

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第114回議事録

1. 日時 平成28年8月5日（金）14:00～16:12

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（センデュラマイシン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

今井座長、石原専門委員、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、下位専門委員、菅井専門委員、高橋専門委員、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）

川島事務局長、東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、橘評価調整官、
高橋課長補佐、水野評価専門官、橋爪技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成28年8月4日現在）

資料2 （案）動物用医薬品・飼料添加物 センデュラマイシン

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114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、今田専門委員、戸塚専門委員並びに唐木専門参考人が御欠席でございます。まだ2名ほどおみえになっておりませんが、最終的には15名の専門委員が御出席いただける予定になっております。

それでは、議題に入ります前に、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報告を行ってください。

○高橋課長補佐 議事等の確認の前に、事務局の人事異動がございましたので御報告申し上げます。6月17日付で事務局長が姫田にかわりまして、川島が着任しております。

○川島事務局長 川島でございます。これから先生方には大変お世話になると思っておりますが、ぜひよろしく申し上げます。

○高橋課長補佐 なお、申しわけございませんが、川島は所用のため、この後、退席させていただきます。

また、前任の姫田から専門委員の先生方へ御挨拶状を預かっておりますので、机の上に置かせていただいております。

また、7月4日付で評価調整官が高崎にかわりまして、橘が着任しております。

○橘評価調整官 橘でございます。どうぞよろしくお願いたします。

○高橋課長補佐 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（センデュラマイシン）の食品健康影響評価について」と「その他」になります。

資料につきましては、本日の議事次第、委員名簿、座席表、議事次第に記載した配付資料2種類と机上配布資料でございます。また、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（1）「動物用医薬品・飼料添加物（センデュラマイシン）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 それでは、お手元に資料2、センデュラマイシンの評価書案を御用意ください。

審議の経緯につきましては、3ページの一番上に記載しております。こちらは2012年に厚生労働省から暫定基準の見直しに係る評価要請を受けております。今回1回目の御審議をいただくものとなります。

5ページから、評価対象物質について記載しております。

30行目に「7. 使用目的及び使用状況」を記載しております。センデュラマイシンにつきましては、ファイザー製薬株式会社が土壌細菌の産生物質から発見されたポリエーテル系イオノフォアをもとに、さらに研究の開発を進めたもので発見に至ったものになっております。

日本におきましては1994年に飼料添加物として指定されております。飼料添加物としては鶏の飼料に用いられております。動物用医薬品または人体薬としては承認されておられません。海外におきましては、鶏のコクシジウム症予防のために、飼料添加物または動物用医薬品として使用されております。

こちらは全体的な評価書案のことにつきまして、山田先生、下位先生からコメントをいただいております。

山田先生からいただきましたコメントは、要約にも有効成分の一般名のところにもセンデュラマイシンナトリウムと記載しておりますが、評価書のタイトルがセンデュラマイシンとなっているということについてコメントをいただいております。中身につきましては両方が混在しているので、このままにするには何か注釈が必要だと思いますというコメントをいただいております。

下位先生からは、評価書案全体を通しまして、その試験の多くはナトリウム塩だと思いますが、センデュラマイシンなのか、ナトリウム塩なのか確認をしたほうがいいのかと思いますというコメントをいただいております。

事務局から記載させていただいておりますが、厚生労働省からはセンデュラマイシンということで評価依頼を受けておまして、このセンデュラマイシンの評価のために提出された資料がセンデュラマイシンナトリウムを用いた試験資料となっておりますので、要約や有効成分のところにはセンデュラマイシンナトリウムを記載しておりましたが、誤解がないようにということで、わかりやすくするために要約の4ページで修正をさせていただきました。抗生物質、抗コクシジウム剤であるセンデュラマイシンについて、センデュラマイシンナトリウムの試験資料を用いて食品健康影響評価を実施した旨に修正させていただいておりますので、御検討をいただければと思います。

また、評価書案全体も見直しまして、試験に用いた物質がナトリウム塩かどうか確認をいたしました。4試験ほどナトリウム塩かどうか確認ができなかったものがございまして、例えば、18ページの「(1) 90日間亜急性毒性試験」、21ページの「(1) 21か月慢性毒性試験」、23ページの「(3) 2年間慢性毒性及び発がん性試験」、25ページの「(1) 1世代生殖毒性試験」、こちらの4試験は確認できませんでしたが、いずれもこれらの試験につきましては参考資料ということになっております。

7ページの「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」から御説明させていただきます。

「1. 薬物動態試験」について、5行目から記載しております。鶏に¹⁴C標識センデュラマイシンナトリウムを7日間混餌投与して経時的に血漿、胆汁、組織を測定しております。また、投与開始4～7日間の排泄物を24時間後に採取して測定しております。結果は下の表1～表5になります。

表1につきましては、血漿中及び胆汁中濃度を記載しております。血漿中濃度につきましては最終投与24時間後に全例において検出限界未満となっております。胆汁中濃度は経時的に減少しております、最終投与120時間後に0.08 µg/mLとなっております。表2の組

織中濃度につきましては、肝臓が一番多く残留しているというようなことになっております。表4におきましては、排泄物中の濃度と排泄率を示しておりますが、平均で81.8%が排泄率ということになっています。排泄物中の代謝物の割合ということで9ページの表5に記載しておりますが、こちらは未変化体が雌で7.8、雄で3.7%、代謝物M1がそれぞれ11.5と10.7%になっております。

9ページの4行目から、もう一つ試験を記載しておりますが、44日間センデュラマイシンナトリウムを混餌投与しております。肝臓中の未変化体濃度の推移を表6に示しております。こちらは最終投与24時間後におきまして、0.017 µg/g未満となっております。

17行目から鶏の「②吸収及び分布」ということで書いております。4週間、50 ppmで混餌投与した試験になっております。22行目から試料作製につきまして修文をしておりますが、11ページに植田先生から、表7に記載しておりますn数と実際に試料を作製したn数というものの関係がわかりにくいというコメントをいただきましたので、こちらのほうに修文させていただいておりますので、御確認いただければと思います。

本試験の結果の表7は、血漿及び胆汁または組織中の濃度を示しております。組織におきましては肝臓がやはり多いようなことになっておりますが、最終投与1日後には肝臓及び皮膚を除いた組織の全例が検出限界未満となっております。血漿中濃度につきましても最終投与1日後には検出限界未満となっております。

14行目ですが、血漿、胆汁及び各組織のバイオオートグラムには抗菌活性を示す代謝物のスポットは検出されなかったということになっております。

11ページの6行目のボックスで、先ほど植田先生のコメントの1つ目を御紹介させていただきました。2つ目につきまして、表7の部分につきまして、やはりn数のことがよくわかりにくいというコメントをいただいております。表7の注釈cがわかりにくいというコメントをいただいておりますので、こちらに「n=1」と12羽分を1試料として分析したというようなことにさせていただいております。

8行目から「(2) 代謝試験 (鶏、ラット、イヌ)」を記載しております。鶏につきましてはセンデュラマイシンナトリウムを7日間混餌投与しまして、排泄物、肝臓、胆汁を採取して代謝物を検討しております。ラットとイヌにつきましては5日間経口投与しまして、肝臓中の代謝物を測定しております。

鶏の排泄物につきましては、代謝物は主として代謝物M1、M2、M3がみられて、M1が総残留放射活性の10%以上を示したとなっております。胆汁中におきましても未変化体及び上記3種の代謝物が検出されたとなっております。M1が最も多かったとなっております。肝臓につきましては表8に示していますが、未変化体が総放射活性の約43%、ほかの代謝物は各々10%以下だったということになっております。

ラットにおきましても未変化体の割合は、雄で36%、雌で79.3%ということで、性差がみられたということになっております。

イヌにおきましては性差はみられておりませんが、主に未変化体と代謝物M1は検出され

ておりますが、M1が最も大きかったということになっております。

12ページの14行目から「事務局より」ということでボックスを設けておりますが、代謝物M1～M3に関しましては毒性等の知見がございませんが、センデュラマイシンナトリウムの経口投与後にラット及びイヌの体内にこれらの代謝物が認められていますので、代謝物の毒性というものは、ラットまたはイヌの毒性試験において、親化合物総体として評価されると考えておりますということで記載させていただきました。

16行目から「2. 残留試験」を記載してございまして、鶏の残留試験を3つ記載しております。

1つ目は17行目からになります。センデュラマイシンナトリウムを混餌投与しておりますが、濃度としては25又は50 ppmとなっております。25 ppmにつきましては投与期間は8週間、50 ppmにつきましては4又は8週間投与しております。結果につきましては次のページの表9～表11になります。いずれの試験におきましても最終投与後、2日～3日におきまして、全例が検出限界未満となっております。

残留試験の2つ目としまして、14ページの11行目からになります。こちらは飼料添加濃度は先ほどと同じく25または50 ppmですが、投与期間は25 ppmで8週間、50 ppmで4週間となっております。結果を次のページの表12、表13に記載しております。先ほどの1つ目の試験と同様になってございまして、最終投与2日または3日で全例が検出限界未満になっているという結果になっております。

16ページの一番上から残留試験の3つ目ということで記載してございまして、こちらはセンデュラマイシンナトリウムの菌体製剤を42日間混餌投与しております。肝臓中の残留濃度を測定してございまして、結果は表14のとおり、最終投与18時間後には約40 ng/gというような結果になっております。

残留試験までは以上になります。

○今井座長 ただいま残留試験まで事務局から説明がございました。それでは、前のほうに戻りまして、専門委員の先生方からコメントをいただいている点を中心に御議論をいただきたいと思っております。

6ページ目にお戻りください。こちらは山田先生と下位先生からのコメントですが、表題としてセンデュラマイシンであるのにもかかわらず、その評価されている化合物の大半がセンデュラマイシンナトリウムであるという点につきまして、事務局で4ページの要約の冒頭の部分ですが、こちらでその点を補うような形での修文がなされているという点と、事務局からの回答がございました。

まず、山田先生、この事務局の対応につきまして、先生の御判断をお願いいたします。

○山田専門委員 4ページにこのように書いていただいたら、そのあとはわかるのでよいと思っております。

○今井座長 下位先生はいかがでしょう。

○下位専門委員 はい。

○今井座長 ありがとうございます。

この点につきまして、あと一点御議論をいただきたいのは、事務局から説明がございましたが、後ほど続く毒性試験を中心とした4試験について、ナトリウムなのか、そうではないのかということが確認できていない、不明だという点でございますが、それらの点につきまして、事務局からは参考資料であるというコメントがなされているところなのですが、例えば18ページ目をごらんください。

3行目から始まる「(1) 92日間亜急性毒試験 (マウス) <参考資料>」ということですが、その脚注として「試験の詳細が不明であるため、参考資料とした」ということで、ナトリウムかそうでないかということも含めまして、もろもろ不明な点が多いことから参考資料としたということが付記されているので、これらにつきまして、あえて脚注でナトリウムか、そうではないかということが不明であるというような脚注が要るかどうかという点について一つ確認させていただきたいのですが、山田先生、このような参考資料の一つ一つの試験に関しまして、何か化合物の形について、脚注は必要かどうかという点についてはいかがでしょうか。

○山田専門委員 詳細がよくわからないデータを載せるかどうかという問題もあると思いますが、参考資料についてはこのままでよいのではないのでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほかの先生方も今のお問い合わせに関しまして、何か御意見はございますでしょうか。もしこの時点でなければ、このまま先に審議を進めさせていただきまして、途中でもし気になる点が出てまいりましたら、また御発言をいただければと思います。

次のポイントであります。7ページ目をお開きください。事務局からのボックスのコメントがございまして、参照12のp10では、投与6時間後の血漿中濃度については、6例中1例がNS (no sample) となっていましたので、資料提供者に確認したところ、投与6時間後のn数は5が正しいとの回答を得ました」ということで、こちらに関しましては問題がないと考えておりますので、先に進めさせていただきます。

その上の表1に関しまして、宮本専門委員から修文をいただいておりますが、ここに関しましては宮本先生、この修正どおりでよろしいですか。宮本先生からコメントをいただいております。この修正どおりで特に問題ないということよろしいですか。

○宮本専門委員 ここは間違っていると思われる文章を直しただけなので、コメントはしていません。

○今井座長 どうもありがとうございます。

そうしましたら、先に進めさせていただきます。次に9ページ目の事務局からのコメントのボックスがございまして。こちらは44日間投与試験の肝臓中濃度の数値が、3つある参考資料の中でそれぞれ違っているという点について書かれているわけですが、最終的にもと文献になります参照10からの値が記載されているということで、こちらに関しましても特に問題はないのではないかと思います。

その上に9行目、10行目にあたるところ、荒川専門委員は今日御欠席ですが、文言の修正がある点を御確認いただければと思います。

次に大きなコメントが11ページ目、植田専門委員から寄せられておまして、9ページの17行目、吸収及び分布に関する資料のサンプリングの仕方あるいは測定の方法について不明瞭であるという点と、表7についてもサンプル数等について不明な点があるということに関しまして、事務局で修正いただいているところではありますが、植田専門委員から事務局の修正に関してコメントをいただけますでしょうか。

○植田専門委員 わかりやすいので、これでよいと思います。

○今井座長 ただいまの点につきまして、ほかの専門委員の先生方も、これでさらに追加で修正したほうがわかりやすいのではないかというようなコメントがもしいただけるようでしたら、いかがでしょうか。ありがとうございます。

それでは、また次に進めさせていただきます。12ページ目にお進みください。事務局からのコメントで代謝物M1～M3が鶏、イヌ、ラット、それぞれで相当量出ている。特にM1につきましてはイヌ、ラットで結構な量が発現しているというデータが示されているのですが、毒性学的な観点から、これら代謝物に関する毒性のデータがないわけですが、イヌあるいはラットそれぞれで体内中で代謝物が発生していて、総合的に評価されているので、それで問題ないでしょうかという問いかけがなされています。この点につきましては、科学的な観点から結構重要な点かなと思うわけですが、この点につきまして、毒性の先生方で特にもしコメントをいただける先生がいらっしゃいましたら、ありがたいと思いますが、いかがでしょうか。

山中先生、この点につきまして、コメントをいただけますでしょうか。

○山中専門委員 事務局のコメントのとおりで、体内にそういうものも出てくるということがわかっておりますので、このとおりでよいかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほかはよろしいでしょうか。この剤につきましては、特にラット及びイヌで長期の毒性試験も実施されておりまして、代謝物も込みで十分評価されているということで、この時点では進めさせていただければと思います。もしこちらに関しましても途中で疑義が出ましたら、先生方からコメントをいただければと思います。

次にまたボックスをポイントにして進めさせていただくわけですが、14ページ、事務局から脂肪及び小腸の値が異なっているという点につきまして、資料提供者に確認したところ、正しい数値について回答が得られたということで問題ないというコメントをいただいておりますので、この点につきましても特に議論することなく進めさせていただければと思います。

それでは、残留試験まで、先生方にお伺いした点が主なポイントかと思いましたが、そのほかに何かございましたら御発言をいただければと思います。よろしいでしょうか。

そうしましたら、事務局から引き続き説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、16ページの17行目「3. 遺伝毒性試験」から御説明いたします。センデュラマイシンナトリウムの遺伝毒性試験結果を表15に記載しております。こちらは*in vitro*で復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、不定期DNA合成試験がございまして、*in vivo*で染色体異常試験というものがございました。こちらはいずれの試験におきましても陰性の結果となっております。各試験条件につきまして、山田先生から御修文をいただいております。

結果としましては、17ページの8行目からになります。*in vitro*及び*in vivo*の実施された全ての試験において陰性の結果が得られていることから、センデュラマイシンナトリウムには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられたとしております。

12行目から「4. 急性毒性試験」を表16にまとめてございます。マウス、ラットの試験につきまして、こちらは記載しております。

18ページの2行目から「5. 亜急性毒性試験」を記載しております。こちらはそれぞれの試験名の横にGLPや試験の実施年を記載させていただいておりますが、こちらは御審議の際に参考として記載させていただいているものですので、実際に評価書としてなるときには、こちらのGLPや実施年というものの記載は削除させていただきます。

7行目の「(2) 5週間亜急性毒性試験 (ラット)」についてになります。毒性所見は19ページの表17になります。一番下の用量ですと1.12 mgで軽度の肝脂肪化がみられておきまして、本専門調査会の判断としましては、本試験におけるNOAELは0.56 mg/kg体重/日としております。

19ページの15行目から「(4) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット) ②」を記載しております。結果は表18に記載しております。表18を見ますと、2.25 mgの投与群におきまして毒性所見がみられております。こちらの毒性所見の部分につきまして、20ページの2行目から【事務局より】のボックスを設けさせていただいております。「肝臓・腎臓・卵巣の絶対重量の減少と肝臓・腎臓・心臓・脾臓・副腎・脳の相対重量の増加は、体重増加抑制の二次的変化として捉えて、毒性所見としないほうがよろしいでしょうか？」と御質問をさせていただきました。中山先生、吉田先生からコメントをいただいております。

中山先生からは「所見として記載しておいても構わないと思います」というコメントをいただいております。吉田先生からは「心臓、脾臓、副腎、脳については、絶対重量に影響もないので、体重増加抑制の影響かと思えます。肝臓、腎臓については、体重減少に伴い重量が減少しているようですが、相対重量が増えているので、それほど絶対重量は下がっていないのだと思えます。議論が必要かと思われます」というコメントをいただいております。

戻りまして恐縮ですが、19ページの23行目から試験報告者のNOAELの判断を記載しておりましたが、こちらは試験報告者自体の判断ですので評価書への記載は必要ないと考えましたので、これ以降、毒性試験において、こういった試験報告者の判断を記載している部分は削除させていただきます。

本試験における判断としまして、現時点では本専門調査会の本試験におけるNOAELの判断は、0.75 mg/kg体重/日としております。

21ページの一番上の「(6) 6か月亜急性毒性試験 (イヌ)」につきまして、毒性所見は表19に記載しております。投与量1 mgにおきまして、軟便や網膜タペタムに所見がみられております。本専門調査会の判断としましては、本試験におけるNOAELはセンデュラマイシンとして0.5 mg/kg体重/日としております。

15行目から「6. 慢性毒性及び発がん性試験」ということで記載しております。こちらは(1)の試験につきまして、参考資料の試験ですが、申しわけありません。19行目の真ん中「さらに」から始まりまして、「エビデンスはなかった」までの文章ですが、こちらは事務局内で検討した際に削除したほうがよいということになっておりましたが、削除を失念しておりました。申し訳ありません。こちらは削除させていただければと思います。

23行目から「(2) 2年間慢性毒性及び発がん性試験 (ラット) ①」ということで記載しております。みられた毒性所見は22ページの表20に記載しております。20 ppmにおきまして、死亡率の軽度な増加等がみられております。

21ページの32行目ですが、こちらは血液生化学的検査におきまして、5 ppm以上投与群におきまして、血清ナトリウム、カルシウム及び血清総タンパク、また、20 ppm投与群でカリウムの有意な低下がみられておりますが、生物学的意義のない影響とされております。

こちらの部分につきまして、22ページの15行目から事務局からのボックスで、御検討をお願いしたい点を2点記載しておりました。まず1つ目が、先ほど申しました血液生化学的検査のパラメーターの変化について毒性所見としなくてもよいかということでお尋ねしておりました。

吉田先生からコメントをいただいております。「摂餌量が減っているので、蛋白の減少はそれによる可能性もあるかもしれません。電解質、Caについても投与の影響だが、関連する変化もないので(腎や骨など)、毒性学的意義は低いのだろうと思います」というコメントをいただいております。

宮本先生からもコメントをいただいております。「いずれも正常範囲内の変動であり、毒性所見と捉えなくてもよいと思います」とのコメントです。

植田先生からもコメントをいただいております。「統計的な差を得たにも関わらず意味がないと書く根拠はなんでしょうか。本当に意味がないならば、削除したほうが良いのではないのでしょうか」というコメントをいただいております。

2つ目のお尋ねの点としまして、本試験におけるセンデュラマイシンの摂取量の数値につきまして、お尋ねしておりました。実際のもと資料については摂取量の間接値を記載しておりました。しかし、机上配布資料でお配りしました紙をごらんいただきますと、机上配布資料1と右上に記載しておりますものですが、各投与群のセンデュラマイシン摂取量の平均値をとってみますと、下のほうに行きまして、測定1日目というものがゼロの数値になっているのですが、これを含めた平均値と測定1日目を含めない平均値とそれぞれ記

載させていただきました。

実際に参照23の中間値と比較しますと随分と変わる数値にはなっております。こちらはどちらの数値を摂取量として、評価書に記載をすればよいかということで御検討をお願いしたいということで記載しております。今井先生、吉田先生、中山先生からコメントをいただいております、コメントは23ページになります。

今井先生のコメントとしまして、最終的に4) になります、「今回の試験と同じように試験初期の摂餌量測定は毎週、中期以降は4週間に1回として単純平均している試験も相当数あると思われまので、事務局が計算されたゼロを除く平均値を採用し、脚注として、『報告書に記載のある各測定ポイントの平均値について、測定1日目の0を除いた再計算値』などと追記しておくのが結論としては落着くでしょうか」というコメントをいただいております。

吉田先生、中山先生からも、今井先生の御意見に同意しますという旨のコメントをいただいております。

23ページの2行目から「(3) 2年間慢性毒性及び発がん性試験 (ラット) ②」を記載しております。こちらはECのADIの設定根拠になっているものになります。ラットに2年間経口投与しまして、0.25 mg/kg体重/日投与群におきまして、意義が低くて非特異的な影響(血清中たんぱく質及びナトリウムイオンの減少) がみられたということになっております。これに基づきまして、動物栄養に関する科学委員会では、本試験におけるNOAELは0.25の次の低用量である0.125 mg/kg体重/日と判断したとなっております。

24ページの4行目から「(4) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)」を記載しております、毒性試験は下の表21に記載しております。1 mg投与群におきまして、網膜の病変や収縮期血圧の上昇がみられておりますことから本専門調査会の判断としまして、NOAELは0.3 mg/kg体重/日としております。

24行目から「事務局より」ということでボックスを設けておりまして、こちらは1 mg投与群におきまして、ソルビトール脱水素酵素値の上昇が記載されておりますが、肝臓に病理組織学的変化はみられておりませんので、この酵素値の上昇を毒性試験として記載したほうがよいかどうか御検討をお願いいたしますと記載をさせていただきました。

25ページの上のほうからになります、吉田先生、宮本先生からコメントをいただいております。吉田先生からは「一般的な項目ではありません。AST、ALTなど他に肝臓関連指標に変化がなければ肝臓には関係のない変動と思われます」というコメントをいただいております。

宮本先生からも「イヌのSDH活性の正常範囲についての資料は少ないのですが、15前後は異常とは言えない数値と考えられます。AST、ALTなどに変化がみられないこと、肝臓に病理組織学的変化がないことなどとあわせて、毒性所見として記載する必要はないと思います」というコメントをいただいております。

表21ですが、こちらは記載してある所見として、ミトコンドリアの膨化ということにつ

きまして、吉田先生から「組織所見の用語としては不適切かもしれません」というコメントをいただいております。

慢性毒性試験までは以上になります。よろしく申し上げます。

○今井座長 ただいま遺伝毒性試験から慢性/発がん性試験までの御説明をいただきました。

まず、遺伝毒性試験に戻りまして、御議論をいただきたいと思います。遺伝毒性試験の16ページから始まる表15につきましては、*in vivo*試験も含むいずれの試験におきましても陰性という結果であります。山田先生から詳しく資料を見ていただきまして、記載をより正確にしているところではありますが、山田先生、追加で御修正あるいはコメントなどをいただけますでしょうか。

○山田専門委員 16ページの表の遺伝子突然変異試験のマウスリンパ腫細胞ですが、「TK」の「K」を小文字にするのを忘れていました。マウスなので「K」は小文字だと思います。それ以外は修正いただいたとおりでよいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

下位先生から遺伝子毒性試験については。

○下位専門委員 事前に確認いたしましたが、山田先生の修文で問題ないと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほかの先生、特に遺伝毒性試験についてはございませんでしょうか。

引き続き、急性毒性試験ですが、17ページになります。こちらにつきましては中山先生から御修文をいただいているところで、こちらは文言の修正ということになるかと思いますが、追加で何か御発言をいただけますでしょうか。

○中山専門委員 大丈夫です。

○今井座長 ありがとうございます。

急性毒性試験に関しましては、ほかの先生からコメントはございますでしょうか。お願いいたします。

○吉田専門委員 18ページのラットのまとめ表の中に、少数例で心臓の軽度な肥大という所見が2カ所にあるのですが、この後の記載で「軽度な」というのがたびたび出てきて、まとめ表では余り見ないような表現になっていますので、除くのかどうか少し確認をお願いしたいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

今の御指摘は18ページ表のラットの中ごろ、たくさん所見が書いてある最終行に近いところで、「少数例で心臓の軽度の肥大」という記載がありまして、その「少数例」が必要かどうかという点かと思いますが、私も特に所見としては、ある、なしということなので、心臓の軽度の肥大だけで、「少数例で」というのは除いてもよいかと思いますが、ほかの先生方はいかがでしょう。

○吉田専門委員 あと「軽度の」も所見であれば、肥大とはっきり書いてもよろしいかと

思います。

○今井座長 失礼しました。最終行の肥大の前の「軽度の」も除くということでもあります。まとめますと、心臓の肥大ということになるかと思いますが、それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。吉田先生からのコメントで、この急性毒性試験以降の試験の中でもまとめ表でたびたび同じような点が出てまいりますが、そのたびにまた確認をさせ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。

引き続きまして、18ページ目からの亜急性毒性試験であります。本剤につきましては、実施された時期が比較的古いこともあり、また、GLPであったりNON-GLPであったりすることも混在することから参考として、実施時期は不明ですとか、GLPは1985年に実施ですとかコメントをいただいておりますが、説明がありましたように最終的には参考の記載は除かれるということでありました。

そのようなことを背景に考えながら議論を進めていきたいわけですが、19ページの2行目にあります事務局からのボックスのコメントをごらんください。事務局からは「**mild hepatic fatty change**」を「軽度の肝脂肪化」と訳しましたということではありますが、これでよろしいかということですが、病理の先生方、これでよろしいでしょうか。お願いいたします。

○吉田専門委員 軽度の肝脂肪化が雄2例ということなので、このままだとこれ自体が毒性なのかなと誤解を招くので、はっきり肝脂肪化と書いたほうがよいかなと思いました。省くかどうかなのですが、FDAもNOELを0.56と判断しているようですので、ここは残す形で「軽度の」を省くのがよいかなと思いました。

○今井座長 ありがとうございます。1点、吉田先生に確認させていただきたいのですが、1.12の「軽度の」の3文字を除くとしまして、肝脂肪化なのですが、その上の用量の2.24で、やはり肝臓の所見としましては小葉中心性肝細胞腫大という所見があるわけですが、この所見とつながると考えてよろしいですか。

○吉田専門委員 少し勘違いをしていました。1.12以上ではないので、これは用量相関性のない変化ということですので、省いてしまったほうがよろしいかと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

中山先生、今の肝臓の所見につきましてはいかがでしょうか。

○中山専門委員 2.24のほうではないわけですね。肝脂肪化と書いてあるのは本当に脂肪なのかどうか分からないので、空胞化なのかもしれないし、この所見に関してはどう評価したらよいか分からないです。もしあれだったら省いてしまってもよいのかもしれない。

○今井座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○山中専門委員 今ののですが、2.24のほうで体重増加抑制がかかっています。1.12のときに肝脂肪化があったとして、さらに肝脂肪化、または飢餓の場合にもありますが、肝臓に

脂肪をためられなくなるということはないのでしょうか。

○吉田専門委員 肥大が目立ってしまって脂肪化が見えづらくなるというのは、ひよっとしたらあり得るかと思うのですが、ただ単純にこの表を見たときに用量相関性がない所見が中間投与であると、これを毒性として捉えたという何らかの注釈が必要になってくるかと思えます。そこが今の議論を踏まえて文章にできるかというところ、少し難しいような気がいたします。

○今井座長 ありがとうございます。

山中先生から、飢餓状態あるいは体重との関連についてコメントをいただいたところですが、やはりまとめ表にしたときに、私自身も両者のつながりがつけづらいなという印象がございまして、また、事務局からのもともとのボックスのコメントですが、マイルドであるということも加味して、この専門調査会では、これを特に毒性ととらないという方向で取りまとめたらどうかと思うのですが、よろしいでしょうか。

○山中専門委員 わかりました。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほかの先生から今の肝臓の所見につきまして、今の取りまとめでもしよろしければ進めさせていただきますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。そうしましたら、18ページに戻っていただきまして、「(2) 5週間亜急性毒性試験 (ラット)」につきまして、NOAELが変わってくるということになりまして、1.12ではなくて2.24で体重増加抑制ですとか肝臓の所見がみられたことから、NOELは1.12という結論になるかと思えますので、事務局でそのように訂正をお願いいたします。

引き続きまして、同じ19ページの「(4) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット) ②」につきまして、20ページに事務局から臓器重量に関するコメントをいただいているところです。それに対しまして、中山先生、吉田先生からコメントをいただいているわけですが、まずはこちらの電子ファイルのほうの資料をお開きいただき、数値を見ながら御議論をいただけるとよろしいかと思うのですが、資料の21番、センデュラマイシンのラット混餌経口3か月毒性試験というデータがあるかと思えます。かなり進んでいただくこととなりますが、そちらの44ページになります。

横書きの臓器重量の評価が出てくるかと思えますので、それを見ながら御議論をいただければと思います。20ページの表の2.25のところを見ていただきますと、2行目の記載以降、血糖の低下に引き続きまして、肝臓・腎臓・卵巣では絶対重量の減少がみられているということ。一方、相対重量につきましては、肝臓・腎臓・心臓・脾臓・副腎・脳で増加ですね。絶対重量が減少に対しまして、その逆で相対重量が増加しているものもあるというようなポイントについて、毒性として評価すべきかどうかというところでもあります。

中山先生は、所見として記載しておいて構わないと思いますということで、表を見ていただきますと有意差もそれぞれついている項目ですので、そのまま記載してよいというコ

メントをいただいているわけです。一方、吉田先生からはその下、体重の影響ではないかというところも指摘いただいているわけですが、吉田先生から追加のコメントあるいはこのコメントに対する御説明をいただけるとありがたいと思います。お願いします。

○吉田専門委員 PDFだと47ページの第20の表です。雌の器官の絶対重量というところですが、例えば、平均体重ですと0 mg/kgが255.8に対して、2.25 mg/kgのところは198.3とかなり体重が落ちているという試験になっています。これに関連して肝臓以降、肝臓、腎臓、卵巣も体重が落ちているということです。そのほかの臓器は体重の影響は余り受けておりません。相対重量のほうに行ってください、2ページ後になります。表22です。PDF本体で49ページですが、平均体重は先ほどのように落ちていて、各臓器が全てその体重が落ちているせいで重量が上がってきてしまっている、これは体重の影響かなと読めると思います。

ここに記載がないのですが、先ほど絶対重量で説明をし忘れたのですが、一番下の盲腸の重量ですが、1.2に対して2.8と上がっておりまして、これは2ページ前に戻っていただいても、絶対重量でも上がっておりますので、こちらはいわゆる腸内細菌叢の変動に伴う変化の可能性があります。というところなんです。

○今井座長 ありがとうございます。

2つの点についてコメントをいただきまして、もともと事務局からボックスの中に記載されていた肝臓から始まって、脳までの相対重量などについての評価ですが、2点目としまして、盲腸重量についてございましたが、2つ切り分けて議論をいただきたいと思いません。

まず、吉田先生が御説明いただきましたように、例えばPDFの第20表、雌の器官重量の絶対重量のほうを見ていただきますと、平均体重が対照群の256に対しまして、最高用量群は198と非常に大きな開きがあるということです。

それと、毒性の先生方は既に御承知いただいているところですが、例えば、同じページを見ていただいて、脳の重量を見ていただきますと、体重の重量がこれだけ大きな差があるのにもかかわらず、脳は対照群1,929に対しまして2.25、最高用量群の1,915とほとんど違いがないということで、臓器によって体重の変動の影響を強く受ける臓器とほとんど受けない臓器があるということが知られている中で、そういうこともあり、相対重量と絶対重量が逆転しているというような臓器も出てきているということで、大きくまとめますと、この試験の中での臓器重量の変化につきましては、いずれも体重の影響を強く受けていて、特に特異的なスペシフィックな毒性のキャラクタライズをしているわけではないという見方もできるわけだと思いますが、山中先生はいかがでしょう。

○山中専門委員 体重抑制のためだと思います。一方で生化学検査などの結果、ここにも書いていないということからわかるのですが、例えば、肝臓が悪いから体重が減ったとか、そういう形ではないのです。でも、逆にそのことがわかるために相対重量、絶対重量のことを書いておいたほうが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。

今の山中先生の御意見を受けてですが、中山先生、記載としては残してよいというコメントをいただいております、1つの案としましては、記載はそのまま残して、みられたが、そのいずれも体重の変動によるものと考えられたというような文章の付記をするという手もあるかと思えます。

○中山専門委員 そうですね。もう一つは、例えば、肝臓・腎臓・卵巣の絶対重量の減少とだけ書いておいて、そこから先を削除するというようなやり方もあるのかなと思えます。やはり減少した臓器については記載をしておいて、あとは体重減少による相対的な増加であるというような、そちらの後半の部分は削ってしまうというようなやり方があるのかなと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

今のお答えですが、肝臓・腎臓・卵巣の絶対重量の減少につきましても、ひょっとしたら体重増加抑制に伴っている可能性もあるわけですが、多分、体重増加抑制が全てに係るわけですね。そうしますと、1つのまとめ方としましては、肝臓・腎臓・卵巣の絶対重量の減少あるいは諸臓器での相対重量の増加が認められたが、いずれも体重増加抑制に伴う変動であると考えられたというような文章で事務局で取りまとめていただければと思いますが、それでよろしいでしょうか。

○吉田委員 今井先生、片側なので卵巣だけ削るのはいかがですか。

○今井座長 ありがとうございます。私はすっかり見落としていましたが、確かに片側で毒性学的な意義が明確ではございませんので、卵巣につきましては明確に削る。絶対重量を2つ、肝臓・腎臓の減少を記載するにしても、卵巣は削るという形で取りまとめをお願いいたします。

引き続き、吉田先生から追加でコメントをいただきました盲腸の重量につきましては、この表の中で見ていただきますとおり、雄雌ともに絶対、相対ともに最高用量におきまして、重量の増加が認められているということと、この剤が抗生物質であるということと、後に出てきますイヌの試験で軟便という所見も出てまいりますので、ラットでも同様の所見が認められたということで表の中に追記いただくということと、本文の中には通常、抗生物質などでみられる腸内細菌叢の変動によるものと考えられるという決まった文章があったかと思いますが、そちらを事務局に入れていただくという方向での修文になろうかと思えます。吉田先生、それでよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 お願いします。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまのラットの試験に関しまして、追加での御発言はございますでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

引き続き、20ページ、「(5) 1か月間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>」の結果が記載され、「(6) 6か月亜急性毒性試験 (イヌ)」が取りまとめられておりました、6カ月の試

験では21ページにあります表19にまとめられておりますように、軟便ですとか網膜タペタムの所見、あるいは血清TGの所見がございますが、この表19につきましては先ほど吉田先生から「軽度な」というような表の中の文言については削除という話ございましたので、こちらは「軽度な血清TGの低下」の「軽度な」は削除いただければと思います。イヌの試験に関しましては、それで、先に進んでよろしいですか。

引き続き、21ページの12行目から始まります「6. 慢性毒性及び発がん性試験」です。事務局から「(1) 21か月間慢性毒性試験 (マウス)」につきましては、3行削除というコメントがございました。

引き続きまして、「(2) 2年間慢性毒性及び発がん性試験 (ラット) ①」ですが、ここにつきましては22ページのボックスに事務局から、血液生化学検査でみられたナトリウム、カルシウム及び追記いただいているカリウムの所見について、統計学的な差はあるが、毒性学的な評価としてはどうかということでありまして、3人の先生方、吉田先生、宮本先生、植田先生からそれぞれ毒性学的意義は低い、毒性所見として捉えなくてもよい、あるいは削除してもよいのではないかというコメントをいただいております、包括的に考えますと毒性学的な意義がほとんどないという判断になるかと思えます。

21ページの29行目、30行目に戻っていただきまして、植田先生から各根拠がはっきりしないような文章にもみえるという御指摘ですので、もう少しこの文章を丁寧にしたほうがよいかなという気もいたしまして、30行目「Kの」以下、有意な低下がみられたが、吉田先生からありますように、関連する変化あるいは腎臓とか骨など、具体的な臓器名も入れてよいかと思えますが、関連する変化もないので、毒性学的な意義がないというような取りまとめにすると多少違和感もなく、まとまった文章になるかと思えますが、植田先生、何かそのあたりを丁寧に書くと、もう少しわかりやすくなりますでしょうか。

○植田専門委員 もし書くのであれば、吉田先生が書かれているように、その説明を少し入れれば違和感はなくなると思います。これだと、何でという感じがします。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、事務局で21ページの30行目のところに吉田先生が書いてくださっているコメントを1行程度挿入するような形で修文をお願いできればと思います。

22ページの同じボックスの中の(2)の内容について進めさせていただきたいと思えます。このセンデュラマイシンのラット2年間慢性毒性/発がん性試験の用量の出し方でありまして。この専門調査会は毒性の専門以外の先生方もいらっしゃいますので、この長期の試験の用量の考え方について少し簡単に御説明をさせていただきますと、用量の設定の方法として大きく2つの方法がございます。

1つは、今回のラットの試験でとられているように、混餌、餌に混ぜた中の被験物質の用量を2年間ずっと一定にして投与するという方法です。そうしますと当然、動物の体重が変わるに従って、あるいは摂餌量がそれに伴って、また変わってまいります。毎週、毎週、mg/kg体重であらわされる投与量の変動ということになります。それに対しま

して、そういう煩わしさを防ぐために毎週体重を測った、その体重をベースにして、混餌の中の被験物質の用量を変えて投与量を一定にするという方法も片やあるわけです。それですと当然、試験の中で一貫して体重当たりの被験物質の用量は変わらずに一定であるということで評価もしやすいというわけです。

ただ、今回議論になりますのは前者、先ほど申し上げました2年間を通して飼料中の被験物質の濃度が一定であるというところで、2年間の全体の投与量がどういう値であったかという計算をどうするかということなのですが、それを取りまとめられたのは机上配布資料として、お手元に配られている1枚紙なのですが、確かにずっと2年間を通して摂餌量を計算し、それをベースにして飼料中の被験物質濃度をもとに算出した値がもっともらしく出るので、よく確認していただきますと左側のカラムの測定日というところ。1日目から8日目、15日目とずっと1週間ごとにはかっているのですが、155日目になりますと、その次が183日ということです。試験の途中で毎週測定するのをやめてしまって投与間隔を延ばしているということになります。

もう一つ補足での説明ですが、長期の試験をいたしますと、ラット、マウス、いずれにしましても試験の開始当初は発育期にあるということから、体重当たりの摂餌量の値が随分高く見積られる、計算される結果になるのですが、その成長が一段落しますと、3カ月程度を過ぎますと体重当たりの摂餌量はかなり低い値になって、ずっと横ばいに推移するということになりますので、全体の平均値を出すと本当にそれが評価全体の投与量として適切かどうかということも何か怪しいというようなところで、最終的に事務局からの投げかけとしては、この試験本文の中で記載されている内容を確認しますと、平均値として出すか、あるいは中間値として出すかというような議論になるわけです。

中間値というのがまた微妙な値でして、先ほど申し上げたように発育期に特に値が大きくて、その後はずっと低く推移するような場合は統計学的な用語として中央値、メディアンという値もとられることがあるのですが、先ほど机上配布資料で見いただきましたように、必ずしも測定日が一定でもないし、試験期間をずっと一定にとられているわけでもない、メディアンをとるのも非常に難しいというところでもあります。

そういう非常に複雑なところで事務局から、この試験の中で書かれている中間値を採用すべきか、平均値を採用するか。あるいは試験の中では測定日1のところをベーサルダイエットを1日与えた摂餌量をベースにしてゼロという値がはめられているのですが、このゼロを含めるか、含めないかということも質問として投げかけられていることに関しまして、23ページのボックスの中の私がメールで送らせていただきました長いコメントがあるわけですが、最終的には4)のいろいろな考え方があがるが、少なくとも平均値の中でday1のゼロは除いた平均値でまとめるのがよろしいのではないかとということでコメントをしていて、吉田先生あるいは中山先生からも合意の意見をいただいたという流れになります。長い説明になって恐縮です。

○吉田委員 今井先生、すみません。これはGLP試験なので、例えば、農薬などだと混餌

が多いから、それは90日で何周までは餌をはかりなさい。それ以降は4週で1回でよいですよとテストガイドラインに記載されている事項なので、これはそれ以上のことをする必要はないというようにテストガイドラインに記載されているわけです。ただ、どういうコンバージョンテーブルをケミカルインテークに使うかということでは値は確かに変わりますが、農薬などではそれぞれのところのSOPでそういうのは決まっているのではないかと思うのですが、もし吉田先生がそのあたりの御経験があれば、ぜひ伺ってと思うのですが、それによってADIの値とかが違ってまいりますから。

○今井座長 ありがとうございます。

吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 御指摘のとおりで、通常は13週までは毎週はかって、それ以降は切りがよいので、13、16にして、20、24という4週間ごとの測定にする場合が多いです。これはガイドラインに従っておりまして、各施設でもSOPでそういうふうに規定していると思います。

細かい話をすれば、1週間で測定するのか、通常、餌は2回変えるので前半の3日あるいは後半の4日で測定するかは各ラボによって違うということで、微妙にその施設によって数値は違ってきますが、あとは座長が御指摘になったように1日目のゼロは通常、数値としては入れませんので、それを省いた形の計算値、事務局で提示していた計算値を出すのが通常かなと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

これ以上は特に御意見はなかなか出づらい点かと思しますので、今、吉田専門委員がまとめていただきましたところで、机上配布資料1に列挙されている数値のゼロを除く平均値を採用するという結論とさせていただければと思います。そのほかはよろしいでしょうか。どうもありがとうございました。

引き続きまして、23ページ「(3) 2年間慢性毒性及び発がん性試験(ラット)②<参考資料>」であります。こちらはほとんどデータがないということと、試験の詳細が不明であるため参考資料としたということですが、最終的な健康影響評価のところの文章で若干この試験にかかわるところが出てまいりますので、最終的には参考資料なのだが、このようなラットの試験があるということだけ、頭の片隅に残しておいていただければと思います。

24ページの「(4) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」につきましてであります。こちらは24ページの下方に事務局からコメントをいただいております。参照23では、ソルビトール脱水素酵素値の上昇が記載されているが、肝臓に病理組織学的変化がない。これをどのように評価するかという点について、吉田先生あるいは宮本先生からコメントをいただいているわけですが、宮本先生、この点について少し御説明をいただけますでしょうか。

○宮本専門委員 イヌのSDH活性についての報告を調べたのですが、余りないのですが、その中であるものを見てみると15前後というのは普通。測定法にも多分よるとは思うので

すが、一応普通の値かなと。一般的にはSDHが上がるということは、ほかの肝機能の酵素も上がっていることが多くて、そういう意味では毒性所見とは捉えなくてよいのかなと考えました。

○今井座長 ありがとうございます。

吉田先生はいかがでしょう。

○吉田専門委員 私もそれで結構かと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、お二人の先生とも特に影響ととる必要はないということですので、特に記載はしないという方向で進めさせていただければと思います。今の試験につきまして、24ページの表21ですが、1.0の投与量のところの下から3行目、ミトコンドリアの膨化という記載につきまして、吉田先生から組織所見の用語としては不適切ではないかという点であります。この点につきましては、吉田先生、もう削除の方向で進めてよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 それが確認不足で申しわけなかったのですが、原文を見ますと、これは電子顕微鏡の検査をやっておりまして、通常の光学顕微鏡の検査と電子顕微鏡の検査の所見と一緒に記載されているので、私のような誤認があったということです。ですので、所見としては恐らく正しいので、電子顕微鏡の検査を実施している旨の注釈か何かをつけていただくとよいのかなと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

今の点で質問ですが、このミトコンドリアの膨化は電子顕微鏡で確認されているのは、網膜のどの細胞というような特定はされていますでしょうか。

○吉田専門委員 報告書のイヌの1年ですから24番を開けていただいて、PDFの20ページあたりから病理検査があります。21ページに電子顕微鏡の検査があるのですが、網膜の所見ですから網膜の光受容細胞の所見について丁寧に記載があります。大丈夫ですか。少し早かったですかね。PDFの21ページです。網膜の電子顕微鏡の検査の記載がございまして、その中にミトコンドリアの変化があると記載があります。

○今井座長 吉田先生から御紹介いただきましたのは、20ページの考察のところよろしいですか。その前の19ページの電子顕微鏡所見ですか。ここを読みますと、ミトコンドリアの膨化、変性ミトコンドリアなどの所見は杆状体及び錐状体というところよろしいですか。

○吉田専門委員 そうです。では、どこの細胞かというのがもう少しわかりやすいように検討をするということではいかがでしょうか。

○今井座長 それでは、吉田先生に記載の内容を整理いただきまして、事務局に御報告をいただいて、追記をいただくという形で進めさせていただければと思います。よろしくお願いたします。

慢性毒性試験/発がん性試験まで進んできましたが、そのほかの項目について先生方からコメントが追加でございますでしょうか。中山先生。

○中山専門委員 20ページの14行目の冒頭のところで「神経障害」という用語がございますが、これは組織所見なので、ディスターバンスではなくてインジュアリーですので、「傷害」のほうがよいと思います。

○今井座長 それでは、今の点は事務局で修正をお願いいたします。

そのほかによろしいでしょうか。そうしましたら、事務局から生殖発生毒性試験以降の御説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、「7. 生殖発生毒性試験」から御説明します。25ページの3行目からになります。

12行目「(2) 3世代生殖毒性試験 (ラット)」が実施されております。こちらは3世代の3につままして、最初は漢字で記載しておりましたが、小林先生から、その上の1世代では算用数字で記載しておりますので、どちらかに統一してくださいというコメントをいただきましたので、算用数字で統一をさせていただきました。

3世代生殖毒性試験につままして、ラットを用いまして混餌投与試験を行っております。試験結果につまましては28行目からになりますが、F₀、F₁、F_{2b}の1 mg投与群の母動物におきましては、哺乳期間中の体重減少がみられております。そのほかに試験期間を通しまして、異常というものはみられておりません。

こちらは本専門調査会の判断としまして、11行目から記載しております。本試験における母動物に対するNOAELは0.5、児動物につまましては1.0、生殖能に対するNOAELとしましては1.0 mg/kg体重/日と判断したとしております。

17行目から本試験につままして、妊娠率のことについてお尋ねしておりました。F₁の交配後の妊娠率が2回とも対照群と比較して低い割合になっているのですが、こちらについて投与の影響としないことでよいかどうか御検討をお願いいたしますとお尋ねをしておりました。桑形先生、小林先生からコメントをいただいております。

桑形先生から、参照25の表の交配成績を確認したところ、僅かな変化であり、用量相関性はないので投与の影響としないという判断でよいと考えますというコメントをいただきました。

小林先生からのコメントでは、F₀からF_{2b}までの母動物の妊娠率を以下の表に記載していただきまして、変化の幅は63～92%内にあります。用量依存的に減少しているわけではないことも根拠に、投与の影響としないことでよろしいと思いますというコメントをいただいております。

19行目から、ラットの発生毒性試験を2試験、記載しております。まず1つ目の試験としましては、27ページの1行目の記載しておりますが、用量が0.25～1.0 mg/kg体重/日までの試験となっております。

結果としましては6行目からになります。1 mg投与群の母動物におきまして摂餌量の減少がみられておりますが、投与による影響とは考えられなかったが、投与中及び投与後には有意な体重増加の現象がみられたということになっております。こちらは小林先生から

御修文をいただいております。

17行目から本専門調査会の判断を記載しておりましたが、22行目からのボックスになりますが、次のラットの発生毒性試験とあわせて、もともと参照2のほうではまとめて記載しておりましたが別々に記載しましたというコメントをさせていただいております。それに関しまして、小林先生、桑形先生からコメントをいただきまして、(3)と(4)の試験は別々にして、NOAELの判断をまとめてくださいというコメントをいただいております。

桑形先生からは、専門調査会の判断としては2試験をあわせた記載でよいと考えますということでコメントをいただきました。修文案も御提案いただきまして、28ページの上になりますが、「食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は(3)(4)の試験の結果から総合的に判断して、(3)の試験で1 mg/kg投与群において、母動物では体重増加抑制および雌胎児体重の低値がみられたが(4)の試験では再現性が認められないこと、低値の程度はごく僅かであり、他に発生毒性を示唆する変化は認められていないことから、母動物および胎児に対するNOAELを1 mg/kg体重/日と判断した。催奇形性はみられなかった」との修文案をいただいております。

そのラットのもう一つの試験につきましては2行目から(4)で記載しておりますが、用量としましては、0、1、2、4 mg/kg体重/日となっております。

結果につきましては9行目になりますが、母動物につきましては4 mg/kg体重/日投与群におきまして20例中18例が妊娠10～14日で死亡しております。このことから、4 mg投与群につきましては、妊娠13日で投与を中止しております。

一般症状につきましては12行目から、4 mg投与群においては、妊娠期間中のほとんどの母動物に立毛、呼吸困難、眼瞼下垂、虚脱等がみられております。母動物の体重につきましてはその下の行のとおり、4 mg投与群で体重減少、2 mg/kg体重/日以上投与群におきましては体重増加抑制がみられたとなっております。

胎児につきましては、19行目から記載しております。4 mg/kg体重/日投与群におきましては死亡率の増加、2 mg/kg体重/日以上投与群におきまして、体重は有意に減少したとなっております。そのほかの外表面、内臓異常、骨格検査につきましては、その下に記載しております。

(3)、(4)のまとめの記載としまして、29ページの一番上に先ほどの桑形先生から御提案いただきました修文案を記載しております。

また、(4)の結果におきまして、28ページの24行目に記載しております波状肋骨等ですが、小林先生から「波状肋骨は修復可能が見込まれる変異として考え、異常とみなさない」とのコメントをいただいております。

29ページの9行目から、ウサギの発生毒性試験を2試験記載しております。1つ目が、用量はラットの発生毒性試験と同様に0、0.25、0.50、1 mg/kg体重/日との用量設定となっております。

結果につきましては16行目からになります。1 mg/kg体重/日投与群の1例に流産及び下痢が認められております。そのほか、母動物のことにしまして、投与による影響はみられておりません。

胎児につきましては、体重について投与による影響はみられておりませんが、20行目から、外表検査におきまして、0.25 mg/kg体重/日投与群の胎児1例及び1 mg/kg体重/日投与群の胎児1例にそれぞれ異常がみられております。また、これらの体重につきましては内臓異常を伴っていたということになっておりまして、0.25 mg/kg体重/日投与群の体重におきましては、尿管症、水腎症等がみられております。1 mg/kg体重/日投与群につきましても左脳室及び舌の無発生を呈していたというようなことになっております。

こちらの黄色でマーカーさせていただいております「無発生」という表現につきまして、中山先生からは無形成という御修文案をいただいております。小林先生からは形成不全という御修文案をいただいております。御検討いただければと思います。

ウサギの発生毒性試験につきましては先ほどと同様に、30ページの上からになります。事務局からということで同様に(5)の試験と(6)の試験の成績を別々の試験と記載しましたとさせていただきます。(5)のほうの試験でみられました母動物の流産及び胎児の外表及び内臓異常につきましては投与による影響と捉えていませんが、この判断でよいか御検討をお願いしますと書かせていただきました。中山先生、小林先生、桑形先生からコメントをいただいております。

中山先生から「この判断でよいと思います」というコメントをいただいております。

小林先生からも「別の試験として記載することは、よいと思います。母動物の流産及び胎児の外表及び内臓異常を投与による影響として捉えていないことは、症例数が少ないので、よろしいと思います」というコメントをいただいております。

桑形先生からも、ラットと同様に(5)の試験と(6)の試験を総合判断してはいかがでしょうかというコメントをいただきまして、御修文案を下にいただいております。こちらの御修文案を(6)の試験の次に記載させていただきます。

(6)のウサギの発生毒性試験につきましては4行目から記載してございまして、用量は0、1、2、4 mg/kg体重/日となっております。結果につきましては11行目から、母動物については4 mg/kg体重/日投与群におきまして、20例中2例が死亡したほか、一般状態悪化のために1例を切迫と殺してございます。

31ページになります。4 mg/kg体重/日投与群の母動物の体重減少が投与期間中及び投与後期間にみられております。そのほか、母動物の影響はみられておりません。

胎児につきましては4行目からになります。4 mg/kg体重/日投与群で体重が有意に低くなっております。

また、外表検査におきまして、4 mg/kg体重/日投与群及び1 mg/kg体重/日投与群において、肢の変形や内臓ヘルニア等がみられておりますが、対照群においても、これらはみられたということになっております。

11行目からになります。骨格検査におきまして、4 mg/kg体重/日投与群において、過剰肋骨の胎児数が多く、また、2 mg/kg体重/日以上投与群におきましては、化骨遅延がみられたということになっております。

22行目からになります。先ほどの桑形先生から御提案をいただきました修文案を記載しております。(5)、(6)の試験を総合的に判断しまして、母動物においては4 mg/kg体重/日投与群に死亡例がみられたことから、母動物に対するNOAELは2 mg、胎児につきましては(5)の試験の1 mg/kg体重/日投与群に過剰肋骨の発現頻度が高かったが、(6)の試験では同様の変化はみられず、再現性はなかったこと、ウサギでは肋骨数にばらつきがあることから、胎児に対するNOAELを1 mgと判断したと記載しております。

小林先生からのコメントを28行目から記載させていただいております。「軽度な恥骨の化骨遅延を、投与による影響ととるか難しいですが、2 mg/kg体重/日以上投与群に未化骨が明らかにみられることを、投与による影響とすれば、NOAELは1 mg/kg体重/日となります」というコメントをいただいております。

32ページの上から「8. その他の毒性試験」としまして、イヌに対する循環器系毒性試験を記載させていただいております。こちらはセンデュラマイシンナトリウムを静脈内又は単回経口投与しております。静脈内投与におきましては、全ての用量で影響がみられておきまして、急性的な変化としましては、冠動脈の平均血流量の増加や平均血管抵抗性の低下等がみられております。経口投与につきましては13行目からになります。特に循環器系に対する影響はみられなかったということになっております。

21行目から「9. 一般薬理試験」を表22にまとめております。内容としましては、高用量におきまして、自発運動の低下、探索行動の消失等の中枢神経系抑制作用、呼吸循環器系の影響がみられたというようなことになっております。

こちらは表22の試験成績の欄のすぐ下の一般症状に関する試験成績ですが、探索行動消失の次のスペースが空いておりますが、スペースを削除させていただきます。申しわけありません。また、その2つ下の抗痙攣作用の試験成績になりますが、3、10、30 mg/kgと記載しておりますが、こちらの「mg/kg」も削除させていただきます。

33ページの3行目から「10. 微生物学的影響に関する試験」を記載しております。食品安全委員会で行いました調査事業の結果を表23にまとめてございます。これらの得られた結果から出しましたMIC_{calc}が34ページの4行目になりまして、5.27 µg/mLとなっております。

35ページに「Ⅲ. 国際機関等における評価」ということで記載しております。EUにおける評価におきましては、まずSCANが2002年に行っておりまして、ラットを用いた2年間慢性毒性及び発がん性試験で得られたNOAEL0.125 mg/kg体重/日に不確実係数100を適用しまして、センデュラマイシンのADIを0.00125 mg/kg体重/日としております。

FDAにおきまして、イヌの1年間慢性毒性試験で得られましたNOEL0.3 mg/kg体重/日に安全係数100を適用しまして、毒性学的ADIを0.003 mg/kg体重/日としております。

その後、微生物学的影響を考えました微生物学的ADIを算出しておりまして、そちらでは22.5 µg/kg体重/日としておりますが、毒性学的ADIのほうが小さかったことから、そちらの値をADIとしてとっております。

オーストラリアにおける評価におきましても、イヌの毒性試験におけるNOAELを0.3 mg/kg体重/日に安全係数100を適用しまして、ADIを0.003 mg/kg体重/日としております。

36ページで「IV. 食品健康影響評価」につきましては、こちらに記載しておりますとおり、最初にEUのADI設定根拠となっている試験につきまして、リスク管理機関に対して資料の提供が可能かどうか問い合わせておりました。その結果、リスク管理機関から、【事務局より】の2つ目のほうですが、EUのADI設定根拠となった試験資料は入手できないという回答をいただきました。一方、EFSAの資料は入手できるかもしれないという連絡がありましたことから、こちらのEFSAの資料の入手可否が判明してから、食品健康影響評価を御検討いただきたいと思いますと考えております。

37ページから始まります表24につきましては記載不備がありましたので、事務局で再度見直しまして、新しく記載したものをこちらに添付させていただいております。

以上になります。

○今井座長 ただいま事務局から最終的に食品健康影響評価が現時点ではペンディングであるというところまで御説明いただきましたところですが、まずは毒性試験のほうに立ち戻って御議論をいただきたいと思います。

25ページをごらんください。生殖発生毒性試験につきましては、ラットとウサギの発生毒性試験の2つの試験について、最終的にまとめて総合的に評価するというところで小林先生、桑形先生からコメントをいただいて、事務局でもそのように修文をいただいているところですが、まずは個々の毒性に関しまして、取りまとめていきたいと思っております。

個々の毒性についてのまず第1ですが、26ページの14行目以降の事務局からのボックスをごらんください。「(2) 3世代生殖毒性試験 (ラット)」におきまして、F₁交配後の妊娠率に若干の差がみられたのではないかという点につきましてですが、小林先生がそのボックスの中で表も加えた形で御説明をいただいているので、まずは小林先生から追加の御発言をいただけますでしょうか。

○小林専門委員 生殖能につきまして、表に妊娠率が多岐にわたって書かれていたもので、1つの表にまとめてみました。F₀からF_{2b}まで妊娠率が用量依存的になっていないということとあわせて、ここでは書き忘れましたが、世代を超えて、その変化が次の世代に継承されていないということの両方を含めて、生殖への影響がないと考えました。以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、桑形先生から追加の御発言をお願いいたします。

○桑形専門委員 事務局からはF₁が特に問題になるということだったので、一応全部F₀からF₂まで交配成績を確認したのですが、パーセントにすると不安を感じる先生もいらっしゃるかもしれないのですが、例えば、事務局で問題とされたF₁、小林先生の表のF₁ dam

(1st) と F₁ dam (2nd) を見ると、コントロールが68%、これは24組をペアにしたうち、17組の交尾が成立されていて、これは逆ですね。

○今井座長 一番左が最高用量ですね。

○桑形専門委員 待ってください。すみません。私は完全に表を右と左を間違えて読んできました。

○今井座長 小林先生、この電子ファイルの中で該当する一覧表は、この中で見つけることはできませんでしょうか。試験としては25番の資料になりますでしょうか。

○小林専門委員 そうです。その例えば、F₀ damのものに関しては英文の27ページです。

○水野評価専門官 最初に和訳のページがありまして、その次に英文の報告書がついておりまして、英文のほうの27ページです。

○今井座長 Tables6ですか。

○小林専門委員 Tables6です。Tables6の上から「Dose levels」がありまして、「Pregnancy Rate」というパーセンテージがあって、「Dose levels」は左側から1.0、0、0.50、0.25、0.00とありまして、80.0、70.1、79.1、73.3というところを抜き出しています。F₀ damに関してです。F₁ dam (1st) に関しては、その後の英文のページです。

○今井座長 F₀ damで言いますと、「Total Females」は、おおむね基本は45匹の中で、「Number Pregnant」が32~36に幅が振れているという考え方でよろしいですか。

○小林専門委員 F₀ damに関してはそうです。F₁ と F_{2b} まで、そのほかのTables9ですとか、桑形先生に書いていただいたように、Tables13とか17とかいうdamの妊娠率をそれぞれ引っ張ってきて、私が集約したというだけです。

○今井座長 そうしますと、今、桑形先生がF₁ dam (1st) についての説明をいただく途中であったものに関しては、Tables9の「Total Females」に対する「Number Pregnant」という、そこを見ればよろしいということですか。

○桑形専門委員 すみません。混乱しましたが、評価としては確かにF₁ 世代だけ、この表を見ていただいてわかるとおりに1 mg/kg、一番左が、若干コントロールが88に対して68、あるいは2回目はコントロールが87.5に対して62.5と低いのですが、小林先生がおっしゃったように、F₀、F₂ では再現性がないので、ここに関しては総合的には、この剤による繁殖能への交尾率、受胎率の影響はなしという判断でよいと思います。すみません。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしますと、事務局からの問いかけがございました妊娠率への影響は総合的に判断して、この剤の影響ではないという形で取りまとめさせていただければと思います。

引き続きまして、27ページをごらんください。27ページは(3)の発生毒性試験の内容になります。5行目に「1.0 mg/kg体重/日投与群における胎児の雌において、体重の有意な減少がみられた」というところについての議論が同じページの事務局からのボックスで記載され、それに対して小林先生、桑形先生からコメントをいただいているところであります。最終的には、桑形先生から具体的な数値を挙げて御説明いただいているので、桑形先

生、補足でデータなどの御紹介をいただけますでしょうか。

○桑形専門委員 (3)、(4)の試験ですが、これは最初に0~1 mg/kgの試験を実施して、どうもその毒性がはっきりしないということで引き続き、1を最低用量にしてコントロールも入れて、1~4の試験を引き続きGLPで行っているようです。そういう事情が読んでとれたので、総合的に判断したほうがよいということで、本委員会としての総合判断は2つ試験をまとめて記載したほうが適切なのではないかと提案しました。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、(3)の発生毒性試験における27ページの6行目の記載はこのまま残すということで、この試験の中では有意差はみられたということでもよろしいですね。ありがとうございます。

桑形先生からいただいたコメントの(4)とまとめて総合評価ということでありますが、次に議論をいただきたいのは(4)の個別の毒性についてになります。そのように取りまとめをさせてください。

29ページの7行目に小林先生から波状肋骨に関するコメントをいただいているところですが、28ページに戻りまして、24行目の記載に関するコメントだと理解をしておりますが、この点につきまして、小林先生、御紹介をいただけますでしょうか。

○小林専門委員 これは28ページの24行目ですね。ここは桑形先生も波状肋骨の「の小異常」を消してくださっています。私のコメントは直接NOAELの設定には関係ないかもしれませんが、波状肋骨は変異と考えて、いわゆる異常な所見とみなさないというところの追記をさせていただいたというところです。

○今井座長 そうしますと、28ページの24行目の記載は削除ですか。

○小林専門委員 桑形先生の修文がありますように、「の小異常」を消すというところでもよろしいと思います。

○今井座長 それで、所見は残すということで進めさせていただきます。

○桑形専門委員 波状肋骨についてのコメントですが、小異常、大異常と定義がここに記載されていないので、小異常は抜きました。波状肋骨を残すか残さないかということですが、小林先生が修復可能が見込まれると書かれていますが、程度によっては修復しないので、変異と異常と分けると我々は変異で、変異の定義からすると、そのうち治るから、あるいは生命の維持に影響を与えないからと判断しているのですが、波状肋骨の程度によっては波状肋骨ととらずに弯曲ととるので、それだけ追加コメントをさせてください。申しわけありません。

○今井座長 詳しいコメントをありがとうございました。小林先生からいただいたコメントも事実だと思いますし、片や桑形先生からいただいた非常に微妙な評価のところだということもありますので、結論的には、この記載自体は残すということで最終的に(3)、(4)のラットの取りまとめということになります。29ページの1行目から4行目にかけての桑形先生が先ほどボックスの中でお答えいただいたところで、ほかの先生方も最終的な結論

はここで読みとっていただけるとは思うのですが、もし桑形先生から追加で御発言をいただけるようでしたら、お願いいたします。

○桑形専門委員 迷うところは、片や最初のほうでは胎児体重がやや有意差が5%ついていたが、再度実施したら全くそれに影響がなかったというところですが、27ページの一番下に数字を拾ってきました。(3)のFetal BW Cont vs.1 mg/kgと書いてあって、雄が3.72に対して3.56、雌が3.56に対して3.45で、ここで有意差がついています。これだけ見ると、この試験は両方とも胎児体重の低下傾向があるようにも見えるのですが、(4)の試験を見ますと全く差がないに等しい。あと、アペンディックスを見ますと、胎児数が若干違うので、そういう影響もあるのかなと思って、私はこれは影響ではないと判断します。それで母動物は1 mg、胎児も1 mgをNOAELと提案します。

○今井座長 ありがとうございます。

桑形先生に追加で質問ですが、(4)の試験につきましては確認のために用量を上げていて、1 mgが最低で、さらに2、4と評価をしているところについても胎児の重量、体重に関しては影響がなかったということでもよろしかったでしょうか。

○桑形専門委員 用量を上げると母動物も妊娠期間中の体重増加抑制があつて、それに伴って胎児も胎児体重が少なくなっていくます。

○今井座長 ありがとうございます。

用量を上げると母動物に対する影響が強くなるということで、あくまでも1 mgでの(3)、(4)の試験の比較ということで総合的に再現性がないので影響としなくてよいという御説明でありましたが、生殖発生毒性試験の専門以外の先生方で、今の御説明で御異論のある方はいらっしゃいますでしょうか。お願いいたします。

○吉田委員 オーバーオールで考えることは、今回の場合、系統も同じですし、試験実施年も近いということで非常にリーズナブルと私も思います。ただ、1つ目の試験で出た、桑形先生から御説明のあった雌で有意に、少しだが、下がったというのは、むしろここでは桑形先生が記載してくれた括弧の中は最終的な報告書では残らないわけですから、このときこそ、軽度とか軽微とか何か加えることによって非常にマイルドな変化だったということを(3)の試験で書いて、そこで総合的な御判断を今、書き込んでいただいた29ページにつながるのではないかと思うのですが、そのあたりはいかがでしょうか。

もし例えば、今回は非常に急峻な毒性なので、僅かな投与の違いということで影響の差が出てくる可能性が否定はできない剤なので、そのような丁寧な記載を少しすることによってオーバーオールができるというように結びつけられるのではないかと思うのですが、桑形先生はいかがですか。

○桑形専門委員 そのとおりだと思います。最初は報告書に「引き続き行った」と記載があったので、それを入れてくださいとコメントを入れたのですが、ウサギも多分同じようなことが起こっているのですが、ウサギにはその文言がなかったので、特に評価書に入れなくてよいかと思っていたのですが、引き続きやっているということが何かわかればよ

いかなと思うのと、本当に僅か、もしかしたら、これがほかの毒性プロファイルから見ると1 mgか0.5 mgかは割とぎりぎりなところなので、用量を上げると毒性が出てくる1というのが割と微妙なのかなとも思ったのですが、やはりアペンディックスとか胎児数とかを見ると、この試験は1 mgはとらなくてよいかなと思います。

○今井座長 吉田委員からいただいたコメントを具体的に文章に反映させていくことを考えたいと思っておりますが、27ページの9行目をごらんください。1 mgの胎児の体重の記載があるところですが、例えば、「体重の有意な減少がみられた」という点について、有意ではあるが軽度な減少であり、あるいはこの文章に続ける形で桑形先生からコメントをいただきましたように、その確認のために次の試験を行ったというようなことをこのあたりに追記するのか、あるいはほかに追記の場所として適切な場所を御助言いただけるとありがたいと思います。

○桑形専門委員 後ほど案を出したいと思っております。

○今井座長 それでは、桑形先生から修正案を事務局にお届けいただいて、事務局で取りまとめていただくということをお願いできればと思います。

ラットの試験につきましては、このあたりで追加の御発言がなければ、次にウサギの試験にまいりたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。

29ページの9行目のウサギの試験にお進みください。先ほどラットにおきましても個別の案件について御議論をいただいてから総合評価という形にいたしましたので、ウサギでもまずは29ページの黄色でマークしてございます「無発生」という言葉について御議論をいただければと思います。確かに無発生という言葉は不自然な感じもいたしますし、中山先生からは無形成という言葉で御修正をいただいております、小林先生からは形成不全ということですが、生殖発生毒性試験の中でよく使われる言葉としては小林先生の形成不全ということでもよろしいのでしょうか。

○小林専門委員 生殖発生毒性の言葉として、この言葉を充てたということでもないのですが、無発生という言葉に違和感があったので修正しなければいけないと。英語のほうを見ますと、「agenesis」となっていて、形成不全だとか無形成だとか幾つか用語が載ってはいたのですが、完全に発生してこないというのだったら欠損という言葉でもよいかなとは思ったのですが、例えば、部分的に臓器がつけられているとか、そういったところであれば、形成不全かなというような意味も含めて形成不全としたのですが、報告書を見る限りでは完全に無形成なのか、途中まではできかかっているのかというところが報告書からは読みとれなかったもので、形成不全とはしたのですが、ほかにもっと適切な言葉があれば、御議論いただきたいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

中山先生からもコメントをいただいておりますが、英語で「agenesis」ということですが。

○中山専門委員 「agenesis」という場合は原基すらないということだと思います。したがって、無形成だと「aplasia」なので、原基はあるが、臓器ができてこない、組織ができ

てこないということです。形成不全と言うと病理学的には低形成ですね。「hypoplasia」と割合同義に使っているのではないかという気がいたします。これは恐らく組織観察ではなくて肉眼観察で言っている話でしょうね。したがって、本当に原基があるのかどうかはわからないと思います。無発生というか、無形成くらいにしておいたほうがよいのかなと思います。いかがでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。

ほかの先生から「agenesis」の訳として御意見がございましたら。桑形先生、お願いいたします。

○桑形専門委員 「agenesis」の場合は「a」なので、ないのだと思うのですが、私はここにコメントしなかったのですが、評価書の29ページの20～21行目に内臓ヘルニア、無尾あるいは象鼻、単眼症、無口、頭蓋骨変形がみられたと書いてあって、これらの胎児は内臓異常を伴っておりとあるので、私的には、今、右左とかいろいろ書いてあるのですが、最終的には26行目に、これらは投与による影響ではなかったわけですから、まず右左は要らないかなと思ったのと、腎臓、尿管、精巣、脳、舌に内臓異常がみられたくらいでもよいのではないかと思います。ただ、今まで委員会によっては出たものは全て書くということもあったので、私は割と削ってしまうほうですが、この委員会としてはどちらかだったかは記憶がないです。

○今井座長 今の御発言で、あったものは記載するということにしましても、御指摘のように右左は削除をしてよろしいですか。ほかの先生方、こちらは削除の方向で進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

引き続きまして、「agenesis」に関しましては、中山先生からのコメントと桑形先生のコメントがございましたが、小林先生としても無形成という形で取りまとめてよろしいでしょうか。

○小林専門委員 はい。中山先生と桑形先生のお話を聞きまして、形成不全という言葉ではないと思いましたので、お願いいたします。

○今井座長 ありがとうございます。

○吉田委員 先生方の御判断でお願いしたいと思うのですが、29ページに今回のマルフォメーションが出た2例について投与の影響ではないと考えられた、その理由ですね。例えば、1例であるからとか、用量を相関性がないとか、その理由を一言書き加えていただけますとありがたいと思います。よろしくお願いいたします。

○今井座長 ありがとうございます。

最初に指し示していただいた29ページ、すみません、確認させてください。

○吉田委員 29ページの26行目に「投与による影響とは考えられなかった」と結んであるのですが、これを読む方が読めば、1例だからとも思うのですが、これだけずっといろいろな奇形が書かれていると、やはり混乱する方もいらっしゃるかもしれないので、例えば、1例だからとか、用量依存性が最高用量にはなく、引き続きの試験にもないということ

記載することによって、この投与の影響ではないということが担保されるかと思うのですが、よろしく願いいたします。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま御指摘ですが、桑形先生、小林先生で引き続き文章を作成いただいて、事務局にお知らせいただくということで。

○桑形専門委員 これは吉田先生のおっしゃるとおり、1例しかなくて、たまにこの象鼻、単眼、頭蓋骨が連携して出てきまして、こういう外表が出てくると内臓にもここに書かれているような異常が出てくるので、割と文字にすると派手ですが、胎児にすると当たり前のことが文字になって異常に見えるので、ここは1例であるとか用量相関性がないということ、次の試験にないということを記載する案を事務局に出したいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

今の御議論が30ページ目のボックスの中にもかかってくるという理解でよろしいですか。これはまた別件でしたか。

○桑形専門委員 関係します。

○今井座長 そうしましたら、今の追加の文章の作成も含めまして、30ページのボックスに関しましては、進めて取りまとめていただくという形でお願いいたします。

もう一つのウサギの発生毒性試験、30ページの(6)になります。こちらの個別の案件といたしまして、31ページにお進みいただきまして、小林先生から恥骨の化骨遅延に関するコメントをいただいているところですが、こちらについて小林先生から御説明をお願いいたします。

○小林専門委員 (6)の試験ですが、胎児のNOAELの判断につきまして、事務局案でも31ページの12行目にありますように、軽度な恥骨の化骨遅延は投与による影響かどうかというところが非常に迷ったというか、難しいです。また集約表を抜き出してきたのですが、軽度な恥骨の化骨遅延を毒性だととると、2 mg/kgで毒性ということでNOAELが1 mgとなるのですが、よく考えてみますと、軽度な恥骨の化骨遅延を毒性としてとるには大きいというか、毒性異常というか非常に難しく、とらないほうがよいのかなとも思っているのですが、その辺もどういうふうに考えたらよいかということも含めて御議論を願いたいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。非常に難しいところだということなのですが、桑形先生、追加で御説明をいただけますか。

○桑形専門委員 完璧にノーマークだったのですが、報告書どおりで、私はNOAELがもう1 mgだから、それ上の群について何が出ようよいかと思っていたので、軽度をどうするかくらいを今は考えていたのですが、この恥骨の化骨遅延がNOAELでなくても、これをとるか取らないかだけでNOAELが決定するのではなくて、それ以外にもNOAELになるものがあるので、ここは残しておいても。ただ、軽度はどうするかは生データをもう一回見ないといけないのですが、記載があっても私的には問題はないと思います。ただ、

NOAELの根拠をきちんと書けばよいのだと思います。

○今井座長 そうしましたら、31ページの上のほうにあります「骨格検査において」で始まる文章の2行目になるわけですが、「軽度な」というのを最終的につけるかつけないかは小林先生、桑形先生で少しお話しただいて取りまとめいただくとして、「恥骨の化骨遅延がみられた」という文章は残す。用量としては2 mgでみられたということで、小林先生からのコメントどおりということで問題ないかと思います。

○小林専門委員 はい。2 mg以上でみられたというところです。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、軽度と判断するかどうかについては後ほど御議論をいただくということで、取りまとめさせていただければと思います。

ウサギの2試験に関して個別の議論をしていただいた後で、最終的にその両試験でこの剤に関するウサギの影響をどう判断するかということにつきましては、27行目に赤字で6行を記載していただいているところですが、文章としては今までの議論と読んでいただいたとおりなのですが、桑形先生から追加で御発言はございますでしょうか。

○桑形専門委員 2試験を合わせる理由はラットと一緒に、最初に低用量で試験を行って、やはり明らかな毒性が得られなかったと、それは書いていないのですが、同じように高用量にして、引き続きGLPで続けて時期的にやっているの、ラットと同じ理由だろうと思います。

NOAELですが、母動物は4 mgで死亡が出たのですが、2 mg以下では特に変化がなかったの、2試験をあわせて2 mg。(5)、(6)をあわせて胎児のほうは1 mgで過剰肋骨が頻度的にはふえています。ただ、これも2試験の報告書を比べてみますと、例えば1匹、2 mgだけでよろしいのですが、1本目は対照群の12対の動物が23匹、13対が9匹という23匹と9匹というばらつきに対して、1 mgになると13対が28匹といかにも13肋骨がふえているように見えるのですが、2試験目になると今度は対照群、12対を持っている動物が22匹、13対を持っている動物も22匹というふうに、1本目では対照群が23匹と9匹に対して、2本目には22匹と22匹と、ウサギ自体が12対を持っている、あるいは13対の肋骨を持っているバリエーションを持っている動物なので、たまたま1本目のほうで使った対照群に12対を持っている集団が多くて、1 mgでいかにも過剰肋骨がふえているように見えているだけではないかと判断して、この1 mgでみられた過剰肋骨は投与による影響ではないと考えて、胎児のNOAELを1 mgと設定しました。

○今井座長 ありがとうございます。

ラットに関して、先ほど吉田委員から投与の影響と最終的にしないための丁寧な説明をしたほうがよいとコメントをいただいたところが、やはり29ページの下方に「1.0 mg/kg 体重/日投与群の胎児において、過剰肋骨」という文章がございしますが、これにも今、桑形先生からいただいたような御説明を少し加えていただくことは可能でしょうか。

○桑形専門委員 はい。

○今井座長 それでは、よろしくお願ひいたします。

結論としましては、31ページにあるように、母動物に対してはNOAELが2 mg、胎児については1 mgという結論にまとめられておりますが、総合的にこちらに関して、ほかの先生方からコメントがいただければと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、生殖発生毒性試験につきましては、少し追加での御修文、追記のお願いがありますが、これで取りまとめさせていただきます。

32ページにお進みいただきまして、「9. その他の毒性試験」あるいは一般薬理試験として循環器系への影響などを指標にした評価が行われているわけですが、特にこの段階では、先生方から、「冠状」の「状」をとったのは事務局での修正だと思っておりますが、そのほかに薬理的な点でいきますと、佐々木先生、このあたりは特にコメントはございませんでしょうか。

○佐々木専門委員 特に気づいた点はございません。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、こちらもお認めいただいたということで、引き続き、33ページの「10. 微生物学的影響に関する試験」について議論をいただければと思います。石原先生から文字の修正などもいただいているところですが、最終的な評価などについても少し御説明をいただければと思います。お願ひいたします。最終的な評価といいますが、食品安全委員会でのデータをベースにした評価をされている点について、何か追加で御発言があればということですが。

○石原専門委員 これまで多分、VICHで定められた方法でMIC_{calc}が出せる場合はそのまま使うという流れだったかと思っておりますので、特にコメントということはございません。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、最終的には34ページにありますMIC_{calc}は5.27 µg/mLということで評価されているということで確認させていただければと思います。

以上で各個別の試験データについての御議論はいただいたところなのですが、35ページの国際機関等における評価にお進みください。EUにおける評価として、SCANがラットを用いた2年間慢性毒性及び発がん性試験から得られたNOAEL0.125 mg/kg体重/日をベースにして不確実係数100を適用して、ADIを0.00125と設定したということでありませう。

既に事務局から御説明をいただいたところでありますが、確認でもう一度申し上げますと、この該当する0.125をNOAELとした試験につきましては何ページ目でしたか。23ページでよろしかったでしょうか。

○水野評価専門官 23ページの下(3)の試験になります。

○今井座長 ありがとうございます。

ということで、この評価書案におきましては、参考資料で特に0.125という数値は採用していないのですが、それに関して、もとのデータが確認できればということで事務局でSCAN、EUに対しましてデータの確認をいただいたところですが、余りにも古い試験の結

果であるということで、手に入らないということで、引き続き、EFSAからの追加のデータがあるかないかということを確認いただいているところなので、最終的に食品健康影響評価まで行けないというところの御説明になります。

引き続きまして、35ページのFDAによる評価ですが、そちらは最終的には毒性学的なADIを採用してということですが、やはりこちらも最終的に当専門調査会における食品健康影響評価を取りまとめるときに再び参考にしたいと思いますが、現時点ではこのような記載であるということを確認するにとどまるということでもあります。

食品健康影響評価はペンディングということで評価書案につきましては以上になります。全体を通して先生方から追加での御発言、あるいは修文の必要な点について御指摘がございましたら、お願いいたします。下位先生、お願いします。

○下位専門委員 15ページの表12と表13です。すごくマイナーなのですが、ほかの表と合わせて、センデュラマイシンのここはナトリウムを入れたほうがよいかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局での御修文をよろしくお願いいたします。そのほかにいかがでしょうか。お願いいたします。

○植田専門委員 32ページの17行目はLOELになっているのですが。

○今井座長 段落としましては、「本試験では、静脈内投与」で始まる段落だと思いましたが、その2行目におけるNOELとLOELについてですね。

○植田専門委員 LOELでよろしいのですか。

○今井座長 こちらは事務局への確認です。

○水野評価専門官 こちらは静脈内投与の場合は全ての用量で影響が認められたということが6行目に記載しておりますので、LOELということで静脈内投与の一番下の用量である0.1ということで記載しております。

○今井座長 よろしいでしょうか。ありがとうございました。

そのほかの点はいかがでしょうか。ありがとうございます。

それでは、追加で特にないようでしたら、先ほど申し上げましたが、繰り返しになりますが、食品健康影響評価についてはEFSAの資料の入手可否が判明してから食品健康影響評価を御検討いただくという事務局の説明でありました。それでよろしいでしょうか。

そうしましたら、一部修文、追記などのお願いもごさいますが、事務局におかれましては各項目について確認して、次回以降、調査会において報告も含めて、修文の御紹介も含めて、よろしくお願いいたします。

○水野評価専門官 承知しました。

○今井座長 それでは、引き続き、議事の(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。

○高橋課長補佐 特にごさいません。次回の調査会は9月14日水曜日の午後を予定しております。改めて御連絡差し上げますので、よろしくお願いいたします。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほかということで、各先生方からよろしいでしょうか。ありがとうございました。

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。