

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第37回議事録

1. 日時 平成22年4月16日(金) 14:00～16:10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 対象外物質(アスパラギン、グルタミン、セリン、チロシン、バリン、ヒスチジン)の食品健康影響評価について

(2) 飼料添加物(エフロトマイシン)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)

唐木座長、青木専門委員、秋葉専門委員、今井専門委員、桑形専門委員、酒井専門委員、下位専門委員、高木専門委員、高橋専門委員、舘田専門委員、津田専門委員、戸塚専門委員、宮島専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、見上委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、安河内評価専門官、島田係長

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成22年4月15日現在)

資料2 (案)対象外物質評価書 アスパラギン

資料3 (案)対象外物質評価書 グルタミン

資料4 (案)対象外物質評価書 セリン

資料5 (案)対象外物質評価書 チロシン

- 資料 6 (案) 対象外物質評価書 バリン
資料 7 (案) 対象外物質評価書 ヒスチジン
資料 8 (案) 飼料添加物評価書 エフロトマイシン
参考資料

6. 議事内容

○唐木座長 それでは、そろそろ時間になりましたので、第 37 回「飼料・飼料等専門調査会」を開催させていただきます。

本日は、池先生、江馬先生、細川先生、元井先生が御欠席でございまして、14 人の委員の先生方に出席をいただいております。

それでは、議事を進めさせていただきます。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元の議事次第のとおりでございますので、御覧いただきたいと思います。

議事に入る前に事務局から、議事と資料等の確認をお願いします。

○関谷課長補佐 最初に事務局の人事異動がありましたので紹介いたします。本調査会の担当としてお世話になりました田中評価専門官に代わりまして、安河内評価専門官が福岡市から着任しておりますので、御紹介させていただきます。

○安河内評価専門官 よろしくをお願いします。

○関谷課長補佐

本日の議事ですが、対象外物質アスパラギン、グルタミン、セリン、チロシン、バリン、ヒスチジンの食品健康影響評価、飼料添加物エフロトマイシン及びその他の議題ということになります。

資料の確認をお願いいたします。まず本日の議事次第、委員名簿、座席表。

資料 1～8 がございます。その他として参考資料があります。

資料 1 「意見聴取要請（平成 22 年 4 月 15 日現在）」と書かれているものです。

資料 2 「（案）対象外物質評価書 アスパラギン」。

資料 3 「（案）対象外物質評価書 グルタミン」。

資料 4 「（案）対象外物質評価書 セリン」。

資料 5 「（案）対象外物質評価書 チロシン」。

資料 6 「（案）対象外物質評価書 バリン」。

資料 7 「（案）対象外物質評価書 ヒスチジン」。

資料 8 「（案）飼料添加物評価書 エフロトマイシン」。

参考資料が 1～5 まで 5 束に分かれております。

1 枚紙として、エフロトマイシンの構造式と書いてあるものを机上配付させていただいております。

資料の確認は以上でございます。池先生は当初御出席の御予定でしたので、本日の座席表の中に池先生が入っておりますが、所用によりまして、御欠席という御連絡がありましたので、併せてお知らせします。

今、確認していただきました資料で、何か不足の資料等はないでしょうか。よろしいでしょうか。

以上です。

○唐木座長 それでは、議事の 1 に入らせていただきます。「対象外物質(アスパラギン、グルタミン、セリン、チロシン、バリン、ヒスチジン)の食品健康影響評価について」ということです。

それでは、事務局から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 本日、対象外物質として御審議をお願いいたします案件は、前回の調査会で御審議いただきましたアミノ酸がそのときは 5 物質ありましたが、残りの 6 物質ですべてアミノ酸ということになります。

前回の調査会でも御審議いただいております。同様の考え方で評価書(案)を作成しておりますので、性状が類似していて、食品健康影響評価の結論の内容について、それぞれ物質名などを変えているということで、内容的にはほとんど共通になりますので、こちらからの御説明としては、食品健康影響評価の前までそれぞれ御説明させていただきまして、結論の食品健康影響評価は最後にまとめて御説明をさせていただいて、御審議いただければと考えておりますので、よろしくをお願いいたします。

それでは、資料 2 を御覧いただきたいと思えます。アスパラギンですが、2 ページに「審議の経緯」が載っております。こちらは対象外物質の告示がポジティブリスト制度が導入されたというときに告示されております。暫定的に対象外物質として指定をされております。これにつきましては、今年 2 月 15 日に厚生労働大臣より食品健康影響評価についての要請があったというものでございます。本日、本調査会で御審議をいただくということになっております。

4 ページに移ります。このアスパラギンに関しましては、動物用医薬品と飼料添加物の両方の用途ということで評価依頼が来ています。構造式等についてはここに記載のとおりでございます。

「7. 使用目的及び使用状況等」でアスパラギンはタンパク質を構成する20種類のアミノ酸の1つということで、アスパラガスの汁から発見され、植物に広く分布しているアミノ酸であるという説明がございませう。

ここからは前回、御審議いただきました品目と同様な書き方ですが、食品からタンパク質を摂取し、その構成成分であるアミノ酸に加水分解後、吸収し、組織タンパク質の代謝に利用している。アスパラギンを始めとする12種類のアミノ酸については、解糖系及びクエン酸回路の両性代謝中間体から合成できるため、栄養学的には非必須アミノ酸とされているということですが、L-アスパラギンはアスパラギン酸との間でアンモニアの授受をするということ。アンモニア代謝に寄与しているということである重要な働きをしています。

日本では動物用医薬品としての承認、あるいは飼料添加物としての指定というものはされておられません。食品添加物としてはL-アスパラギンが既存添加物として使用されておりまして、特段の使用基準は設けられておられません。アスパラギンについては対象外物質として暫定的に指定がされているということが5ページの5行目から書かれておられます。

「II. 安全性に係る知見の概要」ということで、本評価書は食品添加物公定書解説書等のL-アスパラギン等の主な科学的知見を整理したものであるとしておられます。

まず「1. 吸収・分布・代謝・排泄」です。ここも基本的には前回の品目の記載に準じた形で書かせていただいております。吸収の部分は18行目からですが、小腸粘膜を通りナトリウム依存能動輸送によって吸収されるということ、吸収された遊離アミノ酸は細胞内タンパク質の連続的な代謝に利用されるということ、遊離されたアミノ酸の約75%は再利用される、あるいは新しいタンパク質にすぐに取り込まれないアミノ酸は速やかに両性代謝中間体に代謝されるということである、過剰のアミノ酸は蓄積されないとしております。

また、アミノ基転移反応による α -アミノ基窒素が除去された後、アスパラギンの残りの炭素骨格は、オキサロ酢酸へ代謝され、クエン酸回路において利用されるということが書かれています。

アミノ酸の分解により生じた過剰の窒素については、魚類はアンモニア、鳥類は尿酸、高等脊椎動物は尿素で排泄される。共通的な事項ですが、吸収・分布・代謝・排泄としておられます。

「2. 毒性に関する知見」に関しては、ラットの経口投与の急性毒性試験ということで、これはLD₅₀が16 g/kg体重ということで、かなり高い値となっております。

「(2) 遺伝毒性試験」に関しては、復帰突然変異試験あるいは染色体異常試験のいずれも陰性ということになっておられます。

「3. 国際機関における評価の概要」として、6 ページに移ります。アスパラギン自体の評価ではないのですが、アスパラギンはもともと生体内でアスパラギンシンターゼによりまして、アスパラギン酸から生合成されます。そのアスパラギン酸に関しては EFSA でも評価がされておりますが、食品からの暴露量が、これは **flavouring substance** としての評価ですが、暴露量よりもはるかに大きいというような理由で安全性評価手順は適用しないということで、安全性上の懸念はないと結論をしております。

以上がアスパラギンの食品健康影響評価の前までであります。

○唐木座長 アスパラギンについての食品健康影響評価の前までの説明がありましたが、この評価書につきましては、何か御質問、コメントはございますか。前回のものとほとんど同じで、アスパラギンとして少し入っているということでございますが、よろしいでしょうか。ありがとうございました。

それでは、次の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 資料3のグルタミンの説明をさせていただきます。「審議の経緯」等は共通でございます。

4 ページ。これも動物用医薬品と飼料添加物の両方の用途ということでございます。グルタミンにつきましては、グルタミン酸とアンモニアから生合成されるということです。

「7. 使用目的及び使用状況等」は先ほどと大体共通ですが、29 行目からグルタミンはアンモニアの運搬体として生体内で重要な働きを担っており、腸管のエネルギーとして利用されるほか、肝臓中のグルタチオン濃度の維持に役立っているとされているということです。

このグルタミンにつきましても、日本での動物用医薬品としての承認あるいは飼料添加物としての指定はなされておられません。食品添加物としては L-グルタミンが既存添加物として使用されておりますが、これも使用基準等は定められておられません。また、ヒト用医薬品としても総合アミノ酸製剤、静注で用いるようなもの等が使用されております。暫定的に対象外物質とされているものということで、共通の記載になっております。

「II. 安全性に係る知見の概要」につきましては、これも共通ですが、異なるところを中心に御説明いたしますと 25 行目から、アミノ基窒素が除去された残りの炭素骨格は α -ケトグルタル酸に変換されます。グルタミンの分解は主に活発な有糸分裂をしている細胞で起こっているというようなこと、アスパラギン酸やアラニンの前駆体を誘導する α -アミノ基とアンモニアになるということで、ここは今井先生から修文をいただいております。

次は吉田先生から修文いただいておりますが、腎尿細管上皮細胞によって生成されたアンモニアの尿中への排泄は、陽イオンの維持と酸-塩基平衡の調整を助けるということが書かれております。

「2. 毒性に関する知見」は 37 行目からです。

「(1) 急性毒性試験」については、それぞれラット、マウスで LD₅₀ が 7,500 あるいは 21,700 mg/kg ということで、これも高い値になっています。

「(2) 亜急性毒性試験」につきましては、これは用量が不明ということですが、L-グルタミンをラットに 30 日間間欠投与されていますが、脾臓の変化が認められたというような知見がございます。ラットを用いた 13 週間の混餌投与試験につきましては、NOAEL が雄で 833、雌で 964 mg/kg 体重/日とされています。

「(3) 遺伝毒性試験」に関しましては、まず大腸菌を用いた変異原性試験、あるいは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等は陰性であった。ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験に関しましては陽性という結果が出ていますが、細胞毒性が測定されていないということ、あるいは用量依存性がないということで、EFSA ではこの結果は結論づけられないとされております。ラットを用いた *in vivo* の染色体異常試験は陰性となっております。

「(4) ヒトにおける知見」ということで 23 行目から。これが 1 週間間欠投与で多幸症が認められたとされています。

グルタミンにつきましては、L-グルタミンが JECFA で **flavouring agent** として評価されていまして、**flavouring agent** として使用される場合においては安全性上の懸念がないとされて、現在の使用は認めるという **Acceptable** というカテゴリーで結論されております。

37 行目から EFSA におきましても、L-グルタミンについて安全性上の懸念がないという結論がされております。

以上です。

○唐木座長 以上、L-グルタミンについての説明ですが、御意見、御質問等はございますか。

1 ヶ所御意見をお聞きしたいのは 6 ページの 4 行目から「ラットに L-グルタミンを 30 日間間欠投与（用量不明）した結果、脾臓の変化が認められた」。用量が全くわからないものを投与して何か出たというものをわざわざ記載する必要があるのかどうかという点ですが、いかがでしょうか。科学であれば、これは科学としては認められないのではないか

という感じがしますが、いかがでしょうか。

○高木専門委員 添加物の本にはこのように書いてあるのですが、引用文献が記載されておりまして、恐らくそちらには詳しく載っていると思いますので、そちらを調べた上で後ほど付け足す形にしたいと思います。

○唐木座長 わかりました。それでは、事務局でこの原典に当たって、用量が書いてあれば用量をここに記載する。原典にも用量が記載していないということはないだろうと思いますが、記載していなければ削除するという取扱いでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そのほかに何かございますか。

○高木専門委員 ほかのアミノ酸のものも同じように情報不足の気がありますので、それらについても同じように原典を当たって補足したいと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。

○関谷課長補佐 事前に高木先生からコメントをいただいておりますので、この食品添加物の公定書の中に様々な毒性のデータが出ておりまして、そこに関してあまり詳細は書いていないところがありますので、参照論文が記載されていますので、それを見て確認をして、できるものはきちんと合っているかということを確認した方がよいという御意見をいただいております。

○唐木座長 ありがとうございます。少なくとも用量不明ということはないように、きちんと当たるようにするというにしたいと思います。

ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、次の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 資料4のセリンを御覧ください。これにつきましても経緯等は同様でございます。こちらは動物用医薬品の用途ということで4ページになります。

セリンは絹の表面タンパク質（セリシン）の加水分解によって得られた、生体内で合成可能なアミノ酸ということで、セリン自体の機能というよりも、生体内での他のアミノ酸やリン脂質などのさまざまな成分の前駆体として重要だとされています。

31行目から、生体内ではグリシンと相互変換され、クレアチン、ポルフィン、プリン等重要な生体成分の合成にも関与しているということが書かれております。参照につきましては、吉田先生から修正をいただいております。

5ページ。日本では、動物用医薬品としての承認はございません。食品添加物としては既存添加物としてL-セリンが使用されておりました、使用基準は定められていません。

また、ヒト用医薬品としても使用されております。

「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」ということで、やはり吸収あるいは過剰のアミノ酸は蓄積されないということで、同様でございます。

このセリンに関しても α -アミノ基窒素が除去された後の残りの炭素骨格はピルビン酸あるいはアセチル CoA へと代謝され、クエン酸回路で利用されるとされています。

毒性ですが、31 行目から。こちらは経口以外の投与経路における投与試験で血圧、熱調節、グルカゴン分泌に変化が認められてございます。

ラット及びヒヨコで DL-セリンの混餌投与におきまして、体重減少、死亡等は認められなかったとされています。また、ラットを用いた DL-セリンの低タンパク食混餌投与では体重の減少が認められたとされています。

6 ページ。「(2) 遺伝毒性試験」として、ヒトの末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験。これは先ほどと同様に陽性というものがあるのですが、EFSA でもこれは結論づけられないということとされております。

ヒトの知見では、ヒトの経口摂取による不快症状は、ほとんど報告されていないとあります。

国際機関では EFSA が食品添加物セリンの **flavouring substance** としての使用について、**Maximised Survey-derived Daily Intake** 法で算出された摂取量に基づいて、安全性上の懸念はないとされています。

以上でございます。

○唐木座長 以上がセリンの説明でしたが、これにつきましても 5 ページの下の投与試験の記述は公定書の解説書ですが、先ほど高木先生に御意見をいただきましたように、量が書いていないような点については確認をするということにさせていただきたいと思っております。

そのほかにつきまして、何か御意見、御質問はございますか。どうぞ。

○酒井専門委員 言葉の統一についてです。5 ページの 28 行目の「高等動物」は高等脊椎動物とすべきです。この資料のみが高等動物で、ほかは高等脊椎動物になっています。

○関谷課長補佐 済みません。統一いたします。

○唐木座長 では、ほかの書き方に合わせてください。様々な言い方があるから困ってしまうのですが。ほかに何かございますか。

それでは、次の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 資料 5 のチロシンです。4 ページでございますが、こちらは動物用医薬品と飼料添加物と両方の用途ということですよ。

4 ページの 24 行目から、カゼインやチーズから単離されたということで、多くのタンパク質中に広く存在し、絹フィブロインに比較的多く含まれる。また、カテコールアミン神経伝達物質（エピネフリン等）、ホルモン、メラニン色素等の前駆体にもなるということです。チロシンを始めとする 12 種類のアミノ酸は栄養学的には非必須アミノ酸とされていますが、チロシンは小児では不足しやすいということがありまして、育児用の調製粉乳の成分としては重要であると書かれております。

5 ページですが、日本では動物用医薬品、飼料添加物としての指定、承認はございません。

食品添加物としては、L-チロシンが使用されていて、既存添加物として使用基準は定められておりません。ヒト用医薬品としても使用されております。

「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」としましては、26 行目ですが、チロシンはフマル酸に転換されて、クエン酸回路に入る場合と、アセチル CoA を生成する場合があるということです。

28 行目からの記載については、こちらは今井先生から修文をしていただいております。チロシンの新生児における代謝障害として、代謝酵素の一過性の未成熟により、血漿チロシン濃度の上昇が発生することがある。また、チロシン代謝に関与する酵素の欠損による高チロシン血症により、新生児期、幼児期、長期生存者にそれぞれ特有の病態を示すことが知られているという記載がございます。

「2．毒性に関する知見」としましては、5 ページの下から、まずラットを用いた 2 週間亜急性毒性試験、NOAEL は 3 g/kg 体重/日であった。また、ラットを用いたチロシンの 2～4 週間の混餌投与。これは 5 %チロシン添加で 10 %カゼインの餌ということですが、体重減少。逆に 3 %のチロシン添加、6 %カゼインの餌では 20～30 %の体重増加が見られたとされています。

11 行目から、こちらは今井先生から、こちら文献を確認していただきまして、修文をいただいております。肥満及び痩せているマウスを用いたチロシンの 1 ヶ月間混餌投与試験ということで、これは 4 %チロシン、20 %カゼインの餌で実施されていまして、肥満マウスでは酸素消費、摂餌量及び体重に投与の影響は見られなかったが、痩せているマウスでは酸素消費及び摂餌量が増加したということで、もとの文献を参照にも加えさせていただきます。

「(2) 生殖発生毒性試験」に関しましては、ラットにチロシンを妊娠 15～19 日に経口投与した試験では、胎児毒性が認められた、あるいはラットにチロシン 500 mg/kg 体重

/日を妊娠 11～20 日に経口投与した試験では、出生児に行動異常が認められた。あるいはラットに同じ 500 mg/kg 体重/日を妊娠 15～21 日に投与したものでは、中枢神経系の異常が認められたという知見がございます。

「(3) 遺伝毒性試験」については、大腸菌の変異原性試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた前進突然変異試験、あるいは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は陰性ということですが、ここも同様ですが、ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験では陽性ということですが、先ほどと同様に細胞毒性が測定されていない、あるいは用量依存性がないということで結論づけられないというような取扱いをされております。

「(4) その他の試験」として、低タンパク食での L-チロシンの過剰摂取試験において、白内障、皮膚障害、病理組織学的変化が認められたという試験もがございます。この原因の一部は低溶解性ということで、高タンパク食摂取時には認められないということが書かれております。

「(5) ヒトにおける知見」では、ヒトに 100 mg/kg 体重のチロシンを単独もしくは食事とともに単回または数回に分けて摂取させた結果、チロシンを添加しなかった場合と比べて、血清チロシン濃度、チロシン及び中性アミノ酸比の上昇が認められたが、血圧、心拍数等には変化がなかったということ、あるいは 500 mg/kg 体重の経口摂取で、血中プロラクチン濃度の上昇が見られたというような知見がございます。

国際機関におきましては、JECFA と EFSA で先ほどと同様な評価がなされておまして、安全性上の懸念はないというような評価が **flavouring agent** あるいは **flavouring substance** でされております。

以上です。

○唐木座長 以上がチロシンについての御説明ですが、何か御質問、御追加はございますか。どうぞ。

○今井専門委員 事前に 2 ヶ所修文させていただきましたが、それに関して若干の説明を加えさせていただきます。

まず 1 ヶ所目の 5 ページの修文につきまして、修文をした方がよいのではないかと思います。きっかけは、4 ページの 33～34 行目にかけて「小児では不足しやすいことから、育児用調製粉乳」云々という記載がありますが、ここで乳児では不足しやすいという記述がありながら、5 ページの 28 行目には代謝障害で高チロシン血症になるという記載があるので整合性があるべく取れるようにということで新生児期の代謝障害を強調したということです。

30～32 行目にかけては、それぞれのライフステージによって、例えば長期生存者では肝臓がんの増加傾向があるという記載がありますが、それをあまり長くないような形で特有の病態を示すというような記載にさせていただいております。御意見をいただければと思います。

2カ所目につきましては、もともとの文章での消瘦は英語では lean という記載なのですが、肥満に対して非肥満という意味合いで使われるようなことが多いので、更に「死体のエネルギー密度」という記載についても不自然に感じましたので、原典の要約を確認し、このような記載に修文させていただきました。

以上です。

○唐木座長 修文をありがとうございました。2番目の lean マウスの問題ですが、これは普通 ob/ob と control を使いますが、control とは違うのですか。

○今井専門委員 その control という意味だと思います。

○唐木座長 control は普通正常マウスを使いますね。それをわざわざ lean と言っていると、obese マウスに対して痩せているという、わざわざ痩せさせたようなのだが、こうすると対照マウスとした方がわかりやすいのかなという気がしますが、いかがでしょうか。

○今井専門委員 確におっしゃっているとおりで、意味合いとしては正常動物ですので、そのような記載でも大丈夫かと。ただ、ここで痩せているとあえてしたのは、fatty に対して lean という言葉でしたので。

○唐木座長 それはミスリーディングなところがありますね。これだけ読むと ob/ob をわざわざ太らせると。lean は、わざわざ痩せさせているのかなという印象を持たせるのですが、そうでなければ、これは正常マウスと書いても構わないですね。いかがでしょうか。

○関谷課長補佐 参考資料4の42ページに原文がございます。こちらでは「Five-week-old female lean and obese (ob/ob)」ということを書いております。

○唐木座長 よくそう書くのですが、正常マウスに比べて lean が本当にやせているのかどうか。肥満マウスモデルがあって正常マウスがいて、痩せたマウスモデルがあるのかというふうに誤解をされるという意味です。そういう3つがあるという意味ではないですね。正常マウスのことを lean と言っているのであれば、ここの部分では正常と言った方がわかりやすいのかなということですが、いかがでしょうか。そんな修文でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そのほかに何か御意見はございますか。どうぞ。

○下位専門委員 「(4) その他の試験」で、これも量的なことですが、過剰摂取試験と

書いてありますが、どれくらいの過剰なのか量的なことがわからないので、加えていただきたくと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。これも参照 3 の公定書の解説ですので、すべて同じような取扱いで詳細に調べたいと思います。そのほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、次の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 資料 6 のバリンに移ります。4 ページの 27 行目以降ですが、こちらはタンパク質構成アミノ酸のうちの 8 種類の必須アミノ酸の一つになります。ただ、含有する食品が多いということで、通常の食事では不足しにくいアミノ酸とされています。

5 ページ。日本では動物用医薬品としての承認はない。飼料添加物としては L-バリンが飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的に指定をされております。対象飼料、添加量の規定はございません。食品添加物としては、指定添加物として L-バリンが使用されています。使用基準は定められていないということです。また、ヒト用医薬品としてもここに記載の目的で使用されております。

「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」です。

「1. 吸収・分布・代謝・排泄」で 28 行目ですが「バリンは糖原性アミノ酸で、プロピオニル CoA を経てスクシニル CoA へと転換し、クエン酸回路に入る」とされています。

「2. 毒性に関する知見」に関しては、急性毒性試験 LD50 がラットの腹腔内投与で 5.4 g/kg 体重ということで、最初は mmol だったのですが、吉田先生から修文をしていただいております。

6 ページでは「(2) 亜急性毒性試験」。ラットで DL-バリンを 13 週間混餌投与した試験ということで、こちらも詳細は書いていないですが、NOAEL がそれぞれここに記載のグラム単位以上の値となっております。

「(3) 遺伝毒性試験」についても、こちらは大腸菌を用いた変異原性試験、11 行目は「変異試験」になっておりますが、変異原性試験に修正をさせていただきたいと思います。それから、DNA 修復試験、復帰突然変異試験等は陰性ということです。ただ、先ほどと同様ですが、姉妹染色分体交換試験においては陽性というものが出ておりまして、こちらについても EFSA の結論を引用しておりますが、結論づけられないということにしております。JECFA と EFSA に関しては、DL-バリンについて、それぞれ安全性上の懸念がないということで評価が行われているものでございます。

以上です。

○唐木座長 以上、バリンの説明でしたが、御質問、御追加はございますか。ここでは高等脊椎動物ですね。何かございますか。よろしいでしょうか。ありがとうございました。

それでは、次の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 資料7のヒスチジンになります。4ページを御覧ください。動物用医薬品の用途ということで、22行目から「7. 使用目的及び使用状況等」ということで、ヒスチジンはタンパク質に広く分布しているということで、魚肉中でも遊離の状態に含まれていることが多いというものでございます。

28行目ですが、ヒトでは必ずしも必須アミノ酸ではないということですが、L-ヒスチジンは生体内での合成が比較的遅いということで、FAOとかWHOとかUNUが発表している基準アミノ酸を基に、必須アミノ酸としての取扱いがされているものです。特に乳幼児の成長に必須なアミノ酸とされています。

動物用医薬品としての承認は日本ではございません。食品添加物としては、L-ヒスチジンが既存添加物として使用されておりまして、特段の使用基準は設定されておりません。ヒト用の医薬品としても使用されております。

23行目ですが、ヒスチジンは糖原性アミノ酸で、ヒスチジン脱アンモニア酵素による脱アミノの後に脱カルボキシル酵素によりヒスタミンが生成され、グルタミン酸を経て α -ケトグルタル酸になりクエン酸回路に入るとされています。

32行目から「(1) 遺伝毒性試験」ですが、変異原性試験ではすべて陰性ですが、姉妹染色分体交換試験については陽性があるということですが、これもEFSAで結論づけられないとされております。

36行目の末梢血リンパ球が「抹消血」になっておりますので、訂正させていただきます。

6ページ「(2) その他の試験」ということで、ヒスチジンを含む低タンパク食を投与した場合に、数日後に体重の減少が起こるということが知られております。ここで吉田先生からコメントをいただいております。食品添加物の公定書の解説書の中に5週間の腹腔内投与の毒性データがありまして、これを記載する必要はないかというコメントをいただいております。事務局としては腹腔内投与であるということで、必ずしも必要ではないと考え、あえて記載はしなかったのですが、ここについて記載が必要かどうか御議論をいただければと思います。

「(3) ヒトに関する知見」に関しては、味覚や匂い、あるいはそれらの閾値の変化を見たということですが、異常がないということ、尿中の亜鉛の排出増加が見られた、あるいは低用量の投与で不快症状、頭痛や吐き気等が報告されたとされております。

JECFA では、L-ヒスチジンが同様に **flavouring agent** として安全性上の懸念はないとされています。EFSA においても安全性上の懸念はないという結論が **flavouring substance** の評価としてされております。

以上です。

○唐木座長 ヒスチジンについて御説明がありましたが、6 ページの 3 行目「(2) その他の試験」の参照 3 は、動物にヒスチジンを含むタンパク食を投与した場合の量が書いていない。これはついては公定書の解説書の原典を当たって、きちんと書くということにしたいと思います。

吉田先生の御意見、5 週間腹腔内投与の毒性データの記載をここに入れるかどうかということですが、吉田先生から御意見をいただけますか。

○吉田専門委員 その投与経路が経口ではないという御説明だったので、そういうことで理解はできると思います。参考までにデータを簡潔に申しますと、腹腔内投与をした結果によって BUN の上昇と病理組織学的変化で示される腎への影響があったということ。高血糖、グルコースが高くなっていたということ。それから、GPT で示される恐らく肝臓への影響があったということです。

これまでの評価書で腹腔内投与のデータが入っていなかったかと思って見ておきますと、資料 6 のバリンの急性毒性のデータが腹腔内投与のデータになっているようです。したがって、その辺りはどういうふうに整合性をとるのかをもう一つ御検討いただければと思います。

○唐木座長 腹腔内投与のデータを入れるかどうかは、基本的にはこれは経口投与の問題なので、よほど重大なものが起こらない限りは、入れる必要はないと思いますが、バリンはどうして入れたのでしたか。

○関谷課長補佐 バリンは恐らく経口投与の試験がないということです。でも、そうすると同様にヒスチジンもないですね。ここは統一されていないです。

○唐木座長 そうするとバリンの審議に一時戻って、そちらを削除するというだけでもよいですね。それはまだ間に合いますね。

○関谷課長補佐 これまでも基本的には食品安全委員会で評価書に書くのは経口投与の試験ですが、あまり試験データがないものに関しては、なるべく広く入れているという場合もありますので、こちらのヒスチジンは公定書に入っているような代表的なものだと思いますので、それを書くということでもよいのかなとも考えております。

○唐木座長 このような取扱いが考えられますが、先生方から御意見はいかがでしょうか。

どちらでもよいような話でございますので、それでは多少前のものと整合性はとれませんが、ヒスチジンについては腹腔内投与の毒性データの記載はここには加えないということで、前にバリンにあったものはやはり同じように重要なデータとは思われないので、ここで先生方がよろしければ削除するという御了解いただいております、間に合えばそちらを削除するというのでよろしいでしょうか。事務局はそれで整理は付きますか。

○関谷課長補佐 ヒスチジンには入れないで、バリンを削除するということですね。わかりました。

○唐木座長 どうぞ。

○津田専門委員 5ページの23～24行目で、ヒスチジンの脱アミノの後にヒスタミンができるというのは、ヒスチジンの脱炭酸でヒスタミンになるのでこの文章は変です。

○唐木座長 この文章は原文を確認してください。

○関谷課長補佐 原文を確認しまして、正確な記載にいたします。複数の参照のものを合わせた記載にしたりしているところがありますので、済みません。

○唐木座長 その段階でおかしな文になってしまいましたね。この点については、確認をして修正をさせていただきます。ありがとうございます。

ほかに何かございますか。どうぞ。

○高橋専門委員 バリンで確認ですが、削除するのは5ページでしょうか。聞き逃してしまったのです。

○関谷課長補佐 5ページの急性毒性試験の腹腔内投与です。

○高橋専門委員 わかりました。その修正した数字が違うものですから、それを訂正しようと思ったのです。削除するのでしたら結構です。

○唐木座長 ほかに何かございますか。ありがとうございます。

それでは、次の説明に移らせていただきます。

○関谷課長補佐 最後の「Ⅲ．食品健康影響評価」で、ほとんど共通ということですが、例として資料2のアスパラギンの6ページです。アスパラギンはタンパク質の構成アミノ酸ということで、通常アスパラギンを含むタンパク質を食品から多量栄養素として摂取しています。評価書の本文にもありましたが、動物体内で蓄積されるようなことがないということで、食品を介して動物用医薬品あるいは飼料添加物由来のアスパラギンをヒトが過剰に摂取することはないと考えられます。

また、これまでの動物用医薬品、飼料添加物、食品添加物等の分野での使用でも特段の問題は見られていないということで、アスパラギ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ことが明らかであるものであると考えられるとしております。

アスパラギンについては、海外でアスパラギンそのものは評価されていませんで、アスパラギン酸でされておりますので、JECFAなどで評価されているものにつきましては、例えば資料4の6ページの15行目から同様の記載がありますが、この23行目に「国際機関における食品添加物の **flavouring substance** としての評価において、安全性上の懸念はないとしている。」との記載を国際機関で評価されているものについては付け加えるということで、ほかの物質についても共通の食品健康影響評価の最後のまとめとさせていただきます。

以上です。

○唐木座長 前回も今回も書きぶりは同じということで、最後の「Ⅲ. 食品健康影響評価」につきましては、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ことが明らかであるものであると考えられるという、最後のまわりくどい文章はこの前御議論をいただいたとおりですが、こういう結論にしたいと思いますが、何か御質問、コメントはございますか。よろしいでしょうか。

それでは、評価書の中で御意見をいただきました部分につきましては、事務局で訂正をいたしまして、私が確認をいたしまして、もし必要であれば先生方に御意見を伺うことがあるかもしれませんが、そのようにして進めさせていただきます。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。本案につきましては委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられました意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきますが、必要に応じまして、また調査会にお諮りしたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

○唐木座長 それでは、引き続き、議事2に入りたいと思っております。エフロトマイシンの審議でございます。事務局から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 続きまして、飼料添加物のエフロトマイシンの審議をお願いいたします。今日御審議をお願いしますエフロトマイシンにつきましては、これもポジティブリスト制度が導入されたときに暫定基準が設定されている飼料添加物ということになります。暫定基準が設定された評価書（案）につきましては、国内外の政府機関が作成したリスク評価書等を基に御審議をいただくということで手順を決めております。今回も参考資料に付けておりますが、我が国における飼料添加物の指定時の試験成績の抄録、あるいはFDAの資料をもとに評価書（案）を作成しております。

資料 8 の 3 ページに審議の経緯が載っております。こちらにもポジティブリスト制度導入時 2005 年 11 月 29 日に暫定基準が告示をされております。これについては 2008 年 9 月に残留基準設定に関する評価依頼が厚生労働大臣から来ているものでございます。

5 ページをお開きいただければと思います。エフロトマイシンは抗菌剤ということで、下に構造式が載っております。これはエフロトマイシン A₁ です。

25 行目から「7. 開発の経緯及び使用状況等」ということで、エフロトマイシンは *Nocardia lactamdurans*、放線菌の培養液から発見されております。*N*-メチルヒドロキシピリドングリコシド系抗生物質ということですが、本品はグラム陽性菌に主に有効ということですが、狭い範囲のスペクトルということ、*Salmonella*、*Escherichia* あるいは *Bordetella* 等には活性を示さない。家畜において重要な *Treponema* あるいは *Clostridium* に有効ということになっております。

6 ページです。エフロトマイシンは昭和 62 年に日本で飼料添加物として指定がされております。海外においては今、確認途中ですが、以前は承認があって使用もされていましたが、商業上の理由で現在は使用されていないと聞いております。ここは確認して最終的に記載を確定したいと思っております。

ヒト用医薬品としては使用されておられません。ポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準値が設定をされております。

9 行目から、こちらは事務局で追記させていただいておりますが、エフロトマイシンを構成しているものが、評価書(案)に書いてありますエフロトマイシン A₁ と 1 枚紙で配付をさせていただいておりますエフロトマイシンの構造式。ここに書いてございますエフロトマイシン A₂ 及びエフロトマイシン B の混合物ということ規定がされております。

エフロトマイシンの力価としては、このエフロトマイシン A₁ としての量を重量で力価として示すとされておまして、飼料添加物としての成分規格ではエフロトマイシンの製造用原体は 1 mg 中 650 µg。これは力価です。したがって、エフロトマイシン A₁ として 65 % 以上を含むという規定になっております。したがって、今日は間に合わなくて申し訳ありませんが、この机上配付いたしました構造式も、こちらの評価書に反映させていきたいと考えております。

「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」としまして、まず「1. 薬物動態試験です。ラットで標識の物質を使って行われております。糞中に多く排泄されるということでございます。

また、胆汁について 33 行目からラットで実施されておりますが、胆汁中に排泄された量は投与量の約 13 %。その大部分は極性代謝物ということ、エフロトマイシン B は認

められなかったということがわかっています。

7 ページでラット。こちらは肝臓中では 70 %がエフロトマイシン A₁のまま回収され、ほかは代謝物であったということ。糞中ではエフロトマイシン A₁が 60 %、Bが 24 %。尿中では A₁が 14 %、極性代謝物が 67~86 %ということです。

豚の薬物動態試験は 7日間連続混餌投与で、飼料添加物で用いられるときと同じ 16 ppmの混餌投与ということです。こちらでも糞中の排泄が多いという結果になっております。

18 行目から、もう一つの代謝試験としまして、こちらは標識エフロトマイシン A₁を 7日間投与した試験がございます。こちらに関しましては、エフロトマイシン A₁は豚の消化管内で 20 %がエフロトマイシン Bへ代謝される。吸収された A₁は肝臓や腎臓で 60~70 %が A₁のまま存在。残りは極性の高い代謝物になっているということで、エフロトマイシン Bは臓器や尿中に認められないということで、消化管から吸収されないものと推定しております。

残留試験は 27 行目からされておりますが、HPLCによってエフロトマイシン A₁濃度を分析しております。こちらによりますと、通常の 16 ppm投与群では休薬 0日目でもほとんど検出がされておられません。1日目には検出限界以下になっております。

16 ppmの 5倍あるいは 10倍でも休薬 3日目には検出限界以下とされています。残留性があまり高くないと化合物であることがわかります。

8 ページでもう一つの残留試験が行われております。こちらでも休薬 1日目には全臓器で検出限界以下となっております。ppmについては ppbということで宮島先生が修文をいただいております。

以上です。

○唐木座長 8 ページの 7 行目まで薬物動態試験の説明でございましたが、何か御質問、コメントはございますか。

もしよろしければ、次の「2. 急性毒性試験」以下の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 続きますと、8 ページの 9 行目から「2. 急性毒性試験（マウス及びラット）」ということで、表 1 にまとめております。こちらを見ていただきますと、経口では 10 g 以上という単位で出ております。こちらでは一般症状で今井先生に「振戦」と修文していただいております。

9 ページの表が終わったところにコメントを吉田先生からいただいております。8 ページの腹腔内投与が一応書いてありますが、2 つの試験がマウスで行われておまして、8 ページの上から 2 つ目のカラムの腹腔内ともう一つは取消し線が付いている腹腔内のもの

があります。この一般症状が基の資料でも同様だったと書いてあるのみで、これは違う試験ですので、一般症状に書いてある内容のすべてが全く一緒ということはありません。ではないかという吉田先生からの御指摘だと思います。

ただ、詳細がなかなかわからないということですので、内容的には上に記載されている腹腔内の試験で見られるのではないかとということで、事務局としてはここは削除しても全体に影響はないのかなということで、削除させていただいております。ここについても御議論をいただければと思います。

9 ページの 7 行目から「3. 亜急性毒性試験」があります。13 週間のマウスの試験ということですが、この後の毒性試験全般ですが、津田先生からも御意見をいただいておりますが、投与量の力価換算をするのかしないのか。あるいは/kg 体重のものをどういうふうに扱うかというところですが、まず 9 ページのマウスの試験で行きますと、飼料中の濃度として ppm で投与量が書いてあります。

最後の結論は 10 ページの 11 行目に NOAEL が書かれておりますが、こちらに関しては飼料中濃度から実際の摂取量/kg 体重のものに変換をして記載がございます。今回、飼料添加物の指定時の日本の資料と FDA の資料がございまして、日本の資料にこれが本当に力価なのかを書いてございませんで、FDA の試験資料と見比べていきますと、FDA の資料に入っていて日本の抄録に入っている、両方に入っている試験で見ますと、FDA は NOAEL を設定するときに、日本の抄録で書いてある摂取量を被験物質の純度で換算した値を使用しています。

FDA はそれぞれの被験物質の純度で換算をして、力価単位にしていると考えられましたので、ここではこの 13 週の試験は FDA では記載がございませんが、この試験の摂取量としましては、原文で行きますと参考資料 5 の 53 ページを見ていただきまして、この試験の NOAEL に当たるのが下から 2 つ目のカラムの「最大無作用量ということで、雄で 419.6、雌で 530.9 mg/kg/ 日と書いてあります。この試験自体は FDA の資料にはないのですが、ほかの試験で見ますと更に 53 ページの右上に検体の純度が載っておりますが、ここに力価は A₁ で見ることになっておりますので、81.1 %がございまして。

したがって、P53 の最大無作用量にエフロトマイシン A₁ の純度である 81.1%で換算した値が力価ではないかということが、先ほど説明しましたように FDA の資料と比べると考えられることから、評価書（案）としては評価書（案）の 10 ページの 11 行目にありますように、81.1 %を先ほどの 53 ページの摂取量を換算しまして、0.811 でかけるということで、10 ページの 11 行目の 340 mg 力価/kg 体重と出しております。

これに関しては、そのような考え方で換算をしていますよという記載を付け加える必要があると考えておりますので、それを付け加えた上で、こういう形で書かせていただければと思います。この抄録を作成したメーカーから本剤の権利を引き継いだ会社に問い合わせてもはっきりとしたことがわからないという状況ですので、ここについてはそのような取扱いをさせていただければと思います。

ほかの試験については、FDAで換算値が載っており、FDAは摂取量の換算値をだしてNOAELあるいはADIを設定してきていますので、そちらを採用してよいのではないかと、いう取扱いをさせていただいております。

この13週の試験の中身ですが、吉田先生から9ページの16行目「3,000 ppm以上投与群では、Htの減少が雌にみられた」を追加していただいております。これは抄録のまとめ表から修正していただいております。これを受けまして、NOAELが雌では1,000 ppmということで変更になっております。中身についても細かく見ていただきまして、吉田先生に修文をしていただいております。

また、宮島先生からは9ページの19行目の比重量。相対重量という表現とどちらが適切かというようなお話がありまして、当調査会では通常は比重量と統一させていただいておりますということで、比重量にさせていただいております。

10ページの「専門委員コメント」が吉田先生からの御指摘でございます。ここに書いてあるような御指摘に従って修文をしていただいているということで、雌では1,000 ppmというNOAELとなっています。

ただし、1,000 ppmの摂取量の換算がどこにも載ってございませんので、雌に関してはNOAELの記載は1,000 ppmとしております。これは高濃度ですので、最終的な結論に使う必要はないということで、摂取量がなくても影響はないかと考えております。

10ページの23行目からマウスの試験。こちらは摂餌量を今井先生に修文していただいております。こちらは詳細については書かれておりませんが、糸球体腎炎、尿細管上皮再生の発生数の増加ということで、NOAELがそれぞれ記載されております。こちらの摂取量の換算はFDAに載っているものを引用してきているということになります。

ラットの14週試験でございます。11ページに移りますが、こちらにも吉田先生から修文していただいておりますが、結論的にはNOAELとして1.0%ということで換算値を書いております。

もう一つ、11ページの8行目から14週間のラットで試験をされておまして、2つ目の試験でございますが、こちらは後で出てきますが、13ページの18行目からの「(1)

繁殖毒性試験」がございますが、こちらの試験で用いたもの。子宮内暴露を受けた児動物を無作為に抽出して用いた試験でございます。

11 ページの 10 行目の「5 の (1) の繁殖毒性試験 (p12)」は p13 の誤りですので、修正させていただきます。

その子宮内暴露をした動物を用いております。こちらに関しましては、先生方からの修文として 22 行目の自然発生的な変化は削除してはどうですかということ、病理学的検査では投与に起因する変化は見られなかったということを追加していただいております。吉田先生と今井先生からいただいております。こちらに関しては NOAEL としては 20 mg 力価ということで、これは最初から/kg 体重で設定をされている試験でございます。

11 ページの 36 行目からは「(4) 14 週間亜急性毒性試験 (イヌ)」。こちらが最終的に毒性学的な ADI を設定する基となっている試験になります。こちらは 20 mg (力価) /kg 体重以上の投与で、雄で ALP の増加が認められております。

12 ページの 5~6 行目です。こちらも吉田先生から修正いただいております。雄では 20 mg(力価)/kg 体重/日から出ていて、雌では 200 mg(力価)/kg 体重/日からですので、雄と雌で結果が違うということです。まずこの試験では 13 行目からありますように、雌では 20 mg(力価)/kg 体重/日、雄は 20 mg(力価)/kg 体重/日まで ALP の増加が出ていますので、NOAEL は設定できないということになります。

16 行目から、この結果を受けて更に低い用量で追加試験が行われておりまして、そちらでは影響が出ていないということですので、この 2 つの試験から結論としては 25~26 行目に書いてありますように、雄では 10 mg (力価) /kg 体重/日、雌では 20 mg (力価) /kg 体重/日という NOAEL が設定をされております。

12 ページの 28 行目からは「4. 慢性毒性及び発がん性試験」。ラットの 105 週間の慢性毒性/発がん性試験です。こちらに関しましては、飼料中濃度 1 %までの 105 週の混餌投与ですが、まず 1.0 %最高用量投与群の雌で体重増加抑制が認められております。また、0.33あるいは 1.0 %投与群の雌では 105 週において、慢性腎炎の発生増加が認められております。

これらの知見から NOAEL としては、雄では 1.0 %。これは 450 mg(力価)/kg 体重/日として、体重の記載が抜けております。摂取量の換算は FDA で試算されているものです。雌では 0.1 %。これは 55 mg/kg 体重/日ということで設定をしております。発がん性は認められなかったという結果が出ております。

「(2) 94 週間発がん性試験 (マウス)」に関しましては、こちらは慢性毒性との併合

ではなくて、発がん性試験として行っているというもので、発がん性は認められなかったという結論が書かれております。

「5. 生殖発生毒性試験」ですが、こちらに関しましては、全体的に江馬先生と桑形先生から直していただいております。まずラットの繁殖毒性試験でございます。こちらに関しては最高用量の投与ということで、流産あるいは妊娠期間の有意な延長等が認められております。児動物でも平均体重に有意な増加が認められているということがあります。

幾つかの奇形が見られておりますが、これらの変化は偶発的なものを考えられたとされています。

「(2) 2世代繁殖毒性試験」が36行目から。これは混餌投与で行われております。これに関しましては、次のページですが、いずれも影響がなかったということでございます。

「(3) 催奇形性試験(マウス)」と「(4) 催奇形性試験(ラット)」が行われておまして、14ページの10行目からのマウスの試験。こちらは最初の試験で母胎児の増加抑制傾向、あるいは平均胎児重量の有意な減少。事務局で資料にも基づいて、左眼は網膜ひだと書いておりましたが、江馬先生と桑形先生から網膜あるいは網膜皺あるいは網膜皺壁という修文をいただいております。それがみられております。

これらの影響がみられたということで、もう一回試験が行われておまして、それが21行目からあります。その再現されるかどうかを調べておりますが、それらに関しては再現性がなかったということで、結論としては最高2,000 mg(力価)/kg体重/日までの妊娠マウスで、脳、催奇形性は認められなかったという結論を出しております。

14ページの36行目からラットの催奇形性ですが、こちらに関しても催奇形性は認められなかったということで、平均胎児重量に有意な減少は見られておりますが、催奇形性については否定されております。また、豚で繁殖試験が行われておりますが、こちらにも影響はないという結果が出ております。

長くなりましたが、以上でございます。

○唐木座長 15ページの17行目まで説明をいただきましたが、2つに分けて、13ページの15行目の生殖発生毒性までで、今井先生、吉田先生、津田先生から修文あるいはコメントをいただいております。何か御意見はございますか。どうぞ。

○吉田専門委員 少しのみコメントさせていただきます。最初の原文は抄録の本文を参考にさせていただいて、本文が非常に簡潔に書かれていて、そのまま評価書になっていたのですが、例えば先ほど御指摘のあった参考資料5の53ページのマウスの13週試験の表

を見ますと、かなり詳しく様々な所見がございまして、その中から投与の影響だろうと思われるものを本文中にも反映させました。

NOAELが少し問題になるかと思って御確認いただきたいのですが、53ページの表の中の臨床検査所見で、真ん中辺りに3,000 ppmの所見としてRBCとヘマトクリット値の減少があつて、ずっと上に見ていただきますと、ヘマトクリット値の減少はずっと上まであるのですが、RBCの減少は3,000 ppmで1度影響がみられたが、10,000 ppmでは影響が消えているので、RBCは記載しなくてもよいかと思って、ヘマトクリット値の減少のみ残しました。

そうしますと雌での影響が、このカラムのずっと下を確認したところ、これしか毒性として挙げられるものはございませぬので、これのみで影響を最小中毒量としてよいかを御確認いただきたいと思います。

同じまとめ表の病理学的検査で、腎臓への影響が様々出ております。マウスですと通常観察されるものかなと感じております。例えば1,000 ppm、3,000 ppmなどにも少し所見がありますが、頻度が低いということと背景的なものであろうということで、これは影響としなくてもよいのではないかと思います。

ただ1点気になった所見は、尿細管の上皮変性が例えば1,000 ppmの雌の1例で出ております。1つ飛んで10,000 ppm、30,000 ppmでも記載があるのですが、1,000 ppmの1例については用量相関性がないということで、影響としないという判断をいたしました。マウスについては以上です。

ほかの一般毒性のデータについてもこのまとめ表を参考にして、必要であろうというものは追加させていただきました。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。吉田先生の御意見に沿って大体修文をしているということですが、ほかの先生方から何か御意見はございますか。

○津田専門委員 事務局にお伺いしたいのですが、この評価は基本的には抄録を基にして、オリジナルな報告書までさかのぼらないのですね。

○関谷課長補佐 そうです。

○津田専門委員 そうすると、ヘマトクリットの上昇も上まであつて、確かにそういうようにも見えるのですが、その値が例えば2~3%でほとんど意味がないということまで判断して、抄録に書いているとしたら、我々はローデータには戻れないし、普通は戻らないということだったような気がするのです、たとえばFDAなどの評価資料とそごがあった場

合など特別な時は別ですが、不完全なデータに基づいて、ここでいちいち議論をしなくてもいいのではないかと思うのですが、事務局はどういう判断でしょうか。

○関谷課長補佐 基本的には抄録の内容でということではありますが、その抄録から何か見えてくるところがあって、例えばこれまでもあったのは、海外の国際機関で行われた評価書の中身について一部確認をするなど問い合わせたこともありますので、そこは抄録で見られる範囲の中で見ていただいた上で、何か必要なものがあれば、確認できるものは確認するということをしてきています。

ただ、今回の剤はそれがかなり難しいようなことを聞いていますので、その場合にここに書いてあることをそのまますべて信じなければならないということではないですが、この範囲で判断できないものについては、無理していただくことは当然できないとは思いますが。実際に、場合によっては、この表のように抄録にも細かく書いてあるので、この表も抄録の一部であるので、ここから何か読み取れるところがあれば、そこは見ていただいて、場合によっては抄録に書いてある NOAEL とは違う判断も可能であれば絶対してはいけないということではないと思います。

○唐木座長 あまりはっきりしないことですが。

○津田専門委員 難しいと思いますが、評価書と違う NOAEL を書いたときに、その根拠は何だと言われるということも考えておかなければいけないので最初に事務局で実施してくれたような案でいいのではないかと思います。

○唐木座長 このような御意見がございましたが、委員の先生方、いかがでしょうか。この辺が評価の難しいところで、この場合は特にこの値がどうであろうと結論には影響しないですが、だからといってあまり軽く扱うわけにもいかないということです。

○関谷課長補佐 例えば JECFA の評価書などですと、基本的にはそれを追認するか否かということだと思いますが、それと違うのは、これは抄録でございまして、国際機関が評価をした内容ではなくて、飼料添加物の指定時に提出されているものなので、そこは位置づけ的には少し違うものがあるのかなと思います。

○津田専門委員 提出時にその委員会では内容を審査して、もし非常に不備などといったものがあるときには直すようになっているのではないのでしょうか。

○関谷課長補佐 資料として受け付けられないような内容でないかという観点では、見ておりますが、例えばこのような資料が出てきて、ここで行われている判断が本当に妥当かということまでは、我々として確実なことはいえないということではあると思います。

○唐木座長 基本的には評価が既に行われている。その評価のときに様々な資料を見てい

るはずで、我々はそれを全部見ているわけでもないので、前の判断を覆すとすれば、同程度の資料あるいはそれ以上の資料を我々がきちんと見て、覆すのであればそういう必要があるだろうというのが一般論だろうとは思いますが。

しかし、この資料を見た限りで、これは覆さなくてはいけないという大きなものが見つければ、それはまた違う話だろうと思いますが、その辺の判断をどうしたらいいかというところで御意見をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○高木専門委員 私もヘマトクリットの有意な減少が気になったのですが、やはり津田先生のおっしゃるように生のデータがないので、それが背景データ以内かどうかは判断できないので、これはそのままこちらの判断を尊重する形で残しておいてもいいのではないかと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。ほかに何か御意見はございますか。

それでは、ここで改めて判断を覆すということではなくて、前の判断どおりということにしておいてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、そのようにさせていただきたいと思えます。ほかに何かこの部分で御意見はございますか。どうぞ。

○舘田専門委員 細かいことですが、11ページの3行目に「多巣状ネフローゼ」という言葉が使われていますが、ネフローゼというと普通は低タンパク血症とかタンパク尿とか浮腫などの臨床的な症候群の表現が、多巣状という病理学的な言葉と一緒に使われているのですが、これはそういうような決まりというか、動物の腎臓の障害の評価でこのような表現が使われるということですか。

○関谷課長補佐 参考資料5の23ページの下から4～5行目にございます。この抄録で多巣状ネフローゼという言葉が使われております。FDAは同じ試験はあるのですが、参考資料5の88ページに14週のラットの記載がございまして、こちらでは多巣状とは書いていなくて、「An increased incidence of glomerulonephritis and renal tubular cell regeneration」としか書いていなくて、そこに当たるものがFDAには記載がないようです。

○舘田専門委員 言葉の中には、ネフローゼはないですね。

○関谷課長補佐 ないです。ただ、それは恐らくFDAにはその記載がないということかもしれないので、多巣状の原文についてはわかりません。

○舘田専門委員 私も腎臓は専門ではありませんが、多分そのFocal Glomerulonephritisのような糸球体の何か多巣性の炎症がある、そういう表現であるのかなと思います。ネフローゼは臨床的な症候群になってしまうので。

○唐木座長 訳として適当かどうかですね。わかりました。この点は専門家に確認をするということで、必要であれば訂正をさせていただくということで処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。

そのほかに何か御意見はございますか。もしよろしければ、そこから先の13ページの「5. 生殖発生毒性試験」から15ページまでで御意見をいただきたいと思えます。ここにつきましても、もう既に御意見をいただいておりますが、桑形先生、江馬先生から修文コメントをいただいております。

○関谷課長補佐 座長、確認をさせていただければと思えます。先ほどの結論ですが、基本的に抄録のものをとるということで、例えば先ほどの13週の試験につきましても、最後のNOAELとして抄録では雌も雄も3,000 ppmとしていて、修文をしていただいて1,000 ppmですが、これはそうすると3,000 ppmに戻すということによろしいでしょうか。

○唐木座長 抄録のままでいこうということでございます。

○関谷課長補佐 わかりました。

○唐木座長 「5. 生殖発生毒性試験」はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○関谷課長補佐 続きまして、15ページの「6. 遺伝毒性試験」からです。遺伝毒性試験については表2と3にまとめられておりますが、いずれも陰性の結果となっておりますので、特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられるとしております。

豚の飼養試験が16ページに幾つか行われております。いずれも大きな影響は出ていないということで、子豚に対する安全性に問題はないというような結論がされております。

17ページにも4つ目の試験がございますが、いずれも安全性に問題はないという結論がされております。

17ページの12行目から「8. その他の知見」。

「(1) 急性眼刺激性試験(ウサギ)」が行われております。これは洗浄するか、あるいは洗浄しない無処置の場合と2つ実施しておりますが、洗浄しない場合に影響が出ております。また、洗浄をしても軽度のものが出ておりますので、眼刺激性としてはわずかであるという結論になっています。ウサギの皮膚刺激性試験では、特段問題はないという結果が得られております。

30行目「9. 薬理的試験」ですが、エフロトマイシンのマウス、ウサギでの薬理試験ということで、こちらは宮島先生に修文をいただいております。マウスについては、これは腹腔内ということではありますが、活動低下や元氣消失等が観察されております。また、

ウサギに関しては 20 mg/kg 体重の投与で直後に死亡した例があったということ。あるいは体温、瞳孔では、静脈内投与で大きな変化は見られなかった。ただ、腹腔内投与では体温の低下が見られております。呼吸数や心拍数については、大きな変動は見られていないという薬理的な試験がされております。

18 ページで「10. 微生物学的影響に関する試験」ということで、こちらは食品安全委員会の調査事業として行った試験で、臨床分離菌に対するエフロトマイシンの記載されている濃度での MIC が調べられておまして、結果が表 4 にまとめられております。中で最も低い MIC₅₀ はこちらに記載されております細菌でした。

この結果から MIC_{calc} は活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90 % 信頼限界の下限值ということで、0.000482 mg/mL という MIC_{calc} が算出されております。

以上です。

○唐木座長 15～18 ページの説明でございますが、何かコメント、御質問はございますか。

○館田専門委員 MIC の 18 ページの表ですが、MIC₅₀ と範囲について、下から 2 番目の *Lactobacillus sp.* は記載のミスですか。MIC₅₀ は 128 オーバーで、範囲が 128 となっておりますが、範囲の中に MIC₅₀ が入っていない。

○関谷課長補佐 参考資料 5 の 115 ページが *Lactobacillus sp.* で、128 を超えるという不等号の記載が正しいです。済みません。

○唐木座長 ありがとうございます。128 以上に訂正をするということでお願いします。ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、「Ⅲ. 食品健康影響評価」の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 18 ページの 17 行目から、まず「1. 毒性学的 ADI について」ということで書いております。毒性試験において最も低い用量で投与の影響が見られたと考えられる指標としましては、イヌを用いた亜急性毒性試験におけるもので、こちらは修文されまして、最初は雌も雄もということで 10 mg(力価)/kg 体重/日としていましたが、ALP の増加は雄が低く発現していますので、雄の ALP の増加を基にした NOAEL の 10 mg (力価) /kg 体重/日ということで、それを根拠として、この NOAEL の 10 mg (力価) /kg 体重/日を使いまして、種差、個体差 10 の 100 を適用して ADI を 0.1 mg/kg 体重/日に設定をしております。

ここにつきましては、高木先生から御意見をいただいておりますので、これは追加の安全係数が必要ではないかということで御意見をいただいておりますので、そこについても御議論をいただければと思います。

微生物学的 ADI に関しましては、VICH のガイドラインの手法で、ここに記載のとおり計算がされております。先ほどの MIC_{calc} をもとに、大部分が糞中に排泄されてしまうというような抗菌剤ですので、細菌が暴露される分画には 1 ということで係数を使っております。結果としては、 0.0018 mg/kg 体重/日という結果になっております。

ADI も設定に際しましては、この微生物学的 ADI と毒性学的 ADI を比較しまして、より低い微生物学的 ADI の 0.0018 mg/kg 体重/日を採用するという案にしております。

以上でございます。

○唐木座長 ということですが、この点につきまして、御意見、コメントをお願いしたいと思います。最初に高木先生から追加の安全係数の話をお願いします。

○高木専門委員 イヌの 90 日試験で安全係数 100 と書かれているのですが、これは亜急性試験なのでイヌの慢性毒性試験から得られたデータではないのが 1 つ。腎障害がマウスにもラットにもイヌにもみられて、種を超えてみられているのが 2 点目。もう一つは、そのラットのデータで亜急性に比較して、慢性毒性試験でより低用量で腎障害が発現しているということを考えると、100 よりももっと大きなセーフティファクターを付けた方がよいのではないかという意見です。

○唐木座長 具体的には 10 かける 10 かける幾つにするのか。その辺はいかがですか。

○高木専門委員 FDA では 1,000 を付けているのですが、1,000 まで行った方がよいのか、そこまでは私もはっきりした意見は持っておりません。

○唐木座長 その辺がいつも問題になるところで、それぞれの症状をどのように考えるのか。機械的に全部 10 でいいのかということですね。

○津田専門委員 確かにイヌは 90 日ですが、これは慢性毒性試験が欠落しているわけではないので、すべてのものを見たうちで一番低いものを決めているので、慢性毒性試験でないという意味での 10 倍は要らないと思います。毒性が重篤であるということであるならば、また話は別ですが、ここは今までの例ですと、かけなくてよかったかと思います。

○唐木座長 ほかの動物では慢性毒性試験は実施しているということですね。このような御意見もございますが、ほかの先生方はいかがでしょう。

○吉田専門委員 イヌの ALP の結果ですが、追試がなされておまして、 10 mg(力価)/kg 体重/日の雄の ALP の減少が再現されていないのです。ただ、イヌなので個体差が激しいですから、イヌ数も十分確保できないということで、最初に出たデータは事実だろうと思います。次に出なかったのは個体差がたまたま出なかったということなので、その辺の ADI の決め手になるデータは再現性が得られていない点が多少気になりますが、イヌというこ

とで、そのまま採用していただくのがいいかと思いました。

○津田専門委員 もう一つ、10 mg(力価)/kg 体重/日でアルカリホスファターゼが上がっているということですが、これはそんなに重篤ではないだろうと思います。

○唐木座長 確かにイヌのデータですが、ALP が上がったということが非常に大きな問題なのかどうかということも考えますと、かけるにしてもそんなに大きな安全係数は要らないだろうという判断もできますが、高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員 確かに ALP の増加そのものは、それほど大した毒性ではないと思いますが、投与期間が 3 ヶ月はイヌの寿命からすると随分短い話で、1 年くらいするとより低用量でもっと重篤な腎障害が出る可能性がなきにしもあらずなので、私としては追加の係数が要るかと思っております。

○唐木座長 どうぞ。

○津田専門委員 賛成します。普通は半年以上でしますから。

○唐木座長 ほかの動物で慢性毒性試験を実施しているということも総合的に考えると、追加をもし付けるとしたら幾つくらいが適当なのか。マキシマム 10 ですから、多分マキシマムは不要だとは思いますが、その辺をどうお考えになるかの御意見はいかがですか。

○津田専門委員 ルートで平均をとって 3 くらいでいいと思います。

○唐木座長 どうぞ。

○今井専門委員 津田先生の妥協案が出ている中ではありますが、当初、高木先生がおっしゃったように、腎臓の障害については種を超えて出ているところがありますので、げっ歯類を使った慢性毒性試験でその辺りは担保できていると考え、追加の係数はかけなくてもよいのではないかと考えますが、いかがでしょうか。

○唐木座長 という考えもございます。この辺は実はかなり類似の例も幾つかあって、食品安全委員会としてどうするのかというところを、本当は今までの判断をずっと全部集めた中で、こういうときにはこういうふうを考えようというひな形が本当は欲しいところですが、ある意味では我々はそれを作っているところにもなるわけです。

今までの例を見ると、一番簡単なのは 10 をかけてしまうのが簡単で、しかし、それは必ずしも望ましくないこともよくわかっているところがございますので、ここは先生方の御意見をもう少しいただいて、なしから、あるいは 3 までという御意見が出ましたが、どうするべきなのか、ほかの先生方の御意見はいかがでしょうか。

結論から言うと、ここを幾つにしようとする最終的な ADI には全く影響がないという意味では気が楽ですが、これも一つの前例になるということを見ると、そう軽々に扱うわけに

はいかないということでございます。

○廣瀬委員 最後の食品健康影響評価で、イヌの NOAEL が 10 mg(力価)/kg 体重/日ですが、そこで安全係数を 1,000 にしたとしても、微生物学的な ADI よりも大きいので、最終的には微生物学的 ADI を ADI と設定したというようなことが一番楽な書き方ではないかと思えます。

○唐木座長 ありがとうございます。一番楽なのは、ここでは ADI は決定せずに、一応 100 で追加の係数は 1~3 までの案が出たと。しかし、いずれにしる、これは最終結論には影響しないので、これはペンディングにしておくということもないわけではないのですが、評価としてはどうなのかなという感じもいたします。

ここで 10 をかけてしまうと、これが前例になってしまうわけです。それは必ずしも望ましくないとは私は考えております。

○廣瀬委員 ただ、やはりイヌで慢性毒性試験が行われていないということですので、最終的に慢性毒性試験が 1 種類の動物になるわけです。そういうことを考えると、10 をかけてもそんなに悪くはないのではないかという気がします。確かに毒性の質のことを考えると、もう少し上かもしれないですが。

○津田専門委員 私が 3 と言ったのは、特に動物用医薬品などは全く慢性がない場合で 10 をかけていましたね。この場合は別の試験で実施していて、しかもアルカリホスファターゼなので間をとってという言い方をしたのですが、あまりそこも目一杯かけてしまうかどうかとも思っていて、そのくらいでどうでしょうか。

○唐木座長 どうぞ。

○酒井専門委員 過去の再評価の中で、これまでの経験的なもので立証されているわけがあります。そうすると、これには科学的な根拠がないと成り立ちません。係数を 3 にするにしる、10 にするにしる説明責任があります。安易に係数を 3 とか 10 などという議論ではなくて、先ほどどなたかが発言されましたが、このままでもいいという意見です。

○唐木座長 どうぞ。

○宮島専門委員 例えばもしイヌのデータがなかった状態で考えてみますと、ラット、マウスの慢性毒性の試験の結果を考慮することになるかと思えます。そうしますと 11 ページのラットの慢性の NOAEL の 20 mg(力価)/kg 体重/日が採用されることになるかと思えます。この結果でも、やはり腎臓に影響が出ております。

そうするとこれに 100 をかけた ADI は 0.2 mg/kg 体重/日という値になってきますので、イヌの結果から得られた ADI の 0.1 mg/kg 体重/日が、さらに安全な値として出たという

意味では、イヌの結果を採用して、慢性毒性の結果と比べても十分な値であるという考え方もできるのではないかと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。ということは、追加は不要であるということですね。

○宮島専門委員 はい。

○唐木座長 様々な御意見が出ましたが、最終的な結論には全く関係はないのですが、これを一つの前例として、こういうものをどういうふうを考えるのかという意味では、様々な御意見が出たのは大変ありがたいことだと思います。この御意見は議事録にそれぞれの理由が載りますので、こういった理由でそれぞれの御主張があったということを議事録に記載した上で、ここでは追加なしということで 100 をかけておくということよろしいでしょうか。

その後、こういったものを集めた上で食品安全委員会全体として、今、座長会で検討してはいるのですが、またこれをどうするのかということについては、参考にさせていただくということで処理をさせていただきたいと思いますが、高木先生、よろしいでしょうか。

○高木専門委員 はい。

○唐木座長 ありがとうございます。それでは、そのようにさせていただきます。

そのほかに何か御意見はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、御審議をありがとうございました。ただいま先生方に御了承をいただきましたところで、食品健康影響評価につきましては、微生物学的な ADI の 0.0018 mg/kg 体重/日を採用するというようにさせていただきたいと思います。それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 ありがとうございました。

○関谷課長補佐 修正する部分がございますので修正をさせていただいて、座長の指示をいただきながら、各先生の御確認をいただきながら修正をしたいと思います。本案につきましては委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いたします。

以上です。

○唐木座長 それでは、議事 3 の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 その他ということで、参考資料 1 と 2 を御説明いたします。

参考資料 2 を御覧ください。通知の紙が表にあります。これはポジティブリスト制度の導入のときに数多くの暫定基準が設定をされて、それをすべて評価していくという中で、

どういふ手順で食品安全委員会として行っていくかということをは明らかにした、これは厚生労働省あての通知ですが、昨年10月のこの専門委員の先生方のメンバーでの最初の御審議の中でも御紹介をしたところですが、この中で8ページにフローがございます。

厚生労働省がポジティブリスト制度を導入したときに暫定基準をたくさんの化合物について設定しました。評価依頼が来まして、食品安全委員会では今日も御審議いただいたようにADI等の設定をいたします。これを厚生労働省に通知いたしますと、推定の摂取量の試算を行って、こちらで設定をしたADIと比較をしてMRLという畜産物中の残留基準を設定していく。そういう流れになります。

その際にここの真ん中にありますように「報告」と書いて厚生労働省から矢印が右側に来て「暴露量の確認（該当する専門調査会にMRLを説明）」とありますが、こういう残留基準の設定案に関しての報告をなささいということで、決められております。そういう手順になっております。これを専門調査会の先生方に御報告した上で、必要であれば御意見をいただいて、厚生労働省に伝えるというようなフローになっております。

その後、厚生労働省ではWTO通報などをした上で、実際のMRLを確定して、告示をするという流れでございます。この報告に当たるものが参考資料1で、今回は2つの品目についてきております。

まずオラキンドックスというものです。これは抗菌剤で、7ページに経緯が載っております。食品安全委員会では20年3月18日に肥料・飼料等専門調査会、また、これは動物用医薬品の用途もありましたので、動物用医薬品専門調査会を経て、厚生労働大臣には21年10月1日に食品健康影響評価の結論を通知しております。

オラキンドックスに関しましては2ページに概要が載っておりますが、抗菌剤で現在は我が国では指定が削除されておまして、承認あるいは指定がございません。このオラキンドックスについては、食品安全委員会の食品健康影響評価の結論としては3ページに書いてございますが、遺伝毒性がかなり陽性のものがあって、遺伝毒性を有しているものと考えられた。あるいは発がん性試験でも腫瘍発生の明らかな増加は認められていないものの、発がん性を有する可能性は否定できないということで、オラキンドックスにADIを設定することは適当でないという結論を食品安全委員会から回答をしているものでございます。

これを受けまして、厚生労働省では3ページの一番下に基準値案がありますが、食品安全委員会における評価結果を踏まえ、オラキンドックスは食品に含有されるものであってはならないものとするということで、いわゆる不検出、検出されてはいけませんよとい

う決まりをつくるという案が出てきております。

したがいまして、通常ですとこれで残留基準が設定される場合には、推定の摂取量を試算するわけですが、これは不検出ということで、そのような基準にしたいという内容でございます。

2つ目がセフキノムというもので、9ページから報告書があります。こちらにも抗菌剤、セフェム系の抗生物質でございます。こちらに関しては遺伝毒性発がん物質ではないということで、ADIを設定しております。

食品安全委員会の結論ですが、15ページから評価のことが書いてありまして、16ページにかけてありますが、セフキノムについても微生物学的ADIに基づいてADIを0.0014 mg/kg 体重/日ということで、この内容で厚生労働省に回答をしているというものです。

これに基づきまして、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会で議論をしていただいて、基準値案を作成しております。それが18ページの表にございますが、この網かけで黒くなっている「基準値現行」がポジティブリスト制度導入のときに暫定的に決められたものです。今回それを見直して、左側の牛の筋肉では0.02 ppmというような、これらの基準を案としております。

この基準をもとに17ページに戻っていただきまして、6の(3)で「ADI比」と書いてあります。理論最大摂取量(TMDI法)という各畜産物に基準値の最大まで残留していると仮定をして、国民栄養調査結果で摂取量を試算するということになっています。

その試算をした理論最大摂取量がADIのどのくらいに当たるかということですが、最大に残留しているとしても、摂取量としては表にありますように、国民平均では7%、幼少児には若干多いですが、それでも24.2%ということで、この基準値案であればきちんとした管理ができるのではないかという内容で報告してきているものでございます。

以上でございます。

○唐木座長 以上の御報告でございますが、ただいまの御報告につきまして、御質問あるいはコメントはございますか。かつて我々が審査した剤ということでございますが、よろしいでしょうか。ありがとうございました。

それでは、そのほかに事務局から何かございますか。

○関谷課長補佐 次回の当専門調査会の予定ですが、今は5月12日水曜日の午後を予定しておりますが、品目などの都合などがありますので、また改めて御連絡を差し上げますので、よろしくお願いいたします。

○唐木座長 それでは、これで本日の議事はすべて終了いたしましたので、閉会をさせて

いただきます。どうも御協力をありがとうございました。