

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第60回会合議事録

1. 日時 平成24年10月9日(火) 10:00~10:59

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品「ナナフロシン」の食品健康影響評価について
- (2) 飼料添加物「エトキシキン」の食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

唐木座長、青木専門委員、秋葉専門委員、今井専門委員、江馬専門委員、
桑形専門委員、高橋専門委員、津田専門委員、戸塚専門委員、細川専門委員、
宮島専門委員、山中専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

熊谷委員長、三森委員

(事務局)

姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部評価課長、前田評価調整官、
関口課長補佐、本河評価専門官、平岡係長、森田技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成24年10月8日現在)

資料2 (案)動物用医薬品ナナフロシン

資料3 (案)飼料添加物評価書エトキシキン

参考資料1

参考資料2

6. 議事内容

○唐木座長 それでは、時間になりましたので、第60回肥料・飼料専門調査会を開催いたします。

本日は、池専門委員、下位専門委員、舘田専門委員の3名が御欠席でございまして、

13人の専門委員に御出席をいただいております。

それでは、議事を進めさせていただきます。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に議事次第が配付されておりますのでごらんください。

議題に入る前に、事務局から議事、資料等の確認をお願いします。

○関口課長補佐 本日の議事の説明の前に、事務局に人事異動がございましたので御紹介させていただきます。

9月11日付で事務局長として栗本事務局長に代わり姫田事務局長が新たに着任しております。

○姫田事務局長 御紹介いただきました姫田でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

私自身は純粋な畜産屋でございます。特に飼料に関しては役所へ入ったときから長く担当しているということでございます。平成13年のBSEのときには飼料課というところにおりまして、直接の担当ではございませんでしたが、その後、いわゆるBSEの飼料規制、あるいはレンダリングのシステム等について、当初、12万tの肉骨粉の焼却から始まりまして、長く対応させてきていただいたところでございます。そういう意味では、この肥料・飼料分野というのは私にとっては大事な分野でございますので、よろしくお願いいたしますと思っております。

食品安全委員会としては、私自身はこの食品安全委員会、あるいは厚生労働省の食品安全部、農水省の消費・安全局等、このリスクアナリシスのシステムができてからは、消費・安全局でリスク管理側で仕事をさせていただいております。どちらかという、そうは言いつつも、唐木座長もいらっしゃいますが、リスクコミュニケーションを担当させてきていただいたようなところでございます。

今まで食品安全委員会、外から見ておりましたが、引き続き、今度は中で皆さん方と一緒に仕事をしたいと思っております。食品安全委員会の科学性、中立性というのはしっかり守っていききたいと思っておりますが、もう一方で、行政機関の一つとして国民のため、あるいは消費者のためにしっかりやっていただけることを御支援申し上げて事務局長を務めてい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。

○関口課長補佐 また、10月1日付で評価課長に人事異動がございまして、新たに磯部課長が着任しております。

○磯部評価課長 磯部でございます。よろしくお願いいたします。

皆様の御指導を得てしっかり務めたいと思っておりますので、よろしくお願いいたしますと思っております。

○関口課長補佐 それでは、議事、資料の確認をさせていただきたいと思っております。

本日の議事につきましては、動物用医薬品ナナフロシン及び飼料添加物エトキシキン、の食品健康影響評価と、その他ということでございます。

資料の確認をお願いいたします。資料としてお配りしておりますのは、本日の議事次第、委員名簿、座席表がついております 3 枚紙でございます。それから、資料の 1 から 3 としてお配りしております。

資料 1 でございますが、こちらは今までのリスク管理機関からの意見聴取要請をまとめております。資料 2 につきましては、ナナフロシンの動物用医薬品評価書案でございます。資料 3 につきましては、エトキシキンの飼料添加物評価書案となっております。

また、参考資料のうち参考資料 1 が、ナナフロシン関係の参考資料でございます。また、参考資料 2 につきましてはエトキシキンの資料となっております。

また、エトキシキンの追加の資料ということで、「エトキシキンの牛への移行調査報告書」をお配りしております。

資料については以上でございます。不足等ございましたら事務局までお知らせください。
○唐木座長 よろしいでしょうか。

それでは、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（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）」に基づいて必要とされています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お願いします。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等への参加に関する事項、いわゆる利益相反でございます。こちらについて御報告いたします。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただいております確認書、こちらを確認したところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の（1）に規定いたします調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員の先生はいらっしゃいませんので御報告いたします。

以上でございます。

○唐木座長 ということで、本日は 2 つの剤について審議をしますが、これらについての利益相反はないということでよろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、議事の（1）に入らせていただきます。

事務局から資料の説明をお願いします。

○本河評価専門官 それでは、議題（1）ナナフロシンになります。

資料の 2 をごらんいただきたいと思います。

ナナフロシンは、ポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が設定された動物用医薬品になります。資料の 6 ページ、用途は抗菌剤で、別名ナナオマイシン A といいますが、*Streptomyces rosa var. notoensis* から生成されて、主にグラム陽性菌並びにミクロスポラム、トリコフィトン等の糸状菌に対し抗菌活性を有し、牛の白癬症の治療に用いられているものです。菌に対しては RNA 及び DNA の合成を阻害することで抗菌作用を示すとされており、牛の皮膚糸状菌症に対する外用剤が日本で承認されております。既存の抗生物質の系統別分類ではいずれのグループにも属さず、ヒト用医薬品としては使用され

ておりません。

安全性に関する知見になりますが、これに関しては非常に知見が少ないので、先生方には、この内容で評価可能かどうかについても審議をお願いするということになります。

では、7 ページ、薬物動態試験、ラットの経口投与試験が行われております。投与 1 時間後にほとんどの組織で最高値が得られております。筋肉では投与 3 時間後に検出限界未満となって、その他の組織では投与 24 時間後にほとんど検出限界未満となっております。吸収移行は雄より雌のほうが大きい傾向にあるということが示されております。また、糞中の回収率は 10 % 以下となっております。

大変申しわけありません。細川先生から修文をいただいておりますが、事務局の手違いで反映できておりません。それ以降の「ナナオマイシン D が検出された」という記述ですが、生体内での排尿時から存在したものであるかどうか不明ということで、生体内の代謝については不明とのことなのですが、細川先生から修文をいただいております、ナナオマイシン D が代謝物で出てくることを記載するのであれば、ナナフロシンをナナオマイシン A として全体的に記述したほうがいいのではないかとということと、HPLC 測定用試料液で分解したという記載は適切ではないということで、結果が不明ということであれば、この部分は削除したほうがよいのではないかとのご意見をいただいております。

また、今回資料の整理上反映が間に合いませんでしたが、宮島先生から、表中、で、筋肉の雌のところ、「0.2」となっているところは「0.20」と、「0」を有効数字として加えたほうがよいのではないかとご意見をいただいております。

続きまして、9 ページの 1 行目です。ラットの皮下投与試験が実施されております。こちらでは血清で 30 分後、他の組織では 1 時間後に検出されておりますが、8 時間後では血清でわずかに検出されたのみで、他では検出されなかったということになっております。

こちらも細川先生から修文をいただいております。腎臓の排泄が多いというようになっておりますけれども、実質は肝臓と腎臓で、それほど変わらないことから、「吸収が速やかで」以降は、「本物質は、速やかに吸収され、各組織に分布した後、速やかに排泄されるものと考えられた」という修文をいただいております。腎臓排泄が多いという表現は適切ではないのではないかとご意見をいただいております。

続きまして薬物動態試験、牛の経皮投与試験が 9 ページの 17 行目ですが、こちらは経皮投与しても血中からは検出されなかったと記載しております。

それから残留試験、牛の経口投与による残留試験が実施されております。9 ページ 22 行目からですが、こちら、宮島先生から、「残留が HPLC により測定された」のところは、「残留を HPLC により測定した」と修文をいただいております。こちらでは、経口投与で組織、血清中からナナフロシンは検出されております。

それから、牛の経皮投与です。7 日間連続投与ですが、こちらでもナナフロシンは検出されております。経皮投与の場合は余り吸収されないといえるかと思っております。皮膚を直接採取して検査されたものについて若干検出されております。

10 ページの 26 行から残留試験、経口投与後の乳汁を測定した試験ですが、こちらも宮島先生から同じく HPLC の測定の記載のところを修正いただいております。こちらについても乳汁からはナナフロシンは検出されておられません。

また、同じ経皮投与の乳汁残留試験においてもナナフロシンは検出されなかったという成績になっております。

以上、残留試験までです。

○唐木座長 10 ページまでの説明でしたが、幾つかの修正をいただいて反映できていないところがあるのは大変申しわけありませんが、何か御意見ございましたら。

○細川専門委員 まず 7 ページのところなのですが、私のところでちょっとコメントしたのですが、ナナオマイシン D というのがここに出てきて、ナナフロシンがナナオマイシン A だから、全部ナナオマイシン A にしておいたほうがいろいろな部分で後々考えやすいのではないかというのが 1 つと、それからもう一つ、測定中に分解したような結果を、評価書に載せること自体おかしい話で、これはもう実験以前のものでありますから、削除すべきだと思います。

それから、次のページの記述ですが、腎臓のほうが高いから腎臓排泄が多いと書いてありますが、表 1 を見てもらいますと、1 時間後、雄は確かに腎臓 1.1 に対して 0.88 なのですが、雌は腎臓 1.6 に対して肝臓 2 というように、特に腎臓が高いということはこのデータから見受けられませんし、腎臓に高ければ腎臓排泄が高いかという根拠が何もありませんので、これは削除すべきだと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。

7 ページについては、22 行目以下を削除するという御提案ですね。確かにおっしゃるとおりだと思いますが、この部分は削除ということではよろしいでしょうか。

それでは、9 ページ、7 行目から 8 行目の「また」以下を削除ということでしょうか。「投与 1 時間後の腎臓の値が高いことから腎臓排泄が多いと考えられた」、この部分を削除するというので、これも表から見て、雄、雌、合せてこうは言えないだろうということですが、削除ということではよろしいでしょうか。

それでは、そのようにさせていただきます。

そのほかに何かございますか。

○本河評価専門官 すみません。ナナオマイシンの記述ですが、ナナオマイシン D というのは先ほど削除になったところにしか出てきませんので、ナナフロシンと記述するというのでよろしいでしょうか。

○細川専門委員 はい。

○本河評価専門官 わかりました。ありがとうございます。

○唐木座長 それでは、よろしければ、引き続き説明をお願いします。

○本河評価専門官 続きまして、11 ページになります。遺伝毒性試験から説明します。

ナナフロシンの遺伝毒性に関する、*in vitro*、*in vivo* の試験を表 6、7 に示しております。

す。こちら、高橋先生、山中先生から修文をいただいております。ナナフロシンは、*in vitro* の復帰突然変異試験において代謝的活性化した場合には陽性でしたが、その突然変異の頻度は陽性対照物質に比較して低いものでした。染色体異常試験においても、代謝活性化した場合のみ陽性であったということですが、処理 18 時間後では 6 %で、偽陽性と判定され、処理 42 時間後では 3 %で陰性と判定された。また、1.25、2.5 µg/mL の処理ではいずれも陰性と判断されていたということで、*in vitro* では陽性が出ていますが、非常に弱い陽性ということになっています。*in vivo* の試験では小核試験で陰性であったことと併せ、こちら、山中先生の修文ですが、ナナフロシンは生体にとって特段問題となるような遺伝毒性を示さないと考えられたとまとめておりますが、津田先生、今井先生、下位先生からこのところはコメントをいただいております。代謝活性化物質によって *in vitro* の試験で、陽性が出ているが、この *in vivo* の試験だけで否定できるのかどうかというような内容になると思いますが、後で御審議いただければと思います。

続きまして、急性毒性試験。LD₅₀ の値的には比較的低いと思うのですが、値の中では経口投与における値が高い傾向にあったということになっております。

13 ページ、亜急性毒性試験。90 日間亜急性毒性試験として、ラットの経口投与試験が実施されております。こちらは、本評価書で唯一の経口投与試験になっております。こちらは津田先生、吉田先生、今井先生から修文をいただいております。全体的に尿におけるケトン体の陽性、暗赤色の着色等尿の異常、それから血液学的検査で赤血球数の軽度の減少、白血球数の軽度の増加、血液生化学的検査では 78 mg/kg 体重/日投与群で A/G 比の軽度の上昇、それから 45 mg/kg 体重/日以上で ALP、BUN の軽度の低下並びにカリウムの軽度の上昇が認められたとなっております。それから、剖検所見で 45 mg/kg 体重/日以上で胃の色調及び形状変化、それから腎臓の軽度の腫大が認められております。全体的に種々の臓器重量が増加しておりますが、用量相関的に腎臓の重量増加が全投与群で認められております。病理組織学的には、15 mg/kg 体重/日以上で腎臓尿細管上皮の褐色顆粒沈着並びに 45 mg/kg 体重/日以上で腎臓尿細管腔の拡張、それから前胃部の炎症、前胃上皮の過形成及び腸管膜リンパ節細網細胞の過形成が認められたとなっております。結果として、ここからは全投与群で腎臓の重量が増加しているということで、NOAEL は得られず、LOAEL として 5 mg/kg 体重/日を設定しております。

続きまして、1 カ月間亜急性毒性試験、14 ページ 29 行目からになりますが、ラットの皮下投与試験が行われております。こちら津田先生、吉田先生から修文及びコメントをいただいております。

やはり尿において暗赤色の着色が認められたということ、それから血液学的に赤血球数の減少。それとともに血小板、それから白血球数等の増加が認められたということになっております。血液生化学的検査は、経口投与と同様な状況がみられております。こちらは吉田先生からコメントで、臓器重量、脾臓重量の増加並びに前立腺等の増加、胸腺、前立腺等の重量の低下ということになっておりますが、これが絶対重量か比重量かの確認をお

願いたしますというコメントをいただいておりますが、現時点では確認はできておりません。それから、病理組織学的検査、5 mg/kg 体重/日以上投与群で骨髄の造血の亢進、それから 8.7 mg/kg 体重/日以上投与群で脾臓のうっ血及び脾臓髓外造血、胸腺及びリンパ節のリンパ球減少並びに 15 mg 以上で腎尿細管褐色顆粒の沈着、脾臓のうっ血等が認められております。こちらに NOAEL の記載をしておりますが、これは参考データということで、この部分は削除させていただきたいと思っております。

同じく 3 カ月亜急性毒性試験のラットの皮下投与、こちらも参考データということになりますが、(2) の内容とほとんど同じ結果になっております。ただ、こちらでは剖検及び病理学的検査で主に皮下投与部位に皮下筋層の出血、炎症及び壊死が認められたということに記載しております。こちらも NOAEL の記述に関しては削除させていただきたいと思っております。

慢性及び発がん性試験に関するデータは示されておられません。

以上です。

○唐木座長 11 ページから 16 ページまでの説明でしたが、11 ページ、12 ページに戻っていただきまして、この剤の一番の問題点はここだろうと思っております。先生方からいろいろな御意見を事前にいただいておりますが、改めて、表 6 では陽性結果が弱いながら出ている、表 7 では陰性結果が出ている。これをどう判断すべきかというところで御意見をいただきたいと思います。

○津田専門委員 コメントを出したのは僕ですが、この試験は慢性毒性/発がん性試験が行われていないのですね。ADI の設定のためには、遺伝毒性発がん物質であるかどうかということが一番重要なのです。そして、評価できるものとしては遺伝毒性試験しかないのですが、それが *in vitro* で 2 つとも陽性で出ている。弱い、強いということよりも、閾値があるかないかということが非常に重要なので、遺伝毒性があるかないかは慎重に考えなければいけない。

そうしますと、小核でネガであったということだけで、この *in vitro* の試験が陽性であることを無視できるかという話になると思っております。それが無視できるためには、代謝活性化されて、多分 S9 出ているので肝臓でしょう。標的臓器の肝臓で起こっていないと言えなければいけない。造血系、骨髄にすべてが行くとは限らなくて、割と検出率は低いと言われていると思っております。これは高橋先生、山中先生にお聞きしたいのですが、そういうことを考えたときに、僕はこれでは不十分だと思っています。例えば *in vivo* のコメントアッセイか何かをやって、肝臓、腎臓等、そういう標的臓器と考えられる臓器の少なくとも DNA 損傷等がないとか、そのぐらいの試験がなければ、この ADI は決定できないだろうと思っています。

○唐木座長 ありがとうございます。

ほかの委員の先生方、どうぞ。

○山中専門委員 私が修正した部分は小核試験のところの流れとしてこうなるという形で、

in vivo ではそうなのですが、実際、この変異原性のところについて、確かに陽性ではあるので、それについてはこちらで審議しないといけないと思っています。

○唐木座長 ありがとうございます。

ほかに御意見ございますか。

○江馬専門委員 S9 ミックス添加の代謝活性化のところでは陽性反応が出ているので、遺伝毒性は間接的というか二次的なものではないのですか。この追加の試験が必要かどうかは別として、代謝活性化がないところでは陰性が一応出ていて、代謝活性化の存在下で陽性が出ているというのは反応を介した影響なので、直接的な遺伝毒性はないと思うのですが、いかがでしょうか。

○唐木座長 その辺が一番のポイントだと思います。

○津田専門委員 間接発がん物質、直接発がん物質というのは DNA 損傷を起こす遺伝毒性物質について言う言葉で、実際には肝臓で代謝活性化される間接発がん物質がほとんどなのです。そういうものが遺伝毒性発がん物質として評価の対象になります。

○三森委員 この物質については染色体異常試験で代謝活性化を受けた上で陽性ということですので、恐らく肝臓でそのような代謝物が遺伝毒性を示している可能性があると思います。小核試験の *in vivo* 試験では、骨髄までこの薬剤が到達しているかどうかかわからないと思います。ですから、津田先生がおっしゃったように、肝臓での代謝活性化を受けて、そこで遺伝毒性を発現しているかどうかを明確にしないと、この物質については長期発がん性試験、それに慢性毒性試験も実施されておられませんので、ヒトに対する安全性の担保はとれないと私も思います。したがって遺伝毒性があるのかないのか、追加の試験を実施してもらう必要があると思います。御検討をお願いいたします。

○唐木座長 ありがとうございます。

そのほかに何か御意見ございますか。

今の三森委員の御意見で大体が一番大事なところをサマライズしていると思います。最低限肝臓で代謝された物質が遺伝毒性、発がん性を持っているのかどうかというところのチェックは追加試験として必要だろうということで、これだけでは、この物質が遺伝毒性発がん物質であるのかないのかを明確に議論することはできないということだろうと思います。そうすると、ADI の設定ができるかできないかも、その結果待ちということになるだろうと思います。そのようなことでよろしいでしょうか。

そうなりますと、ここでとまってしまうということになりますが、そもそもの話をちょっとさせていただきますと、この剤は外用剤なのですね。外用剤であって、牛の皮膚に塗っても血中にも乳汁中にも全く出てこないという剤について、ここで食品安全委員会が可食部分についての安全性について議論をする必要が本当にあるのかどうかは私にはちょっとよくわからなかったのですが、ここで ADI が設定できなくても、外用剤としてこれはかなり使われているものだと思いますが、外用剤であるということを中心にきちんと管理さえすれば、ここの審議はここでとまっても必ずしもすぐには困らないだろうという気はしており

ます。いずれにしろ、ここに ADI の設定を依頼してくるためには追加の試験が必要であるという結論で、これはお返しをしたいというふうに思いますが、それでよろしいでしょうか。

事務局のほうから、そうすると、後のほうの審議も、やはり一応評価書はつくらなくてはいけないわけですね。13 ページ以降につきましても御意見をいただきたいと思いますが、何かございますか。

○本河評価専門官 現時点での評価書は作成できないということで、追加の知見等があればそれを要求するということになります。しかし、先ほど申し上げたように知見がかなり少なく、生殖発生毒性試験も皮下投与試験のみのデータとなっておりまして、こちらも経口投与試験が必要になってくると思っております。それから食品健康影響評価に入るのですが、これ以外に必要な試験があるということであれば、この場ではなくても、先生方から意見をいただいて、それを取りまとめた上で試験の要求という形にさせていただきたいと思っております。

○唐木座長 それでは、今までの説明と、その後生殖発生毒性試験が多少ある程度ですので、あと何を追加したら ADI の設定ができるのか、追加すべき試験についての御意見もいただきたいと思っております。

○津田専門委員 すみません。REACH 等での危険物質というものの判断は、毒性でいうと変異原性と発がん性と生殖発生毒性。その生殖発生毒性が不十分なので、それをどう考えるかも考えていく。発がん性は、変異原性がネガティブであるということになれば、発がん試験がなくても追加の安全係数を掛けて評価することは可能だと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。

ほかに、よろしいでしょうか。

では、そんなところで追加の試験を考えていただくということにしてください。

そうしますと、このナナフロシンの食品健康影響評価については、幾つかの追加の試験が必要であるということでございますので、この追加のデータを入手した上で次回以降の調査会において審議を継続するというようにさせていただきたいと思っております。よろしいでしょうか。

○本河評価専門官 またまとまりました時点で皆様方に御報告差し上げたいと思っております。よろしくお願いたします。

○唐木座長 それでは、引き続き議題の(2)に入らせていただきます。

事務局から説明をお願いします。

○関口課長補佐 それでは、資料 3 番をごらんください。飼料添加物エトキシキンの評価書案となっております。

エトキシキンにつきましては、飼料の品質保持のための酸化防止を目的とした飼料添加物ということで、我が国でも指定され使用されているものでございます。こちらにつきましては、ポジティブリスト制度に伴い暫定基準が設定されました飼料添加物でございます。

が、今般、新たに甲殻類の残留基準を新たに設定するための評価ということで、厚生労働省より評価要請を受けているものでございます。

それで、本日御審議いただくものでございますが、評価要請から間もないということもございまして、評価書の整備が十分できておりませんでした。まことに申しわけございませんでした。資料につきましては、毒性試験までということで取りまとめさせていただいておりますが、本日につきましては残留試験の部分までということで御審議をいただきたいと考えております。

それでは、資料3の5ページをお願いいたします。

こちらに評価対象物質の用途が、「動物用医薬品」となっておりますが、「飼料添加物」の誤りでございますので修正させていただきたいと思っております。申しわけございません。一般名、化学名、分子式、分子量及び構造式についてはごらんのとおりでございます。

また、7の使用目的及び使用状況でございますが、エトキシキンにつきましては、抗酸化剤、つまり酸化防止剤でございますが、飼料の品質保持を目的に、油脂や脂溶性ビタミン等の有効成分の酸化を防止いたしまして安定化するために使用されているものでございます。また、最後でございますとおり、また、りんごやなしの焼け病防止のために農薬としても使用されている物質でございます。

次のページでございますが、日本では抗酸化剤の飼料添加物として指定されております。先ほど申し上げましたとおり、今回、甲殻類への残留基準の設定のために評価要請がされております。こちらに「評価要請があつている」となっておりますが、こちらも「されている」に修正させていただきたいと思っております。

こちらの7の使用目的及び使用状況につきまして宮島先生から御修文いただいております。こちらも評価書案に反映できませんで申しわけございません。口頭で御説明させていただきます。5ページの23行目、こちらの「エトキシキンは、抗酸化剤」という後に括弧で「(酸化防止剤)」という記載をさせていただきまして、次の27行目のところにある「海外で抗酸化剤(酸化防止剤)」の「(酸化防止剤)」を削除するという御修文をいただいております。ありがとうございました。

次に、安全性に係る知見の概要部分でございますが、本評価書では、JMPRの評価書等をもとに評価書案を作成しております。

まず1が、薬物動態試験です。

まず、(1)のマウス及びラットの薬物動態試験でございます。エトキシキンにつきましては吸収は非常に速やかで、1時間以内に血中及び組織中 C_{max} に達しまして、尿中への排泄は糞便の約1.5倍ということでございます。また、ラットへの25 mg/kg 体重/日で反復投与と、より少ない程度ではあるが250 mg/kg 体重/日で生体内蓄積があるとの結果が幾つか示されたが、筋肉には認められなかったということに記載しております。こちらの内容につきましては、津田先生、細川先生より御修文をいただいております。

また、次のページでございますが、静脈内投与での薬物動態について記載しております。

こちらにつきまして、5 行目に、代謝の経路といたしまして胆汁排泄及び腸肝循環が薬物動態に重要な役割を果たしているという記載をしておりますが、この腸肝循環につきまして、細川先生より、11 行目からのコメントをいただいております。

また、こちらの 7 ページにつきましても宮島先生から御修文をいただいております。大変申しわけございませんが口頭で説明させていただきます。こちらの 2 行目でございますが、後段の「(表 2)。」の後、「静脈内投与の」という部分の記載でございますが、「静脈内投与では 23 % (ラット) 及び 33 % (マウス) が糞中に排泄され」というように、具体的な数値を記載する修正をいただいております。こちらについては御指摘のとおり修文させていただきたいと思っております。

細川先生のコメントでございます腸肝循環の取り扱いにつきましては、後ほど御審議いただきたいと思いますと考えております。

また次、8 ページでございますが、こちらにラットの薬物動態試験について取りまとめております。ラットにエトキシキンに 10 日間混餌投与したところ、肝臓及び腎臓で蓄積が認められたという結果になっております。また、非標識のエトキシキンを数週間混餌投与いたしまして、前処理したラットを用いて、¹⁴C で標識いたしましたエトキシキンを単回投与したところ、2 日間での放射活性の 30 % が尿中に、34 % は糞便中に排泄されております。また、4 日間及び 7 日間では、それぞれ 40~60 % 及び 58 % が尿中に、30~40 % 及び 36 % が糞中に排泄されたとなっております。

また、次のパラグラフでございますが、ラットへのエトキシキンの反復投与では、脂肪及び肝臓と同様に腎臓への残留が認められたと記載しております。

次に、非標識のエトキシキンを数週間妊娠ラットに混餌投与いたしまして、標識したエトキシキンを分娩前、9 日間投与したという試験でございますが、こちらではエトキシキンの胎盤移行が示されたとのことでございます。

次に、(3) のイヌを用いた薬物動態試験でございます。イヌにおきましては、エトキシキンは、未変化体であるエトキシキン自体が尿中に排泄されたということではなく、4 種類の未同定の代謝物として排泄されたということに記載しております。排泄につきましては、最後の行でございますが、主に腎臓経由で行われまして、糞便からはわずかであるということに記載しております。

次に、9 ページでございますが、鶏の薬物動態試験でございます。鶏への ¹⁴C 標識のエトキシキンの単回投与試験では、48 時間以内に 99 % が回収されたということになっております。また、連続の混餌投与、こちらの試験では最初の 12 週間に肝臓及び脂肪に 1 週当たり約 0.1 ppm のエトキシキン及びその代謝物の蓄積が見られたとなっております。筋肉及び他の食用組織では蓄積はほとんど検出されなかったとの結果でございます。投与終了後、6~18 時間で組織残留は 79~90 % 減少しております。排泄された物質については、15 % が未変化体のエトキシキンで、残りは N-グルクロニドと N-アセチル誘導体と考えられたとされております。

次に、ラットの代謝試験ということで（５）、１４行目からでございますが、ラットからは、こちらの２０行目からございまして８種類の代謝物が尿中から検出されまして、４種類のみが同定をされております。未変化体につきましては、検出されませんでした。ラット及びマウスにおける主要な代謝経路については、C-6位のO-脱エチル化に続いて硫酸またはグルクロン酸との抱合を含むと考えられたとしております。

こちらの記載につきましても、宮島先生から御修文をいただいております。この「O-脱エチル化」の「O」につきましても、イタリックに修正するようとの御指摘をいただいておりますので、修正をさせていただきたいと考えております。

こちらのラットにおける尿及び胆汁への推定代謝経路につきましては、次の１０ページ、図１に図示させていただいております。

次に、１０ページの１２行目から２の残留試験でございます。

残留試験の最初でございます（１）と（２）の牛の試験でございますが、こちらは本日の追加資料ということでお配りしております試験について、後から追加記載させていただいたものでございます。こちらにつきましてもお示しするのが遅くなりましてまことに申しわけございません。

まず牛の組織及び乳汁の残留試験の成績でございます。泌乳牛にエトキシキンに２８日間混餌投与いたしました。

成績につきましては、次の１１ページでございます。５０及び１５０ppmの投与群のいずれの時点においても乳汁から検出されなかったとございまして。ただ、５００ppm投与群では、投与開始１及び７日後にそれぞれ１及び２例の検出例が見られまして、投与開始１４日以降ではそれぞれ３例から検出されたという成績になっております。

また、組織中の残留でございますが、５０ppm投与群の肝臓、腎臓及び筋肉からは検出されませんでした。脂肪からは３例検出されております。また、１５０ppm投与群では、肝臓、腎臓、筋肉のそれぞれ１例から検出されまして、脂肪からは３例検出されております。また、５００ppm投与群では筋肉の２例並びに肝臓、腎臓及び脂肪の３例、それぞれ３例から検出されたという成績になっております。

次に、１６行目から子牛の残留試験でございます。２～８カ月間混餌投与した試験でございますが、１５０ppmの投与群で筋肉及び肝臓並びにその他のタンパク質含有の可食部組織においては、有意なレベルでのエトキシキンは認められなかったとなっております。また、３００及び９００ppm投与群並びに未経産の雌の１５０ppm投与群の肝臓中のエトキシキン濃度につきましては、無投与群と比較いたしまして有意に異なるものではなかったという成績でございました。しかしながら、３００及び９００ppmの投与群の脂肪からは明確な量のエトキシキンが検出されております。

次に、３０行目から豚の残留試験でございます。子豚を用いた６カ月の混餌投与試験でございますが、各投与群の最終投与後０日では、肝臓及び小腸に微量の残留が認められておりますけれども、それ以外ではすべて検出限界未満であったという成績でございます。

次のページをお願いいたします。

こちらに 2 つ目の豚の残留試験について記載をしております。子豚に 9 週間エトキシキンを混餌投与した試験でございます。こちらにつきましては、成績が 11 行目から記載しておりますが、10 ppm 投与群では中間日の 35 日目、それから最終投与後の 7 日目のすべての検体で残留については検出限界未満であったという成績でございます。ただ、こちらの最終投与日 0 日では、30 ppm 以上の投与群の肝臓、それから 60 ppm、こちら、50 ppm となっておりますが、60 ppm の誤りでございます。まことに申しわけございません。60 ppm 以上の投与群の小腸並びに 150 ppm の投与群の脂肪に残留が認められたという成績になっております。ただし、残留の減衰につきましては速やかで、投与後 1 日後にはすべて検出限界未満になったという成績になっております。

次のページをお願いいたします。

鶏の残留試験の成績でございます。肉用鶏に 4 週間混餌投与した試験でございます。10 ppm の投与では最終投与後 0 及び 1 日の脂肪に残留が認められております。また、25 ppm 投与群、こちらでは中間時の肝臓、腎臓及び脂肪並びに最終投与後 0 日の脂肪及び 0~3 日の脂肪に残留が認められましたが、その他の部位及び時点では検出限界未満であったという成績でございます。

次、14 ページの上でございますが、55 及び 75 ppm 群、こちらでは肝臓及び腎臓において最終投与後 0 日まで残留が認められ、脂肪では 4 日についても残留が認められておりました。筋肉では、最終投与後 0 日以降は検出限界未満という成績になっております。また、150 ppm 投与群、こちらでは肝臓及び腎臓で最終投与後 1 日、筋肉で最終投与後 0 日に、また脂肪では最終投与後 4 日まで残留が認められたという成績になっております。

次に、14 ページに鶏卵の残留試験がございます。卵用鶏に 28 日間エトキシキンを混餌投与した試験でございます。

結果につきましては、次の 15 ページの一番上からございます。卵白では全投与群について、いずれの時点においても検出限界未満ということで残留が認められませんでした。また、卵黄では 7.5、15 及び 30 ppm 投与群のすべての時点で検出限界未満ということでございましたが、60 ppm 及び 150 ppm の投与群では最終投与後 2 日まですべての時点での残留が認められたとなっております。

次に、(7) の子牛、豚、子羊の残留試験でございます。子牛、豚、子羊に ¹⁴C 標識のエトキシキンを 10 日間経口投与しております。こちら、最終投与後 12~16 時間後の残留が検討されておまして、いずれの動物においても筋肉では検出されなかったということでございますが、豚及び子羊では肝臓から検出されたという成績になっております。

次の 20 行目から魚介類の残留試験でございます。

まず、あゆの試験でございますが、63 日間の混餌投与試験でございます。

結果につきましては、次の 16 ページにございますが、150 ppm 投与群では最終投与後 48 時間の内臓でエトキシキンが検出されておりますが、その他の時点では検出されな

ったという結果になっております。筋肉につきましては、いずれの時点においても 150 ppm 投与群では検出されておりました。また、高用量の 450 ppm 投与群では最終投与後 24 時間の筋肉及び内臓で検出されておりますが、その他の時点では検出されなかったという成績になっております。

また、次のあゆの試験、下線を引いておりますが、こちらも新たに追加をさせていただいた試験でございます。まことに申しわけございませんでした。あゆにつきましては、あゆにエトキシキン混餌投与いたしまして 24 時間後の筋肉と内臓の濃度を測定しております。筋肉では 800 ppm 投与群でエトキシキンが検出されておりますが、その他の投与群からは検出されなかったという成績でございます。ただ、内臓では 400 ppm 以上の投与群から検出されたという成績になっております。

次に、くるまえびの試験でございます。当歳のえびに 12 日間エトキシキン混餌投与したという試験でございます。こちらの腸管つきの可食部位についてエトキシキン濃度を測定しております。150 ppm 投与群では最終投与後 6 及び 12 時間の検体からそれぞれエトキシキンが検出されましたが、最終投与後 24 時間の検体では検出限界以下となったという成績でございます。また、高用量の 450 ppm 投与群では最終投与後 6 及び 12 時間の検体からそれぞれエトキシキンが検出されておりますが、最終投与後 24 時間では定量限界以下となったとしております。

次に、こいの試験でございます。こいの 1 年魚を用いた 76 日間の混餌投与試験でございます。こちらにつきましては、150 と 450 の 2 用量で試験を行ってございますが、こちらも両投与群の内臓で最終投与後 48 時間までエトキシキンが検出されておりますが、72 時間以降は検出されなかったという成績になっております。筋肉では、両投与群のいずれの時点においても検出されなかったとなっております。

次の 17 ページをお願いいたします。

こちらのこいの試験につきましても追加で記載させていただいた試験でございます。申しわけございません。こちらも 1 年魚にエトキシキン混餌投与した試験となっております。投与後 24 時間後の筋肉と内臓についてエトキシキン濃度を測定いたしております。筋肉では、いずれの濃度の投与群からもエトキシキンについては検出されていないということでございます。内臓では 800 ppm 及び 1,600 ppm の高用量の投与群でエトキシキンが検出されたという成績になっております。

次に、うなぎの試験でございます。うなぎを用いた 2 カ月間の混餌投与試験でございます。こちらも筋肉中のエトキシキン濃度を測定しております。150 ppm 投与群ではいずれの時点においてもエトキシキンは検出されなかったとなっております。450 ppm 投与群におきましては、最終投与後 72 時間まで筋肉中から検出されましたが、7 日後では、検出されませんでした。こちらに「検出されなかつた」となっておりまして、小さい「っ」が抜けておりますので、修正させていただきたいと思っております。申しわけございません。

次に、うなぎの 2 年魚を用いた 4 カ月の混餌投与試験でございます。筋肉と内臓のエ

トキシキンを測定しております。150 ppm 投与群では投与終了時の内臓でエトキシキンが検出されておりますが、投与終了後 1 週間以降は検出されなかったとなっております。筋肉については、いずれの時点も検出されなかったとなっております。

また、750 ppm 投与群では投与終了時の筋肉からエトキシキンが、平均 0.72 mg/kg、内臓からは平均 0.92 mg/kg 検出されております。投与 1 週間以降は、筋肉及び内臓のいずれから検出がされなかったという成績でございます。

次に、にじますの試験でございます。こちらは 2 カ月の混餌投与試験が実施されております。結果につきましては次の 18 ページでございます。こちらは筋肉と内臓中のエトキシキンについて測定をしております。150 ppm 投与群では最終投与後 24 時間まで内臓でエトキシキンが検出されておまして、最終投与後 48 時間以降は検出されなかったという成績でございます。また、高用量の 450 ppm 投与群、こちらでは最終投与後 72 時間まで内臓から検出されまして、最終投与後 7 日では検出されなかったとなっております。両投与群ともに、筋肉ではいずれの時点においても検出されなかったという成績でございます。

次のにじますの混餌投与試験につきましても、新たに追加記載させていただいた試験でございます。こちらにつきましても、投与 24 時間後の筋肉及び内臓についてエトキシキン濃度を測定しております。筋肉では 800 ppm と 1,600 ppm 投与群で検出されており、内臓につきましては全投与群から検出されております。

次に、にじますを用いた 16 週間の混餌投与試験でございます。150 ppm 投与群では最終投与後 24 時間の内臓からエトキシキンが検出されましたが、その他の時点では検出されなかったという成績でございます。また、750 ppm 投与群では最終投与後 24 時間後まで内臓で検出されましたが、その他の時点では検出されなかったという成績でございます。両投与群ともに、筋肉ではいずれの時点においても検出されなかったということでございます。

次に追加記載させていただいた、にじますの試験でございます。7 日間の混餌投与試験でございます。最終投与 24 時間後の筋肉及び内臓中のエトキシキンを測定しております。筋肉ではすべての群でエトキシキンが検出されませんでした。内臓では対照群含むすべての群で検出されたという成績でございます。

次に、まだいの試験でございます。次の 19 ページをお願いいたします。まだいの 0 年魚を用いました 60 日間の混餌投与試験でございます。筋肉及び内臓中のエトキシキンを測定しております。150 ppm 投与群では最終投与後 24 時間後の内臓から検出されましたが、48 時間以降は検出されなかったという成績でございます。また、450 ppm 投与群では最終投与後 72 時間後まで内臓で検出されましたが、7 日後には検出されなかったという成績となっております。また、両投与群ともに筋肉ではいずれの時点においても検出されなかったとなっております。

最後にまだいで、こちらも追加で記載させていただいているものでございます。申しわ

けございません。まだいの 0 年魚に 7 日間混餌投与した試験でございます。混餌投与後 24 時間後の筋肉と内臓のエトキシキンを測定したという成績でございます。筋肉につきましては 800 及び 1,600 の高用量の投与群で検出されまして、内臓では全投与群から検出されたという成績になっております。

長くなりまして申しわけございませんが、説明については以上でございます。

○唐木座長 残留試験までの説明がございました。最初に説明があったように、この剤については 9 月 12 日に評価の要請があつて、1 カ月まだたっていないという、非常に短期間でこれをまとめようとしておりますので、まだ途中までしかできていないという状況ですが、途中までの審議で申しわけありませんが、今までのところで御意見ございましたら、6 ページからいろいろな御意見を伺っておりますが、まず 7 ページですね。細川先生ですか。腸肝循環のところでは細川先生、ちょっと説明をお願いします。

○細川専門委員 すみません。これは私のデータの見間違いで、これは正しいです。すみません。腸肝循環を見るときに、一般的には血清中、血漿中の変動を見て、二峰性になるか少し遅延があるかを見るのですが、二峰性が全くなかったからおかしいなと思ってよく見ると、ラットでは 6、5、2、3 と一応上がっているのです二峰性があると。それから、胆汁排泄量と糞中排泄量を比べると胆汁排泄量のほうが多いということで、この 2 つでエビデンスがありました。すみません。私の見間違いでした。

○唐木座長 ありがとうございます。それでは腸肝循環のままよろしいということで。

○津田専門委員 その前の 6 ページ、ちょっと直したのは僕なのですが、余りに日本文がおかしいので、訳がおかしいかと思ったら原文もおかしいのですね。ただ、僕は原文に忠実にそれを直しただけですが、例えば、最初から動態というのは **disposition** だったのですが、むしろこれは「24 時間後の分布、排泄は」とすれば「類似している」でいいとか、あるいは、**gastric emptying** が遅延しているのが何だかんだとってよくわからないし、何でここに **adipose disposition** があるのかないかよくわからないし、三、四回で同じ結果であったと言っているのにデータ未公開で体内蓄積とかいっぱい書いてありますが、専門の細川先生たちにこれは直してもらったほうがいいのではないかなと。ちょっと恥ずかしい文章だと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。先生方にちょっと見ていただいて、わかりやすい文章にしたいと思いますのでよろしくをお願いします。

ほかに何か御意見ございますか。次に大きな御意見をいただいたところはないと思いますが、追加したところも下線を引いたところがたくさんございます。いきなりで申しわけありませんが、その辺も含めて御意見をいただければと思います。

事務局のほうにちょっとお聞きしますが、残留試験までの説明がありましたが、そこから先の遺伝毒性からは、まだ先生方に見ていただけていないところですね。

○関口課長補佐 そうですね。直前にお送りはさせていただいているのですが、確認はまだいただけていないと思いますので、こちらについてはまた次回ということにさせていた

できればと思っています。

○唐木座長 ということで、19 ページ、遺伝毒性以降は、一応ここに文章はついておりますが、先生方には事前にゆっくりと見ていただきまして御意見をいただいた上で、次回、ここから先をやりたいということでございます。

そうしますと、本日はそこまでということですが、よろしいでしょうか。本日のうちに伺っておくことがなければ、これで終わりにしたいと思います。事務局、よろしいですか。

○関口課長補佐 最後に次回ですが、11月6日の午前中を予定しております。改めて御連絡させていただきますのでよろしくお願いいたします。

○唐木座長 本日は2剤をやるから大変だと思いましたが、予定よりずっと早く終わることができました。御協力ありがとうございました。

それでは、これで終了いたします。どうもありがとうございました。

(了)