

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 242 回) 議事録

1. 日時 令和 3 年 5 月 31 日 (月) 13:58～14:35

2. 場所 食品安全委員会 中会議室 (Web会議)

3. 議事

(1) 動物用医薬品 (クマホス) 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)

青山専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、島田章則専門委員、島田美樹専門委員、
須永専門委員、寺岡専門委員、中西専門委員、能美専門委員、宮田専門委員、山本専門委員

(食品安全委員会)

山本委員、吉田緑委員

(事務局)

鋤柄次長、石岡評価第二課長、矢野課長補佐、一ノ瀬専門官、
植木係長、田村技術参与、山口技術参与、菊池課長補佐

5. 配布資料

資料 1 令和 3 年度食品安全委員会運営計画

資料 2 意見聴取要請 (令和 3 年度 5 月 31 日現在)

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書「クマホス」

参考資料 1 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順 (平成18年 6 月 29 日 食品安全委員会決定)

6. 議事内容

○青山座長 それでは、ただいまから第242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、石川専門委員、下地専門委員、辻専門委員の 4 名が御欠席ですの

で、11名の専門委員が御出席ということになります。このメンバーで議論を進めたいと思います。島田先生から少し遅れるという御連絡があったそうですので、当面は10名で議論を開始したいと思います。

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242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。こちらを御覧ください。

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

○矢野課長補佐 資料を確認させていただく前に、事務局の人事異動がございましたので御紹介させていただきます。

本年4月1日付で、永田専門官の後任といたしまして、菊池課長補佐が着任しております。

それでは、改めまして、議事の確認に移ります。

本日の議事は「動物用医薬品（クマホス）に係る食品健康影響評価について」及び「その他」となっております。

本調査会は原則として公開となっておりますが、新型コロナウイルス感染症対策のため、本日は傍聴の方においでいただくずに開催することとなりました。また、本調査会の様子に関しましては、食品安全委員会のユーチューブチャンネルにおいて動画配信を行っております。

次に、資料の確認をお願いいたします。

本日の議事次第、委員名簿、資料1～3及び参考資料1～3は議事次第に記載されているとおりです。これらの資料は事前に印刷したものをお手元に送付させていただきました。不足の資料等がございましたら、事務局にお知らせください。

以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

先生方、資料は大丈夫でしょうか。

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。

○矢野課長補佐 専門委員の先生方から御提出いただきました確認書を確認いたしましたところ、平成15年10月2日委員会決定2の（1）に規定する、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○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いて、相違はございませんね。

ありがとうございます。

本日は、議題に入ります前に、本年度の運営計画について事務局から御説明いただけると伺っております。事務局、よろしくお願いいたします。

○石岡評価第二課長 評価第二課長の石岡と申します。よろしくお願いいたします。

本日は、令和3年度の最初の専門調査会ですので、資料1「令和3年度食品安全委員会運営計画」について御説明いたします。時間が限られておりますので、特に本調査会と関係する部分を中心に御紹介させていただきます。

それでは、資料1を御用意ください。

まず、1枚おめくりください。目次が出てきます。

全体の構成を御説明しますと、第1の「委員会の運営の重点事項」と、第2の「委員会の運営全般」というところで全般的な内容を記載しておりまして、第3以降は個別の内容を記載するといった全体構成となっております。

次に、2ページを御覧ください。

第1のところに「令和3年度における委員会の運営の重点事項」を記載しております。「(2) 重点事項」としまして、①～④まで4点掲げております。

2ページの①が「食品健康影響評価の着実な実施」ということで、その下に特に重点的に取り組む事項としまして、a～cの3点、例えば評価ガイドラインの見直しなどといったものを記載しているところでございます。

3ページの②が「リスクコミュニケーションの戦略的な実施」、③が「研究・調査事業の活用」、④が「海外への情報発信、国際会議等への参画及び関係機関との連携強化」となっております。

その下の「第2 委員会の運営全般」を御覧ください。

(3)に「食品健康影響評価に関する専門調査会の開催」と記載しておりまして、食品健康影響評価を的確に実施するため、専門調査会を開催するとしております。先生方におかれましては、本年度も引き続きよろしくお願いいたします。

次に、4ページの「第3 食品健康影響評価の実施」を御覧ください。

1番に「リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件の着実な実施」というのがございまして、その(1)として、リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件については早期に評価が終了するよう、計画的・効率的な調査審議を行うとしていただいております。

また、その下の(2)としまして、企業からの申請に基づきリスク管理機関から要請を受けて行う食品健康影響評価につきましては、標準処理期間、これは追加資料の提出に要する期間を除き1年間としておりますけれども、この標準処理期間内に評価結果を通知できるよう、計画的な調査審議を行うとしていただいております。

その次の(3)としまして、本日もこれから御議論いただくのですが、いわゆるポジティブリスト対象品目の食品健康影響評価について記載しておりまして、実施手順に基づき、計画的な調査審議を行うとしていただいております。

そのほか、6ページの第5というところで「食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」、さらに、7ページの第6で「リスクコミュニケーションの促進」として、様々

な手段を通じた情報の発信とか、食品の安全に関する科学的な知識の普及・啓発といったものを記載しているところでございます。

簡単ではございますが、本年度の運営計画の説明は以上でございます。

座長、以上で説明を終わらせていただきます。

○青山座長 課長、どうもありがとうございました。

ただいまの石岡評価第二課長からの御説明につきまして、先生方、何か御質問、コメント等はございますでしょうか。

よろしゅうございましょうか。

では、早速議題に入りたいと思います。

議題1「動物用医薬品（クマホス）に係る食品健康影響評価について」です。

では、事務局から説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 御説明いたします。

資料3の評価書、机上配布資料1を御準備ください。

まず、机上配布資料に沿って御説明いたします。

クマホスですが、構造にリンを含むいわゆる有機リン系の殺虫剤でして、用途としては海外で使用されていますが、蜜蜂に寄生するダニの駆除ですとか、家畜の敷わらの殺虫剤として用いられるものになります。日本での承認はなく、使われておりません。本成分については、厚生労働省が「食品に含有されるものであつてはならない」という、いわゆる不検出物質として暫定基準が置かれ、リスク管理が行われております。

海外での評価になりますが、1枚目にあるJMPRにて評価が行われておりました。1968年に暫定ADIとして値が設定されていましたが、その後の評価で資料の不足などによりこの暫定ADIが取り消されまして、追加資料の提出はあったものの、最終的に1990年にラットとウサギの催奇形性試験と適切な多世代試験が不足しているとされており、現時点、これはNot establishedの意味合いになりますが、NO ADIとなされております。

ページをめくっていただきまして、次にEUでの評価ですが、1999年にADIが0.00025 mg/kg bw/dayと設定されております。後ほど御説明しますが、この際、EUはJMPRにて不足とされた催奇形性試験、多世代試験についても評価に用いております。

米国は1996年にEPAで評価を行っておりまして、こちらもEUと同じ試験を根拠に、ADIが同じ数値で0.00025 mg/kg bw/dayと設定しております。

オーストラリアは1971年の古い評価になりますが、ADIを0.0005 mg/kg bw/dayと設定しております。

その下の個別の試験の御説明を行います。

薬物動態試験ですが、ラットの試験がありまして、経口投与後速やかに吸収されて、主な排泄は尿。尿からの排泄のうち75%以上が、代謝物であるクロルフェロンであったとされております。

先に進みまして、残留試験です。牛、山羊への経皮投与試験がありまして、排泄量自体

は多くないのですが、尿中の代謝物はやはりクロルフェロンが主であったとされております。

蜜蜂に実際に処理した試験がございまして、蜂蜜は採取の過程で濃縮されるということがありますので、残留量は100 µg/kg以上出ているという結果となっております。

先に進まして、遺伝毒性試験です。

ハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異試験で陽性が出ております。そのほかは、*vitro*、*vivo*でも陰性が得られており、EMEAはクマホスについて遺伝毒性物質ではないと結論づけております。

急性毒性試験ですが、有機リン系というのもありまして、少し強めという数値が出ております。

亜急性毒性試験です。最も小さい毒性影響はコリンエステラーゼ活性阻害となっておりまして、事前に御確認いただいたものから赤字で追記しておりますが、コリンエステラーゼ活性阻害の場合、阻害率が大事になってくるかと思いますので、EPAの評価書では阻害率が示されたものがありましたので、赤字で追記しております。

食安委の農薬の調査会での取決めでも同様になるのですが、国際的に通常阻害率20%以上が影響として取られているかと思います。

イヌの1年間の試験を一番下に記載しておりましたが、これは慢性毒性試験に書くのが適切かと思いますので、後ほどの慢性毒性の欄に移動させております。

ページを進めまして、慢性毒性試験です。

マウスの2年の所見名を赤字で記載しておりますが、こちらは小川先生より2か所ほど修正をいただきました。「肺胞/細気管支腺腫」と修正しておりますが、元の記載の「支腺癌」の部分を削除する必要がありましたので、こちらは後ほど「支腺癌」の部分も削除するようにいたします。

マウスの試験で肝臓や乳腺で悪性腫瘍が増加しているとあり、肺胞、細気管支腺腫の発生率が高かったものの、用量依存性はなかったとされております。

EMEAはこのことについて、クマホスが雌マウスの腫瘍形成を誘発する危険性があるものの、非遺伝毒性であることから数値の確定は難しいものの、閾値は取れているとしております。

ラットの試験ですが、いずれの試験でも発がん性は見られなかったとされており、EMEAは、クマホスはラットへの発がん性はないと結論づけております。

ページを先に進めまして、先ほど移動させたイヌの試験になりますが、赤字で書いております。EUと米国はこの試験をADIの根拠としておりまして、赤血球コリンエステラーゼ阻害から得られた本試験のNOAEL 0.025 mg/kg bw/dayをPODとしております。

これらの慢性毒性発がん性試験の結果から、EPAはクマホスが人に対する発がん性はないものと判断しております。

先に進まして、生殖発生毒性試験です。

ここに記載している試験が、JMPRがADIの設定のためには提出が必要として、後にEPAとEFSAが評価した試験になります。ラットの2世代試験で大きな影響は見られておらず、催奇形性も見られていないとされております。

以上で机上配布資料の説明を終わります。

続きまして、資料3の評価書を御覧ください。

3ページの23行目からが食品健康影響評価の部分になりますが、海外での評価状況を踏まえまして、APVMAによりADIが0.0005 mg/kg 体重/日、EMEAとEPAにて0.00025 mg/kg 体重/日と設定されております。

そして、これと比較する推定摂取量になりますが、事前にお配りしている資料のうち、参考資料3を御覧いただけますでしょうか。

いつもと同様に、こちらも今回の評価に当たって厚生労働省にて試算されて提出されたものになるのですが、網掛け部分がクマホスでして、先ほど御説明しましたように、クマホスは食品衛生法の規格基準において食品に含有されるものであってはならないとされております。

これは国内、輸入品問わずクマホスを使用することを禁止するものであることから、推定摂取量は0 mg/kg 体重/日とされております。

評価書に戻っていただきますと、この推定摂取量が各国のADIを超えないことから、いわゆるポジ剤評価の考え方の3の(1)に該当する成分であると判断されまして、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいてその食品健康影響は無視できる程度と考えられるという形でまとめております。

事務局からは以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

それでは、この化合物について議論していきたいと思います。

先生方、可能であれば机の上に机上配布資料と評価書案を並べて見ながら議論いただけたらと思います。

今事務局から説明がありましたとおり、この化合物はリンが入っておりますので、一応有機リン化合物と言えるということでした。それから、EUでの用途は蜜蜂に寄生するダニとかシラミの感染防御、アメリカでは床敷きの殺虫等々に使われるということですが、日本では承認がありませんし、承認がないということは我が国では使われていないということです。

先ほどの説明に沿って順に見ていきたいのでありますが、まず、残留等々については事務局の説明どおりだと思います。それから、発がん性は見られていないということです。大きな問題ではないとは思いますが、遺伝子突然変異を調べる試験で、ハムスター卵巣細胞を使ってS9ミクスチャーを加えた場合に、これだけ陽性結果が出ているということです。能美先生、これについてもし何か、考え方の上で参考になるような御意見があったらお聞かせ願いたいと思うのですが、いかがでしょう。

○能美専門委員 なぜここだけ陽性になっているかという理由は必ずしもよく分からないのですが、全体を見回してみますと、Ames試験、*vitro*の染色体異常試験、*vivo*の小核試験で陰性が出ておりますので、全体としてはここに出ているようにEMEAの結論のような遺伝毒性物質ではないと考えて差し支えないのではないかと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、遺伝毒性の専門家からの意見も特に遺伝毒性で問題となるようなものはないと解釈されるということですが、これにつきまして御異論はございませんでしょうか。

よろしいですか。

では、遺伝毒性、発がん性に大きな問題はない。LD₅₀は、雌に対するLD₅₀が少し低くて、4倍～5倍ぐらい雌のほうが感受性が高いというところですね。

それから、有機リンですので、コリンエステラーゼの活性阻害でもって毒性を見ていきますと、参考資料によれば、イヌの1年間混餌投与試験で最も低いNOAELが得られていて、これは0.025 mg/kgであるということで、諸外国では机上配布資料にありますとおり、EUとアメリカのUSEPAの2つがいずれもADIを0.00025 mg/kg 体重と設定しております。

それから、オーストラリアがイヌの1年間経口投与試験のNOAELを基にはしているのですが、これは少し古いイヌのデータで、そのときのNOAELが0.05だったということで、ADIが0.0005 mg/kgとされているということです。

事務局、念のための確認ですが、オーストラリアの評価は1971年で、たしかその後EUとかUSEPAが1990年代の後半にADIを設定したときには、より新しいイヌの1年間試験の結果が出て、それに基づくものだという理解でよろしいですね。

○事務局 米国とEUが採用しているイヌの試験は1993年に実施されたもので、オーストラリアは検討していないものになります。

○青山座長 ありがとうございます。

オーストラリアの評価は1971年ですので、その22年後に実施された、より新しいデータに基づく限り、ADIが0.00025 mg/kg体重と設定されたということであります。

このような化合物ですが、評価書案に戻っていただきます。EUとアメリカとオーストラリアではADIが設定されておりますが、我が国では特に申請も出されておきませんので、いわゆるADIを設定することなく、暫定基準値でもってリスクが管理されております。これにつきましては、現行のリスク管理では評価書案3ページの25～26行目「食品に含有されるものであつてはならない」ということから、実際に厚生労働省から提出された推定摂取量につきましても不検出、すなわち体重1 kg当たりゼロであるとされているということが記載してございます。

したがって、評価書案3ページの28行目から「本成分の体重当たり及び1日当たりの推定摂取量は、当該APVMA、EMEA及びEPAのADIの値を超えないことから、評価の

考え方3の(1)に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられる」と結論しております。

先生方、この論理について、いかがでしょうか。現行のリスク管理は妥当であると、いつものように結論したいということですが、御意見がございましたら挙手、もしくはチャットで何かおっしゃっていただけるとありがたいです。

能美先生、どうぞ。

○能美専門委員 全体の論旨はこれで問題ないと思うのですが、30行目から31行目にかけて、「現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられる」というと、ある程度影響はあるのだけれども、しかしそれは無視できるようなものなのだと読めるのですが、現行のリスク管理の範囲というのはゼロです。だから、1つも食品には含まれないのだけれども、ある程度影響があるのです、だけれどもそれは無視できる程度なので認めることにしましたというのは、何も取っていないのにどうしてそういう影響が出てくるのかと思うのですが、その点はどのようなでしょう。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

実は、どなたからも意見が出なければ私から指摘しようと思っていたのですが、私もこのところが少し日本語として気になっていまして、能美先生と同じように違和感があります。使用を禁止しているのに使用される限りとは、使っていないのに使っている限りというのは日本語としてどうかなと思ひまして、多分能美先生もここに違和感をお覚えになっているのなと思います。

それで、ここは適切な言葉に替えたほうがいいのではないかと思います。事務局、今能美先生から御指摘があったとおりで、恐らく「現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて」の言い回しを少し工夫すればよいだろうと思うのですが、何か適切な言葉は直ちに浮かびませんか。事務局、どうぞ。

○事務局 「現行のリスク管理措置が取られている限りにおいて」ですとか、「リスク管理の範囲において、その食品健康影響は無視できる程度」のような感じでいかがでしょうか。

1つは「リスク管理措置が取られている限りにおいてその食品健康影響は無視できる程度とする」、もしくは「現行のリスク管理の範囲においてその食品健康影響は無視できる程度と考えられる」の2通りを御提案します。

○青山座長 ありがとうございます。

先に座長が意見を言うのはあまり好ましくありませんか。「現行のリスク管理措置が取られている限りにおいて」が素直な気がいたしますが、先生方、いかがですか。

皆さん、うなずいていただけています。

ありがとうございます。

それでは、こここの部分は「現行のリスク管理措置が取られている限りにおいては、その食品健康影響は無視できる程度と考えられる」と書いておけば、我々は犯罪を摘発する組

織ではございませんので、リスクは無視できるというような言葉でよろしいかなと思います。この部分は、このような言葉遣いにしたいと思います。

小川先生。

○小川専門委員 ありがとうございます。

大勢には全く影響のないところで、論旨としてもこのとおりでよろしいかと思いますが、議事録上ですけれども、ラットでは発がん性は全く見られなかったのですけれども、マウスでは一応、少しですが、肺とか乳腺に腫瘍が見られていて、肺のほうは良性の腫瘍までですけれども、明らかに問題ないとできるかどうかは不明というようなコメントがEMEAからもありますので、マウスでは全く発がん性が見られなかったということではないことだけ、議事録上残しておいてもいいのかなと思ったので、発言させていただきました。

以上です。

○青山座長 御指摘ありがとうございました。

今小川先生がおっしゃってくださったところは、机上配布資料の「慢性毒性/発がん性試験」というところに出てきます。6 ページ目の2 つ目のポツで、B6C3F1マウスの2 年間混餌投与試験というのがありまして、ここで乳腺がん、腺がん、肝細胞がんがマウスでは観察されている。ここについては文言の修正をいただきました。肺胞と細気管支に腺腫が出るということですが、このうちで肺では明らかな用量反応関係はなかったということです。

少なくとも、冒頭で能美先生にお尋ねしたとおり、これは遺伝毒性について懸念がないということですので、非遺伝毒性の弱い催腫瘍性ということであれば、閾値が設定できるということになります。座長が少し議論をはしりましたが、小川先生がおっしゃるとおり、マウスでは発がん性が見られたけれども、問題になるようなものではないということについて、先生方にも御確認いただきたいと思います。

この点について、何か追加のコメント等はございますか。よろしいですか。

○青山座長 どうぞ。

○吉田委員 議事録に残るということだけで申し上げますと、両方ともマウスで非常にコモンの腫瘍でございまして、評価年が古いこと、対照群がほとんど出ていないということで、現在の基準に合わせればどういうことになるかということはかなりクリアになると思いますが、この当時のEMEAはこう思ったという程度のことではないかと思います。

以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

我々としてはより発がん性の懸念は低いと理解してよいのだというコメントかと思います。

では、ここにつきましては、我々が注目して議論した上で発がん性について問題はないと判断したというふうにしたいと思います。

そのほかに何かお気づきの点はございますか。よろしいですか。

それでは、これまでの審議を基に、「クマホス」に係る評価をまとめたいと思います。

「クマホス」に係る食品健康影響評価につきましては、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、「クマホス」の食品健康影響評価については、現行のリスク管理措置が取られている限りにおいてはその食品健康影響は無視できる程度と考えられるということで、資料3を基に評価書案をまとめたいと思います。各専門委員には、必要に応じて御意見を伺うことがあるかもしれませんが、引き続き御対応をよろしくお願いいたします。

事務局はこのような趣旨で今日の合意に基づいて、文言の修正をお願いしたいと思います。

○事務局 承知しました。

本日御意見をいただいた内容について、座長と御相談しながら事務局にて内容を修正しまして、専門委員の皆様にご確認いただきたいと思います。

本件につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集手続を進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめまして、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、よろしくお願いいたします。

○青山座長 事務局、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、この案件は一通り議論が終了しました。

事務局、その他の項目は何かありますでしょうか。

○矢野課長補佐 いいえ、ございません。

○青山座長 第242回「動物用医薬品専門調査会」の議事はここまででございますので、閉会としたいと思います。

先生方、御協力ありがとうございました。

(了)