

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第217回) 議事録

1. 日時 平成30年8月22日（水） 14:00～15:56

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（ゲンチアナバイオレット）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)

青山専門委員、石川専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、島田章則専門委員、
須永専門委員、能美専門委員、宮田専門委員、吉田専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

川西委員、山本委員、吉田緑委員

(事務局)

小平事務局次長、中山評価第一課長、吉岡評価第二課長、大倉課長補佐、
大谷評価専門職、西川係員、橋爪技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成30年8月21日現在）

資料2 (案) 動物用医薬品評価書「ゲンチアナバイオレット」

参考1 「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」について

参考1-1 「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（プレドニゾロン）

参考1-2 「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（デキサメタゾン）

参考1-3 「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（デルタメトリン及びトラロメトリン）

参考1-4 「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（フルバリネート）

参考1-5 「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（メチルプレドニゾロン）

参考資料

6. 議事内容

○青山座長 定刻になりましたので、ただいまから第217回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、青木専門委員、島田美樹専門委員、下地専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、舞田専門委員の6名が御欠席ですので、10名の専門委員で議事を進めたいと思います。

その前に、食品安全委員会の委員におかれましては、山本委員を除く6名が、この6月末で3年間の任期が満了となったということで、7月1日付で新任の委員3名を含めて6名が任命されたと伺っております。事務局から委員の先生方の御紹介をお願いしますか。

○大倉課長補佐 再任をされました、吉田緑委員でございます。

○吉田緑委員 吉田でございます。引き続きよろしく願いいたします。

○大倉課長補佐 新たに委員に就任された、川西委員でございます。

○川西委員 川西でございます。いささかくたびれていますが、新人ですのでよろしくお願い致します。

○大倉課長補佐 このほか佐藤委員、堀口委員が再任され、香西委員と吉田充委員が新たに就任いたしました。佐藤委員は委員長としても再任されております。なお、委員長代理には山本委員が指名されております。

また、7月31日付で事務局の人事異動がございましたので御紹介いたします。

評価第一課長として、吉田にかわりまして中山が着任しております。

○中山評価第一課長 中山です。どうぞよろしくお願い致します。

○青山座長 どうもありがとうございました。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に第217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、こちらをご覧くださいと思います。

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、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御報告ください。

○大倉課長補佐 それでは、議事の確認をさせていただきます。

本日の議事は、ゲンチアナバイオレットに係る食品健康影響評価とその他でございます。資料の確認をお願いいたします。

本日の議事次第、委員名簿、座席表の二枚紙。

資料1と2は議事次第の裏面に記載をされておりです。

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机の上に置かせていただいております。

クリップどめの資料で参考1と参考1-1から1-5まで、「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」についてなどの資料を御用意させていただいております。

不足の資料等ございましたら事務局にお知らせいただければと思います。

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

以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

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

では早速、本日の議題に入りたいと思います。議題1の動物用医薬品（ゲンチアナバイオレット）に係る食品健康影響評価です。事務局から説明をお願いいたします。

○大谷評価専門職 それでは、資料2の3ページをお開きください。審議の経緯になります。

ゲンチアナバイオレット（GV）は、本年8月8日に厚生労働省から残留基準値設定に係る食品健康影響評価の要請がなされました。

まず評価対象物質の概要から遺伝毒性試験まで御説明いたします。

5ページ、5行目に有効成分の一般名を記載しています。今回の申請ではゲンチアナバイオレットという名称で来ておりますが、そのほかにメチルロザニリン塩化物ですとか、クリスタルバイオレットのような名称で呼ばれることもあります。

27行目から使用目的及び使用状況となります。GVは、トリフェニルメタン色素であり、抗細菌性、抗真菌性及び駆虫作用を有します。海外では動物用医薬品として魚類の真菌症薬や寄生虫駆除剤、家畜の皮膚や眼の感染症治療薬などとして用いられている国がある一方で、使用の承認又は登録を取り下げた国もあるという状況になっています。アメリカやオーストラリアでは動物に対する使用が認められていません。また、ヒトの染毛剤や腸管内寄生虫症、局所真菌症の治療薬などとして用いられています。国内では動物用医薬品としては承認されていませんが、ヒトでは口腔内の消毒・殺菌を目的とした一般用医薬品、うがい薬などとして使用されています。

7ページからは、安全性に係る知見の概要です。代謝物、分解物の略称については35ページの別紙1に記載をしています。左側がGVで、未変化体、その下には代謝物として1b、1c、1dがあります。右側がGVの代謝物でロイコ体のロイコゲンチアナバイオレット（LGV）で、代謝物として1fがあります。

7ページに戻って、5行目から薬物動態試験となっています。

まず(1)マウスを用いた強制経口投与の薬物動態試験が行われています。マウスに標識GVを12時間間隔で7日間、強制経口投与をしたところ、表1のような結果が出されております。ご覧いただくと、糞から65～67%程度排泄され、その次に高いものは雌の脂肪、雄の肝臓の順となっています。

(2)もマウスを用いた薬物動態試験で、投与経路は不明ではありますが、組織及び糞中の代謝物を測定したところ、組織中の主要代謝物はLGV、糞中からは未変化体が主に検出されました。

26行目から、こちらはラットで(1)のマウスの試験と同じような試験が実施されております。

して、ラットに標識GVを経口投与したという試験です。

8ページに表2にまとめられておりまして、こちらでもマウスと同じ傾向が見られまして、糞からは65～73%程度排泄され、雌の脂肪が次いで高く、その次に雄の肝臓が高いというふうになっております。なお、こちらの表の題名の単位に誤りがありまして、mg/mLと書いてあるのですが、正しくはmg/Lです。

10行目から(4)の薬物動態試験で、こちらはラットに対して強制経口投与をするという試験になります。糞中の代謝物を測定したところ、抽出物中の放射活性の67%がLGVでした。

15行目から追加試験が実施されておりまして、こちらではマウスと同じく組織中からはLGVが多く検出され、糞中からは未変化体が検出されました。

22行目からラットに対して強制経口投与をする試験がまた別途行われておりまして、肝臓及び脂肪での消失半減期は雄では約14時間程度、雌では17時間から18時間程度でした。

9ページ、表4にラットにおけるGVの単回経口投与後の排泄率という表を書いています。下のボックスに書いてあるとおり、JECFAのレポートでは μCi 等量の表になっているのですが、こちらについては事務局でパーセントに換算をしています。この表について評価に用いる表として適切かどうか、あるいは必要かどうかについて御確認を後ほどお願いいたします。

7行目からまた別の薬物動態試験について整理をしています。ラットに標識GVを単回強制経口投与したところ、胆汁中から放射活性が確認されました。

(5)及び(6)の薬物動態試験の結果から、試験者らはGVはほかのトリフェニルメタン色素に比べて広く体内に吸収されると考えたということです。また、LGVについては嫌気的条件下では腸内細菌によって生成され、吸収後、脂肪に蓄積すると思ったということです。

10ページ、*in vitro*の代謝試験も実施されています。まずは①の細菌を用いた試験になります。ヒト、ラット、鶏の腸内細菌叢、ヒトの糞便、消化管内の代表的な嫌気性菌を試料として代謝試験が好気的あるいは嫌気的条件下で行われました。全ての培養でGVはLGVへと還元されました。通性嫌気性菌である *Escherichia coli* 及び *Salmonella typhimurium* は、嫌気性又は好気性条件下においてはほとんど還元しませんでした。

②の真菌の試験ですが、こちらでは白色腐朽菌のリグニン分解やアスペルギルスによる脱色について整理されていますが、こちらについてはボックスに書いてあるとおり、新規の試験を評価書に記載する必要があるかどうかご確認をお願いいたします。

25行目から肝由来ミクロソームについて記載しています。マウス、ラット、ハムスターなどの肝由来ミクロソームを用いて *in vitro* の代謝試験が実施されています。GVは脱メチル化され、代謝物の1bから1dが検出されました。マウスのミクロソームではほかの動物種に比べて脱メチル化代謝物の生成が少なく、また、モルモットでは代謝物の1cが少なく1dがより多いなどの種差が見られています。

次のページにまいりまして、脱メチル化には性差はありませんでした。なお、LGVについては言及されていません。

12行目から残留試験になります。鶏に対して標識GVを単回混餌投与したところ、血中の消失半減期は1.43～1.68時間でした。鶏卵中の放射活性は144時間以上では検出可能ではあるが

低く、456時間後では一つの鶏卵を除いて不検出でした。

14ページ、15行目から大西洋さけを対象にした残留試験が実施されています。大西洋さけに5時間浸漬投与を行ったところ、投与直後のGV濃度は0.1 mg/kg未満、24時間後の濃度は0.01 µg/kg未満でした。GVは、ばく露後24時間以内にLGVに代謝されました。投与1日後のLGV及びGV濃度は、それぞれ134、2.4 µg/kg、投与14日後ではGVはLOD未満でしたが、LGVは検査期間中検出され、投与後91日目でも8 µg/kgでした。

11行目からは、なまずを用いた試験です。なまずに1時間浸漬投与したところ、GVは急速にLGVに還元され、ばく露終了2時間後の筋肉中のLGV濃度は17 µg/kg、79日後には3 µg/kgとなりました。

16ページにまいりまして遺伝毒性試験です。表12に試験結果を整理しています。*in vitro*のAmes試験は、*S. typhimurium*を用いた試験はほとんど陰性ですが、*E. coli*を用いた試験では陽性の結果が出ています。

その他の*in vitro*の試験として、DNA修復試験、細胞毒性試験、染色体切断試験、染色分体切断試験、染色体損傷試験、リンパ球DNA損傷試験でも陽性という結果が出ています。*in vivo*の試験は全て陰性でした。

18ページに遺伝毒性のまとめを整理しています。*in vitro*では*S. typhimurium*を用いる復帰突然変異試験の多くでは陰性であったが、*E. coli*を用いた全ての復帰突然変異試験とDNA修復試験、哺乳類細胞の染色体に対する損傷試験で陽性であった。*in vivo*のマウス骨髄に対するDNA損傷試験は陰性であった。GVは、*in vitro*ではDNA損傷性、突然変異誘発性を示し、その*in vivo*における作用を否定する十分な報告がないことから、専門調査会は生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性は否定できないと判断したとしています。

説明は以上となります。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、いつものように順に見ていきたいと思います。

5ページにお戻りください。化合物についての情報が6ページにかけて記載されております。6ページの記載の一部を石川専門委員が少し修正くださいましたが、5ページ、6ページの記載はこれで先生方よろしゅうございましょうか。

では、7ページに行って安全性に係る知見の概要で、まずは5行目からの薬物動態試験です。これにつきましては一つ目がマウスの強制経口、12時間間隔で7日間飲水投与したという試験がございまして、このようなデータが出ております。その後、マウスの投与経路不明のもので代謝物についての若干の情報が記載されてございまして、26行目（3）からは薬物動態試験でラット、8ページに移って同じくラットの試験が二つ続いております。

これにつきましてはデータが9ページに載ってございまして、特にここまでのところでは9ページの4行目に表4がございまして、これはラットにおける¹⁴C標識GV単回経口投与後の排泄率ということで、事務局はJECFAの評価書のTable 2をもとに事務局で算出したデータということで、このデータをここに付けることについて先生方の御意見を伺いたいということでもあります。

まず薬物動態全体について宮田先生、このあたりの記載ぶりや特徴について簡単に御説明い

ただいでよろしいでしょうか。

○宮田専門委員 最初、単位の問題なのですが、表2も表1と同じようにmLはミリが要らないですね。

表4につきましては有効数字も直していただいていますし、計算した表で結構だと思います。

代謝物のところで(2)薬物動態試験、35ページの別紙1ですぐ見られるような感じで中に入れたほうがわかりやすいかなと思いましたのと、別紙1のGVのところはR₁~R₄が抜けていますので、それを入れておいてもらえればと思います。記載について気づいたのはそんなところでは。

○青山座長 35ページが二つありますね。正しくは別表は36ページですね。まずページ数を修正していただいて、今、御指摘いただいた部分、R体のところを少し修正ということで、表4は宮田先生からはつけておく値打ちがあるのではないかという御意見をいただきましたが、先生方がいかがでしょう。この表はこのまま残しておくということでよろしゅうございましょうか。もし残しておくことでしたら、表4に脚注を付してJECFA、どこどこから、評価書から算出というような脚注をつけたらどうかと思うのですが、いかがでしょう。では、この表は残すということできたいと思います。

どうぞ。

○石塚専門委員 確認なのですが、7ページの(2)は投与経路が不明でマウスの詳細も不明なのですが、これはこのまま残して扱う方向でよろしかったでしょうか。

○青山座長 事務局、何かございますか。

○大倉課長補佐 投与経路不明で詳細も不明なのですが、代謝物の情報も載っているということで参考資料という形にしておいたほうがよろしければ、そうさせていただきます。

○青山座長 この情報は出しておいてよかろうということですが、特に例えばADIや毒性の議論をこれに基づいてすることには多分ならないと思いますので、このままでも、あるいは参考資料でもどちらでもよろしいかと思うのですが、参考資料のほうがよろしいですか。

○石塚専門委員 ADIにもかかわらないのは明白というか、わかっているので、もしこのままではければ念のための確認でした。

○青山座長 ありがとうございます。

ではどういたしましょう。もし支障があるようでしたら参考資料にしても構わないと思うのですが、特段、御確認ということであればこのままでいきたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。ありがとうございます。

それから、細かいことで恐縮です。8ページの(4)と(5)で11行目と23行目ラット(F344)は間違いはないのですが、これは近交系なのだけでも系統名ですよね。ほかの部分だとSD系なんて書いてあるのですが、どうしますか。統一しますか。

○大倉課長補佐 7ページの27行目など「系」をつけさせていただきます。ありがとうございます。

○青山座長 では、一応記載は統一するというので、系統名の後ろには「系」をつけるということできたいと思います。

それから、先ほど宮田専門委員から御指摘いただいたとおりで、表1も表2も同様にmg/mLのミリを取る。本文中の括弧で書いてある部分と表の単位修正で四角で囲って黄色い色がついている部分は消えるのですかね。わかりました。ではその部分だけ修正をお願いいたします。

10ページ、*in vitro*の代謝試験については島田美樹先生に御修正いただいています。石川先生にも文章に手を入れていただきました。

10ページの15行目、真菌での代謝に関する記述ですが、私は有用な情報なので残したらというふうにお返事いたしました。下地先生と島田先生から不要ではないかという御意見がございまして、特に私もこだわりが強いわけではないのですが、先生方いかがでしょうか。宮田先生、どうぞ。

○宮田専門委員 私の意見で言うと、記載は必要ではないなと思ったのです。というのはマイクロソームのところ脱メチル化体ができています。なのでどちらかというところのほうメインになるのかなということもありますし、真菌がメジャーな菌ではないということを考えて、なくてもよいのかなと個人的には考えました。

○青山座長 どうもありがとうございます。

私はこだわりませんので、そのような御意見が強いようでしたら削除でも構わないと思うのですが、いかがでしょうか。では削除ということにいたしましょうか。せっかく入れていただきましたが、15～22行については丸ごとこの記載を削除としたいと思います。宮田先生の御指摘のとおりで、肝由来のマイクロソームでも様々な情報が出ておりますので、殊更ターゲット生物ではあるのですが、真菌の記載は不要という判断をしたいと思います。

11～12ページにかけては鶏の残留試験のデータが出ております。いずれの先生からもこれについてはコメントいただいておりませんので、この情報はそのまま残す、修正なしということでいきたいと思います。

○吉田専門委員 教えていただきたいのですが、11ページの(1)残留試験の16行目、17行目で144時間と456時間という二つのポイントが出てくるのですが、表5のポイントとは違って、もとの文献を見るともう一個、別の表があるようなのですが、ここの整合性はどうされますか。一見、数字が違っているように見えてしまうのですが。

○青山座長 どうもありがとうございます。事務局、問題点を確認できましたでしょうか。本文中には144時間以上で云々や、456時間後とあるのですが、表にはそういうタイムポイントが出ていないので、若干、違和感を覚えるということかと思うのですが。

○大倉課長補佐 後程、元の文献を確認して、表を追記するなりして、改めて御確認いただきたいと思います。ありがとうございます。

○青山座長 御指摘ありがとうございました。ここは事務局で改めて表5を確認させていただきます。

表6は大丈夫ですかね。

○石塚専門委員 細かいのですが、表6の単位はequivalentはつかないですか。

○青山座長 事務局、直感的には放射活性なのでequivalentが確かに要るような気がします。これもあわせて確認いただけますか。御指摘ありがとうございます。

そのほかこのあたりで御意見ございますか。

では、残留につきましてはその後、魚類の残留の部分もございいますが、ここを舞田専門委員、本日御欠席ですが、修文をいただいております。このあたりで先生方、何か御指摘あるいは御疑問に感じられるところはございますか。よろしゅうございますか。

では、引き続いて16ページの遺伝毒性に移りたいと思います。ここにつきましては先生方、表を見ていただくとお気づきのように、*E. coli*を使った実験で陽性が数箇所出ております。この内容をまとめるとここに記載したようなことになってはいますが、遺伝毒性についてまたいつものように能美先生と石川先生から一言、よろしいでしょうか。

○能美専門委員 16ページの表12にまとめられていますように、*in vitro*のバクテリアを使った試験はサルモネラではTA97や104という株で陽性が出ていますが、それ以外は陰性。これは非常に毒性が強いというのがありまして、用量を見ていただきますと一部を除いて非常に低い用量までしか試験ができていない。これは特にサルモネラですと膜の透過性が高くなるような工夫がされていますので、色素がバクテリアの体の中に入って死んでしまうので、その変異原性がうまく出てこないということだろうと思います。

一方、大腸菌のほうですと17ページの冒頭にありますように、陽性の結果が得られていて、これは一つにはそういう膜の加工が大腸菌のほうはされていませんので、そういう点もあるのかなと思います。*in vitro*の試験でDNA修復試験は陽性ということで、DNAに対する損傷性があるのだろうということです。あと、染色体レベルでのDNA損傷、チャイニーズハムスターの細胞ですとかヒトのリンパ末梢血などを使った試験では、陽性が多いということです。

一方、*in vivo*ですが、鶏胚の試験というのは余り聞いたことがないのですが、それ以外にマウスの骨髄を使った染色体損傷試験が行われていて、いずれも陰性という結果になっています。

ですので結論としてはなかなか難しい物質でありまして、*in vitro*の染色体異常が陽性だけでも、*in vivo*では小核試験で陰性ですという形で陽性の結果を打ち消すのはよくあるパターンなのですが、この場合ですと大腸菌と一部のサルモネラで”point mutation”が出ていまして、DNAと何らかの形でかかわる、相互作用するような物質ではあるだろうと推測されるわけです。

一方、*in vivo*の試験は鶏胚の試験というのは除いてマウスレベルで二つ行われているのですが、これが*in vitro*でのDNA損傷作用を打ち消すといえますか、否定するのに十分かというところ、なかなかそこは難しいところでもあります。医薬品の不純物などですと大腸菌やサルモネラなどで陽性という結果が出て、*in vitro*であってもDNAに反応するという結果が出た場合には、打ち消す場合にはtransgenicの試験などを行って”point mutation”が起きないことを明らかにしなさいというガイダンスがありまして、そういう点から見ると今回、得られている*in vivo*の二種類のマウスの陰性結果は、*in vitro*の結果を打ち消すのには不十分ではないかと考えました。

結論としまして18ページの12行目から14行目にかけてですが、*in vitro*ではDNA損傷性、突然変異誘発性を示すのですが、*in vivo*における作用を否定するのに十分な報告がないことから、生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性を否定できないと結論しました。

また、これ以外に、ここには書いていないのですが、後のほうで出てくるとは思いますが、この物質はマラカイトグリーンという物質とよく似ておりまして、これから多分事務局のほう

で説明されると思うのですが、33ページに赤い字が出ていまして、LGVについては発がん性の判断に必要な情報は不十分ではあるものの、構造がマラカイトグリーンに類似しているというふうに書いてありまして、マラカイトグリーンという物質も還元されてロイコマラカイトグリーンになるのですが、このロイコマラカイトグリーンはマウスの肝臓に発がん性を示して、かつ、マウスの肝臓でtransgenic assayを行うと陽性になるという、いわゆる遺伝毒性発がん物質と判断されているのです。しかし、サルモネラなどのアッセイでは陰性という結果が出ていまして、マウスの小核試験でもロイコマラカイトグリーンは陰性という結果が出ていて、判断が難しい物質なのです。したがって、この物質についてもそれと似ていて、定型的な形で*in vitro*も*in vivo*も陽性や、*in vitro*も*in vivo*も陰性など、あるいは*in vitro*は染色体のみが陽性で*in vivo*は陰性だとか、そのようなパターンには当てはまらない物質だと思います。

私の結論としては、先ほど来、申し上げていますように、18ページの12~14行目にあるように*in vitro*での陽性結果を打ち消すのに十分な報告がないので、遺伝毒性の懸念を否定することはできないと考えました。

以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

必ずしも評価書に記載のない部分も含めて背景を御説明いただけたいと思います。

石川先生、何か補足はございますか。

○石川専門委員 今、詳細に能美先生から御説明いただいたとおりで、同意いたします。追加で物質の特性を少しだけ私の考えをお伝えしようかと思っております。

一つはサルモネラで先ほどTA104という菌株で陽性だということですが、以前もほかの剤で102という菌が出てきたことがあります。そちらは活性酸素を発生するような物質の場合に陽性を確認することができる菌ということで、関係してくる場所としてちょうど11ページの3行目から、私が修文させていただいたところなのですが、この物質がNADPH添加時にラジカルを出しているという結果が報告されております。したがって、活性酸素に類似した物質がもしかしたら関係をして、先ほどの104は+S9で陽性となっているかもしれないということです。

あともう一つ、LGVの話ですが、大きくロイコ体とそうでないGVで様々に変わってくるという原因が、後の構造式を見ていただくと、GVは4級アンモニウムのN⁺の構造があって水に溶けやすく生体内ではプラスのイオンとなっているわけですが、LGVに還元されますと脂溶性と思われる構造です。そういうところで膜への透過性などそういうものも変わってくるかなと。複雑になる原因はその辺も関係があるかなと思ってこの構造を見ておりました。

遺伝毒性の結論としては、先ほど能美先生がまとめていただいたとおりです。

以上です。

○青山座長 ありがとうございました。

先生方、大体背景というか特徴が御理解いただけましたか。このようなことから18ページの12行目から、我々としては13行目以降、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性を否定できないと判断したという表現をさせていただくことを提案しておりますが、いかがでしょうか。このような表現でよろしゅうございませう

か。ありがとうございます。御同意いただけたものと判断いたします。

それでは、引き続き事務局から御説明をお願いいたします。

○大谷評価専門職 それでは、食品健康影響評価の手前まで御説明いたします。

19ページ、急性毒性試験について表13にまとめています。投与量が不明であったり、腹腔内投与であったりして、参考資料としている試験が多いのですが、一番少ない用量のLD₅₀は、下から三つ目の、ネコに対して経口投与した試験のALD 100~150です。

20ページ、亜急性毒性試験です。試験の詳細が不明であることから、(1)も(2)もいずれも参考資料としていますが、ラットとイヌでそれぞれ90日間亜急性毒性試験を実施したところ、いずれも投与に関連した明らかな影響は認められなかったということです。

その下から慢性毒性及び発がん性試験となっています。21ページから(1)として、マウスを用いた24か月間慢性毒性及び発がん性試験となっています。当初はオリジナルの文献がないことから、参考資料と記載していたのですが、後日、文献を入手いたしまして、評価に必要な情報が十分だろうということで参考資料という部分は削除しています。

マウスに対して24時間混餌投与を0、100、300又は600 mg/kg 飼料、雌雄で換算しますと雄では0、10.7~14.3、32.1~35.7又は64.3 mg/kg 体重/日相当、雌では0、14.3、35.7~39.3又は71.4 mg/kg 体重/日相当を混餌投与したという試験です。

表14に結果がまとめられていますが、雌で最小用量で死亡率の高値、脾臓の赤血球産生亢進、卵巣萎縮が見られ、LOAELは14.3 mg/kg 体重/日となっています。

表15には腫瘍性病変の発生数及び発生率を記載しています。こちらをご覧くださいますと、肝腫瘍、A型細網細胞肉腫の有意な増加が見られたということで、結論としては発がん性を示唆するものと判断したとしています。

5行目から、ラットを用いた24か月間慢性毒性及び発がん性試験が実施されています。ラットに対して0、100、300又は600 mg/kgを80日間以上混餌投与した雌雄から生まれたF1世代ラット、こちらに親動物と同様量のGVを24か月間混餌投与したという試験になっています。雌雄のそれぞれの投与量は換算値として雄で0、30、80、160 mg/kg 体重/日相当。雌で0、40、100、200 mg/kg 体重/日相当となっています。

結果は23ページの表16にまとめられています。

24ページのボックス内の参考の表に、詳細が書かれています。雌雄のいずれも最小用量で肝臓に混合型変異細胞巣と再生性病変が見られています。投与量100 mg/kg 飼料は雄で30 mg/kg 体重/日、雌で40 mg/kg 体重/日となりますので、この試験のLOAELは雄の30 mg/kg 体重/日となります。

25ページには腫瘍性病変について整理をしています。肝細胞腺腫、甲状腺のろ胞細胞腺癌で有意な増加が見られたということで、こちらの試験についても発がん性を示唆するものと判断したというふうに結論をつけています。

本文に戻って23ページの3行目から6行目にかけて、JECFAのレポートでは補足的な知見として、LGVがラットで発がん性を示す情報があることが報告されているが、その発がん性については情報が得られなかったということを述べているのですが、こちらのパラグラフについて

は、直接このラットの試験と関係あるものではないということですので、25ページの5～9行目、(3) その他の知見ということで、このような形で移動させていただければと思っています。

引き続き、その下から生殖発生毒性の試験となっています。生殖発生毒性の関係の試験は(1) から(3) まで三つの試験があり、こちらについてもJECFAのレポートのみを情報源として記載していましたが、試験に関するある程度のデータが得られているので、こちらは参考資料を外してもよいかご検討をお願いします。青山座長からは、評価に必要な情報は足りていると思われるので、参考資料としなくてもよいのではないかとコメントをいただいています。

26ページ、2行目からラットを用いた3世代繁殖試験です。ラットに対して80日間、0、100、300又は600 mg/kg 飼料、こちらは0、5、15又は30 mg/kg 体重/日相当を混餌投与するという試験です。

結果は27ページ、表18に整理してしまして、親動物では最高用量で低体重が見られたということで、親動物の一般毒性に対するNOAELは15 mg/kg 体重/日、児動物では全ての用量で腎皮質及び尿細管の限局性拡張、胸腺の壊死及び投与量と「正相関性」ではなく「逆相関性」の赤脾髄の造血細胞の増殖が見られたので、児動物についてはLOAELは5 mg/kg 体重/日となります。なお、繁殖の影響は見られなかったので、繁殖の毒性についてはNOAELは最高用量の30 mg/kg 体重/日という記載をしています。

9行目からラットを用いた発生毒性試験の試験も実施されています。妊娠ラットに対してGVを妊娠6～15日まで強制経口投与、用量は0、2.5、5、10 mg/kg 体重/日を投与したという試験です。

29ページの表19にその結果がまとめられています。母動物では5 mg/kg 体重/日以上投与群から増体重量の減少、喘鳴、沈滞、衰弱、下痢、流涙、立毛などが見られたのでNOAELは2.5 mg/kg 体重/日、胎児では最高用量で尿管拡張、腎盂拡張及び短肋骨が見られたのでNOAELは5 mg/kg 体重/日としています。

4行目からウサギを用いた発生毒性試験となっていて、妊娠ウサギに妊娠6から19日までGVを強制経口投与、こちらの用量は0、0.5、1又は2 mg/kg 体重/日を投与した試験を行ったところ、表20のような結果になってしまして、全ての投与量で母動物では死亡率の上昇、体重増加抑制、喘鳴、下痢、うっ血などが見られたということでLOAELは0.5 mg/kg 体重/日、児動物でも全投与量で体重低下が見られたということでLOAELは0.5 mg/kg 体重/日となっています。

9行目からその他の試験ということでまとめられています。ラットの肝由来ミトコンドリア標本試験では、GVは酸化的リン酸化の脱共役剤であり、GVのフリーラジカル代謝物は、GVの作用機序に関与しないことが示されている。また、シャーガス病の病原体である *T. cruzi* のミトコンドリアの酸化的リン酸化を脱共役すると報告されているということです。

また、シャーガス病を防ぐためにGVを投与したヒトの血液を輸血された場合、レシピエントに作用しないことが観察されているということです。哺乳動物の肝臓での代謝的脱メチル化又はミトコンドリアへのGVの親和性の種差は、酸化的リン酸化の脱共役作用への感受性の差であることが示唆されているという報告もあります。

生体外でGVは線維芽細胞の酸素消費、たんぱく質及びRNA合成を抑制すること、それから、細胞内へのアミノ酸の取り込みを抑制し、*T. cruzi*のたんぱく質合成を抑制したという報告もあります。

また、GVはリポ多糖、ペプチドグリカン、DNAとの相互作用によって透過性を誘導することにより、細胞膜やミトコンドリア膜を損傷させることによって、細胞レベルでの電子輸送機構に干渉して細菌や菌類に毒性作用を示すということです。

なお、マラカイトグリーンのような多くのトリフェニルメタン色素は、ヒトのグルタチオンS-転移酵素を抑制することが知られていますが、GVはこれらの酵素の弱い抑制剤でしかないという報告もあります。

31ページからヒトにおける知見を整理していきまして、GVを投与された患者の約3分の1で消化管性の刺激などの消化器症状が見られた。あるいは8行目からになりますが、因果関係は不明ですが、疫学調査では染毛剤には人に対する発がん性があることが示されている。また、12行目からですが、有害作用として皮膚、眼、粘膜などへの刺激作用、皮膚感作作用があるという疫学報告もあります。また、表21にはパッチテストの検査結果や症例報告などが整理されています。

33ページにまいりまして、国際機関における評価ということでJECFAにおける評価が行われています。GVには遺伝毒性及び発がん性が見られたことから、ADIを設定することは適切ではないと評価が行われています。また、マウスの24か月間の試験の結果から、BMDL₁₀が求められていまして、ばく露マージンの範囲内であればヒトの健康に影響はないものとされています。

12行目から、なお、LGVについては発がん性の判断に必要な情報は不十分ではあるものの、GVの構造がマラカイトグリーンに類似していること及びロイコマラカイトグリーンの発がん性はマラカイトグリーンよりも強いことから、LGVの発がん性もGVよりも強いものである可能性が高いとしているということが記載されております。

説明は以上になります。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、急性毒性から順に確認をしていきたいと思えます。

19ページをお開きください。まず急性毒性試験の結果が一覧表として示されておきまして、特にモルモットあるいはウサギ、ネコあたりだと毒性が強いという傾向が見てとれると思えます。ここでモルモット、ウサギ、ネコ、イヌはALDという指標が出ておきまして、これは後ろの略語表を見ますと概略致死量なのですが、ほぼ致死量という意味と理解してよろしいでしょうか。先生方、どなたかお詳しい方がいらっしゃったらお教え願いたいのですが。余り見たことのない表現なのですが、ほぼ致死量という意味にとっておけばよろしいですか。

○大谷評価専門職 ALDのAはapproximateです。

○青山座長 ということは、やはりほぼ致死量ということですかね。大体致死量ですか。LD₅₀よりは死亡率の高いところを見ているという程度の理解かなと思えます。どうもありがとうございました。

このあたりはこれでよろしいですよ。多分JECFAの評価書にこういう設定がしてあるとい

うことで、LD₅₀を計算したわけではないのだと思います。

それから、20ページから亜急性毒性試験がラットとイヌと続いております。この二つについては詳細が不明なことから、いずれも参考資料とさせていただいておりますが、先生方、ここについてはやむを得ないというようなことでよろしいでしょうか。何か御意見ございますか。特に強い御意見がないようでしたら、この二つは参考資料とさせていただくということできたいと思います。

20ページの6行目、アンダーラインをいただいでいて、英訳の確認ということですが、「わずかな体重低下が観察されたが」の”a slight body weight loss”ですが、これは”weight loss”なので「減少」でよいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。低下というとマイナスになっていくわけではないのだけれども、対照群の値より低いというようなイメージに捉えられがちと思うので、ここははっきり減少と書いてもよいのではないかと思うのですが、先生方よろしいでしょうか。ありがとうございます。では、ここは減少に改めさせていただきたいと思います。

20ページの17行目から慢性毒性及び発がん性試験でありまして、最初は参考資料としていたのですが、データが得られたということで、これは参考資料ではなくて評価に用いるデータとして使っていくことにさせていただきたいと思います。小川先生からも評価には使用可能と思いますという御意見をいただいでいますが、先生方、よろしいでしょうか。では、そういうことで評価十分可能であるという目で見えていただいで、まずマウスのB6C3F1を使った24か月間の慢性毒性と発がん性の併合試験がございます。これにつきましては表14、表15に結果がありますとおりで、まず雌についてはNOAELが得られていないということが一つと、腫瘍性の病変について見ますと表15にありますように肝臓で明らかに悪性腫瘍がふえている。それから、雌の膀胱、子宮、膣、卵巣の欄でA型細網細胞肉腫というやはりはっきりした悪性腫瘍が出ているということから、結論としては21ページの20行目からありますように、最後23行、発がん性を示唆するものと判断したというような表現にしております。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、いかがでしょうか。病理の先生方、ちょうどマイクのスイッチが入っていますので吉田先生、いかがでしょう。

○吉田専門委員 当初、有意差が入っていなかったように思ったので、どこから発がん性があるかという議論になるかと思ったのですが、原文のほうに別表で有意差の表があったのです。それで入れていただいで、わかりやすくなったと思います。肝毒性があつて表14のALT、ASTの高値というので肝細胞の壊死を示唆するのですが、それに関連して肝臓の腫瘍が出ているのではないかということです。

ハーダー腺の腫瘍についてはたまに出ることがあるのですが、機序は一般には不明だと思います。それから、A型細網細胞肉腫、現在では使わないのですが、これは悪性リンパ腫あるいは組織急性肉腫のようなものが含まれているかもしれませんが、当時の表現そのままを使うということの方針なので、これでよいかと思いました。

膀胱を含め四つの臓器に出ているのですが、multipleに出てくる腫瘍は本当は一つの発生頻度でまとめるとよいのですが、原文がこうなっているのでこのままということだと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

おおむねこのような理解でよろしいかという御意見だったと思います。

島田先生、小川先生もいかがですか。何かつけ加えることがあれば。

○小川専門委員 特に追加することはございません。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、今このような結果から発がん性を示唆するもの、比較的穏やかな表現ですが、これでよろしいですか。もっと強く言わなければいけないとか、そのようなことはございませんか。では、このような表現にさせていただきたいと思います。

些細なことですが、表15でせつかく有意差マークを入れていただきましたので、アスタリスクの一つと二つと三つについて、多分、有意水準が違うのだらうと思いますので脚注をつけていただけたらと思います。マウスについてはよろしいでしょうか。A型細網細胞肉腫というのは私も余りよく知らなかったのですが、最近使わないけれども、原文がこうなっている以上、勝手に解釈しないほうがよいということでこのようにさせていただきたいと思います。

22ページの5行目からは、今度はラットの慢性毒性及び発がん性試験の結果が出ております。これについても表16に毒性についてのまとめが出ていまして、いずれにせよNOAELは得られていないというのが一つ。

24ページに、念のため腫瘍の頻度をここに出していただいております。これは今回の議論用に参考として表にさせていただいたということですので、評価書にする場合は腫瘍性病変の発生頻度については表には入れないということですか。ごめんなさい、非腫瘍性病変の発生頻度だけは入れなくて、25ページにある腫瘍性の病変については残す。ここでも肝、甲状腺に腺腫あるいは甲状腺では腺癌が有意ではないけれども、ぱらぱらと出ているということで、23ページの11～14行目ですが、一応、結論として肝細胞腺腫及び甲状腺ろ胞細胞腺癌の増加は発がん性を示唆するものと判断したと結論づけております。この試験について先生方、何か補足あるいはコメントいただけるものでしたら病理の先生方から一言いただけませんか。いかがでしょうか。

小川先生、お願いいたします。

○小川専門委員 こちらの試験につきましてもマウスと比較的似たようなスペクトラムで、細網細胞肉腫はなかったですが、腫瘍性病変が見られているということで、非腫瘍性病変及び腫瘍性病変についてこちらにまとめたとおりで結構かと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

この判断について先生方ほかに特にコメントがなければ、このような方針でまとめたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。

済みません、今、気がついてしまったので少し確認ですが、22ページに6行目から方法でどれぐらいの濃度で行ったというのが書いてあって、それぞれ100、300、600 mg/kg 飼料ということは、ppmですよ。これをmg/kg 体重に換算したときに、例えば100 ppmは雄で30 mg/kg 体重って少し高過ぎるような気がするのですが、これはたしか原文があるということでしたので確認できますね。

文献に基づいているということでもよろしいかと思えます。

○青山座長 御確認ありがとうございました。

動物は餌を結構こぼすので、そのまま摂餌量と体重から被験物質摂取量を算術的に求めてしまうとうなることはあり得ると思いますが、論文にそう書いてあってacceptされている以上、それでいきたいと思えます。

○吉田緑委員 これは論文に出ているからということではなくても、これ以上のデータがないということですね。GLPですから多分きちんとした報告書があるはずだと思うのですが、確かに3倍ぐらい高いですかね。

○青山座長 どうも失礼しました。では、そういうことで。

26ページの生殖発生毒性の部分に行きたいと思えます。25ページの最後です。これにつきましても事務局からは、JECFAの情報に沿ってオリジナルの論文なり報告書なりは入手不可能ということでしたが、比較的結論が明快なので私は参考資料とはしないで、このまま行ってもよろしいのではないかと考えたのですが、渡邊先生もこの点について御同意いただいていると考えてよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 私からもコメントをお送りしましたが、先生がおっしゃるようにこの資料が直接評価に関係しないことなども含めて、参考資料から外すことで良いと思えます。データのにも不明なところがありますけれども、使用可能であると思えます。ただし、一つ気になったのはオリジナル論文に当たっていないことです。そこで、もし可能であれば本文あるいは欄外に実験の詳細は不明、つまり詳細不明と入れたらどうかと思うのですが、いかがでしょうか。

○大谷評価専門職 明示的に資料入手不可というようなことは記載していないのですが、例えば原著を確認できたものについては、25ページの(3)その他の知見の部分を見ていただきたいのですが、これはもちろん参照しているのはJECFAのレポート、参照4というものになるのですが、それ以外でLittlefieldの1989年ですとか、Docampoの1990年を参照しているものについては参照15、17というふうに記載しています。それに対して今、御議論いただいている3世代生殖発生毒性については、JECFAしか参照できなかったということで、17行目から18行目にかけて参照4としか記載していないので、消極的ではありますが、原著に当たれなかったということかと思えます。

○大倉課長補佐 少し補足をさせていただきますと、今回、実質的には評価書評価でございます。評価書評価の場合はこれまでも必ずしも原著が入手できているものではないという状況で、基本的には評価書の記載をそのまま今回のように評価書として落とした形で、先生方にそこで御判断いただけるかというところをここで御審議いただきたいと思っています。原著は事務局で内容を確認する場合や、数値に例えば確認したいものがあるというときのために参考として入手しているものであって、必ずしも評価書評価のときには原著がないと評価ができないと考えていません。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局からそのような判断基準を示していただいたのですが、そうすると渡邊先生、どうでしょう。

○渡邊専門委員 事務局の判断基準で了解いたしました。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、これは参考資料ではなくて有効な資料としていきたいと思います。

その内容ですが、26ページの10行目の最後から13行の最後までで、3世代目の児動物では全投与群で病理組織学的変化、用量相関的な腎皮質及び尿細管の限局性拡張等が観察されたというのは表と重複するので、これは本文を削除という整理でよろしいでしょうか。そうすると、ここの本文は削除いただく。

続いて26ページの14行目で英訳の問題ですが、“reductions in body weight”ですので、これは表にある表現と同じで低体重ということでよろしいのではないかと思うのですが、このあたり先生方、それで御同意いただいてよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 了解です。。

○青山座長 ありがとうございます。

今、事前に気がつけばよかったのですが、27ページの7行目、表18にその結果がまとめられていまして、ここで親のほうの低体重はこれでよろしいかと思うのですが、子供の所見で先ほど本文を消した部分がこの表の中に載っているのですが、腎皮質及び尿細管の限局性拡張というのは、現在の言葉で腎盂拡張と尿管拡張かなと思うのですが、渡邊先生、そういう用語にしたらどうかと思うのですけれども、いかがでしょうか。27ページの表18、児動物の欄です。

○渡邊専門委員 了解しました。

○青山座長 では、ここは腎盂拡張と尿管拡張という言葉で、次の発生毒性のほうにも出てきますが、言葉を統一ということにしたいと思います。

それから、胸腺の壊死及び投与量と正相関性の赤脾髄の造血細胞増殖というのは、これは正ではなくて逆に修正になるのでしょうか。申しわけございません。ここは相関性の関係が逆の表現になっておりますので、ここを修正したいということでもあります。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会の結論としましては26ページの19行目からですが、最高用量の30 mg/kg 体重/日投与群の親動物で体重低下が見られたことから、親動物のNOAELを15 mg/kgと設定した。子供につきましては全投与群のF3aで、F3aというのは1産目の子供という意味ですが、病理組織学的な変化が見られたことから、児動物についてはLOAELが5 mg/kg 体重/日である。しかしながら、繁殖への影響は見られなかったということで、繁殖毒性についてはNOAELが一番上の30 mg/kg 体重/日であるという結論でございます。ここも渡邊先生、この結論はこれでこのデータの読みとしてはよろしいですね。私は大丈夫かなと思うのですが、27ページの冒頭、最後の4行目までの部分ですが。

○渡邊専門委員 この評価に関しては、これで良いと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

引き続きまして、27ページの9行目から、発生毒性試験がラットとウサギで実施されています。これもいずれもがGLP試験であることから参考資料ではなくて評価に用いるということで、本文中に書いてあった事柄を表の形にさせていただきました。まず、ラットの発生毒性試験の結果が29ページの1行目からの表19に示されております。親動物については一番上の用量では

死亡が約10%あった。真ん中の用量では増体重量の減少という表現だけ考えたほうがよいですかね。

○吉田緑委員 体重増加量の減少。

○青山座長 では、この言葉のみ変えさせていただきます。

それから、ここでも少し私から御説明いたしますと、29ページの2行目からのボックスに事務局へのコメントを書いていたのですが、実は最初の報告書を提出された年代が1980年代ということで、恐らくこのころは胎児の尿管や腎盂の拡張があった場合に全てhydroureterやhydronephrosisという言葉が使われていたのですが、実際には程度が強いか弱いかによって、例えばですが、腎臓の腎乳頭が形成されずに皮質のみが残っているほど強いものは奇形。それから、腎乳頭があって腎盂が少し拡張しているという程度であれば、同じhydronephrosisといっても変異というふうに重複して使っていた歴史がございます。最近はそれだと非常に評価しにくいので、日本語でいきますと腎乳頭があって程度の軽い腎盂の拡張は腎盂拡張で、腎乳頭が全く形成されなくて腎の皮質のみが残って嚢状になってしまっているようなものを水腎症というふうに分けておりますので、恐らくJECFAの評価書では確かにhydroureterやhydronephrosisという言葉を使っておりますが、一方で催奇形性はなかったと明確に結論している以上、これらの変化は全て変異と判断したということが自動的に理解されますので、この評価書ではそれぞれ尿管拡張、腎盂拡張という用語にしたいと思います。これにつきましては渡邊先生の御同意をいただいておりますが、先生方この点について御了解いただいてよろしいでしょうか。ありがとうございます。

○渡邊専門委員 今、ご説明いただきました胎児の尿管や腎盂の拡張に関しまして、むしろhydroureterあるいはhydronephrosisなどの語句を本文にそのまま入れておいたほうが良いと思うのですが、いかがでしょうか。

○青山座長 例えば尿管拡張（hydroureter）ということでしょうか。

○渡邊専門委員 ええ、そのように記載したほうが良いと考えます。体重のところは、評価書まで残るのかどうかわかりませんが、細かく説明がありますので、この部分に関しても英語を入れたほうが良いのではないのでしょうか。

○青山座長 事務局、体重のところは今、和訳の確認という意味で入れていて、評価書になるときは抜いてしまうのですよね。

○大谷評価専門職 はい、基本的にはそのような対応を考えておまして、ただ、もし明示的に残す必要があると言われたものについては残すつもりでおります。

○青山座長 渡邊先生、ということで多分、体重の訳については抜いてしまうことになるので、逆にhydroureterやhydronephrosisのみが残ることになるのですが、それでも残したほうがよろしいですか。あるいは脚注か何かでJECFAの評価書ではこういう言葉が使っているのだけでも、それを変異と判断しているのでこちらに変えたというようなことを書きますか。

○渡邊専門委員 何か説明が必要であると思いますので、もし入れられるようであれば脚注でも結構です。

○大倉課長補佐 承知しました。

念のためですが、今、ラットの発生毒性試験の胎児のほうのhydroureterなどは腎盂拡張、尿管拡張等々ということで脚注はつけさせていただくのですが、その一つ前の表18の3世代繁殖試験も、日本語としては同じ言葉をとのことですが、JECFAの評価書だとこちらは児動物ということもあって違う英語が用いられておりますので、こちらはいかがいたしましょうか。

○青山座長 そちらもあわせてこういう用語がJECFAの評価書では使われているけれども、これはこういう日本語に相当する所見と判断したというような脚注ということで渡邊先生、よろしいですか。

○渡邊専門委員 はい。

○吉田緑委員 JECFAの評価書を見ますと、3世代のほうでございますが、histopathologicalと書いてあるので、これは病理だから尿管拡張ではないので、恐らくこのままではないかと。皮質の拡張というのはよくわからないのですが、そのような書き方なので、これは採用していただくしかないのかなと。

○青山座長 ありがとうございます。

申しわけございません。histopathということに気がつきませんでしたので、これは胎児の奇形学的な検査ではなくて病理組織学的な検査なので、事務局申しわけございません。混乱させましたが、表18の表現はこのまま病理学的検査結果の表現として残していただくということに修正させていただきます。

そうしますと発生毒性試験につきましては、まずラットが27ページの27行目からですが、この表現も少し修正が必要でして、29行目から10 mg/kg 体重/日投与群の胎児に水尿管症、水腎症及び短肋骨が見られたことからの、この水尿管症と水腎症はそれぞれ尿管拡張と腎盂拡張に変えて、これが変異であるということも記載したほうがよいと思うのです。したがって、内臓を変異としてこれこれ、骨格変異として短肋骨が見られたことから、NOAELはこうである。だけれども、どちらも変異なので今、消してしまっていますが、催奇形性は見られなかったを記載して、奇形の誘発はなかった、という表現にしたいと思えます。渡邊先生、ここの判断はこれではっきり催奇形性はなかったと明記してありますので、それを信頼することにしたいと思えます。

○渡邊専門委員 水尿管症と水腎症を奇形ではなく、それぞれ尿管拡張と腎盂拡張と変異にとって、これをもとにNOAEL 5 mg/kg 体重/日と設定する。了解です。

○吉田緑委員 一点だけ確認させていただきます。JECFAのコメントセクションに普通、ディスカッションの部分の部分が当たると思うのですが、こちらのコメントセクション、29ページ目の下から二つ目のパラグラフなのですが、先生方に教えていただきたいのですが、二つの発生毒性試験が行われたということで、CDラットのことが0、2.5、5、10というのは今ディスカッションしている試験だと思っております。そこに”also noted that malformations (hydroureter,hydronephrosis and short ribs) were seen only in the CD rats.”と書いてあるので、そこを御確認いただきまして、私にはそこはわからないので、ただ、teratogenicというような結論は書いていないのですが、こちらだけもう一回御確認いただいてから、ここのところをお決めいただけるとありがたいと思えます。

○青山座長 承知いたしました。

○大倉課長補佐 タブレットのまず試験だけを記載している部分が左上に24と書いてあるページになっております。rabbitと真ん中ら辺にあると思うのですが、その少し上のパラの1行上に**There were no gross malformations in any dose group.**というのがあるかと思えます。一方で今、吉田緑先生から御指摘がありましたのが、右側に29ページと書いてあるページで、こちらの下から二つ目のパラの下から4行目の中ほどからの記載かというところですよ。

○青山座長 ありがとうございます。矛盾していますね。

○吉田緑委員 先生、ここはnotedと書いてあるので、judgedではないということも一つかもしれませんし、ここは先生方に、そこは記載しないでこれが見られたという記載だけでおさめるというのも今回、評価書評価でございますので、一案としてはあるように思えます。

○青山座長 24ページの一つ目のパラの最後で私が読んだのはここなのですが、”**There were no gross malformations in any dose group.**”で明確に奇形は見られなかったということなので、まとめを我々としては尊重して、後にノートとして何かあるのだけれども、そこについては触れられないというか、そうまとめざるを得ないかなと思うのですが、よろしゅうございましょうか。

○大倉課長補佐 先ほどから申し上げているように、評価書評価というところで今回は原著の入手もできておりませんので、JECFAの評価書の中で試験の記載とJECFAの判断の記載が異なっている部分があるという場合も、この調査会で御判断いただくことになっておりまして、催奇形性について判断できなかったということであれば、そういった記載も可能とは思いますが。

○青山座長 先ほどの吉田委員のお尋ねに対して考え得る一つのことは、親に対する毒性用量で軽度の奇形が出ただけなので、これを催奇形性とは判断しなくて、親に対する毒性の二次的な影響で、どちらかという腎盂の拡張や尿管の拡張は発育不良のようなところがあって、必ずしも明確に例えば指が1本多いなど、はっきりした奇形なのか、発達の遅延なのかかわからないところがあるので、そこを彼らとしては催奇形性を示すものではないと判断したのだろうというぐらいの解釈しかできないということで、催奇形性はないという判断を尊重するというのでいかがでしょうか。少し座長で預らせていただいて、もし脚注等々が必要であれば考えさせていただくことにしたいと思います。

ウサギにつきましても、こちらについてはラットと違って特段、紛らわしい形態変化は見られておりませんので、はっきりこちらは催奇形性はないという結論かと思えます。したがって、それを総合すると一応この化合物には催奇形性はないという判断で、判断できなかったというよりは、催奇形性はないと判断してよろしいかと思っております。ほかの先生方、もし何か御意見がございましたらお伺いいたしますが、よろしゅうございましょうか。ありがとうございます。

30ページ以降にその他の試験ということで、先ほど事務局から御説明いただいた幾つかのデータが紹介されております。33ページには国際機関における評価ということでまとめておりますが、33ページの12行目から、先ほど遺伝毒性のところでも能美先生から少し御説明いただいたとおりで、ここでマラカイトグリーンとの類似性については一言、言及しておくべきであろう

ということで、このような記載をしております。

ここまでのところで先生方、何か御意見がございましたら。

○大倉課長補佐 一点、事務局から修正の御提案をさせていただければ。大変申しわけございません。19ページの急性毒性試験でございます。先ほど座長からALDは何の訳かという御指摘をいただいたところですが、こちらJECFAの評価書にはLD₅₀としか書いていなくて、右側にあるHodge (1972) という原著を当たりますと、原著にはALDという記載がございまして、恐らくJECFAで原著を見た上でJECFAの評価書にはLD₅₀と記載して問題ないと判断されて、単なるLD₅₀として記載されているものと事務局では推測しております。そうであれば今回、評価書評価ということもございますので、ALDは削除したほうがすっきりするかなと思っておりますが、よろしいでしょうか。

○青山座長 事務局、ありがとうございます。

そうすると表のカラムにLD₅₀と出ているので、何も言わずにこの数字だけを表に記載する。いかがでしょう。1972年といいますと私もまだ毒性の勉強を始める前ですので、そのころの”Approximate lethal dose”というのは定義がどうなのかちょっとわからないということもございます。JECFAはこれをLD₅₀と判断したようですので、ALDという記号だけ削除させていただくということで御同意いただけますか。事務局ありがとうございます。

では33ページまでのところで。

○石塚専門委員 言葉の問題なのですが、30ページの22行目の生体外でというところは、原著だと *in vitro*なので *in vitro*にするか消すかでよいと思います。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

事務局、場所はわかりますか。では御指摘に沿って修正させていただきます。

そのほかお気づきの点がございましたら細かいことでも結構ですが、よろしいですか。では、33ページまでは一応、同意が得られたということで、34ページの食品健康影響評価について事務局、お願いいたします。

○大谷評価専門職 34ページ、食品健康影響評価について御説明いたします。

2行目から10行目にかけては、薬物動態試験及び残留試験についてまとめています。

11行目からは遺伝毒性試験についてまとめていまして、*in vitro*ではDNA損傷性、突然変異誘発性を示し、その*in vivo*における作用を否定する十分な報告がないことから、GVが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性は否定できないと判断した。LGVについての遺伝毒性に関する情報は得られなかったとしています。

17行目からのパラは発がん性について記載していきまして、マウス及びラットを用いた24か月間発がん性試験の結果から、マウス及びラットの肝臓等に対する発がん性が示唆されると判断した。LGVを投与する発がん性試験に関する情報は得られなかったが、薬物動態試験結果から、発がん性についてGVとLGVは同等であると考えられると整理しています。

21行目からは結論で、以上から、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、GVについては遺伝毒性を示す可能性が否定できず、発がん性が示唆されたことから、ADIを設定すべきでない判断したと結論をしています。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

この部分が最も重要だと思いますので、少し丁寧に議論をしたいと思います。

まず3行目から代謝動態試験、6行目から残留試験のまとめが書いてあります。糞から検出されるのは未変化体が多いのですが、抽出物ではこれの代謝物であるロイコ体が出る。さらに大西洋さけの残留試験、8行目からですが、ここでも代謝されたLGVが残っているだろうということで、ヒトが摂取する可能性のあるものは親化合物だけではなくて、ロイコ体であるLGVも摂取する可能性があるということが読み取れるような記述になっていると思います。

引き続きまして11行目から遺伝毒性試験の結果がまとめてございまして、*in vitro*では突然変異誘発性があるのに対して、*in vivo*においてはこれを*in vitro*での突然変異誘発性を否定する十分な報告がない。したがって、これについては生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性を否定できないと判断した。さらに主たる代謝物であるLGVについても遺伝毒性を示す可能性に関する情報は得られなかったということを書いている。

17行目からは発がん性試験の結果がマウスとラットと両者について記述されておまして、発がん性が示唆されると我々は判断した。さらにLGVについては発がん性試験が実施されておられませんので情報は得られなかったのだけれども、薬物動態試験結果から発がん性についてGVとLGVは同等であると考えられるというような表現をしております。

ここまでのところで、表現について言い過ぎな点があるというご意見の先生はいらっしゃいませんでしょうか。例えば、GVとLGVは同等であると考えられ、我々としては結論としてADIを設定すべきでないという表現にしておりますが、この部分については、設定できなかったという言い回しもあれば、もう少しやわらかい表現もあり得ると思います。どうぞどこの部分でも結構ですので、もしももう少し表現に気をつけるべきというふうにお気づきの点がございましたら御指摘いただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

では、石塚先生、お願いします。

○石塚専門委員 先生のおっしゃるとおり、20行目の「同等である」がやはり何度読んでもひっかかる気がします。

○青山座長 ありがとうございます。

ここは座長の感覚では違うという保証はないではないかという程度かなというところで。

○吉田緑委員 恐らくそのようなことで、先ほど能美先生のお話、石川さと子先生のお話を思いますと、データはないので何もわからないかもしれないけれども、これによって発がん性が起こる可能性は否定できないという言い回しはいかがでしょう。

○青山座長 ありがとうございます。恐らくほかの先生もここがちょっとひっかかるという先生方はいらっしゃるのではないかと思いますのですが、そうすると、例えばLGVを投与する発がん性試験に関する情報は得られなかったが、薬物動態試験結果からLGVの発がん性を否定する確証が得られないなど、そのようなイメージですかね。能美先生が先ほど何とおっしゃったかはっきり覚えていないのですが、すごくわかりやすい説明でしたね。能美先生いかがでしょう。よい表現でございますでしょうか。

○能美専門委員 言いたいこととしては、LGVの発がん性を否定するには十分な証拠がないということですね。20行目の薬物動態試験結果からLGVの発がん性を否定することはできなかったや、考えたなど、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

薬物動態試験結果から、LGVの発がん性を否定するには至らなかったぐらいですかね。よろしいですか。素直に読めますか。

○大倉課長補佐 例えば遺伝毒性のところ、遺伝毒性を示す可能性を否定できないと判断したという記載ぶりもございますので、LGVの発がん性を有する可能性を否定することはできなかったなど、多少回りくどいかもしいないですが、そのような記載事例もございます。

○青山座長 今の表現、やわらかくてよいかもしれないですね。では、いずれにせよ、一応、今の事務局案でまとめていただいて、最終的に日本語として不自然でないかを確認いただくというようなことでよろしゅうございましょうか。ありがとうございます。

ここの表現が大体ニュアンスが出ていれば、結論として「遺伝毒性を示す可能性が否定できず、発がん性が示唆されたことから、ADIを設定すべきでない」と判断した」で素直に読めるかなと思うのですが、単純に「ADIは設定できなかった」でもよいかもしれませんが、この言い回し、我々が設定すべきでないと判断したというやや能動的な表現にしておりますが、これはお許しいただい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、先生方に御議論いただきました結果、我々はADIを設定すべきでないと判断したという表現で結論を出すことができましたので、最終的にGVに係る評価をまとめたいと思います。幾つかの文言の修正あるいは後ほど先生方に御協力いただいて御確認いただく点が残りはしましたが、GVに係る食品健康影響評価につきましては、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、GVの食品健康影響評価については、遺伝毒性を示す可能性が否定できず、発がん性が示唆されたことから、ADIを設定すべきでないと判断したということで、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。

各専門委員の先生方におかれましては、必要に応じて後ほど御意見をお伺いしたいと思っておりますので、どうぞよろしく願いいたします。事務局はこのような結論で作業を進めていただきますようお願いいたします。

○大谷評価専門職 承知いたしました。

本日、御意見をいただいた内容については、座長と御相談しながら事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様にご確認いただきますのでよろしくお願いいたします。

本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きを進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、よろしくお願いいたします。

○青山座長 どうもありがとうございました。

では、この件につきましては終了といたしまして、事務局、その他、何かございますか。

○大倉課長補佐 本日はその他といたしまして、「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、5成分について御報告をさせていただきます。

○西川係員 参考1と1-1から1-5までの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、5成分について御説明いたします。

参考1が手続きについて説明されている資料ですが、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ものにつきましては、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ございます。

では、それぞれ個別の剤の成分について御説明いたします。

まず1-1のプレドニゾロンをお願いいたします。

6ページ、ADIの評価ですが当動物用医薬品専門調査会で御審議いただいて、食品安全委員会より御報告いたしましたADI 0.00025 mg/kg 体重/日と設定されております。

7ページ、TMDIとADIの比のパーセンテージの表がございます。一般(1歳以上)の方で12.3%、幼児で50.2%、妊婦で16.2%、高齢者で9.8%のばく露評価がなされております。

詳細な表につきましては、10ページ目を御確認をお願いいたします。

続きまして参考1-2、デキサメタゾンをお願いいたします。

こちら16ページ目をお願いいたします。ADIにつきましては0.01 µg/kg 体重/日が設定されております。

17ページにばく露評価がございます。こちらではEDI/ADI比が記載されてございまして、一般の方で17.5%、幼児で63.5%、妊婦では22.7%、高齢者で13.4%となっております。詳細の表につきましては19ページをお願いいたします。

引き続きまして参考1-3、デルタメトリン及びトラロメトリンをお願いいたします。こちらは農薬及び動物用医薬品の剤でございます。

15ページ目にADIが記載されております。ADIにつきましてはデルタメトリン及びトラロメトリンのグループとして、トラロメトリンで設定したADI 0.0075 mg/kg 体重/日が設定されております。

ばく露評価につきましては16ページ、EDI/ADI比において一般の方で22.5%、幼児で40.9%、妊婦の方で19.9%、高齢者で24.3%とされております。

推定摂取量については27ページに記載されております。

続きまして参考1-4、フルバリネートをお願いいたします。

ADIにつきましては11ページをお願いいたします。ADI 0.005 mg/kg 体重/日となっております。

ばく露評価は12ページでございまして、TMDI/ADI比があって一般の方が27.3%、幼児で48.6%、妊婦で21.5%、高齢者で34.1%となっております。

こちらの推定摂取量は23ページを御確認をお願いいたします。

最後の成分です。参考1-5、メチルプレドニゾロンです。こちらのADIは3ページ目でございます。0.0003 mg/kg 体重/日となっております。

TMDI/ADI比はその次のページでございまして、一般の方で0.03%、幼児で0.02%、妊婦で0.03%、高齢者で0.03%となっております。

メチルプレドニゾロンの推定摂取量につきましては、6ページでございます。

以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

我々が審議してADIを設定した5成分について、厚生労働省からヒトにおけるばく露評価の状況を御報告いただいたわけではありますが、ただいまの御説明あるいは御報告について何か御質問ございますでしょうか。よろしゅうございますか。

○能美専門委員 個々の物質については大変よくわかったのですが、これは一般的な質問ですが、こうした物質の加算効果といいますか、複数のものにばく露されたような場合のリスクというのは何か総量として規制するなど、そうした取り決め、枠組みはあるものなのでしょうか。

○大倉課長補佐 ばく露評価は、厚生労働省で残留基準を設定するときに検討されているところでございます。厚労省では一剤一剤実施しているところで、特に合算したようなばく露評価を検討していることは特段承知しておりません。

○青山座長 よろしゅうございますか。ありがとうございます。

そのほか何か御質問等ございますか。では、大体先生方、御報告に納得いただいたようですが、事務局、その他いかがでしょうか。

○大倉課長補佐 本日も長時間の御審議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ぬ。

次回の調査会は議事等、調整でき次第、改めて御連絡を差し上げますので、またどうぞ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。

それでは、以上をもちまして本日の議題は全て終了といたしたいと思います。

どうも御協力ありがとうございました。

(了)