

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第177回議事録

1. 日時 令和4年7月27日（水）14:00～15:00

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- （1）動物用医薬品（セフロキシム）の食品健康影響評価について
- （2）動物用医薬品（アンプロリウム）の食品健康影響評価について
- （3）その他

4. 出席者

（専門委員）

赤沼専門委員、荒川専門委員、井上専門委員、今田専門委員、植田専門委員、川本専門委員、小林専門委員、佐々木専門委員、高橋専門委員、中山専門委員、森田専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

今井専門参考人、山田専門参考人、山中専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、浅野委員

（事務局）

前問評価第二課長、一ノ瀬評価専門官、菊池評価専門官、古野評価専門官、木庭評価専門職、橋爪技術参与、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和4年7月27日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書（セフロキシム）

資料3 （案）動物用医薬品評価書（アンプロリウム）

参考資料1 暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について（令和2年5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会決定）

参考資料2 「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響の考え方について」における今後の評価の進め方について

参考資料3 推定摂取量（厚生労働省提出：セフロキシム）

参考資料 4 推定摂取量（厚生労働省提出：アンプロリウム）

参考資料 5 「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（アンピシリン、カルバドックス、クロキサシリン、フェノキシメチルペニシリン、ナイカルバジン、バシトラシン）

6. 議事内容

○森田座長 定刻となりましたので、ただいまより第177回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、新井専門委員が御欠席で、12名の専門委員が御出席です。

また、専門参考人として今井専門参考人、山田専門参考人、山中専門参考人に御出席いただいています。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○菊池評価専門官 事務局です。

本日の議事の御説明をさせていただく前に、事務局の人事異動がございましたので御紹介をさせていただきます。

まず、7月7日付で事務局の評価第二課長の異動がございました。石岡の後任として前間が着任しております。

また、7月1日付で専門職の木庭が着任しております。

順番に、簡単に御挨拶をさせていただきます。

○前間評価第二課長 7日に評価第二課長に着任いたしました前間でございます。よろしくお願いいたします。

○木庭評価専門職 7月1日に評価専門職として着任しました木庭と申します。よろしくお願いいたします。

○菊池評価専門官 ありがとうございます。

それでは、引き続きまして資料の御説明及び議事の御説明をさせていただきます。

まず、お手元に資料を御準備ください。

本日の議事は、動物用医薬品（セフロキシム及びアンプロリウム）の食品健康影響評価及びその他です。

本調査会は、原則として公開となっておりますが、新型コロナウイルス感染症対策のため、本日も傍聴の方においでいただくずに開催することといたします。また、本調査会の内容については、食品安全委員会のYouTubeチャンネルにおいて動画配信を行っております。

ウェブ会議による開催となりますので、いつもどおり、先生方におかれましては、発言なさる場合には、カメラに向かって手を振っていただくか、赤い挙手カードを御利用ください。

また、座長から全員の先生方に対して同意を求める場面もあるかと思いますが、その際には、手で大きな丸をつくっていただく、または青い同意のカードをカメラに向けていた

だければと思います。

これもいつものとおりですが、先生方のリアクションを見ることができるよう、会議中はカメラも常にオンにさせていただきますようお願いいたします。

次に、資料の確認です。

本日の資料は、議事次第、委員名簿、それから、議事次第に記載した資料１～３、参考資料１から５及び机上配布資料３種類です。

資料に不足、または落丁等がございましたら、リアクションをお願いいたします。

ありがとうございます。

議事、資料等の確認は以上です。

○森田座長 続きまして、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。

○菊池評価専門官 専門委員の先生方から事前に御提出いただきました確認書を確認させていただいたところ、平成15年10月２日委員会決定の２の（１）に規定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はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○森田座長 御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。

ないようですね。ありがとうございます。

それでは、議事（１）「動物用医薬品（セフロキシム）の食品健康影響評価について」に入らせていただきます。

事務局から説明をお願いいたします。

○一ノ瀬評価専門官 セフロキシムについて御説明いたします。

セフロキシムの関連の資料ですが、評価書が資料２、参考資料１、２、３、机上配布資料１、２です。

セフロキシムにつきましては、前回、６月10日の調査会で審議いただいております、その際、大きく２点ほど追加の確認が必要となりまして、今回、その点を中心に御確認、整備いただいたものになります。

資料２の評価書を御覧ください。

前回の調査会以降、修正、追記いただいた部分につきましては青字にて示しております。また、コメントボックス内も、今回新たに頂戴したものにつきましては青字で示しているというものになります。

まず７ページ表１、遺伝毒性試験の概要から御覧ください。

復帰突然変異試験の試験対象につきましては、前回調査会后、山田先生に修正いただいた部分、それ以外の試験につきましても、赤沼先生より従来の評価書の記載に合わせる形で修正、追記等をいただいております。

８ページの９行目から、青字にはしていないのですが、従来の評価書では遺伝毒性についての考察を注という形で脚注と同じサイズで記載をしておりました。ただ、せっかくの

遺伝毒性の判断、考察の部分ですので、ほかの脚注に溶け込まないように本文と同じフォントサイズで示したほうがよいという意見がありましたので、9行目からのように遺伝毒性についての考察として示しております。内容につきましては、前回御検討いただいて合意いただいた内容のまま記載としております。このようなフォントサイズを変えるという取扱いでよいかということで後ほど御確認ください。

続きまして、9ページ、毒性試験の概要です。

前回の調査会で毒性試験の所見について毒性影響と影響を整理すべきという御意見を頂戴しましたので、今回、再度確認いただき、整理いただいたというものでございます。

整理の内容になりますが、抗菌性物質投与による下痢や軟便の二次的影響が考えられる体重の変化については、一時的な増加抑制については毒性と取らず、試験最終まで回復が見られない場合は毒性としていただいております。また、血液生化学的变化や臓器重量の変化などについても、軽微であったり、病理所見を伴わない場合は毒性とはしないという形で整理を御提案いただいております。

詳細を御説明しますと、まず、ラットの5週間試験①につきまして、500投与群で見られた血糖値と総蛋白の減少、あと、1,000投与群で見られた血糖値、中性脂肪、総蛋白の減少につきまして、井上先生より、総蛋白については低値となるほかの要因が見当たらないということ、用量相関性もない。グルコースについては用量依存性であり影響ではあるものの、毒性ではないのではないかと。ほかの血液生化学的値の変化についても、毒性ではないのではないかとということでコメントをいただいております。

その結果、毒性影響はなかったとしまして、NOAELは最高用量とする案でお示ししております。

続きまして、ラットの5週間試験②の試験です。

こちらは井上先生よりコメントを頂戴しておりまして、総蛋白の変化については①の試験同様の取扱いを御提案いただいております。また、脾臓重量の影響につきましても、病理変化を伴っていないので毒性ではないのではないかといただいております。後ほど御検討ください。

さらに、この試験は500投与群以上の雄で体重増加抑制が起きております。こちらを毒性とするか否かという点、井上先生より、500投与群の増加抑制は一時的なもので、最終的には回復をしている。ただ、1,000以上の高用量群は最後まで回復していないので、体重増加抑制は軟便等の影響と考えられるものの、高用量の2群については全身影響でもあることから、これらは毒性としてはどうかということで御提案いただいております。

本試験、雄の体重増加抑制よりNOAELを500ということで修正しております。

また、この試験を含めた御提案となりますが、高橋先生より、摂餌量や体重の変化を軟便等による変化とするか整理の御提案をいただいております。11ページの4行目、脚注bとして示しております抗菌性物質投与による腸内細菌叢の変化と考えられる影響については、すべからず毒性影響としないとする説明書きをしておりますが、この中に摂餌量低下、体重増加抑制も加えてはどうかということで御提案いただいております。ただ、現時

点でこのラットの5週間試験②の体重増加抑制を取っている件がありますので、脚注bについては体重増加抑制を追加しない案としておりますが、こちらは後ほど御検討ください。

続きまして、ラットの26週試験につきまして御説明いたします。

井上先生より、体重増加抑制については投与期ではなく回復期間の影響なので、一時的なものであり毒性としないということ。それと、コレステロールとTGの変化についても、肝臓の組織学的所見を伴っていないので毒性としないということで、NOAELを最高用量の500とする案を御提案いただいております。こちら後ほど御検討ください。

続きまして、9ページ一番下、生殖毒性試験①を御覧ください。

こちらにつきましては、小林先生、井上先生より、母動物で見られた臓器重量の変化は軽微であり、毒性としないと御提案いただいております、NOAELを最高用量としております。

続きまして、10ページ中ほどに記載しております生殖毒性②の試験です。

前回、親動物のGOT、GPTの低下については毒性としないという御提案をいただきました。また、体重増加抑制について、今回、小林先生、井上先生よりコメントをいただいております、最終体重に差がないので毒性としないという形で御提案いただいております。また、高橋先生からも、体重増加抑制が軟便に伴うものであれば、こちら毒性としない案。をいただいております、本試験の親動物のNOAELは最高用量という形で修正をしております。

続きまして、生殖毒性③の試験です。こちら、母動物の300以上の投与群で、腎臓の重量変化が見られておまして、最高用量で腎尿細管上皮空胞化が見られております。腎臓の重量変化に影響とするか否か。また、母動物の最高用量で3匹の死亡が見られておまして、この取扱いをどうするかということで事前にコメントを頂戴しております。

小林先生、井上先生、高橋先生より、まず、腎臓の重量変化につきましては、先生方皆様、腎尿細管上皮空胞化については最高用量の死亡例で見られた所見であり、被験物質の残存を原因とする胃穿孔による影響と考えられ、腎重量の変化はわずかであることから毒性としないという形でコメントを頂戴しております。

あわせて、最高用量の死亡の取扱いについては、小林先生、吉田先生より毒性とする案をいただいております、吉田先生から、そのことについて、死亡した3例には副腎皮質の肥大や胸腺などの萎縮が見られており、さらに、胃の穿孔などからストレスがかかっていたことが推察されることから、毒性影響とする案を御提案いただいております、この試験のNOAELを最高用量での死亡の発生により300とする案としております。

もう一つ毒性試験、イヌの5週間試験につきまして、11ページに記載しております①の試験です。こちらは総蛋白等の変化が見られておりますが、病理試験を伴っていないことから毒性とせず、NOAELを最高用量とする案としております。このことについて、井上先生より同意のコメントを頂戴しております。

11ページ、表の下の方です。PODについてですが、今回、所見の見直しをいただいた結果、この成分のPODはラットの生殖毒性試験③のNOAELより300としております。これをセフ

ロキシムに換算しますと250になりまして、これと推定摂取量により換算したばく露マージン（MOE）は61万という値になっております。

そして、13行目からの記載になりますが、本成分は、JECFAでの評価の際に乳汁中で確認された投与由来の代謝物が未同定であり、このことから、JECFAの評価が完了していない、ADIを設定していないというものでして、その解説を11ページ中4行目より書いております。

20行目より、この未評価同定物質について、調査会としての考察を記載いただきまして、これらの記載につきまして、前回、調査会にて検討が必要といただきまして。こちらがもう一つの宿題となっておりました。その際いただいた内容ですが、親化合物の遺伝毒性について、構造アラートについて文献や構造ソフトなどで確認したものではないので書き過ぎではないかという点。このことにつきましては、20行目から構造アラートについて削除しまして、親化合物の遺伝毒性についてのみ言及するという形に修正をしております。

また、分解物をばく露量の面からも問題ないとする記載について、説明を詳しく書いてはどうかという御提案をいただきまして、親と未同定分解物の毒性が同等と仮定し、さらに、これらを合わせた推計摂取量を乳汁からの検出割合を考慮し、親化合物の5倍と仮定しても、現行のリスク管理を基にした推定摂取量であれば十分な余裕があるという形で修正をしております。

また、この部分、井上先生より、十分な余裕の説明として、12ページの2行目の修正部分になりますが、「PODとの間には」と追記いただいております。

実際にこの十分な余裕についてなのですが、机上配布資料としてお配りしております表がついた資料を御覧ください。

こちらは前回も御覧いただいたものです。乳汁中の投与由来物質のうち、親化合物が2割、未同定物質が8割であるということを考慮して、両者の毒性を同等と仮定した場合に、乳のセフロキシムの基準値0.02ppmを純粋に5倍して推定摂取量を試算したのになります。

PODの変更に伴いまして数値を修正してございまして、その結果、未同定対象物を含めたばく露マージン（MOE）は12万という試算になっております。この想定においても、代謝物を含めて十分なマージンが確保できるのではないかと考えております。

それと、乳汁中の代謝の記載については、評価書11ページ13行目からの記載としておりますが、こちら先ほどの遺伝毒性の考察同様、調査会としての御判断という点で文字サイズを大きくした形で記載を修正しております。

最後、4ページ、食品健康影響評価です。23行目から、セフロキシムについてはAPVMAがADIを設定しているものの、詳細が不明であることから、参照にはしないという旨を説明しておりますが、高橋先生より修文いただきまして、「詳細が不明であったことから、当該評価について食品安全委員会の評価と同等と扱うことは困難と判断した」としております。

26行目より遺伝毒性試験についてですが、セフロキシムについては生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないとしております。

次に、NOAEL、PODにつきましてです。最も低い用量で見られたNOAELはラットを用いた生殖毒性試験③で見られた250 mg/kg体重/日で、ここの数値ですが、セフロキシムとしてのものに換算した数字です。

30行目から、本成分の推定摂取量は、最大の幼小児で0.00041 mg/kg体重/日と算定されております。これは、先ほどのPODとの試算によりましてMOEは61万です。評価に用いた資料には発がん性試験が不足していることと、さらに、乳汁中に確認される未同定のセフロキシム由来分解物を考慮しても、NOAELと現行のリスク管理を基にした推定摂取量には十分な余裕があると判断したとしております。

また、この推定摂取量ですが、微生物学的ADIの試算の結果が11ページの表の一番下にありますが、微生物学的ADIを算出すると0.0034となります。それを超えるものではなかったというところで、微生物学的ADIとしても問題ないという記載をしております。

5ページに戻っていただきまして、8行目から最終的な結論です。本成分は評価の考え方の3の(3)の①に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、食品健康影響は無視できる程度と考えられるということでまとめております。

事務局より以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

1点ずつ確認していきたいと思います。

まずは遺伝毒性部分、これも最初るときからやっているものであまり大きな問題はないのですが、8ページのところです。事務局から御説明がありましたとおり、考察の部分を通常のテキストの大きさにして、脚注の注記から持ってきたということです。

これについて特段御意見、コメント等はございませんでしょうか。了解していただけますでしょうか。

ありがとうございます。特段ないようですね。

それで、8ページの6行目、cのところを直していただいているのですが、後半部分、「試験用量は抗菌性の結果に基づき設定した」とありますが、「抗菌性の結果」の「の結果」が要らなくて、「抗菌性に基づき設定した」でいいかと思いますのでその部分は修文をお願いしたいと思います。

遺伝毒性について何かコメント等ございます方はいらっしゃいますでしょうか。

特段ないようですね。

では、続きまして、各種毒性試験の概要、9ページの表に移りたいと思います。

体重抑制等も含めてですが、毒性と取る、取らないについて、先生方、活発な御議論をしてくださりありがとうございます。現在の青字のように事務局に取りまとめでいただいたわけですが、体重抑制については回復している、していないとかとありますが、このまとめ方でよろしいでしょうか。特段コメントがある方はいらっしゃいますでしょうか。

例えばラットの5週間亜急性毒性試験②では、体重抑制は雄のみで認められているから、これは毒性としているというところも踏まえて、特段コメントはありませんでしょうか。

高橋先生、お願いいたします。

○高橋専門委員 高橋です。

おおむね同意できると思いますが、先ほど少し議論のあった死亡という所見の取扱いに関して、全体として統一が取れていないような部分があるのではないかなと思います。というのは、並んでいる試験のどれだったか具体的に指摘できないのですが、ラットの長期毒性試験の中でも錠剤を使ったために胃に機械的な刺激があって死亡したというような所見が出ていたと記憶しているのですけれども、それについては全く言及がなされずに、生殖毒性試験もしくは発生毒性試験においては死亡が出るといって、全体的にあれっというようなことになるのではないかなと思うのですが、一般毒性の先生方、長期毒性試験で死亡が見られていたような気がするのですけれども、そちらは無視ということでも大丈夫なのか、コメントをいただきたいと思います。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

生殖毒性試験では親動物に死亡が認められているということですが、一般毒性でも反復投与毒性試験でも死亡があったことを、一般毒性の先生方、どなたか認識している方、いらっしゃいますでしょうか。

吉田先生、お願いいたします。

○吉田座長代理 確かに5週間試験とかで死亡が出ていて、この剤の特徴だと思うのですが、胃内で固形物がたまってしまって、それが胃の粘膜を刺激して、組織の写真も白黒で出ているのですけれども、少なくともびらんにはなっている個体もあって、それが粘膜間にも広がっているような像が読み取れるところではあるのです。毒性の出方が試験によって違って、急性毒性でも胃の中にたまっているのだけれども、粘膜には異常がなくて、その後5週間になると粘膜の障害が出たりしているので、試験期間が長くなるにつれて影響が出ていますので、もし死亡のところの記載が必要であれば、各試験で拾っていただいて記載を整備していただいたほうがいいかもしれません。

あと、この先は考察になってしまうのですが、例えばコレステロールとかトリグリとかグルコース、あるいは蛋白の値が低いというところが、盲腸の膨満の影響なのかどうかという議論にはなっているのですが、考察を考えるとすると、胃の中に固形物がたまっているので、胃自体の運動が抑制されている可能性もあったり、それから、粘膜の障害も少し出ているので、胃酸やペプシンの分泌などが抑制されて、うまく咀嚼されなくて小腸に流れて、脂質なり蛋白なりが吸収されないのかなという考察もできるかなと思っています。のですけれども、いかんせん根拠もありませんので、その辺りは現行どおりの解釈でいいかなと思っています。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

いずれにしても、恐らく死亡動物が認められた用量というのは、例えば5週間の亜急性毒性試験②ですと、NOAELと取っている500より1つ上の用量、1,000とかでは認められていないということです。1,000で認められていれば、最小毒性量で認められた所見として記載されますので、そういう観点からは特段記載する必要もないと私は考えているのですが、この点は。

事務局、どうぞ。

○一ノ瀬評価専門官 死亡について確認をしてみました。

ラットのほうから言いますと、5週間試験①につきまして死亡はありません。5週間試験②については死亡が1,500投与群で見られております。26週試験もなしです。生殖毒性試験①もなしです。生殖毒性試験②につきましては死亡例が見られているのですけれども、解剖の結果、誤投与によって肺への投与検体が認められたということで、こちらは死亡。50投与群であります。こちらは除外されております。生殖毒性試験③にもないということで、ラットの状況はそういう状況です。

○森田座長 生殖毒性試験③にもなしですか。

○一ノ瀬評価専門官 すみません。生殖毒性試験③は最高用量で認められます。

○森田座長 ありがとうございます。

先ほど事務局がおっしゃられたように、少なくとも無毒性量の1つ上、要するに、最小毒性量では死亡が認められていないということです。ここに改めて記載する必要はないと判断いたしますけれども、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、基本的に事務局のほうで新たに變更して書いてくださった青字の部分につきましては同意ということで、特段コメントをしたい、言い忘れたというような先生はいらっしゃいますでしょうか。

特段いらっしゃらないようですね。では、青字の部分は了解していただいたということで、次に進めたいと思います。

一つは、11ページの脚注のbです。この部分に摂餌量低下や体重抑制などを入れてはどうかという御意見もありますけれども、この点についてどうでしょうか。

特段ないようですので、このまま事務局の記載とおりで進めさせていただければと思います。ありがとうございます。

あと、11ページの13行目から乳汁中の代謝物についてということで考察をしっかりと通常の文章表記でやったださっています。これにつきまして、記載ぶり等にコメントはございませんでしょうか。

これも随分メール会議で御意見をいただいて、議論を聞かせてくださっているようでありがとうございます。

特段のコメントは新たにはなさそうですね。では、了解していただいたということで、ありがとうございます。

12ページ、十分な余裕があるというところで、「PODとの間に」という形で追記していた

できました。これにつきましてコメント等はございますか。

ないようですね。ありがとうございます。

基本的に事務局がおまとめいただいた内容で了解をいただいたという形でずっと来ました。

改めて４ページの食品健康影響評価に戻っていきたいと思います。

４ページ目の28行目以降、NOAELはラットを用いた生殖毒性試験③で見られた250 mg/kgということになっています。５ページ目以降、それに基づいてMOEを算出して61万であったということでございます。この記載ぶりについてコメント等はございますか。

特段ないようですね。

私のほうから、４ページの22行目、資料の説明で参照２から24を用いて行ったとありますが、この参照のところは22までしか認められませんので、数字の確認等をお願いできればと思います。

○一ノ瀬評価専門官 承知いたしました。

○森田座長 井上先生、どうぞ。

○井上専門委員 今気づいたのですけれども、食品健康影響評価、４ページの28、29行目、最も低い用量で見られたNOAELは、ラットを用いた生殖毒性試験③で、10ページの表を見ると、生殖毒性③のNOAELが300で、本文と数字が。換算したからいいのですね。

○一ノ瀬評価専門官 そのとおりでございます。投与されたのがセフロキシムアキセチルで、推定摂取量がセフロキシムで試算されておりますので、一旦換算した結果、250という形になっております。

○井上専門委員 すみません。ありがとうございます。

○森田座長 他にございませんでしょうか。

荒川先生、お願いいたします。

○荒川専門委員 荒川です。

その後の８ページの６行目の試験用量は、先ほどの「抗菌性に基づき設定する」ということで、「結果に」というのは除去されるということで、それでいいと思うのですけれども、「抗菌性に基づき」というのは、「抗菌活性に基づき設定した」と「抗菌活性」にされたほうがいいかなと思いましたので、提案です。「抗菌性に基づき」というと、何となく不自然な感じがするので。

○森田座長 分かりました。御提案どおり、ここは「抗菌活性に基づき」と修正したいと思います。ありがとうございました。

そのほか、全体を通してお気づきになられた点等はございませんでしょうか。

特段ないようですね。

それでは、これまでの審議を基にセフロキシムに係る評価をまとめたいと思います。

セフロキシムに係る食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、本成分は調査会決定である暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方の３の（３）の①に該当する成分であると判断さ

れ、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて食品健康影響評価は無視できる程度と考えられるということで、資料2を基に評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員に関しましては、必要に応じて御意見を伺いたいと思いますので、その際はよろしくお願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○一ノ瀬評価専門官 承知いたしました。

本日、御意見をいただきました内容につきまして、座長と相談しながら事務局にて内容を整えまして、専門委員の皆様にも最終的に御確認をいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

本件につきましては、委員会に報告しまして、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。意見募集で寄せられた意見につきましては、事務局で内容を取りまとめまして、必要に応じて改めて調査会にお諮りしますので、よろしくお願いいたします。

○森田座長 よろしくお願いいたします。

続きまして、議事（2）「動物用医薬品（アンプロリウム）の食品健康影響評価について」に入らせていただきます。

事務局から説明をお願いいたします。

○一ノ瀬評価専門官 説明の前に、私のほうから少し解説をいたします。

参考資料1のポジ剤スキームの調査会決定を御覧ください。

セフロキシムに続きまして、アンプロリウムの御審議をいただきますが、今し方のセフロキシムにつきましては、資料からNOAELを判断いただき、それと現行のリスク管理における推定摂取量を比較して評価いただくものでございまして、この調査会決定では2ページの3の（3）の①という区分に該当する成分でございまして、

アンプロリウムにつきましては、同じく2ページの3の（1）に該当すると考えまして評価書を作成しております。

この参考資料1の最後のページの図を御覧いただきますと、国際機関等でADI等が設定されており、推定摂取量がこのADIの範囲内である場合、範囲内という枠があるかと思いますが、ここでYesに該当すると考えまして評価書を作っております、その場合、当該成分の食品健康影響は問題ないとするものです。

ここに区分するものが先ほど言いました3の（1）に区分するというものですが、昨年のちょうど今ぐらいまでこの区分に該当する成分を続けて評価いただいたというものになりますが、この成分につきましては今回このタイミングでの評価となりましたので、昨年9月より御着任いただいた先生方には初めて御覧いただく区分の成分かと思われましたので、改めて御説明させていただきました。

審議の進め方ですけれども、机上配布資料3で成分の概要と参照する海外評価の内容を簡単に御説明しまして、最後に評価書を見ていただくというものになります。

それでは、木庭より御説明いたします。

○木庭評価専門職 それでは、机上配布資料3を用いて御説明いたします。

アンプロリウムについてですが、海外で動物用医薬品または飼料添加物として鶏のコクシジウム病の予防・治療剤として使用されております。国内では動物用医薬品としての承認はありませんが、飼料添加物として指定されております。

ページをめくっていただきまして、作用機序は森田先生からの御指摘で修正しまして、「原虫のチアミン代謝を阻害することで、糖類の合成を抑制する」としてしております。

海外での評価ですが、EUで行われており、ADIは0.1 mg/kg体重/日と設定されております。

次に、EUが評価に用いた試験について簡単に御説明いたします。

薬物動態試験ですが、ラットの試験が行われておりまして、血中濃度は投与後4時間後にピークを示し、24時間後にはピーク時の10分の1程度に減衰するとされております。排泄ですが、投与量の80%以上が糞中に、10%弱が尿中に排泄されるとされております。

残留試験ですが、肝臓、腎臓、脂肪、脳で未変化体や代謝物の残留が認められております。

ページをめくっていただきまして、次に遺伝毒性試験です。こちら、*in vitro*の最後の試験は小核試験としておりましたが、森田先生から御指摘いただきまして、マウスリンフォーマ試験と修正しております。

また、*in vivo*の最初の試験についても、森田先生からの御指摘により、多染性赤血球としておりましたが、骨髓に修正しております。

その他、幾つかの箇所について、正確な表現となるよう表記を修正しております。

試験結果について、*in vitro*で行った試験では陽性との結果が幾つか出ておりまして、サルモネラを使用した復帰突然変異試験、CHO細胞を使用した染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験で陽性となっております。

それに対し、*in vivo*では、マウス、骨髓を使用した小核試験とラットを使用したDNA損傷試験が行われておりまして、いずれも陰性となっております。

EMAは、最終的に生体内では遺伝毒性なしとしております。その理由としましては、*in vitro*で陽性となったのが1系統のみであることや、最高濃度でのみであったのに対し、*in vivo*では全て陰性だったためとしております。

続きまして、急性毒性試験ですが、LD₅₀はラット、マウスで約4,000 mg/kg体重となっております。

ページをめくっていただきまして、亜急性毒性試験です。

1つ目と2つ目のポツはラットの試験ですが、栄養失調、食欲低下がみられております。

3つ目のポツは牛での試験ですが、運動失調性歩行、脳においてチアミンレベルの低下等がみられております。

4つ目から6つ目のポツは鶏での試験ですが、体重増加抑制、多発性神経炎等がみられております。

ページをめくっていただきまして、慢性毒性／発がん性試験です。

2つ目のポツのラットの2年間経口投与試験の結果、体重減少がみられ、NOELを20 mg/kg

体重/日としております。EUでは、このNOELを根拠とし、ADIが設定されております。

3つ目と4つ目のポツはイヌでの試験ですが、けいれん、昏睡、死亡がみられ、NOELを100 mg/kg体重/日としております。

その次、生殖発生毒性試験ですが、いずれの試験においても催奇形性はみられていないとされております。

この資料の2ページ目の海外での評価状況の欄に戻っていただきまして、EUは先ほどラットの2年間経口投与試験で得られたNOEL20 mg/kg体重/日に200を安全係数として除した0.1 mg/kg体重/日をADIとしております。通常の安全係数100に2を追加した理由として、事前の案では排泄物中の代謝物が調査されていないことを考慮したとしておりましたが、高橋先生からの御指摘により「試験の不備を考慮した」と修正しました。

続きまして、評価書を御説明させていただきます。

資料3を御準備ください。

3ページ目の23行目から御説明させていただきます。

提出された資料によりますと、先ほど御説明したように、アンプロリウムのADIはEMEAによって0.1 mg/kg体重/日と設定されております。

また、現行のリスク管理における体重当たり及び1日当たりの推定摂取量は、厚生労働省から提出された資料で最大と試算された幼児で0.011 mg/kg体重/日とされております。

したがって、本成分の体重当たり及び1日当たりの推定摂取量は、EMEAのADIを超えないことから、アンプロリウムは評価の考え方の3の(1)に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられるとまとめております。

次のページの表1に海外評価状況を記載しておりますが、井上専門委員より御意見をいただきまして、PODの欄に根拠となった試験の詳細を記載してはどうかということです。このことについて後ほど御議論いただければと思います。

また、今井専門参考人より、結論に異論はありませんとコメントをいただいております。

事務局からは以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの説明について御意見、コメント等がございましたらよろしくお願ひいたします。

まずは一番重要なところ、資料3の4ページ、井上先生からのコメントに基づいて、表1の書きぶりを6行目からの括弧にありますようにより詳しく書くということでございます。

これについて、井上先生、何かコメント等はございますか。

○井上専門委員 せっかく根拠の試験情報が得られたので、このように詳細を記載してはどうかと思って提案したところですが、例えば今後の評価においてほかの物質との並び、つまり、あまり情報が得られなかった場合とかもあるかもしれない、ということであれば、ここまで詳細を記載せず、参考文献でたどっていただくということでもいいか

など今は思っておりますが、いかがでしょうか。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

現状では井上先生の御提案に従って追記にすることに同意している、事務局はそうにしたいということでございますので、このように書くつもりですが、現状では2年間慢性毒性試験（発がん性試験？）とかとなっていますので、そのところはきちんと整備していただいた上で、正しい情報を書いてくださるよう事務局にはお願いできればと思います。

あと、例えばその後の投与のmg/kg bw/dayとかという表記も恐らく体重/日とかという形に整備する必要があると思いますので、その部分を整備した上で書き加えていただければと思います。

安全係数を200とした理由はもちろんいいのですけれども、その記載なのですが、「質の不足」という表現について何となく個人的にそぐわないところがあるのですけれども、この点、これでいいよとか、このままでいいよとか、何かいい言葉などはございませんでしょうか。どなたか御意見はありませんでしょうか。「質の不足」というのが個人的に引っかかってしまったのですけれども。

吉田先生、お願いいたします。

○吉田専門委員 その言葉自体はあまりいい言葉が浮かばないのですけれども、毒性学的にこのデータを読むと、イヌと鶏はビタミンB1欠乏の影響が出ていて、中枢神経系とか末梢神経系の影響が出ているのですけれども、実はラットのほうではその記載がなくて、胎児影響で低い用量のNOAELを取っていただいているので、低い用量で十分ADIが導かれているような気がしますので、言葉の使い方は分かりませんが、数字としてはいい値を取っていただいているように思われました。

参考までにです。

○森田座長 ありがとうございます。

個人的には、「試験の質を考慮し」だけで十分なような気がしているのですけれども、いかがでしょうか。

ありがとうございます。では、ここは「試験の質を考慮し」という形で表現を変えたいと思います。

ほかにこのアンプロリウムの評価書についてコメント等はございませんでしょうか。

特にないようですね。

それでは、これまでの審議を基にアンプロリウムに係る評価を求めたいと思います。

アンプロリウムに係る食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、本成分は調査会決定である暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方の3の(1)に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて食品健康影響は無視できる程度と考えられるということで、先ほど御覧なされた資料3を基に評価書案を取りまとめたいと思い

ます。

各専門委員には必要に応じて御意見等を伺いたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○木庭評価専門職 承知しました。

本日御意見をいただいた内容について、座長と御相談しながら事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様を確認いただきますので、よろしくお願いいたします。

本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きを進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会にお諮りしますので、よろしくお願いいたします。

○森田座長 ありがとうございます。

それでは、議事（３）「その他」に入らせていただきます。

○古野評価専門官 事務局、古野です。

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きまして御説明させていただきます。

お手元の参考資料５を御準備ください。

こちらは、ポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が設定されている物質のうち、リスク評価が終了したものについて、厚生労働省が算定基準の見直しを行う際に基準値案等について食品安全委員会に報告することになっているものです。

今回は、こちらの参考資料５の１ページ目から６ページ目の文章にあるとおり、アンピシリンナトリウム、カルバドックス、クロキサシリン、フェノキシチルペニシリン、ナイカルバジン、バシトラシンの６成分について報告がございました。

７ページ目以降に各成分の詳細の報告がございまして、当委員会の食品健康影響評価の内容及び基準値案等が記載されております。

ナイカルバジン以外の５成分につきましては、全てポジ剤の評価スキームを用いて現行のリスク管理措置で食品健康影響は無視できる程度と本調査会で御判断いただいております。いずれも基準値案は現行のリスク管理措置を維持するものとしております。

ナイカルバジンにつきましては、38ページ目を御覧ください。

用途は抗原虫剤、合成抗菌剤のナイカルバジンですが、本成分は、令和４年、本年１月に厚生労働省に結果を通知いたしました。

通知した評価の結果は46ページ目にございます。

46ページ目から47ページ目に本調査会の評価結果が記載されておまして、ADIはDNCとして0.2mg/kg体重/日と判断いただいております。

こちらの評価に基づき、厚生労働省の基準値案は47ページ目の７番に記載がございまして、残留の規制対象はDNCで、（２）基準値案は別紙１のとおり設定しております。この別紙１は49ページ目にございまして、現行の基準値と新たな基準値案の記載がございまして、

こちらの基準値案とばく露評価の対象をDNC及びDNC由来の代謝物を含む総残留物をばく

露評価対象としたときの評価結果は、48ページ目に記載しております。

このリスク管理により試算される推定摂取量のADIに対する比が最大の幼少児で6.7%と算出されております。

以上が厚生労働省からの報告です。

本内容につきまして、御意見や、専門委員の先生方に内容を確認していただきたいと思っております。

報告は以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの説明につきまして御意見等がございましたらお願いいたします。

特段ないようですね。

では、事務局からほかに何かございますか。

○菊池評価専門官 特にございません。

本日はこの後、非公開で第178回調査会を予定しております。先生方におかれましては、恐縮ですが、3時8分までにお席にお戻りいただければと思います。どうぞよろしくお願い致します。

○森田座長 では、3時8分からということでよろしくお願い致します。

(了)