

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 第182回議事録

1. 日時 令和4年12月22日（木）9:30～10:39

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

### 3. 議事

- （1）動物用医薬品・飼料添加物（エトパペート）の食品健康影響評価について
- （2）暫定基準成分のうちのサルファ薬の取扱方針について
- （3）その他

### 4. 出席者

（専門委員）

赤沼専門委員、新井専門委員、荒川専門委員、井上専門委員、今田専門委員、植田専門委員、川本専門委員、小林専門委員、佐々木専門委員、高橋専門委員、中山専門委員、森田専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

今井専門参考人、杉山専門参考人、山田専門参考人、山中専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、浅野委員

（事務局）

鋤柄局長、中次長、前間評価第二課長、菊池評価専門官、古野評価専門官、木庭評価専門職、中評価専門職、橋爪技術参与、山口技術参与

### 5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和4年12月22日現在）

資料2 （案）動物用医薬品・飼料添加物評価書（エトパペート）

資料3 サルファ薬の評価方針について（案）

資料4 「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）」の改定について

資料5 （案）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）（改正令和X年X月X日動物用医薬品専門調査会及び令和X年X月X日肥料・飼料等専門調査会）
- 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：エトパペート）
- 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

○森田座長 定刻となりましたので、ただいまより第182回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は13名の専門委員が全員御出席です。1名、川本先生が入られていませんけれども、そのうち入られると思います。

専門参考人として今井専門参考人、杉山専門参考人、山田専門参考人、山中専門参考人に御出席いただいています。杉山先生は、国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター変異遺伝部長であるとともに、農薬専門調査会等の専門委員でもいらっしゃいます。今回、(Q)SARを用いた遺伝毒性評価について御意見をいただきたく、本日はどうぞよろしく願いいたします。

それでは、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。

○菊池評価専門官 了解しました。

それでは、先生方、お手元に資料を御準備ください。

本日の議事は、「動物用医薬品・飼料添加物（エトパペート）の食品健康影響評価について」、「暫定基準成分のうちサルファ薬の取扱方針について」、「その他」の計3題となります。

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YouTubeチャンネルにおいて動画配信を行っております。

本日はウェブ会議による開催となりますので、先生方におかれましては、いつものように発言を希望される場合には、カメラに向けて手を振っていただくか、赤い挙手カードを御利用ください。

また、座長より全員の先生方に対して同意を求める場面もあるかと思いますが、同意する場合は、手で大きな丸をつくっていただくか、青い同意カードをカメラに向けていただければと思います。

先生方のリアクションを確認できるよう、カメラも常にオンにさせていただければと思います。

次に、本日の配付資料の確認です。

本日の資料は、議事次第、委員名簿、議事次第に記載した資料1～5、参考資料1～4、机上配布資料1～5です。

資料に不足、落丁等はありませんでしょうか。

ありがとうございます。

議事、資料等の確認は以上です。

○森田座長 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」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報告を行ってください。

○菊池評価専門官 承知しました。

専門委員の先生方から事前に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先生はいらっしゃいませんでした。

○森田座長 提出いただいた確認書について相違はありませんでしょうか。

ないようですね。ありがとうございます。

それでは、議事1「動物用医薬品・飼料添加物（エトパベート）の食品健康影響評価について」に入らせていただきます。

事務局から説明をお願いいたします。

○木庭評価専門職 よろしくお願ひします。まず、議題1のエトパベートですが、資料2の評価書案と机上配布資料1、2、3を御覧ください。

まず、机上配布資料1の個別成分表から御説明いたします。こちらは事前にコメントを照会したときにいただいた御意見等を受けて修正した箇所を青字で記載しております。エトパベートは、国内では動物用医薬品としての承認はありませんが、飼料添加物として指定されております。使用実態の欄に使用目的を青字で追記しておりますが、国内では飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を目的として飼料添加物に指定されております。海外では抗コクシジウムを目的に使用されております。作用機序は、パラアミノ安息香酸拮抗作用とされております。

裏面に進んでいただきまして、残留試験の結果ですが、合剤での結果のみ入手できております。鶏にアンプロリウム、エトパベート、スルファキノキサリンを混餌投与した結果、投与終了直後から2週間後まで肝臓、筋肉、脂肪等においてエトパベートは検出されなかったとされております。また、投与期間中に産卵した卵についてもエトパベートは検出されなかつたとされております。

続きまして、資料2の評価書案を御覧ください。まず、4ページを御覧ください。3.の使用目的ですが、合成抗菌剤と記載してありましたところ、井上専門委員より、抗コクシジウム剤ではないかと御意見をいただきました。

また、山中専門参考人より、使用目的の「合成抗菌剤」と、めくっていただきまして5ページの26行目の「抗菌活性が見られない」という記載が矛盾しているという御指摘をいただきました。この合成抗菌剤という記載は、厚生労働省から評価要請を受けた際の資料で合成抗菌剤とされていまして、その資料に合わせ、合成抗菌剤のまま記載したいと考えております。

そして、一番下の脚注に実際の使用目的を記載いたしました。なお、食品安全委員会の用語集では、抗生物質の説明の中で細菌等の微生物に作用するもので化学的に合成された物質が合成抗菌剤とされておりますので、抗原虫剤も合成抗菌剤に含む解釈もできると考えておりますので、そのことも脚注に記載いたしました。この記載でよろしいか、後ほど御検討をお願いいたします。

続きまして、7ページを御覧ください。当初、遺伝毒性試験の結果を入手できなかったことから、今回、参考資料4でお配りしている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に従い、(Q)SAR、変異原性評価チームに(Q)SARツールによる予測結果に基づく変異原性の仮判定の提出をお願いしたのになります。

その結果を表1にお示ししております。今回、専門参考人として御出席いただいている杉山先生をお願いした結果、参照10として事前にお送りしておりますが、本成分について予測結果の信頼性は低いものの、陽性という仮判定をいただきました。この点につきましては、後ほど杉山先生に御解説いただきたいと思います。

この陽性結果により、リスク管理機関に再度確認をした結果、表2に示しております(Q)SAR実施後に実施された遺伝毒性試験が追加提出され、全て陰性であったというものでございます。

このことにつきまして、井上専門委員、赤沼専門委員より、遺伝毒性についての考察を記載すべきとの御意見をいただきましたので、8行目から青字のように追記しております。この記載でよろしいか、後ほど御検討をお願いいたします。

ここで一旦説明を切りますので、ここまで御審議をお願いいたします。

○森田座長 ありがとうございます。

それでは、7ページの遺伝毒性のところまでについて議論を進めたいと思います。

まず、4ページのところです。使用目的の合成抗菌剤という記載に関して、脚注にその内容等を記載しているということで、合成抗菌剤という記載をそのまま残したいということですが、この点について御意見、御質問等ございませんでしょうか。

特段ないようですね。

では、ここの部分は事務局の御提案どおりにしたいと思います。ありがとうございます。

続きまして、食品健康影響評価は飛んで、遺伝毒性のところです。この物質は当初、遺伝毒性の知見がなかったことから(Q)SARによる予測を行ったわけです。この(Q)SARツールの予測と判定につきまして、杉山専門参考人等から御意見を承りたいと思います。杉山先生、どうぞよろしくをお願いいたします。

○杉山専門参考人 先ほど事務局様から御説明をいただいたとおりということになります。

私からあえて申し上げるとするならば、こちらは当初、遺伝毒性情報がなかったということで、結果的にはいろいろ細かいことは申し上げにくいという、知財の関係もあろうかと思しますのでざっくりした説明しかいたしませんけれども、信頼性は低いというところを前提とした上で、統計ベースモデルからの陽性判定予測というものを重視いたしまして、変異原性としては仮判定という意味で陽性にしたというところとなります。

私からは以上でございます。

○森田座長 ありがとうございます。(Q)SARツールの判定といたしましては、かなり保守的な形で評価するというスキームになっておりまして、この場合、統計モデルで40%以上の信頼性、Probabilityがある場合には、一応当初の判定としては陽性という形で持つてくるというスキームとなっておりますので、その関係から信頼性が低いものの、モデルでは陽性判定というふうにするようになっておることから、杉山先生がおっしゃった形で陽性となった次第です。

その後、幸いにもと申しますか、遺伝毒性のデータが表2のように提出されましたので、遺伝毒性に関する懸念はないということです。しかしながら、(Q)SARの知見との整合性が求められることから、それに関する考察を記載した次第であります。

この8行目から16行目の記載に関しましてコメント等はございませんでしょうか。この記載でよろしいでしょうか。

特段ないようですね。

では、事務局の御提案どおりの記載でまとめたいと思います。ありがとうございます。

続きまして、9ページ目以降について、事務局から説明をお願いいたします。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

9ページから各毒性試験の概要を記載しておりますので御覧ください。ラットやイヌを用いた亜急性毒性試験や慢性毒性試験が実施されておりますが、発がん性試験や生殖発生毒性試験の結果は入手することができませんでした。

この次の10ページから先生方にいただいた御意見を記載しております。まず、10ページの真ん中より少し上の井上専門委員からの御意見ですが、ラットとイヌの105週間慢性毒性試験については、投与による影響なしとしておりましたが、過去の評価書では最高用量でも影響がない場合、最高用量も記載しておりましたので、最高用量を追記いたしました。また、同様にラット20週間の強制経口投与試験については、現在追記が漏れておりますので、追記したいと考えております。

また、10ページ目の井上先生からの2つ目の御意見ですが、より長期の試験情報がある場合、105週の試験のNOAELをPODにするという考え方もあるかと思っておりますので、ほかの先生方の御意見を伺えたらと思っておりますとコメントをいただいております。

また、ラットの20週間亜急性毒性試験とイヌの26週間慢性毒性試験において一部の用量で肝比重量増加が見られていることを毒性とするか、御意見を伺っております。

事務局としましては、11ページの真ん中より少し下、まとめのところに記載しておりますが、ラットについては、病理組織学的変化が痕跡的～少量の微細な黄褐色色素が見られ

たのみであること。イヌについては、血液生化学検査において肝障害や肝機能のパラメータに異常がなかったことから、毒性としない案で評価書案を作成しておりました。

このことについて、10ページ一番下の囲みから11ページにかけて、見られた所見をまとめております。何か所か吉田先生から御意見を頂戴しておりますが、事前のコメント照会時に事務局が記載していた内容の訂正をさせていただきたいと思っております。

まず、ラットの所見の1つ目です。10ページになります。当初、p値が0.1未満と記載しておりましたが、この参照資料は日本語の翻訳文の後に元の英文が載っていたのですが、英文では0.01未満とありましたので、0.01未満が正しい可能性があります。

また、もう一点、11ページのイヌの所見の1つ目です。肝重量の有意な増加と記載しておりましたが、こちらも英文を確認したところ「significant」と記載されており、これを有意と訳していたのだと思いますが、ほかの箇所で「in some of the dogs」などと記載されており、有意差検定は行っていない可能性も考えられます。

内容の訂正は以上になりまして、次に、いただいた御意見ですが、12ページに記載しております。井上先生からは、肝比重量のみが増加であれば毒性とは取らないと思っておりますが、黄褐色色素が見られたのは原因が分かりませんが、毒性所見として取っておいたほうがよいと思われましたと御意見をいただきました。

また、吉田専門委員より、ラットについては組織変化なしなので毒性と取らなくてもよいかも。甲状腺の変化をどうするか。イヌについては個体差が大き過ぎるので毒性とは判断できないようですとコメントをいただいております。

次に、机上配布資料の3を御覧ください。こちらはエトパベートと同様に葉酸拮抗作用を持つ成分の肝臓や体重への影響をまとめたものになります。今回のデータだけでは判断が難しく、類似の作用機序の成分の毒性が参考になるのではないかと御意見をいただき、作成したものになります。この資料も踏まえ、どのように結論づけるべきか御検討をお願いいたします。

最後に、評価書案の5ページから食品健康影響評価について御説明いたします。

13行目ですが、エトパベートは、これまで国内外において評価が行われておらず、ADIの設定が行われておりません。また、各種遺伝毒性試験等の結果から、エトパベートには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断したとしております。この生体にとって特段問題となるという文言や(Q)SARの判定については記載を整理したほうがよいと森田先生より御意見をいただきましたので、遺伝毒性の考察については、7ページに追記をいたしましたが、この部分の記載についても御検討をお願いいたします。

次に、17行目からですが、現在の案では各種毒性試験の結果から最も低いNOAELはラットを用いた20週間亜急性毒性試験及びイヌを用いた26週間慢性毒性試験で見られた1,000mg/kg 体重/日でした。現行のリスク管理における体重1kg当たり及び1日当たりの推定摂取量は最大と試算された国民平均で0.000052 mg/kg 体重/日と算定されております。したがって、エトパベートの体重1kg当たり及び1日当たりの推定摂取量とNOAELとの比較によるMOEは1900万であり、評価に用いた資料には発がん性試験及び生殖発生

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。

また、本成分について、微生物学的影響調査結果において抗菌活性が見られないことから、微生物学的ADIの設定は不要と考えられたとしております。このことから、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しております。

この結論でよろしいか、御検討をお願いいたします。

○森田座長 ありがとうございます。

では、ただいまの事務局の御説明に関しまして、9ページの各毒性試験の概要に関する事項から協議を始めたいと思います。

まず、9ページの表ですけれども、当初、投与による影響なしと記載していた部分について、それぞれのNOAELを記載する。ラットの20週間亜急性毒性試験では1,000を、105週間慢性毒性試験では500を、イヌの105週間慢性毒性試験では100を表中に追記するということであります。

そして、大きな論点がこの中には2つありまして、1つは現在、ラットの2週間とイヌの26週間試験における1,000を採用してPODとしているわけですけれども、井上先生のコメントで、より長期の試験のNOAELを採用するのがいいのではないかとということで、それによりますとイヌの105週間の100というふうになるのではないかとということでございます。

これにつきまして、井上先生、御意見等をお願いいたします。

○井上専門委員 井上です。ありがとうございます。

以前にコメントしたとおり、最高用量でも影響がない場合は、それでもきちんとNOAELを書くということで今回御対応いただいているかと思うのですが、これはラットの20週以上の試験、それからイヌの2つの試験について、総合的に判断しなければいけないと思っています。例えばNOAEL判断に関係するかわからないのですけれども、先ほど事務局から説明があった肝臓の重量増加を影響と取るか取らないかということに関しても、褐色色素の沈着が例えば20週のラットの試験で5%以上で見られていますので、まずは数字の大小とかではなくて、それぞれの試験について所見を取るべきかどうか。肝臓や、あと吉田先生から甲状腺を気にしたほうがというお話もあったと思うので、そういうところから議論をしたほうがよいと思っています、その上でどの数値をPODと取るか。そのときに参考としてより長期の長い試験のほうがベターだとは思いますが、果たしてイヌの105週の試験が適切な条件で行われた試験かということも踏まえて総合判断してはいかがかと思っております。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。おっしゃるとおりですね。評価書の上のほうの記載から進めてしまって申し訳ございませんでした。

では、御指摘のとおりなのですけれども、まず、ラットの肝比重、あとイヌの肝比重の変化。要するに肝臓等の変化につきまして、それを毒性と取るか取らないかについて、まず議論を開始したいと思います。

ただいま井上専門委員からも御説明がありましたけれども、肝臓への影響について、毒性と取るか、取らないかについて、ほかにコメント等ございませんでしょうか。

吉田先生、お願いいたします。

○吉田専門委員 ちょっと難しいところなのですけれども、そこに程度の記載があって、痕跡的～少量ということなので、恐らくプラス・マイナスぐらいの変化で、取るか取らないかというところの変化なので、あまりはっきりとした毒性変化ではないのかなという感触です。それから、甲状腺についても有意ではない変化なので、やはりグレーゾーンの変化ということになります。

それから、最初に井上先生が御説明いただいたところで私も全面的に賛成するのですが、あと、ちょっと話がイヌのほうに流れてしまいますけれども、イヌの動物数が気になっていて、雄雌2匹ずつということなので、評価する試験として成立していない可能性もあるのですね。

あと、105週のほうは確認できていないのですけれども、105週のほうが仮に雄雌2匹で同様な試験設計であると、参考資料にするかどうかということも議論いただきたいと思います。

○森田座長 ありがとうございます。ラットにつきましては、非常に軽微なもので、毒性反応としては明確なものではないと。イヌについても血液学的検査についてはパラメータの影響はなくて、あと、n数が少ないのでちょっと問題があるのではないかという御指摘だと思います。

そのほか御意見はありませんでしょうか。井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 ありがとうございます。褐色色素の肝細胞への沈着なのですけれども、ちょっとコメントに書いたように、褐色色素の原因を特定する特殊染色でも染まっていないので原因が分からないものです。吉田先生のおっしゃるとおり、軽微な変化ではありました。ただ、ちょっと個人的に気になったのが、ラットでもイヌでも見られた所見だったので、やはり投与の影響が何かしらあるのかなと感じておりました。

肝重量の増加だけを取るか取らないかというところで組織学的な所見が取られていない。肝細胞肥大が取られていなかった。ちょっとごめんなさい。詳細は忘れてしまったのですけれども、肝肥大の考え方のところ色素沈着を伴う場合という12ページの⑤があるので、こういうこともメンションされているところなので、軽微な変化ではあるけれども、ラットにもイヌにも見られているので、どうかなと思っているのですが、ほかの先生、いかがでしょうか。別に軽微で気にしなくていいということであれば、取らないという選択もありだと思っております。御意見を伺えたらと思います。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。加えて、机上配布資料3にお配りしております類似



の作用機序を持つ類薬について、それにおける記載も勘案してコメントをいただけたらと思います。よろしくお願いいたします。

今井先生、よろしくお願いいたします。

○今井専門参考人 今井です。吉田先生、井上先生のほうで、あるいは中山先生のほうで病理組織所見ですとか重量の変化、データベースで議論されている中でちょっと違うことを言うので御異論があることを承知の上でなのですけれども、机上配布資料3がまとめられているのですけれども、そのずっと並んでいる化合物の中でオルメトプリム、トリメトプリムの2つと、それ以下にあるサルファ剤ですね。この両方で葉酸拮抗作用を目的としてコクシジウムの予防といいますか、治療といいますか、それを狙っているということなのですけれども、サルファ剤に関しては、葉酸拮抗に加えてラクトペルオキシダーゼ阻害作用も併せ持っているので、ちょっと作用機序が違っているということが評価書的にはあるということになります。

それと、葉酸拮抗作用ということを見ると、ほ乳類では葉酸を合成できないということで微生物特異的に効くということがコンセプトにはなっていますが、ちょっと今回の化合物に関して見えないところ、難しいことがあるのは、最後の健康影響評価のところ腸内細菌への影響はないということで、そこちょっと私が申し上げる話が合わないところがあるのですけれども、腸内細菌に対しては一般的には葉酸拮抗剤が作用してしまうので、成長に対する影響も無視できないところはありますし、また、肝臓に対しても代謝異常を起こすということから医薬品として使われている葉酸拮抗剤に関しては、肝障害のある人には慎重投与することになっています。

そういうことを考えると、データベースで考えたときに採用するか、採用しないかというのが非常に難しいときに、この調査会としてこの剤に対してどういうプロファイリングをしたかというのをベースに採用する、採用しないを考えるという考え方も一つ私はあると思っていて、そういう意味では非常に微妙な変化で、甲状腺ということになるとサルファ剤と区別できていないのではないかということになるので、採用しないほうが全体としてはよく見えるのかなというところと、あとは肝臓と体重に関しては一般的に葉酸拮抗作用があるものに関しては懸念がありますので、そこは採用していいのかなというのが私の印象です。

すみません。長くなりました。以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

そのほか御意見、コメント等はございませんでしょうか。

では、ここの部分、ラットとイヌの肝臓あるいは甲状腺への影響等を毒性と取るか取らないかということに関しては、種々の御意見がありますけれども、非常に軽微な影響であるということ、並びに、n数の問題等もあるということ、そして、他の類薬でも関連する所見は幾つかあるということ等を総合的に勘案して、この物質、エトパペートの作用機序等も勘案して毒性と取るというふうに考えたほうがいいのかどうかについて最終的に議論したいと思います。

これにつきまして、毒性と取ったほうが良いという先生方はいらっしゃいますでしょうか。吉田先生、お願いいたします。

○吉田専門委員 今の議論を踏まえると、肝臓への影響はありそうだということで、取った場合、井上先生御提案のより長期の試験でPODを判断するという議論に移行していきましか。いかがでしょうか。

○森田座長 井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 それは数字とか中身とかで総合判断することになると思いますので、より長期という話だけでいうと、ラットとイヌに105週の試験があるわけですがけれども、私のほうもイヌの105週試験が1群何例でやったかを今の時点で明確に説明できないので、事務局のほう、確認していただけますでしょうか。そういうのも踏まえた上での総合判断になるかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 私も同意いたします。

○森田座長 今、事務局がイヌの105週試験のn数を確認しております。ちょっとお待ちください。

n数によってはこの試験を参考資料の扱いとする選択肢も出てくるということで、その場合はNOAELにその数値は用いないことになりますから、105週のラットの試験を採用することになるかと思えます。

匹数について分かりましたので、事務局から説明をお願いいたします。

○木庭評価専門職 イヌの105週間の試験ですが、雄雌3匹ずつで試験を実施されております。

○森田座長 ありがとうございます。雌雄3例ずつで1群6頭ということになりますけれども、その匹数に関しまして、毒性試験として妥当であると考えてもよろしいでしょうか。

吉田先生、お願いいたします。

○吉田専門委員 恐らくほかの調査会でもイヌの試験はn=4で通常評価しているのですが、ちょっと微妙なところではあるのですけれども、記載は難しいというふうに考えます。

○森田座長 ありがとうございます。微妙ながらちょっと難しいということですね。ほかにこの動物数に関しましてコメント等はございませんでしょうか。

では、イヌの105週間慢性毒性試験に関しましては、n数が不足していることから参考資料とする扱いということでよろしいでしょうか。

皆さん同意していただいたようです。ありがとうございます。

では、イヌの105週間の試験はn数が足りないということで、参考資料扱いということにしたいと思えます。

そうしますと、表3の投与の影響なしでNOAELを100としていますけれども、数字は記載しないということになります。何らかの所見があれば記載する必要はあるかと思えますけれども、それに関しましては後で整備することにして、次に、ラットの105週間試験をPODの試験として用いることになるかと思えますけれども、それについて御異論はありませんでしょうか。

まず井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 ありがとうございます。話を少し戻して、ラットの20週試験の肝臓をどうするかという話とも併せての検討だと思うのですが、肝臓の所見を取った場合、20週のラットの試験のNOAELが変わるか変わらないかを見た上で、どっちの数字が小さいか、さらに総合的に考えて、より長期のほうがベターかどうかというところで進めてはいかがでしょうか。肝臓のところをまずフィックスしてからがよろしいかと思っておりますが、いかがでしょうか。

○森田座長 ありがとうございます。20週試験の用量比にかなり間隔があるので、そういうことも踏まえて、より適切かどうかということを経験的に見ていただければいいかと思っております。

まず、20週間試験におけるラットの亜急性試験での強制経口投与について、肝臓への影響というのは、肝比重の影響等が若干あったということでございます。それらも踏まえまして、肝臓への影響をどのように考えるか御意見ございませんでしょうか。

今井先生、手を挙げられたかと思えますけれども、何かコメントございますでしょうか。

○今井専門参考人 今の肝臓の件に対するコメントではなかったのですが、今議論になっている20週間のラットの亜急性、強制経口投与について、肝比重量があったかどうかということに関して、混餌投与の体重増加抑制に加えて肝重量増加をもし加えるのであれば、同じ並びになるかなというふうに思っているのですが、両方セットで、20週間の混餌のラット亜急性についてはたしか褐色色素があったということも含めて、何かしら代謝に影響があるのではないかということが示唆される。特殊染色では何も染まらなかったということですが、何か代謝への影響があったのではないかというふうに思われるところで、そうしますと今度、強制経口投与のほうで肝比重に影響があつて、病理組織所見が何もなかったらそれをどう取るかということなのだと思いますが、私としては、同じような減少が見られているということで取る方向で進めるかなというふうに思っています。

取りあえず肝臓に関しては以上です。

○森田座長 ありがとうございます。肝臓への影響を毒性と取る。軽微なものでありながら総合的に判断して何らかの影響があったというふうに捉えますと、20週間亜急性毒性試験、強制経口投与ではNOAEL、1,000で影響が認められたということによろしいですか。

○木庭評価専門職 20週間の強制経口投与では雌のみ1,000で肝比重量増加が見られております。

○森田座長 ありがとうございます。20週間亜急性の強制経口投与では1,000で雌のみ肝比重の増加が認められたということですね。そうしますと、NOAELは100ということになります。

吉田先生、お願いいたします。

○吉田専門委員 20週間の混餌のデータだと思うのですが、肉眼検査で肝臓に条虫の嚢胞があるという記載があつて、偶発所見ではあるのですが、やはり試験としてはあまり適切な状況で行われていないので、細かい議論は難しいのかなと思っています。

試験自体も1962年の報告なので、やはりちょっと難しいですね。

○森田座長 今の吉田先生の御発言の確認なのですが、今のは混餌投与のほうですか。

○吉田専門委員 事務局、いかがですか。混餌投与のほうですよ。群は書いていないのですけれども、資料の中に事務局が黄色でマーカーされているところがあって、肝における条虫の嚢胞というのが、私の見ているのだと資料中の17ページです。肉眼と組織の所見が書いてある部分です。

○木庭評価専門職 事務局です。偶発所見として肝切片で条虫の嚢胞が見られたのは対照の雌ラットです。

○吉田専門委員 ありがとうございます。そうすると、投与群のほうはそういった偶発所見はなかったということで、毒性評価可能ということによろしいですか。一応、かなり微妙な試験ではありますけれども。

○森田座長 今井先生、お願いいたします。

○今井専門参考人 肝臓の所見とは別個に、ちょっと違う方向性の意見なので申し訳ないのですけれども、吉田先生の非常に古い試験で信頼性に関しても検討する必要があるということを受けて、105週間慢性毒性試験の用量設定についてなのですから、ラットの20週間亜急性、あるいはイヌの26週間亜急性で、1,000で何も無いということを受けると、普通は慢性毒性で1,000を設定して、そこでの影響を見るべきところをトップドーズが500ですとか100というちょっと低めのところで設定されているのも評価を難しくするところで、加えて、この評価が難しいのは慢性毒性試験で最高用量でも何も無いところをどう読むかということです。少なくとも先ほどイヌのほうは参考資料とすることとなりましたけれども、ラットでも500で何も無いということは、長期間投与しても何かしら長期反復投与による追加の影響は出ないと捉えることもできていると思っていて、もし仮に肝臓重量も含めて肝臓への影響が非常に軽微で、これを毒性試験としないという判断になるのであれば、私は個人的には、20週間亜急性毒性試験で見られたラットの5,000での体重増加抑制は、長期投与しても特に成長期はもう終わっているわけですから、慢性毒性で影響が出るようには思えなくて、なので、もともとの事務局案のNOAELの根拠として1,000というのもありかというふうに思っているところがあります。

最終的な結論に導けるような意見ではなくて申し訳ないですけれども、いずれにしても信頼性に加えて非常に軽微だということも評価に加えるべきかもしれません。中途半端ですみません。

○森田座長 ありがとうございます。なかなか示唆に富む御発言だと思いますけれども、試験の実施年が古いということと、それぞれの内容について様々な問題があることから評価が難しくなっているという御意見を基に、より長期の試験の用量設定が適切ではないのではないかとということです。非常に難しい案件となってしまっておりますけれども、総合的に判断いたしまして、20週間の試験を取るか、105週間の試験を取るか、コメント等ございませんでしょうか。

浅野先生、お願いいたします。

○浅野委員 活発な御議論をありがとうございます。また、資料がすごく古い状況で、先生方の御判断がしにくいところ、大変申し訳なく思っているのですけれども、一般的にはこういうADIを求めるためのNOAEL、それぞれの試験のNOAELという点で、あまり投与期間というのを、ケース・バイ・ケースはありますけれども、やはり見られた公比というものもありますので、総合的判断をする場合には一番高いNOAELというのがその剤のNOAELとしていつも採用しているところなのですけれども、このように1962年、非常に古い試験結果であるということ。それから、今井先生、吉田先生、井上先生にもいろいろ御議論いただいているところで、やはりしっかりとNOAELとしてどれを採用しようというところで、総合的に信用できるところで御判断いただくのがこの剤のケースかなという感じがしております。

そうしますと、先ほど今井先生に御議論いただいたように、105週の500、これで最高用量で投与による影響がほぼないという状況ですので、この辺がこの剤のNOAELの最終的な判断なのかなというような感じはしております。

先ほどイヌの試験で見られた状況がイヌでもそれほど強くないというのを参考資料として挙げるというのは必要なことかなと思ひまして、それについてのNOAELは判断しない。そういうこの調査会での最終決定が導ければいいかなと考えておりますけれども、御議論またよろしくお願ひします。

○森田座長 ありがとうございます。ただいまの浅野先生の御意見を踏まえまして、コメント等ございませんでしょうか。

特段ないようですね。

それでは、ラットの肝臓への影響を踏まえまして、20週間亜急性毒性試験、強制経口投与による試験のNOAELは幾つになりますか。100になってしまいますか。これは肝比重だけです。これは1,000でいいということですね。

続いて、ラットの20週間混餌投与試験です。これにつきましては、5,000で体重増加抑制があったから、NOAELは1,000ということになります。

そして、105週間の慢性毒性試験、もちろん用量設定に問題があるかもしれませんが、データといたしましては、一応500という数字で、投与による影響はないということになります。肝臓への影響等は特段認められていないということでもよろしいですか。

ないということですね。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 さっき議論の途中で肝臓への影響を取るといふような話で進んでいたように思うのですけれども、ごめんなさい、最終確認で、肝臓への影響は取らないでNOAELを判断するというところでよかったですでしょうか。

肝臓への影響というところをもし見るならば、自分が具体的にどのドーズでどういうことが起きていたかというのを今把握できていないので、きちんと申し上げられないので恐縮なのですけれども、一つ一つ確認しながら見たほうがいいのかと思ひています。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。肝臓への影響に関しましては。

○木庭評価専門職 事務局から御説明いたします。まず、肝比重量増加が見られたのは、ラット20週間強制経口投与の1,000と、20週間混餌投与の全用量でございます。強制経口投与の1,000では雌のみ肝比重量増加が見られております。そして、105週間慢性毒性試験のほうでは、肝比重量増加はどの用量でも見られておりません。

○森田座長 ありがとうございます。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 あわせて、体重増加抑制についてももう一回確認させていただけますか。

○木庭評価専門職 体重増加抑制につきましては、20週間の強制経口投与では見られておりません。そして、20週間混餌投与のほうでは投与量が5,000と1万で見られております。5,000では雄のみ見られております。

○森田座長 105週間の慢性毒性のほうでは特段なかったということによろしいのですね。

○木庭評価専門職 そうです。

○森田座長 ありがとうございます。体重増加抑制と肝臓への影響を勘案いたしまして、NOAELの確認ですけれども、20週間の強制投与の試験では、ここにありますように1,000で認められて、雌だけということで、これを毒性と取るかどうか。毒性と取った場合はNOAELは100となります。これにつきましてはどうでしょうか。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 20週の強制経口投与試験については、雌のみでもって、あと体重増加抑制もないということもありますので、投与による影響なしで、NOAEL1,000でいいのではないかと思いましたが、ほかの先生、いかがでしょうか。

○森田座長 同意いただいていますね。要するに、肝比重、相対重量だけですので、さほど大きな影響ではないということも踏まえまして、そのとおりだと思います。ですので、この20週間の強制経口投与のNOAELは1,000ということになります。

続きまして、20週間の亜急性の混餌投与、これは体重増加抑制が5,000と1万で認められていることですので、1,000がNOAELになるかと思えます。肝臓への影響は全ての用量で認められているということで、これは毒性と取らなくてもいいという理解でよろしいでしょうか。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 今の先生のおっしゃったとおり、NOAEL1,000でいいと思えます。ただ、そのときに所見として、ちょっとしつこいように申し訳ないのですけれども、軽微な黄褐色色素の沈着というのをに入れていただくのはどうかと思っています。所見、個別表を見たところ、5%以上で見られていますので、ちょっと程度も上がっているような傾向がありそうなので、所見として入れてはいかがかと思っておりますが、ほかの先生、いかがでしょうか。

○森田座長 軽微な黄褐色色素の沈着というものを所見の中に入れてはどうかという御意見ですけれども、どうでしょう。賛同いただけますでしょうか。

ありがとうございます。

ここは所見にその内容を追記することといたしまして、NOAELは1,000ということにしたいと思います。

最後に105週の混餌投与ですけれども、これはNOAELは500となります。

以上を勘案して、上からNOAELは1,000、1,000、500となるわけです。PODの試験といたしましては、より長期であって、用量設定の適切性はよく分かりませんが、より長期の試験のNOAELの500をPODとして設定したいと思いますけれども、いかがでしょうか。

特段御意見ないですね。同意いただきました。ありがとうございます。

そういたしますと、ここの試験の2つの大きな問題、PODの問題と肝臓、甲状腺への影響、毒性影響等に関しましては、今までの議論で解決いたしました。

PODといたしましては、NOAELを500、その根拠資料といたしましてはラットの105週間慢性毒性試験、イヌの105週間試験のNOAELは100ですけれども、これはn数の問題から参考資料として、NOAELの設定には用いないという形にしたいと思います。

それに基づきまして、MOEの数値とかは変わってくることとなります。

ただいまの議論に基づいて、食品健康影響評価の記載も変更となります。

5ページに移っていただいて、ただいまの議論に基づいたPODの試験、NOAELの設定となりますので、数字は変わってきますけれども、MOEの値は十分保たれていると考えています。

5ページの一番下に私からのコメントが遺伝毒性の記載に関してありますけれども、遺伝毒性に関しましては、考察というものがその項目でなされましたので、この食品健康影響評価における遺伝毒性の記述について、特段問題はないと考えています。

5ページの食品健康影響評価につきまして、コメント等ございませんでしょうか。

特段ないようですね。ありがとうございます。

幾つかの確認事項なり評価書案の文言に修正はありますけれども、エトパパートに係る食品健康影響評価につきましては、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、本成分は調査会決定である「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」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、食品健康影響評価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、必要に応じて御意見等を伺いたいと思いますので、よろしく願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○木庭評価専門職 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、専門委員の皆様を確認いただきますので、よろしく願いいたします。

本件については、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お諮りしますので、よろしくお願ひいたします。

○森田座長 時間がちょっとオーバーして申し訳ございません。

それでは、1つ飛ばしまして、議事の3「その他」に入らせていただきます。事務局からお願ひいたします。

○木庭評価専門職 議事の「その他」ですが、資料4と5を御準備ください。

現在、動物用医薬品専門調査会と肥料・飼料等専門調査会において、評価の考え方、いわゆるポジ剤スキームに基づき評価を行っているところですが、この評価の考え方を改訂したいと考えております。評価自体に関する修正ではなく文言の修正となっております。

改訂が必要となった経緯ですが、資料4を御覧ください。10月12日の動物用医薬品専門調査会にて審議を行いました、トリブロムサラン、クロステボルという成分について、初めて評価の考え方の3の(4)「食品健康影響評価が実施できない成分」に該当すると判断されました。しかし、調査審議後の評価書のチェックの際に食品健康影響評価を実施したという評価書の冒頭の記載と最終的に食品健康影響評価は実施できないと判断したという記載が矛盾していることが判明いたしました。事務局ではほかの評価書の文言を確認しましたところ、冒頭の食品健康影響評価を実施したという文言は統一的に使用されておりました。このため、結論部分を評価は実施できるが、情報不足により結論を出すことができないという趣旨で、食品を介して人の健康に及ぼす影響を評価することができないと判断したと修正し、食品安全委員会に報告を行いました。

修正前の食品健康影響評価が実施できないという文言は、評価の考え方より引用したものですので、評価の考え方自体も修正したいと考えております。

なお、今後、評価の考え方をを用いて調査審議を行う成分として、サルファ薬10成分がありますが、事務局では3の(4)に該当する成分はないと考えております。

次に、資料5を御覧ください。今回修正したいと考えている部分を赤字で記載しております。まず、先ほどの食品健康影響評価が実施できないという文言につきましては、3ページ目と別紙にございます。3ページ目の最後の(4)の部分で、食品を介して人の健康に及ぼす影響を評価することができない成分と修正したいと考えております。(4)の最後の文章と別紙の右側の真ん中辺りの文章も同様に修正したいと考えております。

また、2ページ目の一番下を御覧ください。こちらは脚注で優先物質とされた成分名を記載しておりましたが、評価が終了した成分や評価要請が取り下げられた成分がありますので、成分名を削除したいと考えております。同様に、別紙の左上のほう、こちらも成分名を記載しておりましたので、削除したいと考えております。

また、先日、森田先生より御意見をいただきまして、別紙にも改正版であることが分かるよう、改正年月日を記載してはどうかと御意見いただきましたので、追記したいと考えております。

この修正案でよろしいか、御検討をお願いいたします。

○森田座長 ありがとうございます。

資料4と5に関する御説明でしたけれども、これに関しまして、御意見、コメントはご



ございませんでしょうか。

特段ないようですね。

では、資料4と5に関しましては、事務局の御提案どおり取りまとめさせていただきたいと思います。よろしく願いいたします。

事務局のほうは対応をよろしく願いいたします。

なお、議事の2、サルファ剤の取扱いにつきましては、次回以降ということにさせていただきます。

ほかに事務局から何かございますでしょうか。

○菊池評価専門官 特にございません。

本日はこの後、非公開で183回の調査会を開催いたします。5分ほど休憩を挟ませていただいて、10時45分から開催させていただきたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○森田座長 ありがとうございます。

これで本日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。どうもありがとうございました。失礼いたします。

(了)