

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第139回議事録

1. 日時 平成30年11月2日（金）13:58～15:49

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 飼料添加物（2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマンガン）の食品健康影響評価について
- (2) 飼料添加物（2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅）の食品健康影響評価について
- (3) 飼料添加物（L-メチオニン）の食品健康影響評価について
- (4) 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、小林専門委員、佐々木専門委員、菅井専門委員、高橋専門委員、中山専門委員、宮島専門委員、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）

川西委員、山本委員、吉田（緑）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、永田評価専門官、中村係長、橋爪技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成30年11月2日現在）

資料2 （案）飼料添加物評価書 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマンガン

資料3 （案）飼料添加物評価書 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅

資料4 （案）飼料添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

資料5 （案）対象外物質評価書 メチオニン（第3版）

6. 議事内容

○今井座長 ただいまより第139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、植田専門委員、桑形専門委員、川本専門委員、下位専門委員、山田専門委員、吉田専門委員が御欠席で、10名の専門委員が御出席でございます。

また、専門参考人として、唐木専門参考人に御出席いただいております。どうぞよろしくをお願いいたします。

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 それでは、議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は、飼料添加物（2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマンガン）、飼料添加物（2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅）、飼料添加物（L-メチオニン）の食品健康影響評価についてとその他の4題でございます。

飼料添加物（2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅）につきましては、今回、1回目の審議になりますので、本日は概要を御説明し、次に議論のポイントを御確認いただければと思います。

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ております資料が5種類でございます。それから、机上配付資料としまして、以前、御評価いただいております、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛と、今回のマンガンと銅の評価書案の構成の比較に関する資料の1枚紙、それから、専門調査会での審議を終了し食品安全委員会への報告を行う案件の一覧をお配りしております。

評価書案に使用した参照資料等は、タブレットに入れまして、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。

不足の資料等がございましたら、事務局にお申し付けいただければと思います。

また、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 ありがとうございます。

提出いただきました資料について、相違はございませんでしょうか。ありがとうございます。

それでは、議事に入る前に、今回の議事対象である2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマンガン及び2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマン銅及びL-メチオニンについて、全体像の整理を行いたいと思います。

事務局から、説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 それでは、資料の束の最後から2枚目の机上配付資料1をご覧ください。

本日、御審議いただく2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマンガン ($\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$) 及び2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマン銅 ($\text{Cu}-(\text{HMTBa})_2$) の評価書案の構成、概要について、御説明させていただきます。

それでは、この資料に基づいて、御説明させていただきます。

真ん中ですが、3つに分かれておりまして、左から、今回、1回目の審議になります $\text{Cu}-(\text{HMTBa})_2$ 、真ん中が前回からの2回目の $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ 、右端は、既に評価済みの $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ の評価書の構成になっております。

こちらは全て金属とデアミノ水酸化メチオニンの錯体になっておりまして、目的としましては、それぞれ対象動物への金属部分とメチオニンの補給が目的となっております。

まず右端の $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ でございますが、農林水産省から、製剤の規格として、評価要請を受けたというところがございます。それと同時に、厚生労働省から、食品衛生法に基づきまして、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして、厚生労働大臣が定めている対象外物質として指定されております、亜鉛の評価要請も行われたところでございます。

これを受けまして、当調査会で $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ の評価を行っております。そういうところで、 $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ を評価するに当たっては、3つの評価書を作成しております。

1番上の囲みは、農水省から評価要請を受けた製剤の規格基準設定のための評価書、下の左側が厚労省から評価要請を受けた亜鉛の評価書、右がメチオニンの評価書です。メチオニンについては、既に対象外物質の評価書を以前にまとめておりましたので、この評価の際に、新たな知見を追加して、アップデートしたところでございます。

構成の詳細を見ていただければと思うのですが、成分の亜鉛及びメチオニンについては、吸収、作用機序、毒性的なところも含めてまとめています。こちらの評価書中では、 $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ としての亜鉛についても、記載しているところでございます。メチオニンについても、同様でございます。

これら対象外物質での評価書で、それぞれの成分について動態も含めて評価を行いまして、上の評価書、製剤の規格基準の評価書のところで、2の「(1) ヒトに対する安全性」というところがありますけれども、こういったところで、これらを引用する形で、評価書をまとめている形でございます。

次に、真ん中、前回から御審議いただいている $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ でございます。金属マンガンについてなのですが、亜鉛のときと異なっておりまして、厚生労働省において、対象外物質として定められておりません。成分として金属マンガンについて、厚労省から諮問はされていないところでございます。

事務局としても、既に清涼飲料水の評価書等で、マンガンの評価を行っているところで、本件に関連して、改めてマンガンについて飼料として別途評価書を作成する必要性はないと考えられることから、清涼飲料水の評価書等を別添1でつけているところでございます。

ただ、マンガンを含め、 $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ の動態とか、毒性については、評価書として記

載が必要なところでございますので、製剤の規格基準の評価書の中に記載し、製剤の規格の評価書「2 安全性に係る知見」のところは長く、厚くなっている形でございます。

今回、1回目の審議となります、左側のCu-(HMTBa)₂でございますが、銅そのものについては、対象外物質として規定されているところでございます。今後、厚生労働省から、対象外物質について評価要請があると考えられますが、一方で、対象外物質として、飼料添加物や農薬として使用されている銅化合物の検討を総合的に行わずとも、食品添加物や清涼飲料水において、既に銅が評価されているところでございまして、当委員会として、ヒトへの食品を介した毒性に関する評価はまとまっているというところで、マンガンと同様に、別添という形で構成案とさせていただいているところでございます。

これによって、銅の知見については、別添を引用しつつ記載していますが、この評価書が10年ほど前にまとまっており、現在の評価書と若干違うところもあるので、足りない部分については、安全性に係る知見等のところで、追加しながら、まとめているところです。これによって、飼料添加物の知見の範囲で対応しているところです。

最後に、飼料添加物として、L-メチオニンの規格の設定について、評価要請をされております。こちらも後ほど個別に御説明しますが、既に亜鉛のところと、右端にあるメチオニン対象外物質のところ、DL-メチオニンは、現在、農林水産省で規格基準を設定されているのですが、評価書の中でL-メチオニンについても評価をしております。そういうところで、今回、精製されたL体を飼料添加物として追加というところで、L-メチオニンは組み換えなのですが、高度精製品ということで、特に新たに評価書をつくらずに、回答することができるということで、検討しているところでございます。

個別の評価書案等の内容について、改めて御説明させていただきます。

まず構成等については、以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局より、今回の審議対象3件について、御説明がありました。御質問、コメントがございましたら、お願いいたします。

HMTBaの錯塩3件について、対象外物質であるメチオニンについては、いずれの3件についても、改版をしながら、添付資料としてつけることが共通しています。金属部分については、対象外物質となっている、なっていないなど、諸事情によって、それぞれ取り扱いが少しずつ違っているという御説明であったと思います。

よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、全体像の整理をしていただいたところで、議事「(1) 飼料添加物 (2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマンガン) の食品健康影響評価について」を事務局から、説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 それでは、資料2を御準備いただけますでしょうか。

こちらの3ページをご覧ください。審議の経緯について、再度の御説明となりますが、本件、9月の138回専門調査会において、評価書全体の概要の御確認と論点整理のため、一

度、御審議いただきまして、継続審議となっているものでございます。

次に、評価書案の内容について、前回、御確認していただいた論点と、それによる修正点を中心に御説明させていただきます。

7ページをご覧ください。こちらの枠囲み、3行目の下からあるところでございます。前回、荒川専門委員からです、対象物質の略語で「 $(\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2)$ 」というところがあるのですが「Ba」がバリウムと紛らわしいのではないか、わかりやすくできないのかというところで、御指摘がありました。

これを受けまして、唐木専門参考人から、評価書の中で、Cu、Mn、Znとイオンが略語で出てくるところで、Baというと、明らかにバリウムと間違えてしまうというところで、読みにくい原因について、御示唆をいただいたところでございます。

唐木専門参考人の御助言を踏まえまして、当方で考えてみたのですが、そもそもマンガン等の金属元素をMn等と元素記号を表記すると、前回の案ではしていたのですが、逆にあえて元素記号で略記する必要もないというところで、それぞれ全て銅、マンガンという形で戻してみました。そうすると、かなり見やすくなったところで、そのような修正をさせていただきます。赤字にはしておりませんが、全体的な見直しを行ったところでございます。

10ページをご覧ください。「(1) 消化・吸収に関する知見」のところでございます。13行目のタイトルで、体内動態のところですが、こちらは「(参考資料)」としておりましたが、金属とメチオニンが分かれる部分は、ほかの試験の考察にも影響しまして、評価において重要だと考えられるところで「(参考資料)」を外して、本資料という形にさせていただきます。

以降、ずっと赤ですが、ほぼ記載整備でして、15ページに誤字がございます10行目の「接種量」になっているので「摂取量」に修正します。申しわけございません。

19ページの28行目をご覧ください。前回、甲殻類の知見がないのではないかと御質問がありましたので、事務局で調べましたところ、審査資料を作成したメーカーが著者に入りましたばなめいえびの文献がありましたので、ここに追加しております。こちらについては、 $\text{Cu}-(\text{HMTBa})_2$ 、 $\text{Zn}-(\text{HMTBa})_2$ 、 $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ の混合添加物を投与した結果、全身の濃度において有意差がなかったというものでございます。

事前資料で送付しました資料で転載したところ、数値を間違えておりまして、宮島先生に御指摘いただきました。ありがとうございます。修正しております。

20ページでございます。「4. 遺伝毒性試験」です。こちらは前回から少々構成を変更しております。

これについて、22ページにめくっていただいて、右側の事務局と書いてある枠囲みをもらってください。修正した意図のところを書かせていただいております。前回、前々回と、消化酵素のフィターゼを審議していただきました。そのフィターゼの1つのところで、*in vitro*の試験のみで、*in vivo*の試験がないものがございました。そのときに、どういう文言

を追加するのかというところを御議論いただいたところでございます。

今回のマンガンについても、*in vivo*の試験はございません、フィターゼという消化酵素で、もし吸収されるとしても、腸管内で分解されてからという可能性が高いようなものでも、文言を追加したところがございます、今回、小分子というところもあるところで、もう少し丁寧に論述してもいいというところで、記載の書き方、まとめ方を変えさせていただいているところです。

表14は、もとのとおり、 $\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ の結果をまとめまして、21ページの11行目から、マンガンそのものに関する知見ということで、清涼飲料水の評価書を引用して書きます。18行目から、HMTBaに関するところで、メチオニンに書いてありますというところで、引用しています。(4)のまとめとして、マンガン、HMTBa、製剤各々の遺伝毒性に関する知見を踏まえて「適切に使用された場合において、食品を介して」という一文を追加して、まとめているところがございます。

なお、本日、御欠席の山田専門委員と下位専門委員からは、この記載ぶりに関して特に御意見はないというところで、御確認のメールをいただいているところがございます。

最後、26ページ「IV. 食品健康影響評価」でございます。記載整備として、遺伝毒性の記載を本文に合わせたところのほか、特に変更はございません。まとめとしまして、34行目から「従来から日本で指定されているマンガンを含む飼料添加物と比較して、食品を介したヒトへの毒性影響が大きく異なる可能性は低いと考えた」とした上で「飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒト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」という形でまとめております。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

$\text{Mn}-(\text{HMTBa})_2$ につきましては、前回からの継続審議ということで、事務局からは、主に修正部分について、御説明がありました。

そうしましたら、今、事務局から説明があったポイントを中心にさかのぼりまして、確認をしてみたいと思います。

7ページをご覧ください。前回、御指摘がありました、化学物質の表記方法についてということですが、今、元素に関しての略称を片仮名に変えることによって、混乱を避けるという対応について、御説明があったわけですが、御指摘いただきました荒川先生、事務局で修正されている内容に関しまして、いかがでしょうか。

○荒川専門委員 こういう形でやっていただければ、わかりやすいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、唐木先生から、追加の御発言はございますか。

○唐木専門参考人 これでもいいと思いますが「Ba」の「a」を小文字にしなくてははいけな
いかどうかということも、これで決まっているのですか。acidの略ですか。

○永田評価専門官 そうです。こちらメーカーから定義されているところで、こういう

形にしているのです、このままにさせていただければと思います。

○唐木専門参考人 そうだったならば、仕方がないと思います。

○今井座長 どうもありがとうございました。

そうしましたら、化学物質の表記方法については、事務局としての改善点でお認めいただいたということで、先に進んでまいりたいと思います。

次のポイントになります。10ページをお開きください。13行目から始まります「(1) 消化・吸収に関する知見」に関して、以前は、参考資料という扱いでしたけれども、金属部分とメチオン部分に分かれるというポイントが重要だとして「(参考資料)」を外したということが主な御説明の論点だったと思います。

そのほか、細かい文言の修正などもされていますけれども、この点に関しては、先生方からよろしいでしょうか。ありがとうございます。

次のポイントに移ってまいりますけれども、15ページに関しましては、10行目のところの御説明だけだったので、もし大きな問題がなければ、飛ばさせていただきます。

19ページの28行目になります。甲殻類の残留試験として、ばなめいえびの試験結果が追加されておりますけれども、1点目としましては、元資料と確認をいただきまして、宮島先生から、数値の修正をいただいているということでしたけれども、適切に直されているということで、宮島先生に御確認をいただきましたので、その点は、問題ないと思います。

甲殻類の知見ということで、今田先生、この内容に大きな問題はございませんでしょうか。

○今田専門委員 特に複雑なことをやっているわけではありませんので、これでよろしいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、次のポイントに移ってまいります。20ページの11行目から始まります「4. 遺伝毒性試験」に関しましては、22ページにお進みいただきまして、3行目からになります事務局のボックスの中に御説明がございますけれども、その前の21ページにお戻りいただいて、(2)～(4)まで、それぞれ「(2) マンガンの遺伝毒性に関する知見」「(3) HMTBaの遺伝毒性に関する知見」を踏まえた上で「(4) Mn-(HMTBa)₂に関する遺伝毒性のまとめ」という形で、わかりやすくといいますか、*in vivo*の試験がないというところも踏まえて、おまとめいただいたということです。

事前に山田先生、下位先生からは、これで問題ないということでコメントがあったということですが、高橋先生、いかがでしょうか。

○高橋専門委員 特に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、既に毒性のところに入ってきているわけですが、急性毒性試験に関して1試験あって、亜急性、慢性毒性、生殖発生毒性がないということですが、22ページの22行目から始まる飼養性試験のデータが幾つか整理されておまして「(1) 耐容

試験」「(2)飼養試験」について整理をされていて、最終的に26ページの「IV. 食品健康影響評価」になりますけれども、こちらに関しては、前回から大きな修正は入っていませんが、結論としましては、37行目「Mn-(HMTBa)₂が飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒト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」という結論になっています。

この内容で、全体を通して、今のポイント以外のところでも結構ですけれども、先生方から、追加の御発言があれば、お願いいたします。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、これまでの審議をもとに、2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマンガンに関する評価をまとめたいと思います。

今回は、特に大きな修正の御指摘もございませんでしたので、今回の評価書案ということで、まとめていかれることになると思いますけれども、最後、確認させていただきますが、飼料添加物(2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニンマンガン)に係る食品健康影響評価については、食品を通じて、ヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度ということで、資料2をもとにして、評価書案をまとめたいと思います。

もしも追加で専門委員の先生方に御意見など聴取されるようなことがありましたら、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局では、引き続き、作業をよろしくお願いいたします。

○永田評価専門官 承知しました。

それでは、もし誤記等がありましたら、御指示いただきまして、座長の指示をいただきながら、事務局で必要に応じて修正等を行いまして、委員会に報告後、意見、情報の募集の手続をしたいと思います。

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させていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしく申し上げます。

○今井座長 そうしましたら、引き続きですけれども、Cu-(HMTBa)₂「(2)飼料添加物(2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅)の食品健康影響評価について」の説明を事務局からお願いいたします。

○永田評価専門官 資料3を御準備ください。

こちらは座長からお話しがあったところで、今回、1回目の審議となっておりますので、概要及び事務局案の段階での論点の確認ということで、御説明させていただきます。

5ページを開いていただけますでしょうか。評価対象飼料添加物の概要でございます。真ん中に構造式がありますとおり、デアミノ水酸化メチオニンの銅の錯体という構造でございます。

実際に用いられる製剤としては、原体そのままのものというところがございます。

用途につきましては、栄養成分の補給です。

添加量につきましては、6ページ上の表のとおりでございます。

豚では、上限添加量が銅当たりとして、170という値で設定されているところで、他の対象動物より多目に設定されているところです。

「5. 使用目的及び状況」は、マンガンとほぼ同様の記載になっております。

8ページ以降は「II. 安全性に係る知見の概要」のところでございます。Mn-(HMTBa)₂と同様に、まず「1. ヒトに対する安全性」としまして、本物質がHMTBaと銅に分かれて吸収されるところでございます。

12行目のところから、ヒトへの健康影響について検討する場合は、Zn-(HMTBa)₂と同様に、金属部分とHMTBaが対象になりますという形にしております。

「(1) HMTBa」については、19行目からですが、マンガンの記載と同様に書いておるところでございます。

「(2) 銅」については、32行目にあるとおり、必須元素であること、一方で、過剰について、毒性があるというところで、それゆえに恒常性の調節が厳密に行われているというところでございます。これを厚生労働省の食事摂取基準を引用して述べているところでございます。

摂取状況としまして、飼料、飲水などから家畜は摂取しております、ヒトでの状況も述べているところでございます。

9ページ、ヒトでの有害作用の事例についてというところでございます。マンガンでは、食品を介したところが見当たらないところだったのですが、銅については、2004年にまとめられましたグルコン酸銅の評価書において、記載がございました。その2004年の評価書から転載させていただいております。

ここでは、成人について報告がないところで、LOAELが確立されていないところで、仮に多く摂取しても、上腹部痛や吐き気、下痢等というところで、多量摂取は生じにくいということが書かれているとともに、青字で記載させていただいておりますが、インドのミルクを介した子供の中毒事例を転載しております。

インドの事例なのですが、下の枠囲みをご覧くださいませでしょうか。こちらは先生方の事前確認案に追記させていただいたところですが、事務局で、改めてインドの事例について、調べさせていただいたところ、この症例は、インド小児肝硬変(ICC)というもののなのですが、これと同じように、欧州でも同様の症例があったようというところで、それも含めて、原因として調べましたら、議論の中で、銅の過剰摂取にその原因を求める以外にも多くあったといったところでございます。

さらに1980年代からインドにおける疫学調査をまとめた結果について、2008年に文献が出ておまして、ここで「ICC」と「ICCが否定された」グループ間で、銅の調理器具の使用状況に差がなかったという結論も得られているところでございます。

そういうところで、植田専門委員に、事前に事務局から幾つか文献を添えて照会させていただいたところ、当方からお送りした文献以外を見ても、ICCについては、銅が直接の原因だとするということに否定的なものが多いというところで、御相談の上、13行目から

「なお」のところに近年の知見を本文に追記し、疾病についての注釈については「2」のところで、「1980年代以降に急減しています」、「多くの議論がされてきたが、結論には至っておりません」という形で注釈をしているところがございます。

次に、銅における食品健康影響評価というところで、18行目から続いて、清涼飲料水の銅の評価書を引用しました。斜体になっているところが引用部分で、評価書が完成のときでも、引用だということを知りやすいように斜体での記載を予定しておりまして、10ページの30行目から、これらまとめたというところで「食品安全委員会では、これまで銅が飼料添加物として使用された場合のヒトの食品健康影響については評価していないが、上記のとおり、グルコン酸銅及び清涼飲料水の銅の食品健康影響評価において、銅のULを9 mgCu/人/日としている」と記載してございます。

「2. 体内動態試験」ですが、こちらはマンガンと同様の試験というところの並びで、同じような試験を記載しております。

「3. 残留試験」が続いて14ページからありますが、極めて多い量を投与した場合として、20ページの鶏の試験がございまして、後ほど耐容試験にも再び引用しますが、上限量が20倍ということで、500 mgCu/kg飼料で投与したといったところです。

ページをめくっていただいて、表20の右側の肝臓のところ、濃度がそれなりに高くなっているところです。250を超えて500 mgCu/kg飼料では、肝臓中の濃度が589 mgCu/kgになってくるところで、後ほど御紹介しますが、この添加濃度では死亡羽数も増えて、既に中毒量という状況になっているところがございます。

22ページの右に行っていただいて、すずき、その下にばなめいえびという形で続きます。

23ページ「4. 遺伝毒性試験」の結果でございます。銅について、遺伝毒性の結果を現行のような様式でまとめた評価書がないというところで、こちらで改めて整理をし直してみました。

(1) としまして、Cu-(HMTBa)₂の知見をまとめておりますが、染色体異常試験で陽性となっているところですが、24ページの*in vivo*の小核試験では、陰性だということがございます。

銅の知見としまして、過去に当委員会で評価されているグルコン酸銅を7行目から、20行目からオキシ銅を引用しております。

24ページのグルコン酸銅では、酸化的遺伝子障害について言及をしているといったところですが、ヒトの体内で問題となる遺伝毒性はないと推察しておるといったところで、*in vivo*の試験でも陰性で、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられたと評価しているところがございます。

25ページの9行目から「③ 硫酸銅及び硝酸銅」といった分子イオンについて、記載しているところです。硫酸銅については、飼料添加物といったところでも用いられているものでいうところ、一部陽性にはなっているところですが、*in vivo*の試験でも1つ陽性という形になっておるところですが、*in vivo*の試験では、陽性対照を設けられていないと

ころで、IPCSの評価書では、解釈困難とされているところがございます。

27ページの6行目から「④ 塩化銅」については、*in vitro*のみですが、いずれも陰性になっているところです。

次、(3)のところで、先ほどのマンガンと同様に、メチオニンの評価書をHMTBaではというところで、記載させていただいて、18行目から、総合的なまとめという形で「以上の知見から」といったところで「Cu-(HMTBa)₂を含む銅化合物については、染色体異常誘発性を有するが、遺伝子突然変異誘発性はないと考えられた。この機序については、銅は酸化還元活性遷移元素であり、潜在的にFenton/Haber-Weiss反応を触媒し」と知られていましてといったところで「間接的な影響と考えられた」として、まとめて、28ページで「ヒトに対する銅の遺伝毒性については、過負荷の条件下での場合を除いて予見されておらず、通常のヒトの経口摂取の範囲においては、一般的に遺伝毒性があるとは考えられていない」といったところを引用し、HMTBaについても記載した上で、「したがって」と続けて、総合的な判断として「Cu-(HMTBa)₂が飼料添加物として適切に使用された場合において、食品を介して、生体にとって特段問題となる遺伝毒性は生じないと考えた」というまとめ方をしております。

「5. 急性毒性試験 OECD 423」の11行目からでございます。Mn-(HMTBa)₂の際に、前回、御説明させていただいたとおり、EFSAの評価書の結果を取り違えているようでございましてというところで、Cu-(HMTBa)₂については、急性毒性が300~500、これはCu-(HMTBa)₂として見られるところでございます。毒性所見が得られておりましてというところでも、この値というところがございます。

こういう急性毒性の結果があるというところもありまして、19行目からですが、ICPSの見解のところを引用して、まとめております。

下の32行目に、臨床所見がもし見られた場合、さまざまな急性毒性所見というところで、嘔吐、下痢、胃出血が見られる形になっております。

なお、記載しておりませんが、日本でも食中毒の事例はあるようでございます。

37行目から「6. 亜急性毒性試験」についてでございます。この製剤については、亜急性毒性は実施されていないところがございますが、こちら29ページの「なお」以下からですが、引用しています。グルコン酸銅の評価書から引用しているところがございます。

10行目から「7. 慢性毒性及び発がん性試験」ですが、こちらCu-(HMTBa)₂については、行われていませんが、14行目からなお書きという形で、JECFAの評価書を引用しているところがございます。犬で1年間反復毒性をやって、NOELを5 mg/kg体重/日としておりましてというところで、暫定的なMTDIを0.05から0.5 mg/kg体重と評価しているところがございます。

18行目から、EFSAの見解として、発がん性について引用させていただいているといったところで、発がん性に関して分類できないとしております。

27行目から「8. 生殖発生毒性試験」ですが、こちら実施されておられません。こちら、

資料の修正ですが、申し訳ありませんが、Cu-(HMTBa)₂についてを文頭に追記します。

30行目から、こちらについても、EFSAの見解を引用しまして、EFSAがICPSの報告書の見解を引用しておりますので、こちらを記載しているところでございます。

36行目から「9. 対象動物における飼養試験」でございます。「(1) 飼養試験」は、推奨量で使用してといったところで、基本的に効能を見るところでございます。上限値以内での使用で、特に毒性的な影響のところの話の確認はできませんでした。なかったところですが、引用した文献は、4行目からですが、これだけ確認させていただいたところがございます。

9行目からは「(2) 耐容試験」でございます。前回、マンガンについては、短く圧縮しておりましたが、多く投与すると影響が見られる場合もあるところから、銅については、個別に記載をさせていただいているところがございます。

なお、黄色の斜体の部分に関しては、御参考として記載をさせていただいております。本日、御確認をいただければ、評価書案としてまとめる段階では、削除しようと考えている部分でございます。

まず10行目から「① 牛(子牛)」でございます。牛では、12行目にあるとおり、反すう動物というところで、銅に対して感受性がややあると言われているところだと思っておりますが、1.3倍と低目ですが、耐容試験が実施されているところですが、表27になっているのですけれども、特に有意差のある所見は見られていないところがございます。

31ページの「② 豚(子豚) GCP2000」ですが、こちら上限量の2倍、340 mgCu/kg飼料での投与試験でございます。結果を32ページの表29にまとめていますが、340 mgCu/kg飼料ともなると、血液生化学のマーカールや体重といったものが低値を示すところですが、上限量の170 mgCu/kg飼料ですと、体重の増加が見られるという知見が得られるところがございます。

これらの結果の解釈に関してですが、31ページの28行目から、EFSAの見解なのですが、EFSAの評価書では、銅を増やす一方で、マンガン、亜鉛等も増やしているのですが、銅だけの影響かわからないとしているといったところですが、EFSAは、安全性だけでなく、効果も見ていたところ、こういう記載のところもあると思われま。

銅で170 mgCu/kg飼料というところがございますが、こちらを簡単に御説明しますと、毒性ではなくて、効果となるといったところなのですが、この機序は、不明な点も多いとされていますが、豚の要求量を超える高濃度の飼料への銅の添加で増体率が増すのは、よく知られているとのことでございます。例えば米国での大規模な実験でも実証されているところですが、増体機序については、抗菌作用とも言われていますが、一方で、抗生物質を添加していても、この効果があらわれるとのこと、別途生理活性もあるのではないかとといった示唆もされているところがございます。

まとめまして、32ページの5行目からですが、肥料・飼料専門調査会は、本飼料の結果についてというところで、上限値での添加では「豚に対して毒性影響はみられない」とい

う形にしております。

33ページでございます。「③ 鶏（肉用鶏）」でございます。先ほど御紹介しました残留試験と同じ試験でございます。500 mgCu/kg飼料まで投与しているというところで、34ページのB：35日齢段階での生産能力パラメーターという表を見ていただければと思います。500 mgCu/kg飼料を投与しますと、右が死亡率となっておりますが、1割ぐらい落ちて死んでしまうといったところで、体重も硫酸銅だと70%、Cu-(HMTBa)₂だと90%という形で落ちてくるところですが、一方で、上限値内で見ると、特に毒性影響は見られないところでございます。

「④ 鶏（産卵鶏）」で、こちらは3倍まで投与してまして、結果でございますが、36ページ、表34をご覧ください。銅が3倍投与されているのが、上から3行目、4行目のT5、T6といったところですが、白血球等に有意差というところで、下がっているところもあるのですが、EFSAの見解を御紹介しますと、35ページの13行目からあるのですが、おおむね生理学的な範囲としているといったところでまとめとしまして、35ページの18行目、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会も、EFSAと同様の見解を示しますといったところでございます。

36ページの「⑤ ひらめ」でございます。上限値が25 mgCu/kg飼料なのですが、この3.2倍となる80 mgCu/kg飼料までの投与試験を行っているところでございます。表35に試験の結果があります。体重の増体で検討しているといったところでございます。一番上の高い値の80 mgCu/kg飼料で投与したところでは、体重の低下、増体量の低下がここで見られているのですが、40 mgCu/kg飼料の段階で有意にやや低下しているところで、20 mgCu/kg飼料では100%でございます。

ただ、40 mgCu/kg飼料の軽度での低下について、有意差はついているのですが、餌を食べる量などの記載がなかったというところで、毒性なのかどうかというところは、なかなか難しいと思われるところでございます。

根拠として弱いかもしれませんが、25 mgCu/kg飼料ではどれぐらいの影響があるのかについて、事務局で平均値について回帰計算をしてみましたら、回帰計算上では、20 mgCu/kg飼料でも低下はみられず、上限値である25 mgCu/kg飼料においても、回帰曲線上では、対照群よりは高い値となっていたこともあって、25 mgCu/kg飼料でネガティブな値であると判断できるのか。

15行目からですが「本試験においては」というところでまとめていて、18行目から「したがって」という形で「適切な使用量の範囲において、ひらめにおいて特に問題となる毒性影響はみられていないと考えた」という形でまとめております。

「⑦ ばなめいえび」が下にありまして、こちらは特に問題もないといったところで、以上が耐容試験の結果となっております。

39ページの「10.その他」でございます。その他の知見として「(1) 対象動物における腸内正常細菌叢への影響（参考資料）」について、記載しております。

銅には殺菌作用がありますが、本剤、抗生物質ではありませんというところで、ヒトへの口に入る段階で考慮する話ではないのですが、家畜が餌を食べる段階で影響があるかもしれないといったところで、参考という形になりますが、EFSAの評価書を引用しているところがございます。

EFSAで文献の収集、分析を行ったとありまして、その結果をまとめられておりまして、11行目に子豚、豚の話が書いてありまして、50 mgCu/kgの飼料で、その下「特に」というところが12行目からありますが、クロストリジウム等に影響が出始めて、上限値は170ですが、ここを超えるような硫酸銅では、乳酸菌の集団も減少が始まるといったようなことが書かれておりました。

23行目から、肉用鶏の話でございまして、最初にクロストリジウムの集団等が影響を受けてというところで、26行目以下ですが、200を超える濃度では、乳酸菌等にも影響を与えるということが示されていたところがございます。

そういうことで、参考資料なので、見解等を示しておりませんが、資料でありました添加量の推奨量、上限量の範囲では、特に問題もないと考えております。

40ページ「Ⅲ．国際機関等における評価」を記載しております。Cu-(HMTBa)₂そのものや、規制値に直接つながるような評価について、まとめて記載しています。

「1. EFSAでの評価」でございます。2008年、Cu-(HMTBa)₂について、まず鶏に関する安全性について評価され、2009年に全動物種について安全であるという評価がされているところです。

41ページ、こちらは参考資料という形で、規制値に影響する評価としまして、薬剤耐性等に関する影響とその基準値の設定についてまとめています。抗生物質に関して、この調査会でやるといったところで、その耐性などが直接的な評価になっていないところがございますが、一方で、抗生物質そのものでもないところもあって、ここの評価書の中で、参考資料として載せておこうというところがございます。

黄色の部分については、説明として記載しているところなのですが、読みやすくなるのかというところで、御確認いただいた上で記載を省略してもいいと考えて、黄色の文字にさせていただいているところがございます。

2012年、EFSAが評価しておりまして、11行目の真ん中から「銅耐性の有意な増加が起これないとみなされる」といったところで、閾値については、結論を導くことが困難だという形になっているところがございます。

あと、15行目から、銅耐性にどれぐらい影響しているかを現時点で定量化することは困難だと記載されています。

19行目から、EFSAは、もう一回、2016年に評価していて、再検討されているというところで、23行目に「125～250 mg/kg飼料付近で」というところで「同時選択は排除できないと結論づけた」と書かれているところです。

28行目から「銅を含む重金属が抗生物質耐性の増加に寄与するかについては、依然とし

て不明なまま」ということで記載されています。

32行目からですが、不明だけれども、可能性があるということから、仮に可能性として、結果として耐性が増えるということになったとしましたら、対策に費やした期間が失われるという言及もあったところです。

40行目からですが、2016年に、この上の耐性の評価などを踏まえて、腸内細菌に対する影響とか、ほかを含めまして、主に環境に対する観点のところから、飼料中の銅の最大濃度を算出しております。

42ページなのですが、これまで12週齢まで、170 mgCu/kgとしていた基準をここの評価で豚ですけれども、全月齢一律25 mgCu/kgに削減することが提案されました。

6行目からですが、本評価を受けまして、欧州委員会で検討されているところでございます。今年の7月にこの評価等を受けましてというところで、規制は変わっているところなのですが、経緯としては、25 mgCu/kgまで削減するという提案があった後、専門家等から、ここまで一律に急に下げってしまうことになる、生理的な問題もあるのではないのか、耐性対策で25 mgCu/kgまでというところもあるにもかかわらず、病気が増えて抗生物質をより使うのではないのかという意見等もいろいろ出たところで、検討がされました。

今年の7月に基準の改正がされまして、9行目のところで、豚における飼料中の銅濃度は、生後4週目までを150 mgCu/kg、5～8週目までを100 mgCu/kg、その後、25 mgCu/kgにしましょうといったところで、基準が変わったところでございます。

その下、JECFAに関する銅の評価で、JECFAでCu-(HMTBa)₂は評価しておりませんが、銅そのものについては、1982年にされているといったところで、その内容を記載しているところでございます。

ページをめくっていただいて、JECFAのところでのHMTBaの評価は、先ほどと一緒に参照という形にしているところです。

最後、44ページ「IV. 食品健康影響評価」でございます。こちらはこれまでの知見を書きまして、最後に「以上のことから」といったところで「食品を通じてヒト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」といった形でまとめている次第でございます。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から、今回、第1回目の審議になりますCu-(HMTBa)₂についての御説明がありました。今回、初めてですので、順を追って全体の確認してまいりたいと思います。

5ページ、6ページをお開きください。ここでは、6ページの1行目からの表1ですが、それぞれの対象飼料への推奨添加量及び上限添加量について、御説明がありました。特に豚で170 mgCu/kgと、比較的高い値であるという御説明があったと思います。こちらは先生方からのコメントはよろしいでしょうか。

7ページ、8ページをお開きください。8ページから「II. 安全性に係る知見の概要」ということで、項目が始まりまして、19行目に「(1) HMTBa」31行目に「(2) 銅」に関

する記載がなされています。こちらもよろしいでしょうか。ありがとうございます。

9ページ、10ページをお開きください。9ページのヒトに対する銅への影響ということで、冒頭で事務局から説明がありましたけれども、Cu-(HMTBa)₂に関しましては、別添資料として、既に取りまとめがなされています清涼飲料水の評価書、銅についても添付されますし、また、評価書からの引用も一部あるということですのでけれども、9ページは、1か所目の引用になります。

ポイントになりますのは、最近の知見としての追記をするということで、13行目から、インドにおける事例に関して追記がなされ、また、脚注においても、インド小児肝硬変に関する説明が追加されています。

この点に関しましては、事前に植田先生と事務局との間でも、情報交換がなされまして、このような現段階での取りまとめになっているということでもあります。よろしいでしょうか。

引き続き、10ページのところにも、清涼飲料水の評価書からの引用がございますけれども、黒の斜字体に関しては、最終的な評価書としても残していく方向で、事務局で引用されていることでもあります。

先生方から、特にコメントがございませんでしたら、先に続けてまいります。

11ページ、12ページをお開きください。「(1) 消化・吸収に関する知見」ということで、豚、牛の結果が幾つかまとめられていて、12ページの27行目からは「(4) 体内動態試験(鶏)①」ということで、鶏の試験から始まっているような状況であります。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

13ページ、14ページをお開きください。引き続き「(5) 体内動態試験(鶏)②」の試験結果が13ページの15行目から、また、14ページ目につきましては、16行目から「3. 残留試験」ということで「(1) 残留試験(牛①) GCP(2000)」の結果の取りまとめがなされています。よろしいですか。ありがとうございます。

15ページ、16ページにつきましては、引き続き「3. 残留試験」ということで、牛及び豚の試験についての取りまとめ、さらに17ページ、8行目に行きますと「(3) 残留試験(豚②)」についての記載がまとめられています。

19ページ、20ページをお開きください。「(5) 残留試験(鶏①)」になります。こちらに関しまして、20ページの9行目になりますけれども、マンガンの評価書案、あるいはほかの評価書案でも、スターターですとか、グロワーに関して、脚注の説明があったと思っておりますけれども、この評価書案に関しましては、このような形を事務局としては考えられているということですのでよろしいでしょうか。

○大倉課長補佐 初出の場所も確認して、マンガンなどと同じような脚注をつけさせていただこうと思います。ありがとうございます。

○今井座長 よろしく願いいたします。

ほかにコメントがないようでしたら、21ページ、22ページをお開きください。「(7)

残留試験（鶏③）」に関しましては、ほぼ中毒量に近い形での実施がなされているという説明があったと思います。22ページになりますと「(8) 残留試験（すずき）」の結果がまとめられています。また、20行目からは、甲殻類として「(9) 残留試験（ばなえいえび）」の結果になります。このあたり、よろしいでしょうか。

23ページ、24ページにお進みください。このページから毒性試験の結果に入ってまいりまして、23ページ、8行目から「4. 遺伝毒性試験」ということで、記載が始まっておりますけれども、24ページの3行目から、幾つかの種類「(2) 銅化合物の遺伝毒性に関する知見」ということで、取りまとめが始まりまして「① グルコン酸銅」「② オキシ銅」25ページ、9行目には「③ 硫酸銅及び硝酸銅」ということで、多くのデータがまとめられています。

26ページ目、25ページから始まっている表24の*in vivo*試験の1つでありますけれども、マウスの小核試験で、一部陽性が出ているのですが、27ページの2行目にございます脚注において、解釈が困難という参照の文書が引用されていることでもあります。

遺伝毒性の取りまとめとしては、最終的には27ページの18行目「(4) Cu-(HMTBa)₂の遺伝毒性に関するまとめ」ということで、取りまとめがなされているということです。

遺伝毒性の記載に関して、高橋先生から、現段階では特にないでしょうか。

○高橋専門委員 特にないです。

○今井座長 ありがとうございます。

28ページ、11行目「5. 急性毒性試験 OECD 423」ですけれども、Cu-(HMTBa)₂の急性毒性試験結果がまとめられていますが、11行目の「OECD 423」というのは、通常、ほかの評価書案では、こういう記載は余りないですけれども、最終的にはどうなるのですか。

○大倉課長補佐 参考として、GLP、OECDガイドライン等の記載があるものは、案の段階では記載をしておりますけれども、最後には消えるものでございます。

○今井座長 ありがとうございます。

28ページの32行目から35行目ですけれども「臨床所見としては」という文言で始まる4行ですが、これは臨床所見ですので、急性毒性試験の結果ではなくて、ヒトの知見ということでよろしいでしょうか。事務局からコメントをいただけますか。

○永田評価専門官 19行目からは、Cu-(HMTBa)₂自体の所見というか、結果のところは、18行目までで完結しておりますして、19行目からの「なお」以下は、ICPSでの記載を引用しているところでございます。

32行目からは、それが実験動物なのかどうかというところはあれなのですけれども、一般的な急性毒性の所見という形で記載されていたので、そこをそのまま引用したところでございますが、ヒトでも同様のところで知られていると承知しております。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの説明で、19行目から、Cu-(HMTBa)₂ではないICPSの評価の取りまとめが記載されているということですのでけれども、この点に関しまして、臨床所見の結果も含めて記

載されている現状に関して、特に毒性の専門の先生方で、この記載に関して、もし追加コメントをいただけるようでしたら、次回、いただくということで、よろしく願いいたします。

29ページ、30ページにお進みください。毒性試験としては「7. 慢性毒性及び発がん性試験」に関して実施されていない「8. 生殖発生毒性試験」も実施されていないということですが、29ページ、36行目から「9. 対象動物における飼養試験」ということで、幾つかのデータが取りまとめられています。

「① 牛（子牛）」に関しては、上限添加濃度の約1.3倍と、それほど高くない濃度での実施であるということが、事務局から御紹介されていました。

また、こちら黄色でハイライトされている斜字体がありますけれども、こちらに関しては、最終的には、評価書案からは削除をするという事務局からの御説明であったと思います。

お願いいたします。

○山中専門委員 「(2) 耐容試験」のところで、牛で1.3倍と非常に低くなっているのです。牛でもこれが雄子牛となっていますけれども、もとを見ますと、50日齢ぐらいだったか、そのぐらいの子牛と成牛で感受性が全く違いまして、上限値が45 mgCu/kgのところ、50 mgCu/kgか60 mgCu/kgぐらいからだんだん影響が出る位、非常に感受性が高いのです。

後で出てきますけれども、むしろ感受性の低い豚や鶏は実際に問題が出てくるころまで与えているのですが、子牛では少し低くしていて、影響はありませんでしたになってしまっているのですけれども、実際には、日本でも、現実に子牛の中毒例はたくさん出ていまして、豚や鶏でも、中毒になったときに、肝臓にたくさんたまってしまいます。

牛の場合は、特に感受性が高いだけあって、食べた量がそれほどでもないにもかかわらず、中毒したものでは、800 ppmとか、1,000 ppmとか、肝臓なのですけれども、その位たまってしまうことがあるのです。そういう添加物によるものだったり、いろいろするのですが、そういう例が結構あるということは、この剤に限らず、銅の添加物を与えるときに、添加量が守られていれば大丈夫だとしても、ばく露が過剰になる可能性が高いこともあるので、そこのところは、何かしらどこかに書いておくのかという感じがいたします。

○今井座長 ありがとうございます。

1点、山中先生に教えていただきたいのは、今、述べていただきました知見に関して、公表されているデータは、先生が御存じの中でございますか。

○山中専門委員 獣医学領域の中毒の関係のデータとしては、結構あるのです。肝臓にこれぐらいたまるとか、そういうものがあるのですけれども、ここではそういうものは使われていないのです。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、次は事務局へのお問い合わせなのですが、この評価書に関しては、冒頭に御説明いただきましたように、清涼飲料水の評価書からの引用ということですが、

が、評価書の中に清涼飲料水の評価書に書かれている以外の知見に関して、追加することは事務的に可能なのでしょうか。

○永田評価専門官 特に問題はありません。

今のお話しのところでの関連として、タブレットをあげていただいて、 $Zn-(HMTBa)_2$ の評価書ご覧ください。33ページに亜鉛の対象外物質の評価書が出てくるのです。ここの6ページこれは対象外物質のときの評価書で、亜鉛の評価書で、こちら中毒量などというところも書いているところがございますので、あと、本文のしかしながら以下で、農水省が土壌環境に悪影響というところ、関係団体に通知していますという部分等を、国内の自主規制値という状況等も含めて、適切な場所に御相談しながら、追加したいと考えています。

また、臨床的な知見などがあれば、この $Cu-(HMTBa)_2$ ではないと思うので、銅というところなので、参考という形で「(2) 耐容試験」の後ろに追記はできると思います。

○今井座長 ありがとうございます。

今、山中先生から御説明をいただきましたように、現時点で30ページに記載されている子牛に加えまして、成牛のより高い濃度で実施されている中毒例などの知見に関して、事務局と情報のやりとりをしていただきながら、次回の専門調査会のときには、追記をお願いするというところ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。

29ページ、30ページで、ほかの先生方はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

31ページ、32ページで、31ページの7行目「② 豚(子豚) GCP2000」に関しましても、子豚で、濃度としては上限添加濃度の2倍ということですがけれども、山中先生、豚の場合はいかがででしょうか、

○山中専門委員 これで見てもわかりますように、豚は非常に耐容性が高くて、それでもこういうことになるわけなのです。

○今井座長 ありがとうございます。

2倍で毒性に関する知見も十分得られているということで、豚に関しては、この記載のまま、とりあえずオーケーというコメントをいただきました。

そのほかは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、33ページ、34ページにお進みいただきまして、鶏に関する記載になります。

さらに35ページ、36ページにお進みいただきまして、36ページの8行目からは、魚類として「⑤ ひらめ」を使った試験の結果がまとめられています。

ひらめの試験に関しましては、増体量が指標になっているということで、37ページ、38ページにおきまして、事務局から添加濃度と体重に関しての詳しい御説明をいただいたところでした。

この点に関しまして、今田先生、今の事務局からの説明でよろしかったでしょうか。

○今田専門委員 特に問題はありません。

○今井座長 ありがとうございます。

37ページ、26行目からは、甲殻類の試験の記載になっています。

さらにお進みいただきまして、39ページ、40ページにお進みいただきますと、39ページの3行目からは「10. その他」ということで「(1) 対象動物における腸内正常細菌叢に対する影響(参考資料)」です。銅に関しては、抗菌作用があるということで、このような項目が設けられていて、記載がなされています。

40ページ目からは「Ⅲ. 国際機関等における評価」になるのですが、40ページに関しては、対象動物及び食品を介したヒトへの安全性の評価について、取りまとめがなされていますが、さらにお進みいただきまして、41ページ目に関しましては、1行目から始まりますEFSAの記載ですけれども、こちらも銅の抗菌作用と何かしらの関係性の有無に関してまとめられている、抗生物質による薬剤耐性に対する銅の影響ということでの取りまとめになっています。

こちらも先ほどの黄色のハイライトでの御説明をさせていただきましたけれども、事務局から、最終的には、黄色の部分は削除して、取りまとめをなされるということになります。

この辺りの点につきましては、現時点で事務局へのお問い合わせなどはよろしいでしょうか。ありがとうございます。

42ページは、14行目から「3 JECFAにおける銅に関する評価」ということです。

お願いいたします。

○山中専門委員 今のEFSAのところで、42ページのところですが、170 mgCu/kgのものを25 mgCu/kgまで落とすことを考えると、これについては、耐性菌などの問題と環境への影響ということでやっているのだと思うのですが、こういうことについては、日本でもされていて、ただ、規制という形ではなくて、飼料会社の業界での自主規制なので、現在の段階で、豚の配合飼料中の濃度の上限は、125 mgCu/kgになっていて、もともとのEFSAの170 mgCu/kgよりはだいぶ少ない。それから、生後4週目までの150 mgCu/kgよりも少ないことになっているので、この辺の現状をどこかに使用状況みたいなところでもいいと思うのですが、書いていただくといいと思いました。

○今井座長 ありがとうございます。

今、山中先生から御説明をいただいた点につきましては、先ほど評価書案の確認がスタートしました5ページ目、6ページ目にお戻りいただいて、6ページ目の表1には、豚で170という数字が挙げられているのですが、今の125という数字との関連性はどのようになりますでしょうか。

○山中専門委員 こちらの表1に関しては、今回のこの添加物の上限であって、業界と言ったのは、あくまでも配合飼料をつくる時の話なので、それで変わってきています。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局に質問なのですが、今の山中先生のコメントを受けまして、何かしら評価

書案にそのような情報を盛り込むことは可能でしょうか。

○永田評価専門官 はい。追記させていただきます。

○大倉課長補佐 参考までに申しますと、先ほど御紹介のあった対象物質の亜鉛の評価書にも同様の記載がございますので、そちらも参考にさせていただきたいと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、先ほどの「(2) 耐容試験」の追記のところと同様でありますけれども、牛の耐容試験とこちらの現状の最大添加量についての記載を次回までにお願ひするということで、よろしくお願ひいたします。

そのほかよろしいでしょうか。お願ひいたします。

○菅井専門委員 適切かどうか、ちょっとよくわからないのですが、銅の耐性と抗生物質に対する耐性とそれぞれの遺伝子は、同じプラスミドが乗っているという報告があると思うのですが、銅を使うことによってセレクトされる耐性みたいな、リスクみたいなことはどこかに書いておく必要はないのですか。

○今井座長 その点につきましては、41ページの1行目から始まります、EFSAで出されている資料の要約を最終的に、現状の評価書案の中で、黄色いハイライトで示されている部分については、削除される予定ではありますけれども、何かしらの形で、今の評価書案中の文言をかりますと、遺伝子の点でいきますと「共転移」という言葉が10行目に記載されていますが、事務局から追加で御説明いただくことはございますか。

○大倉課長補佐 今、座長からおっしゃっていただいたとおり、39ページで記載をした、対象動物における腸内細菌叢に対する影響と、それに続いて、41ページのところで、EFSAでの知見ということで、記載はさせていただいております。

○菅井専門委員 それで十分だということですか。ちょっとよくわからないのです。そういうことについての研究は、EFSAだけでいいということですか。

○大倉課長補佐 具体的なハザードとして何かがあればということなのですが、現時点では、銅を与えることによって、対象動物の腸管内の腸内細菌叢に影響はあるだろうということはあると思えます。また、銅が排泄されることで、排泄された土壌の細菌への影響ということはあると思えますが、それについては、飼料添加物を投与された家畜由来の食肉に銅が残留するということについての食品健康影響評価とは、ちょっとスコープが変わってきてしまいますので、ここでは参考資料ということにさせていただいております。

○菅井専門委員 わかりました。

あと、もう一つ、39ページのところを確認したいのですが、16行目とか、19行目に「連鎖球菌」が出ていますが、普通「レンサ球菌」であらわしませんでしたか。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、今の39ページの「連鎖球菌」の記載に関しては、ほかの評価書なども照らして、記載整備をしていただくということで、お願ひいたします。

41ページ目にいただきました、プラスミド性の耐性遺伝子に関する記載については、事

事務局から、事務局の評価書における記載部分のスタンスについて、御説明をいただいたところですが、もしも菅井先生がこの範囲内で、適切な、参考になるような文献で引用して、よりわかりやすくなるようなものがあるようでしたら、次回までに、事務局と連絡を取り合いながら、御教示いただければと思いますので、どうぞよろしく願いいたします。

食品健康影響評価のところに行く前に、全体的に戻っていただいても結構ですので、先生方から、コメント等がございましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○高橋専門委員 ついでに言葉なのですけれども、29ページの23行目に「発癌性」とありますけれども、その上のところでは平仮名で、下が漢字ですので、できたら平仮名に統一していただいたほうが良いと思います。

○永田評価専門官 承知しました。修正します。

○今井座長 ありがとうございます。

お願いいたします。

○荒川専門委員 28ページ目の33行目に「溶血性危機」と書いてあるのですけれども、余り聞かない言葉なので、もとをたどって見たら、確かに「hemolytic crisis」と書いてあるのです。そうだけれども、恐らくこれは重篤な溶血の状態という意味ではないかと思うのです。だから、重症の溶血何とかとか、そういう書き方だとわかりやすいと思うのです。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。

訳は事務局で考えて、例えば原文の「hemolytic crisis」と書くとか、そういった対応を考えさせていただきたいと思います。

○荒川専門委員 あと、基本的なことなのですけれども、銅を含んだ添加物なのですが、純粋な銅であれば、確かに毒性はないと思うのですが、私が子供のころに、銅の緑青は毒だからと言われて、ただ、緑青自体は毒ではなくて、それにまじっている微量のヒ素とか、そういうものの酸化したものが猛毒だということでは言われているのですけれども、こういった飼料添加物をつくる時の原料の銅の純度というか、それはどこできちっと確認されているか、規定されているかというところが知りたいのです。

我々は、試薬を買うときに、99%とか、99.9%など、グレードによって値段が全く違うのですけれども、飼料添加物をつくる時の銅の原料の純度規格というか、あるいはこういう純度のものを使わなければいけないとか、そういうものはどこかに別に定めされていて、99.9%の銅を使っているということであれば、健康上、問題はないと思うのです。

銅は、とれる鉱山によって、ヒ素の含量が全く違うらしくて、場合によっては、かなりのヒ素を含んでいる銅もあるという話なので、そこら辺の銅の純度の管理は、どこで決まっているのか、そこを教えてもらいたいです。

○永田評価専門官 純度試験というのがメーカーからの提出資料でございまして、139_3の一番下になります。文献抄録というものがございまして、ページをめくって、途中で横

書きになってくるのですけれども、その3ページです。

○今井座長 まず139_3の3に行き当たっていただいていますでしょうか。

○永田評価専門官 139_4の1つ上になります。3—文献抄録です。

○今井座長 各先生方に行き渡られたということで、何ページ目になりますか。

○永田評価専門官 7ページ目でございます。横書きになったところの段階の2-1という項目が左側にありまして、製造方法のフローチャートがあって、その下のところから(4)生物学的・理化学的性状云々というところで、ウの純度試験がございます。ここに鉛、ヒ素という形で、純度試験の記載があるというところがございます。

こういったような規格のところは、農林水産省で規格のところを担保するところで、我々の評価としましては、同程度の規格基準でつくられた試料を使った試験を見させていただいてということで、その結果についてどうかという判断になるところでございます。

○荒川専門委員 わかりました。ありがとうございます。

○永田評価専門官 なお、今の溶解性のない緑青については、試験等をされて、安全と判断されたところがございます。ただし、可溶化した銅の急性中毒事例については、時々、事故的な事例として、テレビで紹介等をされているお話もあるところです。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほか、いかがでしょうか。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、本日は、最終的な結論までは行きませんが、44ページをお開きいただきまして「IV. 食品健康影響評価」ということで、現段階で取りまとめられている文章になります。

最終的な結論としては、35行目「以上のことから、Cu-(HMTBa)₂が飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒト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」ということで、取りまとめとして次回に審議を引き継いでまいりたいと思います。

多くのコメント等をいただきまして、ありがとうございました。次回も引き続き、よろしく願いいたします。

○荒川専門委員 細かいことですが、マンガンの「III. 国際機関等における評価」と書いてあるところで、1~3とあるのですが、3番目のところだけフォントが違うので、統一しておいたほうが見栄えがいいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、もしよろしければ、本日、3件目の議事でございますけれども「(3)飼料添加物(L-メチオニン)の食品健康影響評価について」です。

前回から引き続き、対象外物質メチオニンの改版について、先に御説明があります。その後、L-メチオニンについて、御審議をお願いしたいと思います。

それでは、事務局から、メチオニンについて、御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 それでは、資料5をご覧ください。

こちらは、今回、御議論をいただいています、Mn-(HMTBa)₂、Cu-(HMTBa)₂で、今回、新たに評価要請がありました、L-メチオニンに共通するといったところで、メチオニンの評価書でございます。

これまでDL-メチオニンですが、異性体の両方について、規格基準が農林水産省であったところですが、今回、L体のみ精製されたものについて、新たに規格をつくるといったところで、評価要請されているところでございます。ほかのHMTBaと金属の錯体も追記するということもあって、今回、改版というところで、知見を追記等させていただいております。

5ページを開いていただけますでしょうか。前回から変更というところで、異性体のLとDの表記について、荒川専門委員と山田専門委員から、小型英大文字について、御照会がありまして、こちらとして、化学的に適切な表記にしたいというところで「L」と「D」は、小型英大文字にさせていただきました。ほかのHMTBaの錯体の評価書でも、マンガンと銅については、このような記載に修正したいと思っております。

ただ、web上、公文上では、記載できない場合もあるところもありますので、これまでの経緯なども含めて勘案した上で、とりあえずできるところから、この評価書から記載を変更したいと考えております。

追記等というところなのですが、赤字は、そもそも前の第1版からの修正点になっておりまして、例えば12ページの遺伝毒性のところ、HMTBa錯体のものを表4で追加したり、13ページで銅を追加するような形になっているところがございます。

15ページ「4. 急性毒性試験」のところ、今回、規格基準の設定で、L-メチオニンについての新たな知見では、急性毒性の試験の知見のみになります。上から一番下の行の表4で、L-メチオニンのラットで2,000超という形になっているところ、一部「エラー！ブックマークが定義されていません」になっておりまして、修正漏れでございます。ここを修正しておきますが、そういうところになっております。

ほかは特に大きな修正等は、前回、御審議いただいたところからないといったところがございます。

対象外物質「メチオニン」の評価書は、Cu-(HMTBa)₂とMn-(HMTBa)₂の別添になります。L-メチオニンに対する回答についてですが、資料4をご覧ください。1枚の紙になります。

対象外物質の評価書の結果を踏まえて、現在、DL体について、規格基準がございますと御説明させていただきました。DL体についても、使用実態があるといったところで、高度精製された原体をそのままL体の規格基準を新たに作り、評価書をまとめるところで、必要な情報がないのか、対象外物質「メチオニン」の評価を踏まえて、調査会の意見として、対象外物質の評価書、資料5を添付するという形で、資料4のような形でまとめてはいかかという御提案でございます。

資料4では、本文を書かせていただいたとおり、いつも評価が終わりましたら、食品安

全委員会の委員長宛てに報告という形にしているのですが、その報告の中で、こちらのとおり、2段目ですが「当専門調査会において審議を行った結果、別添の対象外物質評価書『メチオニン』の評価結果を踏まえ、L-メチオニンが飼料添加物として適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えますので報告します」といった形で、改めて規格基準用の評価書は作らず、こういう形でできればということで、御提案させていただきたいと考えております。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

今回、事務局から御説明がありました、資料5、メチオニンの評価書として、第3版になるということですがけれども、変更になったところ、追記になったところは限られていて、事務局からの御説明の繰り返しになりますが、5ページ目に始まりますDL体、あるいはL体の記載の方法を小型英大文字にしたという点と、15ページ目、急性毒性試験の結果として、表4の一番下のラットの雄の試験結果が追加されたところであります。

L-メチオニンのデータは、ほとんどないということもございますけれども、そもそも飼料添加物として使用されるメチオニンに関して、DL体であっても、L体であっても、最終的にヒトが食する形として、L-メチオニンだけが摂取されるわけではないところもございますし、事務局の評価書の取り扱いに関して、大きな問題はないと考えますが、先生方から、メチオニンの評価書を第3版に変えていくということで、特段の御意見、コメントはないようでしたら、ただいまの事務局案どおりで進めてまいりたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

お願いいたします。

○中山専門委員 15ページの表4ですが、表の挿入があったと思いますので「表6」になると思います。一番右の参照の「エラー！ブックマークが定義されていません」のところも御修正ください。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局で修正をお願いいたします。

そうしましたら、ただいま事務局から御説明があった内容をもとにして、メチオニン及びL-メチオニンに係る評価をまとめていきたいと思っております。

結論としましては、対象外物質メチオニンに係る食品健康影響評価については、動物用医薬品及び飼料添加物として、通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより、人の健康を損なうおそれがないことが明らかであることで、資料5をもとにして、評価書案を改版したいと思います。

また、飼料添加物（L-メチオニン）に係る食品健康影響評価については、食品添加物として、適切に使用される限りにおいて、食品を通じて、ヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度ということで、1枚紙になっておりました資料4をもとにして、評価を取りまとめたいと思っております。

各先生方におかれましては、もしも追加でコメントなどがございましたら、次回の専門調査会におきましても、まだ修正等は可能だと思いますので、御意見をお寄せいただければと思います。

お願いいたします。

○荒川専門委員 これも記載の問題なのですが、今の7ページです。

○今井座長 評価書はメチオニンでよろしいでしょうか。

○荒川専門委員 そうです。資料5の7ページの追記してもらった赤字のところですが、前は「2-デアミノ」の「-」は、全部全角になっているのですが、ここは半角になっているので、後のページの追記の部分も同じようにして、細かくて申しわけないのですが、統一したほうがいいです。

○永田評価専門官 ありがとうございます。

日本語のところの「-」は全角にしますということで、修正します。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほか、いかがでしょうか。どうぞ。

○山本委員 確認ですけれども、表4が表6になるところですが、メチオニンの急性毒性試験結果の一番下、大腸菌何とかというのは、組み換えの高度精製品のデータですか。

○永田評価専門官 はい。

○山本委員 GMの専門調査会は関係なく、このまま評価を進めるのですか。

○永田評価専門官 GMのものについても、評価要請が来るといったところです。今回、あくまでもL-メチオニンの規格基準の設定ということです。動物医薬品のような個別の製剤の承認ではないので、まず農林水産省として、L-メチオニンの規格基準をつくりたいということなのです。

この評価結果をお返しした上で、農水省で規格基準を作成し、個々の組換え体の評価要請がされ、その際は、農林水産省は改めてこちらにそれがGMならばGMとしての評価要請がされる、もし当該組換え体のメーカーや宿主株が違ったら、それぞれ全部について、別途評価要請がやってくるという形になります。今回は、あくまでも製剤の規格基準の設定のための評価書になりますので、GMの関係は、別途評価要請があるということです。

○山本委員 承知しました。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほか、よろしいでしょうか。

そうしましたら、メチオニン、L-メチオニンにつきましては、先ほど申し上げました結論をもとに、事務局で作業をお願いいたします。

○永田評価専門官 承知しました。本日いただいた修正点等について、座長の御指示をいただきながら、事務局で修正いたしまして、委員会に報告したいと思いますので、よろしくをお願いします。

○今井座長 そうしましたら、議事「(4) その他」に入らせていただきます。

事務局からございますか。

○大倉課長補佐 事務局から、1点、御報告とお礼がございます。

机上配付資料2をお手元に御用意いただけますでしょうか。

何度かご覧いただいていると思えますけれども、専門調査会での審議を終了し、委員会への報告を行う案件について、御報告がございます。本件につきましては、昨年10月の本専門調査会におきまして、委員会への報告に時間を要している案件が10件ある旨を御報告しまして、評価書案の御確認への御協力をお願いしておりました。

その後、先生方の多大なる御協力をいただきまして、一番下ですが、1件を残して、委員会に報告を終えることができました。この場をかりて、厚く御礼を申し上げるとともに、残りの1件につきまして、国内外における使用状況等で、10年経っているということもございまして、状況も大きく変わっているということがございますので、改めて事務局で情報を整理しまして、御相談をさせていただきたいと考えております。引き続き、御協力をお願い申し上げます。

なお、次回の肥料・飼料等専門調査会の開催は、12月21日金曜日の午前を予定しております。議事等につきましては、改めて御案内を差し上げますので、引き続き、どうぞよろしく願いいたします。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、事務局、あるいは先生方から、特に追加の御発言がないようでしたら、本日の議事は、全て終了いたしました。

御協力によりまして、大変スムーズな進行でありましたけれども、要所要所で非常に重要なコメントをいただけて、有意義な会であったと思います。

また、引き続きまして、今、事務局からございました、12月21日ですが、お忙しい中だと思いますけれども、御出席のほどをよろしく願いいたします。

それでは、以上をもちまして閉会とさせていただきます。改めまして、どうもありがとうございました。

(了)