

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 第 76 回会合議事録

1. 日時 平成 19 年 6 月 22 日 (金) 14:00～16:22

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品に係る食品健康影響評価について

・チアンフェニコール、豚の繁殖・呼吸障害症候群 (PRRS) 生ワクチン

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、明石専門委員、井上専門委員、小川専門委員、鈴木専門委員、

津田専門委員、寺本専門委員、長尾専門委員、中村専門委員、林専門委員、

藤田専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員)

見上委員長、小泉委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、國枝評価課長、猿田評価調整官、増田評価課長補佐、井上係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (平成 19 年 6 月 21 日現在)

資料 2 チアンフェニコールを有効成分とする牛及び豚の注射剤 (ネオマイシン  
注射液及びバシット注射液) の再審査に係る食品健康影響評価について  
(案)

資料 3 チアンフェニコールの食品健康影響評価について (案)

資料 4 チアンフェニコールの微生物学的 ADI について

資料 5 チアンフェニコールの諸外国における評価状況について

資料 6 豚の繁殖・呼吸障害症候群（PRRS）生ワクチン（インゲルバック

PRRS 生ワクチン）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）

#### 参考資料

#### 6. 議事内容

○三森座長 定刻となりましたので、ただいまから第 76 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、青木専門委員、江馬専門委員、渋谷専門委員、嶋田専門委員、平塚専門委員が御欠席でございまして、12 名の委員が御出席です。

それでは、審議に入りたいと思います。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第 76 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料などの確認をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、議事に入らせていただきます。

まず、資料の確認でございますが、本日の議事次第、委員名簿、座席表、資料が 1 ~ 6 までございます。

資料 1 「意見聴取要請（平成 19 年 6 月 21 日現在）」でございます。これは今まで食品安全委員会に諮問があつて、動物用医薬品専門調査会で審議する案件について整理させていただいております。

資料 2 「チアンフェニコールを有効成分とする牛及び豚の注射剤（ネオマイゾン注射液及びバシット注射液）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」。

資料 3 「チアンフェニコールの食品健康影響評価について（案）」、これが 21 ページほどあります。

資料 4 「チアンフェニコールの微生物学的 ADI 設定について」。

資料 5 「チアンフェニコールの諸外国における評価状況について」。

資料 6 「豚の繁殖・呼吸障害症候群（PRRS）生ワクチン（インゲルバック PRRS 生ワクチン）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」。

その他、参考といたしまして、チアンフェニコール参考、動物用医薬品専門調査会参考資料ということで、N-メチル-2-ピロリドンなどの資料がございます。

あと、「食品安全委員会における調査審議方法について」という資料を配布させていた

だいております。

資料については以上でございます。不足等ございませんでしょうか。

資料の確認については以上です。

○三森座長 それでは、議題1に入らせていただきます。動物用医薬品の再審査についてです。事務局から説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、資料の順番が逆になって恐縮なのですが、まず最初に資料6を御覧ください。「豚の繁殖・呼吸障害症候群（PRRS）生ワクチン（インゲルバック PRRS 生ワクチン）の食品健康影響評価について（案）」を御説明させていただきます。

インゲルバック PRRS 生ワクチンでございますが、主剤は米国で分離、継代して弱毒化されました豚繁殖・呼吸障害症候群（PRRS）ウイルスMA-104培養細胞順化株（JJ1882株）ということでございます。

効能・効果でございますが、PRRS発症軽減で、ブタの体内におけるPRRS野外ウイルスの増殖を抑え排泄を抑制する。PRRSウイルス感染による小ブタの生産阻害の軽減を目的としているものでございます。

用法・用量でございますが、ワクチンを添付の溶解溶液に溶解して、その2mLを3～18週齢のブタに筋肉内注射する。

保存剤としてネオマイシンが使用されております。

再審査における安全性の知見等についてでございます。

ヒトに対する安全性についてということで、PRRSは妊娠豚の死流産などの繁殖障害と、離乳豚の慢性肺炎などの呼吸障害の異なる病気からなる症候群疾病ということでございます。PRRSウイルスの自然宿主はブタとイノシシということで、ヒトに対する病原性はないとされておりまして、PRRSは人獣共通感染症とはみなされておりません。

インゲルバック PRRS 生ワクチンにつきましては、米国、韓国、カナダ、EU諸国など20か国で使用しております。

主剤でありますウイルスにつきましては、弱毒化されておりまして、3週齢のブタに摂取しても臨床的に異常を示すことはなく、病原性は極めて低いとされております。

保存剤として使用されておりますネオマイシンでございますが、過去にワクチンの添加剤の観点から評価されております。これは、ウエストナイルイノベーターというウエストナイルウイルスに対するワクチンの評価をした際に評価しております。

本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると評価されております。

安全性に関する研究報告でございますが、調査期間中、MEDLINE 等の検索の結果、外国における本ワクチンの接種豚からのワクチンウイルスの垂直及び水平感染を疑う研究報告、それからワクチンウイルスの病原性復帰の可能性を示した報告が得られております。

その観点から「PRRS 隆性農場では使用しないこと」等の制限事項が使用上の注意に追加記載されている次第です。

現時点におきまして、日本における本ワクチンによるワクチンウイルスの垂直または水平感染、病原性復帰を疑う事例報告は認められておりません。

その他の安全性を懸念させる研究報告は得られておりません。

(3) 承認後の副作用でございますが、安全性につきまして、承認取得後、11 施設の 943 頭を対象に調査が実施されておりますが、副作用と思われる症例は認められておりません。調査期間中の情報収集によりまして、2 事例の副作用症例が認められております。その 1 例につきましては、本剤を接種した繁殖母豚 10 頭中 1 頭が発熱し翌朝に死亡した症例。2 例目は、2 週齢の小ブタ 30 頭に本剤を接種して、約 5 分後に全頭が一過性に嘔吐し、翌日には全頭が回復した症例がございます。

1 例目は、適用外の妊娠豚への接種ということで、死亡原因究明も十分に実施されておりません。ワクチン接種との因果関係は不明ということでございます。

2 例目につきましては、30 頭全頭に発症しているので、本剤との因果関係は否定できないのですが、これまでに同様の情報は認められていないという状況でございます。

再審査に係る食品健康影響評価についてでございます。上記のように、豚の繁殖・呼吸障害症候群（PRRS）は人獣共通感染症とみなされていません。また、イングルバック PRRS 生ワクチンの主剤である PRRS ウィルスは、弱毒化されており、ブタに対する病原性も極めて低いとされております。承認後 2 例の副作用報告がされていますが、1 例は本剤との因果関係は不明であり、もう一例は、一過性の症例で、これまでに同様の症例情報はありません。その他の副作用の報告はなく、安全性を懸念させる研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められていないと考えられ、当生物学的製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられるとしております。

以上でございます。

○三森座長 ただいま、事務局から説明がありましたように、本件は生ワクチンですが、人獣共通感染症とはみなされていないということです。ヒトに対する病原性は知られていないということでございますが、ここまでにつきまして、質問などありましたらお願いいい

いたします。

中村先生、いかがでしょうか。

○中村専門委員 問題ないと思います。

○三森座長 どうぞ。

○藤田専門委員 2ページの（2）の赤字で書いてあるところなのですが、「『PRRS陰性農場では使用しないこと』等の制限事項が使用上の注意に追加記載された」というのは、我が国における規制として記載されているのか。外国におけると1行上にありますから、外国の場合ですか。

○増田評価課長補佐 これは、外国でそういう知見が得られたということで、我が国の対応として、本剤を我が国で使う場合に、使用上の注意として、これを記載したということです。

○藤田専門委員 わかりました。

○増田評価課長補佐 何か修文した方がよろしいでしょうか。

○三森座長 この内容でよろしいですか。誤解を招きますか。

○増田評価課長補佐 「本剤の使用上の注意に追加記載された」と「本剤の」と入れておきます。

○三森座長 はい。

ほかにございますか。どうぞ。

○長尾専門委員 ちょっと気になるのですが、30頭全頭に嘔吐が起こった場合に、同じロットのものをほかで使われても異常がなかったとか、そういうことが何かわかっているのでしょうか。このロットに何か問題があったのか。この薬剤の投与と関連している現象なのに、その解析がされてないように思います。

○増田評価課長補佐 副作用報告には、製造メーカーが実施者に対してやり方を指導する副作用情報の調査と、一般的に使われている中で得られた副作用の情報を収集する報告の2種類あります。前者の方は、副作用が起きた場合にしっかりと原因などの把握もすることになるのですが、後者の方につきましては、実際の臨床症例で使われたものの報告で、使用した獣医がそれについて多少考察する程度のものです。その中ではそこまで詳しく報告されていないので、はっきりしないというのが現状だと思います。

○三森座長 どうぞ。

○明石専門委員 若干追加します。この場合は2週齢の小ブタということで、豚も含めて一般に幼若動物というのは非常にナーバスで、GLP環境下でも、このようなデータという

のは結構出でてきます。ただ、プラセボを接種しただけでも、嘔吐、下痢を起こすことはございますし、この場合も恐らく全頭に一過性に出るということは、ストレスがかかった結果ではないかと考えられます。

○長尾専門委員 わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、まとめさせていただきたいと思います。一部、文言の修正がございますが、豚繁殖・呼吸器障害症候群生ワクチンの再審査に係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられ、当生物学的製剤が適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられるということで、資料6を基にいたしまして報告書を作成させていただきたいと思います。

各専門委員におかれましては、必要に応じて御意見を伺うことがあると思いますが、そのときにはよろしくお願ひいたします。

それでは、事務局、作業をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 わかりました。本日、御意見をいただきました内容につきましては、座長の指示をいただきながら、事務局で内容を修正しまして、各委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。

本案につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きをいたします。意見募集で寄せられました意見への対応につきましては、事務局で内容をとりまとめさせていただきまして、必要に応じて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。

○三森座長 それでは、次の資料の説明を事務局、お願ひいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、チアンフェニコールについて御説明いたします。

まず、資料2でございますが「チアンフェニコールを有効成分とする牛及び豚の注射剤（ネオマイゾン注射液及びバシット注射液）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」、これは製剤の説明ということになります。まず、これについて簡単に御説明いたします。

ネオマイゾン注射液及びバシット注射液ですが、これは同一製剤ということでございます。

主剤ですが、チアンフェニコールです。

効能・効果ですが、適用症は牛の細菌性肺炎、豚の胸膜肺炎で、有効菌種はパスツレラ・ムルトシダ、マンヘミア・ヘモリチカ、アクチノバチルス・プルロニューモニエ、マイコプラズマ・ボビス、ウレアプラズマ・ディバーサムということでございます。

用法・用量でございますが、1日1回体重1kg当たりチアンフェニコールとして、牛、豚につきまして、10～30mg（注射量は0.04～0.12ml/kg）を筋肉内に3日間注射する。休薬期間は牛で21日間、豚で10日間と設定されております。

溶剤でございますが、これはN-メチル-2-ピロリドンとプロピレングリコールが使用されております。

再審査における安全性に関する知見等でございますが、ネオマイゾン注射液及びバシット注射液は、上記のとおり国内では牛の細菌性肺炎、豚の胸膜肺炎を対象に使用されておりますが、主剤であるチアンフェニコールにつきましては、国内では鶏や水産動物にも使用されている。欧洲においても広く使用されており、EMEAでは $2.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、JECFAでは $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日のADIが設定されている。しかしながら、「日本ではADI及びMRLは設定されていない。」と記載していますが、ADIは設定されておらず、暫定の残留基準値は設定されている状況でございますので、その辺を修文をさせていただこうと思います。

外国の評価の状況につきましては、資料5を見ていただきたいと思います。チアンフェニコールの諸外国における評価状況についてということで、まとめさせていただいております。

まず現状としまして、チアンフェニコールは構造的、作用的にクロラムフェニコールと類似して、幅広い抗菌スペクトルを有する抗菌剤であります。現在、動物用医薬品としては、日本、EUで承認され、ブタ、ニワトリ等で経口的に使用されているが、米国では動物用に使用されていません。

チアンフェニコールは、ヒト用医薬品としても使用されているということでございます。

表1に、米国では使われてない。EUでは、1997年からこれらの動物に使われている。日本でも、1969年からこういった動物に使われているということです。「スズキ目魚類、ブリ、マダイ、まあじ、ティラピア」と記載しているのですが、ここに書いている魚は全部スズキ目魚類になりますので、「スズキ目魚類（ブリ、マダイ、ティラピア）」という形にしていただければと思います。

諸外国における評価状況ですが、先ほどの資料2にも書いてありますように、JECFAとEMEAで評価されております。EMEAの評価を22行目から記載しております。2ページ以降

の表 3 にあります試験が評価に供されておりまして、毒性学的な ADI は  $45 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日で、これはラットを用いた 13 週間の亜急性毒性試験に安全係数 200 を加味して行っております。一方、微生物学的 ADI として  $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日が得られております。

JECFA におきましても評価されておりまして、一番最近の評価でいきますと、2 ページ、3 ページの表 3 にある資料で評価されておりまして、毒性学的な ADI は、ラットを用いた 2 年間発がん性試験の NOAEL  $5 \text{mg}/\text{kg}$  体重/日に安全係数 100 を加味した  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日です。一方で微生物学的 ADI は、 $5 \text{mg}/\text{kg}$  体重/日が設定されておりまして、結局、微生物学的 ADI の方が低いということで、この値が ADI として設定されております。

EMEA と JECFA の微生物学的 ADI の根拠は、両方とも *Fusobacterium* ということで、数字は同じなのですが、計算式のパラメーターの違いによって、最終的な ADI の数字が変わっているという状況です。

また、資料 2 に戻っていただきて、下の方に記載しておりますが、「溶剤として使用されている N-メチル-2-ピロリドンは、EMEAにおいて、 $0.2 \text{mg}/\text{kg}$  体重/日の ADI が設定されているが、急速に代謝され、排出されることから MRL は設定されていない。また、高い溶解性を持つことから、医薬品添加物や化粧品にも使用されている。」ということで、これにつきましては、お配りしております「動物用医薬品専門調査会資料（N-メチル-2-ピロリドン、プロピレンジリコール、ポリエチレンジリコール）」と記載した資料の 5 ページ目に EMEA の Summary Report(2)がございます。11 ページにその結論が載っております。Conclusions and recommendation の部分で、ADI は  $0.25 \text{mg}/\text{kg}$  体重/日、これは 7 ページの上に 10 番という段落ナンバーがありますが、このイヌの 90 日の亜急性毒性試験で血小板の有意な増加が見られたということです。それが見られなかった  $25 \text{mg}/\text{kg}$  体重/日の濃度が NOEL として設定されており、これを 100 の不確実係数で割って、この値を求めているということでございます。

次の 11 ページにまた戻っていただきまして、Conclusions and recommendation の 2 つ目、N-メチル-2-ピロリドンですが、これは急速に広範囲に代謝されて排出される。

Conclusions and recommendation の 3 つ目、摂取 1 日後には、ブタとウシについて、食用組織におけるトータルの残留量が ADI の 66% まで落ちるということが記載されております。これは恐らく EU の国民摂取量調査から推定していると思います。

特に 10 ページの 23、24 段落目を見ていただければと思いますが、これは  $41.32 \text{mg}/\text{kg}$  注入しているデータです。今回のチアンフェニコールの注射剤で算出しますと、大体 20~60  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日を注入することになります。この  $41.32 \text{mg}/\text{kg}$  体重/日で注入した場合、

23段落目11行目のウシの試験ですが、これでいきますと1日後には、1万9,930 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ppmに直すと残留量は20ppmまで下がります。それが4日後になると1.6ppm、21日になると0.35ppmになります。仮に1日後の20ppmで算出しますと、100g食べると2mg体の中に入ることになります。

一方で、0.25mg/kg 体重/ 日に体重60kgをかけてやると、15mgという形になりますので、それから比較しても1日でかなり低い量になってしまふのではないかということです。

24段落目はブタで実施している試験です。8行目に筋肉中のトータルの残留量が出ておりまして、これが18ppmということです。ウシの1日後の残留量とあまり変わらない量であるということです。

それが21日後には0.069ppmまで下がってしまうということから、急速に代謝され、排出されると評価しているのではないかと考えます。

また、資料2に戻っていただきまして、プロピレンギリコールでございますが、これはJECFAにおいて25mg/kg 体重/ 日のADIが設定されており、食品添加物としても使用されております。これは、日本においても食品添加物として使用されておりまして、うどんで2%、その他の食品で0.6%という基準がございます。

EMEAにおきましては、毒性が低く、急速に代謝され排出されることからMRLを設定しておらず、FDAにおきましては、「一般に安全と認められる」(GRAS: Generally Recognized as safe)ということでMRLは設定されておりません。

次の安全性に関する研究報告でございますが、調査期間のMEDLINEを含むデータベース検索の結果、分析、耐性菌に関して複数報告されていますが、安全性を懸念させるような報告はないとされております。

(3) 承認後の副作用でございますが、調査期間中に牛519頭、豚536頭の調査が実施されておりますが、いずれも新たな副作用は認められておりません。

再審査に係る食品健康影響評価についてです。本製剤はウシ及びブタに筋肉内注射されておりますが、日本において詳細な毒性の評価が実施されていないことから、主剤であるチアンフェニコールについて別添のとおり評価を実施し、ADIを設定したということで、ADIが設定できるということであれば、ここにADIの数値を入れます。チアンフェニコールの食品健康影響評価としては、ADIとして次の値を採用することが適切であると考えられる。

溶剤のN-メチル-2-ピロリドン及びプロピレンギリコールにつきましては、現在の使用状況や外国評価機関における評価及び休薬期間を考慮すると、これらの溶剤が食品を通し

てヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられるとしております。

また、本剤は、薬剤耐性菌を介した影響についても考慮する必要があり、これについては、なお検討中であるとしております。

その評価書(案)については資料3になりますて、22行目までの薬剤の概要については、構造式はこういう構造式で、クロラムフェニコールに似ているということで、それ以外は今まで記載してある内容の中から、使用目的及び使用状況等については記載させていただいております。

まず、ここまでいかがでございましょうか。

○三森座長 ありがとうございました。資料2と資料3の薬剤の概要です。それと資料5のチアンフェニコールの諸外国における評価状況について説明があったわけですが、ここまでについてコメントがありましたらお願ひしたいと思います。

どうぞ。

○藤田専門委員 N-メチル-2-ピロリドンが○○○入っているということですが、プロピレンゲリコールはどれぐらい入っているのですか、やはり○○○ですか。

○増田評価課長補佐 これは○○○ということですので、おおまかなのですが、N-メチル-2-ピロリドン○○○とチアンフェニコール○○○で○○○入っています。その残りの成分がプロピレンゲリコールではないかと思います。比重によって多少変わるとと思うのですが、おおまかに言って○○○ぐらい入っているのではないかと思います。

○三森座長 よろしいですか。

○藤田専門委員 もう一つですが、休薬期間を置かなければいけないというのは、N-メチル-2-ピロリドンにはプロピレンゲリコールの残留があるということだろうと思うのですが、ウシが21日間でブタが10日間という違いの根拠はどこにあるのでしょうか。

○増田評価課長補佐 これは、チアンフェニコールの残留試験結果から、これは恐らく検出限界で見ていると思うので、チアンフェニコールが検出限界になる時間に、ある程度の余裕を持った時間ということで、21日なり10日が付けられていると思います。評価書の残留試験のところで、チアンフェニコールがどのぐらいで検出限界になるかは記載させていただいております。

○藤田専門委員 そうすると、少し前に御説明いただいたN-メチル-2-ピロリドンが21日目で一定濃度以下になるという理由ではなくて、チアンフェニコールの残留期間の違いが根拠ということですか。

○増田評価課長補佐 はい。そういうことになります。

○藤田専門委員 わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、次を御説明いたします。「2. 毒性試験の概要」ですが、まず「2-1. 吸収・分布・代謝・排泄」というところでございます。1ページの23行目からになります。

まず、ラットにおける単回投与試験が行われております、30mg/kg 体重を静脈内投与したときに、 $T_{1/2}$  は 46.3 分でございました。

30行目、200mg/kg 体重を単回経口投与し、投与後4時間までの尿中からは、90%以上が未変化体として回収された。

32行目、30mg/kg 体重を経口あるいは筋肉内投与して、投与後48時間までの尿中から、それぞれ 62%、47% が回収され、ほとんどが未変化体であった。胆汁中からは投与後4時間までに 3.4 % が未変化体、10-12 % が抱合体として検出された。糞中からは 75 時間以内に 36% が回収され、そのほとんどが未変化体であった。組織中分布では、腎臓と肝臓で血漿中より高濃度が認められたが、脳からはほとんどが検出されなかった。

2ページの1行目、100mg/kg 体重を十二指腸内投与した試験でございますが、総投与量の約 82% が胆汁中と尿中から回収されたということでございます。

6行目、30mg/kg 体重の  $^{14}\text{C}$  標識チアンフェニコール、今この  $^{14}\text{C}$  標識の部分を確認しております。確認が終わり次第、下に注として記載させていただこうと思います。チアンフェニコールを単回経口投与し、尿、糞を採取して調べております。48時間内に総投与量の 97% が排泄され、そのうち 65% が尿中に排出された。糞中には 75 時間までに 30% 以上が排泄されたとされております。

10行目の後ろですが、最も高濃度であったのが肝臓と腎臓であった。投与72時間後には、肝臓以外のすべての組織で不検出となったとされております。

15行目、モルモットにおける単回投与試験が行われております。100mg/kg 体重を十二指腸内単回投与した結果、総投与量の約 31% が胆汁中と尿中から回収され、胆汁からの回収率は約 25% であった。代謝物の約 93% がグルクロン酸抱合体であった。

19行目、100mg/kg 体重の静脈内投与しておりますが、総投与量の約 86% が胆汁中と尿中から回収され、胆汁からの回収率が約 53% であった。代謝物の約 86% がグルクロン酸抱合体であったとされております。

イヌの単回投与試験が行われております。70mg/kg 体重を十二指腸内単回投与して、投

与後 8 時間までの尿中の代謝物が調べられておりまして、8 時間以内に総投与量の 30% が尿中から未変化体として排泄された。筋肉内投与においては、8 時間に内に 24.2% の未変化体が尿に排泄されたとされております。

ウサギにおける単回投与試験が行われております。12.5mg/kg 体重を静脈内投与しまして、総投与量の約 73% が胆汁中と尿中から回収され、そのうち胆汁からの回収率は 1% 程度、代謝物のほとんどが未変化体で、グルクロロン酸抱合体の割合は約 8% であったとされております。

ブタにおける単回投与試験が行われております。単回筋肉内（30mg/kg 体重）投与しておりますと、 $T_{max}$  は 0.5-2 時間、そのときの血清中濃度の  $C_{max}$  は 11.98-16.54 μg/ml、 $T_{1/2}$  は 1.53-1.80 時間でございました。

40 行目の真ん中ぐらいから、血清、肝臓、肺、腎臓の濃度は投与 0.5 時間後に最高値を示して、最高値は血清が 12.72 μg/ml、各臓器は順に 8.77、11.8、51.33 μg/g ということでございました。

3 ページの 4 行目ですが、5 日間混餌（30mg/kg 体重 / 日）投与において、血清中  $T_{max}$  は初回投与後 8 時間、そのときの  $C_{max}$  は 1.28 μg/ml であった。

投与期間中の平均血漿中濃度は、0.22-0.80 μg/mL で、最終投与 4 時間から 5 日後にはほぼ検出限界となっております。

ウシにおける単回投与試験が行われております。単回筋肉内投与が 30mg/kg 体重で実施されておりまして、 $T_{max}$  は 1-2 時間、そのときの血清中濃度は  $C_{max}$  は 11.97-21.27 μg/mL、 $T_{max}$  は 2.88-4.76 時間ということでございました。

30mg/kg 体重の単回筋肉内投与におきましては、血清、肝臓、肺、腎臓、脾臓とも投与 1-2 時間後の濃度はほぼ同様で、その最高値は血清が 18.40 μg/mL、各臓器につきましては、肝臓、肺、腎臓、脾臓ということで、23.75、11.63、56.88、19.79 μg/g であったとされております。

19 行目、ニワトリにおける単回投与試験が行われております。ブロイラーについて行われておりまして、<sup>14</sup>C 標識チアンフェニコールの単回経口（25mg/kg 体重）投与において、血漿中  $T_{max}$  は 1-2 時間、そのときの  $C_{max}$  は雄 6.59 μg/mL、雌 4.58 μg/mL、AUC は 0.97 μg/h/mL であったとされております。24 時間以内に投与量の約 90% が未変化体として胆汁と尿から排泄されております。5 日後における消化管を含む体内の残留量は 1% 未満ということでございました。

24 行目、<sup>14</sup>C 標識チアンフェニコールの 5 日間経口（50mg/kg 体重）投与で行っており

まして、48-72 時間以内に約 95% が未変化体で排泄されております。

28 行目から、ヒトボランティアに対する静脈内（10mg/kg 体重）投与でございますが、 $T_{max}$  は投与直後、そのときの  $C_{max}$  は 10.2-21.6  $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$  は約 2 時間ということでございました。また、500mg のチアンフェニコール経口摂取におきまして、24 時間後までに 51.3% が尿中から検出されたとされております。

ヒトに対するチアンフェニコールの経口投与におきまして、48 時間後には総投与量の 30% が尿中から排出されているとされております。

38 行目、ブタにおける残留試験ということで、ブタにおいて常用量の最高投与群、常用量が 10-30mg/kg 体重ですから、その最高投与群として 30mg/kg 体重を示しております。

2 倍投与群ということで、60mg/kg 体重を 3 日間連続して筋肉内注射をしております。

41 行目、30mg 投与群におきましては、次のページの 3 行目、3 日目以降にはすべての組織において検出されなかつたとされております。ちなみに、2 ページに検出限界以下でと記載しておりますが、ここにその値 0.02  $\mu\text{g/g}$  を記載させていただこうと思います。

2 倍量につきましては、6 行目になりますが、5 日目以降はすべての試料で検出下限値以下であったとされております。

8 行目、同じ試験を異なるブタで実施しております。その結果、30mg 投与群においては、3 日目ですべて不検出であったとされております。

その後、5 日目においては、注射部位筋肉及びその周囲筋肉以外は不検出であったとされているのですが、3 日で殺す群と、5 日で殺す群と、7 日で殺す群と、10 日で殺す群に分けていまして、3 日目で殺す群で不検出になって、5 日目で殺した群、これは 3 例いるのですが、その 1 例で注射部位の筋肉と周囲筋肉で 0.07  $\mu\text{g/g}$  が検出されたということになっております。

7 日目以降についてはすべて不検出であったということで、これは検出限界以下であったということでございます。

2 倍量群につきましては、14 行目以降にありますが、5 日目以降はすべての試料で検出限界以下であったとしております。

16 行目、ウシにおける残留試験が実施されております。これも常用量 30mg/kg 体重と 2 倍量 60mg/kg 体重を摂取して、1 日 1 回、3 日間の連続投与しております。

21 行目にありますように、検出限界は 0.02  $\mu\text{g/g}$  or ml ということです。

24 行目、常用量投与群では、最終投与後 7 日目、2 倍量投与群では 14 日目にすべての部位からチアンフェニコールは検出されていない。

28 行目、同じ試験をほかの施設で実施しております。これも 32 行目にありますように、検出限界  $0.02 \mu\text{g/g}$  or  $\text{mL}$  ということです。

35 行目からが結論ですが、両群ともに、いずれの部位においても漸減し、最終投与後 7 日目には、両群とも 3 例中 1 例の注射部位周囲筋肉から微量のチアンフェニコールを検出するのみであった。14 及び 21 日目では、両群ともにすべての部位からの検出は認められなかったとされております。

以上が、吸収・分布・代謝・排泄の説明でございます。

○三森座長 ありがとうございました。ADME の単回投与試験が、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ、ブタ、ウシ、ニワトリで行われております。更にヒトでのボランティアのデータもございますが、あと残留試験としてブタとウシのデータが記載されております。

ここまでにつきまして、コメントなどありましたらお願ひいたします。

どうぞ。

○長尾専門委員 3 ページの 5 行目の  $C_{\max}$  は  $1.28 \mu\text{g/mL}$  ですね。

○三森座長 よろしいですか。

○増田評価課長補佐 はい。済みません。 $\text{mL}$  に訂正いたします。

○長尾専門委員 あと、例によって標識の位置を欄外に記載するようお願いします。

○増田評価課長補佐 確認し次第、欄外に記載させていただこうと思います。

○三森座長 藤田先生、どうぞ。

○藤田専門委員 1 ページの下の方なのですが、ラットに  $200\text{mg/kg}$  体重のチアンフェニコールを単回投与し、投与後 4 時間までの尿中からは 90% 以上が未変化体として回収されたと記載されておりますが、これは総投与量の 90% 以上が出てくるはずはないですね。総投与量の何 % が出てきて、それで出てきたうちの 90% 以上が未変化体だったという、後の方にはわかりやすく記載されてあるのですが、ここがちょっと不明瞭です。

その下もそうですが、投与後 48 時間までの尿中から、それぞれ 62%、47% が回収され、ほとんどが未変化体であったというのは、これは恐らく総投与量の 62%、47% が回収され、そのほとんどが未変化体ということだと思います。そうすると上の 4 時間までの尿中からは、投与総量の何 % が回収されて、そのうち 90% が未変化体ということだと思うんです。その点の修文をお願いします。

○増田評価課長補佐 わかりました。確認して修文いたしますので、また確認していただきたいと思います。

○三森座長 ほかにございますか。どうぞ。

○津田専門委員 教えてほしいのですが、注射部位とその周辺筋肉とありますが、これは必ず確認できるものでしょうか。

それから、どのぐらいを注射部位とし、そのどのぐらいの部分を周辺としたのでしょうか。

○三森座長 平塚先生は今日お休みですね。注射部位のところは、JECFA で決めているのですね。

○津田専門委員 そうなのだと思います。注射部位は 100g とか、しかし、どのぐらいを周辺と定義したのかということが分からないので、もしよろしければ次の機会までに教えていただければと思います。これをお聞きしている理由は何かといいますと、注射部位の残留濃度がほかに比べて高いということです。そして、その注射部位の残留濃度の検出限界をもって休薬期間を決めているのではないかと思うのですが、このような意味が本当にあるのだろうか。つまり、注射部位は非常に少ないですからね。それで、100 g ぐらいしかないところで、ほんの 1 日に 1 回しか使用しないものです。これはヒトで使われていて、ヒトが大体 1 日 1 g ぐらいまでが、医薬品で使われているようなですから、休薬期間を 20 日というのは非現実的に感じます。もし注射部位の残留濃度で休薬期間を決めているのであれば、リスク評価の話ではないのですが、行政で少し考えていただいた方がよいのではないかと思いましてお聞きしています。

○増田評価課長補佐 注射部位についてですが、休薬期間は注射部位の一番長く残留しているところを取って決めているのが現状です。というのは、食品衛生法で、食品というものは抗生物質を含有してはならないという基準がありまして、どうしてもそこの中で動かざるを得ないのです。残留しているものを出荷するということ自体が、食品衛生法上の問題になってしまないので、今の法律体系の中では、注射部位で残留していないということを確認せざるを得ないという状況にあると思います。先生のおっしゃることはよくわかるのですが。

○津田専門委員 そのとおりだと思いますが、法律というのは変えていくものだと思いましたし、諸外国はどうしていますか。

○増田評価課長補佐 恐らくオーストラリア、アメリカ辺りは、注射部位残留については、ある程度モンテカルロシミュレーションのような形での見極めをして行っていると聞いております。

その辺については、JECFA とかコーデックスとかでも今後議論されてくるのではないかでしょうか。また、VICH でも、その辺のガイドラインについて検討しようという動きもあり

まして、その辺の国際的な状況の流れが出てくれば、変わってくる可能性があると思います。

○津田専門委員 例えは毒性の基準も外国では違いますね。そういう国際的な基準というものを踏まえながら、できるだけ現実に合わせた方に持って行っていただければと思っております。

○三森座長 ほかにございますか。どうぞ。

○中村専門委員 3ページの24行目、ブロイラー(48匹)ではなくて羽です。

○三森座長 羽ですね。

あとはいかがでしょうか。1ページから引用文献が赤字で付いていますね。これはしっかり調べられた方がいいのではないかですか。JECFAが小文字だったり、大文字だったり、そして29行目のdellaというのは、本日配られた補足資料にあります、川崎三鷹製薬株式会社からの資料ですね。その資料2、表紙の著者の名前を見ると、ラストネームがdella bellaです。dellaしか書いてないですね。この辺は引用をしっかりとされた方がいいと思います。

次の2ページ4行目、引用文献で、ここだけ「takashi uesugi et al.」と書いてありますが、通則に合わせれば「uesugi et al.」ですね。この辺も直してください。

○増田評価課長補佐 確認して直します。

○三森座長 他にもありますね。3ページ目の33行目も「azzollinl」これも「a」は大文字ではないでしょうか。

確認してください。

○増田評価課長補佐 はい。

○三森座長 あと本日御欠席の平塚先生から、代謝の部分について何かコメントございましたでしょうか。

○増田評価課長補佐 特にございませんでした。また直して確認をしていただこうと思います。

○三森座長 よろしくお願ひいたします。

ほかにございますか。なければ、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、次は「2-2. 毒性試験」でございます。4ページからになります。

まず、急性毒性試験でございますが、マウスに対する2000mg/kg体重までの筋肉内投与において雌雄とも死亡動物は認められなかったとされております。

5 ページ、ラットに対する 2000mg/kg 体重までの筋肉内投与において雌雄とも死亡動物は認められなかった。

また、経口投与による LD<sub>50</sub> は、マウスでは雌雄とも 7000mg/kg 体重以上。ラットでは、雌雄とも 5000mg/kg 体重以上であったとされております。

8 行目、イヌに対する 2000mg/kg 体重までの経口投与において、死亡動物は認められなかったとされております。

亜急性毒性試験でございますが、ラットを用いた亜急性毒性試験がやられております。まずラットを用いて 50mg/kg 体重 / 日投与群で 4 か月間、200mg 投与群において 2 か月間、400mg 投与群において 10 日間の経口投与における亜急性毒性試験が実施されております。一部は、2 週間の回復期間が設定され、休薬による回復状況が観察されております。

23 行目、臓器重量では、200mg 投与群の雄で精巣、雌で心臓の絶対重量の減少が認められ、特に精巣重量の減少は顕著であった。相対重量については報告されていない。

25 行目、剖検・病理組織学的検査では、すべての投与群で脾臓において白脾髄の萎縮と赤脾髄における赤血球数の減少が用量依存的に認められ、特に 400mg 投与群では、白脾髄が部分的にほとんど消失している例及び赤脾髄の細胞成分が高度に減少している例が認められた。200mg 以上投与群で肝臓における肝細胞索の配列の乱れ、核の濃縮、骨髄における赤血球の減少、副腎皮質の萎縮、精巣の萎縮と精子形成減少が認められております。

脚注 a ですが、結論では肝臓における肝細胞索の配列の乱れ、200mg 投与群以上と記載されているがとあるのですが、よく確認してみると、申請書の概要におきまして、50mg/kg 体重群では、雌雄ともに特記すべき異常は認められなかつたと記載されております。結果のところでは、軽度ながら 50mg 投与群にも同様の所見が記載されているというふうに記載されておりますので、こここのところは今、言ったような形で訂正した方がいいと思っております。

32 行目、これらの所見は、一部の例で軽度ながら残存が認められたものの、各臓器はほとんど正常な組織像を呈した。試験項目が不足しており、本試験における NOAEL は求められなかつたとされております。 37 行目、ラットを用いた経口投与における 6 か月間の亜急性毒性試験ということで、0、50、100、200mg/kg 体重で試験をしております。

6 ページ、2 行目の後ろから、200mg 投与群で投与開始直後から食欲減退や下痢症状を示すなど状態が悪化したということでございます。

8 行目、摂取量、血液生化学的検査、尿検査については報告されておりません。血液学的検査につきましては、6 か月間の投与終了時にヘマトクリット値のみ測定されたが、特

に異常は認められなかったとされております。

臓器重量におきましては、100mg 投与群で肝臓及び精巣の絶対重量が対象群と比較して低値を示したが、相対重量では差が認められなかったとされております。

13 行目、100mg 以上投与群で脾臓の白脾髄の萎縮と赤脾髄における赤血球の減少、下垂体の酸好性細胞の減少、精巣の萎縮及び精子形成の減少、副腎皮質の萎縮が認められております。

ラットを用いた、経口投与における 13 週間の亜急性毒性試験ということで、投与量は 0 、 30 、 45 、 65 、 100mg/kg 体重 / 日で行っております。

28 行目、血液学的検査では、すべての投与群で、赤血球、白血球百分率及び白血球数、血液凝固系パラメーターに用量相関的に影響が認められた。65mg 以上投与群の雄では、赤血球及び白血球数は回復期間においても低値を示しております。

33 行目、65mg 以上投与群で主要臓器の重量の減少が認められたが、回復期間後には、精巣を除いて回復した。

剖検においては、100mg 投与群の雌雄で消化管と脾臓、雄で肝臓、胸腺、精巣に影響が認められた。これらは、回復期間中に精巣を除いて回復した。赤芽球／骨髄球比が 65mg 以上投与群の雌雄で増加し、回復期間後もやや高い値が認められた。

7 ページ、45mg 投与群では雄の肝細胞細胞質の好塩基性染性低下、雌の脾臓における髓外造血の亢進のみであり、30mg 投与群では特に異常は認められなかった。

65mg 以上投与群では精巣の精上皮細胞の減少が認められたとされております。

本試験における NOEL は、30mg/kg 体重 / 日ということでございました。

ラットを用いた飲水投与試験でございますが、用量としては、雄が 0 、 9 、 17 、 36mg/kg 体重 / 日、雌が 0 、 12 、 21 、 39mg/kg 体重 / 日投与における、13 週間の亜急性毒性試験が行われております。

15 行目ですが、血液学的検査においては、250mg 以上投与群以上において、平均赤血球容積の高値、赤血球数及び血小板数の減少、生化学的検査においては、250mg 投与群以上の雌で総たん白質、カルシウム、コレステロールの低値、アルブミン／グロブリン比、尿素窒素、アルカリリフォスファターゼの高値が、いずれも用量相関的に認められたとされております。

23 行目、500mg 投与群で骨髄の造血抑制、精巣における精上皮細胞の空胞化、精子肉芽腫、精巣上体の精子数減少が認められ、250mg 投与群ではこれらと同様の変化が散見された。

125mg/mL (9 mg/kg 体重/日) では、骨髓と精巣といったチアンフェニコールの標的器官に病理組織学的影響は認められていない。また、血液学及び血液生化学的パラメーターの変化は、正常範囲内とされていることから、NOEL は 9 mg/kg 体重/日と設定されたとしております。

31 行目、ラットを用いた胃管投与 (0、40、120mg/kg 体重) による 6 か月間の亜急性毒性試験を行っております。

36 行目、120mg 投与群で摂取量の減少が認められ、雌では体重増加量が用量相関的かつ時間の経過とともに減少したとされております。

8 ページ、病理組織学的検査におきましては、対象群と 120mg 投与群で実施されたが、120mg 投与群では軽度な精子の形態変化が 8 週以降に認められたとされております。

ラットの試験が長かったので、まずここで切ろうと思います。5 ページの 35 行目「この試験を用いずに評価が可能な場合は、評価書へ記載せずともよいか?」、6 ページの 18 行目にも同様な御意見がございます。

7 ページの 6 行目については「血液学的検査において用量相関性に認められた変化の詳細がわかりませんが、これらは投与に関連しない変化だったのでしょうか。JECFA も EMEA も NOAEL は同じなので、この血液学的变化を影響としていない、つまり毒性として捉えていないと思われます」という御意見をいただいております。

まず、ここまででいかがでしょうか。

○三森座長 マウス、ラット、イヌについての急性毒性試験と、ラットについての 13 週、6 か月の亜急性毒性試験が実施されておりますが、ラットの亜急性毒性試験では、高用量投与によって骨髓造血抑制や、精巣への影響が出ておりますが、まずここまでにつきましてコメント、御質問がありましたらお願ひいたします。

急性毒性のところはよろしいですか。

亜急性毒性、5 ページの 35 行目のどこに「この試験を用いずに評価が可能な場合は、評価書へ記載せずともよいか。」と括弧書きがしてありますが、この次の Wistar ラットの 6 ページの 18 行目にもありますが、多くのラットの毒性試験が実施されております。いかがでしょうか。

どうぞ。

○吉田専門委員 このコメントを出したのは私です。と申しますのは、1 つ目のラットの試験におきましては、投与期間が最高用量と違っております。また、試験項目が不足しておりということが記載されております。また、この 400mg/kg という高い用量は行ってない

のですが、ほぼ同じような試験、13週の試験及び投与量も同じ試験、更に低い用量の試験が数種類行われておりますので、この試験項目が不足したデータを用いずとも、今回評価が可能だと思います。記載してもよいのですが、この試験及び次の試験については評価に用いなかったということを記載して、この専門調査会としては残りの複数の試験で評価可能ではないかと思いまして申し上げました。

更に JECFA 及び EMEA におきましても、どうもこの試験は評価には用いられていないようですので、やはり用いなかったそれなりの理由があると思いますので、その辺りについて、まず先生方の御意見を伺ってからと思いまして、問題提起として申し上げました。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。吉田先生からは、初めの2つである、Wistar系ラットの試験項目が不足していて、NOAEL も求められてないということです。残りの SD 系ラットと Fischer と Wistar 系のラットの反復投与毒性試験で十分評価可能なので、この2つは不要ではないかとの意見です。記載するとしても参考程度でとどめたらいかがでしょうかということです。

いかがでしょうか。小川先生、何かございますか。

○小川専門委員 たくさんの研究がされていて、全部載せる方がいいのかというところもあると思うのですが、繁雑になるので「試験項目が不足している」という注釈が必要な試験であれば、その試験は外しても十分ではないかと思っております。

○三森座長 お二人の先生からそういう意見が出ておりますが、どなたか、どうぞ。

○鈴木専門委員 農薬専門調査会でも、確認評価の際には、生データまで用いないで評価する場合があるのですが、そういうところで外国の権威ある評価機関等の評価方式を見ておりますと、国によって違うのですが、ガイドラインを完璧に満たしているかどうかとか、そのような評価がまず最初に行われておりますと、満たさないようなものは外して評価しているという事例がかなり見られます。

今回はそれに該当するのではないかと思いますので、小川先生も言われるように繁雑になるだけですから、外した方がいいという気がいたします。根拠のある判定ができる試験があるようですから、あえて載せる必要はないのではないかでしょうか。

○三森座長 そうですね。毒性という面から見ても、ほかの3つの毒性試験で十分評価できるわけですので、ここではよろしいでしょうか。

どうぞ。

○寺本専門委員 今のような観点からいくと、この後に生殖発生に関係する試験が出てくる

るのですが、全部のデータがかなり古いです。そういう点からいくと、ガイドラインなどの基準に合ったパラメーターですとか、かなり不足しているのではないかと思います。

ですから、外すとなると全部該当しないという事になりかねないですし、判断としてはちょっと難しいところだと思います。

○三森座長 そうですか。生殖発生毒性ではデータがかなり古くて、ガイドラインにも合ってないということですね。

○寺本専門委員 合っていないですね。70年代のデータですとか、それより前のデータですとか、あとは JECFA の評価書です。

○三森座長 いかがいたしましょう。

○藤田専門委員 NOAEL が求められてないことはないのですが、そこに記述されている内容で、ほかの NOAEL がきっちり出されている試験ではカバーされていないような内容が含まれているのであれば記載しておく必要があると思うのです。

例えば白脾髄とか赤脾髄についての記述が2つの試験にはあるのですが、NOAEL が記載してある試験には、そのような記述はないですね。今ぱっと見たので、見落としたかもしれません。

○三森座長 用量が 200 ~ 400 mg/kg 体重/日と非常に高い用量で実施しているということだと思います。

○藤田専門委員 ただ NOAEL は算出できないということではあってもですね。高い用量でこういうことが起こるのだということが、記載も必要ではないかと思います。

○三森座長 そうしましたら、今の生殖毒性／発生毒性のことも考えると、とりあえず NOAEL は求められないという記述を残して、このデータを付けておきましょうか。

○藤田専門委員 今までそうだったと思います。

○三森座長 どなたか、皆さんどちらでもよろしいということですか。

○吉田専門委員 私は、参考資料として用いるということにして、一般毒性につきましては、やはり試験項目が不足しておりますと評価書に書かなくてはいけないと思います。ガイドラインで示す試験項目が不足していることは非常に重要なことだと思います。そういう試験は、例えば参考資料として記載してあれば、高用量でこういうことが起きるということがわかるわけです。ただ、評価には用いなかったという記載をしていただければと思います。

○三森座長 例えば5ページの34行目の「試験項目が不足しており、本試験における NOAEL は求められなかった」というところに、「NOAEL は求められず、リスク評価には用いな

かった」と記載するということですね。

○吉田専門委員 NOAEL が求められるかどうかということよりも、試験項目が不足しているということが重要だと思います。

○三森座長 試験項目が不足していることから、評価に用いなかつたとしましょうか。

○吉田専門委員 それでいかがでしょうか。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○増田評価課長補佐 本試験における NOAEL は求められなかつたがではなくて、試験項目が不足していたので、評価に用いなかつたということですね。

○三森座長 そういう文章に変えるということです。したがつて、次の 6 ページの 17 行目も同じ文章にすることですね。よろしいでしょうか。

ほかにございますでしょうか。あと次の 7 ページのところに、6 行目から 8 行目に血液検査のことが記載されていますが、これは小川先生からのご意見ですか。

○吉田専門委員 これも私です。本試験における NOEL は 30mg/kg 体重/日ということなのですが、前の 6 ページの 28 行目「血液学的検査では」というところがあるのですが、結局これが最後の NOEL の判定に反映されません。原簿まで確認してないのですが、もしこれがクロラムフェニコールと同様に、血球系に影響があるということなら、一番低い 30mg/kg 体重/日も影響を受ける用量に入れなければいけませんし、それが例えば用量相関性がない、あるいは下がっているのではなくて上がっているということであれば、現状のままでいいと思います。

○三森座長 すべての投与群でと記載されているわけですので、最低の 30mg/kg 体重/日でも投与に関連した変化が起こっているとみなさざるを得ないわけですね。しかし、JECFA も EMEA も NOAEL を 30mg/kg 体重/日としています。これについては、白黒決着を付けないといけないと思いますが、これを見ていただいた毒性の先生方、津田先生、鈴木先生、このことについては、いかがですか。

○津田専門委員 溝みません。JECFA の 877 というのが、つかまらなかつたのですが、どこにあったのですか。

○三森座長 時間がもったいないので、お調べいただけますか。

○津田専門委員 両方ともつかまらなかつたのです。

○三森座長 Food Additives Series38 ですね。それが JECFA の 877 だということですが、参考資料 3 です。それはお調べいただけますか。小川委員も見ていらっしゃるのですか。

○吉田専門委員 38 だとしますと、いただいたチアンフェニコール、参考資料の 15 ペー

ジの下から 2 段目だと思います。この表 1 の下だと思います。

そういたしますと、この評価書案のとおりです。そのまま赤血球、白血球、用量相関性の影響が認められただけで、詳細は記載されていません。

○三森座長 これはブルーブックですね。サマリーレポートだと思います。

○吉田専門委員 もしこれが 30mg/kg 体重/日だとしても、その次の F344 の試験が、更に低い NOAEL なので、この 30mg/kg 体重/日が影響であっても、よろしいのかなというようには思っております。

○三森座長 今、吉田先生がおっしゃるように、30 mg/kg 体重/日で影響があったとしても、その下の用量は Fischer ラットで、それより低い用量で影響が出ておりますので、評価はできると思います。事務局、今、載っているのはブルーブックの方ですね。その基になるイエローブックがあると思うのですが、それにはもう少し詳しい資料が出ておりますので、それを入手できませんでしょうか。

○増田評価課長補佐 確認してみます。

○三森座長 JECFA は最終的に NOAEL は 30mg/kg 体重/日としているわけですが、記載からいくとすべての投与群で、血液パラメーターに影響がみられているわけですね。矛盾がありますので、なぜ 30mg/kg 体重/日を NOAEL にしたのかがわからないですね。

○鈴木専門委員 こここの記載からすると、回復試験を行って、65mg/kg 体重/日以上では回復しなかった。30mg/kg 体重/日は回復したので、悪影響とはしなかったという論理しか考えられないですね。

○三森座長 食品安全委員会としては、それは納得できないのではないか。回復試験をしない毒性試験がほとんどですので、回復性の試験を求めた上で評価をすることが少ないと思います。本実験ですべての投与群に起こっているのであれば、影響として取らざるを得ないと思います。これについては、イエローブックを見ていただいて、内容をもう少し確認していただきます。よろしいでしょうか。

ほかにございますか。7 ページの 1 行目「肝細胞細胞質の好塩基性染色性低下」、わからないことはないのですが、もう少し適切な表現はないですか。

○小川専門委員 好塩基性だけではダメでしょうか、染色性低下というのは奇異な感じがするのですが、あまり使わないですね。

○三森座長 好塩基性染色性低下ですか。廣瀬先生、この言葉はいかがですか。

○廣瀬委員 聞いたことない言葉ですが、好塩基性が低下するというのは、逆に言えば好酸性が増加しているということですね。

○三森座長 普通はそう取りますね。好酸性化というと思うのですが、要するに、リボゾームが付いた粗面小胞体が消えてきたということでしょう。なぜこんな言葉を使っているのか理解できませんね。

○鈴木専門委員 理論的な意味は何なのですか。

○三森座長 粗面小胞体が集まっているところがなくなってきたということです。ですから、リボゾームが取れてしまって、滑面小胞体だけになってきているのではないかでしょうか。したがって、好酸性化という意味ではないかと思います。何故好塩基性染色性低下といいうのかわかりませんが、でも「hepatocytic reduced basophilia」と記載してあるのであれば、好塩基性染色性低下となるのでしょうか。

○吉田専門委員 染色性低下ですね。

○三森座長 それでは、染色性低下ということに、とりあえずさせていただきます。

ほかに、ラットのところまで何かございますか。この後、イヌ、ウサギ、ブタがございますが、ここまでよろしいでしょうか。

なければ、次のイヌを用いた亜急性毒性試験に行きます。引き続き資料の説明をお願いします。

○増田評価課長補佐 それでは、その次になります。8ページから、イヌを用いた亜急性毒性試験です。ビーグル犬を用いたゼラチンカプセル経口投与による、7週間の亜急性毒性試験が実施されております。用量は、0、40、80mg/kg 体重/日ということでございます。

16行目、40mg投与群で胆囊粘膜表層にびらん。18行目、病理組織学的検査で、80mg投与群で胆囊炎、慢性硬化性脾炎、腸炎、骨髄における重度の造血の減少、胸腺リンパ球の減少が認められた。これらは回復期間後には認められなかったとしております。ここに英文で記載してあるものがありますが、この辺の訳が正しいかどうか確認をお願いします。

22行目、ビーグル犬を用いたゼラチンカプセル経口投与による4週間の亜急性毒性試験が行われております。

29行目、60mg以上投与群の雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加、雌で相対重量の増加が認められております。

31行目、60mg以上投与群で肝細胞肥大が認められたとしております。

33行目、本試験におけるNOAELは30mg/kg 体重/日であった。

35行目、ビーグル犬を用いたゼラチンカプセル経口投与による6か月間の亜急性毒性試験が行われております。用量は、0、15、30、60mg/kg 体重/日です。

40行目、投与に関連した症状として、30mg投与群以上で振戦、60mg投与群で嗜眠、歩

行異常が認められております。

9 ページ、4 行目、赤血球数、ヘマトクリットの低値が 30mg 以上投与群の雌及び 60mg 投与群の雄で認められた。これらは回復期間後には認められなくなつた。骨髓スメアに影響は認められなかつた。

6 行目、血液生化学的検査では、コレステロール及びリン脂質の高値が 30mg 以上投与群の雄と 60mg 投与群の雌で認められたとされております。

9 行目、臓器重量は 30mg 以上投与群で、肝臓の相対重量の増加が認められた。

10 行目、60mg 投与群で胸腺の退縮、骨髓細胞密度の低下、肝臓における小葉中心性壊死と色素沈着、精巣における限局性及びびまん性の精細管萎縮、食道に潰瘍が認められた。また、回復期間後には認められなくなつたとされております。

本試験における NOEL (NOAEL ?) は 15mg/kg 体重 / 日であったとされております。

15 行目、ウサギを用いた亜急性毒性試験でございますが、これはウサギにチアンフェニコールグリシン酸塩の皮下注射をしております。0、25、50、100mg/kg 体重 / 日でございまして、12 週間の亜急性毒性試験を行っております。

21 行目、血液学的検査では、全投与群の雄で多形核白血球の減少、100mg 投与群の雌で赤血球数の減少が認められております。

25 行目、ブタを用いた亜急性毒性試験が行われております。ブタに 5 日間及び 15 日間の混餌投与、5 日間の方が 30、90mg/kg 体重 / 日、15 日間の方が 30mg/kg 体重 / 日の投与による忍容性試験ということです。一般的な臨床症状観察、体重、摂取量、血液学的及び生化学的検査、尿検査に被験物質に起因した影響は認められなかつたとされております。

ただ（この試験の目的が異なるので毒性評価に加える必要性がないとして、評価書から削除すべきか？）という御意見があります。

31 行目、ブタを用いた 4 週間の亜急性毒性試験が混餌投与試験で行われております。用量は 0、25、50、100mg/kg 体重 / 日で行われております。

33 行目、全投与群において投与 2 日目に肛門、外陰部／精巣及び会陰部、尾及び後肢膝の腫脹と紅斑が認められております。

体重変化及び摂取量は、50mg 投与群以上で低値を示したとされております。

37 行目、100mg 投与群でヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度及び赤血球数の低値が認められております。

尿検査では、25mg 投与群以上において、用量相関的な尿中 pH の低値が認められております。

50mg 投与群以上では、肝臓及び腎臓の重量の増加が認められております。

病理組織では、100mg 投与群の数例で腎臓の尿細管上皮における空胞及び脂肪変性、肝細胞におけるびまん性かつ軽度な空胞及び脂肪変性が認められております。

あと、子ブタに対するチアンフェニコールを有効成分とする本剤、バシット注射液、ネオマイゾン注射液を打った試験が実施されているのですが、これは通常動物薬の申請のときに行われますブタへの安全性試験を、ここに記載させていただいたということで、接種部位の腫脹の内容がほとんどです。

ここについては、試験の投与方法が異なるので、毒性評価に加える必要がないとして評価書から削除すべきという御意見もいただいております。

27行目以降のウシの亜急性毒性試験、これもウシに対する安全性試験として実施された試験で、これもほとんどが注射部位における反応について記載されております。11ページの4行目以降につきましても、ほとんどその内容が書かれているだけです。

これについても、この試験の投与方法が異なるので、毒性評価に加える必要がないとして評価書から削除すべきかというような御意見をいただいております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございました。亜急性毒性試験で、イヌ、ウサギ、ブタ、ウシについて実施されているということです。イヌについては、赤血球数、ヘマトクリット値の低値、そして精巣の精細管萎縮などが見られておりますが、まずこれらの試験の内容についてコメントがありましたら、お願いいいたします。8ページの5行目からです。1つ目の問題点は、9ページの13行目、ビーグル犬の経口の亜急性毒性6か月の試験ですが、NOEL (NOAEL ?) と書いてございますが、これについては、どなたかコメントがあったのでしょうか。

○増田評価課長補佐 特にコメントではなくて、JECFA と EMEA はもう NOEL としか書いてないので、実際のところは、これは 30mg 以上の投与群では、赤血球数とヘマトクリット値の低値、肝臓の相対重量の増加とか、いろんな所見が見られているので、NOEL というよりは NOAEL かなということで、事務局でこのように記載させていただいたということでございます。

○三森座長 JECFA は動物薬については NOEL で評価していますので、食品安全委員会としては、それを NOAEL に読み換えるという事で今まで行っていると思います。勿論、貧血を影響とは見ないです。ですから、無毒性量という形で NOAEL を取るのが普通かと思いま

それでは、ここは NOAEL でいいですね。

それと、9 ページの 29 行目に、ブタを用いた亜急性毒性試験で、これは忍容性試験だということです。本来の食品を経由してのリスク評価という面からいくと、意味が違うのではないかということです。これは吉田先生からのコメントだと思いますが、離乳後のブタのデータは削除していいのではないかということですが、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○鈴木専門委員 そこに行く前に、マウスから始まってラット、イヌ、ウサギ、それ以降がブタとかウシになるのですが、私は動物薬はあまり経験がないのでよくわからないのですが、ガイドラインでは亜急性毒性試験のときに、何種類の動物を用いるとなっているのですか。

○三森座長 げっ歯類と非げっ歯類です。

○鈴木専門委員 1 種類ずつぐらいですね。そうすると、農薬専門調査会との関連で言うと、ブタとかウシで実施されているので、どちらかと言えば毒性を見ようというよりは、レジジルの方を見ようという形に対応するのかなと思っていたのです。そういう解釈でよろしいのですか。

○増田評価課長補佐 これについては、申請者の試験に加えて JECFA で記載されている毒性試験を網羅的に記載させていただいたということです。あと、ブタとかウシの安全性試験については、申請者から提出されている資料に含まれていたので、記載させていただいたということです。その辺はガイドラインに合わない部分があったとは思います。

○三森座長 そういうことですと、ウサギの亜急性毒性試験は、通常の動物用医薬の毒性評価には使いませんので、ウサギは必要ないということになりますね。勿論、ブタも必要ないということになります。十分 ADI 設定ができるということであれば不要ということですいいと思います。

○鈴木専門委員 ただ、先ほどのラットのところで、ガイドライン的に合わない問題がいろいろ出てきて、それらを参考資料ながら一部役立つものであるのならば、記載だけはしておくという話、あれが一応いい決定だったと思うのですが、こちらの方の話も、もし毒性をある程度ヒトについて外挿するのに、参考資料として役立ちそうだという判断があるのであれば、先ほどと同じように評価には使わないという注釈を入れておくというのは、悪くはないかもしれません。

ただ、実際上は本質的な議論は吉田先生から既に出されているように、こここのウサギあるいはブタ、ウシの話というのは、ほとんど使えませんから、完全を期すのであれば、こ

ここで削除してしまうのも手だと思います。

○三森座長 どうぞ。

○廣瀬委員 私、専門ではないのですが、これをまた横並びにいろいろ考えると、この動物薬というのは、残留試験でこういう動物を使って残留を見るときに毒性も見ていてね。そうしたら、そういうデータもこれから全部集めなければいけないということにもなりかねないので、もし評価に実際にもう使えないのであれば、特に載せない方がいいと思います。

要するに、それしかデータがなくて、そのデータを使って何か類推でもしないといけないという場合には、それは当然必要なのかもしれないですが、今のこの剤の場合には、その方に十分評価に耐え得るデータがあるわけなので、それを使えばいいのではないかと思います。

○三森座長 あとは食品健康影響評価がエンドポイントですので、皮下投与や筋肉内投与の毒性試験データは不要です。ですから、皮下投与のデータは削除とか、通常のウサギを用いるのか。ブタを用いて毒性試験はしないですので、その辺のところですっぽり削除してしまうかということですね。

先ほどのラットの場合には、ラットは毒性評価に使えますので、参考的な意味でこういうものもあったのだと、でも評価には使えないと明記しておけばよろしいと思いますが、いかがでしょうか。

もし御異論がなければ、そこの9ページの15行目にあります、ウサギを用いた亜急性毒性試験は皮下投与ですので削除になります。

その下の25行目からのブタを用いた亜急性毒性試験、ここもすべて。そして次の10ページ目の27行目からのウシを用いた亜急性毒性試験、これは本当に安全性試験ですね。接種部位で、そこを見ているだけであって毒性評価にはなりませんので、ここは削除ということにいたしてよろしいでしょうか。

それでは、そのような方向性で、当調査会としては対応することにさせていただきます。

そうしますと、11ページの3番、慢性毒性試験の方に入ります。事務局、説明をお願いします。

○増田評価課長補佐 それでは、11ページ、慢性毒性試験でございます。22行目からになります。ラットを用いた飲水の0、125、250、500mg/L；雄で5、11mg/kg 体重/日、雌で7、14mg/kg 体重/日投与による2年間の発がん性試験についての論文が公表されているということでございます。

26 行目の飲水投与量ですが、0、125、250ppm と書いてあるのですが、前のところも mg/L と書いておりますので、そのように訂正させていただきたいと思います。

29 行目、250mg 投与群の雌雄で、体重増加量の減少が認められ、雌では最終体重が有意に低値を示しております。

33 行目、250mg 投与群の雌で下垂体重量が増加した他に影響は報告されていない。

35 行目、標的器官と考えられる骨髄や精巣にも影響は認められなかった。

36 行目、腫瘍性病変については、250mg 投与群の雌の下垂体腺腫の発生率の増加が認められたが、これは対象群 12/50、250mg 群 19/50、発がん病変の発生率に群間の差は認められなかった。また、下垂体腺腫の誘発時期に対照群との差はなく、雄では発生率が用量相関的に減少したことから、JECFA においては偶発的なものと判断している。その他に認められたがん病変の発生率は、F344 ラットの自然発生率の範囲内であった。

本試験における NOAEL は、5 mg/kg 体重 / 日であったとされております。

ラットを用いた慢性毒性試験／発がん性試験がこのように実施されておりまして、JECFA の評価では、この NOAEL、5 mg/kg 体重 / 日が報告されておりまして、これを基に毒性の ADI が決まっているところであります。

なお、この T.Kitamura et al の論文ですが、吉田先生も著者の一人となっているということで、平成 15 年 10 月 2 日、食品安全委員会決定の「食品安全委員会における調査審議方法について」の 2 の (2) に基づきまして、吉田専門委員の発言が必要と専門調査会が認めた場合に限り意見を述べることができるという形になります。

以上でございます。

○三森座長 ラットを用いた発がん性試験が実施されているということです。JECFA の評価では、雌の下垂体腫瘍が最高用量群で増えているということでしたが、偶発的なものだということで、これは否定しております。毒性所見としては、骨髄と精巣への影響が認められてないということで、体重増加抑制があったということから、NOAEL として 5 mg/kg 体重 / 日としているわけです。

このような内容でございますが、ただ今、事務局から説明がありましたように、このラットの 2 年間発がん性試験については、専門調査会委員の吉田先生が関与されているということですので、専門調査会が必要と認めた場合に限り御意見をいただく形にさせていただきたいと思います。

それでは、この発がん性試験のところについて、コメント、質問がありましたら、よろしくお願ひします。

小川先生、何かございますか。

○小川専門委員 もしかすると問題になるかもしれないというところは、下垂体になると思うのですが、対象群でも見られる変化ですし、特段そのような自然発生でも起こる腫瘍が少し多くなっているということで、修文しております。無理に検定の方法がということは削除した上で、全がん病変に性差がないとか、雄ではそういったこともないということで、あまり問題としなくてよろしいのではないかと思います。

○三森座長 文章表現としては、11ページの38行目辺りから、この内容で記載しておいた方がよろしいということですね。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○長尾専門委員 それに関連してですが、26行目のppmをmg/Lに変えたのですね。

○三森座長 そうです。

○長尾専門委員 そうしますと、今の37行目もppmをmg/Lに変えた方がいいと思います。

○三森座長 すべて変えなければいけないですね。29行目、33行目。

○長尾専門委員 /Lというのは省略する習慣になっているので、そこは数字だけ書くのではないかですか。

○三森座長 mg/kg というと、実摂取量になりますが、mgというと。

○津田専門委員 /bの可能性もありますね。

○三森座長 それもあるので、/Lは入れないといけないと思います。

○長尾専門委員 この場合は、両方が出てくるから、そういった場合は記載するということですね。

○三森座長 そうですね。そうしないと混乱を招くと思います。mg/Lという形で統一してください。

発がん性のところですが、この下垂体のことがやはり気になりますので、小川先生はJECFAの考え方同意しますということですが、関与された吉田先生に御意見をお伺いさせていただきたいと思います。

○吉田専門委員 申し上げます。私も小川先生と全く同意見です。恐らくこのF344におきましても、特に雌では下垂体腫瘍の発生は7例ほど高い率ですので、恐らく有意差が出てくるのかもしれません、懸念するようなことではないと思います。また、その前のラットの6か月まで試験しておりますが、実際そういったような下垂体腫瘍を誘発するような変化は認められておりませんし、今回は若干上がっておりますが、気にしなくてよいという小川先生の意見に全面的に賛成です。

以上です。

○三森座長 ありがとうございました。そうしましたら、このラットの2年間発がん性試験につきましては、下垂体腫瘍が増えているのは偶発的なものということで、本調査会もJECFAの考え方同意することにさせていただきたいと思います。

ほかにご意見がないようであれば、事務局、引き続き資料の説明をお願いします。

○増田評価課長補佐 次は「(4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験」でございます。12ページの4行目からになります。まず、2世代繁殖試験は実施されておりません。

6行目、ラットを用いた雄の妊性試験ということで、ラットに、0、120、180、240mg/kg体重/日のチアンフェニコールを4、8あるいは12週間強制経口投与して試験をしております。

9行目、すべての投与群で精上皮細胞の減少が認められ、受精率が低下したが、50日以内に回復したということでございます。胎児数、胎児重量には異常なく、奇形も認められなかったとされております。

240mg/kg投与群の精巣と血漿中のチアンフェニコールの濃度比は1で、これはチアンフェニコールが精巣に蓄積されないことを示しているということでございます。

15行目、ラットを用いた強制経口投与における試験が行われています。被験物質の投与は、妊娠15日から分娩後21日まで行っております。

19行目、60mg以上投与群では吸収胚数の増加、周産期死亡率の増加、F1児の出生時体重の低値が認められておりますが、奇形は認められておりません。

21行目、授乳期間中のF1児の発育抑制が用量依存的に認められたが、分娩後30日以降は回復した。F1動物の性行動及び妊性に異常は認められず、F2世代の発育にいても異常は認められなかったとされております。

ラットを用いた催奇形性試験が行われております。Wistar系雌ラットの妊娠9-14日に強制経口(25、50、100、200mg/kg体重/日)投与しております。

32行目、母動物の一般状態の観察では、100mg以上投与群で暗赤色膣分泌物と一部の母動物の衰弱が認められ、50mg以上投与群で体重増加抑制及び剖検時に盲腸膨大が認められた。

胎児観察では、50mg以上投与群で吸収胚数が増加し、生存胎児の平均体重に低値が認められた。催奇形性は認められなかったとされております。

F1児の生後の発達には、被験物質投与の影響は見られなかった。

本試験におけるNOAELは25mg/kg体重/日であったとされております。

13 ページの 12 行目、Wistar 系雌ラット（15 匹/群）の妊娠 1-21 日（0、40、80、160 mg/kg 体重/日）、妊娠 1-7 日、7-14 日または 14-21 日（0、8、960mg/kg 体重/日）に強制経口投与した試験では、いずれの投与によっても吸收胚数の増加と産児数の減少、授乳期間中の児動物の死亡率增加が認められたが、20 行目、催奇形性は認められなかったとされております。

22 行目、マウスを用いた催奇形性試験ですが、マウスの妊娠 7-12 日に強制経口投与し、投与量は 0、25、400、1000、2000mg/kg 体重/日でございます。

29 行目、母動物の一般状態に被験物質投与の影響は見られなかつたが、1000 mg 以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児観察では、1000mg 以上投与群で吸收胚数が増加し、400mg 以上投与群で生存胎児の平均体重に低値が認められた。催奇形性は認められなかつた。

F1 児の生後の発達には被験物質投与の影響は見られなかつた。

本試験における NOAEL は 25mg/kg 体重/日であったとされております。

14 ページ、ウサギを用いた催奇形性試験がやられております。ニュージーランドホワイト種のウサギを用いた強制経口投与試験で、用量が 0、5、30、60、80 mg/kg 体重/日による催奇形性試験が行われております。被験物質の投与は、妊娠 8 日から 16 日の間行っております。すべての投与群で用量依存的な流産と胚吸収率の増加が認められ、80mg 投与群では着床胚がすべて吸収されておりまして、骨格異常は認められなかつたとされております。

19 行目、ウサギを用いた強制経口投与試験ということで、用量が 0、1.25、2.5、5.0mg /kg 体重/日における催奇形性試験が行われております。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日まで行っており、妊娠 29 日に帝王切開しております。

母動物の一般状態には影響は認められなかつたが、すべての投与群において母動物に軽度の体重増加抑制が認められたとしております。

25 行目、胎児には被験物質投与の影響はみられず、催奇形性は認められなかつたとされております。本試験においては、母動物の体重に影響が認められたため、NOAEL は求められなかつたとしております。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございました。「（4）繁殖毒性及び催奇形性試験」のところでですが、2 世代繁殖毒性試験は実施されておりません。ラット、マウス、ウサギの催奇形性試験は実施されておりますが、いずれも催奇形性は認められていないということでござい

ます。これらの試験の内容につきまして、コメント、質問ありましたらお願ひいたしたいと思います。

寺本先生、何かございますか。

○寺本専門委員 ちょっと補足しておきたいのですが、12ページの12行、13行に、精巢に蓄積はされていないのだというようなことを記載してありますが、これは、JECFAの評価書にこう記載されてあるので、そのまま残してあるのですが、かなり唐突ですし、あと回復するということも上のところに出てくるので、必ずしも、これを書かなくてもいいかなと思っています。

ただ、担当者間で、確認がとれていませんので、もう少し検討させてください。

○三森座長 次回に回すということで、江馬先生と意見調整させていただきたいと思います。とりあえず、ここは唐突な文章なので削除したいということです。

○寺本専門委員 「ラットを用いた催奇形性試験」と「マウスを用いた催奇形性試験」があるのですが、これは同一の論文です。かなり読みにくかったので、少し整理をして全体を書き直したので、派手に修正されていますが、読みやすくしたということです。

この試験では、論文の中で NOEL については触れられていないのですが、データから判断すると、一番下の用量がラット、マウス共に NOEL と判断できると思っています。

もう一つ言っておかないといけないのが、最後の 14 ページに「ウサギの催奇形性試験」が出てくるのですが、これは 2 つの試験が実施されていて、最初の試験で投与量が高過ぎたために、ほとんどデータらしいものがとれなかったということです。2 つ目の試験、これは比較的後になって追加して行われた試験なのですが、この最後のところに記載したように、母動物の体重の増加抑制が、一番下の 1.25mg/kg 体重/日でも出ていたということです。これが記載されているのは JECFA38 のシリーズでしたか。43 の方でしたか。

○増田評価課長補佐 38 の方です。

○寺本専門委員 このウサギの追加されたデータを持ってきて、これを根拠に ADI を設定するとされたのですが、その後、ウサギの母体に対する影響というのが、抗菌剤による腸内細菌叢に対する影響によるのだろうという判断で、この影響を最終的に採用していないのです。

前回のときには、そういうことと、もう一つ、発がん性のデータが不十分だったという 2 つの理由から、暫定的に 1.25 mg/kg 体重/日を ADI の根拠にしようということだったのですが、最終的には発がん性のデータもそろったし、ウサギに関しては、先ほど言ったようなことがあるので採用していないという経緯がありますので、最後の NOAEL が求められ

なかつたということなのです。

先ほどの一般毒の表現と合わせるのであれば、評価には用いなかつたということをここにも記載しないといけないかと思います。これも、担当者間でもう少し検討したいと思います。

○鈴木専門委員 それに関連して、今のウサギのところですが、恐らく2回目に実施された試験の一番低い用量で、母親の体重増加抑制が認められているという客観的な事実はあるわけです。

ただ、その事実がありながら、子どもには影響が認められていないという状況もあって、それからすると、母親に対しての NOAEL は求められないが、子どもに対しては、勿論ここ の用量で言うと一番高いところでも影響がなかったという形の NOAEL もしくは NOEL は認められる形になるので、農薬調査会ではそのように分けて記載しています。その辺のところを参考までにということで、寺本先生が言われたように、評価に使わないというのであれば、書き方はまた考えるしかないと思います。

以上です。

○三森座長 これについては、江馬先生と御相談いただいて、JECFA で2回評価された、2回目の方ですか。そこでの腸内細菌への影響についても、少し文章に記載した方がよろしいかと思います。

その上で、当調査会としては評価しない、用いなかつたという文章にされたらいかがでしょうか。

○寺本専門委員 それで、ウサギが、抗菌剤の試験には使えないのだという場合には、しばしばマウスが代わりに使われるということで、今回もマウスのデータがあるということです。

○三森座長 あります。

○寺本専門委員 それでよろしいかと思います。

○三森座長 では、そこのところは次回までに江馬先生と御相談いただけますか。

○寺本専門委員 はい。

○三森座長 ありがとうございました。

それでは、次の遺伝毒性のところでしょうか。事務局、お願ひします。

○増田評価課長補佐 「(5) 遺伝毒性試験」について、14 ページ下からになります。

まず、チアンフェニコールにつきましては、*in vitro*、*in vivo* の試験結果がありまして、表にまとめております。

まず、*in vitro* の試験結果が 14 ページから 15 ページに表にまとめてあります。

修復能試験、Ames 試験、遺伝子変換及び有糸分裂交叉試験、DNA 修復試験、HPRT 突然変異試験、染色体異常試験が *in vitro* で実施されておりまして、陰性です。

*in vivo* の試験結果が 15 ページの上の方に表で書かれております。マウス骨髄の小核試験が実施されておりまして、陰性です。

11 行目「上記のように、*in vitro* の細菌、酵母、ヒトを含む動物細胞を用いた DNA 修復試験、突然変異試験、染色体異常試験、及び *in vivo* のマウス骨髄小核試験のいずれも陰性であり、チアンフェニコールは遺伝毒性を示さないものと考えられる。」としております。

以上です。

○三森座長 「(5) 遺伝毒性試験」ですが、*in vivo* 及び *in vitro* ともに陰性だということです。これらの遺伝毒性試験の結果について、何かコメントありましたら、あるいは御質問ありましたらお願ひします。

長尾先生、何かありますか。

○長尾専門委員 表の一番上「Ames 試験」のところですが「*E. coli* WP21」と書いてあるものの「1」をとっていただきたいのです。これは、申請者の申請書が間違っているのです。申請者のデータには WP2 となっているのです。それで、その前の前文のところに 21 となっていますから、ちょっと注意した方がよろしいのではないでしょうか。

○三森座長 他にござりますか。

林先生、何かござりますか。

○林専門委員 内容的にはございません。この変異原性というのを遺伝毒性と書き直していただいたのですが、この辺の用語について、まだ少し混乱があるようで、国際的にこの変異原性というのは、遺伝子突然変異と染色体異常に限って使われているというような場合もありますので、今ここで言っているような修復試験ですとか、*Saccharomyces* の試験などが入った場合には、やはり遺伝毒性という言葉を使っておいた方が無難だと思います。

○三森座長 ということは、変えてしまってよろしいということですか。

○林専門委員 はい。

○三森座長 わかりました。お2人が問題ないということでございますので、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 次は「(6) 微生物学的影響に関する特殊試験」でございます。15 ページになります。

まず「①ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）」が求められております。ヒト腸内細菌叢を構成する細菌種のうち、ここに示してあるような菌種について測定されたチアンフェニコールに対する MIC は、この 15 ページから 16 ページに記載してある表のとおりでございまして「報告された菌株の中で最も低い  $MIC_{50}$  を示したのは *Fusobacterium nucleatum* 及び *Propionibacterium* spp. の  $0.5 \mu g/mL$  であった。」

「②感染動物由来株に対する最小発育阻止濃度（MIC）」が求められておりまして、感染動物から分離された細菌 489 菌株について測定されたチアンフェニコールに対する MIC が求められております。それが、その表に示すとおりです。

11 行目「③臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）」が、これは食品安全委員会の「平成 18 年度食品安全確保総合調査」の中で「動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査（平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施）」によって調べられておりまして「ヒト臨床分離株等に対するチアンフェニコールの約  $5 \times 10^6 CFU/spot$  における MIC が調べられている。」これでいきますと、調査された菌種のうち、最も低い  $MIC_{50}$  が報告されているのは、*Fusobacterium* spp. 及び *Propionibacterium* spp. の  $1 \mu g/mL$  でございました。

5 行目から「④マウスの腸内細菌叢に対する影響」ということで「雌アルビノマウス 50 匹に  $40 \mu g/kg$  の濃度のチアンフェニコールを含有する飼料を 35 日間投与し、処理前、投与後 7 日、14 日、28 日、35 日に盲腸から細菌叢を採取して腸内細菌への影響を調査した。」投与群と対照群の間には、腸内細菌の種類や量に顕著な差は認められなかった。また、耐性菌は検出されなかったとされております。

微生物学的影響につきましては、JECFA の資料では、ヒトの腸内細菌に対する発育阻止濃度の最小を  $MIC_{50}$  として *Fusobacterium* と *Propionibacterium*  $0.5 \mu g/mL$  が得られております。また、今回は「平成 18 年度食品安全確保総合調査」の動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査のデータをお示ししております。調査事業のデータからは、最小の  $MIC_{50}$  として、*Fusobacterium* と *Propionibacterium* の  $1 mg/mL$  について得られております。

一応、資料 4 を見ていただきたいのですが、「チアンフェニコールの微生物学的 ADI の設定について」という形で、参考として示しておりますのが「JECFA の評価」「EMEA の評価」で、今回、平成 18 年度食品安全確保総合調査で VICH のガイドラインに基づいて評価するとどうなるかということを記載させていただいております。

JECFA における FAS43 の評価によりますと、この式に書いてあるとおり、細菌が暴露される分画の糞中排泄率 40%。*Fusobacterium nucleatum* と *Propionibacterium* spp. の最も低い  $MIC_{50}$  として、これら *Fusobacterium nucleatum* と *Propionibacterium* spp. の MI

$C_{50}$ が使われております。それぞれ、 $MIC_{50}$ が  $0.5 \mu\text{g/mL}$  だったということ、それから、結腸内容物が 220g で細菌が暴露される分画の糞中排泄率が 40% ということで計算しております、 $0.0046\text{mg/kg 体重/日}$  としております。

一方で、EMEA は、細菌が暴露される糞中の分画が 50%。それから、糞中の用量 150g として計算しております。EMEA の場合は、古いものは 150g で、新しい評価のものは 220g になっております。この 150g で計算しております、 $0.0025\text{mg/kg 体重/日}$  としております。

一方で、VICH の算出式で行なっていきますと、 $MIC_{calc}$  の方ですが、これが 0.003118 という数字になりますと、それに結腸内容物 220。それから、細菌が暴露される分画として、ヒトのデータで「ヒトボランティアにおける投与試験」で 3 ページの 33 行目で、550mg のチアンフェニコールの経口摂取では、24 時間後までに 51.3% が尿から検出されたということで、その辺から、約 0.5 ということで 1 - 0.5 という数字を出させていただいております。計算しますと、 $0.0229\text{mg/kg 体重/日}$ 。恐らく、四捨五入して 0.023 になろうかと思います。一応、チアンフェニコールの微生物学的 ADI について示すとなるとこの辺から求めていくのかなというようなところだと思います。

以上です。

○三森座長 ありがとうございました。微生物学的影響について、資料 4 がございますが、年代からいきますと、EMEA の評価が一番古いです。CVMP の算出式が初めに提案されまして、JECFA の算出式はその後に出てきているということです。更に、VICH はもっと後に出てきているということで、その時代的な変遷があるということを御理解いただいた上で、今回は、平成 18 年度の「食品安全確保総合調査」の評価で VICH の算出式を用いると、その一番下の第 3 パラグラフのところ、 $0.0229\text{mg/kg}$  という微生物学的 ADI が算定されるのだということです。

ここまでにつきまして、コメントございましたら、お願ひしたいと思いますが、井上先生、何かございますか。

○井上専門委員 いや、せっかく、食品安全委員会のところの調査で出たデータですから、是非ともそれを使っていただけるといいのかなと思います。

○三森座長 この食品安全確保総合調査の評価と VICH の算出式で出た ADI を使ったらよろしいという井上先生からのリコメンデーションですが、よろしいでしょうか。

資料 3 の方につきまして、15 ページから 16 ページ、17 ページのところで何か追加とかそういうことはございませんでしょうか。

なければ、その 16 ページの 11 行目からあります「③臨床分離菌に対する最小発育阻止

濃度(MIC)」、このデータを本調査会としては採用するということにさせていただきます。

○藤田専門委員 質問ですが、毒性評価のADIの値とは随分違うのでしょうか、それはここに試算が出ていないのでわからないのです。

○三森座長 毒性は、先ほどの慢性毒性の5mg/kg体重/日、12ページのところの2行目に書いています。5mg/kg体重/日がございますが、ここから安全係数100分の5かけたとしても、0.05という値になり、それとの比較になります。したがって、微生物学的なADIは、0.0229ということになりますので、こちらの微生物学的ADIが低いということになります。

それは、後ほど19ページのADI設定のところで御議論いただくことになるかと思います。

○藤田専門委員 はい。

○三森座長 事務局、4時20分ですが、どうしますか。

○増田評価課長補佐 とりあえず、ここまでとして、これ以降は次回ということでお願いできればと思います。

○三森座長 それでは、微生物学的ADIのところまで終わったということで、それ以降は次回ということにさせていただきます。

この後、非公開の調査会でしょうか。

○増田評価課長補佐 引き続き、承認審査に係る案件についての御審議をお願いしたいと思いますので、あの時計で16時35分まで、休憩と資料の準備をさせていただければと思います。

○三森座長 この時計で35分に、次の非公開の調査会を始めますので、よろしくお願ひします。

どうもありがとうございました。