

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 66 回 会 合 議 事 録

1．日時 平成 19 年 1 月 26 日（金） 10:00 ～ 11:31

2．場所 委員会中会議室

3．議事

（１）動物用医薬品（ポジティブリスト制度関連）に係る食品健康影響評価について

（２）その他

4．出席者

（専門委員）

三森座長、青木専門委員、井上専門委員、江馬専門委員、小川専門委員、
渋谷専門委員、嶋田専門委員、長尾専門委員、中村専門委員、吉田専門委員

（参考人：器具・容器包装専門調査会専門委員）

河村専門委員、堀江専門委員

（専門参考人）

能美専門参考人

（食品安全委員会）

見上委員長、小泉委員、長尾委員

（事務局）

日野事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、増田課長補佐、平野係長

5．配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 19 年 1 月 25 日現在）

資料 2 ニトロフラン類の食品健康影響評価について（案）

資料 3 動物用医薬品専門調査会の運営体制に関する事項

資料 4 確認部会において審議する動物用医薬品の指定について（案）

6．議事内容

○三森座長 おはようございます。時間となりましたので、ただいまから第 66 回「動物医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、明石専門委員、大野専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、寺本専門委員、林専門委員、藤田専門委員が御欠席でございまして、10 名の専門委員が御出席です。

また、食品安全委員会から委員が御出席されております。

食品安全委員会における説明の際に、容器包装添加剤由来のセミカルバジドの検出状況や分析方法に関する知見も必要になることから、器具・容器包装専門調査会の専門委員を参考人として動物用医薬品専門調査会の議論に参加していただくようにという御意見をいただきましたので、本日は参考人して、器具・容器包装専門調査会の河村専門委員、堀江専門委員に御参加いただいております。

また、本件につきましては、遺伝毒性の知見が重要であることから、座長で事務局とも相談いたしまして、専門参考人としまして、国立医薬品食品衛生研究所の能美先生にも御参加いただいております。

では、議事に入りたいと思います。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第 66 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、まず、資料の確認の前に、昨年 12 月 22 日をもちまして、寺田委員が健康上の理由により辞任されまして、これに伴いまして、見上委員が新委員長に選出されておりますので、御報告させていただきます。

それでは、資料の確認をさせていただきます。

まず、本日の議事次第、2 ページになっております。それから、座席表、委員名簿、資料が 1 ～ 4 までございまして、これらを 1 冊にしております。その他に参考資料がございます。

資料 1 「意見聴取要請（平成 19 年 1 月 25 日現在）」でございます。

資料 2 「ニトロフラン類の食品健康影響評価について（案）」。

資料 3 「動物用医薬品専門調査会の運営体制に関する事項」。

資料 4 「確認部会において審議する動物用医薬品の指定について（案）」でございます。

その他に関係資料集のファイルを配っております。

なお、ニトロフラン類につきましては、提出を受けました関係資料の中に、大野専門委員と林専門委員が作成に携った資料もございますので、報告させていただきます。

資料については、以上です。資料の不足等ございますか。

資料の確認については、以上でございます。

○三森座長 規定によりますと、資料作成に携った専門委員は、調査審議及び議決に参加できないということになっておりますが、本日は、大野先生、林先生ともに御欠席ということでございますので、よろしいですね。

それでは、議題の１に入らせていただきます。「動物用医薬品（ポジティブリスト制度関連）に係る食品健康影響評価について」です。

まず、事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。資料１を御覧ください。

まず「１．はじめに」の部分でございますが、ニトロフラン類についての評価、規制の現状。それから、今回の意見聴取の趣旨について簡単に説明させていただいております。

ニトロフラン類につきましては、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴いまして、フラゾリドン、ニトロフラントイン、フラルタドン、ニトロフラゾンの４物質を対象とし、その代謝物である３－アミノ－２－オキサゾリドン（AOZ）、１－アミノ－ヒダントイン（AHD）、３－アミノ－５－モルフォリノメチル－２－オキサゾリドン（AMOZ）及びセミカルバジド（SEM）を分析対象化合物として不検出の規制が先行して行われておりまして、今回は、残留基準について意見を求められたということになっております。

基本的に４種のニトロフラン類と４種の分析対象化合物のそれぞれについて、現時点で得られている情報からADIの設定の可否を判断するということになります。

なお、フラゾリドン、ニトロフラゾンとその代謝物であるAOZ、SEMについては、平成15年に厚生労働省においてADIを設定することは適当ではないとする評価が実施されているところでございますが、SEMにつきましては、国内外で*in vivo*の遺伝毒性試験が新たに実施されたということ。それから、EFSAで新たに評価が実施されたこと。発生源がニトロフラゾンの使用によるだけではなく、容器包装の添加剤、アゾジカルボンアミドなど多様であることを踏まえまして、必要に応じてこの評価結果の見直し、更には現状におけるリスクの程度も含めて、可能な範囲の評価を求められているということになります。

まず、ここまでについては、いかがでしょうか。

○三森座長 事務局から今回のニトロフラン類についての意見聴取の趣旨が説明されたわけですが、ニトロフラン類としては、４物質が対象とされておりまして、分析対象として

4つの代謝物が指定されていることから、これらについて、ADI 設定の可否の審議が必要であるということです。

更に代謝物の1つである SEM については、過去に厚生労働省において ADI を設定することは適当でないと言われていたものの、その後、*in vivo* の遺伝毒性試験が実施されまして、EFSA でも評価が行われたということです。

更には発生源がニトロフラゾンの使用によるのみならず、容器包装の添加剤アゾジカルボンアミドなど多様であるということがわかってきたということです。

必要に応じて過去の評価結果の見直しを行いまして、更には現状におけるリスクの程度も含めて、可能な範囲で評価を行うことが求められているということでございます。

少し状況が込み合っておりまして、御理解いただいていない委員の先生方もいらっしゃるのではないかと思いますので、資料2の「1. はじめに」のセクションにおきまして、御質問などがありましたらお願いしたいと思います。

よろしいでしょうか。まず、SEM が今までの評価とは違うということでございます。

なければ、引き続いて資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、まず、フラゾリドン及び A0Z について御説明いたします。

1ページ下からでございます。フラゾリドン及び主な代謝物 A0Z につきましては、過去に薬食審において JECFA あるいは EMEA において評価がされております。その成績について概要がまとめられているということでございます。

2ページからですが、発がん性につきましては、マウスで気管支がん、それからラットで乳腺腫瘍、それから皮脂腺腺腫、こういったものが増加するということでもあります。

遺伝毒性については、*in vitro* のほとんどの試験において陽性。それから、*in vivo* におきましては、マウスを用いた小核試験は不明瞭でありましたが、このことからフラゾリドンは遺伝毒性を有する発がん物質である可能性が高いとされております。

その代謝物である A0Z でございますが、発がん性について評価されておりませんが、遺伝毒性について、*in vitro* の Ames 試験、それから染色体異常試験、*in vivo* のマウスを用いた小核試験で陽性を示したということで、発がん性を有する可能性は極めて高いと評価されております。

こういったことからフラゾリドン及び A0Z については、入手された資料から見る限り、ADI を設定することは適当ではないと考えられると評価されております。

フラゾリドンと A0Z については、平成 15 年に厚生労働省において評価が実施されておきまして、いずれも ADI を設定することは適当ではないと評価されておりますが、これは

現時点の JECFA や EMEA の評価とも矛盾がなく、結論を変更するには、新たな知見も提出されていないということから、この評価結果を見直す必要はないとしておりますが、内容と結論について御確認をお願いいたします。

○三森座長 フラゾリドンと A0Z についてですが、ADI を設定することは適当ではないとする評価を見直す必要はないという結論になっておりますが、ここまでにつきまして、御意見、コメントなどがありましたら、お願いいたします。

よろしいですか。遺伝毒性発がん物質だということですね。ADI は当然設定できないということで、フラゾリドンと A0Z についてはよろしいでしょうか。

それでは、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、ニトロフランチンと AHD についてです。資料は 2 ページになります。

ニトロフランチン、それと AHD につきましては、国内における評価事例はございません。

ニトロフランチンにつきましては、NTP の発がん性試験でマウスの雌で卵巣の管状腺腫等の増加。管状腺腫に「tubular adenoma」とありますが「tubular cell adenoma」ということで訂正が入っております。

それから、ラットの雄で腎臓の尿細管上皮由来の腫瘍の増加が示されております。EMEA の評価、それと JECFA のニトロフラゾンの評価書中にある記述から、あと AHD につきましては、情報が得られていないということから、3 ページの 5 行目からになりますが、今般の評価依頼に当たって、これらの結論を変更するに足る知見は提出されておらず、発がん性が否定できず、及びそのメカニズムも明確でないことから、ニトロフランチン及び AHD について ADI を設定することは適当でないと考えられるとしております。この部分の内容と結論について、御確認をお願いいたします。

○三森座長 ニトロフランチン及び AHD についてです。過去の国内の評価はありませんが、NTP の発がん性試験、JECFA 及び EMEA の評価書にある記述などからは ADI 設定することは適当でないという結論になっているということです。このニトロフランチン及び AHD につきまして、御意見、御質問がございましたらお願いいたします。

どうぞ。

○嶋田専門委員 結論には異論は全くないのですが、ここに「良性混合腫瘍」という言葉が上から 4 行目にあるのですが、この英名には benign を付けなくてよろしいのですか。

○三森座長 英名によりますと、tumor と書いてあるが、そこに benign を付けておくとい

うことです。

- 渋谷専門委員 英名では benign が入っておりました。
- 三森座長 では、括弧の中に benign mixed tumor、「benign」という「良性」という用語を入れてください。
- 増田課長補佐 はい。
- 吉田専門委員 よろしいでしょうか。写真が添付されておりまして、拝見したところ、現在でいう tubular stromal adenoma というものなので、benign で私も組織学的にもよろしいかと思います。
- 嶋田専門委員 benign という言葉を入れた方がよいですね。
- 吉田専門委員 入れた方がよいと思います。
- 三森座長 ほかにございますか。

なければ、引き続き資料の説明をお願いいたします。

- 増田課長補佐 それでは「4. フラルタドン及び AMOZ について (EMEA1) 」でございます。資料でいいますと、3 ページになります。

フラルタドン、それと AMOZ につきましては、EMA で簡単に触れられているほかには、ほとんど情報が得られておりませんが、EMA で ADI、MRL を設定していないということ。それからニトロフラン類の多くが発がん性を疑われる物質であるということを考慮しまして、必要な科学的知見が得られるまで、ADI を設定することは適当でないとしております。

この部分の内容と結論についての御確認をお願いしたいと思います。

- 三森座長 フラルタドン及び AMOZ についてですが、ほとんど情報がないという状況ですが、ヨーロッパの EMA の評価内容とニトロフラン類の一般性状を考慮すると、ADI を設定することは適当でないという結論になっております。

御意見、コメントがありましたら、お願いいたします。

よろしいですか。それでは、引き続き資料の説明をお願いします。

- 増田課長補佐 それでは、次は 5 のニトロフラゾン及び SEM になります。3 ページでございます。

まず、ニトロフラゾン、その主要な代謝物である SEM につきましては、過去に薬食審において JECFA あるいは EMA において評価された試験成績の総括がなされておりまして、その概要は次のとおりとなっております。

ニトロフラゾンでございますが、まず、発がん性につきましては、マウスの試験とありますが、2 年間の試験において、雌で卵巣の萎縮、それから「尿細管上皮過形成」とあり

ますが、ここは「卵巣胚上皮過形成」と修文されております。

それから、卵巣顆粒膜細胞腫などが増加するということでございます。

ラットにおきましては、良性乳腺腫瘍の増加などが見られているということでございます。

遺伝毒性につきましては、*in vitro*で実施されたすべての試験において陽性が認められているが、*in vivo*では染色体異常試験、小核試験は陰性であったとされております。

セミカルバジドですが、これは4ページでございまして、発がん性につきましては、マウスで雌雄に血管由来の腫瘍の増加。雌で肺腫瘍の増加が見られております。

ラットにおきましては、発がん性は認められていない。あるいは評価するには不十分ということでございます。

遺伝毒性につきましては、*in vitro*では陽性、陰性の結果がある。一方で、*in vivo*におきましては、マウスにおける肝、それから肺のDNAアルカリ抽出法では陰性であったとされております。

ニトロフラゾンとSEMにつきましては、平成15年に厚生労働省によって評価が実施されておまして、いずれもADIを設定することは適当ではないと評価されております。

ニトロフラゾンにつきましては、現時点のJECFAやEMAの評価とも矛盾がなく、結論を変更するに足る新たな知見も提出されていないということから、この評価結果を見直す必要はないとしております。

一方、セミカルバジドにつきましては、その後、EFSAにおける詳細なリスク評価とか、国内におきます*in vivo*遺伝毒性試験など、新たな知見や評価が報告されているということから、それらを詳細に検討するとしております。

この部分の内容と結論についての御確認をお願いしたいと思います。

○三森座長 ニトロフラゾン及びSEM、すなわちセミカルバジドについてですが、ニトロフラゾンについてはADIを設定することは適当でないとする評価を見直す必要はないという結論になっております。

SEMについては、新たな知見が得られていることから、それについて以下にとりまとめを行うという内容になっていますが、ここまでにつきまして、御意見、コメントがありましたら、お願いいたします。

よろしいでしょうか。

それでは、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、4ページ下の「6. SEMに関する毒性知見について」でござ

います。

まず、遺伝毒性でございます。先に薬食審で評価された内容、あとその後、EFSA で詳細な評価がされたときの内容。それと、今般新たな提出された *in vivo* の遺伝毒性試験をまとめております。

最初にあります表が、それらの一覧ということになります。*in vitro* につきましては、Ames 試験におきまして、TA1535 と TA100 で陽性が得られている。染色体異常試験についてはチャイニーズハムスターの卵巣細胞で独立した 2 つの試験がありますが、どちらも陰性ということでございます。表は 5 ページに入っております。

それから、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異、これでは陽性の結果が得られているということでございます。

それから、³²P を使いました DNA 損傷試験、これでは損傷陽性という結論が得られております。

次の表で *in vivo* 試験の結論が出ております。ラット肝を使いました不定期 DNA 合成試験、これで陰性、それからマウス骨髄の小核試験、これも陰性。

それから、マウスを使った肝臓、肺の突然変異試験、これも陰性ということであります。

このように Ames で一部の菌種で陽性、染色体試験で陰性、前進突然変異で陽性、DNA 損傷試験の銅イオン存在下で陽性、*in vivo*、遺伝毒性試験はすべて陰性という結果になっております。

平成 15 年の評価におきましては、*in vivo* の知見がなく、発がん性のメカニズムは明らかでないものの ADI を設定することは適当ではないとされておりました。

しかしながら、今般新たな知見を踏まえて、原案におきましては、4 ページの一番下の 41 行目からになりますが、セミカルバジドは *in vitro* の幾つかの試験において弱い陽性結果を示すものの、*in vivo* の複数の試験においていずれも陰性であり、マウスで認められた腫瘍の増加に遺伝毒性が関与するか否かは明確にできなかったが、これらの結果を総合的に考慮すると、セミカルバジドが *in vivo* において遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられるとしております。

この部分がポイントとなる部分ですので、内容と記載ぶりについて検討と御確認をお願いします。

なお、今回は遺伝毒性について、5 ページ以降、表に書いてある内容を詳細に記載させていただきます。

以上でございます。

○三森座長 動物試験におきまして、発がん性が認められており、*in vitro* 遺伝毒性試験で幾つかの陽性所見がありまして、*in vivo* 試験の知見を欠いていたということもありまして、平成 15 年の評価では、ADI を設定することは適当でないとされていたわけです。しかし、新たに *in vivo* の遺伝毒性試験結果が得られたことから、動物試験で発がん性が認められたということですが、これは遺伝毒性に起因するものではなからうという評価の変更をするという内容になっているのではないかと思います。セミカルバジドについて閾値が設定できるかどうか大きなポイントになりますので、専門家の御意見をいただきたいと思います。

長尾先生、いかがでしょうか。

○長尾専門委員 大変難しくて、これはマウスの血管腫瘍と雌の肺腫瘍が誘発されているということ、その程度は低いということです。端的に言えば、雌マウスの肺で遺伝毒性があるかどうかを調べてあれば、ネガティブということでしたら話は非常にクリアなのですが、遺伝毒性が調べてあるのが雄のマウスなのです。

雌雄で一般的にはどのように遺伝毒性が違うかということなのですが、ものによっては DNA アダクトレベルが、雌と雄とでは非常に違うということがあります。

それから、例えば骨髄の小核試験でネガティブなのですが、臓器間の違いはどうかという意味で見えますと、例えばニトロフランチンの場合ですが、これは Big Blue マウスで突然変異が調べてあるのですが、腎臓では突然変異数がコントロールの 2 倍に上がっているのですが、ほかの臓器ではコントロールよりは上がっていないということがありまして、かなり臓器によってもレスポンスが違うものであるのではないかと思います。

したがって、端的に発がんのターゲットで遺伝毒性が調べてあれば、クリアなのですが、それに関するマウスのデータとしては、雄の肺について DNA アルカリ溶出という方法で見たものがあって、それは陰性と結論されています。細かいデータを見ますと、お配りいただいた資料の 242 分の 50 というテーブルに出ているのですが、有意差検定ではネガティブになっているのですが、非常に際どいところにあります。

○三森座長 長尾先生、ページを言っただけですか。

○長尾専門委員 242 分の 50 というテーブルなのです。

○三森座長 下にページが書いてありませんか。

○長尾専門委員 50 ページです。済みません、202 ページです。

上の方に 3 本線が引いてありますね。

○三森座長 はい。

○長尾専門委員 その部分なのですが、投与の仕方が2種類使ってあって、0.55 mmol/kg を5回やった方の値は、肺でのグレーンの数が7.3で有意差は0.10より小さいということで、0.05よりは上だと思えるのです。しかし、7.3という数字そのものは、次のページのテーブル3を見ていただくと、ほかの化学物質では、ポジティブに入っているような値なのです。

したがって、ドーズの仕方が違う場合の全部平均したもの、あるいは有意差検定で切ってしまうと、それはネガティブに入るとは思いますが、怪しげな数字ではあります。

そういうデータがあって、それで雌の肺で遺伝毒性がないということがはっきり示されていないものを遺伝毒性がないとは、私は言い切れないのではないかと思います。

○三森座長 長尾先生としては、マウスの発がん性試験で、雌に肺腫瘍が誘発されており、その肺腫瘍誘発のサポートとなる遺伝毒性試験が実施されていないということですね。

○長尾専門委員 はい。

○三森座長 雄で小核試験は陰性であるが、標的臓器が違うということで、雌の肺についての遺伝毒性試験データがないので、遺伝毒性がないと断定することは現時点では難しい。そういう御意見でしょうか。

○長尾専門委員 はい。

○三森座長 この領域の専門家で、本日、参考人でいらしてあります能美先生からも御意見をいただきたいと思います。

○能美専門参考人 大変難しい問題で、確かになかなか即断し難いところだと思います。衛研で行いました *in vivo* の試験が3つございますが、不定期 DNA 合成は主に肝臓に対する影響を見ておりますし、これはラットを使っております。

それから、*in vivo* の小核試験は、長尾先生がおっしゃられましたように、骨髄に対する影響を見ておりますので、発がんの標的である肺での影響、遺伝毒性を調べたというのは、トランスジェニックマウスを使った遺伝子突然変異試験が実際には決め手になるのだらうと思います。

長尾先生が御指摘のように、雌雄の違いというのは、確かにあるわけです。発がん試験においては、雌で発がん性が見られているのに対して、トランスジェニックの遺伝毒性試験は雄のマウスを使っているという点があります。

もう一つ、私自身、今、振り返って、陰性の結果を見た場合に、暴露の証明というのが、陰性データを強くする資料としてあると思います。標的になっている肺の部分というのは、どれぐらい SEM によって暴露されているのかということが1つ必要なことなのではない

かと思います。

医薬品の場合ですと、よく *in vivo* の遺伝毒性試験にネガティブという結果が出て、標的といいますか、例えば小核試験ですと、骨髄に対して抑制が発現するとか、何かそういう暴露されたという証明を出しなさいということが言われておりまして、それとカップルすると、陰性データというのが意味を持ってくるのですが、十分にそこに化合物が到着していない場合であると、陰性のデータというのは、たとえ *in vivo* の結果であったとしても、価値というのは少し下がってくるという考え方でございます。

したがって、非常に細かい議論になるのですが、遺伝毒性試験における標的において、SEM が確かに十分な量として暴露されているのかどうかというところが1つ非常に重要な点ではないかと思います。

したがって、長尾先生から御指摘があったようなアルカリ溶出系での結果というのは非常にクリアーネガティブという形ではないものですから、また更に一層悩ましいというところ です。

明確にこれは晴れて陰性ですとはなかなか申し上げにくいというのが現状ではないかというのが私の率直な感想です。

○三森座長 そうしますと、現時点では、セミカルバジド、SEM については、遺伝毒性がないとは言い切れない、そういうことになりますでしょうか。

○能美専門参考人 もう一つは、発がんのメカニズムとして、遺伝毒性を除いた場合に、雌のマウスで見られた発がん性というのを説明するようなメカニズムというのが考えられれば、それは一つ議論のたたき台といいますか、参考になるのかなと思います。

○三森座長 発がん性の専門の先生方がいらっしゃいますが、今回のセミカルバジドの Swiss マウスを用いた発がん性試験がありますが、雌の肺腫瘍が増加していると記載されていますが、もともと Swiss マウスですから、ICR マウスですので、肺腫瘍は好発系ですので、自然発生でもたくさん発現すると思いますが、どのぐらいの発生頻度でしたか。

渋谷先生、どうぞ。

○渋谷専門委員 対照群が21%であるのに対して、これは1用量しか設定していないのですが、投与群では50%です。

○三森座長 有意な増加という形で評価されているのですね。

○渋谷専門委員 サマリーレポートしか見ていないのですが、有意かどうかとは書いておりませんが、一応、所見としてはとらえております。

○三森座長 良性腫瘍と悪性腫瘍の両方があるかと思うのですが、肺腫瘍の内容はどちら

が多かったのでしょうか。

○ 渋谷専門委員 投与群での肺腫瘍の良性、悪性の分類はしてありますが、対照群は記載がありません。投与群には、悪性腫瘍も見られております。

○ 三森座長 そうすると、渋谷先生としては、セミカルバジドのマウスの発がん性試験で肺腫瘍が増加したということについては否定できないということですか。

○ 渋谷専門委員 遺伝毒性に多分かかるものなのかなと思ってきたのですが、一応、1用量しか見ていなくて、発がん性の上がり方もかなり marginal な感じを受けましたので、私は遺伝毒性が肺で証明されないのであれば、非遺伝毒性のメカニズムか、あるいは偶発的な変化なのかなという印象を持ちました。

○ 三森座長 ありがとうございます。吉田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員 私も基本的に渋谷先生と同じ意見です。やはり肺にどのくらいセミカルバジドが到達しているかという状態のデータがあれば、非常によいのですが、頻度だけを拝見しますと、マウスでは肺腫瘍が多いですし、バックグラウンドの範囲内かもしれませんが、そのほかの剤、マウスで比較的血管系腫瘍でも肺腫瘍でも好発する腫瘍ですので、まれにしかないという腫瘍の発生ではないということを申し添えたいと思います。

以上です。

○ 三森座長 ほかの先生、いかがですか。

○ 小川専門委員 やはり自然発生も起こりやすい腫瘍がちょっと増えているというデータなので、非常にグレーなところにあると言わざるを得ないかと思います。

○ 三森座長 事務局に伺いますが、セミカルバジドについて、遺伝毒性が 100 % 否定できないという専門家の御意見がありまして、発がん性の専門家からも肺腫瘍はもともと発生しやすい系だが、肺にセミカルバジドが血中レベルで本当に暴露量として十分到達しているのかどうなのか。肺に対して遺伝毒性がないという証明がない限りは限りなくグレーだという御意見でございます。

このような場合というのは、これは既にパテントも切れているものですが、このような追加試験ということは可能なのでしょうか。

○ 増田課長補佐 代謝の試験につきましては、今回、データが出ているというところがあります。ほかに新たな試験ということになりますと、これは確かに申請者等というのは、なかなかいないところはあるのかなと思いますので、ある意味では難しい部分はあるのかなという部分はあります。

○ 三森座長 能美先生と長尾先生の御意見ですが、評価書の 5 ページの *in vivo* 試験の表

がございしますが、突然変異試験で Muta マウスを使って実施されていますが、雄でしか実施していないということですね。それで、試験対象は肝臓、肺になっているわけですが、あくまでもこれは雄であって雌でないということです。

この Muta マウスを用いた雌マウスでの肺のデータがあって、明らかに陰性であるということであれば、遺伝毒性の可能性について否定してもよろしいという御意見と伺いましたが、長尾先生、よろしいですか。

○長尾専門委員 はい。

○三森座長 そういうことになってきておりますが、これは申請者に問い合わせをしてみないとわからないということになりますでしょうか。事務局にお伺いします。

○増田課長補佐 恐らく出ている資料というのは、ここまでの資料しかないと思います。したがって、それが本当に必要であれば、申請者がいるわけではないので、諮問してきまして管理機関にお願いするとか、そういう方法しかないのかなと思います。

○平野係長 済みません、ちょっと追加なのですが、直接の試験ではないのですが、ラットでセミカルバジドの投与試験を実施してまして、雄の肺にはかなり高濃度で到達する。そこまではわかっています。

○三森座長 ラットの試験で不定期 DNA 合成ですか。

○平野係長 いえ、6 - 2 という次で出てくる代謝の試験がございまして、放射標識のセミカルバジドを投与しているのですが、今日お配りした資料の冊子になりますと、407 ページから、これは衛研の別の報告書になるのですが、雄のラットに投与しておりまして、肺にはそこそこセミカルバジドが行く、そこまでの知見は得られています。直接ではないのですが。

○三森座長 いかがですか。

○能美専門参考人 もし、追加の試験といいますか、雌のマウスを使って遺伝毒性試験を行うということであれば、更にそういう代謝物を肺で分析するということができるのであれば、実際、雌のマウスに投与したときに、どれぐらい肺が暴露されて、それで遺伝子突然変異がどうなったのかという両方をカップルしたデータとして出していただければ、もし陰性になった場合でも非常に説得力があると思います。そうでないと、またもう一度同じような議論を繰り返さなければいけないということになると思います。

○三森座長 複雑だと座長が申し上げましたが、ニトロフラゾンの代謝物が確かに SEM ということは明確なのですが、それ以外のものからも SEM はどんどん出てきているということです。

したがって、動物薬の代謝物としてのセミカルバジドだけではないという非常にジャンルの広いところでのお話になってしまうということです。

ニトロフラゾンには既に使用禁止になっておりますので、我が国では問題ないのですが、使っていなくても別のところから、後ほど御説明があるかと思いますが、ほかのところからもセミカルバジドは発生してくるということがありまして、ニトロフラゾンだけを規制したところで、全ての評価にはならないという非常に厄介の問題が潜んでいます。その辺も御考慮いただかなければいけないと思いますので、本日、専門委員の先生方もいらっしゃっていますし、参考人の方もいらっしゃっていますので、現時点では、*in vivo* の遺伝毒性試験での最終的な結論は、このデータでは得られないということにしておきまして、先に進ませていただけないでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それでは引き続き説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明します。6 - 2「SEM に係るその他の毒性知見について」ということで、8 ページになります。

まず、吸収排泄の試験と不完全であります、ラットにおけます催奇形性に関連した知見が得られております。

まず、吸収排泄につきましては、 $T_{1/2}$ は大体 16 ~ 21 時間ということで、排泄は主として尿ということでございます。

投与後 30 分の全身のオートラジオグラムから消化管内容物、腎臓、大動脈、胃それから肝臓で血液より高い放射能が認められております。その他では、血液と同程度か低い放射能を示しているということでございます。特に、特定の臓器への蓄積などは認められていないということでございます。

ラットにおける催奇形性に関連した知見がございまして、SEM・HCI を妊娠 10 ~ 16 日あるいは 12 ~ 15 日に強制経口投与しまして、出産予定 1 日前に剖検、それから胚吸収、それから先天性口蓋裂の有無が確認されております。

この試験におけます NOAEL は 10mg/日で、それで 30 ~ 40mg/kg 体重/日に当たるということでございます。

ただ、この試験におきましては、投与期間が胚形成の全期間をカバーしていないということで、内臓、骨奇形は評価されていないということで、限定的な試験ということでございます。

以上でございます。

○三森座長 吸収排泄のデータと、催奇形性についての知見がまとめられています。

ADI を設定する場合、あるいはどの程度の毒性があるのかを推定するために必要となりますが、催奇形性関連では NOAEL は 30～40mg/kg 体重/日という値が出ているということです。可能な範囲のリスク評価という観点で重要な値ですので、ここまでについて御確認いただきたいと思います。何か御質問、コメントがございましたら、お願いしたいと思います。

この催奇形性のことにつきまして、江馬先生、いかがでしょうか。

○江馬専門委員 これは、類縁化合物を集めて実施した試験で、この剤についてスクリーニング試験をやったものではないので、多分口蓋裂をターゲットにして実施した試験だと思えますので、日にちが関係するものを全部カバーしているわけではありません。カバーしたとしても、これから 10 倍下で副作用があるかどうかというのは、まずないのではないかと。NOAEL は出ていると思います。

○三森座長 30～40mg/kg よりも 10 倍オーダーが落ちてくると、催奇形性としてほとんど問題はないということですか。

○江馬専門委員 発生毒性の試験として、全部をカバーしてやったとしても 30～40 から若干落ちる程度の LOAEL が若干落ちるぐらいのデータだと思えます。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。

なければ、引き続き説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、8 ページの 6 - 3「ニトロフラゾンに由来しない SEM 生成機構及び汚染状況に関する知見」でございます。

6 - 3 につきましては、ニトロフラゾンに由来しない SEM の知見について記載しております。これまでセミカルバジドにつきましては、ニトロフラゾンの代謝物として規制されていたわけですが、近年、EU でベビーフード等の瓶詰めの食品からセミカルバジドが検出されまして、ニトロフラゾン由来ではないことが判明したことから、その発生源、食品の汚染状況、ヒトの暴露状況についての報告や調査が実施されております。

その結果、瓶のガスケットからの溶出や漂白、加熱、乾燥等の一般的な加工処理によっても微量の SEM が生じていることが判明しております。

濃度的には、小瓶で高い傾向がございまして、瓶詰のベビーフードにおきまして、ヨーロッパでは 385 検体の平均が 13ppb、国内におきましては 38 検体の調査がされておりますが、平均 17ppb 程度が検出されているということでございます。

以上でございます。

○三森座長 SEM はニトロフラゾンの使用に関わりなく、種々の食品から微量ですが、検出されてしまうということです。

この辺りの事情につきましては、器具・容器包装専門調査会から河村専門委員と堀江専門委員にお越しいただいておりますので、お話を伺いたいと思います。河村先生、お願いできますでしょうか。

○河村専門委員 セミカルバジドなのですが、ここに書かれていますように、瓶詰用キャップのガスケットの発泡剤であるアゾジカルボアミド。これが分解してセミカルバジドを生成する。食品を瓶に詰めてキャップをし、その後に加圧加熱滅菌をするわけなのですが、そのときガスケットから食品に移行すると考えられます。

ガスケットの中に存在する量と、食品の量というのは、これは必ずしも相関をしません。というのは、加圧加熱滅菌する条件が食品によって違ってきますので、それが強い方が多くなること。それから、瓶の容積とガスケットの面積の比によっても違ってくるということで、必ずしもガスケットにどれだけ使ったからどれだけ残るといえるとは言えないのですが、使われているものでは、ほとんどのものにとってもよいと思うのですが、移行が起こります。

○三森座長 ありがとうございます。堀江先生、いかがでしょうか。

○堀江専門委員 こちらの厚い資料なのですが、519 ページなのですが、こちらには、河村先生がおっしゃいました発泡剤を使ったというほかに、天然由来のヒスチジンとか、そういうものが次亜塩素酸ソーダによって加熱処理あるいは殺菌処理することによって、セミカルバジドが生成するということが書いてありますので、セミカルバジドが検出された場合に、その起源がニトロフラゾンにあるということは非常に難しい面があるのではないかと思います。

○三森座長 そうしますと、むしろニトロフラゾン以外のもの、さきほどの発泡剤とか、そのようなものから派生してきている可能性が非常に強いということですね。

○堀江専門委員 大きく2つに分けて考えられると思うのですが、生鮮食料品の畜産物とか、養殖水産物の場合は、セミカルバジドが出た場合には、ニトロフラゾンを不正に使用した可能性とか、蓋然性がある。それ以外の食品にセミカルバジドが微量に出た場合には、非常に判断というのは難しいのではないかと思います。

その辺は河村先生がお詳しいと思います。

○河村専門委員 先ほどもお話ししましたように、瓶詰食品であれば、ニトロフラゾンではなく、アゾジカルボアミドの可能性はるかに高いですし、それ以外にも幾つかここで

報告されているような事例であれば、そちらと考える方が妥当ではないかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。事務局にお伺いしますが、ニトロフラゾン、今、日本国内では許可はされていませんね。

○増田課長補佐 許可されておりません。

○三森座長 そうすると、外国から畜産物として入ってくる場合にはチェックはされているのでしょうか。

○増田課長補佐 そのチェックは、検疫でされております。

○三森座長 チェックされて、検出されているのですか。

○増田課長補佐 昨年ですが、報告によりますと、特に 18 年の 12 月の下旬でございますが、ウナギの生きたものが輸入されてきまして、その中でセミカルバジドが見つかったという報告があります。

その中では、6 ～ 85ppb まで幅がありますが、7 件ほど検出されたという報告があります。

○三森座長 ウナギはどちらから輸入されているのですか。

○増田課長補佐 それは、わかりません。我々の受け取っている報告の中では書いていませんので、これは厚生労働省のホームページより検索したのですが、それ以上は書いていませんので、私ではわかりません。

○三森座長 輸入されてきた生きたウナギということですね。

○増田課長補佐 そうです。

○三森座長 外国のどこかで不正使用しているということですか。外国では扱ってもよろしいのですか。

○青木専門委員 中国、その他の国でも禁止になっております。

○三森座長 不正使用ということになりますか。

○青木専門委員 政府としては、禁止というのをちゃんと出しております。不正使用だと思います。いずれの国も禁止されておりますので不正使用だと思います。

○三森座長 どうぞ。

○増田課長補佐 最近ですと、平成 18 年で見てみますと、17 件の検出がされておりました。物から言いますと、蒲焼きのウナギ、それから卵白固形卵、それから冷凍食品、冷凍のフグ、養殖エビ、冷凍のカワエビというようなものから検出されているとの情報があります。

○三森座長 そうしますと、河村先生と堀江先生からの話から総合的に考えますと、2 通

りあるということですね。１つは、ニトロフラゾンの不正使用によって畜産物に残留してくるセミカルバジドと、もう一つは発泡剤として使われているアゾジカルボアミドに由来して、普通の瓶詰に入っているものは、ほとんどそちらの発泡剤の使用によるものだということになりますでしょうか。

○増田課長補佐　ちょっと付け足しなのですが、卵白とか冷凍エビとか、その辺ですと、本当に数 ppb、1 ppb とか 5 ppb とか、その程度しか検出されていないというのがあります。また、わからないですが、その辺はもしかすると天然物由来なのかもしれないです。ただ、生きたウナギとか、生きたトラフグとか、そういったものから出てくるものについては可能性としてニトロフラゾンを使用したということが考えられるのかなと思います。

○三森座長　そうしますと、これまでの議論でセミカルバジドについては、遺伝毒性で、まだ不透明な部分があるということで、この物質について閾値を求めるという議論には入れないということになりますが、事務局、いかがいたしますか。

○増田課長補佐　遺伝毒性がどうしても否定できないということであれば、それは評価なので何とも言えないのですが、遺伝毒性と発がんとの関わりとか、その辺も含めて閾値が設定されないという形になるのかとは思いますが、後はその辺の評価の仕方というのは、我々もあまりよくわかりませんが、例えば閾値が設定できなくても、例えば天然で見られるものというのは、濃度がかなり低い濃度で出ているというような状況を考慮した評価というのができないかなという思いがあるにはありますが、その辺はいかがでしょうか。

○三森座長　評価文書でいきますと、次の 7 の食品健康影響評価に入ってくるのですが、ここの文面については、親化合物の 4 種類について、ほとんど ADI 設定はできないということは問題ないかと思いますが、SEM についての ADI 設定ということについては、遺伝毒性の追加データがない限り、これ以上先に進めないということになります。暴露量のことについて、10 ページ辺りに載っていますが、この辺は専門委員の先生方に御議論いただいた方がよろしいのでしょうか。

○増田課長補佐　EFSA の評価の内容について書いておりまして、ただ、EFSA につきましては、遺伝毒性、*in vitro* は弱くて、*in vivo* は否定しているというような状況の中で評価しているので、この評価と全く同じとなるかどうかというのはわからないのですが、このような MOE がある程度あるということを含めた評価ができるかどうかということを確認していただければと思います。

○三森座長　そうしましたら、EFSA で評価している文書が 10 ページの SEM についての部分に載ってございますね。MOE の話については、専門委員の先生方は既にお目通しだと思

いますが、このような評価も EFSA では実施しているということで、事務局、かいつまんで御説明していただけますか。

○増田課長補佐 EFSA の評価につきましては、厚い資料の 73 ページからが評価になっております。

その結論ですが、その辺を 98 ページの上辺りに催奇形性の部分の 10 のマイナス 3 乗ぐらいのオーダーがあるということ。

それから、101 ページに最終的な結論として、発がん性についても、発がん性試験の 5 乗のマージンがあるということが記載されております。

それをまとめたのが、10 ページでございまして、10 ページの一番上に「セミカルバジドについて」とありますが、17 行目辺りからになります。動物実験において影響が認められる用量は、発がん性について 100mg/kg 体重 / 日程度であり、動物実験において、発がん性が認められた用量と、乳幼児を含めたヒトの暴露との間には、少なくとも 5 けたのマージンがあると、食品中に検出されるセミカルバジドの発がん性により、ヒトの健康影響は重要でないという評価している。また催奇形性についても 3 けた、もしくはそれ以上のマージンがあると記載している。ここが EFSA の評価になります。

ただ、EFSA の評価の中で、101 ページの 2 段落目にありますが、EFSA は、セミカルバジドの *in vitro* で弱い遺伝毒性があって、それは *in vivo* では出ていなかったというような表現が書いてありますので、EFSA では遺伝毒性を否定した上で評価しているというところはあるかと思います。

○三森座長 事務局から御説明がありましたように、SEM については、EFSA では閾値があるという形の評価をしているわけですが、パラメータになります。発がん性と、催奇形性からいっても、安全マージンが非常にあって、問題はないという結論になっているわけです。ここについては、EFSA の考えを当調査会としては踏襲するのか、あるいは、先ほどから遺伝毒性に問題があるということですので、そのデータが明確でない限りは、そこから先の評価はできないという形にするのか、その点については御意見をいただきたいと思います。

○長尾専門委員 私は、遺伝毒性がたとえあったとしても、決して高いものではありませんし、それが無いと思われまますので、私は食品中にバックグラウンドに含まれているレベルについて、このように EFSA と同じように評価することについては、異存はありません。

○三森座長 そうしますと、先ほどの Muta マウスの雌のデータがなくても、それほど遺伝毒性としては重大なものではないので、閾値はあるという形で考えてよろしいでしょうか。

○長尾専門委員 閾値があるとか、ないとかという評価ではなくて、それは評価しないで、

わからないから、閾値があるという評価はできないと思います。閾値はないにしても、生体はこの程度のものはあっても遺伝毒性に影響するような問題ではないと、実質的には私はそのように考えます。

これを規制したところで、自然にあるものを規制しても始まらないというところがあるし、それをそれほど問題にするようなものではないと私は思います。

ただ、これは閾値があるものですという記述はデータがないから出せない。そういう考えです。

○三森座長 どうぞ。

○江馬専門委員 ちょっと混乱しているのですが、先ほどは閾値がないということを証明できないので、追加実験が必要だという議論になっていたと思うのです。EFSAの評価は、*in vivo*での遺伝毒性はないという前提に立って評価しているわけです。

先ほどからの議論では、遺伝毒性がないという結論が、この会では出せないということでした。そうすると、この会で数値を出すことはできないということになるのではないのでしょうか。長尾先生がおっしゃられた説明がよく理解できない。

○長尾専門委員 私として、数値は出せないと思います。ここまでは安全量だという数値は出せないと思います。しかし、17ppb くらいあるものを問題にするべきではないと思います。

○江馬専門委員 その数値というのは、どういう論理で出てくるのでしょうか。バックグラウンドの数値だったら安全だというのは、論理的に納得できれば、それはよいと思うのですが、私の認識では、遺伝毒性のある発がん物質というのは、量が規定できないから許可していないわけですね。そういう認識でいるのですが、それがある程度までなら安全だというのは、どういう論理的な根拠から出てくるのかが理解できない。

○長尾専門委員 例えばヘテロサイクリックアミンなどの規制は特にできないわけです。そしてみんな暴露されているわけですね。したがって、17ppb程度のバックグラウンドにあるものを云々しなくてよいだろうと思います。遺伝毒性が *in vivo* で、ターゲットの肺で調べていないのでわからないが、そんなに強い遺伝毒性があることは予測できないからです。天然にあるものをわざわざそれを規制するほどのことではないだろうと思います。

○三森座長 今回は話が複雑です。動物薬としてニトロフラゾンを使うことによって、それが動物の体内に入って代謝されると、セミカルバジドが生ずる。

そのリスクアセスメントをすることについては、この調査会でできるのですが、発泡剤のアゾジカルボンアミドを使うことによって、それからセミカルバジドが発生してくると

ということについては、先生のおっしゃったヘテロサイクリックアミンと同じことになるわけですね。

この調査会で、そこまでの評価をすることができるかどうかです。食品中に含まれる化学物質の安全性評価については、農薬、動物薬、添加物で統一された考え方で実施されてきております。統一した考え方というのは、遺伝毒性発がん物質という評価をされたものについては、閾値はないという形になりますので、当然 ADI 設定はできないわけです。

先ほどまでの議論でいきますと、セミカルバジドはニトロフラゾンの不正使用によって生じてきている可能性があるから、それだけ考えるのであれば、セミカルバジドはだめだということになります。セミカルバジドには、遺伝毒性でまだ不透明なところがあるので、それを明確にしない限りは、これは遺伝毒性があると見なさざるを得ないわけですので、そうなりますと、そこから先の ADI 設定はできないわけです。

もう一つの問題は、発泡剤とかベビーフードとか、瓶詰になっているようなものには、自然にセミカルバジドが別途発生してきますが、これについては、unavoidable ということになりますでしょうか。その評価は、本調査会では無理ということです。2つの領域が入ってきているので、非常に話が複雑になります。

確かに先生がおっしゃるように、遺伝毒性としても非常に弱いものであろうということはあるのですが、これをリスクアセスメントする限りには、やはり遺伝毒性があるかないかを明確にしないと、先に進めないわけです。EFSA は、セミカルバジドについては、遺伝毒性はないということを前提にした上で、ADI 設定の方向性に持っていっております。

しかし、今回セミカルバジドについてのデータでは、催奇形性試験と発がん性のデータしかないわけでありまして、フルデータパッケージがないわけです。

したがって、ADI 設定に持っていくにしても、データが不十分だということです。そこまで行けないのは、当然わかるのですが、本調査会としては、EFSA が考えているように遺伝毒性は、セミカルバジドにはないと評価してよいのか決定しなければなりません。評価できないということならば、そこで議論はおしまいになるということだと思います。

いかがでしょうか。

○ 國枝評価課長 座長からお話があった点なのですが、私の理解が不十分かもしれないのですが、まさに雌雄の差があるということで、雌マウスの情報がほしいというお話だったのですが、EFSA では基本的に *in vivo* では遺伝毒性はない。アメリカでも特に今のところは、たしか河村先生がお聞きしたところでは、ポジティブリストに従来からは載っているという状況にあります。要するに閾値がないということで、ADI を設定できないという強

い情報があるのか、それとも基本的には大丈夫だと思うが、やはり最終的に否定するにおいては、やはり雌の情報がないと完全には否定できないという、そこら辺の重みの大きさはどうなのか。例えば、天然にあるものについては、これぐらいの量であれば、長尾先生がおっしゃいましたように、もしあったとしても弱いものだから、それほど問題ないというお話なのですが、ふたに使われておりますものについては、例えば違う発泡剤を使うとか、そういうこともできますので、できるだけ排除しようという立場からは、遺伝毒性について完全な情報がないから、これは閾値が設定できないという形にすると、現状にある avoidable なものについては、影響があるので、排除した方がよいという形になると思います。一方、今までの *in vivo* の追加試験で、従来よりも更に閾値があるものという形で評価ができるということであれば、そこまでとはならない。そこら辺のスタンスの違いによって、かなり評価の内容が違ってくると思いますのでどんな感じなのか明らかにされるとよいと思います。

○三森座長 遺伝毒性の専門家のお2人の御意見をうかがいましたが、現時点でのデータでは評価ができない。雌の肺に対して遺伝毒性がないとは言い切れないということです。例えば Muta マウスを使うことによって、遺伝毒性の証拠は出てこない、すなわち陰性だということであれば、問題はないとなりますが、そこまでのデータがないので、雄マウスのデータで代用することについては、論理性に問題があるという御指摘でした。

○長尾専門委員 それで、発がん性も量として非常に高い、100mg/kg という量で発がんしていますので、食品に残っている現状で、それは危険だから、それを減らす方向に持っていくべきだというアラームを出すほどのことでもないと思います。発がん性だけのデータでもです。

それで、雌で遺伝毒性がないということを早く証明していただければ、非常に安心して ADI が設定されるように思います。

○三森座長 事務局、11時20分ぐらいになりますが、いかがいたしますか。これはもう一回持ち越しいたしますか。

申請者に、遺伝毒性の灰色の部分について追加実験を実施してその結果を提出していただけるかどうかということを知りたいことはできますでしょうか。

○増田課長補佐 それでは、追加試験については、申請者というのはいないわけで、恐らく管理機関にこれについては新しいデータを収集するために試験をやるなりして、対応できるかどうか、確認しなければならないと思います。

○國枝評価課長 1つ、これからちょっともう少し申請者とも相談してみたいと思うので

すが、現時点で若干暴露されているというのは事実ですので、要するに試験を待つて確認をするほどのものなのか、もっと本当に緊急にしないといけないというところは、長尾先生がおっしゃったように、基本的には EFSA の評価でも、非常にマージンもあるし、その辺は問題がないということでしたので、その部分がある程度御確認ができると、今の御議論だと、そういう理解ということでしたが、今日もし終わらなければ、時間もかかりますので、その部分の確認をさせていただいて、あと申請者と、恐らくある程度確認する必要がありますが出てくると思いますが、その議論をしたいと思います。

○三森座長 評価課長から御意見が出ましたが、遺伝毒性の専門家の先生方から御意見をいただけますか。

○能美専門参考人 お話がありましたように、この物質自身に非常に強い遺伝毒性が検出される可能性というのは弱いと思いますが、ただ、現在出されてきている *in vivo* の試験の結果をもってして、遺伝毒性は明確に陰性だと言い切るのは、科学的には難しいと思います。

したがって、後は評価といいますか、どのようにして規制値をもっていくかという問題があると思います。

ただ、今の考え方ですと、三森先生がおっしゃられるように、遺伝毒性発がん物質に閾値がないということが、一つの大きな前提になっていますので、ADI を設定するためには、遺伝毒性陰性という結果が必要だということで、そういう論理からいけば、やはり遺伝毒性試験を実施して、科学的に、今の時点でできる最大限のことを行うというのが1つではないかなと思います。

ただ、実際に暴露されている状況もあり、その評価というのがあるという現状を考えれば、実際にどのように暫定的なものであれ、ある一定の用量を決めていくかというのは、それとは独立に議論してもよいことかもしれないと思います。

一つ思いますのは、EFSA で *in vivo* では遺伝毒性はないと推断した根拠というのはどこにあるのか。今回、事務局からいただいた資料を見ますと、*in vivo* の試験というのは、日本で今回行われた試験が初めてなのではないかなと思うのです。

したがって、EFSA としては *in vitro* 試験の結果が弱かったということをもって、*in vivo* でも恐らく何もなさだろうと考えたのかなと思うのですが、EFSA が *in vivo* で遺伝毒性がないだろうと考えた根拠というのは、どこにあるのか。

○増田課長補佐 *in vivo* に関しましては、先ほどの厚い資料ですが、96 ページに *in vivo* サイト・ジェネティックスということで、DNA ダメージに関して、*in vivo*、*in vitro*

oを実施しております。

○長尾専門委員 EFSAの評価では、私どもの事務局でまとめられたものにはっきり出ていないものとしては、CD1 マウスの肝臓で UDS でネガティブであったのが新しくデータとしては入っているだけです。

評価しているものは、先ほど私がこのテーブルといった Parodi らのデータと、それら下に CD1 マウスの肝臓での UDS でネガティブというそのデータで評価しているのです。これは非常にセンシティブな方法でネガティブであるというような結論で、ちょっと納得がいかないのです。

○能美専門参考人 必ずしも発がんの標的臓器ということは、あまり考慮されていないということですね。

○長尾専門委員 その文章には、ちゃんと肝臓と肺でと書いてあります。

○能美専門参考人 肺でも実施しているわけですね。

○長尾専門委員 はい。Parodi らは雄のマウスで実施しています。先ほど言ったように、私はクエスチョンマークだということを明らかにネガティブだということですね。

○三森座長 そうしますと、お二人とも別のルートから入ってきているセミカルバジドがあるということで、このまま放置状態ということとはできないわけですね。したがって、遺伝毒性の Muta マウスの雌のデータを可及的速やかにいただきたいということになりますでしょうか。

長尾先生、よろしいですか。

○長尾専門委員 はい。

○三森座長 ということですが、評価課長、よろしいですか。

○中山評価調整官 確認なのですが、両先生の御指摘としましては、SEM については、遺伝毒性がないとは言いきれない。

ただ、あったとしても、そんなに強い遺伝毒性ではないだろうということは、今日、御意見いただいた内容かと思っております。

それで、引き続き必要な範囲をターゲットとした雌の *in vivo* 試験をやらないと、その有無については明確にはならないという御指摘だったかと思います。

一方で、現状として天然物由来も含めた SEM が市場に出ているということで、これについては、あくまでも所感になるのかもしれないのですが、直ちにアラームを鳴らして何かしなければいけないというものではないのではないかとということでよろしいかどうか、確認させていただければと思うのです。

○三森座長 それを先ほど長尾先生がおっしゃっていたと思います。強烈な発がん物質というものではないということですね。それについては、先ほどから既に御指摘がありますので、そのような考えでよろしいのではないかと思います。

そうしますと、本日は、事務局にお伺いしますが、4種のニトロフラン類と、SEMを除いた代謝物については、よろしいですか。

○増田課長補佐 はい。それでは、その辺はまた *in vivo* で明確に遺伝毒性を否定するような試験ができるかどうかの確認とか、それから評価書で、今できる評価の内容というのは、どういうことなのかというのをもう一回まとめ上げさせていただくということで、この部分はここで終わらせて、次に進ませていただけたらと思います。

○三森座長 4種類のニトロフラン類とSEMを除いた代謝物は3種類ありますね。これについては、先ほどから申し上げているように、ADIは設定することは適切ではないということです。そこはよろしいですね。そこまでは御審議いただいたという形でよろしいでしょうか。SEMについては、ペンディングということでもよろしいでしょうか。

○増田課長補佐 はい、そういう形になるかと思います。

○三森座長 そうしますと、この後ですが、議題2ということになりますか。

○増田課長補佐 議題2でございますが、資料の3と4を御覧ください。

先に審議の効率化のために、暫定基準が設定された動物用医薬品であって、優先物質以外のもののうち、動物用医薬品専門調査会が指定するものの、食品健康影響評価について調査審議するとしておりましたが、国内外の評価書等の入手が完了しまして、かつ、評価結果に根本的違いが認められていない物質について、今後、確認評価部会において審議するとさせていただきたいと考えておりますので、御確認をお願いいたします。

特に資料4に書いてあります、エチプロストントロメタミン、カナマイシン、セフォペラゾン、ドキシサイクリン、バルネムリン、パロモマイシン、ラフォキサニド、これらを確認評価部会で審議したいということでございます。

○三森座長 昨年確認評価部会を設置しまして、優先物質を除く物質のうち、本調査会で指定するものについては、こちらで審議するという事になっていたわけですが、今回、資料入手が完了したものは幾つか出てきたということで、表中の物質、黄色で網線がかけられてありますが、これについては、確認評価部会で審議してはどうかということでございます。

特に御異義がなければ、そのように決定させていただきたいと考えていますが、いかがでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。では、そのようにさせていただきます。

そのほか、何かございますか。

○増田課長補佐 特にございません。この後、非公開の審議に入りたいと思いますので、準備のため5分ほど時間をいただければと思います。すぐに準備して、準備でき次第お願いしたいと思います。とりあえず、5分ほどお願いします。

○三森座長 それでは、11時35分からということで、非公開の審議を始めたいと思いますので、よろしくお願いいたします。