

食 品 安 全 委 員 会 肥 料 ・ 飼 料 等 専 門 調 査 会

第 79 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 11 月 19 日（火） 10:01～11:22

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 飼料添加物（エトキシキン）の食品健康影響評価について

(2) 動物用医薬品（クロラムフェニコール）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）

津田座長、荒川専門委員、池専門委員、石原専門委員、今井専門委員、今田専門委員、
小林専門委員、下位専門委員、戸塚専門委員、中山専門委員、宮島専門委員、
宮本専門委員、山田専門委員、山中専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

唐木専門参考人

（食品安全委員会委員）

熊谷委員長、三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、本郷事務局次長、山本評価第二課長、前田上席評価調整官、
関口課長補佐、本河評価専門官、村山係長、津田技術参与、森田技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 25 年 11 月 18 日現在）

資料 2 エトキシキンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について
の意見・情報の募集結果について

資料 3 （案）飼料添加物・農薬評価書（エトキシキン）

資料 4 （案）動物用医薬品評価書（クロラムフェニコール）

参考資料

6. 議事内容

○津田座長 それでは、時間になりましたので、ただ今から第 79 回肥料・飼料等専門調

査会を開催いたします。

本日は、桑形、高橋、細川の 3 名の専門委員が御欠席でございまして、15 名の専門委員と専門参考人として倉敷芸術科学大学の唐木先生が御出席です。

それでは、議事を進めさせていただきます。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に第 79 回肥料・飼料等専門調査会議事次第が配布されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局から議事、資料等の確認をお願いいたします。

○関口課長補佐 議事等の確認の前に、本年 10 月に専門委員の改選がございまして、新たに就任された先生で前回御欠席された先生方、お二方を御紹介させていただきます。

簡単に御挨拶等いただければと思いますので、よろしく願いいたします。

まず、小林専門委員でございます。

○小林専門委員 労働安全総合研究所の小林健一です。よろしく願いいたします。

○関口課長補佐 それから、宮本専門委員でございます。

○宮本専門委員 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所の宮本です。よろしく願います。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

それでは、議事、資料等の確認をさせていただきます。

本日の議事でございますが、飼料添加物及び農薬のエトキシキンのパブリックコメントの回答案及び評価書の修正等に関する事項及び動物用医薬品（クロラムフェニコール）に係る食品健康影響評価、また、その他となっております。

資料の確認をお願いいたします。

本日の議事次第、委員名簿、それから座席表が綴っております 2 枚紙をお配りしております。

資料といたしまして、資料 1～4 をお配りしております。また、参考資料が 1 つ、机上配布資料が 2 つ御用意しております。

資料 1 につきましては、昨日現在のリスク管理機関からの意見聴取要請の状況と審議の状況について取りまとめた資料でございます。

資料 2 でございますが、エトキシキンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果についてということで、パブリックコメントの回答案となっております。

資料 3 でございますが、飼料添加物及び農薬（エトキシキン）の評価書（案）でございます。

資料 4 でございますが、動物用医薬品（クロラムフェニコール）の評価書（案）となっております。

机上配布資料でございますが、机上配布資料 1 として「食品健康影響評価に係る追加資料の提出依頼について」としまして、ナナフロシン、昨年 10 月に御審議いただいたも

のでございますが、そちらの追加資料に関します厚生労働省からの回答等についての資料でございます。

机上配布資料 2 として、ナナフロシンの Ames 試験の問題点ということで、高橋先生からいただいた御意見をお配りしております。

机上配布資料 3 として、動物用医薬品（ナナフロシン）の評価書（案）をお配りしております。

また、机上配布資料 4 として、昨年 10 月のナナフロシン審議の際の本専門調査会の議事録をお配りしております。

最後に、評価書関係の参考資料としましてファイル 5 冊をお配りしております。

資料の確認については以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

○津田座長 では、続きまして事務局から、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の「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。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等への参考に関する事項、いわゆる利益相反でございますが、そちらについて御報告させていただきます。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から事前に御提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、平成 15 年 10 月 2 日の委員会決定の 2 の (1) に規定いたします「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する先生方はいらっしゃらないということでございますので、御報告させていただきます。

○津田座長 ということですが、よろしいでしょうか。

それでは、議題 (1) に入らせていただきます。

飼料添加物（エトキシキン）の食品健康影響評価です。

事務局から説明をお願いいたします。

○本河評価専門官 それでは、エトキシキンについて資料 2 と 3 に基づいて説明させていただきます。

まず資料 3 の 4 ページ、審議の経緯になります。エトキシキンにつきましては、昨年 10 月と 11 月及び本年 7 月の本調査会で審議いただきまして、その後、農薬専門調査会で審議した結果を食品安全委員会に報告し、9 月 3 日から 10 月 2 日まで国民からの意見・情報の募集を行ったところです。

その結果としまして、資料 2 になりますが、3 件の意見が寄せられておりまして、その内容について評価書案を整理させていただきました。

では、資料 2 から説明させていただきます。

意見・情報の概要ですが、1 としまして、ADI 値は妥当ですということです。しかし、遺伝毒性試験が陽性であること、また、膀胱で過形成がみられたことから問題があるので

はないかという意見です。加えて、一日摂取許容量（ADI）を考慮して飼料添加物として使用することを企業と行政がきちんと行う必要があるという意見が寄せられております。遺伝毒性につきましては、染色体異常を誘発する可能性はありますが、タンパク質への作用を介した間接的な作用であり、DNA に直接損傷を与えるものではないこと。また、膀胱の過形成については、抗酸化剤である L-アスコルビン酸ナトリウムの投与においてもみられる所見であり、発がんのイニシエーション作用によるものではなく、高濃度投与時にみられるプロモーション作用によるものであることから、閾値が存在するものと考えていること。これらのことから、エトキシキンに遺伝毒性により発がん性を示す物質とは考えられず、ADI を設定可能であるということで、ADI に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されるという回答としております。

次に、2 については、エトキシキンの二量体に関する意見が寄せられております。さけの筋肉における主要な残留物が二量体であるということで、この二量体の代謝や毒性を確認する必要があるのではないかと。また、さけ以外の魚介類においても薬物動態を確認することが必要ではないかということ。

加えて、農薬に関してですが、なしの代謝物である二量体について暴露評価対象物質に設定しないのであれば、その理由を記載する必要があるのではないかとのご意見をいただいております。

2 につきましては、後ほど評価書案に追記した内容に基づきまして説明させていただきたいと思っております。

最後に、3 としまして、ヨーロッパの飼料関連工業会から欧州食品安全機関（EFSA）に提出したビーグル犬を用いた 1 年間の慢性毒性試験結果が提供されております。この試験で得られた無毒性量（NOAEL）に基づいて ADI を設定してはどうかという提案がされております。この試験につきましても評価書案に追記しております。

それでは、資料 3 のエトキシキン評価書案について説明させていただきます。

まず 21 ページをお願いいたします。

残留試験としまして、さけの混餌投与試験が実施されたもので、先ほどパブリックコメントでいただいた文献と、事務局で収集しました二量体に関する文献を今回記載しております。エトキシキンの 12 週間の混餌投与試験において、全投与群でエトキシキンの濃度は投与期間中に上昇し、最終投与時に最高濃度を示したことが記載されております。

表 9 には、投与後のエトキシキン及び二量体の動態に関する結果を示しております。

エトキシキンは減少しておりますが、二量体は投与後、暫時増加するという結果が示されております。ただ、その総和につきましては、18 ppm 投与群を除き、休薬後には減少するという結果が示されております。

また、表 10 の記載としましてエトキシキン及び二量体の吸収効率が求められております。

こちらにつきましては、吸収されたエトキシキン及び二量体の総量の比率は摂取量と負

の相関を示すということが示されております。

最終的に、この報告におきましては、飼料中のエトキシキン濃度からエトキシキン及び二量体の残留濃度がある程度推定されること、エトキシキンの投与量を管理することで、魚体中のエトキシキン代謝物の残留濃度は管理可能であると考えられたということが結論として記載されております。

それから、⑧養殖魚における残留です。これがパブリックコメントで寄せられた文献をもとにした記載になりますが、養殖魚のさけ、おひょう、たら及びにじますについてエトキシキン及び二量体の残留を調べた試験となっております。表 12 にその試験結果を記載しておりますが、さけ、にじます、おひょうで二量体の残留量が高いという結果が示されております。

また、各養殖魚の摂食量及び JMPR が設定したエトキシキンの ADI から算出した占有率にすれば約 15%であったと報告されております。

次に、本評価書案に関して中山先生から修文いただいております。32 ページになりますが、「肺の出血及び浮腫」としておりましたが、こちらを「肺の出血及び水腫」との修文をいただいております。

続いて 37 ページ、追記しました 90 日間の二量体の亜急性毒性試験になります。二量体を 12.5 mg/kg 体重/日、1 投与群ですが、これを投与したときの毒性試験が実施されております。こちらは、今井先生から修文及びコメントで、一部削除したほうがよいという御意見もいただいております。これは後ほど御検討いただければと思います。

最終的には、投与によって肝臓の代謝酵素系に係わる遺伝子発現量への影響がみられたが、それ以外では肝臓及び腎臓機能に関する血液成分などについては異常がないということです。今井先生から修文いただいておりますが、肝臓の代謝酵素系への影響以外に二量体の毒性影響は認められなかった、と結論しております。

39 ページですが、中山先生から、こちらも修文いただいております。「腎皮質の腎盂腎炎」の「腎皮質」を削除するという修文をいただいております。

続きまして、41 ページから、イヌの 1 年間慢性毒性試験になります。これがヨーロッパの飼料関連工業会から提供された資料をもとにした記載になります。

1 年間、ビーグル種のイヌに 0、0.9、1.8、2.7 及び 3.6 mg/kg 体重/日の投与群を設けた慢性毒性試験が実施されています。こちらは今井先生から若干の修文をいただいております。

最終的には投与による影響はみられておりませんで、最高用量の 3.6 mg/kg 体重/日を NOAEL とする結論とされております。

それから、42 ページ、こちらも中山先生から、「がん腫」は「がん」を漢字に修正したほうがよいのではないかという修文をいただいております。

56 ページをお願いいたします。最終的な食品健康影響評価に、二量体に関する記述を追加させていただいております。

エトキシキンの代謝物として、さけを用いた残留試験において二量体の残留が認められ、さけ等の養殖魚では未変化体の 10 倍以上の二量体の残留が認められたという報告があること。現在のところ、二量体の毒性について得られた知見はラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験のみですが、この試験で毒性影響は認められなかったということ。

一方、ラットを用いた毒性試験で得られたエトキシキンの最小の NOAEL は 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における 6 mg/kg 体重/日となっておりまして、同じラットを用いた試験を比較した場合に、二量体の毒性が未変化体より強い可能性は低いと考えられると記載しております。

また、エトキシキンの標準品に、不純物として微量の二量体が含まれていることも確認されておりまして、エトキシキンを用いた他の毒性試験においても二量体による影響が評価に含まれているものと考えられることを記載しております。

ただし、暫定基準の見直しを行う際の暴露評価においては、さけ等の魚類において、エトキシキンの代謝物である二量体が相当量残留することについて考慮する必要があるということ、現時点においてはエトキシキンの代謝物である二量体に関する詳細なデータが必ずしも十分であるとはいえないことから、引き続き、残留性の確認並びに毒性に関する新たな科学的知見・情報等の収集及び検討を行う必要があるということを追加して記載しております。

以上がパブコメに対する回答案及び評価書の修正案です。

○津田座長 事務局からパブリックコメントに関する回答案、二量体に関する試験、イヌの慢性毒性試験等の説明がありましたが、それについて御質問を受けていきたいと思いません。最初に、パブリックコメントに対する回答案 1 の ADI の設定、特に遺伝毒性について記載があります。そのあたりについて、何かありますでしょうか。

僕から、1 で「マウスリンフォーマ TK 試験で結果が陽性であれば、化合物には遺伝毒性があると考えるのが普通だと思います」という質問があります。この回答案の中に「御指摘のとおり、染色体異常を誘発する可能性はありますが、これはタンパクへの作用を介しての間接的な要因によるものと考えられる」という、その前に、この「マウスリンフォーマ TK 試験でも遺伝子突然変異ではなく、染色体異常が誘発されたという結果が示されている」と入れたほうがよいのではないかと思いますので、下位先生はいかがですか。

○下位専門委員 今、津田先生がおっしゃいましたように、以前の会議のときも、そのようなことが話し合われたと思いますので、入れておいたほうがわかりやすいかと思います。

一般的にリンフォーマ試験ですと、突然変異をみていることが多いかと思うのですが、染色体異常もみられるということで入れておいたほうがよいかと思います。

○津田座長 ありがとうございます。

ほかに御意見なければ、そのようにしていただいでよろしいですか。

では、次に移らせていただいて、二量体に入ります。結構広いところですが、この二量体に関して、先生方からも御修文をいただいています。その点に関しては細かい修文はよ

いかと思いますが、今井先生、修文いただいていますね。

○今井専門委員 修文したところに関して御説明させていただきます。

まず 37 ページの 90 日間、二量体のラットの試験につきましては、事務局案では括弧で囲み、さらに二重線で消されている部分、「エトキシキンの代謝に関してはいくつかの報告があるため」です。原文では英語にそのままの意味のことが書かれているのですが、その後の「動物実験の 3R を考慮して」というところに言葉としてつながらないので、煩雑さを避けるために削除してもよいのではないかという提案をさせていただいております。

次、38 ページに進みまして、同じくラットの試験に関する記述に対するコメントですが、4 行目にあります腎臓機能について「タンパク濃度」を追記しているところ、あるいは 19 行目の「肝臓の代謝酵素以外に」を追記しているところに関して、原文に従って修文させていただきました。代謝酵素系への影響については、ほかの項目におきましても毒性の一環として記載されているところもありますので、それ以外には毒性影響が認められなかったという形で修正させていただきました。

以上です。

○津田座長 ありがとうございます。

この件に関しては、これでよろしいですね。ありがとうございます。

○唐木専門参考人 今井先生の 37 ページの修文ですが、今井先生が削除されたところ以外に、この文章を読むと、下から 4 行目の「(本試験は)」から最後までは全く要らない文章です。OECD のガイドラインに沿ったかどうか、あるいはその中で「12.5 mg に限定された」は前にも記載がありますし、次の「いくつかの報告がある」というところは削除しましたが、「3R を考慮して設定されなかった」と。この理由は別にここに書く必要はないということで、「本試験は」以下を全て削除としたほうがすっきりするのではないのでしょうか。

○津田座長 今、唐木先生から御意見が出ましたが、考えてみますと、そのほうがすっきりしますね。それでよろしいですか。

では、そうしたいと思います。どうもありがとうございました。

あとは中山先生からも病理学的な間違いを正していただいたということでよろしいと思います。

ほかに御意見等ございますか。

○今井専門委員 22 ページにもどりますが、大西洋さけにおけるエトキシキンの吸収効率、排泄定数及び消失半減期という表 10 があります。これは一部単位が抜けている気がします。例えば半減期には、時間などが普通入るのかなと思います。

○関口課長補佐 そうですね。御指摘いただいたとおり、通常半減期だと、期間の単位が入るかと思います。そこは追加をさせていただきたいと思います。

○津田座長 どうもありがとうございます。それ以外にありますでしょうか。

では、どうもありがとうございました。では、次に進めていただきたいと思います。

○本河評価専門官 それでは、結論としまして 1 年間慢性毒性試験がヨーロッパから提出されましたが、ADI につきましては最終的に変更なく、0.0083 mg/kg 体重/日の ADI ということで評価書をまとめたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

○津田座長 よろしいですね。これまでの ADI の設定根拠と同じ種であって、投与期間もより短い試験です。最高用量を NOAEL にしたというだけですから、これまでの ADI をとるということでよろしいと思いますが、よろしゅうございますか。

それでは、幾つかの確認事項及び評価書（案）の文言に修正はありますが、エトキシキンの食品健康影響評価については ADI を 0.0083 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えてということで、資料 3 に基づいて評価書（案）を取りまとめたいと思います。事務局は作業を進めてください。よろしくをお願いします。

○本河評価専門官 わかりました。先ほども申し上げましたように、農薬の用途もございしますので、引き続き農薬専門調査会で御審議いただくということになります。そちらの評価が終わり次第、御報告させていただきまので、よろしくお願いたします。

○津田座長 それでは、引き続き議題（2）に入ります。事務局から説明をお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、資料 4 を御用意いただきたいと思います。動物用医薬品クロラムフェニコールの評価書（案）でございます。

こちらのクロラムフェニコールにつきましては、前回の本調査会におきまして残留試験まで整理した評価書案について御審議、御了承いただいたところでございます。今回、食品健康影響評価までを取りまとめた評価書案を作成いたしましたので、本日改めて御審議いただきたいと考えております。

本日、時間も余りございませんので、評価書の内容につきまして簡単に御説明させていただきます。時間の許すまでということで御審議をいただければと考えております。

それでは、資料 4 の 6 ページを御覧いただきたいと思います。

6 ページの 27 行目から「使用目的及び使用状況等」がございします。こちらは前回ご説明した内容でございしますが、クロラムフェニコールにつきましては *Streptomyces venezuelae* から分離されました広域抗菌スペクトルを持つ抗菌性物質でございします。

次のページをお願いいたします。

こちらの 1 行目からございしますとおり、わが国では、イヌ、ネコなどの伴侶動物を対象に使用する動物用医薬品、あるいはヒト用医薬品として使用されておりますが、食用動物に対する承認はないものでございします。

また、ポジティブリスト制度の導入に際しまして、食品において「不検出」とされる物質となっております。こちらの取り扱いにつきまして、今般厚生労働省から評価要請を受けたものでございします。

次に、12 行目から 1. 薬物動態試験がございします。薬物動態試験につきましては、前

回こちらの専門調査会で御審議いただいた内容でございますが、専門委員会終了後に新たな文献等の資料がございましたので、追記をしております。内容につきましては、以前御審議いただいた内容を補足するような内容でございますので、詳細については割愛させていただきます。追記の箇所につきましては、見づらくて申しわけございませんが、網かけで記載している箇所でございます。

こちらの追加した内容につきまして、本日御欠席の細川先生から御修文及びコメントをいただいておりますので、御説明したいと思います。

まず、7 ページの (1) 17 行目からでございますが、ラットの薬物動態試験を今回追記しております。こちらの (1) の 3~4 行目にかけて「投与後」の「後」の記載の位置について細川先生から御修正をいただいております。

また、次のページの「クロラムフェニコールの投与では」という 7 行目からの記載がございますが、こちらの以下の文章についても、こちらにございますとおり、同じように「後」の記載、あと「ほとんど同量」を「同程度」というような記載などについて細川先生から御修文をいただいております。

また、こちらの下に 19 行目から細川先生からのコメントということで記載をさせていただいております。グルクロン酸抱合体投与後の尿中代謝物に関してですが、経口投与の場合、グルクロン酸抱合体が脱抱合されない限り吸収されないと考えられます。この論文にも、そのことが記述されているので入れたほうがよいと思いますということで、こちらの 12 行目からでございます「この理由として」ということで、グルクロン酸抱合体の吸収について「グルクロン酸抱合体は腸内細菌により脱抱合されてから吸収されるので、投与 4 時間後に到達する小腸では吸収されず、投与 20 時間後に到達する腸内細菌の多い盲腸でグルクロン酸抱合体が脱抱合された後に吸収されると考えられた。この現象の直接的な証拠は、後で説明する」という記載を追記いただいております。

また、次に 9 ページでございますが、9 ページの 7 行目から、こちらもラットの薬物動態の記載でございますが、こちらにつきましても、このグルクロン酸抱合体の記載につきまして細川先生からこのような内容での御修文をいただいているところでございます。

次に、12 ページをお願いいたします。

12 ページの 30 行目から、こちらの記載につきましても細川先生からグルクロン酸抱合体等の記載について修正をいただいております。

次の 13 ページをお願いいたします。(9) ということで、ラット、イヌ、モルモット、ヒトの薬物動態試験を今回新たに追記しております。

こちらの内容につきましても、全般的に細川先生から見え消しの部分につきまして御修文をいただいているところでございます。

この追記が 14 ページまで続きまして、15 ページでございますが、(10) ということで、ヒトの薬物動態試験を記載しております。こちらも新たに追記したものでございます。

こちらの内容でございますが、³H 標識したクロラムフェニコールをヒトに単回投与い

たしまして、代謝物について確認した試験でございます。こちらにつきましては、特段の修正等の御意見はございませんでした。

その他の薬物動態試験、それから 21 ページから残留試験記載がございますが、これらにつきましては前回御審議いただき修正した内容を反映させたものとなっております。

今回、薬物動態試験の部分につきまして細川先生からいただいた御修文等の御意見、こちらを中心に御審議いただければと考えております。よろしくお願いたします。

残留試験までの説明は、以上でございます。

○津田座長 残留試験まで御説明いただきましたが、何か質問、コメント等ありますでしょうか。

今日は細川先生がおられないのですが、宮島先生、いかがですか。

○宮島専門委員 大丈夫です。

○津田座長 では、ほかに御意見ありませんでしょうか。

では次に移らせていただきます。

○関口課長補佐 それでは、引き続きまして 25 ページをお願いいたします。

こちらからが今回新たに御審議いただく内容になります。13 行目から 3. 遺伝毒性/細胞毒性試験について記載しております。

まず、クロラムフェニコールの遺伝毒性について記載をしております。26 ページの表 12 で *in vitro* の遺伝毒性試験について、また 28 ページ、表 13 で *in vivo* の遺伝毒性試験について、それぞれ取りまとめをしております。

in vitro、*in vivo* のいずれの試験におきましても、いくつかの試験で陽性という結果が示されております。

表 12 でございますが、こちらの内容につきまして、下位先生より「チャイニーズハムスター」の記載の部分について御修文をいただいております。また、こちらの「選択的抑制試験」と事務局で記載させていただいた試験につきましては、「DNA 修復試験」に入れてよいのではないかとコメントをいただいておりますので、「DNA 損傷試験」とさせていただきます。こちらの記載につきましては、後ほどまた御審議をよろしくお願いたします。

また、29 ページから遺伝毒性及び細胞毒性について記載をしております。こちらについては、骨髄細胞及び造血系の細胞に細胞毒性等がみられるという所見を記載しております。こちらにつきましては、18 行目について、下位先生から「相関的」という部分を「反応性」という内容に御修文をいただいております。それから、27 行目の「由来」の追記についても下位先生から修文をいただいております。

次に 30 ページをお願いいたします。こちらの 13 行目からのパラグラフ、19 行目の「巨大な」の「な」の削除につきまして吉田先生から御修文をいただいております。

また、次から四角に囲っておりますが、こちらは 1 つのパラグラフにつきまして、複数の先生方から御意見をいただきましたので併記をさせていただきます。

最初の四角は吉田先生からいただいた御修文、次の四角、次のページにつながっておりますが、については下位先生からいただいた御修文となっております。

こちらにつきましては、後ほどまた御審議をお願いしたいと思っております。

また 31 ページでございます。こちらの 2 行目からのパラグラフにつきましては下位先生から御修文をいただいております。

次の四角、こちらにも複数の先生から御修文の案をいただいております。上は下位先生からの御修文の案、それから下は山中先生からの御修文の案ということで、「脂質二重層」等の記載について修文をいただいております。こちらにつきましても、後ほど御審議をお願いしたいと思っております。

9 行目からでございますが、こちら山中先生から御修文をいただいております。また 14 行目からの部分、次のページに書いてございますが、こちら下位先生と山中先生からの御修文を反映させていただいた内容となっております。

次に、32 ページでございます。4. としまして妊娠及び非妊娠のマウスに静脈投与した場合の急性毒性試験を記載しております。LD₅₀ につきましては、それぞれ非妊娠マウスで平均 1,530 mg/kg、妊娠マウスでは 1,210 mg/kg とされております。

次の 5. 亜急性毒性試験、6. 慢性毒性及び発がん性試験でございます。亜急性毒性及び慢性毒性試験につきましては、試験が実施されていないということでございます。

発がん性試験につきましては、JECFA の評価書をもとに 29 行目から (1) マウスの試験として、ブスルファンとの併用等の試験が行われております。次の 33 ページ 11 行目からでございますが、(2) 発がん性試験として、こちらは事務局では「ラット」と記載しておりましたが、今井先生から御指摘いただきまして、「マウス」の誤りだったということで「マウス」に修正させていただいております。申しわけございませんでした。

こちらの 2 種類の試験を発がん性試験として記載をしております。

いずれもリンパ腫等の増加が報告されておりますが、JECFA では、これらの試験は発がん性を評価するためには不十分という結論が出ているとのことでございます。

こちらの (1) の試験につきましては、吉田先生から御修文を、次の 33 ページでいただいております。それから、(2) につきましては今井先生から御修文をいただいております。後ほど御確認いただきますようお願いいたします。

次に、33 ページから 7. 生殖発生毒性試験としまして 16 行目から記載をしております。

マウス、ラット、ウサギ等での生殖発生毒性試験、あるいは発生毒性試験について記載をしております。結果として催奇形性等はみられなかったとしておりますが、JECFA では、これらの試験について生殖毒性を検討するに十分な試験は得られていないという結論となっております。

こちらの生殖発生毒性試験につきましては、本日御欠席の桑形先生から全般的に修文、あるいはコメントをいただいております。36 ページまでコメント、修文等がございます。

それから、36 ページの (10) 精子に及ぼす影響として記載をさせていただいております。こちらにつきましては、今井先生と桑形先生から御修文をいただいております。こちらにつきましても後ほど御審議いただければと考えております。

それから、次に 37 ページから 8. 血液学的影響としまして、動物に関します血液学的試験について記載をしております。クロラムフェニコールが引き起こします主な毒性といたしましては、用量相関性で可逆的な骨髄抑制、それと用量相関性がなく非可逆的な再生不良性貧血、それに伴う白血病が知られておりますが、動物における血液学的な試験からは、動物では可逆的な骨髄抑制についてはみられますが、ヒトで報告されております再生不良性貧血はみられないことが示唆されたとされております。

こちらにつきましては、最初に概要について取りまとめさせていただいて、38 ページから細かな試験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。

こちらの 38 ページ、最初にマウスの血液学的試験ということで記載しております。こちらにつきましては山中先生から御修文をいただいております。

次に 40 ページのイヌの血液学的試験ということで記載しております。こちらの②の部分につきましては、吉田先生から御修文をいただいております。

次の 41 ページでございますが、41 ページのネコの試験の③、こちらにつきましては山中先生から御修文をいただいております。

それから、25 行目からの (6) の牛の試験の①、こちらにつきましては吉田先生から「巨核球の細胞質欠損」を「巨核球の消失」との御修文をいただいております。

次に 42 ページでございますが、*in vitro* の血液学的試験ということで、①～⑤までまとめております。こちらの④、⑤の内容につきましては山中先生から御修文をいただいております。これらにつきましては後ほど御確認いただきますようお願いいたします。

43 ページ 21 行目から 9. その他の毒性試験でございます。(1) のウサギの眼の試験でございます。こちらでは、10 又は 20 mg/L の投与では異常は認められなかったということでございますが、50 mg/L の投与で網膜の病理組織学的所見で異常がみられたとなっております。

(2) のラット、モルモットの聴覚試験、こちらでは聴覚に影響がみられたとしております。

(3) でございますが、こちらのネコの睡眠に及ぼす試験でございます。こちらは 160 及び 250 mg/kg 体重の投与で逆説睡眠が、330 mg/kg 体重の投与で逆説睡眠と徐波睡眠が抑制されたという結果になっております。

以上でございます。御審議いただきますよう、よろしく願いいたします。

○津田座長 御説明いただきました。

非常に長い部分ですが、最初に戻りまして遺伝毒性については、下位先生から修文をいただいております。最初は「DNA 損傷試験」で「選択的抑制試験」を取り除くと。この「CHL」を「チャイニーズハムスター」とされた。

○下位専門委員 「チャイニーズハムスターV79」の細胞の名前なのですが、26 ページにチャイニーズハムスター肺由来細胞で「CHL V79 細胞」と書いてあります。「CHL V79 細胞」で統一していただいてもよいと思います。

○津田座長 ということは、もとに戻して「CHL V79 細胞」、これで統一するという。

○下位専門委員 はい。

○津田座長 では、よろしくをお願いします。

○下位専門委員 それと、27 ページのチャイニーズハムスターV79 細胞の 2 mM の陽性という結果の件なのですが、これは DNA 損傷試験の中に入っていますが、文献を調べましたら、誘発突然変異をみておりましたので、これに関しては突然変異誘発試験という形で分けておいたほうがよいと思います。培養細胞でよくみられる 6-TG の 6-thioguanine 耐性の誘発突然変異をみておりましたので、左側の項目を突然変異誘発試験としていただいたほうがよいと思います。

○津田座長 それでは、DNA 損傷試験を突然変異誘発試験に直していただくということでお願いします。

それから、次の 29 ページは用量反応性、あるいは臍帯血由来の文言です。下位先生ありがとうございます。

また 30 ページに吉田先生、下位先生から修文をいただいていますので、吉田先生、先に御説明していただけますか。

○吉田専門委員 読みやすいようにと思って直したのですが、御判断は下位先生にお任せしたいと思います。

1 点、文の中で「アポトーシス及び前駆細胞増殖抑制における細胞毒性影響」と直したのですが、原文だと細胞毒性影響はこの 2 つの項目にかかっているように見受けられましたので、そのように直しております。後ほど確認をお願いいたします。

○津田座長 下位先生、御説明をお願いします。

○下位専門委員 私も原文訳を考えまして少し訂正させていただいたのですが、吉田先生の御意見で細胞毒性影響が両方にかかるということで、それでよろしいと思います。

○津田座長 文言の件がほとんどだと思うのですが、事務局、どうでしょうか。

○本河評価専門官 今いただいた御意見をもとに、基本的には下位先生の修文を尊重しまして、事務局で修正いたします。ただ、前駆細胞増殖抑制はどちらにかかるかというところを確認した上で修正したいと思います。

○津田座長 では、専門の先生と相談して、ここをまとめてください。よろしくをお願いします。

それから、次は下位先生と山中先生から御説明をいただきますが、これは多分英語の中にあつた「partition into」という表現の訳に対してだと思えます。ほとんど同じですが、唐木先生、これは分子型が入るという意味なのですが、どちらがよいですか。

下位先生、そういう意味ですよ。みんな同じことですよ。

○下位専門委員 これは脂質二重層ですよ。

○津田座長 はい。

○下位専門委員 分割という表現はおかしいので、分配が適していると思ったのですが。

○津田座長 唐木先生、これでよいですか。

○唐木専門参考人 普通は分配を使いますね。

○津田座長 では、分配されて、という表現でよいですね。では、それをお願いします。

そのほか、比ベを対照的になど下位先生、山中先生に修文いただいておりますが、これはこれでよろしいですね。御意見がなければ、よろしいと思います。

○山田専門委員 すみません、遺伝毒性でコメントさせていただきます。

事務局に口頭でお伝えしたのですが、表 12 で通常は陽性、少なくとも陽性には S9 を使ったか使っていないかを書いていただきたいです。どちらで陽性になったかわからないので。私どもは参考資料を見ますのでわかりますが。エトキシキン評価書では書いてありました。古い試験ですと陰性でも片方しか試験をしていない場合もありますので、+/-S9 の表示をここに記載していただければと思います。

○津田座長 そうですね。今までもそうでした。

○本河評価専門官 すみません、資料に代謝活性化の有無が明記されておりませんので、確認はいたしますが、+/-がわからないものがございます。

○山田専門委員 わからないときは、不明と記載してください。

○本河評価専門官 わかりました。

○津田座長 よろしいでしょうか。

では、次に進みまして、次は生殖発生毒性試験で桑形先生から修文をいただいているのですが、今日お休みなので、小林先生、この内容等について御意見ございますか。

○小林専門委員 大方よいと思うのですが、1 か所、34 ページの 29 行目に条件付け後 5、10、15 あるいは 20 日に回避学習能について調べたとあります。私は桑形専門委員の修文の前のバージョンを見ていて、条件付け後の「後」がなかったのですが、このバージョンだと入っていますので、これでよろしいと思います。

○津田座長 ほかに御意見ございませんでしょうか。生殖発生毒性について御意見がなければ、ありがとうございます。

そうしたら、血液学的影響で山中先生から修文いただいた。これはよいですよ。37 ページ、38 ページの用語について正しい用語に直していただいたということで。

それから、40 ページに入って、今度は吉田先生から修文いただいた。これも用語です。これはこれでよいということで、ほかの先生方よろしいですか。

山添先生よろしいですか。何か。

○山添委員 すみません、よくわかっていない者が聞くので。

36 ページの 30 行目で催奇形物質ですか、それとも催奇形性物質ですかということ。通常どちらを使いますか。

- 津田座長 催奇形性物質かもしれませんね、小林先生。
- 小林専門委員 はい、そのように思います。
- 津田座長 すみません。では、そのように直していただきたいと思います。
- 関口課長補佐 ありがとうございます。
- 三森委員 もう一点よろしいですか。36 ページの 27 行目ですが、催奇形性は、「性」が入るのですね。物質によるラット胎児の中脳、肢芽細胞の肢芽細胞は、何を意味しているのでしょうか。
- 山中専門委員 肢芽細胞は、一般に limb bud と言って、普通に使うと思います。
- 三森委員 具体的にどういう細胞のことを言うのでしょうか。
- 山中専門委員 前肢、あるいは後肢になるもとの細胞です。
- 三森委員 生殖発生毒性での用語としては、よく使われている言葉ということですか。
- 山中専門委員 使われていると思います。
- 三森委員 わかりました。ありがとうございます。
- 津田座長 どうもありがとうございました。ほかにありませんでしょうか。
- そうしたらもう一回、40 ページまでが過ぎたと思います。41 ページの吉田先生から修文いただいている巨核球の消失は、よいですね。これも言葉ということでよろしいですね。
- そして、43 ページに行きまして、山中先生から用語を正しくしていただいたということでもよろしいですね。44 ページも山中先生からいただいて、減退消失。用語を正しくしていただいたということだと思います。
- ほかの先生方、44 ページまで何か御質問や御意見ございますか。
- なければ、次からお願いします。
- 関口課長補佐 44 ページから引き続き説明をさせていただきます。
- 44 ページの 22 行目からでございますが、10. ヒトにおける知見について取りまとめをさせていただきます。
- クロラムフェニコールのヒトの毒性所見でございますが、先に申し上げましたとおり、用量相関性で可逆的な骨髄抑制、それと用量相関性がなく非可逆的な再生不良性貧血、それに伴う白血病が知られております。それらの所見について取りまとめている内容でございます。
- まず、こちらの 44 ページの内容につきまして山中先生から御修文をいただいております。それから、45 ページから (1) 再生不良性貧血について取りまとめております。
- まず、①発症率と転帰でございますが、ヒトにおけるクロラムフェニコールによる発症率については、数万回の治療で 1 例、あるいは 100 万回に 2~6 例というような形の報告がされておまして、死亡率については 50%以上ということに記載しております。
- 次に、②発症のメカニズムを記載しております。クロラムフェニコール誘発性再生不良性貧血の正確なメカニズムについてはまだ解明されておませんが、ニトロソクロラムフェニコールによって生じた DNA の損傷によるものであると考えられておまして、発症

には遺伝的素因がかかわる可能性があることを記載しております。

次に、46 ページでございますが、③投与経路と発症ということで記載しております。クロラムフェニコールによる再生不良性貧血につきましては、経口投与と点眼投与でリスクが同様であるという記載をしております。

次に 48 ページ、④としまして、世界各国の再生不良性貧血に係ります疫学的調査等について取りまとめをしております。

次に、53 ページをお願いいたします。(2) 骨髄抑制についての記載をしております。ヒトにおいても骨髄抑制がみられるという所見でございます。

次の 54 ページでございますが、(3) としまして、白血病を引き起こした症例について記載をしております。こちらにつきましては、吉田先生から 23 行目の部分について御修文をいただいております。

次に 56 ページでございますが、(4) 心臓血管系への影響ということで、グレイ症候群に関する所見について記載をしております。こちらにつきましても 24 行目の記載につきまして吉田先生から「青白い」を削除する修文をいただいております。

次の 57 ページでございますが、(5) その他の血液毒性試験ということで、こちらにつきましても 17 行目の冒頭部分について吉田先生から削除の記載の御指摘をいただいております。

次に(6) 接触性皮膚炎、次の 58 ページに(7) 眼毒性、(8) 聴覚毒性、及び(9) 精巣への影響ということで記載をしております。

また、(10) 催奇形性でございますが、こちらの内容につきましては、桑形先生と吉田先生から御修文をいただいております。

次の 59 ページでございます。9 行目から(11) その他の知見ということで記載をしておりますが、こちらにつきましても 12 行目で吉田先生からの御修文をいただいております。

駆け足で申しわけございませんが、ヒトにおける知見については以上でございます。修文箇所等につきまして御審議いただきますよう、よろしくをお願いいたします。

○津田座長 それでは、ヒトにおける知見ですが、山中先生、まず 44 ページを説明していただいておりますか。

○山中専門委員 43 ページですが、聴覚については「中等度の消失」ということはあり得ないので、「減退」で統一しました。それから、ヒトにおける知見ですが、これは最初に「個人的な代謝素因」というところでひっかかってしまいまして、これは「個体差」のことだろうなと思って調べてみて、もとの英文に沿って、このように直しました。

○津田座長 ありがとうございます。それでよろしいですね。どうもありがとうございます。

そして、その次 45 ページも修文いただいているのですが、「生化学的素因」という。

○山中専門委員 これも、もとの言葉が biochemical だったので、「生物学的」ではなか

ったのです。それと、「一定の傾向」が——もとの言葉を今思い出せないのですが、前の「代謝素因」の「素因」と同じ言葉で英語でした。それで、素因に修正しました。

これ自体も日本語としてはこなれていないとは思ったのですが、どちらにしても、これはいわゆる遺伝的な SNPs など、そういった傾向のことだと思います。

○津田座長 ありがとうございます。確かに、僕も用語の使い方がわからない。「生化学的素因」でそれが言えるかなというのが——おっしゃるとおりなのですが、どなたかほかに。これどうしたらよいのでしょうか。これでよろしいですか。

○山中専門委員 もっとよい言葉があれば、もちろんそのほうが。ただ、原文のままではもっとわからないと思うので。

○津田座長 そうですね。修正いただいて、わかるようになってきていると思います。「生化学的素因」、それを受けやすい生化学素因を持っているのだということだと思います。それでよろしいですか。唐木先生、どうですか。

○唐木専門参考人 難しいです。こういうのは原文に忠実に訳すのか、意味がわかればよいのか。

○津田座長 意味がわかれば、よいのだと思います。

○唐木専門参考人 意味がわかればよいということであれば、これは大きく言えば「個体差」ということになります。

○津田座長 そうしましょう。では、そのようにしていただきたいと思います。よろしくお願いします。

次は 54 ページです。そこは説明していただきまして、骨髄抑制、発がん性。発がん性は吉田先生に調べていただいて「急性骨髄性白血病」、ありがとうございました。

ということで、その後、56 ページのグレイ症候群、事務局が書いています 56 ページの Grey-type Syndrome、これはどう扱えばよいのか。事務局としては、このままがよいですか。あるいは決めて、グレイ症候群だとわかれば、そのほうがよいですか。

○本河評価専門官 グレイ症候群としたほうがよければ、それでよいかとは思っております。委員からは、通常グレイ症候群は、新生児や小さいお子さんに起こるので、これは年齢の高いところで起きたというところで Grey-type Syndrome としているということを聞いております。しかし、グレイ症候群とひとまとめにするということであれば、それがよいかと思っております。

○津田座長 事務局の説明ですが、どなたか御意見ございますか。僕はよくわからないのですが。

どうぞ。

○今井専門委員 私も人の病気の専門ではないのですが、典型例ではないということで、type という言葉を入れるのは適切ではないかと思えます。

○津田座長 わかりました。では、そのようにしていただきたいと思えます。

次の 57 ページに行きまして、これは吉田先生から直していただいた。

それから、疫学では桑形先生、吉田先生から修文をいただいています。用語を適切にさせていただいたところだと思いますが、吉田先生よろしいですね。ほかの先生、御意見ございますか。

なければ、次に進めていただきたいと思います。

○関口課長補佐 今までのところで、全体的に何かあれば御意見をいただければと思います。

○津田座長 そうですね。大分急いでしまいましたので、今まで通して何か言い残したこと等、あるいはコメント等ございましたら、あるいは御質問ありましたら、よろしく願います。

どうぞ。

○今井専門委員 山中先生の御修文で 44 ページですが、「薬物誘導状態」は、「薬物代謝酵素誘導状態」ということでよろしいのでしょうか。

○山中専門委員 そう思うのですが、原文だと、これ以上はわかりませんでした。

○津田座長 山添先生、お願いします。

○山添委員 ここなのですが、「薬物誘発性」という意味の **induced**、いわゆる貧血症状から来るという使い方だと思うのです。

それと、ここの文章、先ほど思ったのですが、「引き起こす」で終わっているのですが、これはあくまでも発生要因に関する仮定の話ですね。それなので、「引き起こした可能性がある」というふうに日本語ではしておいたほうがよいのではないかと思います。

○津田座長 山添先生、文章として、もう一回言ってください。

○山添委員 薬物誘発性の症状を引き起こした可能性がある。

○津田座長 どうもありがとうございます。個体の代謝素因によって、ということですか。

○山添委員 そうということです。

○津田座長 薬物により誘発された可能性がある、そのような文章に直してください。

山添先生、それでよろしいですか。今井先生も。

○今井専門委員 はい。

○津田座長 どうもありがとうございます。

それ以外に、先に戻ってでも結構ですので、あればよろしく願います。

○三森委員 質問ですが、生殖発生毒性試験、実験動物で実施されていますが、最終的な結論を評価書の中に盛り込むものと理解しています。36 ページの (10) 精子に及ぼす影響の後に、生殖毒性及び発生毒性について当専門調査会ではどう考えるという結論を入れておいたほうがよいのではないかと思います。事務局、今までどうでしたか。

○関口課長補佐 恐らくケース・バイ・ケースで対応していたと思います。このような個別の試験ごとに結論を入れていたというケースが多いと思います。

○三森委員 遺伝毒性と発がん性については、必ずそういう結論的なことを入れています。生殖発生毒性も、確かに生殖毒性については十分な知見が得られていないと思うのですが、

その辺についても結論を入れておいたほうが最後の食品健康影響評価に行くときに理解しやすいのではないかと思います。御検討いただけたらと思います。

○本河評価専門官 33 ページになりますが、JECFA では最初に「クロラムフェニコールの生殖毒性を検討するに十分な試験は得られていない」ということを記載しております。それをもとに修文しているのですが、調査会としての結論を最後に書いたほうがよいということですので、「十分な試験は得られていない」という JECFA と同様の結論を調査会として記載するということになるかと思うのですが。

○三森委員 生殖毒性のみではなくて、発生毒性についても。

○関口課長補佐 専門の先生方にも御相談させていただいて、文案については考えたいと思います。

○津田座長 まとめ方ですので、そのように事務局で進めてください。

それ以外はありませんでしょうか。どうぞ。

○池専門委員 54 ページ 23 行目の発がん性について、原文を見つけられないのですが、このインドの症例では、65 歳男性がクロラムフェニコールを 8 日間投与された結果、急性骨髄白血病を発症し、急速な致死的経過をたどったという意味でしょうか。

それとも基礎疾患として骨髄性白血病を持っている患者さんがクロラムフェニコールを投与されて死んでしまったという意味でしょうか。クロラムフェニコール投与された結果、白血病を発症したのか、基礎疾患として白血病を持っていたのか、どちらでしょうか。

○吉田専門委員 後者だと思って、そのように直したのですが。

○池専門委員 もともと骨髄性白血病を持っていたということですか。

○吉田専門委員 そう思います。8 日間で白血病が急に出るとするのは考えがたいと思ったので、そのように直しました。

○池専門委員 原因はわからないわけですね。クロラムフェニコールによって、症例が悪化したということでしょうか。

○前田上席評価調整官 緑のクロラムフェニコール参考資料というファイルがございまして、原文はこちらの右下のページ番号で言いますと 97 ページになります。下から 2 段落目、A case で始まる段落ですが、その 7 行目に Another case of acute myeloid leukaemia、とございます。したがって、原文の訳に沿いますと、この吉田専門委員の修文のとおり、インドの急性骨髄白血病の症例ということになってございまして、急性転化したという形では記載されていないというところではないかと思います。

○池専門委員 わかりました。

○津田座長 よろしいでしょうか。

○池専門委員 はい。

○津田座長 どうもありがとうございました。

ほかにございますか。

では、次に進めていただきたいと思います。

○関口課長補佐 それでは、59 ページ 27 行目から食品健康影響評価でございます。

まず、1 の (1) JECFA における評価でございます。JECFA におきましては、*in vivo* で遺伝毒性がございまして、閾値が設定できないこと、また疫学調査で関係があるということが示されました再生不良性貧血につきましても用量相関性がみられず、閾値がとれなかったということから、クロラムフェニコールにつきましては、ADI の設定は適切ではないとされております。

次の 60 ページでございますが、こちらの 4 行目からが EMEA の評価でございます。

EMEA におきましては、再生不良性貧血に閾値が設定できないこと、遺伝毒性がみられること、また発がん性試験が十分ではないこと、胎児毒性の NOEL が得られていないこと、生殖毒性試験が不十分であることから、こちらでも ADI を設定できないという結論となっております。

次に、(3) IARC における調査でございますが、再生不良性貧血と白血病の関連性から、クロラムフェニコールはヒトに対して恐らく発がん性を有する Group 2A という形に分類をされております。

最後に、17 行目から本専門調査会の食品健康影響評価の案をまとめております。

各種遺伝毒性試験により、クロラムフェニコールには *in vivo* で遺伝毒性が示され、その数種の代謝物には *in vitro* で遺伝毒性が確認された。また、クロラムフェニコール及びクロラムフェニコールの数種の代謝物を用いた多くの試験で、それらが *in vitro* で骨髄細胞に細胞毒性があることが示された。発がん性に関する知見については、十分に得られていない。しかし、ヒトにおける多くの疫学調査から、発生率は低いものの、クロラムフェニコールの投与は致命的となる可能性のある再生不良性貧血の発生と関連性があることが示されており、白血病へと進行する事例もみられると記載しております。この再生不良性貧血の誘発には、用量相関性はみられず、閾値を設定することはできないと考えられたということでございます。

以上のことから、クロラムフェニコールについては、遺伝毒性を有しているものと考えられること、発がん性を有する可能性が否定できないこと及びヒトでは用量相関性のない再生不良性貧血に関連していると考えられることから、ADI を設定することは適当ではないということとしております。

説明は、以上でございます。御審議のほど、よろしく願いいたします。

○津田座長 ただ御説明で何か御質問、御意見等ございますか。

○唐木専門参考人 60 ページ 7 行目、説明では「試験」と加えて言ったのですが、「十分な生殖毒性試験を欠いている」ですね。

○津田座長 ありがとうございます。ほかにございますか。

60 ページの JECFA の最後ですが、「2001～2003 年に汚染された海産物の摂取の結果としてのヒトへの暴露は、眼科学的製剤を使用した結果の全身的な暴露より小さい可能性があるとしている」と書かれています。これは原文では「可能性があるが、その危険性は

除外できなかった」と書いてありますので、そちらも入れておいたほうがよいのではないかと思います。いかがですか。よければ、そうしてください。

○本河評価専門官 はい。

○津田座長 ほかに何か御意見ございますか。

○今井専門委員 先ほど三森委員が生殖発生毒性試験に関する知見に関して追記してはどうかという意見を出されたと思いますが、もしも 60 ページに、そのようなところを入れるとすれば、私自身も精子に対する影響でコメントを入れさせておりますし、またヒトに対する精巢の影響も 1 例報告ですが記載があったと思いますので、例えば 60 ページ 22 行目の「十分に得られていない。」という文章の後あたりに「生殖毒性に関しても十分な知見が得られていないが、ヒトに対する影響も含め、その影響が懸念される。」など、何かそのようなことを入れることも可能かと思います。「発生」まで入れられるかどうかは専門の先生に御意見を伺いたと思います。少なくとも生殖毒性は、あることが懸念されるのではないかなと考えています。

○津田座長 ありがとうございます。そうしましたら、さきほどの三森先生の御意見と今井先生の御意見をあわせて、生殖発生について一言を入れる。そして、それを受けて、1～2 行になるとと思いますが、「十分な結果が得られていないということで、ヒトに対する危険性が除外できない」と、そのことも入れてということで、事務局で専門の先生と相談して、まとめていただくということでよろしいでしょうか。

○関口課長補佐 はい、ありがとうございます。

○津田座長 ほかに御意見ございますか。

それでは、まとめさせていただきたいと思います。

○唐木専門参考人 戻ってよいですか。

先ほど話があった 54 ページの 18 行目、発がん性（白血病）ですが、その後半の 4 行、「別のインドの」という例は、これは何で亡くなったのか。池先生から御意見があったように、何で亡くなったのかということで、この項目に入れるべきなのか、あるいは別の話なのか、そこの判断が必要ではないかということをお話をしたのですが、吉田先生。

○吉田専門委員 推察なのですが、恐らく急性の再生不良性貧血で亡くなったのだと思うのです。そのため、発がん性の項目ではなくて、どこか適切なところに入れたほうがよいかもしれないです。

○津田座長 どこでしょうか。

池先生。

○池専門委員 白血病の原疾患で死亡した場合はクロラムフェニコールの影響はわかりませんよね。急性白血病では数日で死ぬこともありますので、この症例がクロラムフェニコールによって症状が悪化したのか、判断は難しいと思います。患者さんの基礎疾患が重症ですので、この症例をクロラムフェニコールの副作用として記載が適切かどうかわから

ないです。

○津田座長 池先生がおっしゃったように、内容的にも少し問題があるのと、恐らく発がんの問題でもなくて、これがなければ後の評価ができないわけでないので、これを全部削るということによろしいでしょうか。

では、そういうことにしていただきたいと思います。

ほかにございませんでしょうか。

では、まとめに入らせていただいてよろしいですか。

では、まとめさせていただきます。幾つかの確認事項及び評価書の文言に修正はありますが、クロラムフェニコール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、クロラムフェニコールについては遺伝毒性を有しているものと考えられること、発がん性を有する可能性が否定できないこと及びヒトでは用量相関性のない再生不良性貧血に関連していると考えられることから ADI を設定することは適当でないということによろしいでしょうか。

ということで、資料 4 をもとにして評価書（案）を取りまとめたいと思います。各専門委員に必要な応じて御意見を伺いたいと思いますので、よろしくお願ひします。事務局は作業をお願いいたします。

○関口課長補佐 わかりました。本日いただいた御意見、また事前にいただいた御意見に基づきまして、評価書（案）を修正させていただきたいと思います。

特に、生殖発生毒性の結論の部分につきましては、また事務局で案を取りまとめさせていただきます。関係の先生方に御確認いただきたいと考えておりますので、よろしくお願ひいたします。ありがとうございました。

○津田座長 それでは、次の議題に移ってください。

○関口課長補佐 本日、その他ということで 1 つほど議題を御用意させていただいております。

こちら机上配布資料 1 ということでお配りしております。机上配布資料 1、2、3、4 ということでまとめております。

昨年の 10 月でございますが、本調査会におきまして牛の皮膚糸状菌症の治療のために牛の皮膚、外部に塗布する薬ということで、国内で承認、使用されております動物用抗菌性物質ナナフロシンについて御審議をいただいております。その御審議の際に、遺伝毒性につきましてマウスを用いた骨髄の *in vivo* の小核試験、こちらでは陰性という結果だったのですが、代謝活性化した場合の *in vitro* の復帰突然変異試験等で弱陽性の結果が得られているということから、この物質が小核試験でマウスの骨髄まで達しているのかどうかという御指摘がございました。

また、こちらの物質でございますが、実際の使用が外部、外皮に塗布する使用ということで、経口投与の毒性試験等のデータが非常に少ないという状況がございまして、特に発生毒性試験のデータが少ないということから、継続審議とされております。

こちらの机上配布資料 1 ということでお配りしておりますが、最後の裏側にございます別紙としまして、ナナフロシンの食品健康影響評価に係る追加資料等として、この遺伝毒性と発生毒性について追加資料の提出を厚生労働省にお願いをしたところでございます。

それに対しまして厚生労働省からは、机上配布資料 1 の表側、表紙にございますとおり、本年 10 月 31 日付でございますが、追加資料の提出の遅延ということで、こちらのナナフロシンの遺伝毒性、発生毒性関係の試験につきまして、農水省で現在遺伝毒性の試験について計画中であるということから、回答が遅延するという旨の連絡があったところでございます。

本件につきましては、要求しておりました追加資料の提出が困難である可能性があったということから、事前に本専門調査会の関係の先生方に追加資料の提出がない場合の評価の方向性、特に ADI の設定について重要と考えられます遺伝毒性の評価の方向性について御相談をさせていただいております。このことにつきまして、本日御欠席でございますが、高橋先生から机上配布資料 2 ということでお配りしておりますが、現在、こちらのナナフロシンの参考の資料として使用しております復帰突然変異試験、いわゆる Ames 試験でございますが、こちらの試験の方法について適切ではないのではないかという御意見を頂戴したところでございまして、試験方法等に係る御意見を頂戴しております。

事務局といたしましては、リスク管理機関で現在試験の検討中という状況でございますので、今般の厚生労働省からの回答を受けまして、この高橋先生からの御意見に基づいて、厚生労働省に Ames 試験の実施について追加の資料要求をしたいということを考えております。

説明は、以上でございます。御意見賜りますよう、よろしくお願いいたします。

○津田座長 今事務局から、そういうことで Ames 試験のガイドラインにきちんと沿ったしっかりとした試験をしてほしいという、そういう要求をしようということの提案が今ありましたが、いかがでしょうか。

山田先生、御意見は。

○山田専門委員 私も高橋先生に賛成です。Ames 試験の判定を評価に使う場合は、ガイドラインに沿った形で実施されたものの結果に基づいて我々は審議します。この条件はそれと随分違っているということで、例えば、その結果が非常に強いものであったら無視できないと思うのですが、今回は弱い陽性という結果が出ています。これに基づいて審議を進めていくには不十分かというふうに考えますので、Ames 試験のガイドライン、GLP のガイドラインに沿った試験の実施をお願いしたいと思います。

○津田座長 ありがとうございます。下位先生。

○下位専門委員 同じ意見です。

○津田座長 先生方でほかに御意見ございますか。

では、そういうことで、これを要求するというので、よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。それでは、Ames 試験について追加試験として

要求させていただきたいと思います。

また、試験方法の詳細等については、改めて御相談させていただきたいと思いますので、よろしくお願いいいたします。ありがとうございました。

○津田座長 その他事務局から何かございますか。

○関口課長補佐 事務局からは特にございませんが、次回の開催日程について御連絡させていただきたいと思います。

次回、本年最後の専門調査会となりますが、12月18日の午後、14時からを予定しております。議題等、また固まりましたら改めて御連絡させていただきますので、よろしくお願いいいたします。

本日は、どうもありがとうございました。

○津田座長 それでは、本日の会議を終わらせていただきます。どうもありがとうございました。

(了)