

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第202回) 議事録

1. 日時 平成29年6月21日(水) 10:00～12:09

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（[モノ，ビス（塩化トリメチルアンモニウムメチレン）]ーアルキルトルエン）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、石塚専門委員、島田章則専門委員、
島田美樹専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、
吉田和生専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

山添委員、山本委員、吉田委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、橘評価調整官、
大倉課長補佐、一ノ瀬係長、西川係員、森田技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成29年6月20日現在）

資料2 (案) 動物用医薬品評価書「[モノ，ビス（塩化トリメチルアンモニウムメチレン）]ーアルキルトルエン」

参考資料

6. 議事内容

○青山座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第202回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、石川専門委員、小川専門委員、須永専門委員、辻専門委員、宮田専門委員及び吉田敏則専門委員の6名が御欠席です。

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202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、こちらをごらんいただきたいと思います。

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。

○大倉課長補佐 おはようございます。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（[モノ、ビス（塩化トリメチルアンモニウムメチレン）]ーアルキルトルエン）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。資料は本日の議事次第、委員名簿、座席表の二枚紙、資料1と2は議事次第の裏面に記載をさせていただいているとおりでございます。

参考資料といたしまして、タブレットをお一人にお一つずつお配りをしています。

机上配布資料といたしまして、机上配布資料1に石川さと子専門委員から今朝コメントをいただきましたので、事務局の修正の反映が間に合わず大変申しわけございませんが、机上配布資料1としてお配りをさせていただいております。

机上配布資料2といたしまして、今回の成分の動物用医薬品製剤の使用方法を記載した資料をお配りしております。

なお、タブレットのほうには先生方に配付した後に事務局で追記をさせていただきました[モノ、ビス（塩化トリメチルアンモニウムメチレン）]ーアルキルトルエンの類縁物質の海外の評価状況に関する資料、具体的にはEFSA、EPAの評価資料等々をタブレットに入れさせていただいております。不足の資料等はございませんか。

○青山座長 先生方、よろしいでしょうか。

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 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。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、御提出いただいた資料に相違はございませんね。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、早速議題に入りたいと思います。本日の議題1は「動物用医薬品（[モノ、ビス（塩化トリメチルアンモニウムメチレン）]ーアルキルトルエン）に係る食品健康影響評価について」です。事務局から説明をお願いいたします。

○一ノ瀬係長 それでは、資料2を御用意ください。

3ページ目です。「審議の経緯」を御説明いたします。[モノ、ビス（塩化トリメチルアンモニウムメチレン）]ーアルキルトルエンは本年5月24日に残留基準設定に係る評価要請が厚生労

働省からあったものです。こちらは第四級アンモニウム塩化物の消毒剤となります。

5ページ目をお願いいたします。本成分の概要です。2行目から「1. 用途」ですが、こちらは消毒剤として使用されております。

5行目「2. 有効成分の一般名」ですが、[モノ, ビス (塩化トリメチルアンモニウムメチレン)]-アルキルトルエン (TAMCA) となっております。

化学名、分子式、分子量、構造式についてはこの記載のとおりとなっておりますが、14行目の「5. 分子式」について、この調査会の直前に修正がありましたのでお知らせいたします。机上配布資料1をごらんください。評価書5ページの15行目「A」の部分ですが、机上配布資料1のように分子式に誤りがあることについて御指摘がございましたので、こちらについては後ほど修正をさせていただきます。

資料2に戻りまして、25行目「7. 使用目的及び使用状況」です。こちらについてはメチルドデシルベンジルトリメチルアンモニウムクロライドとメチルドデシルキシリレンビストリメチルアンモニウムクロライドの混合物でして、液体の性状を示しております。1950年に米国で報告された第四級アンモニウムです。逆性石けん製剤として使用されております。

こちらからが事前に送付いたしました資料から修正をしているところでして、TAMCAは、米国では殺菌物質として医療用を含め食品業界及び畜産分野における使用用途が広く、日本では1966年以来、約50年、動物用医薬品として畜・鶏舎への散布、噴霧及び清拭、豚・鶏体表面への散布、乳牛の乳房・乳頭の清拭等及び使用器具の消毒等に使用されており、主に畜舎の消毒ですとか、あとは畜体の表面の洗浄に使われているという状況でして、いわゆる経口での投与方法は使用されておられません。

6行目、第四級アンモニウム塩化合物については、1935年にそのうちのある種のものに強力な殺菌力があることが報告されております。第四級アンモニウム塩化物のうち、塩化ジデシルジメチルアンモニウム及びベンザルコニウム塩化物については、EFSAが2014年の評価においてADIを0.1 mg/kg 体重/日と設定しております。

また、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩については、EPAが2006年の評価においてCRfD、こちらは慢性参照用量と訳しておりますが、0.44 mg/kg 体重/日と設定しております。

7ページからが「II. 安全性に係る知見の概要」を記載しております。

6行目「1. 薬物動態試験」です。「(1) 薬物動態試験(マウス)」の結果が提出されておりました。投与24時間後から38日後までの組織中の放射活性が測定されております。投与量に対する尿及び糞中排泄率は表1に示しております。投与後24時間以内に投与量の50.9%が排泄され、72時間以内に64.5%が排泄されております。大部分が糞中への排泄であり、TAMCAを経口投与した場合、その大部分が糞中に速やかに排泄されると考えられております。

こちらは追記となりますが、「なお、代謝に関する記載はなかった」という一文を事前資料以降に追記いたしております。また、こちらについては事前送付した資料から単位について修正しております。

29行目から「(2) 薬物動態試験(鶏)」です。

8ページ目、こちらについても代謝に対する記載はございませんでしたので、「なお、代謝に対する記載はなかった」ということを追記しております。また、こちらもあわせて単位の変更を事前資料からの修正を行っております。

15行目から「2. 残留試験」になります。残留試験は牛、乳汁、ページをめくっていただきまして、豚、鶏、繁殖用の卵に使用が認められておりますので、卵に対する残留試験。さらにページをめくっていただきまして、11ページ目、器具への残存ということで残留試験の結果が提出されておりました、こちらについてはシンチレーションカウンターで残留が分析されております。卵を除いて定量限界以下という報告を受けております。

こちらで残留までの御説明を終わらせていただきます。御議論をよろしくお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、順に見ていきたいと思います。事務局の説明で5ページの15行目、「4. 分子式」のA物質について、「 (CH_2) 」が「 (CH_3) 」の誤りであることを修正いただきました。

配布資料によりますと、石川先生から、メチルドデシルベンジルトリメチルアンモニウムクロライドと最後に「クロライド」をつけるよりは冒頭に塩化メチルドデシル云々としたほうがよいのではないですかという御指摘があるようですが、これについて、先生方はいかがでしょう。どちらにしましょう。ほかに塩化ベンザルコニウムみたいにクロライドは頭に塩化をつけるほうが一般的であれば、石川先生の御指摘に従って塩化としたいのですが、先生方はいかがですか。よろしいですか。

ありがとうございます。では、ここは石川先生の御指摘を踏まえて塩化にさせていただいて、さらに「80%と20%の混合物であり」というところは「混合物（混合比率4：1）」と書いたほうがわかりやすいかというような御指摘かと思います。いずれも誤りということではなくて、読みやすいのはどちらかということかと思いますが、いかがでしょう。私もどちらがよいかは決めかねますが、例えば、ウイルスなどの御専門の吉田先生、こういう消毒薬とか何かの標準的な書き方はパーセントのほうがよいですか。

○吉田和生専門委員 パーセントのほうが今はよろしいのではないのでしょうか。昔は何分何分という表記がよくありましたが、今はパーセンテージでよろしいのではないのでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

青木先生、このあたりは。

○青木専門委員 私もパーセントでよろしいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。塩化は頭に出すが、混合比は括弧で書くのではなくて、原文どおり、80%、20%という表現でいきたいと思います。

6ページに行きまして、幾つかの解説を入れていただいております。基本的にこの化合物は評価書中はTAMCAという略語で以後議論していきますが、動物用医薬品ではありますが、主に畜舎の消毒でありますとか器具の消毒でありますとか、用途はそういったところがあるというようなことです。

机上配布資料にまた戻りますと、これは石川先生からの御指摘と今回修正していただいた文章とで必ずしも一致しないですね。

○大倉課長補佐 お手元の評価書の6ページで、石川さと子先生から修正をいただいておりますのが6～12行目の部分でございます。主にこれは第四級アンモニウムを漢数字にするとの表記上の修正ですので、特に問題がなければ、石川さと子先生の御修文をそのまま採用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す。この点について、先生方から特に御異論はございませんか。では、そのようにさせていただきます。

6ページの13行目から、ここが新しく少し追記いただいた部分であります。この化合物そのものではないのですが、同様の第四級アンモニウム塩化物のうち、塩化ジデシルジメチルアンモニウムとベンザルコニウム塩化物については、EFSAが2014年の評価でADIを設定している。アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩については、EPAが2006年の評価でchronic reference dose、CRfDを設定しているというような状況があるという御説明であります。このあたりの書きぶりについて、先生方はこれでよろしいでしょうか。何か追記あるいは修正が必要であれば、お伺いいたします。よろしゅうございますか。ありがとうございます。

7ページに移ります。薬物動態試験として、マウス、鶏のデータが出ております。事務局の御説明どおり、単位を全て「 $\mu\text{g eq}$ 」と修正させていただきました。もう一つは、通常ですと ^{14}C にしる何にしる、放射性標識化合物については代謝動態がある程度記載されるのですが、残念ながらこの化合物は古い化合物でして、代謝物に関する記載はございませんので、例えば、7ページの22行でありますとか、8ページの10行あたりに代謝に関する記載はなかったということを追記いたしました。

そのまま残留まで行きますと、基本的には残留もありませんで、唯一の例外が卵を浸漬処理した場合に10分間の浸漬で0～0.44 μg の残留があったというところです。後ほど総合考察で出てくるかもしれませんが、食用の卵は通常の消毒には用いませんで、あくまで種鶏からとった卵の消毒用の用途があるということで、このようなデータが付記されているということであります。ここまでに、先生方から御意見あるいは御指摘はございますか。

○大倉課長補佐 大変細かいことなのですが、9ページの21行目の表2のタイトルで印刷の際の文字化けがございますので、こちらは後ほど修正させていただきます。

○青山座長 ありがとうございます。21行目は多分「 $\mu\text{g/g}$ 」だと思います。ここを修正いただくということになります。

きょうはこのあたりが御専門の先生というと島田美樹先生、全体のこのあたりの書きぶりについて、もしよろしければコメントをいただけるとありがたいです。

○島田美樹専門委員 7ページから事務局の提案がありますので、比放射能からの単位を変更してequivalent表記というのでわかりやすくなっているかと思いますし、代謝の記載はなかったということで、それに関する情報も入れてよいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。ここまではいかがでしょうか。これでよろしゅうござ

いますか。

では、事務局、引き続き、遺伝毒性以下の御説明を。

○一ノ瀬係長 引き続き、11ページの10行目の「3. 遺伝毒性試験」から御説明いたします。TAMCAの遺伝毒性に関する試験結果を以下の表3にまとめております。復帰突然変異試験、染色体異常試験、DNA修復試験（Rec-assay）が提出されておりまして、いずれも陰性となっております。

12ページ目ですが、このように*in vitro*の遺伝毒性試験においては陰性と示されておりますが、*in vivo*の遺伝毒性試験の結果が得られておりません。こちらについては*in vivo*の試験が得られておりませんが、現在のデータで生体にとって問題となる遺伝毒性はないことが判断可能かということを御審議いただきたいと思います。

石川先生からコメントが出ておりまして、机上配布資料1の下に12ページと記載されているところをごらんください。一番上の水色の四角が石川先生からのコメントでして、読み上げます。

「この物質以外で遺伝毒性が報告されている第四級アンモニウム化合物として、ベンジルトリメチルアンモニウム塩化物（CAS No 56-93-9）がありますが、この物質もAmes試験陰性で、*in vivo*試験の結果がありません。また、ベンザルコニウム塩化物のインタビューフォームにおいても遺伝毒性に関連した情報の記載はありません。この物質が作用する対象はタンパク質が主であり、作用機序にもあるように細胞膜のタンパク質を変性させるため、核内まで移行して遺伝毒性を示すとは考えにくいと思います。類似化合物であるベンザルコニウム塩化物が従来消毒剤として使用され、今もなお医療現場で使用されていることを*in vitro*のデータと併せて考えると、TAMCAに生体にとって問題となる遺伝毒性がないことが推定できると考えます」ということでコメントをいただいております。

資料2に戻ります。12ページの7行目「4. 急性毒性試験」です。TAMCAのマウス及びラットにおける急性毒性試験の結果を表4に示しております。ページをめくりまして、こちらの試験ではマウスにTAMCAの希釈液0.1～10%を2時間噴霧し連続吸入させた試験で、1%以上の濃度で死亡が見られており、0.1%以下では死亡が見られなかったということで記載をされております。こちらの試験でLC₅₀あるいはLD₅₀相当値の算出が可能か御検討をお願いいたします。

続きまして、5行目から「5. 亜急性毒性試験」です。

「（1）30日間亜急性毒性試験（ラット）」です。こちらについては文脈から7～8匹の可能性がありますが、詳細が不明なため参考資料としております。

12行目から「（2）5週間亜急性毒性試験（ラット）」です。こちらはラットを用いておりますが、TAMCAを5週間強制経口投与し亜急性毒性試験が実施されております。毒性所見は次のページの表5に示しております。15行目からですが、こちらは事前に送付した資料には記載をしておりましたが、基本的には表5に記載されていることと同じ内容になります。表に記載した毒性所見は文章には記載しておりませんので、こちらについては今回の評価書案からは削除しております。

33行目からになりますが、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群に一般状態の異常（軟便、下痢等）並びに血液学的及び血液生化学的検査における変化として、白血球数、塩素濃度の減少等が見られたことから、NOAELを2.5 mg/kg 体重/日と設定したということで記載をいたしました。

こちらの試験について、14ページになりますが、カタール様内容物、粘膜固有層という記載について、提出された資料中の記載のままとしておりますが、「用語の確認をお願いします」ということでコメントを出してありましたところ、吉田敏則専門委員と小川専門委員より、「了解いたしました」というコメントと併せて「カタール様は浸出液様、粘膜固有層については粘膜間質を指すと考えますという」コメントをいただいております。

次に下のボックスになりますが、相対重量ということで、資料では相対重量についての記載のみですが御確認をお願いしますということで、こちらについても吉田敏則専門委員、小川専門委員より、「了解しました」「この記載となっていることを確認しました。」というコメントをいただいております。

14ページの6行目「（3）6週間亜急性毒性試験（ラット）」について提出されており、こちらは経皮で行われておりますので、参考資料としております。

14行目「（4）47日間亜急性毒性試験（ラット）」についても経皮で実施されておりますので、参考資料としております。

15ページの9行目から「（5）3か月間亜急性毒性試験（ラット）」についてです。ラットを用いて行われております。こちらについては古いデータでしたので詳細データを探しましたが、見つかっておりません。ですので、こちらについても資料の詳細が不明であることから参考資料とさせていただきます。こちらについて、吉田敏則専門委員、小川専門委員より、「了解しました。」というコメントをいただいております。

18行目から「（6）4か月間亜急性毒性試験（ラット）」で行われております。毒性所見を表6に示しております。こちらについて食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、0.02%以上投与群に摂餌量及び飲水量の減少が認められたことから、本試験におけるNOAELを0.01%、（10 mg/kg 体重/日に相当）、NOAELと設定した。」ということで記載をしております。

8行目「（7）4週間亜急性毒性試験（ウサギ）」で、こちらはウサギで試験が行われております。こちらについては経皮投与で実施されていることから参考資料としております。

14行目から「6．慢性毒性及び発がん性試験」。

こちらについては「（1）1年間慢性毒性試験（イヌ）」が実施されております。こちらは当初、参考資料としておりませんでした。吉田敏則専門委員と小川専門委員よりコメントがございまして、「動物種の詳細が不明なため参考資料としてください。性別不明で1群3匹ということですので厳密には参考資料となると思います。」というコメントをいただいておりますので、参考資料といたしまして、「動物用医薬品専門調査会として」のコメントも削除いたします。

17ページの1行目「（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）」です。こちらにつ

いては後ほど御説明いたしますが、小川専門委員よりコメントが出ておりまして、「タイトルの「/発がん性併合」を消したほうがよい。」というコメントをいただいております。毒性所見については次のページの表7に示しております。こちらについてコメントが出ておりまして、小川専門委員より、「1群10匹の試験ですので、がん原性試験として取り扱うのは難しいのではないかな」というコメントをいただいております、タイトルの「/発がん性併合」について削除いたしております。

こちらの試験を用いて、23行目にコメントを記載しておりまして、1,000 ppm投与群にガス及び液状内容物による盲腸膨満が見られたことから、本試験におけるNOAELを2,000 ppm、(10 mg/kg 体重/日に相当する量)に設定したというコメントを書いております。

その後に「発がん性はみられなかった」というコメントを事前配布した資料には記載をしておりましたが、こちらについても小川専門委員より「発がん性はみられなかった」という記載について、「投与に関連した腫瘍性病変が検出されなかったのは事実と考えますが、がん原性試験のプロトコルとしては不十分と考えます。明記しないほうがよいのではないのでしょうか。」というコメントをいただいております。こちらについて御審議をお願いいたします。

もう一つ、表7の下ボックスになりますが、事務局より「『ガス及び液状内容物による盲腸拡大』：剖検所見であり、組織学的検査では、『盲腸壁は薄かったが細胞学的に異常ではなかった』とされていますが、症状が用量依存的であり、『その他の試験』において糞便及び盲腸内容物の水分含量測定・微生物学的試験が行われていることから、重要な所見と考えており、毒性所見の項に記載しました」と記載しておりますが、小川専門委員より、「薬理的試験から、平滑筋あるいは自律神経への影響の可能性もありますので、毒性所見になると考えます。」というコメントをいただいております。

盲腸の所見については送付した資料では拡大と記載をしておりましたが、こちらについて吉田敏則先生から、「膨満と記載をしたほうがよいのではないかな」というコメントをいただいております、盲腸膨満という書き方に記載を変更しております。

事務局からは以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性から順に確認をしていきたいと思えます。まず遺伝毒性につきましては、先ほど事務局から御説明があったとおり、*in vitro*では陰性のデータが得られておりますが、*in vivo*のデータはないという状況であります。これにつきまして、机上配布資料にありますように、石川専門委員からはそもそもの作用機序が細胞膜のタンパク質変性であって、これが核まで移行して遺伝毒性を示すとは考えにくいことと、類似化合物であるベンザルコニウム塩化物が医療現場でも長年にわたって消毒剤として使われているというようなことを考えると、この物質は生体にとって問題となるような遺伝毒性があるとは考えなくてよいのではないかなという趣旨の御意見を頂戴しております。このあたりについて、能美先生、どのようにお考えかをお聞かせ願えますか。

○能美専門委員 石川先生からこういうコメントが提出されているとおり、この物質について、

Ames陰性という結果も出ていますし、構造から見て、この物質がDNAと反応するとは考えにくい。また、作用機構から考えてもタンパクの変性によって殺菌作用を示す物質だということから考えて、*in vivo*で試験を行ったとして、これが陽性になってくる可能性は非常に低いだろうと思います。

形式的に言うと、*in vitro*の試験プラス*in vivo*の試験が一つあったほうが望ましいとは思いますが、この物質について考えると、これまで使われてきた経過から考えても、このものが生体において遺伝毒性を示す可能性は低いと考えます。ですので、この物質については*in vitro*の結果から遺伝毒性の懸念はないでしょうと結論をしても問題ないと思います。

石川先生のほうから別のコメントとして用量について、この机上配布資料1のめくったところの表3について、用量がこれはどこから出ているのでしょうかということで、私も見ましたが、確かにこれがどこから出ているのかはわからなかったので、この点については事務局のほうでもう一度見ていただきたいと思います。

その下のチャイニーズハムスターの肺由来細胞の染色体異常試験につきましても、この下のほうの用量がどこから出ているのかがいま一つよくわからないというところがありまして、チャイニーズハムスターの試験の用量については50 %含有したサンプルを使っているというので、試験報告書の値を2で割っているのかなと思うのですが、そこら辺の記載も含めて、もう一度この記載内容が妥当かどうかという点は事務局のほうで検討をしていただきたいと思います。以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

一応お二人の先生から、まずこれらのデータは必ずしも豊富ではありませんが、ヒトで問題となるような遺伝毒性はないと判断してよかろうという御意見かと思います。このあたりについて、ほかの先生方は、いやいや、そうではなくてというようなお考えの先生はいらっしゃいますか。よろしゅうございますか。

○能美専門委員 コメントとしては*in vitro*の試験結果のみで判断できるというのは、ある意味では例外とは言いませんが、構造ですとか、これまでの使用成績ですとか、あとは類縁物質ですか。そういうものを含めて、こういうような結論になっているということで、全く新規の物質についてもこの二つ、*in vitro*試験の結果のみで*in vivo*の結果が予測できるわけではないということは申し上げておきたいと思います。以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

今、記載については最後の総合評価に入れておりますので、この部分では問題となる云々は書かないという方針と理解してよろしいですか。

○大倉課長補佐 差し支えないようであれば、この石川さと子先生のコメントをいただいておりますが、今、能美先生からもコメントをいただきましたとおり、*in vivo*の遺伝毒性試験は得られなかった。しかしながら、Amesが陰性であること、構造からもDNAと反応する可能性は低いといったこと。これまでの使用経験等から生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられたという記載をさせていただければと思いますが、いかがでしょうか。

○青山座長　そういう御提案ですが、よろしいですか。

○吉田委員　能美先生、大変貴重な御意見をありがとうございます。私も石川さと子先生の御意見をベースに能美先生にももう一度見ていただいて、今、能美先生が言った御趣旨も大変重要なポイントですので入れて、この評価については非常に重要なポイントになりますので、そのようにしていただければと思います。よろしくお願いいたします。

○青山座長　ありがとうございました。では、ここにつきましては、座長が一旦預からせていただきまして、事務局と一緒に修文案を作成して、もう一度、先生方に配布します。

○大倉課長補佐　今、御指摘いただきました表3につきましても、事務局で改めて確認をして、専門の先生方にお返しをさせていただきたいと思います。ここで御修文になりますと最後のまとめにも反映されてきますので、改めて修文の御確認をお願いします。

○青山座長　ありがとうございました。では、ここにつきましては、座長の責任で一旦お預かりして用量を確認させていただきます。

遺伝毒性の部分の議論は一通りできたと思いますので、続いて12ページの急性毒性について議論を進めたいと思います。これは経口の値も出ておりまして、12ページの表4のとおりかなという感じもいたします。先ほど事務局から言われました13ページの3行目からのボックスで、13ページの冒頭の2時間噴霧連続吸入試験で1%以上の濃度で死亡が出ていて、0.1%以下で死亡がなかったから、LC₅₀あるいはLD₅₀相当量の算出は可能かというお尋ねですが、ここにつきまして、先生方から何か御意見はございますか。寺岡先生はいかがですか。

○寺岡専門委員　噴霧吸入試験でLD₅₀ないしLC₅₀を食品安全委員会で資料として使っているかどうかの前例を知りたいのと、LD₅₀値がマウスもラットもある程度たくさんありますので、ほかの試験でありますので、もし前例がないのでしたら、特に採用することもないのではないかと思います。

○青山座長　ありがとうございます。

まず事務局、最初のお尋ねの部分で前例として、こういうものを用いているかというのはもしお答えいただけるのだったら伺いたいです。

○大倉課長補佐　計算をしてというところまでは確認が必要ですが、吸入の試験でLC₅₀を評価書に記載している例はございます。

○青山座長　ありがとうございました。ないわけではないが、寺岡先生がおっしゃったとおり、もし算出するのであれば、元データなり個体別の数値なりを全部出していただいて、事務局ないしは委員会で計算しなければいけないということで、そこまでして出す必要があるかという、ないのではないですかという御意見だと思うのですが、先生方、この点についてはいかがですか。それでも出しておくべきだという御意見の先生はいらっしゃいますか。石塚先生、何か言いたそうですね。

○石塚専門委員　私もそこは必要ないかと思います。

○青山座長　ありがとうございます。では、座長もほぼ同意見でありまして、ここはこのとおりの記載は残しますが、特に値を算出してまでLD₅₀を出さないということできたいと思います。

す。

引き続きまして、13ページの5行目から亜急性毒性試験です。「(1) 30日間亜急性毒性試験(ラット)」はラットの試験ではありますが、系統も性別も匹数も不明であるということで、参考資料に記載のあった部分をそのまま記載はするが、参考資料にさせていただくということにしたいと思います。

同じく13ページの12行目から「(2) 5週間亜急性毒性試験(ラット)」ですが、こちらについては採用可能ではないかという意見です。ただし、表現等が薬事抄録に記載されたものをいじらないほうがよいでしょうということで、カタール様内容物であるとか、粘膜固有層であるといった表現をそのままにしております。臓器の重量についても相対重量の記載しかないものですから、それに沿って評価を踏襲するというスタンスであるということが事務局から示されております。このあたりについて、先生方の御意見を伺いたいと思うのですが、一般毒性と言うと、島田先生からお伺いしましょうか。

○島田章則専門委員 私もこのとおりでよろしいかと思います。カタール様内容物ということで、例えば、水様に対してカタール様ということで、粘液を含むような、そういう性状を記述しているように理解できると思います。粘膜固有層ということも上皮直下の結合組織のところということで、組織学的にその部分にそういう所見があるのだということで、もうこのとおりでよろしいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

このあたりはそのほかの先生方も大体御同意いただいていると考えてよろしいでしょうか。ありがとうございます。では、このようにしたいと思います。

私は必ずしもこういう表現が専門ではないのですが、少し気になってお尋ねですが、14ページの3行目からの表5です。10 mg/kg体重/日以上のところ「軟便、下痢、喘鳴音」とあります。これは喘鳴とか喘音とか聞きますが、「鳴音」と二つを繰り返すというのは意図的ですか。それとも、薬事抄録にこう書いてあるということですか。そうであれば、いじらないほうがよいかな。先生方、この言葉はこのままでよろしいですか。では、こだわらずにここも一応、薬事抄録の用語に従うということで、このままとしたいと思います。

14ページの6行目から「(3) 6週間亜急性毒性試験(ラット)」は経皮であることから参考資料。同じく「(4) 47日間亜急性毒性試験(ラット)」も経皮であることから参考資料ということで淡々と事実が述べられております。

15ページの9行目「(5) 3か月亜急性毒性試験(ラット)」です。これも吉田敏則専門委員、小川専門委員から、系統、性別不明というようなことで、試験の詳細も余りよくわからないことから参考資料ということで同意がいただけていると思います。このあたりにつきまして、先生方はこれらのうちのどれかは参考資料としないほうがよいというようなお考えはございますか。よろしいですか。ありがとうございます。

15ページの18行目「(6) 4か月間亜急性毒性試験(ラット)」はきちんと評価ができそうだということで、参考にしないで、このようにまとめていただいております。結果は16ページ

の表6にありまして、吉田敏則専門委員が一部修文をくださっております。

ここでは15ページの最終行からです。「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、0.02%以上投与群に摂餌量及び飲水量の減少が認められたことから、本試験におけるNOAELを0.01% (10 mg/kg 体重/日に相当と推定) と設定した」としております。この推定の根拠はたしかブリーダーであります日本チャールズリバーのデータブックから、これくらいの体重でこれくらいの飲水量と持ってきております。ここにつきまして、先生方から御意見がございましたらお伺いしたいのですが、いかがでしょう。このようなまとめ方で問題はございませんか。ありがとうございます。では、ここにつきましては妥当であるという御判断をいただいたと判断いたします。

次に16ページの8行目「(7) 4週間亜急性毒性試験(ウサギ)」です。これも経皮でありますから参考資料とさせていただきます。詳細は細かいことまではわからないということです。これは事務局もしくは先生方に御記憶があれば、お伺いしたいのですが、16ページの9行目のウサギは6羽となっています。

○大倉課長補佐 ウサギは「匹」でございます。修正させていただきます。このほかにも「羽」との記載が幾つかあるのですが、全て匹に修正させていただきます。申しわけございません。

○青山座長 ありがとうございます。細かいことで申しわけございません。ここはよろしゅうございますね。

次に16ページの14行目「6. 慢性毒性及び発がん性試験」です。当初は1年間慢性毒性試験のイヌをできれば評価に用いたいということで御提案いたしました。吉田敏則専門委員、小川専門委員の両方から、まずは雑種ということで実験動物が細かくわからない。成犬ではあるのだけれど、年齢あるいは月齢等がわからない。性別も不明だし3匹しかないということで、これは参考資料にしたほうがよろしいのではないかと御意見をいただいております。この点につきまして、島田専門委員はいかがですか。

○島田章則専門委員 私もそう思います。

○青山座長 ありがとうございます。石塚先生も寺岡先生も御同意でよろしいですか。では、残念ですが、このイヌのデータは参考資料とさせていただきたいと思います。

○吉田委員 今回は非常に不足の資料で先生方に見ていただいている、私も雑種なのでということなのですが、ただ雑種ではありますが、1群3匹はおりますので、テストガイドラインとかGLPとかよりはるか以前のものでして、それを先生方の専門知識で見ていただくわけです。ただ、見ていただきたいのは、少なくともこのイヌにおいては、500では余り目立った変化ではありませんでしたねというあたりは、少しどこかにインプットをしていただければと思います。恐らくほかの試験も同じですが、大体どのあたりから毒性が出ていて、発現している毒性は例えば、下痢とか刺激性によるものかどうかという形で先生方に見ていただければと思います。よろしくお願いいたします。

○青山座長 御示唆をありがとうございます。御指摘のとおりで、やや不十分なので参考資料にはしますが、ごくごく短い記載の中にも少なくとも500ppm程度であれば、イヌに特段の

毒性はあらわれていないということは、後の総合評価で思い出して議論ができるように、ここにこういう記載はしっかりあったということを御理解いただけたらと思います。

続きまして、17ページに移ります。ここでは「(2) 2年間慢性毒性試験(ラット)」のデータが出ておりまして、当初は「慢性毒性/発がん性併合試験」と記載をさせていただきましたが、小川専門委員の御指摘どおり、1群10匹しかいませんので、これで発がん性を評価したとはやや言いがたいというところがありまして、もちろん先ほどの吉田委員の御指摘どおり、結果の中には特に腫瘍がなかったということであれば、そのことは記載いたしますが、この試験をもって発がん性が十分に評価できたというスタンスは少し消していくということで、2年間慢性毒性試験というような記載にさせていただきました。

事務局から用語ですが、当初は盲腸の拡大としておりまして、これは原文でいきますと **greatly distended by gas and very fluid contents** というので、**distended** を拡張と訳したのですが、吉田敏則専門委員から膨満のほうがよりよいであろうというような指摘がございまして、今は膨満としております。まず用語は単純な問題ですので、病理が御専門の島田先生、あるいは毒性の石塚先生、やはり盲腸は膨満という表現がよろしいでしょうか。

○島田章則専門委員 一般に消化管の場合、内容物とかガスとかが貯留して膨れている場合、拡張という言い方をすると思います。腹囲が膨満するということで、限られた空隙が拡張しているときは膨満ということを使うのですが、盲腸ですので膨満という表現は非常にわかりやすいかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

特にここに御異論はございませんか。あるいは拡張のほうがよろしいという御意見でしょうか。

○島田章則専門委員 もともと拡大となっていたのを拡張か膨満かということで。

○青山座長 特に御意見がなければ、膨満で御同意をいただいたということでいきたいのですが、もし後ほど何か御意見がございましたら伺いするとして、ここで一番大きな問題は18ページの1行にあります、当初は「発がん性はみられなかった」という一文を入れていたのですが、動物に腫瘍が発生しなかったということは言えても、1群10匹なので発がん性は見られなかったとまでは言わないほうがよいのではないかとというのが小川専門委員からの御意見です。このあたりにつきまして、先生方の御意見を伺ってみたいと座長は思います。こちらからで申しわけございませんが、寺岡専門委員、ここで発がん性が見られないと言ってしまうべきか、それはやめたほうがよいかという点について御意見はございますか。

○寺岡専門委員 17ページの1行目で「発がん性併合試験」と書いているところを消すかどうかという問題もあると思うのですが、1群10匹というのは発がん性試験としては不適当だと考えられますので、不適当と考えられる試験で発がん性が見られなかったと言い切ることは、やはり不適当だと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

この点について、島田専門委員は病理のお立場からいかがでしょうか。

○島田章則専門委員 私も発がん性が見られなかったと記載してしまうには、やはり科学的な根拠も少ないと思うのですが、結果として今回こういう条件であるが、発生頻度はこれくらいだということは参考にできるかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

石塚専門委員はいかがでしょうか。

○石塚専門委員 今回は資料がなかなか厳しいところではあるのですが、結論というか発がん性が見られなかったという断言ではなくて、ただ、きちんと詳細を示すということでよいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。おおむね発がん性がないとまでは言わないほうがよいという御意見かと思いますが、一方で例えば、17ページの18行目からの記載を見ますと「投与開始後97週以上の生存例31例のうち5例に良性腫瘍がみられたが」云々というのがあります。もしそうであれば、その後に悪性腫瘍の発生は認められなかったというような一文をこのあたりに挿入して、それで食品安全委員会はNOAELをこうこうと設定したにして、最後に「発がん性はみられなかった」というところは削除というような書きぶりはいかがでしょうか。

○吉田委員 ほとんどの発がん性試験はnが50で、いわゆるテストガイドラインの試験で実施しても、必ずしも悪性腫瘍がふえるわけではないのですよね。肝腫瘍だったら、ほとんどadenomaですし、精巣でもそうですので、この報告書に書いてあるならばよいのですが、ここはもうそのまま、この記載があれば、そんなに特殊なものはふえていないなということが読み手にはおわかりになると思いますので、私はあえて悪性腫瘍という言葉を入れることについては、フランクに言えば、少し恣意的な部分を感じます。以上です。

○青山座長 ありがとうございます。であれば、単純に18ページの1行目、最後に「発がん性はみられなかった」というところのみを削除というのが最も客観的かつ公正であろうという御意見かと思いますが、先生方はそのような記載ぶりで御同意いただけますか。ありがとうございます。

では、事務局、ここは18ページの1行目で「発がん性はみられなかった」というグレーの網かけ部分だけを削除ということでいきたいと思います。ありがとうございます。

そうすると、ここまで大体議論ができたと思うのですが、ここまですべて他に言い忘れていたこととか、何かございましたら伺います。よろしゅうございますか。

では、事務局、引き続きお願いいたします。

○一ノ瀬係長 18ページの8行目の「7. 生殖発生毒性試験」から御説明いたします。

「(1) 発生毒性試験(マウス)」が提出されております。妊娠マウスを用いられておりまして、毒性所見は表8に示しております。こちらは匹数不明ということで事前にお送りした資料には記載をしておりましたが、こちらについては青山専門委員より「16匹/群と推定される」と記載してはどうでしょうかということでコメントがありましたので、記載をしております。

18行目に「50 mg/kg 体重/日投与群では指骨(基節、中節)及び趾骨に化骨の進行がみられた」と記載がありますが、この「化骨の進行がみられた」ということについてコメントがござ

いまして、19ページの二つ目のボックスをごらんいただきたいと思います。渡邊専門委員より「化骨の過形成がみられた」ということでコメントをいただいております。青山専門委員より「化骨の骨化促進がみられた」ということでコメントをいただいております。こちらについて後ほど御議論をいただきたいと考えております。

引き続き19ページの御説明をいたしますが、4行目から、本試験について専門調査会としてのコメントを出しております。「現行ガイドラインに準拠した試験と比較すると被験物質投与期間が不十分ではあるものの」ということで、こちらは青山専門委員より修正をいただいた文章を記載しておりますが、「本試験において、25 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制がみられたことから、母動物に対するNOAELを5 mg/kg 体重/日と設定した。また、最高用量の50 mg/kg 体重/日投与群の胎児に影響がみられなかったことから、胎児に対するNOAELを最高用量の50 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。」と記載をいたしました。

20ページの1行目から「(2) 器官形成期投与試験(ラット)」が行われております。毒性所見については下のほうにございます表9に示しております。こちらについても13行目になりますが、化骨の進行について先生方からコメントをいただいております。25行目からのボックスの下のページになりますが、先ほどと同様にコメントをいただいておりますので、こちらについても御審議をいただきたいと思います。

21行目に戻っていただきまして、「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の母動物に下痢がみられたことから、母動物に対するNOAELを25 mg/kg 体重/日と設定した。また、最高用量の50 mg/kg 体重/日投与群の児動物に影響がみられなかったことから、児動物に対するNOAELを最高用量の50 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。」と記載をしております。

21ページの2行目から「8. その他の試験」です。「(1) 眼刺激性試験(ウサギ)」はウサギで行われております。こちらについては先ほど御説明いたしましたように、ウサギの3羽を匹に修正を後ほどいたします。12ページのウサギの後ろの括弧の中も羽になっておりますので、こちらは匹に修正するようにいたします。

16行目から「(2) 局所刺激作用に関するその他の試験」ということで試験の記載をいたしております。

28行目「(3) 薬理学的試験」については「①子宮平滑筋の細胞内Ca貯蔵機能に及ぼす影響(スナネズミ)」ということでスナネズミを用いた試験結果を記載しておりますが、こちらについては1用量にて実施された試験のため参考資料としております。

22ページの9行目「②腸の運動性」。こちらについてはウサギ及びラットの摘出回腸の試験が提出されておまして、14行目「③神経節遮断作用(イヌ)」が提出されております。

22行目「(4) 糞便及び盲腸内容物の水分含量測定及び微生物学的試験(ラット)」ということでラットを用いた試験の結果が提出されております。23行目の上記2年間慢性毒性、こちらはこの後に発がん性併合試験ということで記載をしておりますが、先ほど小川専門委員から

御指摘がありました試験になりますので、発がん性併合試験という部分について、後ほど記載を削除いたします。

こちらの試験では、糞便及び盲腸内容物の水分含量は2,500 ppm以上投与群で増加が見られ、糞便中の水分含量は投与4日後まで最大量に達しております。糞便及び盲腸内容物の微生物学的試験では、2,500 ppm以上投与群でグラム陽性細菌叢の減少が見られ、グラム陰性菌叢の相対的な増加が見られたということで記載をしております。こちらについては事務局から下のボックスになりますが、試験の内容から本来の「『9. 微生物学的影響に関する試験』に位置づけられるものではないかと考え、『8. その他の試験』枠に組み込みました。」ということで御検討、御確認をお願いしたところ、小川専門委員より「同意いたします。」というコメントをいただいております。

23ページ、動物用医薬品専門調査会では、2,500 ppm以上の投与群で糞便及び盲腸内容物の水分含量の増加及び細菌叢の変化が見られたことから、本試験におけるNOAELを1,000 ppm、(50 mg/kg 体重/日に相当)、こちらをNOAELとして設定いたしました。

6行目「9. 微生物学的影響について」。こちらについては*in vitro*試験において、糞便中の*Streptococcus*に対する作用が調べられており、12 ppmで96%の細菌が死滅したという報告がございました。こちらについてはTOXNETに記載があった情報になりまして、元資料の入手ができておりませんので、こちらの記載が必要かどうか御検討をいただきたいと思います。

10行目、TAMCAのヒト腸内細菌叢に対する影響については、MIC等の知見は得られませんでした。

13行目、先ほどのⅡの8. の(4)において、ラットの糞便及び盲腸内容物を用いた微生物学的試験が実施され、腸内細菌叢に対する影響が調べられました。この試験におけるNOAEL (50 mg/kg 体重/日) は他の各種毒性試験から得られた値よりもかなり高かったということで記載をしておりますが、小川専門委員より「NOAELとしてよいか議論が必要と考えます。」というコメントをいただいております。

17行目から「10. ヒトにおける知見」です。

18行目の(1) パッチテストの試験結果が提出されております。

24ページの3行目から、こちらについてもパッチテストの結果を記載しております。

11行目から「(3) その他の知見」といたしまして、TAMCAとアルコールの混合液、こちらは10%製剤を21.3 gとウイスキーを7.1 gを混合したものを飲んだ45歳の女性が悪寒、嘔吐、頻脈、チェーンストークス呼吸などが見られて、飲んだ後、25分後に死亡したということについて、薬事抄録の記載をそのまま記載しております。

16行目からですが、TAMCAはTOXNETにおいて、非常に毒性が強く、ヒトにおける推定経口致死量は50～500 mg/kg 体重と記載されているということで記載をしておりますが、こちらは青山専門委員より御意見がありまして、「『非常に毒性が強く』ということについては『非常に』は強過ぎる言い方ではないか。」ということで、こちらに記載をしておりますが、「『非常に』という部分を消したほうがよい。」というコメントをいただいておりますので、後ほど

御検討ください。

資料についての説明は以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性から先を見ながら議論したいと思います。18ページにお戻りください。

18ページの8行目から始まっていきまして、9行目から最初に「(1) 発生毒性試験(マウス)」がございまして、これにつきまして、先ほど事務局から御説明があったように、10行目の記載で匹数不明であったところを私は、16匹/群と推測されるとでも補ったかどうかと申し上げたのですが、その根拠が今、見え消しにはなっていますが、18ページの14行で「16例中2例が死亡した」ということで、少なくとも高用量群に16匹の母動物がassignmentされたことは事実として記載されていますので、これが全群同じかどうか保証はないということから、16匹/群と推測されたはいかかということですが、例えば、もう少し厳密に言えば、少なくとも高用量群に16匹いたというような記載も可能とは思いますが、このあたりは先生方の御意見を伺いたいと思います。と言いますのは、匹数不明のままですと何となく参考資料にしたほうがよいのではないかというような印象を持たれそうな気がしますので、できれば可能な限り補足しておきたいというのが座長の考えであります。生殖発生の部分ですので、まず渡邊先生から御意見を伺いたいです。

○渡邊専門委員 ここは非常に重要な点で確認していただきたいと思います。ラットの試験については20匹あるいは高用量で16匹を使っております。マウスについても、最初ラットと同じように20匹および16匹と読んでいました。しかし座長がおっしゃいました14行目のマウスの16匹中2例に関しまして、マウスの16匹については確認できませんでした。つまり、ラットについて16匹は間違いないですが、マウスについて16匹はどこから出てきているのか、私は確認できませんでした。もし確認できるのであれば、座長がおっしゃったように少なくとも16匹、あるいは16匹と推定されるでよいと思います。

○青山座長 事務局、この点について、もしこの場で確認できるのであれば、確認をいただきたいと思います。あるいはタブレットのどこを見るか。

○大倉課長補佐 タブレットをお開きいただきまして、参照02薬事抄録というタイトルがついている資料でございまして。こちらの資料の2-20というのが触れると下のほうに全体のページが出てまいります。その中の54/87ページが今回の2-20という試験でございまして。

○青山座長 ありがとうございます。

渡邊先生、この表を見ますと、54はラットのデータですね。

○大倉課長補佐 その一つ前です。失礼しました。53/87ページにラットとマウスの試験があります。

○渡邊専門委員 でも、ここには匹数は書いていないですね。

○青山座長 渡邊先生の御指摘は青山も理解いたしまして、このページの下から3行目あたりから、一般状態は50 mg/kg投与群のラット3例に軟便、下痢及び衰弱が認められ、その2例で死

亡し、マウスにおいても臍からの出血、下痢及び腹部膨満が認められ、2例死亡したと書いてあるだけです。

○渡邊専門委員 私もそれだけだと思います。2例が死亡したことは間違いないと思うのですが、16匹中ということがここからは読み取れないと思います。

○青山座長 おっしゃるとおりですね。

○渡邊専門委員 後から送ってきていただいた概要書には、16匹中2匹と書いてあります。

○大倉課長補佐 今お開きいただいているタブレットの14/87ページ。今ごらんいただいていたのが試験の詳細データでございまして、14/87ページは概要書と言われる試験の概要を記載しているところとございまして、12ページと下を書いてあるところですが、こちらは16例中2例というのがありますので、恐らくここかなと。

○渡邊専門委員 そうだと思います。

○青山座長 ありがとうございます。確かにこの資料で言うと12ページというページが振ってある部分ですが、4. 妊娠母体胎児及び新生児に及ぼす影響というところで最後のパラグラフですね。母体はラット及びマウスともに50 mg/kgで下痢が見られ、16例中2例（12.5%）が死亡したが云々というのがありますので、これはラットもマウスも16分の2が死亡したのだと確かに読み取れると思いますが、渡邊先生はいかがでしょう。

○渡邊専門委員 概要書の使用について何か工夫が必要ですね。

○吉田委員 同じことを繰り返して恐縮ですが、これしかないデータなので、青山座長が先ほど書いていただいたように、推定とするしかないのかなと。少なくとも大切なのはこの量で母動物が死んでいるということです。

○青山座長 ありがとうございます。匹数不明は印象が悪いように思うので、できたら16匹と推定くらいの記載で先生方にお許しただけませんか。渡邊先生、いかがでしょう。

○渡邊専門委員 それで結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

○舞田専門委員 実験の設定を推定するということに少し抵抗があって、例えば、記載ぶりとして11週齢コンマの後に匹数の明記なしと書いて、それについて脚注でこの実験の死亡例の記載から最低16匹が1群当たり設定されているという判断をして、この資料については参考資料としないと判断をしたというぐらいの記載でいかがでしょう。

○青山座長 助け船をありがとうございます。そのほうがより厳密でありますし、いきなり推定に基づいて使ったというよりは、少なくともこういうところがあるので、わからないのだが、十分な規模であるというような脚注をつけるということで、座長預かりでその文章をつくりたいと思います。事務局、対応をお願いいたします。ありがとうございます。

○渡邊専門委員 この根拠として、注として出典を明確にしておいていただければよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、事務局、ここは出典が参照資料2であることも明記するという事で対応したいと思

います。先生方、ありがとうございました。

一応、断定的なことは言えないまでも十分な匹数を用いた試験であろうかというところがあります。19ページのコメント等にも書きましたが、用語について少しお話しすべきかと思うのですが、渡邊先生、先に言ってしまうようで恐縮ですが、最近の日本先天異常学会の用語統一委員会の議論を見ておりますと、まず化骨という言葉は使わなくて、骨化というところに統一されておるので、これは当時の参照資料には化骨と書かれていることは私も確認しましたが、この際、骨化にするか、あるいは資料の記述を参照して化骨といくかという点について、先生方の御意見を聞きたいと思うのですが、渡邊先生はいかがでしょうか。こういうのは原資料があるから化骨のほうがよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 日本先天異常学会の用語に従ったほうがよいと思いますので、骨化ということで結構かと思います。過形成ですと誤解が生じるかと思いますので、座長の御提案の骨化促進で了解いたします。

○青山座長 ありがとうございます。ついでに御説明しますと、特にリスク評価のもとになる毒性試験で使う用語はなるべく単純化しようというのでUSEPAからの提案を受けて、骨化については英語で言うとdelayed ossificationとaccelerated ossificationの二つでなるべく表現しましょうということになっていまして、delayedは遅延、acceleratedは促進ということで、骨化が遅延したか促進されたかという二つの分類で、今、なるべくこうしたいという議論をしているところですので、できればそのような表現にさせていただきたいと思いますが、ほかの分野の先生方は御了解いただけますでしょうか。ありがとうございます。

この用語の部分ができるば、渡邊先生と青山のコメントは基本的に同一であると思います。19ページの4行目以下、ここの記述は渡邊先生も含めて、その他の先生方の御意見を伺いたいのですが、正直に申し上げて、現行のガイドラインですとマウスであれば、妊娠6～15日までは最低投与したいですし、ラットであれば6～19日までは投与したいというところであります。それに対して表現が妊娠0日をどこにとったかが若干不明瞭ではあるのですが、妊娠7日から6日間というのがマウスですし、ラットでありますと妊娠9日から6日間ということで、器官形成期が全てカバーされていないという弱点があることは事実です。

ですが、そういう条件ではあっても、だからといって何の情報ももたらさないかという決してそういうことではなくて、この条件の中では一応NOAELも得られているということから、できればここに書きましたとおり、現行ガイドラインに準拠した試験と比較すると被験物質投与期間が不十分ではあるものの、もしくは不十分が強過ぎれば、やや不十分ではあるものでも私は構いませんが、こういうことを一言つけて食品安全委員会としてはNOAELを設定したというような議論ができないかと思って提案しております。まずマウスの部分で結構ですが、渡邊先生、こういう考え方はいかがでしょうか。

○渡邊専門委員 データ的に十分でないところがありますので、このように記載することによって、少し明確になると思います。これで結構です。

○青山座長 ありがとうございます。生殖発生毒性担当の二人ではこのような意見ですが、こ

ういう議論につきまして、その他の先生方は何か御意見はございますか。御了解をいただけますか。

○大倉課長補佐 事務局から幾つかお伺いしたいのですが、青山先生から19ページの4行目に「現行ガイドラインに準拠した試験と」と追記をいただいたのですが、何か具体的に例えば、OECDのガイドラインとか、ICHのガイドラインとか、そういった記載をいただけると、ガイドラインと言っても様々ありますので、そういった具体的なもし何かがあれば、いただければと存じます。この追記ですが、20ページの（2）の試験には必要ないということによろしいでしょうか。この2点御確認を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。恐らくOECDの414とEPAのOPPTS870.3700だったかな。これが一番よいとは思いますが、一方で器官形成期投与試験は医薬品のスタイルでいってしまして、それにしても9日から6日間に近いので、こちらはICHガイドラインのほうがよいかなという気がします。座長預かりで。

○大倉課長補佐 例えば、国際的なガイドラインとか、そういった記載にして改めて御確認をお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

もう一つ、器官形成期のところも一部修文いたしました。胎児の異常については外表、内臓、骨格というような用語が一般的かと思いますので、外形とか内部形態とかいうのはその用語にさせていただいてはいかがかと思いますが、渡邊先生、これらを御了解いただいてよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 これで結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

これは先ほど事務局の御説明にあったのを聞き落としたかもしれませんが、20ページの11行目の後半に出てくる「以上」は「異常」で誤字があります。ここの修正をお願いしたいと思います。

20ページの二つ目のボックスで、渡邊専門委員の修文案は過形成の部分は促進で御了解いただいたということで、骨化促進が認められたという表現にさせていただきたいと思います。

生殖発生毒性試験については、よろしゅうございましょうか。

続きまして、21ページからウサギの眼刺激性試験が3行目からありまして、ここはそれ以下、局所刺激作用、この部分も含めてウサギは匹に修文いただく。簡単な記載ではありますが、明らかに眼刺激作用があるということもこれで十分理解できると思います。

21ページの28行目から「（3）薬理学的試験」があって、29行目「①子宮平滑筋の細胞内Ca貯蔵機能に及ぼす影響（スナネズミ）」の結果が載っております。これは用量が一つということで参考資料という扱いです。

22ページに行きまして、マグヌスチューブを使った方法でウサギとラットの回腸への作用が見られております。14行目から「③神経節遮断作用（イヌ）」があります。このあたりの記載ぶりにつきまして、先生方から何か御意見、コメントはございますか。このあたりはこれでよ

ろしゅうございますか。

引き続きまして、22ページの22行目「(4) 糞便及び盲腸内容物の水分含量測定及び微生物学的試験(ラット)」が取り上げられております。22ページの一番下のボックスで事務局から、試験の内容から本来の「9. 微生物学的影響に関する試験」に位置づけられるものではないと考えて、「8. その他の試験」枠に組み込みましたということがありまして、少なくとも小川先生からは同意をいただけておりますが、ほかの先生方もこれを要するに微生物に及ぼす影響を見るというよりは、一般毒性試験で見られた変化の作用機序を確認するために実施された動物実験であるという位置づけ、これについては御了解をいただいたよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうであれば、次の23ページの議論も比較的しやすいのではないかと思います。作用機序を調べた試験でありますので、23ページの2行目から「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会」に始まる文章で、1,000 ppmがNOAELであるというような書き方をしております。このことについて筋は通るかと思いましたが、小川先生から定型的な微生物学的影響の試験ではないと考えますが、いずれにせよ、こういう場合にNOAELを設定した経験あるいはそのような歴史はあるかという、まずはお尋ねです。ここについて、何か事務局からの御意見、お返事はございますか。

○大倉課長補佐 具体的にざっと過去のものを見ましても、定型的な微生物学的影響を見たものではないものでNOAELを設定したかどうか、全部を見ているわけではございませんが、定型的な微生物学的影響の試験ではないということはそうかなとは思っています。

○青山座長 ありがとうございます。ここは我々委員のほうでどう考えるかを議論したらよいと思うのですが、つまり、この試験では消化管での微生物学的変化に着目して、言わば毒作用のメカニズムを調べたわけですが、例えば、細胞増殖活性を見るとか、様々なことを毒作用のメカニズムとして調べることはたくさんあるわけですし、そのときに少なくともある用量から下で影響はないということは確認される場合がある。そのときに我々はNOAELという言葉を使うか、あるいは単純にNOELと言ったほうがよいのか、あるいはそういうNOEL、NOAELと言わなくて、ここから下に影響がなかったなら、そういうふうを書くのが誤解を招かないかというような、私はその三つのどれかを我々が選んで、ここに表現すればよろしいのではないかなと思うのですが、その基本的な考え方について、吉田委員はいかがですか。

○吉田委員 私は先生が御提示された3点目がよいのではないかと思います。adverseは何に対してのadverseかということがございますので、作用があったかないかということとをその他の試験でもございますし、記載されるのはいかがでしょうか。御検討をいただければと思います。

○青山座長 御指摘をありがとうございました。三つ目のNOAELとは言わなくて、本試験で1,000 ppm以下の用量では何ら影響が認められなかったというような表現ではいかがかということですね。先生方はいかがでしょうか。ここについて、そもそもどこ以下は影響がなかったのだと書く必要がないという考えもあるかもしれませんが、できれば我々が合意した上で表現をできたらと思うのですが、石塚先生はいかがですか。

○石塚専門委員 影響がなかったとか正確な記載は必要だと思います。ただ、NOAELという表現は違和感があるので、記載にとどめるほうがよいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。やはり小川専門委員だけではなくて、NOAELと言ってしまうのはちょっとという御意見の先生が多かろうと思います。では、ここは「影響はなかった」というような表現で座長がお預かりして修文をしたものをもう一度先生方に御確認をいただきたいと思います。よろしゅうございましょうか。ありがとうございます。

23ページの13行目からも同じことですね。14行目に「この試験におけるNOAEL」云々とありますが、ここも影響の認められなかった最も高い用量だとか、何かそのような表現に少し改めさせていただきます。

23ページの17行目から「10. ヒトにおける知見」がありまして、感作性がパッチテストでーとおり調べられておりまして、刺激性はあるが、感作性はないというような結論が得られている。

24ページの11行目「(3) その他の知見」で、これは事故事例で恐らくウイスキーを炭酸水か水で割るつもりで消毒薬で割ってしまったのだらうと思いますが、こういう事故事例でなくなった方がいらっしゃるということが紹介されています。

16行目の表現ですが、これは私が口頭でお伝えしたのですが、「TAMCAはTOXNETにおいて、非常に毒性が強く」の「非常に」というのが、LD₅₀はこれくらいだと毒物でもないのに、非常に強いというのは言い過ぎではないかという気がいたしまして、強いて言えば比較的強いくらいかなと。「非常に」をとってしまっても毒性が強いというのは、毒性があるには違いのないのだが、ぐらいの気持ちのほうがいかなと私は思うのですが、このあたりの表現について何かよい御意見はございますか。島田先生あたりはこういうところはお得意でいらっしゃいますか。いかがでしょう。

○島田美樹専門委員 「非常に」となると、やはり何か根拠が要るのかなという気がしますので、「毒性が強く」でもよいかとは思いますが。

○青山座長 ありがとうございます。このあたりはいかがでしょう。その他の先生方、寺岡先生、こういうときの表現などはいかがでしょう。

○寺岡専門委員 特に立派な根拠があるわけではないのですが、全体を通してみて、濃度を書く前に非常に毒性が強いとか、そういう記述は余りないような気がするのです。つまり、注意を喚起するようなつもりで書いたような文章ではないかと何となく思うのですが、「非常に毒性が強い」というのは全部とってしまったらよいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。確かにおっしゃるとおりですね。印象を記載したに過ぎないので、淡々とTOXNETにおいてヒトにおける推定経口致死量はこれこれと記載されていると記載したらいかがかという御意見は非常に座長としてもありがたい御意見ですが、先生方、そのように強いのだ、弱いのだということは削除するということでいかがでしょう。

○石塚専門委員 確認なのですが、TOXNETで例えば、very toxicと書いてあるから多分こういう記載になっていると思うのですが、ランクづけがあってということであれば、そのことを

記載すればよいのかなとは思いました。ただの印象ではなくて、これはTOXNETのカテゴリーだと思うのです。

○吉田委員 確かに様々な団体が毒性の判定づけはしているのですが、食品安全委員会の判定ではありませんので、そのあたりの誤解は避けるべきかなと思います。もし食品安全委員会でそういった急性毒性に対するカテゴリーをつくっているのならば、それを使うべきですし、先ほど寺岡先生がおっしゃったような、読み手に誤解を与えるのだけは避けていただきたいというのが希望です。

○石塚専門委員 であれば、実際に50～500というのがTOXNETの記載なので、「非常に毒性が強く」を除くというところに賛同いたします。

○青山座長 ありがとうございます。それでは、ここの部分は「非常に毒性が強く」を単純に削除ということで行きたいと思います。

これでおおむねここまでの部分は一とおり議論できたと思いますが、ここまでの部分につきまして、先生方から何かそのほかに御意見はございますか。よろしゅうございますか。

では、事務局、この続きをお願いいたします。

○一ノ瀬係長 引き続き、26ページ目「Ⅲ．食品健康影響評価」です。

TAMCAは、マウスを用いた経口投与による薬物動態試験において、血中からの消失が速く、投与後24時間以内に投与量の50.9%が排泄された。大部分が糞中への排泄であり、TAMCAを経口投与した場合、そのほとんどが吸収されず、比較的速やかに排泄されと考えられた。組織中放射活性は、投与24時間後に脾臓で最高値が見られ、次いで腎臓、腸管、心臓、肝臓、肺に分布した。こちらは事前に送付いたしました資料から追記しておりますが、「代謝に関する試験は実施されなかった」という追記をいたしております。

鶏の経口投与試験では、糞尿中への排泄率は、投与24、48及び72時間後まででそれぞれ投与量の27.3、33.0及び34.6%であった。組織中放射活性は、投与24時間後に肝臓で最高値が見られ、次いで脾臓、心臓、筋胃に分布し、筋肉で最も低かった。申しわけありません。こちらについても6行目と同じように「代謝に関する試験は実施されなかった」と追記すべきかと思うので、こちらについてもよろしく願いいたします。

10行目、残留試験では、1か月間飲水投与終了0日後と書いておりますが、こちらは青山先生より「直後」のほうがよろしいのではないかとということでコメントをいただいております。鶏の小腸から2.5 µg/gが検出されたが、投与終了3日後以降は定量限界（2 µg/g）以下となった。その他の組織では、投与終了0日後の検体を含め、こちらも「直後」に直したいと考えております。いずれの時点においても定量限界以下であった。牛、豚及び鶏を用いた4週間噴霧投与試験では、いずれの組織においても噴霧終了直後、こちらも「直後」に修正をいたしたいと思えます。検体を含め、全て定量限界（肝臓及び小腸2 µg/g、その他1 µg/g）以下でした。

15行目、TAMCAは、*in vitro*遺伝毒性試験のDNA修復試験（Rec-assay）、復帰突然変異試験及び染色体異常試験において陰性であった。*in vitro*遺伝毒性試験の結果は得られなかった。しかしながら、TAMCA以外の四級アンモニウム塩について現在までのところ遺伝毒性がある

との報告はない。以上のことから、TAMCAは生体にとって問題となる遺伝毒性はなく、ADIを設定することは可能であると判断した。

15～20行目までについては、本日の御議論を踏まえ修正をした後に、石川先生、能美先生に御確認をいただきたいと考えております。

21行目、各種毒性試験において、TAMCAの投与により見られた主な毒性影響は、下痢、軟便、体重増加抑制及び摂餌量減少であった。

ラットを用いた慢性毒性試験の結果から、こちらは「発がん性は認められていない」と書いておりますが、こちらについても小川先生からの御意見、本日の御議論もありますので、こちらは削除するかどうか検討いたしたいと思っております。

26行目、マウスを用いた発生毒性試験並びにラットを用いた器官形成期投与試験では、催奇形性は見られなかった。

ラットの糞便及び盲腸内容物を用いた微生物学的試験では、腸内細菌叢に対する影響が見られた。

各種毒性試験の結果から、最も低い用量で見られた影響は、ラットを用いた5週間亜急性毒性試験における一般状態の異常（軟便、下痢等）並びに血液学的及び血液生化学的検査における変化、こちらは白血球数の減少、塩素の減少ですが、NOAELは2.5 mg/kg 体重/日であった。

36行目、動物用医薬品専門調査会は、*in vitro*の遺伝性試験が実施されていないこと、並びに慢性毒性試験及び生殖発生毒性試験が不十分であった一方で、残留試験結果並びに動物用医薬品としての使用方法及び使用上の注意を考慮すると、本動物用医薬品が適切に使用される限りにおいてヒトが食品を通じてTAMCAに暴露される量は限られると考えた。さらに、動物用医薬品として50年以上の使用経験及び海外における第四級アンモニウム塩化合物の評価を総合的に考慮し、安全係数として2を追記することが適当と考えたと記載しております。

こちらで本日の机上配布資料2をごらんいただきたいのですが、本成分を使用した製剤に販売時に添付されて販売される添付資料になります。項目の3パラグラフ目の「用法及び用量」の部分をごらんいただきたいと思っております。使用方法が畜・鶏舎への洗浄もしくは清拭。搾乳機とか孵卵器具の洗浄。4になりますが、豚・鶏体の洗浄のための直接噴霧。乳牛になるのですが、乳房・乳頭の清拭または洗浄。次は種卵になるのですが、種卵の卵殻の洗浄として5分間浸漬という形で、実際に畜体の外用ですとか食品にならない、いわゆる種卵の洗浄用に使われているものでして、経口投与はなく非常に残留は少ないと考えられます。

また、一番下のパラグラフになるのですが、真ん中にその他の注意事項と書かれておりまして、（１）、（２）、（３）、（４）とありまして、こちらにもいわゆる用いた器材を洗浄することとか、消毒後の搾乳器具は牛乳中に薬剤が混入しないように十分に洗浄することですとか、消毒後の乳房・乳頭は牛乳中に薬剤が混入しないように搾乳前によく洗浄することということで注意事項が書かれておりまして、現場でも実際にそういった指導がなされていると聞いております。

こちらを踏まえまして、資料2に戻っていただきまして、27ページの3行目、安全係数として

2を追加することが適当と考えております。

引き続き、4行目から御説明いたします。以上のことから、TAMCAのADIの設定に当たっては、このNOAELの安全係数として2を追加した200を適用し、0.013 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられたと記載しております。

以上より、[モノ, ビス(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)]-アルキルトルエン(TAMCA)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られるということで、今、申し上げました0.013 mg/kg 体重/日を記載したいと考えております。

御説明は以上です。御議論をいただきたいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、最後の食品健康影響評価について議論したいと思います。

26ページの2～9行目までの記述についてです。これは9行目の最後に「代謝に関する試験は実施されなかった」を追加するということです。ここまでは特に問題はなかろうかと思いますが、先生、どうぞ。

○山添委員 大して問題はないと言えば問題はないのですが、文章をよく読んでみると、4～5行目にかけて「比較的速やかに排泄されると考えられた」という文章がありながら、5行目と後ろに「投与24時間後に脾臓で最高値がみられ」とあって矛盾する記述になっています。したがって、ここは例えば、4行目の真ん中辺で「TAMCAを経口投与した場合、わずかに吸収される。」として、以降の「比較的速やかに排泄されると考えられた」を削ってしまったほうがよいような気がします。その辺について御議論をいただければと思います。

○青山座長 どうもありがとうございました。確かに最高がすごく低いレベルであっても、最高は最高なので、こう読んでいくと結構高い値があるのだと、片方では残らないと言っているというので、読者は確かに迷うと思います。そんなに残らないのだということを言うのであれば、今、修正案として提示いただきました4行目「経口投与した場合、わずかに吸収される。」と、おっしゃるとおりかなと思うのですが、先生方はいかがでしょう。このあたりは島田先生、いかがですか。

○島田美樹専門委員 上の2行目にも24時間以内に半分以上が排泄されるということで、吸収されたものの中での5行目、6行目は議論になるかと思うので、今、山添先生が提案されたような形のほうが混乱は少ないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。いかがでしょう。この辺の表現は舞田先生も御同意いただけますか。寺岡先生はいかがですか。このあたりはよろしいでしょうか。

○寺岡専門委員 先ほどの最初の動態のところで、24時間で半分、72時間でたしか70%程度排泄されるということだったと思うので、それだけを見ても、もともと低いレベルだからそうなのかもしれませんが、そんなに速やかという感じがわかりづらいのですが、少なくとも最終的なまとめで一般の方も見るということを考えると誤解が少ないほうがよいと思うので、山添先生の御意見に賛成します。

○青山座長 ありがとうございます。では、ここの部分はそのように修正したいと思います。

鶏のほうはもっと排泄率が高いということがわかりやすく、24、48、72でそれぞれ27.3、33.0、34.6ということは、足し算をすれば95%くらいは72時間までに出ていくのだということはわかると思います。

10行目以降、ここから14行目までのパラグラフですが、ここは投与終了0日後というのは読みづらいので、投与終了直後と表現していただけたらどうかと思います。それ以外はいずれもほぼ定量限界以下であったということが明瞭にわかると思いますが、ここまでよろしゅうございましょうか。

15行目から、この表現は先ほど、遺伝毒性のところで議論をいたしましたので、その修文案に沿って少し文章を修正させていただきたいと思うのですが、基本的にはヒトにとって問題となる遺伝毒性はないので、ADIを設定することはできると判断したという結論にしたいと思います。この部分について、座長がお預かりして後ほど修文案をお示しするとは言え、何かそこに盛り込むべきコメント等がございましたら、この場でお伺いいたしますが、いかがでしょうか。能美先生、何か。

○能美専門委員 文章は後で直していただけるということですが、16行目の「*in vivo*遺伝毒性試験の結果は得られなかった」というのは、試験をしたのだが、そういうような結果が出てこなかったというような形になってしまうので、報告は得られていないが、という形にして、その後ろの「TAMCA以外の四級アンモニウム塩について現在のところ遺伝毒性があるとの報告はない」という形で一つの文章にまとめられてもよいのではないかと思います。報告は得られていないが、何々以外のという形にされてはと思います。

結局、*in vivo*の試験結果がなかったのだが、最終的には生体にとって遺伝毒性の懸念がないと判断したという根拠として、ここには、この物質以外の四級アンモニウム塩について遺伝毒性があるとの報告はないということです、少し弱いところです。四級アンモニウムはどれくらいの物質が調べられているのかというと、恐らく石川先生のお話ですと一つで、それも多分恐らくAmesをやったが、陰性だったとか、それぐらいの報告しかないので、これを根拠にして*in vivo*の試験はもうなくてもよいでしょうというのは少し弱いというのが懸念です。したがって、本当であれば、作用機構としてタンパクを標的にしているとか、そういうことが何らかの形で盛り込めればと思います。

細かいことですが、20行目で「生体にとって問題となる遺伝毒性はなく」という、と判断したということなので、結論自体はよいと思うのですが、ワンクッションを置いて遺伝毒性の懸念はなくとか、少しクッションを入れてもよいのかなと思います。それは*in vivo*の試験データがないし、なくても*in vitro*の試験結果のみでこういうふう判断したというのはなぜなのだとされたときの根拠もそんなに類似物質がたくさんあって、それは全て*in vitro*や*in vivo*で陰性なのだというほど強いデータがあるわけではないということで、どちらかと言うと、むしろ構造や作用機構、これまでの使用実績に基づいて判断しているというのが大きな根拠だと思いますので、遺伝毒性の懸念はなくというくらいに一つワンクッションを置いてもよいのかなと思います。具体的な文言については座長預かりということでしたので、相談させていただけれ

ばと思います。以上です。

○青山座長 ありがとうございます。事務局、石川先生がくださった本日の配布資料のボックスの中に、今、能美先生が御指摘くださったような作用機序が細胞膜のタンパク質変性だということであるとか、核への移行は想定しにくいので遺伝毒性が示すとは考えにくいとか、あるいは医療現場で使用されているとか、大体御指摘をいただいた部分がありますので、これをもとに少し文章をもんで、後ほど先生方に御確認をいただくということでよろしく願いいたします。ここまではそういうことでよろしゅうございましょうか。

次に23～24行目です。この「発がん性は認められていない」という表現です。ここもさきの議論で表現について、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会としてはどうとるかというのはほぼ議論できたと思いますので、私は「発がん性は認められていない」と言い切るのは若干心配なのですが、少し修文案を座長が預かってお示しするというのでいかがかと思うのですが、あるいは吉田委員から何かございますか。

○吉田委員 青山先生は毎回お手数ですが、よろしくお願いします。ただ、長期で言えるなり、短期でも言えているのが盲腸の膨満など消化管への影響で、例えば、そのほかの肝臓ですとか腎臓ですとか、臓器あるいは炎症反応を持続的に出すような影響はどうもざっくり全体の毒性試験からは認められておりませんので、もし必要であれば、その前にもそこを一言書いておくべきなのかもしれませんし、そのあたりは座長にまたお手数をかけますが、専門の先生方におかれてもよろしく願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。では、ここにつきましては、後ほど修文案をお示したいと思います。

26行目からです。ここは、生殖発生毒性試験の結果について催奇形性はなかったということで構わないと思います。

そうすると、これまでの議論から何を根拠にADIを設定するかという30行目からの記述に行けると思います。得られた毒性試験の中でNOAELが最も低かったのは、ラットの5週間亜急性毒性試験であって値は2.5 mgでありましたという、33行目までの記述はよろしゅうございましょうか。

36行目からの記述を具体的に議論する前に、安全係数として2を追加するということについて、先生方の合意を得たいと思います。ここに書きましたとおりで、少しデータが古い、あるいは不十分な部分があるので、通常的安全係数100のみでは若干の懸念があるということで、2を御提案申し上げます。少し足りない部分はあるものの、先ほどから議論がありますように、既に動物用医薬品として50年以上の使用経験があることでありますとか、使用実態を御理解いただければ、動物への経口投与あるいは注射投与というものがございませんで、残留の可能性が極めて低い。机上配布資料にあるとおり、今、言ったような使い方を使用者である畜産業者の皆さんが守ってくだされば、懸念は非常に低いということで、データの不足があるからと言って、例えば、追加的安全係数を10にするとか5にするとか、そこまでは必要なかろうというような根拠でもって、2でいかがかという御提案であります。先生方の率直な御意見を伺いたい

と思います。いかがでしょう。2でないほうがよいという御意見があれば、ぜひ伺いたします。

先生方はうなずいておられますので、追加は2とさせていただくということで合意が形成できたと考えて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、追加の安全係数は2とするということで、文章は少しだけもんだらどうかと思います。そうであれば、36行目からの記述は一生懸命に考えてくださっているのですが、後ろにつながると少し長いので、例えばですが、座長が考えたものを挙げます。

36行目から、動物用医薬品専門調査会では、*in vivo*の遺伝毒性試験が実施されておらず、慢性毒性及び生殖発生毒性試験の評価もやや不十分であったが、残留試験結果並びに以下ずっと行って、暴露される量は限られると考えたというふうに、その頭の部分を簡略化したらどうかと思っております。ここにつきまして、安全係数2で同意いただけましたので、具体的文言は座長がお預かりして、後に先生方に御確認をさせていただくことにしたいのですが、御了解をいただけますでしょうか。ありがとうございます。

○舞田専門委員 細かいことですが、2行目の「使用経験」という言葉です。使用経験だと行為の主体が使用者ということになってしまうので、これは使用実績というぐらいの言葉に修正したほうがよろしいと思います。

○青山座長 では、座長案をお示しするときに、この文言も修正させていただきます。ありがとうございます。その他はよろしいですか。

では、4行目からですが、TAMCAのADIの設定に当たっては、このNOAELに安全係数として2を追加した200を適用し、0.013 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられたと、このように結論したいと思います。では、これで合意いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、これまでの審議をもとに、[モノ、ビス (塩化トリメチルアンモニウムメチレン)]ーアルキルトルエンに係る評価をまとめたいと思います。幾つかの確認事項と報告書の文言に修正はございますが、[モノ、ビス (塩化トリメチルアンモニウムメチレン)]ーアルキルトルエンに係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、[モノ、ビス (塩化トリメチルアンモニウムメチレン)]ーアルキルトルエンの食品健康影響評価については、ADIとして0.013 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をもとにして報告書を取りまとめたいと思います。

各専門委員におかれましては、後ほど御確認事項あるいは御意見をお伺いすることになりますので、どうぞよろしく御対応をいただけますようお願いいたします。事務局はこの結論に沿っての作業をお願いいたします。

○一ノ瀬係長 わかりました。本日御意見をいただいた内容について、座長及び御担当の専門委員に御相談させていただきながら、事務局で内容を修正し、各委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。本案については委員会に報告後、意見・

情報の募集の手続をいたします。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いたしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

引き続き、議事（２）の「その他」に入りたいと思います。事務局から何かございますか。

○大倉課長補佐 本日もどうもありがとうございました。その他は特にございません。

次回の調査会は７月20日木曜日の午後を予定しております。議題等につきましては改めて御連絡を差し上げますので、引き続きどうぞよろしくお願いいたします。以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

これで本日の議事は全て終了いたしました。以上をもちまして閉会としたいと思います。

（了）