

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第83回会合議事録

1. 日時 平成26年2月5日(水) 14:01~16:36
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
 - (1) 動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質(カルシフェロール及び25-ヒドロキシコレカルシフェロール)の食品健康影響評価について
 - (2) 動物用医薬品・飼料添加物(ラサロシド)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)
津田座長、池専門委員、石原専門委員、今田専門委員、小林専門委員、
下位専門委員、高橋専門委員、戸塚専門委員、中山専門委員、細川専門委員、
宮本専門委員、山田専門委員、山中専門委員、吉田専門委員
 - (専門参考人)
唐木専門参考人
 - (食品安全委員会委員)
三森委員、山添委員
 - (事務局)
姫田事務局長、山本評価第二課長、関口課長補佐、本河評価専門官、
村山係長、津田技術参与、森田技術参与
5. 配布資料
 - 資料1 意見聴取要請(平成25年2月4日現在)
 - 資料2 ポジティブリスト制度における対象外物質の評価について
 - 資料3 (案)動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書(カルシフェロール及び25-ヒドロキシコレカルシフェロール)
 - 資料4 (案)動物用医薬品・飼料添加物評価書(ラサロシド)参考資料
6. 議事内容

○津田座長 ただ今から第 83 回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は、荒川先生、桑形先生、今井先生、宮島先生の 4 名の専門委員が御欠席でございまして、14 名の専門委員と、専門参考人として倉敷芸術科学大学の唐木先生が御出席です。

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、お手元に第 83 回肥料・飼料等専門調査会議事次第が配布されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局から議事、資料等の確認をお願いいたします。

○関口課長補佐 本年最初の肥料・飼料等専門調査会でございます。専門委員の先生方におかれましては、非常にお忙しい中、御出席いただきましてまことにありがとうございます。遅くなりまして誠に申し訳ございませんが、本年もどうぞよろしくお願い申し上げます。

それでは、本日の議事、資料について確認させていただきます。

本日の議事につきましては、動物用医薬品・飼料添加物及び対象外物質でございますカルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロール、それから動物用医薬品及び飼料添加物でございますラサロシドの食品健康影響評価とその他となっております。

それでは、資料の確認をお願いいたします。

資料といたしまして、本日の議事次第、委員名簿、座席表をつづっております 2 枚紙をお配りしております。

資料 1 が、リスク管理機関からの評価要請の状況と、その審議の状況について取りまとめた資料でございます。

資料 2 でございますが、ポジティブリスト制度における対象外物質の評価についてとして、平成 22 年 3 月の本専門調査会の資料について、再度お示ししたものでございます。

資料 3 が、カルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロールの評価書案、資料 4 が、ラサロシドの評価書案でございます。

参考資料でございますが、評価書の参考資料関係のファイルと、25-ヒドロキシコレカルシフェロールの関係の概要書をお配りしております。

それから、机上配布資料として、カルシフェロールの遺伝毒性に関する文献としまして山田先生から御提供いただいたもの、同じく毒性試験に関するものとしまして吉田先生から御提供いただいたものを机上配布資料の 1 と 2 としてお配りしております。

また、机上配布資料 3 でございますが、こちらは前回御審議いただきました動物用医薬品ガミスロマイシンの評価書の案の抜粋でございます。こちらにつきましては、牛の薬物動態試験についてご指摘いただいた宿題がございますので、それについて本日御検討いただきたいと思いますということでお配りしたものでございます。

最後に、机上配布資料の 4 でございますが、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基づく報告についてとして、以前、本専門調査会で御審議いただい

たエトキシキンについて、厚労省から MRL の設定の報告がありましたので、それに関する資料でございます。

お配りしている資料につきましては以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

○津田座長 資料についてはよろしいでしょうか。

続きまして事務局から、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の「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。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等への参加に関する事項、いわゆる利益相反につきまして御報告をさせていただきます。

本日の議事に関しまして、専門委員の先生方から御提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、平成 15 年 10 月 2 日の委員会決定の 2 の (1) に規定いたします「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する先生方はいらっしゃいませんので、御報告いたします。

事務局からは以上でございます。

○津田座長 よろしいでしょうか。

それでは、議題の (1) に入らせていただきます。動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質カルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロールの食品健康影響評価です。

事務局から説明をお願いいたします。

○本河評価専門官 それでは、まず評価書案について説明させていただく前に、今回審議いただきます対象外物質について、改選後初めての評価となりますので、資料 2 をもとに説明させていただきます。

改選時に先生方には簡単に説明させていただいたかと思いますが、対象外物質とは食品衛生法第 11 条第 3 項の規定により、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として厚生労働大臣が定める物質で、現在 66 物質が定められております。ポジティブリスト制度導入時に 65 物質が暫定的に指定され、それから平成 21 年に 1 物質が追加されております。

対象外物質の選定につきましては、農畜水産物の生産時に農薬、動物用医薬品又は飼料添加物（農薬等）として使用された結果、食品に当該農薬等及びこれらが化学的に変化して生成したものが残留した場合について、基本的に以下の考え方に基づき判断されたということです。

①として、農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農畜水産物にある程度残留したとしても、人の健康を損ねるおそれがないことが明らかである物質。あくまで直接人が摂取するのではなく、これらが使用された結果、動物や植物に残ったものを摂取したとして、その影響について人の健康を損ねるおそれがないということの判断ということです。

次に、②として、我が国の農薬取締法に規定する特定農薬のほか、現時点で登録保留基準が設定されていない農薬のうち、当該農薬を使用し生産された農産物を摂取したとしても、直ちに人の健康を損なうおそれのない物質。これは基本的に農薬に関する決まりです。

③として、海外において残留基準を設定する必要がないとされている農薬等のうち、使用方法等に特に制限を設けていない物質となります。

次に、対象外物質にかかる評価の基本的な考え方です。

評価につきましては、暫定基準が設定されている農薬等と同様に評価することとしておりますが、諮問があった際には、農林水産省及び厚生労働省における当該物質の資料に基づき、これらの使用状況を踏まえて、用途と関係のある専門調査会で個別に評価を実施することとされております。農薬については農薬専門調査会、それ以外の動物用医薬品又は飼料添加物の用途を主とするものにつきましては、肥料・飼料等専門調査会で審議することとされております。

また、対象外物質は、体内成分や栄養成分で食品添加物として使用されているものや、薬局方に収載されている成分が多く、暫定基準が設定されている農薬等と比較すると、安全性の懸念が少ないことから、基本的には暫定基準が設定されている農薬等を優先して審議するとされております。

次に、評価手順についてです。

評価に当たっては、原則として厚生労働省から提出のあった資料、日本薬局方、食品添加物公定書、各種評価書等の既存の知見をもとに評価を行うとしております。

平成 20 年度に食品安全委員会で調査事業を行いまして、アミノ酸等の 33 物質について情報収集を実施しております。この 33 物質について現在諮問されておりますが、これは大きくアミノ酸、水溶性ビタミン、脂溶性ビタミン、酸及び色素等の 5 グループに分けられております。これらのグループに関しては、それらのグループごとで類似していることから、まとめて評価することが効率的ということで、グループ毎にまとめて審議することにしてしております。今回のカルシフェロール、いわゆるビタミン D ですが、これにつきましては、新たに 25-ヒドロキシコレカルシフェロールが飼料添加物として指定されるということでの評価要請がされましたので、脂溶性ビタミンの中で先にこれのみを審議させていただきたいと考えております。

残りの 31 物質についても随時諮問等を行う予定とされております。農薬と動物用医薬品又は飼料添加物の両方の用途があるものについては、農薬専門調査会とリレー審議を行うこととしております。

最後に別表をお示ししております。対象外物質に該当するもので、現在 66 物質ございます。これまでにアミノ酸類の 11 物質、それから水溶性ビタミンの 10 物質、それに加えてアスコルビン酸とタウリンの評価が既に終了しております。残りが 12 物質となっております。脂溶性ビタミン、それから酸、あるいは着色料というものが残っている状況となっております。今回は脂溶性ビタミンのカルシフェロール、ビタミン D に当たるもの

ですが、この評価をお願いしたいと考えております。この代謝物である 25-ヒドロキシコレカルシフェロールが新たに対象外物質として指定できるかどうかということが諮問されておりますので、一緒に評価したいと考えております。

それでは、資料 3 に基づき説明させていただきます。

3 ページをお願いいたします。

審議の経緯でございます。今説明させていただいたことに関するものですが、まず、2010 年にカルシフェロール、いわゆるビタミン D について対象外物質に定めることについて、厚生労働省から諮問されております。次に、昨年 12 月に、カルシフェロールの代謝物になります 25-ヒドロキシコレカルシフェロール、このものはカルシフェロールの肝臓での代謝物ですが、肝機能が低下している動物には、この代謝物を直接与えると飼料効率が上がることから、この代謝物について新たに飼料添加物として指定することについて、農林水産省から評価要請があったところです。これに伴いまして厚生労働大臣から、このものについても対象外物質として指定することについての評価要請がされております。

6 ページをお願いいたします。

動物用医薬品及び飼料添加物、主に飼料の栄養成分等の補給を目的に使用されているものです。有効成分、和名はカルシフェロールになりますが、エルゴカルシフェロール（ビタミン D₂）、コレカルシフェロール（ビタミン D₃）、それから 25-ヒドロキシコレカルシフェロールということで、こちら、山田先生から、25(OH)D₃ という略称をここに入れたほうがよいのではないかとこの修文をいただいております。また、分子式等を記載していますが、宮島先生から、これは水和物を記載していたのですが、水和物ではなくて 25-ヒドロキシコレカルシフェロールの分子式等に修正をいただいているところです。構造式は 7 ページに記載しております。

7. 使用目的及び使用状況等です。

カルシフェロールは、抗くる病作用を持つ脂溶性ビタミンです。ビタミン D の総称がカルシフェロールで、ビタミン D には 17 位の側鎖構造の違いにより D₂~D₇ が存在するとされております。自然界に広く分布するのはエルゴカルシフェロール（ビタミン D₂）及びコレカルシフェロール（ビタミン D₃）の 2 種類のみということで、両者の分子量はほぼ等しく、体内で同様に代謝され、ほぼ同等の生理効力をあらわすとされています。

こちら、脚注をつけているのですが、最初の D₂ の 1 は削除をお願いします。ビタミン D₃ が狭義のカルシフェロールということですが。

次はビタミンについての記載になります。ビタミンは、生物が正常な生理機能を維持するため、必要量は微量であるが、体内で生合成できないか、できても不十分で、食物から栄養素として取り入れなければならない一群の有機化合物の総称です。ビタミンは、その溶解性から水溶性と脂溶性に分類されるということ、多くのビタミンは補酵素や補欠分子族の主要構成成分として生体反応に関与していることを記載しております。

ビタミン D には二つの供給源があるということで、一つは生体内で紫外線の照射を受

けてプロビタミン D₃ からプレビタミン D₃ を経てビタミン D₃ が合成されるという生体内での反応によるもの、もう一つは食品から摂取されるものです。食品中のビタミン D はほとんどがビタミン D₃ で、魚類の肝臓等に含まれております。ビタミン D₂ は、キノコ類にエルゴステロールが含まれているのみとされております。主な生理作用は Ca とリンの代謝の保持で、小腸における Ca 及びリンの吸収促進、血中 Ca 濃度の調整、骨組織へのリン酸 Ca の沈着等の作用を示すということで、最近の研究では、インスリンの分泌過程に役割を果たすこと等も報告されております。

日本では、動物用医薬品としてビタミン D₃ がビタミン剤や代謝用剤、飼料添加物としてはビタミン D₂ 及びビタミン D₃、ビタミン D 粉末及びビタミン D₃ 油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されております。飼料添加物につきましては、対象飼料、添加量等の規定はされておられません。食品添加物としてビタミン D₂ 及びビタミン D₃ が指定されておりますが、使用食品、使用量は定められておられません。評価の要請については、先ほど説明したとおりとなっております。

山田先生から、カルシフェロール、ビタミン D の略称の記載を整理したほうがよいのではないかと御意見をいただいております。事務局としましては、本評価書案では、ビタミン D について評価するというので整理させていただいており、本文中ではビタミン D あるいは 25(OH)D₃ などの略称として記載しておりますが、食品健康影響評価の諮問を受けた剤の名称として記載する必要がある場合につきましては、諮問された物質名であるカルシフェロール等を用いたいと考えております。

9 ページ、安全性に係る知見の概要をまとめております。通常、対象外物質につきましては、先ほど説明しましたように、食品添加物公定書や、海外評価書等をもとに整理しておりますが、今回は 25(OH)D₃ の飼料添加物指定のための資料が提出されておりますので、EFSA 及び EMEA の評価にこの資料の内容を追記してまとめております。

吸収・分布・代謝・排泄につきましては、細川先生から修文をいただいておりますが、ビタミン D は、胆汁酸の分泌により溶解性が高まり、小腸下部からリンパ管吸収を経て循環血に到達し各組織に分布するというので、利用されなかったビタミン D はほとんど胆汁から小腸へ排泄される。吸収されたビタミン D は、肝臓において水酸化され 25-ヒドロキシカルシフェロール (25(OH)D) 、これは 25(OH)D₂、25(OH)D₃ それぞれがあるということで、ビタミン D₃ が代謝された 25(OH)D₃ が今回諮問されているものです。これらは、血漿タンパクに結合して腎臓へ分布する。腎臓で 1 α -25-ヒドロキシカルシフェロール (1 α ,25(OH)₂D) 又は 24,25-ジヒドロキシカルシフェロール (24,25(OH)₂D) になるとされております。

ヒトにおける紫外線によるビタミン D₃ の生成及びビタミン D₃ の代謝経路を図 1、ヒトにおけるビタミン D₂ の代謝経路を図 2 に示しております。

1 α ,25(OH)₂D が最終的な活性物質として、小腸上皮粘膜細胞において Ca 結合タンパク質の合成を促進することにより、Ca の小腸からの吸収に関与するとされております。最

最終的にグルクロン酸抱合、あるいは硫酸抱合等により、主として胆汁中へ、一部が尿中へ排泄されます。ただ、未変化体は尿中へは排泄されないとされており、胆汁中へ排泄された代謝物は腸肝循環を行い、半減期は約 40 日とされており、血液中では α 及び β リポタンパク質と結合し、 $25(\text{OH})\text{D}$ の血中濃度は約 $0.01\sim 0.04 \mu\text{g}/\text{mL}$ とされています。

10 ページ、薬物動態試験です。こちらに 5 行目から「ビタミン D_3 の代謝は動物種によって大きく異なることが報告されている。」と、**EMEA** の記述をそのまま記載していましたが、以下の記述では、具体的に異なるところがはっきりしないので、この部分は削除したほうがよいのではないかと考えております。

8 行目からラットに ^3H 標識 $25(\text{OH})\text{D}_3$ を静脈内投与したときの試験が実施されております。投与 8 時間後に血清中放射活性の約 76%が $25(\text{OH})\text{D}_3$ で、ビタミン D_3 、ビタミン D エステル類が 6.8%及び 9.8%認められたということです。投与 8 時間後の尿中には $25(\text{OH})\text{D}_3$ のほかに $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ が 2.6%認められたとされており、それから、肝臓、腎臓における放射活性の約 90%が $25(\text{OH})\text{D}_3$ で、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 等の代謝物も認められたということです。

豚でビタミン D_3 の 1 カ月間の混餌投与試験が実施されております。かなり用量に幅があるのですが、 $6,250 \mu\text{g}$ 投与した群での比較によりますと、血中濃度は最終投与後の $58.43 \mu\text{g}/\text{mL}$ から 4 週間後で $0.051 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、12 週間後には $0.016 \mu\text{g}/\text{mL}$ へと減少しております。

次に、羊の試験が **EMEA** で 5 つほど記載されております。豚と同じように減少するという内容が示されております。19 行目から、羊に ^3H 標識ビタミン D を単回筋肉内投与した結果、血漿中の放射活性は全て $25(\text{OH})\text{D}_3$ であったとされており、

鶏では 14 日間ビタミン D 欠乏飼料を投与した後に、 ^3H 標識ビタミン D 、それから ^3H 標識 $25(\text{OH})\text{D}_3$ を 6 日間混餌投与した試験が実施されております。ビタミン D 、及び $25(\text{OH})\text{D}$ がそれぞれ投与量の 66.5 及び 83.6%吸収されたとされており、一部空腸で代謝物が再吸収されたということを記載しております。1 日当たりではビタミン D_3 及び $25(\text{OH})\text{D}_3$ が、それぞれ 20 及び 7%排泄されたとされており、

続きまして、豚での残留試験が実施されております。これは $25(\text{OH})\text{D}_3$ に関連するもので、ビタミン D 又は $25(\text{OH})\text{D}_3$ を 42 日間混餌投与した試験が実施されており、12 ページの表 1 に最終投与後に測定した値が記載されております。ビタミン D_3 を投与したときのほうが、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ そのものを投与したときより組織中 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 濃度が少ないという結果になっております。

続けて 86 日間の同じような混餌投与試験が実施されております。こちらの場合は、ビタミン D_3 を投与したときには組織中 $25(\text{OH})\text{D}_3$ はほとんど認められておりません。皮膚ではビタミン D_3 を投与したときのほうが $25(\text{OH})\text{D}_3$ の濃度が高いということで、若干皮膚での生合成の影響があったといえるかと思えます。

14 行目から、ビタミン D₃ を 1 カ月間混餌投与したときの試験が実施されております。こちらに記載してあるような値になりますが、こちらも 6,250 µg/mL の投与で、そこに書いてある 677.5 µg/kg から、24 週間後までに減少したということを記載しております。ただ、可食部組織の知見は得られなかったとされております。

20 行目から羊の試験です。³H 標識の 25(OH)D₃ または ³H 標識のビタミン D₃ の単回の筋肉内投与後の試験です。かなり急激に減衰したということで、実際残留濃度の評価はできなかつたとされております。

それから、ビタミン D₃ の単回筋肉内投与の試験ですが、こちらでは投与 7 か月後、かなり長期間ですが、腎臓及び脂肪中から検出されたとされております。

それから、羊にビタミン D₃ を単回経口、それから筋肉内、静脈内投与したときの 22 日後では、経口投与した場合が最も残留性が低いという結果になっております。

乳汁における残留ですが牛及び羊の試験が実施されております。牛ではほとんど検出されていないということです。羊で高投与量投与により乳中から認められたということですが、20 日後には投与前のレベルに回復したとなっております。

鶏でも豚と同様の残留試験が実施されております。224 日間の混餌投与試験です。14 ページの表 3 に値が記載されておりますが、ビタミン D₃ を投与したとき、それから 25(OH)D₃ を投与したときのそれぞれの 25(OH)D₃ の濃度が測定されております。豚と同じような結果で、その次の 5 行目からの 36 日間の混餌投与試験では全て定量限界未満となっております。

以上です。残留試験までです。

○津田座長 残留試験まで御説明いただきました。何か御意見ございますか。

○細川専門委員 すみません。少し修文が足らなかったのですが、9 ページ目の 13 行目、「ビタミン D はほとんど胆汁から小腸へ排出される」と書いてありますが、下に「胆汁中に排泄される」となっていますので、下と合わせて、ここは「胆汁中に排泄」がよろしいかと思えます。

それから、「血漿タンパクに結合して」というところが、下では「α 及び β リポタンパク質に結合して」になっていますので、これも下とそろえたほうがよいと思えます。

○津田座長 今、細川先生からの御意見で、「排泄」にそろえるということと、タンパクを「α 及び β リポタンパク」とする。よろしいでしょうか。

それ以外に何か御意見ありますでしょうか。

用語と略語の件で山田先生からも御意見をいただいて、かなり複雑に絡み合っ大変かなと思えますが。

○山田専門委員 統一していただければよいのですが、どう書いても、もしかしたらわかりにくいかもしれないので、そこは事務局にお任せします。

○津田座長 では、そういうことで、この評価要請の名称もあるようですので、そういうことを踏まえながら、できるだけわかりやすくということでもよろしくお願いいたします。

それ以外にありますでしょうか。

なければ、次に進んでください。

○本河評価専門官 14 ページの 2. 毒性に関する知見、遺伝毒性試験です。こちらは、山田先生から修文をいただいております。ビタミン D₃ の復帰突然変異試験、それからヒト培養末梢血リンパを用いた 25(OH)D₃ の染色体異常試験の 2 試験のみが実施されております。その結果はいずれも陰性となっております。

山田先生から参考となる資料をいただいております、参考資料を修正しております。机上配布資料 1 の 2 ページ目を御覧いただきまして、下に Bacterial Strains ということで、こちらに TA97 とありまして、EMEA にもこの TA97 の試験が実施されたと記載されているのですが、最後から 2 枚目のページ、Appendix 2 のビタミン D₃ の結果のみを抜粋して添付させていただいているのですが、こちらが一番下の Table 266 を見ますと TA97 が見当たりません。結果としては TA97 の結果が確認できない状況になっております。こちらの取り扱いにつきましては、先生方から後ほど御意見をいただければと思っております。ただ、どちらの試験も陰性ということです。EFSA では、この TA97 も含めて陰性という結果が示されているところです。

それから、次に (2) として急性毒性試験、ビタミン D、これはビタミン D₃ の試験です。それから 25(OH)D₃、それぞれの急性毒性試験結果を示しておりますが、かなり低目の値が示されております。ただ、代謝物の毒性が若干弱いという結果になっております。

10 行目からラットにビタミン D₃ を 3 日間連続投与したときの試験の心筋壊死がみられたというところで、今井先生から修文をいただいております。走査電子顕微鏡で心筋壊死が確認できるかについて、別途御意見をいただいているところです。本日今井先生が欠席なのですが、この「走査電子顕微鏡でみられた」という記述について、後ほど御意見をいただければと思っております。

それから、ラットにビタミン D₂ を混餌投与した急性毒性試験が実施されております。投与後 7 日間累計摂取したときの LD₅₀ が 110.5 mg/kg 体重とされております。多くの器官に石灰沈着、それから腎尿細管障害等の高 Ca 血症の症状が認められたとされております。

ラット、マウス及びイヌの急性試験では、食欲不振、石灰化等の所見がみられております。イヌでは致死量が 13 mg/kg 体重とされており、直接的な影響が血性の下痢、食欲不振等です。生残動物においても慢性のビタミン D 過剰症として同様に Ca が蓄積したとされております。ここは宮本先生、今井先生から修文をいただいております。

亜急性毒性試験、①4 及び 26 週間亜急性毒性試験、ラットの試験で、こちらは、吉田先生から意見をいただいております。吉田先生からの御意見で、投与量が原典の、これも資料は別途配付しておりますが、資料から計算すると数値が違うのではないかとということで、EFSA ではこの 12.5 µg/kg 体重/日他の値ですが、原典の資料を確認すると、計算では 125 µg/kg 体重/日になりますので、これも後ほど御意見をお願いしたいと思っております。

ます。こちらでは全投与群で Ca 及びリンの血清中濃度及び Ca の尿中排泄が増加したということで、12.5 µg/kg 体重/日以上投与群では腎尿細管の散発的な石灰沈着層、それから 50 µg/kg 体重/日の投与群では明瞭な変化がみられたとされております。それから、投与 26 週後で 50 µg/kg 体重/日投与群の全例で腎に軽度または中等度の腎石灰沈着、それから 25 µg/kg 体重/日では軽度の石灰沈着がみられたとされております。12.5 µg/kg 体重/日の投与群ではほとんど石灰沈着がみられなかったということです。

それから、6 か月間のラットの亜急性試験ということで、これは 25(OH)D₃ の投与試験になります。こちらでは一般状態等では、投与に起因する影響はみられなかったということですが、摂餌量が低下したという影響がみられております。

続きまして 17 ページ、今回、複数の先生から意見をいただいたところがありまして、こちらは事務局として判断がつかねましたので、後ほどその点を御議論いただきたいと思っております。病理組織学的検査での腎の石灰化、尿石等の所見がみられたというところになります。膀胱結石、それから腎盂に腎砂等がみられたということで、中山先生と吉田先生で意見が若干異なっておりますので、後ほどまとめていただければと思っております。

③として、7～21 日の亜急性毒性試験ということで、ビタミン D₂ の経口投与、こちらで高 Ca 血症を伴う腎症を発症したとされております。

豚での毒性試験、こちらでは環状動脈血管内膜の肥厚と、それから脂肪を含有した細胞ということで、山中先生からは、この脂肪を含有した細胞は泡沫細胞としたほうがよいのではないかという意見をいただいております。それから変性細胞の増加がみられたということです。

サルでの試験で、反復経口投与では全例に高 Ca 血症が生じて死亡し、軟部組織に高度の石灰化がみられたとされております。ビタミン D₃ のかなり高投与量の試験です。

慢性毒性及び発がん性試験は実施されていません。事務局でも、他に試験があるのではないかという委員の意見がありましたので調べましたが、ビタミン D に関する発がん性試験は確認できませんでした。

次に、参考データとしております 26 週間の発がん性試験ですが、事務局としては発がん性に関する試験ということで、ここに記載させていただいたのですが、吉田先生からは、26 週間の期間の試験を発がん性試験とはいえないのではないかという意見をいただいております。こちらでもビタミン D の直接の発がん性というよりは、血中 Ca 濃度の上昇に伴う髄質細胞の増殖の解析ということで、血中 Ca 濃度が上昇した結果、副腎褐色細胞が増加するとともに、限局性の過形成が誘発されたことから副腎褐色細胞腫誘発に関連している可能性が示唆されたということで、こちらでも今井先生と中山先生から若干異なる内容の御意見をいただいております。後ほど御審議いただければと思っております。

続きまして②、③として発がん修飾作用としております。ビタミン D₃ に抗腫瘍作用があるということで、当初、事務局では毒性としては捉えなくてよいのではないかということで記載を省略しておりました。吉田先生からは、ビタミン D には抗腫瘍作用効果がある

ということで、このデータも記載したほうがよいという意見をいただきましたので、改めて記載させていただいております。一つは、1,2-ジメチルヒドラジンでイニシエーション処置したもので、ビタミン D₃ を投与した結果、結腸腫瘍等の発現が抑制された。あるいはメチルニトロソ尿素をラットに投与したときの乳腺腫瘍の発生が抑制されたという試験を記載しております。一方で、このビタミン D₃ の投与はかなり高濃度、そこにありますが、19 行目、「その作用発現に要する濃度はビタミン D の生理的濃度に比べ約 100 倍程度高濃度」ということで、悪性腫瘍の治療のためにビタミン D 製剤を投与し有用な効果の報告がされているが、高用量が必要で、副作用として高 Ca 血症をきたすことが問題となるという知見が示されております。

続きまして (5) 生殖発生毒性試験、ラットの生殖発生毒性試験です。25(OH)D₃ を強制経口投与した試験です。若干体重の減少等の所見がありますが、投与による影響はみられなかったとされております。こちらは桑形先生、小林先生から修文いただいております。

②としまして、同じくラットの発生毒性試験。25(OH)D₃ の強制経口投与による試験です。こちらでは骨格異常が若干認められておりますが、投与に起因するものとは考えられないということで、催奇形性はみられなかったとされております。

それから、③ラットの発生毒性試験、妊娠 6～15 日に 25(OH)D₃ を強制経口投与したときの試験が実施されております。こちらでは骨化不全等がみられておりますが、基本的には対照群と低いか同程度で、投与に起因するものではないということで、催奇形性はみられなかったということです。

④としてラットの発生毒性試験。妊娠 15 日から 3 週間の授乳期間を通じて 25(OH)D₃ を強制経口投与した試験ということで、こちらにも特に投与の影響はみられなかったということです。

それから、⑤としてウサギの発生毒性試験です。25(OH)D₃ を強制経口投与したときの試験ですが、こちらでは 25 μg/kg 体重/日以上投与群で骨格異常が認められたということで、ウサギには催奇形性を示すと考えられたとされております。

それから、⑥の試験です。こちらで血管等の影響が認められた試験があるのですが、桑形先生からは、この試験、それから、次のウサギは催奇形性を検討する上で汎用される動物であるが、このビタミン D に対して感受性が強いということで参考にならないという記載については不要ではないかという意見をいただいているところです。こちらは後ほど御議論いただければと思います。

それから、豚の発生毒性試験が実施されております。こちらは冠動脈の——すみません、これも「冠状動脈」です。冠状動脈の検査です。平滑筋細胞の変性がみられたとされております。ただ、これは投与期間が不明なので、参考として記載を残してくださいということで、桑形先生、小林先生からコメントをいただいております。

以上、ここまででお願いいたします。

○津田座長 今、かなり様々な部分を説明していただきましたが、最初の遺伝毒性ですね。

遺伝毒性で山田先生から修文をいただいています。この TA97 がデータにはないということですが、どのように扱いますか。

○山田専門委員 私も物質が多かったから全部見なかったのですが、論文の、METHODS の Strains のところには、この論文で使った菌株を全部書くのが原則なので書いてあるのですが、270 物質全部、この菌株を使って Ames test をしたという意味ではないので、この机上配付資料 1 の後ろから 2 ページ目に書いてあるように、この物質に関してはどうか、基本的にこの 4 菌株でおそらく全部実施しているのだと思います。中に結果によっては、例えば TA1537 でポジティブに出たものについては TA97 で調べるなど、そのようなことなので、特に矛盾はないと思います。ただ、この物質に関しては TA97 を使っていないということです。

例えば、この論文の 23 ページの下に CONCLUSION とあり、その 4 行ぐらい上に TA97 と書いてあるのですが、ここにあるように MIC は TA1537 のかわりに TA97 を使って、ハムスターの S9 mix を 10%と 30%使って、それで MIC を出したというような記述がありますので、必ずしも矛盾はないということです。

以上です。

○津田座長 わかりました。大変詳しく説明していただいて、要するに、この表の TA97 は削除と、そういうことですね。

○山田専門委員 そうですね。表に書いてあったら削除ということでよいと思います。

○津田座長 ほかの先生方もよろしいですか。では、これは削除してください。

それから、次に様々な表現の修文がありますが、今井先生から、16 ページですか。

「心筋壊死が走査電子顕微鏡でみられた」という表記はこれでよろしいですかね。

○三森委員 走査電子顕微鏡で壊死ということは判別がつかないと思うのです。病理組織学の専門家からみると、透過型電子顕微鏡では壊死がわかりますが、走査電子顕微鏡ではわからないと思います。したがって、この「走査電子顕微鏡で」は、むしろ入れないほうがよいと思います。

○津田座長 わかりました。ほかの先生方、それでよろしいですか。

○吉田専門委員 すみません、その件なのですが、こちらの厚いファイルの 87 ページです。87 ページの毒性、急性毒性の 2 段落目の引用で、走査型電子顕微鏡と書いてあるのですが、今御説明があったように、通常は透過型かなと思いますので、可能であればここに引用してある文献を確認していただいて、走査型で合っているかどうかの確認をお願いします。

○津田座長 では、基本的には、今、三森先生がおっしゃったように、あるいは吉田先生がおっしゃったように、これは確認できないのだから削る対応ですが、もう一度文献を確認してということよろしいですか。

○関口課長補佐 原文を当たらせていただきまして確認をさせていただきたいと思います。確認が難しい場合は削除という対応をさせていただきたいと思いますので、よろしくお願

いたします。

○津田座長 では、それをお願いします。

それから、あとは中山先生、用語の修文をしていただきました。

次も、今井先生が今日おられないのですが、この修文でよろしいでしょうか。よろしいですね。16 ページの「ほとんど全ての臓器の出血、壊死及び石灰化がみられた」、これでよろしいですね。

あと、宮本先生から修文をいただいていますか。宮本先生、これで。

○宮本専門委員 「同様の Ca 蓄積がみられた」。要は、蓄積というのが生残動物では過剰症と同じ症状だったというのがいわんとすることだと思ったので、変えてみました。

○津田座長 ありがとうございます。では、これはこれでよいと思います。

次に亜急性毒性試験について、吉田先生、説明をお願いします。資料をきちんと見たらそうだったということですね。

○吉田専門委員 実は、16 ページの (3) の①の試験、腎臓について毒性が書いてあるのですが、この試験が EFSA からの引用です。もう一つ、17 ページの (4) の①、26 週間試験で、これは添加物公定書の引用なのですが、それぞれ引用文献の記載がありまして、たどると机上配布資料の 2 です。この文献では、ビタミン D のラットの副腎の髄質への影響、特に細胞増殖活性への影響をみているのですが、13 ページを見ていただくと、右下に腎臓の記載がありまして、この腎臓の部分のみならず (3) の①を日本語で書いていただいているようです。発がん性で前半の副腎への影響が書いてあるということになっているようです。

それから用量なのですが、1 ユニット 0.025 μg と書きましたが、これは厚いファイルの 5 ページにビタミン D の項がありまして、読んでいきますと、右の中段から下にビタミン D₃ の 0.025 μg が 1 国際単位 (IU) となっているということで、これで換算しますと亜急性試験の用量が合いません。合っているのは発がん性試験の用量ということになります。

○津田座長 ありがとうございます。どうしましょうか。まず、「投与経路不明」を「経口投与」、これはよいとして、この言葉はよいのですが、問題は、125、250、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とするのか、1.25、25、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日かということですが、どなたか御意見ありますか。

事務局、これ以上の確認は難しいですね。

○本河評価専門官 はい。恐らく難しいと思います。

すみません、先ほど説明を忘れました。先ほど吉田先生から説明をいただいた国際単位からの換算は 10 ページの下に脚注として書かせていただいております。本評価書は比較がしやすいように、基本的には国際単位の値は μg に直させていただいております。それから、これは恐らく EFSA の記載が誤りではないかと思われまので、125、250、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日に修正させていただいた上で、脚注として EFSA の原本では 12.5、25、50

μg/kg 体重/日という形で、前々回ですか、誤記を訂正した場合、脚注で示したらどうかという意見を先生からいただいておりますので、もしよろしければ、そのように記載させていただけたらと思います。

○津田座長 ありがとうございます。今、事務局から、こちらは 125、250、500 μg/kg 体重/日に修正した上で脚注をつけるということですが、これでよろしいですね。

どうもありがとうございました。

では、次に進みまして、6 か月間の亜急性毒性試験で中山先生と吉田先生から修文をいただいておりますが、腎砂の表現等です。中山先生。すみません。17 ページの最初のところに修正をいただきました。

○中山専門委員 これは原文では腎結石、腎砂が膀胱に、それから 0.12 mg/kg 体重/日では腎盂にということだったのですが、これはたしか原文を当たったのかな。

○吉田専門委員 原本も、実は腎砂と書いてあります。ただ、腎砂が一般的な言葉かなと思い、腎結石に直してしまったのですが、その言葉が通るのであれば原典——これはファイルの 363 ページです。

○中山専門委員 わかりました。すみません。恐らくこれを読んだときに、腎結石、腎砂だから、腎結石の大きいものが膀胱で、腎砂は細かいですから、それが腎盂にというように、そういう判断をしてしまったらしく、ただ、考えてみれば両方ともあり得るかなという気がいたします。

○関口課長補佐 こちらの原文が、368 ページの Result というところの G. になっております。

○吉田専門委員 結石だと大きくて、砂だと小さいのですかね。ただ、一般的な使い方かどうかは……

○中山専門委員 あり得ると思います。すみません。私、これを勘違いしていたなと思います。結石、大きなものは膀胱だと思って、細かい腎砂が腎盂と思っていたものですから、「あれ、これ、間違えているな」と思って、それぞれ多分入れたのだと思います。よくよく考えてみると、これは大丈夫ですね。失礼いたしました。原文でも意味が通じると思いますので、尿結石/腎砂が 0.04 mg/kg 体重/日では膀胱に、それから 0.12 mg/kg 体重/日では腎盂にという表現でも大丈夫だと思います。

○吉田専門委員 そうですね。主語を一つにするか、膀胱なので尿結石にして、腎臓なら腎砂か腎結石にするかということだと思うので、もし原文で違和感がなければ、原文のままでも結構ですが。

○中山専門委員 吉田先生は、腎盂を尿結石ではなくて腎結石という言葉にという、そういうことですよ。

○吉田専門委員 いえ、恐らく考え方は先生と同じだと思うのです。尿結石を膀胱に当てて、腎盂に腎結石を当てたということだけです。

○津田座長 すみませんが、時間もありますので、御二人で話をして、後でまとめていた

だいてよろしいですか。お願いします。

その次は、山中先生から「泡沫細胞」にかえていただいたのですか。

○山中専門委員 これについては「脂肪含有細胞」となっていたのですが、そういう term が余り聞いたことがなくて、ものとしては泡沫細胞であろうと思ったのです。ただし、泡沫細胞という言葉にはなっていないので、ここに書いてあるように「脂肪を含有した細胞」でよいのかなと思います。

○津田座長 わかりました。最終的には「脂肪を含有した細胞」、これでよろしいですか。ほかの先生方、よろしいですか。

では、それはそういうことでお願いいたします。あとは「軟部組織」を直していただいたと。

次に吉田先生からも来ています大きな問題としては、この 26 週間が発がん性試験とはいえないということで、ここの表現、最初にもともと発がん性試験は実施されていないと書いてありますから、①、②が修飾、③も修飾で、その下にコメントがあるのですが、これについては、どのようにまとめたらよいでしょうか。吉田先生、何かありますか。

○吉田専門委員 試験名については「26 週間試験」などとしていただいたほうがよいと思うのと、それから、括弧の表現についてはわかりやすいほうで結構だと思います。ただ、先ほどの机上配布資料の 2 を見ていただくと、13 ページ、Table 1 です。病理所見として Hot spots と Hyperplastic nodules、Pheochromocytomas とあって、Hot spots は余り聞きなれない言葉なのですが、これは細胞増殖活性の高い領域ですね。BrdU という試薬を使って特定した細胞増殖活性の高い領域のことをいっているようです。Hyperplastic nodules は前がん病変、Pheochromocytomas は褐色細胞腫ということで、日本語の記載だと増殖活性が上がっていることが書いてあるのですが、褐色細胞腫が中間用量、高用量の 1 例ずつに出ているということの記載がないので、それを入れるかどうかについて御検討をお願いしたいと思います。

○津田座長 今、吉田先生から、褐色細胞腫のことについて御意見ありました。吉田先生、もう一回すみません。どこが問題になるのですか。

○吉田専門委員 今井先生の修文ですと、増殖活性は上がっていることが記載されているのですが、褐色細胞腫がわずか 1 例なのですが中用量と高用量に上がっているというものの記載がないので、それを含めて文章をつくったほうがよいのではないかという意見です。

○津田座長 わかりました。実際に文章としては「可能性が示唆された」とあるのだが、そのデータとしてそれを入れておくということですね。

○吉田専門委員 発がん性試験がほかにございませんで、貴重なデータになるわけですから、入れてはどうかと思うのですが。

○津田座長 それでよろしいですよ。吉田先生、その文面のみ入れて、後で事務局と相談していただいて、結果的には問題ないと思います。よろしくお願いいたします。

それから、確かに発がん性試験ということではなく、26週間試験ということで参考データと。26週間ラット試験ですか。

○関口課長補佐 ラットを用いた26週間の投与試験になりますので、事務局で検討させていただきます。

○津田座長 そうしますと、参考データとして②、③も全部入れておくと、こういうことでよろしいですね。どうもありがとうございました。

では、次に生殖発生毒性ですが、桑形先生、小林先生から修文をいただいておりますが、小林先生、御説明いただけますか。

○小林専門委員 生殖発生毒性試験に関しましては、ラットとウサギに関しまして6件そこに載っております。それで、19ページの16行目に桑形先生のコメントがありまして、何本か試験が実施されていて、それをまとめたほうがよいのではないかということは、このラットの試験4本、ウサギの試験2本に関してということなのだと思います。そして、私の意見としましては、特段のコメントはないのですが、その中に書きましたように、修文で用語の統一を全般的にいたしました。

それで、20ページの13行目、これも桑形先生のコメントですが、ウサギの2試験については、投与用量と投与時期の記載がないことから不要と考えますということで、これは私も同様の意見です。この文献を削除してしまうか、もし載せるのだとしたら参考データとしてください。

それで、20ページ29行目の7番、発生毒性試験、これは豚、参考データです。コメントなのですが、投与期間が不明なので、というのは桑形先生のコメントで、対照群を設定していないということがありますので、そういう意味からも参考データにしたほうがよいと思いました。

低用量の投与群に比べて高用量の投与群が、より多くの平滑筋細胞の変性がみられたとあります。といいますのは、英語の文章を当たってもその程度の書きぶりしかできないと思いました。

以上です。

○津田座長 ありがとうございます。そうしますと、項目立てはどうでしょうか。

○本河評価専門官 すみません。もともと事務局は一連の試験、今回、カルシフェロールのまとめ方が通常の記載ぶりと異なっていて、まとめて生殖発生毒性試験として、各試験を段落のみ分けて書いていたのですが、試験本数を明確にして記載したほうがよいという桑形先生の御意見でしたので、こちらに①、②、③、④という形で分けて記載させていただいたところです。

○津田座長 もうこの意見を取り入れたということですね。わかりました。

あとは、細かくというか、文言を直していただいておりますが、文言についてはこれでよろしいですね。

○小林専門委員 桑形先生と私で個別に二重で文言を見るというような形をしました。ほ

とんど修正されているとは思いますが、その他、何かあれば桑形先生と相談したほうがよいかもしれません。

○津田座長 よろしく願いいたします。

○小林専門委員 もしあるようであれば、詰めたいと思います。

○津田座長 あと、削除の問題がありますが、小林先生からありました⑦を参考として載せることは構わないわけですね。⑥を用量がわからないから削除するか、参考データということですね。ヒトの推奨用量の 4~15 倍程度という用量で、明確でないということですね。桑形先生の言い方だとそうだと思うのですが。

○小林専門委員 そういうことだと思うのですが、確認が必要かと思います。

○津田座長 いずれにせよ、これは削除可ですが、下がデータとしてはあって、⑦も参考データとするのであれば、括弧して参考データということではいかがでしょうか。

○小林専門委員 はい。そのようによろしく願います。

○津田座長 では、そのようにさせていただきたいと思います。

では、そこまで終わりましたので、次のヒトにおける知見から御説明をお願いします。

○本河評価専門官 それでは、(6) ヒトにおける試験。

急性毒性試験で高齢の被験者に対してビタミン D の筋肉内投与の試験が実施されております。この試験では忍容性を示したということで、21 ページの 4 行目から、10,000 μg/ヒトの用量で単回筋肉内投与しても明らかな毒性影響は認められなかったということです。

それから次に、1~2 歳の幼児に 3~5 か月ごとに経口投与した試験になります。投与 2 週間後に測定したところでは、25(OH)D が平均濃度 240~430 nmol/L まで上昇したということですが、次の投与前には 130 nmol/L 未満まで回復した。それから、14 例で血清中の Ca 濃度が 2.80 mmol/L 以上となり、25(OH)D の蓄積性はみられないが、ビタミン D の用量が過剰であったことが示されたとされております。この 2.80 mmol/L は高 Ca 血症の一つの指標という値になろうかと思えます。

次に、10 名の 1.5~14 歳の子供で腎石灰沈着症という診断がされたとしております。血清中のビタミン D 濃度は正常であったが、反復する一過性のビタミン D の過剰症及び高 Ca 血症の発現であっても、腎石灰沈着症のような不可逆性の毒性影響を誘発することが示されたとされています。こちらは宮本先生、山中先生から修文をいただいております。

次に、子供にビタミン D₃を 3 か月ごとに経口投与したときの結果です。15 mg/ヒト投与群の半数の子供においてビタミン D の過剰状態が初回投与 6 か月後まで持続したとされております。

28 行目から、幼児において、中等度の高 Ca 血症が一度発現すると、数か月にわたり発育障害が生じる可能性があるということです。こちらは、宮本先生から、幼児か乳児か、引用文献の確認が必要ということで、日本語訳のものを調べたところでは「小児」となっておりました。原典では infant でしたので、乳児にあたるかと思えます。

36 行目から生殖発生毒性について、妊娠期間中に母体の血清中 25(OH)D は、ビタミン D の摂取と相関性があるということで、血清中の活性代謝物である 1 α ,25(OH) $_2$ D は、主に胎盤の脱落膜細胞における合成に依存する。ビタミン D 結合タンパク質も増加するというので、胎児は母体からの 25(OH)D の供給に全て依存しており、同時に 24,25(OH) $_2$ D も胎盤を通過して容易に拡散すると考えられる。母体と胎児の 1 α ,25(OH) $_2$ D の濃度の関係はより複雑であり、相関性を示す知見と、そうでない知見もあるということです。

5 行目から、副甲状腺機能低下症の女性及び 1 α ,25(OH) $_2$ D 非感受性の女性の妊娠中における 1 α ,25(OH) $_2$ D の投与試験ということで、母体における血漿中の 1 α ,25(OH) $_2$ D の濃度は非常に高かったが、Ca 濃度は正常であったということです。出産時の臍帯血清中の 1 α ,25(OH) $_2$ D 濃度は著しく上昇し、子供は生後 2 日間に軽度の高 Ca 血症を呈したが、他の毒性徴候を示す子供はみられなかったということです。1 α ,25(OH) $_2$ D の血中濃度は子宮内の Ca 濃度にはほとんど影響を及ぼさないと考えられたということです。

その次に宮本先生と山中先生から同様の修文をいただいているのですが、「これは、妊娠末期におけるビタミン D の補充は、発育遅延を呈する乳児の割合を減少させる事実からも裏付けられている」と修文いただいているところです。妊娠末期にビタミン D を補充することで発育遅延を呈する乳児が減少するということがみられるということです。

それから、「妊娠中の高 Ca 血症により」というところですが、こちらは 3 名の先生から、同じような内容の修正をいただいております。こちらで、高 Ca 血症で胎児のビタミン D の影響に対する感受性、それから副甲状腺機能、これらの抑制。当初は「妖精顔症候群の抑制」までを抑制としておりましたが、抑制は副甲状腺機能までということで、妖精顔症候群、精神発達の遅延、先天性大動脈弁狭窄症、これらが増加するというところです。同じような修文をいただいているところですがどのまとめがよいかは、後で御指示いただければと思います。

23 ページ、しかしながら、妊婦における試験では対照群の設定がなく、どの用量でそのようなことが起こるのかは不明であるということです。

こちらは宮本先生から、「対照群の設定がなく」についての意見をいただいております。原典を当たったのですが、こちらについては確認ができませんでした。

8 行目から、授乳中の女性に冬季にビタミン D $_2$ を投与した試験が実施されております。ビタミン D の代謝物濃度は 50 μ g 投与で正常であったということです。ビタミン D を補充されていない母親から授乳されている乳児においても血中のビタミン D の状態は、50 μ g/ヒト/日投与群の母親の子供と同様であったことが示されております。

③として過剰症についてまとめております。ビタミン D は、大量の連続投与をすることでビタミン D 過剰症が発現する。小児、特に乳児が過剰症に陥りやすい。高 Ca 食が過剰症を促進する。それから、ビタミン D の過剰投与 (3,750 μ g/日) により腸管からの Ca 吸収が促進され、血漿中の Ca 濃度が増加する。これに伴い血漿中のリン濃度が上昇

し、最終的にリン酸 Ca が様々な器官に沈着し、最終的には尿毒症を招くこともある。また、骨から血中への Ca の移動を起こしやすくなり、骨粗鬆症や骨破壊もあらわれるということです。それから、脂質代謝阻害、血漿中コレステロール濃度の上昇等、それから臨床症状としては、食欲不振等の症状がみられるということです。

こちら、グリセロリン酸 Ca について荒川先生と吉田先生からコメントがございます。これは、添加物公定書の中でグリセロリン酸にも同じような記述があり、そこを参照という意味の括弧書きがあったものをそのまま記載しておりましたので、削除させていただきたいと思います。

39 行目から、ビタミン D 過剰症は高 Ca 血症の生理学的影響と関連があり、いったん腎臓における Ca 排泄能の限度を超過すると発現する。最も高頻度に見られるビタミン D 過剰症の臨床症状につきましては、食欲不振等の症状で、機能性腎不全等も起こすということです。また、持続性の高 Ca 血症に伴う長期間にわたる毒性としては、Ca の過剰な沈着を招くということです。

7 行目から、通常の食事では過剰量のビタミン D を摂取することはなく、補助的なサプリメントなどによる過剰摂取によりビタミン D 過剰症が起こる可能性が高いとされているということです。

11 行目から、③として血清中 25(OH)D とビタミン D の毒性について記載しております。まず、25(OH)D 濃度についてまとめられております。多くは投与期間が 4 週間以下ということですが、この 25(OH)D の半減期は 1~2 か月ということで、短期間で定常状態に達するとは考えられないということですが、実際には 25~500 µg/ヒト/日を投与したときに血清中の 25(OH)D の濃度が 75~220 nmol/L の範囲で維持されるということで、ビタミン D の摂取量がこのレベル（恐らく生理学的限界）を超えると毒性と関連して用量相関的に上昇するという事です。ビタミン D ですが、ホルモ的な作用をすることがいわれておりまして、ビタミン D を投与したときに刺激を和らげる恒常性維持システムが存在すると書かれております。生理学的限界値とは、全身を日光に当てて産生されると考えられる 250~625 µg/ヒト/日と同程度とされております。

次に、ビタミン D を月に 1 回、数か月間投与された患者について、血清中の 25(OH)D 濃度が約 600 nmol/L、かなり高い値ですが、これで毒性がみられたということで、この用量は恒常性維持システムを一時的に超えたために発現したと考えられたということです。ビタミン D の大量の単回投与で血清中 25(OH)D 濃度は急速に高いピークを示すが、その濃度は徐々に低下するということが書いてあります。

31 行目からは、健康な男性にビタミン D₃ を投与したときの値で、こちらでは BMI と体重に関連性がないということが書かれておりまして、恐らく脂肪に蓄積性があるということで、そういうことが示されたのではないかとということが書かれております。

38 行目からは高齢者の投与で、こちらでは定常状態には達しなかったのですが、80.1 nmol/L に達したということが書かれております。

以降、投与試験が示されておりまして、おおむね 100 nmol/L 前後、50 nmol/L から 100 nmol/L の値が投与により示されておりますが、200 nmol/L を超えることはないという知見が示されております。

すみません、ここの「回帰直線の 95%信頼限界」の事務局の訳が、不十分だったと思うのですが、宮本先生から修文をいただいております。要は、60~70 µg/ヒト/日を投与したときの 95%信頼は、高いところで 130 nmol/L ということで、150 µg を投与したときの値と大体変わらないということで、200 nmol/L を超えることはないのではないかとということがここに記載されているということです。

また、健康なボランティア等の投与試験でも 100 nmol/L、それから 45 nmol/L 程度の血清中 25(OH)D 濃度が示されております。

31 行目からがビタミン D の摂取と高 Ca 血症について書かれております。高 Ca 血症については、血清中の Ca 濃度が 2.75 mmol/L 以上、それから血清中の Ca イオンについては 1.35 mmol/L 以上と定義されています。あとは、ビタミン D を投与したときに、健常の成人に 250 µg/ヒト/日の用量で 6 週間投与しても、血清及び尿中 Ca 濃度に有意な上昇はみられず、ただ、1,250 µg/ヒト/日以上以上の投与では血清中 Ca 濃度が 2.82 mmol/L 以上となりまして、この投与量は、特に骨粗鬆症の治療等で用いられるような使用ということで、腎機能の低下、あるいは高 Ca 血症を伴うということが判明したことを記載しております。

結核感染者に対する試験も実施されておりますが、こちらでは 95 µg/ヒト/日の投与後で正常対照における血清中 Ca 濃度が 2.46~2.83 mmol/L、高 Ca 血症のレベルまで上昇したということを記載しております。

健康な閉経前の女性に投与した試験、8 週間の経口投与試験ですが、こちらでは血清中の Ca 濃度はすぐに有意に上昇した。それから、尿中の Ca 排泄はわずかに増加したということです。ただ、この値については Ca 尿症の値よりは下回っていたということです。

18 行目からは健常ボランティアの試験ということで、経口投与した試験です。こちらは 100 µg/ヒト/日の投与で Ca 尿症の値を超えるような被験者が多かったということが示されております。

⑥として血清中の 25(OH)D、血清中 Ca 及び高 Ca 血症についてです。こちらは、くる病の患者に紫外線を照射した治療の場合に、血清中 Ca 濃度は 2.5 mmol/L を超えることはないということで、血清中 25(OH)D 濃度も 125 nmol/L を超えることはなかったということです。ただ、血清中 25(OH)D 濃度及び血清中 Ca 濃度には相関性がみられ、Ca 濃度が 2.75 mmol/L 以上の Ca 血症の血清では 25(OH)D 濃度が 200 nmol/L を超えるという特徴があったとしております。

こちら、「紫外線照射による治療期間」という中山先生からの修文と、宮本先生から「紫外線による回復期間」という修文をいただいております。こちらは後ほど御意見をお願いしたいと思います。

37 行目から、血清中 Ca 濃度は正常であるが、血清中 25(OH)D 濃度が 177 nmol/L で高 Ca 尿症であり血清中副甲状腺ホルモン値が低い 4 人の患者の報告があるということで、これはサプリメントとしてビタミン D を摂取したときの症状が示されております。

次に 27 ページで、こちらは 8~9 月に海辺で働いた救助員についての記述があります。これは紫外線による影響になるかと思えます。対照群と比較して血清中 PTH 値は有意に低くなる、あるいは 25(OH)D 濃度は高くなる。それから Ca の尿中排泄率は高かったということです。ただ、血清中 Ca 濃度は余り変わらないということで、11 人の救助員では腎結石症等の症状がみられたということになっております。

次に、(7) 対象動物等を用いた安全性試験ということで、牛、豚、馬が調べられております。牛では石灰化の沈着等がみられております。豚では甲状腺機能低下、血清中 Ca 濃度の増加等が報告、それから馬でビタミン D の過剰症の報告があるとされております。こちらは中山先生から御意見をいただいていたのですが、対象動物ではないものも含まれるということになるかと思えますので、「対象動物等を用いた安全性試験」と示させていただければと思っております。

以上です。

○津田座長 ありがとうございます。

では、20 ページに戻りましてヒトにおける知見です。今井先生は、おられないのですが、この 21 ページは修正したほうがよいのですか。もとのほうがよいような気もしますが、でもないでしょうか。山添先生、いかがですか。

○山添委員 多分もとの意味と修正された文章は意味が違うと思うのですね。ある程度上昇していたのが、投与 2、3 か月後まででも無投与に比べて高いレベルが維持していたという意味だと思うのですが、もとの文章だと、「僅かに上昇した」はますます上昇が続いていたということですよ。そういう意味にもとれてしまいますよね。だから、修正いただいたほうがよいと思えます。

○津田座長 わかりました。ありがとうございます。今井先生はおられないのですが説明していただきました。

宮本先生からは、「回帰性」ではなくて「反復する」。山中先生も一緒ですか。ありがとうございます。では文を直していただいたと。

それから、小林先生からも直していただいて、先ほどの事務局で宮本先生のコメントに対しては乳児ということ。英語でいえばそうだとということ。infant だったということ。よろしいですね。

あと、次の生殖発生毒性試験が桑形先生、小林先生、宮本先生から、これは同じ修正をいただいているということですね。ありがとうございます。

その次に、22 ページにいきまして、宮本先生と山中先生から修正をいただいています。宮本先生、御説明ください。

○宮本専門委員 この文章は、非常にもとの英文もわかりづらい文章なので、意識という

か、ここは山中さんとほぼ同じなのですが、妊娠末期、妊娠後期に関しては、妊娠後期が多分正しいと思います。直したほうがよい。あとの意味合いは「割合を減少させるという事実からも裏付けられている」というような、原文をなるべく忠実に訳すところな感じということになります。「補充しても発育遅延を呈する乳児はわずかだったことから」という文章になっていたのですが、**fraction** という言葉だったのですが、これは割合、それからその前に **reduce** という言葉があったので、割合を減少させるがより正しいかなと思って修正しました。山中さんも多分同じです。

○山中専門委員 末期が後期となっているところなのですが、3分の1という単語で、最後の3分の1だったのです。そうすると、後期であって末期ではないということで、あとは一緒だと思います。

○津田座長 ありがとうございます。あとは受動と能動みたいですが、文章は事務局で直していただければと思います。

次の桑形先生からの修正は文言のみですね。これでよろしいですね。

宮本先生からいただいた部分も文言の修正ということで。

○関口課長補佐 意味合い的には、この「抑制」の位置が間違っていた部分もありまして、それを直していただいたということです。

また、宮本先生からの妖精顔症候群の取り扱いですが、これについて削除するかどうかという御意見をいただいていますので、それについて御検討いただければと思います。

○宮本専門委員 別にこれは、不意に出てきたという感じがあって、特に要るのか要らないのか、私にはわからなかったのですが。

○山中専門委員 妖精顔症候群とここで書いてありますが、普通、妖精症や妖精症候群という言葉でいわれていて、染色体異常で普通はあらわれるものです。ここでは染色体異常のことではなくて、Ca代謝の問題で発達異常があって妖精様顔貌になるということだと思ったので、文章を修正しました。もし染色体異常のことであれば、ビタミンDの評価の中に出てくるべきであるのかどうかということ、宮本先生と話をしていたところです。ただ、これはおそらくCa代謝のほうだと思うので、文言の修正のみでよいのかなと思っています。

○津田座長 入れておいたほうがよろしいですか。わかりました。では、それは入れたままで文言の修正のみということで、よろしくをお願いします。

次の山中先生も文言の修正をしていただいた。どうもありがとうございました。

○山添委員 先生、一ついいですか。21ページの21行目と24行目に、ビタミンDの子供への投与量がmg/ヒトになっているのですが、何か若干多いような気がするのです。mgでよいのですか。

○津田座長 事務局、何か確認できますか。今、21行目のmg/ヒトは。

○本河評価専門官 参考資料の64ページの3番目のパラグラフです。

○関口課長補佐 こちらのEFSAの記載が正しいかどうか、原典を確認させていただき

たいと思いますが。

○津田座長 では、山添先生からそういう意見があったということで、これはこのままにして、確認をして、できない場合はこのままということにしたいと思います。よろしいですね。

山添先生、大丈夫でしょうか。

○山添委員 意見はありません。

○津田座長 では、事務局に一回確認していただいとということをお願いします。

23 ページ、これはかなり少ない。μg になっていますが、小林先生、宮本先生から修文をいただいて、同じところの修文ですね。それから、「グリセロリン酸」は取るということでコメントをいただいています。24 ページも中山先生から「骨外」は要らないということです。宮本先生からも修正をいただいています。そこまではよろしいですね。

単純な言葉ですが、宮本先生からいただいて、24 ページの「(即時的な?)」などありますので、先生、御説明をお願いします。

○宮本専門委員 もともとの文章で、「恒常性維持機能の瞬時の限界を超えていた」というあたりが気になったものですから、どう直したらよいかなど思ったものです。恒常性維持システムという言葉は、その前の段落の下から 3 行目に英文でも同じ言葉で出ていたので、ここは「恒常性維持システム」を使って、機能ではなくて機構ですね。恒常性システムの、瞬間的といっても、大量に投与したときに、その能力を超えたために毒性を発現したという意味合いだと思って、なかなかよい言葉が見つからないので、「瞬時の」でもよいのか、「即時的な」という言葉を使うか、とにかく処理能力を超えた、あるいは限界を超えたということです。

○津田座長 わかりました。では、形としては、維持システムが瞬時に高い 25(OH)D を処理する、それを超えたという意味ということで、事務局でそのあたり、わかりやすくそういう意味に従って直していただいとよろしいですか。また何かあれば宮本先生と御相談して、よろしくをお願いします。

○唐木専門参考人 よいですか。24 ページの 12 行目から 29 行目のところですが、記述が非常に日本語としておかしい。例えば 15 行目の「驚くべきことに」というような言葉は評価書に入るべき言葉ではないし、17 行目に「(おそらく生理学的限界)」とあるのですが、この文章を全部読むと、恐らく生理学的範囲のことをいっているのですね。ある範囲にこれがあるということで、ここも修正が必要です。それから 18 行目に、修文の後に「毒性と関連して用量相関的に上昇する」。これは、何が上昇するのか、何が毒性と関連するのか。それから、その次の行も「多様なビタミン D の投与」は何なのだと。それから、「その刺激を和らげる」、刺激とは何なのか。この辺、全て修文が必要だと思います。

○関口課長補佐 すみません。事務局で唐木先生とも御相談させていただき修正させていただきたいと思います。

○津田座長 次のページに移りまして、25 ページ、宮本先生から、先ほど説明がありましたように修正していただいたということですね。

○宮本専門委員 意味合いは変わらないはずなのですが、これも、どうしたらよりわかりやすくなるかなと思って書いてだけです。厳密には、英文はもとの文章と違って、線の上限值が投与量で交差したというものが多分正直な読み方だなどと思いました。要は、そこを超えたあたりが 130 nmol/L を超えるという意味だとは思いますが。

○津田座長 これも、事務局で宮本先生と相談して文言を直していただけますでしょうか。多分これでよいと思いますが、お願いします。

○関口課長補佐 わかりました。

○津田座長 それから、26 ページに中山先生から「照射による治療期間」と直していただいて、宮本先生も「紫外線による回復期間」、やっぱりここがおかしいと、そういう意味ですね。

○宮本専門委員 そういう意味ではないのですが、「伴う」は不適かなど。それで、「照射」と私もしようかなと思ったのですが、人工的に照射したのか日光浴なのかは特に書いていなかったのので、「による」にしました。そんなに悩むところでは多分ないと思います。

○中山専門委員 私は、これも「紫外線を伴う回復期間」の意味が全然わからなかったのので、恐らくこういうことだろうと思って、こういう形になりました。

○津田座長 確かに原文はおかしいのですが、紫外線照射をして、それによる治療なのか、紫外線による回復。どうしたらよいでしょうか。どなたか別の先生、何かここ、ありますでしょうか。67 ページ。唐木先生、何か。

○唐木専門参考人 要するに、くる病患者が紫外線を浴びていて、その症状が緩和していく間に血清中の 25(OH)D の濃度と血中 Ca が並行して増加したという三者の相関をいつているわけですね。それをわかりやすく書けばよいのではないのでしょうか。

○津田座長 では、中山先生の「紫外線照射による治療期間」と、これでよいということですね。

○唐木専門参考人 そういうことですね。

○津田座長 よろしいですか、宮本先生。

では、国際機関等による評価の前まで終わったと思いますので、そこから御説明をお願いします。

○本河評価専門官 それでは、27 ページ、3. 国際機関等における評価について。

EFSA における評価です。EFSA では、成人に対しては、高 Ca 血症がビタミン D の毒性の指標として選択されております。ヒトの試験から NOAEL を 250 µg/ヒト/日と設定し、これに不確定要素を考慮して、妊婦及び授乳中の女性を含む成人の許容上限摂取量 (UL) が 100 µg/ヒト/日に設定されております。それから、11~17 歳の年齢層に対しても同じ 100 µg/ヒト/日の UL、1~10 歳の子供では 50 µg/ヒト/日の UL、乳児では 25 µg/ヒト/日の UL が設定されております。これらの UL について、ヨーロッパ 14 か国の調査

において、多量に摂取するヒトにおいても、その摂取量はどの年齢層でもこれらのビタミン D の UL 未満であることが示されたとしております。

それから、羊、牛、豚等の飼料中のビタミン D 含有量について評価されております。欧州 14 か国における栄養調査で、ビタミン D の摂取量が安全上限値 (Upper Safe Limit) を十分下回ることが判明したということで、現在認められている最大量のビタミン D を飼料に添加しても、最終的に UL を超えないと結論づけられております。

EMEA では動物用医薬品としての評価がされており、個々の動物の短期的な治療のためだけに使用されるということ、また、投与された動物は治療直後に食料に供されることは考えにくい。それから、動物の可食部に自然に存在するビタミン D の濃度が大きくなるつきがあるということで、こちらは宮本先生から修文をいただいております。MRL 確立のための調査は非常に困難である。これらのことから、EMEA では MRL を設定する必要はないと結論づけております。

CRN では、やはり高 Ca 血症を指標とした NOAEL 100 µg/ヒト/日から、最終的にはビタミン D のサプリメントとしての UL として 60 µg/ヒト/日が設定されております。

日本におきましては、同じ高 Ca 血症を指標として、高齢者、妊婦及び授乳婦を含む成人で 50 µg/ヒト/日を UL、それから乳児については 25 µg/ヒト/日、小児についてはこれらの間の値を外挿するというようにされております。

Ⅲとして食品健康影響評価です。こちらはまとめを記載させていただいております。これまでの対象物質のまとめと同じような内容とさせていただいているところです。カルシフェロール、ビタミン D は、抗くる病作用を持つ脂溶性ビタミンであり、紫外線の照射を受けてヒトの体内でも生合成される。また、魚肉、バター、卵黄等に含まれており、通常食品を通じて摂取されている。

カルシフェロールはしばしば、過剰投与の害が問題になる。しかし、通常の食事では過剰量のカルシフェロールを摂取することはなく、補助的なサプリメントなどによる過剰摂取によりカルシフェロール中毒が起こる可能性が高いとされています。

EFSA では、牛、羊、豚等の飼料中のコレカルシフェロールの含有量について評価されており、現在認められている最大量のカルシフェロールを飼料に添加しても UL を超えないと結論づけられております。また、EFSA では、高 Ca 血症をカルシフェロールの毒性の指標として、各年齢層における UL が設定されているが、ヨーロッパ 14 か国におけるカルシフェロールの摂取のデータから、多量に摂取するヒトにおいても、その摂取量はどの年齢層でもこれらのカルシフェロールの UL 未満であることが示されております。

EMEA では、動物用医薬品としては MRL を設定する必要はないとされております。

また、カルシフェロールは我が国における飼料添加物及び食品添加物等、さまざまな分野で使用されており、その使用実績においてもこれまでに安全性に関する特段の問題は認められておりません。

これらのことから、食品を介してヒトがカルシフェロールを過剰に摂取することはない

と考えられる。また、カルシフェロールを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。

今回、25-ヒドロキシコレカルシフェロールについても評価の必要があるということでの記載ですが、25-ヒドロキシコレカルシフェロールは、コレカルシフェロールの代謝物であるということで、その毒性については急性毒性等も低いことから、カルシフェロールより強いとは考えられないとしています。また、食品を介してヒトが 25-ヒドロキシコレカルシフェロールを過剰に摂取することはないと考えられる。

以上のことから、カルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロールは、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。

こちら、中山先生からの「明らかであるものであると考えられる」という日本語、確かに「明らかであると考えられる」がよいのですが、これは、対象外物質というものが、表紙を見ていただくと一番下に、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になりますので、この「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ことで、これまでの対象外物質の結論として書かせていただいているところですので、この表記はこのままとさせていただきたいと考えております。

以上です。

○津田座長 どうもありがとうございました。不思議な日本語は、そういう説明ということで理解していただきたいということです。

あと、宮本先生から文言の修正をしていただきました。御説明をいただけますか。

○宮本専門委員 27 ページの下から 3 行目は「幼児」とありましたが、ここはもう「乳児」としななければならないと思います。

それから、その後の 7、8、9 行目なのですが、これは「考慮し」でも全く意味が通じないわけではないのですが、もとの文章を読んでもみると、飼料のビタミン D 含量をどう評価したかということ、欧州の人間の栄養調査をして、十分下回っていたと。その前提となる、つまりその人たちが食べていた動物由来の食品は、現在のカルシフェロールを添加されている飼料を食べていた動物たちだということを前提として、assume という言葉が使われているのですが、仮定して結論を出してというようなことが書かれていました。意識して、考慮でもよいかもしいかもしれませんが、前提という言葉もよいかと思ったのです。その意味を強めるとすれば、最後は「現在認められている最大量の使用量を添加しても UL を超えないと結論付けている」としたほうがわかりやすいということです。

○津田座長 ありがとうございます。この件に関して、ほかの先生、何か御意見ございますか。もしなければ、この方法で、また事務局で検討して文章を作成していただければと思います。

それから、その次ですね。

○宮本専門委員 その次は、この文の最後の MRL を設定する必要がない理由が書いてあ

るわけです。上から 3 行目までは、「食用に供されることは考えにくい」まではよいのですが、その下の「大きなバラツキがあり、これらのことから」としてしまうと、ビタミン濃度にばらつきがあるので設定する必要がないと読めてしまいそうなので、実際に原文には、ばらつきがあって MRL 確立は事実上難しいということが書いてあるわけです。したがって、書くとなれば事実上難しい。これは必要がないという理由ではなくて、必要がないし事実上難しいという意味だと思っております。そういう意味でつけ加えたということです。あるいは、もうばらつきがあるという文章を削除してしまうかというふうに私は考えたのですが。

○津田座長 ありがとうございます。これについて、どなたか。先生方、御意見ありますでしょうか。事務局、何か御意見はありますか。

○本河評価専門官 特段ほかに御意見がないようであれば、この形で修文させていただければと思います。

○津田座長 やはりできないだけではなくて、必要がないということは残すということで、この文章は基本的にはこれでいくということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。ほかに何か御意見はありますか。

○唐木専門参考人 28 ページの 20 行目から 21 行目、「他の評価機関でも支持されている値ではあるが、認可するにはまだ不十分であるとし」と、この「認可するにはまだ不十分であるとし」はどうも意味不明な言葉で、なぜ不十分なのか理由がないので、ここは削除したほうがよいと思います。「認可するにはまだ不十分であるとし」というところを取っても意味は十分通ずるということです。

○津田座長 ということですが、よろしいですね。ありがとうございます。

ほかに何か御意見はありますか。

○山中専門委員 28 ページの 3 行目、「また、牛、羊、豚等の飼料中の」とありまして、これを受けて 29 ページのやはり 3 行目にも「EFSA では、牛、羊、豚等の」と書いてあるのです。この原文を見てみますと、七面鳥や家きんの名前も非常にたくさんある中からこの 3 つを選んでいるのですが、これ、食品の安全性をみるために飼料中の濃度をはかって評価しているということなので、牛、羊、豚のみを取り上げるのではなくて、「家畜、家きんの」としたほうがよいと思います。

○津田座長 ありがとうございます。ほかに御意見ありますでしょうか。確かにそうだと思います。そのように直してよろしいですね。どうもありがとうございました。

ほかに何か御意見ございますか。

なければ、大変これは複雑な評価書だったのですが、最終的な結論としましては、カルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロールにつきましては、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なものであるということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは様々な文言等、修正はありますが、カルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロールの食品健康影響評価については、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いうことで、資料 3 をもとにして評価書案を取りまとめたいと思います。事務局は作業をお願いいたします。

○本河評価専門官 わかりました。本日御意見いただいた内容について、座長の指示をいただきながら事務局で内容を修正し、各委員の先生方に御確認いただきたいと思います。よろしくをお願いいたします。

○津田座長 では、次の議題をお願いいたします。

○関口課長補佐 ここで休憩とさせていただきます。

○津田座長 では、4 時からではいかがでしょうか。

○関口課長補佐 それでは、5 分程度休憩をとらせていただきます。

(休 憩)

○津田座長 それでは、時間になりましたので、次の議題をお願いいたします。

○関口課長補佐 引き続き、資料の 4 番でございます。ラサロシドの評価書案でございます。資料の 4 を御用意いただきたいと思います。

こちら、資料の 4 の 2 ページ目でございます。審議の経緯がございますが、本剤につきましては、今年の 3 月にポジティブリスト関係の評価ということで、厚労省から要請が来ております。さらに今年の 11 月に EU から鶏の残留基準に係るインポートトレランス申請があったということで、追加の評価要請を受けているものでございます。それに基づきまして本日御審議いただくことになっております。今回につきましては、評価書案を御確認いただいておりますとおり、生殖発生毒性までとしてまとめさせていただいております。本日、時間が残りございませんので、とりあえず薬物動態試験について、可能であれば残留試験までを御審議いただきたいと考えております。

それでは 4 ページをお願いいたします。4 ページから評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要ということで、こちらの 21 行目の「Lasalosis」のスペルを間違えておまして、宮島先生から御修正をいただいております。申しわけございませんでした。

次に 5 ページ、3 行目から、7 の使用目的及び使用状況等でございます。ラサロシドにつきましては、*Streptomyces lasaliensis* が産生しますポリエーテル系の抗生物質ということで、主要成分はラサロシド A となっております。主にグラム陽性菌に対して作用する抗生物質ということでございます。海外におきましては、家きん、牛、羊、こちらのコクシジウム症の予防の目的で動物用医薬品または飼料添加物として使用されているものでございます。また、ヒト用医薬品としては国内及び海外でも使用されているものではございません。また、日本では、ラサロシド Na が鶏と牛の抗菌性飼料添加物として指定されて使用されているものでございます。日本では動物用医薬品としての承認はございません。

それから、こちらの 21 行目から安全性に係る知見の概要として、薬物動態試験が最初

にございます。

まず 27 行目の (1) のマウスの薬物動態試験でございます。 ^{14}C 標識ラサロシド Na を単回強制経口投与した試験でございます。結果につきましては次の 6 ページにございます。こちらの 3 行目からになりますが、ラサロシド Na については、投与 15 分後に C_{\max} に達しまして、これは総投与放射活性 (TAR) の 1.4% ということでございます。血中放射活性の半減期、 $T_{1/2}$ は 3 時間で、投与 24 時間後には放射活性は検出されなくなったとなっております。

また、組織中の放射活性については、消化管を除きまして、最高濃度は肝臓でみられております。肝臓におきましては投与後 48 時間後でもみられているということでございます。また、消化管組織につきましては、胃、小腸でそれぞれ 15 分後、大腸では投与後 6 時間後、こちらで最高濃度となったとなっております。こちらにつきましては、「eq」の単位の表記につきまして宮島先生からの御修文をいただいております。以下も同様でございます。

それから、15 行目からでございますが、TAR の約 95% が、投与後 24 時間後まで糞便中から回収されたということで、排泄は糞便中が主になっておりまして、尿中からの排泄は 24 時間後までに 0.7% となっております。

また、19 行目からマウスのもう一つの 7 日間の継続投与した試験でございます。こちらにも ^{14}C 標識ラサロシド Na を投与したものでございます。こちらにつきましては、結果は 23 行目からでございますが、ラサロシド Na については 30 分後に C_{\max} に達しまして、TAR の 0.23% となっております。また、 $T_{1/2}$ については 3 時間、最終投与後 24 時間後には放射活性は検出されなくなったとなっております。

また、消化管組織以外の組織中濃度では、こちらにも肝臓が最も高いようになっており、最終投与後 48 時間でも肝臓で検出されたとなっております。

34 行目から消化管組織ということで、組織と内容物の最高濃度をみております。胃では組織、内容物ともに最終投与後 15 分後、小腸では組織中 15 分後、内容物中では 1 時間後及び 3 時間後、これは TAR に対する割合の最高値ということで御修文をいただいております。大腸では組織中、内容物ともに 6 時間後ということで、糞便中で 24 時間後に最高値が認められたとなっております。こちらの場合もほとんどが糞便から回収、排泄されているというところでございます。

それから、次のページ、こちらにも宮島先生から御修文をいただいているものでございます。

それから、次の 7 ページの 5 行目からマウスの同じく単回経口投与した試験でございます。こちら、雌雄差をみております。糞便から排泄されますが、マウスにつきましては雌雄に排泄速度等について差がなかったという結果になっております。

それから、16 行目からラットの動態試験でございます。こちらにも ^{14}C 標識ラサロシド Na を単回強制経口投与したものでございます。こちらについては、21 行目からござい

ますが、投与 3 時間後に C_{max} 、TAR の 0.12%とのこととございます。全血の放射活性については $T_{1/2}$ が 4.8 時間とございます。消化管組織を除いた組織中濃度はラットにおいても肝臓が最も高い値となっております。

こちらにつきまして、28 行目から 29 行目にかけて肝臓、それから心臓での検出値について記載をしておりますが、この値について、こちらの 31 行目からとございますとおり、細川先生からコメントをいただいております。こちらの値が検出限界以下ではないのでしょうかという御意見とございます。34 行目に書かせていただいておりますとおり、こちらの値につきましては検出限界以下ではないということ、事務局で確認をさせていただいております。

36 行目から、ラットでの消化管の最高濃度につきましては、胃で最終投与 30 分、内容物で 15 分となっております。小腸では組織、内容物ともに 3 時間、大腸ではともに 6 時間となっております。投与 48 時間後においても消化管組織及び内容物中に放射活性がみられて、大部分は大腸内容物に認められたとなっております。

次に 8 ページをお願いいたします。

こちらにも宮島先生からの御修文をいただいたものとなっております。

ラットの単回強制経口投与試験が 6 行目からとございます。こちら、排泄をみた試験、先ほどのマウスでも雌雄の差をみておりますが、ラットにおきましては糞便からの排泄については雌が雄より遅かったという結果となっております。こちらの 9 行目の部分について宮島先生から御修文をいただいております。

17 行目から、胃及び総胆管上部にカニューレを施しまして、胃カテーテルを挿入してタウロコール酸 Na を持続注入したラットに ^{14}C 標識ラサロシド Na を単回強制経口投与したものととございます。こちらの排泄をみた試験となっております。結果につきましては、次のページの表 1 ということで、吸収した場合の割合と非吸収した場合の割合ということで取りまとめております。投与後 48 時間後までに TAR の $58.7 \pm 6.8\%$ が胆汁から回収されたということとございます。胆汁の放射活性につきましては投与 2 時間後までみられまして、吸収は速やかだったという結果となっております。また、投与後 48 時間後までに TAR の $37.1 \pm 7\%$ が糞便から回収されまして、投与 24 時間後までに TAR の 34.7% が糞便から回収されたとなっております。こちらの内容につきましては、細川先生、宮島先生から御修文をいただいております。

次のページ、9 ページの 6 行目から、ラットの 2 週間混餌投与した試験とございます。こちら、非標識ラサロシド Na を 2 週間混餌した後に標識したものを 3 日間与えたという試験とございます。こちらにつきましては肝臓の放射活性について測定をしております。結果、11 行目からとございますが、最終投与後の肝臓中の放射活性が急速に低下いたしまして、投与 0、1、3 及び 5 日後の肝臓中の濃度につきましては、雄で 12.3、4.76、0.58 及び 0.35 mg eq/kg、雌では 26.8、9.05、1.56 及び 0.46 mg eq/kg となっております。こちらにつきましては、鶏の値と同様の減衰傾向だったということも記載させていた

だいております。

17 行目から鶏の薬物動態試験について記載しております。鶏に非標識ラサロシド Na を 16 日間混餌投与した後に、¹⁴C 標識ラサロシド Na を 3 日間与えたという試験でございます。22 行目から結果でございますが、血中濃度は、次のページの表 2 としてまとめております。投与 2 時間後の 5.62 µg eq/mL が最高値ということで、T_{1/2}については 3 時間となっております。48 時間の血中濃度は 0.04 mg eq/mL に低下したとなっております。

組織中放射活性については、次のページの表 3 ということでまとめております。全ての可食組織で最終投与 24 時間後に最高濃度に達しまして、鶏でも肝臓で最も高い値が出たということでございます。また、TAR の 98% が組織及び排泄物から回収されまして、最終投与 24 時間後までに TAR の 94.3% が排泄物から回収されたとなっております。

次の 10 ページの 6 行目から、宮島先生からいただいたコメントがございます。こちらの 10 ページの表 2、血中の総放射活性の濃度の数値でございますが、こちら、原本の資料の table 2 の記載では、2 時間目の値が 5.80 µg eq/mL、24 時間が 0.13 µg eq/mL ということで、当初の事務局案ではこちらの値を記載させていただいていたところでございます。ただ、概要では、こちらの 2 時間の血中濃度が 5.62 µg eq/mL、24 時間の値が 0.14 µg eq/mL ということで、若干違っているということになっております。こちら、原本の資料の部分で齟齬があるということで、どちらが正しいかは非常に難しいところでございますが、宮島先生からは、こちらの本文中の値として資料 2 の概要の値を修正文として記載をさせていただいたということでございます。こちらについても、原著がどうなのかは確認する必要があるかと思っておりますが、こちらのような御意見をいただいたということでございます。

16 行目から鶏に ¹⁴C 標識ラサロシド Na を 7 日間経口投与した試験でございます。19 行目から結果でございますが、血漿中の総放射活性は、投与開始 2 時間後に最高濃度、その後、徐々に低下していくということになっております。216 時間以降は定量限界未満となっております。

それから、投与開始 336 時間後までに、TAR の 90.6% が、排泄物、ケージ、羽毛洗浄液から回収されたということでございます。これらの排泄物由来の総放射活性の 99% は投与開始 168 時間後までに回収され、排泄は急速であったという結果となっております。

次のページをお願いいたします。12 行目から、もう一つ、鶏の試験、7 日間の混餌投与試験でございます。こちら、排泄物と肝臓の値について分析を行ったものでございます。16 行目からでございますが、最終投与 8 時間後までに TAR の 77.53% が排泄物から回収されたとなっております。最終投与 8 時間後の肝臓中の放射活性濃度は 2.01 µg eq/g というようになっております。

次のページでございます。こちら宮島先生から御修正をいただいております。

5 行目からまた鶏の試験がございます。ラサロシドを 14 日間混餌投与した試験でございます。こちらの血清と組織中の残留について測定をしております。9 行目からござい

ますが、血清、肝臓及び筋肉中のラサロシド濃度は、半減期については 11、36 及び 41 時間となっております。最終投与 7 日間の濃度は、それぞれ 0.1 ng/mL 未満、約 10 ng/g 及び 1.0 ng/g 未満であったとなっております。

それから、次に 13 行目から七面鳥の動態について記載をしております。14C 標識ラサロシド Na を 14 日間七面鳥に投与して、排泄物、血液、組織中の放射活性濃度とラサロシドの濃度を測定したということでございます。結果につきましては、次のページの表 6 ということ取りまとめております。投与開始後 24 時間後で、雄の場合は放射活性の 57.51%、雌の場合は 56.72% が排泄物中に排泄され、排泄は速やかであったということでございます。また、投与期間中の血中放射活性濃度につきましては、雄で 0.42~0.62 µg eq/g、雌で 0.75~1.21 µg eq/g という、雌が高かったとなっております。こちらの 21 行目から 22 行目につきましても宮島先生からの御修文でございます。

また、血液中の未変化体のラサロシド濃度につきましては、最終投与の 8 時間後に 13.7~65.8 ng/g という、最終投与 24 時間後以降では、ほとんど検出限界未満となっております。

組織中につきましては、胆汁または肝臓で最高値となっております。また、組織中の未変化体ラサロシドにつきましては、肝臓、筋肉、腹部脂肪で最終投与後の全ての時点において検出限界未満ということでございます。最終投与 8 時間後で腎臓、皮膚/脂肪の各 1 例並びに 96 時間後の皮膚/脂肪の一例で検出可能な濃度がわずかに検出されたということでございます。

次に 13 ページでございます。13 ページの 6 行目からが牛の薬物動態試験でございます。こちらも 14C 標識ラサロシド Na を 10 日間経口投与した試験でございます。血漿中の濃度につきましては、投与開始後 144 時間で定常状態に達し、その後急速に低下したということでございます。排泄につきましては、ほかの動物と同様に糞便が中心となっております。また、未変化体が糞と尿で検出された唯一の化合物であったとなっております。また、放射活性の濃度につきましては、肝臓で最高値となっております。こちらでも代謝物の同定がされておまして、こちらにつきましてはジヒドロキシラサロシドとヒドロキシラサロシドが同定されております。腎臓、脂肪では未変化体が主要残留物となっております。

28 行目からが鶏の代謝試験ということで、鶏に 14C 標識ラサロシド Na を 7 日間経口投与したものでございます。結果につきましては次のページにございますが、こちらにつきましては、ラサロシド A が鶏でも主要な代謝物ということで、これが残留マーカーになることが示されております。

それから、次の 25 行目から (7) の代謝試験ということで、マウス、ラット、イヌ、鶏、七面鳥、豚の糞便と肝臓の代謝プロフィールについて比較をしております。こちらにつきましては、全ての動物種の構成では同様であったということでございますが、それぞれの量が若干違っていたということでございます。全ての動物種の糞便及び肝臓における

主要な成分につきましては、未変化体のラサロシドということになっております。

駆け足で申しわけございませんが、薬物動態までについて、以上でございます。

○津田座長 ありがとうございます。

宮島先生から語句の修文を大分いただいておりますが、この点に関しまして、ほかの先生から何か御意見ありますか。細川先生、よろしいですね。

あと、それ以外では、細川先生からの検出限界のことはこれでよろしいですか。

○細川専門委員 表のカーカスの検出限界はこれだったから、これから考えたのですが、要するに、同じ実験を実施していて検出限界は違う、表 1 だとカーカスの検出限界は 0.0054 $\mu\text{g eq/g}$ なのですが、0.001 $\mu\text{g eq/g}$ は測れるのかと、疑問に思ったので。

○本河評価専門官 資料の表中には明確な検出限界の値が書かれておりません。本文のどこかに書いてあるかもしれないのですが、表の検出限界以下の値には注がしてありまして、この 2 件に関しましては、検出限界以上の値として採用されていることを原典で確認しております。

○細川専門委員 12 ページの 28 行目、「最終投与後のいずれの時点においても……最高値がみられ」と、これは何ですかね。これ、日本語がおかしいですよ。最終投与後のいずれの時点においても最高値というのが、何かの間違いですよ。

○関口課長補佐 確認させていただいて、適切な日本語に修正させていただきます。ありがとうございます。

○細川専門委員 それからもう一つ。13 ページの宮島先生から修文をもらったところなのですが、片仮名と英語の併記、今までこんなことをしていましたか。22 行目からです。

○津田座長 片仮名のみでもよいのではないかということですね。

○関口課長補佐 過去の例もみさせていただきますが、どちらかで構わないと思いますので、事務局で検討させていただきます。

○津田座長 あと問題なのが、10 ページの宮島先生からのコメントで、本文と表が違うという、これは。

○細川専門委員 わからないですね。確かめようがないです。

○本河評価専門官 また次回御審議いただくようにしていますので、それまでに資料の値が違うところについてメーカーに確認して、もしわかればその値を記載するというので、御判断いただきたいと思っております。

○津田座長 では、そういうことで、よろしく申し上げます。

それ以外で何か先生方から御意見ございますか。

○山添委員 さきほどの細川先生の 12 ページの 29 行目、これは、最終投与後いずれの時点においても、調べた組織の中では胆汁及び肝臓で常に最高値が認められたと、そういう意味だと思うのです。

○本河評価専門官 すみません、「最高値」という言葉がポイントを示すことになると思うので、「最高であった」など、そういう形の書き方がよいかと思っております。

○津田座長 ありがとうございます。よろしく申し上げます。

ほかに何か御意見ございますか。

それでは、次の議題に移っていただいで。

○関口課長補佐 今から始めると時間が超過してしまう可能性もありますので、大変申しわけございませんが、今日はここまでということにさせていただければと思います。

ありがとうございます。

○本河評価専門官 その他ということで机上配布資料 3 をお願いいたします。ガミスロマイシンについて前回御審議いただいた際に、薬物動態に関して細川先生から御意見をいただいております。

開いていただいで 1 ページ、表 1 のデータの計算が合わないという御意見をいただいております。

この静脈内投与と皮下投与における値の計算式に矛盾があるということで細川先生からコメントをいただいております。申請者に確認したところの回答が 2 ページの上になります。いただいた御意見の中で、この $Vd = MRT/CL$ というのは、これは明らかな申請者の記載ミスということです。計算自体は所定のソフトを使用していることから誤りはないという回答になっております。委員の先生からは、静脈内投与と皮下投与で C_{max} にかなり開きがあり、皮下投与は flip-flop モデルに従うもので、ゆっくり吸収されてゆっくり排泄される。静脈投与の場合は急速に吸収されて排泄されるということで、今回用いたソフトで計算するような薬物動態を示さないということで、やはりこれは誤りではないかという意見をいただいているところです。

事務局としましては、記載しました案 1 から案 3 の対応を考えております。案 1 として、表 2 から、いわゆる妥当性の確認ができない値、皮下投与の T_{max} 、 C_{max} 以外、それ以外の値は大丈夫かと思うのですが、皮下投与における半減期以下のデータを削除する形に修正する。案 2 としては、再度先方に資料の提出を求めるということ。それから、案 3 としては、この表はそのまま記載して、別途計算した値を脚注等で記載するという案を考えております。細川先生からは、再度計算するほうがよいのではないかという意見をいただいているところです。それから宮島先生からも、もう一度、これは計算方法が適切ではない可能性があるので、別の計算方法で計算したデータを提出させることがよいのではないかという御意見をいただいているところです。こちらについて本日御議論をお願いしたいと思っております。

○津田座長 細川先生からもありましたが、どうしましょう。

○細川専門委員 皮下投与で flip-flop の可能性があるのですしたら、吸収速度定数を出してもらえれば、すぐに flip-flop かどうかがわかります。申請者に皮下投与の場合の吸収速度定数と消失速度定数を算出してもらって、静注の消失速度定数が皮下投与の吸収速度定数と一致すれば、完全な flip-flop モデルとなりますが、そんなにきれいな flip-flop モデルは実際出せないのですよね。したがって、モーメント解析など、何か別の解析を実施

してもらって矛盾がないようなことを考えてもらう。少し計算方法を考えてもらって、様々な方法を考えて矛盾がないようなデータ、また **flip-flop** であれば **flip-flop** の可能性を出して、**flip-flop** であるから計算できないという形の回答があればよいと思いますので、ぜひ実施してもらいたいと思います。

○津田座長 という意見ですが。

○山添委員 これは、**flip-flop** モデルではないかと気がついた理由は、組織残留で実際に最終投与から何日後まで薬物が検出されるかというときに、非常に長いのですね。**SC** で投与した後に。そうすると、そこの投与をした部位からゆっくりゆっくり薬物が出てきて、そのために結局いつまでたってもなくならないということで、恐らく **SC** でみている半減期というのは、実は吸収の半減期に相当するもので、消失の半減期ではないということになると思うのです。なぜそういうことかということ、通常の **kinetics model** は吸収の対数項と消失の対数項の足し算が組み合わされているのです。原則として吸収は非常に速やかで、それが終わった時点、その対数項は基本的にゼロになってしまう。なので、消失の半減期の部分のみが出てくるから、半減期が傾きから求まるということを前提にしています。したがって、吸収は速やかにある時点で終わって、以降は消失対数項のみが意味を持つ数字ということを前提に **kinetics model** を適用してよろしい、という原則になっているわけです。

だから、そういうことを説明された上で、細川先生の御意見はもっと高級で、それでモーメント解析をするなり、ほかの方法で吸収速度定数を求めて、それで消失の半減期を逆に引き算をして出ささいということなのです。実施してくれればよいですが、そこまでやるのはなかなか難しいと思うので、その辺のことを説明していただいて、あとは出てきた結果をみて、削除するか、答えが出てきたら記載をするということではいかがでしょうか。

○津田座長 **flip-flop** の可能性があるということで、申請者に再度検討してもらおう。それから、モデル解析だけではなくて、**statistical moment** 解析などのモデルによらないものを使うなりして、知りたいことは、吸収がどうかなどだから、そこを余り削ってしまうと何を試験しているかわからなくなるので、そういうところが分かるようにしてくださいということで、資料の再提出を要求してからもう一回判断するということがよろしいですね。では、そういうことにしたいと思います。

○関口課長補佐 ありがとうございます。わかりました。申請者への指摘の内容については御相談させていただきたいと思います。

○津田座長 それでは細川先生と山添先生の御意見を伺って、どうするかということはよろしくをお願いします。

○村山係長 もう一点、その他として御報告がございます。机上配布資料 4 を御覧いただきたいと思います。4 としまして、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告ということで、本年 1 月 14 日に厚生労働省から受領したものでございます。

昨年 11 月に食品安全委員会から ADI の通知を行いました飼料添加物及び農薬の用途が
ございますエトキシキンにつきまして、厚生労働省で MRL について検討され、暴露評価
の報告がされたものでございます。なお、本剤につきましては、本年の 11 月 21 日付で
規格基準の告示が既になされておりまして、一部につきまして同日より本基準が適用され
ているものでございます。

こちらにつきましては、最後のページにこれまでの経緯が記載されてございます。こち
らで昨年 11 月 25 日に当委員会から ADI について通知をいたしまして、同じく昨年 11
月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会の農薬・動物用医薬品部会で MRL について検
討されております。

ADI につきましては、こちらの資料の 7 ページ目でございます。エトキシキンの ADI
につきましては、イヌの 2 世代生殖毒性試験の NOAEL から 0.0083 mg/kg 体重/日が適
当であるということで、当委員会から厚生労働省に通知をしたところでございます。これ
に基づきまして、厚生労働省で MRL について検討しております。

1 枚めくっていただきまして、9 ページの別紙 1 から、厚生労働省で検討した MRL と
なっております。中ほどにございます網かけの基準値（現行）という部分がこれまでの暫
定基準の値になってございます。これにつきまして、ADI や残留試験の成績等に基づい
て、左側の列にございます基準値案となっておりますが、新たに設定されております
MRL となっております。

11 ページを御覧いただきますと、記載されていますように、牛、豚、鶏及び魚介類に
ついて新たに基準が設定されております。なお、当委員会に基準設定の諮問がなされてお
りました魚介類（甲殻類に限る。）というものにつきましては、11 ページ表の最後にご
ざいますとおり 0.2 ppm ということで MRL が設定されてございます。これについて厚生
労働省で ADI 占有率等を算出しております。

詳細についてはもう 1 枚めくっていただきまして、12 ページの別紙 2 としまして E エ
トキシキンの推定摂取量の表が示されております。次のページ、13 ページの表の一番下
の「ADI 比 (%)」の欄にございますように、国民平均といたしましては EDI : ADI 比
で、左から二つ目になりますが 32.56%、そのさらに二つ隣、幼児で 67.40%というこ
とで、ADI 占有率が 80%を超えないということが確認されましたので、この基準値案が
農薬・動物用医薬品部会で了承され、食品添加物等の規格基準の告示が改正されまして、
正式な MRL となっております。

以上でございます。

○津田座長 どうもありがとうございました。

それ以外に何か事務局、ございますか。

○関口課長補佐 事務局から特に追加の議題等はございません。ラサロシドについては、
引き続き次回また御審議いただければと思います。申しわけございません。

次回の日程について御連絡をさせていただきたいと思っております。次回でございますが、3 月

18 日火曜日の午後に予定しております。議題といたしましては、今回途中まで御審議いただきましたラサロシド等になるかと思えます。その他議題が固まりましたら改めて御連絡させていただきますので、よろしくお願いたします。

本日はどうもありがとうございました。

○津田座長 では、これできょうの議題は全て終了しました。

どうもありがとうございました。

(了)