです。

○鋤柄評価第二課長 山中先生からお話があったように、一般的な出荷時よりは少し小さいと思うのですが、交雑種でこのくらいの体重ということであれば、標準的な成長から考えればどのくらいのものかというのは何となく類推できるのではないかという気もいたしております。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、体重の削除をされている部分を復活させていただくということと、事務局で、元資料でもし出荷時というようなキーワードがあれば、完全な出荷時と言うには不十分な体重だということもございますので、資料にこういう記載があり、それに準じた牛を用いているとか、何らかのコメントを考えていただいて、後ほど山中先生と御調整いただくということでよろしいでしょうか。

○水野評価専門官 承知しました。

○今井座長 引き続きまして、同じところに佐々木先生からコメントをいただいております。回収率で補正している可能性があり、回収率についても事務局で表4として追記されているところですが、追加の御発言がもしございましたらお願いいたします。

○佐々木専門委員 事務局の御対応で結構かと思えます。

○今井座長 そうしましたら、21ページ目の8行目からのこの牛の試験一つに関しまして、追加の御発言はほかの先生方からもしございましたらお願いいたします。

よろしいでしょうか。

それでは、先に進めさせていただきます。23ページ、24ページはよろしいでしょうか。

次に、25、26ページ。25ページの表7をごらんください。こちらは脚注のaにございま



すが、各分析は2施設で実施したことから、各分析値及びその平均値を示したということなのですが、よくこのような組織中残留濃度を2施設ではかっているケースは見かけるところだと思うのですが、まず事務局への質問になるかと思いますが、2施設ではかったそれぞれデータを併記するのは、それで妥当かと思うのですが、それに足して括弧書きで平均値をさらに併記されているのは、これは通常の記載にのっとっていると理解してよろしいでしょうか。

○水野評価専門官　こちらは、一つの試験、同じ測定物を2施設でそれぞれ分析した値として書かせていただいて、同じものを測定してございますので、それで平均というものを記載したほうがよろしいかと思ひまして記載させていただきました。

○今井座長　ありがとうございます。宮島先生、この記載に関しては、特に事務局案どおり2つのデータを並べ、括弧書きで平均値を記載のままですらよろしいですか。

○宮島専門委員　はい、大丈夫かと思ひます。

表3のほうは、2施設なのですが、片一方のほうの値は、それをさらに2つの施設で実際にはかっていたということで、表記のほうを複数の施設でというように変えていただいて、表6のほうは2施設というふうに記載を変えていただいたのですが、同じものをはかっておりますので、事務局で最終整理ということで平均値を記載してくださっていたしましたので、このままでよろしいかと思ひます。

○今井座長　ありがとうございます。

それでは、事務局の修正案どおりということで進めさせていただきたいと思ひます。

続きまして、27ページ、28ページはよろしいでしょうか。28ページ目に卵黄中のサリノマイシン濃度に関して、事務局からコメントがございます。それに対しまして、荒川先生、宮島先生、細川先生からまずコメントをいただいているところですが、宮島先生からEFSAの記載も含めまして、詳細なコメントをいただいておりますので、宮島先生、この点に関して少し御説明をいただけますでしょうか。

○宮島専門委員　このEFSAの文章が、結局全部で3つの資料の中に記載されております。その中の参照2とその元論文、『Kan and petz』の引用と、そのさらに元論文になっている参照21の3つを比較したときに、参照21の中で本文とグラフで値が異なっていて、多分どちらか記載ミスであろうということが推測されました。

どちらの値がということで、実際にEFSAが、本文としてまとめているときにこの値を使っただろうということ、そのことも記載して全体として本文を整理してはどうかということで提案をさせていただきました。

また、29ページに同じく卵の試験がありますが、そちらのほうでもやはり卵黄で濃縮されるという数値的なデータがあるのですが、そちらのデータともこちらの結果がEFSAの本文と大体合っていますので、これでよいのではないかと推測させていただきました。

以上です。

○今井座長　ありがとうございます。

御説明いただきました内容、コメントに対しまして、細川先生からも意見に同意しますということをおっしゃっていることと、事務局で28ページ目の脚注として、卵黄中濃度、参照21については誤記と考えられることから、参照2及び23に基づき記載したという追加の記載もいただいているところです。おおむね理解しやすいようにおまとめいただいたと考えておりますが、この点につきまして、御意見、コメントがありますでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、残留試験のところまで、これでお認めいただいたということになるのですが、まだ少し時間がとれるようですので、もう一点、私からコメントをいただきたいところに立ち戻りたいと考えておりますが、16ページ目にお戻りください。10行目、「②代謝」ということで、鶏の代謝試験についての記載がございます。ここを少し長いのですが、13行目から読ませていただきます。

「胃内容物には、マウス、ラットの場合と異なり、投与後初期から代謝産物の種類が多く、未変化体サリノマイシンの経時的減少とともに、さらに代謝産物の種類が増え強度の強いスポットが検出されるようになった。小腸内容物では、未変化体が投与後初期から認められ、6時間後でもなお残存していた。未変化体は盲腸内容物及び糞尿中にも検出された。これらの結果は、鶏ではマウス及びラットに比べて小腸内容物の胃内への逆流現象が著しかったことによると考えられた」という記載であります。

ここを私、最初に読んだときに、内容物が十分咀嚼し切れずに、その先に読み進めますと、同じページの32行目の「④代謝物」、「a. 胃内容物の代謝物」ですが、「胃内容物中に未変化体サリノマイシン及び多種類の代謝物がみられたことから、代謝物の安全性について検討された」、その次、「サリノマイシンは酸性側で不安定であることから、これらの代謝産物は胃内の塩酸により変化を受けたものと推定し」ということですが、恐らく先ほどの10行目の②の代謝のことと、32行目の代謝物の胃内の塩酸により変化を受けるということは相互に関連するのだと思われるのですが、17行目の逆流というところにまで言及されているところが少し読み取れないところがあるのですが、こちらについて御専門の宮島先生、これは記載として十分理解できる内容ですか。

○宮島専門委員 ここについてですが、元の資料で淡々と書かれている内容でしたので、こういう考察をしているということで、そのまま記載と考えておりますが、事務局でさらに元データを確認できましたでしょうか。

○水野評価専門官 こちらの部分につきましては、お手元にお配りしておりますこちらの橙色の資料の49ページをごらんいただきますと、下のほうになります。3. 動物種による消化器系の代謝の差異と薬効との関連についてというところを書いてございまして、こちらは鶏の消化管において見られた現象がマウス・ラットと異なっていることについて考察しているというものになっております。鶏ではサリノマイシンは比較的早く小腸に達して、30分から数時間後に胃内に逆流するものと推察されたということで、その理由として1番、2番というような考察をさせていただきます。こちらのほうを記載させていただいたとい

うことになっております。

○今井座長 ありがとうございます。

お示しいただきました黄色の資料の49ページのところ、一つのキーワードとして、緑色の胆汁色素などに関しての記載もあって逆流ということが推定されているということであり、めくっていただきまして資料の50ページ、鶏の場合、経口投与されたサリノマイシンはコクシジウム症の主たる患部である小腸および盲腸に到達して薬効発現に寄与するという、内容物の逆流現象により消化管の滞留を維持するという情報もあるので、少なくとも胆汁の緑色が観察されたということですか、少し文章を加えていただいて、この評価書案だけを読んでわかるような記載に整備していただければと思いますので、よろしくお願いたします。

そのほか、残留試験までのところですが、ほかにコメント、御付記はございますでしょうか。よろしいですか。

そうしますと、29ページ目の遺伝毒性試験から、事務局による説明をお願いいたします。  
○水野評価専門官 それでは、29ページ13行目からの遺伝毒性試験について御説明いたします。

遺伝毒性試験に関しましては、表10にまとめてございます。in vitroの各試験、またin vivoの試験についても記載してございます。

こちらの試験につきまして、33ページをお開きください。9行目から事務局からのボックスとしまして、今回の遺伝毒性試験につきましては、含有量とか用量が不明な試験が多数ございました。これらの試験の取り扱いについてお伺いしておりました。まず、山田先生からコメントをいただきまして、純度が不明な被験物質や用量不明での陰性の結果は情報にならないと思います。また、宿主経路試験につきましては、in vitroの試験ではないのでしょうかというコメントをいただきました。また、まとめの文章で陽性結果を否定するには、多数決ではなく、試験の不備を書くほうが説得力があると思いますとのコメントをいただいております。

また、下位先生からもコメントをいただきまして、山田先生の意見とほぼ同じですと。用量が不明のものは科学的エビデンスにならないと思いますので、全て削除しました。まとめの文章もそれに合わせて削除しました。その結果としまして、バクテリアを用いた突然変異試験、マウスリンパ腫試験、マウス小核試験の結果となりますが、これらの試験で問題な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。

こちらの下位先生のコメントにつきまして、山田先生からコメントをいただきまして、用量不明の試験は科学的エビデンスにならないのはおっしゃるとおりですが、陽性データを消してしまうということにはためらいがあるということでございます。陰性の場合、安全性を担保できないという理由で削除するのが適切と考えます。陽性の場合、過剰な用量の可能性はありますが、陽性結果があったという事実は記載の価値があると考えます。もちろん同じエンドポイントの試験でしっかりしたデータがほかにあれば、用量不明のも

のは削除して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、まとめの文章では、陽性だったが、含有量が不明なので余り考慮しないという趣旨を書くということでよいのではないかと思いますとのコメントをいただきました。

それにつきまして、下位先生からコメントをいただきまして、用量不明で陽性の試験の場合、今回は染色体異常の試験になりますが、文中にEFSAの報告によると染色体異常試験では用量が不明であるが、陽性の結果が出ていることを記載しておくことでよい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。

これらのコメントをいただきましたので、こちらの表10につきましては、用量不明とか含量不明のものにつきましては、全て削除させていただいております。

まとめの文章につきましては、32ページの下3行目のところから始まりますが、「in vitroの遺伝特性試験では、復帰突然変異試験が1試験陽性であったが、より高用量で陰性の結果もある等、他の復帰突然変異試験はいずれも陰性だった。また、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験においても陰性であった。一方、in vivoの小核試験は陰性であった。また、参考であるが、in vitroの染色体異常試験で陽性の報告があったが、それらの試験は用量、純度等が不明であった。以上のことから、サリノ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」とさせていただいております。

遺伝毒性につきましては、以上になります。

○今井座長 ただいま事務局から御説明がありましたように、一旦ここで遺伝毒性試験でまとめさせていただきたいと思います。まず非常にたくさんの遺伝毒性試験が既に実施されているものをまとめていただいているということと、33ページのボックスのところにありますように、本専門調査会の開催前に、既に山田先生、下位先生で十分御議論いただいて、ほぼ結論が出ているような状況の中ではありますが、一旦、29ページ目の表10にお戻りください。In vitro試験から始まるまとめ表ですが、29ページから30ページにお進みいただきますと、その一番下のところ、Ames試験の1試験で陽性という結果が御確認いただけると思います。

さらに、31ページ目にお進みいただきまして、まだin vitroの試験が続くわけですが、その下から2カラム目、3カラム目、チャイニーズハムスター由来CHO細胞を使った染色体異常試験において2つ陽性という記載がございます。

続きまして、32ページ目からin vivoの試験も含まれてきていますが、今申し上げましたAmes1試験、染色体異常試験2試験を除きますと、in vivoの試験も含めて全て陰性ということになります。

まず、用量の記載されていない試験に関しては全て削除ということで事務局で対応いただいている、山田先生、下位先生との御議論の中で、31ページ目の染色体異常試験陽性となっているものについても削除してよいが、本文のところ追記をすべきというところで、33ページの追記がなされているということになります。

御議論の内容が非常に詳しく書いてあるので、山田先生、下位先生からも特に追加の御

発言をいただく必要があるかどうか。山田先生はいかがでしょうか。

○山田専門委員 内容についてはないのですが、表で誤記というか修正していただきたい点があります。内容はこれでよいと思います。

細かいことなのですが、表を修正している間に復活したのかもしれないのですが、バクテリアの名前、ラテン名が2回目からは属名を省略するのが、省略したり、復活したりしているのので、29ページに出てきている *Bacillus subtilis* と *Salmonella typhimurium* と *Escherichia coli* が最初なので、1回目以外は全部、枯草菌だと2つ両方書いていますが、下のほうはもう *B.* でよいと思います。あと、30ページになったら全部これは *Salmonella* は *Salmonella* ではなくて *S.* で、*Escherichia* は *E.* にしていただければと思います。

あと、気がつかなかったのですが、30ページの下のほうに書いてあるTA97Aという株があるのですが、Aは小文字のはずなので、3つともaと小文字にしてください。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。山田先生からの御指摘に関しましては、記載の整備を事務局で対応いただくということでよろしく願いいたします。

遺伝毒性試験に関しまして、そのほか追加の御発言はよろしいでしょうか。結論に関しても御了解いただけますでしょうか。

それでは、急性毒性試験以降、引き続き事務局の御説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、34ページ2行目の急性毒性試験からになります。

急性毒性試験につきましては、表11、次のページの表12、36ページの表13とまとめてございます。36ページの2行目から【事務局より】ということで、「hunched appearance」を「円背」と訳しました、御確認をお願いしますということで、吉田先生から了解しましたとの御意見をいただいております。

37ページの17行目から亜急性毒性試験になります。こちらの試験につきまして、38ページの9行目、事務局からのコメントとしまして、本試験の450 ppm投与群でみられた死亡例を偶発的なものとして判断しましたと記載させていただきました。荒川先生から、それ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、この試験の結果を表14にまとめてございますが、申しわけありません、表14の「900 ppm以上」と書いてございます欄のところで、「以上」を削除していただきますようお願いいたします。こちらの欄は「900 ppm」になります。

また、12行目から吉田先生のコメントを記載させていただいております。毒性所見の表において、以下の所見は体重増加抑制の二次的変化と考えますので削除してはどうかと考えますが、ほかの先生の御意見も伺いたいですという御意見をいただいておりますので、御検討をお願いいたします。

39ページの2行目から始まります(2)の試験につきましても、結果は表15にまとめておりまして、こちらにつきましても吉田先生からコメントをいただいております。胸腺の腫大は余り見ない所見です。毒性所見の表において、以下の所見については体重増加抑制に

関連した二次的変化だと思いますので、削除し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。

20行目から(3)の試験につきまして、結果は次の40ページの表16に記載してございます。また、【事務局より】ということでコメントを記載しております。本試験におきましては対照群にも様々な所見が見られております。本試験を参考資料とせず、評価資料の扱いでよいか御検討をお願いしますということで記載させていただいております。

また、本試験につきまして41ページの1行目から吉田先生のコメントをいただいております。以下の所見につきまして、体重増加抑制の二次的変化と考えますので、削除してはどうでしょうかということでコメントをいただいております。

また、3行目からの(4)の試験につきましても、次の42ページの1行目で同様に、体重増加抑制の二次的変化と考えるので、削除してはどうでしょうかということで、吉田先生からコメントをいただいております。

42ページの3行目の(5)の試験につきまして、次の43ページの初めから【事務局より】ということで、こちらサリノマイシンの一日摂取量が不明であったことから参考資料としましたと記載させていただきました。吉田先生、荒川先生から、了解の旨のコメントをいただいております。

43ページの2行目から、(6)イヌの90日間亜急性毒性試験になります。こちらが毒性学的ADIの根拠の試験の一つになっております。本試験におけるNOAELは、専門調査会としての判断は0.5 mg/kg体重/日としております。

44ページの2行目から、(7)イヌの6カ月亜急性毒性試験につきまして、結果は表19に記載しております。申しわけありません、こちらの表の修正をお願いしたいのですが、16行目からの専門調査会の判断としまして、1.0 mg/kg体重/日で見られた所見につきましては毒性所見としてとっておりませんので、こちらの表19のところで「1.0」と書いて毒性所見をいろいろ書いてございますが、「1.0」のところを「1.0以下」としていただきまして、毒性所見の欄につきましては「所見なし」ということにさせていただければと思います。

45ページの23行目から、慢性毒性及び発がん性試験を記載しております。24行目からのマウスの2年間慢性毒性試験につきまして、結果は次の46ページの表20に記載してございます。

11行目から事務局からのお伺いとしまして、参照6の資料におきましては、試験結果として腫瘍の発生も記載しておりますが、発生率のデータが記載されていなかったことから、本評価書では慢性毒性試験としました、御検討をお願いしますというお伺いをしております。吉田先生からは、この記載でも腫瘍の増加がないことはわかりますというコメントをいただいております。荒川先生からは、腫瘍の原因も不明なため慢性毒性試験でよいと思っておりますということになっております。

もう一つ、吉田先生からコメントをいただいております。もともと記載してございました隣の45ページの34行目の修文についてですが、「腎系球体の腫大」を「腎系球体腎炎に

よる糸球体の腫大」に修文することについて、ほかの先生方からも御意見を伺いたいですというコメントをいただいております。また、赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビンの増加につきましては、摂餌量が減少して、飲水量が減少して、さらに血液濃縮ということではないかと考えますので、毒性としなくてよいと思います。また、ALP減少も毒性としなくてよいと思いますとのコメントをいただいております。

14行目から始まります(2)の2年間慢性毒性試験につきまして、こちらはもともと2年間慢性毒性/発がん性併合試験と記載してございました。こちらは吉田緑委員から御意見をいただきました。併合試験と記載してございますと、OECDのガイドライン、慢性毒性/発がん性併合試験のガイドラインに従って実施したように考えられるので、そこはどのようなのでしょうかという御意見をいただいております。現在、提出していただいている資料では、OECDの併合試験のテストガイドラインに従って実施しているかどうか確認がとれませんでしたので、こちらは「/発がん性併合」の部分は削除させていただいております。同様に、併合試験と書いてあるところは同様の修正をしております。

こちらの試験につきましては、48ページの1行目に【事務局より】ということで、こちらはもう一つ資料がございまして、試験時期、試験計画から判断しまして一つの試験と考えたので、参照24に書いてある2つの試験を1つにまとめて記載しましたと書かせていただきました。荒川先生から、承知した旨のコメントをいただいております。

また、48ページの3行目から、ラットの2年間慢性毒性試験につきまして、結果は表23に記載しております。

また、次の49ページの1行目につきまして、先ほどの(1)の試験と同様なのですが、本評価書案では慢性毒性試験としましたということを書かせていただきました。荒川先生からは、それでよいと考えますとのコメントをいただいております。

また、本試験で見られました剖検及び病理組織学的検査で見られた臓器のうっ血の傾向については程度等が明確でないことから、毒性所見として判断していません、御検討をお願いいたしますと書かせていただきました。荒川先生からは、臓器のうっ血の傾向が見られたという所見のみ記載すればよいように思いますとのコメントをいただいております。

また、(3)として事務局からのお伺いとしまして、ほとんど専門調査会の判断として記載しましたNOAELにつきましては、投与開始2年後における試験結果であるNOELに基づいて記載しております。12カ月時のNOEL6.85 mg/kg体重/日を含めていませんが、これでよいか御検討をお願いいたしますと書かせていただいております。

50ページの4行目から(5)の試験につきまして、先ほどと同様に、2年間慢性毒性試験とさせていただきます。こちらは参照20を見ますと、EFSAの評価書になるのですが、GLPで実施した試験となっておりますので、その旨を御説明させていただきます。結果は、29行目から表25に記載しております。

51ページの1行目から吉田先生のコメントをいただいております。赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビンに変化がないので、MCHCの記載は不要かもしれません。以下同じ

ですというコメントをいただいております。

3行目から始まります(6)の試験につきましても、52ページの10行目に【事務局より】ということで書かせていただいております。本試験につきましても、先ほどと同様に、参照23の2つの試験を1つにまとめて記載した旨をコメントさせていただきました。荒川先生から、承知した旨のコメントをいただいております。

また、2番目としまして、400 ppm投与群で見られた盲腸の重量の増加は毒性所見としていませんが、これでよいか御検討をお願いしますとお伺いいたしました。荒川先生から、毒性試験に詳しい先生方の御判断にお任せしますとのコメントをいただいております。

53ページの1行目から、(7)としまして、イヌの1年間慢性毒性試験となっております。こちらは、54ページになりますが、訳の御確認をお願いしております。中山先生からは、こちらの訳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。山中先生からは、stilted gaitについて竹馬様歩行、木馬様歩行と呼ばれる状態だと思えますとのコメントをいただいております。

3行目から始まります(7)の赤の試験につきましては、全文削除とさせていただきます。その理由は、55ページの1行目からの事務局からのボックスになりますが、こちらの試験はその前に記載しておりますイヌの1年間慢性毒性試験と同一の試験のように考えられますが、どうでしょうかとお伺いいたしました。吉田先生からは、同じ試験のように見受けられます。荒川先生からは、毒性試験の御担当の先生方の御判断にお任せしますとのコメントをいただいております。したがって、こちらは全文削除とさせていただきます。

また、マウス及びラットの発がん性試験について、(8)、56ページの(9)、それぞれに記載してございます。

慢性毒性試験まで、以上になります。

○今井座長 急性毒性試験以降、慢性毒性試験、発がん性試験まで、事務局から御説明がございました。

36ページにお戻りください。先ほどと同様に、本文などで事前にコメントをいただいているところを赤字で修正されていますが、それらについては特に御発言があればおとめいいただいて、なければそのまま御承認いただいたということで進めたいと思います。まず36ページ、急性毒性試験です。表1にまとめられています。

次、37ページ、38ページですが、38ページにボックスがございます。37ページに戻っていただきまして、18行目から始まる3カ月間マウス亜急性毒性試験ですが、同じページの22行目、23行目のところに、450 ppm以上で死亡例が認められたものの450 ppm投与群の死亡例については同投与群には死亡例がないこと、及び2年間慢性毒性試験では投与開始から3カ月後まで400 ppm投与群に死亡例が発生していないことから、偶発的なものと考えたという記載について、事務局案でよろしいかどうかということですが、荒川先生からはそれでよいと思うということでコメントをいただいているところです。



事務局に質問なのですが、この450 ppmで認められている死亡例ですが、1例だけということによろしいですか。

○水野評価専門官 済みません。確認させてください。

○今井座長 今、事務局で確認いただいているところですが、38ページの表1をごらんいただきますと、900 ppmで雌雄各2/10例で死亡、1,350 ppmでは10例中7例、それぞれ死亡しているということですので、恐らく1例ということの問題ないと思うのですが、この点につきまして、吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 マウスは確かにこういう短い試験でもたまに死亡例が出ることがあります。その判断で結構かと思います。

○今井座長 中山先生、これで御了解いただけますでしょうか。

○中山専門委員 はい、結構でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

○水野評価専門官 1例でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、荒川先生も同意いただいているところで、そのほか、先生方から特にコメントがなければ、450 ppmの1例の死亡に関しては毒性と判断しない、偶発的な死亡であると判断するという事でお認めいただいたものとしたしたいと思います。

引き続きまして、38ページ目の脚注と、これ以降にも同様の脚注がございますが、純度を考慮して算出したということで、事務局としては2桁に丸めていただいたということによろしいでしょうか。

○水野評価専門官 もともとこちらは資料に書いてございます投与量等が純度を考慮していない、単なる重量で記載されていたということでしたので、こちらは本専門調査会のNOAELを算出しますのに純度を考慮しまして、2桁に丸めて記載させていただいております。

○今井座長 この点について御確認いただいたということで進めさせていただきます。

次、39ページ、40ページ、何点か赤字で事前のコメントをいただいているところであります。

もしよろしければ、次、41ページ、42ページ。よろしいでしょうか。42ページの3行目でございます(5)6カ月間亜急性毒性試験(ラット)＜参考資料＞ですが、次の43ページの一番上のボックスに事務局から記載がございまして、参照3のp.7に記載されているサリノマイシン摂取量は、投与23～26週の摂取量となっています。一日摂取量が不明であったことから参考資料としましたということで、吉田先生、荒川先生から、御了解の御返答をいただいているところです。この点も含めまして、よろしいでしょうか。

それでは次、43、44ページであります。

次、45、46ページに進みます。45ページの34行目でございます。もともと事務局案として「腎系球体腫大」と記載のあった所見であります。吉田先生から、「腎系球体腎炎によ

る糸球体の腫大」というふうに加筆がされている点について、ほかの先生の御意見はいかがでしようかというところもございしますが、この点につきまして、中山先生、コメントをいただけますでしょうか。

○中山専門委員 これは原文を当たっていないのですが、こういう書き方になっていたのでしょうか。

○今井座長 吉田先生にお戻しいたしますが、原文は「腎糸球体腫大」という記載であったというところに、「腎糸球体腫大」という記載がいきなり来るのもいかなものかということで追記をいただいたという理解でよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 そうですね。マウスは糸球体を中心に腎炎が出るということが知られていて、恐らくそれによって糸球体が大きくなっている変化だと思うので、こういうふうに書いたほうがわかりやすいのですが、ただ、そこまで現時点の資料ではないので、書き過ぎていないかなというところが気になる点です。

あと、言葉として「腎糸球体腎炎」と「腎」が2つ入っているところとか、少しくどい表現でもあるので、少し御検討いただきたいということです。

○今井座長 45ページの当該部位の2行の記載につきましては、結論的には対照群も含む各群で見られた所見で、これらは加齢による変化と考えられたという結論になっているので、評価そのものに関しては大きな影響を及ぼすものではないと考えますが、併記されている所見を少し確認してみますと、対照群を含む各群で、肺炎、腎臓の所見を除きまして、胃粘膜増殖及び子宮内膜増生等ということになっています。これを見ますと、私個人の意見を申し上げるのも少し控えたいところはございますが、例えば胃粘膜増殖も、特に附帯的な説明がなく、その現象そのものを記載している。その次の子宮内膜増生も同様でありますので、腎糸球体腫大だけでもよい気もいたすわけです。

○吉田専門委員 そうですね。例えば胃粘膜増殖も、恐らくマウスなので事実としては腺胃なのですね。でも、それも確認できないのも事実です。それから、結論として加齢による変化で、投与でふえていないので、記載を削除する選択肢もあるかなと思います。病理組織学的検査では、投与の影響がなかったとまとめてしまうことも可能かもしれません。

○今井座長 そうですね。そのほうがすっきりするようでしたら、そのようにいたしますか。

この記載以降にも、いろいろ削除するというコメントをいただいている項目もあったというふうに認識しておりまして、事務局で、こちら34、35行目、投与による影響はなかったということで、病理組織学的所見をまとめる方向で修正をお願いいたします。

○水野評価専門官 承知いたしました。

○吉田委員 そういたしますと、表20に肝細胞の混濁腫脹は残るのですね。

○今井座長 こちらにつきましては、先ほどとは並列ではございませんで、対照群を含むところでの影響ではなく、300 ppmで特異的に見られた変化ということで、薬物起因性の変化として記載されているので、こちらは残すということでよろしいかと思えます。

○吉田委員 病理組織学的検査では変化がなかったと丸められたのかなと思いました。

○今井座長 失礼しました。私の最後の取りまとめが間違っておりましたが、表に記載されている肝臓の所見に関しては、薬物性の変化として残すということですので、適切な修正をお願いいたします。

引き続きまして、46ページ目に係るところでの確認でございます。このサリノマイシンナトリウムに関しまして、慢性毒性試験、発がん性試験が幾つかマウス・ラットで行われているわけですが、特に46ページの14行目で始まります2年間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）という記載について、赤の2本線で「／発がん性併合」が削除され、2年間慢性毒性試験という形でまとめられています。次のページにかかっていますが、吉田委員から、先ほど事務局からの御説明では、OECDのガイドラインでうたわれている併合試験ということが確認できないからということだと理解しておりますが、よろしいでしょうか。

もう一つ、確認なのですが、OECDで言っている慢性毒性／発がん性併合試験は、1年間の慢性毒性試験プラス2年間の発がん性試験を同時に行うが、別群で評価しているということでしたでしょうか。

○吉田委員 事務局が申し上げたとおり、2年間慢性毒性／発がん性併合試験と書くと、ある1個のテストガイドラインに基づいた試験というように誤解を招くので、EFSAの横文字で言うと、long-term carcinogenicity studyというようなところで、ずっとそういったものが記載されているのです。一つ一つを見ていくと、GLPの試験機関でテストガイドラインに基づいたものを比較しますと、匹数のことだっているいろいろな不足はあるわけですが、この資料で評価いただくわけです。どういう文言がよいのかなと思ったのですが、少なくとも一つのテストガイドラインに基づいた試験ではないというようなくりのタイトルにされたほうが、誤解を招かないのかなというのが私のコメントだったのです。

○今井座長 ありがとうございます。よく理解できました。

そうしましたら、46ページのボックスに言及するわけですが、11行目から始まっているボックスで事務局から、「試験結果として腫瘍の発生も記載していますが、腫瘍の発生率のデータは記載されていないことから、本評価書では慢性毒性試験としました」に対しまして、吉田先生からは、この記載でも腫瘍の増加がないことはわかりますがということで、後で御説明を少し追加していただければと思います。荒川先生からは、腫瘍の原因も不明なため、慢性毒性試験でよいと思いますというコメントをいただいているところです。

吉田先生、腫瘍の発生率に関しまして評価がある程度できているのではないかというコメントと理解してよろしいのですか。

○吉田専門委員 発生率のデータがないというところなのですが、45ページの38行目に、その種類及び発生率において差がなかったと書いてあるのですが、これではないですか。元のデータがないということですか。

○水野評価専門官 実際に、何匹のマウスに腫瘍が見られたかとか、そういう実際のパー

センターという意味合いでこちらのボックスには書かせていただきました。

○今井座長 その点に関しましては、少しスペーキュレーションも入るのですが、45ページの25行目に、各群50匹使っていると。常識的に考える発がん性試験の統計学的有意差を出すための匹数は恐らく確保されているのであろうということは推測されるわけでありませう。

先ほど言及しました46ページの14行目からの試験の記載方法もしかりなのですが、中身として病理組織学的検査をし、腫瘍性病変についても評価をして、最終的に発がん性は見られなかったということに言及してあるような試験に関して、その表記をどうするかということについて御議論いただきたいのですが、吉田委員からコメントをいただきましたように、誤解を招くような併合試験という言葉は使うべきではないというふうに私も思うところではありますが、2年間慢性毒性試験というタイトルで発がん性は見られなかったというまとめまで書くような流れでまとめていくか。あるいは、今後のこともございますが、もし差し支えなければ、2年間慢性毒性試験／発がん性試験ですとか、及び発がん試験ですとか、併合という言葉を使わない形で発がん性も見たというようなタイトルにするかという2通り考えられるように考えておりますが、この点について中山先生いかがでしょうか。

○中山専門委員 なくてもよいのではないかと。事務局案で消してございますが、このとおりでよいのではないかなと思っておりますが、いかがでしょうか。

○今井座長 吉田専門委員、いかがですか。

○吉田専門委員 では、逆に例えば慢性毒性試験として成立しているかということ、45ページ30行目の血液学的検査、血液生化学的検査はよいのですが、尿検査は実施してあるかどうかはわからなくて、もし実施してなければ、慢性毒性試験としては少し足りないのかなという感じですね。

発がん性試験として考えた場合は、血液生化学的検査は実施してあるのですが、これは不要で、血液検査で白血病の記載があるので、恐らくきちんと白血病のモニターはできていたので、発がん性試験としては成立していたという解釈もできます。したがって、記載だけなのですが、どういう点に着目して表題をつけるかは少し難しいところです。

○今井座長 お願いいたします。

○吉田委員 吉田敏則先生の御意見はもっともなのですが、恐らくこの慢性毒性試験という用語自体も、テストガイドラインということではなくて、ショートタームに対するロングタームだという程度の位置づけの表題にしかならないと思うのですね。もちろんガイドラインに基づいたものがあれば、それがベストなのですが、そうでない状況下で先生方には御審議いただいているので、一つ一つの最新のガイドラインに合致したものというのはなかなか難しいということ踏まえて、先生方には御審議いただかざるを得ないのですが、私としては別に慢性毒性試験でなければいけないということではなくて、「併合」はとりたいたいというのが先ほど申し上げたことなので、今井座長がおっしゃったタイトルでも私とし

ては差し支えないというか、別に異論のあるものではございません。そこだけは、このタイトルからこの試験はこうでなければならないということを先生方がすぐリンクをされないようなイメージを最初の何とか試験から見ていただきたいというのが私のお願いです。

○今井座長 ありがとうございます。

お願いいたします。

○山添委員 吉田先生としては、名前は具体的にはどういう名前をつけたほうがいいのか、それを皆さんに言わないと、よくわからないと思うのです。

○吉田委員 むしろこの専門調査会として、こういうタイトルであれば、それぞれの先生方が違和感がないというのをお感じになればよいのではないかと考えています。私としては「併合」はとりたいということで慢性毒性試験を御提案したのですが、先ほど今井先生がおっしゃったのも、発がん性も見ているわけですから、「慢性毒性及び発がん性試験」でも、私は並列なので、特にこうでなければいけないというコメントはございません。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしますと、主に病理関係の専門の先生から御発言いただいたのですが、この評価書案から評価書になったものを読むのが我々専門家だけではないということも踏まえて、山中先生にお話を振って恐縮ですが、全体像として毒性を評価するに当たって、遺伝毒性から始まって最終的に発がん性まで評価をして、健康影響評価につなげていくという流れの中で、このような2年間投与し、慢性毒性も見て、発がん性も見ているような試験のタイトルとして、どのようなタイトルだとわかりやすいということも踏まえて御発言いただいてよろしいでしょうか。

○山中専門委員 この後ろのところに発がん性試験のみというものはあることはあるのです。ただ、そうは言っても、やはりこの慢性毒性と言っているところで確実に発がん性についても見ているので、やはり「併合」というところをとって、「及び発がん性」がよいですかね。「/」だと、かえて「併合」のほうに引かれていくような感じがしますので、「慢性毒性及び発がん性試験」というあたりでいかがでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。

山中先生からおまとめいただきまして、慢性毒性及び発がん性を検査している2年間試験という意味で、「慢性毒性及び発がん性試験」という取りまとめにさせていただいてよろしいでしょうか。そのほかの先生方から御意見が特になければ、そのようにさせていただきたいと思います。今後もそのような流れということになりますので、少し時間をとって確認させていただきましたが、そのような取りまとめにさせていただきます。どうもありがとうございました。

そうしましたら、引き続き進めてまいりたいと思います。47、48ページ、幾つか文言の修正等をいただいているところですが、よろしいでしょうか。

48ページの3行目、(3) 2年間慢性毒性試験と、現時点では慢性毒性試験という記載になっているところについて、49ページ目にお進みいただきますとボックスがございまして、

こちらと同じですね。腫瘍性病変の評価をしているかどうかというポイントが一つございまして、もう一つ、(2)に進んでいます。剖検及び病理組織学的検査で見られた臓器のうっ血の傾向については、程度などが明確でないことから、毒性所見として判断していません。この判断について御検討をお願いしますということで、荒川先生から臓器のうっ血の傾向が見られたという所見のみの記載にすればよいように思いますということで、該当部分にお戻りいただきますと、48ページ14行目からですが、「投与開始12カ月後には投与量の増加に伴い、脾臓、肝臓、副腎及び肺のうっ血性変化並びに」と続くところであります。特にどの投与量から見られたとも書いてございませんし、あえて記載から削る必要もないと思いますが、そのような所見が認められたという記載は残し、特に毒性所見としてNOAELの要件にしないということでまとめさせていただきたいと思っております。よろしいですか。

引き続きまして、49ページの(3)のボックス、事務局からの記載ですが、本専門調査会の判断として記載したNOAELは、投与開始2年後における試験結果であるNOELに基づいて記載しています。12カ月時のNOEL6.85 mg/kg体重/日を含めていませんが、これでよい御検討をお願いしますということであります。

これについても、結論としてより低い用量で取りまとめられているということで、特に問題はないと思えますが、よろしいですね。

それでは、次に49、50ページにお進みいただきます。49ページ13行目に赤字で修正されている、これは事務局修正でしょうか、「発がん性を有するという兆候もみられなかった」というところを何かもう少し、「発がん性を有することを示す兆候も認められなかった」とか、少し記載の整備をしていただければと思います。

そのほか、もしないようでしたら、引き続き51ページ、52ページにお進みください。52ページに事務局からのボックスの記載がございまして、(1)本試験は、試験時期、試験計画から判断して一つの試験と考えましたので、参照23の2つの試験を一つにまとめて記載しています。(2)400 ppm投与群で見られた盲腸の重量の増加は毒性所見としていませんが、これでよい御検討をお願いいたしますということです。

(1)については、荒川先生からも承知しましたというコメントをいただいております、特に追加のコメントがなければ、事務局案で進めていくということですが、よろしいでしょうか。

それでは、(2)ですが、記載自体、51ページ目に戻っていただきまして、15行目になります。「臓器重量では、400 ppm以上投与群で盲腸重量(内容物を含む)の増加がみられた」という記載であります。これは戸塚先生に、この剤自体は抗菌活性がもちろんあるということで、抗コクシジウム剤ということなのですが、実験動物の盲腸の腸内細菌層に影響を及ぼす可能性はあるという判断をしても大丈夫でしょうか。微妙なところでしょうか。

○戸塚専門委員 微妙なところ。  
○今井座長 ただ、これは毒性学的な観点からすると、ほかの実験で特に盲腸、あるいは

腸内細菌層に対する影響を示唆するような影響が記載されていないところで、この試験だけなので、そのあたりも非常に。

○吉田専門委員 盲腸の所見が出ていないか、さかのぼって見てみますと、例えば50ページの17行目、2年間の試験ですが、中・高用量群で盲腸の膨満があって、さらにさかのぼっていただいて、ラットの3カ月試験ですが、41ページの8行目、9行目に盲腸の所見があります。本剤は抗生物質ということなので、それによる影響だという解釈でよいのではないかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

これまでレビューしてきた試験にもさかのぼって、この試験特異的な記載ではないということをお確認いただいたところでもあります。そうしますと、400 ppmのこの所見に関して、いつもの抗生物質、抗菌剤等について、盲腸の肉眼所見がある場合に、NOAELの要件に入れない決まった定型文があったかと思うのですが、それに準じるような記載を入れて、最終的に52ページの7行目、NOAELは400 ppmという記載にまとめるという流れになりますでしょうか。

そうしましたら、事務局でそのような内容の盲腸の所見に関する付記を加えていただいた上で、こちらでも吉田先生に御確認いただいた上で、最終的に取りまとめいただくということをお願いいたします。

○水野評価専門官 承知しました。

○今井座長 そうしましたら、引き続き、53ページ、54ページ。54ページの1行目から事務局からのボックス書きがございまして、それぞれの英語用語に対しまして確認をいただいているところですが、多くは山中先生からよいと思うというコメントをいただいておりますが、山中先生から1点、**stilted gait**について幾つかの用語が使われているということが記載されていますが、何か追加で御発言はございますか。

○山中専門委員 すごく古い言い方なのですが、竹馬用歩行ですから歩様異常なのです。ですが、表28に書いてあるほかの毒性所見が、末梢神経に対する毒性があるという感じで書いてあって、そうなる、歩様異常の中でもそういう竹馬様というのがそういうときに出てくるということがあるものですから、それで出しましたが、でも歩様異常でだめということはないです。

○今井座長 ありがとうございます。コメントをいただいた山中先生から、そのままでもよいという御発言ですが、英語で形容詞一つなのですが、状況を示す表現はされているので、歩様異常だけだと内容がよくわからないということで、何かしらの追記をしたほうがよいのではないかと私も思うのですが、竹馬、木馬、あるいはロボットという、具体的な専門用語ではなくて、私的には、その次に書いていただいている関節の動きがぎこちなくなるという状態を具体的に記載して、ぎこちない動きとか、何かそういう表現もわかりやすいかなと思うわけですが。山中先生、それでも問題ないですか。

○山中専門委員 はい、それがよいと思います。

○今井座長 ほかの先生方から、この行動所見ですが、これに関して追加の御発言はございますか。

そうしましたら、括弧つきで、「ぎこちない動き」というような追加をしていただくというお願いをいたします。

次に54ページ、1つの試験が重複しているという御判断をいただいたということで、全文削除をされています。

次、55ページ、56ページの前半までですが、よろしいですか。特に追加のコメントがないようでしたら、引き続き生殖発生毒性試験の御説明を事務局から進めていただければと思います。

○水野評価専門官 その前に1点確認させていただければと思うのですが、亜急性毒性試験からのところで、吉田先生からコメントをいただいていた二次的変化だから削除してはどうでしょうかという。

○今井座長 何ページになりますでしょうか。

○水野評価専門官 例えば38ページの12行目から。

○今井座長 1つ抜けておりました。大きなポイントがございました。失礼しました。

吉田先生からのコメントで、幾つかの所見について、体重増加抑制の二次的変化であるので削除をしてもよいということで記載しているのが、次の39ページの1行目の上になりますが、肝臓のグリコーゲン減少、あるいは脾臓及び子宮の縮小というところでありましたし、あるいは41ページに進んでいただきますと、ヘモグロビンの増加傾向ですとか、トータルプロテイン、BUN、ALPの減少傾向等々、吉田先生からコメントをいただいている点について、特に毒性の専門の先生方、既に御確認いただいていると思いますが、私も二次的変化ということで削除してもよいと考えておりましたが、それでよろしいでしょうか。

吉田先生からは、記載のとおりコメントということで、特に追加はございますか。

○吉田専門委員 削り過ぎないように気をつけないといけないとは思っているのですがピックアップしたもので問題ないかを確認していただいて、そのように簡潔にしたほうが、何が毒性でということがわかると思いますので、よろしくをお願いします。

○今井座長 ありがとうございます。

同様に、42ページ、TPの減少、A/G比の軽度な上昇等ございます。全体的に見渡していただきまして、特に問題なければ御承認いただいたということで進めてまいりたいと思います。よろしいでしょうか。

○中山専門委員 先ほどの46ページの8行目は、「2年間慢性毒性／発がん性試験」という形で統一するということですか。

○今井座長 「及び」です。

○中山専門委員 そうすると、ここから先、同様の表現が出てくるところは全部、「慢性毒性及び発がん性試験」というふうになるわけですか。

○今井座長 結論として発がん性がなかったという記載があるものについては、発がん性



試験を行ったということで、そのようなタイトルになる。

○中山専門委員 そうしますと、49ページ3行目、(4) 30カ月間慢性毒性試験（ラット）になっていますが、そうするとここも発がん性が入りますか。6行目から7行目にかけてですと、「30カ月間慢性毒性／発がん性併合試験」となっているのです。なおかつ、先ほど事務局はこれは13行目、18行目で、「発がん性を有するという兆候もみられなかった」とか、「発がん性はみられなかった」とつけ加えていますので、その辺、統一をしておかないと。あと、50ページ29行目、表25も「併合試験」というタイトルになっておりますので、その辺全て統一したほうがよいのではないかなという気がいたします。

○今井座長 まず、49ページ3行目、(4)の「30カ月間慢性毒性試験」というタイトルで記載されている試験ですが、これにつきましては事務局で13行目に追記していただいている「発がん性を有することを示す兆候も見られなかった」という記載に関しては、メーカーの提出している資料にそのような記載があるということですよ。

○水野評価専門官 はい。資料に基づいて追記させていただきました。

○今井座長 18行目に「発がん性はみられなかった」という結論が記載されているということで、中山先生にお返りする質問としては、この(4)に関しましてはタイトルとして「慢性毒性及び発がん性試験」というタイトルで、12、13行目の記載に関してもほかの試験と同じような記載にまとめるべきという、そのような。

○中山専門委員 何らかの統一をしておかないと、あるところでは49ページのような記載がしてあって、ほかのところでは例えば発がん性のことに何も触れていない、ただタイトルには「及び発がん性」ということが書いてあったり、その辺がちぐはぐなので、何らかの統一が必要なのではないかと考えております。

○今井座長 ありがとうございます。事務局、よろしいですか。

○水野評価専門官 49ページの(4)の7行目で「／発がん性併合試験」と書かれているのは、こちらは削除し忘れです。申しわけありません。また、今日御検討いただいた結果をきちんと反映して、統一した記載にさせていただきたいと思いますのでよろしくお願ひします。

○今井座長 よろしくお願ひいたします。私も最終的にそれぞれの各試験について確認させていただきます。

そのほかよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 細かいところの確認なのですが、39ページの表14の300 ppmの所見の中で、「肝臓、脾臓及び胸腺の腫大」で、肝臓、脾臓はよいのですが、胸腺の腫大は余りとらない所見なのですが、座長、これはどういうふうに取り扱いましょうか。

○今井座長 こちらについても吉田先生からのコメントをいただいている、先に進めてしまいましたが、この記載の私の読みは、6カ月間のマウスの試験の中で、腫大という表現は確におかしいのですが、通常でしたら加齢に伴って退縮している胸腺が意外と大きかったというようなことを腫大と記載している可能性もあると読んだのですが、そんなこと

ではないですかね。

○吉田専門委員 ただ、一般状態を含めて、この用量は条件が非常に悪くて、本当だったら胸腺も萎縮するのではないかと思うような用量なのですが、それが萎縮せずに残っていたのは少し解せない感じはします。リンパ球は体重の影響で落ちやすい細胞の一つだと思うのです。

○今井座長 吉田先生から引き続き同じボックスの中で、卵巣の絶対重量減少、脳・肺・精巣・副腎の相対重量増加ということについても、体重増加抑制に伴う二次的変化というコメントをいただいているところでありまして、特に脳も加えた形での相対重量の増加と言っていますので、確かにこちらに関しては記載を削除すべきだと思いますし、肝臓、脾臓、胸腺の腫大に関しまして。

○吉田専門委員 評価書の一般論として、剖検所見は余り記載しないという慣用的なこともあるのですが、それも踏まえてどうするかという感じです。

○今井座長 そうしますと、6カ月間マウス亜急性毒性試験の最終的な結論としては、NOAELが100 ppmであります。300 ppmのまとめ表の中で残ってくるのが自発運動量減少、被毛の光沢減少、体重増加抑制、摂餌量減少というこの3行にまとめるといことになると思うのですが、4行目の吉田先生の記載として、肝臓、脾臓は残してよいという御意見でよろしいですか。

○吉田専門委員 そうですね。ほかの試験でうっ血がありましたね。あと、肝臓の肝細胞の混濁腫脹というような所見はほかの試験であったので、肝臓、脾臓は影響を受けている可能性はあるのですが、胸腺の変化が特異的な変化だったのかは少し判断がしかねると思います。そういう意味で削除という手もあるのですが、それで合意いただければ削除するか、あるいはこれは肉眼所見なので、削除してしまうと問題がありますか。

○今井座長 そうですね。先ほど、荒川先生から御回答いただいていた件だったと思いますが、肉眼所見でうっ血傾向が認められるということに関しまして、記載は残したが、毒性として捉えなかったということもございますので、肝臓、脾臓の肉眼所見が仮に吉田先生が述べられたようなうっ血に伴うものであったとしても、記載するしないは別といたしまして、毒性の要件にはならないというような、この剤の総合的な評価であるということを見ると、削除という方向でまとめるのも一つの手かと思います。

一方で、3行目にございます体重増加抑制につきましては、非常に重要なNOAELの要件にもなり得る毒性兆候と判断されますので、上記の3行の毒性所見で十分というような御判断でまとめたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

○吉田委員 私も肉眼所見について、本当ならば重量に反映するはずだと思うのですが、それが無いということについてはよろしいと思うのです。ただ、確かにおっしゃるように、体重増加抑制があるので、様々な臓器が萎縮したりということはあるのかもしれないのですが、今回古い試験ということもありまして、情報が少ないという状況下で、余り削除し過ぎということについては少し慎重でも今回の場合はよいのかなという気はいたします。例

えば、あえて減ったことによる重量の減少、あるいは重量の増加まで全てを削らなくても、ここでNOAELが変わるわけではないという部分もあるのではないかと思います。それは先生方の御判断ですが。

○今井座長 そうしますと、現時点では39ページの6カ月間試験についてのディスカッションですが、先ほど少し触れました38ページに戻っていただきますと、肝臓のグリコーゲン減少ですとか、同様の臓器重量の変化も見られているわけですが、これについても取り扱いが同様になってくると考えております。

○吉田専門委員 6カ月のマウスの試験は少し具体的な臓器名が出ているのですが、その他の試験は大部分の臓器で絶対重量の減少及び相対重量の増加ということで、一くくりに書いてあるのですね。並べて見てみると、全て同じことを言っていて、これを残す必要はないのではないかと全体を見て思います。

○今井座長 少し整理して取りまとめをさせていただきます。38ページ、吉田先生から御発言のあった少なくともほとんどの臓器での重量増加等については削除すべきであるし、あるいは死亡例の肝臓、腎臓、肺のうっ血も削除だと思えます。肝臓のグリコーゲン減少も体重の増加抑制に伴ってということによろしいですか。

そうしましたら、38ページは先ほどの提案どおりということで削除いただくということにいたします。

39ページですが、吉田委員からも御発言のあったところですが、具体的な臓器重量の変化があった臓器名が指定されているということですが、いかがでしょうか。体重増加抑制がある中で、肉眼所見ではあるのですが、胸腺を除いて腫大をしているという所見に関しては、うっ血も含めてですが、何らかのこの剤の影響を示唆する、ほかの試験と共通している記載であるということで、肝臓、脾臓の腫大は残すという方向、あるいは臓器重量に関しましては絶対重量に関する記載がある腎臓、卵巣に関しては削除してもよいのではないかと思います。

一方で、相対重量の増加ですが、脳、肺、精巣、副腎ですが、こちらは体重が減少している中で相対的に重くなっているというところで、吉田委員から御発言があったところですが、この中で残すものに関しては、肝臓、脾臓の腫大に関しては残すが、そのほかは削除するという取りまとめでよろしいですか。

○山中専門委員 元のところを見てみたのです。そうしたら、肝臓と脾臓と胸腺について腫大例ありなのです。しかも、その下に臓器重量もあるのですが、その中にはそれは入っていないので、この肝臓、脾臓も残す理由がないかと思います。

○今井座長 そうしますと、この剤の特徴としては、少なくともこの6カ月間試験で示せるのは、体重増加抑制、あるいは摂餌量の減少を誘発するというようなところに限られた、少し寂しい記載にはなりますが、やはり積極的に、山中先生からも御確認いただいたところですが、削除するという方向で取りまとめをいたします。御了解いただければと思います。

そのほか、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしますと、生殖発生毒性試験にお進みいただいて、もしも最終的な全体のレビューの中でもし御発言がありましたら、また再度御発言をいただくということでお願いいたします。

それでは、事務局から御説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、56ページの16行目の生殖発生毒性試験について御説明いたします。

17行目から、マウスの二世代生殖毒性試験を記載してございます。36行目のところで、黄色で色づけしている部分につきまして、次の57ページの15行目から小林先生、桑形先生からコメントをいただいております。

小林先生から、別表6-3を見ますと、30 ppm投与群において外形異常、骨格異常、それぞれゼロとなっています。

また、桑形先生からも、30 ppmで見られた化骨不全の頻度が不明ですというコメントをいただいております。こちらの記載をどうするかのご検討をいただければと思います。

また、桑形先生からは専門調査会の判断の部分につきましてコメントをいただいております。30 ppm群で見られた変化を影響としたかしなかったのかが不明のままNOAELが設定されていますということで、こちらの調査会として30 ppmで認められている変化を再考し、影響としなかった理由を追記してNOAELを設定する必要がありますというコメントをいただいております。

F1bの初回妊娠時に体重増加抑制あり。また、次世代につきましては胎児は骨化不全が認められたが、胎児体重に差はないことから、ごく軽度な発育不全と推察。出産時では体重等の発育に影響なしということをご30 ppm群についてコメントをいただいております。

判断というところにつきまして、上述している(2)(3)から30 ppmで認められた変化は明確に被験物質の影響とは言えない。また、上に書いてある(1)につきまして、2産とも雌雄の離乳時体重減少に再現性がある。しかし、第2産は出産児数は対照群よりも3匹多いことが起因している可能性が高く、被験物質投与による影響ではない。また、育成期間中の発育、形態等に影響がないので影響としない。これらの理由から、30 ppm群で認められた変化は影響ではないというコメントをいただいております。

こちらのいただいたコメントをもとにしまして、57ページの6行目からの本専門調査会の判断のところを修正しておりますので、御検討いただければと思います。

58ページの2行目から始まります(2)の試験につきましても、桑形先生、小林先生からコメントをいただいております。28行目からになります。桑形先生からは児動物に対するNOAELは75 ppmを提案しますとのコメントをいただいております。児動物につきましては75及び150 ppm投与群ともに平均増体重量が対照群よりわずかに低かったと、同じ記載があります。しかし、150 ppm投与群では母動物の体重増加抑制を伴い、75 ppmで伴っていません。したがって、これらの情報のみで150 ppm投与群で見られたわずかな低値を

影響としないとする根拠はないと判断しましたとのコメントをいただいております。

小林先生からもコメントをいただいております。F<sub>1</sub>について平均増体重が対照群よりわずかに低かったとありますが、統計的有意差があったかは不明ですが、平均増体重の対照群と差を計算した数値を御提案いただいております。F<sub>0</sub>におきましては150 ppmで体重抑制があり、NOAELは75 ppmとなっております。雌雄ともに75及び150 ppmで見られた12～14%の平均増体重の減少を影響ありとするのかですが、F<sub>0</sub>の150 ppm以上の雌雄で見られた体重増加抑制を加味して、F<sub>1</sub>のNOAELを75 ppmと判断するのはいかがでしょうかとのコメントをいただいております。

2行目からの(3)のラットの二世世代生殖毒性試験につきましてもコメントをいただいております。60ページの15行目から記載しております。こちらは事務局からまずこの60ページの7行目のところで、分娩所見としか記載されておらず、具体的に記載したほうがよいか御検討をお願いしますとお伺いしました。

荒川先生からは、専門の先生方の御判断にお任せしますとのコメントをいただいております。小林先生からは、これ以上具体的なことがわからず、書けないならばこのままにしてくださいとのコメントをいただいております。桑形先生からも、具体的に記載がないのであれば、このままでよいですとのコメントをいただいております。

17行目から、マウスの発生毒性試験を記載しております。61ページの22行目から、本試験に対する小林先生、桑形先生のコメントを記載させていただきました。

小林先生からは、児動物のNOAELについて12 mg/kg体重/日と考えますとのコメントをいただいております。胎児につきましても、12 mg/kg体重/日と考えますとのコメントをいただいております。桑形先生から、(1)のコメントとしまして、申請者が判断したNOAELが見つけれませんでしたとコメントがございました。こちらは、参考資料のほうには申請者の判断するNOAELという記載はございませんでした。

(2) 器官重量につきまして、実重量と比体重値の両方に変化がないものは削除してくださいということで、12 mg/kg投与群では臓器重量に影響なしということで、こちら5行目からの12 mg/kgの臓器重量の記載については削除させていただいております。また、36 mg/kg投与群につきましては、記載は残してよいと思いますとのコメントをいただいております。

さらに、62ページの上になりますが、最初の事務局が作成しました案では児動物のNOAEL4となっておりますが、12 mg/kgを提案しますとのコメントをいただいております。

また、胎児と新生児につきましては、いずれも母動物に顕著な影響が見られた用量で変化が見られたことを記載したほうがよいと思いますというコメントをいただきましたので、こちらは61ページの本専門調査会の判断のところ、最後のところ、20行目からその旨を記載させていただきました。

62ページの2行目から、ラットの発生毒性試験を記載しております。ここにおきまして、20行目からになりますが、小林先生から投与期間の記載方法について統一して記載してく

ださいというコメントをいただきましたので、事務局としましては、ここに記載しているとおりに記載を今後統一させていただきたいと思えます。

63ページの2行目から、またラットの発生毒性、次に13行目からウサギの発生毒性試験を記載しております。こちらの(8)のウサギの発生毒性試験が毒性学的ADIの根拠の試験のもう一つのものとなっております。

こちらにつきまして、64ページの2行目から、事務局からのお伺いとして、参考資料におきましては、各投与群のサリノマイシンの摂取量をNa塩として記載しておりますが、結論のNOELにおきましてはサリノマイシンの量として記載しておりました。本専門調査会の判断として、NOAELを記載する場合に、サリノマイシンNaとしての量の記載でよいか御検討をお願いしますと記載させていただいております。

荒川先生からは、実際に使用されるのはサリノマイシンNaならば、Na塩の量で書いたほうがよいのではと思えますとのコメントをいただいております。小林先生、桑形先生からもNa塩としての記載でよいと思えますとのコメントをいただいております。

65ページの9行目からのウサギの発生毒性試験につきましても、小林先生、桑形先生からコメントをいただいております。こちらは、12行目から始まります試験1のところで、14行目に「投与時期及び投与期間不明」と記載させていただいておりますが、こちらは小林先生から、以下の試験2と同じ投与期間ではないでしょうか、桑形先生からも、同じ試験実施者で行われているので、2本目のSeg. II試験と同様に実施されたと理解し、投与期間は妊娠6~18日に経口投与したと考えてよいと思えますとコメントをいただいておりますので、修正させていただいております。

66ページの33行目から始まります(12)の試験につきましてもコメントをいただいております。めぐりまして67ページの25行目からになります。桑形先生から、専門調査会の判断への追記に関しまして、投与直後に摂餌量が減少していることから忌避が考えられます。これに伴い、体重増加抑制や飲水量の減少が観察されたと推察されますので、その背景がわかるように語句を足しましたというコメントをいただきまして、こちらは20行目の修正をいただいております。

また、小林先生からもコメントをいただいております。平均飼料効率が150、300 ppm群で著明に低下していますが、この低下はtransientの減少で、休業した妊娠19日以降ではリカバーしていることと、平均体重も投与2週間後にリカバーし、そのほか指標に影響がないことから、母動物に対するNOAELは300 ppm、胎児に対するNOAELは300 ppmで結構ですとのコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験につきましては以上です。

○今井座長 事務局から御説明をいただいたところです。先生方におかれましては、56ページにお戻りください。

最初に、次のページに記載があるコメントとの関連ですが、大きく分けて2つございまして、結論に対する、30 ppmの解釈に対する関係のことに先立ちまして、56ページの36

行目、30 ppm投与群では尾椎及び前肢中節骨の化骨遅延が見られたという記載について、お二人の先生方からその内容が確認できないということだったのですが、事務局としては本文に記載があったということでしょうか。

○水野評価専門官　こちらは、サリノマイシンに係る追加資料という緑のフラットファイルになりますが、こちらの資料1の4ページと記載しているところになるのですが、ページ番号が上のほうになってしまっていて、3ページの次になるのですが、横表、追5と書いてあるところのイ、特殊毒性試験、後世代に及ぼす影響に関する試験（マウス）というところの概要の中に、下から5行目の中ほどになるのですが、「30 ppm投与群で尾椎及び前肢中節骨の化骨遅延化が認められたが」という文言がございます。ただ、別表6-3のほうに行きますと、このことは確認できないということになってございます。

○今井座長　ただいま事務局から記載されている箇所について御確認いただきましたが、先生方、御確認いただけましたでしょうか。資料1の全面にわたる大きな表がありますが、大きな表の2ページ目、下半分ぐらいのところですね。そのような本文の記載のある中で、なぜ別表のほうに記載をしていないのかというところの関係もございますが、桑形先生、こちらは30 ppmの尾骨及び前肢中節骨の化骨遅延が事実か事実ではないかということに関して、事実だとしたらNOAELにも影響するような重要な所見になる、看過はできない所見という判断になりますでしょうか。

○桑形専門委員　その逆で、原案を読ませていただいて、資料を確認したのですが、小林先生とも意見が一致したのですが、30 ppmで見られている各所見は、影響ではないだろうと私は判断したのです。判断するに当たって、30 ppmで見られている毒性というか、変化を(1)(2)(3)と書きました。1つずつ潰していったら、30 ppmで認められた変化は影響ではないとしたいのですが、そのときにこの化骨遅延が邪魔だというのが正直なところです。数字があれば、仮にこれに有意差があったら有意差があったと申請者は書くと思うので、きっとわずかな変化なのだろうと私は推察します。

というのは、骨格異常と外形異常については結果に数値が出ていて、0匹となっています。化骨遅延があったので、きっと少し小さな胎児に化骨遅延が見られたのだろうと思っています。胎児に仮に化骨遅延が顕著に認められていたとしても、胎児体重に差がないということから、ごく軽度な発育不全があったのだろうと、この記載と結果から推察されます。一方で、出生時には体重の発育に影響がその後ないので、一時的に認められた、あるいは偶発的に認められた変化だろうということで、総合的に判断して、30 ppmで認められた所見は影響ではないと判断したので、反対に私は56ページの最後はとってしまってもよいのかなとも思ってはきたのです。あるいは、わずかであったと記載するとか。

○今井座長　ありがとうございます。

小林先生から追加の御発言はございますか。

○小林専門委員　56ページの36行目の化骨遅延というところ、今、桑形先生から御説明もありましたが、これはどの程度の遅延かというのが少しわかりませんが、結果から言うと

毒性なしと判断しています。それは、重複しますが、別表6-3の胎児の体重が雄も雌も変化なしということですか、また、ここに書かれている外形異常と骨格異常、この2つがやはり見られないというところで、そこをとるということで、毒性ではないと判断いたしました。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、56ページの最終行の黄色のラインのところを踏まえてということですが、57ページにお進みいただきまして、ボックスの中にまず小林先生からのコメントがあり、次に桑形先生から非常に詳しい系統立った御説明をいただいているところであり、これらを踏まえて修正されている6行目から11行目までのこの赤字の修正は、これ事務局案ですか。そうしますと、桑形先生、小林先生からいただいたコメントを踏まえて、取りまとめられている上の赤字の事務局案の追記に関しまして、かなりうまくまとめていただいたと思うわけですが、専門の先生の観点から、この部分をこのように少し変えたほうがよいというコメントについて、桑形先生、お願いできますか。

○桑形専門委員 少し書き過ぎかなと思うので、少し時間をいただければと思います。単純に30 ppmで認められた所見についてはこうだから判断しなかったと書けばよいかなと思ったのです。後で事務局に案を出したいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。そうしますと、結論としては100 ppmに関しましては母動物の影響もあり、それが児動物への影響という形であらわれているので毒性であるが、30 ppmに関しましてはそのような影響とは判断しなくてよいということでの結論になるかと思います。

そうしますと、その前のところの黄色いラインのところに戻りまして、私としてはベースになっている資料の本文の中に記載があるにはあるということが確認されましたので、化骨遅延が見られたところまでは記載として残すが、総合的な判断として、先ほど桑形先生がおっしゃったように、わずかな変化であったというような、最終結論を導くに支障のないような記載に修正していただくという形でよろしいですか。小林先生もよろしいですか。

次の57ページの赤字に関しましては、事務局と桑形先生、小林先生とお話しただいて、場合によっては全面的な修正になるかもしれませんが、適切な表現で30 ppmがNOAELになるという形での取りまとめをいただくということにさせていただければと思います。

引き続きまして、各ページそれぞれボックスがあるものですから、次、58ページ目に進めさせていただきたいと思います。判断としては類似した判断なのかなと理解しておりますが、150 ppm投与群は母動物の体重増加抑制に伴って見られる変化で、事務局案としては、もともと150 ppmに関しては影響としては捉えられていなかったということですかね。

○水野評価専門官 はい。

○今井座長 それを母動物への影響があって、150 ppmまでは影響として判断するという形での御専門の先生方からのコメントをいただいている、その判断に関しましては桑形先



生、小林先生、共通した御判断をいただいているということで、この取りまとめでよろしいかということのほかの先生方も含めて御確認いただくということになります。

小林先生から追加の御発言はございますか。

○小林専門委員 これ結構です。

○今井座長 ありがとうございました。

そうしましたら、先に進めさせていただきまして、59ページ(4)、ラットの二世代生殖毒性試験については参考資料という形にされていますが、その中に分娩所見としか記載されていないが、これ以上書けないということで、やむなしということで、各先生方から御判断いただいているところであります。

さらに先に進みまして61ページ目に至りますと、やはりどこから毒性と判断するかということにつきまして、60ページの17行目、(5)のマウスの発生毒性試験についての結論ですが、12 mg/kgの臓器重量の変化は毒性と考えないというところで、これも桑形先生、小林先生で共通したコメントをいただいております、これも会議全体でこの形で御承認いただけるかという案件になるかと考えております。

続きまして、62ページ目、下のボックスにおきましては、小林先生から投与期間の記載方法について統一ということがコメントされておまして、それに従って事務局としてはそれぞれ修正されているということですが、小林先生、これも事務局として適切な修正がされているということでよろしいでしょうか。

○小林専門委員 はい。

○今井座長 次、63、64ページにお進みいただきまして、64ページ目のボックスにおきましては、もともとの原文ではサリノマイシンとしてという記載がされているところについて、Na塩としての記載でよいかどうかということについての御回答を荒川先生、小林先生、桑形先生からいただいております、それぞれ問題なく最終判断ができると考えております。

続きまして、65ページ目にお進みいただきますと、具体的な投与期間について記載がなかったところですが、特に桑形先生、詳しく御説明いただいているように、同じ試験実施者が行って、同様に実施された試験であると判断されるのでということで、具体的な記載を赤字で14行目に追記されているところでありますので、そのあたり、御確認いただければと思います。

次、67ページにお進みいただきまして、下にボックスがございます。「専門調査会の判断への追記について」ということでありますが、こちらは摂餌量の減少を伴う体重増加抑制ということで、投与期間に限っての忌避に伴う変化であるというコメントを、やはりこちらも桑形先生、小林先生、両先生から共通した見解をいただいているところですので、これでよろしいということをお承認いただきたいという流れになっております。

大変詳しく修文いただいたところをはしょった会議の進行にさせていただいておりますが、桑形先生、コメントをいただいたところで、皆さん御承認ということであれば、追加

の発言は何かございますでしょうか。

○桑形専門委員 60ページの(5)の発生毒性試験(マウス)ですが、実際は61ページです。ボックスがあって、私のはしょってしまったのですが、桑形のコメントで、(2)器官重量、これは体重値、比体重値、両方変化がないものは削除してくださいということで、先ほどの一般毒性と共通の考えだったのですが、(3)36 mg/kgで認められた変化は、申請者の記載にもあったのですが、強い母毒性が認められている用量なので二次的な変化と考えますが、記載は残してよいですと記載したのです。これも実重量と比体重値、両方変化があるものを残したほうがよいと思っていたのですが、私がそれを書かなかったので、実際には61ページの7行目から9行目にかけて、36 mg/kgで認められた器官重量の変化が記載されているのですが、この中で被験物質の影響であろうと考えられるものがないので、5行目から9行目に記載の臓器重量に関しては、被験物質投与による影響はなかったと直していただければと思います。

それから、同じページで、16行目から18行目に関して、小林先生と私のコメントは一緒なのですが、事務局が書いてくれた文章を後で直させていただければと思います。特に16から18に関しては、小林先生とも話したのですが、書き方を変えてNOAELへ導く文章にしたほうがより適切ではないかと我々は考えています。

以上です。

○今井座長 16行目から18行目に関しては、事務局も交えて修文いただくということでもよろしいのですが、臓器重量の7行目から9行目の記載で、桑形先生に1点だけ確認なのですが、雄での変化は相対重量の減少だけということですが、雌に関しましては、肺は相対だけで、子宮に関しては絶対、相対両方が増加しているということですが、これも削除してよろしいですか。

○桑形専門委員 繁殖の結果を確認してからお答えします。胎児の数に差がなければ削除してもよいかと思ったのですが、少しここは慎重になりますので、少々時間をください。

○今井座長 それでは、御確認をよろしくお願いいたします。

それでは、生殖発生毒性試験、67ページまで、ペンディングのところもございますが、お認めいただいたということで、68ページの対象動物を用いた安全性試験に事務局で進めさせていただければと思います。よろしくお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、68ページから御説明します。

2行目から、対象動物を用いた安全性試験としまして、牛、鶏等の試験をまとめてございます。

69ページの16行目から、その他の試験としまして、皮膚刺激性試験や眼刺激性試験等についてまとめております。

70ページの14行目から、またそのほかに各種動物におけるその他の知見としまして記載してございます。15行目から牛について記載しておりますが、23行目から始まります試験につきまして訳の御確認をお願いしておりました。こちら2つの訳につきまして、御検討

をお願いしたいと思います。

中山先生からは、まず「widespread tubulonephrosis」は広範囲の尿細管性腎症でよいと思います。「Vascular degeneration of the heart microfibrils」については、病理学的にこのような病態はありません。混乱するので削除し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。

めぐりまして、71ページの上に吉田先生のコメントになりますが、「心臓の微小繊維の変性」の記載については、心筋線維の空胞変性のことでしょうかとのコメントをいただいております。また、荒川先生からも、こちらに記載していますような修正案をいただいております。

22行目から始まります七面鳥の試験の部分につきましても、訳の確認をしております、72ページの5行目からになりますが、事務局案では「胸骨横臥」と訳しております。こちらは、中山先生からは「胸骨横臥」でよいと思います。また、吉田先生、山中先生からは「伏臥（腹臥）」でどうでしょうかというコメントをいただいております。

7行目から始まります馬の試験につきましても、16行目からの試験について訳の御確認をお願いしております。事務局案としましては、「うっ滞誘発性充血」と訳しております。こちらは、中山先生からは「うっ滞誘発性充血」でよいと思いますとのコメントをいただいております。

73ページの26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。(1)におきまして、こちらは当委員会で行いました調査事業に基づいた試験結果を表32に記載しております。結果は74ページの2行目からになりますが、本調査の結果からMIC<sub>CALC</sub>は0.671 µg/mlと算出されております。こちらを用いまして微生物学的ADIを算出しております。

また、6行目から始まります(2)の試験につきまして、20行目に石原先生からコメントをいただいております。17行目の「グラム陰性の好気性菌」につきまして、詳細データがわかりませんが、これは*Escherichia coli*と*Proteus*のことを指していると思われませんが、これらは「通性嫌気性菌」です。「グラム陰性菌は」と記載するだけでもわかると思いますというコメントをいただいております、修正案をいただいております。

そのほか75ページの13行目から始まります(4)の記載につきまして、石原先生から修正案をいただいております、また、コメントとしましては76ページの3行目、*Haemophilus gallinarum*につきましては、現在、*Avibacterium*に分類されるようですが、種までは不明ですとのコメントをいただいております。こちらは表33の欄外のところで追記をさせていただきます、現在は*Avibacterium*に分類されていると記載させていただきました。

76ページの5行目から、国際機関等における評価として記載しております。まず、EFSAにおける評価を記載させていただきました。EFSAにおきましては、FEEDAPパネルがADI0.005 mg/kg体重/日と設定されております。その経緯を12行目から記載しております。

まず、サリノマイシンにつきましては、EUの動物栄養に関する科学委員会(SCAN)がウサギの催奇形性試験に基づきましてADIを0.0025 mg/kg体重/日と設定しております。

その後、EFSAのFEEDAPパネルがイヌの1年間経口投与試験のNOAEL 0.5 mg/kg体重/日に基づきまして、ADIを0.005 mg/kg体重/日の暫定ADIを設定しております。さらに、その後、同パネルが評価を行いまして、29行目からになります。ラットの2年間経口投与試験におきまして、血液学的及び血液生化学的影響により、LOEL 1.5 mg/kg体重/日というものが設定されました。このLOELがイヌの90日間の試験、またウサギの発生毒性試験ですが、こちらの短期投与試験における最小のNOEL0.5 mg/kg体重/日より3倍高かったということで、FEEDAPパネルは0.5 mg/kg体重/日に不確実係数100を適用しまして、サリノマイシンナトリウムのADIを0.005 mg/kg体重/日と設定しております。

また、16行目からですが、FDAにおきましてもサリノマイシンのADIは0.005 mg/kg体重/日と設定されております。

以上になります。

○今井座長 国際機関等における評価まで御説明いただいたところですが、68ページにお戻りいただきまして再確認をいただければと思います。

68ページ、対象動物を用いた安全性試験の記載に関しては、例えば26行目に「投与群3では、病理組織所見で変化がみられた」ですとか、具体的な記載がされていない部分があるのですが、我々の手元にある資料としてはこれ以上の記載ができないということで御確認いただければと思います。

次にお進みいただいて、69ページ、70ページ目ですが、70ページの下英語の所見に関して、事務局から問い合わせがなされています。心臓の所見なのですが、Vascular degeneration of the heart microfibrilsということで、中山先生あるいは吉田先生、荒川先生それぞれからコメントをいただいていますように、冒頭のVascularというところで血管の所見を意味するような雰囲気醸し出されている一方で、最後のmicrofibrilsが心筋線維を表現しているのかということところが、非常によくわからないところで、同じページ、70ページの18行目においては、ほかの試験で心血管障害という血管の所見があるような記載がございますし、20行目には心筋壊死という所見がありますので、結局ここで議論しても、この英語が何を意味しているのかという推測すらできないという状況でありますので、いろいろ紙面上で議論いただいていることを踏まえて、ここではさらに議論はしないとさせていただきます。

私からの提案なのですが、23行目からの肉用子牛を使った試験において、心臓で何らかの所見があったということを残したいと思いつつ、一方で、広範囲の尿細管性腎症、これは「尿細管性」と「性」を入れるかどうかということところが、荒川先生からは「性」はとるというコメントをいただいています。中山先生、「尿細管腎症」でもよろしいですか。「性」を入れたほうがよいですか。

○中山専門委員 どちらでも構わないと思います。そんなにこだわりません。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしますと、「広範囲の尿細管腎症及び心臓における所見が見られた」。もう一度繰り

返します。「関連した変化は広範囲の尿細管腎症及び心臓における所見であった」ということで、具体的な心臓の所見は記載できないということを取りまとめさせていただきたいと思います。

追加の御発言はよろしいですか。

それでは、先に進みます。71ページ、72ページに進みますと、やはり訳のところで、「sternal recumbency with legs extended posteriorly」、後ろ足を伸ばしてというところはよろしいかと思うのですが、「胸骨横臥」あるいは「胸骨伏臥」、あるいはもう一つ可能性としては「胸骨臥」という日本語も当てることができると思うのですが、英語を訳すと3パターンも出てきてしまうのですが、ここで特に臨床の現場に近い先生に意見をお伺いしたいのは、この「胸骨横臥」、「胸骨伏臥」、「胸骨臥」というようなパターンの用語の中で、なじみのある言葉はこれだということをお聞かせいただける先生はいらっしゃいますか。

山中先生。

○山中専門委員 七面鳥ですので、羽ですから手はどうしても後ろに流れてしまって、単に前のめりに倒れているという状況ですので、ここに書いたような「伏臥」ということでよいのではないかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、今、山中先生からコメントをいただきましたが、この専門調査会、あるいはこの評価書案におきましては、「胸骨伏臥」という訳を当てていただくということで。

○山中専門委員 「胸骨」は要らないと思います。

○今井座長 失礼しました。山中先生のコメント、「伏臥」というお取りまとめをさせていただくということで進めたいと思います。両足を伸ばしたということも含めて伏臥ということですね。

○山中専門委員 要するに、鳥が前のめりに倒れると、そういう形になるということです。

○今井座長 大変よくわかりました。ありがとうございました。

○山中専門委員 足を伸ばしているというのは、何か入れておいたほうがよいのではないですか。脚麻痺を起こしていると思うのです。そこは「伏臥」は「伏臥」でよいと思うのですが、足を縮めてこうなっている状態。ただ、これは多分末梢神経に何か作用があって脚麻痺を起こしているので、後ろに出て伸びているという感じなので、何かその辺のニュアンスを入れたほうがよいのかなと思います。

○山中専門委員 七面鳥というか、ブロイラーなどですが、ブロイラーでも普通の鶏でも、普通に寝ているときには足をきちんと折り曲げている。ところが、ブロイラーなどの場合に、本当に何もなくても足を後ろに放り出して単に寝ているときが、これは病気ではなくてそういうことがあります。ただ、この七面鳥の場合には病気の兆候としてなっているのであれば、やはり足を後ろに伸ばしてということは入れるのかなと思います。

○今井座長 こちらは議論の尽きないところではあると思うのですが、中山先生の御指摘

は、同じ72ページの14行目に、馬の所見ですが、後肢の麻痺のようであったということ、何かしら神経に対する影響があるということもあり、英語におきましても、**with legs extended**に続く所見が付記されているということで、山中先生の「伏臥」という用語をベースに、括弧書きで「後方に足を」、ここは中山先生に括弧の中を事務局に御提案いただくということをお願いしてよろしいですか。適切な表現を考えていただけるということで、よろしく願いいたします。

次に進めさせていただきます。73ページ、74ページ。73ページで一旦とめますと、ヒトにおける知見というところまでですが、そこまで特に追加のコメントがないようでしたら、微生物学的影響に関する試験に関しまして、今日御欠席ですが、石原先生から用語に関するコメントをいただいているところですが、菅井先生、微生物学的なところに関して追加のコメントなどはございますでしょうか。

○菅井専門委員 特にはないのですが、74ページの11行目、12行目で、NCTC、DSMZをフルスペルで書かれているのですが、私たちは何となくNCTCのほうが通りがよいというか、普通にそういうふうに覚えているのですが、ここは何か脚注に残すという形のほうがよいのかなと思ったりしたのですが、この辺はどうなのでしょう。

○今井座長 こちらに関しましては、この評価書案だけではなくて、ほかの評価書案でもパターン化されているというか、記載があるように思うのですが、事務局、いかがでしょうか。

○水野評価専門官 こちらは石原先生から、最初、事務局案としてNCTCと書かせていただいていたのですが、ここにしか出てこない単語なので別に略称にすることはないのであるかということ、フルネームで書いたらどうですかというコメントをいただいて、このような修文になっております。

○今井座長 ほかの評価書案との整合という意味で、もし問題がなければこのフルネームと、あとなじみがないということで、以降に出てこなくても、例えば括弧書きでNCTCということを入れることも可能だと思いますので、少し横並びでの御調整をいただいた上でまとめていただければと思いますので、よろしく願いいたします。

○水野評価専門官 承知しました。

○今井座長 微生物学的なところで戸塚先生、いかがでしょうか。

○戸塚専門委員 特にありません。

○今井座長 ありがとうございます。

では、微生物学的な見解についてはお認めいただいたということで、引き続き75、76ページに進んでいただきますが、EFSAにおける評価及びFDAにおける評価について。こちらは赤字の修文は事務局での修文になりますか。

○水野評価専門官 はい。

○今井座長 ということでありますが、こちらの記載についても特に問題なければ、先に進めたいと思います。よろしいでしょうか。

そうしましたら、次に、最終的な食品健康影響評価に進んでまいりますが、ここで桑形先生、よろしいですか。

○桑形専門委員 先ほどの評価書60ページ(5)の発生毒性試験(マウス)のところで、61ページの器官重量の結果ですが、5行目から9行目から記載があって、実重量、比体重値ともに変化していないものは削除するという中で、子宮重量だけが残りました。

この背景は、臓器重量は出生時の4週のとくに測っています。新生児期は36 mg/kg体重/日投与群は低体重だったのですが、その後、4週までにキャッチアップして、体重が大きくなっています。その結果、相対重量の減少がちらちら見られているという背景があって、ただその中で子宮重量が絶対、相対重量とも増加しているというふうになっています。この意味がエストロジェニックの影響があるのかないのか、この時点ではわからないので、このまま子宮重量については残すという提案をしたいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、最終的に修正をまとめるときに事務局で、61ページ7行目の子宮の臓器重量の変化については残していただくという取りまとめをお願いいたします。

今のところは、直接NOAELには影響のない修正あるいは確認でありましたが、さかのぼっていただいても結構なのですが、最終的な食品健康影響評価に影響を及ぼすようなところも含めて、毒性試験及び、もちろん微生物学的ADIのところにかかわるところもそうですが、コメントは特にございませんでしょうか。

特にないようでしたら、事務局で77ページから始まる食品健康影響評価について御説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 77ページの20行目、食品健康影響評価について御説明します。

まず、薬物動態について記載させていただきました。マウス、ラット及び鶏における<sup>14</sup>C標識サリノマイシンの経口投与による薬物動態試験では、いずれの動物種においても消化管内容物への分布が多く見られ、肝臓及び消化管以外の組織及び血液への移行は低く、経口投与後24時間以内にほとんどが消失した。

吸収されたサリノマイシンにつきましても、肝臓で速やかに代謝され、胆汁を経て小腸内へ移行した。排泄はほとんどが糞からで、投与量に対する糞、尿及び呼気を合わせた総排泄率は投与24~48時間後までに約90%であった。豚及びウサギにおいても放射活性の排泄はほとんどが糞からであった。ラットの胆汁排泄試験では、投与量に対する投与後48時間までの総排泄率は30.5%であった。

マウス及びラットの排泄物及び肝臓から分離された代謝物の解析を行った。総残留に占める未変化体サリノマイシンの割合は非常に少なく、24時間後には検出不能となり、ほとんど代謝されていた。

鶏では、マウス及びラットの場合と異なり、消化管内容物中に未変化体が投与後初期から認められ、6時間後においても残存していた。未変化体は盲腸内容物及び糞尿中からも検出され、鶏ではマウス及びラットに比べて小腸内容物の胃内への逆流現象が著しかった

ことによると考えられた。未変化体の占める割合は、雌雄ともに排泄物中の総放射活性の10%未満であった。マウス、ラット及び鶏の排泄物及び組織中の代謝物には共通性が見られた。

こちらの鶏の胃内への逆流のところでつきましては、宮島先生にまた御相談させていただいて、適切に修文したいと思います。

非標識サリノマイシンを投与した鶏の糞尿中のサリノマイシン代謝物の抗菌活性について調べましたところ、サリノマイシン感受性の細菌につきましては、抗菌活性はほとんど失われておりました。

各種遺伝毒性試験の結果につきましては、*in vitro*の復帰突然変異試験が1試験陽性であったが、より高用量で陰性の結果もあるなど、ほかの復帰突然変異試験はいずれも陰性であり、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験も陰性であった。また、*in vivo*の小核試験も陰性であった。したがって、サリノマイシンに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ことから、サリノマイシンのADIを設定することは可能と判断したとしております。また、発がん性は見られなかった旨も記載しております。

こちらの慢性毒性／発がん性併合試験という記載の部分についても修文させていただきたいと思っております。

毒性学的ADIにつきましては、11行目から記載していますとおりで、こちらイヌの90日間亜急性毒性試験及びウサギの発生毒性試験に基づきまして、NOAELはサリノマイシンナトリウムとして0.5 mg/kg体重/日を用いて算出しております。

15行目ですが、なお、別のウサギを用いた発生毒性試験におきましても、サリノマイシンとして0.45 mg/kg体重/日というNOAELが得られておりますが、これは本試験の最高用量であったことから、毒性学的ADIには用いていないということを記載しております。

毒性学的ADIとしましては、0.5 mg/kg体重/日に安全係数としまして100を適用し、0.005 mg/kg体重/日と設定することが適切であると考えたとしております。

23行目から微生物学的ADIを記載しておりますが、こちらは先ほど得られておりますMIC<sub>calc</sub>は0.671 µg/mlを用いまして、経口分画につきましては、34行目のところにcという脚注になりますが、鶏の排泄物中の未変化体サリノマイシンの割合は10%未満であったと。また、代謝物にも抗菌活性がほとんど見られなかったということから、0.1という分画を用いることにしております。こちらで計算したところ、得られた微生物学的ADIにつきましては0.025 mg/kg体重/日となりました。

79ページからADIの設定について記載しておりますが、微生物学的ADIよりも毒性学的ADIが小さかったことから、サリノマイシンのADIとしまして0.005 mg/kg体重/日と設定することが適当と判断しております。ただし、これは「Na塩として」としてしております。

以上になります。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局から説明のありました77ページ20行目からの文章を一覧していただきまして、ま



ず確認ですが、78ページ2行目からの遺伝毒性試験に関する記載は、こちらは事務局案ということでしょうか。そうしますと、こちらの赤字に関しまして、遺伝毒性試験の観点から、山田先生、この記載でよろしいですか。

○山田専門委員 これではよいのですが、5行目、「もは」と「は」が消えていないので、「は」を消してください。「小核試験もは」と書いてあるので、「は」を削除。誤記ですので、それは消してください。

○今井座長 「in vivoの小核試験は陰性であった」ということですね。

○山田専門委員 どちらでもよいと思います。私はここは「は」かなと思うのですが、どっちかを消してください。

○今井座長 「は陰性であった」ということです。

次、14行目、15行目から、「なお」につきましても、採用されているのがイヌとウサギの試験で0.5なのですが、別のウサギの試験で0.45というNOAELがありますが、最高用量であったことから採用しなかったというコメントを丁寧に加えていただいているということです。

毒性学的ADIが、種差及び個体差を考慮した100を安全係数として適用して0.005であるということの一方、微生物学的ADIに関しましては、消化管内ではほとんど未変化体が存在しない、10%未満であるということとを考慮したADIが算出されていて、0.025という微生物学的ADIで、結論としてサリノマイシンについては0.005 mg/kg体重/日（Na塩として）という結論になっています。この結論に関しまして大きな問題点はないと思いますが、お認めいただけるということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、サリノマイシンの食品健康影響評価については、ADIを0.005 mg/kg体重/日と設定することが適当であると考えられるということで、資料3をもとにして評価書案を取りまとめたいと思います。事務局は作業をお願いします。

○水野評価専門官 ありがとうございます。

○今井座長 引き続き、議事（2）その他に入らせていただきます。事務局から何かありますでしょうか。

○林評価専門官 事務局より1点、厚生労働省からの曝露量の報告がございますので、御説明させていただきます。

資料4をお手元に御用意ください。こちらの資料につきましては、事前に先生方へメールにて御報告させていただいているものと同じ資料となっております。

食品安全委員会でADIを設定しました動物用医薬品や農薬などの物質につきましては、厚生労働省への答申後に、厚生労働省において各食品における残留基準値案が作成されまして、その残留基準値案に基づき1日当たりに摂取する物質の量がADIの何%になるかを計算して、食品安全委員会へ報告することとなっております。

資料4のノルフロキサシンにつきましては、平成26年1月に厚生労働省へ答申しており、その後、厚生労働省において残留基準値を検討したものとなっております。

3ページをごらんください。ノルフロキサシンの概要について記載をしております。国内における用途につきましては、動物用医薬品として、産卵鶏を除く鶏の飲水添加剤、及び豚の飼料添加剤として承認をされております。

10ページから11ページにかけてADIの評価を記載しております。毒性学的ADIにつきましては0.018 mg/kg体重/日、微生物学的ADIにつきましては0.014 mg/kg体重/日となっており、微生物学的ADIのほうが小さいためにそちらを採用して、ノルフロキサシンのADIとしております。

続きまして14ページをごらんください。残留基準値案に基づき、ノルフロキサシンの畜産物を介した推定1日摂取量を計算したものが表に記載されております。表の一番下のADI比を見ていただきますと、一般の人で0.2%、最も高いものにおきましても幼小児の0.4%ということになっており、ADIの80%未満となっております。

説明は以上となります。

○今井座長 事務局からはノルフロキサシンの厚労省からの報告について御説明がありましたが、特に御質問等はございませんでしょうか。

それでは、事務局からそのほか何かございますでしょうか。

○高橋課長補佐 特にございません。

次回の本専門調査会は4月20日水曜日の午後を予定しております。改めて御連絡させていただきますので、よろしくお願いたします。

○今井座長 それでは、本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会いたします。どうもありがとうございました。