

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第246回) 議事録

1. 日時 令和3年8月23日(月) 10:00~11:48

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(ニタルソン)に係る食品健康影響評価について

(2) 暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について(令和2年5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会決定)における3(3)の評価の進め方について

(3) その他

4. 出席者

(専門委員)

青山専門委員、石川専門委員、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)

山本委員長、浅野委員、脇委員、松永委員

(事務局)

鋤柄局長、中次長、石岡評価第二課長、矢野課長補佐、一ノ瀬専門官、植木係長、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(令和3年8月23日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「ニタルソン」

資料3 「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」における3(3)の評価の進め方について(案)

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)

参考資料2 暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について(令和2年5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和

2年6月15日肥料・飼料等専門調査会決定)

参考資料3 推定摂取量(厚生労働省提出)

6. 議事内容

○青山座長 それでは、委員の先生方、定刻になりましたので、ただいまから第246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、下地専門委員及び辻専門委員の3名が御欠席です。したがって、12名の専門委員によって議事を進めたいと思います。

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246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、そちらを御覧いただければと思います。

では、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。

○矢野課長補佐 議事の確認の前に、先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。

山本委員を除きました6名の委員については、6月末で3年間の任期が満了いたしましたので、7月1日付で新たに浅野委員、脇委員、松永委員が任命され、川西委員、香西委員、吉田充委員が再任されております。

また、委員長には山本委員、委員長代理には浅野委員、川西委員、脇委員が選出されております。

本日、食品安全委員会から4名の委員が御出席です。

順番に御挨拶をさせていただきますと思います。

まず、このたび委員長に就任されました山本委員長でございます。

○山本委員長 皆さん、おはようございます。

引き続き動物用医薬品を担当させていただきますが、今回、私だけ新任というわけではなくて、任期途中なのですけれども、ほかの委員の先生方とやっていきたいと思います。

今回やっていただくようなポジ剤スキームにのっとったものはもう少しありますので、その辺の御議論をよろしくお願いいたします。

それでは、今後ともどうぞよろしくお願いいたします。失礼いたします。

○矢野課長補佐 続きまして、新任の浅野委員でございます。

○浅野委員 皆さん、おはようございます。7月から着任いたしました、浅野哲と申します。

長年国内外の製薬メーカーで医薬品の安全性、毒性評価を担当してまいりました。その後、大学に移動してからは、農薬の専門調査会の専門委員として12年ぐらいこちらの評価にも携わらせていただきました。そして、今回、動物用医薬品に関しても担当させていただきます。

いろいろな調査会なんかでもお世話になる先生方もたくさんいらっしゃいますので、今後とも動物用医薬品に関しまして、この専門調査会でいろいろとお世話になると思いま

す。よろしく願いいたします。

○矢野課長補佐 続きまして、新任の脇委員でございます。よろしく願いいたします。

○脇委員 先生方、おはようございます。このたび、食品安全委員会委員に就任いたしました、脇昌子でございます。よろしく願いいたします。今後、公衆衛生分野を担当させていただきます。

私自身は、代謝・内分泌分野を専門といたします内科医でございます。食品安全委員会では、新開発専門調査会で委員、座長を務めてまいりました。

本日は、この動物用医薬品専門調査会にも同席させていただきます。よろしく願いいたします。

以上です。

○矢野課長補佐 続きまして、新任の松永委員でございます。お願いします。

○松永委員 松永和紀と申します。ジャーナリストをしております。7月から委員としてお世話になります。よろしく願いいたします。

今まで農薬とか動物用医薬品ももちろんですが、遺伝子組換えとかいろいろなことを一般の市民の方にきちんと科学的に妥当な理解を促していくという活動をしてきました。動物用医薬品についても、一般の方はかなり誤解している部分があると思っていますので、先生方のお力をいろいろな形でお借りしながらリスクコミュニケーションに努めていきたいと思っています。どうぞよろしく願いいたします。

○矢野課長補佐 続きまして、事務局の人事異動について御報告させていただきます。

事務局長でございました小川が異動いたしまして、7月1日付で後任として鋤柄が着任しております。お願いします。

○鋤柄局長 おはようございます。事務局の鋤柄でございます。

先生方には、引き続きになりますけれども、よろしく願いいたします。

○矢野課長補佐 また、鋤柄の後任の事務局次長といたしまして、中が着任しております。

○中次長 先生方、おはようございます。

初めまして。7月より事務局次長の任に就いております、中と申します。どうぞよろしく願いいたします。

○矢野課長補佐 7月1日付の異動の御紹介につきましては、以上でございます。

それでは、改めまして、本日の議事は「動物用医薬品（ニタルソン）に係る食品健康影響評価について」暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方における3（3）の評価の進め方について及び「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いたします。

また、本調査会の様子については、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、それから資料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。

加えまして、机上配付資料が3種類ございます。

机上配付資料1は、ニタルソンの個別成分表。

机上配付資料2は、動物用医薬品評価書（案）「ロキサルソン」。

机上配付資料3は「3の（3）評価参考資料」となっております。

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いたのですが、1点だけ修正がございまして、議事次第につきまして、資料発送後に欠席の御連絡のあった委員がいらっしゃったため、出席の欄を修正したものをメールで送付させていただいております。

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。

座長、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、資料の過不足はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

大丈夫なようです。

それでは、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、御報告してください。

○矢野課長補佐 専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、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。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、提出いただいた書類について、相違はございませんでしょうか。

大丈夫そうですね。

それでは、早速、議事に入りたいと思います。

議題1「動物用医薬品（ニタルソン）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 御説明します。

成分の説明の前に、参考資料2の「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」を御覧ください。こちらは、いわゆるポジ剤評価の考え方として普段御説明しておりますが、今回評価いただくニタルソンは、この考え方の2ページの中ほどにある3の「（2）遺伝毒性発がん物質であることを否定できない成分」に該当するのではないかと考えられる成分でございます。

本来であれば、評価対象物質で実施された遺伝毒性試験で陽性の結果が得られたものが遺伝毒性ありと判断されるものかと思いますが、今回のニタルソンは、遺伝毒性試験を含めて毒性試験が全く入手されておられません。

その一方で、そのほかに得られた情報を総合すると、ニタルソンを遺伝毒性発がん物質ではないとすることは難しいのではないかと考えましたので、今回、ニタルソンを3の(2)に該当する案としております。本成分を遺伝毒性発がん物質であることを否定できないと評価してよいかという点を中心に御検討いただきたいと思っております。

それでは、ニタルソンの御説明をいたします。評価書の資料2、あと、机上配付資料1と併せて机上配付資料2も御準備ください。

まず、机上配付資料1で成分の概要を御説明いたします。

本成分ですけれども、構造中にヒ素を含む有機ヒ素剤です。

米国では、寄生虫駆除剤として使用されておりまして、七面鳥のヒストモナス症の治療等に用いられてまいりました。

ただ、2015年に、米国FDAが動物用医薬品としての承認を取り消しており、現在、米国で使用されていないというものになります。

その取消された理由になりますが、ニタルソンと同様に有機ヒ素剤として鶏に使用されていた薬でロキササルソンというものがございます。こちらは合成抗菌剤になるのですけれども、FDAがこの成分について鶏の残留試験を行ったところ、ロキササルソンを投与した鶏で無機ヒ素剤の残留が増加するという結果が得られました。無機ヒ素剤については、遺伝毒性発がん物質である可能性が否定できないとして、FDAはロキササルソンについて、2013年に承認を取り消しました。

その後、同じ有機ヒ素剤であるニタルソンについても、ロキササルソン同様、使用によって無機ヒ素の残留が増える可能性があるとして、猶予期間を経て2015年に承認が取り消されたというものになります。

今御説明したロキササルソンになりますが、こちらと同じくポジ剤スキームによる評価要請を厚生労働省より受けておりまして、今年6月に実施した肥料・飼料等専門調査会にて評価を行っております。現在、パブリックコメントの募集に入る準備中でございますが、その評価結果を机上配付資料2でお配りしております。

ロキササルソンの評価書の4ページを御覧いただきたいのですが、こちらがロキササルソンの評価に用いた知見になります。ロキササルソンも、今回評価いただくニタルソン同様に、評価に用いることのできる毒性資料が全くございませんでした。

表に記載している1ポツ目の参照4の鶏の残留試験がございまして、こちらがFDAが承認取消しの根拠とした試験の結果として、ロキササルソンを使用した鶏で無機ヒ素の残留が対照より高くなったとする試験結果になります。

無機ヒ素については、食品安全委員会でも過去に評価をしておりまして、化学物質・汚染物質評価書として評価を行っております。「食品中のヒ素」というタイトルになりますが、その中で無機ヒ素のばく露による発がんは、遺伝毒性が関与していることが示唆されると結論しておりまして、この2つの知見から、ロキササルソンについては、遺伝毒性発がん物質であることを否定できないという形で肥料・飼料等専門調査会のほうで判断いただ

きました。

机上配付資料1に戻っていただきまして、ニタルソンの試験の概要になりますが、先ほど申したように、ニタルソンについては、遺伝毒性試験をはじめ、毒性試験の結果を全く入手できていないものになりまして、唯一残留試験がございます。

ニタルソンを投与して飼育した七面鳥の無機ヒ素の残留試験がございまして、こちらが1枚目の「残留試験」の欄の1つ目のポツの部分の試験になりまして、ニタルソンを投与しながら飼育した七面鳥の無機ヒ素の残留量が、使用していないものより多いという結果になっております。この試験は2014年に実施されておりまして、2017年に公表されたものになるのですが、ニタルソンの承認取消しの根拠とはされていないのですが、この試験によって、ニタルソンを使用した場合、食品に無機ヒ素の残留が増えるということの裏づけになったという説明がございまして。

参考として、2つ目の部分になるのですが、先ほどのロキサルソンの残留試験も記載しております。

ページをめくっていただきまして、遺伝毒性試験になります。こちらも参考になるのですが、食品安全委員会で開催した先ほどの「食品中のヒ素」の評価書中の遺伝毒性についての結果を書き出しております。その評価中で無機ヒ素のばく露による発がんについては、遺伝毒性の関与が考えられるとしております。

急性毒性・亜急性毒性試験は入手できておりません。

3つ目になります。慢性毒性／発がん性試験についても、ニタルソンの結果はございませんが「食品中のヒ素」の評価書のまとめより、無機ヒ素のまとめについてそのまま記載しておりまして、簡単に御説明しますと、ヒ素の発がんメカニズムの有無については、間接的な作用によるDNA損傷も示唆されて、閾値メカニズムを仮定できる可能性もあるものの、現時点の知見で遺伝毒性の関与を否定できず、閾値の有無についても判断できないとまとめております。

以上の知見から、資料2を御覧いただきまして、3ページで食品健康影響評価を取りまとめしております。

9行目から食品健康影響評価になりまして、そのうちの21行目から個別の判断になります。提出された資料によると、ニタルソンは、国内外においてADIの設定が行われておらず、遺伝毒性発がん物質であることが否定できず、毒性学的な閾値の設定はできないことから、評価の考え方の3の(2)に該当するといいたしました。

それから、最終的に、ポジ剤スキームについては、現在、厚生労働省にて行われているリスク管理が妥当かどうかという点について御判断いただくのですが、現在のリスク管理の状況としては、1枚紙の参考資料3を御覧ください。

こちらはニタルソンの推定摂取量の試算結果になりますが、まず、食品名として「その他の家きん」の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、その他の食用部分とありまして、そのもう一個右のコラムに現在の暫定基準が記載されております。こちらは、ポジリス開始当時に米国

で設定されていた七面鳥の残留基準を参考に設定された暫定基準となりまして、こちらは七面鳥に該当するのですけれども「その他の家きん」にそれぞれ基準値が設けられているというものになります。

このことから、評価書に戻っていただきまして、24行目からの最後のパラの記載になるのですけれども、本成分は、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」とは規定されておらず、不検出として管理されていないことから、その食品健康影響は無視できる程度と考えることはできないという形で、現在のリスク管理を妥当ではないという形にする案といたしました。

次のページを御覧いただきまして、事前に確認いただいた際に、小川専門委員よりコメントを頂戴しておりまして、4ページにボックスを設けておりますが、基本的にはロキサルソンと同様の評価方法とすることが適切と考えますということでコメントを頂戴しております。

ニタルソンについては、大変少ない資料となりますが、遺伝毒性発がん物質であることを否定できないとしてよいか、現在のリスク管理を妥当としない案でよいかという点について御検討いただきたいと思います。

ニタルソンについて、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。

先生方、少し説明が込み入っていると思いますので、座長からもう一度簡単におさらいをさせていただきます。

事務局の説明にあったように、まず、参考資料2で、今、我々が評価を進めている化合物の一つですが、一番後ろのページに図がございます。

こういう図ですが、これを見ていただくと一番分かりやすいと思うのですが、今、この評価スキームに乗って「Yes」「No」で答えていくと、まず、優先物質ではないというので下へ降りまして、先ほど事務局の説明があったとおり、国際機関等でADIが設定されているかどうかというのが「No」に該当するわけですから、右へ進みます。そうすると、遺伝毒性発がん物質であることを否定可能かという問いがあって、これも遺伝毒性発がん物質であることを否定できないということですので「No」と行くわけです。横へ行くと、もし遺伝毒性発がん物質であることが否定できないのであれば、我々は不検出として管理されているかどうかを見ましようということになるわけです。これが3の(2)に該当する物質ですという御説明です。

ところが、遺伝毒性発がん物質であることが否定できないにもかかわらず、現行のリスク管理では、参考資料3にありますように、一定の量が0.5ppmとか2ppmという低い数値ではあるのですが、基準値が設定されてしまっている。つまり、不検出であるべきであるという管理がなされていないということであれば、ごく微量とはいえ、国民がばく露を受ける可能性がある我々は考えるべきでしょうというのが今回の評価書の論理であります。

ということは、残念ながら今の管理は必ずしも十分ではなくて、この化合物の食品健康

影響は無視できる程度と考えるわけにはいきませんという否定の否定のような形でやや回りくどいのでありますが、我々はこのように判断したいということでもあります。

これにつきまして、小川先生から、そう考えざるを得ないでしょうというコメントを頂戴しておりますが、小川先生、念のため一言御意見を頂戴してよろしいでしょうか。

○小川専門委員 小川です。基本的にはデータがなくて、なかなか難しいところではあるのですが、剤の性質としてロキササルソンとほぼ同様の剤であるということから考えますと、文章自体が少し分かりにくいところもあるのですけれども、整合性を取った評価の仕方がよろしいのではないかと考えます。

以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

小川先生からは、今のような理由でもって、もう一剤の有機ヒ素化合物でありますロキササルソンが我々とback to backの関係である肥料・飼料等専門調査会において同じように評価されておりますので、我々としてもこのような評価が妥当だと考えるべきでしょうという御意見です。

先生方、いかがでしょう。何か御意見はございますでしょうか。

どなたからも御意見が。

石川先生、どうぞ。

○石川専門委員 石川です。

今回の評価書そのものは、小川先生のおっしゃるとおりでいいと思います。確認なのですが、今、座長がおっしゃってくださったように、まず、ニタルソンは有機ヒ素化合物であって、表1に書いてあるのは、有機ヒ素化合物から無機ヒ素が出てくる可能性があるということが、今回の懸念すべき点かと思ったのですが、そういう理解でよろしいですか。

○青山座長 それでよいとは思いますが、事務局、お答えいただけますか。

○一ノ瀬専門官 はい。そのとおりでございます。

○石川専門委員 ありがとうございます。

事前に御連絡できなくて大変申し訳なかったのですけれども、調べてみると、例えば今回の有機ヒ素化合物のニタルソンに似ているフェニルアルソン酸というベンゼン環にヒ素がついている構造については、土壤の汚染に関して環境省がいろいろな情報をホームページ上に出しているというのを見かけました。そちらでは、環境省が一般に心配をかけすぎないように書いているものではあるのですが、フェニルアルソン酸から無機ヒ素が検出されることもあって、資料の中には無機ヒ素と有機ヒ素の毒性の違いなども書かれています。

今回は、取りあえず無機ヒ素が出てくる可能性があるということと、先ほどの参照4で表1に書いてあることを総合して、今回のような食品健康影響評価を出しているという流れで、もちろんいいとは思いますが、どこにも「有機ヒ素剤」という言葉がなかったので、出す必要がないのかをちょっと確認したかったということもありました。

○青山座長 御指摘ありがとうございました。

これについては、ロキサルソンの評価書についても有機ヒ素化合物であるという言葉は特に書いていなくて、恐らく、そちらとの整合性を取るという意味で、もしこちらで何か文言を追加するとすると、ロキサルソンの評価書も少し修正したらどうかということになるかと思います。

事務局、構造式が書いてあるので、arsenic (As) が構造中にあるから、毒性に詳しい人あるいは化学の基礎知識がある人は有機ヒ素化合物だと分かるのですが、この辺りはいかがでしょう。

○一ノ瀬専門官 先ほどの机上配付資料1を説明する段階では、さらっと有機ヒ素剤であるということをお話ししたのですけれども、実際に評価書の中に書くとすると、有機ヒ素剤であるということを文献中から入手できなかったのも、例えば表1に書いてもいいのかなと思うのです。

恐らく構造からそう読めるのだと思うのですけれども、文献が入手できなかったというところが一つです。

○石川専門委員 石川です。よろしいでしょうか。

文献から入手できないということなのですからけれども、ヒ素とベンゼン環が結合していますし、それと同様な構造のニトロのないフェニルアルソン酸については、有機ヒ素化合物としていろいろなところに書かれて、画像検索でも引っかかってくるぐらいのものです。

懸念しているのは、例えば水銀の場合は、無機水銀よりも有機水銀のほうが大きな影響があるということを知っている方だとすると、例えば有機ヒ素と無機ヒ素の違いを気にする方がいるかと思ったわけなのです。もちろん、無機ヒ素が検出されるので、懸念するという点については変わらないのですけれども、無機ヒ素という言葉を出すのであれば、有機ヒ素という言葉があってもいいかと思います。

私が気にし過ぎなのかもしれませんし、この辺りは事務局と座長にお任せして構わないと思うのですが、むしろ松永先生にその辺りをお聞きできればと思います。

振ってしまってますみません。

○青山座長 では、松永先生、申し訳ありませんが、今の意見についてコメントがありましたらお願いいたします。

○松永委員 ありがとうございます。

石川先生のおっしゃるとおり、有機か無機かというのは、ある程度無機ヒ素の毒性に関心がある一般市民の方もどうなのだろうと思っている方がいらっしゃると思いますので、評価書の中に明確に有機ヒ素が七面鳥の体内で無機ヒ素になって、無機ヒ素の残留量が上がるのだということが明確に書かれていたほうが一般市民の方たちにとっても分かりやすいとは思いますが。

ただ、やはり先行剤との書きぶりは合わせないといけない。どうしてこちらだけという疑問が湧いてもいけないので、先ほど事務局が言ったように、表1の中に入れて少し詳し

く説明しておいて、あとは多分、ポジ剤スキームについては、一般の市民の方に何らかの形でこれからいろいろな形で広報をしていかないといけないと思いますので、一般の方に何か伝えるときに、別途こういう有機が無機ヒ素になるという表現をきちんと説明していくという方法を取ったらい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。

そうすると、座長は、この評価書案の4ページに表1がありますので、先ほど事務局からお話があったような形で、例えばこの文章の冒頭の、有機ヒ素化合物の中では、ニタルソンのみが「唯一の」がかぶるので「唯一の」だけは削除するとして、もう一回読みますと「有機ヒ素化合物の中では、ニタルソンのみが動物用医薬品及び飼料添加物として米国内で販売されていた2014年」云々というような文章にすれば、読みにくさはそんなにないまま、この化合物が有機ヒ素化合物であるということが示せるように思うのですが、このような表現はいかがでしょうか。

事務局、いかがですか。

○一ノ瀬専門官 この「ニタルソンのみ」というのは試験の中身から書いているのですが、けれども、いわゆる有機ヒ素が出て、有機ヒ素剤の中で、そのときはニタルソンのみが使われていたのだということを書いておまして、そこの「ニタルソン」の前に「有機ヒ素剤である」「有機ヒ素剤のうち」というふうに書いておいたほうが。

○青山座長 そうすると、ロキサルソンはニタルソンよりも前にFDAが認可を取り消したわけですから、歴史的な経緯をたどれば、今のような記載は正しい記載だと思いますし、そう書いておけば、既に議論の終わったロキサルソンについては、それをお入れになるか、入れないかは、相手にお任せするというか、このままいくということでもいいかなということか、影響が少ないかなと思っただけのことですが、先生方、今の点についていかがでしょうか。

もしよろしければ、一旦座長で預かる形にして「の中では」や「うち」とかの文言は、事務局と座長預かりとして少しもんでみたいと思いますが、それでよろしゅうございますでしょうか。

○石川専門委員 ありがとうございます。それでいいと思います。逆に入ったほうが「ニタルソンのみ」という「のみ」の部分がより明らかになっていいかと。

改めて何もなく「ニタルソンのみ」というふうに見てみると、何の中のとかわれてしまう人もいると思うので、そうしていただくと。ありがとうございます。

○青山座長 貴重な御指摘ありがとうございます。では、ここはそのように取り計らいたいと思います。

そのほかに何か御意見、コメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

では、先生方からそれ以外のコメントは特にないようですので、この化合物の評価を取りまとめたいと思います。

今のように、4ページの表1の文言修正について、一旦座長でお預かりする部分がござ

いますが、ニタルソン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、ニタルソンは、これまで国内外においてADIの設定は行われておらず、遺伝毒性発がん物質であることが否定できず、毒性学的な閾値の設定はできないことから、評価の考え方の3の(2)に該当する。本成分は、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」とは規定されておらず、不検出として管理されていないことから、その食品健康影響は無視できる程度と考えることはできないという結論として、資料2を基に評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員には、必要に応じて再度御意見を伺う場合もございますので、よろしくお願いいたします。

事務局におかれましては、表1の文言修正の後、これが前に進めるような形になりますように作業をお願いいたします。

事務局、よろしいでしょうか。

○一ノ瀬専門官 承知しました。

本日意見をいただきました表の記載につきましては、座長と相談しながら、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ますので、よろしくお願いいたします。

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 ありがとうございます。

では、この案件につきましては、議論はここまでとさせていただきます。

引き続きまして、議題2であります「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について（令和2年5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会決定）における3(3)の評価の進め方について」に入りたいと思います。

では、事務局から説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 説明の前に、資料3につきまして、金曜日に修正したファイルをお送りしましたので、本日はそちらに沿って御審議をお願いしたいと思います。

資料につきましては、今御説明した資料3と参考資料2、それから机上配付資料3を御覧いただきながら御説明したいと思います。

ポジ剤評価スキームにつきましては、評価の準備が整いましたので、次回以降の調査会より参考資料2の評価スキームにおける3の(3)の評価をお願いしたいと考えております。

参考資料2の3の(3)を御覧いただきますと、こちらにつきましては、国際機関等においてADIが設定されていない、つまり、国際機関等で評価が行われていないという点、遺伝毒性発がん物質に該当しない成分であるという点、提出された資料からNOAEL等を確認することができる成分については、そのNOAEL等と現行のリスク管理を基にした厚

生労働省から提出されている推定摂取量を比較した結果、十分な余裕があると言える場合は、その成分が現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、食品健康影響は無視できる程度と考えられるという現行のリスク管理は妥当だという形で評価をすることとされております。

評価については、十分な余裕という点が重要になってくると思うのですが、その議論の方向とかアプローチの方向性について、ある程度先生方に御議論いただいて固めておきたいというところで今回、資料3を作りました。

今御説明したところが資料3の1ポツの部分になるのですが「具体的な評価手順」として2ポツ目にまとめております。このポジ剤評価スキームの目的、大前提なのですが、このスキームで評価を行う成分は、通常評価いただく成分のようにADIの設定を行うというのではなく、現行の厚生労働省が行っているリスク管理の妥当性、つまり、暫定基準の妥当性について評価を行ってほしいという要請を厚生労働省から受けたものになりますので、そのため、リスク管理の妥当性を図るという点で、評価のアプローチとしてはばく露マージン（MOE）の考え方をを用いるのが適切かと考えました。

MOEにつきましては、机上配付資料3として参考資料をお配りしておりますが、こちらは参考資料より抜粋したものになるのですが、MOEは、毒性試験などで得られたNOAEL等のPODの値を推定摂取量で割ったものとなっております。遺伝毒性の懸念がない成分につきましては、一般毒性に関する懸念の判断としては、MOEは通常、100とされております。MOEが100より小さい場合は、ばく露の低減化のため、何らかの対策が必要とされております。

資料3に戻っていただきまして、手順になりますが「①遺伝毒性発がん物質でないことを確認」いただくという案にしております。資料から判断できる場合は、それを根拠に遺伝毒性発がん物質の判断をいただくこととしておりますが、データが不足する場合は(Q)SARを用いることとしております。

こちらは、ポジ剤スキームの専門調査会決定を御検討いただく際に併せて御検討いただいたものになるのですが、ポジ剤スキームへの(Q)SARの利用については、データが不足して判断できないものについては使いたしませんという御意見に御検討の段階でなっておったかと思っております。それによって、判断の手順等、手引の検討を食品安全委員会の評価技術ワーキンググループにて行っていただいております。

そのワーキンググループには、青山座長をはじめ、遺伝毒性御担当の先生方にもこの調査会より御出席いただいておまして、(Q)SARの結果を成分の評価に利用するという立場から御意見を頂戴しておりました。その結果、(Q)SARを利用して得られた結果については、ワーキンググループにて(Q)SARを御専門とされていた先生を中心に、(Q)SARの専門家チームというものをつくっていただいて、(Q)SARとしての陽性・陰性を判断いただいた結果を動物用医薬品調査会に提出いただけるという流れになっております。

①の部分の(Q)SARのことにつきましては、今後、(Q)SARの結果を利用する成分の評価

がまだこれより先になるかと思いますので、(Q)SARについては、改めて調査会等で御説明する場を設けて、どの成分に(Q)SARを利用するかということを決めていただいた上で評価を進めていきたいと思いますので、また後ほどよろしく願いいたします。

次に、②についてです。各試験からNOAEL等を御判断いただきまして、そのうちから成分のPODを判断いただくという案にしております。

御存じのように、ポジ剤のデータにつきましては試験が足りないものも多く、例えば生殖毒性試験がなかったり、長期毒性／発がん性試験がなかったりというものもあります。その中から分かるものから御判断いただくということになります。

③の部分になります。②の部分で御判断いただいたPODと厚生労働省より提出された各成分の推定摂取量からMOEを算出するという案にしております。そのMOEがどのくらい確保できていればよいか、つまり、推定摂取量に十分な余裕があるかという点につきましては、先ほど一般毒性については100が基準と御説明しましたが、通常のADIを設定する評価で安全係数100と設定する場合と同様に、評価に必要とするデータが完璧にそろっている場合に100で見ていくというものになるかと思います。

データが完璧にそろっていないポジ剤につきましては、ここに種差、個体差、各種毒性試験の有無、PODの状況（NOAEL、LOAEL、エンドポイント）などと記載しておりますが、PODの不確実性を考慮した上で総合的な判断をいただく案としております。これらの判断につきましては、ふだんのADIを設定する際の安全係数の考え方を応用できるかと思えます。

机上配付資料3の2つ目の○の部分に「安全係数について」ということで、従来の評価の際の安全係数のつけ方につきまして、食品健康影響評価指針、動物用医薬品の評価指針から書き出しております、こちらを考慮しながら総合的な判断をいただければよいかと考えております。

④につきましては、評価対象物質が抗菌性物質の場合としておりまして、抗菌性物質については、肥料・飼料等専門調査会にて御担当いただいておりますので、動物用医薬品専門調査会で御審議いただく成分には該当はないかと考えております。

最後に、ページをめくっていただきまして、⑤につきまして、十分な余裕があると言えないと判断される成分につきましては、ポジ剤スキーム上、現行のリスク管理が妥当とは判断できないということになりますので、厚生労働省において基準値の下方修正が必要になりますので、そういう成分につきましては、改めてADIを設定する形で評価を行っていただくという流れにしております、ポジ剤スキーム上は3の(3)の②に該当する成分になります。

以上、評価いただく際の議論の方向性として、事務局にて進め方をまとめてまいりました。御意見や不明な点がございましたら、頂戴したいと思います。

なお、この後、9月3日に肥料・飼料等専門調査会が開催される予定でして、本件につきましては、そちらでも御検討いただく予定としておりますので、今回御意見があった場

合、そちらを踏まえて肥料・飼料等専門調査会に諮りたいと考えております。

以上、資料3の(3)の評価の進め方について、説明を終わらせていただきます。よろしく申し上げます。

○青山座長 どうもありがとうございました。

これもまた少し込み入っているかもしれませんが、今、我々は何を求められているかを念のため座長からもう一度簡単に御説明いたしますと、資料3に書いてある内容をこれから議論するのですが、ここの内容は何かといいますと、先ほど来お話ししています参考資料2がございますね。参考資料2の一番後ろにさっきも見ていただきました表がございます。

この表で見ますと、先ほどの化合物ニタルソンの場合は、表の真ん中の縦列の遺伝毒性発がん物質であることを否定可能ですかというので「No」になってしまったものですから、先ほどのような結論を得たのですが、この場合、否定可能であった場合は「Yes」でその下へ進みます。この下の評価が、資料3にありますように、参考資料2でいいますところの3の(3)に当たる評価の仕方ですというわけです。よろしいですね。

3の(3)というのはどう進めますかというのと、参考資料2の2ページ目に書いてあるように、①、②と進んでいくわけです。

いずれにせよ、ここに来る化合物というのは、国際機関等でADIが設定されているわけではないのですが、十分と言えないまでもそれなりに幾つかの試験についてデータがあって、その中ではNOAELが得られているというものが該当します。

ただし、試験が完璧にそろっている場合ばかりではありませんので、例えば亜急性毒性試験に相当するような試験があって、そこでNOAELは得られているかもしれないけれども、慢性毒性／発がん性試験のデータはありませんとか、あるいは生殖発生毒性については試験が実施されているわけではないので、その部分についてNOAELが得られているわけではないというようなやや中途半端とでもいいますか、不十分ながらも何らかの試験でNOAELがありますということをイメージして、これらの物質をどうやって評価していくかということは今から考えますということです。

今日は、個別の剤の評価をするのではなくて、そういった場合、我々はどんな手順で評価を進めますかということについて、あらかじめコンセンサスを得ていきたいということで、今日事務局から御説明いただいたような議論をすることになります。

評価の肝は、まず、資料3に戻っていただいて、①として、遺伝毒性発がん物質でないことが確認できるかどうかということです。一応、評価スキームとしては、否定可能ではあるのだけれども、確証がないという化合物が出てくる可能性がありますので、その場合にどうやって確証を得ますかということが①です。

これにつきましては、事務局からの説明があったとおり、食品安全委員会の中で(Q)SAR変異原性評価チームをつくっていただきましたので、何となく遺伝毒性はなさそうなのだけれども、ちょっと断定はしにくいというケースがあれば、我々が議論した後にこれを

(Q)SAR変異原性評価チームに依頼して、(Q)SARの上で事実上エームズ試験を実施するのとはほぼ同等の精度でもって遺伝毒性はないと確認できます、あるいはそうとは言い切れませんという情報をいただこうというのが1つ目です。

もし遺伝毒性について懸念する必要はないという返事をいただけたら、資料3の2ポツの②でNOAELがちゃんとあるけれども、それはどんな試験のNOAELですかということを見ます。

その後、③に進みまして、そうすると、例えば亜急性毒性試験でのNOAELはあるけれども、発がん性試験は実施されていないという場合ですと、我々が通常の評価をするのであれば、この亜急性毒性試験のNOAELをPODにして、その代わり、安全係数を少し多めに取ってADIを設定しますかというふうに考えるわけですから、それと同じような考えで、現行のリスク管理を基にした推定摂取量とNOAELから推定できる量とを比較することによってMargin of Exposureがどれぐらいありますかというのを考えましょうということです。

例えばの例ですが、いずれにせよ、この場合は亜急性毒性試験のNOAELをPODにすることになるのでしょうかというようなケースがあったとすると、今度は推定ばく露量を見たときに、例えばそのPODに対して10万分の1ぐらいの推定ばく露量しかありませんねということであれば、Margin of Exposureは、仮にですけれども、PODの1,000分の1をADIにしたところでそれよりはるかに低い推定摂取量なのだから、Margin of Exposureは十分と考えていいですねという具合に議論をしたいということでもあります。

もしもこのときに、例えばそのような極端な例があるかどうかは別にして、このPODと同じぐらいの推定摂取量が出てきますね、あるいはPODに対して10分の1とか20分の1ぐらいの推定摂取量が出てしまいますねということが万が一にもあれば、その場合は参考資料2にありますように、これはマージンが十分ではないので、通常どおり個別のリスク評価をせざるを得ませんねというふうに判断しましょうという原則であります。

それから、場合によっては、微生物学的ADIが算出可能であれば、それも考慮しますという原則をまとめたものです。

これで大体のコンセンサスが得られますと、次回以降は、ここで得られたコンセンサスに沿って、個別の化合物についてリスク評価書案の提示がなされて、個別の評価を進めていきたいということです。

事務局と座長の二重の説明になりましたが、今、何を議論しているかが大体御理解できたと思いますので、このような進め方について、忌憚のない御意見を伺いたいと思います。

我々の説明でまだフォーカスがはっきりしない場合、何か御質問があれば遠慮なく伺いますし、御理解いただけた上で何かコメントがあればお聞きしたいと思うのですが、先生方、いかがでしょうか。話が漠然としていますでしょうか。

能美先生、何か御意見がおありでしたら。

○能美専門委員 一つは、資料3の2の評価手順のところ、①として「遺伝毒性発がん

物質でないことを確認」とあるのですが、3の(3)の物質というのは、遺伝毒性であることを否定できる物質ということから出発しているのではないかと思うのです。ですから、ここで改めて3の(3)で遺伝毒性発がん物質でないことを確認するというのは、では、その前の段階では何をやったのだらうと思います。

手順として3の(3)では、具体的な評価手順としては、既に何らかの方法で遺伝毒性発がん物質ではないということがこの調査会なりで判断、結論が得られた物質について②から評価していくという形にすべきではないかと思うのです。それが一点目のコメントです。

2番目のコメントとして、遺伝毒性発がん物質でないことの確認を(Q)SARの結果に基づいて判断するとなっていますが、今日審議した有機ヒ素化合物もそうですけれども、エームズ試験で陰性になる発がん物質はあるわけです。今日の物質のように、*vivo*とか染色体異常で陽性になっているため遺伝毒性であることを否定するのは難しいという結論になることもあるわけですから、あまり(Q)SARだけに頼って結論を出すのはどうなのかなと思います。

また、(Q)SARですと、逆に芳香族アミンなどについては、すべからく遺伝毒性の懸念があるという評価になってきますから、そういう物質はこのスキームには入らないという結論になってしまうので、①については、再考していただければと思います。

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、御指摘の意味はお分かりですか。

参考資料2の後ろの表を見ていただけると、今の能美先生の御指摘が分かりやすいと思うのですが、真ん中のラインの一番上に遺伝毒性発がん物質であることを否定可能かどうかというのがあって、それが「Yes」だからここへ落ちてきているわけだから、遺伝毒性発がん物質であることを否定可能であるということは、既に方法論としては実際の*in vitro*でエームズ試験が実施されていようが、あるいは(Q)SARで十分に信頼できるという評価であろうが、資料3の2ポツの①で示されているような「遺伝毒性発がん物質でないことを確認」という部分はもう済んでいるのではないかという御指摘だと思います。

ここについて、ボーダー領域であることはあると思うのですが、事務局、この整理はどのようにお答えすると明確なのでしょうか。御説明をお願いしていいですか。

○一ノ瀬専門官 参考資料2の2ページを御覧いただくのがいいかと思うのですが、まず、前提として、遺伝毒性について、この後3の(3)の①に該当する成分、該当するであろう成分について、遺伝毒性についてはまだこの場に諮っておりませんので、何も結論は出ていないというのが一点あります。

進め方になるのですが、参考資料2の2ページの3の(3)を見ていただきますと、そこに該当する提出された資料等よりNOAEL等を確認することができる成分として、本項目には(1)及び(2)に該当せず、提出された資料等よりNOAEL等を確認するこ

とができる成分が区分されるとしておりますので、ここで一旦（１）の海外のADIはないということ、（２）の遺伝毒性発がん物質であることは否定できるという点については、一旦調査会で諮っていただく部分かと思っております。

それと併せてNOAELを確認するという点を次回以降の調査会で成分ごとにやっていただきたいと考えておりますので、このような形で遺伝毒性発がん物質でないことの確認をするという手順の一つ加えているものになります。

それと、(Q)SARを利用するという点になりますが、その点につきましては、事務局といたしましては、変異原性評価チームで判断いただくのは、(Q)SARの結果が陽性なのか、陰性なのか、はたまた偽陽性なのかといった点のみの結論を求めるものとしておまして、その結果をもって、最終的には専門調査会でそれ以外の情報、見た感じの構造相関やほかの知見とかの結果をもって遺伝毒性の有無を判断するというところは、最終的には動物用医薬品専門調査会でやっていただくことかと考えておりますので、資料３に書いている文章がちょっと分かりにくいようでしたら、そちらについては修正したいと思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、これは座長の解釈で恐縮ですが、Ames試験は、実際に*in vitro*のAmes試験をしたときに、対照群に対して２より小さければ陰性で、２を超えたら陽性というイエス・ノーの関係なので、例えばですけれども、仮にAmes試験をやったら1.95ぐらいの値が出ていて、一応、ルール上は陰性ですねというので参考資料２の「遺伝毒性発がん物質であることを否定可能」というのでこちらへ流れてきたのだけれども、我々が議論するときに、ちょっと待て、これはもう一回Amesをやったら陽性が出てしまうかもしれないではないかとか何かあればきっちり議論して、遺伝毒性発がん物質でないことを確認するのであります。こちらでも陰性だったからそのまま黙って陰性の前提で議論してしまうのではなくて、本当に陰性でいいですねということを確認するのだという趣旨でこの部分があるというふうに理解すればよいのだろーと思えます。それについては、事務局もうなずいていらっしやいます。

能美先生、どうぞ。

○能美専門委員 それは本来であれば、３の（２）で行われるべきことだと思うのです。

３の（２）も、この調査会に不十分ながら何かしらの遺伝毒性のデータが出て、それをこの調査会で諮って、これはよく分からない、では、(Q)SARのグループがあるのだったらそこに聞いてみましょうということを行うのであれば、それは３の（２）の範疇で行うべきことであって、そこで結論として、これはどう考えてもこの構造で遺伝毒性はあり得ないということであれば（３）に降りてくるわけですから、資料３の「具体的な評価手順」の①の中にそういう遺伝毒性の有無をどうしようかというのを入れるのは筋違いだと思います。そうでないというと、それこそ国際機関で本当にデータはなかったのですかということ改めて資料３の「具体的な評価手順」の①の中でもう一度調べるべきではないかということになるのではないかと思うのです。

ですから、今の事務局の考え方をそのまま踏襲するならば、資料3の「2. 具体的な評価手順」の①の前に、国際評価機関あるいは文献の中に遺伝毒性の有無について評価するに値するような資料がなかったのかをもう一度調べて、その上でさらに遺伝毒性がなかったかどうかを調べて、分からなかったら(Q)SARのチームに聞いて、それからこの図の「No」というところ、別紙の否定可能だというところでNOAELに行くという形になると思うのです。けれども、それはあまりにも冗長だと思いますので、①の部分の「遺伝毒性発がん物質でないことを確認」というのは、資料3の「具体的な評価手順」の中には入れるべきではなくて、どのようにして遺伝毒性がないかどうかというのを決めるかについては、また別途考えるべきだと思います。

また、(Q)SARだけでそれを判断するというのは、よくも悪くも難しいと思います。というのは、*vivo*で陽性となる、染色体異常試験で陽性となるというヒ素のような物質もありますし、そこで(Q)SARだけを見て、これは陽性だから、芳香族アミンだから遺伝毒性は否定できないとか、あるいは(Q)SARで何も引っかからないから大丈夫ですねというのは、あまりにも大きな判断を(Q)SARに求め過ぎていると私は思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

能美先生、おっしゃることは私も理解します。実際、我々の評価の実務を考えると、能美先生がおっしゃることと実務とが若干ずれるように思うのです。

つまり、何が言いたいかというと、専門調査会では、事実上、議事の進め方は、基本的に事務局側で大まかな区分をして、これは何の何に該当するので、こういう評価書の案ができました、だから議論してくださいと進みますね。

つまり、我々は参考資料2の評価スキームに沿って、評価すべき物質全部について、例えばそれが30物質あったとすると、それを専門調査会で議論しませんね。実際には、このスキームのどこに当たるかというのを事務局がルールに沿って、ここに当たるはずですねと判断されて、ここに当たるので、こういう評価をお願いしますということで評価書案が回ってくるのだと座長は理解しています。

そうすると、そのときに事務局が一定のデータから判断して、これは遺伝毒性発がん物質であることを否定できると考えて評価書案をつくってこられました、我々は、そうであれば、これは3の(3)に当たるという前提で評価を始めるのだけれども、そこで今、能美先生が御指摘されたように、ちょっと待て、こんなものが本当に遺伝毒性がないと言っていいのかという議論は当然必要だと思うのです。

それから、それが(Q)SARだけでそんなことを言って、信頼できるのかという議論も当然そこでなされるべきだと座長は思います。

そうであれば、そういうことも改めて議論するのだという意味で具体的な評価手順の中に改めてこれは本当に遺伝毒性は無視できると考えていいのだねという議論を、言わばダブルチェックのような意味で最初に入れてくださっているのかなと理解したのです。

そう考えると、これは大事なところなのではないと私は理解したのですけれども、本当のところはどうなのかは、事務局に。

石川先生、どうぞ。

○石川専門委員 私は、基本的には能美先生の意見に同意しますが、今話を聞いていて思ったのが、参考資料2の例えば2ページの(2)、(3)という流れと最後の別紙のスキームの中の矢印を今、同期して見ていたわけですが、結局のところ、その評価手順から考えると、これは戻ることがあり得ると読めてしまうというところが、例えば評価の進め方といった場合に、事務局がいろいろな情報を準備して、その評価の準備をしてくださって、実際に調査を行うその調査会の中だけの手順ではなくて、全体の手順を今考えているというのは能美先生のおっしゃるとおりだと思ったのです。

今回出していただいた3の(3)の①の評価といったときに、①の評価というよりも、どうしても(2)から(3)に至るまでの評価の手順のように私も思えてしまって、そうであれば、むしろ例えば参考資料2の最後にスキームがありますけれども、真ん中の列の「遺伝毒性発がん物質であることを否定可能」で本当に「Yes」か「No」かという判断をするというのが結構大きな分かれ目になるわけだから、それが先に行ってから元に戻るとするのは、やはりあり得ないと私は思います。

そうすると、その上の否定可能かどうかということを中心に判断するというので評価手順に入るのは分かるのですけれども、そうすると、(3)の①に限定すると、先ほど能美先生がおっしゃっていたように、一度否定しているのに、またそれを検討するのはおかしいのではないかとすることは私もそう思います。

だから、その前の否定可能かどうかというときに十分なデータがなくて、そこに(Q)SARのデータも入れつつ、Ames試験だけではありませんから、いろいろな遺伝毒性の情報も含めて、では、これは「Yes」か「No」かというところは、事務的なことではなくて、先ほど事務局からもお話があったように、一度専門調査会で検討があるわけですから、そうしたらその先は今回の評価手順の確認ができたという状態からスタートするというのが、スキームを見ていてもすっきりするのではないかと聞いておりました。

座長のおっしゃることもよく分かるのですけれども、幾つかの資料を併せて考えていくときに、どこで結論を出すとか、否定するか、しないかというところをみんなで同意して先に進むかというところをきちんと丁寧に書いていただくのがいいのではないかと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

能美先生、石川先生のおっしゃることは非常によく分かります。

遺伝毒性発がん物質であることを否定可能か、可能でないかというのは、評価書案をつくる前に我々のところへは実務上、降りてきていないので、座長はそこを一応可能だと思ってつくられた評価書案を議論するときに、本当に否定していいのですねという議論が最初にあるのだと理解していたのです。

私が曲解している可能性もありますので、事務局にもう一回お尋ねしますが、今の実務の流れからいって、極端な話、遺伝毒性発がん物質ではないと思って評価書案をつくったら、いや、これは遺伝毒性があるかもしれないではないかという議論になったときには、参考資料2の裏の表でいくと、今、石川先生がおっしゃったとおり、ここが行ったり来たりというのは、議論の中では、僕は実務上起こり得ると思っていますが、これにあまりこだわると、二度と戻ってはいけないというのであれば、この専門調査会で遺伝毒性が否定できるという判断の下に評価書案が来たときに、否定できると誰かが言ったのだから、二度と否定してはいかぬのだ、その答えに疑問を持ってはいかぬのだという硬直したことになってしまわないかということをお心配して、僕はここがあっていると思っていますのですが、事務局、そこら辺りはどうでしょう。

○一ノ瀬専門官 誤解が生じている理由なのかなと思うことの一つに、これまで3の(1)に該当する成分をまとめてやってきて、3の(2)に該当する成分をその後まとめてやってきております。

ただ、事務局がこの評価を進めるに当たってのイメージとしては、成分それぞれに後ろにある「Yes」「No」ということを調査会ごと、成分ごとに「Yes」「No」のどちらに該当するかというのをそれぞれ判断いただいた上で結論を出していただいているという認識でございます。

なので、今後、3の(2)に該当する成分を審議いただくことになりますが、いわゆるここに該当する、推定摂取量と当該NOAEL等を否定して十分に余裕があるというところだけを判断いただくというものではなくて、成分それぞれで優先物質かどうかというところの「Yes」「No」から含めて判断をいただくものと考えておりますので、その段階でその成分について遺伝毒性発がん物質があるか、ないかということをお判断いただければ、そこをいきつ戻りつということにはならないと考えております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

能美先生。

○能美専門委員 もしそういうことであれば、資料3も「1. 3の(3)の①の評価について」ではなくて、それこそ3の(2)の遺伝毒性発がん物質であることを否定できるか、ではどうやって否定するのだという評価手順を定めて、そこで否定できますということになってから、初めて3の(3)の評価手順をどのようにしていくのかということをお定めていくべきだと思うのです。

これは書類上のことかもしれないのですけれども、そこが混然一体となっているので、実際に審議をやってある場合には、ずっと評価が進んでいった段階でちょっと待ってください、私がこの間文献を見たらこういうのがあったというようなことも当然あるとは思いますが、すっきりとスキームを整えるという意味からすれば、3の(2)の遺伝毒性を否定するというのはどのようにしてやるのだという評価手順になって、そこで否定できた

ものについて、では、今度はMOEに基づいてどれぐらいのリスクがあるかということを決めていくという手順に書き換えるべきではないかと思うのです。

そこが混然一体となっているので、実務はそうではないかと言われるとそうかもしれないけれども、こういう絵として別紙のようなスキームがある以上は、本来、やはりそれに沿った手順をつくるべきだと私は思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、基本的には参考資料2のほうを書き換えたほうが良いということになるように思います。

つまり、参考資料2に戻りますと、2ページに「3 未評価成分の評価の考え方」があって、(1)で国際機関等においてADIが設定されているかどうかをまず見ましょと記されています。設定されていれば、こうでいけますねとなるわけです。

設定されていない場合に、今度は(2)で遺伝毒性発がん物質であることが否定できるかどうかですが、矢野さん、その前に何かあれば。

○矢野課長補佐 青山座長、失礼します。遮ってしまいまして、大変申し訳ございません。

一ノ瀬と、私と、事務局全員で能美先生の御意見と石川先生の御意見を伺っております、事務局の紙の書き方の問題だということをこちらのほうですごく考えているところでございます。能美先生がおっしゃるとおり、3の(2)の判断と3の(3)というのは一連託生みたいところがございまして、要は、手続をきちんと紙の中で書いていなかったところが誤解を生じたところなのかなと思います。

恐らく能美先生も、石川先生も3の(2)で判断をした後に3の(3)に移るという手順に関しては、大きな反対はなさっていないのだろうと思っております。事務局も、3の(2)の判断をした後に3の(3)に進むということは同意いたしますので、恐らく事務局のほうで紙を少し書き換えれば、ここの部分に同意いただいているのであれば、みんなの向いている方向は一緒かなと思います。

これで認識はいかがでしょうか。

○青山座長 そうすると、能美先生、ちょっとお待ちください。

今回は、コンセンサスが得られれば、別に文章が完成しなくてもいいわけですから、一度事務局のほうで本日の資料3の、特にどこからかは僕はまだ想定できないのですけれども、この文章を書き換えて、皆さんがおっしゃっているようなことが誤解なく盛り込まれたような文章につくり直したものをもう一回議論しましょうという御提案だと思えばいいということですか。

そこをお答えいただいた後で能美先生に振ります。

○矢野課長補佐 青山座長、ありがとうございます。

少々お時間をいただけますか。一ノ瀬と少しだけ話をさせてください。

○青山座長 はい。

では、その間に能美先生、もし彼らが何か相談している間でよろしければ、御発言ください。

○能美専門委員 ですから、資料3の「2. 具体的な評価手順」の中から①を削除したら良いと思うのです。②の摂取量といろいろな毒性試験のNOAELから、これぐらいだったらいいのではないかとか、これではちょっとまずいだろうというのを議論するのが今日の本来の焦点だと思うので、遺伝毒性発がん物質であるかどうかをどうやったら否定できるのかというのはまた別の機会に議論するなり、プロトコルをつくるべきだと思うのです。

ですから、そのときに構造だけを見て、(Q)SARチームに投げて、大丈夫ですと言ったらそれで規定できたと考えるのか、そんなことをやって、片っ端から芳香族アミンはみんな遺伝毒性発がん物質だというふうに評価されたら困るではないかといったような議論は、また別に機会を改めてやられたら良いと思うのです。

今日はせっかく毒性とか代謝の専門家の方もいらっしゃいますから、①は削除ということで、資料3の「2. 具体的な評価手順」の②から議論されて、そこで何らかのコンセンサスを得たほうが、時間が有効ではないかなと思います。私は事務局ではないのですけれども、事務局への提案です。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、そういうことで、要は、資料3の2ポツの①を削除しておけば終わりだという意見でしたが、まとまりましたでしょうか。どうぞ御発言ください。

○矢野課長補佐 青山座長、ごめんなさい。

今、いろいろなところから情報が来て、取りあえず一ノ瀬と話したことだけを御発言いたしますと、事務局といたしましては、ポジ剤スキームで評価をする成分に関しては、もちろん事務局のほうで当たりはつけるのですけれども、全て優先物質であるか否か、3の(1)であるか否か、3の(2)であるか否かといった部分を総合的に判断いただいているというふうに理解しております。

ただ、優先物質であるとか、3の(1)であるとかは、事務局が機械的に判断できるので、実質、そこまで先生方のジャッジはいただかなくてもいけるのかなと思っているところがございます。ただ、能美先生、石川先生がおっしゃるとおり、3の(2)に入ってきた辺りから、事務局では自動的に判断できないところに入ってきます。

したがって、どちらかといいますと、この紙は3の(3)の進め方について御相談したというよりは、全体的に今後の進め方について御相談したものになります。

先ほど申し上げたとおり、優先物質であるか否か、3の(1)であるか否かは自動的に判断がつきますので、そこまで書き込む必要はないかなと。3の(2)、3の(3)の辺りになってくると、先生方に御判断をいただく必要があったので、手続として書いたという背景でございました。

ですので、資料3の2の①を消すという御提案がございましたか。

座長、この点だけ確認をさせていただきます。

○青山座長 おっしゃるとおりです。

つまり、資料3が3の(3)の評価の進め方についてというタイトルである以上、能美先生、石川先生の御指摘は、遺伝毒性発がん物質でないことの確認という否定可能云々と文言は違うけれども、それは3の(2)の話でしょうということだったのです。

どうぞ。

どうしましょう。石川先生、今の座長の説明を補う御意見でしたら、どうぞ。

○石川専門委員 ありがとうございます。

今のお話のとおりなのですけれども、このまま削除という流れになってしまうといけな
いと思ったので、発言しようと思ったのですが、よろしいでしょうか。後でよければ、後
で機会をいただければと思いますけれども。

○青山座長 事務局、先に石川先生のお話を聞きますか。大丈夫ですか。

では、石川先生、どうぞ。

○石川専門委員 申し訳ありません。

おっしゃるとおり、タイトルが今、3の(3)の①というところだったので、(2)の
内容が入ってくるというところに能美先生と私の意見があったのだと思います。

かといって、では、先ほど①を削除という御提案があったのですけれども、削除してし
まうと、事務局の御説明を受けていて思ったのですが、事務局が実際に評価を進めて、評
価の準備をするとか、そういう手順としてそれが抜けたままになってしまうとすると、今
回この資料を作った意図がちょっと欠けてしまうのかなと事務局のお話を聞いていて思い
ました。

私自身の提案としては、もし「具体的な評価手順」の中に入れるのだとすれば、①、②
と続けるのではなくて、この中には当然、前段階の(2)の判断があるとして、(2)の
内容として①の内容を入れていただいて、その後(3)の①の評価という形で2つに分
けていただくというのが一つ。

あるいは1ポツのところに「3の(3)の①の評価について」とありますので、その中
に少しその情報を入れていただくというふうにすると、全体的な流れは整合性が取れるの
かなと思いました。

(Q)SARの取扱いについては、(Q)SARの検討をして、この専門調査会でもその結論をど
うするかなんて話も出たような気がしますので、私はそんな(Q)SARだけで判断するという
ことはないと思っていますけれども、その辺りは、もし参考資料などがあれば、これから
出てくるものとしていただければいいのかなと思っています。その結果をもって遺伝毒性
の有無を判断するという言葉は、その結果も鑑みてという形にしておけば、いろいろな情
報も鑑みて、最終的に(2)のどちらに行くかという判断を調査会でもできるというふう
に表現ができればいいのではないかと考えています。

長くなって申し訳ありません。意見は以上です。

○青山座長 ありがとうございます。建設的な意見をありがとうございました。

事務局、どうぞ。

○矢野課長補佐 まずは青山座長、石川先生、ありがとうございます。全くもって事務局が言いたいことをそのまま言ってくださった形になります。

我々のほうでも反省点といたしまして、表題がまずかったというのは思っているところでございます。3の(3)に限った話にしたため、誤解を生じたというところはよく分かりましたので、3の(2)も含めた形で石川先生の御提案に沿って修正をしたいと思っております。

取り急ぎ、事務局からは以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

私も実は石川先生と同じような調停案といえますか、タイトルを「3の(2)及び(3)の進め方について」のような形にして、まず(2)で遺伝毒性があるかどうかを判断するのだけでも、そのときには必要に応じて(Q)SARのデータも請求することができるし、それを加味して遺伝毒性の有無を判断するとしておく。それで遺伝毒性はネガティブだと考えていいということになったら、現行の資料3であれば「2. 具体的な評価手順」の②以降のように進めますというような形でまとめていただければ、我々としても非常に理解しやすくなるということだろうと思います。

そういう考えであれば、多分、石川先生の御提案どおりであるし、事務局もそう考えてくださったということで、能美先生、そうであれば、そこで例えば能美先生がおっしゃったように、(Q)SARのデータだけで否定していいのかという問題については、剤個別にきちんと議論する場がこれで設定できるということですので、評価全体の進め方についてはより明確になったのではないかと思います、その他の先生方も含めていかがでしょう。

中西先生。

○中西専門委員 全体的な流れに関してはそれで結構かと思うのですが、文言のところ、遺伝毒性の「(Q)SAR結果の提出を求めることができ、その結果をもって遺伝毒性の有無を判断する」という文章なのですけれども、この文章ですと、(Q)SARの結果で判断するというふうに読み取れるのですが、今の議論ですと、(Q)SARの結果も参考にしつつ、この委員会で議論をして判断するというふうに理解していますので、ちょっとこの文言が気になったというところです。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

これは石川先生がいい例文をお示しくださって「(Q)SARの結果を加味して遺伝毒性の有無を判断する」でしたか。そのような表現が妥当かなと思います。

石川先生、いかがでしょう。

○石川専門委員 「加味して」でもいいですし、私がさっき言ったのは「鑑みて」ということです。

○青山座長 「鑑みて」。失礼。

○石川専門委員 どちらでも構わないとは思いますが、それも含めてという意味でいいかと思えます。周りに合わせていただければと思います。

○青山座長 中西先生、そういう理解ですので、ここは事務局が少し文言を修正して下さるといことで御理解いただけたらと思います。

遺伝毒性の有無の判断の矛盾に議論が集中してしまいましたが、資料3でいきますと、むしろ2ポツの②～⑤の進め方については、先生方は大体それでいいというふうに御理解いただけたということでしょうか。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 NOAELのことも書き方の問題かなと思うのですが、参考資料2のスキームでいうと、NOAELが確認可能かどうかという聞き方をしているのです。資料3になりますと、NOAELが判断できるかどうかという意味合いよりも、そのNOAELをPODと決めるというような形になっていて、例えば28日の試験が1個あり、そのNOAELは決められる場合、それで無条件にオーケーと取るのかというように、1個でもデータがあったらよしとするのか、その辺をどのような言い方がいいのか分からないのですけれども、②の説明はもう少し柔軟性のある書き方をしたほうがいいのではないかと。

あくまでも提出された資料からNOAELを決めますというような書き方だと、NOAELが決められるかどうかをまず判断した上でNOAELからPODをどのようにするのかという2段階になると思うところで、②の書き方に少し考慮が必要かなと思いました。

ちょっと回りくどいですが、よろしいでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

多分、これはまた座長が勝手に判断したかもしれませんが、追って事務局に確認いたしますが、NOAEL等の判断ということで「等」が入っていますので、例えば場合によってはLOAELしかないということだってあり得ると思えますし、そういうことを含めてPODとしてはどんな値になりますね、そのPODは得られた試験の中の例えば短期毒性ではあるのだけでも、NOAELがあって、それをPODにして、それと今のばく露量を比較することによってマージンを見ましょうという意味合いで、LOAELでもいいし、場合によっては、何もなければ駄目だから、ここには該当しないということが分かればいいのかというぐらいに読んでいましたが、事務局、青山の解釈は間違っていますでしょうか。あるいはもう少し書き込むべきでしょうか。

○一ノ瀬専門官 一つ気づいたのは、調査会決定で確認となっていて、こちらが判断となっていて、そこに関しては合わせたほうがよかったと考えておまして、そのNOAELの確認の取り方というのは、今座長がおっしゃったとおりかと考えております。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、石川先生の御指摘だと、ここでよくある行政文書で何々等となるとかなり意味は広がるので、この場合、私はNOAELあるいはLOAELという意味で取ったのです

けれども、小川先生、そうすると、例えばですが「各試験におけるNOAELあるいはLOAEL等を」みたいな感じで「LOAEL」という文言も入れておく、あるいはもうちょっと違う文言にするというような具体的な御提案がありましたら伺いたいのですが、いかがでしょう。

○小川専門委員 私の提案としては「NOAEL等を判断し」で、さらにその後すぐに「当該PODを判断する」となっているのですが、例えば有効かどうかということの一つ入れたほうがいいのかと思ったのですが、これは得られたデータからすぐにNOAELかLOAELか、PODを決めるためにどれにするのかということに必ずなると思うのですが、それが決められないと、横に行く「No」というのが出てくるわけです。その「No」に出ていく可能性の文言が少し足りないのかなと思ったのです。

○青山座長 事務局、どうぞ。

○一ノ瀬専門官 では「NOAEL等を確認し、それらが妥当であると判断された場合、それらより当該成分のPODを判断する」とかそのような形で、一旦いろいろと出てくるものの妥当性というか、それを判断したほうが良いというところですね。

○小川専門委員 そのとおりです。

○一ノ瀬専門官 であれば、こういった形で文章を修正して、また御提案したいと思います。

○小川専門委員 はい。そのとおりです。

○青山座長 では、ここは今、事務局が御提案くださったような形で少し文言を修正していただいて、小川先生がおっしゃりたい「NOAEL等」ですから、LOAELは入れないにしても、確認して、それらが妥当であると判断される場合は、そういうデータを用いてPODを判断するという文言に修正していただくということをお願いしたいと思います。

先生方、よろしゅうございますか。

多分、皆さんイメージされていることは大体収束してきていると思います。

そのほかに何か。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 全体的な確認なのですが、今、いろいろな御意見が出ているのですが、事務局のほうで評価書案を作成していただいた時点で、例えば今日もニタルソンをやっていますが、この物質は遺伝毒性発がん物質であることが否定できないという文言が評価書にあって、この調査会ではそれも含めて最終的に判断をしているというふうに理解していますので、例えば先ほど出てきた遺伝毒性の確認や今のNOAELとかは、例えば事務局で作成していただいた案で、専門的なジャッジでこれはそうではないという判断をすることもあり得ると思っています。そうすると、必ずしも先生方が今心配している矢印一方方向だけではないのではないかと考えていまして、この専門調査会のジャッジによっては、もしかしたら判断が。

例えば(Q)SARもそうですけれども、そこでジャッジをされると思っておりますということでもよろしいでしょうかという確認です。

要は、基本的にはこのとおりにスキームが進められる、このとおりに事務局案ができると思うのですけれども、最終的にジャッジするのは、あくまでもこの調査会であるという理解でおりました。よろしいでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

座長は常にそういう姿勢で議論を進めておりまして、市民向けに図にするのであれば、コンピューターのフローチャートと一緒に、こういう設問に対してイエスはこう、ノーはこうと行くのですが、実際の議論では、たたき台から結論を得るまでの間、誤りがあればそれを正すことはやぶさかではないという議論で、事実上は行ったり来たりすることはあり得るという認識でおります。

事務局、そのような理解で大丈夫でしょうか。

○一ノ瀬専門官 はい。そのとおりでございます。

○青山座長 石塚先生、御確認ありがとうございます。

そのほかに何かお気づきのところはございますか。

では、大体よい議論ができたと思います。

これを基に一度今日の先生方の御意見を反映した形で少し修正されて、それはメール等々で我々にもお示しいただいて、さらに肥料・飼料等専門調査会にも諮ってくださるということです。我々の意見を取り込んだ案を我々に御提示いただくと同時に、来月、9月3日に開催される肥料・飼料等専門調査会にも諮っていただき、その上でもう一度必要があれば再修正して、これを肥料・飼料等専門調査会の座長とこちらの座長であります青山に送っていただき調整して、取りまとめるという手順を進めたいと思いますが、先生方、そのような形で進めるということよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、事務局、間に何度か意見を我々にフィードバックしていただくステップが入ると思いますが、よろしく御対応いただけますようお願いいたします。

では、引き続き、議事3「その他」に入りたいと思います。

事務局、何かありますでしょうか。

○矢野課長補佐 いいえ。ありません。

次回の調査会は、調整ができ次第、改めて御連絡をさしあげますので、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。

では、これで第246回「動物用医薬品専門調査会」の議事は全て終了いたしました。

先生方、御活発な御議論をありがとうございました。

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)