

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第162回議事録

1. 日時 令和3年5月14日（金）11:02～12:08

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを使用）

3. 議事

- （1）動物用医薬品・飼料添加物（ナイカルバジン）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

新井専門委員、荒川専門委員、今井専門委員、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、代田専門委員、下位専門委員、中山専門委員、宮島専門委員、森田専門委員、山田専門委員、山口専門委員、山中専門委員

（専門参考人）

唐木専門参考人、吉田専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員、吉田（緑）委員

（事務局）

鋤柄事務局次長、石岡評価第二課長、矢野課長補佐、一ノ瀬評価専門官、菊池評価専門官、中村係長、橋爪技術参与、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和3年5月14日現在）

資料2 （案）動物用医薬品・飼料添加物評価書 ナイカルバジン

6. 議事内容

○今井座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第162回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

今回の調査会は、先ほどの第161回と同様、コロナウイルス感染症の拡大予防の観点から、ウェブ会議の形式で開催させていただきます。

本日は、井手専門委員が御欠席で、16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、吉田専門参考人に御出席いただいています。よろしく願いいたします。

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。

○菊池評価専門官 先生、ありがとうございます。

それでは、162回の調査会について、161回同様ウェブ会議で行わせていただきます。進行につきまして御注意いただきたい点は先ほどと同様でございますので、割愛させていただきます。

それでは、議事、資料の確認をさせていただきます。

本日の議事につきましては、動物用医薬品・飼料添加物のナイカルバジンのリスク評価とその他です。

資料については、本日の議事次第、委員の先生方の名簿、座席表、議事次第に記載した資料1及び2、机上配布資料です。本日の審議におきましては主に資料2、机上配布資料を用いて御審議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事務局で確認させていただいたところ、委員会決定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先生はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○今井座長 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、動物用医薬品・飼料添加物（ナイカルバジン）の審議に入ります。今回は2回目の審議となりますので、評価をまとめる上での論点を確認してまいりたいと思います。事務局は資料の説明をお願いいたします。

○菊池評価専門官 それでは、資料の御説明をさせていただきます。座長の先生がおっしゃるように、今回2回目の審議でございます。前回永田から概要について御説明させていただきましたけれども、今回、重複してしまいましたが、簡単に概要も織り交ぜながら先生方からいただいたコメント等も踏まえて修正した資料について御説明させていただきたいと思います。

それでは、お手元に資料2、机上配布資料の2種類を置いていただければと思います。本日につきましては、資料の内容が大部でございますので、3つのパートに分けて御説明及び御審議いただければと思います。1つ目が薬物動態、分布・代謝、残留につきまして、2つ目については遺伝毒性、そして3つ目は亜急性、慢性、生殖発生毒性試験の知見に関しまして御審議いただければと考えております。

それでは、概要でございますけれども、机上配布資料を御覧ください。「1 評価要請事項」でございます。この剤につきましては、平成25年12月6日食品安全基本法第24条、す

みません。「第24条」が抜けております。第2項の規定に基づき、厚労省から評価要請がございました。その後、本年2月9日、同法第24条第1項第1号の規定に基づき、食品中の残留基準値について厚労省から評価要請を受けたものでございます。海外での使用に関連しまして、暫定基準値の見直しの要望について評価要請がございまして、いわゆるインポート・トレランスに関する申請です。本剤につきましては、ポジ剤のスキームではなくて通常のリスク評価で対応させていただければと思います。

次、「2 評価対象物質」です。物質はナイカルバジンです。構造ですが、こちらはDNCとHDPと2つの物質の等モルの化合物です。2つの物質が共有結合で結合した化合物です。先生方から御指摘いただいて、構造式のDNCとHDPの間で「・」が抜けておりましたので、「・」を打たせていただきました。使用の目的ですが、こちらはコクシジウムという原虫に対する動物用医薬品です。また、飼料中の栄養成分の有効利用にも使っております。動物用医薬品としては、採卵鶏を除くコクシジウムの予防薬として使用されておまして、使用禁止期間は動物医薬品のデータベースによりますと16日間でございます。また、本剤は海外でも使用されております。ヒト用の医薬品での使用はございません。食品添加物の規格基準については、対象はナイカルバジンをDNCとして設定済みです。海外での評価はJECFA、EFSA、FDAで行っています。

今回、大変短い間で恐縮でございましたけれども、先生方から評価書案に関しましていただいたコメントを踏まえて修正させていただいたものが資料2でございまして、資料2を御準備いただければと思います。先生方に非常に丁寧に御覧になっていただいて、多くのコメント等をいただきまして、事務局のほうで整理して反映させたいつもりでございますけれども、コメントを反映していない、また、先生の意図していない反映がなされている場合は、その都度、御指摘を頂戴できればと思います。

それでは、1つ目です。体内動態、残留等に関しまして御説明させていただきます。資料2をお手元をお願いいたします。まず9ページでございます。本来であれば一つ一つ試験結果を丁寧に御説明して御審議いただきたいのですが、時間が限られてございますので、恐縮ですが、私のほうでポイントを絞って御説明させていただきます。まず、体内動態につきましては、全てラットを用いた4つの試験結果を記載させていただきました。投与するものとして、ナイカルバジン自体、DNCとHDPのそれぞれの単体、またはそれらを混ぜたものを投与した試験結果でございます。ポイントだけ申し上げます。まず9ページの(1)体内動態試験、ラットを用いたもの、単回経口投与試験でございます。この試験結果のポイントにつきましては、HDPは急速に吸収されて排泄いたしました。

10ページ、(2)の体内動態試験の知見でございます。この結果のポイントとしましては、DNCはHDPより安定して比較して長い時間検出されました。また、化合物よりもDNCとHDPの混合物のほうが吸収も分布もしやすい知見でございます。それらを踏まえて残留するものがDNCであれば、動態としてはこちらを見るほうが適切ではないか、また、ヒトの毒性を評価するという観点では、ナイカルバジンそのものよりもDNCのほうがより適切ではないか

としているところです。

11ページ、(3) 体内動態試験の試験結果です。こちらは放射性同位元素で標識したナイカルバジンを用いた試験結果です。DNCがどのように代謝されるか、投与終了直後では、主にDNCの親化合物が認められまして、DNCは2つのニトロ基がございますけれども、代謝物、左右両方のニトロ基が還元されたM1というものと片方だけが還元されたM3が主に見られたということございまして、総括しますと、ラットと鶏の残留のプロファイルは類似していたという報告がございます。

体内動態の最後の試験でございます。12ページでございます。(4)の知見でございます。こちらにつきましては91日間の長期投与の知見について記載させていただきました。

続きまして、残留に関する知見でございます。資料2の12ページから36ページに記載させていただきました。残留に関しましては、最初に対象動物として鶏を用いた薬物動態、代謝、それから、排泄に関する18の試験の結果を記載させていただきました。ポイントだけ申し上げます。

まず、13ページでございます。これは薬物動態試験の試験結果ですが、表2を御覧ください。腸管の部位ごとに内容物の濃度の推移について記載したものでございまして、後位の腸管ではDNCについては2時間後よりも4時間後のほうが高い。そして、HDPは迅速に消失するというを示しております。血漿中の濃度ですが、これはHDPは急速に上昇し、ここでも化合物よりも混合物のほうが上昇しやすいという知見でした。

続いて、14ページでございます。表3を御覧ください。こちらにつきましては、投与20時間後ではDNCは残存しますが、HDPは消失します。この知見に関しまして、森田先生から13ページの試験2、14ページの試験3の単位につきましてコメントをいただいているところです。具体的には、投与した量の何々mg/kg、その後、「飼料」ではないかということですが、この原著を確認させていただいたのですけれども、明確に「飼料」と記載はされておられませんでしたが、この知見を読ませていただく限り「飼料」で間違いのないということで、事務局のほうで「飼料」と記載させていただきました。

次に14ページからですが、これは12週間投与した試験4の結果の概要についてでして、16ページの表6に知見を総括したものを載せてございます。ナイカルバジン、最大推奨濃度200 mg/kg飼料を投与いたしますと、HDPについては24時間後に血漿、肝臓、筋肉から検出しなくなります。ただ、高用量800 mg/kg投与だと、肝臓において検出はされるデータがございます。一方、DNCについては、投与48時間後までに主に肝臓で検出されております。その後の残留試験でございますけれども、総括しますと、DNCはHDPと比較して長く主に肝臓に多く残留するという試験結果でした。

次に19ページ、分布・代謝試験です。ポイントは19ページのところに囲って記載させていただいております。森田先生からコメントをいただきまして、本剤について、DNCとHDPを本剤の「代謝物」として記載することについて検討してはどうかということです。確かに評価書案の中でも20ページの1行目で「主要物質」という文言を使っております、我々

も統一し切れていないところはあるのですけれども、これにつきましても何かしら先生方からお考えがあればぜひ御教授いただければと考えております。

次に20ページの⑦分布・代謝試験です。こちらは試験結果、ポイントのみ申し上げますと、ナイカルバジンとともに合剤として主に海外で使用されているナラシンというものと混合しても、分布・代謝のパターンは変わらないという結果でした。

飛んでいただいて、今度は25ページから28ページです。⑬の代謝・排泄試験、⑭の同じく代謝・排泄試験です。こちらは結果のポイントとしましては、ナイカルバジン投与後、HDPについては主に尿で、DNCでは糞便で排泄されます。DNCの腎臓由来の排泄はHDPよりも遅く、DNCの血漿クリアランスはHDPよりも低い値です。そのため、DNCの血漿中の濃度はHDPよりも高いと考えられたということが記載されておりました。

次、その後の知見につきましては、長期にわたってナイカルバジン、またはナイカルバジンとナラシンを混餌投与した残留試験結果でございまして、29ページから36ページに各試験結果について記載させていただきました。傾向としましては、これまでの試験結果のとおり、DNCはHDPと比較して長い期間体内、主に肝臓を中心に残留いたします。

33ページでございます。肉用鶏に21日間ナイカルバジンとナラシンの合剤を混餌投与した後4日間休薬した場合、EUの基準値、具体的には200 µg/kgでございますけれども、それを下回るということでございます。ちなみに日本ではブロイラー出荷16日前に本剤の投与を中止するというようになっております。

次に机上配布資料の「3 論点」でございます。まず危害要因（ハザード）につきまして、先生方に御相談させていただければと思います。（1）です。ナイカルバジンは、投与後速やかにDNCまたはHDPに分解いたします。その後、HDPは急速に吸収・排泄され、通常の使用量では速やかに検出限界未満となります。一方、DNCは通常使用量であっても数日間残留するものでございます。動態試験の結果等から、ナイカルバジン摂取後に体内に残留しハザードとして毒性を検討する物質としてDNCとするか、それから、DNCとHDPの混合物とすべきか、この点について先生方の御意見を賜ればと思います。

事務局からは以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま、資料2で言いますと、36ページ目の残留試験までの御説明をいただいたところですが、ただいまの御説明の最後に机上配布資料の2ページ目、「論点」に関しての御説明もございましたけれども、まずは資料2の確認から進めてまいりたいと思います。したがって、先生方は資料2についてお手元に御準備ください。

まず、表紙から始まりまして、6ページ目に構造式、この化合物はDNCとHDPの等モル化合物であるということも評価書案に記載されています。

続きまして、7ページにお進みいただきまして、確認事項が1個ありますのは、後ほど出てきます森田先生からの御指摘にも関連するのですけれども、11行目ですか。ナイカルバジンはポジティブリスト制度導入に伴う残留基準が設定されていて、このナイカルバジン

の基準値は、DNCとHDPの化合物ではなく、主成分であるDNCであるとされていると。この記載の中で言う「主成分」と書いてある辺りのところが少し違和感があるということで、先ほども少し触れましたけれども、森田先生からもどういう取りまとめがいいかというのを御指摘いただいていますので、ここを後ほど戻るということを踏まえて、先にまず確認を進めてまいりたいと思いますので、よろしく願いいたします。

そうしましたら、9ページにお進みいただきまして、体内動態です。その前に、事務局のボックスでいろいろ前もって御説明いただいている、この内容を基に先生方も事前に資料の御確認をいただいたと思いますけれども、様々な知見の中で、ナイカルバジンを使われていることもあるけれども、DNC、HDPそれぞれ単体ですとか混合物を使っている場合、あるいは他剤と合わせて試験を行っているなど、いろいろなパターンがあるから要注意ということが書いてあることも念頭に置いて読み進めてまいりたいと思います。

まず9ページ、10ページなのですけれども、10ページの脚注に2番というものが追記されていて、上の18行目、(2)の体内動態試験が経口投与ではなくて混餌投与ではないかというのが11ページのボックスの宮島先生のコメント、このポイントを受けて脚注が付されていると思うのですけれども、宮島先生、10ページの脚注を加えていただいたのは宮島先生ですかね。いずれにしてもこのポイントは脚注でいいのかどうか、あるいは本文のほうをもう修正してしまうべきなのか、その辺りを教えていただけますか。

○宮島専門委員 脚注はもともと事務局さんがつけてくださっていて、つけている場所が異なっていたのでそれを移しています。経口投与ということに関しましては、元の資料を確認いたしまして経口投与であることが確認できましたので、必要がなければ、参照1が誤訳ですので、脚注は削除していただいてもよろしいかと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

脚注の1番は削除してよいという追加コメントをいただいたと理解しています。そのような形で次回修正いただいて確認いただければと思いますので、事務局のほうで御対応をよろしく願います。

引き続き、11ページ、12ページはよろしいですか。

佐々木先生、よろしく願いいたします。

○佐々木専門委員 言葉だけなのですが、12ページの9行目、「両検査項目」だと思うのですけれども、そこだけ目に入ったので、確認をお願いいたします。

○今井座長 ありがとうございます。

佐々木先生が御指摘のように「項目」という形での修正が必要だと思いますので、事務局のほうで御対応をお願いいたします。

○菊池評価専門官 承知しました。

○今井座長 引き続き13ページで、事務局からも御説明がありましたけれども、森田先生の御指摘を受けて単位のところですね。「飼料」という形で追記されています。事務局で確認の上の追記だということですので、こちら、修正案どおりでお進みいただければと思

います。

そうしましたら、数値の修正は宮島先生からもいただいていますけれども、引き続き、15ページ、16ページにお進みいただいて、追加の御発言がなければ先に進んでまいります。

17ページ、18ページですけれども、一部赤字での修正も入っているところですが、特に追加のコメントがなければ進んでまいります。

19ページ、20ページに入りまして、先ほどのポイントですけれども、20ページのボックスのところ、森田先生から御指摘のように、こちらの試験でDNCを「主要物質」と記載されていたり、「代謝物」扱いではないというところは、これ以降も含めて全面的に似たような修正検討が必要だと思いますので、ここで確認してまいりたいと思います。事務局としては、DNCとHDP、特にDNCのほうですね。呼称といいますか、呼び方というか、先ほどの概要のところにも通じますけれども、どのように修正したらよいかという案をお持ちですか。「主成分」でもないですし。

○菊池評価専門官 ありがとうございます。

ナイカルバジンはDNCとHDPの等モルの化合物でございますので、それが分解した状態を想定して「代謝物」と取り急ぎ記載させていただいたのですけれども、正直、その辺は先生方にお知恵をお借りできればと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

森田先生、お願いいたします。

○森田専門委員 ありがとうございます。

ナイカルバジンは6ページの16行目に最初に出てくるわけですが、DNCとHDPは等モル化合物を形成」となっています。しかし、本当に化合物という表現が適切なのかな、と感じた次第です。先ほど机上配布資料の説明のときに、この2つは共有結合されているとおっしゃったけれども、そんなことは多分ないと思います。私は化学の専門家ではないので間違っって認識しているかもしれませんけれども、少なくとも共有結合はしていないと思います。EFSAだったか、JECFAだったかの報告書を見ると「Equimolar complex」と書かれており、「複合体」や「錯体」と呼ばれるようです。「複合体」という表記はこの評価書の中でもコメントの中で使われて、例えば11ページの6行目のボックスでは「複合物」と書かれています。そのため、「化合物」と表記していいのかどうかというところがまず根本的な疑問と感じました。

そのように考えるに至った背景には、DNCとHDPが分解するのか、あるいは分離するのか、その表現の違いをどう捉えるか。また、それぞれのものを「代謝物」と呼んでいいのかというところにもつながってきたわけです。

以上、多岐にわたる表現の問題が出てくると思いますので、ここのところはきちんとしておいたほうがいいのではないかと判断いたしました。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局でも御確認の上で構造式に「・」を入れたりされているのですが、事務局から補足説明といたしますか、御回答はございますか。

○菊池評価専門官 ありがとうございます。

本剤はDNCとHDPが共有結合はしていないという御指摘、ありがとうございます。事務局でも確認をさせていただいて、それで修正したものをまた先生方に御提示して御相談させていただくような形ではいかがでしょうか。

○今井座長 そのような形にしていいただければと思います。次回の修正案といたしますか、この評価書案を配付いただくときか、あるいはそれに先立ってどのような確認結果であったかということを専門委員の先生方にお伝えいただければと思いますので、よろしく願いいたします。

荒川先生、お願いできますか。

○荒川専門委員 ただいまの発言に関わることなのですが、この等モル化合物、製剤として売られているときは等モル化合物、共有結合ではなくて、イオン結合とかそういうもので2つの物質が化学的に結合しているということだとしますと、例えば10ページの22行目とか31行目に「混合物」と書かれているのですね。この場合は化合物の製剤を投与したのですが、餌の中ではそれが分離して混合状態になっているという理解でよろしいでしょうか。

○今井座長 荒川先生、ありがとうございます。

今、御指摘の点については、9ページのボックスに＜事務局より＞ということで、知見ごとによっていろいろ被験物質が違うようなことで私自身理解しています。すなわち、製剤としてのナイカルバジンが使われていることもあるし、それぞれの単体の場合もあるし、今、10ページの22行目あるいは31行目ですか。「混合物」という形で記載されているものは、18行目の記載にあるように、DNCプラスHDPとそれぞれ単体を混ぜているものを「混合物」と呼んでいると理解できるので、この辺りも含めてまずは事務局から御提案いただくのがいいかと思うのですが、ナイカルバジン自体が化合物なのか何なのか、その名称をきちんと明確にすることと、例えば10ページの18行目の体内動態試験、私は個人的には「混合物」という記載で、後で混ぜたものは混合物でいいと思うのですが、もしこれを「混合物」と呼ぶとすると、場合によってはナイカルバジンをどう呼んでいいのかが非常に難しくなるケースも考えられて、調整が必要だと思います。まずは先ほどのお話も取りまとめもさせていただきますけれども、事務局から提案いただくときにその辺を整理して最もいいと思われる案をお示しいただく。それを基にして次回の専門調査会で議論していくという形で行きたいと思います。事務局には御負担をおかけしますが、どうぞよろしくお願いいたします。

そのほか、今、19ページ、20ページ目のところに来ていますが、先生方からよろしいですか。もし追加の御発言がないようでしたら、21、22は特に宮島先生から数値の修正などをいただいておりますが、さらに23、24、こちらにも修正が入っておりますけれども、

よろしいですか。25、26ページ、ポイントとしていろいろ試験ごとのこの化合物の特性が御指摘されているところです。続いて、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36の3行目まで、現時点で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、一通り代謝、残留までは今回第2回目として御確認いただいたということで、事務局から次に引き続き遺伝毒性試験の御説明をお願いいたします。

○菊池評価専門官 御説明させていただきます。資料2の36ページ、表28に係る知見を取りまとめさせていただきました。*in vitro*、*in vivo*の試験結果です。今回、先生方からコメントをいただきまして、できる限り修正させていただいたのですが、修正し切れていないところを確認しましたので、この場をもっておわびと訂正をさせていただきたいと思えます。

まず、表28の*in vitro*の復帰突然変異試験の一番上の試験結果、1番目の試験結果の参照でございます。こちら、森田先生から参照文献に関しましてコメントをいただいております。EFSAのレポートでございますけれども、復帰突然変異試験の上から3番目の試験結果のところに記載されている参照の知見を一番上に持ってくるべきだということをコメントをいただいていたのですが、反映しておらず申し訳ございません。次回配付のときには反映させていただきます。

もう一点ございまして、復帰突然変異試験の上から6番目の試験結果でございます。弱陽性の結果が得られた知見でございますけれども、こちらは使ったサルモネラの菌株について追加がございまして、今、TA98、TA1538でございますけれども、TA100、TA1535、TA1537、それから大腸菌のWP2uvrAというものが追記になります。また、同じ試験結果ですが、結果のところは「弱陽性」と書いておりますが、その下についてもコメントをいただいております。弱陽性を示したのはTA98及びTA1538株、S9mixあるなしにかかわらず弱陽性が認められた、ここを訂正させていただければと思えます。

これに連動いたしまして、机上配布資料の「3 論点」、「(2) 遺伝毒性」のところなのですが、ここの記載についても訂正をさせていただきます。現在、案としまして、遺伝毒性試験で2つ陽性が認められた。陽性と弱陽性、それぞれ1件確認されたと記載しておりますけれども、先生方から御指摘いただいた点を踏まえますと、陽性が1例、弱陽性が2例です。ここにつきましても、今度評価書案を示すときまでにしっかり整理して御提示させていただければと考えております。

机上配布資料の「論点」の(2)のところですが、そういった遺伝毒性試験で陽性が1例、弱陽性が2例となっておりますけれども、陽性を示したサルモネラの株を用いたその他の試験、またはその他の菌株を用いた試験では陰性の結果が得られております。また、マウスのリンフォーマ試験、ヒトリンパ球を用いた染色体の異常試験はいずれも陰性です。そして、食品を介したヒトへのばく露物質と考えられるDNCまたはHDPの復帰突然変異試験の結果も陰性です。*in vivo*の各試験結果も全て陰性です。

これらの試験結果を踏まえまして、ナイカルバジンは速やかにDNCとHDPに分解されることを踏まえ、ナイカルバジン並びにDNC及びHDPが動物用医薬品または飼料添加物として使用される場合、遺伝毒性については特段問題ないということにしていいかどうか、御審議いただければと思います。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま、遺伝毒性試験について事務局から御説明をいただきまして、最後、結論のところでも議論するようにということで締められましたけれども、まずは入り口のところのデータの表記の整理に関して御確認させていただきます。

まず、先生方から御指摘の試験が重複しているとかというところもありまして、修正いただいているところなのですけれども、事務局から追加説明があったのは、37ページの上から対象菌株で言うと枠が4つ目のTA98とTA1538のところの試験に関して、菌株の追加があり、カラムで言うと結果のカラムで「弱陽性」というところが、TA98とTA1538、S9mixのありなし両方ともで同じ結果だということ、そこを追記されたと理解しています。

そのほかの部分もたくさん修正が入っていますけれども、まずは御専門のお三方の先生方に今の事務局からの追加修正も踏まえて全て修正ができていくかどうかという点について御確認したいのですけれども、いかがですか。現時点で大丈夫ですか。

森田先生、よろしく申し上げます。

○森田専門委員 今おっしゃった場所ですね。菌株のところではTA98と1538というところで枠があって、そこに100とか1535とか1537を追記すると事務局がおっしゃったと思うのですけれども、その内容はその下のものと一緒なのです。この試験はそもそも太田さんたちがやられた試験なので、この2行の試験は一つにまとめるべきだと思います。そして、陽性を示した菌株が98と1538であったということが分かるように書けばいいのではないのでしょうか。

以上です。

○今井座長 今回の森田先生の御説明、37ページの上から黒字の部分の行で言うと2行の枠の記載を一つにまとめて、それで結果としてTA98とTA1538が陽性であるという記載に改めるという形での事務局対応をしていただいた上で、次回のバージョンの確認のときに再度御専門の先生方を中心に御確認いただくという形で進めたいと思います。

下位先生、お願いいたします。

○下位専門委員 今回のことに関しては森田先生の御意見のとおりでいいと思うのですけれども、ここの表のところに「NR」と書いてあるのですけれども、これは参照のほうを見ますと「not reported」となっているのですね。なので、濃度が不明ということになるのですけれども、太田らの1980年の文献を見ようと思ったのですけれども、ダウンロードできなくて、中身が分からなかったのですね。それで、森田先生はこの中身を見ていらっしゃいますでしょうか。

○今井座長 森田先生、お願いできますか。

○森田専門委員 中身は見えていないです。ただ、恐らくTA100と35と37とWP2だけNRというのはおかしいので、恐らくその上の記載のように10,000までやっているのではないかと思います。なぜここだけ「NR」になっているのかよく分かりません。「NR」と書いてあるのは、その下の「山田先生ご修文」と書いてあるTA102も含んだ試験系にも書いてあるのですけれども、ここもよく分かりません。

あと、38ページにも「NR」という記載があって、そこは気がつきましたので「不明」というように直してあります。下から3つ目のところです。

以上です。

○下位専門委員 これも太田先生たちの結果なのですね。ですので、もし事務局でこの文献が手に入るようでしたら、中身を確認させていただきたいと思ったのです。

○今井座長 ありがとうございます。

下位先生から御指摘のように、「not reported」のところ、確認が必要ですので、事務局のほうで文献収集、1980年のものですがすけれども、よろしくお願ひします。取り寄せをして、御専門の先生方にファイルでお送りいただけるようお願いいたします。

森田先生からの御発言があった38ページの「NR」に関しては御修正いただいて、こちらは「不明」ということで理解いたしました。

そのほかの点について、山田先生、追加の修正などはいかがですか。

○山田専門委員 内容ではないのですけれども、対象菌株ですね。菌株のところ「，」で区切られていて、これまでの評価書だと英語でも「，」は「，」だったと思うのですけれども、その表記の統一をお願いしたいというのと、36ページですと2つ目の菌株のところ、一番最後にまで「，」が入っていますので、細かいところの確認ができていないように思いますので、よろしくお願ひします。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局のほうで、今、山田先生から御指摘の点、記載整備をお願いいたします。

まずは遺伝毒性、記載の修正の点、確認させていただきました。

2つ目ですけれども、39ページから42ページにかけて、3名の先生方からの大変詳しいコメント、記載を確認させていただきました。記載整備に加えてポイントになるのが、37ページ、表の一番下段の試験の名称のところでしょうか。マウスリンフォーマ試験に関しての分類が間違っているのを修正いただいているのですけれども、1点だけ取りまとめの立場として確認したいのが、下位先生、「前進突然変異」という形での本文も含めて修正をいただいている、森田先生、山田先生は「遺伝子突然変異試験」という修正をいただいているのですけれども、どちらも間違っていないと思うのですけれども、この試験の方法としての記載はどちらがいいか。

下位先生、お願いいたします。

○下位専門委員 この試験の場合、突然変異が復帰変異ではなくて前進突然変異なのですね。それでこう書いてしまったのですけれども、試験法の名称としては、森田先生が書か

れていらっしゃるような遺伝子突然変異試験でいいかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、こちら、37ページの表の記載を「遺伝子突然変異試験」という形にすることと、たしか本文のところにもあったかと思いますが、そちらは事務局のほうで一つにさせていただく形でお願いできればと思います。

そうしましたら、遺伝毒性試験の結論の部分なのですが、39ページの2行目から文章が記載されていて、そこにも修正をいただいているところです。39ページからのボックスのところ、専門の先生方からも大変分かりやすく最終的に食品を介してヒトに対して特段問題となる遺伝毒性はないと考えられたという結論に至る御説明もいただいているところで、私としては、現状、こちらに記載されている文章と結論でよろしいのかと思うのですが、まずは専門の3人の先生方から追加の御発言はございますか。よろしいですか。

そうしましたら、山田先生、大丈夫ですか。お願いいたします。

○山田専門委員 先ほどの表のところで「前進突然変異」の表記を削除されるということだったので、39ページの6行目の（前進突然変異）というのは残したほうがいいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、下位先生、お願いいたします。

○下位専門委員 マウスリンフォーマ試験は染色体異常と突然変異と両方見られる系なので、この場合は前進突然変異、ミューテーションのほうを見ているということで、今、山田先生がおっしゃったことに関しては良いかなと思います。

それから、最終的な結論なのですが、TA98とかフレームシフトタイプのミューテーションを起こすようなものが弱陽性になっているのですが、これに関しては森田先生のほうで、この間もありましたニトロレダクターゼですね。これがサルモネラに特異的な持っている酵素によって変異原性が出てくることがあるのですが、分離したもののDNCのほうでは陰性なので不可解な面もありますがということで森田先生はコメントを書かれていらっしゃるのですが、これは濃度が違うと思うのです。Ames試験の場合に、ナイカルバジンそのもの場合はかなり高い濃度で遺伝毒性が出てきていて、DNCのほうはもう少し濃度が低かったと思うのです。

ですので、もっとDNCの高い濃度でやれば出てくるかもしれませんが、恐らく沈殿してしまうということでこの濃度までだったのかもしれないのですが、その辺の詳しい事情が私では分からないところはありますが、いずれにしても結論としてはかなり濃度が高いところでTA98のような菌株に対しては突然変異を起こすということで、山田先生からの御意見で、マウスリンフォーマ試験の場合に、前進突然変異なのですが、これはベースチェンジ型もフレームシフト型の突然変異も両方見られるということなのです。ですので、こちらの結果を重視すると、遺伝毒性についてはあまり気にしなくてもいいのかなとは思いますが、その辺をもう一度森田先生、山田先生、御確認していただければ

ばと思うのです。

○今井座長 今の下位先生の御発言の中での一つのキーワードが、フレームシフト型の変異が誘発されるというのが、Ames試験の場合、菌株によって特異的に出る可能性があるけれども、マウスリンフォーマ試験ではそのような結果ではなかったということも踏まえて最終的な結論に至るということでしたけれども、森田先生、山田先生から、下位先生からも御指名ですので、今の点、追加御発言をいただいてよろしいでしょうか。

まずはそうしましたら森田先生、よろしいですか。

○森田専門委員 Amesの菌株のTA98で陽性があったわけですがけれども、最初の試験では39ページの20行目からのボックスの②に書かせていただいています。沈殿のある用量で2倍とか5倍、5倍のときの自然復帰突然変異のコロニーは10を示しており、TA98としては非常に少ないものでした。また、S9がある場合で2倍程度というものでした。再現性は示されていますけれども、弱い反応です。2倍ですので、定義から行くと陽性なのですがけれども、非常に弱いということ。さらに、下位先生も先ほどおっしゃいましたけれども、マウスリンフォーマ試験、これは遺伝子突然変異を見る試験、もちろん染色体異常も見られますけれども、結果としてのアウトプットは遺伝子突然変異として見るという形ですので、遺伝子突然変異では陰性であったということ。さらに、不定期DNA合成、UDSでも陰性で、DNAに対する損傷性は認められていないということから、総合的に判断すると遺伝毒性について懸念する必要性は特にこの飼料添加物として用いる場合において問題ないと結論づけていますこの評価書の案については、同意いたします。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

大変分かりやすく御説明いただきました。

山田先生、いかがでしょうか。

○山田専門委員 下位先生が言われていたことは、Ames試験で用量のほうはずっと高く、陰性だったマウスリンフォーマ試験では用量が低いというので、低いほうで陰性で高いほうで弱陽性なので、これで陰性だから悪くないと言えますかというような御指摘だったと思うのですがけれども。

○下位専門委員 それは少し違います。培養細胞とサルモネラですので、リンフォーマのほうと濃度は比較できないと思うのですね。ですがけれども、サルモネラ菌株の中で高い濃度で最初のほうの試験ですね。それは1,000 µgとか、高い濃度で弱陽性の結果が出ていて、ナイカルバジンではなくてHDPとDNCについて検討した結果では比較的低い濃度だったように思うのですがけれども。300 µg/plate以上で沈殿が起きてしまっているの、沈殿が起きてしまうと正確な判定ができないと思うのです。ですので、その意味です。よろしいでしょうか。

○今井座長 下位先生の今の御説明を踏まえて、山田先生。

○山田専門委員 遺伝毒性試験の種類によって多少違うと思うので、私はこれはAmes試験

の中で気にするような濃度の範囲ではないのではないかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

今の一件一件確認しながら御発言いただいたのですけれども、問題になっているのは復帰突然変異試験、Amesテストなので、取りまとめとしてぜひ次回までに御確認いただきたいのが、39ページの3行目からですね。TA98とTA1538株ということから始まりまして、ほかの菌株では陰性ですとか、それ以降のリンフォーマ試験などについての記載もこれで正しいかどうか。結論は恐らく問題ないと思うのですけれども、そこに至る経緯に関して記載が適切かどうか再確認いただいて、最後、最終的にはこの評価書案をまとめていく形にさせていただきたいと思います。何度もお手数をかけて恐縮なのですけれども、その点、改めましてよろしく願いできればということで、この遺伝毒性試験を締めさせていただいてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○今井座長 吉田緑委員、よろしく願いいたします。

○吉田（緑）委員 吉田でございます。

私からのアドバイスといたしましては、39ページの最終の16行目から19行目でございますけれども、平たく言うと物すごく丁寧なというか、例えば「ナイカルバジンが飼料添加物として用いられた場合」というのを、そのフレーズを入れることは今まであまりなかったと思うのです。御提案といたしましては、ナイカルバジンとしては、遺伝毒性はここはHazard IDのところですが、どうなのか、そして、代謝物ではないこのDNCとHDPについてはどうなのかというように分けて記載をしていただいたほうが今後としてクリアなのではないかと思いますので、次回、併せて御検討いただければありがたいと思います。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

今、御指摘いただいた点を十分理解できているかどうかというところはあるのですけれども、確かに御指摘のように「飼料添加物として用いられた場合」という文言は削除する方向で検討したほうが良いと思いました。

一方で、DNCとHDPをそれぞれ分けるというところまで、この結論のところを分けたほうが良いかどうかというところもお話をしたほうが、議論をしたほうが良いような気もいたしましたので、その点も踏まえまして、まずは事務局案を再度出していただいた上で、専門の先生方を中心に必要に応じて修文をいただいて、いい形に持っていくという流れにしたいと思いますので、ぜひよろしく願いいたします。

多数の意見をいただきまして、ありがとうございます。

事務局にお問いかけなのでございますけれども、当初引き続いて急性毒性、亜急性毒性試験に進む予定だったのでございますけれども、すみません。不手際でこういう時間になってしまったので、どういたしましょうか。

○菊池評価専門官 まずは我々のほうの不手際がございまして、先方の貴重な審議の時間

を使ってしまったことをおわび申し上げます。

座長がおっしゃるように、本日、生殖発生試験まで御議論いただければと考えているのですけれども、数々の先生方からの御指摘もございましたので、参考のデータ等も事務局で確認させていただいて、それで評価書案をまず整理させていただいて、それに基づいて次回、亜急性、慢性、生殖発生毒性試験の知見についても御審議いただければと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

○今井座長 事務局からそのように御提案いただいて、先生方の御了解もいただけるようであれば、時間の関係もあり、そのようにしたいと思います。

慢性毒性、発がん性に進む中で一通り確認はしたのですけれども、1点だけ資料の確認をしたほうが良いなと思った点があるので、そこを述べさせていただきます。50ページをお開きいただいていますか。19行目に腫瘍性病変に関する記載があって、現時点で「細網肉腫」という言葉を使うかどうかは別にしまして、原典どおり言わざるを得ないのでそれはいいとして、線維腫のところは「皮下に線維腫」と書いてあるのですけれども、細網肉腫、皮下が書いてあったら何かどこにという皮下なのかどこなのか気がなったので調べましたら、DVDで送っていただいた資料の中で細網肉腫という診断は肺のようなのです。なので、そのような臓器も加えるかどうか、加えたとしたら肺で正しいかどうかという辺りも含めて、再度必要に応じて御確認いただきつつ次回につなげていきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

生殖発生毒性試験は非常に詳しく見ていただいて、修正いただいています、こちらも拝読しましたけれども、また次回での確認ということでよろしく願いいたします。

そうしましたら、途中になりましたけれども、ナイカルバジンに関しましては以上ということで、議事の「(5) その他」に進ませていただくこととなりますが、事務局のほうで、その他、ございますか。

○菊池評価専門官 その他につきましては、特にございません。

次回の調査会につきましては、知見を確認させていただいて、資料を整えた後、先生方のスケジュール等を調整でき次第、改めて御連絡、御相談させていただければと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、本日の議事としては終了したということで、以上をもちまして、今回の第162回肥料・飼料等専門調査会を閉会いたします。どうもありがとうございました。

時間が超過しまして、申し訳ございません。次回、よろしく願いいたします。

(了)