

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第190回議事録

1. 日時 令和5年8月7日（月）14:00～16:30

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) 飼料添加物（3-ニトロオキシプロパノール）の食品健康影響評価について
- (2) 飼料添加物（3-ニトロオキシプロパノールを有効成分とする飼料添加物）の食品健康影響評価について
- (3) 動物用医薬品（タイロシン）の食品健康影響評価について
- (4) 動物用医薬品（マルボフロキサシン）の食品健康影響評価について
- (5) 動物用医薬品（マルボフロキサシンを有効成分とする豚の注射剤（フォーシルS））の食品健康影響評価について
- (6) その他

4. 出席者

（専門委員）

新井専門委員、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、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）

中事務局長、及川事務局次長、前間評価第二課長、寺谷調整官、守岡評価専門官、古野評価専門官、中評価専門職、橋爪技術参与

5. 配布資料

- | | |
|-----|------------------------------------|
| 資料1 | 意見聴取要請（令和5年8月7日現在） |
| 資料2 | （案）飼料添加物評価書 3-ニトロオキシプロパノール |
| 資料3 | （案）飼料添加物評価書 3-ニトロオキシプロパノールを有効成分とする |

飼料添加物

- 資料4 (案) 動物用医薬品評価書 タイロシン (第4版)
- 資料5 (案) 動物用医薬品評価書 マルボフロキサシン (第3版)
- 資料6 (案) 動物用医薬品評価書 マルボフロキサシンを有効成分とする豚の注射剤 (フォーシルS)

6. 議事内容

〇〇〇 定刻となりましたので、ただいまより第190回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は〇〇〇、〇〇〇が御欠席で11名の専門委員が御出席です。

また、専門参考人として〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇に御出席いただいております。

それでは、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。

○事務局 議事の確認に入る前に、7月付で事務局内の異動がございましたので御紹介いたします。

7月4日付で局長の中、次長の及川が着任しております。一言ずつ御挨拶させていただきます。

○中事務局長 紹介にあずかりました、7月4日付で事務局長を拝命いたしました中と申します。どうぞよろしくをお願いいたします。

○及川事務局次長 同じく7月4日付で事務局次長を拝命いたしました及川でございます。よろしくをお願いいたします。

○事務局 それでは、議事、資料の確認をいたします。お手元に資料を御用意ください。

本日の議事は、「飼料添加物 (3-ニトロオキシプロパノール) の食品健康影響評価について」、「飼料添加物 (3-ニトロオキシプロパノールを有効成分とする飼料添加物) の食品健康影響評価について」、「動物用医薬品 (タイロシン) の食品健康影響評価について」、「動物用医薬品 (マルボフロキサシン) の食品健康影響評価について」、「動物用医薬品 (マルボフロキサシンを有効成分とする豚の注射剤 (フォーシルS)) の食品健康影響評価について」及び「その他」でございます。

本調査会は、非公開にて行います。

また、Webを併用した開催となりますので、Web出席されている先生方におかれましては、発言を希望される際には、カメラに向けて手を振っていただくか、赤い挙手カードを御活用ください。

座長より、全員に対して同意を求める場面もあるかと思いますが、同意する場合は手で大きな丸をつくっていただくか、青い同意カードをカメラに向けていただければと思います。

皆様のリアクションを見ることができるよう、カメラも常にオンにしていきたいと思っております。

次に、資料の確認です。資料については、議事次第、委員名簿、議事次第に記載した資

料1から6及び机上配布資料1と2でございます。

資料に不足等はございませんでしょうか。

議事、資料等の確認は以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

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。

○事務局 御報告申し上げます。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。

〇〇〇 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。ありがとうございます。

それでは、議事の(1)「飼料添加物(3-ニトロオキシプロパノール)の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 事務局でございます。それでは、資料2「飼料添加物評価書 3-ニトロオキシプロパノール」を御準備ください。こちらにつきましては、前回までで、目次で申しますと、Ⅲ. 国際機関等における評価まで御審議をいただいております。残すところ、Ⅳ. 食品健康影響評価となっております。

まず冒頭、事務局より、前回までに御審議いただいた内容で一部文言の整理等を行った箇所がございますので、その点、御説明いたします。

資料2の27ページをお開きください。22行目からマウスの28日間亜急性毒性試験を記載しております。この試験では、300 mg/kg体重投与群の雄及び700 mg/kg 体重投与群の雌雄で異常摂餌、過剰な唾液分泌及びペダリングがみられており、前回の資料ではこちらは毒性所見として28ページの表22に記載をしておりましたが、前回の御審議の中でこちらは毒性と取らないという御審議をいただきました。

一方で、〇〇〇からは、毒性とは取らないものの、これらの所見は現在表22で毒性所見と記載しております部分的閉眼や立毛等の所見につながった可能性があるということで、最終的に27ページの32行目から34行目でございますように、これらの所見がみられ、投与の影響が考えられたということで記載をしておりました。

これ以降の評価書の調整の中で、〇〇〇より御意見いただきまして、投与の影響が考えられたという点について御同意いただくとともに、これらの一過性の異常摂餌、過剰な唾液分泌及びペダリングについては、毒性所見の表からは落としているものですので、そちらの内容を明確化するために、下線部でございますように「これらの発現は毒性所見とはみなさないものの、投与の影響が考えられた」という記載をしております。

続いて、もう一点ございますので、事務局からの説明を続けます。

○事務局 事務局です。

評価書の31ページ目をお開きください。13行目から104週間慢性毒性及び発がん性試験

の記載についてです。こちらは前回の189回の調査会の御審議を踏まえ、300の雌における間葉系腫瘍のみを毒性所見とした記載内容に整備をしております。

1点赤字で修正をしております、その内容、修正した理由については32ページ目の19行目を御覧ください。事務局の修正案では、申請者が●●●実施した結果を本文中に記載しておりましたが、○○○より、再検査の結果を本文に記載したほうが良いのではないかと御提案をいただきまして、病理が御専門の○○○、○○○にも御確認いただいた上、再検査結果を主体とした記載に赤字にて修正をしております。結果は変更ございません。

修正点についての説明は以上でございます。

○事務局 前回までに御審議いただいた部分の整理内容の説明が終わりましたので、IV. 食品健康影響評価の説明に移りたいと思います。

39ページをお開きください。39ページから食品健康影響評価についてまとめておりますので、御確認をお願いいたします。

まず、4行目から10行目につきましては、体内動態試験の結果を記載しております。こちらで、3-NOPは動物体内に摂取されると速やかに代謝されること、また、M2 (NOPA) や、M7 (HPA) 等を経て、大部分はCO₂として呼気を通じて排泄されるという動態の確認いただいた内容を記載しております。

なお、評価書の記載整備といたしまして、このM2、M7につきましては、食品健康影響評価で初回登場する記載につきましては (NOPA)、 (HPA) の形で補足説明を最終整備の際に行いたいと考えております。

続けて、11行目から13行目では残留試験の結果を記載しております。残留試験では、先ほど申しましたように、3-NOPが速やかに代謝されてM2という物質になることから、組織及び乳でM2の濃度を測定しておりました。こちらの結果については、組織ではM2は定量限界未満でしたが、乳においてはM2が検出され、その濃度は用量依存的、経時的に増加する傾向がみられたという結論を記載しております。

14行目から18行目ですが、これら体内動態試験と残留試験の結果から、反芻動物体内ではM2、M7などが生成され、これらの代謝物はラットでも認められているということを確認いただきました。この内容から、以降実施されております各種毒性試験において、ラットに3-NOPを投与した試験が実施されておりますが、これらの実験動物体内でも、同じくM2などが代謝により生成されておまして、各種毒性を含めて確認できていると考えられました。

また、残留試験の結果から、M2は3-NOPの残留を上回る傾向があることが分かりましたので、畜産物を介して人が摂取する可能性を考慮すべき物質は3-NOP及びM2であると考えたと記載しております。また、代謝によりM7以降の代謝物が生成されますが、こちらについては生体内に通常存在し、安全性に懸念のある化合物ではなかったと結論を記載しております。

19行目から34行目ですが、こちらは遺伝毒性試験の結果と結論についてまとめております。遺伝毒性試験ですが、3-NOP及びNOPA、いずれも生体にとって問題となる遺伝毒性

はないと判断したという結論を記載しております。

35行目から37行目は亜急性毒性試験の結果です。亜急性毒性試験では、マウス、ラット及びイヌで実施されておりました、雄の精巣及び精巣上体の重量の減少など、生殖組織への影響があることが分かりました。これらの亜急性毒性試験の結果から、最小のNOAELは100でございました。

38行目からは慢性毒性及び発がん性試験の結果を記載しております。こちらでもみられた毒性影響としては、雄の精巣の萎縮等の異常でした。これらの試験の結果から、最小のNOAELは100と得られております。

また、こちらは前回、文言の確認をいただいたところですが、40ページの1行目から発がん性試験において、十二指腸・空腸に良性の間葉系腫瘍が認められたという前回の発がん性試験で御確認いただいた内容を記載しております。

一方で、これらの腫瘍は認められておりますが、3-NOPは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断されておりますので、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考へたと記載をしております。

40ページの4行目から7行目ですが、こちらは2世代繁殖試験の結果でございます。親動物及び児動物について、100 mg/kg体重/日までの投与群で一般状態や各種臨床試験、繁殖能に毒性影響はみられなかったと記載しております。

また、ラット及びウサギの発生毒性試験が実施されておりました、これらの結果から、催奇形性は認められなかったという結論を記載しております。

8行目から12行目ですが、ラットの各種毒性試験において、精巣毒性が確認されていたため、これらの3-NOPだけでなく、代謝物であるNOPA、HPAを被験物質として用いて、精巣毒性の比較が行われておりましたので、その内容を記載しております。

被験物質による毒性影響は、3-NOP及びNOPAでは認められるが、HPAでは認められないという結果でございました。

また、冒頭の体内動態の説明の内容ですが、3-NOPは体内で速やかに代謝されるため、究極毒性物質はNOPAである可能性が考えられたと結論をそのまま記載しております。

13行目から今回の成分の評価書で設定をお願いしております3-NOPのADIについての記載です。3-NOPを用いた各種毒性試験について、毒性影響が認められた試験の最小のNOAELについて記載をしております、ラットを用いた52週間慢性毒性試験、104週間慢性毒性試験及び発がん性試験、2世代繁殖毒性試験の値が100であったということを記載しております。

なお、赤字で取り消し線を引いております部分ですが、マウスの28日間亜急性毒性試験については、前回の御審議でこちらはNOAELが300という値になりましたので、削除をいたしました。

また、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験とイヌを用いた90日間亜急性毒性試験で取り消し線を引いている部分でございますが、こちらは同じ40ページの24行目から記載しておりますように、〇〇〇から、NOAELについては数値としてはどの試験も100となっております。

りますが、慢性ばく露を考慮したADIを設定するならば、90日以下では慢性影響を評価できていない状態なので、より適切な試験を根拠として記載するという趣旨で、投与期間が長い試験のキースタディとして特定する必要はないでしょうかという御意見をいただいて、そちらの内容を反映したものになっております。

繰り返しになり恐縮ですが、最小のNOAELについては100となっております、これを根拠として、安全係数については18行目に記載のとおり、デフォルトの100で除した1 mg/kg体重/日とすることが適当と考えたという結論になっております。

事前のコメント照会等をさせていただきましたが、現時点で、この結論について、特段疑義等は専門委員、専門参考人の先生方からいただいている状況でございます。

こちらの結論で3-NOPの成分の評価書をまとめてよろしいかどうか、御審議をお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、審議に移りたいと思います。

まずは、記載整備も含めてですが、27ページの31行目からです。これらの発現については「毒性所見とはみなさないものの」という言葉を追記したわけですが、これについて御意見等はございませんでしょうか。

特段ないようですね。では、この追記を進めたいと思います。

続きまして、31ページの17行目、18行目で、追加検査をしたことを本文中に記載せずに、欄外に追記するという変更をいたしました。これについて御意見等はございませんでしょうか。

これも特段ないようですね。この記載を進めたいと思います。ありがとうございます。

今日初めて議論に進んだ食品健康影響評価についてですが、39ページから40ページにかけて、記載内容についてコメント等はございませんでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇です。記載の仕方のみなのですが、39ページの前半が代謝物の言い方のM2、M7という言い方になっていて、毒性試験の40ページのラットの試験だとそれがNOPA、HPAに変わるので、整合性を持たせる記載がより良いかと思いました。

〇〇〇 ありがとうございます。最初に事務局から発言があったのですが、6行目ですね。M2、M7の後に括弧してNOPAとHPAを追加するというような御説明がありましたので、それに対応されているということで御理解いただけますでしょうか。

〇〇〇 はい。承知しました。

〇〇〇 追加で事務局からお願いいたします。

〇事務局 恐れ入ります。〇〇〇、御指摘いただきありがとうございます。こちらの評価書なのですが、試験として3-NOPを与えて、その代謝物としてNOPAやHPA等の代謝物が生成された場合には、M-数字という記載で表記をしておりますが、一方で、各種毒性試験については、NOPAやHPAそのものを被験物質として投与している。要は、3-NOPを与えて、それがラットなどの実験動物体内で変化したものではない試験系については区別し

て記載することとしておりまして、そのルールの下に記載をしているものです。

先ほど〇〇〇からも御説明がありましたとおり、食品健康影響評価の中でM2やNOPAなどの各種表記のぶれを少なくするためにも、6行目のM2、M7等については、最終的には括弧書きで補足をしたいと考えております。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

今の御説明でよろしいでしょうか。ルールに従って表記しているが、この食品健康影響評価の中で速やかに理解いただくために、括弧書きで説明を加えるということでした。

続きまして、40ページ、38行目、毒性試験の結果からADIを1 mg/kg 体重/日と結論いたしました。このADIにつきまして、コメント等はございませんでしょうか。これでよろしいでしょうか。

特段コメントはないようですね。

それでは、ADIの数値はこれで認めていただいたということにしたいと思います。

それでは、これまでの3-NOPに関する審議を基に、飼料添加物（3-ニトロオキシプロパノール）に関する評価をまとめたいと思います。

〇〇〇 〇〇〇、すみません。1点だけ、結論ではないのですが、少しだけ戻ってよろしいでしょうか。

〇〇〇 お願いいたします。

〇〇〇 31ページの脚注についてです。31ページの脚注9番については、17行目、18行目を分かりやすく修正されたと理解しているのですが、18行目に書いてある●●●における病理解析というのが、もともと試験研究機関で行われた病理解析に関して、EPAの公的なところでレビューをされたということを見ると、脚注の過形成及び腫瘍について病理解析を依頼したというところ、わずかな点で恐縮なのですが、病理再解析や、病理のレビューのような言い方にしたほうがわかりやすいように思ったのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの〇〇〇の発言について、コメント等はございませんでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 私も賛成です。●●●という文言も入れておいたほうが、適切な機関で適切に再評価されたということが分かると思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

事務局、お願いいたします。

〇事務局 事務局です。●●●という文言を評価書に記載することについて、申請者からマスキングの要望がございましたので、今の御指摘は修正した上で、専門機関という文言でとどめたいと思います。

〇〇〇 分かりました。では、〇〇〇、〇〇〇の御意見に従って、書きぶりは変更いたしますが、●●●に関する記載はしないで、専門機関という形で修正したいと思います。よろしくお願いいたします。

そのほかございませんでしょうか。

では、まとめに戻りたいと思います。

3-ニトロオキシプロパノールについては、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、3-ニトロオキシプロパノールのADIを1 mg/kg体重/日とするということで、資料を基に評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員におかれましては、必要に応じて御意見等を伺いたいと思いますので、よろしく願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。本件については、委員会に報告後、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への対応については、事務局から必要に応じて改めて調査会に御相談させていただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○○○ ありがとうございます。

それでは、続きまして、議事の(2)「飼料添加物(3-ニトロオキシプロパノールを有効成分とする飼料添加物)の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 事務局でございます。

それでは、資料3をお手元に御準備ください。こちらはただいま御審議をいただいた3-NOPを有効成分として含んでいる飼料添加物に関する、いわゆる製剤の評価書でございます。

まず、4ページをお開きください。I.として評価対象飼料添加物の概要をまとめております。この中で食品健康影響評価に主に関係する部分といたしまして、次の5ページをお開きください。5ページの3行目から、賦形物質等に関する情報を記載しております。本飼料添加物は、有効成分は3-NOPですが、そのほかに安定剤としてプロピレングリコールと賦形剤として無水ケイ酸を含むということでございます。

同じく5ページの16行目に用途を記載しておりますが、こちらは牛の暖気、いわゆるげっぷの中のメタンの削減に使用されるということです。

20行目から対象飼料及び添加量を記載しておりますが、申請者によりますと、乳用牛飼料について3-NOPとして60から100 mg/kg乾物飼料、肉用牛では100から150 mg/kg乾物飼料とされております。

25行目からの開発の経緯及び使用状況については、記載のとおりでございます。

続いて、6ページから安全性に係る知見をまとめております。こちらについて事務局から説明いたします。

9行目に有効成分の知見を記載しております。こちらについては、ただいま御審議をまとめていただきましたように、ADIが1 mg/kg体重/日と設定されている旨を記載しております。

13行目から賦形物質等に関する知見でございます。まず、プロピレングリコールですが、

こちらは食品添加物としても使用されている物質です。また、海外の評価ですが、FDAでは食品添加物としてGRAS、これは一般に安全とみなされるというFDAの略語でございます。また、JECFA及びEFSAでは食品添加物として評価され、ADIが25 mg/kg体重/日と設定されております。

21行目から無水ケイ酸に関する知見です。こちらにも食品添加物や医薬品の添加物としても使用されている物質です。無水ケイ酸については、食品安全委員会が過去に評価をしております、飼料添加物の賦形物質及び希釈物質に使用される物質として、人の健康に影響を及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであると評価をしております。

また、国際機関等における評価ですが、JECFAでは、食品添加物として「ADIを特定しない」という評価がなされております。

29行目から賦形物質の安全性に関する評価をまとめておりますが、本飼料添加物に含まれている賦形物質等は、その使用状況及び既存の評価並びに本飼料添加物の用法・用量を考慮すると、本飼料添加物の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えたとまとめております。

こちらの現在のまとめに関しまして、専門委員、専門参考人の先生方から特段の疑義等はいただいている状況でございます。

6ページの33行目から残留試験の結果を記載しておりますが、こちらは成分の評価書の中で既に御審議をいただきましたので、説明については割愛させていただきます。内容については、成分の中で御確認いただいたとおり、3-NOPの代謝物M2について濃度を測定しております、組織では定量限界未満となるが、乳ではM2が検出されるという結果でございました。

8ページに移らせていただきます。8ページからは対象動物における安全性試験をまとめております。この中では、安全性試験が3つと飼養試験が3つ報告されておりますので、その知見をまとめております。

まず、6行目から牛における安全性試験の①といたしまして、牛に56日間、本飼料添加物を1.28、1.6、3.2 gで投与した試験系です。こちらは乳用牛への最大推奨添加量のそれぞれ2倍までの量が投与されて、安全性試験が実施されております。

結果ですが、12行目から記載しております。投与期間を通じ、本飼料添加物投与群で一般状態等への異常はみられず、推奨添加量の2倍量までの添加に関連する異常はみられなかったということでございます。

また、15行目から本試験では病理組織学的検査が行われておまして、本飼料添加物投与群において肺や腎臓の炎症などがみられておりますが、これらはいずれも用量依存性がみられず、偶発的な発生で関連する臨床所見がないため、本飼料添加物投与に関連した異常ではないと考えられたと記載しております。

結論ですが、本飼料添加物の乳用牛への最大推奨添加量の2倍量までの添加について、牛に対する安全性に問題はないと記載をしております。

続いて、安全性試験の②でございます。こちらは本飼料添加物を乳用牛の最大推奨添加

量の10倍量まで90日間混餌投与した試験でございます。

結果は、1枚おめくりいただいて9ページ以降に記載しております。まず、8gを投与した群の1頭で試験開始時より摂餌量の低下と試験開始7日以降の乳量の低下がみられたということです。また、16g投与群の1頭では、低カルシウム血症を呈した可能性があるとして報告されました。このため、7行目に記載のとおり、当該2頭については試験から除外をされております。これら以外の個体については、特段異常はみられなかったということです。

摂餌量等につきましては9行目から記載をしております。16g、10倍量の投与をした群では摂餌量の減少が試験開始直後にみられ、その後徐々に快復はいたしました。10倍量の添加は摂餌量に影響を与える可能性が示されました。本事象については、3-NOPの作用機序が水素からメタンを生成する第一胃内の細菌の反応を一部阻害するという作用ですので、これによって第一胃内の水素が増大したことが影響したのではないかと記載されております。また、推奨添加量の5倍量までの添加では、体重は増加傾向にあるということが示されております。

14行目から剖検や病理組織学的検査の結果を記載しております。先ほど8gと16gそれぞれ1頭で試験からの除外があったと申しましたが、これらの除外した個体についても検査が行われておまして、8g投与群の除外個体では全身性の細菌感染症の可能性があったと報告されております。16g投与群の1頭については、首の皮下組織がゼラチン状であったこと、肝臓の硬化や腸間膜リンパ節、第二胃の漿膜層及び第四胃の粘膜層について暗赤色化が確認されておりました。そのため、こちらを評価書の中に記載しております。試験から除外した2頭以外の個体ですが、腸間膜リンパ節及び胸腺の細胞分布密度の低下や肺、心血管及び消化器における混合性炎症細胞浸潤等の所見が得られておりますが、これらについては被験動物の年齢及び系統で一般的に観察される性質の偶発的な所見であり、対照群でも発生しておりましたため、本飼料添加物投与に関連した異常ではないと考えられております。

24行目から尿検査や血液学的検査等について記載をしておりますが、いずれの投与量においても関連した異常はみられていないということです。

27行目から結論を記載しておりますが、5倍量までの添加については、牛に対する安全性に問題はないと考えたとまとめております。

安全性試験の最後でございます。31行目から記載をしておりますが、こちらについては本飼料添加物の有効性を確認するために肉用牛を用いて各種試験が実施されておまして、それらに対するレビューアーティクルのようなものが資料として提出されております。最大300 mg/kg飼料まで添加が行われた情報が記載されておまして、この試験の中で一般状態等に本飼料添加物投与による異常はみられなかったと報告されております。このため、肉用牛への推奨添加量の添加について、牛に対する安全性に問題はないと考えたと記載をしております。

10ページに飼養試験を記載しております。こちらについては飼養試験ということで、想定される対象家畜に用法・用量どおりに3-NOPを含む飼料添加物を使用した場合の安全性

について試験がされております。3つ試験がございますが、いずれも105日間の混餌投与で0または60 mg/kg乾物飼料の量で添加をして試験をしております。3つの試験いずれも一般状態等への本飼料添加物投与に関連した異常はみられなかったと報告されております。

以上の結果から、32行目でございます。牛に本飼料添加物を60 mg/kg乾物飼料で使用した場合、牛に対する安全性に問題はないと考えたと記載をしております。

これまでが安全性に関する知見でございます。

最後に、これらを受けて11ページに食品健康影響評価を記載しております。11ページの6行目から7行目については、今回の本飼料添加物の有効成分である3-NOPについての知見を記載しております。ADIを1 mg/kg体重/日と設定している旨、記載しております。

8行目から10行目は賦形物質等に関する安全性の知見を記載しております。本飼料添加物の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と記載をしております。

11行目から13行目は残留試験の結果を記載しております。こちらは組織では定量限界未満であったが、乳においては代謝物であるM2が検出されたという事実を記載しております。

14行目から15行目は安全性試験及び飼養試験の結果を記載しております。牛への推奨添加量での添加について、牛に対する安全性に問題はないと考えたと記載をしております。

最後の結論を16行目から18行目に記載しております。以上のことから、本調査会は、本飼料添加物が、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えたとまとめております。

以上の結論でよろしいかどうか、御審議のほどお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

事前に先生方からいただいたコメント等で議論すべき内容は特段ございませんでした。改めて、この製剤の評価書につきまして、ただいまの説明のあった部分に関しまして、コメント等はございませんでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 病理用語の確認なのですが、8ページの①牛における安全性試験①の病理組織学的検査の中で心臓における嚢腫というのがございまして、嚢腫だと分かりづらいので、嚢胞かあるいは嚢胞性病変なのかなと思っているところです。

それから、9ページの真ん中辺りの剖検や病理組織学的検査ではと書かれている中で、癒着した脾臓の腸間膜脂肪の嚢腫と一致する化膿性炎症とまた嚢腫が出てくるので、ここも訂正したほうが良いかなと思います。それから、数行下に首の皮下組織となっているので、頸部のほうがよろしいかもしれません。全体的に病理用語が分かりづらくなっているように思いました。

〇〇〇 ありがとうございます。ただいまのは御指摘に従いまして修正したいと思えます。改めて事務局から最終確認を〇〇〇にされる可能性があるかと思いますが、よろしくお願いいたします。

そのほかございませんでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 食品健康影響評価の11ページで事務局に確認なのですが、11行目の残留試験で、乳中に投与2日後以降もM2が検出され、経時的に増加する傾向がみられたという記載があって、最後にこの評価書のまとめとして、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できるというようにしているのですが、乳中のM2については何か考慮されることはあるのでしょうか。

〇〇〇 事務局、お願いいたします。

〇事務局 〇〇〇、御質問いただきありがとうございます。こちらの残留試験で乳に代謝物M2が検出されたということですが、こちらにつきましては、厚生労働省で残留基準値を立ててこの乳の中における検出について対応する意向と聞いております。それもございまして、先ほど御審議いただきました3-NOPの成分でADIを設定してほしいということで厚生労働省より評価要請があったものでございます。

また、農林水産省についても、厚生労働省がそうした残留基準値を立てて管理するリスク管理を行う意向であるということはもちろん把握しておりまして、それを踏まえた使用等のリスク管理を行う予定であると伺っておりますので、こうしたリスク管理機関におけるリスク管理が適切に実施されるというところをもって、これまでも結論の部分で17行目にございますように適切に使用される限りにおいてはということで、基準値や規制を遵守することが前提となって、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と結論をしております。以上のような内容で、今回この評価書をまとめてよろしいかどうか、先生方に御判断いただきたいと考えております。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの〇〇〇のコメント並びに事務局の回答からの対応ですが、現行のここに書いてある記載について対応可能であるというふうに判断いたしますが、これについて追加のコメントはございませんでしょうか。この書きぶりのままでよろしいかと思っておりますが、いかがでしょうか。

〇〇〇。

〇〇〇 〇〇〇ですが、最後の11ページの健康影響評価で12行目にM2という記述があるのですが、これはまとめの記載なので、読むときに評価だけ読む人もいるかもしれませんので、M2 (NOPA) というように括弧つきで書かれたらどうでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。この部分は基本的に飼料添加物の記載としてはM2という形で統一して、最後の次のページにあります12ページにM2の説明をしているという書き方で統一しているということ。

〇〇〇 では、12ページにM2の名称、構造が出ていますので、本文中ではM2という省略形で記述するというので、分かりました。

〇〇〇 よろしくお願いいたします。

ほかにございませんでしょうか。

〇〇〇。

〇〇〇 すみません。接続が悪くて聞き逃したかもしれないのですが、9ページの15行目からで間質性腎炎による腎臓の線維化及びリンパ球浸潤がみられるとともにとありまして、その後を書いてあるのですが、17行目に全身性細菌感染症の可能性があったという、これが分かりにくいというか、要は複数の臓器に可能性の病理所見がみられる、あるいは膿瘍があった、などで菌が全身に回ったというような意味合いで言っているのかなと思うのですが、書きぶりが分かりづらいのと、あと、その場合、一般的には全身性細菌感染症とは言わずに敗血症という言葉を使ったりするのですが、あるいは菌を検出していなくて化膿性炎症がということは違和感を覚えたので、この辺り、病理の先生方の御意見もお伺いしたいなど。普通、こういう感じで全身細菌感染症というような書き方をするものなのか、教えていただければと思い、質問しました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの〇〇〇の御質問、御意見に関しまして、コメントできる先生はいらっしゃいますでしょうか。表現についてということもありますが。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 食肉のセンターとかだと、ばらばらに臓器が出されて、それぞれの臓器を検査するときがあったりするのですが、ここに書かれているような病変は出てもおかしくないかなという感じです。ただ、それを全身性細菌感染症というのにまとめて良いかどうかは確かに御指摘のとおりです。

あと、今、敗血症という用語が少し広く用いられていて、細菌血症も含むし、ウイルス血症も含むし、そういった感染症やその他の外傷も含めたときの全身徴候みたいなことで敗血症を用いるようになってきているので、使うときは気をつけないといけないかなという用語に変わりつつあります。

なので、申請者がこれを全身性細菌感染症というふうに考察しているのであれば、それを尊重しても構わないし、ここでは少し言い過ぎであるということであれば、削除しても良いかもしれません。

〇〇〇 ありがとうございます。

お願いいたします。

〇〇〇 今の〇〇〇のコメントはまさにそのとおりで、と畜の現場だと2か所以上の臓器に膿瘍などがみられるということであれば敗血症として全廃棄の対象になるというのがあるのですが、これはと畜ではないのですが、別に細菌の有無を検出したわけでもないのに、私としては言い過ぎかなと。エビデンスなく強く書いているかなという印象です。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございました。

それでは、9ページの14行目から17行目までの記載ぶりに関しましては、そもそもの囊

腫という表現についての変更が〇〇〇から示唆がありまして修正するとともに、17行目、最後の、全身性細菌感染症の可能性という言葉は削って、細胞浸潤があったという事実にとどめる形での記載としてはいかがでしょうか。これについて御意見があれば。

〇〇〇、同意をありがとうございます。

では、ここの部分は、細菌感染症云々の可能性という言葉はやめて、事実だけを記載する形としてまとめたいと思います。

では、この病理学的表現の記載に関しましては、9ページ目の14行目からの部分と、あと8ページの15行目からの部分に若干修正を加えるという形にしたいと思っています。

最後、11ページの食品健康影響評価についての表現の取りまとめについては、このままの形で進めるということで御了解いただけますでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 食品健康影響評価の最後の締め言葉は多分、定型文があると思うのですが、「適切に使用される限りにおいては」は、「適切に管理される限りにおいては」というのだと言い過ぎになってしまうのですかね。

〇〇〇 事務局、何かコメントはありますでしょうか。管理するのは厚生労働省。

〇〇〇 さきほどの事務局の説明から、つまり、リスク管理が適切に行われるという前提でこういう文言にしていますというお話だったのですが、ここで踏み込んで、適切に管理される限りにおいてはとしても良いのかなと思ったので、可能性を聞いているのですが、言い過ぎだったらこのままでも良いと思います。

以上です。

〇〇〇 ある意味、その管理の前提として適切に使用というのものもあるのではないかなと思いますが、事務局、お願いいたします。

〇事務局 〇〇〇、御意見ありがとうございます。法令的に正確かどうかのお答えはこの場ですぐには難しいですが、恐らく管理と言ってしまうと、リスク管理機関による管理のみがフォーカスされてしまう意味合いで、より使用のほうが幅広いといえますか、管理された中でどう適切に使用していくのかということでも含めた、管理も内包した意味合いで使っているのかなという気はいたします。

〇〇〇 すみません。さきほどの御意見を受けてのふわっと浮かんだ考えですが、「使用される限りは」で大丈夫です。

〇〇〇 御議論ありがとうございます。この使用というのは、管理も含むというような意味合いで考えているということだと思います。

そのほか特にございませんでしょうか。

ないようですね。

それでは、これまでの審議を基に、飼料添加物（3-ニトロオキシプロパノールを有効成分とする飼料添加物）に係る評価をまとめたいと思います。

若干の表現の修正はありますが、飼料添加物（3-ニトロオキシプロパノールを有効成分とする飼料添加物）については、肥料・飼料専門調査会において審議を行った結果、飼料

添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に与える可能性は無視できる程度と考えたということで、資料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、よろしく願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。本日、御意見いただいた内容については、座長に御相談しながら事務局内にて内容を修正し、専門委員の皆様にご確認いただきたいと思っておりますので、どうぞ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、事務局から必要に応じて改めて調査会に御相談させていただきますので、よろしくお願いいたします。

○○○ ありがとうございます。

それでは、引き続きですが、議事（3）「動物用医薬品（タイロシン）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。

○事務局 承知しました。事務局です。

資料4と机上配布資料1を御準備ください。始めに、机上配布資料1を用いてタイロシンの評価に係る経緯と今回の御審議いただきたいポイントを御説明いたします。

机上配布資料の1番、経緯でございます。16員環マクロライド系の抗菌性物質であるタイロシンは、2005年に牛、豚、鶏の残留基準設定に係る評価要請があり、2012年にADI、0.005 mg/kg体重/日を設定し、通知しました。このADIは、微生物学的ADIの数値を採用しております。その後、はちみつの残留基準設定に係る評価に伴い評価書を2回改版し、現在は第3版となっております。この間、ADIの変更はございません。今回、タイロシンを有効成分とする蜂に対する動物医薬品製剤の事項変更承認申請が農林水産省になされたことに伴い、新たな残留試験等の知見が提出されましたので、それらを評価書に追記し、改版する審議をお願いするものでございます。

蜂に対する製剤、名前を「タイラン水溶散」といいますが、その概要は机上配布資料1枚目の括弧書きで説明をしております。本製剤は、グラム陽性細菌である原因菌が蜂の幼虫に感染することによって起こるアメリカ腐蝕病の予防薬として使用されています。現在認められている投与方法は、タイロシンを粉砂糖に混ぜて蜂の幼虫がいる巣箱に振りかけて直接はちみつ内に溶け込ませて貯蔵させるというものでございますが、このやり方は、用法・用量を厳守しないと、はちみつ中のタイロシン残留濃度が基準値を超過する可能性が高く、より残留の懸念の少ない投与方法が望まれていました。

今回の事項承認変更内容は、代用花粉という投与方法を追加するというものでございます。代用花粉とは、みつばちの栄養源である花粉の量が不足している場合等に巣箱の中に置いて使用するもので、タンパク質やビタミン等が配合された固形飼料です。必要量のみを蜂が消費し、幼虫に供給されることから、代用花粉によるタイロシン投与は、粉砂糖に

混ぜて振りかける方法と比べてタイロシンがはちみつ中に移行する量が少ないと報告されております。

評価する上での留意点を御覧ください。今回この代用花粉を使用した場合にどのくらい蜂の幼虫にタイロシンが移行するかをみた移行試験及びはちみつの残留試験が提出されましたので、こちらの知見を評価書に追記いたします。

毒性に関する新たな知見の提出はございませんでした。

他方、前回の評価後に微生物学的ADIの計算式の係数の変更がございましたので、今回の審議では、新たな計算式を用いて微生物学的ADIの算出をし直す作業も生じております。こちらは直近ではマルボフロキサシンやツラスロマイシンの評価時も同様の御審議をお願いいたしました。

以上、残留試験の追記及び微生物学的ADIの修正の2点について、本日は御審議をお願いいたします。

机上配布資料の裏面を御覧ください。今回追記した評価書の記載または申請書では、みつばちに関連する用語が多数使用されておりましたので、そちらを先に御説明させていただきます。

用語一覧表の上から2つ目、みつばちの集合単位は蜂群、その下のみつばちの幼虫は蜂児と記載をしています。この一覧表の赤字の継ぎ箱と余剰蜜については、下の図を用いて説明いたします。

初めに、左下の巣箱の構造を御覧ください。蜂は巣房と呼ばれる六角形の小部屋に産卵し、幼虫やさなぎを育てるとともに、食料である花粉やはちみつの貯蔵庫としても使用しています。巣箱にはこの巣房をつくる土台となる巣枠が並んでいる構造です。

右の写真を御覧ください。はちみつを採取する際は、図のとおり巣箱を縦に重ねて置き、その間に隔王板と呼ばれる仕切りを設置します。隔王板は体の大きい女王蜂のみ通ることができない大きさに設計されておりまして、下の育児箱内で飼育する女王蜂が上の継ぎ箱に上がって産卵することを阻止しています。つまり、上の継ぎ箱内には蜂児はおらず、はちみつや花粉の貯蔵のみがなされており、継ぎ箱内に貯蔵されたはちみつを余剰蜜と呼びますが、通常この余剰蜜が商用のはちみつとして採取されます。他方、育児箱内に貯蔵されたはちみつを巣蜜と呼びまして、タイロシンが使用されるのはこの育児箱内ですが、育児箱内の巣蜜は出荷が認められておりません。

簡単ですが、以上が蜂の用語に関する説明でございます。

それでは、資料4を用いて評価書の追記、修正箇所を御説明いたします。

資料4、タイロシンの評価書をお手元に御準備ください。初めに、資料4の表紙を御覧ください。第3版から第4版の改版に当たり、追記した箇所を赤字及び青字にて記載しております。初めに表紙のタイトルを御覧ください。用途に「動物用医薬品・飼料添加物」と記載しておりますが、用途から飼料添加物を削除しております。これは前回の評価以降、農林水産省において飼料添加物としてのタイロシンの指定が取り消されたことに伴う修正でございます。薬剤耐性対策、AMR対策を進めるため、2019年にタイロシンの飼料添加物

としての用途は禁止となりました。

続きまして、31ページ目をお開きください。1行目に四角囲みで用語の整備に関する御説明を記載しております。みつばちの集合単位である「蜂群」と、過去の評価書の記載に「コロニー」という記載がございましたが、こちらは同義であることを確認いたしましたので、評価書内は「蜂群」に統一しております。粉砂糖の投与は「散布投与」、代用花粉の投与は「混餌投与」という記載に統一をいたしました。「花粉パテ」と「代用花粉」という用語が混在しておりましたので、「代用花粉」に統一しております。最後に、「生産蜜」と「余剰蜜」、「蜜枠蜜」と「巣蜜」は評価書内で混在しておりましたので、これらそれぞれ同義であることを確認したので、「余剰蜜」、「巣蜜」に記載を統一し、必要に応じて注釈に用語の説明を追記しております。

続きまして、34ページ目をお開きください。34ページ目の11行目から、今回追記された5つの残留試験を40ページ目にかけて追記しております。初めに34ページ目の1つ目の知見ですが、12行目から、みつばち、こちらは蜂群として1万1000から1万5000匹の蜂の数を有する蜂群のみつばちにタイロシン酒石酸塩を3回、育児箱に粉砂糖に混ぜて散布投与し、余剰蜜、巣蜜、蜜蝋中のタイロシンの濃度を測定しました。常用群とされているものは4万匹に対する量を、調整群とされる群は蜂の数に比例した量を投与し、測定試料としました。こちらの知見は蜂の数に応じて投与量を調整した際の残留濃度を調べた知見となっております。

結果を次のページの表16に示しております。表16のとおり、成蜂数に応じて投与量を調整することで、余剰蜜、巣蜜、蜜蝋いずれもタイロシンの濃度は減少がみられました。

続きまして、36ページ目、2つ目の知見ですが、こちらは今御説明した知見と同じく、タイロシンの粉砂糖の投与による散布投与が、常用量と比べて調整群で投与量を調整した際の知見でございます。今回の成蜂数は8,000から1万で、結果を表17、18に記載しております。先ほどと同様、成蜂数に応じて投与量を調整することで、余剰群、巣蜜、蜜蝋いずれもタイロシン濃度は減少しました。

続きまして、37ページ目です。3つ目の知見は、37ページ目の6行目から、みつばちの7,000から1万7000匹の蜂群に対し、代用花粉による混餌投与によってタイロシン酒石酸を3回投与し、余剰蜜、巣蜜、蜜蝋中のタイロシン濃度を測定しました。結果を表19、20に示してありまして、代用花粉による投与では、結果を16行目に記載しておりますが、常用群及び3倍量群ともに、余剰蜜は1番及び2番蜜では定量限界未満であったと記載をしております。

38ページ目も同様に代用花粉による投与による残留値を調べた知見でございます。

38ページ目の7行目、みつばち1万4000から1万6000匹の蜂群に対して、代用花粉によりタイロシン酒石酸を3回混餌投与し、余剰蜜、巣蜜、蜜蝋中のタイロシンを測定しました。結果を表21、22に示してありまして、余剰蜜の1番蜜では定量限界付近の値が確認されたという内容でございます。

最後に、39ページ目をお開きください。6行目の四角囲みに記載をしておりますが、本

知見は、薬物動態試験、移行試験として提出されましたが、内容が残留に関するものであることから、この評価書では残留の項目に記載をいたしました。

試験の内容ですが、10行目から、粉砂糖に混ぜた散布投与と代用花粉による混餌投与を両方行い、タイロシンが蜂児に移行する量を比較することを目的としました。粉砂糖の投与群では20 gの粉砂糖に200 mgの力価のタイロシンを、代用花粉の投与群では250 gの代用花粉に200及び400の力価のタイロシンを投与しました。また、蜂児だけでなく巣蜜及び余剰蜜中のタイロシンの濃度も測定しております。

結果を表23、24、25に示しております。

蜂児中のタイロシン濃度は粉砂糖投与と代用花粉投与、特にこの400 mgの間に差はみられませんでしたが、巣蜜中の濃度は、いずれの測定時点においても粉砂糖投与群が代用花粉投与群よりも高値の濃度でございました。余剰蜜中の濃度も、平均の濃度は記載のとおりで、粉砂糖投与群が代用花粉投与群よりも高値でございました。

結論ですが、32行目、代用花粉と粉砂糖による投与を比較した結果、蜂児中のタイロシン濃度は同等であったものの、余剰蜜及び巣蜜中の濃度は減少したという内容でございます。

残留試験の知見に関する追記は以上でございます。

以上の内容を59ページ目の食品健康影響評価に結論として追記をしております。

59ページ目をお開きください。59行目の19行目以降にはちみつの残留試験に今回の追記をしております。読み上げますと、「粉砂糖による散布投与は、成蜂数に応じて投与量を調整することで、余剰蜜、巣蜜及び蜜蝋いずれも、残留濃度は減少した。また、代用花粉による混餌投与は、粉砂糖による散布投与と比較して蜂児中の濃度は同等であったものの、余剰蜜及び巣蜜中の残留濃度は減少した」と追記をいたしました。

26行目の四角囲みを御覧ください。当初の事務局の案は、余剰蜜の結果の内容のみを記載している案でございましたが、〇〇〇より、食品として、蜜蝋や蜂の子も対象になるのでは。また、これらの結果のまとめにも言及する必要はないでしょうかというコメントをいただきまして、青字にて追記をいたしました。

補足ですが、現在、蜜蝋や蜂児に残留基準値は設定されておらず、これらにタイロシンの残留は認められておりません。タイロシンの製剤の使用方法には、本製剤を使用した育児箱内のはちみつ、ローヤルゼリー等はMRL、基準値を超えて残留しているおそれがあるため、食用に供する目的で出荷してはいけないと規定されておりますので、本剤を使用した育児箱内の巣蜜や蜜蝋、蜂児は食用に供されないこととなっております。

以上がはちみつの残留に関する知見の追記でございました。

62ページ目をお開きください。今回御審議をお願いしたい2つ目のポイントでございまして、62ページ目の6行目から微生物学的ADIの修正の説明でございまして、微生物学的ADIの計算式の係数が220から500に変更された箇所がございまして、前回のマルボフロキサシンやツラスロマイシン同様、新たな現在の係数を用いた計算に算出し直しております。その結果微生物学的ADIが0.005から0.011に修正をしております。

微生物学的ADIと毒性学的ADIを比較すると、微生物学的ADIが小さいことには変わりはなく、最終的な評価結果であるタイロシンのADIについては微生物学的ADIを採用することとし、最終的なタイロシンのADIは、63ページ目にございますとおり0.011に修正したいと考えております。

以上、残留試験の追記と微生物学的ADIの変更について御説明をいたしました。

〇〇〇にお返しいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、タイロシンの第4版について審議に入りたいと思います。追記いただいたところは残留試験に関するところですね。34ページからです。かなりのページ数を割いて新たな情報が加わったわけですが、この部分に関して、改めてコメント等はございませんでしょうか。初めて目にするような内容で、なかなか面白いと思ったのですが、特段ございませんでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 どうもありがとうございます。確かにみつばちのことを御存じない方だと、専門用語は考え方が難しいところがあって、今回補足資料が非常に良いと思いました。

質問よろしいでしょうか。

〇〇〇 お願いいたします。

〇〇〇 評価書の案の36ページ、表17についてです。この表の中で投与群の下に0、200、40～60とありますが、この数字はどれだけ投与したかという力価として表しているということによろしいのですよね。

○事務局 御質問ありがとうございます。おっしゃるとおりで、本文中では、同じページ、36ページ目の7行目から9行目にかけて記載をしております。タイロシンとして200 mg（力価）与えた常用群と、調整群は40～60 mg（力価）を投与したという記載でございます。

〇〇〇 それで、この対照群は常用群、調整群でそれぞれnとあるのですが、これは巣箱の数だと思うのですが、それで良いのですよね。蜂の数ではなくて。

○事務局 はい、蜂群の数です。

〇〇〇 その巣箱に集まってくる蜂群1つということだと思うのですが、資料を見ただけでは分かりにくいかもしれないので、下のnにそのように書いておいたほうが良いかなと思いました。

LOQについては、略語はありましたっけ。略語表に記載は、limit of quantificationという。

○事務局 失礼いたしました。ありがとうございます。まず、nの補足の追記はいたします。

また、LOQについては、別紙にいつも記載をしておりますが、今回記載が抜けておりましたので、67ページ目の別紙の検査値等略称に追記をいたします。

〇〇〇 略称があると分かりやすいかなというのと、あと、これは定量限界と書いても、

そのほうが意味が通じるかなと思うのですが、いつもの評価書ではLOQと使われているので、その点よろしくをお願いします。

まずはそこでした。以上です。

あと、ごめんなさい。0番蜜なのですが、これは一般的な言い方ですかね。1番蜜、2番蜜というのはよく言うのですが、0番蜜というのは私も初めて聞いたのですが。

○事務局 御質問ありがとうございます。0番蜜、1番蜜という言い方が汎用されているものかというところまでは今、お答えできかねます。申請書の記載のとおり記載をいたしました。どういうものを0番蜜とこの評価書に記載しているかという内容については、この知見については、36ページ目の10行目に、最終投与3～5週間後に採取したものを0番蜜、その後、1週間ごとに採取した継ぎ箱内の余剰蜜を1番、2番、3番とこの知見の中では呼んでいるという説明を10行目から11行目にしております。

○○○ 冗長になるのかもしれないのですが、なにぶん分かりづらいところがあると思いますので、その場合は、その0番蜜というのが最終投与3～5週というのを括弧で0番蜜の下につけて、1番蜜は1週間ごとと書いているので。

そうか、そういう書き方をすると少し不自然か。

確かに本文中に書いてありますね。では、ここはそれで良いかなと思います。要は、多分、1番蜜という別に決まった言い方はないのですが、その年の花の季節があって最初に採蜜するときの蜜を1番蜜というのですが、それより少し早い時期の0番蜜と言っているのかなとは感覚的には思います。なるほど。了解です。では、これはこのままで結構です。ありがとうございます。

○○○ ありがとうございます。それでは、表17に関するnやLOQは、先ほど事務局が対応するとおっしゃった形で対応をお願いいたします。

そのほかございませんでしょうか。

○○○、お願いいたします。

○○○ すみません。はちみつ用語がよく分からなかったのですが、今回机上配布資料をつくっていただいたりして用語が分かった後、先ほど最初に事務局の方から説明があって、なるほどと思ったことが幾つかあったのですが、つまり、人が食べるものは余剰蜜で、分からない人が恐らく多いのかなと思ったのですが、例えば31ページのはちみつ①の残留試験の関係の脚注で、8番が余剰蜜の説明なのですが、ここに机上配布資料で説明を書いてくださったみたいに、通常、商用のはちみつとして採蜜されるみたいな、つまり、余剰蜜が食べるものであって、私たちはそれを評価していることが分かるような説明にさせていただくと良いのかなと思って拝見しましたので、もしよろしければ。

○○○ ありがとうございます。

ただいまのコメントは、余剰蜜、巣蜜についての欄外の説明をもう少し一般の人が分かるような形で、要するに我々が通常食べるものに関するような記載をしてほしいということですが、そのように対応していただけますでしょうか。

○事務局 承知いたしました。こちらは第3版に記載された説明ぶりでしたので特に修正

を今回しなかったのですが、今回の申請書に説明が追加されましたので、その内容を補足する形で修正いたします。

〇〇〇 よろしく願いいたします。

そのほか新たに追記されているところ、40ページまででコメント等はございますか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇ですが、今の質問と関連しているのですが、33ページや34ページに捨て蜜量と書いてあるのですが、この捨て蜜量というのは、通常は捨て蜜というのはやらずに、残留しているタイロシンの量を測定するために、あるいは濃度を測定するためにこの捨て蜜という行為を行ったという理解でよろしいのですか。それで、この捨て蜜をする場合、捨て蜜は通常食用にする蜜に相当するのか、あるいは蜂の子供が食べて成長するために使う蜜の中から捨て蜜をしているのか。養蜂の仕方がよく分からないので、捨て蜜というのは食べるほうの蜜に相当するのか、蜂が育つための蜜を捨て蜜にしているのか、そこが分かりにくかったので、そこだけ教えてもらえればありがたいです。

〇〇〇 コメントありがとうございます。

事務局、よろしくお願いします。

〇事務局 事務局ですが、実はタイロシンをはちみつ用にリスク管理機関に申請するときの窓口機関に私は当時おまして、経緯を知っているのですが、先ほど0番と出ましたが、1番蜜というのが商用で1番貴重とされるもので、1番、2番、3番とそれによってグレードが落ちてくるというふうに当時業者の方から聞きました。それで、1番が市場に出る前に、残留のリスクがありますので、捨て蜜という行為をして市場に出さないはちみつを市場から隔離する、当然捨てるわけなのですが、食用に供さないという意味で捨て蜜ということは、〇〇〇がおっしゃるようになっています。

先ほどの0番と捨て蜜が同義であるかどうかは、後ほど事務局で確認したいと思います。いずれにしても捨て蜜は市場には回らないというふうに御理解いただければと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、捨て蜜と0番蜜の説明を欄外に追記するかどうかも含めて、事務局で改めて調整いただいて、対応させていただきたいと思います。ありがとうございます。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 今の〇〇〇の御質問なのですが、捨て蜜は食用には供しません。捨て蜜というのは、タイロシンを使用したとき、今の散布の仕方ですと残留するので、その継ぎ箱の中にある蜜、ローヤルゼリー等も含めて全部捨てるということが決まっていて、巣箱1つ当たり5kg以上捨てるという、これが捨て蜜です。

養蜂家さんによって1番蜜しか集めないところや、3番蜜までなど様々あるのですが、それから、最後に集めて、そして継ぎ箱を置いて、その後、最終的に継ぎ箱の中の蜜を全部捨てるというように考えていただいたら良いかなと思います。

以上です。

〇〇〇 分かりました。捨て蜜を行うときは、タイロシンみたいな薬を散布したときのみ行って、普通の養蜂をしているときは捨て蜜みたいなことはあまりしないという理解でよろしいですか。

〇〇〇 はい。これは家畜保健衛生所から指導があつて、捨て蜜についてどういうふうにするかというのは分かりやすく説明されていますので、もし必要でしたら後で資料をお送りいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 〇〇〇、ありがとうございます。それでは、必要に応じて説明を加えるかどうかも含めて、事務局では対応をよろしくお願いいたします。

そのほか、この赤字で記載された追記部分に関しまして、コメント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、続きまして、59ページの食品健康影響評価に青字で追記した部分、余剰蜜や巣蜜についても表記を加えたということでございます。この表記で特段問題はないかと思いますが、御了解いただけますでしょうか。

特段御意見ないようですね。では、そのような対応でいきたいと思えます。

あと、62ページ、微生物学的ADIは計算方法が変わったために、これまでのものよりも、より高い数値となりました。特段コメントはないかと思えますが、この微生物学的ADIについてコメント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。

そのほかこのタイロシン第4版の案につきまして、コメント等はございますか。

特段ないようですね。

それでは、これまでの審議を基に、動物用医薬品（タイロシン）に係る評価を求めたいと思えます。

動物用医薬品（タイロシン）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、タイロシンのADIを0.011 mg/kg体重/日とするということで、資料を基に評価書案を取りまとめたいと思えます。若干の記載の追記等があるかと思えますが、専門委員には必要に応じて御意見を伺いたいと思えますので、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。

○事務局 承知いたしました。

本日御意見をいただいた内容につきましては、事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様にご確認いただきますので、どうぞ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、事務局から必要に応じて改めて調査会に御相談させていただきますので、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、ここで一旦休憩を取りたいと思います。10分間ほどの休憩を取りたいと思いますので、45分から再開したいと思います。よろしくお願いいたします。

(休 憩)

〇〇〇 皆さん、お集まりいただきましたでしょうか。それでは、引き続き、議事の(4)「動物用医薬品(マルボフロキサシン)の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いいたします。

〇事務局 説明者代わりまして事務局から説明させていただきます。

それでは、お手元に資料5を御準備ください。こちらですが、動物用医薬品(フォーシルS)の新規承認申請に伴い、マルボフロキサシンに関する新たなデータ、薬物動態試験及び残留試験が提出されましたので、第2版に追記し、評価書を改版したものととなります。

それでは、16ページをお開きください。こちら追加されました薬物動態試験の結果を赤字で記載しております。16ページの11行目からですが、豚にマルボフロキサシン16%溶液であるフォーシルSを4、8、16 mg/kg単回筋肉投与、及び8 mg/kg単回静脈内投与し、血漿中のマルボフロキサシンの濃度を経時的に測定し、薬物動態パラメーターを調べたものでございます。

結果は表8に示されているとおりでございます。8 mg/kgを筋肉内投与したバイオアベイラビリティは91.85%でした。また、4~16 mg/kgの範囲内においては薬物動態に係るパラメーターの値は投与量との比例関係にあると考えられました。

次に、17ページをお開きください。6行目、④豚と書いてある試験です。こちらはマルボフロキサシン16%溶液を8 mg/kg単回筋肉内投与及び単回静脈内投与した結果となります。結果は表9のとおりでございます。こちらのバイオアベイラビリティは89.57%でございました。両試験につきましては、〇〇〇より、より明確な記載になるよう本文中で青字、脚注に赤字で御意見いただきました。そのとおり記載を修正しております。

次に、21ページをお開きください。こちらは残留試験となります。23行目からですが、マルボフロキサシン16%溶液を8 mg/kg単回筋肉内投与して、投与2、5、7、9及び12日後に各組織を採取してマルボフロキサシンの濃度を測定した結果でございます。

35行目から④として豚の筋肉内投与の試験も記載しておりますが、同様の方法で試験をしたものでございます。

③、④のいずれの試験においても、投与2日後の腎臓が最も高い値を示しました。③の試験においては、31行目でございますが、投与5日後移行では全例LOQ未満となりました。また、④の試験においては、22ページの2行目からとなりますが、投与5日後には皮膚で、投与7日後には筋肉、肝臓、小腸、注射部位筋肉においてLOQの個体がみられました。また、投与12日後においては腎臓で4例中2例がLOQ未満、残りの2例がLOQ付近の値を示しました。

事務局より記載の修正をしておりますが、残留試験については、委員や参考人からのコ

メントはございませんでした。

次に、23ページをお開きください。15行目以降につきましては、第2版に記載していた遺伝毒性の試験の記述となりますが、こちらは〇〇〇より赤字のとおり記載の修正の御意見をいただいております、そのとおり修正をしております。

次に、34ページをお開きください。食品健康影響評価の箇所です。こちらにつきましては、9行目において残留試験の内容を追記しております。先ほど御説明した内容を記載しております。

次に、35ページをお開きください。今回、薬物動態試験及び残留試験のデータを追記しましたが、既存の評価に影響は及ばないとしまして、結論としては変わらず、26行目ですが、マルボ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るとして、マルボフロキサシン0.004 mg/kg体重/日としております。

説明については以上でございます。御審議のほどよろしく申し上げます。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、新たに追記された部分、あるいは修正した部分について議論を始めたいと思います。まず、16ページの11行目、豚についての薬物動態試験に関する情報からでございます。16ページ、17ページに記載された内容について、コメント等はございませんでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇です。見逃してしまったのですが、16ページの21行目の記載なのですが、直したほうが良いかと思うのですが、投与量を変えてパラメーターが比例関係にあるというふうに書いてあるのですが、18行目にもあるように、一般的に投与量を増やすとクリアランスや吸収率に変化がない場合、いわゆる線形動態の場合は、 C_{max} やAUCは用量に比例するのですが、例えば T_{max} や半減期、消失相の比例定数などといったものは変わらないのが線形動態なので、21、22行目は削除して、18行目に C_{max} やAUCというのは投与量を変えていくと用量で上がってくる、他は変わらないといったように直したほうが良いかなと思うのですが、いかがですか。

〇〇〇 ありがとうございます。そうですね。ただいまのコメントは、18行目、19行目に、それで十分という理解で良いですか。21、22行目を削除することで対応は取れているという。

〇〇〇 そうですね。18行目に4～16の投与量において C_{max} やAUCは用量相関があるなどの記載でしょうか。だから、4～16を18行目に追加して、 C_{max} やAUCは投与量に比例して上がっていて、 T_{max} や半減期は変わらなかったという言葉が入れば良いのではないかなと思います。伝わりましたかね。

〇〇〇 要するに、薬物動態に係るパラメーターというのは様々あって、それらが全て比例関係にあるとは言えないということですよ。

〇〇〇 そうですね。

〇〇〇 分かりました。事務局共々適切な表現を考えて修文したいと思いますので、よろ

しくお願いいたします。

そのほかコメントありますでしょうか。

では、次に、21ページの残留試験に関する記載です。豚の試験が2件ありますが、これにつきまして、コメントございますか。

特段ないようですね。ありがとうございます。ここはこの記載で進めたいと思います。

あと、23ページ、遺伝毒性で、用語の修正等をいただきました。ありがとうございます。このように修正したいと思います。

次は34ページです。食品健康影響評価、今回追記いただいた内容を9行目から11行目にかけてまとめて要約を記載しています。この記載について特段コメント等はございませんでしょうか。

ないようですね。実質的な記載の変更はないのですが、35ページ、29行目、マルボフロキサシンの0.004 mg/kg体重/日という最終的なADIの結論について、コメント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、これまでの審議を基に、動物用医薬品（マルボフロキサシン）に係る評価をまとめたいと思います。先ほど〇〇〇からコメントのあった部分につきまして、若干修正がなされるかと思いますが、動物用医薬品（マルボフロキサシン）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、評価結果に変更はなく、ADIを0.004 mg/kg体重/日とするということで資料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。事務局は作業をお願いいたします。

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

〇〇〇 それでは、評価書案についての最後の審議となります。議事の（5）「動物用医薬品（マルボフロキサシンを有効成分とする豚の注射剤（フォーシルS））の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、お手元に資料6と机上配布資料2を御準備ください。説明させていただきます。

まず、資料6について説明させていただきます。こちらは動物用医薬品（フォーシルS）の新規承認申請に伴う評価を行うものでございます。フォーシルSは、以前に肥飼料調査会で評価いただいたマルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤（フォーシル）と同製剤であり、投与対象動物及び用法・用量が異なる製剤でございます。

それでは、4ページをお開きください。フォーシルSの主剤はマルボフロキサシンでございます。本製剤1 mL中、マルボフロキサシン160 mgを含有しております。

効能・効果は、大腸菌に対する抗菌活性を持ち、適応症は第一次選択薬が無効の場合の

豚の大腸菌性下痢でございます。

用法・用量は、本製剤は、豚の体重1 kg当たりマルボフロキサシンとして8 mg（製剤として0.05 mL）を単回筋肉内投与するものでございます。

添加剤につきましては、本製剤は、溶解補助剤としまして●●●、保存剤として●●●を含有しております。添加剤については、企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益もしくは不利益をもたらすおそれがあることから非開示情報となりまして、評価書には具体的な物質名や分量は記載しないものとなりますので御了承いただきたいと思っております。

17行目ですが、開発の経緯及び使用状況です。こちらにつきましては、国内ではマルボフロキサシンを有効成分とする注射剤が牛や豚を対象に既に承認されております。

5ページをお開きください。安全性に係る知見の概要でございます。

まず、主剤でございますが、先ほど御審議いただきましたように、主剤のマルボフロキサシンはフルオロキノロン系の抗菌性物質であり、食品安全委員会においてADIとして0.004 mg/kg体重/日と設定されております。

添加剤については、溶解補助剤の●●●につきましては、食品添加物や医薬品添加物として使用されておまして、JECFAでは食品添加物としてADIを特定しないとして評価されております。保存剤の●●●につきましては、食品添加物や医薬品添加物として使用されておまして、食品安全委員会においては動物用ワクチンの添加剤として評価されております。JECFAでは●●●、EFSAでは●●●をADIとして設定しております。

四角囲みは●●●の評価の補足となりますが、6ページを御覧ください。こちらは大変申し訳ございません。最初、牛の換算したものを記載しておりましたが、今回、豚に換算し直して記載を修正しております。

豚50 kgに対する1用量中の含有量を計算いたしますと、●●●投与量は●●●となりまして、小児の平均体重16.5 kgで割りますと●●●となりまして、JECFAやEFSAで示されたADIより低い値となります。

そのことから、結論ですが、四角囲みの下の記載を御覧ください。6ページの2行目から結論を記載しております。本製剤に使用される添加剤は、その使用状況、既存の評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えたとしております。

次に、6行目以降の残留試験につきましては、マルボフロキサシンの第3版で追記した内容となりますので、説明は割愛させていただきます。

次に、対象動物に対する安全性についてですが、こちらにつきましては、机上配布資料2で説明させていただきます。お手元に机上配布資料2を御準備ください。

豚における安全性試験の①の豚の筋肉内投与の試験について説明させていただきます。こちらは5～5か月半の月齢の豚に本製剤を常用量、3倍量を3日間筋肉内投与し、最終投与6日後に剖検を行った試験でございます。本試験につきましては、いただいたコメント等を中心に説明させていただきます。

9行目、常用量投与群では、体重やそのほかの臨床状態に投与の影響はみられませんが、3倍量投与群では最終投与4～5日後に8頭中3頭で症状がみられました。

ページの下段の四角囲みを御覧ください。〇〇〇から、3倍投与量群の8頭中3頭の全身状態、運動機能についてコメントをいただいております。こちらは最初、8頭中3頭で全身状態、運動機能並びに食欲に異常がみられたと記載しておりましたが、〇〇〇から、参照6、7、8、9、10の添付資料、こちらはzipファイルで送らせていただいた資料の457ページの4.1.4のGeneral toleranceの内容を確認したところ、この言葉に相当する単語が記載されていましたが、恐らく注射部位に疼痛や不快感があって、ほかの個体から離れた場所で寝転がってばかり、立ち上がりや運動を躊躇する様子がうかがえます。全身状態や運動機能の異常と表現するより、投与部位の不快感を示す行動や活動量低下としてはいかがでしょうかと御意見をいただきました。

机上配布資料の5ページをお開きください。こちらに先ほど御指摘いただきました原文を載せております。動物ナンバーの9、10、14の様子が記載されております。

この御意見をを受けて、机上配布資料の1ページの10行目から11行目を修正しております。投与部位の不快感を示す行動量や活動量の低下並びに食欲低下がみられたと修正しております。

次に、2点目の御意見ですが、机上配布資料2の1ページの24行目を御覧ください。こちらは当初、報告者らの意見を記載しておりました。報告者らは、豚に本製剤を8または24 mg/kgの用量で3日間筋肉内投与した際の総合的な忍容性は良好であると考えたと報告者らの判断を記載しておりました。このことについて、〇〇〇から、報告者らは〇〇としているとするか、報告者らの判断を記載する必要性は低いと思うので削除してはいかがでしょうかと御意見をいただきました。この御意見を踏まえまして、机上配布資料上では削除した形としております。

次に、机上配布資料の2ページの四角囲みを御覧ください。こちらは【事務局より】のコメントを載せています。骨軟骨症についてですが、こちらは①の豚の試験において、最初は記載をしていなかったのですが、原典を確認しますと、本試験でも骨軟骨症が対照群を含め全群でみられておりました。そのため、以下の文章の追記について必要かどうか確認をお願いしたいと思っております。対照群を含む全群で関節に骨軟骨症がみられたが、病理学的検査の結果、本製剤の投与の影響ではなく、この月齢の豚に高頻度で自然発生する所見であると判断された。この文章が必要かどうか御検討いただきたいと思っております。

これにつきまして、机上配布資料の6ページをお開きください。こちらに原文のディスクッションの抜粋と事務局で骨軟骨症の症状があった豚の頭数をまとめた表を記載しました。表1は本試験の頭数で、表2につきましては次に御説明する2か月齢の豚の試験の結果です。5か月齢の豚でも、2か月齢の豚と同様に対照群を含めて全群で骨軟骨症がみられています。そのため、先ほど申し上げました骨軟骨症に関する説明の記載が必要と事務局では考えましたが、その内容が必要かどうか、御確認いただきたいと思っております。

次に、机上配布資料2の2ページの四角囲みの黒丸の2つ目を御覧ください。①の安全性についての結論ですが、報告者は、豚に本製剤を8 mg/kgまたは24 mg/kgを3日間筋肉内投与した際の全身の忍容性は良好であると考えたとしています。こちらは申請書を確認しまして、総合的なと最初は書いていたのですが、全身のと修正しております。事務局としては、24 mg/kg 3日間投与群で臨床症状がみられたことから、本製剤の常用量を3日間筋肉内投与した場合、豚に対する安全性に問題はないと考えたとしましたが、これにより御審議いただきたいと思っております。

次に、2ページの②の2か月齢の豚の試験の記載について説明させていただきます。この試験は、常用量及び3倍量を単回筋肉内投与した試験となります。いただいたコメントを説明させていただきます。

8行目ですが、血液生化学的検査において、投与1日後の常用量及び3倍量投与群のCPK値及びAST値が対照群と比較して有意に高い値を示しました。このことについて〇〇〇より、3ページの四角囲みにございますが、豚に対して安全であるというには、これらの所見の扱い、考察が必要ではないでしょうか。恐らく注射による筋肉の損傷に起因すると考えられ、一過性の変化であることから毒性とは判断しないでよいと思っておりますので、その旨を記載してはどうでしょうかと御意見をいただきました。

こちらは先ほどの①の豚の試験の記載を参考にしまして、赤字のとおり、CPK値及びAST値は対照群と比較して有意に高い値を示したが、いずれも一過性の可逆的な変化であると考えられたと追記しております。この内容で良いか、御確認いただきたいと思っております。

次に、臨床試験の説明をさせていただきます。机上配布資料2の3ページの3行目からです。〇〇〇からの御指摘で赤字を追記しておりますが、細菌性下痢症と診断された豚を用いた臨床試験が実施されました。結果は、13行目ですが、まず、第一次選択薬による治療歴のない豚に対する臨床試験につきましては、本製剤投与群において、投与部位における異常は認められず、有害事象も認められなかったとしております。

2つ目、②ですが、17行目から、第一次選択薬による治療歴のある豚に対する臨床試験の結果につきましては、本製剤投与群及び対照群のそれぞれ8.7%及び11%において投与部位に一過性の発赤や腫脹がみられたが、発生頻度に有意差はなかった。本製剤投与群において有害事象は認められなかったとしております。

以上の結果から、本製剤の豚への常用量の投与について、临床上の安全性に問題はないと考えたとしております。

この臨床試験につきまして、〇〇〇よりコメントをいただいております。4ページをお開きください。まず1つ目の黒丸、臨床試験における安全性の確認の記載についてでございますが、有効性を確認する臨床試験の中で、安全性も確認されたことが分かるような記載、例えば、〇〇する臨床試験において、安全性の評価が行われたとしてはいかがでしょうかという御意見をいただきました。そのことにつきましては、6行目に赤字で修正しております。

次に、黒丸の2つ目、投与部位の反応のスコアについてです。zipファイルで送った参照5の276ページ以降を確認したところ、投与部位の反応についてスコア化基準があり、恐らく視診と触診で判断していることが予想されます。投与部位の検査結果も後述しているので、細かいようですが、このような記載を追記してはいかがでしょうかと御意見いただいております。「本製剤の安全性は、投与部位の反応（視診、触診）と有害事象の内容及びその発現頻度等の解析結果から総合的に評価した」との修正の御意見いただいております。このことにつきましては、9行目に赤字で追記しております。

続きまして、資料6に戻っていただきたいと思えます。10ページをお開きください。こちらは食品健康影響評価について記載している箇所でございます。まず、2行目から11行目までにつきましては、先ほど説明した内容を記載しております。

12行目から結論ですが、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えたとしております。

なお、本製剤の使用に当たっては、マルボフロキサシンがフルオロキノロン系抗菌性物質であることから、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価において、リスクの程度は中等度であると評価されていることに留意する必要があるとしております。

説明は以上でございます。この内容でよろしいか、御審議をお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、資料6の豚の注射剤（フォーシルS）について議論をしたいと思います。

まず、5ページから6ページにかけて、添加剤について、その安全性について四角囲みの中で詳細を記載していただいています。ただ、細かい内容が記載できない状況で、結論といたしましては、6ページの2行目から4行目にあるように、含有成分として摂取した場合に人への影響は無視できる程度と考えたというふうにまとめていただいています。この最終的な結論の記述について、コメント等はございますでしょうか。

特段ないようですね。では、この添加剤に関しましては、安全性に問題ないということで、現在記載されている人への健康影響は無視できる程度と考えたという形でまとめたいと思えます。

続きまして、資料6でいくと7ページからの対象動物における安全性ですが、これは机上配布資料2にまとめ直していただいていますので、そちらを用いて議論を進めたいと思えます。

まず、机上配布資料2の1ページ目です。19行目からですが、21行目、関節に骨軟骨症がみられたが、自然発生する所見であると考えたというふうにまとめていただいています。このまとめについてコメント等はございますでしょうか。

特段ないようですね。では、この形で進めたいと思えます。ありがとうございます。

そして、1ページ目の27行目から28行目にかけて、本製剤の常用量を3日間投与しても安全性に問題はない。この部分は報告者らが記載した常用量の3倍量、24 mg/kgでは問題があるというように結論していますが、そのことについてコメント等はございますでしょ

うか。

それに併せて、24行目から25行目についての報告者らという記載は削除するとともに、報告者らは24 mg/kgでも忍容されていると考えていますが、我々の専門調査会は、24では問題で、8なら問題はないというように結論づけた記載となっています。

24 mg/kg、3倍の投与量では、10行目から11行目に記載されたように不快感を示す行動や活動量の低下、食欲低下が認められたということになっています。

最終的な判断として、忍容性に関する、安全性に関して常用量8 mg/kgというふうに考えることについて、コメント等はございますか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 応援演説的なことなのですが、豚というのは神経過敏な動物で、これまでの給与試験などの経験では、ガチャンとしきりを開けたときに立ち上がらない、御飯を食べなくなってしまうというのは、非常に侵襲が強いと見て良いと思うのです。ですので、〇〇〇がおっしゃるとおり、ここの24 mgの臨床症状というのはきちんと見ておくべきもので、常用量のほうは良いが、24 mgはまずいと結論づけるのが良いと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほかこのポイントに関しましてはコメントございませんでしょうか。

お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。机上配布資料2の1ページ目で言いますと、20行目から22行目にかけてで事務局提案として、骨軟骨症に関する記載を追記するという説明がなされまして、それに関しての基になるデータが同じく机上配布資料2の6ページ目に表1と表2としてまとめられています。御説明がありましたが、私の解釈としては、ここに追記する理由としては、表1で言いますと、常用量での骨軟骨症という所見はモデレートという程度として8例中4例、そして、3倍量で4例中1例と、対照群で認められない程度で認められているところを少し着目されたという点と、表2におきましては、3倍量では4例中4例でモデレートがみられていて、対照群でも1例、2例という頻度で8日後、36日後に認められている、その辺りを少し着目して記載されたと理解していて、それはそれでよいかなと思いました。特に表2では対照群でモデレートの所見が1例、2例で認められていますので、投与による影響ではないという結論でよろしいかと思ったのですが、ポイントとしては大変細かい点なのですが、机上配布資料2の1ページ目にお戻りいただきまして、19行目から20行目に関しまして、フルオロキノロン系の薬剤として特異的に認められている関節の局所壊死とびらんというのが影響として認められている。続いて、対照群を含む全群でという骨軟骨症の記載ですが、その間に「一方」というのを入れたほうが、前段では本剤による影響で、一方、後段については自然発生というふうに記載したほうが分かりやすいと思いました。

結論としては、20行目に「一方」というのを入れたらどうでしょうかという些細な点です。よろしくお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。確かに文章の続きや内容を考えますと、今井先生の御指

摘どおりに「一方」というのを加えた方が、非常に続き具合が良いと思いますので、事務局はそのような対応で進めていただければと思います。

そのほか1 ページ目の19行目からと結論の部分の常用量まで忍容されるという内容について、コメント等はございますでしょうか。

特段ないようですね。では、ここの部分はその形で進めたいと思います。

続きまして、机上配布資料2の2 ページです。9 から10行目に関しまして、CPKとSTに関する内容ですが、一過性の可逆的な変化ということを追記していただいています。これについてコメント等はございますでしょうか。

特段ないようですね。では、この追記の形で進めさせていただきます。

次は、3 ページ目の3 行目、豚における臨床試験ということで、赤字で幾らかの追記ないし修正が行われています。これについてコメント等はございますでしょうか。

ないようですね。では、このような形で進めさせていただきます。

そして、資料6にお戻りいただき、最後の食品健康影響評価ですが、若干の修正はありますが、ほとんど原案のままでございます。12行目です。適切に使用される限りにおいては問題ない。15行目の「なお」以降で、抗菌性物質についての特有なことがあるので、そこは留意する必要があるという記載になっています。

この最終的な結論につきまして、コメントはございますでしょうか。

特段ないようですね。

それでは、これまでの審議を基に、動物用医薬品（マルボフロキサシンを有効成分とする豚の注射剤（フォーシルS））に係る評価をまとめたいと思います。

動物用医薬品（マルボフロキサシンを有効成分とする豚の注射剤（フォーシルS））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、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。なお、本製剤の使用に当たっては、マルボフロキサシンがフルオロキノロン系抗菌性物質であることから、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価において、リスクの程度は中程度であると評価されていることに留意する必要があるということで、資料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、よろしくお願いたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○事務局 承知しました。本日御意見をいただいた内容について、座長に御相談しながら、事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様にご確認いただきますので、よろしくお願いたします。

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、事務局から必要に応じて改めて調査会に御相談させていただきますので、よろしくお願いたします。

○○○ 最後に、議事の（6）「その他」に入ります。

事務局から何かございますでしょうか。

○事務局 特にございません。

次回の調査会は、調整でき次第、改めて御連絡さしあげますので、どうぞよろしく願いいたします。

○○○ 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、閉会いたします。お忙しいところ、皆様、どうもありがとうございました。