

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第173回議事録

1. 日時 令和4年4月25日（月）10:00～10:58

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）座長の選出・座長代理の指名

（2）動物用医薬品（ピリメタミン）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、
森田専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

今井専門参考人、山田専門参考人、山中専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、浅野委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、石岡評価第二課長、一ノ瀬評価専門官、
菊池評価専門官、古野評価専門官、橋爪技術参与、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 令和4年度食品安全委員会運営計画

資料2 意見聴取要請（令和4年4月25日現在）

資料3 （案）動物用医薬品評価書（ピリメタミン）

資料4 「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）に係る確認書について

参考資料1 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

の考え方について」における今後の評価の進め方について

参考資料 3 推定摂取量（厚生労働省提出：ピリメタミン）

参考資料 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（ピランテル・モランテル）

6. 議事内容

○石岡評価第二課長 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第173回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

私、事務局評価第二課長の石岡と申します。4月1日付で専門委員の改選がございましたので、座長が選出されるまでの間、議事を進行させていただきますので、よろしくお願いいたします。

本日は、新型コロナウイルス感染症の拡大防止のため、令和2年4月9日食品安全委員会決定「テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について」に基づきまして、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。

本調査会は、原則として公開となっておりますけれども、新型コロナウイルス感染症対策のために、本日は、傍聴の方においでいただくかずに開催することといたします。

また、本調査会の様子につきましては、食品安全委員会のYouTubeチャンネルにおいて動画配信を行っております。

さて、去る4月1日付で専門委員の改選がございまして、2名の専門委員が再任されましたので御紹介させていただきます。

佐々木専門委員でございます。

同じく、森田専門委員でございます。

佐々木専門委員、森田専門委員におかれましては、引き続きよろしくお願いいたします。

本日は、中山専門委員が御欠席で、12名の専門委員が出席でございます。

また、専門参考人としまして今井専門参考人、山田専門参考人、山中専門参考人にも御出席いただいているところでございます。

次に、本日の議事と資料について確認を行います。

○菊池評価専門官 それでは、お手元に資料を御用意ください。

本日の議事は、「座長の選出・座長代理の指名」「動物用医薬品（ピリメタミン）の食品健康影響評価について」及び「その他」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から4、参考資料1から4及び机上配布資料は1種類です。

資料に不足等はございませんでしょうか。

了解しました。

○石岡評価第二課長 よろしいでしょうか。

それでは、議事に入らせていただきます。

まず、議事（１）「座長の選出・座長代理の指名」です。

先ほど御紹介いたしましたとおり、４月１日付で専門委員の改選がございましたので、本日は、まず、座長の選出を行いたいと思います。食品安全委員会専門調査会等運営規程の第２条第３項に「専門調査会に座長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により選任する」とされております。

皆様、いかがでしょうか。御推薦いただけますでしょうか。

赤沼専門委員、お願いいたします。

○赤沼専門委員 座長は、食品健康影響評価におきまして豊富な経験と見識をお持ちである森田先生にお願いしたく推薦いたします。

○石岡評価第二課長 ありがとうございます。

そのほかの専門委員の方、いかがですか。

小林専門委員、お願いいたします。

○小林専門委員 小林です。

私も赤沼先生と同様に、森田先生を御推薦させていただきます。

以上です。

○石岡評価第二課長 ただいま、森田専門委員を座長にという御推薦がございました。いかがでしょうか。御賛同される方は、青色の同意カードを御提示いただくか、手で丸をつくっていただければと思います。

ありがとうございます。

それでは、御賛同いただきましたので、座長に森田専門委員が互選されました。

森田専門委員、前期に引き続きまして座長をよろしくお願いいたします。

それでは、森田座長から一言御挨拶をお願いいたします。

○森田座長 森田です。前期に引き続いて座長を務めることになりました。皆さん、どうぞよろしくお願いいたします。

○石岡評価第二課長 ありがとうございます。

次に、食品安全委員会専門調査会等運営規程の第２条第５項に「座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理する」とございますので、座長代理の指名を座長にお願いしたいと思います。

また、これ以降の議事の進行は、森田座長にお願いいたします。よろしくお願いいたします。

○森田座長 それでは、議事の進行を引き継がさせていただきます。

ただいま、事務局から説明があった座長代理の指名についてですが、私から座長代理として、前期に引き続いて、川本専門委員及び吉田専門委員にお務めいただきたく、指名させていただきますと思います。いかがでしょうか。異議はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

では、川本専門委員及び吉田専門委員、どうぞよろしくお願いいたします。よろしけれ

ば一言ずつ御挨拶いただければ幸いです。

吉田先生、最初にお願いいたします。

○吉田座長代理 吉田です。微力ながらお受けさせていただきたいと思います。よろしく
お願いいたします。

○森田座長 ありがとうございます。

川本専門委員は所用があって今は御退席されているようなのですが。

入られましたかね。お待ちください。

川本先生、おはようございます。

○川本座長代理 おはようございます。遅くなってすみませんでした。

○森田座長 今、川本専門委員を副座長に選任いたしましたので、御挨拶いただければと
思います。よろしくお願いいたします。

○川本座長代理 新年度もどうぞよろしくお願いいたします。

○森田座長 ありがとうございます。

それでは、次の議題に入らせていただきます前に、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。

○菊池評価専門官 了解しました。

専門委員の先生方から事前に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2の(1)に規定します調査審議等に参加しないこととなる事由に該当す
る専門委員の先生はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○森田座長 提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

ないようですね。ありがとうございます。

本日は、本年度の運営計画についての説明があると聞いていますので、事務局から説明
をお願いいたします。

○石岡評価第二課長 それでは、資料1を御用意ください。

本日は、令和4年度の最初の専門調査会となりますので、資料1に基づきまして、令和
4年度食品安全委員会運営計画について御説明させていただきます。時間が限られており
ますので、特に本調査会と関係する部分を中心に簡潔に御紹介させていただきます。

まず、資料1を1枚おめくりください。目次のところがございます。全体の構成を御説
明しますと、第1の委員会の運営の重点事項と次の第2の委員会の運営全般のところ
で全般的な内容を記載しておりまして、第3以降に個別の内容を記載するといった構成とな
っております。

次に、めくっていただきまして2ページのところなのですが、**「第1 令和4年
度における委員会の運営の重点事項」**のところ
です。

(2)に重点事項としまして、①から次のページの④まで4点の重点事項を掲げており

ます。

①が、食品健康影響評価の着実な実施ということで、その下に、特に重点的に取り組む事項として a から c まで、例えば、評価ガイドラインの見直しなど、3 点について記しているところがございます。

次の②が、リスクコミュニケーションの戦略的な実施、3 ページの③が、研究・調査事業の活用、④が、海外への情報発信、国際会議等への参画及び関係機関との連携強化となっております。

その下の「第2 委員会の運営全般」のところを御覧ください。

(3) としまして、食品健康影響評価に関する専門調査会の開催について記載しております。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いたします。

次に、4 ページをお開きください。「第3 食品健康影響評価の実施」のところでは、

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の着実な実施のところの(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るところでは、

その下の(2) のところですが、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、標準処理期間、これは追加資料の提出に要する期間を除き1 年間ですが、こ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は、

また、その次の(3) としまして、本日もこれから御議論いただくところなのですが、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す。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は、

そのほか、6 ページ以降、例えば、「第5 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、7 ページの「第6 リスクコミュニケーション・情報発信の促進」として、様々な手段を通じた情報の発信や、食品の安全に関する科学的な知識の普及啓発などを記載しているところでは、

以上、簡単ではございますけれども、本年度の運営計画の説明とさせていただきます。

説明は以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

今の説明について、御質問等はありませんでしょうか。よろしいでしょうか。

特段ないようですね。

それでは、議事(2) 「動物用医薬品(ピリメタミン)の食品健康影響評価について」に入らせていただきます。

事務局から説明をお願いいたします。

○一ノ瀬評価専門官　ピリメタミンについて御説明いたします。

この議題で使用する資料ですが、評価書が資料3、参考資料1、2、3、それから机上配布資料1を御準備ください。

まず、机上配布資料1を用いまして、本成分の概要と薬物動態、残留について御説明いたします。

ピリメタミンですけれども、寄生虫駆除剤、抗菌剤として、鶏や豚に使用されている動物用医薬品でございます。ヒト用薬としてもマラリアの治療に用いられているものです。

作用機構は、葉酸拮抗作用とされておりまして、こちらは後ほど御説明しますが、この評価のポイントになるかと考えております。

動態、残留試験ですが、豚に用いた試験がございまして、最終投与7日後の組織中濃度は検出限界である0.005 µg/g未満となっておりますので、7日間の給与期間を守れば残留は検出限界未満となっております。

資料3の評価書を御覧ください。

ピリメタミンにつきましては、入手できた資料より、事務局でポジ剤スキームの3の(3)の①として評価が可能と考えまして評書案を作成いたしております。事前に御確認いただいておりますので簡単に御説明します。

まず、ポジ剤スキームの評価の流れに沿いまして、5ページの遺伝毒性試験の概要より御説明いたします。

表中、それと表記載内容の修正、それと脚注について、森田先生、赤沼先生より修正コメントをいただいております。当初、事前に確認いただいた評価書案では、農林水産省が実施した復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験①のみ記載しておりましたが、森田先生より *vitro* の小核試験、*vivo* の染色体異常試験と小核試験の文献提供いただきまして、青字にて追記しております。

こちらは、小核⑤の試験以外で追加いただきましたもの、小核⑤の試験以外は陽性でございまして、さてどうしたものかなというところですが、6ページの16行目に記載しておりますように、森田先生よりピリメタミンの遺伝毒性について考察いただいております。

読み上げますと、*in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* 小核試験及びコメットアッセイの結果は陽性と判断された。しかしながら、その作用機序はジヒドロ葉酸還元酵素阻害によるデオキシリボヌクレオチドプールの枯渇に伴うDNA修復の低下と考えられている。同様の作用機序及び類似の遺伝毒性を有するメソトレキセートは、DNAを標的としないことから閾値を有するとされている。したがって、ピリメタミンもメソトレキセート同様、閾値を有すると判断したと考察いただいております。このDNA修復の低下という部分は、森田先生より再度修正のコメントをいただいております。ここをDNA合成時のエラー増幅によるDNA損傷の誘発と修正する案を頂戴しております。

この結果、食品健康影響評価の記載がいつもと異なる案を頂戴しております。先に御説明いたしますと、評価書3ページの25行目から、ピリメタミンの染色体損傷性には閾値

があると考えられ、MOEによる評価は可能と判断したとしております。

6 ページの表 1 の脚注部分に戻っていただきまして、この辺りの記載は、森田先生と山田先生より幾つか指摘をいただいております、修正点を申し上げます。

まず、脚注 a なのですけれども、これは修正できていないのですが、「S9では」としてありますが、こちらはマイナスが抜けております。

それと、脚注 f について、小核②の試験の解説として、標本作成時期から投与18時間であることと、溶媒がDMSOを使用していることから参考としたと書いてありますが、こちらは陽性結果の試験ですので、標本作成時期の部分削除しまして、腹腔内投与であり、溶媒にDMSOを使用していることから参考としたとさせていただきます。

それと、これと同じ条件で参考にした試験が小核⑤の試験ですので、こちらに記載している脚注をeとしておりますが、こちらをdに修正いたします。

それから、小核③の試験ですが、確認したところ、こちらも溶媒をDMSOで実施した試験でございました。また、この試験は投与方法を腹腔内と経口の両方を記載しておりますが、恐らくそのどちらか片方で実施されているのですが、どちらなのか文献の記載がはっきりしておりません。そのため、小核③につきましては、投与方法が不明なことと、溶媒にDMSOを使用していることから不明というふうに脚注に記載してはいかがかと考えております。

それから、評価結果には影響はないということですが、幾つか試験の追記のご提案をいただいておりますので、そちらについては調査会終了後に追記しまして、遺伝毒性の先生方に御確認いただきたいと考えております。

遺伝毒性までは以上です。

○森田座長 よろしいでしょうか。今の説明について、御意見、コメントがありましたらお願いいたします。

山田先生、どうぞ。

○山田専門参考人 教えていただきたいのですけれども、DMSOを溶媒に使用していることから参考としたという点は、多分、DMSOに毒性があるからなのでしょう。評価書なので、この書き方で説明は要らないのかなと思いましたが、それだけです。

○森田座長 一般にジメチルスルホキサイドは*in vivo*で投与するには適切な溶媒ではないと考えられています。ガイドライン等でも水系の溶媒、あるいはオイル系の溶媒が使われ、DMSOというのは*in vitro*以外では推奨されていません。その理由は、物質の吸収が変わってしまうのです。特に経皮とかでは吸収が変わる。腹腔内投与によっても恐らく変わるのではないかとされています。そういったことから、*in vivo*でのDMSOの使用は推奨されていないということで、この場合も参考資料とさせていただきました。もう一つは、腹腔内投与というのが大きい理由です。よろしいでしょうか。

○山田専門参考人 ○山田専門参考人 ありがとうございます。

参考としたことが問題なのではなくて、DMSOを使用していることが理由で参考資料と

するという論旨のことです。その論旨が一般の人に分かるのかなと思っただけです。ガイドラインでも使用が推奨されていないということだったらわざわざ書く必要はないのかもかもしれません。

○森田座長 理由を追記するのがよいという。

○山田専門参考人 DMSOを使ったらなぜ参考になるのかという点について何らかの説明があったほうがいいかと思っただけですけれども、不要ということでしたらそれで結構です。一般的に分かることなのだったら書かなくてもいいと思います。

○森田座長 理由は一応、腹腔内投与とジメチルスルホキシドの使用ということで、腹腔内投与という理由は要らないという理解でよろしいですか。

○山田専門参考人 そうですね。経口が基本だというのは説明なくていいと思います。

○森田座長 それは誰にでも分かるという理解ということですか。

○山田専門参考人 そうだと思います。

○森田座長 分かりました。

では、ジメチルスルホキシドについては、例えば、吸収による影響が大きいと考えられるとか、言葉は精査しますが追加いたしますので。

○山田専門参考人 ありがとうございます。

○森田座長 ほかに何か御意見はございませんでしょうか。

今井先生、よろしくお願ひします。

○今井専門参考人 *in vitro*の染色体異常試験と*in vivo*の小核試験幾つかで陽性であって、ただし、これは作用機序からして位置が設定できるという点に関しては全く同意できるですけれども、少し意見というか質問なのですが、MOEで閾値が設定できて評価ができるということになると、ここで議論するところか最終的な結論のところでの議論になるかは分からないのですけれども、*in vivo*で何 mg/kg 体重で陽性であったのですとかというところのポイントをこの欄で明記しておく必要があるのかなということと、通常、MOEを決めるときに*in vivo*の試験で体重当たりの用量で決めると思うのですけれども、*vitro*の試験が絡んでいるときに、十分な閾値があるという判断をする根拠をどういうふうに設定したらいいのかというのが分かりづらかったので教えていただければと思いました。よろしくお願ひいたします。

○森田座長 まず、*in vitro*の陽性というものは数十 µg/mLで、例えば、*in vitro*染色体異常は陽性が認められています。それはGLPでやった染色体異常試験、表でいくと上から2番目の試験です。これですと陽性となったのは、-S9が48 µg/mLより上、+S9では64 µg/mLより上です。これはいずれも6時間処理ということです。

その下の青字で書かれた*in vitro*の、これは小核試験ではなくて染色体異常試験ですけれども、これは24時間処理と48時間処理、先ほどのものより処理時間が長いわけですけれども、そして、これはまたGLP試験ではありませんが、一番下の0.2 µg/mLから陽性と出ています。

そして、*in vivo*ではどうかといいますと、腹腔内投与は別にいたしまして、経口投与でいきますと、まず、5ページの下から3番目、現状、小核試験④と書かれている試験です。これは8か月間経口投与で1、4、8 mg/kgとなっていますけれども、これは原文が今のところ入手不可能で、その詳細は分かっていません。アブストラクトから抽出した情報を記載しているのみです。

続きまして、5ページが一番下です。小核試験⑥と現状なっているものです。これは単回経口投与では80 mg/kgで陽性、3回投与では40 mg/kg、20～120となっていますけれども、これは20、40、60、80、120なのですからけれども、40から陽性となっています。

長くなりますが、6ページのその下、小核試験⑦のラット、骨髄では、3日間投与では120で陽性、ところが、これは29日間投与しますと、60まで投与しても陰性だったということです。

以上のことから、経口投与ですと投与回数を数回までに限りますと、マウスとラットでも違いはあるのですが、数十 mg/kgで陽性になっているということが分かりました。

一方、ここには記載していませんが、5ページの上から3番目、先ほど小核試験というのを染色体異常試験に直したチャイニーズハムスターの肺由来の細胞を用いた試験ではマウスの骨髄小核試験も同時にやられていまして、それはまだここには記載していません。後で追記する予定なのですが、その試験でピリメタミンの血中濃度を測っています。そうしますと、ここに用いた用量というのは、小核試験は10、25、40でやられていて、陰性でした。そのときに別途50 mg/kgを投与したときの血中濃度を測りますと、2 µg/mLを超えていたという記載がございました。

以上を勘案しますと、マウスの中でも相反する知見があつて、マウスとラットでも相反する知見があるという状況ですけれども、*in vivo*で小核を誘発するケースがあるというのは間違いのないということ。しかもその違いは、恐らくそれぞれの種、あるいは系統、あるいは試験条件による生体内におけるヌクレオチドプールの枯渇の状況がそれぞれ様々違うのだらうと考えられます。投与のmg/kg 体重当たりの暴露と、あと、通常ADIを有す際の長期の反復投与による違いというのは非常に難しいところがありまして、一概に数十mg/kgというのが、単回投与ですので、短期間投与ですので言えないのですけれども、そのときに生じる実際の暴露量を考慮すると、動物用医薬品として用いられたピリメタミンの実際の摂取量を考えると、十分な暴露量があると判断いたしております。現状、数字として導き出してはおりません。

長くなりましたけれども、以上のような状況です。

○今井専門参考人 詳しい御説明をどうもありがとうございました。

科学的には大丈夫ということだと思いますけれども、ポイントとしては6ページの脚注のところに、閾値を有すると判断したという以降にその用量の点からも安全だと言えるかどうかというのを追記するのか、あるいは9ページのほかの試験でのNOAELが明記されていて、そこに脚注などで記載するのか、あるいは何も記載、追記は要らないのか。

その辺りのところを御調整いただいて、遺伝毒性の先生方の同意が得られるような形でおまとめいただければいいと思うのですけれども、最初に質問したのは、その辺りの記載が必要なか必要でないのかという辺りが気になったので質問させていただきました。今の説明で科学的には十分だと思います。

以上です。ありがとうございます。

○森田座長 ありがとうございます。

今の御指摘に関しましては重要な事項と考えますので、再度、事務局並びに遺伝毒性の先生方と相談いたしまして適切な対応を取って、それをフィードバックしたいと思います。よろしく願いいたします。

ほかに遺伝毒性に関して、コメントはございませんでしょうか。

では、引き続き、事務局は説明をお願いいたします。

○一ノ瀬評価専門官 続きまして、8ページ、毒性試験の概要から御説明いたします。

当初、事前確認いただいた際より記載していた試験が黒字で示しているものでございまして、その後追記したものが青字になっているというものです。

そのうち、まず、黒字のマウスとラットの78週間発がん性試験より御説明いたします。この試験の用量設定のための予備試験について見ているものが、動物の生死と体重だけでしたので、当初御確認いただいた評価書案では記載しない案としておりましたが、赤沼先生より、これらの試験で死亡や体重増加抑制が発生する濃度が確認できるので記載してはどうかとのコメントを頂戴しましたので、参考とする形で、マウス、ラットそれぞれ2つずつ試験がございしますが、それぞれ45日間亜急性毒性試験①、②という形で追記いたしております。

また、この78週間発がん性試験ですが、マウスのものは雌のみに発がん性は認められないとしておまして、雄については試験期間中、投与に関連しない呼吸器感染症による死亡が多かったことから判断できなかつたとされておりまして、その旨を9ページの脚注fに記載しております。

このことについて、Tg.ACマウスを用いた26週間の発がん性試験を入手しておまして、こちらは経皮で実施された試験でしたので、当初、こちらは記載していなかったものになるのですけれども、こちらを発がん性試験の補足として掲載すべきか、こちらも含めて本試験の発がん性について判断可能かということについて、事前に毒性の先生方にお伺いしておまして、今井先生より、医薬品のガイドラインにも長期発がん性試験の代替法としてこのTg.ACマウスを用いた試験というのが記載されていて、78週間試験と併記の上、発がん性を判断可能ということでコメントを頂戴しております。そのコメントについては10ページの中ほどのボックスに記載しております。

そして、本成分の発がん性について9ページ9行目から、マウス、ラットを用いた発がん性試験及びTg.ACマウスを用いた発がん性試験について、発がん性は認められなかったという形でまとめを記載しております。

それと1点、この試験の取扱いについて確認なのですが、経皮投与の試験でしたので、本日使用している評価書で、事務局はこの試験の扱いを参考としております。ただ、この試験により、本成分の発がん性の判断をいただいておりますので、参考を取ってもよいか、後ほど御検討いただければと思います。

説明が前後しますが、井上先生より、ラットの78週間発がん性試験の骨髄萎縮についてNOAELを判断できていないので、最小NOAEL0.5をPODとした評価結果で問題ないかを確認する必要があるとのコメントを頂戴しておりまして、井上先生からさらに、本所見に基づくLOAELからADIを仮に求めることにした場合、UFを1,000にすることが適切と書いていただいた上で、その場合のADIは0.01ですが、推定摂取量は0.00015で、仮に設定した場合のADIを下回っておりますので、問題はないという形で検証いただいております。この試験の脚注として、評価書に追記しておりませんが、「当該試験におけるNOAELを判断できなかったが、本評価によるMOEであれば、本所見がヒトに生じる懸念はないと考えられた」と追記してはどうかという形で井上先生より御提案いただいておりますので、こちらも後ほど御検討いただければと思います。

続きまして、ラットの発生毒性試験です。1.5 mg投与群で母動物に体重増加抑制、胎児で骨化数の低下等が認められておりますが、こちらについては胎児の発育抑制に関連した所見と考えまして、毒性影響としていないということを事前にお伺いしております。このことについて、小林先生、高橋先生より同意いただいております。

次に、ウサギの発生毒性試験について、12.5 mg投与群で母動物の排糞量の低下が見られていることについて、高橋先生より、Fisher法により検定した結果、有意差はないと御指摘いただいております。事務局としても、記載したもので有意差がないことと、あと、この成分が抗菌性物質であることから糞量への影響が考えられることも踏まえると、これを影響と見ないとしてもよいかと考えております。こちらについて、後ほど御検討いただければと思います。

PODにつきましては、ラットの発生毒性試験のNOAELより0.5 mg/kg 体重/日としております。推定摂取量が最大の幼小児で0.00015 mg/kg 体重/日とされておりますので、これらでMOEを試算すると3,300という値になっております。また、過去の調査研究より、本成分の微生物学的ADIは0.0026 mg/kg 体重/日と算出できておりますので、本成分の微生物学的影響につきましても、現行の推定摂取量では問題ないと言えるかと考えております。

毒性までは以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの説明について、御意見、コメント等はございませんでしょうか。

まず、議論といたしましては、発がん性試験において、Tg.ACマウス経皮投与の試験がなされているのですけれども、現在これは経皮投与ということで参考資料ということになっています。これを経口投与による発がん性試験で雄のマウスがきちんと評価されていな

いということのサポートとして使いたいということで、参考を取ってはどうかという御意見ですけれども、これについて、専門の先生、どうでしょうか。

○吉田座長代理 吉田です。

○森田座長 お願いいたします。

○吉田座長代理 判断が難しいところなのですが、まず、普通の発がん性試験のほうで雄のラットで感染症が増えている件については、過去にもこういった試験を参考にするとか、その感染状況を見ながら評価に用いたということがあったので、今回の記載のような形でよいかと思います。

一方、Tg.ACモデルが経皮投与ということでなかなか難しいのですが、今井専門参考人が書いていただいているように、ICHで用いられている試験ということで、科学的に考えれば参考を取ってもいいのかなと個人的には思っているところなのですが、ほかの先生方の御意見もお伺いしたいと思っています。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、どなたか御意見はございませんでしょうか。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 今の発がん性試験に関してですが、Tg.ACマウスの試験について、すみません、私自身が確認できていないのですが、ICHのほうでガイドライン化された試験ということですが、実際にこの参考資料にしたものはきちんとテストガイドラインに従った試験かどうかというのは確認できているのでしょうか。というのは、ほかの試験でTg動物を使った試験でテストガイドライン化されていても、実際に公表された試験がそのとおりに行われていないという試験があることが経験的によくあったので、一応テストガイドライン化されている試験の名称ではありますが、実際に使うデータとしてはテストガイドラインに従っているかどうかということをもしどなたか確認できているかを教えていただきたいと思います。

それから、私の考えとしては、あくまでもやはり経皮投与の試験なので、載せるとしても参考でよろしいのではないかと思います。参考でもこの横に置いておくことによって、この物質に発がん性がないということが示せると思いますので、私は参考扱いでもよいと思います。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

恐らく、このデータを評価に用いることは問題ないという考えで皆さんの意見は同じだと思います。要するに、参考という旗を立てるかどうかがところで多少の意見が分かれるものだと思います。

浅野委員、よろしくお願いいたします。

○浅野委員 食安委の浅野です。御議論ありがとうございます。

このTg.ACにつきましては、私もアメリカにいるときに扱っていたものですから御参考までにお知らせしたいと思います。このトランスジェニックマウスはアメリカで開発されたトランスジェニックマウスの、今、ガイドラインに載っている4種類のうちの一つに載せられているもので、これがウイルス性のv-Ha-rasを導入したトランスジェニックマウスで、発がん性の感受性を高めているマウスです。

この評価の仕方として特徴がありまして、皮膚に検出したい物質を塗って、26週間短期間でパピローマができるかどうかというところで評価しています。これは既知の発がん性物質とバリデーションも、特にアメリカのほうの企業を中心にして協力し合っているもので、日本のrasH2は経口投与でc-Ha-rasを導入したものです。これと同等の感受性があるということで、完璧ではないのですが、ガイドラインに載せて評価の一つの助けにしていだろうと言われていたものです。

今回のこの化合物に関しましても、かなり古いところでマウスの試験で、恐らく感染が伴ったような状態で評価しきれていますので、このガイドラインに従った動物実験というのは十分この評価の対象になるのではないかと考えております。ですから、参考を取る、取らないにしても、先生方はいずれにしても発がん性なしというこの結論を出してよろしいという御判断をさせていただいていますので、この点を御参考にしていただければと思います。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

様々な見方がありまして、経皮投与なので原則論でいけば参考でいだろうという、参考をつけたからといって評価に問題があるわけではありません。ただ、実質的にいわゆる発がん性試験で不十分なデータがあって、それを問題ないということをするのに使っている、重みがある程度あるという試験なので参考を取ったほうがいいのではないかという意見だと思いますけれども、引き続き、参考にする、しないについて、御意見はございませんでしょうか。

山中先生、お願いいたします。

○山中専門参考人 今の浅野委員のお話を伺うと、この動物では経皮で行うのは普通であるということだと思いますので、参考は取ってしまっていていいと思います。ただし、やはり一般の理解を得るためには、この脚注のところに、この動物での試験は一般に経皮で行われるということを書いておくのがいいのではないかと思います。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

要するに、試験系そのものが経皮でやらなければいけないということが分かるようにしておくということですね。いい御意見だったと思います。

私も折衷案といたしまして、両者を埋めるには今の山中先生の御発言にのっとして対応するのがいいかと思いましたがけれども、それで御同意いただけますでしょうか。

特に反対の意見はなさそうですので、では、そのような対応で進めたいと思います。ありがとうございました。

では、脚注に経皮投与で行う試験であるということを記載して対応したいと思います。

続きまして、9ページの表の真ん中辺り、ウサギの発生毒性試験について、排糞量の減少というのを毒性としているわけですがけれども、この点について、現状のとおりでよろしいでしょうか。御意見等はございませんでしょうか。

特段ないようですので、このまま糞量の減少というのは、抗生剤ですので様々あると思いますけれども、この表の中では毒性として取り扱わせていただきます。ありがとうございました。

では続きまして、最後の食品健康影響について、事務局、説明をお願いいたします。

○一ノ瀬評価専門官 最後の食品健康影響評価です。

3ページの23行目よりピリメタミンについて記載しておりまして、ピリメタミンは、これまで国内外において評価が行われておらずADIの設定が行われていないとしております。

遺伝毒性の結果につきましては修正いただいております、ピリメタミンの染色体損傷性には閾値があると考えられ、MOEによる評価は可能と判断したとしております。

28行目、NOAELの部分ですが、最も低いNOAELは、ラットを用いた発生毒性試験で見られた0.5 mg/kg 体重/日であったとしております。

現行のリスク管理における体重当たり及び1日当たりの推定摂取量ですが、試算された幼児（1～6歳）で0.00015 mg/kg 体重/日と試算されております。

それらのことからMOEを試算したところ、4行目にありますが、3,300としております。評価に用いた資料には生殖毒性試験が不足していることを考慮しても、NOAELと現行のリスク管理を基にした推定摂取量には十分な余裕があると判断したとしております。また、本成分の体重当たり及び1日当たりの推定摂取量は、算出された微生物学的ADIを超えるものではなかったとして、微生物学的影響についてのまとめをしております。

これらのことから、本成分は、評価の考え方の3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、食品健康影響は無視できる程度と考えられるとしております。

1点、4ページ最後のボックスに井上先生からコメントがありますが、当初案として、遺伝毒性のところ「遺伝毒性発がん物質ではない」と判断したとしておりました。このことについて、通常書きぶりでしょうかということコメントを頂戴していただきまして、肥・飼料調査会で評価を行った、ポジ剤スキームを用いて評価を行った成分で遺伝毒性発がん物質でないと提案したものは今回が初めてなのですからけれども、遺伝毒性がないと判断された上で発がん性試験が入手できており、発がん性試験についても問題ないと判断いただいたものについてはこの記載をすることとしておりますが、これまで肥・飼料調査会で審議いただいた3の(3)の①に該当する成分について発がん性試験が入手できなかったもので、これまでは、例えば、特段問題となる遺伝毒性はないですか、遺伝毒性

についてのみの判断でおまとめいただいたところです。

食品健康影響評価については以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの説明について、御意見、コメントはございませんでしょうか。

最初に今井先生からコメントがありましたように、遺伝毒性の安全性に関する考察については、6ページの表の注のところに追記する予定です。その内容についてはまた改めて委員の先生方に確認いただきたいと思っています。

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。ありがとうございます。

それでは、これまでの審議を基に、ピリメタミンに係る評価をまとめたいと思います。

幾つかの確認事項等がありますけれども、ピリメタミンに係る食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、本成分は、調査会決定である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の3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、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。

○一ノ瀬評価専門官 承知いたしました。

本日御意見いただいた内容につきまして、座長及び御担当の先生方と相談しながら内容を修正しまして、最終版を専門委員の皆様にご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きましては、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お諮りいたしますので、よろしくお願いいたします。

○森田座長 それでは、議事(3)「その他」に入らせていただきます。

事務局から何かございますか。

○古野評価専門官 事務局、古野です。

「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御説明させていただきます。お手元の参考資料4を御準備ください。

こちらは、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、厚生労働省が暫定基準の見直しを行う際に、基準値案等について、食品安全委員会に報告することになっているものです。

今回は、テトラヒドロピリミジン系駆虫剤の動物用医薬品であるピランテル及びモランテルについて報告がありました。

参考資料4の19ページをおめくりください。当委員会の食品健康影響評価の内容が記載

されております。

本成分は、昨年3月に食品安全委員会から厚生労働大臣に向けて結果を通知しており、1枚おめくりいただいた20ページの(3)に記載のとおり、ピランテル及びモランテルについては、構造の類似性等の理由から、グループとして検討することが適当とされ、グループADI0.012 mg/kg 体重/日と設定いただいております。

23ページの別紙1に基準値案が記載しています。残留の規制対象とするピランテル、モランテル及び代謝物Aの濃度をモランテルに換算した濃度として、別紙1の表のとおり設定しております。

暴露評価につきましては、1ページ戻りまして、22ページの上段に表の記載がございます。このリスク管理により試算される推定摂取量のADIに対する比が、最大の幼児で19.8%と算出されております。

以上が厚生労働省からの報告です。

本内容については、本調査会で報告し、専門委員の先生方に内容を確認していただきたいと思っております。

報告は以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの説明について御意見がありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。事務局からほかに何かございませんでしょうか。

○菊池評価専門官 特にございませぬ。

本日は、この後、非公開で174回調査会を予定しております。11時3分頃から始めさせていただきますので、先生方、どうぞよろしくお願いいたします。

以上です。

○森田座長 これで議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会といたします。どうもありがとうございました。