

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第164回議事録

1. 日時 令和3年6月23日（水）10:54～12:11

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）

今井座長、新井専門委員、荒川専門委員、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
事務局、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6月23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164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163回と同様、新型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。

本日は井手専門員、山田専門員が御欠席で、15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。ど

うぞよろしくお願ひいたします。

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 ありがとうございます。

ただいま座長から御説明いただいたとおり、164回の調査会に関してもウェブ会議の形式で実施させていただきます。ウェブ会議の進行において御留意いただきたい点は、先ほどの163回と同様です。

それでは、議事、資料の確認をさせていただきます。

本日の議事は「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」と「その他」の2つになります。

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1、2でございます。

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させていただき、平成15年10月2日委員会決定2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上でございます。

○今井座長 御報告、ありがとうございました。

先生方におかれましては、提出いただきました確認書について相違はございませんでしょうか。

（首肯する委員あり）

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、議事の1つ目に進んでまいります。

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。本会は3回目ですが、実質的には2回目の審議となりますので、前回の審議の内容を踏まえて修正した評価書案の確認と、急性毒性試験以降の項目について審議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 ありがとうございます。

それでは、配布させていただいた資料2及び机上配布資料の1及び2を御準備ください。

最初に、机上配布資料1を用いて、本日、特に御議論いただきたい点を御説明させていただいた後、資料2の評価書案に関して御説明させていただければと思います。

それでは、机上配布資料1を手元をお願いいたします。

本日の論点としましては3つございます。

1つ目は、危害要因でございます。こちらは前回の調査会で御指摘いただきましたナイカルバジン自体の物性に関しまして、論文、それから、専門家の先生方から御助言を頂戴いたしまして調べた結果をここに記載させていただきました。

ナイカルバジンは、DNCとHDP、2つの物質が水素結合を含む分子間力で結合した等モルのコンプレックスであり、投与後速やかにその構成成分であるDNCと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につきましては、通常使用量であっても数日間体内に残留いたします。

鶏の体内動態試験結果等から、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とするのか、またはナイカルバジン（DNC及びHDP）とするのかについてが、1点目でございます。

2点目は遺伝毒性についてです。

こちらは、前回、途中まで御審議いただいたわけでございますけれども、今回、*in vitro*、*in vivo*の結果を踏まえまして、それから、さらにナイカルバジンはDNCとHDPに速やかに分解することを踏まえ、ナイカルバジン並びにDNC及びDHP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に、遺伝毒性については特段問題ないとしてよいかというのが2点目でございます。

それから、3点目、ADIの設定です。

各国際的な評価機関の設定の対象をここに書かせていただきました。

評価書案を先生方は事前に御覧いただいておりますけれども、最終的なADIの設定において、EFSAのレポートに記載したラットを用いた52週間慢性毒性試験結果を踏まえ、安全係数を100とした場合、ADIをDNCについては0.2mg/kg 体重/day、HDPについては0.08mg/kg 体重と設定し、総括としてナイカルバジンのADIにつきましては、投与後、数日間残留する構成成分の一つであるDNCとして設定するのがよいか、このあたりが本日の論点になるかと考えます。

続いて、資料2の御説明に入ってもよろしいでしょうか。

○今井座長 はい。引き続きお願いいたします。

○菊池評価専門官 それでは、お手元に資料2をお願いいたします。

前回は遺伝毒性の途中まで御審議いただきました。その中でいただいたコメント及び御指摘、それから、事務局のほうで再度評価書案を読み直して、ここがおかしいのではないかとこのところは修正させていただきました。

評価書案、いつもどおり1ページ目に評価の説明をさせていただいておりますけれども、黄色については、評価書案完成時に削除させていただく文言、それから、赤色については主に事務局で修正させていただいた文言、そして、青色については、専門委員の先生方からいただいたコメントを踏まえて修正させていただいた文言です。

それでは、主に修正した点のみ御説明させていただきたいと思います。

資料2の6ページの16行目です。

こちらは、先ほど論点のところ御説明させていただきましたけれども、ナイカルバジンの物性の知見を踏まえまして「コンプレックス」という文言を使用させていただきました。

それから、7ページ目の14行目です。

こちら先ほど申し上げましたが、ナイカルバジンは速やかに分解するDNCとHDP、それぞれについては「構成成分」ということで整理させていただいております。

それから、12ページから14ページにかけて、各試験の単位について、薬物動態試験の投与量の単位について御指摘がございまして、事務局で再度参照資料を確認させていただき修正させていただきました。

それから、非常に微細な点で恐縮なのですが、21ページ目の15行目です。

「測定での組織構成成分の分離度は十分でなく」と文言がありますけれども「測定での組織における構成成分の分離度は十分でなく」で修正をさせていただければと思います。評価書案にはまだ修正する文言は記載しておりません。

それから、22ページの21行目、24行目です。

「投与終了直後に試料が採取され、ナイカルバジン構成成分濃度が測定された」、こちらは、「ナイカルバジンの」で、ひらがなの「の」を追記させていただくのと、24行目につきましては「胆汁、肝臓及び腎臓の構成成分の分布パターンは変化しなかった」とありますが、こちらは「胆汁、肝臓及び腎臓における」ということで、文言を追記したいと考えております。

それから、23ページの9行目です。

「これらの組織中では構成成分はみられず」と記載しておりますが、こちらを「これらの組織中ではナイカルバジンの構成成分はみられず」と変更させていただければと思います。

次は、28ページの17行目と18行目です。

こちらは森田先生から御指摘いただきまして、「7日間集積した排泄物」と当初の案では記載していましたが、これを「蓄積した排泄物」に修正させていただくのと、18行目の中ほどに「未変化体の」とありますけど、こちらを「構成成分の」ということで文言を差し替えたいと考えております。

それから、33ページの21行目、22行目です。

こちらは、当初の案では「DNC及びナラシン並びにそれらの構成成分濃度がHPLC-MS/MSにより測定された」とあるのですが、こちらは文章としておかしいので、参照資料も確認させていただいて「DNC及びナラシンの濃度がHPLC-MS/MSにより測定された」と変更させていただければと思います。

それから、36ページでございます。

こちらは2日前に先生方に修正させていただいた評価書案をメールで送信させていただきましたけれども、そのときに追記した文言です。

ハザードの対象としてDNCとHDPの吸収・排泄等に関する知見を、本評価書案の各所で記載された文言を1つのパラグラフとしてここに記載をさせていただきました。

36ページの5行目ですが、「DNP」とあるのですが、これは「DNC」の間違いです。

修正をさせていただきます。

36ページからの遺伝毒性試験に関しまして、こちらは森田先生に非常に御尽力を頂戴いたしまして、毒性試験に関する知見のまとめ直しをさせていただきました。

森田先生から頂戴したコメントにつきましては、机上配布資料2として今回配布をさせていただいております。*in vitro*、*in vivo*に分けて記載し、先生方の評価書案、いただいたコメントも踏まえて修正をさせていただきました。

細かな点で恐縮ですけれども、38ページの7行目でございます。

ナイカルバジンとナラシンを混合した合剤の試験につきまして、ナイカルバジン自体を用いた試験結果も記載がございましたので、これは当初、参照資料とさせていただくと事務局側で記載させていただきましたが、本資料として参照資料のリストに追記させていただきました。

遺伝毒性まで、主に修正させていただいた点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、遺伝毒性試験、前回まで一通り御説明のあった部分までの追加説明がございました。

主なところは、ナイカルバジンそのものは等モルコンプレックスという名称とすること、あるいは、DNC、HDP、それぞれを「構成成分」と呼ぶというような内容であったかと思えます。そのほか、いろいろ細かいといえますか、特に12ページから始まる各試験に関しての投与量の単位を見直して修正されているところは、一つ重要な点であったと思えますけれども、そのようなところも含めて各所修正がされているところです。

まずは、動態、残留のところまでに関して、先生方から御意見あるいはコメントをいただけるようでしたらお願いしたいと思えますけれども、いかがでしょうか。

まず、森田先生、お願いいたします。

○森田専門委員 細かいことなのですけれども、33ページの22行目、「構成成分」と修正していただいているのですけれども、その後の「代謝物質」の「質」という漢字が削除になっていないので、このままだと「構成成分質」となってしまいますので修正をお願いいたします。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

こちらに関しては、先ほど事務局からも口頭での修正案が出されていますので、最終的に森田先生からいただきましたコメントも踏まえて、適切に修正いただくということでお願いします。

○森田専門委員 失礼いたしました。

○今井座長 そうしましたら、引き続き、山中先生、挙手いただいていたかと思えますので、お願いいたします。

○山中専門委員 コンプレックス、そして、構成成分という形で非常に分かりやすくなっ

たと思うのですけれども、逆に、今、私たちは説明を受けて、コンプレックスというのは水素結合を含むもので、いわゆる混合物ではないものであるということ、それから、体内ですぐに分解して構成成分に分かれるということが聞いていて分かっているわけですが、評価書のほうにはそういう説明は今のところついていないので、脚注とかでいいと思うのですけれども、コンプレックスというのはこういうことかというようなこと書いておいたほうがいいのではないのでしょうか。いかがでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。

確かにそうですね。

森田先生から追加で御発言いただけるようであればお願いできますか。

○森田専門委員 今の御提案に同意するというだけでした。すみません。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほかの先生方も、恐らく、今、山中先生から御提案のあったように、脚注などで補足説明があったほうが分かりやすいだろうなど考えられていると思います。水素結合であったりという文言をどこかに入れ込むのも可能性としては考えられると思うのです。

そうしましたら、恐らく事務局の流れとしては、今回、取りまとめまで、結論まで進めれば進めるということだと理解していますので、そうしましたら、山中先生と事務局が中心になって、今の脚注なりあるいはどういう形にするかということも含めて御相談いただきまして、それをメールの上で先生方に確認していただいて、最終案に持っていくという形にしたいと思えますけれども、山中先生、申し訳ないのですけれどもお願いできますか。

どうもありがとうございます。よろしく願いいたします。

そうしましたら、動態、残留まで、そのほかはよろしいですか。

36ページのところに、事務局のほうから追記するという案で文章が書かれているのですけれども、その点もよろしいですか。私のほうでこうしたらどうかということではなくて、前半で動態、残留の取りまとめが書かれていて、特にHDPは、排泄されやすい、検出されづらいということが書いてあって、後半、8行目から10行目、リスクの管理を踏まえて、HDPに関しまして、ほとんどリスク管理の対象にする必要はないだろうということで記載されているのですけれども、この後に、だからどうという文章が入ってもいいのかなど。

具体的に言いますと、話が先にずっと進んでいってしまうのですけれども、63ページをちらっと見ていただいてよろしいですか。食品健康影響評価の9行目から11行目のところに「したがって、動物用医薬品又は飼料添加物としてナイカルバジンが用いられた場合におけるヒトへの主なハザードは、ナイカルバジンではなく、その構成成分のDNCと考えられる」というようなことを36ページで一旦言うておくという意図だと思うので、今の3行の文章についても、36ページに入れ込んでもいいような気もしたのですけれども、その点に関して、先生方、現状でよいか、もう少し補足で説明したほうがよいか、何かしら御意見、コメントがございましたらお聞かせいただけますか。

全般にわたることなので、特に御指名をしづらい内容なのではございますけれども、どうでしょう

か。

○菊池評価専門官 吉田委員から発言があります。

○今井座長 よろしく申し上げます。

○吉田（緑）委員 吉田でございます。

私は、今、今井座長がおっしゃったことは、この評価におきまして極めて重要なポイントを御指摘いただいたと思ひまして、この鶏の残留試験の結果から、我々が評価対象とすべき物質は何かということ、今、今井座長から御説明いただきましたので、ここは食品健康影響評価にももちろん書き込みますけれども、36ページのところで記載していただくのが、この評価にとっては非常に重要ですし、読者にとっても分かりやすいのかなと私は思ひますけれどもいかがでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。

今、追記して書き込んだほうが良いという形での吉田緑先生からコメントをいただきましたけれども、特にほかの先生方、異論がなければそのような形で書き込んで、食品健康影響評価では、この部分も含めて全体を要約して結論に導くというような流れで進めていければと思ひます。また、書き込んだものを、最終版の案として先生方に確認いただきまして、また追加での御発言などあるようでしたら、メール上で議論をさせていただければと思ひます。よろしくお願ひいたします。

動態、残留までよろしいですか。

そうしましたら、引き続き、遺伝毒性に関してなのですが、森田先生から追加資料も含めてコメントをいただきまして、39ページ、40ページ目の赤字に関しては、それを基に事務局のほうでまとめられた文章という形での御説明であったかと思ひます。この点に関しまして、御専門の先生あるいはそのほかの先生方からよろしいですか。

私、的外れなコメントになるかもしれないのですが、40ページ目の取りまとめの文章の4行目から、ナイカルバジンの*in vitro*の試験、あるいは*in vivo*の詳しい内容を踏まえて遺伝毒性試験の結論に持っていかれているのですが、私が拝見したところだと、前半で*in vitro*試験の結果が出てきて、次に*in vivo*試験の話が出てきて、8行目の、特に哺乳類細胞によるMLAの詳しい考察ということで、そこから内容が変わるのかもしれませんが、改行の場所を、6行目から7行目の改行ではなくて、まずは結果を言うということであれば、8行目の「特に」のところで考察内容として見解を変えるのか、あるいは、*in vitro*の試験で考察まで済ませてしまって、次、*in vivo*とあわせた評価をしていくほうがいいのか、文章の推敲が可能なような気もしたのですが、この場では議論はしていなくていいのですが、事務局と御専門の先生方で文章を必要に応じて仕上げていただくような形でお願ひできればと思ひます。

そのほか、遺伝毒性まで特に先生方からコメントがなければ次に進んでいただきたいと思ひますけれども、よろしいでしょうか。

そうしましたら、事務局のほうから引き続き御説明をお願ひいたします。

○菊池評価専門官 座長、ありがとうございます。

それでは、資料2の42ページ、急性毒性試験から御説明させていただきます。

まず、急性毒性試験、42と43ページに試験結果を表として記載させていただきました。こちらについては先生方から特にコメントはございませんでした。

次に、43ページから48ページに亜急性毒性試験の各試験結果の概要を記載させていただきました。

特に中山先生、山口先生、井手先生からコメントを頂戴いたしまして、文言の修正等を実施させていただきました。

ちょっと飛んでしまうのですが、49ページ、慢性毒性試験です。49から52ページに展開しております。

こちら中山先生、山口先生、井手先生からコメントを頂戴しまして、修正させていただきました。主な修正点について、御相談させていただきたい点について御説明させていただきます。

まず、49ページの表の34の主な毒性所見の中の文言です。DNCを50、HDPを20.5mg/kg 体重/dayで投与した際の所見です。この中ほどにヒアリン沈着、または蛋白円柱が認められたとあるのですが、こちらは49ページの13行目にはもう蛋白円柱という文言は使っており、こちらで統一するか、また、この場ではあえて異なる文言を使ったほうがいいのか、そのあたりを御相談させていただければと思います。

それから、50ページの3行目及び51ページの10行目です。

こちらは、本日御欠席でございますけど、井手先生から、毒性試験のOECD実施ガイドライン策定前に実施した試験であることを記載したほうが良いということコメントいただきまして、追記をしております。

それから、50ページの23行目、24行目です。

こちらは前回、座長から細網肉腫の由来及び部位について御紹介いただきまして、参考文献41番、Voginの論文を確認させていただきまして、細網肉腫については、肺、リンパ節で投与動物及び非投与動物、肝臓、脾臓、腎臓については投与動物、小腸及び大腸では非投与動物においてその所見が確認されました。また、皮下及び乳腺におきまして、線維腫等の腫瘍が認められましたが、こちらの投与動物、非投与動物共通した所見であるということを確認させていただきまして、その旨、この評価書案に修正、追記をさせていただいたと思います。

それから、51ページ目の29行目でございます。

「軽度な胆管上皮の増殖/胆管増生以外は」と両論併記しているのですが、こちらについても、より適当な文言について、もしコメントがございましたらお願いできればと思います。

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、慢性毒性試験の結果まで事務局に御説明をいただいたわけですが、まず、お戻りいただいて、42ページ、急性毒性試験に関しましては、表31にまとめられているものは特にコメントはなかったということで、この場でも追加の御発言がなければそのまま進んでまいりたいと思います。

引き続き、43ページの3行目から亜急性毒性試験ですが、この中では事務局から説明が2点ありました。後ほど御議論いただきますけれども、これも含めて幾つか用語を統一して、1つの評価書の中でまとめてしまったほうがいいだろうという言葉があるように見受けられましたので、その点に関して御相談したいのです。

まずは、44ページの33行目です。

尿細管の変性はいいのですけれども、その後、修復像あるいは再生という形で、これは私のほうで、報告書が確認できるものですから、報告書を確認したらリジェネレーションとなっていたので、多分再生でもいいのかなと思ったのですけれども、リジェネレーションは再生でよろしいですね。いかがでしょうか。

○中山専門委員 それで構わないと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

それと引き続き、用語の統一という意味で、例えば45ページの表31、200以上で認められている体重増加量の低値なのですけれども、ここに関しては、体重増加抑制とか、今、私のほうですぐにここに具体例がありますということが簡潔に御説明できないので、不手際で申し訳ございませんけれども、ここは用語の統一で、体重増加量の例えば低値で統一するというのであれば、体重増加抑制でももちろんいいのですけれども、よいと考えているのですけれども、この点に関しまして、御専門の先生、もしコメントをいただけたらと。これでいくのが一番一般的だとかそういう話でコメントいただけたらありがたいのですけれども、いかがでしょうか。

お二方、すみません。まず、中山先生からお願いいたします。

○中山専門委員 どれでもいいとは思いますが、統一ということであれば「増加抑制」というような言い方のほうが普通なのかなと思います。

○今井座長 山口先生、お願いいたします。

○山口専門委員 私も、一般的にこのような試験の報告書では「体重増加抑制」という言葉をよく用いますので、今まで委員会での内規はよく分からないのですけれども、問題なければそちらを使っていたきたいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら「体重増加抑制」として取りまとめるということでもよろしいでしょうか。

同意いただいていますので、そのように進めさせていただきたいと思います。

ちなみに、46ページの6行目で「投与量依存性の体重減少」とあるのは、原文も体重減少になっていると思いますので、これは体重減少のままという形で進めたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、事務局のほうからありました、49ページ目の表34にあります腎臓の病理所見でヒアリン沈着、ヒアリンキャストのことなので、これもヒアリン円柱なのですけれども、蛋白円柱で、これは個人的な好みからいうと、日本語と英語が交じるのを避けたら蛋白円柱でいいのかなと。どちらでもいいのですけれども、ここは蛋白円柱でよろしいですか。

ありがとうございます。御同意いただいたということで、蛋白円柱として進めるということにしたいと思います。

さらに進んでいただいて、51ページの29行目、これは肝臓であることを確認した上で、胆管上皮の「増殖」という言葉もちょっと。一般的には「胆管増生」でしょうか。こちらは中山先生、いかがでしょうか。

○中山専門委員 原文を確認していないのですけれども、胆管増生といたら、胆管の細胞も増えるし、胆管自体も数が増えるというイメージですよ。胆管上皮の増殖あるいは増生といたら胆管上皮が増えていく、ウサギのコクシジウム症みたいな感じの。

○今井座長 確かにおっしゃるとおりですね。

○中山専門委員 これはどちらかなと。

○今井座長 山口先生、お願いできますか。

○山口専門委員 多分、原文ではbile duct Proliferationという用語だったと思って、bile ductでエピテリウムの説明がなかったので、イヌにおける胆管だけが増えていくような像かなと思って、胆管増生という言葉を用いました。

○今井座長 ありがとうございます。

吉田敏則先生、この点、御確認いただいていますか。

○吉田専門参考人 いえ、原文は確認しておりませんが、胆管増生のほうが毒性試験で一般的に使われる用語だと思いますので、そちらのほうがいいかと思います。

○今井座長 私のほうでも念のため、中山先生のほうからコメントいただいた胆管の増生。胆管の増生はどんな言葉を使っても何かあれですけれども、上皮が増生するような形ではなくて、一般的に見られるProliferationかどうかだけ確認した上で、胆管増生に統一するような形にしていきたいと思います。よろしくお願ひします。また最終版の確認のときに各先生方の御確認をお願いしたいと思います。

そのほか、亜急性毒性試験、慢性毒性試験に関してコメント、御付記はございますか。

佐々木先生、お願いします。

○佐々木専門委員 軽微な文言も今言ってよろしいですか。

○今井座長 はい。お願いいたします。

○佐々木専門委員 表の31なので、45ページだと思うのですが、表のタイトルの言葉だけなのですけれども、表の31が「ナイカルバジン用いたラット」なので、上の表の30と同じようなことなので、ここは表30に合わせたような書きぶりに変えたほうがいいかなと思っ

た点と、次の46ページの表32の、これもまたタイトルなのですが「ラットのナイカルバジン13週間混餌投与における」とかに変えたほうがいいのかなど思ったので、軽微なのですが、タイトルのところの日本語を少し変えたほうがいいのかなど思ったところです。

○今井座長 ありがとうございます。

こうして御指摘をいただいて改めて確認すると、統一されていないので、重要なポイントかと思えます。まずは事務局のほうで整備をお願いして、最終版を先生方のほうに御確認いただくという流れにしたいと思えます。よろしくお願いします。

○菊池評価専門官 承知しました。座長、吉田委員からコメントがございました。

○今井座長 お願いします。

○吉田（緑）委員 ありがとうございます。

一般毒性のところ、毒性のプロファイルということの確認を先生方にしながら次に進めていただければと思うのですが、今回、評価対象物質をDNCとすることなのですが、実際の毒性試験はナイカルバジンという混合物で行われておりますので、複数13週の試験が行われていて、47ページの試験のみDNCで行われておりますので、そこで出てくる毒性とか、どのあたりに無毒性量があるのかとかいうことを頭に思い描きながら最後に食品健康影響評価に進めていただきたいなと思っております。

恐らく重要な試験は、47ページの（5）の試験でして、実際、これをADIに使うとか使わないというのは別なのですが、この13週間DNCのみを投与した試験におきまして、最高用量まで毒性はないというようなことも頭に描きながら、先生方、最後の食品健康影響評価まで進めていただければありがたいと思えます。

恐らく腎臓等の影響は、ですから、残りの方、恐らく人が食品を介して摂取しないほうの成分にある可能性もあるかなというようなことも少しずつ思い描きながら評価を進めていただければありがたいと思えます。

以上でございます。

○今井座長 大変重要なポイントの御指摘をありがとうございました。

確かに、47ページ。私は「確かに」と言っているのも大変恐縮なのですが、47ページの25行目から始まる（5）の試験を見ますと、ほかの試験で代表されるような腎臓の所見などが認められていないということですので、大変重要なポイントを指摘いただいたと考えております。ありがとうございます。

そのほかはよろしいでしょうか。

私のほうから、実は、今の御指摘に比べるとすごく軽微で申し訳ないのですが、44ページの4行目から始まる（2）の試験に関して、先ほども少し触れましたけれども、報告書が見られる状況になっておりますけれども、恐らく日本語の評価書に関しましては、EFSAの資料を基に書かれたと認識していて、実は、例えば30行目の種々の臓器での臓器重量の変化については、体重の減少に伴う変化だと報告書で考察されていたり、あるいは、31行目の「子宮頸部に」と書いてあるのは、これは原文ではuterus with cervixと書いて

あるので、子宮頸部ではなくて、基本、子宮なのですけれども、頸部も含むという内容の文章ですので、そのあたり私のほうでも修正などをしていきたいと思っておりますけれども、御専門の先生方にもあわせて御確認いただいて、必要に応じて修正していただければと思いますのでよろしくお願いいたします。

また、46ページの2行目から始まる(3)ですけれども、ただの書きぶりだけなのですけれども、例えば6行目「上位2高用量」と書いてあるのは、通常だったら「200以上」とかそういう書き方をしていると思うので、ここも書き方の統一という意味で、少し修正する方向で検討いただければと思っています。

取りあえず、私のほうで気づいたのはそのぐらいですけれども、ほかに追加の御発言がもしなければ次に進んでまいりたいと思っておりますけど、よろしいでしょうか。

お願いします。

○菊池評価専門官 先ほど、コメントいただいた尿細管の変性につきまして、44ページの33行目でございます。これは座長が今御説明をいただいたとおり、評価書案、最終形としてはこの黄色の部分は削除するのですけれども、次のページ、45ページの表31の毒性所見の中段のところ、腎臓における病理所見にも同じような文言がありますので、ここは最終的なものとして残りますので、ここは尿細管の再生ということで修正をさせていただければと思います。

以上でございます。

○今井座長 そうですね。黄色いところは最終的に削除なので、先ほど私が申し上げたことは全て削除になるので、大変申し訳ございません、撤回して、内容を確認いただくということはお願いできればと思っておりますけれども、文書の修正などは特に必要ございませんので、御了解いただければと思います。

ほか、もしなければ先に進んでいただきたいと思っております。

そうしましたら、事務局側のほうで引き続き御説明をお願いいたします。

○菊池評価専門官 ありがとうございます。

それでは、資料2、52から59ページ、生殖発生毒性試験について御説明させていただきます。この部分は、主に代田先生、それから小林先生に見ていただいて、コメントを頂戴したものを反映させていただいております。

主な変更点について御説明させていただきます。

まず、52から54ページの試験の内容につきまして、特に代田先生から御指導を頂戴し、より分かりやすく明確に整理をさせていただきました。

それから、52ページ、(1)の3世代生殖毒性試験の中で、第3世代、F₃世代における生後21日までの体重増加に関して、対照群と同様であることを記載した論文、1970年のKirschnerとVoginの論文でございます。こちらを参照資料として追加させていただきました。

また、体重の増減につきまして、高用量の投与群に、哺乳期間中のわずかな体重増加抑

制と出生時の同腹児数のわずかな減少について、EFSA及びJECFAのレポートでは記載がございましたので、こちらは、代田先生から御指示いただきまして、53ページ一番下、脚注として、その旨、記載しております。

それから、55ページの15行目の後ろのほうの文言です。

「F₁動物は10週間投与して」という文言はございますけれども、原文のEFSAではF₀と記載されておりました。Dossieの内容自体は確認ができなかったのですが、これは明らかにF₁の誤植ということで、F₁ということで修正させていただいております。

それから、56ページの9行目です。

当初の評価書案に「水準」という所見がございました。こちらにつきましては、先天異常学会の定義及び参照資料44番の腎臓の画像を代田先生、小林先生を見ていただきまして、腎盂拡張に分類される変異ということで判断しまして、その旨修正し、さらに、56ページの下でございますけれども、脚注にも追記しております。

なお、代田先生から御照会いただいたリッターユニットごとに統計解析して有意差があったか否かにつきまして、厚労省を通じて申請者にも確認させていただきましたけれども、現時点では分からない状況でございます。

それから、56ページ目の31行目でございます。

こちらは、この発生毒性試験のまとめの文章でございますけれども、NOAELの値及び催奇形性の有無について、先生方に御確認いただければと思います。

それから、次のページ、57ページ、17及び18行目です。

こちらは先ほど御議論いただきましたが、体重の増加量の減少、または体重増加抑制と両論併記しておりますけれども、こちらは先ほどの御指摘を踏まえて修正すればいいと考えております。

それから、58ページの7行目、16行目です。

代田先生から、Prominent lobulationにつきまして、専門の先生にも御照会くださいということで、中山先生から肝臓の多葉化、多くの葉です。多葉化の文言が適当ではないかとコメントいただきまして、その旨記載しております。

また、肝臓の多葉化について、発生途上での変化、奇形ではないかというコメントもあわせていただいております。成獣での発生は考えにくいのではないかとこのコメントもいただいております。

それから、最後に58ページの11行目、12行目、赤で見え消しのラインをつけているところなのですが、こちらは申請者に確認したところ、申請者の誤植でございますので、おわびをするとともに削除していただきたいという申出がありましたので、事務局のほうで削除させていただきました。

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、52ページの13行目から始まります生殖発生毒性試験に関する御説明でした

けれども、レビューの過程で、御専門の代田先生あるいは小林先生も含めて大変詳しく見ていただいた上で修文いただいている、一部だけ事務局から御説明いただいたわけですが、特に55ページの29行目から始まる（4）のナイカルバジンの発生毒性試験については「水腎」と記載されていたものに関して、写真なども確認していただいた上で「腎盂拡張」という用語が適切であるというコメントをいただいたところです。

また、事務局から御説明がありましたけれども、56ページの31行目から始まりますこの試験に関する結論ですが、34行目にあるように「催奇形性ありと考えた」という結論も含めて、御専門以外の先生方も含めて御確認いただければというところでしたけれども、まずはこの55ページ、29行目から始まる試験に関して、御確認いただいて、追加の御発言がもしいただけるようであれば伺いたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

よろしいでしょうか。

代田先生、お願いいたします。

○代田専門委員 催奇形性に関しましては、これは腎盂の拡張ということで、小林先生にも確認していただいたので、リッターユニットでの検定はありませんけれども、催奇形性としては取れないということで、この判断になりました。

それから、細かいことを追加することで恐縮なのですが、53ページの世代試験のところなのですが、その21行目、22行目のところに、この試験では1匹の母親が2回お産をして子供を取るのです、最初のお産で取れた子供がa、その次がbとつけるのですが、今申しあげましたところが、いずれも下つきにはならずレギュラーの文字になっていますので、これは下つきのbに直していただくようお願いいたします。

○今井座長 ありがとうございます。

今の後段の代田先生からの御指摘に関しましては、事務局で御対応いただけるようお願いいたします。

○菊池評価専門官 承知しました。

○今井座長 小林先生、お願いいたします。

○小林専門委員 代田先生が今おっしゃってくださったので、重複して恐れ入りますが、（4）の試験で、「水腎」と記載していますが、実際はそこまで重篤ではないので「腎盂拡張」といったバリエーションであると判断しました。申請者は「水腎」と記載していますので、代田先生と事務局とも相談して、脚注にバリエーションであるということに記載したらどうかということになりました。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

専門の立場ではないとコメントいただけない内容に関して、非常に重要なポイントについて、御確認とコメントをいただいたと思っています。

代田先生、お願いします。

○代田専門委員 1点、先ほど体重増加抑制のところの議論がございました。用語は「体

重増加抑制」でよろしいと思うのですが、57ページの17行目のところで「体重増加量の減少/体重増加抑制」となっていますが、念のために、これは体重減少かどうかだけ確認をしていただけないでしょうか。今、手元で資料を開けないので確認ができないのですが、増加抑制のほかに、体重ががんと落ちてしまう場合がございますので、そのところ、事務局、確認をした上で必要に応じて訂正をお願いいたします。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

今の点、事務局のほうでも確認しますが、代田先生のほうでも念のために御確認いただけてよろしいでしょうか。お手数をおかけしますが、よろしくをお願いいたします。

○菊池評価専門官 事務局、承知しました。

○今井座長 そのほか、よろしいでしょうか。

そうしましたら、引き続き、事務局のほうから御説明をお願いできますでしょうか。

○菊池評価専門官 ありがとうございます。

それでは、次は59、60ページに記載した微生物学的影響でございます。

こちらについては、先生方から事前にコメントはいただいておりません。内容としましては、平成18年度の食品安全委員会の調査事業の知見、論文、それからEFSAのレポートを踏まえ、一般的な腸内細菌に対して、ナイカルバジンは抗菌活性を有しないという結論です。

それから、61、62ページ、国際機関等における評価です。

○川本専門委員 すみません、川本です。挙手ボタンを押していたのですが。

○今井座長 川本先生、申し訳ございません。

○川本専門委員 私、この会議の前に修文をお送りすることができなくて大変申し訳ありませんでした。

ナイカルバジンの微生物学的リスクのところでは幾つか修正が必要かと思われるところがありました。60ページです。

○今井座長 そうしましたら、川本先生、今、口頭で御説明いただくことは可能ですか。

○川本専門委員 はい。よろしいでしょうか。

○今井座長 お願いいたします。

○川本専門委員 日本語を読んだとき、少し意味が分かりにくいなと思って、もとの文献とかを確認していて遅くなってすみませんでした。

まず、私、2日前に送ってもらった評価書案のほうを見ているのですが、60ページの15行目から16行目です。「DNC及びHDPは標準的*in vitro*試験（寒天希釈試験）において」とあるのですが、これは「*in vitro*の標準試験（寒天平板希釈法）」のほうが分かりやすいのかなと思っています。

○今井座長 今の点、承知しました。恐らくほかの先生方、御異論はないように思いまし

たので、今、口頭でおっしゃっていただいたことを後ほど事務局にお届けください。

○川本専門委員 あと3点。

○今井座長 引き続き御説明をお願いします。

○川本専門委員 それから、その後「病原性及び非病原性、内因性及び内因性細菌」と手元の資料には書いてあるのですけれども「内因性及び外因性細菌」の間違いだと思います。

少しこれは意味が分かりにくいのですけれども、要は、内因性細菌はなじみのない言い方ですが、正常な動物な細菌叢のことで、外因性というのは一般的に外来の病原菌とかそういうものを指すのですが「病原性及び非病原性の内因性及び外因性細菌」と書くほうが読みやすいかなと思いました。それが2点目です。

○今井座長 ありがとうございます。

今の点は、非病原性の後に「の」を入れるということと、後半を「外因性」に変えるということで承知しました。

○川本専門委員 そうです。英語のほうではexogenousと書いてありますので。

○今井座長 引き続き、川本先生、お願いいたします。

○川本専門委員 それから、22行目のところに「排泄」という言葉があるのですけれども、21行目から読みますと「また、ナイカルバジンは*Salmonella* Enteritidisのコロニー形成又は排泄に全く影響しなかった」とありますが、原文のEFSA Journalのほうを見ますと、確かに「excretion」と書いてあって分かりにくいのですが、さらにもとの文献を見ますと、これはナイカルバジンを投与しても、鶏では*Salmonella* Enteritidisは病原菌なのですけれども、この菌のコロニー形成は、糞便中の菌数、いわゆる排菌数や排菌量には影響しなかったという意味ですので「排泄」ではなくて「排菌量」とか「排菌数」とするほうが分かりやすいかなと思いました。

○今井座長 今の点は「排菌数」に修正するというで承知しました。

○川本専門委員 それから、最後になりますが、26行目「抗細菌活性」ではなく、ここは「抗菌活性」としていただければと思います。

○今井座長 今のコメントに従って、事務局のほうでは修正をお願いいたします。

○川本専門委員 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、引き続き事務局のほうから説明をお願いしますでしょうか。

○菊池評価専門官 了解しました。

それでは、61、62ページ「国際機関等における評価」です。

こちらはJECFA、EFSA、FDA、APVMA、4つの機関の評価の概要を記載させていただきました。

JECFAについては、1970年、Tajimaが報告したラットにナイカルバジンを経口投与した発生毒性試験の知見を踏まえて、1998年に安全係数500をもちまして、ADIをゼロから400 μ g/kg 体重としました。

EFSAについては、2010年の評価では、JECFAの評価以降の知見を踏まえて検討しております。消費者は、ナイカルバジンではなくてDNCにばく露されるため、ナイカルバジンとしてのADIは消費者への安全性を反映しないとしていると。薬物動態試験結果等を踏まえて、ナイカルバジンの安全性評価はDNCについて考慮すべきとされました。2017年の評価では、DNCとHDPの混合物を用いたラットの52週間の慢性毒性試験のNOAELから不確定係数を100とし、DNC0.2mg/kg 体重、HDPを0.08mg/kg 体重としました。

FDAにつきましては、2018年の評価ではウサギの発生毒性試験のナイカルバジンのNOAELを30mg/kgを基にし、安全係数200として、ナイカルバジンのADIを200 μ g/kg 体重、休薬期間を5日間としました。

APVMについては、イヌの2年間慢性毒性試験結果から、NOAEL240mg/kg 体重を基に、ADIを2mg/kg 体重、休薬期間を4日としました。

最後に、食品健康影響評価も御説明してもよろしいでしょうか。

○今井座長 お問い合わせいたします。

○菊池評価専門官 それでは、63から65ページです。

こちらは事務局のほうで修正が入っておりますけれども、これまでの項目の修正内容を踏まえて修正させていただいたものです。

その中で、2日前にメールで送らせていただいた評価書案として、64ページの30、31行目に、ADIの設定について「体内動態試験、薬物動態試験、残留試験を踏まえて」という文言を追記させていただいております。

冒頭、机上配布資料1のハザードのところでも申し上げましたけれども、ヒトへの主なハザードは、ナイカルバジンではなくてDNCを対象とすべきであり、また、微生物学的な影響に関する調査結果は、抗菌活性はナイカルバジン、DNC及びHDP、いずれも抗菌活性が認められないことから、微生物学的ADIの特定は不要と考えられます。

結論としては、各種毒性試験のうち、DNC及びHDPについて最も低いNOAELであるラットを用いた52週間慢性毒性試験におけるDNC及びHDPの値を用い、不確定係数を100として、毒性学的ADIは、DNCについては0.2mg/kg 体重/day、HDPについては0.08mg/kg 体重/dayと設定しました。

最終的な結論でございますけれども、ヒトへの主なハザードは、ナイカルバジンではなく、その構成成分であるDNCであるから、このナイカルバジンのADIにつきましては、DNCとして0.2mg/kg 体重ということで設定するという結論です。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、順を追って確認してまいりたいと思っておりますけれども、まず、59ページの12行目、微生物学的影響に関しましては、結論的には、今、事務局から御説明がありましたように抗菌活性がないという結論なのですけれども、文章に関しましては、先ほど川本先生から修正の御指摘をいただいたところですが、追加の御発言がもしございましたら

お願いしたいと思えますけれども、いかがでしょうか。

よろしいでしょうか。

先に荒川先生、お願いできますか。

○荒川専門委員 ささいな点ですけれども、59ページの下から2行目の「MIC₅₀は>128」と書いてあるのですけれども、これは「128」の後に、表を見ればいいのですけれども、単位「 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 」をつけておいたほうがいいかなと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

確かに御指摘のとおりだと思います。事務局のほうで修正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 そうしましたら、代田先生、挙手いただいていたでしょうか。

○代田専門委員 先ほどウサギの発生毒性試験のところで、多葉化について中山先生からの御説明をいただいているところなのですけれども、結論としては、自然発生性の異常ではないかというお考えだったのででしょうか。そうだとしますと、この母動物への無毒性量は該当しないことになるかと思うのですが、もう一度確認させていただけますでしょうか。食品健康影響のところにもございますので、もう一度お願いいたします。すみません。

○今井座長 中山先生は、恐らくProminent lobulationの用語に関してのコメントをいただいたとあって、自然発生性のものかどうかというのは、試験の中身として御判断いただく必要があると思っているのですけれども、私のほうから質問で恐縮なのですけれども、見られたのは1例ですか。数例見られているのですか。

お願いいたします。

○代田専門委員 高用量群では「2匹(2/24)の肝臓に顕著な多葉化がみられた」と、58ページの6行目か7行目に記載されております。

○今井座長 こちら、所見の内容として、どうですか。複数例見られていて非常に判断が難しいと思うのですけれども、所見の性質として、生殖発生毒性試験的な観点から見て、どう判断するのか、御専門の先生に御判断いただいたほうが良いと思うのですけれども、いかがでしょうか。

お願いします。

○代田専門委員 これは母親なので、成獣に対する一般毒性学的な影響かなと思って私のほうで伺った次第です。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしますと、毒性としては見ないほうがよろしいですね。それが極めて自然だと思います。

そうしますと、この記載自体が削る必要を検討したいと思うのですけれども、削除しても大丈夫ですか。代田先生に繰り返しの質問になって申し訳ないですが、お願いいたします。

○代田専門委員 海外評価書では、たしかFDAとEFSAだと思いますが、この所見を採用して

いるのです。ということでも、削除するにしても、脚注などで理由を述べて削除する必要があるかと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

極めて分かりやすい適切な御回答をいただいたと思いますので、そうしましたら、事務局のほうで、そちらは脚注をつけるなど検討して修正をいただいて、最終的に代田先生を含めて各専門委員の方に御確認いただくという流れでいきたいと思えます。よろしく願います。

○菊池評価専門官 承知しました。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、微生物学的影響に関しましては、荒川先生も含めてコメントをいただいて、引き続き61ページの「国際機関等における評価」ですけれども、こちらは事前に御確認いただいて、修正などのコメントもなかったということですので、もしこの場で追加の御発言がなければ、さらに進んで63ページ、食品健康影響評価に入ってまいりたいと思えます。

こちらに関しては、事務局のほうでの赤字の修正は入っているのですが、重要なポイントとしては、本日、本専門調査会で冒頭から議論のポイントとなっておりましたDNCとしてADIの設定をするという部分は極めて重要なポイントになってくると思えます。

また、さらに先ほど親委員の吉田緑先生からも御指摘いただきましたように、DNC及びHDPの毒性の中身をきちんと意識しながらということ踏まえて改めて見ますと、64ページの33行目、34行目のところに、削除されている部分もございまして、HDPのほうがNOAELをベースにすると、0.08mg/kg 体重という値が設定されていて、一方、DNCは0.2であるということも踏まえた上で、事務局から追記がありますように、体内動態試験、薬物動態試験、残留試験を踏まえて、DNCを基に設定を考えていくという結論ですけれども、よろしいでしょうか。

○菊池評価専門官 座長、吉田委員からコメントがございまして。

○今井座長 お願いいたします。

○吉田（緑）委員 ここは評価をどう考えるかというのは重要なポイントなので、吉田の意見を申し上げます。

63ページですけれども、御提案なのですが、9行目から、今、今井座長がおっしゃったような重要なポイントが書いてある。そして、27行目から毒性のことが書いてあるのですが、御提案いたしましては、この後、31行目と32行目の間に、DNCの90日の試験での無毒性量は幾つだった。しかし、DNCについては、生殖発生毒性も長期の試験もデータはないということに記載して、DNCはどれも毒性は弱そうだけれども、それ以上のデータはないじゃないかということここをここにまず記載する。

そして、次の御提案といたしましては、64ページの8行目から9行目のところですが、ここは評価の方向性が記載されている部分です。そこにつきまして、この結論で私

はよろしいかと思うのですけれども、これに至った経緯、なぜDNCではないのか、DNC単独を使わなかったのかということ、生殖発生毒性及び長期の試験の結果がないので、ある意味では非常に保守的というか厳しく見積もってナイカルバジンにしたというようなことを記載しないと、読んでいる人は、最初に、63ページにある、なぜハザードとしてはDNCが主なのに、こういうことになってしまうのかなということが理解しづらいと思いましたので、2か所の追加の御提案、63ページの31行目から32行目にDNCの90日の試験の結果を出して、でも、長期や発生毒性はないよということを記載する。

そして、64ページの8行目から9行目のところには、「考えられた」のところ、DNCについては、毒性データが不足していることから、混合物の毒性試験で評価したのだということを記載することについて、御提案を申し上げます。

以上でございます。

○今井座長 再び大変重要なポイントを御指摘いただきました。ありがとうございます。

ただいまの内容に関しましては、本日御参加いただいている専門委員の先生方は誰も異論がないと思います。つきましては、具体的に非常に分かりやすく、どのように追記すべきかという形でのコメントいただきましたので、それに従って事務局のほうで文章をまず追記していただいて、細かい点になるかもしれませんが、それに対して必要に応じて専門委員のほうからコメントするという形で仕上げてまいりたいと思います。

吉田緑先生におかれましては、非常に重要なポイントの御指摘、ありがとうございます。

そうしましたら、ほぼ出尽くしていると思いますけれども、追加の御発言が先生方のほうからございますか。

よろしいでしょうか。

そうしましたら、結論のほうに進めさせていただきます。

まとめます。幾つかの確認事項及び評価書案の文言に修正あるいは追記がございますけれども、ナイカルバジンに係る食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、ナイカルバジンのADIについては、DNCとして0.2mg/kg 体重/日を採用することが適当であるということで、資料3を基に評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員には、必要に応じて御意見などをお伺いしたいと思いますし、また、文言の修正あるいは追記のあった評価書案について最終確認をお願いしたいと思いますので、よろしく願いいたします。事務局のほうでは作業をよろしく願いいたします。

○菊池評価専門官 座長、ありがとうございます。承知しました。

本日、御意見いただいた内容につきまして、座長、それから専門の先生方と相談しながら事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様に御確認をいただきたいと思っておりますので、どうぞよろしく願いいたします。

本件につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。

意見募集で寄せられた意見の対応については、事務局で内容取りまとめ、必要に応じて改めて調査会の先生方にお諮りしたいと思いますので、重ねてどうぞよろしくお願いいたします。

○今井座長 よろしく願いいたします。

それでは、議事の2番目「その他」に入らせていただきます。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○菊池評価専門官 事務局からは特にございません。

次回の調査会につきましては、先生方の日程調整がつき次第、改めて御連絡を差し上げたいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○今井座長 お願いいたします。

そうしましたら、次の私の発言で本会を締めさせていただきますけれども、締めた発言の後に、しばらく先生方におかれましてはこのままウェブ上にお残りいただければと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

そうしましたら、これで本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会いたします。どうもありがとうございました。

(了)