

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第126回議事録

1. 日時 平成29年9月25日（月）10:00～11:20

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（オルビフロキサシン）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)

荒川専門委員、今井専門委員、今田専門委員、植田専門委員、川本専門委員、  
小林専門委員、菅井専門委員、高橋専門委員、中山専門委員、宮島専門委員、  
宮本専門委員、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)

山本委員、吉田委員

(事務局)

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、大倉課長補佐、水野評価専門官、中村係長、  
田川技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成29年9月25日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書 オルビフロキサシン

資料3 質問事項に対する回答書

資料4 動物用医薬品の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて（平成29年  
9月7日 動物用医薬品専門調査会決定）

6. 議事内容

○今井座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第126回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、桑形専門委員、佐々木専門委員、下位専門委員、戸塚専門委員、山田専門委員、

吉田専門委員が御欠席でございます。12名の専門委員が御出席です。また、専門参考人として唐木専門参考人が御出席です。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、議題に入ります前に、事務局から議事、資料の確認と「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。

○大倉課長補佐 本日の議事等の前に、事務局の人事異動について御紹介をさせていただきます。

7月10日付で事務局次長として、東條にかわりまして小平が着任しております。

○小平事務局次長 よろしくお願ひします。

○大倉課長補佐 それでは、議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は、動物用医薬品（オルビフロキサシン）の食品健康影響評価と、その他でございます。

資料につきましては、本日の議事次第、委員名簿、座席表、議事次第に記載をした資料4種類を御用意させていただきました。

また、机上配付資料を1種類お配りしております。

参考資料をタブレットに入れたものを、お一人に1台ずつ机の上に置かせていただいております。

不足の資料等はありませんでしょうか。

それから、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（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。

以上です。

○今井座長 提出いただいた資料について、相違はございませんか。

ありがとうございます。

それでは、議事の「(1) 動物用医薬品（オルビフロキサシン）の食品健康影響評価について」です。事務局は資料の説明をお願いします。

○水野評価専門官 それでは、資料2を御準備ください。

3ページをお開きください。オルビフロキサシンにつきましては「審議の経緯」になります。

まず、2013年に一度、評価をしております。この際、0.012 mg/kg 体重/日というADIを設定しております。

牛と豚の筋肉注射剤が既に動物用医薬品として承認されておりますが、今回、その製剤に牛の静脈内投与を追加するという事に関しまして、厚生労働省から残留基準の設定に係る食品健康影響評価の要請があったということになっております。

7ページをお開きください。26行目から「使用目的及び使用状況等」になります。オルビフロキサシンはフルオロキノロン系合成抗菌剤ということとなっております。

今回の経緯につきまして、8ページの4行目から追記をしております。また、牛、豚あるいはヒトといった記載の仕方について8ページの下に脚注を新しく入れさせていただいております。

そのほか、9ページ以降、現在の評価書に沿う形での記載整備等を行っております。今回新たに追加しました静脈内投与をした場合の薬物動態及び残留試験を主に説明させていただきます。

11ページをお開きください。11行目から静脈内投与の試験となっております。こちらは牛に単回静脈内投与をして、その血漿中濃度というものが27行目からの表5になります。結果としまして、血漿中濃度は2相性で推移しております。

12ページに移りまして、組織中濃度の結果が表6になりまして、腎臓中濃度が最も高かったということになっております。表6のタイトルにおきまして、荒川先生から御修文をいただいております。

9行目から、尿及び糞への排泄量と排泄率の結果を記載しておりまして、結果は表7に記載しております。糞への排泄率は18.6%、尿への排泄率は53.7%ということになっております。

また、26行目の「薬物動態パラメーター」というところで荒川先生から御修文をいただいております。同様の御修文を14ページの5行目、表11の中、それから20行目でいただいております。

17ページをお開きください。こちらは残留試験で、既に初版で記載していた内容のところになるのですが、6行目で検出限界の単位について荒川先生から御修文をいただいております。同様の御修文を14行目、次の18ページの5行目、それから、表16の13行目でいただいております。

19ページから、残留試験を2試験記載しております。こちらは(3)(4)、畜体の残留試験ということになっております。結果につきましては、表17と表18に記載されておりますけれども、いずれも腎臓に一番長く残るということになっておりまして、最終投与14日後には定量限界未満になっているという結果になっております。

22ページをお開きください。5行目から乳汁の残留試験を2試験、(7)(8)と記載しております。こちらは結果としましては、表21及び表22になりますけれども、いずれの試験におきましても最終投与72時間後には定量限界未満になっているということになっております。

こちらは乳汁の残留試験のところ、17行目になりますけれども、宮島先生からコメントをいただいております。表20では投与前の数値が入っているので、記載を揃えてはどうでしょうかということで、表21、表22に投与前の数値を追記させていただいております。

24ページ、19行目のところで、検出限界の単位につきまして荒川先生から御修文いただいております。25ページの3行目、10行目、26ページの6行目でも同様に御修文をいただいております。

26ページの9行目から遺伝毒性試験を記載しております。まず遺伝毒性試験ということで、結果が表27になります。こちらは山田先生、下位先生から御修文をいただいております。その御修文に沿いまして、こちらは修文をさせていただきます。

いただきましたコメントが28ページの8行目になりますけれども、こちらは山田先生からいただいております。

まず1つ目としまして、表に参照資料の番号がありませんということで、参照資料の番号を記載させていただきました。

また、表27の中に復帰突然変異試験の上から3つ目の投与量のところで「IMF法」というものがございしますが、こちらは周知の方法ではないので、説明が必要ではないかというコメントをいただきましたので、表27の脚注のほうに誘発突然変異頻度法として、その試験内容を記載しております。

また、こちらの表27の脚注で、修正前のb～dですけれども、陽性対照の記載について必要でしょうかというコメントをいただいております。こちらは恐らく初版の評価書を作成したときに試験内容を詳細に記載するという意味で陽性対照の物質を記載したのではないかと推測します。ただ、現在の評価書におきましては、陽性対照の物質は特に記載しておりませんので、こちらは削除ということにさせていただきます。

10行目から、この遺伝毒性試験のまとめということで「以上、実施された*in vitro*の染色体異常試験で陽性結果が認められたが軽微であり、*in vivo*試験の結果はいずれも陰性であったことから、オルビフロキサシンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられた」としております。

こちらは山田先生から御修文をいただいておりますが、コメントとしまして「試験結果なので陽性か陰性で示します。遺伝毒性が認められたと記載すると、遺伝毒性はないという結論と矛盾します」ということで御修文をいただいております。

また、次に光遺伝毒性につきましては16行目からになります。こちらも下位先生、山田先生から御修文をいただいております。

いただきましたコメントが、29ページの6行目からになりますけれども、山田先生から、まず1つ目に、表に参照資料の番号が記載されていませんということで、表28に参照資料の番号を追記させていただきました。

あと、光遺伝毒性試験ということで、光の波長と強さの記載が必要だ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も、表28に光の照射条件を記載させていただきます。また同様に、8行目から始まる段落におきましても、その照射条件を追記しております。

15行目から、光遺伝毒性に関するまとめということで記載をさせていただきます。こちら山田先生から御修文をいただいております。

特に26行目からのところになりますけれども、こちらは「ヒトに投与されるスパルフロキサシン及びロメフロキサシン等もオルビフロキサシンと同様キノリン環C8位にフルオ

ロ基を有し、光遺伝毒性が強いとされ、*in vitro*染色体異常試験及び*in vitro*小核試験等で光遺伝毒性が確認されている。したがって、オルビフロキサシンが光遺伝毒性を示す可能性は否定できないが、スパルフロキサシン及びロメフロキサシンについて、ヒトの皮膚における腫瘍やがんの発生に関する報告例はない」といった御修文をいただいております。

また、この部分のまとめにつきまして、30ページに移りまして、5行目からになりますけれども「以上より、オルビフロキサシンの作用機序はスパルフロキサシン等と同様であると推察され、DNAに直接作用するものではなく、閾値の設定は可能であると考えられる」という御修文をいただいております。

10行目からの山田先生からのコメントなのですが、こちらはページと行番号を修正し忘れているのですが、29ページの15行目から始まります段落の部分、参考文献を用いた、光遺伝毒性に関する考察ということで、試験結果のまとめとは違うことがわかるような項目名があったほうがよいと思いますということでしたので、29ページの14行目の項目を追記させていただきます。

30ページの12行目から急性毒性試験、また、次の31ページから亜急性毒性試験を記載しております。31ページの30行目で、こちらは小葉辺縁帯ということで吉田専門委員から御修文をいただいております。

以降、一般毒性等を記載しておりますが、特に御修文等はいただいております。

39ページの手前まで、食品健康影響評価の手前までになりますけれども、特にこちらは修正等も入っておりません。

以上になります。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま事務局より食品健康影響評価の前まで御説明をいただきましたけれども、最初からお戻りいただいて、専門委員の先生方からコメントをいただきたいと思います。

まず、7ページ、8ページ目をお開きください。こちらでは今回、オルビフロキサシンに関しまして2回目の審議になった理由などについて事務局から説明がなされました。こちらについては特によろしいかと思っておりますので、引き続き、9ページ、10ページにお進みいただきまして、一部、青で修正が入っているところがございまして、こちらに関しては特に問題がないと思っておりますので、さらに進みたいと思います。

11ページ、12ページになりますと、今回追加になりました静脈内投与に関する、まず薬物動態の記載がございまして、11ページ目の11行目からでありますけれども、まずは子牛を使った単回静脈内投与試験に関する記載ですが、こちらに関しては荒川先生から修正をいただいている部分もございまして、そのほか、先生方から、この新しく追記された部分について、特にコメントはございませんか。

お願いいたします。

○唐木専門参考人 単なる書き方の問題ですが、荒川先生の修文で、括弧で例数というものがありますけれども、表15から表26の間、ずっと同じような記載が並んでいますが、括

弧で例数が書いてあるのが所々あるだけで、残りは括弧で例数がないのです。ですから、括弧で例数を書くのであれば全部書いたほうがいいのかという感じですが、御検討ください。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまのコメントにつきましては、今回の11ページ、12ページに限ることではなくて、以降の表全体に関して例数があるもの、ないものに関して、追記する方向で事務局で御検討いただければと思いますけれども、もとの資料に戻れば匹数、頭数については追記は全体的に可能だと思いますが、いかがでしょうか。

○唐木専門参考人 本文中には書いてあるのですね。何頭に与えたという、多分、これが全体に当たるのだと思いますが、検出限界未満のものだけその内訳、例数をこの表に書いてある。これがかえってわかりにくくなっているもので、そこを注記で書くか、わかりやすく書いたほうが良いのではないかということです。

○水野評価専門官 例えば18ページの表16とかですとnが3ということで(2)と書かせていただいているのは残り1頭が別に何かある。それで、0.02未満と書いているのは全頭、n=3ですので、全頭が0.02未満であったという記載になっているのですけれども、この部分で0.02未満(3)と書くかどうかということでしょうか。

○唐木専門参考人 例数がn=3というものと、括弧で例数というものと2つ書いてあるところを整理ができないかなというところです。

○大倉課長補佐 事務局で検討させていただいて、御相談させていただきたいと思います。ありがとうございます。

○唐木専門参考人 例えばn=3の後に、ただし、検出限界未満の試料がある場合は、平均値ではなく試料ごとの濃度を記載し、括弧内に例数をということを書けばよくわかるということだろうと思います。

○今井座長 そうですね。今、唐木先生から具体的なコメントをいただきましたけれども、括弧で例数というだけではわかりづらいというところ、今の唐木先生からの具体的なコメントをベースにして、事務局のほうで御検討いただくということでよろしく願いいたします。ありがとうございます。

そうしましたら、11ページ、12ページ目にお戻りいただいて、この赤い枠の中にある最後の表7なのですけれども、糞と尿の排泄量(mg)というものが他の試験と異なるような内容で記載がありまして、といいますのは、通常の場合、組織中濃度でしたら $\mu\text{g/g}$ という単位になっていますし、あるいは今、申し上げました表7の排泄率でありましたら%ということによろしいのですけれども、こちらは11ページの13行目をご覧くださいますと、この試験に関してオルビフロキサシンとして5 mg/kg体重を投与しているということですが、一頭当たりの投与量が違うのに排泄量がmgだけで記載されていて、これで一定のデータとして理解できるのかというのを疑問に思ったのです。ただ、これは元の資料を見ますと、子牛の体重が161.5~166.5 kgということで、かなり近い、均等な体重の子牛が使われてい

て、実ほどの牛に対しても実投与量としては850 mgという同じ量のオルビフロキサシンを投与しているということがわかるわけであります。

なので、宮島先生にお尋ねしたいのですけれども、この11ページの13行目、オルビフロキサシンとして5 mg/kg体重という記載に加えて実投与量850 mgということを追記したほうがいいのかと思ったのですが、いかがでしょうか。

○宮島専門委員 追記できるのであれば追記いただきたいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、事務局で、この元資料、実投与量が850 mgで良いかどうかという確認も含めてよろしく願いいたします。

13ページ、14ページにお進みください。こちらにつきましては、記載の整備ということはおっしゃるけれども、特にコメントはいただいておりませんが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、15ページ、16ページも同様であります。もしコメントがないようであれば、次に進んでまいりたいと思います。

17ページ、18ページですけれども、こちら荒川先生から単位に関する修正をいただいております、大変ありがとうございます。こちらは事務局で修正されているということでもあります。

特になければ、引き続きまして19ページ、20ページにお進みいただきますと、こちらは子牛を使った静脈内投与による残留試験ということで追記がされています。こちらは新しい項目ですけれども、特に先生方からはコメントをいただいているわけではないわけですが、このまま進めてもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、事務局案で特に問題がないということで、次に進んでまいります。

次に21ページ、22ページをご覧ください。こちらは22ページに残留試験として乳汁に関する試験の追記がございます。この点につきましては、17行目に宮島先生からコメントをいただいております、ほかの表にそろえて、投与前の値を記載してはどうでしょうかということで、こちらは確かに元資料を見ましても投与前のデータもきちんととられているので、追記すべきということで、事務局のほうで対応いただいているところです。

そのほかの点につきまして、追加のコメント等はございませんか。

ありがとうございます。

そうしましたら、23ページ、24ページ。こちら単位に関する記載の整備などがございますけれども、特になければ先に進んでまいります。

25ページ、26ページ。こちらで残留試験が一段落するところになりますけれども、残留試験まで特になければ先に毒性試験に進んでまいります、よろしいですか。

ありがとうございます。

そうしましたら、26ページの9行目から始まります遺伝毒性試験に関しまして、事前に

専門の先生から確認いただいて、幾つかコメントをいただき、それに対して事務局の対応がなされているので、こちらは1つずつ確認してまいりたいと思います。

まず、28ページ目の8行目のボックスのところにあります山田先生からのコメントです。繰り返しになり恐縮ですけれども、まず(1)のところ、表に各試験の参照資料の情報が抜けているということで、直近の記載と同様に参照資料について表の中に取り込んでいただいています。

また(2)として、表中の「IMF法」について、周知の方法ではないので、説明が必要ということで、こちらも表27の脚注aとしてinduced mutation frequency法ということで事務局に対応いただきました。

また、脚注b~dについても、事務局から解説がありましたけれども、直近の各評価書案に関しましては脚注に陽性対照物質を入れていないので削除いただいたという対応がなされているところではあります。

遺伝毒性試験に関して本日御出席の高橋先生、こちらの事務局での対応でいかがでしょうか。

○高橋専門委員 結構だと思うのですが、私自身、原本を見ることができなくて不明な点があるのですが(2)に書いてあるIMF法というものは、この表のaのことだと思うのですが、この方法でやりますと投与量の表現が、 $\mu\text{g}/\text{plate}$ という表現は通常使わないのです。その辺がどうなっているのかと思いました。

○今井座長 事務局に確認なのですが、この場で各先生方に参照3という資料を御確認いただくことはできますか。

○水野評価専門官 少々お時間をいただければということになりますけれども、進めていただきながら、その間にご用意させていただきます。

○今井座長 そうしましたら、進めていきながら、後ほど高橋先生に再度確認いただきたいと思います。

○高橋専門委員 といいますのは、いわゆるAmes法というものは試験管内で反応をかけ、検体と菌を接触させて、そのまま全部、プレートの上にまいてしまうのです。そうすると、濃度の計算ができないから、1プレート当たりは何 $\mu\text{g}$ あるいは何 $\text{mol}$ 入っていますという表現をするのですが、一回、化合物を取り除いてしまうので、もうプレートの上には検体が入っていないから、通常、反応液中の $\text{mL}$ で表さないと意味がないということなのです。その辺が実際に本当にIMF法でやっているのか、あるいはその単位が間違っていないか、少し疑問になっています。

○今井座長 ありがとうございます。

少し余談になるかもしれないのですが、今、御指摘のありました復帰突然変異試験、Ames試験の中で、上の2つに関してはプレート法できて、抗菌剤であっても通常の方法でやることも場合によってはあります。

○高橋専門委員 そうです。通常はその方法でやるのですが、抗菌作用が強いから、

なかなかAmes法では出にくいということで、多分、化合物を取り除いているのだと思います。

○今井座長 今、高橋先生に御確認いただいて、mL当たりの量として記載されているので、事務局のほうで適切な単位に修正いただくということでよろしくお願いいたします。どうもありがとうございました。

そうしましたら、引き続き山田先生からのコメントに対する修正を中心に見ていきたいと思えますけれども、28ページの14行目をご覧ください。こちらは元々10行目から12行目に3行にわたる結果のまとめが記載されていたのですが、試験結果なので陽性か陰性かで示すべきで、記載が矛盾しているということで赤のような修文がなされていますけれども、こちらに関しては、高橋先生、いかがですか。

○高橋専門委員 結構だと思います。

○今井座長 ありがとうございました。

16行目からの光毒性試験に入る前に、この遺伝毒性に関する記載、その他コメントはございませんか。

ありがとうございます。

そうしましたら、16行目からの光遺伝毒性に入ってまいりたいと思えます。こちらに関しては、29ページにお進みいただきますと、6行目からの山田先生のコメントで、やはり先ほどと同様に、参照資料の情報が抜けているということで追記がされています。

(2)ですけれども、照射した光の波長と強さの記載は必要と思えますということで、表の中でUVA照射、光照射に関する波長、あるいは光の強さが追記され、29ページの脚注bになりますが、こちらは陽性対照試験としての内容ですので、別途、波長と光の強さに関する記載がなされています。

また、次の12行目からのコメントも続きますけれども、やはり8行目から11行目までの文章に関しても光の波長、強さが追記されているところであります。

こちらに関しては特に適切な修正がされていると思えますけれども、よろしいでしょうか。高橋先生、お願いします。

○高橋専門委員 その光を照射したときの波長といいますか、ここでUVAということでやっていますけれども、これは厳密に言うと、それぞれの同じUVAのランプでも波長のスペクトルが違うのです。通常の論文ですとそこまで書くのですが、この場合には必要ないと思います。もう一つはそれと同時に、UVAの強さを測定する検出器というものは全て、メーカーによって違うかもしれないですが、波長が限定されているのです。もう少し短いバンドで測っていますので、むしろ、どの波長での強さかということをも明記したほうが、もし記載されているのであれば必要かと思うのです。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、今の点につきましては事務局で元資料を確認いただいて、それを高橋先生初め遺伝毒性の専門の先生方に再度御確認いただくということでお進みいただければ

と思います。よろしくお願いいたします。

引き続き、29ページの14行目からに関しては「光遺伝毒性に関するまとめ」ということで、この表題が加わりましたのは30ページの10行目に記載してあります山田先生からのコメントですけれども、29ページの15行目から始まる文章については、参考文献を用いた考察なので、少しそれがわかるような表現でということ14行目の表題が加えられたということでもあります。

また、29ページの26行目から31行目あたりに赤で修正されている文章もごさいますけれども、これは通常、他のフルオロキノロン系の光遺伝毒性に関する記載と同様の記載整備と捉えられますので、特に問題ないかと思いますが、このまとめの文章も含めまして、高橋先生、いかがでしょうか。

○高橋専門委員 この修正は問題ないと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、30ページの11行目まで遺伝毒性試験あるいは光遺伝毒性試験に関する記載について、幾つかコメントをいただいて確認したところですが、追加のコメントは特にございませんか。

ありがとうございます。

そうしましたら、さらに先に進んでまいりまして、30ページ12行目から急性毒性試験がございまして、31ページにお進みいただきますと、1行目から亜急性毒性試験と進んでまいりますが、こちらは前回審議された内容に追加のコメントは特になく、31ページの30行目に吉田敏則先生からの修文で、他の記載との統一ということもあり、一部文言が修正されていますけれども、それ以外は特にコメントをいただいておりません。

また、33ページ、34ページにお進みいただきますと、33ページの9行目あるいは28行目に、このオルビフロキサシンの一つの特徴的な所見としての、イヌの関節に関する病変が記載されている試験に対する記載があり、また、特に28行目から始まる30日間亜急性毒性試験に関しましては、40行目にLOAELが記載されていて、これが後ほど事務局から御説明いただきます食品健康影響評価にも関係する試験となってまいりますけれども、こちらについても、このページの記載に関しては特にコメントをいただいておりませんので、特に追加の御議論がなければ先に進めたいと思います。

34ページ目になりますと、2行目に慢性毒性及び発がん性試験という大きな項目がありまして、この剤につきましては慢性毒性試験との表題の試験はございませんけれども、5行目になりますとラットを用いた2年間発がん性試験という項目がありまして、こちらで最終的に20行目、発がん性は見られなかったということと、最終的な結論に至る前までのところで2年間の投与による幾つかの毒性所見についての記載が確認できます。ここも特に記載自体に修正がなければ、先に進んでまいりたいと思います。

22行目から始まります生殖発生毒性試験ですけれども、こちらにも特にコメントが付記されていないので、特にこの場で御発言がなければ先に進んでまいります。よろしいでしょ

うか。

そうしましたら、35ページの28行目ですが、微生物学的影響に関する試験ということで、豚由来の細菌を使ってMIC、あるいは36ページ目の3行目にはヒト由来の微生物を使ったMICについての記載があるところです。9行目のところにも、さらにヒト由来の細菌を使った試験結果が記載されています。

微生物学的な治験に関しても特にコメントがないようでしたら、さらに37ページの6行目、その他の試験にお進みください。こちらは7行目からマウスを使った光毒性試験に関する記載があり、38ページの7行目にはウサギを使った眼粘膜一次刺激性試験、あるいは15行目には皮膚一次刺激性試験、そして、20行目からは一般薬理試験という形で、39ページの表33にその結果が一覧にされています。

食品健康影響評価の前まで、よろしいですか。

菅井先生、お願いいたします。

○菅井専門委員 先ほどの39ページの表33の真中辺りに「小腸炭末輸送能」とあるのですが、この「炭末」は「炭」なのですか。

○今井座長 39ページの表33をご覧ください。行としまして、下から5行目に「小腸炭末輸送能」という試験項目があります。

こちらは事務局へのお問い合わせなのですが、38ページの20行目から始まる一般薬理試験という大きな項目の(参照3)とありますけれども、こちらは試験項目として幾つか挙げられている「一般状態」「体温」から始まるそれぞれの試験に関する引用は、参照3をおまとめいただいたということでしょうか。

○水野評価専門官 はい。こちらは初版の、第1版に記載していた試験になるのですが、参照3に記載されている一般薬理試験をまとめたのが表33ということになっていると思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、その参照3におきまして、今、菅井先生から御指摘のありました「小腸炭末輸送能」という、この試験の項目に関して、紙ベースの資料を御確認いただくことはできますか。

○水野評価専門官 はい。確認して修正させていただきたいと思います。

○今井座長 菅井先生、そのような形ですので、後ほど御確認をよろしくお願いいたします。どうもありがとうございます。

そのほか、全体を通してですけれども、先生方からいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

もし何かありましたら、また後ほど、最後のまとめの時にお聞かせいただければと思います。

そうしましたら、事務局から、40ページから始まります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、40ページの食品健康影響評価を御説明します。

2行目から「1. 毒性学的影響について」ということになっております。

まず「(1) 遺伝毒性試験」についてになりますが、こちらは5行目からになります。先ほど、前のページで御修文いただいた内容をこちらのほうに反映させております。「遺伝毒性試験については、*in vitro*試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びCHL/IU細胞を用いた染色体異常試験が、*in vivo*試験としてマウス骨髄細胞を用いた小核試験及びラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験が実施された。*in vitro*の染色体異常試験で陽性結果が得られたが軽微であり、*in vivo*試験の結果はいずれも陰性であったことから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられた」としております。

12行目から光遺伝毒性としております。「光遺伝毒性については、*in vitro*及び*in vivo*試験の結果はいずれも陽性であったが、染色体異常試験（UVA照射4.8～5.1 J/cm<sup>2</sup>）では0.0075 mg/mL以上投与群で、また小核試験（光照射（300～800nm）16.1～18.7 J/cm<sup>2</sup>）では30 mg/kg投与群でのみ異常が認められた」としております。

17行目以降ですけれども「ヒトに投与されるスパルフロキサシン及びロメフロキサシンは、オルビフロキサシンと同様、キノリン環C8位にフルオロ基を有し、光遺伝毒性が強いとされ、*in vitro*染色体異常試験及び*in vitro*小核試験等で光遺伝毒性が確認されている。したがって、オルビフロキサシンが光遺伝毒性を示す可能性は否定できないが、スパルフロキサシン及びロメフロキサシンについて、ヒトの皮膚における腫瘍やがんの発生に関する報告例がないこと、また、オルビフロキサシンの光遺伝毒性の発現の機序はDNAに直接作用するものではなく、DNA鎖切断に関与するトポイソメラーゼⅡに対する作用に起因すると考えられ、DNAに直接作用するものではなく、閾値の設定は可能と考えられることから、オルビフロキサシンは生体にとって特段問題となる光遺伝毒性はないと考えられ、ADIの設定は可能であると判断した」としております。

その下、31行目から「(2) 亜急性毒性試験」、また、次に41ページに移りまして、7行目で「(3) 慢性毒性及び発がん性試験」、12行目から「(4) 生殖発生毒性試験」、23行目で「(5) 光毒性」と試験内容をまとめたものになっておりますが、特に修文はございません。

28行目から「(6) 毒性学的ADIのエンドポイントの選択」ということになっております。「オルビフロキサシンは、各種遺伝毒性試験において*in vitro*試験の一部を除き陰性であること、また、光遺伝毒性試験では陽性であったが、DNAを直接損傷する作用は有しないと考えられることから、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性は有しないと考えられ、発がん性も認められなかった。以上より、オルビフロキサシンのADIの設定は可能であると考えた。各種毒性試験のうち最も低い毒性影響は、3か月齢のイヌを用いた10日間の経口投与試験でみられた関節病変であり、NOAELは10 mg/kg体重/日投与群であったが、より若齢であり、毒性影響が大きいと考えられる8～10週齢のイヌを用いた30日間亜急性毒性試験における関節への影響による、LOAEL12.5 mg/kg体重/日をADI設定の根拠として採用するのが適切であると判断された。毒性学的ADIは、このLOAEL12.5 mg/kg体重/日

に、LOAELを用いること、根拠とする試験の試験期間が短いこと及び慢性毒性並びに発がん性試験の知見が不足していることから、安全係数として1,000を適用し、0.013mg/kg体重/日と設定することが適当であると考えた」。

「2. 微生物学的影響について」につきましては、平成18年度の食安委の調査事業におきまして試験結果が得られておりまして、 $MIC_{calc}0.003373 \text{ mg/mL}$ を用いて、VICHの算出式により、微生物学的ADIを0.012 mg/kg体重/日と算出したとしております。

26行目から「3. 食品健康影響評価について」です。「微生物学的ADIが、毒性学的ADIよりも小さいことから、オルビフロキサシンのADIとして、0.012 mg/kg体重/日と設定することが適当であると判断した。以上から、オルビフロキサシ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た。オルビフロキサシン 0.012 mg/kg体重/日」としております。こちらは初版の際のADIの評価とは変更はございません。

以上になります。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま、事務局から食品健康影響評価について御説明がありました。

まず、40ページにお戻りください。こちらに記載されている赤字の修文については、本日先生方に御議論いただきました内容に沿った同様の修文でありますので、特に追加のコメントはないと考えておりますけれども、14行目、15行目に関しては事務局からの付記がございましたが、特にUVAに関する波長あるいは照射量に関する点を確認いただいて、こちらも前のページと同様に追記・修正をいただくということになります。

41ページにお進みいただきまして、こちらに関しましても32行目、33行目に若干の修正がございますけれども、特に今まで御議論いただいた内容と同様の修正がなされていると考えております。

最終的に、42ページにお進みいただきまして、青字の修正は事務局のほうで記載の整備ということで修正されているところでありまして、最終的には前回、2013年に議論された本剤のADIの評価と同様にありまして、毒性学的ADIと微生物学的ADIを比較したところ、抗菌剤としては比較的少ないケースかもしれませんが、微生物学的ADIが毒性学的ADIよりも小さいことから、オルビフロキサシンのADIとして、微生物学的ADIであります0.012mg/kg体重/日と設定することが適当であると判断されたという結論でありますけれども、こちらの結論に関して、先生方、お認めいただけますか。よろしいでしょうか。

お願いいたします。

○高橋専門委員 語句の訂正をしていただきたいのですが、41ページの24行目の「(5) 光毒性」のところで、この1行目に「UV」と書いてあるのですが、これもUVAの波長だと思うので「A」を入れていただいたほうがよろしいかと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

今の点について、事務局で御対応をお願いいたします。

そのほか、いかがでしょうか。

この食品健康影響評価の部分に限らず、本日御議論いただいた最初の部分から、もし追加のコメントがあればお願いできればと思います。

お願いいたします。

○唐木専門参考人 それでは、少し戻りまして、39ページの「小腸炭末輸送能」で御質問があって、私、質問の内容をよく理解できなかったのですけれども、どういう御質問でしたか。

○今井座長 私の理解としては「小腸炭末輸送能」をマウスの筋肉内投与で見ているということに関して、この試験項目の記載として間違いなどがどうかという確認だと理解しております。

○菅井専門委員 私は知らないのですが、「炭末」というのは炭の粉を何かするという事なのか。

○唐木専門参考人 はい。これは半世紀前頃によくやっていた腸管輸送能の試験法で、マーカがこれしかなかったのです。それで炭末を飲ませて、そして消化管の中のどこまで行くのかというのを後で消化管を取り出して見たというやり方です。ですから、この記載は「炭末」を取ったほうがわかりやすいだろうと思います。ほかのところは、マーカは何も書いていないので、この場合も「小腸輸送能」だけにすれば誤解はないのではないかと思います。

○菅井専門委員 勉強になりました。ありがとうございます。

○今井座長 唐木先生、どうもありがとうございました。

私も小腸を最初に取り出して炭末を添加するなどの試験法というイメージをして、筋肉内投与というものと少し合わない部分などがあったものですから事務局への対応をお願いしたところですが、今の内容でよくわかりましたので、今、唐木先生にコメントいただきました「小腸輸送能」という試験項目に変更していただいて対応をお願いいたします。

その他、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

どうもありがとうございました。

そうしましたら、取りまとめをさせていただきますけれども、高橋先生からの御確認というのは一部残っているかと思います。そのほかも若干、事務局での対応があったかと思いますが、オルビフロキサシンに係る食品健康影響評価については、微生物学的ADIが毒性学的ADIよりも小さいことから、オルビフロキサシンのADIとして0.012 mg/kg体重/日を採用することが適当であると考えたということで、資料2を元にして評価書案を取りまとめたいと思います。

それでは、結論として今の結論をお認めいただきましたので、今回のこのオルビフロキサシンの評価は終了したいと思います。ありがとうございました。

○水野評価専門官 ありがとうございます。

そうしましたら、御指摘いただいた点を修正しましたら、また先生方に御確認いただい

た後に食品安全委員会に御報告させていただきます。

○今井座長 それでは、引き続き、議事の「(2) その他」に入らせていただきます。

その他、事務局からございますか。

○水野評価専門官 お手元のほうに資料3としてお配りしております資料について御説明させていただきます。

前回、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛につきまして御審議いただいた際に、いただきました御質問に関しまして申請企業から回答が参っております。こちら、回答の内容について御報告させていただきます。

それでは、資料3-1を御用意ください。こちらは申請企業からの回答書になります。

まず1つ目の部分になりまして、こちらは2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛、キレート化合物になりますけれども、これがそのままの形で体内に吸収されるのかどうかということで御質問をいただいております。質問内容としましては「有機態亜鉛の腸管での吸収について、*in vitro*の腸管由来細胞を用いた試験の知見等を示してご説明下さい」としております。

こちらの回答につきましては、別添の文献1、こちらは資料3-1-2になります。こちらの資料3-1-2の下にページ番号がついておりますけれども、9ページの表1、上の方に書いてありますTable 1のところに「Intestinal Epithelial Cells」ということで記載されております。亜鉛とメチオニンを放射性ラベルして作製した亜鉛メチオニンというものを腸管上皮細胞に取り込ませる実験になりますけれども、こちらの結果から、メチオニンの取り込み量は亜鉛の取り込み量と明らかに異なって1,000分の1以下だったということになっております。このことから、亜鉛とメチオニンは解離して別々の機構で細胞に取り込まれたと考えられますという回答になっております。

次に、質問2になります。こちらは2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛を牛へ経口投与した際の血清中亜鉛濃度に関する質問になっております。

まず、これに関しましては机上配布資料としてお配りさせていただいております。前回御審議いただきました評価書案のコピーになりますけれども、7ページの21行目からが2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛を混餌投与した際の牛の血中亜鉛濃度に関する記載になります。

こちら元資料である、添付資料3-24の抜粋が、1枚めくっていただきまして最後のグラフになりますけれども、こちらはグラフしかなかったということで、具体的な数値はないですかという質問になっております。

メーカーの回答としましては、実験が古くて、数値等は入手できませんでしたということになっております。

また、添付資料3-24のグラフの表題の部分になりますが、この表題のところで「The concentrations and trends of serum Cu and K<sup>+</sup>」となっています。「Cu」というのは間違いであり、亜鉛が正しいという回答をいただいております。

この試験以外に、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛を投与した際の亜鉛の動態に関する実験データはないですかという質問をしておりますが、これ以外、特にデータはないというのがメーカーの回答になっております。

次に、資料3-1の裏のページに行きまして、3つ目の質問としまして「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンとメチオニンの動態に関して、前者はケト酸となり脂質代謝系に入る可能性も考えられるので、その異同等を示してご説明ください」という質問内容になっております。

メーカーの回答としましては、資料3-1-3、資料3-1-4を用いまして、それぞれ図があり、資料3-1-3ですと2ページの上のところに書いてある図になりますが、こちらのほうでメチオニンの水酸化体と、D-メチオニンに関しましてもそれぞれケトメチオニン、ケト体のほうを通してL-メチオニンになるということになっておりますので「家畜栄養においては、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンも、DL-メチオニンも、体内でのL-メチオニンへの転換効率は100%と考えられており、中間体のケトメチオニンが脂質代謝系に流れて影響を及ぼすことはないと考えられます」という回答になっております。

質問の4つ目につきましては、「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛を家畜に大量投与した場合の影響について御説明ください。特に大量投与された家畜の筋肉等に蓄積される代謝物等がヒトの健康に影響する可能性などについて考えをお示しください」という質問内容になっております。

メーカーの回答としましては、例えばEUにおきましては飼料中への亜鉛添加量の上限は亜鉛としまして170 mg/kgとなっている。こちらの量に2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛を用いて飼料に添加した場合、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンとしましては飼料中0.085%に相当するということになっております。この濃度がブロイラーの飼料への2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンとして、またはDL-メチオニンとして添加する際の添加量0.20%に比べたら半分以下のレベルだということになっております。

また、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンの過剰投与に関する実験は主にブロイラーで実施されているということなのですけれども、筋肉など組織への代謝物の蓄積について検討した研究はないということをご記載しております。

こちらは、その下の「先の文献3」ということで、資料3-1-4になりますが、これらの試験結果、資料3-1-4の図にFig.2、Fig.3、Fig.4でそれぞれデータが記載してあるのですけれども、これらのデータの結果から、1.0%までの添加ではブロイラーの飼育成績に特に悪影響を与えていないということをございます。

以上のことから、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛を家畜に大量投与しても、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンを大量投与することにはならないということで、可食物に2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンの代謝物等が蓄積してヒトの健康に影響する可能性はないと考えますというのがメーカーの回答となっております。

もう一つ、前回御審議いただいた際に御質問いただきました、2-デアミノ-2-ヒドロキシ

メチオニン亜鉛の腸管内での解離状態についての御質問についての資料を資料3-2として御用意させていただきました。資料3-2を御用意ください。

2ページ目になりますが、こちらは2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛と亜鉛メチオニンの水溶液中の解離状態を比較しております。pHをいろいろと変えた水溶液で、それぞれ解離状態を調べたというものになっております。

結果につきましては、2ページの【結果と考察】というところになります。

まず、亜鉛メチオニンにつきましては、酸性域では全ての濃度条件で、解離状態が高く、ほとんどが亜鉛イオンの状態になっているということでございます。また、亜鉛が高濃度の際には、中性域で解離は少なくなり亜鉛メチオニンとしての存在量が増加したということになっております。

また、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛につきましては、亜鉛濃度が低い場合、0.1 mMと1.0 mMの場合ですけれども、酸性域での解離状態が高く、亜鉛イオンの形態の亜鉛が90%程度であったが、亜鉛濃度が高くなると解離は減少したといったことになっております。

その実際のデータというのが、5ページからとなっております。

8～11ページのグラフが、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛の解離状態を調べたグラフとなっております。8ページと9ページで、亜鉛濃度として低いときには解離状態が高いというグラフになっておりますが、10ページと11ページで、亜鉛濃度が少し高くなりますとその解離状態は低くなって、キレートとして存在する率が高くなっているということになっております。

12ページからが亜鉛メチオニンの資料となっております、解離状態のグラフは14～17ページとなっております。こちら先ほどと同様に、やはり低濃度では亜鉛イオンとしての解離している状態が高いということになっております。16ページと17ページでも、pH5あたりでは亜鉛イオンとしての解離しているものが高いということになっております、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛と比べると解離している割合が高いということになっております。

これらのデータから、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛が亜鉛メチオニン、亜鉛メチオニンにつきましては既に飼料添加物として使用されておりますけれども、家畜家禽の上部消化管の低pH部位で分解されにくく、有機態亜鉛の構造を保持したままで吸収部位である十二指腸等に達する割合が多くなると考えているということになっております。

以上になります。

○今井座長 ありがとうございます。

こちら、今の事務局からの説明に関しては前回、第125回の本専門調査会において、企業を招致して先生方からいただいた幾つかのコメントがあり、それに対する回答がなされたということで詳細な説明をされたわけですけれども、本日のこの場におきましては、先生方からの質問を取りまとめて企業に出した質問に対する回答が適切な回答が得られている

かどうかということの確認でありますので、1つずつ確認をしてまいりたいと思います。

まず、資料3-1の1ページ目でございます質問1に関して、有機態亜鉛の腸管での吸収についてということで、文献1を提出した上で企業からメチオニンと亜鉛の取り込み量が明らかに違って、メチオニンは亜鉛の1,000分の1以下であったという回答が寄せられているわけですが、この点につきまして、本日、佐々木先生が御欠席ですので、今田先生、この内容に関して、特に不足している点はないということによろしいですか。

○今田専門委員 ないと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、次に質問2に進みたいと思います。こちらは添付資料3-24に関する、先ほど事務局から机上配布資料として御準備いただきました資料の具体的な数値データがあるかないかという点に加えて、亜鉛に関する内容のはずが、表題が銅になっていたということで、本当に適切なデータかどうか回答するようということ。こちらは宮島先生から御質問いただいた内容かと思いますが、資料が古くて、数値データにはないということもございますけれども、よろしいでしょうか。

○宮島専門委員 はい。ありがとうございます。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、裏側、2ページ目になりますけれども、質問の3について、こちらは2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンとメチオニンの動態に関して、ケト酸に変換されることを含めた全体的な評価、異同に関する評価ということで、こちらは山添先生からいただいていた質問なのですが、これは事務局のほうで山添先生に御確認は既にいただいていますか。

○大倉課長補佐 事前に御確認はいただいていますけれども、念のため、また次回以降の調査会の前に改めて御確認をさせていただきたいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。よろしくお願いたします。

そうしましたら、質問の4番目であります。こちらは大量に2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛を投与した際の代謝物、あるいはその蓄積性に関しての企業の考え方について質問した内容になりますけれども、こちらは宮島先生からいただいた御質問、若干追加しているような点もございますが、宮島先生、この回答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 実際にデータ等も出していただいているので、これによろしいかと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、本日の資料3-1には最終的に含まない形で事務局に取りまとめをいただきましたけれども、資料3-2として配付されている消化管内での解離状態について、こちらは今田先生から企業に対して御質問いただいた内容に関して、申請資料の中にその回答になるような文章が含まれていて、その添付資料の確認ができたということです。今、

その内容について事務局から御説明があったところですが、こちらの資料で御質問いただいた内容に対する回答になっていると考えてよろしいでしょうか。

○今田専門委員 これでもいいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、前回、125回での企業に対する質問として、全体で5項目あったわけですが、その5項目ともいずれも企業からの回答は得られた、あるいは既に提出されている資料からその内容は確認できたということで、引き続き事務局で、前回、最終的な結論はペンディングになっております、この剤についての評価書案を改めて、回答に沿った文章の追記、あるいは文献の引用などを加えるかどうかという検討も含めて作業を進めていただければと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○水野評価専門官 ありがとうございます。

そうしましたら、今回のこのメーカーの回答を踏まえまして、評価書案を準備させていただいて、次回以降、御審議いただければと思います。

○今井座長 それでは、引き続きになります。議事の「(2) その他」について、事務局からございますか。

○大倉課長補佐 事務局からもう一つだけ、その他で御報告させていただきたいと思えます。お手元に資料4を「動物用医薬品の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて（平成29年9月7日 動物用医薬品専門調査会決定）」をご用意下さい。

おめくりいただきまして、一番下に1ページと書いてある、右肩に「別添」と記載があるものは、昨年10月、農薬専門調査会において「農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて（平成28年10月31日 農薬専門調査会決定）」ということで、農薬専門調査会においては、各部会で一貫性を持った判断を行うためということで、国際的な評価基準の動向ですとか、国内外の科学的知見等を勘案した上で、必要に応じて見直すこととするしておりますけれども、肝肥大が生体の適応性変化であるか、毒性影響であるかについて、現時点での考え方を整理したというものでございます。

この肝肥大のガイダンスですけれども、中身は「1. 背景」がございしますが、これまで食品安全委員会農薬専門調査会では、一定のルールを適用して判断をしてきたところですが、最新の科学的知見に照らし合わせて、今回のような整理が必要であるということになったと聞いております。

その後の「2. 肝肥大とは」というところで形態学的変化ですとか機能的変化というものを整理して、2ページ目の3. で総論としまして、外的因子への応答として、肝肥大の取扱いの基本的考え方としまして、生体の恒常性機能を維持するために肝細胞の機能が亢進することが肝細胞肥大であることから、生体の恒常性が維持されている限りにおいて、肝肥大は適応性変化であり、毒性影響とはしない。

一方で、生体の恒常性維持機能には限界があることから、この限界を超え生体の恒常性が破綻した肝肥大はもはや適応ではなく、生体にとって悪影響が生じていると考える。

肝肥大が毒性影響であるか適応性変化であるかについては、それぞれの剤において認められた所見等を総合的に判断するといった形で、それ以降、各論で、肝肥大を毒性影響と捉えるべき変化として幾つかのタイプですとか幾つかの場合分けを記載しておりまして、適応性変化と考えられるもの、肝肥大はどのようなものかとか、留意すべき点をまとめております。

これに関しまして、冒頭のページに戻っていただきまして、動物用医薬品専門調査会におきましては、前回、農薬専門調査会からリレーで御審議いただく剤もございまして、その際に食品安全委員会でも一貫した判断を行うことができたというところで、これを参考に、この1枚紙を整理させていただきました。

この農薬専門調査会では、先ほど少し申し上げましたように、各部会で一貫性を持った判断を行うために、この肝肥大のガイダンスを整理している。

この整理は、国際的にも一般的になりつつある考え方であるということで、動物用医薬品専門調査会においても、このガイダンスに基づいて、引き続き、肝肥大が毒性影響であるか適応性変化であるかについて、それぞれの剤において認められた所見等を総合的に判断するということです。農薬で取り扱う剤と動物用医薬品で取り扱う剤は違いますし、農薬では抄録として、大体フルセットでデータがそろっている場合が多いのですが、動物用医薬品ではなかなかそろわない場合もあるということで、ここに各論で記載されているデータは必ずしも毎回手に入るわけではない等、専門調査会ごとに違った状況もあることはあるのですが、総論として適応性変化と考えられる肝肥大については毒性影響とはしないということで整理をさせていただいたところでございます。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま、資料4「動物用医薬品の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて（平成29年9月7日 動物用医薬品専門調査会決定）」ということでしたけれども、この議論に入ります前に、我々の専門調査会に関する事情に関して振り返ってみたいと思います。

我々のところで取り扱っている主に抗菌剤に関しては、盲腸に対する影響、盲腸の肥大ですとか軟便などについての取扱いが剤によって評価がばらつくことがあるのはいかなものかということを中心に既先生方に御議論いただいて、一定の取扱い方法について紙にまとめて取り扱ってきているところです。

それと同様の内容といいますか、議論になるとは思いますけれども、今回の肝肥大につきましても、少し盲腸に関する所見と違うのは、今、事務局からも御説明がございましたが、農薬から、あるいは動物用医薬品からのリレー審議ということで、同じ評価書案に関して審議する場合があるのだけれども、そこで大きく議論が分かれることも不都合である。

一方で、事務局からの説明の繰り返しになって恐縮なのですが、それぞれの調査会で入手できる資料も違ってくるので、我々、肥料・飼料等専門調査会で毎回机上に配付されている資料に沿った各論に関して同様の議論ができることは、それは別問題であるけれども、

この別添資料の2ページを御確認ください。

2ページの3.の「1)原則」としての記載ですが、肝肥大に関しては肝細胞の機能の亢進による適応性変化ということもあるけれども、限界を超えた生体の恒常性が破綻した適応性変化ではないと判断せざるを得ない場合もあるという、少なくとも、この原則分について先生方に、このような取り扱いをするかどうか、してよいかどうかということの御議論をこの場でもいただければというところが事務局の趣旨であると理解しています。

そういうことですので、この場におきまして先生方から忌憚のない御意見をいただいて、場合によっては農薬あるいは動物用医薬品専門調査会に、またこちらでの議論の内容をお伝えいただくことが必要であると思っておりますけれども、いかがでしょうか。

突然の振りで恐縮ですが、山中先生、この点について少し、簡潔で結構ですので、御意見をいただければと思います。

○山中専門委員 今、改めて見ていたのですが、もちろん、この基本的考え方は当然、このようになるべきであって、生体の恒常性維持の範囲であるか、毒性影響であるかということ慎重に判断しなければいけないということなのです。

各論で幾つか、例えば5ページの甲状腺の変化のところ等なのですけれども「慎重に判断する必要がある」と終わっているのですが、これはもう少し何か判断基準みたいなものがあると良いのかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

○今井座長 事務局への質問なのですけれども、この各論の点に関して例として出されたのが5ページ目の「(5)甲状腺の変化を伴う場合」ですが、どういう議論がなされたということは事務局には伝わっていますか。

吉田先生、お願いいたします。

○吉田委員 農薬にも出ておりましたし、そもそも、こちらに私が伺う前に、こちらの委託研究として静岡県立大学の吉成先生と吉田で班としてまとめたということもございましたので、申し上げます。

甲状腺については、現段階での食品安全委員会の判断としては一応、範囲を肝臓の肥大を超えて酵素誘導が起こった結果として甲状腺まで影響が及んだということで、T3、T4の低下については肝臓の二次的影響があるかと思うのです。けれども、例えばTSHが上がったとか甲状腺の濾胞上皮の肥大が起きたことについては肝臓から一歩超えたという考えもできますし、医薬品などのベースでは、これはヒトへの外挿はないと判断をしているということで、この辺りはこれからの議論になるだろうということで、このような記載にとどめていると理解しております。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

今、吉田先生から御説明いただいたような内容で、私の理解としては慎重に判断する必要があることに関しては、まださらに議論も必要ですし、ケース・バイ・ケースで、その評価に耐え得るデータがあるかないかもかなり重要なポイントになるということで、この

ような記載にとどまっていると理解しておりますが、山中先生、とりあえず現段階においては、そのような形で御理解いただけますでしょうか。

○山中専門委員 はい。わかりました。

つまり、留意すべき点というのはそれぞれ個別判断になるということですのでよろしいですね。

○大倉課長補佐 はい。

○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。

その他の点について、いかがでしょうか。

中山先生、いかがでしょうか。

○中山専門委員 特段の意見はございませんけれども、やはりこういう実験的な、毒性学的なものですので、その都度、きちんと決めていけばそれでよろしいかと思えます。自然例とは訳が違うと思えますので。

○今井座長 ありがとうございます。

その他、よろしいでしょうか。

そうしましたら、繰り返しになって恐縮ですがけれども、今回、農薬専門調査会あるいは動物用医薬品専門調査会で議論あるいは確認された、少なくとも2ページの原則に関しては先生方に御理解・御了解いただいたということで、今後このような、特に農薬あるいは動物用医薬品からリレーで審査に回ってきたような場合には、これもその都度、机上配付資料として事務局で御準備いただけると思えますので、こちらをベースにして、また先生方に御議論いただくということでよろしくお願いいたします。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。

取り扱いについては、総論については御確認いただきましたので、また次回以降、必要に応じまして本調査会でも、肥料・飼料等専門調査会決定として改めて御確認をいただきたいと思えます。引き続き、どうぞよろしくお願いいたします。

また、こちらを持ち帰って確認していただいて、何か御意見がありましたら、いつでも事務局に御連絡をいただければと思えますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○今井座長 それでは、引き続き、議事の「(2) その他」についてですけれども、事務局から何かございますか。

○大倉課長補佐 その他は特にございません。

なお、次回の肥料・飼料等専門調査会の開催は10月25日水曜日の午後を予定しております。改めて議事等につきまして御連絡を差し上げますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○今井座長 それでは、これで本日の議事は全て終了いたしました。以上をもちまして、閉会としたいと思います。

どうもありがとうございました。

(丁)