

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第221回) 議事録

1. 日時 平成31年3月27日(水) 14:00~15:40

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品(ジクロロイソシアヌル酸)に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、石川専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、
下地専門委員、能美専門委員、宮田専門委員

(食品安全委員会)

山本委員、川西委員、吉田(緑)委員

(事務局)

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、大倉課長補佐、
大谷評価専門職、西川評価専門職、田村技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成31年3月26日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「ジクロロイソシアヌル酸」

参考資料

6. 議事内容

○青山座長

定刻になりましたので、ただいまから第221回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、島田章則専門委員、島田美樹専門委員、須永専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、舞田専門委員、吉田敏則専門委員、渡邊専門委員の8名が御欠席、残る8名の先生

が出席です。

石川先生が少し遅れていらっしゃるかと伺っております。

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221回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、そちらをご覧ください。

では、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。

○大倉課長補佐

それでは、議事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（ジクロロイソシアヌル酸）に係る食品健康影響評価について」と「その他」でございます。

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、座席表の2枚紙。

資料1、2は、議事次第の裏面に記載をされておりでございます。

不足の資料等ございましたら事務局にお知らせください。

○青山座長

ありがとうございました。先生方、よろしゅうございますか。

それでは、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（平成15年10月2日食品安全委員会決定）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。

○大倉課長補佐

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（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。

○青山座長

ありがとうございました。

先生方、提出いただいた確認書につきまして、相違ございませんね。ありがとうございます。

早速、議題に入りたいと思います。

議題1、動物用医薬品（ジクロロイソシアヌル酸）に係る食品健康影響評価です。

事務局、説明をお願いいたします。

○大倉課長補佐

それでは、資料2を御用意いただければと思います。

3ページ、審議の経緯がございます。2005年に暫定基準が設定されまして、本年2月、厚生労働大臣から食品健康影響評価の要請がございました。

5ページ、剤の概要を記載しております。消毒剤でございます。本成分は水中で容易に分解して、イソシアヌル酸と次亜塩素酸になるということで、今回はジクロロイソシアヌル酸及びイソシアヌル酸の示す毒性がそれぞれの異なる可能性があるということで、評価

書案の中では、後ほども改めて御説明をしますけれども、ジクロロイソシアヌル酸及びイソシアヌル酸の毒性試験を分けて項目立てをしております。まず、残留試験までは共通になりますので、一通り残留試験まで御説明をします。

5 ページ、剤の概要です。22行目、7. 使用目的、使用状況でございます。先程申しましたとおり、ジクロロイソシアヌル酸は塩素化イソシアヌル酸の一種ということで、水中で速やかに加水分解されて、この次亜塩素酸が強力な殺菌効果を有するとなっております。

26行目からが、塩素の安定化剤であるイソシアヌル酸は、ケト型異性体に相当し両者は互変異性の関係にあるとなっております。

30行目から次のページにかけまして、国内では動物用医薬品として、畜体への消毒ですとか飲料水の添加に使用されております。

6 ページ、6 行目から【事務局より】のボックスを記載しております。今回用いた資料の中で「ジクロロ」イソシアヌル酸であったり、「ジクロロ」イソシアヌル酸という表記が混在しておりまして、事務局でも調べたところ、局方ですとかその他もろもろの薬品の事典等々を調べても、どうやら「ジクロロ」のほうが多そうということで、「ジクロロイソシアヌル酸」に統一をさせていただいております。

石川先生からも、「ジクロロ」のほうが多いのではないのでしょうかという御意見を頂戴しております。

2つ目のポツ、イソシアヌル酸ナトリウムあるいはシアヌル酸ナトリウムに関しましては、「シアヌル酸ナトリウム」という形では存在するが「イソシアヌル酸ナトリウム」という形では存在しないのではという御意見を先程頂戴しまして、修正が間に合っておりませんが、後ほど石川さと子先生からも御意見を頂戴して、調査審議終了後、事務局で修正をさせていただきたいと思っております。

7 ページから、安全性に係る知見の概要でございます。2 行目から先程から申し上げておりますとおり、本評価書では塩素化イソシアヌル酸であるジクロロイソシアヌル酸及びトリクロロイソシアヌル酸あるいはそれらのナトリウム塩等々を対象にした毒性試験報告書をもとにジクロロイソシアヌル酸の毒性に関する主な知見を整理しております。

9 行目、1. 薬物動態試験です。まず、ラットの経口投与の薬物動態試験です。12行目からが単回強制経口投与の毒性試験を記載しております。33行目からが、反復投与の薬物動態試験を記載しております。それぞれ結果を8 ページと9 ページに記載しております。

表1に単回強制経口投与における各臓器・組織の放射能濃度を記載しております。投与後30分で最高値を示して、7 ページ、19行目に記載をしておりますが、その後、投与後12時間まで速やかに減少したとなっております。

反復投与の結果が9 ページの表4、文章では7 ページの38行目に記載しておりますけれども、反復投与後の放射能分布は単回投与後と同様の傾向を示し、イソシアヌル酸の各臓器・組織への蓄積性は乏しいという結果となっております。

10ページ、経皮吸収の試験を記載しておりますが、食品健康影響評価ということになり

ますので、経皮の試験は参考とさせていただきます。

18行目から、ラットを用いた排泄試験を記載しております。

11ページ、7行目からになります。単回経口投与後の尿と糞中への累積排泄率は、投与後6時間で87% TAR、12時間で約90% TARが尿中へ排泄されたと。一方、糞中へは1.5% TARということになっております。

9行目の後半から、反復経口投与の結果も記載しております。単回経口投与とほぼ同様になっておりまして、20日間の平均値は尿で94.5% ± 3.1% TAR、糞では3.58 ± 1.03% TARとなっております。

18行目から、尿中代謝物に関する検討の試験を記載しております。結果が28行目から記載しておりますが、尿の放射能の99%を示す化合物はイソシアヌル酸の未変化体であるということを記載しております。

12ページ、(2)がラットを用いたラットを用いた薬物動態試験でございます。こちらでも単回強制経口投与と15日間反復経口投与をしております。

13、14行目ですけれども、生体内での代謝はないか、ごくわずかであること、あとは反復投与による動態・代謝への影響は認められなかった旨を記載しております。

17行目からが、イヌを用いた単回経口及び反復経口投与の試験でございます。こちらでもラットと同様の傾向が示されております。

12ページ、31行目からが2. 残留試験になります。動物用医薬品としての使用はジクロロイソシアヌル酸としての使用になりますので、残留試験は全てジクロロイソシアヌル酸を用いたものになります。

32行目、(1)牛の噴霧試験でございます。ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの100倍、300倍の希釈液を噴霧する残留試験でございます。投与、噴霧期間中と噴霧開始1週間後、2週間後に血液と乳汁を採取して、HPLCで測定をしております。表9に血液のイソシアヌル酸濃度、表10に乳汁中のイソシアヌル酸の濃度を記載しておりますが、全ての測定時点で検出限界未満となっております。

14ページ、3行目から馬の散布投与の試験を記載しております。結果は表11でございます。組織中の濃度は筋肉では全時点、全例で定量限界未満となっております。そのほか、肝臓、腎臓、脂肪、小腸でそれぞれ1例などから定量限界程度のイソシアヌル酸が検出されております。

15ページ、3行目の(3)が豚の混餌投与の残留試験でございます。豚に用量を振って添加した飼料を30日間混餌投与する残留試験でございます。投与終了後、組織中のイソシアヌル酸濃度をHPLCにより測定しております。結果は表12でございます。筋肉及び脂肪では全ての投与群で投与終了後0日から検出限界未満となっております。小腸、肝臓、胆汁では50 mg投与群、最高用量群で検出限界未満程度のイソシアヌル酸が検出されておりますが、1日後以降は全ての投与群で検出限界未満となっております。

16ページ、3行目、豚の噴霧投与試験を記載しております。豚にジクロロイソシアヌル

酸ナトリウムの100倍、300倍希釈液を7日間噴霧する残留試験で、背部皮膚中のイソシアン酸濃度をHPLCにより測定しております。結果は表13でございます。組織中のイソシアン酸濃度は、いずれの投与群でも投与終了後0日が最も高くなっておりまして、その後、急速に減っていき、イソシアン酸残留量の生物学的半減期は2.9日となっております。

20行目からが、鶏を用いた残留試験でございます。こちらはジクロロイソシアン酸ナトリウムを1カ月間混餌投与する試験で、組織中のイソシアン酸濃度をHPLCにより測定しております。結果は次のページの表14に記載しております。組織中濃度は胆汁中が最も高く、投与後0日が最も高いとなっております。筋肉、脂肪並びに肝臓では、全ての投与群で投与終了後0日から検出限界未満となっております。

17ページ、(6)が鶏の噴霧投与試験でございます。採卵鶏にジクロロイソシアン酸ナトリウムの100倍、300倍希釈液を1週間噴霧しております。最終噴霧終了後に背部の皮膚のイソシアン酸濃度をHPLCにより測定しております。結果は次のページの表15でございます。組織中300倍では噴霧終了後0日で1例検出限界程度の残留が見られておりますが、噴霧終了後1日以降は検出限界未満となっております。

18ページ、残留試験の最後、(7)鶏の噴霧投与試験です。こちらにもジクロロイソシアン酸ナトリウムの300倍希釈液を、頭部、単回直接噴霧する試験でございます。休薬1日後に組織中のイソシアン酸濃度をLC/MS/MSにより測定しております。結果は次のページの表16でございます。

筋肉では3例中1例に1つ認められておりますが、そのほか3例の追加分析が実施されておまして、いずれも定量限界未満あるいは検出限界未満となっております。また、肝臓、腎臓、心臓では、いずれも定量限界未満あるいは検出限界未満となっております。

19ページ、7行目から(8)残留マーカーについてということで、ジクロロイソシアン酸は水中あるいは唾液との接触により速やかに加水分解され、イソシアン酸と次亜塩素酸になると。次亜塩素酸は動物体内で塩化水素になるという旨を記載して、11行目になりますが、各種薬物動態試験及び残留試験の結果から、ジクロロイソシアン酸は動物用医薬品としての使用に当たって、食品中に残留する可能性があるのはイソシアン酸であると考えたとしております。

残留試験まで御説明は以上です。

○青山座長

ありがとうございました。

それでは、ここまでのところを順に議論したいと思います。

ちょうどいいタイミングで石川先生にお越しいただきました。

まず、先生方、5ページに戻って冒頭から行きますと、6ページにボックスがございまして、例えば「ジクロロ」なのか、「ジクロル」なのかですとか、「シアン酸ナトリウム」について、「イソ」という言葉があるほうが妥当か、そうでない表記がよいのかということについて、ちょうど石川先生が直前にコメントをくださったということですので、

この用語について、石川先生、一言御説明いただけたらと思います。

○石川専門委員

遅参して申しわけありません。

この【事務局より】というところに「ジクロル」なのか「ジクロロ」なのか、実際に混在して使われているのですけれども、5ページの2番、3番、6～7行目あたりを見ていただくと、英語の場合は「Dichloro」と「o」が入るスペルになっています。これは化学名を片仮名で表記する場合のルールにのっとると「ジクロロ」になります。

丁度6行目にも「ジクロロ」とありますので、そちらに統一していただくのがいいと思います。

もう一つ、シアヌル酸とイソシアヌル酸については、調べてみたのですけれども、やはり混在して使われておりまして、多分私のコメントが紹介されたかと思いますが、ナトリウム塩というときにはどうも「イソシアヌル酸」よりも「シアヌル酸」を使っているほうが多いようです。

こちらを統一してよいかどうかについては、今日までに私自身の見解をうまくまとめられなかったので、今回に関しては「イソシアヌル酸」という言葉を「シアヌル酸」に置き換えることは必要ないと考えます。恐らくナトリウム塩であるか、クロルが置換するとイソシアヌル酸の形になるほうが多いとか、互変異性の平衡のずれ方などもあると思いますので、私としての意見は、あえて統一しなくても、もともとの文献に従って書くことでよろしいと思っています。

○青山座長

明快な御説明をありがとうございました。

このあたりについて、ほかの先生方で何かもう少し違う御意見をお持ちの先生はいらっしゃいますか。よろしいですか。

どうぞ。

○石川専門委員

もう一つ、関連する構造が医薬品にかなりありまして、その場合はケト型、こちらの「固型及び酸性条件下では」という5ページの28行目、29行目にどちらが多いかが書かれていますけれども、多くの医薬品はケト型として表されていて、例えばフェノバルビタールなども同じような構造を持っています。そういう意味では今回の剤も「イソシアヌル酸」という名前のつくこちらの形で話は進めていいと思います。

○青山座長

ありがとうございました。

このあたりは石川先生がお詳しくて、まず上の「ジクロル」か「ジクロロ」につきましては、非常に明快な御説明だったと思います。確かに5ページの7行目「Dichloro」と「ro」になっておりますので、これは原則に従って片仮名表記は「クロロ」とさせていただくということで統一したいと思います。

シアヌル酸につきましては、47ページにケト型とエノール型の図が出ております。私もこういうところは余り詳しくないので、何でNとOがひっくり返ったり出たり入ったりしているのかわからないところが正直ありますが、この場合は石川先生がおっしゃったように、それぞれの実験条件に合わせて最も適切な用語を用いるということで、原則としてどれと決めてしまおうとかえって好ましくない場合もあるということで、順次見ていって、まずは原文どおりに書いていって、それでは理にかなわないところがあれば個別に考えるという対応をしたいと思います。先生、そのような対応でよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

では、用語の問題はそのようにして、安全性に係る知見の概要からでして、ジクロロイソシアヌル酸、これに限らず塩素化合物のシアヌル酸というのは、水中であったり、唾液中に混じれば直ちに加水分解されて、塩化水素とイソシアヌル酸になってしまうということから、残留するのはシアヌル酸であるということで、基本的には薬物動態等々についてもイソシアヌル酸、これを順番に見てございます。さらに、クロロのついたジクロロ、あるいは場合によってはトリクロロというものも出てくるところがあるかもしれません。毒性についてもこのようなスタンスで評価しておりますということを断っております。

ざっと薬物動態について事務局から御説明いただきました。この部分について、宮田先生、何か追加あるいはコメントを頂戴できましたらと思うのですが。

○宮田専門委員

今、説明があったように、非常にこの化合物はシンプルな化合物で、吸収はされるのですけれども、臓器への蓄積はしなくて、速やかに尿中に排泄されるのが特徴で、また、体内で代謝を受けないので、排泄も未変化体でそのまま尿中に出るというすごく単純と申しますか、そのような化合物で、そういうところが特徴だと思われれます。

○青山座長

ありがとうございました。

今、宮田先生の言葉にもありましたとおりで、入ったらそのまま一旦は吸収するけれども、出てしまって、抱合体すらつくらない物質のようですので、恐らく記載もこのようにことよろしいかと思えます。何かここあたりのまとめ方について、先生方、御意見なり、コメントなり、ございましょうか。よろしいですか。

事務局、私は先程聞いていて気がついたのですが、表1と表4で「睾丸」とか「副睾丸」とありますね。これは今どきは「精巣」でよろしいですね。

○大倉課長補佐

説明が漏れておりました。大変失礼しました。表1と表4の「睾丸」と「副睾丸」はそれぞれ「精巣」と「副精巣」にそれぞれ修正をさせていただきます。

○青山座長

よろしく願いいたします。

そのほか、よろしいですか。

引き続き、事務局、説明をお願いいたします。

○大倉課長補佐

19ページ、16行目、3. からジクロロイソシアヌル酸を用いた毒性試験とイソシアヌル酸を用いた毒性試験の項目を立てておりまして、まずジクロロイソシアヌル酸を用いた毒性試験から御説明をさせていただきます。

17行目から、遺伝毒性試験を記載しております。結果は表17でございます。ページが切れていて大変恐縮ですが、20ページ目まで行きまして、まとめの記載を20ページの2行目からしております。遺伝毒性試験では、復帰突然変異試験において20ページの一番上の行の復帰突然変異試験のほうで1試験陽性がございましたが、こちらは陰性対照値の2倍を超える用量依存的な復帰変異コロニー数の増加が代謝活性化条件下におけるTA1535にのみ認められておりまして、比活性値は最大で 8.63×10 (Rev/mg) ということで、変異原性は弱いものと考えております。ジクロロイソシアヌル酸について実施されたその他の *in vitro*、同じTA1535を用いた *in vitro* のAmesも含め、*in vivo* の小核試験も含めまして全て陰性という結果になっておりまして、8行目から、以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ジクロロイソシアヌル酸には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えたとしております。

20ページ、11行目から、急性毒性試験の結果を示しております。

21ページ、2行目から、亜急性毒性試験でございます。まず①13週間亜急性毒性試験は、摂餌量等々が不明ということで、参考資料としております。

15行目、②13週間のラットの強制経口投与毒性試験でございます。結果は次のページの表20に記載しております。300 mg投与群の雌雄で体重増加抑制等が見られたということで、本試験のNOAELを30 mg/kg 体重と判断しております。

22ページ、10行目から、59日間のラット、飲水投与の亜急性毒性試験でございます。こちらは検査項目がガイドラインを充足していないですとか、被験物質摂取量が不明ということで、参考資料としております。

23ページ、5行目からが長期の試験、慢性毒性、発がん性試験でございますが、ジクロロイソシアヌル酸を用いた慢性毒性または発がん性試験は実施されておられません。

8行目から(5) 生殖発生毒性試験を記載しております。妊娠マウスに妊娠6日から15日まで強制経口投与をして、母動物と胎児の観察をしております。

結果は次のページの表22に記載してございます。妊娠母動物では400 mg投与群で死亡が見られているほか、胎児、哺育母動物に投与による影響は認められなかったということで、24ページの5行目からまとめを記載しておりますけれども、400 mg/kg 体重を投与した妊娠母動物に死亡が認められ、児動物には毒性所見が認められなかったということで、母動物に対するNOAELを100、児動物に対するNOAELを最高用量である400と判断しております。

ジクロロイソシアヌル酸の試験は以上です。

○青山座長

ありがとうございました。

では、まずジクロロイソシアヌル酸の毒性試験について確認していききたいと思います。

19ページに戻っていただいて、まず遺伝毒性試験が出ておりますが、19ページの一番下から20ページの冒頭にかけて、同じ復帰突然変異試験でも陽性と陰性が泣き別れております。このあたりの解釈も含めて、事務局は20ページ、8行目から「以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ジクロロイソシアヌル酸には生体にとって特段問題となる遺伝毒性がないと考えた」と結ぶことを提案しておりますが、今日は2人ともいらっしゃるので、能美先生と石川先生にそれぞれ御意見を伺いたいと思います。

能美先生からよろしいですか。

○能美専門委員

これは2つ、復帰突然変異試験の結果が出ておまして、表17ですか。一方は全く陰性だという結果で、もう一方がTA1535株に対して再現性を持って2倍以上復帰変異株数がふえましたということで、それ自身はGLP試験ですので、そのとおりのだろうと考えるのですが、それが実際に生体にとって問題になるものだろうかと考えたときに、小核試験のほうの結果も出ておりますし、全体的な結論としては、こちらの食品安全委員会でまとめられたように、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないという結論でよろしいのではないかと思います。

1回目の試験はかなり古い試験なのですけれどもね。だけれども、ちゃんとその菌株を使って試験をしておまして、2回目のほう、このTA1535の+S9のときだけ変異原性があったということで、その食い違いがなぜ起きているのかは、私はよくわかりません。

以上です。

○青山座長

ありがとうございました。

石川先生、追加も含めて。

○石川専門委員

追加というよりも、このAmes試験に関しては用量が大きくなると生育阻害が出ているので、それ以上伸びなかった。ポジティブになったとしても2倍以上、たくさん出ないというのはそこが関係するのかなと思いました。

ただ、その原因は、塩素が出る、先程次亜塩素酸になるということもありますので、いわゆる殺菌剤として働いてしまうので、このAmes試験の結果そのものは、それ以上高濃度でやったことになっていたとしても、それは妥当な結果かなとは思いますが。

2倍になるかならないかというのは、今、能美先生がおっしゃったとおりで、それ以外で特によくTA1535よりも感受性が高いと言われているTA100では出ていないとか、そのあたりがありますので、これ以上を例えば試験してもほぼ同じだし、場合によっては出ないこともあるかもしれないということで、ここで事務局のまとめられたとおりでよいのではと思っております。

○青山座長

ありがとうございました。

遺伝毒性の専門の先生からは、このような結論であったとしても、さほど強い変異原性ではないし、骨髄細胞を使った場合、あるいはその他の細胞にすれば陰性に転ずることから、特段問題となる遺伝毒性はないという結論でよろしいのではないかとありますが、ほかの先生方もよろしいですか。

どうぞ。

○石川専門委員

これは能美先生にお伺いしたいのですが、表現の問題なのですが、文献どおりなのですが、20ページの5行目「比活性値は最大で 8.63×10 」の括弧内の単位なのですが、「Rev」というのはrevertantsだと思うのですが、余り大文字で「Rev」というのは使われたい気がするのですが、いかがでしょうか。

○能美専門委員

よく書くのは「His⁺」とか、そういう書き方をしていますけれども、必ずしも統一的な書き方があるわけではないと思うのですが、このもとの報告書にそういう書き方があるのでしょうかね。

○石川専門委員

参照17にそのように書いてあるのですけれども。

○能美専門委員

それを事務局でも踏襲したということなのではないでしょうか。

どのように書くのが正しいということは別にはないのではないかとと思うのですが、よく見るのはヒスチジンの復帰株数なので「H」だけ大文字にして「His⁺/mg」とか書くのが多いかと思います。

○石川専門委員

そのほうがわかりやすくなるのではないかと思います。

○青山座長

では、ここの部分は「 8.63×10 (His⁺/mg)」ということで修正したいと思います。御指摘ありがとうございました。

それから、急性毒性試験、亜急性毒性試験と行きます。

事務局、これは表に書いてあるのと文言で若干補ってあるのは、後程どちらかが削除されるということよろしいですか。

○大倉課長補佐

調査審議の所見をどうするかということもございまして、全て書いておりますけれども、まず1つ目が、参考資料にした試験に関しましては、毒性所見の表は削除させていただければと思います。御確認いただいて、プロファイルが見えたら削除したいということで、参考資料にした試験の表は削除させていただきます。また、参考資料にしなかった試験な

のですけれども、毒性所見を表に記載しておりますものについて、同じ毒性所見を本文に書いているものは、その本文中の記載は削除させていただければと思います。

例えば23ページの（5）生殖発生毒性試験になりますけれども、表22のほうに400 mg投与群の妊娠母動物に死亡がございまして、同じ記載が戻っていただいた23ページの15行目にございまして、こちらは毒性所見の表に妊娠母動物の死亡がございまして、本文中の23ページの15行目の死亡に関する記載は削除させていただければと思います。

それ以降、イソシアヌル酸に関しましても同様の整理をさせていただきたいと思います。
○青山座長

ありがとうございました。

ということで、以前からの原則に沿って毒性所見の場合は表に記載して、本文には書かない。ところが、参考資料とするような試験のデータについて表に入れてしまうと、今度はそれがリスク評価の根拠になったと勘違いが起こるので、参考資料の場合は表に書かないで、簡単にこういうことが見られた、ただし、これは参考意見ですよと本文で書くという原則で行きますので、先生方はそれを念頭に置いて、例えば、そうすると23ページの表21は参考資料の結果ですので、表のほうがなくなりますよと考えていただけますようお願いいたします。

ということで、慢性毒性及び発がん性試験はないのだけれども、遺伝毒性は生体にとって特段問題となるようなものはないということと、生殖発生毒性はないであろうということまでここで読み取っていただければと思います。このあたりについて、先生方、何かコメントはございますでしょうか。よろしいですか。

また、座長が今気づいたことで申しわけございません。24ページ、10行目から表22とありますね。この表では、400 mg/kg群の母動物について、妊娠母動物が30匹中16匹死亡したけれども、哺育母動物には毒性所見なしと書かれています。うそではないと思うのですが、投与期間が妊娠6日から妊娠15日までで、各群30匹の妊娠動物のうちの10匹だけは子を産ませて育てさせる計画だったけれど、原著を見ていないので正確なことは分かりませんが、少なくとも16匹が妊娠中に死んでしまったので、生き残った14匹のうち何匹を帝王切開して何匹に子を産ませたかは多分わかりませんよね。

また、それはそれとしても、哺育期間中は母動物に投与していないので、この期間は回復を見ているだけというか、特に取り立ててここで妊娠母動物には影響があったのに哺育母動物には影響がなかったという書き方はしないで、ここは削除してしまったほうがいいかなという気がするのですが、先生方、いかがですか。

もし哺育中も投与を続けていれば影響はなかったらなかったでいいと思うのですけれども、要は、この物質は代謝もされないですぐ抜けてしまうので、投与後の時期に何もないのは、当たり前といえば当たり前のような気がするのですが、いかがでしょうか。

○大倉課長補佐

原著どおりに記載しているので、評価に不要ということであれば哺育母動物のところは

削除でも問題はないかと思えます。

○青山座長

この辺はどなたがいいかな。ひょっとして石塚先生だったらこういう所見もある程度御経験があるでしょうか。

○石塚専門委員

先生のおっしゃるとおり、誤解を招かないほうがいいのかなと、読み手のことを考えるとと思います。

○青山座長

ありがとうございます。

表の中の哺育母動物に毒性所見なしは、でも、事実は事実ですね。困ったな。

では、座長でお預かりさせていただいて、事務局と後程相談したいと思います。申しわけありません。

○石塚専門委員

もし事実として記載すべきであって、でも、誤解を招かないようにするのであれば、例えば脚注に何か注意書きをするというのはありかもしれません。

○青山座長

助け船をありがとうございます。

では、そのオプションも含めてお預かりさせていただきたいと思います。

それ以外に、先生方、何かコメントはございますか。よろしいですか。

どうぞ。

○石塚専門委員

記載は全然変わらないのですけれども、21ページから22ページの13週の亜急性毒性試験なのですが、臓器重量の変化が最終体重の低値に伴った変化であるというのが22ページの1行目から2行目に書かれてあります。確かに比体重のほうに星がいっぱいいつているのはそのとおりだと思うのですけれども、絶対重量のほうもぼつぼつとついているものがありまして、ただ、雄と雌で、例えば脾臓だと片方が上がったり、一貫性がないので、毒性とはとらなかつたりという最終判断は正しいと思うのですが、一括で最終体重の低値に伴った、全部がその変化ではないというのだけ、書く必要はないのですけれども、議事録的に残したいなと思いました。

○青山座長

ありがとうございます。ただいまの発言で議事録に残ることと思います。

では、次に進んでよろしいでしょうか。

引き続き、今度はイソシアヌル酸を用いた毒性所見、事務局、お願いします。

○大倉課長補佐

ありがとうございます。

続きまして、イソシアヌル酸を用いた毒性試験でございます。

24ページ、13行目から遺伝毒性試験を記載しております。結果は表23でございます。こちらは全て陰性の結果ということになりまして、25ページの1行目から、イソシアヌル酸は生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えたとしております。

4行目からは、急性毒性試験の結果を記載しております。

10行目からは、亜急性毒性試験の結果です。こちらは生殖発生毒性併合試験となっております。こちらは生殖発生毒性のほうは後ろのほうに記載するという旨を脚注8に記載しておりますが、大変申しわけございません。誤記がございます。生殖発生毒性試験は「7.(1)」ではなく「4.(5)①」に記載しております。こちらはSD系のラットにイソシアヌル酸を雄で44日間、雌で48日間まで強制経口投与をしております。結果は表25に記載しております。

先程申しました整理のため、19行目の尿検査の2行は削除させていただきます。21行目からの600mgの所見も、この表25の毒性所見の記載でよいということであれば、適宜削除させていただければと思います。

26ページ、2行目にまとめを記載しておりますけれども、600 mg投与群の雌雄で腎臓の組織学的変化、それらに起因すると推察される血液、血液生化学及び尿検査における所見、膀胱粘膜上皮の過形成があるということで、本試験のNOAELは150としております。

10行目、6か月の亜急性毒性試験は詳細不明ということで参考資料にしております。

18行目からの13週間ラットの飲水投与亜急性毒性試験、こちらが後々出てきますが、ADIの設定根拠になる試験でございます。EPA、EMAの評価書でも記載されております。ラットに13週間飲水投与をしております。次のページの表26に毒性所見を記載しております。

27ページ、2行目から、一般状態等々に投与による影響は認められてございません。

10行目ですが、EPAは本試験の雄の膀胱粘膜上皮過形成について、雄のNOELを896、雌のNOELを5,375 ppmとしております。本専門調査会の判断としまして、最高用量群の雄の平均摂水量の増加が、生物学的意義に乏しいということで、1,792以上投与群の雄の膀胱粘膜上皮過形成に基づき、雄のNOAELを896、平均摂餌量を換算しまして101 mg、雌は最高用量の5,375 ppmをNOAELとしております。

23行目から、20週間の亜急性毒性試験でございます。こちらは混餌投与でございます。結果は次のページの表27に記載しております。こちらは尿検査、血液学的検査で投与による影響は見られておりません。

脚注11に「群構成が2群のみ」と記載しております。こちらは対照群が設定されていないということを含めて参考資料としております。

この試験、28ページの1行目に【事務局より】としておりますが、投与量の記載を「%」にしてはありますが、「ppm」にしたほうがよろしいでしょうかとお聞きしたところ、寺岡先生から、それに賛成ですというコメントをいただいております。こちら表27は削除させていただきます。

28ページ、⑤が13週間マウスの飲水投与試験でございます。結果は次のページの表28で

ございます。まとめを28ページの18行目から記載しておりますけれども、最高用量群の雄の2例に結石形成に伴う膀胱粘膜の移行上皮過形成及び充血、出血が見られたということで、本試験のNOAELを雄は1,792 ppm、雌は最高用量である5,375 ppmとしております。

最高用量群で見られている摂水量の増加については、関連する毒性所見がないといったこと、卵巢重量の増加については病理組織学的変異を伴わないことから、毒性所見ではないとしております。

29ページから、長期の試験を記載しております。104週間のマウスとラットの発がん性試験が実施されております。まず、マウスの試験です。104週間飲水投与の試験が実施されております。生存率、血液学的検査、肉眼病理等々は、投与による影響は認められておりません。

17行目、非腫瘍性病変で最高用量群の雄で脳の両側性限局性鉍質沈着の発生頻度の増加がございましたが、試験者らは脳から切り出された際の標本の断片に影響を受けるとの報告があるということで、投与に起因するものではないと考察しております。

腫瘍性病変について、発生頻度の増加が一部認められておりますが、対照群との有意差は認められておりません。

こちら、25行目の精巣上体の肉腫NOSは、Sarcoma NOSをそのまま訳しているのですけれども、何か適切な表記がございましたら御意見をいただければと思います。

29行目にEPAの判断を記載しております。EPAは、発がん性は認められなかったとしております。NOELは雌雄とも最高用量の5,375ppmとしております。

32行目から、調査会の判断を記載しております。いずれの投与群でも、被験物質投与に起因する毒性所見及び腫瘍性変化は認められなかったということで、雌雄とも最高用量の5,375 ppmを本試験のNOAELとしております。また、発がん性は認められないとしております。

30ページ、7行目から、ラットの発がん性試験でございます。結果は次のページの表31に記載しております。こちらでも雄で生存率の低下、赤色尿の増加等々、雌では尿路結石が認められたということで、調査階の判断としては、雌雄ともNOAELを2,400 ppmとしております。

31ページ、③がイヌの混餌投与の長期の試験ですが、こちらは群構成、動物数等がガイドラインを充足していないということで、参考資料としております。こちらでも単位を「%」から「ppm」にさせていただいております。

表32は参考資料ということで、削除をさせていただきます。

32ページから、生殖発生毒性試験です。こちらは先程申した亜急性毒性試験との併合試験になります。

脚注15、こちらでも誤記がございます。反復経口投与毒性試験結果は「5（4）」ではなく「4（3）①」に修正をお願いいたします。

ラットに強制経口投与をする生殖発生毒性試験でございます。生殖能、新生児発生に投

与による影響は認められなかったということで、18行目に調査会の判断を記載しておりますが、NOAELを最高用量である600 mg/kg 体重と判断しております。

22行目から、3世代のラットの繁殖試験です。飲水投与によるものです。こちらは33ページの15行目に渡邊先生から、先程から出ているようなコメントとして、発生毒性試験において、毒性評価にかかわりのない所見については削除してもよいのではないのでしょうかということでコメントをいただいております。

印刷の関係で網かけの部分が見つらいようですが、具体的には33ページの3行目の後半「F₂世代の雌の」から9行目「生物学的意義がないものと判断している」までは削除でよいのではないのでしょうかということです。

その後、10行目の後半から「F₂世代の5,375 ppmの雄で」から、13行目の「慢性膀胱炎が認められた」までも表に記載されておりますので、削除をさせていただきます。

調査会の判断は、23行目から記載しております。F₂世代の最高用量群の雄で膀胱結石が認められたということで、こちら「A」が抜けておりますが、本試験の親動物に対するNOAELは1,200 ppm、雌については最高用量の5,375 ppmとされております。繁殖能及び胎児へのNOAELは、こちらも最高用量である5,375 ppmと記載をしております。

34ページ、6行目からラットの発生毒性試験を記載しております。ラットの妊娠6日から15日まで強制経口投与した試験でございます。母動物、胎児に投与による影響は認められておりません。

18行目の「骨格検査において」から25行目「シアヌル酸ナトリウム投与の影響ではないと考察されている」まで渡邊先生から削除の御提案をいただいております。

35ページ、5行目から調査会の判断を記載しております。最高投与量まで母動物、胎児に投与による影響が認められなかったことから、本試験におけるNOAELをそれぞれ最高用量である5,000 mgと判断しております。催奇形性も認められないとしております。

10行目から、ウサギの発生毒性試験でございます。こちらウサギ、妊娠6日から8日まで、強制経口投与をしております。結果は表35になります。母動物に死亡は認められておりません。

こちら、14行目の「200mg/kg 体重」から「影響は認められなかった」までは表に記載がございますので、削除させていただきます。

18行目から胎児の所見を記載しておりますが、胎児の500mg投与群で認められた胎児体重、頭臀長の減少について、WHOとOECDで判断が分かれている旨を記載しております。

本専門調査会の判断としましては、胎児体重及び頭臀長の減少は、統計学的な有意差がなく、背景データの範囲内ということで、発生毒性のNOAELは最高用量の500としております。

表35、脚注でOECDにおける評価を記載しておりますが、見つらいという御指摘もいただいております。こちらは削除させていただき、胎児に関しては50から500まで全て毒性所見なしと修正をさせていただきます。

35ページ、31行目のウサギの発生毒性試験です。結果は表36になります。こちらも母動物では200 mg以上で体重増加抑制あるいは体重減少が認められておりますが、胎児では投与による影響は認められておりません。

渡邊先生からは、3行目の後半「500 mg/kg 体重/日投与群」から6行目から7行目「偶発性の所見と判断されている」までを削除、9行目の「対照群で3例」から13行目の「本試験における水頭症の増加は偶発性と判断している」までは削除と御提案をいただいております。

専門調査会の判断としまして、200 mg以上投与群の体重増加抑制または体重減少は毒性所見としておりまして、母動物に対するNOAELは50、胎児に対するNOAELは500と判断しております。

イソシアヌル酸の毒性試験は以上でございます。

○青山座長

ありがとうございました。

話がジクロロからイソに移りましたので、先生方、24ページにお戻りいただいて、先程はジクロロイソシアヌル酸の毒性評価、ここからはイソシアヌル酸の毒性評価ということでもう一度確認していきたいと思っております。

24ページ、遺伝毒性試験の結果が並んでおりますが、こちらにつきましては全て陰性結果ですので、もう遺伝毒性の先生からコメントをいただくまでもなく特段問題はないという結論でよろしいかと思っております。

急性毒性もLD₅₀が物すごく高い値で、ほとんど毒性は低いということですね。

それから、25ページの10行目から亜急性毒性試験で、最初の反復経口毒性・生殖発生毒性併合試験というのが、雌雄のラットに交配前14日から44日間、雌は分娩後3日までという形で投与されて、そのうちの一般毒性的影響がここにまとめられていて、発生毒性については後に来るという形ですので、結果は表25にございます。

26ページ、6カ月の亜急性13週間のラット、27ページ、20週間亜急性のラットと来ていますが、このあたりまでで一回切って、先生方の御意見を伺いましょうか。

亜急性毒性について、何かコメントはございますか。どうもほとんど毒性はないのだけれども、膀胱だとか尿だとかに少し異常があるかなというところですが、投与量の表現につきましては、確かに8万ppmなどは私も余り見たことはないのですが、古い試験ですので、かなりの高濃度まで見てやって8%と言いたくなる気持ちはわからないではないのですが、今の表記ですとppmで8万と書いたほうがよかるうことで、こちらもぜひ御同意いただきたく思います。

28ページ、1行目の事務局のボックスに至るまでのあたりで、先生方、何かお気づきの点はございますか。特にないですか。よろしいですか。

石塚先生。

○石塚専門委員

内容ではないのですけれども、25ページの30行目から26ページの1行目までで「本試験のNOAELは150 mg/kg 体重/日と考えられた」という記載になっているのですが、食品安全委員会の判断がその後に来るので、文言が。

○大倉課長補佐

主語を「試験者は」など、入れたいと思います。ありがとうございます。

○青山座長

事務局、よろしく申し上げます。

御指摘ありがとうございました。

そのほか、ここまでのところ、よろしいですか。

では、引き続き28ページで、今度はマウスの飲水投与の13週間亜急性があります。これもよろしいですか。同じように膀胱粘膜に少し異常があるということです。

29ページに移って、慢性毒性及び発がん性試験ですが、最初に104週間のマウスの発がん、これは飲水投与ですが、ここで少し病理の先生にお伺いしたほうがいいかな。29ページの17行、非腫瘍性病変で5,375ppm投与群の雌で、脳の両側性限局性鉍質沈着（脳砂）の発生頻度が対照群またはナトリウム塩投与群と比較して増加したというようなことが書いてありますが、まず、少なくとも座長はこのような所見は初めて聞いたのですが、小川先生もしくは吉田委員、こういう病変はそれで切り出した部位によって時々見えてしまうことは現実にあるものなのでしょうか。

○小川専門委員

すみません。私は余りよくわかりません。

鉍質沈着というのは結構いろいろな臓器にあり得ると思うのですけれども、脳でどれくらいあるのかわかりません。非常にまれなものというか、時々あるものでも何切片にきちんと切るかとか、切る場所で当たりやすいとか当たりにくい場所はあり得るかもしれないのですが、そういう一般論以外のことは私にはわかりません。

○青山座長

ありがとうございます。

吉田委員、いかがですか。

○吉田（緑）委員

乱暴な解剖をするとよくあります。金冠ばさみで脳をあけるのですけれども、解剖というのは1匹15分ぐらいでやらないと発がん性試験のときは終わりません。そうすると、はさみが入った先の破片が脳のほうに少し刺さってしまうときがあるのです。

ただ、なかなか生前にあったものなのか、そういうアーティファクトかというのは、見分けは普通だと何かリアクションがあるではないですかという話もあるのですけれども、よほど大きくないとそういうマイクログリアも出ませんし、鉍質沈着にそう反応があるということもないのです。

ただ、今回の場合の増えたということなのですが、もともと対照群の発生頻度が33%、

すごい数ですね。多分、脳は恐らく切る切片がSOPで決まっていると思うので、マウスであっても3カ所か4カ所は切り出していたと思うのですが、それで御判断いただくのは、この試験の報告者が言っているように投与の影響とするかどうかということだけのポイントではないかと思いますが、解剖が乱暴だったのかなというのが私の印象です。石灰沈着というのは結構高齢になってきますといろいろな臓器に出るといのは小川先生がおっしゃったとおりなのです。ただ、若干脳はそういったプラスアルファの要因が入る臓器だということとは私自身が経験をしております。

○青山座長

ありがとうございました。非常に参考になりました。

そうすると、確かにこの報告者の考察どおりで、これはどうも薬物誘発性の病変とはとらなくていいのかなと私には感じられますが、このあたりについて、その他の先生方、この報告者の主張を認めるということによろしいでしょうか。

どうぞ。

○小川専門委員

19行目ですけれども、B₆C₃F₁マウスにおいて50%の発生が報告されているとのこと。この同じ施設のバックグラウンドではないにしても、一般的に同じ動物で言われているということが記載されている病変ですので、50%が53%というのは特に近いところにあるだろうとは思われるのですが、これの出典がちょっと消してあるGoodman. et al. のものであるのだったら、それは残しておくのは。

○大倉課長補佐

事務局でも探したのですが、確認できませんでした。

○小川専門委員

そうなのですね。わかりました。

○青山座長

ありがとうございました。

では、残念ながら背景でB₆C₃F₁で50%ぐらいあるという論文の出どころまでははっきりさせられないということですので、誤った論文を引用してはまずいので、ここは削除させていただくということで、主張はこのとおり認めるということにしたいと思います。

25行目から26行目にかけて、これは私が違和感を持ったものですから、このような表記が日本語としても一般的であればそれでよろしいのですが、下垂体腺腫はいいとして、精巢上体の肉腫NOSが見られたと記載されています。肉腫NOSというのを日本語の所見としてごくごく一般的に用いますか。小川先生、いかがでしょう。

○小川専門委員

これはあり得るかなと思っているのです。肉腫の種類、横紋筋肉腫であるとか、線維肉腫ということが判別できない場合ですと、肉腫NOSと書くことはあり得るので、非常に頻度としては少ないもの、由来がよくわからないものが自然発生で見られたという意味だと思います。

います。

○青山座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

そもそもそれらが、その前の22行目からもそうなのですが、スタディーディレクターの報告書にはこう書いてあるかもしれませんが、これが投与によって増えているものでないものはデリタブルでないかと。恐らく腫瘍は2年も飼っていけばほぼ100%の動物に出ますので、発がん性試験ですので、それで特にこれが増えたのであればですけども、この記載を読む限り、増えてはいないのであれば、むしろ腫瘍性病変では発生頻度については対照群と云々ということだけでよろしいのではないかと私は思うのですが、いかがでしょうか。

○青山座長

貴重なコメント、ありがとうございます。

事務局、ここの29ページの104週間のマウスの発がん試験については、被験物質摂取量の表がありますね。要するに、最高用量まで何も出ていないので、表の書きようがないということですね。そうすると、表にして何かあったことだけ入れましょうというわけにもいかないので、結局、デリタブルなのだけれども、こういうことはあったのだけれども、これは偶発だと判断したとかというのが並んでしまったのだろうなというところだと思います。こういうときのまとめ方はどうしていますか。

○大倉課長補佐

もし結論だけでいいということであれば、今、吉田緑先生から御提案いただいたとおり、こちらで一応御確認いただいた上でということ、腫瘍性病変については、対照群とシアヌル酸ナトリウム投与群で有意な差は認められなかったとして、まとめのほうには発がん性は認められなかったという判断という記載でもよいのかなとは思いますが。

○青山座長

ありがとうございます。

では、陰性結果の場合に、表はない、本文もないで、影響はなかったのだと先生方に御議論いただくときに、証拠も示さずになかったことにしてよではまずいということで、このように比較的詳しく書いてあるのですが、ここにつきましては座長でお預かりして、ミニマムの表現ですっきりさせるということで御了解いただいてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。ここについてはそのように扱わせていただきます。

それから、30ページに今度はラットの104週間の発がん性試験があって、ここについても一応トップドーズで毒性は出ているものですから、31ページに表がございます。表31です。これはあるけれども、腫瘍性病変はないということは本文で簡単に触れて、30ページの24行目からのように、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会の判断として、NOAELは雌雄と

も2万4,000 ppmという記載にさせていただこうと思っておりますが、こちらの場合はまだ毒性があるので表が残るということで御承知おきいただけましたらと思います。

その上で、この30ページの104週間ラットの発がん性試験の結果について、先生方、何かコメントはございますか。よろしゅうございますか。

引き続き、31ページのイヌの試験につきましては、せっかく2年間の試験ではありますが、群構成が2群しかありません。1群当たりの動物数も3匹しかいないということですので、参考データとさせていただきたいと思えます。

8万ppmまでいくと死亡が3分の2例あって、これは毒性が出ていることは間違いのないと思えます。これにつきましても、よろしいでしょうか。参考データなので表は削除させていただきます。

32ページから36ページまでにかけて生殖発生毒性試験が、これは幾つかやっております。最初の一つが先程出てきました亜急性毒性と生殖発生毒性の併合試験のもの、32ページの22行目からラットを用いた3世代の繁殖試験、34ページの6行目から発生毒性試験としてラットの発生毒性試験、35ページの10行目からウサギの発生毒性試験が並んでおります。データセットとしては、十分な3世代の繁殖試験もあるし、発生毒性試験はラットとウサギで確認されていて、いずれも生殖発生毒性はないという結論で問題はないと思えます。

それから、渡邊先生の御指摘があって、先程事務局からの説明にありましたとおりで、表にあるようなものは本文からは抜きますので、網かけが非常に見にくい印刷で申しわけございませんが、かなりたくさんの方が、33ページの3行目後半から9行目にかけてですとか、34ページの18行目、真ん中よりちょっと前から最後まで、あるいは36ページの3行目後半から7行と9行目の後半から14行、こういったあたりが削除されるということと、35ページの表35で、WHOは胎児に対して影響はないとしているのだけれども、OECDは一応体重減少と頭腎長の減少を統計学的有意差はないけれども影響をとったので、一旦表には入れましたが、我々専門調査会の結論はこれを有意差がないことから影響とはとらないということですので、この表からは削除していただくことにしたいと思えます。

生殖発生毒性については、渡邊先生からのコメントを頂戴した部分は修正しておりますし、青山はこれで渡邊先生の御指摘に沿って修正があれば評価自体には問題はないと考えておりますが、ここまでのところでどなたか先生方、御意見あるいはコメントはございますでしょうか。

石川先生。

○石川専門委員

内容ではないのですが、32ページの脚注で、先程変更していただいたこの結果の番号ですか。反復経口毒性試験結果は、これは「4（3）」に直していただくのがいいかと思ったのですが、いいのですよね。

○大倉課長補佐

「4(3)①」です。

○青山座長

御確認をありがとうございました。

その他、よろしいでしょうか。

では、その続きから、事務局、再度お願いいたします。

○大倉課長補佐

36ページをお願いいたします。5. その他の毒性試験ということで、(1)ウサギの皮膚刺激性試験でございます。ジクロロイソシアヌル酸を用いたものでございます。この試験につきまして、EPAは試験の結果から軽度刺激物という判断を記載しております。

37ページ、眼刺激性試験(ウサギ)を記載しております。こちらもEPAの試験ですが、EPAの評価書には、著者らは、洗眼後の目に対して高度刺激物に分類されると判断している旨を記載しております。

(3)モルモットの皮膚感作性試験ということで、こちらは25行目、ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムは皮膚感作性物質ではないと判断されております。

28行目から、ヒトにおける知見でございます。ヒトにおける暴露研究ということで、スイミングプールで泳いだ5名のボランティアですとか、33行目にはシアヌル酸溶液を飲んだ2名のボランティアの排泄が検討されておまして、摂取量の98%以上が排泄されたということで、ラットと同じ傾向ということで記載をさせていただいております。

38ページから、国際機関等における評価を記載しております。まず初めに、EMAが1990年にジクロロイソシアヌル酸の動物用医薬品としての評価を行っております。ラットの13週間飲水投与試験、こちらはシアヌル酸を用いたもので得られたNOAEL896 ppmに安全係数100を用いて、ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムのADIを0.72 mg/kg 体重と設定しております。

11行目からは、残留もあわせて検討しまして、ADIとのマージンが大きいということで、MRLの設定は不要と判断しております。

17行目からは、OECDにおける評価。こちらはイソシアヌル酸の評価ということで、腎障害に基づくNOAEL150 mgを用いております。こちらは職業暴露等々もあわせて検討しておりますけれども、28行目からですかね。現段階ではヒト健康へのリスクは低いとしております。

31行目から、JECFAにおける評価。こちらのJECFAは動物薬のJECFAではなくてコンタミネントのJECFAでございます。飲料水の殺菌・消毒を目的として使用されるジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの安全性評価ということで、まず32行目ですね。ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの評価にシアヌル酸ナトリウムの毒性試験結果を用いて差し支えないとしております。

36行目から、こちらもOECDと同じ2年間発がん性試験のNOEL150に不確実係数100を適用して、ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムのTDIを0~2.0 mg/kg 体重としております。

39ページから、EFSAの評価ということで、EFSAはJECFAと同じ試験というか、NOAELを用いて、こちらはシアヌル酸のTDIとして1.5mg/kg 体重としてであると。JECFAのほうは、シアヌル酸ナトリウムの試験を最後、イソシアヌル酸ナトリウムに換算をしておりますが、EFSAはそのままイソシアヌル酸ナトリウムとしてTDIを1.5mg/kg 体重としております。

国際機関における評価までは以上です。

○青山座長

ありがとうございました。

このあたりは淡々と各国あるいは各機関の状況を記載したというところでございますが、先生方、何かコメントはございますか。これでよろしければ引き続き食品健康影響評価について説明いただこうと思うのですが、よろしいですか。

では、お願いします。

○大倉課長補佐

それでは、40ページをお願いいたします。食品健康影響評価、御説明いたします。

2行目から、消毒剤であるジクロロイソシアヌル酸について食品健康影響評価を実施したとしております。

3行目からは、冒頭、先程から申し上げていることですが、ジクロロイソシアヌル酸の評価に当たりまして、ジクロロイソシアヌル酸、塩素化イソシアヌル酸ですとか、イソシアヌル酸の試験資料を用いて、ジクロロイソシアヌル酸の評価を実施した旨を記載しております。

8行目から、薬物動態試験の結果を記載しておりまして、18行目ですが、イソシアヌル酸の主排泄経路は尿中であることを記載しております。

20行目からは、残留試験の結果を記載しております。20行目からは牛の結果、21行目からは馬、24行目からは豚、27行目からは鶏、それぞれ記載をしておりまして、36行目から、まとめといたしまして、以上の各薬物動態試験及び残留試験の結果から、経口摂取したイソシアヌル酸は速やかに尿中に排泄され、臓器・組織への蓄積性に乏しく、散布による経皮暴露においても皮膚吸収並びに皮膚及び内臓組織への残留は極めて少ないことが示されている旨を記載しております。

一番下の行、遺伝毒性試験の結果、イソシアヌル酸には問題となる遺伝毒性はないと考えられたことから、ADIを設定することは可能であると判断した旨を記載しております。

3行目からは、イソシアヌル酸あるいはシアヌル酸ナトリウムの亜急性毒性試験において、腎あるいは尿路系の傷害が認められた旨を記載しております。

すみません。亜急性毒性試験のところ御紹介が漏れておりましたが、7行目から島田章則先生から「障害」につきまして「傷害」という字を用いたほうがよいのではないかと御指摘をいただきまして、それを反映させていただいております。

41ページ、8行目から、発がん性について、発がん性は認められなかった旨を記載しております。

11行目から、生殖発生毒性試験の記載をしております。ラットでは繁殖毒性及び児動物への影響は認められなくて5,000mg/kgまで、ウサギでは500mg/kgまで催奇形性及び胎児毒性は認められなかった旨を記載しております。

18行目からは、各種毒性試験の結果、最も低い用量で認められた影響は、ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの試験の体重増加抑制の値であったのですが、ジクロロイソシアヌル酸等の塩素化イソシアヌル酸は唾液との接触により速やかに加水分解されてイソシアヌル酸になるということで、食品中に残留し暴露される可能性があるのはイソシアヌル酸と考えたと。したがって、ジクロロイソシアヌル酸のADIはイソシアヌル酸あるいはイソシアヌル酸ナトリウムを用いた試験の結果から設定することがより適切と考えたと記載しております。

その結果、最も低い用量で認められた影響は、ラットを用いたシアヌル酸ナトリウムの飲水投与試験で求められたNOAEL101となります。

専門調査会の判断としまして、ジクロロイソシアヌル酸のADIの設定に当たっては、このNOAELを根拠とし、安全係数100で除した1.01mg/kg 体重/日をADIとして設定することが適当と考えたとしまして、ジクロロイソシアヌル酸の食品健康影響評価について、ADIとして次の値を採用することが適当としまして、イソシアヌル酸ナトリウムとして1.01mg/kg 体重/日をADIとしております。

ばく露量につきましては、残留基準値の設定を行う際に改めて確認をしております。

食品健康影響評価の説明は以上です。

○青山座長

ありがとうございました。

論理は通っていると思っております。まずはジクロロイソシアヌル酸の食品健康影響評価なのだけでも、今、ありましたように、塩素はすぐに外れてしまうということで、ジクロロイソシアヌル酸のADIというのは、イソシアヌル酸あるいはイソシアヌル酸ナトリウムを用いた毒性試験の結果から導くのが妥当であろうということです。

その前に、薬物動態でありますとか実際の残留を見ると、ほとんどが吸収と同時ではないのですが、1日以内にその大部分が排泄されてしまって、食品としての肉あるいは他の可食部にはほとんど残留がないであろうということも示されております。

それから、問題となる遺伝毒性がないことから、ADIの設定は十分に可能であるということも述べられております。

発がん性はない、催奇形性も生殖発生毒性もないということから、13週間亜急性毒性試験のNOAELが最も低かったものですから、その値、101mg/kg 体重/日の100分の1で、1.01mg/kg 体重/日をADIとして設定することが妥当という結論であります。

論理あるいは文言、その他、何かお気づきの点がございましたら、どうぞ忌憚のない御意見をお聞かせください。

どうぞ。

○石川専門委員

41ページの最後のADIを求めるところのそれぞれの用量の換算がこのままだとわかりにくいと思ったのです。なぜかという、最後の27行目からだけで見ると、ここに書いてある29行目の101 mg/kgというのは、シアヌル酸ナトリウムの量なのですね。それをジクロロイソシアヌル酸としたとすると、これは分子量で換算した値と。

31行目から32行目に来ると、今度はジクロロイソシアヌル酸のADIの設定と書いてあるのだけれども、ここはまたこれで1.01というこの数字は、シアヌル酸ナトリウムのもとの用量から出したものなので、ここは何か追加する必要があるかなと思いました。

それがないと、最後の42ページのADIの設定として、そこには書いてあるのですが、ここは先程の、統一するかどうかということでもありますけれども、文中にシアヌル酸ナトリウムと書かれるのであれば、この括弧内は「イソ」はなくて「シアヌル酸ナトリウム」にして、本文と整合性をとっておく必要があるかと思いました。

それまでのいろいろなところも、全部をもう一度見てみないとわからないなと思いつつ、mg/kgの用量がそれぞれ何であらわされているのかというのはもう一度、その後に表にはなっていますけれども、そういうところでも表に書いてある投与量というのが、それぞれの被験物質によって今回の評価書の場合はさまざまです。例えばそれを統一して考えるとこれが一番低いとか、ナトリウムとかクロルが2つ入るとかなり分子量が変わるので、そこに少し気をつけないかと思いつつ、今、さっとは全部換算できなくて申しわけないのですが、少なくとも31行目から33行目の文章のところには追記が必要かと思いました。

もう一点、直接ではないのですが、文言で38ページ目の下から4行目、37行目の最初に「無水」とありますが、ここにはあえて「無水」と入れる必要はないと思いますので、削除をお願いします。

○大倉課長補佐

そうしますと、39行目の「無水」も不要ですか。

○石川専門委員

そうですね。

○大倉課長補佐

ありがとうございます。

○青山座長

御意見、ありがとうございました。

今、石川先生からコメントをいただいたので読んでいくと、毒性試験は別にジクロロイソシアヌル酸を投与したのではなくて、イソシアヌル酸を投与して、そのときのNOAELが101 mg/kgだった。この後で、括弧をしてわざわざ分子量から換算すると、ジクロロイソシアヌル酸だったら130mg/kgだと書かずにおけば、まず誤解のかなりの部分は避けられるのかなと思うのですが、石川先生、まずここを抜くところからスタートしてよろしいですか。

○石川専門委員 はい。

○青山座長

それで、その後にジクロロイソシアヌル酸のADI設定に当たっては、ここに「イソシアヌル酸のNOAELを根拠とし」と書けば、それだけでもかなり誤解は避けられるかなという気がします。今、石川先生に御指摘いただいて、私もこの場で修正したので完璧でないかもしれませんが、根拠として1.01で、これを括弧して、分子量から換算すると、ジクロロイソシアヌル酸であれば何ぼみたいに書くとわかりやすいですかね。それとも、ここではまだ何も言わないほうがいいですかね。そのあたりはいかがでしょう。

○大倉課長補佐

厚生労働省からの評価要請はジクロロイソシアヌル酸の食品健康影響評価を要請されているので、ジクロロイソシアヌル酸の評価書としてまとめておりますけれども、何度か御説明をさせていただきましたとおり、ジクロロイソシアヌル酸として動物用医薬品として使用しても、結局、生体内ではイソシアヌル酸という形で毒性が出てきたりですとか、残留試験もイソシアヌル酸でしか測っていないとか、イソシアヌル酸しか出てこない。それでも出ないということがありますので、ジクロロイソシアヌル酸のADIはイソシアヌル酸ナトリウムとしての値ということで、国際機関、EMEAとかに近い形になるかと事務局で思っておりまして、ジクロロの換算した値を書いていたのが、それでよろしいということであればもう要らないのかなとは思っておりまして、そこが先生方に御了承いただければというところでございます。

○青山座長

そうしましたら、一旦ここは座長でお預かりして、先生方の基本的な御了解で、評価依頼はジクロロであるのですが、実際に少なくとも肉あるいは肉由来の成分にはジクロロではなくて、シアヌル酸しか残っていませんので、我々は食品健康影響評価としては、この物質のNOAELに基づくADIを設定するのでありますということがわかりやすく紛れないように書かれていることを目指して少しお預かりするというので、先生方、よろしゅうございましょうか。

○石川専門委員

今の内容は41ページの25行目から26行目に書いていただいているので、それで適切として考えられたということをご承知したということで、最終的にこの形にするのは全く問題ないと私は思っていて、ナトリウムというものを入れるか入れないかについては、実際、使うときにどちらのほうに数字として使いやすいかということも踏まえて、ほかの剤との関係もあると思いますので、検討していただければと思います。

○青山座長

ありがとうございます。

それから、座長から一つお諮りしたいのですが、たまさかNOAELが101mg/kgという換算値だったので、100で割ると1.01となります。これは余りこだわらなくて、例えば1.0でもい

いのではないかという気がしますが、先生方、いかがですか。御同意いただければ101で割ってしまったことにはなるのですが、書き方が難しいですか。100で割って1.0はおかしいですね。

○大倉課長補佐

問題ないかなとは思いますが、念のため、ほかの評価書でどうしているかを確認させていただければと思います。基本的に3桁まではオーケーにはしていますので、1.01でもいいのですけれども、1.01と1.00は大して変わらないではないかということになってしまうと、それは別なので、そこはほかの評価書も確認させていただければと思います。ありがとうございます。

○青山座長

どうぞ。

○石川専門委員

コメントとして、101を100でいいという根拠にはならないかもしれないのですけれども、有効数字を考えたときに、3桁の意味が、ミリグラム単位の1mgと、普段もう少し低い領域で話をしているときの3桁とは意味が随分違うと思うのです。今回の値を考えると、100で割って101ということは、100でもということの問題ないと思います。

○青山座長

ありがとうございます。

そのほか。

どうぞ。

○小川専門委員

特に結論自体には異存はございませんけれども、表が最後のところにあるのですが、44ページ、最後のところにADIが1.01と判断されていて、多分44ページの上から2つ目の13週の試験結果からの判断と思うのですけれども、その無毒性量等に101という数字が出てこないで、どれが相当しているのかがわかりにくいと思います。例えば1.01のところは換算方法とか、何かわかるように工夫していただくといいかなと思いました。お願いします。

○青山座長

貴重な御指摘、ありがとうございました。

そのほか、何かございますか。よろしいですか。

○石塚専門委員

結論に全然異存はなくて、確認なのですが、生殖発生毒性試験でジクロロイソシアヌル酸のほうでNOAEL100をとっているものがあるのですけれども、単純に数字だけ考えると、そちらがジクロロイソシアヌル酸になるので、ジクロロのほうではなくて今回はイソシアヌル酸のほうをとるから、ジクロロのほうは数字が小さいけれども、イソのほうをとるという方針ですね。

○大倉課長補佐

はい。

○石塚専門委員

わかりました。

○青山座長

よろしゅうございますか。

そうしましたら、幾つかの文言の修正あるいは報告書の最終部分について表現の修正がございしますが、ジクロロイソシアヌル酸に係る食品健康影響評価につきましては、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、ジクロロイソシアヌル酸の食品健康影響評価について、ADIとして1.01または1.00のいずれかmg/kg 体重/日を採用することが適当と考えられるということで、資料2をもとに報告書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等をお伺いしたいと思いますので、引き続きよろしく御協力いただきますようお願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○大倉課長補佐

承知いたしました。

本日、御意見をいただいた内容につきまして、座長と御相談しながら、また、専門委員の先生方にも御意見を頂戴しながら内容を修正しまして、改めて先生方に御確認をいただきますので、どうぞよろしくをお願いいたします。

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への対応につきましては、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、どうぞよろしくをお願いいたします。

○青山座長

ありがとうございました。

では、事務局、その他、よろしく申し上げます。

○大倉課長補佐

本日、その他の議事は特にございませぬ。

この後、第222回専門調査会を非公開で開催いたします。準備のため、10分ほどお時間をいただきます。傍聴の方も申しわけございませんが、御退席をお願いいたします。

○青山座長

では、これもちまして、第221回の議事を全て終了いたしました。

以上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)