

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第210回) 議事録

1. 日時 平成30年1月31日(水) 14:40～16:42

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) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、石川専門委員、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、

能美専門委員、宮田専門委員、渡邊専門委員

(専門参考人)

石塚専門参考人

(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30年1月30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)」

参考資料

6. 議事内容

○青山座長 定刻になりましたので、ただいまから第210回「動物用医薬品専門調査会」を開催
いたします。

本日は下地専門委員、寺岡専門委員、辻専門委員、舞田専門委員、吉田専門委員の5名が御欠席。石川専門委員が少し遅刻ということでございます。追って御参加いただけたらと思いますので、10名の専門委員と、専門参考人として御参加いただいております石塚真由美先生、合わせて11名で議論を進めたいと思います。

もう一方、本日は御欠席ですが、専門参考人でいらっしゃいます木村先生には評価書等々、本日の審議資料を御確認いただいておりますことを先生方に御報告いたします。

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210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、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事あるいは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いたします。本日の議事次第、委員名簿、座席表の二枚紙、それから、資料1～3は議事次第の裏面に記載されているとおりでございます。

机上配付資料の一枚紙、参考資料はタブレットをお一人に一つずつお配りしております。

不足の資料等ございましたらお知らせください。

○青山座長 では引き続き事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について、平成15年10月2日食品安全委員会決定に基づきまして、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告ください。

○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。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、御提出いただいた確認書につきまして相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

では、早速議題に入りたいと思います。議題1のうち、まず動物用医薬品（チモール）に係る食品健康影響評価を行いたいと思います。事務局から説明をよろしくをお願いいたします。

○大谷評価専門職 資料2を御覧ください。表紙のボックスに書いてあるとおり、前回、第208回専門調査会後に修正した箇所については、専門委員または専門参考人による修正は青色、事務局による修正は紫色で修正しています。また、事前配布資料から修正した箇所には二重下線を引いています。

それでは、修正箇所を中心にまず食品健康影響評価の手前まで御説明をいたします。

7ページの安全性に係る知見の概要を御覧ください。まず12行目、「ガスクロマトグラフィー（GC）」と書いていた箇所は食品安全委員会の用語集の表現に合わせて、「ガスクロマトグラフィー質量分析法（GC/MS）」と修正しています。

14～19行目は、島田専門委員より記載整理の御意見をいただき、「投与1.97時間 (T_{max}) でチモールは最高血漿中濃度である93.1 ng/mL (C_{max}) に達した。チモールの平均吸収時間は0.53時間、消失半減期 ($T_{1/2}$) は10.2時間と算出された」としています。

次に8ページを御覧いただきまして、①の代謝試験は解析対象が尿のみということでしたので、14行目を「加水分解後に尿が解析された」と修正しています。

②の代謝試験、26～27行目も表現の修正ということで記載整理をしています。

9ページの③の代謝試験については、前回の専門調査会で「カプセル入りのチモールを経口投与」という部分は、評価書で見ない表現ではないかとの御指摘をいただいたので、この部分は削除しています。

10ページ15行目、用語集の表現である「高速液体クロマトグラフィー紫外線吸光光度検出器」という語句を追記しています。

⑥の代謝試験、24～25行目にかけても記載整理として、「腎臓由来ミクロソームの生成能が最も高かったことから、腎臓がグルクロン酸抱合体の生成の主体と考えられた」と修正を行っています。

次に排泄試験の①に「チモール (1 g含有ゼラチンカプセル) を経口投与」という表現がありましたが、「1 g含有ゼラチンカプセル」は削除して、経口投与の後に「1 g/匹」を追記しました。

残留試験、22行目に「臨床用量」という表現は、島田先生よりこの表現を使うのは一般的なことですかという御指摘がありました。チモールは成分の評価書のため、これは不適切な表現ということで、この表現は削除しています。

次に17～19ページの遺伝毒性試験になります。

表10として遺伝毒性試験の結果を示しています。19ページの*in vivo*の染色体異常試験の「<参考資料>」に脚注がついていますが、前回の専門調査会で、本試験で用いられたラットがノーマルなものではないということがわかればよいので、簡潔に記載すべきという御意見をいただきました。「腹腔内投与で実施されていることから参考資料とした。なお、本試験で用いられているSD系ラットは、一般に用いられているものと比較してかなり小型であった」と修正しました。

次に、亜急性毒性試験です。まず、21ページの28日間亜急性毒性試験と23ページの19週間亜急性毒性試験は前回の専門調査会で、用いられているチモールの純度が不明のため参考資料とされました。これらの試験について石塚専門参考人より、「議論を戻してしまうようですが、チモール関係の論文を一通り探したところ、抽出物を用いた論文が多く、この場合は純度を重視すべきですが、「チモール」と明記されている論文では、純度不明かどうかを重視しなくても良いかと思いました」という御意見をいただいておりますので、これらの試験の取り扱いについて改めて御検討いただければと思います。

次に43日間亜急性毒性試験です。こちらはこの評価のADI設定の根拠とされた試験です。前回の専門調査会で、この後に出てくる1世代生殖発生毒性試験に記載されていた母動物の一般毒性に関する所見は、こちらの亜急性毒性試験に記載すべきという御指摘を前回の専門調査会

があったので、雄でみられた所見を記載しています。

本試験は、チモールを8、40、200 mg/kg体重/日の用量でラットに43日間強制経口投与した試験です。

200 mg/kg投与群では雄に一過性の流涎及び体重増加抑制傾向が、雌に一過性の自発運動量の減少、歩行失調、流涎がみられたことから、NOAEL 40というふうに結論づけています。

22 ページの1～9行目に、剖検及び組織学的検査では40 mg/kg 体重投与群の雌の胸腺の小型化や胸腺の退縮、それから、雌雄の前胃に影響がみられたとあります。前胃にみられた所見について、小川専門委員より、「殺菌作用のある剤を単回で1日分を投与することによる刺激性変化ともいえるのですが、医薬品としての使用方法を確認する中で、インタビューフォームをみつけ、エンドポイントとして書き込むことはできないとしても、40 mg/kg 体重/日で刺激性がみられていることは考慮しておく方が良いと考えました」という御意見と、青山座長より、「前胃にみられた様々な所見については、いずれも『被験物質を胃内に強制注入したこと（物理的な刺激）により生じた変化であって、毒性とは解釈しない』との主旨の記載を追記しないと、この所見があるにもかかわらず40 mg/kg/day をNOAELとしたことが読者に伝わらないと思います。また、40 mg/kg/day 群で哺育児の1例にみられた胸腺の退縮は偶発所見と判断したと思いますので、削除した方が良いと思います（この記載を残すのなら、事実を述べた後で、孤発例なので偶発所見と判断した旨の記載を追記すべきと思います）」という御意見をいただきました。

そのため、12～14行目に、「40 mg/kg 体重/日以上投与群の前胃にみられた肉眼的・組織学的変化は、強制経口投与の刺激により惹起されたものと判断し、NOAELの判断根拠としなかった。また、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌にみられた胸腺の退縮は偶発所見と考えた」という文章を追記しています。

この試験の結論として、「200 mg/kg 体重/日以上投与群で、雄に一過性の流涎及び体重増加抑制傾向、雌に一過性の自発運動量の減少、歩行失調、流涎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NOAELを40 mg/kg 体重/日と設定した」と結論づけています。

23ページ、30行目に8週間発がん性試験を記載していましたが、前回の専門調査会でこれは厳密には発がん性試験ではないという御指摘をいただきましたので、その他の毒性試験に移動をしています。

24ページの生殖発生毒性試験の1世代生殖発生毒性試験、こちらは先ほどの43日間亜急性毒性試験と併用の試験で、児動物への影響がADI設定の根拠となっている試験です。

11～21行目は、雌の一般毒性に関する記載のため先ほどの43日間亜急性毒性試験に移動しています。

24～25行目にかけて、「分娩しなかった1例は、着床数3個で、子宮内に3例の死亡胎児がみられた」という文章は、青山座長より、意味のない記載とのご指摘を受けて削除をしています。

30～32行目にかけては記載整理を行っています。

35～38行目にかけて、雌の一般毒性のため削除して、「40 mg/kg 体重/日投与群の児動物見

られた臍ヘルニアや胸腺の頸部残留は偶発所見と考えた」という記載を追記しています。

本試験の結論として、「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、母動物の生殖能に対するNOAELは最高用量である200 mg/kg体重/日と設定した」と記載しています。亜急性毒性試験の雌への毒性と書き分けるために、「母動物の生殖能」と限定的な表現に修正しています。

本試験については、青山座長と渡邊専門委員より御意見をいただいています。

青山座長から、「被験物質の投与によるものとは判断しなかった所見（非分娩雌に関する記載、哺育児にみられた偶発所見等）については、記載を削除するか、あるいは記載の後に『〇〇の理由から被験物質の投与によるものではないと判断した』旨を追記するなり『偶発所見として〇〇がみられた』というような記載に改めるなりの修正をすべきと思います。さもないと、40 mg/kg/dayがNOAELと判断された理由が読者に理解できないように思います」とのご指摘をいただき、修正をしています。

渡邊専門委員からは、「胎児でみられている所見を記載すると共に理由を示すことによって、NOAELの判断が分かり易くなると思います。座長のご意見に同意いたします」という御意見をいただいています。

次に13行目から、前回の専門調査会で座長から御紹介された試験を追記しています。「孵卵前又は孵卵後（96時間後）の鶏卵（白色レグホン種）の気室又は卵黄嚢に、チモールを投与（～25 mg/egg）する試験が実施された。孵卵前投与のLD₅₀は、気室内投与 1.16 mg/egg、卵黄嚢内投与 4.66 mg/egg、孵卵後投与のLD₅₀は、気室内投与 0.06 mg/egg、卵黄嚢投与 1.02 mg/eggであった。LD₅₀ 近似用量では、催奇形性がみられた。気室内投与では、孵卵前投与した胚の36.13%、孵卵後投与した胚の13.57% に影響（詳細不明）がみられ、卵黄嚢内投与では、孵卵前投与した胚の15.65%、孵卵後投与した胚の6.36% に奇形がみられた。孵卵後卵黄嚢内投与群を除き、奇形の発生率が上昇した。」という文章を追記しています。

24行目には、先ほど触れた8週間発がん性試験をこちらに移動しています。この試験は発がん性試験ではないので、「8週間腹腔内投与試験」と修正をしています。

次に27ページ31行目からのヒトにおける知見の皮膚炎については、前回の専門調査会でパッチテストの情報については表にまとめるべきとの御指摘をいただき、表16として整理しました。表にまとめるに当たって、被験者数の多い順番に並べています。また、被験者数が10名未満の事例については削除しました。

30ページ、その他の知見として、小川専門委員から御提供いただいた医薬品インタビューフォームの情報「チモールは、殺菌性から主に外用に使用されている。健康な皮膚、粘膜は腐食せず、わずかに刺激により剥離を起こす程度である。しかし、創傷粘膜に対してはかなりの刺激性を有する」という記載を追記しています。

また、吉田委員より情報提供いただいた情報「チモールは局所の防腐剤又は抗真菌剤として使用されており、妊娠初期に投与した52名の妊婦において、チモールは先天異常の発現頻度に影響を及ぼさなかったとの報告がある。その一方でチモールは流産物質として使用されており、子宮内に注入することにより、流産誘発の作用が認められており、チモールを含む流産誘発剤の使用により、一例の死亡が報告されている」も追記しています。

一般薬理試験、国際機関等における評価については、特に御意見はありませんでした。

説明は以上となります。

○青山座長 ありがとうございます。

前回の議論に基づいてさまざまな修正をいただきましたので、ここまでの部分について順に議論をしていただけたらと思っております。

最初の部分は、まず7ページに戻っていただきまして薬物動態に関連する部分、主に島田先生から幾つか御修文をいただきました。もしよろしければ島田先生、簡単に事務局の御説明に対する補足等ありましたら。

○島田美樹専門委員 7ページは、未変化体と代謝物の表記が混在していて、読みにくいかなど思ったので、そういったところを修正したところが主な点でございます。

○青山座長 ありがとうございます。読みやすく御修正いただけたと思いますが、このあたりについて先生方、何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。

一点だけ、これは島田先生でも事務局でも結構ですが、10ページ15行目、用語にならって高速液体クロマトグラフィー、御紹介のときは紫外線吸光光度検出器と事務局はおっしゃったけれども、この文章では紫外吸光光度で「線」は入っていません。これはどちらが正しいのでしょうか。島田先生、このあたりはお詳しいですか。

○島田美樹専門委員 紫外でよいかと思うのですが、確認をします。

○大倉課長補佐 事務局でも用語集を確認してみたいと思います。ありがとうございます。

○青山座長 紫外線と入れていただけると読みやすかったような気はするのですが、正しいほうで御確認ください。代謝から排泄、残留についても成分について臨床用量というのは妥当でないということで修正いただきました。

12ページから出てくる表の中では、群の番号をどうして一々頭に「80」がつくのかという議論がありまして、ここでは1番から順番に番号を付すことで修正いただいております。

分布試験に至るまで、15ページの表も801、802というのを1、2、3、4、5というふうに修正していただいております。

毒性に入るまでの16ページまでで、これらの修正について何か追加の御意見、コメント等ございますでしょうか。よろしいですか。

では、17ページからが毒性についての記載でありまして、遺伝毒性については特段大きな修正はなく、19ページの脚注の部分、すっきりと整理していただけたと思います。脚注の10番目ですが、このような記載で先生方よろしいでしょうか。ありがとうございます。

21ページに行きたいと思います。まず21ページの2行目から28日間の亜急性毒性試験と、23ページの2行目、19週間亜急性毒性試験と両方に共通して石塚先生からチモール関連の論文を探してみると、抽出物を用いた論文が多くて、抽出したのであればどれぐらいの抽出効率であったか、純度どれぐらいまでのものを持ってこられたかという意味で、純度は比較的重きを置くべきでしょうけれども、チモールと明記されている論文では純度が不明だからといって、それだけの理由で参考資料にすることもないのではないかと、石塚先生、そのような趣旨の御指摘と思ってよろしいでしょうか。

○石塚専門参考人 はい。今回かなり文献が少ないというところも理由の一つなのと、21ページの28日間よりは、23ページの19週間の試験なのですが、少なくとも19週間の試験はJECFAや欧州も評価対象にしているというのがありまして、こちらのほうは参考資料にする必要はないのかなと思直しました。前回の議論を戻してしまいますし、もちろん純度は大事なので、もし先生方が今回もそれを重視して、少しでも不明な点があれば参考資料にすべきという意見が多数であれば、もちろんそれに従いたいと思います。

○青山座長 御意見ありがとうございました。

では、このあたりについては先生方から忌憚のない御意見を伺いたいと思いますが、いかがでしょうか。どなたか御意見ございますでしょうか。小川先生、何かございますか。

○小川専門委員 化学物質として合成したものであれば、特にチモールと書いてあるだけでも、それでも99.何%かということは当然重要ではあると思うのですが、抽出物でなければよほど通常も細かくは記載しないのかなと思います。これはどういう被験物質かというところまではわからないという認識でよろしいですか。

○山添委員 チモールは昔から使われていて、四十何度ぐらいで溶けて液体になる物質です。蒸留してとってくるので、ほぼ一定の分画になっています。1900年代の初めころから、チモールって多分そういうもので使ってきているので、規格としてはほぼ一定のものをずっと100年ぐらい使っていると思います。

○青山座長 ありがとうございます。参考になると思います。

そうすると、恐らく少なくとも95%以下の純度ということはなく、限りなく99%、99.何%くらいの濃度ということですね。

○山添委員 何%かという表示はないと思うのですが、水蒸気蒸留や減圧蒸留して、ある分画をとってきていると思うのです。だからそんなにばらつきや夾雑物質がたくさん入っているということはないと思います。

○青山座長 貴重な情報ありがとうございました。

そうすると、単に純度が不明だからというだけの理由で棄却することもなかろうというように気もいたします。

それから、座長からで恐縮ですが、若干不可思議に思える部分が一、二点ございまして、例えば21ページですが、28日間試験は強制経口投与したにもかかわらず、用量が15.39や30.78等、この奇怪な数字は何なのかというのが、例えば何ppmなので体重換算するとこうなるという、このような数字は出てきて不自然ではないのですが、このあたりの信頼度については何か怪しいものではないことを確認できる資料はございますか。

○大谷評価専門職 文献はあるのですが、そこについては詳細な説明は記載されていないので、詳細不明ということだと思います。

○山添委員 molに合わせているのですよね。分子量が150.2ぐらいなので、その10分の1で0.1になっているのです。mol換算で出しているのだと思うのです。

○青山座長 御指摘ありがとうございました。

それであれば、信頼度の点では十分に担保できるように座長も思います。

それから、23ページの今度は混餌投与のほうですが、これは恐らく実測値ではなくて、1,000 ppmは75、10,000 ppmは750と、一定の式に放り込んだということで、数字の精度はおおむねということだと思うのですが、いずれもそれは情報というか通常リスク評価で行われている手法なので、これも著しく信頼性を欠くほどでないと思います。

○島田美樹専門委員 毒性の試験とは違うのですけれども、分析等では最初の秤量で何桁まで小数点以下を測ったかで、それで有効数字を決めるというやり方があるのですが、また先ほどの21ページの要するに記載、これはもとの論文もそうやって小数点2桁まで書いてありますか。

○山添委員 もとの論文は投与量の換算が0.1 mmolかmolの投与という計算があって、それに分子量に換算してmgに直したから2桁とかの数値が書いてあるだけで、それだけの精度を保っているかどうかはわからないけれども、ただ、その換算値をそのまま入れている可能性のほうが大きいのではないかと。

○青山座長 ありがとうございます。

これは私からの提案ですが、もし何かこの記載の根拠になる文書があって、そこに4桁が書いてあるのであれば、そのとおりで結構ですが、もし事務局が計算したとか、あるいはこの評価書案をつくるに当たって算出したのであれば、小数点以下の有効数字は1桁ぐらいにしておいたほうが自然かなと思うのですが、どうぞ。

○吉田委員 まずどのあたりから毒性が出てということを見ていただければ、それでこれを使うかどうかということになりますので、恐らく今、山添委員がおっしゃったような形で、mol計算したらこのような値になりましたよ程度のことであれば、まず大体60や40、200等でどのようなことが起きているかというのを先生方にまず見ていただいた上で、このことでもよろ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。実はいずれも何も影響はないという結論ですので、そのこと自体は無理に参考にする必要はない。

事務局、どうぞ。

○大倉課長補佐 念のためですけれども、記載があるのかと今、座長から御質問をいただきましたので、お手元のタブレットをお開きいただきまして参照21、チモールのGad 2012という文献でございますが、こちら開いていただきまして916ページと下に印刷したところのところに書いてあるところの、下のほうの2.6.のRepeat dose toxicityにこの数字がございますという事務局からの答えでございます。

○青山座長 ありがとうございます。根拠論文がありますので、数値はこのままでよろしいかと思います。

それから、一応ネガティブデータで詳細な報告はございませんが、先ほどの御説明で100年を超えるような、あるいはそれに近いような製法にのっとって抽出されているということで、単に純度が不明であるから参考にするという必要はないということで、このままADI設定なり我々の評価の根拠に採用してもよいのではないかと座長は考えますが、先生方、いやいやそれはならぬという御意見があれば、どうぞ忌憚のないところをお聞かせください。いかがでしょう。

○吉田委員 今、御指摘のこの文献なのですが、病理組織学的検査はひょっとして肝臓と腎臓しかしていない。そうであれば暴露では何もなかったというような記載は見られたのですが、これは非常に限られた臓器の計算だったというので、むしろ石塚先生が御提案のように、こちらの試験を復活できるのであれば、このようにデータの少ない中で先生方に御評価いただいている剤でございますので、いかかでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。先生方いかがでしょう。よろしいでしょうか。では、いずれも参考ではなくて採用ということにしたいと思います。

23ページの28行目からですが、まず一つ目の8週間発がん性試験（マウス）と書いてあったものは、その他毒性試験に移動して、表現も少し変わっている。24ページの生殖発生毒性試験ですが、ここの親動物に対する影響の部分は、既に亜急性毒性試験の項で記載がありますので、ここでは削除いただいて、それから、兎動物に及ぼす影響等々については、生殖発生毒性担当の渡邊先生と青山からのコメントに沿って修正いただきました。この1世代生殖発生毒性試験について何か先生方、追加のコメントなり修正案に対する意見等ございますでしょうか。では、ここの表現はこのような修正を同意いただいたと判断させていただきます。

25ページ12行目以降、これも鶏卵に対する投与試験であります。ここにつきましては鶏の卵への投与ですので *in vivo* には違いないのですが、体重kg換算はできないということと、LD₅₀に近いような用量で催奇形性があったとは書いてありますが、詳細は不明ということで、このような簡単な記載にさせていただきました。

このあたりにつきまして先生方、何か御意見、コメントございませうか。ありがとうございます。では、ここまでは特に問題はないと判断して、27ページ以降です。ここにつきましては表にまとめるということで、延々と記載があったものをこのような表にしております。それから、その他の知見で幾つか御紹介いただいたものを盛り込んでいます。このあたりにつきまして先生方、よろしゅうございませうか。

32ページの国際評価等々については修正がないので、ここはよろしいということで。

それでは少し戻っていただいて、前回の専門調査会で議論になったところが43日間の亜急性毒性試験、これは21ページからの記載です。ここにつきまして強制経口投与をすると胃の粘膜が刺激されるとみえて、前胃にさまざまな変化が出ていた。ここに関する議論で、刺激性が毒性でないと言うと誤解がありますが、物理的と言ってよいかどうかも必ずしもそれが適切かどうかわかりませんが、混餌投与であれば生じ得ないような、恐らく強制経口投与による噴射のような一時的な刺激があり、胃に病変が出る。食品健康影響評価をするときに恐らくこの化合物が残留するであろう蜂蜜等々を強制経口投与されるという場面を想定する必要はないので、通常の商品として摂取したときに想定する必要がないような指標は、NOAELを求めるためのエンドポイントにしなくてもよいのではないかとことを私は申し上げたかったのですが、そのあたりはいろいろ助けてくださった山添先生も同じような趣旨でいらっしゃいますか。

○山添委員 基本的にみなさん御存じだと思いますが、フェノールというものが例えば皮膚に接触したら白くなりますよね。液体の状態ではフェノールは酸性の条件下で分解しにくいので、フェノールを大量に胃の中に挿管して入れてしまうと変性が起きます。たんぱくの凝固です。

タンパクの変性です。それで結局、白くなるという表現もそういうことだろうと思うのです。

先ほど座長がお話になられたように、混餌でいけばそれが徐々に入っていく。トータルとして変わらなくても、それは処理されてしまいますので、アルカリが来れば分解をする。だから胃だけでこういう現象が起きていると考えるほうが自然なのではないかと思えます。

○青山座長 補足ありがとうございます。という意味で22ページに戻って座長のコメントとして、これは少なくともNOAELの判断材料にしないということで、事務局はそれに沿って修正いただきました。これについて小川先生から、恐らくそれはそれとしてもという意味もあるかと思えますが、少し注意したほうがよいという御意見を頂戴しているものと思えます。

○小川専門委員 先生方がおっしゃることはそのとおりだと思います。特に非常に高濃度のものを1か所に暴露するというのと、餌の中に薄い用量で1日の間に食べるというのとでは全然毒性の起こり方や血中の、これは血液を介しているかどうかというのは何の証拠もないところではありますが、例えば血中濃度にしても1日をかけて吸収しているものと、1回のばく露による急な吸収では全然違うというのは、ほかの剤でもよくあることだと思います。少なくともこの剤が高濃度であれば刺激性があるというのは、インタビューフォームでも記載がありますので、そここのところは記載をいただいていると認識しております。

ただ、今後こういうものを、例えば皮膚刺激であるとか、単回投与によるほかの局所刺激性に関して、混餌投与とこれだけ差があるものはなかなかないようにも思うのですが、混餌投与の結果を重視するという事なのか、胃内投与であっても前胃の変化であるとか、触れているところの変化だけとはならないということにするのか、その辺をどのように考えるのかということをお願いできますか。

○山添委員 確かに投与の方法によって、これだけ違ってしまった場合にどう評価するかというのは、片一方しかなかった場合どうするのということにもなるかと思うのですけれども、例えばブチルヒドロキシアニソール等、あの辺の系統も結局、前胃に起きるのも、結果的にあれは1回代謝で回っているかもしれませんが、フェノールが酸性の条件下で腐食性を示して、結局、前胃だけに障害を起こす等、そういうことは幾つかの化合物でも知られているのです。それはどちらかということ、食品として中に入っているものをとった場合の安全性評価に適しているかということ判断することに、我々としてはそういう面で見ながら、その投与形態が食品を介してとった場合にも起き得る毒性として評価すべきかどうかを判断することになるのではないかと思うのです。

だからこの場合、混餌とかそういう形のほうがもしデータがあれば好ましいと思えますし、こういう大量にしか起きなくて、腐食性等そういうものがあつた場合には、我々は注意して見る以外になかなかないのかなと。そこら辺は難しいところですよ。確かにその辺はあると思えます。

○吉田委員 私は農薬の評価に携わっています。結構農薬でも刺激性のものがありまして前胃の変化というのは時々見受けられます。

ただ、農薬の場合はありがたいことにフルバッテリーそろっていることが多いのですけれども、量の問題というのがあつたと思うのです。これが直接かなりの量を人が摂取する可能性があ

るならば、私たちはこのことについて、例えば全身影響でないとしても議論しなければいけないかもしれない。

ただ、この蜜蜂の残留濃度を見ましても、もし私が違っていたらおっしゃってください、1 mg/kg蜂蜜中以下の残留の値が出ていて、かつ、後ろのほうに国際評価として、これは蜂蜜の値ではないのですが、ECが食品における食品中の濃度として50 mgトータルではございますけれども、こういう値を設けているというようなものだとこのことを考えて、では私たちは今回、直接投与量も蜂蜜に残った量のチモールを摂食するという過程においてどうなのかという御評価をいただければありがたいと思います。御存じのようにリステリンの主成分としてもチモールは入っています。リステリンはごくごく飲みませんが、でもその後うがいしないでそのままブラッシングしてくださいねと書いてあります。

○青山座長 ありがとうございます。食品を経由してのばく露という前提からいきますと、幸いなことに先ほど合意いただきましたように、例えば23ページの2行目からございます19週間の亜急性毒性試験で1,000 ppmあるいは10,000 ppmという/kg換算すれば75や750というような、今、問題になっている強制経口投与の40や200等と比べると、恐らくそれよりは高い。少なくともそれよりは高いという試験で胃に変化が出ていないということをもって、この指標は食品経由でのばく露を前提とした評価に当たっては、NOAELの判断根拠には適さないというのが最終的に私の考えでありまして、今後につきましても小川先生が懸念されるとおり、我々はさまざまな物質の評価に直面することになると思いますので、そのときはやはりケース・バイ・ケースそれぞれの状況を判断する、我々が知恵を絞るという宿題をいただいているのだと覚悟せざるを得ないのではないかと思うのです。

最後に医薬品インタビューフォームからの追記で刺激性があるということも明記してあるということから、判断基準としてはここに書きましたとおり、きちんと胃にそういう変化があったということを記載しつつ、22ページ12行目から13行目にかけて強制経口投与の刺激により惹起されたものと判断し、NOAELの判断根拠としなかったというようなことで御了解いただけたらと思っております。私の意見ばかり述べておりますので、そのほかにも病理の先生、島田先生、もし御意見があれば。

○島田章則専門委員 私もこの文言で大変適切だなと思います。また、参考論文もももとの試験の論文を拝見しましても、これは高用量の200のものだけでこの所見が出ておりまして、また、試験担当者もこれはフェノール類による刺激によるものだと考察していますので、まさにこのとおり、今の議論のとおりで適切だと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そのほかに小川先生、そのような扱いはいかがでしょう。

○小川専門委員 基本的には同意しているところではありますが、データが少なくてというのは理由にはいけないと思うのですが、非常に悩ましいところです。43日の試験については血液生化学も少しデータが足りないところなのですが、あまり大きな所見はないだろうということを進めるという方向ですね。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、御同意いただけたと判断させていただいて、一応、これで33ページまではひと通り修正に関して。

○能美専門委員 すみません、よろしいですか。今の22ページの40 mg云々のところで、NOAELの判断根拠としなかったという文章なのですけれども、読んでみると今一つよくわかりません。例えば強制経口投与の刺激により惹起されたものと判断したとか、あるいは強制経口投与の刺激により惹起されたものと判断し、毒性所見とはしなかったという、それはそれで非常にすっきりした文章になると思うのですけれども、NOAELの判断根拠としなかったというのわかりにくい。40 mgで毒性が出ていたら、40 mgはNOAELにはならないわけですから、それはNOAELの判断根拠とならなかったと書いて正しいと思うのですが、今の場合、逆になっているので読んでいて違和感を覚えました。むしろ「判断した」とか「判断し、毒性所見とはしなかった」というほうがすっきりするのではないかと思ったのですが、いかがでしょうか。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。座長が、毒性としないと言うと、刺激性は毒性ではないのかという誤解があるかもしれないということを事務局に申し上げたものですから、苦勞した文章とは思いますが、私はこだわりません。したがってよりわかりやすい文章が今、能美先生が御指摘くださったように強制経口投与の刺激により惹起されたものと判断し、毒性指標とはしなかったというのが先生方、御同意いただけるのであればそのように修文したいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。では、事務局そのように修文するというので、そのほかよろしいでしょうか。

では、引き続き、事務局、最後の食品健康影響評価の御説明をお願いいたします。

○大谷評価専門職 資料2の34ページをご覧ください。前回の専門調査会で、食品健康影響評価についてはADIを設定するのかわからないのか、もしADIを設定するのであれば、安全係数を幾つにするのかについて、検討する必要があるとされました。まずは前半部分、結論の手前までを読み上げます。

「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はほとんどが、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、投与期間中にはちみつ中に最大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。

各種毒性試験の結果から、チモール投与による主たる影響は、雄ラットにみられた一過性の流涎及び体重増加抑制傾向並びに雌ラットにみられた一過性の自発運動量の減少、歩行失調、流涎であった。

各種遺伝毒性試験の結果、チモールは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。また、JECFA、欧州及び米国の評価において発がん性を示唆する証拠は得られていない。

生殖発生毒性試験では、ラットの1世代生殖発生毒性試験(43日間亜急性毒性試験と併用)において、児動物の体重及び体重増加量が低値を示した。

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

試験の雄にみられた一過性の流延及び体重増加抑制傾向、雌にみられた一過性の自発運動量の減少、歩行失調、流涎、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。」

次に、結論として、案1、案2-1、案2-2をお示ししています。

まず、ADIを御検討いただく際に御検討いただきたい事項として、案1と案2-1に書いていますが、①発がん性試験の知見は不足していること、②投与による影響が一過性で重篤なものではないこと、③JECFA、欧州及び米国ではADIやMRLの設定を不要とする評価が出ていること、④食品添加物及び医薬品添加物としての長期にわたる使用経験があること、これらのチモールをめぐる状況がございますので、このことを考慮いただいた上で、御検討をお願いします。

それでは、案1から御紹介させていただきます。案1はNOAELを採用し、かつ、ADI設定を不要とする案で、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は①～④を考慮し、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の設定を不要と考えた、とするものです。

次に、案2-1は、ADIを設定する案で、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、①～④を考慮し、安全係数に2又は5を追加することが適当と判断した。これらのことからチモールのADIの設定に当たっては、このNOAELに安全係数200又は500を適用し、0.2又は0.08 mg/kg 体重/日と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、とする案です。

最後に案2-2は、ADIを設定する案の②で、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、慢性毒性及び発がん性試験が実施されていないことを考慮し、安全係数に10を追加することが適当と判断した。このことからチモールのADIの設定に当たっては、このNOAELに安全係数1,000を適用し、0.04 mg/kg体重/日と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、とする案です。

食品健康影響評価については複数の先生からコメントをいただいておりますので、御紹介いたします。

本日御欠席の吉田敏則専門委員からは、「なるべく設定するという委員会の方針であれば、事務局がリストアップされている理由に基づき200が妥当かと思えます」という御意見をいただきました。

渡邊専門委員からは、「JECFA、欧州及び米国の評価結果も考慮して、適切に使用されている限りADIは設定しなくとも良いと考えます。しかし、設定が必要であれば事務局の①～④の理由により安全係数200で良いと思えます」という御意見をいただきました。

本日御欠席の寺岡専門委員からは、「チモールのADIの件ですが、基本的には前回の専門調査会でお話したとおりです。ADIを決めるのは少し強引と思えます。私としましては、「案1を支持いたします。しかし、能美先生のご意見は大変重要です。ADIが設定されていないために無尽蔵に使って良いということでは困ります。しかし、食品健康影響評価の結論には、『本製剤を適切に使用する限り』という文言が添えられております。この文言が十分な意味を

もち、ADIの有無にかかわらず無尽蔵な使用はできないことであれば、やはりADIの設定は現状では見送るのが適当と思います。会議で有意義な討論がなされ、良い智恵が出るのでしたら、もちろん集約されたご意見に従います」という御意見をいただきました。

能美専門委員からは、「過去の例（ピルリマイシン、マルボフロキサシン）を見ると慢性/発がん性試験が実施されていない場合には、追加係数を10としていることから、安全係数を1000としてADIを算出するのが適切と考えます」という御意見をいただきました。

小川専門委員からは、「これまでの動物用医薬品評価において、今回のような慢性毒性/発がん性がないものがあつたと思うので、追加の安全係数については議論が必要だと思います」という御意見をいただきました。

御検討に当たっては、別途お配りしている机上配布資料も御覧ください。動物用医薬品評価で安全係数に追加の係数を用いた例を幾つかお示ししています。消毒剤のモノ、ビスはヒトにおける用途としては逆性石けん製剤として使用されています。評価に用いたデータが限定的であつたこと、慢性毒性試験及び生殖発生毒性試験の評価が十分ではなかつたこと、*in vivo*の遺伝毒性試験が実施されていないが、類似化合物の海外における評価や医療現場における長期の使用実績があつたことから、安全係数200とした例です。

合成ホルモン剤の酢酸メレンゲステロールはヒトにおける使用はありません。NOAELに近いLOAELであつたことから、安全係数200をつけています。

寄生虫駆除剤のアルベンダゾールはヒトにおいても駆除剤として使用されている剤にです。遺伝毒性試験で異数性誘発性が見られたこと、発生毒性試験でNOAELの2倍の投与量で明らかに催奇形性が見られたこと、ヒトではラットやウサギよりも血漿中の代謝物質濃度が上がりやすいことから、安全係数500とされました。

非ステロイド系抗炎症剤のメロキシカムはヒトの医薬品として汎用されている剤です。有意な妊娠期間の延長が見られたこと、ヒト臨床用量で副作用が認められること、妊娠時にヒトの臨床で適用外となっていることから、安全係数200とされました。

最後の二つはピルリマイシンとマルボフロキサシンはいずれも抗生物質で、ヒトでは臨床における使用歴はありません。これらは慢性毒性/発がん性試験を欠くことから安全係数1,000とされましたが、ADIの設定に当たっては微生物学的ADIが採用されています。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価について議論を進めたいと思います。

まずはADIを設定するかどうかという議論にかかわる手前までの表現について、確認をとっていきたいと思います。

最初、事務局に読んでいただいたとおり「ラットを用いた経口投与による」から「NOAELは40 mg/kg 体重/日であつた」というところまでの表現ですが、ここについて一部修正していただきましたが、先生方、この表現でよろしいでしょうか。

○石塚専門参考人 一個確認なのですが、流涎は一応、また話が戻ってしまうのであれなのですが、試験実施者は刺激性によるだろうということが書かれてあつたので、刺激に関しては前

胃の変化は毒性ととらないけれども、流涎はとるというところが気になりました。

○青山座長 ありがとうございます。

これはすみません、さかのぼりますが、亜急性毒性試験では流涎は22ページ14行目から、200 mg/kg 体重/日以上との投与群で、雄に一過性の流涎及び16行目に雌でも流涎を入れていますが、そもそもここから流涎は省いたほうがよいという御指摘と理解してよろしいですね。

○石塚専門参考人 はい、前胃の変化をそういう解釈をするのであれば、試験実施者は少なくとも刺激によるものだろうとは述べてはいるので、一度議論した上で、やはりこれは毒性ととるべきというのは、流涎自体は重要な現象だと思うので、ただ、矛盾が生じないかどうかだけ気になりました。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。おっしゃるとおり、座長が物理的な刺激もしくは一過性にどんと入れたらということ...

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 もしかすると刺激だけで全部説明がつくのかもしれないところではあるのですが、自発運動量の減少や歩行失調があるというのも、これも全部刺激なのかもしれないのですが、どのように考えたらよろしいのでしょうか。

○吉田委員 確かに今回はデータがないので、歩行失調や体重減少などが本当に一過性の刺激性に二次的なということはわかりませんから、それは残さざるを得ないと思うのです。ただ、一過性の流涎だけは一貫性をとるためにも、まず一過性の流涎についてどうするかということをお議論いただいて、それ以外は多分データがないので今回、ただ、どうも神経毒性という形はなさそうなのでということで、流涎はどうかということをお議論いただいたらよいのではないですか。

○青山座長 ありがとうございます。

多分この報告書は日本語で書かれているもので、投与直後に一過性の流涎がみられたという表現であったと記憶しております。だからこそ石塚先生が御指摘くださって、それは口の中に苦いものが入ってきてということではありませんかというような、あるいは少なくとも神経毒性の兆候とはとるべきではないですよという御指摘かと思えます。

○山添委員 先ほど小川先生が心配されていたのですが、30ページに一般薬理試験があるので。流涎ってcholinergicなニューロンが働くとどうしても出ます。ですが見ているとアセチルコリンに対して阻害をしていて、むしろ逆側に働いていて、だからcholinergicな副交感神経系が亢進してそれが出ているということではないだろうということは、ここからは推察できると思えます。

○青山座長 ありがとうございます。持ち得る限りのデータから、恐らく少なくとも神経系に対する作用を介しての反応ではなくて、恐らくこの物理的な刺激によるものとの推測が妥当であろうという意見が大半かと思えます。そうであれば石塚先生の御指摘のとおり、22ページの記載も修正が必要ですし、今の部分の記載も、一過性の流涎だけは削除が妥当であろうということですが、小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 確かにそのとおりでよいのかなと思ってはいるのですが、自律神経としては

逆の作用というお話なのですが、30ページの摘出した胃などその辺に対する影響は何で起こるのでしょうか。

○山添委員 これは平滑筋に対しての作用とcholinergic、結局一番ここのところに出てくるのは、全身作用として神経で来る場合はアセチルコリンの副交感神経系が優位の場合に出てくるのが一番普通なのです。しかもこれは経口で入れているので。そうすると臓器そのものに対するのは様々な神経系があるから、その可能性もあります。だから様々な臓器に対しては何らかの作用をする可能性はあるのだけれども、そういつて見てもこのものが全身臓器に分布をするかということ、どちらかということ脂溶性の臓器に行ってしまうと副腎に一部出ている。ほとんど全身分布はしなくて脂溶性の臓器だけにたまって肝臓に戻ってすぐ代謝をされるというタイプの動態から見ると、なかなか低濃度でこれらの作用が出るとは考えにくいということも考慮すると、先ほどのアセチルコリンで刺激することによって出たとは考えにくいなと考えればよいのかなと思います。

○小川専門委員 わかりました。ありがとうございます。

○青山座長 それでは、先生方の合意が得られたと思いますので、恐らくこの部分は雄ラットに見られた体重増加抑制傾向並びに雌ラットに見られた一過性の自発運動量の減少及び歩行失調であったという文章ですか。

○大谷評価専門職 雄ラットの一過性の流涎という部分の表現についてですが、「一過性」は「流涎及び体重増加抑制傾向」にかかっているので、「一過性」は残してもよろしいでしょうか。

○青山座長 では、一過性のみ残してください。ありがとうございます。

そのほかどうでしょうか。

○大倉課長補佐 ちょっと確認ですが、少し戻ってしまうのですが、22ページの流涎を除くところなのですけれども、14行目の後ろからの個所の流涎を削除するというのは削除させていただきますが、それをまた毒性指標としなかったというところが書いたほうがよいということにはなるかと思しますので、40以上投与群の前胃に見られた組織学的変化及び一過性の流涎については、強制経口投与の刺激により惹起されたものと判断しとさせていただきます。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。おっしゃるとおりだと思います。

あるいは流涎は臨床所見なので、そちらを先にしたほうが筋ですか。よろしく願いいたします。

そのほかいかがでしょうか。

座長からですが、紫字で追記いただいた「JECFA、欧州及び米国の評価において発がん性を示唆する証拠は得られていない」という、ここの言い回しですが、おっしゃることは理解するのですが、JECFAが実験をしているわけではないので「証拠は得られていないと判断された」等の表現がより適切ではないかと思うのですが、いかがでしょうか。あるいはこのあたりの表現、山添先生、通常、食品安全委員会の文章ではこのような言い方のほうがよろしいですか。

○山添委員 ここでJECFAと欧州などの評価を先に文頭に持ってきてしまっているのも強く見えてしまうのです。だから発がん性を示唆する証拠はJECFA、米国の評価書においても示さ

れていないとか。

○青山座長 そのだったらすごく読みやすいです。ありがとうございます。では、ここは座長で預からせていただくということで、少なくともこのままいってしまうとJECFAが実験をやったみたいに読めてしまったので、申しわけございません。

そのほか、ここまでお気づきの点よろしいでしょうか。では、ここまでは同意いただいたとして、次に大きく分けて我々にはオプションが二つあって、一つはADIを設定するか、あるいはADIを設定するまでもないかという判断をしなければいけない。

二つ目に、ADIを設定しないのであればそれでおしまいです。仮にADIを設定するのであれば安全係数を幾つにするか。その根拠をどこに置くかという順番でいくと思います。

先に座長から事務局にお尋ねで恐縮ですが、二つ確認したいことがあります。一つはこの34ページ下から3行目、④の理由にある「食品添加物及び医薬品添加物としての長期にわたる使用経験を考慮し」というところに関して、「食品添加物としてこれはADIを設定している」や、あるいは「ADI設定不要だと判断している」など、そこについて情報があれば教えていただきたいというのが一つ。

二つ目は、ADIを設定するに当たってはばく露あるいはこれももしかするとTheoretical Maximum Daily Intakeしか出ないかもしれませんが、一体、我々はばく露を最大でどれぐらいに想定するかという情報があると、先生方が御議論される際に判断材料になり得るかと思えます。その二つについてわかる範囲でお願いいただけるとありがたいのですが。

○大倉課長補佐 まず一つ目の食品添加物の使用経験に関してですが、6ページに日本では食品添加物、既存添加物に指定をされておりますので、食品安全委員会ができる前から既に添加物として指定されているものですので、特段の評価はしておらず、ADIも設定されていないという状況でございます。

MRLに関しては、国内では食品添加物としての基準は設定されておられません。海外の評価にあっては先ほどから御説明をさせていただいていたとおりEFSA、ECでは食品等の含有量の上限値を食品中の50 mg/kgとなっているというのが海外の状況でございます。あと米国ではGRASになっているとか、そういった状況でございます。

二点目、動物用医薬品として使用した場合の暴露の関係でございますが、今回、蜜蜂に使用する動物用医薬品ということですので、食品を介したとなりますと一番多いのが蜂蜜。そのほかははちのこですとか、普通の食品ではないものの蜜蝋やコムハニーといったものもあるかと思えます。

厚生労働省で食品の摂取量調査というものを実施しておりまして、そこで摂取量が公表されている平成22年のデータではまず摂取量が少ないのがはちのこでございますが、はちのこが国民平均では0.002 g/人/日、蜂蜜に関しては国民平均で2.5 µg/人/日と報告されております。そのほかの蜜蝋やコムハニーといったものは摂取量としてデータとしては収集されていない状況になっておりまして、把握できておりません。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

少なくとも食品添加物としては、解釈上は言ってみれば食品添加物ではあるのだけれども、いわゆる使用経験が長くて一般の食品同様に長い食経験が存在することから、特段の評価は不要であると判断されている。こう判断してよろしいでしょうか。

○山添委員 もう一つ違った見方としては、これはタイムとか、フレーバーとしても昔から様々な調理などに使うものに含まれていて、恐らく蜂蜜として摂取するよりもはるかに大量を実は毎日タイムなどそういう香辛料としてとっている。一方、食事全体の中でタイムの摂取割合としては非常に小さい。多分国民全体から考えれば、タイムとして占める割合よりも香辛料のほうがはるかに多いので、それも考えた上で今回の蜂蜜として来るものをどう考えるかというふうに考えていただければよいのかなと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

今のような先に確認させていただいたのは、実は私はADIを設定すればよいのではないかと正直、以前は思っておりましたが、いろいろ聞いていくとどちらかというと既に食経験のある物質であって、しかも蜂蜜に不純物として残っている量よりかなり多い量を食生活の中で摂取しているというのであれば、それプラスNOAELが少なくとも40 mg/kg体重/日であることを考えると、議論を進めながらだんだんADIを無理に設定する必要はないのではないかというふうに正直、傾いてまいりました。そういうことを先に言ってしまって申しわけないのですが。

○吉田委員 座長がおっしゃることはごもっともなのですが、非常に限られたデータではありますが、まず遺伝毒性の懸念はほぼないだろうとか、見られた変化というのは主に刺激性によるものだったとか、そういうことも含めて全体としての毒性のプロファイルから見ても、そのようなものはないということはこの専門調査会でまず御判断いただいた上でということになると思うのです。食品添加物にしても現在の摂取量に比較して摂取量がということなので、寺岡先生もおっしゃっていましたが「適切に使用される限りにおいて」という文言は、いつもとても大切なのだと私は思っています。

○青山座長 ありがとうございます。

それで心変わりをした私が言うのもなんですが、一方でADIは設定しておくべきだという御意見の先生もいらっしゃいますので、そちらの意見も聞かないとアンフェアだと思います。

能美先生、どうぞ御遠慮なく忌憚のない御意見をいただきたいと思います。

○能美専門委員 先ほどの第209回の調査会で食品安全委員会動物用医薬品専門調査会の使命というのは危険要因判定であるとされました。これに対してJECFAはばく露量を勘案したリスク評価である。ゆくゆくは食品安全委員会もそういう方向を目指していきたいけれども、今の段階ではばく露量等のデータというのは、食品安全委員会で積極的に収集しているわけではない。先ほどの、どの程度蜂蜜として摂取しているかということは、もちろん参考意見としては重要だと思うのですが、この調査会でどういう判断を下すかということについては、基本的には別の問題だと思うのです。摂取量が非常に少なくても多くても、毒性所見あるいは得られた毒性データの中からチモールの安全性について考えるというのが、食品安全委員会の立場だと思うのです。

私が前回のこの調査会でADIを設定したほうが良いのではないかと申し上げたのは、この調

査会でADIの設定は不要と結論すると、この物質を蜜蜂の巣のダニの駆除に使っている限りにおいては、どのようなレベルで使ったとしても、ヒトの健康に対して影響はありませんと食品安全委員会が結論したことになると思ったからです。チモールを、たくさん入れ過ぎれば蜜蜂は死んでしまいますし、変なおいがついて売れなくなってしまう、そういうことはもちろんあると思うので、現場でそういう点はもちろん考慮すると思うのですが、業者さんも農水省で開かれる残留問題調査会も、この物質にADIの設定はない、ヒトに対して有害性はないと食品安全委員会は結論したということをお前提に対処されますから、果たしてそれでいいのかなというのが私の懸念だったわけです。

ですからADIを設定して問題にならないのであれば、この調査会として結論を出しておいたほうが無難ではないかと思うのです。今は、いろいろな業者さんもいらっしゃることでしょから、ある一定の歯どめとしてこちらの調査会としてADIを出しておくというのは適切なのではないかと。また、ADIを出しておいたほうが実際の現場で業者が使う場合も、これが基準なんだということで、ある意味では安心して使っていくのではないかと思います。

JECFAの立場と食品安全委員会の立場というのは少し違っているのだということは、もう一度確認しておいたほうがいいのではないかと思います。

以上です。

○吉田委員 能美先生の意見に関しまして事務局に伺いたいのですが、食安委でADIを設定しなかったらリスク管理はどうなりますか。必ず食安委では「適切に使用される限りにおいて」ということはつけますので。

○大倉課長補佐 通常ですと、先ほど第209回専門調査会で厚生労働省からのばく露報告についてご説明したとおり、厚労省が設定するMRLは通常使ったときの残留のデータを見て、それとADI比を見て最終的にはMRLを決めることになっておまして、ADIが設定されないとなると、その目安の値はないということになります。一方で動物用医薬品として使用された場合のデータというのは、もちろん厚労省では見ていくことにはなるかと思います。

○吉田委員 となりますと、業者の人が使いたい放題ということはある得ないわけですね。

○大倉課長補佐 使用基準のほうは、もちろん厚労省が残留基準を設定するなりした中で、農水省のほうで使用禁止期間なり休薬期間なりが残留試験の結果を見て判断されることになっております。

○吉田委員 ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございました。

せっかく座長とは異なる意見が出ましたので、ADIを積極的に設定したほうがよいとお考えの先生、もし追加の御意見があれば御遠慮なくお伺いしたいと思うのですが、いかがでしょう。

では、どちらの立場でも結構ですので、今の議論で能美先生はADIがないということは、使用者にとっては、あるいは消費者にとってはどれだけ摂取しても無害であるという誤解を生む懸念が生ずる。要約するとこういうことだと思っております。私の感じでは、そうは言っても先ほどの寺岡先生のコメントにあるとおり、本製剤を適切に使用する限りというところがあって、巣箱に噴霧して使っている、あるいは揮発剤のようにして使っている限り、蜂蜜に残る量とい

うのはしょせん上限があるわけですし、恐らく蜂蜜を1日に1リットルも2リットルも飲むことは無理なので、万が一どれだけ使ってもよいという使用者のほうに誤解があったとしても、現実的な暴露はほとんどないだろうということは言えるのではないかという気がいたします。

もちろん能美先生の御懸念はよくわかりますが、本製剤を適切に使用する限り、仮に評価書案のオプションの1を見ると、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の設定を不要と考えたというだけで、無毒ですと言っているわけではないので、そんなに極論で無毒だとこの文章を解する恐れはないのではないかと思うのですが、どうぞ。

○小川専門委員 事務局にお尋ねしたいのですが、動物用医薬品でそういう形でADIを設定する必要がないというのは、結構ありましたか。

○大倉課長補佐 直近でADIを設定しなかったというのが例えばペグボビグラスチムを有効成分とする免疫賦活剤（イムレスター）ですとか、生体内成分だと判断されたもの、タンパク質やアミノ酸等の分解されてしまうもので、それらは今回の巣箱で揮発させて蜂蜜に残るというものではなくて、それを投与された牛や豚の体内で分解してなくなってしまうということで、ADIを設定しなかったという事例はございます。

○小川専門委員 添加物ですとよく生体内成分であったりとか、食品そのものになるものであったりとか、JECFAも動物用医薬品の話ではありませんが、添加物について、香料として使用する限りにおいてはという本当に微量であろうということで、ADIをつける必要はないと判断しているということになると思います。今回は蜂蜜としてとる場合、使用する場合においてと言われれば、類似の扱いになるかなと思うのですが、蜜蝋とかそういったことは全く考慮しないということでしょうか。

○山添委員 蜜蜂由来のものですね。

○小川専門委員 蜜蜂由来のもの以外には使ってはいけないということになるのですか。蜂蜜だけなのか、濃縮されたもの等では揮発してしまうから問題ないとか、時間を置いてしまえば残ることもあり得ないという説明もあればよいのかもしれないのですが、その状況がよくわからないのですが。

○大倉課長補佐 蜜蜂由来のものという一般的な人が摂取するもので最も多いものは蜂蜜と考えられます。その一番多いところで今このぐらいの状況ですとお示ししております、その次に厚労省の摂取量調査でとられているデータとしてははちのこで、これはゼロにほぼ等しいという状況で、それ以外のものもハニカムに濃縮にされているのかとかいうところまではデータがないというところではありますが、はちのこに近いぐらいゼロに近い値ではないかと思われるということと、なおかつ蜜蝋やハニカムというのは、毎日大量に食べるというものではないのかなというふうには考えています。

○青山座長 小川先生の御心配は実は私自身も少しありまして、例えば健康食品等を販売している会社や、養蜂場のホームページを見ますと、体によいからコムハニーを食べましょうということが書いてあるのですが、それは一般的な食品というよりは、ごく限られた方が食品というよりは特殊な嗜好品として摂取されるのではないかと思いますし、それを言い出すと切りがないのではないかという気もするのですが。

○吉田委員 今回は諮問案件で自ら評価ではありませんので、リスク管理機関におかれてはこれが蜂蜜、適正に使用される限りということをくれぐれも守っていただきたいということ、この委員会としてきちんとおっしゃればよろしいのではないのでしょうか。これは今回、動物用医薬品、蜂蜜に使われる、そういった申請書類でこのように使いますよという、その使用基準は必ず守らなければいけないので、そういう限りにおいてということです。たしか前にほかの剤だったと思いますが、こういうことには注意されたいというようなことをただし書きでつけるということもあるかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

それから、先ほどの小川先生のお尋ねに事務局お答えいただいたのですが、それ以外に繰り返し我々議論していますように、製剤化するときに添加する溶媒ですとか、いろいろなものについては、極めてたくさんの物質にADIの設定は不要であるという判断をしておりますので、ADIの設定は不要という考えた方も私は成り立つと思っております。

それでも、もう少し根幹にかかわる部分があるので、議論したいという先生がいらっしゃったら御意見をお伺いしたいと思います。最終的にはより多くの先生のお考えに沿ってどちらかに決めざるを得ないと思えますので、ADIを設定すべきとお考えの先生も、しなくてよいとお考えの先生も、それぞれそのお考えの根拠となるようなところをもう一、二点お伺いして、その後に最終的にはどちらにするか、多数の意見に従っていかうと判断したいと思えます。

どちらの意見でも結構ですので、今までの議論に出ていないような理由でもってADIを設定したほうがよい、あるいはする必要はないという御意見がございましたら、ぜひ忌憚のないところをお伺いしたいと思います。

○石塚専門参考人 本日の議論で参考から復活した19週齢のものなのですが、今回40 mg/kg体重/日で確かにこれをNOAELとこの試験の中ではとるという評価で、それはもちろんそのままかと思うのですが、混餌で19週齢で毒性が出なかったというところをもっと考えますと、リスク管理のほうで考えるべきところはいろいろあるかと思うのですが、この調査会で科学的に毒性としてこれをどう考えるかとなったときに、個人的には19週齢というところの結果も踏まえてADIを設定する必要はないのではないかと考えています。

○青山座長 ありがとうございます。

より高い用量で、しかもより長期間にわたって調べたところ、我々が採用したADIよりも1桁上のレベルで少なくとも影響は出ていないということも考慮すると、無理にADIは設定しなくてよいのではないかという意見ですね。

○石塚専門参考人 通常ですと、当然安全サイドに立って評価を行うので、より数字が小さいほうを扱うというのは当然なのですが、今回はケース・バイ・ケースで判断したときに、19週齢の混餌というものを少し重く考えてもよいかと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

そのほかにはいかがでしょうか。石川先生の見解はいかがでしょう。

○石川専門委員 今日の前半の議論を私は聞いていないので、もしかしたらもう議論されているのかもしれないのですが、いつも私は化合物がどういうものかを念頭に置いて発言し

ています。

改めて今、見ていたのは、5ページの最初にあるチモールの化学的な物性や、今までずっと使われてきたという経緯です。それから、29行目には環境中で速やかに分解されるという知見が既に出ているとあります。それから、比較的早く排泄されるとか、ヒト用の医薬品としても日本薬局法に収載されていて、解説書のコピーが参照にありますけれども、そちらに今まで大きな副作用は報告されていないという記載があります。そういうところを全部考えて、現時点での全体的な意見になるかと思うのです。これらを鑑みて、私はADIを設定する必要性がないのではないかと考えていたところです。

○青山座長 ありがとうございます。

せっかくなので須永先生と宮田先生の御意見も伺ってみたいのですが、どちらからでも結構です。では宮田先生。

○宮田専門委員 私の個人的な、私も食品などの部門にいますが、どういう形で食するかといういろいろなパターンがあると思うのです。例えばいろいろな形態の食品が出てきたり、サプリメント等になったり、そういうことを考えると私の感覚としては能美先生がおっしゃっているような、実際にはそういうシチュエーションはないかもしれないのですが、食品としていろいろなものを、極端な例ではすごくとるような可能性も否定できないのではないかと。そういうものを否定するよりはADIを設定して、この物質についてはこのあたりがADIであるというのを出したほうが、食品の立場から言うとよいのではないかと。サイエンティフィックではないのですが、そのものの毒性についてはADI以下でとりましょうというのを出すのは意味があるのではないかと考えています。

○青山座長 ありがとうございます。よい意見を頂戴しまして感謝いたします。

須永先生、専門外だったら失礼ですが。

○須永専門委員 私も原虫病や病原体の専門なので、ここで何か余り意見を言えるような知識がないのですが、皆さんの御意見を聞いた感じで私が話してよいのかわからないのですが、ADIの設定は不要なのかなと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

これで本日御参加の先生で発言のない先生はいらっしゃらなくなったのですが、もしこの件についてまだ発言していないので、何かという先生がいらっしゃったら。

では、総合的にあるいはばく露の問題等も考慮して、より多数の意見に従って我々の方針を決めたいと思います。そういう方式で先生方、御同意いただけますでしょうか。

では、参考までに先生方に率直にお尋ねします。二者択一でお尋ねしますが、ADIを設定しておくべきだという先生、どうぞ挙手をお願いします。5名、ありがとうございます。

不要だとお考えの先生、挙手をお願いいたします。5名。どうもありがとうございました。私は、諸般の事情を考慮いたしますと、ほぼ石川先生と同じ理由からADIの設定は不要であると本日考えるに至りましたので、ADIの設定は不要という立場です。これまでご意見を伺った先生、また本日ご欠席の先生のご意見も含めまして、座長としてオプションの1、NOAEL 40 mg/kg体重/日を採用し、かつ、ADI設定不要とするという判断にさせていただきたいと思いま

す。御不満もございましょうが、ご同意いただけませんか。どうしても許せないという御意見があるかもしれませんので、最後にもう一度お伺いいたします。

○能美専門委員 最後一言。ばく露量の話が出たのですけれども、この物質だけに限らないですが、医薬品そのものですと高い量を患者さんは摂取するわけですが、食品経由の物質ですとばく露量というのは非常に低くなると思うのです。しかし、その低いばく露量まで考慮してしまうと、この物質に限らず、ADIの設定というのは本当に要るのだろうか時々思うこともあるのです。いろいろな毒性試験を、お金をかけてやっているわけですが、実際のばく露量というのは非常に低くて、ある時にはばく露量を見るとこんなに低いのだったら何もADIを設定しなくてもという議論が出てくると、一般の方から見たときにどうしてその時だけそういうばく露量の話が出たんですかということが問われることもあるかと思えます。そういう点、事務局のほうで今後、運用の際に十分留意していただければと思うところです。

以上です。

○吉田委員 能美先生、本当にありがとうございます。私もそう思うのです。やはりコーデックスの言うようなリスク評価がきちんとできるような、それでチモールは長い食経験というので少し違いますが、農薬やここに書かれたような例えばキノロン系のいわゆる動物用医薬品というのはリスクリダクションという観点もございしますので、しっかりとコントロールしているからこうなんだということなのです。コントロールしているということは必要なもので、だからADI比が例えば1%だから、少ないからよいではないかというものではないと私は思っております。そこは先生の意見を重たく受けとめて、何とかしっかりとリスク評価ができるように時間がかかるかもしれないのですが、やっていきたいと思っておりますので、引き続き食安委をよろしくお願いいたします。

○渡邊専門委員 私は最初、ADIを設定しなくてもよいと考えていましたが、先生方の御意見を聞いて、設定しておくべきであるという意見に賛成しました。これは天然物で食経験があり、現に使われているので、適切に使われている限り問題ないと思います。ただし、ADIを設定しないのであれば、この使われ方について明確に考えておく必要があると思います。

それから、今回データが不十分で、ADIの設定ができない場合、新規のデータが出てきたら、引き続き検討すべきであると思っています。

○青山座長 ありがとうございます。

本日の議論は全て議事録に正確に残させていただきますので、もちろん設定すべきという意見、あるいはその根拠となった御意見、今後への指摘につきましても十分に市民の目に触れる場所で、我々はこういう議論をしたということを残し、伝えていきたいと思っております。先生方、どうもありがとうございました。

事務局どうぞ。

○大倉課長補佐 三つほど。まず最初に、先ほど冒頭で島田美樹先生に御指摘をいただきました高速液体クロマトグラフィー紫外吸光光度検出器に関しましては、ほかの過去の評価書等々を見たところ、線は入っておりませんでしたので、島田先生がおっしゃるとおり紫外吸光光度検出器とさせていただきます。

二点目、「適切に使用される限りにおいて」というのが本当にそのとおりで、この後に、これが有効成分の製剤の御審議がございまして、こちらの評価書案にも「動物用医薬品として適切に使用される限りにおいて」という記載を入れておりますというのが二点目なので、これ自体は成分の評価書でして、製剤の評価書ではないということの一つ御承知おきいただきたいこと。

三点目でございます。先生方から大変貴重な御意見をいただきまして、本当にどうもありがとうございました。事務局から御提案なのですが、34ページの今、御採用していただいた案1で幾つか理由を列挙した上で「動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては」という記載があるのですが、①～④の後に「考慮し、現在得られている知見を総合的に検討した限りにおいて」や「総合的に検討した結果」など、そういった文言を入れるともう少しここに書いていない、先ほど石川先生から御指摘いただいた構造ですとか、ファーマコキネティクスのポイントなど、そういったことも入れて全部そういうことを込み込みでこういう判断をしたということがわかるような一言を追記できたらなと思っております。いかがでしょうか。

○青山座長 提案ありがとうございます。座長としては歓迎ですが、先生方、そのような表現を追記させていただくことでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、これまでの審議をもとにチモールに係る評価をまとめることができるように思います。

チモールに係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、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いう結論として、資料2をもとに報告書を取りまとめたいと思います。

幾つかの追記部分あるいは文言の修正につきましては、座長が一旦お預かりいたしまして、修正案を後々各専門委員に開示させていただきます。どうぞよろしくお願ひいたします。事務局はこのような結論に沿って作業をお進めいただきますようお願いいたします。

○大谷評価専門職 承知いたしました。

本件については委員会に報告後、意見・情報の募集の進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会に図りますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、今これで成分のチモールについての評価に結論を出すことができましたので、引き続きまして動物用医薬品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進みたいと思います。

それでは、事務局、こちらの説明をお願いいたします。

○大谷評価専門職 資料3を御覧ください。食品健康影響評価の手前まで、修正箇所を中心に御説明いたします。

4ページ、評価対象動物用医薬品の概要については、特段の意見はありませんでした。

6ページからの安全性に係る知見の概要の(1)主剤は、先ほどのチモールの審議を受けまして「本本製剤の主剤であるチモールは、海外では、動物用医薬品として使用されている。日本では、今般、食品安全委員会において、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては一日摂取許容量(ADI)の設定は不要とされた」と修正したいと思います。

18行目からの残留試験は、チモールの評価書における修正と同様の修正をしています。表の修正も同様です。

7ページの26行目から、21~28日間亜急性毒性試験もチモールの評価書における修正と同様の修正をしています。

8ページの8週間亜急性毒性試験は、製剤の本評価書にしか記載されていない試験となりますので、4行目の「臨床用量」は残しています。

8行目は「3倍量の女王蜂が消失・更新された群では」という記載になっていましたが、青山座長、青木専門委員から御指摘をいただき、「女王蜂が消失・更新された3倍量投与群では」という表現に修正しました。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

先ほどのチモールの評価結果に基づいて幾つかの修正がなされるということと、同様に表現が幾つか変わったということですが、これらの内容につきまして先生方、追加のコメント等ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 文言ですけれども、4ページの欄外の脚注の下から2行目は「対象となる」だと思います。これはチモール5ページ欄外も同じだと思います。

○青山座長 事務局、場所はわかりますか。「名」になっているのですね。

そのほかに先生方、御意見ございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、事務局、食品健康影響評価の御説明をお願いいたします。

○大谷評価専門職 それでは、食品健康影響評価について読み上げさせていただきます。9ページでございます。

本製剤の主剤であるチモールは、今般、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会において、食品健康影響評価を別添のとおり実施した結果、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の設定は不要とされた。本製剤に使用されている添加剤は、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。

残留試験において、はちみつ中のチモール濃度は、投与開始4週間後では0.08~1.3 µg/g、投与終了4週間後では最大0.17 µg/gであった。

安全性試験の結果、本製剤の投与による蜜蜂に対する安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、本製剤は、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

短いですが、結論はこのとおりであろうかと思えます。

それと、ここでは先ほどのチモールのところでは提案されたように、諸般の事情を考慮してという文言はなくてもよいということで、よろしいかと思えますが、これについて先生方、何かコメント等ございますでしょうか。よろしいですね。ありがとうございます。

それでは、チモールを有効成分とする蜜蜂の寄生虫駆除剤（チモバール）に係る評価をまとめたいと思えます。

幾つかの文言の修正がございしますが、チモバールに係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、本製剤を適切に使用する限り食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えたということで、資料3をもとに報告書を取りまとめたいと思えます。各専門委員には必要に応じて御意見を伺いたいと思えますので、引き続きよろしく願いいたします。事務局はこのような趣旨で作業をお進めください。

○大谷評価専門職 承知いたしました。本件についても委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きを進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、どうぞよろしく願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、そのほか事務局から何かございますでしょうか。

○大倉課長補佐 そのほかは特にございません。

今回の調査会は、2月19日月曜日の午後を予定しております。議題につきましては改めてご連絡させていただきます。引き続きどうぞよろしく願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

審議を終えるに当たりまして一言、感想に近いのでありますが、今日は異なる意見を持った先生方からそれぞれ忌憚のない御意見をお聞きすることができ、座長として心より感謝申し上げます。それから、本当にご意見が5対5に割れるとは予想だにしておりませんので、改めて先生方お一人お一人のお考えがこの議論の結論を左右すること理解いたしました。このことは、委員一人ひとりの責任の重みを意味することでもありますし、先生方が主体的な御判断をくださることがこの委員会の原動力であることを再認識いたしましたので、どうぞこれからも引き続きよろしく御協力いただけますようお願いいたします。

では、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)