

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 第181回議事録

1. 日時 令和4年11月4日（金）10:00～12:04

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

### 3. 議事

（1）対象外物質（次硝酸ビスマス）の食品健康影響評価について

（2）動物用医薬品（次硝酸ビスマスを有効成分とする牛の乳房注入剤（オルベシール））の食品健康影響評価について

（3）動物用医薬品（マルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤（フォーシル））の食品健康影響評価について

（4）その他

### 4. 出席者

（専門委員）

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

（専門参考人）

今井専門参考人、山田専門参考人、山中専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、浅野委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中次長、前間評価第二課長、菊池評価専門官、古野評価専門官、中評価専門職、橋爪技術参与

### 5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和4年11月4日現在）

資料2 （案）対象外物質評価書 次硝酸ビスマス

資料3 （案）動物用医薬品評価書 次硝酸ビスマスを有効成分とする牛の乳房注入剤（オルベシール）

資料4 マルボフロキサシンの評価について

参考資料1 (案) 動物用医薬品評価書 マルボフロキサシン (第2版)

参考資料2 「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 (スルファチアゾール、エンラマイシン、ニフルスチレン酸ナトリウム、ジアベリジン、ロキサルゾン)

## 6. 議事内容

〇〇〇 皆さん、おはようございます。定刻となりましたので、ただいまより第181回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は13名の専門委員全員が御出席されています。

また、専門参考人として〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇に御出席いただいております。

それでは、議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

〇〇〇 承知しました。

それでは、先生方、お手元に資料を御準備ください。

本日の議事は、まず「対象外物質 (次硝酸ビスマス) の食品健康影響評価について」、それから「動物用医薬品 (次硝酸ビスマスを有効成分とする牛の乳房注入剤 (オルベシール)) の食品健康影響評価について」、「動物用医薬品 (マルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤 (フォーシル)) の食品健康影響評価について」及び「その他」の3題でございます。

本調査会は非公開にて行います。

また、いつものとおり、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実施させていただきます。

ウェブ会議の開催となりますので、先生方におかれましては、発言を希望される場合は、カメラに向けて少し大きめにジェスチャーいただくか、赤い挙手カードを御活用ください。

また、座長より全員の先生方に対して同意を求める場面もあるかと思えます。同意いただく場合には、大きな丸をつくっていただくか、青い同意カードをカメラに向けていただければと思います。

先生方のリアクションを見ることができますよう、カメラも常にオンにいただければと思います。

次に、資料の確認をさせていただきます。

本日の資料は、議事次第、委員名簿、議事次第に記載させていただいた資料1～4、参考資料1及び2、それから、机上配布資料が1及び2です。

資料に関しまして、不足等はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

以上です。

〇〇〇 続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

〇〇〇 御報告いたします。

先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生はいらっしゃいませんでした。

〇〇〇 御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

ないようです。ありがとうございます。

それでは、議事(1)「対象外物質(次硝酸ビスマス)の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いいたします。

〇〇〇 本議事については、前回の専門調査会において遺伝毒性のところまで事務局から御説明させていただきました。なお、その際、審議は行っておりません。

本日は急性毒性試験以降の内容について御説明させていただくとともに、評価書全体に関して御議論いただければと思います。

それでは、御説明をさせていただきます。資料2をお手元に御準備ください。

それでは、遺伝毒性まで御説明させていただいたと申し上げましたけれども、全体も議論することなので、最初から要点だけ御説明させていただきます。

資料2の5ページからです。

本成分は、用途としては動物用医薬品(消化管用薬、乳房内注入剤)として使用されます。成分の一般名としては次硝酸ビスマスです。

5ページの27行目です。次硝酸ビスマス(BSN)は単一な化合物ではなく、ビスマス塩の混合物として生成され、混合物の組成も製法により変化します。混合物として生成されるビスマス塩は、水和した状態として分子式 $\text{Bi}_5\text{O}(\text{OH})_9(\text{NO}_3)_4$ と表記され、3次元の立体構造をとります。立体構造は2つの基本ユニット(ユニットA及びB)で構成されます。

なお、脚注として追加情報を記載させていただいております。BSNは混合物として得られ、個々の化合物についても脱水や潮解により構造の特定は困難です。海外の評価書については、BSNは個々にこのような化学式で存在する化合物が会合することで安定した構造を取り、その状態を相対的に捉えて $\text{Bi}_5\text{O}(\text{OH})_9(\text{NO}_3)_4$ という分子式で表記し、CAS登録番号により識別されているものでございます。

次に、6ページの14行目以降です。BSNは日本薬局方の収載の医薬品です。収れん並びに粘膜面、潰瘍面を被覆保護する作用を有し、また、腸内異常発酵によって生ずる硫化水素と結合するため、胃腸カタル、胃痛、潰瘍、下痢等に効果があるとされています。

国内では、人体用の医薬品として、主に下痢症に対して1日2g経口投与で使用されております。また、動物医薬品としては、BSNとアクリノール水和物等との配合物が承認されております。

海外では、経口薬としての使用に加え、欧米を含む60か国以上で乳房炎予防を目的とした乳房内の注入剤が動物用医薬品又は動物用の医療用具としてその使用が認められております。

今般、ゾエティス・ジャパン株式会社から、乳房炎予防を目的としたBSNを有効成分とする注入剤の承認申請が行われたことに伴い、厚労大臣から評価の要請がなされております。

なお、本製剤は抗菌剤を使用しないものであり、耐性菌の課題等にも大きく寄与する製剤です。

それでは、7ページです。安全性に係る知見の概要です。

薬物動態試験について御説明させていただきます。

吸収・分布・代謝・排泄の4項目について、以前の評価書から整理をさせていただいております。

分布のところについて〇〇〇からコメントを頂戴しております。人の情報はここに記載しなくてよいか。また、総説に記載されるラットにおける分布のうち、肺と脾臓についての各論データがないというコメントを頂戴しております。

このコメントを踏まえ、人の記載については本項目に追記しております。具体的には7ページの20行目です。「人での高用量の慢性的な摂取事例では、脳症の発生が報告されており、ビスマスが神経系に可逆的に吸収・分布されると推定される」、ここを記載させていただいております。

それから、ラットにおける分布です。こちらは具体的に9ページ目の2行目の知見ですが、このことについてコメントをいただきました。原典を確認し、薬物動態試験(ラット)の④分布という項目を追記しております。具体的には9ページの10行目から15行目です。

それから、8ページです。代謝に関して、〇〇〇から参考資料の記述に従って事実を記載するよというコメントをいただき、8ページ2行目の「ビスマスの代謝に関する報告はない」と追記させていただいております。

それから、8ページの14行目から薬物動態試験です。吸収、分布の項目に分けて、それから、ラットと人と投与動物を分けて記載させていただいております。

ラットの吸収の項目です。8ページの15行目以降につきまして、〇〇〇から17行目の腸管の長さに関してコメントを頂戴しております。

それから、8ページ目の33行目の下の囲み、〇〇〇から、次硝酸ビスマスは無菌ラットと人由来のメタン産生菌を摂取した無菌ラットに投与した知見に関して、投与用量が確認できれば記載するよという御指示をいただき、事務局で確認し、用量の記載がなかったため、「(用量不明)」という文言を追記させていただいております。

9ページです。17行目以降、人の薬物動態試験の知見です。こちらは〇〇〇からコメントを頂戴し、文言を修正させていただいております。

それから、10ページ、26行目です。BSNを乳房注入剤として使用した場合の薬物動態試験の結果のまとめになります。初産泌乳終了時の牛にBSNの全乳房内に単回投与した動態試験です。

結果は11ページの4行目以降になります。血中のビスマス濃度を測定したところ、測定全ての時点でLOD未満でした。

それから、11ページの11行目以降です。こちらはBSNを乳房注入剤として使用した場合の残留試験の結果のまとめになります。牛にBSNを有効成分とする注入剤を同じように乳房内に単回投与して乳汁中のビスマス濃度を測定しました。

11ページの18～19行目にかけて「GLPガイドラインに基づき」という文言を見え消しにしております。こちらは12ページの21行目以下の四角囲み、ooo、oooからいただいたコメントを踏まえて削除させていただいております。

乳児中のビスマス濃度は処理の方法が3つ、未処理、フィルター処理、遠心分離処理に分けて実験を行っており、また、ビスマス製剤の投与歴のない牛20頭から採取した乳汁について、背景値としてその値を用いて比較検討させていただいております。傾向としましては、フィルター処理、遠心分離処理、そして、投与後日数を経るほど、乳汁中のビスマス濃度は低下していきます。なお、背景値は平均26 µg/kg、最大46 µg/kgでした。記述としては12ページの17行目になります。それから、対照群の遠心分離処理試料との間に有意差は認められませんでした。

詳細なデータについては、13ページ、14ページ、表1、2、3にデータを記載させていただいております。

それから、14ページ7行目から遺伝毒性試験の結果になります。こちらはBSN及び次サリチル酸ビスマスの試験結果をそれぞれ表5と6に記載させていただいております。

表中の記載につきまして、oooからコメントを頂戴いたしまして、修正を加えております。

結論としましては15ページの6行目以降になります。BSNは*in vitro*の遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験で、また、次サリチル酸ビスマスについては*in vitro*の復帰突然変異試験及び染色体異常試験ではいずれも陰性でした。米国のGRAS評価書では、BSSが復帰突然変異試験で陰性を示したことから、不溶性の塩であるBSNについても同じ試験で陰性が推定されるとしております。いずれのビスマス塩についても*in vivo*の試験報告はありません。

以上のこと、また、BSNを含むビスマス塩の生体内の吸収は極めて低く、*in vivo*試験の標的のばく露が期待できないこと、さらに、本物質の人へのばく露に対しては接触部位への影響を考慮する必要がないことから、*in vivo*試験の必要は低く、本調査会はBSNについては遺伝毒性はないと判断したという結論にしております。

そのまま急性毒性試験から生殖発生毒性試験のところまで説明させていただいて、一旦切ろうと思います。

次に16ページの3行目、急性毒性試験のまとめです。こちらはBSNを用いた試験結果は提出されておられません。その代わり、次サリチル酸ビスマス及び金属ビスマスの急性毒性試験の結果を表7に記載しております。

次に、16ページ12行目から亜急性毒性試験の結果です。ラットにBSNを90日間強制経口投与します。なお、BSNについてはピーナッツオイルに懸濁して試験を実施し、一般状態、それから、各種検査を行い、データを入手しております。

17ページ2行目以降が結果となります。試験期間中、死亡例は認められませんでした。また、一般状態、病理組織学的検査、生殖機能検査についても異常は認められませんでした。神経行動学的な検査について、最高投与量群の雄で試験開始12週後において前肢の握力が対照群と比べて有意に低かったですが、その他の握力試験について当該投与群及び雌の動物で差が見られなかったこと、本試験で神経学的毒性所見が見られなかったことから、偶発的所見と考えられました。

また、体重についても、最高投与量群の雄で試験開始6及び13週後、200及び1,000 mg/kg投与群の雌で試験開始10及び13週後において対照群と比べて増加量が有意に少ない値でございました。ほとんどの動物で対照群と同様であり、その差が小さかったことから毒性影響ではないと考えられました。

それから、血液学的検査は、全投与群の雄及び200及び1,000 mg/kg投与群の雌でMCHCが対照群と比べて低かったです。また、200及び1,000 mg/kg投与群の雌でMCV、平均の赤血球の容積が高い値でした。

こちらについて、結論としましては、病理学的変化も見られなかったことから、毒性影響ではないと考えられました。

21行目以降の血液生化学的検査について、○○○からコメントを頂戴しております。雌雄の尿素の有意な上昇について記載が漏れているので追記すべきと。また、本件を毒性としない理由が文献中に見当たらないので、ここを記載するようにというコメントをいただきまして、それを踏まえて21行目以降を修正しております。血液生化学検査では、最高投与量群の雌雄の尿素の有意な上昇が見られたが、病理組織学的所見がないことから毒性影響としなかったということに記載させていただいております。

なお、評価書案では記載できなかったのですが、○○○からコメントを頂戴しております。この試験はBSNをピーナッツオイルに懸濁して投与しております。ピーナッツオイルに懸濁することにより吸収率が変化するのであれば、こちらは生化学的所見をどこまで取るのかについても検討したほうがいいのではないかと、もっと低い用量でも取る可能性があるのではないかとというコメントを頂戴しております。

それから、17ページの26行目以降、剖検の結果におきましては、200 mgの雌1匹と1,000 mg投与群の雌雄ほぼ全ての盲腸内及び1,000 mg投与群の雌1匹の胃内に緑色の内容物が認められましたが、病理組織学的所見に異常がないことから、毒性影響ではないと考えられました。また、40 mg投与群の雄で胸腺重量が対照群と比べて有意に高かったですが、ほかの投与量群で有意差が認められなかったことから、偶発的所見と考えられ、結論としましては18ページの5行目、本調査会では本試験での毒性影響所見はないとし、NOAELを1,000 mg/kg体重/日と判断したとしております。

それから、表6について、当初の評価書案で記載をさせていただいておりましたが、毒性学的な所見はないというのを踏まえて削除させていただいております。

それから、19ページの3行目以降、ラットに金属ビスマス28日間強制経口投与した試験結果です。なお、本試験は対照群及び最高量の投与群では、投与終了後14日間の回復期

間を設けております。

結論としては11行目以降です。試験期間中、死亡例は認められず、また、一般状態、剖検所見、病理組織学的検査等、全てで毒性と判断される異常は認められませんでした。

19行目の16～29行目にかけては参考資料となりますが、その他の亜急性毒性試験でラット及びウサギを用いた試験結果のまとめを記載させていただきました。

それから、20ページ目の2行目です。慢性毒性・発がん性試験のまとめです。こちらはBSNを用いたデータは提出されておられません。代わりとして、オキシ塩化ビスマスを使用した試験結果をここにまとめております。

ラットにオキシ塩化ビスマスを2年間混餌投与しました。平均体重は投与群と対照群で有意差はありませんでした。平均生存日数は投与群と対照群で大きな差は認められませんでした。投与群では対照群よりも短かったです。病理解剖及び病理組織学的検査では、対照群及び投与群において良性の乳腺線維腺腫及び下垂体腺腫が確認されましたが、これらは本試験に用いたラットの系統の特徴とされる自然発生腫瘍であると考えられ、また、本所見は被験物質投与による発生頻度の増加は認められませんでした。以上のことから、オキシ塩化ビスマスに発がん性はないと判断されました。

それから、21行目、生殖発生毒性試験です。ラットにBSNを妊娠5～19日に強制経口投与します。こちらにもBSNをピーナッツオイルに懸濁して投与しております。母動物の一般状態、それから、妊娠20日目に帝王切開して得られた胎児について内臓、骨格検査などを行っております。

結果としては28行目以降です。試験期間を通しまして母動物の一般状態、摂水量、剖検所見に投与の影響は認められませんでした。最高投与用量群の体重増加量及び300 mgの投与群の摂餌量が妊娠のある時期で対照群に比べて高い値でしたが、変動値にばらつきがあり、用量依存性ではないことから、投与の影響と考えませんでした。それから、33行目以降、〇〇〇からコメントを頂戴して修正しております。胚及び胎児の毒性、胚の損失率、吸収の胚の数、一腹当たりの胎児数及び重量等に関しまして、投与の影響は認められませんでした。

結論としましては21ページの2～4行目になります。本調査会は、本試験での毒性影響所見はないと判断し、母動物及び胎児のNOAELを1,000 mg/kg体重/日とし、また、催奇形性はないと判断したということです。

説明は一旦区切らせていただきます。

〇〇〇 ありがとうございます。

今の説明について、これから御議論を進めていければと思います。

まず最初に、安全性に係る知見の概要というところで、7ページからの薬物動態試験のところですけども、何かコメント等はございませんでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

9ページの28行目の②の吸収のところ、私から意見を出して、「人の一般的な内因性

ビスマスの血中濃度は」としていただいたのですけれども、もし事務局で分かれば教えてください。私、内因性と理解してこういうふうに提案したのですけれども、一般的な人の血中濃度の由来というのは、水道水からなのか、あるいは何かしらの食品なのか、その辺、お分かりになるでしょうか。つまり、一般的な定常的に人に検出されるビスマスが何に由来するのかという点なのですけれども、もし分かれば教えてください。

〇〇〇 コメントをいただきありがとうございます。

こちらの由来ですが、手元に知見がないので調べて先生方にお知らせするようなかたちにさせていただければと思います。

〇〇〇 〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇

先ほどの御質問に対する回答なのですけれども、22ページの9の項目は参考になりますか。事務局、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

22ページから23ページにかけて、ビスマスの推定摂取量ということで食品中の天然含有量という記載があって、さらに23ページの8行目において水道水中の基準が書かれていますので、〇〇〇がおっしゃりたかったことは、恐らく〇〇〇の質問に対する答えとして、内因性というのはいわゆる食品なり水由来ということだと思います。

〇〇〇、それで理解されましたでしょうか。

〇〇〇 私も恐らくそうだろうと思って、念のための確認をさせていただいたのですが、後で23ページ辺りの議論もあると思うのですけれども、水道水中にとか食品中にというのがもしかしたら国とか地域によって違うのかなと思って、一般的な濃度としてこの情報しかないわけですが、国によって違うというようなところを気にしなくていいかなと思ってのコメントでした。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

個人的には、一般的なというのは国によって違う可能性があるのですが、どう表現するかというのはありますし、内因性という言葉も食事由来だと内因性でいいのかどうかもよく分からないところがあります。内因性という言葉についてまず先生方の御意見をお伺いしたいのですけれども、食品由来とかによるものということも内因性ということによろしいのでしょうか。私、専門家ではないので分からないのですけれども、どのようにお考えでしょうか。コメントがあればよろしくお願いいたします。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 内因性というのは一般的に体の中で合成されるとかという意味で使われることが多いので、食事とか水から入ってくるものは外因性ではないかと一般的に思うのですけれども、食品の世界とかこの世界ではどういう使われ方をしているのかよく分かりません。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでしたら、こここのところは、例えば「一般的な」という言葉、国の違いもあるかもしれませんが、取りあえず「一般的な」という言葉を使わせていただいて、「人の一般的な食事等由来のビスマスの血中濃度」とかとするほうがより適切だろうということによりよいでしょうか。

ありがとうございます。では、そのようにさせていただき、「一般的な」という言葉はまた23ページあたりのときの議論に合わせてまた協議したいと思います。

〇〇〇 事務局、古野です。

補足ですが、今の一般的なビスマスの血中濃度というところについて、原典の記載ぶりを御参考に御紹介いたしますと、**the normal concentration of bismuth in blood is between 1~15**という記載があり、**normal concentration**という言葉がございましたので、この文章をそのまま日本語訳で「一般的な」と案では記載いたしました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの事務局からのコメントも踏まえまして、コメント等ある方はいらっしゃいませんでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 今、聞き逃してしまったかもしれないのですが、「内因性」というのに該当するような単語はなかったように思ったのですが、通常、内因性とかという意味で使われる**endogenous**とかといった言葉は一切なかったので、無理に食事性とかを入れて訳さなくてもいいのではないかなと原著を聞いて思いました。

以上です。

〇〇〇 〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 今の**normal**というのが何を指すのか具体的に分からなかったのですが、さきほど先生がおっしゃったようにビスマスが人の体内でできるということがないのであれば、通常の水道水とかを摂取して体内に検出されるものと予想するのですが、そこが**normal**ということであまり適切な日本語がないように思いますので、私は先ほどの座長のコメントに同意するのですが、もし無理して具体的な由来を書かなくてもいいということであれば、単に「人の一般的なビスマスの血中濃度は」としてもよいのかもしれませんが。

以上です。

〇〇〇 事務局、古野です。

〇〇〇、ありがとうございます。

原典をもう一度サマリー以降も確認いたしましたところ、当該箇所は**reported endogenous blood bismuth level**は**between 1~15**と同じ内容を**endogenous**という言葉を用いて記載をしている箇所もございました。恐らくこちらを確認して下さって〇〇〇は追記して下さったのではないかと思います。

〇〇〇 〇〇〇です。

実は見ていませんでした。ただ、予想で、さきほども申し上げたように、水道とか食事

中から摂取されたものだろうと思って提案したのですけれども、それを内因性としていいかどうかというのは、一般的な理解が分からなかったもので、先ほど最初に先生方の御意見をとってコメントした次第です。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほか、この箇所についてコメント等はございませんでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 おおむね今までの議論は全体的に賛同するのですけれども、この4行の文章は多分後半の部分もセットになっていると理解していて、ビスマスを投与した場合に31行目の17から38に上がるというところとの対比なので、後段の世界的なというのよっての摂取量なども違うかもしれないですけれども、ここに関しては「一般的な」ということで大丈夫かなと思いました。

また、原典に内因性という言葉も入っていたということなのですけれども、〇〇〇のコメントもありましたように、内因性という用語を誤解を投じることもあるので、この文章の中では「内因性」は入れなくてもいいかなというのが個人的な意見です。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、ただいまの〇〇〇の御提案というかコメントも踏まえまして、以下のようにしてはどうかと思っています。この29行目は、「人の一般的な食事等由来のビスマスの血中濃度は1~15 µg/Lであるが」と言い切るのもあれかなと思って、「とされるが」程度にしておく、曖昧さを残して「一般的」というものを様々な地域等による違いも踏まえるような形にできるのではないかなと思うのですが、どうでしょうか。

ありがとうございます。特段の反対等がございませんので、同意いただきましたので、そのようにしたいと思います。事務局、よろしく願いいたします。

ただいまのページから少し戻って、8ページの17行目に腸管の長さのことが記載してありまして、私は不要ではないかなと思ったのですけれども、その後、事務局に確認しましたところ、かん流をしていると。かん流における腸の長さというのを多少なりとも反映してここに記載しているということでしたので、無理して削除することもないかなと私は今考えています。

そのほか、11ページの11行目の残留試験に至るまでのところ、薬物動態関係でコメント等はございませんでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 8ページの32行目の「ビスマスの吸収に人の腸内細菌叢の関与」、「関与」でもいいのかもしれませんが、「影響」のほうがいいのかなと。「関与」というと積極的にビスマスの吸収に腸内細菌叢を構成する菌が関わっているような感じがするので、恐らくそういう吸収促進には影響しないと思うので、曖昧な表現になりますけれども、「関与」というよりも「影響」のほうがいいのかなと思いますが、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの御発言は、8ページの32行目、「腸内細菌叢の関与」というのを「腸内細菌叢の影響」としてはという御提案ですけれども、これについて御意見等はございませんでしょうか。

表記の問題でして、「影響」のほうが分かりやすいので、ここは「影響」と修正させていただきます。ありがとうございます。

〇〇〇 それから、もう一か所よろしいですか。9ページの21行目に「患者の治療前と抗生物質による治療後」という表現がありますけれども、キノロンとかサルファ剤などは抗生物質ではないので、「抗菌性物質」と「抗」と「生」の間に「菌」を入れたほうがよりよいのかなという気がしますけれども、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。おっしゃるとおりだと思いますので、そのようにここは修正させていただきます。抗生物質というのを「抗菌性物質」に修正いたします。

ほかに残留試験の前までのところでコメント等はございませんでしょうか。

ないようですね。

それでは、11ページ11行目、残留試験のところへの議論に移りたいと思います。コメント等はございませんでしょうか。

私から編集上というか記載上のコメントですけれども、11ページの19行目、「ガイドラインに基づき」というのを消していただいていますけれども、赤沼、高橋専門委員の後にも「に基づき」というのが残っていますので、これは削除してください。

あと、12ページ5行目です。結果を表2、3、4と記載していただいておりますが、13ページ以降の表は表1、2、3のままになっていますので、表のタイトルにある数字を2、3、4に変更をしてください。今のはテキスト中ではなくて、表のタイトルのほうの数字が1、2、3のままなので、2、3、4にすること。

ほかにこの残留試験のところコメント等はございませんでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 何度もすみません。先生方の議論を追えていなくてすみませんでした。

話が戻ってしまうのですが、確認なのですけれども、先ほどの9ページの20行目の内因性ビスマスの血中濃度のところで、分かりやすくするために食事由来とかという言葉に置き換えるというお話でしたか。

〇〇〇 そうです。食事等由来というのが提案でした。

〇〇〇 というのは、一般的にビスマスは食事によく入っているという事実があって、そういう案が出てきたということでしょうか。

〇〇〇 そうです。

〇〇〇 ビスマスは医薬品とかにもよく入っていると思うのですけれども、そういったものもあると思うので、分かりやすくするためにない訳を当てるとかえって意味が違ってこないかなということを少し心配しています。

では、どんな訳がいいかと言われると、今すぐは思い浮かばないのですが、意識をするにしても、そこに書いていない言葉を入れるのはかえって正確ではなくなるということは

ないのかなと少し思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そもそもは、どうも内因性という言葉自体、endogenousという言葉自体はこの文章に直結するところではない場所ですけれども、論文中には書かれてあったということで、内因性という言葉を使うこと自体は意図としては分かるところです。ところが、内因性という日本語に当てますと、〇〇〇が御指摘されたように、実際に自分の生体内で自然と発生するような印象を与えるので、それはよくないのではないかと御指摘がありました。それでもって、23ページ辺りに食品中だとか飲料水からビスマスは摂取されるという実際的な背景がございますので、ここは「食事等由来」と書き加えるというのが提案でした。

実際にビスマスという言葉は多分一般の人には非常になじみの低い物質ですので、そういったものが体内にあるのという疑問を生じさせると思います。ですので、食事等由来によって体内に入っているのだということを知っていただくためにも、ここは「食事等由来」という言葉があったほうがいいのではないかと私は判断して、そういう提案とさせていただきます次第です。

いかがでしょうか。

特段反対がないようですが、〇〇〇、御了解いただけますでしょうか。

〇〇〇 会議の間に何かいい訳がないかさらに考えてみて、なかったら先生の案に従います。

〇〇〇 では、何かありましたら教えてください。よろしくお願いいたします。

元に戻りまして、残留試験等のところで何かございませんでしょうか。

ないようですね。

それでは、14ページ、3. 遺伝毒性試験で何かコメントはありませんでしょうか。

〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 私の理解不足のところがあるのだと思いますけれども、15ページの13行目から16行目の赤く追記されている文章の中で、13行目の「生体内吸収は極めて低く」というところはよく分かるのですが、その次に記載されている「本物質の人へのばく露に対しては接触部位への影響を考慮する必要がないことから」というところが何を意図して記載されたのかが分かりづらいなと思ったのですけれども、御説明をいただけたらありがたいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

確かにここは書き過ぎかもしれませんが、意図しているところは、EFSA等によく質問される内容として、あと、ECHAも含めてですけれども、陰性だった場合にばく露量が低いのではないかとというようなコメントがなされるそうです。さらに、陰性となった当該物質が例えば骨髄の小核試験で陰性だけれども、それは投与によって胃腸管はダイレクトにその物質にばく露されるでしょうということから、そういった直接接触部位における遺伝毒性を評価しなさいというコメントが出されるケースがまれにかたまにかあるよ

うなのです。そういったことを踏まえてここの一行は書き加えた次第です。

というのは、結局、この物質というのは、動物に投与された後、人が摂取、摂食するときにはばく露するわけですがけれども、その時点で直接接触といっても非常に濃度は薄くなっているのです、そういった人への直接接触部位のことを考慮する必要はないということを書いたかった次第です。ただし、先生が危惧されるように多少書き過ぎの点は否めないとも言えます。

ここにこの一行はあるのですけれども、最後の食品健康影響のところではこの接触部位云々というのは削除しているという状況です。

遺伝毒性の先生方、どうでしょうか。この接触部位に関する記載というのはなくてもいいと御判断いただければ、削除をすることは全然問題ありませんけれども、〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 多分 *in vivo* の試験をしなくていい理由を2つここに書いているのですよね。

〇〇〇 そうです。

〇〇〇 そういうことですよ。逆なのかなと思ったのです。書く順番が逆だから分かりにくくなるのかなと思ったのです。そもそも人の生体内でばく露される量が非常に少ないから *vivo* の試験はしなくていいということであって、試験のことを考えた場合は標的にばく露が期待できないというとは違う気がしたのです。 *in vivo* の試験での標的は、人がばく露される標的とは別だと思うのです。例えば小核試験の骨髄だったら、非常に濃度が低いとどこもばく露されないということですよ。だから、書くとしたら順番が逆のような気がするのですけれども、うまく説明できていないような気もしますが、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。順番を逆にすればより分かりやすくなるのではないかと御意見だと思います。

そのほか、ここの項に関して何かコメント等はありませんでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇から御説明いただいた小核試験のときの極めて高濃度が消化管に接触したということは、 *in vivo* 試験の妥当性を説明する内容だと思ったのですけれども、一方で、ビスマスは生体内にほとんど吸収されなくて、文献などでは腎臓に一番高濃度に残留するというデータがある中で、これが飼料添加物であるということも踏まえると、先ほどの〇〇〇なども言われているように、ほとんど人の口の中から入るのは濃度としては極めて低いということから、この *in vivo* 遺伝毒性試験で高濃度ばく露する必要というのはそもそもないということを見ると、私的には吸収されないということが記載されていれば接触部位のところの記載はなくてもいいなと思ったのです。

ただ、御専門の先生の御意見もあると思いますので、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

確かに接触部位のことを書くのは書き過ぎかなとも思いながら私が追記した次第なのですから、分かりました。ともかく吸収が極めて低いということで、それで一般的には

*in vivo*の試験の必要性が低いというのは理解されると思います。あまりにも一部のレギュレーターに対する考慮的な文章はなくてもいいかなと今は思っています。

現状の私からの提案といたしましては、14行目後半以降の接触部位のところは削除して、吸収が極めて低くて期待できないから*in vivo*試験の必要性は低くという一つの要因だけにとどめた記載にしようと思えますけれども、いかがでしょうか。

ありがとうございます。では、後半部分は削除した形でここはまとめたいと思います。

遺伝毒性については、そのほかコメント等はございませんでしょうか。

ないようですね。

では、16ページの3行目、急性毒性試験に移りたいと思います。ここについてのコメントはございませんでしょうか。

ないようですね。

私から1点、ここの急性毒性試験はサリチル酸ビスマスと金属ビスマスの知見です。これ以降のところなのですけれども、以降の試験で次硝酸ビスマスを使っていないところはみんな参考資料としています。ですので、急性毒性試験であまり肥料・飼料等では評価に直接関係していないことと当該物質そのものではないということで、ここを参考資料としたいと考えていますけれども、どうでしょうか。同意いただけますでしょうか。

ありがとうございます。とりわけ反対の意見はないようですので、4. 急性毒性試験は参考資料としたいと思います。事務局は欄外の記載も含めて対応していただければと思います。

〇〇〇 了解です。

〇〇〇 続きまして、16ページの12行目から始まる亜急性毒性試験について、コメント等はございませんでしょうか。

一番大きなのは17ページの21行目、1,000 mg/kgでの雌雄の尿素の上昇を毒性所見とするかどうかということが今一番ウエートの高い事項となっていますけれども、これについてコメント等はございませんでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 先ほど事務局からも少しお話しいただいたのですけれども、恐らくこの剤は水に溶解性がほとんどないので、ピーナッツオイルで混ぜてあって、懸濁状態で投与してあるようなのです。そうすると吸収率が上がるのかなとも思ったりして、先ほどのBUNの値も含めて、幾つか本来であれば毒性として残したほうがいい所見もあるのですけれども、その辺りをどう考えるかを調査会で合意いただいて、やはり吸収率が悪いということであれば今の方針でもよいですし、多少吸収率が上がるということであれば、少し慎重に毒性を取っていったほうがいいかなと思っています。

ただ、先ほどお話があった急性毒性試験のLD<sub>50</sub>が極めて高いので、この試験でもBSSのデータはないのですけれども、恐らくピーナッツオイルか何かに懸濁して試験をやっているということであれば、相変わらずそんなに毒性は出ないのかなという解釈も成り立つかなと思っています。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

私の少ない経験では、なかなかピーナッツオイルというのは聞かないです。通常、ベジダブルオイルとしてコーンオイルだとかオリーブオイルをよく見かけますけれども、ピーナッツオイルは私としては初めての経験でした。

そういった植物油を使ったことも踏まえて、今のこの尿素の上昇に関して毒性と取るかどうか、御意見はございませんでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 さらに懸念というか慎重に判断する場合なのですけれども、代謝の試験で腎臓に割と集積するということがあって、それを踏まえて、尿素の値が高くなっているの、その影響があるかということと、それから、人の副作用で神経系の影響も少し記載があります。ラットの試験だと神経行動検査の中の握力のところなのですけれども、ここも関連が全くないわけではないかなと思ったりもしています。ただ、もちろん吸収されないという前提であれば、今の話はなくてもいいかと思っています。繰り返しになりましたすみません。

〇〇〇 ありがとうございます。

主に毒性の先生方、どなたかコメントはございませんでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 私はあまり毒性については専門ではないのですけれども、この次硝酸ビスマスは人の下痢のときに使われる薬で、ビスマス自体の毒性はそれほど考慮されないのですけれども、次硝酸が腸内の細菌で還元されて、特に便秘などを起こして腸の分布が悪くなると、腸内で次硝酸が亜硝酸に還元されて、それで血管拡張とか血圧低下という症状が出てくることについて注意するということは、次硝酸ビスマスを人に投与するときには一つの注意点なのですけれども、毒性の評価書のここの記述には次硝酸についての影響の評価はあまりされていないというか、記述がないのですけれども、その点はなくていいのかなと。そこだけ少し気になりました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

次硝酸についての記載そのものは特段されていませんね。次硝酸そのものについて言及するとなると、骨格というか追記すべき内容が相当増えてしまいますが。

〇〇〇 ただ、食品を介しての影響はほとんどないと思うのです。次硝酸ビスマスそのものの毒性に関する記述としては、そういうものがあるということを書き添えておいてもいいのかなという気がしたのですけれども、いかがでしょうか。

〇〇〇

今、〇〇〇が御指摘くださった亜硝酸中毒に関する記述は、本評価書の21ページにございます人に関する知見の医薬品の副作用報告の8行目以降に、この次硝酸ビスマスを医薬品として使用する際の副作用情報として亜硝酸中毒の文言は記載しております。

〇〇〇 すみません。見落としていました。

〇〇〇 とんでもございません。

また、BSNそのものを使った知見は少ないですが、ビスマスの毒性だけではなくBSNの毒性として、遺伝毒性試験や亜急性毒性試験の知見を記載しているところです。

以上です。

〇〇〇 事務局、ありがとうございました。次硝酸の部分については今の記載で十分であると判断いたしました。

それは別に、元に戻りまして、この尿素の上昇を毒性とするかしないかについてですけども、考えがまとまった先生方はいらっしゃいますでしょうか。

事務局、どうぞ。お願いします。

〇〇〇 事務局でございます。

先生方、御検討の参考にならないかもしれないのですが、17ページの21~23行目の記載に関して、仮にピーナッツオイルに懸濁した場合に吸収率が上がると仮定した場合、病理組織学的所見がないということは、吸収率が上がっても悪影響が確認されないということも踏まえて御検討いただくのがいいのかなと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 今の事務局からの報告に対してではなくて、〇〇〇の当初のコメントなのですが、懸念されたのは、恐らく腎臓の場合、病理組織学的な変化というのはなかなか捉えづらい臓器だという特性もあって慎重に取ったほうがいいかどうかということもあるように思ったのですが、今のままよりも、私は基本的にBUN、UNの変化を捉えなくていいという立場なのですが、病理組織学的変化に加えて臓器重量にも変化がないというようなことも加えながら影響ではないという形にするほうがいいのかなと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの御意見は、病理組織学的所見がないことに加えて、臓器重量への影響もないということを書き加えてはどうかということだと思います。

ほかに御意見はございませんでしょうか。

では、ここは〇〇〇の御意見を踏まえまして、尿素の有意な上昇が見られたが、病理学的所見がないこと並びに腎臓重量に変化がないことから毒性影響としなかったとしたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

特段反対の御意見はないようですので、そのように臓器重量に関する言葉を加えてここは毒性影響としないというふうにしたいと思います。ありがとうございました。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 それに関連して、17ページの凝固検査のところですが、17、18、19行あたりも、平均プロトンビン時間が延長しているのですけれども、病理組織学的変化がないというところ

ころが少し書き過ぎ感があって、いわゆる血液が固まらないという所見で、毒性としては重要なのですけれども、病理と関連づけるのは難しい所見なので、病理組織学的所見がなかったというのは削除しておいたほうがよいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの御意見に関して、コメント等はございませんでしょうか。

ここの記述は雄で有意差が見られないということで、それだけでも十分かなと私は思いますけれども、いかがでしょうか。

ただいまの〇〇〇の御意見を反映させますと、18行目から19行目の記載は、雄で有意差が見られなかったことから毒性影響ではないとシンプルにつながる形になるかと思えますけれども、いかがでしょうか。

〇〇〇 想定されている病理組織学的変化が何か分からないのですけれども、血液が固まりにくいと出血なども起こり得るということなのかもしれないのですが、なかなかそういったことは、毒性試験の病理がないので、繰り返しになりますけれども、削除いただいたほうがいいかなと思います。

〇〇〇 〇〇〇の御懸念は理解できます。

特段の御意見がないようですので、ここは病理組織のところは削除した形で毒性影響がないとつなげたいと思います。ありがとうございました。

そのほか、コメントはございませんでしょうか。

では、亜急性毒性に関しまして、19ページの3行目以降、参考資料関係となりますけれども、ありますでしょうか。

特段ないようですね。

では、20ページにいきまして、慢性毒性・発がん性試験のところ、コメントはございませんでしょうか。

ないようですね。

では、20ページの21行目から、生殖発生毒性試験についてコメント等はございませんでしょうか。

特段の御意見はないようです。ありがとうございました。

では、事務局は続きまして人に関する知見ということでお願いいたします。

〇〇〇 承知しました。

それでは、21ページの6行目以降を御説明させていただきます。ヒトに関する知見です。

先ほど、事務局からも一部説明させていただいたので、重複しますが、まず、医薬品の副作用報告としまして、次硝酸ビスマスを使用する際の副作用として、大量に与えて便秘した際、亜硝酸塩中毒に注意することとされております。また、ビスマス塩類（次硝酸ビスマス、次没食子酸ビスマス）の1日3～20gを1か月から数年間連続経口投与しますと、間代性けいれんなどの精神神経障害が発現した症例が報告されております。この症状については、投薬の中止により数週から数か月間で後遺症を残さず消退します。発症時のビスマスの血中濃度は100 µg/L以上となっていますが、中止後速やかに減衰し、副作用も認めら

れませんでした。

21行目以降、四角囲みに【事務局より】ということで記載させていただいておりますけれども、医薬品の添付文書を追加参照⑤として追加し、記載内容を踏まえてこの項目の記載を修正させていただいております。

23行目以降です。国内での医薬品としてのBSNの使用は通常1日2 g程度で、精神神経異常の報告は認められませんが、長期連用を避け、やむを得ない場合でも1か月に20日程度にとどめるべきとされております。こちらは〇〇〇からコメントを頂戴して、修文を加えております。

それから、薬理的用量では脳への影響はなく、医薬品として通常使用される量の1~2 g/日の8週間投与では臨床的に神経毒性は生じないと結論しています。これに関連して、血中の安全濃度を推定する試みが行われまして、50 µg/dL以下の血中濃度は安全と考えられ、100 µg以上については安全性に懸念があるとされております。

7行目以降です。人が30 g/日以上BSNを摂取した場合、種々の神経症状及び脳障害が見られるとの報告がなされております。

専門委員の先生方から、「人」の記述につきまして、漢字の「人」か、片仮名の「ヒト」かということで御指摘を頂戴しまして、事務局の中で評価書の記述に関しまして整理をさせていただきました。基本的に評価書中の「人」の文言については漢字を使用し、投与試験等科学的な何かの試験の際には片仮名を用いるように整理をさせていただいております。

それから、22ページの12~23行目につきましては、人に関する知見について記載を簡素化しており、そのため、削除させていただいております。

それから、26~30行目です。ビスマスによる毒性は、人においては過剰摂取によるのみ発現し、BSNを含む不溶性の無機ビスマス塩による毒性は主に可逆性の脳症です。

32行目以降です。ビスマスの推定摂取量として2つ項目に分けて記載させていただいております。1つ目は、食品中の天然含有量に関する知見、2つ目は次硝酸ビスマスを含む乳房注入剤を使用した牛から生産された牛乳・乳製品由来の推定の摂取量の計算の結果です。

1つ目につきましては、食品中のビスマスの含有量は、欧州においてはビスマスの平均摂取量を5~20 µg/人/日としているのに対して、スペインでは平均1,274 µg/人/日としており、国や地域の自然環境により左右されるものと考えられております。

乳中のビスマス濃度については、英国の市販乳から2.2 µg/kg、スペインの市販乳からは17.9±0.2 µg/kgのビスマスが検出されたとの報告があります。

また、先ほど御議論の中でも御紹介いただきましたけれども、水道水中に10 µg/kgを超えない量が確認されております。

〇〇〇からコメントを頂戴いたしまして、水道水由来のビスマスの存在は重要な情報であります。乳由来の摂取に限定して記載するのであれば、この水道水に関する記載は削除してはいかがでしょうかというコメントをお寄せいただいております。

2つ目、24ページの1行目以降です。次硝酸ビスマスを含む乳房注入剤を使用した

牛から生産された牛乳・乳製品由来の推定摂取量です。こちらは大きく2つのパートに分けて記載しております。1つ目のパートは5～23行目、2つ目は24～27行目です。前半のパートにつきましては、本評価書で記載しました残留試験の結果に基づき、人の推定摂取量について記載しております。後半につきましては、米国の値を用いた評価要請者の推定摂取量を記載させていただいています。

では、まず前半です。次の25ページの1行目にある表8の国内の牛乳・乳製品の摂取量及び次のページの表9に記載している各食品群における乳中のビスマス濃度を用いてBSN含有乳房注入剤を使用した牛から生産される摂取量を算出して、結果としましては次のページの8行目の表10にまとめております。

算出につきましては、平均的な乾乳期間が50～60日であること、また、乳等省令におきまして、実際に市場に出す乳については分娩後6日目以降になりますので、そこを踏まえ、分娩予定56日前投与群における分娩後6日目以降の乳中ビスマス濃度の最大値を用いて計算しております。

国内市場に流通する牛乳・乳製品は製造工程中でろ過することが定められており、牛乳・乳製品の成分には多くの場合クラリファイヤー（遠心式洗浄機）における異物の除去手順が取られていることから、一部フィルター処理のみを経て製造されるチーズにはフィルター処理試料の値、それ以外のものについては遠心分離処理試料の値を使用しています。

そして、19行目以降ですが、各乳製品に必要な生乳の使用量を踏まえ、その係数を牛乳は1倍、チーズ10倍、発酵乳・乳酸菌飲料は2倍、その他は1倍としております。

最終的な結果としましては、表10にはまとめておりますけれども、最大量については7～14歳において17.0 µg/人/日でした。

評価要請者からの推定摂取量は、24～27行目につきまして計算結果のみ記載しています。最大値につきましては7～14歳において14.4 µg/人/日、国民平均1歳以上で9.0 µg/人/日と報告されています。

この推定摂取量の結論は25ページの11～15行目です。本調査会は、BSNの有効成分とする乳房注入剤を使用した国内の市から生産された牛乳・乳製品由来の推定摂取量として、全ての乳牛に本製剤が投与されたと仮定して、過剰な見積もりですが、最大値は7～14歳で17.0 µg/人/日、国民平均1歳以上で10.7 µg/人/日と推計しました。

続いて26ページ、国際機関における評価の概要です。欧州における評価、そして、米国における評価、2つのパートに要点のみ記載させていただいております。

まず、欧州です。EMEAにおきましては、消化管からBSNは実質的に吸収されないこと、また、ビスマスは食品中に含まれる成分であること等から、安全性に問題はないとし、全ての食用動物においてMRLの設定は不要と判断しております。

また、本剤投与後の全身作用は考えにくいこと、分娩後6又は8回目搾乳は初乳として扱われる（初乳は廃棄されます）こと、また、BSNは消化管から実質的に吸収されないことは明白であるなどの理由から、MRLの設定は不要と判断し、休薬期間は0日としております。

米国における評価は、FDAが行っています。FDAはBSNを乳房内注入剤の主剤としてGRAS認証をしており、MRLの設定は必要ない、また、休薬期間は0日としております。

最終的な結論、食品健康影響評価は27ページです。

まず、薬物動態試験の結果から、人及び動物におけるBSNの生物学的利用率は非常に低く、仮に吸収されても尿中及び胆汁を含む糞中に排泄され、動物に経口投与されたビスマスは動物体内に蓄積しないと考えられました。

乾乳期の乳牛にはBSNの製剤を単回乳房内投与した薬物動態試験につきまして、投与の前と後の牛の血中のビスマスの濃度は全測定時点でLOD未満でした。

乾乳期の乳牛に乳房注入剤を単回投与した残留試験では、乳汁中のビスマス濃度は製剤投与により上昇しましたが、搾乳回数を経るごとに減少傾向が見られ、フィルター処理又は遠心分離処理によってさらに低下しました。遠心分離処理した試料については、製剤投与群と非投与群の間に顕著な差は認められませんでした。こちらは〇〇〇からコメントをいただきまして、それを踏まえて、事務局で赤字にて追記をして修正させていただいております。

それから、遺伝毒性試験につきましては、BSNについての*in vitro*の試験はいずれも陰性であり、また、サリチル酸ビスマスを用いた復帰突然変異試験が陰性であったことから、BSNも同試験では陰性と推察されました。*in vivo*の試験成績はありませんが、BSNを含むビスマス塩の生体内吸収は極めて低いことから、その必要性は低く、BSNに遺伝毒性はないと判断しました。

亜急性毒性試験では投与に起因した毒性所見は認められず、最大投与量1,000 mg/kg体重/日をNOAELと判断し、発生毒性試験においては同じく投与に起因した毒性所見は認められず、母動物及び胎児のNOAELを最大投与量の1,000 mg/kg体重/日とし、催奇形性はないと判断しました。

国内のBSNの摂取状況について、BSN製剤を乳房内投与した牛が生産する牛乳・乳製品由来のビスマス推定摂取量は最大と試算された7～14歳において17.0 µg/人/日でした。BSNは、人用の医薬品として主に下痢症に対して1日2 gの経口投与で使用されております。また、欧州においては、人の食品由来のビスマス摂取量は5～20 µg/日とされ、その大部分は吸収されず、糞便に直接排泄されると報告されております。

したがって、動物用医薬品としてBSNを投与された牛に由来する牛乳・乳製品中のビスマス濃度は、人の健康に影響を与える量ではないと判断されました。

以上のことから、本調査会では、次硝酸ビスマスは動物用医薬品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はないことが明らかであると考えたという結論になっております。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、21ページ目の6行目以降、ヒトに関する知見からのところで、どなたか御意見、コメント等はございませんでしょうか。

私から、12行目、精神神経障害という記載と、23行目にも精神神経学的とあるのですけれども、12行目のところ、精神というのが要るかどうかよく分からないのですけれども、皆さんの御意見を伺えればと思います。運動障害というものを含んでいますので、なくてもいいのかなと考えた次第なのですけれども、御意見はございませんでしょうか。あっても別に問題ないということであれば、それでいいです。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ここは昏迷、錯乱と入っていますので、神経障害もありますけれども、精神障害もあると見たほうがいいのではないのでしょうか。

〇〇〇 分かりました。現状の記載どおりということで進めたいと思います。

あと、16行目、これは事務局に確認していただければと思うのですけれども、ビスマス血中濃度が100 µg/Lと記載されています。一方、22ページの4行目にはµg/dLという形で血中濃度の記載があります。この単位のどちらが正しいか、それぞれ正しいかもかもしれませんけれども、確認をお願いできればと思います。

〇〇〇 了解しました。

〇〇〇 そのほか、8. ヒトに関する知見のところコメント等はございませんでしょうか。

ないようですね。

では、22ページ32行目、ビスマスの推定摂取量に関する項目のところ、〇〇〇から23ページ目の8行目の水道水の知見は削除でもいいのではないかというコメントがあります。

この点に関してコメント等、〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

この水道水中にビスマスがあるというのは実は重要だと思っていて、人でも牛でも食品を介して、あるいは水道水を介して摂取する可能性があるということを示唆する情報だと思うので、この評価書の中で水道水中のビスマスをどう扱うのかということをもしかしたら考えなくてはいけないのかなと思っています。

それで、食品健康影響評価のところにも関わるかもしれないのですが、水道水中のビスマスをケアするのであれば、ここに記載を残す、つまり、水道水中にビスマスが存在するという情報を示唆する情報として残したほうがいいと思いますし、場合によっては食品健康影響のところにも水道水中由来のビスマスを考慮しても云々のような記載が必要かもしれないなと思っているので、その辺を踏まえて、この水道水中のビスマスの情報をここで残すか削除するかというところ、先生方に御意見をいただけたらなと思って記載した次第です。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

水道水中のビスマスの含有について記載するべきかどうかということに関して、コメント等はございませんでしょうか。

ちなみに、8行目にあります水道水中の知見というのは英国の知見だそうです。日本で

どのような基準があるか、私は今把握しておりません。

ooo、お願いいたします。

〇〇〇 今の日本の水道水中のビスマスについて、にわかにネット検索したところ、特に基準値や目標値などは設定されていないようでした。ただ、それは検出されないからということではなくて、これから考えていかねばならないという扱いのように見えました。念のため、後ほど事務局でも御確認いただけたらと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

水道水中の記載についてどうでしょうか。ほかにコメント等はございませんでしょうか。

ここはビスマスの推定摂取量ということで、まず一つは、食品中の天然含有量に関する知見というタイトルになっている項目の中で、最後にビスマスは水道水中にとかなり唐突な感じがするのは否めないというのが私の印象でした。

それとここに書き加えることの妥当性というのはまた微妙だと思うのですけれども、そういう点を踏まえてどうでしょうか。コメント等はございませんでしょうか。

ooo、お願いいたします。

〇〇〇 ビスマスというのが例えば天然にどういうふうにあるのか、どういうところから水道水に出てくるのかというのが私は分かっていないのですけれども、可能性として、4行目から記載がある乳中のビスマスというのが、もしかしたら英国なり海外の水道水に由来するものかもしれないということを考えると、その由来を示唆するために、この書き方はまた考えなくてはいけないのですけれども、情報として残しておくのもありなのかも思っております。先生方の御意見を伺えたらと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

今、oooの御説明にあったように、様々な由来でもって生体内にはビスマスというものが存在することが示唆されているわけです。それは土壌中に基本的にあるものが、様々な経路を経て植物、動物あるいは水の中に含まれていたものを人なり動物が摂取して、それがめぐりめぐって人が摂取するという形になるのではないかと思います。そういう観点からは、水道水にもあるのだという知見はここに記載しておくのがいいのではないかと私は今考えています。

ですので、現状ではこの水道水中に確認されているという記載は残そうと思っています。ただし、これは英国の知見のようですので、そのことが分かるように記載していただければと思います。

今の私の提案について、御意見はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

〇〇〇 水道水等にどのようにビスマスが入るのかというoooのコメントに対して、ビスマスを含む重金属は自然界には土壌中に含まれているという知見が提出されております。土壌中から水道水や、作物、トウモロコシなどの飼料原料、家畜等にビスマスが認められるという知見がございました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、ここの水道水中に確認されているという文章は残したいと思います。あと、英国という情報を加えていただくということでよろしく願いいたします。

〇〇〇 承知しました。

〇〇〇 続きまして、24ページ目の牛乳・乳製品由来の推定ビスマス摂取量というところ  
です。24ページ、25ページ目についてコメントはございませんでしょうか。

特段ないようですね。

では、26ページに行って、国際機関における評価の概要についてコメント等はござい  
ませんでしょうか。

これもないようですね。

では、最後のセクションです。27ページ目、食品健康影響ということでまとめていた  
いております。ここの内容についてコメント等はございませんでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 また水道水絡みなのですけれども、日本の水道水中のビスマス量が分からないと  
ころではあるのですが、ここの最後に水道水由来のビスマスを考慮しても大丈夫というよ  
うな記載が必要かどうかはどうかかなと思っていて、ただ、この評価書が乳製品由来の  
というものに限定するのであれば、水道水についてはここでは言及する必要はないし、も  
しそれを考慮してもというような文言を入れるのであれば、日本での水道水の云々とい  
うところは確認しなくてはいけないのかなというところがあって、その辺り、先生方に御意  
見を伺えたらと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

水道水由来のビスマスのことを考慮してこの評価書を書くかどうかという御意見になる  
かと思います。

個人的な考えですけれども、ただいまのコメントを伺っていますと、その評価は恐らく  
食品安全委員会の別のセクションでやる内容かなとも思う次第です。個人的には食品安全  
委員会の各部署の役割というのもあるのですが、この肥料・飼料専門調査会での議論の枠  
を越えているのかどうか、この辺は事務局としてはどうでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇からのコメント、水道水中のビスマスの評価の結論として考慮したものにするか否  
かですが、例えば国際機関における評価の概要で、欧州と米国における評価結果におい  
ては水道水中の含有量を踏まえるといった文言は特には記載されておらず、つまり、環  
境中から人が摂取するビスマスの量も織り込んだ上で、例えば欧州ではMRLの設定は不要、休  
薬期間はゼロと判断しているのではないかなと考えております。

〇〇〇 〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 ありがとうございます。

確かにほかの調査会等で水道水のことを審議していますので、ここでは関係ないと言えるのかもしれないのですけれども、ただ、この物質のばく露評価ということであれば、水道水由来というのも考慮しなくてはいけないのかなと思ってのコメントでした。ただし、この評価書の中では肥料・飼料由来のということで限定してやるのであれば、水道水については考慮しない今のままでも全然問題ないと思っております。

以上です。

〇〇〇 事務局、どうぞ。

〇〇〇 先ほど申し上げた国際機関の評価ですが、FDAの評価書を確認したところ、項目として水道水中のビスマスということで項目があります。中身については今、精査できていないのですけれども、そういう状況です。

〇〇〇 〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 〇〇〇です。

〇〇〇、ここで水道水に言及することに関して遠慮がちに言われているのですけれども、過去の評価書で何だったかというのがすぐ思い出せないのですけれども、やはり自然に食品あるいは水道水などから摂取するものについての考慮をするケースもあったように思いますし、それは全体の飼料添加物から摂取するものよりもはるかに多いというようなことにも使ったりしてきた記憶があるように。記憶が正しいかどうか分からないのですけれども、考慮する、評価するということが自体は大切だと私も思っていました。

今回に関しての解決策なのですけれども、27ページの30行目、31行目あたりに、人の食品由来のビスマスの摂取の記載があって、この引用からして5~20 µg/日というところに水道水を入れられるかどうかというところは原典に忠実にある必要はあると思うのですが、取りあえず一般生活の中でも摂取しているということについては言及されているので、〇〇〇が御指摘されている点も一部配慮された評価書案になっているのかなと思いますが、私としては現状のままでよろしいかと思っています。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほか、御意見はございませんでしょうか。

では、今の議論はある意味重要ではありますが、食品健康影響評価のところでは改めて水道水由来のことは記載せずにこのままでいければと思っています。ただし、この議論は議事録等に残りますので、全然考慮しなかったわけではないということにはなるかと思いません。

改めて、水道水由来に関する記述は食品健康影響評価には含まない形でまとめたと思いますけれども、いかがでしょうか。

では、了解いただいたということで、議事録には残るという形で進めさせていただければと思います。

そのほか、この評価書全般を通してコメント等はございませんでしょうか。

〇〇〇。

〇〇〇 荒川です。

コメントではないのですが、教えていただきたいのですけれども、11ページの残留試験のところ、18行目で〇〇〇と高橋専門委員の御意見でGLPガイドラインの記述を削除されるということですが、こういった評価書に採用されている試験というのは、基本的にはGLPにのっとって行われた試験と理解していいのか、それとも、古い研究論文などは多分そういうことを考慮されていないと思うので、こういう評価書の科学的な信頼性を確保するためには、やはりGLPにのっとって行われた試験についてはより重視して評価書の中に反映していくということも必要かなという気がしたのですけれども、これまではあまりGLPの記載はなかったと思うのですが、その辺りは今後どのようにされていく予定なのか、もし何か事務局で計画等がありましたら教えてもらいたいです。

〇〇〇 ありがとうございます。

基本的には、GLPで実施した又はガイドラインにのっとって試験をしたという記述は、農薬をはじめ、食品安全委員会の評価書でも記載されています。

この部分は、12ページの21行目からの〇〇〇、〇〇〇のコメントにもありますけれども、「GLPガイドラインに基づき」という最初の言葉が記載されているのですが、GLPガイドラインという言葉はないのです。GLP基準に従うか、何らかのどこかの毒性試験ガイドラインに従うかという形になるのです。ですので、この記述が曖昧でどちらかよく分からない、あるいは両方関係しているのかもしれませんが、はっきり分からないという形で削除したと私は理解しています。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

〇〇〇 では、このままでいきたいと思います。

そのほか、ありませんでしょうか。

ないようですね。ありがとうございます。

それでは、これまでの審議を基に、対象外物質次硝酸ビスマスに係る評価をまとめたいと思います。

対象外物質次硝酸ビスマスについては、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、動物用医薬品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いうことで、資料2を基に評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員には、必要に応じて御意見等を伺う必要があれば伺いたいと思いますので、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。

〇〇〇 承知しました。

それでは、次の議題、時間がこれまでかかってしまって申し訳ありませんけれども、続きまして、議事(2)「動物用医薬品(次硝酸ビスマスを有効成分とする牛の乳房注入剤(オルベシール))の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をいたします。

〇〇〇 事務局、〇〇〇です。

資料3の4ページ目を御覧ください。

今回、ゾエティス・ジャパンより次硝酸ビスマスをも有効成分とする牛の乳房注入剤の新規承認に係る申請がございましたので、こちらの製剤の評価書について御審議をお願いいたします。

4ページ目、こちらの動物用医薬品の概要です。主剤は、今御審議いただきましたBSNで、本製剤1容器中にBSNとして2.6 g含まれております。

効能・効果ですが、搾乳をしない時期である乾乳期の開始時に牛の乳頭内に投与し、乳頭管を物理的に塞ぐことによって新規細菌感染を防ぎ、乳房炎を予防いたします。血中に取り込まれて薬理作用を期待するものではありません。

3番、用法・用量ですが、一容器中にBSN2.6 g含まれている本製剤を一分房当たり一容器乳頭内に注入いたします。本製剤はペースト状になっておりまして、使い捨ての注射器等を用いて乳頭内に注入するものになります。

4番、添加剤ですが、本製剤には主剤のほかにステアリン酸アルミニウム、軽質無水ケイ酸及び流動パラフィンが含まれております。四角囲み内の記載ですが、添加剤の用途、用量はマスキング内容のため、評価書中には記載しておりませんが、以下のとおりです。

5番の開発の経緯、使用状況ですが、こちらは先ほどの成分評価書の記載内容を抜粋しておりますので割愛いたします。

27行目に海外の使用状況の記載がございまして、本製剤は既に世界60か国で販売されているものでございます。

5ページ目をお開きください。

安全性に係る知見でございまして。

4行目の主剤は今御審議いただきましたBSNの評価の結論を記載しております。

13行目の添加剤を御覧ください。本製剤に使用されている添加剤は先ほど述べたとおりですが、そのうちステアリン酸アルミニウムは国内で医薬品添加物として既に広い使用実績がございまして。JECFAは食品添加物として評価しておりますが、一部データ不足で未評価を意味する「ADIを設定せず (No ADI allocated)」と評価されております。

こちらの成分は動物体内でステアリン酸とアルミニウムに代謝されると考えられ、それぞれの評価結果を以下に記載しております。

ステアリン酸についてはJECFA、EFSAでNot Specifiedと評価しております。

アルミニウムにつきましては、食品安全委員会にてTWIを2.1 mg/kg体重/週と評価し、JECFAでもPTWIを2 mg/kg体重/週と評価しております。

軽質無水ケイ酸は食品添加物や医薬品添加物として使用されており、JECFAではNot Specified、ADIを特定しないと評価しております。

流動パラフィンも食品添加物として使用されておりまして、当委員会で動物用ワクチンの添加剤としての評価において、ADIやMRLの設定は不要とされている成分でございまして。

以上のことから、これらの用法・用量や既存の評価を考慮しまして、本製剤の含有成分

として摂取した場合、人への健康影響は無視できる程度とまとめております。

6 ページ目を御覧ください。

こちらは本製剤を用いた残留試験の知見ですが、先ほど御審議いただいた成分の評価書の内容を転記するものでございますので、ここでの説明は割愛いたします。

8 ページ目を御覧ください。

本製剤を用いて2つの目的の異なる安全性試験が提出されました。

1つ目は、9行目の乳房内投与の試験です。10～11行目に事務局より試験の目的を追記しておりますが、牛に本製剤常用量2倍量まで単回乳房内投与する安全性試験が実施されました。本製剤は、本来、投与後56日間入れたままにして使用するものですが、本試験は乳頭への物理的刺激等による影響を評価することを目的とした試験でございますので、試験開始日の朝に投与され、同日夕方に除去され、その後3日間1日2回搾乳し、状態の観察や細菌及び体細胞数の検査を行いました。体細胞数の検査方法は、3回目の搾乳まではCMT法を、以後は実数値の計測を行い、体細胞数が投与前のレベルに戻らない場合は評価を継続しました。

ここまでが方法についての記述でして、9ページ目の下にございます四角囲みのとおり、先生方からコメントをいただいております。

〇〇より、8ページ目の15行目に記載した体細胞数とは何か。また、SCCの略称の要否、そして、CMTの記載ぶりについて御意見をいただきました。

CMTについては、〇〇からも補足説明が必要と御意見をいただいております。

その下の【事務局より】の①に体細胞数の説明を記載しております。主に体細胞数とは白血球と乳腺上皮細胞の総称で、乳房炎にかかりますと白血球が増加するため、体細胞数が増加するというもので、乳房炎の指標とされています。

SCCの表記は、略称は不要とし、削除しております。

CMTにつきましては、CMT法という言葉のほうが通称と思われましたので、評価書案にはCMT法と記載し、脚注に説明を追記しました。

追記内容は8ページ目の6の脚注を御覧ください。CMT法は、CMT診断液と乳を混合させて行う乳房炎の簡易診断法で、乳汁中の体細胞数が増加すると凝集反応が見られるというものです。凝集の程度をスコア化することによって体細胞数の簡易測定を行うというもので、野外でも広く用いられている方法でございます。投与3回目までは本製剤が混入し、正確なカウントができないことから、CMT法を用いたという補足の説明が申請文書にございました。

続きまして、9ページ目の3行目から結果について記載しております。本製剤の投与群で投与後に生じた乳房炎を除き、試験期間を通して一般状態に異常は見られませんでした。この乳房炎ですが、本製剤投与と統計学的に有意な関連は見られませんでした。また、乳量の増加が見られましたが、有意差は見られませんでした。

9行目から、CMTスコア、また、体細胞数の増加が見られましたが、報告者はこの変化は臨床学的意義は乏しいとしております。

14行目から18行目までは、乳房炎が確認された牛における症状や感染細菌の内容が記載されています。

19行目からは結果のまとめですが、以上の結果から、報告者は本試験で見られた変化は臨床学的意義のある変化ではないとし、乳牛は常用量の2倍量の本製剤投与に対応すると結論をまとめております。

駆け足で恐縮ですが、10ページ目をお開きください。

3行目に2つ目の安全性試験を記載しております。こちらは、本製剤使用后母牛から初乳を摂取した子牛への影響を評価することを目的とし、4容器分を初乳200 mLに混合して牛に経口投与する安全性試験です。こちらの試験の結果、異常は見られず、子牛は常用量の4倍の経口投与に対応すると結論をされています。

11行目からは2つ臨床試験を記載しております。臨床試験はこちらの製剤を用法・用量どおりに行った試験です。1番目も2番目も用法・用量どおり使用し、分娩後60日まで健康状態を観察し、有害事象は認められなかったとまとめております。

11ページ目、結論を御覧ください。

初めに、2行目から3行目は主剤であるBSNについて成分評価書の結論の文言、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されていると記載しております。

6行目から8行目までは、先ほど申し上げた添加剤についてのまとめの文言をそのまま記載しております。

10行目から13行目までは残留試験についての結論で、こちらは成分の評価書の食品健康影響評価に記載された残留試験の文言をそのまま転記しております。

15行目、16行目は安全性試験、臨床試験に関する結果で、本製剤を常用量で適切に使用する場合、牛の安全性に問題はないと考えたとしております。

18行目からが本評価書のまとめで、以上のことから、本調査会は本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えたとまとめております。

説明は以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

残された時間もあまりありませんので、4ページと5ページ目についてのみ本日は議論をして終わりにしたいと考えています。

4ページ目、医薬品の概要、並びに開発の経緯等についてまでのところ、コメントはございませんでしょうか。

特にないようですね。

では、続きまして5ページの安全性に係る知見のところ、主剤、添加剤について書かれてありますけれども、このページについてコメント、御意見等はございませんでしょうか。

特段ないようですね。

続きまして、6ページの残留試験に関しましては基本的に主剤のところでは先ほど議論しましたので、その内容を反映させた形で記載するというようにさせていただきます。

8 ページ目の 6 行目以降、安全性試験につきましては、時間もありませんし、重要な内容ですので、今回はここまでにしたいと考えています。

事務局、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 承知しました。

〇〇〇 審議の途中となってしまいましたけれども、これ以降の審議につきましては次回以降の調査会で審議することとしたいと思えます。

〇〇〇 すみません。1 点だけ御説明をさせてください。

〇〇〇 お時間をいただき、申し訳ございません。

参考資料 2 を御覧ください。

こちらは、ポジティブリスト制度導入に伴い、算定基準が設定されている物質のうち、リスク評価が終了したものについて、厚労省が実際に基準値案を定める前に、当委員会にその基準値案を報告することになっているものです。

今回はこの参考資料 2 の 1 ページ目から 5 ページ目の文章にあるとおり、スルファチアゾール、エンラマイシン、ジアベリジン、ニフルスチレン酸ナトリウム、ロキサソンの 5 成分について報告がございました。

6 ページ目以降に各成分の詳細の報告が記載されております。

7 ページ目を御覧ください。

スルファチアゾールは本年 5 月に厚労省が基準値を維持する必要はないと判断したことから、当委員会の基準値削除について当委員会に評価要請があり、人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかと当委員会は該当いたしました。

8 ページ目に基準値案が記載されており、スルファチアゾールについては基準値を設定しないこととするとしております。

14 ページ目にエンラマイシン、19 ページ目にジアベリジンについて記載がございました。いずれもポジ剤の評価スキームを用いて本調査会で御議論いただきまして、いずれも現行のリスク管理措置で食品健康影響を無視できる程度と評価をいただいております。いずれの成分も基準値案は現行のリスク管理措置を維持するものとしております。

21 ページ目のニフルスチレン酸ナトリウム及び 25 ページ目のロキサソンのことですが、23 ページ目を御覧ください。

いずれもポジ剤の評価スキームを用いて評価を行った結果、遺伝毒性発がん性物質であることが否定できず、不検出として現行は管理されていないことから、食品健康影響は無視できる程度と考えることはできないと本調査会で評価をいただいております。

24 ページ目に新たな基準値案の記載があり、食品健康影響評価を踏まえ、食品において不検出とする成分として定めるとしております。

以上が厚生労働省からの報告です。告示前に御報告する必要がございましたので、お時間を頂戴いたしました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

基本的に本日の議事は終了したと思いますので、事務局にまたお返しいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

本日の議事は全て終了でございます。

次回の調査会については、調整でき次第改めて御連絡さしあげますので、どうぞよろしくをお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございました。

これにて本日の議事は終了いたします。

(了)