

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第180回議事録

1. 日時 令和4年9月22日（木）15:11～16:59

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- （1）飼料添加物（ギ酸）の食品健康影響評価について
- （2）対象外物質（次硝酸ビスマス）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）

赤沼専門委員、新井専門委員、荒川専門委員、井上専門委員、今田専門委員、川本専門委員、小林専門委員、高橋専門委員、中山専門委員、森田専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

今井専門参考人、山田専門参考人、山中専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、浅野委員

（事務局）

鋤柄局長、中次長、前間評価第二課長、一ノ瀬評価専門官、菊池評価専門官、古野評価専門官、中評価専門職、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4年9月22日現在）

資料2 （案）飼料添加物評価書 ギ酸を有効成分とする飼料添加物（水酸化ナトリウム混和製剤）

資料3 （案）対象外物質評価書 次硝酸ビスマス

参考資料1 飼料添加物評価書 ギ酸カルシウム

参考資料2 飼料添加物評価書 二ギ酸カリウム

6. 議事内容

○森田座長 定刻となりましたので、ただいまより第180回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

先ほどの179回と同様、ウェブ会議の形式で開催させていただきます。

植田専門委員と佐々木専門委員が御欠席で、11名の専門委員が御出席です。

また、専門参考人として今井専門参考人、山田専門参考人、山中専門参考人に御出席いただいています。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認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。

ただいま座長から御説明いただいたとおり、180回の調査会については、新型コロナウイルス感染症拡大予防の観点から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留意いただきたい事項は、先ほどの179回同様です。

なお、本調査会は非公開にて行います。

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（ギ酸）の食品健康影響評価について」と「対象外物質（次硝酸ビスマス）の食品健康影響評価について」と「その他」の3題です。

資料については、議事次第、議事次第に記載した資料1～3及び参考資料1と2、こちらは過去に食品安全委員会で評価を行ったギ酸塩の評価結果です。それから、机上配布資料が1種類、こちらは次硝酸ビスマスを有効成分とする牛の乳房注入剤に関する評価依頼であり、農水大臣から食品安全委員会委員長宛ての文書、3ページからは厚生労働省から食衛法に基づく、いわゆる対象外物質に関する評価依頼の文書です。

特に資料の不足等はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

以上でございます。

○森田座長 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」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 了解しました。御報告申し上げます。

議題（1）のギ酸につきまして、高橋専門委員より令和4年9月12日付で確認書の提出をいただき、本調査会の調査審議対象である品目の関係企業より過去3年間に試験費用を受領した旨、御報告がございました。

その他の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先生はいらっしゃいませんでした。

以上でございます。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの事務局からの報告を踏まえますと、高橋専門委員は本調査審議対象品目につ

いて、同委員会決定2の(1)に掲げる場合のうち、①に該当すると認められます。そのため、高橋専門委員は本調査会審議に参加しないということによろしいでしょうか。

また、それ以外の提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。ないようですね。

それでは、高橋専門委員には御退席をお願いしたいと思います。

(高橋専門委員退席)

○森田座長 それでは、議事の「飼料添加物(ギ酸)の食品健康影響評価について」に入らせていただきます。

事務局から説明をお願いいたします。

○菊池評価専門官 了解しました。

それでは、右肩に資料2と記載した資料、ギ酸を有効成分とする飼料添加物(水酸化ナトリウム混和製剤)に関する評価書案を御覧ください。

評価書案5ページから、概要のみ御説明させていただきます。

なお、本評価書案は2つのパートに分かれており、いわゆる成分の評価書、そして製剤の評価書です。

まず、事務局から、飼料添加物の概要から遺伝毒性まで御説明させていただきます。

5ページの1行目からです。評価対象飼料添加物の概要で、原料の有効成分はギ酸です。

29行目、原体混在物に関する情報です。ギ酸については成分規格(定量上ギ酸が98.0%以上)が設定されています。

それから、製剤に関する情報です。こちらは森田座長から御指示いただき修正しております。本製剤は、製造用のギ酸原体に50%水酸化ナトリウム水溶液をモル比としてギ酸5.4に対して1の割合で反応器内で混和して得られる液体です。

6ページ目の11行目です。賦形物質については、本製剤はギ酸61%、ギ酸ナトリウムを20.5%、水を18.5%含有します。

用途は、飼料の品質の低下の防止です。

対象飼料及び添加量としては、牛、馬、豚、鶏、うずらに対して、飼料にギ酸として0.5%以下添加します。

使用の目的及び使用状況です。国内では平成4年に飼料の品質の低下の防止を目的として飼料添加物の指定がなされました。水、アンモニア等と混和した製剤が既に使用されており、添加上限量は0.5%以下とされており、

また、ギ酸の類縁物質ギ酸カルシウム及び二ギ酸カルシウムについても飼料添加物に指定がなされており、両成分につきましては食品安全委員会で既に評価を行っております。

また、飼料添加物としてのギ酸ですが、具体的には牛の飼料である牧草等を乳酸発酵させたサイレージの品質維持を長期間保持するpHの調整剤であり、具体的には乳酸菌の発酵を促進するpH4.2以下を保つために添加します。効能がある一方で、皮膚や金属に対して腐食性があり、その取扱いに注意を要します。

7ページです。

本製剤はギ酸と水酸化ナトリウムを混和した製剤であり、既に使用が認められているギ酸とアンモニアを混和した製剤と同様、腐食性を緩和したものであり、畜産の現場において取扱いが容易になることが期待されています。

牛、豚、鶏用飼料及びサイレージの推奨添加量は0.3～0.5%です。

ギ酸は、海外では欧米等において牛、豚及び鶏用飼料への飼料添加物として広く使用が認められております。

今般、BASFジャパン株式会社から、農林水産省へギ酸を有効成分とする飼料添加物の指定について申請がなされたことに伴い、農水省から食品安全委員会に対して健康影響評価の要請がなされました。

7 ページ15行目、安全性に係る知見の概要を続けて御説明させていただきます。

まず、全体に係ることですが、本評価のターゲットはギ酸と設定し、本評価書案では二ギ酸カリウム及びギ酸カルシウムを用いた知見は、参考資料として整理させていただいております。

事前に先生方にこの件について照会させていただいたところ、座長から、ギ酸塩はいずれもギ酸イオンを生成し、吸収することから、記載の意義はあると考えます。参考とするかは要検討というコメントを頂戴しております。

続いて、23行目から体内動態試験です。生理的なpHにおいて、ギ酸は解離してギ酸イオン及び水素イオンに、ギ酸ナトリウムはギ酸イオン及びナトリウムイオンに解離し、体内ではイオンの形で吸収、循環します。生体内でギ酸は代謝により酸化され二酸化炭素分子となります。反すう動物においては、飼料添加物として摂取するギ酸の最大摂取量を大幅に上回る代謝速度で代謝されるとされています。

ギ酸は、主として肝臓と赤血球において葉酸依存性に代謝され、その速度は動物種差があります。代謝されなかったギ酸は尿、糞便又は呼気を介して体外に排出します。

次に、当初、残留試験の知見を記載しましたが、冒頭申し上げたように、前半に成分、後半に製剤の評価を行うという観点から、製剤に関する知見として後方に移動しました。

次に、8 ページ5 行目の遺伝毒性試験です。ギ酸の遺伝毒性試験結果を表1に記載しています。

森田座長と赤沼先生から、*in vitro*の2つ目の試験、DNA損傷試験につきましてコメントを頂戴しています。具体的なコメントについては、10ページの情報のカラムになります。これはRecアッセイでなくDNAの不活化試験であり、試験内容が不明のため、削除をしてはどうかというコメントを踏まえて削除させていただきました。

それから、8 ページの脚注1です。こちらは*in vitro*の1つ目の試験、復帰突然変異試験の説明ですが、こちらについては森田座長から、この試験結果について、大腸菌のフォワードミュレーションは1951年の試験の知見であることから、記載は適当ではないとのコメントいただき削除しております。

そして、9 ページになります。

染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、そして、*in vivo*の伴性劣性致死試験の知見を

記載させていただき、森田座長、赤沼先生からコメントを頂戴し、それぞれの修正案を記載しております。

また、表1の脚注は小文字でa、b、cで記載させていただきましたが、こちらについては、両先生から修正案を頂戴しております。具体的には10ページ目の上から3つ目のコラムからです。それぞれ注釈a、b、cの修正案を提示させていただきました。

遺伝毒性の結論は、10ページの3行目ですが、本調査会はギ酸を用いた*in vitro*における復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び姉妹染分体交換試験並びに*in vivo*の伴性劣勢致死試験の結果が陰性であったことから、ギ酸に遺伝毒性はないと判断したということです。

そして、11ページのなお書きとして記述があります。こちらは既に食品安全委員会で評価しているギ酸塩に関する遺伝毒性の結論です。こちらにつきまして、記載の要否について御検討くださいということを事前に先生方にコメントを募ったところ、座長から、これらギ酸塩はいずれもギ酸イオンを生成し、吸収されることから、記載の意義はあると考えますということでコメントを頂戴しており、それを踏まえて記載を残しております。

遺伝毒性まで以上でございます。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの説明について御意見、コメント等がありましたらお願いいたします。

まずは、6ページの使用目的及び使用状況についてコメント等はございませんでしょうか。

私のほうから書きぶりで1点ございまして、35行目、飼料添加物としてのギ酸は云々、その一方、皮膚や金属に対して腐食性があり、取扱いに注意を要する。その次に、7ページ目に「本製剤は」と続いているわけですけれども、この部分はギ酸そのものについてまず書いた後に、飼料添加物としてのギ酸について記すというほうが内容的に非常に分かりやすいかなと感じました。

ですので、35行目以降は、まず、ギ酸は皮膚や金属に対して腐食性があり、取扱いに注意を要する。一方、飼料添加物としてのギ酸は、牛の飼料である牧草等を乳酸発酵させたサイレージの品質維持を長期間可能とするpH調整剤である。本製剤はギ酸と水酸化ナトリウムを混和した製剤でと続けるのが分かりやすいのではないかなと思っています。

基本的に書いてある内容は一緒ですので、この部分は事務局に変更していただければと思います。

○菊池評価専門官 了解しました。

○森田座長 続きまして、7ページ15行目から安全性に係る知見の概要ということで、体内動態試験までについてコメント等はございませんでしょうか。

特にないようですね。

では、続きまして、遺伝毒性試験の審議に入りたいと思います。

幾つか内容についての修正を、赤沼先生を含め、いただいております。

2番目の試験です。事務局案でDNA損傷試験(Recアッセイ)と書いた試験というのは、

Recアッセイ試験ではなくDNA不活化試験ということで、しかも、規制要件試験ではなく内容もよく分からないということで、これは削除したほうがいいということで、お二人の先生、私を含めまして、赤沼先生からも同意をいただいています。

内容の書きぶりについては、基本的に赤沼先生の書きぶりに合わせたので私はいいかなと思っています。例えば8ページ目です。チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験ですけれども、私としてはHPRT座位と書きましたけれども、赤沼先生はHPRT遺伝子ということで、最近はOECDのテストガイドラインでもHPRT geneという表現をしていますので、こちらのほうがいいかなと思っています。昔はHPRT locusという表記が多かったのですけれども、最近はgeneという書き方で統一されているようですので、HPRT遺伝子でいいかなと思います。

9ページの表ですけれども、これも基本的に赤沼先生の書きぶりに合わせて修正したいと思っています。

続きまして、注釈ですけれども、ここも赤沼先生の記載が短くてコンパクトにまとめられていますので、その表記に合わせた形で修正したいと思います。

ただ、10ページの下から2つ目のボックスです。赤沼先生の記載で10 mM投与時のみでとなっているのは、10 mM処理時のみでという形ですね。

あと、「ECHAは」となっていますけれども、これは実際はECHAが評価しているわけではなくて、ECHAに申請した申請者の記載ですので、ここは「ECHAは」ではなくて「ECHAへの申請者は」というのが正しい表記になるかと思っています。

続いて、その下の行です。「pH変化に起因する細胞毒性によるものであり」と、細胞毒性も確かにあるのですけれども、細胞毒性だけではなくて低pHそのものが影響を与えていると解釈されていますので、「細胞毒性による」という部分を削除いただければいいかなと思います。

そのほか、遺伝毒性につきまして追加のコメント等がありますでしょうか。

赤沼先生、お願いいたします。

○赤沼専門委員 注釈 a の記載についてですが、私の案が「処理開始のpHが6より低い」となっていますが、これは正確には約6又はそれ以下ということで、少し間違いがありますので、森田先生の案を参考にして、もう少しコンパクトにするのがいいのではないかと思います。

○森田座長 ありがとうございます。

それでは、今のところの表記をより正確な形に直した形で、再度遺伝毒性の先生方には確認を求める形で修正したいと思います。

そのほか、コメントはございませんでしょうか。

ないようですね。

それでは、続いて事務局から説明をお願いいたします。

○菊池評価専門官 了解しました。

それでは、11ページの8行目、急性毒性試験から国際機関における評価まで御説明をさ

させていただきます。

急性毒性試験は、ギ酸の急性毒性試験の結果を表2に、また、参考資料として二ギ酸及びギ酸ナトリウムの急性毒性結果を表3に示しました。

事務局より、先生方に二ギ酸カリウムの知見の記載の要否について事前に御質問させていただき、座長から記載は必要というコメントを頂戴し、このようになっております。

また、冒頭に申し上げた評価のターゲットをギ酸と整理したので、ギ酸ナトリウムもそれを踏まえて表2から表3に移動させていただきました。

では、次に12ページの3行目、亜急性毒性試験です。

こちらは4つの試験結果を記載させていただいております。事務局より四角囲みに記載をさせていただきましたが、(1)～(4)の試験について、使用動物や試験内容の詳細が一部不明の試験です。これらは参考資料とすべきか本資料とすべきかについて御審議いただければと思います。

1つ目の試験です。11～17週間の亜急性毒性試験ら、ラットにギ酸を飲水投与した知見です。こちらは雌雄及び使用系統が不明の試験でした。

こちらの試験については、13ページの冒頭の四角囲み、座長からいただいた御指摘を踏まえて対応をさせていただきました。

具体的には12ページの21行目、「正常値」を「陰性対照値」に、また、次の「56又は58%低下」につきましては、こちらの原典は1921年の論文であり、内容が確認できませんでした。そのため、現時点では表記を残しております。

それから、「各器官の消化及び酸塩基平衡の異常失宜が要因」の「各器官の消化」について意味が不明、また、「失宜」を平易な表現にしたほうが良いということで、それを踏まえて修正を行いました。

また、赤沼先生から、24行目、体重増加量の減少の要因は、当初の案は「嗜好性の変化だけでなく」でしたが、「食欲減退」が適当というコメントを頂戴し、修正しました。

また、24～26行目はIPAの原文を踏まえて修正を加えております。ギ酸による消化系への局所的な影響及び酸塩基平衡の「失宜」を「異常」に変え、その異常が要因であるとしております。

続いて、13ページの2行目です。7日間の亜急性毒性試験、ラットにギ酸を飲水投与した試験です。こちらは参考資料としましたが、冒頭で御審議いただきたいと申し上げたのですが、先生方に送らせていただく時点では参考資料としました。

こちらについて、座長からコメント頂戴しております。10行目からの四角囲みです。器官重量を含む他の項目への影響はどうだったのですか。また、井上先生から、NOAEL/LOAELを設定できなかった理由を明記すべきというコメントを頂戴し、それを踏まえて対応しました。器官重量等の所見については、原典を確認しても追えなかったため、削除させていただきました。

また、NOAEL及びLOAELの算定ができなかった理由について、こちらは赤沼先生からもコメントを頂戴しておりますが、本試験の詳細が不明だったため、または試験内容が適切

でないことから判断ができなかった、又は得られなかったと記載をさせてしております。

また、12行目からは5～6週間の亜急性の毒性試験です。

こちらは赤沼先生、井上先生からコメントを頂戴して、修正案を併記しております。投与群の体重に関する考察について追記、あとはNOAEL/LOAELを設定できない理由を付記しました。

同様の修正を次の4番目の試験、豚を用いた35日間亜急性毒性試験でも行いました。

それから、14ページの10行目です。こちら先ほどと同じように既に食品安全委員会で評価した二ギ酸カリウム及びギ酸カルシウムの知見を記載しました。こちらの記載の要否については、事前に先生方に御照会させていただいたところ、座長より記載が必要というコメントを頂戴しました。

それから、言い忘れしました。すみません。14ページの3行目、こちらの試験に用いた「哺乳子」と書いてありますが、過去の評価書を確認させていただき、「哺乳子豚」に変更させていただければと思います。

続いて、14ページ16行目から慢性毒性・発がん性試験です。

この項目については、ギ酸を用いた知見は提出されておられません。既に評価した結果を踏まえて記載をしております。結果は、投与に起因する影響はみられず、発がん性がないことを確認されているということです。

14ページ22行目、80週間マウスに二ギ酸カリウムを投与した試験です。

こちらについて、井上先生、中山先生、座長から修正のコメントを頂戴しました。

27行目からです。井上先生からの御指摘を踏まえて修正を加えております。具体的なコメントについては15ページの3行目からの四角囲みに記載しました。

まず、14ページの27～28行目ですが、対照群にもgrade 1の病変が認められていたため、高用量群の発生数及び程度の増加を追記しました。

そして、29行目から31行目です。元の文章だとこの試験は腫瘍の発生がなかったように見えるため、ECHAの参照資料の事実を踏まえて修正しました。

それから、15ページの5行目から52週間の投与試験です。

こちら先生方からコメントを頂戴して修正を加えました。

12行目、13行目につきましては、今井先生からコメントを頂戴しまして、胃壁の肥厚、病理組織学的に境界縁の胃粘膜の基底細胞や腺胃の腺窩上皮の過形成がみられたと修正しました。

続きまして、16ページの生殖発生毒性試験です。こちらの項目では、いずれもギ酸以外のギ酸塩を被験物質として用いた試験であることから、参考資料と整理にさせていただきました。小林先生、赤沼先生、森田座長からコメントを頂戴し、修正を加えております。それから、16ページの34行目、3番目の試験、発生毒性試験です。妊娠ウサギ（ヒマラヤン種、25羽／群）とありますが、25匹の誤りです。修正をさせていただきます。

それから、17ページ目です。

17ページ、4番目の試験は二ギ酸カリウムを豚に投与した試験で、5番目も同じです。

27行目からは、飼料添加物評価書「ギ酸カルシウム」によれば、ギ酸カルシウムを投与した5世代の繁殖毒性試験が実施されており、生殖発生毒性は認められなかったことが確認されているという文章を原案で記載させていただき、その記載の要否について先生方に確認したところ、小林先生から、試験が実施された時代も古く、参考資料のままでいいと思います。座長からは、上記程度の内容に乏しい記載なら不要と考えますというコメントを頂戴しております。

取りあえずここまでで説明を切りたいと思います。

○森田座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの説明について審議を進めたいと思います。

11ページの「3. 急性毒性試験」からになります。

まず、この急性毒性試験についてコメント等はございますか。

特段ないようですね。

続きまして「4. 亜急性毒性試験」、12ページからになります。

まず1つ目は(1)の11~17週間亜急性毒性試験、これはギ酸を用いた飲水投与試験ですけれども、原案ではこれが唯一参考資料とはなっていませんが、これを参考資料とすべきかどうかについて審議したいと思います。

一つには、内容が非常に不明確なところがある中でNOAEL、LOAELというものを算定しているところが懸念材料です。

どなたか御意見等はございませんでしょうか。

現状では特段ないようですね。

これは参考資料としなくてもよろしいですね。通常の資料として用いることを了解いただけますでしょうか。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 唯一の試験ということなので、不十分な点がありますが、参考ではなく普通に扱うということでも仕方ないのかなと思って拝見していました。

扱いとは別なのですけれども、21行目の「陰性対照値に比べ」というところなのですが、動物試験であまり陰性対照と言わないように思って、もしかしたら無処置対照群の値のことかなと思っているのと、非常にマイナーなことなのですが、24行目の「ギ酸による消化系への」というところ、「ギ酸による消化器系への」と「消化器」としたほうがいいかなと思いました。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

確かに陰性対照値というコメントを私にしたのですけれども、確かに陰性対照というのはおかしいですね。無処置対照とかかもしれないし、背景データかもしれませんが、これは事務局に確認いただいて、正しい表記にさせていただければと思います。

あと、24行目、ただいま井上先生から御指摘のあった「消化器系」というのは、加えるようにしたいと思います。

あと、8行目ですか。飲水の「水」が抜けているので、「飲水投与」という形にしていただければと思います。

もう一つは、参考資料としない、いわゆる正資料とするという形ですけれども、そうした場合に、19行目、「報告書は」となっているような書きぶりについてどうでしょうか。食品安全委員会としてどうかというような記載をどこかでする必要があるかどうかということなのですが、この部分はすぐにコメントは出ないかと思うのですが、「報告書は」という書きぶりがもちろんあっていいのですけれども、例えばNOAEL、LOAELについて食品安全委員会、この肥料・飼料専門調査会ではそれに同意したような書きぶりがあったほうがいいかなと。通常の書きぶりかなと思うのですが、そういった追記について、どういうふうに判断されますか。コメント等がございましたらお願いいたします。

浅野先生、お願いします。

○浅野委員 御議論ありがとうございます。

なかなかデータがプアなところで、的確な判断していただいて、先生方には大変御苦労いただき、ありがとうございます。

ここの試験に関しましては、試験内容として毒性が判断、結論できるとしていただきましたので、先ほど森田先生から御指摘がありましたように、19行目の「報告書は」はあってもいいのですけれども、最終的に本調査会で結論されたということで、22行目、「これらの結果から明確でない点はあるが」の次に「肥料・飼料等専門調査会では」という言葉を入れていただけると幸いです。どうもありがとうございます。

○森田座長 ありがとうございます。非常に簡単ですが、筋の通る提案だと思います。

では、そのような形で進めたいと思います。

続きまして、13ページの2行目からの7日間亜急性毒性試験、井上先生と赤沼先生に修正案をいただいております。今、両方が併記した形になってはいますが、事務局のほうで最近の書きぶりを確認いただいて、どちらでもいいと思うのですが、修正願えればと思います。

12行目からの5～6週間、急性毒性試験も同様ですね。ここの部分も最近の書きぶりに合わせて修正願えればと思います。

14ページに行きまして、これは「哺乳子」というのを「哺乳子豚」とするということです。

ほかに13ページ、14ページの亜急性毒性試験等についてコメント等はございませんでしょうか。

特段ないようですね。

続きまして、14ページ16行目、慢性毒性・発がん性試験に移りたいと思います。

22行目からの80週間投与試験でございますけれども、ここも井上先生等に御修文いただいております。

14ページの80週間投与試験についてコメント等はございませんでしょうか。

井上先生、何か追加でコメント等はございますか。

○井上専門委員 特にはないです。大丈夫です。

○森田座長 ありがとうございます。

続きまして、15ページの5行目から52週間投与試験、これは中山先生、今井先生に御承認いただいている形になってはいますが、この試験についてコメント等はございますか。

今井先生、お願いいたします。

○今井専門参考人 今井です。

今、御説明いただいた12行目のところ、少し病理の所見を追記したのですが、12行目の「病理組織学的に境界縁の」の次の「胃粘膜の」という4文字は少し余計でしたので、削除を御検討いただければと思います。申し訳ありません。よろしくお願いいたします。

○森田座長 ちょっと聞き取りづらいところがあったので確認なのですが、12行目ということですか。

○今井専門参考人 12行目に「病理組織学的に境界縁の胃粘膜の」と赤字で記載されていますけれども、最後の「胃粘膜の」という4文字が上の関係から言うと少し余分でしたので、もしよろしければ削除していただければと思います。お願いいたします。

○森田座長 分かりました。「境界縁の基底細胞や」と続ければいいということですね。ありがとうございます。

この10行目から12行目に関しまして、編集上の記載整備といたしましてはちょっとありまして、10行目のおしまいのところ「高用量（2,000 mg/kg体重/日）投与群で体重の低下がみられた。剖検では高用量群投与群で」となっているのですが、ここの部分は2,000 mg/kg体重/日というのも表に持ってくれば話がシンプルになるので、10行目の最後、「高用量群」を削除して、2,000 mg/kg体重/日投与群で体重の低下がみられ、剖検では胃壁の肥厚云々と変えればすっきりすると感じましたので、そのように事務局は修正をお願いいたします。

○菊池評価専門官 了解です。

○森田座長 続いて17行目、104週間投与試験です。

この点につきまして、何かコメント等はございますか。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 試験の内容の話ではないのですが、さきに見た5行目の52週間投与試験も、今見ている104週間の投与試験も、最後に「報告者は」という形で主語が報告者になっているので、さっき浅野先生や森田先生がおっしゃったとおり、この調査会の判断を書かなくてはいけないのかなと思ったのでコメントさせていただきました。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

先ほどのギ酸そのものときは参考資料としなかったということで、食品安全委員会としてのコメントを記載しましたが、ここは参考資料ということなので、「報告者は」とい

う書き方でも許容されているということなので、そのままにしたいと思えますけれども、いかがでしょうか。

ありがとうございます。

お願いします。

○浅野委員 補足させてください。

食安委の浅野です。どうもありがとうございます。

基本的に参考資料という判定をしていただいた場合には、その試験に関しましては調査会では結論は出さない。ただし、参考資料として見られている所見とかがまさに参考になるので記載しているということで、判断はあくまで報告者になると思います。

ですから、先ほどの場合は参考資料を抜いていただいて、食安委としてもこれは判断できるという評価にさせていただきましたので、結論として書いたという次第です。ありがとうございます。

○井上専門委員 ありがとうございます。

○森田座長 ありがとうございます。

では、続きまして16ページ、生殖発生毒性試験についてコメント等はございませんでしょうか。

ないようですね。

16ページの一番下のウサギのところも「羽」ではなくて「匹」に。

小林先生、お願いいたします。

○小林専門委員 すみません、遅れました。小林です。

6の(1)、(2)ですけれども、文言について事務局のほうで過去のものに統一していただければと思いました。特に繁殖能ですとか23行目の生殖性、この言葉は生物学用語とか、毒性の用語では生殖性というのは聞かないので、消させていただきました。

あと、26行目の胎盤重量はいいのですが、胎児重量と言うよりも胎児体重のほうがいいと思いましたので、ほかの部分も含めて統一していただければと思います。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。一般的により適切な表現に変えてくださったということですね。

では、16ページは終了したということで、17ページにかけてコメント等はございますか。

小林先生、お願いいたします。

○小林専門委員 29行の下の四角の部分です。【事務局より】とありまして、ギ酸カルシウムに関してどうするかというところで、私、コメントに(5)の文献を残すかどうかというところを書いてしまって、参考資料のままで本資料にしなくていいというようなことを書いてしまいましたけれども、森田先生の御意見のように、27行目から29行目にかけてギ酸カルシウムに関することはどうなのかということに対してお答えしなくてはいけないと思っていまして、それは参考資料を見ますと、5世代に関するデータはあまり細かいデータがないというところで、森田先生のおっしゃるとおりに、ギ酸カルシウムに関しては

削除というのもありなのかなと思いました。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

このところは、私自身は最初、内容が乏しいから要らないかなと思っていたのですが、これまでの他の試験に関しましては、それぞれ食安委が過去に評価したものを簡潔にこういうことだったと書いているという観点から、残しておいてもいいのかなというのが現在の私の考えです。

この27行目から29行目に関して、記載を残すかどうかについて御議論いただければと思います。どうでしょうか。このまま残しておいてもよろしいでしょうか。

特段反対の意見がないので、残させていただきます。ありがとうございます。

では、事務局、続きまして18ページ目から説明をお願いいたします。

○菊池評価専門官 了解しました。

それでは、18ページの5行目から残留試験です。原案では冒頭に記載させていただきましたが、製剤の評価という観点からこちらに移動させていただきました。

内容につきまして、井上先生から、経口投与の濃度について確認可能であれば記載したほうがいいとのコメントを頂戴しましたので、原典を確認し、8行目、経口投与（二ギ酸カリウムを飼料に6%投与）という文言を追記しました。

それから、14行目から対象動物における安全性に関する知見です。本製剤を用いた安全性に関する試験が実施されておきませんが、評価要請者からギ酸を対象家畜に投与した知見が提出されましたので、ここに記載するとともに、過去にギ酸塩の評価を行った際の試験結果も記載させていただきました。

1つ目の試験、牛を用いた安全性試験です。

23行目の4x2x2要因配置法に関しまして、井上先生からコメントを頂戴しております。コメントの内容は、その次の19ページの5行目の四角囲みです。この方法はどのようなものか、脚注等に記載をしてはどうかとご提案いただき、事務局で調べ、脚注17として追記させていただきました。

それから、19ページです。同じく牛にギ酸を投与した試験ですが、こちらは座長から、19ページの12行目の「平均増体量」に関して、「体重増加量」としてはどうかというコメントを頂戴し、原典等を確認して「体重増加量」に修正しました。

それから、20ページ目、豚を用いた安全性試験です。この知見については、赤沼先生から、発育低下の所見に関しては有意な変化ではないので、削除してはどうかとコメントを頂戴し、削除させていただきました。

それから、ほかの試験について、中山先生、井上先生、赤沼先生、森田座長からコメントを頂戴し、修文を加えております。

20ページの24行目から、鶏を用いた安全性試験の記載については、中山先生から一部文言の内容について理解が不能とのコメント、井上先生からは、21ページになりますけれども、コメントには21～24行目と書いておりますけれども、今の記載だと3～6行目です。

平均増体重量等の有意な低下について記載がありますが、これらの所見は投与による異常所見とはしないでしょうかとのコメントを頂戴し、事務局で原典を踏まえて記載内容を整理するとともに、体重増加量等の有意な変化については毒性所見としないことを確認し、その理由を追記させていただいております。

それから、21ページの18行目、賦形物質等の安全性に関する知見です。こちらは賦形物の一つ、ナトリウムに関して、評価要請者から提出された抄録から文言を転記させていただきました。

結論としては28行目、本製剤の含有成分は、食品を介して摂取した場合における人への健康影響は無視できる程度と考えたということです。

それから、22ページ2行目、その他の試験でウサギの皮膚刺激性／腐食性試験、ウサギの眼腐食性／刺激性試験の2つの試験を記載させていただいております。

こちらは赤沼先生、森田座長からコメントを頂戴し、修文を加えております。

まず1つ目の試験、OECDガイドライン、原案では402ですが、皮膚刺激性試験は404ですので、404と修文を加えております。

それから、22ページの5行目から14行目については、赤沼先生から修文案を頂戴し、ここに記載させていただきました。

それから、ウサギの眼腐食性／刺激性試験について、こちらにもコメントを踏まえて修文を加えております。

それから、23ページ目です。ヒトにおける知見です。4週間経口投与した知見、治療投与したもの、経口摂取したもの、3つの知見を記載させていただいております。

3番目の経口摂取ですが、井上先生から、事故あるいは意図的な摂取による情報なので、「投与」でなく「摂取」がよいと思います。また、項目名に「急性」を追記してもよいと思いますとのコメントをいただき、「急性」を追記させていただきました。

また、森田先生から、23ページの17～18行目ですが、30～45 gを経口摂取した事例6例のそれぞれの所見に関して御質問いただきました。具体的なコメントは、26行目以降の四角囲みですが、6例中残り1例はどういうものかということです。残り1例は、全6例が吐血・肝障害がという記載が原文に記載しておりますので、そのように認識しております。

それから、(3)の試験ですが、もともと(3)、(4)に分けて記載していましたが、同じ文献の報告のため、まとめるとともに摂取量の低い順に事例を記載整備しました。また、本事例は英国の中毒情報センターに集められた事故又は自殺企図により摂取した事例であることを確認し、それを踏まえて修文を加えました。

それから、24ページの3行目から国際機関等における評価です。JECFA、欧州、米国における評価結果を記載しました。

2つ目の欧州における評価は、EFSAが全動物種の飼料、飲料の保存量及びサイレージ添加剤として基準濃度内、こちらは原案では12,000 mg/kg完全飼料とありましたが、森田座長からg/kg表記が見やすいというコメントを頂戴し、12 g/kgに修文しております。ほかの値についても同じようにしております。なお、12 g/kgは、重量%濃度に換算すると

大体1.2%です。それから、12行目です。「食品としての投与動物を介して人の健康に著しい影響を与えない」という修文案をここに提示しておりますが、こちらは意味が通らないので、「投与動物由来の食品を介して人の健康に著しい影響を与えない」ということで修正させていただければと思います。

それから、20行目、ECの知見です。全動物種への飼料添加物としてのギ酸は上限10,000 mg/kg、こちらは先ほどの座長から御指摘を踏まえれば、10 g/kgに修正します。完全飼料での添加が認められています。

それから、米国における評価については、ギ酸は飼料の保存料及びpH調整剤としての添加が認められており、豚及び鶏の飲料及び飲水への直接投与上限量は1.2%とされている。また、食品の添加あるいは食品としての接触物としての評価はGRASとしているという結論でした。

一旦ここで説明を止めます。

○森田座長 ありがとうございます。

では、18ページの残留試験から議論を進めたいと思います。

「7. 残留試験」につきましてコメント等はございますか。

特段ないようですね。

では、続きまして8. 安全性に関する知見ということで、まず18ページ18行目からの安全性試験（牛）につきまして、井上先生のコメントに基づいて、23行目にあります4x2x2についての説明を欄外に記載させていただくという修正が施されています。

そのほか、（1）の安全性試験についてコメント等はございますか。

特段ないようですね。

では、続きまして19ページに行きまして、7行目の（2）の安全性試験についてコメント等はございますか。

山中先生、お願いいたします。

○山中専門参考人 細かいことなのですが、森田座長から「平均増体量」というのを「体重増加量」と直していただいているのですけれども、元を見ると、average daily gainということで、これは畜産分野だと平均増体量というのです。ただ、この評価書の場合に一般の方が分かりにくいということであれば、こういうふうに直すということはやぶさかではありません。

○森田座長 ありがとうございます。分野によって使われている用語が微妙に違うということですね。

この用語についてのこの評価書での書き方、どうでしょうか。

新井先生、お願いします。

○新井専門委員 畜産的には普通、牛の場合は体重が増えていくことは、先ほど山中先生が言われたように、平均増体量という言い方が一般的なのですけれども、一般の市民の方から見てそれが分かりやすいかなという視点でいうと、体重増加量のほうが分かりやすいのかもしれないね。ただ、牛の場合は平均増体量という言葉が通常使われる用語なので、

どちらがいいのかなというところは考えるところではあるのですが、体重増加量でもいいと思います。

○森田座長 ありがとうございます。

私のコメントが19行目より下のところに括弧書きであるのですが、次のページでは平均増体量としていますがというのがありますが、ここは平均増体量ではなくて平均増体重だったのです。そういうのもあって、体重増加量とするのがいいのではないかなというコメントをさせていただいた次第です。平均増体量と平均増体重というのは恐らく同じことを意図しているのだろうとは感じた次第です。

今の山中先生と新井先生のコメントをお聞きして、対応としては2つあるかなと私自身は今、感じています。それは、一つは体重増加量という言葉に統一して記載する。もう一つは、どちらが先がいいかは分からないのですが、平均増体量と書いた後に括弧して体重増加量として、あとは体重増加量とする。ややこしくはなりますけれども、その点、こういった表記がいいか、御意見はございませんでしょうか。

山中先生、お願いいたします。

○山中専門参考人 参照1では平均増体量と書いてあります。ですので、森田先生がおっしゃるように（体重増加量）、その後はずっと体重増加量でよろしいのではないかと思います。

○森田座長 ありがとうございます。

今井先生、お願いいたします。

○今井専門参考人 専門ではないところで発言をするのもどうかと思ったのですが、今、この言葉に迷う背景が、恐らく牛の安全性試験の中でここまで詳しく書かないことが多くて、それで、初めてかどうかは分からないのですが、体重増加量あるいは平均増体量という言葉が出てきて、苦慮しているというところだと理解しているのですが、その背景として、実験動物というか安全性の試験のところでも嗜好性が変わったりなどして、摂餌量が減ったり、体重増加量が減ったりということがあったので、こういった感じであえて書いているのかなと理解しました。

今、議論があったように、用語については、最初に私が思いましたのは、安全性試験の中ですので、畜産学分野で通常用いられている用語を使われるのもいいのかなと思いましたが、今、御専門の先生方から大衆が分かるようなほうが分かりやすければそれでよいと言われましたので、そこに関しては特に結論に至るような意見を私は持ち合わせていません。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

どうでしょうか。

浅野先生、お願いいたします。

○浅野委員 食安委の浅野です。

先生方、御議論ありがとうございます。

御提案なのですけれども、毒性試験の場合ですと体重増加量、また、体重増加抑制というような言葉が一般的に使われますので、畜産の世界では平均増体量という言葉が出てきました。なので、先ほど森田先生から御提案がありましたように、体重増加量（平均増体量）として、以後、統一した記述を畜産関係の動物を用いた試験では使うというのはいかがでしょうか。よろしく申し上げます。

○森田座長 ありがとうございます。

川本先生、お願いいたします。

○川本座長代理 これは、普通に意味としては1日当たりの平均増体量なのですが、計算の仕方がもともとそうなので、それをそのまま正しく書くというほうがいいのではないかなと思ったのですけれども、増体量と単純に言うといろいろな計算の仕方になると思うのですが、これはaverage daily gainなので、1日当たりの平均増体量という言い方が一番正しいのかなと思うのですけれども、いかがでしょうか。これだとやはり冗長な感じなのでしょう。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの御意見に関しまして、コメント等はございますか。

正しい表記は1日平均増体量という御指摘だったと思います。

現状では、一つの提案としては、体重増加量の後にこの中で使われている体重増加量という意味は1日平均増体量であるという形を括弧して書くということになるかと思っておりますけれども、今の私の提案でいかがでしょうか。

ありがとうございます。では、畜産関係の用語ということもありますので、それと一般の人にも分かりやすいということも踏まえて、体重増加量（1日平均増体量）ということでは進めさせていただきたいと思っております。どうもありがとうございます。

続いて20ページ、(3)安全性試験から始まるもので、(3)、(4)、(5)、いろいろ修正をいただいております。ありがとうございます。

ここにつきまして、コメント等はございますか。21ページ目の真ん中までも含めてですけれども、御意見等はございますか。

特段ないようですね。

では、事務局に取りまとめていただいた修正案の形で進めさせていただきたいと思っております。

続きまして、21ページ18行目からです。賦形物質等の安全性に関する情報ということでございます。ここは特段ないという理解でいいかと思っております。

22ページです。その他の試験ということで皮膚刺激性試験と眼の刺激性試験ですけれども、これについてコメント等はございますか。

赤沼先生、お願いいたします。

○赤沼専門委員 私が修文させていただいた(1)のウサギの皮膚刺激性／腐食性試験は、ほかの試験と比べてかなり長くて細かい記述をしていますので、もう少し記載を整理してコンパクトにしたいと思っております。事務局と相談させていただきます。

○森田座長 ありがとうございます。では、事務局と相談されて、コンパクトな形でまとめていただければと思います。

あと、私が1つ気になったのは、13行目、14行目にGHS区分が書いてあることなのですが、ここにもGHSの分類が出てくるのも結構唐突なので、ここはなくてもいいかなと思います。

続いて14行目、皮膚腐食性を示さなかったが、皮膚刺激性を有すると判断されたというのちょっと冗長なので、その部分も削っていただいて、どちらにしてもここはコンパクトにまとめるということなのですが、現状の修正といたしましては、13行目の最後からは「と算出され、皮膚刺激性を有すると判断された」という形で進めていただければと思います。最終的にはコンパクトな表現で事務局等を含めて作文していただければと思います。

この刺激性関係のところ、ほかにコメント等はございますか。

特段ないようですね。

では、続きまして23ページ、ヒトにおける知見に移りたいと思います。

ここも様々な修正を中山先生、井上先生、赤沼先生を含めていただいております。

この項目につきまして、コメント等はございますか。

特段ないようですね。

では、今の事務局の修正案の形で進めていきたいと思います。

24ページ目、国際機関等における評価に移りたいと思います。

事務局からの説明では、12行目、「食品としての投与動物を介して」というところを「投与動物由来の食品を介して」と分かりやすく修正するというところでございました。

あと、20行目、最後のところの10,000 mg/kgを上記の修正に合わせて10 g/kgとすることとございました。

そのほか、この国際機関等における評価の記載について、コメント等はございますか。

特段ないようですね。

では、新たな修正を踏まえて、ここの部分は事務局の提案に対応したいと思います。

最後のところ、事務局、説明をお願いいたします。

○菊池評価専門官 それでは、25ページの1行目から食品健康影響評価です。

サイレージのpHの調整剤であるギ酸を有効成分とする添加物について、今回評価を実施しました。

体内動態に関する知見を5行目以降に記載しております。

10行目から12行目について、事務局から文章を追記しました。「以上のことから、動物に投与されたギ酸は速やかに代謝・排泄され、生体内には蓄積されず、人が飼料添加物由来のギ酸は食品を介して過剰に摂取することはないと考えた」ということですが、こちらは体内動態試験の知見を踏まえて、また、他の評価書の書きぶりも参考にして追記しております。

修正なのですが、10行目の冒頭、「以上のことから」という文言がございしますが、こち

らは34行目と重複しており、かつ「以上のことから」というのは最終的な結論を述べる前に使うことが多いので、過去の評価書を踏まえて「したがって」という文言に変更させていただければと思います。

ギ酸は解離して、ギ酸イオン等になり代謝して、最終的には二酸化炭素に、分解されなかったものは尿、糞便、呼気中で排泄されている知見があるため、それらの知見を踏まえて、このように10行目から12行目に総括する文章を追記させていただきました。

それから、14～17行目です。こちらは先ほど御審議いただいた遺伝毒性の結論の内容を転記させていただきました。

次に、19～20行目です。こちらは亜急性毒性試験、生殖発生毒性試験の結論を記載しておりますが、先ほど亜急性毒性試験のところで1つ目の試験は参考資料としないという御判断を頂戴いたしましたので、本日は修正案を御提示できないのですが、11～17週間ラットにギ酸を飲水投与した亜急性毒性試験を本試験として調査会としても見解を示すということになりましたので、こちらの書きぶりについて後日御相談させていただければと考えております。

それから、22～24行目については、本製剤ではありませんが、ギ酸又は二ギ酸カリウムを対象動物に投与した安全性試験では、添加上限量以上の量は投与してもおおむね家畜における異常所見は見られなかった。また、本製剤の含有成分は食品を介して摂取した場合における人への健康影響は無視できる程度と考えた。

そして、29～32行目は食品安全委員会で過去に評価した2つの成分の結論を記載し、最終的に、以上のことから、本調査会は、本製剤は飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人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結論づけることができると考えております。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

では、25ページ、食品健康影響評価につきまして議論を進めたいと思います。

事務局からは、10行目、「以上のことから」を「したがって」に修正するという事。

あと、19行目、ギ酸を用いた亜急性毒性試験は参考資料とはしないということですので、これにつきましては何らかの所見に関する記述を記載するという事でございます。

ほかにこの25ページの食品健康影響評価につきましてコメント等はございますか。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 内容的なことではなくて、日本語の話なのですが、11行目に赤で記載していただいたところで、「人が飼料添加物由来の」というところについて、ちょっと日本語がおかしいので、「人が食品を介して飼料添加物由来のギ酸を過剰に摂取することはない」のほうがベターかなと思って拝読しました。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。おっしゃるとおりですので、そのように修正していただきたいと思います。

ほかにコメントはございますか。

今井先生、お願いいたします。

○今井専門参考人 25ページではなくて戻ることになって恐縮なのですが、というのは、亜急性毒性試験の一つが参考資料ではなくという話が出てきたこともあって戻りたいのですが、12ページです。参考資料ではない亜急性毒性試験の20行目からの記載なのですが、体重が、先ほど少し議論のありました「正常値」というのが原文なのですが、恐らく対照群か何かになると思いますけれども、対照群に比べ、56又は58%に低下したという文章です。これは、体重が近くになるというのにはあり得ないのです。その周囲の文章を見ますと、この評価書案の中で24行目にありますように、原文に2か所体重増加量というのが出てきて、恐らく56、58%も体重増加量のことを言っていると思うので、正常値というのも原文どおりなのなのですが、おかしいということであれば、ここももし許容範囲内であれば、「体重が」ではなくて「体重増加量が」としたほうが文章としてはすんなり入ってくると思いますので、御検討いただければと思います。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

12ページの20行目からの体重の変化に関して御指摘ありがとうございます。ここの文は本当に体重が半分に減ったのか、それとも体重増加量がそのように変化したのか、事務局は確認をお願いしたいと思います。

○菊池評価専門官 了解しました。

○森田座長 ほかに食品健康影響評価並びにそれに関するこれまでのところでコメント等はございますか。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 全体のことなのなのですが、既に評価したギ酸カルシウム及び二ギ酸カリウムを参考資料として扱っているのですが、一般の方の読み手がどうしてこれが参考になるのかというところが分かるような説明がどこかにあったほうがいいのかと思って拝見していました。恐らく体内に入るとギ酸イオンになるというところだと思うのですが、その辺りの説明を加えたらいかがかと思いますが、いかがでしょうか。

○森田座長 御指摘ありがとうございます。

この点に関しまして、事務局、何かありますでしょうか。

○菊池評価専門官 コメントありがとうございます。

今の整理ではギ酸、ギ酸塩と2つに分けて、ギ酸に係る知見は本資料、ギ酸塩については参考資料という整理にしております。過去の評価結果、ギ酸カルシウム、それから、二ギ酸カリウムについてもそのような整理にはしておりますが、井上先生からコメントをいただいたように、どうして参考資料になるのかという内容の文言を追記して丁寧に説明させていただければと思います。

○森田座長 ありがとうございます。

今の説明の追記というのは、基本的に脚注といいますか、ページの下部に追記されると

いう理解でよろしいでしょうか。必要により本文にも記載するケースがあるということですね。そのような対応をさせていただきます。

荒川先生、お願いいたします。

○荒川専門委員 専門でないので教えていただきたいのですが、21ページの18行目の賦形物質等の安全性に関する情報の記載なのですが、私の理解では、賦形物質というのは例えばでんぷんとか、もともとの薬の量が少ないもののかさを増やして扱いやすくする、あるいは投与しやすくするというような物質かなと思うのですが、この製剤の場合はギ酸もギ酸ナトリウムも賦形物質ではなくて製剤の本体かなと思うのです。厳密に言うと水が賦形物質かなと思うのですが、だから、賦形物質等と書いてあるから、それはそれでいいのかもしれませんが、水については当然安全なので書く必要はないと思うのですが、ギ酸ナトリウムのナトリウムを賦形物質としてここに記載しているのは何となく違和感を覚えるのですけれども、ほかの評価書では大体こんな形で書かれていたということよろしいのでしょうか。

○森田座長 コメントありがとうございます。言われるとなるほどなと思いますが、このタイトル、賦形物質等というのをどういうふうに記載するかという御指摘だと思います。

どうでしょうか。例えばここは製剤成分等と変えるとか、事務局、何かコメントはございませんでしょうか。

○菊池評価専門官 ありがとうございます。

評価対象は水酸化ナトリウム混和製剤ですので、当初、ナトリウムについて賦形物質か否かというのは事務局内で議論をさせていただきました。今の整理では、ギ酸そのものを成分の評価のターゲットとするので、20.5%ギ酸ナトリウムは入っておりますが、そちらについて賦形物質の形で整理はしているのですが、今、荒川先生から頂戴したコメントを踏まえて事務局でも検討をさせていただき、後日修文案をもって先生方に御相談させていただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○荒川専門委員 それで結構です。余計なことを言いましてすみません。

○森田座長 では、ここの賦形物質等という記載ぶりは検討させていただくということで進めたいと思います。

ほかに全体を通してコメント等はございませんでしょうか。

ないようですね。

それでは、これまでの審議を基にギ酸を有効成分とする飼料添加物に係る評価をまとめたいと思います。幾つかの確認事項とか、評価書案の文言に修正はありますけれども、ギ酸を有効成分とする飼料添加物については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、飼料添加物として適切に使用される限りにおいて、食品を通じて人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、資料2を基に評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員の先生方には、必要に応じて御意見を伺いたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○菊池評価専門官 了解いたしました。後日、修文をもって先生方に御相談させていただければと思います。

○森田座長 ありがとうございます。

かなりタイトですが、残り時間で次の物質の評価に移りたいと思います。

続きまして、議事(2)「対象外物質(次硝酸ビスマス)の食品健康影響評価について」に入らせていただきます。

ここからの審議は、先ほど退席いただいた高橋専門委員にも御参加いただきたいと思っています。

事務局は説明をお願いいたします。

○菊池評価専門官 了解しました。

それでは、資料3と机上配布資料1をお手元に御準備ください。

主に資料3の評価書案に基づきまして御説明をさせていただきます。

資料3の5ページからです。

まず、評価動物医薬品の概要、対象外物質評価書「次硝酸ビスマス」について御説明させていただきます。

用途としましては動物用医薬品です。消化管用薬、それから、今般、農水省から評価依頼を受けた乳房内注入剤の用途がございます。

成分の一般名は次硝酸ビスマスです。

27行目、組成です。次硝酸ビスマスは単一の化合物ではなく、ビスマス塩の混合物として生成され、混合物中の組成も製法により変化いたします。日本薬局方では、組成についてここに記載したような化学式の混合物と考えられている。また、本品を乾燥したものを定量するときはビスマスを71~74.5%含むと記載があります。

混合物として生成するビスマス塩は、水和した状態として分子式 $\text{Bi}_5\text{O}(\text{OH})_9(\text{NO}_3)_4$ と表記され、3次元の立体構造をとり、2つの基本ユニットから構成されます。

それから、脚注1でさらに補足で説明をさせていただいております。森田座長からコメントを頂戴し、修文を既に加えたものをここに記載しました。

次硝酸ビスマスは混合物として得られ、個々の化合物について脱水や潮解により構造の特定は困難です。海外の評価書においては、次硝酸ビスマスは個々に $\text{Bi}(\text{OH})_2 \cdot \text{NO}_3$ や $\text{BiO} \cdot \text{OH}$ 等で存在する化合物が会合することで安定した構造をとり、その状態を総体的に捉え、分子式でこのように表記し、CAS登録番号においても識別され、評価を行っています。

6ページ16行目、使用目的及び使用状況等です。次硝酸ビスマスは収れん及び粘膜面、また、潰瘍面を被覆保護する作用を有し、また、腸内の異常発酵により生ずる硫化水素と結合し、胃腸カタル、下痢等に効果があります。

国内では人体用の医薬品として下痢症に対し1日2g経口投与で使用がされております。動物用医薬品については、次硝酸ビスマスとアクリノール、アクリノールは外用殺菌消毒剤です。水和物等との配合剤が承認されており、牛、馬、豚、綿山羊、鶏、犬及び猫

の下痢症に対して経口投与で使用があります。

海外につきましては、経口薬のみならず、欧米を含む60か国以上で乳房炎予防を目的とした乳房内注入剤が動物用医薬品等として使用が認められています。

今般、●●●から乳房炎予防を目的とした次硝酸ビスマスを有効成分とする牛の乳房注入剤の承認申請が行われたことに伴い、食衛法に基づくいわゆる対象外物質を定めることについて、厚労省から食品健康影響評価の要請がなされました。

7ページの安全性に係る知見の概要、薬物動態試験です。

○古野評価専門官 事務局、古野です。

薬物動態試験について説明いたします。

まず、現在の評価書案の構成ですが、(1)薬物動態(総説)において、米国及び欧州のEMAが動物用医薬品として次硝酸ビスマスを評価した結論、また、日本薬局方解説書に記載された内容を吸収、分布、代謝、排泄の項目別に記載しています。当初はこの各項目についてさらに参照ごとに分けて記載をしておりましたが、内容が重複しているとの御指摘を専門委員や委員からいただきましたので、このように集約いたしました。

総説に続きまして、8ページ目からラットを用いた吸収と分布の知見、さらに9ページ目からはヒトの経口投与の知見を記載しています。

10ページ目以降に(4)として記載しております牛の知見については、こちらのみ今回評価要請された新規製剤である乳房注入剤を使用した場合のこの製剤から体内吸収されるかどうかを見た知見になります。

以上、構成についての御説明です。

7ページ目にお戻りください。内容の御説明に移ります。

まず(1)9行目、吸収です。金属であるビスマスの化合物ビスマス塩は、消化管液への溶解性が低く、次硝酸ビスマス(以下「BSN」)及びサリチル酸ビスマス(以下「BSS」)は、動物及び人での生物学的利用率、原文はbioavailabilityと記載がありますが、こちらが1%未満と非常に低い。また、EMAはBSNの経口摂取時の吸収はごくわずかで、人への生物学的利用率は0.005%未満と報告しています。

②の分布です。ビスマスは、このような特徴から分布に関する知見はほとんどございませんが、摂取されたビスマスは腎臓に最も高濃度に分布するという知見がございます。また、人では高用量、慢性的な摂取において脳症の発生が報告されており、ビスマスが神経系に科学的に吸収・分布されることが推定されております。

以下の四角囲みの井上先生からのコメントですが、人の情報についてはこのとおり追記いたしました。

また、ラットの試験の分布については、各論データを9ページ目に追記しておりますので、後ほど御説明いたします。

8ページ目、1行目の代謝を御覧ください。ビスマスの代謝に関する報告はございませんが、BSNから生成される硫化ビスマスについても、人、水への溶解性が低く、全身循環への移行や代謝はほとんど見られないという報告が米国ではされております。

④の排泄です。経口摂取したBSNの99%以上、また、胃で生成された硫化ビスマスも糞便中に排泄される。さらに、一部、ごくわずか吸収されたビスマスであっても、腎臓を通じて尿中排泄される。また、日本薬局方ではBSSの半減期は5日で、尿以外にも唾液や胆汁中に排泄されるとの報告の記載がございました。

(2)のラットを用いた薬物動態試験の御説明に移ります。

①はラットを用いた、こちらは経口投与ではなくかん流という方法を用いて小腸からの吸収を見た試験でございます。被験物質は5種類のビスマス塩で、BSN、BSS、コロイド状次クエン酸ビスマス（以下「CBS」）、また、塩化ビスマス、さらにクエン酸ビスマス（以下「BCit」）液を用いました。

このかん流液と血中のビスマス塩濃度を測定した結果、血中濃度のみを御説明いたしますが、24行目に血中濃度はコロイド状であるCBS又はBCitの濃度はほかの化合物よりも高値で一定の吸収が見られましたが、BSNを含むそれ以外の化合物は試験期間を通して変化が認められず、血中への吸収はなかったとの知見でございます。

②の吸収、分布を御覧ください。こちらは人の腸内細菌層がビスマスの吸収に影響を与えるかどうかを検証する試験でございます。無菌ラットとヒト由来メタン産生菌を摂取したラットにBSNを30日間経口投与し、血中や組織中のビスマス濃度の影響を見たところ、差は見られなかったという知見でございます。

井上先生より、詳細を追記してはとのコメントをいただきましたが、原典が入手できず、また、こちらは原典が仏語で、abstractのみ英訳があり、追加資料4として先生方に送付いたしました。こちらのみの追記にとどまっております。

駆け足で恐縮ですが、9ページ目をお開きください。

③、④と分布に関する知見を2つ記載しております。被験物質はオキシ塩化ビスマスとCBSで、次硝酸ビスマスではございませんが、どちらも腎臓に多く分布するという知見でございました。

16行目からの(3)薬物動態試験のヒトの知見を御覧ください。こちらは胃潰瘍がビスマスの吸収に影響を与えるかを検証する文献でございました。

赤沼先生に赤字で補足をいただいております。

結論といたしましては、この胃潰瘍の治療前と治療後でビスマスの吸収に差は認められなかったという内容でございました。

28行目の②吸収を御覧ください。こちらは人の一般的な血中濃度と、人に対して経口投与を行ったところ、この濃度が少し上昇したという報告ですが、こちらも原典が入手できず、摂取量は不明と追記をしております。申し訳ございません。

10ページ目をお開きください。

③排泄の文献です。こちらはレビューの文献に記載されている文章でございまして、一般的にビスマスの食品を介した摂取量が5~20 µg/日ということと、7行目にビスマスの塩では、腎臓への排泄は吸収される極めて少量のビスマスの主要な排泄経路であり、胆汁も排泄の重要な経路であるという記載がございました。

11行目からがヒトの最後の知見です。ヒトに5種類の標識したビスマス塩を単回投与して、吸収量を測定したという試験でございます。

申し訳ございません。こちらは1点訂正がございまして、BSNと記載がございしますが、参照11の原典を確認したところ、**Bismuth subnitrate**、次硝酸ビスマスではなく**Bismuth nitrate**という記載でした。参照4ではBSNと記載がございしますが、原典では硝酸ビスマスでございましたので、原典どおりの表記に修正をしたいと考えております。

硝酸ビスマス及びBSS由来の吸収量は、16行目にございしますが、投与量の0.005%未満という非常に低い値でございました。

また、22行目に排泄の知見がございまして、吸収したビスマスの尿中への排泄は二相性で、半減期が0.12及び1.5と算定されたという報告がございました。

以上がヒトの知見でございます。

(4)を御覧ください。こちらが牛の乳房注入剤を投与したときの知見、薬物動態試験でございます。BSNを製剤として用法・用量、予定臨床用量と井上先生に追記いただきました。このとおりで、この用法・用量で使用したところ、結果は11ページ目に記載がございしますが、この製剤を乳房内投与しても、牛の血中のビスマス濃度は測定全時点でLOD未満であった。つまり、体内に吸収はされなかったという報告となっております。

以上が薬物動態試験の説明です。

○菊池評価専門官 ありがとうございます。

時間も押し迫っていますが、引き続き御説明いたします。

11ページ11行目から残留試験です。本試験は次硝酸ビスマスを乳房注入剤として使用した場合の残留に関する知見です。牛に次硝酸ビスマスを有効成分とする乳房注入剤を全乳房内に単回投与いたしました。

井上先生から用量を記載したほうがいいということで、予定臨床用量として数値を記載しています。乳汁中のビスマスのGLPガイドラインに基づき測定しています。

投与群として投与の時期が異なる2つの群、また、抗菌剤を投与した対照群を設定しています。

分娩後1日2回搾乳し、搾乳時の乳についてフィルター又は遠心分離処理を行いまして、ビスマス濃度を全てのビスマス塩を検出可能な手法であるICP-AES法で測定しました。

また、別途、ビスマス製剤の投与歴のない牛20頭から採取した乳汁についても測定を行い、これを背景値としました。

結果を表2、3、4でそれぞれの処理ごとに記載させていただきました。

概要だけ申し上げますと、フィルター処理後の10日目、20回目の搾乳時のビスマス中の濃度は、投与群で68、94、対照群で41 µg/kgでした。

遠心分離処理を行いますと、それぞれ31、32、36 µg/kg、背景値については平均26 µg/kg、最大46 µg/kgであり、対照群の遠心分離処理試料との間に有意差は認められませんでした。

14ページ、遺伝毒性試験になります。こちらは次硝酸ビスマス及び次サリチル酸ビスマスの遺伝毒性試験結果を表5及び表6に記載しました。次硝酸ビスマスについては*in vitro*

の遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験についてのみの記載です。

赤沼先生からコメントをいただきまして、修文を加えております。

それから、表6につきましては次サリチル酸ビスマスの結果です。こちらは当初参考資料という扱いにさせていただきましたが、森田座長からコメントを頂戴しまして、具体的なコメントは15ページの17行目以降の四角囲みです。

次硝酸ビスマスは復帰突然変異試験の結果はございませんが、米国のGRASの評価書の見解も踏まえて、本資料扱いとさせていただきまして、このように表として取りまとめました。

結論でございますけれども、15ページの4行目からです。次硝酸ビスマスは、*in vitro*の遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験で、また、次サリチル酸ビスマスは*in vitro*の復帰突然変異試験及び染色体異常試験でいずれも陰性でした。米国のGRAS評価書では、次サリチル酸ビスマスが復帰突然変異試験で陰性を示したことから、不溶性の塩である次硝酸ビスマスも同試験での陰性が推定されるとしている。いずれのビスマスについても*in vivo*試験の報告はない。

以上のこと、また、次硝酸ビスマスを含むビスマス塩の生体内吸収は極めて低く、*in vivo*試験での標的暴露が期待できないこと、さらに、本物質の人暴露に対しては接触部位への影響を考慮する必要がないことから、*in vivo*試験の必要は低く、本調査会は次硝酸ビスマスには遺伝毒性はないと判断したという結論です。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

本来ですとここまで説明いただいた内容について審議等を始めるのですが、時間も迫っておりますので、本日はここまでにしたいと思っております。時間が超過する可能性がありますので、説明の途中ではございますが、これ以降の説明、審議につきましては、次回以降の調査会で実施したいと思っております。

事務局は引き続き作業をお願いいたします。

○菊池評価専門官 了解しました。

○森田座長 それでは、最後の議事（3）「その他」に入ります。

事務局から何かございますか。

○菊池評価専門官 特にございません。

今回の専門調査会は、先生方と日程が調整でき次第、改めて御相談、御連絡さしあげますので、どうぞよろしく願いいたします。

○森田座長 これで本日の議事は全て終了いたしました。先生方の活発な御議論に感謝いたします。

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)