

食品安全委員会動物用医薬品専門委員会

第2回会合議事録

1. 日時 平成15年12月5日(金) 14:00～17:19

2. 場所 食品安全委員会7階 中会議室

3. 議事

- (1) エトキサゾールの食品健康影響評価について
- (2) イミダクロプリドを主成分とする動物体に直接適用しない動物用殺虫剤(ノックベイト)の食品健康影響評価について
- (3) 牛マンヘミア・ヘモリチカ1型菌不活化ワクチン(リスポバル)の食品健康影響評価について
- (4) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、青木専門委員、明石専門委員、江馬専門委員、大野専門委員、嶋田専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、長尾専門委員、中村専門委員、林専門委員、藤田専門委員

(食品安全委員会)

寺尾委員、小泉委員

(事務局)

梅津事務局長、村上評価課長、宮寄評価調整官、大石課長補佐、平野係長

5. 配付資料

- ・第2回専門調査会議事次第
- ・第2回専門調査会座席表
- ・動物用医薬品専門調査会 専門委員名簿
- ・資料1：意見聴取要請(12月4日現在)

<資料2～4は非公開>

- ・資料2：エトキサゾールの食品健康影響評価について(案)
- ・資料3：イミダクロプリドを主成分とする動物体に直接適用しない動物用殺虫剤(ノックベイト)の食品健康影響評価について(案)

・資料4：牛マンヘミア・ヘモリチカ1型菌不活化ワクチン(リスポバル)の食品健康影響評価について(案)

○三森座長 それでは、ただいまから第2回動物用医薬品専門調査会を開催いたしたいと思っております。

本日は、井上専門委員、菅野専門委員、寺本専門委員の3名が欠席でございます、12名の委員が御出席でございます。また、本日は食品安全委員会から寺尾委員、小泉委員がオブザーバーとして出席いただいております。

本日の議事の前に、座長代理について確認させていただきたいと思っております。前回の会議で私から井上専門委員を座長代理として指名させていただきましたけれども、御欠席でしたので事務局から御連絡をいただいたかと思っております。いかがでしょうか。

○大石課長補佐 事務局の方から御本人様に御連絡しまして、御承諾をいただいております。

○三森座長 ありがとうございます。では、議事に入りたいと思っております。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2回動物用医薬品専門調査会議事次第が配布されておりますのでご覧いただきと思っております。本日の会議は、開催通知でも御連絡いたしましたように非公開での開催となっております。経緯は事務局を通じて既に御連絡済みと思っておりますけれども、改めて事務局から御説明をお願いいたします。

○宮寄評価調整官 それでは御説明させていただきます。本日、審議予定の品目につきましては、食品安全委員会に対しまして食品健康影響評価について意見聴取要請がありました際に、いずれも農林水産省を通じまして申請者より資料の取扱い、特に知的財産該当部分に配慮の依頼があったものでございます。

フルセットの資料につきましては、各専門委員の先生方に事前に送付させていただいておりますが、座長に当該資料を御確認いただきましたところ、公開することにより企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益もしくは不利益をもたらすおそれがあるものに当たると御判断いただきましたので、「食品安全委員会の公開について」という規定に基づきまして、会議及び資料は非公開とさせていただきます。会議自体は非公開となりますが、国民への説明責任や透明性の確保の観点から、本日の当専門調査会が非公開で開催されるということにつきましては、あらかじめホームページ等を通じまして明示しております。

また、今後の取扱いにつきましては、お手元に「議事次第」という表題がありますクリップで止めてあります資料の一番上の紙でございますが、その一番下の米印のところ①②③というように取扱いが書かれてございます。①にございますように、議事録につきましては申請者の知的財産を侵害するおそれがある箇所などを削除したものを速やかに公

開するという取扱いが1つ。2つ目といたしまして、審議に用いました各種試験結果概要及び評価結果をまとめました評価書案を作成することといたしまして、その評価書案につきましては専門調査会での評価終了後に食品安全委員会へ報告し、その時点で公開になるということ。3つ目といたしまして、原則として企業が作成いたしました資料概要につきましては、申請者の知的財産を侵害するおそれがある箇所などを除きまして、承認と同時に公開する等々の情報公開提供を図っていくこととしております。

これらの取扱いにつきましては、昨日開催されました第22回の食品安全委員会で御報告させていただきまして御了解をいただいているところでございます。既に委員の先生方には御案内のことと思いますが、専門委員は非常勤国家公務員になりますので、今日ここにいる他の出席者と同様に、国家公務員法第100条の規定によりまして守秘義務が課せられております。これは、専門委員在任中はもちろんでございますが、退任後も守秘義務はかかりますので改めて申し上げさせていただければと思います。

なお、付け加えますと、本日の会議には事務局以外に関係する省庁でございます厚生労働省、農林水産省からも担当の者が出席しておりますので、あらかじめ御了承いただければと思います。以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。ただいま事務局から御説明がありましたように、本日の発言は、発言した委員の名前、申請者の知的財産を侵害するおそれがある箇所などを除き、すべて議事録として公開されます。御了承ください。

更に、3年後には発言委員の名前も公開されることとなります。また、本専門調査会で取りまとめでいただく評価書案につきましては、食品安全委員会へ報告された時点で公開されることとなりますので、公開を前提とした内容になるよう審議をお願いしたいと思っております。

御説明の内容につきまして御質問がございましたらどうぞ。よろしいでしょうか。

それでは審議に入りたいと思っておりますが、議題に入ります前に事務局より資料の確認をお願いしたいと思います。

○大石課長補佐 それでは、本日お手元に新たに配布させていただきました資料は2冊でございます。「非公開」と右隅に書いております資料は、一番上が議事次第、座席表、委員名簿と続きますが、その後に配布資料の一覧となっております。主にこの資料を用いて議事を進めていただきたいと思いますと思っております。

それから、そのほかに参考資料といたしまして冊子で配っておりますものがもう一冊ございます。ここには参考資料1から参考資料5がついているかと思っております。そのほかに、本日御審議いただく申請資料の概要を再度まとめてファイルさせていただいたものを御配布しております。それから、追加提出のありました資料を今、説明したものと別エトキサゾールの関係で配らせていただいております。

それから、資料の内容の説明ですけれども、「非公開」と書いた議事次第が一番上にある資料の配布資料一覧というところから後にページを振ってございます。資料1が1ページ

でございますが、1ページから10ページまでが「意見聴取要請」についてということで、これは12月4日現在で農林水産大臣あるいは厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛に議論を求める旨の通知があり、当専門調査会で審議することが適当とされた案件の一覧です。その後ろに、実際の通知文の写しが10ページまで続いております。

資料2がエトキサゾールの食品健康影響評価(案)でございますが、11ページからになります。こちらについては、前もって送付させていただきまして、御意見をお伺いして、いただいた意見を元に原案に加筆修正したものでございます。

資料2は24ページまで続きまして、資料3が25ページからイミダクロプリドに関する食品健康影響評価の案でございますが、同様に前もってお送りしておりましたものに御意見を反映させたものでございます。

27ページからが資料4で、牛マンヘミア・ヘモリチカ1型菌不活化ワクチンの食品健康影響評価の案でございます。これも、同じように前もって送らせていただいたものでございます。

参考資料についての内容を説明いたします。参考資料は1から5でございますが、参考資料1は前回もお配りしておりますが、厚生労働省の方で農薬の残留基準設定時に行われたエトキサゾールの評価結果が1ページから11ページまで付いております。

参考資料2及び3はUSEPAで先にパブリックコメントを募集しておりまして、農薬としてのエトキサゾールの毒性概要、あるいは残留基準値案の資料でございます。

参考資料4はイミダクロプリドの環境運命についての資料でございます。

参考資料5は、JMPRで行われましたイミダクロプリドの毒性評価の資料でございます。資料については以上でございます。

○三森座長 資料はございますか。

それでは、議題の1に入らせていただきます。エトキサゾールの健康影響評価についてです。まず、事務局から説明をお願いします。

○大石課長補佐 説明に先立ちまして、「食品安全委員会における調査審議方法について」というものを前回御説明したかと思いますが、エトキサゾールに関しましては提出を受けました資料の中に寺本専門委員が作成に携わった資料がございますので、そのことを御報告いたしておきます。

○三森座長 規定に従いますと、寺本委員は議題1の審議の間に御退出いただくことになっておりますが、本日は御欠席ですのでよろしいですね。

では、改めて事務局から説明をお願いします。

○大石課長補佐 それでは、御説明いたします。エトキサゾールにつきましては、農林水産省からエトキサゾール原薬、それからエトキサゾールを成分とする動物用殺虫剤製剤の2品目を承認することについて食品健康影響評価の要請がされています。

資料2をごらんください。この製剤は、牛体に直接的に滴下するということでもありますので、事務局といたしましては本件の食品健康影響評価のアウトプットとしてエトキサゾ

ールのADIを設定していただくことが適切と考えています。配布資料2のまをもって送らせていただいたものに御意見を反映したエトキサゾールの食品健康影響評価についての案を基に御審議をいただけたらと思っております。

この案につきましては、試験項目別に動物別に記載して、試験項目の中では検査項目、投与量、雌雄別、観察事項といった一定の規則で記載をしております。

今後の報告書の作成に当たっての基本的というか、モデルになると思いますので、この辺りの構成についても合わせて御審議いただければと思っております。説明は以上です。

○三森座長 ありがとうございます。本日、御欠席の委員からは何かコメントはございますか。

○大石課長補佐 本日御欠席の菅野委員から、「哺乳類を用いた一般的な毒性試験で、低毒性であり、昆虫に低用量で脱皮あるいは、う化を阻害する効果、このエトキサゾールの効果でございますが、それを示すような物質には juvenile hormone receptor あるいは ecdysone receptor に作用するものが含まれることが想定される。いずれも分子量が 300 から 400 前後で脂溶性である。このエトキサゾールは哺乳類を用いた一般的な毒性試験で低毒性であって、ダニに低用量で脱皮あるいはう化を阻害する効果を示して脂溶性である。また、化学構造式の目視からも ecdysone receptor に作用する可能性は低そうである。しかしながら否定はできない。

一方、ecdysone receptor に作用するものが哺乳類の各種の核内受容体への結合活性を有する可能性は否定できていない。

よって、現在得られている毒性試験などにより、ADIを設定することは可能であるが、本薬剤は作用機序が不明であることもあり、哺乳類の核内受容体への薬剤結合に関する情報を入手することが望ましい。」というコメントをいただいております。

それから、井上委員から資料の2の下から2行目、3行目にありますが、単位の件でございます。μgeq/gとしておりましたが、この「eq」の記載は必要かというコメントをいただいておりますので、ここも合わせて御検討いただければと思っております。

このほかにも何点か修正すべき点についてのコメントをいただきましたが、案文中に既に反映しているものもございまして、そこについての説明は省かせていただきます。

○三森座長 わかりました。では、今のコメント及び説明について何か御意見がございましたら、菅野委員からの ecdysone receptor と、井上委員からの eq という記載についてのことですが、これについて委員の方からどうぞ。

○大野専門委員 この eq という表現は入れないと間違いになります。

ただ、入れるならば μg と eq の間にワンスペースを空けて、eq の後にピリオドをおけば間違いないと思います。この実験では RI 標識化合物を投与し、放射活性として測定しておりますので、得られた結果は、原体と代謝物を合わせた結果となっています。親化合物とその代謝物両方合わせた量がこういう状況だということです。

○三森座長 そうしますと、「μg eq./g」という形でよろしいですか。

○大野専門委員 はい、それが正確です。

○三森座長 事務局よろしいでしょうか。菅野委員からの ecdysone receptor についてはいかがいたしましょうか。とりあえずAD I 設定には問題はないけれども、こういうことを知っておくべきであるというコメントでございますが。

○藤田専門委員 よくわからないのですけれども、ecdysone receptor の ecdysone というのは昆虫のホルモンですよ。ステロイドホルモンの骨格を持っていると思うのですけれども、その核内レセプターに対する影響を調べろというのですか。それとも、哺乳類のそれに関連するような核内レセプターに対する影響を調べろというのか、よくわからなかったのですけれども、教えてください。

○大石課長補佐 後者の哺乳類のという方だと思います。

○藤田専門委員 哺乳類で ecdysone receptor の核内レセプターとよく似たもの、同等のようなものということですか。

○大石課長補佐 哺乳類の核内受容体に結合するかどうかです。

○藤田専門委員 そうすると、もし結合するということになると、これは遺伝子発現に対して何らかの影響を及ぼすということになりますから、AD I の設定ができないのではないですか。できるだろうというのは矛盾があるような気がするのですけれども、そこら辺がよくわかりません。

○鈴木専門委員 今の ecdysone の話ですが、確かにステロイド骨格を持っています。ただし、哺乳類で ecdysone のレセプターそのものがあるかどうかは大変疑問でして、実際はステロイド関係のところのレセプターと結合するかどうかというところを菅野委員は言っているのだと思います。つまり、ERとかARとか、あるいはプロゲステロン、もしくはコルチコステロン、その他のことについてだと思います。

それで、今の藤田委員からのAD I 設定にはという話ですが、実際上は毒性の反応のところをずっと見ていったときに、作用機序はともかくとしてアドバースエフェクトが見られるところと見られないところで明確に線が引けている試験が多い。その意味ではAD I は確かに設定できるわけで、その点の指摘は菅野先生のコメントで正しいと考えていいと思います。

○藤田専門委員 わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。

ありがとうございます。そうしましたら、本調査会のアウトプットとして、事務局からは当製剤についてはエトキサゾールのAD I を設定するための評価案が今回提出されているわけですが、これはポアオン製剤ですね。吸収及び残留試験で牛体にはほとんど吸収されないというデータが得られておりますが、この調査会としてはAD I を設定するという方向性でよろしゅうございますか。

では、調査会のアウトプットとしましてはエトキサゾールのAD I を設定する。具体的には、食品健康影響評価についての報告書を取りまとめるということにしたいと思います。

審議の進め方でございますが、あらかじめいただいたコメントを盛り込んだ配布資料2の案がございますけれども、これと申請者提出資料、参考資料なども参照しながら不足の部分、表現が適切でない部分など、順次御議論いただければと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、評価書の内容の検討に入ります。資料2について順次御検討をお願いしたいと思っております。まず資料2の11ページからでございますが、既にコメントをいただいておりますけれども、「薬剤の概要」のところについて何か更に追加コメントございますか。

○藤田専門委員 これは「薬剤の概要」ということでありながら、エトキサゾールのみにあつての概要が書かれているのですけれども、この申請の資料を見ますと、その成分というものがエトキサゾールのほかに安定剤として〇〇、それから食品添加物である〇〇、それから溶解補助剤として〇〇、それから溶解補助剤として〇〇、それから〇〇というものが含まれております。

それで今、問題にしたいのは〇〇なのですけれども、〇〇も入っているわけですが、こういう製剤という形で今回これを審議するのか、あるいはエトキサゾールだけについて審議をするのか、ちょっと明確でなかった。

それで、もしこの申請者が持ってきたような製剤であるとするならば、一緒に含まれているものをも含めて審査するというのであれば、例えば〇〇というのはかなり毒性の強いものである。既に昨年の12月25日に厚生労働省の方から、これはICHのクラス2に分類しろという報告が出ていると思っております。それから、ごく最近ですけれども、アメリカの方でもこれをクラス2にしてPDE値を〇〇mg/dayということを出されておりますので、ちょっと問題があるのではないかと思っているのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 今回の御質問ですけれども、これは製剤という形でエトキサゾールの原体以外に安定剤などいろいろ入っているということですね。その中の〇〇という物質について毒性があるのではないかと。この調査会としては原体として評価するのか、あるいは製剤に入っている〇〇も含めた上で評価すべきかという御意見だと思いますが、これについて御意見、コメントがございましたらどうぞ。

ございませんか。事務局で何かございますか。

○村上評価課長 事務局の考えを少し御説明させていただきたいと思っております。

動物用医薬品あるいは農薬につきまして本委員会に各省よりお尋ねがあるわけでございますけれども、基本的に有効成分についてどうか。今回の場合であれば、エトキサゾールについてどうかというお尋ねであろうと我々は理解しております。実際に本委員会でのアウトプットにつきましても、先ほど座長がおっしゃっておられましたようにエトキサゾールという化学物質についてのADIを設定するという形でお返しをするということであろうかと思っております。

それで、一般的に医薬品もそうですが、医薬品を製造するときには医薬品の添加剤というものを当然用いるわけでありまして、その添加剤につきましては医薬品の主たる

効能について直接的には関与しないということで配合がされているわけであります。そういう意味では、今回のものについては事務局といたしましてはここでの御議論はエトキサゾールという有効成分そのものの評価をしていただければ足りるのではないかと考えているところでございます。

○藤田専門委員 もしそうであるならば、この製剤というか、今、申請の資料に載っているような剤形でもって認可されて世に出てしまって何かが起こったというときに、我々は責任を負いかねます。

要するに、エトキサゾールにつきましてはAD Iを設定できますけれども、そこに含まれている別の毒性物質については評価していないわけですから、それについての責任を追究されることは我々としてはあり得ないということだと思います。それで、もしこういうものが、この形でもって世に出るということは、非常に私は危険だと思うのです。〇〇というのはかなり危険な物質であるということが認められているものです。それを〇〇も含んでいるものを一体認めていいのか、いけないのかということになるわけで、今日このエトキサゾールについてのAD Iを設定しろというので、それを設定することは全く異論はないのですけれども、この製剤を認めていいかどうかということについては異論があります。そこは明確にしておきたいと思います。

○長尾専門委員 2ページの農林水産大臣の食品健康影響評価についてというものには、動物用殺虫剤とエトキサゾールの原体についての評価をしてほしいということではないのですか。

○村上評価課長 お尋ねの文面が整理されていない部分もあろうかと思いますが、農薬についても、あるいは動物用医薬品についても、基本的に有効成分についての評価とすることを求められているということです。

○長尾専門委員 でも、これは1と2とわざわざ2つに分けてあります。

○村上評価課長 それでも、食品安全委員会からはエトキサゾールについての評価という形での答えをすることになるだろうということです。

○三森座長 今の議論の〇〇を、こういうポアオン製剤に入れる場合に、〇〇入れてもよいとの規則があるのでしょうか。これは事務局の方でおわかりになりますか。

通常、製剤にする場合にはそのような絡みというものは必ずあるはずですが、安全性が担保されていないようなものを製剤という形で売れるわけがないので〇〇入っても大丈夫だというデータは農水省の方で持っていらっしゃるのではないかと思います。これはちょっと別の議論になりますが、当調査会としましてはエトキサゾール原体についてのAD I設定がアウトプットということになりまして、この製剤のことについては触れないということですが、今、藤田先生がおっしゃるように製剤に含まれている成分についてまでの安全性評価はこの調査会ではできないということですが、これについて御意見ございますか。

○中村専門委員 エトキサゾール原体という話でしょうけれども、農林水産大臣から委員

長あてに主成分とする動物用殺虫剤と入っている話なので、これを2番だけにするというのもよほど注釈をいっぱい付けないと返す話も難しいのではないかと思います。現実には製剤の話にここにありますから、原体だけと言っても、では私たちは半分だけ議論しますというぐらいの話にしかならないような気がしてしまうのですけれども。

○三森座長 この辺について、何か事務局の方でございますか。

○村上評価課長 お尋ねが2つに分かれているのは確かであります。ただ、今回御配りしている資料につきましても、エトキサゾールの安全性に関する資料は非常に試験をやり尽くされて提出されてきていると思いますが、その他のマイナーな成分についての評価のための資料というのは特段提出されていないわけであります。ですから、この食品健康影響評価についてもエトキサゾールという原薬についての評価をすれば足りるのではないかと。お答えしたことになるのではないかと事務局では思っております。

○中村専門委員 でも、実際に製剤として使うのは1の部分ですよ。それで、何かクレームが出てきたときにここではその本体のエトキサゾールが明らかに原因であるという話であればそれなりの対応はしますけれども、それがはっきりしない部分については知りませんという話になりそうですが、その辺はどうですか。もし先生がおっしゃったように原体以外で何か起こったというときに、持っていき場所のないような気がするのですが。

○藤田専門委員 質問ですけれども、ここでエトキサゾールのADIが設定されて、これを使用することが可能だということになった場合、この製剤ができるわけですか。これがゴーサインとみなされて、この申請をしている〇〇がこの製剤をつくるということでスタートするのであれば、これは問題があると思うのです。

もしそうでないならばいいのですけれども、これがそのゴーサインが出たということで解釈されると困ると思います。もしそうならば、農林水産省の方から言われているように、これを主成分とする動物用殺虫剤を審査し、それからエトキサゾール原薬についても審査をする。この2つの形で審査をするのが、我々のとるべき態度だろうと思います。

○三森座長 この件につきまして、ほかの委員からどうぞ。

○林専門委員 これは、そういう添加物のようなものについて、別に審議をする場所というのはあるのですか。

○大石課長補佐 法律上は、最終的には薬事法に基づく農林水産大臣の許可がないと製造、輸入、販売はできませんので、薬事食品衛生審議会の分科会の方でこの製剤についてももちろん審議されることになります。

○林専門委員 そういふことになると、0.1%というような不純物の許容量以下のような場合ではいいのですけれども、今のように〇〇くらいも含まれているようなものに関して、その辺で本当にきちんとトラップされるというか、その不純物というか、その添加物まで評価されるのかどうか、それがちょっと気になるところです。

○三森座長 農水の方がいらっしゃっていると思うのですが、オブザーバーの方に聞いてはいけないですか。

○鈴木専門委員 事務局の方に質問ですが、農薬で殺ダニ剤として出ていますよね。その製剤と、今回適用するという製剤で違いがあるのですか。今の〇〇の話も含めてどうなのでしょうか。

○大石課長補佐 農薬の方の製剤との比較は今、手元にございませぬが。

○三森座長 今の薬事法で、このようなポアオン製剤の場合に〇〇を使用してもよいということが既に決まっているのであれば、それに対する安全性は既に担保されているわけだと思ふのですけれども。

○藤田専門委員 そのことについてですけれども、先ほど私が申しました厚生労働省医薬局審査管理課長から各都道府県の衛生主管部局長殿というものがあまして、医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正についてということで、ちょっと読みますと、新医薬品の製造または輸入の承認申請に対して検討される医薬品中の残留溶媒の規格及び試験方法上の取扱いに関しては、平成10年3月30日付のこれこれ通知、医薬品の残留溶媒ガイドラインにより定められているところですが、今般日米E U医薬品規制調和国際会議（以下ICHと言う）においてパーミッシブル・デイリー・エクスプロージャー、1日にどのくらい暴露されていいかということですが、それについて別紙のとおり合意されたことから、医薬品の残留ガイドラインについての一部を下記のとおり改め、平成16年1月1日以降に申請される新医薬品に対し適用することとするので、御承知の上、貴管下関係業者に対し周知徹底方、御配慮をお願いいたします。なお、本通知の写しはこれこれということになっております。

それで、そのガイドラインのことを改めて〇〇を〇〇、これが先ほど言ったPDEという値だったのですけれども、それを〇〇に改められているんです。だから、〇〇mg/day というものがパーミッシブル・デイリー・エクスプロージャーです。それで濃度限度値が〇〇ppmということになっています。それで、この実験、とは新PDE値を用いた理由はということで参照しているペーパーを指しているのですが、この溶媒の毒性として子宮内暴露による神経発生影響が観察されたためである。この影響が不可逆的か、可逆的かは不明であるが、重篤な毒性である可能性がある。この発育遅延が新生児の低体重によるかどうかは明らかでない。しかしながら、作業部会は注意深くデータを解釈し、安全性についての結論を出したということで、このような形になっているわけです。

以上のことを踏まえ、作業部会は〇〇をICH Q3 C ガイドライン中の表、すなわちクラス2にとどめるべきであるということをお勧めする。また、上記に示した新たなPDE値及び濃度限度値を採用することも明言すべきである。

クラスに属する溶媒は神経毒性、非遺伝毒性、発がん性及び催奇形成等の重大な毒性を有し、それらの使用に当たっては表中のPDE値以下になるよう規制すべきであるということが書かれているわけで、そう安全な溶媒ではないということです。

もしよろしかったら、コピーしてこれを皆さんに差し上げたらと思います。

○明石専門委員 今の話は、動物が直接摂取した場合の話ですか。

○藤田専門委員　そうです。

○明石専門委員　この製剤の場合、例えば人がそれを直接食べるということはあるのでしょうか。

○三森座長　ないです。

○明石専門委員　牛が直接食べるということもあり得ますか。

○三森座長　舐めたりとか、あればの話ですね。

○明石専門委員　なめることはあるでしょうけれども、それをなめないようにポアオン製剤として承認を願っているのではないのでしょうか。

○藤田専門委員　ポアオン製剤というのはぶっかけることですから、なめないようにというわけにはいかないですね。それから、このものは他剤の吸収を促進するというような性質もありますし、実質的に油ですから体の中に入りやすいわけですね。このものについてのデータは全くないですね。エトキサゾールについてはどのくらいのが吸収されてどうこうということはあるかもしれませんが、このものについての〇〇溶液が体の中にどのくらい入ってくるのかというようなデータも全くない状態でこの薬を許可しろというのは、私はできないと思うのですけれども。

○村上評価課長　少しもそのお話させていただきたいと思います。

今、藤田先生から御紹介いただきましたICHの議論というのは、人に対して使用する医薬品についての議論でありまして、人に対して使われる薬剤については経口なり経皮なりの形で人が直接摂取する可能性がある。摂取することを前提としてのものでございますので、その品質の確保の観点から残留溶媒のコントロールをすべきだということで国際的な議論が進んでいると考えております。それで、これは動物用も同じだと思いますが、一般的に医薬品の承認に当たっては、基本的に有効成分と、それから直接有効性を持っていないいわゆる医薬品添加剤とによって構成されるものでありまして、医薬品添加剤の部分につきましては過去に承認されている事例があれば認める。それで、全く新しい成分であればそれは一からの議論になるというのが通例でございます。

それで、今回エトキサゾールに関して資料が出てきておりますが、その他の成分については一応使用前例がある、承認前例があるということで処理をされておられるのではないかと思います。その詳細について農林水産省さんから今はお答えできないようですので、それは調べて、承認前例がある。今まで使っていたということで、こういう製剤について今回の御判断をという話になっているのだろうと我々は理解しております。

ですから、今回は先ほどから申し上げておりますように、ここの委員会では新有効成分だけの議論をしていただくつもりで事務局はありましたものですから、いろいろとお話が飛びまして申し訳ございません。

○三森座長　時間もたっておりますので、まとめさせていただきます。

この調査会としては、原体であるエトキサゾールについてのADI設定を行う。これについては皆さん御異論がないわけでありまして、それに有効成分以外の物質である〇〇に

ついでに安全性評価に足るデータは今回添附されていないということですね。ですから、これについて製剤という形でのADI設定は今回の調査会ではできないと皆さん思っておられるのではないかと思います、違いますでしょうか。

もしそうであれば、本調査会としてはエトキサゾールについてのADI設定を行うということで、製剤については別途データを取りそろえ次第、あるいは農水省で既にこういうものについてはこういう形で規制をしているという科学的な整合性がとれるものであれば、それはそれでいいと思います。しかし、それがない限りはこの調査会では審議できないということによろしゅうございますか。

○大野専門委員 詳細な審議ができないということはよろしいのですけれども、こちらからADIとしてはこういう値だということで報告書を出すときに、この製剤に〇〇という危ないものが含まれていて、危険な可能性はあるけれども、それについては評価できなかったということを明示しておかないとまずいのではないかと思います。

○三森座長 それは当然ですね。どうしてできなかったかという理由づけを述べた方がいいと思います。それから先ほど藤田委員がおっしゃっていたICHのクラス2に分類されている〇〇の許容一日暴露量は非常に低いです。このようなものが牛の皮膚から入って、血液の中に入って可食部に混入している可能性もあるかもしれませんが、一切今回はデータがないので、それについての安全性は担保できないということです。したがって、そういうデータがないためにその製剤についてのADI設定はできないという文言を入れておくということによろしゅうございますか。

では、「薬剤の概要」のところにつきましてはそのような形で進めさせていただきます。次に、エトキサゾールについての「毒性試験の概要」でございますが、資料の2の11ページで2-1のところから入ります。「吸収・分布・代謝・排泄」からお願いいたします。赤字で示されているところが委員の先生方から追加コメントがあったということで理解しておりますけれども、これ以外に何かございますか。

○藤田専門委員 これはほかのこういうものの試験にも及ぶことなのでどうかと思うのですが、実はこういう吸収、分布、排泄にしる、それから毒性試験にしる、すべてについてここで行われた試験のエトキサゾールの投与にCMC、カルボキシメチルセルロース水溶液を使用しているのです。これは完全に懸濁液であって溶解していないという形のもので、それでADI値や何かの基礎となるNOEL等を出しているわけです。そうしますと、完全に溶けた状態、溶液となった状態での吸収率と、それから懸濁した状態での吸収率というのは当然違うわけで、完全に溶けたものの方がずっと入りやすいのです。そういう見地から、懸濁液で出したNOELはいかがなものかと私は疑問に思うのですけれども、これは恐らくほかの化学薬品のこういう試験のときにもCMCでやる場合がありますから、ここでこれがいけないとなると全部ほかのものも見直さなければいけないということになる可能性がありますけれども、少し疑問に思ったということでコメントしておきたいと思えます。

○三森座長 この件につきまして、どうぞ。

○鈴木専門委員 言っていることがよくわからないのですけれども、例えば毒性試験の90日の亜急性毒性等々は混餌、飼料に混ぜた形で投与しておりまして、決して懸濁液というわけではございません。したがって、毒性試験の原則というのは、最終的に人間の健康影響を見るということになるのですが、どのような形状で人体に摂取されるのかというところを想定して、それに最も近いルートを選べばよいのだらうと思います。懸濁液の場合、もちろん溶媒によって吸収その他が随分違うことは常識なのですけれども、実用上の観点からすれば問題は余り生じないのではないかとは思っております。以上でございます。

○藤田専門委員 23ページと24ページに投与方法等を書いた表がありまして、これで見るとよくわかると思います。変異原性試験等ではDMSOに溶解して、これは完全に溶けている状態だらうと思うのですけれども、他は混餌と懸濁ということでございます。それで、経口で混餌というのは恐らくパウダーを餌に混ぜたという形で、これは懸濁よりも、より溶解していないという状態ではないかと思えます。それで、今後のこともありますか。こういう形での試験でよろしいのだろうか。もっと吸収されやすい形、要するに完全に溶解した状態で投与することの方が望ましいのではないかということを行ったわけです。

○三森座長 私の方から意見を述べます。通常の毒性試験の場合、医薬品の場合は強制経口投与という形をとってなるべく溶ける方向性で投与するというのが原則ですが、食品に含まれる化学物質については、農薬、動物用医薬、や食品添加物では、混餌投与が原則です。したがって、混餌投与で微粉末状態になるようなものであれば均一性は担保できるわけですので、それに対する毒性試験のギャランティはあると思えますが、非常に粒子が粗くて均一性が保証できないような場合には、例えばコーンオイルに混ぜて溶かせるような形で実施するという場合もありますけれども、ほとんどの場合が混餌をベースに実施しているのが現状です。

したがって、このADI設定について一番感受性が高かったのは慢性毒性、発がん性試験あるいは生殖毒性試験のNOAELであり、それらは混餌で実施しております。従って、懸濁液で実施したデータからADI設定をしているわけではありませぬので、そこまではこの調査会としては考えなくてもいいのかなと私は思っています。これは座長の意見ですが、皆様方の御意見を聞いた上で決めたいと思えます。今の藤田委員の御質問について、いかがでしょうか。

○大野専門委員 私も藤田先生の意見には賛成です。以前、新規化学物質の安全性評価のときにも何回か発言させていただきましたが、藤田先生がおっしゃるようにCMCで懸濁した場合とコーンオイルで溶かした場合の吸収率が倍くらい違うことはざらにありますので、ADIを余り吸収されないような形で投与した場合と、コーンオイルに混ぜてから餌に混ぜた場合とで、吸収が倍くらい違って、ADIが結果として倍くらい違ってきってしまう可能性は当然あり得ますので、吸収の相違を加味して考察しないときちんとした安全性評価はできないと思えます。

そういう意味で、今回の薬物動態の試験が懸濁した場合とオイルに溶かした場合と2つやっていて、その間の吸収の差を比較していれば、そのことについて議論できます。それが同じだったら、また、余り変わらなければよろしいのですが、今回そのようなデータはありませんので、それについての薬物動態という面からの議論はできない。

それから、動物実験の方の混餌の餌の作り方が、粉を単に混ぜただけか、オイルか何かに溶かしてから混ぜたのか、それによってまた随分違ってくるのではないかと思うのです。人間が摂食するときには多分こういう薬物は魚とか動物の脂に溶け込んでいるものを摂取することになりますので、やはり脂に溶け込んだような形で投与をして吸収なり毒性を見るのが筋じゃないかと思います。

○三森座長 今の混餌投与の件ですが、どなたかデータを見ていらっしゃいますか。コーンオイルに混ぜてそれを餌に混ぜているのか。あるいは微粉末の状態に混ぜているのか。どちらか、事務局でわかりますか。

○大石課長補佐 お時間をいただければ調べます。

○三森座長 代謝試験におきましても溶媒としてオイルを使った場合と懸濁液で実施した2つのデータがあり、それに対して吸収率がどのくらい違うかということがわかっていないということですが、この辺のことについて調査会としてどういう形に持っていくかということです。これはこの後の毒性試験のところにも絡まってくることですけれども、この状態ではADI設定に持っていけないというふうにお考えの方が多かったら、今の吸収率を見てからという形になりますが、いかがでしょうか。

○鈴木専門委員 その前に、さっきの飼料の調整の仕方についてです。本日配られた24か月慢性毒性の発がん性と併合試験の混餌経口ですが、このときの飼料の調製の仕方は資料の6ページにございますが、基本的に原体を飼料と混ぜつつある一定量を乳鉢で攪拌した後、攪拌器の中に入れるという形になっていますから、粉剤をそのまま混ぜたという形になっております。これは慢性毒性の話なので、混餌試験については恐らくそれより短い試験も同様だろうと想像されます。

○三森座長 これは今までの毒性試験の手法です。ほとんど食品中に含まれる化学物質の安全性評価で実施されている方法ですね。乳鉢ですりつぶして、それを餌に混ぜて粉末飼料として動物に投与するという形をとっているのが通常の方法です。したがって、本調査会で動物薬の毒性試験についてはすべて溶媒に溶かした状態で投与せよということを決定的にすることは、ほかの残留農薬、あるいは添加物の調査会との横並びということもございませぬので、ここでは出来ないとします。

○藤田専門委員 私が最初に発言するときに躊躇したようなことを申し上げたのはその点なのですけれども、でも、どこかで変えないと変わらないですね。それで、やはりいい方に変えるということであるならばそういう見解を示すということは必要かと思うのですけれども。

○三森座長 そうなりますと、今までのガイドラインを作成しております農水省、厚生労

働省の方でそのガイドラインの見直しということになります。そこで、ガイドラインを変更していただいた上で、一番溶けやすい方法で毒性試験を行いなさいというガイドラインの改定をしない限り、先に進めないということになります。それまでこの食品安全委員会がストップすることは可能なのでしょうか。

○村上評価課長 事務局がどうこう言う話ではございませんけれども、動物実験のやり方というのはOECD等でガイドラインが定められておまして、基本的にそれと整合したやり方で実際には人間用の医薬品も農薬も添加物もやっているという実態でございますので、根幹から覆すというのはなかなか難しいのではないかと事務局では思います。

ただ、油と、あるいは粉末と投与した場合に、大幅にバイオアベイラビリティが変わるというような知見があれば、そのことも評価に反映させていただくというのは当然だろうと思いますが、現在やっている試験法を全部直すというのは動物実験の実施可能性というか、むしろ実際の動物実験がどのような形で実施できるかということとも絡んで、にわかには難しいのではないかと。それが変わるまでの間、評価が停止をしなければならないことなのかどうかについては、むしろお聞きしたいという感じでございます。

○藤田専門委員 評価はストップする必要はなくて、先ほど大野先生が言われたように、せめて吸収のデータだけでも、よく溶けるものと今回やられたものとの比較というデータを出していただければ、その比較によって余りにも差があるのであれば、これはちょっとやり直してもらわなければ困るという判断もできますし、大した変わりがないのであればそれでいいじゃないかと思うんですけれども、暫定的にそういうやり方でしばらくやっていくという形ではないかと思えます。

○鈴木専門委員 実際に長期慢性毒性等々をやった方がおりましたら多少お話をいただきたいと思うのですが、私自身は何回かやっているのですけれども、確かにオイルに溶いた後、例えばコーンスターチ等々で希釈をして、それをまたえさに混ぜるといような形にした場合、対照群も当然オイルとコーンスターチだけのものをえさに混ぜ込みます。そのときに、そういうものを含まない基礎飼料と、それからコーンオイルを入れたものとの比較を行っているような試験というのはほとんどございません。

実際上はそのときに混ぜる油の量がどのくらいかということで、実は栄養性の問題その他がものすごく大きく今度は狂ってしまいます。そうすると、どちらの方が本当に毒性を表してきているのか。どちらというのは、要するに粉剤をえさに混ぜただけの場合と、それから油についていろいろやっていった場合といようなことがありまして、これまた一概には言えないところではないかと思えます。

実際上、例えば粉末飼料だけで実験を行いますと、状況によってはその粉末が動物舎の中に結構飛散するといようなこともあるので、一部ではオリーブオイルみたいなものを飼料に添加してウェットにした形で実験をやることもあるようですけれども、そういう実施上の問題といようなことも合わせてみた場合に、さてどうなのだろうと私は思っています、正直なところは物によるだろうからといことでなかなか具体的なデータはな

いので難しいとは思いますが、当面私としては今、行われているガイドラインでの試験というものは、これを全面的に解決するのは難しいなと感じております。以上です。

○三森座長 話はエンドレスですね。私も毒性試験に携わってきておりますので、鈴木先生と大体同じ考えです。ガイドラインに合わせて毒性試験を実施してきているわけですので、これで評価できないということではございません。

ただし、大野委員が先ほどからおっしゃっております、吸収率がどのくらい違のか。これについてはADIを条件付きで設定するにしても、その辺のデータをいただくというような形かなと思うのですが、いかがでしょうか。

○大野専門委員 今の時点ではそれしかないと思います。ただ、今の先生方のお話の反論になりますが、ガイドラインでは検体の粉末をそのままえさに混ぜて投与しろとか、そういうことは書いていないと思うんです。吸収されやすいような形でえさに混ぜて投与するというのは当然のことだと思っています。だから、ガイドラインを特に変えなくてもそういったことは当然やるべきだということで、申請者にそういう指示を出せばそのうちに広まっていくと思っています。

○三森座長 動物薬とか農薬の毒性試験の場合、通常、受託試験機関ではほとんどの場合が餌に混ぜるという方法をとっております。微粉末の場合は、そのまま投与するというのが通常の方法です。一方、吸収率が違う場合は、例えばアセトンに溶かしてから混ぜるという方法もごくまれにはありますけれども、ほとんどの場合が微粉末の状態であれば餌に混ぜて投与するのが原則です。

○大野専門委員 医薬品の場合には、動物がどれだけの薬物に暴露されたかということの後で動物の血中濃度を測って確認するというステップが必ずありますのでいいのですが、他の食品添加物などにはそういうものがないので、よけいにそのところをきちんとしないとこういう議論がいつまでも続くことになると思うんです。

○三森座長 そこはガイドラインだと思います。必ず溶けるようにというふうな形で医薬品のガイドラインには書いてありますけれども、ほかのガイドラインにはそこまでは書かれていないと思います。したがって、例えばトキシコキネティクスで血中レベルを見なさいというガイドラインもないわけですので、そこをすべて変えない限りは動物薬の安全性評価はできないということになります。医薬品はそういう面では直接、人が暴露されますのでかなり厳しいガイドラインを持っていますね。一方、食品はワンクッション置きますので、食物を通してからの話になりますから、そのところが違うと思います。

これについて、この調査会で議論した場合、エンドレスとなりますので、一応今の委員と藤田委員からのお話で、吸収率が違うかどうかというデータは申請者にいただくのではないかと。それで、ADIはそれを条件の上で設定するというような形でどうでしょうか。御異論がなければ進めさせていただきたいと思いますが、事務局はよろしいですか。それが難しいということであれば、別ですが。

○大石課長補佐 今ここで難しいということはお答えできないので、確認をさせていただ

きます。

○三森座長 では、申請者に確認という形で今の吸収のところはよろしゅうございますか。では、資料2の13ページの「毒性試験」の「急性毒性」から入ります。一般毒性に関しては鈴木先生と菅野先生がご担当でしたね。

○鈴木専門委員 では、ざっと申し上げます。特に、この資料について付け加えるような点はございません。経口での単回強制投与による急性毒性が非常に弱くて、5,000mg/kg超というようなことでマウス、ラットともにそうっております。

それから、経皮についても特に異常というのはいないし、死亡例もなく、一応最大のパッチ貼付でも2,000mg/kg超というような形になっております。

それから、どなたかにまた追加していただくしかないと思うのですが、亜急性毒性関係のデータについて総覧いたしますと、14ページから16ページの頭まで、マウスを用いた4週間の28日の亜急性、それからラットの28日、それから13週間、つまり90日の亜急性マウス、ラットまでのところなのですが、大体が用量としましては80ないし100から10000ppm程度までのところで段階的に設定されておまして混餌経口でやられております。

その中で一応ははっきりしてきているのは、いずれも肝臓に関する影響というところで、肝臓に関係した生化学的な指標等々が結構動いてくるというようなことになりませんが、大体一番低い用量で無影響という形の成績が得られております。肝臓については、主として重量が大きくなる。細胞が肥大するといったような形で影響がとらえられております。およそ、そのようなことかと思えます。

○三森座長 ほかに修正する点はございませんね。

○津田専門委員 細かいことかもしれませんが、15ページのマウスを用いた13週反復のところの下から3行目ですが、更に一部に小葉周辺性肝細胞壊死が認められた。これは本当でしょうか。余りあり得ないことが記載されています。

○三森座長 それはチェックさせていただくことにします。

○藤田専門委員 今の13週の亜急性毒性試験ですが、そこに見え消しになっておりますけれども、リンパ球数の増加が認められたということで、最高投与量では所見が見られない等用量相関性がなく、被験物質の投与との関連性は認められなかったということが書いてございましたが、この最高投与量は1,600から6,400まで飛んでいるのですね。それでかなり高濃度になったということで、むしろ毒性が強過ぎてリンパ球の生成が抑えられたということがもしかするとあるのかもしれないということでこれは削っていただいたのです。なぜそんなことを言うかと申しますと、皆さんのお手元にはデータがなく、私はこれをいただいたのですけれども、代謝のメタボリズム・イン・ザ・ラットというのでボリューム1とボリューム2というデータがあるのですが、その中のテーブルを見ますと各臓器に対する蓄積性が出ていて、肝臓、腎臓に非常にたまるんですけども、副腎、それからリンパ節にかなりたまる。それから、特筆すべきは甲状腺にもその蓄積性が高いということ

が出ておりまして、雌などはかなり高く5 mg/kg の投与の雌で 168 時間だから非常に十分な時間がたった後ですけれども、とにかくほぼ肝臓と同じくらいの濃度のものが甲状腺に残っているというようなデータもございましたし、ちょっと問題があるかなと思えました。168 時間 5 mg 投与で肝臓が 0.165 という値に対して甲状腺 0.173 ということでほぼ同程度、それからもちろんリンパグランドにも蓄積しているという形になっておりますので、この辺はもちろん一般毒性試験で視認できる場所は視認しているのでしょうけれども、これほど蓄積性があるということですから、病理的な検査及び機能に対してこれがどのようになっているのかということを実当ならば調べてしるべきだと思えますね。それで、肝臓についてはデータも病理学的なこともやっていそうだし、それから GOT、GPT その他の肝機能についても報告がありそうなのですが、そのほかの臓器についてはきちんとした、特に機能がどうなっているかということについてのデータがない。しかし、その蓄積性のデータとしてはあるということで、これは困ったなと思っているのです。

○三森座長 そうしますと、今の 15 ページのところですが、見え消しをして消したところの文章は投与との関連性が認められなかったとは言い切れないので、1,600ppm の白血球とリンパ球の増加、400ppm の雄のリンパ球の増加、これについては記載しておくということですね。

○藤田専門委員 それはもちろんそうです。それが 1 点です。それで、恐らくその下の方の NOAEL も変えていただいたのだらうと思えます。ですから、ここの記述はこれでいいのですけれども、蓄積性、それからそれについての毒性のときにその評価が全くされていないとか、言及がないものをどうしたらいいのかということなのです。

○三森座長 通常、代謝のデータが出ているときと、この毒性試験を実施しているときにタイムラグがあることは十分考えられますので、その考察がそこに反映されていないということはあるのではないかと思います。御疑念はそれをしないと安全性評価ができないということでしょうか。

○藤田専門委員 特に肝臓は基礎データも全部出ているから構わないと思うし、腎臓もある程度出ているのでしょうか。しかも、甲状腺は蓄積があるということは甲状腺ホルモンの産生等に影響があるのではないかということがちょっと気になるのです。その辺で甲状腺ホルモンのレベルが測ってあればよかったですのですが、それが無いのが不満です。

○三森座長 もし甲状腺が標的であれば、2 年間の発がん性試験を実施しておりますので、甲状腺にある程度の病理学的な変化が発現して当たり前だと思います。しかし、今回認められていませんので、その甲状腺が標的かもしれないが、その種の毒性から甲状腺腫瘍が誘発されるかといった疑念はなさそうな感じがいたします。

○藤田専門委員 それはないですね。

○三森座長 藤田委員からそういうコメントがございましたけれども、これは議事録には載るわけですね。

- 大石課長補佐 はい。
- 三森座長 それ以外に、今の津田先生の件はどうでしょうか。
- 津田専門委員 報告に記載がありました。最高用量の6,400ppm 群なので小葉周辺性壊死は起こらないとは言えない。
- 三森座長 では、よろしいですね。では、このままということにいたします。
- 大野専門委員 今回の藤田先生のお話について、蓄積性が認められないというのはどこのデータを見たのか。私も同じ資料を持っているのですが、私は特に蓄積性とか、そういうものはないというふうにこのデータを見て思ったんですが、どの表でしょうか。
- 藤田専門委員 例えば、ボリューム1の方の106ページで雌の肝臓のところは0.485、それからサイロードグランドは0.471、ほかは0.0・・・幾つのレベルなんですが、脂肪が0.208、肝臓が0.485、甲状腺が0.471、あとは皆1けた落ちていきますね。
- 大野専門委員 わかりました。何とか以下という数字ばかり見ていたので気が付かなかったのですが、確認させていただきます。ありがとうございました。
- 三森座長 それでは、ほかに亜急性毒性までないようでしたら、16ページの「慢性毒性／発がん性試験」のところについてコメントがございましたらどうぞ。既に文言の修正がされておりますが、これは津田先生からですか。
- 津田専門委員 見ましたけれども、私、コメントはありません。
- 三森座長 では、慢性毒性、発がん性のところはコメントがないようですので次に進みます。
- 17ページの「発生毒性試験」、それに「生殖毒性試験」の2つをお願いします。江馬先生、何かございますか。
- 江馬専門委員 私の修正したものがうまくメールが届いていなかった危険性もあります。別に事務局の責任を追及しているわけではないのですが、修正したものを、どうしましょうか。
- 三森座長 では、それは事務局にお渡しいただけますか。ここで御議論するようなことでしょうか。
- 江馬専門委員 内容的にはないです。文言の修正、文の修正ですので、内容は基本的にはこの記載でいいと思います。
- 三森座長 では、事務局にその修正文はお渡してください。
- 津田委員 この発生毒性というのは、私は素人ですが、用量が記載されていますが、何日間投与したとかは書かれていません。そういうことは記載する必要はないのでしょうか。
- 江馬専門委員 この仕事はガイドラインに従っていますので、ラットを用いた発生毒性試験というのは、今はOECDの出生前発生毒性試験で、この当時は催奇形性試験ということで器官形成期投与になります。
- 津田専門委員 それで、期間は。
- 江馬専門委員 期間はラットの場合、妊娠6から15日だったと思います。

○津田専門委員 これは一般に開示されるので、その辺の情報は入れた方がいいと思います。

○三森座長 そういたしましょうか。すべて入れるということになりますが、確かに一般消費者の方はわかりにならないですね。妊娠6から12日というのは出てきませんので、そうしましょうか。

では、津田委員からのそういうコメントに合わせて文言を入れるということで、ほかにございますか。

○江馬専門委員 ラットを用いた発生毒性試験、それからウサギ発生毒性試験、2世代生殖試験と、これは今、事務局に渡しましたもので、ラットを用いた催奇形性試験、ウサギ催奇形性試験、それから2世代生殖試験を繁殖毒性に直しました。それは、農薬の評価文書と一緒にガイドラインの言葉に合わせました。

○三森座長 ガイドラインに合わせたということでございます。御了承ください。

それでは、18ページの「遺伝毒性試験」について既にコメントが入っておりますが。

○林専門委員 ここの記載はこれでいいのですが、残留農薬の方も同じようにこういうテーブルをつくっていただいているのですけれども、その書き方を統一しておいた方が全体として見やすいのかなと感じました。内容的なものではありません。単なるフォーマットだけの話です。

○三森座長 これは事務局で統一していただくようなことはできますね。見やすいと思います。

○大石課長補佐 そうさせていただきます。

○三森座長 続きまして「一般薬理試験」です。ここは19ページから20ページにございますが、これは大野先生お願いします。

○大野専門委員 ここのところで特に思ったのは、今日いただいた資料の19ページの上から3行目辺りに睡眠時間の延長となっているのですけれども、延長がかなり出ているんです。倍ぐらい睡眠時間は延長しています。本当かなと思って薬物代謝系の測定データを見ましたら投与1時間目ぐらいで活性が半分ぐらいに落ちてしまっているのです。半分落ちるといのはかなりの障害が起きていると思うのです。ただ、病理学的にはそんなに起きていないということで、この薬物自身が代謝酵素阻害作用を持っているのかもしれませんが、いずれにしてもそういう程度がこのまとめ方だと全然わからないのです。低下傾向があったというと10%ぐらい下がっただけなのかなと思っていたら有意差がつかないということで、低下傾向と表現していますが、実際には平均値が半分ぐらいに減っているのです。

だから、その数値も19ページだったら睡眠時間の約2倍延長とか、20ページの方の「肝臓薬物代謝酵素活性に対する影響」というものと、2行目から3行目にかけてヘキソバルビタール酵素活性が低下傾向としても、約半分以下に低下したが有意差がなかったとか、アニリン水酸化酵素活性も約半分に低下したというような形で書いていただきたいのです。

そうすると、そのくらい飲んだときに例えば薬物相互作用がどのくらい起きるかとか、そういうことの推定もできますので。

○三森座長 大野先生からこの文言の修文を事務局にお渡しいただけませんか。

○大野専門委員 わかりました。

○三森座長 お願いいたします。ほかにございますか。

ないようでしたら次の「残留性試験の概要」、20 ページの一番下のところになります。ここは修文が少しされておりますが、どなたかがなさってくださいでしょうか。事務局ですか。その3行目で、「投与後経時的 (12, 24)」とか。

○大石課長補佐 これは単純に間違いがございまして、訂正させていただきました。

○三森座長 わかりました。では、最後の21ページの「一日摂取許容量の設定について」ということですが、これにつきましては委員全員の御意見を伺いたいと思っておりますけれども、このような形でADIを設定するということになります。よろしゅうございますか。

○藤田専門委員 これは、さっきの吸収の問題があるんです。ですからちょっと気になる場所ではありますが、今までの情報ですから仕方がないと言えば仕方がないであろうということですが、一回吸収率の違いのデータの提出を求めてからADI設定ということでも遅くはないのではないのでしょうか。

○三森座長 そういいますが、これは吸収率の試験ですね。何週間くらいのことを考えていらっしゃいますか。

○藤田専門委員 1回でもいいと思います。単回投与で構わないと思うのですけれども。

○大野専門委員 最高血中濃度を比較すれば大体わかりますので、それで結構だと思いますけれども。

○大石課長補佐 それは放射性物質を使った試験でなくてもよろしいということなのではないでしょうか。

○大野専門委員 組織分布試験はRIを使っていますので、RI標識化合物を持っているはずですから、それでやればいいんじゃないかと思えます。

○大石課長補佐 では、RIを使った試験をやれと。

○大野専門委員 特に使わなくても同じ結果が得られれば良いのですけれども、それを使った方が簡単だということです。

○大石課長補佐 そこは大分違ってくるかと思うのですけれども。

○三森座長 コールドでも一応見られますよね。ホットを使わなくても吸収率ですからいけますよね。

○大野専門委員 どちらかといふとこの物質は代謝がすごく早くて実際に数十%くらいしか未変化体は血中に存在していませんから、RIで投与した方が吸収率という意味でははっきりわかるようです。

○三森座長 RIでやるかやらないかでかなり違いますね。でも、一回投与の試験を申請

者にお願いして、そのデータが出るまではAD Iはペンディングということになるのですか。この調査会としては暫定AD Iというのは許されるのですか。

○村上評価課長 暫定というのは説明が難しいのですが、エトキサゾール自体は決して新しい物質ではなくて、農薬としては大分前から使われていて、収集したデータも農薬として開発したときのデータが転用されている部分がたくさんあります。ですから、RI投与についても恐らくこれからやれというとならまた新たに造らなければいけないようになるのだらうと思いますので、必ずしもすぐにアベイラブルな形で持っているとは思えないということはありません。

○大野専門委員 別にどちらでも構わないです。

○村上評価課長 事務局としては、試験をやれというよりも、既存の資料でそういうようなことが明らかになるような資料があるかということをもまず聞かせていただきまして、その上でないということであればその次のステップということでもよろしいのではないかと思います。

○鈴木専門委員 急性で1回の形で吸収率が、CMC水溶液に懸濁した場合と油に溶かした場合とでどのくらい違うかという話が仮に出たとして、慢性毒性のデータにどうやって当てはめるのでしょうか。その辺のところは私はわからないので、代謝の方で何かアイデアがあるのであれば教えていただきたいと思っております。

○三森座長 そういうコメントでございしますが、私もそれは聞きたいです。既にこのような混餌投与の形で慢性毒性・発がん性のデータがありまして、一応の毒性評価はできるわけですが、問題なのは今のオイルに混ぜるか、あるいはCMCで実施したということに対する吸収率についてはまた別の問題かもしれません。遺伝毒性試験もすべて陰性であり、発がん性もネガティブだということになっていますのでAD Iには持っていけるわけなのですが、そういう形があっても、もしこの吸収率がかなり違うとした場合に、ではどうやってAD Iを変えるのか。これについて、藤田先生お願いします。

○藤田専門委員 そういう変換式みたいなものは確かにないですね。ただ、厳密に言えば余りにも吸収率が違うのであれば長期毒性をやり直していただくということになると思います。これはそうではなくて、大した差でないというのであれば長期毒性試験の結果をとってよろしいかと思うのですけれども、当然吸収率が違えば長期毒性の結果も違ってくるはずである。これは、長期毒性だから吸収率は同じというわけではないですから。

○大野専門委員 結局、用量と吸収との関係がリニアかどうかという問題だと思うのです。この吸収率の測定に使った用量と、それから毒性実験で使った用量が同じだったら、その溶媒によって吸収が倍違ったら、その倍ということを強調して数値をかけるなり割るなりすれば済むことだと思います。ただ、その用量がかなり違うとなると、お互いの毒性のクリティカルな用量の近いところまでリニアでいくかどうか。上がるか下がるか、それを確認しないと議論はできなくなってくると思います。

ただ、それがなければ単純に同じだということ仮定して、倍にするなり半分にする

いうことをやればよろしいのではないかと思います。

○江馬専門委員 どう出るかはわからないのですが、そう言い出すと全部やり直しかなという議論になってくると思うのです。それで、短い2週間程度のラットの催奇形性、ウサギ、それから急性ですか。2週間投与は懸濁液でやって、あとは混餌でやっています。だから、そういう問題が出てくると油に溶かしてから混餌するとか、粉末を混餌するという問題だけではなくて、懸濁液もどうかと。

○藤田専門委員 そのとおりなのです。懸濁液と混餌は同等というふうに私は考えていいと思うのですけれども、完全に溶けているものとの大きな差がある。吸収に常識的には大きな差がある。それで、溶けているものの方が体の中に入りやすい。

問題になるのは、どのくらいの用量が体の中に入ったかということで、例えば100%入らなかったから全く毒性はないというのも、うまく溶けていれば50%入ったかもしれないわけですね。その辺で大きな差が出てしまうので、入るか入らないか。入った量で勝負したいということなのですから。

○江馬専門委員 おっしゃることはよく理解しているつもりです。それで、恐らく、懸濁液でやったというのは溶けにくかったと思うのです。さっき言われましたように、そういう実験上の理由も確かに懸濁液の場合はあったように思います。物が何に溶けるかというのは実験上の大きな問題だとは思いますが。

○藤田専門委員 なるべく体に影響を及ぼさずに溶けやすいものということだと思っておりますけれども、この製剤自身がボアオン製剤として溶けているものですね。溶かしているものは〇〇とか、そういうものを使っていますので、ある程度の濃度だったらコーンオイルで溶けるんだろうと思っておりますけれども、他のものに溶かして更にコーンオイルという形もあるのかもしれないのですが、そういうことで溶かしたものでやる。それは実験上の工夫でできることだと思っておりますけれども。

○林専門委員 非常に難しい問題で、確かにこの剤だけではなくもっと広くこれは絡んでくると思うのです。そういう意味ではここでじっくり議論はしておく必要があると思っておりますけれども、この動物用医薬品の場合には一応動物に今の場合はボアオンして、それからその後人が動物を食して暴露されてどれだけの影響が出るかということの評価するのがこの場だと思うのです。

そういう意味からすると、そこでのセーフティファクターは一応100なのですから、今のプロセスを考えると更にもっと掛かっていることになるわけですね。肉経由で入ってくるわけですから。ここではその残留性というのは確かに議論しないのかもしれませんが、暗黙の了解として更にセーフティファクターが掛かっているというようなことも考えることが出来ると思っております。今のこのデータでも確かに吸収率の差で大きな違いは出てくる可能性はあるのですが、その吸収率の差が数倍程度であれば、それは今、言ったような話で包含してしまうのではないかという気がさっきからしていたので発言させていただきました。

○藤田専門委員 おっしゃることがよくわからないのですが、肉の中にどのくらい残っているか、何 mg というのはその残っているものから考えるわけですね。人間が実際に摂取する量なわけですから、そこにはセーフティファクターは入ってきていないはずで、セーフティファクターは後で 100 で割るところで入ってくると思うのですが、それだけだと思います。ポアオンで、それから吸収されて、その中の肉に実質的に吸収されて入っているもの、そのことを今は論議しているのですよね。それで、余り吸収されないということですね。

○三森座長 ポアオンで投与した場合には、ほとんど吸収されないというデータがあるわけですね。

○藤田専門委員 そうです。それでも、もし肉に残留していたとすればどのぐらい人間が食していいかということをご議論しているわけですね。

○鈴木専門委員 まさしくそのことでして、実際にこの資料の 20 ページの「残留性試験の概要」というところを見ると、この投与形態の場合、肉にもミルクにも検出限界以下という形でしか認められていない。そういう微量なものについての話のところ、今、言われているような溶媒による吸収率の問題というのがどういう形で影響を及ぼすのかというのは私にはちょっと理解できない。このままのデータが十分に使えるのではないかと考えています。

○藤田専門委員 エトキサゾールの ADI を決めるということで、それはどういう形で人間に入ってくるかが、エトキサゾールの ADI であるわけですね。だから、肉経由で入ってくるかもしれない、実質的に直接入ってくるかもしれない。だけど、ADI ですから、そういう意味ではポアオンで実質的に吸収されないから大丈夫だ、このくらいのものでいいというわけにはいかないと思うんです。

それからもう一つ、肉とか乳には入っていないということですが、やはり脂溶性の物質ですから脂に入っていると思うのです。それで、人間は脂も食べますから、そういうところもちょっと気になるのですけれども、その辺はどうでしょうか。

○大野専門委員 ADI がここで決まれば、今度は厚生労働省の方でこの ADI をいろいろな食物に割り振るわけですね。だから、ここできちんと決めておかないとまずいことになると思うのです。幾ら牛肉については実際に入ってくる可能性が少ないということでもですね。

○村上評価課長 行政上のことを申し上げますと、エトキサゾールについては参考資料の 11 ページをご覧くださいとわかりますように、これは農薬としては既に評価済みでありまして、3 ページに ADI が決まっております。これは厚生労働省さんがお作りになったものでございます。もちろんこれに本委員会が拘束されるわけではございませんが、その ADI に基づきまして 11 ページに書いてございますように、小豆その他の農産物に対して基準が設けられて国内で使用されているということでございます。ですから、もし本委員会において既存の ADI を変更する必要があるというような御判断であれば、それは問

接的にはこちらの方の基準値の方に波及をしていくと思います。

○三森座長 要約しますと、今回のデータでADIを設定したとしても、その吸収率が違う場合については、その後はどのようにするのかについて明確ではありません。ここでコメントを当調査会が出して吸収率の試験を、オイルに混ぜた場合と、それとCMCで実施した場合で吸収率がものすごく違っていた場合は、そこからどうするかということです。それで、藤田委員はもう1回毒性試験のやり直しをなさいと今おっしゃっているわけです。

しかし、今までの厚生労働省で食の安全に関する委員会を実施してきましたけれども、そのところの議論まではされていないわけです。本調査会で行いますと、これから次に挙げてくる審議品目についてもすべてそういう形で評価するということになります。

○藤田専門委員 全部やり直すというのは、原則的にはそうだろうと思うのですが、先ほど大野先生が言われたように、吸収率が3倍違うのならば3倍という係数で処理するという可能性もあると思います。ちょっと乱暴ですが、本来ならば原則としてはやり直すべきだし。

○三森座長 ADI設定のところの安全係数にもう少しかけるということですね。しかし、それに関してはかなり科学的な妥当性が問題になり、吸収率によってどのような安全係数をかけるかという科学的な根拠が今のところありません。

○藤田専門委員 もちろんセーフティファクターの100自身に科学的な根拠はないですから、それを更にセーフティにするというだけの根拠ですが、吸収率の差がこれだけあったということからこういうことにするという説明で構わないのではないかと思います。

それから、先ほど先生は暫定的ADIということと言われたのですが、それはすごくいいアイデアではないですか。従来のガイドラインにのっとったやり方で出していたデータに、吸収率を除いてはさほど問題がないというのであれば、暫定的なADIとして設定しておいて、後で吸収率が余りにも違うというのであればまたそれを見直す。

セーフティファクターを大きくするというようなことがあり得るかと思うのですが、

○三森座長 これは食品安全委員会の考え方だと思うのです。ですから、そういう暫定ADIは求めないという形の方向性でいくのではないかと私は伺っていたのですが、そこに関わることだと思います。

○村上評価課長 暫定という場合は、翻訳をするとプロビジョナルとかテンポラリーということですが、それはいつか確定のADIになるという前提であります。それで、食品安全委員会はこの評価をする機関で、リスクアセスメントをする機関でありますので、ここは暫定であれ何であれADIを出せば、それに伴って品物が動くわけですから、暫定でもリリースするという意味では変わらないわけです。ですから、そういう意味であれば暫定で出すのではなくて確定をしたADIを出すということで、今までも暫定ADIを出して、結局そのフォローアップが不十分なままずっと暫定で残ったという行政的な事例がたくさんありますので、それは余り適当ではないと考えています。

それからもう一つ、これは先生の方が御専門なので事務局が言うことではないのですが、医薬品のようにいろいろなルートで比較的大量に摂取する場合は全く別の話でございしますが、食品の場合は完全な栄養を構成する栄養素をとるという前提で動物の飼育が行われるわけでありまして、その脂質というか、脂肪分も含んだバランスのとれた食品を摂取する際に、ある特定の化学物質が共存した場合にどれだけ体の中に入っていくかということを中心に議論をいたします。そういう意味で余り議論の余地なく混餌、餌に均質に混ぜるとということが求められているのだというふうに事務局は理解をしております。そういう意味で食品関係といいますか、残留農薬や動物用医薬品では、一般的には混餌の投与で均質に混ぜるとことをやっているというのが現状でございます。

○藤田専門委員 その均質というのが気になるのですけれども、マクロで見れば均質なんです、溶けていないものは均質でないというのは我々の常識だと思うんです。

○三森座長 OECDの国際的なガイドラインにおいても、混餌で微粉末の状態でも投与するというについては受け入れられているわけです。ですから、そこを変えたとすると大変なことになるので、これについてはこの調査会のみならず、別の調査会でもこれについての論議がされなければと思います。したがって、別途特別委員会などを作ってその辺についての取り決めをやらざるを得ないのではないのでしょうか。

○鈴木専門委員 ちょっと議論が戻りますが、今回動物薬だということで脂肪に溶けているのではないかとということ、そういう溶媒についても溶けている状況というのを脂肪を想定してというお話になってきたのですけれども、この際、農薬でも当然使われていますが、農薬の場合は動物にかけるわけではなくて植物にかけているわけで、その場合は本当に脂質みたいなものに溶けているのでしょうか。そうは私は思えないのです。そうだとすると、均質、不均質の問題も含めて我々がとっている食物自体の中にそんなに分布しているとは思われない。だから、そういう実用上の合理的な判断というものをしないと、頭の中でこの方が望ましいというようなことを言っても実験できないということになってしまうと思うのです。

その辺のところは、実は今日の溶媒の話のところ思い出したのですが、チアベンダゾールで私が面白い実験をやっている、懸濁剤にした場合と、油に溶いた場合と、それから生体内で何にくっ付いているのかを考えてBSA、牛の血中のアルブミンの溶液に溶いてということをやったのですけれども、とてつもない変化というのはあります。

だけど、実際にはどの形が一番副作用を推定するのにいいのだろうかということになったときに、その剤としては懸濁剤というものが正当だ。一番毒性としては低かったのですけれども、これはどこかの研究所の大事なサルを使って人の話だということで実験をして、死ぬはずはないから貸してといていたところが死んじゃったということで、後で大変な損害を補償しろなどという問題になってしまったことがあります。これは余談です。

○三森座長 議論は大体出尽くしたと思うのです。とりあえず、暫定ADIはできないということですので、ここでは今の吸収率についての試験データをいただいた上でADI設

定という形にならざるを得ないです。それが無い限りAD I設定はできないと座長は理解しておりますが、いかがでしょうか。あるいは原則AD Iを設定していいと、今回の安全係数に100をかけてAD Iを出して、その間に申請者から吸収率についての試験をいただいて、それで大きな差がなかったらそのままいくという形にいたしますか。どういたしましょうか。

○津田専門委員 もし吸収がよいとなると、今度は油溶性の状態でも慢性毒性をとということになりますね。そうすると、エンドレスになるわけです。油溶性というのは全く条件が違い、報告されている実験とは違うバックグラウンドが出てしまう。それを今ここで議論しても結論は出てこない。背中に塗った場合、油溶性の方が脂肪に溶けやすいかもしれないが、それが100倍以上も肉の中へ入り、AD Iに影響するとは思いません。

○三森座長 津田委員からそういう意見がございましたけれども、どういたしましょうか。

○大野専門委員 安全係数なり、不確実係数というのは必ずしもサイエンスじゃないと思うのです。大体こういうふうに来てうまくいったからということだと思ふのです。

それで、例えば催奇形性が出たからセーフティファクターの10を追加しようとか、1,000にしようとか、そういうこともサイエンスではないです。大体、経験的にそのくらいでいけるだろうということでやってきているわけです。それで実際にうまくいっているのを継続して使用しているのが真実ではないかと思うのです。オーバープロテクションかもしれないけれども。

それで、この場合に通常そういう懸濁液と油に溶かしても全体でどのくらい違うかというところ、3倍、4倍違うこともありますけれども、精々2倍くらいだと思います。この場合は血中に全然検出されていなければ別ですけども、懸濁状態でもかなり検出されています。実際のところ血中濃度も上がってきていますから、そういう意味ではせいぜい2倍くらいだと思います。

そういうことから考えれば、だれにこの試験をやらせるかということになると、その責任を申請者が負うべきかという問題もありますから、そういうところできちんとしたベースに基づくサイエンス的決定ではないかもしれませんが、現実的にこの程度ということでもくろみをつけて、安全係数の2倍を余分にするとか、そうして決めても私はおかしくないと思っているのです。実際にIPCSとか、そういうところで評価した事例がたくさんあるわけです。

○林専門委員 今の大野先生のおっしゃることも理解はできるのですが、そうやってくるとこれまで一般的に100で評価してきたものを全部否定するようなことにはならないですか。

○大野専門委員 それはデータが不足だから2倍とか3倍とかファクターをかけようという意味です。今までのデータが十分だったからそれで100でやってきたわけですね。反復投与毒性実験の短期しかないとか、そういうときには不確実係数を付加してきたわけです。

ね。

○林専門委員 もちろんそうなのですけれども、今の動物用医薬品を例にとっても吸収率の違いというものをこれまできちんと評価して、それでそれがないからということでセーフティファクターを100以上にするという評価は余りしていなかったように記憶しているのですが。だから、今後もそのように、ということであればそれはそれでいいのかもしれないのですけれども、もしそういうふうなことになるれば、やはりそれを説明するそれなりの根拠は必要じゃないかと思います。それからもう一点だけ、文言のことなのですが、21 ページの上から2行目に「各種試験結果を比較した結果」と書いてありますが、これは遺伝毒性試験などはAD Iに直接絡んでこないもので、比較でなくて検討とか評価というような言葉にさせていただいた方がありがたいと思います。

○三森座長 どうしますか。「検討」ですか。「評価」にしますか。

「評価」ですか。今、大野委員から提案がございましたが、JECFAの場合を御説明いたしますと、データが足りない場合、既に安全性を担保できるという場合は安全係数にかける何倍ということを現実に行っております。したがって、この吸収率のデータがちょっとわからないということで、それを2倍にするのか3倍にするのか、そういうふうな案でも一応できると思います。ただし、それは暫定的なAD Iではなく、フルAD Iを出すわけですので、そういう形で規制するということが食品安全委員会のできるのでしたら、フルAD Iで、例えば安全係数を300かけてしまうことも可能と思います。

一方、これを100にするためにはこれこれのデータが必要であるという文面を入れて公表した場合、メーカーサイドは300分の1かけられてもほとんど問題ないからということから、一切そのデータを出してこないということがあると思います。そういうことが起こり得ると思いますけれども、このような方向性も1つあると思います。

この安全性評価ではそういう経緯もあるわけですね。これを本当に四角四面の状態で行っていくときがないと思います。それで、私としては慢性毒性発がん性の専門家の方から見れば、これに対して人間が食べて発がん性の危惧感はないと思いますので、そういう面では安全性評価はできると思います。遺伝毒性でものすごくおかしなデータが出ているわけではありませぬので、人に対する暴露量からいっても安全は担保できると思います。そういう面で行くと、大野先生がおっしゃったような形でAD I、通常であれば安全係数100分の1ですが、それを200分の1にするなり、300分の1にするなりという形で設定する方向性もひとつあると思います。

今回は2回目の調査会ですので今までの取り決めというものは一つもございません。それで、これはかなり事務局にいろいろ私たちが聞かなければいけないと思うのですが、事務局で何かお考えがありましたらお聞かせください。

○鈴木専門委員 関連する質問なのですけれども、そういう形でもし処置されますと、既に農薬の方で出ているAD Iに対してはどのようなふうな形の処置になって、それがまた食品安全委員会の農薬専門調査会にどのようなふうな格好で跳ね返ってくるのでしょうか。そ

の辺をお聞きしておかないと、私も心積もりがありますから。

○村上評価課長 先生のおっしゃるとおりでございます、食品安全委員会としては1つですので、出ていくADIも1つだけだと思われま。ですから、食品安全委員会としてもしADIを決めると、今までと違うADIを決めれば、それがパブリックコメントをとって上部の委員会でエンドースされれば、それが食品安全委員会としてのADIになることとなりますので、それに基づいて管理側は管理措置を講じなければならないということになると思います。それは波及をするのは確実でございます。

ただ、0.04mg/kg/day ということで残留農薬基準は決まっておりますので、もしそれを変えたとすると、それが半分になれば管理側で基準値の変更をしなくてはならないということになっていくと思います。

○三森座長 反映されるそうですので、今度は食品安全委員会の残留農薬調査会の方でも御審議という形になるのでしょうか。

○藤田専門委員 これは審議するのですか。そうではなくて、自動的にその変更が通達されて……。

○村上評価課長 基準値を変えなくてはならないということになりますと、食品安全委員会に各省が聞いてこなければならぬので、そうすると必須事項ということでお尋ねもあろうかと思ひます。

○三森座長 いかがいたしましょうか。時間が既に4時になっておりまして、あと2品目審議をしなければいけないのですが、今2つの案が出ております。先ほど申し上げて、とにかく追加の吸収試験のデータをいただくまでADIは設定しない。もう1案は、安全係数を100分の1ではなくて200分の1以上かけてADIを出す。ただし、その場合にはどうしてADIをそういうふうに低くしたか、その理由を下に追記する。これこれこういうデータが足りないので安全係数は200をかけたという形でADIを出すという案です。

○藤田専門委員 2つの案の前者ですけれども、私が前者とお考えかもしれないですが、先ほど暫定的にはどうかということをお申しました。そのときにはADIを大きくとるということをおっしゃっておりますので、私としてはADIを大きくするということがよしいのではないかとお思ひます。

○三森座長 ほかの委員はどうでしょうか。大野委員はそういうふうな形で安全係数を大きくかけるということをおきたいということでしょうか。

○青木専門委員 そうすると、今回はこれでいいと思ひますけれども、以降同じような例が出てきた場合、それを考えるとやはりある程度この委員会で結論を出しておいた方がいいように思ひますけれども、いかがでしょうか。

○三森座長 結論というのは、データが足りないということですか。それに対して追加試験を要求すると。

○青木専門委員 今年じゅうの申請書についてはこれでいくけれども、来年以降はということで持っていかなければまずいのではないのでしょうか。

○村上評価課長 余り事務局が介入するのは好ましくないと思っていますが、事務局の立場で申しますと、今までバイオアベイラビリティというか、吸収率に差があるかもしれないのでAD Iが何倍かになったという例はあるのでしょうか。

○三森座長 ないです。

○村上評価課長 そうだとすると、基本的に残留農薬にしても動物用医薬品にしても、データセットというものを申請者はつくってくるわけですが、そのデータセットの中に例えば油脂と懸濁した場合のバイオアベイラビリティの差を明確に示すような資料が付いていなくてはならないというガイドラインもないわけでありまして。そうだとすると、これから出てくるものに皆100かける2の安全係数がかかってしまう可能性もあると。

○三森座長 十分あります。

○村上評価課長 それで、懸念は国際的には余りそういう原則はないわけでありまして、たまたまエトキサゾールについて国際評価はないですから、比較的ハンドリングというか、自由にできるかもしれませんけれども、他の場合で例えばかける2というのを投入して国際基準より倍になったとします。それでもいいのですけれども、そうするとコンセンサスとしてバイオアベイラビリティに差があるかもしれない場合にはAD Iが半分になることが適当だという原則が確立されているというふうに主張しなくてはならないのではないかと。

○鈴木専門委員 多分、別の委員会での議論が出てきたときにどういうことが言われるかを予想しますと、掛ける2の安全係数の根拠を示せという形で却下される可能性はありますね。ですから、今ここのところで何が言いたいかという、要は科学的評価に耐えるだけの根拠を示しておかないと、そんな簡単に安全係数を変えるなどということはできませんよということです。

○藤田専門委員 安全係数自身は先ほど先生が言われたように、そんな科学的な根拠に基づいてできたものではないですから、そういう観点からすればその倍にしたものを科学的根拠で示せと言ったら、それでは最初の大本の安全係数の科学的根拠を示せということになりますよね。その辺はちょっと……。

○鈴木専門委員 一応それでも安全性係数の大まかなコンセプトとしては、種差に関しておよそ10倍、それから個体差に関しておよそ10倍、そのほかに危惧がある場合は適宜という形で経験的に決めているわけですから、それ自体おおよそコンセンサスが得られているというふうに考えた方がいいと私は思っています。本当に実験をしていきますと、多分個々の剤によって随分違った値が出てくると思います。

○藤田専門委員 もちろんそのとおりだと思います。個々の剤によって違った値が出てくると思います。それで、今回個々の剤という言い方の中に溶剤も含めるのであれば、CMCと、あるいは懸濁、混餌、それから完全に溶解できるものに大きな差が出るのは当然のことであろうと思うし、バイオアベイラビリティがそれだけ違うということであるにもかかわらず、全く安全係数を100のままやったということの根拠も示せということにもなると思うのです。理論的に言えばというか、経験的にもそうだろうけれども、溶解度のい

いものほど吸収しやすいということは当然のことです。

それから、先ほどこれからは皆そのようになってしまうということですが、私は今まで気が付かなかったのかもしれませんが、全部CMCというのとはなかったような気がします。全部懸濁で投与したという形ではなくて、幾つかのもので懸濁ではないもの、あるいはコーン油等に溶かして混餌したというような形のものが幾つかで入っていたからこそ、こういう問題が出てこなかったのかなとも思うのです。そういうスタディがあればこういう問題は起こらなかったと思うのですが、今回は全部そういう形なのでちょっと気になったわけです。

○村上評価課長 他の案件に及ぼす影響を考えると、本件につきましては一度今日の御議論を踏まえて会社側にどう考えるのか、申請者側にどう考えるのかということをお尋ねして、データがあるのであればデータを出してもらってもう1回御審議いただいた方がよろしいのではないかと思います。

○三森座長 それはできるわけですね。1度ここでペンディングをかけてということもよろしいわけですね。そのときに、今の吸収率についての追加実験ではなくて、そういうふうな吸収率に関連するデータがあるのか、あるいはそういうことについて申請者はどう考えているかということをお聞きを1度聞く。それをもう1回その次の調査会に間に合えばそのときにまた御審議するということでもよろしゅうございますか。

それでは、ここではADI設定はしないという形でいきます。1度申請者にコメントをいただくという形で、そのコメントは今の吸収率の話だけでよろしゅうございますか。

○藤田専門委員 先ほどの製剤についての問題もありますね。あれも伺っておいた方がいいと思います。

○三森座長 そうですね。製剤に含まれた〇〇入っていたものがありましたけれども、その安全性についてもお聞きいただくということですね。

○嶋田専門委員 そうしますと、今日の審議が先送りになるわけですが、以後こういった形の薬剤が検討される場合、全部最大バイオアベイラビリティの検索が必要になってくるわけですか。いつもこういう議論になって、必ず最大バイオアベイラビリティというものが基準ということになってきますと、その辺りから基本的にしっかりした実験をやってもらわないと承認できないということになりますか。今回どのくらい差が出るかはわからないのですけれども。

○三森座長 ほとんどの毒性試験は混餌でやっておりますので、今のバイオアベイラビリティのことになりますとかなり無理があります。したがって、いつもこの議論は続くという形になります。

○嶋田専門委員 そうですね。この委員会としては統一した見解を出しておいた方がよいと思います。

○三森座長 この調査会のみならず、残留農薬と添加物の調査会もすべて同じだと思います。これについては取り決めも何もしておりません。もうガイドラインがあるわけですので。

で、それに関して必ず溶けるような状態でやりなさいということは医薬品のガイドラインには書いてございますけれども、今の食品中に含まれる化学物質については、たしかガイドラインはそこまでの明記はないと思います。

まず必ずメーカーサイドでは水に溶けるか否かから始まって、水で溶けたらそれでやります。水がだめであれば、次は懸濁です。懸濁もだめであればオイリーなものに混ぜるとするのはS O Pで大体行っているところですので、その形を変えるということになります。それであるのならば、政府サイドの方でガイドラインをしっかりとしなければいけない。それが無い状態でいくと、申請者サイドはかなり混乱を起こすと思います。どういたしましょうか。嶋田先生がおっしゃったような形でバイオアベイラビリティで全部見るのか。

今までのデータではそういうものはないのですので、すべて今日の議論は延々と続くと思います。ですから、食品安全委員会の中で横つながりの調査会で別に委員会を設けて、その辺の取り決めをするなりしないと時間だけ食ってしまいます。もう既に2時間以上この剤で審議しておりますので、私たちもどうしていいのかわからないところもあります。ここで決めたものが大変なところになってしまうこともあるわけですので、その辺のところについては別途審議しなければいけないかと思います。それは可能でしょうか。合同調査会とかという形になるのでしょうか。

○村上評価課長 事務局も実はどうしたらいいかという状況でありまして、現実のこういう分野における動物実験のやり方について少しその資料を事務局で集めて御議論をしていただくことはできるかと思うのですが、いずれにしても大分根源的なお話なので、横断的な議論を大々的にしてしまう前に国際的な現時点でのコンセンサスは何かということきちんと事務局としては整理をしてお示しをしなければいけないのではないかというふうには思っております。

○梅津事務局長 この基本法をつくる際に国会で何度か出た御疑問は今、既に出ているデータなり基準をまた一から見直すのかという御質問がありました。それについては、新たな知見が出た場合は評価、再評価はあり得ます。ただ、そういうものがない限り、既に評価の済んでいる基準値なりA D Iをまた一から見直す、白紙に戻すということはありませんと、そのようにお答えしてきております。

それで、今の中で共通した評価の方法論なり、ルールというものについても、恐らく同様の考え方ではなかろうか。O E C Dその他で国際的にされているスタンダードに沿った評価というものは、国内的にも国際的にも説明責任を果たし得るという意味で一応合理的なものというふうに、それをベースにして評価という作業をやっていくということではなかろうかと原則的には考えております。

ただ、今、御指摘のように複数の分野にまたがる問題、あるいは今、御指摘のあった動物用医薬あるいは添加物、いずれも化学物質でございますけれども、例えば微生物系のものについてはこういった国際的に確立した定量的な評価の方法論は必ずしもございません。ましてやプリオンですとかクロンですとか、そういったものについてはこうしたいわば

法定化された方法論が必ずしもないという実態もございます。そういう意味で、評価の方法論自体もある意味で食品安全委員会の一つの役割であるということは否定できないと思います。

そういう意味で、複数の調査会、複数の評価課題にまたがる評価の方法論について、何か調査会をまたがる、あるいは別の場での検討が必要だということが御提起されれば、そういった場を設けて検討するというのも一つのやり方ではなかろうかと思えます。

○三森座長 ありがとうございます。

○津田専門委員 今、鈴木先生ともお話をしたのですが、新たに事務局でメーカーに問い合わせるという苦しい返事をされましたが、またこの議論は泥沼になると思います。例えばその結果、安全係数を100を200にしよう、300にしようと思わないかと思う。本物質は、発がん性はないし、問題になっていないものです。これは毒性が出る、出ないかが難しいところの物質であつたらきちんとやらないと後に禍根を残すと思いますが、この物質の場合はがん原性、遺伝毒性、臓器毒性もほとんどなく、しかも直接経口摂取するものでもないの、私はここでADIの設定はできると思っています。三森先生はさきほど2つの意見と言われましたが、私が申し上げた3つ目があったということです。

○鈴木専門委員 私も同意見です。

○三森座長 現状のままでいくという意見が4つありますけれども、どういたしましょうか。私も先ほど既に申し上げてありますように、この物質に対してすごい遺伝毒性があるわけでもありませんし、発がん性があるわけではないので、微量暴露ということから言っても今回のものでADI設定ができないとは思っておりません。ですから、私は100分の1でADI設定は十分いけると思いますが、やはりこれは調査会としてコンセンサスを得なければいけないので、ここで決めるのか、あるいは一度とにかく申請者にこういうところに疑問があるということについて一度コメントして、1、2か月後にもう一回最終的に審議するという形にするかということだと思いますが、どういたしますか。

事務局としては、時間的には余裕はあるのでしょうか。ここですぐADIを出さなくても、今の各委員からの疑念について申請者の方からコメントをいただくという時間的な余裕はあるわけでしょうか。

○村上評価課長 当然、申請者は早く見たいと思っておりますが、ただ、動物用の医薬品の承認審査も人用の医薬品の承認審査も同じですけれども、専門家がこれでよしとされるまでは結論は出ないというのは当然のことでございます。

○三森座長 吸収率も混餌でほとんど吸収がないわけではないですね。ちゃんと入っているわけですので、動物は全身暴露を受けているわけです。ですから、そういう面でも一応の評価はできるという御意見があることも事実です。こういう場合は多数決でよろしいのですか。

○藤田専門委員 申し訳ないですけれども、先ほどの事務局の言われたように1、2か月戻してどう考えるのかということ伺っていただけませんか。その間に、こういう問題が

我々の頭の中で少し沈着すると思うのです。私として、これは即結論を出せと言われたときに、ADIを大きくするしか結論としては出せないと思うのです。確かに体の中に入っている。入っているけれども、何%入っているかという、その入り方は少ないものであるし、その入り方の少ない多いで、要するにNOELを決めるときにはそれが問題になるわけですから、実際に体の中に入った量が問題になるのであって、投与した量が問題というわけではないと思います。

それで、私の良心に従えば素直に100でいいというふうに認めることができませんので、もう少し考えたいということもありますので、延ばしていただけませんか。

○三森座長 わかりました。それでは、座長から提案させてください。今回は各委員からの質問に対して、申請者に対してコメントを出して、申請者からのお答えを聞く。それで、1、2か月は時間を置きますということですね。

その間に事務局をお願いしたいのですが、今回は毒性試験の評価法の基本のところに入っております。OECDのガイドラインではどうなっているのか。FDAは現にどうしているのか。EUではどうしているのか。今の原体を投与する場合にまず水溶性のものであれば水溶液でできますけれども、現にCMCを使ったりしてもいいと書いてあるわけですから、どういうプライオリティづけをしているのか調査すべきです。例えばEUとかFDAがしているようであれば、それは科学的な妥当性というよりはそういうふうな形で毒性試験を容認しているわけですので、私たちもそれに合わせる必要があると思います。

更に、日本の厚生労働省の医薬品とそれ以外の食品中に含まれる化学物質の評価方法が違うということが1つあります。そこでかなり誤解も出てくるとお思いますので、その辺を整理していただけませんか。それで、私たちが今どういうところにいるのかを理解した上で、次回に、ADIはこういう形でやりましょうという方向性に持っていった方がよろしいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○林専門委員 今のことに賛成します。それで、1つは先ほどから嶋田先生もおっしゃっているようにこれを前例としない。今回はそういうことにするけれども、これを前例としないということを議事録に残しておいていただきたいと思います。

○三森座長 ケース・バイ・ケースで評価をするということですね。そういうことでございますが、よろしゅうございますか。座長の方で提案させていただきましたが、そういう形で御異論がなければ。

○嶋田専門委員 ○○の回答もいただくということですね。

○三森座長 そうです。それも入っております。では、そういうことで事務局お願いします。

あと40分しかないのですが、時間どおり5時までということで切つてよろしゅうございますか。それとも、すべてやらなければいけないのでしょうか。

○宮寄評価調整官 御都合があらうかと思いますが、原則は時間で進行をお願いできればと思います。

○三森座長 わかりました。そうしましたら、議題の2でノックベイトに入ります。「イミダクロプリドを主成分とする動物体に直接適用しない動物用殺虫剤（ノックベイト）の食品健康影響評価について」です。まず事務局の方から御説明をお願いいたします。

○大石課長補佐 資料3の25ページ、26ページになりますが、これに基づいて説明させていただきます。

題名にも書いてありますように、イミダクロプリドを主成分とする動物体に直接適用しない動物用殺虫剤、製品名ノックベイトについての食品健康影響評価案でございます。動物体に直接使用しないという断り書きが付いておりますが、容器に入れて畜・鶏舎に設置して薬剤を摂取したハエを殺虫するというものでございます。

資料の案文の方なのですが、1で主成分の説明をしております、主な物理化学的性状を記載しております。2では製剤について説明して、3で食品健康影響評価についてというふうな構成にしております。

この製剤はその用法・用量から動物体へ直接投与、塗布、周辺へ噴霧、散布されるというのではなく、更に主剤の蒸気圧が低くて揮発性もないため、適切に使用される限りにおいては動物体に吸収され、食品を介して人に摂取される可能性は無視できると考えられます。このような特徴を持つ製剤でありますので、まずADI設定の必要性の有無を含めて御検討いただければと考えております。以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。本日御欠席の委員の先生ですけれども、何か事務局にコメントがきていますか。

○大石課長補佐 井上先生から、本剤は地中において分解されるかどうかというコメントというか、御質問だったのですが、参考資料の4として環境中運命についての資料を追加させていただいております。この資料によりますと、土壌中の半減期は156日と推定されております。以上でございます。

○三森座長 わかりました。それでは、評価書の内容について何か御意見がございましたらお願いいたします。資料3の25、26ページでございますが、委員の皆様方は既にお目通しいただいておりますが、ここでは食品健康影響評価から見てADIを設定するのか、しなくていいのかという議論でございます。事務局の資料3の案でございますが、ほとんど皆さん賛成をされているというふうに理解をしておりますが、ADIを設定する必要はないということでもよろしゅうございますか。中を既に読んでいただいておりますので、そここの議論をさせていただきたいと思っております。

○藤田専門委員 ミツバチのことがちょっと出ていたと思うのですけれども、忌避性があるって取らないだろうということではあります、砂糖を基剤としていることでもありますので、ハチミツの中にどれぐらい入ってきてしまうのかというのがちょっと気になったんですけれども、それ以外は全くハチが寄りつかないというのであれば問題ないと思います。一番の問題は、子どもが口にしているのではないかと気がなります。

○三森座長 今、藤田委員からハチミツへの混入ということが可能性としてあるのではな

いかということですね。

○大石課長補佐 その辺については申請書の方になりますけれども、お手元にはないかもしれませんが、使用上の注意ということでミツバチ、カイコに被害を及ぼすおそれのあるところでは使用しないことが注意として付けられていました。

○三森座長 ハチミツについてMRLが設定されていますか。このイミダクロプリドは別に農薬として使っておりませんか。残留基準値が既にあるのであれば、その辺のことも考慮されていると思いますけれども。

事務局で今、調べているようですが、他にございませんでしょうか。

これはJMPRでも評価しているんですか。

○大石課長補佐 参考資料の一番後ろがJMPRですから、MRLはないと思います。

○三森座長 ADI設定されていますね。ほかの先生方は、ADI設定をする必要はないということと理解しております。藤田先生もそうですけれども、どういたしましょうか。ハチミツへの混入の点でやや危惧感があるけれども、それに問題がなければ。

○大石課長補佐 すみません。今、ハチミツについての情報はございません。

○三森座長 取扱い上の注意が難しいと思うのです。ミツバチに来るなというわけにはいかないと思いますので。

○村上評価課長 恐らく、養蜂をやっているところで扱うなという趣旨だと思います。

○三森座長 でも、飼っているところには遠くから飛んで来る場合もありますので。

○嶋田専門員 ハチミツへの混入は2点でブロックされますね。1つは恐らくミツバチはノックダウンされてしまうか、しまわないかということですね。もう一つはイミダクロプリドのレセプターが、脊椎動物とハエやミツバチなどと違うという選択毒性がありますから、余りデータとしてはなくてもよろしいのではないかと思います。

○鈴木専門委員 蜜を採集しようとしているような環境であれば、ハチが蜜の方に行くだろうと思いますが。

○三森座長 それほど大きな人への健康影響とはとらないでよろしいのではないかという感じにとれますが、よろしゅうございますか。そういうことでありましたら、本調査会としてはこのノックベイトについてはADIを設定しないということにいたしたいと思いません。

それでは、これまで御審議いただきました内容を踏まえまして、農林水産省から意見が求められたイミダクロプリドを主成分とする動物体に直接適用しない動物用殺虫剤（ノックベイト）を動物用医薬品として承認することに対す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、ノックベイトの承認についての食品健康影響評価にはイミダクロプリドのADI設定が必要でないということで。

○大石課長補佐 今の資料3の3番にある結論でいいかということを確認していただければということです。

○三森座長 その結論でよろしいかいということですが、当製剤が適切に使用され

ている限りにおいて、動物がイミダクロプリドに暴露され、食品中にイミダクロプリドが移行・残留し、ヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる」という文面にしたらどうかということですが、よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

○津田専門委員 動物に直接かけられるということはないんでしょうね。

○三森座長 かからないでしょう。

○津田専門委員 だけど、ペットにはやっているのですか。

○三森座長 それはポアオン製剤のことですから全然投与方法が違います。

○津田専門委員 例えば畜産にはそういう格好では回らないわけですね。要するに、皮膚に塗ったり、前の物質のように使うということは。

○三森座長 しません。

そうすると、資料3の文面については修文するところはほとんどございませんので、このままということではよろしゅうございますか。

○藤田専門委員 これは、この形の製剤について審議したのですよね。その中の主成分についての審議ではなくて、それも含まれますけれども、そういう形で今ここに書いてあるような剤形で使用するということについて……。

○三森座長 ということに対して、ADIは必要ないということです。

○藤田専門委員 さっきと違いますね。

○三森座長 さっきとは違います。

では、そういう形で資料3の形でいかせていただきたいと思います。

○大石課長補佐 では、この資料3の形で報告書として専門調査会における審議結果として委員会の方に報告いたします。その後、ホームページを通じて御意見、情報の募集を行うことを考えております。それで、それに載せられた意見の対応については事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて何か重要なコメントがあった場合はまたここにフィードバックしてくるということになるかと思っております。

○三森座長 ありがとうございました。それでは、次の議題3です。「牛マンヘミア・ヘモリチカ1型菌不活化ワクチン（リスポバル）の食品健康影響評価について」に入ります。まず、事務局の方から御説明をお願いいたします。

○大石課長補佐 資料4、27ページ、28ページになります。「牛マンヘミア・ヘモリチカ1型菌不活化ワクチン（リスポバル）の食品健康影響評価について（案）」としております。

案文では、1でマンヘミア・ヘモリチカについて概略の説明をしております、2でこのワクチンについての製剤の概要を記載しております。それから、着目点としまして3.で「リスポバルの安全性に関する知見等について」ということで、牛において実施されております安全性試験、それから子牛を使って行われておりますアジュバントの消長確認試験、これの概要を記載した形までにしております。これは生物学的製剤でございますので、この調査会としてどのように評価してアウトプットしていくかも含めて御議論いただければ

ばと思います。お願いいたします。

○三森座長 まず本日欠席の委員の先生方がいらっしゃいますが、事務局の方で何かコメントいただいていますか。

○大石課長補佐 井上委員から、本剤注射後4週間以内はと畜場に出荷しないことという最大の根拠は何かというコメントをいただいておりますが、これは資料によりますと、21日までアジュバントの残留が解剖学的に認められたので、28日以降ということにしているということでございます。

○三森座長 ありがとうございます。これは生物製剤でございますので、ワクチンにお詳しい明石先生、中村先生からコメントいただけますか。

○中村専門委員 この写真の見方になるのですが、文章を読むとアジュバントがないような話になるのですが、こういうものが42日たっても残るわけです。硬結部と書いてあります。だから、それとこの資料4の文章と余り整合性がとれていないような気がするのです。それで、一番問題なのは注射部位の皮下組織の顕微鏡ですけども、これが可食部なのかどうかこれでだけではよくわかりません。それと、結局これは現実にできているわけですね。それで、普通は剥皮するときは正中線からやっていくでしょう。そうすると、皮膚があって、脂肪があって、皮膚の筋肉があって、ここにアジュバントが入って可食部の肉になる。それで、切っていくと脂肪と皮膚のところではがれるわけです。だから、皮膚の筋肉とアジュバントと可食部分は枝肉の方へいくわけです。

そういう枝肉になったときに、これは21日しかついていないですから、42日というのは硬結が残るわけです。その硬結を見て食検の人が判子を押しときに切って、これは摂取部位の反応だということですのでぱっと切り落とせば外には出ないです。

それで、普通私の経験ですと、このアジュバントというのは半年とか続くわけです。例えば鶏のワクチンですと出荷制限が200日とか8か月とか、現実にそういう品物があるわけです。それで、これが硬結になっていけば食検で見つかる話です。それが小さくなって外から見たのではわからなくなってきたときにどうなるかということ、もしかしたら外へ出てしまうかもしれないですね。出たときに、それが精肉店とかスーパーに行くと、そこは調べるでしょう。こういうものがあつたときにちょっと怖い。これがもし新聞などに出たらもう終わりくらいの話です。

その辺を農水と厚労省の方が、かなりアジュバントが小さくなったときに食検で果たしてそれを見つけ出して取れるか。恐らく精肉屋でないと取れないと思うのです。精肉屋でばれたときにちょっと怖いと思います。だから、私自身は可食部でなくてもアジュバントがあるものはなくなるまで確認してきていると思っていただけですけども、このように堂々と写真があるもので21日がいいと。21日はこれで、42日はこれですよ。これでよしとした根拠がよくわからないのです。

○三森座長 そういう中村先生の御意見でございますが、明石先生からも御意見をください。

○明石専門委員 今のお話は確かに筋肉中にどれだけ残存しているのか、こういう癍痕組織が実際には個体によってかなり違うでしょうし、なかなかその期間というのを出すことは不可能だと思うのですけれども、確かにそういうものを食したときに安全なのかどうかと聞かれると、私は知識がないのでわかりません。

ただ、牛も含めて動物のワクチンはかなり打っております。不活化もあります。そういったもので動物の病気を抑えている現状があるわけです。それで、28日にどれだけ妥当性があるのかという話になると、科学的根拠は私もわかりませんし、恐らくないと思うのですが、ある程度の期間をおいたときにその部位を食して、それほど安全に危害があるということはないと思います。それは、今までにこういうワクチンをかなり打っていて、その問題があったという話は聞いておりませんので。

○鈴木専門委員 質問ですけれども、アジュバントで今回使っているのは流パラと水酸化アルミですね。ですから、フロイントのアジュバントとはちょっと違うので、それが残存したときにどういった形の毒性があるのかということについてどなたか御存じだったら教えていただきたいのですけれども。

○中村専門委員 例えば鶏ではなくなるまで調べて出荷制限を設けたりという話で、むしろ私の話は安全より安心が大きいのです。こういうものが付いたものが外に出たときに、それを食べてという話よりはそれを扱ったスーパーなり精肉店の人が、まあいいやと捨ててくれればいいけれども、何だというふうに騒いだときに、これは科学的な話ではないから、うちは科学的な検査をするところだから安心の話は関係ないというような話でいけるかどうかは怖いのです。

例えば、鶏の場合ですと日数をかけてもなくなるまで調べられるわけです。それで、実際に鶏では80日くらいで打って廃鶏にするのは600日とか700日ですから、それは幾ら出荷制限をかけてもその中に入ってなくなってくれるんですけれども、牛の場合は試験をやること自体が恐らく1年とか、そのくらいはかかるでしょうから、そういうことから言っても大変な話はわかりますが、安心のところを考えるとどうしたらいいのかがちょっと怖いのです。

○藤田専門委員 質問ですけれども、42日たってもその跡が残っているということですが、そこにそのワクチンのロイコトキシンがどのくらい残っているのかというデータはあるんでしょうか。ロイコトキシンが残っていると、それを食べるとやはり健康にはよくないんだらうと思いますし、またワクチンですから過敏症の反応が食べた場合に起こる可能性もあるのではないかと思うのですけれども。

○中村専門委員 ただ、いわゆる本当の可食部分は大丈夫だという話で、可食部分でないところにできているわけです。

○藤田専門委員 それを食べてしまった場合にどうなるのかと。

○中村専門委員 見た人がどう思うかです。

○三森座長 皮筋のところにつくそうです。剥皮をするときにほとんどの場合が皮膚側の

カーカスに付いてしまうのだそうです。しかし、一部はやはり皮筋ではなくて食肉側の方、皮下組織の脂肪組織のところが付いてしまうようです。

○中村専門委員 それは丁寧に取ったら皮膚だけになるのですが、場合によってはそういうこともあります。

○三森座長 そうですね。ですから、確率としてはかなり低いようなのですが、その皮筋で皮膚のカーカス側ではない方にいった場合ですね。それが食肉検査所で、可食部のところにそういう結節があるか否かを検査し、そこで外してくれるということであって100%保証されれば、まず精肉店に行く前にそれは全部防御できるのですが、そこを見逃した場合はどうかということです。

○大石課長補佐 今の剥皮のときにどちらに付くかというのは統計学的には何もデータがないので皮筋はどちらにいくかわからないという御理解の方がいいかと思います。

○三森座長 ということですので、本調査会としてはそれがカーカスではない方に残って食肉検査所でチェックを免れてしまって精肉所に行ってしまった場合ということですね。もし一般消費者にそれがそのままいった場合はどうかということに対してですね。病理学的には、写真を見せていただきますとほとんどが炎症反応です。そういう炎症性変化の真ん中にアジュバントが少し残っている。それが42日には大体消えてきているという感じに見られます。これが一種の異物になるわけですがけれども、それを消費者が食べて安全かどうかということがこの議論ではないかと思います。

それに対して先ほど藤田委員の方からは、アジュバントが入っているのでひょっとしたらアレルギーの方にもいくのではないかという懸念をされておりますけれども、その辺をこの調査会としては、これは初めてでございますので、御専門の明石先生と中村先生の御意見がかなり左右するというふうに理解しておりますが、やはり危ないでしょうか。

○中村専門委員 牛の方では、私も経験があるのですがけれども、可食部分ではない話でいけば普通は半年や1年くらい残るのです。それはわからないですが、例えばアメリカなどだとこれは接種部位だという話で全部それを取ってしまうとか、そういうコンセンサスがあればいいですがけれども、個体別にこれはこういうところにワクチンを打ってあるとか、食検でよろしくという話にもならないと思うのです。だから、その辺で実際にそういう漏れがあって本当に精肉店とかスーパー辺りで騒いだときに、これも一応安全だとして通してしまったのですよねと言われたときに、これはこうだったと説明できる根拠が……。だから、一番わかりやすいのは、試験をしてメーカーから100日たったら消えるというデータがありますからそれでOKしたという話になっていけばいいのですけれども。

○三森座長 データは42日までしかないですね。

○中村専門委員 42日でもこれでしょう。だから怖いのです。

○三森座長 明石先生はどうでしょうか。

○明石専門委員 大体こういうワクチンを打つのは子牛に免疫を与えるためで、出荷直前の牛に打つということはまずあり得ないという現状が1つあります。

それで、何日までという話になると、では1年で本当に残らないのか、36か月で残らないのかという話になると、私はデータも何もないのでわかりません。ただ、恐らくと場でもかなり丁寧に可食部は検査しているはずですし、筋肉側に付いていてもどちらか側に付いていても、それはなくなると私自身は考えています。ただ、それも100%絶対に見逃すことがないのかと聞かれたときに、私はそういうことを答える立場にもないし、答えられないです。では、その瘢痕組織を食べたときにどういう障害があるか、安全評価をまたここでするのかという話になると、さっきの議論ではないですけれども、すごく不毛な議論になりそうな気がするのですけれども。

○鈴木専門委員 関連して混ぜ返しますけれども、例えば外傷とか、そういったようなことがあってできた瘢痕組織と、今回アジュバントを打って免疫を得るためにやったときにできた瘢痕組織というのは、何も言わなかった場合に区別がつくのでしょうか。

○三森座長 組織学的には区別はほとんどつかないですね。中にアジュバントが見えていればそれは外傷とは違いますので、化膿して膿があるかどうかの違いで病理を見ている人はわかるかもしれません。

○鈴木専門委員 それだって、もしかしたら感染があったりしたらわからないでしょう。

○中村専門委員 議論がもしかしたら不毛になってしまうかもしれないですけれども、明石先生のおっしゃったとおり、若いのに打って21日なんて、飼育まで1年とかかかる話で出す話が一般的です。

でも、例えば何かけがをしてこれがだめだったら出すとか、そういう話も絶対ないわけではないです。そこで残っているものの話のときにそうなったとき、私が一番怖いのはこれがスーパーとかそういうところへ行ったら、安心の話でどういう反応をされるのかというのが怖いのです。

○三森座長 これはかなり行政的な話になりますね。

○中村専門委員 そうです。だから、そういう話よりはこういうところを食べても科学的に安全だとか、そういう話で済むならばそれでいいのですけれども、私もこの先はちょっと考えていないんですが、とにかくこの意見だけはここでは出しておこうと。先は、牛を使った試験をやらせるというのも現実の話として大変ですし、ただ、言っておかないと現実的にこれはあるのですから。

○三森座長 かなり不毛のディスカッションになりそうですので、まとめさせていただきますと思います。

1つの方向としては、そういう異物が見つからなかったことを考えてもう少し長い期間、出荷するのに例えば42日以上とか、そういうふうな絡みをつけるか、とにかくあとは行政サイドでその辺の食肉検査場に可食部となるところについてはかなり精密な検査をしていただいて、そういう肉芽腫のようなものはすべて撤去してもらおう。この件は食品安全委員会ではないと思いますが、行政サイドの農水省の方でやっていただくべきだと思います。

○中村専門委員 せっかく農水の方もいらしているので、お聞きしてもよろしいですか。

○三森座長 事務局、よろしいでしょうか。オブザーバーの方からお聞きしたいのですが、私たちも専門家ではないのでお願いします。

○中村専門委員 私が聞きたいのは、打ったときにアジュバントが残るでしょう。それが可食部でなければ残ってもいいというお話なのかということなんです。昔はなくなるまでというような感じがしていたのですけれども、これは残っているわけです。だから、残っていても可食部分でなければという話なのかどうかということなんです。

○大石課長補佐 アジュバントの消長というのは一応安全試験で見なさいというガイドラインはあるのですけれども、どうなったらアジュバントがなくなるのかというのは、これまでは中村委員がおっしゃったように目で見て瘢痕組織がない、あるいはアジュバントの組織がないとなったら、その時点であれば消えるという判断をしていたと思います。

それで、鶏と牛とは可食部位の考え方が大分違ってくるかと思います。鶏は皮も食べますし、その辺で皮下の辺りの空間が可食部か、可食部でないかというのは少し鶏と牛では違うと思います。

○中村専門委員 確かにこれは可食部では大丈夫だとは言っているのです。だから、私が申し上げたいのは、外へ出回ってしまったときにどうなるかという話の方が大きいです。

○三森座長 では、農水の方からお願いできますか。

○農水省 農林水産省消費安全局衛生管理課の島崎といいます。このリスパバルの審査の事務局を担当した者でございます。

これは、薬事食品衛生審議会の動物用医薬品等部会で御審議を既に得ているものでございます。その際に私ども事務局の方から、このアジュバントの残留について28日までは実際に見た目でも残っているのですけれども、可食部位には残らないということで出荷制限は28日でもいいだろうという御説明をさせていただきまして、委員の方々から特段意見はなく、御了承いただいているものというふうに理解しております。

○三森座長 そういうことですが。

○中村専門委員 可食部分はおっしゃるとおりの話で、可食部分でないところに付いているものの取扱いが食検で全部取ってくれるとかという話になっていればいいのですけれども、それが外へ出たら怖いということです。

○三森座長 それはこの調査会で話す内容ではないと思うのですが、むしろ行政サイドにお願いして徹底していただくしかないのではないかと思います。可食部に関しては問題ないということで、中村先生としてはよろしいわけですね。

○中村専門委員 それはそう書いてありますから。そちらに波及してきたときに今、先生がおっしゃったように行政の方で対応していただくという話ならば、こことしては可食部は安全であるという話でよろしいかと思います。

○大野専門委員 全くその辺は素人なので申し上げるのは恥ずかしいのですけれども、中村先生が先ほどからずっとおっしゃっているのは安全のことではなくて安心の問題だということですね。

これは私の想像ですけれども、結局きれいな肉を店に並べるといのは肉屋さんが絶対にやることですね。それで、スライスをしているときにそういうところが出てくれば当然出さないと思うのです。肉屋さんはプロだからそういう部分はワクチンを打った場所だとか、職業として当然わかるのではないかと思うのです。私はそのように想像するのですけれども、そんなことはないんですか。

○梅津事務局長 一般に生体の牛を枝肉にしますと、骨とか皮とか内臓を除いて大体7割になると言われています。その枝肉から更に部分肉にする。つまり、背骨とか余分な脂肪とかをそぐ段階で更にその枝肉の7割になる。それで、最終的に精肉にするときにはその部分肉が更に9割になると一般的に言われています。そうしますと、7割、7割、9割ですから、生体の36%くらいの歩留まりです。要は、途上で枝肉段階では皮をそいだ上で表面に脂肪とか、一部内臓脂肪は残っていますけれども、部分肉、それから特に最終的に精肉になる段階ではそうした部分は相当除去されます。

それから今、大野委員が言われましたように、1つはと場の検査段階で検査官の方が適切に指示して除去するということと、それぞれの段階で当然今、異物なり、問題のある部分が除去されるということではないかと思われます。

○中村専門委員 恐らくそうだと思いますけれども、ではそれを食検の人に確認されたのかとか、そういう話なのです。もちろん先生がおっしゃったように、並べる人はそんなものは絶対に表に出さないで並べる。ただ、こういうものがあるのはおかしいとその人が思って問合せをしたりしたらどうなるのか。だから、そういうものはこの委員会としては可食部分だけを科学的に扱うというような話ならばそれでも私はいいいのですが。

○三森座長 そこからはリスクマネジメントだと思うのです。この調査会としてはリスクアセスメントをすればよろしいということでございますので、今の可食部の中に紛れ込んだということについてはむしろリスクマネジメントサイドでやっていただくということでいくしかないのではないかと思います。それで御了承いただけませんか。

○中村専門委員 結局いろいろ現実的な対応を考えると、不毛な議論をするよりは現実対応の方がということで今の座長先生のお話でよろしいと思います。

○三森座長 それともう1点は、結局42日たってもまだ皮下組織のところに硬結が残っているわけですが、ここにはもうアジュバントは入っていないと申請者は言っているわけですね。ですから28日でいいという、そこについてはどうされますか。やはり42日まではあるのだから、そこまでは出荷してはいけないと。それについてはいかがでしょうか。

○中村専門委員 期間は倍ですけれども、子牛ですからやはり残っていないにしても原因があってもまだ癬痕か何かで残っているの、それは長目にできる話ならば長目にした方がいいと思います。

○明石専門委員 出荷制限日数の話になると、実際の試験をどういう設定にするかということかなり変わってくると思うのです。それで、私も28日が本当に正しいのかどうかはわかりません。それは長目ということで幾らでも長くすれば確かに癬痕組織は吸収される

し、こういうアジュバントも吸収されると思います。でも、それよりも現実的な議論かどうかという話になると、どこまでいったら安全というか、なくなるかという話になると、安全性は可食部から検出できないということで担保されていると私は考えています。

○三森座長 わかりました。そうしますと、そこで出荷制限をかける日数はこの調査会としては考えなくても、とにかく可食部から外されているということが担保されている限りは大丈夫だということでしょうか。

○明石専門委員 それで安全性は確保されていると考えると。

○三森座長 確かに42日までのデータしかございませんので、どこまで残っているのかという議論になりますとエンドレスになると思います。

○中村専門委員 ただ、可食部は一応担保されている話で、このデータで読める範囲内の42日までやっても、何か試験をやるとか、そういう話でもないのです。

○三森座長 そうすると、42日までは出荷制限をかけたいということですか。そうすると、農水省で既に評価されている28日とは違うところになってしまうのですが、これは行政上、何か問題がありますか。

○中村専門委員 これでまたいったりきたりの話にするのも現実的ではないと思いますので、一応そういう議論があったということを残していただければ明石先生のお話のとおり現状どおりで結構です。

○三森座長 よろしいでしょうか。では、この資料4の形に則ってということになりますが、文言の修正がございますね。文章的におかしなところがあると先ほど中村先生がおっしゃいましたが。

○中村専門委員 文言というか、接種部位のアジュバンドの消長についてという話で、こういう写真がある話がこの文章と合っているのかなという気がするのです。可食部に関する話は内容もないということで、それはいいと思うのですが、消長確認でこういう硬結のところはアジュバントとしてではなくて残存だけだという話になればこういうふうにはなるんですが、アジュバント腫の残りというふうにと考えるとまだあるようにとれてしまう話で。

○三森座長 組織学的な検査では、液胞とか空胞と書いてあるだけです。しかし、それが本当にアジュバントかどうかは同定できていないのです。他はほとんど牛の生体にある細胞からなる瘢痕像ですので、そこの文章に問題があれば、修正しなければいけないと思います。これにつきましては中村先生と明石先生と座長で見させていただいて、文言を修正させていただいてよろしゅうございますか。そうさせていただきたいと思います。

○津田専門委員 アジュバントの流パラと水酸化アルミニウムについて、安全性は確認されているのですか。むしろ私はこれが食肉の中に入ってきて摂取された場合はどうなるかということだと思っていました。これらが完全に、むしろ皮下に残っているのであればそれでいいのではないかと。

○大石課長補佐 流動パラフィンと水酸化アルミニウムゲルはよく動物性のワクチンでは

アジュバントとして使われております。

○三森座長 よく使われていますね。でも、それについての毒性云々というのは……。

○津田専門委員 毒性データがあるかどうかという質問です。

○藤田専門委員 過敏症はどうですか。そんなアジュバントを食べてしまったらどうなるのかを知りたいですね。

○大野専門委員 水酸化アルミニウムゲルは制酸剤として広く使われていますので、特に微量に残ったもの、投与部位から消えているというのがその周辺の組織に少し入っていても全然私は問題ないと思います。流動パラフィンはうる覚えですけども、瀉下剤に入っていますね。

○三森座長 流パラの毒性試験はすべてありますよ。

○津田専門委員 あれは確かパンなどをつくるときに歩留まりを下げるために練り釜だとかに塗るのですね。毒性データは、あるはずですね。

○三森座長 はい。ですから、そういうデータはあると思いますが、それが微量であることから、直接それを食べたということですのでいんげんジャラスなことは起こらないと思います。

○津田専門委員 それをはっきりさせてから評価すべきと思う。これは、これが食肉の中に残っているかどうかということが問題になっているのではないですか。肉芽があるかどうかとか、そういうことではないのでしょうか。

○三森座長 肉芽腫のところにも今のアジュバントが残っているだけです。

○津田専門委員 肉芽は食べないという原則で話をしているわけでしょう。そうすると、可食部分に存在するかどうかという話でしょう。そうすると、毒性データがきちんとあれば、そこで問題ないということになる。ここには何も書いていないですね。それで安全評価をするというのは私には理解できません。

○三森座長 今回の議論は可食部に残る残らないという、その議論だと思うのです。残っても安全だと言うのでしたら今回はそれに対するデータは一切ありませんので、評価できないです。

○津田専門委員 残る残らないという評価をやっているのではないのではないかと思います。残っていれば、かえって安全だということになる。

○三森座長 津田先生がおっしゃるのは、それが接種部位から水酸化アルミニウムとか、流パラが体内に分布してしまう。それに対して、そのお肉に入っているかどうかをチェックすべきだということですか。

○津田専門委員 そうなことです。筋肉や内臓を食べることによってこの流パラと水酸化アルミニウムが生体にどういう影響を及ぼすかということです。そうすると、この2つの物質について安全性がきちんと確認されているかということがポイントだと思います。流パラについては、一時期問題になったことがあります。そのことをきちんとここに言及し、水酸化アルミニウムについては医薬品として評価されていると思います。それを付け

た上で、これらがたとえば筋肉に入っても問題ないということになれば、わざわざこれはADIを決めることはないとか、そういうことを議論するべきだと思います。

○三森座長 その資料は今回付いておりません。

○津田専門委員 ですから、できないと思います。資料不足です。

○三森座長 そういう津田先生の御意見が出ましたが、今は可食部の問題と、もう一つはもしそれがアジュバントとして摂取した場合、皮下接種から全身に水酸化アルミニウムゲルなどが移行している可能性がある。それは本当に食肉中には入っていないのですか。入っていても安全性が担保できるのですかという別の議論が今、出ております。これに関しては今回配布された資料には一切ございませんので、当調査会としてはそれに対する答えは出せません。ということは、申請者にそういう形で動物医薬品の調査会としては全身影響についての流動パラフィンのデータがいただけますかということですね。それがあつた上で評価させていただきますということになります。

○大石課長補佐 流動パラフィンが食品添加物ですし、水酸化アルミニウムゲルは先ほど御紹介があつたように実用されているものですので、何らかの評価はされていると思いますが、生データというのはないと思います。

○三森座長 ですから、食品添加物であれば申請者がADI設定をされていると思いますので、これがもし皮下注されて全身に回つたとしてもそのレベルまではいっていないんだという何かの保証ができればそれでいいのではないのでしょうか。ADIは十分クリアできるというところにいけると思いますので、今回の資料にはそれが無いということだと思います。

○嶋田専門委員 水酸化アルミですけれども、これは慢性腎不全で透析治療を受けている症例がありますね。こういった方たちに長期に飲ませると徐々に吸収されて中枢神経細胞に沈着するというような報告があるのです。それは医学論文の中になんか出てはいるはずで

それからもう一つ、アジュバントの問題ですけれども、これはポリサッカライドのワクチンですよ。人に対してのポリサッカライドワクチンというのは3種くらいあるんですね。1つは肺炎球菌のワクチン、それからもう一つはヘモフィルス インフルエンザ菌タイプBのワクチン、それからグループBのストレプトコッカスのポリサッカライドワクチンというものがあるんです。これらに、水酸化アルミとか、もう一つの流動パラフィン、こういったものが入っているかどうか、私は今、記憶にないものですから、その辺を一度チェックされれば、既に人に投与されている可能性もあるわけです。そうすると、安全はある程度担保できているはずですので、それを調べていただけますか。私も調べてみますけれども。

○三森座長 大変いいサゼスチョンをいただきました。人で使われているということは非常に大きなところだと思いますので、その辺をお調べいただくことはできますか。

○大石課長補佐 必要だということであればお調べいたします。

○三森座長　そういうことで、皮下接種されていても人に対してほとんど問題ない。それを食べたとしても問題がないということで、安全性が担保できるのであればこの原案どおり、資料4の形の文面でいくということによろしゅうございますか。

　そういうことですが、そうしますと今のアジュバントの中の幾つかの成分についての安全性は……。

○大石課長補佐　安全性の評価の資料が何かあればいいということでございますね。わかりました。

○三森座長　そうです。それで、既に人で使われている。人のワクチンでも入っており、水酸化アルミニウムゲルや流パラが使われているというデータがあれば、それでよろしいのではないかとことです。

○津田専門委員　私が言っているのはアジュバントとしてという意味ではないです。それ以外の物質のADI設定がされていて、それで問題なければ全く問題ないということです。アジュバントとして使われているか、使われていないかは別個の問題です。

○藤田専門委員　津田先生のおっしゃることはもっともなのですけれども、ADIがもし出ていたとして、それではこの肉の中にそのADIを超えるだけのものが入っているか、入っていないかという判断はどうやってするんですか。それは濃度がわからないと、実際の測定値がないとできないですよ。恐らく摂取量を考えてもADIよりも低いものだろうとは思いますが、その辺の判断はどうしますか。

○三森座長　人で既にそういう医療関係でワクチンとしてこれが使われているということであつたら、それでもよろしいのではないのでしょうか。そのデータを嶋田先生もお探しいただけるということです。3種類ワクチンがあるということで、そのアジュバントに水酸化アルミニウムゲルや流パラが使われているということであれば、既に人間の医療の方面で使われているということです。そこで議論はおしまいかなと思います。

　では、その辺の資料を申請者からいただくということで、本調査会はそれまでは最終結論は持ち越しということにいたします。よろしゅうございますか。

○大石課長補佐　わかりました。

○明石専門委員　1つよろしゅうございますか。前々からの話で、これが先例になるということなので確認をしておきたいのですけれども、こういう生物学的製剤についても入っているもの1つずつに対して安全性を確認するような申請書を付けるということにこれから調査会はするわけですね。

○三森座長　そういうことになります。ですから、アジュバントの中に使われている化学物質が現に全身暴露される可能性があるのではないですか。それがお肉の中に入っているわけですので、それについての最低安全性を保證できるデータは必要だということになります。

○明石専門委員　そうすると、人で使っていないアジュバントもかなりあると思うのです

が、そういうものに対しては投与に際して可食部になるのですか、血中になるのですか、どこの濃度を測るのか知りませんが、ここここここを測って、その部分がADI以下であるということを証明しなさいということをつけるわけですね。

○三森座長 そういうふうには今の御議論ではなっていると理解しておりますが、これからそのようになるのでしょうか。それをしない限りはすべてワクチン製剤については安全性が担保できないというところに行くと思うのですが、これに関しては別途もう少し時間をかけませんか。これも基本的な問題だと思いますので、今日はこのようにケース・バイ・ケースで評価しますが、やはり横のつながりもありますので、もう少しディスカッションをする場を別に設けるような形にした方がよいのではないかと思います。

○中村専門委員 まだ始まったばかりで、全部が10月1日から始まった話ですけども、生物は明石先生と私はなじみがあるのですが、ほかの先生方にはなじみがない話で、最初に1つ出たもので、それであとずっといくというような話ではなくても、幾つか重ねた中で共通項でくくるということで今、座長がおっしゃったように別途設けるとかという話でとりあえずはよろしいのではないかと思います。

○三森座長 ケース・バイ・ケースで当面はいきましょうということですね。これが前例ということではないということ、ただし別途こういうことについては専門家を呼んでミーティングを開いて検討された方がよいのではないかと思います、かなり時間の浪費になると思います。ここで、ではどうするかということに対して結論は出ないと思いますので、これは事務局にお願いしたいと思います。

○藤田専門委員 今回の議論からいくと、最初の議論ですね。製剤としての妥当性というもの、それぞれのものがADIと比較して妥当であるかどうかという検査をしなければいけないという私のしていた論議と全く一致しているわけですけども、大体そういう方針でいくようになるのではないのでしょうか。

○三森座長 ケース・バイ・ケースということですね。それで、別途またその製剤についてのディスカッションは合同委員会か何かを設けて別途ディスカッションをする。この10月から評価を開始したわけですので、いきなりすべてが回るわけではないと思います。御指摘のとおりです。

よろしいでしょうか。では、一応そういう形でこれはペンディングになります。

次の議題でございます。最後の議事の4の「その他」ですが、何か事務局からございますか。

○大石課長補佐 特にございませませんが、次回は1月13日火曜日10時からを予定しておりますのでよろしくお願いたします。

○三森座長 1月13日の10時からということで、既に連絡はいつていると思います。

○藤田専門委員 また13日は新しい医薬品についての審査があるのでしょうか。13日は私は来られないのですけれども、もし新たなものがくるのであったら資料をなるべく早くお送りいただきたいということを要望しておきたいです。

○三森座長 13日は午後だと思っていましたが、午前中でしたか。

それでは、これで本日の議事はすべて終了いたしました。委員の皆様方には大変お時間が長くなってしまい、申し訳ございませんでしたけれども、これで調査会を終わりたいと思います。ありがとうございました。