

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 第179回議事録

1. 日時 令和4年9月22日（木）14:00～15:06

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（オルメトプリム）の食品健康影響評価について

（2）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、川本専門委員、小林専門委員、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、杉山専門参考人、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）

鋤柄局長、中次長、前間評価第二課長、一ノ瀬評価専門官、菊池評価専門官、古野評価専門官、中評価専門職、橋爪技術参与、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和4年9月22日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書（オルメトプリム）

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：オルメトプリム）

参考資料4 食品健康影響評価において(Q)SARを活用して変異原性を評価する場合の手

## 引き

### 6. 議事内容

○森田座長 定刻となりましたので、ただいまより第179回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、植田専門委員と佐々木専門委員が御欠席で、計11名の専門委員が御出席です。

また、専門参考人として今井専門参考人、杉山専門参考人、山田専門参考人、山中専門参考人に御出席いただいています。

杉山先生は国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター変異遺伝部長であるとともに、農薬の専門調査会等の専門委員でもいらっしゃいます。今回、(Q)SARを用いた遺伝毒性評価について御意見をいただきたく、本日はどうぞよろしくお願ひいたします。

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。

○菊池評価専門官 ありがとうございます。

本日の議事に入る前に、8月1日付で本調査会を担当させていただく評価専門職の中(なか)が着任しましたので、一言御挨拶させていただきます。

○中評価専門職 8月1日に評価専門職に着任いたしました中と申します。どうぞよろしくお願ひいたします。

○菊池評価専門官 ありがとうございます。

それでは、お手元に資料を御準備ください。

本日の議事は、「動物用医薬品(オルメトプリム)の食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本調査会は、原則として公開となっておりますが、新型コロナウイルス対策のため、本日も傍聴の方においでいただく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いては、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。

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、いつものように、発言を希望される際には、カメラに向かって手を振っていただくか、赤い挙手カードを御利用ください。

また、座長より全員の先生に対して同意を求める場面もあるかと思いますが、同意する場合は、手で大きな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。

先生方のリアクションを見ることができますように、カメラは常にオンにさせていただきますようお願いいたします。

次に、資料の確認となります。

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及び2、参考資料1から4及び机上配布資料2種類です。

資料に不足等はございませんでしょうか。

議事及び資料等の確認は以上でございます。

○森田座長 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。

○菊池評価専門官 専門委員の先生方から事前に御提出いただきました確認書を確認させていただいたところ、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の先生はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

御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。

ありがとうございます。ないようですね。

それでは、議事(1)「動物用医薬品(オルメトプリム)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 御説明いたします。

オルメトプリムで使用する資料ですが、評価書が資料2、参考資料1、2、3、机上配布資料1と2がございまして、それと、おととい古野よりメールにて追加送付しております机上配布資料3を御準備ください。

まず、机上配布資料1に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。

オルメトプリムですが、牛、鶏、豚の寄生虫駆除剤、合成抗菌剤として使用される成分でございます。国内でも使用されております。なお、この成分は単独ではなくて、スルホンアミド系の抗菌性物質との複合剤として使用されているものでございます。

作用機序は、ジヒドロ葉酸リダクターゼ活性阻害による葉酸合成阻害とされております。

裏のほうを見ていただきまして、次のページに残留試験を記載しておりますが、複合剤を投与した試験のみ入手できているというものでございます。

資料2の評価書を御覧ください。

オルメトプリムについてですけれども、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として評価が可能ではないかと考えまして、評価書案を作成したのになります。

事前に御確認いただいておりますので、簡単に御説明いたします。

事前確認でいただいた際に頂戴したコメントなどで修正した箇所を青字でお示ししております。

まず、5ページの遺伝毒性試験の概要より御説明いたします。

本成分は、遺伝毒性試験が入手できなかったことから、今回参考資料4でお配りしている食品健康影響評価において、(Q)SARを活用して変異原性を評価する場合の手引きにのっとりまして、(Q)SAR変異原性評価チームに(Q)SARツールによる予測結果に基づく変異原性の仮判定の提出をお願いしたのになります。

今回専門参考人として御出席いただいている杉山先生をお願いした結果、参照12として

事前にお送りしておりますが、本成分について、予測結果の信頼性が低いものの、陽性という仮判定をいただきました。この点につきましては、後ほど杉山先生に解説いただきたいと思っております。

この陽性の結果により、リスク管理機関に再度確認をした結果、参照3、4、5、6に示す過去に実施された遺伝毒性試験が追加提出されたというものでございます。

まず、表1の記載より御説明いたします。

赤沼先生、森田先生より修正いただいた点は青字にてお示ししておりますが、追加で修正が必要な箇所がございまして、まず、表の一番上の(Q)SARの試験名ですが、分かりやすくAmes (Q)SARとしてはどうかと御提案いただいております。

次に、復帰突然変異試験①の陰性としている結果の欄の右肩に脚注が抜けておりますので、後ほど追記いたします。

それと、表外に記載しております脚注ですが、脚注aとbの文章がくどくなっておりますので、まず3行目のaの文章を修正したいと考えておりました、修正案ですが、菌株によって異なるが、生育阻害が-S9では5～50 µg/plateから、+S9ではWP2を除き15～50 µg/plateから見られたという形で修正したいと思います。

5行目、bです。こちらも同じような修正になりますが、菌株によって異なるが、生育阻害が-S9では3.13～50 µg/plateから、+S9では、12.5～50 µg/plateが見られたという形で修正をいたしたいと考えております。

次に、6ページの下の方です青字で示しております。(Q)SARの試験結果の記載について、先生方の事前確認をお願いした後に、遺伝毒御専門の先生方にこの試験の表中での取扱いについて事務局より御相談をしておりました、この(Q)SARの結果の取扱いについて、1つ目の案としては、そもそも遺伝毒性試験が実施されていて(Q)SARは必要なかったというところで、(Q)SARを実施した理由を誤解されることもあるので、評価書に記載しないでもいいのではないかとという取扱い。または、現在の評価書案のようにほかの試験と同様に記載するという取扱い。もう一つが、実績として実施したということが分かるように、また、(Q)SARとほかの試験の結果が両方存在する場合、実施試験を優先するという原則上、今回、実施試験が存在するので、この試験を参考として表に記載する。この3通りを事務局より提案し、先生方に御検討いただいております。

これについて、先生方からほかの試験同様そのまま記載するという点で同じ回答をいただいております。その上で、経緯や判断をきちんと説明したほうがいいということもいただいております。その点から考えますと、評価書に記載しないとする意見についても、誤解されないようにとする点で、最初に御確認いただいた案からさらなる説明が必要ではないかと考えまして、6ページの3行目から考察の部分に経緯や(Q)SARの結果について詳しい説明を加えました。

この考察の部分はお配りしている評価書案からさらに追加修正がございまして、ちょっと煩雑になってしまいますので、ここについては別途、おととい古野よりメールいたしました机上配布資料3に修正案を記載しております、御覧ください。

修正案を読み上げますと、遺伝毒性試験の入手ができなかったことから、(Q)SARによる復帰突然変異試験 (Ames(Q)SAR) の結果予測を実施した。その結果、DerekNexusでは陰性 (信頼性高)、CASE Ultraでは陽性 (信頼性低) と分類され、オルメトプリムの(Q)SARによる予測結果は陽性とされたが、その後に提出された遺伝毒性試験 (参照3～6) のうち、*in vitro*復帰突然変異試験①②で陰性であった。また、*in vitro*染色体異常試験②の結果は陽性であったが、*in vivo*小核試験で陰性であったことから、肥料・飼料等専門調査会は、オルメトプリムには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断したという形で考察をまとめております。

遺伝毒性については以上です。

続きまして8ページ、「表2 各毒性試験の概要」について御説明いたします。

表のカラムタイトルですが、LD<sub>50</sub>の掲載が不足していると中山先生より追記いただいております。

また、この部分、修正等を行っていないのですが、漢字で無毒性量、最小毒性量と書いておきまして、一方、表中ではNOAELやLOAELとアルファベットで表記して一致しておりませんので、カラムタイトルについてもNOAEL、LOAELとアルファベットの表記に統一する形で修正したいと考えております。

続きまして、ラットの30日間試験でございます。

事前にお伺いしている内容にはなりますが、この試験、62.5投与群の雌で赤血球数の減少が見られておきまして、これは有意差がついているものでございます。ただ、この投与群でほかに血液に関連した所見が見られていませんので、毒性とするか否かというところでございます。この上の投与量である312.5投与群で赤血球と好中球リンパ球の比の減少と骨髄の軽度脂肪化の変化が見られておきまして、作用機序等を考慮しますと、62.5投与群雌の赤血球減少についても同じ関連した影響ではないかと考えまして、こちらを毒性と捉えまして、NOAELを12.5と提案しているものでございます。このような取扱いでよいか、後ほど御検討ください。

次に、ラットの発生毒性試験でございます。

児動物の化骨遅延につきまして用量相関性が見られておきまして、こちらは有意差が出ている高用量のみの毒性影響としてよいかという形で事前にお伺いをしておきまして、先生方より有意差が出ている高用量のみでよいという形でコメントを頂戴しております。

この試験、小林先生よりコメントを頂戴しておきまして、児動物の低体重について、当初の案で有意差のついている50から影響が出ているとしまして、NOAELを25としておりましたが、小林先生より、児動物の50投与群の低体重は有意差がついているものの、25投与群の体重と変わらないので、毒性としないでもいいのではないかとという案を御提案いただいております。8ページの表中に青字で追記をしていなかったのですが、児動物のNOAEL50を了承していただける場合、先ほどの化骨遅延につきましても、100、いわゆる最小毒性量で見られた所見として追記したいと思っております。

続きまして、ウサギの発生毒性試験でございます。

高橋先生、赤沼先生より、22.5投与群での胎児体重低下についても有意に低下している  
ので、毒性と御提案いただいております、兎動物の22.5をLOAELとする案に修正をして  
おります。

これらの毒性試験をそのまま採用いただいた場合、ラット30日間試験の12.5投与群が  
PODとなりまして、このPODと推定摂取量0.00032 mg/kg体重/日を基に計算したばく露マ  
ージン (MOE) が3万9000となっております。

また、表2の一番下、本成分の微生物学的ADIは0.010 mg/kg体重/日と試算しておるも  
のでございます。

最後、3ページ、食品健康影響評価について御説明いたします。

23行目から、オルメトプリムについて、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。

25行目、各種遺伝毒性試験 (表1) の結果から、オルメトプリムには生体にとって特段  
問題となる遺伝毒性はないと判断したとしております。

27行目、各種毒性試験 (表2) の結果から、最も低いNOAELはラットを用いた30日間  
は急性毒性試験で見られた12.5 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1kg当たり及び1日当たりの推定摂取量は、最大と試算  
された幼少児で0.00032 mg/kg体重/日と算定されております。

したがって、オルメトプリムの体重当たり及び1日当たりの推定摂取量とNOAELとの  
比較によるMOEは3万9000であり、評価に用いた資料には慢性毒性試験、発がん性試験及  
び生殖毒性試験が不足していることと、先ほど高橋先生より御指摘いただいております  
ウサギの発生毒性試験の兎動物でNOAELが取れていないことにつきまして追記をいたし  
ておまして、ウサギの発生毒性試験で兎動物のNOAELが設定できていないことを考慮  
しても、NOAELと現行のリスク管理を基にした推定するには十分な余裕があると判断し  
たとしております。また、この推定摂取量は、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おります。

7行目から、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まとめております。

事務局から一気にまとめてしまいましたが、説明は以上となります。よろしくお願  
いします。

○森田座長 御説明ありがとうございました。

では、ただいまの説明につきまして、これから議論等を始めたいと思います。

まずは、5ページにおけます遺伝毒性試験についてですけれども、今回初めて(Q)SARを  
適用しましたので、杉山先生から解説等をお願いしたいと思います。

○杉山専門参考人 杉山でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

座長から御指名いただいたということで、今回、オルメトプリムのAmes(Q)SAR予測に

つきまして仮判定させていただきました。その背景といいますか、その技術につきましても、簡単ではございますけれども、説明させていただきます。

このAmes(Q)SARというのは、御存じかもしれませんが、現時点では、医薬品の不純物におきましては、実際の試験ができない場合につきまして、Ames(Q)SARという予測ツールを使って予測することができると既に明記されています。

実際にAmes(Q)SARで予測する場合については、2つのモデルを使って相補的に評価を行いましょと定められています。それがすなわちここでこれから御説明します知識ベースというモデルと統計ベースというモデルになります。今回のオルメトプリムにつきましては、本文にも書いていますけれども、DerekNexusというものが知識ベース、CASE Ultraというものが統計ベースに相当します。

知識ベースというものにつきましては、まず特徴として、Amesで既知のデータ、つまり、Ames試験の結果から陽性をもたらす化学物質の特徴的なアラート構造を提示します。そのアラート構造を組み合わせて、ルール化された経験則を基に定性的にAmes変異原性を予測します。この知識ベースというのは、定性的だというのが特徴というふうに御理解ください。

一方の統計ベースは、逆に定量的です。なぜ定量的かということは今から御説明しますが、化学物質の構造がもたらす物性を説明変数、我々はよく記述子と表現しているのですが、それに変換をしまして、Ames試験の結果と相関性の高い記述子を用いまして、定量的な相関関係からAmes変異原性を予測するということになります。この記述子は、具体的には化学物質の部分構造の有無、電子的な性質、物理化学的な性状が使われるとされています。したがって、統計ベースというものは記述子を使うということで、最終的には定量的な評価が可能になります。

今回のCASE Ultraでは陽性確率などと言われる数値が出てまいります。この数字につきましては、モデルによってその閾値というのは実は異なります。今回使っているCASE Ultraにつきましては、現状のモデルについては0~1の陽性確率で出力されます。0~0.4がモデルでは陰性、0.4~0.6につきましては判定がつかない。0.6~1.0は陽性と判断するとこのモデルでは定義しているということです。

今回、この2つのモデルを使ってオルメトプリムのデータを拝見させていただいた結果、最終的に知識ベースのほうにつきましては信頼性が高いという中での陰性結果というのが妥当と判断しています。一方で、統計ベースにつきましては、Ames変異原性を示し得る化学構造が存在するということから、私は信頼性は低いとは考えるものの、予想結果としては陽性と考えるべきだろうということで、今回、仮判定として陽性という結果を提示させていただきました。

私からは以上です。

○森田座長 杉山先生、ありがとうございました。

当専門調査会においては、Ames(Q)SARについてかなり保守的な考え方で陽性、陰性をコールすることになっています。

今回は、知識ベースのDerekNexusでは信頼性はある程度あるという形で陰性ということが報告されています。一方、統計ベースによるCASE Ultraでは陽性という結果が出されましたが、信頼性が低いとされました。

ただし、先ほども申しましたように保守的に評価するという形で、Ames(Q)SARによる予測では陰性と陽性だったわけですが、総合的に陽性と評価した次第であります。

杉山先生、今回のAmes(Q)SARはそういった理解でよろしいですね。

○杉山専門参考人 座長の森田先生のおっしゃるとおりで、これ以上の追加のコメントはないのですが、その上で1点だけコメントといたしますか、表1の書きぶりなのですが、*in silico*の試験名をAmes(Q)SARと変える方向にあると伺ったのですが、さらにカラムの3つ隣の「結果」というところで陽性と書かれているのですが、この結果という表記というのは今後もお使いになられる御予定になりますでしょうか。あくまで*in silico*の評価というのは予測をした上での判定という考え方かなと思っていて、この「結果」というのは少し違和感がありましたので、一応コメントさせていただきます。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの御意見を反映させますと、表1にあります*in silico*のところは陽性と書いてありますけれども、その上の「結果」というところは「結果」ではなくて「判定」にすればいいという理解でよろしいでしょうか。

○杉山専門参考人 一案として「判定」という表記も考えていただければいいのかなとは考えています。

以上です。

○森田座長 分かりました。ありがとうございます。そのようにしたいと思います。

では、遺伝毒性に関しまして幾つか議論をしたいところがあります。

一つは、この*in silico*についての記載なのですが、事前に事務局から問合せを受けまして、遺伝毒性の専門家の先生方に伺った結果、表記は残す。しかも、参考資料扱いではなく通常の記載という形で残すのがいいのではないかとということですが、これについて御意見のある方はいらっしゃいますでしょうか。

特段ないですね。では、遺伝毒性の先生方の御意見どおり、参考資料とはせず、普通どおり記載するというところでございます。

一点、井上先生から表の書き方について御提案といたしますか質問があったということなのですが、井上先生、この点についてコメント等がありますでしょうか。

○井上専門委員 ありがとうございます。

遺伝毒性の先生方の御意見を基に、今回のAmes(Q)SARの扱いを参考ではなく普通に載せるということによろしいのかなとは思いますが、この表1を見たときに*in silico*の結果が一番上にあるせいか非常に目立ってしまっていて、私の感覚だと、コメントもしたのですが、実試験があった場合、*in silico*の結果は有意性が低くなってしまおうと思うという感覚があるものですから、この*in silico*の結果の表2の記載も、順番とし



て、例えば復帰突然変異試験①②の後に載せるか、一番下に載せてはどうかと思っておりますが、その辺り、いかがでしょうか。

つまり、今回、最初は*in silico*しかなかったのが後から実試験が出てきたという事情がある一方で、今後こういう同じパターンが出てくるのか、あるいは(Q)SARだけで判断しなくてはいけないのかという今後のことも考えなくてはいけないと思っていて、そういうものも全体も踏まえて考えたときに、この*in silico*の結果の表中での扱いはどのようにしたらいいかということ先生方に御意見をいただけたほうがいいかなと思っております。つまり、先生たちが判定をしたときに(Q)SARの結果をどの程度参考にしたかということにも影響するのかもしれないのですけれども、御意見をお願いいたします。

○森田座長 ありがとうございます。

現状では、「表1 遺伝毒性試験の概要」という表の中の一番上に*in silico*の結果といたしますか判定が記載されていますけれども、その場所を検討すべきではないかという御意見だと思います。

これにつきまして御意見等ある方はいらっしゃいますでしょうか。

では、私のほうからコメントさせていただければと思います。

今回のケースは後から知見が出てきたということで、*in silico*の下に幾つか試験がありますが、通常はこの場合は*in silico*だけの結果になると思います。その*in silico*の結果をもって最終判断がなされるわけですが、Amesの*in silico*の判定が今回陽性とはなっていますが、総合的に考えてAmesは問題ないよと評価されれば、もちろん新たな試験というのはなされずに、最終的な遺伝毒性の評価がなされる次第です。ただ、逆に*in silico*の陽性という結果が非常に重たいと判断されれば、場合によっては実試験を実施することになって、その結果が、通常は表の下に記載されることになると思います。

ですので、今回はたまたま後から試験が見つけれられて記載されているわけですが、順番としてはこのような形で*in silico*の試験の評価を上を持ってきたのでいいかなと思います。ただし、本来は*in silico*の評価を経て実試験がなされて、試験結果というものが多分記載されることとなりますので、この遺伝毒性の*in silico*と実試験との結果は、表は分けて記載するのがいいのではないかと私としては考えています。

ですので、現状の5ページの表1は、*in silico*とそれ以外ということで表1及び表2と分けて記載するのがこのオルメトプリムについては適切ではないかと考えている次第ですが、この点について御意見はありますか。

山田先生、お願いいたします。

○山田専門参考人 森田先生が言われる、2つに分けるとということについて。*in silico*の(Q)SARというのは試験ではないと思います。遺伝毒性試験の概要という表の中に試験ではないものが入っているというのは、やはり違和感があるかなという気がします。だから、分けるというのでいいのではないかなと思いましたが、それだけです。

あと、ついでなのですけれども、判定のところは1つになっていますが、知識ベースと統計ベースのそれぞれの判定を書かなくていいのかなと思いましたが、それもちょっと気に

なったのでコメントします。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

山中先生、ございますか。

○山中専門参考人 分けて書くというのがいいなと思ったのですが、それともう一つ、この経緯が後から出てきましたということが机上配布資料の新しい書き方のところにも書いてあるのですけれども、そこのところをはっきりさせる。それがはっきりしていると、まず(Q)SARがあって、出てきた遺伝毒性試験があるという形ではっきりすると思うのです。

それで、一言だけなのですが、「遺伝毒性試験が入手できなかったことから」という最初の文章を「当初、遺伝毒性試験が入手できなかった」という形にすると、後から出てきたということが分かって、こういう順番になるということが分かるのではないでしょうか。

○森田座長 ありがとうございます。

まず、山中先生の御指摘のほうの「当初」というのは非常にいい追記だと思いますので、そのように対応したいと思います。

次に、山田先生から御指摘のあった、まず、(Q)SARは試験ではないと。一つには、おっしゃるように遺伝毒性試験ではないので、より適切な表現として *in silico* の表題を考えていると思っています。

その例としましては、参照12という電子媒体で送付された中に(Q)SARツールによる予測結果に基づく変異原性の仮判定という表があるのですけれども、それに類似した形でまとめたいと思っています。それによりますと、知識ベースと統計ベースでそれぞれ予測結果の分類があって、その信頼性についても記載されて、総合的に陽性としたというような形に表中に記載されることになるかと思っています。タイトルもちろん「遺伝毒性試験の概要」というのは異なる形になります。そして、現状、*in vitro* から *in vivo* までになっている表の大半のところ表2となって、これは遺伝毒性試験の概要という従来の形でまとめられることになるかと思っています。

そのような対応で進めたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

皆さん、ありがとうございました。

井上先生、よろしく願いいたします。

○井上専門委員 記載ぶりについては同意なのですが、1点、机上配布資料3の記載についてのコメントを今よろしいでしょうか。

○森田座長 どうぞ。

○井上専門委員 前半の(Q)SARの結果が陰性、陽性で、「オルメトプリムの(Q)SARによる予測結果は陽性とされたが」としていただいているのですけれども、恐らくあまり(Q)SARのことを知らない一般の方がこれを読んだときに、信頼性が低いほうの陽性を何で取ったのだらうと疑問を持たれる方がいるかもなと思ったものですから、もうちょっと丁寧にCASE Ultraで陽性(信頼性低)と分類されの後に補足的なコメントを加えてはどう

かなと思っておりますが、いかがでしょうか。

具体的には、例えばさきほどの参照資料12の専門家判断というところにコメントが入っているのですけれども、信頼性は低であるものの、統計ベースモデルから陽性予測が得られていることから、変異原性は陽性と仮判定とするといったこの内容を参考に、説明を加えてはいかがかと思っておりますが、いかがでしょうか。

○森田座長 コメントありがとうございます。

今の点に関しまして、御意見等はございますか。

川本先生、お願いいたします。

○川本座長代理 川本です。

私も少し分かりにくいなと正直思いました。信頼性が高いほうは陰性と出ているのに、信頼性が低いほうは陽性と出ている、それでどうして最終的に陽性にしたかというところがないので、文章として整合性が取れていない。論理的にどう考えたのだろうというところがミッシングになっていて分かりづらいなと思ったので、そこを補う分かりやすい文言を付け加えるということは大事なのかなと。専門家の先生方からすると、非常に腑に落ちる最終的な評価の取り入れ方なのかもしれないのですが、専門から外れたり、一般の方は非常に論理的でない文章に見えてしまうというところがあるのではないかなと思ったので、井上先生の御意見に賛成です。

○森田座長 ありがとうございます。

そのほか、御意見はございませんでしょうか。

特段ないようですね。

確かに今のお二人の先生の御意見をお聞きしますと、おっしゃるとおりだなと思います。井上先生から御提案があったように、「陽性（信頼性低）と分類され」の後に、「信頼性は低いものの」というような言葉で始まるような形で何らかの追記をして対応したいと思います。

ほかに遺伝毒性につきましてコメント等はございますか。

特段ないようですね。

では、続いて表2の各毒性試験の概要というところに移りたいと思います。

表記の修正に関しましては、事務局から提案があったように、無毒性量や最小毒性量という表の中にある言葉をNOAEL、LOAELと変えるということです。

あと、ラット30日間亜急性毒性試験の無毒性量を12.5として、最小毒性量で認められた所見を赤血球減少、これは62.5で認められたわけですが、それを毒性としてよろしいでしょうかということについてコメント等はございませんでしょうか。

では、まず赤沼先生、お願いいたします。

○赤沼専門委員 これは私がコメントした内容ですが、この用量での赤血球数を見ますと、コントロールが725万、12.5が698万、62.5が670万で、62.5でも有意差はついておりますが、一番上の312.9が605万で、312.5でかなり低くなっているという印象です。

また、報告書の中で高用量のみ病理検査で骨髄の軽度脂肪化が見られて、高用量は造血

系への影響があるとされています。

ですので、赤血球数の減少は投与によるものとは考えますが、関連する項目や病理の変化を伴っていませんので、毒性とするには弱いのではないかと私は考えました。恐らくこの報告者の評価もそのようなことであると判断しました。

ほかの先生方の御意見を伺いたいと思います。

○森田座長 ありがとうございます。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 ありがとうございます。

私は62.5の赤血球減少も取ってもいいのではないかという意見で、それはこの剤の特性として赤血球、造血系に影響が出るものだからと。それから、雌だけなのですけれども、用量依存的に減っていて有意差もあるからというところでちょっと強めの判断をしているのですけれども、赤沼先生がおっしゃるとおり、ほかに伴う変化はあったほうが毒性影響としての根拠が強いと思いますので、赤沼先生の御意見のとおりでもよいかとは思いますが。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

そのほか、いわゆるNOAELをどう設定するか。

吉田先生、お願いいたします。

○吉田座長代理 どちらの先生方の意見も実は正しくて、私も迷っているのですけれども、貧血については恐らくごく軽い変化で、ヘモグロビンもヘマトクリットも変化がないのです。今、数字をおっしゃったテーブルの下の方を見ると、コレステロールが用量相関性に62.5でも下がっていて有意差がついているので、毒性と取るなら赤血球の変化とコレステロールの低下なのかな。ほかの有意差はあまり用量相関性がはっきりしません。

一番上の用量はレティックスの有意差はついていないのですけれども、反応性に増えているので、やはり貧血の反応は出てきていそうですね。ちょっと判断が難しいというのが正直なところです。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

そのほか、この点に関しましてコメント等、御意見のある方いらっしゃいますでしょうか。

現在では特段いらっしゃらないということですね。

コレステロールの低下というのは、有意差がある形になっているのでしょうか。

○吉田座長代理 吉田です。

一応用量相関性があるって、62.5で有意差がついているのです。高脂血症はコレステロールが高いという所見なので、毒性なのかなとも感じます。

○森田座長 ありがとうございます。

非常に微妙なところで、NOAELを12.5とするか、62.5とするか、情報量が少ないというのが一番の原因かもしれないのですけれども、非常に難しいところということですが、赤

血球数の減少ということとコレステロールの減少があったということで、そのことを理由に、NOAELとしては現状の記載の12.5という形で進めていけばどうかと私は今思っていますけれども、どうでしょうか。個人的には単に数字で保守的にそれを選んだというのはあまり好きではないのですけれども、2つのパラメーターが有意差がついて変化したということから、12.5をNOAELとしたいと考えますけれども、いかがでしょうか。

○赤沼専門委員 それで結構です。コレステロールは上昇ですね。

○森田座長 すみません。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 今回のコレステロールなのですからけれども、雌だけですか。それとも雌雄ともにですか。その辺は確認しておいたほうがいいかなと思いますので、お願いします。

○一ノ瀬評価専門官 コレステロールですが、62.5で有意差が出ているのは雌のみです。最高用量は両性ともコレステロールで有意差が出ているというものになります。

○森田座長 分かりました。

では、NOAELは12.5として、赤血球数減少、コレステロールの上昇、どちらも雌ということですね。そういう書きぶりにこの表中はしたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

続きまして、ラットの発生毒性試験です。現状では児動物のNOAELを50としているわけですからけれども、これについて御意見、コメント等はございますか。

小林先生、お願いいたします。

○小林専門委員 小林です。

先ほど事務局から説明がありましたけれども、事務局の最初の案では児動物が25 mgというところで、参照9のラットのデータの18ページを見ますと、評価書案で数値を書きましたけれども、50 mgのところでは体重が5.05 g、25 mgのところでは5.0 gということで、50 mgのところの体重のばらつきが小さいというところで有意差がついたということと、雄と雌で雄だけが有意差ということも含めて、体重が25 mgと50 mgと同じぐらいなので、50 mgを果たして取るべきなのかどうなのか、毒性とするかどうかというところでちょっと考えました。これについては、毒性ではなくていいのではないかと一旦考えてはみたのですけれども、高橋先生、御意見はございますか。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

高橋先生、お願いいたします。

○高橋専門委員 高橋です。

発言します。小林先生がおっしゃるように、数値はとても近いのですが、SDの関係でしょう。それと、これは二群間比較をt検定でやっているのだから、非常に感度が高かったのだろうということです。概要としてはマージナルな結果という理解でいいかと思うのですけれども、私としては、安全則に立って取ってもいいのではないかなという考えです。

以上です。

○森田座長 ちょっと聞き取りづらかったのですけれども、高橋先生の御意見は毒性としたのでいいのではないかということですね。

小林先生、お願いいたします。

○小林専門委員 追加いたしますと、その辺の判断は私も難しいところがありまして、化骨遅延の件も事務局のほうから御説明してくださってございまして、100 mgのところは明らかに毒性ありだと思っております、井上先生の御意見なども考えますと、50 mgのところは有意差がついていないけれどもどうなのだというところも考え直してはみたのですが、私の場合は、対照群のところのベースラインがそこそこ高いということを考えると、50 mgは化骨遅延のところは有意差はついていないのですが、毒性と取らなくてもいいのかなと一旦は思っております、それで、化骨遅延と体重のデータの100 mgを両方合わせて、NOAELが50でもいいのかなと。その2つを根拠にいいのかなと一旦思ったのですが、先ほどの高橋先生の御意見で、安全圏に立つということであれば50 mgかなというところで、判断が少し難しいところもありますので、ほかの先生、御意見がおありの方がいましたらお願いしたいと思います。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

この所見についてほかに御意見、コメント等はございませんでしょうか。

特段ないようですね。

非常にまたこれも影響が軽微ということで、判断が難しいかと思っております。先ほどのラットの亜急性でも、軽微なものだけでも一応毒性として取ったという経緯もございまして、ここも軽微な影響ではありますけれども、50の影響を毒性としようと思っておりますけれども、どうでしょうか。

その場合の毒性としましては、兎動物の低体重だけでしょうか。化骨遅延も含まれますでしょうか。

○高橋専門委員 化骨遅延は有意ではないので、低体重だけだと思います。

○森田座長 ありがとうございます。

では、この発生毒性試験における兎動物のNOAELは25とし、最小毒性量（LOAEL）で認められた所見は低体重ということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、そのように変更をしたいと思っております。

ただし、ここを変更しても、この物質の評価におけるPODはその上の亜急性毒性試験ということは変わらないということでございます。

続きまして、ウサギの発生毒性試験について、母動物のNOAELが22.5で、兎動物はNOAELが求まらずに、LOAELとして22.5ということでございますけれども、これについて御意見、コメント等はございますか。

小林先生、お願いいたします。

○小林専門委員 小林です。

これは私はコメントを書かなかったのですけれども、高橋先生のおっしゃっているコメ

ントに同意です。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

そのほか、コメントはございませんでしょうか。

ないようですね。では、ウサギにつきましては、この記載のとおりにさせていただきたいと思います。

では、資料2、評価書案の3ページに戻っていただいて、食品健康影響評価の書きぶりについて議論したいと思います。

3ページ25行目以降、これは編集上の変更となるわけですがけれども、遺伝毒性のところ表2つに分かれますし、タイトルも若干変更しますので、それに合わせた書きぶりの変更がなされる予定となります。

各種毒性試験というのは、現在、27行目ですけれども表2というのが表3となるかと思っています。

4ページに行きまして、3行目から4行目です。ウサギの発生毒性試験で兎動物でNOAELが設定できないということを追記させていただいております。

この食品健康影響評価、3ページ目から4ページにかけてコメント等はございませんでしょうか。

特にないようですね。では、このような書き方で、修正等も含めた形で進めていきたいと思っています。

そのほか、オルメトプリムに関しましてコメント等はございませんでしょうか。

川本先生、お願いいたします。

○川本座長代理 何回か手を挙げていたのですが、タイミングが悪くて、ちょっと戻ってしまうのですが、表2のラットの30日間亜急性毒性試験のところの確認なのですが、ここは雌に赤血球数の減少とコレステロール血症と言ってもいいのかな。コレステロール値の低下というのが、それもやはり雌にあったということで、12.5を採用するということがよろしかったでしょうか。

○森田座長 そうです。

○川本座長代理 分かりました。

というのは、低コレステロール血症でしばしば貧血を伴う場合があって、さきほど井上先生の御質問にもありましたけれども、同じ雌でそういった所見が出ているということで、その場合、この枠の中に、ここでは赤血球数減少(雌)しか書いていないのですが、コレステロールの低下についても入れるのだったかどうかということを確認したくて手を挙げました。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 今のコレステロールの話なのですが、高コレステロールです。投

与群のドーズが上がるにつれ、値が上がっているのも、さきほど議論の中でコレステロールの低値という話をされていましたが、実際は逆で高値の話でありました。

○川本座長代理 高コレステロールということですね。了解です。

○森田座長 ありがとうございます。

そのほか、ありませんでしょうか。

ありがとうございます。ここは赤血球数減少とコレステロール値の上昇が雌で認められたという形で表はまとめたいと思います。

そのほか、この表についてコメントはありませんね。

ありがとうございます。

では、3ページと4ページ目の食品健康影響評価について再度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、これまでの審議を基に、オルメトプリムに係る評価をまとめたいと思います。幾つかの確認事項に基づきまして、評価書案の文言に修正はありますが、オルメトプリム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。

各専門委員の先生におかれましては、必要に応じて御意見等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、座長と御意見を頂戴した先生方と御相談しながら、事務局にて内容を修正しまして、最終案を専門委員の皆様にご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、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(2)「その他」に入らせていただきます。

○菊池評価専門官 ありがとうございます。

議事(2)「その他」につきましては特にございませぬ。

本日は、この後非公開で180回の調査会を予定しております。先生方におかれましては、15時10分から開始させていただきますようお願いいたします。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

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。



御参加された先生方、どうもありがとうございました。

(了)