

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第195回議事録

1. 日時 令和6年1月19日（金）9:30～11:54

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

（1）動物用医薬品及び飼料添加物（サルファ剤）の食品健康影響評価について

（2）飼料添加物（2-デアミノ・2-ヒドロキシメチオニンイソプロピルエステル）の食品健康影響評価について

（3）その他

4. 出席者

（専門委員）

赤沼専門委員、井上専門委員、今井専門委員、植田専門委員、川本専門委員、佐々木専門委員、高橋専門委員、平田専門委員、森田専門委員、山田専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

小林専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、浅野委員

（事務局）

及川事務局次長、前間評価第二課長、寺谷調整官、守岡評価専門官、木庭評価専門職、中評価専門職、糸井係長、橋爪技術参与、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和6年1月19日現在）

資料2 （案）動物用医薬品・飼料添加物評価書「サルファ剤」

資料3 （案）飼料添加物評価書「2-デアミノ・2-ヒドロキシメチオニンイソプロピルエステル」

参考資料1 「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和2年5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会決定）

参考資料2 推定摂取量（厚生労働省提出：サルファ剤）

参考資料3 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告
について（エトパペート）

6. 議事内容

〇〇〇 皆さん、おはようございます。定刻となりましたので、ただいまより第195回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は〇〇〇、〇〇〇が御欠席で11名の専門委員が御出席ですが、まだ〇〇〇がこの食品安全委員会の会場にいらしていませんが、そのうちいらっしゃると思います。

あと、専門参考人として〇〇〇に御出席いただいています。

それでは、議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

〇事務局 それでは、お手元に資料を御用意ください。

本日の議事は「動物用医薬品及び飼料添加物（サルファ剤）の食品健康影響評価について」、「飼料添加物（2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンイソプロピルエステル）の食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本調査会は、ウェブ会議を併用して非公開にて開催いたします。ウェブ出席されている先生方におかれましては、発言を希望される際にはカメラに向けて手を振っていただくか赤い挙手カードを御活用ください。

また、〇〇〇より全員に対して同意を求める場面もあるかと思いますが、同意する場合は手で大きな丸をつくらせていただくか青い同意カードをカメラに向けていただければと思います。

皆様のリアクションを見ることができるよう、カメラも常にオンにさせていただきたいと思っています。

次に、資料の確認です。資料については、議事次第、委員名簿、議事次第に記載した資料1から3、参考資料1から3及び机上配布資料1から7です。

資料に不足等はございませんか。

議事、資料等の確認は以上でございます。

〇〇〇 続きまして、事務局から「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。

〇事務局 御報告申し上げます。

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。

〇〇〇 御提出いただいた確認書について相違はございませんか。

ないようです。ありがとうございます。

それでは、議事の（1）「動物用医薬品及び飼料添加物（サルファ剤）の食品健康影響評価について」に入らせていただきます。

事務局は説明をお願いいたします。

○事務局 御説明いたします。

サルファ剤ですが、資料2と机上配布資料1から4をお手元に御準備をお願いします。

まず、資料2の評価書案について御説明いたします。今回のコメント照会以前に修正していた箇所を赤字で、そして今回のコメント照会で頂戴した御意見により修正した箇所を青字で記載しております。

まず、6ページを御覧ください。スルファモイルダブソンの構造の向きについて〇〇〇から御意見をいただきまして、コメント照会の際からは向きを変えております。

続きまして、13ページを御覧ください。スルファジミジンのJECFAの評価についてですが、コメント照会時点では甲状腺形態異常と記載していたのですが、〇〇〇から何を指しているのか不明という御意見がありましたので、参照3から記載を引用して所見を具体的に記載いたしました。

続きまして、17ページを御覧ください。赤字で記載している試験でございますが、〇〇〇から御指摘があって追加提出された試験でございます。こちらについて、コメント照会では特に御意見はいただかなかったところでございます。

次に、19ページを御覧ください。スルファメトキサゾールとトリメトプリムの合剤である動物用シノラル液の再審査に係る資料の記載が漏れていたため、今回追記いたしました。追記箇所は19ページから21ページ目にかけて追記しております。

このうち20ページ目の一番下から21ページ目にかけてのラット6か月間慢性毒性試験を御覧ください。〇〇〇からコメントをいただきまして、当初事務局案ではヘマトクリット減少をLOAELでみられた所見として記載していたのですが、ヘモグロビンの有意な低値は追記してはどうかと、赤血球数の低値傾向について追記するか、先生方の御意見を伺っていただけたらと思いますという御意見をいただきました。

こちらは机上配布資料1に原著から表を抜き出しております。まず、ヘモグロビンの低値につきましては、この表でいきますと6か月の欄の300に有意差がついております。当初は原著の考察で毒性として挙げられていなかったことから記載しておりませんでした。有意差はついておりますので、追記したいと思っております。

そして、赤血球数の低値傾向ですが、こちらは最高用量でのみ有意差がついておりまして、それ以下では有意差がついておりませんので、今のところ追記しない予定としております。その扱いで良いか御審議をお願いします。

ここまでの内容について、一度御審議をお願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、審議に移りたいと思います。まず、6ページの構造式ですが、スルファモイルダブソンについて、ベンゼンスルフォンアミドが分かりやすい形にしたほうが良いと思い、元に戻す形で向きを変えることを提案いたしました。実際のスルフォンアミドの部分がほかのところは多少向きが違いますが、これはパラ体ではないのでいたし方ないところとなっておりますが、この向きで御了承いただけますか。

特段意見はないようですね。では、この形で進めたいと思います。

続きまして、13ページの表1の甲状腺形態異常の書きぶりを細かく、形態異常ということのみではなくて濾胞細胞肥大とちょっと詳しく書いたということでございます。これにつきましても了承いただけますか。

特段御意見ないようですので、了承いただいたといたします。ありがとうございます。

次に、17ページ、赤字で書いてあるところですが、遺伝毒性試験についての情報の追記でございます。これにつきましても了承いただけますか。

ありがとうございます。特段御意見ないようですので、これでもって承認ということにさせていただきます。

続きまして、先ほどの記載の甲状腺の関係に関しまして、19ページの表4の一番下のところですが、ここにも細かく記載させていただいています。関連する部分はほかの試験も踏まえて細かく書くと同時に、記載ぶりを統一したということでございます。

20ページに移りまして、6か月慢性毒性試験ですが、これのヘモグロビンの低下並びに赤血球数の低下についての記載で、ヘモグロビンの低値は毒性として追記する。赤血球の低下に関しましては記載しないという方向になってはいますが、これで御意見ございますか。よろしいでしょうか。

特段御意見ないようですね。では、ヘモグロビンの低値は毒性として追記するが、赤血球の低値傾向は追記しないということで進めていきたいと思えます。

ありがとうございます。事務局は続いて説明をお願いいたします。

(〇〇〇入室)

○事務局 続きまして、19ページ目の一番下の試験について御説明いたします。ラット30日間亜急性毒性試験でございます。こちらの試験について、〇〇〇から、どの用量から発生したか確認できませんが、びまん性実質性甲状腺腫がみられたことに言及してはどうか、ただし、所見名は病理の先生に確認したほうが良いという御意見をいただきました。病理御担当の先生方に確認しましたところ、〇〇〇から、マクロやミクロの所見と甲状腺重量増加は関連性があるという前提で全体を統一するのが妥当という御意見をいただきました。ですので、甲状腺重量増加がみられた用量でびまん性実質性甲状腺腫がみられたと解釈して、LOAELでみられた所見に追記したいと考えております。

この所見名の妥当性につきましては、〇〇〇からも関連する御意見をいただいております、その御意見を28ページ目の21行目から記載しております。〇〇〇からの御意見は、「甲状腺濾胞細胞過形成肥大や濾胞上皮細胞過形成肥大や甲状腺過形成などが混在しています。全て同じ所見と思われます。報告書で使用している用語が異なるため。」という御意見をいただきました。こちらについても病理の先生方に御確認いただいたところ、〇〇〇からは、マクロ所見としての甲状腺肥大とミクロ所見としての甲状腺濾胞上皮細胞肥大に統一することを提案しますと御意見をいただきました。そして、〇〇〇からも、濾胞上皮細胞肥大に統一する方法が良いという御意見をいただきました。そして、肥大か過形成かにつきましては、〇〇〇からは、hyperplasiaについては単なる肥大ではなく過形成として区別する必要がある、〇〇〇からは、過形成を残すかは議論が必要という御意見をいただきました。

これらの御意見を踏まえまして、表4全体的にマクロ所見、肉眼観察による所見は甲状腺肥大又は過形成、ミクロ所見、病理組織学的検査を行っているものは甲状腺濾胞上皮細胞肥大又は過形成と修正したいと思います。そして、肥大か過形成かについてですが、こちらは原著に従うということで、当初の案のままということかどうかと考えております。

これらの整理を踏まえまして、先ほどのスルファメトキサゾールのラット30日間亜急性毒性試験ですが、原著でびまん性実質性甲状腺腫と記載されている所見については甲状腺濾胞上皮細胞肥大と記載し、脚注で原文を記載するというかどうかと考えております。

20ページ目、真ん中辺りの30日間亜急性毒性試験の合剤にも同様の修正と脚注の追記をしております。

この試験の記載について、これで良いか御審議をお願いします。

〇〇〇 では、ただいまの事務局の御説明について審議を始めたいと思います。

用語の説明ですが、甲状腺濾胞肥大、甲状腺濾胞細胞過形成肥大のところですね。その用語について、先ほどちょっと私、先走って全体が統一されたことについて同意をいただいたわけですが、順番が前後して申し訳ございません。用語の統一に関してはこれからの審議ということです。

〇〇〇等から、マクロ所見としての甲状腺肥大、あと甲状腺濾胞上皮細胞肥大という形にして、ほかに必要に応じて過形成として記載するという御意見について、コメント、御意見等ございますか。

特段ないようですので、この形で記載ぶりは全体を通して用語の統一を図りたいと思います。ありがとうございました。

事務局は続いて説明をお願いいたします。

〇事務局 すみません。ちょっと確認させていただきたいのですが、びまん性実質性甲状腺腫についても甲状腺濾胞上皮細胞肥大という記載で良いということでしょうか。

〇〇〇 19ページ一番下のところです。青字で甲状腺濾胞上皮細胞肥大というふうに現状書かれておりますが、脚注にありますように、参照62、これは表に記載することとなった資料ですが、それではびまん性実質性甲状腺腫と記載されているわけです。この記載を甲状腺濾胞上皮細胞肥大と記載しても良いかということですが、病理の先生等を中心にコメント等ございますか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 同意です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかに御意見等ございませんか。

ないようですね。では、ここのびまん性実質性甲状腺腫は甲状腺濾胞上皮細胞肥大という形で、このとおりの記載方法で進めたいと思います。ありがとうございました。

〇事務局 では、引き続き、事務局から御説明いたします。

19ページから21ページ目にかけて、説明は割愛させていただきますが、ほかにも幾つか文言の修正をしております。こちらの修正でよろしいか、御確認をお願いします。

続きまして、28ページを御覧ください。7行目から記載している脚注についてですが、29ページ目の2行目からのコメントも併せて御覧ください。こちらの脚注は、評価書の結論部分にグループ評価を行う理由の一つとして共通してみられた主な毒性所見について記載しますが、表4にはLOAELでみられた所見しか記載しないため、高用量でみられたものを含め、主な所見を脚注に記載してはどうかと〇〇〇から御意見をいただいて、追記したものでございます。

コメント照会の際に机上配布資料2にLOAELより高用量でみられた所見をまとめて御確認いただいたところでございます。コメント照会の結果、〇〇〇からは、幅広に挙げて良いのではないかと、〇〇〇からは、肝臓や腎臓については重量の増減が一定していないので議論の余地があるのではないかと御意見をいただきました。

これについて、記載は非常に悩んだところなのですが、何らかの影響がみられたのは共通しているということで、今は記載したままの案としておりますが、この記載が適切かどうか御審議をお願いします。

続きまして、27ページ目を御覧ください。黄色マーカーの部分のPODについてでございます。こちらは机上配布資料3も併せて御覧いただければと思います。机上配布資料3には各試験のLOAELなどをまとめております。各試験で何らかの丸がついている部分が投与量、そして、白又は青の塗り潰していない丸が所見がみられなかった用量、赤や黒で塗り潰している丸が所見がみられた用量でございます。そして、青い白抜きの丸がNOAEL、赤い塗り潰しの丸がLOAELでございます。

この表をみていただきますと、単純に一番低いNOAELは慢性毒性の欄のスルファキノキサリン、ラット182日でございます。こちらのNOAELが0.64でございます。ただ、こちらの試験は合剤での試験のため、参考資料とするものでございます。

そして、この表には記載しておりませんが、オーストラリアがスルファキノキサリンのADIを設定する根拠としてNOAEL 1 mg/kgを採用しておりますが、こちらの試験については詳細が不明であったことから、こちらの表にも評価書案の表4にも載せてはおりません。

そして、その次に低いNOAELは慢性毒性の欄のスルファジミジンのラット2年間でございます。こちらのNOAELが2.2でございます。評価書案では、こちらの2.2と、JECFAがスルファジミジンの評価を行った際にPODとしている5と2つの案を記載しておりましたが、先ほど御説明したように、参考資料などでは2.2よりも低いNOAELがあることも考慮し、単純に一番低いNOAEL2.2をPODとすることでどうかと考えております。

これについて先生方からコメント照会の際にいただいたコメントは、30ページ目の12行目から記載しております。〇〇〇からは、豚を用いた毒性試験は一般的ではないということで、ラットの試験が良いのではないかと。そして、前回の調査会までにいただいた御意見ですが、〇〇〇からも2.2のほうが良いと、〇〇〇からは、5が良いのではないかと、〇〇〇からは、〇〇〇と同じで2.2という御意見を頂戴しております。こちらについても、どちらをPODとするか御審議をお願いします。

27ページに戻っていただきまして、一番下の微生物学的ADIでございます。スルフィソゾールについては、表4に記載しているとおり0.53と算出されました。そして、脚注のsに記載し

ておりますが、スルフイソゾール以外のサルファ剤については、10以上の菌種に対するMIC₅₀が128以上のため算出不能となっております。

ここまでの記載について、これで良いか御審議をお願いします。

〇〇〇 御説明ありがとうございます。

ただいまの事務局の説明に関しまして、審議を始めたいと思います。表4の甲状腺関係の所見についての記載の統一ですが、これについては先ほども含めて了解していただいたというふうに認識していますので、この形で進めたいと思いますが、特段御意見ございますか。

ないようですね。では、表4の脚注の記載、28ページの7行目からの注に関しまして、高用量で認められた所見も幾つかまとめて記載しましょうという形で書いております。しかしながら、肝臓と腎臓の重量に関しましては増減が認められていて、個別に書くことは非常に煩雑にもなるということで、肝臓、腎臓、それぞれ重量等に対する影響があったというような形で記載しております。この注の書きぶりについてコメント等はございますか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。この脚注の意義をどうするかということを決めたほうが良いかなと思います。ただ単に共通してみられた所見について述べることのみを目的とするのか、あるいは今後、この後議論されるグループ評価の妥当性というところにつなげるために、それに関連する所見を取り上げるのかということを決めたほうが良いように思いますが、ほかの先生の御意見を伺えたらと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの説明は、このサルファ剤に関する共通的な所見としてまとめるというふうにするのか、個別に状況を書くのかということだと理解いたしますが、先生方、コメントはございませんか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 この脚注を追記するという点について、〇〇〇から御指摘いただいた目的なのですが、目的といいますか経緯は、恐らく、たしか〇〇〇が最終的にグループ評価をするときの説明として幾つか内容を挙げられたときに、必ずしも表に反映されている所見ばかりではなかったというところから、評価に記載したほうが良いのではないですかと事務局に申し上げた結果です。なので、〇〇〇の御指摘に対する回答としては、脚注で表に反映されていないキーワードを埋めるようなことが目的なのかなと私は認識しているのですが、それではちょっと弱いですか。いかがでしょう。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほかコメント、御意見等ございませんか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。今、〇〇〇がおっしゃったとおり、高用量の所見がこの表には反映されていないのでというところの結果なのですが、私が申し上げた理由としては、共通の所見がLOAELのドーズでみられていない試験などもあったという経緯もあったので、グル

ープ評価の根拠にする所見が表には書かれていないが高用量でもみられたよということを示すのが一番の目的になったほうが良いかなと思った次第です。なので、確かに肝臓と腎臓の変化もみられているところではありますが、その扱い、たしか〇〇〇もおっしゃっていたと思うのですが、肝臓と腎臓も載せるかどうかについては、ちょっと議論したほうが良いのかなと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの御発言に関しまして、コメント等ございますか。

では、肝臓、腎臓については、増加があったり低下があったり何らかの影響はあるわけですが、統一的な変化ではないということで、それを記載するかどうかということですが、ここにおいては共通項として記載するほうが良いだろうと思うことと、基本的にサルファ剤としての共通的な所見ということに鑑みますと、この注にある後半、肝臓及び腎臓に対するというところを削除した形で記載したいと思いますが、いかがでしょうか。要するに、高用量でみられた所見も踏まえると、甲状腺、体重、貧血に対する影響が複数のサルファ剤に共通してみられたという形になるかと思えます。いかがでしょうか。

ありがとうございます。では、ここの肝臓、腎臓の部分を削除した形でこの注はまとめたいと思います。ありがとうございました。

続いて、27ページにお戻りいただいて、PODです。豚の4週間亜急性毒性試験に基づく5とするか、ラット2年間慢性毒性試験に基づく2.2にするかということでございます。現状は両方とも併記した形で記載されています。これにつきましてコメント等ございますか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 30ページの私のコメントですが、2行目にラット4週間試験のNOAELが5 mgと、私はこのように認識していたのですが、これは豚の4週間試験でした。豚の試験は一般的ではありませんので、NOAELは2.2が良いと思います。訂正させていただきます。

〇〇〇 ありがとうございます。

確認ですが、特段ラットの試験で5は出てきていなかったですね。

事務局、お願いいたします。

○事務局 補足させていただきます。前回の調査会で審議いただいた試験なのですが、スルフアジミジンのラット4週間試験でNOAEL 5という案があったのですが、前回の審議の結果、25に修正となったものです。なので、前回まではラットの試験でNOAEL 5というものは存在しておりました。

以上です。

〇〇〇 的確なコメントをありがとうございます。

では、ここはラットの2年間慢性毒性試験、より長期な試験に基づく2.2ということで御了解いただけますか。

特段の御意見はないですね。ありがとうございます。

では、PODは2.2ということで、ラットの2年間慢性毒性試験に基づく知見という形で進めた

いと思います。ありがとうございます。

続きまして、27ページ、先ほどのPODに関するところで、微生物学的ADIのところですか。微生物学的ADIをスルフィソゾールの知見に基づいて0.53という形にしておりますが、これについてコメントはございますか。

特段ないようですね。では、この数値でもって微生物学的ADIとさせていただきたいと思えます。ありがとうございました。

引き続き、事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 続きまして、評価書案7ページを御覧ください。7行目からのⅡ.食品健康影響評価でございます。まず、15行目、16行目の赤字ですが、こちらは〇〇〇からの御意見で、サルファ剤に関する説明を追記しております。

続きまして、8ページ目、12行目からを御覧ください。こちらにグループ評価する理由について記載しております。全体的に〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇により修正いただいております。

そして、いただいたコメントを9ページ目、31行目から記載しております。

10ページ目の4行目からですが、前回の調査会で〇〇〇から、構造から攻めて妥当性の説明を書いたほうが良いという御意見をいただきましたので、主な所見として挙げていた甲状腺や貧血に寄与する構造について事務局で調べたことを記載しております。

12行目からですが、まず甲状腺への影響、ペルオキシダーゼ阻害に寄与する構造については、アミノベンゼンと思われたということを記載しております。

そして、19行目から貧血についてですが、貧血の要因としては、葉酸合成阻害、甲状腺機能低下などが考えられたということを記載しております。そして、その後に葉酸合成の経路を記載しておりますが、アミノベンゼンスルホンアミドが寄与することが考えられるということに記載しております。そして、スルファモイルダプソンのみ一部構造が異なるのですが、反応が進まないことは共通と思われるということに記載しております。そして、甲状腺機能低下については御説明したとおり、アミノベンゼンが寄与するというふうに考えております。

この説明でグループ評価が妥当といえるか御意見を伺っていたところ、36行目からですが、〇〇〇からは、少なくともPABAとの拮抗阻害の観点からは、アミノベンゼンスルホンアミドになると思いますというコメントをいただいております。

11ページですが、〇〇〇からは、この説明でグループ評価は妥当と言って良いと思いますという御意見をいただいております。

この内容について、評価書案では8ページ目の15行目から20行目と23行目から27行目に記載しております。

そして、27行目から32行目には合剤による試験についての考察を記載しております。合剤特異的な所見はないこと、POD以下の用量で生じる可能性は低いと考えられたことを記載しております。

ここまで、33行目の記載までについて、一度御審議をお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、食品健康影響評価、7ページ、8ページ目の記載について、多くは重要な部分はサル

ファ剤として評価することに基づいてグループ評価としたという記述でございますが、そこに関してコメントはございますか。

先生方のコメントに基づいて、分かりやすく、なぜこれらをグループ評価することになったかという記述がなされているかと思いますが、この記述でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。特段のコメントはないようですので、同意いただいたということで、ありがとうございました。

続いて、お願いいたします。

○事務局 続いて、35行目以降について御説明いたします。

8 ページ目、38行目から四角で囲っておりますが、こちらはPODとして2.2を採用することになりましたので、削除いたします。

そして、9 ページ目、7 行目からでございます。最も低いNOAELは、ラットを用いた2年間慢性毒性試験の2.2 mg/kg 体重/日であったと記載いたします。

10行目から、現行のリスク管理における推定摂取量は、最大と試算された幼小児で0.0017と算定されております。したがって、サルファ剤の推定摂取量とNOAELとの比較によるMOEは約1,300となります。

その下、14行目から20行目にかけて赤字で記載しておりますが、ヒトではチロキシン結合タンパク質が存在するが、げっ歯類には存在しないため、ヒトではげっ歯類より甲状腺ホルモン合成低下による影響は小さいと考えられることを説明しております。

この部分につきましては、〇〇〇から、サイロキシンをチロキシンに修正いただきました。そして、〇〇〇からは、このような説明で良いと思いますと御意見をいただいております。

22行目から26行目ですが、推定摂取量はスルフィソゾールの微生物学的ADIを超えなかったことを記載しております。そして、その他のサルファ剤については、微生物学的ADIの設定は不要と考えられたことを記載しております。

この部分について、〇〇〇から御指摘をいただきまして、MIC₅₀が128を超えたことから微生物学的ADIは設定不要と考えられたことについて説明を記載したほうが良いという御意見をいただきました。先日メールで送らせていただきましたが、脚注でVICHガイドライン36 (R2)の記載を引用して説明を追記したいと考えております。ここの脚注の追記に関連して、評価書案31ページの別紙、検査値等略称にVICHの説明、参照資料としてVICHガイドライン36 (R2)を追記する予定でございます。

そして、27行目から結論ですが、ポジ剤スキームの3 (3) ①に該当し、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、食品健康影響は無視できる程度という結論にしております。

ここまでの記載について問題ないか御審議をお願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

食品健康影響評価の主に9ページの記載ぶりですね。NOAELは2.2を採用したという形で記載を進めていまして、17行目、サイロキシンをチロキシンに変更させていただきましたが、その理由は『トキシコロジー』という毒性学会から出している本の初版ではサイロキシンという記載だったのですが、最も新しい第3版ではチロキシンとなっていたので、新しいのに合わせ

た記載としております。

そして、9 ページ目の25、26行目です。MIC₅₀が128を超えたことから設定は不要というその根拠を脚注にVICHを参照として記載するということとさせていただきます。これらについてコメント等はございませんか。

特段ないようですね。御了解していただいたということで、ありがとうございます。

審議事項は以上となりますが、これまでの審議をもとにサルファ剤の評価をまとめたいと思っています。追加でコメントはございませんか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 とてもささいな点で恐縮なのですが、28ページの3行目、脚注xに全体的に統一する前のキーワードが1つ残っているように思いましたので、事務局で確認をお願いできたらと思います。

〇〇〇 すみません。ちょっと聞き取れなかったのですが、もう一回おっしゃっていただけませんか。

〇〇〇 すみません。28ページの3行目に脚注xがあって、その1行目に甲状腺（濾胞上皮）腺腫と全体的な用語を統一する前の用語が残っているようだったので、事務局で確認いただければと思います。お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。事務局は確認して対応をお願いいたします。

〇事務局 すみません。ちょっと確認させていただいてもよろしいでしょうか。今、甲状腺（濾胞上皮）腺腫と記載しているところを甲状腺濾胞上皮細胞腺腫に変えるということでしょうか。

〇〇〇 はい。多分、表4のスルファメトキサゾールの60週間の試験がそういう用語に変わっていたように思いましたので。

〇事務局 表4では甲状腺濾胞上皮細胞過形成と記載していて、こちらは発がん性に関する考察を脚注xで記載しているというものですので、もし甲状腺（濾胞上皮）腺腫が過形成と同じということであれば、脚注自体削除させていただければと思うのですが。

〇〇〇 〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 事務局の御説明にもあったと思うのですが、xに書いてある甲状腺（濾胞上皮）腺腫は、腫瘍性の変化がみられたのでこういう脚注を書いていたかたしか記憶しておりますので、濾胞上皮細胞の肥大や過形成ではない腫瘍性の所見だったと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 記憶から戻ってきて、今、〇〇〇がおっしゃったような経緯だということだったので、そうなると表4との整合性といいますか、両者の関係がよく分かるように、脚注xに25（LOAEL）とは別にその所見がみられた用量も付記したほうが分かりやすいのかもしれないなと思ったのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほか御意見等ございませんか。

失礼いたしました。ここのxの説明は、21ページのスルファメトキサゾールのラットを用い

た60週間慢性毒性試験の知見に付随しているものです。ここでは実際に腺腫がみられているが、それについては閾値があるということを記載しているわけですが、この記載自体が必要かどうかということも踏まえての議論になるかと思えます。その点についてはいかがでしょう。

では、まず、〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 たびたびすみません。この記載が必要かどうかは、恐らく前回か前々回頃にこの場でも少し話合いがなされて、最終的に今〇〇〇がおっしゃったように閾値の設定ができるようなメカニズムが背景にあるものであろうと。それで脚注を入れるという話になったと思うのですが、私は改めて、記憶が確かじゃないところもあって、ひいき目に言うと、第三者的に見たときに、表4の中には出ていないのが脚注に似たような用語ですが違う内容のことが出てきて、ちょっと私の中で混乱したので、この評価書を第三者がみられたときに混乱しないようにということで、PODの根拠になっている所見とは違うという意味で脚注に腺腫がみられた用量も付記したほうが分かりやすいのではないかという意味合いで先ほど申し上げたので、書くことはもうある程度結論が出ているのかなと考えています。

〇〇〇 ありがとうございます。

続いて、〇〇〇、ございますか。

〇〇〇 〇〇〇の御意見に賛成で、表4には書かれていないが、腫瘍性変化がみられて、それが閾値の取れる変化だったということは大事だと思うので脚注に残して、〇〇〇の御提案のとおり、用量幾つにおいてというような書き方をしたほうが良いと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

私も記憶していない部分があって混乱いたしまして申し訳ございません。ただいまのお二人の説明で非常に明確になったかと思えます。このxの脚注については、用量を書くことによって、表4には記載されていないが、こういう所見があって、それはこういうふう to 考えるという非常に重要なことがxには記載されていますので、用量を書くことによって対応したいと思えます。

ですので、xの記載ぶりは、スルファメトキサゾールのラットを用いた60週間慢性毒性試験において、これこれの用量において甲状腺（濾胞上皮）腺腫がみられたが云々という形にしたいと思えます。御了解いただけますか。

ありがとうございます。そのような形でこのxはまとめたいと思えます。ありがとうございました。

ほかに追加でコメント等ございませんか。

ないようです。

それでは、サルファ剤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、調査会決定である「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方」の3（3）①に該当する成分であると判断され、現行のリスク評価の範囲で使用される限りにおいて、食品健康影響は無視できる程度と考えられるということで、資料2をもとに評価書案を取りまとめたいと思えます。必要に応じて各専門委員に

は御意見等を伺いたいと思いますので、そういった場合がありましたら、よろしく願いいたします。事務局は作業をお願いいたします。

○事務局 承知しました。本日御意見をいただいた内容について〇〇〇と御相談しながら事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様を確認いただきますので、よろしく願いいたします。

本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きを進めてまいります。意見・情報で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会にお諮りしますので、よろしく願いいたします。

○事務局 それでは、議事（１）が終了いたしましたので、〇〇〇におかれましては御退席をお願いいたします。長時間にわたり御審議いただきましてありがとうございました。

〇〇〇 ありがとうございました。

（〇〇〇退室）

〇〇〇 ありがとうございました。

それでは、続きまして、次の議事「飼料添加物（2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンイソプロピルエステル）の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局は説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、資料３と関連する机上配布資料５から７をお手元に御準備ください。前回の審議では、体内動態の前まで御審議いただいておりますので、今回は体内動態の試験から御審議いただきたいと思っております。

2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンイソプロピルエステル（HMBi）は、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン（HMTBa）と2-プロパノールがエステル結合した化合物でございます。本飼料添加物は反芻動物に対してメチオニンを補給する目的で使用されまして、牛用及び子牛用飼料に添加して使用するものでございます。評価要請者によると、推奨添加量は47.3 mg/kg 体重/日とされております。

それでは、8ページをお開きください。8行目からの体内動態試験でございます。御指摘いただいた内容を赤字で修正しております。主な試験について説明させていただきます。

まず、8ページの（１）体内動態試験（牛）でございます。この試験は、¹⁴Cでカルボニル基あるいはイソプロピル基を標識した体内動態試験の結果でございます。カルボニル基は代謝後メチオニンに、イソプロピル基は2-プロパノール、アセトンになる部分でございます。

表１、表２を御覧ください。いずれの投与群においても、脂肪、筋肉、ルーメン内容物、血液及び血漿中に低いレベルの放射活性がみられました。両投与群の間で組織中の分布に差はありませんでしたが、放射活性の減少は¹⁴C-イソプロピル基標識投与群のほうが早い結果でございました。また、排泄なのですが、乳汁中が一番高い結果となりました。

次に、10ページの（３）体内動態試験（牛）を御覧ください。牛にHMBiを第一胃内投与（69 g/頭）しまして、投与後の血漿中の2-プロパノール濃度及びアセトン濃度を経時的に測定した結果でございます。血漿中濃度は2-プロパノールよりアセトンのほうが高く、いずれも24時間後には低下いたしました。

今回、〇〇〇の御指摘により表を作成しました。こちらが四角の枠内の表でございます。こ

の表につきまして、今回御欠席の〇〇〇より御意見がございました。読ませていただきます。2回目の試験で24時間みていてピーク時が分かりました。ピーク時に濃度の多少の違いがあったことが分かりました。ボックス内では文章か表かという選択になっていますが、文章は動態の概要を示しており、しかも同用量でも多少の違いがあることを示しているのも、併記するのが良いのではないかと御意見が来ております。このことから、6行目に、結果を表何々に示したと追記して、19行目に表を追記することとしたいと思います。また、表を作成するに当たっての個別データとしましては、机上配布資料5でございます。こちらの資料を用いてこの表をつくりました。

次に、12ページをお開きください。31行目の(5)体内動態試験(牛)でございます。こちらは牛にHMBiを2週間及び120日間混餌投与して血漿中の2-プロパノール、アセトン及びHMBi濃度を測定しております。いずれの投与群においても、2-プロパノールよりアセトンの濃度が高い値としてございました。また、HMBi濃度は微量でございました。

これらの体内動態の試験をまとめた結果が17ページでございます。16行目から体内動態試験のまとめとして記載をしております。体内動態試験のまとめがこの内容で問題ないか確認いただきたいと思っております。

まず、HMBiは牛に投与された後、HMTBaと2-プロパノールへ加水分解されて、両物質は第一胃から吸収されます。HMTBaはメチオニンの供給源となり、2-プロパノールは肝臓で可逆的にアセトンに酸化されます。今回青字で追記していますが、牛にHMBiを一定期間投与した後の血漿中のHMBi濃度は微量、0.6から1.02でございまして、HMBiが組織中に残留する可能性は低いと考えられました。また、投与されたHMBi由来の代謝物は、尿、糞便及び乳汁中に排泄されて、組織中の残留は低いと考えられました。また、乳汁中への排泄はほかの排泄経路よりも高かった結果でございました。

動物体内で生成する代謝物のうち、メチオニンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないと評価されている物質でございます。一方で、生成したアセトンはクエン酸回路に組み込まれて二酸化炭素になるか、血液循環に再分泌されるものでございます。また、乳牛においては、アセトンは肝臓における糖新生に利用されるか、乳汁中に分泌されます。さらに、一部の血漿中のアセトンは第一胃へ循環して、微生物の働きによって2-プロパノールが再生成する経路も考えられます。このため、2-プロパノール及びアセトンの除去は比較的緩やかに行われると考えられました。

このことから、HMBiを牛に投与した後、体内に比較的長く残留する代謝物は2-プロパノール及びアセトンと考えられまして、また、その残留は組織中よりも乳汁中で高いということが考えられました。このため、乳汁中の2-プロパノール又はアセトンの測定から、牛に投与された本飼料添加物の残留を検討することは可能と考えられました。

次に、残留試験でございます。18ページをお開きください。また、関連する机上配布資料として6をお手元に御準備ください。

残留試験は、26行目からの残留試験（牛①）と、次のページの11行目の残留試験（牛②）の2つの試験が実施されております。こちらはいずれの試験も乳汁の2-プロパノール及びアセトン測定しておりまして、2-プロパノールは対照群とHMBi投与群では差はありませんでしたが、アセトンはHMBi投与群において有意に高い値となりました。ただし、牛のアシドーシスを起こす濃度よりも低い値でございました。また、乳汁中のHMBiの濃度はLOD未満でございました。

このことを踏まえまして、19ページの25行目から残留試験のまとめとして記載を行っております。乳汁中のHMBiはLOD未満でございました。また、体内動態試験よりHMBiを一定期間投与、投与後の血漿中のHMBiの濃度は微量でございました。このことから、HMBiがそのまま組織及び乳汁中に残留する可能性は低いと考えられました。乳汁中の2-プロパノールは濃度に有意差はなかったですが、アセトンは投与群が高い値となりました。しかしながら、この濃度は畜産現場では問題となる値ではないと考えられました。

20ページに行きまして、乳汁中のアセトンの濃度なのですが、こちらは残留したアセトンの濃度を用いて推定摂取量を試算しました。こちらが机上配布資料6です。こちらは妊婦の摂取量と小児の摂取量を計算したのですが、体重当たりの摂取量は小児のほうが低い値になりまして、0.182という値になりました。こちらの小児の値をEPAのアセトンのヒトの慢性的な経口ばく露のRfD値と比較しますと、RfD値未満ということになりました。また、試算は全ての牛にHMBiを投与されたことと仮定して試算した数字なので、過大な見積もりとなっております。また、アセトンは揮発するので、実際に乳製品を介してヒトが摂取する量は低くなると考えられます。このことから、投与による乳汁中のアセトンの濃度は人の健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと判断したとしております。

このことについて、〇〇〇から御意見が来ております。まず、上の18行目からの〇〇〇からの御意見につきましては、前回いただいた御意見で、これにより試算を行ったものでございます。

今回の試算値を含めての〇〇〇の御意見は、21ページの14行目からとなります。

今回、18行目からですが、1番目の残留試験ではほぼ推奨量、2番目では約2倍量のHMBiを投与していますが、2番目の8週目の値は1番目の増加量より乳量の減少を考慮に入れてもかなり多いのが気になりました。ただ、今回の評価書での追加記述にあるように、アセトン濃度にも個体差があるようで、この数字であれば搾乳終了頃に乳量が半減してもアセトンが乳汁中の一般量と比較して突出して多くなることはなさそうであり、現時点で最大残留量から推定した摂取量と比較してもマージンがあると思いますという御意見をいただいております。

まずはこちらで〇〇〇にマイクをお返しします。御審議をいただきたいと思います。よろしくお願ひします。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいま主に体内動態と残留試験、それぞれまとめについて御説明いただきました。

それでは、17ページの体内動態のまとめに入りたいと思います。ここの記載について追加でコメント等ある方はいらっしゃいますか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇です。

微細な修正なのですが、表5のタイトルで添加量及び培養時間の違いと書いてあるのですが、これは処理時間ではないかなと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。表5のタイトルですね。表中には処理時間というふうにも書いてあるので、そこを処理時間にしたいということですね。了解いたしました。

そのほかコメントございますか。

では、体内動態の部分は17ページの記載ぶりも了解していただいたということにさせていただきます。

ごめんなさい。〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 アセトンの性質について事務局に確認したいのですが、試薬瓶に入っている単体だと揮発性ということはよく分かるのですが、生体内にあると水に溶けたり脂に溶けたりしているので、それが揮発するという記載は科学的に正しいですか。

〇〇〇 いかがでしょうか。

〇〇〇、今おっしゃられたアセトンの揮発性に関する記述は。

〇〇〇 なくても良いのかなと、ちょっと。

〇〇〇 どのページを。残留のまとめのところですか。

〇〇〇 そうですね。20ページの9行目。

〇〇〇 了解いたしました。その点につきましては、残留のほうに移ったときに。

〇〇〇 すみません。

〇〇〇 いえ。ありがとうございます。

17ページ中心の体内動態試験のまとめの部分に関しましてはいかがでしょうか。

特段ないようですね。ありがとうございます。

では、続きまして、19ページ、20ページの残留試験のまとめについてに移りたいと思います。

〇〇〇から御指摘がありましたように、アセトンについて揮発性という言葉が使われているが、生体内も含めてその記述はどうかということでございます。具体的には20ページの9行目というところでよろしいですか、〇〇〇。

〇〇〇 そうですね。

〇〇〇 分かりました。この部分の揮発性は、恐らくその次の熱処理での殺菌処理に絡めての記載というふうに私は認識しているのですが、そういう認識の立場ではどうでしょう。

〇〇〇 その過程で揮発されるということであれば。

〇〇〇 そうですね。たしか百何十度で何秒という殺菌を通常されているのではないかなと思うのですが、その過程での揮発というふうに私は理解してここは読んでしまっているのですが。

〇〇〇 では、生体の分子から単体になって揮発するということですね。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 分かりました。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほか19ページから20ページに関しまして、青字で今回新たに追記していただいて、〇〇〇のコメントに従いまして対応いただいているわけですが、そのほかコメント等ございませんか。

ないようですね。ありがとうございます。

では、残留試験のまとめの部分もこの記載に従って進めたいと思います。ありがとうございました。

続いて、事務局、お願いいたします。

〇事務局 それでは、21ページの遺伝毒性試験に入りたいと思います。こちらは専門委員の御指摘により赤字で修正をしております。いずれの試験も陰性ということで、HMBiには遺伝毒性はないと判断しております。

また、こちらの評価書案には記載していないのですが、〇〇〇と〇〇〇から追加の御意見がございました。復帰突然変異試験でございますが、そちらには2つの試験を記載しております。下段の試験はプレインキュベーション法で実施されていた一方で、上段の試験につきましてはプレート法で実施されておりました。そのため、上段の試験に（プレート法）として追記したいと思っております。

また、22ページの遺伝子突然変異試験なのですが、こちらは2段にわたって記載していますが、1試験中の2実験なので、1つのセルにまとめて記載したいと思っております。

次に、5の急性毒性試験でございます。こちら専門委員の御指摘にあったとおり、下段のラットの試験を「その他の試験」に記載していたのですが、これは急性毒性試験ではないかという御意見をいただいたので、こちらに移動させております。

次に、23ページ、亜急性毒性試験でございます。亜急性毒性試験は14日間の試験と、24ページに90日間の2つの試験が実施されております。こちらに関連した机上配布資料は7でございます。お手元に御準備ください。

まず、14日間の毒性所見は表10に記載しております。1,000の雄で小葉中間体の肝細胞空胞化、腎尿細管上皮細胞の硝子滴沈着がみられております。

また、90日の毒性所見は25ページの表11に記載しております。雄の所見でございますが、〇〇〇より、90日の300の投与群で雄の腎尿細管上皮細胞の硝子滴沈着の記載が脱落していますという御意見をいただきました。そのため、そのことについて300の雄で追記しております。雄の1,000では摂餌量の減少、体重増加量減少、貧血所見、肝臓の色素沈着、脾臓のヘモジデリン沈着及び髓外造血、腎臓の絶対及び相対重量増加がみられております。また、雌では1,000の用量で脾臓のヘモジデリン沈着及び髓外造血がみられております。

今回、14日間と90日間で唾液分泌の増加が認められました。また、90日間で尿pHの低下、尿量の増加がみられたのですが、こちらはいずれも毒性所見とはみなしませんでした。

そのことについて、〇〇〇より、14日間で唾液分泌の増加について説明が必要ではないかというような御意見をいただきました。唾液分泌の増加なのですが、原著では特に毒性所見とみなさなかつた理由は記載していなかったのですが、90日間で唾液の増加は投与直後の反応であ

り、有害事象としていなかったという記載がございましたので、こちらの言葉を引用して赤字で追記しております。

また、14日間と90日間の両方の試験なのですが、雄の腎尿細管上皮細胞の硝子滴沈着は毒性所見とみなした案としております。この毒性試験の記載方法について、ラットの毒性と捉えるのであれば表中にして、その結果をもとにラットのNOAELを求めております。もしその内容がヒトへの外挿が考えられないのであれば考察を記載するというような方法を取っております。今回のNOAELの案としましては、14日間の亜急性毒性試験は、1,000 mgの雄でみられた肝細胞の空胞化及び腎尿細管上皮細胞の硝子滴沈着の所見から、NOAELでは雄では300 mg/kg 体重/日、雌では最高用量である1,000 mg/kg 体重/日としております。90日間なのですが、300 mg/kg 体重/日投与群の雄でみられた腎尿細管上皮細胞の硝子滴沈着から雄のNOAELを100 mg/kg 体重/日として、雌につきましては1,000 mg/kg 体重/日投与群でみられた脾臓のヘモジデリン沈着及び髄外造血から雌のNOAELを300 mg/kg 体重/日としております。

考察として、雄の腎尿細管上皮細胞の硝子滴沈着が雄のみにみられていることから α 2u-グロブリンの沈着と考えられ、 α 2u-グロブリンはヒトでは産生されないことから、ヒトへの外挿性は低いと考えられたと考察しています。

各種の毒性所見の確認とNOAELとその根拠の確認をしていただきたいと考えておりますが、そもそも腎尿細管上皮細胞の硝子滴沈着をラットの毒性と取るのかどうか、また、免疫染色をしていないが α 2u-グロブリンの沈着として考えて良いのか、また、ヒトの外挿性についてどうなのかということをお審議いただきたいと考えております。

なお、〇〇〇からは、26ページの17行目からですが、腎尿細管上皮細胞の硝子滴沈着について御意見をいただいております。雄のみに発生していることから α 2u-グロブリン腎症であることが疑われますが、免疫染色により確認ができていません。悩ましいですが、ここでは毒性所見として採用して、表中に記載しておいて、脚注に雄のみに発生していることから α 2u-グロブリン腎症である可能性が高いが、硝子滴の本体が α 2u-グロブリンであることが確認されていないため、本評価では毒性所見として扱ったとしてはいかがでしょうかという御意見をいただいております。

また、26ページの33行目ですが、雌の脾臓のヘモジデリン沈着及び髄外造血に関連して御意見をいただいております。こちらの所見があったことから、血液検査結果をチェックしていただいたところ、統計的な有意差はなかったのですが、最高用量群でRBCやHGBに低値傾向がございました。この反応について、記載の必要について病理の担当の先生に御意見を伺ってみてはいかがでしょうかと御意見をいただきました。〇〇〇と〇〇〇から御意見をいただきました。いずれにしても、有意差がないということで、こちらに記載する必要はないという御意見でございました。

次に、28ページの7の慢性毒性及び発がん性試験に入りたいと思います。こちらはHMBiについて、慢性毒性及び発がん性試験は実施されておりました。この下においてある記載につきましては、既評価のメチオニンや2-プロパノールの評価書から抜粋して記載しております。既存の評価からは問題となる情報はございませんでした。

また、29ページの8の生殖発生毒性試験を御覧ください。こちらにつきましても、HMBiについては生殖発生毒性試験は実施されておりました。

先ほどの試験と同様に、評価済みのメチオニンと2-プロパノールの評価書から評価を転記しております。既存の評価から問題となる情報はございませんでした。

〇〇〇から、慢性毒性及び発がん性試験と生殖発生毒性試験の記載について御意見をいただきました。今回、HMBi、試験を実施していないということのみを記載して、そのような考察は食品健康影響評価に記載してはいかがかというような御意見をいただきました。評価書の記載方法としましては、各試験の項目で記載したことを食品健康影響評価に記載することとしております。問題なければ、メチオニン、2-プロパノールの既存の評価書の記載を本項目で記載したままとさせていただきたいと思っております。

次に、30ページをお開きください。対象動物における安全性試験でございます。こちらは推奨添加量の2.5倍、5倍、10倍を添加、混餌投与している試験でございます。結果としましては、5倍及び10倍投与群で摂餌量が低下したというものがみられました。このため、本飼料添加物の推奨添加量の2.5倍量までの混餌投与について、牛に対する安全性に問題はないと考えたとしております。

このことについて、〇〇〇から同意をいただいております。

次に、31ページの10のその他の試験でございます。こちらは〇〇〇や〇〇〇の御指摘を受けて記載を修正しております。

まず、(1)の皮膚毒性試験につきましては、急性神経毒性試験に記載を移しております。

32ページをお開きください。〇〇〇からの御意見を記載していますが、〇〇〇より、皮膚感作性試験、32ページの5行目に追記いただいた場所があります。最後の文章ですが、「1/10例の動物のみでみられた反応であり限定的な結果であるが、接触にあたり注意を促すには十分な結果であった」。この記載について追記いただいたのですが、この文章の要否について御確認させていただきたいと思っております。

また、〇〇〇から、皮膚や眼への直接の影響に関する試験結果の記載の必要性を確認していただきたいということで御提案をいただいております。

事務局からの回答としましては、皮膚や眼刺激性試験については、評価の補助的な情報が得られることから記載することとしております。今回その記載が必要ないというのであれば削除しますので、御審議いただきたいと思います。

それでは、一旦ここで説明を切らせていただいて、マイクを〇〇〇にお返ししたいと思います。御審議のほどよろしく願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、審議に移りたいと思います。

その前に、前回のところで確認するのを忘れていたので、申し訳ありませんが10ページにお戻りください。10ページに〇〇〇の御意見に従って表を追記させていただきました。表自体は18行目以降に記載すると。そして、結果を表に示したということ6行目に記載するという体裁。あと、表の数値の単位を記載するという形で整備したいと思っておりますが、その方向でよろし

いでしょうか。

特段意見ないですね。では、その形でここは整備したいと思います。

改めまして、21ページにお戻りください。遺伝毒性で〇〇〇、〇〇〇から御意見をいただきました。遺伝毒性のところ、21ページの一番上に±S9とあるところにプレート法を追記することと、22ページの表、上のマウスリンパ腫細胞を用いた試験の処理が2行になっているのを1行にまとめるということでございます。これについてコメントはございませんか。

ありがとうございます。このまとめ方にしたいと思います。

続きまして、22ページの表9に経皮投与による急性毒性試験の結果を、31ページの皮膚毒性試験と書かれているところから移動したということでございます。この表につきまして、御意見等ございますか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。確かにその他の試験に書いてあったときは経皮の試験ですよという指摘をただけなのですが、5の急性毒性試験においては経口経路の試験結果のみで良いように思うのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。ただいまの質問は、恐らくこの後に出てくる刺激性や感作性などとも関係する内容だと思いますので、まとめてここで議論したいと思います。

恐らくリスク評価という観点においては特段、経口ばく露による長期という観点から直接的な評価には関係しないと思いますが、一般的に物質についてのハザード情報という観点から記載されているものだというふうに考えています。そのハザードという観点からは記載されていても良いのではないかと私は考えていますが、委員の先生方はどうでしょうか。コメント等ございませんか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 過去の評価でもばく露経路が違うから削除するなど、参考扱いにするということがあったように記憶しているのですが、その辺り、事務局、いかがでしょうか。

〇事務局 事務局から回答いたします。

今回、経皮ということなので、経口ではないというものなので、参考資料として扱うようにして脚注に説明を付してはどうかと思いますが、いかがでしょうか。

〇〇〇 評価には直接関係しないという意味合いも含めてということですね。その対応は、31ページにございます皮膚や眼の刺激性試験や皮膚感作性試験も経口ばく露ではないので、同様に参考扱いとするという対応ですか。

〇〇〇 いえ、急性毒性のところについてです。

〇〇〇 このところのみという意味ですか。分かりました。

急性毒性の経皮の部分のみ、取りあえずここは参考という形で対応したいという事務局のコメントでございました。いかがでしょう。

〇〇〇、ありがとうございます。

では、経皮の急性毒性に関しましては参考扱いという形で表を取りまとめたいと思います。ありがとうございました。

では、関連しますので、31ページの刺激性と感作性の記載をどうするかについて、ちょっとここでは議論したいと思います。

まずは32ページの感作性の記述です。1/10例でどうこうという記載は削除しても良いのではないかというふうに〇〇〇からもいただいておりますが、私もこの部分はさすがにこの評価においては、現実的にはこの物質が経口ばく露ということもあって、細かい限定的な結果なので、注意を云々は必要ないというふうに考えています。ここは削除するという方向でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。ここの2行は削除するというにしたいと思います。

続いて、本題のここの部分の記載を残すかどうかということでございます。これについて、私の観点からは、ハザード情報としてあっても良いのではないかということで残すというふうに考えていますが、この点につきまして、御意見ございますか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。まず、この評価書が何を目的につくられているかというところを考えたほうが良いのかなと思っています。確かに得られた貴重な情報ではあるのですが、食品のというくくりがあると私は理解しているので、皮膚刺激性、眼刺激性等は恐らく経口では食品からは生じないと思います。ですので、なくても良いかなと思っています。ただ、記載が残っていても内容的に問題ないので、ほかの先生の御意見も伺った上で御判断いただけたらと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

食品健康影響評価の評価書そのものの構造にも関連するかと思いますが、農薬はどうでしたっけ。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 食品安全委員会の〇〇〇です。御議論ありがとうございます。

農薬などでは、例えば消化管にみられる刺激性が原因となるような所見などが結構出ますので、少なくとも実施されて提出されている試験は全て載せています。その上で経口投与によって起こり得る健康影響評価を判断しますので、刺激性試験は通常ほかの試験においてもしっかりと記載されて、その上で全ての試験のうち、経口投与によって影響を受ける内容について評価をするという形になっていますので、ここの部分には刺激性試験を置いておいても良いのではないかと考えております。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇がおっしゃられるように、ヒトにおいては、確かに食品からのばく露という観点からは、直接的な刺激性や感作性を考慮する必要は基本的にはないと考えます。しかしながら、刺激性並びに感作性は動物試験において直接動物にこの物質をばく露された状況においては、例えば反復投与による皮膚感作の影響に起因するような反応など、先ほど〇〇〇がおっしゃられたように、刺激性に基づく動物の反応もあり得ますので、そういう観点からは付随的な情報として有用なケースもあるということから記載を一般的にはしているというふうに考えますと、

この2試験の情報は残しておいてよろしいのではないかというふうに考えますが、いかがでしょう。

特段御意見はないと考えますので、試験は残すという形で進めたいと思います。

リスク評価とハザード評価をどう使うかという観点からも重要なポイントを御指摘いただきありがとうございました。

それでは、23ページにお戻りいただいて、まず亜急性毒性です。唾液分泌の増加について毒性所見とみなさなかったというふうに12行目、13行目で記載しています。この記載ぶりは御了解いただけますか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。この唾液分泌の増加を毒性と取らないということで良いのですが、11行目から12行目に書いてある、報告者らはこうこうと判断しているというのは、ちょっと評価書としてはカッコ悪いなと思っています。つまり、調査会の判断を書いたほうが良いと思います。

あと、このコメントをした経緯、私がこの唾液の分泌増加というところでどうして取らなかったか、書いたほうが良いのではないかということについて、確かに直後にしかみられていないので、刺激性や何か反応性のものだと思うのですが、その辺りの考察も書いた上で毒性と取らないとするのが理想的な姿かなと思ってコメントしました。その辺りはいかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

毒性所見とみなさないことは良いが、食安委としての理由を記載してほしいというコメントでございます。これにつきまして、コメント等ございませんか。

私といたしましても、今の記載ぶりだと、報告者らは。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 理由を考えると、交感神経や副交感神経の刺激、どちらかが有意になると唾液が出ると思うので、そういった考察まで及ぶとちょっと言い過ぎになってしまうのかなと思うので、一過性の変化だからなどの理由で現状の記述を生かす形で良いかなと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。確かに原因は特定できないのですが、私のコメントにももしかしたら刺激性というところがあるかもしれないのですが、ここの書きぶりとしては、報告者らがではなくて、投与直後に起きたことを調査会として毒性としなかった根拠にしたといった書きぶりにすべきかと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、11行目から13行目の現状赤字で記載しているところは、細かい「てにをは」は別にいたしまして、唾液分泌の増加がみられたが、一過性の変化であることから毒性所見とみなさなかったというような骨子で文章を整備したいと思います、いかがでしょう。

ありがとうございます。では、11行目から13行目の赤字の部分は、一過性の変化に基づくも

ので毒性とは取らなかったという表現にまとめ直したいと思います。ありがとうございました。

続いて、硝子滴の沈着に移りたいと思います。これは23ページの15行目辺りに事実があつて、毒性所見とはみなさなかつたということにして、それに基づいて。これは1例か。失礼いたしました。

1,000で硝子滴沈着等があつて、それが雄のみでみられたので $\alpha 2u$ -グロブリンの沈着と考えたが、免疫染色がなされておらず、その証拠としては確認されていないので毒性と取っているということでございます。この対応でよろしいでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 この点については、先ほど事務局から説明があつたと思うのですが、〇〇〇が既にコメントされているように、本来ですと $\alpha 2u$ -グロブリンに対する抗体が存在するので、その反応を見た上でというのが正攻法だと理解しています。ただ、一方で、事務局で23ページの21行目から23行目と、次のページでも24ページの36行目から38行目なのですが、3行追記されている経緯として、ひょっとして今までの他剤の評価で免疫染色をしなくてもこのような評価をしていたというような経緯があつて記載されているのであれば、それも考慮すべきだと思つたのですが、事務局への質問なのですが、この3例を追記されたのは、既に評価が終わっている場所に関して参照された背景がありますか。

〇〇〇 事務局、よろしいでしょうか。

〇事務局 事務局から回答いたします。

農薬等の評価書などを確認したのですが、やはり免疫染色をしているかしていないかで書きぶりが違っていました。免疫染色をして $\alpha 2u$ -グロブリンであるということが確認されていれば毒性所見とはみなしていなかつたというところでございます。確認されなかつた場合は毒性所見として書いてあつたものがございました。

事務局の書き方もちょっと悪かつたのかなと思うのですが、今回、免疫染色はしていなかつたのですが、原著で $\alpha 2u$ -グロブリンの沈着と考えられたというようなことが書いてあつたので、この部分を記載はしたのですが、既存の評価書では免疫染色しているかしていないかでの判断でございました。

〇〇〇 ありがとうございました。そうしますと、基本的にここまで書くのはちょっと農薬等の参照においても書き過ぎだということが1つあることと、もう一つ、少し議論したほうが良いのかなと思うのは、〇〇〇が御提案された、脚注で雄のみなので $\alpha 2u$ -グロブリンである可能性が考えられるということを追記すると言われたのですが、そこを書くか書かないかという点に関しても、ほかの専門調査会での評価書の作成にのつとると、書かないという選択肢もあるかと思つました。その点、私は書かなくても良いかなという気がしているのですが、ほかの先生方の御意見もいただければと思います。よろしく申し上げます。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの御意見等に関しまして、コメント等ございますか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。恐らく誰も雄のみにみられた硝子滴変性について、免疫染

色で確認されていなくても $\alpha 2u$ だろうなというふうに自然に考えると思います。農薬などの方針のようなものもあるところですが、この調査会の評価でというオリジナルでも私は良いと個人的には思っていて、やはりこの調査会としてこの所見をどう考えたかということを残せば良いと思うので、 $\alpha 2u$ の疑いがあるがというこの私が提案した脚注を入れたほうが丁寧かなと思っています。ただ、判断として表に載ってしまって毒性だと言い切るのならば、それは不要かなと思います。ほかの先生の御意見を伺えたらと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの御意見に関しましてコメント等ございませんか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇です。

私はこの分野は専門ではないのですが、一般的には雄のみに症状がみられるので、 $\alpha 2u$ -グロブリン腎症である可能性が高いが、実際に免疫染色で詳細に原因を確認していないということを書いて、確認されていないため、本評価では毒性所見として扱ったという〇〇〇の御提案の文章のほうが非常にサイエンティフィックで中立的な表現ではないかと議論を伺っていました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほかございませんか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 結論として、〇〇〇、〇〇〇がおっしゃったように、脚注を今回はつけるということで私も良いと思いました。ただ、その背景として、雄のみが議論の中で取り上げられているのですが、病理で $\alpha 2u$ -グロブリンを見ると、病理の先生方は御承知のように、細かい硝子滴ではなくて比較的大型の均質な赤色沈着物がみられるということも特徴の一つだと認識していて、今回事務局から説明があったように、原著で $\alpha 2u$ -グロブリンの可能性があるとというふうな記載があるということだったので、それは恐らく病理を見た人の意見も参考にしながらということを書かれていることを踏まえた上で、今回に関しては脚注をつけるという方向性でいかがかなと思った次第です。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほかこの件に関しましてありますか。

では、この硝子滴沈着につきましては、〇〇〇などの御意見を参考に、基本的には脚注に26ページの19行目以降、〇〇〇による提案に関する記述を参考に脚注に記載するという形に説明はして、一応毒性所見という形で取り扱いたいと思います。ここの記載ぶりに関しましては、また改めて先生方に御意見を伺う形になるかと思いますが、対応の方向性としては脚注で対応するという形でもよろしいでしょうか。

その形で進めたいと思います。

これに関しましては、24ページの90日間亜急性毒性試験も同様でございます。大体36から38行目に関するところですね。脚注対応になるかと思えます。

○事務局 確認させていただいても良いでしょうか。脚注に記載することは修正します。一方、なお以下の考察の部分なのですが、ヒトへの外挿性について、この記載を残すかどうか御確認いただきたいのですが、よろしいでしょうか。

○○○ 事務局からのコメントで、それぞれなお書きでヒトへの外挿性は低いと考えるという記述を残すかどうかというところでございます。現状、脚注に記載する内容としては、毒性所見として扱ったということが記載されている状況、そのような対応をするという状況でございます。ヒトへの外挿性という記述はございません。このヒトへの外挿性という言葉について、本文にしる脚注にしる残す必要があるかどうかということでございます。

ちなみに、農薬での記載ぶりによると、外挿性という書き方もあるのかもしれませんが、ヒトに対する毒性学的意義は低いというふうな記述がなされているものがあるようです。ヒトに対する影響をどのように記載するか、あるいは特段記載しないか、御意見ございますか。

○○○、お願いいたします。

○○○ 脚注には、 $\alpha 2u$ -グロブリンだと示唆されたが特定できなかったと書くのですね。なので、外挿性云々は記載しないことになると思えます。特定できていないので。

○○○ なるほど。

○○○ ○○○もおっしゃったのですが、硝子滴だと実はちょっと不十分で、大きな固まりとしてたまっているというような補足があれば、より $\alpha 2u$ に近いのですが、硝子滴だと単に再吸収像なので、 $\alpha 2u$ かそうじゃないかは特定できないのかなと思いました。

○○○ ありがとうございます。 $\alpha 2u$ と特定されていないので、ヒトへの毒性学的云々や外挿性については書かなくて良いのではないかという御意見でございます。いかがでしょう。

○○○、同意ということで、ありがとうございます。

では、脚注対応で、毒性所見とはしないという理由を脚注に付記するというところで、 $\alpha 2u$ -グロブリンということは確定されていないので、それに関する記述であるヒトへの外挿性の部分は記載しないという形で取りまとめたいと思えます。その対応でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。事務局はその部分、対応をお願いいたします。

続いて、26ページにある尿pHの低下と尿量の増加の扱いにつきましては、毒性として扱わないという方向ですが、それでよろしいかどうか確認させてください。どちらも毒性とは取り扱っていないという形で進めておりますが、これでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、いずれも毒性とは扱わないという形で進めていきたいと思えます。

続いて、28ページ目です。慢性毒性及び発がん性試験等において赤字で情報を追記していますが、この内容についてコメントございませんか。

○○○、お願いいたします。

○○○ 今、慢性毒性に行ってしまったのですが、90日などのヘモジデリン沈着も御意見を伺ったほうが良いように思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。そうですね。1つ飛んでいました。26ページの33行目でヘモジデリン沈着と髄外造血に関連して、赤血球やヘモグロビン低値傾向があったが、記載する必要があるかどうかという御質問をいただいています。これに関しまして、有意差もないので特段毒性所見として追記する必要はないという回答をいただいています。これにつきましてコメントございますか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。最終的に載せるか載せないかは先生方の御意見に基づくと思うのですが、統計学的有意差があるかないかということと、毒性学的に意義があるかどうかというところは、またちょっと別に考えたほうが良いのかなと個人的には思っています。なので、統計学的有意差がなくても、変化の傾向としてみておいたほうが良いものがあったら記載するというのもあっても良いと思ってコメントしました。今のコメントに基づいて、またほかの先生の御意見を伺ってお決めいただけたらと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

統計学的有意差の問題点については、皆さん御存じだと思いますが、2016年頃にアメリカの統計学会や、それに付随して『Nature』で随分議論されていて、統計学的有意差のP値のみによって判断されるのは適切ではないというようなコメントが出されて大きな議論を呼んだのは記憶に新しいところでございますが、本件の血液検査の状況、有意差はないがという形で、改めてこの部分についてコメント等をいただければと思います。何かございますか。

非常に難しい問題だとは思いますが、この物質という状況を考えて、血液学的変化が、生物学的に意義があるかどうかという観点からアプローチできれば良いかなと思うのですが、その観点からはどうでしょう。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。原因は分からないのですが、雄で脾臓のヘモジデリン沈着とか赤血球系の減少という変化がみられている状況があります。なので、雌でもその傾向がみられたらメンションしておいても良いかなと思って先ほどのコメントをしました。それを載せるか載せないかというところは、ほかの先生からも御意見が出ていると思いますので、総合判断で決めていただくと良いと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 今もありましたように、27ページに〇〇〇あるいは私からもコメントさせていただいているのですが、25ページの表11をみていただくと、雄で肝臓の色素沈着と脾臓でヘモジデリン沈着となっていて、共通する所見として雌の脾臓のヘモジデリン沈着及び髄外造血となっていて、恐らく雄雌両方とも溶血などがあるのであろうということで、その背景として、雄では統計学的に有意な赤血球関係の減少が認められているということだと思います。

一方で、〇〇〇がおっしゃるように、もしも雄も雌も微妙で、統計学的な有意差もなく、脾臓のヘモジデリンあるいは髄外造血の裏が取りづらい状況であれば議論しても良いと思うのですが、今回の場合、雄できちんと書かれているし、逆に雌で傾向に関して全部所見を取ると、雌のほうが軽いと〇〇〇がコメントされているように、均衡は取られているというようなどころが見えなくなってしまうので、ここはすっぱりと統計学的な有意差があるなしで、表の中に入れるか入れないかを決めてしまえば良いのかなというふうに私は考えました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

27ページに〇〇〇、〇〇〇からコメント等が付記されていますが、総合的に考えて、今回のケースでは毒性と取る必要はないというふうに感じていますが、それでよろしいでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 総合判断で雌の赤血球系の変化は書かないということで良いと思います。

なお、以下コメントですが、雄と雌の強さをもし書き分けるならばというところで申し上げると、脾臓についてはいずれも軽度とされていて、雄よりは軽度であることが分かります。また、もし雌で血球系のことを書くとしたときに、減少傾向と書けば統計学的有意差がないんだということにもじみ出るということができるので、そういうことも参考に、コメントのみです。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

一応表には毒性所見を記載するというので減少傾向というふうな記述をすると、〇〇〇の意図は分かるのですが、ちょっとルールとは外れる可能性も出てきますので、表中には今のままで良いかなと思います。でも、非常に重要な議論をさせていただいたと思っています。この部分は議事録にも残りますので、それで十分に考えてこの記載になったということが分かるかと思っていますので、そういう形でいかがでしょうか。表中にはこのままという形で。

ありがとうございます。

ほかに、改めてこの血液変化に関しましてございますか。

ないようですね。

では、28ページにあります慢性毒性及び発がん性試験の記述でございます。食品健康影響評価に記載する内容は、個々の項目に記載していることをまとめるという形で、重複的ではありますが、記載しているということで、このままの記載としたいと思いますが、いかがでしょうか。

ありがとうございます。基本的には生殖発生毒性も同様ということでございます。

30ページからの9. 対象動物における安全性試験ということで、2.5倍の投与量までは牛に対する安全性に問題ないという結論ですが、これについて問題ないかという確認でございます。〇〇〇からは同意という形でコメントを前もっていただいておりますが、ほかの先生方も特段御意見ないようですね。では、この記述で進めさせていただきたいと思います。

31ページの皮膚刺激性と皮膚感作性に関しては、もう議論は終了しています。

では、続いて、事務局からの説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、32ページの国際機関等における評価について説明させていただきます。

主な情報としましては、次のページ、33ページ、2のECにおける評価ですが、こちらの13行目を御覧ください。実験動物を用いた安全性試験では、ラットの90日間亜急性毒性試験において、HMBiの300 mg/kg 体重/日投与までは、唾液の分泌増加以外の影響はみられないことが示唆されたとしています。また、遺伝毒性の結果から、HMBiは遺伝毒性がないと結論づけております。

HMBiを対象動物に投与した場合、微量の代謝物(2-プロパノール及びアセトン)が乳汁に検出されるが、その濃度は毒性学的影響を及ぼす濃度ではないことから、本剤を投与した牛の乳汁による人への健康影響はないと結論づけております。

また、34ページの5のEPAにおける評価ですが、13行目、経口摂取時のRfD値を0.9 mg/kg 体重/日としています。

次に、35ページの食品健康影響評価です。こちらは今まで御審議いただいた内容のまとめを記載しております。

まず、2行目からは本飼料添加物の概要を示しております。こちらは、HMBiはHMTBaと2-プロパノールがエステル結合した化合物であるということを記載してありまして、メチオニンを補給する目的で使用されるということでございます。

また、前回御審議いただきました賦形物質についてなのですが、こちらは本飼料添加物の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えたとしております。

8行目から、こちらは薬物動態と記載していますが体内動態の間違いでございます。体内動態試験の結果を記載しております。体内動態試験の結果、HMBiを一定期間投与後の血漿中のHMBi濃度は微量であり、HMBiが組織中に残留する可能性は低いと考えられました。また、投与されたHMBi由来の代謝物は乳汁中への排泄がほかの排泄経路よりも高く、組織中の残留は低いと考えられたということを記載しております。また、人への影響ということですが、動物体内で生成する代謝物のうち、メチオニンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないと評価されている物質である。したがって、HMBiを牛に投与した後、体内に比較的長く残留する代謝物は2-プロパノール及びアセトンであり、その残留は組織よりも乳汁で高いと考えられたということを記載しております。

19行目からは残留試験の結果を記載しております。残留試験の結果から、本飼料添加物投与後の乳汁中のHMBi濃度はLOD未満であった。またHMBiの代謝物の乳汁中アセトンにつきましては、2-プロパノールはHMBiを投与しても変化がみられなかった一方で、アセトンは増加していました。しかしながら、HMBi投与後のアセトンの平均乳汁中濃度は、代謝性アシドーシスを発症する濃度と比較して大きく下回る濃度であり、牛に対して問題となる濃度ではなかったということでございます。また、残留試験においてHMBi投与群でみられたアセトンの平均乳汁中濃度である9.4を用いた小児の体重当たりの摂取量の試算値は0.182でございます。この値はEPAにおいて算出されたアセトンの人への慢性的な経口ばく露でのRfDである0.9未満でございます。こちらは範囲内と書いてありますが、未満と修正させていただきます。

摂取量の試算値は、全てのHMBiが投与されたと仮定した場合の過大な見積もりでありまして、人が摂取する乳由来製品のアセトンの残留量はさらに低い値になると考えられました。また、アセトンは揮発性がありまして、市場に流通する乳由来製品は一般的に殺菌処理を経ていることから、処理過程においてアセトンの量はさらに低くなり、乳製品を摂取することにより人がアセトンにばく露されるおそれはより低くなると考えられました。

このことから、肥飼料調査会におきましては、HMBiが想定し得る使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、投与による乳汁中のアセトンの濃度は人の健康に悪影響を与える可能性は低いと判断いたしました。

次に、遺伝毒性の試験でございますが、こちらは*in vitro*の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスリンパ腫培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験はいずれも陰性でございます。HMBiに遺伝毒性はないと判断いたしました。

39行目から亜急性毒性試験の結果でございます。こちらはラットを用いた14日間及び90日間の経口投与試験が実施されまして、主な毒性影響としては肝臓、肝細胞の空胞化、腎臓の硝子滴沈着、脾臓でのヘモジデリン沈着や髄外造血、及び血液での貧血の所見がみられました。これらの試験のうち最小のNOAELは90日間経口投与試験のラット雄の300 mg/kg 体重/日でみられました腎尿細管上皮細胞の硝子滴沈着に基づく100 mg/kgでございます。

今回、なお以下に記載しました赤字につきましては、先ほど御審議いただきましたとおり、ヒトへの外挿性についての記載は削除させていただきます。

次に、7行目からですが、慢性毒性及び発がん性試験、並びに生殖発生毒性試験は実施されておりませんでした。しかしながら、本飼料添加物が動物に摂取された後、速やかにHMTBaと2-プロパノールに加水分解され、生成する両物質について、長期毒性や発がん性、催奇形性が懸念される報告がないことをもって、安全性に問題はないと考えたとしております。

11行目からは対象動物における安全性試験でございます。本飼料添加物の牛への推奨添加量での混餌投与について、牛に対する安全性に問題はないと考えたとしております。

以上のことから、本専門調査会では、本飼料添加物は、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えたとしております。

以上でございます。御審議のほどよろしく申し上げます。

〇〇〇 ありがとうございます。

32ページ、国際機関等における評価からの審議に入りたいと思います。

33ページ、34ページにおきまして、32ページも含めてですが、JECFA、EC、EFSA、ECHAにおける評価について、それぞれコメントございませんか。

私からですが、34ページ、ECHAにおける評価で、ECHAはこれこれについて区分しているとありますが、ここにCLP（分類、表示、包装）に基づく区分だということが分かる文言を追記されたほうが良いかなと思いますので、よろしく願いいたします。

そのほか、34ページまでございますか。

特段ないようですね。

では、35ページ、36ページの食品健康影響評価に移りたいと思います。

35ページの26行目、「範囲内」というところを「未満」というふうに変更するというごさいます。

あと、36ページの3行目から6行目にかけての赤字は、先ほどの議論に基づいて削除するというごさいます。

それ以外に関しまして、コメント等ごさいますか。

特段ないようですね。では、食品健康影響評価についても承認いただいたということで、ありがとうございます。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 すみません。微細な変更なのですが、35ページ、35行目のヒト末梢血リンパ球培養細胞となっているところは、ここは培養細胞を除いていただきたいと思ひます。よろしくお願ひします。

〇〇〇 ありがとうございます。そうですね。35ページの35行から36行目にかけてのヒト末梢血リンパ球培養細胞の培養を取るとのことと、続く36行目のマウスリンパ腫培養細胞の培養を取るとのことですね。ありがとうございます。対応いたします。

そのほかごさいますせんか。

ないようですね。ありがとうございました。

では、これまでの審議をもとに、本飼料添加物に係る評価をまとめたいと思ひます。

飼料添加物(2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンイソプロピルエステル)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、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考へたということで、資料をもとに評価書案を取りまとめたいと思ひます。必要に応じて各専門委員には御意見等を伺いたいと思ひますので、よろしくお願ひいたします。事務局は作業をお願ひいたします。

○事務局 承知しました。

本日御意見をいただいた内容について〇〇〇に御相談しながら事務局にて内容を修正しまして、専門委員の皆様にご確認いただくので、よろしくお願ひいたします。

本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局から必要に応じて改めて調査会にご相談させていただきますので、よろしくお願ひいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

本日の議事は全て終了いたしました。事務局から何かごさいますか。

○事務局 事務局より2点御報告いたします。

まずは資料1を御覧ください。こちらに現在、肥料・飼料等専門調査会において調査審議することになっている案件を記載しております。このうち、1ページ目のトピシリンに取り消し線を引きておりますが、令和5年11月28日付で厚生労働省からの評価要請の取下げが食品安全委員会で認められ、調査審議が中止となりました。したがって、調査会の審議対象から外され

ましたので、御報告いたします。

次に、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告（エトパペート）について御報告いたします。

こちらにつきましては参考資料3を御覧ください。これはポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準が設定されている物質のうち、リスク評価が終了したものについて厚生労働省が暫定基準の見直しを行うときに基準値案等について報告することになってるものです。参考資料3にありますように、今般、厚生労働省よりエトパペート1成分の報告を受けております。こちらは5ページのとおり、資料等から確認されたNOAELと現行のリスク管理をもとにした推定摂取量を比較して十分な余裕があると判断され、いわゆるポジ剤スキームの3（3）①の区分に該当すると御判断いただき、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、食品健康影響は無視できる程度とされた成分でございます。

今回、厚生労働省の部会において検討された基準値案でございますが、6ページに記載されておりますように、食品健康影響評価を踏まえ、現行の値を維持する案とされました。

具体的なものにつきましては、9ページですが、このような値でエトパペートの残留基準値を設定することとされましたので、御報告いたします。

〇〇〇 ただいまの御報告につきまして、コメント等はございますか。

その他、事務局からございますか。

〇事務局 いいえ、ございません。

次回の調査会は、調整でき次第、改めて御連絡さしあげますので、どうぞよろしく御願いたします。

〇〇〇 長い時間ありがとうございます。

以上をもちまして、閉会いたします。どうもありがとうございました。