

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第118回議事録

1. 日時 平成29年1月23日（月）14:00～16:53

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（ネオマイシン）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、荒川専門委員、今田専門委員、植田専門委員、川本専門委員、
小林専門委員、佐々木専門委員、下位専門委員、高橋専門委員、
中山専門委員、宮島専門委員、宮本専門委員、山中専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

山添委員、吉田委員、山本委員

（事務局）

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、大倉課長補佐
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 意見聴取要請（平成29年1月22日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書（ネオマイシン）

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118回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、桑形専門委員、菅井専門委員、戸塚専門委員、山田専門委員、唐木専門参考人が御欠席でございまして、14名の専門委員が御出席です。

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。

○大倉課長補佐 本年もどうぞよろしくお願ひいたします。

本日の議事の確認の前に、先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。このたび、熊谷委員の後任として、1月7日付で委員に就任されました山本委員でございます。山本委員は本専門調査会の主担当となってございます。

○山本委員 皆さん、こんにちは。1月7日付で熊谷委員の後任で着任いたしました山本でございます。

食品安全委員会発足以来、プリオン専門調査会に所属しておりまして、長く務めてまいりました。今回こちらの調査会の主担当ということで、あとはウイルスあるいは自然毒、微生物関係の担当をさせていただきます。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。

それでは、引き続き、議事・資料の確認をさせていただきます。本日の議事は「動物用医薬品（ネオマイシン）の食品健康影響評価」と「その他」でございます。

資料につきましては、本日の議事次第、委員名簿、座席表、議事次第に記載をした配布資料3種類でございます。また、参考資料をタブレットにて、お一人に1台ずつ、お机の上に置かせていただいております。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いた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○今井座長 提出して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）「動物用医薬品評価書（ネオマイシン）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 では、お手元に資料2を御用意ください。こちらはネオマイシンの評価書案になります。

4ページの1行目から、審議の経緯を記載しております。今回は1回目に御審議をいただくものでして、暫定残留基準の見直しに係る評価要請を受けての御審議をいただくものです。大変申しわけありません。こちらは4行目からの食品安全委員会名簿のところで見ると右のカラムに2016年と記載してございますが、2017年に修正させていただきます。申しわけありません。

6ページ、「I. 評価対象動物用医薬品の概要」になります。用途や化学名等を記載しておりまして、8ページの3行目に「7. 使用目的及び使用状況」を記載しております。ネオマイシンにつきましては、1949年に *Streptomyces fradiae* の培養液中に発見されたものとなっております。アミノグリコシド系抗生物質でして、日本ではフラジオマイシンと呼ばれ、米国等、海外ではネオマイシンと呼ばれております。

こちらのネオマイシンにつきましては、A、B、Cの混合物ということにして、ネオマイシンBが90%を超える率で含まれている。ネオマイシンAにつきましては1%未満、残りはネオマイシンCということになっております。

10行目、その作用機序を記載しておりますが、30Sリボソームに結合して、タンパク質の生合成を阻害するとなっております。また、主に好気性グラム陰性菌による感染症の治療に用いられるとなっております。

16行目、海外におきましては、豚、羊等の感染症の治療に経口投与で用いられていたり、乳房炎の治療におきましては、乳房内投与で用いられております。牛の気道感染症におきましては筋肉内注射、仔馬の肺炎には筋肉内または静脈内注射によって用いられるといったことになっております。

ネオマイシンの注射剤につきましては、聴器毒性及び腎毒性と関連があるということから、その使用はより低毒性の薬物療法に対して耐性であるグラム陰性菌による重度の感染症や費用が高い薬物療法の代替法に限定されているとなっております。また、アメリカ、カナダ、南アフリカにおきましては、注射剤の食用動物への使用は認可されておられません。

25行目、日本におきましては、ネオマイシン硫酸塩を主成分とした動物用医薬品が、牛、豚、鶏の細菌性下痢症、こちらは飼料添加剤としてですが、認可されております。また、牛の乳房炎には乳房注入剤を適応症として承認されております。ヒト用動物用医薬品としても認可されておまして、皮膚感染症や眼の炎症、外傷の二次感染症等を適応症として承認されております。

9ページから「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」になっております。

7行目から「1. 薬物動態試験」を記載しております、「(1) 薬物動態試験 (マウス)」になります。単回強制経口投与した場合の結果を表1に示しております。全投与群の全組織におきまして、投与1時間後の組織中濃度が最高値ということになっております。

こちらの表1に関しまして、18行目からになりますが、植田先生からコメントをいただいております。この表だけに「0」という記載があるので、ほかはNDで統一しているので、統一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たので、NDに修正させていただきます。

10ページの2行目から「(2) 薬物動態試験 (ラット)」です。3行目から始まる試験につきましては、ネオマイシンとオキシテトラサイクリンの混合製剤を単回強制経口投与しております。投与後の血漿及び組織中濃度を表2、尿中排泄率を表3に示しております。結果としまして、血漿中濃度は投与30分後にC_{max}に達しており、腎臓に高濃度で分布しております。投与24時間後においても高濃度であり、半減期は約23時間であったというようなことになっております。

11ページの4行目から「(3) 薬物動態試験 (ウサギ)」を記載しております、5行目からは「①吸収・排泄」に関する試験を記載しております。ネオマイシンを単回強制経口投与して経口投与後の血中濃度を表4、尿中排泄量及び排泄率につきましては表5に記載して

おります。表につきまして、宮島先生から御修文をいただいております。

12ページの1行目からは「②分布」に関する試験を記載しております。こちらにつきましても、ウサギにネオマイシンを単回強制経口投与しております。投与後の組織中濃度を表6、250 mg投与群に関する消化管内容物と尿中放射活性の投与量に対する割合を次のページの表7に記載しております。

表6の脚注の部分につきまして、13ページの5行目になりますが、植田先生からコメントをいただいております。表6の脚注について、「組織上部、組織下部は何でしょうか。組織という、もっと微細な構造を考えてしまいます」というコメントをいただいております。植田先生のコメントを踏まえまして、事務局としまして、もし修文をするのであれば、このような修文はいかがかと思ひまして、こちらに記載しております。御検討いただければと思ひます。

14ページの1行目から「(5) 薬物動態試験 (牛)」を記載しております。

まず「①経口投与」でまとめております。14Cの標識ネオマイシンを単回経口投与しており、体内及び排泄物中放射活性の投与量に対する割合を表8、組織中総放射活性濃度を表9に記載しております。表は次のページになります。尿中放射活性につきましては、投与時の日齢が増加するとともに、尿中放射活性の率は減少しているというようなことになっております。

また、組織中の総放射活性濃度につきましては、3日齢の子牛の腎臓が最高値になっておりました。3日齢の子牛の腎臓の放射活性の少なくとも90%がネオマイシンとなっております。全ての子牛の糞中放射活性の70~80%はネオマイシンということになっておりました。

25行目からになりますが、植田先生から、表8及び表9において、数値の±の後ろは標準誤差か標準偏差かはわかりませんというコメントをいただいております。2例で計算するよりは数値を並べたほうがよいのでは、というコメントをいただいております。事務局のほうで原報である参照18を確認しましたが、標準偏差か標準誤差か明記されておりましたので、こちらにつきましては表8及び表9の脚注で、標準偏差なのか標準誤差なのか不明である旨を追記しております。

16ページの2行目から牛の「②静脈内投与」の試験、8行目からは「③筋肉内投与」の試験を記載しております。筋肉内投与をした場合、投与1時間後に血清中C_{max}に達して、投与12時間後の血清から検出されておられません。また、乳汁中からは投与後、12時間の間に乳汁中に投与量の0.016~0.022%が検出されたとなっております。

16ページの19行目から「④乳房内投与」の試験になります。12時間間隔で乳房内投与を3回投与しております。27行目になりますが、いずれの時点においても血漿からは検出されなかったとなっております。乳汁中の濃度の推移については、表10に示しております。

17ページの1行目から「(6) 薬物動態試験 (豚)」になっております。

「①経口投与」になりますが、ネオマイシン硫酸塩を5日間経口投与して、2群設定して

おりますが、第1群は通常飼料、第2群には硫酸ナトリウムを添加した飼料で混餌投与しております。第1群におきましては、最終投与4時間後に血中C_{max}、第2群では最終投与8及び24時間後に血中C_{max}に達したとなっております。

「③筋肉内投与」は18行目からになりまして、単回筋肉内投与をした後、投与1時間後に血清中C_{max}に達しております。

「(7) 薬物動態試験 (羊)」は24行目からになりまして、単回静脈内投与または単回筋肉内投与をしております。静脈内投与後のT_{1/2}は約3時間となっております。筋肉内投与における血清中C_{max}は投与1時間後にみられて、投与12時間後の血清からは検出されなかったとなっております。また、投与後12時間で乳汁から投与量の0.01~0.02%が検出されたとなっております。

18ページの2行目から「(8) 薬物動態試験 (鶏)」になっております。

「①経口投与」の試験ですが、ネオマイシンを単回経口投与した場合、投与8時間後までの血液からネオマイシンは検出されておられません。

9行目からの単回飲水投与の試験につきましては、投与30分後の血漿中濃度は2.02 µg/mLとなっております。また、小腸や腎臓等の各組織において、こちらに記載のとおり濃度が検出されております。

15行目から「⑤筋肉内投与」の試験ですが、5日間筋肉内投与したときの血中ネオマイシン濃度は、約6 µg/mLのプラトー濃度ということになっておりました。脾臓、肝臓及び肺、腎臓において最も長く、投与後10日間でもネオマイシンは検出されております。

22行目から「③静脈内投与及び筋肉内投与」の試験です。こちらの試験の結果から、29行目、筋肉内投与時のバイオアベイラビリティは約70%とされております。

33行目から「血清タンパク質結合試験 (牛及び羊)」ということで、牛と羊に単回静脈内または筋肉内投与をして試験を実施してありまして、その際の血清中濃度は5~10 µg/mLの範囲ということになっております。血清タンパク質の結合率は牛で45~50、羊においては50~55%となっております。

19ページ、6行目から「(10) 薬物動態に関する知見 (ヒト)」になっております。7行目からの試験においては、15日間の経口投与または80日間の経口投与の知見をまとめてありまして、両患者の血清中C_{max}は約5 µg/mLとなっております。脳脊髄液中濃度も報告されております。

13行目からの試験は3日間経口投与してありまして、血清中濃度は検出限界未満から80 µg/mL以下となっております。投与量の大部分は糞便中に排泄されてありまして、投与量の3%が尿から回収されたとなっております。

25行目から「(11) 薬物動態に関する知見のまとめと考察」として記載しております。ネオマイシンのヒト及び動物の消化管からの吸収は低く、乳房からの吸収率も低いとしております。子牛における¹⁴C標識ネオマイシン経口投与試験の結果から、日齢が上がるとともに吸収が減っている旨を記載しております。ヒトでは最高で経口投与量の3%が尿中に排

泄され、吸収が低かったと記載しております。

32行目から、吸収されたネオマイシンは各組織の中で腎臓に最高濃度がみられ、次いで肝臓にみられるとしております。消化管におけるリン酸化、アデニル化及びアセチル化を除いて代謝されず、吸収されたネオマイシンは未変化体で維持されるとしております。

35行目からは、タンパク質結合率の記載をしております。

39行目からは、代謝、排泄の部分になりまして、非経口投与群のアミノグリコシド系抗生物質の代謝は無視できる程度である。ネオマイシンは、経口投与後には糞に排泄され、非経口投与群には糸球体濾過を経て尿に排泄されると記載しております。

20ページの4行目から「2. 残留試験」となります。

「(1) 残留試験 (牛)」の「①経口投与試験」。こちらはネオマイシン硫酸塩製剤を7日間混餌投与しております。肝臓、筋肉及び脂肪からは検出されず、腎臓から検出された試験となっております。

14行目及び20行目から始まります試験につきましても、腎臓のみを測定しておりますが、腎臓からネオマイシンが検出された結果となっております。

29行目から始まります試験につきましても、21ページの7行目からのボックスをご覧ください。事務局から、本試験においてはデータの不足と信頼性に問題があるので、本試験の記載は削除したいと考えていますとのコメントをさせていただきました。こちらにつきましても、植田先生、佐々木先生、宮島先生から、削除でよいと思いますとのコメントをいただきましたので、こちらの試験を削除しております。

9行目から、牛の14日間飲水投与試験をしております。肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取しておりますが、やはり腎臓のみからネオマイシンは検出された試験結果となっております。これ以降、経口投与は同様の試験結果となっております。

24ページの6行目に飛びまして、「②筋肉内及び経口投与」の試験ということで記載しております。5日間筋肉内投与または経口投与をしております。最終投与4日後に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取しております。その結果を表15に記載しております。筋肉内投与の場合は各組織からネオマイシンが検出されております。経口投与におきましては腎臓、次に肝臓で検出された結果となっております。

26行目から「③筋肉内投与」の試験を記載しております。結果につきましては、次のページの表16になります。こちらは全ての組織でネオマイシンが検出されたということになっております。

26ページの3行目から「④乳房内投与」の残留試験になります。こちらは3回、乳房内投与をしております。腎臓と乳房だけに残留がみられておりまして、そのほかの組織では定量限界未満ということになっております。

18行目、事務局からコメントをさせていただいております。この試験で参照しております参照5と9におきましては、本試験の結果の記載において不明瞭な部分がございますので、その点についてお伺いしております。宮本先生と宮島先生から御修文案をいただ

いております。

宮本先生からは、検出限界以下の検体とそうでない検体があったということだと思いませんというようなコメントをいただいております。また、「参照5の記載については、記載は、適切ではないと思います」といったコメントをいただいております。また、27ページの表18の修正案をいただいております。また、宮島先生からも表18について、こちらのように修正案を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。

2行目から「(2) 残留試験 (乳汁)」になります。

経口投与した場合の試験が4行目からの試験の記載になります。乳汁からはネオマイシンは検出されておられません。

10行目からの「②乳房内投与」におきましては、乳汁中の残留濃度が次のページの表19になります。また、28ページの6行目から、ネオマイシンとリンコマイシンの混合製剤を5回乳房内投与してござりまして、不検出になるまでの時間を市販のキット等で調べてござります。その結果が表20になりまして、不検出が得られた最終投与後の時間が表20の右端の数値になります。

23行目から始まります「(3) 残留試験 (豚)」になります。7日間混餌投与して、やはりこちらは肝臓1例と腎臓3例で検出されたというような結果になってござります。

29ページにも14日間混餌投与試験を2試験、記載してござります。両試験とも腎臓以外の組織におきましては、検出されておられません。

25行目から始まります試験につきましては、腎臓を除く全ての組織でいずれの時点においても検出されなかったということになってござります。こちらは同様の試験結果の豚の試験が続いてござります。

31ページの1行目から「(4) 残留試験 (羊)」で、ネオマイシン硫酸塩を14日間経口投与してござります。こちらは肝臓、筋肉及び脂肪におきましては検出されず、腎臓のみに検出されてござり、その結果を表23に示してござります。

16行目から始まります「(5) 残留試験 (山羊)」につきましては、同様の試験結果になってござります。

29行目から「(6) 残留試験 (鶏)」ということで、30行目から始まります試験につきましては7日間混餌投与した試験になってござりまして、肝臓、筋肉及び脂肪からは検出されず、腎臓の全例で検出されてござります。

32ページの7行目から始まります試験につきましても、腎臓及び肝臓で検出された試験になってござります。

17行目から始まります試験につきまして、7日間混餌投与してござりまして、肝臓と筋肉のネオマイシン濃度を測定してござります。肝臓及び筋肉、いずれの時点においても検出されておられません。

23行目から始まります試験につきましても、肝臓及び筋肉ではネオマイシンは検出されておませんが、腎臓につきましては最終投与3日後まで検出されたとなつてござります。

こちらは29行目から【事務局より】ということで、23行目から始まりまず試験と17行目から始まりまず試験、こちらは同一の試験の可能性がありますが、試験設計が異なりますので、記載をまとめず、別々に記載しました。この取り扱いでよいか御検討をお願いいたしますとコメントをさせていただきました。

宮本先生から、参照15に記載されている引用文献を入手できれば、判断できると思えますとコメントをいただいております。こちらにつきましては申しわけありませんが、評価書評価となっております、これ以上の資料の入手は難しい状況になっておりますので、現在こちらに記載している参照9と15しかないという状況になっております。

33ページの上のほうになります、宮島先生からもコメントをいただいております、同一試験か判断できないので、別々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。

2行目から始まりまず試験につきましては、ネオマイシンとオキシテトラサイクリンの混合製剤を21日間混餌投与しております。結果としまして、肝臓、心臓、筋肉及び脂肪付き皮膚におきましては、最終投与1日後の雄の筋肉の1例を除きまして、最終投与3日後まで全時点においてネオマイシンは検出されておられません。腎臓中濃度につきましては、表25の結果になっております。

34ページの2行目から「(7) 残留試験 (鶏卵)」を記載しております。ネオマイシンを5～7日間混餌投与した場合、いずれの卵からもネオマイシンは検出されておられません。

10行目から始まりまず試験につきましても、いずれの卵からもネオマイシンは検出されておられません。

17行目からのボックスですが、先ほどの鶏の残留試験と同様なのですが、1つ上の3行目から始まる試験と10行目から始まる試験は同一の可能性がありますが、試験設計が異なることから、別々に記載しました旨をこちらに記載しております。宮本先生、宮島先生から、先ほどの鶏の残留試験と同様のコメントをいただいております。

19行目から、ネオマイシンとオキシテトラサイクリンの混合製剤を21日間混餌投与した試験をやっております。組織と鶏卵中濃度をバイオアッセイによって測定しております。組織中ネオマイシン濃度は次のページの表26に示しております。腎臓で検出されておりますが、腎臓以外の組織ではネオマイシンは検出されておられません。また、鶏卵中濃度につきましては、投与期間中と最終投与3日後までのいずれの時点においてもネオマイシンは検出されておられません。

11行目、19行目から始まりまず試験につきましても、卵からネオマイシンは検出されておられません。

26行目から「(8) 残留試験 (七面鳥)」ということで、14日間強制経口投与しております。こちらは肝臓中濃度しかはかっておられません、雄の肝臓にネオマイシンが検出されておられます。

そのほか、36ページの2行目、10行目から始まりまず試験がありますが、こちらは腎臓

で主にネオマイシンが検出されております。

26行目から「(9) 残留試験 (かも)」です。こちらも腎臓で検出され、そのほかの組織では検出されておられません。

37ページの1行目から「(10) 残留試験に関するその他の知見」として「①残留マーカ―」に関する知見を書いております。残留試験の結果から未変化体のネオマイシンが残留マーカ―に設定された。腎臓に最高濃度がみられ、また最も長く残留していたとしております。全ての哺乳類において腎臓が標的組織であると考えられた。家禽では腎臓は食用に適さないと考えられることから、腎臓以外で唯一ネオマイシンの残留が検出された肝臓が標的組織であると考えられたと記載しております。

家畜に投与されたネオマイシンの大部分が未変化体で排泄されることから、家畜における代謝物の残留の割合は非常に少ないと考えられた。¹⁴C標識ネオマイシンを経口投与した子牛の投与96時間後の腎臓中の放射活性の少なくとも90%が、ネオマイシンとして存在していたといった記載をしております。

20行目から「②腎臓残留性」ということで書いておまして、ネオマイシンの残留は腎臓、程度は低いですが、肝臓や注射部位で残留していたと記載しております。

残留試験までは以上になります。よろしくお願ひします。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま残留試験のところまで御説明をいただいたわけですが、いつもどおり前にさかのぼっていただいて、順次コメント等をいただければと考えております。

それでは、6ページをお開きください。用途、一般名、化学名などが記載されていますが、こちらの記載はよろしいでしょうか。御確認いただけましたでしょうか。

7ページ、8ページをお願いします。やはり構造式などに続きまして、さらに8ページでは使用目的及び使用状況ということですが、こちらに関しても特にコメントはございませんでしょうか。

荒川先生、お願いいたします。

○荒川専門委員 5行目にあるように、フラジオマイシンと別名で呼ばれますが、それは下の参照で薬局方解説書と書いてありますから、薬局方に基づいて、そういうふうには呼ばれるということによいと思うのですが、薬局方ではフラジオマイシンと記載されていると書いたほうが、一般名ではないということをはっきり言えるのかなという気がします。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、事務局で、今、荒川先生からコメントをいただきましたような文言を追記いただくということをお願いいたします。

そのほか、8ページに関してはよろしいでしょうか。

引き続き、9ページ、10ページにお進みください。こちらから薬物動態試験に入ります。9ページの18行目のボックスの中で、植田専門委員からコメントをいただいておりますが、こちらに関しては事務局でコメントどおり修正されているのでよろしいということで、あ

りがとうございます。

引き続き、10ページの2行目、ラットの薬物動態試験に関して、佐々木先生、植田先生からコメントをいただいております。こちらに関してもより適切な文章に修正いただいたということで、特に追加のコメントはよろしいでしょうか。ありがとうございます。

お願いいたします。

○山添委員 10行目の $T_{1/2}$ のところを23時間と書いてあるのですが、これは腎臓の組織内の半減期ですか。要するにここで $T_{1/2}$ と書いてしまうと、これは血漿中の半減期みたいなイメージで映るのですが、これはどう見ても血漿の推移を表2~4と約3.5時間になるので、合っていないのですよね。

○佐々木専門委員 私も同じことを考えまして、これは腎臓にたくさん行っていますので、恐らく腎臓の組織内の残り数点から直線を引くと、多分このくらいの数字になるので、文章としては9行目で血中濃度の話が終わって、その2~3行は腎臓の一文なので、この文章内であれば、9~11行目まで書いているのは全部腎臓のことだということだけでいけるのではないかと判断したのです。

確かに私も腎臓の組織内での半減期が23であると明確に書くべきか迷ったのですが、1つの文章の中なので、23時間というのは腎臓組織内の半減期だと、そうとってくれるかなということで、ここはそのままにしたのですが、確かにそこは私も明らかにこれは血中の半減期ではなくて、腎臓のたくさん行って、腎臓の組織中の残りの数点から選んだ半減期だと思うので、わかりにくいようであれば、明確に書いたほうがよいかなと今、感じました。

○山添委員 $T_{1/2}$ と言うと、通常はプラズマの消失半減期というふうにファーマコキネティクス上のタームとして決まっているので、そうすると全身のプラズマ中の半減期になってしまうので、組織中の半減期にはならなくなってしまいますので、組織中からの消失の半減期はとして、 $T_{1/2}$ としないほうがよいと思います。

○佐々木専門委員 私もそちらのほうで、 $T_{1/2}$ は除外して、腎臓の組織内の濃度の推移の半減期とわかるような日本語に変え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。

確認ですが、10ページの10行目の $T_{1/2}$ のところを組織中と置きかえることでよろしいですか。ありがとうございます。事務局で修文をお願いいたします。

そのほかによろしいでしょうか。

○荒川専門委員 今、気がついたのですが、8ページにヒト用医薬品として、皮膚感染症、眼の炎症、外傷と書いてあるのですが、これ以外に歯科用にフラジオマイシンを含んだセルデントというのが使われているみたいなので、それもここに書いておかれるとよろしいかなという気がします。

○今井座長 ありがとうございます。

この点につきましては、事務局で別に追加の引用文献が必要になるかもしれませんが、

歯科関係のことをお調べいただいて、追記をお願いいたします。

そうしましたら、川本先生、お願いできますか。

○川本専門委員 質問なのですが、10ページの表2の表中の数字なのですが、下のLOQ：定量限界を見ると0.50 µg/g以下となっていて、実際にテーブルの中には定量限界以下の数字が入っているのですが、これについてはこのままでよいかという質問です。

○今井座長 ありがとうございます。

この点について、私は気づいていなかったのですが、佐々木先生はお気づきでしたでしょうか。

○佐々木専門委員 すみません。そこは見逃していました。

○今井座長 事務局で、この点は何か、もとの資料で読み取っておられることはありますか。

○水野評価専門官 こちらは参照14です。

○今井座長 参照14は、14-1と14-2がございます。

○水野評価専門官 14-2になります。1ページめくっていただいた次の表1の結果になります。こちらは表1の定量限界0.50 µg/g以下になっておりまして、確かに血漿の6時間とかを見ますと0.07になっています。

○山添委員 これは表のところに筋肉とか肺の組織のところに星マークが入っていて、そのところの定量限界値が幾つになっているでしょう。だから、臓器内の定量のときはバックグラウンドが高くて、回収率とかいろいろな問題があつて、希釈率で出てこないの、この表は合っていると思います。定量限界はどこの組織の定量限界かというのを示す必要があるのだと思います。

○今井座長 どうもありがとうございました。

そうしましたら、このもとの資料にできるだけ忠実に事務局で修正をいただくということをお願いいたします。

そのほかはよろしいでしょうか。お願いいたします。

○荒川専門委員 この経時的な変化を見ていると、肺が0.5時間で6コンマ幾つで、1時間後に3コンマ幾つで、3時間後に急激に数字が下がっていますよね。肺でこんなに早く数値が下がるということもあるのかもしれませんが、この数値自体が0.20というのですが、1時間までは3あったのが、3時間目に急に0.20で、ほかの組織は余り変化は、腎臓などはふえていますが、肺で急にこんなに減るのかなという、そこだけ気になりました。

○今井座長 ありがとうございます。

確かに今、御指摘の点は9ページの表1のマウスのデータを見ますと、肺の濃度が3時間後で、1時間後と比較して、ほとんど変化がないということを見ましても、少し違っているように見えるのですが、御専門的な見地から、宮島先生、特にエビデンスがなくても結構なのですが、受けられる印象などをお聞かせいただけますでしょうか。

○宮島専門委員 これは3匹の平均値が出ていて、実測したデータにおいて代謝が異なっ

ていると判断するしかないと思うのですが。山添先生、ご意見をお願いいたします。

○山添委員 ただ、肺で0.5時間を見ると非常に高く上がっていますよね。30分で半分以下がなくなってしまっているのので、肺では一時的に血中からの組織内移行は早いのだと思うのですが、離れるのも早くて、消失しているのだと思います。塩基性の抗生物質は肺への移行性は高いのが一般的なのですが、タンパク結合と水溶性が高いので、リピッドの膜のところに移行、保持される率が低くて、早く消失している可能性もあると思います。

○今井座長 ありがとうございます。

このネオマイシンに関しましては、体内動態ですとか残留の結果を見ますと、結論としてもターゲットとしては腎臓及びそれに引き続いて、肝臓というまとめがされていて、私自身も肺にはなかなか着目していなかったのですが、今の荒川先生の御指摘で、肺にも比較的高濃度に、少なくとも初期は行くのだなというところで、そのような目で今後この資料を見てまいればと考えております。ありがとうございました。

そのほかはよろしいでしょうか。私から文言だけの話で恐縮ですが、例えば、9ページの9行目、マウスの括弧で品種とありますが、実験動物の場合は品種というよりも系統のほうが一般的かと思えます。以降の文章の中でも特に申し上げませんが、後ほど修文をお願いいたします。

次に11～12ページをごらんください。こちらに関しましては、まず事務局から11ページの20行目のボックスで、排泄率について個体ごとの総投与量を算出し、尿中排泄量と比較して排泄率を算出したというコメントがなされておまして、これはもとの資料を見ましても、確かに排泄率のデータは計算値ではございますが、記載されていたほうが全体の理解としてはしやすいのでよろしいかと思うのですが、佐々木先生、体内動態の観点からでも結構ですし、一般的な観点から、事務局の再計算が適切かどうか御確認をいただきましたでしょうか。

○佐々木専門委員 自分で見てみたのですが、細かい数字は自分の計算とは違うのですが、よいかなと思います。下のところが自分の電卓と数字が合わないところがあったのですが、結構だと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

計算の方法としては、今お認めいただいたところですが、私のほうでも確認しましたところ、一番下の桁の数字が違っている部分などがございましたので、事務局で再確認をお願いいたします。

そのほかの点に関して、11～12ページはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

引き続き、13～14ページをごらんください。まず事務局からのコメントとして、13ページの4行目のボックスです。尿中ネオマイシン量と総投与量から算出すると本文中の数字が違っていたということで修正をいただいております。こちらはより適切にしていたと思います。

先生方から特に追加の御発言がなければ、引き続きまして、5行目からのボックスになります。植田先生からのコメントで組織下部、組織上部と記載されていても意味がよくわからないということで、その対応として事務局から、組織に関して「小腸又は大腸の」という文言に置きかえるというお答えをいただいているところですが、植田先生、この事務局案でいかがでしょうか。

○植田専門委員 表記に問題がなければ、これで私はよいとは思いますが。

○今井座長 お願いします。

○宮島専門委員 Referenceの参照16の159ページに表があり、その中で小腸上部、小腸下部という表現を用いているので、これでよろしいかと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

原典に戻って、事務局案でよろしいというお墨つきもいただきましたので、このとおりに進めさせていただければと思います。

お願いいたします。

○吉田専門委員 病理だと近位と遠位という言葉もあるのですが、いかがですか。どちらでもわかると言えば、わかります。

○今井座長 ケース・バイ・ケースのような気もいたします。今回、原典のほうで上部、下部ということですので、特に差し支えがなければ、このままで行かせていただければと思います。ありがとうございました。

14ページの25行目に植田先生からのコメントがボックスの中にございますが、表8及び9において、標準誤差か標準偏差かはわからないので、2例で計算するよりは数値を並べたほうがよいのではないかということで、その下に事務局から、明記されていなかったのもので、その点が不明であるということを追記しましたということなのですが、それに加えまして、2例の平均値についても原典に戻っても、それぞれ2例の数値がわからないということで、やむを得ず、この平均値ということで記載されているということは御了解いただければと思います。よろしくお願いいたします。

そのほかに13～14ページについて、追加の御発言はございませんでしょうか。ありがとうございます。

15～16ページにお進みください。15ページの27行目の事務局からのコメントにございます。参照17に記載されている次の英文について、投与開始後96時間までと判断したということなのですが、これに関しては私の印象では、一般的に5日間経口投与して、その後の減衰をみていくときに、通常は最終投与後何時間と理解するのが自然といいますか、成り行きのような気もするわけですが、事務局でこの点を投与開始後とされた点について、コメントはございますでしょうか。

○水野評価専門官 明確に原文に書いてある文章から読み取れなかったもので、こちらは念のために確認させていただければと思ひまして、27行目からボックスを設けさせていただきました。参照17に記載している文章としまして、「Serum concentrations were

determined up to 96 hours after dosing.」と「after dosing」のところを最終投与後と捉えるかどうかのところになるかと思えますけど、その辺について御検討をいただければと思います。

○今井座長 その点は少し専門的と言うよりも一般的な話になる可能性もあるのですが、山中先生、ここをどう読むかという点で御意見をいただけるとありがたいのですが。

○山中専門委員 わからないのですが、これだと確かに「after dosing」というのだと開始後、それと開始後1時間とかがあるものですから、そのようになるのかなど。原典をもう一回見てみないかと思っているところですが、見てみたいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、ほかの先生方も資料17、WHO FAS34という資料になりますが、こちらの2ページの1.5のcattleですかね。

○水野評価専門官 2ページの真ん中くらいのところにある2.1.1.5、cattleの1つ目の試験になります。

○山中専門委員 改めて読んでみますと、5日間投与して、それから96時間と読むべきだと思います。ですから、投与終了後。

○今井座長 ありがとうございます。

山中先生は今、5日間というのを計算していただいて、96だったら超えてしまうということもあり、御判断いただいたところだと思いますが、ほかの先生方、投与終了後ということで大丈夫ですか。いかがでしょう。

私も今、揺れ動いているというか、頭が混乱しているのですが、投与期間中の1～96時間後と英文的にも読めそうなのですが、山中先生が解釈していただいた5日間に24時間をかけると120時間ですかね。そうしますと5日間投与する意味がなくなってしまうので、英文と中身の解釈と両方から判断すると、投与期間終了後ということでもとめたいと思いますが、御異論のある先生方もいらっしゃるかもしれないですが、いかがでしょう。

○荒川専門委員 動物に抗菌薬投与したことはないので質問ですが、牛の場合、経口投与して1時間後にはかっても余り意味がないかなと思います。ネオマイシンは胃の中に入っていますが、そこで滞留したりして、当然、消化管からこのネオマイシンはなかなか吸収されにくい物質なので、静脈注射であれば、1時間後にはかる価値はあると思うのですが、経口の場合は1時間後にはかっても余り価値はないので、先生がおっしゃるように一定期間、5日間投与した後に、投与が終わった後に経時的に測定しているという印象です。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま荒川先生からも牛の特性を踏まえた御解説をいただいたところです。現時点では、投与期間終了後という形で取りまとめさせていただいて、まだこの会議はしばらくございますので、途中で何か気づかれることがありましたら、また後ほどお聞かせいただくということで、この場では投与期間終了後ということにさせていただきます。ありがとう

ございました。

そのほかはいかがでしょうか。私から、15ページの表8の「試料等」に「カーカス」という言葉がございます。カーカスは専門的にはよく使う言葉ですが、脚注のeを見ますと「組織・臓器を取り除いた残渣」とあるのですが、中山先生に教えていただきたいのですが、カーカスと言うときに組織をとってしまうとカーカスにならないような気がしたのですが。

○中山専門委員 通常は死体とか死がいとか、カーカスはそういう意味ですよ。これはどういう意味ですか。

○今井座長 動物実験的には、胸腔内、腹腔内から臓器を取り出した後の骨格筋、骨格組織など、抜けがらのようなことをカーカスと呼ぶので、臓器を取り除いたということであればよいのですが、組織までとってしまうと何が残るのだろうという気がしたものですから。

○中山専門委員 臓器を取り除いた遺体とか死がいとか、そういうような表現のほうがよいですか。

○今井座長 お願いします。

○山中専門委員 確かこのカーカスの書き方を前の評価書で、ほかのものを調べたときの評価書でこのように書きましょうというのがあったと思います。今はどれだったかはわかりませんが、それを当たって見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。

今、山中先生からいただいたコメントを踏まえて、事務局で少しお調べいただいて、もう一つ、残渣と言うと、ろ過したものと残りというような意味合いで、これが例えば残余とか、これも前回の書きぶりに合わせていただくということですが、そのあたりも含めて御検討をいただければと思います。ありがとうございます。

あと1点、今のカーカスに関連して、表9にカーカスがないので、脚注のeは削除ということをお願いいたします。

そのほかはよろしいでしょうか。ありがとうございます。

17～18ページにお進みください。17ページの11行目の事務局からのボックスで、参照17に記載されている投与時間を最終投与後の時間とみなしましたということで、こちらに関しては特にコメントはいただいていませんが、このまま進んでもよろしければ、進ませていただきます。

その後、18行目から始まる筋肉内投与におきまして、宮島先生からコメントをいただいておりますが、これはコメントどおりに修正されているということで進ませていただきます。

17ページの最終行、やはり事務局からのボックスですが、「T」に関して半減期と解釈して、そのように記載したということに関しても、特に問題がなければ、そのように進みますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

18ページに進みまして、15行目からの筋肉内投与の試験です。こちらに関しましては、

佐々木先生から適切な表現におまとめいただいているということで、このまま進んでよければ、進ませていただきます。よろしいですか。

31行目、先ほどと同じ事務局からのコメントもお認めいただいたということで、先に進めたいと思います。

19～20ページにお進みください。19ページの1行目、佐々木先生から適切な文章への御修文をいただいているところです。また、32行目からの赤字に関しては、事務局での修文でしょうか。あわせまして、御確認をいただければと思います。よろしいですか。

そのほか、19～20ページに関しまして、先生方からコメントはございますか。私からの質問で専門の先生に教えていただきたいのは、20ページの25行目からの文章ですが、まず24行目からの文章で、腎臓中のネオマイシン濃度をHPLCで303 µg/gということを明記し、その後、「緩衝液又はネオマイシンを添加した組織をもとに検量線を作成すると、腎臓中ネオマイシン濃度はそれぞれ161又は400 µg/gであった」という、この文章は意味がとりづらかったのですが、宮島先生、ここはそのまま大丈夫ですか。

○宮島専門委員 ネオマイシンをもう一度添加して測定する方法があるのですが、その方法で測定した結果と、加えないで測定した結果だと思うので、このままでよろしいかと思えます。

○今井座長 どうもありがとうございました。

それ以下の赤線で消してあるところにかかるので、21ページにお進みいただければと思います。7行目の事務局からのコメントで、データの不足及び信頼性に問題があるということで、1つの試験を丸ごと削除という問いかけに対して、3名の御専門の先生から同じ意見をいただいているので、特に追加のコメントがなければ、このまま、この試験に関しては削除ということで進めたいと思います。

既に21～22ページに進んでおりますが、このページに関して追加のコメントはありますでしょうか。

23～24ページにお進みください。こちらに関しましては、24ページの表15で宮島先生からのコメントをいただいているところではあります。特に追加の御発言がないようであれば、先に進みますが、よろしいでしょうか。

25～26ページにお進みください。こちらに関しましては、まず5行目のところで宮本先生から追記のコメントをいただいているので、こちらはそのまま修正されているということでよろしいかと思えます。

引き続きまして、表16のところ、13行目の事務局からのボックスです。参照21の表2（個別データ）及び表3（平均値）について、整合性がとれない箇所があったということで、表16に関しては再計算したということですが、こちらの再計算の方法などについては、宮本先生、御確認をいただいていますでしょうか。

○宮本専門委員 もとの表が間違っているというか、ずれていたのだと思いますが、事務局の方法で計算すると、このような数字には確かになります。ただ、こんな細かい数字を

出す必要があるかどうかという問題はあったのですが、有効数字2桁くらいで表現していたみたいです。でも、計算は合っているようです。

○今井座長 今の有効数字に関して、このままでよろしいですか。

○宮本専門委員 どうでしょう。資料などを見ていると、大体2桁か3桁の数字で後ろは切り捨てるか、四捨五入しているものが多かったのは多かったのですが、確かにこれは計算結果はこうなります。

○今井座長 ありがとうございます。

脚注で「測定法のバリデーションが実施された濃度の上限を超えていた」と脚注をつけて、再計算されている。もしこの事務局案で大きな問題がなければ、事務局案どおりで進めさせていただきたいと思いますが、よろしいですか。ありがとうございます。

引き続きですが、26ページの18行目から、やはり事務局からのコメントがございまして、検出限界以下の値とそうではない値の表記の仕方についてです。すなわち全組織での定量限界は100という値なのですが、それを超える425あるいは106などの数値について、どのように記載するかということを引き続き、27ページに進むこととなりますが、それぞれ、宮本先生と宮島先生から御修文の案をいただいています。

この点につきましては、事前に事務局に私から質問をさせていただきまして、例えば、先に進んでしまいましたが、30ページの表22というのがございまして、ここにポツでNDと具体的な数値1つを並べているパターンと、「～」で具体的な範囲を示す表記の仕方と2つ並んでいて、これはどのように区別していますかという質問をしましたところ、27ページにお戻りいただいて、点でつなぐとLOQ未満の数字と具体的なN=2の値のように見えるということで、N=2ではなくて、この場合はN=4だと見受けていますが、そのような範囲である可能性がある場合は「～」という表記にしているということですので、この場合は宮島先生の「～425」、「～106」など、こちらの表記で進めさせていただければと考えております。よろしいでしょうか。

○宮本専門委員 細かいことで大変申しわけないのですが、「～」で構わないのですが、範囲かどうかは、実は読んでいるとわからないのです。つまり、4つのうち幾つが限界以下で、幾つがそれ以上だったのかというのが書かれていないのです。それ以外のところは平均だと書かれてあるので、それで迷ってしまったのです。「～」がもし範囲だとすると、本当にそうだったのか、そうでないのかは、実はわからないということになります。

○今井座長 ありがとうございます。

宮本先生のおっしゃったことは私もとてもよくわかるのですが、結局、原典に戻っても、例えば、表18の14日目の425という数字が1例の数字の425なのか、幾つかの平均値なのかもわからないということで、本当に決まりごとというか、一定の書式に従ってというだけの理由なのですが、先ほど事務局からの説明をお伝えしましたように、点で2つ並べると2例に見えると。それは2例の数値ではないのだよというだけの意味合いで「～」という形でつなげていただいたという取りまとめにさせていただければ幸いです。よろしくお願

いたします。

27～28ページ目、特にコメントをいただいておりますが、もしそのまま進んでよければ、先に進みたいと思います。

引き続きまして、29～30ページにお進みください。30ページの18行目、事務局からのコメントがありまして、再計算しているというコメントなのですが、この再計算の式ですが、佐々木先生、御確認をいただいておりますでしょうか。

○佐々木専門委員 見落としていまして、すみません。

○今井座長 ありがとうございます。

宮島先生、この計算式は問題ないとお認めいただけますでしょうか。

○宮島専門委員 確認させてください。

○今井座長 事務局から事前にお聞きしているお話ですが、表22の測定回数4日目のLOQ (2) と0.60が「～」でつながっているのは、先ほどの原則にのっとして、ポツということで修正であるとお聞きしています。

今、宮島先生に御確認いただいている点ですが、事務局、資料番号としてはどの資料にさかのぼれば、この計算式の確認になりますでしょうか。

○水野評価専門官 こちらは参照20になります。

○今井座長 枝番がたくさんありますが。

○水野評価専門官 8-5ですので、20-4になります。8-5の3ページの部分のRESULTS の2の3行目の右のほうから、**This resulted in an intake of approximately 3.4 mg each of neomycin sulfate and Terramycin per pound of body weight, per day for 21 days.**となっておりまして、ネオマイシンを体重1ポンド当たり約3.4 mg摂取しているとなっております。

あと、参照13の91ページになります。タブレットで54/60と表示される箇所になります。表の下のところに硫酸フラジオマイシン1 g当たり700 mg力価となっておりますので、こちらは3.4 mgのネオマイシン硫酸塩に0.7をかけて、体重1ポンド当たりの表記でしたのでキログラム体重に直すということで、0.4536で割っております。こちらの数値が5.2になったということになります。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの3.4という数字と0.7という数字について確認いただいたと思いますが、それをもとにして、評価書案の30ページ、18行目にあるボックスの式に基づいて、5.2という値が算出されているということで、ありがとうございます。御確認をいただけたということで、ほかの先生方もお認めいただけますでしょうか。

佐々木先生、お願いいたします。

○佐々木専門委員 式ではなくて、これは参照が2つ違うのですが、同じ力価でよいという、同じ試験ということですか。

○水野評価専門官 はい。

○佐々木専門委員　そこだけです。

○今井座長　ありがとうございました。

御確認をいただきました。そのほかの点について、29～30ページはよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、31～32ページにお進みください。32ページの15行目に事務局のコメントがございまして、参照9及び15に記載されている試験設計が同様であることから、同様の試験としてまとめたというところが、17行目からの試験と23行目からの試験ということによろしいでしょうか。

この2つに関して、資料を見ていただくことが多くて恐縮ですが、参照15をごらんいただけますか。FAOの資料になりまして、上に記載されているページ数が63ページ目の下段にあります家禽の資料の параグラフ2つ目の記載になりますが、こちらはブロイラー150羽と書いてあるので、評価書案の32ページの17行目のところは、やはり23行目と同様に150羽の試験ということになります。

17行目からの記載と23行目からの記載の文章を字面として追ってみますと、検出限界が17行目からの文章に関しては肝臓と筋肉とでそれぞれ0.75、0.45と2つ使い分けてあるということに対して、25行目に関しましては、下のパラグラフについては検出限界が500 ng、0.5ということで1本になっていることと、上のほうが肝臓、筋肉はネオマイシン検出なしというのに対して、下のパラグラフではそれに加えて腎臓で投与3日後まで検出されたが、いずれの時点においても極めて低濃度であったという、ほとんど記載は同じです。

宮本先生からいただいているコメントとしては、引用文献を入手すれば判断できるということで、私も事務局に聞いてみたのですが、FAOの評価書に戻っても、もとの資料が入手できないということで、さらにさかのぼることはできなくて、さらに33ページに宮島先生からは同一試験か判断できないので別々の記載でよいと思いますということなのですが、私自身として、取りまとめとしては本当に別々でよいのか、ほとんど同じだからまとめてしまって、例えば、検出限界のところを分けるだけでよいのかということなのですが、たびたびすみません。山中先生。

○山中専門委員　コメントで見ているときには、宮島先生がおっしゃるように別々の記載でと思っていたのですが。

○今井座長　似たような案件で、34ページの2行目からある残留試験に関しましても出典が同じであろうと思われるものですが、こちらの鶏卵に関してはずっと字面だけを見ていただいても記載されている内容が違っているので、これは別々でもよいのかなと感じております。それに対しまして、山中先生からも別々でもよいという印象で見えていたということですので、取りまとめとしては事務局案どおり、別々の試験として記載していただくということで進めたいと思います。それでよろしいですか。ありがとうございます。

先に進みます。33～34ページにお進みいただいて、17行目からのボックスです。やはり再計算をして、評価書案の本文中の記載ですが、もともとの原典とは違う数字が書いてあ

ると記載しているという内容です。こちらについても、進行の不便で時間がかなり迫ってきているということもあり、実は私自身、原典に戻って確認をしております、一般的な受けとめ方とすれば、妥当な再計算が確認されているということは確認させていただいていますので、特に御専門の先生におかれましては、この会合後でも結構ですので、念のために確認いただいて、もしも違っているということがあれば、事務局にお知らせいただくということで、先に進めたいと思います。よろしくお願いいたします。

続きまして、34ページに進みます。こちらは先ほど少し触れた点ですが、同一試験である可能性はあるが、試験設計が異なるということに関しては先ほども申し上げましたが、内容的に記載されていることが異なっているので、これは別々の記載にするということで、宮島先生からコメントをいただいている形での進行とさせていただければと思います。

33～34ページで特に追加の御発言が今のところはなければ、先に進めたいと思います。

35～36ページになります。こちらに関しては、先生方からのコメントは特にありませんので、よろしいでしょうか。

残留までの締めになります。37ページ、残留試験に関するその他の知見、残留マーカ一あるいは腎臓残留性についての記載がございます。こちらに関しても御確認いただいて、もし修正などの必要性がなければ、先に進めたいと思います。よろしくお願いいたします。

○山添委員 先ほどところで、もとに戻ってしまって申しわけないのですが、20ページの例の濃度がばらばらにあったところの話です。

○今井座長 25行目でよろしいですか。

○山添委員 そうです。そこのところで24行目に「本試験の」というのが日本語で入っているのですが、そこが本文と少し違うのです。本文のところでは、腎臓について、ネオマイシンについて微生物のアッセイとHPLCアッセイの両方で測定したという文章になっています。それが62ページの上から4段落目の文章です。The kidneys of the calvesと書いてありますでしょうか。

○今井座長 資料15の上の小さな数字で、62ページのところの上から4つ目のパラグラフになります。

○山添委員 それが1行目のところで、microbiological assays and HPLC assayと書いてあります。ここのところでaverageのtotal neomycin concentrationはHPLCは303、それは日本語と一緒にです。average concentrationと次に書いてあるのは、これの意味を解釈すると、マイクロバイアルアッセイした場合に161と400という答えが出てきます。その違いはバッファーに入れた場合とスパイクのスタンダードカーブでとった場合に薬物が吸着されているか、されていないかということが出てくるので、こういう二通りの値が出てきますというアッセイだと思います。そう読めば、この文章は全体として理解できます。

○今井座長 ありがとうございます。

この点については、事務局案として、原典に沿った形で少し追記が必要な部分もあるかと思いますが、修正をいただいて、宮本先生、宮島先生、佐々木先生、3名の御専門の先

生に御確認いただくという流れでよろしいでしょうか。お願いいたします。

○宮島専門委員 これは元になる論文があります。このサンプルを別の方法でもう一度測定し直した結果が論文になっていますので、原著論文を確認させていただければと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、事務局案の御提示のときに、あわせて今の宮島先生のコメントにも対応いただくということでお願いいたします。

○山添委員 これはどちらなのかがよくわからないが、インプレスのものは後ろにジャーナルも書いていないのです。

○宮島専門委員 PubMedで確認しましたら、もう少し後の年号で、実際にパブリッシュされている論文でした。

○山添委員 引けそうなジャーナルですか。

○宮島専門委員 費用は掛かりますが、入手可能です。

○山添委員 後で教えてください。

○今井座長 それでは、事務局は山添先生にご相談しながら、御対応をお願いいたします。

そのほかに残留のところまではよろしいでしょうか。もし後ほど追加であれば、御発言いただくということで、先に進めたいと思います。

遺伝毒性試験のところを事務局から説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、37ページの28行目から御説明します。「3. 遺伝毒性試験」になります。ネオマイシンの遺伝毒性試験につきましては、結果は次のページの表28にまとめてございます。こちらは最初に御提示していた表の結果から古い遺伝毒性試験の記載を削除しております、6行目からのまとめの文章で、その結果について触れるというような形になってございます。

その経緯につきましては、39ページからになります。6行目に事務局からのボックスとしまして、*in vivo*の試験につきましては、「Cytogenetic assay」と参照では記載されていましたが、Referenceに記載されているタイトルから、染色体異常試験と判断した旨を記載しておりました。下位先生からOKですとのコメントをいただいております。

山田先生からは、表28に記載しております復帰突然変異試験において、「97A」ではなくて「97a」ではないかということで御修文をいただいております。まとめの文章におきましても、今回の試験のまとめに関しましては、不備があるとはいえ陽性の結果の試験もあるので、「生体にとって特段問題のある」という表現をこの場合は入れる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。

8行目から下位先生のコメントを記載しております。1つ目としまして、表28の脚注cについて御修文案をいただいております、それに対応して、文中にも御修文案をいただいております。

2つ目としまして、表の*in vitro*試験の中でGLPに適合していない下2つの試験について、

脚注cを加えたという御修文案をいただいております。

3つ目としまして、表の*in vivo*試験の一番下の染色体異常試験は原著がないので、用量とか雌雄について確認ができませんでしたので、脚注のbが入るかどうかはクエスチョンですというようなコメントをいただいております。

これらのことから、4番目ですが、古いGLPに適合していない試験結果については文章で触れて、表はGLPに適合した新しい試験結果だけでもよいように思いますと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関しまして、山田先生と高橋先生からは下位先生の御意見に賛同しますというコメントをいただいておりますので、そのように、表28及びまとめの文章を修正させていただいております。

40ページの2行目から「4. 急性毒性試験」として、マウス及びラットの急性毒性試験結果を表29にまとめております。

41ページの4行目からの「5. 亜急性毒性試験」につきましては、本日、机上配布資料としてお配りしました資料のほうで御説明させていただきます。こちらは「5. 亜急性毒性試験」～「9. ヒトにおける知見」まではこちらの机上配布資料で御説明させていただきます。

亜急性毒性試験は、ほとんど参考資料扱いとなっております。

42ページの27行目から始まります「(4) 2～6か月亜急性毒性試験 (ラット)」になります。こちらは病理組織学的検査を主目的に実施した試験ということになっておりまして、43ページの8行目に事務局からのお問い合わせとしまして、本試験については参考資料の扱いでよいかどうかをお伺いしております。

2つ目としまして、参照14に記載しております200 mg投与群における糸球体増加を糸球体核増加と判断して、評価書案に記載しましたとコメントをさせていただきました。こちらにつきましては、中山先生から、糸球体増加と糸球体核増加は同義ではありませんが、原典を見ると、いずれも後者の意味で使っているようなので、糸球体核増加でよいと思いますとのコメントをいただいております。

44ページの6行目から「6. 慢性毒性及び発がん性試験」と記載しております。

「(1) 2年間慢性毒性及び発がん性試験 (ラット)」になります。こちらは現在は参考資料ということで評価書案に記載しておりますが、結果としましては22行目、統計学的に有意な差ではありませんでしたが、25 mg/kg体重/日投与群の雄3例におきまして、聴覚障害がみられたとなっております。また、発がん性はみられなかったとなっております。こちらの試験につきましては、JECFA、EMEAにおきまして、NOELを12.5 mg/kg体重/日と設定しております。

45ページのボックスになりますが、現在の評価書案では、本試験は各検査を実施したところが対照群と高用量群のみだということを参照17に記載しておりますので、現在の評価書案では参考資料としておりますとしております。評価資料とすべきかどうか御検討をい

ただければということでボックスを設けさせていただきました。

吉田緑先生からコメントをいただいております、JECFAにおいて本試験におけるNOELを設定しているため、12.5 mg/kg体重/日投与群に異常所見はないことを確認していると考えられます。ですので、本専門調査会の判断として、JECFAの判断を支持する旨を記載して、NOAELを設定してもよいのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

もし本専門調査会の判断を記載する場合の案文として、その下に【事務局より】のところで記載させていただきました。

また、評価資料とすべきか参考資料のままよいかという点に関しまして、吉田先生からは中間用量の検査ができていないので、参考資料でよいと思いますとコメントをいただいております。御検討をいただければと思います。

45ページの3行目から、こちら参考資料で「(2) 1年間慢性毒性試験 (ネコ)」になります。結果としましては、11行目からになりまして、血液生化学的検査における変化がみられているということになっております。

46ページの3行目、聴覚及び前庭機能の障害はみられなかったということになっております。

慢性毒性試験までは以上になります。

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

まず、遺伝毒性試験ですので、もとのネオマイシン評価書案の分厚いほうにお戻りいただきまして、本文は37ページの28行目からになりますが、実際の表28は38ページ以降となります。こちらで幾つかの修正が既に入っていて、御意見をいただきたいところなのですが、事務局からのボックスに沿って確認をさせていただければと思います。

39ページの6行目、事務局からの1つ目のコメントとして、*in vivo*の2試験については、参照では「Cytogenetic assay」と記載されている点について、染色体異常試験という項目名でよろしいかということに関して、下位先生からOKですという御回答をいただいておりますが、高橋先生、よろしいでしょうか。

○高橋専門委員 はい。

○今井座長 ありがとうございます。

7行目の山田先生からのコメントで、復帰変異原性試験における菌株の記載の方法ですが、「97A」を「97a」に修正すべきという点に関しまして、こちらは下位先生、高橋先生、よろしいですか。

○高橋専門委員 この菌をつくった人の原文に、このように小文字で書いてありますので、それが相応しいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

(1)についてはお認めいただいたということで、(2)に関しましては、一部、不備があるとは言え、古い試験で*in vitro*の試験で陽性の結果は認められる。ただ、最終的な評価

にも一部入ってしまうのですが、全体としては、生体にとって特段問題のある結果ではないという判断はされているということで、今回は「生体にとって特段問題のある」という表現を入れたほうがよいということに関しまして、私もそのように思うわけですが、最終的な遺伝毒性試験のまとめのところで、また御意見をいただければと思います。

8行目からの3つ目のボックスで、下位先生からのコメントあるいは山田先生、高橋先生、それぞれからコメントをいただいているところです。結論から申し上げますと、38ページの表28の現時点で消してある3つの試験に関して、この修正案のように消去してよいかどうかということに関してですが、この点について、まず一番上にコメントが記載されている下位先生から御説明をいただければよろしいでしょうか。

○下位専門委員 3つの試験ですが、これはかなり前に行われた試験で、GLPには適合していない試験の結果でした。データ等を見てみますと、陽性対照がない等、いろいろと試験条件に不備があるように思いました。結果も濃度依存性とかを見ていないのです。弱いですが、いきなり染色体異常が出てきて、濃度を上げてそのままというような結果だったものですから問題があるかなと思いましたが、全く消してしまうのは陽性の結果ですので、文中に表記して、表からは削除してもよいのではないかと考えた次第です。

○今井座長 ありがとうございます。

本文中と御説明をいただいたのが、38ページの8行目「GLPに適合した試験ではなかった。また、陽性対照がない等」というところを指して御説明をいただいたと理解をしています。

高橋先生、追加の御発言はございますか。

○高橋専門委員 下位先生からこういうコメントが出てきまして、私も確認をした上で、下位先生の御意見に賛同しましたので、ここに述べさせていただきます。

○今井座長 ありがとうございます。

今、御説明いただきましたように、完全に過去の試験を消去してしまうというのではなく、最終的な判断としては盛り込まなかったということ本文の中に入れていただいているということも踏まえて、適切な修文をいただいたと理解をしていますが、ほかの先生から追加の御発言はございますでしょうか。ありがとうございます。

38ページの表28の記載についても含めて、遺伝毒性試験については最終的に生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断したということで取りまとめさせていただきます。ありがとうございます。

40ページに進んでいただきまして、2行目から急性毒性試験になります。非常にたくさんの試験の結果が列挙されていますが、特にこの点に関しては、先生方からもコメントを事前にはいただいております。もし問題がなければ、41～42ページに進んでまいりたいと思います。

先ほど事務局から説明がありましたが、亜急性毒性試験のところから机上配布資料ということで、急性毒性試験の一覧表の次の41ページの4行目から、こちらの資料で確認して

まいりたいと思います。

42ページの7行目、8行目にお進みいただきまして、吉田専門委員から「退行変性」を「変性」、「血管充盈」に関しては「血管系うっ血」に修文をいただいています。

43ページに進みますと、ラットの亜急性毒性試験に関する記載です。8行目の事務局からのコメントをご覧ください。ボックスになります。本試験は、組織学的検査を主とした試験であり、その他の検査項目について記載はありませんでしたので、参考資料としました。これでよいかどうかという点。まずこちらです。引き続きまして、事務局からは、本試験のNOAELは5 mgになると考えられ、毒性学的ADIの根拠となる試験になる可能性がありますということです。

まず、その点について確認をしたいのですが、43ページの6行目、病理組織学的な解析だけではあるが、「20 mg以下の投与群では、重篤な異常所見はなく、5 mg/kg体重/日以下投与群では、変化はみられなかった」ということで、事務局としては、NOAELが5 mgになるのではということなのですが、吉田敏則先生、この20 mgのところ「重篤な異常所見はなく」というのをどのように捉えたらよいのか難しいのですが、この点だけではなくて、事務局からも投げかけられている病理組織学的検査だけということも含めて、この試験が参考資料扱いでよいかどうか。まず、参考資料として扱うかどうかという点に関して、コメントをいただけますでしょうか。

○吉田専門委員 原典を確認させていただいてよろしいですか。

○水野評価専門官 こちらは参照14-1を開いていただきまして、14/62ページの部分になります。この試験に関しての参照資料としましては、もうこれしかありません。

○今井座長 14-2ですか。

○水野評価専門官 参照資料14-1の下の白抜きのページ番号で、すみません、13/62です。

○今井座長 白抜きが出たり出なかったりすると思いますが、(2) のもとの印刷のページでいくと、30ページになると思います。

○吉田専門委員 20 mgの書き方が微妙なのですが、確かに5 mgで全く異常がないという記載ははっきり書いてあるので、事務局の判断で間違いはなさそうです。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局からの懸念材料としても若干触れられているのですが、最後の健康影響評価のところでの毒性学的なADIの根拠が実は御承知のとおり、6 mgという数字になっていて、もしもこの試験で5がNOAELという判断になり、したがって、この試験が参考資料ではなく、NOAELが設定できる試験ということになると、そちらが少し変わってくるということにもなって、少し複雑な話になるという点もあります。

○吉田専門委員 そうしますと、検査例数が12匹と6匹のところがあるという点と、問題点を指摘すると、匹数と検査項目が通常の試験で行う血液とか、そういった検査がないということで不十分な試験であるという判断も可能です。

○今井座長 お願いいたします。

○吉田委員 御提案ですが、ここからしばらく毒性の記述になりますが、今回は評価書評価であるということで、いずれの試験ももとデータに戻れなくて、古いデータということもあります。この剤の毒性プロファイルをあらわすのに一番適したエンドポイントか見つかったような試験は何かということをお先生方に、ある意味ではフラグを立てていただいきながら、毒性の最後までを一回全部、目を通していただいてから御判断をいただいたら、いかがでしょうか。

○今井座長 大変貴重な御意見をありがとうございます。

吉田敏則先生には、御意見をいただいている途中のような状況にはなるわけですが、一旦ここは20 mgと5 mgというところで病理組織学的検査だけで記載されている試験が1試験あるということをお留意いただいた上で、先に進めたいと思います。

43ページのウサギの試験になります。こちらについても吉田専門委員から文言の修正を一部いただいているところです。

すみません、1点漏らしているところがあって、先ほどのラットの病理組織学的検査だけの試験に関する腎臓の記載に関して、1点事務局からの問い合わせがございまして、200 mg/kg 投与群の腎臓に糸球体増加がみられた旨が記載されておりますが、これは糸球体核増加と判断して評価書案に記載したということで、中山先生、これに関して、少し御説明をお願いできますか。

○中山専門委員 糸球体の核がふえるのと糸球体の数が増えるのは全く違うことなので、糸球体の核はいわゆる富核という状態ですよね。糸球体腎炎のような形になると思いますが、それを混同して使っているようなのですが、よく読んでみると、多分これは糸球体の核が増えているのだらうということを受け取ってよいのではないかと思います。ただ、かなり古い記録ですし、どういう意図で使ったのかはよくわかりませんが、糸球体核の増加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。

意味合いが随分違うというところですが、事務局でもその微妙なところを気づいていただいて、糸球体核という提案でよろしかろうというコメントを今いただきましたので、糸球体核増加という形での文章で進めさせていただくということになります。

44～45ページにお進みください。44ページの6行目から始まる「6. 慢性毒性及び発がん性試験」ですが、45ページの1行目から始まるボックスの中で事務局からコメントが出されています。参照17では、対照群と高用量群のみ検査を実施した旨が記載されていることから、参考資料としているという点。JECFAでは、25 mgまでの用量で発がん性はみられず、25 mg投与群のみで聴覚障害がみられたという記載で、NOELを12.5としているということ。まず、最高投与量群のみで各種検査を実施しているということに関して、参考資料扱いでよいかどうかという点が1つ大きなポイントになるかと思えます。

その点に関しまして、吉田緑委員からいただいているコメントに関して、12.5 mgに異常所見はないことを確認していると判断される。よって、本専門調査会の判断として、

JECFAの判断を支持する旨を記載して、NOAELを設定してもよいのではないかとということで、事務局案として改めて出されているのが【事務局より】の（案）のところで、「食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会では、JECFAの本試験におけるNOELの判断を支持し、本試験におけるNOAELを12.5 mg/kg体重/日と判断した」という、吉田緑委員のコメントを受けた文章を提示していただいています。

その下になりますが、吉田敏則専門委員からは、中間用量の検査ができていないので、参考資料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。

これは両吉田先生のコメートを拝見して、私は実は少しだけ意味合いの違う印象を持ったのは、参考資料扱いにすべき内容の一部充足していないという点に関して、例えば、先ほどの病理組織学的検査しか実施していないですとか、試験項目が足りないというケースはもちろん重々考慮すべきなのですが、慢性毒性及び発がん性試験の場合は最高投与量群に関しては体重摂餌量を初めとして、血液関係、尿関係、眼科系検査までやった検査の上で最高用量に関して毒性がないという判断がされているので、古い試験ということもあり、最高用量群を十分調べて、聴覚以外の毒性が認められないという判断がされているので、その下は一つの解釈としては、毒性がないということで判断して、NOAELも設定できるのではないかとこの考え方も一つあるかなと思ったのです。

最終的な考え方としては似ていると思うのですが、吉田緑先生、お願いいたします。

○吉田委員 私は、あくまで御提案なのですが、これは何回も言うように、このものを使って家畜に投与して、その肉を食べるというので、一番望ましいのは混餌投与試験の結果、強制経口ですから、そのほかの投与経路というのはなかなかヒトの健康影響評価に用いるのは難しいだろうというのがまず一つ。

でも、次の1点といたしましては、JECFAなり海外の評価は比較的、新しくはありませんが、10年ちょっと前に行われていて、それで使っている。それはリスク評価機関が行っているということで、それはある意味ではEMEAを信用するとか、JECFAを信用するといったところであるということ。

次に、これからも先生方に引き続き見ていただきますが、本剤は恐らく腎臓と聴覚あたりが一番、毒性学的にはよく知られたエンドポイントになるということなので、それらをきっちり抑えているのは何かということを考えていただきたい。

ですから、先生方の御判断なのですが、最終的な資料に当たれない場合は、例えば、リスク評価機関のものを是として、ベストではないが、容認すると言いますか、ということで申し上げたつもりでございます。

○今井座長 ありがとうございます。

今の吉田緑委員の御発言も踏まえて、最終的に取りまとめとしては、吉田緑先生にお伺いしたいのは、この表題に参考資料というのを残した状態で、NOAELの明記も付記するということですか。

○吉田委員 恐らくこの専門調査会でADIの設定根拠とする場合は、これは量の判定もし

ていただくことになりますから、参考資料というのは一般的には外されるということになるのではないかと思います。そのときに外した場合は、不足のある試験だが、この専門調査会はこの理由でこれを採用したという記載をほかの専門調査会ではつけているというのが多いようです。

○今井座長 ありがとうございます。

後ほど出てきます聴覚障害に関するモルモットの試験で6 mgという一つのNOAELがあって、ここで12.5ですから、それほどかけ離れた値ではないので、これを参考資料扱いとしないで、一つの毒性の指標とするということも一つの案かと拝見をしましたが、吉田敏則先生、参考資料とするかどうかということも含めて、御意見をいただければと思います。

○吉田専門委員 今の議論を踏まえて、検査項目としても適切ですし、最高用量で病理組織学的変化がなかったので中間試験をしなかったという理屈は正しい解釈だと思いますので、例えば、肝臓と腎臓は検査していないのかなというところで気になったのですが、それも25 mgで異常がないという判断をされたと思うので、参考資料を外して問題な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。

参考資料を外してよいのではというところで話がまとまりつつあると見受けていますが、病理学的なポイントが一つ大きなところとして、中山先生から御発言をいただければと思います。

○中山専門委員 基本的に余り記載がはっきりしていない、書いていないですよ。そこは信用を置いてよいものかどうか。かなり古いですし、私はそこら辺が疑問です。

○今井座長 今、中山先生から慎重な御意見をいただいたところではありますが、私自身、今、御指摘をいただいたように、なかなか詳細な記載を確認することが十分できているかどうかというところはあるのですが、全体的な実験計画、実際に実施された内容なども踏まえて、25 mgという最高用量に関しては結構しっかり全項目を見ているというのは先ほど申し上げたような形ですし、両吉田先生からいただいた意見も踏まえて、現段階では参考資料を外して、一つのNOAELの要件、12.5 mgということの一つのADIの設定根拠の参考にするということも踏まえて、最終的に参考資料をとって、取りまとめ案として事務局が記載されている、本調査会としては、JECFAの本試験におけるNOELの判断を支持し、12.5という形の文章を記載するという形で取りまとめさせていただきたいと思います。今の取りまとめで追加の御発言がもしあれば、お聞かせいただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

45ページの3行目から、ネコの参考資料の結果があります。ここに関しましても、46ページにお進みいただいて、12行目に事務局からのボックスがあります。こちらに関しては、2つの試験を同一試験と判断して記載をまとめたということですが、こちらについては先生方も御確認をいただいたと思います。記載されている項目が一般毒性試験と聴覚毒性というところで違うのではありますが、中身は全く同じと見受けられますので、事務局とし

て、1つにまとめたというところは私もよろしいかとお見受けしているところです。

1つ確認をとりたいのは、事務局として、この試験を参考資料として取りまとめられている理由について、一般的にネコの毒性試験をどれだけ取り上げるかということも印象としては残ったのですが、事務局で書かれている理由が、「本試験は、病理組織学的検査の手技に重大な欠陥があったことから、参考資料とした」ということになっています。

ただ、原典を見ていただきますと、前半にある聴覚毒性以外の一般毒性試験の項目については、病理組織学的検査を含めても欠陥があったという記載はなくて、あくまでも聴覚毒性の耳の検査において、病理組織学的検査の欠陥があったと読み取れますので、46ページの9行目からの記載、「JECFAは、聴覚毒性に関する病理組織学的検査の手技に重大な欠陥があり、明確な用量相関性がみられなかったことから、本項目についてはネオマイシンの安全性評価に不適當であると考えられた」ということで取りまとめたほうがよいと考えています。

この1年間のネコの慢性毒性試験を参考資料とするかどうかということに関しては、これは私の個人的な意見ですが、一般的に安全性試験の実験動物として使われていない動物種であるということも含めて、本試験についてはネコの試験であることから参考資料扱いとしたと、参考資料扱いの理由を変えたほうがよいのではないかと思うわけです。

中山先生、今、提案をさせていただいたわけですが、いかがでしょうか。

○中山専門委員 おっしゃるとおり、ネコなので品種といいますか、遺伝的な背景もばらばらでないかなという気もしますし、なかなか難しいのですが、参考資料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。

これも最後に取りまとめをするときに、もう一度、全体にわたって御意見をいただきたいと思いますが、もし問題があるようでしたら、そのときにコメントをいただくということで、参考資料ではあるが、その理由は少し改変するという。不備があった病理組織学的検査に関しては聴覚毒性に限られるものであるということで御修文いただくということで、事務局で御対応をお願いいたします。

46～47ページに進みまして、生殖発生毒性試験の内容が入ってきますが、ここから改めて事務局からの説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、46ページの14行目から御説明いたします。「7. 生殖発生毒性試験」であります。

15行目から「(1) 3世代生殖毒性試験 (ラット)」になります。結果としまして、22行目からになりますが、全世代を通じて、いずれの検査項目にも投与による影響はみられなかったとなっております。JECFAにおいて、本試験におけるNOAELは25 mg/kg体重/日となっております。

47ページの1行目から、本専門調査会の判断としましても、全投与群に投与による影響はみられなかったということから、母動物、児動物及び繁殖能に対するNOAELを25 mg/kg

体重/日としております。

5行目の「(2) 発生毒性試験 (ラット)」は参考資料にしてしております。妊娠6～15日に用量を増量しているというような試験設計になっていることから、参考資料扱いにしてしております。結果としましては、11行目からになります。母動物及び胎児に対する毒性並びに催奇形性はみられなかったとなっております。こちらの試験に関しまして、小林先生から、投与用量を増加、もとに戻した経緯があり、参考資料として掲載でよいと思いますとのコメントをいただいております。

17行目から「8. その他の毒性試験」として、刺激性試験、交差感作性試験、マウスの腎毒性等の試験を書いております。

30行目から始まります「(3) 腎毒性に関する試験 (マウス)」は、ネオマイシンA、BまたはCを14日間皮下投与したときの腎臓の病理学的検査をしております。ネオマイシンB及びCの腎毒性は同程度であったということになっております。

48ページの13行目から「(5) 腎毒性に関する試験 (イヌ)」を記載しております。

20行目から始まります「②反復筋肉内投与試験 (投与期間不明)」につきまして、結果の記載のところで、29行目で色づけしている文章の部分につきまして、訳の御確認をお願いしますということで事務局からボックスを設けさせていただきました。49ページの上からになりますが、中山先生、宮本先生、吉田先生からそれぞれ御修文をいただいておりますので、御検討をお願いいたします。

49ページの2行目からの「③反復皮下及び経口投与試験 (投与期間不明)」につきまして、8行目の部分で「窒素停留」という表記になっておりましたが、適切な用語がありましたらお教えくださいということでお伺いしていました。中山先生、山中先生から「高窒素血症」という案をいただきましたので、そのように修文しております。

50ページの15行目から「(6) 聴器毒性に関する試験 (モルモット)」を記載しております。

「①90日間経口投与試験」が16行目からございます。こちらはネオマイシンB硫酸塩を90日間経口投与しております。陽性対照としまして、ネオマイシンB硫酸塩を反復皮下投与、用量としては10または100 mg/kg体重/日となっております。この用量を皮下投与しております。

結果としましては、24行目からになりまして、陽性対照群の高用量の100 mg/kg体重/日皮下投与群におきまして、プライエル耳介反射の閾値及び蝸牛の有毛細胞数に聴器毒性による変化がみられたとなっております。これらの変化はそのほかの陽性対照群と全経口投与群にはみられなかったとなっております。

JECFAにおきましては、本試験につきまして、NOELをネオマイシンB硫酸塩として10、ネオマイシンとしては6 mg/kg体重/日としております。EMEAも同様でございます。

33行目から、本専門調査会の判断として、先ほどのJECFAと同様に本試験におけるNOAELをネオマイシンB硫酸塩として10、現在こちらの文章としましては、ネオマイシン

として6と記載させていただいております。ただ、こちらは51ページの4行目から記載してありますとおり、分子量から計算しますと、ネオマイシンとして0.68と記載しておりますが、これは6.8に修正させていただきます。6.8 mg/kg体重/日になるのではないかということでお伺いしております。御検討をお願いいたします。

6行目から「②30～60週間筋肉内投与試験」を記載しておりますして、こちらも21行目から訳の御確認をお願いしておりますして、中山先生から、こちらの訳でよいと思えますとのコメントをいただいております。

そのほか、52ページの5行目から「(7) 聴器毒性に関する試験 (ネコ)」を記載しております。

31行目からは「(9) 聴器毒性、腎毒性と腎臓残留に関する試験 (牛)」を記載しております。

53ページの6行目から「9. ヒトにおける知見」としまして、「(1) 腎毒性に関する知見」を3つ記載しております。こちらはヒトに投与した場合、腎毒性がみられたというような知見を3つ記載しております。

「(2) 聴器毒性に関する知見」を21行目から記載しております。22行目からのものに関しましては、最長9日間筋肉内投与しまして、聴器毒性がみられたとなっております。26行目からの試験につきましても、経口投与をした場合、内耳の病理組織学的変化を伴う難聴が報告されたといったようなことになっております。

同様に、ヒトに投与した場合の聴器毒性がみられたといった知見をこの後、54ページ、55ページとまとめております。

55ページの5行目からの(3)の記載につきまして、ミトコンドリアDNA上のリボソームRNA遺伝子のアデニンがグアニンに変わる点突然変異、こちらの突然変異を有する人においては、アミノグリコシドによる難聴に対する感受性が高くなるといった報告があるということで、その内容をこちらに記載しております。

38行目からは「(4) 過敏症に関する知見」ということで記載しております。こちらの試験につきまして、56ページの6行目から、訳の御確認を2件お願いしておりますして、山中先生から、アレルギー性と一次刺激性の分類のことだと考えますが、直訳のほうがよい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「(5) 吸収不良症候群に関する知見」として記載しておりますして、ネオマイシンを投与した患者において、空腸粘膜の形態学的変化がみられたといったことが21行目からの試験に記載しております。同様のことをその後、記載しております。

57ページの15行目から「(6) 微生物学的影響に関する知見」ということで記載しておりますして、16行目から始まります知見に関しましては、ネオマイシンを経口投与した場合のヒトの糞便中の細菌数の変化を見ております。臨床所見としましては20行目になりまして、時折の吐き気、嘔吐がみられたとなっております。

経口投与された患者の糞便におきましては、大部分の好気性菌が投与開始1～4日後まで

に消失していましたが、嫌気性菌は生残したとなっております。同様な糞便中の菌数の変化といったものが、30行目からの試験や38行目からの試験等でみられたとなっております。

58ページの4行目から、まとめ的な記載がありましたので、こちらに記載しております。ネオマイシンは、30 mg/kg体重/日以上用量で経口投与することにより腸内細菌叢に影響を及ぼすことが明らかになったと記載しております。

「(7) 生殖機能に対する影響」については8行目から記載しておりますが、特段、毒性影響の報告はありませんでした。

58ページの13行目からの「10. 一般薬理試験」につきましては、資料2に戻らせていただきます。

資料2の58ページの12行目から「10. 一般薬理試験」と記載しております。イヌやネコに静脈内投与した場合、血圧低下や除脈がみられたとなっております。腹腔内投与で呼吸抑制及び停止がみられたとなっております。

25行目から書いてある内容と、32行目から書いてあります神経筋遮断作用について記載しておりますが、こちらの部分につきましては59ページの上になりますが、植田先生からコメントをいただいております。25行目から始まる試験につきましては、「何かで脱分極させて、その上、さらにアセチルコリンなどで収縮させて、ということに取れますが。また『細胞膜に対して安定した作用』とは何を指しているのでしょうか？神経節以降も読みにくく、修正が必要と思います」というコメントをいただいておりますので、こちらの内容をどうするかについて御検討をいただければと思います。

59ページの2行目から「11. 微生物学的影響に関する試験」を記載しております。

3行目からは、食品安全委員会で行いました調査事業の内容を示しております。結果は表31に示しております、こちらの結果から微生物学的ADIの算出に用いるMIC_{calc}は9.83 µg/mLとなっております。

14行目から始まります「(2) ヒト臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)」、60ページの3行目から始まります「(3) 主要な腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)」について、それぞれ表32、表33と記載をまとめてございます。

61ページの9行目から「(4) 糞便結合試験」として記載しております。

「① *in vitro*試験」につきましては、イヌ糞便を用いた試験につきましては、12行目からになります。結果としまして、最初、糞便の固形物との沈殿物に約75%が含まれるようになっておりましたが、洗浄や酸によって抽出すると47%が含まれたとなっております。

ヒトの糞便を使った*in vitro*の試験につきましては、20行目からの試験におきましては、結果としまして、500 µg/mLまでの濃度で、添加量の83~98%までが糞便に結合していたとなっております。

62ページの4行目からのもう一つの試験につきましては、結果としまして、10行目の右

のほうになります。糞便1 gに対して添加するネオマイシンが5 mg以下の場合、ほぼ100%の結合率であったとなっております。

15行目から「②*in vivo*試験」を記載しております。

24行目から、ヒト腸内細菌叢定着マウスというものをを用いた試験になっておりまして、ネオマイシンを飲水投与して、糞便を採取して微生物学的影響を調べております。結果としましては、29行目からになりまして、1 g/L投与群においては、35日間、菌数の変化はなかったとなっております。2または3 g/L投与群においては、菌数が変化しております。

以上のことから、JECFAやEMEAにおきまして、本試験におけるNOELを1 g/L (125 mg/kg体重/日相当) としております。

38行目から、本専門調査会の判断も同様に記載しておりまして、この場合はNOELにさせていただきますが、本試験におけるNOELを125 mg/kg体重/日と判断したとしております。

64ページの上から「Ⅲ. 国際機関等における評価」ということで、「1. JECFAにおける評価」の経緯を記載しております。

6行目、1994年の第43回会議におきまして、ネオマイシンの遺伝毒性試験が限られていることから、暫定ADIを設定しております。その際、毒性学的ADIは、モルモットの90日間経口投与毒性試験でみられた聴器毒性に基づきましたNOEL6 mg/kg体重/日に安全係数200を適用しまして、30 µg/kg体重/日ということにしてございました。微生物学的ADIは、15行目からの式に基づきまして、160 µg/kg体重/日としてございました。暫定ADIとしまして、毒性学的ADIの30をとってございました。

ただ、1996年の第47回会議におきまして、新しく遺伝毒性試験が提出されましたので、それに基づきまして、毒性学的ADIのモルモットの試験は安全係数を100にしまして、ADIは60 µg/kg体重/日となっております。

2003年の第60回会議にも再度評価しておりますが、結論としましては、ADIを変更する必要はないと結論をされております。

38行目から「2. EM (E) Aにおける評価」になっております。毒性学的ADIにつきましては、JECFAと同様に、モルモットの90日間経口投与毒性試験のNOEL6 mg/kg体重/日に安全係数100を適用して、毒性学的ADIを60 µg/kg体重/日となっております。微生物学的ADIにつきましては、65ページの2行目からになりまして、3行目の式に基づきまして、160 µg/kg体重/日となっております。低いほうの毒性学的ADIを採用しております。

15行目から「3. 豪州政府における評価」を記載しておりまして、モルモットの試験に基づきまして、ADIを0.06 mg/kg体重/日としております。

国際機関等における評価までは以上になります。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま生殖発生毒性試験から始まって国際機関における評価まで御説明いただいたわけですが、まずは机上配布資料の46ページにお戻りください。生殖発生毒性試験について

は、46ページの15行目の3世代生殖毒性試験のラット並びに47ページの5行目、同じくラットの発生毒性試験の2試験についてです。小林専門委員から47ページの15行目に参考資料扱いとしてよいという点についてコメントをいただいているところですが、そこも含めまして、小林先生から生殖発生毒性試験を少しおまとめいただいでよろしいですか。

○小林専門委員 7の(1)と(2)は同じF₀を使った実験で、(1)のほうは3世代生殖試験をやっています、それでよいと思うのですが、(2)のほうでF_{2b}を使って発生毒性試験をやっています。すなわちF₁の雌を2回交配して、2回交配目の動物を使っているようなのですが、最初の投与量6.25とか12.5または25 mg/kg体重/日で、なぜか妊娠6~15日にかけて用量を上げて投与しています。その理由がよくわからなかったもので、元データがどうなっているかということを経理局に聞きまして、データがないかと聞いたのですが、インハウスデータということでデータがないということで、あくまでもここで一旦高くして、また戻しているのですが、参考資料としてよいと考えました。

ただ、そのように濃度を一旦高くして戻すということが、ノーマルな実験というか、結論を導くのによい実験かどうかというところがあるので、参考資料としてよいと一旦は言ったのですが、削除するというのも含めて、どちらかを御検討いただいたほうがよいのかなと思いました。

○今井座長 ありがとうございます。

詳しく御説明いただいたところですが、確かに用量がほんの少し変更されたわけではなくて、桁が違うほど変更になっていると。最終的に今回の場合は毒性がなかったということなのですが、なかった用量が果たしてどこにあるのかということもよく見えないということで、参考資料扱いではなく、この実験自体を削除してはどうかということも含めてコメントをいただいたところですが、ほかの先生方から御意見を聞かせていただければと思いますが、いかがでしょうか。

小林先生に質問ですが、今回、ネオマイシンは、ほかの項目に関してはデータがかなり多いところで、生殖発生毒性試験が46ページの「(1) 3世代生殖毒性試験 (ラット)」の1つになってしまうということに関して、全体的なこの剤の評価に対する大きな影響はないということでもよろしいですか。

○小林専門委員 このデータを削除してしまうと生殖発生毒性試験の引用が1つになってしまうので、私もそこで参考資料にするのか、削るのかというところで迷いもあったのですが、全体のバランスを考えて、もしなくてもよければ、ないというのでもよいと思いますし、そこら辺が難しいのですが、ノーマルな実験をやっていないというところでは、結論を導くには難しいというか、違和感があると感じざるを得ないというのは印象です。

○今井座長 ありがとうございます。

なかなか削除か参考資料扱いかというのは判断が難しいところではありますが、小林先生からもコメントがありましたが、試験単独での評価に関しては非常に難しいが、結論的に参考資料の中でも限られた用量といえますか、低いほうの用量で見積もった場合でも毒

性及び催奇形性がなかったというエビデンスはあるというようにもとることができますので、参考資料として残すという方向で取りまとめさせていただければと思います。

そのほかの生殖発生毒性試験に関して、特にコメントがなければ、先に進めます。その他の毒性試験ということで種々の試験がございます。47ページにおきましては、各先生方からも事前のコメントはいただいておりますが、よろしければ、先に進みたいと思います。

48～49ページになります。事務局からの質問で、32行目のボックスになります。この訳でよいかどうかということで、英文が2行目にわたって記載されています。中山先生、宮本先生、吉田先生から御修文をいただいて、いずれも一部を除いて、内容に大きな変化はないので、日本語的な流れとして、基本は中山先生の御修文に合わせるとして、1つ御議論いただきたいのは、「尿細管上皮細胞内の顆粒の増加」という点に関しまして、宮本先生は「顆粒の増加」のままですが、吉田敏則先生からは「顆粒変性」と御修文をいただいているところです。この点につきまして、吉田先生からコメントをいただけますでしょうか。

○吉田専門委員 少し意識というか、意味を想像しながら変えたのですが、本剤がミトコンドリアのリボソームに標的があり得るということと、43ページの(5)のウサギの試験で顆粒変性という言葉が使われているので、それと合わせるという意味で統一してもよいかなと思いました。ただ、それが適切な解釈ではないということであれば、原案どおりでも構いません。

○今井座長 ありがとうございます。

先ほど吉田緑委員からも、この剤のプロファイルという意味で腎臓の所見に関して触れていただいていたのですが、最終的に腎障害にまで至るような所見であるということなので、私自身も顆粒の増加ということよりも顆粒変性にしてもよいと思ひまして、中山専門委員のコメントをベースに、この群において、腎障害は経度で尿細管上皮細胞の顆粒変性と上皮の剥離がみられる程度であったというような取りまとめにさせ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。ありがとうございます。

先に進めます。次にまた事務局からのボックスがございまして、まずは単位の記載については事務局案でよろしいかと思うところであります。2つ目の「窒素停留」という言葉に関して、中山先生と山中先生から同じ修文で「高窒素血症」でいかがでしょうかというコメントをいただいでいて、こちらで取りまとめさせていただきたいと思ひます。特に追加の御発言がないようであれば、先に進めたいと思ひます。

引き続きまして、50～51ページにお進みいただきまして、3行目に事務局からのボックスがあり、60 mg以上投与群はGFR及びRPFが正常時の15%以下に減少した。これはそのように読めないということで修文をしたということではありますが、ここに関しましては先生方から事前に特にコメントはございませんので、事務局案どおりに進めさせていただくという形でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

次は15行目から始まるモルモットの聴器毒性に関する試験。まず、16行目の90日間経口

投与試験におきまして、一部修文、赤字で事務局からの提案がなされていて、こちらに関しては陽性対照群の被験物質がネオマイシンB硫酸塩かどうかということが推測になるが、追記したということで、推測というのはいかがなものか。原典に戻れないかと事務局に私からお願いをしたのですが、これも評価書評価で戻ることができないということで、推察というところはこれ以上の文章にすることができないので、事務局案どおりということで進められればと思います。

引き続きまして、51ページの4行目の事務局からのコメントとして、最終的なJECFAでの評価にも関連することになりますが、ネオマイシンB硫酸塩の10 mgという値が換算すると6.8になるが、JECFAとしては6という値をベースにして評価されているということですが、これも先ほど吉田緑委員からのコメントも踏まえて、複数の見地からしますと、6のままでよいと思われまので、特に先生方から御意見がなければ、6で進めるという形での取りまとめにさせていただければと思います。

51ページの21行目、事務局から訳の問いかけに関しまして、中山先生からOKの返答をいただいていますので、これで進めるということで、幾つかのポイントが50ページ、51ページにございましたが、もし今の取りまとめでよろしければ、先に進みますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

52～53ページに進んでいただきまして、聴器毒性に関する幾つかの試験に関する記載、あるいは腎毒性も含めて、53ページに行きますと、ヒトにおける腎毒性及び聴器毒性に関する記載がございますが、特にこちらはコメント等をいただいておりますので、もし追加の御発言がなければ、先に進みたいと思います。

54～55ページも同様でございます。55ページの5行目からの「(3) 聴器毒性とミトコンドリアDNAの変異に関する知見」に関しては、人種を問わず一部の人に関してはアミノ酸置換を伴う遺伝子、恐らく今だったら遺伝子の多型という言い方をするのかもしれませんが、引用文献におきましては一貫してミューテーションと記載されているので、原典のままの訳で進めるということで、事務局案どおりということにさせていただければと思います。そのほか、特にコメントがなければ、先に進めます。

55ページの38行目の「(4) 過敏性に関する知見」にかかわることですが、56ページの6行目、事務局に「dermal delayed」という所見と「epidermal sensitivity」という所見に関しての訳が直訳でよいかということに関して、山中先生からコメントをいただいています。山中先生のコメントを生かすような形でもし修文案といたしますか、文章に括弧でつけくわえるとか、そういう御意見があれば、いただければと思います。

○山中専門委員　そこまで実は考えていなかったのですが、これは触ってそのまま皮膚炎が起きるのか、感作するのかという、そのところが言いたいわけなので、少し考えて、後で提出させていただこうかと思います。

○今井座長　ありがとうございます。

川本先生、どうぞ。

○川本専門委員 この「dermal delayed」と「epidermal sensitivity」というのは、文献がすごく古いものではないかと思うのですが、昔まだアレルギーの分類がしっかりできていなかったとき、細胞レベルでどんなことが起きているか、そういうことがわかっていたときに皮膚科医に使われていた用語でして、現在では、適切でないかなど。言うならば、今どういう解釈になっているかというのと、その当時言われていた「dermal delayed」は、接触性皮膚炎の遅延型過敏症というIV型のアレルギーです。この「epidermal sensitivity」のほうは、即時型の接触性過敏症で、最近の論文でもネオマイシンは非常に感作性が強いと。それが55ページに書いてある感作指数が低いというのと現在の疫学の結果とが合っていないなという印象を持ちました。事務局に間に合うようにフィードバックできればよかったですのですが、できなくてすみません。

これに関しては、先ほど山中先生もおっしゃっていましたが、もう少し文献等とか最新のデータを見て出したほうが、今はアレルギーの患者さんとかも多いですし、よいのではないかと。たしかアメリカではネオマイシンをトピカルアプリケーションと言って、皮膚等に感作した場合、10%以上の過敏症の発生とか、地域によって違うのですが、そういう報告があったように思いますので、ここはもう少し文献を最新のものも見ながら、修正したほうが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、山中先生と川本先生から詳しいコメントをいただきましたので、修正案をできれば事務局で御提案いただいて、それを両先生にお送りして御確認いただいて、さらに修文が必要であれば、修文をいただくという点が1つ。

もう一つ、少し気になりましたのは、全体的な評価書案の中で感作性に関する知見がひょっとしたら現代に合わせると十分でない可能性もあるというので、川本先生、もし可能であれば、そのような追加の参考資料になるような文献等があれば、事務局にお届けいただいて、今の評価書案を削除する必要はないと思うのですが、一部追記して、より現代的な知見にまとめ直すということが進められればと思いますので、事務局と先生方で御対応をよろしく願いいたします。

○川本専門委員 承知しました。

○吉田委員 川本先生に1つお願いしたいのですが、新しい知見を加えていただくに当たり、今回、直接これを手に塗るとか、そういうことではなくて、飼料中を介してのハザードがどの程度かがもし知見としておわかりになるのであれば、追記していただきたいです。飼料で添加した場合にどうなのかというお立場から文言を書いていただけると大変ありがたいと思います。よろしく願いいたします。

○川本専門委員 わかりました。その観点でも調べてみます。

○今井座長 ありがとうございます。よろしく願いいたします。

56～57ページです。文言だけで恐縮ですが、56ページの16行目からの文章に関しましては、以前に点耳薬としてネオマイシンを投与されていた人が、しばらくおいて増悪を示す

ようになったということで、previouslyと書いてある「以前は」のような文章を少し3文字程度、加えていただいたほうがわかりやすいかなと思いました。

57ページに進みまして、吉田専門委員から9行目、生検標本に関する所見で、粘膜絨毛の短縮という形で修文をいただいています。より適切に修文されていると思いますので、このまま進めてまいりたいと思います。

毒性あるいはその他の試験に関するところを今、机上配布資料で確認いただきましたが、再び資料2にお戻りいただいて、資料2の58ページです。

12行目からの一般薬理試験のところに関して、59ページに植田先生からのコメントをいただいているところです。要は58ページの28行目から始まる記載の意味がどうもしっくりこないという御意見だと思うのですが、植田先生、もし御説明をいただければ、お願いしたいと思います。

○植田専門委員 もとの資料を見てみたのですが、濃度も載っていませんし、このとおりの文面で、これ以上はどうしたらよいのかと思ってしまったのですが、言っていることは、アセチルコリンとか塩化カルシウムで脱分極した後に、このネオマイシンをやったら何もなかったということを言いたいのだろうと思うのですが、その後の阻害作用は細胞膜に対して安定した作用と言われても、安定とは何だろうという、全くわからない。次のところも文章が行ったり来たりしているような感じなので、ここは前の文献を引用しているようなので、その引用文献があれば、また何かわかるのかなと思ったところです。ただ、今のこの状況の中で、推測で直してよいのかどうかというのが全然わからなかったなので、そのコメントです。

○今井座長 ありがとうございます。

私自身がこの一般薬理試験の一連の記載を見て思いましたのは、例えば、32行目にネオマイシンの神経筋遮断作用という文言も出てきて、毒性のところであらゆる血の所見などが、こちらの一般薬理作用につながるような印象ももちまして、全体の解釈としては場合によっては重要な内容も含まれているように見受けております。

今、植田先生からコメントをいただきましたように、事務局のほうで引用として2つ、具体的な著者名と年号が書かれている資料があるようですので、そちらの存在を確認していただいて、もしあれば、植田先生にお送りいただき、文章は場合によっては変わってしまってもよいように思いますので、評価書案として有益になる方向で御修文をいただければと思います。植田先生も申しわけありませんが、御協力をよろしくお願いいたします。

一般試験に引き続いて、59～60ページに微生物学的影響に関する試験ということで進んでまいりますが、既に諸外国あるいは国際機関での評価に使われているデータに加えて、食品安全委員会としての現代の評価もなされているというところです。ここは全体的に特に大きな修文はいただいているのですが、御専門の先生から微生物学的影響に関してコメントはよろしいでしょうか。

もしなければ、先に進めたいと思います。同じく関連することとして、61ページ、62ページ

ージには、糞便結合試験の結果も記載されていて、かなりの割合で糞便結合するというようなデータですが、最終的にJECFAでは、このa、bのデータは糞便結合率を算出するのは十分なデータではないという評価がされていて、データとして追加されていないので、現時点においても置かれている状況としては大きな違いはないというようなことだと理解しています。

細かいことですが、62ページの5行目の「本試験では、上述の試験より糞便の濃度は高く」は「糞便中の濃度は高く」というようなことだと思しますので、そちらは事務局で必要に応じて修文をお願いいたします。

62～63ページまでもしコメントがないようでしたら、引き続きまして、64ページからの国際機関等における評価ということで、事務局でおまとめいただいています。

64ページの6行目にありますように、JECFAにおいては当時、遺伝毒性試験に限られているというようなこともあり、最終的に遺伝毒性があるのかないのかという結論が難しかったということを踏まえての安全係数などが記載されているわけですが、本日の本専門調査会におきましては、遺伝毒性試験については1つの結論、または異なった形での結論をいただいたということですので、最終的には食品健康影響評価のところにつながっていくところであると理解しています。

65ページのところまで特に御発言がなければ、引き続き、事務局から説明をお願いできますか。

○水野評価専門官 それでは、66ページの「IV. 食品健康影響評価」について御説明いたします。

2行目から、薬物動態試験におきまして、動物体内への吸収率が低く、経口投与では大部分が未変化体として糞便中に排泄され、非経口投与では尿中に排泄されたと記載しております。

残留試験につきましては6行目から記載しておりまして、未変化体のネオマイシンが残留マーカーとして用いられ、腎臓で最高濃度を示し腎臓中に最も長く残留したと記載しております。

11行目から遺伝毒性について、遺伝毒性試験のところに書いてあります内容をこちらに記載しております。*in vitro*及び*in vivo*の染色体異常試験において陽性の結果が得られた報告があるが、これらの試験の実施時期は1980年代以前に行われたもので、GLPに適合した試験ではなかった。また、陽性対照はないなど試験条件等に不備があった。一方、これらの試験以降に実施されてGLPに適合した*in vitro*の復帰突然変異試験及び遺伝子突然変異試験並びに*in vivo*の染色体異常試験において、いずれも結果は全て陰性であったことから、ネオマイシンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、ADIを設定することは可能であると考えられたとしております。

18行目から、先ほど御審議いただきましたラットにおける慢性毒性及び発がん性試験につきましては、評価資料ということになるかと思しますので、「参考資料であるが」という

部分は削除させていただきます。ラットにおける慢性毒性及び発がん性試験において発がん性はみられなかったとなっております。

21行目から「1. 毒性学的ADIについて」を記載しております。モルモットを用いた90日間の聴器毒性試験で得られたNOAEL 6 mg/kg体重/日に安全係数100を適用しまして、0.06 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。

27行目から「2. 微生物学的ADIについて」になります。こちらは先ほど御説明しました食品安全委員会の調査事業で調査されたMIC_{calc}の0.00983 mg/mLを用いまして、33行目から記載しておりますVICHの式に当てはめまして得られた微生物学的ADIは、0.036 mg/kg体重/日となっております。

ただ、こちらの式につきまして、分母に使っております、1という、細菌が利用可能な経口用量の分画の部分の数値につきまして、67ページの5行目から事務局のボックスとしてお伺いしております。現在のVICHの算出において、食品安全委員会の判断としては1としておりますが、この1のままでよいかということをお伺いしております。JECFAにおきましても1としておりますが、JECFAにおいて、糞便結合率に関してはデータが不十分であるというような判断から、糞便結合率による補正をしておりません。一方、先ほど御説明しましたとおり、糞便結合試験において、かなりの高確率で結合するような結果になっておりますので、1という数値でよいかどうか御検討をいただければと思います。

7行目からの「3. ADIの設定について」は、経口用量の分画の数値について御検討いただいた後、その数値によって変更になるかと思いますが、現在こちらに提示させていただいておりますのは、微生物学的ADIのほうが毒性学的ADIより小さいことから、ネオマイシンのADIとしては0.036 mg/kg体重/日ということに記載させていただいております。

以上になります。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から説明していただいた内容と繰り返しになりますが、集積のターゲットとしては腎臓あるいは肝臓ということが記載され、毒性に関しましては、遺伝毒性に関しましては、本専門調査会におきまして、GLPに適合した試験を評価対象として、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、ADIを設定することが可能であったという結論。また、先ほど少し議論になりましたラットにおける慢性毒性及び発がん性試験において、発がん性は認められなかったということに関しましては、今、少しだけ戻ります。

机上配布資料の44ページになります。先ほど吉田緑委員から、全体の毒性プロファイルを見て評価していけばよいのではないかというコメントをいただきまして、こちらに戻っているわけでありまして。44ページの22行目あたりから、1つのプロファイルとして、25 mgの雄3例に聴覚障害が認められたということが明記されています。24行目におきましては、ほかの検査項目では投与に起因する影響はなく、発がん性はみられなかったということで、本試験については結論されているところであり、最終的な取りまとめの提案としましては、本試験、慢性毒性/発がん試験におきましては、参考資料としての括弧書きを外すというこ

とにさせていただければということで、もし御意見があれば、後ほどお聞かせいただきたいと思えます。

資料2にお戻りいただきまして、毒性学的ADIについては、最も低いNOAELが得られたのは、モルモットの6 mgであるということ。微生物学的ADIについても先ほどお認めいただいたとおりであります。67ページの5行目、事務局からの四角にあります。糞便の結合試験の結果、結合率が非常に高いということがありましたが、JECFAの理由としては十分な糞便結合率に関するデータがないということでコメントをされていて、本専門調査会におけるコメントとしても、66ページの37行目の脚注cに「ネオマイシンとヒト糞便との結合試験では83～100%の糞便結合がみられたが、実験データが不十分であり」という文章が付記されています。

そのようなことを踏まえて、係数が1でよいかどうかという点に関して、念のために御意見をいただければと思えますが、荒川先生、いかがでしょうか。この事務局案どおりでよろしいでしょうか。

○荒川専門委員 はい。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、ほかの先生方も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、お認めいただいたということで、最終的な67ページの7行目の「3. ADIの設定について」に関しては、ネオマイシンに関しては微生物学的ADIの0.036が毒性学的ADIの0.06より小さいことから、ネオマイシンのADIとして0.036 mg/kg体重/日を設定することがより適当と判断されたということです。

繰り返しになりますが、結論としては、ネオマイシンの食品健康影響評価につき、ADIとして次の値を採用する。ネオマイシン0.036 mg/kg体重/日。暴露量については、当該評価結果を踏まえ、暫定基準値の見直しを行う際に確認することとするという結論であります。

以上で結論をお認めいただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○今井座長 ありがとうございます。

最終的な結論をお認めいただいたということで、事務局としては資料2をもとにして、評価書案のさらなる取りまとめをいただくということで、何人かの先生方には少し修文のお願いですとか御確認をしているところですが、最終的に事務局での取りまとめをよろしくお願いいたします。

以上ですが、その他に入ってよろしいですか。

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。

○大倉課長補佐 本日も長時間の御審議をまことにありがとうございました。その他は特にございませませんが、次回の調査会は2月24日金曜日の午後を予定しております。改めて議

題等に関しましては御連絡を差し上げますので、引き続き、どうぞ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。

その他ということですが、先生方から何か御発言はございますか。よろしいですか。

○水野評価専門官 先生、申しわけありません。1点だけ、亜急性毒性試験のところで、病理のものを主体にした試験について、採用するのかもしれないのかといった御発言をいただいているかと思えます。机上配布資料の42ページの27行目からの(4)の試験です。

○今井座長 この試験について、私から提案させていただきます。それに対するコメントをいただければと思います。本試験については、病理組織学的な所見のみの評価であって、全体的な毒性のプロファイルという意味での評価は非常に難しいということ。吉田敏則専門委員から御意見をいただきましたけれども、20 mgの投与群で重篤な異常所見としてはなかったという記載があるのですが、ここの解釈についても非常に解釈が難しいということで、事務局の提案どおり、参考資料としてNOAELの設定はしないということで、43ページの6行目、7行目では「5 mg/kg体重/日以下投与群では、変化がみられなかった」という記載にとどまっていますけれども、この記載にとどめて、NOAELは明記しないという形で取りまとめをしたらいかがかと思えますけれども、先生方から追加の御発言はよろしいでしょうか。

病理の先生、中山先生、今の取りまとめでいかがでしょうか。

○中山専門委員 座長の御提案でよいかと思えます。病理所見も不正確で、余り信頼性が置けないというところもありますので、座長の御提案でよろしいかと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

中山先生からお墨つきもいただき、先ほど吉田敏則先生からもコメントをいただいて、非常に心強く取りまとめさせていただける次第になりましたので、そのようをお願いいたします。

それでは、事務局からもございましたが、長時間にわたって御審議をありがとうございました。本日の専門調査会を終了いたします。

(了)