

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第183回議事録

1. 日時 令和4年12月22日（木）10:46～11:56

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（次硝酸ビスマスをも有効成分とする牛の乳房注入剤（オルベシール））の食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品（マルボフロキサシンをも有効成分とする牛の注射剤（フォーシル））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、新井専門委員、荒川専門委員、井上専門委員、今田専門委員、植田専門委員、川本専門委員、小林専門委員、佐々木専門委員、高橋専門委員、中山専門委員、森田専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

今井専門参考人、山田専門参考人、山中専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、浅野委員

（事務局）

鋤柄局長、中次長、前間評価第二課長、菊池評価専門官、古野評価専門官、木庭評価専門職、中評価専門職、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4年12月22日現在） |
| 資料2 | （案）動物用医薬品評価書 次硝酸ビスマスをも有効成分とする牛の乳房注入剤（オルベシール） |
| 資料3 | マルボフロキサシンの評価について |
| 資料4 | （案）動物用医薬品評価書 マルボフロキサシン（第2版） |
| 資料5 | （案）動物用医薬品評価書 マルボフロキサシンをも有効成分とする牛の注射剤（フォーシル） |

参考資料1 (案) 対象外物質評価書 次硝酸ビスマス

参考資料2 動物用医薬品評価書 マルボフロキサシン (第1版)

6. 議事内容

○森田座長 一、二名の先生がまだ入られていないようですけれども、定刻となりましたので、ただいまより第183回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

先ほどの第182回と同様、ウェブ会議の形式で開催させていただきます。

また、専門参考人として今井専門参考人、山田専門参考人、山中専門参考人に御出席いただいています。

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。

○菊池評価専門官 了解しました。

座長からただいま御説明いただいたとおり、本調査会についても、新型コロナウイルス感染症拡大予防の観点からウェブ会議の形式で行います。

ウェブ会議の進行において御留意いただきたい点は、先ほどの調査会と同様です。

なお、本調査会は非公開にて行います。

それでは、議事、資料の確認をさせていただきます。

本日の議事は、「動物用医薬品（次硝酸ビスマスを有効成分とする牛の乳房注入剤（オルベシール））の食品健康影響評価について」、次が「動物用医薬品（マルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤（フォーシル））の食品健康影響評価について」、そして「その他」の3題です。

資料については、議事次第、議事次第に記載した資料1～5、参考資料1及び2、机上配布資料1です。

資料に不足、落丁等がございますか。

ありがとうございます。

議事、資料等の確認は以上です。

○森田座長 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。

○菊池評価専門官 先ほど同様、先生方からいただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定2の(1)に規定します調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○森田座長 御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

ないようですね。

それでは、議事の1「動物用医薬品（次硝酸ビスマスを有効成分とする牛の乳房注入剤（オルベシール））の食品健康影響評価について」に入らせていただきます。

事務局から説明をお願いいたします。

○古野評価専門官

参考資料1を御準備ください。収れん並びに消化管粘膜の保護作用を有する次硝酸ビスマス、以下「BSN」の評価書でございます。前回、11月に開催された肥飼料調査会で、このBSNについて、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるとして厚生労働大臣が定める物質、いわゆる対象外物質とすることについて審議をとりまとめていただきました。調査会で指摘があった部分については、調査会後に専門委員に確認をいただき、指摘を赤字にて反映し、最終的に取りまとめた評価書がこちらの参考資料1です。

続きまして、資料2を御準備ください。こちらはBSNを有効成分とする牛の乳房注入剤の評価書です。

資料2の1枚おめくりいただきまして1ページ目の目次を御覧ください。本製剤の審議は、前回の調査会で22行目の安全性試験の手前で時間切れとなりましたので、今回は安全性試験と臨床試験、そして食品健康影響評価について御審議をお願いいたします。

4ページ目をお開きください。本製剤の概要です。主剤はBSN、効果・効能ですが、本製剤は乾乳開始時の牛の乳房内に投与し、乳頭管を物理的に塞ぐことによって乾乳期の新規の乳房内への細菌感染を防ぎ、乳房炎の発症を予防する目的で使用されます。

1枚おめくりいただきまして、5ページ目をお開きください。本ページは審議済みの部分ですが、一部前回の調査会後に変更した箇所がございます。20行目のステアリン酸アルミニウムについて、動物体内でステアリン酸とアルミニウムに代謝するという部分を、解離するという表現のほうが適切という指摘がございましたので、事務局のほうで修正をいたしました。

続きまして、8ページ目をお開きください。本ページからは未審議の内容でございます。

本製剤を用いて2つの目的の異なる安全性試験が提出されました。1つ目は8行目の乳房内投与の試験です。本試験は、乳頭への物理的刺激による影響を評価することを目的とし、牛に本製剤の2倍量まで単回乳房内投与する安全性試験が実施されました。

12行目からは本製剤を用いた本試験の方法を記載しています。試験開始日の朝に本製剤が投与され、同日の夕方に除去され、その後、1日2回、3日間搾乳し、状態の観察、乳量の測定、細菌及び体細胞数の検査を行いました。体細胞数の検査方法は、3回目の搾乳まではCMT法を、以後は実数値の測定を行い、体細胞数が投与前のレベルに戻らない場合は評価を継続しました。

続きまして、こちらの方法について9ページ目のコメントを御覧ください。四角囲みでこの方法についていただいたコメントを記載しております。

初めに、森田座長から、体細胞数とは何か、その略称、SCCの要否、またCMTの記載について御意見をいただきました。

CMTという用語については、井上先生からも脚注で説明が必要という意見をいただいております。

また、評価書には記載していませんが、山中専門参考人より、こちらの体細胞数という用語についても同様に脚注で説明したほうが丁寧ではないかというコメントをいたしま

した。

8 ページ目にお戻りください。コメントを踏まえ、体細胞数とCMT法の説明については、脚注の6と8で説明を追記しております。

以上が事務局の対応でございます。

そのまま8 ページ目の18行目を御覧ください。ここからは結果についての説明になります。本製剤の投与群で、投与後に発生した乳房炎を除き、試験期間を通じて一般状態に異常は見られませんでした。乳房炎は発生がありましたが、本製剤の投与と統計学的に有意な関連はなかったとしております。

9 ページ目をお開きください。そのほか乳量の増加やCMT、体細胞数の増加が認められましたが、6行目に記載があるとおり、報告者はこれらの変化の臨床的意義は乏しいと考えて記載しております。

8行目から12行目までは乳房炎が確認された牛についての記載がございますが、これらの乳房炎は先ほど御説明したとおり、本製剤投与と統計学的に有意な関連はなかったと考察をしております。

以上のことから、結論ですが、16行目を御覧ください。本調査会は、本製剤を常用量及び2倍量投与しても牛に対する安全性に問題はないと考えたとまとめております。

続きまして、10 ページ目の2行目を御覧ください。こちらは子牛の安全性試験で、本製剤は、本来、乳房内に投与するものではございますが、本製剤使用母牛から初乳を摂取した子牛への影響を評価することを目的として、こちらの試験が実施されました。いずれの個体においても4容器分を初乳に混合し単回経口投与した子牛において、健康状態及び食欲に異常は見られなかったことから、報告者は、4倍量の本製剤の経口投与に母牛は耐容するとしております。しかし、本試験は本製剤の投与経路以外の経路でございますので、参考資料扱いとしております。

同じく10 ページ目の11行目を御覧ください。2つの臨床試験が行われております。2つの臨床試験についてまとめて御説明いたしますと、1つ目の試験は126頭、2つ目では263頭に本製剤を用法・用量どおり単回乳房内用投与し、分娩後60日まで健康状態を観察したところ、いずれの試験においても投与に関連する有害事象は見られませんでした。

こちらの結果ですが、31行目に、以上のことから、本調査会は、本製剤を臨床試験における用法・用量の範囲で使用する場合、牛に対する安全性に問題はないと考えたとまとめております。

11 ページ目をお開きください。食品健康影響評価です。2行目からは本製剤の主剤であるBSNの評価結果を記載しております。6行目からは本製剤に使用される添加剤について、前回御審議いただいた結論を記載しております。

10行目からは、本製剤を単回投与した残留試験の結論ですが、こちらは対照外物質BSNの評価書と同様の知見を記載しており、その評価結果と同様の文言を記載しております。

15行目につきましては、先ほど御説明した牛の安全性試験及び臨床試験の結果、本製剤を常用量で適切に使用する場合、牛の安全性に問題はないと考えたとしております。

18行目から評価の結果ですが、以上のことから、本調査会は、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まとめております。

説明は以上です。

○森田座長 ありがとうございます。主に8ページ目にあります「4. 安全性試験」から今回の議論の対象となります。ただいまの事務局の説明等に関しまして、御意見、コメント等がありましたら、お願いいたします。

特段ないようですね。

それでは、これまでの審議を基に、次硝酸ビスマスを有効成分とする牛の乳房注入剤（オルベシール）に関する評価をまとめたいと思います。

特段の追記はありませんけれども、修正部分等、事務局から提案がありましたので、その部分を勘案いたしまして、幾つかの確認事項及び評価書案の文言に修正がありますが、次硝酸ビスマスを有効成分とする牛の乳房注入剤（オルベシール）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、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いうことで、資料2を基に評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員には必要に応じて御意見等を伺いたいと思いますので、よろしくお願いいたします。事務局は作業をお願いいたします。

○古野評価専門官 承知いたしました。

本件につきましては、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、必要に応じて改めて調査会に御相談させていただきますので、よろしくお願いいたします。

○森田座長 ありがとうございます。

それでは、続きまして、議事2「動物用医薬品（マルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤（フォーシル））の食品健康影響評価について」に入らせていただきます。

事務局から説明をお願いいたします。

○中評価専門職 承知いたしました。

それでは、資料3と4を御準備ください。こちらを用いて事務局から説明いたします。

まず資料3です。マルボフロキサシンの評価についてです。今回御評価いただくマルボフロキサシンは、抗菌性の物質で、既に2007年に一度評価を行い、ADIを設定している成分です。今般、2022年に動物用医薬品「フォーシル」というマルボフロキサシンを同じく有効成分とする新規承認製剤の申請が農水省にあり、こちらの食品健康影響評価を要請されたものでございます。新規承認製剤のフォーシルの概要につきましては、「1. 経緯」の括弧囲みのところを御覧ください。牛の乳房炎の治療を目的とした抗菌薬で、既存のマルボフロキサシンを有効成分とする製剤よりもより高用量で単回投与により乳房炎の治療が可能な製剤ということで申請をされています。

今回の新規承認製剤の申請に伴いまして、牛や乳における薬物動態試験、残留試験の結

果が一部新しく提出されました。「2. 評価する上での留意点」のところを御覧ください。今回の新規提出のあったデータにつきまして、マルボフロキサシンの評価書を改訂する際に反映したいと考えております。また、今回のマルボフロキサシンが抗菌性物質ということで御説明いたしましたが、こちらはADIの設定については毒性学的ADIと微生物学的ADIどちらも算出し、より値の小さいほうをマルボフロキサシンのADIとして設定しております。このうち微生物学的ADIの算出に用いた計算式につきまして、2019年にADIの計算式の係数が変更されておりました。また、本調査会におきまして、この係数につきましては変更後の係数を用いて評価を行うということが合意をされておりますので、この計算式の係数の変更についても、今回評価書を改訂する際に反映したいということでございます。

具体的に評価書案のほうにつきましては資料4を用いて御説明いたします。資料4を御準備ください。資料4、表紙のところでございます。動物用医薬品「マルボフロキサシン」の評価書第2版となっております。枠囲みのところで【事務局より】と記載しておりますが、まずこのフォーシルの新規承認申請に伴い、マルボフロキサシンに関する新たなデータといたしまして、こちらは評価書の番号そのまま示しておりますが、牛の薬物動態試験が1つ、また、残留試験が4つ新たに提出されておりますので、この内容を反映したということをお断りしております。

この第1版から第2版への改訂に当たりまして、追記または記載変更した文言につきましては、この資料中、青字で記載しております。また、専門委員の先生方からコメントをいただきまして、それを踏まえて修正した文言につきましては赤字で記載しておりますので、御確認ください。

それでは、評価書の内容に移らせていただきます。

まず、資料の6ページを御覧ください。評価対象動物用医薬品の概要ということで、先ほど資料3の経緯等を用いて説明いたしましたマルボフロキサシンの内容について、抗菌性の物質であることや牛の乳房炎治療等に用いられる成分であること等を記載しております。

続いて、8ページをお開きください。ここから安全性に係る知見の概要ということで記載をしております。今回、第1版から第2版への改訂に当たりまして、第1版では評価書の記載様式が現在と異なる部分がございますが、こうした記載様式の変更につきましては、事務局で内容を変えることなく修正を行っております。今回新しく提出された知見ということで、そちらを中心に説明させていただきます。

まず「1. 薬物動態試験」のところですが、こちらはラットやイヌ、牛、豚などの薬物動態試験の結果を記載しておりますけれども、新規の追記した知見といたしまして、13ページのところに牛の薬物動態試験を記載しております。

13ページの8行目、⑧として牛にマルボフロキサシンを単回静脈内または筋肉内投与した知見を記載しております。こちらの試験により得られた薬物動態に係る各種パラメータにつきまして、表5に記載をいたしました。また、この試験の結果ですが、いずれの投与

方法においても、マルボフロキサシンの血液から乳汁への移行は迅速であり、両投与方法での血漿中及び乳中AUCの値は極めて類似していたということが報告されておりましたので、その旨記載しています。

薬物動態試験の新規追記につきましては以上でございます。

続いて、残留試験のほうに入らせていただきます。残留試験につきましては17ページをお開きください。17ページ以降、牛及び豚の残留試験の知見を記載しておりますが、今回新規に追記したところといたしましては18ページでございます。

18ページの8行目、牛にマルボフロキサシンを単回静脈内投与、こちらが10 mg/kg 体重/日という高用量のものを投与した知見でございます。こちらは投与後、各組織内におけるマルボフロキサシン濃度を測定した試験でございます。マルボフロキサシンの投与1日後に組織中での最高濃度を示しまして。投与後日数の経過とともに低下したという知見が得られております。最も高濃度に残留が見られたのは腎臓で、投与5日後で4例中1例が定量限界相当、ほかは定量限界未満となり、消失は速やかであったとのことでした。

続いて、同じページ、21行目の牛にマルボフロキサシンを単回静脈内投与した知見です。こちらにつきましてもマルボフロキサシン投与1日後に最高濃度を示し、経時的に組織中濃度は低下したということでした。

最も高い残留濃度が見られたのは、こちらも同じく腎臓でして、投与5日後には4例中1例が定量限界未満、ほかの3例はほぼ定量限界値になったとのことでした。こうした残留のプロファイルにつきましては、既存の知見とほぼ同様であったと考えられます。

続きまして、同じく残留試験のところでございますが、19ページをお開きください。19ページの18行目でございます。こちらに乳の残留試験を追記しております。こちらは牛にマルボフロキサシンを単回静脈内投与いたしまして、乳汁におけるマルボフロキサシン濃度を測定したものです。マルボフロキサシンは投与12時間後に最も高濃度に検出され、投与72時間後では全例が定量限界未満となったとのことでした。

また、同じページの26行目に牛の乳の残留試験の結果、こちらも新規知見として追記をしています。牛にマルボフロキサシンを単回静脈内投与し、乳汁におけるマルボフロキサシン濃度を測定いたしまして、投与後12時間後に最も高い濃度が確認され、投与96時間後には全例で定量限界未満になったとのことでした。

こちらについて新規に知見を追記し、ほかのものについては第1版から新しい知見の追加等はありませんでしたので、記載整備のみ行っています。

一度この残留試験までの説明で座長にお返しいたします。

○森田座長 御説明ありがとうございました。初版から第2版に改訂されることに伴って記載整備を行ったというのが1点と、あと新規のデータに基づいて追記を行ったということでございます。

まず、13ページから新規の記載について議論したいと思います。13ページに8行目から牛の静脈内、筋肉内投与における試験がございます。この項目につきまして、御意見、コメント等はありませんでしょうか。高橋専門委員からは、動物の週齢等々についてコメン

トをいただいて、改訂させていただいております。⑧の牛の試験につきまして、コメントはございませんでしょうか。

特段ないようですね。

続きまして、新規の試験であります18ページの8行目、牛の単回静脈内投与試験です。この試験につきましては、井上専門委員から筋肉の部位を具体的に記載してはどうかというコメントをいただき、それに対応して追記しております。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 ありがとうございます。筋肉の部位の追記、ありがとうございます。

今の新規の試験のところではないのですけれども、18ページの3行目に追記いただいた「筋肉（後四分体）」となっていて、これは何の筋肉だろうと思ってついさっき調べたら、牛を解体するときの言葉みたいなのですけれども、これでよいかどうか一応確認をお願いします。事務局、お願いします。

○森田座長 お願いいたします。

○中評価専門職 井上先生、ありがとうございます。こちらにつきましては、原著の論文を確認いたしまして、ハインドクォーター、後ろの四分位ということで、牛を分けたときの後ろ肢側のところがございますが、こちらは原著論文に準拠した記載となっております。

○森田座長 よろしいでしょうか。ありがとうございます。

続きまして、21行目からの新規の牛の単回静脈内投与試験につきまして、コメントはございませんでしょうか。

特段ないようですね。

続きまして、19ページ、18行目からと26行目から、2つの新規の試験の記載について、特段コメントはございませんでしょうか。

ないようですね。

では、事務局の原案どおりとして進めていきたいと思えます。

赤沼先生、お願いいたします。

○赤沼専門委員 内容ではないのですけれども、19ページの⑤から⑧のタイトルが「乳（筋肉内投与）」となっております。ほかのところは投与される対象動物、牛とか豚となっているのですが、⑤から⑧は「乳」という分析対象がタイトルになっています。いつも、どの評価書でもこういう書き方をしているのかもしれませんが、ほかのタイトルと書き方が違うところは違和感があります。先生方、いかがでしょうか。

○森田座長 事務局、お願いいたします。

○中評価専門職 先生、御指摘いただきありがとうございます。こちらは第1版の内容から踏まえてということだったのですが、ほかの評価書とかも含めて事務局のほうで確認をさせていただき、検討したいと思います。

○森田座長 事務局は確認いただき、必要に応じて記載整備をお願いいたします。ありがとうございます。

そのほかございませんでしょうか。

ないようですね。

では、事務局は続きまして、お願いいたします。

○中評価専門職 かしこまりました。

それでは、20ページ「3. 遺伝毒性試験」のところから説明いたします。遺伝毒性につきましては、新しい試験の提出等はありませんでしたので、記載整備を行っているものでございます。こちらにつきまして、22ページになりますが、第1版の遺伝毒性に関する結論につきまして、32行目でございます。マルボフロキサシンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられると記載されておりました。

一方で、現在の記載様式を鑑みますと、遺伝毒性試験につきましては、遺伝毒性があるかないかというところで断定して書き、また、それがADIの設定ができるかどうかに関わっているということですので、幾つかの試験では陽性の結果も出ているところではございますが、こちらについて35行目からになりますマルボフロキサシンには生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えたというふうに書けるかどうかということで事務局から照会をさせていただいておりました。

そちらにつきまして、赤沼先生、森田先生より、遺伝毒性試験に関する考察について追記をいただいております。内容といたしましては、復帰突然変異試験のTA102株でのみ陽性が認められた部分につきましては、TA102株が活性酸素種に感受性を示す株であるということからの陽性を示したと思われる考察。また、酵母やほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験で陽性を示したところにつきましては、直接的なDNAとの反応ではなく、酵素の阻害に起因するもので、活性酸素種の産生も含め、閾値を有すると考えられるという考察を追記いただいております。今回のコメント照会の中で、この結論について特段御意見等はいただいているところがございます。

続きまして、24ページは急性毒性試験ですが、こちらは記載整備のみ行ったものでございますので、詳細の説明は割愛いたします。

続いて、25ページをお開きください。「5. 亜急性毒性試験」です。こちらの亜急性毒性試験につきましても記載整備を事務局のほうで行わせていただきました。第1版では得られた毒性所見を全て文章で記載しておりましたが、今回、本版では表を用いて整理を行っております。こちらの整理に関しまして1点、井上専門委員より御意見をいただいております。

27ページ、28ページを御覧ください。まず、27ページの2行目から記載しておりますラットの13週間亜急性毒性試験でございますけれども、こちらは表中に600 mgの用量のところ「盲腸の拡張（回復期後には消失）」、また、50 mg以上の用量では、「盲腸の相対重量の高値」というのを記載しておりましたが、この点につきまして、ほかの亜急性毒性試験では盲腸の所見を毒性と取らないとする考察が記載されていましたが、この試験についてもほかの試験と同様に毒性と取らない、抗菌薬の二次的影響とするのではという御意見でございました。

こちらにつきましては、28ページの四角囲み【事務局より】のところ記載してござい

ますけれども、まずこの盲腸の所見につきまして、第1版では本試験のみ抗菌活性に由来する二次的影響と取る考察がされていなかったもので、事務局案としては、このまま記載を残しておりました。

一方で、机上配布資料1を御確認いただきたいのですけれども、本調査会決定といたしまして、げっ歯類における抗菌性物質投与における実験動物の盲腸所見の取扱いについてということで文書を取りまとめられておりましたので、この文書の内容を確認いたしますと、原則、人への毒性影響と判断しないと、また、所見としての記載は行い、毒性影響と判断しなかった旨を明記すると調査会で決定されていることを踏まえまして、評価書案の修正を検討しております。

そちらの追記につきましては、27ページの12行目から14行目を御覧ください。赤字で記載しておりますが、ほかの試験と同様の並びを取りまして、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で盲腸の相対重量の増加、盲腸の拡張が認められたが、この盲腸の所見は抗菌活性に由来する腸内細菌叢の変動の二次的影響と考えられたということで追記をしております。

また、ページを行ったり来たりして恐縮ですが、25ページにお戻りいただいて、亜急性毒性試験全体に対する御意見ということで、井上先生より、初回の事務局からコメント照会を出させていただいた記載について、もともとこちらは第1版でも本試験の試験報告者によるNOAELの報告と、調査会がどのようにNOAELを判断したのかということが混在して記載されておりましたので、調査会の判断としてNOAELを幾つとしたのかということが分かるように追記をいたしました。この点につきまして、調査会の判断が後述されているので、前段としての、つまり報告者のNOAELの報告は不要ではないかという御指摘でした。

こちらにつきましては、本版ではこのように報告者のNOAELと調査会で判断したNOAELにつきまして分けて記載するという現在の記載様式に倣ったものでございましたが、特に最初の事務局からコメント照会を出させていただいた際に、前段の報告者によるNOAELの報告が、誰が報告したものなのかというのが分かりづらい表記となっておりますので、その点、記載整備をさせていただいております。

また、この関係で1点事務局よりさらなる事務局案の修正を行いたいと考えております。具体的にはそれぞれの亜急性毒性試験の中で報告者によるNOAELの記載のさらに前に、先ほど言及したような盲腸の二次的所見を毒性影響と取らないとするいわゆる調査会の判断、考察の部分が前に来ているために、評価書を読む方にとって混乱を招くおそれがあるということで再修正をしたいと考えております。

具体的な箇所を申し上げます。4点ございまして、1つ目が25ページの16行目から17行目でございます。こちらに盲腸の所見の取扱いについて記載していましたが、その後の「報告者らは」につながってしまう現在の記載位置では混乱を招くおそれがあることから、26ページの2行目、3行目の調査会の判断を記載したとの部分に、盲腸の所見を毒性と取らないと判断したということをなお書きで、記載箇所のみ変更したいと考えてございます。

それと同様に、26ページの18行目から19行目、続いて、27ページの先ほど追記をいたし

ました12行目から14行目、さらには、最後ですが、29ページの4行目から7行目、こちらは盲腸所見ではなく尿検査における無機塩類の析出という影響でしたが、こちらにつきましても同様に調査会判断、調査会の考察が混在しておりますので、青字で追記をいたしました調査会としてのNOAELの判断以降のところになお書きとして記載を移させていただきます。

亜急性毒性試験に関する部分につきましては以上でございます。

続いて、30ページ「6. 慢性毒性試験及び発がん性試験」を御覧ください。こちらにつきましては、第2版の改訂に当たりましても新たな知見の追加はありませんでしたので、記載整備のみ行っております。

同じページ、18行目でございます生殖発生毒性試験についてです。こちらにつきましても先ほどの亜急性毒性試験で御説明したように、報告者の判断と調査会の判断、それぞれが分かるように書き分けを行う記載整備を行いました。

また、生殖発生毒性試験につきましては結論を一部変更しているところがございますので、そちらを説明させていただきます。まず、30ページの20行目から始まりますラットの2世代繁殖毒性試験についてです。こちらにつきましては、内容は31ページ目以降に記載をしているのですが、2世代の試験ということで、それぞれ親動物と児動物に対する影響の結果を記載しておりました。一方で、第1版につきましては、25行目からですが、本試験のNOAELは10 mg/kg 体重/日ということで、こちらは母動物と児動物を分けずにNOAELを設定していたところがございます。この点につきましては、事務局より母動物と児動物、それぞれNOAELを分けて調査会判断を記載してはどうかということでお尋ねをしておりまして、こちらにつきましては、高橋専門委員及び小林専門委員より、NOAELについてはむしろ母動物と児動物を分けるべきということで御同意をいただいております。

また、NOAELの値ですが、それぞれの毒性所見の結果などから判断いたしまして、親動物は70、児動物で10という値を事務局より提案していたところですが、こちらにつきましても、高橋専門委員、小林専門委員より御同意をいただいているところがございます。

続きまして、同じ発生毒性試験の内容になりますが、こちらは記載の修正はないのですが、1点御意見をいただいたところがございますので御説明いたします。33ページをお開きください。ウサギの発生毒性試験の結果を記載しております。こちらにつきましては、第1版の議論において80 mg投与群におけるウサギの児動物のほうの胸骨分節の未骨化の増加が認められておりまして、こちらを毒性と取って、児動物のNOAELについては30 mg/kgと設定されておりました。この点につきましては、小林専門委員より御意見をいただいております。33ページ、コメントボックスの上から3つ目のところがございますけれども、ほかの多くの項目、肋骨や腰椎等に変化が見られず、胸骨分節の未骨化の増加のみで投与の影響とするのか検討くださいということで御意見といただいております。

この点に関しまして、高橋専門委員より、ウサギの児動物で見られました胸骨分節の未骨化の増加につきましては、統計学的に有為な変化であって、こちらに影響なしとするには十分な理由が必要であると考えられますし、また、80 mg/kgの用量ではトータルの骨化

遅延にも有意な増加があるため、影響と考えるおきたいという御意見をいただいております。

また、事務局からといたしまして、第1版ではこちらを影響と取って評価をしている結論を踏まえ、事務局案としては修正をしていないということをお林専門委員にもお伝えしており、御了承をいただいているという状況でございます。

続きまして、残りの毒性試験等になりますが、34ページから37ページに記載しております「その他毒性試験」、「一般薬理試験」、「人における知見」につきましては記載整備のみ行っているところでございますので、詳細については割愛させていただきます。

続いて、38ページを御覧ください。こちらは国際機関等における評価ということで記載をしております。こちらにつきましては第1版の際にこうした国際機関における評価を記載していなかったところですが、現在の評価書の記載様式ではこういった内容を記載することとなっておりますので、事務局から欧州及び米国における知見を追記したところでございます。

最後、39ページ目以降の食品健康影響評価の記載について説明させていただきます。まず、39ページ目、一番上のコメントボックスを御覧ください。第1版では、こちらの食品健康影響評価に関しましては関節影響や繁殖毒性及び催奇形性など、それぞれの項目ごとに評価が記載されておりましたが、現在の記載様式に合わせ、文章の変更を行っております。

また、その過程で光毒性及び遺伝毒性につきましては、これまで説明してきたような各項目での説明がなされず、食品健康影響評価で一括して評価が記載されていた状況でしたので、それぞれの項目ごとに移動させていただいたということをお断りしております。

また、毒性学的ADIのPODでございますラット及びイヌを用いた13週間亜急性毒性試験のNOAELが第1版のほうでは記載がなかったため、追記をしているところでございます。

また、今回の新しい知見の追加も踏まえて食品健康影響評価の部分に追記をしているところがございます。こちらの6行目から7行目につきましては、今回新規提出のございました牛及び乳における残留試験の結果を記載してございます。

こちらにつきましては、井上専門委員より、この内容の明確化のため、「臨床用量の」という追記の御提案をいただきまして、事務局案としてもこちらを記載しておりましたが、その後の事務局確認の過程で、この評価書は成分の評価書でございますので、臨床用量に関する言及がございませんでしたので、この点につきましては具体的な用量である10 mg/kgと記載する修正をしたいと考えています。

こちらの内容といたしましては、読み上げさせていただきますと、「牛及び乳における残留試験では、10 mg/kg 体重/日のマルボフロキサシンを投与した結果、時間の経過とともに組織または乳における濃度は漸減し、最も組織中濃度の高かった腎臓でも投与5日後にはLOQあるいはLOQ未満となった」ということで記載をしたいと考えております。

また、続く10行目から12行目につきましては、今回、遺伝毒性試験につきまして、遺伝毒性はないと判断するに当たる考察の部分を詳細に御記載いただきましたので、この内容

を食品健康影響評価に反映してございます。

こちらにつきまして、座長より1点御指摘をいただきまして、遺伝毒性試験の一部で陽性が見られたこと、認められた結果についてそういった結果が得られていても、マルボフロキサシンには生体にとって問題となる遺伝毒性がないと考えた根拠といたしましては、現にこちらに記載の一部の試験のみであったということに加えて、マルボフロキサシンの作用機序についても言及すべきということでしたので、こちらにつきましては11行目の冒頭のところになりますが、作用機序並びにということでも事務局より追記をさせていただきたいと考えております。

続きまして、こちらは記載の修正箇所というわけではございませんが、1点、井上専門委員より御指摘をいただいている箇所がございますので説明いたします。39ページの23行目から27行目の部分でございますけれども、キノロン剤につきましては、未成熟な動物において関節痛や関節障害を起こすことが知られており、第1版ではこちらについて関節障害に対するNOAELを審議していたところでございますが、井上専門委員より、入手できたほかの試験、3～4か月齢のイヌに限らず、ラットや1歳齢のイヌでも関節に所見があるので、それを踏まえた内容にしてはどうでしょうかということでも御意見をいただいたものです。

今回、現在の事務局案といたしましては、第1版の審議の際にキノロン剤における影響につきまして、未成熟な動物について着目し、3～4か月齢の幼若ビーグル犬における試験からNOAELを決定していたという経緯を議事録のほうで確認しておりますので、一旦事務局案といたしましては、第1版の結論を維持しているところでございます。こちらにつきまして、また追加の御意見がございましたらいただければと思います。

最後に、40ページ目から41ページ目にかけてADIの設定についても説明させていただきます。ADIの設定ですが、さきに資料3で説明したとおり、微生物学的ADIの計算式の変更をこちらに反映してございます。まず40ページ、14行目から始まります毒性学的ADIにつきましては、新規知見の追加等はございませんでしたので、第1版の内容をそのまま記載してございます。

41ページ、2行目からの微生物学的ADIにつきましては、変更後の係数を用いた微生物学的ADIの算出を行いまして、こちらは0.0072と計算されているところでございます。

続きまして、41ページ、11行目からでございますけれども、これらの内容を踏まえまして、毒性学的ADIと微生物学的ADIそれぞれを比較した際に、より最小のADIとしては毒性学的ADIの0.004が採択されますので、最終的に結論としてマルボフロキサシンのADIとして0.004 mg/kg 体重/日というのを記載しているところでございます。

資料の説明、事務局からは以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

では、議論に入りたいと思います。まずは20ページからの遺伝毒性です。22ページに、基本的にはデータは初版と変わっていないのですが、TA102を含む陽性結果について考察を22ページの13行目以降に追記しております。この記載ぶりについて御意見等ござ

いませんでしょうか。

山田先生、お願いいたします。

○山田専門委員 必要十分な記載だと思います。これでいいと思います。コメントはそれだけです。修正の必要はないと思います。

ただ、HPRTは遺伝子なので、表記ですけれども、イタリックにするのではないかなと思います。2か所あります。21ページの表の中と22ページの脚注gのところにはHPRTの記載があります。これらはイタリックにするのかなと思います。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

そのほかコメントはありませんでしょうか。

ありがとうございます。

では、遺伝毒性に関しましては、遺伝子の表記のところをイタリックにするという形で修正対応したいと思います。

続きまして、亜急性毒性試験に関しましては、事務局の説明いただいたとおり、盲腸の所見に関しましては二次的影響と考えたということ、食安委の判断としてそうしたということを追記するとともに、そこが分かるように、報告者らはとなっていた、前にあったところを後に持ってくるということでございました。それは非常に妥当な判断だと思います。

盲腸の所見に関しましては、二次的影響と捉えるということで、毒性としないということ、了解いただけますでしょうか。特段のコメントはございますか。

ないようですね。ありがとうございます。

続きまして、31ページ目からの2世代繁殖試験、これまでは親動物、児動物を一緒にしてNOAELを表記していたわけでございますけれども、28、29行目にありますように、2つに分けて記載した。この内容並びに数値に関してコメント等はございますか。

特段ないですね。この事務局案どおりでNOAELの数値並びに記載方法としたいと思えます。

続いて、発生毒性です。33ページ、ウサギの発生毒性に関しまして、胸骨分節の未骨化等々がございましたけれども、前もって御議論いただき、この記載どおりの対応で問題ないということよろしいでしょうか。

小林先生、お願いいたします。

○小林専門委員 小林です。それで問題ありません。

補足しますと、事務局のほうで80 mg/kgで影響と取っているということで、高橋先生のコメントも見ますと、Total Retardationのところでも有意な増加があるということで、Total Retardationのところのデータを最初に私は見損なっていたところがありまして、それを確認しまして、その値で同意ということでしましたので、よろしく申し上げます。

以上です。

○森田座長 御確認をありがとうございます。生殖発生毒性の先生方も同意を得られたと

ということでございます。

続きまして、その他の毒性試験、34ページ目からのところは記載整備をしていただいたということでございます。

さらに、38ページ、国際機関等における評価を追記していただいたということです。

39ページからの食品健康影響評価に移ります。第1版と異なって、第2版に合わせて書きぶりを修正したということで、6行目からは残留試験の結果を追記した。そこで臨床用量という言葉を確認するために、その言葉を追記したほうが良いという御提案でしたが、臨床用量というのはこの評価した成分ですので、数値として表記する形に変えるということでございます。

10行目から12行目に関しましては、遺伝毒性に関する考察をシンプルに書き加えた。ただし、その理由につきましては、それ以外の試験が全て陰性であったことだけではなくて、「作用機序並び」という形でもう一つ要因を加えたということでございます。

23行目以降、最後のところに関節障害の記述がありますけれども、これは第1版の記述を基本的には踏襲したということでございます。

この39ページの食品健康影響評価の部分に関しまして、コメント等ございませんでしょうか。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 ありがとうございます。39ページの23行目からの関節に関する記載なのですが、確かに幼若なイヌの3～4か月齢からスタートした試験では関節の影響というのが認められていないのですが、例えば27ページのラットの13週試験、あるいは29ページのイヌの13週試験、12か月齢からスタートしたイヌの試験で関節への影響が認められています。なので、そのエビデンスから考えると、確かに未成熟な動物においては見られなかったかもしれないけれども、関節への影響があるので、この記載を事実に沿って書いてはどうかと思ったので意見しましたが、ほかの先生方、いかがでしょうか。

○森田座長 コメントありがとうございます。この点に関しまして、毒性の先生方、コメント、御意見等はございませんでしょうか。幼若動物のみではなく成獣にも認められているということでございます。

今井先生、お願いします。

○今井専門参考人 27行目から28行目に井上先生からのコメントを受けて追記されている点については、そのほうが良いと思います。同意いたします。

一方で、少し気になったのは、25行目から26行目にかけての文章が、もう少し整理できるかなと思いました。具体的に言いますと、悪影響という言い方は余りしないのではないかと、病理組織検査における異常と関節軟骨についても悪影響というのと重複しているように思えますので、その辺りは事務局などで記載整理していただいたほうが良いかなと思いました。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

そのほかこの点に関しましてコメントございませんでしょうか。

では、この部分は、現状では未熟な動物、未成熟動物についてしか記載されておられませんけれども、関節に関する影響は通常の週齢の動物においても認められていますので、これに関する記載を必要に応じて追記するとともに、先ほど今井先生から御指摘のあった25、26行目の記載ぶりを検討して、再度先生方に御確認いただくという形で進めたいと思いますけれども、その進め方についてコメント等ございますか。

特段ないようですね。そういった形で今の部分は表現等を検討させていただきたいと思えます。

そのほか、40ページ以降に関しまして、井上専門委員、高橋専門委員からのコメントを踏まえて記載を修正しておりますし、微生物学的ADIの算出方法が変わったのに合わせて修正を加えております。

そのほか全体を通して。

荒川先生、お願いいたします。

○荒川専門委員 記載の問題ですけれども、41ページの脚注23を直していただいて、マルボフロキサシンが活性を示す代表的な細菌属という言葉はあまり使わないので、属を除かれて、細菌に対する各MIC₅₀から算出したというふうに、正確に書けば、マルボフロキサシンのMIC₅₀、細菌に対するそれぞれのMIC₅₀とか、そういうふうにかかれてもいいかもしれませんね。そこら辺は事務局のほうで検討していただければと思います。

○森田座長 ありがとうございます。記載整備内容について検討させていただきます。

改めて、それ以外、全体を通してコメントを。

中山先生、お願いいたします。

○中山専門委員 軽微な修正なのですけれども、26ページ、表10の500以上の毒性所見のところで、流涎のゼンにさんずいがないですね。

同様にその下の表11にも流涎、雄と雌で2か所あります。

それから、29ページの表13もさんずいがないのが雄雌で2か所。

それから、43ページの表です。イヌのところの一番右にも1か所ありますので、そこを修正していただきたい。

もう一点なのですが、28ページの一番下の欄外のところです。これは一番上のヒアリン小滴の説明なのですが、「硝子質ともいう。アミロイド変性産物の一つ」と書いてありますが、これはアミロイドではないので、欄外の18のところは「硝子滴ともいう」というふうに修正していただければと思います。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

流涎の漢字表記並びに28ページ欄外におけるヒアリン小滴の説明のところを「硝子滴ともいう」に変えるということですね。事務局は対応をお願いいたします。

改めまして、そのほか、全体を通してコメントございますか。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 亜急性毒性試験以降で私がコメントしたことなのですが、報告者によるNOAELというのを確認できたなら本文に書いていただいているところかと思えます。それで私の個人的な感覚なのですが、報告者によるNOAELというのが果たしてこの評価の中でどれくらい重きがあるのかと考えたときに、あくまでも参考であって、この調査会でのNOAEL判断が明確に記載されていればいいのではないかなと思ってコメントをした次第なのですが、その辺りは前例のこととかもあると思うので、いかがかなと。つまり、このまま残してもいいだろうし、報告者のNOAELは必要ないのではないかという御意見もあるかもしれないのですが、その辺りはいかがでしょうか。

○森田座長 ありがとうございます。ただいまの御意見は、言ってみれば30ページの18行目からにあるコメントということになりますね。

○井上専門委員 すみません。25ページの亜急性毒性から以降になります。

○森田座長 分かりました。恐らく、そもそもは初版の書きぶりとそれ以降の食品安全委員会の調査会としての判断ということから、現状では二重に記載されている状況になっているということだと思います。改めまして、事務局といたしましては、最近の書きぶり等も踏まえまして、こここのところはどうか、検討して整理させていただきたいと思えます。ありがとうございます。

ほかにコメントございますか。

ないようですね。

それでは、これまでの審議を基に、動物用医薬品「マルボフロキサシン」に係る評価をまとめたいと思えます。幾つかの確認事項等、評価書案の文言の修正はありますけれども、動物用医薬品マルボフロキサシンにつきましては、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、マルボフロキサシンのADIとして0.004 mg/kgを採用することが適当であるということで、資料4を基に評価書案を取りまとめたいと思えます。

各専門委員の先生方には、必要に応じて御意見等を伺いたいと思えますので、よろしくお願いたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○中評価専門職 承知いたしました。

事務局から必要に応じて、改めて先生方にも御相談させていただきますので、よろしくお願いたします。

○森田座長 ありがとうございます。

今回は時間も押してしまっておりますので、本来、議事の2の中で、「マルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤「フォーシル」の食品健康影響評価について」をやるつもりでしたが、非常に中途半端な状況でございますので、割愛させていただき、次回へ持ち越したいと思えます。

それでは、その他につきまして、事務局、何かございますか。

○菊池評価専門官 特にございません。

次回の専門調査会については、先生方の日程調整ができ次第、改めて御連絡さしあげま

すので、どうぞよろしく願いいたします。

○森田座長　これで本日の議事は全て終了いたしました。前回に引き続きまして、長時間ありがとうございました。

　以上をもちまして、閉会いたします。どうもありがとうございました。