

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第109回議事録

1. 日時 平成27年10月28日（水）10:00～12:13

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（アモキシシリン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

今井座長、荒川専門委員、石原専門委員、植田専門委員、小林専門委員、菅井専門委員、高橋専門委員、戸塚専門委員、中山専門委員、細川専門委員、宮島専門委員、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、津田専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員長、熊谷委員、山添委員、吉田委員、堀口委員

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高崎評価調整官、高橋課長補佐、水野評価専門官、林評価専門官、津田技術参与

5. 配布資料

資料1 食品安全委員会専門調査会等運営規程（平成15年7月9日食品安全委員会決定）

資料2 食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）

資料3 「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に係る確認書について

資料4 肥料・飼料等専門調査会の審議事項について

資料5 薬剤耐性菌ワーキンググループの設置について

資料6 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7 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について

資料8 意見聴取要請（平成27年10月27日現在）

資料9 （案）動物用医薬品評価書 アモキシシリン

資料10 「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

参考資料

6. 議事内容

○鋤柄評価第二課長 皆様、おはようございます。定刻になりましたので、ただいまから第109回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

私は事務局の評価第二課長の鋤柄と申します。本日は座長が選出されるまでの間、暫時、私が議事を進行いたしますので、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、各専門調査会の専門委員の先生方の改選が行われましたが、本日は改選後の最初の会合に当たります。

まず初めに、佐藤食品安全委員会委員長より御挨拶を申し上げます。

○佐藤委員長 おはようございます。食品安全委員会の佐藤でございます。

先生方にはこのたび、お忙しい中にもかかわらず、専門委員への御就任を御快諾いただきまして、大変ありがとうございます。食品安全委員会の委員長として、一言御礼と御挨拶を申し上げたいと思います。座って失礼します。

既に安倍内閣総理大臣から平成27年10月1日付で、食品安全委員会専門委員としての任命書がお手元に届いているかと思えます。専門委員の先生方が所属される調査会については、委員長が指名することになっており、先生方を「肥料・飼料等専門調査会」に所属する専門委員として指名させていただきました。

食品安全委員会がリスク評価機関としての独立性と中立性を確保しつつ、科学的な知見に基づき客観的で公正な立場から食品健康影響評価を行うことは非常に重要なことです。専門委員の先生方におかれましては、レギュラトリーサイエンスの専門家も含め、それぞれの分野の最新の科学的知見に基づき、リスクアナリシスの考え方にのっとり、総合的な判断に基づき調査審議していただきたいと思っております。

「肥料・飼料等専門調査会」は、獣医学、薬学、医学、水産学等の分野の計18名の専門委員の方々にお願いし、肥料・飼料等、また、動物用医薬品のうち、抗菌性物質、飼料添加物と共通の物質及び対象外物質に関するリスク評価を行っていただく専門調査会となります。先生方には、これまでの知識、御経験を生かしていただきまして、御審議をお願いいたします。

なお、専門調査会の審議については原則公開となっております。先生方のこれまでの研究から得た貴重な経験を生かした御発言によって、傍聴者の方々には先生方の科学的な議論を聞いていただくことができますし、情報の共有に資するものと考えています。

食品のリスク評価は国の内外を問わず、強い関心が寄せられております。専門委員のお

仕事として食品の安全を支えることは、重要かつ意義深いものです。専門委員の先生方におかれましては、国民の期待に応えるべく適切な食品健康影響評価を科学的に、かつ迅速に遂行すべく御尽力をいただきますように重ねてお願い申し上げ、挨拶とさせていただきます。どうもありがとうございます。

○鋤柄評価第二課長 ありがとうございます。佐藤委員長は所用により、この後、退室されます。

次に、本日の議事でございますが、席上に配付しております議事次第のとおりでございます。

まず、資料の確認をお願いいたします。本日の資料は議事次第、委員名簿、座席表。議事次第の紙の裏面を御参照いただきまして、ここに書いてございます10種類の資料でございます。

また、参考資料としまして、背表紙にアモキシシリン審議用資料と記載した水色の厚いファイルがお二人に一冊ずつ、また、その他の資料はお一人に一つずつ、タブレットで御用意させていただいております。不足の資料等はございませんか。

よろしければ、議事に入りたいと思います。まず(1)「専門委員の紹介」についてでございます。肥料・飼料等専門調査会は18名の専門委員から構成されております。私からお手元の名簿に従って、お名前の五十音順に御紹介いたしますので、新任の専門委員の先生方におかれましては、簡単に御挨拶をお願いできれば、ありがたく存じます。

荒川宜親専門委員でございます。

石原加奈子専門委員でございます。

今井俊夫専門委員でございます。

植田富貴子専門委員でございます。植田専門委員は新任でございます。

○植田専門委員 植田でございます。

まだ何もよくわかっておりませんが、よろしく願いいたします。

○鋤柄評価第二課長 小林健一専門委員でございます。

菅井基行専門委員でございます。菅井専門委員も新任でございます。

○菅井専門委員 広島大学の菅井です。初めまして。

専門は院内感染症にかかわる細菌の耐性と病原性です。よろしく願いいたします。

○鋤柄評価第二課長 高橋和彦専門委員でございます。

戸塚恭一専門委員でございます。

中山裕之専門委員でございます。

細川正清専門委員でございます。

宮島敦子専門委員でございます。

山田雅巳専門委員でございます。

山中典子専門委員でございます。

吉田敏則専門委員でございます。

専門参考人として、お二方。まず、唐木英明専門参考人でございます。

津田修治専門参考人でございます。

皆様、ありがとうございました。なお、本日は今田千秋専門委員、桑形麻樹子専門委員、下位香代子専門委員、宮本亨専門委員におかれましては、御都合により御欠席と伺っております。

本日は食品安全委員会から、佐藤委員長、山添委員、熊谷委員、吉田委員、堀口委員に御出席いただいております。本専門調査会の主担当を熊谷委員、副担当を山添委員、吉田委員にお願いしておりますので、あわせて御紹介いたします。

最後に事務局を紹介いたします。

姫田事務局長でございます。姫田につきましても所用につき、この後、退席させていただきます。

次に、東條事務局次長でございます。

高崎評価調整官。

高橋課長補佐。

水野評価専門官。

林評価専門官。

津田技術参与。

森田技術参与。

北嶋技術参与。

秋山技術参与。

それから、私、鋤柄でございます。よろしく願いいたします。

では、次の議題でございます。(2)「専門調査会の運営等について」でございます。資料といたしましては、資料1～3になりますが、専門委員には既に御説明をした資料となりますので、本日は説明は省略させていただきます。

続きまして、食品安全委員会の体制整備について御報告させていただきます。高崎評価調整官、お願いします。

○高崎評価調整官 それでは、資料の上から4枚目、座席表の後ろで資料1の上にあります、右肩に参考と書いてあります「食品安全委員会の体制整備について」という紙をご覧ください。2点御報告させていただきます。

1点は、事務局の体制整備についてです。近年、技術革新の中で*in Silico*手法を初めとする新たな評価手法の導入に向けて、ハザード横断的あるいは組織横断的に検討する必要性が高まってきてございます。また、再生医療技術などを応用した食品の評価方法の企画立案機能の強化、さらには食品中のアレルギーなどの新たなハザードに対応したリスク評価への社会的要請も強まってきてございます。

こうした状況に対応するため、本年4月に評価技術企画室が設置されます。この室について、このたび10月1日付で専任のスタッフも配置されるなど、その機能が拡充され、本格的

に業務を始動することとなりましたので、御報告いたします。あわせて、専門委員の先生方の御指導、御支援をよろしくお願いいたします。

なお、私はこのたび、評価技術企画推進室長として、実質的にこの室の業務全体の取りまとめを行うこととなりましたので、どうぞよろしくお願いいたします。

2点目はワーキンググループの位置づけの整理とその設置についてです。裏面をご覧ください。食品安全委員会では、これまで既存の専門調査会の範囲を超えた特定の分野に関する審議を行う場合には、必要に応じて専門調査会の下にワーキンググループを設置し、分野ごとの高い専門性を有する科学者の先生方により審議を行ってまいりました。一方で、審議内容の専門性、複雑性がますます高まる中、より一層適切かつ迅速な評価が必要となってきたため、ワーキンググループでの審議結果を重視することが重要となってきました。

このため、既存の専門調査会の範囲を超えた分野に関するワーキンググループについては、原則として食品安全委員会の直下に設置することとしまして、専門調査会と同等の位置づけとすることといたしました。これに伴いまして、下の表の※のある3つのワーキンググループ、すなわち、栄養成分関連添加物WG、加熱時に生じるアクリルアミドWG、薬剤耐性菌に関するWGにつきましては、食品安全委員会の下に設置されることとなりましたので、あわせて御報告させていただきます。

以上でございます。

○鋤柄評価第二課長 よろしゅうございますか。

よろしければ、次に議題(3)の本専門調査会の座長の選出をお願いしたいと思います。座長の選出につきましては、資料1の「食品安全委員会専門調査会運営規程」の最初のページ、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。座長の互選につきまして、いかがでございますか。どなたか御推薦はございませんか。

○高橋専門委員 横浜薬科大学の高橋です。

今まで本専門調査会の座長代理でありました今井先生が適任かと存じますので、御推薦をさせていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○鋤柄評価第二課長 ありがとうございます。

その他にございますか。吉田先生。

○吉田専門委員 私も今井先生を御推薦いたしたいと思います。経験が大変豊富ですので、ぜひやっていただきたいと思っております。

○鋤柄評価第二課長 ただいま高橋専門委員と吉田専門委員から、今井専門委員を座長にという御推薦がございました。いかがでございますか。御賛同される方は拍手をいただければと思います。

(拍手起こる)

○鋤柄評価第二課長 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、座長に今井専門委員が互選されました。
それでは、今井専門委員、座長席にお移りいただきしたいと思います。

(今井専門委員、座長席へ移動)

○鋤柄評価第二課長 それでは、早速でございますが、今井座長から一言御挨拶をお願いいたします。

○今井座長 改めまして、今井でございます。

この専門調査会は、皆様が各専門分野におかれまして、非常に御高名な先生方がおそろいの中、私を互選していただきまして、大変恐縮いたしていると同時に、改めて身の引き締まる思いであります。まだ経験は不足しておりますが、遅滞ないスムーズな議事進行と適切な評価書案の取りまとめに尽力させていただきたいと思いますが、特に各専門委員の先生方あるいは専門参考人の先生方におかれましては、今までどおりの活発な御議論やコメントを頂戴できるように改めてお願い申し上げます。

また、親委員会の委員の先生方には、引き続き御指導を賜りますとともに、事務局の皆様方におかれましては、引き続き手厚い御支援をいただきますようお願いいたします。

以上です。

○鋤柄評価第二課長 ありがとうございます。

続きまして、食品安全委員会専門調査会運営規程第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この職務を代理するとございますので、今井座長には座長代理の指名をお願いいたします。また、これ以降の議事進行は今井座長をお願いいたします。

○今井座長 それでは、議事の進行を引き継がさせていただきます。ただいま事務局から説明があった座長代理の指名についてですが、私から山中専門委員にぜひ座長代理をお務めいただきたく指名させていただきたいと思いますが、各専門委員の先生方はいかがでしょう。もし御賛同いただければ、拍手をお願いします。

(拍手起こる)

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、山中座長代理から一言御挨拶をお願い申し上げます。

○山中専門委員 非常に難しい仕事を引き受けられるかとも思いましたが、微力ですが、務めさせていただきます。よろしくをお願いいたします。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、議事を進めたいと思います。事務局は資料の説明をお願いいたします。

○高橋課長補佐 それでは、今回は改選後、初回の議事となりますので、資料4～8に關しまして、御説明させていただきます。肥料・飼料等に関する評価の進め方でございます。

資料4をご覧ください。当専門調査会では肥料・飼料等、平成21年10月からはこれらに加えて、動物用医薬品のうちの抗菌性物質、飼料添加物と共通の物質及び対象外物質、これは食品衛生法に基づいて、ヒトの健康を損なうおそれがないことが明らかである物質

でございますが、これらについて調査審議を行うこととしております。なお、抗菌性物質については、家畜に使用することにより選択される薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価については、薬剤耐性菌ワーキンググループで行うこととしております。

食品安全基本法第24条第1項及び第2項において、リスク管理機関が食品安全委員会に意見を聴かなければならない事項が定められております。1にありますとおり、厚生労働大臣からの食品衛生法に基づく食品中の残留基準の設定、いわゆるADIの設定ですが、これらに関する諮問があります。例えば農林水産省が動物用医薬品の製造販売承認を行ったり、飼料添加物の指定を行う際に、これに伴って厚生労働省において食品中の残留基準を設定したり見直したりする際、また、厚生労働省において食品衛生法に基づくポジティブリスト制度の導入に伴って暫定的に設定した残留基準の見直しを行う際、こういう際に厚生労働省からの諮問があるものです。

続きまして、2番ですが、肥料取締法に基づく普通肥料の公定規格の設定、変更に伴う農林水産省からの諮問がございます。

3番ですが、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律に基づく飼料添加物の指定や基準規格の設定等に伴う農林水産省からの諮問があります。

4番は、医薬品医療機器等法に基づき、農林水産省が動物用医薬品の承認、再審査等を行うことに伴う諮問で、成分ではなくて製剤として、食品を介してヒトの健康に影響を与えるおそれがないかどうかについて諮問される場合がございます。

2ページ目に行っていただけますでしょうか。このほか、食品安全基本法第24条第3項に基づきまして、リスク管理機関が必要がある場合には食品安全委員会に意見を聴くことができるという規定がございますが、当専門調査会においては現在のところ該当がありませんので、説明は省略させていただきます。

次に、資料5をご覧ください。先ほど高崎からも説明させていただきましたが、薬剤耐性菌に関するワーキンググループの設置について、少し詳しく御説明いたします。これまでの薬剤耐性菌の評価の進め方について、資料5の2枚目をご覧ください。これまで抗菌性物質の評価のうち、薬剤耐性菌に関する事項については、肥料・飼料等専門調査会と微生物・ウイルス専門調査会の合同専門調査会によるワーキンググループとして審議を行ってきました。これは「1 背景」の(2)に記載がございますが、求められている評価事項が抗菌性物質そのものが有するリスクではなくて、抗菌性物質が使用された場合に選択される薬剤耐性菌のリスクであることから、合同の審議が必要と判断したものでございます。

資料の1ページ目に戻っていただけますでしょうか。今般10月1日から専門調査会の下ではなく、食品安全委員会の直下に設置されることとなったことについては、既に御説明したとおりでございます。具体的な運営の変更としまして、「3 構成及び運営」の(1)に記載がありますが、ワーキンググループを担当する専門委員については、これまで本専門調査会及び微生物・ウイルス専門調査会において互選により決めておりましたが、10月1日以降、食品安全委員会の委員長から指名されることとなりました。なお、当専門調査会の

一部の専門委員におかれては、薬剤耐性菌に関するワーキンググループの担当を兼任いただいております。

ワーキンググループにおける調査審議内容や、その他の運営に関しては、これまでと特段の変更はございません。ワーキンググループの新たな設置に伴いまして、先ほどの2枚目の合同専門調査会決定につきましては、廃止となると考えております。

次に、資料6をご覧ください。暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実手順について御説明します。農薬等とは農薬、飼料添加物及び動物用医薬品を指しております。農薬等の食品中の残留基準は原則として、食品安全委員会によりリスク評価を行った後、厚生労働省において残留基準を設定することとなっています。しかし、平成18年のポジティブリスト制度の導入の際に、残留基準を設定すべき物質の量が膨大であったことから、食品安全委員会におけるリスク評価を得ずに厚生労働省において国際基準等を参考にして暫定的に定められています。この、いわゆる暫定基準が定められた農薬等につきましては、その後、定められた後に食品安全委員会の評価を受けることとされております。最初は758物質ありましたが、順次、厚生労働省から評価要請を受けて評価を行ってきているところです。

資料6の委員会決定は、これらの暫定基準の見直しを行う対象が非常に数が多いことから、効率的に円滑に審議が行えるようにするために決められた規定でございます。本日はかいつまんで御説明いたします。

3ページの「②リスク評価に用いる資料」をご覧ください。暫定基準の見直しに係るリスク評価に用いる資料は、アの記載のとおり、「a 我が国政府機関が作成したリスク評価書」、「b 国際リスク評価機関、外国政府機関のリスク評価書」、これらを基本としております。

イに記載されている資料、例えば国内での承認申請が過去にあったようなものは、その際の添付資料など、その他の参考資料につきましても適宜活用することとしておりますが、日本における承認がなかったり、古い剤であったりして、適切な資料が存在しない場合も多い状況でございます。

基本的には、数多くの評価を円滑に進めるため、先ほど御説明したとおり、国際機関や海外の主要国のリスク評価書について追認できるかどうかという観点で、いわゆる評価書評価を行うこととしております。

次に、資料7をご覧ください。先ほど御説明したとおり、食品安全基本法では、リスク管理機関が食品安全委員会に評価を要請しなければならない場合が定められているのですが、資料7では、その中で食品安全委員会に意見を聴いていただく必要がないと整理をした事例等にの一部をお配りしております。

6ページの2の例えば、「1) 既承認動物用医薬品等と有効成分、効能及び用量とも変更のない動物用医薬品の承認を行う場合」などがこれに当たります。

例えば、8ページ、これは農林水産省が肥料取締法に基づく普通肥料の公定規格を変更する際ですが、本来、食品安全委員会に評価要請しなければならないとされておりますが、

8ページの例は、肥料の分析方法の変更に係る諮問でございますので、行政対応を担保するための施策ということで、食品安全委員会に意見を聴いていただく必要はないと回答している事例でございます。

9ページ以降は、ヒト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判断された事例の一部を整理して、お配りしております。

例としまして、10ページをご覧ください。農林水産省は飼料安全法に基づく飼料及び飼料添加物の成分規格を変更する際は、食品安全委員会に意見を聴かなければならないとされていますが、この10ページの件は、既に飼料またはこの製剤の賦形剤として使用されている物質を物理的に混合するというものについての規格等の変更であったことから、ヒト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きに該当するとして、回答をしているものです。この案件につきましては、親委員会から肥料・飼料等専門調査会に調査審議が下ろされることなく、親委員会で決定して答申がされております。

次に、資料8をご覧ください。これまでも専門調査会の開催ごとに資料としてお配りしている意見聴取要請の現在の状況でございます。諮問を受けて、まだ答申していないものをリストアップしたのとなっています。

1ページ目は、農林水産省における動物用医薬品の承認、再審査や飼料添加物に係る案件。また、それに伴う残留基準値設定に関して、厚生労働省から諮問を受けたもののリストになっております。

2ページ目、3ページ目、これは先ほど御説明したポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準の見直しに係る評価要請になっています。本日後ほど御審議いただく予定のアモキシシリンにつきましては、2ページ目の5番にございます。

4ページに対象外物質のリストがございます。食品衛生法に基づきヒトの健康を損なうおそれがないことが明らかである物質とすることについて、厚生労働省から諮問を受けているものでございます。

少し駆け足で御説明して、わかりにくく、申しわけございませんでした。説明は以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま事務局のほうから、資料4～資料8に基づきまして、食品健康影響評価の進め方について御説明をいただきましたが、何か御質問等はございますか。特に今回、薬剤耐性菌に関するワーキンググループが改めて設定されたことに伴いまして、資料5の3ページ目に記載されています肥料・飼料等/微生物・ウイルス合同専門調査会による「薬物耐性菌の食品健康影響評価の進め方について」という件に関して、廃止ということで御説明をいただいたと思いますが、その点に関しましてもよろしいでしょうか。

それでは、特に御意見、御質問がございませんようでしたら、次の議題に進ませていただきます。議事次第にあります(4)「動物用医薬品(アモキシシリン)の食品健康影響評価について」です。

それでは、議事を進めたいと思いますが、その前に事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○高橋課長補佐 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た確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○今井座長 各専門委員におかれましては、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、議事（4）「動物用医薬品（アモキシシリン）の食品健康影響評価について」説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 評価書案の御説明の前に、参考資料を入れておりますタブレットの使い方について御説明をさせていただきたいと思います。これまで専門調査会におきましては、御審議いただく際には参考文献等を紙媒体で用意しておりましたが、今年度よりタブレットを利用したペーパーレス会議の実施に取り組むこととなっております。試行的ではありますが、事務局で追加した文献等の資料をタブレットにて、ご覧いただくこととしております。本日、先生方に御使用いただきまして、使い勝手等につきまして、何か御意見がございましたら、お聞かせいただければと思います。

また、現在のタブレットの状態では一台一台が独立した形になっておりますが、今後はシステムを導入しまして、会議室内のタブレット全てで同じ画面を見ることができるようにするなどの利便性向上にも取り組んでいく予定としております。

具体的な操作方法でございますが、タブレットの右上にございます小さなボタンを押していただきますと画面が開きまして、スライドでロック解除と下のほうに出ていると思います。こちらは右のほうにスライドしていただきますと、様々なフォルダが入っている画面が開きます。右下にございますiBooksというオレンジ色のマークを押していただきますと、今回、参考資料としておりますファイルが入っております。見たい参考資料を押していただければ、開くということになります。

また、前の画面に戻りたいときには、左上にライブラリが出てきますが、それを押していただくと先ほどのファイル一覧が出てきます。本メニューに戻る際には、一番下にあるこの丸いボタンを押していただきますと、ホームメニューに戻りますので、よろしく願いいたします。

従来どおり紙媒体も御用意しておりますので、もし必要でありましたら、お申しつけいただければと思います。よろしく願いいたします。

○今井座長 ただいまタブレットに関しての御説明がございましたが、しばらくは紙媒体も並行して御準備いただくということでもよろしいですか。

○水野評価専門官 部数には限りがございますが、基本的にはこちらのタブレットで見ただけであればと考えております。

○今井座長 わかりました。それでは、御使用方法などについて不明な点がございましたら、この会議終了後に事務局に御説明いただくように、各専門委員の先生方に関しましてはお願いいたします。

それでは、食品健康影響評価ですが、前回、アモキシシリンについては大部分について既に審議が終了しておりますので、事務局からの御説明に関しては、食品健康影響評価の手前まで御説明いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、資料9をお手元に御用意ください。

4ページ、審議の経緯でございます。前回9月14日に第1回目の御審議をいただきまして、今回は2回目の審議となります。前回の御審議に当たりましては、食品健康影響評価に入った辺りで時間切れとなりましたので、その食品健康影響評価の手前までの部分につきまして、前回の専門調査会でいただきました御意見等を反映させて修文しました点、新たに追記した点を主に御紹介させていただきたいと思っております。

7ページ、28行目から「7. 使用目的及び使用状況」でございます。こちらはアモキシシリンの開発の経緯ということで、1968年に英国ビーチャム社で開発されたという文言を追記してございます。

8ページの18行目から「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」としまして、23行目からは「1. 薬物動態試験」を記載しております。

25行目、ラットの系統及び性別不明という記載にしてございますが、こちらは動物に関する情報を記載整備させていただいております。これ以降の動物の情報に関する記載も同様の記載整備を行っておりますので、よろしくお願いいたします。

10ページ、13行目から始まります、ラットのバイオアベイラビリティに関する記載でございます。こちらは前回の専門調査会においていただきました御意見を反映させまして、アモキシシリンのバイオアベイラビリティが低いことは全身循環に入る前の腸内における代謝が主要な原因の一つであると考えられたという修文にさせていただいております。

12ページ、22行目から子牛の試験を記載しておりますが、こちらは「反芻開始前の」を括弧の中に入れさせていただいております。こちらは残留試験の項目におきまして、山中先生からいただきました御意見とあわせた形の修文にさせていただいております。

14ページの3行目から【事務局より】というボックスを記載してございますが、こちらはその上の表8及び次のページの表11に関してですが、前回の専門調査会におきまして、有効数字について確認することという御意見をいただいております。厚生労働省に確認しましたところ、提出しているデータ以上のことは不明であるという回答でしたので、表8、表11に関しましては、このままの記載とさせていただきたいと考えています。

細川先生からコメントをいただきまして、「データの根拠が不明であれば、有効数字を勝手に動かすことはできないと思います。食品安全委員会では、このような場合の数字の丸

め方については、特に申し合わせ等がなければ、仕方がないです」というコメントをいただいております。

18ページの15行目から始まります、牛の静脈内投与の薬物動態試験でございます。こちらでも前回の専門調査会におきまして、20行目総分布容積96%の記載がおかしいということで御意見をいただいております、アンピシリンも投与している試験でしたので、アンピシリンとほぼ同様であったというような修文にさせていただきます。また、血中濃度の消失相における $T_{1/2}$ という表記にさせていただきます。

23ページ、表21、豚において静脈内投与、筋肉内投与の薬剤動態パラメーターを記載した表になります。表21につきまして、下のNDのところを修文させていただきました。薬物動態パラメーターのところ検出限界未満という表記はおかしいかと考えましたので、「算出せず」という表記にさせていただきます。

24ページの15行目の消失速度定数、または消失相の修文も前回の専門調査会でいただきました御意見に基づきまして、修文をしております。

27ページ、15行目から始まります鶏の試験についてでございます。

25行目から、荒川先生のコメントを記載させていただきます。多くのペニシリン系の抗生物質の β -ラクタム環が加水分解して開裂した物質は、一般的にペニシロ酸と総称され、そのような呼び名のほうが多いようですというコメントをいただいております。こちらの御意見に従いまして、ペニシロン酸と記載してありましたものをペニシロ酸という修文にさせていただきます。

本試験及び34ページの表37の豚の試験、こちらは両方ともペニシロ酸がアモキシシロ酸かどうかということについて、厚生労働省に意見照会をいたしました。厚生労働省からの回答によりますと、アモキシシロ酸と考えられますが、データが古いため当時の情報は不明であるという回答をいただきました。したがって、こちらはそれぞれ脚注に、例えば27ページ一番下ですが、「参照資料ではペニシロ酸と記載されているが、アモキシシロ酸と考えられる」という脚注をそれぞれ記載させていただきます。

29ページの表31におきまして、前回の専門調査会が終わりました後に荒川先生から修文をいただいております、こちらは括弧の中にスラッシュを入れるということで、「 μg (力価) /mL」のところ修文をいただいております。

32ページ、3行目から始まります試験は今回新たに追記した試験でございます。前回の専門調査会におきまして、アモキシシリンの代謝経路について記載するよという御意見をいただいております。それを検索しているときに試験が新たに見つかりましたので、こちらに記載させていただきます。

ヒトにアモキシシリンを単回経口投与、500 mg/ヒトを投与しまして、投与後8時間の尿中アモキシシリン及び代謝物濃度をHPLCによって測定しております。結果は表35に示しております。投与8時間の尿中におきましては、総投与量の63.7～81.8%がアモキシシリン及び代謝物として排泄されたとなっております。こちらは表35の中におきまして、宮島先

生から、アモキシシロ酸につきましてはAMA、アモキシシリンペナマルディック酸はAPMという略称の御修文をいただいております。

34ページをご覧ください。先ほど申しました6行目にございますAMPAで脚注5とつけておりますが、先ほどの鶏の試験で申しましたように、「参照資料ではペニシロ酸と記載されているが、アモキシシロ酸と考えられる」という脚注を追記しております。

また、先ほどのヒトに経口投与して尿中の濃度を調べました試験を29行目から記載しております。35ページに図1として、予想代謝経路を記載しております、アモキシシリン、アモキシシロ酸、アモキシシリンペナマルディック酸という予想代謝経路を記載しております。

もう一試験、15行目から記載しておりますが、こちらはアモキシシリンとヒト肝ミクロソームをインキュベートしまして、その代謝物を検討した試験を記載しております。その予想代謝経路が36ページの図2になります。こちらは細川先生、宮島先生から培養をインキュベートという御修文をいただいております。また、図2のタイトルにつきましても、宮島先生から「予想代謝経路」の追記の修文をいただいております。

36ページの21行目から、こちらは山添先生から御提供いただきました論文を2本追記させていただきます。

「ペニシリン類の免疫アレルギーに関する特性は、親化合物及びその代謝物の構造に係している。親化合物及びその代謝物は、ハプテンとして、タンパク質のアミノ基、水酸基、スルフィド基等と共有結合する。しかし、これらの結合物の経口投与時のバイオアベイラビリティは極端に低く、約2%と推定されている。また、食品中のペニシリン残留物によってヒトが感作されたという科学的エビデンスはなかったとする論文もある。一方、ペニシリンに感作されたヒトにおいては、乳中のペニシリンの僅か3 µgによって、一時的な発疹等の臨床症状を示したとの報告がある。しかし、ペニシリンによる感作は非経口投与によって起きるものであり、経口投与されるアモキシシリン等のペニシリンについては感作性は低いと一般に考えられている」という記載を追記させていただきます。

36ページの33行目からは「2. 残留試験」をまとめてございます。

38ページの6行目、事務局からのボックスを記載しております。子牛が反芻開始前であるという情報の記載の仕方について、山中先生に御相談させていただきまして、こちらは、子牛（品種等、反芻開始前、体重）というような記載がよいのではないかと御意見をいただいております。それに従いまして、こちらの動物に関する情報の記載整備をさせていただきます。

43ページ、4行目、牛の5日間筋肉内投与試験でございます。12行目で「最終投与2日後までに低下し」という記載だったのですが、どの程度低下したのかが不明でしたので、参照文献を見まして、「50 ng/g未満まで」という追記をしております。

48ページ、表54についてです。こちらは泌乳牛にアモキシシリンを5日間筋肉内投与した乳汁の濃度を測定した試験になります。

11行目から、荒川先生の御意見を記載させていただいておりますが、「第2回目から第5回目の『12』の上の欄は、『/』ではなく第1回目と同じく『0』とした方が、分かり易いと思います。その際、脚注に『各投与後経過時間 (hr) の時点でアモキシシリンを接種』と記載したほうが分かり易いと思います」とのコメントをいただいております。

50ページ、こちらは乳房内投与試験になるのですが、19行目から始まります試験につきまして、前回の専門調査会におきましては、「plastet form」が何かわからないということで、参考資料にするという御意見をいただいております。その後、事務局のほうで調べましたところ、「plastet form」はディスポーザブルシリンジの名称であることがわかりましたので、本試験の投与経路としましては、通常の乳房注入と考えられますので、今回は参考資料とはしておりません。また、20行目で「の製剤 (plastet form)」を削除という修文にさせていただいております。

51ページの表59につきまして、LODのところはLODよりも数値を実際に記載したほうがわかりやすいかと考えましたので、そのような修文をさせていただいております。

55ページ、5行目から始まります試験につきまして、13行目、14行目の修文につきましては、参照資料を再度見まして、参照資料の記載に合わせた修文としております。

57ページ、表67につきまして、標準偏差を括弧で記載しておりましたが、こちらはほかの表と合わせまして、プラスマイナスの表記に修文させていただいております。

58ページの表68につきまして、こちらは裏の59ページになりますが、LOQと記載しておりましたところを定量限界の数値は25.6とさせていただいております。

65ページ、3行目から「3. 遺伝毒性試験」になります。こちらは表77につきまして、山田先生から御修文をいただいております。表77の上から2つ目、「コメント-NEアッセイ」という修文をいただいております。用いた対象も「CHO」という修文をいただいております。前回の専門調査会におきまして、下から2つ目のDNA直接切断試験というコメントアッセイから独立して記載するという御意見をいただいておりますので、そのように記載しております。

また、こちらは用量の部分につきましては、脚注7とつけさせていただいておりますが、参照2の資料におきましては、1~5 mMと記載されておりましたが、原著論文を確認しますと5 mMとなっておりますので、そのように記載させていただいております。

表の脚注のb)、c) につきましても、山田先生からご覧いただいておりますように、修文をいただいております。

7行目から山田先生のコメントを記載させていただいておりますが、「Maximum effect observed at 5 mmol/mL」と書いてあるので、5 mMでのみ陽性だったという意味ではありません」ということで御修文をいただいております。

67ページ、2行目から始まります遺伝毒性試験のまとめの記載になります。5行目に「DNAを直接切断する作用もなかったことから」という修文をさせていただいております。こちらは12行目から始まりますボックスになりますが、前回の専門調査会後に山田先生から、

食品健康影響評価の部分についていただいた修文をこちらにも反映させたということであり、山田先生から、この記載で問題ないですというコメントをいただいております。

10行目、専門調査会の名称の部分につきまして、山田先生から、フルで書くのは最後の食品健康影響評価のところだけでよいと思いますというコメントをいただいております。こちらにつきましては、亜急性毒性試験や生殖発生毒性試験の項におきましては、「本食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会」というような記載の仕方をさせていただいておりますので、同様の記載にさせていただいております。こちらは御検討をお願いしたいと思います。

68ページの表79につきまして、中山先生から御修文をいただいております。マウスの腹腔内投与で、核水腫と書いていたものを核腫大との修文をいただいております。また、同じ表の69ページのラットの腹腔内投与になりますが、同様の修文をいただいております。

69ページの2行目から「5. 亜急性毒性試験」になります。

3行目で参考データと記載しておりましたが、こちらは記載整備として参考資料という記載に今後整備させていただければと考えております。

13行目、前回の専門調査会におきましては、本試験のNOAELは唯一の用量である500 mg/kg体重/日と考えられたと記載しておりましたが、どこがそう考えたのかは不明ということですので、「JECFAは」というような記載をさせていただいております。今後この試験以降、同様の記載をさせていただいております。

71ページ、22行目から始まります「(5) 26週間亜急性毒性試験 (ラット)」の部分についてでございます。こちらは28行目の「盲腸の中度の膨満」は、腫大と記載しておりましたが、膨満という修文を中山先生からいただいております。中山先生のコメントを33行目から記載させていただきました。「原文はenlargementです。70ページの27行目と71ページの11行目では『膨満』となっておりますので、これに統一してください」というコメントをいただいております。

同様に72ページの5行目につきましても、盲腸の膨満という御修文をいただいております。

10行目から始まります「(6) 28日間亜急性毒性試験 (ネコ)」は、前回の専門調査会におきまして、試験に用いた動物の品種が不明であること、また、供試動物数が少ないことから参考資料とする御意見をいただいておりますので、参考資料とさせていただいております。

73ページの36行目から「7. 生殖発生毒性試験」を記載しております。こちらは前回の専門調査会でいただいた修文を反映させまして、試験の順番を整備しております。

74ページの15行目から始まります「(2) 生殖毒性試験 (ラット) ①」ですが、こちらに記載しております修文につきましては、前回の専門調査会でいただいた御意見を反映させたものとなっております。

31行目の部分につきまして、生殖能力と記載しておりましたところ、繁殖能力という御

修文を桑形先生からいただいております。

35行目から始まります「(3) 生殖毒性試験 (ラット) ②」につきまして、75ページの11行目から、小林先生にコメントをいただいております。「9月の審議の時に発言した通り、尾椎骨数が用量依存的に有意に増加していましたが、バリエーションの範囲内と解釈し、毒性ととらない考えは変わりません。文言につきましては、『用量依存性は見られたが、変異の範囲内の変化であり、投与による影響ではないと考えられた。』ということになります。混乱を招かないためにも、『用量依存性はみられず』を削除のままで良しと考えました。原著論文のデータを見直しても、尾椎骨数の用量依存性な増加に毒性学的な意義はないと思います」というコメントをいただいております。

13行目から始まります「(4) 生殖毒性試験 (ラット) ③」、30行目から始まります「(5) 発生毒性試験 (マウス)」につきまして、前回の専門調査会でいただいた御意見を反映した修文をしております。

76ページの16行目から、小林先生からコメントをいただいております。「前回の審議でありましたように、本結果がequivocalということでJECFAの判断を追認し、NOAEL設定できずということで良いです」というコメントをいただいております。

18行目からの「(6) 発生毒性試験 (ラット)」につきましては、前回の専門調査会でいただいた御意見を反映しております。

76ページの33行目から、ヒトにおける知見を記載しております。

77ページの16行目から始まります「(2) アレルゲン及び免疫反応」の記載につきまして、20行目の修文につきまして、参照資料を見まして、さらに原著論文をたどってみましたところ、アモキシシリンはもっとも頻繁に検査に用いられるペニシリンであることが確認されているといった意味合いが適していると考えましたので、そのように修文をさせていただいております。

79ページ、3行目から始まります「(4) 生殖毒性」に関してでございます。

13行目から始まります表81、こちらは番号と記載しているところの7番の部分につきまして、前回の専門調査会におきまして、結果を記載してくださいという御意見をいただきました。こちらは原著論文等を確認しまして、結果を追記しております。アモキシシリンとクラブラン酸の併用投与群の妊娠患者では、新生児の92例に、非投与群の妊娠患者では新生児の58例に壊死腸炎がみられ、併用投与群において有意に高かったという結果を追記させていただいております。

また、動物における催奇形性及び毒性影響というところは、全て削除させていただいております。このことに関しましては、80ページの【事務局より】というボックスの部分になります。こちらは前回の専門調査会におきまして、動物試験の2番の部分につきまして、もとなる論文を確認してくださいという御意見をいただきましたが、こちらはもとなる原著論文が入手できませんでした。動物試験の2番のものにつきまして、そのままの記載でよろしいでしょうかということをお相談させていただきました。

吉田先生からコメントをいただいております、「そのままでよいのですが、掲載されている表が『人における知見』の項なので、動物データは前に移したほうがよいと思っております。ただ、内容が乏しいので、本文に記載するわけにはいかないと思います。生殖担当の先生方にもご意見をお伺いしたほうがよいかもしれません」というコメントをいただいておりますので、桑形先生、小林先生に御意見をお伺いしました。

桑形先生からは「詳細不明であることと、前述試験のみで十分に生殖毒性の評価は可能と判断し、表82の動物の4試験は全て削除でよいと考えます」というコメントをいただきました。

小林先生からもコメントをいただいております、FASの英文も再度確認しましたが、掲載されているのは前述試験だけで、表82の動物試験4項目に関連すると考えられる試験はないと思います。動物試験4項目は削除で参考データなどにもしないという方針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。

83ページ、こちらは「Ⅲ. 国際機関等における評価」の「1. JECFAにおける評価」のところで、32行目におきまして、菌種のところに「spp.」を入れると前回の専門調査会で御意見をいただいておりますので、それを追記しております。

食品健康影響評価の手前までは以上になります。よろしくお願いいたします。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの83ページの国際機関等における評価まで、かなり広範にわたって事務局からの軽微な修正も含めまして、御説明をいただきましたが、幾つかこの場で議論あるいはコメントをいただく必要がある点があったかと思っております。前のほうに少し戻りまして、個別に質問あるいは議論をいただければと思います。

まず、14ページにお戻りいただきたいと思っております。前回、細川先生からコメントをいただいております数字の丸めの問題であります、やむを得ないというようなコメントも今回いただいているわけですが、細川先生のほうから御説明をお願いいたします。

○細川専門委員 一応、やむを得ないと書きましたが、やはりみっともないですね。何か基準をつくって、わからない場合は有効数字3桁にするなど、何かどこかで基準をつくっていただければと思います。今、改め見ると、この表はおかしいですね。

○今井座長 食品安全委員会全体として、数字の丸めに関して取り決めがないことも記載されているところですが、科学的に妥当なところでまとめるのは、数値に修正を加えるという意味合いもそれほど強くないと思うので、今、細川先生がおっしゃったように、妥当なところでまとめて記載というところで問題ないような気がするのですが、ほかの先生方からコメントをいただけますでしょうか。

細川先生、具体的に前回も小数点以下何桁ということをお話しいただいていたかと思うのですが、例えばということ挙げて少し御説明いただけますか。

○細川専門委員 例えば、有効数字で3~4桁が妥当なところで、それ以上は測れる機械がそんなに細かいところまで測れるのかどうかということになりますので、わからなければ

3桁が妥当なところではないかと思えます。小数点以下ではなくて、有効数字として3桁という、ほかの先生方はいかがでしょうか。

○今井座長 どうぞ。

○荒川専門委員 実際、表に記載するデータは有効数字で3桁くらいにしたものにして、表の下にもとデータを参考に有効数字3桁で整理したということを一言書けば、もし詳しいデータが見たい人はもとのデータに当たっていただければよいと思えますが、そういうやり方はどうかと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

荒川先生と細川先生の御意見をいただいたところですが、両先生の御意見をあわせた形で、この評価書案を修正するというところでよろしいでしょうか。特に追加コメントがないようでしたら、そのように事務局で修正をお願いいたします。

○水野評価専門官 ありがとうございます。

○今井座長 それでは、次のポイントですが、27ページをお開きください。こちらは荒川先生から、ペニシロ酸について御説明をいただいているところです。また、事務局のほうでは、ペニシロ酸という表記があるのは、このページと34ページの表37の試験についても同様の取り扱いをされているということで、基本的に引用された資料に基づいた記載になっているという理解ですが、事務局、そのような理解でよろしいでしょうか。

○水野評価専門官 そうです。

○今井座長 こちらについては、特にこの表記で問題ないように思いますが、先生方はいかがでしょうか。荒川先生から追加の御発言はございますか。

○荒川専門委員 特にありませんが、結局ペニシロ酸というのはどうも総称のような、様々なペニシリン系がありますね。文献的には、そういうものが分解したものの総称のような扱いのようですので、この事務局の記載でよいと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

荒川先生のコメントに従って、脚注も事務局のほうで加えたということですので、これでよろしいかと思えます。それでは、御承認いただいたということで、次に進めたいと思えます。

次に、32ページに、ヒトの代謝に関する追記が事務局でなされまして、それに対しまして、宮島専門委員から幾つかコメントをいただいているところなのですが、宮島先生、事務局でコメントに従って修正されていますが、このような形でよろしいでしょうか。

○宮島専門委員 結構です。

○今井座長 ありがとうございます。

その他の先生方、新たに追記された部分ですので、何かコメントあるいは疑問点等がありましたら、お聞かせいただければと思います。コメント、追加がございましたら、後ほどでも結構ですので、お聞かせいただければと思います。

前に戻らせていただきまして、28ページ、事務局からのコメントがボックスで示されて

いまして、改めて読み上げさせていただきますと、本試験及び豚の試験、34ページですが、ペニシロ酸がアモキシシロ酸かどうかについて、企業からの情報に基づく、すみません、これは先ほど脚注に加えていただいたということで御確認しましたので、結構です。失礼いたしました。

お願いいたします。

○細川専門委員 戻ったついでに、23ページの表21の脚注で事務局から、NDを算出せずとしたのですが、それ以外のところを見ていると、ほとんどNDはnot detectedの意味で検出されずで、算出せずという試験をしないのはNAになっているような気がします。これはもと文献を見ていないのですが、このNDがnot detectedか、not determinedかによって、違ってくるので、確認した上で、ここだけ算出せずというのは、ほかの表との整合性からすると何かおかしいような気がするので、以降の表はNDは全部検出されずになっていますので、そこをお願いします。

○水野評価専門官 こちらは確認させていただきます。

○今井座長 それでは、事務局よろしくお願いいたします。

38ページをご覧ください。事務局から、子牛が反芻開始前であるという情報はどのような記載がよろしいでしょうかという御質問に対して、山中先生からコメントがなされまして、修正されているところではありますが、コメントどおり大部分は修正されているのでよろしいかと思うのですが、私から1点だけ教えていただきたいのは、例えば39ページのところです。おそらく事務局で種の後、前に倣って、全て反芻開始前を入れられたと思うのですが、前のところは性別年齢等が不明ということだったのですが、39ページの7行目は反芻開始前と事務局で入れられている後に日齢が出ているのですが、これは順番としてはこの順番でよろしいですか。すみません、余り大きな問題ではないのかもしれませんが。

○山中専門委員 今おっしゃったところについては、40ページの4行目のところも同じように、日齢があるものですね。全部は確認しなかったのですが、どちらが先かと言うと、むしろ日齢がわかっているものはそちらが先なのかなという感じはします。ただ、並べ順については38ページのところは不明ですが、日齢がわからないというのが後になっているのですが、どちらかと言えば、年齢がわかっているものを見たときには、年齢がわかっていて、それを参照して反芻開始前であろうというような感じになるのかなと思います。そのところをきちんと確認してなくて申し訳なかったです。

○今井座長 どうもありがとうございます。それでは、38ページに再びの質問になるのですが、ホルスタイン種、年齢不明、反芻開始前。この試験に関しましては、年齢が不明だが、反芻開始前という記載だけはされていたということですか。

○山中専門委員 はい。

○今井座長 では、この部分も年齢が不明であるという記載をされた上で、反芻開始前でもよろしいですか。

○山中専門委員 体重から見て、そういう感じだということで、そういう意味では、年齢不

明というのはおかしくて、このくらいだと日齢不明とすべきかと思います。

○今井座長 では、今、山中先生から追加のコメントをいただきました部分について、事務局で修正をいただきまして、こちらはこのような記載にまとめさせていただくことにしたいと思います。

○水野評価専門官 確認させていただいてよろしいでしょうか。38ページの11行目は、日齢が判明している場合は、種を書いて、日齢を書いて、反芻開始前。不明な場合は、種を書いて、反芻開始前ということで。

○山中専門委員 そろえてしまってよいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、引き続きまして、48ページの表5の記載になります。こちらは荒川先生からコメントをいただいております、赤字で「0」記載されているところに関しまして、もともとの事務局案では「/」で消されているような記載であったところなのですが、これは荒川先生のコメントと、あるいはもともとの原著や修正後の表を見て、非常に難しい試験だなと私が疑問を持っている点もあるのですが、この試験に関しまして、47ページの15行目に立ち戻りまして、確認をさせていただければと思います。

泌乳牛20頭にアモキシシリンを5日間筋肉投与したということで、その反復投与の中で経時的に搾乳をし、乳汁の残留濃度を測っているということなのですが、47ページの16行目にありますように、全被験動物の投与前の乳汁を採取し、対照試料としたところが、48ページ目の表54の第1回の「0」というところで、平均の濃度が「0」という記載になっていると私は理解しています。

その後、24時間ごとに第2回、第3回と反復して筋肉内投与を続けた上で、さらに12時間ごとに乳汁を採取したものについて濃度を測定し、平均値が表54に記載されていることとなりますと、おそらく例えば第1回目に投与して、投与前の「0」というのは対照群として「0」という平均濃度が示されていますが、その12時間後に乳汁採取、さらに24時間後に乳汁採取した後に第2回目の投与がなされ、第2回目の投与の後に、さらに12時間後に乳汁を採取したものに関して、第1回目の36時間後のものと平均値を出しているという理解しております。

ここまでの理解で、それは違うという専門委員の先生方のコメントがありましたら、いただきたいのですが、そのような理解をした上で、第1回目の24時間で測定した値が一番右の平均濃度の3.17という平均濃度として示されているのであれば、第2回目に投与する前は、この四角の中ではサンプリングもしていないし、何となく今までの理解ですと、もともとの斜線のままでよいのかなという気もいたすわけなのですが、荒川先生、私の今の理解に関してコメントをいただけますでしょうか。

○荒川専門委員 先生の今おっしゃったような内容でよろしいと思うのですが、第2回りのときの24時間たったときに検体をとって、そのときの値が例えば24時間で3.17という。しかし、その直後に投与したという、この12というのが何を基点にして12なのかというのが

わかりにくいので、それで「0」と入れたほうが、これを見るときに見やすいのかなと思って、そういう提案をしたのですが、どちらのほうが表は見やすいかということかなという気がします。

○今井座長 振って申しわけないのですが、宮島先生、この表に関して、荒川先生から追加で御説明もいただいたところですが、どのようにまとめるのが適切でしょうか。

○宮島専門委員 表の見方をどのようにとるかということになるかと思うのですが、平均濃度の値が、この数字が入っているところのものを合わせて実施したというようにすると、逆にここに「0」が入っていると混同しかねないかなという気もしますが、いかがでしょうか。

○今井座長 唐木先生、お願いいたします。

○唐木専門参考人 第1回の「0」というときが平均濃度ゼロですね。これは明らかに投与前の値を示しているということになると、荒川先生がおっしゃるように、2回以降もゼロを入れても、これは投与前の値であるということがわかるだろうと思いますが、脚注が必要かもしれませんね。

○今井座長 唐木先生、すみません。具体的に脚注を入れるとしたら、どのような脚注になりますでしょうか。

○唐木専門参考人 第1回～第5回までの「0」の数字は、投与の時点をあらわすと。そして、平均濃度は投与前の濃度をあらわすというような面倒な脚注になるのですかね。

○今井座長 ありがとうございます。

もともと荒川先生のほうからも脚注を入れたほうが、その投与した時点がわかりやすいというようなコメントもいただいているところですので、今、唐木先生からいただいたコメントをもとにして、事務局のほうで少しコメントを書き加えていただいて、後ほど確認させていただくということで、唐木先生、荒川先生に御確認をいただくということでよろしいでしょうか。ほかの専門委員の先生方はよろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、次に進みたいと思います。

引き続きまして、50ページに進んでいただければと思います。前回御議論いただきました製剤の括弧づきになっています **plastet form** が、英語として訳が様々な可能性を考えていただいたわけですが、なかなかよい訳がなさそうであるというところであったのですが、今回、事務局のほうで **plastet form** がディスポーザブルシリンジの名称であることが判明したということです。事務局に追加で質問ですが、このディスポーザブルシリンジの商標名か何か、固有名詞になるのでしょうか。

○水野評価専門官 商標名のような感じです。

○今井座長 ありがとうございます。

したがって、乳房内投与という投与方法を記載するだけで、特に製剤については記載しなくても、この試験の内容は十分説明されるので、20行目にあります「の製剤 (**plastet form**)」を削除するという事務局からの御提案だと思うのですが、これで問題はございま

せんですね。よろしいでしょうか。

それでは、これで進めさせていただきたいと思います。

引き続きまして、66ページにお進みください。こちらは主に山田先生からコメントをいただいたものに基づきまして、赤字で修正が加えられておりますが、遺伝毒性全体に関してコメントをいただきます前に、山田先生に少し私から確認をさせていただきたい事項がございます。66ページの四角の中にあるコメントアッセイについて、5 mMのみで陽性だったという意味ではありませんという記載なのですが、このコメントと、さかのぼりまして、65ページの表77の5 mMの括弧づきの記載ですが、これは整合しているという理解でよろしいですか。

○山田専門委員 まず、66ページの私のコメントの四角囲みの中について、会議前に高橋先生から御指摘をいただいたのですが、この記載はおかしくて、私の写し間違いです。正しくは5 mol/Lですね。そうでないと5 mMにならないので、論文に書いてあった記載がMaximum effect observed at 5 mmol/Lで、mlの「m」を消してください。こう書いてあるので、5 mMのみ陽性ではありませんということで、評価書には残らない記載なのですが、一応訂正させていただきます。

これは四角囲みのすぐ上にあるc)の脚注の記載と関連しているもので、表77では、コメント-NEアッセイの陽性のヒトAGS細胞1~10 mMのところを書いてある陽性のところにc)という脚注をつけておりますので、これで合っていると思います。

ここにある参照2は、タブレットにある参考資料1がこの2の文献ですが、この資料の12ページ。下に12と書いてあって、左上には14と書いてあるページを出していただいたら、Table.6という表がありまして、その一番上にこのコメント-NEアッセイのヒトAGS細胞の結果が書かれております。その括弧のところに私が四角囲みに書きましたMaximum effect observed at 5 mmol/Lと書いてあるので、実際に実施したのは10 mMまでなのですが、5 mMのところまで上がって行って、そこで陽性になるという結果になっています。

○今井座長 山田先生、ありがとうございました。申し訳ございません。私はコメント-NEアッセイとコメントアッセイと混乱しているところがございまして。

○山田専門委員 それもあってNEを入れてもらったのです。NEというのはnuclear extractのことです。通常はコメントアッセイではこのextractを入れないのですが、それを入れた理由は、そこに修復酵素が含まれているということで、アダクトでも修復されるようなものができていたら、時間経過の途中で修復酵素でとられるようなところ、途中のステップではコメントが陽性になるのですが、時間経過とともに修復されてしまうと今度はコメントのテールモーメントが伸びなくなるという、そういうようなことを確認するためにやった実験なので、いわゆるガイドラインにのっとりた方法ではなく、学術的な論文です。

これだけの記載だったら、2の文献に書いてあるだけでよいのですが、脚注の7にもありますように、「原著論文では」と書いてあるこの原著論文は追加参考資料4に入っています。

追加参考資料4でミュレーションリサーチの論文がありまして、これが原著なので、これは参考資料の中には入れないのでしょうかと思ったのですが、必ずしも、これがなくても、ここに書いていないことは表には書いていないので、必要ないと言えば必要はないのですが、実際に10 mMがどうなのかというようなことを調べるには原著を当たらないとわからないので、原著も参考資料に入れておいていただければと思います。以上です。

○今井座長 今、詳細に御説明いただきましたので、素人にもよくわかって、私としては理解できたのですが、この段に行きまして、私から事務局に質問を投げかけるのですが、66ページにa)、b)、c)と脚注があって、さらに今、山田先生から御説明があった、小さい7という脚注もまた別途あって、この両者の使い分けはどのようにされているのでしょうか。

○水野評価専門官 表の脚注に関しましては、表の試験結果なり、試験方法に関する補足の説明等を追記するようなことにさせていただいております、実際に本文外の脚注には、実際に参考にした資料にはこう書いてあるが、結果はこうではないのかといったような記載の部分を紹介させていただくことにさせていただいております。

○今井座長 わかりました。そのような使い分けをしているということを事務局から御説明していただいた上で、今、山田先生から原著論文に帰れるものに関しては原著論文に帰ってデータを追記といいますか、補強したほうがよいという御指摘もあったところですが、まずは御専門の高橋先生、様々な詳しい追記が山田先生からなされているわけですが、この追記等に関しまして、何かコメントですとか御意見がございましたら、お願いいたします。

○高橋専門委員 特にないのですが、表の中の脚注は、やはり表の中でまとめたほうがよろしいのではないですか。私はそう思います。

○今井座長 ということになりますと、今、ページの一番下に下りている7についても、表の中に盛り込むというような御意見だと思いますが、事務局は全体の取り決めの中で、高橋先生から御説明があった表の中の説明ということで、そのように変更することは可能でしょうか。

○水野評価専門官 そちらのほうが適切であれば、表のほうの脚注に移させていただきます。

○今井座長 それでは、そのようにまとまりつつあるところですが、ほかの先生方から。唐木先生、お願いいたします。

○唐木専門参考人 脚注のc)ですが、「強いresponse」というのは、「反応」ではいけませんか。

○山田専門委員 それで結構だと思います。

○唐木専門参考人 日本語を一般的に使っていることが多いので。

○今井座長 それでは、今の唐木先生のコメントにも従った修文をお願いいたします。
石原先生、お願いいたします。

○石原専門委員 表記上の問題ですが、表77のコメントアッセイの「*Helicobacter.pylori*」の間のピリオドを消してください。

○水野評価専門官 承知しました。

○今井座長 ありがとうございます。

その他によろしいですか。

○山中専門委員 表77で、これは石原先生にも確認したいのですが、一番上のところの「*Salmonella typhimurium*」、これは「*typhimurium*」は大文字で始まって、イタリックではないと思うのですが。

○石原専門委員 微生物学的には、おっしゃるように「*typhimurium*」は大文字で始めるのですが、遺伝毒性試験の場合は、このように書くようになっているらしいです。

○山中専門委員 わかりました。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、ほかに特にないようでしたら、次に進めさせていただきたいと思います。

67ページを御確認ください。評価書案でよく使われる文言、このページでは10行目の「本専門調査会としては」というところなのですが、事務局としては、ほかの亜急性毒性試験、生殖毒性試験と同様にフルの本専門調査会名を記載されたというところなのですが、山田先生から必ずしもフルで書く必要はないのではないかとということなのですが、この点に關しましては私の理解では、この調査会で独自に議論することではなくて、ほかの調査会の評価書案も含めて、どのような記載にするかという内容なのかと理解しているのですが、山田先生、それで調整いただくということによろしいですか。

○山田専門委員 それで結構です。私はほかで、ここまで書いてあるのは余り見なかったものですから、今まで書いていたのかもしれないですが、今回少し目についたものですから、書かせていただきました。整合性をとっていただければよいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、事務局のほうで確認をお願いいたします。

○水野評価専門官 そのようにさせていただきます。

○今井座長 それでは、71ページにお進みください。こちらは中山先生から、盲腸の腫大という記載に関して、71ページの四角の中では、全体としての用語の統一という形でのコメントになっているのですが、追加で御発言をお願いいたします。

○中山専門委員 原文が全部enlargementになっておりまして、enlargementを腫大と訳すのは、盲腸は真ん中がないものですから、それを腫大というのはちょっとそぐわない。膨満という訳もあるので、膨満で統一したほうがよいのではないのでしょうか。

○今井座長 今、中山先生から詳しく御説明いただいたところなのですが、私も今回のコメントを受けて気づいたのですが、中身のあるものが大きくなる、enlargementをするものと、中身が基本的には空洞になっている中に液体ですとか、泥状のものが詰まって大き

くなるものに関して、日本語の表記が少し違ってもよいのかなど。そういう意味では、今回の中山先生の膨満という言葉が適切なように思います。

一方で、これまでの評価書案を振り返ってみますと、盲腸のenlargementに関して、腫大という言葉もたびたび使っていたように記憶するのですが、吉田先生、たしか腫大は結構使われてきましたね。

○吉田専門委員 そうですね。両方を使っていると思います。何年か前に、この盲腸の取り扱いについて、少しまとめたときには、膨満とか腫大とか幾つか並列して書いてありました。ただ、よい機会なので、そのように用語を統一するという方向でもよろしいかと思えます。

○今井座長 吉田先生、今後統一していくという流れだとしたら、今回の膨満でよろしいですか。

○吉田専門委員 はい。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、事務局で特に今までの評価書との整合がとれないと困るということがないようであれば、今後この盲腸の所見に関しましては、膨満で統一していく方向で進めていきたいと思えますので、よろしく願いいたします。

今の件は御了解いただいたということで、引き続きまして、74ページにお進みください。74ページの31行目ですが、本日御欠席の桑形専門委員からもコメントをいただいて修文がなされているところですが、この点も含めまして、生殖発生毒性試験は次のページの小林先生の御意見以外のところで、小林先生の御意見をもしいただけるようであれば、特にこの修正でよろしいでしょうか。

○小林専門委員 この修正で結構です。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、今、少し触れました75ページにお進みください。75ページの小林先生のコメントですが、この点について御説明いただけますでしょうか。

○小林専門委員 11行目のコメントですが、5行目に用量依存性は見られずとありまして、これは前回の審議のときに話しましたが、尾椎骨数がコントロールに比べて暴露群で3~5本に用量依存的に増えてはいるのですが、論文を見直しても有意に増加をしています、毒性ととらないということで、少しくどいようですが、もう一回確認をしてみたところ、投与による影響だとみなさなくてよいことを再確認したということです。

○今井座長 ありがとうございます。

この点に関しましては、今、御説明いただいた上で、今回の修正で大きな問題はないと思えますが、よろしいでしょうか。

生殖発生毒性試験に関しまして、次のページにも少し議論、コメントが必要だと思えますので、お進みいただきます。こちらは前回、生殖発生毒性の専門の先生以外からも幾つかコメントをいただいて、結論がある程度出ているところなのですが、小林先生のコメン

トは、「NOAEL設定できず」で了解したというようなコメントなのですが、全体的に赤字で修正されている内容に関して、小林先生から追加の御発言は特に必要はございませんでしょうか。

○小林専門委員 この修正で結構です。

○今井座長 前は、ほかの先生方からも幾つか、どのようにこの試験の結果を解釈するのか、生殖発生毒性の所見として用量反応性はないが、総合的に見て重要な所見と評価する必要はないのかというような質問も寄せられていたと記憶をしておりますが、津田先生、前回随分議論になりましたが、今回の修文案でいかがですか。

○津田専門参考人 私はこれで問題がないと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

では、津田先生からも御了解をいただいたということで、本件に関しましては、この修文案どおりで進めさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

それでは、私からは最後の確認事項になりますが、79ページ、80ページにお進みください。

79ページにあります表81の番号7については、一部、事務局から修文が必要であると。赤字のところの一部誤記があったということも説明をされていたところですが、そのようなところを除きまして、全体的にと申しますか、まず7番のヒトの新生児の所見に関する記載に関して、こちらは事務局案を御確認いただきたいと思いますが、事務局案に関しまして、コメント、御意見はございますでしょうか。

現段階では特に御意見がないということであれば、表81の後段にあります、もともと動物における催奇形性及び毒性評価というところが全て削除されている点についてですが、前回の議論を振り返りますと、特に2の試験のところ、マウスで胚死亡の頻度が増加したというような所見があって、これがさかのぼったら、生殖発生毒性試験のところ、このような記載がないのは問題なのではないかというような議論が発端であったように記憶しておりますが、80ページ目にコメントをいただいております吉田先生から、御発言をお願いしますでしょうか。

○吉田専門委員 消されております2番のマウスの「胚死亡の頻度が増加」なのですが、専門外なのですが、75ページの(5)の試験で胎児死亡率が少し上がっている記載があって、ここに記載があるから省いても影響はないと今、感じたのですが、いかがでしょうか。

○今井座長 今の吉田先生のコメントに関しまして、小林先生、改めて御確認をいただいて、いかがでしょうか。

○小林専門委員 詳細が不明ということもありまして、その2番目も含めまして、76ページまでの6つの動物試験でよいと判断して、削除ということで事務局と相談いたしました。

○今井座長 ありがとうございます。

もともと吉田先生から、ヒトにおける知見の中に記載されているのは修正が必要なのではないかというコメントに加えまして、今、小林先生から、前に記載があります生殖発生

毒性試験の一連の評価書案の中で、全体的に網羅されているという追加の御説明をいただきまして、1~4までの動物の試験に関しては全て削除ということで進めていければと考えておりますが、ほかの先生方から追加で御発言はございますか。

○吉田専門委員 記載なのですが、表81の表題が「ヒト及び動物の」となっていますので、動物のほうは削除をお願いいたします。

○今井座長 ありがとうございます。

その他の先生方は、特に表81に関しては、ヒトに特化した所見の記載にするということで進めてよろしいでしょうか。

それでは、そのようにさせていただきたいと思います。

全体的に食品健康影響評価の前までに関しまして、特にコメントをいただいたり、議論が必要なことに関してはおおむね終了したと考えておりますが、その他に追加で御発言はございますか。

津田先生、お願いいたします。

○津田専門参考人 36ページで山添先生から新しくいただいた文章で、27行目から「一方、ペニシリンに感作されたヒトにおいては、乳中のペニシリンの僅か3 µgによって」という文は3 µg相当を含む牛乳を飲んだということですか。

○水野評価専門官 はい。3 µgのペニシリンを含む牛乳です。

○津田専門参考人 牛乳を飲んだときに3 µgで起こる軽度なペニシリンの感作は非経口投与によって起こるものでありというのは、これでよろしいのですか。

○水野評価専門官 続けて記載していますので、趣旨が違う文章をつなげているような形になってしまっております。

○津田専門参考人 これは代謝の部分に入っていますが、アレルギーに関することであって、ヒトのアレルゲン及び免疫反応の記載は77ページからありますね。

また、32ページに少量のアモキシシリンに経口暴露された場合、アレルギーが引き起こされることが示されているという記載があり、これとペニシリンによって起こるものは非経口であっては矛盾するように思われますが、そのあたりはいかがでしょうか。

○今井座長 津田先生、私は最終的な食品健康影響評価で重要なポイントにコメントをいただくのを失念しており、失礼しました。この点は特に36ページの27~28行目にあたる文献に関して整合性がとれないというような御意見だと理解をしておりますが、論文を御提供いただいた山添委員、この文献に関しては、かなり重みのある文献だと理解してよろしいでしょうか。

○津田専門参考人 これは重要ですよ。前にADIを決めるときの根拠になった一つですよ。

○山添委員 そうですね。そういうことなのですが、上の論文ではハプテンを形成するのがどういうタイプのものかということの推定と、それが実際に経口摂取の場合には、実際にどの程度、体の中に入る可能性があるかというのが参照の36だと思います。そちらの

ほうでは、どちらかと言うと、経口で投与した場合には、それが取り込まれてハブテンになる可能性は非常に低いのではないかという論文です。

一方、下のほうの論文は、1961年の非常に古い論文で、どこまでどういうふうにかと考えるかということなのですが、ペニシリンでは3 µg。このところで、実際には抗原性を持つペニシリンの構造が同じではないと思っています。古いペニシリンとかベンジルペニシリンのほうが、多分こういうアレルギーの原因となる可能性が非常に高いものでは、こういうことがあるということだと思います。

アンピシリンのほうは、たしかどこかの文献に、反応性としては10⁶分の1くらいというのがありましたね。経口のペニシリン類は非常に低いという論文があって、そのことが書き足りないとか、もう少し書き足さないと、この事務局の論旨は伝わっていないのかなという気がします。

○今井座長 ありがとうございます。

山添委員から以前の薬剤あるいは最近の薬剤の違いについてということにも言及されましたが、前回の専門調査会におきましても、荒川先生から、臨床の現場から、アモキシシリンに関する御発言だったのでしょうか。以前の製剤と最近の製剤と、またアレルギーに関する印象が違うような御意見もいただいていたように記憶しているのですが、荒川先生、違いましたでしょうか。

○荒川専門委員 最近の製剤は純度が高いものが供給されていますし、昔は注射をする場合は事前に皮内試験などを実施しましたが、経口剤の場合は一般的にされていませんでしたので、セファロスポリン系、ペニシリン系は、現在は注射の場合も事前の皮内試験を実施しないことが一般的になってきていますので、経口的にこういうものを摂取することによってアナフィラキシーなどのアレルギー反応を起こすような事例は、最近はほとんどヒトの臨床現場では余り聞かないです。それが食品の中に混じっていることによって、プラスチックになるかどうかというのはわからないです。

○今井座長 ありがとうございます。

山添委員あるいは荒川先生から御説明いただいたようなことも含めて、津田先生からの御発言としては、27～28行目の記載と、29～31行目の記載が根本的に相入れないというところが論点だと理解しているので、津田先生、ここは今のお話を踏まえ、山添委員から何か適切な言葉をつけ加えるという中で、その適切な言葉として、27～28行目の文献が出された時期の背景などもつけ加えながら、整合性をとっていくようなことは御提案いただくことはできますか。この場ではなくてですね。つなげることはできますでしょうか。

○山添委員 荒川先生からおっしゃっていただきましたように、以前ではミルクの中のペニシリンはわずか3 µg出たというような事例もあったが、その当時はペニシリンそのものの構造あるいは純度の問題等もあって、そのようなことが出たと考えられると。最近では、純度もよいし、実際に感受性が低いものが現在は実際に使用されていて、アモキシシリンもこれらの低いものと現在は考えられていると。順序は逆になりますが、このペニシリン

類はハプテンとして機能するためには、このスルフィドなどと反応して、しかも経口で投与されたものとしては、ペニシロ酸は吸収率が非常に低いと考えられる。

こういうことから考えて、実際にresidueとして暴露された場合において、免疫原性が発現するような可能性は非常に低いと判断したということをご認めていただければ、そのような文章ができるかと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

○津田専門参考人 山添先生がおっしゃったような形にして、荒川先生がご指摘の不純物の可能性があるのですが、今ではそういうことは食品では極めて少ないであろうという結論を一番後ろに持ってきて、食品安全委員会としてこう思うというのを入れるのはどうでしょうか。

○今井座長 それでは、山添先生からも口頭ですが、修文案をいただいて、まずは36ページの27～31行目までのペニシリンに関する過去、現在の背景も含めた記載をした上で、また、ペニシリンのハプテン、タンパク質の結合性に関しては21～26行目まで記載されているところですが、その辺の順番もアレンジしながら、挿入部分も検討していただいて、事務局案をつくっていただいて、それを山添先生、津田先生、荒川先生に御確認いただいて、評価書案をまとめるということで、皆さん、御賛同いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、それ以外のところで全体を通して、追加の御発言はございますか。

ありがとうございます。それでは、食品健康影響評価の前提となる記載については、これでお認めいただいたということで、事務局のほうから、84ページからの「IV. 食品健康影響評価」について御説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、84ページをお開きください。22行目から「IV. 食品健康影響評価」を記載しております。こちらは事前に先生方にお送りしました案から変更させていただいております。申し訳ありません。毒性学的ADIにつきましては、アレルギーに関する評価方法は確立されておられませんので、毒性学的ADIを設定しない案の記載にしておりますので、こちらの案につきまして、御検討をお願いできればと思っております。

前回の専門調査会で御意見をいただきました薬物動態等に関する記載を25行目からしております。

アモキシシリンの薬物動態試験において、経口投与後には速やかに吸収され、ヒトを含めほとんどの動物種において投与後2時間以内にC_{max}に達した。イヌの試験においては、高用量の経口投与時の吸収は飽和する可能性が示唆された。体内に吸収されたアモキシシリンの主な排泄経路は、尿中排泄と考えられた。また、ラット、豚又は鶏へのアモキシシリンの経口投与後には、血漿、組織及び/又は尿中に代謝物としてAMA及び/又はDKPが確認された。豚の残留試験において、これら代謝物の残留濃度を測定しているが、投与72時間後には全組織で検出限界未満となった。ヒトにおいては、代謝物として尿中に、AMA及び

AMPがみられた。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*の代謝試験では、これらの代謝物はみられなかった。

35行目から追記した試験でございますが、アモキシシリン及びその代謝物は、ハプテンとして、タンパク質と結合するが、これらの結合物の経口投与におけるバイオアベイラビリティは、僅か約2%との報告がある。アモキシシリンは、*in vitro*のコメットアッセイで最高用量でDNA損傷を引き起こしたが、それらは短時間で修復され、DNAを直接切断する作用もなかったことから、アモキシシリンによるDNA損傷は活性酵素種の産生による二次的な影響であると考えられた。また、その他の*in vitro*の試験及びアモキシシリンとクラブラン酸の配合剤を用いて実施された*in vivo*の試験では陰性であったことから、アモキシシリンには生体内にとって問題となる遺伝毒性はないと考えた。こちらは前回の専門調査会後に山田先生から修文をいただいております。

また、アモキシシリンの慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていないが、公表論文及び公共機関のサイトの検索、ヒトを含む広範の動物種におけるアモキシシリンの長い使用歴、及びラットを用いた6か月間投与試験2試験では発がん性を示唆する影響（腫瘍又は前腫瘍性病変の増加等）はみられなかったことから、アモキシシリンは発がん性を有するとは考えにくいと判断したとしております。

以上のことから、アモキシシリンは遺伝毒性発がん物質ではなく、ADIを設定することは可能であると判断した。

14行目から「1. 毒性学的ADIについて」ということで記載しております。1行目のNOAELの数値につきましては、ネコの毒性試験が参考資料となりましたので、変更となっております。

各種毒性試験において得られたNOAELは全て試験の最高用量であったが、各試験の用量範囲は大きく設定されていること、かつ投与可能な最大投与量として4.0 g/kg体重/日という非常に高用量まで投与している試験もあることから、各試験のNOAELは妥当であると考えられた。

ペニシリン感受性のヒトがアモキシシリンに対してもアレルギー反応を示すこと、感作されたヒトでは少量のアモキシシリンの経口的な暴露により過敏症が誘発されること等から、アモキシシリンの安全性評価において、毒性学的影響としては過敏症が最も懸念される。

食品安全委員会は、2007年にベンジルペニシリンについて、一日摂取量が30 µg/ヒト未満であればヒトに重大な影響を及ぼさないと評価し、ただし、その摂取は実行上可能な限り少なくすることが望ましいとした。

しかしながら、この毒性学的指標値は、わずか4つの事例研究の食品中のペニシリン残留物に対する経口暴露により生じたアレルギー反応を根拠とするものであった。また、限定的な知見ではあるが、ベンジルペニシリン又は他のペニシリン類と比較して、アモキシシリンはタンパク質の化学的反応性が低いハプテンであることが示唆されている。また、公

表文献の研究からは、食品中のアモキシシリン残留物に経口的に暴露されることにより起こるアレルギーは確認されていない。

アモキシシリンの代謝物に関しては、タンパク質の結合物は経口投与時の低いバイオアベイラビリティから生体内への吸収は低いと考えられたが、構造的な点からハプテンの可能性は否定できなかった。

これらのことから、アモキシシリンのアレルギー性について、2007年に設定された残留ペニシリン類に対するアレルギー反応を回避するための毒性学的指標は、アモキシシリンに対しては保守的な値であると考えられるが、毒性学的ADIについて定量的な判断はできなかったとしております。

5行目から「2. 微生物学的ADIについて」を記載してありまして、平成18年度の食品安全確保総合調査に基づきまして、微生物学的ADIを設定してあります。こちらは9行目からになります。MIC_{calc}は0.0002 mg/mL、微生物が利用可能な経口用量の分画としましては0.566、結腸内容物220 g、ヒト体重60 kgとしまして、VICHによる式で算出してありまして、0.0013 mg/kg体重/日としてあります。

19行目からですが、「3. ADIの設定について」ということで、アモキシシリンの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられるということとし、微生物学的ADIを採用してありまして、アモキシシリン0.0013mg/kg体重/日としてあります。

また、暴露量につきましては、当該評価結果を踏まえた暫定基準値の見直しを行う際に確認することとするという旨を記載してあります。

以上になります。

○今井座長 ありがとうございます。

食品健康影響評価につきまして、大きなポイントが2点追記あるいは変更されておりますが、まず1点目は84ページにお戻りください。薬物動態に関しまして、長い文章が追記されているところですが、こちらに関しまして、細川先生。

○細川専門委員 少し理解できない部分があって、タンパク結合物のバイオアベイラビリティが低いのは当たり前の話なのですが、タンパク結合物を投与したときのバイオアベイラビリティが低いのか、何かイメージとして、免疫ですから当然、吸収された後にタンパク結合をするのではないかという気がして、ここの表現がこれでいいのかなという。

当然タンパクとくっついているものは吸収されないで、この表現だとタンパク結合物は低いからという、それは論理的に正しいのかどうかという問題と、もともとイメージとしてペニシリン系は赤血球とくっつきやすいというのがあるので、そうすると吸収されないと赤血球とくっつかないということがあるので、ここの文章の使い方と全体の流れの矛盾は大丈夫なのかなという気がします。

○今井座長 細川先生から御意見をいただいたところですが、宮島先生、同じポイントに関してコメントをいただけますでしょうか。

○宮島専門委員 文章的に場所がここでのよいのかどうかというのもあって、アレルギーの話のほうにまとめたほうがよいのか。そのあたりも少し調整が必要ではないかと思います。

○今井座長 タンパク結合との関係については、私の勘違いかもしれませんが、先ほど議論のありました36ページのペニシリンに関する全体的な記載とも関連してくることになりそうですでしょうか。

○細川専門委員 そうです。その話もさきほどから気にはなっていたのですが、タンパクが結合したものを投与したときのバイオアベイラビリティが低いということで、この文章を読むと、そうなりますね。それは当たり前と言え、当たり前なのですが、普通は吸収された後にくっつくのではないのでしょうか。確かにβ-ラクタマーゼは腸内細菌と考えると、腸内で代謝されて、その後にくっつくと考えた上でこの文章なのかなという気もしないではないですが、その辺はどのように解釈をすればよいのかなと。

○今井座長 山添先生、申し訳ございませんが、御発言をお願いしますでしょうか。

○山添委員 多分、水野さんが書いてくれたものは、論文がタブレットで見ていただきますと、追加の参考資料の1番、Food chemical toxicologyが開けていただくとあると思うのですが、ページで言うと、5/7が下に出ているところです。481ページで右側のカラムの一番下のところに、Mathematical extrapolationsというのがありますでしょうか。

481ページがあって、右側のカラムにMathematical extrapolationsとあって、その下から9行目、その英文をそのまま見ると、2%というのはoral bioavailabilityのhaptent-protein complexと書いてあります。そうすると、これはタンパクと付加したものは、このパーセント以下だという文章になってしまっています。

○細川専門委員 それでは、それを根拠にしてよいですか。要するに投与前に胃の中、腸の中でタンパクと結合している。

○山添委員 これは残渣になっているので、恐らくお肉として食べたときに、もうくっついているものはくっついていないのではないかということを出発点としての議論ではないかと思います。

細川先生がおっしゃったことに関して言えば、これはβ-ラクタム環が開いてしまえば、アモキシシリンが経口吸収はよいのですが、環が開いてしまうと、ジペプチドの吸収のトランスポーターに乗りませんので、経口吸収はされないと考えられますので、そちらの面から見ても、実際には体内に入る確率は低い。今、細川先生はそういうことをおっしゃりたかったのだらうと思いますので、その分と、タンパクとなったものについても低いというデータがあるというような記載に変えていただければよいのではないかと思います。

○今井座長 それでは、今の36ページ目の記載にも及ぶこととなりますので、事務局で36ページを修正いただくときに、今のコメントも踏まえた上で修文をいただいて、先ほど荒川先生、山添先生、津田先生の御確認をいただくということにしておりましたが、細川先生のコメントもいただいた上で修文案をまとめていただくという形でお願いいたします。

細川先生、それ以外の点に関してはよろしいでしょうか。

○細川専門委員 はい。

○今井座長 それでは、引き続きまして、最終的なADIの設定に関して、毒性学的ADIですが、アレルギーに関する所見についてはADIの設定根拠としないという形で、事務局案が大きく方向転換をされている形での修正になっておりますが、この点に関しまして、特に85ページの32～34行目のあたりの文章も加えられておりますが、こちらに関しては先生方からコメントをいただけますか。

全体的な流れとしましては、最終的な結論は微生物学的なADIと、もともとペニシリンをベースに議論されました0.0005という値とがかなり近いということもあり、結論としては大きな問題はないと思うわけですが、説明の文章ですね。そちらに関してはいかがでしょうか。

それでは、私から事務局にですが、これは修文案をつくっていただいておりますが、例えば、85ページの32～34行目「アモキシシリンの代謝物に関しては」という文章です。文章をわかりやすくするには、「アモキシシリンの代謝物に関しては、構造的な点からハプテンの可能性は否定できなかったが、タンパク質との結合性は経口投与時には極端に低いバイオアベイラビリティを示し、生体内への吸収は低いと考えられた」と、前後を入れ変えたほうがわかりやすいように思うのですが、そのような形での修文を検討いただくということ。

86ページに関しましても、「アモキシシリンに対しては保守的な値であると考えられるが」ということで始まっている文章なのですが、「アモキシシリンに対しては保守的な値であると考えられ、毒性学的ADIについて定量的な判断はできなかった」と、そういう意味合いですね。ということであれば、若干の修正ですが、文章を修文いただくということと、全体的な根拠ですが、内容的にはこれでよろしいですか。

それでは、これで御承認いただいたということで、最終的な結論といたしましては、微生物学的ADIを採用し、ADIを0.0013 mg/kg体重/日と設定するということになりますが、こちらに関してもよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○今井座長 それでは、御承認いただいたということで、これまでの審議をもとにしまして、アモキシシリンに関する評価をまとめたいと思います。一部、事務局案を新たに作成していただいた上で、専門委員の先生方に御確認いただくというような内容も含まれておりましたが、基本的には本日の議論をもとにして、修文案をまとめていくということになります。どうもありがとうございました。

それでは、引き続き、議事(2)「その他」に入らせていただきます。事務局から何かございますか。

○水野評価専門官 1点、厚生労働省からの暴露量の報告がございますので、御説明させていただきます。先ほど調査会の初めに高橋から御説明しましたが、資料6を御用意ください。こちらが、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

いてという説明紙になってございます。

資料6のページ番号を振っていなくて申し訳ありませんが、後ろを1枚めくっていただきまして、左のページの参考1をご覧くださいますと、「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フロー」がございまして、こちらは厚生労働省から評価依頼を受けまして、食品安全委員会でADI等を設定いたします。その結果を厚生労働省に通知しまして、それに基づきまして、厚生労働省はMRLを速やかに再設定するということになっております。厚生労働省で再設定しまして、今回、食品安全委員会に報告が来たというものでございます。

資料10を御用意ください。こちらが今回報告されましたラサロシドというものになります。こちらは去年8月に答申しまして、厚生労働省でMRLを検討したというものになってございます。こちらのラサロシドにつきましては、ラサロシドナトリウムが牛及び鶏の飼料添加物として指定されて使われているものでございます。

13ページをご覧くださいますと、そのADIの評価を記載しておりまして、毒性学的ADIにつきましては0.005 mg/kg体重/日、微生物学的ADIにつきましては0.0317 mg/kg体重/日となっておりますが、毒性学的ADIのほうが小さいので、そちらを採用してラサロシドのADIとしております。

14ページの真ん中に「5. 基準値案」ということで、残留の規制対象としまして、ラサロシドAとしております。ラサロシドにつきましてはA～Eまであり、混合物になっておりますが、ほとんどがラサロシドAになります。

実際の推定一日摂取量はどれくらいになるかを計算したものが17ページの別紙2になります。こちらはそれぞれ一般の人、幼少児、妊婦、高齢者のそれぞれの食品の摂取量をもとに計算しまして、ADIの何%を占めることになるかというものになります。表の一番下のADI比を見ていただきますと、一般の人で約27%、最も高いものにおきましても幼少児の65.1%ということになっております。したがって、ADIの80%未満になっているということになります。

御説明は以上になります。

○今井座長 ありがとうございます。

ラサロシドの例を出して、暫定基準が設定された農薬の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告について御説明をいただいたところですが、特に質問等はございますか。よろしいですか。

それでは、事務局からほかに何かございますか。

○高橋課長補佐 特にございませぬ。本日は時間を超過しまして、大変申し訳ございませんでした。

次回の本専門調査会は11月25日水曜日の午前中を予定しております。後日改めて御連絡差し上げますので、よろしく願いいたします。

○今井座長 ありがとうございます。

私からも改めまして、初回から不手際によりまして、時間が大きく超過いたしました。
お詫び申し上げます。

それでは、本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして、閉会にいたします。どうもありがとうございました。