

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第 89 回議事録

1. 日時 平成 26 年 7 月 17 日（木）14:00～15:48

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（L-カルニチン）の食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品（セフチオフル、セフチオフルを有効成分とする牛の注射剤(エクセーデ C)、セフチオフルを有効成分とする豚の注射剤(エクセーデ S)、塩酸セフチオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤(エクセネル RTU)) の食品健康影響評価について

## 4. 出席者

(専門委員)

津田座長、荒川専門委員、池専門委員、石原専門委員、今田専門委員、下位専門委員、高橋専門委員、宮島専門委員、宮本専門委員、山田専門委員、山中専門委員

(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)

東條事務局次長、関野評価第一課長、山本評価第二課長、高崎評価調整官、関口課長補佐、水野評価専門官、村山係長、北嶋技術参与

## 5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 26 年 7 月 16 日現在）

資料 2 （案）動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書（L-カルニチン）

資料 3 （案）動物用医薬品評価書（セフチオフル）

参考資料

## 6. 議事内容

○津田座長 ただいまから、第 89 回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は今井、桑形、小林、戸塚、中山、細川、吉田の7名の専門委員が御欠席でございまして、11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89回肥料・飼料等専門調査会議事次第が配付されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入る前に、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 本日の議事の説明の前に、7月11日付及び15日付で事務局の人事異動がございましたので、御紹介いたします。

まず、7月11日付で事務局の評価第一課長として磯部に代わりまして関野が着任いたしております。

○関野評価第一課長 関野と申します。先週金曜日、11日付で着任いたしました。よろしくをお願いいたします。

○関口課長補佐 また、15日付で評価調整官として前田に代わりまして高崎が着任いたしております。

○高崎評価調整官 高崎と申します。15日に着任いたしました。どうぞよろしくをお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事、資料につきまして確認を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・対象外物質でございます L-カルニチンの食品健康影響評価、動物用医薬品でございますセフチオフルの食品健康影響評価についてと、その他となっております。

資料の確認をお願いいたします。資料としまして、議事次第、委員名簿、座席表を綴っております2枚紙をお配りしております。

資料として、資料1～資料3をお配りしております。

資料1は、昨日現在のリスク管理機関からの意見聴取の要請の状況、それから、その審議の状況について取りまとめたものでございます。

資料2は、動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質、L-カルニチンの評価書案となっております。

資料3は、動物用医薬品、セフチオフルの評価書案でございます。

参考資料としまして、お二人に1冊でございますが、L-カルニチン関係のプラスチックファイルと紙ファイルをお配りしております。その他、セフチオフル関係のファイルを、お二人に1冊配りしております。部数が足りず、申しわけございません。

また、机上配布資料でございますが、机上配布資料1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手順に基づく報告について。

机上配布資料2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ついてという資料でございます。

その他、追加の参考資料でございますが、L-カルニチン関係の追加参考資料ございま

す。EFSAでの食品としての評価書をお配りしております。

その他、セフトオフルの承認申請関係の資料について、先生方の後ろにお二人に1冊ずつ配置をさせていただいております。

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 資料につきましてはよろしいでしょうか。

では、続けまして事務局から、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参加する事項、いわゆる利益相反につきまして御報告させていただきます。

本日の議事につきまして、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日委員会決定の2(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、御報告させていただきます。

事務局からは以上でございます。

○津田座長 相違はございませんでしょうか。

それでは、議題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(L-カルニチン)の食品健康影響評価です。事務局から説明をお願いします。

○村山係長 それでは、御説明いたします。

資料2の3ページを御覧ください。審議の経緯としまして、本件につきましては本年5月に農林水産省から飼料添加物としての指定、並びに厚生労働省から食品衛生法第11条3項の規定に基づく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いうことで、対象外物質の指定について評価要請がされているものでございます。

5ページ、用途、有効成分の一般名、化学名、構造式について記載しております。

7. 使用目的及び使用状況等としまして、L-カルニチンにつきましては生体に必須な常在成分であること、ヒトを初めとするあらゆる動物に存在すること、動物の筋肉及び肝臓に多く含まれ、特に肉や乳製品から摂取されているとしております。また、メチオニンとリジンを基質として肝臓及び腎臓において生合成されることを記載しております。

6ページ、国内におきましては、消化器疾患を適応症とした動物用医薬品の一成分として使用されております。また、ヒト用の医薬品としても使用されております。

4行目から、L-カルニチンにつきましては医薬品的効能効果を標榜しない限り、食品分野での利用が可能となっております。

海外におきましては、諸外国、EU、米国、カナダ等におきまして、飼料添加物又はサプリメントとして使用されております。また、ヒトのサプリメントや機能性食品成分としても使用されております。

今回は、豚の繁殖豚に使用する飼料添加物への指定ということで評価要請がされているものでございます。

II.安全性に係る知見の概要でございます。吸収・分布・代謝・排泄としまして、ラットの試験を記載しております。

7 ページ、①吸収としまして、投与後 4～8 時間後において血中濃度が定常状態となり、 $T_{1/2}$  は雄で 6.42 日、雌で 6.79 日と記載しております。

分布につきましては、単回経口投与試験におきましてラットの 6 週齢、こちらは宮島先生から修文いただいております。投与 6 時間後におきましては肝臓、腎臓及びハーダー腺の濃度が高く、投与 24 時間後においては心臓及び骨格筋の濃度が増加していたとしております。

こちら表の番号がずれておりますが、修正が間に合いませんでしたので、後ほど修正させていただきます。

8 ページ、こちら滑ケイ筋を広頸筋ということで、山中先生から滑ケイ筋は現在、広頸筋と称するようですということで、一般の名称がよいのではないのでしょうかということで修文をいただいております。また、表の一番下になりますが、原文には屍体と記載していましたが、今井先生からカーカスとする修文をいただいております。

反復投与試験、同じくラットの試験が行われておりますが、試験の結果としましては、先ほどの単回投与試験と同様の成績になってございます。

表につきましては、先ほどと同様に修正をさせていただきます。

9 ページ、c.胎盤通過性になりますが、こちらに関しては極度に低い結果であったと記載しております。

また、d.乳汁移行につきましては、こちらは標識カルニチンを投与した試験となりますが、乳汁中の放射活性は投与 24 時間後に最高濃度になることを記載しております。

③代謝としまして 10 ページから、こちらはラットの 6 週齢に 2 種類の標識 L-カルニチンを投与しまして、血漿、尿及び糞中の代謝物が測定されております。血漿中には次のページ以降の表 5～7 にまとめておりますが、血漿中には未変化体が最も多く、代謝物としては、15 ページに代謝の経路を記載しておりますが、O-アセチル-L-カルニチン (AC) が血中の主要な代謝物であったと記載しております。

また、[carboxyl- $^{14}\text{C}$ ]L-カルニチンの投与の場合は、尿及び糞中には主要な代謝物は尿素及び  $\gamma$ -ブチロベタイン (BB)、また、[N-methyl- $^{14}\text{C}$ ]L-カルニチンの場合はトリメチルアミン-N-オキシド (TMAO) 及び BB であったと記載しております。

こちらにつきまして事務局よりということで、表 5～7 では TMAO についてーという記載になっておりますが、こちらの記載でよろしいでしょうかということで御検討をお願いしておりました。宮島先生からは ND とーということがありますので、説明がないということから確認してはいかがでしょうかというコメントをいただいております。また、宮本先生からは、こちら 15 ページの表を見ていただきますと、TMAO、左下に記載してござい

すが、こちらは標識部位のカルボキシル基が取れたものなので、「[carboxyl-<sup>14</sup>C]標識代謝物は生成されない」ということでいかがでしょうかというコメントをいただいておりますので、御審議をいただきたいと思っております。

次に、11ページの④ラットの排泄ということで記載してございます。こちらも同様に2種類の標識物を用いた試験でとなっております。

表8と表9に単回経口投与及び静脈内投与の試験の成績をまとめております。単回経口投与では糞中に約50%が、静脈内投与では尿中に約50%が排泄されるとなっております。

次に(2)としまして、イヌの試験について記載しております。こちらは宮島先生から修文をいただいております。分布につきましては先ほどのラットと同じく、心臓及び筋肉において他の臓器よりも高かったとしております。

③代謝について、同じく血漿、尿、糞中の代謝物が測定されておりますが、イヌの場合は血漿中では未変化体が最も多く、代謝物としてはTMAO及びAC、また、[carboxyl-<sup>14</sup>C]標識では尿中で主要な代謝物はAC、糞ではBB、また、[N-methyl-<sup>14</sup>C]標識では尿ではTMAO、糞ではBBということに記載しております。

14ページ、排泄でございますが、こちらイヌにおきましては先ほどと同様に2種類の標識物を経口及び静脈内投与しております。表13、表14におきまして、いずれも尿中にやや多く排泄されるとしております。

15ページ、代謝経路については先ほども御紹介しましたが、表に記載しております。こちらは宮島先生から、図は参照5、6、7からのものですということで、ラット及びイヌの代謝については参照12に記載があるのですが、ヒトに関しては参照12に含まれていないので、参照5を追記してくださいという修文をいただいております。

(4)豚の動態ですが、豚の妊娠5~112日及び授乳中にカルニチンを混餌投与、妊娠中に100 mg/日、授乳中は50 ppmとして、血漿中の総カルニチン濃度が測定されております。血漿中濃度につきましては対照群及び投与群いずれにおいても、妊娠後期に向かって増加したとしております。

16ページから残留試験について記載しております。

①豚の離乳期に投与した試験を記載しておりますが、4週齢から20日間、混餌投与した試験、最高投与量1,000 ppmで行っております。血漿中及び組織中の総カルニチン濃度が測定されております。

結果については表16にまとめております。筋肉部位における総カルニチン濃度は、血漿及びその他の組織より高値を示しております。

次に②としまして、離乳期及び肥育期の試験について記載しております。こちらは19~23日齢から35日間混餌投与を行っております。最高濃度1,250 ppmで投与しております。血漿中のカルニチン濃度につきましては750 ppm以上の投与群において、定常状態を示したとしております。

次に、体重34 kgから平均体重103kgまでの期間、混餌投与した試験でございますが、

こちらは 125 ppm、5.11 mg/kg 体重/日が最高用量となっております。表 17 に各組織中の濃度をまとめておりますが、骨格筋中の総カルニチン濃度につきましては 125 ppm 投与群、最高用量投与群ですが、こちらは実際に用いられております 50 ppm の 2.5 倍量で組織中の濃度が 363.3 mg/kg であったということで、対照群と比較して約 200 mg/kg の増加であったということを記載しております。こちらにつきましては後ほど実際に飼料添加物として使用した場合に、ヒトの一日当たりの L-カルニチンの摂取量がどれくらい増えるかという計算の根拠の一つとなっております。

次に③としまして肥育期、56kg から 120kg までの期間、混餌投与を行った試験について記載しております。

こちらは 125 ppm 投与群で組織中の総カルニチン濃度は 264.4mg/kg となつてございます。こちらは宮本先生から修文をいただいております。

次に (2) 食品中残留に関する報告としまして、人の L-カルニチンの一日摂取量は約<12~144 mg/日又は 0.32~1.9 mg/kg 体重/日と報告されていると記載しております。

L-カルニチンの一日摂取量につきましては、平成 23 年度の国民栄養調査及び食品中に含有される L-カルニチンの量をもとに計算したところ、約 0.77 mg/kg 体重/日、体重 60 kg 換算で 46 mg/日と推定されております。

また、L-カルニチンを豚の飼料添加物として使用した場合、今回は繁殖豚用になっておりますが、仮に肥育豚に飼料添加物として用いた場合、日本人の L-カルニチンの摂取増加量につきましては約 0.1 mg/kg 体重/日、体重 60 kg 換算で 6.38 mg/日と推定されていると記載しております。

また、EFSA におきましては、L-カルニチンの実用的濃度（10~50 ppm）での飼料添加物としての使用は、畜産物食品由来の L-カルニチン摂取量を本質的に増加させるものではないと報告されてございます。

以上につきまして、よろしくお願いたします。

○津田座長 どうもありがとうございました。

それでは 5 ページから御審議いただきたいと思いますが、6~9 ページで宮島先生、宮本先生、今井先生、山中先生から修文いただいております。10 ページの代謝の前までは何か御意見ございますか。よろしいですか。

今度は 11 ページから、TMAO の記載の件ですが、宮島先生と宮本先生からコメントをいただいております。宮島先生、そのままよろしいでしょうか。

○宮島専門委員 未測定という意味が、要はカルボニルが外れるから必要ないということの意味しているのはわかっているので、そのことを元文献で確認したほうがよいと思ったのですが、これでわかるということであれば、そのままよいと思います。

○津田座長 では、これも宮本先生の修文を含めてこれでよいということで。

唐木専門参考人、どうぞ。

○唐木専門参考人 ここは宮島先生の御意見にあるように、N.D.とーがある。ーは測定し

ていないということは明記すべきですね。ですから未測定と書いて標識代謝物は生成されないと記載するのがよいと思います。

○津田座長 わかりました。そういうことでよろしいですか。

では、次に進んでいきたいと思います。次も宮島先生に 12～14 ページで修文をいただいています。代謝経路まででどなたか御意見ございますか。ありませんか。そうしましたら、代謝経路は追記ということで、宮島先生からは参照 5 を入れるということです。お願いします。

○宮島専門委員 このヒトの予想も含めた代謝マップが、医薬品のインタビューフォームから引用されています。ホームページ等で公開されているものが見られるのですが、その中かなりヒトの代謝データが載っているのです。

少し事務局の方とも御議論させていただいたのですが、社内データを使っているということで、私自身はヒトに対する代謝のデータが記載されているのですから、評価書に引用してはどうでしょうかと御提案しました。しかし、データとしては他社データであることから、引用することが可能であるか確認する必要がありますとのことでした。ヒトの食品としての安全性評価をするためということを考えますと、ヒトについてのデータがあって、かつ、きちんと公開されていて、引用されたものを見られるというものがあるならば、可能であれば評価書にヒトでの代謝がどうなるかということも記載していければよいと思います。今後もそういうようなものがあれば、ぜひ検討していただければと思います。

○津田座長 もっともに感じますが、事務局いかがですか。

○関口課長補佐 基本的に評価に当たっては、リスク管理機関から提供された資料の範囲で行うこととしております。また、一般的に、インタビューフォームについては試験に関する詳細な情報が不明であることがございますので、試験データ以外で明らかに記載することに問題がない場合や参照した文献等で内容が確認できる場合を除いて通常データとして引用することはできるだけしていない状況ですが、取り扱いについては検討させていただきたいと思います。

○津田座長 間違いのない情報であって、引用できる有用なものであれば組み込むという方向でよろしくをお願いします。それでよろしいですか。

それでは、次の 16 ページ、残留試験に入りまして、特に 17 ページの表 17 が後でヒトの摂取量の根拠にもなっているという御説明をいただきましたが、そのあたりについてどなたか御質問ありますでしょうか。ありませんか。では、次に進んでいただきたいと思います。

○村山係長 それでは、18 ページから毒性に関する知見について御説明をさせていただきます。

毒性に関する知見につきましては、全て L-カルニチンの塩化物を使用した試験成績のみとなっております。ただ、塩化物につきましては L-カルニチンと有効成分の活性部分が同一であること、また、生体に吸収された後は塩素が解離して遊離体として存在すると考え

られることから、L-カルニチンの毒性に関しては塩化物の毒性試験によって評価可能と考えられたということを、まず冒頭に記載しております。

(1) 遺伝毒性試験につきましては、3 試験が実施されております。DNA 修復試験、復帰突然変異試験、染色体異常試験が実施されておりますが、いずれも陰性ということから、結論としまして、*in vivo* の遺伝毒性試験に関する試験結果はないのですが、複数の *in vitro* の遺伝毒性試験の結果、いずれも陰性であることから、L-カルニチン塩化物は生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられたということで、下位先生、山田先生から、これでよいかと思えますということでコメントをいただいております。

ただ、先ほどのインタビューフォームの取扱いとも関連しますが、小核試験についてインタビューフォームに記載があるというコメントを山田先生からいただいておりますので、後ほどコメントをいただければと思います。

次に (2) 急性毒性試験につきましては、経口投与におきまして LD<sub>50</sub> は 4,000～8,000 mg/kg 体重となっております。中山先生から文言の修正をいただいております。

(3) 亜急性毒性試験としまして、ラットの 13 週間亜急性毒性試験が実施されております。こちらは経口投与で 5,000 mg/kg 体重/日まで実施されております。また、35 日間の休薬期間を設定して、回復性が観察されております。

21 ページから、死亡例としては 5,000 mg/kg 体重/日投与群に投与に起因する死亡がかなり多くみられておまして、試験 I、試験 II を通じて 35 例みられたということで、今井先生、宮本先生から修文をいただいております。

また、今井先生から、9 行目の 1,500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では、ほぼ全例に軟便がみられたほか飲水量が増加し、雄では体重増加抑制がみられた、という修文をいただいております。また、5,000mg/kg の雌雄につきましては水様便がみられたと修文をいただいております。

毒性所見につきましては表 21 にまとめております。結論としましては、1,500 mg/kg 体重/日投与群において軟便、飲水量の増加がみられたことから、NOAEL は 450 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

次に②13 週間亜急性毒性試験、イヌの試験が実施されております。0～800 mg/kg 体重/日までの試験が行われております。こちらは投与群において死亡例はみられておりません。一般症状としましては嘔吐と散発的に下痢がみられております。

22 ページ、下に吉田先生のコメントを記載しておりますが、200mg/kg 体重/日投与群の嘔吐は背景的なものということでよいと思えますが、原文を確認すると対照群にも嘔吐と下痢が出ていますということで、200mg/kg 体重/日以下のものについては同程度のものがあったということがわかるように記載してはどうでしょうかということで、52 週間の試験でも同様の記載をしてはどうでしょうかということでコメントをいただいております。

事務局としましては、200mg/kg 体重/日の投与群において嘔吐等がみられましたが、嘔吐については対照群及び投与前にもみられ、発現状態も対照群と類似していたことから、



投与による影響は考えられなかったと追記してございます。また、下痢につきましても 800 では全例にみられましたが、200 mg/kg 体重/日の投与群では少数しかみられず、対照群と同様に散発的であったと追記させていただいております。

23 ページ、(4) 慢性毒性及び発がん試験ということで、発がん性試験は実施されておりましたが、ラット及びイヌを用いた慢性毒性試験が実施されております。

まず、①12 か月間慢性毒性試験、ラットを用いて 2,000 mg/kg 体重/日までの試験が実施されております。毒性所見につきましては表にまとめております。こちらの表について、今井先生からクレアチニンの記載は削除という修文をいただいております。死亡率が 2,000mg/kg 体重/日投与群で有意に高かったとしております。

結論としまして、737 mg/kg 体重/日投与群において血液学的及び血液生化学的に変動がみられたことから、NOAEL は 272 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

次に、②53 週間慢性毒性試験、イヌの経口投与試験が行われております。1,600 mg/kg 体重/日までの投与が行われております。こちらにつきましては 800 及び 1,600 mg/kg 体重/日投与群で嘔吐と下痢がみられております。200 mg/kg 体重/日以下の投与群及び対照群でも嘔吐及び下痢がみられたが、散発的で対照群と差はなかったと追記させていただいております。

また、14 行目につきましては中山先生から浮腫を水腫とする修文をいただいております。

結論としまして、800 mg/kg 体重/日投与群において、嘔吐及び下痢並びに胃粘膜固有層のうっ血を伴う水腫がみられたことから、本試験における NOAEL は 200 mg/kg 体重/日としております。

(5) 生殖発生毒性試験につきましては、全般的に桑形先生、小林先生から修文をいただいております。

①生殖毒性試験、ラットに交配前から妊娠 7 日まで投与が行われております。親動物に対する影響として 2,700mg/kg の雌雄において軟便、飲水量の増加がみられております。胎児に対しては、投与による影響はみられておりません。

結論としまして、親動物に対する NOAEL は 520 mg/kg 体重/日、親動物の生殖能力及び胎児に対する NOAEL は 2,700mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

②生殖毒性試験、こちらはラットの妊娠 7~17 日に投与を行っておりますが、母動物に対する影響としましては流涎、軟便、下痢、体重増加抑制等がみられております。出生児におきましては剖検所見で影響はみられておりませんが、26 行目から、F<sub>1</sub> の機能及び行動検査が行われておりまして、こちらでは 547 mg/kg 体重/日の投与群の雌に T 字型水迷路の遊泳時間の延長が認められたとなっております。

結論としましては、母動物に対する NOAEL は 547.7 mg/kg 体重/日、生殖能力に対する NOAEL は 3,000 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 3,000 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> の発育及び行動に対する NOAEL は 100 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> の生殖能力に対する NOAEL は 3,000 mg/kg 体重/日としております。

③生殖発生毒性試験、ウサギの妊娠 6～18 日に投与を行っております。母動物では 1,000 mg/kg 体重/日で軟便、泥状便等が認められております。胎児に異常等は認められておりません。

以上から母動物及び胎児に対する NOAEL として、それぞれ 316 及び 1,000mg/kg 体重/日としております。

次に、④生殖毒性試験として、ラットの妊娠 17～21 日に投与した試験が行われております。母動物では 3,000 mg/kg 体重/日投与群において飲水量の増加、また、肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加がみられたとしております。

39 行目からになります。F<sub>1</sub> 児動物におきまして 548 mg/kg 体重/日以上投与群において、離乳後の雌に体重増加量の有意な抑制がみられたとしております。また、28 ページの 3 行目から、胎児に全身浮腫がみられたという記載について、小林先生から F<sub>2</sub> 胎児の性別はわかりますかということですが、原典には記載がございませんでした。NOAEL につきましては母動物において 100 mg/kg 体重/日、次世代の発育については体重増加量の抑制がみられたことから NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と記載してしております。また、親動物の繁殖能には影響はなかったと桑形先生から修文をいただいております。

(6) ヒトにおける知見としまして、摂取量についてということで、カルニチンはヒトにおいて骨格筋や心筋を中心に成人一人当たり 20 g 保有されていること、また、ヒトの L-カルニチンの一日摂取量は<12～144 mg/日、又は 0.32～0.9 mg/kg 体重/日と報告されていることを記載してしております。

25 行目から、日本人一人当たりの豚肉の摂取量 31.9 g 及び L-カルニチンを肥育期の豚に混餌投与、125 ppm は常用量よりも多い量となりますが、投与した場合の筋肉中の残留濃度を用いて計算したところによると、日本人一人当たりの日常食生活における L-カルニチン摂取量の増加は、6.38 mg/日と推計できると記載してしております。

29 ページ、3 行目から過剰摂取についてでございます。カルニチンの吸収は大部分が飽和性の輸送機構によることということで、経口摂取量が増加すると吸収率が低下することを記載してしております。

また、9 行目から人の忍容性試験として、400、800 及び 1,600 mg/ヒトを投与して忍容性について検討した結果、400 mg/ヒトで軽度の頭痛と下痢、1,600 mg/ヒトで頭痛等がみられたとしております。

15 行目から、ヒトに L-カルニチン酒石酸塩を 3 週間経口投与、1.5 g/ヒトで、カルニチンとして 1g を 1 日 2 回投与した結果、消化管系に症状はみられず、血液学的検査、肝機能、腎機能に対する血液生化学的検査にも変動はみられなかったと記載してしております。

20 行目から、カルニチンについては高い水溶性を示し、米国において初発急性心筋梗塞患者に対して 9 g/ヒト/日を 5 日間静脈内投与した後、6 g/ヒト/日で 1 年間経口投与しましたが、魚臭様の体臭が観察された以外に副作用はみられなかったとしております。

(7) 対象動物を用いた安全性試験としまして、豚に対して 1,000 ppm (米国において

登録されている最高用量)及び 3,000 ppm (常用量の 3 倍)を投与した結果、全投与群において一般状態等の異常はみられなかったとしております。

34 行目から国際機関等における評価についてとしまして、EFSA では、2012 年に実用濃度 10~50 ppm での飼料添加物としての使用は、畜産物食品由来の L-カルニチン摂取量を本質的に増加させるものではないと結論しております。

また、本日お配りしました机上配布資料に記載がございますが、ヒトの忍容性試験の結果から、2 g/日の L-カルニチンの摂取については安全であると結論されていると追記しております。

また、日本におきましては厚生労働省において医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分ということで、食品分野の利用が認められており、使用に当たっては過剰摂取しないように配慮するとともに、消費者への情報提供を適切に行うこととされているとしております。

以上につきまして、御審議をお願いいたします。

○津田座長 どうもありがとうございました。

それでは、前に戻りまして、遺伝毒性試験ですが、小核試験について事務局から説明がありました。先生方、何か御意見ございますか。

○山田専門委員 追加参考資料の 54 ページに、その他の特殊毒性ということで遺伝毒性試験が 2 番目に書かれていまして、ここには小核試験の結果があるように書かれていますが、実際にはデータがありません。遺伝毒性試験の右肩に参考文献 32 と振ってあるのですが、その文献は医薬品研究という日本語の文献で、紺色の参考資料には前と後ろから 2 番目に同じコピーがあつて、浜井らの論文ということなのですが、それを見ると DNA 修復試験と復帰突然変異試験と培養細胞を使った染色体異常試験の結果しか書いていないので、その三つの結果について事務局の方が 19 ページの表 19 に結果をまとめてくださっています。

インタビューフォームに書いてあってもデータがなく、事務局の方に確認をお願いしたところでもデータはないようなので、評価書としてはこれのみしか書きようがないという状況です。いずれも陰性ですので、ここに書いてあるような結論でよいと考えています。

以上です。

○津田座長 ということは、事務局で検討したが、ここに書けるような状態ではなかったということですか。

○関口課長補佐 そうですね。こちらのインタビューフォームにあるように、マウスを使った小核試験が陰性だったという記載のみでございますし、インタビューフォームで引用している参考資料の中にも記載されておりませんので、詳細が不明ということで、評価書案には記載できないと考えております。

○津田座長 山田先生から、小核試験がなくても、L-カルニチンは生体に必要な常にあるものなので、この結論でよいのではないかということです。下位先生、高橋先生、よろし

いですか。では、このとおり、そのままよろしいということで進んでいきたいと思いません。

次に、急性毒性は。

○三森委員 すみません。山田先生が御指摘になった追加参考資料の 26 ページを見ると、がん原性試験が実施されているのです。これは事務局、手に入らなかったのですか。

(4) のその他の特殊毒性の③にがん原性試験、33、34 と文献番号が振ってあり、発がん性はなかったという結論です。評価書案の 23 ページには実施されていないと書いてあります。

○関口課長補佐 こちらについては、農林水産省から提出されております資料の中には、このデータはございませんでしたので、評価書案は発がん性試験はなかった旨を記載させていただいております。

また、こちらのインタビューフォームに掲載されておりますがん原性試験については、参照を御覧いただきますと、こちらのヒト用医薬品の承認を持っている会社の社内資料ということで入手ができない状況でございます。こちらについてインタビューフォームに記載されている内容のみを記載するかどうかということになりますが、基本的にこの情報のみで評価書に記載することは、事務局としては適切ではないのではないかと考えておまして記載をしていない状況でございます。

○三森委員 これは入手ができないのですか。

○関口課長補佐 確認をさせていただこうと思います。

○三森委員 これは民間の企業体です。医薬品メーカー。だから無理なのですか。

○関口課長補佐 一般的にこのような個別の会社のデータにつきましては、企業秘密的な部分があるため、提供いただくことが難しい可能性が高いと思います。ただ、入手できるかどうかについては確認させていただこうと思っております。

○津田座長 三森先生、がん原性試験がなくてもこれできちんと評価ができるかどうかということはここで決めておいて、もし入るようであれば入れてもらうということで進めてよろしいですか。

○三森委員 こちらの参考資料ではがん原性はないと言っています。ある場合は話が違いますが、もし入手できなければ仕方がないと思います。

○津田座長 では、そういうことで。どなたか御意見。

○池専門委員 先ほどと同様の質問です。社内データであれば、例えば未公表あるいは **unpublished data** として出してもらえばよいことではないでしょうか。そういうことは不可能なのですか。

○津田座長 事務局いかがですか。

○関口課長補佐 今回、飼料添加物の指定に直接関わっているメーカーであればそのような対応で問題はないと思うのですが、今回の指定と関わらない第三者のメーカーからの資料提供ということになりますと、その第三者のメーカーにとってあまりメリットがない中

で資料を提供してもらえるかどうかということになるかと思えます。

○津田座長 よろしいでしょうか。では、一応このデータはない、手に入らないという前提で進めていくということで、もし手に入るようであれば、先ほど宮島先生の時にもお話しましたが、あるもので、有用できちんと根拠があるものだったら足していくということで進めたいと思います。

それでは、急性毒性については中山先生から修文をいただいております。亜急性毒性試験についても今井先生から修文をいただいております。また、慢性毒性試験についてはクレアチニンが下がるのは意味がないだろうということで、今井先生から削除ということですが、慢性毒性試験では中山先生から用語の訂正ということですが、そこまでで何かございますか。

○唐木専門参考人 20 ページの表で、これは中身の問題ではなくて記載の統一の問題ですが、右側のカラムの3段目に自発運動低下とあって、真ん中には自発運動減少になっていて、一番下から2段目は自発運動の低下になっているので、これは事務局で統一をしてください。

○関口課長補佐 わかりました。

○津田座長 自発運動低下で全部そろえてください。

それ以外に何かございますか。

○荒川専門委員 教えていただきたいのですが、L-カルニチンは生体の中では確かにメチオニンとリジンというアミノ酸から合成されますが、これは添加物として作る場合は化学的に合成すると理解してよろしいのですか。それとも、アミノ酸から酵素などを使って合成する。その場合、例えば化学物質の場合はD体もできる可能性があるので、D-カルニチンの生理活性といいますか、毒性などですね。そういうものにどの程度影響があるかないかという審査は、このL-カルニチンのみの審査ではないのですが、そういったことは検討しなくてもよいのでしょうか。

○津田座長 今の御質問、L-カルニチンで評価をしているのですが、実際に飼料添加物の合成その他でD体ができてしまうなど、そういう心配まで考慮しなくてよいかということですが、どうでしょうか。

○宮本専門委員 飼料会社の方と昔そういう話をしたことがあります。カルニチンは生体内では $\gamma$ -ブチロベタインというものを通じてできるのですが、この $\gamma$ -ブチロベタインは化学合成しても、L-カルニチンを例えば真菌に作らせるとL体だけができるはずなのです。恐らくそういう作り方をしているのではないかと思います。だからもしD体が入っていると数だけでできてしまうので、問題になるはずなのですが、恐らくそういう作り方ではないと思います。そこは事務局に確認してもらったらよいと思います。

○荒川専門委員 記載の問題ですが、Lなどというのは普通、科学的には小文字で太目に書いたりすることが、化学の教科書などでは多いです。また、後ろの別紙1の表の場合はLがイタリックになっているので、この辺の記載を統一したほうが見栄えがよいと思いま

す。

○津田座長 では、事務局で通常の方法に合わせて統一ということをお願いします。

○関口課長補佐 検討させていただこうと思います。ありがとうございます。

○津田座長 それ以外に何か御意見ございますか。

では、次の生殖発生毒性ですが、これについては桑形先生、小林先生がしっかりと修正をしてくださっております。ほかの先生方、この点に関して何か御意見ございますか。

○三森委員 評価書 26 ページの 32 行目ですが、先ほど事務局からの説明がありましたように、神経行動で T 字型水迷路試験の遊泳時間の延長が 547.7 mg/kg 体重/日の雌で認められ、その下の 100 mg/kg 体重/日では影響がないということです。これが NOAEL になるのですが、今回、提出されてきている毒性試験のデータで一番低い NOAEL です。安全係数を 100 として仮に ADI を計算すると、1 mg/kg 体重/日ということになるので、この T 字型水迷路試験の遊泳時間の延長は、adverse な有害性の影響ととるべきものかどうかを専門の先生にお伺いしたかったのです。

○津田座長 残念ながら専門の先生が本日はおられないのですが、どなたか詳しい方。小林先生、桑形先生はお休みですが、ほかの先生方で何か御意見ございますか。

私は専門ではないですが、常識的には余り意味がないという気はしています。ただ、次で同じように F<sub>1</sub> に体重増加量抑制、27 ページでも影響がみられて、この場合は行動だけではないということで、総合的に見て、この評価ならよいということになって、ここをとられたのではないかと思っています。

○三森委員 それは最終結論の 28 ページの 10 行目ですね。

○津田座長 そうです。

○三森委員 次世代の発育については体重増加量抑制が 548 mg/kg 体重/日でみられたということから、NOAEL はその下の 100 mg/kg 体重/日ということですか。いずれにしても、一番低い NOAEL は 100 mg/kg 体重/日ということです。

○津田座長 そうです。ですから、T 字型水迷路の結果がどうであろうと、生殖発生毒性において最小の NOAEL は 100 mg/kg 体重/日になっているということです。

○三森委員 日本人の一日摂取量が 0.77 mg/kg 体重/日ですので、実験動物を用いた毒性試験の NOAEL が 100 mg/kg 体重/日ですから、仮に 1/100 とすると 1 mg/kg 体重/日です。ですから、ADI の 80% くらいを毎日食べているということです。常在成分であって、私たちの体に L-カルニチンはたくさんあるわけですので、動物実験データはどこまで信じてよいかということで、一つの疑問として質問させていただきました。

○津田座長 どなたか先生方、ほかに御意見ありますか。

私は動物実験のデータは重要だと思います。通常は、安全係数も 100 を採用するべきだと思います。ただし、カルニチンは普通に生体にあるものですから、ほかの毒物と違って安全係数を 100 かけるような種類のものではないと思うのです。ヒトでも 400 mg くらいだと急性でも少し問題が出ていますし、ラットでも出ているので、ヒトとラットで同じく



とかなり高い量ということですね。

○津田座長 よろしいですか。

○関口課長補佐 それはまた計算し直して記載させていただきます。

○三森委員 入れておいたほうがよいと思います。

○津田座長 大体の数字としては 33 mg/kg 体重/日くらいということですか。

それでは、食品健康影響評価について御説明をお願いします。

○村山係長 それでは III. 食品健康影響評価について御説明させていただきます。

18 行目から、L-カルニチンは生体に必須な常在成分であり、主に肉や乳製品等から摂取されるほか、肝臓及び腎臓等での生合成により供給される。

L-カルニチンの食品を介した日本人の一日摂取量は 0.77 mg/kg 体重/日と推定されており、この摂取量は EFSA においてヒトの忍容性試験の結果から得られた、副作用がみられない用量である 2 g/日よりも低い。また、豚に L-カルニチンの飼料添加物として使用したことによる摂取増加量は 0.1 mg/kg 体重/日と推定されている。さらに EFSA では L-カルニチンの実用的濃度 10~50 ppm での飼料添加物としての使用は、畜産物食品由来の L-カルニチン摂取量を本質的に増加するものではないと結論している。これらのことから、食品を介してヒトが L-カルニチンを過剰に摂取することはないと考えられると記載しております。

また、L-カルニチンは日本において 2002 年から医薬品の効能効果を標榜しない限り、食品分野での利用が認められており、L-カルニチンを含む食品について長年の食習慣における弊害も認められていない。

以上のことから、L-カルニチ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がないことが明らかであるものと考えられると記載しております。

以上でございます。

○津田座長 どうもありがとうございます。

ここについて御意見ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、最終的な結論としては、L-カルニチンにつきましては動物用医薬品及び飼料添加物で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ということですのでよろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○津田座長 では、記載方法についてもし情報が入れば加えながら、最終的に L-カルニチン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と考えられるということで資料をまとめていただきたいと思います。事務局、作業をお願いいたします。



○村山係長 わかりました。

○津田座長 それでは、引き続き議題 2 に入ります。事務局から説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 お手元に資料 3 を御用意ください。動物用医薬品セフチオフルの評価書の第 2 版の案になります。

3 ページ、こちらに審議の経緯を記載してございます。セフチオフルにつきましては 2007 年に食品安全委員会において評価されております。今回、セフチオフルの塩違いの動物用医薬品が製造販売承認申請されたことに伴いまして、厚生労働省から残留基準設定に係る食品健康影響評価が要請されております。

6 ページ、有効成分としてセフチオフルの分子式、分子量を書いてございまして、28 行目からはセフチオフルナトリウム及び塩酸塩を参考として記載してございます。

8 ページの 13 行目から、使用目的及び使用状況ということで書いてございます。セフチオフルは第三世代セファロsporin系抗生物質で、広域抗菌スペクトルを有しております。その作用機序としましては、細菌の細胞壁合成の阻害となっております。

海外におきましては、既に動物用医薬品としましてセフチオフル、セフチオフルナトリウム及びセフチオフル塩酸塩が承認されています。日本におきましてはナトリウム塩のみが現在、動物用医薬品として承認されております。

35 行目から、安全性に係る知見の概要をまとめております。

9 ページの 1 行目から薬物動態試験を記載しております。まず推定代謝経路を図 1 に記載しております。

10 行目から、ラットの薬物動態に関して記載しております。

吸収に関しましては、経口投与ではほとんど吸収されないが、筋肉内投与では速やかに組織に分布する。また、セフチオフル及びその代謝物の最大血中濃度は、投与後 0.5～2 時間以内にみられた。血中からの消失は二相性を示したということで、こちらは細川専門委員から修文をいただいております。

10 ページの 5 行目からになりますが、ナトリウム塩又は塩酸塩を単回経口投与した場合の薬物動態パラメータを表 1 に示してございます。こちらの結果は、最初セフチオフル相当濃度で表したと記載していたところ、細川専門委員から、セフチオフル当量で示したということで、これ以降、同様の記載をしているところは細川専門委員の修文で直させていただきます。

表 1 におきまして、ナトリウム塩の  $C_{max}$  は  $2.25 \mu\text{g/mL}$ 、塩酸塩は  $1.55 \mu\text{g/mL}$  で、AUC につきましては  $24.0$  及び  $19.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  となっております。

16 行目から、セフチオフル又はそのナトリウム塩を単回経口投与した場合の薬物動態パラメータを表 2 に示してございます。 $C_{max}$  はそれぞれセフチオフルでは雄と雌で  $3.43$  及び  $1.86 \mu\text{g eq/mL}$ 、ナトリウム塩では  $4.78$  及び  $2.19 \mu\text{g eq/mL}$ 、AUC につきましては雄では  $44.4 \mu\text{g eq} \cdot \text{h/mL}$ 、雌は  $23.6 \mu\text{g eq} \cdot \text{h/mL}$ 、ナトリウム塩では  $49.5 \mu\text{g eq} \cdot \text{h/mL}$ 、雌では  $23.5 \mu\text{g eq} \cdot \text{h/mL}$  となっております。

27 行目から代謝について記載してございます。<sup>14</sup>C 標識したナトリウム塩を単回経口投与した場合、総投与量の 55%が尿中から回収されたとなっております。

11 ページ 2 行目になりますが、尿中の主要代謝物は CSCT (セフチオフルスルフォキシドシステインチオエステル) が主な代謝物であったとなっております。

5 行目、別の試験としまして単回筋肉内投与した場合、やはり総投与量の 55%が尿中に排泄されております。尿中の主要代謝物値は DFC (デスフロイルセフチオフル) であったという結果になっています。

10 行目から、単回筋肉内投与した場合、DFC はスルフヒドリル基によって主要な血清タンパク質であるアルブミン及び  $\alpha$ -1-アンチトリプシンとの結合体として存在することが明らかとなったと記載してございます。

15 行目からの試験につきましては、ナトリウム塩を 5 日間強制経口投与した試験になってございます。結果としまして DFC とともに DCS 及び DCD、DCD は DFC の二量体でございます。それがみられたと記載しております。こちら DCS につきましては事務局からコメントとして、参照文献としているこちらの参照 9 なのですが、そこには代謝物として ceftiofur sulfoxide とありますが、デスフロイルセフチオフルスルフォキシドとしてよいでしょうかというコメントをつけさせていただきました。

まず細川専門委員からコメントをいただきまして、デスフロイル体なのでよいと思いますが、IUPAC 名になっているのでしょうかとコメントをいただきましたので、こちら調べましたところ、IUPAC 名はないようですと回答させていただきました。細川専門委員からは IUPAC 名ではなく脱メチル体等のこれまでの慣習に従っていただければと思います。デスメチルのような表現はこれまで使われていないと思いますので、よろしく願いいたしますと回答をいただいております。

事務局としましては、記載については事務局内で検討させていただければと考えてございます。

さらに宮島専門委員からもコメントをいただきまして、この部分、参照 9 の文章だけからは判断が付きません。該当するとした場合に参照 11 の文献の 187 ページの資料番号 X-6 であり、196 ページの 1~4 行目にありましたとコメントをいただいております。こちら下から 2 行目、3 行目になりますが、参照 11 の資料 X-6 でデータを確認するか、参照 11 の記載と置きかえるのがよいのではないかと思いますとコメントをいただいております。

12 ページになりますが、事務局としまして、まず置きかえた場合はこちらに記載させていたっているような内容になるかと思いますので、こちらでよろしいかどうか御検討いただければと思います。

2 行目から、牛の薬物動態について記載してございます。

まず筋肉内投与でございますが、ナトリウム塩を単回筋肉内投与した場合、表 3 にその薬物動態パラメータを示してございます。

15 行目、こちらは牛にナトリウム塩を 5 日間筋肉内投与した場合の薬物動態パラメータの結果を表 4 と表 5 に記載してございます。表 4 につきましては各回投与後の 24 時間後及び第 5 回投与後の 48 時間後の血中濃度を記載してございます。こちらの表 4 の結果から第 1 回から第 5 回投与、各 24 時間後の血漿中濃度は同程度であったことから、連続投与による蓄積性はないものと考えられたとになってございます。

13 ページ 5 行目からは、塩酸塩を単回筋肉内投与した場合の薬物動態パラメータを表 6 に示してございます。

18 行目から、ナトリウム塩を 4 日間筋肉内投与した場合、血清中  $C_{max}$  はそれぞれ投与量 2.2 及び 4.4mg/kg 体重/日の投与 2 時間後に、それぞれ  $C_{max}$  が 8.8 及び 17.3 mg/mL であったとになってございます。

24 行目からは、皮下投与した場合の結果を書いています。

まずセフチオフル製剤を単回皮下投与した場合の結果を表 7 に記載してございます。

また、もう一試験、単回皮下投与した場合の試験結果の薬物動態パラメータを表 8 に記載してございます。

20 行目からは、日本では承認がありません乳房内投与の薬物動態パラメータについて記載してございます。牛に  $^{14}C$  標識セフチオフルを搾乳後に 12 時間間隔で 2 回乳房内注入してございます。血漿中  $C_{max}$  は 0.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となっています。

28 行目からですが、今度は 24 時間間隔で 2 回注入した場合の薬物動態です。各投与後の血漿中  $C_{max}$  は 0.63 及び 0.72  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  は 19  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  となっています。

15 ページ、6 行目から分布について記載してございます。ナトリウム塩を単回筋肉内投与した場合、結果を表 9 に示してございますが、組織中では腎臓で最高濃度を示したとになってございます。

17 行目からですが、こちらにも  $^{14}C$  標識ナトリウム塩を 5 日間筋肉内投与した場合の結果を表 10 に示してございます。投与部位が最も高い残留濃度を示しておりまして、次に腎臓が高い結果となっています。

31 行目から、 $^{14}C$  標識セフチオフルを 5 日間筋肉内投与した試験について記載してございます。こちらにおきましても最終投与部位の残留が最も高くなっていますが、腎臓が次に高い濃度となっています。

16 ページの 2 行目から乳房内投与の際の分布を記載してございます。1 乳房あたり 125 mg(力価)を 2 回乳房内注入してございます。結果としましては、乳汁中の濃度は最終投与 72 時間後に 75  $\mu\text{g eq}/\text{mL}$  に減少してございます。また、組織中では腎臓が最も高く 75  $\mu\text{g eq}/\text{kg}$  となっています。

10 行目からは代謝について記載してございます。まず  $^{14}C$  標識ナトリウム塩を単回筋肉内投与した場合、血漿中にみられた代謝産物は DFC と DCT (デスフロイルセフチオフルチオラクトン) であったとになってございますが、DCT につきましては DFC が酸触媒で非酵素的に生成したラクトン体ということが知られておりますので、牛の血漿中には DFC

が唯一の代謝物であるとなっており、

22 行目から  $^{14}\text{C}$  の標識ナトリウム塩を 5 日間筋肉内投与した場合の尿中代謝物を調べています。結果は表 12 に示してありますが、DFD、DFC の二量体ですが、それが主な代謝物であったとされています。

17 ページの 2 行目からですが、こちらも単回筋肉内投与した場合、尿中の主要代謝物は DFC であったとされています。

7 行目からも同様に、血漿中には DFC が検出されたとされています。

20 行目から牛の排泄ですが、ナトリウム塩を単回筋肉内投与した場合、尿中排泄は投与後 120 時間までに投与量の 43.1% が排泄されたとされています。また、その下の段落で 29 行目からになりますが、 $^{14}\text{C}$  標識ナトリウム塩を 5 日間筋肉内投与した場合も、やはり糞よりも尿に高い排泄率を認めて、最終投与後 8 時間までに 80~90% が尿及び糞に排泄されたとされています。

18 ページから、豚の薬物動態について記載してあります。ナトリウム塩製剤を単回筋肉内投与した 2 試験について記載してあります。

23 行目からは、セフチオフル製剤を単回筋肉内投与した歳の薬物動態パラメータを表 14 に示してあります。

19 ページ 1 行目からは、反復投与した際の薬物動態パラメータを記載してあります。3 日間、筋肉内投与して血中の  $C_{\max}$  はそれぞれ投与 1、2 及び 3 回目で 11.9、14.5 及び 15.4 ppm であったとされています。

10 行目から分布について記載してありまして、ナトリウム塩を単回筋肉内投与した場合は、この場合 17 行目からになりますが、血漿中濃度は最も高かった。次いで胆汁及び腎臓で高かったとされています。

22 行目から反復投与試験ですが、3 日間筋肉内投与した場合でも、腎臓で最高濃度を示してあります。

35 行目から代謝になりますが、ナトリウム塩を 3 日間筋肉内投与した場合、最終投与 12 時間後の尿及び腎臓中の代謝物を次のページの表 16、表 17 に記載してあります。尿中には代謝物として DFD が最も多くみられて、次に DCD (デスフロイルセフチオフルシステインジスルフィド) がみられております。腎臓におきましては、この DCD が最も多くみられたとされています。

19 行目から排泄について記載してあります。ナトリウム塩製剤を単回筋肉内経口投与した場合、投与後 120 時間までの尿中排泄量は 44~50% であって、糞中排泄がみられなかったとされています。

反復投与した場合は、尿中及び糞中への排泄率は 61.82% 及び 10.75% であったとされています。

21 ページの 3 行目から羊について記載をしてございまして、 $^{14}\text{C}$  標識セフチオフルを 5 日間筋肉内投与した場合、同用量の 98% 以上が投与後 108 時間以内に排泄されたとなっており、

おります。DFDが最も多かつたとなっております。

まずは薬物動態、ここまでお願いいたします。

○津田座長 どうもありがとうございました。

まず9ページは細川先生に様々修文をいただいておりますが、9ページ、10ページ、宮島先生、これでよろしいでしょうか。

○宮島専門委員 はい。

○津田座長 ほかの先生方、何か御意見ございますか。

なければ11ページの表記の方法ですが、宮島先生、御説明をお願いします。

○宮島専門委員 四角の中に説明が書いてあるのですが、もとのあったFASの文章が15～17行の文章になります。書いてあった構造、代謝物の名前がこれでよいのでしょうかということで、御確認くださいという事務局からの問い合わせでした。私はもう少し確実にということと、投与量が800 mg/kg 体重/日でかなり高用量を5日間という特殊な条件で実施していることが参照11に書いてあったので、細川先生も考えていらっしゃるように、多分デスフロイル体なのだろうが、もしかしたらCSCTにいくところの中間体みたいなものも遊離してきているという可能性もなきにしもあらずかなと思って、もう少しほかで確実に確認できないかなと思って、参考資料を探していたら、申請書にあったのですが、むしろそちらでは代謝物の数を減らして書いてきていて、同じ報告書をまとめるときにも、FASを引用するものと、この申請者の方が多分意図的に、牛とラットは違うということを強調したくてこういう文章を書かれてきている。その辺の意図が違うなというところがあります。

私たちが食品安全委員会として文章をまとめていく場合には、FASの全体としてのものを優先させるべきなのか、それともこの中でもしデータとして、これのもう一個前のデータがあつて、代謝物が実際に出ているチャートなり数値が出ているもの、これは概要なのであるはずなので、本当はそこまで確認できれば、どちらの文章がよいのかということろまではできると思います。ここの段階でどうしようかなという状況ではあるので、また細川先生と御相談させていただくのがよいかなと思います。できればもう一個下の詳しいデータが入手できるかどうかということろを御確認いただければと思います。

○津田座長 どうもありがとうございます。

宮島先生がおっしゃったように細川先生と相談して、事務局と打ち合わせをして、適切な言葉に修文していただくということで。

○宮島専門委員 最終的に言いたいことはそれほど変わらないと思うので、どういうまとめ方をしていくかは、文章としてどの部分をまとめて書くかという問題だけだと思います。

○関口課長補佐 では、データが入手可能かどうか確認させていただきたいと思います。

○津田座長 次の牛からですが。

○山添委員 きのう、細川先生が別の会議でここにおられて一言おっしゃっていたのですが、デスフロイルは通常は脱フロイル体でよいのではないか。だから、今まで使っていた

用語に統一すれば、用語についてはそれでも問題がないとおっしゃっていました。

○津田座長 ありがとうございます。

今の山添先生の御意見も踏まえて、細川先生と宮島先生と事務局でよろしく願います。

○関口課長補佐 ほかの評価書等も確認させていただいて、記載については検討させていただこうと思います。

○津田座長 願います。

その次の牛ですが、ここも細川先生からかなり修文をいただいております。皮下投与も、山中先生からはホルスタインですね。分房の乳房内投与、代謝では宮本先生からも修文をいただいております。排泄の前までの 17 ページくらいまでで、どなたか何か御意見ございますか。

排泄と、それ以降、豚の吸収について、細川先生、山中先生から修文をいただいております。19 ページも細川先生に修文をいただいております。

その他、残留の前までどなたか御意見ございますか。

何もないようですので、次をよろしく願います。

○水野評価専門官 21 ページの 10 行目から残留試験について記載してございます。牛につきましてそれぞれナトリウム塩、セフチオフル塩酸塩、セフチオフルについて試験が行われております。

まず筋肉内投与ということでナトリウム塩製剤を 5 日間筋肉内投与しております。その結果を表 18 に示しております。最終投与 20 日後には全試料におきまして 0.05 µg/g でございますが、検出限界未満となっております。

22 ページの 5 行目からは、塩酸塩製剤を 5 日間筋肉内投与した試験について記載してございます。

結果を表 19 に示しておりますが、最終投与 9 日後までに肝臓を除く各組織のセフチオフル濃度は定量限界未満になったと記載しております。

23 ページ 5 行目、もう一つ塩酸塩の試験が実施されてございます。結果は表 20 に示しております。最終投与 9 日後までに肝臓及び投与部位筋肉を除く組織のセフチオフル濃度は、定量限界未満となっているという結果になってございます。

20 行目からは、セフチオフルの残留試験になります。14C 標識セフチオフルを 5 日間筋肉内投与しております。乳汁は最終投与 5 日後まで各投与の 12 及び 24 時間後に採取してございます。乳汁中の最高濃度は最終投与 12 時間後にみられておまして、平均で 115 µg eq/kg となっております。

27 行目からになります。組織中の総残留の平均値ということで各組織の濃度を記載しております。注射部位が一番高く 6,720µg/kg、次に腎臓で 2,500µg/kg という結果になっております。

24 ページ 1 行目から、もう一試験記載しております。こちらは 14C 標識セフチオフル

を3日間筋肉内投与しております。結果は表21に示しております。最終投与39日には腎臓及び投与部位の残留濃度は23及び30 µg eq/kgまで低下した結果となっております。

12行目から、皮下投与の試験について記載しております。こちらセフトフル製剤を単回皮下投与しております。結果は表22に示しております。皮下投与後には腎臓及び小腸で4例中1例に定量限界付近の濃度が、肝臓におきましては全例におきまして0.05～0.35 µg/gが検出されております。

25ページの3行目からもう一試験、セフトフル製剤を単回皮下投与した試験を記載しております。結果は表23に示しております。投与10日後におきまして肝臓では全例において0.29～0.69 µg/g、腎臓におきましては4例中1例に0.21 µg/g検出されております。

18行目から乳房内投与の際の残留試験を記載しております。<sup>14</sup>C標識セフトフルを24時間間隔で2回、乳房内注入してございます。乳汁中の平均総残留濃度は、最終投与132時間後におきまして88 µg eq/Lとなっております。組織におきましては肝臓で144 µg eq/kg、腎臓で589 µg eq/kg、筋肉及び脂肪で33 µg eq/kg、乳房で6,860 µg eq/kgという結果となっております。

27行目からは、乳汁の残留試験になります。筋肉内投与でございますが、ナトリウム塩製剤を5日間筋肉内投与してございます。結果につきましては次のページの表24に記載しております。4 mg/kg 体重/日投与群の第4回の投与24時間後を除きまして、各投与のそれぞれ24時間後には全例が検出限界未満となっております。

13行目からは、塩酸塩製剤を5日間筋肉内投与した際の乳汁中残留試験を記載しております。結果は表25に記載しております。こちらにおきましても最終投与84時間後には全例が定量限界未満となっております。

25行目から、塩酸塩製剤を5日間筋肉内投与した試験をもう一試験記載しております。結果は27ページの表26に記載してございます。最終投与60時間後には全例が定量限界未満となっております。

10行目からは<sup>14</sup>Cで標識セフトフルを5日間筋肉内投与した試験について記載しております。最終投与12時間後には約40 µg eq/kgとなっております。

15行目から皮下投与について記載しております。セフトフル製剤を単回皮下投与した場合、乳汁中の残留濃度は表27に記載しております。投与96時間後には全例とも定量限界未満となっております。

また、29行目からもう一試験の結果を記載しております。結果は次のページの表28ページの表28になります。投与60時間後には全例とも定量限界未満となっております。

8行目からは牛の乳汁、新生児ということで、泌乳牛の乾乳時に塩酸塩の乳房内投与をしております。出産96時間後までの採取した初乳及び乳汁中の濃度を測定しております。その結果、残留濃度は定量限界未満となっております。

また、本試験におきまして子牛に乳房内投与した牛の初乳及びその後の乳汁を飲ませて生後4日の残留濃度を調べております。子牛の肝臓及び腎臓における残留濃度は定量限界

未満となっております。

宮本専門委員から HPLC-DCA と書いている部分をほかの試験と同様な方法だと思われるので、表記を統一してはどうでしょうかということで修文をいただいております。記載しております。申しわけありません。16 行目と 23 行目で HPLC-DCA という表記が残っておりますので、こちらにも修正させていただきたいと思っております。

20 行目から、また同様な試験が記載されておりました、塩酸塩を乳房内注入して試験を実施しております。出産 96 時間後まで採取された初乳及び乳汁中のセフチオフルと DFC の濃度を測定しております。結果は定量限界未満であったとなっております。

また、こちら生まれた雄子牛の半数を誕生時に、また、残り半数につきましては乳房内投与した牛の初乳及びその後の乳汁を飲ませて、生後 4 日後に肝臓及び腎臓の残留濃度を調べております。その結果、やはり定量限界未満であったとなっております。

31 行目から豚の残留試験を記載しております。まず筋肉内投与ですが、ナトリウム塩製剤を 3 日間、筋肉内投与しております。その結果は 29 ページの表 29 に記載しております。最終投与 7 日後に 6 mg/kg 体重/日投与群の血漿を除きまして、全試料で検出限界未満であったという結果になってございます。

30 ページの 4 行目から、塩酸塩製剤を 3 日間筋肉内投与した場合の残留試験を記載しております。結果は表 30 になります。最終投与 72 時間後には筋肉、肝臓及び小腸の全例が定量限界未満となったという結果になっております。

同様の試験が 16 行目から記載しております。こちら結果は表 31、タイトルだけが 26 行目にありまして申しわけありません。結果は 31 ページの一番上の表になります。こちら 120 時間後には、投与部位筋肉で 6 例中 3 例にセフチオフルが検出されておりますが、ほかの組織では検出されなかったという結果になっております。

31 ページの 5 行目から、豚にセフチオフル製剤を単回筋肉内投与した場合の残留試験の結果を表 32 に記載しております。筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び小腸におきまして、投与 14 日後におきまして全例で定量限界未満となっております。

18 行目から、セフチオフル製剤を単回筋肉内経口投与した試験を記載しております。結果は表 33 になります。投与部位筋肉以外の組織中の濃度は投与 14 日後までに定量限界未満となっております。

32 ページの 4 行目から羊の残留試験について記載しております。羊に 5 日間筋肉内投与した場合、その各組織の残留濃度、腎臓、肝臓、筋肉、脂肪及び注射部位ですが、それぞれ 9,016、619、128、123 又は 1,069  $\mu\text{g eq/kg}$  であったとなっております。

また、ナトリウム塩を 5 日間筋肉内投与し、HPLC と抗菌性物質スクリーニングの微生物阻害試験で乳汁中濃度測定をしております。その場合、最終投与 12 時間後の第 1 回目の搾乳時点から、定量限界以上の残留は認められなかったとなっております。

こちら宮本専門委員からコメントをいただいております。もとの資料からでも mg/kg となっておりますが、単位としまして  $\mu\text{g/kg}$  の間違いではないでしょうかというコメントを



いただいております。こちら参照文献でもやはり mg/kg となっておりますが、これまで記載しております定量法の定量限界からしますと、恐らく宮本専門委員がおっしゃるような  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ではないかと考えられますので、単位を修正してよいかどうか御判断いただければと思います。

16 行目から最後の羊の残留試験になります。こちらナトリウム塩を投与しております。1 群と 2 群には最初に静脈内投与して、その 2 週間後に筋肉内投与。3 及び 4 群にはその逆の投与を実施して、このクロスオーバーの試験の最終投与 2 週間後にナトリウム塩を 5 日間筋肉内投与して、組織中の残留濃度を測定しております。残留濃度が最も高かったのは腎臓で、次に注射部位という結果になっております。

以上になります。よろしく願いいたします。

○津田座長 どうもありがとうございました。

それでは、残留試験の今の 32 ページの羊の前までで、先生方から様々な修文をいただいておりますが、何か御意見ございますか。

なければ 32 ページの羊ですが、宮島先生、この単位は。

○宮島専門委員 もちろん、おかしいのではないですか。

○津田座長 では、そういうことで宮本先生のおっしゃるような  $\mu$  に直すということで、事務局、大丈夫ですね。

○関口課長補佐  $\mu\text{g}$  に修正させていただきます。

○津田座長 それ以外に何か。山添先生、どうぞ。

○山添委員 直すことにはよいのですが、もともとが mg になっているわけですね。理由をほかのものと比較の上で恐らくここでは判断したという書き方をさせていただければよいのではないかと。

○関口課長補佐 脚注で対応させていただこうと思います。

○津田座長 どうもありがとうございました。

それ以外に何か御意見ございますか。

○石原専門委員 28 ページの (3) 牛、乳汁の記載なのですが、9 行目の泌乳牛の後ろで「乾乳時期」とここには記載してあるのですが、今度 20 行目になると「乾乳時」と記載が違っているので、統一をしていただければと思います。

○水野評価専門官 ありがとうございます。申しわけありません。9 行目を「乾乳時」という修正にさせていただければと思います。

○津田座長 よろしいですか。

それ以外に何かございますか。なければ、ここまででしたか。

○関口課長補佐 冒頭申し上げていなかったのですが、今回につきましては、ここから先の内容について、まだ十分事務局でも内容について精査していない状況もございますので、本日はここまでの審議とさせていただきます。よろしくお願いいたします。

○津田座長 では、それ以外に事務局から何かございますか。

○関口課長補佐 その他の事項ということでございまして、厚生労働省から以前こちらの専門調査会で、ポジティブリストの関係の成分ということで御審議いただいた成分に関する MRL 設定の報告がまいりましたので、それにつきまして御説明をさせていただきます。

資料につきましては机上配布資料 1 と机上配布資料 2 ということで御用意しております。

そのほか、厚労省の報告の資料に落丁が 1 つありましたので、それにつきましてもお配りをさせていただきます。

まず、こちらの机上配布資料 2 ということで御覧いただければと思いますが、こちらの資料につきましては昨年 10 月、委員改選が行われた後に、最初の専門調査会の資料として、こちらの専門調査会関係の業務の説明ということで使わせていただいた資料でございますが、改めて御用意させていただいております。

ポジティブリスト関係で残留基準が設定されている物質につきまして、こちらで評価を行う場合の取り扱いということで、このような実施手順が定められております。

後ろから 2 枚目の紙の上に参考 1 ということで、ポジティブリスト制度の導入に係る食品安全委員会審議のフローがございまして、こちらを御覧いただきたいと思っております。ポジティブリスト関係で厚生労働省からまず評価依頼を受けて、食品安全委員会で毒性データに基づいて ADI 等の設定を行います。その結果について厚生労働省に通知をしております。その結果に基づきまして厚労省において MRL 等の案を策定することになっております。この案につきましてこちらの食品安全委員会に報告をして、こちらで暴露量の確認ということで、こちらの専門調査会でこの MRL 案について説明をすることになっておりますので、その関係で今回、御報告させていただくものでございます。

机上配布資料 1 を御覧いただきたいと思っております。今回につきましてはオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリンということで、テトラサイクリン関係の MRL 案が報告されております。

後ろから 2 枚目で、これまでの経緯ということでございます。オキシテトラサイクリンについては農薬の用途もあるということで、こちらの専門調査会と農薬の専門調査会でリレー審議を行うましてオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、テトラサイクリンの評価を行い、平成 24 年 11 月 5 日に一度、厚生労働省に結果通知をいたしております。

その後、農薬のオキシテトラサイクリンについて、おうとうの適用拡大があったということで、改めて農薬だけについて評価依頼を受けまして、そちらの評価結果を平成 25 年 11 月 11 日に通知しております。テトラサイクリン関係の ADI につきましては、こちらの紙のまた 4 枚ほど戻って前にめくっていただきまして「5. ADI の評価」ということで、食品安全委員会での ADI の評価について取りまとめた記載をさせていただきます。

結果でございますが、次のこちらの紙の裏側で「③ADI の設定について」ということでございます。OTC、CTC、TC につきましては、ADI として微生物学的 ADI を参考に 0.03 mg/kg 体重/日という ADI を設定いたしまして、通知いたしております。これに基づいて

厚生労働省が MRL の設定を行っておりまして、変更いたしました MRL については、こちらの資料の後ろから 3 枚目の紙の裏表にございます。3 枚目の紙の表側が農薬関係で、見直した MRL の基準案。真ん中のあたりで黒く塗りつぶしてあるところが今、暫定基準として制定されている基準案でございまして、それを左側のカラムにございます値に変えるというものでございます。

裏側が動物用医薬品関係のものでございまして、牛の筋肉等からございます。左から 2 番目の基準値現行というカラムが現在の暫定基準の値でございまして、それを左側の基準値案に見直しをする案になってございます。

これをもとに厚生労働省で、ADI に比べてどれぐらいの割合を MRL が占めるかについて検討しております。こちらについてはページをまた戻っていただいて、前から 9 枚目に暴露評価ということで取りまとめております。暴露評価をするに当たっては通常もっと細かいデータを厚労省が提出しておりますが、今回それが提出されていなかったのを確認したところ、追加で送られたものが、別紙で 1 枚お配りした別紙 3 と右肩に書かれている紙でございます。

こちらの別紙 3 にございますとおり、今回設定いたします MRL の基準値案、これにそれぞれの食品の 1 日摂取量、日本人の 1 日の摂取量をかけまして、この TMDI を算出しております。摂取量をそれぞれ国民平均、幼小児、妊婦、高齢者について計算をしております。

それぞれ国民平均については 121.7  $\mu\text{g}/\text{ヒト}/\text{日}$ 、幼小児については 100.7  $\mu\text{g}/\text{ヒト}/\text{日}$ 、妊婦については 135.4  $\mu\text{g}/\text{ヒト}/\text{日}$ 、高齢者については 116.2  $\mu\text{g}/\text{ヒト}/\text{日}$  となりますが、この値とそれぞれのこの年齢層、国民平均、幼小児、妊婦、高齢者の体重と ADI を用いて比較した値ということで、別紙 3 の一番下の ADI 比ということでございます。国民平均につきましても TMDI と ADI の比といたしましては 7.7%、幼小児については 20.3%、妊婦としては ADI の 7.7%、高齢者としては ADI の 7.5% の割合になるということで、通常 ADI の 80% を超えない範囲で MRL を設定しておりますので、その範囲の中には十分おさまっている結果となっております。

以上、御報告させていただきます。

事務局からは以上でございます。

○津田座長 どうもありがとうございました。

何か質問、池先生。

○池専門委員 非常に興味があります。植物細菌に使っているのだと初めて知りました。

○津田座長 何か御意見がありましたら、事務局によろしくお願いいたします。

どなたかほかの先生方、御質問あるいは御意見等ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、その他、事務局から何かございますか。

○関口課長補佐 その他、事務局からございませんが、次回の日程につきまして御連絡をさせていただきたいと思っております。

次回の本専門調査会でございますが、8月25日の月曜日でございます。こちらの午後に予定しております。非常にお忙しい中申しわけないのですが、また議題がかたまりましたら改めまし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。

本日は長時間まことにありがとうございました。

○津田座長 では、本日の議事は全て終了いたしました。どうもありがとうございました。

(了)