

# 食 品 安 全 委 員 会 肥 料 ・ 飼 料 等 専 門 調 査 会

## 第 45 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 23 年 4 月 27 日（水） 10：00～12：07

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品、飼料添加物「タイロシン」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)

唐木座長、青木専門委員、池専門委員、今井専門委員、江馬専門委員、  
桑形専門委員、酒井専門委員、高木専門委員、高橋専門委員、津田専門委員、  
戸塚専門委員、細川専門委員、宮島専門委員、元井専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員、野村委員

(事務局)

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、  
安河内評価専門官、津田技術参与、平岡係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 23 年 4 月 26 日現在）

資料 2 (案) 動物用医薬品・飼料添加物評価書タイロシン

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書 リン酸タイロシンを有効成分とする豚の経  
口投与剤（動物用タイロシンプレミックス「A」2%、同 10%、同 20  
%）の再審査に係る食品健康影響評価について

6. 議事内容

○唐木座長 それでは、委員の先生方おそろいになったようですので、ただいまから第 4 5 回肥料・飼料等専門調査会を開催させていただきます。

今日は秋葉先生、下位先生、舘田先生がご欠席で、15 人の委員が出席をされております。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元の議事次第のとおりでございますが、議題に入ります前に事務局から議事、資料等の確認があります。

○関谷課長補佐 議事、資料の確認の前に、事務局で人事異動がございましたので、ご紹介をさせていただきたいと思います。

今までお世話になりました島田係長の後任として平岡係長が着任しておりますので、よろしく願いいたします。

○平岡係長 島田の後任として着任いたしました平岡と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 引き続きまして、議事、資料の確認をさせていただきたいと思います。

本日の議事は飼料添加物、動物用医薬品の「タイロシン」の食品健康影響評価とその他ということになります。

資料の確認ですが、本日の議事次第、委員名簿、それから座席表、資料は 1 から 3 までございまして、1 が意見聴取要請、2 が（案）動物用医薬品・飼料添加物評価書「タイロシン」、それから資料 3 が（案）動物用医薬品リン酸タイロシンを有効成分とする豚の経口投与剤の再審査に係る食品健康影響評価について、それから参考資料の束が一つございます。

それから、事前に先生方に郵送で送付させていただいた資料についても先生方お二人に一つずつぐらいですが、間に置いておりますので、適宜ご覧いただければと思います。

資料の確認については、以上でございます。不足の資料等ございませんか。

○唐木座長 よろしいでしょうか。

それでは、議事の 1 に入らせていただきます。事務局から資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、資料の 2 をお出しいただければと思います。

3 ページに審議の経緯が載っております。今回、ご審議いただきますタイロシンにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴いまして、暫定の残留基準が決められているものでございます。暫定基準が設定された動物用医薬品等、農薬、飼料添加物も

含めて、それらについては暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順というものがございまして、それに基づいてこれまでも JECFA や EMEA の国際リスク評価機関の評価書等をもとにして、いわゆる評価書評価としてご審議をいただくものがございます。

このタイロシンにつきましては、当初 JECFA におきまして、ADI が設定できないと、これはデータが足りないということで、そのような取扱いがされていたということから、評価書評価ではなくて、通常の毒性試験成績等をもとに評価を行うということで、優先物質として取り扱われているものです。

ただ、JECFA においては、2009 年に評価が改めて行われまして、現在は JECFA でも ADI が定められているということです。JECFA の評価書、あるいは EMEA の評価書も含めて、毒性試験データ等をもとにしまして、この評価書案が作られております。

それから、同時にリン酸タイロシンを有効成分とします動物用医薬品の製剤の再審査に関する評価の要請も同時にされておりますので、これらを同時にご審議いただくことになっております。経緯は、そのようになっています。

このタイロシンにつきましては、ここの 3 ページの経緯にありますますが、かなり前なのですが、2006 年の 10 月に動物用医薬品の専門調査会に一度諮っております。ここでは、当時は ADI を設定するか、設定しないかというご議論をいただいて、ADI を設定するということが決まりまして、それに必要なデータを集めるというような手順で行われておまして、そのための審議がこの 2006 年 10 月 6 日に行われたものでございます。

6 ページから評価対象動物用医薬品の概要ということで、今回のタイロシンは抗生物質、抗菌剤ということですが、動物用医薬品と飼料添加物として使用されております。化学名、分子式、分子量は記載のとおりなのですが、ここで宮島先生からここの化学名で、これはタイロシンの A のみを記載していたのですが、その他の B、C、D に関しても記載してはいかがでしょうかというご意見をいただいておりますので、可能な限りそれを記載していくということで、今日は間に合っておりませんが、追記したいと思います。

それから、7 ページで開発の経緯、使用状況ということでございますが、すみません、少し図が下のほうにずれて、字が半分になっておりまして申し訳ございません。タイロシンはマクロライド系の抗生物質ということで、16 員環のものでございます。タイロシンはタイロシン A を主成分としまして、そのほかにデスミコシン、これをタイロシン B、マクロシン、これをタイロシン C、それからレロマイシン、これをタイロシン D と呼びますが、これらを少量含有するというので、微生物学的活性の大部分はタイロシン A

に存在するということですが、その他のものについてもそれぞれ 83、75、35、31%と書いてありますが、タイロシン A に比べてそれだけの活性を持っているというものでございます。

タイロシンは世界的にも広く使われておりまして、日本では牛、豚の注射剤、牛、豚、鶏の飼料添加剤、それからそのほか飼料添加物としても、これは豚用のものですが、リン酸タイロシンが指定をされて使用されております。海外でもここに記載のとおり、広く承認をされているものでございます。人用としては使用されていないということでございます。

続いて、8 ページで安全性に係る試験の概要です。

薬物動態試験が非常にたくさん薬物動態と残留試験が行われております。ポイントをご説明いたしますと、まずラットでございますが、経口投与では余り吸収がされないということで、血清中のタイロシンは最初の試験では 5 時間後には定量限界未満ということであります。17 行目では、放射標識のものの試験では糞中から主に回収されると、尿中では少量であるということが書かれております。

細川先生から、修正を一部いただいております。二重線で示してあるところでございます。

それから、27 行目、元井先生から修正をしていただいておりますが、トリチウムの標識のもので、このタイロシン乳酸塩というところが削除していただいておりますが、これは概要には書いてなかったのですが、もとの論文を見ますと乳酸塩と書いてあったと思われるので、もし差し支えなければ残してもよいかなと思っておりますので、ご意見をいただければと思います。

それから、ラットの試験がありますが、5 日間の強制経口投与試験が 32 行目にあります。結果が次のページにございますが、ここでラットの糞中の主要成分としてタイロシン D、それからタイロシン A の順であったというようなことが示されております。

宮島先生からと殺、安楽死等の表現は不要ということで修正をいただいておりますので、全体について見直しまして、適切な表現にさせていただければと考えております。

それから、ラットの試験が続いておりますが、17 行目から書いてございます、これも経口投与の試験ですが、肝臓中ではタイロシン A、あるいはタイロシン D がその他多数の代謝物が存在するというので、糞中ではやはりタイロシン D が 24%と多いというようなことが示されております。

26 行目からの専門委員の先生のコメントで、細川先生から、このラットのところをま

とめたような文章、本剤は、吸収が極めて低く、消化管内にとどまった後、糞中から排泄されるというような文章を入れたほうがよいというご指摘をいただいておりますので、これについては、このような趣旨の文章を追記させていただければと思います。

それから、32 行目からはイヌの薬物動態試験ということで、反復投与の経口投与試験が行われております。これに関しては、2 つの用量で行っておりまして、次のページの表 2 に結果が出ておりますが、100 mg、高用量の投与でありますと、持続的に高値が続いたということではありますが、いずれの場合、いずれの用量、あるいは反復投与の場合でも  $C_{max}$  にそれほど大きな差がないということで、用量依存性が見られなかったという結論をしています。

また、8 行目からは十二指腸フィステルを装着したイヌの試験ということで、単回投与、経口投与して血清中濃度を調べておりますが、これも速やかに  $C_{max}$  に達して速やかに減衰するというようなデータが得られております。

20 行目からの試験でも、これは 8 日間の経口投与試験ということですが、この 3 つの投与量で試験が行われておりまして、血中濃度の上昇が投与量の増加とともに認められたということですが、用量依存性としてははっきりしたものはなかったということでございます。

それから、30 行目で、2 年間慢性毒性試験の中で動態を見ている試験ということで、イヌの頭数について、これは元井先生と宮島先生から修文をいただいていたのですが、事務局で確認しましたところ、正確には 10 匹と 14 匹ということでした。間違えて書いておりまして、この「群」が必要なくて、雄 10 匹、雌 14 匹が正確な表現ということですので、修正させていただければと思います。

この試験におきまして、次の 11 ページの表 3 に結果が出ておりますが、反復投与が進行するに従って、血清中濃度が高くなるというようなことは余り見られなくて、蓄積性というものは示さなかったというような結論が 16 行目にございます。

また、牛の薬物動態試験が 19 行目からございます。

宮島先生と元井先生から修文をしていただいておりますが、牛のこれは代用乳に混じた経口投与試験ということで、投与期間を 4 日、7 日、10 日で実施しておりますが、血清、あるいは肺中の肺の濃度を測っておりますが、投与期間によって差はなかったというような結論をしております。

タイロシンは適応症が肺炎ということもありますので、そういった意味で肺の分布を特に見ている試験があるということかと思われまます。

12 ページに、やはり子牛を使った単回、こちらは筋肉内投与試験でございますが、筋肉内投与試験でも  $C_{max}$  が 2 時間後に認められており、肺にはよく分布するというような結果が得られております。

ここに関しても細川先生からご指摘をいただいております、肺に分布することを何かつけ加えたほうがよいのではないかとということでご意見をいただいておりますので、その旨の記載をご相談して追記したいと考えております。

それから、筋肉内投与試験がいくつかされておりますが、皮下投与との比較をしているのが 31 行目で、皮下投与のほうが投与 3 時間後以降に高い血清中濃度が持続する傾向があったというようなことが示されております。

また、39 行目からの試験では、元井先生に適切な文章に修文をしていただいておりますが、潜在性乳房炎罹患乳牛、こちらを使用した試験、健康牛と比較をしているような試験がありまして、結果が 13 ページに書いてありますが、乳汁中の  $C_{max}$  と血清中の  $C_{max}$  の比を比較しております、4 行目、5 行目にありますが、健康牛では 2.5、罹患牛では 1.6 という結果が出ております。

それから、子牛の筋肉内投与試験がございます。同様な傾向ですが、こちらについては 16 行目に宮島先生から標識体を用いた結果についてほかと単位をそろえたほうがわかりやすいというご指摘をいただいておりますので、評価書全体で統一を図っていきたく思っております。よろしく申し上げます。

こちらは組織中のものを測っておりますが、肝臓、あるいは腎臓で多い、あるいは胆汁中の濃度が高いというような結果が得られております。また、質量分析によりまして、23 行目からタイロシン A の総残留に占める割合ということで、代謝物も見ておりますが、タイロシン A は肝臓で 34%との結果が出ております。また、その他の主要代謝物としてはタイロシン D その他が認められているという試験の結果です。

乳牛を用いた試験が 32 行目以降にあります。14 ページにその試験設計が表 4 に記載されておりますが、経口投与では吸収が悪いというようなデータになっております。静脈内、筋肉内投与でも、血中濃度はごくわずかな上昇にとどまっているというような結果が得られております。

また、13 行目からは豚の薬物動態試験です。こちらでも血中濃度、あるいは肺中濃度を測っておりますが、これも速やか減衰していくというような同様の結果、傾向でございます。

次の 15 ページを見ていただきまして、こちらでは静脈内投与と経口投与の AUC を比

較したデータがございまして、6行目、7行目にありますが、生物学的利用率は約22.5%ということでございます。

それから、9行目から胃カテーテルを用いた強制胃内経口投与で、こちらも投与1時間後にはC<sub>max</sub>に達して、その後減少するというようなこと、あるいは組織中にも速やかに分布をしまして、投与1時間後に最高値を示すものが多かったということ、胆汁中が最も高い濃度が見られたというようなことが示されております。

豚のもう一つの試験、24行目からの試験では、2週間の混餌投与で試験が行われておりまして、これに関しましては30行目から記載がございまして、99%の放射活性が糞中に出る、1%が尿中ということで、やはりラットで見られた傾向と同様に糞中がメインということになります。

また、豚の糞中の主要な成分としましては、タイロシンのDが33%、タイロシンAが6%、ジヒドロデスミコシンが8%ということ、あるいは組織中の放射活性に関しましては、胆汁、あるいは小腸で高かったという結果が得られております。

16ページにも引き続き豚の試験がございまして、表5では肝臓、腎臓が筋肉とか脂肪に比べては分布として多いというような結果が得られております。また、代謝物の検索では表6のような結果が出ておりまして、肝臓、腎臓でもタイロシンAが同定された中では多いというような結果が出ております。

17ページにも豚の試験が続いておりますが、肝臓中にはタイロシンAが出ているというようなことで、微生物学的活性を有しているというようなことが示されております。

また、鶏を使った試験が23行目からございまして、こちらも経口投与、強制胃内投与、あるいはそ嚢内投与の試験が実施されておりますが、投与後すぐに血清中濃度が見られまして、速やかに減衰するというような結果が得られております。

18ページにも鶏のデータがございまして。

鶏でも尿及び糞中の回収率が9行目、10行目に書いておりますが、筋肉内投与で1.6から43%、経口投与で6から76%というデータが出ております。

それから、12行目からは、これは飲水投与の試験でございまして、組織中の分布を放射活性で見えておりますが、17行目にありますように、肝臓、腎臓、皮膚及び脂肪、それから腹腔内、腹腔脂肪、筋肉というような順で高いというような結果が得られております。

また、肝臓中の代謝物としては25行目、タイロシンDのみが同定されたというようなデータもあります。

また、30行目からは、排泄物中の主要代謝物としてはタイロシンAとDが認められる

というようなことが示されております。

19 ページに続きますが、鶏の試験で卵中の分布についてもされておりまして、こちらでは 17 行目、卵に関しまして、卵にも分布をするというデータが得られておりまして、代謝物としては 23 行目に主要代謝物としてはタイロシン A が認められたと書かれております。

それから、ブロイラーの試験が 30 行目からございますが、これに関しては飲水投与ということでされておりまして、24 時間後には LOD、または LOD 未満というようなことで、速やかに低下しているというようなデータでございます。

20 ページから引き続き残留試験が実施されております。

まず牛の試験ですが、組織中残留ということで表 7 に結果がございます。一部 15 日後に筋肉で検出限界以上検出定量限界未満のものがありますが、それ以外は LOD 未満となっております。

21 ページに同様の試験がございますが、こちらも 12 日ではすべての組織で認められないというようなデータが得られております。

21 ページの 5 行目からは筋肉内投与の試験がございますが、筋肉内投与については注射部位には残留が多いというような結果が得られております。最終投与の例えば 42 日とか、あるいは 35 日後に検出限界未満になっているというような幾つかの試験がされております。

泌乳牛における残留試験が 22 ページの表 9 に結果が載っております。これは 4 日間の筋肉内投与で、注射部位筋肉については投与後 21 日まで検出されております。

乳房に関しては、注射部位筋肉よりは少ないですが、やはり 21 日までということで、28 日まで経ちますと、すべて LOD 未満というような結果が得られております。

また、乳汁中の残留試験については 16 行目からございますが、こちらでは例えば 30 行目、最終投与 4 日後、最終投与後 8 回目の搾乳時以降は全例が検出限界未満となったというようなデータ、あるいは 23 ページで、7 行目ですが、投与 48 時間後には全例が検出限界未満というような、そのようなデータが出ております。これは筋肉内投与試験の結果でございます。

それから、豚の残留試験も行われておりまして、経口投与の試験が 11 行目から、それから 18 行目からございますが、これも残留性が高いものではないというようなデータで、投与直後には検出されますが、速やかに減衰し、検出されなくなるというようなデータが得られております。

24 ページに移ります。筋肉内投与の結果ですが、4 行目、5 行目に記載がございますが、注射部位を含むすべての組織で最終投与 7 日後には検出限界未満まで低下したというようなデータがございます。

それから、鶏の残留試験、これも種々の用量で行われておりますが、これも同様な傾向でございまして、投与直後には検出されておりますが、最終投与 1 日後の皮膚で定量限界未満の残留が検出された以外は全例が検出限界未満だったというような結果が得られておまして、残留性は高くないというような傾向がございます。

25 ページでは、鶏卵の残留試験も行われております。

卵は、この表 10 を見ていただきますと、ほとんど定量限界以下ではあるのですが、検出はされているということで、投与後も若干検出されているということでございます。

この定量限界、検出限界、あるいは鶏卵中の濃度について、宮島先生から単位を統一したほうがということでご指摘をいただいておりますので、全体について見直して統一をしたいと思います。

それから、卵中の残留に関しては 33 行目にありますが、卵黄の方が卵白よりも長期間認められたというようなデータも得られております。

また、26 ページに表 11 がございますが、こちらも鶏卵中の残留試験として行われておりますが、卵にいくらかの残留が見られるというようなデータでございます。

また、七面鳥に関して 26 ページの 32 行目に試験が行われております。これも速やかに減衰するというような結果が 27 ページに出ております。

残留試験まで以上でございます。すみません。少し長くなりました。

○唐木座長 評価書の半分近くが動態と残留ということで、非常にたくさんのデータがございました。

この中で細川先生、宮島先生、元井先生から様々なご意見をいただいておりますが、今説明があったように、ご意見いただいた方向でこれを訂正するということを考えております。ただし、8 ページの 27 行目にありますタイロシン乳酸塩の乳酸塩の部分は原典にあるので、このまま残すという方向で考えておりますが、細川先生、宮島先生、元井先生から何か追加のコメントはございますか。

○細川専門委員 9 ページに吸収率が 1%程度と書いたのですが、これは尿中排泄を見ると最大 3.6%まで入っていますので、1%程度というのは少し無理がありますので、数字は消してください。

それから、もう一つ 15 ページで、評価書のこの R-13 で AUC を測定しているのです

が、この AUC の単位が書いてないので、今 R-13 を見たのですが、これも単位が書いてありません。これは AUC をどうやって求めたのかなというのが少し疑問を感じます。何らかの単位がない AUC はあり得ませんので、これは少しおかしいと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。

AUC のところは原典を探して、またご相談させていただくということにさせていただきます。

○元井専門委員 タイロシン乳酸塩ですが、概要には記載されていなかったもので、原著で見て、私も探し切れなかったのが削除したのですが、元に戻してください。

○唐木座長 ありがとうございます。

ほかに何かご意見ございますか。

よろしいでしょうか。

それでは、次の引き続き説明を。

○関谷課長補佐 27 ページの 19 行目からです。

まず、遺伝毒性の試験ですが、表 12 に示す試験が行われておりまして、一部陽性が出ておりまして、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験、こちらで、ここは今日ご欠席でございますが、下位先生から修文をいただいております。代謝酵素非存在下において、突然変異の頻度が増加したということですが、これに関しては細胞毒性が見られる用量ということで、28 ページに書いてございますが、本用量では細胞の生存率が低下していたということから、信頼性が低いと考えられるというような考察をしております。

また、CHO 細胞を用いた前進突然変異試験では、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験と同様に用量依存的な細胞毒性を示したものの、ここでは突然変異の頻度の増加は観察されなかったということでございます。

これらのことから、タイロシンが遺伝子を損傷する可能性は低いということで、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたと結論をしております。

それから、急性毒性の試験ですが、タイロシンの経口投与におきましては、いずれも LD<sub>50</sub> としては高い、急性毒性はそれほど大きくないというデータが得られております。

また、21 行目からはタイロシン B を使ったものもございますが、このものにつきましても、経口投与では 5,000 以上ということで、急性毒性としては高いものではないというデータになっています。

また、鶏、あるいはウズラも使った単回投与試験が行われておりますが、こちらでも急性毒性が高いというようなデータは出ておりません。

それから、29 ページの亜急性毒性試験に入りますが、まず (1) の 6 週間亜急性毒性試験、ラットの試験です。

これは 6 週間の強制経口投与試験ということで、この 12 行目に書いてございます用量設定で行われた試験でございます。ここにつきましては、津田先生、今井先生、吉田先生、高木先生から修文等をいただいております。この試験では、17 行目に血液学的検査では試験終了時に軽度の血小板容積の増加、WBC 及び単球の減少が全投与群で見られたということですが、これはわずかな変化であったという修文をいただいております。

また、軽度ということで、津田先生からも修正をいただいております。

この変化、あるいはこの下のほうで、21 行目では 0.2 mg/kg の投与では、IgG、あるいは IgM の減少、あるいは雌で LDH の減少、ホルモンも測定しております、0.2 の雌で FSH、プロラクチンの減少等が見られております。

これらの所見につきまして、事務局から事前に先生方にもご意見をお聞きしたところでございます。

この試験自体は JECFA の評価書から引用しております、詳細がわからないというものでございます。この試験に関しましては、JECFA でも特に NOAEL を設定していないということで、そこの取り扱いについて事前にご意見をお聞きしたところでございます。

30 ページに先生方からのコメントを書かせていただいております。

津田先生からですが、コメント 1 で NOAEL について、JECFA に聞いてみることは可能でしょうかと、もしわからなかったときは JECFA には NOAEL を設定しないと記載したらどうかというご意見でございます。

それから、吉田先生からは、2 年間の試験で下垂体腫瘍が増えているということで、そのメカニズムを検討するために実施した試験のようですということでご意見いただいております。

また、高木先生からはコメント 3 に追記をする必要があるということで、案文をいただいております、「なお、JECFA は本実験データから NOAEL の設定は行っていない。本調査会は本試験が未発表な文献をもとにしており、詳細が不明なこと、および、用量の間隔が著しく大きいことから、本実験での NOAEL の設定を行わなかった」という案文をいただいております。

また、今井先生からコメント 4 ですが、低用量においては、通常の毒性試験で測定される項目についてはほとんど変化が見られないので、特に NOAEL に言及する必要はないということでご意見をいただいております、先生方のご意見を総合いたしますと、こ

の試験自体は参考試験として扱った上で、事務局としては JECFA では NOAEL の設定を行っていないというようなこと、それから高木先生の案文のような記載をしてはどうかと考えております。ここについてご審議をいただければと思います。

それから、30 ページの 35 行目以降にはイヌの試験がございますが、いずれも要約形式の報告のみということで、結論づけは難しいというのですが、こちらについても特段の大きな影響は出ていないという試験結果でございます。

それから、31 ページの牛、豚、鶏、それから 32 ページでウズラ、カモ、七面鳥を用いた試験が行われておりますが、これもいずれも影響がほとんど出ていないという結果が得られております。

32 ページの 28 行目から慢性毒性試験ということで、まずマウスの 1.5 年間慢性毒性試験でございます。

こちらに関しましては、33 ページの上に結果が載っておりますが、吉田先生から修正をいただいております、投与に起因する異常はなかったということですが、3 行目から 10,000ppm の群で皮下線維肉腫、それから対照群で悪性リンパ腫が認められたというようなこと、これは自然発生することが知られているということで、投与に起因するものではないというように考察されております。

それから、9 行目からのラットの 1 年間慢性毒性試験、こちらについては、事前に事務局からご意見を伺った部分がございます。これに関しましては、ほとんど影響はないという結果が得られているのですが、24 行目から、血液学的検査でリンパ球数の有意な増加及び好中球数の有意な減少が、尿検査で有意な尿の pH の上昇というものが見られたと書いてあります。

これについては、原報告書、試験報告書を見ますと、正常範囲なので、影響と見ていないという考察をしております。それから、JECFA でも同様なことで影響ととっていない。ただ、EU では影響としておりまして、EMEA の評価書ではこれを影響ととって、その下を NOAEL としているということになります。

この取り扱いについて、先生方からのご意見をいただいております、34 ページにコメントとして書かせていただいております。

津田先生からコメント 1 をいただいております、正常範囲と書いてあるのですが、根拠が示されていないということで、影響と見た方がよいのではないのでしょうかというご意見、それから吉田先生からは、投与の影響とした方がよいと思われれます。いずれの変化にも用量相関性が見られるというご意見です。

それから、高木先生からコメント 3 ですが、JECFA でも毒性としており、用量相関性が明らかなので、毒性とすべきであるというご意見をいただいております。JECFA では最終的には ADI の設定根拠としてはいないようです。

それから、今井先生からは、リンパ球と好中球のデータは、厳密には百分比のことを指しているようで、WBC に変化はないと、尿については pH 以外の項目に変化はないので、いずれも毒性ととらなくてもよいと思いますというご意見をいただいております。この点についてご議論いただければと思います。

なお、仮にこれを毒性ととるとすると、最終的に評価書案の ADI の根拠、毒性学的 ADI が変わるということになると思います。最終的な結論の微生物学的 ADI には影響しないということではありますが、この取り扱いについてご議論いただければと思います。

それから、34 ページの 17 行目から、ラットの 17 カ月の試験がございまして、こちらでは要約形式の報告ということで、高木先生から 28 行目から修正をいただいております。卵巣の縮小、あるいは重量の減少が見られておりまして、これらの変化を加齢に起因するということで、JECFA から引用した形で案として書かせていただいていたのですが、高木先生から修文をしていただいて、JECFA は推測しておりますが、本調査会としては一群の匹数が少ないために、これらの機序について推測することは不可能であると考えたという考察を追加していただいております。

それから、34 行目からはラットの試験、2 年間の慢性毒性試験が行われております。

ここに幾つかラットの試験がございまして、これもデータの的に要約形式ということで特に NOAEL を設定しておりません。

35 ページの 9 行目からの試験に関しては、NOAEL を設定しております。これは肝細胞の脂肪化、吉田先生から修文をしていただきますが、肝細胞の脂肪化のわずかな増加ということで、それをもとに 5 mg という NOAEL を設定しております。これについて現時点での評価書には何も記載をしてなかったのですが、すべての毒性試験から見て低い NOAEL としては 5 mg ということになるのですが、公比が 100 ということで、非常に高いので、これを ADI の算出の根拠とするのは少し難しいかと考えておりますので、食品健康影響評価の項目で一言公比が非常に高いので、これを根拠として ADI を算出するのは不適当だというような、その旨の記載を追加させていただければよいのかなと事務局では考えております。これについてもご審議をいただければと思います。

それから、35 ページの 19 行目、この試験も要約形式ということでございまして、非常に高い用量で行われている試験ということになります。

それから、29 行目からのイヌの 2 年間の慢性毒性試験、こちらにつきましては、一般状態で 200 mg で流涎、嘔吐、下痢が認められておりました、次のページに幾つか軽度の腎盂腎炎、あるいはネフローゼ、膀胱炎という記載がございまして、これは送付いたしました資料の概要から引用しておりますが、高木先生から概要の記載の元が参照 44 の T-7 という試験ですが、そこに記載がないということで、確認ができませんというご指摘をいただきました。

確かに、T-7 にその記載がなくて、探したところ、先生方のお手元にも資料を用意させていただいておりますので、ご覧いただければと思いますが、その 2 のほうなのですが、3 冊ありまして、その 2 に開きづらくて申しわけございません。R-3 というタグがついている試験がございまして、これが動態の方で引用しておりますが、この R-3 の試験の中身が T-7 の試験をもとにした論文ということになっていまして、その最後の方の 13 ページの真ん中のよりやや上にディスカッションがあります。その上に該当する記載がございまして、ここにネフローゼとか、あるいは腎盂腎炎の記載がございまして。

ただ、評価書案の記載について修正が必要なところがあるように思われます。例えば腎盂腎炎は慢性とされていたり、若干の修正が必要なところがあると思いますので、ここはご相談させていただいて、修正をする必要があるかと思いますが、概要のもとがあると、もとのデータがあるということで確認をしておりますので、この取り扱いについてもご議論いただければと考えております。

36 ページの 13 行目からのラットの 2 年間慢性毒性/発がん性試験、こちらについては、2 年間の混餌投与で試験が行われております。こちらのポイントとしまして、37 ページに表 14 がありますが、雄のラットにおいて良性下垂体腺腫の発生率が増加したというデータがございまして。

これに関しまして、JECFA、あるいはこのもとの報告書における考察がされております。それが 9 行目からの記載になっておりますが、良性腫瘍に関しては雌では発生率が減少しております。悪性腫瘍の発生は雌雄とも影響はなかったということですが、雄ラットの良性下垂体腺腫については、この表 14 のような状況でございまして。

これに関しては、この腺腫と摂餌量、あるいは体重には高い相関関係があるという報告があるということで、この報告がお手元に配付いたしました参考資料の一番後ろのほう、参考資料の 87 ページの論文とその後の 101 ページからの論文、これが JECFA で引用しているものですが、この論文報告があること、それからこの試験を行った研究所、その背景データの解析を行ってございまして、食餌制限の有無による違い、あるいは Wistar 系

ラットを用いた慢性毒性 10 試験の比較調査結果から実証しているということで、この下垂体腺腫の増加はタイロシンの影響というよりも、摂取による摂餌量が増加して、化膿性の壊死性肺炎が有意に減少して生存率が上昇したことによる二次的な影響であると考えられたと考察をしております。

高齢のラットに一般的に見られるものであり、投与群の雄において、生存率が上昇したことに伴うものと考えられたということで、これを影響としていないというものでございます。

その考察のもととなっているのが資料 T-11 というものがあります。分厚いファイルのその 1 の束に T-11 という報告書がついてございます。分厚いのですが、T-11 の一番最後に、T-12 のタグがついている一枚前から数えて 4 枚、T-11 の後ろから 4 枚に、ページ数でいきますと 1,008 と書いてあるものですが、これが APPENDIXF がついていて、ここで考察をしております。

例えば、1,013 ページですが、ページが消えているのですが、Table5 が APPENDIXF の 3 枚目をめくっていただきますとあります。例えばここで Wistar ラットを用いた試験では、例えばこの下垂体腺腫について自由摂餌の場合と制限給餌をしている場合の比較のデータとか、あるいはその次のこの T-11 の最後のページに 2 つグラフが載ってございますが、これが横軸に例えば Figure1 がございます。1,014 ページですが、体重を横軸にとって腺腫のパーセントを縦軸にとって相関を見ているグラフ、あるいは次のページの最後のページの Figure2 では 12 カ月における生存率と腺腫の関係を見ているというような、このような考察がもととなっております。

吉田先生から幾つかコメント、ご指摘をいただいております、まず表 14 で Fisher の直接確率検定で、この検定を先生が参考までにとということで追記していただいております。評価書に記載する場合には、参考として本調査会で検定をしたという注意書きのようなものが必要かとも思いますので、その取り扱いをご議論いただければと思います。

それから、コメントとしては 25 行目からで、吉田先生から用量依存性が生存率の増加にはないので、下垂体腺腫の増加に関連づけられるかどうか、議論が必要と思われましてというご指摘をいただいておりますので、先ほどの APPENDIXF の記載との関係で、この考察内容を修正する必要性についてもご議論いただければと思いますので、よろしく申し上げます。

慢性毒性/発がん性試験までは以上でございます。

○唐木座長 27 ページに戻っていただきまし、まず遺伝毒性試験のところにつきまして

は、修文をしていただきました。これで遺伝毒性のところはよろしいでしょうか。

もしよろしければ、次の 28 ページ、急性試験のところですが、このところについては特にご意見はございませんでした。

それから、次が 29 ページの亜急性毒性試験の (1) 6 週間亜急性毒性試験ですが、このところでは、NOAEL の問題について様々なご意見をいただきました。ここについては、30 ページの 21 行目に高木先生からいただいたご意見の中で修文の案がございます。この案をもとにして、ここを修文したいと思っておりますが、そのような方向で考えてよろしいでしょうか。

それでは、修文については高木先生とご相談して案を作って、また先生方にご意見をいただきたいと思えます。

それから、その次が 30 ページの 35 行目、(2) の亜急性毒性試験、それから 32 ページの 28 行目の上の慢性毒性試験まではご意見がございませんでした。

それから、32 ページ、28 行目、慢性毒性の項では、次の 33 ページから 34 ページにかけて、リンパ球数の有意な増加、好中球数の有意な減少、その他について、元の試験報告書では投与による影響はないとしています。これは影響があると考えたほうがよいのではないかというご意見をいただいたのが 34 ページの上を書いてあります。

これの取り扱いですが、用量作用関係があれば、これはとったほうがよいのかなと思えますので、そのような方向で修正するという事を考えておりますが、そのようにしてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それから、もう 1 点は 34 ページの 28 行目からですが、高木先生から修文をしていただいておりますが、これもよろしいでしょうか。

○江馬専門委員 この例数が少ないということ、それから次のページの投与域が広いということで NOAEL を設定できないというのは、僕は違うと思えます。さきほど先生が言われたように、用量反応関係がないとか、毒性として見られないということであれば、それはわかるのですが、投与域が広いから NOAEL がとれないのは説得力がないと思えます。

それから、例数が少ないから、機序について推測することは不可能であるというのも、これも違うと思っていて、この試験自体の信頼性がないので評価できないということだろうと思えます。

○唐木座長 そういうご意見でございますが、先生方から何か改善案についてのご意見ご

ざいますか。

確かに、公比が非常に広いと正確な値は出てこないかもしれないが、概略の値を設定することは可能であるという、そういうことですね。

そうしますと、34 ページの高木先生の案につきましては、さらにこの改善の案が出てきましたので、この点については、江馬先生とご相談の上、修文をしていただきたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。江馬先生、よろしくお願いいたします。

それから、次は 35 ページ、これも今ご意見がありました、35 ページの 16、17 行目ですが、NOAEL はこれでよいと、ただし公比が大きくて正確な値が出てこない、ADI の根拠にするには、これは難しいということを加えるというような処置をするということにさせていただきたいと思います。

それから、次は 36 ページの 8 行目ですが、これは高木先生からデータが確認できなかったということですが、探していくと別の場所にデータがあったと。ただし、これはそのデータを確認する必要があるということです。ここに書いてある文章が必ずしも適切ではない部分があったので、文章の訂正が必要であるという説明がありました。そういうことで、ここにつきましても、高木先生ともご相談して文章を訂正したものをまた先生方に見ていただくということでもよろしいでしょうか。

そのような方向で進めさせていただきます。

どうぞ。

○池専門委員 35 ページ、一番最後ですが、糞便中細菌叢に変化は見られなかったと、これのデータ、この糞便中細菌叢の調べている菌種その他のデータはあるのでしょうか。

○関谷課長補佐

分厚いファイルのその 1 の T-7 ですが、今探します。

ページが振ってなくて恐縮なのですが、真ん中よりも少し前のほうで、1 の 16 の 2 と書かれていて、この辺りかと思います。

○池専門委員 何も書いてないですよ。この記載は誤解を招くかなと思ったのですが。

○関谷課長補佐 この Flora のところに記載があります。

○池専門委員 この薬だとグラム陽性菌に相当影響を及ぼすと思います。腸内細菌叢には相当の種類と数の細菌が存在します。この量を投与しますと、腸内細菌叢の中で各種グラム陽性菌に影響があると思います。変化が見られなかったといったときに、どのような菌に変化がなかったかという記載がないと誤解を招き、適切でないという感じがします。

例えば、一般的な病原細菌に対してはほとんどないかもしれませんが。しかしながら、腸内細菌叢の恒常性には病原細菌以外の細菌が重要になります。

○関谷課長補佐 全くない影響がないというようにとれてしまうので、全体が全くないような印象を受けてしまうので、具体的に書ければ書く、書けないとすると、この部分を削除するというのもできなくはないかなと思いますが。

○池専門委員

耐性菌の問題で今発言しているのですが、通常病原細菌に影響を及ぼさなくても、むしろ耐性菌がふえる生体環境は、細菌叢の病原菌以外の細菌に影響を及ぼしたときに、耐性菌が増えてくるのが有り得るわけです。したがって、恐らくこの量ならばそういった問題も含めて考えなくてはダメかと思います。少し元の文献を見させていただければと思いますが、よろしいでしょうか。

○唐木座長 それでは、池先生にご意見を伺って、この修文を考えさせていただきたいと思います。よろしくをお願いします。

それでは、次は引き続き 37 ページですが、ここは吉田先生から Fisher の検定の表をつくっていただきましたので、これは参考資料としてつけるという方向で考えたいと思います。

それから、これも吉田先生のご意見で、生存率の増加に用量依存性はなかったということです。この本文の記載の中にこれは 16 行目ですか、生存率が上昇することに伴う二次的影響であるという記載がございます。これが適当かどうかということでございますので、ここは少し修文をしなくてはいけないかと思っております。そこで吉田先生とご相談をして、この文章については修文をすると、そして先生方に見ていただくということにしたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

○高木専門委員 修文については、それでよいと思うのですが、下垂体腫瘍のメカニズムについて、ここでは体重増加と生存率の延長の結果であるということ推測しているのですが、本当にあくまでそれは推測の域であって、本当に下垂体腫瘍がそういったことの結果であるかどうかは、わからないのではないかなと私としては考えます。

それで、一応上の表 14 の腫瘍発生率を見ると、背景データを超えて、統計で有意であるというデータもありますので、試験を 2 つしてあるのですが、2 つを総合して、少なくとも 10,000ppm については、増加しているのを見るのが妥当であるのではないかと考えて、NOAEL については 5,000 ppm と考えるのが妥当ではないかというのが私の意見です。

○唐木座長 そのようなご意見がございましたが、何かコメントございますか。

どうぞ。

○今井専門委員 私も体重、あるいは生存率で説明するのには無理があるというふうを考えていて、といいますのは、反復試験 1 で体重の影響のグラフを見ますと、確かに 10,000ppm では若干体重の増加促進傾向が見られるのですが、5,000 に関しては少なくともほとんど影響が認められませんので、この資料の説明にはならないということで、結論的には高木先生の言われたように、あるいは吉田先生の方向性に賛同いたします。

○唐木座長 ほかの先生方、いかがでしょうか、そのような方向で修文するという事でよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 参考までに、今回反復試験 1 のコントロールの良性下垂体腺腫発生頻度が 60 分の 1 で、反復試験 2 の頻度が 60 分の 5 ですね。ばらつきがあって、今回の系統の Wistar ラットなのですが、直接比較することはできないと思うのですが、Wistar Hannover のデータを見ると、コントロールでも 5 例から 10 例ぐらいの頻度の可能性はあるのですね。したがって、たまたま少なかった可能性も実はあるのではないかと考えております。

○唐木座長 どうぞ。

○津田専門委員 確かに、慢性毒性試験を実施してみると下垂体腫瘍は、Wistar はもっと多いですね。

○吉田専門委員 そうですね。Fisher は下垂体腫瘍が多いのは有名なのですが、Wistar のほうも確かに多いです。雌は本当はもっと多いですね。今回問題になっているのは雄ですが。

○津田専門委員 このデータを見ますと、生存率とは明確な統計的関連性は出ていませんが、相関が体重の方で出ていて、そして食餌制限でも出たので、食餌量の増加、体重の増加で説明はできないかなと思いますが、生存率で説明できるかは疑問です。

○唐木座長 ほかに何かご意見ございますか。

どう書くかは大変難しくなってしまうのですが、少なくとも津田先生がおっしゃったように摂餌量と腫瘍の関係は明らかにあると。したがって、これはしかしこれが相関関係なのか、因果関係なのか、これはよくわかりませんが、少なくとも関係があるという記載は、これはしてもよいとは思いますが、そこから先ですね。

○吉田専門委員 すみません。

29 ページの亜急性毒性試験の 1 のデータで、下垂体の遺伝子発現のデータが入っていて、これを見たときに、何か一時的に下垂体に効いているような気もしたのですが、

特に気になるのが細胞増殖とか接着、それから細胞周期の調整にかかわる遺伝子に変動があるということなのですが、これがそのまま腫瘍発生にかかわるのか、あるいはホルモンのほうが動いていますので、ホルモンに関連した動きで、増殖性には直接かかわらないものかは、少し疑問に思ったところです。

○唐木座長 明確に書くには根拠がなかなか乏しいということで、ここの記載はもう少し考えなくてはいけないということが一つと、それから NOAEL をどうするのかということですが、バックラウンドの腫瘍がかなりあるということも記載して 1,000ppm にするのか、その辺をどう考えるのかというところですが、これはいかがいたしましょうか。

○江馬専門委員 全体で一番低い NOAEL が 100mg/kg 体重/日ですよね、イヌの 2 年間の。このラットの NOAEL を一段下げても似たような数字で、下垂体腫瘍に対して新たな安全係数が必要かどうかということで、全体の NOAEL が下がってくるかどうかになるかと思います。それほど明確な作用でなければ、私個人としては追加の係数は要らないのではないかというふうに思います。

○唐木座長 ほかの先生方、いかがでしょうか。

○関谷課長補佐 事務局から補足で、先ほど 1 年間のラットの試験のリンパ球数等を影響として見るということにご審議いただきましたので、それを考えますと、一番低いのは 39 mg/kg 体重/日ですね。今のところは NOAEL として 39 mg/kg 体重/日が一番低いということになります。

○唐木座長 確かに、ここではこのどの数をとっても、実質的な影響はないですが、NOAEL を出すのか、あるいは出すとしたら幾つにするのかというところまでなると、今 10,000ppm というようになってはいますが、出さないという手もないわけではないですね。

では、NOAEL はあえて出すほうが問題があるということもあるので、これは出さないことにしましょうか。それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、その方向でここは修文するということにいたします。

ほかに何か今までのところでご意見ございますか。

よろしければ、続いて説明をお願いします。

○関谷課長補佐 37 ページの 29 行目から生殖発生毒性試験ということになります。

こちらは桑形先生と江馬先生に修正をしていただいております、全体的に大きな影響がないというものでございまして、(1) の 2 世代繁殖毒性試験、マウスの試験では最高用量である 1,500 mg/kg 体重/日が NOAEL、38 ページの 7 行目の 3 世代繁殖毒性試験、

ラットの試験ですが、これも唯一の用量しかないのですが、500 mg/kg 体重/日が NOAEL ということになっております。また、38 ページの 23 行目からの繁殖毒性試験、ラットの試験ですが、こちらも最高用量のもの、635 mg/kg 体重/日が NOAEL ということで、39 ページにまたがっておりますが、すみません、結果が出ております。

また、マウスの発生毒性試験、39 ページの 5 行目からですが、こちらに関しましては、やはり影響がないということで、最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日が NOAEL という結論になっております。

最後のラットの発生毒性試験につきましては、かなり高い用量まで行っておりますが、こちらについては体重の低値が母動物と胎児に認められた。骨化遅延が認められたというようなこと、出生児で体重増加抑制が認められているということで、最高用量ではそういった影響が出ていますので、725 mg/kg 体重/日が NOAEL と判断されております。

それから、40 ページの 4 行目以降にその他の試験ということで、薬理試験等がされております。

まず、薬理試験に関しましては、一般的な薬理学的特性がイヌで評価されているというようなことで、静脈内投与でございますが、10 行目に平均動脈圧が低下したとか、あるいは 14 行目、心電図において T 波、あるいは S 波の高さの上昇、あるいは 17 行目に十二指腸の弛緩というようなことが認められています。

20 行目、神経毒性については、ネコで行われております皮下投与ですが、神経毒性の明確な兆候はないと考えられたというようなことが示されております。

また、代謝酵素との相互作用ということで、マクロライド系のエリスロマイシン等に関しましては、この代謝酵素との相互作用が非常に高いということで、タイロシンについて調べております。結果が 41 ページの上でございますが、トリアセチルオレンドマイシンとエリスロマイシンと比較をしておりますが、そちらがより高度な複合体形成及び強い阻害を示したという結果が得られております。

皮膚及び目の眼刺激性ですが、こちらは一番上の試験については津田先生から中身が余りないような記載ですので、削除していただいているかと思えます。

それから、その下の 13 行目から皮膚の刺激性ということで、注射剤とか製剤を用いて試験を行われております。注射剤ではわずかな皮膚刺激性が認められたとか、あるいは溶解性の製剤では、こちらも皮膚刺激性がわずかに認められたというデータが出ております。

それから、ウサギを用いまして、22 行目から目に点眼をしておりますが、こちらでこの corneal dullness というものがなかなかよい翻訳がなくて、英語で書かせていただい

ていまして、高木先生から角膜の透明度低下ということでご提案をいただいております。

こちらに関しましては、軽度の角膜混濁、あるいは顕著な虹彩炎、軽度の結膜炎等が見られたというようなことですが、暴露 7 日以内には消失したというようなことが示されております。

32 行目からは感作性ということで、静脈内投与による惹起投与後ということで、腹腔内投与で見えておりますが、明確な兆候を示した例はないということですが、これについては 5 行目から試験設計が古い設計であるというようなことが注意書きとして書かれております。

41 ページの 33 行目からの記載も津田先生から削除をしていただいております。

抗原性に関しては、42 ページの 9 行目から反応は特段認められないというようなことが書いてあります。

また、16 行目から *In vitro* のホルモン刺激性ということで、ヒトの甲状腺ホルモンの応答配列を発現した形質転換細胞を用いて行ってございまして、100  $\mu\text{mol/L}$  の濃度までですと相互作用を示さなかったということですが、1  $\text{pmol/L}$  から 100  $\mu\text{mol/L}$  の濃度では、トリヨードチロニンによるレセプター刺激の用量反応性のない阻害が示されたというようなこと、あるいはラットの培養下垂体腫瘍細胞で成長ホルモンの合成に影響はしなかったこと。トリヨードチロニンによる刺激される成長ホルモンの放出の用量反応性のない阻害は示したというような記載がございます。

それから、29 行目から微生物学的影響に関するデータが載っております。

43 ページの表 15、こちらは JECFA で引用しているヒトの腸内細菌の MIC のデータになってございます。一方、日本で食品安全委員会の調査事業で行った MIC のデータが得られており、それについて 44 ページの表の 16 に記載をしております。こちらのデータから MICcalc を算出しますと、5 行目にありますように 0.308  $\mu\text{g/mL}$  ということになります。

それから、44 ページの 7 行目から、糞便結合試験（ヒト）の試験が載っております。

これはどのぐらいの抗菌活性を持ったタイロシン、あるいは代謝物がヒトの腸管内に届くかというようなことを見るために、糞便内で結合しているものに関しては、抗菌活性が示されないという前提でされている試験でございます。

これに関しましては、25%、あるいは 50%の糞便濃度で試験を行ってございまして、17 行目に記載がございしますが、3 人の方の糞便において平均で 36.3%という糞便結合率が得られたというようなデータになっております。

これは JECFA からの引用ですが、後ほど微生物学的 ADI の算出で用います係数に使用する 36%という結合率の根拠が JECFA の評価書には書いてございませんでしたが、もとのデータから見て、この 17 行目に書いてございますこの平均値ではないかということで、これを採用するという案で評価書案をつくっております、事前に先生方にご意見を伺ったところ、特に事前にはご意見はいただいております。

それから、45 ページで 4 行目からヒトにおける知見、まずヒトで 6 カ月経口投与を行った試験、これに関しましては、糞便中のブドウ球菌、あるいは乳酸菌の総数に有意な増減は見られなかった。レンサ球菌の総数は 6 カ月間の終了時には有意に増加した。大腸菌、酵母の過剰増殖は起こらなかったというような結果になっております。

タイロシンが使用されていないが、ほかの抗生物質が使用されている病院由来のブドウ球菌について、336 中 2 例のみがタイロシン、乳酸塩に耐性だったというようなデータも、これは JECFA からの引用でございます。

17 行目から、健常な成人の 3 カ月の経口投与試験、これにつきましても、タイロシンの投与の影響は細菌数の変動は大きかったが、タイロシンの投与の影響は見られなかったというふうな考察をしています。

それから、分離株、Staphylococcus の分離株、あるいは Streptococcus の耐性に関する記載が 24 行目からあります。これらの耐性菌が動物に由来するものであるかどうか、確証はないというようなこと、これも JECFA から来ております。

それから、29 行目、先ほど皮膚刺激性のところがありましたが、職業性の皮膚炎の症例報告について知られておまして、アレルギー性の皮膚炎を引き起こす可能性があるということが示唆されております。

以上です。

○唐木座長 37 ページから 45 ページまでの説明をしてもらいましたが、ここについては江馬先生、桑形先生、津田先生、高木先生からコメント、あるいは修文をいただきまして、その方向で改訂をしてあると思いますので、ご確認をいただきたいと思います。この部分については、何かご意見ございますか。

どうぞ。

○桑形専門委員 見つけ切れなかったのですが、39 ページの (5) 発生毒性試験 (ラット)、これは催奇形性試験と出産の試験、両方実施しているのですが、その (5) の 5 行目、4 行目の後ろから、「別のラットの妊娠 0~20 日に混餌投与し」とありますが、これは妊娠 0 から生後 21 日までというようになっておりましたので、そこだけ投与期間を修

正しておいてください。

○唐木座長 ありがとうございます。妊娠 0 から生後 21 日ということですね。

ほかに何か。

どうぞ。

○細川専門委員 40 ページの代謝酵素の相互作用のところ、これは記述が余りよくないので、例えば多くのマクロライド系抗生物質が P450 を阻害するのが最近ではマクロライド系でも阻害するもの、阻害しないものが分かれていますので、多くのというのは間違いです。

それから、次のページの 41 ページ最後の「より高度の複合体形成」も、この複合体は N-ジメチルのところの N-メチルが 1 個 N-脱メチルして、それが鉄に結合するので、高度な複合体というものは多分あり得ないと思います。スペクトルの幅が大きいとか、結合の強さが高いとか、そういうのはあるのですが、高度なというのにはあり得ないと思いますので、ここは後でまた修正文を送りますので。

○唐木座長 よろしくお願ひします。

どうぞ。

○青木専門委員 些細な言葉のことなのですが、42 ページの 17 行目のヒト甲状腺ホルモン応答配列を発現というの少し悪いので、Nucleotide Sequence、多分遺伝子の方がよいのではないかと思うのです。配列を遺伝子とされたほうがよいと思います。いかがでしょうか。

それと、もう一つは少し前なのですが、29 ページの 36 行目も RNA と書いてあるのですが、これは messenger RNA の m を入れておいていただいたほうがよいのではないかと思うのですが、よろしくお願ひします。

○唐木座長 ありがとうございます。

そのように訂正をさせていただきたいと思います。

どうぞ。

○吉田専門委員 すみません、繁殖成績に全く異常がないということと、それから 29 ページの亜急性試験でホルモンが動いたり、それから精子の数が少なくなっていたりすることに若干違和感を感じるのですが、これは試験系の違い、あるいはこうやってホルモンが動いても繁殖毒性はなかったというような解釈でよろしいのでしょうか。

○江馬専門委員 程度によるとと思いますが、それも含めて実験系の違いもありますし、多少の動きでは影響が出なかったということだと思います。生殖発生に限らず全体的に試験

が古いのが一番気になるところです。

○唐木座長 吉田先生、よろしいでしょうか。

ほかに何かご質問、ご意見ございますか。

よろしいでしょうか。

それでは、次の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 続きまして、45 ページの 33 行目からの食品健康影響評価に入ります。

これまで評価書に書かせていただいた内容をまとめる形で記載をしております。まず、薬物動態及び残留試験ということで、ラット及びイヌの経口投与では投与後 2 時間から 5 時間程度で血清  $C_{max}$  に到達するというようなこと、あるいはイヌでは投与量を増加しても吸収は用量依存性がなかったというようなことを記載しております。

また、46 ページで、尿からの回収はわずかで、大部分が糞中に存在するというようなこと、また 4 行目からタイロシンの大部分は代謝をされるということで、肝臓で見られた主要物質はタイロシン A、タイロシン D、ジヒドロデスミコシンと、糞中ではタイロシン D が主体であったというようなこと、それから残留試験においては経口投与では最終投与直後にわずかに認められたが、速やかに減衰するという、筋肉内投与においては、注射部位、あるいは腎臓、肝臓を中心に残留が見られたが、経過とともに減衰をしたというようなまとめをしております。

毒性学的影響については、遺伝毒性について、先ほどの本文にあわせた形で下位先生に修正をしていただいておりますが、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという結論を持ってきております。

急性毒性についても、塩基、あるいは各種の塩を使用した毒性は低かったという結論になっております。

それから、急性毒性に関しましては、様々な動物種で行われているということですが、ここで投与期間が 1 カ月までの試験に関しては、要約のみの報告ということで、評価に用いるのは不適切なものと考えられたという JECFA でもそのような考察をしております。

投与に起因する明らかな毒性影響は認められてはいないということでございます。

47 ページで、2 行目から慢性毒性、あるいは慢性毒性発がん性試験ということで、まとめられております。

6 行目からイヌの試験でございまして、先ほど高木先生のご指摘のあったもとの文が文献の違うところに出ていたような内容で、少しこの内容もそれにあわせて修正をする必

要があるかと思いますが、NOAEL は 100mg/kg 体重/日だったということでございます。

それから、9 行目からの 1 年を超えるラットの試験、幾つか行われておりますが、要約のみの報告の 3 試験は NOAEL を設定しておりません。他の 2 つの試験におきましては、2 年間の慢性毒性試験においては、肝臓の脂肪化が 500 mg/kg 体重/日で出ているということで、この試験が先ほど江馬先生からご指摘がありましたこの 10,000ppm と 100ppm しか用量がないものでございまして、先ほど公比の件がありましたが、適切な記載をここに追加させていただくということにしたいと思います。

それから、下垂体腺腫の増加が認められたが、この種の腫瘍はというところで、先ほどの 2 年間の慢性毒性発がん性試験のところの記載ですので、ここも本文の修正に伴って修正をさせていただければと思います。

それから、19 行目から生殖発生毒性試験についてでございます。いずれも大きな影響は出ていないということで、NOAEL について記載をさせていただいております。

以上のところから、毒性学的な ADI を算出するということになりますが、28 行目からタイロシンはまず遺伝毒性発がん物質ではないと考えられるということで、ADI 設定は可能であると考えられたとしております。

この案では、イヌの 2 年間の 100 mg/kg 体重/日を根拠としておりますが、先ほどラットの 1 年間の 39 mg/kg 体重/日という試験の NOAEL が一番低いものとなりますので、ADI の根拠としては、その 39 mg/kg 体重/日に修正をさせていただいて、毒性学的 ADI は安全係数として 100 でよろしければ 100 で除して、0.39 mg/kg 体重/日ということになるかと思っております。

続きまして、微生物学的影響に関してですが、48 ページに書かれておりますが、JECFA の考察を参考にして書いておりますが、まず 1 行目で豚における糞中の主要代謝物がタイロシン D であったということが薬物動態の試験でわかっております。タイロシン D に関しては、タイロシン A の 35% の抗菌活性を持つということですので、これをヒトの試験がないので、ヒトの代謝経路は不明であるが、豚におけるこれらの試験結果をモデルとして推定すると、結腸に到達する糞中の代謝物の混合物は、主にタイロシン D であろうということで、35% 程度の微生物学的な活性ではないかというその考察をしております。

一方、10 行目からヒトの糞便との結合ですが、先ほどの 36% 程度が結合するということが示されたということで、遊離のものは  $1 - 0.36$  で 64% ということで、遊離したものは 64% というふうに考えられたとしております。

これらのことから、ヒトが例えば残留したタイロシンを経口摂取した場合の結腸まで届く抗菌活性を持った形のタイロシンについては、タイロシン A の 35%程度の活性を示すということと、64%が糞便中で遊離しているということから、それを掛け算しまして 22.4%が結腸中で腸内細菌に影響を与える部分であろうという考察をしています。これをもとに、次にご説明いたします微生物学的 ADI の算出をするということになります。

49 ページで、微生物学的 ADI について、当委員会の調査事業で行った MIC データから求めた MIC<sub>calc</sub> をもとに、先ほど細菌が暴露される分画、これは微生物が利用可能な経口用量の分画ということですが、これを先ほどの計算式により 22.4%と設定をしております。VICH の算出式により、ここに記載されています計算式により求めますと、0.005 mg/kg 体重/日となります。

最終的な ADI の設定についてが 17 行目からございますが、タイロシンの微生物学的な ADI、この 0.005 mg/kg 体重/日が毒性学的 ADI の 0.39 mg/kg 体重/日より小さいということで、毒性学的安全性についても担保していると考えられるということで、タイロシンの ADI としては、最終的に 0.005 mg/kg 体重/日の微生物学的 ADI を採用するということが適当であると判断されたという結論の案にしております。

以上です。

○唐木座長 45 ページから 49 ページの範囲ですが、この記述につきましては、本文で幾つかの訂正をしていただきましたので、それにあわせて修文をさせていただきます。先生方にお諮りをしたいのは、結論のところでございますが、まず毒性学的 ADI の設定ということですが、遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられること、また慢性毒性発がん性試験において発がん性は認められていないことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられる。だから、したがって ADI の設定は可能であるというふうに考えるということでございます。

次は ADI ですが、先ほど 33 ページ、34 ページでラットの 1 年間の慢性毒性試験のことをご審議いただきましたが、それにあわせて NOAEL、39 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用して、毒性学的 ADI を 0.39 mg/kg 体重/日とするということにしたいと。

一方、微生物学的 ADI については、MIC データから VICH の算出式によって 0.005 mg/kg 体重/日に設定する。この 2 つを比較しまして、最終的な結論としましては、微生物学的 ADI が毒性学的 ADI よりも小さいので、タイロシンの ADI としては微生物学的 ADI を採用し、0.005 mg/kg 体重/日と設定するということにしたいということでございますが、それでよろしいかどうか、ご意見を伺いたいと思います。

よろしいでしょうか。

○廣瀬委員 ひとつ確認したいのですが、37 ページでラットの 2 年間の慢性毒性発がん性試験で下垂体の良性の腫瘍が増えているということについては、結局これは発がん性はないという判断をしたということになるのでしょうか。

○唐木座長 ここは先ほどご意見がありましたように、バックラウンドの腫瘍の発生率はどのくらいかということがここに余り書いてないので、そこを追加をして、ここでは判断ができないということで NOAEL はここからは考えないと、そういう結論になったと思いますが、それでよろしいでしょうか。

○廣瀬委員 この試験は発がん性と同時に慢性毒性試験も実施しているということだと思いますので、慢性毒性から NOAEL を設定するという事は、できるのではないかなと思うのですが、その辺いかがでしょうか。

○唐木座長 委員の先生方、いかがでしょうか。

○廣瀬委員 基本的にはもっと下で全体の NOAEL が設定されているので、大きな問題ではないのですが。

○唐木座長 実質的な意味がないので、ここで余り細かい議論をしておかしたことになるほうがよいのかなという、そういう判断もあったということですが、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○吉田専門委員 発がん性が認められなかったというはっきりと断言した言葉が何点か出てくるのですが、下垂体の腫瘍については、この試験では雄で増えている、とする方向で考えるとすると、雄で増えていることが一つと、それから雌でも少し増えたというデータがどこかにございましたね。33 ページの 1 年間の試験で若干ですが、雌でも少し増えたのが 2 点目ですね。

それから、最初に言った遺伝子の発現があるのが一つです。

一方で、もともとの評価書にもあるように、生存率が上がったことが原因だという方のサポートのデータも実はたくさんあって、生存率が上がっている試験が例えば 34 ページの下の 2 年間の試験ですね。

それから、マウスの試験でもそうだったと思うので、生存率の増加については再現性が得られているということです。

それから、Wistar ラットは下垂体の腫瘍がもともと多いということも一つですし、あと *in vitro* の試験で 42 ページ、成長ホルモンの動きしか見てないのですが、直接的な影

響はなかったということで、これも否定材料かもしれません。したがって、そのあたり総合的に勘案して、どういった文書にするかは検討していただくとよいかもしれません。

○唐木座長 ありがとうございます。

確かに、腫瘍はふえているが、その原因ははっきり特定できないということで、様々な要素があるということをやうまくまとめて、ここは修文をするということで、吉田先生初め先生方のご意見、お知恵を拝借したいと思います。よろしくお祈いします。

結論につきましては、これでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○池専門委員

45 ページの 12 行から 15 行目の記載、これは臨床分離株のうち 2 例が 5 µg/mL であったと、この文献をまた後で教えていただけますでしょうか。

というのは、タイロシン耐性がほかのマクロライドと交差耐性がないというような誤解を招くと思うのです。逆の実験も必要かと思うのです。例えば、クラリスロマイシンとかエリスロマイシン耐性菌がタイロシンに対して耐性かどうか。

したがって、この参考資料も含めて、記載は慎重であったほうがよいと思います。

そして、5 µg/mL のタイロシン耐性という表現がありますが一般的なマクロライド耐性を付与するリボゾームのメチル化によれば、かなり低い耐性のように思います。少しここを検証させていただきたいのですが、よろしいでしょうか。

○唐木座長 池先生、よろしくお祈いします。ご意見をお寄せいただきたいと思います。

○池専門委員 後で文献を教えていただきたいと思います。

もう一つ 7 ページに帰っていただきまして、15 行目から 17 行目の作用機序についてタイロシンはリボゾームの 50S サブユニットに結合して、ペプチド tRNA の転移反応を抑制するとか、少し表現を丁寧にさせていただければと思います。

以上でございます。

○唐木座長 その点もよろしくお祈いします。

それでは、本文にかなりたくさんご意見をいただきまして、修文がございしますが、結論としましては、タイロシンにかかわる食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、タイロシンの食品健康影響評価については ADI を 0.005 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられるということで、資料 2 をもとにして評価書案を取りまとめたいと思います。

専門委員の先生方には、必要に応じてご意見をお伺いしたいと思いますので、よろしく

お願いします。事務局は作業をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、修正の部分が結構ございますので、先生方にご相談しながら修正を進めてまいります。本案につきましては、委員会に報告して意見・情報の募集の手続をします。意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、またご相談をさせていただくかと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

○唐木座長 それでは、ちょうど 12 時になってしまいましたが、もう一つ案件がございますので。

○関谷課長補佐 引き続きまして資料 3 の説明をさせていただきます。

資料 3 が先ほど申しあげました再審査に係る製剤の評価書になってございます。これは製剤の評価書で、通常先ほどご審議いただきました 0.005 mg/kg 体重/日という ADI が設定していただきましたので、それをこちらに引用するというような形で評価書を作成していきたいと考えております。

では、資料 3 の 3 ページでございますが、評価対象動物医薬品の概要ということで、下のほうに開発の経緯がございます。タイロシンのこれはリン酸タイロシンを主成分、有効成分としておりますが、4 ページの上に経緯が載ってございまして、本剤は 1991 年に承認をされております。その後、豚の増殖性腸炎の治療に対する効能を追加したという承認事項の変更の承認を受けてございまして、その豚増殖性腸炎の効能について、今回再審査申請が行われたというものでございます。したがって、この製剤に関しましては、そのほかの効能、あるいは対象動物も豚以外のものもございまして、今回の再審査の対象になったものは豚の増殖性腸炎の効能の部分ということになります。

こちらの 3 ページに戻りまして、主剤としてはリン酸タイロシンが含まれております。パーセント違いの製剤が 3 つございます。2%、10%、20%ということで、それぞれ対応するリン酸タイロシンが含まれております。

再審査の対象に関しましては、有効菌種はローソニア・イントラセルラーリス、適応症が豚増殖性腸炎ということですので。対象以外につきましては、ここに書いてございますものも承認内容とされております。

また、用法・用量としましては、豚では 110 g/力価を飼料に混ぜてということですが、そのほかに鶏での用法・用量が定められております。

使用禁止期間につきましては、豚、それから鶏、産卵鶏を除くのですが、現在は 3 日間とされております。

この製剤の添加剤でございますが、湿潤剤としてダイズ油が 10 mg、それから賦形剤

として脱脂米ぬかが適量使用されております。

再審査に係る安全性に係る知見の概要ということで、4ページの8行目からございます。

ヒトに対する安全性としましては、ただいまご審議いただきまして、ADIを日本でも今後設定するということとなります。この時点ではEMEA、JECFAでADIは作られています、日本ではまだ設定されていないということをご記載しております。

添加剤につきましては、先ほどの2つを含有しておりますが、いずれも食品として摂取しているようなものであるということで、影響はないだろうと考えております。

安全性に関する研究報告ということで、21行目からございますが、再審査期間中を含め、これまでにしましても特段安全性に関する新たな研究報告は得られなかったとしておりますが、2つここに記載したものが引っかかってきておりますが、1つはイギリスにおける動物用医薬品の環境影響についての取り組みということで、イギリスにおいて様々な動物用医薬品が使われておりますが、イギリスとして環境影響について評価をしようという取り組みがあるということで、どういう動物用医薬品を優先的に評価していくかというようなことが書かれている文献ということでもあります。

それから、オーストラリアにおける豚飼料の取扱者における接触性皮膚炎に関する調査結果が出ております。

これにつきましては、本剤の使用上の注意には既に皮膚炎に関する記載がございまして、取扱者に対しては皮膚あるいは目に付着しないようにするというような注意喚起がされております。また、先ほどの物質としての評価書にも皮膚刺激性に関する記載が書かれているところがございますので、情報としては新しいものではないというようなことかと思っております。

29行目から副作用報告ですが、いずれも本製剤の投与に起因するものは認められなかったという結果でございます。

これらのことから、評価結果としましては、この再審査に関して新たな安全性を懸念するような報告はないと考えられるとしていまして、ADIにつきましては、今回先ほどご審議いただいた0.005をここに書かせていただいております。5ページの4行目、5行目ですが、0.005 mg/kg 体重/日を採用するというので、添加剤につきましては先ほどの2つでございますので、健康影響は無視できると考えられるとしております。

以上のことから、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考えられるという結論にしております。

ただし、本製剤につきましては、マクロライド系の抗生物質ということですので、既に

農水省から任意の諮問が来ておりますマクロライド系ということで、薬剤耐性菌を介した影響については、別途検討されるべきということを追記しております。

以上です。

○唐木座長 これはリン酸タイロシンを有効成分とする豚の経口投与剤の再審査に係る評価ということですが、これまで把握されていなかったような新たな副作用及び安全性を懸念させるような新しい知見はこれまで見つかっていないということから、この物質を摂取することによる健康影響は無視できるという結論になっておりますが、それでよろしいか、ご意見をいただきたいと思えます。

よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、リン酸タイロシンを有効成分とする豚の経口投与剤の再審査に係る食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、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ものと考えられるということで、資料 3 をもとにして評価書を取りまとめたいと思えますので、よろしく願います。事務局は作業をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、この評価書案につきましても、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきます。また必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思えますので、よろしく願います。

○唐木座長 そのほか事務局から何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませませんが、次回の調査会なのですが、6月29日の水曜日の午後に予定しております。確定しましたら改めてご連絡をさせていただければと思えますので、よろしく願います。

○唐木座長 それでは、これで本日の議事はすべて終了いたしました。ご協力ありがとうございました。