

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第147回議事録

1. 日時 令和元年8月1日（木）10:00～11:29

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（ナナフロシン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

荒川専門委員、今井専門委員、今田専門委員、植田専門委員、小林専門委員、
佐々木専門委員、下位専門委員、高橋専門委員、中山専門委員、山田専門委員、
山中専門委員、吉田専門委員

(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、小平事務局次長、箴島評価第二課長、青山課長補佐、
永田評価専門官、中村係長、橋爪技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和元年8月1日現在）

資料2 (案) 動物用医薬品評価書 ナナフロシン

参考資料 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく
報告について（ネオマイシン）

6. 議事内容

○今井座長 がそれでは、定刻となりましたので、ただいまより第147回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は、新井専門委員、川本専門委員、栗形専門委員、菅井専門委員、宮島専門委員が御欠席で、12名の専門委員が御出席でございます。

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。

○青山課長補佐 議事等の確認の前に、事務局の人事異動がございましたので、御報告申し上げます。

7月9日付で、事務局長として川島に代わりまして、小川が着任しております。

○小川事務局長 小川でございます。よろしくお願いいたします。

○青山課長補佐 それでは、議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は「(1) 動物用医薬品(ナナフロシン)の食品健康影響評価について」と「(2) その他」です。

資料については、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから、議事次第に記載した資料2種類及び参考資料1種類です。

また、参考資料をタブレットにて、お一人に1台ずつ机上にお配りしております。

不足の資料等がございましたら、事務局にお申しつけください。

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。

先生方におかれましては、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。

ありがとうございます。

それでは、議事の「(1) 動物用医薬品(ナナフロシン)の食品健康影響評価について」です。

事務局は、説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 それでは、資料2の3ページを御覧ください。

まず審議の経緯について、御説明いたします。前回からの変更点として、管理機関のやりとりについて、赤字で追記させていただいております。

ナナフロシンについては、本調査会で2012年から審議を始めまして、その後、遺伝毒性に関して、追加情報確認、又は、それを踏まえた追加試験の実施について、厚生労働省に要請しまして、報告された内容について御審議をいただいております。

2016年12月の第117回専門調査会で、この遺伝毒性に関して、まずマウスS9を用いたAmes試験で陽性を確認した上で、トランスジェニックマウスを用いた追加試験を実施することを管理機関に要請することになったところでございます。

その結果が今年3月に提出されまして、4月の第143回調査会で御報告させていただいたとおり、陰性とされたところです。

これを踏まえまして、一番下の前回6月の第145回調査会において、遺伝毒性については陰性として評価書の記載整理を行い、これについて御説明させていただきました。

さらに前回の調査会では、評価書案の作成から時間が経過していたため、昨年に取りま

とめました評価指針に基づきまして、遺伝毒性以外の部分についても整理を行った上で、改めて全体を通して、論点整理を行ったところでございます。

本日、7回目の御審議となり、前回調査会で御確認いただいた評価者案で、見え消しになった部分についてはほぼ反映させまして、その上で、今回、新たに追加修正している部分について、赤字や青字で追加させていただいております。

また、黄色のマーカー部分は、これまで同様、評価書完成時に削除を予定している部分でございます。

それでは、評価書本編に入ります。

まず7ページを御覧ください。25行目からの「7. 使用目的及び使用状況」でございます。

荒川専門員に御修正いただいております。こちらは、本成分の効果である抗真菌の作用機序について、1985年の承認時から、近年より明らかになっており、真菌に対しては、トポイソメラーゼⅡを阻害するといった内容を文献をもとに追加してございます。

なお、真核細胞を用いた系で、DNAメチルトランスフェラーゼ3B阻害があるといった文献についても、荒川先生から御紹介いただいておりますが、こちらは抗菌活性機序ではないので追記しておりません。

9ページを御覧ください。「1. 薬物動態試験」についてです。

こちらの6行目のボックスにございますとおり、前回調査会で、後の毒性試験で着色尿を毒性所見とするかどうかが論点とされたところでございます。

そこで、尿中の代謝物等の分析について、結論は得られていないのですが、試験自体は実施されていることについて、追記を行いました。つまり資料では、尿中の排泄物が何かは不明となっていたということでございます。

具体的には、11行目から、その方法等について、追記しています。この記載の中で、佐々木専門員と今井座長からコメントをいただきまして、青二重線で修正しています。

結論のところ、10ページです。15行目から結果ですが、尿中の成分の詳細は、明らかにならなかったということを書いてございます。また、こちらも同様に、ナナフロシン、ナオマイシンAの記載の整備を行っています。

この追記の内容については、先ほどの9ページのボックスの下にありますとおり、佐々木専門員に御確認していただいて、特に問題ない旨、コメントをいただいております。

11ページを御覧ください。22行目、牛を用いた薬物動態試験でございます。こちら、用いた牛について、参照資料では「黒牛」という記載でございましたので「品種性別等不明」と記載させていただいております。

牛の品種は、12ページの残留試験の4行目でも同様の修正がありまして、資料では「和牛」とあったのですが、こちらは恐らく黒毛和種だと思うのですが、赤毛、短角などの可能性もあるということで、「品種不明」としまして、これらを脚注にそれぞれ追記しています。

こちらの残留試験の（１）について、青字で修正している部分なのですが、塗布量のmgとmLが前回案で混在しておりまして、高橋専門員からわかりやすくしたほうが良いというコメントをいただきまして、濃度について修正させていただいております。

表5のも、組織中の濃度がわかりにくいのではということで、単位を切り下げ、1桁下げているところでございます。

13ページ「（２）残留試験」です。

通常の投与ルートは経皮でございまして、それについては（１）（２）で経皮と書いているところで、経口の残留試験である（３）（４）はわかりやすいように「経口投与」を追記させていただいております。

30行目から「3. 遺伝毒性試験」についてでございます。

前回からの変更点としましては、この次のページの表6に試験結果をまとめているのですが、ページをめくっていただいて、15ページのこの表の脚注で、山田専門員からコメントをいただきまして、比活性値等の追記をしています。

遺伝毒性のまとめの部分、8行目からありますが、前回からの修正は反映していますが、1点、最後、調査会としての判断を記載している部分について、御検討をお願いしたいところがございます。

ボックスがございまして、今回、トランスジェニック動物を用いて、陰性という結論でございまして、この18行目で「動物用医薬品として適切に使用された場合において、食品を介して」という文言が付されている上で、さらに「特段問題となる」という文言が必要かどうかについて、御確認、御検討いただければと思います。

16ページから「5. 亜急性毒性試験」についてでございます。

17行目からの②で、トランスジェニックマウスの遺伝毒性の試験で、同じ動物を用いて毒性所見をみている試験でございまして、こちらの結果について、前回調査会では、検査項目が少ない場合は参考資料とすることも検討してはどうかというコメントをいただいております。ここのボックスにあるとおりです。

これを踏まえまして、ページをめくっていただいて、2行目から、本文にどのような検査項目だったのか、少なくとも1日1回観察した、腎臓、肝臓の重量を測定、これらの肉眼的観察を行ったことを追加しています。

ナナフロシンについては、試験成績が限られていることと、現在、評価書案でのADIの設定基準となっている着色尿について、本試験でも得られているところで、参考資料とするのか、そのままとするのかについて、御検討いただければと思います。また、この場合も着色尿について、毒性所見ととるのかについて、御検討いただければと思います。

17ページの11行目から、（２）で皮下投与の1か月間亜急性毒性試験についてでございます。黄色の部分は試験内容の概要で、前回と同じで、こちらを表9にまとめ直しています。表の中は、若干文言を修正しています。こちらについても、先ほどと同様に、尿の着色が毒性かどうかの御確認をお願いします。

7行目から、非経口投与の試験ですが、調査会の見解の追記をしています。

18ページの11行目から、90日間の亜急性毒性試験でございまして、これも同様に、次のページの22行目から表10に毒性所見をまとめております。こちらも同様に、ここのボックスにあるとおり、5 mg/kg体重/日でみられる尿の着色と、腎臓の相対重量の増加について、毒性所見ととるかについて、御確認をお願いします。この試験結果が、現在の食品健康影響評価の毒性学的ADIの基準になっているところがございます。

このほか、この試験では腎臓の所見をみており、45 mg/kg体重/日以上で、腎臓腫大、腎臓尿細管腔の拡張、15 mg/kg以上で腎臓の重量の増加と、褐色顆粒の沈着がみられているところがございます。

あと、45 mg/kg体重/日のところですが、「ALP及びBUNの低下」は削除しても良いのではないかということで、新たに黄色マーカーを付させていただいているところです。こちら御確認いただければと思います。

20ページの21行目、「6. 慢性毒性及び発がん性試験」は実施されていません。24行目からは「7. 生殖発生毒性試験」となっております。

こちらの生殖発生毒性試験は、非経口投与であるため参考資料ですが、21ページの9行目、このような注射投与で生体内に直接入る場合であっても催奇形性はないという結果が得られているため、参考になると考えられます。

その下「8. 対象動物を用いた試験」も、参考資料を載せています。

こちらは、いろいろ修正しておりますが、元文からの修正の意図は、塗布薬、つまり、はけで塗る薬というところで、病気の部分が多いと塗る場所も多くなるということで、通常使用量が何かというところがございます。濃度と塗布面積を比較するように記載を整理しているところです。結果は、かなり多目に投与されても、牛には特に異常がなかった旨記載してございます。

以上が食品健康影響評価前までの御説明となります。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、今、事務局から御説明があった点について、いつもどおりですが、前に戻って、一点一点、確認してまいりたいと思います。

まずは3ページにお戻りください。本剤に関しては、今回、7回目の審議ということですが、審議回数が多くなった主な理由は、遺伝毒性試験を追加して、その結果の提出を受けて、審議をしているということですが、今回、事務局から説明がありましたように、遺伝毒性以外の点についても、何点か、先生方に御確認、あるいは御議論いただきたい点がありますので、よろしく願いいたします。

それでは、7ページにお進みください。7ページの26行目から「7. 使用目的及び使用状況」についての記載ですが、この点につきまして、荒川先生からコメントをいただき、参考になる文献についても、御紹介いただいたということです。それに関連して、31行目から、真菌に対する作用機序について、追記がなされているところです。

また、事務局から説明がありましたように、この点以外についても、荒川先生からコメントをいただいているということですが、今回については、本文に反映されたのは、この点についてであることが説明されたところですが、荒川先生から追加の御発言はございませんか。よろしいでしょうか。

○荒川専門委員 結構です。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、今の点で、ほかの先生方から特に追加のコメントがないようでしたら、先に進んでまいりたいと思います。

9ページをお開きください。5行目から「1. 薬物動態試験」ということで、ラットを用いた薬物動態の分析結果についての追記がなされているところですが、この点につきましても、先ほど事務局から御説明がありましており、後ほど御確認いただきます、毒性試験において、着色尿などの所見が認められている、あるいは腎臓についても、尿細管の中の滴状物という形での所見があることを受けて、改めて分析結果の追記がなされているところですが。

幾つかの代謝物、分解物についての追記がなされているところですが、結果としては、10ページの15行目からですが、幾つかの物質について、本剤の代謝との関連は不明であったということ、さらにキノン構造を有すると考えられる物質についても、ナナフロシンの代謝物かどうかは確認できなかったという、メーカーからの回答で、結果的にはわからないという回答なので、これ以上のことを調べることはできないのです。

ただ、私自身、確認させていただきましたのは、10ページの10行目にあります表3などを見ていただきますと、糞及び尿中排泄率ということ、ラットの20 mg/kg体重投与時の雄、雌それぞれの糞中、尿中排泄率の合計の数字が出ているわけですが、最終的な値として30%ということ、あとはどこにいったのかということを見ると、何かしら分析し切れていない物質として、尿中に排泄されている可能性もあるので、先生方皆さんがもやもやとした感じ、印象を持たれていると思いますが、繰り返しですが、分析の結果としては、代謝物全てが同定できていないということも言えるような結果だと考えております。

この点について、佐々木先生からは、特に追加のコメントがないということで記載されていますが、佐々木先生、よろしいでしょうか。

○佐々木専門委員 特に追加はありません。結構です。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、今のラットを用いた薬物動態、11ページに進んでいただいて、ラットに続いて、牛の薬物動態試験については、事務局から牛の品種の記載方法について、御説明をいただいたところですが、この点についても、専門委員の先生方から特に追加のコメント等はありませんか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、続きまして、12ページを御覧ください。「2. 残留試験」でも、牛の品種に関しての追記がなされていることと、あとは、投与量や分析値の単位について、高橋先生

からのコメントをいただいたということで、そのコメントを受けて、事務局で修正されています。この点、高橋先生、それでよろしいでしょうか。

○高橋専門委員 結構です。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、残留試験も特によろしいでしょうか。ありがとうございます。

13ページにお進みいただいて、引き続き、泌乳牛での残留試験、あるいは子牛での残留試験の結果が書かれています。ここに関しては、事務局から説明があったのは、本剤の投与経路は経皮投与ということで、主に経皮の結果ですが、経口投与の結果も示されているので、それについては、経口投与という追記をしましたという御説明をいただいているところです。特にコメントがないようでしたら、先に進んでまいります。

同じく13ページ、30行目から「3. 遺伝毒性試験」の中で、遺伝毒性試験の結果が示されています。この試験結果については、*in vivo*の試験、トランスジェニックマウスを用いた試験を行って、結果としては陰性であったということは、既に先生方に御確認いただいたところですが、2点、確認事項がございます。

15ページの2行目から4行目にかけて、山田先生からいただいたコメントですがこちらは事務局からも説明いただいておりますが、山田先生から追加の御説明などございましたら、お願いいたします。

○山田専門委員 特に説明というほどではないですが、陽性と書いた場合、菌株も5種類使って、さらにS9mixがある条件とない条件なので、どれが陽性だったかということは、書いたほうが良いと思いますので、脚注に追記をお願いしました。

「102」と「103」の2と3が上つきになっていないので、修正してください。

以上です。

○今井座長 御説明ありがとうございました。

山田先生から最後にコメントがあったところの整備をお願いいたします。

あと1点、遺伝毒性に関しては、同じく15ページの18行目から20行目の結論の部分であります。黄色でマークがしてある結論の文章に「特段問題となる」という文言が必要かどうかということなのですが、この点については、私の認識では、今回のように必ずしも全て *in vivo* の遺伝毒性試験の詳細な検討までなされているわけではないということ、特段問題となるという文言もいつもと異なりますか、1つの決まった形としてはつけられているという認識でいるのですが、今回に関してはいかがかということなのですが、この点に関して、まず下位先生から御意見をいただければありがたいと思います。よろしくお願いいたします。

○下位専門委員 今回の場合、*in vivo*の実験で、トランスジェニックマウスの結果が出ていて、陰性ということですが、今まで先生がおっしゃったように、特段問題となるという言葉がよく使われてきたのですが、今回の場合、トランスジェニックマウスの結果がありませんので、なくても良いと思ったのです。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、高橋先生、いかがでしょうか。

○高橋専門委員 今と同じように「特段問題となる」は入れて良いのではないかと思います。

○今井座長 高橋先生、それは特にそれぞれの剤における遺伝毒性がどこまで調べられているかということに関わらず、入れたほうが良いという御意見の理解でよろしいでしょうか。

○高橋専門委員 今、下位先生が言われたように、*in vitro*で毒性が出ていたのだけれども、*in vivo*では出ていないということで、特段を入れたほうが良いと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、山田先生、いかがでしょうか。

○山田専門委員 多分好みというか、性格というか、この言葉を入れるかどうかというのは、そういう面が大きいのではないかと思います。私は、*in vitro*も含めて、全部陰性だったら、要らないほうに動くのですが、*in vitro*に陽性が出ているので、せっかく丁寧にトランスジェニックとか、あと、その前にマウスのS9まで使って調べてはいただいているのですが、私はこの言葉を残したいという意見です。

○今井座長 ありがとうございます。

私が冒頭に申し上げましたように、当初は、下位先生がおっしゃるように、今回は要らないのではないかと考えていたのですが、高橋先生から追加の御発言をお願いして、今、山田先生からも御発言をいただいたところで、今回、完全に真っ白ではない、白なのですが、もともと*in vitro*の試験で陽性結果が出たことを受けて、追加の試験をして、最終的な判断ということなので、今回に関しては、好みという御意見もありましたが「特段問題となる」を残すという方向で、ほかの先生方にも御意見をいただきたいと思いますが、「特段問題となる」を残すという方向性に関して、御異論のある先生方はいらっしゃいますか。よろしいでしょうか。

それでは、今回、事務局では、このマークをつけていただいておりますが、この文言を残すという形をお願いいたします。

○吉田（緑）委員 先生方にお聞きした「特段問題となる」を残すということで、1点、これはこの部会とは別件なのですが、私どもは、英文で評価書のsummaryを出しているのですが、この特段というのは、英文では何と書けばよろしいでしょうか。そこだけ教えていただけるとありがたいと思います。

○今井座長 その点、山田先生、いかがですか。何か文章を書かれたことはございますか。

○山田専門委員 これを訳したような英語を特に書いたことがないので、今すぐは思いつかないです。

○今井座長 それでは、吉田委員、委員会としてこれから取りまとめられる中で、本調査会の3名の専門委員の先生方にも意見を聞いて進めていただくという、この場では意見が

出づらいと思いますというか、英語そのもので、そういう言い回しがあるのかないのかということも、微妙な気がいたします。

どうぞ。

○山田専門委員 逆に英語のこういうsummaryが書いてあるものを読んだら、これに当たるような表現はあったように思うので、そちらを探したほうが良いのではないかと思います。

○今井座長 貴重な意見をありがとうございます。

それでは、そちらについては、別途、進めていただくということで、よろしく願います。

遺伝毒性について、特にそのほか御意見はないでしょうか。

お願いいたします。

○山田専門委員 ここで特に細かく言うつもりはないのですが、まとめの前のところに書いてあることは、間違っていないのですが、例えば最初の8行目のところに「代謝的活性化した場合」と書いてあるのですが、S9を使った場合という意味なのです。後ろはラットS9という書き方をしているので、その辺を整備して、修文を事務局にお伝えしたいと思います。

○今井座長 ありがとうございます

それでは、どちらに合わせるかということなのですが、今回、この剤について、マウスS9を使ったような経緯もありますので、わかりやすいのは、8行目の部分を具体的に記載していただく形がわかりやすいと思いましたが、山田先生、そういう形でよろしいですか。

○山田専門委員 そのつもりです。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、ほかによろしいでしょうか。お願いいたします。

○下位専門委員 すごく簡単なことなのですが、20行目の文章で「遺伝毒性は生じない判断した」となっているのですが「と」を入れてください。

○今井座長 ありがとうございます。

そちらも事務局で修文をお願いいたします。

それでは、先に進んでまいりたいと思います。

急性毒性試験は、特に議論するところはないのですが、16ページの5行目から始まりまず「5. 亜急性毒性試験」で、まず(1)の28日間亜急性毒性試験(Tgマウス)という点で、論点は、①の用量設定試験は、当初から参考資料となっているのですが、②はこの剤に関して、毒性試験の試験数が少ない中で、貴重な経口投与試験の結果であるということで、現時点では参考資料扱いにはなっていないのですが、第145回において議論になった点としては、検査項目が全項目ではなくて、17ページの2行目、3行目にお進みいただいて、実際に解析されている内容を事務局で具体的に追記はしていただいているのですが、例えば後ほど確認をお願いいたします、ほかの急性毒性試験で変化が出ている、影響が出てい

るパラメーターとしての体重とか、血液学的検査、あるいは病理組織学的検査などがない状況で、これをそのまま参考資料としないで進めるかどうかということなのですが、山中先生、この点はどういたしましょうか。

○山中専門委員 普通は参考資料としたいと思います。着色尿のことなどがありますが、参考資料としてもここに書いてあり参照できますから、そういう形でよろしいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

今、山中先生から御意見がありましたように、もしもこの試験で、検査項目が少ない中で、例えば無毒性量がとれているような結果になったときに、果たしてLOAELを記載できるのかどうかということになると、それは難しいと思いますので、山中先生からコメントをいただきましたように、参考資料扱いとし、ただ、着色尿などの毒性所見のまとめの表の中にある記載は残るということで、進めていきたいと思いますが、ほかの先生方、そういう形でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、17ページ、11行目の(2)皮下投与による1か月間亜急性毒性試験、こちらは経口投与ではないので、参考資料ですが、事務局で記載整備をしていただいている、結論としては、現時点の案では、18ページの7行目からになる0.6 mg/kg体重/日以上でみられた尿の着色を毒性として、LOAELが0.6 mg/kg体重/日ということで記載されているところなのですが、尿の着色が引き続き同じページの11行目の(3)90日間の経口投与による亜急性毒性試験でもみられているところです。

この点、非常に悩ましいところで、先生方からの御意見をまずいただきたいところですが、かいつまんでのポイントを申し上げますと、先ほど体内動態試験で、尿の分解物、代謝物の解析をしたのですが、結局、着色の原因は不明であるというメーカー側の申し出がある点です。

一方で、分析が十分に行われていないことが何となく読み取れる中で、キノン体につきましては、御承知のとおり、着色尿の原因になる可能性もありますし、本剤がそもそも黄色い物質であるので、着色尿の原因が被験物質の代謝物などではないかと、何となく思われているのではないかと思う点が1つです。

もう1つのポイントは、着色尿の原因として被験物質以外に考えられることとしては、例えばヘモグロビンとか、ミオグロビンとか、何かしら赤血球、あるいは筋肉などに傷害が出たときに着色尿が出ることは、教科書的にも知られているところなのですが、確かに18ページ、5行目の表9の一覧表を見ましても、8.7以上のところで、髄外造血があるという所見でしたり、5.0以上のところで、RBC、Ht、Hbなどの低下という所見もあるのですが、そのような血液関連の所見は、1.7 mg/kg体重/日以下のところではないので、この着色尿の原因として、血液の関連を求めることも難しいだろうということがあります。疑問を少し残したところで、後の亜急性毒性試験で、腎臓に関する所見が幾つか出ているものもありますので、そちらも含めて、総合的に先生方に御意見をいただきたいところもございます。

ということで、着色尿以外について、この試験に関して、事務局から修正案が出ているところに御意見がございましたら、お聞かせいただけますでしょうか。

お願いします。

○永田評価専門官 ここで、事務局から誤記について追加です。18ページの9行目「なお、本NOAELは」とありますが「本LOAEL」でございます。申しわけございません。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、ほかにないようでしたら。

お願いいたします。

○荒川専門委員 専門ではないので教えてもらいたいのですが、17ページの9行目のところは、トランスジェニックマウスを用いたときのLOAELが18.1 mg/kg体重/日です。マウスはそうなのですが、ラットは0.6 mg/kg体重/日ということで、200倍ぐらいなのか、かなり違うのですが、動物の種によって、こういうことはよくあるのですか。

○今井座長 事務局、お願いいたします。

○永田評価専門官 16ページを見ていただいたらと思うのですが、20行目の用量設定は、0 mg/kg体重/日の次が18.1 mg/kg体重/日になっておりまして、一番濃度の小さい用量が18.1 mg/kg体重になっているところですよ。

○荒川専門委員 わかりました。どうもありがとうございました。

○永田評価専門官 こちらの試験で、追加で御確認させていただきたいのですが、17ページ、参考資料の8行目からの食品安全委員会肥料・飼料専門調査会の判断というところで、先ほど座長から、仮にLOAELであったとしても、記載が難しいとありましたが、こちらのLOAELの判定部分については削除でよろしいでしょうか。

○今井座長 その方向だと理解しています。よろしくお願いいたします。

それでは、18ページ目、11行目からの(3)90日間の経口投与によるラット亜急性毒性試験です。こちらについても、何点か修正していただいている点がありますが、19ページの22行目からの表10、一覧表を御覧いただきますと、本試験での最低用量であります、5 mg/kg体重/日から、尿の着色並びに腎臓の相対重量の増加という、腎臓関係の所見が出ています。

さらに腎臓ですと、15 mg/kg体重/日以上で腎臓重量の増加、絶対重量ということですが、あるいは腎臓尿細管上皮の褐色顆粒の沈着です。

さらに45以上ですと、肉眼所見とも思われますが、腎臓腫大と腎臓尿細管腔の拡張という所見が出ています。

これに関して、病理関係としては、中山先生、今、幾つかピックアップしました重量変化も含めて、腎臓に関して何かしら毒性が疑われるかどうかというようなあたりで、御意見をいただけますでしょうか。

○中山専門委員 例えば群の中の1頭、2頭、偶発的なものではなくて、かなり多くの動物がそういった所見を示すのであれば、こういうものに対しては、毒性ととって良いのでは

ないかと思えます。

○今井座長 そうしますと、着色に関しては、いろいろ議論のあるところなのですが、最低用量に見られている腎臓の相対重量の増加も、毒性としてみることはできないということでしょうか。

○中山専門委員 はい。程度にもよると思うのです。

尿の着色については、5 mg/kg体重/日以上となっていますが、例えば15、45、78についても、着色があったという見方でよろしいのですか。

○今井座長 そういうことです。

それでは、吉田先生、腎臓の幾つかの所見について、御意見をお願いいたします。

○吉田専門委員 投与の影響なのだと思うのですが、毒性学的意義は、余り高くないと思っていて、原体の色がオレンジ色とか、黄色ということがまず一番の指標だと思って、それがそのまま尿に出ているので、毒性というより、ばく露のほうを考えたほうが良いのではないかと考えています。

腎臓の所見なのですが、拡張の毒性学的意味合いは難しいのですが、例えば現状が少し多く出て、褐色色素が出ているので、それは再吸収してライソゾームでとられているということなので、反応性の変化という感じですか。もちろん変性などもないということ、相対重量もそんなに毒性学的意義は強くないのではないかと思います。

それから、先ほど貧血の話があったのですが、所見としては、溶血性貧血なのかと思っていて、脾臓のうっ血とか、造血亢進があるということと、網状赤血球の増加があるので、骨髄がきちんと反応しているということです。

ただ、座長が言われたようになってしまうので、溶血でヘモグロビン尿症になって、尿に出ているわけではなさそうだし、実際に私も溶血性貧血はたくさん見ているのですが、尿に変化が出た事例は、記憶にありません。なので、腎毒性というより、被験物質そのものが出ているのではないかと捉えています。

○今井座長 ありがとうございます。

今、吉田先生からいただいた御意見は、毒性病理の教科書的に言うと、カテゴリーとして適応性変化と説明されるような記載もある内容なのですが、1つ、吉田先生に教えていただきたいのは、代謝物、あるいは原体の吸収が尿細管でなされたときに、それが重量変化などに出てくる剤があると思いますが、そういうものが一般的かどうかということと、今、壊死などがないというコメントもいただいたところですが、これがさらに長期投与になった場合に、それが傷害性に動く可能性がないのかどうかという、その2点に関してお教えいただけますでしょうか。

○吉田専門委員 腎臓の重量変化が下の用量までみられるというのは、余り記憶にないのですが、例えば肝臓の重量などは、相対重量の変化が下の用量まで残ったときには、適応性変化として余り毒性としてはとりません。今回も相対重量のみなので、それに当てはめられないかということですか。

長期投与の影響は、発がん性も含めて懸念をされるのですが、褐色色素の沈着自体は、割と長期の試験でも毒性というか、投与の影響として出る場合があって、それが悪くなって過形成が増えたり、発がんになったりという事例はほとんどないと思うので、それほど懸念はないのではないかと思います。

結論の方向性については、最後の議論になるのですが、安全係数を高目にかけるか、低目にかけるかというところで、判断できるのではないかと思います。100掛ける2とか、5という案が出ていたと思うのですが、心配だったら高目にかければ良いし、私が言うようにそうでもないのだったら、そんなに高い数字を掛ける必要はないと思います。

○今井座長 今、安全係数の話まで出たところなのですが、もう一点、先生に確認したいのが、適応性変化という可能性も含めた上で、今、毒性として記載されている5以上の着色尿と腎臓の相対重量の増加に関しては、毒性と判断せず、削除しても良いか、そのまま残すかという点に関して、もし具体的に御意見をいただけるようであれば、お願いいたします。

○吉田専門委員 原文を見ると、マウスの追加試験でも着色尿が出ていて、しかも、黒色なのです。黒はすごい表現だと思って、それまでの試験が褐色だったので、明らかに何か出るのだろうということなのですが、それを単なる被験物のばく露の反応とみるか、毒性とみるかということで、恐らく今の会議の御意見だと、完全には否定し切れない御意見もあるので、そこをまとめて私が言うように全部切ってしまうところまでいかないのかという印象を持っているので、残すのだったら残すというか、否定できる確かな材料がないということです。

本当のことを言えば、トランスジェニックマウスのばく露の試験のときに、着色尿について、検討を一緒にやっていただければ、せつかくやっていただいたのにと感じます。少しもったいないような気がします。

○今井座長 振り返りますと、マウスのS9を使って、遺伝毒性を確認するときは、そちらがすごく議論になっていて、尿の色まで目がいっていなかったところがあったのは正直なところだと、今、振り返っているわけです。

さておき、非常に難しい問題なので、親委員の吉田緑先生からも、こちらに関して、意見をいただけますでしょうか。

○吉田（緑）委員 先生方、ありがとうございます。

提案といたしましては、今後、追加の安全係数の問題にもなってきますが、読み手がなぜそう判断したかという根拠を記載していただくというのがよろしいかと私は思っています。もしこれを毒性とするならば、専門調査会としては、今、吉田敏則先生からのコメントもありましたが、毒性でない可能性もある、あるいは腎臓重量の増加も軽度であると書き込むことによって、LOAELで出てきた変化が毒性ではない可能性が含まれているような変化であること、そして、具体的には、重量の増加というのは、軽度であることを考えまして、このLOAELより少し低い、余り離れていないところに無毒性量があるのだろうとい

う御判断がいただけるならば、それがわかるような記載をここでしていただくと。多分これをもとにして許容一日摂取量が判定されていきますので、そのような専門調査会の御判断を記載していただくことによって、クリアできるのではないかというのが私の意見でございます。いかがでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。

吉田緑先生からいただいた御意見としては、その判断の理由を明確にするというポイントでありましたが、何かしら追記をするときに、その追加に関して、2点あると思っていて、1点は、着色尿をどのように判断するか。もう1点は、腎臓に認められた重量変化、あるいは病理組織学的変化について、どのように記載するかという2点になると思っています。

ただ、その2点を追記するというところまでは、私の頭の中でイメージできるのですが、結論としてどちらにするのか。つまり着色尿に関しては、被験物質の影響が考えられたが、薬物動態試験での分析の結果から、代謝物であることは断定できなかったで良いのか。

どうぞ。

○吉田（緑）委員 そういうことではなくて、長期毒性試験もないわけですし、この変化が明らかに毒性ではないことが否定できないということをコンサバに考えると、残さざるを得ないことになると思うのです。

これについて、詳細なことは可能性があるが、かなり強く断定できない場合、あと、今回、ほかにイヌの試験、あるいは長期の試験がないということを総合的に御判断いただいで記載ぶりになるのではないかと思います。ここに書き込むのが良いのか、食品健康影響評価になるのかというのは、先生方にお決めいただくといたします。

○今井座長 今御意見をいただいた最後のここに書き込むかどうかに関しては、何かしらこの試験の中に書く必要があると思っていて、それは最低用量でみられているような変化を毒性として判断して記載するか、あるいはLOAELがとれた記載になるかという判断も含まれるので、最後の食品健康影響評価のところになんか書かなくても、ここで一定の判断は必要だと考えています。

それと、もう一つ、追加の説明についてなのですが、今、おっしゃったように、例えば着色尿、あるいは腎臓の適応性変化の可能性はあるのですが、否定はできないという書きぶりもできるのですが、吉田緑先生の御意見としては、それを記載することによって、吉田専門委員もおっしゃっていたように、毒性としてはそれほど重篤な毒性ではないと読み取れる文章にする理解でよろしいですか。

○吉田（緑）委員 それでも良いですし、もう少し踏み込んで、軽度なものである可能性が高いと判断したという、専門調査会の一步踏み込んだ判断をしていただくこともありかと、個人的には思いますが、それは専門委員の御判断なので、先生方にお考えいただいて、文章を記載していただくことになると思います。

○今井座長 それでは、既に病理の先生、中山先生、吉田先生、そして、親委員の吉田緑先生から御意見をいただいたところなので、私のほうでたたき台としてつくらせていただくとする、説明文章の追加になるので、後々先生方にメールなどで確認いただくにしても、ポイントは押さえておきたいと思っています。

1点目の着色尿に関してなのですが、着色尿に関しては、薬物動態学的な解析の結果からも、代謝物であることは確認できていないが、本物質がキノン体であり、着色尿の原因になっている可能性が考えられるというポイントが1つ、たたき台なので、それに対してまた御意見をいただければと思います。

それと、もう1点、着色尿の原因としては、溶血に伴うヘモグロビンの混入などの可能性も否定できないが、今回の特に経口投与の90日間毒性試験の結果を踏まえると、着色尿は、そのような血液学的な所見が認められない用量でも確認されているので、全身性という言葉を使うかどうかは別にして、他の重篤な毒性を反映している所見とは考えられないという点、その2点が着色尿に関する記載になると思っています。

腎臓の所見に関してですが、病理組織学的に確認された尿細管の変化については、同定されていない代謝物などの吸収に伴う可能性が考えられるという点が1点です。

その他、重量の変化等も認められているが、傷害性を示唆するような所見はなく、被験物質、あるいはその代謝物の吸収に伴う適応性変化の可能性が考えられるという点です。

それぞれに着色尿と腎臓に関して、2つずつポイントを挙げさせていただきましたが、追加の記載内容としては、いかがでしょうか。さらに追加、あるいはそこは違うのではないかとこのところがありましたら、御意見をいただければと思います。

お願いいたします。

○吉田専門委員 腎毒性が強いものではないという証拠ですが、このBUNが下がっている、腎毒性そのものは、ほとんどないと考えて良いと思います。

○今井座長 ありがとうございます。その点は、ぜひ追記する方向でお願いできればと思います。

山中先生、お願いします。

○山中専門委員 着色尿なのですが、まず原体は黄色だということで、その黄色の色調は、要するに濃くなれば褐色になるような黄色なのかということです。ラットの3か月の慢性毒性試験で、とれた尿の写真が出ているのです。ただ、白黒で、実際にどんな色だったのかということが比べられると本当は良かったということなのです。

なぜこんなことを言っているかということ、代謝物ではなかろうかということがあるのですが、HPLCで調べたときの抽出方法などを見ますと、昔の試験なので、クロロホルムでの抽出でHPLCも単純なやり方をしていて、単に、ナナオマイシンがはかれますという形なのです。ある程度以上細かい代謝物は見つけれないということなので、何らかの代謝物であることを調べる事ができていないわけなのです。

それと、着色尿の原因も様々なものがありますが、例えば尿酸塩が濃くて、しかも、一

応溶けているような状態のものでも、ちょうど茶色からレンガ色という言い方となるものもあります。それについても、今回のHPLCの調べ方と薄層でもやっていますが、そういうもので見つかるようなものではない。

ほかの様々な着色尿の原因になるようなことを調べるような試験ではなかったということなので、代謝物そのほかの原因物質を特定することができていないという書き方にはしたほうが良いと思います。

○今井座長 1点、確認させていただきたいのが、後半にお聞かせいただきました、尿酸塩に関しては、この試験の中では解析できていないという理解でよろしいですか。

○山中専門委員 そうです。

○今井座長 それに関連するような毒性パラメーターに関しても、所見自体はない。

○山中専門委員 そうです。

○今井座長 例えば一般状態などに出るのでしょうか。

○山中専門委員 肝臓などに影響が出てくるとは思いますが、そういうパラメーターはないです。どういう原因で着色したかということについて、薬物の代謝物のみではなくて、体の中での代謝物の可能性もあるのですが、それについても調べることができていないということが言えると思うのです。

○今井座長 この場で記載する文章を固めていきたいので、だんだん話が細かくなっていますが、御意見を是非いただきたいのは、着色尿の原因として、先ほどから申し上げていたり、先生方から御意見をいただいていた、ヘモグロビン、ミオグロビンなどの生体成分及び今回、山中先生からコメントをいただきました尿酸塩など、体内代謝物質、生成物質という、2つの可能性について挙がっていますが、ほかに加えたいキーワードはよろしいですか。主に2つを追記するというので、それを否定するという記載ぶりにします。どうぞ。

○吉田（緑）委員 大変恐縮ですが、これだけしかデータがない中で、余り一般論的なものをおっしゃるよりも、この中で見えてくるものは何かということについて、恐らく投与による影響であることは明らかである。ただ、これが有害影響であるかどうかということ、今、御判断いただいているので、私は、先ほど吉田敏則先生がおっしゃった程度のことなのではないか。データが豊富であれば、今のような議論をここに書き込んでもよろしいかと思うのですが、読んだ方がいきなりというのは、少し違和感があると思いますので、この剤のこれに限っての書き方にされるのはいかがかと思うのですが、いかがでしょうか。代謝物のことに関しては、先ほどから座長も気にされていたし、書き込むのは必要だと思うのですが、いかがでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、具体的な御意見もいただいているところですが、今、いただいた御意見を文章にするということで、申し上げますが、代謝物の可能性+その他、本着色尿に関連すると考えられる毒性は認められなかったというような文章になろうかと思いますが、そのよ

うな理解でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、着色尿に関してはそういう形で、後段の腎臓の所見に関しては、適応性の変化の可能性も踏まえた書きぶりをしていくということで、粹としてはよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、事務局でそれぞれの試験で認められている所見をベースに、追記の案をつくらせていただいて、それをもとに判断していきます。

結論としては、吉田専門委員から先ほど御意見をいただきましたが、追加の安全係数にも関わってくるのですが、長期間投与しても重篤な毒性につながる可能性が少ないと考えられるような所見であるという考え方の結論ですが、そのようなことで進めていきたいと思いますが、ほかの先生方はよろしいでしょうか。どうぞ。

○吉田専門委員 尿に出ているほかのものとしては、ケトンが出ているのですが、ケトンは脂質の最終代謝産物なので、それに色がつくのは聞いたことがないので、所見として出ているとは思いますが、余り関係ないと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

ケトン体は、腎臓、尿路系というよりも、むしろ肝臓などに関連する所見だと思っておりますので、今、御意見いただきましたように、特に腎毒性に関する考察には含めなくて良いという御意見だと理解しています。

そのほかによろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、もう一つ、亜急性毒性試験があったのですが、20ページにお進みいただいて、3か月間のラットを用いた皮下投与試験、こちらも皮下投与ということで、参考資料になっています。

その結果については、14行目からの表11にまとめられているとおりでありますが、こちらに関しても、2.11以上で、腎尿細管上皮褐色顆粒沈着という所見が認められています。この試験では、皮下投与ですが、最低用量が0.16で所見なしというところで、NOAELがとれているところです。

体内動態の結果を見ていただきましても、皮下投与と経口投与とでC_{max}なども全く値が違っているところなので、用量としてかなり低いところですが、繰り返しですが、NOAELがとれているということでもあります。

20ページ、21行目のところ「6. 慢性毒性及び発がん性試験」ですが、こちらは実施されていないので、関連するデータを示されていないというところで、こちらに関しては、後ほど最終的な食品健康影響評価で、安全係数をどのような形で設定していくかというところで、御議論をいただければと思います。

引き続きまして、24行目から「7. 生殖発生毒性試験」ですが、こちらに関しても皮下投与ということで、参考資料のみとなります。

結論としましては、21ページの9行目にありますが、催奇形性はみられなかった形で、本剤の量的なことはいえないにしても、質的なこととしては、催奇形性がないということ

は確認されていると理解しています。

こちらの生殖発生毒性試験ですが、小林先生、御意見はございますか。

○小林専門委員 これではよろしいと思います。

文言なのですが、20ページの29行目のところに「死胚数」とあるのですが「胚」が違うようなので、これを事務局で直していただければと思います。

○今井座長 29行目の御指摘ということで、修正をよろしくお願いいたします。

○小林専門委員 結論はそれでよろしいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、引き続き、21ページの12行目から「8. 対象動物を用いた試験」ということで、参考資料であります。こちらに関しては、もともと投与量が設定できない剤系であるということで、記載の整備がされているところです。よろしいでしょうか。

それでは、22ページ「10. 微生物学的影響に関する試験」、1行目からまとめられていますが、荒川先生、この記載に関して、特に追加のコメントはよろしいでしょうか。

○荒川専門委員 結構だと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価の前のところまで、文章の追加がございましたが、全て御確認いただいたということで、事務局で23ページから、引き続き、食品健康影響評価について、御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 23ページからの食品健康影響評価について、御説明します。

まず「1. 毒性学的ADIについて」です。

まず遺伝毒性について、最初のところで整理しまして、*in vitro*の試験では、弱い陽性を示しますが、*in vivo*の試験では、トランスジェニックマウスを含め、陰性であり、ヒトに対して特段問題となる遺伝毒性は生じないと考えたとしております。

こちら（「特段問題となる」が）黄色になっていますが、先ほど残すという御審議をいただいたところがございます。

9行目から、主な毒性所見を追記しているところがございます。各種毒性試験において、最も低い用量で認められた影響として、90日間の亜急性毒性試験における腎臓の相対重量の増加及び尿の着色としまして、LOAELは5 mg/kg体重/日としています。

続いて、14行目からこの腎臓の相対重量の増加と着色尿を踏まえて、安全係数を幾つにするかということで、前回、論点になったところがございますが、真ん中のボックスで整理していますとおり、3パターンが考えられ、1つ目は追加の係数を10とするもの。2つ目は5、3つ目は2というところがございます。

こちらについて、慢性及び発がん性試験は実施されていないところと、着色尿の毒性の程度というところを踏まえて、御検討いただければというところがございます。

次に「2. 微生物学的ADIについて」でございます。

19行目からですが、前回の第145回専門調査会で農林水産省から説明がありましたとお

り、算出式について、VICHのガイドラインの変更がございまして、式を変更することについて、御説明をさせていただいたところでございます。この式を変更しますと、微生物学的ADIが0.01 mg/kg体重/日となります。

24ページ、本評価書の結論として「3. ADIの設定について」でございます。

①から③は、それぞれ毒性学的ADIの追加の安全係数の10から2に対応した案でございます。

①は、追加の係数が10の場合で、毒性学的ADIが微生物学的ADIよりも小さいため、毒性学的ADIを採用しまして、ADIが0.005 mg/kg体重/日となります。

②の追加の係数は5となりまして、毒性学的ADIと微生物学的ADIが同一になりまして、ADIが0.01 mg/kg体重/日です。

③は、追加の安全係数が2の場合で、微生物学的ADIのほうが小さくなるため、微生物学的ADIを採用しまして、ADIが0.01 mg/kg体重/日、これは②と一緒にするという案でございます。

最後に、いつもどおり記載ですが、ばく露量については、当評価結果を踏まえた暫定基準の見直しを行う際に確認することとしております。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、23ページの1行目にお戻りください。2行目からの「1. 毒性学的ADIについて」という記載と、19行目「2. 微生物学的ADIについて」ということで、2点、確認してまいりたいと思います。

まず毒性学的ADIについて、16行目にあります追加係数と安全係数に関して、今、仮に10と1,000という形で書かれていますが、これ以外のところの記載で、事務局から説明があった記載内容に関して、御意見をいただけるようでしたら、お願いしたいと思います。

遺伝毒性に関しては「特段問題となる」という文言は残すということ、9行目については、各種毒性試験で得られている主な所見について、記載をいただいているところですが、重要なポイントは押さえていただいていると思っていて、体重に対する影響、相対重量が全体的に上がっていたということ及び腎臓に関して先ほど御議論いただいたところですが、主な所見について網羅されていますが、この記載でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、本文に関しては、同意いただいたということで、後ほど追加の係数と安全係数については、御議論いただきます。

引き続き、19行目からの微生物学的ADIについてですが、新しいVICHのガイドラインにのっとって計算がされているということですが、こちらについても、特に追加の御意見がなければ、進めてまいりたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、23ページの16行目で、先ほど、保留にさせていただいた追加の安全係数についてですが、24ページにお進みいただきまして、事務局で①から③まで3つのパターンを

つくっていただいています。

先生方が御承知いただいているように、今まで慢性毒性・発がん性試験がなされていないときには、何かしら追加の安全係数をつけていましたが、多くの場合が最大の10を適用してきた例が多かったと思うのですが、先ほど吉田先生からも御意見をいただきましたように、みられている所見などによって、追加の安全係数も検討が必要という意見をいただいたところでは。

あと、これも先ほどの御議論ですが、ADIの根拠になる毒性学的な用量として、NOAELがとれていなくて、LOAELであるという点も、もちろんその所見の中身、重さに関して考慮した上でということになります。何かしら議論は必要であると思っています。

そのようなことを踏まえてですが、恐らく③の安全係数が2というのは、これまでの長期の毒性試験がない例を鑑みても、今回、2になる理由が見つからないので、除外できるところですが、①の最大の10を掛ける必要があるか、②の5でよいのではないかとこのところですが、こちらは各御専門に限らず、様々な意見を聞かせていただければと思うのですが、まずは挙手で御意見いただける方にお願ひできますでしょうか。どうぞ。

○吉田専門委員 過去の経緯を教えてくださいなのですが、10を掛けるときに、肝臓等に変化があって、非常に発がん性が懸念されるとか、壊死など、変化がないことで、程度によって10にしたり、5にしたりということがあったのかどうかということと、でも、そういうものを考慮しないで、全部10にしていたかというのは、情報はありますか。

○今井座長 お願いいたします。

○永田評価専門官 安全係数を含めた評価のまとめ方については、全体的なデータをみていくということで、評価指針等も昨年に作成するなど、考え方を整理しており、これは、御議論も進んできているところだからかと思ひます。

事例というところではいくと、全てが全て10を追加するというわけではなくて、慢性毒性試験発がん性試験を欠いていても、例えばセフチオフルという飼料添加物では、追加の安全係数を5を追加しているというようなものもあって、何が何でも追加の安全係数を10というわけでもなく、周りの試験の結果状況をみて決めているところで、考え方の整理ができてきているのではないかと、事務局としては感触として得ているところではございます。

○今井座長 ありがとうございます。

吉田先生、今の御回答でよろしいですか。

○吉田専門委員 まず1点、遺伝毒性について「特段問題となる」とすることをそのまま受け取れば、そちらは余り気にしなくて良いという解釈で良いということと、あと、腎臓は、例えば先ほども触れましたが、変性とか、壊死がなくて、BUNも上がってなくて、再生性変化とか、好塩基性変化もないということなので、そんなに腎臓がんは心配しなくても良いということでは。なので、余り高い発がん性を懸念するような材料は、今のところないと思ひます。

○今井座長 ありがとうございます。

吉田先生から事務局へ質問された点については、それぞれの専門調査会で、それぞれの剤について議論せよという内容も含まれていましたが、私としては、今、吉田先生からも御発言いただいたように、長期の毒性をしないとわからないような、関連毒性があるかないかというところで、議論すればよいと思っています。

そこで、それを踏まえて、今、吉田先生から、余りはっきりとはおっしゃらなかったですが、①か②ということになると、吉田先生としては、恐らく②と理解しています。

そのほか、先生方はいかがでしょうか。

植田先生、お願いいたします。

○植田専門委員 今までの御議論を聞いていると、5で良いという気がしています。

○今井座長 ありがとうございます。

特に腎臓のところ、着色尿のところでは御意見をいただいたところで、私としても、明記はできないが、着色尿は、恐らく代謝物関連であろうということ、あと、腎臓でみられている幾つかの所見に関しては、古い分析方法でやられている結果では捉えられていないが、恐らく腎臓にも何かしら尿細管の中にたまっていて、いわゆる適応性変化という理解で良いのだろうと裏を考えながら、①か②でいくと、②でよろしいかと思うのですが、2人の専門委員の先生方からも、そのような御意見いただきましたが、①という先生はいらっしゃいますか。

私の記憶の中では、5年前、10年前にさかのぼると、長期の試験がないというのみで、デフォルトで10という時期もあったのですが、事務局から御説明があったように、ケース・バイ・ケースで判断すべきというところなので、今回は②でよろしいですか。

全会一致ということで、②に御同意いただいたということで、結論させていただきたいと思います。

それでは、ナナフロシンについて、結論に入っていきますが、その前に先生方から、どんな点でも結構ですが、御意見があるようでしたら、お聞かせいただけますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、文言の追記に関しては、後日、先生方にメールで御確認いただくということと、それを受けて、座長預かりということにさせていただきたいと思いますが、そういう点で確認事項及び評価書案の追記修正はございますが、ナナフロシンに係る健康影響評価については、追加の安全係数を5として、毒性学的ADI及び微生物学的ADIは、0.01 mg/kg体重/日と同じ値である。

以上から、ナナフロシンの食品健康影響評価については、ADIとして、次の値を採用することが適切と考えた。ADI 0.01 mg/kg体重/日です。

ばく露については、当評価結果を踏まえ、暫定基準値の見直しを行う際に確認することとするということで、資料2の評価書案を取りまとめたいと思います。

追加の文章を含めて、各専門委員の先生方には、必要に応じて御意見等を伺いたしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

事務局では、作業をお願いいたします。

○永田評価専門官 承知しました。

本日、いただいた御意見、先ほど座長からの御指示いただいた件について対応させていただき、その上で委員会に報告後、意見、情報の募集の手続きをいたします。

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させていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思っておりますので、よろしくをお願いいたします。

○今井座長 それでは、引き続き、議事「(2) その他」に入らせていただきます。

その他、事務局から何かございますか。

○青山課長補佐 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告が1成分ございますので、御報告させていただきます。

○中村係長 参考資料を御用意ください。

暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告について、御説明いたします。

こちらはポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準が設定されているもので、リスク評価が終了したのものについて、厚生労働省が暫定基準の見直しを行うときに、基準値案等について、報告することになっているものです。

1ページ目、今回、報告されている物質ですが、ネオマイシンという物質で、平成30年3月及び平成31年1月に答申を行っているものです。

剤の概要につきましては、3ページを御覧ください。「1. 概要」の「(2) 用途」がございまして、アミノグリコシド系抗生物質でございまして、国内外で動物用医薬品として牛、豚、鶏に使われております。また、人用医薬品としても、承認がされている物質です。

評価結果につきましては、9ページを御覧ください。「3. ADIの評価」の部分ですが、最終的な結論につきましては「(3) ADIの設定について」にございまして、微生物学的ADIに基づきまして、0.036 mg/kg体重/日としております。

こちらを踏まえまして、厚生労働省で検討いたしました基準値案等については次の10ページにございまして、「(3) ばく露評価」につきまして、EDI/ADI比で一番高い幼少児におきましても、21%という値になっています。

詳細な推定摂取量につきましては、13ページに表がございまして、

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から、ネオマイシンに関しての御説明があったところです。一番高い幼少児でEDI/ADI比21.0%と、10ページの表のところでございますが、そのような値であったということの結論であります。御質問、コメントなどございますでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、事務局、その他で何かございますでしょうか。

○青山課長補佐 特にございませぬ。

○今井座長 ありがとうございまして。

本日も先生方から御意見をいただいて、御議論ができて、ようやくという言い方をして良いか、今回の7回目を持ちまして、本日、御議論いただきましたナナフロシンにつきましても、最終案の取りまとめができるようになったというところで、御議論をありがとうございまして。

それでは、本日はこれで全ての議事が終了しました。

先生方におかれましては、ありがとうございまして。

以上で終了いたします。

(了)