

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第 236 回) 議事録

1. 日時 令和 2 年 9 月 14 日 (月) 10:34~11:46

2. 場所 食品安全委員会 中会議室 (Web会議)

### 3. 議事

- (1) 動物用医薬品 (ニトロキシニル) に係る食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品 (メンブトン) に係る食品健康影響評価について
- (3) 動物用医薬品 (イソメタミジウム) に係る食品健康影響評価について
- (4) その他

### 4. 出席者

(専門委員)

青山専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、島田章則専門委員、島田美樹専門委員、  
須永専門委員、寺岡専門委員、中西専門委員、能美専門委員、宮田専門委員、  
山本専門委員

(食品安全委員会)

山本委員、吉田緑委員

(事務局)

小川事務局長、鋤柄次長、石岡評価第二課長、矢野課長補佐、一ノ瀬専門官、  
植木係長、岩崎係長、山口技術参与、松田技術参与

### 5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (令和 2 年 9 月 14 日現在)

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書「ニトロキシニル」。

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書「メンブトン」。

資料 4 (案) 動物用医薬品評価書「イソメタミジウム」。

参考資料 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 (平成 18 年 6 月 29 日 食品安全委員会決定)

参考資料 2 暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について (令和 2 年 5 月 18 日動物用医薬品専門調査会及び令和 2 年 6 月 15 日肥料・飼料等専門調査会決定)

参考資料3 推定摂取量（厚生労働省提出：ニトロキシニル、メンブトン、イソメタミジウム）

## 6. 議事内容

○青山座長 では、ただいまから、第236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、石川専門委員、下地専門委員、辻専門委員の4名が御欠席です。したがって、11名の専門委員で議論を進めたいと思います。

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236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、そちらを御覧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。

○矢野課長補佐 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、「動物用医薬品（ニトロキシニル）に係る食品健康影響評価について」、「動物用医薬品（メンブトン）に係る食品健康影響評価について」、そして「動物用医薬品（イソメタミジウム）に係る食品健康影響評価について」及び「その他」になります。

次に、資料の御確認をお願いいたします。

本日の議事次第、委員名簿の1枚紙。資料1から4、参考資料1から3は議事次第に記載されているとおりです。また、このほかに机上配付資料を3種類準備しております。これらの資料を印刷したものを事前にお手元に送付させていただきました。また、電子ファイルでも8日に送付させていただいたところです。

不足の資料等ございましたら、事務局にお知らせください。

以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

第236回の議論では、3剤について評価いたします。したがって、これら3剤の評価書案、参考資料が1、2、3とありまして、それ以外に机上配付資料がそれぞれの化合物ごとに合計3部ございます。先生方、資料はお手元にございでしょうか。

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）に基づきまして、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。

○矢野課長補佐 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 先生方、この内容について相違はございませんでしょうか。

それでは、順に議論に入りたいと思います。まず、議題（1）「動物用医薬品（ニトロキシニル）に係る食品健康影響評価について」、事務局から説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 ニトロキシニルについて御説明いたします。

評価書は資料2、机上配付資料1をお願いいたします。

まず、机上配付資料に沿って御説明いたします。ニトロキシニルですが、寄生虫駆除剤として、牛の肝蛭の駆虫、予防に用いられております。

「日本における承認等状況」の欄の記載が間違っておりまして、こちらは現在、日本での承認はございません。

評価はEUで行われております。

ページをめくっていただきまして、毒性試験です。まず、薬物動態試験ですが、筋肉や脂肪中から代謝されていないニトロキシニルが検出されている。肝臓からは、残留放射能のうち30%が代謝物4-シアノ-2-ニトロフェノールというものが検出されており、ニトロキシニルはわずかとされておりまして。この代謝物は、構造からニトロキシニルと同様の毒性学的特性を有するとされておりまして。

次に、残留試験です。ウシとヒツジの単回投与の結果がございまして、1行目のところに残存率と書いておりますが、こちらは補足がございまして、これは検出された放射能に対する親化合物の割合となっております。やはり肝臓の主要残留物は代謝物が主とされておりまして。

次に、遺伝毒性試験になります。*in vitro*の遺伝子突然変異試験と*in vivo*の小核試験があり、共に「陰性」とあります。

ページをめくっていただきまして、急性毒性試験です。ラットの経口の試験で、LD<sub>50</sub>が170とあります。運動失調や鎮静化などが明白な症状として示されておりまして。

その下、亜急性毒性試験です。ここで「13週」と書いていますが、90日の試験でして、この2つの試験のNOELとされた0.50mg/kg 体重/日がADIの根拠とされておりまして。

その下、慢性毒性試験ですが、ラットの2年間の試験が実施されておりまして、最高用量で下垂体の腫瘍と甲状腺腫瘍の増加、これは用量依存性がないとされておりまして、中用量で乳がんの増加が認められたとあります。

生殖発生毒性試験ですが、試験の記載が2つございまして、投与群の奇形の発生率が対照群より高かったものの、統計学的有意差がなかったことから催奇形性はなかったとEMEAはまとめております。

資料2の評価書をお願いいたします。3ページ、まず、「有効成分の概要及び安全性に関する知見」として、構造式、用途は動物用医薬品であるということ、使用目的は寄生虫駆除剤であることを記載しております。

4に海外評価の状況として、次のページの表1に海外評価のまとめを記載しております。表1のEMEAの評価について、ヒトの摂取量について記載をしていたのですが、小川先生からこれは削除して良いのではないかとということで御意見をいただいております、不要な記載でありましたので、こちらは記載を削除しております。

3ページに戻っていただきまして、8行目から食品健康影響評価です。9行目から、まずどういったことを基に評価を実施したかということから19行目にかけて記載しております、20行目から、「提出された資料等によると、ニトロキシニルのADIは、EMEAにより0.005mg/kg 体

重/日及びAPVMAにより0.02mg/kg 体重/日と設定されている」と記載しております。

現行のリスク管理における1日当たりの推定摂取量について、今回、参考資料3としてお配りしておりますが、こちらが厚生労働省から提出された推定摂取量の試算表になりまして、最大である幼小児で0.0034mg/kg 体重/日と算定されております。

24行目から、「したがって、1日当たりの本成分の推定摂取量は、当該EMEA及びAPVMAのADIの値を超えないことから、ニトロキシニルは、評価の考え方の3の(1)に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられる」とまとめております。

こちらで2点ほどございまして、まず推定摂取量の記載についてです。先ほど御説明しましたように、厚生労働省からの試算により参考資料3のように提出されております。この基となる国民の食品摂取量の調査については過去何度か実施されておまして、そのタイミングによって摂取量が若干変わります。現在、厚生労働省は、平成17年から19年度に実施された食品摂取量調査の特別集計業務報告書というものをを用いてこの計算しておまして、今回提出の推定摂取量もこの報告書を基に試算されております。

今回のお配りした評価書案の中に記載することができなかったのですが、何を基に試算した摂取量かということを確認した方が良いという指摘をいただきましたので、3ページの一番下のところに脚注として、この試算がTMDIによって計算されたものであるということに記載しておりますが、そこにつけ加える形で、平成17年から19年度の集計を用いたTMDIによるものであるということに記載したいと考えております。

了承いただけるようであれば、7月に御審議いただいた3成分についても、現在、パブコメ募集の準備中ですので、そちらについても反映させたいと思っておりますが、後ほど御検討ください。

もう1点、26行目の最後の部分です。「動物用医薬品として」という部分を削除しておりますが、こちらについては、9月4日に開催した肥料・飼料等専門調査会にて御指摘いただいた部分になります。肥料・飼料等専門調査会では動物用医薬品のうち抗生物質、合成抗菌剤の評価を実施いただいておりますが、この抗生物質、合成抗菌剤が家畜の疾病の治療目的の場合は動物用医薬品とされておりますが、肥育目的の場合は飼料添加物という取扱いになっております。ただ、これは日本の話でして、海外では、EUは日本と同じやり方になりますが、アメリカでは目的は何であれ動物用医薬品というくくりになっているところですので。

ここの記載は、厚生労働省からの諮問の際に書かれている用途に合わせて動物用医薬品もしくは飼料添加物という形で書いていたのですが、整理した方が良いという指摘がございまして検討したのですが、今、御説明したようにその2つの取扱いが各国で分かれているということでした。さらに、今回の評価の目的が、現行の厚生労働省で行われているリスク管理の妥当性について判断いただくということですので、厚生労働省は残留基準を用いて食品への残留を管理しておりますが、用途の部分については国内であれば農林水産省の各法律、海外であれば各国で管理されているものであることから、ここの最後の部分の記載は用途への言及は書かない方が良いのではないかと考えております。そのため、「動物用医薬品として」のような用途

についての記載を削除する案としております。

こちら、御了承いただけるようであれば、前回審議の3成分にも遡って修正したいと考えております。どうぞよろしくお願いいたします。

ニトロキシニルについて、事務局からは以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

それでは、この化合物の評価をしたいと思います。ただいま事務局から説明があったとおりで、机上配付資料を見ますと、それなりの毒性データは得られていて、リスク評価機関によってはADIも設定されているということです。机上配付資料は特に公開するものではありませんが、日本における承認があるかないかというところにつきましては、現状はありと書いてあるのですが、正しくはなしということで御理解いただきたいと思います。

前回同様に、極めてすっきりまとめられた評価書であります。それで、評価書の4ページ、EMEAの評価の概要のところヒトの推定摂取量が記載されていたのですが、これについては毒性に関する情報ではないということで削除してはどうかという小川先生からの意見が出ております。

小川先生、これは毒性情報ではないからという理由で削除ということで理解してよろしいでしょうか。

○小川専門委員 はい。今までほかの評価書にも、この形式になってからここに摂取量を記載していないので整合性を取ることと、むしろ、日本でのデータが3ページに書いてありますが、そちらのデータを書いておく方が重要なと思いますので、混乱を招かないためにここは書く必要はないかなと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

本文で日本の推定摂取量が出てくるので、ここの「POD等」という項目に、EMEAですので恐らくヨーロッパの値だと推測されますが、ヒトの摂取量のデータは必要ないということで削除したいと思うのですが、先生方、この削除についてはよろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○青山座長 ありがとうございます。

内容につきましては、基本的に前回からの継続ですっきりしておりますが、2つほど事務局から提案がございましたので、これについて確認したいと思います。これは、了承をいただければ、既に評価が終わった3剤の評価書についてもパブリックコメントを求める前に併せて修正したいという事務局からの提案でした。

1つ目は、この評価書でいきますと3ページの20行目から23行目にかけての説明で、十分にばく露幅は確保できるという記載があるのですが、ここについて何を根拠にこのような推定をしたのかということが分かるようにした方が良いという御指摘がありましたので、まず摂取量についてはTMDIという脚注があるのですが、それに加えて、このTMDIを求める根拠になった標準的な食事の摂取量につきましては、平成17年から19年度のデータに基づいているという趣旨の記載を1行追記したいということであります。これについては、先生方、既に評価が終わっ

た評価書も含めて、このような脚注を追記するという事で御了解いただけますか。

(首肯する委員あり)

○青山座長 これにつきましては御承認いただいたものと判断いたします。

もう1点、事務局の説明で大体御理解いただけたと思うのですが、3ページの26行目、「動物用医薬品として」という文言を削除したいという事務局からの提案がございました。もう一度確認いたしますと、これは成分によって動物用医薬品として評価する場合もあるのですが、添加剤に分類されるものもある。一方で、我が国ではこのような分類があるのですが、国あるいは地域によっては、日本と同様の分類をする場合と、そうではなくて全て動物用医薬品してしまうところもあって、例えばインポートトレランス等を考えますと、ある地域では動物用医薬品なのだが、別の地域では添加物に分類されるといったことを煩雑に書く必要はないだろうということで、思い切ってここで「動物用医薬品として」といった文言を削除してしまって、「現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて」という文章にしたいという御提案でした。

この点について、先生方、何か御意見はございますでしょうか。

寺岡先生、どうぞ。

○寺岡専門委員 言われることはよく分かるのですが、少し懸念があるのです。「用途」で動物用医薬品と書いているのは、問題がないということなのでしょうか。

○青山座長 このまま「動物用医薬品として」ということを書いても問題はないと理解して良いかというお尋ねと理解してよろしいですか。

○寺岡専門委員 飼料添加剤という使い方があるということでは言われていたのです。インポートトレランスのことも考えた上でということは分かるのですが、2番の「用途」で「動物用医薬品」と書いていることは問題がないのでしょうか。これで整合性が取れるのであれば何の懸念もないのですが。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、座長の説明、あるいは理解も不足している可能性がありますので、肥料・飼料等専門調査会での議論をもう少し補足で御説明いただけますでしょうか。

○一ノ瀬専門官 肥料・飼料等専門調査会で御指摘いただいたのは、先ほど座長から御説明いただきました、いわゆる各国で用途のくくりが違うという部分になります。

4行目の2番の「用途」には、厚生労働省からの提出された諮問の内容による動物用医薬品もしくは飼料添加剤の用途を記載しているのですが、こちらの26行目の最後の部分を消したいと事務局で考えている一番の理由は、先ほど2つ説明したもう一つの理由になります。現行の厚生労働省で行われているリスク管理の妥当性について今回評価いただくというところになるのですが、厚生労働省は残留基準を用いて食品への残留を管理しているというのが現行のリスク管理です。それで、用途というのが、国内であれば農林水産省が薬事法の中で動物用医薬品を管理している。飼料添加物は飼料添加物の方で別に法律があるというところにして、厚生労働省のリスク管理と少し別の部分まで評価をしてしまうことにならないよう、この「動物用医

薬品を用途として」という部分を消したいというのが事務局の考えでございます。

○青山座長 ありがとうございます。

寺岡先生、今の御説明は答えになっておりますでしょうか。

○寺岡専門委員 了解しました。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、今の事務局の御説明で、「動物用医薬品として」というところは削除しても整合は取れておりますし、削除でむしろすっきりするという御説明だったと思います。

中西先生、どうぞ。

○中西専門委員 終わった話なのですが、一つ手前のTMDIの話です。国民の食品摂取量調査が平成17年から19年ということですが、直感的にデータが少し古い印象を持ちます。この評価をこの年代のデータで行う理由というのは何かあるのでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

参照文献の5を見ますと、厚生労働省が令和2年3月17日付で推定摂取量を出したということですので、参考にしたデータは古いですが、最新の評価であることは間違いなくて、それより新しい評価は存在しないと理解せざるを得ないかと感じたのですが、事務局、もう少し補足の説明等はございますか。

○一ノ瀬専門官 座長がおっしゃるとおりでございます。厚生労働省は現在、基準値を設定するに当たって、その妥当性を評価するために、この推定摂取量を計算して、設定された基準値がADIの範囲内であることを確認しているのですが、厚生労働省の審議会では平成17年から19年度の特別集計業務報告書を用いて計算をしております。

○青山座長 ありがとうございます。

中西先生、我々が入手できる最新の情報は厚生労働省が出した令和2年3月17日付のレポートですが、その中でなぜか平成17年から19年のデータに基づいて推定値を出しているとなると、ほかにどうしようもないというのが正直なところです。よろしいでしょうか。

○中西専門委員 ありがとうございます。委員会として入手できる資料が最新だということでしたら、しょうがないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。御理解に感謝いたします。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 多分問題ないと思うのですが、先ほどの「動物用医薬品として」というところを削るという話について、現行のリスク管理の範囲であれば、何に用いても良いということにならないか少し気になったのですが、「現行のリスク管理の範囲で」という言葉で十分ということでしょうか。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。おっしゃる意味は、恐らく動物用医薬品あるいは添加剤の場合もあって、こだわらないように「動物用医薬品として」というのを削除するのは分かるが、そうすると、例えば環境汚染物質や農薬として、用途は何でもありというようなことになって、少し大ざっぱ過ぎる懸念はないかという御質問ですね。

事務局、その辺りについて一言お答えいただくことはできますか。

○一ノ瀬専門官 現行のリスク管理の範囲については、9行目からの「食品に残留する農薬等のポジティブリスト制の導入に際して、現行の残留基準」というところで書いているものになります。

○青山座長 小川先生の御懸念は理解できますが、ほかにくくりようがないとすると、やや範囲が広いようなイメージを持たれますが、このような表現しかないのではないかというのが、肥料・飼料等専門調査会での提案であり、ほかに良い文言を入れようがないということでしたら、これでどうかと思うのですが、よろしいですか。

○小川専門委員 代案がないということであれば、やむを得ないのかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そのほか、ありませんか。どうぞ。

○矢野課長補佐 先ほどのADIのところですか。一ノ瀬から簡単に御説明させていただいたのですが、日本国内で使用している場合は、動物用医薬品や添加剤として管理ができるのですが、こちらは日本国内で現在使用されていないということで、それが対象外になります。

したがって、今回問題になっている26行目の記載で言いたいのは、食品に含まれる成分の基準値の話をしておりますので、動物用医薬品や飼料添加物といった分類自体はあまり関連性がない。要は、口に入るときにその成分がどの程度入っているかということに着目していますので、そういう意味でここは消しても何の問題もないと事務局としては考えております。

以上です。

○青山座長 追加の御説明、ありがとうございました。

そういうことで、リスク評価上もリスク管理上も、この文言を削除したからといって問題になることはなく、先生方の御心配には及ばないという補足であったと思います。

そのほか、何か御指摘はございますか。どうぞ。

○能美専門委員 机上配付資料の遺伝毒性試験のところ、概要に*in vitro*試験がありますが、単位が「mg」になっておりまして、「μg」の間違いではないかと思うので、確認してください。

○青山座長 ありがとうございました。

事務局、配付資料の2ページ目の一番下に遺伝毒性試験があつて、概要の*in vitro*の用量が「1.28~800mg/plate」ですが、多分「μg」ではないですかということで、評価書には出てきませんが、確認ができるものでしたら、今何かお答えできますか。

○一ノ瀬専門官 確認できました。元のEMEAの文献を確認したところ、御指摘のとおり「μg」です。

○青山座長 ありがとうございました。

では、能美先生、これは「μg」ということで御指摘どおりでしたので、修正させていただきます。

○能美専門委員 ありがとうございます。

○青山座長 そのほか、よろしいでしょうか。

では、御了解いただけたと思いますので、これまでの審議を基にしてニトロキシニル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はございますが、ニトロキシニル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、「ニトロキシニルの食品健康影響評価については、1日当たりの本成分の推定摂取量は当該EMEA及びAPVMAのADIの値を超えないことから、評価の考え方の3の(1)に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられる」ということで、資料2を基に評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員におかれましては、必要に応じて御意見等を今後も伺うことがあると思いますので、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。

○一ノ瀬専門官 承知いたしました。

内容につきましては座長と相談しながら事務局にて修正して、専門委員の皆様にも最後御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。意見募集に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 では、事務局、よろしくお願いいたします。

引き続きまして、議題(2)「動物用医薬品(メンブトン)に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思います。

では、事務局から説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 メンブトンです。評価書は資料3、机上配付資料2をお願いいたします。まず、机上配付資料を用いて御説明させていただきます。

メンブトンは、ウシ、ブタの下痢止めに用いられております止瀉薬で、国内でも承認がございます。

評価はEUで行われています。

毒性試験に入りまして、まず薬物動態試験になります。経口のラットの試験がございまして、24時間後までに尿で79%、糞に4.4%と、ほとんど尿に排泄されているものとなっております。

次に残留試験になります。ウシの投与6日後のもので可食部からの検出はなかったとされておりまして、休薬期間がと殺前25日間であることを考慮すると、流通する可食部への残留はないと考えられます。

遺伝毒性試験です。こちらは、*in vitro*で復帰突然変異試験と遺伝子突然変異試験、*in vivo*でマウスの小核試験があり、いずれも陰性とされておりまして。

急性毒性試験です。マウスの経口投与試験でLD<sub>50</sub>が1,500mg/kg 体重、同じく経口投与のラットで3,000mg/kg 体重とあります。

亜急性毒性試験です。ラットの20週の投与の試験がございまして、NOEL30mg/kg 体重/日とされておりまして。この試験の詳細は、上の海外のADIの欄に記載しておりまして、ADIはこのNOEL30

mg/kg 体重/日に、本試験の動物数が少なかったことと生殖発生毒性試験の実施がないことから、追加で5を掛けた安全係数500で除して0.06 mg/kg 体重/日とEUは設定しております。

資料3、評価書に移りまして、こちらの3ページ、20行目からお願いいたします。提出された資料によると、メンブトンのADIはEMEAにより0.06mg/kg 体重/日と設定されております。また、現行のリスク管理における1日当たりの推定摂取量は、最大の幼小児で0.00091mg/kg 体重/日と算定されております。したがって、1日当たりの本成分の推定摂取量は、当該EMEAのADIの値を超えないことから、メンブトンは評価の考え方の3の(19に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられるとまとめました。

メンブトンについて、事務局からは以上です。

○青山座長 ウシの腸カタルの治療に用いられるということで、医薬品でもおなかの薬というのは基本的にそれほど毒性が高くはないと思われま。LD<sub>50</sub>も十分に高いようですし、遺伝毒性試験は、少なくとも事務局で調べていただいた限りは全て陰性ということです。

それで、慢性毒性、発がん性、あるいは生殖発生毒性試験が実施されてはいませんが、その分、20週間投与の亜急性毒性試験の結果に安全係数として追加の5を用いて、NOELの30mg/kg 体重/日を500で割って、0.006mg/kg 体重/日というのをEUはADIとして設定している。こういう化合物であります。

これに対して、我が国でも摂取量を推定してみますと、3ページの20行目から記載がありますように、TMDIで評価した場合でも最大値となる幼小児で0.00091mg/kg 体重/日ですので、ばく露幅は十分にあるということから、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられると結論したということではありますが、先生方、いかがでしょうか。論旨について、何か御意見はございますでしょうか。

石塚先生、何かございますか。

○石塚専門委員 特にございませ。

○青山座長 ありがとうございます。

机上配付資料2の構造式を見ますと、一番下の酸素の下にCH<sub>3</sub>がついているのですが、評価書を見ますと酸素の下にCH<sub>3</sub>がついてなくて、こういう場合はCH<sub>3</sub>を省略してしまっても構わないということでしょうか。

島田美樹先生、いかがでしょうか。

○島田美樹専門委員 CH<sub>3</sub>は省略できないと思うのですが、たまたま、ここの構造の欄が限られているので消えてしまっているのですかね。

○青山座長 コメントありがとうございます。

宮田先生、中西先生、何かコメントはございますか。

宮田先生、どうぞ。

○宮田専門委員 はっきりは分からないのですが、なくても分かるのかなという気がします。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、これはなくても構わないという御判断ですか。

○一ノ瀬専門官 酸素の下に線が1本出ているので、それで良いかと考えていました。

構造式については、次の議題の成分について石川先生から御指摘をいただいております、またそこで併せてお話しできたらと思います。

○青山座長 次の化合物についてのところですか。

○一ノ瀬専門官 メンブトンについては、酸素の下に線が出ているので、これで良いと考えております。

○青山座長 分かりました。一応大丈夫ではないかという御意見を専門の先生からも頂戴しておりますので、ここはそのまま修正がない形でひとまず了解するというところでいきたいと思っております。

そのほか、何かお気づきの点はございますでしょうか。よろしいですか。

(首肯する委員あり)

○青山座長 それでは、評価をまとめたいと思います。

少し脚注等についてこの評価書案から修正はございますが、メンブトンに係る食品健康影響につきましては、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、「メンブトンの食品健康影響については、1日当たりの本成分の推定摂取量は当該EMEAのADIの値を超えないことから、評価の考え方3の(1)に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられる」ということで、資料3を基に評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員におかれましては、必要に応じて御意見等を伺うこともあろうかと思っておりますので、引き続きよろしく御協力ください。

事務局は、このような結論に沿って作業をお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 承知しました。こちらにつきましても、事務局にて内容を修正して、専門委員の皆様到最后御確認いただきたいと思っておりますので、よろしくお願い致します。

本件につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。意見募集に寄せられた意見の対応について、事務局で内容を取りまとめまして、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、よろしくお願い致します。

○青山座長 では、よろしくお願い致します。

引き続きまして、本日の議題の最後になります議題(3)「動物用医薬品(イソメタミジウム)に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思っております。

事務局から説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 イソメタミジウムについて御説明いたします。

評価書は資料4です。また、机上配付資料3の準備をお願いいたします。

まず、机上配付資料3に沿って御説明いたします。イソメタミジウムは、ウシなどのトリパノソーマ感染症に用いられる寄生虫駆除剤です。ウシに筋肉内投与によって使用されるものになります。

こちら「日本における承認等状況」の欄の記載が誤っておりまして、日本における承認等は現在ありません。

トリパノソーマという主要国であまり見られない疾病の治療薬であるため、EU、米国、オーストラリアで評価はなされていませんが、JECFAにて評価がございまして、今回、そちらに沿って評価をいただくというものになります。

毒性試験について、次のページをお願いいたします。薬物動態試験ですが、ラットへの経口投与の結果、糞中排泄は7日で99%と、経口摂取のほとんどが糞に排泄されております。

残留試験です。ウシの試験がございまして、筋肉内投与された結果、投与13日後、肝臓と腎臓の放射活性が高いとされております。

遺伝毒性試験についてです。*in vitro*の復帰突然変異試験で、フレームシフト変異発生で陽性とあります。このことについて、JECFAはほかの*in vitro*の試験と*in vivo*の試験で遺伝毒性と染色体異常誘発能の証拠が認められなかったとしております。さらに、長期の試験がないものの、急性毒性試験及び13週間の試験で変異原性の証拠が認められていないとして、本成分の遺伝毒性はなしという判断をしております。このことについて、後ほど御専門の先生から何か追加でコメントがあればお願いしたいと思います。

もう一つ、亜急性毒性試験ですが、ラットの13週の試験がございまして、225mg/kg 体重/日の用量で脾臓の相対重量の有意な増加が認められ、その下にございまして、50mg/kg 体重/日を非毒性用量とJECFAは設定しており、これをADIの根拠としております。

先ほど、遺伝毒性で話したように、慢性毒性試験がございませぬ。生殖発生毒性試験はラットで実施されてございまして、こちらはNOELを60mg/kg 体重/日としており、発達毒性、催奇形性は認められないとしております。

1枚目の評価状況の欄に戻っていただきまして、JECFAは、先ほどお話ししたように、13週のラットの試験の非毒性量を安全係数500で除してADIは0.1mg/kg 体重/日としておりますが、この追加係数の5について、和訳が適切ではない部分があるので修正したいと思います。正しくは、「親及び代謝物で経口投与によるバイオアベイラビリティは少ないものの、ラットの試験の最低用量で軽微な薬理効果が認められたことと、利用可能なデータが限られていたことから、5を追加した」というものになります。

資料4、評価書に移っていただきまして、3ページをお願いします。こちらの一番上の構造式について、先ほど少しお話ししたように、本日、お休みの石川先生から御指摘をいただいております。この構造式を事務局はソフトを用いて描写しておりますが、このバツテンについて石川先生からこれは何かということで御指摘いただいております。

このバツテンは、幾何異性が不明な二重結合を示してございまして、石川先生から、誤りではないものの一般的な描写に変えた方が良いという御指摘をいただいております。

この点、評価書の横並びの観点からも、一般的に見やすい形で構造式のフォーマットを統一した方が良いかと思っておりますので、石川先生と相談の上、ほかの評価書についても同じフォーマットで修正して、修正したものを後日御確認いただきたいと思いますので、どうぞよろしくお

願います。

評価書 3 ページの20行目からの説明に戻ります。提出された資料によると、イソメタミジウムのADIはJECFAにより0.1mg/kg 体重/日と設定されております。また、現行のリスク管理における1日当たりの推定摂取量は、最大の幼小児（1～6歳）で0.0021mg/kg 体重/日と算定されております。

したがって、1日当たりの本成分の推定摂取量は、当該JECFAのADIの値を超えないことから、イソメタミジウムは評価の考え方の3の（1）に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられるとまとめております。

イソメタミジウムについて、事務局からは以上でございます。

○青山座長 どうもありがとうございました。

それでは、この化合物について確認したいと思います。

まず、3ページの冒頭、構造式につきましては、バッテンというのはNとNの二重結合の部分のところかと思いますが、ここにつきましては後ほど石川先生と事務局とで、ほかの化合物の評価書の表記も含めてサーチして、統一的な案を御提案いただくということでお願いします。

宮田先生、どうぞ。

○宮田専門委員 この化合物は、シスとトランスの混合物ということが分かっているのですか。

○青山座長 事務局、シスとトランスの件について、現時点で何か確実なことはお分かりですか。

○一ノ瀬専門官 確実なところは分かっておりません。

○青山座長 あまり情報がはっきりしないようですが、宮田先生、何かございますか。

○宮田専門委員 両方を含んでいるからバッテンにしたと理解したのですが、使われているのがシスのみ、トランスのみではないということで良いのでしょうか。

○一ノ瀬専門官 そのとおりでございます。

○青山座長 そういう状況だそうです。ここの表記については宮田先生、島田美樹先生、あるいは中西先生も薬学の御出身です。今名前を挙げた先生以外にも、事務局からの提案がありましたら、メールで皆様の御意見を伺いたいと思いますので、現時点ではここは検討中ということで御承知おきいただけたらと思います。

この化合物については、JECFAがADIを設定している。机上配付資料3の1ページ目で少し文言の修正がありました。

薬剤としては注射剤のようですが、経口投与をすると99%が糞中に出てしまう化合物です。しかし、気になるのが机上配付資料の3ページ目で、復帰突然変異試験TA1537、TA1538、TA98、これはS9ミクスチャーをプラスすると、フレームシフトの変異が出るということですが、それ以外は株を変えますと陰性という結果になっています。ここについて懸念が払拭できるかどうかということですが、能美先生、いかがでしょうか。

○能美専門委員 おっしゃるとおりで、この化合物を見ていただくと、非常に大きな分子です

が、一種の芳香属アミンですので、代謝活性化されて、一般的にはDNA結合、平面的な構造ですので、フレームシフト変異を起こすことはあり得るかなと思います。

TA1535、TA100の復帰突然変異試験で陰性であったのは、そのとおりかなと思います。

それが、*in vivo*の試験で払拭できるかというのはなかなか難しいところですが、一つは染色体異常試験のラット、骨髄、13週間と、小核試験の胃の上皮細胞ということですね。これは代謝活性がかかって陽性になっているので、胃の上皮細胞での陰性というのはどれぐらい*in vitro*の結果の確認になるかというのは疑問であると思います。染色体異常試験は遺伝子突然変異を見ているわけではないので、その点、懸念が残らないことはないというところではあります。

事務局でまとめていただいた机上配付資料の3ページの遺伝毒性試験の概要ですが、BALB/3T3というのは突然変異試験ではなくて形質転換試験、トランスフォーメーション試験ではないかと思うので、その点を確認してください。形質転換試験ですと、遺伝毒性試験には含まれません。

また、*in vivo*の奇形試験がありますが、これは下の生殖発生毒性試験に入るのではないかというもので、その点を確認してもらいたいと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、確認してください。一つは、BALB/3T3細胞を用いた試験は、形質転換試験と記載した方が良いのではないかということです。

同じく、奇形試験と書いてあるのは、本当に遺伝毒性試験なのか確認をお願いします。

能美先生のお言葉で、奇形試験と書いてあるから催奇形性ではないかということですが、離乳期のラットを使ったというと胎児奇形を見た試験ともまた違うようですので、いずれにせよ、事務局は後ほどこの試験がどういうものであったか一度確認していただきたいのですが、この時点で事務局から何か御返事はございますか。

○一ノ瀬専門官 後ほど確認して、また御報告したいと思います。

○青山座長 よろしく願いいたします。

能美先生からは、典型的な芳香属アミンの構造のようでもあるので、高用量では多少フレームシフトが出てもおかしくはないという御意見だったと思います。

一方で、生殖発生毒性試験も含めて十分なNOAELもしくはNOAEL相当、亜急性毒性については非毒性用量、恐らくNOAELという言葉ではなくて、Non-Toxic Doseとか書いてあるので非毒性用量と書かれていると思うのですが、225mg/kg 体重/日で脾臓の相対重量が増加したようですので、50mg/kg 体重/日辺りが事実上のNOAELであろうという推定がなされております。

この辺りについて、そこまで強い毒性があるようには見えませんが、何か先生方から御意見あるいは御感想、コメント等はございますか。どうぞ。

○能美専門委員 この化合物は、ジミナゼンというトリパノソーマの薬と一部分、構造の左側が似ていまして、事務局からの説明を聞いてみると、欧米では使われていないということで、JECFAで評価されたということですが、このイソメタミジウムの作用機序、トリパノソーマをど

のように駆除しているのか。ジミナゼンですと、たしかミトコンドリアのDNAの中に入っていつて殺しているという作用機序だったと思うのですが、この薬のトリパノソーマを殺す機序というのはどれぐらい知られているのでしょうか。

○青山座長 事務局、何か情報をお持ちでしょうか。

○一ノ瀬専門官 現在入手している情報では、そこまでは分かっていません。

○青山座長 ありがとうございます。

ここについては少し情報収集をしていただいて、先生方に得られた情報を送っていただけたらと思います。

基本的には、薬物動態試験の報告の冒頭に書いてあるとおりで、治療薬としては筋肉内注射で使っているのですが、我々がばく露を受けるとしたら経口摂取以外にないわけですし、経口投与をすると少なくともラットで7日以内に99%が糞中に排泄されるということですので、実質、我々がばく露を受けたときに吸収するものがあつたとしても、ごくごく微量かと思います。残念ながら、情報は現時点ではこの程度ということです。

小川先生、何か御意見はございますか。よろしいですか。

剤の毒性としては、このようなものです。

この化合物について、一応JECFAのNOAELは0.1mg/kg 体重/日ということで、これを前提にして現行のリスク管理の状況を見ますと、3ページの20行目から23行目に記載があるとおり、TMDIで見ても、幼小児で0.0021mg/kg 体重/日というのが最大の推定摂取量ですので、ばく露幅は十分にあると判断できるというのが今回のこの評価書の趣旨であります。このような考え方について、先生方の率直な御意見を伺えたらと思うのですが、いかがでしょうか。このようなまとめ方で御了解いただけますでしょうか。

特に反対意見等はございませんか。能美先生、お願いします。

○能美専門委員 これは日本でも使われる可能性はあるのでしょうか。このトリパノソーマというのは。

○青山座長 現状は、先ほど修正がありまして、日本における承認等はないということですので、事実上、日本での使用はないと考えて良いと思います。

事務局、念のため伺いますが、日本での使用はないと判断してよろしいでしょうか。

○一ノ瀬専門官 今はないということです。将来的に使うとなった場合は、また申請が出てきますので、そこで評価をいただくというものかと思います。

○青山座長 状況としてはそんなところです。

このような取りまとめで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。先生方に御同意いただいたと判断いたします。

○矢野課長補佐 事務局でございます。結論だけもう一度教えていただくことはできませんでしょうか。

○青山座長 結論ですか。

1つが、能美先生から御指摘があつたように、構造上は芳香属アミンでありますので、フレ

ームシフトのような変異が出て不思議ではないということ。

もう一つは、少し前に議論しましたジミナゼンがやはり同じようにトリパノソーマの治療に使われるということで、ジミナゼンはミトコンドリアDNAのところでもトリパノソーマの増殖を止めるなり、あるいはトリパノソーマ自体に対して効果があるというような作用機序があるという説明があったので、この化合物についても同じような作用機序でトリパノソーマを駆除しているのか情報があればいただきたいということ。

それらを含めて、もう一度机上配付資料の情報を整理して確認をすれば、今回の結論がより納得できるようなことになるという能美先生の御指摘だったと理解しております。ですから、事務局はその辺りのデータをお調べいただけたらというのが1点。

遺伝毒性試験の概要として記載されているもののうちで、*in vitro*の3つ目のBALB/3T3細胞を使った試験は、遺伝子突然変異試験というよりは形質転換試験ではないかと思われるので、ここについて内容を御確認いただきたいというのが2点目。

3点目が、同じく遺伝毒性試験の*in vivo*の最後にあります奇形試験は、恐らく遺伝毒性の専門家としてどうも聞き慣れない言葉だということがあって、もしかするとこれは遺伝毒性試験の中にくくらない方が良いかもしれない可能性があるもので、その点を確認いただきたいということで、3つほど宿題をお出ししました。よろしいですか。

○矢野課長補佐 青山座長、ありがとうございます。大変よく分かりました。

では、遺伝毒性試験に係るこの3つの宿題に関しまして、取り急ぎ事務局で情報収集いたしましてフィードバックするというところで理解いたしました。

○青山座長 では、その辺りと、もう1つは構造式のフォーマット、表記法について、委員の先生方のお知恵を借りて整備するという幾つかの修正案件がございますが、イソメタミジウム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、「イソメタミジウムの食品健康影響評価については、1日当たりの本成分の推定摂取量は当該JECFAのADIの値を超えないことから、評価の考え方の3の(1)に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられる」ということで、資料4を基に評価書案を取りまとめることとしたいと思いません。

各専門委員におかれましては、幾つか事務局に宿題をお出しした点もございますので、引き続きフォローいただいて、最終的な御確認をお願いしたいと思います。

事務局は、このような趣旨に沿って作業をお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 承知しました。幾つか確認事項がありましたので、そちらについては事務局にて確認しまして、専門委員の皆様にご連絡して確認いただきますので、よろしく願いいたします。

本件につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。意見募集に寄せられた意見への対応については、事務局で取りまとめ、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、よろしく願いいたします。

○青山座長 よろしくお願ひいたします。

これで予定されていた議題の審議は終了しましたが、引き続き議事の（４）「その他」ですが、事務局、何かございますか。

○矢野課長補佐 ございません。

次回の調査会は、調整ができ次第、改めて御連絡を差し上げますので、よろしくお願ひいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしましたら、本日の議事はこれで全て終了いたしました。先生方、御協力ありがとうございました。以上をもちまして閉会といたします。