

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第208回) 議事録

1. 日時 平成29年12月13日(水) 10:00~12:50

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(チモール、チモールを有効成分とする蜜蜂の寄生虫駆除剤(チモバール))に係る食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品に関する食品健康影響評価方針(案)について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

青山専門委員、石川専門委員、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、能美専門委員、
宮田専門委員、吉田専門委員、渡邊専門委員

(専門参考人)

石塚専門参考人、木村専門参考人

(食品安全委員会)

山添委員、山本委員、吉田委員

(事務局)

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、橘評価調整官、大倉課長補佐、
大谷評価専門職、西川係員、橋爪技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成29年12月12日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「チモール」

資料3 (案)動物用医薬品評価書「チモールを有効成分とする蜜蜂の寄生虫駆除剤(チモバール)」

資料4 動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針(案)について
参考資料

6. 議事内容

○青山座長 皆さん、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208回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は青木専門委員、下地専門委員、辻専門委員、舞田専門委員の4名が御欠席ですので、11名の専門委員に御出席いただいております。

また、専門参考人として石塚真由美先生、木村澄先生にお越し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208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、そちらをご覧くださいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○大倉課長補佐 議事の確認をさせていただきます。

本日の議事は、チモール及びチモールを有効成分とする蜜蜂の寄生虫駆除剤（チモバル）に係る食品健康影響評価とその他でございます。

資料の確認をお願いします。

本日の議事次第、委員名簿、座席表を記載した二枚紙。

資料1～3は、議事次第の裏に記載をしているとおりでございます。

参考資料といたしまして、タブレットをお一人にお一つずつお机の上に置かせていただいております。

不足の資料等ございませんでしょうか。

○青山座長 先生方、資料について過不足ございませんか。

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御報告ください。

○大倉課長補佐 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たところ、平成15年10月2日委員会決定の2（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。

○青山座長 先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんか。ありがとうございます。

では、早速議題に入らせていただきます。まず議題（1）のうち動物用医薬品（チモール）に係る食品健康影響評価から始めたいと思います。では事務局、御説明をお願いいたします。

○大谷評価専門職 資料2をお手元に御用意ください。表紙に記載しているとおり、事前送付後に修正した箇所は、専門委員又は専門参考人による修正は赤字又は二重取り消し線で、事務局による修正は青字又は一重の取り消し線で記載をしております。

それでは、3ページの審議の経緯をご覧ください。チモールは本年10月に厚労省により残留基準設定に係る食品健康影響評価の要請がなされております。

資料の御説明の前に、本日の審議の流れについて御説明をいたします。机上配付資料「動物用医薬品専門調査会への申請企業関係者等の参加について」に基づいて、本日は説明者として

申請企業であるアリスタヘルスアンドニュートリションサイエンス株式会社を招致しております。

まず初めに、チモールとチモバールの評価書案の御審議を食品健康影響評価の手前まで行い、企業申請資料等に関する説明者への質問事項を整理していただきます。次に説明者が入室し、質疑応答となります。質疑応答が終了した後、説明者が退席し、その後、チモールとチモバールの食品健康影響評価の御審議をお願いいたします。

まず評価対象物質の概要から残留試験、分布試験まで御説明します。

資料2の5ページをごらんください。チモールの用途は寄生虫駆除剤で、有効成分はチモールとなります。22行目から使用目的及び使用状況等について記載をしております。チモールはフェノール誘導体で、殺菌作用及び殺虫作用があることから殺菌剤やダニ駆除剤として使用されてきました。また、タイムやオレガノ等の植物体内で生成される化合物であり、これらのハーブは食品として直接摂取され、抽出物は食品添加物として広く利用をされています。

31行目からのパラグラフにまいりまして、1964年に米国で家畜用の防虫剤として登録され、96年にスイスでバロア病の適用剤として登録されました。現在では世界20か国以上で使用されています。

5行目です。日本ではヒト用医薬品として使用されています。また、オレガノ抽出物（チモールを含有）は既存添加物として承認されています。動物用医薬品としては承認されていません。

10行目からのパラグラフです。今回、蜜蜂寄生ダニ（ミツバチヘギイタダニ）の駆除を効能・効果としたチモールを有効成分とする蜜蜂の寄生虫駆除剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価が要請されました。

次に7ページにまいります。薬物動態に関する知見、7行目からですが、吸収・代謝・排泄試験としてヒトにチモール錠剤を単回投与して、72時間まで血液及び尿中のチモール代謝物が測定されました。その結果が表1に示されております。血漿については投与20分後から硫酸抱合体が検出されております。T_{max}は1.97時間、血漿C_{max}は93.17 ng/mL、平均吸収時間は0.53時間、消失半減期は10.2時間です。

次に17行目からのパラグラフで、尿中からはチモール代謝物が検出され、大部分が投与後6時間以内に排出されました。

8ページの9行目から代謝試験となります。ラットにチモールを単回経口投与したところ、グルクロンサン抱合体及び硫酸抱合体はβグルクロニダーゼ及びスルファターゼによって加水分解され、尿からは主にチモールが検出されたということです。

次に17行目から②の代謝試験です。ラットにチモールを強制経口投与したところ、尿中のチモール及びチモール代謝物が測定されました。投与後24時間でチモールのほとんどが排出され、尿からは基本的にチモールとして排出されています。検出量の多い順にチモール、T3、T4及びT5という結果でした。なお、糞からは検出されなかったということです。

10ページ、5行目からですが、ヒトに対する代謝試験が幾つか行われております。ヒトにチモールを経口投与し、24時間後の尿から少量のチモール、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体及び硫酸チモハイドロキノンが確認されたということです。

29行目からは排泄試験が行われておりまして、イヌにチモールを経口投与したところ、尿からはチモールは検出され、糞からは検出されなかったという試験が三つほど記載されております。

11ページにまいりまして16行目から残留試験等となっております。蜜蜂にチモール製剤を臨床用量で蒸散・接触投与する残留試験が実施されました。蜜蜂、虫体のチモール濃度を測定したところ、こちら表3に整理しておりますが、はちみつ中からは投与期間中に0.07~1.3 µg/gのチモールが確認されました。最大残留量は1.3 µg/gという結果でした。

12ページ、10行目から別の試験として同一条件の残留試験が実施されております。こちらの試験では17行目からですが、投与期間中に0.36~3.2 µg/gのチモールが確認され、最大残留量は3.2 µg/gという結果でした。

次に13ページの19行目からになります。分布試験が実施されております。蜜蜂にチモール製剤を臨床用量で蒸散・接触投与する分布試験が行われたところ、分布濃度の最大値は濃度が高い順に蜜蝋、虫体、ローヤルゼリー、はちみつ、蜂児という順番になっており、はちみつ及び蜂児のチモール濃度は低いという結果でした。こちらについては表8に整理をされております。

次に16ページに行っていただきまして、こちらもう一つの分布試験が実施されております。蜜蜂にチモールを含有したセルローススポンジを蒸散・接触投与、こちらは1用量、2用量、3用量を投与し、巣箱内の気相濃度を調べたという試験になります。いずれの用量も投与1日後の気相濃度が最も高く、日数の経過とともに濃度が低くなったという結果でした。いずれの用量群でも女王蜂の産卵並びに蜂群内に投与による影響はみられなかったという結果となっております。

以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

今、事務局から評価対象物質の概要、薬物動態、残留、分布というところまで説明いただきました。ここまでについて一応、議論しておきたいと思いますが、どういたしましょうか。主に宮田先生に文言の修正等も含めて代謝、薬物動態のあたりを御修文いただいておりますが、宮田先生、簡単にざっとまとめのような御解説をいただけますか。

○宮田専門委員 この化合物は結構代謝されて、水酸化もされるのですが、硫酸抱合とグルクロン酸抱合のように抱合反応もされるという感じで、尿中に排泄されて残留性は低いということがまとめになると思います。

修正した内容なのですが、これは体の中で加水分解されるのではなくて、解析のためにグルクロニダーゼとスルファターゼを加水分解で処置しているのです、この点について誤解されとまずいので、修正をさせていただきました。

一か所、8ページの12行目にも、体の中で加水分解されるととられかねないので、そこも加水分解後に解析され、それが尿中でされたのがということなので、人工的に加水分解したということがわかるように書いたほうがよいかなと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございました。

事務局、この部分は大丈夫でしょうか。では、そのように修正をさせていただきます。

代謝等について、そのほか御専門の先生方、何かコメント等ございますか。石塚先生、どうぞ。

○石塚専門参考人 非常に細かい文言なのですが、7ページの12行目のGCと、8ページの21行目のGCなのですが、原文で質量分析になっているので、こちらはGC/MSで統一してよろしいかと思いました。ほかにもGCとだけ記載されているところとGC/MSと記載されているところがあるので、統一したほうがよいかと思いました。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

そうすると、これは括弧内にGCと書いてあるような部分は、GC/MSということですか。それで日本語自体が単にガスクロマトグラフィーと書いてあるのですが、これも直したほうがよろしいですか。何という日本語にするのが一番よいでしょうか。

○石塚専門参考人 最後の用語表にはGC/MSでガスクロマトグラフィー/質量分析という訳語が書いてあるので、それでよろしいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。それでは事務局、最後の略語表の日本語記載に沿って、全体を一度確認していただきますようお願いいたします。

そのほかに代謝あたりまでで御意見ございますか。

それでは、残留で今日は専門参考人として木村先生にお越しいただいております。座長は少なくとも蜜蜂での残留試験など、言葉を読めばおおよそは理解するのですが、もし木村先生、1~2分で結構ですので御解説いただけたところがあったら簡単にお願ひできましようか。

○木村専門参考人 私が修正したところは、基本的に蜜蜂雑種という表現がなされていて、蜜蜂は残念ながらほかの家畜と違いまして系統がしっかりしていないので、多分こういう雑種という表現が使われたと思うのですが、一般的でないもので、これは取ったほうがよいという意見を申し上げました。

それから、顕著にという表現が何度か使われておりまして、これは残留試験の元データを見ますと、統計的に有意であったりなかったりということで、非常に曖昧な表現であるということで、顕著にという表現を使わないほうがよろしいかなということで御意見差し上げたというのが修文の二点でございます。

残留試験についてはほかのダニ剤と違いまして、ほかのダニ剤は接触によって投与するのですが、この場合は蒸散によって試験をする。巣箱の中にチモール剤を気化させて試験するものと、蜜蜂の働き蜂がそのものに接触して効果をあらわすものでありますので、試験的にはこういうことをするのだろうかと、私も基本的には残留試験の専門ではないのでわかりませんが、蜜蜂への与え方としては普通であると考えております。

○青山座長 どうもありがとうございました。基本的には専門家から見ると、ごくごく妥当な試験が実施されているというような御説明だったと思います。この部分について先生方、何かお気づきの点あるいはコメント等ございますか。よろしいですか。

事務局に確認ですが、11ページと12ページに10残留試験、20残留試験とあるのですが、これはダブリで同じことを実施されて、それぞれのデータが表示してあって、もし木村先生おわか

りでしたら、例えば最大残留値のようなものが大体2倍から3倍ぐらいいばけるのですが、これはこれぐらいが妥当と考えて信頼性は十分にあるという評価でよろしいでしょうか。

○木村専門参考人 残念ながら蜜蜂の蜂群というものは、比較的差異の大きいものでございますので、我々はこういう残留試験はしないのですが、ほかの巣箱を使った試験であれば、要するにログで1桁違わなければ、そんなに大きな差はないと考えてよろしいかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。大変参考になりました。

そうしますと、ここまでは比較的きちんとしたデータがとられているので、我々は信頼してよいと判断してよいと思います。

○石川専門委員 9ページ目の8行目ですが、「ウサギにカプセル入りのチモールを経口投与し」と書いてあります。ほかの部分は大体カプセル入りなど、文章そのものには剤形は書かれていないような気がするのですが、特段ここに必要でなければ抜いてもよいのかもしれないのですが、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。「カプセル投与し」ということを時々農薬では言うかもしれませんが、単純にこだわりがないのであれば、経口投与でほかと同じにしておきましょうか。

○石川専門委員 そうですね。関連するものを見ると10ページの一番下、35行目にはチモールの後に「(1g含有ゼラチンカプセル)」と書いてあって、その表現だけの話だと思うのですが。

○青山座長 ありがとうございます。では事務局、経口投与の後ろに必要ながあれば何g入りカプセルというような表現で補うということで修正をお願いいたします。

その他いかがでしょうか。では、これでひと通り16ページまでは確認ができたということで次に進めたいと思います。

事務局お願いいたします。

○大谷評価専門職 次に遺伝毒性試験について御説明をいたします。

17ページをご覧ください。チモールの遺伝毒性試験の結果を表10に示しています。能美専門委員より、詳細不明の試験については参考資料にしてよいのではないかと御意見をいただきましたので、オリジナルの文献を確認できなかった試験は参考資料としています。

まず20ページの「事務局より」をご覧ください。チモールの毒性評価では幾つかの試験の結果が陽性となっております。事務局で遺伝毒性の結果について検討したので、以下のように判断することは可能かどうか御検討をお願いします。まず(1)、*in vivo*の染色体異常試験陽性は陽性ですが、この試験は腹腔内投与の試験であることから参考資料としています。

また、この試験について、19ページの脚注11をご覧ください。本試験で用いられているラットは非常に小さなものであったということなので、その旨の説明を追記しています。

次に2(2)です。先ほどの能美専門委員の御意見と同様で、現状を確認できないものは、試験の詳細が不明であることから、参考資料とするとしております。

以上より、表10の評価対象の試験のうち、*in vitro*の四つの試験で陽性という結果が出ており

ます。18ページのチャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験、ヒト末梢リンパ球を用いた小核試験、それから、19ページのヒト抹消リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験、これらの四つの試験が陽性となっています。

20ページの「事務局より」に戻りまして、(3)から(5)は、これらの陽性結果が得られている四つの試験については、いずれも*in vivo*の小核試験の結果が陰性であることから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性があるとは言えないと結論づけることができるかということでございます。

19ページの3行目から6行目にかけて、*in vitro*の染色体異常試験、小核試験及び姉妹染色分体交換試験では陽性の結果が得られているが、*in vivo*の小核試験は陰性であることから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、チモールには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えたとまとめております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

幾つかの*in vitro*の試験で陽性結果が得られておりますが、まず一つは原典に当たれないものは情報が不確実ということで参考資料にするということと、さらにそうしてもSCEその他で*in vitro*では陽性結果が出ているが、*in vivo*の小核試験は全て陰性であるので、結論としてはヒトに対して問題となるような遺伝毒性はないというような判断ができるのではないかと御説明だったと思います。

今日は能美先生、石川先生お二方ともいらっしゃってくださっていますので、このあたりについてまず能美先生から少し御意見を伺えますか。

○能美専門委員 今、事務局から説明がありましたが、この物質について遺伝毒性試験は随分様々なところで行われていますが、それもあって詳細が不明なものについては参考資料という形でまとめてもよいのではないかとというのが私の意見です。

それを除いたときに信頼できる試験として残っているのが、表10の*in vitro*の復帰突然変異試験ですと、最初にある概要の32ページにあるサルモネラ、大腸菌の試験と、17ページの一番下にある2014年の文献です。これらの試験については詳細が記載されているので、陰性と結論して良いのではないかと思います。

ただ、17ページの一番下の文献については、用量がμMという書き方をされていて、実際にこのサルモネラの試験の場合ですと液体の中で培養するわけではないので、これは一体どういうことを示しているのかいま一つよくわからないのですが、濃度まで記載があるので、この物質については陰性と結論して良いと思います。

次の18ページに行きまして、上のほうで染色体異常試験というものが幾つかデータが出ておりまして、上のほうは-S9で陰性で、+S9で陽性と出ています。こういうフェノール性水酸基を持った物質については、チモールに限らず、一般的にAmes試験は陰性で、染色体異常試験ないしは*in vitro*の小核試験の場合には+S9で陽性になってくるのが一般的な傾向ですので、この結果はうなずけるものと思います。

そのほか*in vitro*試験で陽性の結果が出ています。染色体異常試験や小核試験、SCEですが、

これはいずれも同じ文献でありまして、名前が難しいですが、Buyukleyla、2009年の文献で、これについては陽性の横に小さな字でaと書いてあって、用量相関性がないのです。文献を見ても用量をとっているのですが、最低用量から既に陽性、コントロールに比べて有意に高い値が出ていて、用量相関性が出てこないということで、それは文献にもそのように記載があります。用量相関性がないという点で陽性の結果は受け入れがたいと言うところです。

あと *vivo* の試験ですが、19ページに *in vivo* の試験として小核試験があり、概要に記載されているものについては単回の経口投与で試験をしまして、陰性ということです。その下に詳細が不明だということで陰性が参考資料扱いになって記載されています。あと陽性の結果が出ていますが、これについては腹腔内投与をしているということで、こういう食品成分の場合には必ずしも適切ではないのではないかとということで、参考資料という扱いでよろしいと思います。

まとめますと、サルモネラのAmes試験では陰性、染色体異常試験では+S9の条件下で *in vitro* で陽性、*vivo* は小核試験で単回経口投与した場合に陰性という結果が出ていますので、総括としては *in vivo* の小核試験で陰性であるので、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないという形でよろしいと思います。

まとめ方として19ページの3行目から、これでもよろしいと思いますが、*in vitro* の染色体異常試験で陽性ということはそのとおりでよいと思いますが、小核試験や姉妹染色分体試験も陽性と言って良いかどうかという気もします。用量相関性がないので、そのように思うのですが、広く文献に書いてあることをそのまま認めるということであれば、こういう言い方でもよろしいかなと思います。

一つだけ注意しておかなければいけないのは、*in vivo* の小核試験で陰性になっていけば *vitro* は全部打ち消されるものではないということです。やはり個別に吟味していかなければいけない。小核試験は骨髄でしか遺伝毒性を見ていませんので、ほかの臓器では何が起きているかというのはあくまで推測です。*vitro* の試験はもちろん生体を全部反映するわけではないのですが、そこでの結果は、それなりの重さがありますので、*vivo* の小核試験が陰性になれば *vitro* の結果は全て打ち消されるというものではないということは、はっきり申し上げておいたほうが良いと思います。

以上です。

○青山座長 先生ありがとうございました。

おおむねこの取りまとめの概要が先生方、理解できたと思いますが、石川先生、これについて御意見いかがでしょう。

○石川専門委員 能美先生にまとめていただいたので特段ないのですが、あえて言うとならば、サルモネラの遺伝毒性が陰性ということで、今回、17ページの、一番下の陰性というところで、TA102とTA104という菌が使われていることです。これは、フェノール類のような構造からすると、恐らく抗酸化剤として既に使われていることもあります。そのような物質などのDNAに対する作用を検出するときなどに使われる株で、この2014年の文献で使われている。それで陰性という結果があるので、ここに載せておく意味がある内容だと思います。それも含めてサルモネラに対しては遺伝毒性が陰性であると言えると思っております。

したがってDNAに対しての直接の作用ということではなく、そのほかの試験結果で陽性というのが出てきますが、あとは能美先生がおっしゃっているように用量相関性の話もありますので、ここにまとめていただいたまとめ方で問題ないと私は思います。

○青山座長 どうもありがとうございました。

これは半分興味に近いので書き込む必要はないかと思うのですが、今、石川先生が御説明してくださったTA102、104あたり、これは1塩基置換ではなくてフレームシフトの検出という意味ですか。

○能美専門委員 TA102は酸化的な損傷を検出するのに使われている菌株で、TA104はアルデヒド類の検出に使われます。両方とも塩基置換を検出する菌株です。TA97aは、こちらがフレームシフトを検出する株で、TA1537がその上のほうに出ています。TA1537よりも良い菌株ということで推奨されている菌株であります。石川先生がおっしゃられたように、この場合ですとTA102や104が、酸化DNA損傷やアルデヒド類に由来するDNA損傷を検出するという意味で使われているということです。将来、OECDのガイドラインにもこういう菌株が出てくるのかもしれない。そのような菌株で決して物珍しいものではないです。

○青山座長 どうもありがとうございました。遺伝毒性の先生方からただいまのような詳しい御解説をいただきましたが、その他の先生方、この部分、御異論ございませんか。事務局、どうぞ。

○大倉課長補佐 記載の統一だけ。参考資料にしているものが試験対象のところに参考資料と書いてあったり、検査項目のところに参考資料と書いてあったりするので、そこは統一させていただきます。

○青山座長 では事務局よろしく願いいたします。

それから、つまらないことですが、参考資料になったもの、ならないもの、どちらにも陽性の注にaがあって、これを見るとほとんど全て用量反応関係がないという最後の脚注にたどり着いてしまうのですが、基本的にほぼ全ての陽性結果は参考資料にするもの、採用するものも含めて用量反応関係が見られていない。唯一、最後から二つ目、19ページの腹腔内投与なのだけでも、ラット骨髄細胞でやった試験というもののみがこの脚注がついていないので、ここだけ用量反応関係があったという理解で間違いはないですね。ありがとうございました。

○石塚専門参考人 非常に細かいところなのですが、19ページの脚注の11番なのですが、こちらのラットの大きさが 200.28 ± 2.65 で、多分これはあり得ない数字だと思うのですが、原著のほうだとピリオドではなくてカンマになっていて、よくわからない表記になっているので、余りここまで言及せずに、誤植ではないかと思うのですが、何かおかしいということの記載のみで参考文献なのでよいのかなという気がしました。

○青山座長 ありがとうございます。これは座長でお預かりして、ここまで細かく書かずに信頼性が低いというようなことを記載するというにとどめたいと思います。

そのほか先生方いかがでしょう。では事務局、引き続き説明をお願いいたします。

○大谷評価専門職 それでは、食品健康影響評価の手前まで御説明をいたします。

21ページ、急性毒性試験の結果を表11に整理しております。マウス、ラット、モルモットで

経口投与試験が行われており、最も低い用量としてはマウスの経口投与で640 mg/kg体重というLD₅₀がございます。

次に22ページに行きまして亜急性毒性試験についてです。17行目からですが、ラットにチモール、こちらは純度不明ですが、これを28日間強制経口投与する亜急性毒性試験が実施されております。こちらの試験では一般状態、血液学検査、血液生化学検査及び病理組織学的検査では、投与による影響はみられなかったということで、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験のNOAELを61.55 mg/kg体重/日と設定したとしております。

「事務局より」の中にございますが、本評価の対象物質であるチモールは香料であり、評価に用いる試験は、被験物質の純度が明らかであることが必要であると考えられます。つきましては、本試験は被験物質の純度が不明であることから参考資料としてもよろしいでしょうかということで御検討をお願いいたします。

次に43日間亜急性毒性試験でございます。予備試験として雄のラットにチモールを57日間強制経口投与しました。用量は30、100又は300 mg/kg体重/日ということでございます。300 mg/kg体重/日の投与群で自発運動量の減少、歩行失調などがみられたということです。

本試験として雄のラットにチモールを8、40又は200 mg/kg体重/日を強制経口投与したところ、200 mg/kg体重/日投与群では死亡例が1例みられました。6行目の終わりにいきまして、200 mg/kg体重投与群では一過性の流涎及び体重増加抑制傾向がみられました。血液学検査及び血液生化学検査では、全投与群でリンパ球が有意な高値、40 mg/kg体重/日以上投与群で単球が有意な低値、8 mg/kg体重/日投与群でトリグリセリドが有意な低値を示したが、いずれも用量相関性はみられなかったとあります。

こちらの二重下線部については小川専門委員より、リンパ球の高値については投与との関連性が否定できないのではないかという御意見をいただいております。

13行目にまいりまして、組織学的検査では40 mg/kg体重/日以上投与群で前胃の重層扁平上皮の増生及び角化亢進、粘膜下織で炎症性細胞の浸潤及び水腫を伴う例が多数みられたという結果でございます。

まとめとして案1から案3までをお示ししております。

まず案1ですが、40 mg/kg体重/日以上投与群のラットの前胃粘膜に、チモールの局所刺激によるものと考えられる病変がみられることから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験のNOAELを8 mg/kg体重/日と設定するというものになります。こちらについては、胃粘膜病変はチモールの局所刺激によるものと考えられます。本所見を根拠としてNOAELを設定することの是非について御検討をお願いいたします。

次に案2です。全投与群でリンパ球が高値を示したことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験のLOAELを8 mg/kg体重/日と設定するというものになります。こちらについては、血液学的検査については、試験者はリンパ球の高値は研究所の背景データの範囲内の変動であったということ、また、トリグリセリドの低値は用量相関性がみられなかったことから偶発的なものと判断しています。そのため、申請者は本試験のNOAELは8 mg/kg体重/日と設定しているということになります。

次に24ページにまいりまして案3ですが、200 mg/kg体重/日以上との投与群で一過性の流涎及び体重増加抑制傾向がみられたことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験の本試験における雄ラットに対するNOAELを40 mg/kg体重/日と設定したとするものです。

次に、19週間亜急性毒性試験です。ラットにチモール、こちらも純度不明ですが、こちらを19週間混餌投与したところ、一般状態、血液学的検査及び組織学的検査では、チモールの投与による影響はみられなかったというものです。

こちらについてはNOAELを10,000 ppmと設定したと書いてありますが、こちらについても被験物質の純度が不明であることから、参考資料としてよいかどうか御検討をお願いいたします。

青山座長からは、上記に加え、1群当たりの動物数も少なく、試験の詳細も不明であることから、参考資料でよいのではないかと御意見をいただいております。

次に25ページをご覧ください。慢性毒性/発がん性試験については、慢性毒性/発がん性試験は実施されていないと整理をしております。参考資料として8週間、発がん性試験がございますが、こちらについては「事務局より」に書いてありますが、原著ではcarcinogenicity studyとしておりますが、投与が8週間、投与終了後の観察期間が16週間、また、匹数は15匹/群ということで、こちらについては参考資料としてよいかどうかということをお検討いただければと思います。小川専門委員からは、A系の肺がん好発マウスを用いた試験と思いますが、投与量、投与方法とも定型とは言えず、参考資料でよいのではないのでしょうかという御意見をいただいております。また、青山座長からも腹腔内投与試験なので参考資料でよいのではないという御意見をいただいております。

次に生殖発生毒性試験です。1世代生殖発生毒性試験ということで19行目からになりますが、ラットにチモールを8、40又は200 mg/kg体重/日の用量で強制経口投与をする1世代生殖発生毒性試験が実施されております。200 mg/kg体重/日投与群では一過性の自発運動量の減少や歩行失調がみられております。

26ページの3行目からになりますが、組織学的検査では40 mg/kg 体重/日以上との投与群で前胃粘膜上皮の増生、扁平上皮の増生及び角化亢進、粘膜下織で炎症性細胞の浸潤及び水腫がみられたとあります。

13行目からになります。児動物では200 mg/kg 体重/日投与群で統計学的有意差はないものの、体重及び体重増加量がやや低値を示した。一般状態、外表検査及び剖検では40 mg/kg 体重/日投与群の1例に臍ヘルニアなどがみられたとあります。

まとめとしまして、40 mg/kg体重/日投与群の母動物の前胃粘膜にチモールの局所刺激によるものと考えられる病変がみられたことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、母動物に対するNOAELを8 mg/kg体重/日と設定した。また、児動物では200 mg/kg体重/日投与群で体重及び体重増加量が低値を示したことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、児動物に対するNOAELを40 mg/kg体重/日と設定したとしております。

こちらの試験については、もともと案2もお示ししていたのですが、吉田委員より用量相関性がみられない胸腺の所見については、NOAEL又はLOAELは設定するべきではないのではない

かという御指摘をいただきましたので、案2は削除いたしました。また、案1の胸腺でみられた病変という箇所も削除しております。

次に27ページ、7行目からですが、参考資料となりますが、その他の毒性試験として細胞毒性試験、感作試験、各種刺激試験が行われております。詳細不明のため全てこちらは参考資料としておりますが、刺激性があること、また、感作性はない、もしくはあったとしても非常に弱いものであるという報告がなされております。

28ページ、24行目からになります。ヒトにおける知見を整理しております。チモールが含まれる薬剤等による中毒等の事例が幾つか報告されております。各事例については詳細な情報が得られなかったため、これらの事例がチモールによるものか、その他の成分によるものなのかを判断することはできなかつたと頭書きを追記しております。

28ページから30ページにかけて事例を紹介しております。

次に30ページ、一般薬理試験ということでマウス、ラット、モルモット、ウサギ及び豚を用いた*in vitro*及び*in vivo*試験によりチモールの中枢神経系、循環器系、自律神経系及び体性神経系への作用が検証されております。こちらの結果は表16に整理をしております。

次に32ページをご覧ください。国際機関等における評価を整理しております。

まずJECFAにおける評価です。JECFAは2000年にチモールを含む香料としてのフェノール及びフェノール誘導体の評価を行っております。チモールの遺伝毒性については*in vitro*の復帰突然変異試験は陰性、姉妹染色分体交換試験は陽性、不定期DNA合成試験は陰性及び陽性の結果であったとしております。チモールのラット19週間混餌投与試験の結果から、NOAELは1,000 mg/kg体重/日としております。これらの各種毒性試験の結果から、JECFAはチモールを含むフェノール及びフェノール誘導体は、香料として摂取する場合に限ってはヒトの健康に対する懸念はないと整理しております。

次に欧州における評価となります。1992年に香料としてのチモールの評価を行い、食品等における含有量の上限を食品中では50 mg/kg、飲料中では10 mg/kgとしております。1996年には馬、牛などの動物用医薬品としてのチモールの評価が行われており、チモールのLD₅₀はマウス1,800 mg/kg体重、ラット980 mg/kg体重、モルモット880 mg/kg体重としております。こちらについてはラットの19週間混餌投与試験では投与による影響はみられなかったとしており、*in vitro*のDNA修復試験及び復帰突然変異試験の結果は陰性、生殖発生毒性試験及び発がん性試験についてはデータがなかったとしております。

26行目に行きまして、結論としてチモールは食物中に含まれる天然成分であること。食品添加物として使用されていること、摂取後に急速に代謝されて体内から除去されること、動物当たりの使用頻度が小さいこと、各種毒性試験の結果から動物製品への残留によるヒトへの毒性影響は考えられないことなどから、チモールのMRLを設定する必要はないとしております。

次に2012年には飼料用の香料としてフェノール誘導体の評価を行っており、チモールについてはラットの繁殖毒性試験の結果からNOAELを40 mg/kg体重/日としております。

一方で植物用殺虫剤のリスク評価では、哺乳動物を用いた毒性試験及び残留試験のデータが十分でなく、取り扱い従事者等への影響は評価できないとしております。

37行目にまいりまして、2017年には植物用殺虫剤としてのチモールのリスクに関する加盟国及びEFSAの評価意見を集約したテクニカルレポートが作成されておりますが、最終結論には至っていないという状況になります。

33ページです。米国における評価です。1964年にFDAは家畜用の防虫剤として使用・登録を認め、タイム精油及びタイムをGRAS品目としております。2003年にははちみつ及び巣脾中のチモール及びユーカリ油について、ヒトの健康や環境に有害影響をもたらすものではないとして、期限つきで残留基準の設定を除外しております。

2007年にはチモールはハーブ等に含まれる成分であること。食品添加物、精油や香料として安全性が認められていること。毒性は確認されないことなどから、食品中の残留基準の設定を免除するとしております。

18行目からカナダにおける評価です。2010年にバロア病の適用剤としての販売・使用が認められております。各種毒性試験の結果をもとにヒトの健康評価がなされ、毒性の決定的な証拠はないこと。また、食品添加物、医薬品、化粧品などの有効成分として使用されてきた歴史があることから、チモールはヒトの健康に影響を及ぼす懸念はないとしております。

以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。毒性のプロファイルについて遺伝毒性以外、急性毒性から駆け足で説明していただきました。

この化合物の評価につきましてですが、冒頭に事務局からお話がありましたとおりでして、これは登録申請用の資料ですので、本日は申請者にも質問をする時間が設定されてございます。したがって、今後の議論で例えばどうしても追加のデータが必要であるとか、あるいは多くが詳細不明という事務局の御説明もありましたので、少なくともADIを設定するしない、あるいは設定するとしたらどの試験のどの用量をPODにすべきかといった議論に必須のものがあれば、これについては申請者に追加でデータをお出しいただけるか、あるいはこの状況はどうかという質問も可能であるということ念頭に御議論いただけたらと思います。

22ページにお戻りいただきまして、まず16行目から亜急性毒性試験ですが、これについていきなり系統不明ですし、詳細不明、純度不明ということで、これは参考資料でよろしいかという事務局のお尋ねがあります。一応、いずれの項目についても毒性兆候がなかったということです。そうであれば特段ADI設定の根拠になるような試験ではないと思いますが、詳細がかなりあやふやですので、これは座長としては参考資料にさせていただいたほうがよろしいのではないかと思います。先生方いかがでしょう。

○小川専門委員 なかなかデータがない中で難しいところだと思うのですが、これに関しても雄しか実施されていないというところも、データとしては不十分と考えざるを得ないかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田専門委員 原文の英語の論文が出ていますね。参照17でまず純度なのですが、2ページにどこから買ったか書いてあって、会社名が書いてあるので調べようと思えば調べられるのか

など思いました。

それから、系統不明ということなのですが、2ページの2-3、これWistarと書いてあるのですが、これは合っていますか。ただ、雄しか実施されていないのは確かです。報告が2012年なのか2013年なのかページによって記載が違うのでよくわかりませんが、比較的新しい試験なのでそんなに変な試験ではないかなと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。そうすると吉田先生、確認ですが、今、私も見っていますが、系統は多分Male Wistar albino rats (*Rattus. norvegicus vara albinus*)と書いてあるので、Wistarラットと判断してよからうという気がしますが、Thymol was purchased from Loba Chemie。

○吉田専門委員 その後にFisher Scientific Companyと書いています。

○青山座長 あるけれども、純度は。

○山添委員 ether was obtained from Fisher Scientific Company.

○青山座長 そうなのですか、わかりました。そうすると小川先生がおっしゃってくださったように、信頼性は比較的高いという吉田先生の御指摘は十分理解いたしました。純度が不足というのと雄しかないということ。

○石川専門委員 ここで今Loba Chemieを見ているのですが、そのプロダクトリストにthymol crystalというものがあります。ここでウェブ上の情報ではpurity 99%と書いてあります。

○青山座長 ありがとうございます。ロットによって違うなんてことはないですか。

○山添委員 これは局方品にもなっていて、実はアルカリ抽出して、アルカリで水溶性にして、それを酸性にして再結晶すると取れてしまうので、純度的には問題ない。局方を先ほど気になって見たら確立した方法みたいです。

○石川専門委員 グレードとしてはextra pureと書いてあるので、ほぼ純品だと思ってよいと思います。

○吉田委員 これは申請物なので、ある意味ではこれは申請者がすべきことですよ。したがってこれがないと評価がにつきもさつきもいかないという場合は、みんなで手を尽くしてということはあるかもしれませんが、本来申請者が整えて、文献を当たれば今、吉田先生がおっしゃったようにすぐわかることです。それもしてきていないものについて、純度は毒性試験のうち一番重要な部分でございますので、それがないともし御評価できないのであれば、そうなりますし、それがなくてもこの剤のプロファイルがわかり、大体どのあたりから毒性が出て、どのあたりは無毒性量なのかということがわかるのであればというように考えていただければありがたいのですが。

○青山座長 ありがとうございます。そうすると先ほど座長が申し上げたとおり、恐らくこの情報がなくても後々の議論は進むので、不確実なものは評価から外していくということで、あっさり参考資料とするという扱いで、脚注も純度等不明のまま、これは本当は調べたらわかるかもしれませんが、申請者がそのようにされなかったので情報としては不十分であったという扱いでよろしいかと思いますが、先生方それでもよろしいですか。

○吉田専門委員 今日には質問できるのですか。どちらでも結構です。

○青山座長 吉田敏則先生のおっしゃることも十分わかります。ただ、PODにならないと思われるので、実はこういうもので聞いていこうと思うと詳細不明だらけで、一つずつ全部聞かなければいけなくなってしまうので、これについては聞かなくてもよいのではないかということですが、一旦ペンディングにして次へ進みたいと思います。

次が43日間の亜急性毒性試験、22ページからです。この試験は、そのしばらく後の25ページの13行目から出てくる生殖発生毒性試験と実は同じものです。恐らくOECDのTG421かな、422かもしれません、簡易生殖一般毒性併合試験というような試験だと思います。亜急性毒性試験のほうは、そのうちでいわゆる親動物に対する一般毒性の部分のみを切り取って、ここに記載があると御理解ください。

ここで少し議論していただきたい点がありまして、大きく言うと一つは後々もまた出てきますが、この化合物には弱いながらも刺激性があるので、強制経口投与すると200 mg/kg投与群で前胃に組織学的な変化、前胃粘膜上皮の軽度の増生というものが出てきます。こいつを局所刺激性によるものなので毒性とはとらないか、とるかという観点が一つ。もう一つは、リンパ球の増加は全群で出ていますし、単球の有意な低値が40 mg/kg群以上で出ていますし、トリグリセリドの有意な低値が一番下の8 mg/kg群のみでみられておりまして、こういった血液生化学的な検査でみられた変動あるいは対照群と有意な差を持ってしまったようなデータをどう評価するかということが判断の重要な点だと思います。

それによって今、案1から案3まで事務局としてはこの試験の解釈について述べておりますが、どう行きましょうか。順番にいきますと18行目からのボックスでリンパ球の有意な高値が全群でみられた。これに対して申請者は背景データの範囲内であるということから、偶発所見だという判断が出ております。これについて小川先生は投与との関連が否定できないのではないかという御意見ですが、ここについてまず先に議論したいと思います。小川先生、ここにお書きくださったとおりということでしょうか。

○小川専門委員 そうですね。背景データと比較ということも重要だと思うのですが、コントロールと比較するのは重要なところではないかと思っています。確かにきれいな用量相関などもないのですが、ほぼ同じリッターから持ってきた動物で有意な差が出てきて、ほかにもモノサイトも動いているというのは血液に対する影響を否定できるかと言われると、厳しいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。この点について事務局、データはありますね。参照18の松浦というものでよいと思います。

○大谷評価専門職 参照18の4枚目のスライドのTable 1になります。

○吉田委員 ラットの試験をされた方はよく御存じだと思いますが、ラットって、げっ歯類ってそもそもリンパ球有意なのです。こういうところでよくみるのは、例えば好中球が上がってきた場合は今回、炎症もありますし、何かそういうことが動いたかなと思うのですが、まずそもそも赤血球、白血球数が、そういう場合トータルが上がってくるのです。何か骨髄への影響あるいはそういうことがあった場合、そういうことが一切みられていないものにおいて普通は

とらないのではないか。私だったらそのような評価をするのですが、このパーセントで上がった。確かに有意差はついておりますが、この投与の影響だとそのmode of actionは何になるのだろうということも考えますと、どうも余りクリアではないように思うのですが、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

Table 1を見ますと、確かにリンパ球のみがわずかに上がって有意差がついていますが、ほかはこれといってそれに関連した所見はございませんし、単独での変化なので申請者が言うとおりに、これは偶発的な変動の範囲内という解釈も成り立つと思いますが、石塚先生、何か。

○石塚専門参考人 この上がり方ですとやはり偶発的というふうに。毒性ととるには小さい変化だということと、ほかのパラメーターが上がっていないということと、バックグラウンドデータ内におさまっているということなので、私は個人的にはとらなくてもよいかと思います。

○青山座長 一般毒性について、吉田敏則先生、島田先生あたり、どうぞ御意見があれば。

○吉田専門委員 同じような意見なのですが、一次的な変化か二次的な変化かみているのですが、胸腺の影響が先ほど繁殖試験で1例ずつあったということですが、この試験でも一応あったのです。Table 4か5、ただ、雌で40と20の用量で1例ずつなので、胸腺が委縮したらリンパ球は減るかなと思って関係なさそうだなと思うのと、炎症との関連も先ほど御意見があったように、慢性化したらリンパ球も上がってきてもよいですが、病理の所見の用量と血液のリンパ球の変化との用量が合わないのと、それも違うかなと。あと背景データの比較はよく考察で使うので、そこを否定すると様々な影響が大きいので、これはこれで考慮してもよいのかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。これまでのところまあまあよいのではないかとということです。

島田先生、何か。

○島田章則専門委員 私も全身の所見との関連で、血液で何か動きが関連するかなという観点から拝見したのですが、粘膜下で炎症性の細胞の浸潤があるとのみ、軽度のことということが少し記載されているのですが、それがこのグラフであらわれているものを反映するのかどうかについては、この背景データの範囲内ということも書かれているので、そういう可能性は、余り炎症性の変化と結びつけるのは難しいかなと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 十分な議論をした上で、そういう決定であるということであれば特に問題はないと思います。

気になっているのが、雄のみでという形になっているのですが、データとして生殖発生毒性の試験のものなので、書きにくいかと思うのですが、もし必要であれば雄のみしか実施されていないという形にするのがよいのか、書きぶりとして考慮が必要かもしれないと思っています。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。一応このリンパ球の変動については偶発所見ということで意見が一致した。それから、私からも後で事務局に座長で預らせていただいてよいかって言ってしまおうと思っていたのですが、25ページから続く生殖発生毒性の記載についても3行目から、ここに書いてあることを言葉を変えて書いておりますが、結局、同じ試験で得ら

れたものを二か所で書いているので、ここについては記載の整理をして、例えば一般毒性学的な変化については全て22ページからにまとめて書いてしまって、1世代試験で親に対する影響については、この項に記載した。ここでは繁殖に及ぼす影響と、子供に対する影響のみを記載するという1行の注をつければ重複もないし、行ったり来たりもないし、小川先生の御指摘にも対応できるかなと思うのですが、いかがでしょうか。小川先生、そのような対応でもよろしゅうございましょうか。

○渡邊専門委員 ご指摘の点は、私も重複しているところが気になりました。今の取り扱いで結構だと思います。

○青山座長 ありがとうございます。では、ここは座長がお預かりするとして、そうしますとリンパ球の観点は十分に議論した結果、偶発でよろしいということと案2が自動的に消えます。

次に案1と案3ですが、案1は実はこのレポートを読むと局所刺激によるものかどうかは別として、申請者は40 mg/kgの用量まで前胃粘膜に異常があったと書いておりますが、一方でこの点については局所刺激なので、特に毒性ととらないという考え方もあるということで、どちらのスタンスをとるべきかについて先生方の御意見をお伺いしたいと思うのですが、どうでしょうか。局所刺激であれ何であれ、病変が出ている以上、とったほうがよいという御意見の先生、もしいらっしゃったらその辺を伺いたいのですが、逆向きに何かおっしゃりたいですか。どうぞ。

○吉田委員 今、先生がおっしゃったことは、最終的にHealth-Based Guidance Valueを求めるに当たり重要になるので、考え方の整理としては例えば局所刺激であっても、動物にとってadverseであればそれはNOAELになるのかもしれないですが、これが局所刺激によるものか、全身に循環した血液によって胃の変化が出たと考えられるのかということを書き込むことによって、最終的にHealth-Based Guidance Valueを決めるときに先生方に非常に有益な議論になるのかなと私は思っていたのですが、同じことですか。

○青山座長 アドバイスありがとうございます。少し私が急いだようですが、そもそもこれを局所刺激によると私は勝手に言っていますが、そうではなくて一旦、チモールが消化管から吸収されて、チモールそのものあるいはその代謝産物、あるいは二次的に派生した何らかのシグナルによって前胃に異常が生じたという解釈のほうが妥当であるというような御意見がもしございましたら、それを伺いたいのですが、そのような毒性の出方は今までございますか。石塚先生、何か御経験ありますか。

○石塚専門参考人 私も先に結論をまずあれなのですが、前胃に出ているので、しかも強制投与なので、多分局所刺激によるもので、通常であればこれは毒性とはとらないという解釈のほうが、私は今までなじみがあるのかなと考えています。

○青山座長 ありがとうございます。吉田委員からせつかくアドバイスいただいたのだけれども、済みません、私も常識的にそれでよいかなと思ってしまったので議論してきましたが、もしそれは固定概念であって、そう考えるべきではないという御意見があればお伺いしたいと思うのですが。

○島田章則専門委員 補足させていただきたいのですが、ここで書かれている病変は扁平上皮

化生、要するに刺激に対する適応としての変化が主にあらわれておりますので、これはやはり局所に対する被験物質にも刺激、それに対する生体の反応という所見がきれいに出ている変化だだと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、せっかくアドバイスいただいたのですが、ここにつきましては。寺岡先生、どうぞ。

○寺岡専門委員 どう毒性をとるかということについて一つ思うものがあるのですが、確かに局所刺激である可能性が高いのかもしれないのですが、逆に言うと経口で摂取するものなので、それで局所的な反応で何か起きたとして、それは違いますよというのはどういうふうになんて説明があるのかなと自分は思うのですが、その辺もし教えていただけますとお願いしたいのですが。

○青山座長 どなたかもしよろしければ私からでもお話させていただきます。この化合物について混餌投与のデータがないものですから、確実に言えるかどうかは別ですが、多くの場合、胃ゾンデを用いて強制的に胃に流し込んでやると、その刺激で変化が出るのだけれども、通常の摂食、つまり餌に不純物として、あるいはcontaminantとして混在するものを摂食したときには、そのような変化が出ないという場合は投与手技に関連した変化であるので、化合物自体の毒性としては評価しないのが私としてはなれ親しんだ概念なのですが、もう少し適切な御説明ができる先生がいらっしゃったら補足いただきたいのですが。

○吉田委員 あと、これは動物用医薬品でございますので、まずこれを動物に投与する。その結果、そのものを私たちが食品を介して食べたときにどういう健康影響があるかということの評価するのが、この専門調査会です。したがってどういう形で我々がそのものをエクスポーズされているかということを考えあわせていただくのも、こちらの専門調査会では重要な部分だと考えております。強制経口と混餌の御説明は青山先生のおっしゃるとおりだと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

寺岡先生、いかがでしょうか。

○寺岡専門委員 そうすると、ゾンデを使って強制投与で直接運んだからということがわかるような形であるのがわかりやすいのだと思います。

○青山座長 ありがとうございます。それではこの部分は座長でお預かりして、例えば23ページの4行目で、剖検では前胃壁の肥厚云々というところに強制経口投与と関連して生ずると考えられるなど、何か島田先生に少しお力をお借りして修文させていただいたらどうかと思うのですが、そうすると強制経口投与との関連で出てきたものがもう少しわかると思いますが、先生それでよろしゅうございますか。ありがとうございます。

ではここにつきましてはそれで、200 mg/kg群では一過性の流涎と体重増加抑制傾向があったということで、40をNOAELに我々は判断するという結論にしたいと思いますが、先生方よろしいでしょうか。

○寺岡専門委員 その結論に賛成しますが、リンパ球で23ページの8行目、全群投与でリンパ球が有意な高値と書いているものが、このまま放置しておくといきなり無視したように思うの

で、大体濃度依存性がないのは8 mg以下にすると多分でるような雰囲気なので、修正していただきたいなと思います。

○青山座長 重要な御指摘ありがとうございました。事務局、ここは座長でお預かりして、23ページの8行目から11行目を読者が誤解のないように少し修正したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それから、ついでに多分何カ所か出てきますが、例えば24ページの3行目の案3にあるように、一過性の「流涎」ですよね。これも検索置換機能を使えば一遍にいくと思いますので、修正をお願いいたします。

続いて24ページの7行目、19週間亜急性毒性試験ですが、これも純度不明ということで、参考資料でよいかということで、座長としては1群当たりの動物数も少ないということと、詳細も不明だからということで同意はしてしまったのですが、山添先生のお話によると純度不明は余りこだわらないほうがよいかもというのが一点ございます。

それから、後に諸外国における評価で、どうもこの試験をもとに例えばJECFAなんかは恐らくこれで、JECFAではありませんでしたっけ。どこか1,000まで大丈夫と言っているのはこの試験を根拠にしているのです。JECFAですね。そうするとあっさり我々はフルデータをいただいているから参考にしてしまって評価しませんといくか、あるいは今日せっかく申請者がお見えですので、これについては重要な試験になり得る可能性があるから、詳細なデータは提出可能かお伺いするのが一つのオプション。

ただし、その前に43日間1世代試験で40がNOAELとすると、200は影響量ということですので、ここで10,000ppmが食安委の計算式だと750 mg/kgですが、JECFAはこれを1,000だと言っておりますが、こんな高いところがPODになるわけではないので、あっさり参考資料として詳細が不明なので、ここは我々は評価しないと実施されても本質的には変わらないように思いますが、先生方いかがでしょう。

○小川専門委員 こだわるようで申しわけないのですが、確かに余りこの試験については影響が出ていないのだろうなということは認識できるのですが、通常ですと雌雄5匹であるとか、用量も非常に大きなもので2用量で実施しているというような形なので、若干試験形態として問題が残るものではあるのかなと。参考とするのがよいのではないかと考えていますが、試験の内容も少し詳細なものを見せていただいて、5匹であるけれども、全く問題ないと思えるのであればよろしいのかなと思うのですが、若干これだけだと統計的な強度なども脆弱ではないかともみえてしまうかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。それでは、ここは参考資料として扱うということで、基本的に小川先生も御同意いただけたということでよろしゅうございますか。

○吉田委員 ただ、先ほど事務局から紹介したように国際評価機関のJECFAがこれを使ったということをどこかに書いておかないと、すぐこれがリンクできないこと。それから、先ほど青山先生が御説明されたように、これは混餌なので、混餌だと出てこないということのある意味ではあらわしているエビデンスになる試験かもしれませんので、そういうこともあわせて先ほど島田先生にもお手伝いいただくことになりましたが、その部分について丁寧に記載して

いただけるとありがたいと思います。

○青山座長 承知いたしました。ではこれを参考資料とすることを前提に、そうは言っても参考資料ではあるが、重要なものであるということが、例えばJECFAがこれを根拠に判断を下したということを脚注に付すという形で整理させていただきたいと思います。ありがとうございました。

少し予定の時間を越えていますので先を急ぎますと、24ページのその次の二試験、(4)(5)は参考資料ですので、このまま飛ばしてしまいたいと思います。

25ページに移りまして、2行目の慢性毒性及び発がん性試験ですが、これは3行目に記載のとおり、これらの試験は実施されていませんので、その旨を明記する。

5行目は参考資料とすることについては、どの先生からも異議はございませんでした。腹腔内投与試験ですので参考でよいと思うのですが、果たしてこの試験は発がん性試験という名前のまま記載してよいかという点について、小川先生から幾ら何でも8週間で発がん性試験というタイトルは乱暴ではないかという御指摘があります。私も何となくそこはそうだろうと思うので、これは事務局、何か適切な言葉はありますか。いっそ亜急性毒性に移してしまって、4週間亜急性試験とでもくくってしまうという考え方はあるかと思うのですが。

○吉田委員 一つ御提案といたしましては、その他の試験ということで項目立てをして、そういったような例えば様々なメカニズム試験などを入れるのは。

○青山座長 そのほうがスマートですか。では、その他試験の中に入れて、名称はこれもお預かりして、こういう場合、どういう例があるかを調べた上で決めたいと思います。ありがとうございました。

続きまして生殖発生毒性試験の部分に行きたいと思いますが、ここは先ほど渡邊先生にも御同意いただきましたので、少なくとも26ページの3行目から6行目の記載については前に譲るということで整理させていただくことにしたいと思います。

その前に25ページの22行目からも同じです。申しわけありません。ここのパラグラフも同じように前に譲るということを書いて、繁殖に及ぼす影響を見ていくと、親動物の繁殖については影響はなさそうだということです。子供についてはちょうどここに資料を先ほど見ていただいたとおりで、親に対する場合と同様に有意差はついていないのですが、傾向は確かに見てとれるということで、児動物に対しては200で体重がやや低かったということから、40をNOAELというのが妥当かなと思われませんが、渡邊先生、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 そこ(p.24、19行目)は修文させていただきました。「児動物では、.....統計学的有意差がないものの低体重並びに体重増加量.....」、とさせていただきます。ご指摘がありました40 mg/kgをNOAELとして結構かと思います。

○青山座長 ありがとうございます。そうすると20行目からで今、母動物に対するNOAELが8になってしまっていますが、これも40に修文して、この試験では40とする。それから、吉田委員から御指摘があった胸腺の変化については、これはNOEL、NOAELの設定根拠にはしないということできたいと思います。

その次が27ページで、ここから先は生殖発生毒性試験が参考資料、その他の毒性試験で全て

参考資料で28ページまで並んでいます。

座長から先生方にお諮りしたいのは、ここでは取り上げていませんが、申請資料の6-1-1というものがあまして、これが概要ばかり、このファイルでいくと参照01-6-1-1の右下に15ページで、真ん中に17/35というところですが、ここに7-8 reproductive toxicityという項があつて、下から3分の2ぐらいで鶏卵を使った試験では催奇形性が明らかに出てくる。その用量が0.06 mgである。しかも出てくる奇形がphocomeliaというサリドマイドと同じで我々催奇形専門には物すごく気になる奇形が出ておまして、15ページの末尾から16ページにかけて一応、考察というか申請者の主張として、哺乳類は血液胎盤関門があるから、鶏卵のデータを直接当てはめることは適切でないということを書いています。しかし、私にはそれは少し乱暴な議論に感じられます。通常は、例えば時々リレー審議がある農薬等々ですと、ガイドラインでラット、ラビットの催奇形性試験が要求されているので鶏のデータが載ってくることはないのですが、ここは少し今後の評価に当たってきちんと議論したほうがよいのではないかという気がいたしますが、渡邊先生、私がこんなことを申し上げてしまうと申しわけないのですが、少し気になりませんか。

○渡邊専門委員 鶏卵のデータにつきましては哺乳動物のものと比較する上において有用であるので、評価書の中に入れて頂ければよいと思います。

○青山座長 では、ここにつきましてはまた申しわけございません。座長で預らせていただいて、その他の項目の中に、せつかく申請資料で概要とはいえ述べられておりますので、この要約を付記させていただきたいと思います。

それから、これは座長から皆様方にお諮りするのですが、こういうデータがありながら今回のデータセットの中には哺乳動物できちんと化合物の催奇形性あるいは発生毒性を調べたものが残念ながらございません。例えば手持ちのデータとして何か哺乳類を使って発生毒性を確認されているかということ、念のため座長としてはお尋ねしておくべきではないかと思うのですが、いかがでしょう。先生方、御同意いただけますか。もちろんそれでないとおっしゃれば、それ以上どうしようもないので、この後、我々がこの化合物についてリスクをどう評価するかというところで考えればよいと思うのですが、ではこの点について御了解だけたということで、ここまではよしとして、以後、ヒトにおける知見が続いておまして、このあたりについては大体、今までのところ、時々様々なデータが出てくるけれども、28ページの25行目に記載のあるとおり、各事例について詳細な情報が得られなかったため、これらの事例がチモールによるものか、その他の成分によるものかを判断することはできなかつたと言お断りした上で、中毒事例あるいはアレルギー事例を淡々と記載するという方式をとっております。

このような書きぶりについて先生方、いかがでしょう。いきなり中毒事例等々のみを書くと、恐らく読者が非常に危険だと誤解をするおそれがあるので、それを避けるために一文入れさせていただいたところですが、御同意いただけますか。

○寺岡専門委員 非常によい対処だと思うのですが、実際に読み進めていくと詳細不明という記述がすごく多いので、ヒトでの所見ですので詳細不明でない場合が余り逆にはないのではないかと思うので、これは特に書かなければいけないことがあるのだったら別ですが、最初にこの

ような形で詳細がよくわからないと書いていますので、ほとんど詳細不明という箇所は消したほうがよいのではないかと思います。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。恐らく事務局の御心配は、最初は事実のみが羅列してあって非常に不安なので、一個ずつに全て詳細不明という言葉を入れられたのだろうと推測いたしますが、冒頭に28ページの25～27行できちんと書いておけば、一個一個に言いわけのごとく詳細不明というのは入れないほうがかえって信頼度が増すというか、ひいては安心感が増すという御指摘かと思えます。では、そのようにさせていただくということで。

石川先生、どうぞ。

○石川専門委員 今のでよいと思うのですが、29ページの皮膚炎のところの記載が非常に長くて、また、詳細不明がすごく多いのですが、ほとんどがパッチテストですので、一つの表にまとめてしまうとか。御検討いただけるとよいと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。非常によいヒントをいただきましたので、文章で書くよりは一覧表のような形にして、パッチテストだったというような形式のまとめを念頭に、少し座長で預かって一緒に検討させていただきたいと思えます。ありがとうございました。

それでは、薬物アレルギーから一般薬理試験で、一般薬理試験は既に石川先生がおっしゃるとおり表になっていますので、こういう形でまとめるのがよろしいかと思います。

32ページ、国際機関等における評価ということで、JECFAは先ほど申し上げたとおりで、一応、先ほどの10,000 ppmまでの19週間混餌投与試験で最高用量まで何もみられなかったという記事を記載しておりまして、ヒトに対する懸念はないという結論をしている。

その他、ヨーロッパにおける評価がされておりまして、32ページの32行目あたりで古いものは特に何も懸念はないという結論で、MRLの設定あるいはADIの設定に至っていないことが多いのですが、32行目、2012年になるとEFSAは一応、ラットの繁殖毒性試験の結果からNOAELを40 mg/kg体重/日としたというところで、大体我々の判断と一致することが読み取れると思えます。ただし、NOAELがここであるということは明記されていますが、その先、ADIの設定やMRLの設定にはいまだ至っていないのが実情のようであります。

米国における評価あるいはカナダにおける評価もこのように紹介されておりまして、ここまですべて何か御意見ございましたら伺いたいと思うのですが、よろしゅうございますか。

では、座長の采配が悪くて手間取っておりますが、先に進みたいと思えます。そうしますと一旦ここでチモールの審議については棚に上げさせていただきまして、今度はチモールを有効成分とする蜜蜂の寄生虫駆除剤（チモバル）に係る食品健康影響評価について移行したいと思えます。事務局お願いします。

○大谷評価専門職 資料3をご覧ください。

3ページの審議の経緯です。本剤は、本年10月に農林水産省より製造販売の承認に係る食品健康影響評価の要請がなされております。

チモバルについては、食品健康影響評価の手前まで通して御説明いたします。

4ページをご覧ください。主剤はチモールで、本製剤1シート中にチモールが15.0 g含まれています。効果・効能は、ミツバチヘギイタダニの駆除です。用法・用量は、初回投与として標

準巢箱1箱当たり本製剤1シートを設置し、蒸散・接触投与をするというものです。初回投与3～4週間後、設置したシートを取り除き、2回目投与として新たにシートを設置して、さらに3～4週間蒸散・接触投与します。

添加剤としては、賦形剤が含まれています。

使用目的及び使用状況については、チモールと同様なのでご説明は割愛します。

5ページの14行目からですが、最後のまとめとして、今回アристаヘルスアンドニュートリションサイエンス株から、本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、農林水産大臣から本製剤を承認することについて、食品健康影響評価が要請されたということです。

次に、6ページをご覧ください。ヒトに対する安全性です。本製剤の主剤あるチモールは、海外では動物用医薬品として使用されています。日本ではまだ結論は得られておりませんが、ADIが設定された、あるいは設定されなかったということで記載をいたします。添加剤については、本製剤の添加剤として用いられている賦形剤は、その使用状況及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として使用した場合のヒトへの健康影響評価は無視できる程度と考えたとしております。

残留試験については、チモールと同様のためご説明は省略します。

7ページ、8ページですが、安全性試験が実施されております。まず21～28日間亜急性毒性試験として、蜜蜂に本製剤を臨床用量で蒸散・接触投与したところ、蜜蜂に対する有害作用はみられなかったという報告がなされております。

次に8週間亜急性毒性試験ということで、こちらも蜜蜂に本製剤を臨床用量の1倍又は3倍量で蒸散・接触投与をして、投与終了後7日までの女王蜂の有無、貯蜜域、花粉貯蔵域、卵、蛆、蛹、蜂児、成蜂数、死亡数が調べられました。その結果が表3にまとめられております。

女王蜂が消失しなかった対照群2群及び常用量群では、産卵に変化はみられませんでした。女王蜂が消失・更新された群では女王蜂消失後、試験期間中には産卵はみられませんでした。その他の投与による影響はみられませんでした。表3については常用量群では花粉の高値がみられ、3倍量群では成蜂死亡数の増加傾向、蛆、蛹及び蜂児の低値傾向、貯蜜域の増加傾向、女王蜂消失及び更新がみられたと整理しております。

以上のことから、常用量で適切に使用する場合、本製剤の投与による蜜蜂に対する安全性は問題ないと考えたというふうに整理しております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、この部分はもちろんチモールの評価書が完成した後に書き込む部分がございますが、順に見ていきたいと思っております。この後に申請者をお呼びして、必要があれば質問をするという手順を踏みたいと思っておりますので、それを御承知おきいただいて順に見ていきますと、評価対象物質、医薬品の概要というものが並んでおりまして、今ざっと事務局が御説明してくださったとおりですが、ここは短いので順不同でお気づきの点があればお伺いしたいと思っておりますが、先生方、何かお気づきの点あるいはコメント等ございますか。

木村先生にまた一つお伺いしたいと思うのですが、この表現についてですが、8ページの6行

目から8週間亜急性毒性試験というものがございまして、12行目からの記述で、女王蜂が消失しなかった対照群2群及び常用量群では産卵に変化はみられなかった。これはよいとして、その次の女王蜂が消失・更新された群では、女王蜂消失後、試験期間中に産卵はみられなかったのは剤の影響だということなのですか。

○木村専門参考人 このもともとのデータを見させていただいたのですが、そのように剤の影響で3倍群だと女王が消失したと試験結果では主張なさっていたのですが、実を言うと少し議論は曖昧かなという印象を受けました。これは3群しか試験をしていないので、試験をして女王がいなくなるということは多々あることなので、それが本当に試験の影響なのか、試験の影響でないのかということは必ずしも言えないのですが、でもこの場合は要するに3倍群だと影響が出て、常用群では影響がないという試験なので、その結論自体は問題はないかなと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。実は私も蜜蜂のことを勉強してきたのですが、新しい女王が生まれて、それが分蜂して出ていくと、あるいは女王が死ぬと、今いる幼虫にローヤルゼリーか何かを働き蜂が与えて、王台というのをつくって新しい女王をつくらうとするのは普通ということですかね。

○木村専門参考人 おっしゃられるとおりののですが、それがみられなかったのは、また別の要因があるのかなという印象を受けました。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしたら、ここはまた後ほど木村先生に御協力いただいて、より正確な記述あるいは理解しやすい表現に座長でお預かりしておきたいと思います。先生、申しわけございません。この後もまた少しアドバイスをお願いすると思いますので、よろしく願いいたします。

ということで蜜蜂に対しては一応、3倍量にすると何らかの悪影響があるのだけれども、常用量では問題はなかったという結論はこのとおりでよいということです。

その他、先生方何か。石川先生、どうぞ。

○石川専門委員 7ページにある表1と表2なのですが、これは先ほどのチモールでもそうだったのですが、番号というカラムがあるのです。この番号が801というこの数字に意味があるのかとずっと考えていたのですが、もともとのチモールのほうの11ページ、12ページにも同じようにあって、表4のみが群番号と書いてあるのです。だから群番号であれば801でも何となくイメージができると思ったのですが、1、2、3でももしかしたらよいかもしれません。

○青山座長 ありがとうございます。あるいは申請者がお見えになるので、全ての試験で全部801から来ているのだけれども、これは同じ巣箱を使って一回の暴露試験が終わると、次、同じ巣箱に暴露したからずっと一緒なのかどうかをお尋ねすることもできるかと思うのですが、木村先生、そのようにできるものなのですか。そんなことあり得ないというのだったら1、2、3で。

○木村専門参考人 これは同じ試験で、一回の試験で2回データをとっているわけで、何回も実施しているわけではないと思うのです。残留試験と亜急性毒性試験を一緒に実施しているのではなかったですかね。今、もとのデータを忘れてしまったので。

○石川専門委員 チモバールの6ページは最初の1行目に1群当たり8,000匹で6群と書いてあって、7ページのほうは7,000~8,000匹で6群と書いてあるのです。これは両方とも残留試験で同じものかどうか。チモールもそうなので、そこは確認していただくのがよいかもしいないです。

○大谷評価専門職 残留試験の(1)と(2)は別の年に行われている試験になります。

○青山座長 そうすると群れも当然違う。そうするとどうして1、2、3、4ではなくて801、802なんだというところ。どうしましょうか。申請者に伺うまでもなく1、2、3、4に直しましょうか。そこはそうしたいと思います。

では、これで申請者にお伺いすることをまとめておきたいと思うのですが、一つ目は、これはいつものとおり承認申請された製品がどのような目的で使用されて、あるいは開発の経緯、開発の目的等を手短に御説明いただく。

二点目が、先ほど私が提案させていただいたように、鶏ではかなり強い催奇形性があるようだけれども、一応、考察で哺乳類に当てはまらないと書いてあるのですが、必ずしもその論旨が我々にとって納得できるものではないということをお伝えした上で、哺乳類を使った生殖発生毒性評価をもししていらっしゃるのであれば、そのデータをお出しいただけることは可能かというふうにお伺いしようと思います。あるいは今この場でお手持ちのデータがあるのでどうですとお答えいただけるのであれば、すぐ議論ができるということだと思のですが、なければ、ないことを前提に次の議論へ進めばよいと思っていますが、多分、懸念は一緒に、一番困るのは調べてみますとか、多分あるから後で出すという御返事のと看どうするかで、先生そういうことですよ。そうになってしまったら、そうになってしまってもよろしいですか。

○吉田委員 今回フルセットのデータがあればこのような議論はないのですが、そうでないというところなのですが、JECFAの評価が比較的新しくて1990年、2001年ということもありまして、それで込み込みで既にかなりチモールが使われていることも含めまして、申請者のほうでどのように考えますかということ、新しい試験を要求するということではなくて、考察してもらおうということであればありなかなと思います。

○青山座長 結局、例えば今後の我々が結論を下すときに、ヒトに対するリスクは無視できるぐらいだという議論をしてよいのか、あるいはここがクリアできなればうかつにそんなことは言えないということになるのか、あるいはそれも加味してADIを設定するのか、いずれにせよ我々はそれを議論して決断しなければいけないので、現状でここについて、そもそもこれが評価書を評価せざるを得ないインポートトレランスにかかわるような議論であれば、やむを得ない部分はやむを得ないでよいと思うのですが、申請しておられるわけですからそれなりの責任は持っていただきたいと思うのです。

○吉田委員 もう一点は、どのぐらい蜜蜂を介して私たちは、既にチモールとしては香料として摂取しています。JECFAのデータを見ますとヨーロッパが1 µg/kg体重/日、USAが3 mg/kg体重/日が摂取量のデータとして書いてありました。このはちみつでそれを大幅に超えるような形になるのか。そういうことをあわせて、この場はほとんど毒性でございますが、実際は暴露の量によってヒトへのリスクは決まりますので、そのあたりも先生方にはあわせて専門的に判断していただけるとありがたいと思います。

○青山座長 御懸念もおっしゃりたいことも十分に理解しています。

そのときに、どれぐらいの量から催奇形性が出るかというマージンが十分とれているかどうかの判断をするときに必要な情報だと思うのです。恐らく結果的にはデータはなかったとしても、暴露量からいくとどれぐらいのマージンはありますねということになるかと思うのですが、もしデータがあればより確実にそのマージンが保証されるわけですから、お尋ねした上でお答えを聞いて、探して持つてこいということになるべくならないようにお尋ねしたいと思っておりますので、どうかお許してください。

そのほか何かお尋ねしておくべきことはございますか。それでよろしいですかね。では申請者をお呼びしたいと思います。

(申請者入室)

○青山座長 では、申請者の方にお入りいただきましたので、まず簡単に御所属とお名前をお伺いさせていただいてよろしいでしょうか。

○申請者 本日はよろしくお願ひいたします。アристаヘルスアンドニュートリションサイエンス株式会社のヘルスケアグループ、近藤久美子と申します。

○申請者 今、私個人でアニマルヘルス事務所というものを開設しております、今、行っておりますチモバールに関しては、もともと私、アристаヘルスアンドニュートリションなのですが、そのときからずっとチモバールを担当してまして、今、コンサルタント契約で仕事をしていますので、今日出席させていただきました。本日はよろしくお願ひいたします。

○青山座長 よろしくお願ひいたします。

では、緊張なさらずに。まず私どもからお尋ねするのは二点です。

一点は、今回承認申請された化合物の開発の目的でありますとか、あるいは使用の目的等について概要を数分で簡単にお話していただきたいのですが、そちらをどちらからの御説明でも結構です。

○申請者 では私から説明します。養蜂の世界においては病気というのが三〜四種しかないので、その中で一番ひどいものが今日チモバールで申請いたしましたバロアマイトというものになります。このものの防除には既に商品名ですが、アピバール、アピスタンというものが販売されております。

もう長く販売されておりますので、そのダニの薬剤が耐性がついてきたということが一つあります。やはりずっと二剤だけだと、耐性がついた場合にダニに対して効果がなくなることがありまして、次のダニの薬剤が欲しいということを養蜂家からかなり言われました。それが一番の開発の目的なのですが、二番目としまして、今回のチモバールは養蜂先進国でありますヨーロッパでかなり使われておりまして、チモール自体は合成品なのですが、オーガニックということがありまして、現在の安全安心の世界に合っている、合致しているということでチモバールの開発に至ったということです。

一応、二点がダニ剤が一番問題で、これらの薬剤をずっと使ってこれまでのところ一剤は耐性がないのですが、もう一つのアピスタンというほうが今回の申請資料の中にもデータ等々ありますが、耐性が認められている。二番目は、世界的に一番使われていて、特に安全性や安心

で一番厳しいEUにおいて広く使われているということ。それとともに生産者である養蜂家から非常に待望されていたということです。このぐらいでよろしいでしょうか。

○青山座長 十分でございます。どうもありがとうございました。

それでは、二つ目のお尋ねをしたいと思います。実は御提出くださった資料の番号でいきますと、資料6-1-1で、これは英文で大体毒性評価の結果が取りまとめられているものですが、その15ページ目から16ページ目にかけて、項目番号でいきますと7-8にreproductive toxicityというまとめがございます。右下のページ番号で言うと15ページの後半3分の1部分ぐらいなのですが、鶏を使った実験で催奇形性が認められる。さらに様々な奇形が出るのですが、代表的なものはフォコメリアといいまして、アザラシ肢症、これはサリドマイドで悲劇が起こったときに見つかったかなり重篤な奇形だと思うのですが、鶏では少なくともそういう現象が明らかになって、その後、16ページの部分で、このことを直ちに哺乳類に当てはめることはないんだということが記載されています。

ここにつきまして我々は少し懸念を感じましたのでお尋ねしたいのですが、今回の申請資料の中にはパッケージされていませんでしたが、もしもそちらで哺乳類を使って催奇形性あるいは発生毒性をお調べになっていらっしゃるのであれば、その概要をここで伺いできたらありがたいと思ってお尋ねですが、ないのであればないとお答えいただければ十分でございますが、いかがでしょうか。

○申請者 毒性に関しては、概要書があります。そこに全て入れておりますので、御質問ですとマウス、ラットというお話に。

○青山座長 あるいはウサギです。

○申請者 確定ということではないのですが、多分実施されていないと思います。

○青山座長 わかりました。そうするとこの点について御社が心配することはないというような御意見であれば、簡潔にその根拠等々がおわかりであれば一言、御説明いただけたらと思うのですが。

○申請者 あと一つ、食品添加物、飼料添加物に着香料という形でチモールが入っていたかと思えます。それがまず飼料中にも使われる、食品にも使われる。微量です。それとともに哺乳類というその他の毒性試験等々においては一つ、染色体異常誘発でありましたが、それ以外については毒性値において問題ないと考えております。ですので一般的にチモールは古い製剤で、添加物で使われている。それとともにほかの毒性試験で問題ないということで、蜂に使う分においては、ヒトに来るということはほとんどないと思いますので、安全と考えております。

○青山座長 ありがとうございます。

そのほかに先生方、これに関連してもしなくても、この機会に御確認されたいことはございますか。

○小川専門委員 先ほどのお話で、ヒトに来ることはほとんどないと、添加物などに比べたらかなり暴露量としては少ないであろうというところは何らか、そこを補強するようなデータとまでは言わないにしても、何らかそういったものがあるとよいのかなというところがあるのですが、何かお持ちでしょうか。添加物としてヒトの暴露が大体これぐらいに対して、蜜蜂から

はちみつを介してヒトに来る量は本当に微々たるものであるということが何らかし示せるような。

○申請者 添加物のほうは、入っている量は、例えばチモールが入っていたとしても微々たる量だということをお話して、これを使う場合においては蜂のほうに使われますので、養蜂家の皆さんが取り扱いをするのですが、ほとんど設置するとき、取るとき以外は触れない。そういうニュアンスでお話ししたのですが。

○小川専門委員 そういうことではなくて、はちみつを介して一般的な消費者が暴露される量は本当に微々たる量であるということが、添加物を介するよりもさらに少ない量であるということ。

○申請者 休業期間設定の根拠のところ、概要の107ページからです。

○青山座長 資料番号で言うと。

○大倉課長補佐 参照01-0-2概要です。

○申請者 その106ページから110ページまでに休業期間設定の根拠を書いておきまして、109ページにTMDIを推定しております。この量を見ていただくと、最大でこれぐらいということで、御質問の回答になってはいないでしょうか。

○青山座長 よろしいですか。

○小川専門委員 結構でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

そのほか先生方、何かございますか。

では、私どもがお尋ねしたかったのは以上でございます。本日はどうもお忙しい中ありがとうございました。御協力に感謝いたします。

(申請者退室)

○青山座長 ありがとうございます。一応、哺乳動物を使った催奇形性試験は実施していないのだけれども、少なくとも小川先生が助けてくださいましたので、今お手元の資料の109ページにあるように、はちみつの摂取量×チモールの基準値×食品を通じたチモールの摂取量ということで、妊婦さんであっても例えば1日当たり0.0341 mgでありますとか、そんなあたりが実際の暴露量になるであろうから、少なくとも40 mg/kg体重までは奇形は出ていないわけですから、高用量で仮に催奇形性が本当にあったとしても、40 mgから見るとおよそ1,000倍ぐらい下の暴露量しかない。つまりNOAELの1,000分の1以下の暴露量であることは、一応理解できたかなというところだと思います。これらを踏まえて食品健康影響評価の部分につなげていただきたいと思います。

○大倉課長補佐 念のためお伝えしておくのですが、これは申請者の基準値の案でして、まだ基準値が設定されていなくて、基準値を設定するために食品健康影響評価の要請がなされていますので、ここの基準値はあくまで申請者の案でございます。厚生労働省で決まった基準値ではないということを念頭に置いていただきたいと思います。

○吉田委員 本来だと実際にはかってみてどのぐらい残っていて、そのぐらい食べるかということが暴露評価でありまして。

○青山座長 それを聞いたかったのですが、答えになっていなかった。

○吉田委員 そうなのです。したがってMRLは我々が決めることでなくて、我々の評価をもとにして管理機関が決められることではあるのですが、そういうことなのです。したがってこの議論は、ここの議論とは少し違うだろうということです。

○青山座長 大変失礼いたしました。実際の暴露評価の値だと思い込んでしまいましたので、別にはちみつを調べてこれぐらいで、我々がこれぐらい摂取するということから推定した量ではないということです。申しわけありませんでした。

では事務局、お願いいたします。

○大谷評価専門職 資料2の34ページをご覧ください。

これまでの御審議で修正が必要な箇所がございますので、その部分については修正の方向性を再確認しながらご説明いたします。

ラットを用いた経口投与による薬物動態試験の結果から、経口投与されたチモールのほとんどが、投与後24時間までにチモールとして尿から排泄された。蜜蜂を対象とした残留試験の結果、投与期間中のはちみつ中に最大3.2 µg/g、投与8週間後のチモールが認められた。投与終了8週間後では0.17 µg/gであった。

次のパラグラフは、各種毒性試験の結果から得られたチモールの投与による主たる影響ですが、こちらについては43日間亜急性毒性試験の200 mg/kg体重/日でみられた流涎などの所見に関する記載に修正をすることになるかと思えます。

次のパラグラフにまいります。各種遺伝毒性試験の結果、生体によって特段影響となる遺伝毒性はないと考えられたことから、ADIの設定は可能であると判断した。慢性毒性及び発がん性試験は実施されていない。

次のパラグラフは、生殖発生毒性試験についてですが、こちらは1世代生殖発生毒性試験の母動物及び児動物の所見に修正することになるかと思えます。

次に、案1から案3をお示ししておりますが、これまでの審議で案1及び案2は自動的に棄却されるかと存じます。

35ページの案3-1をご覧くださいまして、こちらはNOAEL 40 mg/kg体重/日を採用し、かつ、ADI設定を不要とする場合です。各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた43日間亜急性毒性試験の雄ラットでみられた流涎及び体重増加抑制傾向並びに1世代生殖発生毒性試験の児動物でみられた体重及び体重増加量の低値であり、NOAELは40 mg/kg体重/日であった。慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、遺伝毒性試験の結果、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられたこと。米国においてGRAS品目に指定されていること。JECFAにおける香料としての評価並びにEFSAにおける飼料用の香料としての評価を考慮すれば、チモールが発がん性を示す可能性は低いと判断した。

以上のことを考慮し、チモールの食品健康影響評価については、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいてはADIの設定は不要と考えたとするものです。

次に案3-2で、こちらはNOAEL 40 mg/kg体重/日を採用し、ADIを設定する場合です。各種毒性試験の結果から、最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた43日間亜急性毒性試験の雄ラットでみられた流涎及び体重増加抑制傾向並びに1世代生殖発生毒性試験の児動物でみ

られた体重及び体重増加量の低値であり、NOAELは40 mg/kg体重/日であった。慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、米国においてGRAS品目に指定されていること、JECFAにおける香料としての評価並びにEFSAにおける飼料用の香料としての評価を考慮すれば、チモールが発がん性を有する可能性は低いと判断した。

以上のことを考慮し、チモールのADIの設定に当たっては、このNOAELに安全係数100を適用し、0.4 mg/kg体重/日と設定することが適当であると考えた。

以上よりチモールの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えた。ADI 0.4 mg/kg体重/日とするものです。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。少し時間が押してまことに申しわけございませんが、頑張っけて続けたいと思います。

結果的に我々はADIを設定するののかしないのかによって、今オプションが二つ示されているわけですから、一つを選ぶということですが、ADIをまず設定できないという根拠はありますか。

○小川専門委員 根拠ということとは違うのですが、これは評価書評価ではなくて、申請者があってということ、データの少ないということになります。もちろんケース・バイ・ケースだということは理解しますが、前例になる可能性もあると思われます。遺伝毒性については比較的たくさんのデータがあって、遺伝毒性から懸念されることは余りないだろうと考えられるということはあると思っています。

また、JECFAについては香料として使用する場合はという注釈がありますが、動物用医薬品として使うのと、量的にどれぐらい違うのかというところが若干気になるということではあるということです。

あとはEFSAが植物用の殺虫剤としての使用について最終的な結論に至っていないというのが、どういった状況で結論に至っていないのかが、何か理由があれば知りたいところです。今まで飼料用の香料としては問題ないということでは言われていたのが、植物用の殺虫剤としてはとまっているのは何か理由があるのか、新しい知見があるのかといったところが若干気になるということではあります。

あと全く話に出ていなかったのですが、殺菌剤としての利用もあると言われていたのですが、昨今、耐性であったりなど様々なことが議論になったりするものですから、そのあたりを考慮しても使用する量は非常に少ないであろうし、環境に対する影響もないだろうということであればよろしいのかなと思っています。

○青山座長 御意見ありがとうございます。

恐らく最初のお尋ねでEFSAがとまっている理由がわかりますかということですが、そこについては事務局、何か情報をお持ちですか。

○大谷評価専門職 加盟国から知見を集めたのですが、その量がまだ不十分であったということで、結論が出ていないということのようです。

○青山座長 座長も同じように推測してしまして、植物用殺虫剤ということであれば農薬の範

疇に入るはずですから、当然ですが、データパッケージとして発がん性試験も生殖発生毒性試験もそろっているのですが、今日のお話では申請者の御説明も含めて高容量ばく露に関するデータが全くないので、使用者安全について議論ができないという、ここに書いてあるとおりではないかと思えます。

○吉田委員 これは動物用医薬品で使用者安全ではございません。ここは食品を介しての暴露です。農薬も食品を介しての暴露でございますので、EFSAは若干違いまして、AOELまでを出すという機関ですし、環境への影響もEFSAは込みでというのを、皆さんEFSAのレポートはご覧になったことがあると思えます。したがってほかの諸外国がどういう状況でこの審査がとまっているかは、諸外国の状況がございますので、評価するリスク管理機関から来る申請内容が諸外国によって違いますし、カバーしている領域も違うということを先生方済みません、そのあたりも御理解いただけるとありがたいと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。もちろん混同しておりませんので、そこは御心配なく。ただ、小川先生がEFSAでとまっている理由はもしわかることがあればということだったので、恐らくそういうことが推測されるということであって、ここが動物用医薬品の評価であるということも先生方、大丈夫だと思います。状況は恐らくそういうことであろうと思われま。

さて、我々はどうするかですが、つまりここで少しデータが不足しているとはいえ、もしADIを設定するのであれば、PODとすべきドーズが40 mg/kg体重/日というものは得られているわけですから、その上でこれを用いて何らかの安全係数を、これを幾つにするかはこれから議論するとして、その上でADIを設定することは技術的には可能だと思います。

にもかかわらず、いやいやADIは設定すべきではないという積極的な意見があるかということをお尋ねして、そこですべきではないという理由があれば、ではADIを設定しなくて、適切に使用する限りADIを設定する必要はないという結論にすればよいのですが、できるのに避けなければいけないというようなところが、根拠があればどなたか御意見をお聞かせいただきたいと思うのですが、そういうお尋ねにすると何となく意地悪な印象を受けるようでしたら、適切に使用されていればADIは設定しなくてよいんだというかじの切り方のほうがよいと思うか、いやいや、ここまで来ていればADIを設定しましょうという御意見かをお伺いしたいと思います。先生方いかがでしょうか。寺岡先生、いかがですか。

○寺岡専門委員 何とも言えないのですが、結局、今回の評価がほかに影響を与える可能性がかなりあるということなわけですので、ADIを決定できる可能性はあるとは思いますが、発がん性試験も生殖発生毒性試験もほとんどデータがないということを考えると少し考え過ぎかもしれませんが、基本的にもう食品や何かでも使ってしまったいて、だからよいではないかということで使って問題ないのではないかという考え方で進めていると思うので、それを考えると二つの試験が欠損しているのを無視するのはADIを決定する意味が余りないと思うので、使用できないというのは別問題だと思いますが、積極的に決定は何となく余り賛成したくないというのが。

○青山座長 ありがとうございます。お気持ちはよくわかります。恐らくこれでADIを設定するとしても、試験が足りない分で安全係数を最大値にするとかいったような議論が次に来るの

だろうというような推測はしてはしましたが、そうすると寺岡先生の御意見は、長期毒性試験、生殖発生毒性試験がない中で、それらがそのまま無理に大きな安全係数をとってまでADIを設定するのは余り好ましくないのではないかと御意見かと思えます。この意見に対していかがでしょうか。先生方どうぞフランクにお気持ちを御聞かせいただきたいと思えます。

○渡邊専門委員 今回生殖発生毒性試験に関しまして、質的に十分なデータがあるかということになりますと、ADIを設定するのは難しいと感じています。もしADIを設定しますと、これが今後の前例になるのではないかと懸念されます。このような意味では特にここでADIを設定しなくても良いのではないかと考えています。

○大倉課長補佐 すみません。事務局の理解のために少し整理をさせていただきたいのですが、ADIが設定できないということと、ADIを設定するというのと、ADIを設定しなくてよいという、三つがございます。まず、遺伝毒性がないということは明らかなので、ADIは設定できるという結論でよろしいかと思えます。ADIは設定できるのですが、JECFAでは香料として、EFSAでは動物用医薬品としての使用であればADIは不要という、ADIは設定できるのけれども、設定する必要が無いという意味になります。今回、例えばADIは設定できるけれども、試験が不足しているという場合には、得られているPODに安全係数をつけていただくということでもよろしいでしょうか。

○吉田委員 データパッケージの件なのですが、もしこんなデータではだめだというならばリスク評価機関として返すということもあると思うのです。ただ、これは農薬についてもそうですが、その剤のプロファイルというものをここは専門調査会でございますので、それをご覧いただいて、それでもこれはだめでしょうと動物用医薬品として我々が直接口にそのものというよりも、一回蜜蜂を介して、そのはちみつを介して接種するという点においてどうなのだろうかというようなことを踏まえた上で、さらに安全係数が必要なほど不足しているのか。先ほど青山先生が鶏のところはどうしても気になるとおっしゃいましたが、もしそうであれば繁殖毒性試験、これは比較的最近行われたテストガイドラインにも簡易生殖発生毒性試験ですが、それで何らかの例えば死亡胎児が増えているなど、そういうことがありそうだけれども、少なくともマックスのハイエストドーズまで繁殖性に対する影響はないというような記載になっておりますよね。これはテストガイドライン準拠かどうかは私はしっかり調べていないのですが、それらを専門的に判断された上でも、やはりこれはヒトに対する催奇形性が懸念されるのかどうかということもあわせて専門的に判断をしていただければよいと思えますし、発がん性もこれは昔からとられていたからよいでしょうということも私は申しませんが、そういうことも加味して本当にこの剤は長期投与するとヒトに発がん性を及ぼし得るものなのかどうかということも先生方に御判断いただいて、さてこれに対して動物用医薬品として、食品添加物ではございませんよ、動物用医薬品として使用する限り、これは基準がありますから使用基準を守らなければそれは使ってはいけないということになりますので、それを守るのが大前提です。それにおいてこれはどうなのかなということも先生方に御判断いただければ、食品安全委員会としては大変ありがたいと思っております。

○青山座長 おっしゃっていることはわかります。まずは事務局の御指摘で、私の問いかけが

悪かったのですが、つまりADI設定を不要と考えるべきか、これだけのデータがあるから大きな安全係数がついて設定すべだと考えるかについてお尋ねしたかったのですが、そのときにももしも何らかの理由でそもそもADIが設定できないということであれば、不要もへったくれもなしにADIはなしになるので、最初にそういう問いかけをしてしまいましたので、混乱を招いて申しわけなかったということをお断りいたします。

吉田委員からのお尋ねについて、生殖発生毒性の立場から一つだけお答えすると、もちろんこれは動物用医薬品ですから、使用者安全を考える必要はないということは十分承知しております。そうであれば許すか許さないかで迷っているのが、生殖発生毒性の高用量が明らかに低過ぎます。はっきりした親に対する影響が出ていないので、このすぐ上で奇形が出るとなると、今度は暴露量から考えて妊婦さんも当然、無作為暴露を受けるわけですから、少し心配なのかどうかというところです。

今、我々は200は影響が出ていると判断しましたが、体重等々について低値の傾向があるだけで有意差は得られていないのです。通常の2世代試験あるいは発生毒性試験、催奇形性試験はクリアなtoxicityをとれというのが前提ですので、本当はもう少し上のデータが欲しいというのが正直あります。ただし、それがあっても蜜蜂にのみ暴露して、残留量がどの程度かということから現実的なリスクがないということは承知しています。そのことと今ADIを設定しておくか、設定は不要と考えるかということに整理して議論を集約したいと思うのですが、恐らくこの点について集約すると、寺岡先生も渡邊先生もADIの設定は不要であるという判断でよろしいという御意見だと理解いたしましたが、先生方それでよろしいですか。

そうすると、今のところ3-1案、ADIの設定は不要と考えたという結論にしませんかという意見が二つ、お二人から表明されたということですが、これについて反対の先生はいらっしゃいますか。どうぞ御遠慮なく御意見をお聞かせください。

○能美専門委員 私は慢性毒性が専門ではないですが、この後、この物質について食品安全委員会としてADIの設定は不要だという結論にすると、それはすなわち蜜蜂に対する防カビ剤としてこの物質を使う限りにおいては、どんなに用量が高くてもヒトに対しては安全だということの意味するわけです。したがってもちろん膨大な量を蜜蜂に与えれば、蜜蜂は死んでしまいますし、実際に業者のほうも本来の目的であるダニを殺すという濃度が保証されれば、それ以上に用量を上げる必要はないと考えるわけですが、どういう用量で蜜蜂の箱の中にこの物質を使うかといったときに、ヒトに対する安全性は考慮する必要はないということを前提にして物事が進んでいきます。この後、この物質についても農水省のほうで実際のMRLなど決めていかれると思うのですが、その場合には食品安全委員会は蜜蜂に対してこの物質を使っている限りにおいて、ヒトの対するリスクの懸念はないということを結論したことを前提にして議論が進んでいきますから、そういう点は十分注意しておく必要はあると思うのです。

特に先ほどの話で暴露量はどれぐらいなのかというのは、あくまで計算値で出していて、はちみつを1日何g食べるから、そうするとこれぐらいの量ですよということなのですが、実際の暴露量が測定されているわけでもないですから、そういう点は懸念としてはあるということです。

あと、逆に業者が実際にどれぐらいの量で使っていくかという場合に、こちらでADIを出しておくと、それを一つの目安にして様々な値を決めていくこともありますので、慢性毒性試験のデータがないので、確実なADIを出すのは難しいという専門家の御意見はそのとおりだと思いますが、一方で現場サイドとしてはどこがヒトに対する毒性の目安なんだということを出してもらったほうがよいというのも一方ではあるのではないかと思います。どんなに使っても大丈夫ですよと、本当にそこまで言ってよいかという懸念を私は非常に持ちます。

○青山座長 ありがとうございます。非常に難しい議論ですね。

○吉田委員 事務局に伺いたいのですが、どこまで使っても大丈夫だということではないですよ。

○大倉課長補佐 この後、食品健康影響評価、例えばADIを設定した場合は、厚生労働省で残留基準を設定するときに、先ほど能美先生がおっしゃったみたいにADIを目安にして、残留試験の結果ももちろん見た上でMRLを設定することになるのですが、ADIは不要であるということになるとMRLも設定されないという可能性がございます。

○吉田委員 恐らく国際的にはADIからMRLを設定するだけではなくて、実際の暴露量のデータを算出している上で、推定MRLがそれぞれのもので出てきますので、国際的にはそのようなパターンでMRLはむしろ決めて、それがもちろんADIを超さないことは大前提でございますが、そういうことになると思いますので、若干日本は違うのかもしれないのですが。ただ、そういうことをきちんと書き込んでいくというのものもあるのかもしれませんが、でもどうしますか。

○青山座長 ここについては拙速に意見集約しないほうがよいように私は感じますが、いかがでしょうか。先生方には宿題で申しわけないですが、この剤についてADIを設定するか、もしくはADIの設定は不要と考えるかについて、次回この剤について議論するまでに少し頭を整理していただいて、御意見をおまとめいただけたらと思います。事務局、まことに申しわけございません。

○大倉課長補佐 評価書案の修正、生殖発生毒性と亜急性毒性の記載の整理もございます。また、食品健康影響評価の案が減って、次回お示しするときはもう少し見やすくなって、議論の整理もしやすくなるのかなと思いますので、食品健康影響評価は次回以降ということで大丈夫です。ありがとうございます。

○青山座長 では、この件につきましては種々の状況を考慮した上で、再度審議することとさせていただきます。

引き続き議事2に入りたいと思います。先生方、お腹のすいたところまことに恐縮ですが、今しばらく御協力いただけますようお願いいたします。

では事務局お願いいたします。

○大倉課長補佐 時間が押してしまっても大変恐縮です。議事2をお願いします。

資料4-1から4-4、ダブルクリップでとめている一連の資料でございます。こちらを御用意いただければと思います。

まず資料4-1から御説明をさせていただきます。11月8日、前回の調査会の後から24日まで、動物用医薬品の食品健康影響評価指針の項目立てにつきまして、先生方からコメントを募

集したところでございます。また、肥料・飼料等専門調査会でも並行的に審議をしておりますので、肥料・飼料等専門調査会の後、30日までの間に肥料・飼料等専門調査会の先生方にもコメントをお願いいたしました。そうしたところ小川先生、それから、肥料・飼料等専門調査会の山田雅巳先生のお二人からコメントをいただきましたので、御紹介をさせていただくとともに、事務局の御質問に対する御回答を御説明させていただきます。

まず小川先生のコメントが二つ目のパラグラフに記載しておりますが、「なかなか詳細まで検討できておりませんが、大筋については適切かと存じます。」というコメントをいただいております。

肥料・飼料等専門調査会の山田先生からは幾つかコメントをいただいておりますので、表にしております。

まず総論でタイトルのところ、資料4-2という大きい紙をお手元に御用意いただくとわかりやすいかと思うのですが、左側が添加物で、右側が動物用医薬品の指針でございます。この最初の総則というところに食品健康影響評価の基本的な考え方を記載していたのですが、「食品健康影響評価以外の別のものがあるという印象があります。添加物のときも食品健康影響評価に際しての考え方という記載をしているので、もう少し簡略な記載をしたほうがよいのではないのでしょうか。」というコメントをいただきましたので、こちらはコメントを踏まえまして簡潔な表現を目指すという当初の対応方針からも、こちらの第3のタイトルを「評価の基本的な考え方」と修正をさせていただきました。

頁進みまして総則の第7、評価の見直しという項目がございます。こちらについて「再評価との違いはありますか？」というコメントをいただきました。こちらは評価のときに新たな知見に基づく毒性影響の判断の見直し、例えば前回調査会でご審議頂いたモネパンテルの肝肥大の様な話がありましたが、そういう意味での「評価の見直し」についての内容を記載するというので、先生方にお示しした案に記載してあった内容が動物用医薬品の再審査や、薬機法に基づく再審査、再評価に関する内容でしたので、本文の記載は移動をさせていただいております。

各論に行きまして、安全性に係る知見で「添加物の指針に記載しているように項目ごとに記載を省略してよいと思いますが、本文の中で項目の列挙ぐらいはしたほうがよいのではないですか」というご意見でしたので、本文に項目を列挙しております。

各論の最後で、抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌に関する評価ということで、「荒川先生から不適切な使用による耐性菌の増加の可能性について御発言があったので、それについて記載してはどうですか。」というコメントをいただいたのですが、肥料・飼料等専門調査会の議事録を確認したところ、耐性菌の条件によっては食品中で菌がふえることもあるので、そういう視点を入れた評価が必要という御発言でした。これについては各論になりますので、1月以降の専門調査会で御相談をさせていただきたいと思っております。本文に薬剤耐性菌の指針の後に一文記載をしていたのですが、これについては薬剤耐性菌の評価指針にあるということで、削除をしております。

そのコメントを反映していただいたのが資料4-2のA3縦の表となります。

資料4-3が評価指針の本文の修正案でございます。事務局で作文作業を進めておりまして、前回お示ししたのものからの主な変更点を頭の一枚紙、資料4-3の前回資料からの主な変更箇所と記載した資料にまとめております。修正した素案は青字で記載をしているところになりますが、見え消しの形でつけております。評価指針の本文につきましては、本日お示しするところまででございます。本日以降、改めてメールでコメントをお願いいたしますので、御確認のほどよろしくをお願いいたします。いただいたコメントを踏まえた評価指針案につきましては、次回以降また御議論をいただきたいと思っております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局の説明をかいつまんで集約しますと、要するに今日はB4の大きい紙でお示しした項目立てまでについて御意見がいただけるのでしたら本日中にいただいて、ここでひとまずこの項目に沿って記載を進めるということをお了解いただきたい。本文の細かい問題、てにははも含めてですが、その記載ぶりにつきましては次回以降の議論で行きたいということでもあります。ですので先生方、お忙しいところ申しわけございませんが、コメントに沿って修正された資料4-2の項目、目次の部分について御意見があればぜひお聞かせいただきたいと思うのですが、いかがでしょうか。

では、ちょうど今日の議論にも出ましたが、総則でいくと第6の食品健康影響評価でADIを特定する必要がない場合であったり、その他いろいろございまして、こういうものが我々の原則として文章化されていると非常に議論もしやすくなると思いますので、目次、項目立てにつきましてはこのような方針で。

○宮田専門委員 済みません、項目立てというところで大きな紙の第2章、各論の安全性に係る知見の遺伝毒性試験が(6)になっているのですが、通常こちらの評価書でも遺伝毒性試験が冒頭に出てきますので、その点、整合性がとれるようにされたらいかがかなと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。これは事務局、向かって左が添加物に関する部分なので、我々のところではないと理解してよいですか。

○大倉課長補佐 はい。一応、今回項目としては立てていないのですが、山田先生の御指摘がありましたので、本文で項目を列挙するという形になっていまして、今のところ薬物動態、残留、遺伝毒性、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性など、そういった形の記載にしていまして、遺伝毒性は一番薬物動態と残留の次に記載させていただいております。

○青山座長 ありがとうございます。

そのほか先生方いかがでしょう。よろしいですか。どうもありがとうございました。では、本日一応、先生方の御同意をいただきましたので、今後、本文を書く過程でよろしく御配慮いただきますようお願いいたします。

万が一、今後本文を御記載いただく中で、項目立ての修正が必要ということがございましたら、また先生方のコメントを含めつつも必要な修正をしていただくということでお任せしたいと思っております。年末年始でお忙しいところ恐縮ですが、よろしくをお願いいたします。

事務局、ほかにその他いかがでしょう。

○大倉課長補佐 本日の御審議は、肥料・飼料等専門調査会の先生方にもまたメールで共有しながら、本文に関するコメント募集も並行して行っていくところでございます。座長がおっしゃったように、引き続き項目も本文を書きながら修正ということもあるかと思しますので、どうぞよろしくお願いいたします。そのほかは特にございませぬ。

次回の調査会は1月31日水曜日の午後を予定しております。議題等につきましては改めて御連絡を差し上げますので、どうぞよろしくお願いいたします。

動物用医薬品調査会での御審議、最後長時間になってしまいましたが、本年もどうもありがとうございました。来年もどうぞよろしくお願いいたします。

○青山座長 どうもありがとうございました。

以上をもちまして本日の議事を終了いたします。どうもありがとうございました。

(了)