

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第187回議事録

1. 日時 令和5年4月26日（水）14:00～16:20

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）動物用医薬品（ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシンKP））の食品健康影響評価について
- （2）飼料添加物（3-ニトロオキシプロパノール）の食品健康影響評価について
- （3）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、中事務局次長、前間評価第二課長、矢野課長補佐、守岡評価専門官、
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 令和5年度食品安全委員会運営計画
- 資料2 意見聴取要請（令和5年4月26日現在）
- 資料3 （案）動物用医薬品評価書 ツラスロマイシン（第4版）
- 資料4 （案）動物用医薬品評価書 ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシンKP）
- 資料5 （案）飼料添加物評価書 3-ニトロオキシプロパノール
- 参考資料1 動物用医薬品評価書 ケトプロフェン（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（ピリメタミン）

6. 議事内容

〇〇〇 定刻となりましたので、ただいまより第187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です。雨の中、どうもお集まりいただきましてありがとうございます。

また、専門参考人として〇〇〇、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。

〇事務局 本日の議事に入る前に、4月1日付の人事異動の関係で御挨拶申し上げます。

これまで本調査会を担当しておりました菊池に代わりまして、私、守岡が担当させていただきます。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、議事、資料の確認をいたします。

お手元に資料を御用意ください。

本日の議事は、「動物用医薬品（ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシンKP）の食品健康影響評価について」、「飼料添加物（3-ニトロオキシプロパノール）の食品健康影響評価について」及び「その他」でございます。

本調査会は非公開にて行います。

また、ウェブ会議による開催となりますので、先生方におかれましては、発言を希望される際には、カメラに向けて手を振っていただくか、赤い挙手カードを御活用ください。

座長より全員に対して同意を求める場面もあると思いますが、同意する場合は、手で大きく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。

皆様のリアクションを見ることができるよう、カメラも常にオンにさせていただきたいと思います。

次に、資料の確認です。本日の資料は、議事次第、委員名簿、議事次第に記載した資料1～5、参考資料1と2及び机上配付資料1でございます。

資料に不足等はありませんでしょうか。もしあればお知らせください。

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 御報告申し上げます。

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。

〇〇〇 提出いただいた確認書について相違は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。

本日は、令和5年度になって最初の肥料・飼料等専門調査会ですので、本年度の運営計画について事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 承知しました。

事務局でございます。先生方、本日はよろしくお願いいたします。

それでは、お手元に資料1と資料1－参考という一枚紙を御用意ください。

本日は令和5年度最初の専門調査会となりますので、これらの資料に基づきまして、令和5年度食品安全委員会運営計画について御説明いたします。特に本調査会と関係する部分を中心に御紹介します。

まず、全体像を資料1－参考の一枚紙で御説明します。

全体の構成は、こちらの紙に4つ枠があると思いますが、主に4本の柱から構成されておりまして、左上から食品健康影響評価の着実な実施、研究・調査事業の推進、リスクコミュニケーションの促進、国際協調の推進という柱立てになっております。

令和5年度の新たな要素といたしましては、この一枚紙の上段の枠の2行目に書いておりますが、オープンデータ化の構築に向けた調査・検討等のDX（デジタルトランスフォーメーション）の取組を進めるということを記載しています。

それでは、資料1を使って内容をもう少し詳しく御説明いたします。

1枚おめくりいただきますと目次がございます。こちらで構成を御説明します。上のほうから、第1の委員会の事業運営方針と第2の委員会の運営全般がございますが、こちらで総論を記載していきまして、第3以降に各論を記載するという全体の構成になっております。

次に、2ページを御覧ください。

「第1 令和5年度における委員会の事業運営方針」ですが、昨年度版、令和4年度版はここで重点事項ということで4点ほど記載しておりましたが、先ほど申し上げましたとおり、第3以降の各論の部分と昨年度は重複する内容でございましたので、令和5年度版の第1においては重複する部分を省きまして、食品安全基本法等に基づき、国民の健康の保護を最優先に所掌事務を円滑かつ着実に実施する旨のみを記載しています。

その次に、「第2 委員会の運営全般」を記載しています。

こちらの（3）を御覧ください。（3）に「食品健康影響評価に関する専門調査会の開催」がございます。食品健康影響評価を的確に実施するため、専門調査会を開催することとしております。先生方におかれましては、引き続きよろしくお願い申し上げます。

続きまして、3ページの「第3 食品健康影響評価の実施」を御覧ください。

次の行にリスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件の着実な実施の（1）としまして、リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件については、早期に評価が終了するよう、計画的・効率的な調査審議を行うとしていただいております。

また、その次の（2）といたしまして、企業からの申請に基づきリスク管理機関から要請を受けて行う食品健康影響評価につきましては、追加の資料の提出に要する期間を除いて1年間の標準処理期間内に評価結果を通知できるよう、計画的な調査審議を行うとして

いるところでございます。

また、その次の（３）といたしまして、いわゆるポジティブリスト対象品目の食品健康影響評価について記載しておりまして、ここに記載の実施手順に基づきまして計画的な調査審議を行うとしているところでございます。

このほか、４ページの第５で「食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」、さらに６ページの第６で「リスクコミュニケーション・情報発信の促進」といたしまして、様々な手段を通じた情報の発信、食品の安全に関する科学的知識の普及啓発等を記載しているところでございます。

また、最後ですが、１０ページの第９で「国際協調の推進」といたしまして、国際会議等への参画についても記載しています。

簡単ではございますが、令和５年度の運営計画の御説明は以上です。

〇〇〇 ただいまの説明について御質問等はございますか。

ないようですね。

それでは、議事の（１）「動物用医薬品（ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシンKP）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。

○事務局 承知いたしました。

動物用医薬品、肥料・飼料等、そして、薬剤耐性の担当をしております。本日はよろしくをお願いいたします。

本日御審議いただく動物用医薬品はドラクシンKPと申しまして、昨年１２月に農林水産省より評価要請を受けたものでございます。

本製剤の有効成分はツラスロマイシンとケトプロフェンでして、抗菌性物質とそれ以外の成分双方を含むことから、肥料・飼料等専門調査会と動物用医薬品専門調査会、この２つの調査会において調査審議を行うよう、食品安全委員会から指示をされている案件でございます。

２つの調査会に関連する案件でございますので、最初に進め方について私から簡単に御説明をさせていただきます。

肥料・飼料等専門調査会には、有効成分でありますツラスロマイシン、そして、それを含む製剤であるドラクシンKP、この２品目の調査審議をお願いしたいと思います。有効成分のツラスロマイシンは肥飼料専門調査会でのみ調査審議をいただきますが、ドラクシンKPは、先ほど申し上げましたとおり、この調査会以外、動薬専門調査会でも調査審議が必要となります。よって、ドラクシンKPは肥飼料専門調査会先行のリレー審議となります。先行します肥料・飼料等専門調査会には、ドラクシンKPの評価書を全体的に調査審議いただきます。ただし、明らかにここはケトプロフェンのみにしか関係ないという記載がある場合は、こちらで調査審議をいただく必要はございません。

御存じのとおり、リレー審議の原則ですが、調査会の間を行ったり来たりすることを防ぐために、原則、先行する専門調査会の審議結果を尊重することになっております。具体

的に申し上げますと、この肥飼料で調査審議を行った部分に関しては、次に調査審議をする動薬でできるだけ結論を変えないように調査審議をするという運びになります。

先行する調査会の審議結果をできるだけ変えない。これが原則なのですが、今回この原則では調整がつかない試験の結果が2点ほど出ています。該当するのが配合剤を使いまして薬物動態試験と毒性試験の結果でございまして、こちらは試験の結果をみても、どちらの成分の特性が出ているのかというところを両調査会で判断し、調整しながら進めなければいけないというややこしくて難しい判断を頂戴するものになります。したがいまして、この部分に関しては、肥料・飼料等専門調査会においてはツラスロマイシンの動態や毒性の観点から調査審議をいただきまして、その後、その結果を踏まえつつ、動薬でケトプロフェンの動態、毒性の観点から調査審議を行いまして、記載を調整していくというような運びになります。よって、肥料・飼料等専門調査会で調査審議が終わった箇所であっても、リレー審議をした後、動薬で若干修正が入る可能性がございますので、その点御承知おきください。

御参考までなのですが、配合剤を用いた毒性評価を今回見ていただくのですが、配合剤は牛が食べるものであって、人間が配合剤をそのまま食べるわけではないので、食品健康影響評価という観点から評価が必須かというところは疑問が残るところではございます。ただ、今回、申請資料に配合剤を用いた毒性試験の結果が含まれていたこと、そして、過去に類似した製剤の評価を実施した際に、単剤と配合剤の投与を比較して動態や毒性の変化を見ていたという経験がございましたことから、今回も試験結果を評価書に含めさせていただいております。

御参考まで、前回評価した配合剤はレスフロールというお薬でして、フロルフェニコールとフルニキシメグルミンが有効成分として含まれていたものでございました。

以上、御参考でございます。

それでは、前置きが長くなり、大変恐縮でございました。ツラスロマイシンから御説明をさせていただきます。

○事務局 それでは、説明を替わりまして、資料3の評価書案を御準備ください。

資料3の表紙の四角囲みを御覧ください。今回、ドラクシンKPの新規承認申請に伴い、ラットとイヌのツラスロマイシンの薬物動態の知見が提出されましたので、ツラスロマイシンの評価書に追記し、第4版といたしました。また、微生物学的ADIの算出に用いる係数に変更されたことに伴う修正も行っております。

追記・修正箇所を中心に御説明いたします。

評価書の10ページ目をお開きください。

評価書10ページ目、薬物動態について、4行目にラットの試験、33行目にイヌの試験を記載しております。いずれの試験も標識したツラスロマイシンを2回強制経口投与し、尿、糞便、肝臓、イヌについては胆汁についても放射活性を測定いたしました。

中段の四角囲みに記載しております〇〇〇のコメントを踏まえ、青字にて結果の説明を追記していますが、ラット及びイヌ、どちらも投与量の大部分は未変化体、ツラスロマイ

シンが検出され、代謝物の含有量は低いという結果でございました。

17ページ目を御覧ください。

17ページ目、(11)は今御説明したラット、イヌ、さらに既に評価書に記載されておりました牛、豚の知見を用いて、動物種間の代謝の違いをまとめた比較代謝試験です。

24行目以降に〇〇〇と〇〇〇の御指摘をいただきまして、こちらを踏まえ、試験方法をまとめた表Aの18ページ目に追記しております。

結果ですが、牛では3つの種特異的な代謝物がみられましたが、動物種において代謝に差異はみられず、各検体からは主に未変化体が検出されました。

18ページ目の11行目を御覧ください。

18ページ目の11行目、〇〇〇の御質問に関連して、表の説明を補足いたします。表6にございますNDと記載しているものが、放射能の測定がLOD未満であったことを示しております。MSについては、放射能測定がLOD未満であったものの、別途行った質量分析において、わずかだと思いますが、検出がみられたことを示しております。

24ページ目をお開きください。

遺伝毒性試験につきましては、〇〇〇、〇〇〇より記載整備をいただきましたので、御指摘のとおり反映しております。先生方のコメントも25ページ目の中段に四角囲みでございしますが、こちらのコメントをもとにK1-BH4という記載は削除しております。

35ページ目にお進みください。

35ページ目の20行目から、微生物学的ADIについて現在の計算式を用いた値に修正しております。なお、今回、こちらの修正に伴う最終的な評価結果のADI値に変更はございません。

36ページ目の28行目を御覧ください。

下線部分ですが、VICHガイドライン36につきまして、37ページ目の四角囲みの記載のとおり、〇〇〇より御指摘をいただきました。こちらを踏まえ、最新のバージョンを引用するように修正をいたしました。追加いたしました参照の4につきましては、右上に追加参照4と記載した資料として印刷したものもお配りしております。

最後に、38ページ目を御覧ください。

ツラスロマイシンの分解・代謝物につきまして、こちらの申請者の記載について〇〇〇より御意見をいただいております。この御意見を踏まえまして、今、事務局案として記載した一番右側の由来の欄は削除する予定でございます。

事務局からの説明は以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの説明について御意見、コメントがありましたらお願いいたします。

特段コメントはないようですね。よろしいでしょうか。

それでは、これまでの審議をもとに、動物用医薬品ツラスロマイシンに係る評価をまとめたいと思います。

動物用医薬品ツラスロマイシン（第4版）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、評価結果に変更はなく、ツラスロマイシンのADIとして0.015 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3をもと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を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。

○事務局 承知いたしました。

続きまして、資料4を用いてドラクシンKPの製剤の評価書についても御説明いたします。資料4と併せて机上配付資料1もお手元に御準備をお願いいたします。

冒頭、事務局からも御説明さしあげたとおり、肥飼料調査会では、本評価書では、青マーカーで表示しておりますケトプロフェンの記述以外の部分の記載について御審議をお願いするものでございます。

資料4の5ページをお開きください。

本製剤の概要です。主剤はツラスロマイシン及び解熱効果を有する非ステロイド性抗炎症薬、いわゆるNSAIDsであるケトプロフェンで、発熱を伴う細菌性肺炎を呈した牛に単回皮下投与で使用されます。

添加剤は記載のとおりです。

開発の経緯ですが、いずれの成分も動物用医薬品として既に国内で使用されているところで、いずれの成分も食品安全委員会の評価結果もでございます。

7ページ目をお開きください。

7ページ目の5行目、主剤に関する記述ですが、こちらは先ほど御確認、御審議いただきましたツラスロマイシンの成分の評価結果を記載しております。

8ページ目を御覧ください。

牛にツラスロマイシン単剤とケトプロフェン単剤、そして、本製剤を各用法用量どおり単回投与した薬物動態試験でございます。

試験の群構成を表1、結果を9ページ目の表2に記載しております。

本製剤投与においてツラスロマイシン単剤投与と比較し、 T_{max} が2.2倍高値を示したものの、 C_{max} 及びAUCは類似した値を示しました。

以上のことから、配合剤として皮下投与した場合、単剤投与と比較してツラスロマイシンは類似した推移を示したと結論づけております。

9ページ目の11行目を御覧ください。

今回、配合剤を用いた毒性試験が提出され、単剤の評価結果と比較検討しております。

机上配付資料1を御覧ください。

机上配付資料1の1ページ目、こちらはツラスロマイシン単剤の特性の概要でございます。2ページ目、3ページ目がケトプロフェン、現在の最新版の食品安全委員会の評価書が第2版でございますが、この第2版に記載されているケトプロフェンの毒性試験の概要を2ページ目から3ページ目にまとめております。

以上、単剤投与ではどの用量でどのような毒性所見が得られたかの参考として御覧いただけたらと思います。

評価書にお戻りいただきまして、評価書の10ページ目の3行目を御覧ください。

急性毒性試験の結果ですが、本製剤のLD₅₀製剤のLD₅₀は300～2,000が得られました。これをツラスロマイシンの量で表しますと28～183、ケトプロフェンでは33～220 mg/kg体重であります。これはケトプロフェン単剤投与で得られる値と同程度であることから、ケトプロフェンによる影響が大きいと考え、ツラスロマイシンにおいては毒性作用の増強はないと考えたとしております。

33行目に〇〇〇からカットオフ値の記載に関する御指摘をいただいております、この本文中では削除の案としております。

また、11ページ目の表4に急性毒性試験の結果の記載がございますが、1つ文言の御確認をお願いいたします。表4の中段に元気消失、こちらは英文でlethargy、不活発な状態や無気力という意味でございますが、評価書では元気消失という記載で適切か、御意見がございましたらお願いいたします。

急性毒性試験については以上です。

続きまして、同じページの9行目、2週間亜急性毒性試験の説明に移ります。

12ページ目の3行目から結果を記載しております。試験期間を通じて死亡はみられず、臨床観察や体重、摂餌量等に本製剤投与に関連した変化はみられませんでした。

5行目以降は試験者の結論に沿って作成した各検査結果の文章ですが、この内容を机上配付資料1の4ページ目に表としてまとめましたので、そちらの表を御覧ください。

机上配付資料1の4ページ目を用いて御説明をいたします。

こちらの表は一番左に本製剤の投与量を、その隣はツラスロマイシン及びケトプロフェンとしての用量を、また、右2列は各投与量で得られた所見で、各所見に対する試験者の考察を下の注釈に記載しております。試験者は有害事象がみられなかったことから、最大投与量をNOAELとしておりますが、評価書13ページ目の28行目の四角囲みより専門委員のコメントを頂戴しております。

下線部を読み上げますと、まず〇〇〇より、貧血の程度は有害影響と考えられるものか、一般毒性に詳しい先生方の判断が必要という御意見をいただいております。

〇〇〇からは、14ページ目の10行目、11行目に、配合剤の赤血球系の低値及び脾臓の髄外造血の亢進は毒性影響と考えてもよいかもしれませんという御意見でした。

〇〇〇からは、高用量の雌では血球検査で貧血がみられ、関連する変化が脾臓にみられています。NOAELは、雄は高用量、雌は中用量が適切であると思いますという具体的な御提案もいただきました。

こちらのコメントをもとに、机上配付資料1の4ページ目の表では、具体的に毒性と考えられる所見の候補と考えられるものを四角囲みで記載しております。こちらを毒性所見と取るかどうかについても御審議をお願いいたします。

これが本試験のお願いの1点目でございます。

もう一点目、御確認をお願いしたいのが単剤投与との比較の結論部分でございます。

評価書12ページ目の34行目を御覧ください。

34行目から、本試験についてもツラスロマイシンについて1か月と3か月投与の単剤の試験結果がございまして、これらの単剤の投与試験では、NOAELがそれぞれ1か月の試験では50、3か月の試験で5が得られております。

13ページ目の9行目を御覧ください。

こちらは試験者の結論に沿って作成した比較検討に係る文章でございまして、配合剤投与で得られたのはツラスロマイシンとして6.67であるのに対し、ツラスロマイシン単剤投与の最も低いNOAELが5であることから、NOAELを比較すると毒性の増強はないと結論づけております。

こちらの記載内容につきまして、〇〇〇より御意見をいただいております。それが、14ページ目の18行目を御覧ください。

14ページ目の18行目、〇〇〇より、投与期間が異なる試験のNOAELを比較することに違和感がありますとの御意見をいただきました。こちらの御意見は、配合剤の試験が2週間と最も短く、単剤の試験期間1か月と3か月の結果がございましたが、この期間まで実施した場合、NOAELが低くなる可能性もあるのではないかという御指摘でございます。

こちらの御意見を踏まえ、本調査会でまとめるべきツラスロマイシンに関する結論ですが、NOAELの比較ではなく、ツラスロマイシンの毒性の特徴と2週間投与において得られた知見であることを明記した31行目からの修正案を作成しております。

32行目からの修正案を読み上げますと、ツラスロマイシンの主な毒性はAST、ALT高値であるが、配合剤を最高用量ラットに2週間投与しても、これらの変動はみられなかった。以上のことから、配合剤の2週間投与においては、配合によるツラスロマイシンの毒性作用の増強はないと考えたと修正案を記載しております。

また、ケトプロフェンの毒性に係る考察については、この後に動物用医薬品専門調査会での審議の結果を追記する案としております。

急性毒性試験については以上です。

この修正案とすることにより、御審議をお願いいたします。以上が2点目のお願いでございました。

そのまま15ページ目を御覧ください。

添加剤についてですが、本製剤で使用されております添加剤は、いずれも食品添加物等の使用実績や過去の評価実績を有する成分であり、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えたとしております。

一旦、事務局からの説明をここで区切らせていただき、〇〇〇にお返しいたします。
〇〇〇 御説明ありがとうございました。

それでは、ただいまの説明に基づいて審議を始めたいと思います。

ケトプロフェンに関する記述は動物用医薬品の調査会に委ねるということでございますので、ツラスロマイシンに関する記載内容についての議論をさせていただきます。

まず議論となりますのは、10ページにおいて、3行目、本製剤、これはドラクシンKPですが、そのLD₅₀値は300～2,000の間で、ツラスロマイシンの量で表すと28～183、ケトプロフェンで表すと33～220となります。ツラスロマイシンの急性毒性試験では2,000 mg(力価)/kg体重で死亡例を認めなかったということで、結論として、本製剤のラットの急性毒性はLD₅₀がケトプロフェン単独投与と同程度であることから、主にケトプロフェンによる影響と考えた、ツラスロマイシン及びケトプロフェンの配合による単剤の毒性作用を増強するのではないと結論づけております。

この点に関しましてコメント、御意見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ね。ここの記述は御了解いただいたと考えます。

ちなみに、カットオフ値、そして、500 mg/kg体重と判断されたと9ページの22行目から3行目に記載されているのですが、カットオフ値という用語はあまり適切ではありません。用量範囲で急性毒性値を求め300～2,000の間になった場合、例えばその物質を混合物の1つとして評価する際に、この300～2,000の間の急性毒性値は500と考えるという変換値です。それをカットオフ値として記載されていることと、その数字そのものをこの後の文章の中で使うわけではありませんので、不要と考えて削除いたしました。

続きまして、11ページ2行目の表4の2つ目の括弧、300の①の真ん中辺にあります元気消失という言葉ですが、これは臨床所見といたしましてより適切な表現はありますか。毒性の先生方、何か。活動性低下や沈静化などという言葉はよく耳にするのですが、元気消失はあまり聞いたことがなかったのですが、どなたかより適切な表現を御存じの先生はいらっしゃいませんか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 げっ歯類はよく分からないのですが、臨床的に元気消失ということはイヌやネコでは割とよく使う言葉だと思うのです。そのため、よろしいのではないかなとは思いますが。

〇〇〇 特段の違和感はないということですね。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 急性毒性等ですと自発運動低下や自発運動消失などという用語がよく使われるようには思いますが、消失しているのか低下しているのかは分かりません。

〇〇〇 確かに自発運動低下はよく聞きますね。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 私は〇〇〇の御意見に賛成で、元気消失は獣医療ではよく使う言葉なのですが、このlethargyの前後によっては、沈鬱と訳すことや、強い倦怠感で動物がじっとしている状態を、動物の感情は分からないのですが、沈鬱というような表現を使う場合もあります。

〇〇〇 報告書ではlethargyと記載されているということです。

〇〇〇 それで、動物が嗜眠性があるてじっとして動かないような状態を単純な元気消失という言い方をすることもあるし、その程度がひどい場合は沈鬱、lethargyを使うことがあります。

〇〇〇 ありがとうございます。

げっ歯類特有、あるいはもう少し大きな動物に対して使う様々な用語があるかと思いますが、ここは原文どおりといいますか、ここに書かれている元気消失をそのまま採用させていただきたいと思います。ありがとうございました。

続きまして、11ページの9行目以降です。配合剤を用いた2週間の急性毒性試験、ここでは議論のポイントが2つあります。まずは、12ページの5行目から14行目における血液学的検査に関する変動です。これは机上配付資料1の4ページを御覧になっていただきつつ、御議論していただきたいと思っています。ここで最終的な評価を、この血液学的変化を毒性と取るか取らないかということでございます。これについて御意見等はございませんでしょうか。

当初の案では、申請者のコメントに基づいて、特段毒性所見とは考えずに最高用量をNOAELと捉えています。要するに毒性とは捉えていないということです。ただし、先生方のコメント等を拝見いたしますと、血液学的検査の数値の変動は毒性と捉えても良いのではないかというコメントもございました。そういう観点から、机上配付資料1の4ページにあります四角囲いの毒性として捉える候補として挙げているものでございますが、そういったところを見て、どれを毒性と認識すべきかということで議論をしていただければと思います。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

この所見についてなのですが、本当は実際に数値を先生方と一緒に見ながら考えるのがベストだと思っているのですが、ただ、今、個別シートというか数値シートを資料から探してもすぐ見つからないので、共有がすぐできないのですが、以前私が確認した限りですが、13ページの四角囲みの35行目、①に書いたとおり、対照群に比べて有意差はあるものの、背景データが併記されていて、その背景値の範囲内だったということで、最初は毒性と考えなくてもよいのではないかなと思ったのですが、気になってケトプロフェンの評価書を見たところ、14ページの6行目から書いてありますが、ケトプロフェンの毒性プロファイルとして、幾つかの動物試験において赤血球減少など同様の所見がみられていたものですから、もしかしたらケトプロフェンの影響が配合剤に出ているのかなと思っていて、そういうことを考えると毒性と考えても良いのかなと思った次第です。

つまり、数値的な問題と、ケトプロフェンの毒性プロファイルとしての考え方ということで議論をしたほうが良いのかなと思っております。ほかの先生、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。詳細に御確認いただきありがとうございます。

〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 私も〇〇〇と同様に、この高用量の雌の赤血球パラメータの変化が脾臓の変化を伴っていることと、それから、ケトプロフェンでも同じように貧血がみられていることから、雌は高用量が毒性としてよいのではないかなと思いました。

ただし、変化の程度が非常に軽いから、投与の影響ではあるが毒性とはしない、という考え方もあるかと思います。その場合は、12ページの27行目から赤字で書かれている〇〇

○の案のように、その旨、そういう変化はあったが、程度は軽いから毒性とはしないというコメントを入れた方が良いと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇も何かございませんでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇です。

お二方の御意見でよろしいかと思います。特に追加はありません。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、先生方の御意見に基づき、ここの血液学的検査等の変化におきましては、雌の最高用量の所見を毒性と捉えまして、雌につきましてはNOAELは中用量、そして、雄の所見に関しましては、若干の変動はあったが、毒性ではない、有害な影響はないということを記載した上で、雄のNOAELは最高用量とまとめたいと思います。したがって、12ページの31行目から33行目におけるNOAELの記載は変わるということになります。

よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

続きまして、もう一つの重要な問題は、この配合によって、そもそもNOAELで比較するのは適切ではないという御意見を〇〇〇からいただきまして、もちろんそのとおりだと思います。そして、13ページの9行目から15行目に関しましては、先ほど変更されたわけですが、NOAELの比較によって問題ないと結論していたわけですが、NOAELの比較ではなくて、配合による質的な変化あるいは個別の毒性の増強、あるいは新規の毒性の発現等がないということを根拠に、配合による影響はないとまとめたいと考えているわけです。

その修正案として、14ページの31行目から修正案が出されています。簡単に申しますと、ツラスロマイシンの主な毒性はAST、ALTの高値であるが、配合剤を2週間投与してもそれらに変動がみられなかったということから、2週間投与においては毒性作用の増強はないと考えたという案としております。

この案につきまして御意見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 確認させていただきたいのですが、今問題になっているのは貧血の所見なのですが、貧血については配合剤の影響であるかどうかをここでは議論しないということなのです。肝毒性はもちろん出ていないので、今の記載で良いと思います。

〇〇〇 血液関係の毒性の記載をここに追記してはどうかという御意見ですかね。ごめんなさい。把握できませんでした。

〇〇〇 ケトプロフェン関係の毒性は動物用医薬品調査会で議論すると書かれているので、ここでは貧血については議論しないということでよろしいのですよね。

〇〇〇 そういうことであります。

そのほか、コメントはございませんでしょうか。

ありがとうございます。

では、基本的にこの修正案の形でまとめたいと思います。最終的には多少の文言等は整備する必要があるかと思いますが、この形で修正案をもとにまとめたいと思います。ありがとうございます。

では、先ほど事務局に説明いただいた15ページの添加剤まで終わりましたので、続きまして、事務局は説明をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

今御審議いただきました2週間亜急性毒性試験につきまして、今後の事務局の評価書の修正作業について御報告いたします。先ほど、配合剤の所見のなかで、雌の高用量でみられた四角囲みの所見を毒性ととるという御審議をいただきましたので、この評価書もちょうに伴って修正をいたします。その内容ですが、12ページ目に今文章で全て記載しているこちらの所見ですが、評価書の記載のルールとして、毒性の所見については表に示すこととしております。つきまして、この評価書案は全て毒性所見と取らない案でしたので、全て文章で記載をしておりましたが、毒性ととる所見については、表としてお示ししますので、修正案については御確認をお願いいたします。

それでは、15ページ目の25行目を御覧ください。

評価書15ページ目に残留試験を1つ記載しております。本製剤を牛に用法用量どおり投与し、投与36日後までの各組織中のツラスロマイシン濃度を測定いたしました。

結果は表5に示しています。

16ページ目の8行目にある〇〇〇からの御指摘のとおり、各部位で経時的な濃度の減少がみられましたので、その旨を追記した上で投与36日後の最高残留濃度を結論に記載しております。

20ページ目の安全性試験を御覧ください。

1つ目の安全性試験は、牛に3又は5倍量の本製剤を3回反復投与し、各種検査を実施いたしました。

結果は次のページに記載されております。

21ページ目の22行目以降の〇〇〇の御指摘を踏まえ、赤字で本文中に追記をしております。試験期間中、死亡はみられず、一般状態等に影響はみられませんでした。5倍量の1頭に便の潜血が、3倍量と5倍量群で第四胃粘膜びらんが認められたことから、結論といたしましては16行目以降に、常用量を皮下に14日間間隔で3回反復投与する場合、牛の安全性に問題ないと考えたとしております。こちらは投与回数を記載しておりませんでしたので、今、口頭にて追加いたしました。すみません。

22ページ目にお進みください。

2つ目の安全性試験は、注射部位の忍容性を見た試験です。本製剤を左頸部[L1]、右頸部[R1]及び右後背部[R2]の各部位1回ずつ計3回投与後、この3つの注射部位について観察を行うとともに、L1部位についてのみ病理組織学的検査も実施いたしました。注射部位では腫脹や線維化、壊死等の所見がみられましたが、一般状態等に異常はなかったことから、25行目ですが、常用量を皮下に7日間間隔で反復投与した場合、牛の安全に問題はな

いと考えたと結論づけております。

33行目の〇〇〇のコメントを御覧ください。注射部位以外の臓器の病理組織学的検査の結果の記載についてコメントをいただいております。こちらは同22ページ目の9行目の下線部が当該記載に当たります。当初、胆嚢、消化管、心臓、腎臓、肝臓についての病理組織学的検査を実施したと記載をしているにもかかわらず、それ以降、結果にはこちらの検査結果を記載しておりませんでした。こちらの検査結果については、可能な限り原文を見て追記を19行目と28行目の下線部分にいたしました。胆嚢や消化管に係る記載がございませんでした。事務局といたしましては、可能な範囲で、結果を追記した案と、下線部を全て削除し、一般状態、臨床所見及び注射部位の所見のみを記載する案の2つを御提案いたしますので、よりどちらが適切か御審議をいただきたいと思います。

23ページ目と25ページ目を御覧ください。

最後の評価項目でございます臨床試験が2つ記載されております。いずれの臨床試験もBRD（牛呼吸器病）が疑われる牛に用法用量どおり本製剤を投与した試験でございます。有害事象は本製剤投与と因果関係はどちらもなしとし、用法用量どおりの使用は牛の安全性に問題はないと考えたと結論づけております。

24ページ目の四角囲みに、〇〇〇より有効性の結果を追記する必要性についてコメントをいただきました。こちらは【事務局より】で回答していますが、食品健康影響評価では製剤の有効性に係る記載は通常記載しておりませんので、関連する記述は削除する案としております。

最後に26ページ目を御覧ください。

薬物動態毒性試験、こちらは急性毒性と亜急性毒性試験、また、添加剤と残留試験、安全性試験及び臨床試験について、今御説明しました各評価項目の結論部分を列記しております。

なお、33行目には、ツラスロマイシンが抗菌性物質であることから、AMRへの留意に係る定型文を記載しております。

事務局からの説明は以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、15ページの残留試験以降の記載について審議を始めたいと思います。残留試験の、15ページから20ページの6行目まで特段前もってのコメント等はありませんが、御意見等はございませんでしょうか。

ないようですね。ありがとうございます。

では、続きまして、20ページの8行目からの牛に対する安全性に関しましては、21ページの17行目、常用量を投与する場合というところに少し追記があるということでございます。

この21ページまでに関してコメント等は前もってないようですが、コメント等はございませんでしょうか。

ないようですね。ありがとうございます。

〇〇〇、追記をありがとうございました。

続きまして、22ページの注射部位忍容試験でございます。ここの部分に関しましては、当初の案では胆嚢、消化管等についても病理組織学的検査を実施したということでございましたが、それに関する記載がなかったということで、それについて赤字で追記されていますが、試験の目的等を考えるとこの部分は削除しても良いのではないかとということで、赤字の部分を残して記載する案と結果的に赤字の部分を削除する案とで審議くださいという形になっています。

私といたしましては、そういった知見があるにもかかわらず無視したというわけではなく、この議論の結果はこの調査会の議事録等にも残りますので、きちんと審議した上でその部分は削除したのだということが分かるという観点から、注射部位以外は削除した形でこの項目をまとめるので良いと考えていますが、先生方の御意見はいかがでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

今、先生がおっしゃった赤字の部分を削除するというだけでも項目名と一致させるには問題ないし同意と思っているのですが、もう一つ、オプションとしては、項目立てで安全性試験の中の2つ目ということでもありますので、安全性ということの情報を補強するために、書きぶりの問題なのですが、前半は注射部位のこのみを書いて結論も変えた上で、なお、この試験ではこういうこともみられたが、影響ではないというような形で、赤に関する記載を一番後ろに追加的に書くのもオプションかなと思って拝見しておりました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほか、この内容につきましてコメントはございませんでしょうか。

ただいまの〇〇〇から御意見がございまして、その方向で進めたいと思っています。注射部位に関する記述を書いた後、簡潔にほかの部分まとめて記載する。その場合に、あまり細かく書いても仕方ありませんので、例えば18行目から22行目に係る細かな記述は必要に応じて割愛する形でシンプルにまとめて、28行目から30行目に係る記述を主体として記載する方向でまとめたいと考えていますが、いかがでしょうか。

特段の御意見はないようですね。細かい書きぶりにつきましては先生方に御意見を伺いたいと思いますが、そういった方向でここの部分はまとめたいと思います。ありがとうございました。

続きまして、23ページの7行目、臨床試験から25ページまででコメントはございませんでしょうか。有効性に関する記述は削除したということでございます。

特段御意見はないようですね。ありがとうございました。

最後に26ページ、食品健康影響評価に関する記述でございます。この部分に関しまして、青字の部分は動物用医薬品の専門調査会で議論するというところでございますが、そのほかの部分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 私は毒性試験はあまり専門ではないので、教えていただきたいのですが、前に戻って、13ページあたりですが、例えば13ページの10行目にNOAELが0.667 mL/kg体重と、その後括弧づけで括弧内に実際の薬の量が書かれていますが、NOAELは基本的には薬の実際の重さ、一日当たりの体重当たりの重さということで、ここだけmLという体積で書かれているので、こういう液体製剤の場合、体積でこういう形で書くということがほかの製剤の場合も一般的に行われているのか、今回のように混ざっている、ツラスロマイシンとケトプロフェンが合剤になっているものなので、書きづらいので体積で書かれているのか、そこを教えていただきたいなと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

恐らくこれは製剤の様式に合わせた書きぶりとしてそういう記載をしているのだと思いますが、事務局から何かございますか。あるいは、御経験のある先生方の中でコメントできる方はいらっしゃいますでしょうか。

通常は〇〇〇がおっしゃいますように重量換算でやることが多いのですが、試験そのものの表記といいますか、試験そのものの投与量が単位重量当たりの用量でそれを振って実施しているということで、その試験の中においてNOAELがそういう表記のもとになった試験ということでNOAELを設定しているのだと思います。それをそれぞれ内用量を考えると、それぞれの**active ingredient**でこういうふうな換算になるという記載になっていると私は理解しているのですが、〇〇〇、今のでよろしいでしょうか。

〇〇〇 液体の製剤でそういう記載が一般的に行われるのであれば、私もそれで良いかなと思うのですが、その場合も体重の後に/日は入れなくて良いのでしょうか。

〇〇〇 これは皮下への単回投与で。

〇〇〇 単回投与ですか。だから、/日はここは省略して良いと。

〇〇〇 でも、試験は2週間か。

〇〇〇 ここは、普通はNOAELの場合。

〇〇〇口投与ですね。ごめんなさい。私が間違えました。

ここは2週間の経口投与ですので、/日は必要だと思います。ありがとうございます。これに関する部分は、そのように適宜修正させていただきます。

〇〇〇 お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇、何かコメントがあったようで、気がつきませんでした。すみません。

〇〇〇 いえ、もう解決したので、大したあれではないのですが、製剤の形状ということで、5ページ目の2行目から主剤ということで、この製剤が1 mLでどうのこうのと書いてあるので、液体であってということが書いてありますということを言おうとしただけでした。失礼しました。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほか、最後の食品健康影響評価も含めまして、全体を通して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 余談的なことになってしまうのですが、中身の話ではないのですが、先ほどのラットの試験で赤血球系の影響毒性と取るという形でまとめるというお話があり、まとまったと思います。最初の事務局の方の説明で今回の製剤についてはラットの毒性試験が出てきたので、それも評価してもらいましたという点が気になって、牛ではどうだったのかというところをにわかに見てみたのですが、20ページの「3. 牛に対する安全性」の①の試験の報告書の概要を見ると、やはり赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCH、MCACの変動があった。その変化は数値を見ていないので分からないのですが、やはり同じような項目に変化があったが、変化の程度が軽度、変化の方向に一貫性を欠く、投与前値に比べて変化がないこと、用量反応性がないこと等から投与との関係はないと考えられたとまとめられていたということを、共有させていただきたいと思ってコメントしました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

牛に投与した場合でも血液学的検査の変動はあったが、最終的には毒性とは捉えられていなかったということですね。ありがとうございました。

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。

それでは、これまでの審議をもとにツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシンKP）に関する評価をまとめたいと思います。

幾つかの確認事項及び評価書案の文言に修正ありますが、動物用医薬品ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシンKP）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、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。

なお、本製剤の使用に当たっては、ツラスロマイシンがマクロライド系抗生物質であることから、薬剤耐性に関する食品健康影響評価においてリスクの程度は低度であるとされていることに留意する必要があるということで、資料4をもとに評価書案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必要に応じて御意見を伺いたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

本日御意見をいただきました内容について、座長に御相談しながら事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様に御確認いただきますので、どうぞよろしくお願いいたします。

本件につきましては、動物用医薬品ケトプロフェンが含まれていることから、動物用医薬品専門調査会で審議の上、委員会に報告させていただきます。もし動物用医薬品専門調査会で何かしらの議論がございましたら、座長に御相談いたします。

委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進め、意見募集で寄せられた意見の対応については、事務局から必要に応じて改めて調査会に御相談いたしますので、よろしくお願い

い申し上げます。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、一度ここで休憩を挟みたいと思います。今、3時10分過ぎですので、10分ちょっと取って25分から始めたいと思います。そのときにまたお集まりください。よろしくお願いいたします。

(休 憩)

〇〇〇 それでは、審議を再開いたします。

議事の(2)「飼料添加物(3-ニトロオキシプロパノール)の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

それでは、資料5をお手元に御準備ください。

資料5、飼料添加物評価書「3-ニトロオキシプロパノール」です。

まず、事務局より冒頭の四角囲みを御説明いたします。今回御審議いただく3-ニトロオキシプロパノールですが、こちらは牛の暖気、いわゆるげっぷのことですが、げっぷに含まれる温室効果ガス(メタン)の排出を抑制する効果を持つ飼料添加物について食品健康影響評価をお願いするものでございます。

この剤自体は、餌に混ぜて与えることで例えば牛の成長を促す等といった性質とは少し異なるものではございますが、令和4年度に農林水産省においてこのような温室効果ガス削減に資するものについても飼料添加物とすることが整理されまして、今般、食品健康影響評価の依頼がリスク管理機関よりあったものです。

今回御審議いただく本評価書案ですが、全ての評価項目をまとめたものではなく、まず体内動態試験までを御審議いただくため、資料として御準備したものです。そのため、いつもこうした飼料添加物の評価書で御確認いただく残留試験や、亜急性毒性試験などの各種毒性試験につきましては、次回以降資料として準備して、御審議いただく予定としております。

それでは、具体的に評価書の中身の説明に入らせていただきたいと思います。

まず、4ページ目をお開きください。

評価対象飼料添加物の概要ですが、用途は先ほど申し上げたとおり、牛の暖気中のメタンの削減ということで、飼料添加物の食品健康影響評価を御審議いただくものです。

3-ニトロオキシプロパノールの化学名、分子式、構造式等につきましては、4ページに記載のとおりです。

「7. 開発の経緯及び使用状況」を御覧ください。まず、3-ニトロオキシプロパノール、以下「3-NOP」につきましては、1,3-プロパンジオールの硝酸エステルとして開発されております。今回この飼料添加物によって削減が期待されているメタンですが、こちらは温

室効果ガスの一つで、地球温暖化等に寄与しているというところから、削減が求められているという背景がございます。

続いて、5 ページに移っていただいて2 行目です。牛は主食である繊維を第一胃内で発行させて必要なエネルギー減として利用しております。一方で、そうした栄養過程の中で出てくる水素につきましては、こちらは栄養過程とはまた別のもので、第一胃内に常在しているメタン産生古細菌によってメタンの生成に使われてしまうことが知られています。

このメタンの生成については、図1 の左側にお示ししておりますメチル補酵素Mと補酵素Bが反応することで生成されます。また、この反応はメチル補酵素M還元酵素（MCR）で触媒されるということです。

3-NOPにつきましては、このMCRの基質であるメチル補酵素Mに構造が類似していることから、MCRに3-NOPが結合してMCRの活性を阻害することで、図1 に書いております反応が右に行かなくなる、つまり、メタンができなくなるということで、メタンの生成を抑制することが期待されているというものです。

11行目から記載のとおり、国内では3-NOPを含有する動物用医薬品は承認されておらず、人用医薬品としての使用もございません。

また、諸外国の状況ですが、欧州ではEFSAにおける安全性評価が2021年に終了し、2022年に飼料添加物としての使用が認められているところです。また、ブラジル、チリでも飼料添加物としての使用が認められているということです。

開発の経緯の最後の記載ですが、18行目から、今般、3-NOPにつきましては、厚生労働省から食品中の残留基準値の設定に係る評価要請がなされたものです。

それでは、具体的に6 ページから安全性に係る知見の概要ということで、今回資料として御準備しております体内動態試験各種を説明させていただきたいと思えます。

まず初めに3-NOPの体内動態につきまして全体像を御把握いただくために、事務局から先に体内動態のまとめについて御説明したいと思えます。

資料は飛びまして、21ページをお開きください。

資料の21ページでございます。3-NOPの体内動態についてのまとめということで、3-NOPが動物体内に入った後、どのような形で代謝されていくのかというところを、これより前に記載しております各種体内動態試験の結果から言えることということでまとめております。

3 行目からです。3-NOPは動物体内に摂取されると速やかに代謝され、約1～2 時間後には未変化体は血漿中から検出されなくなります。

3-NOPの消失自体はかなり早いということで、その後、代謝された3-NOPがどのようなのかというところは、げっ歯類と牛などの反すう動物では少し違うという結果が得られております。げっ歯類につきましては、3-NOPは代謝によってM2(NOPA)やM7(HPA)等を経て、大部分はCO₂として呼吸を通じて排泄され、残りは主に尿中に排出されるということです。こちらは21ページ下部の図2 に書いております流れで3-NOP、NOPA、HPAという代謝が進んでいるということです。

一方で、牛につきましては、げっ歯類にはない第一胃、ルーメンという組織がございます。牛ではこの第一胃内の微生物の働きによりまして、M8という代謝物が一時的に生成されます。一方で、牛でもげっ歯類と同じくM2に代謝される経路もあると考えられておりまして、これら2つのいずれの経路でも、できましたM8及びM2につきましては、いずれもM7（HPA）を経て、大部分はCO₂として呼気を通じて排泄され则认为られております。こちらは最終的に呼気を通じて排泄される場所は同じでございます。

3-NOPの一部につきましては、M13（乳糖）等の極性物質として動物体内に取り込まれると认为られております。

途中出てまいりましたM2及びM8から生成されるM7につきましては脂肪酸でございます、生体内に通常存在する化合物です。そのため、代謝が進みますと内在性の代謝経路に組み込まれると认为られております。

また、M2からM7への加水分解によって亜硝酸塩又は硝酸塩が遊離することが考えられますが、こちらは牛に3-NOPを投与した試験のデータから、血漿中の亜硝酸塩濃度に上昇はみられず、硝酸塩と亜硝酸塩を合計した血漿中濃度もごく微量な上昇しかみられなかったということが報告されています。

このような代謝の流れにつきましては、図2のようにお示しさせていただいておりますのでございます。

それでは、個々の体内動態の試験について事務局より説明させていただきます。

ページは戻りまして、6ページでございます。

6ページからラットを用いた体内動態試験がございまして、ラットの①～③につきましては、放射性標識をした3-NOPを単回経口投与し、血液や各種組織等における放射活性を測定した試験となっております。

まずラット①の試験ですが、9行目に記載しておりますように、体内動態パラメータが得られておりまして、表1に記載しているとおりでございます。血漿中の放射活性につきましては、投与1時間後に最大値を示しましたが、48時間後には相当量が減少していたということです。

また、3-NOPの最終的な回収率や組織中の総放射活性濃度につきましては、ページは飛びまして9ページから10ページにかけてですが、表4及び表5として記載をしております。こちらにつきましてはラット①～③までの試験を同じ1つの表にまとめているものでございまして、ラット①では投与48時間後、また、これから御説明いたしますラット②については投与24時間後、ラット③については投与1、2、3時間後と測定時点が少しずつ異なっていることから、このように1つの表としてまとめています。

試験の結果につきましては、ページをお戻りいただいて6ページ目でございます。投与0～24時間後の間に、尿中へ排出された総放射活性は投与量の17.6%でございました。また、各種試料から回収された総放射活性は28%ということで、大部分は捕捉されない揮発性代謝物となることが示唆されております。組織中の総放射活性を見た結果では、肝臓が最も高値であり、続いて副腎、腎臓の値でした。尿中での主要代謝物はM7であって、投与

量の7.2%という結果が得られております。

続いて、ラット②の試験です。ラット②につきましては、先ほどの①と同様に組織中等の試料中の総放射活性を調べるとともに、呼気に関しても総放射活性の測定を行っています。

結果につきましては、7ページの7行目からです。投与24時間後において投与量の88.8%に相当する総放射活性が回収され、そのうち投与量の77.4%に相当する放射活性がCO₂として排泄されていたということでございます。

続く9行目に投与8時間後までに回収された総放射線の64.3%が呼気から排出されたということで、こちらは〇〇〇に御指摘いただいて追記したものでございますが、同じページの12行目から13行目に書かれているほとんどが呼気から排出されたとする数値の内容と重複しているものでございましたので、12行目から13行目を9行目の部分に記載位置を移す等して、最終版の評価書では整備させていただきたいと考えております。

ラット③の試験に移ります。19行目からでございます。こちらと同じく放射性標識を施した3-NOPについて、組織や末梢血等における総放射活性を投与1、2、3時間後にそれぞれ1匹ずつ調べた試験です。投与1、2、3時間後における回収された総放射活性は、27行目にございますが、時間を追うごとに回収率が減少しておりました。こちらについては揮発性代謝物の生成によって排出されたことで、減少したものと報告されております。

各種代謝物の組織中における割合につきましては、8ページに結果を記載しております。

まず、血漿中につきましては、主な代謝物はM2及びM7でした。M2につきましては、投与1時間後から3時間後の間で61%から10%に減少していたということです。一方で、その減少に伴い、M7につきましては31%から53%に増加していたということです。

肝臓につきましては、未変化体は検出されなかったと報告されております。また、尿中の総放射活性ですが、尿中では13.7%の総放射活性が回収されておまして、そのうちの主要な代謝物は、こちらM2、M7及びM3ということでした。また、それ以外に少量の代謝物も検出されております。

胃では、13行目から記載しておりますとおり、主要な放射性物質は未変化体でした。

小腸につきましては、主要な代謝物はM3及びM7であり、小腸にまで行くと未変化体は4%未満という結果が出ております。

ここまですラットに単回の3-NOPを投与した後の体内動態の試験です。

続いて、10ページをお開きください。

ラット④の試験については、先ほどのように単回経口投与のみでなく、5日間の経口投与も同時に実施しております。ラットに放射性標識の3-NOPを単回、こちらの用量は50又は500 mg/kg若しくは50 mg/kgを5日間経口投与し、各組織等における、総放射活性を投与1時間後又は48時間後に測定したものです。

組織中の総放射活性については表6、放射活性の回収率については表7にお示ししております。

まず、50 mg/kgを単回投与した群につきましては、48時間後の測定で雌雄とも組織にお

いては副腎で最も総放射活性が高かったということでございます。また、組織ではそのようになっておりますが、10ページの15行目に記載しておりますとおり、投与48時間後までに雌雄とも総投与量の約8割が呼気へ排泄されていたということで、大部分は呼気として排出されているものと考えられます。

また、500 mg/kgを単回投与した群では、11ページの4行目に記載しているとおり、50 mg/kg単回投与群と同様の動態を示しております。各組織に分布した放射活性につきましては、投与量が多くなっているということで用量依存性がみられたということです。

続いて、11ページの6行目からは50 mg/kgを5日間反復して投与した結果を記載しておりますが、こちらにつきましても組織中で最終投与48時間後の組織中での放射活性は雌雄とも副腎におけるものが最も高かったと報告されております。一方で総放射活性の回収率につきましては、最終投与48時間後までに雌雄とも約7割が呼気へ排泄されていたということです。

このように50 mg/kg又は500 mg/kgの単回又は5日間反復投与の結果が出ておりますが、3-NOPの排泄に関わる動態につきまして、3-NOPの投与量及び投与回数の影響並びに雌雄差はみられなかったと記載しております。

この中で1点、〇〇〇より、組織中の総放射活性を調べた部位について、骨髓と書いてあるところが抄録では脊髄となっておりますので、脊髄ではないかという御指摘をいただいておりますが、原典の論文を確認いたしましたところ、bone marrow、骨髓と記載されておりましたので、修正せずこのままとさせていただきます。

ここまでがラットの体内動態に着目した試験となっております。続く体内動態試験のラット⑤、⑥を14～15ページに記載しておりますが、こちらの試験につきましては、今回は資料としては御準備していない、次回以降に御審議いただく慢性毒性試験や発がん性試験等の経口投与試験と同時に行われているもので、慢性毒性試験の中でラットから血液を採取して、その血中の代謝物のM2の濃度を測定して体内動態を検討している試験となっております。

まず、14ページ目のラット⑤の試験について御説明いたします。こちらは血中のM2の濃度が測定されておまして、結果につきましては、投与1時間後の血中M2濃度を表8、投与29週後における体内動態パラメータを表9にお示ししております。

10行目から記載しておりますが、被験物質投与後、速やかに血中M2濃度は上昇いたしまして、投与0.25～1時間後には最高血中濃度に達したということです。また、血中濃度では速やかに上昇いたしますが、同時にM2は速やかに排泄もされまして、半減期につきましては0.6時間以内というところでございました。また、最終的に血中で検出されている時間につきましても2～3時間の範囲でした。C_{max}及びAUC_{last}の値につきましては、投与量依存的に変化をしておりました。

今回は、慢性毒性試験の中で各測定時点において血中のM2濃度が測定されておりましたが、いずれの測定時点においても被験物質投与後1時間後の血中M2濃度はほぼ同じであり、蓄積は生じないと考えられております。また、C_{max}及びAUCの値に雌雄差はみられ

ておりません。

続いてラット⑥の試験ですが、こちらもラット⑤と同じような試験設計、また、同じような結果が得られているところでございます。被験物質投与後、速やかに血中M2濃度は上昇し、また、排泄も速やかであり、複数の測定時点がございましたが、血中M2濃度はほぼ同じであるということで、蓄積が生じないと考えられたという報告にラット⑤と変わるところはございませんでした。

こちらがラットの最後の試験ですが、ラット⑦につきましては、ラットに投与した物質としては、3-NOP以外に代謝物であるNOPA又はHPAも投与されております。

まず3-NOPを投与した結果ですが、こちらは16ページ目の10行目から記載しております。3-NOP又は代謝物であるM2、M7、それぞれの濃度も計測した上で各種体内動態パラメータが得られておりまして、3-NOPの血中濃度は投与後速やかに上昇し、0.25時間までに最大となったということです。また、最終測定時点につきましては投与1時間後となっております。

一方で、M2に着目した血中濃度ですが、こちらは投与1時間後に最大となるとともに、投与2時間後にはM7の血中濃度が最大となったということです。

また、表11の中に記載しておりますとおり、 T_{last} 又は半減期の値につきましては、3-NOPではこれまで御報告しているように速やかに減少されるというところですが、M2又はM7の値につきましては、 T_{last} が24時間で、半減期につきましても3時間から4時間の値となっているところです。

同じくラット⑦の続くNOPAの投与とHPAの投与につきましては、本試験が代謝物の毒性を調べるための試験と同時に実施されていることもございまして、投与経路が経口投与ではなく静脈内投与又は皮下投与が選択されておりましたので、参照資料とさせていただきます。

結果につきましては、それぞれ体内動態のパラメータが得られておりましたので、表に記載しています。

以上がラットの試験です。

続いてマウスの試験が1つ提出されておりました、18ページ目に記載しております。マウスの試験では、マウスに3-NOPを28日間経口投与し、代謝物であるM2の血中濃度を測定したものです。得られた体内動態パラメータは表14にお示ししております。

続いて、牛の試験につきましては19ページ目以降に記載しております。牛については、*in vitro*の検討と*in vivo*の検討が行われております。

まず、*in vitro*の試験は19ページの4行目からを御覧ください。1つ目の試験といたしまして、牛の第一胃液に放射性標識をした3-NOPを添加し、嫌気性条件下で24時間培養した試験です。

9行目からございますとおり、培養開始時に100%であった3-NOPにつきましては、24時間の培養後にはほぼ0%となっております。また、最終培養後、代謝物についてNMR等を用いた検討では、代謝物であるM8の濃度が培養の24時間で0%から97又は98.5%に増

加していたということです。

もう一つの牛第一胃液との培養試験では嫌気性条件下や好気性条件下など各種培養条件が設けられておりまして、嫌気性条件下の結果につきましては、19ページ21行目から記載のとおり、培養後の3-NOPの濃度は1%となり、主要な代謝物はM8及びM14であったということです。

一方で、好気性条件下の培養では、嫌気性条件下に比べ3-NOPの存在量が培養後も高かったということと、また、オートクレーブ処理した第一胃液では3-NOPの分解はみられなかったということが報告されております。

体内動態試験最後の試験です。牛の生体を用いた牛の体内動態試験ですが、こちらは放射性標識をした3-NOPを8日間経口投与した試験でございます。試験後、各種血液や呼吸、乳、組織等の総放射活性を計測しております。

総投与量のうち、回収された放射活性の割合につきましては、表15に記載しております。

まず、全体として回収された割合につきましては約30%ということで、大部分の代謝物は揮発性代謝物としてCO₂として排泄されているということが報告されました。

20ページにお移りいただいて、初回投与1時間後には未変化体は検出されず、M2の形で検出されましたが、こちら時間経過とともに消失したと記載されております。

尿中につきましては、大部分が代謝され、排泄されておりました。

また、今回、牛の試験ということで、乳についても総放射活性の測定が行われておりますが、乳では総放射活性の回収率につきましては72.4～80.6%となっておりまして、その大部分が極性代謝物であるM13と同定されました。

肝臓については未変化体及びM2は検出されず、グルコースが主な代謝物であったと報告されております。

また、そのほか、ごく少量の代謝物が同定されております。

腎臓、筋肉及び脂肪について測定をした結果ですが、こちらは主要な代謝物は極性物質であり、グルコースと考えられております。

以上が体内動態試験各試験の結果でございます。

最終的に各種体内動態試験をまとめまして、冒頭御説明いたしました21ページ目の体内動態試験のまとめのような記載としてまとめてよろしいかどうか、御審議をいただければと思います。

事務局からの説明は以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、審議に入りたいと思います。

まず、4ページからの概要等、4ページ、5ページ目に関しまして、どなたか御意見等はございませんでしょうか。

私から5ページの3行目、「水素はルーメン内の」ということでルーメンという言葉が出てきていますが、他のページの記述は全て第一胃と記載されているようなので、第一胃のほうが一般の方には分かりやすいと思いますので、ここは第一胃とすれば良いのではな

いかなと思いました。

○事務局 かしこまりました。

○○○ 5 ページ目に関しまして、特段御意見のある先生方はいらっしゃいませんでしょうか。

○○○、お願いいたします。

○○○ とても細かいところなのですが、最初の「牛は主食である繊維を」というところ
です。一般の方向けには、これは植物の繊維又は植物のセルロースという書き方をしないと
意味が伝わりにくいのではないかと思いますのですが、どうでしょうか。

○○○ ありがとうございます。

植物繊維、植物のセルロース。

○○○ どちらでも良いかと思いますが、セルロースと言って一般に通用しますかね。

○○○ 分かりました。事務局とも最終的に相談させていただいて、より適切な表現にし
て、また先生に確認を取りたいと思いますので、よろしくお願いします。

○○○ お願いします。

○○○ ほかにございませんでしょうか。

では、6 ページに移りたいと思います。

まず体内動態ですが、6 ページ目のラット①につきまして、特段のコメント等、御意見
がある先生はいらっしゃいますでしょうか。

いらっしゃらないですね。

続きまして、7 ページに行きまして、ラット②の試験です。ここは○○○の御指摘に伴
い、7 ページ目から9 行目にかけて記載が追記されています。あと、10 ページ目以降、重
複的な記載があるので、最終的には整備するということでございました。

②の試験に関しまして、御意見は特段ないようですね。

続きまして、7 ページ目の19行目からのラット③の試験、8 ページ目にかかりますが、
これに関して御意見、コメント等、特段ないようですね。

続いて、10 ページ目の4 行目からのラット④の試験、ここも先生方のコメントに従って
追記並びに事務局確認で誤記の訂正等がございますが、ここに関しまして特段のコメント
等はございませんでしょうか。

ないようですね。

14 ページに行きましてラット⑤の試験、さらに15 ページのラット⑥、16 ページのラット
⑦の試験までコメント等はございませんでしょうか。

○○○、お願いいたします。

○○○ ○○○です。

確認なのですが、14 ページの表 9 で T_{last} とあるのですが、これは説明が見つからないの
ですが、サンプリングの中で値が出た最後の時間という意味ですか。

○○○ どこですか。

○○○ 表 9 だとすると、 T_{last} (h) と書いてあるところなのですが。

〇〇〇 事務局からお答えいたします。しばらくお待ちください。

〇事務局 〇〇〇、御指摘いただきありがとうございます。

こちらのT_{last}につきましては、放射性物質の検出ができた時間の範囲ということで報告をされておりまして、略語表になかったという点については後ほど修正させていただきたいと思っております。

〇〇〇 値が出た時間ということですね。了解しました。結構だと思います。

〇〇〇 御指摘ありがとうございます。

ほかにございませんでしょうか。

では、続きまして、16ページの23行目の静脈内投与、ここは参考資料ということですが、それが続きまして、17ページ目の6行目、皮下投与試験。この2つの試験に関しましてコメント等がありますでしょうか。

特段ないようですね。

では、18ページ目のマウスの経口投与試験、これにつきましても特段ないようですね。

では、19ページに行きまして、4行目からの*in vitro*培養試験、さらに19ページ目29行目からの牛の体内動態試験につきまして、コメント等はございますか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇です。

1つ教えてほしいのですが、表15に組織の含有量が出ているのですが、この項目でケージとあるのですが、これは何の組織でしょうか。これは何を意味しているのでしょうか。19ページの文章を見ると、呼気を採集しているということも書いてあるのですが、これは呼気なのですか。表15のケージは何を表しているのでしょうか。

〇〇〇 事務局からお答えいたします。

〇事務局 事務局からお答えいたします。

こちら、ケージにつきましては、試験動物が飼育されております環境、例えば床などに付着しているものを回収した値となっております。

〇〇〇 付着ということは、何か拭き取って測定しているのですか。

19ページの35行目を見ると、これは10分間の呼気を採取しているというようなことも書いてあるので、ただ、表15に呼気は出ていないようなのですが。

〇〇〇 御指摘ありがとうございます。

一般的にADMEの試験では動物における様々な組織、排泄物に加えて、飼育していた、一般に代謝ケージと呼んだり、飼育ケージと言うなりしているかと思うのですが、そういったものを洗って、その中に含まれる回収された放射活性も調べているということで理解していたのですが、呼気が含まれていないということですね。

〇〇〇 あと体重が500キロあるような牛の牛舎を洗い流して、それを回収するのは物理的にもなかなか大変な作業なのかなと思うので、この辺は確認をしていただいたほうが良いのではないかなと思います。

〇〇〇 御指摘ありがとうございます。

呼気中の数値がないのは確かに何とかしなくてはならないと思いますので、改めまして確認して検討したいと思います。どうもありがとうございました。

ほかにございませんでしょうか。

お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇です。

今のは16ページの辺りの質問でいいですね。

〇〇〇 お願いいたします。

〇〇〇 この16ページの26行目に $V_{d_{ss}}$ は $0.0437 \text{ mg}/(\text{h} \cdot \mu\text{mol}/\text{L})/\text{kg}$ とありますが、このhは要らないのかなと思うのです。 $V_{d_{ss}}$ の単位としてhが μmol の前に括弧内にありますが、これはどうなのでしょう。

〇〇〇 御指摘ありがとうございます。

この部分は最終的には報告書等を確認させていただくことになるかと思いますが、今すぐは難しいですか。

〇事務局 改めて事務局で確認して、適切な単位に修正いたします。

〇〇〇 確認後、事務局で対応させていただきます。改めて最終的には先生方の確認を取らせていただきますので、よろしくお願いいたします。

そのほかにごございませんでしょうか。20ページまでで特段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 戻ってしまっただけで恐縮なのですが、ルーメンについてですが、ここは例えば第一胃（ルーメン）というような表記で、以下ルーメンという記述を続けていくほうが良いかなと思うのですが、例えばカーカスという言葉を使っていますよね。だから、発酵のところでルーメン発酵という用語もよく使いますし、一般での牛の説明でも比較的よく使われている言葉なので、この点について御再考いただければと思います。でも、私一人の意見ですので、先生方全員の御意見も改めて伺って御検討いただければと思います。

あと、それに関連して、繊維やセルロースのお話がありましたが、例えば食物中の繊維質や繊維成分というような表記を一般的にしますので、そのような記述で十分伝わるかなと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

書きぶりに関しましては、括弧書きで説明的なものを加える、あるいはカーカスのところにありますように欄外に簡潔に記載する等の対応を取って案をお示しして、先生方の御意見を伺いたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

事務局からお願いいたします。

〇事務局 恐れ入ります。

先ほど〇〇〇に御指摘いただいた16ページ26行目の $V_{d_{ss}}$ の単位につきまして、3-NOPの参照13、資料26の23ページを確認いたしましたところ、hはついておらず、 $\text{mg}/(\mu\text{mol}/\text{L})/\text{kg}$ ということでしたので、こちらはhを削除して対応させていただきます。

〇〇〇 そのように対応いたします。よろしくお願いいたします。御指摘ありがとうございました。

関連するところは表もということですね。関連する表の記載もあれば削除という形になるかと思いますので、事務局はよろしくお願いいたします。

ほかに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 大きな点ではないのですが、19ページの牛の体内動態試験の39行目に「他の放射活性は大部分が揮発性代謝物であるCO₂であった」とあって、この割合や量は確認できるでしょうか。事務局のお手間になってしまうのですが、もし可能でしたら。

〇〇〇 多分この部分が表15における呼気に関する記載がないことと関連しているのかな。よく分かりませんが、事務局で資料を確認して対応いたしますので、しばらくというか、遅くとも次回までには案を提示させていただきたいと思います。

そのほか、コメントはございますか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 体内動態に関することではなくて、また余談的なことになってしまうのですが、この製品はメタンの発生を抑制するためにということで評価しているのですが、一方で、体内動態でCO₂を排泄するという状況になっていて、これが本来の目的の温室効果ガスの云々というところには響かないのかは、EFSAあたりで何か議論されていたかなどは確認できるのでしょうか。これは余談的なことで申し訳ないのですけども。

〇〇〇 いえ、この調査会では議論はもちろんしていないのですが、一般論として温室効果ガスに与える影響がCO₂よりもメタンのほうがはるかに強いというお話でもってメタンの抑制が有効だということになっているかと思うのですが、〇〇〇、何かありますでしょうか。

〇〇〇 ちょうど授業でやったのですが、たしかメタンはCO₂より25倍温室効果ガスの効果が高いということが知られておりまして、どちらも温室効果に関係はあるのですが、メタンの生成を減らすことで有効な効果が得られるのではないかということかなと理解しております。

〇〇〇 ありがとうございます。

4 ページ目の31行目以降、若干それに関する記載がございました。ここの記載である程度、当然CO₂は出るのだけれども、メタンを抑制することで温室効果ガスの削減に効果があるという論旨になっているかと思います。

そのほか、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、20ページまでの体内動態の記載を受けて、事務局から最初に御説明いただいた21ページ目のまとめに関する記載について御意見等はございますか。

特段ないようですね。

では、今回3-NOPの評価書案につきましてはここまでの議論ということで、ここ以降は

次回以降となります。

それでは、本件につきましては、このⅡの1の体内動態試験までの確認が終了いたしましたので、事務局におきましては引き続き作業をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

〇〇〇 それでは、議事の（３）「その他」に入ります。

事務局、お願いいたします。

○事務局 それでは、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」という資料をお手元に御準備ください。

こちらについて報告させていただきます。

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物質のうち、リスク評価が終了したものについて、厚生労働省が実際に基準値案を定める前に食品安全委員会にその基準値案を報告するものでございます。

こちら、ピリメタミンでございます。こちらにつきましては、令和４年９月２１日付で食品健康影響評価結果を通知したものでございます。

それでは、３ページをお開きください。

食品健康影響評価の結果なのですが、ピリメタミンについての評価につきましては中ほど、太字で書いてあるものなのですが、その下３行目あたりから御覧いただきたいと思うのですが、評価としましては、本成分は評価の考え方の３の（３）①に該当する成分であると判断されて、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて食品健康影響評価は無視できる程度と考えられると評価しました。

これを受けて厚生労働省において基準値案を設定したのですが、こちらにつきましては４ページです。

４の（２）を御覧ください。基準値案としましては、食品健康影響評価を踏まえ、現行の値を維持するというものでございます。

具体的なものにつきましては、最後のページになるのですが、このような値で設定するというものでございます。

説明は以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの説明に関しまして御意見、コメント等はございますか。

特段ないようですね。

事務局からほかに何かございますか。

○事務局 特にございません。

次回の調査会のことについてなのですが、次回の調査会の日程につきましては、調整でき次第改めて御連絡をさしあげますので、どうぞ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。

今回は恐らく６月になるかと思うのですが、６月以降の会議は対面とウェブでのハイブリッドで行うと伺っておりますので、対面参加が可能な先生方にはぜひ食品安全委員会の

ほうに来ていただいて参加していただければと思います。

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いたします。どうもありがとうございました。