

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第139回) 議事録

1. 日時 平成24年4月17日(火) 14:00~15:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品(ジミナゼン)に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

寺本専門委員、天間専門委員、頭金専門委員、能美専門委員、福所専門委員、
松尾専門委員、山口専門委員、山手専門委員、山崎専門委員、渡邊専門委員

(欠席専門委員)

石川さと子専門委員、石川整専門委員、小川専門委員、舞田専門委員、
三森専門委員

(食品安全委員会)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、本郷事務局次長、高山評価情報分析官、坂本評価課長、
前田評価調整官、関谷課長補佐、本河評価専門官、福永評価専門官、渡邊係長

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成24年4月16日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「ジミナゼン」

資料3 平成24年度食品安全委員会運営計画

参考資料

6. 議事内容

○山手座長代理 それでは、ただいまから第139回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

なお、本日は、三森座長が御都合により御欠席ということですので、規定によりまして座長代理であります私が議事進行をさせていただきますと思います。よろしくお願いいたします。

本日は、先ほど申し上げましたように、三森座長のほか、石川さと子専門委員、石川整専門委員、小川専門委員、舞田専門委員の 5 名が欠席ということでございます。お集まりの 10 名の委員で議事進行を進めていきたいと思っております。よろしくお願いいたします。

それでは、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、お手元に第 139 回動物用医薬品専門調査会議事次第が配布されていると思っております。ごらんいただきたいと思っております。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、本日の議事等の確認の前に、事務局で人事異動がありましたので御紹介をさせていただきます。まず、4月6日付けで評価情報分析官として高山分析官が着任しております。

○高山評価情報分析官 高山でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 それから、3月まで先生方に非常にお世話になりました安河内評価専門官の後任で、福岡市から着任しております本河評価専門官でございます。

○本河評価専門官 本河です。よろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 よろしくよろしくお願いいたします。

それでは、本日の議事でございますが、動物用医薬品ジミナゼンに係る食品健康影響評価、それからその他ということになります。

資料の確認をよろしくお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから資料が 1 から 3 までございます。資料 1 が意見聴取要請、昨日現在のものです。それから資料 2 が（案）動物用医薬品評価書ジミナゼン、資料 3 が平成 24 年度食品安全委員会運営計画というものです。それから、参考資料はジミナゼンの厚い束のものが 1 部と、参考資料 2 と 3 は暫定基準が設定された農薬等の食品健康評価の実施手順に基づく厚生労働省からの報告という少し薄めのものがございます。

資料の確認については以上でございます。不足の資料等ございますでしょうか。

○山手座長代理 ないようでしたら、それでは議題に入らせていただきます。それではまず、事務局から運営計画についての説明があるとお聞きしています。説明のほどよろしくお願いいたします。

○坂本評価課長 それでは、本年度最初の専門調査会となりますので、お手元の資料 3 に基づきまして今年度の食品安全委員会の運営計画について御説明させていただきます。ポイントのみの御説明とさせていただきますが、まず 1 ページに、第 1 として、平成 24 年度における委員会の運営の重点事項がございまして、(2)の重点事項の①にございますように、食品健康影響評価を効率的に実施するため、専門調査会の連携の強化等が重点事項となっているところでございます。

次の 2 ページをお願いいたします。第 2 として委員会の運営全般ですが、こちらの(3)では食品健康影響評価に関する専門調査会の開催という項目がございます。必要に応じて、以下に掲げる方策を活用し、専門調査会における食品健康影響評価を効率的に実施するというところで、①として、特定の評価事案については、委員会や専門調査会の下に部会やワーキンググループを設置するということ、②といたしまして、既存の専門調査会での審議が困難な課題や複数の専門調査会に審議内容がまたがる課題について、専門調査会に他の専門調査会の専門委員を招いて調査審議することや、関係する専門調査会を合同で開催するということがございます。

そして(4)では、専門調査会の連携の確保といたしまして、案件に応じ、委員及び専門委員の間で連絡・調整等を行うための会議を開催するということがございます。

3ページでございますが、第3といたしまして食品健康影響評価の実施という項目がございます。1では、リスク管理機関から要請された案件の着実な実施といたしまして、(1)として、23年度末までに評価要請された案件についてでございますが、要請の内容等にかんがみ、評価基準の策定の必要がある場合、評価に必要な追加情報を求めた場合その他特段の事由がある場合を除き、早期に食品健康影響評価を終了できるよう、計画的な調査審議を行うということでございます。

(2)は企業からの申請品目につきましては、ここの2行目からありますように、要請事項の説明を受けた日から1年以内に結果を通知できるよう、計画的な調査審議を行うということでございます。

2といたしましては評価ガイドライン等の策定がございまして、具体的な例といたしまして農薬の関係の記載がございます。

3ページの3として自ら評価の関係がございまして、次のページにはその課題等がございます。

5ページ以降には第4といたしまして施策の実施状況の監視、第5として調査・研究事業の推進、さらにおめぐりいただきまして、7ページにはリスクコミュニケーションの促進、さらにめぐっていただきました9ページでは緊急の事態への対処、情報の収集、整理及び活用、国際協調の推進といった事項がございます。

この運営計画につきましてはごらんいただきまして、何か御不明な点がございましたら、後ほどでも結構ですので事務局にお問い合わせいただければと思いますが、効率的に御審議いただけますよう事務局も努力いたしますので、本年度もどうぞよろしくお願いいたします。

○山手座長代理 はい、どうもありがとうございました。

ただいまの今年度の食品安全委員会の運営計画について御説明いただきましたが、御質問等ありましたら、よろしいでしょうか。

それでは、ないようでしたら、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、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よろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 はい、それでは本日の議事に関する専門委員の調査審等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事について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ております。確認をさせていただいたところ、平成15年10月2日食品安全委員会決定の2の(1)に規定する、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

それから、なお、この確認につきましては今年度から取り組みをさせていただいております。この取扱い等についてはまた今後改めて御相談をさせて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。

以上です。

○山手座長代理 それでは、御提出いただきました確認書について相違等はございませんでしょうか。

ないようですので、それでは議題の 1 に入らせていただきます。本日審議いたします動物用医薬品ジミナゼンに係る食品健康影響評価です。それでは、事務局から御説明よろしくお願ひいたします。○関谷課長補佐 それでは、御説明をいたします。資料 2 の評価書案をごらんいただければと思います。

まず、3 ページに審議の経緯がございますが、このジミナゼンに関しましてはいわゆるポジティブリスト制度導入に伴いまして暫定の残留基準値が設定されたもので、動物用医薬品の用途があるというものでございます。ということで、今回の評価書案は、これは JECFA で評価が行われておりますので、その JECFA の評価書をもとに主な知見を整理してございます。

5 ページに移ります。用途としては抗原虫剤ということでございます。通常動物用医薬品として使われているのはジミナゼンのジアセチュレートという形でございまして、化学名、分子式、分子量、構造式は記載のとおりでございます。

使用目的及び使用状況としましては、熱帯諸国で動物のトリパノソーマ症及びバベシア症の治療に使われてきたものということで、作用機序が書かれておりますが、一部舞田先生の御指摘に基づいて修正をしておりますが、原虫の嫌氣的解糖の阻害であり、その他に DNA に結合して運動核質 (kinetoplast) の複製を阻害する機序も考えられているということでございます。

日本でもこのジミナゼンは牛を対象とした承認がございまして、バベシア症には 2~3 mg/kg 体重/日、それからタイレリア症には 7~10 mg/kg 体重/日の用量で使用される筋肉内注射剤が承認されております。

先ほど申し上げましたように、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定の暫定基準値が設定をされております。基準値はジミナゼンとして設定されておりますが、各種試験はジミナゼンジアセチュレートを用いて実施をされているものでございます。

続きまして、6 ページから安全性に係る知見の概要です。本評価書は JECFA レポート等をもとに、毒性に関する主な知見を整理しております。

まず、薬物動態試験でございますが、ラットの経口及び皮下投与ということで、経口投与後の吸収は緩やかだったということで、投与 28~31.5 時間後でも検出をされているような状況です。それから、皮下投与ではここに記載のような血中濃度の推移がみられておりました、投与 28~48 時間後では検出されていないということですが、この皮下投与の記載に関しましては用量が不明ということで、頭金先生から削除してもよいのではないかとということで御指摘をいただいておりますので、後ほど御議論いただければと思います。

それから、ラットの二つ目の経口投与試験、これは牛の肝臓を使ったもので、ジミナゼンのジアセチュレートを 7 日間連続投与した子牛の肝臓をラットに経口投与しているという試験です。ここの試験ではラットにおける投与量の換算が出ておりました、0.28~0.32 mg/kg 体重ということですが、投与量の大部分が尿及び糞中に排泄をされるということ、それから投与量の 25~35 %が吸収されると推測されるというようなことが示されております。

それから、24 行目からはウサギの筋肉内投与試験でございます。筋肉内投与においては血中で二相性の薬物動態が見られ、最高濃度が投与 15 分後で見られるということで、この元の文が、「最高

濃度は投与 15 分後及び 3 時間後」となっていたので、少し事務局で「最高濃度は 15 分で認められ、3 時間後では」というような修正をさせていただいております。

34 行目からイヌの、これも筋肉内投与の試験ですが、*Brucella* 属の菌に対する抗菌活性が一部あるということで、その抗菌活性をもとに筋肉内投与後の血清中濃度を測っております。投与 7 時間後まで検出されたが、投与 16 時間後には 1 µg/mL 未満になったということでございます。7 ページにその結果が出ております。

7 ページの 4 行目からサルを経口及び筋肉内投与試験です。筋肉内投与では投与 25 分後に、経口投与では投与 6 時間後に血漿中濃度が最高に達したということでございます。経口投与では一相性、筋肉内投与では二相性の薬物動態を示したということです。頭金先生より修文をいただいております。

それから、13 行目では牛の筋肉内投与試験が行われておりますが、こちらではやはり血漿クリアランスは二相性というようなこと、消失半減期はその二相性で 2 及び 188 時間ということでかなり長いものになっております。47 %が尿中に、7.1 %が糞中に排泄されたということが示されています。

また、尿中の二つの代謝物が示されておまして、p-aminobenzamidine が 22 %、p-aminobenzamide が 4 %、残りは親化合物で 74 %だったということでございます。

それから、25 行目からは別の牛の試験で、筋肉内投与で最高血中濃度が 30 分後に見られたというようなことが書かれております。また、29 行目にはヘモグロビンなどの血液タンパク質と不可逆的に結合すると考えられたというような知見がございます。

8 ページに移らさせていただきますが、山羊と羊の試験がこれも筋肉内投与で行われておりますが、血漿中の濃度は投与 1 時間以内で最高に達するというようなこと、あるいはその後は 3 指数的に減衰するというようなこと。血漿中の半減期は山羊が 14~30 時間、羊が 10~13 時間で牛よりは短いというようなことが示されております。また、羊では血漿タンパク結合率が高いということで、65~85 %、また濃度依存的であったということが示されております。

ここの「全身利用率」というところが「systemic availability」という言葉の翻訳なのですが、ここにつきまして事前に御相談をさせていただいて、頭金先生、山崎先生から「全身利用率でよいと思います」というコメントをいただいております。

それから、残留試験に入りますが、牛の残留試験、これは放射標識のものを筋肉内投与していますが、結果が表 2 にありますが、肝臓、腎臓、次に心筋で高い濃度ということで、投与 20 日後でもかなり検出をされているという状況です。

それから、22 行目からのもう一つの牛の試験、結果は次のページの 9 ページになります。35 日まで見ておりますが、やはり肝臓、腎臓が高く、それからこの試験では投与部位の筋肉を調べておまして、そこで高いということでございます。

さらに、8 行目からは 60 日間の休薬後の残留を見た試験で、表 4 に記載がございますが、やはり若干ですが濃度は低いですが、検出されている臓器がございます。

22 行目からは乳牛の残留試験ですが、こちらに関しましては頭金先生から「投与経路について確認をしてください」というコメントをいただいたのですが、JECFA で引用しているものが未公表ということで、投与経路不明ということで書かさせていただいております。恐らく筋肉内投与だとは思

われますが、明確ではございません。

乳汁中では最高濃度が 6 時間後に見られたというようなこと、それから 48 時間後では検出限界になったというような結果が得られております。

それから、10 ページに移りますが、やはり泌乳牛に単回筋肉内投与した試験がございますが、こちらではいずれの時点においても検出限界未満であったということが示されております。

また、8 行目から山羊の乳汁の試験ですが、こちらでは投与 4 時間後に最高濃度が検出されております。

残留試験までに関しましては以上でございます。

○山手座長代理 どうもありがとうございました。

ただいまジミナゼンにつきまして残留試験までの御説明をいただきましたが、幾つか修文という点と、もう一点は頭金先生から削除していいのではないかとという 6 ページの 11~13 行がありました。

それで、まず修文あるいは追加コメントを議論させていただきたいのですが、修文に関しまして御意見、コメント等ありましたら、頭金先生、山崎先生から何か追加の御意見等ありましたらよろしくお願いします。

○山崎専門委員 追加は特にありません。議論のところも話を進めさせていただくと、英文は皮下投与のところですが、一つの文章でつながっていますので同じ量を投与したと読めると思いますが、中身を考えると皮下は別にあってもなくても構わないのではないかとという意見に同意できると思います。

○山手座長代理 どうもありがとうございました。

頭金先生から、6 ページの 11 行~13 行のこの皮下投与の試験に関しては削除してもいいのではないかと。山崎先生からもそれに同意するという御意見なのですが、頭金先生いかがでしょうか。

○頭金専門委員 薬物動態試験は投与経路と投与量が非常に重要になります。6 ページの皮下投与の投与量が不明だということでしたので、それであれば皮下投与でもあることから必要ないのかと考えました。原文には 100 mg/kg 体重と記載されているのですか。

○山崎専門委員 一文でつながっていますので、日本語では段落分かれています、全部一文ですので、経口投与と皮下投与が対比されているという表現になっています。

○頭金専門委員 それであれば、100 mg/kg 体重という投与量を記載していただいで残しておいていただいても良いと思います。

○山手座長代理 いかがでしょうか、山崎先生。投与量がわかれば。

○山崎専門委員 余り大きな問題ではないと思います。

○山手座長代理 わかりました。では、事務局で、もう一度投与経路の英文を確認していただいで、100 mg/kg 体重でしたらそれを記載していただいで形で残していただきたいと思うのですが、いいでしょうか。

○関谷課長補佐 はい、原文を読みますと、確かに段落が一緒なのですが、一つの原著が同じものを引っ張ってしまして、最初の経口投与のみに 100 mg/kg 体重と書いてあるのですが、文脈上 100 mg/kg 体重と読めるのであればそのような形で 100 mg/kg 体重と考えさせていただいてもいいのかなと思うのですが。お手元の参考資料の分厚めの束になりますが、その 6 ページの上に、2.1

Biochemical aspects の 4 行目に 100 mg/kg 体重の用量投与後ということが書いてあって。6 行目、「whereas after subcutaneous dosing」ということで、こちらの「subcutaneous dosing」には 100 mg/kg 体重とは書いてないのですが、全体として一つの文章ということで 100 mg/kg 体重と考えてよろしいかどうかということなのですが。

○山手座長代理 この英文を見ると、100 mg/kg の投与も皮下で行われているというように読めると思います。いかがでしょうか、山崎先生。

○山崎専門委員 私も 100 mg/kg だというように判断してよろしいかと思います。残していただければと思います。

○山手座長代理 わかりました。それでは、投与量を記載していただく形で残していただききたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、残留試験まで、そのほか御意見、コメントありましたらお願いしたいのです。

いいでしょうか。

それでは、ないようですので、続きまして遺伝毒性試験の御説明をよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 では、続いて 10 ページの 15 行目から遺伝毒性試験でございます。遺伝毒性の試験の結果が表 5 と 6 に記載をされておまして、こちらまず *in vitro* の試験では復帰突然変異試験、それから前進突然変異試験が陰性ということになっております。ただ、この復帰突然変異試験に関しては用量が 500 µg/mL までということで、能美先生から御指摘がございまして、通常 5,000 µg/mL まで行えるはずだということで、そのあたりが確認をする必要があるのではないかというコメントをいただいております。結果としては一応陰性ということでございます。

それから、*in vivo* の試験ではマウスの骨髄を試験対象とした小核試験で、これも陰性ということになってございます。

JECFA でもこの試験をもとに ADI を設定しているというところでございます。参考資料の 9 ページをごらんいただければと思います。9 ページの一番下に 2 の 2.2.5 がありますが、「Special studies on genotoxicity」ということで記載がございまして。このジミナゼンに関しましては先ほど最初のところで御説明した評価書の 5 ページの使用状況にその作用機序が書いてありますが、DNA に結合して運動核質 (kinetoplast) の複製を阻害するというような機序も考えられているというようなことがあります。参考資料の 9 ページのこの部分にそのような関連の記載がございまして、通常の遺伝毒性試験の内容ではないのですが、その kinetoplast について、あるいは DNA の intercalating はないというようなこと等が書かれております。ここの取扱いについても御意見をいただければと思うのですが。特に JECFA に関しましては 2 回評価を実施しておりまして、最初の評価では遺伝毒性試験とか発生毒性試験が不足しているから ADI を設定できないということだったのですが、その後、遺伝毒性試験が提出をされて ADI を設定したという経緯がございまして。この最初の評価のときにこのような記載がございまして、そこの取扱いも含めて御審議をいただければと考えております。

遺伝毒性に関しては以上でございます。

○山手座長代理 それでは、遺伝毒性に関しまして、能美先生から幾つか重要なポイントの指摘があ

るようですので、御説明よろしくお願ひいたします。

○能美専門委員 今事務局からお話がありましたように、この物質につきましては構造が最初に出ていたかと思うのですが、評価書の5ページに構造式が出ておりますが、あと先ほど動態、7ページの牛での薬物動態試験というところで p-aminobenzamidine と p-aminobenzamide が出てくるということで、この N と N の間のジアゾが切れるのではないかと思うのですが。そうして出てきたものは芳香族アミンの形になるので、いわゆる S9 があつた状態ですと通常変異原性が出てくる可能性の高い物質ではないかなと思ひます。ですので、構造的には変異原性が疑われるものではないかなと思うのですが。

あと、その作用機序としてこのトリパノソーマでしたか、kinetoplast ですか、余り聞いたことはないですが、その DNA に対して複製を止めるのだというような記載がありまして。ですので、その DNA と反応してそういう複製を止めるのであれば、ほかの DNA には kinetoplast というものは余り聞いたことはないですが、そういう DNA の中の DNA であってもバクテリアの DNA であっても哺乳類の DNA であっても基本的に反応してくる可能性は高いので、その点はどうかはやはり関心のあつるところです。

今回サルモネラの試験と哺乳類の CHL V79 細胞ですか、その *in vitro* 試験の結果、それから、*in vivo* の小核試験の結果、いずれも陰性というようになつてはいるのですが、先ほど事務局から報告がありましたように、復帰突然変異試験については 5,000 µg/mL、通常の 5 mg/mL の 10 分の 1 の用量で止めてはいるので、何かバクテリアに対してそういう致死作用があるのかというようにも思ひますが、その詳細がよくわからないということですね。

あと、*in vivo* の小核試験ですと、芳香族アミンは一般的には肝臓で代謝されるものですから、小核試験は骨髄で見えていますので、骨髄まで活性代謝物が出てこないということがよくあるのですね。ですので、もし肝臓で芳香族アミンが代謝されて活性の代謝物が DNA と反応するようなものが出たとしても、骨髄には至らなくて陰性になるという可能性がありまますので、そこら辺についてはもう少し考える必要があるのではないかということですね。

ですから、総括しますと、構造としては変異原性を疑うような構造を持っていて、あと一部トリパノソーマに対しても DNA 転移して反応するというような報告があると。ただし、通常の遺伝毒性試験では陰性の結果だということ。できればこちらの JECFA で参考にされた資料をもしできればこちらにも送つていただいて、どのような試験が実際に行われたのかはやはり見ておく必要があるのではないかと思うところ。す。

以上です。

○山手座長代理 どうもありがとうございました。

能美先生からこの評価書に提示されている試験のみでは遺伝毒性云々ということは議論できないのではないかと。特に代謝物としての芳香族アミンをつくる可能性とか、あるいは作用機序として DNA にくつつくということを考えて少し慎重に評価したほうがいいのではないかと御意見なのです。これ、事務局でこの資料を JECFA から取り寄せることは。

○関谷課長補佐 いずれも Mullar と書いてありますが、Muller の間違いでございます。修正させ

ていただきます。この Muller の原著に関しましては未公表のものなので、文献としては入手ができない状況です。厚生労働省を通じて入手が可能か、関係所社でということになるかと思いますが、もしかしたら入手はできないかもしれないです。

○山手座長代理 能美先生、どうしましょうか。

○能美専門委員 聞いていただいて、その結果に基づいてということではないでしょうか。

○山手座長代理 とりあえずは厚生労働省に聞いていただいて、その状況によってということ。

○能美専門委員 それから、代謝の御専門の先生からこのようなものが出てくる可能性についても議論いただければと思います。

○山手座長代理 ありがとうございます。代謝の御専門の先生方、いかがでしょうか。この薬物は芳香族アミンを形成するような可能性とか、御意見があればよろしくお願いします。

○山崎専門委員 アゾ基還元後 N-水酸化、アセチル化という御指摘の可能性はあるかと思いますが、程度は何ともわからないところがあります。可能性はあるかと思えます。

○山手座長代理 頭金先生、いかがでしょうか。

○頭金専門委員 構造式を見たかぎりにおいて、私も可能性はやはり、あるのではないのかなと思えます。完全に可能性を否定するのは難しいと思えます。

以上です。

○山手座長代理 ありがとうございます。

代謝試験の御専門の先生方からも発がん性を疑う可能性のある芳香族アミンをつくる可能性があるということも御指摘いただいています。そういう意味では JECFA の評価をもう一度確認していただいて、能美先生と御議論していただくことになると思えます。本日の審議としましては、とりあえず遺伝毒性については確定的なことは言えないということという形で次に進めさせていただいてもよろしいでしょうか。

それでは、遺伝毒性試験についてはそういうことで。

続いて、急性毒性試験から御説明をよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 11 ページの上から急性毒性試験になります。ここは少し事務局で修正をさせていただきます、表でこの耐容量と書いてあった腹腔内投与試験なのですが、LD₅₀ ではないので少し紛らわしいということで、LD₅₀ の表からは外させていただいて、7、8 行目に文章として 75 mg/kg 体重までは耐容性を示したということを記載しております。

経口投与に関しましては LD₅₀ は得られておりませんが、9 行目からで、これは小核試験の予備試験においてということですが、経口で 1,500 mg/kg 体重投与したところ、雌 1 匹が死亡し、毒性所見は自発運動の増加その他ここに記載されているようなものが見られております。

それから、14 行目からのイヌの急性毒性試験ですが、こちらではイヌにおいてこの脳障害というところですが、原文では「brain damage」ということで、最初事務局で「脳損傷」と訳しておりましたが、小川先生、山手先生から御指摘いただきまして、「脳障害」というように修文をさせていただいております。

17 行目からも記載ありますが、無意識の継続運動を伴う痙攣性の麻痺あるいは後弓反張、眼振な

どが見られ、また投与部位では筋肉内の出血、それから「び慢性」が間違えておりました、「び慢性」に修正をさせていただければと思いますが、び慢性筋肉内水腫が観察されたということでございます。

推奨治療用量が 3.5~8 mg/kg 体重であるところ、30~35 mg/kg 体重を投与された場合に、嘔吐及び死亡を伴った同様の所見が報告されているようなことが書かれております。

また、24 行目からの試験でも、単回筋肉内投与ですが、脳幹の広範な出血性の軟化が見られております。ここは山手先生に修文をいただいております。

それから、30 行目からのイヌの肝毒性の部分については、投与経路が不明ということで、専門委員の先生方の御意見としては、評価に値しないのではないのでしょうかということで、小川先生からは削除でよろしいのではないのでしょうかということで。これも入手が不可能な原著ということになるかと思っております。12 ページの上に、これが小川先生からの御指摘ということになります。

それから、4 行目から水牛とラクダとロバの急性毒性試験ということで行われております。まず、水牛では、静止時振戦あるいは不穏というようなことでございますが。デキストロースの静脈内投与後、被験動物は回復したということで。山手先生からこちらの治療法の意義について御指摘をいただきましたが、これも JECFA の記載上はこの範囲ということで、恐らく栄養剤的な補液と思われるということで、山手先生には御了解をいただいております。

それから、水牛の 6 倍量の試験では、こちらでは急性影響は起こらなかったというようなことも示されています。

また、13 行目からロバの試験ですが、やはり脳障害が起こったり、あるいは 31 頭が、これは *Trypanosoma brucei* に感染しているのですが、それらの中で 31 頭中 6 例が死亡した、あるいは 29 例が中枢神経影響に発展したというようなことでございます。また、剖検に関しましては死亡動物の剖検ということで、山手先生から御指摘を受けて修正をしております。こちらの剖検では小脳に肉眼的な、あるいは顕微鏡学的な出血が見られております。

また、23 行目からのヒトコブラクダの試験でも、まず 3.5 mg/kg 体重ではこちらのラクダでは耐容性が示されておりますが、より高用量になりますと、25 行目からの試験ですが、こういった知覚過敏、流涎、間欠性の痙攣等の毒性所見が見られております。また、剖検においては肺でうっ血あるいは水腫、肝臓でも脂肪変性に加えうっ血、出血等が見られております。こちらは、山手先生から修正をいただいております。

亜急性毒性試験に移りますが、ラットの混餌及び経口投与ということで、5 週間混餌投与をして、その後混餌濃度を 50 %増加して、3 ヶ月後に一部をと殺して、残りの動物は最長で 9 ヶ月間の混餌投与を行っております。また別のラットでは強制経口投与の群も設定をしております。

これらに関しては、ラットでは毒性が見られていないということでございまして、13 ページに書かれておりますが、NOAEL は最高用量で kg 体重当たりで換算すると、300~500 mg/kg 体重/日ということで結論がされております。

それから、7 行目から参考データのイヌの筋肉内投与試験ですが、この試験に関しましては題名が「10 日間」となっておりますが、2 日間連続投与あるいは毒性が見られるまで投与したということでしたので、これも原著を確認した上でこの題名の「10 日間」を削除させていただきたいと考えて

おります。

この試験ではイヌは 6 カ月～7 歳まで、あるいは種類もジャーマンシェパードから雑種までいろいろな犬種を用いたものということですが、まず、11 行目の 2 日間の連続投与では毒性所見は見られておりません。13 行目から毒性が見られるまで投与した試験では、投与 6～9 日目に雌雄各 2 例が中枢神経毒性を示したということと殺がされております。

それから、17 行目からでは、毒性が見られるまで投与した高用量の試験ですが、3～5 日目に全例が死亡したということが示されています。

20 行目からは、これらの試験において影響を受けた動物にということで、小脳、中脳、延髄、視床などの出血及び軟化巣が見られた。あるいはグリア細胞の変性が認められたということが見られております。それらは一般に両側性であったということとでございます。こちらに関しましては小川先生に修文いただいて、山手先生から原著を入手した上での修正に関して御相談をさせていただいております。

続いて 27 行目から、イヌのこちらは経口投与の 9 ヶ月間の亜急性毒性試験でございます。こちらはイヌでカプセル経口投与ということで、20 mg/kg 体重/日と 60 mg/kg 体重/日の用量で行われております。こちらに関しましては 60 mg/kg 体重/日では脳幹及び小脳に軟化病巣が見られております。また、精巣の萎縮及び前立腺の機能不全が見られたということで、本試験における NOAEL は 20 mg/kg 体重/日と。これが JECFA あるいはこの評価書の案でも ADI の根拠としている試験でございます。

こちらに関しましては、この 13 ページの 38 行目から専門委員の先生方のコメントを書かさせていただいておりますが、脳幹及び小脳に軟化病巣というところがありますが、「器質障害を示唆する変化であり、9 ヶ月以上の長期反復投与でどのような毒性をとるかについて追加データがないため、ADI 設定のための安全係数はより高くとるべきだと思います。」というのが、三森先生からの事前のコメントでございます。それから、小川先生からのコメントとしまして二つありますが、「脳幹や中脳の出血性軟化はイヌの急性毒性でも観察されており、この剤による特徴的な所見のようですが、血液検査は異常が認められておらず、出血軟化の傾向の機序は不明です。」ということ。それから、前立腺の機能不全、これは「dysfunction」という原文なのですが、これに関しても意味が不明瞭ですということで、ただし代案がないですということで、こちらに関しましては山手先生からも同様の、この意義が不明ということで同様のコメントをいただいております。

それから、10 行目から、牛の筋肉内投与試験、これも参考データですが、15 日間筋肉内投与しております。こちらの試験に関しましては最初 11 行目からと 19 行目からに二つ書いておまして、これが原著を確認したところ、JECFA の引用しているものと、それから、申請書概要に書かれているものと同じ試験ということがわかりましたので、この網掛けをしている 19 行目からは削除をさせていただいて、11 行目からの部分に合体する形で記載を修正させていただいております。19 行目からの試験の記載に「不精」という言葉がありまして、これが日本語の申請書の概要のそのものの言葉が書いてあったのですが、一応そこについては削除ということになるかと思っております。

それから、慢性毒性、発がん性試験は実施されていないということで 28 行目から書かれておりま

す。

生殖発生毒性試験の前まで、以上でございます。

○山手座長代理 ありがとうございます。

この剤は毒性病理学的には主に中枢神経系に非常に器質的な変化を与えることが特徴だと思います。そこら辺を含めて事前に毒性病理を御専門とされています三森先生、小川先生から御意見がきて、それらが反映した形の評価書を今提示していただいています。

それでは、一応順番に一つ一つ審議していきたいと思います。まず、11 ページの急性毒性試験のマウス、続きましてイヌ、続きまして 12 ページの水牛、ラクダ、ロバというところですが、これに関しまして御意見あるいはコメント等ありましたらお願いしたいと思います。

松尾先生、何かございますでしょうか。

○松尾専門委員 特にありません。

○山手座長代理 このあたりの修文として、先ほどお話ししましたお二方の御意見を反映して文言が修正されていますので。特にイヌの試験の 11 ページ 2 の試験の 30 行～31 行、これは極めてあやふやな試験なので私どもも削除したらということをお願いしています。特に御意見なければ削除という形で進めさせていただきます。

それでは、続きまして、12 ページ下のあたりの亜急性毒性試験ということで、まずラットの混餌及び経口投与試験ですが、これに関していかがでしょうか。

ないようでしたら、続きまして、13 ページの (2)、これは「10 日間」は削除して、「亜急性毒性試験 (イヌ、筋肉内投与)」というタイトルになるということです。これに関しましても事前に毒性病理の御専門の先生と私も含めて議論させていただいて、原文に当たっていただいでわかりやすくこのように修文をしていただいたということです。この試験にもありますように、中枢神経系に出血、それによる軟化巣が出るが非常に劇的というか器質的な変化があるということです。

続きまして、(3) の 9 ヶ月間のイヌの亜急性毒性試験です。これが ADI 設定の根拠になりますが、この中で 34 行目にあります脳幹、小脳の軟化巣、これはこれまでの試験と一致するような所見ですが、35 行目にあります前立腺の機能不全、これに関しまして事前にメール等で議論したのですが、なかなか病理発生機序がわからないし、どういう病態を反映した所見なのかわからないというのがほかの先生方の御意見、私自身もそういうように感じています。

これに関しまして、どなたか代謝あるいは生殖試験の関係の先生方、何か、もしかしたらこういう機序があるのではないかと、何かあれば御意見いただきたいのですが。寺本先生、何かございますでしょうか。

○寺本専門委員 思い浮かびません。

○山手座長代理 渡邊先生、どうでしょうかね。

○渡邊専門委員 私も、生殖との関係につきましてはよく存じ上げておりません。

○山手座長代理 あと薬物代謝からこの前立腺に特異的に薬物が集まるということもないので、少し考えづらいとは思いますが。これに関しましては、評価書評価ですので、ここの専門調査会では議論したという形でとどめておいて、所見をこのまま残しておくという形にしたいと思うのですが、こ

れに関しましてどなたか専門委員の先生方から御意見があればお願いしたいのです。

天間先生、松尾先生、いかがでしょうかね、毒性の立場から。

○松尾専門委員 今質問されていることとは別問題なのですが、これと同じ 13 ページなのですが、18 行目で 10 日間、7 日間ですか、何日か投与してくると、イヌで 10.5 mg/kg 体重/日で死亡例が出ていますよね。それに対して 37 行目では、NOAEL として 20 mg/kg 体重/日が出てくるのが少し奇異な感じがするのですよね。

○関谷課長補佐 これは、上の（２）が筋肉内投与で、下の（３）が経口投与なので、恐らくその差が出ているのではないかと思います。食品健康影響評価ですので、基本的には経口投与を ADI 設定の参考にするということにはなるかとは思いますが。

○山手座長代理 松尾先生、よろしいでしょうか。

確かに用量を見るとこちらが低いので。ということで御意見だと思うのですが。

○松尾専門委員 どの程度、筋肉内投与する場合と経口投与する場合で異なるのか、経口投与して、かなり長い間かかって。吸収、アベイラビリティもかなり低いようですね。だから、この辺の差が出てきたと言われたらそうなのかなと思うほかないのですが。

○山手座長代理 御指摘の点は非常に重要だと思いますので、この専門調査会ではどうしても評価書評価になってしまうので、ここで議論したということで、それで御了解願いたいと思うのです。

特に前立腺に関しては、わかりませんか。

天間先生、何か全体通じて何かあればお願いします。

○天間専門委員 話は戻るのですが、13 ページの 4 行目ですか、ここで NOAEL が 300~500 mg/kg 体重/日とあるのですよね。ところが、投与量が何 ppm に当たるのかということはわかりませんか。それが必要なかと思ったりもしたのですが。

○関谷課長補佐 こちらに関しては、JECFA の記載ではまず 12 ページに投与量が書いてございます。ppm で混餌濃度が書いてあるのですが、これで行って特に毒性所見が見られていないということで、原文としては最終的なところですのですべての ppm 混餌濃度と kg 体重当たりの投与量とを突き合わせてなくて、NOAEL の部分のみ kg 体重当たりに換算したこの 300~500 mg/kg 体重/日というのが書かれておりますので、どこに、具体的にどの混餌濃度に当たるのかは、最高用量ではあると思うのですが、具体的にはわからないのが JECFA の資料からの結果でございます。

○山手座長代理 よろしいでしょうか。

それでは、亜急性毒性試験に関しまして、このイヌの 9 ヶ月亜急性毒性試験に関しましては提示されました評価書案ということで進めさせていただきます。

続きまして、14 ページの（４）の 15 日間亜急性毒性試験です。これに関しましても原著を当たっていただきましてよりわかりやすい表現にさせていただいたということです。これに関しまして御意見等ありましたら、コメント等ありましたらお願いいたします。基本的には肝炎に対する毒性所見あるいは中枢神経系、ここに病変があらわれるということかと思えます。

よろしいでしょうか。

そして、14 ページ、28 行にありますように、慢性毒性、発がん試験は実施されていないというこ

とです。

ないようでしたら、続きまして、生殖発生毒性試験の御説明をよろしくお願ひいたします。

○関谷課長補佐 14 ページの 31 行目からお願ひいたします。まず、生殖発生毒性試験につきましては寺本先生と渡邊先生に全体的に修文をいただいております。

32 行目で、二世世代繁殖毒性試験及び非げっ歯類を用いた発生毒性試験は実施されていないということで、寺本先生、渡邊先生から追加していただいたのですが、事務局で 16 ページの 19 行目にも実は非げっ歯類を用いた発生毒性試験がないというようなことを書かせていただいております。事務局が先に書いてしまったのでということもあるのですが、これまで余り非げっ歯類がない場合に特に記載をしていたということがないと思いますので、事務局で書きすぎたかなという形でございまして、二世世代繁殖毒性試験のみ残しまして、二世世代繁殖試験は実施されていないというような形とさせていただきますし、もし非げっ歯類ということが必要ということであればそのままということで、御意見をいただければと思います。

それから、ラットの発生毒性試験ということで、生殖発生毒性試験とさせていただきますが、試験名としては発生毒性試験という修文をいただいております。こちらは妊娠 7～16 日に投与を行っております。強制経口投与で行っておりまして、母動物では全投与群に散発的に流涎が見られたが、これは局所刺激によるというような考察がされています。

次のページにかけまして、400 mg/kg 体重/日では一般状態等に影響はなかったということで、800 mg/kg 体重/日の投与群では摂餌量の低下、脾臓重量の増加、5 例の死亡が見られたということで、母体毒性が明らかということで見られております。胎児に関しましても、200 mg/kg 体重/日と 400 mg/kg 体重/日では影響はなかったということですが、800 mg/kg 体重/日では胎児に発育遅延が認められ、体重 3 g 以下の胎児数の軽度の増加、骨化不全及び胎盤重量の低下が見られたということでございます。奇形は見られなかったということですが、本試験における NOAEL は、母動物、胎児ともに 400 mg/kg 体重/日ということで催奇形性は見られなかったと結論しております。

それから、二つ目のラットの試験ですが、こちらに関しましては JECFA では記載が不十分だということで、原著を確認していただきまして寺本先生と渡邊先生に修文をしていただいております。妊娠ラットに関しまして、妊娠 8～15 日に強制経口投与ということで、母動物では 250 mg/kg 体重/日以上で有意な体重増加抑制が認められたということでございます。500 mg/kg 体重/日あるいは 1,000 mg/kg 体重/日では死亡例が出ているということです。それから、胎児では 1,000 mg/kg 体重/日におきまして吸収胚数の有意な増加、体重の有意な低下が見られたということでございます。

外表検査等に関しましては、異常はなかったということでございます。

原著を確認していただき、NOAEL が一部変更になっておりますが、母動物に対しては NOAEL が 100 mg/kg 体重/日、胎児に対しては NOAEL が 500 mg/kg 体重/日ということで催奇形性は見られなかったということでございます。

それから、30 行目からヒトにおける知見ということで、これはアフリカのトリパノソーマ症でジミナゼンが投与された、これは 12 ヶ月～109 ヶ月前に投与されたというそういう患者さんを 99 人追跡をしたということで、後ろ向き試験ということでされたものでございます。

こちらに関しましてはやはりヒトでも筋肉内投与ということで 5 mg/kg 体重を 1 日又は 2 日おきに 3 回投与ということで、足の裏の痛み、発熱、吐き気、嘔吐、麻痺等のさまざまな副作用が出たということです。ここの修文は小川先生からいただいておりまして、原著を確認していただきまして、原著の中に、これは参考資料の 73 ページにこれの原著がつけてございますが、そこに四角い枠がございまして、summary の真ん中よりやや下に、英語で「Although～」で始まる場所があります。

「Although various side effects were seen during treatment」ということで、副作用が見られなかったということではなくて、「these sases were re-examined」となっていて、discussion でも 75 ページの左側のカラムの真ん中ぐらいに二つ目の段落で、「These various reactions do not seem to be permanent.」というようなことが書いてあります。そういったところから、副作用がなかったということではなくて、可逆的だと考えられたと、permanent ではないというようなことで、そのような修文を小川先生からいただいております。

以上です。

○山手座長代理 ありがとうございます。

まず、生殖発生毒性試験に関しましては、既に寺本専門委員、渡邊専門委員からコメント等が寄せられ、それに基づいて修文はされているということのようです。

まず一点は、14 ページの 32 行目でしょうか。ここに二重のアンダーラインの赤字で書いてありますが、これは事務局、「及び非げっ歯類の発生毒性試験は実施されていない」、この二重線の「及び非げっ歯類の発生毒性試験」は特に記載はいらんのではないかとということで、非げっ歯類の試験がなくても評価にこれまで使われているというそういうことでよろしいのでしょうか。

○関谷課長補佐 二世代繁殖毒性試験がないというのは、生殖発生毒性試験が不備なときにそのような記載をすることで例えば安全係数を加えるということはしてきていたと思うのですが、非げっ歯類を用いた発生毒性試験がないということに関して、直ちにそういう処置をとっていたかどうか、今までは余りなかったのかなと思ひまして。この場合ですと二世代繁殖毒性試験は実施されていないことの文言でよろしいのかどうかというところがございます。

○山手座長代理 といいますと、ここの 32 行は「二世代繁殖試験は実施されていない」、その文章を残すのみでよいのではないかと御意見でしょうか。

○関谷課長補佐 はい。

○山手座長代理 わかりました。

寺本専門委員、いかがでしょうか。お願いいたします。

○寺本専門委員 非げっ歯類の発生毒性試験は削除しても構わないかと思ひます。少なくともラットで催奇形性の徴候は全然見られないということがありますので、特にこれを断らなくてもよいかというように思ひます。

○山手座長代理 ありがとうございます。

渡邊専門委員、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 私もこれまでの記載に合わせていただければ良いと思ひます。「二世代繁殖試験は実施されていない」のみで結構です。

○山手座長代理 どうもありがとうございます。では、「非げっ歯類を用いた発生毒性試験」は省くということでもよろしく願いいたします。

それでは、(1)の発生毒性試験、ラットの経口投与、これに関しましてさらに御意見、コメント等ありましたら。寺本専門委員、渡邊専門委員からお願いしたいのですが、いかがでしょうか。

○寺本専門委員 特に15ページの(2)の発生毒性試験ですね。これ先ほど事務局からお話があったとおりで、JECFAの評価書ではこの原著論文のsummaryの部分のみを持ってきてまとめているという形で、母体に対してどういう影響があるかは全く内容的に触れられていなかったもので、原著を当たってこのように修文させていただいたと、そういうことです。

○山手座長代理 ありがとうございます。それによりまして、15ページの27行目の母動物に対するNOAELはわかったということになるわけですね。

渡邊先生、何かございましたらお願いします。

○渡邊専門委員 ご指摘の点につきましては、原著論文を寺本先生で探していただきまして、私も確認しました。この記載で結構です。

○山手座長代理 ありがとうございます。

そのほか、どなたか専門委員の先生方からこの発生毒性試験に関しましてコメント、御意見等ありましたらお願いいたします。

ないようでしたら、15ページの30行目、ヒトにおける知見ということになると思います。これに関しましては、きょう御欠席の小川専門委員から修文が提示されたということですが、これに関しまして、松尾先生、何かありますか。よろしいですか。

○松尾専門委員 原文に当たられてこういうように直されて、可逆的というように加えられたはそれで結構かと思います。

○山手座長代理 はい、ありがとうございます。

そのほかどなたか御意見ないでしょうか。

ないようでしたら、食品健康影響評価ということになります。遺伝毒性に関しましてこのJECFAがそれに値する考え方に基づいてADIの設定をこうしたということが書いてありますので、まずこのJECFAの評価について、事務局から御説明よろしく願いいたします。

○関谷課長補佐 16ページの1行目、Ⅲ.食品健康影響評価で、2行目からJECFAにおける評価ということでございます。JECFAでは2回評価を行っております。まず、1990年の評価では発がん性または遺伝毒性、生殖毒性、発生毒性試験を含む毒性試験が不十分ということでADIは設定できないという1回目の評価がなされております。その後、1994年には新たに修正をさせていただきましたが、薬物動態残留試験、それから胎児毒性、遺伝毒性試験が追加されたということでございます。

JECFAの評価の記載ではジミナゼンジアセチレートは、小核試験、細菌及び哺乳動物を用いた遺伝毒性試験が陰性であったこと、及び亜急性毒性試験において発がん性の可能性を示唆するような病変は認められなかったことから、発がん性に対する懸念はないと判断をされております。この修文に関しましては三森先生から修正をいただいております。

JECFA はそういうことで、イヌの先ほどの 9 ヶ月の亜急性毒性試験における NOAEL、20 mg/kg 体重/日に安全係数 200 を適用しております。この 200 の根拠としましては、study design が不備だというようなことで、詳細は書かれていないのですが、そういうことが書かれておまして、結論としては ADI として 0.1 mg/kg 体重/日ということで設定をしております。

○山手座長代理 JECFA の ADI の設定根拠を説明していただきました。評価書評価ということで JECFA の評価書に基づいて本専門調査会での食品健康影響評価ということになると思いますが、16 ページの 15 行目以降になると思いますが、先ほど能美専門委員から遺伝毒性試験に関しては遺伝毒性は陰性であるという点についてはもう少し検討すべきという御意見をいただいています。どういたしましょうか、JECFA では遺伝毒性に関しては 1 回目では疑問があつて設定できない、2 回目に関しては追加データがあつたのでそういう根拠をもとに ADI を設定したと。しかも安全係数は 200 ということにしたという記載になっています。

能美先生、本日遺伝毒性について明確な回答が得られないということになればこの食品健康影響評価は本日は進めることはできないと思うのですが、どういたしましょうか。御意見いただければ。

○能美専門委員 そうですね、やはり今の段階でこの物質は遺伝毒性は陰性だというように結論するのは時期尚早というように私は思います。JECFA の記載を見ましても、一方では DNA に対する反応性があるというように言いながら、もう一方では定型的な遺伝毒性試験をして陰性だというような書き方で、それとの整合性はどうなっているのかということがやはり読んでもよくわからないというところですね。ですから、正直申し上げると、JECFA に問うていただきたいといいますが、こういう DNA に対する反応性がありながら通常の遺伝毒性試験をやつて陰性だというように結論を出しているが、それは一体どういうように考えているのだということを問うていただきたいが正直な私の気持ちですね。

特に先ほど申し上げましたが、小核試験は芳香族アミン、例えばジエチルニトロソアミンなどは小核試験では陰性になってまいりますので、あとはいろいろヘテロサイクリックアミンのたぐいですが、そういうようなものについても陰性の結果になってきますので、そういうような結果も考えると果たして小核試験のみでよいのかは、やはり私の立場から考えますとそのままよいのではないのでしょうかというのはなかなか言い難いというところですね。

○山手座長代理 どうもありがとうございました。

今の能美先生の御意見に対しましてどなたか追加のコメントといいますが ADI 設定できないのではないか、あるいはこういう方向ならできるのではないかという御意見等ありましたら。やはり代謝の先生の立場からも確認すべきことがたくさんあるということになるかと思うのですが、いかがでしょうか。

○山崎専門委員 能美先生の御意見に一致するところであります。

○山手座長代理 ありがとうございます。

頭金先生、いかがでしょうか。

○頭金専門委員 私も遺伝毒性試験の説明を能美先生からお聞きしまして、JECFA の第 1 回目の会合で ADI を設定できなかった原因を全て解決するために必要な遺伝毒性のデータが新しい評価書に

追加されているとは言えないと思います。

以上です。

○山手座長代理 ありがとうございます。

ということですので、事務局ではどうでしょうか、JECFA の 1990 年代、あるいはその後の議論に関する資料、先ほど能美先生が言われたような、なぜ 5,000 µg/mL を検査していないのかとか、そこを含めたデータをとることは可能でしょうか。

○関谷課長補佐 未公表のデータなので、恐らく企業が持っていると思われしますので、そこはたどれるかどうかというところもありますので、厚生労働省を通じて依頼はさせていただきたいと思いますが、なかなか難しい可能性もあるかなという状況かと思いますが。

○山手座長代理 そうは言いますが、能美先生の懸念を払拭することができないので、可能な限り見ていただいて、やはり遺伝毒性の可能性も判断できないと、あるということも否定できないという御意見だと思いますので、本日は 16 ページの食品健康影響評価についてはペンディングというか次回にしたいと思いますが、いかがでしょうか。御異論なければそのように進めさせていただきます。

お願いいたします。

○能美専門委員 それで。

○山手座長代理 よろしいでしょうか。はい。

それでは、本日のこのジミナゼンですが、基本的には 16 ページの上 13 行目まで審議したと。ただし、遺伝毒性に関しては確認すべき資料をもつてもう一度見直すと。それに基づいて食品健康影響評価、これを再度この委員会で審議するというところで閉めさせていただきたいと思います。

それでは、引き続き、議事の (2) その他ということになるのでしょうか。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。そうしましたら、議事 (2) のその他に入らせていただきます。

参考資料 2 と 3 を御説明させていただきたいと思います。これはいつもさせていただいております暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づいて、厚生労働省が暫定残留基準の見直しをするときに報告をしてくるというものでございます。

まず、参考資料 2 をごらんいただければと思います。カルプロフェンになります。1 枚めくっていただきまして、3 ページにカルプロフェンの説明がございしますが、消炎剤ということで、国内では畜産動物には使われていないということですが、海外で牛とか馬に使われているというものでございます。

もう 1 枚めくっていただきまして、4 ページの下に当調査会で御審議いただいて食品安全委員会から厚生労働省に回答している ADI が出ておりますが、0.01 mg/kg 体重/日ということで評価結果を答申しております。この評価結果に基づきまして暫定基準の見直しをするということで、6 ページに基準値の現行とそれから、基準値案ということで出されております。

こちらに関しましては、また 5 ページに戻っていただきますと、ここの (3) に推定の摂取量を出しております。これは TMDI 法という理論最大 1 日摂取量、基準値ぎりぎりまで残留していると仮定して試算を行っておりますが、ここの表にありますように、対 ADI 比に関しましてはこのような

パーセントの範囲におさまっているという、そういう報告内容でございます。

続きまして、参考資料 3 に移ります。こちらは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なのですが、こちらに関しましては 1 枚めくっていただいた 2 ページに 24 成分、これは農薬の用途のもの、それから動物用医薬品の用途のもの混じっておりますが、この 24 成分に関しまして厚生労働省から、5 ページに移りますが、5 ページで経緯と書かれておまして、ここの 2 段落目の今般というところがありますが、今般、制度開始から 6 年近く経過して、改めて暫定基準を確認したところ、24 品目において国内の食用の登録、承認、指定がない、または失効したもの、暫定基準を設定する際に参照した国において基準値がなくなっているもの等、現状に即していないというようなことが確認できたという経緯のもとに、7 ページに移りますが、5.基準値案というところがございますが、これらの 24 成分、この中で動物用医薬品はナリジクス酸とパルベンダゾールということで、ナルジクス酸は抗菌剤ですので、もし審議をいただくとすれば肥料・飼料等専門調査会にご担当いただくことになるのですが、パルベンダゾールがもし専門調査会で御議論いただく場合には本調査会になるということです。このパルベンダゾール含めたこの 24 品目に関しましては国内の登録、承認がないというようなこと、あるいは国外においても基準値の設定がないということで、国内外において食用の製造、販売、流通、使用がなされていないと判断できるということで厚生労働省から照会がございまして、食品安全委員会の親委員会でご回答を返しております。それが 6 ページの 3 に書いております。

先ほど申し上げましたように、これらの品目については国内外で製造、販売、流通、使用等されていないというそういったことですので、ここの食品健康影響評価に書いてございますように、当該 24 品目が国内外において使用されていないということを前提とした場合、ヒトの健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当するというところで回答しているものでございます。

この回答を受けまして、厚生労働省としては基準値を削除するというところでございまして、8 ページにパルベンダゾールについて基準値現行が 0.1 ppm ということが書いてありますが、基準値案が削除ということになっております。この削除されたものに関しましては引き続き一律基準の 0.01 ppm というものが適用されるということで報告があったものでございます。

厚生労働省からの報告については以上でございます。

○山手座長代理 どうもありがとうございます。

それでは、ただいま事務局より説明のありましたこの参考資料 2 と 3 の報告、これに対しまして御質問、またコメント等がありましたらよろしく申し上げます。

少し見ていただいて、特によろしいでしょうか。

それでは、ないようでしたら、事務局からそのほか何かありますでしょうか。

○関谷課長補佐 特にございませませんが、次回の専門調査会は 5 月 15 日、火曜日の午後を予定しておりますので、また改めて御連絡を差し上げますのでよろしく願いいたします。

○山手座長代理 どうもありがとうございました。

それでは、本日の議事はこれで終了いたします。

以上をもちまして閉会といたします。

どうもありがとうございました。

(了)