

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 第 207 回議事録

1. 日時 令和 7 年 3 月 14 日（金）10:00～12:00

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) 飼料添加物（*Trichoderma reesei* RF5427 株を利用して生産されたキシラナーゼを原体とする飼料添加物（AM24 キシラナーゼ））の食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品（ジニトルミド）の食品健康影響評価について
- (3) 動物用医薬品（塩酸ロメフロキサシンを有効成分とする馬の点眼剤（ロメワン））の食品健康影響評価について
- (4) その他

### 4. 出席者

（専門委員）

山中専門委員、赤沼専門委員、井上専門委員、植田専門委員、大山専門委員、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、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、古田評価第二課長、寺谷調整官、守岡評価専門官、桑井係長、小林評価専門職

### 5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（令和 7 年 3 月 14 日現在）

資料 2 （案）飼料添加物評価書「*Trichoderma reesei* RF5427 株を利用して生産されたキシラナーゼを原体とする飼料添加物」

資料 3 （案）動物用医薬品評価書「ジニトルミド」

資料 4 （案）動物用医薬品評価書「塩酸ロメフロキサシンを有効成分とする馬の点眼剤（ロメワン）」

参考資料1 酵素を有効成分とする飼料添加物の食品健康影響評価の考え方について（令和2年11月13日肥料・飼料等専門調査会決定）

参考資料2 動物用医薬品評価書「ロメフロキサシン」

## 6. 議事内容

〇〇〇 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第207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。

専門参考人として、〇〇〇に議事（2）のみ御出席いただきます。

また、本日は御欠席ですが、〇〇〇に議事（1）及び（2）に関して事前に御意見をいただいております。

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。

○事務局 まだビデオオフになっている先生方につきましては、オンにさせていただきたいと思っております。

それでは、お手元に資料を御準備ください。

本日の議事は「飼料添加物（*Trichoderma reesei* RF5427株を利用して生産されたキシラナーゼを原体とする飼料添加物（AM24キシラナーゼ）の食品健康影響評価について」、「動物用医薬品（ジニトルミド）の食品健康影響評価について」、「動物用医薬品（塩酸ロメフロキサシンを有効成分とする馬の点眼剤（ロメワン））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、Web会議を併用して非公開にて開催いたします。Web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、黄色い挙手カードを御活用ください。

また、座長より全員に対して同意を求める場面もあると思いますが、同意する場合は手で大きな丸をつくっていただくか、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おります。

次に、資料の確認です。本日の資料は、議事次第、委員名簿、議事次第に記載した資料1から4、参考資料1及び2、机上配布資料1、机上配布資料1には補足資料として昨日 Prime Drive で送付している資料がございます。そのほか机上配布資料としては2、3、4がございます。不足等はありませんか。

議事、資料等の確認は以上です。

また、会場の皆様に御連絡です。お手元にごございます紙資料については、原則事務局にて回収させていただく予定です。本日の審議内容について、調査会終了後も確認したいなどの御希望がある場合は、持ち帰ることは可能ですが、不要になりましたら事前に送付したCD-ROMとともに返送くださいますようお願いいたします。

Web参加の先生方におかれましても、審議終了後、不要になりましたCD-ROM等は返却く

でございますようお願いいたします。

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。

○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きまし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。

ありがとうございました。

それでは、議事(1)「飼料添加物(*Trichoderma reesei* RF5427株を利用して生産されたキシラナーゼを原体とする飼料添加物(AM24キシラナーゼ))の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いします。

○事務局 それでは、お手元に資料2を御準備ください。審議対象は「*Trichoderma reesei* RF5427株を利用して生産されたキシラナーゼを原体とする飼料添加物」です。こちらは前回、第206回調査会にて審議をお願いいたしましたが、食品健康影響評価に係る審議が残されておりましたので、本日も御審議をお願いするものでございます。

評価書中の赤字が前回調査会時の資料より修正した文言となっております。事前のコメント照会においては、特段、先生方から御意見はいただきませんでした。

1点説明させていただきたい点がございまして、評価書案の9ページを御覧いただけますでしょうか。PDFで御覧の先生方におかれましては10ページをお開きください。亜急性毒性試験についてですが、11行目「神経毒性スクリーニングのための詳細な行動、機能観察」については、「FOB法による観察」という文言に修正させていただきました。こちらは前回の調査会において、より適切な文言がないかということで〇〇〇から御意見いただきまして、事務局で農薬の評価書で使われている文言なども確認いたしまして、このように修正させていただきました。

36行目も同様に修正しております。

それでは、食品健康影響評価の説明に参ります。評価書案の17ページを御覧ください。今回のキシラナーゼは、消化管内のキシランの分解を促進することを目的として、豚、鶏およびうずらの飼料に添加して使用されます。

遺伝毒性試験については、*in vivo*試験は実施されておりませんが、*in vitro*で細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験及びマウスリンパ腫細胞を用いた小核試験が実施され、いずれも陰性でした。

次の文章の修正をしておりますが、こちらは前回の御審議で御了承いただいたとおりです。食品中の残留は通常無視できる程度と考えられることを考慮すると、人にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと考えたと記載いたしました。

亜急性毒性試験では、投与に起因した毒性所見はみられず、NOAELは最高用量と判断した

と記載いたしました。食品中の残留は通常無視できる程度と考えられることから、飼料添加物として適切に使用される限りは人への健康影響は無視できる程度と考えましたと記載いたしました。

その次、賦形物質等は、その使用状況及び本飼料添加物の用法・用量を考慮すると、本飼料添加物の含有成分として摂取した家畜等に由来する食品を通じた人への健康影響は無視できる程度と考えたと記載いたしました。

続いて、対象動物への安全性試験の結果から、推奨添加量で使用された場合において、いずれの対象動物に対しても安全性に問題はないと考えたと記載いたしました。

以上のことから、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と考えたとしております。

その下のなお書きですが、本飼料添加物は、遺伝子組換え飼料添加物としての安全性についても評価要請がなされる予定であることから、その旨を記載しております。

説明は以上です。

〇〇〇 今の説明について御意見、コメント等がありましたら、お願いします。

これについては、前回、食品健康影響評価の前まで審議しまして、この評価の文言の訂正についても、前回、遺伝毒性関係の先生方からの御意見を取り入れた形でこのようになっているということで、見ていただいた結果、御了承いただいているというふうに考えますが、いかがでしょうか。全体を通して評価について御意見、コメント等ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、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います。

それでは、飼料添加物「*Trichoderma reesei* RF5427 株を利用して生産されたキシラナーゼを原体とする飼料添加物」に係る評価をまとめたいと思います。

これについては、肥料・飼料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えたということで、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、よろしくをお願いします。

事務局は作業をお願いします。

〇事務局 承知いたしました。

資料2をもとに評価書案を取りまとめて、専門委員の皆様にご確認いただきますので、よろしくご承知いたします。

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御相談させていただきますので、よろしくご承知いたします。

〇〇〇 それでは、次の議事(2)なのですが、ここから〇〇〇に御参加いただく予定のため、少し時間を空けて開始したいと思います。

〇事務局 承知いたしました。

それでは、〇〇〇の御参加を確認するため、少しお時間を頂戴し、10時15分から始めさせ

ていただきたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。

(休 憩)

〇〇〇 それでは、議事(2)「動物用医薬品(ジニトルミド)の食品健康影響評価について」に入ります。この議事から〇〇〇に御参加いただいております。

事務局から説明をお願いします。

〇事務局 それでは、説明させていただきます。資料3、机上配布資料1、机上配布資料1の補足資料、机上配布資料2及び3を御用意ください。机上配布資料1の補足資料は、昨日 Prime Drive で送付したものでございます。

今回、追加の安全係数を御検討いただきたいと思っております。机上配布資料1は、最近において追加の安全係数を用いて評価を行ったものの事例、机上配布資料1の補足資料は、EPAの不確実係数の考え方について資料を抜粋したものとなっております。こちらは動物用医薬品の評価指針で示している安全係数の考え方とは少し異なりますが、興味深い資料でしたので参考としていただきたいと思っております。机上配布資料2は、ジニトルミドの毒性所見一覧となっております。表Aは飼料換算、表Bは体重換算の表となっております。机上配布資料3は、慢性毒性試験の参照の抜粋となっております。

それでは、資料3を御覧ください。まず表紙を御覧ください。抗原虫薬であるジニトルミドは、2020年2月に、ポジティブリスト制度導入時に暫定基準が導入された成分、いわゆるポジ剤として厚生労働省より評価要請されましたが、ポジ剤スキームに乗せずに個別に評価することが適当と考えられ、ADIの設定を目指した評価をすることとしております。

次に、3ページをお開きください。PDFのページでは4ページです。以降、ページ数は評価書案の下部に記載されているページ数で申し上げます。こちらの審議の経緯を御覧ください。2020年3月の第151回、2023年9月の第192回肥飼料調査会で御審議をいただき、今回3回目の調査会となります。前回までに遺伝毒性や各種毒性試験について御審議いただきました。その際に、慢性毒性試験において本試験による発がん性の有無を判断することは適切ではないということが、また、生殖発生毒性試験においては、本試験からは生殖発生毒性については評価できないとされました。このことから、新たな知見がないか探していたのですが、対象動物である鶏の試験はあったのですが、実験動物で試験された毒性試験データはございませんでした。そのため、今回は既に結果について御審議いただいておりますが、毒性試験の考察及び新たな鶏の試験の結果を確認していただき、最後に食品健康影響評価を行っていただきたいと思っております。また、既に御審議いただいた箇所においても修正の御意見が来ていますので、確認をお願いしたいと思います。

それでは、6ページの「7. 使用目的及び使用状況」を御覧ください。ジニトルミドは抗コクシジウム剤です。国内では肉用鶏、海外では鶏及び七面鳥(肉用)の抗コクシジウム剤として使用されております。採卵鶏への使用は国内外とも承認されていません。

次に、8ページを御覧ください。薬物動態試験の(3)代謝試験を御覧ください。この試験

におきまして、〇〇〇から修正の御意見がございました。こちらの試験につきましては、糞中の代謝物の検索の試験でございますが、鶏の試験のため、糞中ではなくて排泄物としたほうが適切ではないかとの御意見です。下のほうにコメントボックスが載せてあります。原文では「fecal」と記載しており、fecalは鶏のケージの下の fecal collection drawer から収集されておりました。各ケージの下に引き出しがあり、そこから採材をするというようなスタイルでございました。このため、糞と尿が混在しているのではないかと考えられましたので、排泄物と修正しましたが、問題ないか御確認をお願いいたします。

次に、13 ページをお開きください。（2）残留試験（鶏②）において、〇〇〇から御意見をいただいております。試験方法の「アルミナを用いたカラムクロマトグラフィーで分離」の箇所について、分析スキームのごく一部であり、この操作のみをあえて取り上げる必要もないように思いますとの御意見でした。評価書案では取消し線で示しておりますが、こちらについて〇〇〇から、そのまま削除してしまうと手法の記載が何もなくなくなってしまうことから、これまで HPLC 等の定量手法を記述していることもあるので、「分光光度計で組織中のジニトルミド濃度が定量された」としてはどうかとの御意見がございました。

また、表5において、飼料重量を記載しておりますが、評価書での結果としては、飼料重量の情報は不要ではないかとの御意見でしたので、表5の飼料重量については削除しております。

これらの記載について御確認をお願いします。

また、同様の記載が14 ページから15 ページの（3）残留試験にもありますので、あわせて修正させていただきたいと思っております。

そのほか〇〇〇から御指摘のあったところにつきましては、修正させていただきたいと思っております。

まずはここまでについて御審議をお願いいたします。

〇〇〇 今の説明について御意見、コメント等がありましたらお願いします。

そうしたら〇〇〇にお願いですが、最初に8 ページのところですか。鶏の場合、糞というよりも排泄物としたほうが良いのではないかということで、これは総排泄孔からあのように出てくるのでそういう形になるかと思うのですが、そういうことでよろしいでしょうか。

〇〇〇 そのとおりです。通常、代謝試験なり残留試験については、鳥の場合は排泄物というふうに表現していると思っておりますので、排泄物のほうが良いのではないかと考えております。

〇〇〇 ありがとうございます。

皆さん、大丈夫でしょうか。

それでは、ここはどのように変更していただくということで。

それから、13 ページなのですが、確かにアルミナカラムを用いたクロマトは抽出の一段階なのですね。なので、これだけが分析法として出てくるのは少しまずいのですが、最終的に分光学的な測定をしているので、先ほど事務局から説明のあったように、分光光度計でというような書き方をするか、この辺は文章をどのようにするかということは考えたほうが良いと思うのですが、〇〇〇、どうでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇の御提案のとおり、定量法については記載ができるのであれば用いた分析機

器等の情報はあったほうが良いのかなと思いますので、そのとおりで修正していただければと思います。

以上です。

〇〇〇 それでは、少し相談しながらここは修正しようと思います。

そのほか、飼料重量については、分析法の開発の際にこういう情報が必要ですが、安全性、残留性ということについてこれが必要とは思えないので削除ということですが、これはむしろ皆様、大丈夫でしょうか。

それでは、ここは削除ということで。

あとは、〇〇〇から幾つか細かい修正が入っているのですが、それについて〇〇〇、御説明いただくようなことがあるでしょうか。

〇〇〇 特段ないと思います。単位をそろえたほうが良いのではないかなどそういったようなことですので、ないと思いますが、18 ページの表 12 の単位を修正いただいています。ppm を mg/g に直していただいています、これは恐らく  $\mu\text{g/g}$  の間違いではないかなと思いますので、その点だけ御確認いただければと思います。

以上です。

〇〇〇 そうですね。確認の上、修正してください。

それでは、事務局から説明をお願いします。

○事務局 それでは、説明をさせていただきます。

次に、18 ページをお開きください。こちらは遺伝毒性が記載されております。遺伝毒性の試験につきましては、1 回目の審議で追加情報を求め、2 回目の審議において追加提出された *in vitro* の復帰突然変異試験のニトロ還元酵素欠損株を用いた試験及び *in vivo* のコメントアッセイ試験がいずれも陰性だったことを踏まえて評価を行っていただき、20 ページの 5 行目ですが、ジニトルミドは生体にとって特段問題となる遺伝毒性は示さず、ADI の設定は可能と判断したと評価されました。

次に、20 ページの 14 行目でございますが、亜急性毒性試験については、31 行目、雌雄にみられた体重増加抑制及び雄にみられた精巣所見に基づいて本試験における NOAEL を雄は 100 mg/kg 飼料 (6.38 mg/kg 体重/日)、雌は 300 mg/kg 飼料 (24.84 mg/kg 体重/日) と判断したと評価いただきました。

次に、21 ページをお開きください。7 行目からですが、今回幾つかの鶏の試験を追記しております。当初、投与期間や観察項目により各毒性試験のパートに記載をしておりました。ページ数が飛んでしまうのですが、27 ページを少し御覧ください。コメントボックスがありますが、こちらのほうで〇〇〇や〇〇〇から御意見がございまして、鳥類を用いた試験については、人への外挿性が担保されるのかどうか、対象動物の安全性の項目ではないかと御意見をいただきました。この御意見を受けまして、鶏を用いた試験につきましては、毒性試験から「8. その他の試験」に移動させております。鶏の試験については後ほど御審議いただきたいと思っております。

それでは、22 ページにお戻りください。ラットの 2 年間慢性毒性試験ですが、前回までに

NOAEL の判断と本試験により発がん性の有無を判断することは不適切と評価をいただきました。

25 ページのコメントボックスを御覧ください。下のほうですが、〇〇〇から、当初では雌雄の毒性所見を書き分けていなかったことから、雌雄の毒性所見を書き分けて NOAEL の判断根拠を明確にすることと御意見をいただきました。また、本試験において発がん性は評価できないとしていることから、NOAEL は非発がん性影響のものと考えられるとの御意見をいただきました。

また、〇〇〇から、毒性所見について、原著に沿った記載をするようにと御意見をいただきました。これらの御意見を踏まえて、毒性所見については、表 17 として記載することとし、本文中の記載は削除しております。

また、22 ページの 36 行目に NOAEL の判断の記載において「非発がん影響の」との文言を追記しております。この記載でよいのか御審議をお願いいたします。

また、本試験では発がん性は評価できないとされましたが、食品健康影響評価を行う上での考察について御審議いただきたいと思っております。

ページは飛びますが、37 ページの 7 行目から発がん性に関する〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇の御意見を記載しております。37 ページを御覧ください。〇〇〇からは、ラットの試験結果では発がん性について評価・判断できないので、この試験以外の情報も含めて総合的に考察してはどうかと御意見をいただきました。その中で、ボックス内に記載している①から③について述べて、本物質が発がん性を有する可能性は低いと考えられるとするのはどうかという御意見をいただきました。①につきましては、発がん性機序の一つとして考えられる遺伝毒性については懸念はなし（突然変異などの遺伝毒性を起因とする発がん性を有する可能性は低い）ということとございます。②につきましては、発がん機序の一つとして知られる持続的な細胞傷害を示す所見が、1,000 mg/kg/day 以上の高用量（ラット 90 日試験）でしかみられない。③としまして、発がん性を評価するには妥当な試験ではないが、ラット 2 年間試験では、1 年以上投与した動物において、少なくとも病理組織学的検索を行った臓器・組織では特定の腫瘍の発生増加がみられないというような御意見をいただいております。この③について、考察できるのであれば、慢性毒性試験の項目で記載したいと考えております。

〇〇〇からは、③の文章の後半について、特定の腫瘍やそれに関連する過形成などにできればよいのですがと御意見をいただいております。

また、〇〇〇からは、①については、ADI 設定可能の要件ですが、発がん性の有無の判断根拠としては不適切なのではないか。②及び③については、安全係数の判断材料にはなり得ると思っておりますが、2 年間時点での動物数が限定的であることから、細胞障害を伴う病変の有無にかかわらず、発がん性は評価できていないとの判断になるのかと思っておりますとの御意見でした。

安全係数の評価については後ほど行っていただくこととして、慢性毒性試験での考察については③が記載できるのではないかと考えられましたので、22 ページに戻っていただきまして、38 行目に青字で「1 年以上投与した動物において、少なくとも病理組織学的検索を行った臓器・組織では特定の腫瘍やそれに関連する過形成の発生増加がみられなかったが」というよう

に追記をしております。

その後続く文章は、前回御審議いただいた内容である動物数や病理組織学的検査が実施されていない等により、発がん性の有無を判断することは適切ではないと、そのままとしております。この記載で問題ないか御審議をお願いしたいと思います。

次に、26 ページをお開きください。イヌの1年間慢性毒性試験でございます。こちらについては御意見をいただいております。

次に、28 ページを御覧ください。26 行目からの生殖発生毒性試験について説明したいと思います。前回の御審議で、本試験から生殖発生毒性試験については評価できないと判断いただきました。その上で、食品健康影響評価を行う上での考察ができないか照会させていただいております。

30 ページのコメントボックスを御覧ください。〇〇〇からは、親動物に関しては、動物数が雌雄ともに少なく雄について精子検査が行われていないが、配偶子形成に必要な期間の全体にわたって被験物質投与を受けた雌雄の繁殖性に特段の有害な作用は認められていません。児動物に関しては、動物数が少なく性成熟完了日を含む生後の身体発達について調べられていないが、胎児期を含む配偶子形成の全期間にわたって被験物質の投与を受けても、成熟後の繁殖性に特段の有害な作用は認められていませんとの御意見をいただきました。

〇〇〇からは、テストガイドラインの検査項目を満たしていないことも確かですが、全投与群で子供の死亡数が多いために、試験としての成立に疑問があるので、参考文献の扱いのままですとよいと考えます。評価項目、動物匹数が少ないのですが、報告書におけるデータを見た限りでは、繁殖能に対する毒性影響はなかろうと考えてよいと思われまるとの御意見をいただきました。

これらのことを 29 ページの 3 行目「ただし」以降の青字の文章として追記しております。

また、一部とはなりますが、特段の有害な作用は認められないと考えられた、としたことから、それを受けまして、2 行目に、十分な評価はできないとの判断のように「十分な」という言葉を追記しております。この記載で問題ないか御審議をお願いいたします。

次に、31 ページをお開きください。25 行目以降が鶏の試験です。まず項目ですが、「8. その他の試験」の(2) 鶏等に関する試験及び報告としておりますが、〇〇〇からの御指摘がございまして、こちらは項目を分けて 9 番としまして、対象動物における安全性試験として項目を修正したいと思います。

また、試験名でございますが、当初記載していた毒性試験のままとなっておりますが、こちらは混餌投与試験に修正させていただきたいと思っております。

また、鶏の試験についてはヒトへの外挿性が乏しいため参考資料としたということで脚注をつけております。

26 行目の① 8 週間の鶏の混餌投与試験ですが、最高用量の 600 mg/kg 飼料投与群では他の投与群に比べて体重増加抑制がみられましたが、臓器相対重量は同程度という結果でございます。

②の鶏の試験は前回審議済みでございます。

③13か月の混餌投与試験ですが、いずれの群においても一般状態、行動、成長、死亡率、受精及び繁殖能、卵の孵化率、卵重量、体重、臓器重量、血液学的検査値、病理肉眼及び病理組織学的所見には異常はみられませんでした。

次に、④の生殖発生毒性試験の名前を改めて、45週間混餌投与試験ですが、こちらは産卵率、卵重量、受精率、孵化率に影響はみられませんでした。

次のページに行きまして、⑤の6か月間の混餌投与でございますが、こちらはジニトルミドではなくて代謝物の3-ANOTを混餌投与したものでございます。こちらにつきましては、対照群を含む全ての群で精巣の萎縮がみられましたが、用量依存性はみられませんでした。1,000 mg/kg 飼料投与群において投与開始後、15週以降とはなりますが、発育の鈍化並びに肝臓及び腎臓重量のわずかな増加がみられ、軽微な病理組織学的変化としては、肝臓の脂肪変性、腎臓では軽度の混濁腫脹がみられました。250及び500 mg/kg 飼料投与群では試験期間を通して、一般状態、行動、発育等の検査項目について、影響はみられませんでした。

本試験においては、〇〇〇から、腎臓の軽度混濁腫脹は、尿細管上皮細胞でしょうかと御質問がございましたが、原文を見ましたところ、詳細な記載がなく、追記することはできませんでした。尿細管上皮細胞と記載してもよいのかどうか御確認をお願いしたいと思います。

⑥の試験につきましては、修文はしておりますが、御審議済みの試験でございます。

次のページをお開きください。ヒトにおける知見及び国際機関等における評価につきましては、前回審議済みですが、読みやすさの観点から修文がされております。

21行目の〇〇〇からの御意見ですが、

国際機関における評価のところ御意見をいただいておりますが、12行目のイヌの1年間慢性毒性試験のNOAELが6 mg/kg 体重となったと記載されておりますが、同じ試験と考えられる26ページの(2)の試験とは体重換算が異なっています。この理由として、換算の方法の違いによる差異と考えられるとの記載を脚注に示す意見をいただきましたので、その旨脚注で記載をしております。

長くなりましたが、慢性毒性試験、生殖発生毒性試験の考察及び鶏の試験について御審議をお願いしたいと思います。

〇〇〇 それでは、今の説明について御意見、コメントはございますか。

まずは、特に問題になりそうなところとして2年間慢性毒性試験(ラット)です。こちらの毒性所見について表17でまとめるという形は、25ページの〇〇〇、〇〇〇のコメントからこのようになったわけなのですが、〇〇〇、これでよろしいでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇です。これで良いと思いますが、〇〇〇もいかがでしょうか。

〇〇〇 問題ないと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。それでは、このように修正するというご意見をお願いします。

それから、鶏の試験が後ろに行くのは少し後でまとめてお話ししようと思います。

大事なところが抜けました。この慢性毒性試験において、23ページの最後で「ジニトルミドの発がん性の有無を判断することは適切ではないと考えた」でこの部分の結論になっている

のですが、この発がん性に関して、36 ページからのコメントボックスにありますように、発がん性に関して、〇〇〇からは①から③までの根拠を出して、どちらかといえば発がん性は認められない可能性がある。〇〇〇もそのような形。一方、〇〇〇からは、これも①から③の根拠から、可能性が否定できないという御意見をいただいております。この二手に分かれてしまうということ自体が、まさに 23 ページの最後、発がん性の有無を判断することは適切でないという結果になろうかと思えます。一方で、そうはいいまして、〇〇〇と〇〇〇に示していただいたような根拠はありますので、それについて 22 ページの最後、「1 年以上投与した動物において、少なくとも病理組織学的検索を行った臓器・組織では特定の腫瘍やそれに関連する過形成の発生増加がみられなかった」ということはここにしておくということで、皆様、よろしいでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。あとの ADI をどうするなどということとは一回切り離してなのですが、22 ページの 38 行目、39 行目に御追記いただいた内容は事実に基づいた内容だと思いますので、ここに追記していただくというところはこれで良いかなと思っております。

それで、発がん性の判断についてはこの後かもしれないのですが、〇〇〇がおっしゃるとおり、やはり情報が非常に不足しているので、発がん性については、この試験からは判断できない。だから、例えばこの試験で、22 ページの 36 行目に NOAEL を幾つと判断したというところも、発がん影響には関係なくて、非発がん影響の NOAEL しか判断できないという状況があって、正直この情報だけでは発がん性を評価できないと〇〇〇がおっしゃるとおりだと思います。なので、本来であれば、ADI を設定するのも困難ではないかなと思うところです。ただ、ADI をこの評価で設定しなければいけないという状況があるのであれば、何かしら ADI を設定するために、発がん性の評価ができない中で、説明できることがあればそれを抽出して、ADI を設定する理由を説明するのが良いのかなと思って①から③の内容を挙げました。ただ、これを挙げたとしてもまだ十分ではないので、その辺りは様々な先生の御意見を伺うのがよろしいかなと思っております。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。非常に論点が整理されたかと思うのですが、皆様、いかがでしょうか。それと、今の御説明のように 22 ページの 36 行目の NOAEL は、あくまで非発がん影響であるということもここに追記しておく必要があるということになろうかと思えますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、ここの表現については、このように修正してもらおうということにいたします。

後ほど、今のようなことがありますので、ADI を設定するという、それから、それについて安全係数をどのようにするかということについて考える必要があると思えます。

それで、この時点でまず ADI を設定できるかどうかについてはここでもう御相談しておいたほうが良いと思います。1 つは、これの前の審議の際に、遺伝毒性については大丈夫だろうということを遺伝毒性の先生方を中心に検討していただいてあって、ここの結論については変わらないと考えてよろしいですね。〇〇〇。

〇〇〇 それでよろしいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

それから、〇〇〇。

〇〇〇 結構です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ということで、ここが決まっていれば一応、ADIの設定はするということになるかと思えます。ただ、普通は、実は発がん性があったけれども、このような機序の下に発がんしているというようなことが分かっている、しかも遺伝毒性がないということが分かっているときに、割と安心してADIをつくるというような形にはなっているのですが、この場合には発がん性自体を判断することができないということになっていきますので、安全係数について考える必要があるということで、これもよろしいでしょうか。

それでは、皆様そのように考えてくださるようですので、これは最後になるとは思いますが、安全係数の考え方を整理して決定したいと思います。

では、次に進みまして、28ページの生殖発生毒性ですが、これも実ははっきりとしない部分があります。ですが、〇〇〇、〇〇〇の御意見から、はっきりしないんだけど、生存期間全期間にわたって投与を受けていても影響は少ないのではないかという可能性についてのコメントがございまして、それについて29ページの上の青字になっているようなことを追加したところでは。

〇〇〇、追加の御説明がありますでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇です。配偶子形成に必要な期間の全体にわたってというところで少し補足させていただきますと、雄に関して、精子が出来上がるには精巣の中で約8週間、それから精巣から精巣上体への移動に2週間を要しますので、雄については10週間の投与が交配の前に必要になると考えられます。一方、雌では、妊娠期間中のおなかの中で原始卵胞の数は決まってしまうので、雌に関しては胎生期のばく露も必要になります。ただ、この試験に関して、最初のP世代では1週間しか投与していないのですが、次のF<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>世代については妊娠期間中の投与と10週間の交尾前のばく露がされていますので、配偶子形成に必要な期間全体にわたって被験物投与を受け、ばく露を受けていると考えました。その結果、交配をした雌雄の動物の交配成績や雌の動物の妊娠期間中、それから哺育期間中の成績に特に異常がみられていないので、このようにさせていただきました。

補足は以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇はいかがでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇です。ただいま〇〇〇に御説明いただきましたように、29行目の青い文字に関しまして、〇〇〇に書いていただいたとおりで、同意です。

この試験そのものは、測定項目が少ないですとかそういったことはあるのですが、限定的なデータから見る限りにおいて、繁殖能への影響はないというふうに私は考えております。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 生殖発生毒性の先生に伺いたいのですが、今のコメントで、繁殖能については問題ないのではないかという御意見だったかと思うのですが、子どもに対してというところでは、どの程度分かって、どの程度分からないといった、その辺りの感触はどうなのでしょう。

〇〇〇 では、まず、〇〇〇、どうでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇です。哺育児が離乳後にどの程度の体重増加があったのかだとか、それから性成熟の期間、包皮分離だとか膣開口の完了日に遅延があったりしたかどうかということについては調べられていないので、詳細な内分泌影響については評価できないというふうに考えます。ただし、哺育児が離乳後にばく露を受けながら性成熟して、その後交配しても交配成績に異常がなかったという点においては、繁殖性に関する児動物の発達に関しては問題がなかったのではないかというふうに考えることはできると思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇です。〇〇〇もおっしゃっていただきましたが、先ほどの意見と少し重複してしましますが、ガイドラインの項目を満たしてはなくて、F<sub>1</sub>世代の児の成長発達に関する細かいところのパラメーターが示されてはいません。しかしながら、そのばく露を受けつつも、F<sub>1</sub>世代の繁殖能に問題がないということです。成長発達に関するデータがないのですが、成長発達に著しく影響を受けているということであれば、繁殖能への影響も当然出てくると思うので、成長発達に関するデータはないながらも、多大な影響を受けているというところではなからうと思われまます。従いまして、データは限定的ではありますが、F<sub>1</sub>世代の繁殖能も影響がなかったと推測してもよからうと考えます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、よろしいでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。そうであるならば、今いただいたコメントは、後の食品健康影響評価に少し言及しても良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。

私、むしろこの 29 ページの追加のところに児動物についての可能性について、少し入れておいたほうが良いのかなと思いましたが、いかがでしょうか。

それでは、そのように修正するようにいたします。

それから、鶏の試験は外挿性が少ないということで参考資料にはなっているのですが、これの中で幾つかの試験で、産卵率であったり、繁殖能であったり、こういうものをみているというのがあって、そこにも影響が出ていないようなのですね。なので、これは判断の根拠にはならないですが、傍証にはなからうかなということをごここで一応お話ししておこうと思います。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 事務局の方に確認したいのですが、この参考扱いにした鶏の試験なのですが、過去の薄い記憶で、飼料添加物の対象動物の安全性試験という形で、例えばこの試験の結果から鶏の健康だったりに影響はないというような判断をしていた評価が前にあったような気がするのですが、評価書の作りなど、こういう剤のときはこうというのを私は覚えていないのですが、その辺りはいかがなのかという点と、あと1点、32ページの18行目の後ろのほうに〇〇〇のお名前が残っているので、これは削除をお願いしますという2点、お願いします。

〇事務局 それでは、いただいた質問事項についてお答えしたいと思います。

対象動物に対する安全性試験は、通常、製剤のほうの試験の項目となっております。そのときは投与量の何倍量以上投与しても動物に対して安全性に問題はなかったというような形で製剤のほうに記載しているものでございます。今回こちらは成分ということなので、投与量の何倍以上投与しても動物に安全であったというようなことは、そこまでの評価はしていただかなくても良いのかなと思っておりまして、そのため、対象動物に対する安全性試験という項目を当初は外していたのですが、今回、〇〇〇の御指摘がございましたので、内容としても毒性試験ではございませんので、そちらに項目を移動させて、参考としてはどうかと考えております。

すみません。変なところに先生の名前が入ってございましたので、そちらについては削除させていただきます。

〇〇〇 今、幾つかの鶏の試験のことについてお話もありましたが、皆様もこの位置で、9として対象動物に対する安全性試験にまとめるということでもよろしいでしょうか。

それでは、そのように修正させていただきます。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 科学的な評価ではなくて文章の問題なのですが、29ページの2行目に「十分な」という言葉を事務局が挿入していますが、これだと「十分な生殖発生毒性については」となってしまい文章的におかしいです。「生殖発生毒性については十分な評価はできない」となるよう、「十分な」の、位置をずらしていただきたいと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございました。

次は、33ページで腎臓の混濁腫脹がどこだったかということで、結局分からないみたいですね。ということは、このままという形になろうかと思いますが、〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。すみません。細かい点で申し訳ないのですが、33ページの7行目で「肝臓では脂肪変性、腎臓では軽度の混濁腫脹」、恐らく肝細胞であり、腎の尿細管上皮であろうと思うのですが、何となく病理屋としてはこの記載は気持ち悪いなというだけなので、その辺、どうですかね。〇〇〇は気になりますか。

〇〇〇 〇〇〇のおっしゃるとおりで、想像の範囲で大体そこだろうなというのは想像がつくので、原文にないならこのままで良いかなと思います。

〇〇〇 ありがとうございました。それでよろしいでしょうか。

次が 34 ページの国際機関等における評価になりまして、ここの数値については換算方法の

違いによる差異であるということですが、〇〇〇、御説明をお願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。この ACGIH の情報を見たときに、きちんと見る人は振り返ってどの試験だろうと見たときに、イヌの試験だけれども NOEL が違うというところで少し気になるのかなと思ったので、こういう脚注をきちんとつけてはどうかという提案でした。脚注の内容としてはこれで良いかなと思っています。

〇〇〇 ありがとうございます。では、このように修正していただきます。

それでは、次の説明に移っていただきたいと思います。事務局、お願いします。

○事務局 それでは、35 ページをお開きください。食品健康影響評価について説明させていただきます。

まず 4 行目でございますが、こちらは薬物動態試験の結果を示しております。

また、10 行目からは残留試験の結果を示しております。

21 行目からは遺伝毒性について結果を記載しておりまして、31 行目に「ジニトルミドは生体にとって特段問題となる遺伝毒性は示さず、ADI の設定は可能と判断した」としております。

33 行目からは亜急性毒性試験の結果を示しておりまして、NOAEL を雄は 100 mg/kg 飼料 (0.38 mg/kg 体重/日)、雌は 300 mg/kg 飼料 (24.84 mg/kg 体重/日) と判断したとしております。

36 行目は慢性毒性試験の結果を示しておりまして、雌雄にみられた肝臓への影響を踏まえて、NOAEL を 62.5 mg/kg 飼料 (3 mg/kg 体重/日) と判断したとしております。

38 行目の記載につきましては、生殖発生毒性及び発がん性試験については、提出された試験からは評価できないと判断したと記載をしておりますが、こちらは当初案の記載がそのまま残っております。考察におきましてこの後に判断を伺うこととしましてこの文章については削除したいと考えております。

39 行目からは、毒性試験で得られた NOAEL の最小値はラットの 2 年間慢性毒性試験の 3 mg/kg 体重/日であったとしており、毒性学的 ADI の根拠となる NOAEL はこの値となるということを記載しております。

この後に続く青字の部分につきましては、慢性毒性試験や生殖発生毒性の試験及びいただいたコメントにより追記した考察です。

35 ページの 40 行目の青字ですが、ラットの 2 年間慢性毒性試験について、発がん性の有無を判断することは適切ではないと考えられたが、1 年以上投与した動物において、少なくとも病理組織学的検索を行った臓器・組織では特定の腫瘍やそれに関連する過形成の発生増加がみられなかったとしております。

また、生殖発生毒性においては、評価項目、動物匹数が少なく、先ほど御指摘いただきまして記載を修正いたしまして、生殖発生毒性の十分な評価ができなかったが、ジニトルミドは繁殖能に対して特段の有害な影響を及ぼさないことが考えられたとしております。また、ラットの 2 年間慢性毒性試験及びイヌの 1 年間慢性毒性試験において、重篤な毒性はみられていないが、ラット 90 日間亜急性毒性試験の 1,000 mg/kg 飼料以上投与群で肝臓重量の変化がみられた一方で、ラットの 2 年間慢性毒性試験では 125 mg/kg 飼料投与群で、投与による肝臓重量の

変化などがみられ、投与期間の長期化に伴い肝臓への毒性の影響があると考えられたとしております。

こちらの投与期間の長期化に伴う肝臓への毒性の影響というのは、〇〇〇からいただいた意見でございまして、38 ページを御覧いただきたいと思っております。38 ページの2行目からは安全性に関する御意見ですが、7行目を御覧いただきたいと思っております。〇〇〇の御意見は、今回のケースではイヌを含む長期試験はあり、重篤な毒性はみられないようであることから、安全係数 10 はあり得ないとするものの、限られた試験結果間の比較により、投与期間の延長による毒性増強の可能性はあるか否かは大きな論点になると考えます。

ラット 90 日試験の 300 mg/kg 飼料以上で精巣と体重の変化、1,000 mg/kg 飼料以上で肝臓重量の変化があります。一方、長期試験では最高用量が 125 mg/kg 飼料で投与による肝臓重量の変化などがみられます。肝臓の変化が 1,000 から 125 へ低下しているため、投与期間の長期化に伴う毒性の増強があるとの判断より、安全係数は 3 又は 5 かと考えますとの御意見でございました。

この長期投与による毒性増強につきまして、先ほど述べましたように 36 ページの5行目から9行目に記載しております。

また、先ほども慢性毒性のところでも御審議いただきましたが、〇〇〇につきましては、発がん性について評価できないとの御意見でございまして、もう一方では、発がん性を有する可能性は低いと考えられたとの〇〇〇からの御意見もございまして、こちらについて、発がん性についてどう記載すれば良いのか御審議いただきたいと思っております。

次に、安全係数についての検討ですが、38 ページの34行目に動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針における安全係数の考え方について記載しております。38 ページの34行目を御覧ください。こちらに指針による安全係数を記載してございまして、まずは安全係数としましては、種間及び個体間の差異を考慮し、100 を基本とする。ただし、これは不変のものではなく、以下のとおり毒性の性質、試験データ等を踏まえて設定するとしております。こちらの条件として①から次のページに③というものがございまして、①はヒトの試験データを用いる場合、②が NOAEL の代わりに LOAEL 等を用いる場合、③としまして試験の妥当性についてでございまして、今回は③の試験の妥当性（長期毒性試験の結果があるか、各試験のデータは十分か等）というところが該当するかと考えます。

これにつきましては、毒性の重篤性等を勘案して、それぞれの要因に対して追加の安全係数 1 から 10 を用いるとしております。

次に、机上配布資料 1 を御覧いただきたいと思っております。こちらは最近の追加の安全係数の例でございまして、青字のまとめ部分は〇〇〇に整理していただいた内容でございまして、こちらを見ていただくと、慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されていない場合は、追加の安全係数を 10 としているものが多いですが、例えば No.12 のナナフロシンについては、慢性毒性及び発がん性試験は実施されていませんが、亜急性毒性試験で発がん性を懸念させる所見はみられていなかったこと。毒性学的意義が高いとはいえない毒性所見に基づく LOAEL の評価から、追加の安全係数は 5 としてございました。このように情報不足の場合、考察を行い、追加の安全

係数を 10 以外にしているものがあります。今回は、慢性毒性試験や生殖発生毒性は実施されているところですが、生殖発生毒性及び発がん性については提出された資料で十分な評価ができないと判断されておりますので、考察を含めて総合的に判断していただき、追加の安全係数を御審議いただきたいと思っております。

〇〇〇からは、3 又は 5 ではないかと御意見をいただいております。

机上配布資料 1 の補足資料をお手元に御準備ください。こちらは EPA の不確実係数の考え方ですが、参考までに情報提供いたしますと、抜粋したものを載せております。上が英字で下が和訳になっておりますが、そちらを御覧いただければと思います。不確実係数 10 の代わりに、適切な場合は 10 の 2 分の 1 乗の 3 を用いるとしております。指針とは異なる考え方ですが、参考までにお伝えします。

評価書案では、追加の安全係数を 5 又は 3 として記載していますが、追加の安全係数をどうするのがよいのか御審議をいただきたいと思っております。

次に、微生物学的 ADI についてです。ジニトルミドは、微生物学的影響の調査の結果、供試菌株 11 菌種におきまして、MIC<sub>50</sub> が 128 µg/mL 以上となりましたので、微生物学的 ADI の設定は不要と考えたとしております。このため、ジニトルミドの ADI は毒性学的 ADI を採用することとなります。

それでは、追加の安全係数の根拠となる考察、追加の安全係数、生物学的 ADI が設定不要の妥当性、また ADI について御審議をお願いしたいと思います。よろしく申し上げます。

〇〇〇 今の説明について御意見、コメントはございますか。

まず、食品健康影響評価の全体として、特に文言等についてはございませんか。

それでは、ここについて幾つか審議する必要があることがありますが、まずは ADI は決定すると。ただし、発がん性、それから生殖発生毒性についてははっきりしないところがある。それからもう一つ、長期化に伴って毒性の増強があるようであるという 3 つの点から追加の安全係数が必要であるということなのですが、その安全係数の根拠をどのようにするかということを審議したいと思います。

それで、〇〇〇、ここで追加の安全係数は根拠の説明が必要だということで、先ほどの発がん性のところでもお話しいただいたのですが、それともう一つは、もし中間にするのであれば 3 というのが EPA 的には使われているという情報をいただいておりますが、全体として見ていかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。不確実係数などという話をする前に幾つか述べたいと思うのですが、まずさきほど遺伝毒性の懸念はない、だから ADI は設定できるというお話をしたところなのですが、それはあくまでも発がん性を含めて全ての毒性については閾値があることを確認したということで、イコール必ず ADI が設定できるという話ではないのかなと理解しています。つまり、発がん性については、閾値があることは確認できたけれども、例えば情報がなかったら ADI は設定できないという選択肢もあるのかなと思っています。なので、少しそこは考え方として注意が必要かなと思って聞いていました。

この場では、ADI を設定しなければいけないのだろうと思って発言すると、既にコメント

もしたのですが、遺伝毒性がないから、まずは遺伝毒性機序の発がん性はない。得られた2年間の試験やイヌの試験からは、検索項目が限られていたり臓器が限られていたりするけれども、その範囲においては発がん性を示唆するような所見は得られていないなど、①、②、③と示した理由から、得られた情報に基づけば発がん性を有する可能性は低いのではないかということをもまず結論づけた上で、追加のUFを幾つにするか。例えば、私は少し幾つというのが、どれが妥当と正解は言えないのですが、弱めるならばEPAの考え方を採用して3でどうかなどは思っています。

あともう一つ、〇〇〇からのコメントで、肝臓について、ばく露が長期化すると悪化するというお話で、確かに90日試験の1,000から2年試験の125ぐらい、六百二十幾つとあってドーズが下がった中で、まだ肝臓への影響がみられているということはおっしゃるとおりで、長期化によって肝臓への影響が悪くなっています。ただ一方で、ラットの2年間という一生涯ばく露の中でNOAELが取れているので、肝臓の影響、長期ばく露による悪化という点は、その2年間のNOAELのところまでセーブされているのではないかなと思って拝見しました。

すみません。少し話がまとまっていないけれども、以上です。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

このところ、少し難しいところがあって、先ほども申し上げましたが、遺伝毒性がないということで、一応ADIはつくれるだろうという流れなのですが、今までほかのところでもそういう形でやったときには、例えば発がんがみられたけれども、このような機序で起こっていて、遺伝毒性ではないというようなことが分かっている場合が多かったように思うのです。今回は判断できないという、これで判断すべきではないというようなことになっていることがあって、ですので、安全係数を多めにかけなければいけないのはもう確実なのですが、それについても今までの幾つかの審議の中で、発がん性、それから生殖毒性について懸念が割と少ないのではなかろうかなという考え方にはなっているというところで、追加の係数は10ではなくて、その半ばにしておこうかというのが今の案の中身になっているのです。

ただ、これはLOAELを根拠にしているときに10になるということと少し似てくるかと思うのですが、不確実性があるということ考えると、10にするのもありかと思えます。この辺については皆さんの御意見を伺いたいところなのですが、これは挙手でお願いします。半ばにしておいて大丈夫だろうと思われる方は挙手を願います。

(賛成者挙手)

〇〇〇 〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇ですね。〇〇〇もそうですね。

10にしたほうが良いと思われる方はいらっしゃいますか。

(賛成者挙手)

〇〇〇 〇〇〇ですか。

私も少し10に傾いていて、〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。10でも良いと思っています。というのは、個人的な考えですが、やはり発がん性は結構重い毒性だと思っていて、それが評価できない状況というのは結構大きい不確実性があるのかな。しかも、それを一般毒性のエンドポイントから不確実性を考え

たときに、非常に大きいものではないかなと思っているので、10 としておくのが安心というのも変ですが、良いのではないかなとも思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

これを 10 にしてしまったときに、残留性として食品に残留する量として無理だというような数字になるのであれば、そこも考えなければいけないのですが、そうでもないですよ。

○事務局 食品健康影響評価、食安委は第三者的な立場なので、この件に関しては、生殖発生毒性や慢性毒性は実施されている中で、みられないところもあるということで、エキスパートジャッジをしていただきたいと思っております。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 時間が限られていると思いますので、できるかどうかは分からないのですが、こういう情報がないときは、例えば構造類似物質の発がん性情報があるかなど、その辺を見て参考情報が出てくるかどうかということを検討するのも手段の一つかなと思っているのですが、この物質は類似物質があるのかどうかなど、その辺は確認などはしていませんよね。

多数決ということが良いか分からないけれども、多くの先生が 3 とおっしゃっている状況もございますので、少し悩ましいのですが。

〇〇〇 〇〇〇です。情報が乏しいところで御判断いただくというケースが動物用医薬品の場合は結構あるのですが、農薬の場合でもそうなのですが、10 とつける場合には、まさに長期の試験が全く実施されていない、又は生殖発生毒性試験の情報が全くない、そういうときにはもう皆さん有無を言わせず 10 というふうになると思います。ただし、今回の場合、又は机上配布資料にある条件の場合のように、長期にばく露されている試験はあるのですが、その中で古い試験が多くて、しっかりと評価し切れていない、こういったことは結構ほかの領域でもあります。その中で今、ずっと審議していただいた中で、特に〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、病理の先生方が御判断いただいているところで、病理に関してみている臓器が全然ないわけではないので、そこでみられている情報としては、その限られた中では発がん性が示唆されるデータはない。それから、先ほど ADI のお話もありましたが、これは遺伝毒性がないので、閾値はあるという判断はできるのです。ADI の設定ができないというのは、それを決めつけられる毒性所見で NOAEL が判定できない。そういう場合になると思うのですが、今回の場合、慢性毒性試験の一般毒性のほうの変化で一応 NOAEL は判断して、それを根拠にしていると思います。

その中で、さらに例数が少ない、また、みている臓器が全てではないということで、発がん性に関しては完璧ではないのですが、ほかの試験と併せて状況を見て、また、生殖発生の内容につきましても先生方が一応不足ではあるけれども判断できるのではないかとこのところ、全く 10 という、今まで情報がないところで係数をかけられてしまうパターンとは若干違うのかなという、そういった御議論の経過を拝聴していると、個人的にはそんなふうに感じます。

したがって、3 又は 5 というところで決められるのが適切かなと私個人は思っていたのですが、そんなことも考慮に入れながら、全く情報がないわけではない。今ある中でエキスパートの先生方がジャッジしてくださっている経過を見ていたので、その中ではやはりある程度適切

な判断はできているのかなというところで係数も考えていただければなと思います。

本当に古い時代、私が専門委員に入った当時の時代には、有無を言わず 10 というような風潮もあったのですが、その後きちんとしっかり毒性の中身の状況などを見て、全てが 10 ではないという、自動的に 10 というのはなくなって、先ほどの指針にもありましたが、そういう経緯もありますので、そののところをもう一度御教示いただければと思います。

多数決ではないのですが、多くの先生方は、様々な情報があるかなというベースの上で 5 や 3 など考えられたと思いますので、ぜひその辺も考慮に入れて、よろしく願いいたします。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

今のお話を伺うと、やはり 3 又は 5 という形になろうかと思います。皆様、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 すみません。先ほどの挙手は今の事務局からの説明の中に入っていたので大丈夫です。

〇〇〇 分かりました。

それでは、今、3 又は 5 というところになったわけですが、その中でどちらにするかということですね。

〇〇〇 3 又は 5 もエキスパートジャッジで決まりではないのですが、先ほど来の御議論で 10 という先生方の御意見もありました。やはり発がん性についてはきっちりと結論を出せないで、個人的には高めの 5 のほうが良いのかなと。3 でも良いのですが、その辺は少しまた御議論をお願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

実は EPA のあれを読みますと、結局何乗何乗という形で出てきているので 1、3、10 となっていくということで、計算上はそれで良いはずなので 3 と思っていたのですが、今おっしゃるように、食品安全委員会では今まで 3、5、2 など様々なものがありまして、やはり厳しめにとことでは 5 が良いのではないかと私として提案させていただきますが、いかがでしょうか。皆様、5 ということでよろしいでしょうか。

それでは、ここは追加の安全係数は 5 ということで取りまとめたいと思います。

〇〇〇 さきほどの食品健康影響のまとめに、もしかしたら少し修文が入るかもしれないのですが、投与の長期化に伴う肝臓への毒性の増強というところを総合的に勘案し、追加の安全係数云々という、つまり追加の安全係数を 5 にすることの根拠に、投与の長期化による肝毒性の増強を入れるかどうかはポイントかなと思っているのですが、いかがでしょうか。病理の先生に御意見いただけたらと思います。

〇〇〇 それでは、〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 確かに〇〇〇のおっしゃるとおり 8 分の 1 のドーズで出ていますので、ここは根拠にしても良いのかなと考えています。あと、上の文章なのですが、個別の試験結果のときは順番が逆だったのですが、35 ページの 40 行目から次のページの 3 行目までですが、結論として発

がん性の有無を判断することは適切ではないと考えられたというのを結びのほうが良いのではないかなと。そちらが僕は結論としては重いと思ったので、〇〇〇と〇〇〇がおっしゃるとおり、何となくなさそうだなというのはあるのだけれども、結論は出ないよねという文章にしたほうが良いのではないかなと考えています。そちらはその意見で、肝毒については、僕は根拠の一つになるかなと、10 にしない根拠として出しておくということが良いのかなと考えます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 すみません。カメラオフで失礼します。問題になっている所見が肝細胞の混濁腫脹と壊死(小葉中心性)と大脂肪滴なのですが、この中で懸念があるのはまず混濁腫脹なのですが、これはあまり毒性試験では取らない所見で、適切な所見だったかなという懸念が一つあるのと、それから大滴性の脂肪滴なのですが、大きな脂肪滴はあまり毒性影響がないと一般的に言われているので、そうすると問題になるのは壊死で、これが小葉中心性に出ているかどうかというところですね。これを強く取るのであれば、長期の影響ではあるのですが、亜急性でも壊死が出ているようなので、懸念はあるが、それほど強い影響ではなかったのかなと思ったりします。

壊死が出ていると、この後、再生性結節などになってくると思うのですが、それは発がん性には直結しない変化なので、それも記載はないので判断が難しいところなのですが、所見だけにはなるのですが、そういった印象です。ただ、明らかな変化ということが書いてあるので、そう書かざるを得ないかなという感じはします。

以上です。

〇〇〇 〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 先生方、ありがとうございます。この所見については、もちろん何かしら書き残すのは大事なのですが、ただ、追加の安全係数の根拠にするのは、あるいは根拠にすることプラス、追加の安全係数を10ではなくて5にするというところには関係ないような気がしているのです。だから、例えば長期化で悪くなっていたというのをもし残すにしても、ここではなくて別の場所のほうに適しているのではないかなと思います。追加の係数を掛けるのは、発がん性は分からないよね、生殖発生毒性は少し中途半端だよ、でも、だから10掛けるところだけれども弱めるという話なので、肝臓の云々というところは、追加の安全係数にはかからないのではないかなと思っているのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。今、〇〇〇のコメントからも根拠にするのがどうだろうかということは思うのですが、ただ、それでどこへ入れるかというのが、確実に出ていることではあるので、入れるのは入れたほうが良いと思うのですが、むしろ健康影響評価ではなくて、この部分は亜急性、慢性毒性の取りまとめに移したほうが良いのかもしれない。それでいかがでしょうか。

〇〇〇 それでよいと思います。

〇〇〇 それと、〇〇〇に先ほどコメントいただいたように、青字の書き方、これはやはり結論のほう「適切ではないと考えられた。」ということになるかと思うので、前後逆にする

必要があると思います。それでよろしいでしょうか。

では、そのように修正をしようと思います。

あとは、微生物学的 ADI の確認をしていないので、そのところですが、36 ページの赤字の 17 行目からで、微生物学的 ADI の設定は不要と考えられたということになっていますが、これで大丈夫でしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、ここはこういうようにということで、全体としては、食品健康影響評価のところ、かなり書き直しがあるかと思うのですが、結論としては、追加の安全係数を 5 とすることにして修正していくということでよろしいかと思います。

最後に、全体として御意見、コメントがありましたらお願いします。

よろしいですね。

それでは、これまでの審議をもとに、本成分に係る評価を取りまとめたいと思います。

これまでの審議をもとに、動物用医薬品「ジニトルミド」に係る評価をまとめたいと思います。幾つか確認事項、それから評価書の文章を今回結構たくさん修正する必要がありますが、動物用医薬品「ジニトルミド」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、ジニトルミドの許容一日摂取量を 0.006 mg/kg 体重/日とするということで、資料 3 をもと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、よろしく願いいたします。

事務局は作業をお願いします。

○事務局 承知しました。

本日御意見いただいた内容については、座長に御相談しながら事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様にご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御相談させていただきますので、よろしく願いいたします。

○○○ それでは、○○○に御参加いただく議事はここまでとさせていただきます。ありがとうございました。

○○○ ○○○です。ありがとうございました。退室します。

(○○○退室)

○○○ それでは、議事(3)「動物用医薬品(塩酸ロメフロキサシンを有効成分とする馬の点眼剤(ロメワン))の食品健康影響評価について」に入ります。

それでは、事務局から説明をお願いします。

○事務局 それでは、説明させていただきます。お手元に資料 4、参考資料 2、机上配布資料 4 を御準備ください。

こちらの議事(3)について審議に入ります前に、本製剤の評価要請の経緯について簡単に説明させていただきます。本製剤の評価要請については、再審査申請に伴うものでございますが、これまで肥料・飼料等専門調査会で本製剤を評価したことはございません。本製剤はもと

もと平成 17 年にイヌ用の点眼剤として新規承認されており、平成 30 年に対象動物として馬が追加されました。その後、2 年の再審査期間を経て、再審査申請が農林水産省になされたことから、今般、農林水産省より評価要請がなされました。

一方、本製剤の有効成分でありますロメフロキサシンにつきましては、肥料・飼料等専門調査会で既に審議を経ておりまして、平成 28 年に厚生労働省へロメフロキサシンの ADI を塩酸塩として 0.025 mg/kg 体重/日とするという評価結果にて通知しております。今回、再審査に伴う評価要請ではございますが、製剤としての評価は初めてでございますので、馬に使用することにより、人への健康影響に問題がないのか、新規承認に伴う評価要請時と同様に評価いただきたいと考えております。どうぞよろしく願いいたします。

それでは、評価書案について説明させていただきます。資料 4 の 4 ページから御覧ください。まず、評価対象動物用医薬品の概要について説明させていただきます。主剤は、塩酸ロメフロキサシンでございます。

効能・効果としての有効菌種、適応症は 8 行目から 10 行目に記載しているとおりです。

用法・用量は、1 回 3 滴、1 日 3 回、5 日間点眼して用います。

添加剤については、17 行目から記載のとおり、本製剤には、濃グリセリン、エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、水酸化ナトリウム及び精製水が含まれております。

次に、開発の経緯及び使用状況です。本製剤の主剤である塩酸ロメフロキサシンはフルオロキノロン系合成抗菌剤で、その作用は殺菌的であり、作用機序としては細菌の DNA 合成を阻害すると考えられております。塩酸ロメフロキサシンを有効成分とする人用医薬品としましては、経口剤や眼科用剤、耳科用剤が承認、販売されております。動物用医薬品としましては、本製剤ロメワンが、2005 年にイヌ用の眼科剤として承認されておりまして、その後、2010 年にイヌ用の耳科用剤、2018 年に馬用の点眼剤として、効能を追加後、いずれも承認、販売されております。海外では本製剤の承認、販売はございません。

本製剤は、2018 年に動物用医薬品製造承認事項変更が承認された後、所定の再審査期間である 2 年間が経過したため、2020 年 7 月に千寿製薬株式会社から農林水産省へ再審査申請がなされまして、今般、農林水産省より評価要請がなされたものでございます。

5 ページから安全性に係る知見を示しています。主剤につきましては、既に食安委で評価しておりまして、塩酸塩としてロメフロキサシンの ADI は 0.025 mg/kg 体重/日と設定されております。

8 行目から添加剤の評価を記載しております。本製剤に使用されている添加剤のうち、濃グリセリン、エデト酸ナトリウム水和物、水酸化ナトリウム、精製水におきましては、動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方、以下「考え方」と申し上げます。こちらに基づいて動物用ワクチンの添加剤として使用される限りにおいて、人への健康影響は無視できる程度と考えられると評価した添加剤又は 1 用量中の含有量が所定の量を超えなければ人への健康影響は無視できる程度と既に評価した添加剤でございます。

残りの添加剤であるベンザルコニウム塩化物につきましては、ドイツ連邦リスクアセスメント研究所において ADI は 0.1 mg/kg 体重/日と評価されております。本製剤 1 用量中のベンザ

ルコニウム塩化物の含有量を小児の平均体重で除した結果、0.1 mg/kg 体重/日を超えるものではないことから、「考え方」の4（2）に該当すると考えられました。

20 行目から結論を記載しておりまして、以上のことから、本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用量・用法を考慮すると、本製剤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られるとまとめております。

また、コメントボックスを御覧ください。29 行目から 31 行目にコメント照会後に事務局から追記させていただいた記載がございます。添加剤の評価の 13 行目及び 16 行目に記載している 1 用量についてですが、こちらは通常、1 回用量の量で計算をしております。しかし、本製剤は 1 日 3 回投与されることから、より安全に寄りまして、1 日用量である 0.9mL で添加剤の量を計算して、ADI を超えないというところを確認しています。

また、通常の 1 回用量ではなく 1 日用量で計算していることが分かるように、5 ページの下の脚注に 0.9mL として計算した旨を追記しております。

続いて、33 行目から残留試験について説明させていただきます。残留試験は 2 つございまして、1 つ目の残留試験が馬の両眼に本製剤を 1 日 3 回、常用量を 5 日間反復投与しまして、最終投与 1、2、3 日後に組織を採取し、組織中の濃度を HPLC によって測定したものでございます。結果は 6 ページの表 1 に示しております。定量限界である 0.005 µg/g 以上の残留が認められたのは、表 1 に記載のとおり肝臓のみでございまして、そのほかの組織であります筋肉、腎臓、脂肪及び小腸の残留濃度は最終投与 1 日後には定量限界未満でございました。

また、事務局で 3 行目を赤字で修正しているのですが、こちらは誤記でしたので修正させていただきます。

次に、2 つ目の残留試験について説明させていただきます。6 ページの 11 行目からの記載です。馬の両眼に本製剤を 1 日 3 回、常用量、5 日間反復投与し、最終投与 1、2、3 日後に組織を採取しまして、測定した結果でございます。一番下の表 2 に結果を示しております。(1) の試験と同様で、定量限界以上の残留を認められたのは肝臓のみでございまして、最終投与 1 日後には、ほかの組織中の濃度は全て定量限界未満でございました。

それでは、次のページを御覧ください。安全性試験について説明させていただきます。馬に本製剤を 4 時間間隔で 1 日 3 回、左眼に 5 日間連続点眼投与したものでございます。群としましては 3 つございまして、無処置の群、常用量の群、常用の 3 倍量投与した群がございまして、一般状態及び投与部位の観察、体重測定、血液学的検査及び血液生化学的検査等を実施しまして、投与開始から 20 日後に剖検、器官重量測定及び病理学的検査を行いました。投与群のいずれにおきまして、投与に起因する有意な変化又は異常は認められませんでした。このことから、11 行目にまとめておりますとおり、本製剤の常用量を 5 日間連続点眼投与する場合、馬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。

臨床試験の結果でございます。国内の 13 施設において、臨床所見から細菌性の外眼部疾患と診断された馬、計 65 症例に対して、本製剤を罹患した片眼当たり 1 回 3 滴、1 日 3 回、最短 2 日間、最長 5 日間、連続点眼投与をする臨床試験が実施されました。安全性については、一般状態の観察に加えまして、被験動物所有者からの問診及び有害事象の内容とその発現頻度か

ら総合的に評価されました。

結果としては、23 行目から記載のとおり、65 症例中 64 症例で有害事象の発現は認められませんでした。1 症例で眼瞼縫合部の腫脹が有害事象として認められましたが、当該症例に関しては、治験開始時に眼瞼切創の縫合処置が行われており、本製剤投与との因果関係は認められませんでした。

26 行目、27 行目に記載のとおり、結果として、本製剤を用法・用量の範囲で使用する場合、馬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。

続いて、副作用情報です。再審査期間中に国内の 7 施設におきまして、細菌性結膜炎等に罹患し本製剤を初めて点眼投与した馬、計 65 症例を対象とした使用成績調査が実施されました。こちらについても赤字で事務局から修正をしているのですが、臨床試験等の表記と合わせる記載整備の観点から修正させていただいております。

40 行目に副作用についての結論を記載しており、65 症例いずれにおいても副作用は認められませんでした。

次のページですが、3 行目からコメントボックスをつけております。副作用情報に付随して、8 行目から 16 行目に記載のとおり報告がございました。こちらは少し説明させていただきませぬ。コメントボックス内の 8 行目から御覧ください。本製剤との因果関係が否定された有害事象についての報告でございます。眼痛や角膜混濁、感冒といった計 3 症例の報告がございましたが、眼痛の 1 件につきましては、ごく軽微な眼痛であり、報告獣医師からも申請企業からも本製剤に関連したものではないと判断したと報告されております。また、角膜混濁及び感冒の 2 件につきましても、投与継続中に良化したことから、報告獣医師や申請企業からも関連なしと判断されたと報告されております。なお、いずれの件におきましても有害事象は回復しております。

このことについて、コメント照会期間中に評価書に記載すべきといったコメントはございませんでしたので、記載はしないという方向で考えておりますが、問題ないか御審議のほどお願いいたします。

続いて、承認後に得られた安全性に係る研究報告です。20 行目に記載のキーワードのとおりデータベース検索を行ったところ、本製剤及び本成分の安全性に関する報告はございませんでした。

24 行目から残留性に係る研究報告でございますが、こちらもデータベース検索したところ、本製剤及び本成分の残留性及び蓄積性に関する研究報告はございませんでした。

それでは、一旦説明をここで区切らせていただきまして、座長にマイクをお返しさせていただきます。御審議のほどよろしくお願いいたします。

〇〇〇 それでは、今の説明について御意見、コメント等がありましたらお願いします。

よろしいでしょうか。事務局からの問いかけとしては、1 つは添加剤のところ、1 回用量ではなくて 1 日用量で計算をしているというところですが、それについて問題はないと思われませぬでしょうか。

大丈夫ですね。

それからずっとって、臨床試験では、65 症例中で有害事象の発現は 1 症例だけあるけれども、これは投与の影響ではないとされているということ。

それから、副作用情報については、関連がないことが分かっているのだけれども、有害事象の報告があったことをここに載せるかどうかということですね。関連がないと分かっているわけですから、載せないということで皆さん同意をいただいているものと思います。この 2 点についていかがでしょうか。

よろしいかと思います。では、ここはこのままということで、ほか、6、7についても特に御意見はないでしょうか。

それでは、続いて説明をお願いします。

○事務局 それでは、食品健康影響評価について説明させていただきます。2 行目からは、主剤であるロメフロキサシンの ADI が設定されている旨記載しております。

4 行目からは添加剤の結果を示しております。使用状況、既存の評価及び本剤の用法・用量を考慮すると、本剤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示しております。

7 行目からは残留試験の結果を示しております。最終投与 3 日後の肝臓においては定量限界程度の残留がみられたこと、またそのほかの臓器につきましては最終投与 1 日後において定量限界未満であったことを示しております。

10 行目からは安全性試験、臨床試験の結果を示しております。常用量で適切に使用する場合、本剤投与による馬に対する安全性に問題はないと考えたと示しております。

12 行目からは、本剤の再審査に係る資料の範囲についての結果ですが、再審査期間中に、本剤の安全性が懸念される新たな知見はみられなかったとまとめております。

また、13 行目を赤字で修正しておりますが、こちらはほかの評価書の食品健康影響評価と並びを取って事務局より記載整備をさせていただいたところです。

14 行目から最終的な結論をまとめておまして、以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本剤が動物用医薬品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記載しております。

また、18 行目からコメントボックスを記載しているのですが、こちらはコメント照会後に追記した内容ですので、読み上げさせていただきます。

こちらに関連して、机上配布資料 4 を御覧ください。こちらは先日の 2 月 17 日に行われました食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループの議事録の抜粋でございます。通常、抗菌性物質を評価する際には、抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌に関する評価について記載することが指針上定められており、従来は食品健康影響評価に薬剤耐性菌ワーキンググループでの評価に関する内容を最後のパラグラフに記載しております。しかし、本剤につきましては、机上配布資料 4 の下線部で事務局から発言がなされているとおり、血中への移行や各臓器への残留がほとんどないことから、腸管で薬剤耐性菌が選択される見込みがないと考えられていることを理由として、農林水産省から薬剤耐性菌に係る任意の評価要請はないと報告がなされたところでございます。

このことから、本製剤については、抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌に関する評価に関しては記載しておりませんことを御報告いたします。

説明は以上でございます。御審議のほどよろしくお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、今の説明について御意見、コメント等がございますか。

ここで一番見ておかなければいけないのは、薬剤耐性菌に関する表記はしていないということで、今のような御説明で記載がないということについても皆さん御同意いただけるでしょうか。

ありがとうございます。

ほかに全体を通して特にコメントはございますか。よろしいですか。

それでは、これまでの審議をもとに、本製剤に係る評価を取りまとめたいと思います。

これまでの審議をもとに、動物用医薬品「塩酸ロメフロキサシンを有効成分とする馬の点眼剤（ロメワン）」に係る評価をまとめたいと思います。今回は特に大きな修正はありませんので、塩酸ロメフロキサシンを有効成分とする馬の点眼剤（ロメワン）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、本製剤が動物用医薬品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られるということで、資料4をもと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します。

〇事務局 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ました意見や対応につきましては、事務局から必要に応じて改めて調査会の先生方に御相談させていただきますので、どうぞよろしくお願いいたします。

〇〇〇 これで本日の議事は全て終了いたしました。事務局から何かございますか。

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、どうぞよろしくお願いいたします。

〇〇〇 それでは、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。