

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第160回議事録

1. 日時 令和3年3月26日（金）10:30～12:08

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) 対象外物質（安息香酸）の食品健康影響評価について
- (2) 飼料添加物（安息香酸を有効成分とする飼料添加物）の食品健康影響評価について
- (3) 飼料添加物（*Trichoderma reesei* JPTR003株を用いて生産されたムラミダーゼ濃縮・精製物を原体とする飼料添加物製剤）の食品健康影響評価について
- (4) 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
- (5) その他

## 4. 出席者

（専門委員）

荒川専門委員、井手専門委員、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）

小川事務局長、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、永田評価専門官、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3月26日現在）                                   |
| 資料2 | （案）対象外物質評価書 安息香酸                                      |
| 資料3 | （案）飼料添加物評価書 安息香酸を有効成分とする飼料添加物                         |
| 資料4 | （案）飼料添加物評価書 <i>Trichoderma reesei</i> JPTR003株を用いて生産さ |

れたムラミダーゼ濃縮・精製物を原体とする飼料添加物製剤

資料5 (案) 動物用医薬品・飼料添加物評価書 ナイカルバジン

参考資料1 (案) 飼料添加物に関する食品健康影響評価指針

参考資料2 酵素を有効成分とする飼料添加物の食品健康影響評価の考え方について  
(令和2年11月13日 肥料・飼料等専門調査会決定)

## 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160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159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、新井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。どうぞ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。

○永田評価専門官 ただいま、座長から御説明いただいたとおり、この調査会についてもウェブ会議の形式で行います。

ウェブ会議の進行において御注意いただきたい点は先ほどと同様ですので、よろしくお願い致します。

それでは、議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は、「対象外物質（安息香酸）の食品健康影響評価について」、「飼料添加物（安息香酸を有効成分とする飼料添加物）の食品健康影響評価について」、「飼料添加物（*Trichoderma reesei* JPTR003株を用いて生産されたムラミダーゼ濃縮・精製物を原体とする飼料添加物製剤）の食品健康影響評価について」、「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5題でございます。

資料については、本日の議事次第、委員名簿、座席表、議事次第に記載した資料1～5、参考資料1及び2、机上配布資料でございます。

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専門委員はいらっしゃいません。

○今井座長 ありがとうございます。

提出いただきました確認書について、先生方におかれましては相違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、対象外物質（安息香酸）の審議に入ります。今回は3回目の審議となります。前回、論点等を御審議いただきました。今回は、前回の審議を踏まえた修正内容及び食品健康影響評価の内容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。

○永田評価専門官 資料2を御準備ください。

まず安息香酸について簡単に御説明させていただいた上で、前回の御審議を踏まえた修正点について御確認させていただければと思います。

4ページを御覧ください。

審議の経緯でございます。対象外物質（安息香酸）については、昨年11月16日の調査会から今回で3回目の御審議となります。前回、おおむね取りまとめの方向が見えたというところかと思えます。

続いて、7ページを御覧ください。

簡単に安息香酸についての概要ですが、26行目からです。安息香酸は天然にも含まれておりまして、菌の増殖抑制とその安全性から食品添加物として腐敗や変敗を防止する保存料として広く用いられているものでございます。飼料添加物の安息香酸類として、安息香酸ナトリウム塩もよく使用されますが、ここに記載されているとおり、どちらも作用時点では非解離型安息香酸となりますので、もっぱら安息香酸の評価では同様に汎用されるナトリウム塩の知見も併せて行われるというところでございます。

続いて、前回の御審議を踏まえた修正について御説明いたします。

9ページを御覧いただけますでしょうか。

「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」で概要を記載しております。まず、全体の説明として2行目からあるのですが、5行目から本評価の方針について追記しております。追記の内容でございますが、食品健康影響評価で論述していることとして、安息香酸を短時間で大量に投与された場合、非必須アミノ酸グリシンの欠乏が生じる可能性がありまして、特に大量に必要となる成長段階ではこのグリシンの欠乏の影響が出やすいこと。そのため、胎児という急成長のものに影響がより出やすいので、発生毒性においてこの投与方法の影響が強く出でまいります。したがって、食品での安全性評価を目的としている場合においては、ADIの設定など定量評価では混餌投与での結果を採用するほうがより適切であろうということで混餌投与のデータを基本としつつも、一方で、今回の評価書はADIを設定するというわけではないところもあって、毒性の特徴としてはグリシンの欠乏というところは重要であることから、強制的な経口投与試験も参考資料とはせず、総合評価において考察する知見として記載したということをごこの赤字のところの説明しているところでございます。

続いて、16ページをご覧くださいませでしょうか。

ここから亜急性毒性試験になります。ページをめくっていただいて、18行目からボックスで前回の御審議の件を書かせていただいております。前回の御審議でコリンエステラーゼの上昇を毒性所見としないとされたということで、このページの15行目からの調査会で

の見解というところ、及びこのページの下の方の表5を修正しておるところでございます。

次に19ページを御覧ください。

前回の御審議を踏まえまして、表6の「好酸性細胞巢」を「好酸性変化」と修正しております。

ほか、誤字等の修正や引用文献の追加、順番変更等を行っております。加えて、佐々木先生、中山先生、森田先生から修正、御指摘をいただき、こちらは適宜反映したところでございます。特に審議のポイントとなる修正はないのかなと思われま。

また、23ページなのですが、32行目、漢字の誤記があります。こちらも修正しておきます。申し訳ございません。

以上が食品健康影響評価より前までで御確認が必要と思われる主な修正点でございます。○今井座長 ありがとうございます。

ただいま、事務局から安息香酸についての概要の御説明と、ポイントになる3つの修正点についてお示しいたしました。

繰り返すのもなんですので、まず9ページの本剤の評価ポリシーに関して、こちらはこれでちょうどいい場所に入れていただいたと思いますけれども、先生方、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、2点目、亜急性毒性試験に関しまして、前回御議論いただきましたコリンエステラーゼの変動、特に上昇についてコメントをいただきまして、毒性として判断しなくていいということで、17ページの表5についても削除いただいているところですが、この点に関してもお認めいただいたということで、さらに19ページ、肝臓の所見に関して紛らわしい点、具体的に申しますと「好酸性細胞巢」を「好酸性変化」と変えたということです。

健康影響評価の前まで、その後も含めまして、先生方から御発言はございますでしょうか。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 内容というより、誤字を見つけたのでお知らせしておきます。22ページの脚注10、「対照群を含む全郡」は「群」が「郡」になっているので、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。事務局のほうで修正の対応をお願いいたします。

そのほか、よろしいでしょうか。

小林先生、お願いいたします。

○小林専門委員 先ほどの代田先生の御指摘に似ていますが、23ページの脚注12で、「対照群を含む全郡」の「郡」を正しい字に直していただければと思います。

○今井座長 ありがとうございます。事務局のほうで修正の対応をお願いいたします。

そのほか、よろしいでしょうか。

私も細かい点なのですが、今回議論すべきところではなくて以前からの文章で、少しくどくなるかもしれませんが、8ページの7行目、「飼料添加物としては」と始まる文章の「豚を対象とするpH調整等を目的とし」というところ、「豚を対象とする飼料のpH調整」ですかね。もし不要であれば御放念いただいて結構ですけれども、御検討いただければと思います。

○永田評価専門官 承知しました。

○今井座長 そのほか、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、事務局から食品健康影響評価についての御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 では、39ページを御覧ください。

食品健康影響評価について御説明いたします。

まず4行目からです。安息香酸と安息香酸ナトリウムも体内吸収時、そして、作用時と同じ物質によるものということで、どちらの知見も用いましたということに記載しております。

ここで、参考資料という扱いなのですが、遺伝毒性のところでもカリウム塩を用いるという試験がございました。こちらは参考資料で、かつ参考資料とするためのさらに参考資料的なものだったということで、意図的に含めておりません。

続いて、吸収後の動態というところがございます。代謝はこれまで御説明したとおり、主にグリシン抱合により行われるということと、グリシンは通常非必須アミノ酸ですが、急激に安息香酸濃度が上がり利用が進む場合、プールが欠乏してしまっていて、それが影響する可能性があるということに記載しております。

19行目から蓄積が見られないということと、21行目からは残留試験では比較的低い値であるということに記載しております。

遺伝毒性については陰性ということで、29行目、安息香酸は生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、毒性学的閾値が存在すると判断したとしております。

続いて、32行目から、前回の御審議を踏まえまして、今回赤字で追記しておるところでございます。この行以降に毒性試験の結果について考察をしておりますが、前提として安息香酸は毒性が強い物質とは言えず、比較的安全性の高い物質であると考えられるということをごまぜ述べているところがございます。

35行目から亜急性、慢性毒性の知見について述べておりまして、高用量では体重減少や肝障害が見られるとしております。ここで肝障害の「障害」の字を今「傷」としておるところなのですが、酵素の変化等も見られますので、広い意味で差し障りの障害ということにしたいと思っております。こちらは修正をさせていただきます。

右の40ページです。

1行目から生殖発生毒性でございます。こちらが今回のポイントでございます、ラット

を用いた混餌投与による多世代試験でのNOAEL 500 mg/kg体重/日が得られているというところがございますが、強制的な経口投与ではより低い用量でNOAELが得られておりまして、さらにLOAELも500より低いというところがございます。これで低いNOAELをPODとしないことについて、EFSAの評価書を引用してここで論述しているところがございます。引用がこちらの斜体部分になります。EFSAでは、EFSA設置前のEUのSCFの評価書を引用して論述しておりまして、そこで安息香酸の代謝に用いられるグリシンが律速段階であるとしておりまして、安息香酸の急激な成長段階にある胎児への影響というところで、グリシンはそういう場合は必須アミノ酸としてみなされることもありますよということで、条件つきで必須アミノ酸として働く可能性があるというところで、混餌投与を用いた催奇形性試験が望ましいと記載しているところがございます。

この考えについて15行目から調査会での見解を示しておりまして、EFSAの判断を支持しまして、混餌投与によらない試験は急激に投与したことによるグリシンの枯渇、こちら、「枯渇」としてありますが、内部で検討しまして、ちょっと言い過ぎかなということで「欠乏」に修正したいと思っております。この欠乏が影響する可能性を考慮しまして、食品健康影響評価における毒性評価に用いる試験としては適当でないと判断したとしております。このことから、PODとしては先ほどの500を採用できるだろうとしておるところでございます。JECFA、EFSAでは、これに基づきまして、安全係数100を取ってADIをアッパーで 500 mg/kg 体重/日としているということを記載しております。

最後のパラグラフはばく露を踏まえた総合評価でございます。安息香酸は天然含有物質でございまして、食品添加物として長年使用されてきた実績から十分な食経験があるということに記載して、さらに、豚への飼料添加物として用いた場合、平均的な豚肉摂取量に基づく見積もりとして、JECFAの設定したADIと比較して大きなばく露幅があること。そして、ほかの食品由来で多量に摂取しているような場合、さらに豚肉も多量に摂取した場合でも影響はわずかであると考えられるとしております。

まとめとしまして、35行目から「したがって、安息香酸は、飼料添加物としての評価においてはADIを考慮する必要は特段なく、飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えた」としております。

なお、ここで本評価書の構成上の補足説明をさせていただきます。今回、PODとなる試験まで同定しているのですが、今述べましたようにADIの設定までしているわけではないというところもあるのと、過去の対象外物質の評価書と同様に、ほかの評価書ではいつも各評価機関のNOAEL等の比較表というものが最後についていると思うのですが、そちらは意図的につけておりません。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

食品健康影響評価につきましては、評価書案の39ページ、40ページ、2ページにわたる

全文にわたって事務局から御説明をいただいたところです。先生方にも事前に御確認いただいているところですが、活字になっているところと事務局からの御提案で変更するという御説明がありましたのは、39ページの39行目、肝傷害の「傷」の字ですが、「傷」という字ではなくて「障」に変えるということでしたけれども、私も本剤に関しての各種毒性試験の結果を見て、傷のほうの傷害と言えるような所見が得られているとは見受けられませんので、事務局案どおりでよろしいかと思いましたが、先生方から御異論等ございませんでしょうか。

ありがとうございます。そうしましたら、事務局案どおりの修正を加えるということになります。

また、40ページにお進みいただきますと、上から3つ目のパラグラフになりますか。18行目、「グリシンの枯渇」という言葉に関しましても、「枯渇」が少し強過ぎるということで「欠乏」という形での修正を御提案いただいておりますけれども、こちらもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。同意いただいたということで、事務局案どおりの修正ということです。

40ページの27行目から、ばく露を踏まえた総合評価ということでこの剤に適した文章のまとめをしていただいております。さらに終盤のところで事務局から説明がありました、PODとなる試験についても特定しているところではあるけれども、本剤についてはADIを設定していないので、NOAEL等に関しての一覧表ですとかそういうような記載はあえてつけていないというような点も含めまして、この健康影響評価の書きぶりについて、先生方から全体的にもし御意見、コメントがございましたらお聞かせいただきたいと思います。いかがでしょうか。

荒川先生、お願いいたします。

○荒川専門委員 細かいことですが、40ページの8行目に「安息香酸からの馬尿酸形成」と書いてありますが、これは形成よりも化学物質が代謝されて生成するの「生成」のほうがいいかなという気がするのですが、いかがでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。確かに形成という言葉はあまりなじまないように思いますので、事務局のほうで御修正のほど、お願いいたします。

○永田評価専門官 承知しました。

○今井座長 そのほか、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

山中先生、お願いいたします。

○山中専門委員 先ほど今井先生が最初のところの訂正をされたのですが、8ページです。7行目のところなのですが、ここで「飼料の」と入れるということで、ああそうだなと思って読み直してみたら、「飼料添加物としては」と来て、「全家畜を対象とする飼料添加物として」となってしまうので、最初の「飼料添加物としては」というところを切るか、あるいは、それは残して、8行目の「全家畜を対象とする飼料添加物として」とい

うところを「全家畜を対象として」と直すか、どちらかにしたほうが良いかと思ひます。細かいことですが。

○今井座長 ありがとうございます。ここの部分については、御専門としては山中先生に最終的に御調整いただくのがよろしいかと思ひますので、後ほど事務局と山中先生とで御連絡いただきまして仕上げただけければと思ひますけれども、事務局、それでよろしいでしょうか。

○永田評価専門官 はい。

○今井座長 ありがとうございます。

39ページ、食品健康影響評価に戻りまして、こちらに関してもし先生方で特段のコメントがないようでしたら、取りまとめに進んでまいり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、本評価書案につきまして、今、山中先生から御指摘いただいたところ、あるいはほかに軽微な文言の修正はございますけれども、対象外物質（安息香酸）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、飼料添加物としての評価においては、ADIを考慮する必要は特段なく、飼料添加物として通常使用される限りにおいては、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるということで、資料2を基に評価書案を取りまとめたいと思ひます。

各専門委員には、今の点、山中先生等も含めまして、必要に応じて御意見等をお伺いすることもあるかと思ひますけれども、よろしくお願ひいたします。事務局は作業をよろしくお願ひいたします。

○永田評価専門官 承知しました。本日、御意見、御指摘をいただいたところについては、座長、山中先生と御相談しながら、専門委員の先生方に改めて御確認させていただきます。よろしくお願ひします。

本件については、委員会報告後、意見・情報の手続を進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容の取りまとめをいたしまして、必要に応じて改めて調査会にお諮りしますので、よろしくお願ひいたします。

○今井座長 よろしくお願ひいたします。

そうしましたら、お手元の資料ですが、資料3を御準備ください。

引き続きまして、飼料添加物（安息香酸を有効成分とする飼料添加物）の審議に入ります。先ほど御審議いただいた対象外物質（安息香酸）を用いた製剤の評価で、今回は初回の審議になります。

事務局は資料の説明をお願ひいたします。

○永田評価専門官 それでは、資料3を御準備いただければと思ひます。

安息香酸の製剤に関するものになります。こちらは安息香酸の5号評価、つまり、農林水産省が飼料添加物を指定しまして、規格基準を設定する製剤に関する評価書となります。今回、この評価書は初回の御審議となりますので、最初から通して御説明させていただきます。

ます。

まず、4ページ目を御覧いただけますでしょうか。

物質の概要というところで、安息香酸は先ほど御説明したとおりですが、(2)に原体混在物に関する情報というものがございます。農林水産省でこの規格基準を設定するというので、純度試験で鉛、ヒ素、塩素化合物、フタル酸及び類縁物質の規格が設定されているところがございます。

続いて、製剤に関する情報というところで、本製剤は原体がそのまま製剤になっているというものでございます。ほかには賦形物質等はいれないということです。

使用目的、状況というところなのですが、こちらは成分と同じということでございます。ページをめくっていただいて5のところです。安息香酸としては食用動物の動物用医薬品としての承認はないというところがございますが、安息香酸ナトリウムカフェインというものの、つまり、いわゆるアナカというものです。これが食用動物の動物用医薬品と承認されているということを脚注に記載しているところがございます。

こちら、ボックスがございまして、事前に確認依頼をさせていただいたときに森田先生からコメントをいただきました。事前メールでお送りしたバージョンのときに成分との整合というところがありまして、現在は最新のものに一部置き換えているので、御指摘いただいた問題は現時点の修正で解消していると思われるところがございます。

6ページの表1というもので海外での推奨添加量を整理しているところがございます。

続いて、7ページを御覧ください。

安全性に関する知見の概要でございます。枝の項目名、(1)のタイトルなどは、調査会后、事務局で微調整させていただければと思っておりますが、内容ですが、5号評価ですので、まず原体の有効成分について記載しているところがございます。こちらは先ほどの1号評価の成分の評価書を別添として引用しまして、「飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかである」と評価している旨、引用しているところがございます。

続いて、原体の製造工程ですが、記載のとおり、原体混在物についてはほぼ食品添加物のままというところなのですが、物質としては食安委で未評価のものがあるというところがございます。こちらでそのところについて論述しているところがございます。ジフェニルが入っているのですが、極めて微量というところを整理しているところです。

個別にお話しさせていただきますが、まずジフェニルについてでございます。24行目からです。こちらはジフェニルが入っているのですが、ジフェニルというのはベンゼン環が2個結合したもので安息香酸合成中にできるものでございます。ジフェニルは食品添加物として既にあるものなのですが、食安委では未評価でございます。JECFAではADIが0.05 mg/kg体重となっているところがございます。

黄色のラインのところは今後消すということで御参考に記載しているところなのですが、過大な見積もりというところを出していますが、極めて少ないということが明らかでござ

いまして、ジフェニル自体の残留は測定等で明らかにはなっていないのですが、恐らくこれは微量過ぎて計測も難しいというようなレベルかと思いますが、ページをめくっていただいて、ADIと十分差がありますよというところがございます。毒性影響は無視できるでしょうというものでございます。

続いて、8ページの3行目からフタル酸についてはというところがございます。こちら安息香酸の食品添加物の規格と同じものが設定というところなのですが、JECFA等での評価もフタル酸というものはないということで、ちょっと探したのですが、ECHAでサマリー、ドシエが提出されておまして、こちらに経口経路の毒性として試験の結果でNOAEL 500 mg/kg体重/日から安全係数100で5 mg/kg体重/日ということで導き出し、無毒性量がDNELというものです。つまり、化学物質におけるADIに相当するというものが提案されております。ドシエ、申請資料ということなので評価結果というわけではないのですが、他の毒性試験の結果も見させていただいて十分参考になるということで、こちら結局は微量であると考えられてまして、NOAELとの比較としても十分なばく露幅があるということと、そもそも食品添加物と同一規格というところもあって無視できるとしているところがございます。

続いて19行目から、製剤賦形物質はなく原体そのままだということに記載しているところでございます。

続いて、22行目からそれをまとめまして、本製剤に含まれている成分は、健康影響は無理できる程度と考えたということでまとめております。

続いて、26行目の2ポツから対象動物における残留に関する知見を記載しております。こちらは成分の評価書から引用しているところがございます。ほかに体内動態等についても、(2)とか記載しているというところがございます。

それで、真ん中ほどの12行目です。森田専門委員から、投与経路についてこちらは混餌かどうかというのは必要ではないという御意見をいただいて、おっしゃるとおりですので、「混餌」と追記しておるところでございます。

続いて右側のページ、豚に対する安全性に関する知見というところで、豚において安全性が確保されているのか、健全な豚がと畜されるのか。あと、何かしら問題がある物質が副産されないかということで、豚への投与試験の結果をまとめております。内容を見ますと、特に問題はなく、もちろん過剰量の投与を豚にすると豚自体にいろいろ影響は出るというところなのですが、適正量を踏まえて行うということで、これを用いて用量設定が行われているものでございます。

この項目で参考資料情報を1つ入れております。12ページの3行目の(3)でございます。安息香酸なのですが、高濃度のビタミンC存在下でベンゼンを生成するとされております。こちらはタイトルを「発生」と記載しているのですが、事前に座長ともお話しして、「発生」でなく「生成」と修正としたいと考えております。

話を戻しまして、このベンゼンの生成について、農水省からこの飼料添加物の指定を要

請する企業へ追加質問がされておりまして、その回答が資料として提出されていたということで、こちらにその内容をまとめて引用しているところでございます。内容は、餌中にベンゼンが発生するかどうかについてというところで、おサルさんの類ではないので、豚にとってビタミンCは体内で構成されますので必須ではないので、そもそも飼料添加物として添加することは一般的ではないということ、また、飼料の原料中にもともとビタミンCは少ないので、通常濃度で水道水基準より高い濃度になることはそもそも考えにくいということで記載をしております。

続いて、このままその下の13ページの（4）、豚の腸内細菌への影響が記載されておりまして、もちろん防腐作用等ありますので、全体的に増殖抑制をするというところではあるのですが、ほかの抗生物質としてというものではないのかなというところでございます。増菌を抑制しているというところかなということでございます。

食品健康影響評価の前までの御説明は以上となります。

○今井座長 ありがとうございます。

資料3の御説明については今回が初回だということで、食品健康影響評価の前まで通して御説明いただきましたけれども、4ページ目からスタートしまして、5ページ目の使用目的及び使用状況については、事前に森田先生からコメントをいただいて、成分の評価書に合わせた修正がなされているということで、こちらは適切に修正されて特にコメントはないと思いますけれども、よろしいでしょうか。

森田先生、お願いいたします。

○森田専門委員 森田です。

細かい点ですけれども、今気がついたのでお話しします。

4ページの30行目、「胃内pHの調節から」となっているのですけれども、先ほどの原体のほうではいずれも「調整」という言葉が使われておりまして、6ページにあります表を見ても酸調整剤となっているので、「調整」のほうが良いのではないかなと思うのですけれども、事務局のほうで確認してどちらが良いか、適切なほうをお使いいただければと思います。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

御指摘のとおり、4ページの30行目については「調整」のほうがよろしいかと思っておりますので、事務局で対応をお願いいたします。

引き続きまして、7ページにお進みいただきまして、本剤の製造工程はトルエンをスタートとするということで、13行目から原体混在物として比較的時間を取って詳しく御説明をいただいたところです。最終的な評価としては、お進みいただいて8ページの16行目までのところで毒性影響は無視できるというような取りまとめになっていますけれども、この評価部分に関しまして、先生方、よろしいでしょうか。

まず代田先生からお願いできますでしょうか。

○代田専門委員 フタル酸とジフェニルについてはきちんと書かれているようなのですが、それ以外の混在物について何も言及されていないところが少し疑問に感じるのですが、何かこれらについてのコメントもつけたほうがいいのではないかと思いますので、いかがでしょうか。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

具体的には、7ページの19行目からEFSAによる分析結果が示されていて、フタル酸とジフェニル、19行目、12行目のところについては説明があるが、21行目から鉛あるいはヒ素に関する記載ということになりますでしょうか。ありがとうございます。

事務局のほうからこの点に関して御回答などございますか。

○永田評価専門官 こちらは原則みられない以下ということで、飼料添加物一般として、実際に測って見たら入っている可能性を踏まえて設定されていると。通常は製剤の評価書でも原体の混在物についてここまで記載していないのですが、EFSAのところでは詳述していたのでということなのですが、恐らくもともとの製造工程がトルエンからつくるということでいろいろ入っているのではないかとということで、そこが気になってジフェニルとかフタル酸とかというのを、もちろんベンゼン環がついてというものでいうところでは記載しております。ほかのものでもいろいろなものが入って純度試験を設定されているとは思いますが、今回は入っているものが確実にある程度の量が入っていますよということで、あるものについて記載させていただいているところでございます。鉛、ヒ素は見られない、以下だったということで区分けしているところでございます。

○今井座長 ありがとうございます。

確かに7ページ21行目に関しまして、それぞれ未満で検出限界以下ということですので、結論としては事務局が言われるように特に詳述の必要はないとも思いましたけれども、一方で、代田先生から御指摘があったように、さらっと読んでしまうと何かしら入っているようにも見えなくもない。例えばですけれども、鉛の10 mg/kg未満のところ検出限界以下とかという付記をすることは可能でしょうか。事務局への問いかけになりますけれども、いかがでしょうか。

○永田評価専門官 検出限界以下かどうかというところが微妙で、規格値の設定値未満でしたという意図だと思うので、実はそこまで言えるのかどうかというところはございます。ただ、とても微量でございまして、検出限界以下かどうかということは分からないところでございます。恐らく普通の検査の検出限界以下なのだと思います。

○今井座長 改めて、再び事務局に御見解を伺いたいのですけれども、EFSAの評価書を読んだ上で、重金属は最終評価としては問題ないという評価になるのですけれども、何かしら記載はしたほうがいいですかね。どうでしょうか。一つの案といいますか、記載しないというのも一つの手なのかもしれないなと少し思ったのですけれども、その点、御意見をいただけますか。

○永田評価専門官 あくまでも製品の品質の管理というところで、管理機関が責任を持つというところで、入っているであろう中身についてこういうものも入っているよということについて評価というか記載をしているところでございます。品質維持のために、飼料添加物だったらこういうものを原則的に入れるよということもあると思いますので、そういったところについて、すべからく入れると全体として目的もずれてきかねないのかなということもあるのかなということで、今の時点の事務局としては、こちらを詳述して鉛についてどういう作用でどういうものでどういうところとかというようなこととか、ほかの評価書を引用してとかというところは少しやり過ぎ感というか、本質のところは外れてしまうのかなと考えておるところでございます。

○今井座長 ありがとうございます。

今御回答いただいたのが質問の意図とは違ったところではあるのですが、取りまとめをさせていただきます。7ページの19行目から22行目の記載に関しては、EFSAの評価書をそのまま記載されているということで、現行のままの記載にとどめる。

一方で、代田先生から御指摘いただいた点については、本質的に詳述の必要があるかないかということになりますと、ここをよく読むとその必要はないという判断で、恐らく代田先生も御同意いただけると思いますので、事務局案の記載のとおりということで7ページ、8ページのところに関しては取りまとめをさせていただきたいと思いますが、代田先生、御了解いただけますでしょうか。

○代田専門委員 意味はよく分かったのですが、例えばこの物質の記載順を含有量が多いものの順に書くとか、そういうことはないのでしょうか。

○今井座長 事務局、御回答いただけますか。

○永田評価専門官 確におっしゃるとおりで、そのとおりだと思います。順番を変えたほうが適切なのかなと今思いました。ありがとうございます。

○今井座長 ありがとうございます。そうしましたら、より分かりやすく、理解しやすくなるということで御修正をお願いいたします。

この点、混在物に関しましてはよろしいでしょうか。総合的には問題にはならないということになります。

続きまして、9ページにお進みいただきまして、森田先生からの御指摘で投与の方法を記載したほうがいいと。12行目の混餌投与というところですが、ここは適切に修正していただいていると思いますが、文言をそろえるという意味だけですけれども、20行目が給餌投与となっていて、あえてここを違える必要がなければ統一するようなことも事務局のほうで御検討いただければと思いました。

引き続きまして、12ページにお進みいただきまして、3行目からベンゼン生成の可能性に関する検討ということで御説明をいただきましたけれども、この点も含め、さらに13ページにお進みいただいて。

森田先生、お願いいたします。

○森田専門委員 森田です。

少し元に戻りますけれども、8ページの7行目、その前にある一般的なヒトにおける経口経路毒性の英文表記があるのですが、これはなくてもいいような気がするのですけれども、どうでしょうか。

○今井座長 ここはあえて事務局のほうで括弧で原文を書かれた意図はありますか。森田先生の御指摘のようにそのまま日本語にされているようにも見受けられるわけですが、いかがでしょうか。事務局から御回答をお願いできればと思います。

○永田評価専門官 ECHAの化学物質のところで、我々、なじみもないのかなということで、一応経口経路毒性の元の原文を載せたというだけでございまして、特に不要ということでしたら削除させていただければと思います。

○今井座長 いかがでしょうか。日本語で専門用語といいますか、一般的な訳として経口経路毒性という言葉は使われているという認識でよろしいですか。この訳自体、この評価書の中でかなり特異的に使っておられますでしょうか。

○永田評価専門官 調べて書いたので、こういう訳なのだと思います。たしかどこか公的な機関の訳を作成時にそのまま採用したと記憶しております。

○今井座長 そうしましたら、ほかの先生方もこの括弧書きの原文は削除していく方向で特に異論がなければ。

代田先生、お願いいたします。

○代田専門委員 削除でよろしいと思うのですが、General Populationの訳として「一般的なヒト」と書いてありますが、「一般的なヒト集団」にしたほうがより原文に近くなるかなと。その上で削除していただいてもよろしいのではないかと思います。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

代田先生への質問になりますけれども、ECHAのGeneral Populationというところで、ほかにヒト集団は一般的に、分かりやすいと思うのですが、ほかで使われている例などは御承知いただいていますか。一般的かどうかという質問です。

○代田専門委員 例えば発生毒性だけがみられるような物質について、妊婦に対してというようなときに、特定の集団に対してアラートを発する場合があります。一般的なヒトというと、ヒトという種を指しますが、ここだけPopulationと言っているのは、恐らく特定のヒトに投与して調べられているのではなくて、疫学的な調査をされてこういった結論を出されているのではないかと思います。その辺のところが区別できるような言葉を使ったほうがよろしいのではないかなと思います。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。非常に深い御見識の中で御助言いただいたということで、大変分かりやすく感じました。

もしほかの先生方から御異論がなければ、今、代田先生からいただきましたように、一

一般的なヒト集団におけるという修正を加え、括弧書きの原文は削除するという方向で取りまとめたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

お願いいたします。

○川本専門委員 川本です。

聞き逃した部分があるかもしれないのですが、私からの指摘は内容というよりは表現とか誤字なのですけれども、今お話しして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 まず7ページの26行目です。基準値が括弧書きで0.070 g/kgと書いてあるのですけれども、特にこの評価書では小数点の統一などはなかったと思いますので、0.070の0を取ってg/kgでいいのかなと思いました。

次が同じ7ページの32行目、「ヒトが毎日1 kgの豚肉」という表現なのですけれども、本当に細かいのですが、kgのフォントが違うように思いました。

続いて、先ほど代田先生がおっしゃっていたように、私もGeneral Populationに関しては一般的なヒト集団、一般集団という言い方が適切かなと思いました。

そして、10ページです。1行目、「安全性試験（耐受性試験）」と書いてあるのですけれども、3行目は「耐用性」と書いてあり、「用」の漢字が間違っているのかなと思います。一方で、その下7行目に今度は「忍容性」と書いてありますので、耐受性にするのか、忍容性にするのか、表現を統一したほうが分かりやすいのかなと思いました。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

今御指摘いただきましたところ、逆から、ちょうど開いていただいている10ページ目のところからですけれども、ボックスのところは最終的に消えますのでよろしいとして、3行目から8行目まで、耐受性、忍容性などが混在しているというところに関しましては、事務局で統一していただく方向でよろしいでしょうか。

○永田評価専門官 忍容性と耐受性は意図が違うような気もするので、字の間違いはあれとして、こちらは確認させていただければと思います。

○今井座長 そうしましたら、確認の上、必要に応じて修正をお願いいたします。

8ページの6行目のところに関しては御同意いただいたということで、そのまま進めてまいりますけれども、7ページをお開きください。2点御指摘をいただきまして、32行目のフォントに関しては、黄色の部分最終的に消されますので、ここは御了解いただければと思います。

○川本専門委員 そうでしたね。失礼しました。

○今井座長 最後、1つ目ですけれども、26行目の基準値に関しては、ひょっとして、事務局としては基準値の記載をそのまま0まで記載されているのだとしたら事務局案どおりでも良いのかもしれないのですが、事務局から説明をお願いできますか。

○永田評価専門官 これは記載のままにしております。こういう値にしているというところなので、そのまま0をつけたということでございます。

○今井座長 ありがとうございます。

私の理解では、恐らく基準値ですとか何かしら公文書に記載されているときはそのままの記載を採用されていると思いますので、御指摘いただきましたけれども、事務局案どおりで進めて良いのかなと思いましたが、御了解いただけますでしょうか。

○川本専門委員 了解しました。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、資料3ですけれども、事務局から引き続き食品健康影響評価の御説明をお願いできますでしょうか。

○永田評価専門官 15ページをお開きください。

食品健康影響評価ですが、これまでの記載をざっとまとめたというところで、最後に「安息香酸が飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると程度と考えた」としております。既に成分の評価書でヒトへの安全性については評価済みで、賦形物質もないということでございます。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

食品健康影響評価については、成分のところでも御審議いただいておりますので、ここはスペシフィックということではなくて、全体を通して先生方から追加の御発言はございませんでしょうか。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、本評価書案につきましては、事務局からの修正の御提案に加えまして、この会議の中で御指摘いただきましたポイントについて幾つか文言の修正はございますけれども、安息香酸を有効成分とする飼料添加物に係る食品健康影響評価については、安息香酸が飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられたということで、資料3を基に評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員におかれましては、先ほど御指摘いただきました点など、必要に応じて御意見等を伺いますので、よろしく願いいたします。事務局は作業をお願いいたします。

○永田評価専門官 承知いたしました。御修正、御意見いただいた点について、座長と御相談しながら事務局にて内容を確認して修正しまして、専門委員の皆様、先生方に御確認いただきますので、よろしく願いいたします。

本件については、委員会報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。意見募集で得られた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、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。よろしく願いいたします。

そうしましたら、議事を先に進めてまいります。

次の議事は資料4です。 *Trichoderma reesei* JPTR003株を用いて生産されたムラミダーゼ濃縮・精製物を原体とする飼料添加物製剤の審議に入ります。

こちらは昨年3月9日の第151回調査会において、GM調査会での審議を待って、それを受けて評価を行うとされたものであります。今回は3回目の審議となります。前回、論点などを御審議いただきました。今回は前回からの追記の事項及び食品健康影響評価を確認してまいります。

事務局は資料の説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 資料4を御準備ください。ムラミダーゼでございます。

今、座長から御説明があったとおり、昨年3月からの継続案件で、参考資料2を念のためつけておりますが、酵素飼料添加物の評価の考え方というものを昨年11月に調査会決定させていただきましたが、こちらは検討する上で重要になった案件でございます。今回、この考え方に合わせて整理を行っているところでございます。

では、7ページを御覧ください。

修正した点で重要なところを御確認させていただきます。評価書の内容としては、前回でおおむねと申しますか、ほぼ内容は固まっておりますというところでございます。ただ、1年経過しているということで、簡単に物について御説明をさせていただければと思います。

7ページにムラミダーゼというものが何なのかというところを書いております。ムラミダーゼは、酵素活性に基づく分類としましてはリゾチームの別名で、活性としてはリゾチーム活性というところは同じなのですが、リゾチームといっても構造は多種多様で、いろいろな生物が持っている酵素であって、リゾチーム、ムラミダーゼといっても産生する生物によって構造的な類似性が高いとは言いは切れないというところでございます。

ムラミダーゼ、リゾチームの発見というところなのですが、ペニシリンを発見しましたフレミング先生が発見したもので、今申しましたとおり、多くの細菌や植物、動物で同様の活性が発見され、活性ベースで名前がついているところでございます。

この酵素の役割は、環境中の雑菌から身を守る上で重要となっております。

ちなみに、このムラミダーゼという名前なのですが、食品添加物の分類では細菌由来のものをムラミターゼ、卵白由来のものをリゾチームと分類していると承知しております。さて、リゾチームなのですが、以前ヒトの医薬品というところに入っていたというところで、タンパク質として多くの体内動態の知見、吸収されるという知見があるというところでございます。そういったところで、整理が必要なものでございました。

では、9ページを御覧いただけますでしょうか。

こちらが前回からの修正点で、今から御説明させていただきます。

(1)です。有効成分に関する知見でして、現時点ではGM調査会で評価済みというところでございます。その旨を記載しておりますが、親委員会のほうで決まりましたら、そ

の日付で安全上の問題はないと評価しているとなるということでございます。

ほかの修正点なのですが、昨年3月の時点で修正意見が出てそこでもう修正していたりというところが赤字になっていたり、平仄を合わせるということで記載整備があったり、特に内容というところでの大きな修正点はないと認識しております。

以上が食品健康影響評価の前までとなります。

○今井座長 ありがとうございます。

ムラミダーゼに関しまして、7ページの使用目的及び使用状況のところ、比較的詳しく時間を取って改めて御説明をいただきました。

そのほかの点に関しましては、GMの評価を受けて最終評価ということですので、特に大きな修正点はないということですが、食品健康影響評価の前まで、先生方からコメントはございますか。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、事務局から食品健康影響評価についての御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 21ページを御覧ください。食品健康影響評価でございます。

こちら食品健康影響評価では各項目についてパラグラフごとにまとめておりました、昨年3月の時点からは先ほど申しましたGMの結果の追記と、考え方に基づいて平仄整理を行っているところでございます。最終的な結論としては22行目からです。食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えるとしております。

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、食品健康影響評価について御説明をいただきましたけれども、先生方からコメントあるいは御質問などございましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

そうしましたら、本日は特に大きな意見等はございませんでしたけれども、前回までの御議論を踏まえまして、これまでの審議を基にムラミダーゼに係る評価をまとめたいと思います。

*Trichoderma reesei* JPTR003株を用いて生産されたムラミターゼ濃縮・精製物を原体とする飼料添加物製剤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、飼料添加物として適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度ということで、資料4を基に評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員におかれましては、場合によっては改めて御質問などをさせていただく場合もある可能性もございますけれども、よろしくをお願いいたします。事務局は作業をお願いいたします。

○永田評価専門官 承知いたしました。必要に応じて専門委員の先生方に御確認させていただきたいと思っております。よろしく申し上げます。

本件については、委員会報告後、意見・情報の募集の手続きを進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会にお諮りしますので、よろしくお願いいたします。

○今井座長 そうしましたら、事務局のほうで作業を進めていただくということで、ムラミダーゼに関しましては審議を終了いたします。

今回3回目の審議のものが続いておりまして、比較的品目が多いようにも感じられるかもしれませんが、議事を先に進めてまいりたいと思います。

お手元に資料5を御準備いただいてよろしいでしょうか。

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。今回は初回の審議となりますので、まずは全体像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。

○永田評価専門官 資料5でございますが、ナイカルバジンは、今、座長から御説明があったとおり1回目でございます。

構造的に特徴があるものでございまして、今回はオーバービューとして全体について御説明させていただきつつ、その中でも動態と残留についてはやや詳しく御説明させていただければなというところでございます。本日何か確認点等あれば、その御意見も併せまして次回以降論点整理を行うということで検討を進めていきたいと考えております。

それでは、まず審議の経緯から残留までを御説明させていただきます。

4ページをお開きください。

審議の経緯でございます。本物質なのですが、2005年に暫定基準値が設定されております。本来では先ほどの調査会でのポジ剤スキームに載るようなものなのですが、海外での使用に関連して、暫定基準値の見直しの要望がございました。つまり、インポートトレランス申請ということで追加の評価要請があったところでございます。ということで、こちらはポジ剤のスキームではなくて、評価を通常どおり行うということでございます。

6ページを御覧いただけますでしょうか。

こちらが概要でございます。動物用医薬品としては抗コクシジウム薬として使用されて、飼料添加物としてはこの作用により鶏の飼料中の栄養成分の有効利用を目的としているというものでございます。

構造ですが、6にあるとおり、DNCとHDPという2つの物質が等モル化合物というふうに形成されております。DNCの2つのニトロ基の電子の吸引かなというところなのですが、化合物を形成しているところでございます。

次が30行目、7から使用目的と使用状況等でございます。日本では動物用医薬品、飼料添加物として使用されているところでございます。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りまして、使用禁止期間ということで16日間が設定されております。この16日間ですが、農林水産省の動物用医薬品検査所のデータベースで注意欄に記載がありましたが、給餌器等を介した物理的な移行残留を考慮したものと記

載されておるところでございます。海外でも使用されておりました、下の16行目からの表1がその状況でございます。既に我々は評価済みなのですが、イオノフォア抗生物質という抗コクシジウム作用を持つナラシンとの合剤が諸外国ではよく使われているというようなところがございます。

9ページにお進みください。

動態でございます。大きいボックスがありまして、こちらに注意点を記載しております。今し方構造を申しましたが、こちらは2つの物質を化合させているというものでございまして、そういったところから注意点が必要かなということで【事務局より】でコメントをさせていただきます。

まず、評価書案で、ナイカルバジンと試験の中で記載している場合は、DNCとHDPがひとつの、化合物を意図しておるというところがございます。これが標識をしてどちらのほうが残留するのかとか、どういう体内動態かというところがあるのですが、DNCのさっきの構造の真ん中のCのところ、<sup>14</sup>Cという形で標識したものと標識していないHDPとの化合物を<sup>14</sup>C-DNCナイカルバジンと記載しております。HDPについても同様の仕方で記載しておるところでございます。

試験をずっと見ていきますと、ナイカルバジンは化合物を用いているものと、DNCとHDPを単体、または化合させるのではなくて単に混ぜて投与しているというものがございます。測定においても、HDPとDNCはナイカルバジン、結合しているものでも速やかに分離して吸収するのですが、もちろんのことながら、RI、放射性で定量するというところでは、総ナイカルバジンという形で出てきてしまうということで、そこをもってHDPとDNCのどちらの部分が残留するか、分布するかということも分かってくるのですが、そういったところが確認されているというものでございます。

この中でいろいろ報告書や試験の結果など引用されているのですが、それらの個々の報告書の目的に引っ張られておりました、ナイカルバジンを投与したと記載はされているのですが、その中でナイカルバジンを検出したと言っているのですが、実は親化合物と言っているものがHDPだったり、DNCだったりという場合もございまして、よく読んで内容を確認しないと、ペアレントと言っているものがナイカルバジンなのか、DNCなのかという見分けもつきにくいというようなところもございます。

したがって、資料なのですが、細かい表の部分まで見てようやく何か、測定対象がそもそも何なのかというようなところも分かるというところございまして、今回事務局で中身をよく確認しつつ整理したのですが、次回以降に向けて先生方にも事務局が勘違いしていないとか、表現ぶりとして誤解がないようになっているのかというようなところも含めまして御確認いただければなと考えておるところでございます。

次の○は、評価書の動態・残留に関する試験の項目についての分け方でございます。鶏で投与するというところで、鶏の試験がとても多い。これこそ薬として鶏でどう作用するのかというところとか、残留するのかというところで医薬品として重要になってくるのです

が、我々ヒトでの動態というところ、もちろん食品健康影響というところで見るということで、げっ歯類を用いた実験動物の試験というところで体内動態試験ということで記載して、その上で残留とかヒトがばく露する代謝物は何かということ知見を整理するというところで、残留に関する知見では鶏残留というところで薬物動態試験という形でナイカルバジンを投与した場合、鶏に化合したもの、実際に投与するようなものを投与した場合、何が残留するのかというようところで残留試験という形で整理しているところでございます。

では、個別に説明していきたいと思えます。

まず体内動態の試験でございます。主に各試験のポイントをボックスに記載しております。こちらを中心に述べていきます。

まず(1)なのですが、ラットの試験を2つ、単回と反復経口の試験を行っているものでございます。ボックスを見ていただければと思うのですが、短時間の間ではDNCよりもHDPのほうが高い値が出るという結果で、HDPが急速に吸収されて急速に排泄されることが分かるというものでございます。

続いて、17行目からの(2)が、ナイカルバジンとDNC及びDNCとHDPを混ぜたものを単回投与したというものでございます。11ページの5行目からボックスがございまして、DNCはHDPより安定して比較的長い時間検出されまして、化合物より混ぜたもののほうが吸収も分布もしやすいということも分かったというところで、残留するものがDNCならば動態はこちらで見ると適切ではないかと。ヒトで毒性を評価するというところでは、ナイカルバジンよりもDNCのほうがより適切かなというところでございます。

(3)は標識したものをを用いた試験ということで、DNCがどのように代謝されるかというところでございます。これはタイトルを「体内動態」としているのですが、「代謝試験」としたほうが適切かなというところでございます。後ほど検討させていただければと思えます。5日間投与する試験でございまして、投与終了直後では主にDNCの親化合物が見られまして、DNCは2つニトロ基がありますが、代謝物左右両方のニトロ基が還元されたM1と、片方が還元されたM3が主に見られるというところで、ラットと鶏の残留プロファイルは酷似していましたということが記載されておりました。

続いて、21行目から(4)になりますが、こちらは長期の投与に関するもので、こういうような値でしたというものでございます。

続いて、12ページの残留に関する知見ということで、最初に対象動物における薬物動態試験でございます。まず①がナイカルバジンとDNCとHDPの混合物で試験をしたものでございます。こちら、論文は1955年のものなのですが、比較的というか詳細に場合を分けて試験がされているところでございます。表2を見ていただければと思うのですが、腸管の部位ごとに内容物の濃度の推移ということで、腸管の後ろ側ではDNCは2時間後よりも4時間後のほうが高く、HDPはぱっとなくなりますよということで特徴的かなというところでございます。

ページをめくっていただいて、この表の続きです。血漿中の濃度なのですが、HDPはさつと上がって、ここでも化合物よりも混合のほうが上がりやすくなっているというところがございます。

表3が2時間と20時間後というところで、20時間後ではDNCは残りますが、HDPは見えなくなりますというものでございます。

こちらはほかに同じ調子で多くの試験をされておりまして、15ページを御覧いただけますでしょうか。11行目からのボックスですが、さらに試験をしてというところで、試験結果4のまとめを書いております。こちらの結果自体は上の表6のものでございます。推奨濃度、つまり、最大で200ぐらいまでというところではHDPは24時間後の測定でも検出できませんで、DNCは肝臓で検出できるというところがございます。ただ、高用量の800という濃度ですと肝臓で24時間後でもHDPが検出されてございます。

続いて16ページです。標識されたナイカルバジン、化合物のほうの試験でございまして、3日間投与で投与終了5日後でHDPが筋肉内にわずかに見られるということなのですが、肝臓を除きましてそれぐらいでもほぼ見られなくなりますよというものでございます。

続いて17ページなのですが、表がありますが、期間を通じてDNCのほうが多いですよというような試験でございます。

18ページの表10の下にボックスがございまして、投与終了1日ではDNCまたはHDPそのままだが残留したということが分かりますよというところがございます。

このページの一番下のボックスでございまして、肝臓・筋肉では、RIではDNCは21日後まで検出というところで、ほか、19ページを御覧いただけますか。18のものはあれとして、一番下のボックス、ナラシンと混合してもパターンは変わらないですよというところがございます。

26ページまで飛んでいただけますでしょうか。

ほか、ポイントとしてDNCなのですが、腸肝循環が存在する試験の結果がありました。下の24行目からです。ということで、DNCについては腸肝循環しているというところがございます。

続いて、28ページからが残留試験となっております。こちらはDNCを残留マーカーとして検出しているというもので、ざっと言いますと、肝臓が比較的長めに検出できましてというようところでございます。ポイントになるかというところなのですが、31ページにボックスがありますが、野外試験で食糞による再摂取についての可能性というものも試験としてはございました。

34ページまでまた飛んでいただけますか。

7行目の下のボックスなのですが、4日間も休薬すればEUの基準値を下回りますということが記載されておりました。

以上が残留までとなります。

○今井座長 ありがとうございます。

ナイカルバジンに関しましては、今、かなり膨大な量の評価書案を説明いただいていますけれども、先生方に現時点で評価の基になる資料も届いていない状況かと思えます。したがって、今回はあくまでもオーバービューという形で御覧いただければと思います。

ただ、事務局あるいは取りまとめ役の私からのお願いのほうが大きいわけですが、9ページをお開きください。事務局から御説明がありましたように、安全性に係る知見の概要ということで、ナイカルバジンについてはDNCとHDPの化合物を意味するというのがポイントでありますけれども、実際の各試験においてこの化合物を使われていることでもあります。一方で、DNC、HDPを単体、あるいはこの両者を混合して試験を行っているというものもある。それを各試験のタイトルや最後の結論のところだけを見てもなかなか読み切れないケースも多いので、事務局のほうでも精査して評価書案をまとめていただいておりますけれども、先生方、特に動態が御専門の先生、宮島先生、佐々木先生、あるいは家畜衛生の山中先生を中心にしまして、ぜひ各試験の内容を詳しく見て、評価書案に必要な応じて修正などを加えていただきたいというお願いをしたいというのが特に今回のこの場での強調したいポイントになります。

それ以外のところで、もしも今回あえてここだけは確認しておきたいということがあれば、先生方から御質問などいただければと思いますけれども、いかがでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

そうしましたら、事務局から引き続き御説明をお願いできますでしょうか。

○永田評価専門官 では、続いて、最後まで一通りオーバービュー的にざっと御説明します。

35ページでございます。

26行目から遺伝毒性になります。表28に遺伝毒性の結果をまとめております。*in vitro*、*in vivo*ということのでいつものとおりまとめているところなのですが、ナイカルバジンについては化合物のほうです。TA98という *Salmonella typhimurium* の菌株、こちらはフレームシストを検出する株なのですが、こちらの試験で一部陽性となっておるところなのですが、DNC、HDPを単体で用いるものではTA98も含めて全て陰性となっておるところでございます。

*in vivo*の試験でございますが、37ページからの下からでございます。こちらはナイカルバジンのみの投与の結果でございます。小核不定期DNAのものも全て陰性となっておるところでございます。EFSAの評価書を見ましても、この *in vivo* の結果なのですが、体内動態でこれはDNCとHDPにすぐ分かりますよというところを踏まえると、この結果をもってナイカルバジン、DNC、HDPのいずれにおいても *in vivo* の遺伝毒性は陰性という結果を反映していると結論しているところでございます。この話を38ページの2行目からまとめているところでございます。

試験内容を見回して、事務局としての気づきの点なのですが、資料を読んでおまして、

不溶性の物質が出た場合、扱いがいろいろあるのかなということで、こちらの解釈も含めて次回に向けて御確認いただければというところでございます。

続いて、18行目からの急性毒性試験に参りたいと思います。最高用量が表29にあるのですが、こちらはLD<sub>50</sub>が出ているのですが、そもそも測定する最高用量が異なっているところもあるので、この値をもって一概に毒性の比較というのはなかなか難しいのかなというところではございます。

続いて、5から亜急性と慢性ということで、反復毒性試験となっております。こちらはざっくり全体をまとめますと、先ほども申しましたとおり、化合物のナイカルバジンとDNCとHDP単体混合物のものがあって、その中でも化合物のものは毒性が強めに出ているのかなというところではございます。

42ページを開けていただけますでしょうか。

17行目からの(4)でございます。タイトルの横に書いてありますが、こちらは化合物のナイカルバジンと混合物とかの比較試験をしているものでございまして、この結果を43ページの13行目からまとめているのですが、腎臓の所見で、混合物では見られないが、ナイカルバジンでは所見が見られるというところで、混合物のほうが耐容することが示されているところではございます。

ほか、ナイカルバジンつまり化合物でNOAELが取れている試験というのが36行目からの(6)でございます。雄で1.36、雌で1.57でございます。

24行目から慢性毒性、発がん試験なのですが、ここに至っては化合物のナイカルバジンとしての試験はございません。全て混合物としての結果のみとなっております。(1)が一番低い値なのですが、こちら所見が腎臓で得られていて、45ページを開けていただいて、10行目からが食安委の判断案でございますが、DNCが20、HDPが8という形でNOAELが整理されています。下の表35を見ていただければと思うのですが、こうなっております。

46ページの20行目からの(3)がイヌを用いた試験でございます。この結果が47ページの表36になります。こちらはタイトルに誤記がございまして、ラット25週となっておりますがイヌ2年間でございます。

こちらがイヌの結果ですが、血清ALTの高値持続とともに、NOAELがDNCについては154 mg/kg体重、HDPについては51 mg/kg体重となっております。イヌは2年で発がん性云々は言えないのかなというところなのですが、いずれにしても発がん性を示唆する所見は得られていないところではございます。

続いて発生毒性試験で、こちら化合物、混合物の結果の取扱いというところではございます。内容はいろいろ細かく試験があってというところなのですが、1つ、中身の毒性の精査というところではなくて、事務局で気づきの点なのですが、52ページを御覧いただけますでしょうか。ウサギを用いた試験でございます。ウサギのデータの取扱いで特にバックグラウンドのデータをどうするかということで、EFSAとFDAでこの試験の結果の解釈が異なっております。恐らくウサギという実験動物での結果の解釈というところもある

のかなと思います。事務局内でも相談したのですが、ウサギはネズミのように系統がしっかりしているのかという観点があり、試験内の差を重視すべきなのかどうなのかというところは一つ、結果の解釈において重要なのかなと考えているところでございます。

続いて53ページ、微生物学的影響でございます。(1)が食安委での調査事業の結果で、こちらはナイカルバジンについてのみ行っているということで、MICは全部128超えとなっているというものでございます。

その下、21行目から(2)ですが、これもナイカルバジンについての知見ということで、一般細菌に対して抗菌活性を有しない。

54ページの(3)ですが、EFSAとFDAで行っている評価の中から引用したのですが、ナイカルバジンだけでなく、DNC、HDPについても活性がないと評価されているということでございまして、いずれも抗菌活性はないため、微生物学的ADIの特定は不要と考えられるとしております。

55ページ、海外における評価ということで、JECFA、EFSA、米国、オーストラリアで評価されているところでございます。ここはあれなのですが、2番目のEFSAの話です。欧州における評価というところで、EFSAもFDAもともに、ナイカルバジンというよりも混合物としての結果を基に、DNCとかDNCとHDPのトータルとしてADIを設定しているところなのですが、EFSAのところでナイカルバジンとしてのADIを設定している記述がありますが、EFSAは使用する人、農家さんとか獣医師さんの健康というところも確認しますので、その意味で設定しているとの記載がありました。

最後、食品健康影響評価でございます。57ページです。今までいろいろサマリーを述べたところで、それらの知見を踏まえて、現段階での事務局案を記載、整理させていただいて、DNCとHDPの混合物をナイカルバジンの食品健康影響評価としてのADIとしたという評価案になっております。次回以降、中身を固めていく中で御検討いただければというところでございます。

今回、オーバービューということですのでごく駆け足で御説明しましたが、事務局で主に議論、御確認が必要な部分は御説明できたのかなというところでございます。

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、毒性学的な影響、微生物学的な影響、海外での評価、並びに食品健康影響評価まで通して御説明いただきました。

特に事務局のほうで投げかけられた内容として、52ページのウサギの評価に関しまして、EFSAとFDAでの評価が分かれているということなのですけれども、ウサギに関しましては、毒性学的なところを御専門としておられる先生の中でも、特に生殖発生毒性を御専門にされている代田先生、あるいは小林先生あたりにいろいろ御意見をいただかないと分からない点もあるかと思っておりますので、先ほどもちょっと御専門の先生にスペシフィックをお願いしたことがございましたけれども、次回以降の審議の場で種々御意見をいただければと思

います。

先ほどの繰り返しになりますけれども、あくまでもオーバービューということですので、この場でここだけは確認しておきたいということに限って御質問などをお受けしたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

ナイカルバジンにつきましては一通り概要の御説明をいただきました。専門委員の先生方には、評価書案について今後も御確認をいただきまして、事務局での資料の修正の上、次回以降全体的な論点整理も行っていきたくと思います。事務局のほうでは、これから根拠資料などについての御準備あるいは御送付なども必要かと思っておりますので、引き続きよろしくお願いたします。

それでは、こちらの議題は以上とさせていただきます、議事の（５）に進んでまいります。「（５）その他」ですけれども、事務局から何か議題あるいは御説明などはございますでしょうか。

○永田評価専門官 特にございません。

次回の調査会は、調整でき次第改めて御連絡さしあげますので、どうぞよろしくお願いたします。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、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）