食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

（第247回）議事録

１．日時　令和３年９月27日（月）　10:00～11:38

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（ジブチルサクシネート）に係る食品健康影響評価について

（２）動物用医薬品（オルトジクロロベンゼン）に係る食品健康影響評価について

（３）その他

４．出席者

（専門委員）

青木専門委員、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、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）

山本委員長、浅野委員

（事務局）

中次長、石岡評価第二課長、矢野課長補佐、一ノ瀬専門官、植木係長、山口技術参与

５．配布資料

資料１　　意見聴取要請（令和３年９月27日現在）

資料２　　（案）動物用医薬品評価書「ジブチルサクシネート」

資料３　　（案）動物用医薬品評価書「オルトジクロロベンゼン」

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　「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」における今後の評価の進め方について

参考資料４　推定摂取量（厚生労働省提出）

参考資料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（イソメタミジウム、オイゲノール、クロルヘキシジン、ニトロキシニル、メンブトン）

６．議事内容

○青山座長　先生方、おはようございます。

定刻になりましたので、ただいまから第247回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、下地専門委員と辻専門委員の２名が御欠席ですが、その他13名の専門委員には御出席いただいております。

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247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、そちらを御参照ください。

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。

○矢野課長補佐　本日の議事は「動物用医薬品（ジブチルサクシネート）に係る食品健康影響評価について」「動物用医薬品（オルトジクロロベンゼン）に係る食品健康影響評価について」及び「その他」です。

議事次第には、今、申し上げた順に記載されておりますが、ジブチルサクシネートは審議に時間がかかることが想定されることから、本日はオルトジクロロベンゼンを先に御審議いただければと存じます。

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感染症対策のため、本日は、傍聴の方においでいただ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いては、食品安全委員会のユーチューブチャンネルにおいて動画配信を行っております。

次に、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、資料１から資料３、参考資料１から参考資料５は、議事次第に記載されているとおりです。

加えまして、机上配付資料が３種類ございます。

机上配付資料１は、ジブチルサクシネートの個別成分表。

机上配付資料２は、オルトジクロロベンゼンの個別成分表。

机上配付資料３は、動物用医薬品及び肥料・飼料専門調査会の食品健康影響評価において安全係数100以外の判断をした事例でございます。

これらの資料は、事前に印刷したものをお手元に送付させていただきました。

不足の資料等がございましたら、事務局にお知らせください。

以上です。

○青山座長　ありがとうございました。

それでは、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、報告をお願いいたします。
○矢野課長補佐　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ましたところ、平成15年10月２日委員会決定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　ありがとうございました。
先生方、提出いただいた書類に相違ございませんね。
それでは、早速、審議に入りたいと思います。
先ほど事務局から御説明いただいたように、資料の順序とは逆になりますが、まず「（２）動物用医薬品（オルトジクロロベンゼン）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。
それでは、事務局から御説明をお願いいたします。
○一ノ瀬専門官　御説明します。
ポジ剤に関しましては、昨年の夏より、いわゆるポジ剤スキームを利用した評価を実施いただいており、約１年間で10成分の評価結果を出していただきました。今回の調査会からスキーム３の（３）の１に区分できると考えられる成分の評価をお願いいたします。
スキームの３の（３）の①の評価につきましては、前回の調査会にて参考資料３に示しております評価の進め方について、取りまとめいただきました。
３の（３）の①の評価については、大きく三つのポイントがございます。
一つ目は、遺伝毒性発がん物質でないことを確認する。
二つ目に関しましては、提出された資料からNOAEL等を確認し、それらにより判断する。
最後、三つ目ですが、MOEの考え方を用いて、そのPODと現行のリスク管理を基にした推定摂取量に十分な余裕があることを確認いただく。この３点にございます。
これらのポイントを踏まえ、今回の区分で初めて評価いただく成分となりますので、評価書の構成、文章も併せて御検討いただけるよう、お願いいたします。
それでは、オルトジクロロベンゼンの説明に入ります。
資料ですが、評価書が資料３、あと、机上配付資料２をお願いいたします。
これまでのポジ剤では、海外評価書などから収集した毒性情報の概要を机上配付資料にまとめまして、御検討いただいておりましたが、３の（３）の①の判断のポイントとなる部分につきましては、評価書に概要を記載しておりますので、机上配付資料には成分の概要情報と薬物動態残留試験、この２点について記載して、これらについては、こちらにより御検討いただけるようにしております。
まず机上配付資料２から御説明いたします。
本成分の構造は、ここに示すものでして、日本では畜舎の消毒として、消毒剤として用

いられております。

家畜が直接触れ、食品に残留する可能性があるという点で、残留基準が設定されております。

薬物動態試験ですが、標識体をラットに投与した試験がございまして、投与後16時間、70%以上が尿中に排せつとあります。48時間で高用量群でもほとんど排せつされるとございます。

投与６時間後の分布では腎臓が最も高く、次いで内臓脂肪組織にも高い放射活性が確認されております。

ウサギでは、抱合体の形で排せつされまして、ふん中からの排せつは確認されておりません。

「うさぎ」となっておりますので、こちらを修正いたします。

残留試験では、ラットの試験がございまして、腹部で腎臓周囲の脂肪組織に蓄積が認められております。その量については、確認されておりません。

続きまして、資料３の評価書をお願いします。

毒性試験につきまして、５ページから、遺伝毒性の概要から示しております。

事前に御確認いただいて御検討いただいているところになりますが、７ページに事務局よりのボックスを設けまして、事前に３点ほどお伺いを立てております。

１点目は、一部試験用量等が不明な試験がございます。こちらについての取扱いを伺っております。

２点目は、６ページの姉妹染色体交換試験、マウスリンフォーマ試験、７ページのマウスの小核試験、マウスのDNA結合試験、ショウジョウバエの試験で陽性が出ております。これらを総合的に判断ということになるかと思いますが、本成分について、遺伝毒性はないと判断してよいかどうかということについて、お伺いを記載しております。

３点目です。本成分の遺伝毒性はないと御判断いただける場合ということになりますが、本成分のように一部陽性が出ているものの、総合的にそのように判断できるという場合は、普段の評価書の書き方になるのですけれども、「生体にとって」という文言を付け加えるようにしております。今回もそれに合わせて、生体にとって問題となる遺伝毒性はないとしてよいかどうかというお伺いになります。

このことについて、能美先生からコメントを頂戴しておりまして、次の８ページにその内容を記載しております。

まず一つ目については、用量不明の試験は削除して差し支えないかと思いますということでした。そのため、用量不明の試験については、見え消しになりますが、削除する案としております。

二つ目につきまして、遺伝毒性はないとしてよいと思いますということで、コメントを頂戴しております。

三つ目につきましては、提案のような書き方でよいと思いますということですが、生体

以外に遺伝毒性が問題になることはないので、あまり勧められる表現ではないと思いますということで、コメントを頂戴しております。

次に８ページ、表２という形で各毒性試験の概要を記載しております。NTPの試験が中心になりますが、亜急性から慢性毒性試験、発生毒性試験までマウスとラットで実施されており、ポジ剤の中では比較的データがそろっているほうだと思います。

これら入手できた毒性試験の中から最も低い無毒性量が９ページにございます。ラットで実施されている192日間慢性毒性試験で、肝臓と腎臓の重量増加が見られておりまして、その見られた所見の下の18.8 mg/kg体重/日、こちらをPODという案にしております。

これと厚労省から提出された健康のリスク管理における推定摂取量によりMOEを試算すると、２億6000万という数字になります。

こちらについても、事前に御確認いただいた結果、事務局からは、一つ目、各試験のNOAELを表の２のように判断してよいかという点です。

二つ目は、入手できた資料から、PODを192日間の18.8にしてよいかという案です。

三つ目は、PODが２億6000万となるところで、最終的にPOD、NOAELの状況を判断いただいた上で、現行のリスク管理には十分な余裕があると考えることから、評価の考え方も３の（３）の①に該当するという形にしてよいかというお伺い、その三つを事前に事務局よりお伺いをしております。

このことについて、小川先生から事前にコメント、修正等をいただいておりまして、まず追記いただいた点になりますが、８ページのラットの28日間の試験です。こちらに赤字で書いておりますが、小葉中心性肝細胞肥大を所見として追加していただいております。

次にもう一つ、小川先生からコメントをいただいておりまして、ラットの90日の試験につきまして､こちらは８ページに二つ記載しておりますが､こちらの解釈が異なりますが、同じ試験ではないでしょうかということで、コメントを頂戴しております。

確認したところ、こちらは原著が参照６のNTPの試験でして、それを参照４で引用したものになります。記載はどちらかでよいかと思いますが、調査会としてのNOAEL等をどうするか御検討いただきたいと思います。

なお、こちらの該当のデータになりますが、資料のオルトジクロロベンゼンの６として送らせております、そちらの139ページです。資料中のページ番号で言うと139ページに、実際のデータがございます。血液生化学的検査の結果でございまして、雄の30の投与群でコレステロール差に有意差、雌のグルコースと総たんぱくに有意差がついてございます。

一方、臓器重量のほうは、その次の次の141ページと142ページにございまして、肝臓で両性とも有意差がついておりますが、腎臓はついていないので、参照４の記載で、肝臓、腎臓の相対重量増加となっていることについて、どう判断されたかは不明です。

事務局としては、参照６のNTPの判断を尊重してもいいのかと考えておりますが、いずれがNOAELになったとしても、最終的な本成分の判断には影響しないと思います。念のため御検討いただきたいと思います。

次に事務局より御提案しているPOD、ラットの192日試験のNOAEL18.8につきまして、小川先生からコメントを頂戴しておりまして、古い試験ですが、肝臓と腎臓の両方に影響が出ていて、ほかの試験でLOAEL30となっていることからも、採用可能とコメントを頂戴しております。

また、このことについて、寺岡先生からもコメントを頂戴しておりまして、192日の試験は不明な点も多いので、腎重量の増加は毒性と取ってよいと思うので、PODが18.8でよいかもしれません。ただし、SDラットを用いた28日亜急性毒性試験で、100mg/kg投与群で腎重量と近位尿細管の好酸性細胞質内封入体が認められたとあるので、こちらの20ではいけませんでしょうかというコメントを頂戴しております。

PODを18.8としている時点で既にMOEが２億6000万ございまして、どちらを取っても最終的な判断に影響はないと思います。事務局より18.8として御提案しているのですが、用量設定の関係からPODを20とするのが、いつもの評価の考え方で合っているのかと考えております。後ほど御検討ください。

小川先生から週５回投与の場合の投与量の補正についての確認のコメントも頂戴しております。過去の評価を確認しましたが、週５投与の場合も換算はしておりませんでしたので、そのままの案としております。

コメントについては、以上です。

評価書の３ページをお願いいたします。毒性試験の内容を踏まえまして、食品健康影響評価になります。

12行目から22行目まで、いつものように評価の立てつけについての解説の文章になります。

23行目から「提出された資料によると、オルトジクロロベンゼンは、これまで国内外においてADIの設定が行われていない」としております。

各種遺伝毒性試験、表１の結果からになりますが、「本成分について生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられ、遺伝毒性発がん物質ではないと判断した」としております。

その次、27行目から、各種毒性試験で「（表３）」としておりますが、後ほど「（表２）」に修正いたします。これらの結果から「最も低い用量で見られた影響は、ラットを用いた192日間慢性毒性試験でみられた肝及び腎重量の増加であり、NOAELは18.8 mg/kg体重/日で」としております。こちらは後ほど御審議いただいて、それに合わせて修正するようにいたします。

30行目からになりますが、「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は、最大と試算された国民平均で0.000000073 mg/kg体重/日と算定されている。したがって、オルトジクロロベンゼンの体重当たり及び１日当たりの推定摂取量とNOAELとの比較によるMOEは260,000,000であり、十分な余裕があると判断された」としております。

33行目からの文章ですが、事務局で修正をしたいと考えておりまして、一つ目がNOAELとの比較によるMOEは260,000,000の次に「であり」という形で修正をしたいと思います。

その後ですが、「十分な余裕がある」としていることについて、何が十分に余裕があるのかと明確にしたほうがいいという意見がございましたので、その点につきましては「NOAELと現行のリスク管理を基にした推定摂取量には」ということを付け加えて「十分な余裕があると判断された」という形でいかがでしょうかと御提案したいと思います。

その後、34行目ですが、「そのことから」としておりますが、こちらについても修正をしたいと思っておりまして、いわゆる判断の事象が複数ございますので、ここにつきましては「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」という形で修正をしたいと思いますが、後ほど御検討ください。

最後の部分ですが、「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。

オルトジクロロベンゼンについて、以上です。

幾つか御確認いただくポイントがございます。どうぞよろしくお願いします。

○青山座長　どうもありがとうございました。

それでは、順に見ていきたいと思いますが、たくさん検討項目があって、一気に御説明いただきましたので、まず全体像を把握いただいて、その後、個別に一つずつ確認していくことが必要と思うのですが、一番大きな確認事項は、今回初めて、評価書案の３ページの34行目からにありますように、評価の考え方の３の（３）の①に該当する成分というものの評価に入ります。

これはどういうことかというと、要するに国内外において、これまでADIが設定されていない成分ということです。したがいまして、どこかの機関、信頼できる組織がADIを設定してくれていれば、その考え方を確認しながら、我々もそれを追認できるかというような議論でよかったのですが、今回はそういったお手本がないものですから、完全ではないデータとはいえ、全てについて確認していくことが必要になります。

前回までの我々の議論で、少なくともこういう物質について、どのように評価していきましょうかということが参考資料３にまとめられております。かいつまんで言いますと、まず最初に遺伝毒性発がん物質であるかどうかということは必ず確認しましょうとされており、ここで遺伝毒性発がん物質でないと確認されれば、閾値を設定することができるはずだと考えて問題ないので、ADIは設定されていないものの、既存の毒性試験の中からもしADIを設定するのであれば、どのような用量がPODになるかということを検討いたしまして、そのPODになり得る数値と実際のヒトでの暴露量との比較して、十分な余裕があるかどうかを見ることによって、リスク管理が適切に行われていると考えてよいかどうかということを判断していく手順です。

最初に我々がやらなければいけないことは、まず遺伝毒性があるかどうかの確認です。

もし遺伝毒性があるとしたら、その遺伝毒性に基づいた発がん性があるかどうかをみたいということです。

評価書案の５ページを見ていただくと、遺伝毒性試験の結果というのは非常にたくさんありまして、５ページ、６ページ、７ページにずらっと列挙されております。これらのデータから問題となる遺伝毒性がないと考えてよいかということを確認しなければならないのですが、７ページに事務局から三つの点について確認してもらいたいという要望がボックスの中に記載されております。

簡単なところからいきますと、一つ目、評価書案に赤字で書いてあって、見え消しの線になっている試験が合計五つぐらいあります。これらについては、原著が入手できていなくて、陰性という結果、あるいは陽性という結果だけが記載されているが、用量が全く分からないということで、不正確なデータなので、これらはこの表から削除してもよいかというようなお尋ねです。

これにつきましては、能美先生から用量も分からないものであれば、判定結果すら正しいかどうか確認しようがないので、これは削除していいでしょうという御意見が届いております。

ほかの先生方、私も能美先生のお考えは妥当で、中身が何も分からないものを列挙する意味はないと思いますので、削除でよいのではないかと思いますが、削除すべきないというお考えの先生がいらっしゃったら、御意見を伺います。いかがでしょうか。ここについては削除で御同意いただいてよろしいでしょうか。

先生方、皆さん、うなずいていただけていると思います。それでは、ここについては、削除にしたいと思います。

その上で全体を見ていただきますと、復帰突然変異試験で５ページの一番下が陽性と出ておりますし､その他の６ページの一番下のマウスリンフォーマ試験､７ページに行って、マウスの骨髄細胞を使った小核試験、マウス・ラットのDNA結合試験、あるいはショウジョウバエの眼モザイク試験というようなもので陽性がぱらぱら見られております。

これらについて、特に遺伝毒性を専門とされる先生方に確認をしたいと思うのですが、能美先生は、こういうものがあるにはあるが、圧倒的多数の実験で陰性結果が得られていることから、遺伝毒性はないと判断してよいと答えていただいています。能美先生からまず御意見を伺って、その後で石川先生の御意見も伺いたいと思います。

能美先生、お願いしてよろしいでしょうか。

○能美専門委員　中心になるのは、一つはサルモネラを使った試験、５ページにありますが、そちらは全て陰性で、構造から見ても、DNAと反応するような物質ではないと思います。

染色体異常試験が６ページに*in vitro*で出ておりますが､多くは陰性の結果が出ておりまして、あと、小核試験が７ページに出ていて、陽性という結果も出ているのですが、陰性の結果が多いことから、この物質について遺伝毒性はないと考えました。

ベンゼンは染色体異常を誘発する発がん物質で、オルトジクロロベンゼンはベンゼンの誘導体ということで、随分試験が行われているのかと思いますが、それでもしベンゼンと同じような結果が出るのであれば、CHOなどの染色体異常試験で陽性になってくるのではないかと思うので、今回の試験の結果を見てみると、in vitroの染色体異常試験も押しなべて陰性と出ていますので、この物質については、遺伝毒性についての懸念はないと考えて良いのではないかと思いました。

以上です。

○青山座長　どうもありがとうございました。

石川先生、今の能美先生の御意見に対して、いかがでしょうか。

○石川専門委員　全て同意をさせていただきたいと思います。構造的に見て、ジクロロベンゼンに問題となるような構造があると思いません。遺伝毒性というか、DNAに損傷を示す以外に、染色体異常などを誘発する可能性があると思いますが、今、能美先生からの御説明のとおり、CHOを使った試験で活性は出ておりませんので、全体的に見て陰性、遺伝毒性はないとして構わないと思います。

○青山座長　ありがとうございました。

遺伝毒性が専門の先生からは、遺伝毒性があるとは思えない、それから、ベンゼン類似の作用があるのであれば、ハムスターの細胞を使った実験で染色体異常が誘発されてもよさそうなものだが、それも何もないということで、遺伝毒性がないと判断してよいという御意見です。

この判断につきまして、先生方、御疑問、あるいは御不満、反対意見はございますでしょうか。よろしいですか。

そうすると、遺伝毒性はないと判断してよいと我々は考えることにしたいと思います。

そうであれば、今度は評価書にどう書くかということですが、これが事務局からのお尋ねの三つ目です。総合的に遺伝毒性はないと判断するような場合、これまでの評価書では、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられたと記載しているということですので、同様に今回も生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられというような表現が評価書の３ページの25行目から26行目にかけて記載されております。

これについて、能美先生が基本的に今までそう書いていたのであれば、それでよいということではありますが、生体にとってという部分が生体以外に遺伝毒性が問題になることはないので、なくてもいいような感じがするという御意見だと思います。

能美先生、念のためこの御意見について、少し解説をいただいてよろしいですか。

○能美専門委員　従来から生体にとって問題となる遺伝毒性はないという書き方がされていて、今回見ていて、全て陰性だった場合には、生体にとってという言葉を外しているのだと事務局で書かれていて、こういう違いがあったのかと専門委員を退任する日になって初めて分かったというところです。食品安全委員会の取決めだと思いますので、それはそういうふうにされたら良いと思います。

実際には全ての試験が陰性であった場合と、一部の試験が陽性であった場合、いずれにせよ最終的な判断というのは、陽性か陰性のどちらか一方にするわけで、そこの間に区別をするというのは、あまり意味がないのではないか、私はそのように思いました。最終的には事務局で決めていただければと思います。

以上です。

○青山座長　ありがとうございました。

能美先生のおっしゃりたいことは､恐らくどのみち遺伝毒性というのは陽性か､陰性か、裏か、表かの二律背反の判断しかしないので、幾つか疑わしい実験があった場合と全ての実験がきれいに陰性だった場合とで温度差をつける意味はそんなにないかもしれないという御指摘だと思います。

ここにつきましては、差し当たり今日のところは従来どおりの表現を踏襲させていただくとして、事務局で今のような意見があったことを念頭に今後どうするかというようなことは、内部で御議論いただいたらどうかと思うのですが、事務局、いかがでしょうか。

○一ノ瀬専門官　承知いたしました。

○青山座長　それでは、この部分はそのように扱うことにさせていただきます。

そうしますと、参考資料３にありますように、まず我々は遺伝毒性がないということは確認しました。したがって、遺伝毒性がなければ、発がん性の有無はともかく、いずれにせよ、閾値は設定できるという前提に立って、評価を進めていきたいと思います。

評価書案の８ページに各種毒性試験の概要が９ページまで並んでおります。全くデータがないわけではなくて、マウスで２年間の慢性毒性試験が実施されておりますし、ラットでも２年間の慢性毒性試験があります。この中で発がん性も評価ができていて、発がん性がないということも確認されておりますので、遺伝毒性発がん物質でないことは、これで我々は十分に確認できたと思うのですが、この点については、先生方、御異議はございませんか。ありがとうございます。

そうしましたら、次にもしもADIを設定するのであれば、どの用量をPODにすることができるかということを探るという次のステップへ進みたいと思いますが、ここに幾つかの試験があって、事務局としては、評価書案３ページの27行目から、各種毒性試験の表３と書いてありますが、表２に訂正です。その結果から、最も低い用量で見られた影響は、ラットを用いた192日間慢性毒性試験で見られた肝及び腎重量の増加ということです。

表に戻りますと、ラット192日は９ページの一番上の試験ですか。ここでNOAELが18.8ということは、188 mg/kg/日群で肝及び腎重量の増加が見られていると読んでいいと思うのですが、例えば表２の頭に戻っていただいて、８ページです。上から三つ目、マウスの90日間亜急性毒性試験があって、これだとNOAELがないのだが、LOAELは30 mg/kg体重/日で、脾臓の相対重量が低下しているとか、あるいは８ページの一番下、90日間亜急性毒性試験で30がLOAELになっていて、トータルコレステロールの増加があるので、PODをラットの192日間慢性毒性試験のNOAELにしたいという趣旨は分かるのですが、最も低い

用量で得られた影響というのは、ちょっと違うのではないかという矛盾のように感じるところもあるのですが、この辺について順に議論していきたいと思います。

まず小川先生からのお尋ねがあって、事務局が確認してくれていますが、８ページのラットの90日間亜急性毒性試験というのは二つあって、用量は全く同じ、それぞれ参照４と参照６で評価の結果は違うのですが、同じ試験の可能性はないですかというお尋ねがありました。これについては、事務局が確認してくれまして、これは12ページを見ていただくと分かります。

参照６というのは、National Toxicology ProgramのNTP technical reportでありまして、実験は米国で実施されて、National Toxicology Programとしてレポートが出ています。それに対して、これを利用して、参照４にあります環境省の化学物質の環境リスク評価という事業の中で、改めてこのデータを見たところ、恐らくコレステロールの増加というのは、毒性と取る必要はないということで、その上の60 mg/kg/日の用量の肝臓と腎臓の相対重量の増加を最も低い用量での影響と取って、このように判断したということでございます。

そういうことで、同じ試験のデータを異なる機関がそれぞれ独自に評価していることが明らかになったのですが、これについては、例えばこれまでの議論でも、同じデータでEFSAはこのように評価して、どの用量は悪影響ではないと判断したということに対して、FDAはその用量を同じデータから、ここは悪影響があると判断したというようなことはしばしばありましたので、両方を列挙することは問題なかろうと座長は考えています。

小川先生、この辺りについて、例えば確認さえできれば、列挙は問題ないと考えてよろしいでしょうか。

○小川専門委員　おっしゃるとおりで、二つ書いてあるものが同じデータで評価の仕方が違うことを何らかの形で分かれば、それは注釈をするのか、誰が評価したということをどこかに書くのか、どちらの形でも大丈夫だと思います。最終的には我々はどのように判断したのかということになると思います。

○青山座長　ありがとうございました。

それでは、表はこのようなフォーマットで問題ないということで、先生方、御了解いただいたと考えてよろしいですか。ありがとうございます。

そうすると、もし我々がここからPODを探るとすると、どの用量になるのかということですが、それについて、一つの案は、事務局が提示の最も低い値で見ると、９ページの冒頭です。192日間慢性毒性試験のNOAELである18.8 mg/kgということです。

この試験は、その上の用量が188ですので、実際にはNOAELが取られた用量が18.8なので、これですが、18.8と10倍量の188の間のどこかに真のNOAELがあると考えていいということだと思います。

一方で、これに対して同じく今度は８ページの下から三つ目の試験にラットの28日間亜急性毒性試験がありまして、ここは用量の振り方が0、20、100、500と取っていて、20の

NOAELが取れています。

影響量での最小の影響の出方というのは、肝臓と腎臓の相対重量増加ということで、192日間の慢性毒性試験とほぼ同じ傾向が確認できているということで、寺岡先生からは、そうであれば、PODは20 mg/kg/日と考えてもよいのではないかというようなコメントを頂戴していると思います。

寺岡先生、そのような御趣旨と理解してよろしいでしょうか。

○寺岡専門委員　ありがとうございます。

18.8の試験は、ラットの系が不明ということなので、系統が不明でもちゃんとしていればいいのかもしれませんが、記録ではそういった不明の系統でラットやマウスでPODを取ったようなことがないので、極めて珍しいので、20でも、18.8でもあまり変わらないことを考えて、腎臓では組織的に変化が起きていることから考えると、どちらかというと、20にしてもいいのかというのが自分の意見なのですが、それほどこだわるつもりはありません。18.8でもいいのではないかと思います。

○青山座長　寺岡先生、ありがとうございました。

私の説明が一つ欠けていまして、もう一つは、192日間試験は、系統がはっきりしないが、28日試験であれば、SDラットということで身元が明らかというか、実験条件がより明確なので、これまでこういったものではなくて、ADI設定のための議論するときには、基本として系統不明の試験については、多くの場合、参考資料にしているということも考えると、20でよいかもしれないという御意見だと思います。

この辺りについて、先生方、御意見はございますか。島田先生、どうぞ。

○島田章則専門委員　ありがとうございます。

28日間のラットの試験ですが、原本をたまたま確認することができまして、そこでも環境省の評価の記載の中で少し曖昧な点があるのですが、例えば、組織学的な近位尿細管の病態の発生率なのですが、環境省の資料４の11ページの記載だと、100 mg/kg/日でも見られたということで有意差について記載がない。むしろ500ではあるけれども、100ではないのかというような書きぶりなのですが、原本では100 mg/kg/日でも有意差がきちんと認められておりますので、この毒性試験は非常にしっかりしていると感じました。

以上でございます。

○青山座長　ありがとうございました。

そうしますと、よりデータの信頼度が高い試験は28日間の亜急性毒性試験なので、ほとんど同じ値ではあるものの、20 mg/kg/日をPODにしたほうがいいのではないかというような意見だと思います。

これについていかがでしょうか。石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員　系統不明以外に、これはたしか週齢も不明だったと思いますので、そういう意味でも採用は難しいと思いました。

以上です。

○青山座長　ありがとうございました。

ますます192日間試験の信頼度は低下しているようなコメントが頂戴できたと思います。

そうしますと、先生方の御意見としては、信頼度がやや劣ることから、我々としては28日間亜急性毒性試験の結果として得られた20 mg/kg/日をPODとして採用するのが適切だろうという意見にほぼ一致したと感じますが、事務局、ここは20になると、数字を若干書き換える必要は出ますが、特に問題がなければ、20にしたいと思うのですが、いかがでしょうか。

○一ノ瀬専門官　その前に浅野委員が手を挙げております。

○浅野委員　先生方、御議論ありがとうございます。浅野でございます。

今、先生方からしっかりと内容を確認いただいて、適切な御判断をいただきまして、18.8という数字と、さらに20 mg/kg/日という数字、これが非常に近接して、毒性の兆候も似たような形ということで、通常の場合、先ほど事務局から説明がありましたが、公比の関係からより高いほうでNOAELが取れている20 mg/kg/日、これを採用するという点でも、また、試験の内容からも先生方の御意見に相違ないと思いますので、20 mg/kg/日をNOAELとして採用することに賛成いたします。どうもありがとうございます。

○青山座長　浅野委員、どうもありがとうございました。

そうしますと、浅野委員のお考えとも合致するということですので、我々はPODとして20 mg/kg体重/日を考えることにしたいと思います。先生方、よろしゅうございますか。ありがとうございます。

それであれば、結論の出し方でありますが、今、評価書案の３ページ、33行目にあります、MOEが２億6000万というのはもうちょっと増えます。

○一ノ瀬専門官　２億7000万になります。

○青山座長　ありがとうございます。２億7000万ぐらいです。

仮にこの値をPODにして、データが足りないからということで、最大の追加の安全係数を取ったとしても1,000ですので、ADIを設定するとしたら、最も厳しいADIでやっても0.02 mg/kgになるかと思います。

それに対して、実際の国民の平均摂取量というのは、0.000000073ということで、物すごく小さい数字なので、我々としては十分にマージンがあると考えてよいのではないかと思うのですが、このような判断で最終的な結論として、評価書案３ページの最後から４ページにかけて「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」。このように結論することについて、御同意いただけますでしょうか。ありがとうございます。先生方からは同意いただけましたので、結論はこのようにしたいと思います。

あと、少し文言についてコメントがあって、特に評価書案３ページの33行目「十分な余裕があると判断された」というのは、若干主語が甘いのではないかということで修正案が

出ました。MOEは２億6000万であり、たしかPODと推定摂取量との間に十分な余裕があると判断されたという趣旨の文章だったかと思います。
○一ノ瀬専門官　「NOAEL及び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された」と書きたいと考えております。
○青山座長　ありがとうございます。
先生方、このような記載が自然だと思いますが、よろしゅうございましょうか。ありがとうございます。それでは、ここはそのように修正させていただきます。
その他、若干誤植のようなものがあるように思います。例えば５ページの遺伝毒性試験の概要の表で、上から四つ目、赤で三つ消した下「0,02」は恐らく「0.02」でしょうとか、ちょっとしたところ、座長で預かって確認させていただくこととしたいと思います。
それから、小川先生から御指摘いただいたラットの28日間、これがPODになる用量のところですが、ここで小葉中心性肝細胞肥大というのを追加するというところは、座長でお預かりしたいと思いますが、先生方、それでよろしゅうございましょうか。ありがとうございます。
○石川専門委員　青山先生、すみません。石川です。
１点だけ確認をしておきたいことがございます。非常に細かなところで申し訳ないのですが、３ページの評価の文案の中で、例えば「本成分」という言葉を使っているときと「オルトジクロロベンゼン」という物質名を書くときと、両方混在しているように読めてしまいます。例えば23行目は「提出された資料によると、オルトジクロロベンゼンは」ということになっているし、25行目は「本成分について」ということで、意味があるのかどうかということを教えていただければと思いました。このままでも全く構わないのですが、ちょっと気になりました。
○青山座長　お尋ねありがとうございました。
英語でいくと、物質名を書いて、その後、itで受けているみたいな関係だと座長は漠然と思っておりましたが、事務局、何か原則のようなものはございますか。
○一ノ瀬専門官　同じパラで繰り返し物質名が出てくる場合は「本成分」にしています。そういうことでいくと、25行目の「本成分について」は「オルトジクロロベンゼン」にしなければならないところかと思います。
○青山座長　ありがとうございました。
そうしますと、同じパラグラフの中で被験物質名が複数回出てくる場合は、冒頭には物質名を書いて、２回目以降は「本成分」というのが原則である。それでいくとすると、評価書案の３ページの25行目については、たった２行のワンセンテンス、ワンパラグラフになっていて、続いているので、読んで違和感はないのですが、その原則でいくと、25行目の「本成分」については「オルトジクロロベンゼン」に修正したいという事務局の判断です。石川先生、こんなことでいかがでしょうか。
○石川専門委員　ありがとうございます。それで納得しました。

○青山座長　ありがとうございました。

その他、先生方、よろしゅうございますか。島田先生、どうぞ。

○島田章則専門委員　先ほど28日間の亜急性毒性試験でのNOAELの根拠のところで、小葉中心性肝細胞肥大について、座長預かりという御発言をいただいたと思うのですが、環境省の11ページの評価書では、この結果からNOAELを20 mgとするということで、この結果というのは、これらのどれが大事な結果で、それが根拠となっているのかというのが分かりにくいのですが、原本では明らかに考察の最後に、小葉中心性の肝細胞肥大が雌雄とも100 mg以上で見られ、また、近位尿細管の封入体が雄で100 mg以上で見られたという、この二つのことを根拠として、無影響量は20 mg/kg体重/日であると判断されたと記載がありますので、補足させていただきました。よろしくお願いします。

○青山座長　島田先生、どうもありがとうございました。

事務局、ここについては、座長も協力させていただきますので、お預かりして、表現を検討する際には、また先生方に御確認をいただくということで対応したいと思います。

○一ノ瀬専門官　確認したいところがございまして、まず食品健康影響評価本文の27行目「最も低い用量」となっておりましたが、こちらについては、先ほど御指摘いただきましたように、最も低い用量はラットで用いた192日間の腎ではないので、こちらについては改めて修正させていただきます。

それと、表２の中の192日間慢性毒性試験の取扱いですが、これはこのまま表の中に残してよいか、それとも削除しますか。残す場合は、明確にこれをPODとして取らなかった理由をある程度分かるようにしておいたほうがいいかと思うのですが、今日御議論いただいた、これを外す理由を脚注で書いてはいかがかと思いますが、いかがでしょうか。

○青山座長　ありがとうございました。

はしょってしまって申し訳ありません。本来の評価書であれば、削除ではなくて、残しておいて、「＊」か何かをつけて、これはこれこれの理由から参照としたということを必ず残しています。今回リスク管理が妥当であるかどうかというときに、一つずつ試験ごとに項を起こした記載はしませんので、表にまとめているわけですが、原則としては同じことですので、事務局の提案どおり、192日間慢性毒性試験については、肩文字をつけて、フットノートでこれこれの理由から評価の対象から除外した、あるいは評価に用いなかったという脚注をつけるということで、これについても先生方に後ほど修正案をお示しするということで、御了解いただけますでしょうか。ありがとうございます。

それでは、事務局、そのような対応で、本文の記載も含めて、ここはお預かりすることにして、結論を導きたいと思います。

○一ノ瀬専門官　承知いたしました。

○青山座長　そうしますと、オルトジクロロベンゼンに係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、オルトジクロロベンゼンの体重当たり及び一日当たりの推定摂取量とNOAELとの比較によるMOEは、これは数値を修正して

いただきますが、約２億7000万であり、NOAELと現在のリスク管理を基にした推定摂取量に十分な余裕があると判断された。それらのことから、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。

先ほども申し上げましたとおり、各専門委員におかれましては、修正案をお示しいたしますので、必要に応じてコメントをいただけますように、お願いいたします。

事務局はそれに沿って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。

本日御意見を頂戴しました内容について、座長と御相談しながら、事務局にて内容を修正して、専門委員の皆様に改めて御確認いただきますので、よろしくお願いします。

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諮りますので、よろしくお願いいたします。

○青山座長　それでは、そのようなことでよろしくお願いいたします。

それでは、引き続きまして、本来の議題「（１）動物用医薬品（ジブチルサクシネート）に係る食品健康影響評価について」に移りたいと思います。

それでは、事務局、よろしくお願いいたします。

○一ノ瀬専門官　ジブチルサクシネートでございます。

資料ですが、評価書は資料２でございます。机上配付資料１をお願いいたします。

まず机上配付資料から御説明いたします。

本成分ですが、構造はこちらに示しておりますものでして、動物用医薬品として使用されるピレスロイド系殺虫剤の補助成分として使用されております。昆虫忌避剤として含有されておりまして、日本でも使用されているものになります。

動態試験、残留試験については、入手できておりません。

続きまして、資料２の評価書をお願いいたします。

５ページの表１、遺伝毒性試験の概要になります。本成分ですが、*in vitro*のAmes試験と染色体異常試験、*in vivo*がマウスの小核試験がリスク管理機関より提出されております。

Amesの一部、*E.coli*を用いた試験です。こちらで陽性が出ております。これ以外の試験は陰性の結果です。

このことについて、事前に事務局よりお伺いを立てておりますが、宮田先生よりAmes試験の結果として、*E.coli*のみで陽性が出ていることが分かるようにしたほうがよいという趣旨のコメントを頂戴しておりますので、過去の評価書の記載の仕方に合わせて、結果のところを一部ということで追記しておりまして、一部陽性である旨が分かるようにというところと、あと、脚注ｂとしまして、その内容の結果の解説を記載しております。

能美先生より遺伝毒性はないとは言えないと考えますということで、コメントを頂戴し

ております。

この物質については、遺伝毒性の懸念が払拭できないので、再試験が望まれますということです。

ジブチルサクシネートの復帰突然変異試験の結果を見ると、*E.coli* WP2 *uvrA*株にS9プラスの条件下で用量依存的に復帰突然変異株数が対照群より増加しており、その試験結果には再現性があり、GLP試験で純度も99.9%ということで、データには信頼性がある。ただし、構造を見ると、DNA反応性を示す化合物とは思えず、ペンディングにして、再試験、再確認することが望まれますということです。*in vitro*染色体異常と*in vivo*小核試験は陰性ですが、両試験ともclastogenicity、染色体異常誘発性を見る試験なので、復帰突然変異試験の陽性結果を打ち消すことはできませんということです。

*E.coli*の試験ですが、A:T塩基対で起こる変異を検出するので、再試験をするのであれば、不純物の可能性もあるものでということで、別の会社の標品を使って、菌株も通常のTA株、*E.coli* WP2 *uvrA/pKM101.Salmonella*のTA102などを使うのが望ましいということでコメントを頂戴しております。

座長、どうしましょうか。この先まで行きますか。一旦ここで区切ったほうがいいですか。

○青山座長　この評価の一丁目一番地のところで、変異原性があるかどうかの議論で、ちょっと疑義が出ていますので、ここで一旦区切っていただいて、少し議論させていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○一ノ瀬専門官　遺伝毒性につきましてはここまでですので、よろしくお願いします。

○青山座長　ありがとうございました。

それでは、評価書の中身に関する議論に移りたいと思いますが、先ほどの化合物と同じで、まず我々は遺伝毒性発がん物質でないことを確認したいので、スタートのところで、遺伝毒性があるかどうかということを確認したいと思います。そうしましたところ、復帰突然変異試験が一つ、染色体異常試験が一つ、*in vivo*の小核試験が一つ、三つありますが、そのうちの*in vitro*での実験で一部陽性が出ている。しかも、株によって出たり出なかったりするということで、宮田先生から一部陽性という表現にしてはいかがですかという御指摘をいただいて、修正されています。

内容を見ますと、A:T塩基対で起こる変異ということですので、これは一塩基置換が起こるわけで、デリーションとか、インサーションが起こっているわけではないというところまでの推定ができるようであります。これについて、能美先生からは、少なくともこのデータを見る限りは、遺伝毒性があるというおそれを払拭することはできないので、何らかの確認が必要ではないかというコメントをいただいています。

それから、もし再試験をするのであればということで、今、言ったとおりで、A:T塩基対で起こる変異を確実に検出できるような試験系で、きちんとした試験を実施してもらったほうがいいのではないかというコメントですし、さらに構造を見ると、このような構造

で変異原性を持つとは一般論としてなかなか想定し難いということで、もしかすると原体にごく微量に含まれる不純物によって変異原性が出ている可能性もあるので、そこも併せて確認したらどうかというコメントだと思います。

まずこれについて、能美先生のお話を伺った後に、今朝ほど石川先生からも追加のコメントをいただきまして、用量反応性等々についても、石川先生がきれいに解析してくださいましたので、能美先生に引き続いて石川先生のお考えも伺いたいと思います。まずは能美先生、よろしくお願いいたします。

○能美専門委員　今、事務局と青山先生から説明がありましたように、この物質は大腸菌のWP2 *uvrA*に対して、高用量ですが、*in vitro*で復帰突然変異を起こしているということは言えるのではないかと思います。

GLP試験で試験されておりまして、再現性も見ておりますし、純度も記載されているところでは99.9%ということです。

*in vitro*の復帰突然変異試験では、通常、五つぐらい菌株を使うわけですが、全ての菌株に全て陽性になってくる場合というのは非常に少なくて、もともと菌株はそれぞれ特異性があるので、それを組み合わせて使いましょうということですから、一つの菌株だけに陽性になってくるというのは、決して珍しいことではないと付け加えたいと思います。

あと、構造を見ますと、一般的に考えてDNAと反応するような物質とは思えないので、物質自身の標品に微量の変異原性物質が混在しているのではないかという疑いを拭い切れません。ですので、99.9%というのはどうやって純度を測ったのかよく分からないわけですが、いずれにせよ、このまま大腸菌にちょっとだけ変異原性があるから、あとは染色体異常試験、小核試験が陰性だから遺伝毒性の懸念はないと結論しましょうということは、とても言えないと思います。

書きましたように、*in vitro*の復帰突然変異試験では、いわゆる点突然変異というものを調べていますし、染色体異常試験や小核試験は染色体の非常に大きな変化を見るということで、復帰突然変異試験で陽性になって、それが*in vivo*でどうなるかということを調べようと思うと、トランスジェニックマウスですとか、ラットを使った28日間の反復投与を行って、複数の臓器で突然変異を調べるということが求められるようになりますので、*in vivo*での結果を調べるということになれば、かなり大がかりなことになると思います。ですので、その前にどういう標品を使ったのかということをメーカーに尋ねるなり、あるいはほかの会社の標品を使って、*in vitro*の復帰突然変異試験を行ったほうがよいのではないかと思います。

以上です。

○青山座長　能美先生、どうもありがとうございました。

いずれにせよ、変異原性が疑われるということで、それを拭うためには再試験が必要であるし、確定的なことを見ようと思うと、*in vivo*のトランスジェニックマウスなり、トランスジェニックラットなりを使った試験が必要かもしれないが、いきなりそれをやるのも

大変なので、まずは*in vitro*での再現性の確認からスタートするようにアドバイスしてはどうかというところだと思います。

石川先生、お待たせいたしました。石川先生のお考えをお聞かせください。

○石川専門委員　まず遺伝毒性が陽性かどうかということに関しては、能美先生がおっしゃっているとおり、これは陽性ではない、とは言えないと思いました。

大腸菌の菌株では、溶媒対照のコロニー数自身は少ないのですが、そこからどのくらい増えるかを判断するために、２倍を超したら陽性とするという一つの指標が使われているわけです。

今回、こちらの表１だと、用量が２種類書いてありますが、実は試験を３回行っていて、ここに書かれている5 μg/plateから5,000 μg/plate、こちらは一番最初に行われた用量設定試験で、この時点で大腸菌は溶媒対象の２倍までは出ていないという結果が出ています。ただ、実際にグラフを書いてみると、コロニーが増加傾向にあるというのがはっきり分かります、実際、本試験では同じ最高用量で溶媒対照に対して２倍以上、２倍をちょっと超したぐらいなのですが、35くらいから80くらいに増えて２倍以上になっています。さらに、確認試験ととして、これは表１の括弧内にある再試験と書かれているものが報告書では確認試験と言われているのですが、こちらは1,000 μg/plateから等差で5,000 μg/plateまで五つの用量で行っているのですが、コロニー数が用量依存的に増えて、最終的に最高用量でもともとの溶媒対照のちょうど倍ぐらいになったという結果です。

通常、いわゆる変異原性が陽性、ポジティブコントロールとか、いろいろな陽性の物質というのは、もっと多くのコロニー数で判断をするわけですが、このジブチルサクシネートに関しては、非常にぎりぎりのところで陽性としている。それも最高用量が5 mg/plateという、普段設定する一番高い用量なのですが、その用量での結果から mg 当たりの活性を考えると、10くらいという、非常に弱いものになります。

ここで、懸念される遺伝毒性をどう考えるかということなのですが、結果的には私も能美先生と同じ意見になってしまうのですが、ジブチルサクシネートそのもので遺伝毒性が微量に出ているのか、あるいは5 mgの中にほんの少し入っている物質が非常に強い活性を持っていて、その活性が表に出ているのかというのは、やり直してみないと分からないという部分ではあります。

再度試験するとして、全く前と同じサンプルを使うというのは、もちろん使うことも必要ですが、それ以外に国内でも手に入る別のメーカーの製品なども使ってみて、その違いを比較することが、一つ先に進めるキーになると思います。

いずれにしても、溶媒対照そのものは、20～40ぐらいの幅でいつも出てくるのですが、それに対して、今のところ、一番コロニーが出たというのは、100までいかない、80ぐらいなのです。再現性といっても、少ないコロニー数ですので、ばらつきが出やすい。陽性対照でもばらつきが出ています。これは回数を重ねることによって、試験そのものの精度、

結果の精度が上がってくると思いますので、そういう意味も含めて、ジブチルサクシネート、あるいは大腸菌のAT変異ということなので、能美先生がおっしゃった別の菌株も含めて、計画を立てていただいて、再試験していただくということがいいのではないかと思います。

その上で、どのようにしても同じような変異原性が見られるということになったら、次のステップに進める方が､いろいろな資源のことも考えると一番妥当だと考えております。

私の意見は以上になります。

○青山座長　石川先生、どうもありがとうございました。

そうしますと、遺伝毒性が御専門のお二人の先生からは、いずれも現時点では弱い変異原性を否定することができないので、少なくとも我々がこれだけのデータで、生体にとって問題となる遺伝毒性はないという結論を導くべきではないという御意見を頂戴しました。

遺伝毒性が御専門でない先生方にもお尋ねしますが、そうしますと、スタートのところで、少なくとも座長は遺伝毒性が明確に否定できていないと考えますので、これ以降の議論に移るよりは、どうやって遺伝毒性の有無を確認するかというところをもう少し議論させていただきたいと思うのですが、先生方、いかがでしょうか。この時点で遺伝毒性はこの程度なら問題ないので、次のステップへ進んだほうがいいという御意見があれば、まずお伺いいたします。先生方、よろしゅうございますか。ありがとうございます。

○石川専門委員　青山先生、コメントを一つ言うのを忘れていたのですが、よろしいでしょうか。

○青山座長　どうぞ。

○石川専門委員　能美先生がおっしゃっていたように、構造のことをお伝えするのを忘れておりました。今回のジブチルサクシネートというのは、非常にきれいな構造というか、エステルが２か所あって、ブチルエステルになっているのですが、同じコハク酸のメチルエステル、ジメチルエステルについて調べてみると、サルモネラなのですが、今回の結果と同じような陰性の結果というのが１件だけ論文で報告されていました。

それ以外にも調べてはみたのですが、似ているものはなかなか出てきません。ジブチルサクシネート自身もそうかもしれませんが、香料のような、例えば酪酸ブチルというブチルエステルは、非常によく使われている香料の成分だったりもしますので、最終的にはそういう形であまり大きな変異原性は出てこないのではないかと思いながら、最初の頃は見ておりました。そういうことがあるので、特にほんの少し、かつ少しだけれど、用量依存性があるというところだけは、念のため確認をしておいたほうがいいと思って、先ほどの意見になった次第です。申し訳ありません、ちょっと長くなりました。

○青山座長　追加ありがとうございました。

遺伝毒性の先生方にお尋ねしたいのですが、そもそも文献等々を調べていただいても、それ以上のデータがあまり出てこないということは、遺伝毒性の専門家から見て、このような基本構造で、誰も遺伝毒性を疑わないので、データ自身、論文も含めて、あまり入手

できないというところがあると思ってよろしいですか。

つまり何が言いたいかというと、どんな不純物かは分からないが、不純物についても、いきなり何が混じっているかを見つけるのは難しいにしても、先ほど来、先生方がお勧めくださっているように、被験物質のソースを変えて試してみるというのは非常に有効だというところにつながると思うのですが､そんなところを一度リスク評価機関に差し戻して、考えてくれというコメントを差し上げるというのが妥当だと考えてよろしいでしょうか。そういう質問です。

石川先生、ありがとうございます。どうぞ。

○石川専門委員　それでいいと思います。最初、単純な構造を見て、私自身がそのように考えてしまったということもありますし、エステル構造が体内で分解する可能性もあるということで、リスク管理機関にお戻しいただくときに、あらゆる可能性というか、例えば合成ルートからどのような不純物が存在するかということも考えて、ちょっと手間かもしれませんが、陰性対照として、いろいろな物質について同時に確認をしていただくのがいいのかもしれないと思っております。

あと、文献検索をしてもなかなか出てこないというのは、この物質そのものが非常に古くからあるようなものだからだと思います。CASのナンバーを見ても、非常に初期の頃からあるような物質ですので、今までもいろいろな剤の検討をしてきたときに、昔から使われているということもあったと思いますが、そういう意味で、懸念がいろいろなところから出てこなかったと推測できると考えております。

○青山座長　ありがとうございました。

そうしますと、まずは再試験をやっていただいて、その結果を含めて、どう解釈するかを考察していただいて、我々としては、それを拝見した後でないと、結果的にはどう扱うか決められないといいますか、もちろんうまくいけば、完全にネガティブであったということもあり得ますので、そうであれば、次のステップへ進むことができますし、もし改めてポジティブという結果が出れば、ポジティブと分かったので、評価を終わりにできますというわけではなくて、そうなると、今度は別の落としどころへ行ってしまいますので、リスク管理が適切かどうかという評価では済まなくなってしまうというところもございます。

その辺りについて、事務局に御意見を伺いたいのですが、今、遺伝毒性については、再評価の実験を追加するなりして、きちんとした考察をしていただきたいということをリスク管理機関に伝えたいというところで、大体意見がまとまったと思うのですが、本日、時間はもう少しありますので、毒性についても一応見ておくか、あるいはどのみち、続けたところで、最終評価はできないので、ここで打ち切って、コメントとしてリスク管理機関に送り返すかというところ、どういたしましょうか。

○一ノ瀬専門官　一旦ここで区切りまして、遺伝毒性について考察をまとめまして、リスク管理機関に送り、それ以降、改めて御審議いただくということでいかがかと思います。

○青山座長　ありがとうございます。

それでは、そのような形で、大変残念ですが、今日のところは、この議論はここまでにしたいと思いますが、せっかく議題に上がっておりますので、その他の先生方、何かお気づきの点があって、この際、指摘等々があるという先生がいらっしゃったら、コメントだけでもお伺いしておこうかと思うのですが、よろしゅうございますか。

それでは、ジブチルサクシネートにつきましては、遺伝毒性試験の実施時の状況や復帰突然変異試験で一部陽性が出ていること等に関する考察等、リスク管理機関にヒアリングを行いまして、その回答内容を含めて、改めて調査会にて審議していただくことにしたいと思います。先生方、それで御了解いただけましょうか。

それでは、事務局は本日の議論について確認いただきまして、内容については、次回以降の調査会で報告をお願いしたいと思います。それから、リスク管理機関への御連絡等につきましても、対応いただけますように、よろしくお願いいたします。

○一ノ瀬専門官　承知いたしました。

リスク管理機関へのヒアリングの内容については、改めて先生方に御相談させていただきたいと思いますので、よろしくお願いします。

○青山座長　それでは、そのように扱います。

これで二つ目の議題まで終わりましたので、「（３）その他」に入りたいと思います。事務局、その他について何かございますでしょうか。

○矢野課長補佐　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、植木から御報告させていただきます。

○植木係長　それでは、参考資料５を御覧ください。御説明いたします。

これらは参考資料１としてお配りしている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厚生労働省からの報告になります。これ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もので、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報告することになっているものです。

それでは、資料の説明に移らせていただきます。今回、イソメタミジウム、オイゲノール、クロルヘキシジン、ニトロキシニル、メンブトンの５成分の報告を受けております。

ページ番号を付していなくて恐縮なのですけれども、ページをおめくりいただいて、３枚目の裏側を御覧ください。まずはイソメタミジウムとなっております。もう一枚めくっていただきまして、イソメタミジウムの食品健康影響評価が記載されております。

イソメタミジウムのADIは、JECFAにより設定されておりまして、こちらは一日当たりの推定摂取量が最大と試算された幼小児で0.0021mg/kg体重/日と算定されております。

したがいまして、本成分の体重当たり及び一日当たりの推定摂取量は、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評価しております。

ページをおめくりいただきまして、暴露評価が記載されております。こちらですけれども、一日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比が、最大の幼小児で2.0％と算出されております。

次にオイゲノールです。

食品健康影響評価ですが、ADIはJECFAにより2.5mg/kg体重/日と設定されておりまして、EFSAにおいても1.0mg/kg体重/日と設定されております。こちらの推定摂取量が最大の幼小児で0.00011mg/kg体重/日とされております。

こちらも一日当たりの推定摂取量は、JECFAとEFSAのADIの値を超えないことから、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評価されております。

こちらの暴露評価ですけれども、最大の幼小児で0.011％となっております。

続きまして、クロルヘキシジンになります。

こちらの食品健康影響評価ですけれども、クロルヘキシジンのADIは、APVMAにより0.2mg/kg体重/日、EMEAにより0.005mg/kg体重/日と設定されております。こちらの推定摂取量は、最大の幼小児で0.0010mg/kg体重/日とされております。

こちらも先ほどと同様、APVMAとEMEA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、食品健康影響は無視できる程度と評価されております。

こちらの暴露評価ですけれども、最大の幼小児で20.2％と算出されております。

続きまして、ニトロキシニルです。

こちらの食品健康影響評価ですけれども、ADIはAPVMAにより0.02mg/kg体重/日、EMEAにより0.005mg/kg体重/日と設定されております。こちらの推定摂取量は、最大の幼小児で0.0034mg/kg体重/日とされております。

したがいまして、こちらの推定摂取量は、APVMA及びEMEA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評価されております。

暴露評価ですけれども、こちらは最大の幼小児において、67.2％と算出されております。

続きまして、メンブトンです。

こちらの食品健康影響評価ですけれども、ADIはEMEAにより0.06mg/kg体重/日と設定されております。また、こちらの推定摂取量は、最大の幼小児で0.00091mg/kg体重/日とされております。

こちらも推定摂取量は、EMEAのADI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り、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評価されております。

こちらの暴露評価ですけれども、最大の幼小児で1.5%となっております。

厚生労働省からの報告は以上となります。

○青山座長　どうもありがとうございました。

何かお尋ね等はございますか。大丈夫ですか。

それでは、この項につきましては、これで終了とさせていただきます。

事務局、その他、何かございますか。

○矢野課長補佐　いいえ、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、よろしくお願いいたします。

以上です。

○青山座長　ありがとうございました。

それでは、これをもちまして、第247回「動物用医薬品専門調査会」の議事は全て終了とさせていただきます。これをもちまして、閉会といたします。

実は本日が最後でいらっしゃる石川先生、能美先生、小川先生、長い間、御協力どうもありがとうございました。

以上で閉会とさせていただきます。

（了）