

食 品 安 全 委 員 会 肥 料 ・ 飼 料 等 専 門 調 査 会

第 49 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 23 年 11 月 2 日（水） 10：00～12：18

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 専門委員紹介

(2) 専門調査会の運営等について

(3) 座長の選出

(4) 動物用医薬品・飼料添加物（モネンシン）の食品健康影響評価について

(5) 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、江馬専門委員、
下位専門委員、高橋専門委員、津田専門委員、細川専門委員、山中専門委員、
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

(事務局)

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

5. 配布資料

資料 1 専門委員会職務関係資料

資料 2 専門調査会の審議事項について

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

資料 4 食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないとき等の取り扱いに
ついて

資料 5 食品安全委員会が既に食品健康影響評価の結果を有している評価対象に
ついて、食品安全基本法第 24 条の規定に基づき意見を求められた場合
の取扱について

資料 6 意見聴取要請（平成 23 年 11 月 1 日現在）

- 資料7 薬剤耐性菌の食品健康影響評価の進め方について
資料8 (案) 動物用医薬品・飼料添加物評価書 (モネンシン)
参考資料

6. 議事内容

○前田評価調整官 定刻になりましたので、ただ今から第49回肥料・飼料等専門調査会を開催させていただきます。私、食品安全委員会事務局評価課の評価調整官の前田と申します。座長が選出されるまでの間、私が議事を進行させていただきますので、よろしくお願いいたします。

このたび、10月1日付をもちまして、多くの専門調査会の専門委員の改選が行われました。そして、本日は改選後の最初の会合に当たりますので、まず初めに、小泉食品安全委員会委員長よりごあいさつをさせていただきます。

○小泉委員長 おはようございます。座ってあいさつさせていただきます。

このたび、本務がお忙しい中、食品安全委員会の専門委員をお受けいただきまして、まことにありがとうございました。既に内閣総理大臣から平成23年10月1日付で食品安全委員会専門委員として任命書がお手元に届いているかと思いますが、所属する専門調査会は委員長が指名することになっておりますので、先生方には肥料・飼料等専門調査会の専門委員としてお願いすることといたしました。

肥料・飼料等専門調査会は16名の先生方をお願いしております。飼料、飼料添加物、肥料あるいは動物用医薬品等について御審議いただくことになっております。また、薬剤耐性菌に対するワーキンググループにおいて、抗菌性物質に対する薬剤耐性菌の評価にも取り組んでいただくことになっております。先生方にはこれまでの知識や御見識を生かして御審議いただけると信じ、非常に心強く思っております。

専門調査会の役割、使命等につきましては、後ほど事務局から御説明いたしますが、僭越ながら私から3つほどお願いがございます。1つは長年食品安全委員会に御協力いただいている先生方は十分御理解いただいていると存じますが、この食品安全委員会はリスク評価を行う機関でありまして、リスク管理とは明確に区別すべきことは法律にも明記されております。したがって、中立・公正な立場から科学的にリスク評価をしていただきたいと存じます。2つ目は、科学的に丁寧にリスク評価をしていただくことは非常に重要ではございますが、科学者といえども考え方はそれぞれ異なるところもあると思います。今ある科学的知見に基づいて、適切かつ迅速に評価を行っていただければと存じます。3つ目は、食品安全委員会の専門調査会は原則公開で行っておりまして、世界的にも非常に透明性のある審議を行っております。本務がお忙しい中、丁寧にデータ等に立ち返って検討していただいていると感謝しております。この検討結果をぜひ専門調査会の席で御発言いただければと存じます。そうすることで傍聴の方たちにも先生方の科学的議論が聞けずし、また、情報共有もでき、理解も深まると思っております。本務がお忙しい中御負担

をおかけしますが、よろしくお願ひいたします。

最後に、先生方が今何期目か知らせてほしいとの御希望がありましたので、この委員会でも読み上げさせていただきます。順不同になっておりますが、今井先生は 3 期目、吉田先生 2 期目、江馬先生 5 期目、実は 5 期 10 年という制限がございます。桑形先生 2 期目、下位先生 4 期目、高橋先生 2 期目、唐木先生 5 期目、津田先生 4 期目、細川先生は 4 期目、宮島先生 2 期目、池先生 3 期目、戸塚先生 3 期目、舘田先生 2 期目、青木先生 5 期目、秋葉先生 5 期目、山中先生 1 期目ということになっております。どうか、今後ともよろしくお願ひいたします。

○前田評価調整官 ありがとうございます。

次に、本日席上に配付しております資料の確認をお願ひいたします。議事次第、専門委員名簿、座席表に続きまして、資料が 8 点、そのほかに参考資料が 1 点ございます。資料 1 が「専門委員職務関係資料」、資料 2 が「肥料・飼料等専門調査会分野の審議事項について」、資料 3 が「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ついて」、資料 4 が「食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときについて」、資料 5 が「食品安全委員会が既に食品健康影響評価の結果を有している評価対象について、食品安全基本法第 24 条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱について」、資料 6 が「意見聴取要請（平成 23 年 11 月 1 日現在）」、資料 7 が「薬剤耐性菌の食品健康影響評価の進め方について」、資料 8 が案でございますが、「動物用医薬品・飼料添加物評価書（モネンシン）」、そして参考資料が 1 部ございます。不足の資料等ございませんでしょうか。

それでは、議事に入らせていただきます。

まず、議事 1 の専門委員の御紹介についてでございます。今回、肥料・飼料等専門調査会の専門委員に御就任いただいた方を私からお名前 50 音順に御紹介させていただきますので、よろしくお願ひいたします。なお、このたび新たに就任されました山中専門委員におかれましては、抱負も含めまして簡単に自己紹介をお願ひできればと存じます。

それでは、御紹介いたします。

青木宙専門委員でございます。

秋葉征夫委員でございます。

今井俊夫委員でございます。

江馬眞委員でございます。

唐木英明委員でございます。

下位香代子委員でございます。

高橋和彦委員でございます。

津田修治委員でございます。

細川正清委員でございます。

続きまして、新任の山中典子委員でございます。

○山中専門委員 動物衛生研究所の山中でございます。

当時、農水省家畜衛生試験場というところに入りまして、そのときに飼料安全性研究部というところに配属になりました。それから、独法化しまして、安全性研究部ですとか安全研究チームというようなものを経まして、現在、病態研究領域ということなのですが、一貫して飼料安全法に基づく動物と、それから畜産物の安全性について研究を行ってまいりました。このような知見から少しでもお役に立てればと思います。よろしく願いいたします。

○前田評価調整官 ありがとうございます。

そして、続きまして吉田敏則委員でございます。

なお、本日は池専門委員、桑形専門委員、舘田専門委員、戸塚専門委員、宮島専門委員の5名の先生方におかれましては、御都合により御欠席と伺っております。

また、本日は食品安全委員会から冒頭ごあいさつをいただきました小泉委員長を初め、長尾委員、本専門調査会の副担当の廣瀬委員に御出席をいただいております。本専門調査会の主担当の熊谷委員でございますが、海外出張中で本日は御欠席でございます。

続きまして、事務局の紹介をさせていただきます。

食品安全委員会事務局の栗本事務局長でございます。

中島事務局次長でございます。

坂本評価課長でございます。

関谷課長補佐でございます。

安河内評価専門官でございます。

そして、この10月から新たに着任いたしました小澤評価専門官でございます。

福永評価専門官でございます。

平岡係長でございます。

森田技術参与でございます。

そして私、評価調整官の前田でございます。よろしくお願いいたします。

それでは、次に議事2の専門調査会の運営等についてでございますが、お手元の資料1をごらんください。こちら、大部の資料でございますので、ポイントのみにて簡潔に説明をさせていただきます。内容につきましては、食品安全基本法から専門委員の服務などについての資料でございますが、1枚おめくりいただきまして、1ページ目の食品安全基本法についてでございます。

この法律は平成15年に施行されたものでございまして、第1条がこの目的となっております。この5行目に記載してございますとおり、食品の安全性の確保に関する施策を総合的に推進することを目的とした法律でございます。

そして、2番目にリスク分析手法の導入ということでございまして、第11条に食品健康影響評価の実施ということで、この食品の安全性の確保に関する施策の策定に当たっては、人の健康に悪影響を及ぼすおそれがある生物学的、化学的若しくは物理的な要因又は

状態であって、食品に含まれ、又は食品が置かれるおそれがあるものが当該食品が摂取されることにより人の健康に及ぼす影響についての評価、これを食品健康影響評価と申しますが、それが施策ごとに行われなければならないという原則が記載されているところでございます。

そして、2 ページ目でございますが、この枠の中の 3 番でございますが、この食品健康影響評価につきましては、その時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正に行われなければならないとされているところでございます。

続きまして、3 ページの第 12 条でございますが、こちらはリスク管理に関する条文でございます。この食品の安全性の確保に関する施策の策定に当たりましては、途中で幾つかございますが、食品健康影響評価が行われたときは、その結果に基づいて、これが行われなければならないという規定がされているところでございます。

そして、4 ページ目でございますが、委員会の所掌事務ということで第 23 条でございます。本日の専門調査会などで主に専門委員の先生方をお願いするのは、この第 2 号の次条の規定により、又は自ら食品健康影響評価を行うことと。この次条の規定は関係大臣からの諮問の条項がございまして、必須的諮問事項と任意的諮問事項などがございまして、そういった農林水産大臣ですとか厚生労働大臣からの諮問に基づく健康影響評価、そして自ら食品健康影響評価を行うということが規定されているところでございます。それ以外にも幾つかございますが、大まかに分けまして、5 ページの枠の下の解説に書いてございますが、①が食品健康影響評価の実施、②が評価結果に基づいた行政的対応の確保、③がリスクコミュニケーションの推進、④が食品安全行政全般についての意見具申、これが食品安全委員会の所掌事務としての主な内容でございます。

続きまして、8 ページ目でございますが、専門委員に関する条項でございます。第 36 条に委員会に専門の事項を調査審議させるため、専門委員を置くことができると。そして、学識経験のある者のうちから、内閣総理大臣が任命すると。そして、非常勤という規定がされているところでございます。

続きまして、12 ページ目でございます。専門調査会の調査審議についてでございますが、第 1 に食品健康影響評価に関する調査審議の手順でございまして、このリスク管理機関から諮問を受けた場合、食品安全委員会は、その専門調査会に対して専門事項について調査審議を依頼すると。そして、自ら評価の場合も専門の事項について調査審議を依頼するというような手順でございます。

そして、2 番としまして、専門調査会は、評価書案を御議論の上、取りまとめていただくということでございます。その後、食品安全委員会に報告をされた後に国民からの意見、情報の募集を原則 30 日間行うこととされてございます。そして、その後にもた食品安全委員会に調査審議の結果について報告を受け、それをもとに審議を行い、評価結果を決定して関係するリスク管理機関に通知していくということでございます。

そして、第 2 の組織及び運営の一般原則でございます。

13 ページの①でございますが、専門委員は委員長が指名するということ。そして、②の専門調査会に座長を置き、専門委員の互選により選任すること。③に座長が会議の議長となること。④にあらかじめ座長代理を座長が指名ということが規定されてございます。

そして、第 3 の調査審議に当たって特に留意すべき点としまして、利害関係者の除斥ということで、後ほど説明いたします食品安全委員会における調査審議方法についてという食品安全委員会決定に基づきまして、専門調査会の判断により審議の公平さに疑念を生じさせると考えられる特別の利害関係を有する専門委員は、調査審議から除斥されるという規定がございます。そして、2 番の調査審議の公開ということで、本日のような形で会議、議事録、提出資料等も原則公開となっておりますが、個人の秘密、企業の知的財産等が開示されて、特定の者に不当な利益または不利益をもたらすおそれがある場合は非公開ということでございます。

そして、次に 14 ページでございますが、こちらにつきましては、先ほどの審議手順の流れを書いてございまして、リスク管理機関からの諮問内容につきまして食品安全委員会で意見を聞いて、そして、専門調査会での検討を本委員会で依頼することと決定し、専門調査会で御議論の上、評価書案を策定していただき、そして、国民からの意見・情報の募集の後に必要に応じて評価書案を修正し、本委員会に報告していただき、審議結果を決定すると。そして、厚生労働省、農林水産省等のリスク管理機関に評価結果を通知することとなっております。

そして、15 ページが運営規定でございまして、ここの第 2 条に専門委員の指名と座長の規定、そして、座長代理の規定が定められているところでございます。

そして、現在食品安全委員会に専門調査会が 12 ございます。そして、肥料・飼料等専門調査会の所掌事務につきましては、18 ページの枠の 3 段目にございますが、肥料・飼料等及び動物用医薬品（抗菌性物質、飼料添加物と共通の物質及び対象外物質に限る）の食品健康影響評価に関する事項について調査審議することが所掌事務でございます。

そして、19 ページ目が先ほどの利害関係者の関係でございますが、1 番目に書いてございますが、飼料添加物などの申請者からの依頼等によりまして、申請資料等の作成に協力された方、これを申請資料等作成者ということでございますが、そういった方が専門委員として会議に参加されている場合は、調査審議開始の際にその氏名を報告するというところでございます。原則として、その場合は会場から退出するという規定になってございますが、ただし書きがございまして、その当該委員又は専門委員の発言が特に必要であると委員会又は専門調査会が認めた場合に限り出席し、意見を述べることができるということでございます。

2 番目としまして、その審査申請者からの依頼等によらず作成資料であって、提出資料として利用されたものの作成に協力した方ということで、1 番よりは少し間接的な関与をされた方を利用資料作成者というふうに規定してございますが、こちらも同様に開始の際

に氏名を報告し、基本的には当該資料について発言することができないということとなっておりますが、こちらもただし書きでございまして、特に必要であると委員会又は専門調査会が認めた場合に限り意見を述べるができるという規定がされているところでございます。

続きまして、20 ページ目でございますが、食品安全委員会の公開について、委員会の開催予定日時、場所について公開し、そして、会議、議事録も公開、そして、意見や提出資料も公開ということでございます。ただ、すべてただし書きがついてございまして、個人の秘密とか企業の知的財産、そういったものに関係する審議の場合は非公開ということでございます。

そして、21 ページ目でございますが、専門調査会の調査審議以外の業務についてということでございます。ここでは 1 番目にリスクコミュニケーションということでございますが、この専門調査会における調査審議の状況、結果など正確な情報の提供に御協力を過去いただいてございますので、今後またお願いすることがあると思っておりますので、よろしくお願いたしたいと思っております。例えば (1) の意見交換会ですとか、あと 22 ページの (2) の食品安全モニター会議というものに御参加、御協力をいただいている場合がございます。

そして、23 ページ目でございますが、国際会合への出席ということでございます。こちらにつきましましては、国際会合に御出席いただきまして、海外のリスク評価機関との連携ですとか食品健康影響評価に必要な科学的知見の充実等に御協力をいただいているところでございます。また、国際リスク評価機関、JECFA などでございますが、会合メンバーの候補として専門家名簿に登録する専門家を定期的に募集してございますので、募集案内があった場合には対応する専門調査会の専門委員に周知をさせていただいているところでございます。

それから、24 ページ目でございますが、食品安全委員会で行っております研究や調査の関係でございます。この研究や調査につきましまして、中期的な計画案の策定や課題の調整についての御協力をいただくことがあると思っておりますので、その際はよろしくお願いたします。

それから、25 ページ目でございますが、これは食品安全委員会からのお願いではございませんが、国会から参考人招致ということで専門委員の先生方に参考人ですとか政府参考人として出頭を求めて、その意見または説明を聞くことがありますので、その際は御協力をよろしくお願いたします。平成 17 年度に 7 件ほどございましたが、それ以降は特にないという状況でございます。

そして、5 番目でございます。評価書等の英文翻訳についてということでございますが、この食品健康影響評価の結果を英訳してホームページに掲載し、海外への情報提供を現在行っているところでございます。そして、その訳する部分としましては、1 つ目でございますが、評価書の要約の部分、そして、食品健康影響評価の部分の英文訳をホームページ

に掲載いたしてございます。ただし、事務局において英訳の確認、修正を行い、仮訳であることを示す「Tentative translation」等を付記した上でホームページに掲載をさせていただいているところでございます。ただ、その評価結果以外のガイドラインなどにつきましては、ホームページ掲載前に関係の専門委員に相談して、「Tentative translation」等を付記した上でホームページに掲載をする予定でございます。

また、その評価結果について訳している内容について訳が間違っているとか、そういう御指摘があった場合、随時ホームページを更新させていただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

次に、27 ページの自ら評価、ファクトシート等に関する作業の進め方についてということでございます。国民に対して食品の安全について、1 番の 3 行目にございますが、Q&A とかファクトシートを策定して情報提供を行っているところでございます。そしてまた、企画等専門調査会という別の専門調査会において食品安全委員会が自ら評価を行うというような案件候補を募集したり、そして、絞り込んだりする場合にこの専門調査会にも御協力をいただくことがございまして、それが 28 ページの (2) に自ら評価案件の絞り込み段階ということで、2 段落目の 2 行目にございますが、必要に応じて関連する専門調査会または当該専門委員に対し、企画等専門調査会の審議結果を報告または送付し、科学的立場からのコメントを依頼するということがございますので、その際はよろしくお願いいたします。

そして、ファクトシートということがございますが、これは食品健康影響評価までは行かないのですが、現在知られている科学的知見を集めてまとめたものを情報提供すると。そして、これは事務局が作成をして行うものでございますが、最終的にこの 4 行目に書いていますが、関連する専門調査会において確認してもらうということで、事実関係に誤認がないかどうかについての確認をお願いすることがあると思っておりますので、その際はよろしくお願いいたします。

続きまして、31 ページの緊急時対応の専門委員に期待される役割についてということでございますが、2 の (1) にございますが、平時及び緊急時から関連する情報及び科学的知見を御提供いただければというふうに思います。また、(2) にございますが、食品安全委員会の会合を臨時に開くことがございますので、そういう緊急時における委員会の対応を決定する場合に、専門委員等の出席を求め、専門的見解を示していただくこともあるので、その際はよろしくお願いいたします。

それからまた、32 ページの (3) にございますが、専門調査会の緊急的な開催をお願いすることがございますので、その際はよろしくお願いいたします。

それから、34 ページでございますが、専門委員の服務についてということでございます。専門委員の先生方におかれましては、非常勤の国家公務員ということでございますので、国家公務員法の規定が適用されるところでございます。ですので、1 番の服務の根本基準、3 行目にございますが、国民全体の奉仕者であるということでございます。そして、

2 番目の法令及び上司に従う義務の 3 行目に記載されていますが、食品安全委員会委員長の専門の事項の調査審議に係る職務上の命令に従うことが義務づけられているということでございます。そして、3 番の争議行為等の禁止、そして、35 ページの 4 番目の信用失墜行為の禁止などが規定されてございます。

それから、5 番目の秘密を守る義務、守秘義務の点でございますが、専門調査会の審議前に情報が外部に漏れるとか、あと、審議結果が決定してもほかの国に関する情報とか国際機関に関する非公開情報、そういうものを公にすることで信頼関係を損なう場合もございます。また、調査審議の際に得た個人情報とか知的財産に関する情報ということで個人、法人の利益を損なう場合がございますので、専門委員の方々には守秘義務が課せられてございます。また、こちらは専門委員をおやめになられた後も課せられるというものでございます。

そして、6 番の職務に専念する義務の 2 行目にございますが、専門調査会の開催時間、各種の打合せの時間など所定の勤務時間内は全力を挙げて職務の遂行に専念すべきという規定がございます。そして、7 番に違反した場合の処分の規定がございます。

下の括弧の中についてでございますが、こちらにつきましては、よくマスコミなどから専門委員としての立場からではなくて、一専門家として食品の安全性の確保について個人的な見解でいいから教えてほしいというような取材が来ることがあるかもしれませんが、そういう場合に個人的見解をおっしゃることにつきましては、直ちに国家公務員法の服務規定に違反したり、懲戒事由に当たることはございませんが、その場合におかれましては、食品安全委員会の見解であるという誤解を招かないように御留意いただければと思います。よろしく願いいたします。

そして、36 ページからが現在行っています食品健康影響評価の技術研究ということでございまして、37 ページに現在行われている研究課題が 20 課題記載されているところでございます。

それから、38 ページが食品安全総合情報システムということで、ホームページからさまざまな情報を検索することができることとなっております。そして、39 ページが食品安全委員会事務局の組織図で、職員合計が 58 名、評価課が 27 名という構成で現在進めているところでございます。

その後、食品安全基本法と基本的事項について後ろにつけてございますので、またごらんいただければと思います。

以上でございますが、内容につきまして何か御質問、御意見はございますか。

それでは、ただ今説明いたしました内容につきまして御確認いただき、また御留意いただきまして、専門委員をお務めいただきたいと存じます。

次に、議事 3 でございます。本専門調査会の座長の選出をお願いしたいと思っております。座長の選出につきましては、食品安全委員会専門調査会運営規定第 2 条第 3 項により、専門調査会に座長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により選任することと

されております。いかがでしょうか。どなたか御推薦ございませんでしょうか。

○青木専門委員 個人的に唐木先生に継続していただければと思います。よろしくお願ひします。

○前田評価調整官 ほかに御意見ございますか。江馬先生。

○江馬専門委員 私も唐木先生が適任だと思います。

○前田評価調整官 ほかに御意見はございますか。

では、ただ今、青木専門委員と江馬専門委員から唐木専門委員を座長にという御推薦がございましたが、いかがでしょうか。

ありがとうございます。それでは、御賛同いただきましたので、座長に唐木専門委員が互選されました。

それでは、唐木専門委員、座長席にお移りいただきたいと思ひます。

それでは、唐木座長から一言ごあいさつをお願いいたします。

○唐木座長 改めて唐木でございます。先ほど何期という小泉委員長のお話を伺っていたら、4人ばかり5期10年を務める人がいるようですが、私もその一人になってしまいました。この間、この専門調査会で多くの先生方の御協力を得て審議を進めてまいりましたが、引き続き先生方の御協力を得て、先ほど委員長がお話しされましたように、中立かつ科学的な立場から、しかも、できる限り迅速に評価をするという立場で評価を行わせていただきたいと思いますので、御協力をよろしくお願ひいたします。

○前田評価調整官 ありがとうございます。それでは、これ以降の議事の進行を唐木座長にお願ひいたします。

○唐木座長 それでは、議事の進行を引き継がさせていただきます。

まず、食品安全委員会専門調査会運営規定第2条第5項に座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者がその職務を代理するというように規定をしてあります。津田専門委員にぜひ座長代理を務めていただきたいと思います。指名をさせていただきたいと思ひますが、いかがでしょうか。

ありがとうございます。それでは、津田先生、よろしくお願ひします。一言ごあいさつを。

○津田専門委員 承知しました。力不足ですが、よろしくお願ひします。

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、引き続き資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、資料2から御説明をさせていただきます。

先ほど専門委員の先生方の職務に関する御説明をさせていただいたところですが、この肥料・飼料等専門調査会分野の審議事項の中身について少し具体的なところを簡潔にポイントに絞りまして、御説明させていただきたいと思ひます。

資料2をごらんいただければと思ひます。

先ほど出てきました食品安全基本法、この24条第1項で食品安全委員会に意見を聞か

なければならない事項が定められております。その中にある事項として、1番としては、まず食品衛生法のこれはいわゆる残留基準値を定めようとするときということになります。これまでの事例として、もちろんこれ以外にもありますが、代表的なところを書いております。こういった飼料添加物、動物用医薬品についての残留基準値をつくる場合に食品安全委員会に諮問があるということになります。

それから、2番ですが、これは肥料ですが、肥料取締法に基づいた公定規格がございます。それを設定したり変更もしくは廃止をしようとするとき、これも諮問があるということで、これまで普通肥料のけい酸加里肥料の公定規格の変更、そういった事例がございます。

それから、3番でございますが、こちらは飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律、飼料安全法でございますが、飼料添加物を指定しようというときにはやはり諮問が来るということになります。これまでの事例としては、ギ酸カルシウム、タウリン等について御審議をいただいたところでございます。

それから、4番としては、こちらは動物用医薬品ということですが、この専門調査会では動物用医薬品のうちの抗菌性物質等について御審議をいただきます。その動物用医薬品の承認あるいは再審査を行おうとするときということで、これまでの事例としてはここに書かれているようなものがございます。

資料をめくっていただきまして、5番ですが、こちらは24条第2項と書いてありますが、これは通常ですと、例えば残留基準をつくる場合にはあらかじめ食品安全委員会に厚生労働大臣から諮問があるわけですが、そのいとまがないようなときには、先にその基準をつくるということが認められています。基準をつくった後に相当の期間内に食品安全委員会に諮問を行うというような仕組みになっていまして、これがポジティブリスト制度の導入に伴って暫定基準が決められているようなものに関しての評価依頼というものが来るということで、これについてはこれまでここに書かれているような事例がございます。また、ポジティブリスト制度の導入に伴って、対象外物質というもの、これが指定されておりますが、こういったものについても同様に評価依頼が来る、そういった事例がございます。

それから、6番ですが、これは同じ食品安全基本法第24条第3項ということで、こちらはいわゆる任意で関係各大臣、厚生労働大臣あるいは農林水産大臣から評価依頼が来るという案件でございます。本専門調査会に関係するものとしましては、薬剤耐性菌に関するもの、これは薬剤耐性菌に関するワーキンググループで御審議いただいておりますが、そういった事例がございます。

こういった内容の御審議をこれからしていただきたいということで、よろしくお願いたします。

続きまして、資料3ですが、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ついてということで、これが先ほど来お話をしておりますポジティブリスト制度導

入に伴って、暫定基準が定められている動物用医薬品あるいは飼料添加物についての実施手順ということになります。

このポジティブリスト制度が導入されて、平成 18 年に施行されておりますが、非常に多くの物質の評価を食品安全委員会が行わなければならないという状況の中で、その評価をどうしていこうかという実施の手順について定めたものでございます。そういった成分のほとんどにつきましては、こちらの資料の 2 枚めくっていただいて、下にページ数で 3 ページと書いてあるところがございますが、審議の効率性を考えまして、この真ん中の少し下のあたり、②とありますが、リスク評価に用いる資料として、評価に用いる資料はこの我が国政府機関が作成したリスク評価書あるいは b の国際リスク評価機関、これは JECFA 等ですが、あるいは外国政府機関のリスク評価書、EU の EFSA 等、あるいは EMEA など、そういったものに基づいて効率的に評価をしていこうというような手順があらかじめ定められております。ということで、本日この後御審議いただくモネンシンに関しても、こういった実施手順に基づいて御審議をいただくということになります。よろしく願いいたします。

それから、駆け足で恐縮ですが、資料 4 をごらんいただきたいと思います。

先ほど申し上げましたように、関係大臣から、農林水産大臣あるいは厚生労働大臣から何か施策をするときに食品安全委員会に評価を依頼するという法律で決まっておりますが、すべてを評価依頼してくるということの必要性に関して、必要が余りないものもあるだろうということで、法律で食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときという規定が定められています。その場合には、食品健康影響評価を行わないということになります。これは通知文書なので少しおわかりになりにくいかもしれませんが、この資料 4 の 1 ページ目、2 ページ目に書かれているのは、例えばイヌやネコに使う動物用医薬品を承認しようとする場合には、もちろん食品安全委員会には聞かなくてもよいだろうと、評価が必要ないだろうということ。あるいは既にもう承認されているものと変わらないような、ゾロ品のようなものであればよいだろうというようなことが規定をされているものでございます。

もう一つ、2 枚目にありますものも、これも対象動物が愛玩用のものを対象としていれば、これは食品健康影響評価は要らないでしょうと、そういう取扱いとされているものでございます。

また、肥料も最後のページですが、公定規格の設定あるいは変更は必ず諮問しなければいけませんよということになっております。その中でも例えばこれに関しては、人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであると。実態上として何も変わらないというような、そういうものに関しては評価が明らかに必要でないときに該当すると、そういう判断をされております。そういったものに関しては、食安委での評価を必要ないという扱いになりますので、こちらの専門調査会にも御審議をいただくということはないということになります。

それから、続きまして資料 5 でございますが、こちらも食品安全委員会の決定事項ということで、既に 1 回評価を食品安全委員会が行った案件に関しまして、さらにもう一度あるいはもう二度、三度と評価依頼が来ることがございます。それは例えば動物用医薬品ですと、承認の際に評価を行って、後に再審査の際に評価依頼が来るといったようなことがあります。そういった場合に、1 度評価したものをどういうふうな取り扱いをするかということの規定しております。後ろのページですが、こちらの 2 の取り扱いの流れ図というところに書いてございますが、既に評価を 1 回行っておりますので、その後新たな科学的知見が存在しない場合、確認できないときには明らかに不要だと、評価しなくてもよいですよというような取り扱い、あるいは新しい科学的知見が存在する場合、既に評価を行った結果に影響が及ぶかどうかということ判断しまして、その可能性があると思認められない場合に関しましては、専門調査会での御審議をいただかないで食品安全委員会の親委員会のみで評価書を答申すると、そういった取り扱いもしております。

それから、続きまして、資料 6 は意見聴取要請ということで、これは毎回の専門調査会の際に審議中あるいは諮問を受けているようなものに関してまとめているものでございます。後ほどごらんいただければと思います。

資料 6 まで以上でございます。

○唐木座長 ただ今資料の説明ありましたが、何か御質問、そのほかございますか。

はい、どうぞ。

○江馬専門委員 先日の食品添加物の調査会で評価書評価をした際に、原著に当たったものについて NOAEL を設定するという事になったはずなのですが、この専門調査会では、やり方が違うという理解でよろしいですか。

○関谷課長補佐 例えばポジティブリスト制度の導入に伴った暫定基準が定められたものに関しては、先ほどの手順にのっとり行いますので、基本的には JECFA などそういったところの評価書をもとに行います。ただ、例えば非常に判断が難しいようなところで、もとのデータが必要であるという場合にはそれも判断の一つの材料としてこれまでも使ってきていますので、入手ができる場合には、必要であれば入手をして、それをもとにして評価を行うということもされてきてはおります。

○江馬専門委員 答えはそういうことだと思うのですが、はっきりしないんですね。暫定値が決まっているものなら信頼できる評価書をベースにやるということで、先日の食品安全委員会のものとは別だという意識でよいんですね。

○坂本評価課長 添加物につきましては、添加物のガイドラインがありますので、添加物の方ではそういう議論がなされております。ポジティブリスト制度の関係につきましては、今説明しましたように、ケース・バイ・ケースにならざるを得ないところはありますが、添加物の方ではガイドラインに沿って、それをどう解釈するかという議論があったということですが、ポジティブリスト案件についてはそのようなガイドラインまではいっていないので、今御説明した資料がベースになって、その上でどう判断するかということになり

ますので、厳密に別かと言われると、科学的な議論をしているときはどうしても似たような議論に陥るといことはあるのですが、ベースとなる文書的な規定は今のところ添加物の方は別にあると、そういう整理になります。

○江馬専門委員 現実的に考えて、暫定値が決まっているものは信頼できる評価書をベースにして、緩やかにという表現は悪いのですが、そういうニュアンスでよいのですね。疑いがなければ原著にまでしっかり当たらないという考えでよろしいのですか。

○関谷課長補佐 それはそういう考えでございます。

○坂本評価課長 まさに今、先生がおっしゃられた疑いというところとちょっとその用語が適切かどうかというところは少し議論があるかもしれないのですが、原著に当たる必要があるという御議論になればそこはありますが、そうでない限りにおいては今、先生のおっしゃったやり方ということになろうかと思えます。

○唐木座長 よろしいでしょうか。ほかに何かございますか。よろしいですか。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、資料 7 をごらんいただきたいと思えます。

薬剤耐性菌の食品健康影響評価の進め方についてということで、家畜に抗生物質、合成抗菌剤などの抗菌性物質を使用すると薬剤耐性菌が選択をされまして、それが食品を介して人の健康に影響を与えるということについての評価を行っておりまして、その調査審議の進め方についての取り決めの文書でございます。

こちらに関しましては、本肥料・飼料等専門調査会と、それから微生物・ウイルス専門調査会、この 2 つの専門調査会の合同で審議をするということになっております。この 2 つ合わせましてワーキンググループということで御審議をさせていただいてきているところでございます。こちらの規定に関しましては、変更点はございませんが、引き続き薬剤耐性菌についての評価もさせていただくということになります。

1 枚めくっていただきますと、名簿案がございますが、肥料・飼料等専門調査会からこのワーキングに入らせていただいている専門委員の先生方のメンバーは変更ございません。引き続きよろしくお願ひしたいと思えます。それから、微生物・ウイルス専門調査会では、荒川先生が御退任されて、ワーキングからも御退任ということになっております。

資料 7 については以上でございます。

○唐木座長 ということで薬剤耐性菌ワーキンググループのメンバーについては、本調査会からはこの 6 人の先生方が引き続き委員としてご参加いただくということですが、この名簿についてはよろしいでしょうか。

それでは、このメンバーについては御承諾をいただいたということにさせていただきます。

それでは、次は議事 4、動物用医薬品・飼料添加物モネンシンの食品健康影響評価について事務局の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、資料 8 番をお願いいたします。

4 ページに審議の経緯が書いてございます。こちらは先ほどから出てきておりますポジティブリスト制度導入に伴いまして、暫定基準が設定をされている動物用医薬品及び飼料添加物両方の用途があるものでございます。2007 年の 3 月に厚生労働大臣から要請が来ております。

このモネンシンに関しましては、6 ページに概要が載っております。用途は抗菌剤ということで、後ほど出てきますが、主要な成分としてはモネンシン A ということで、その化学名、分子式を載せております。構造式に関しては A、B、C ということで書いてございます。モネンシンはこの *Streptomyces cinnamonensis* が産生するポリエーテルカルボン酸系のイオノフォア抗生物質ということでございます。発酵法により類縁体の A、B、C、D の混合物として製造されるということですが、98 %が A だということがされております。それから、精製法により菌糸体、結晶、再結晶の形で存在するというものでございます。抗コクシジウム活性、それから抗菌活性の両方を示すということで、細菌としてはグラム陽性菌に有効ということで、海外では動物用医薬品としてコクシジウム症の治療等に使用されています。それから、ヒトでは人用医薬品としては使用されていないということですが、日本ではモネンシンナトリウムが飼料添加物として指定されているというものでございます。

この評価書では、先ほどお話にありましたが、国際機関の評価書に基づいて毒性に関する主な知見を整理しております。JECFA、EMEA、EFSA のレポートあるいは飼料添加物の指定時の試験成績も一部引用しております。

まず、薬物動態試験でございますが、1 としてラット、牛及び羊ということで書かれておりますが、主に肝臓で代謝されまして胆汁に排泄をされるということで、排泄経路としては糞中が主ということで、尿中の排泄は低いということで、これは全体的な傾向としての動物種でもそのような結果が得られております。この 7 ページで細川先生から幾つかの修文をいただいております。

7 ページの 33 行目からラットの試験がございまして、これも先ほど申し上げたように、主に胆汁への排泄というようなことが見られております。

8 ページの 4 行目からの試験なのですが、こちらは細川先生と秋葉先生から修正をいただいております。1 つ事務局のほうから御審議をいただければと思うのですが、この試験の設計が強制経口投与で 4 時間または 24 時間と書いてありまして、暴露時間が 4 時間と 24 時間ということのように書いてあるのですが、強制経口投与でそういう試験設計というか投与形態が考えられないので、JECFA の記載についてどのように考えたらいいかというところで、もしかしたら 4 時間目あるいは 24 時間目の組織を調べたということなのかもしれないのですが、その辺の御見解をお聞きできればと考えております。JECFA の記載としてはこのような記載になっております。この試験の結果としては、血清中よりも肝臓であったり、あるいは十二指腸、空腸で高い放射活性が検出をされているというようなデータでございます。

また、その下にも標識モネンシンを使った試験がありますが、主に糞便中に排泄をされているというデータとなっています。

8 ページの下からイヌの薬物動態試験がございますが、9 ページにかけまして標識モネンシンは速やかに吸収されるということで、投与 3 時間までには放射活性が急速に低下をしているというようなデータになっております。また、イヌにおきましても、胆汁排泄が主要排泄経路だということが示されております。また、牛の薬物動態試験が 13 行目からございますが、こちらでは子牛の吸収率が投与量の 36 から 40 % というようなデータがあります。やはり主要排泄経路は糞中というデータになっております。また、その下に幾つか試験がございますが、血漿中あるいは血清中へのモネンシンの移行は大きくないというような、そのようなデータになっております。

10 ページにも続いて牛の薬物動態試験が載っております。13 行目には標識モネンシンを使った単回経口投与の試験がございますが、こちらではモネンシン、それからモネンシンの代謝物は血漿、肝臓及び乳に検出されたということでございます。その下の試験の修正は秋葉先生から修正をいただいております。牛でもやはり肝臓で最高の放射活性が見られております。

それから、羊でも試験が行われておりまして、26 行目以降にあります。やはり大部分が糞中に排泄されるというようなデータとなっております。

11 ページに豚の試験が載っております。こちらにも回収率、これは非標識のモネンシンでまず馴化をした後に標識モネンシンを投与した試験でございますが、放射活性自体の回収率が余り高くないということですが、やはり大部分は糞中に排泄をされているというデータでございます。放射活性の非定量的な回収の理由は不明であったというようなことが書かれております。同様の試験がその下の 12 行目からございます。

それから、21 行目から羊、山羊、豚について、代謝プロファイルはすべての動物種において質的に類似しているというようなことが示されています。すべての動物種において数種類の代謝物が同定されたが、総残留の 10 % 未満であったということが書かれております。

また、29 行目からは鶏と七面鳥ということでございますが、やはり排泄経路は糞中ということでございます。12 ページにかけて鶏の試験が続いております。12 ページの 17 行目からの試験では、投与量の約 75 % が投与 3 日以内に排泄物中に消失したということです。こちらでは静脈内投与と比較をしまして、強制経口投与後の生物学的利用率は約 65 % だったというようなデータが得られております。

25 行目から代謝試験でございますが、ラット、イヌ、牛、馬、豚と、これらの動物種の肝臓、胆汁、糞中において 50 以上の代謝物が検出されるということでございます。ただ、子牛における試験では糞中の標識の 50 から 68 % が代謝されていないモネンシンだったということが示されております。こちらでは HPLC 分析による基質の消失率の測定により推定されるモネンシンの肝ミクロソームを用いた総代謝量については、牛が最高で、

ラット、豚、鶏で中程度までは最低ということでございます。細川先生から修正をいただいております。代謝プロファイルは単一で有意を占めるような代謝物が存在しないということが書かれております。モネンシンの代謝物は主に O-脱メチル化あるいは幾つかの位置の水酸化ということが主な代謝経路ということでございます。

また、フラグメンテーションや抱合については確認をされていないということでございます。活性を調べるために十分な量のモネンシンの代謝物を得るのは困難ということなのですが、O-脱メチルモネンシンを含む 4 つの代謝物についての試験では、それらの代謝物の抗菌作用あるいは抗コクシジウム作用、細胞毒性、強心作用、イオノフォア作用いずれも少なくとも 10 から 20 倍低いということで、代謝によってモネンシンの活性の大部分が除去されるということが示されたとしています。

また、このフェノバルビタール処置ラットでの試験において、モネンシンはチトクロムの P450 の基質であるということが示唆されておまして、その下には CYP3A の化学的誘導物質により処理したラット肝ミクロソームにおける試験がされておりますが、これで CYP3A の関与が示されているということでございます。

また、22 行目からヒトの肝ミクロソーム、それから馬、イヌ、これが比較をされております。まず、ヒトで多数のドナー、これは白人その他の男女ということですが、それらをイヌと馬のミクロソーム試料と比較をしておまして、すべての動物種において一次速度式に従って代謝をされるということです。ヒトにおけるモネンシンの代謝回転はイヌと類似しているということですが、馬ではヒトとイヌのわずか 10 %ということが示されております。

34 行目以降には残留試験がございます。残留試験については多くの動物種で行われておりますが、14 ページから牛の試験がございます。こちらは標識の化合物を使った 1 日 2 回の経口投与ということでございます。これに関しては、乳汁中の未変化体モネンシン濃度は、HPLC では定量限界未満であったということですが、質量分析ではモネンシンと、それから代謝物の M6 というもの、それから、これは脱メチル化ケト誘導体、脱カルボキシル化物というものですが、これが同定をされております。乳汁中の放射活性は約 2 %ということですが、乳汁中の放射活性の約 26.5 %は内因性の脂肪酸に取り込まれているというようなことがわかっております。また、組織ではやはり肝臓に残留が多いというような傾向でございます。肝臓の LC/MS の分析では、モネンシンと代謝物の M1、M2、M6 が同定をされております。そのほか極性誘導体のものについては未同定であるとされています。

その後、牛の試験が続きますが、いずれも肝臓で残留濃度が高いというようなデータが得られております。15 ページにかけまして牛の試験が続いております。

15 ページの 12 行目からは泌乳牛の試験がございます。こちらは HPLC の MS/MS でやった試験がございますが、モネンシン A は組織及び乳汁中にごく低濃度で検出されたのみであったというようなこと。やはり肝臓で最高値であったというようなことござい

ます。その下に幾つか試験がございますが、やはり同様な傾向の肝臓で高い濃度が検出されるという傾向でございます。

16 ページには羊、山羊の試験もございます。こちらについてもやはり肝臓中に検出をされるというようなデータがございます。

16 ページの 28 行目、残留試験の豚でございますが、こちらに関しても、やはり肝臓で多くなっております。17 ページにかけまして豚の試験が続きますが、4 行目からの試験では 5 日間の混餌投与ということで、こちらではやはり肝臓中で検出をされているものですが、バイオオートグラフィーあるいは HPLC で分析をすると、モネンシンは検出されなかったというようなデータが得られております。

20 行目から残留試験の鶏の試験でございますが、こちらは肝臓と、それから脂肪、脂肪付きの皮膚ということですが、そちらで高い傾向がございます。17 ページから 18 ページにかけましての試験においても、やはり肝臓、それから脂肪では休薬 1 日目でもこの表 2 に示すように検出をされているというデータが得られております。また、18 ページの 14 行目からは幾つか産卵鶏におきます卵への残留試験ということで、濃度は高くはないのですが、卵への移行が見られているというデータになっております。

18 ページの一番下にやはり鶏の試験がございますが、結果が 19 ページの上の表 3 に示されております。やはり脂肪付きの皮膚が一番検出がされているという傾向です。これは 8 行目からの七面鳥におきまして、やはり皮膚/脂肪が高いということで、七面鳥のこの表 4 の試験に関しましては、全体的には鶏よりも組織中残留濃度が低いということですが、皮膚/脂肪は例外であり、結論が出せなかったというようなことも考察として書かれております。

20 行目からは七面鳥の 1 点のみのデータでございますが、休薬 0 日での値ですが、こちらでは肝臓が一番高いというようなデータになっております。そのほか 20 ページでは、うずらについて、これは肝臓についてですが、肝臓サンプルからも検出されなかったということです。それから、残留マーカーについては EMEA ではモネンシン A が残留マーカーとして最適であるということが示されておりますが、肝臓でも約 6.8 %ということで、マーカー自体の比率は、ほかの組織も含めて低いというようなことが考察をされております。

以上でございます。

○唐木座長 20 ページの中ごろまでの説明がありましたが、ここまでの部分では先生方から様々な御意見をいただきまして、その部分は修正をさせていただきます。

事務局から 1 つ問題点として出されたのは、8 ページの 5 行目ですね。4 行目から 5 行目、標識モネンシンナトリウムを 4 時間または 24 時間強制経口投与したと、これは明らかに翻訳の間違いだと思えます。後のほうを見ても、10 行目には血清及び組織中の放射活性は 24 時間まで有意に低下したとあるので、これは単回投与して 4 時間あるいは 24 時間後に各組織の放射活性を測定したというふうに解釈するのが順当だと思いますので、

そのようにここは修文していただくということにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

そのほか何か今までの部分で。はい、どうぞ。

○細川専門委員 これもちよっと訳の問題なのですが、評価書の 7 ページ目の 29 行目、反すうではないかと、はてなマークで事務局に送ったのですが、これはもとを見ると、**monogastric** と **polygastric** と書いてあるので、私は動物のこういう細かいところはわからないのですが、動物の専門家の方で **monogastric** と **polygastric** が直訳するともとの訳になると思うのですが、その辺どうなのでしょう。細かいことです。

○唐木座長 単胃とすれば複胃が対照としてはよい言葉かもしれませんが、複胃は大体反すうですから、意味としては間違いはないですが、複胃のままよいですね。

では、それぞれに複胃にもう一度直してください。

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、引き続き次の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 20 ページをごらんいただきたいと思います。

20 ページ、遺伝毒性試験からでございます。遺伝毒性の試験については、この表 6 と次のページの表 7 に結果が載せてございます。結果としては陰性ということでございますが、表 6 の一番下のカラムの染色体異常試験で、脚注に書いてございますが、低用量並びに中間及び高用量の 4 時間+S9 で倍数体の増加、19 時間-S9 では倍数体増加なしという知見が得られております。それにつきまして、21 ページに考察を書いてございますが、事務局の元の案では EMEA、EFSA を引用して書いてございましたが、下位先生からその事務局案が回りくどいので、簡潔にということで 18 行目からの修文案をいただいております。これを御説明させていただければと思いますが、各種遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であったと。*in vitro* 染色体異常試験では、S9 非存在下の低用量並びに S9 存在下の中間及び高用量の 4 時間培養において倍数体を有する細胞が増加した。S9 非存在下では、培養時間を 19 時間に延長すると倍数体は見られなかった。倍数体は核内倍加の誘導を示すものであると考えられ、通常、染色体の倍数性はがんの発生に関連していないとされている。いずれの処理条件においても、染色体異常の増加は示されなかったということで、この考察をもとに、以上よりモネンシンは、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという結論としております。

続きまして、22 ページに急性毒性試験がございます。表 8 にまとめておりますが、動物種によってかなり違う LD50 が得られております。感受性は種間で大きく異なるということですが、毒性の徴候に関しては、22 ページの 13 行目に書かれているようなものでございました。総じて雌は雄よりも感受性が高い、あるいはモネンシンの形態による有意な違いはなかったということですが、この形態について精製物と菌糸体ということで事務局案で書いておりましたが、今井先生から精製物を結晶としても問題ないのではないのでしょうかというコメントをいただいております。もう一度見直しましたのですが、もとのも

のは **crystalline** と書いてありまして、結晶ということで問題ないと思われまので、結晶に修正をさせていただければと思います。なぜ精製物としていたかといいますと、これまで御審議をいただいた中で精製物であります、結晶かどうかかわからないようなものが含まれていたことがありまして、菌糸体に対して精製物ということで統一した経緯がございましたが、今回のもとの引用した評価書等には **crystalline** ということがきちんと書いてありますので、結晶とさせていただければと思います。

それから、23 ページから亜急性毒性試験がございます。

まず、マウスの 3 カ月の試験でございますが、モネンシンの主な毒性影響としては体重に対する影響が見られております。このマウスの試験でも用量依存的な体重増加抑制が全投与群で見られたということでございます。WBC の低下、CPK の上昇も見られております。また、心筋線維の軽度なび慢性空胞化というような所見も見られておりますが、結論としては全投与群での体重増加ということで NOAEL は設定できなかつたとされております。

続いて、23 ページの 37 行目からラットの 3 カ月試験が 5 つございます。

まず、1 つ目が 24 ページにかけて菌糸体のモネンシンを使ったものでございますが、こちらでもやはり体重増加抑制が見られております。やはり先ほどのマウスの試験と似たような傾向の WBC の減少等が見られておりますが、病理組織学的検査では、高用量群に有意な異常が見られたということで、骨格筋の筋炎あるいはび慢性の変性、心筋の変化等が見られております。こちらに関しましては、吉田先生に修文をさせていただいております。本試験はやはり体重増加の影響に基づいて NOAEL、3 mg/kg 体重/日が設定をされております。

それから、2 つ目のラットの 3 カ月試験ですが、18 行目からですが、こちらでもやはり体重増加抑制ということで、最低用量でも認められているということで NOAEL が設定されておられません。こちらは津田先生と吉田先生に修文をいただいております。

また、25 ページに 3 つ目のラットの試験がございます。こちらは精製物と菌糸体を使っております。精製物は先ほど修正させていただいて結晶ということになりますが、結晶のものと菌糸体を使用しております。こちらではやはり体重増加の抑制が見られております。2.5 mg/kg 最低の用量の雌では、軽度で一過性の体重増加抑制が見られておりますが、その上の投与群で、重度で非一過性となったため NOAEL は設定できなかつたというような解釈をされております。これは JECFA からの引用でございます。こちらについても今井先生、吉田先生、津田先生から修正をいただいております。

それから、4 つ目のラットの試験が 28 行目からございます。こちらは結晶ですね。精製と書いてありますが、結晶のモネンシンナトリウムを使用しております。こちらでもやはり体重への影響も見られておりますが、また、血液生化学的検査ではグルコースの軽度低下あるいは ALT の増加傾向等も見られております。NOAEL としては雄の 5.1、雌の 8.08 mg/kg 体重/日が設定をされております。

また、最後の 5 番目のラットの試験ですが、26 ページの 4 行目から菌糸体のモネンシンナトリウムを使用しております。こちらでも体重摂餌量の影響があったということで、NOAEL は飼料中濃度 25 ppm というようにされておりますが、正確な投与量が特定できていないという試験でございます。

それから、イヌを用いた 3 カ月の試験が 27 行目からございます。これは菌糸体のモネンシンナトリウムを使用しておりますが、こちらでは死亡例が出ております。そういった死亡例では筋線維の変性あるいはマクロファージの浸潤、内臓のうっ血を伴った心筋障害が認められております。27 ページに移りますが、筋線維のび慢性変性あるいは横紋筋の変化というものも認められています。これに関しては、全投与群で体重の軽度の低下が観察されましたが、その他の影響は見られなかったということですが、NOAEL は設定できなかったということになっております。

また、2 つ目のイヌの試験ですが、9 行目からの試験ですが、こちらでも死亡例が出ております。歩行失調あるいは振戦、筋制御の消失あるいは瞬膜の軽度の弛緩というような、そういった所見も出ております。この試験では NOAEL が 5 mg/kg 体重/日ということで設定されております。

亜急性毒性試験までは以上でございます。

○唐木座長 20 ページから 27 ページまでの説明がありました。この分についてもたくさんのお意見、修正のお意見をいただきまして、ありがとうございました。特に 21 ページの文章につきましては、非常にわかりにくいところを下位先生に全面的に書き直ししていただきましたので、ありがとうございます。全面的に入れかえさせていただきたいと思いません。

また、22 ページの今までどんな形かわからないものは精製物として書いてありましたが、この文章で *crystalline* と書いてあるのは、もう明らかに結晶であるということから、精製物ではなくて結晶というように明確に書くというふうに変更させていただきたいというふうに思います。

そのほか、先生方から何か今までの部分で御意見ございますか。よろしいでしょうか。それでは、引き続き説明をお願いします。

○関谷課長補佐 27 ページの 22 行目から慢性毒性試験がでございます。

まず、1 年間のラットの試験でございます。これは精製モネンシンの混餌投与による試験でございます。こちらでは、特段影響が出ておりませんで、最高用量である飼料中濃度 25 ppm ということで NOAEL が設定されておりますが、実際の摂取量の換算値は出ておりません。

28 ページでは 1 年間のイヌの試験でございます。こちらに関しましては、吉田先生と今井先生に修正をいただいております。こちらの試験では、やはり体重増加抑制が見られております。ただ、ECG 等の心電図の試験も行われておりますが、そちらに関しては関連するような変化がなかったということで、やはり体重増加抑制に基づいた NOAEL、

1.25 mg/kg 体重/日が設定をされております。

ここで今井先生からの修正をいただいた部分なのですが、試験というところを実験ということで、試験の中で実際の作業をしているそういった段階では実験ではないかという御指摘をいただいております、試験というものを実験に修正しております。ここに関しましては、これまで一律に試験を試験期間とか試験終了後ということで記載をしてきておりますので、もし問題がなければこれまでどおり試験として書かせていただいてもよろしいかなと事務局では思っておりますが、御意見をいただければと思います。

それから、28 ページの 27 行目から慢性毒性及び発がん性試験、マウスの試験でございます。こちらは菌糸体のモノニンシンを 2 年間混餌投与しております。やはり体重増加抑制が見られております。また、WBC への影響も見られておりますが、発がん性は認められなかったというようなことで、こちらは WBC と体重への影響から NOAEL が設定をされております。1.2 というものでございます。

それから、ラットに関しましては、これは 3 つ試験がございまして、まずラット①ということで試験がございまして。こちらでは、これもやはり体重への影響ということで NOAEL が 1.14 mg/kg 体重/日ということで設定をされておりますが、発がん性は認められなかったということです。病理学的検査においては、骨格筋、心筋の変性が見られましたが、特に被験物質投与群で多く見られるということにはなかったということが示されております。吉田先生と今井先生から修正をいただいております。

それから、29 ページの 30 行目からラットの 2 つ目の慢性毒性/発がん性の試験でございます。こちらに関しましては、やはり体重への影響が見られておりますが、これが 30 ページを見ていただければと思います。7 行目からですが、観察された体重増加抑制は一過性であり、2 年間試験の最初の 2 から 3 週間に限定されるため、この影響は毒性とはみなされなかったということで、NOAEL を設定しております。これは JECFA の記載でございます。これに関しまして、事前にこの下にあります 15 行目からの EFSA の記載ですが、同じ試験で体重増加抑制の取り扱いが異なっております、15 行目からの試験では、飼料中濃度 33、一つ下の NOAEL を設定しております。この一過性の体重増加抑制の取り扱いについて津田先生からのコメントがコメント 1 として記載させていただいておりますが、二次評価資料などで詳細がわからない以上、安全な方法を採用したほうがよいと思います。それから、吉田先生は 33 ppm への影響は、最初の 1 週間の体重増加量の減少だけなので、この用量を NOAEL としてよいと思いますということで、これも EFSA の 33 ppm でよいのではという御指摘かと思っております。

それから、次のページになります。今井先生から 3 カ月の試験あるいはラットのほかの試験ということですが、より低い用量で体重増加抑制を採用しているということから、この試験でも NOAEL の要件とするほうが自然な気がしますというコメントをいただいております。

それから、ラットの 3 番目の試験ですが、こちらに関しては飼料中濃度 25 ppm まで影

響が出ていないということで、NOAELが最高用量として設定をされております。

続いて、生殖発生毒性試験に移りますが、こちらに関しては、江馬先生、桑形先生から修正をいただいております。3世代生殖毒性試験がラットで2つ実施されておりますが、1つ目の試験ではやはり体重増加量の減少ということでNOAELは設定されなかったということですが、胚毒性や催奇形性は認められなかったということでございます。

2つ目のラットの試験、31ページから32ページにかけてございますが、こちらでは飼料中濃度25ppmというNOAELが最高用量で設定をされております。

それから、発生毒性試験はラットの試験が10行目から2つございます。1つ目の試験が混餌投与のこの試験でございます。江馬先生と桑形先生からこの修正をいただいております。ありがとうございます。ここに関しましては、17行目からの用語に関しましては、英語の部分も事務局でなかなかよい訳がなかったので英語も書いておりましたが、そこも修正をいただいております。こちらに関しても、体重の低下というものがあまして、NOAELは設定できなかったということになっております。そのほかの影響として切歯萌出の遅延等が認められておりますが、催奇形性を示すようなものはなかったという結果かと思えます。

それから、33ページの1行目からですが、これは3世代の繁殖試験からF₁の親から得られたラットを用いている試験でございますが、こちらでは幾つか内蔵あるいは骨格異常等が認められたということですが、対照群にも認められ、背景データの範囲内というような解釈がされている試験でございます。

また、ウサギに関しましての試験が15行目から発生毒性試験ですが、されております。こちらは被験物質投与の影響は認められないということで、最高用量のこれが0.76ということですが、NOAELとして設定をされております。江馬先生と桑形先生に修正をいただいております。

発生毒性試験まで以上でございます。

○唐木座長 27ページから33ページまでの説明がありましたが、ここの問題は28ページの15行目で、今井先生から実験か試験かというご指摘がありました。

これはどうも学術の世界では試験と言わずに実験と言うのが多くて、行政の世界では試験と言うような気もしますが、どっちでなくてはいけないということもないのかなど。今までこの評価書は大体実験ではなくて試験という言葉を使ってきたようですので、これ試験のままでよろしいでしょうか。

○今井専門委員 読み手が誤解ですとか読みづらいということがなければよろしいかと思えます。この指摘というか書かせていただいた背景は、この評価に用いている資料の多くがGLPで行われていると思うのですが、GLPのガイドラインですと、通常実験といいますが、生データが発生し始めたときから終了したときまで、試験といいますが、試験責任者が計画書に署名をしたときから報告書が上がったときが終了というように言われるので、

一般的には実験かなと思いましたが、今まで評価書を読んできて私自身も気づいてこなかったことですので、違和感がなければ試験のままでよろしいかと思えます。

○唐木座長 ありがとうございます。それでは、ここは今までどおり試験ということで通しているようですので、それでいきたいと思えます。

それから、次の問題は 30 ページで、同じデータを使って JECFA と EFSA でどちらの値をとるかということでして、これについては津田先生からは詳細がわからない以上、安全なほうということで 33 ppm をとったほうがよいと。次は、吉田先生は、これ 33 ppm の影響は一過性なので、この用量は 33 ppm ということですか。

○吉田専門委員 はい。

○唐木座長 33 ppm をとってよいということ。次は今井先生からも低いほうということで、33 ppm と。お三方から 33 ppm をとったほうがよいという御意見をいただきました。したがって、33 ppm のほうを採用して、EFSA のほうを採用するというようにしたいと思えますが、よろしいでしょうか。

○吉田専門委員 補足なのですが、EFSA のほうの灰色でマーカーしてある部分の文章が非常に簡潔に書いてあって、例えば 80 ppm の雌雄、50 ppm の雌で体重増加量が低下とあるのですが、前出の JECFA のほうでは、これは体重低下となっている部分なのです。JECFA の発行年が 2009 年、EFSA が 2004 年なので、2009 年発行時に恐らく詳細にもう一度確認をされたようなので、JECFA の文章のほうが正確なような気がします。したがって、結論の部分のみを 33 ppm というふうに書いていただく形がよいのかなと思えました。

○唐木座長 わかりました。そうですね。それでは、そのように修文をして吉田先生にチェックをしていただくということでよろしいですか。よろしくお願ひします。

そのほかに何か今までの部分で御意見ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○関谷課長補佐 33 ページの 32 行目からその他の試験ということで、一般薬理試験がございませう。先ほど来、体重増加の抑制ということが主要な影響として出てきておりましたが、もう一つの影響としては心血管系あるいは呼吸系への影響が考えられるということで、こういう薬理試験が行われているということかと思えます。

33 ページの 34 行目からはイヌの心血管系及び呼吸系への影響の試験でございませう。無麻酔及び麻酔下のイヌで、まずこれは静脈内投与の試験でございませうが、こちらでも 38 行目から記載がございませうが、麻酔下のイヌにおいて左心室の収縮性、血圧、心拍数、左冠状動脈前下行枝の血流量の増加というようなものが見られておられます。静脈内投与ですが、麻酔下のイヌにおいて 0.035 mg/kg 体重という NOAEL になっておられます。また、無麻酔下のイヌの試験では 8 行目からですが、同様に NOAEL が 0.0345 mg/kg 体重ということで、麻酔下のイヌに比べて約 10 倍の NOAEL が得られたということで、麻酔薬の同時投与がモネンシンの影響を 10 倍に増強するというような可能性を示唆しているとい

う考察がされております。15 行目から 16 行目です。

それから、34 ページの 19 行目からが経口の試験がございます。イヌの Beagle 種を用いたものですが、静脈内投与で観察されたような影響が経口暴露で見られるかと——ここは津田先生から修正をいただいております——について調べております。こちらではやはり経口投与でも冠状動脈血流量の有意な増加が見られておりまして、36 行目からでございますが、0.69 mg/kg と 1.38 mg/kg の暴露群で冠状動脈血流の増加が出たということになります。JECFA では、この薬理学的な影響の閾値は 0.345 mg/kg 体重としておりますが、この冠状動脈血流量の一過性の上昇というものについては、血压及び心拍数への影響は見られないということから、投与に関連したものであるが有害ではないと 35 ページにかけて書かれておりますが、JECFA ではそういった結論にしております。これで、この結論の違いによりまして、ADI の算出で JECFA はこの 0.35 というものを採用しておりません。EMEA と EFSA では、この薬理学的なものから ADI を算出しているという違いがございます。これが最終的な結論で影響してくるというところがございます。

それから、35 ページの 3 行目からネコですが、ネコでは影響がなかったというようなデータになっています。

また、10 行目から、心血管系の影響を豚で見えておりますが、これは静脈内投与ですが、こちらにもイヌと同様な影響が出ております。というように心血管系の影響についても試験がされております。

また、そのほか 35 ページの 23 行目から局所刺激性試験が行われておりまして、まずマウスの試験、こちらでは所見がなかったということでございます。ラットの皮膚刺激性試験におきましても、体重増加の抑制が見られておりますが、局所あるいは諸臓器に全く異常は認められなかったという結論になっております。

続いて 36 ページの 4 行目からウサギの皮膚刺激性の試験がございますが、こちらについてもやはり一過性の体重低下がありますが、これに関して、この局所をなめてしまったということも考えられるということだろうと思っております。10 行目からの試験ですが、首にカラーを装着して同じ手順で再試験を実施しており、これでも体重低下は再現されたということでございます。

それから、マウスの皮膚感作性/免疫毒性試験ということで 28 行目から局所リンパ節試験を行っております。遅延型の接触感作性を調べておりますが、結果としては、モネンシン製剤は弱感作性であると判断をされております。

37 ページの 3 行目からはモルモットの試験がございますが、こちらでは皮膚刺激性あるいは接触感作性は認められておりません。

15 行目からウサギの眼刺激性試験でございますが、こちらに関しては角膜の透明度低下、これがここにある corneal dullness の訳として書かせていただいておりますが、それから軽度の角膜の混濁等が観察をされております。こちらに関しましては、眼の刺激性を示す症状は 48 時間あるいは 72 時間以内に回復したということでございますが、刺

激性が認められております。

27 行目からウサギのもう一つ試験がございますが、こちらについてはやはり同様な所見が観察をされております。さらにウサギの試験、38 行目からございますが、こちらに関しましても、こちらの試験では精製モネンシンを使ってございますが、こちらでは極めて軽度な所見が観察されたという結果が得られているものでございます。

以上です。

○唐木座長 33 ページから 42 ページまでの説明ですが、ここは少し問題がございます、34 ページの一番最後のパラですね。イヌで経口投与でも静脈投与でも一過性に冠状動脈血流の増加がありましたが、血圧、心拍数への影響が見られなかったと。これをどう見るかということで、JECFA は血圧、心拍数への影響が見られないため、投与に関係しているが有害ではないのとっていないということです。ただ、明らかに作用があることはあると。しかし、それが有害か有害じゃないかということで、NOAEL という考え方だったら有害でなければこれは除外してもよいということになりますが、これは非常に基本的な問題にかかわるところなので少し御意見をいただいていたほうがよいのではないかと思います。

やはり何かの作用があれば有害かどうかというところを議論するのは結構難しいということもあるので、基本的にはとったほうがよいのかなという気がしますが、先生方の御意見、いかがでしょうか。何かありますか。どうぞ。

○津田専門委員 いや、そのとおりでよいと思います。

○唐木座長 ほかに何かございますか。委員長から何かございますか。これ、どう判断すべきかというのは。

○小泉委員長 この冠状動脈血流量の増加がこれの作用かどうかというメカニズムが私にはなかなかわかりにくいのですが、心筋線維の変性や CPK の上昇はわからないでもないのですが。

○唐木座長 モネンシンはイオノフォアなので、カリウム、ナトリウムのイオンの増加をさせるので、普通平滑筋に対しては収縮作用があるのですね。したがって、冠状動脈が収縮してもおかしくないのですが、多分これは内皮細胞に作用して一酸化窒素を出しているのではないかなという気はするのですね。そうすると、明らかに作用があるというふうに判断せざるを得ないだろうという気はするのです。

○小泉委員長 先生のおっしゃるメカニズムは私よくわかりましたので、やっぱり毒性というか、影響ととったほうがよいかと思います。

○唐木座長 そうですね。ポジティブ、ネガティブにかかわらず明確な影響があったら一応とると。そうすると、ここはそういう方針にこれからするということになりますが、そういうことでよろしいでしょうか。これ薬理作用と毒性の限界をどこにとるのかという話にもなってしまいますが、薬理作用があってもこれはやはり作用があったというふうにするというほうが明確なのかもしれないですね。

それではよろしければそのようにして、ここは一応作用があったというふうな判断をするということにさせていただきます。

そのほかに何か御意見ございますか。はい、どうぞ。

○津田専門委員 この文章で投与を暴露に直したのは僕なのですが、投与というのは医薬品を与えることであって、医薬品として承認もされていないものをヒトに経口投与する可能性が高いという表現に少し違和感を感じて、原文も **exposure** と、いわゆる暴露という言葉を使っていたので直したのですが、伝統的に、ずっと区別せずにこの委員会ではすべて暴露は投与と言っていますので、どうしようかなとは悩んだのですが、後で検討していただければと思います。

○唐木座長 これは、私は結論としてはどちらでもよいような、というのは厳密に言えば津田先生のおっしゃるとおりなのですが、非常に厳密にやるべきなのか、あるいは一般的に投与ということを毒物も投与したというようなことで一般的にここで言っていますので、これ事務局で今までの事例を調べていただいて、どっちを使っているのかということで決めてよい程度の問題だろうと思いますが、それではよろしいでしょうか。

○津田専門委員 はい、結構です。

○唐木座長 では、事務局で今までの例を見てください。

○関谷課長補佐 わかりました。

○唐木座長 ほかに何かございますか。

○津田専門委員 それともう一つ、直し忘れていたところといたしますか、37 ページの **corneal dullness** は角膜の透明度低下、事務局案でよいと思いますので、英語のほうを消していただいて。

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、よろしければ続けて最後の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 38 ページの 10 行目から微生物学的な影響に関する試験ということで、まず 11 行目から、これはいつも評価書に引用しております食品安全委員会の食品安全確保総合調査におけるヒト腸内細菌に対する **MIC₅₀** のデータでございます。こちらでは最も低い **MIC₅₀** が得られているのは *Peptococcus sp./Peptostreptococcus sp.* の **0.06 µg/mL** 以下というものでございます。**MIC_{calc}** を計算しますと、**0.423 µg/mL** ということになっております。また、**JECFA** でも 39 ページに臨床分離菌に対する **MIC** についてデータがございます。こちらは **MIC** を測定する際の摂取濃度を高いもの、低いもの、**10⁹** あるいは **10⁵ CFU/mL** で試験を行っております。結果は表 10 に示されておりますが、それぞれこういった傾向でございます。腸内細菌でも感受性を持っているものがあるという状況にはなっております。

それから、(3) も **MIC** のデータで、こちらは **EMEA** からの引用でございます。

40 ページの 2 行目から糞便結合試験ということで、ヒトの糞便にどのぐらい結合して抗菌活性に影響を与えるのかという試験がされております。表 12 に結果が出ております

が、50 %の糞便でモネンシンのここに記載されている濃度で試験を行っておりまして、90 %を超える結合率ということが示されております。

それから、18 行目の糞便結合試験②ですが、こちらは微生物学的な分析法と、それから HPLC/MS の科学的な分析法を組み合わせ実施しておりますが、こちらから糞便との作用によって利用不可能になった、活性でなくなったというものの割合が 96.8 %及び 94.3 から 98.6 %ということで、先ほどの結合試験、この上の (4) の試験の結果を裏づけるようなデータの結論が確認されているということでございます。

また、41 ページの 4 行目から代謝物の微生物学的な活性ということで、牛、豚及びラットで迅速に代謝され、多数の代謝物に変換されるということですが、それらの抗菌活性はわずか 5 %の活性であったというようなこと、あるいは 13 行目からの阻止円の計測による分析では、代謝物 M1 の抗菌活性は 19 から 26.6 %であったというようなこと、あるいはそのほか M2、M6 の MIC 値は未変化体の 12.5 から 25 %だろうということが示唆されております。

それから、20 行目からのヒトに関する知見ですが、ヒトのモネンシン中毒に関する 2 例の症例報告がされているということで、ヒト用の医薬品としては使われておりませんが、何らかの理由で摂取した事例でございます。最初の事例は 17 歳の少年ということで量は不明です。それから、2 例目が 16 歳の少年で約 500 mg 摂取しております。両症例とも家畜において過剰摂取の際に生じる同様の所見が出ているということですが、初期症状は吐き気、食欲不振、腹部の痛み、その後筋力低下あるいは激痛、黒褐色の尿というようなもの、あるいは血液生化学検査の検査値にも影響があったというようなことでございます。両症例ともモネンシンによる横紋筋融解症が生じて急性腎不全が引き起こされ、2 例とも摂取後 11 日以内に死亡したということが報告されております。ヒトにおけるモネンシン過剰摂取の主な標的は骨格筋及び心筋と考えられたということでございます。

一方、職業的なモネンシン暴露の影響ということでございますが、これはモネンシンの製造に携わる従業員ということだと思いますが、免疫グロブリン、IgE を介するアレルギー反応を示したというようなことが示されております。刺激性の接触皮膚炎も観察されたということですが、その製造区域から移動して離れたということであれば、その症状が解消したということが報告されているということでございます。

食品健康影響評価の前まで以上でございます。

○唐木座長 微生物学的影響とヒトに関する知見の説明でしたが、ここの部分については先生方から特段の御意見はございませんでした。何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、その総まとめ、食品健康影響評価についての説明をお願いします。

○関谷課長補佐 42 ページの 5 行目から食品健康影響評価、まず国際機関における評価の概要を書いてございます。

まず、JECFA における評価ということで、微生物学的な影響の取り扱いですが、JECFA では、まず腸内細菌に対するモネンシンについての残留物の影響ですが、MIC 感

受性や糞便結合作用、モネンシン代謝物の生物学的活性を評価してありまして、先ほど MIC のデータがございましたが、幾つかの腸内細菌への感受性に対しては生物学的に活性をもっていますので、そういう意味では影響を及ぼす可能性があるというものでございます。

しかしながら、大部分のモネンシン残留物はヒトの結腸に入る前に活性が非常に低い代謝物に変換されるということ、あるいは糞便成分と結合するという事です。ヒト用医薬品として使用されていないということから、獣医療あるいはヒトの医療で通常使用される多くの抗菌性物質との交差耐性を進展させる可能性は低いというふうなことを考察しています。結腸内でモネンシン残留物の大部分は糞便に結合するという事、それから生物学的に不活性なものが大部分ということでもあります。生物学的利用可能な濃度は表 10 に、表 10 は先ほどの JECFA の MIC のデータですね。39 ページの表 10 でございますが、その MIC₅₀ を下回るのではないかとということで、ヒトの腸管の定着障壁を崩壊させる可能性は低いと考えられるとしております。結論としては、JECFA では微生物学的 ADI を設定する必要はないということで評価結果を出しております。

また、ADI ですが、JECFA ではモネンシンの経口暴露により骨格筋、心筋への障害あるいは WBC、体重増加の減少をもたらすとしてありまして、WBC あるいは体重増加への影響ということに関しましては、筋肉への影響をもたらす投与量よりも低いということ。また、マウス、ラット、イヌの意見で同程度の投与量により体重増加量が認められて、一貫性があるというようなことが示されております。

モネンシンの単回経口投与によるイヌの先ほどの御議論いただきました薬理試験の結果ですが、こちらに関しては先ほどと同様な血圧または心拍数への影響はないということで、投与に起因するが有害なものではないと考えられたとしております。ということで、JECFA では次のページになりますが、毒性学的な所見ということで、ラットの 2 年間の慢性毒性/発がん性試験の経口投与試験の最も低い NOAEL を根拠としまして、結論としては ADI を 10 µg/kg 体重/日と設定をしております。

一方、13 行目からの EFSA あるいは EMEA でございますが、こちらは先ほどのイヌの試験から 0.345 mg/kg 体重/日という薬理的な影響をもとに ADI を設定しております。EFSA ではこの 0.345 mg/kg 体重/日をもとにしまして、安全係数 100 を適用しまして、0.003 mg/kg 体重/日ということで ADI を設定しております。EMEA では、結論としては同様なのですが、評価の過程としては薬理的な ADI、これが先ほどのイヌの ADI です。それから、30 行目の毒性学的 ADI はウサギの発生毒性試験における最小の NOAEL としていますが、これは最高用量が 0.76 mg/kg 体重ということだったので、それに不確実係数 100 を適用したものを毒性学的 ADI として評価の過程で出しています。それから、微生物学的 ADI についても、先ほどの EMEA の MIC のデータから算出をしております。EMEA ではこれらの ADI、3 つ出しておりますが、それらのうち消費者の安全性を評価する上で重要な ADI は薬理的 ADI、これがイヌの心血管系への影響ですが、これをも

とにしております。

同じ EU の機関ということで、EFSA と EMEA では調和を図るため、同じように数字を丸めた形にしております。3 μ g/kg 体重/日という ADI を設定しております。

本専門調査会での結論に入りますが、毒性学的 ADI の設定についてということで、まず毒性学的なところから記載をしております。各種遺伝毒性試験において、いずれも陰性の結果が得られているということ。それから、慢性毒性/発がん性の試験でも発がん性は認められていないということから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられるということで、ADI の設定は可能であると考えられた。各種毒性試験のうち、何らかの毒性影響が認められた試験で得られた最小の NOAEL はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験における体重への影響に基づく NOAEL 1.14 mg/kg 体重/日です。これは JECFA の ADI の根拠となっているものでございます。

一方、薬理学的な影響に基づく最小の NOAEL はイヌを用いた心血管系に対する影響を調べた経口投与試験における冠状動脈血流量の増加に基づく NOAEL 0.345 mg/kg 体重/日であったとしております。先生方に評価書案を送付させていただいたときには、この 1 案と 2 案を示しております。1 案は 18 行目からの EFSA、EMEA と同様な考え方でイヌの試験を根拠とするものでございます。毒性学的 ADI を 0.345 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用して 0.0035 mg/kg 体重/日と設定するというものでございます。

それから、36 行目からの 2 案としては JECFA と同様な考え方でイヌの試験に関しては採用せずに、ラットのほうで ADI を出すということで、45 ページの 5 行目のように ADI を 0.011 mg/kg 体重/日と設定するという 2 つの案をお示いたしました。

44 ページ 27 行目からのコメントでいただいておりますが、津田先生からは二次評価での判断では安全な方を採用するという原則でということ。それから、吉田先生からは 31 行目からで、JECFA での評価でよいと思いますということで、イヌの長期投与、1 年間試験でも心臓への影響は認められず、NOAEL 1.25 mg/kg 体重/日がとれていますという事前のコメントをいただいております。

そこについて先ほどイヌの試験の取り扱いについては御議論いただいたところでございますが、この結論についても御審議をいただければと思います。

それから、微生物学的影響に関しましては、JECFA と同様な考え方で記載をしております。45 ページの 7 行目からでございますが、やはり食安委の行った調査事業でもヒト腸内細菌における MIC データから活性は持つということでございますが、糞便結合、それから代謝をされて活性の低い代謝物に変換されるというようなことから、モネンシン残留物がヒトの腸内細菌に影響を及ぼして、腸管の定着障壁を崩壊させるという可能性は低いと考えられたとしております。結論としては、JECFA と同様に微生物学的 ADI を設定する必要はないと考えられたということで、事前にコメントをいただいております。津田先生から事務局案でよいと思いますということで御連絡をいただいております。

ということで、最終的な ADI の設定については 27 行目からになります。モネンシン

の食品健康影響評価については、ADI として 1 案でいく場合には 0.0035 mg/kg 体重/日、2 案でいく場合には 0.011 mg/kg 体重/日ということで評価結果とするという案にしております。

46 ページには本当に参考の参考ということで、仮に微生物学的 ADI をいつものような形で、なかなかこの係数が不確定なところは多いのですが、糞便との結合率等を考慮して、仮に算出したとしても、ここに記載しておりますような 0.155 mg/kg 体重/日というような値でございますので、毒性学的な ADI よりも十分高いというようなことでございます。これは参考に今回記載しておりますが、事務局としては、JECFA と同様に最終的には評価書の中には必要ないと考えております。

以上でございます。

○唐木座長 ADI につきましては、このモネンシンは遺伝毒性発がん物質ではないので、ADI の設定が可能であるというまず前提で、薬理学的作用、先ほどの冠動脈の拡張作用をとるのか、あるいは毒性学的な作用をとるのかと。薬理学的作用のほうが低濃度で発現していると。これは先ほど議論をしたとおりでございます、モネンシンの作用として冠動脈の拡張作用は、理論的には十分考え得るということで薬理学的作用であるというふうに認めて、これを採用して ADI の根拠にするということで、0.0035 mg/kg 体重/日とするという 1 案を採用するというにしたいと思いますが、これにつきましては、吉田先生からも御意見をいただいておりますが、何かございますか。

○吉田専門委員 その方向で議論が済んでいますので、よろしいかと思うのですが、恐らく今回の心臓に対する影響は、ある用量で心筋炎だとか心筋変性だとかという病理学的変化がまずあって、用量を下げると薬理試験の最初に書かれてあるような心拍数など、あるいは心収縮に対する影響があって、さらに低い用量で冠動脈の血流量の変化があるというような用量相関があると思うのです。でも、どこで線引きをして NOAEL をするかというのは難しいので、すべて影響だというふうにしたほうがわかりやすいかと思いました。

それと、イヌのデータを強調するというか重要視するサポートになるかと思ったのが 13 ページの代謝のデータで、30 行目にあるのですが、ヒトにおけるモネンシンの代謝回転は、イヌと類似しておりというのがあったので、やっぱりイヌはきちんと見ておかないといけないのかなというふうに思いました。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。

はい、どうぞ。

○廣瀬委員 すみません、1 つ確認しておきたいことがあるのですが、先ほどイヌの一般薬理試験のところで、この調査会では今後何らかの影響があれば毒性と考えたほうがよいというようなお話だったのですが、これはイヌに限ったことなのか、あるいは例えば影響だけというのであれば肝臓の指標である AST や ALT、それから ALP が下がっているなど、そういう影響もあると思うのですが、今までそういう影響は毒性ととってこなかった

ということもあるので、影響をすべてこの毒性とするというようなお話であれば、少し問題があるのではないかと今思ったのですが。

○唐木座長 大事な点だと思います。吉田先生のさきほどのお答えが多分一番適切な答えだと思いますが、モネンシンの作用として一連の作用があると。その最初の作用というようにここでは認められるので、その影響としてとる。それ以外、毒性の作用と余り関係ない作用も幾つか今までありました。そういうものについては除外をします。したがって、理論的に見てこれがモネンシンの本当の作用の一部であると認められるのかどうか今回の大きな決め手だということに解釈をしたいと思います。よろしいでしょうか。

○廣瀬委員 大体わかったのですが、そのように判断するという前提には、血流量の増加でしたか、それが心臓に対する毒性ですね。例えば心筋炎だとかそういうものに関連するという前提だと思うのですが、その前提ははっきりわからないのですよね。したがって、つなげてしまってよいのかということもあるのですが、可能性があるということにこの調査会で解釈すれば、それはそれでよいかもしれませんが。

○唐木座長 それはリスク評価のときに不確実性は常に問題になるということで、我々の知識と経験を総動員して、やはりこれは関係あると考えたほうが安全だろうという立場に立つとそういうことになるということにしていきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○廣瀬委員 わかりました。

○唐木座長 ほかに何か御意見ございますか。

微生物学的な ADI につきましては、原案では設定をする必要がないということですが、これについてもよろしいでしょうか。

それでは、それでよろしければ最終的な結論としては毒性学的な ADI を採用すると。その値としては 1 案の 0.0035 mg/kg 体重/日ということにしたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、幾つかの文言の修正はありますが、モネンシンにかかわる食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、モネンシンの食品健康影響評価については ADI を 0.0035 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられるということで資料 8 をもとにして評価書案を取りまとめたいと思いますので、専門委員の先生方には必要に応じて御意見をお伺いしたいと思いますので、よろしくお願ひします。事務局、作業をお願いします。

○関谷課長補佐 はい。

○山中専門委員 結論等に全然関係ないところで先ほど見つけたところがありますので、少し直していただきたいところがあります。9 ページの薬物動態試験のところなのですが、22 行目、挿管された牛というふうには書いてあるのです。これが第一胃内投与ということで強制投与したのかなと思っていたのですが、もとの資料を見てみますと、**fistulated** になっていまして、なので、これはフィステル装着したという形に直していただきたいと思ひます。

○唐木座長 細かく見ていただきまして、ありがとうございます。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

○唐木座長 ほかにはよろしいでしょうか。

それでは、事務局から。

○関谷課長補佐 それでは、本日御意見をいただいた内容について事務局で内容を修正いたしまして、各委員の先生方に御確認をいただきたいと思いますので、よろしくお願いたします。本案については、委員会に報告の後、意見、情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきます。必要に応じてまた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。

○唐木座長 そのほかに先生方から何かございますか。

事務局から何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませませんが、次回の専門調査会につきましては、一応今のところ 12 月 20 日の火曜日の午後を予定しております。また改めて御連絡をさせていただきますので、よろしくお願いたします。

○唐木座長 それでは、本日の議事はこれで終了いたします。御協力いただきまして、ありがとうございます。

それでは、これで終了いたします。