

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第249回) 議事録

1. 日時 令和4年1月20日(木) 10:00~11:07

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(チオプロニン)の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におけるQSAR利用について

(3) その他

4. 出席者

(専門委員)

青山専門委員、青木専門委員、石塚専門委員、稲見専門委員、伊吹専門委員、
桑村専門委員、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、
内木専門委員、中西専門委員、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

(事務局)

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

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(令和4年1月20日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「チオプロニン」

資料3 遺伝毒性試験が入手できていない成分

参考資料1 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の考え方について」における今後の評価の進め方について

参考資料3 推定摂取量(厚生労働省提出:チオプロニン)

参考資料 4 食品健康影響評価において(Q)SARを活用して変異原性を評価する場合の手引き

6. 議事内容

○青山座長 先生方、おはようございます。

定刻となりましたので、ただいまより第249回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は14名の委員の先生方全員が御出席の予定です。

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249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、そちらを御覧ください。

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 青山座長、ありがとうございます。

本日の議事は、「動物用医薬品（チオプロニン）の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におけるQSAR利用について」及び「その他」です。

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、資料1から3及び参考資料1から4は議事次第に記載されているとおりです。

そのほか、机上配布資料1から2がございます。

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。

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。

○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。

以上です。

○青山座長 ありがとうございました。

先生方、念のため確認させていただきます。御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、早速議題に入りたいと思います。

まず議題（１）「動物用医薬品（チオプロニン）の食品健康影響評価について」です。

事務局から説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 承知しました。

チオプロニンで使用する資料ですが、評価書が資料２、参考資料が１、２、３、それから、机上配布資料１を御準備ください。

まず、机上配布資料１にて本成分の概要と薬物動態、残留について御説明いたします。

チオプロニンは、動物薬としてケトーシスや脂肪肝などの肝機能性疾患の治療のために馬や牛に用いられております。

薬物動態試験ですが、ラットに経口投与した場合、１時間後に血中濃度が最大になり、72時間後までに尿に78%、糞に13%排泄されるとなっております。

こちらの２行目に1 μg/gと書いてありますが、正確には1 μg/g以下でして、修正いたします。

残留試験ですが、牛への7日間試験、投与量を1頭1日当たり5 gと書いてありますが、こちらは牛への通常の投与量でして、内木先生より常用量の2倍投与されていると御指摘いただきましたので、後ほど10 gに修正いたします。

残留試験は常用量の倍量投与の試験が2つございまして、いずれの試験でも通常の休薬期間と同じ期間を経た場合、検出限界以下という結果でございます。

資料２の評価書を御覧ください。

チオプロニンについて、事務局では、入手できた資料より、ポジ剤スキームの３の（３）の①としての評価が可能ではないかと考えまして、評価書案を作成いたしました。

事前に御確認いただいておりますので、簡単に御説明いたしますが、ポジ剤スキームの評価の流れに沿って、まず５ページの遺伝毒性試験の概要より御説明いたします。

表１の遺伝毒性試験の概要になりますが、参照３というもので復帰突然変異試験、参照６は染色体異常試験で農林水産省が実施したものが厚生労働省を通じて提出されております。ともに陰性で、そのほかの試験もいずれも陰性となっております。全ての試験で陰性となっておりますので、それと併せて、次のページの一般毒性の部分になるのですけれども、発がん性試験は入手できておりません。そのことから、食品健康影響評価の案をチオプロニンには問題となる遺伝毒性はないと判断したということで作っております。そのことについて事前にお伺いしております。

頂戴したコメントですが、稲見先生、伊吹先生より案文のとおりでよいというコメントを頂戴しております。

次に７ページ、表２の各種毒性試験の概要、一般毒性について御説明いたします。

8 ページに事前のコメントのボックスを設けておりますが、先に個別成分のコメントより御説明いたします。

まず、マウスの14日間亜急性毒性試験、参照5と6と書いておりますが、こちらは参照5が7で参照6が8の誤りでございます。この試験、参照7では5日間試験と記載されておりました、原著の参照8では14日間と書かれておりますので、こちらに合わせて評価書は14日間としましたという内容でございます。

こちらはボックスに記載できておりませんが、内木先生より14日の試験でよいというコメントを頂戴しております。

次に、マウスの発生毒性試験について、表ではNOAEL80として最小毒性量で見られた所見を、生存胎児平均体重減少と記載しております。コメントボックスでお伺いしております、80投与群と800投与群で平均生存胎児数と吸収死胚数が見られています。これを影響とするかどうかというところでお伺いをしておりまして、原著の報告書のほうでは、これらの中間の400投与群でこの所見が見られていないことと、800投与群で親のうち18分の1匹で胎児の全部死亡例があつて、これを考慮すると、400投与群では有意差はつかないということで、原著では平均生存胎児数減少と吸収死胚数増加を影響と取っております。

評価書でも原著に合わせて影響としなくてよいかということをお伺いしております、寺岡先生と島田先生より原著にあわせた記載でよいということでコメントを頂戴しております。

次に、ラットの14日間の試験になります。マウスの14日間の試験も同様なのですけれども、これらは発生毒性試験の用量設定のために予備試験として実施された試験となります。このラットの試験は体重が測定されているのですが、その詳細な数値は記載されておられません。グラフで示されているのみとなっております。それを見ると、最高用量で体重が減少しているように見えることから、NOAEL案を400として体重減少を所見として記載したことに関する確認でございます。

このことについて、事前に確認の後に事務局より追記しておりますが、同じ研究機関で実施したマウスの14日間試験では、報告書の本文中で体重の減少が見られたという記載がございまして、このラットの試験では特に体重について言及された文書はないというところ です。

このことについて、島田先生よりコメントを頂戴しております、報告書中に言及がないことからNOAELを560として、投与による影響なしとしてはどうかという御提案をいただきまして表中を修正しております。

また、ボックス中に記載しておりませんが、こちら内木先生から島田先生の御意見に賛同しますということでコメントを頂戴しております。

次に、ラットの28週間の慢性毒性試験についてです。こちらは0、30、100と投与群が設定されておりました、100投与群で空調の不備から15匹中5匹途中死亡とあり、そのため、

本試験を参考としてはどうかということと、本成分の標的臓器の肝臓について、glisson鞘の組織学的変化が見られたとあるのですが、軽微だったということで報告書に記載がございまして、評価書も所見としない案にしております。

このことについてお伺いしております、寺岡先生、島田先生より参考とする案に賛成いただいております、島田先生よりglisson鞘の変化について毒性としない案に賛成しますということでコメントを頂戴しております。

8ページの【事務局より】のボックスに戻っていただきまして、1つ目、各試験のNOAELを表2のように判断してよいかという点で、今御説明したようにそれぞれ御確認いただき、修正いただいております。

2つ目ですが、PODをマウス及びラットの発生毒性試験におけるNOAEL80としてよいかという伺いでございます。寺岡先生より、いずれも高用量で胎児体重が減少しているので毒性としてよいというコメントを頂戴しております。

ラットの発生毒性試験について、本文のほうでは400投与群の体重減少があったものの回復したとあるのですが、参照8の119分の69ページの表を見ると、400投与群の体重に有意差がついておりまして、表2の発生毒性試験の最小毒性量で見られた所見の部分に体重減少も追加すべきかと考えておりまして、こちらについても後ほど御検討いただければと思います。

最後、コメントボックスの3つ目のコメントにつきましては、食品健康影響評価にて御説明いたしますので、評価書に戻っていただきまして、3ページの食品健康影響評価をお願いいたします。

23行目からチオプロニンの評価の内容になりまして、チオプロニンはこれまで国内外において評価が行われておらず、ADIの設定が行われていないとしております。

25行目、各種毒性試験の結果から、チオプロニンには問題となる遺伝毒性はないと判断したとしております。

27行目、PODについての記載でございます。最も低いNOAELはマウス及びラットを用いた発生毒性試験で見られた80 mg/kg体重/日としております。

29行目から推定摂取量の記載でして、こちらはお配りしている参考資料3と厚生労働省から提出されております推定摂取量の記載になりますが、この設定摂取量の試算の中で最も高いものが幼児の数値でして、一番下の数値になりますが、体重当たり及び1日当たりの推定接種が最大と試算された幼児で0.00046 mg/kg体重/日と算定されているとしております。

その次、31行目から、MOE、暴露マージンの話になりまして、これも先ほどの推定摂取量、BODである80を基に暴露マージンを試算しますと17万となりますので、そのことを31行目から記載しております。評価に用いた資料には適切な慢性毒性試験と発がん性試験及び繁殖毒性試験が不足していることを考慮しても、NOAELと現行のリスク管理を基にした推定摂取量には十分な余裕があると判断したとしております。

3行目の最後のところからになりますが、これらのことから、本成分は、評価の考え方の3の(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、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ました。

事務局からは以上です。

○青山座長 御説明ありがとうございました。

データもそんなに多くないので、一気に説明していただきました。

順に見ていきたいと思います。

この化合物の前提としては、国内外において評価が行われていないので、まずADIが設定されていないという化合物です。なおかつ、フルスケールの毒性試験も実施されているわけではないのですが、最低限の情報はあるということで、この場合は現行のリスク管理が適切に行われていると判断してよいかどうかを議論してイエス、ノーで答えるというところへ落としたいという手順で行きます。

まず、何より問題なのが、遺伝毒性があるかどうかということだと思います。薬物動態等については机上配布資料1に記載されているとおりで、内木先生からコメントをいただきまして、残留試験は常用量の2倍である1頭当たり10gを7日間静脈内投与して調べた結果で、血清でも最長15日あればDetection Limit以下に落ちることが確認されております。

まず、机上配布資料1で多少の文書修正もございましたが、先生方、ここについて内容に疑義はございませんでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

そうすると、少なくとも肉やミルクには予想としてはほとんど残っていないであろうという前提でお話ができると思います。

その上で、先生方、評価書案の5ページを御覧ください。

ここに、農林水産省が2009年に実施してくださったものを含めて、比較的多くの試験結果が並んでおりまして、遺伝毒性については全て陰性という結果が得られております。これらについて、遺伝毒性を御専門とされる稲見先生と伊吹先生からは、これは生体にとって問題になるような遺伝毒性はないと判断してよろしいでしょうというコメントを頂戴しております。

念のため先生方にお伺いします。稲見先生、今のような解釈で大丈夫という御判断でございますね。

○稲見専門委員 結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

伊吹先生も同じようにお考えということでよろしいでしょうか。

○伊吹専門委員 大丈夫です。

○青山座長 ありがとうございます。

しばし試験によってまれに陽性結果が出ることはあるのですが、今回は染色体異常も含

めて全く陽性結果は得られていないので、我々はこれをもってこの化合物には問題となるような遺伝毒性はないと結論したいと思うのですが、先生方、この結論についてはよろしいでしょうか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 結論には全く異論がないのですけれども、細かいところで1点確認なのですが、5ページの下から2つ目の試験なのですが、尿アッセイ試験というのは名前としては通常使われるものなのではないでしょうか。原著は確かにいきなりアッセイとなっているのですけれども、名前だけがひっかかったので、細かい点ですが、お願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

座長も気がつかずにいましたが、「(遺伝子変換異試験(有糸分裂組換え試験))」と、これは複雑ですね。申し訳ありません。稲見先生、伊吹先生、これはどんな試験か御存じでしたら、どちらの先生でも結構ですが、簡単に概要を御説明いただけませんかでしょうか。

いかがでしょうか。指名したほうがいいですか。

では、伊吹先生。もしよろしければ、これはどんなアッセイかお教えいただけませんかでしょうか。

○伊吹専門委員 私は分かりません。すみません。

○青山座長 ありがとうございます。

稲見先生、これは御存じですか。

○稲見専門委員 いえ、私も分かりません。すみません。

○青山座長 事務局、これは陰性だから結果に問題はないとは思っているのですが、何をやっているのでしょうか。少なくとも遺伝子変換異試験の異なるというのは要らないのかなという気がしますし、分かりますでしょうか。お願いいたします。

○一ノ瀬専門官 尿から出てくる代謝物を分析する目的で尿を分析したものかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

用量のところ、2日間経口投与して、最終投与から8時間後に尿を採取した。それから、*in vivo*でまず投与して尿を採って、「*S. cerevisiae* D4を用いて遺伝子変換試験を実施」が分からないのです。この遺伝子変換試験というのだったらある程度推測はつきますでしょうか。これまた申し訳ありません。伊吹先生、それでもやはりあまりよく分からないということでしょうか。

○伊吹専門委員 いえ、例えば上から4つ目の試験と同じ試験を尿を使ってやったということだと思います。

遺伝子変換異試験と書いてあるのですが、「異」はなくていいと思います。尿を使った遺伝子変換試験ということだと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、稲見先生もうなずいていらっしゃいますね。

○稲見専門委員 全く同じ意見です。

○青山座長 そうすると、石塚先生から御指摘いただいたところを勘案すると、例えば尿を用いた遺伝子変換試験（有糸分裂組換試験）ぐらゐの記載だったらあまり奇異な感じはしないと考えるてよろしいでしょうか。

石塚先生、そんなような記載だったらいかがでしょうか。

○石塚専門委員 4つ目の試験で尿を用いたものだということが分かります。それでよろしいかと思ひます。細かい点を申し訳ありません。

○青山座長 いえ、結構です。貴重な御指摘をありがとうございます。

では、事務局、ここは文言をそのような形に修正するというこゝで対応したいと思ひますが、よろしいですか。

○一ノ瀬専門官 承知しました。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここは少し修正させていただきます。

これまでのところ、今、文言の修正はありましたが、これで内容も先生方は御理解いただけたと思ひます。遺伝毒性については問題となる遺伝毒性はないという結論で御了解いただきました。

引き続き、各種毒性試験の概要を見ていただきたいと思ひます。

それで、どうしましょうか。まず個別に1つずつの試験で事務局からいただいた宿題をクリアして、その上で全体のPODをどうするかというような議論に行きましょうか。

では、まずマウスの試験とラットの試験があります。それから、どうやらマウスもラットも14日間の亜急性毒性試験というのは発生毒性試験の予備実験として実施されたように見えるというところでは。

個別に行くと、まずマウスの14日間亜急性毒性について、資料によって7日投与と書いてあったり、14日投与と書いてあったりしたということですが、これは元データが14日ということ、事務局としては14日と記載しているということでは。

この点について、先生方、御異論はございませんでしょうか。

特に反対意見はないように思ひます。

そうしますと、14日ということ、我々は解釈したいと思ひます。

これに引き続き、発生毒性試験が実施されております。ここでは、マウスの場合、400 mg/kg体重/日以上用量では胎児の平均体重が少し下がっているということから、NOAELを80 mg/kg体重/日と判断していかかということでは。

この試験についてはかなり古いと思ひますが、最近ではこのような変則的な用量設定はしないと思ひますが、これについて寺岡先生が丁寧に見てくださってコメントを頂戴しております。

寺岡先生、結論はこれでいいとして、内容を少し細かく解析いただきました。私、全く先生の意見に賛成ですが、せつかくですので、簡単にこの試験の概要を御説明いただいてよろしいでしょうか。

○寺岡専門委員 書いているとおりののですけれども、マウスの母体に投与していて、560、800 mg/kgもやっているのですが、例数が低いので何とも言えないのですけれども、いずれにしても400で平均生存胎児数が低下しているけれども、80ではしていませんので、ここはNOAEL80ということによろし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。

これについて、島田先生も御同意いただいています。よろしいですね。

○島田章則専門委員 体重はそのとおりで、400以降では減少が見られるのですけれども、80でないというのは今、寺岡先生がおっしゃったとおりなのです。一方で、生存している子供の数等について、80でも少ないのだというデータが表7に出ているのですけれども、それは80mgのNo.130という母体で胎児が全部死んでしまった影響があるのだろうということで、それは評価しないという筆者の判断がありまして、それを尊重したいということで、体重減のほうのNOAELでよろしいのではないかという理解で、私も賛成いたします。よろしくをお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

実は私も基本的に問題はなかろうと思うのですが、念のため、中西先生、それでよろしいですね。

○中西専門委員 全く問題ないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、マウスの一連の試験についてはこれで疑問は解消しまして、死亡吸収胚が少し増えたように見えるとか、生存胎児数が少し減ったように見えるというところは偶発と考えると、明らかなのは胎児体重の減少、それも400 mg/kg以上ということですので、80 mg/kg体重/日がNOAELとして判断できるということにしたいと思います。

それから、同様にラットにつきましても似たような状況ですが、まず14日間の亜急性毒性について島田先生から御指摘があって、当初事務局は400 mg/kg体重/日をNOAELにと考えていたのですが、実際は一番上まで影響なしと読むべきでしょうという御指摘で、私ももっともだと思っているのですが、島田先生、念のため、ここは一番詳しくデータを読んいただきましたので、少し簡単に説明いただけますでしょうか。

○島田章則専門委員 9ページの評価書のボックスのところに記させていただいたとおりののですけれども、グラフでは一見低くなっているように見えるのですが、文章の中に体重の影響、有意差について明記がないので、この点は投与による影響はなしとしたほうがよろしいのではないかなと思った次第です。よろしくをお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

私は島田先生の意見に賛成しておりまして、レポートの中で、少なくとも本文中に報告者が有意に低かったとか影響があったと書いていないということが一点です。グラフだけですと、統計検定をして有意差がなかったから何もマークがないのか、やっていないのか

も古いデータで明らかではないということで、見かけ上、グラフは下へちょっと落ちているようには見えますが、これを我々が勝手に影響と解釈するのもまずかろうというような判断かと思えます。

先生方、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、14日間のところでは投与による影響はなかったと結論しましょう。

それから、90日の亜急性は1ドーズしかないのですが、200 mg/kg体重/日まで影響なし。

28週間の慢性毒性試験は参考データとさせていただきますが、1966年と言いますと、恐らくこの中では私が一番年長ぐらいかと思うのですが、それでもまだ小学生か中学生かということです。どなたもこんな頃の毒性試験の実態を御存じないとは思いますが、感染症が出てしまって、どうも評価に耐えられないということが実際にレポートにも書いてありますので、参考データにするということにさせていただきますのですが、先生方、これについて御同意いただいたと考えてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうすると、最後がラットの発生毒性試験です。これについて、用量は0、80、400で、少なくとも400では生存胎児の平均体重が有意に低下しているということが明らかです。で、80 mg/kg体重/日をNOAELにしたいということです。

このときに、400 mg/kg体重/日では親の体重も少し下がっているようですが、事務局、ここの扱いについては少し議論が必要ということと理解してよろしいでしょうか。

○一ノ瀬専門官 マウスの発生毒性試験ですね。資料でいきますと、参照のチオプロ8として事前にCD-Rでお送りしている資料のうちの119分の72ページに、このマウスの発生毒性試験の母体の体重の測定結果が示されておりまして、この中で、400の投与群で投与開始4日で対象群との間に有意差ありと出ています。その後、と殺までに1週間経過を見ているのですけれども、若干回復はしているのですが、やはり400の投与群では21日で有意差ありという形で示されておりまして、この報告書の本文では明確には記載されていないのですけれども、このような形で400投与群については体重減少が見られているということが報告書からは読めます。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、まず座長には1つ勘違いがあって、親の体重について議論が必要なのはラットではなくてマウスということですね。

○一ノ瀬専門官 体重減少を追記したいところはラットの発生毒性試験でございます。

○青山座長 混乱して申し訳ございません。

そうすると、ラットの発生毒性試験ですが、これは400で、先ほど御説明いただいた投与の中盤で一旦有意に体重が低くて、一部盛り返したけれども、最後、妊娠21日でしたか。帝王切開の日も体重が低かったというのはマウスではなくてラットのお話だったというこ

とですか。

○一ノ瀬専門官 そのとおりです。当初の座長のコメントのとおりとなります。

○青山座長 先生方、混乱させて申し訳ございません。

そうすると、ラットの母親の体重低下を、どのみち400 mg/kg体重/日の用量では生存胎児の平均体重も下がっているのですが、今のようなことだと、私は母親の体重も下がったと判断してよいのではないかと思うのですが、寺岡先生、これについて先生の御意見もお伺いできたらと思いますが、いかがでしょうか。

○寺岡専門委員 どうもありがとうございます。

まず、先ほどのマウスのところで平均胎児数と言ってしまいましたけれども、体重の間違いでしたので訂正させていただきます。

今のラットの母体重についてなのですけれども、ついた有意差というか標準誤差が出ているところが14日目や21日目など一部しかないのですが、両方とも有意差が400では出ていますし、グラフでも不思議なところもありませんので、2用量ではありますけれども、560以上やっていませんし、400では有意差があったということで、80をNOAELと考えてい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。

私、発生毒性試験は比較的経験が多いほうだと思っておるのですが、しばしば妊娠中期に親への影響が顕著になるということは経験するところですので、これは影響ありと取ってよろしいのではないかと個人的には思っております。

中西先生、いかがでしょうか。

○中西専門委員 私も400は影響があると判断したほうがいいのではないかと思います。全くもって寺岡先生が言われたとおりなのですが、用量は80と400のみの検討ですが、やはり有意差がありますので、ここは毒性と捉えたほうがいいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、先生方の御意見は、結果的にNOAELが変わるわけではないのですが、最小中毒量で見られた所見の中に母親の体重低下を追加するというでコンセンサスが得られたと思います。

事務局、そのように追記するというので、今の問題は確認が取れたとしてよろしいでしょうか。

○一ノ瀬専門官 ありがとうございます。

では、ラットの発生毒性試験の所見のところに親の体重減少も追記するよういたします。

○青山座長 ありがとうございます。

では、これで個別の試験について大体お話ができたと思います。

それから、慢性毒性試験については感染症が出ているので、これは参考資料にするということで、先生方のコメントどおり取り扱いたいと思いますが、よろしいですね。

ありがとうございます。

8ページのボックスの頭に戻っていただいて、まず各試験のNOAEL等を表2のように判断してよいか御検討くださいという点について、これで全て確認できたと考えます。

そうすると、②で、入手できた資料より、本成分のPOD案をマウス及びラットの発生毒性試験におけるNOAEL 80 mg/kg体重/日としたのだけれども、これでよろしいかということです。

これについて基本的に賛成の意見をいただいています。寺岡先生には既に個別の試験ごとの御意見を伺ったということで、先生のお考えは紹介できたと思っておりますが、寺岡先生、それでよろしいですか。

○寺岡専門委員 それで結構です。ありがとうございます。

○青山座長 そうしますと、我々は既に80mg/kg体重/日という用量をPODとしてよいのではないかという合意に達していると座長は考えますが、いかがでしょうか。先生方、御異議はございませんか。

(専門委員同意)

○青山座長 ありがとうございます。

では、結論としては、PODは80 mg/kg体重/日ということにします。

そうしますと、今度は参考資料3にTheoretical Maximum Daily Intakeが出ております。これは理論上の最大摂取量ということで、全てのもものが基準値ぎりぎりに汚染されていて、それを日常食べる量の最大量を食べたときという計算ですが、乳幼児でTMDIが一番高いのですが、**それでも0.00046です**。

事務局、これはmgではなくてμgですか。

○一ノ瀬専門官 mgです。mg/kg体重/日です。

○青山座長 参考資料3はオーダーをμgからmgに訂正いただいて、ここをmgに訂正してもMargin of Exposureは17万になる。

そうしますと、例えばもし我々がDIを設定しようと考えた場合であっても、発がん性試験とか繁殖試験がないので、安全係数を最大1000取りますよとしたとしても、得られるであろうADIはそこと摂取量とのマージンを見ると170倍あるということで、これは恐らくリスクは無視するほどに小さいと考えてよろしいのではないかと思います。先生方、このような考え方につきましていかがでしょうか。何かコメントがございましたら、どうぞ御遠慮なく。よろしいですか。

そうしますと、評価書案の3ページに戻っていただいて、23行目からの表現です。まず、チオプロニンは、これまで国内外において評価が行われていないので、ADIは設定されていませんよということを記載して、25行目に少なくともチオプロニンには問題となる。事務局、ここは「チオプロニンには生体にとって問題となる遺伝毒性」ではなくて、単に「問題となる遺伝毒性」でよろしいのではないですか。評価書案3ページの25行目です。

○一ノ瀬専門官 何か陽性のものがあつた場合は特段生体にとって問題となる、「特段生

体」がつかます。今回は全て陰性ですので、「問題となる遺伝毒性」という形でまとめております。

○青山座長 絡むようですみません。この場合、全ての遺伝毒性試験が陰性なので、遺伝毒性はないと判断してはいけませんか。

○一ノ瀬専門官 文章をそのようにするというで。

○青山座長 ここは座長で預からせていただいて、問題となる遺伝毒性って、何かにとって問題というともうちょっと分かりやすいのですけれども、問題とならない遺伝毒性とは何だという気がしたものですから、すみません。これは座長で預かりますが、いずれにせよ遺伝毒性はないと判断されて、各種毒性試験の結果から最も低いNOAELはマウス及びラットを用いた発生毒性試験で見られた80 mg/kg体重/日です。

浅野先生、どうぞ。

○浅野委員 ありがとうございます。

今の件なのですけれども、青山先生がおっしゃるように、遺伝毒性試験は全てネガティブですので、ここは「問題となる」という文言は要らないと思いますので、先生がおっしゃるように遺伝毒性はないと簡単に記載したいと思います。

これはもし陽性の試験があって、それを否定して、全体として遺伝毒性はないというときに「生体にとって問題となる」とつけていますので、これもケースによって使い分けをしたいと考えますので、青山先生がおっしゃるとおりに直したいと思います。

どうもありがとうございました。

○青山座長 浅野先生、ありがとうございました。

では、ここは「問題となる」だけは削除ということで、いずれにせよ、論理としては、現行のリスク管理における最大の推定摂取量が幼児で0.0046 mg/kg体重/日なので、マージンは17万あります。これを根拠に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結論したいと思いますが、先生方、この点につきまして御同意いただけますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、これまでの議論を基にチオプロニンに係る評価をまとめたいと思います。

一部文言の修正はございましたが、チオプロニンの食品健康影響評価については、現行のリスク管理におけるチオプロニンの体重当たり及び一日当たりの推定摂取量とNOAELとの比較によるMOEは17万であり、評価に用いた資料には適切な慢性毒性試験、発がん性試験及び繁殖毒性試験が不足していることを考慮しても、NOAELと現行のリスク管理を基にした推定摂取量には十分な余裕があると判断しました。

これらのことから、本成分は評価の考え方の3の(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、万が一何か修正等についてお知恵を拝借することがございましたら、

御意見を伺いたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。

それから、事務局はそのような趣旨で作業をお進めいただけますようお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 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、よろしくお願ひいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

申し訳ありません。ちょっと時間を取ってしまいましたので、引き続き議事（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におけるQSAR利用について」に入りたいと思います。

事務局、早速説明をお願ひいたします。

○一ノ瀬専門官 議題（２）につきまして、資料ですが、資料３と参考資料４、机上配布資料２を御準備ください。

ポジ剤スキームを用いた評価につきましては、今し方チオプロニンをおまとめいただいたところで、着々と評価を進めていただいているところがございます。今のチオプロニンでも同様だったかと思うのですけれども、ポジ剤スキームはそれぞれの成分の遺伝毒性を確認することが肝心な部分となっております。

今後評価いただく予定の成分のうち、資料３に示しますトリブロムサランにつきましては、今のところ遺伝毒性試験が入手できておりません。そのため、当初の予定どおり、遺伝毒性学試験がない、入手できていない成分につきましては、(Q)SARを利用した予測結果を入手して、その結果も踏まえて、調査会として当該成分の遺伝毒性について総合的な御判断をいただきたいと考えております。

(Q)SARの利用につきましては、食品安全委員会の評価技術ワーキンググループにて、参考資料４でお配りしております(Q)SARを活用して変異原性を評価する場合の手引きというものを作っていただいております。

トリブロムサランを含みまして、遺伝毒性の情報が入手できていない成分については、これに沿って、(Q)SAR変異原性評価チームに予測結果の提出をお願いしたいと考えております。

手引きの内容につきまして、簡単に事務局の評価技術ワーキンググループ担当の今木専門官より御説明いただきます。

○今木専門官 それでは、御説明させていただきます。

まず、(Q)SARについてですが、こちらは(Quantitative) Structure-Activity Relationshipの頭文字をつなげたものでございまして、構造活性相関、すなわち化学物質の構造に基づく情報とその生物学的な活性に成り立つ関係を利用して、構造的に類似した化合物の既知の活性に基づき、評価対象物の作用や毒性について予測する方法の一つでございます。

(Q)SARは、毒性エンドポイントによっては現在も技術的に発展途上のものもございます。エンドポイントによって予測精度が異なります。このため、令和3年2月に評価技術企画ワーキンググループにおいて取りまとめました、参考資料4としてお配りしております「食品健康影響評価において(Q)SARを活用して変異原性を評価する場合の手引き」では、対象の変異原性をAmes試験によって検出される突然変異誘発性に限定しております。

現在、(Q)SARでは複数のツールが利用可能となっておりますが、これらは大きく2種類に分けられます。一つが知識ベースと呼ばれるものでして、もう一つが統計ベースと呼ばれるものでございます。

このうち、知識ベースにつきましては、既知のデータから陽性をもたらすアラート構造と言います特徴的な部分構造を定義しまして、ルール化された経験則から定性的な予測を行うものでございます。

一方で、統計ベースでございますが、こちらは化合物の構造や物性をパラメーターに変換しまして、Ames試験結果と相関性の高いパラメーターを用いまして、統計学的手法により試験結果を予測するものとなっております。

これらの互いに相補的な2種類のツールを組み合わせることで評価を行います。

これらのツールから出力された予測結果及びレポートを基に、専門的な知見も加味しまして最終的な判定を行う必要がございますが、これまで食品安全委員会において(Q)SARを活用した評価を行ったことがございませんので、机上配布資料2の7ページにございますように、(Q)SARあるいは変異原性等について豊富な御見識をお持ちの専門委員等の先生方に、当面の間、(Q)SAR変異原性評価チームとして御協力をお願いしているところでございます。

実際にどのように(Q)SARを用いた変異原性の評価を進めるかについてでございますけれども、机上配布資料2の1ページに役割分担を含むフローチャートをお示ししております。こちらの右下の注釈2に記載がございますが、対応表の整理の方針をあらかじめ専門調査会等で決定するというので記載させていただいております。机上配布資料2の2ページを御覧いただければと思います。

まず、本調査会におきまして、偽陽性の回避も考慮するのか、あるいは偽陰性を極力避けるのかといった予測結果の分類方針をまず決めていただきます。その後、(Q)SAR変異原性評価チームの先生方をお願いいたしまして、分類方針を踏まえまして、机上配布資料2の3ページから5ページにありますような形で、(Q)SARの判定結果と陽性、陰性あるいは判定不能といった評価結果とその考察を御提示いただくこととなります。

本調査会では、(Q)SARの判定結果にその他の利用可能な情報等も加味して、遺伝毒性について最終的な御判断をいただければと考えているところでございます。

御説明は以上でございます。

○青山座長 どうもありがとうございました。

この10月から新しく委員にお入りいただいた先生もいらっしゃいますので、少し補足さ

せていただきますと、既に昨年度のうちに議論を重ねまして、少なくとも、リスク管理が適切であるかどうかを判断するにしても、遺伝毒性の情報だけは我々はどうしてももらいたいということで結論を出しました。その遺伝毒性が調べられていないというような化合物が、残念ながら幾つかのポジ剤と言われる化合物の中に紛れ込んでいるということでしたので、そのような場合にどうするかを考えておりましたところ、幸いにして、最近、(Q)SAR、(Q)SAR Amesと呼ばれる手法です。これで構造相関を見ることによって、Ames試験の結果をほぼ正確に予測可能ではないかということが分かってまいりまして、そちらの分野の専門家チームと合同でいろいろお話をした結果、我々はポジ剤のスキームの中で遺伝毒性に関する情報がない場合はこの(Q)SARの結果を利用しようというところまでは合意したところでした。

今日は、その際に一通りの判断の原則を議論してコンセンサスを得ておこうということで、先生方には、机上配布資料2の2ページにある(Q)SARで専門家チームから出てきた結果を我々が解釈するときの原則をパターン1とパターン2のどちらにするかというのを議論していただきたいということです。

(Q)SARが出してくる答えは同じことですので、それぞれ、パターン1では例えば不確実なのだけれども怪しいよというような程度に変異原性を判断した場合に、これを予測不能と取るのか、あるいは一応陽性と取っておきましょうとするか。また、同じように、五分五分ですよと来たときに、こいつを五分五分では予測不能だと取るのか、陽性と取るのかというようなところなんです。座長としては、パターン1で我々の評価原則は境界領域にありますというものは、ひとまず陽性の可能性ありと取っておくというようなことで合意できましたら、基本体制をそのようにしたいという議論であります。

このような点について、もちろん全ての先生方に御意見を伺いますが、まず遺伝毒性が御専門の先生方、今のように境界領域のところはひとまず陽性と取っておくということについて御意見をいただけたらと思うのですが、稲見先生、いかがでしょうか。

○稲見専門委員 そのお考えでよいかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

伊吹先生、いかがですか。

○伊吹専門委員 私もひとまず陽性と捉えるという形でいいと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

遺伝毒性が御専門の先生方は、ひとまず境界領域は陽性と取っておこうという判断でよかろうということですが、先生方、いかがでしょうか。そのような基本方針としてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。先生方、うなずいてくださっています。

念のため補足しますと、原則はそうですが、実際には(Q)SARツールを使うに当たって、インプットする情報によってその信頼度というのはまた少しずつ変わってくると思いますので、我々としては、原則境界領域は陽性に取るのだけれども、その信頼性についてどん

な程度ですかねというのは、その都度遺伝毒性チームの先生方の御意見を伺って、その上で総合判断をするというステップが踏めますので、現状ではこのような対応にしていきたいと思います。

では、このような考え方をコンセンサスとさせていただいてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、資料3にて事務局より提案いただいた1成分については、まず(Q)SAR変原チームの予測結果をいただくということで手続を進めていただくとともに、評価原則につきましては、今申し上げたとおり、お示しいただいた2つのうちのパターン1に沿って実施するというように進めたいと思います。

事務局、これでよろしいでしょうか。

○一ノ瀬専門官 ありがとうございます。進め方について承知いたしました。

○青山座長 先生方、どうもありがとうございました。少し時間が押して申し訳ございませんでした。

引き続き、最後の議事(3)「その他」に入りたいと思いますが、事務局、その他に該当する項目は何かありますでしょうか。

○矢野課長補佐 いえ、ございません。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、これをもちまして第249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。

以上をもちまして閉会いたします。御協力ありがとうございました。

(了)